

# 口腔速溶膜剂的研究进展

王倩<sup>1</sup>, 苏峰<sup>2</sup>, 刘为中<sup>2</sup>, 何广卫<sup>2</sup>

(1. 安徽中医药大学, 安徽 合肥 230012; 2. 合肥医工医药有限公司, 安徽 合肥 230088)

**摘要:** 口腔速溶膜剂作为一种新型的口腔黏膜吸收固体速释制剂, 具有释药迅速、给药方便、病人顺应性好等优势, 尤其适用于吞咽不便的儿童。目前越来越多的药物被开发成此剂型并推向市场。该研究介绍了口腔速溶膜的处方组成、制备工艺、质量评价及与其它新剂型结合应用的研究进展, 以期对此类制剂的研发提供参考。

**关键词:** 膜剂; 口腔; 药物调剂; 药物评价

**doi:** 10.3969/j.issn.1009-6469.2017.03.003

## Research progress of oral fast dissolving films

WANG Qian<sup>1</sup>, SU Feng<sup>2</sup>, LIU Weizhong<sup>2</sup>, HE Guangwei<sup>2</sup>

(1. *Auhui University of Traditional Chinese Medicine, Hefei, Anhui 230012, China;*

2. *Hefei Industrial Pharmaceutical Institute Co., Ltd., Hefei, Anhui 230088, China*)

基金项目: 十二五国家“重大新药创制”科技重大专项项目(2012ZX09401006)

通信作者: 何广卫, 男, 主任药师, 硕士生导师, 研究方向: 新药及药物新剂型的研发, E-mail: hgwhipi@hotmail.com

- [18] TANEJA SS. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(26): 2455-2465.
- [19] RIZVI NA, MAZIÈRES J, PLANCHARD D, et al. Activity and safety of nivolumab, an anti-PD-1 immune checkpoint inhibitor, for patients with advanced, refractory squamous non-small-cell lung cancer (CheckMate 063): a phase 2, single-arm trial[J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(3): 257-265.
- [20] HOSSEIN B, LUIS PA, LEORA H, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(17): 1627-1639.
- [21] MOTZER RJ, RINI BI, MCDERMOTT DF, et al. Nivolumab for Metastatic Renal Cell Carcinoma: Results of a Randomized Phase II Trial[J]. *J Clin Oncol*, 2014, 33(13): 1430-1437.
- [22] MOTZER RJ, ESCUDIER B, MCDERMOTT DF, et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(19): 1803-1813.
- [23] HAMANISHI J, MANDAI M, IKEDA T, et al. Safety and antitumor activity of Anti-PD-1 antibody, nivolumab, in patients with platinum-resistant ovarian cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(34): 4015-4022. DOI: 10.1200/JCO.2015.62.3397.
- [24] HAMANISHI J, MANDAI M, IKEDA T, et al. Efficacy and safety of anti-PD-1 antibody (Nivolumab; BMS-936558, ONO-4538) in patients with platinum-resistant ovarian cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(34): 4015-4022.
- [25] POWLES T, EDER JP, FINE GD, et al. MPDL3280A (anti-PD-L1) treatment leads to clinical activity in metastatic bladder cancer[J]. *Nature*, 2014, 515(758): 558-562. DOI: 10.1038/nature13904.
- [26] BUISSERET L, SPECHT J, DEES EC, et al. 14PKEYNOTE-012: A phase Ib study of pembrolizumab (MK-3475) in patients (pts) with metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC)[J]. *Annals of Oncology*, 2015, 26(suppl 3): iii6.
- [27] DAUD A, HAMID O, RPBERT C, et al. 140 Relationship between programmed death ligand 1 (PD-L1) expression and clinical outcome in patients (pts) with melanoma (MEL) treated with pembrolizumab (pembro; MK-3475)[J]. *European Journal of Cancer*, 2014, 50: 48-49.
- [28] LOTE H, CAFFERKEY C, CHAU I. PD-1 and PD-L1 blockade in gastrointestinal malignancies[J]. *Cancer Treatment Reviews*, 2015, 41(10): 893-903.
- [29] NAIDOO J, PAGE DB, LI BT, et al. Toxicities of the anti-PD-1 and anti-PD-L1 immune checkpoint antibodies[J]. *Annals of Oncology*, 2016, 26(7): 2375-2391.
- [30] COATES AS, WINER EP, GOLDBIRSCHE A, et al. Editor's choice: tailoring therapies—improving the management of early breast cancer: st gallen international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2015[J]. *Annals of Oncology*, 2015, 26(8): 1533.
- [31] ROSENBERG SA, SHERRY RM, MORTON KE, et al. Tumor progression can occur despite the induction of very high levels of self/tumor antigen-specific CD8<sup>+</sup> T cells in patients with melanoma[J]. *J Immunol*, 2005, 175(9): 6169-6176.
- [32] ZOU W. Immunosuppressive networks in the tumour environment and their therapeutic relevance[J]. *Nat Rev Cancer*, 2005, 5(4): 263-274.
- [33] SZNOL M, CHEN L. Antagonist antibodies to PD-1 and B7-H1 (PD-L1) in the treatment of advanced human cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(5): 1021-1034.
- [34] GALON J, ANGELL HK, BEDOGNETTI D, et al. The continuum of cancer immunosurveillance: prognostic, predictive, and mechanistic signatures[J]. *Immunity*, 2013, 39(1): 11-26.

(收稿日期: 2016-06-08, 修回日期: 2017-01-28)

**Abstract:** Oral fast dissolving film as a new approach to oral drug delivery system has unique advantages of rapid dissolution, convenient administration and good patient compliance. The film is especially suitable for the children who are inconvenient to swallow. Nowadays, more and more medicines have been developed into such formulations and are widely pushed into the market. By reviewing the relevant literature and report of domestic and international research on oral fast dissolving films in recent years, this article mainly summarizes the formulation, preparation, quality evaluation, and combination of new dosage forms and oral fast dissolving film, to provide reference to the research and development of such preparations.

**Key words:** Membranae; Mouth; Drug compounding; Drug evaluation

目前我国临床上使用较多的儿童口服制剂包括溶液剂、糖浆剂、混悬剂、泡腾剂、咀嚼片、口崩片等,虽然这些剂型占据着较大的市场份额,但是均存在着分剂量不准确,口服吞咽困难等局限性<sup>[1]</sup>。近年来我国在开发新的儿童用药制剂方面取得了一定的成效,但新剂型所占比重还较小,开发速度也较缓慢。口腔速溶膜剂(oral fast dissolving film, OFDF)是将一定剂量的化学药品或中药提取物的有效成分载入膜材后制成薄膜片,置于舌上后无需饮水即可在 1 min 内快速溶解、释放药物<sup>[2]</sup>。此剂型在口腔中能够快速分解,形状多为矩形,参照儿童舌上面积其大小一般设计在 6 mm<sup>2</sup> 以内,病人可以根据用量按照膜剂上的刻痕裁剪与服用。口腔速溶膜剂相比于其他口服固体制剂来说,有着无需用水送服、不必担心会噎住或吸入,且生产工艺简单,成本较低等优势;相比于口服液体制剂来说,其分剂量准确且便于携带,大大提高了病人用药顺应性与方便性,尤其适用于儿童用药<sup>[3]</sup>。目前口腔速溶膜剂主要集中在北美市场,如治疗儿童感冒咳嗽的盐酸苯海拉明、美沙芬及治疗感冒鼻塞的盐酸苯福林等。国内未见上市产品,均处于在研状态。本研究对口腔速溶膜剂的处方组成、制备方法、质量评价以及研究近况进行如下概述。

## 1 口腔速溶膜剂的处方组成

OFDF 一般由主药、成膜材料、增塑剂、矫味剂及香精色素等组成,厚度约在 0.005 mm ~ 0.110 mm。由于膜剂的载药量有限,一般主药含量在 1% ~ 30% (w/w),所以只能选择具有高活性的药物<sup>[4]</sup>。然而成膜材料的选择、增塑剂、矫味剂等的加入都对成膜性能产生一定的影响。

**1.1 成膜材料** 成膜材料一般用量占膜剂总重量的 40% ~ 50% (w/w)。聚合物的性质对成膜性能也有重要影响,Verena 等<sup>[5]</sup> 选取不同型号的羧甲基纤维素和羟丙基甲基纤维素,以及海藻酸钠、聚乙烯醇/聚乙二醇接枝共聚物作为成膜材料,以无水咖啡因和枸橼酸咖啡因作为模型药物,分别考察不同成膜材料载药后其溶化时限差异。结果显示:所

有成膜材料制备的载药膜剂均能在 40 s 内全部崩解溶化,其中采用羧甲基纤维素和羟丙基甲基纤维素制备的膜剂溶化性较好,相比于其他膜材差异有统计学意义。Londhe 等<sup>[6]</sup> 制备用于治疗高血压的替米沙坦口腔速溶膜,以期提高药物治疗效果和改善病人顺应性与方便性。实验选取羟丙基纤维素(E3, E5, E15)、PVA-PEG 共聚物、PVP(K30, K90)、共聚维酮、麦芽糖糊精为成膜材料,基于成膜能力、外观和溶化时限为指标设计处方进行考察,研究最终选取 HPMC E5 和 PVA 作为成膜材料。

**1.2 增塑剂** 加入增塑剂后通过降低玻璃转化温度可改善膜剂的机械性能,如增强膜的断裂及拉伸强度,提高拉伸率。同时,也减小膜的脆度并增加其柔韧性。增塑剂的选择取决于所使用溶剂的类型及其与聚合物的相容性,用量在 0% ~ 20% (w/w),常用增塑剂有低分子量的聚乙二醇、甘油、邻苯二甲酸二乙酯、乙基柠檬酸等。侯丽锁<sup>[7]</sup> 对苯甲酸利扎曲普坦膜剂的处方进行筛选,研究发现加入适量的甘油作为增塑剂可增加膜剂的柔韧性。邝婉容等<sup>[8]</sup> 在丁香油口腔膜剂配方中加入适量甘油后,一方面使膜剂具有一定的保湿度,另一方面增加了膜剂的柔软性与韧性,方便成膜后从钢板上的剥离。但若加入过多甘油,反而会使膜剂过于柔软而降低韧性,不利于起膜,导致成膜性较差。另据报道,若不适当的使用增塑剂可能会导致薄膜开裂和剥离,并且某些增塑剂的使用也会影响药物的吸收率<sup>[9]</sup>。

**1.3 矫味剂** 添加甜味剂可明显掩盖药物的苦味,但在速溶膜剂处方中由于辅料用量过多会延长溶化时限,故一般选用高倍甜味剂代替填充型甜味剂以减少辅料用量。Liew 等<sup>[10]</sup> 研究发现:纽甜和阿力甜是蔗糖甜度的 2 000 ~ 8 000 倍;三氯蔗糖的甜味特征曲线与蔗糖的相似,甜度却是蔗糖的 600 ~ 1 000 倍;果糖相比与山梨醇和甘露醇具有更高的甜度;阿斯巴甜和糖精钠分别是蔗糖甜度的 200 倍和 300 ~ 500 倍。此外,还可加入香精、苦味阻滞剂或酸味调节剂等以改善药物的苦味,麻味。有资料显示,气味芳香和味道甜腻的食物更受儿童

亲睐,在儿童制剂中可优先选择巧克力和各种水果香型的香精<sup>[11]</sup>。甜味剂和香料对膜剂的柔韧性有一定的影响,因此需控制其用量。

**1.4 其他助溶剂** 对于一些难溶性的药物,加入表面活性剂可以起到增溶效果,加快膜剂的溶解与药物的释放。目前较为广泛使用的表面活性剂有苯扎氯铵、月桂醇硫酸钠、泊洛沙姆 407、吐温 80 等。有些膜剂中还通过加入唾液刺激剂以增加唾液的分泌速度,促进膜剂在口腔内的快速溶化。常用的有柠檬酸、苹果酸、酒石酸及乳酸等,用量约 2% ~ 6% (w/w),可以单独使用也可复方<sup>[12]</sup>。

## 2 口腔速溶膜剂的制备工艺

OFDF 一般由主药、成膜材料、增塑剂、矫味剂及香精色素等组成,厚度约在 0.005 mm ~ 0.110 mm。口腔速溶膜剂制备方法分为浇铸法、挤压法和滚压法。浇铸法有溶剂浇铸法和半固体浇铸法,挤压法有热熔挤压法和固体分散挤压法。目前常用的制备方法为溶剂浇铸法和热熔挤压法。

**2.1 溶剂浇铸法** 溶剂浇铸法是指先将水溶性的成膜聚合物、主药及其他辅料等溶解于纯化水或有机溶剂中,经高速搅拌后形成一种黏稠的混合水溶液。然后通过超声、加入消泡剂等方式除去气泡,静置,最后铺于不锈钢板上并于 60 °C 温度下干燥,起膜后切割成目标规格的产品。运用该法在制备过程中需保证混合液体均匀、稳定、无气泡,否则将导致膜的外观发生起泡或褶皱等问题;同时液体状态下制膜对模具的水平性有更高的要求,否则将难以控制膜剂厚度的均一性,进而影响含量均匀度。

Mahesh 等<sup>[13]</sup>以水溶性聚合物普鲁兰多糖、聚乙烯醇/聚乙二醇接枝共聚物作为成膜材料,阿斯巴甜和三氯蔗糖作为甜味剂,使用溶剂浇铸法制备盐酸左西替利嗪口腔速溶膜剂。优化后的膜剂通过评估膜的厚度、耐折度、粘性、拉伸强度、含量均匀度、溶化时限以及味觉遮蔽能力等一系列指标,发现得到的膜剂外观透明、无明显气泡、溶化迅速,口感良好,各项指标均符合要求。另发现 Punit 等<sup>[14]</sup>也采用该法制备盐酸奈必洛尔口腔速溶膜,实验以羟丙甲纤维素、支链淀粉和聚乙烯吡咯烷酮三种聚合物为成膜材料,单因素实验结果显示羟丙甲纤维素和支链淀粉的用量显著影响膜剂力学性能和药物释放,并且通过模拟人工唾液和胃液实验具有较高的药物溶出率,表明该剂型可成功的作为高首过效应药物的传递系统。

**2.2 热熔挤压法** 热熔挤压法是将药物与成膜聚合物等辅料混合,然后置于加热器上加热熔融,

最后通过挤压机挤出置于规定大小的模型中,冷却成型。挤压机有 650 °C、800 °C、1 000 °C 和 1 150 °C 四个熔融区域,可按照物料熔点的不同设置不同温度,同时为了保证桶内的物料在 3 ~ 4 min 内完全融化,其螺杆转速应在 15 r · min<sup>-1</sup><sup>[9]</sup>。该法具有生产工艺简单、无需用水、物料损耗少等优点,相比于溶剂浇铸法来说由于挤出物大小均一,更能确保药膜含量的均匀度,特别适用于工业化大生产。

Jun-Bom 等<sup>[15]</sup>采用热熔挤压法制备出一种用于治疗口腔念珠菌病的抗真菌口腔粘附膜,处方中的 HPC 和 PEO 以一定比例混合后不仅增强了膜剂的粘附性还可协同提高药物的抗菌效果。运用差示扫描量热法和 X 射线衍射法验证膜剂性质,结果表明两个 API 的晶体由晶型变为无定型,大大提高了药物的溶解度。Palem 等<sup>[16]</sup>以低粘度的 HPMC E5 作为成膜材料,PEG 3350 为增塑剂,运用热熔挤压法制备的多潘立酮口腔速溶膜其生物利用度是市售其他口服制剂的 1.5 倍。

## 3 口腔速溶膜剂的质量评价

口腔速溶膜剂的质量评价根据其剂型特点及国内外标准主要考察外观及口感、溶化时限与体外溶出度、机械性能等指标,以保证膜剂在生产、服用和贮存各个环节均安全有效。

**3.1 外观及口感** 参照 2015 版中国药典第四部通则膜剂检查项下规定:制备出理想的口腔速溶膜剂在外观上应完整光洁,厚度一致,色泽均匀,无明显气泡,韧性、质感良好且易于脱模<sup>[17]</sup>。其中膜剂的厚度过薄或者过厚都会影响膜剂的质量,厚度太薄膜剂易破损,太厚则溶化时限延长。Londhe 等<sup>[6]</sup>用游标卡尺选取膜剂三个不同位置分别测量其厚度记录其平均值,结果显示制得的空白膜剂及载药膜剂外观均较好,易于脱模。载药后膜剂味道上应易于病人接受,无明显苦味、麻味等不良味道,尤其作为儿童病人在口味上更加挑剔,要求更高。因儿童属于特殊群体,志愿者难以招募,所以可通过成人人工评价及电子仿生学设备(电子鼻、电子舌等)对产品进行口感评价。Francesco 等<sup>[18]</sup>利用电子舌区分不同矫味剂的效果,发现用薄荷味和甘草味香精与三氯蔗糖混合后可很好的掩盖双氯芬酸钠口腔膜的苦味。

**3.2 溶化时限与体外溶出度研究** 溶化时限是口腔速溶膜剂一个重要的评价指标,参照美国食品药品监督管理局对于口腔速崩制剂的技术要求,优良的口腔速溶膜剂应当在 30 s 内完全崩解溶化。然而溶化时限常常受到处方中高聚物辅料的影响,因此需要控制其用量。口腔的中唾液的正常 pH 值范

围在 6.5 ~ 7.2, 故一般选用 pH 6.8 的磷酸盐缓冲液作为溶出介质进行体外溶出度研究。张利红等<sup>[19]</sup>采用溶剂浇铸法制备盐酸哌甲酯速溶膜, 以膜的柔韧性、溶化时限为评价指标, 考察盐酸哌甲酯速溶膜的含量均匀度和体外溶出度, 其结果显示: 供试品的含量均匀度符合规定, 平均相对含量为 97.00%, 标准偏差为 0.58; 药物在 3 min 时的溶出度能达到  $(99.00 \pm 0.49)\%$ 。张利华等<sup>[20]</sup>制备的灯盏花素口腔速溶膜剂采用正交设计优化处方后对崩解时间及溶出度进行测定, 发现优化后处方所制备膜剂在 30 s 内完全溶化, 10 min 溶出达到 85% 以上, 且 30 min 时药物释放完全。

**3.3 机械性能评价** 机械性能评价主要包括膜剂的耐折度、拉伸率、断裂强度、弹性系数方面的研究。丁盛等<sup>[21]</sup>以羟丙甲纤维素 E5 为成膜材料制备的他达拉非口腔膜剂, 实验使用万能材料试验机, 检测面积为  $2.0 \text{ cm} \times 2.0 \text{ cm}$  检测膜剂的断裂强度, 测得值为  $4.2731 \sim 4.4105 \text{ kg} \cdot \text{mm}^{-2}$ ; 同时在膜剂同一部位反复折叠至其断裂, 记录折叠次数来表示膜剂的耐折度, 测得耐折度为 11 ~ 12。车奇恩等<sup>[22]</sup>采用 BLD200S 电子剥离试验机, 将大约  $10 \text{ cm} \times 1 \text{ cm}$  大小膜剂以  $50 \text{ mm} \cdot \text{min}^{-1}$  的速度纵向拉伸, 直到膜剂断裂, 通过公式计算拉伸强度及延长率, 结果表明其具有良好的硬度和韧性, 便于服用和贮存。张誉妮等<sup>[23]</sup>采用单因素试验考察了成膜材料、增塑剂以及填充剂对阿立哌唑口腔膜剂机械性能的影响, 优化处方后制备出厚度均匀一致, 并具有较好机械性能的膜剂。

**3.4 膜剂结构验证** 通过扫描电镜、X-射线衍射、差示扫描量热法、傅立叶变换红外光谱等分析技术可以对膜剂进行表征及验证。许李莉<sup>[24]</sup>采用溶剂浇铸法制备枸橼酸西地那非口腔速溶膜, 扫描电镜观察空白膜、加药膜及西地那非原料药, 发现药物与辅料结合后具有释药小孔, 可能促进了药物释放; X-射线衍射显示药物的结晶度下降, 药物以定型或无定形状态与辅料结合; 同时差示扫描量热法、傅立叶变换红外光谱分析结果进一步验证了膜剂中药物与辅料发生了结合反应。同样司奇<sup>[25]</sup>采用扫描电镜, X-射线衍射粉末法, 红外光谱法对盐酸洛美利嗪口腔黏膜吸收膜剂表面形态及药物结构的转变进行了考察, 其结果显示药物与辅料结合后可能以无定形状态存在, 因此这也加速了药物的溶出速度。

#### 4 口腔速溶膜剂与其他新剂型的结合应用

口腔速溶膜剂的优势之一在于其溶化迅速, 因

此一般多选用水溶性的药物作为模型药。然而对于一些难溶性的药物制备成膜剂后不仅溶出减慢且载药量降低。通过结合其他新剂型制备技术如固体分散体、包合物、微球或纳米粒等, 提高药物溶解度再载入膜剂中, 这样既提高了药物溶解度, 又结合了膜剂本身所具有的剂型优势。目前已有研究人员对此类制备技术进行相关的探索研究。

马启珍等<sup>[26]</sup>先采用反溶剂沉淀法制得甘草黄酮纳米晶, 再以 HPMC-AN5 为成膜材料, 交联羧甲基纤维素钠为崩解剂, PEG400 为增塑剂, 山梨醇、柠檬酸、阿斯帕坦为矫味剂制备出成膜混合溶液, 最后将甘草黄酮纳米晶载入成膜混合液中, 以溶剂浇铸法制备出甘草黄酮纳米晶口腔速溶膜剂。采用单因素实验优化处方后, 观察结果显示: 甘草黄酮制备成纳米晶后药物以纳米状态高度分散大大提高了药物的溶解度, 制备成膜剂后溶解迅速且其他各项指标均符合膜剂要求。于超等<sup>[27]</sup>利用磷脂/胆酸盐混合胶束体系对难溶性药物的增溶能力制备出葫芦素 B 磷脂胆酸盐混合胶束的口腔速溶膜, 对成膜前后葫芦素 B 磷脂胆酸盐混合胶束的包封率、粒径、电位多分散性系数, 以及成膜后膜剂的外观形态、崩解时限、药效学性质方面进行研究。其联合制剂所制备的速溶膜剂溶化迅速, 性质稳定, 膜材与形成胶束的磷脂以及胆酸盐具有良好的相容性, 利用口腔速溶膜固化后胶束稳定性明显提高且复溶后性质稳定。肖璐等<sup>[28]</sup>研制吡啶美辛自微乳化口腔速溶膜, 药物经自微乳化后大大提高了溶解度和口服生物利用度, 同时采用 Box-Behnken 设计的效应面优化法考察固体载体对自微乳化口腔速溶膜的总质量、体外溶化时限、体外溶出度及形成微乳后的粒径和抗拉伸性等体外性质的影响, 优选后所得处方制备的速溶膜剂溶化性好, 崩解时间仅为  $(17.09 \pm 0.72) \text{ s}$ ; 2 min 时体外溶出度可达  $(66.18 \pm 1.94)\%$ 。

#### 5 展望

近年来, 随着国内外对口腔速溶膜剂的深入研究, 此种剂型在疾病治疗中显示出更加广阔的应用前景。口腔速溶膜剂不仅能增强用药安全性, 提高生物利用度, 将其设计成不同颜色和图案后更易于儿童接受, 因此市场上各类药品正在被广泛开发成此种剂型。据调查显示, 目前儿童用药中该剂型开发较多的为抗过敏、解热镇痛、镇咳类药物<sup>[29]</sup>。

口腔速溶膜本身也存在一定的局限性: 比如所制备的膜剂必须厚度均一才能保证含量均匀, 故对仪器设备提出了较高的要求; 此外, 制备过程中产

品发泡(在成膜混合液加热或溶剂蒸发时)、脱落(在切割过程中)、破裂(在裁剪过程中)等现象的产生也不利于产业化的实现。在临床应用上因载药量有限,药物的选择面受到限制,加上儿童味觉敏感,对口味更加挑剔,因此如何提高掩味技术以制备出儿童喜爱的产品也是口腔速溶膜剂面临的一大挑战。针对此问题,可尝试将膜剂与微球、纳米胶束、包合物等新剂型相结合,一方面改善药物苦味,另一方面可提高难溶性药物的饱和溶解度及溶解速度,从而提高生物利用度使膜剂的优势最大化体现<sup>[30]</sup>。尽管存在一定的局限性,但是口腔速溶膜剂起效快、给药方便等优越性吸引着药学工作者不断的改进制备工艺与设备,突破瓶颈以获得更优良的膜剂。相信随着多学科的交叉发展和各种新的聚合物材料的不断出现,口腔速溶膜剂在药剂学领域的应用将会更加广泛。

### 参考文献

[1] 奚磊,史天陆,伍章保. 门诊儿科常用药品说明书中儿童用药信息的调查分析[J]. 安徽医药,2015,19(1):185-189. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2015.01.064.

[2] KATHPALIA H,GUPTA A. An Introduction to fast dissolving oral thin film drug delivery systems;a review[J]. *Current Drug Delivery*,2013,10(6):667-684. PMID:24274635.

[3] 赵伟,康静,王红霞. 口腔速溶膜剂及其应用[J]. *天津药学*,2013,25(4):60-64. DOI:10.3969/j.issn.1006-5687.2013.04.027.

[4] SHALINI GC,KARWA P,KHANUM A, et al. A Laconic overview on fast dissolving sublingual films as propitious dosage form[J]. *Drug Delivery Letters*,2014,4(1):49-61.

[5] VERENA G. Comparative investigations on different polymers for the preparation of fast-dissolving oral films[J]. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*,2010,62(4):539-545.

[6] LONDHE VY,UMALKAR KB. Formulation development and evaluation of fast dissolving film of telmisartan[J]. *Indian J Pharm Sci*,2012,74(2):122-126.

[7] 侯俞锁. 苯甲酸利扎曲普坦膜剂的处方研究[J]. *中国药房*,2007,18(7):523-524. DOI:10.3969/j.issn.1001-0408.2007.07.017.

[8] 邝婉容,刘芳,杜卓,等. 丁香油口腔膜剂的制备与质量评价[J]. *山东化工*,2015,44(16):22-23. DOI:10.3969/j.issn.1008-021X.2015.16.008.

[9] BHYAN B,JANGRA S,KAUR M, et al. Orally fast dissolving films:innovations in formulation and technology[J]. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*,2011,2(9):50-57.

[10] LIEW KB,TAN YT,PEH KK. Characterization of oral disintegrating film containing donepezil for alzheimer disease[J]. *AAPS Pharm Sci Tech*,2012,13(1):134-142.

[11] 吴飞,赵春草,冯怡,等. 中药口服制剂矫味研究的探讨[J]. *中国新药杂志*,2015,24(8):893-899.

[12] SATYANARAYANA DA,KESHAVARAO KP. Fast disintegrating films containing anastrozole as a dosage form for dysphagia patients[J]. *Archives of Pharmacal Research*,2012,35(12):2171-2182.

[13] MAHESH A,NALINI S,SADANANDAM M. Development of taste masked fast disintegrating films of levocetirizine dihydrochloride for oral use[J]. *Current Drug Delivery*,2009,7(1):21-27.

[14] PUNIT BP,RAKSHIT CP,DHARMIK MM, et al. Quick dissolving films of nebigolol hydrochloride:formulation and optimization by a simplex lattice design[J]. *Journal of Pharmaceutical Investigation*,2013,43(4):343-351.

[15] PARK JB,PRODDUTURI S,MOROTT J, et al. Development of an antifungal denture adhesive film for oral candidiasis utilizing hot-melt extrusion technology[J]. *Expert Opinion Drug Deliv*,2015,12(1):1-13. DOI:10.1517/17425247.2014.949235.

[16] PALEM CR,BATTU SK,MADDINENI S, et al. Oral transmucosal delivery of domperidone from immediate release films produced via hot-melt extrusion technology[J]. *Pharmaceutical Development and Technology*,2013,18(1):186-195.

[17] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典·四部[M]. 北京:中国医药科技出版社,2015:通则24.

[18] CILURZO F,CUPONE IE,MINGHETTI P, et al. Diclofenac fast-dissolving film:suppression of bitterness by a taste-sensing system[J]. *Drug Dev and Ind Pharm*,2011,37(3):252-259. DOI:10.3109/03639045.2010.505928.

[19] 张利红,武娜,申宝德,等. 盐酸哌甲酯速溶膜的制备及体外释放研究[J]. *解放军药科学学报*,2015,31(4):291-294.

[20] 张利华,宋健,陈蔚蔚,等. 灯盏花素口腔速溶膜剂的制备及质量考察[J]. *中国当代医药*,2016,23(23):4-7.

[21] 丁盛,黄健,乔玉清,等. 他达拉非口腔膜剂的制备与质量评价[J]. *中国药房*,2016,27(13):1845-1847.

[22] 车奇恩,赵原,权鹏,等. 苯磺酸左旋氨氯地平口腔速溶膜剂的制备及质量评价[J]. *沈阳药科大学学报*,2015,32(12):925-929.

[23] 张誉妮,黄华,张涛,等. 阿立哌唑口腔膜剂的制备与质量评价[J]. *中国医药工业杂志*,2015,46(3):254-260.

[24] 许李莉. 枸橼酸西地那非口腔速溶薄膜剂剂的研究[D]. 苏州:苏州大学,2014.

[25] 司奇. 盐酸洛美利嗪口腔黏膜吸收膜剂的研制[D]. 苏州:苏州大学,2013.

[26] 马启珍,马妍妮,王恩,等. 甘草黄酮纳米晶口腔速溶膜剂的制备与评价[J]. *宁夏医科大学学报*,2016,38(3):261-264,228. DOI:10.16050/j.cnki.issn1674-6309.2016.03.008.

[27] 于超,肖云芝,徐平华,等. 葫芦素 B 磷脂胆酸盐混合胶束口腔速溶膜的制备、表征和抗肿瘤活性研究[J]. *中国中药杂志*,2014,39(10):1799-1804. DOI:10.4268/cjcm20141010.

[28] 肖璐,易涛,刘颖,等. 效应面法优化新型自微乳口腔速溶膜[J]. *药科学报*,2011,46(5):586-591.

[29] 刘宪勇,刘世军,孙克明,等. 口腔膜剂的研究与应用进展[J]. *中国药房*,2015,26(10):1420-1423. DOI:10.6039/j.issn.1001-0408.2015.10.38.

[30] NISHIQAKI M,KAWAHARA K,NAWA M, et al. Development of fast dissolving oral film containing dexamethasone as an antiemetic medication;clinical usefulness[J]. *International Journal of Pharmaceutics*,2012,424(1/2):12-17. DOI:10.1016/j.ijpharm.2011.12.057.