

口腔速溶膜剂的研究进展

沈淑媛¹, 吴 贇², 王成港², 王杏林^{2*}

1. 天津中医药大学, 天津 3000193

2. 天津药物研究院 释药技术与药代动力学国家重点实验室, 天津 300193

摘要: 口腔速溶膜剂 (oral fast dissolving films, OFDF) 是口腔黏膜给药系统中一个新剂型, 表现出的许多优点引起广泛的关注, 许多制药公司都将快速溶解技术作为一个研究重点。OFDF 制剂的生产制备方法主要有溶剂浇铸法和热熔挤压法。目前该制剂产品涉及食品、药品领域, 既有治疗口腔疾病的局部药膜, 也有发挥全身作用的药膜, 由于其独特的剂型优势, 许多大公司对此产生浓厚的兴趣, 将某些药物进行剂型转换来延长专利期是目前研究的热点。

关键词: 口腔速溶膜剂; 溶剂浇铸法; 热熔挤压法; 制剂技术

中图分类号: R944.2 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 5515(2012)03 - 0287 - 05

Advances in studies on oral fast dissolving films

SHEN Shu-yuan¹, WU Yun², WANG Cheng-gang², WANG Xing-lin²

1. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

2. State Key Laboratory of Drug Technology and Pharmacokinetics, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

Abstract: Oral fast dissolving films (OFDF) is a new drug delivery system to oral mucosa. Its obvious advantages have attracted much attention in recent years. Many pharmaceutical companies are now focusing on improving rapid dissolving technology. The preparation methods of OFDF mainly are solvent casting and hot-melt extrusion. So far, OFDF technology is applied in food and medicines not only membrane with focal curing oral diseases but also systemic effects on whole body. Regarding its unique advantages and characteristics, many companies are now considering to transform their branded to OFDFs to extend the patent protection.

Key words: oral fast dissolving films (OFDF); solvent casting; hot-melt extrusion; pharmaceutical technology

口腔速溶膜剂 (oral fast dissolving films, OFDF) 是一种新的药物传递系统、载药多聚体膜剂, 其大小、形状、厚度类似于邮票, 将其置于舌上, 在唾液中能快速溶解、释放药物。一般的 OFDF 组成为药物 1%~25%, 水溶性高聚物 40%~50%, 增塑剂 0~20%, 填充剂、色素、香料 0~40%。与常规药物剂型相比, 口腔速溶膜剂有很多优点: 对于局部作用的药物来说, 可以直接作用于病灶, 提高了生物利用度; 对于全身作用的药物来说, 活性物质可经口腔黏膜直接吸收, 避免了首关效应; 不需要用水送服, 没有堵塞喉咙的危险, 适合儿童和老年患者服用, 提高了患者的顺应性; 携带方便; 与口腔崩解片相比, 生产过程中无需昂贵的冻干工艺^[1-2]。然而速溶膜剂也有一些缺陷, 其载药量有限, 只能

选择那些高活性的药物^[3]。如何掩盖主药的苦味也是需要解决的一个现实问题。

从 2003 年起, 有超过 80 余种产品在北美上市, InnoZen 公司和诺华公司等研发并上市了多个治疗感冒的口服速溶膜剂 OTC 产品, 包括盐酸苯海拉明膜剂、右美沙芬膜剂、薄荷醇膜剂等。2007 年上市的口腔膜剂产品的总价值达到 5 亿美元, 预计 2012 年将达到 20 亿美元; 根据以往的增长趋势, 预计 2015 年将达到 130 亿美元^[4]。

1 制备方法

口腔速溶膜剂与普通膜剂生产方法相同, 在制备过程中通过采用不同的技术、添加不同的辅料可得到不同用途的产品, 如速溶膜剂、缓释膜剂等。目前生产上常用的膜剂制备方法有溶剂浇铸法、热

收稿日期: 2011-12-01

基金项目: 国家重点基础研究发展计划 (2010CB735602)

作者简介: 沈淑媛 (1984—), 女, 在读研究生, 研究方向为药物新剂型与新技术。Tel: (022)23006879 E-mail: shenshy123@126.com

*通讯作者 王杏林, 女, 研究员, 研究方向为药物新剂型新技术和药物分析研究。Tel: (022)23006885 E-mail: wangxl@tjpr.com

熔挤压法、固体分散挤压法、碾压法、半固体浇铸法等，口腔速溶膜剂的制备方法与膜剂的制法基本相同，在此重点介绍使用较多的溶剂浇铸法和热熔挤压法。

1.1 溶剂浇铸法

溶剂浇铸法 (solvent casting) 是将成膜材料完全溶于有机溶剂、纯水或有机溶剂与水的混合物中，制成均匀的黏稠液体，此处有机溶剂能增强药物的溶解并缩短干燥时间；在高速搅拌机作用下将包括药物在内的其他成分溶于少量含水溶剂中，再加至上述黏稠液体中形成匀质黏稠液，抽真空。形成的溶液包裹在浇铸模上，通过调整膜的厚度来确定剂量^[5]，放入气流干燥箱干燥。将干燥后的膜剂切割成所需的形状和大小，进行分装^[6]。

Doaa 等^[7]使用 LycoatNG73、羟丙甲基纤维素 (HPMC)、羟乙基纤维素 (HEC)、聚乙烯醇 (PVA) 等 4 种成膜材料，及一种二价的季铵盐 (MD)、聚乙烯吡咯烷酮 (PVP K90)、Lycoat RS780 这 3 种膜改性剂，丙二醇 (PG) 作为增塑剂，设计 8 个处方用溶剂浇铸法制备噻奈普汀钠膜剂。首先将主药溶解于水中，若成膜材料为 HPMC 和 HEC 则用冷水，若成膜材料为 PVA 则用热水；再溶解成膜材料、膜改性剂、增塑剂，除去溶液中的气泡后加入薄荷醇溶液，放在 40 °C 烤箱中干燥（若成膜材料为 PVA 则置于 50 °C 烤箱中）。若使用 LycoatNG73 为成膜材料，将 LycoatNG73 和主药、增塑剂加入醇溶液中，在 70 °C 下加热 3 h 后冷却至 50 °C，加入薄荷醇溶液，量取 20 mL 的溶液倒在玻璃皿上，置于 40 °C 烤箱中干燥。通过该方法，用不同成膜材料制得的膜剂均表现出良好的释放度及理化性能。在 8 个处方中，使用 Lycoat NG73 做成膜材料的处方 1 得到的膜剂释放度最高，具有适宜的体外分解时限及良好的理化机械性质。体内研究表明，处方 1 得到的膜剂与 Stablon[®] 片没有明显的差异。

Mashru 等^[8]以 PVA 作为高聚物成膜材料、丙三醇作为增塑剂、甘露醇作为填充剂，使用溶剂浇铸法制备了硫酸沙丁胺醇速溶膜剂，得到的膜剂光滑、透明且药物与高聚物之间相容性好，具有适宜的机械性能，在模拟唾液环境和胃肠道环境中均有很高的药物释放度，可以用于治疗急慢性哮喘。

溶剂浇铸法制备口腔速溶膜剂，生产过程中需注意的一些问题包括成膜材料的黏稠液需均匀，不得有分离和沉降的现象^[9]；在干燥过程中，接触到

干热空气后，有机溶剂会立刻蒸发，一层薄的、干燥的高聚物膜立即覆盖在表面上，阻止了溶剂的进一步蒸发，此时需要提高温度直至膜表面裂开，蒸发才可以继续进行，膜的表面如此复合、破裂交替发生若干次，最终导致膜剂表面不光滑^[10]。要制得具有良好柔韧性的膜剂，需要其含有一定量的水分，但是水分的量过高可能会导致膜剂发黏；如果药物是部分溶解在成膜材料中的，在干燥及储藏过程中会有晶体出现，从而影响其溶解度等^[11]。

溶剂浇铸法是目前生产口腔速溶膜剂最常用的方法，然而也有一些缺点，如干燥步骤是个耗能过程、最后得到的产品中会残留有机溶剂、原料药的不稳定性及不良味道都可能影响成品的质量。Gutierrez-Rocca 等^[12]研究表明由溶剂浇铸法生产的膜剂在储藏期间会变脆，膜剂中残留的溶剂随着时间推移会蒸发损失，最终导致膜剂伸长率下降。

1.2 热熔挤压法

热熔挤压法 (hot-melt extrusion) 在生产过程中不需要使用溶剂，主要通过单螺杆或双螺杆挤出机来制备膜剂，将药物与高分子聚合物成膜材料及其他辅料从漏斗加入进料区，送入热熔区后逐渐熔化混匀，熔化的混合物持续通过配量区输出，浇入选定形状的模具，冷却后即形成膜剂^[5]。该法制备的膜剂具有理想的伸展率、抗张强度和杨氏模量，该工艺具有工序少、能耗小、成本低、产率高、连续化、可封闭式生产的特点^[13]。

热熔挤压法采用的辅料主要分为基质载体、释放调节剂、赋形剂、增塑剂、润滑剂和抗氧化剂等。采用高分子聚合物载体常需要添加增塑剂以改善产品的物理和机械性能。增塑剂通过改变聚合物的玻璃化转变温度来影响膜剂的性质。袁凯等^[14]发现在膜剂基质中加入适量的甘油时膜剂的起膜性和光洁度较好，在空气中静置数天后也没有干燥变硬的现象，且柔韧性好、黏附力适中。

Michael 等^[15]以羟丙基纤维素 (HPC) 和 HPMC 为成膜材料，用热熔挤压法制备了利多卡因膜剂，用差示扫描量热 (DSC) 法及 X 射线衍射 (XRD) 法研究膜剂的性质，发现利多卡因以固溶体形态存在于膜剂中，将 HPMC 与 HPC 以一定比例作为成膜材料有延缓药物释放的作用，此外还提高了膜剂的黏附性。

挤压法与溶剂浇铸法相比有以下优势：无溶剂、不需要干燥过程。然而，挤压法中的熔化过程可能

会对原料药的稳定性、味觉、高聚物的稳定性等产生影响^[16]。Cilurzo 等^[17]分别用溶剂浇铸法和热熔挤压法制备了以麦芽糖糊精为主要成膜材料的吡罗昔康膜剂，并比较了二者的异同。在热熔挤压法中，为了获得机械性能稳定并且不粘连的膜剂需要加入更多的微晶纤维素，这会在很大程度上影响到膜剂溶散度和口感，因此热熔挤压法更适合于制备缓释膜剂或者巴布剂；而溶剂浇铸法可以更好地制出快速溶解膜剂，得到的产品表现出更好的患者顺应性及膜剂的溶散时限。

1.3 其他方法^[1]

半固体浇铸法：将水溶性成膜高聚物溶液加入水不溶性高聚物的酸溶液中，再加入增塑剂，得到一份凝胶状物质，凝胶状物质再被熔铸成膜剂，膜剂的厚度大约为 0.038~0.127 cm。

固体分散挤压法：首先将各个互不相混的组分和药物强力持久地研磨，制备出固体分散体，通过模具制备成膜剂。

碾压法：包含药物和成膜材料的溶液或混悬液滴落到滚转机的载体上，膜剂会在滚筒上干燥并被切割成想要的性状和大小。

目前，口腔速溶膜剂在生产过程中仍然存在很多问题，如发泡（在成膜过程中材料加热或者溶剂蒸发都可能会产生此现象）、脱落（在切割过程中易产生）、破裂（在裁剪过程中），这些都限制了口腔速溶膜剂的市场扩展。

2 制剂应用

对口腔传递药物系统来说，口腔速溶膜剂是一个新的剂型，目前已上市的产品大部分是 OTC。随着制备技术的日臻成熟，其商品开发潜力巨大，其研究开发的热点主要集中在以下几个方面。

2.1 口腔局部作用

2001 年辉瑞公司开发了 Listerine_PocketPaks 薄膜片作为口腔清新剂，被《时代》杂志评为最好的发明之一，自从上市以来广受欢迎尤其是在北美地区。

高露洁-棕榄公司开发了一种口腔清新膜，用于向口腔传递清新剂，从而掩盖口臭和减少引发细菌硫化化合物的挥发性气体。该膜剂中包含水溶性低黏度的羟甲基纤维素、水分散性淀粉和调味剂。置于口中，可以在 30~40 s 内溶解，突释清新剂，且使用者的舌上没有任何令人不愉快的残留物^[18]。

通过新技术的应用，膜剂可以传递具有特殊口

感的物质或者在溶解过程中产生爽口的感觉，这引起了食品制造者的兴趣。四川大学吕远平等^[19]制备了一种速溶爽口膜，以出芽短梗孢糖与变性淀粉为成膜剂，以木糖醇为甜味剂，薄荷醇为清凉剂，制得半透明的膜剂色泽均匀、表面光洁，具有一定的抗张强度和柔韧性，溶解性好，溶解速度极快，溶解后无残渣。

2.2 非局部作用

对于全身作用的药物，相比于其他种类的口服制剂，速溶膜剂经口腔黏膜吸收进入血液可以避免首关效应，与注射液相比给药更方便、可以提高患者的顺应性。

利多卡因是临床常用的局部麻醉药，是急性心肌梗死的室性早搏、室性心动过速及室性震颤的首选药。但是其口服生物利用度低，经肝脏首关效应疗效锐减；肌注后吸收完全。因此其主要剂型是注射剂，国内外都已经注意到其制成膜剂的可能性，对此都进行了研究，Michael 等^[15]用热熔挤压法制备了利多卡因膜剂，房志仲等^[20]以 PVA17-88 和 CMC-Na 为成膜材料，氮酮为透皮促进剂，甜菊糖为矫味剂试制了利多卡因膜剂，筛选的处方经过方法学验证可行，但对于影响膜吸收的因素仍有待考察与改进。

已上市的速溶膜剂多为 OTC，主要涉及呼吸系统药物和保健品。随着研究的深入，多种原料药都已经制备成口腔膜剂，诸如中枢神经系统类药物，包括治疗帕金森、抑郁症、精神分裂症、老年痴呆等疾病的药物，Labtec 公司已成功制备长效阿尔茨海默病对症药多奈哌齐膜剂并上市。还有许多潜在的可以制成膜剂的药物包括洛哌丁胺、芬太尼、西地那非等。

2.3 特殊人群用药

老年人、儿童及某些患者因为吞咽功能障碍而不方便服用常规的口服固体制剂，口腔速溶膜剂为这部分特殊人群提供了一种新的、非吞服型的口服制剂。

由轮状病毒引起的感染性腹泻是婴幼儿急诊和死亡（除呼吸道感染之外）的第二位病因，美国的约翰霍普金森大学于 2006 年制备了一种轮状病毒疫苗的膜剂，该疫苗室温下性质稳定，在口腔中快速溶解，具有生物相容性的高聚物成膜材料可以保护疫苗不受胃酸的侵蚀，而在小肠发挥作用。这使得接种疫苗就像使用口腔清新剂一样简单。与传统

的给药途径相比,该系统有明显的优点,如提高了患者顺应性与生物利用度,并降低了各项成本^[21]。

2.4 中药膜剂

中药经过多年的研究已经可以制备成多种现代剂型,提高了药物的生物利用度,并增强了患者的顺应性,同时降低了药物的不良反应。随着口腔膜剂的迅速发展,其特有的优势吸引了从事中药生产科研人员的注意,越来越多的中药口腔膜剂正在被研发出来。

张香菊等^[22]以黄柏提取物为主药,聚乙烯醇为成膜材料制备了黄柏口腔膜剂。先将聚乙烯醇分别置于85%乙醇溶液中、水中浸泡24 h,在水浴上加热溶解后加入适量的CMC-Na,搅匀,制备CMC-Na胶浆;再取黄柏提取物溶于水中,加入糖精钠,甘油搅拌溶解,与上述CMC-Na胶浆液混合,加水混匀,50℃水浴下保温20~30 min,待气泡完全消失后,在经过消毒处理并涂有少量液体石蜡的玻璃板上铺成20 cm×20 cm的膜,干燥后涂一层疏水性薄膜。制成的膜剂无毒、无刺激性,直接贴敷于病灶表面而发挥抗菌消炎、清热疗疮、促进创面愈合之功效,可减少药物不良反应的发生,临床治疗口腔溃疡、牙龈肿痛等均有显著疗效。

2.5 其他

对于大的制药公司来说,口腔速溶膜剂技术适用于产品的生命周期管理,对已有的品牌制剂延长其专利保护。这个技术选择给产品发展提供了一个新的平台,可以扩展已有产品的专利项目。

昂丹司琼(ondansetran)是一种高度选择性的5-HT₃受体拮抗剂,能抑制由化疗和放疗引起的恶心与呕吐,目前上市产品主要为片剂和注射剂^[23]。2010年7月,美国FDA批准了Strative制药公司开发的昂丹司琼速溶膜剂Zuplenz,用于预防术后和放疗诱导的恶心和呕吐以及因接受中至高致吐性肿瘤化疗方案治疗所引起的恶心和呕吐。Zuplenz应用了MonoSol Rx公司的专有Pharm Film速溶膜剂技术制成,是FDA迄今批准的第一个速溶膜剂处方药物。Zuplenz有4 mg、8 mg两种剂量规格,在不需用水送服的前提下即在舌上迅速溶解,然后随唾液咽下,非常适于吞咽固体制剂有困难的患者用药。在剂型转换中,其比昂丹司琼口崩片有诸多优点:口崩片生产过程需要冻干技术、价格昂贵,而速溶膜剂无需此技术、成本降低;膜剂相对于口崩片有更好的患者顺应性;口崩片在储藏过程中易

碎,不利于包装和运输,而膜剂具有一定的柔韧性,储存运输方便。

3 结语

当今时代,药物剂型的创新是医药行业发展一个很重要的部分,可通过开发新剂型来提高生物利用度、降低不良反应及生产成本。口腔速溶膜剂于20世纪70年代末出现,经过发展,从刚开始单纯的口腔保健类产品逐步发展扩大到保健品、个人护理产品及药物等领域,并因具有其他剂型所没有的优点而引起广泛的兴趣和关注。首批处方药物膜剂也于近年来出现在欧洲和美国的市场上。发展热点主要集中在对现有制剂产品的剂型转换,以此来延长药品专利期。随着口腔速溶膜剂各项研究的深入和发展,未来其应用范围和市场空间必将更加广泛。

参考文献

- [1] Arun A, Amrish C, Vijay S, *et al.* Fast dissolving oral films: an innovative drug delivery system and dosage form [J]. *Int J Chem Tech Res*, 2010, 2(1): 576-583.
- [2] 肖璐, 易涛, 刘颖, 等. 银杏叶总黄酮自微乳化口腔速溶膜的制备及其性质研究 [J]. *中草药*, 2011, 42(8): 1517-1522.
- [3] Eva M H, Armin B, Jorg B. Advances in orodispersible films for drug delivery [J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2011, 8(3): 299-316.
- [4] Bhupinder B, Sarita J, Mandeep K. Orally fast dissolving films: Innovations in formulation and technology [J]. *Int J Pharm Sci Rev Res*, 2011, 9(2): 50-57.
- [5] Dixit R P, Puthli S P. Oral strip technology: overview and future potential [J]. *J Controlled Release*, 2009, 139(2): 94-107.
- [6] 黄胜炎. 速溶膜剂 [J]. *上海医药*, 2005, 26(7): 305-306.
- [7] Doaa A E, Nevine S A E. Formulation of a novel tianeptine sodium orodispersible film [J]. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2010, 11(3): 1018-1025.
- [8] Mashru R C, Sutariya B C, Parikh P P. Development and evaluation of fast dissolving films of salbutamol sulphate [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2005, 31(1): 25-34.
- [9] Barnhart S D, Sloboda M S. The future of dissolvable films [J]. *Drug Deliv Technol*, 2007, 7(8): 34-37.
- [10] Goel H, Rai P, Rana V, *et al.* Orally disintegrating systems: innovations in formulation and technology [J]. *Recent Patent Drug Deliv Formul*, 2008, 2(3): 258-274.
- [11] Gaisford S, Verma A, Saunders M, *et al.* Monitoring

- crystallisation of drugs from fast-dissolving oral films with isothermal calorimetry [J]. *Int J Pharm*, 2009, 380(1/2): 105-111.
- [12] Gutierrez-Rocca J C, James W M. Influence of aging on the physical-mechanical properties of acrylic resin films cast from aqueous dispersions and organic solutions [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 1993, 19(3): 315-332.
- [13] 王君君, 赵会英. 热熔挤出法制备不同载体系统布洛芬缓释制剂 [J]. 北京化工大学学报, 2008, 35(2): 58-71.
- [14] 袁 凯, 吴 萍. 香菇多糖口腔速溶膜剂的制备工艺 [J]. 医学研究杂志, 2010, 32(10): 1806-1808.
- [15] Michael A R, Kavitha G, Suneela P, *et al.* Characterization of cellulosic hot-melt extruded films containing lidocaine [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2005, 59(1): 189-196.
- [16] Patel A R, Prajapati D S, Raval J A. Fastdissolving films (FDFs) as a newer venture in fast dissolving dosage forms [J]. *Int J Drug Dev Res*, 2010, 2(2): 232-246.
- [17] Cilurzo F, Cupone I E, Minghetti P, *et al.* Fast dissolving films made of maltodextrins [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2008, 70(3): 895-900.
- [18] 高露洁-棕榄公司. 口腔清新膜 [P]. 中国: 1549702, 2004-11-24.
- [19] 四川大学. 一种速溶爽口膜食品的制备方法 [P]. 中国: 1849901, 2006-10-25.
- [20] 房志仲, 杨金荣, 鲍晓芳, 等. 盐酸利多卡因膜剂的试制 [J]. 天津医科大学学报, 2004, 10(3): 385-388.
- [21] Rathi V, Senthil V, Kammili L, *et al.* A brief review on oral film technology [J]. *Int J Res Ayurv Pharm*, 2011, 2(4): 1138-1147.
- [22] 张香菊, 龚子东. 黄柏口腔膜剂的制备及质量控制 [J]. 河南中医学院学报, 2007, 22(3): 37-38.
- [23] 范 毅. 选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂类药物的研究进展 [J]. 药物评价研究, 2012, 35(2): 126-129.