

• 药剂与工艺 •

Box-Behnken 设计-效应面法优化波棱甲素新型纳米混悬速溶膜沈成英^{1,2}, 王 冶², 徐 和^{1,2}, 申宝德², 白金霞^{1,2}, 韩 晋^{2*}, 袁海龙^{2*}

1. 成都中医药大学药学院, 四川 成都 611137

2. 中国人民解放军第三〇二医院, 北京 100039

摘要: 目的 研制一种能提高水难溶性药物波棱甲素 (herpetrione, HPE) 口服生物利用度的新剂型——纳米混悬口腔速溶膜 (nanosuspension orodispersible film, NS-ODF), 并优化其处方。方法 采用高压均质法制备纳米混悬剂 (NS), 进一步制成口腔速溶膜 (orodispersible film, ODF)。以羟丙甲纤维素 (hydroxy-propyl methyl cellulose, HPMC)、低取代羟丙基纤维素 (low-substituted hydroxypropyl cellulose, L-HPC) 和微晶纤维素 (microcrystalline cellulose, MCC) 用量为考察因素, 以崩解时间、5 min 时累积释放度和膜复溶后的纳米粒粒径为指标, 采用 Box-Behnken 设计试验优化 HPE-NS-ODF 的处方。结果 以最优处方: 50 g/L HPMC、5 g/L L-HPC、1.2 g/L MCC 制得的 HPE-NS-ODF 崩解时间为 (14.19±0.61) s, 5 min 时药物体外释放度为 (76.08±3.79)%, 膜复溶后的纳米粒粒径为 (289.64±5.92) nm, 理论预测值与实测值偏差较小, 模型具有良好的预测性。结论 采用 Box-Behnken 效应面法优化 HPE-NS-ODF 处方是有效、可行的, NS-ODF 结合 NS 和 ODF 的双重优点, 具有广阔的应用前景。

关键词: 波棱甲素; 纳米混悬剂; 高压均质; 口腔速溶膜; 膜浇铸; Box-Behnken 设计; 效应面法

中图分类号: R283.6 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2014)01-0037-05

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2014.01.007

Optimization of novel herpetrione nanosuspension orodispersible film by Box-Behnken design-response surface methodSHEN Cheng-ying^{1,2}, WANG Ye², XU He^{1,2}, SHEN Bao-de², BAI Jin-xia^{1,2}, HAN Jin², YUAN Hai-long²

1. College of Pharmacy, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China

2. 302 Military Hospital of China, Beijing 100039, China

Abstract: Objective To prepare a new dosage form—nanosuspension orodispersible film (NS-ODF) for improving the oral bioavailability of water insoluble drug herpetrione, and to optimize its formulation. **Methods** NS was prepared by high pressure homogenization and then transformed into ODF. The formulation of NS-ODF was optimized by Box-Behnken design-response surface method with the amounts of hydroxy-propyl methyl cellulose (HPMC), low-substituted hydroxypropyl cellulose (L-HPC), and microcrystalline cellulose (MCC) as investigation factors, and disintegration time, cumulative release of drug from the NS-ODF within 5 min, and particle size of reconstituted nanoparticles from NS-ODF as indexes. **Results** The NS-ODF prepared by optimal formulation (50 g/L HPMC, 5 g/L L-HPC, and 1.2 g/L MCC) could disintegrate in (14.19 ± 0.61) s and release *in vitro* at 5 min to (76.08 ± 3.79)%, and the particle size of reconstituted nanoparticles from NS-ODF was (289.64 ± 5.92) nm. There was a little deviation between the theoretically predicted value and the measured value. It showed that this model had a good prediction. **Conclusion** Using Box-Behnken design-response surface method to prepare NS-ODF is effective and feasible. NS-ODF which has both advantages of NS and oral fast dissolving film is a new dosage form with profound application prospect.

Key words: herpetrione; nanosuspension; high pressure homogenization; orodispersible film; film casting; Box-Behnken design; response surface method

收稿日期: 2013-09-01

基金项目: 国家新药创制重大专项(2013ZX09J13109-06C); 国家教育部留学归国人员科研启动基金(20101561); 北京市自然科学基金(7122176)

作者简介: 沈成英 (1989—), 女, 硕士研究生, 研究方向为中药新制剂、新剂型、新技术研究。E-mail: shenchengying0728@163.com

*通信作者 韩 晋, 硕士, 硕士生导师, 研究方向为医院药学。Tel: (010)66933225 E-mail: hanjin302emba@163.com

袁海龙, 博士, 研究员, 博士生导师, 研究方向为中药新型给药系统。Tel: (010)66933367 E-mail: yhlpharm@126.com

纳米混悬剂(nanosuspension, NS)是20世纪未发展起来的一种新型纳米给药系统,是采用少量表面活性剂作为稳定剂的“纯药物”粒子所构成的一种亚微米胶体分散体系^[1-2]。无论是难溶于水的药物还是既难溶于水又难溶于油的药物,都可以通过纳米混悬技术来提高其溶解度和生物利用度。NS中药物以纳米状态存在,高度分散,利于药物的溶出和吸收,能显著提高药物的生物利用度。但NS属热动力学不稳定体系,物理稳定性差是其最大的问题,在储存中经常会出现晶体成长和粒子聚集、沉降的现象;且液体制剂携带、服用不方便^[3]。这严重制约着NS的应用与推广。因此,有必要对NS固化,将其转化为固体制剂以提高其物理稳定性,方便患者携带和使用。

口腔速溶膜剂(orodispersible film, ODF)是一种新的药物传递系统,将其置于舌下,在唾液中能够快速溶解、释放药物,口服顺应性强,特别适合于吞咽困难的患者,如老年人、婴幼儿以及精神失常者等^[4]。与常规剂型相比,ODF有很多优点:不需用水送服,没有堵塞喉咙的危险;在口腔中迅速溶解,活性物质经口腔黏膜直接吸收,避免首关效应^[5-6];与口崩片相比,生产过程无需昂贵的冻干工艺,不易碎,无需特殊的包装材料,节约成本^[4]。但ODF一般难以解决水难溶性药物口服吸收差、生物利用度低等问题。

本实验结合ODF和NS两种给药系统的优点,制备一种新型纳米混悬口腔速溶膜(NS-ODF)。在本研究中以波棱瓜子中水难溶性抗肝病病毒成分波棱甲素(herpetrine, HPE)为模型药物^[7-8],采用Box-Behnken设计-效应面法优化波棱甲素纳米混悬口腔速溶膜(HPE-NS-ODF)处方,为NS-ODF体内外评价及进一步开发提供依据。

1 仪器与材料

GYB40—10S 高压均质机(上海华东高压均质机厂); JHBE—20A 高速探头超声仪(河南金鼎科技发展有限公司); ZBS—6E 智能崩解仪(天津市天大天发科技有限公司); RC—3 溶出度测试仪(天津市新天光技术平台开发有限公司); Winner801 纳米激光粒度仪(济南微纳颗粒仪器股份有限公司); LC—20A 岛津液相色谱仪(日本岛津公司); 85—2 恒温磁力搅拌器(常州国华电器有限公司); KQ—100E 型超声波清洗器(昆山市超声仪器有限公司); DZF—6020 真空干燥箱(上海一恒科学仪器有限公

司); Design-Expert 8.0.7.1 试验设计软件(卡贝信息技术有限公司)。

HPE 原料药(含HPE 90%以上,批号121211)、HPE 对照品(质量分数>98%,批号121205),自制;十二烷基硫酸钠(SDS)、聚维酮K30(PVP K30),北京凤礼精求商贸有限责任公司;羟丙甲纤维素(hydroxy-propyl methyl cellulose, HPMC)、微晶纤维素(microcrystalline cellulose, MCC)、低取代羟丙基纤维素(low-substituted hydroxypropyl cellulose, L-HPC),安徽山河药用辅料有限公司;聚乙二醇400(PEG 400),广东光华科技股份有限公司;乙腈为色谱纯,其余试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 HPE-NS-ODF 的制备^[8-9]

分别称取HPE 原料药1 g、SDS 0.2 g、PVP K30 0.3 g,加入100 mL 蒸馏水,充分搅拌混匀,12 000 r/min 高速探头超声5次,每次1 min,在100 MPa 条件下高压乳匀10圈,得平均粒径为252.17 nm 的HPE-NS。取10 mL 的纳米混悬液,加入溶胀12 h 的HPMC(50~70 g/L),继续搅拌,将L-HPC(4~6 g/L)、MCC(1~2 g/L)、PEG-400 50 g/L、甘露醇100 g/L 混合溶于适量蒸馏水中与上述溶液混合均匀,平铺于玻璃板上,真空干燥。制得平整、均匀的淡黄色膜,切割成2 cm×2 cm 的膜片,每张膜片含药量4 mg。

2.2 HPE-NS-ODF 复溶后的粒径测定

取HPE-NS-ODF(2 cm×2 cm)溶于10 mL 的蒸馏水中。采用激光粒度仪测量膜复溶后所得纳米混悬液的粒径。

2.3 HPE-NS-ODF 崩解时间的测定

《中国药典》2010年版没有关于口腔速溶膜的崩解时限的规定,本实验参照文献的方法^[7]来考察HPE-NS-ODF的崩解情况。将6片2 cm×2 cm 的药膜分别放入6个吊篮中,在药膜接触水时开始计时,以30 s内药膜完全通过24目筛网为崩解时限。准确记录每片药膜的崩解时间。

2.4 HPE-ODF 体外释放度的测定

2.4.1 色谱条件 色谱柱为Diamonsil-C₁₈柱(250 mm×4.6 mm, 5 μm),流动相为乙腈-2%冰醋酸(24:76),体积流量为1 mL/min,柱温为室温,检测波长为280 nm,进样量为10 μL。

2.4.2 对照品溶液的制备 精密称取HPE 对照品10.00 mg,置25 mL 量瓶中,加甲醇溶解并稀释至

刻度, 得 0.4 mg/mL HPE 对照品储备液。

2.4.3 供试品溶液的制备 取一定面积的 HPE-NS-ODF, 用释放介质 (pH 6.8 的磷酸盐缓冲液) 超声溶解, 过 0.45 μm 微孔滤膜, 取续滤液即得供试品溶液。

2.4.4 专属性考察 将阴性对照溶液 (不含 HPE 的

空白膜溶于释放介质后的溶液), HPE 对照品溶液以及 HPE-NS-ODF 供试品溶液, 依照“2.4.1”项下色谱条件进行测定, 结果显示, 阴性对照溶液在与 HPE 对照品相同保留时间处未见色谱峰, 故认为其他成分对 HPE 的测定无干扰, 其色谱图见图 1。

2.4.5 线性关系考察 精密吸取质量浓度为 0.4

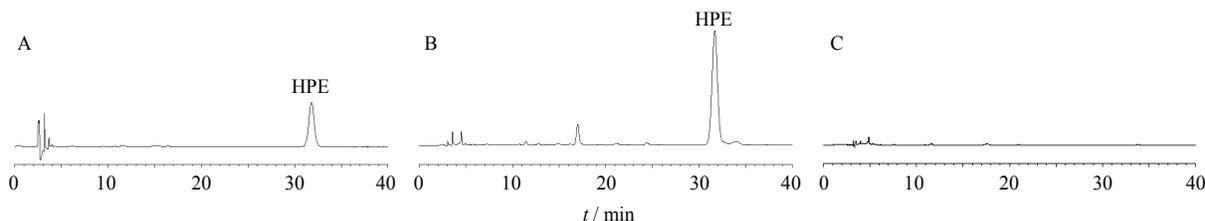


图 1 HPE 对照品 (A)、HPE-NS-ODF 供试品 (B) 和阴性对照溶液 (C) 的 HPLC 色谱图

Fig. 1 HPLC of HPE reference substance (A), HPE-NS-ODF sample (B), and negative reference slution (C)

mg/mL 的 HPE 对照品储备液溶液适量, 用甲醇按不同比例稀释。得质量浓度为 4、8、16、32、40 $\mu\text{g/mL}$ 系列对照品溶液, 分别吸取 10 μL 进样分析, 以质量浓度为横坐标 (X), 色谱峰面积为纵坐标 (Y), 得到回归方程为 $Y=25\,451 X-5\,692.2$, $r=0.999\,9$, 表明 HPE 在 4~40 $\mu\text{g/mL}$ 呈良好线性关系。

2.4.6 精密度试验 精密吸取质量浓度为 16 $\mu\text{g/mL}$ 的 HPE 对照品溶液, 依照“2.4.1”项下色谱条件进样 10 μL , 平行测定 6 次, 计算精密度。结果显示 HPE 峰面积 RSD 为 1.65%。

2.4.7 稳定性试验 取供试品溶液, 分别于 0、2、4、6、8 h 取样 10 μL 注入液相色谱仪, 测定峰面积。结果 RSD 为 0.60%, 表明供试品溶液在 8 h 内稳定。

2.4.8 重复性考察 取同一批次的 5 张膜片, 按“2.4.3”项下配制供试品溶液, 取样 10 μL 注入液相色谱仪, 测定峰面积。结果 HPE 质量浓度稳定, RSD 为 1.86%。

2.4.9 加样回收率试验 按照加样回收率实验方法, 精密称取已知 HPE 质量分数的 HPE-NS-ODF 6 份, 分别加入一定量的 pH 6.8 的磷酸盐缓冲液, 加入精密量取的 HPE 对照品, 超声充分溶解, 混匀, 进样, 依照“2.4.1”项下色谱条件进样分析。结果回收率均在 97.81%~102.18%, RSD 为 1.66%, 说明本方法准确度良好。

2.4.10 体外释放度的测定 在 $(37\pm 1)^\circ\text{C}$ 下, pH 6.8 的磷酸盐缓冲液 900 mL 为释放介质, 浆法, 搅拌速率为 100 r/min。在药膜接触水时开始计时, 于 0.5、1、2、3、5、10、20、30、45、60 min 固定位置取样 1 mL, 同时补充同温同体积的介质。样品过

0.45 μm 微孔滤膜后依照“2.4.1”项下色谱条件进样分析, 计算释放度。

2.5 Box-Behnken 效应面法优化处方

2.5.1 试验设计与结果 参考文献方法^[10-11], 并在预试验的基础上, 选择 HPMC 质量浓度 (A)、L-HPC 质量浓度 (B) 和 MCC 质量浓度 (C) 为考察因素, 以崩解时间 (Y_1 , 最小值为优)、5 min 时累积释放度 (Y_2 , 最大值为优) 和膜复溶后的纳米粒粒径 (Y_3 , 最小值为优) 为指标, 采用 3 因素 3 水平的 Box-Behnken 设计优化 HPE-NS-ODF 处方, 设计包括重复试验的中心点和一系列多维试验点。试验安排及结果见表 1。

2.5.2 二次回归方程的建立 使用 Design-Expert 8.0.7.1 软件对 Box-Behnken 设计数据进行处理, 以 Y_1 、 Y_2 和 Y_3 为指标进行多元线性回归和二项式方程拟合。 $Y_1=15.66+2.64 A-1.62 B-0.46 C+1.53 AB+0.57 AC-0.80 BC+1.82 A^2+7.37 B^2-5.31 C^2$ ($R^2=0.982\,6$, $P<0.000\,1$); $Y_2=73.95+0.22 A-6.52 B-3.64 C-0.24 AB-0.013 AC-3.45 BC+2.68 A^2-2.65 B^2-11.20 C^2$ ($R^2=0.972\,3$, $P=0.000\,1$); $Y_3=299.49+16.93 A-10.33 B-1.24 C+8.25 AB-4.96 AC+0.77 BC-3.07 A^2+22.27 B^2+4.36 C^2$ ($R^2=0.968\,8$, $P=0.000\,2$)。

2.5.3 方差分析和显著性检验 3 个拟合方程的相关系数说明设计模型拟合程度良好, 可用此模型对 HPE-NS-ODF 处方进行分析和预测。从表 2 回归系数的显著性检验可知, 模型 Y_1 中 HPMC 的一次项、二次项, L-HPC 的一次项、二次项, MCC 的二次

表 1 Box-Behnken 试验安排及结果

Table 1 Arrangement and results of Box-Behnken design

试验号	A/ (g·L ⁻¹)	B/ (g·L ⁻¹)	C/ (g·L ⁻¹)	Y ₁ /s	Y ₂ /%	Y ₃ /nm
1	50.0 (-1)	4.0 (-1)	1.5 (0)	24.87	79.31	320.55
2	70.0 (1)	4.0 (-1)	1.5 (0)	27.62	81.37	339.16
3	50.0 (-1)	6.0 (1)	1.5 (0)	19.00	67.08	281.72
4	70.0 (1)	6.0 (1)	1.5 (0)	27.89	68.19	333.32
5	50.0 (-1)	5.0 (0)	1.0 (-1)	11.56	68.97	278.21
6	70.0 (1)	5.0 (0)	1.0 (-1)	15.16	68.28	320.74
7	50.0 (-1)	5.0 (0)	2.0 (1)	8.03	62.61	290.71
8	70.0 (1)	5.0 (0)	2.0 (1)	13.91	61.87	313.42
9	60.0 (0)	4.0 (-1)	1.0 (-1)	18.47	67.42	340.16
10	60.0 (0)	6.0 (1)	1.0 (-1)	16.41	60.97	319.63
11	60.0 (0)	4.0 (-1)	2.0 (1)	20.62	66.14	331.07
12	60.0 (0)	6.0 (1)	2.0 (1)	15.36	45.87	313.61
13	60.0 (0)	5.0 (0)	1.5 (0)	15.26	70.87	303.84
14	60.0 (0)	5.0 (0)	1.5 (0)	16.23	72.74	303.79
15	60.0 (0)	5.0 (0)	1.5 (0)	15.14	77.87	295.45
16	60.0 (0)	5.0 (0)	1.5 (0)	16.76	74.24	291.65
17	60.0 (0)	5.0 (0)	1.5 (0)	14.93	74.04	302.70

项, HPMC 与 L-HPC 的交互项都达到显著水平 ($P < 0.05$), 其他项不显著。模型 Y_2 中 L-HPC 一次项、二次项, MCC 一次项、二次项, MCC 与 L-HPC 的交互项, HPMC 的二次项都达到显著水平 ($P < 0.05$), 其他项不显著。模型 Y_3 中 HPMC 一次项, L-HPC 一次项、二次项, MCC 的一次项, HPMC 与 L-HPC 的交互项都达到显著水平 ($P < 0.05$), 其他项不显著。删除不显著项, 得到的简化方程为: $Y_1 = 15.66 + 2.64 A - 1.62 B + 1.53 AB + 1.82 A^2 + 7.37 B^2 - 5.31 C^2$ ($R^2 = 0.9826$, $P < 0.0001$); $Y_2 = 73.95 - 6.52 B - 3.64 C - 3.45 BC + 2.68 A^2 - 2.65$

表 2 二项式回归方程系数显著性检验

Table 2 Significance of coefficients in second order regression equation

因素	P 值		
	Y ₁	Y ₂	Y ₃
A	0.000 2	0.778 2	<0.000 1
B	0.003 4	<0.000 1	0.000 8
C	0.256 8	0.001 7	0.517 3
AB	0.022 6	0.827 6	0.015 0
AC	0.315 2	0.990 8	0.095 7
BC	0.172 7	0.013 3	0.774 3
A ²	0.009 5	0.034 3	0.260 4
B ²	<0.000 1	0.036 1	<0.000 1
C ²	<0.000 1	<0.000 1	0.126 1

$B^2 - 11.20 C^2$ ($R^2 = 0.9723$, $P = 0.0001$)。 $Y_3 = 299.49 + 16.93 A - 10.33 B + 8.25 AB + 22.27 B^2$ ($R^2 = 0.9688$, $P = 0.0002$)。

2.5.4 效应面分析与优化 使用 Design-Expert 8.0.7.1 软件, 根据回归方程分析结果, 选择对各指标有显著影响的 2 个因素, 另一因素则设为中心点值, 做出相应的曲面图 (图 2)。图 2-A 显示在 MCC 用量为 0.15% 条件下, L-HPC 和 HPMC 用量对 HPE-NS-ODF 崩解时间的影响。崩解时间随着 L-HPC 用量的增加先降后升, 随着 HPMC 用量的增加呈非线性增加。图 2-B 显示在 HPMC 用量为 6.0% 条件下, MCC 和 L-HPC 用量对 HPE-NS-ODF 体外释放度的影响。体外释放度随着 MCC 用量的增加先升后降, 随着 L-HPC 用量的增加而下降。图 2-C 显示在 MCC 用量为 0.15% 条件下, L-HPC 和 HPMC 用量对 HPE-NS-ODF 膜溶解后的纳米粒粒径的影响。粒径随着 HPMC 用量的增加呈非线性增加, 随着 L-HPC 用量的增加先降后升。

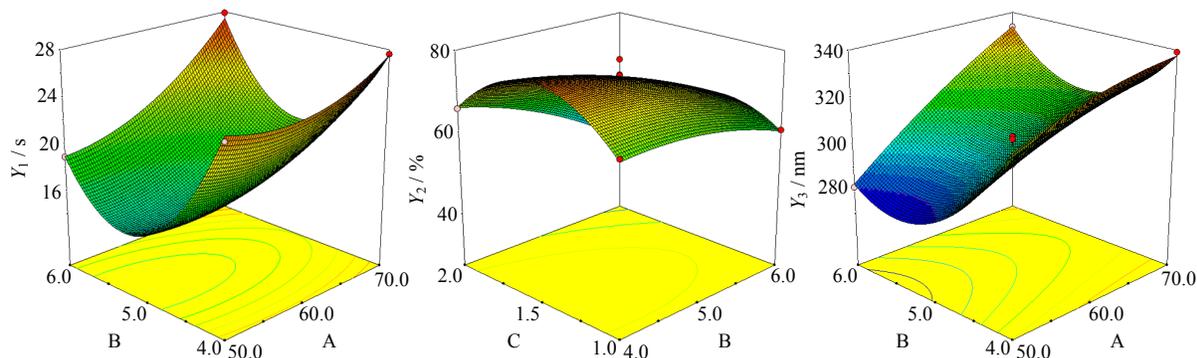


图 2 各因素对响应值影响的三维效应曲面图

Fig. 2 3D Response surface plot for effects of each factor on response value

2.5.5 优选处方的预测与验证 采用 Design-Expert 8.0.7.1 实验设计软件, 按各指标的期望设定目标, 得到的优选处方条件为 A=5.00%, B=0.50%, C=0.12%。依据该处方制备了 3 批 HPE-NS-ODF, 测定各响应指标。实际测量值 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 分别为 (14.19 ± 0.61) s、 (76.08 ± 3.79) %、 (289.64 ± 5.92) nm ($n=3$), 模型对各指标的预测值分别为 13.03 s、73.62%、278.21 nm。结果显示实际测量值与模型预测值接近, 表明该模型的预测性良好, 这显示 HPE-NS-ODF 具有良好的体外性质。

3 讨论

据文献报道 HPMC 具有良好的成膜性^[11-12], 常用于膜剂的制备。L-HPC 能形成多孔疏松的通道, 使水迅速进入制剂核心利于崩解, MCC 也是口腔速崩片中常用的一种崩解剂, 两者联用能够得到理想的崩解速度。PEG 400 具有理想的增塑作用^[13], 能增加膜剂的抗拉伸性。故本实验以 HPMC 为成膜材料, L-HPC 和 MCC 为崩解剂, PEG 400 为增塑剂, 甘露醇为矫味剂。

研究发现, 影响 HPE-NS-ODF 崩解时间最主要的因素为 HPMC 用量和 L-HPC 用量, 崩解时间随着 HPMC 的量增加而延长, 原因是 HPMC 遇水会溶胀形成黏度较大的凝胶, 阻碍崩解。崩解时间随 L-HPC 用量的增加先降后升, 原因可能是不溶于水的 L-HPC 能够形成多孔通道, 使水快速进入利于崩解, 但是 L-HPC 具有吸湿性, 用量增加时会形成黏度较大的凝胶层, 不利于崩解。影响 HPE-NS-ODF 体外释放度的因素主要是 MCC 用量和 L-HPC 用量, MCC 和 L-HPC 都是水不溶性的, 用量增加阻碍药物的释放。影响 HPE-NS-ODF 膜溶解后的纳米粒粒径的因素主要是 HPMC 和 L-HPC, 与影响崩解时间的原因相同。

纳米混悬剂通过减小药物的粒径来增加水难溶性药物的溶解度和促进吸收, 进而提高其生物利用度^[1-2]。口腔速溶膜是一种口服顺应性强, 稳定性好, 释放快的新型药物传递系统^[4]。本实验结合两者的优点, 研制了一种能提高水难溶性药物口服生物利用度的新剂型 NS-ODF。采用 Box-Behnken 设计的效应面优化法, 研究了成膜材料 HPMC、L-HPC、MCC 对 NS-ODF 体外崩解时间、体外释放度及膜溶解后的粒径等体外性质的影响, 建立的回归方程

预测性较好, 并得到了最优处方。该处方能够快速崩解并释放药物, 具有良好的体外性质。在此基础上, 将进一步进行该制剂的理化性质评价及体内药动学研究。

参考文献

- [1] Liu Y, Xie P C, Zhang D R, *et al.* A mini review of nanosuspensions development [J]. *J Drug Target*, 2012, 20(3): 209-223.
- [2] 郭静静, 李仙义, 袁海龙, 等. 波棱甲素纳米混悬剂胶囊的制备及体外溶出度测定 [J]. *中草药*, 2012, 43(3): 467-470.
- [3] Verma S, Kumar S, Gokhale R, *et al.* Physical stability of nanosuspensions: Investigation of the role of stabilizers on Ostwald ripening [J]. *Int J Pharm*, 2011, 406(1/2): 145-152.
- [4] Hoffmann E M, Breitenbach A, Breitreutz J. Advances in orodispersible films for drug delivery [J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2011, 8(3): 299-316.
- [5] Dixit R P, Puthli S P. Oral strip technology: Overview and future potential [J]. *J Controlled Release*, 2009, 139(2): 94-107.
- [6] 沈淑媛, 吴 贇, 王成港, 等. 口腔速溶膜剂的研究进展 [J]. *现代药物与临床*, 2012, 27(3): 287-291.
- [7] 袁海龙, 郭静静, 李仙义, 等. 一种制备 Herperione 的方法及其应用、其胶囊剂及胶囊剂的制备方法和应用: 中国, 201110072191. 9 [P]. 2011-03-04.
- [8] Guo J J, Yue P F, Lv J L, *et al.* Development and *in vivo* / *in vitro* evaluation of novel herpetrione nanosuspension [J]. *Int J Pharm*, 2013, 441(1/2): 227-233.
- [9] Xiao L, Yi T, Liu Y. A new self-microemulsifying mouth dissolving film to improve the oral bioavailability of poorly water soluble drugs [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2013, 39(9): 1284-1290.
- [10] 肖 璐, 易 涛, 刘 颖, 等. 效应面法优化新型自微乳化口腔速溶膜 [J]. *药学报*, 2011, 46(5): 586-591.
- [11] Londhe V Y, Umalkar K B. Formulation development and evaluation of fast dissolving films of telmisartan [J]. *Indian J Pharm Sci*, 2012, 74(2): 122-126.
- [12] 严炎中, 徐雯宇, 曹国建, 等. 羟丙基甲基纤维素成膜性能的考察 [J]. *中国医院药学杂志*, 2003, 23(1): 54-55.
- [13] Kundu J, Patra C, Kundu S C. Design, fabrication and characterization of silk fibroin-HPMC-PEG blended films as vehicle for transmucosal delivery [J]. *Mater Sci Eng*, 2008, 8(28): 1376-1380.