

口腔膜剂的研究与应用进展

刘宪勇*,刘世军,孙克明#,张敏,毕文超,王岩(武警山东总队医院药剂科,济南 250014)

中图分类号 R944.9 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)10-1420-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.10.38

摘要 目的:综述口腔膜剂的研究与应用进展,为新剂型的研发提供参考。方法:以“口腔膜剂”“口腔速溶膜”“Fast dissolving film”“Oral strip”或“Oral films”等组合作为关键词,检索1990—2014年中国知网、万方、SpringerLink、PubMed等数据库中的相关文献,对口腔膜剂的特点、分类、组成、包装、质量评价等进行综述。结果与结论:共检索到相关文献113篇,其中有效文献32篇。口腔膜剂常用成膜材料有天然材料、合成材料,其添加剂主要包括增塑剂、甜味剂、稳定剂和增稠剂。随着制备工艺的创新,物理性能评价体系的完善,未来口腔膜剂在纳米给药系统、蛋白给药系统等诸多方面的研究会更加深入,在剂型改进上具有巨大潜力。
关键词 口腔膜剂;制备;评价;研究进展

口服给药方便、无痛苦、患者依从性好,是最常用的给药方式,超过半数的药物制剂是口服给药^[1]。常用的口服制剂多为片剂、胶囊、丸剂,均需咀嚼或吞咽进入消化道被吸收后才能起效,给吞咽困难的患者带来了诸多麻烦。尤其是儿童用药,由于其口感、吞咽困难,致使儿童口服药多为液体制剂^[2]。有关研究显示,在参与调查的1576例患者中有26%的患者表示口服药存在不方便的情况^[3]。而口腔膜剂可很好地解决这类问题^[4]。虽然口腔膜剂最初多用于局部抗菌和镇痛,但是随着技术的不断进步,这种给药方式正越来越多地运用于各类药物,并且在全身用药方面也取得了显著效果。现在膜剂已用于治疗多种疾病,如咽喉不适、抗组胺、哮喘、胃肠功能紊乱、止呕、镇痛和复合维生素给药以及辅助睡眠等领域。口腔膜剂的发展借鉴了口腔片剂的部分原理和技术,已从传统速释给药方式发展出控释给药、大分子药物给药等多种方式。近年随着高分子成膜材料的发展以及制剂工业技术的提高,口腔膜剂的工艺与制造水平也在不断提高,越来越多的药品制备成口腔膜剂推向市场^[5]。笔者以“口腔膜剂”“口腔速溶膜”“Fast dissolving film”“Oral strip”或“Oral films”等组合作为关键词,检索1990—2014年中国知网、万方、SpringerLink、PubMed等数据库中关于口腔膜剂的材料、制备、评价方法等相关文献,对口腔膜剂的应用、性能评价和上市品种进行分析、归纳、整理,旨在为新剂型开发提供依据和参考。结果共检索到相关文献113篇,其中有效文献32篇,现报道如下。

1 口腔膜剂概述

1.1 口腔膜剂的特点

膜剂系指药物与适宜的成膜材料经加工制成的膜状制剂,供口服或黏膜用[2010年版《中国药典》(二部)附录I M]。口腔膜剂具有使用方便,口腔内迅速溶解、释放;剂量准确,分割方便;形态可选择性强,适用于不同人群;通过黏膜直接进入血液系统,避免首关效应等优势。在近年大分子透黏膜给药研究中,鼻腔黏膜给药是研究热点,但鼻腔黏膜纤毛细胞损伤后无法再生,且给药部位不易于患者接受;而口腔黏膜修复能力强,且给药简单,甚至无需用水送服,都是明显的优势。但口腔膜剂因其自身的特点也给制剂研发带来了一定的局限性,如体积小、质量轻,限制了荷载的剂量;易引湿、制剂本身较柔软,导致包装要求高;同时对掩味要求也较高。

1.2 口腔膜剂分类

口腔膜剂一般制备成薄片状,放置在舌下、颊部或口腔其他部位。给药后经唾液润湿并黏附在给药部位,膜溶解或分散同时释放药物。其大致可分为速溶膜、黏膜黏附溶蚀膜、黏膜的黏附控释膜^[6]。不同种类口腔膜剂的特性见表1。

表1 不同种类口腔膜剂的特性

项目	速溶膜	黏膜黏附溶蚀膜	黏膜黏附控释膜
面积,cm ²	2~8	2~7	2~4
厚度,μm	20~70	50~500	50~250
结构	单层膜	单层或双层膜	双层膜
辅料特性	水溶性或亲水聚合物	水溶性或亲水聚合物	低亲水性聚合物
原料药形态	溶液	溶液或混悬液	溶液或混悬液
给药部位	舌下或上颌	牙龈或颊黏膜	牙龈或其他口腔部位
溶解速度	≤60秒	数分钟形成凝胶	最长8~10小时
起效部位	局部或全身	局部或全身	局部或全身

- [20] 马丽,李作孝.白芍总苷的免疫调节功能及其临床应用[J].中国实验方剂学杂志,2010,16(17):244.
[21] 胡南,许惠玉,陈志伟,等.芍药苷的药理学研究进展[J].齐齐哈尔医学院学报,2007,28(9):1093.
[22] 郑琳颖,潘竞镛,吕俊华,等.白芍总苷药理作用研究[J].

- 广州医药,2011,42(3):66.
[23] 包国光,李晓霞.白芍总苷的罕见不良反应[J].中华现代药物应用,2010,4(9):181.
[24] 蒋午俊,王巧,李小娜,等.白芍总苷的药理作用和质量控制方法研究进展[J].河北医科大学学报,2006,27(5):500.
[25] 李敬敏,王丽.雷公藤多苷和白芍总苷药理及毒理作用的比较[J].中国药物与临床,2012,12(5):631.

(收稿日期:2014-05-21 修回日期:2014-09-29)

(编辑:邹丽娟)

* 主管药师,硕士。研究方向:医院药学、药物制剂。电话:0531-83197340。E-mail:msht28@sina.com

通信作者:副主任药师。研究方向:药物制剂。电话:0531-83197340。E-mail:skm7340@sina.com

2 口腔膜剂的组成

为了满足口腔膜剂独特的给药方式,其处方中除药用活性成分外,还包括用于成型、促进或控制释放和掩味等成分,某些透过口腔黏膜吸收的制剂还需添加促进渗透的成分^[7]。

2.1 药物活性成分

口腔膜剂体积较小,决定了其载药量不大,一般药物活性成分占整个制剂的5%~30%^[8]。活性成分需要与其他辅料溶解混匀或粉碎后分散均匀,进而制备成膜剂。对于口感较苦的药物,需先通过添加甜味剂或包合等掩味步骤^[9]后,再与其他成分混匀后进行制备。

2.2 成膜材料

成膜材料可作用于黏膜,并黏附于用药部位,实现药物的释放,应具有无毒和良好的生物相容性;同时,与药物活性成分应能方便混合,且给药后易于释出。现在常用的成膜材料有天然材料,如果胶、琼脂、阿拉伯胶、西黄蓍胶、明胶等;合成材料,如羧甲基纤维素、羟丙甲纤维素等纤维素衍生物,聚乙烯醇、卡波姆等乙烯类高分子聚合物等。

2.2.1 可用于成膜天然材料 天然黏附材料具有生物相容性好、毒性低和生物可降解等优点,主要有:①壳多糖和脱乙酰壳多糖。其分子中的氨基、羟基可与黏膜层形成氢键,有效渗透至黏膜层,与黏膜层产生电荷效应,产生黏附性。②透明质酸。其是一种氨基杂多糖,与黏蛋白有一定的黏附性。③明胶。其是动物胶原蛋白水解产物,生物耐受性与生物降解性好,分子中有众多氨基、羟基,可与黏蛋白的糖基侧链结合。④生物凝集素类结合物。其通过“受体-配体”柔和作用与黏膜表皮细胞的黏蛋白侧链糖基发生特异性结合,产生生物黏附作用^[10]。

2.2.2 可用于成膜的合成材料 合成材料成本较低,有统一的质量标准,应用十分广泛。主要有:①卡波姆。其分子中的羧基、羟基和表面活性物质与黏蛋白形成物理性缠结后,与黏蛋白侧链糖基形成氢键,产生较强的黏液凝胶网状结构,延长黏附时间。②聚乙烯醇。由相对分子质量决定黏性的强弱,相对分子质量越高黏性越强。③聚乙二醇。其相对分子质量大于100 000,黏度极高。④衍生物类。包括纤维素衍生物和其他天然材料的衍生物,如羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙甲纤维素、羧甲基纤维素钠、脱乙酰壳聚糖衍生物和硫化聚合物。其主要通过与黏蛋白糖基形成氢键、范德华力和疏水键或通过半胱氨酸与黏膜蛋白半胱氨酸丰富的亚基形成特异性结合而产生黏性^[10]。

为了得到黏附和释药性能均较理想的成膜材料,常常需要混合使用几种不同的聚合物和适当的添加剂。

2.3 增塑剂

为了增加膜的韧性、降低脆性,某些制剂处方中需添加增塑剂。增塑剂的选择需根据其与成膜材料的相容性和膜剂的制备方法考虑。常用的增塑剂有乙醇、丙二醇、低分子质量聚乙二醇和邻苯二甲酯类等^[11]。通常,增塑剂的用量≤20%即可有效防止膜干燥后出现开裂、起皱等现象^[12]。在进行处方设计时,还需考虑增塑剂的加入对药物释放和膜的玻璃化温度的影响。不同成膜材料对增塑剂的效果也具有选择性,如纤

维素亲水性衍生物作为成膜材料对含有羟基的增塑剂如聚乙二醇十分敏感,而聚乙烯醇作为成膜材料比较适合采用丙二醇作为增塑剂^[13-14]。

2.4 甜味剂

口腔是味觉感受器官,而口腔膜剂的使用特点决定了其对味觉的要求要远高于其他剂型。口感较苦的药物,必须添加甜味剂来矫正味道后才适用于口腔膜剂。甜味剂分为天然和合成两种,天然的甜味剂包括葡萄糖、果糖、蔗糖、麦芽糖、淀粉糖、甜菊糖和乳糖等;人工合成的甜味剂包括糖精钠、甜蜜素、安赛蜜、阿斯巴甜、阿力甜和三氯蔗糖等。合成类甜味剂因不引起血糖波动,是糖尿病患者用药的首选;尤其三氯蔗糖甜度是蔗糖的500倍,甜味特征曲线几乎与蔗糖重叠,无任何异味或苦涩味,我国和美国均已批准将其作为食品添加剂。

2.5 稳定剂和增稠剂

大多数口腔膜剂在制备时都需先将药物活性成分和辅料配制成溶液或混悬液。为了使药物活性成分溶解或混悬后保持均匀,需加入稳定剂或增稠剂。常用的稳定剂和增稠剂有西黄蓍胶、果胶、纤维素衍生物等,一般用量≤5%^[15]。

2.6 其他常用添加剂

根据口腔膜剂的使用特点,为了提高患者的用药依从性,制备膜剂的过程中经常需加入染色剂(用量≤1%)、调味剂(用量≤10%)和一些刺激唾液分泌的物质(用量2%~6%),如采用二氧化钛来掩盖某些不溶性药物活性成分或辅料的颜色^[16]。不同人群对口味的喜好不同,故根据不同适应证、不同年龄段的患者选用不同的调味剂^[17]也是现在常用的做法。

3 口腔膜剂的包装

口腔膜剂通常比较柔软、强度不高,为了便于运输、贮存和使用,包装应有足够的强度、厚度,应能隔绝空气和水蒸气,密封性好,以保证药物的稳定性。目前上市的品种中主要有两种包装方式:铝塑袋和硬盒包装。其中铝塑袋包装更为常见。铝塑袋包装多为单剂量单独包装,保证了每剂膜剂单独密封,隔绝了空气和水蒸气,确保了药品质量^[18]。硬盒包装多为多剂量包装,可保护膜剂免受外力挤压而发生形变、断裂,能提供更好的保护,但开封使用后无法完全密封,会影响剩余药剂的稳定性。国外有研发上市单片药板包装的形式,结合了两种包装方式的优势,如德国 Romaco Siebler 公司的 Cath-Cover 包装系统^[19],但由于整条生产线与现有传统包装机械相比有较大差异,成本投入较高,故未大范围采用。

4 口腔膜剂的质量评价

作为药用产品,根据国内外标准和剂型自身特点,一般可从以下方面对口腔膜剂进行评价。

4.1 物理性能评价

从外观方面考虑,口腔膜剂可通过厚度、水分、黏度、颜色等方面进行考察。某些成膜材料制备的膜剂还需利用扫描电镜或透射电镜对膜的微观结构进行监控^[20]。

由于膜剂的特点,还需关注膜的机械性能,如耐折度、断裂强度、断裂拉伸率、抗拉强度、弹性系数、接触角等性能参数。耐折度代表了膜的脆性,即在同一位置折叠后断裂或出现明显折痕的折叠次数^[21];断裂强度是指膜保持不被拉断的情

况下,单位面积所能承受的最大拉力;断裂拉伸率是指膜受外力拉伸,断裂时增加的长度与原始长度的比值;抗拉强度是表示膜抵抗拉伸的能力,通常采用使膜产生2 in/min的拉伸速率时的拉力来表示;接触角是表示膜与水浸润程度的参数,一般可用外形图像分析法或称质量法进行测定。接触角越小表明膜越亲水,润湿越快;反之则越疏水,润湿越慢。

4.2 生物性能评价

口腔膜剂常见的生物性能评价指标包括崩解时限、体外溶出率、膨胀系数、刺激性等。另外,有一类口腔膜剂需要黏附在口腔黏膜、舌下等部位,并需保持一定时间才能发挥透黏膜给药、控释给药等作用。这类膜剂还需检测生物黏附性。

5 适用于口腔膜剂的药物

口腔膜剂经过多年发展,积累了大量的试验和应用实例。虽然早期剂型将荷载药物限制在用量小、味道适中、可溶性高和耐受唾液的小分子药物或复方制剂中,如布洛芬壳聚糖药膜^[22]、复方茶多酚膜剂^[23]、昂丹司琼口腔膜^[24]和鞣皮素壳聚糖药膜^[25]等;但近年来随着制剂技术的进步,特别是纳米粒包合技术的发展,研究者将药物包裹在生物可降解材料中再制备成口腔膜剂,进一步扩展了可选用药物的范围,如Concetta C等^[26]采用壳聚糖制备的胰岛素纳米微球口腔膜剂,在EpiOral™黏膜模型上进行检测,其生物利用度是胰岛素溶液的1.8倍。部分口腔膜剂可选用的药品统计见表2。

表2 可用于口腔膜剂的药品统计

药品名称	治疗领域	剂量,mg
阿伐斯汀	抗过敏	8
昂丹司琼	抗酸剂、止吐药	10, 8~24
奥美拉唑	质子泵抑制剂	10~20
丁丙诺啡	止痛、戒毒治疗	2.5~10, 2~24
多奈哌齐	抗阿尔茨海默症	5, 10
法莫替丁	抗酸剂	10
氟西洋	抗焦虑药	15~30
格列吡嗪	抗糖尿病	4~12
琥珀酸舒马普坦	治疗偏头痛	35~70
卡维地洛	β受体阻滞药	3.125~25
氯苯那敏	抗过敏	4
氯雷他定	抗组胺	5~10
氯硝西洋	抑制咳嗽、抗癫痫	15~30, 0.5~1.5
洛哌丁胺	止泻	2
马来酸阿扎他啉	抗过敏	1
米氮平	抗抑郁	15~45
纳洛酮	戒毒治疗	0.5~6
尼古丁	戒烟	1~15
羟考酮	止泻	2.5~10
塞替利嗪	抗过敏	5~10
酮洛芬	抗炎	12.5~25
硝酸甘油	抗血栓	0.3~0.6
盐酸苯海拉明	抗过敏	25
盐酸曲普利啶	抗过敏	2.5
右美沙芬	止咳	10~20
左西替利嗪	抗过敏	5~10
佐米曲普坦	治疗偏头痛	2.5~5

6 已有品种的研究现状

2010年美国FDA批准了第一例舌溶膜剂处方药物——Zuplenz®昂丹司琼舌溶膜上市,2012年又批准了基于同一技术

平台的赛宝松®(盐酸丁丙诺啡和纳洛酮)舌下薄膜衣片上市,说明口腔膜剂在剂型改进上具有巨大潜力。近年来,口腔膜剂的研究在药物种类、制剂方式等方面更加深入。如Joshi P等^[27]总结了多潘立酮制备成口腔膜剂的方法,指出多潘立酮经过β-环糊精包合后制备成固体分散体,再制备成以羟丙甲纤维素为成膜材料和聚乙二醇400为增塑剂的膜剂,可在70 s内溶解;Al-Dhubiab BE等^[28]以司立吉林为模型药物,以聚乳酸聚羟基乙醇酸微球载药后制备成膜剂,其中F3样品试验表明其峰浓度是其他组的1.6倍,药-时曲线下面积是其他组的3倍,生物利用度明显提高;Dinge A等^[29]将三氯生与泊洛沙姆407等混合增溶后,将丁香酚作为掩味剂改善口感而制备成膜剂,留置在口腔,可达到良好的治疗效果;Choudhary DR等^[24]以Sprague-Dawle大鼠模型比较了昂丹司琼口腔膜剂和口服液的生物利用度,ig给药后药-时曲线下面积、峰浓度、达峰时间和半衰期分别为(130.32 ± 18.56) ng·h/ml、(28.5 ± 4.053) ng/ml、60 min和(3.771 ± 0.498) h,口腔膜剂给药后上述参数分别为(151.79 ± 16.54) ng·h/ml、(30 ± 3.51) ng/ml、60 min和(4.755 ± 0.653) h,两者差异无统计学意义;Abdelbary A等^[30]制备的氟哌噻吨口腔膜,其生物利用度为市售片剂的151.06%。口腔膜剂已上市的代表品种统计见表3。

表3 口腔膜剂已上市的代表品种统计

序号	适应证	代表品种	厂家名称
1	阿尔茨海默症	多奈哌齐速释膜	TESA Labtec GmbH
2	促进神经系统发育	叶酸速溶膜	休伊斯医学公司
3	感冒症状	维生素C膜剂 盐酸去氧肾上腺素膜剂 Triaminic膜剂(盐酸苯海拉明+盐酸去氧肾上腺素)	Presige Brands 诺华制药公司 诺华制药公司
4	呼吸道灭菌	Pocketpaks®口腔清洁片	辉瑞制药有限公司
5	缓解咽喉疼痛	Chloraseptic®止痛膜 苯佐卡因膜剂 氯雷他定膜剂	Innozen Inc. Prestige Brands Holdings, Inc. 休伊斯医学公司
6	抗组胺	盐酸苯海拉明速溶膜 盐酸苯海拉明膜剂	休伊斯医学公司 诺华制药公司
7	抗外周神经病变、糖尿病、维生素B ₁₂ 速溶膜 病神经病变	维生素复台膜(B ₆ 、B ₁₂ 、C、D ₃)儿童用药 Chromium速释膜	休伊斯医学公司 远藤制药
8	微量元素补充	Chromium速释膜	远藤制药
9	吸烟戒断治疗	尼古丁戒烟膜	远藤制药
10	镇痛	芬太尼颊膜溶解膜 丁丙诺啡膜剂	BioDelivery Science International BioDelivery Science International
11	止咳	右美沙芬速溶膜 右美沙芬膜剂 右美沙芬膜剂 薄荷脑膜剂	休伊斯医学公司 诺华制药公司 Innozen Inc. Innozen Inc.
12	中枢神经兴奋剂	昂丹司琼速释膜 咖啡因速溶膜	TESA Labtec GmbH 休伊斯医学公司

7 结语

口腔膜剂从出现至今,经历了从保健品、食品到药品的过程,正成为一种越来越重要的膜剂型给药系统,尤其适用于吞咽困难的患者和首关效应较严重的药物。虽然现在市场上口服给药还是以片剂为主,但口腔膜剂因其更广泛的适用人群、更高的方便性和更灵活的给药方式,其地位正在迅速提高^[31];同时,随着技术的更新和辅料的发展,必将有更多制药公司关

注口腔膜剂的发展和应。

参考文献

- [1] Alpesh R, Dharmendra S, Jignyasha A. Fast dissolving films (fdfs) as a newer venture in fast dissolving dosage forms[J]. *Int J Drug Develop Res*, 2010, 2(2):232.
- [2] Mennella JA, Beauchamp GK. Optimizing oral medications for children[J]. *Clin Ther Nov*, 2008, 30(11):2120.
- [3] Andersen O, Zweidorff OK, Hjelde T, et al. Problems when swallowing tablets: a questionnaire study from general practice[J]. *Tidsskr Nor Lægeforen*, 1995, 115(8):947.
- [4] Suresh B, Rajender K, Mittapalli, et al. Oral dispersible tablets: an overview[J]. *Asian J Pharm*, 2008, 2(1):2.
- [5] Kumar SV, Gavaskar B, Sharan G, et al. Overview on fast dissolving films[J]. *Int J Pharm Pharm Sci*, 2010, 2(Suppl 3):29.
- [6] Barnhart SD, Sloboda MS. The future of dissolvable films[J]. *Drug Del Technol*, 2007, 7(8):34.
- [7] 柳国霞, 房桂青, 郭洪, 等. 口腔黏膜促透剂研究进展[J]. *中国药业*, 2014, 23(10):90.
- [8] Kulkarni N, Kumar LD, Sorg A. *Fast dissolving orally consumable films containing an antitussive and a mucosa coating agent*: US, 20030206942[P]. 2003-10-06.
- [9] Mennella JA, Spector AC, Reed DR, et al. The bad taste of medicines: overview of basic research on bitter taste[J]. *Clinical Therapeutics*, 2013, 35(8):1225.
- [10] 罗明生, 高天慧, 宋民宪. 中国药用辅料[M]. 北京: 化学工业出版社, 2006:626.
- [11] Kulkarni AS, Deokule HA, Mane MS, et al. Exploration of different polymers for use in the formulation of oral fast dissolving strips[J]. *J CPR*, 2010, 2(1):33.
- [12] Liew KB, Tan YT, Peh KK. Effect of polymer, plasticizer and filler on orally disintegrating film[J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2014, 40(1):110.
- [13] Hariharan M, Bogue A. Orally dissolving film strips (ODFS): the final evolution of orally dissolving dosage forms[J]. *Drug Del Technol*, 2009, 9(2):24.
- [14] Kious AR, Myers ML, Brackett WW, et al. Preparation of ibuprofen-loaded chitosan films for oral mucosal drug delivery using supercritical solution impregnation[J]. *J Prosthet Dent*, 2014, 473(1/2):31.
- [15] Gajra B, Pandya SS, Singh S, et al. Mucoadhesive hydrogel film of econazole nitrate: formulation and optimization using factorial design[J]. *Journal of Drug Delivery*, 2014, doi:10.1155/2014/305863.
- [16] Maibach T. *Film comprising nitroglycerin*: US, 20100215774[P]. 2010-08-26.
- [17] McGregor R, Homan H, Gravina S. *Fast dissolving film delivery of nucleotides that inhibit the unpleasant taste of bitter tasting medications*: WO, 2004019885[P]. 2004-09-10.
- [18] Hoffmann EM, Breitenbach A, Breikreutz J. Advances in orodispersible films for drug delivery[J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2011, 8(3):299.
- [19] Mühlkamp S. 薄如蝶翼的药膜: Striptabs 和 Catch-Cover 两种易携带包装为患者提供更多便利[J]. *流程工业*, 2010(3):28.
- [20] Kumria R, Gupta V, Bansal S, et al. Oral buccoadhesive films of ondansetron: development and evaluation[J]. *Int J Pharm Investig*, 2013, 3(2):112.
- [21] Kalyan S, Bansal S. Recent trends in the development of oral dissolving film[J]. *Int J Pharm Tech Res*, 2012, 4(2):725.
- [22] Tang C, Guan YX, Yao SJ. Preparation of ibuprofen-loaded chitosan films for oral mucosal drug delivery using supercritical solution impregnation[J]. *Int J Pharm*, 2014, 473(1/2):434.
- [23] 徐蕾, 李红玉, 侯昌元. 复方茶多酚膜剂的制备和质量控制[J]. *中国医院药学杂志*, 2012, 32(15):1196.
- [24] Choudhary DR, Patel VA, Chhalotiya UK, et al. Comparative pharmacokinetic studies of fast dissolving film and oral solution of ondansetron in rats[J]. *Curr Drug Deliv*, 2013, 10(6):696.
- [25] 赵志宇, 郭兰, 韩淑英. 槲皮素壳聚糖被膜治疗口腔溃疡的实验研究[J]. *实用口腔医学杂志*, 2012, 28(4):482.
- [26] Giovino C, Ayensu I, Tetteh J, et al. An integrated buccal delivery system combining chitosan films impregnated with peptide loaded PEG-b-PLA nanoparticles[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2013, 112(12):9.
- [27] Joshi P, Patel H, Patel V, et al. Formulation development and evaluation of mouth dissolving film of domperidone[J]. *J Pharm Bioallied Sci*, 2012, 4(Suppl 1):S108.
- [28] Al-Dhubiab BE, Nair AB, Kumria R, et al. Development and evaluation of buccal films impregnated with selegiline-loaded nanospheres[J]. *Drug Deliv*, 2014, doi:10.319/10717544.2014.948644.
- [29] Ding A, Nagarsenker M. Formulation and evaluation of fast dissolving films for delivery of triclosan to the oral cavity[J]. *AAPS PharmSciTech*, 2008, 9(2):349.
- [30] Abdelbary A, Bendas ER, Ramadan AA, et al. Pharmaceutical and pharmacokinetic evaluation of a novel fast dissolving film formulation of flupentixol dihydrochloride[J]. *AAPS PharmSciTech*, 2014, 15(6):1603.
- [31] 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.

(收稿日期:2014-07-25 修回日期:2014-11-07)

(编辑:杨小军)