

涂布法制备三明治式的曲安奈德口腔膜剂及其体外释放行为的研究

张莉莉^{1,2}, 陈艺^{1,2}, 黄静¹, 刘丽娜¹, 汤磊^{2*}, 王建塔^{2*} (1. 贵州医科大学药学院, 贵阳 550004; 2. 贵州省化学合成药物研发利用工程技术研究中心, 贵州医科大学, 贵阳 550004)

摘要:目的 制备一种由背衬层、缓释层和黏附层组成的载曲安奈德的“三明治”式口腔膜剂用于治疗口腔溃疡。方法 以乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素和聚丙烯酸为载体,采用涂布法制备曲安奈德口腔膜剂。以膜剂外观、厚度、均匀度和黏附性、机械强度等为指标,通过单因素法优化背衬层、缓释层和黏附层处方。以市售制剂 Taisho[®] 为对照,对该膜剂的理化性质和体外药物释放进行评估。结果 制得曲安奈德三层口腔膜剂载药量为 96.0%,该膜剂具有较好的均一性、机械强度和黏附性,与市售制剂 Taisho[®] 的释放行为对比,两者的相似因子 f_2 为 54.25。结论 采用涂布法制备的曲安奈德口腔膜剂与 Taisho[®] 有较好的质量一致性。该膜剂的制备工艺简单可行,具有一定的产业化优势。

关键词: 曲安奈德;三层口腔膜剂;缓释;黏膜黏附;涂布法

doi:10.11669/cpj.2024.09.005 中图分类号:R944 文献标志码:A 文章编号:1001-2494(2024)09-0801-08

Preparation of Sandwich Triamcinolone Acetonide Oral Film by Tape Casting Process and Its Release Behavior *in Vitro*

ZHANG Lili^{1,2}, CHEN Yi^{1,2}, HUANG Jing¹, LIU Lina¹, TANG Lei^{2*}, WANG Jianta^{2*} (1. College of Pharmacy, Guizhou Medical University, Guiyang 550004, China; 2. Guizhou Provincial Engineering Technology Research Center for Chemical Drug R&D, Guizhou Medical University, Guiyang 550004, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To prepare a “sandwich” oral film (composed of the backing layer, sustained release layer, and adhesion layer) containing triamcinolone acetonide for the treatment of oral ulcers. **METHODS** Triamcinolone acetonide oral film was prepared by a tape casting process using ethyl cellulose (EC), hydroxypropyl methylcellulose (HPMC), and polyacrylic acid (PAA) as carrier materials. Taking the appearance, thickness, uniformity, adhesion, and mechanical strength of the film as indicators, the formulation of the backing layer, sustained release layer, and adhesion layer was optimized by a single factor study. The film's physicochemical properties and drug release *in vitro* were compared with the commercially available formulation Taisho[®]. **RESULTS** The drug loading of the resulting triamcinolone acetonide three-layer oral film was 96.0%, and the film had good uniformity, mechanical strength, and adhesion. The designed oral film had a release curve similarity factor f_2 of 54.25 when compared to the commercially available formulation of Taisho[®]. **CONCLUSION** The quality of triamcinolone acetonide oral film prepared by the tape casting process is consistent with that of Taisho[®]. Moreover, the technology of this film is simple and feasible, with the potential for industrial conversion.

KEY WORDS: triamcinolone acetonide; three layer-oral film; sustained release; mucosal adhesion; tape casting process

口腔溃疡是一种常见的发生于口腔黏膜的溃疡性损伤病症,其发病率居于口腔黏膜疾病的首位,全球患病率接近 20%^[1-2]。主要表现为疼痛明显的浅表溃疡,被黄白色假膜覆盖,边界清楚,周围组织红肿充血明显。口腔溃疡病程长,易复发,严重影响患者的生活质量^[3-4]。口腔溃疡的发病机制至今尚未完全阐明,普遍认为机体内促炎与

抗炎因子失衡引起的免疫反应是导致口腔溃疡的主要原因^[5-6]。目前,抗炎、免疫调节、减轻疼痛和促进溃疡面愈合等仍是治疗口腔溃疡的主要方式^[1,3]。

曲安奈德(triamcinolone acetonide, TA)是临床常用的抗炎、抗过敏的长效糖皮质激素,也是治疗复发性口腔溃疡的一线药物^[1]。TA 主要通

基金项目: 贵州省科技计划项目资助(黔中科引地[2022]4017);贵州省教育厅服务“四新”“四化”科技攻关项目资助(黔教技[2022]004号);中华中医药学会青年人才托举工程[CCAM-(2023-QNRC2-B14)];贵州医科大学高层次人才科研启动基金项目资助(校博合J字[2023]011号)

作者简介: 张莉莉,女,硕士 研究方向:工业药学 * **通讯作者:** 汤磊,男,博士,博士生导师,教授 研究方向:药物研发设计、合成与药动学 Tel:(0851)86908318;王建塔,男,硕士生导师,正高级实验师 研究方向:抗 2 型糖尿病药物的研究及化学药合成工艺开发 Tel:(0851)82276953

过阻断 T 淋巴细胞-上皮细胞的相互作用,从而减轻炎症反应和降低溃疡的发生。TA 对被破坏的口腔黏膜上皮细胞起治疗作用,有明显的抗炎抗过敏,稳定细胞膜,降低微血管通透性的作用^[6-8]。TA 半衰期长,局部用药维持时间长。研究表明,1 mg · mL⁻¹ TA 在减轻溃疡病变程度和缩短病程等方面效果较好,且局部应用无明显不良反应^[1,9-10]。但 TA 的生物利用度低和水溶性极差,极大地制约它的应用。因此,开发合适的 TA 局部用制剂十分必要。

目前 TA 现有剂型为注射剂、软膏剂、乳膏剂、鼻喷雾剂和口腔膜剂等,用于复发性口腔溃疡局部给药的有软膏剂和口腔膜剂。其中 TA 口腔膜剂由日本帝国制药株式会社生产,大正制药株式会社销售,商品名称为 Taisho[®]。该膜剂厚度仅有 100 μm,极薄的设计给予患者较好的使用体验。此外该膜剂具有较好的生物黏附性,可避免药物由于唾液的稀释、舌头运动和吞咽等造成的脱落,可发挥持久长效的保护作用。

据调研,我国尚无 TA 口腔膜剂的上市产品,关于 TA 膜剂的报道也相对较少。为了获得黏附性好,作用持久的 TA 局部应用产品,近年来研究者们进行了一些尝试,Zheng^[11]采用壳聚糖和岩藻多糖为材料,通过环氧氯丙烷化学交联法制备了一种多功能壳聚糖/岩藻多糖复合水凝胶,作为载 TA 的口腔膜材料。Choi 等^[12]将泊洛沙姆端基改性为乙烯基,并通过辐照交联反应制备载 TA 的水凝胶,具有良好的物理稳定性和机械强度。上述报道的 TA 膜剂或凝胶具有良好的生物黏附性和缓释作用,在工艺过程中进行了化学交联、结构改造或辐射等操作,增加了工艺放大的不确定性。

涂布法 (coating method) 是一种可以连续生产的制剂工艺,其生产工艺流程短,工艺简单,具有较大的产业化优势。通过涂布法可以在不同的膜层中负载活性成分,并通过不同功能膜层叠加实现多功能膜剂的开发^[13-15]。因而基于 TA 膜剂的开发需求,我们提出基于涂布法,开发出一种“三明治”式的 TA 口腔膜剂。该膜剂由背衬层、缓释层和黏附层 3 层组成。其中,背衬层主要以乙基纤维素 (ethyl cellulose, EC) 为背衬材料,起支撑和保护作用;缓释层以羟丙基甲基纤维素 (hydroxypropyl methylcellulose, HPMC) 为主要缓释材料,通过 HPMC 的凝胶屏障等机制发挥缓释作用;黏附层主要以聚丙烯酸 (polyacrylic acid, PAA) 为生物黏附材料,通过 PAA

的生物黏附性发挥黏膜黏附作用。通过处方摸索,制备的膜剂具有良好的黏附性、机械强度,厚度为 100 μm 左右,使用舒适且能够长久起效。此外,我们以市售的 Taisho[®] 膜剂为对照,发现研制的“三明治”式口腔膜剂与 Taisho[®] 具有较好的质量一致性。因此,该工艺可以为以 TA 为代表的口腔膜剂的开发提供一种新的思路。

1 材料

ME104E 电子天平 [梅特勒-托利多仪器 (上海) 有限公司]; MS-H280-Pro 磁力搅拌器 (Scilogex); MPLR-702 恒温水浴锅 (金坛市大地自动化仪器厂); ZRS-6G 溶出试验仪 (天津天大天发科技有限公司); SHZ-DC (Ⅲ) 循环水多用真空泵 (南京贝帝实验仪器有限公司); DGA-20A3R 型高效液相色谱仪 (日本岛津公司); PB-10 型 pH 计 (北京赛多利斯); MSK-AFA-ⅢD 小型流延自动烘干涂膜机 (沈阳科晶自动化设备有限公司)。ZB-2 智能崩解仪 (天津天大天发科技有限公司); 数显测厚规 (上海川陆量具有限公司); NK-10 指针式推拉力计 (乐清市艾德堡仪器有限公司)。

TA (浙江仙琚制药有限公司); EC (亚什兰公司); HPMC (上海卡乐康包衣技术有限公司); 磷酸氢二钾 (KH₂PO₄)、氢氧化钠 (NaOH)、蓖麻油 (castor oil)、枸橼酸三乙酯 (TEC)、PAA、胭脂红 (carmine) (上海麦克林生化科技有限公司)。

2 方法

2.1 TA 口腔膜剂的制备

TA 口腔膜剂分为 3 层,即黏附层、缓释层和背衬层。3 层均通过涂布法制备。具体的制备工艺如下。

2.1.1 背衬层的优化 将 EC 分散于乙醇中使用磁力搅拌器搅拌溶胀,加入增塑剂 TEC、胭脂红和蓖麻油混合均匀后静置消除气泡得到背衬层溶液。使用流延机将上述溶液涂布于表面温度为 40 °C 的锡纸上,于 40 °C 继续干燥除去乙醇。其中 EC 的浓度影响背衬层的厚度、均匀性和脱膜性能,增塑剂用量影响背衬层的机械强度。为了优化背衬层中 EC 的浓度和增塑剂用量,使用不同浓度的 EC (50、70 和 100 mg · mL⁻¹) 和增塑剂制备背衬层,见表 1。以背衬层的外观、脱膜性能、厚度、耐折度和质量差异等为考察指标,筛选出制备背衬层的处方组成。

表 1 背衬层中乙基纤维素(EC)的浓度和增塑剂枸橼酸三乙酯(TEC)与蓖麻油用量的优化

Tab. 1 Optimization of EC concentration and the amount of plasticizer TEC and castor oil in the backing layer

Formulation	Ethylcellulose(EC)/mg · mL ⁻¹	Ethanol/mL	Triethyl citrate(TEC)/mg · mL ⁻¹	Castor oil/mg · mL ⁻¹	Carmine/mg · mL ⁻¹
RX 1	50	10	10	10	5
RX 2	70	10	10	10	5
RX 3	100	10	10	10	5
RX 4	100	10	13	13	5
RX 5	100	10	26	-	5
RX 6	100	10	-	26	5

注: - - 不含有相关材料。

Note: - - does not contain related materials.

2.1.2 缓释层的优化 使用磁力搅拌器在连续搅拌下将 HPMC 和 PAA 分散在水中,加入 TEC 作为增塑剂并加入 TA 混合均匀,静置除去气泡后使用流延机涂布于表面温度为 50 °C 已干燥的背衬层上,于 50 °C 干燥除去溶剂。缓释层中 HPMC 和 PAA 的

用量在药物释放和成膜中起着关键作用。为了优化 HPMC 和 PAA 的用量,使用不同浓度和比例的 HPMC 和 PAA 制备缓释层,见表 2。以缓释层的外观、脱膜性、厚度和质量差异等为考察指标,筛选出制备缓释层的处方组成。

表 2 载药缓释层中羟丙基甲基纤维素(HPMC)和聚丙烯酸(PAA)的浓度和增塑剂 TEC 用量的优化

Tab. 2 Optimization of HPMC and PAA concentrations and plasticizer TEC dosage in drug - loaded sustained release layers

Formulation	Polyacrylic acid(PAA) /mg · mL ⁻¹	Hydroxypropyl methylcellulose (HPMC)/mg · mL ⁻¹	Water /mL	TEC /mg · mL ⁻¹	Triamcinolone acetonide (TA)/mg · mL ⁻¹
RX 7	7	1	15	3	1
RX 8	7	7	15	3	1
RX 9	7	67	15	3	1
RX 10	-	67	15	3	1
RX 11	7	67	15	13	1

注: - - 不含有相关材料。

Note: - - does not contain related materials.

2.1.3 黏附层的制备 将 HPMC 分散于体积分数 60% 乙醇中使用磁力搅拌器搅拌溶胀,加入 TiO₂ 混合均匀。另取 PAA 加入体积分数 60% 乙醇溶液搅拌溶胀备用。将 HPMC 溶液与 PAA 混合并加入 TEC,静置除去气泡后使用流延机涂布于表面温度为 50 °C 已干燥的缓释层上,于 50 °C 干燥除去溶剂。其中 TiO₂ 作为避光剂。黏附层聚合物的选择及其浓度在成膜和黏附中起着关键作用。为了优化聚合物的浓度,通过使用不同浓度的 HPMC、PAA 和 TEC

制备黏膜黏附层,见表 3。以黏附层的外观、脱膜性、厚度、质量差异和黏附时间等为考察指标,筛选出制备黏附层的处方组成。

2.1.4 TA 口腔膜剂的处方及工艺确定 通过上述方法优选各层处方并进行最终处方的制备。将背衬层涂布于锡纸上,真空吸附下 40 °C 干燥。将缓释层涂布于背衬层上,于 50 °C 干燥除去溶剂后继续涂布黏附层于 50 °C 干燥,裁剪至适宜大小即得。

表 3 黏附层中 HPMC 和 PAA 的浓度和增塑剂 TEC 用量的优化

Tab. 3 Optimization of HPMC and PAA concentrations and plasticizer TEC dosage in adhesive layers

Formulation	PAA/mg · mL ⁻¹	HPMC/mg · mL ⁻¹	60% Ethanol /mL	TEC/mg · mL ⁻¹	TiO ₂ /mg · mL ⁻¹
RX 12	24	-	20	1	2
RX 13	-	8	20	1	2
RX 14	16	16	20	1	2
RX 15	24	8	20	1	2
RX 16	24	8	20	5	2
RX 17	24	8	20	10	2

注: - - 不含有相关材料。

Note: - - does not contain related materials.

2.2 膜剂物理表征

2.2.1 外观 参照 2020 年版《中国药典》四部

通则 <0125 膜剂> 检测项下规定:膜剂在外观上应完整光洁厚度一致,色泽均匀无明显气泡刺

性、质感良好且易于脱膜。以目视检查薄膜的外观。

2.2.2 厚度和质量差异 裁剪膜剂的不同部位使用测厚规测量其厚度。采用精密电子天平称量质量,并参照 2020 年版《中国药典》四部通则 <0125 膜剂> 检测项下测量其质量差异。

2.2.3 含量均一度 将膜剂剪碎置于 50 mL 量瓶中,加入 50 mL 体积分数 60% 甲醇溶液超声溶解,取上述溶液过 0.45 μm 滤膜过滤。通过绘制 TA 的标准曲线,使用 HPLC 测定薄膜中药物含量^[16]。其中色谱条件为:使用 Hanbon Sci C₁₈ (4.6 mm \times 250 mm, 5 μm) 色谱柱;柱温 35 $^{\circ}\text{C}$; 甲醇(A)-水(B) = 52:48 作为流动相进行梯度洗脱;检测波长为 239 nm。

2.2.4 机械性能 为了确保膜剂在制造、包装和搬运过程中的完整性,要求膜剂具有一定的机械强度。可通过 3 个指标进行膜剂机械性能的衡量:抗张强度、伸长率和耐折度。本研究中取制备的口腔膜剂的不同部位,沿同一个折痕 180 $^{\circ}$ 翻折直至断裂或到达最大翻折次数(300 次),并记录翻折次数^[16-17]。

2.2.5 TA 口腔膜剂溶胀指数考察 取制备的 TA 口腔膜剂置于称量瓶中,加入 5 mL 磷酸盐缓冲液(pH = 6.8),在特定时间点取出膜剂使用滤纸除去表面水分后测定膜剂的质量。使用公式 1 计算膜剂溶胀指数^[16]。

$$\text{溶胀指数}(\%) = \frac{(m_2 - m_0)}{m_1} \times 100\% \quad \text{公式(1)}$$

式中, m_1 为溶胀前试样的质量; m_2 为称量瓶加溶胀试样的总质量; m_0 为称量瓶的质量。

2.3 TA 口腔膜剂与 Taisho[®] 的质量比较

2.3.1 黏附性 使用改良的崩解仪测定膜剂黏附时间以模拟膜剂在口腔中的状态。将崩解仪的吊篮改装为载玻片,装置示意图见图 1。将离体的小鼠大肠段固定于载玻片上,膜剂润湿后黏附于小鼠大肠黏膜上轻压 30 s。将膜剂浸于介质中(pH 6.8 磷酸盐缓冲液 900 mL),通过磷酸盐缓冲液和崩解仪升降臂的上下运动模拟膜剂在口腔中被唾液和舌头冲刷干扰的过程。观察并记录膜剂在崩解仪中上下运动过程中脱落的时间以此代表膜剂的黏附时间^[18-21]。

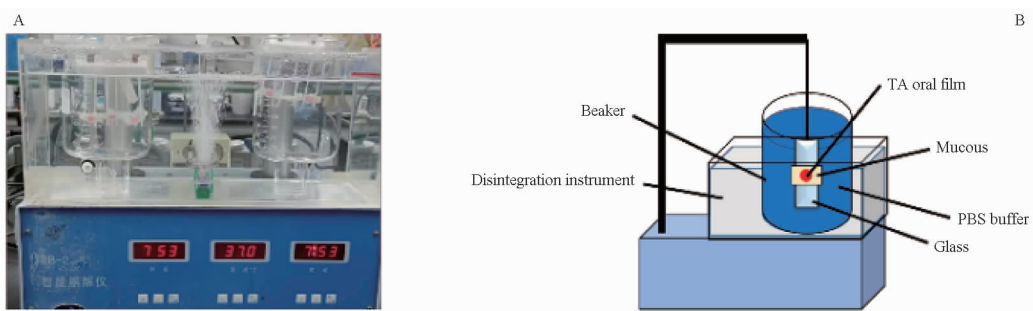


图 1 黏附时间的测定装置实物图(A)和结构示意图(B)

Fig. 1 Physical drawing (A) and structural diagram (B) of the device for measuring adhesive time

使用拉力计考察膜剂黏附力^[19]。将大肠黏膜固定于拉力计一端,将膜剂固定于实验台面上,使用磷酸盐缓冲液润湿膜剂并与大肠黏膜接触按压 30 s,缓慢拉动拉力计,观察并记录膜剂与黏膜表面脱离所使用的拉力即为膜剂的黏附力。

2.3.2 体外释放度 参考相关文献[18,21-22]中膜剂的体外释放度考察方法,采用 2020 年版《中国药典》四部通则 <0931> 溶出度与释放度测定法中第四法浆碟法,并对实验方法进行了优化,对膜剂进行体外释放度考察(溶出装置示意图见图 2)。将膜剂固定于定制的网碟中,以 100 mL 磷酸盐缓冲液为介质,转速设为 100 $\text{r} \cdot \text{min}^{-1}$,于 0.5、1、1.5、2、4、6 和 8 h 取样 1 mL 过 0.45 μm 滤

膜,随后补给同体积等温的新鲜介质。续滤液采用 HPLC 检测其释放度。

采用非模型依赖法中的相似因子(f_2)对比 TA 口腔膜剂与 Taisho[®] 释放曲线之间的相似性^[23]。按公式 2 计算 f_2 。

$$f_2 = 50 \times \lg \left\{ \left[1 + \left(\frac{1}{n} \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2 \right)^{-0.5} \right] \times 100 \right\} \quad \text{公式(2)}$$

其中 n 为取样时间点个数, R_t 为参比样品在 t 时刻的释放度, T_t 为实验批次在 t 时刻的释放度。 f_2 值范围为 0 ~ 100,当 $50 \leq f_2 \leq 100$ 时可以认为两者相似,无显著差异,且 f_2 值越大相似程度越高。

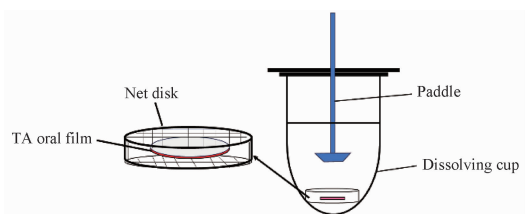


图2 浆碟法的溶出装置示意图

Fig. 2 Schematic diagram of the dissolution device for the paddle over disc method

3 结果与讨论

3.1 TA 口腔膜剂的制备

3.1.1 背衬层处方优化结果 背衬层可为膜剂

提供支撑和保护,因此应该具有一定的机械强度即耐折度。EC 的浓度影响膜剂的脱膜性能和膜剂厚度等。EC 的浓度过低,则脱膜性能较差,膜剂整体较薄。当 EC 质量浓度为 $100 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 时膜剂的脱膜性能较好厚度适中。增塑剂的用量过低膜剂机械强度较差,这是由于小分子增塑剂进入聚合物链之间,减弱聚合物分子间的相互作用,提高膜剂柔韧性和机械性能。可通过增加增塑剂含量,来提高薄膜的柔韧性和机械性能^[24]。TEC 和蓖麻油的用量均为 $13 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 时膜剂具有较好的耐折度和柔韧度(表 4)。因此,选择 RX 4 作为背衬层的处方。

表 4 背衬层中 EC 浓度和增塑剂 TEC 和蓖麻油用量的优化结果. $n=6, \bar{x} \pm s$

Tab. 4 Results of optimizing EC concentration and the amount of plasticizer TEC and castor oil in the backing layer. $n=6, \bar{x} \pm s$

Formulation	Appearance	Measured thickness of the film/ μm	Calculated thickness of the backing layer/ μm	Folding endurance /times	Mass variation
RX 1	Thin, not uniform but cannot be removed from mold	13.7 ± 3.7	13.7 ± 3.7	50 ± 4	<15
RX 2	Thin, uniform but cannot be removed from mold	16.7 ± 2.7	16.7 ± 2.7	105 ± 10	<15
RX 3	Good thickness, smooth but less flexibility	26.2 ± 1.2	26.2 ± 1.2	262 ± 6	<15
RX 4	Good thickness, good uniformity and flexibility	26.0 ± 2.2	26.0 ± 2.2	>300	<15
RX 5	Good thickness, smooth but too flexibility to break	28.0 ± 1.9	28.0 ± 1.9	189 ± 9	<15
RX 6	Good thickness, smooth but less flexibility	27.0 ± 1.4	27.0 ± 1.4	249 ± 31	<15

3.1.2 缓释层处方优化结果 HPMC 是纤维素类高分子聚合物,在适宜浓度下具有较好的延展性和成膜性能。且具有高羟丙基/甲氧基比率的 HPMC 可以建立凝胶屏障用于药物缓释,被广泛应用于口腔膜剂的制备^[25-26]。此外,HPMC 与 PAA 等聚丙烯酸类聚合物有较好的相容性。通过优化聚合物浓度和增塑剂用量形成均匀、机械

强度较好的缓释层。结果显示(表 5),上述缓释层处方均有较好的外观和均匀度。随 HPMC 含量的增加,口腔膜剂厚度增加,脱膜性较好。其中,HPMC 和 PAA 的质量浓度分别为 67 和 $7 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$,TEC 用量为 $13 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 时的膜剂具有较好的外观、均匀度和耐折度。因此,选择 RX 11 作为缓释层的处方。

表 5 缓释层中 HPMC 和 PAA 的浓度和增塑剂 TEC 用量的优化结果. $n=6, \bar{x} \pm s$

Tab. 5 Results of optimization of HPMC and PAA concentrations and plasticizer TEC dosage in the sustained release layer. $n=6, \bar{x} \pm s$

Formulation	Appearance	Measured thickness of the film/ μm	Calculated thickness of the sustained release layer/ μm	Folding endurance /times	Mass variation
RX 7	Good film thickness and cannot be removed from mold	58.8 ± 6.9	32.8 ± 6.9	>300	<15
RX 8	Good film thickness, smooth and cannot be removed from mold	65.8 ± 3.9	39.8 ± 3.9	>300	<15
RX 9	Good film thickness and smooth	68.8 ± 2.1	42.8 ± 2.1	>300	<15
RX 10	Thin and smooth	56.7 ± 2.3	30.7 ± 2.3	265 ± 1	<15
RX 11	Good film thickness, smooth and flexible	70.0 ± 3.2	44.0 ± 3.2	>300	<15

3.1.3 黏附层处方优化结果 本研究通过优化 HPMC 和 PAA 浓度和增塑剂用量以形成均匀、黏附性较好的黏附层,见表 6。通过测量膜的厚度、均匀性、耐折度和黏附性来选择聚合物浓度和增塑剂用量。PAA 是一种合成高相对分子质量聚合物,具有

快速、高稳定的溶胀性和良好的黏性。但是 PAA 具有良好的水溶性,导致其较快溶胀溶蚀限制其黏附性能^[27]。研究表明 2 种聚合物的混合物可提供高黏着力、高黏度和铺展性好的凝胶基质^[28]。HPMC 和 PAA 两者联用可以增强膜剂黏附性能。

以“2.3.1”项下黏附性检测方法分别考察 RX 12-17 的黏附时间和黏附力。结果见图 3。PAA 具有较好的黏附性常用作生物黏附材料。因此,随 PAA 含量增加膜剂黏附力和黏附时间增大。但 PAA 亲水性较强导致膜剂易被溶蚀所以 RX 12 黏附时间较短。此外,为了提高膜剂的机械性能,加入 TEC 作为增塑剂。研究发现,当 TEC 用量过高时膜

剂表面有大量油质浸出,推测可能的原因是 TEC 为疏水性物质,用量过多时与成膜材料相容性较差。且 TEC 用量过高时部分浸出导致膜剂黏附性降低。但 TEC 用量过低时膜剂机械性能较差较脆易碎。因此,当黏附层中 HPMC 和 PAA 的质量浓度为 24 和 8 mg · mL⁻¹,TEC 用量为 1 mg · mL⁻¹时膜剂外观、厚度、均匀性和黏附性等较好。

表 6 黏附层中 HPMC 和 PAA 的浓度和增塑剂 TEC 用量的优化结果. $n=6, \bar{x} \pm s$

Tab. 6 Results of optimization of HPMC and PAA concentrations and plasticizer TEC dosage in the adhesive layers. $n=6, \bar{x} \pm s$

Formulation	Appearance	Measured thickness of the film/ μm	Calculated thickness of the adhesion layer/ μm	Folding endurance /times	Mass variation
RX 12	Thin, not uniform and cannot be removed from mold	120.0 \pm 26.9	50.0 \pm 26.9	118 \pm 3	> 15
RX 13	Good thickness, smooth	95.5 \pm 1.9	25.5 \pm 1.9	> 300	< 15
RX 14	Good thickness, smooth	104.3 \pm 1.4	34.3 \pm 1.4	198 \pm 2	< 15
RX 15	Good thickness, smooth and flexible	98.8 \pm 4.1	28.8 \pm 4.1	> 300	< 15
RX 16	Good thickness, smooth	104.5 \pm 1.9	34.5 \pm 1.9	> 300	< 15
RX 17	Good film thickness and smooth	101.0 \pm 3.0	31.0 \pm 3.0	276 \pm 8	< 15

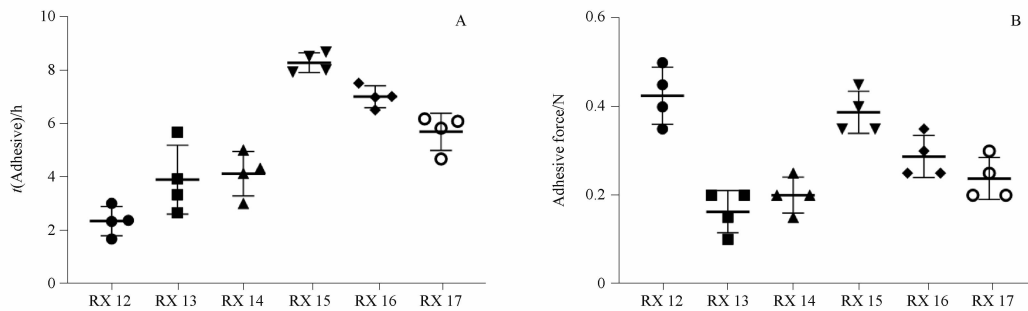


图 3 处方 RX 12 ~ 17 的黏附时间(A)和黏附力(B). $n=4, \bar{x} \pm s$

Fig. 3 Adhesive time(A) and adhesive force(B) of prescription RX12-17. $n=4, \bar{x} \pm s$

3.1.4 黏附层膜剂溶胀指数的考察 研究表明溶胀影响膜剂的黏附性和释放度,膜剂要有适当的溶胀速率。以“2.2.5”项下溶胀指数考察方法分别考察 RX 12-17 的溶胀指数。在 pH 6.8 磷酸盐缓冲溶液中观察到膜剂的溶胀指数见图 4。溶胀实验结果表明,PAA 含量越高,膜剂的溶胀率越大,这是由于 PAA 羧基链之间的排斥而导致水分子容易进入分子间,溶胀率增大。溶胀率越大表明膜剂口腔黏膜的黏附时间越短,在口腔中的滞留时间减少^[29]。HPMC 可与 PAA 的相互作用降低了 PAA 分子间排斥。膜剂溶胀率随 HPMC 比例的增加而降低。膜剂要有适当的溶胀速率,须控制 PAA 在处方中的比例。

增塑剂通过改变聚合物的三维结构导致膜剂溶胀差异。小分子增塑剂填充到聚合物分子间并减少聚合物链之间的相互作用,从而增加聚合物的韧性

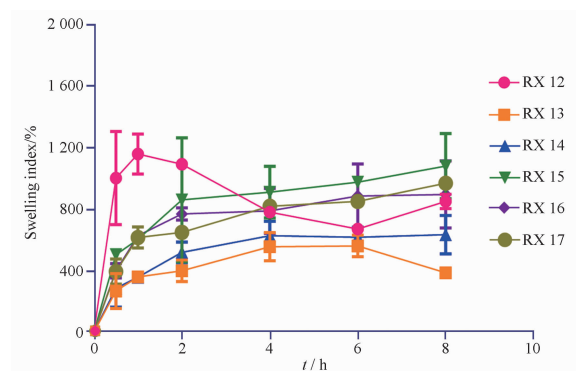


图 4 处方 RX 12 ~ 17 的溶胀指数. $n=6, \bar{x} \pm s$

Fig. 4 Swelling index of prescription RX12-17. $n=6, \bar{x} \pm s$

和流动性。如 Vieira 等^[30]所述,高浓度的亲水性增塑剂(如甘油)可以使水扩散到聚合物中。在这种情况下,增塑剂扩大了聚合物链之间的空间,允许更多水分子进入,从而产生更高的溶胀性。相反,疏水

性增塑剂 TEC 可以减少膜剂的吸水性,导致的溶胀率降低^[24,31]。所以随 TEC 用量的增加膜剂溶胀指数有变小趋势。综上所述,最终选择 RX 15 作为黏附层的处方。

3.1.5 TA 口腔膜剂制备 使用优化的背衬层(RX 4)、缓释层(RX 11)和黏附层(RX 15),按照“2.1.4”项下制备 TA 口腔膜剂。为了使用方便,将制备的 TA 口腔膜剂裁剪成直径为 1 cm 的圆形,膜剂实物图和结构图见图 5。将膜剂密封保存并储存于气密玻璃容器中,防止膜剂吸潮并保持膜剂的完整性和弹性。

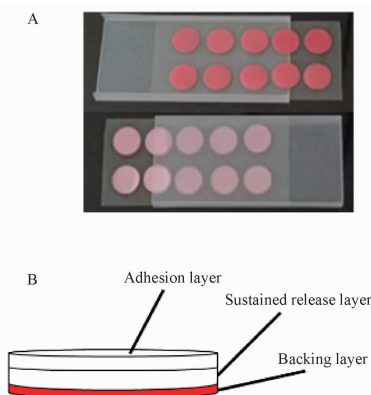


图 5 TA 口腔膜剂实物图(A)和结构示意图(B)

Fig. 5 Picture of TA oral film(A) and structure diagram of TA oral film(B)

表 7 TA 口腔膜剂和 Taisho® 的表征结果. $n=6, \bar{x} \pm s$

Tab. 7 Characterization results of TA oral film and Taisho®. $n=6, \bar{x} \pm s$

Formulation	Appearance	Thickness / μm	Mass / mg	Folding endurance/times	Adhesive time/h	Adhesive force/N	Content of TA/%
TA oral film	Thickness suitable, uniform, flexible	97.8 \pm 0.8	9.76 \pm 0.43	>300	8.00 \pm 0.92	0.41 \pm 0.05	96.0 \pm 3.00
Taisho®	Thickness, uniform, smooth, and flexible	98.9 \pm 0.4	9.56 \pm 0.12	>300	8.89 \pm 0.92	0.44 \pm 0.06	96.4 \pm 0.35

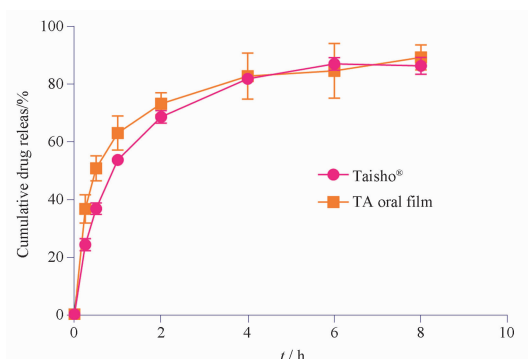


图 6 TA 口腔膜剂和 Taisho® 的释放度曲线. $n=6, \bar{x} \pm s$

Fig. 6 Release profiles of TA oral film and Taisho®. $n=6, \bar{x} \pm s$

3.2 TA 口腔膜剂与 Taisho® 的质量比较

3.2.1 TA 口腔膜剂的表征 对优化的 TA 口腔膜剂和 Taisho® 按“2.2.1”到“2.2.4”项下方法进行表征。结果见表 7, TA 口腔膜剂具有一定的透明度,表面光滑平整。理想的口腔黏膜膜剂厚度在 50 ~ 100 μm ^[18], TA 口腔膜剂和 Taisho® 厚度均在此范围内。膜剂质量差异反映膜剂的均一度和批次之间的差异程度,影响药物含量均匀度、释放和黏附性。其中处方 TA 口腔膜剂和 Taisho® 均满足 2020 年版《中国药典》四部通则 <0125 膜剂> 检测项下的质量差异中规定,即质量在“0.02 g 及 0.02 g 以下”范围内,质量差异限度应在 15% 以内。耐折度测试结果表明,膜剂具有较好的机械强度^[17]。以“2.2.3”项下含量测定方法所测处方 TA 口腔膜剂和 Taisho® 的药物含量,以 Taisho® 规定的药物含量 25 μg 为标示量,TA 口腔膜剂和 Taisho® 的药物含量分别为 96.0% 和 96.4%。

3.2.2 TA 口腔膜剂与 Taisho® 体外释放度研究

在上述研究的基础上,以“2.3.2”项下体外释放度考察方法分别考察 TA 口腔膜剂与 Taisho® 的释放曲线,TA 口腔膜剂与 Taisho® 的体外释放结果进行对比,结果见图 6。TA 口腔膜剂和 Taisho® 在 0.5 h 释放度分别为 50% 和 36%, 2 h 释放度分别为 73% 和 68%, 且两者的 f_2 为 54.25 可认为与 Taisho® 的释放行为一致。

4 结论

本实验建立了 TA 的含量测定及释放度检测的分析方法,采用涂布法制备了具有 3 层结构的 TA 口腔膜剂,分别为背衬层、缓释层和黏附层。并分别优化了各层处方,制备所得 TA 口腔膜剂厚度、质量、含量均一性、耐折度等物理特性与市售制剂 Taisho® 相似。离体小鼠肠黏膜黏附性实验表明该膜剂有较好的黏附性,体外黏附时间长达 8 h。对比 TA 口腔膜剂与市售制剂的体外释放行为,两者 f_2 为 54.25,可认为该膜剂与市售制剂释放行为一致的。本研究通过涂布法,经不同功能膜层叠加,制备了一种“三明治”式的 TA 口腔膜剂。该膜剂工艺简单,

生产流程短,具有较大的产业化优势。可以为以 TA 为代表的口腔膜剂的开发提供一种新的思路。

REFERENCES

- [1] LAU C B, SMITH G P. Recurrent aphthous stomatitis; a comprehensive review and recommendations on therapeutic options [J]. *Dermatol Ther*, 2022, 35 (6): e15000. DOI: 10.1111/dth.15500.
- [2] EDMANS J G, OLLINGTON B, COLLEY H E, et al. Electrospun patch delivery of anti-TNF α F(ab) for the treatment of inflammatory oral mucosal disease[J]. *J Controlled Release*, 2022, 350: 146-157.
- [3] HUO X, HAN N, LIU L. Effect of different treatments on recurrent aphthous stomatitis; laser versus medication[J]. *Lasers Med Sci*, 2021, 36: 1095-1100.
- [4] WANG X, XIONG K X, HUANG F, et al. A metagenome-wide association study of the gut microbiota in recurrent aphthous ulcer and regulation by thalidomide[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 1018567. DOI:10.3389/fimmu.2022.1018567.
- [5] BELENGUER-GUALLAR I, JIMÉNEZ-SORIANO Y, CLARAMUNT-LOZANO A. Treatment of recurrent aphthous stomatitis. A literature review[J]. *J Clin Exp Dent*, 2014, 6(2): 168-174.
- [6] XUE N N, WANG Y, CHENG H, et al. Regulatory T cell therapy suppresses inflammation of oral mucosa[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 1-9.
- [7] CUI J X. Local injection of BCG-PSN, triamcinolone acetonide treatment of erosive oral lichen planus clinical observation of 20 cases[D]. Dalian: Dalian Medical University, 2011.
- [8] DHOPE A, BAGDE H. Comparative evaluation of low-level laser therapy and topical triamcinolone acetonide 0.1% in recurrent aphthous stomatitis subjects[J]. *Cureus*, 2022, 14: 1-11.
- [9] GOROUHI F, SOLHPOUR A, BEITOLLAHI J M, et al. Randomized trial of pimecrolimus cream versus triamcinolone acetonide paste in the treatment of oral lichen planus[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2007, 57: 806-813.
- [10] LAEIJENDECKER R, TANK B, DEKKER S K, et al. A comparison of treatment of oral lichen planus with topical tacrolimus and triamcinolone acetonide ointment[J]. *Acta Derm Venereol*, 2006, 86: 227-229.
- [11] ZHENG W P. Preparation of triamcinolone acetonide-loaded chitosan /fucoidanhydrogels and its potential application as an oral mucosa patch[D]. Qingdao: Qingdao University, 2021.
- [12] CHOI S G, BAEK E J, DAVAA E, et al. Topical treatment of the buccal mucosa and wounded skin in rats with a triamcinolone acetonide-loaded hydrogel prepared using an electron beam[J]. *Int J Pharm*, 2013, 447: 102-108.
- [13] ZHANG L, ALFANO J, RACE D, et al. Zero-order release of poorly water-soluble drug from polymeric films made via aqueous slurry casting[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2018, 117: 245-254.
- [14] THABET Y, LUNTER D, BREITKREUTZ J. Continuous manufacturing and analytical characterization of fixed-dose, multilayer orodispersible films[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2018, 117: 236-244.
- [15] RANA P, MURTHY R S R. Formulation and evaluation of mucoadhesive buccal films impregnated with carvedilol nanosuspension; a potential approach for delivery of drugs having high first-pass metabolism[J]. *Drug Deliv*, 2013, 20: 224-235.
- [16] POTAS J, SZYMANSKA E, WROBLEWSKA M, et al. Multi-layer films based on chitosan/pectin polyelectrolyte complexes as novel platforms for buccal administration of clotrimazole [J]. *Pharmaceutics*, 2021, 13: 1-23.
- [17] AL-NEMRAWI N K, ALSHARIFI S S M, ALZOUBI K H, et al. Preparation and characterization of insulin chitosan-nanoparticles loaded in buccal films[J]. *Pharm Dev Technol*, 2019, 24: 967-974.
- [18] NAIR A B, KUMRIA R, HARSHA S, et al. *In vitro* techniques to evaluate buccal films[J]. *J Controlled Release*, 2013, 166: 10-21.
- [19] ALAEI S, OMIDIAN H. Mucoadhesion and mechanical assessment of oral films[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2021, 159: 105727. DOI:10.1016/j.ejps.2021.105727.
- [20] FREAG M S, SALEH W M, ABDALLAH O Y. Exploiting polymer blending approach for fabrication of buccal chitosan-based composite sponges with augmented mucoadhesive characteristics [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2018, 120: 10-19.
- [21] MEHER J G, TARAI M, YADAV N P, et al. Development and characterization of cellulose-polymethacrylate mucoadhesive film for buccal delivery of carvedilol[J]. *Carbohydr Polym*, 2013, 96: 172-180.
- [22] CHAN S Y, GOH CHOON F, LAU J Y, et al. Rice starch thin films as a potential buccal delivery system; effect of plasticizer and drug loading on drug release profile[J]. *Int J Pharm*, 2019, 562: 203-211.
- [23] XIE M F. The dissolution curve with distinguishing ability[J]. *Chin J Pharm* (中国医药工业杂志), 2014, 45(7):687-690.
- [24] MARTÍN-ILLANA A, CAZORLA-LUNA R, NOTARIO-PÉREZ F, et al. Eudragit® L100/chitosan composite thin bilayer films for intravaginal pH-responsive release of tenofovir [J]. *Int J Pharm*, 2022, 616: 121554. DOI:10.1016/j.ijpharm.2022.121554.
- [25] BORGES A F, SILVA C, COELHO J F J, et al. Oral films: Current status and future perspectives; I-Galenical development and quality attributes[J]. *J Controlled Release*, 2015, 206: 1-19.
- [26] LIU X M, FU L, DAI W W, et al. Design of transparent film-forming hydrogels of tolterodine and their effects on stratum corneum[J]. *Int J Pharm*, 2014, 471: 322-331.
- [27] CHOI H K, KIM O J, CHUNG C K, et al. A novel mucoadhesive polymer prepared by template polymerization of acrylic acid in the presence of poly(ethylene glycol) [J]. *Appl Polym Sci*, 1999, 73, 2749-2754.
- [28] FONSECA-SANTOS B, CHORILLI M. An overview of polymeric dosage forms in buccal drug delivery: state of art, design of formulations and their *in vivo* performance evaluation[J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2018, 86: 129-143.
- [29] TAKEUCHI I, TOGO C, MAKINO K. Rebamipide-containing film using chitosan and HPMC for oral mucositis induced by cancer chemotherapy[J]. *Anticancer Res*, 2019, 39: 6531-6536.
- [30] VIEIRA M G A, SILVA M A D, SANTOS L O, et al. Natural-based plasticizers and biopolymer films; a review[J]. *Eur Polymer J*, 2011, 47(3):254-263.
- [31] CASTRO P M, FONTE P, OLIVEIRA A, et al. Optimization of two biopolymer-based oral films for the delivery of bioactive molecules[J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2017, 76: 171-180.

(收稿日期:2022-12-21)