载药量和成膜材料 HPMC 相对分子质量对盐酸氟桂利嗪纳米晶口溶膜关键质量属性的影响

刘国敏[1]，翟 豪[2]，蔡 挺[1,2,3]*

（1. 中国药科大学药学院，江苏南京 210009；2. 中国药科大学工学院，江苏南京 211198；
3. 中国药科大学教育部智能制药关键技术工程研究中心，江苏南京 211198）

摘要：盐酸氟桂利嗪（**1**）的低溶解度易导致口服生物利用度偏低。为提高 **1** 溶解度，该文采用反溶剂法制备了 **1** 纳米晶混悬液，再用流延浇铸法制成口溶膜，并考察了载药量和成膜材料 HPMC 的相对分子质量（M_r：5×10^4 ～ 4×10^5）对纳米晶口溶膜关键质量属性的影响。结果表明，载药量在低于 40%时对 **1** 纳米晶口溶膜的再分散性无显著性影响；在受试范围内，HPMC M_r 越大，**1** 纳米晶口溶膜的再分散性越差。以 HPMC E15、HPMC E50 和 HPMC E4M 为膜材时：载药量在 20%～ 30%范围内，**1** 纳米晶在膜中分布均匀；当载药量高于 40%时，**1** 纳米晶在膜中可发生聚集。同时，纳米晶口溶膜的侵蚀和溶出性能具有较好的相关性：载药量和 HPMC M_r 越高，膜的侵蚀和溶出速率越慢。

关键词：盐酸氟桂利嗪；纳米晶；口溶膜；载药量；相对分子质量；关键质量属性

中图分类号：R944.9 **文献标志码**：A **文章编号**：1001-8255(2024)03-0353-08

DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2024.03.006

Effects of Drug Loading and Relative Molecular Weight of Film Forming Material HPMC on Critical Quality Attributes of Flunarizine Hydrochloride Nanocrystalline Orodispersible Films

LIU Guomin[1], ZHAI Hao[2], CAI Ting[1,2,3]*

(*1. School of Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009; 2. School of Engineering, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198; 3. Engineering Research Center for Smart Pharmaceutical Manufacturing Technologies, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198*)

ABSTRACT: The low solubility of flunarizine hydrochloride (**1**) can lead to the low oral bioavailability. In order to increase the solubility of **1**, **1** nanocrystal suspension was prepared by the antisolvent crystallization method in this study. The orodispersible films containing **1** nanocrystals were then prepared by the solvent casting method. The effects of drug loading and relative molecular weight (M_r: 5×10^4 – 4×10^5) of HPMC on the critical quality attributes of the orodispersible films were investigated. The results revealed that the redispersibility of the nanocrystalline orodispersible films was not significantly affected when the drug loading was lower than 40%. However, within the test ranges, the larger the M_r of HPMC, the worse the redispersibility of the **1** nanocrystalline orodispersible films. When the drug loading was in the range of 20% – 30%, **1** nanocrystal was evenly distributed in the films containing HPMC E15, HPMC E50, or HPMC E4M as the film forming material. However, when the drug loading was higher than 40%, **1** nanocrystal tended to aggregate in the films. Furthermore, the results showed a good correlation between the erosion and dissolution performance of the films, where the higher the drug loading and M_r of HPMC resulted in the slower the erosion and dissolution rates of the film.

Key Words: flunarizine hydrochloride; nanocrystal; orodispersible film; drug loading; relative molecular weight; critical quality attribute

盐酸氟桂利嗪（flunarizine hydrochloride，**1**）是一种钙通道阻滞药，主要用于防治眩晕症、血管性偏头痛，上市剂型有片剂、胶囊剂和分散片。**1** 属于 BCS Ⅱ类药物，在水中极微溶。减小药物粒径是改善难溶性药物溶出度和生物利用度较常用的方法之一。而纳米晶技术是减小颗粒粒径的一种常用手段，但所得制品稳定性较差。通常要将纳米混悬液进行干燥处理，形成粉末中间体，然后进一步加工成片剂或胶囊等固体剂型以提高稳定性。但该过程操作复杂、成本高，形成的粉末中间体还需要有良好的粉体学性质。

口溶膜（orodispersible film，ODF）是由药物和聚合物基质组成的单层或多层薄膜，放入口腔可迅速溶化，药物随唾液一起吞下，迅速起效。将难溶性药物制成口溶膜有助于改善其溶出。但由于口溶膜的成膜材料通常为亲水性高分子聚合物，与难溶性药物的相容性较差，尤其在高载药量的情况下药物易聚集、析晶[1]，进而可能影响口溶膜的溶化、溶出、机械性质和含量均匀性等质量属性。因此，目前难溶性药物口溶膜通常具有载药量低的问题。近年来，口溶膜被开发用于递送药物纳米晶[2]，即将难溶性药物以纳米晶的形式载入口溶膜中，可克服难溶性药物口溶膜低载药量的缺陷。通过将药物纳米混悬液直接和成膜溶液混合，在膜的干燥过程就可实现对纳米晶的固化。此外，采用口溶膜递送纳米晶的操作简单、成本低，无需考虑粉末中间体的可加工性能；将纳米晶技术和口溶膜技术相结合还可协同提高难溶性药物的溶出效果。

成膜材料是口溶膜的重要组分之一，膜材的选择直接影响膜的关键质量属性（critical quality attributes，CQAs）。CETINDAG 等[3]报道聚合物的类型会影响药物重结晶、膜结构、机械性能和溶出等性质。聚合物的相对分子质量（M_r）具有多样性，不同 M_r 的聚合物可能会对药物释放产生不同的影响。此外，成膜聚合物的 M_r 对膜的机械性能有显著影响。KRULL 等[4]考察了 HPMC M_r 对灰黄霉素纳米晶膜的影响，但试验中并未控制载药量、HPMC 比例和增塑剂比例保持一致，导致试验结果受到众多因素的影响。载药量低是口溶膜的普遍局限性，而载药量升高至一定程度也可能会影响膜的 CQAs。因此本研究首先采用反溶剂法制备 **1** 纳米晶混悬液，再选择不同 M_r 的 HPMC 为成膜材料，通过溶剂浇铸法将 **1** 纳米晶载入口溶膜中，制成 **1** 纳米晶口溶膜。随后考察了载药量和 HPMC 的 M_r 对纳米晶分布均匀性、膜再分散性、溶化时间、机械性质、溶出度等性质的影响，以期为难溶性药物纳米晶口溶膜的开发提供参考。

1　仪器与试药

OS20-S 型机械搅拌器（北京大龙科技有限公司）；F32 型低温循环水浴槽（德国优莱博技术有限公司）；DT580 型实验室刮刀涂布机（常州德杜精密仪器有限公司）；XLW(PC)-500N 型智能电子拉力试验机（济南三泉中试验仪器有限公司）；DXR 型激光共聚焦拉曼显微镜（美国赛默飞世尔科技公司）；Brookhaven NanoBrook 90Plus PALS 型动态光散射纳米粒度仪（美国布鲁克海文仪器公司）；LC20AT 型高效液相色谱仪（日本岛津公司）；D8 ADVANCE 型 X 射线衍射仪（美国布鲁克公司）；ZRS-8G 型智能溶出仪（天津市鑫洲科技有限公司）；ME55 型分析天平（梅特勒 - 托利多仪器有限公司）；SU5000$^+$ 型热场式场发射扫描电镜（日本日立公司）。

1 原料药（上海麦克林生化科技有限公司，含量 98%，批号 C11459319）；HPMC（规格分别为 E15、E50 和 E4M，M_r 分别为 50 000、90 000 和 400 000）、PVA（型号 4-88）、甘油（纯度 99%）和 SDS（上海阿拉丁生化科技股份有限公司）；甲醇为色谱纯，磷酸二氢钾、三乙胺、盐酸等试剂为分析纯。

2　方法与结果

2.1　纳米晶口溶膜的制备

采用反溶剂法制备纳米晶[5]。将 **1** 溶于乙醇和水（体积比 6 ∶ 4）中作为母液；另将 PVA 1 g 和 SDS 0.05 g 分别加至纯化水 100 mL 中，制成含

收稿日期：2023-07-01

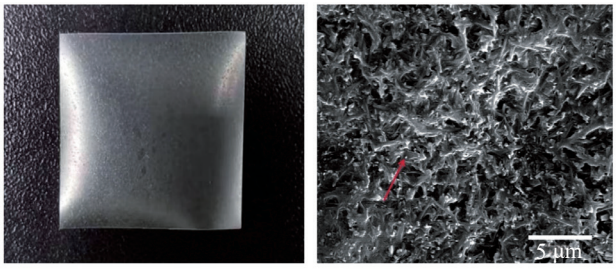
作者简介：刘国敏（1997—），女，硕士，从事口腔膜剂的研究。

通信作者：蔡　挺（1981—），男，博士生导师，教授，从事物理药剂学、药物晶体学、药物制剂工程、创新药物剂型设计和药物体内过程研究。

E-mail：tcai@cpu.edu.cn

稳定剂的反溶剂溶液。取母液适量，在搅拌、超声条件下滴加至含稳定剂的反溶剂中，滴毕继续搅拌（1 000 r/min）、超声 15 min，得到 **1** 纳米晶混悬液。采用溶剂浇铸法制备 **1** 纳米晶口溶膜[6]。将 **1** 纳米晶混悬液和聚合物溶液按一定质量比混合，并以 400 r/min 的速度搅拌 12 h 使其混合均匀。超声消除气泡，将形成的均匀无气泡的膜前体溶液倒至涂布机上，以 5 mm/s 的速度涂布；于 50 ℃干燥 2 h 后再于 60 ℃干燥 3 h，脱模，切割。**1** 纳米晶口溶膜的不同处方如表 1 所示。制得的典型纳米晶口溶膜如图 1 所示。

各处方所得的纳米晶口溶膜外观呈均匀透明状。以处方 F3 为例，其 SEM 照片中可见 **1** 纳米晶（即图 1B 中红色箭头指向的白色圆点）在口溶膜中均匀分布，无明显聚集。



A B

图 1 处方 F3 纳米晶口溶膜的外观形貌（A）和扫描电镜照片（B：×5 000）

Fig.1 Appearance (A) and SEM Image (B: ×5 000) of the Nanocrystalline Orodispersible Film (Formulation F3)

2.2 载药量和成膜材料 HPMC 的 M_r 对 **1** 纳米晶口溶膜的影响

2.2.1 口溶膜中纳米晶的分布均匀性考察

利用拉曼成像技术考察纳米晶在膜中分布的均匀性[7]。成像范围为 50 μm × 50 μm，在 x 和 y 轴上的步长为 1 μm，每个成像点光谱曝光时间为 1 s，曝光次数为 3，采用 50 倍显微镜和 50 μm 狭缝光阑，激光强度为 15 mW。**1** 的拉曼光谱特征峰在 1 655 cm^{-1} 处，其余辅料在该位置并无特征峰。拉曼成像结果如图 2 所示。

图 2A 和图 2B 分别为不同载药量的 E15 膜和 E4M 膜的拉曼成像图，蓝绿色表示药物分布较为均匀，红色区域为药物纳米晶聚集体。结果表明，当载药量低于 40%时，拉曼成像图显示的颜色较为均匀，说明 **1** 纳米晶在膜中分布均匀；当载药量进一步升高时，图中出现大片红色区域，说明 **1** 纳米晶在膜中发生聚集。图 2C 为 3 种 M_r 的 HPMC 制得的载药量相近的口溶膜的拉曼成像图。结果表明，在载药量约 20%时，所有图像的颜色都较均匀，说明 **1** 纳米晶在膜中均匀分布，提示 HPMC 的 M_r 对 **1** 纳米晶在膜中的分布情况无显著影响。

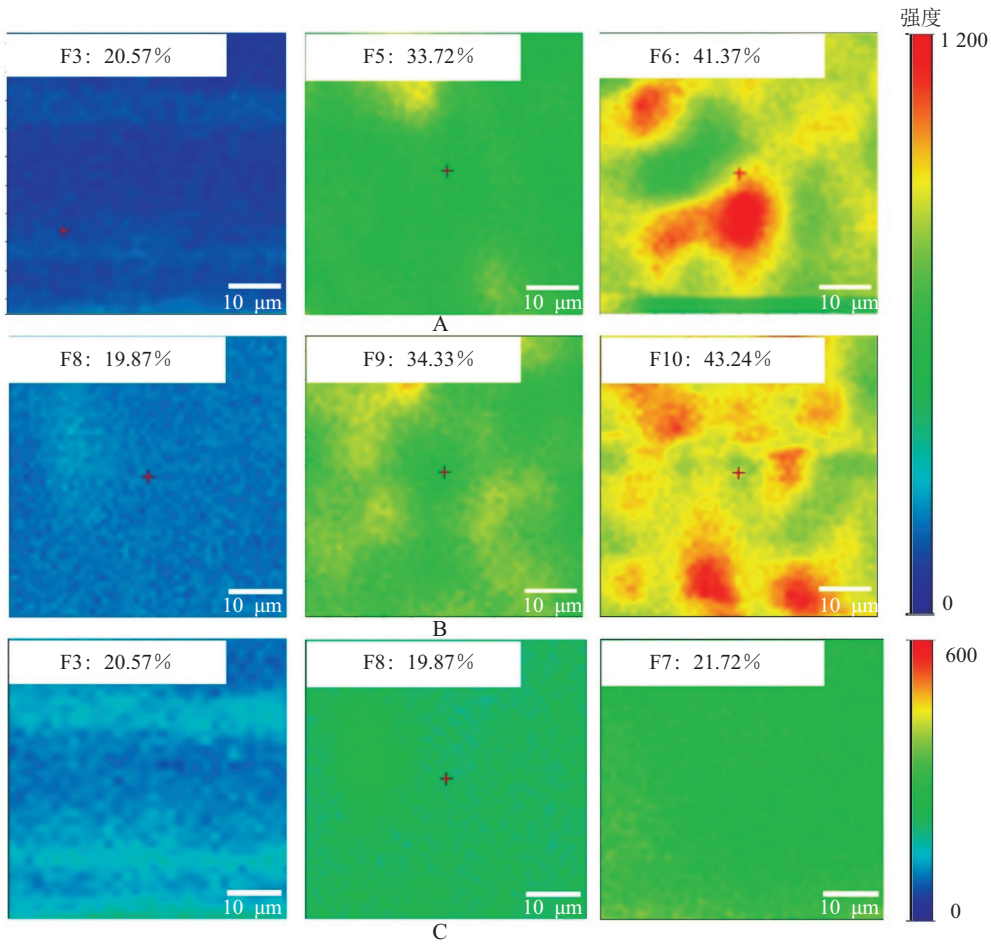
2.2.2 再分散性

使用动态光散射纳米粒度仪对新制的 **1** 纳米晶口溶膜再分散后的粒径和 PDI 进行分析。测量前，先将纳米晶口溶膜在蒸馏水中再分散至合适的分析浓度。在 25 ℃下以 90° 的固定角度测量样品。所

表 1 纳米晶口溶膜的处方

Tab.1 Formulations of the Nanocrystalline Orodispersible Films

处方编号	HPMC 型号	理论载药量 /%	良溶剂中药物浓度 /（mg·mL^{-1}）	良溶剂与反溶剂的体积比	聚合物溶液的组成 /g			纳米晶混悬液与聚合物溶液的体积比
					HPMC	甘油	水	
F1	E15	8.53	100	1 ∶ 5	12	5	88	1 ∶ 1
F2	E15	15.72	200	1 ∶ 5	12	5	88	1 ∶ 1
F3	E15	20.57	200	1 ∶ 5	12	6	88	3 ∶ 2
F4	E15	28.17	250	1 ∶ 5	12	7.5	88	2 ∶ 1
F5	E15	33.72	200	1 ∶ 3	12	7.5	88	2 ∶ 1
F6	E15	41.37	200	1 ∶ 3	12	9	88	3 ∶ 1
F7	E50	21.72	200	1 ∶ 5	8	4	92	1 ∶ 1
F8	E4M	19.87	200	1 ∶ 5	3	1.4	97	1 ∶ 3
F9	E4M	34.33	200	1 ∶ 5	3	2.5	97	1 ∶ 1
F10	E4M	43.24	200	1 ∶ 5	3	4	97	2 ∶ 1



A—不同载药量、以 HPMC E15 为载体的口溶膜；B—不同载药量、以 HMPC E4M 为载体的口溶膜；C—不同 M_r 的 HPMC 制备的载药量相近的口溶膜。

图 2　纳米晶口溶膜的拉曼成像图

Fig.2　Raman Mapping Images for the Nanocrystalline Orodispersible Films

得粒径和 PDI 结果如表 2 所示。

结果表明，以 HPMC E15 为载体制备的不同载药量的口溶膜，再分散后纳米晶的粒径相近，均小于 400 nm，PDI 小于 0.3；以 HPMC E4M 为载体制备的不同载药量的口溶膜，再分散后纳米晶的粒径小于 1 μm，PDI 小于 0.35。上述数据表明，载药量在受试范围内对纳米晶口溶膜的再分散性影响较小，这与 KRULL 等[8] 报道的结论相一致。处方 F8 口溶膜再分散后粒径较大的原因可能与其膜前体溶液黏度较高有关。对于不同 M_r HPMC 制备的口溶膜，在受试范围（5×10^4 ～ 4×10^5）内，随 HPMC M_r 的增大，口溶膜再分散后纳米晶的粒径和 PDI 增大。

2.2.3　机械性质

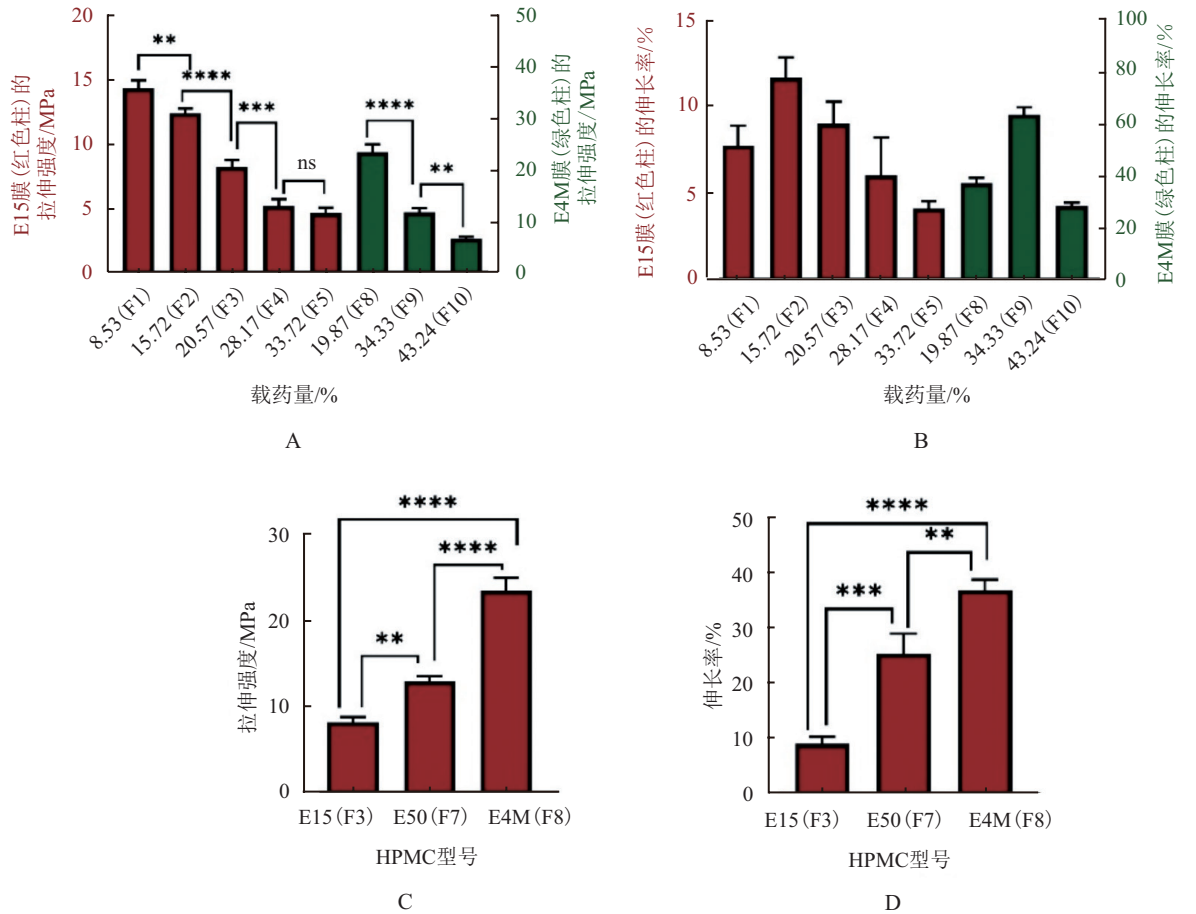
将 1 cm × 6 cm 大小口溶膜的两端分别夹在距离为 4.5 cm 的智能电子拉力试验机的上下夹具中，上端夹具以 5 mm/min 的速度向上移动，直至膜断裂，测定不同处方口溶膜的拉伸强度和伸长率，结果如图 3 所示。

由图 3A 和图 3B 可见，用相同 HPMC 制备的口溶膜，拉伸强度随载药量的升高而显著降低，伸长率则随载药量的升高而先增后减。本试验所得的拉伸强度随载药量的变化规律，与 STEINER 等[9—10] 报道的结论一致。这可能是载药量升高后更多纳米晶嵌

表 2 纳米晶口溶膜的再分散性测定结果（$\bar{x}\pm s$，n=3）

Tab.2 Determination Results of Redispersibility for the Nanocrystalline Orodispersible Films ($\bar{x}\pm s$, n=3)

HPMC 型号	处方编号	载药量 /%	再分散后粒径 /nm	再分散后 PDI
E15	F1	8.53	319.77±9.57	0.230±0.026
	F2	15.72	326.81±1.94	0.245±0.010
	F3	20.57	316.36±9.70	0.204±0.006
	F4	28.17	336.01±1.30	0.210±0.065
	F5	33.72	371.53±2.47	0.246±0.065
	F6	41.37	385.25±5.23	0.264±0.015
E50	F7	21.72	410.78±13.23	0.276±0.020
E4M	F8	19.87	872.55±27.42	0.331±0.030
	F9	34.33	673.06±2.51	0.308±0.010
	F10	43.24	630.80±1.34	0.288±0.007



A—不同载药量口溶膜的拉伸强度；B—不同载药量口溶膜的伸长率；C—不同 M_r HPMC 口溶膜（载药量约 20%）的拉伸强度；D—不同 M_r HPMC 口溶膜（载药量约 20%）的伸长率。

** 表示 P<0.01；*** 表示 P<0.001；**** 表示 P<0.000 1；ns 表示无显著性差异（P>0.05）。

图 3 不同处方纳米晶口溶膜的机械性质（n=3）

Fig.3 Mechanical Properties of the Nanocrystalline Orodispersible Films with Different Formulations (n=3)

入膜中，降低了聚合物链的缠结程度导致的[11]。由图 3C 和图 3D 可见，不同 M_r HPMC 口溶膜的拉伸强度和伸长率，随 HPMC M_r 的增加而增加。这与高 M_r HPMC 的聚合物链缠结数增加有关[12]。

2.2.4 溶胀 - 侵蚀性

采用称重法[13—14]对口溶膜的溶胀性和侵蚀性进行测定。取 1 cm × 1 cm 的口溶膜，精密称定，记录其质量 m_0'；取离心管盖，精密称定，记录其质量 m_0；然后将样品放入离心管盖中，加入 37 ℃的介质（即 0.3% Tween-80 水溶液）1 mL，在固定的时间点将多余的介质用注射器吸出，用吸水纸吸去残留的介质，精密称定，记录不同时间点的质量 m_t。计算 t 时刻口溶膜的质量（m_t'=m_t − m_0）。绘制 m_t'/m_0' 对 t 的曲线图，即得到口溶膜的溶胀 - 侵蚀曲线，如图 4 所示。

由图 4A 和图 4B 可见，以 HMPC E15 或 HPMC E4M 为载体制备的口溶膜，随载药量升高，溶蚀速率逐渐降低。由图 4C 可见，随 HPMC M_r 的增加，膜的溶蚀速率逐渐降低，并且膜的溶胀性逐渐增加。

2.2.5 溶化时间

参考专利[15]中的崩解时限测试方法，在 50 mL 夹套烧杯中装入纯化水 25 mL，然后于 37 ℃恒温水浴、搅拌（转速 100 r/min）条件下试验。将 1 cm × 1 cm 的口溶膜夹住，从放入水浴中时开始计时，记录口溶膜从夹子上脱落的时间，即得口溶膜的溶化时间。结果如表 3、表 4 所示。

由表 3 可见，口溶膜的溶化时间在受试载药量范围内，随载药量的升高先降低后增加。因为载药量升高时会降低膜的亲水性，阻碍膜崩解；但同时，膜材 HPMC 的比例会降低，减少膜溶胀、破裂的时间，促进溶化。在低载药量条件下，升高载药量，HPMC 用量降低导致的促进膜溶化作用占主导；但当载药量升高至一定程度，此时膜的

表 3　不同载药量纳米晶口溶膜的溶化时间测定结果（n=3）

Tab.3　Determination Results of Dissolving Time of the Nanocrystalline Orodispersible Films with Different Drug Loadings (n=3)

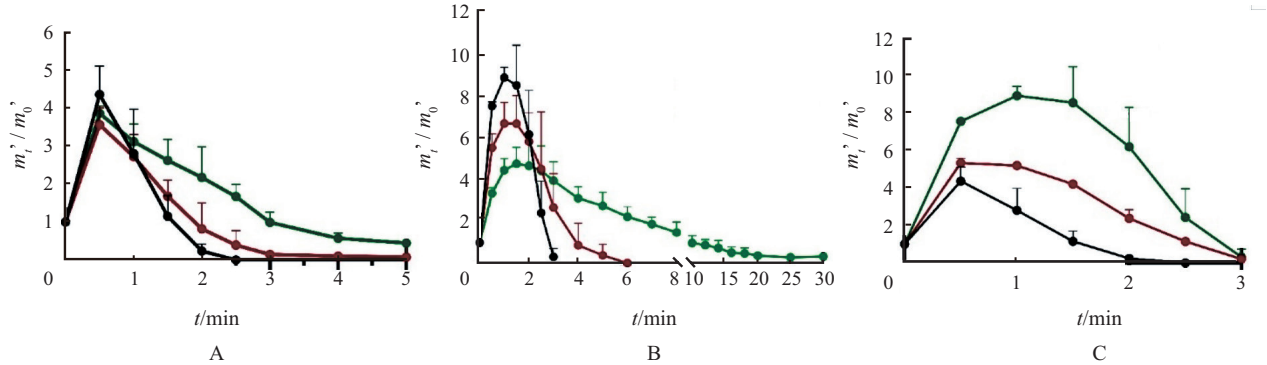
HPMC 型号	处方编号	载药量 /%	膜厚 /μm	溶化时间 [1)]/s
E15	F1	8.53	50	93.33±4.04
	F2	15.72	50	81.00±3.61
	F3	20.57	50	59.30±3.21
	F4	28.17	50	53.30±1.15
	F5	33.72	50	41.30±2.09
	F6	41.37	50	>180.00
E4M	F8	19.87	40	53.33±2.89
	F9	34.33	40	41.00±1.00
	F10	43.24	40	>300.00

注：[1)]“>180.00”“>300.00”分别表示在 180 和 300 s 时口溶膜未溶化。

表 4　不同 M_r HPMC 纳米晶口溶膜的溶化时间测定结果（n=3）

Tab.4　Determination Results of Dissolving Time of the Nanocrystalline Orodispersible Films with Different Relative Molecular Weights of HPMC (n=3)

HPMC 型号	处方编号	载药量	膜厚 /μm	溶化时间 /s
E15	F3	20.57	40	37.67±3.78
E50	F7	21.72	40	48.00±1.00
E4M	F8	19.87	40	53.33±2.89



A— 不同载药量的 HPMC E15 口溶膜（●—处方 F3；●—处方 F5；●—处方 F6）；B—不同载药量的 HPMC E4M 口溶膜（●—处方 F8；●—处方 F9；●—处方 F10）；C—不同 M_r HPMC 口溶膜（●—处方 F3；●—处方 F7；●—处方 F8）。

图 4　不同处方纳米晶口溶膜的溶胀 - 侵蚀曲线（n=3）

Fig.4　Swelling-erosivity Curves of the Nanocrystalline Orodispersible Films with Different Formulations (n=3)

亲水性降低，阻碍膜溶化的作用占主导。表 4 为不同 M_r HPMC 口溶膜的溶化时间，可见在 HPMC 的 M_r 为 5×10^4 ～ 4×10^5 范围内，口溶膜的溶化时间随 HPMC M_r 的增加而增加。这是因为当 HPMC M_r 增加时，每条聚合物链的缠结数增加，需要更长的时间溶胀、破裂[12]。

2.2.6 溶出行为

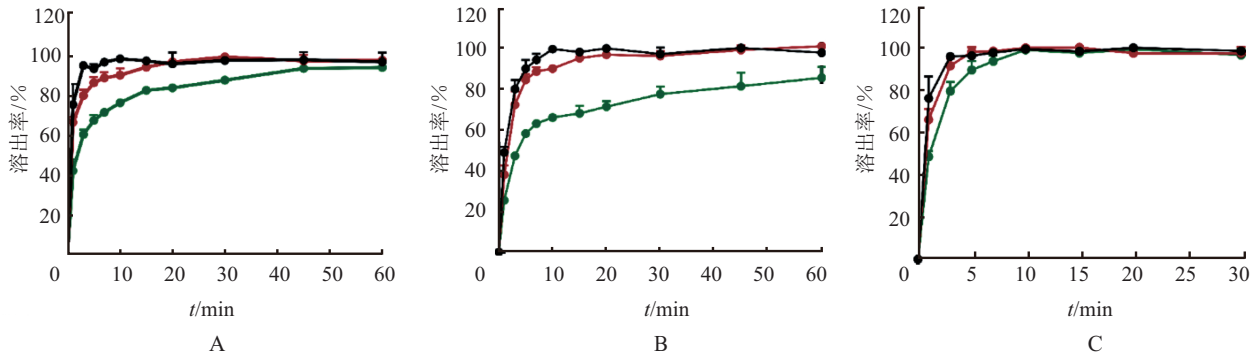
色谱条件：色谱柱 Aglient C_{18} 柱（4.6 mm×250 mm，5 μm）；流动相 甲醇和 PBS（取磷酸二氢钾 1.36 g，加水稀释成 1 000 mL，加入三乙胺 4 mL，用磷酸调至 pH 3.5）（体积比 65 ∶ 35），等度洗脱；检测波长 253 nm；流速 1 mL/min；柱温 40 ℃；进样量 20 μL。在本色谱条件下，**1** 质量浓度 c 在 1.9 ～ 60.0 μg/mL 范围内与峰面积 A 线性良好，标准曲线方程为 A=53 234c − 20 215，R^2=1.000 0。日内 RSD 为 0.26%（n=6），日间 RSD 为 0.25%（n=3），平均回收率为 100.74%（n=9）。

采用 ChP 2020 年版四部通则 0931 第二法（桨法），将 2 cm×2.5 cm 的口溶膜固定在不锈钢网内防止膜漂浮。以 0.3% Tween-80 水溶液 600 mL 为溶出介质（所有膜均在满足漏槽条件下进行溶出），在 37 ℃、桨转速 50 r/min 的条件下试验。分别在 1、3、5、7、10、15、20、30、45、60 min 时取样 1 mL（同时补充同温等量介质），经 0.22 μm 滤头过滤，取续滤液进行 HPLC 分析。计算各时间点的溶出率，绘制溶出曲线，结果如图 5 所示。

由图 5A 和图 5B 可见，随载药量升高，2 种口溶膜的溶出速率都逐渐减慢，与 KRULL 等[8] 的结论相一致。这可能与载药量升高导致的口溶膜溶蚀性降低有关。由图 5C 可见，随 HPMC M_r 的增加，前 10 min 口溶膜的溶出速率逐渐减慢。原因可能是 M_r 增加会增强 HPMC 的溶胀性，导致溶出过程中形成了更厚的凝胶层，减慢溶出速度。

3 讨论

对于模型药物 **1** 来说，口溶膜的载药量需达到 20%。但由于 **1** 水溶性差，以水为溶剂用流延涂布法制备膜剂的载药量极低，且分布不均匀；若采用有机溶剂溶解药物，则大部分成膜材料的溶解性又较差，相容性较差会导致成膜后药物析晶，且存在有机溶剂残留问题。本研究采用纳米晶技术提高 **1** 的溶解度，并考察了载药量和 HPMC M_r 对 **1** 纳米晶口溶膜的影响。结果表明，载药量会影响纳米晶在膜中分布的均匀性。载药量在 20%～ 30%时，**1** 纳米晶会在膜中均匀分布；当载药量升高至 40%以上时，**1** 纳米晶会在膜中聚集。在本试验受试范围内，载药量不影响膜的再分散性，但 HPMC 的 M_r 会影响口溶膜的性能。M_r 为 5×10^4 ～ 4×10^5 时，HPMC M_r 越大，口溶膜再分散后得到的纳米晶粒径也越大，这可能由于更高 M_r HPMC 制备的膜前体溶液黏度更高，导致 **1** 纳米晶在混合过中更易发生轻微聚集。



A—不同载药量的 HPMC E15 口溶膜（●—处方 F3；●—处方 F5；●—处方 F6）；B—不同载药量的 HPMC E4M 口溶膜（●—处方 F8；●—处方 F9；●—处方 F10）；C—不同 M_r HPMC 口溶膜（●—处方 F3；●—处方 F7；●—处方 F8）。

图 5 不同处方纳米晶口溶膜的溶出曲线（n=3）

Fig.5 Dissolution Curves of the Nanocrystalline Orodispersible Films with Different Formulations (n=3)

载药量和 HPMC M_r 都会影响膜的机械性质、溶化时间、溶出行为和溶胀 - 侵蚀性。HPMC M_r 对膜机械性质和溶化时间的影响可能是通过影响聚合物链的缠结数目而达成的。载药量对膜机械性质产生影响可能也是因为影响了聚合物链的缠结程度；而对溶化时间的影响则可能是通过影响口溶膜的亲水性造成的。将口溶膜的溶出行为和溶胀 - 侵蚀性进行对比，可见溶蚀速率越快的口溶膜，溶出速率也越快，说明二者具有良好的相关性。这也与 ADROVER 等 [14] 报道的溶蚀速率较快的膜具有较快溶出速度的结论相一致。

本研究结果提示，当载药量升高到 40%时，口溶膜的溶化和溶出显著变慢，因此 **1** 纳米晶口溶膜的载药量应当低于 40%。

参考文献：

[1] QUAN P, WAN X, TIAN Q, *et al*. Dicarboxylic acid as a linker to improve the content of amorphous drug in drug-in-polymer film: effects of molecular mobility, electrical conductivity and intermolecular interactions [J]. *J Control Release*, 2020, **317**: 142-153.

[2] KARAGIANNI A, PELTONEN L. Production of itraconazole nanocrystal-based polymeric film formulations for immediate drug release [J]. *Pharmaceutics*, 2020, **12**(10): 960.

[3] CETINDAG E, PENTANGELO J, ARRIETA CESPEDES T, *et al*. Effect of solvents and cellulosic polymers on quality attributes of films loaded with a poorly water-soluble drug [J]. *Carbohydr Polym*, 2020, **250**: 117012.

[4] KRULL S M, AMMIRATA J, BAWA S, *et al*. Critical material attributes of strip films loaded with poorly water-soluble drug nanoparticles: Ⅱ. impact of polymer molecular weight [J]. *J Pharm Sci*, 2017, **106**(2): 619-628.

[5] GANDHI N V, DEOKATE U A, ANGADI S S. Formulation, optimization and evaluation of nanoparticulate oral fast dissolving film dosage form of nitrendipine [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2021, **22**(6): 218.

[6] PEZIK E, GULSUN T, SAHIN S, *et al*. Development and characterization of pullulan-based orally disintegrating films containing amlodipine besylate [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2021, **156**: 105597.

[7] CHEN L H, DOYLE P S. Thermogelling hydroxypropyl methylcellulose nanoemulsions as templates to formulate poorly water-soluble drugs into oral thin films containing drug nanoparticles [J]. *Chem Mater*, 2022, **34**(11): 5194-5205.

[8] KRULL S M, MORENO J, LI M, *et al*. Critical material attributes (CMAs) of strip films loaded with poorly water-soluble drug nanoparticles: Ⅲ. Impact of drug nanoparticle loading [J]. *Int J Pharm*, 2017, **523**(1): 33-41.

[9] STEINER D, FINKE J H, KWADE A. Efficient production of nanoparticle-loaded orodispersible films by process integration in a stirred media mill [J]. *Int J Pharm*, 2016, **511**(2): 804-813.

[10] STEINER D, EMMENDÖRFFER J F, BUNJES H. Orodispersible films: a delivery platform for solid lipid nanoparticles? [J]. *Pharmaceutics*, 2021, **13**(12): 2162.

[11] KRULL S M, MA Z, LI M, *et al*. Preparation and characterization of fast dissolving pullulan films containing BCS class II drug nanoparticles for bioavailability enhancement [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2016, **42**(7): 1073-1085.

[12] KENNEDY M A, PEACOCK A J, MANDELKERN L. Tensile properties of crystalline polymers: linear polyethylene [J]. *Macromolecules*, 1994, **27**(19): 5297-5310.

[13] ADROVER A, NOBILI M. Release kinetics from oral thin films: theory and experiments [J]. *Chem Eng Res Des*, 2015, **98**: 188-201.

[14] ADROVER A, VARANI G, PAOLICELLI P, *et al*. Experimental and modeling study of drug release from hpmc-based erodible oral thin films [J]. *Pharmaceutics*, 2018, **10**(4): 222.

[15] 张　涛，李　璐，张雁翎，等. 一种美金刚口腔膜剂及其制备方法：中国 103800306A [P]. 2014-05-21.