Beagle 犬血浆中阿立哌唑的 LC-MS/MS 测定法及其在口溶膜药动学研究中的应用

康修远，周　臻，李　周，方百欢，葛庆华 *
（中国医药工业研究总院医药先进制造国家工程研究中心，上海 201203）

摘要：建立了液相色谱 - 串联质谱法测定 Beagle 犬血浆中阿立哌唑的浓度。以苯海拉明为内标，采用电喷雾电离源正离子模式、多反应监测（MRM）进行定量分析。阿立哌唑在 0.1 ～ 100 ng/mL 范围内线性关系良好。方法学验证结果表明，该方法回收率为 97.8%～ 100.3%，批内 RSD ≤ 3.80%，批间 RSD ≤ 6.97%，无明显基质效应，稳定性良好。将经验证的方法应用于自制阿立哌唑口溶膜与市售阿立哌唑口腔崩解片在 Beagle 犬体内的药动学研究。试验结果表明，2 种剂型具有相似的药动学性质，自制阿立哌唑口溶膜的相对生物利用度为（110.1±10.5）%。

关键词：阿立哌唑；液相色谱 - 串联质谱；药动学；口溶膜
中图分类号：R971^{+}.4；O657.63；O657.7^{+}2　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255（2024）03-0370-05
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2024.03.008

Determination of Aripiprazole in Beagle Dog Plasma by LC-MS/MS and Its Application to Pharmacokinetic Study of Orodispersible Films

KANG Xiuyuan, ZHOU Zhen, LI Zhou, FANG Baihuan, GE Qinghua*
(*National Advanced Medical Engineering Research Center, China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 201203*)

ABSTRACT: A liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) method was established for determination of aripiprazole in Beagle dog plasma with diphenhydramine as the internal standard. The detection was conducted with an electrospray ionization (ESI) interface via multiple reaction monitoring (MRM) under positive ionization mode. It was linear for aripiprazole in the concentration range of 0.1 – 100 ng/mL. The method validation tests were carried out. The recoveries were 97.8% – 100.3% , and intra- and inter-day RSDs were respectively less than 3.80% and 6.97% . No significant matrix effects were observed and the analytes were proved to be stable. This validated method was applied to the pharmacokinetics study of the self-made aripiprazole orodispersible films and the commercially available aripiprazole orally disintegrating tablets in Beagle Dogs. The results exhibited the similar pharmacokinetic characteristics between these two dosage forms and the relative bioavailability of the self-made films was (110.1±10.5)% .

Key Words: aripiprazole; LC-MS/MS; pharmacokinetics; orodispersible film

阿立哌唑（aripiprazole，**1**）作为新型的非典型抗精神病药物，与多巴胺受体（D_2、D_3 受体）、5-羟色胺（5-HT_{1A}、5-HT_{2A}）受体具有高亲和力；与多巴胺 D_4 受体、5- 羟色胺（5-HT_{2C}、5-HT_7）受体、肾上腺素能 α_1 受体、组胺 H_1 受体以及 5- 羟色胺（5-HT）受体的重吸收位点具有中等亲和力。**1** 具有独特的作用机制和药理活性，对精神分裂症阳性和阴性症状以及抑郁、焦虑、认知功能等都有明显的疗效[1—2]。

收稿日期：2023-04-04
作者简介：康修远（1990—），女，硕士，助理研究员，从事药物分析及药物动力学研究。
通信作者：葛庆华（1963—），女，本科，研究员，从事药物分析及药物动力学研究。
E-mail：geqinghua@sina.com

口溶膜放入口中即黏附于给药部位，是一种能在口腔内快速溶化的口服药物薄膜制剂。该剂型给药方便，无需饮水即可服用；吸收速度快；可减少患者吐药、藏药的概率，因此在改善精神疾病患者急性发作期用药依从性等问题上有较强的实用价值。与口腔崩解片相比，口溶膜可减少噎住和窒息的风险[3]。

本研究建立了一种简便、快速、准确的 LC-MS/MS 法测定 Beagle 犬血浆中的 **1**，并比较了 **1** 口溶膜与 **1** 口腔崩解片在 Beagle 犬体内的药动学行为。

1 仪器与试药

8030 型液相色谱质谱联用仪（日本 Shimadzu 公司，包括 LC-20AD 型泵 2 台、SIL-20AC$_{MP}$ 型自动进样器、CTO-20A 型柱温箱、DGU-20A$_3$ 型脱气器、CBM-20A 型控制器，以及 LabSolutions 数据处理系统）；BS 110S 型电子天平（德国 Sartorius 公司，灵敏度 0.1 mg）；5415R 型高速离心机（Eppendorf 公司）；N-EVAP 111 型氮吹仪（美国 Organomation Associates 公司）。

1 对照品（含量 100.0%，批号 100776-200501）和盐酸苯海拉明（内标，**2**）对照品（含量 99.9%，批号 100066-200807）（中国食品药品检定研究院）；**1** 口溶膜（医药先进制造国家工程研究中心研制[4]，规格 10 mg，批号 20140328）；**1** 口腔崩解片（日本 Otsuka America Pharmaceutical Inc.，规格 10 mg，批号 3C83776A）；甲醇、甲酸、甲酸铵和甲基叔丁基醚为色谱纯，碳酸氢钠为分析纯，水为纯化水。

Beagle 犬 6 只［44 周龄，雄性，(10.5±0.4) kg，上海甲干生物科技有限公司，实验动物生产许可证编号 SCXK（沪）2010-0028，动物合格证编号 2010002801180，实验动物使用许可证编号 SYXK（沪）2013-0087；动物饲养单位：复旦大学药学院药效评价动物实验中心；饮水：自来水，饲料：犬料（上海仕林生物科技有限公司，批号 20140204）；饲养房间温度：25 ℃，每 1 h 换气次数：15 次，照明：150 lx，饲养笼具：不锈钢狗笼（700 mm×800 mm×1 800 mm），饲养密度：每笼 1 只，清扫与消毒：每日 1 次。自行采集空白血浆］。

2 方法与结果

2.1 色谱及质谱条件

色谱条件：色谱柱 Dikma Inspire C_{18} 柱（2.1 mm×50 mm，3 μm）；流动相 甲醇和水（体积比 57 ∶ 43，含 10 mmol/L 甲酸铵和 0.1%甲酸）；流速 0.2 mL/min；洗针液 50%甲醇；柱温 40 ℃；进样量 10 μL；进样器样品室温度 4 ℃；采集时间 3.5 min。

质谱条件：离子源 电喷雾离子源（ESI），正离子模式；检测模式 多反应监测（MRM）；雾化气（氮气）流量 3 L/min；加热气（氮气）流量 10 L/min；干燥气（空气）流量 15 L/min；接口温度 300 ℃；脱溶剂（DL）管温度 250 ℃；加热模块温度 450 ℃；驻留时间 100 ms。**1** 和 **2** 碰撞能（CE）－30 和 －13.9 V；监测离子对 *m/z* 448.10→*m/z* 285.10（**1**），*m/z* 256.10→*m/z* 167.05（**2**）。

2.2 溶液配制

1 对照品贮备液：精密称取 **1** 对照品 25 mg，置玻璃量瓶中，精密加入甲醇 25 mL 使溶解，制成 1 mg/mL 的 **1** 对照品贮备液。标准曲线用贮备液和质控用贮备液分开配制。

1 对照品工作液：精密量取 **1** 标准曲线用贮备液适量，用 50%甲醇溶液逐级稀释，得质量浓度分别为 500、200、100、25、5、2.5、0.5 ng/mL 的 **1** 标准曲线工作液；精密量取 **1** 质控用贮备液适量，用 50%甲醇溶液逐级稀释，得质量浓度分别为 400、20、1、0.5 ng/mL 的 **1** 质控工作液。

内标贮备液：精密称取 **2** 对照品 10 mg，置玻璃量瓶中，精密加入甲醇 100 mL 使溶解，制成 100 μg/mL 的 **2** 对照品贮备液。

内标工作液：精密量取内标贮备液适量，用 50%甲醇溶液稀释得质量浓度为 8 ng/mL 的 **2** 工作液。

饱和碳酸氢钠溶液：称取碳酸氢钠 49.7 g，溶于水 100 mL 中，加盖煮沸后放凉，即得。

标准曲线血浆样品：分别取不同质量浓度的标准曲线工作液 40 μL，加入 Beagle 犬空白血浆 200 μL，混匀得 **1** 质量浓度为 100、40、20、5、1、0.5、0.1 ng/mL 标准曲线血浆样品。按“**2.3**”项下方法（无需加入 50%甲醇溶液）处理后进样测定。

质控血浆样品：分别取不同质量浓度的质控工作液 40 μL，加入犬空白血浆 200 μL，即得 **1** 质量浓度为 80、4、0.2、0.1 ng/mL 质控血浆样品。按“**2.3**”项下方法（无需加入 50%甲醇溶液）处理后进样测定。

2.3 血样预处理方法

精密吸取血浆样品 200 μL，置 2 mL 塑料离心管中，精密加入 50％甲醇溶液 40 μL，分别加入“**2.2**”项下的内标工作液 20 μL、饱和碳酸氢钠溶液 40 μL，混匀。再加入甲基叔丁基醚 1.5 mL，连续振荡 5 min，离心（13 400×*g*）5 min 后取上层清液，置另一含 1％甲酸甲醇溶液 40 μL 的玻璃试管中，混匀，室温下用氮气吹干，再用流动相 200 μL 复溶，于 4 ℃保存至进样。

2.4 专属性试验

取 6 只 Beagle 犬的空白血浆，按“**2.3**”项下方法（内标工作液以 50％甲醇溶液 20 μL 代替）处理后进样测定。最低检测限（lower limit of quantification，LLOQ）血浆样品和 1 号犬口服受试制剂 1 h 后的血浆样品，均按“**2.3**”项下方法处理后进样测定，色谱图如图 1 所示。结果显示，内源性物质不干扰测定（空白血样色谱图存编辑部）。

2.5 线性试验

取标准曲线血浆样品，按“**2.3**”项下方法处理后进样分析。以样品质量浓度 *c* 为横坐标、样品峰面积与内标峰面积之比 *R* 为纵坐标，采用加权最小二乘法（权重因子为 $1/c^2$）计算，所得标准曲线方程为 R=0.159 6c+0.006 4，r^2=0.999 2。结果表明，**1** 在 0.1 ～ 100 ng/mL 内线性关系良好，LLOQ 为 0.1 ng/mL。

2.6 灵敏度、准确度与精密度试验

2.6.1 灵敏度试验

取 LLOQ 的质控血浆样品，共 5 份，按“**2.3**”项下方法处理后进样分析。测得灵敏度平均值为（101.8±9.9）％。

2.6.2 准确度与精密度试验

取 **1** 质量浓度为 80、4、0.2 ng/mL 的质控血样，各 6 份，按“**2.3**”项下方法处理后进样分析，测定 3 个分析批。本方法的准确度及精密度结果如表 1 所示。

表 1 精密度与准确度试验结果（n=6）

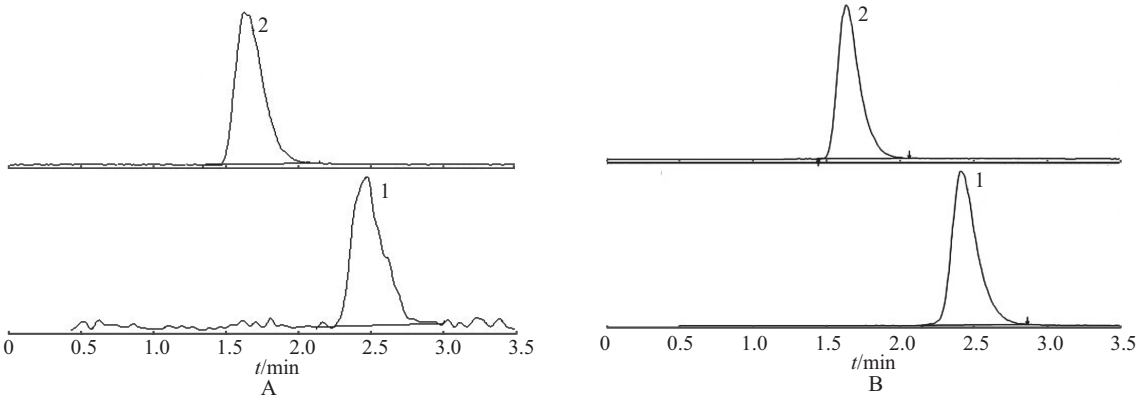
Tab.1 Results of Precision and Accuracy Tests（n=6）

c/(ng·mL^{-1})	批内 RSD/％	批间 RSD/％	平均准确度/％
0.2	3.80	6.97	97.80
4	2.48	4.76	99.83
80	2.88	5.01	100.3

2.7 基质效应与提取回收率试验

取 **1** 质量浓度为 400、20、1 ng/mL 的质控溶液，以纯水代替血浆，按“**2.3**”项下方法操作，并按“**2.1**”项下色谱质谱条件进样测定，所得各组分峰面积记作 *A*。

取 6 只 Beagle 犬的空白血浆，各 3 份，除内标工作液改为 50％甲醇溶液外，其他按“**2.3**”项下



A—LLOQ 血样（S/N=8.62）；B—1 号犬服用口溶膜 1 h 后的血样。

1—**1**；2—**2**。

图 1 典型 MRM 色谱图

Fig.1 Typical MRM Chromatograms

方法操作至“室温下用氮气吹干”，加入 **1** 质量浓度分别为 80、4、0.2 ng/mL 且内标浓度均为 0.8 ng/mL 的溶液 200 μL，混匀后进样测定，所得各组分峰面积记做 *B*。

取 **1** 质量浓度为 80、4、0.2 ng/mL 的质控血样，按“**2.3**”项下方法操作，进样测定，所得各组分峰面积记作 *C*。

分别计算基质效应（*B*/*A*×100％）和提取回收率（*C*/*B*×100％）。结果如表 2 所示，说明建立的方法无明显基质效应，提取回收率较高且可重复。

表 2 基质效应和提取回收率试验结果（$\bar{x}\pm s$，*n*=6）

Tab.2 Test Results of Matrix Effect and Extraction Recovery ($\bar{x}\pm s$, *n*=6)

化合物	*c*/(ng·mL^{-1})	基质效应/%	提取回收率/%
1	0.2	102.3±6.2	105.4±10.0
	4	108.6±5.8	102.9±2.8
	80	98.4±3.6	103.8±1.6
2	0.8	97.7±3.8	101.8±3.5

2.8 稳定性试验

取 **1** 质量浓度为 80、4、0.2 ng/mL 的质控血样，分别于室温放置 4 h、冻融 3 次、－20 ℃贮存 63 d 及按“**2.3**”项下方法处理后 4 ℃放置 24 h。取各条件下的血样，分别进样测定，所得稳定性结果如表 3 所示，可见血样在上述条件下均稳定。

表 3 血浆稳定性的试验结果/％（$\bar{x}\pm s$，*n*=3）

Tab.3 Test Results of Plasma Stability/％ ($\bar{x}\pm s$, *n*=3)

c/(ng·mL^{-1})	室温放置 4 h	冻融 3 次	－20 ℃贮存 63 d	血样预处理后于 4 ℃放置 24 h
0.2	106.2±2.0	92.1±3.4	97.8±14.6	98.8±6.9
4	101.6±1.5	98.5±1.7	107.7±1.3	97.7±0.3
80	98.6±1.3	104.6±0.8	94.5±8.1	95.2±1.6

2.9 药代动力学研究

本研究为双周期双交叉试验，洗净期为 7 d。6 只 Beagle 犬试验前一天统一禁食 16 h，试验当天统一进食，30 min 后统一给予自制 **1** 口溶膜或参比制剂 **1** 口腔崩解片 1 片。给药方法：给药前给予水 5 mL 润湿口腔，将药物放入 Beagle 犬上颚（口溶膜）/ 口中（口腔崩解片），使其闭嘴 2 min，掰开口检查，确认药物完全溶解后再给予水 10 mL。于给药前（0 h）及给药后 0.17、0.33、0.67、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、6、9、12、24 h 时从前肢静脉分别取血 1.5 mL，置肝素钠抗凝管中。采集的血液样品立即离心（1 700×*g*）10 min，分离血浆，于 －20 ℃低温保存至样品分析。

血浆样品按“**2.3**”项下方法处理后测定，计算各时间点的血浆药物浓度，平均药 - 时曲线如图 2 所示。利用 DAS 2.1.1 软件的非房室模型对血药浓度数据进行处理，主要药动学参数如表 4 所示。结果表明，**1** 口溶膜和 **1** 口腔崩解片的 $AUC_{0\to\infty}$、c_{max} 经方差分析，2 种剂型间无显著性差异（*P*>0.05），提示二者具有相似的药动学行为，口溶膜的相对生物利用度为（110.1±10.5）％（*n*=6）。

表 4 Beagle 犬给予 1 口溶膜和 1 口腔崩解片后 1 的主要药动学参数（$\bar{x}\pm s$，*n*=6）

Tab.4 Main Pharmacokinetic Parameters of **1** in Beagle Dogs after Administration of the Self-made **1** Orodispersible Films and **1** Orally Disintegrating Tablets ($\bar{x}\pm s$, *n*=6)

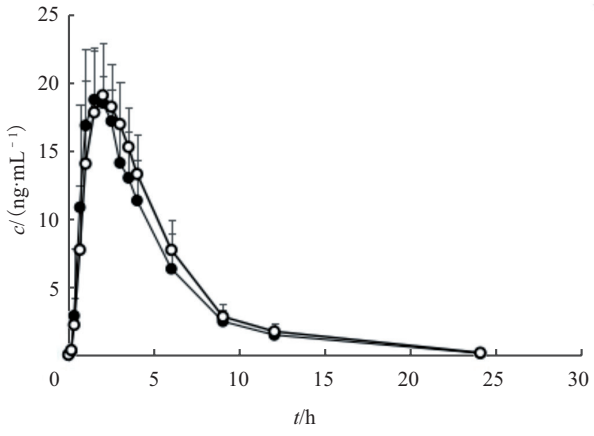
参数	**1** 口溶膜	**1** 口腔崩解片
$AUC_{0\to t}$/(ng·mL^{-1}·h)	103.8±20.2	95.6±23.7
$AUC_{0\to\infty}$/(ng·mL^{-1}·h)	106.9±19.3	98.3±22.5
t_{max}/h	2.2±0.7	1.7±0.6
c_{max}/(ng·mL^{-1})	19.8±3.4	20.1±3.4
$t_{1/2}$/h	2.6±0.4	2.8±0.8
$MRT_{0\to t}$/h	4.4±0.8	4.1±0.8
F/%	110.1±10.5	—

3 讨论

3.1 测定方法

采用 LC-MS/MS 法测定生物基质中 **1** 的含量已有报道，但均存在一些需要改进的地方。例如：文献[5]中样品处理采用固相萃取方法，但固相萃取小柱成本较高，同时处理时需多次洗脱，方法烦琐；文献[6—7]报道的方法血浆用量多（大于 400 μL），不适用于总血容量较少的模型动物的试验；最低检测限过高（2 ng/mL[8] 与 0.5 ng/mL[9]），无法满足血药浓度较低样本（如 Beagle 犬给予 **1** 口溶膜的药动学样本）的测定要求。

而本方法采用液 - 液萃取的前处理方法，试剂



● —口腔崩解片；O —口溶膜。

图 2　Beagle 犬给予 1 口溶膜和 1 口腔崩解片后平均血药浓度 - 时间曲线（*n*=6）

Fig.2　Mean Plasma Concentration-time Curves of **1** in Beagle Dogs after Administration of the Self-made **1** Orodispersible Films and **1** Orally Disintegrating Tablets (*n*=6)

易得、耗材成本低、操作简便。同时每个样本血浆用量仅 0.2 mL，且 LLOQ 达到 0.1 ng/mL，不仅满足上述要求，还能为建立 **1** 口溶膜未来临床试验中的血药浓度测定方法提供技术支持。

3.2　动物模型选择

口腔黏膜的解剖结构由外到内依次为口腔上皮、基底膜、固有层和黏膜下层。口腔上皮层由排列紧密的鳞状上皮细胞组成，是口腔黏膜的保护屏障，同时也是口腔黏膜给药的主要渗透屏障。上皮细胞可进一步分为角化和非角化细胞。非角化的上皮细胞具有较高的渗透性，主要分布在颊、舌下、软腭和舌头腹面等被覆黏膜处，对于经口腔给药的制剂具有重要意义[10]。实验动物中，大鼠和仓鼠的颊黏膜是角化组织，且口腔较小，口溶膜给药时需要进行剪切，还常需要麻醉[11]；兔颊黏膜一部分未角化，且对于口服给药剂型而言，其胃肠道系统的差异不可忽略[11]；猴、狗和猪的颊黏膜组织未角化，较适合作为口溶膜的试验动物模型[12]。考虑到常用性与成本，本研究选用 Beagle 犬为模型考察 **1** 口溶膜的体内行为。

1 的主要吸收途径为经口进入胃肠道吸收，口服生物利用度高。**1** 口溶膜在口腔中 2 min 即溶化释放，经口进入胃肠道吸收。上颚给药和颊部、舌下给药时的药物渗透性差异可忽略不计。本研究中 **1** 口溶膜采用上颚给药是基于以下考虑：动物给药方便；**1** 口溶膜易于黏附，不易被吐出；便于实行标准化的给药操作，降低试验变异。

3.3　对临床试验的指导

理想的动物体内药物动力学研究所得的试验数据可为后续人体试验提供依据和指导。本研究结果表明，**1** 口溶膜和 **1** 口腔崩解片具有相似的药动学行为，同时对临床试验的操作与观察指标的确认具有指导意义：选择上颚进行给药、溶化时间的参考 (2 min)、无黏膜刺激性、提示临床需考察口感等主诉症状[13]。

3.4　给药方法的特殊性

膜剂与口腔崩解片临床给药时均可无水服用。但动物与人不同，无法主动配合，给药后会有异物感，易将口腔中的药物吐出。为避免因给药剂量造成的差异，给药前以水润湿口腔，同时在给药 2 min 时确认药物完全溶化后再统一给予水 10 mL。

本研究建立了 Beagle 犬血浆中 **1** 浓度测定的 LC-MS/MS 法，并成功应用于 Beagle 犬药动学研究。结果表明，**1** 口溶膜与口腔崩解片具有相似药动学行为，为后续临床药物动力学、生物等效性研究提供了参考。

参考文献：

[1]　梁斌红 , 郭晓迪 , 赵周明 , 等. 阿立哌唑口崩片在中国健康受试者中的生物等效性研究 [J/OL]. 沈阳药科大学学报 , 2022, 1-7 [2023-09-21]. https://doi.org/10.14066/j.cnki.cn21-1349/r.2022.0320.

[2]　陈　松 , 谭云龙 , 杨少杰 , 等. 阿立哌唑口腔崩解片在中国健康受试者中的生物等效性研究 [J]. 中国临床药理学杂志 , 2022, **38**(11): 1237-1241.

[3]　陈　立 , 陈　芳. 膜剂的研究和应用进展 [J]. 中国医药工业杂志 , 2018, **49**(5): 557-564.

[4]　陈　芳 , 王栋海 , 杨柳榴 , 等. 阿立哌唑口溶膜剂及其制备方法 : 中国 , 103784426A [P]. 2014-05-14.

（下转第 384 页）

[8] GARSUCH V, BREITKREUTZ J. Comparative investigations on different polymers for the preparation of fast-dissolving oral films [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2010, **62**(4): 539-545.

[9] ZHANG L, WANG X F, LIU H, *et al*. Effect of plasticizers on microstructure, compatibility and mechanical property of hydroxypropyl methylcellulose/hydroxypropyl starch blends [J]. *Int J Biol Macromol*, 2018, **119**: 141-148.

[10] KAMALI H, FARZADNIA P, MOVAFFAGH J, *et al*. Optimization of curcumin nanofibers as fast dissolving oral films prepared by emulsion electrospinning via central composite design [J]. *J Drug Deliv Sci Tec*, 2022, **75**: 103714.

[11] SHIMODA H, TANIGUCHI K, NISHIMURA M, *et al*. Preparation of a fast dissolving oral thin film containing dexamethasone: a possible application to antiemesis during cancer chemotherapy [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2009, **73**(3): 361-365.

[12] MORATH B, SAUER S, ZARADZKI M, *et al*. Orodispersible films – recent developments and new applications in drug delivery and therapy [J]. *Biochem Pharmacol*, 2022, **200**: 115036.

[13] MAZUMDER S, PAVURALA N, MANDA P, *et al*. Quality by design approach for studying the impact of formulation and process variables on product quality of oral disintegrating films [J]. *Int J Pharm*, 2017, **527**(1/2): 151-160.

[14] 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*, 2020, **156**: 105597.

[15] 陈鹏宇, 李少博, 王　卫, 等. 电子舌作用机理及其在肉品检测中的研究进展 [J]. 食品研发与开发, 2023, **44**(1): 184-190.

[16] VAHDATIYEKTA P, ZNIBER M, BOBACKA J, *et al*. A review on conjugated polymer-based electronic tongues [J]. *Anal Chim Acta*, 2022, **1221**: 340114.

（上接第 374 页）

[5] PATEL D P, SHARMA P, SANYAL M, *et al*. SPE-UPLC-MS/MS method for sensitive and rapid determination of aripiprazole in human plasma to support a bioequivalence study [J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2013, **925**: 20-25.

[6] SONG M, XU X, HANG T, *et al*. Development of an LC-MS/MS method for the simultaneous quantification of aripiprazole and dehydroaripiprazole in human plasma [J]. *Anal Biochem*, 2009, **385**(2): 270-277.

[7] KUBO M, MIZOOKU Y, HIRAO Y, *et al*. Development and validation of an LC-MS/MS method for the quantitative determination of aripiprazole and its main metabolite, OPC-14857, in human plasma [J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2005, **822**(1/2): 294-299.

[8] CALORO M, LIONETTO L, CUOMO I, *et al*. An improved simple LC-MS/MS method for the measurement of serum aripiprazole and its major metabolite [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2012, **62**: 135-139.

[9] 吴梦仪, 庄铨坤, 贾冉冉, 等. UPLC-MS/MS 方法测定中国精神分裂症患者血浆中阿立哌唑和脱氢阿立哌唑浓度 [J]. 中国临床药理学杂志, 2020, **36**(12): 1711-1714.

[10] LAM J, XU Y, WORSLEY A, *et al*. Oral transmucosal drug delivery for pediatric use [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2014, **73**: 50-62.

[11] NISHIMURA M, MATSUURA K, TSUKIOKA T, *et al*. *In vitro* and *in vivo* characteristics of prochlorperazine oral disintegrating film [J]. *Int J Pharm*, 2009, **368**(1/2): 98-102.

[12] 王　冰, 刘宏锐, 陈　芳, 等. 口腔黏膜给药系统的药物动力学研究进展 [J]. 药学学报, 2020, **55**(2): 226-234.

[13] 任连杰, 刘　涓, 马骏威, 等. 国内外口腔膜剂申报上市进展及其药学评价探讨 [J]. 药品评价, 2017, **14**(18): 23-27.