盐酸利多卡因双层颊黏膜黏附膜剂的研制及表征

黄月英[1,2]，唐晓萌[1]，王志君[1]，胡叶帅[1]，宋洪杰[1*]

（1. 海军军医大学第一附属医院药剂科，上海 200433；2. 海军军医大学第三附属医院药剂科，上海 200433）

摘要：本研究采用浇铸法制备了盐酸利多卡因双层颊黏膜黏附膜剂，一层为含药层，一层为隔离层。采用扫描电镜、衰减全反射傅里叶变换红外光谱等方法对该膜剂进行表征，考察了制品的机械性能、pH 值、厚度、质量差异、黏附时间、含量均匀度、崩解时间、体外溶出度。结果表明，该膜的抗拉强度为（4.4±0.3）MPa，断裂伸长率为（10.5±0.7）%，pH 值为 6.06±0.06，厚度为（0.105 2±0.012 8）mm，质量差异为（0.105 0±0.007 0）g，黏附时间为（30±2）min，崩解时间为（3±1）min，含量均匀度符合要求。由于在隔离层中加入了枸橼酸，实现了掩味作用。

关键词：盐酸利多卡因；双层颊黏膜黏附膜剂；成膜性；表征；溶出；掩味

中图分类号：R944.2　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255（2022）09-1292-06

DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2022.09.009

Preparation and Characterization of Lidocaine Hydrochloride Bilayer Mucoadhesive Buccal Films

HUANG Yueying[1,2], TANG Xiaomeng[1], WANG Zhijun[1], HU Yeshuai[1], SONG Hongjie[1*]

（*1. Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Naval Medical University, Shanghai 200433;*
2. Dept. of Pharmacy, the Third Affiliated Hospital of Naval Medical University, Shanghai 200433）

ABSTRACT: In this study, lidocaine hydrochloride bilayer mucoadhesive buccal films were prepared by casting method, which was consisted of the drug-loading layer and the isolation film. Then, the title films were characterized by scanning electron microscopy and attenuated total internal reflectance Fourier-transform infrared spectroscopy. The mechanical properties, pH value, thickness, mass variation, adhesion time, content uniformity, disintegration time and *in vitro* dissolution of the films were investigated. The results showed that the tensile strength, elongation at break, pH value, thickness, mass variation, adhesion time, and disintegration time of the films were (4.4±0.3) MPa, (10.5±0.7) %, 6.06±0.06, (0.105 2±0.012 8) mm, (0.105 0±0.007 0) g, (30±2) min and (3±1) min, respectively. The results of content uniformity also met the requirement. The taste-masking effect was achieved due to the addition of citric acid in the isolation layer.

Key Words: lidocaine hydrochloride; bilayer mucoadhesive buccal film; film forming property; characterization; dissolution; taste-masking

颊黏膜黏附膜剂（mucoadhesive buccal films，MBFs）是一种很有发展前景的药物剂型，属于新型的药物递送系统[1]。MBFs 既可用于全身给药：药物可经颊黏膜直接吸收进入体循环，防止药物在胃肠道内降解，避免首过效应；也可用于局部给药，直接作用于病灶，提高生物利用度。与眼、鼻给药途径相比，由于口腔黏膜表面积较大，低分子药物能快速通过黏膜上皮组织；生物大分子药物则可通过添加吸收促进剂、制成纳米载体等手段克服颊黏膜的吸收障碍。MBFs 薄而柔韧的特性使其在治疗过程中具有良好的顺应性，患者可自行用药及停

收稿日期：2021-10-30

作者简介：黄月英（1990—），女，硕士，药师，从事药物新技术与新制剂研究。

通信作者：宋洪杰（1966—），女，博士，副主任药师，从事药品质量控制研究。

E-mail：h_jsong@126.com

药等[2—5]。

近年来，欧美国家已有多种 MBFs 品种上市[5]，如 FDA 批准上市的由爱尔兰 Endo 制药公司和美国 BDSI 公司联合开发的产品 Belbuca（盐酸丁丙诺啡颊膜），用于治疗中度至严重慢性疼痛；由美国 BDSI 公司开发的产品 Onsolis（枸橼酸芬太尼可溶膜贴剂），用于缓解 18 岁及以上阿片类药物耐受恶性肿瘤患者的突发性疼痛。另外，胰岛素、胰高血糖素样肽 -1（GLP-1）等生物大分子药物的研制也取得了显著成果[2]。国内膜剂的开发研制，最早可追溯到 1970 年代，且《中华人民共和国药典》（ChP）1985 年版已有膜剂品种收载。但目前国内 MBFs 的上市品种还主要集中在口腔溃疡、扁平苔藓等治疗领域，且多数存在工艺粗糙、包装简易、质量评价较为单一等问题。基于此，本研究制备了盐酸利多卡因（lidocaine hydrochloride，**1**）双层颊黏膜黏附膜剂，通过对高分子成膜材料的成膜性研究来尝试解决药物的含量均匀性、掩味、机械性能和载药量等问题，并采用多种质量评价方法对该膜剂的质量进行评价。

许多因素共同决定了颊黏膜黏附膜剂的性能，设计时不仅要考虑到口腔面积有限导致的载药量问题，还要关注成膜性、药物掩味等方面[6]。因此，选择适当的成膜聚合物类型和浓度是获得良好机械性能、载药量等属性的关键因素。其中，亲水性聚合物安全无毒，具有良好的成膜能力及生物相容性，可与黏膜中的黏蛋白分子发生链式相互作用，有利于膜剂的黏附，因此被广泛用于薄膜制剂中。这些可溶胀聚合物主要有聚乙烯醇（PVA）、羟丙纤维素（HPC）、羟丙甲纤维素（HPMC）、羟乙纤维素（HEC）、羧甲纤维素钠（CMC-Na）、聚乙烯基吡咯烷酮（PVP）和壳聚糖（CH）等[7]。本研究选择了不同醇解度、不同黏度的 PVA 为成膜材料，制备了由含药层及不含药的隔离层组成的双层颊黏膜黏附膜剂（以下简称“双层颊膜剂”），同时向隔离层中加入矫味剂，以实现掩盖药物苦味的目的。

1 仪器与试药

Nicolet 6700 型红外光谱仪［包括衰减全反射（ATR）附件，美国尼高力仪器公司］；S3400 型扫描电镜（株式会社日立制作所）；1260 Infinity Ⅱ型高效液相色谱仪（美国安捷伦科技有限公司）；LDX-200 型液晶屏显材料试验机（北京兰德梅克科技开发有限公司）；ZB-1D 型智能崩解仪和 2RS-8G 型智能溶出试验仪（天津市天大天发科技有限公司）；MS6002S 型电子分析天平和 S40 型 pH 计［梅特勒 - 托利多国际贸易（上海）有限公司］；电子数显卡尺（分辨率 0.001 mm，上海量具刃具厂）。

1 原料药（济川药业集团有限公司，含量 99.9%，批号 191035）；PVA［国药集团化学试剂有限公司，型号 124，黏度 54.0 ～ 66.0 mPa·s，醇解度 98%～ 99%，批号 F20061106；阿拉丁试剂（上海）有限公司，型号 1788，黏度 20.0 ～ 26 mPa·s，醇解度 87.0 % ～ 89.0 %，批号 39518］；CMC-Na、HPMC（型号 E3）（安徽山河药用辅料有限公司）；Tween-80（太仓制药厂）；甘油（湖南尔康制药有限公司）；枸橼酸（上海凌峰化学试剂有限公司）。

2 方法与结果

2.1 膜材中聚合物的筛选

照表 1 中的种类和组成称取 PVA 1788、PVA 124、CMC-Na、HPMC E3 等高分子聚合物，配制成相应浓度的溶液，取适量浇铸到 90 mm 平皿中，采用溶剂浇铸法制成膜剂。考察聚合物不同比例及组成对膜剂性能、崩解时间、黏附时间等影响，结果见表 1。从表 1 中可见，F7 和 F8（由不同醇解度的 PVA 按不同比例制得）制备的膜剂具有良好的成膜特性，因此分别用作双层颊膜剂的含药层（F7）和隔离层（F8），各层厚度均约为 0.05 mm。

2.2 成膜溶液的制备

取上述确定的聚合物适量，室温下分散于水中进行溶胀，待溶液呈透明状态后，于热板磁力搅拌器上搅拌（1 500 r/min，80 ～ 90 ℃）60 min，冷却后加入增塑剂甘油、矫味剂枸橼酸等辅料，继续搅匀，超声除气泡，备用。

2.3 双层颊膜剂的制备

照表 2 中的配比制备隔离层溶液 10 g，浇铸到直径为 90 mm 的定量平皿中，自然干燥 10 h，于 50 ～ 60 ℃继续干燥 8 h，即得隔离层。另照表 2 中的配比制备含药层溶液 10 g，加入适量 **1**，分别制

表 1　聚合物组成及比例对膜剂性能的影响

Tab.1　Effects of Composition and Proportion of Polymers on Properties of the Films

编号	聚合物种类及组成	聚合物浓度/%	溶剂体积/ml	聚合物溶液用量/g	膜剂性能[1)]					崩解时间/min（n=3）	黏附时间/min（n=3）
					脱模性	弹性	光滑度	厚度	干燥时长		
F1	PVA 1788	10	20	8	−	−	++	−	++	4±1	40±3
F2	PVA 124	10	20	8	黏稠液体，浇铸后无法均匀分布					无	无
F3	PVA 124	8	25	10	++	+	++	−	+	溶胀，不崩解	无
F4	CMC-Na	10	20	8	黏稠液体，浇铸后无法均匀分布					无	无
F5	CMC-Na	5	40	20	−	−	−	−	−	−	无
F6	HPMC E3	10	20	8	−	−	+	−	++	无	无
F7	PVA 1788∶PVA 124（3∶1）	8	25	10	+	++	++	+	+	3±1	40±5
F8	PVA 1788∶PVA 124（7∶5）	8	25	10	+	++	++	+	+	5±1	50±5
F9	PVA 1788∶CMC-Na（3∶1）	5	40	20	−	+	−	+	−	5±1	>60
F10	PVA 1788∶CMC-Na（1:3）	5	40	20	−	+	−	+	−	无	无

注：[1)] 膜剂性能评价标准：“脱模性”以容易脱模、脱模完整为佳，“弹性”以有弹性、不易脆裂为佳，“光滑度”以表面光滑度为佳，“厚度”以膜剂厚薄均匀为佳，“干燥时长”以少于 8 h 为佳；++ 表示优，+ 表示良，− 表示差。

成 **1** 质量分数为 30%、25%、18%、10%的含药聚合物溶液，室温下搅匀（1 500 r/min），超声除气泡。在完全干燥的隔离层膜上再铺膜，于 50 ～ 60 ℃中继续干燥，最后将制备的双层颊膜剂裁剪成适宜尺寸（2 cm×3 cm），置干燥器（25 ℃、相对湿度 60%）中贮存。贮存期间，药物占比为 30%、25%的处方在放置 2 ～ 3 d 后有药物析出，说明超出膜的最大载药量，而药物占比为 18%、10%的处方放置 1 个多月都未发现药物析出，综合考虑优选药物占比为 18%的处方，即每片含药约 18 mg，片重为 0.1 g。

表 2　1 双层颊膜剂（MBFs）的处方组成 [1)]

Tab.2　Formulation Composition of **1** Bilayer Mucoadhesive Buccal Films (MBFs)

辅料组成	隔离层/g	含药层/g
PVA 1788	1.75	3
PVA 124	1.25	1
1	—	适量
枸橼酸（矫味剂）	0.062 5	—

注：[1)] 隔离层和含药层中均含表面活性剂（Tween-80）0.062 5 g 和增塑剂（甘油）0.312 5 g，用蒸馏水补至 10 g。

2.4　1 含量测定

取 **1** 双层颊膜剂 0.1 g（相当于含 **1** 18 mg），加蒸馏水至 10 ml，水浴加热溶解并定量稀释制成 1.8 mg/ml 的溶液，再进一步稀释成所需浓度。采用 HPLC 法测定含量。色谱条件：色谱柱 C_{18} 柱（4.6 mm×250 mm，5 μm）；流动相　乙腈∶磷酸盐缓冲液（取 1 mol/L 磷酸二氢钠溶液 1.3 ml 和 0.5 mol/L 磷酸氢二钠溶液 32.5 ml 置 1 000 ml 量瓶中，加水定容，摇匀，用磷酸调至 pH 8.0）（55 ∶ 45）；检测波长 254 nm；流速 1.0 ml/min；柱温　30 ℃；进样量　20 μl。典型色谱图见图 1。结果表明所建立的方法专属性强，**1** 保留时间为 11.55 min，**1** 质量浓度（c）在 0.043 8 ～ 0.814 5 mg/ml 内与峰面积（A）线性关系良好，标准曲线方程为 A=1 887.222 1c − 2.612 3，r=0.999 8。本法回收率为（100.17±0.03）%，RSD 均小于 2%（n=9）。测得自制的 **1** 双层颊膜剂中 **1** 含量为标示量的（96.98±2.42）%。

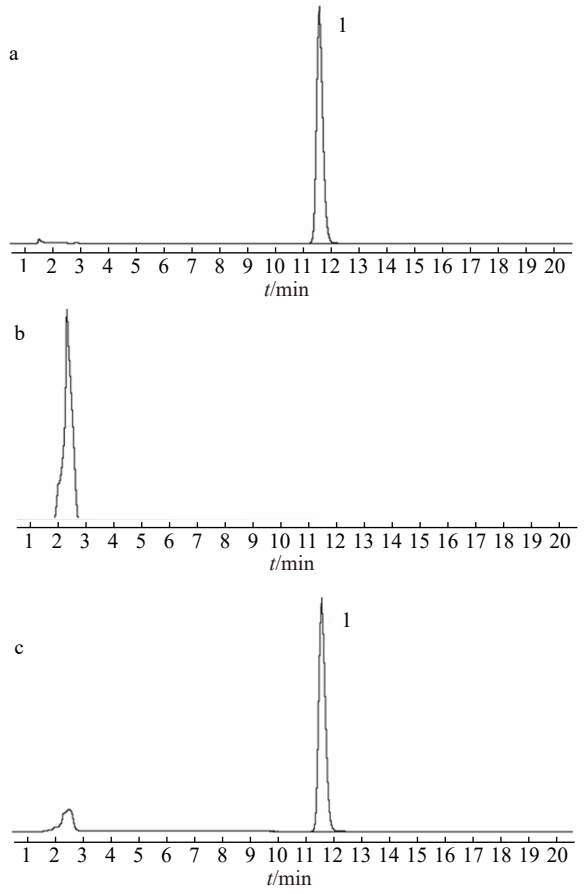
2.5　1 双层颊膜剂的表征

2.5.1　外观评价 [8]

为更好地观察膜剂，在制备过程中向隔离层中加入色素胭脂红。结果表明，所制备的 **1** 双层颊膜剂外观完整光洁、厚薄一致、色泽均匀、无明显气泡；且无刺激性及特殊气味；无油腻、潮湿等触感，符合膜剂的外观要求。

2.5.2　扫描电镜（SEM）表征 [6]

采用 SEM 观察 **1** 双层颊膜剂的形貌特征，首先将样品放入液氮中快速冷冻脱水，再折断。将得到的样品固定到贴有导电胶的铜台上，进行喷金处理（120 s），加速电压为 15.0 kV，以不同的分辨率



a：**1** 标准溶液（0.2 mg/ml）；b：隔离层溶液；c：含药层溶液

1－**1**

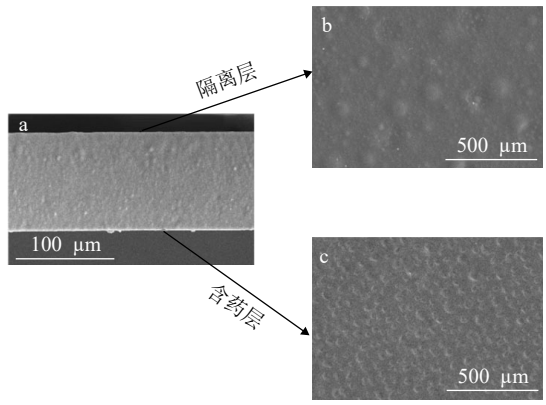
图 1　1 MBFs 的典型 HPLC 色谱图

Fig.1　Typical HPLC Chromatograms of **1** MBFs

拍摄，记录膜剂的横断面、含药层、隔离层的显微图片，结果见图 2。从图 2 可见，药物以完全溶解的形式分布在成膜材料中，从横断面可以看出膜厚薄均匀。

2.5.3　衰减全反射傅里叶变换红外光谱（ATR-FTIR）表征 [6,9]

采用 ATR-FTIR 进行表征，分辨率为 4 cm^{-1}，波数范围为 4 000 ～ 400 cm^{-1}，结果见图 3。从图 3a 中可见，**1** 中酰胺基团特征峰为 ν_{N-H} 3 448 cm^{-1}、ν_{N-H} 1 540 cm^{-1}、$\nu_{C=O}$ 1 653 cm^{-1}、ν_{N-H} 1 371.4 cm^{-1}，芳烃基团特征峰为 ν_{C-H} 3 009 cm^{-1}、$\nu_{C=C}$ 1 540.7 和 1 474.3 cm^{-1}。图 3b 和 3c 为空白双层膜和含药膜的 ATR-FTIR 图谱，图 3c 显示在 1 543 cm^{-1} 处具有 **1** 的高强度特征峰，因含药膜中的药物含量低，峰形部分被掩盖，但成膜聚合物的特征峰在含药膜和空白膜中无明显变化，说明药物与辅料之间不存在相互作用。



a：横断面（×500）；b：隔离层（×1 000）；c：含药层（×1 000）

图 2　1 MBFs 的 SEM 照片

Fig.2　SEM Images of **1** MBFs

2.6　1 双层颊膜剂的质量评价

2.6.1　力学性能测定 [8]

采用材料试验机测试膜剂的抗拉强度和断裂伸长率来评价膜剂的机械性质。将膜剂裁成 50 mm×20 mm，水平置于 2 个相距 30 mm 的夹子间，以 250 mm/min 的速度移动，待样品从中间断裂后，仪器自动记录样品断裂时所承受的最大负荷即为拉伸强度；而断裂伸长率的大小为增加的长度与原长的比值。共测试 3 份，计算得抗拉强度和断裂伸长率分别为（4.4±0.3）MPa 和（10.5±0.7）%。

2.6.2　pH 值测定 [5]

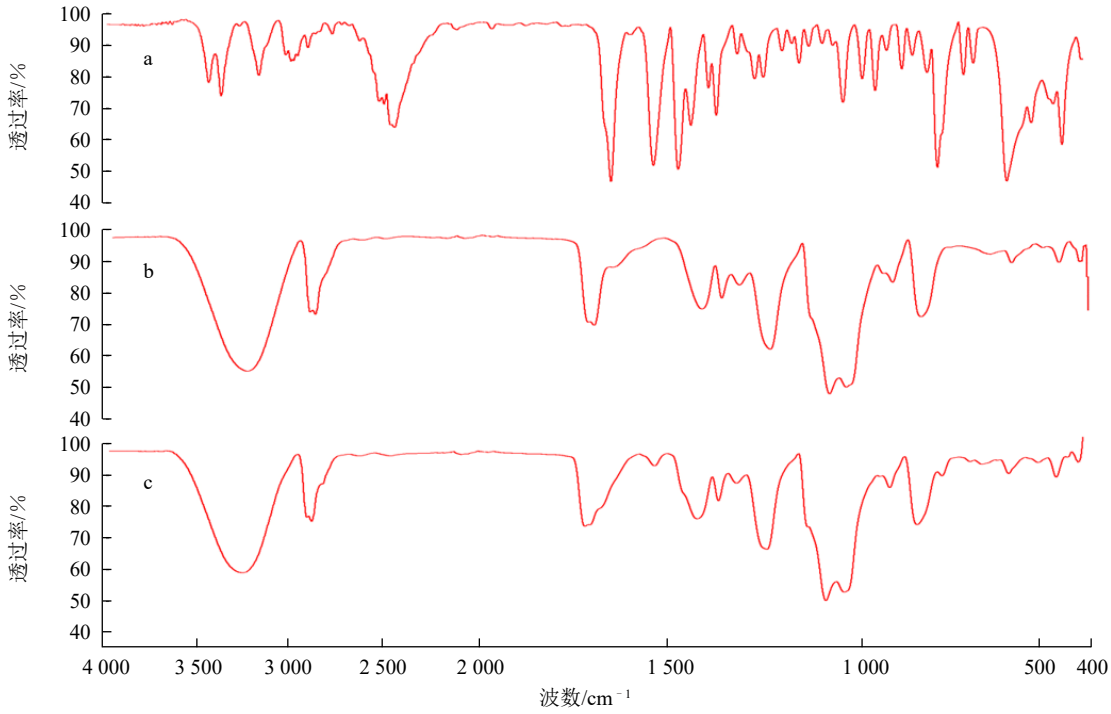
将 1 cm×1 cm 的样品超声分散在纯化水 10 ml 中，制备 3 份，用 pH 计测定并记录，结果为 6.06±0.06。

2.6.3　膜的厚度测定

取 2 cm×3 cm 膜剂 6 片，用电子数显卡尺测定膜剂的四角和中心 5 个点的厚度，记录数据，结果膜厚度为（0.105 2±0.012 8）mm。

2.6.4　膜的质量差异

取 2 cm×3 cm 膜剂 6 片，精密称定，记录数据并求均值，得平均膜重为（0.105 0±0.007 0）g。



a：**1**，b：空白双层膜，c：**1** MBFs

图 3　ATR-FTIR 图谱

Fig.3　ATR-FTIR Spectra

2.6.5　含量均匀度

取 2 cm×3 cm 膜剂 10 片，剪碎，置 100 ml 量瓶中，水浴加热溶解，冷却后加水溶解并定容，过滤，照“**2.4**”项下方法测定 **1** 的含量，并考察含量均匀度，结果 $A+2.2S=8.08<15.0$（A 为标示量与均值之差的绝对值，S 为标准差），提示膜剂内药物含量分布均匀。

2.6.6　崩解时间试验

以磷酸盐缓冲液（0.2 mol/L 磷酸二氢钾溶液 250 ml 和 0.2 mol/L 氢氧化钠溶液 118 ml 混合后，用水稀释至 1 000 ml，摇匀，即得；pH 6.8）为溶出介质，进行崩解试验，结果测得崩解时间为（3±1）min。

2.6.7　黏附时间试验 [10]

将膜剂稍润湿后贴于与崩解仪吊篮同一高度的筒壁上，利用吊篮上下运动模拟实际情况，记录膜剂黏附的时间，结果测得黏附时间为（30±2）min。

2.6.8　药物溶出试验 [11]

参照 ChP 2020 四部附录 0931，使用第三法（小杯法）进行体外溶出试验。取“**2.6.6**”项下的磷酸盐缓冲液 100 ml 为溶出介质，置 250 ml 溶出杯中，并在温度（37±0.5）℃、转速 50 r/min 条件下试验。将膜剂的含药层（2 cm×3 cm）贴于裁剪成大小一致的滤纸上，并用棉线固定四周。于 0.5、1、2、3、5、10、15 和 20 min 时各取样 1 ml（及时补充同温等量溶出介质），过滤后采用 HPLC 法测定 **1** 的含量。溶出曲线如图 4。由图 4 可知，药物在前 3 min 内快速溶出，在 10 min 左右基本实现药物的 100% 溶出。

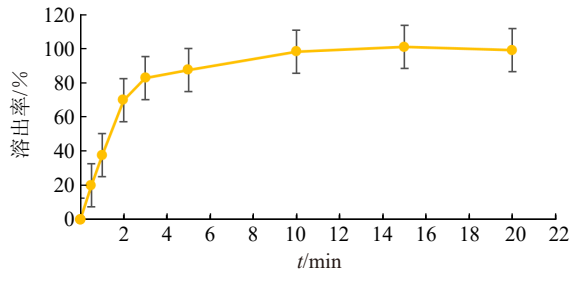


图 4　1 MBFs 的溶出曲线（n=3）

Fig.4　Dissolution Curves of **1** MBFs（n=3）

3 讨论

本研究的目的是以**1**为模型药制备双层颊膜剂，通过高分子成膜材料的成膜性研究，解决药物的含量均匀性、掩味、机械性能和载药量等问题，并为膜剂的质量评价标准和方法提供参考。本研究制备的**1**双层颊膜剂，外观光洁完整、厚薄均匀、柔韧性良好，拥有适当的机械性能，厚度、质量差异、含量均匀度等也均在规定范围内。该膜剂的载药量为每片（2 cm×3 cm）含**1** 18 mg，与ALVES等制备的含**1**的双层颊膜剂载药量相当[6]，说明本研究以PVA1788和PVA124为成膜材料也能达到理想的载药量。

从SEM横断面图上看不出隔离层和含药层明显的分层，原因是这2层膜的组成材料一致，仅配比不一致。从电镜照片上可以看出药物以完全溶解的形式分布在成膜材料中，从横截面也可以看出膜厚薄均匀；经色素染色后，干燥过程中未见含药聚合物溶液溶解或破坏隔离层。

1属于生物药剂学分类中的Ⅰ类，即高渗透性、高溶解性药物，而本品的隔离层及含药层厚度均约为0.05 mm，对药物溶出的影响不大。舌头前部及两侧能优选感受到酸味，而苦味要在舌根部才能感受到，因此在隔离层中加入枸橼酸，以此干扰人对苦味的感知力，通过混淆味觉来达到掩味作用目的。溶出试验中，将双层颊膜剂贴在滤纸上可防止膜剂一碰水就卷曲，较好模拟贴于口腔的实际状态；并且，30 min的黏附时间能保证整个溶出过程膜剂均可原位黏附，不会脱落。

到目前为止，尽管国内外已有单层膜、双层膜和三层膜剂的研发或上市，但质量评价体系亟须完善。同样的评价指标同时存在不同的评价方法，业界也没有定论。ZHANG等采用猪颊黏膜进行黏附时间试验，此法更接近于口腔的生理状态[12]。本研究采用了徐成等报道的方法，将膜剂稍润湿后贴于崩解仪的筒壁进行黏附时间测定，更适合于早期处方筛选[10]。目前也没有针对膜剂的机械强度建立的合适评价方法和可执行标准。本研究参考ChP药包材检测中的拉伸性能测定法及OUDA等报道的测定方法[8]，以抗拉强度及断裂伸长率试验对膜剂的机械强度进行了评价，以期为国内颊膜剂的开发和质量评价体系的完善提供一定的参考。

参考文献：

[1] SALEHI S, BODDOHI S. New formulation and approach for mucoadhesive buccal film of rizatriptan benzoate [J]. *Prog Biomat*, 2017, **6**: 175-187.

[2] 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.

[3] 钟芮娜, 申宝德, 沈成英, 等. 生物大分子药物口腔黏膜递送研究进展[J]. 中国新药杂志, 2018, **27**(17): 2011-2016.

[4] MORALES J O, MCCONVILLE J T. Novel strategies for the buccal delivery of macromolecules [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2014, **40**(5): 579-590.

[5] 江卓芩, 江昌照, 叶金翠, 等. 口腔膜剂的研究进展及市售药物概述[J]. 中国新药杂志, 2020, **29**(6): 634-641.

[6] ALVES T F R, RIOS A C, DA SILVA PONTES K, *et al*. Bilayer mucoadhesive buccal film for mucosal ulcers treatment: development, characterization, and single study case [J]. *Pharmaceutics*, 2020, **12**(7): 657.

[7] ABRUZZO A, VITALI B, LOMBARDI F, *et al*. Mucoadhesive buccal films for local delivery of *Lactobacillus brevis* [J]. *Pharmaceutics*, 2020, **12**(3): 241.

[8] OUDA G I, DAHMASH E Z, ALYAMI H, *et al*. A novel technique to improve drug loading capacity of fast/extended release orally dissolving films with potential for paediatric and geriatric drug delivery [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2020, **21**(4): 126.

[9] KUMAR G P, PHANI A R, PRASAD R G, *et al*. Polyvinylpyrrolidone oral films of enrofloxacin: film characterization and drug release [J]. *Int J Pharm*, 2014, **471**(1/2): 146-152.

[10] 徐 成, 孙军娣, 谢晓燕, 等. 口腔黏膜给药制剂的质量评价研究[J]. 药物分析杂志, 2019, **39**(11): 1980-1991.

[11] PREIS M, WOERTZ C, SCHNEIDER K, *et al*. Design and evaluation of bilayered buccal film preparations for local administration of lidocaine hydrochloride [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2014, **86**(3): 552-561.

[12] ZHANG C, LIU Y, LI W, *et al*. Mucoadhesive buccal film containing ornidazole and dexamethasone for oral ulcers: *in vitro* and *in vivo* studies [J]. *Pharm Dev Technol*, 2019, **24**(1): 118-126.