新型递药系统——膜剂专栏

中国药典膜剂通则修订的考量

陈　芳[1]，王　健[1]，李铭岩[1]，尚　悦[2*]，侯惠民[1*]

（1. 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；2. 国家药典委员会，北京 100061）

摘要：膜剂系指采用流延或挤出等方法将药物分散在成膜材料中制备的薄膜状制剂，由于给药方便、患者依从性好，近年来发展迅速，日益受到关注。该文梳理了上市的膜剂品种及其质量标准和贮存要求，调研了膜剂溶化时限和溶出度等质量检查项目的测定方法，结合《美国药典》《欧洲药典》和《日本药局方》要求，对《中华人民共和国药典》膜剂通则的修订做简要说明。

关键词：膜剂；质量标准；中华人民共和国药典；通则；修订

中图分类号：TQ460.6；R921；R944.9　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2024)03-0310-09

DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2024.03.001

Considerations for the Revision of General Requirements of Pharmaceutical Films in the General Chapter of the Chinese Pharmacopoeia

CHEN Fang[1], WANG Jian[1], LI Mingyan[1], SHANG Yue[2*], HOU Huimin[1*]

(*1. National Advanced Medical Engineering Research Center, China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 201203; 2. Chinese Pharmacopoeia Commission, Beijing 100061*)

ABSTRACT: The pharmaceutical films are thin sheets formed by various methods such as casting or extrusion, which results in a dispersion of the active pharmaceutical ingredients through the film. They are subject to growing research and have received increasing interests recently due to their convenient administration and improved patient compliance. This review summarizes the marketed products of film dosage form, their quality standards, and storage requirements. Besides, the testing methods of quality inspection items including disintegration time and dissolution are discussed. Finally, brief explanations are provided for the revision of general requirements of pharmaceutical films in the general chapter of the Chinese Pharmacopoeia by comparing with the United States Pharmacopoeia, European Pharmacopoeia, and Japanese Pharmacopoeia.

Key Words: pharmaceutical film; quality standard; Chinese Pharmacopoeia; general chapter; revision

膜剂系指原料药与适宜的成膜材料等经加工制成的膜状制剂，近年来逐渐成为国内外新型制剂的研究热点[1−2]。国外已批准上市数 10 种膜剂产品，例如昂丹司琼口溶膜（Zuplenz®）和复方丁丙诺啡 / 纳洛酮舌下膜（Suboxone®）等；我国也从 2020 年开始陆续批准上市了孟鲁司特钠口溶膜（润肺®）和阿立哌唑口溶膜（醒平®）等多个口溶膜产品。《欧洲药典》（EP）、《美国药典》（USP）

收稿日期：2023-05-05

基金项目：国家药典委员会 2021 年度国家药品标准制修订研究课题项目“膜剂通则修订”（2021Y29）

作者简介：陈　芳（1979—），女，研究员，博士生导师，从事速释制剂和黏膜给药制剂的研究。

通信作者：侯惠民（1940—），男，院士，从事新型药物制剂开发与工程化研究。

E-mail：huimin328@hotmail.com

尚　悦（1980—），女，副主任药师，从事国家药品质量研究，参与《中华人民共和国药典》制剂通则相关标准制修订工作。

E-mail：shangyue@chp.org.cn

和《日本药局方》(JP) 近年都增补了膜剂相关内容。中国是最早将膜剂收载入药典的国家，但膜剂通则的质量要求较简单，尚未引入口溶膜剂的定义。为了适应膜剂的发展及其临床用药需要，国家药典委员会于 2021 年 11 月成立了“膜剂通则修订”项目。通过比对各国药典中的膜剂标准，梳理并分析国内外上市的膜剂品种及其质量标准和贮存要求，调研膜剂溶化时限和溶出度等项目的测定方法，从而确定膜剂各亚剂型的分类，并进行科学定义；完善对各亚剂型生产与贮存期间的质量控制内容和要求；完善膜剂以及各亚剂型项下的质量控制项目和检查项目，最终完成膜剂通则修订草案的制订。本文对《中华人民共和国药典》(ChP) 膜剂通则的修订内容和依据进行解释和说明，以期为我国在新型膜剂的开发与质量控制上有更全面、科学、合理的标准提供参考。

1 各国药典中膜剂的收载情况

ChP 从 1985 年版开始收载膜剂，1990 年版开始收载通则 0125 膜剂，并在 0105 眼用制剂中提到了眼膜剂。目前，2020 年版二部中收载的膜剂包括复方炔诺酮膜、克霉唑口腔药膜和克霉唑膜（阴道膜）和壬苯醇醚膜（外用避孕药膜）。

2012 年，EP 7.4 版增补了口溶膜 (orodispersible films)，在黏膜黏附制剂 (mucoadhesive preparation) 中增加了口颊膜 (buccal films)。

2014 年，USP 37 版第二增补本的 <1151> 制剂通则中增补了膜剂 (films)，并根据给药部位，分为口腔膜 (oral films)、口颊膜 (buccal films) 和舌下膜 (sublingual films)。

2021 年，JP 18 版增补了口服膜剂 (films for oral administration)，并在该项下单列出了口崩膜 (orally disintegrating films)。

表 1 比对和总结了各国药典对膜剂的定义和分类。ChP 中对膜剂的定义为供口服或黏膜用，范围最广。USP 定义膜剂为置于口腔中使用的剂型，并按照给药部位分为口腔膜、口颊膜和舌下膜；其中，口腔膜包含了口腔贴膜和口溶膜。EP 收录了口颊膜和口溶膜。JP 只收载了口溶膜。

2 国内外上市的膜剂品种

目前国内上市的膜剂品种（表 2）按给药部位分类，主要有口用膜（包括口溶膜和口腔贴膜）、阴道膜和鼻用膜等；按药物分类，除 3 种中药膜剂外，其余品种均为化药。截至 2023 年 5 月，正在注册申报的品种有口溶膜（利培酮口溶膜、草酸艾司西酞普兰口溶膜、盐酸伐地那非口溶膜等 10 余个品种）、舌下膜（马来酸阿塞那平舌下膜、甲磺酸雷沙吉兰舌下膜和盐酸丁丙诺啡纳洛酮舌下膜）、口颊膜（盐酸多塞平口颊膜、盐酸帕洛诺司琼口颊

表 1 不同药典中膜剂定义和分类的比较

Tab.1 Comparison of the Definition and Classification of Pharmaceutical Films in Different Pharmacopoeias

比较项目	ChP	EP	USP	JP
收载章节	0125 膜剂 0105 眼用制剂（眼膜剂）	口溶膜 黏膜黏附制剂（口颊膜）	膜剂（口腔膜、口颊膜和舌下膜）	1.8 口腔膜剂 1.8.1 口崩膜
定义	膜剂：原料药与适宜的材料经加工制成的膜状制剂，供口服或黏膜用	口溶膜：由适宜的材料制成的单层或多层薄膜状制剂，放入口中可迅速溶散 口颊膜：由适宜的材料制成的单层或多层薄膜状制剂，药物能长时间经颊黏膜吸收到达全身体循环	膜剂：置于口腔中使用的单层或多层薄膜状制剂	口腔膜剂：经口腔给药的薄膜状制剂 口崩膜剂：在口腔中能快速溶解或崩解的膜剂
分类	膜剂通则中没有进行明确分类，收载的品种有口服膜、阴道膜和口腔药膜，眼用制剂中还有眼膜剂	口溶膜和口颊膜（包含在黏膜黏附制剂中）属于口腔黏膜给药制剂	根据给药部位分类；口腔膜可将口腔卫生产品等作用于口腔或将药物输送至胃肠道吸收；口颊膜和舌下膜有助于药物经口腔黏膜吸收，避免胃肠道首过代谢或降解，并快速起效	口腔膜剂属于口服给药制剂，口崩膜剂为口腔膜剂的亚剂型

膜）和口腔贴膜（氨来呫诺口腔膜）等口用膜，以及眼用膜（苦参膜）和阴道膜（黄体酮膜）。欧洲上市的膜剂均为口溶膜，日本上市的膜剂有口溶膜和治疗口腔溃疡的口腔贴膜，美国上市膜剂产品（表3）有口溶膜、口颊膜及舌下膜。

口溶膜主要经胃肠道吸收[3]，与普通口服固体制剂具有相似的药代动力学性质。例如，昂丹司琼口溶膜 Zuplenz®[4]、氯巴占口溶膜 Sympazan®[5] 和利鲁唑口溶膜 Exservan™[6] 均与同剂量的口崩片或普通片剂具有相似的药代动力学性质和生物利用度。口溶膜无需饮水即可服用，特别适合老人、儿童和有吞咽困难的患者；该剂型溶化迅速，放入口中即溶，且粘在给药部位不易被吐出，可减少患者吐药的风险；与口崩片相比，可减少噎住和窒息的危险；相比于液体制剂，易于精确分剂量；生产工艺简单，所用辅料少[7]。

口颊膜和舌下膜中的药物经口腔黏膜吸收，还可避免胃肠道的首过代谢或降解，提高生物利用度。例如，盐酸阿扑吗啡舌下膜 Kynmobi™ 给药后 15 min 起效，t_{max} 为 0.5 ～ 1 h；与皮下注射制剂相比，相对生物利用度约为 19%[8]。芬太尼口颊膜 Onsolis® 中 51%的药物经口颊黏膜吸收，绝对生物利用度为 71%[9]；如果将 Onsolis® 咀嚼或吞服，就会明显降低药物的峰浓度和生物利用度。口颊膜和舌下膜适合有明显首过效应、口服生物利用度较低而对口腔黏膜渗透性较好的药物。口颊膜被唾液润湿后会黏附到颊黏膜上，延迟药物的释放，药物经颊黏膜吸收后即进入血液循环发挥全身作用[10]。而舌下膜中的药物通常吸收迅速，可以快速起效，适用于急性疾病发作时的治疗。口溶膜、口颊膜和舌下膜在服用方法、吸收途径和溶解性能等方面均有区别（表 4），因而它们的关键质量属性及质量要求的侧重点不完全相同。

表 2　国内已上市的膜剂产品

Tab.2　Marketed Products of Pharmaceutical Films in China

剂型	品种名称	类型	适应证	商品名
阴道膜	博性康药膜	中药	阴道炎	—
	鞣酸小檗碱膜	化药	宫颈糜烂	斯娜格
	聚维酮碘药膜	化药	妇科炎症	美琛
	苦参膜	中药	妇科炎症	—
	壬苯醇醚膜	化药	避孕	乐乐迷、利婷
	克霉唑药膜	化药	妇科炎症	金诲迪
	诺氟沙星药膜	化药	妇科炎症	金娅捷
口溶膜	奥氮平口溶膜	化药	精神分裂症	超贝
	他达拉非口溶膜	化药	勃起功能障碍	神度
	昂丹司琼口溶膜	化药	化疗引起的恶心、呕吐	艾其速
	孟鲁司特钠口溶膜	化药	支气管哮喘	润沛
	阿立哌唑口溶膜	化药	自闭症、精神分裂症	醒平
	盐酸美金刚口溶膜	化药	阿尔茨海默病	美思信
口服膜	地西泮膜	化药	焦虑、恐惧、失眠、癫痫及惊厥	—
	盐酸克仑特罗膜	化药	支气管哮喘	—
口腔贴膜	三维樟柳碱膜	化药	口舌生疮	—
	复方庆大霉素膜	化药	复发性口疮、创伤性口腔溃疡	来易贴
	谷固醇达克罗宁膜	化药	口腔溃疡	壹圆贴
	复方四环素泼尼松膜	化药	口疮及口腔感染	贴舒宁
	复方氯己定地塞米松膜	化药	口腔黏膜溃疡	倍爽
	蜂胶口腔膜	中药	口疮	—
鼻用膜	复方麻黄碱色甘酸钠膜	化药	过敏性鼻炎	—

3　膜剂质量检查项目及测定方法

3.1　膜剂的关键质量属性分析

膜剂在临床使用中应安全、有效、方便，能保证患者用药依从性，并且制备工艺简单可行、质量可控、重现性和耐用性良好。表 5 基于产品在不符合某项质量属性时对患者可能造成的危害的严重程

表 3 美国已上市的膜剂产品

Tab.3　Marketed Products of Pharmaceutical Films in the U.S.

剂型	通用名	商品名	适应证
口溶膜	昂丹司琼口溶膜	Zuplenz®	恶心和呕吐
	氯巴占口溶膜	Sympazan®	癫痫
	利鲁唑口溶膜	Exservan™	肌萎缩侧索硬化症
	利扎曲普坦口溶膜	RizaFilm™	偏头痛
口颊膜	复方丁丙诺啡/纳洛酮口颊膜	Bunavail®	阿片类药物依赖
	丁丙诺啡口颊膜	Belbuca®	疼痛
	芬太尼口颊膜	Onsolis®	癌痛
	地西泮口颊膜	Libervant™	癫痫
舌下膜	复方丁丙诺啡/纳洛酮舌下膜	Cassipa®、Suboxone®	阿片类药物依赖
	阿扑吗啡舌下膜	Kynmobi™	帕金森病
	右美托咪定舌下膜	Igalmi™	精神分裂症

度，分析了口溶膜、口颊膜、舌下膜、口腔贴膜和阴道膜的关键质量属性[11—12]。

除了常规的含量、含量均匀度、残留溶剂、有关物质和微生物限度等以外，根据剂型特点，膜剂应具有足够的机械强度，并控制适宜的水分含量。口用膜还应有适宜的口感。根据药物的临床使用目的，膜剂应有适宜的溶化时间，例如：口溶膜和舌下膜应迅速溶化，口颊膜、口腔贴膜和阴道膜在给药部位应达到一定的滞留时间。口颊膜、口腔贴膜和阴道膜需要具有一定的黏膜黏附性及适宜的 pH 值，不对黏膜产生刺激。根据药物的理化性质、生物药剂学性质及吸收途径，膜剂应有适宜的溶出速率。舌下膜和口颊膜需要重点关注药物经口腔黏膜吸收的速度和程度。

表 4 口溶膜、口颊膜和舌下膜主要属性的比较

Tab.4 Comparison of the Main Attributes of Orodispersible Films, Buccal Films and Sublingual Films

主要属性	剂型		
	口溶膜	口颊膜	舌下膜
服用方法	无需水送服，置于舌上即可迅速溶化，也可用水吞服	用舌头或液体将口颊膜润湿，然后贴于口颊部，并按压约 5 s，使膜保持于原位直至完全溶解	服用前可以先喝水润湿口腔，将膜置于舌下后闭合口腔，不要吞咽唾液或说话，直至药膜完全溶解
吸收途径	主要经胃肠道吸收，与普通口服固体制剂具有相似的药代动力学性质	药物可经口腔黏膜吸收，避免首过效应	药物可经口腔黏膜吸收，避免首过效应
临床优势	主要体现为改善患者依从性，尤其适合老人、儿童和有吞咽困难的患者	延缓药物的释放，并提高药物的生物利用度	起效迅速，并提高药物的生物利用度
结构组成	大多为单层薄膜	大多为双层薄膜，外侧为隔离层	单层或双层薄膜
溶化性能	溶化较快，一般为几至几十秒	黏附于口颊较长时间，通常 15 ～ 30 min	溶化较快，一般为 3 min 以内

表 5 膜剂关键质量属性分析

Tab.5 Evaluation of Critical Quality Attributes for Pharmaceutical Films

产品质量属性	是否关键质量属性					依据
	口溶膜	口颊膜	舌下膜	口腔贴膜	阴道膜	
机械强度[1)]	是	是	是	是	是	影响膜剂的制备、贮存和取用
外观[1)]	否	否	否	否	否	不直接影响用药的安全性和有效性
大小[1)]	否	否	否	否	否	不直接影响用药的安全性和有效性
厚度[1)]	否	否	否	否	否	不直接影响用药的安全性和有效性
颜色[1)]	否	否	否	否	否	不直接影响用药的安全性和有效性
结构（单层或多层）[1)]	否	否	否	否	否	不直接影响用药的安全性和有效性
含量	是	是	是	是	是	影响药品的安全性和有效性
含量均匀度	是	是	是	是	是	影响临床用药的安全性和有效性
溶出度	是	是	是	是	是	影响药物的释放、吸收和生物利用度
溶化时限	是	是	是	是	是	影响临床用药的依从性和药品的有效性
水分残留	是	是	是	是	是	可能影响膜剂的物理性能和药品的稳定性
残留溶剂	是	是	是	是	是	影响临床用药的安全性
有关物质	是	是	是	是	是	影响临床用药的安全性
微生物限度	是	是	是	是	是	影响临床用药的安全性
pH 值	否	是	否	是	是	影响黏膜刺激性，从而影响安全性
适口性	是	是	是	是	否	影响患者用药依从性
黏膜黏附性	否	是	否	是	是	影响临床用药的有效性
黏膜刺激性	否	是	否	是	是	影响临床用药的安全性
药物透黏膜吸收	否	是	是	否	否	影响药物动力学性质和生物利用度

注：[1)] 属于膜剂的物理性质。

3.2 质量检查项目

国内早期上市的膜剂质量标准（表 6）中除性状、鉴别和含量检测外，检查项目主要为溶化时限、重量差异和微生物限度；克霉唑药膜标准中规定了杂质的检查，盐酸克仑特罗膜标准中规定了长效膜释放度检查。FDA 近年来批准上市的膜剂的质量标准检查项目（表 7）包括外观、鉴别、含量、重量差异、含量均匀度、有关物质和微生物限度，以及溶出度、水分和残留溶剂等[13]。

各国药典都对膜剂的质量要求做出了规定。ChP 要求膜剂的重量差异或含量均匀度以及微生物限度应符合规定；EP 要求膜剂应有合适的机械性能，并能以合适的方法测定药物的溶出度；USP 要求膜剂应具有合适的溶解速度、合适的强度、适宜的口感和口味；JP 要求膜剂的含量均匀度应符合规定，应进行溶出度检查或具有适当的崩解性能。综上所述，EP、USP 和 JP 中均提出要测定溶出度，ChP 2020 年版中尚无相关要求。

3.3 溶化时限检查方法

溶化时限的测定应有标准化的操作程序和明确、清晰的终点，但目前尚无公认的通用方法[14]。限度制订需要综合考虑膜剂的分类和临床应用、处方中辅料（成膜剂、崩解剂、增塑剂等）的种类和比例、膜的厚度和尺寸以及制备方法等因素[15]。

溶化时限测定方法中较常用的为药典崩解仪法[16—17]，或在药典崩解仪的基础上进行改装。试验时通过回形针或样品架固定膜剂，照崩解时限检查法片剂项下方法检查，记录膜全部溶化并通过筛网的时间。该法操作简单，易实现标准化。悬挂重物法[18]（在崩解仪的基础上改进，采用 3 g 的重物模拟舌头抵舐力）和框架法[19—22]（通过滑框或中空玻璃固定膜，滴入介质，直至破裂）通常操作较复杂，且不能模拟膜的实际使用情况；滴法[23]和培养皿法[24—25]终点较模糊，不易判断；漏槽式溶出仪法[14]和机械模拟口腔模型法（mechanical oral cavity model method）[26]可以使用较少体积的介质，并模拟膜在口腔中的实际状态，但尚需进一步研究和完善通用化设备。

表 6　国内上市膜剂的质量检查项目

Tab.6　Quality Inspection Items of the Approval Pharmaceutical Films in China

品种名称	标准来源	检查项目
复方炔诺酮膜	ChP	性状、鉴别、含量、含量均匀度、重量差异、微生物限度
壬苯醇醚膜	ChP	性状、鉴别、含量、酸度、溶化时限、重量差异、微生物限度
克霉唑药膜	ChP	性状、鉴别、含量、杂质Ⅰ、溶化时限、重量差异、微生物限度
克霉唑口腔药膜	ChP	性状、鉴别、含量、杂质Ⅰ、含量均匀度、溶化时限、重量差异、微生物限度
博性康药膜	国家中成药标准汇编（外科 妇科分册）	性状、鉴别、含量、重量差异
鞣酸小檗碱膜 聚维酮碘药膜 诺氟沙星药膜	国家药品标准	性状、鉴别、含量、溶化时限、重量差异、微生物限度
盐酸克仑特罗膜	化药地标升国标	性状、鉴别、含量、长效膜释放度、速效膜溶化时限、含量均匀度
三维樟柳碱膜 复方庆大霉素膜 复方氯己定地塞米松膜	化药地标升国标	性状、鉴别、溶化时限、重量差异、微生物限度
谷固醇达克罗宁膜 复方四环素泼尼松膜 地西泮膜 复方麻黄碱色甘酸钠膜	化药地标升国标	性状、鉴别、含量、溶化时限、重量差异、微生物限度

表 7　FDA 批准上市膜剂的质量检查项目

Tab.7　Quality Inspection Items of the Pharmaceutical Films Approved by the U.S. FDA

产品	商品名	检查项目
芬太尼口颊膜	Onsolis®	外观、鉴别、含量、含量均匀度、单位质量、溶出度、有关物质、水分、pH 值、微生物限度、包装完整性
昂丹司琼口溶膜	Zuplenz®	外观、鉴别、含量、含量均匀度、溶出度、有关物质、水分、微生物限度
复方丁丙诺啡 / 纳洛酮舌下膜	Suboxone®	外观、鉴别、含量、溶出度、有关物质、水分、微生物限度
复方丁丙诺啡 / 纳洛酮口颊膜	Bunavail®	外观、鉴别、含量、含量均匀度、单位质量、溶出度、有关物质、水分、残留溶剂、微生物限度

3.4 溶出度测定方法及要求

溶出度测定可以评估不同处方因素和工艺参数

对药物性能的影响，是体内性能预测的重要依据。原料药的溶解性能、成膜材料的种类和用量以及制备方法等因素均影响药物的溶出，如果采用包衣或制备离子交换树脂等工艺对原料药进行预处理，也可能会影响药物的溶出[15]。

不同类型的膜剂需要具体考虑原料药的理化性质和生物药剂学性质，以及给药部位和吸收途径等临床应用的情况，据此选择具有较好体内外相关性的溶出度测定方法和合理的限度标准。其中，口用膜服用时只有少量唾液将其溶化，并且受到舌头运动、唾液流动等因素影响[27]。对于经口腔黏膜吸收的口颊膜和舌下膜，应结合药物的口腔黏膜渗透性，研究药物在口腔中的释放和吸收行为。口用膜中的药物随唾液吞咽后，可以参考普通口服固体制剂的溶出度试验方法和原则，根据药物的溶解性和渗透性（即药物的 BCS 分类结果），研究药物在胃肠道中的溶出或释放和吸收行为。在实验操作方面，膜剂又小又轻，易漂浮在溶出介质上，测定时需要将样品固定在溶出装置中的统一位置[15,27]。而且，速释膜剂的取样时间短，人工取样有可能影响测定结果的重现性。

USP 39-NF S2 中增加了章节 <1004> 黏膜给药产品 —— 性能测试章节，收载了经黏膜给药的膜剂溶出度检测方法，建议采用第五法（桨碟法），装置可以使用小碟（mini-basket）。美国上市膜剂的溶出度测定方法（表 8）主要为篮法和桨碟法。医药先进制造国家工程研究中心近年研发并获得临床批件的多种膜剂品种质量标准中使用的溶出度测定方法主要为桨法或小杯法［需将膜装入沉降篮或自制的两层不锈钢筛网（长 3.0 cm、宽 2.0 cm、筛孔内径2.0 mm）中固定］，与USP 规定的桨碟法类似；此外正在研发的漏槽式溶化时限 / 溶出度测定装置[28—29]，可用于模拟膜剂实际使用的情形，且保持漏槽状态。

3.5 机械性能的评价方法及要求

膜剂需要具有一定的机械强度，以防止意外损坏，并便于使用。EP 和 USP 均要求膜剂应有合适的机械性能，但并未给出具体的测定方法和统一的限度要求。除成膜材料、增塑剂等处方因素外，膜中残留的水分含量也会影响膜的机械性能[15]。而且，膜剂的吸水和失水速度均较快，测定机械性能时需要考虑环境温湿度对试验结果的影响。

在处方筛选和质量研究阶段，可以进行机械性能测试，主要包括拉伸强度、穿刺强度和耐折性等[2]。通常采用拉力测试仪或质构分析仪测定膜剂的最大拉伸负荷（抗拉应力）和断裂伸长率，评价膜剂的强度和韧性；也可以通过穿刺试验测定强度和伸长率，或计算杨氏模量评价膜的机械强

表 8 美国上市膜剂的溶出度测定方法

Tab.8 Methods of Dissolution Testing for the Pharmaceutical Films Marketed in the U. S.

药品名称	剂型	USP 仪器	转速 /（r·min^{-1}）	溶出介质	溶出介质体积 /mL	取样时间 /min
枸橼酸芬太尼（0.2、0.4、0.6 和 0.8 mg） 枸橼酸芬太尼（1.2 mg）	口颊膜	I 法（篮法），100 mL 溶出杯	100	25 mmol/L 磷酸盐缓冲液，pH 6.4	60 100	5、10、15、20、30 和 45
盐酸丁丙诺啡	口颊膜	I 法（篮法），100 mL 圆底溶出杯	100	0.05 mol/L 磷酸盐缓冲液，pH 4.5	60	10、15、20、30、45 和 60
盐酸丁丙诺啡 / 纳洛酮	舌下膜	V 法（桨碟法），56 mm、40 目不锈钢网碟	100	乙酸缓冲液，pH 4.0	900	1、2、3、5、7 和 10
昂丹司琼	口溶膜	V 法（桨碟法），120 目不锈钢网碟	50	0.1 mol/L 盐酸	900	5、10、15、20 和 30
盐酸阿扑吗啡	舌下膜	V 法（桨碟法）	75	20 mmol/L 双（2- 羟乙基）氨基（三羟甲基）甲烷（Bis-Tris）盐酸缓冲液，pH 6.4	500	2.5、5、7.5、10、12.5、15 和 20
氯巴占	口溶膜	V 法（桨碟法），56 mm、40 目不锈钢网碟	75	0.1 mol/L 盐酸	900	2、5、10、15、20 和 30

度[12]。对于使用时需要折叠的腔道用药膜（如阴道膜）应测定耐折性能，测定方法通常为反复折叠膜剂直至破裂，记录折叠次数或折叠时间[2,12]。通过对手感和外观的主观判断，也可以从侧面评价膜的机械性能是否满足生产、贮存和临床使用的需要。

3.6 适口性的评价及要求

口用膜的口味和口感会影响患者用药依从性，应对有苦味、异味的药物进行掩味。国家药品监督管理局药品审评中心于 2022 年 10 月发布了《儿童用药口感设计与评价的技术指导原则（试行）》（2022 年第 37 号）[30]，列举了适口性评价方法，包括体外溶出试验、电子舌技术、动物偏好试验和短暂摄取味觉测试和志愿者口尝试验等。口感设计与评价的一般原则为：以制剂矫掩味策略及其相应的体外试验结果和成人口感评价结果为基础，以动物味觉试验结果等作为支持性依据或补充，以目标治疗人群为受试者开展的口感评价结果来验证良好口感设计的合理性。

4 膜剂的贮存要求

各国药典中膜剂的生产与贮存要求（表 9）主要包括原辅料选择、制备方法、外观、包装材料、贮存方式、机械强度、溶化时限和口感等方面。

5 ChP 膜剂通则修订的考量

5.1 关于膜剂定义及分类的考量

通过比较 ChP、USP、EP 和 JP 中对膜剂及其亚剂型的命名、定义与分类，结合国内外上市及注册申报的品种，将膜剂进行分类。根据给药部位的不同，可分为口用膜、眼用膜、阴道膜等。其中，口用膜可分为口溶膜、口颊膜、舌下膜和口腔贴膜。

各亚剂型定义如下。口溶膜系指在口腔内可迅速溶化的膜剂。口颊膜系指粘贴于口腔，经黏膜吸收后起全身作用的膜剂。舌下膜系指置于舌下能迅速溶化，药物经舌下黏膜吸收而发挥全身作用的膜剂。口腔贴膜系指粘贴于口腔，发挥局部作用的膜剂。

5.2 膜剂质量检查项目和质量研究项目的考量

通过对膜剂的特点及关键质量属性的分析，参考各国药典及国内外上市膜剂的质量标准，确定膜剂的质量检查项目包括外观、鉴别、含量、含量均匀度（或重量差异）、有关物质、水分、溶剂残留和微生物限度等，这些常规检测项目可以参考普通口服固体制剂的要求进行研究。

膜剂溶化的快慢可能影响药物的临床使用依从性及吸收的充分性，因此需要检查溶化时限；药物的溶出影响其释放、吸收和生物利用度，因此需要进行溶出度检查。但是目前尚无公认的、通用的膜剂溶出度和溶化时限的测定方法和限度要求，因此口颊膜、舌下膜以及载难溶性原料药的口溶膜都是按照各具体品种项下的要求进行溶出度或释放度检查。口溶膜的溶化时限对服药依从性较为关键，即使测定了溶出度，仍需要进行溶化时限检查。口颊膜和口腔贴膜还应具有一定的黏膜黏附性。

另外，根据膜剂的性质和特点，质量研究项目还应包括机械性能，口用膜应考虑口腔黏膜刺激性及口味。

表 9　不同药典中膜剂的生产与贮存要求

Tab.9　Manufacture and Storage Requirements for Pharmaceutical Films in Different Pharmacopoeias

药典	要求
ChP 2020	原辅料的选择应考虑到可能引起的毒性和局部刺激性；常用的成膜材料有聚乙烯醇、丙烯酸树脂类、纤维素类及其他天然高分子材料 膜剂常用涂布法、流延法、胶注法等方法制备；原料药如为水溶性，应与成膜材料制成具有一定黏度的溶液；如为不溶性原料药，应粉碎成极细粉，并与成膜材料等混合均匀 膜剂外观应完整光洁、厚度一致、色泽均匀、无明显气泡；多剂量的膜剂，分格压痕应均匀、清晰，并能按压痕撕开 膜剂所用的包装材料应无毒性、能够防止污染、方便使用，并且不能与原料药或成膜材料发生理化作用 除另有规定外，膜剂应密封贮存，防止受潮、发霉和变质
USP 43	膜剂应具有足够的强度，以确保在生产和包装过程中以及患者使用时保持其完整性；因膜剂溶化迅速，口味和口感要重点关注
EP 10.0	在口溶膜剂的制备过程中，应采取措施保证薄膜具有适当的机械强度，以避免在处理过程中发生破损
JP 18	膜剂的制备通常以水溶性高分子和其他辅料的混合物为基质，将含有效成分和基质的溶液涂布、干燥成膜，或者将混合物热熔成膜；或者采用合适的方法，将不同组成的辅料分层堆叠制成 膜剂的包装容器通常采用密闭容器，产品质量受湿度影响时，需要使用防湿性容器或者防湿包装

5.3 膜剂通则中生产与贮存项下内容及要求的考量

综合国内外上市膜剂的贮存要求及各国药典的规定，根据膜剂自身的剂型特点，膜剂在生产与贮存期间应满足以下质量要求。

口用膜应口感良好，对口腔黏膜无刺激性。根据依从性需要，膜剂中可加入矫味剂、芳香剂和着色剂等。膜剂中可含有适量水分；应具有适宜的机械性能，以避免包装、运输过程中发生磨损或破碎。膜剂的微生物限度应符合要求。眼用膜应符合眼用制剂的规定。根据原料药和制剂的特性，除来源于动植物的多组分且难以建立测定方法的膜剂外，膜剂的溶出度、含量均匀度等应符合要求。必要时，应检查残留溶剂。

参考文献：

[1] 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): 557-563.

[2] PREIS M, WOERTZ C, KLEINEBUDDE P, *et al*. Oro-mucosal film preparations: classification and characterization methods[J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2013, **10**(9): 1303-1317.

[3] CHEN F, LIU H, WANG B, *et al*. Physiologically based pharmacokinetic modeling to understand the absorption of risperidone orodispersible film[J]. *Front Pharmacol*, 2020, **10**: 1692.

[4] FDA. Zuplenz® (ondansetron oral soluble film)[EB/OL]. (2021-08-05)[2023-05-05]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/022524s007lbl.pdf.

[5] FDA. Sympazan® (clobazam oral film)[EB/OL]. (2021-03-16)[2023-05-05]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/210833s002lbl.pdf.

[6] FDA. Exservan™ (riluzole oral film)[EB/OL]. (2020-05-11)[2023-05-05]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/212640s001lbl.pdf.

[7] 陈 芳, 夏怡然, 侯惠民. 口腔膜剂的研发及应用[J]. 中国医药工业杂志, 2012, **43**(6): 484-489.

[8] FDA. Kynmobi™ (apomorphine hydrochloride sublingual film)[EB/OL]. (2020-05-21)[2023-05-05]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/210875lbl.pdf.

[9] FDA. Onsolis® (fentanyl buccal film)[EB/OL]. (2021-03-04)[2023-05-05]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/022266s025lbl.pdf.

[10] LAI KL, FANG Y, HAN H, *et al*. Orally-dissolving film for sublingual and buccal delivery of ropinirole[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2018, **163**: 9-18.

[11] SILVA B M A, VICENTE S, CUNHA S, *et al*. Retrospective quality by design (rQbD) applied to the optimization of orodispersible films[J]. *Int J Pharm*, 2017, **528**(1/2): 655-663.

[12] GUPTA M S, KUMAR T P, GOWDA D V, *et al*. Orodispersible films: conception to quality by design[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2021, **178**: 113983.

[13] ZHANG W, XIAO C, XIAO Y, *et al*. An overview of *in vitro* dissolution testing for film dosage forms[J]. *J Drug Deliv Sci Tec*, 2022, **71**: 103297.

[14] 王 兵, 张 桦, 陈 芳. 苯甲酸利扎曲普坦速溶膜剂的研制及体内外评价[J]. 中国医药工业杂志, 2016, **47**(11): 1398-1403.

[15] TURKOVIĆ E, VASILJEVIĆ I, DRAŠKOVIĆ M, *et al*. Orodispersible films – Pharmaceutical development for improved performance: a review[J]. *J Drug Deliv Sci Tec*, 2022, **75**: 103708.

[16] 陈 芳, 杨柳榴, 周 臻, 等. 马来酸阿塞那平舌下膜的制备及体内外评价[J]. 中国医药工业杂志, 2015, **46**(8): 843-849.

[17] LOW A, KOK S L, KHONG Y M, *et al*. A new test unit for disintegration end-point determination of orodispersible films[J]. *J Pharm Sci*, 2015, **104**(11): 3893-3903.

[18] PREIS M, GRONKOWSKY D, GRYTZAN D, *et al*. Comparative study on novel test systems to determine disintegration time of orodispersible films[J]. *J Pharm Pharmacol*, 2014, **66**(8): 1102-1111.

[19] 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.

[20] SPEER I, STEINER D, THABET Y, *et al*. Comparative study on disintegration methods for oral film preparations[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2018, **132**: 50-61.

[21] FOO W C, KHONG Y M, GOKHALE R, *et al*. A novel unit-dose approach for the pharmaceutical compounding of an orodispersible film[J]. *Int J Pharm*, 2018, **539**(1/2): 165-174.

[22] GUPTA M S, KUMAR T P. Characterization of orodispersible films: an overview of methods and introduction to a new disintegration test apparatus using LDR - LED

sensors [J]. *J Pharm Sci*, 2020, **109**(10): 2925-2942.

[23] PREIS M, PEIN M, BREITKREUTZ J. Development of a taste-masked orodispersible film containing dimenhydrinate [J]. *Pharmaceutics*, 2012, **4**(4): 551-562.

[24] EL-SETOUHY D A, ABD EL-MALAK N S. Formulation of a novel tianeptine sodium orodispersible film [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2010, **11**(3): 1018-1025.

[25] BHARTI K, MITTAL P, MISHRA B, *et al*. Formulation and characterization of fast dissolving oral films containing buspirone hydrochloride nanoparticles using design of experiment [J]. *J Drug Deliv Sci Tec*, 2019, **49**: 420-432.

[26] REDFEARN A, SCARPA M, ORLU M, *et al*. *In vitro* oral cavity model for screening the disintegration behavior of orodispersible films: a bespoke design [J]. *J Pharm Sci*, 2019, **108**(5): 1831-1836.

[27] SPEER I, PREIS M, BREITKREUTZ J. Dissolution testing of oral film preparations: Experimental comparison of compendial and non-compendial methods [J]. *Int J Pharm*, 2019, **561**: 124-134.

[28] 陈 芳, 夏怡然, 张惠平, 等. 流延法制备口溶膜剂及其质量评价 [J]. 中国医药工业杂志, 2013, **44**(9): 938-942.

[29] XIA Y, CHEN F, ZHANG H, *et al*. A new method for evaluating the dissolution of orodispersible films [J]. *Pharm Dev Technol*, 2015, **20**(3): 375-379.

[30] 国家药品监督管理局药品审评中心. 国家药监局药审中心关于发布《儿童用药（化学药品）药学开发指导原则（试行）》的通告 (2020年第67号)[EB/OL]. (2020-12-31)[2023-04-26]. https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/95102a5facaf8fd4430d0916a24eab53.