口溶膜制剂及其质量研究与控制概述

王 鹏，张 勇，王栋海，杨清敏 *
（齐鲁制药有限公司，山东济南 250100）

摘要：口溶膜是一种新型的单层或多层载药膜状制剂，通常不需要用水送服，置口腔中就可被唾液快速溶化。文章介绍了口溶膜的剂型特点、国内外发展概况、处方工艺特点、质量控制的研究内容和一般要求等。对于口溶膜的质量评价，除了包括与普通口服制剂相同的常规检查项目以外，还应根据剂型特点，对特殊的物理、化学、机械等性质进行评价，以确保产品的安全性和有效性。

关键词：口溶膜；质量评价；质量标准
中图分类号：R944.9 **文献标志码**：A **文章编号**：1001-8255(2024)03-0319-07
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2024.03.002

An Overview of Orodispersible Film Preparations and Their Quality Study and Control

WANG Peng, ZHANG Yong, WANG Donghai, YANG Qingmin*
(*Qilu Pharmaceutical Co., Ltd., Jinan 250100*)

ABSTRACT: Orodispersible films are innovative single-layer or multi-layer composite drug-loading films that can be quickly wetted by the patient's saliva and dissolved in the mouth without the need for drinking water. This review introduces the dosage form characteristics, global development, formulation compositions and process features, research content and general requirements of quality control of orodispersible films. For the quality evaluation of orodispersible films, except for the conventional inspection items of ordinary oral preparations, some special characteristics, such as physical, chemical, and mechanical properties of orodispersible films should also be evaluated based on the dosage form characteristics in order to ensure the safety and effectiveness of the products.

Key Words: orodispersible film; quality evaluation; quality standard

膜剂系指原料药与适宜的成膜材料及其他辅料经加工制成的膜状制剂，供口服、皮肤或黏膜用。在我国，膜剂最早收载于 ChP 1985 年版，ChP 1990 年版新增订了膜剂通则。2012 年，EP 7.4 版中收载了口腔黏膜制剂（oromucosal preparations），包含口溶膜（orodispersible films，ODFs）和颊黏膜黏附膜（mucoadhesive buccal films，MBFs）[1—2]，并定义其为单层或多层膜状制剂，放入口中可迅速分散。USP 40 版 <1151> 中也收载了膜剂（films），定义其为置于口腔内的薄片，可能含有单层或多层。

膜剂中的药物以分子或微粒状态存在，可以分为速释、缓释和控释膜剂。膜剂的形状、大小和厚度等视用药部位的特点和含药量而定，一般厚度为 0.05 ～ 0.2 mm，面积为 1 ～ 8 cm^2 的供口服、0.5 cm^2 的供眼用。

膜剂按给药途径分类，可分为口腔膜剂、眼用膜剂、阴道用膜剂、皮肤膜剂等。其中，口腔膜剂又可分为供口服用、供黏膜用；而按剂型特点、吸

收稿日期：2023-04-06
作者简介：王 鹏（1982—），女，高级工程师，从事化学药品的质量控制研究。
通信作者：杨清敏（1966—），男，研究员，从事新剂型给药系统和新技术的开发和应用。
E-mail：qingmin.yang@qilu-pharma.com

收部位的不同，可以分为口溶膜、舌下膜（sublingual films）和颊膜剂 3 种类型。

国内目前开发的口腔膜剂多为口溶膜制剂，本综述重点介绍口溶膜制剂的剂型特点、国内外研发现状、处方工艺、质量控制和各国药典的法规要求。

1　口溶膜的剂型特点

口溶膜非常薄，置口腔中可快速溶化，随唾液进入体内。由于具有快速溶化和无需用水送服的特点，口溶膜可改善儿童、老人和精神分裂症患者的用药依从性，有效解决拒绝服药、吞咽困难，以及有藏药、吐药倾向患者的临床用药难题。此外，口溶膜制剂还可以负载纳米颗粒或者以微晶形式存在的活性成分，提高产品的生物利用度 [3—4]。然而，口溶膜制剂的应用也存在一定的局限性，例如：药物负载量低 [5]，一般适用于活性强的低剂量药物；在口腔中溶化后可能会刺激口腔黏膜。口溶膜制剂的制造通常需要使用有机溶剂和干燥设备，这些因素可能会影响药物或其他辅料如甜味剂和香精等的稳定性。口溶膜制剂的表面积较大，更易受水分、氧气、光照等因素的影响，对药物的化学稳定性存在较大挑战。此外，口溶膜制剂的普遍缺点是口感差，常需要进行掩味处理，但这可能会进一步降低药物的负载量；而对于极苦的原料药，完全掩盖味道甚至是不可能的。

2　口溶膜的国内外发展概况

膜剂产品最早被开发用以代替部分固体制剂，多年来一直在稳步发展。目前，全球上市的膜剂产品已超过 20 个，特别是在美国、欧洲和日本等发达国家，均先后上市了多种口腔膜剂产品（表 1）。从已上市口溶膜制剂的临床应用来看，口溶膜制剂主要集中在精神和神经系统疾病治疗领域，在止吐、止痛、治疗勃起功能障碍、抗过敏、降糖等领域的应用也较为广泛。此外，已上市口溶膜制剂的规格普遍较小。

国内侯惠民院士团队早在 20 世纪 70 年代就已经开始从事膜剂类药品的研究与开发，是国内最早从事口溶膜药品研发和产业化的团队。自 2021 年奥氮平口溶膜、孟鲁司特钠口溶膜获批上市以来，国内越来越多的制药企业开始从事此领域药品的开发。截至 2022 年 6 月，除已获批上市的 6 个品种的口溶膜药品（如表 1 所示）之外，每年都有多个改良型口溶膜药物申报。在临床上，口溶膜因独有的优势和特点，也逐渐开始被医生和患者所认知和接受。药品监管机构近年来也越发重视对此类药品的审评审批管理，特别是对于口溶膜类药品的立题依据、临床优势和产业化过程中生产控制的要求越来越科学、合理。

3　口溶膜的处方组成

口溶膜产品的处方组成主要包括原料药、成膜材料和塑化剂。此外，出于加快口溶膜制剂的崩解速率、改善口感和外观，以及提高产品稳定性等的考虑，还会增加崩解剂、矫味剂、着色剂、稳定剂和表面活性剂等其他组分。表 2 展示了口溶膜制剂的典型处方组成。

原料药的粒径、晶型、溶解度和化学稳定性属于关键物料属性，会影响口溶膜的溶出度和化学稳定性。对于难溶性药物，首先要根据口溶膜的开发目标，从生物等效或提高生物利用度等不同思路出发，选择合适粒径的原料药。针对一些易氧化等化学稳定性差的原料药，也可以通过加入不同种类的抗氧剂予以改善。

在口溶膜的处方组成中，成膜材料是膜剂处方中的骨架成分；其多为高分子亲水性材料，具有良好的延展性、物理性能和适宜的黏度，能够快速溶解或溶胀。成膜材料的性质直接影响到膜剂的载药量、脱膜性、溶化时间、机械强度等。常用的成膜材料主要包括羟丙甲纤维素、羟丙纤维素、聚乙烯醇、聚氧乙烯、聚维酮、明胶、黄原胶、虫胶、普鲁兰多糖等。

塑化剂也是膜剂处方中的重要组成成分，能提高膜剂的抗拉强度，改善膜剂的机械性能，有利于膜剂的裁切、包装，使之便于贮存、服用。常用的塑化剂主要包括聚乙二醇、甘油、丙二醇、聚山梨酯、枸橼酸甘油酯等。

在口溶膜的处方开发中，需要特别关注外观和适口性。口溶膜的外观应完整、光洁、厚薄一致、

表 1 全球上市的口溶膜产品

Tab.1 Global Listed Orodispersible Film Products

国家或地区	药品名称	生产商	规格 /mg	上市时间
美国	酮洛芬（ketoprofen）口溶膜	Novartis	12.5	2009 年 11 月
	昂丹司琼（ondansetron）口溶膜（商品名 Zuplenz）	Aquestive Therapeutics	4、8	2010 年 7 月
	丁丙诺菲（buprenorphine）/ 纳洛酮（naloxone）舌下膜（商品名 Suboxone）	Indivior Inc.	2/0.5、4/1、8/2、12/3	2010 年 8 月
	氯巴占（clobazam）口溶膜（商品名 Sympazan）	Aquestive Therapeutics	5、10、20	2018 年 11 月
	利鲁唑（riluzole）口溶膜（商品名 Exservan）	Aquestive Therapeutics	50	2019 年 11 月
	右美托咪啶（dexmedetomidine）舌下膜（商品名 Igalmi）	BIOXCEL Therapeutics	0.12、0.18	2022 年 4 月
欧盟	奥氮平（olanzapine）口溶膜	Sandoz Pharmaceuticals GmbH Hexal AG	5、10、15、20	2010 年
	昂丹司琼（ondansetron）口溶膜	BioAlliance Pharma	4、8	2011 年
	尼古丁（nicotine）口溶膜	Beecham Group plc	2.5	2011 年
	利培酮（risperidone）口溶膜	Sandoz Pharmaceuticals GmbH Hexal AG	0.5、1、2、3	2013 年
	苯甲酸利扎曲坦（rizatriptan benzoate）口溶膜	Regintel Ltd.	5、10	2015 年
	盐酸多奈哌齐（donepezil hydrochloride）口溶膜	Sandoz Pharmaceuticals GmbH Hexal AG	5、10	2015 年
日本	伏格列波糖口溶膜	救急药品工业株式会社	0.2、0.3	2006 年 7 月
	氯雷他定口溶膜	救急药品工业株式会社	10	2011 年 11 月
	盐酸多奈哌齐口溶膜	救急药品工业株式会社	3、5、10	2011 年 11 月
	酒石酸唑吡坦口溶膜	救急药品工业株式会社	5、10	2012 年 6 月
	盐酸奥洛他定口溶膜	救急药品工业株式会社	2.5、5	2012 年 12 月
	苯磺酸氨氯地平口溶膜	救急药品工业株式会社	2.5、5	2013 年 6 月
	西地那非口溶膜	Pfizer	20、25、50	2016 年 1 月
	盐酸纳呋拉啡口溶膜	尼普洛株式会社	0.002 5（即 2.5 μg）	2018 年 6 月
	盐酸昂丹司琼口溶膜	月冈薄膜制药株式会社	2、4	2018 年 12 月
	鲁格列净口溶膜	大正制药株式会社	2.5	2022 年 2 月
加拿大	盐酸苯海拉明（diphenhydramine hydrochloride）/ 脱氧肾上腺素（Phenylephrine）口溶膜（商品名 Night time Triaminic Thin Strips Cold & Cough）	Novartis	5、12.5	2011 年 8 月
	昂丹司琼（ondansetron）口溶膜	Takeda Canada Inc.	4、8	2013 年 2 月
中国	奥氮平口溶膜	豪森药业集团有限公司	5、10	2020 年 11 月
	奥氮平口溶膜	齐鲁制药有限公司	5、10	2021 年 1 月
	孟鲁司特钠口溶膜	齐鲁制药有限公司	4、5	2021 年 3 月
	昂丹司琼口溶膜	恒瑞医药股份有限公司	4、8	2022 年 1 月
	他达拉非口溶膜	齐鲁制药有限公司	5、10	2022 年 2 月
	阿立哌唑口溶膜	齐鲁制药有限公司	5、10	2022 年 6 月
	盐酸美金刚口溶膜	齐鲁制药有限公司	5、10	2022 年 6 月

表 2 口溶膜的典型处方组成

Tab.2 Typical Formulation Composition of Orodispersible Films

组成	处方比例 /%
原料药	1 ～ 30
成膜材料	40 ～ 60
增塑剂	0 ～ 20
矫味剂	0 ～ 10
崩解剂	0 ～ 10
着色剂	0 ～ 5
稳定剂	0 ～ 5
表面活性剂	0 ～ 5

色泽均匀、无明显气泡。为了改善一些难溶性原料药的分散均匀性，通常需要加入表面活性剂来避免原料药的团聚。并且，许多原料药的适口性不佳，对儿童患者来说特别难以接受，此时要利用矫味剂或包合技术[6]来调节口溶膜的口味、掩盖不良气味、提升口感。除了使用常规的三氯蔗糖、阿司帕坦等矫味剂外，适当添加草莓或樱桃口味的香精，也可使口溶膜易被儿童患者接受。

4 口溶膜的制备方法

口溶膜的常用制备工艺有溶剂涂布法（solvent

casting，又称“流延法”[7]）和热熔挤出法（hot melt extrusion）2种。前法系首先将高分子成膜材料、主药和其他辅料溶解或分散于水中，搅拌形成均匀的胶液，将脱除气泡后得到的黏稠胶液铺展于模具上或涂布成膜，干燥后起膜、切割成目标尺寸，最后分装于指定包装中。该法是制备膜剂较为普遍的方法，其对水分含量的控制会影响薄膜的稳定性及机械性能；因此应采用特殊的制备方式和包装来控制湿度，以减少水分对口溶膜的影响。后法系将药物、高分子材料及其他添加物加热并均化，通过螺旋挤出机挤压成膜或棒状物，滚压成所需的膜形状，最后将膜卷集、分割和包装，获得所需膜剂。该法适用于制备含有对热不敏感的原料药和辅料的膜剂；因制备过程中无需使用有机溶剂，对难溶性药物的分散效果更好；但处方要求较高，药物适用面较窄。此外，也有采用静电纺丝[8]和2D或3D打印[9]等技术制备口溶膜的研究。

目前，口溶膜制剂的常用制备方法为溶剂涂布法[10]，主要工序包括胶液的配制和脱泡、药膜的涂布和干燥、裁片、包装等。胶液配制过程中需严格控制配料温度和剪切速率等关键工艺参数，对于难溶性药物要特别关注胶液中药物的含量均匀度。胶液在配制过程中经长时间搅拌和剪切会形成大量的微小气泡，因此在配制结束后需要进行脱泡处理。常用的脱泡方式包括真空离心脱泡和真空搅拌脱泡。药膜涂布和干燥的过程中要严格控制涂布厚度、涂布速率和干燥温度，关注涂布过程中药物的含量均匀度和可能出现的沉降现象。药膜在裁片过程中，通常要先将整卷药膜分切成多个小卷，之后再将每个小卷照目标尺寸进行裁切和包装。裁切时要严格控制裁片尺寸和裁片速度，以保证药膜的含量均匀度。此外，要保证在线剔除效果的精密性，避免残损的药膜混入。口溶膜的厚度薄、片重小，因此含量均匀度的挑战较大，尤其是一些规格特别小的品种。因此，需要在胶液配制、药膜涂布和干燥、裁片和包装等各个阶段对可能影响产品含量均匀度的各种因素进行全面控制。同时，该工艺对配料罐、涂布机和裁片机等关键设备也提出了更高的要求。

5　口溶膜的质量研究及控制

ICH Q9《质量风险管理》中明确指出质量风险管理应该贯穿于产品的整个生命周期，从产品的开发、生产、放行、使用等各个方面加强质量控制，以保证药品安全、有效、可控。各国现行药典目前均未收载口溶膜制剂的质量评价标准。口溶膜的剂型特点决定了对其质量研究和控制，除了要包含与普通口服制剂相同的常规检查项目如鉴别、含量、含量均匀度、有关物质、微生物限度等以外，还要有特殊的控制指标如性状、机械性能[10—17]、溶化时限[18—22]、溶出度[23—26]等。通过查阅美国FDA、欧盟EMA、日本独立行政法人医药品医疗器械综合机构（PMDA）批准的膜剂项目，汇总其质量标准（见表3）可知，口溶膜制剂的质量检查项目包含性状、鉴别、含量、含量均匀度、有关物质、水分和溶出度等，机械性能指标一般不列入终产品的质量标准，仅作为处方工艺研究过程中的中控指标。目前国内批准的多个口溶膜质量标准对比情况如表4所示，与上述论点一致。

6　口溶膜的临床评价

口溶膜作为一种给药方式新颖的新型制剂，随着产品不断上市进入临床应用，正逐渐获得广大患者和医生的认可。

KLINGMANN等[27]在新生儿和婴儿中开展了一项糖浆剂和口溶膜剂的可接受性随机对照研究。该研究的主要目的是证明与葡萄糖浆相比，口溶膜空白制剂在1岁以下儿童中可接受性的非劣效性；次要目的是比较2种制剂的可吞咽性和适口性。临床试验结果证实，与糖浆剂相比，口溶膜的可接受性非劣，甚至更具有优越性（P<0.000 1）；次要终点也显示出积极的成果，与糖浆剂相比，口溶膜的可吞咽性更高（P<0.000 1）；适口性评估结果也支持口溶膜具有更佳的依从性。

刘奉琴等[28]探讨了孟鲁司特钠口溶膜联合白葡奈氏菌片治疗咳嗽变异性哮喘的效果及对气道反应的影响。结果表明，常规咳嗽变异性哮喘治疗加孟鲁司特钠口溶膜联合白葡奈氏菌片组（观察组）的治疗总有效率显著高于常规咳嗽变异性哮

表 3 美国 FDA、欧盟 EMA、日本 PMDA 批准的口溶膜质量标准对比

Tab.3 Comparison of Quality Standards for Orodispersible Films Approved by the U.S. FDA, EU EMA, and JP PMDA

项目名称	美国 FDA 批准的薄膜药品项目			欧盟 EMA 批准的薄膜药品项目			日本 PMDA 批准的薄膜药品项目		
	Onsolis	Nexcede	Zuplenz	盐酸多奈哌齐口溶膜	西地那非口溶膜	昂丹司琼口溶膜	盐酸多奈哌齐口溶膜	西地那非口溶膜	盐酸奥洛他定口溶膜
原料药	枸橼酸芬太尼（fentanyl citrate）	酮洛芬（ketoprofen）	昂丹司琼（ondansetron）	盐酸多奈哌齐（donepezil hydrochloride）	枸橼酸西地那非（sildenafil citrate）	昂丹司琼（ondansetron）	盐酸多奈哌齐（donepezil hydrochloride）	枸橼酸西地那非（sildenafil citrate）	盐酸奥洛他定（olopatadine hydrochloride）
剂型	口颊膜	口溶膜	口溶膜	口溶膜	口溶膜	口溶膜	口溶膜	口溶膜	口溶膜
获批年份	2009	2009	2010	2018	2017	2010	2011	2016	2012
性状	√	√	√	√	√	√	√	√	√
鉴别	√	√	√	√	√	√	√	√	√
含量	√	√	√	√	√	√	√	√	√
含量均匀度	√	√	√	√	√	√	√	√	√
溶出度	√	√	√	√	√	√	√	√	√
有关物质	√	√	√	√	√	√	√	√	√
水分	√	√	√	√	√	√	√	√	√
残留溶剂	×	√	×	×	×	×	×	×	×
pH 值	√	×	×	×	×	×	×	×	×
微生物限度	√	√	√	√	√	√	√	√	√

表 4 国内批准的口溶膜质量标准对比表

Tab.4 Comparison of Quality Standards for Orodispersible Films Approved in China

项目名称	国内批准的口溶膜制剂			
药品名称	奥氮平口溶膜（商品名为超贝®）	孟鲁司特钠口溶膜（商品名为润沛®）	盐酸美金刚口溶膜（商品名为超贝美思信®）	阿立哌唑口溶膜（商品名为醒平®）
API	奥氮平（olanzapine）	孟鲁司特钠（montelukast sodium）	盐酸美金刚（memantine hydrochloride）	阿立哌唑（aripiprazole）
剂型	口溶膜	口溶膜	口溶膜	口溶膜
性状	√	√	√	√
鉴别	√	√	√	√
含量	√	√	√	√
含量均匀度	√	√	√	√
溶出度	√	√	√	√
有关物质	√	√	√	√
水分	√	√	√	√
残留溶剂	×	×	×	×
pH 值	×	×	×	×
微生物限度	√	√	√	√

喘治疗组（对照组）（P<0.05）。治疗前，这 2 组的哮喘控制测试（asthma control test，ACT）评分、肺功能指标及气道反应指标的差异均无统计学意义（P>0.05）；治疗 6 及 12 周后，观察组的 ACT 评分、肺功能指标及气道反应指标均显著优于对照组（P<0.05）。该项研究显示，孟鲁司特钠口溶膜联合白葡奈氏菌片治疗咳嗽变异性哮喘的效果较好，可显著改善患儿的气道反应状态，在咳嗽变异性哮喘患儿中的应用价值较高。

冯巧巧等[29]研究了健康成年志愿者空腹和餐后状态下单次口服受试制剂（奥氮平口溶膜）与参比制剂（奥氮平口崩片）的生物等效性。结果显示，2 种制剂在空腹和餐后状态下均具有生物等效性。研究者认为口溶膜剂给药方便，放入口中即黏附于给药部位，可减少患者吐药、藏药的概率，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，而且与采用冻干工艺生产的口崩片相比，口溶膜具有生产工艺简单、成本低等优势。该研究为向精神疾病患者提供一种服用方便、依从性好，且生产工艺简单、成本较低的新剂型提供了有力佐证。

7 总结

薄如蝉翼、服用方便的口溶膜制剂在临床应用中具有独特的优势，特别适合特殊患者人群服用，如老年、长期卧床、吞咽困难、恶心和呕吐、精神疾病等患者，也是适合儿童服用的较佳剂型之一。欧、美、日等国家已批准多个口溶膜制剂上市，并且市场接受度良好。现阶段，国家大力提倡并鼓励

以临床价值为导向的药物创新和药物改良研究。口溶膜药品作为一种能解决临床未满足需求的改良型新药，势必具有良好的临床应用前景。

随着研究的不断深入，我国口溶膜药品在研发过程中遇到的很多技术难题也得到了解决。但是，在其处方开发、质量控制、规模化生产甚至临床研究过程中仍然存在着一些问题，需要业界共同努力，寻求解决方案。本综述汇总了国内外口溶膜制剂的研究情况，介绍了一些普遍适用的制备方法和质量评价指标；但针对某些特殊的检测项目，还需要开发更适合的质量控制方法，甚至需要改进仪器装置。对于口溶膜药品的质量控制内容，仍然需要进一步完善和规范，以便更好地对口溶膜制剂进行全生命周期的质量管理。

参考文献：

[1] 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.

[2] 陈　立, 陈　芳. 膜剂的研究与应用进展 [J]. 中国医药工业杂志, 2018, **49**(5): 557-563.

[3] IRFAN M, RABEL S, BUKHTAR Q, *et al*. Orally disintegrating films: a modern expansion in drug delivery system [J]. *Saudi Pharm J*, 2016, **24**(5): 537-546.

[4] HE M, ZHU L, YANG N, *et al*. Recent advances of oral film as platform for drug delivery [J]. *Int J pharm*, 2021, **604**: 120759.

[5] FERLAK J, GUZENDA W, OSMAŁEK T. Orodispersible films – current state of the art, limitations, advances and future perspectives [J]. *Pharmaceutics*, 2023, **15**(2): 361.

[6] ZHU Y, YOU X, HUANG K, *et al*. Effect of taste masking technology on fast dissolving oral film: dissolution rate and bioavailability [J]. *Nanotechnology*, 2018, **29**(30): 304001.

[7] 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.

[8] BIRER M, ACARTÜRK F. Electrospun orally disintegrating film formulation of telmisartan [J]. *Pharm Dev Technol*, 2021, **26**: 661-672.

[9] BUANZ A B M, BELAUNDE C C, SOUTARI N, *et al*. Ink-jet printing versus solvent casting to prepare oral films: effect on mechanical properties and physical stability [J]. *Int J Pharm*, 2015, **494**(2): 611-618.

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

[11] 任连杰, 刘　涓, 马骏威, 等. 口腔膜剂的研发与评价 [J]. 中国中药杂志, 2017, **42**(19): 3696-3702.

[12] 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.

[13] DRAŠKOVIĆ M, TURKOVIĆ E, VASILJEVIĆ I, *et al*. Comprehensive evaluation of formulation factors affecting critical quality attributes of casted orally disintegrating films [J]. *J Drug Deliv Sci Technol*, 2020, **56**: 101614.

[14] BUKHARY H, WILLIAMS G R, ORLU M. Electrospun fixed dose formulations of amlodipine besylate and valsartan [J]. *Int J Pharm*, 2018, **549**(1/2): 446-455.

[15] TAKEUCHI Y, IKEDA N, TAHARA K, *et al*. Mechanical characteristics of orally disintegrating films: comparison of folding endurance and tensile properties [J]. *Int J Pharm*, 2020, **589**: 119876.

[16] KUNTE S, TANDALE P. Fast dissolving strips: a novel approach for the delivery of verapamil [J]. *J Pharm Bioallied Sci*, 2010, **2**(4): 325-328.

[17] LIEW K B, TAN Y T, PEH K K. Effect of polymer, plasticizer and filler on orally disintegrating film [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2014, **40**(1): 110-119.

[18] 陈　立, 王　兵, 杨柳榴, 等. 奥氮平口溶膜的制备和体内外评价 [J]. 中国医药工业杂志, 2019, **50**(7): 762-772.

[19] 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.

[20] TAKEUCHI Y, KAWAMOTO M, TAHARA K, *et al*. Design of a new disintegration test system for the evaluation of orally disintegrating films [J]. *Int J Pharm*, 2018, **553**(1/2): 281-289.

[21] 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.

[22] AL-NEMRAWI N K, DAVE R H. Formulation and

characterization of acetaminophen nanoparticles in orally disintegrating films [J]. *Drug Deliv*, 2016, **23**(2): 540-549.

[23] KRAMPE R, SIEBER D, PEIN-HACKELBUSCH M, *et al*. A new biorelevant dissolution method for orodispersible films [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2016, **98**: 20-25.

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

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

[26] 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.

[27] KLINGMANN V, POHLY C E, MEISSNER T, *et al*. Acceptability of an orodispersible film compared to syrup in neonates and infants: a randomized controlled trial [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2020, **151**: 239-245.

[28] 刘奉琴, 杨 娟, 潘 敏. 孟鲁司特钠口溶膜联合白葡奈氏菌片治疗咳嗽变异性哮喘的效果 [J]. 中国卫生标准管理, 2022, **13**(24): 120-124.

[29] 冯巧巧, 纪红英, 宋元明, 等. 奥氮平口溶膜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, 2023, **39**(3): 415-419.