膜剂用漏槽式溶出装置的初步验证与应用

李铭岩[1]，王 兵[1]，何军焘[2]，张惠平[1]，陈 芳[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. 上海黄海药检仪器有限公司，上海 200070）

摘要：研制了膜剂用漏槽式溶出装置，以探索建立膜剂溶出度的测定方法。取样精确度和温度控制测试结果表明，在 1、2 和 5 mL/min 的流速条件下，取样精度和温度控制符合使用要求。选取盐酸格拉司琼口溶膜、马来酸阿塞那平舌下膜、甲磺酸雷沙吉兰舌下膜和他达拉非口溶膜为模型药物，对药膜的固定方式、流体形态及溶出池密封性进行了验证分析，并做出改进。结果表明，以滤芯结构分散溶出介质，以筛网固定膜剂并实现密封性增强的溶出池设计可实现基础溶出检测功能，且具有一定的应用普适性，以及满足不同种类药膜和不同流速条件下溶出度测试需求的潜力。

关键词：溶出装置；膜剂；流通池法；应用普适性

中图分类号：R944.9；R917 **文献标志码**：A **文章编号**：1001-8255(2024)03-0335-09

DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2024.03.004

Preliminary Verification and Application of Flow-through Cell Apparatus for Pharmaceutical Films

LI Mingyan[1], WANG Bing[1], HE Juntao[2], ZHANG Huiping[1], CHEN Fang[1*]

(*1. National Advanced Medical Engineering Research Center, China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 201203; 2. Huanghai Instruments Co., Ltd., Shanghai 200070*)

ABSTRACT: In this study, a flow-through cell based apparatus was developed to explore the method of dissolution determination for pharmaceutical films. The results of accuracy tests on sampling and temperature controlling showed that the apparatus performed well on accuracy control under different flow rate conditions of 1, 2 and 5 mL/min. Granisetron hydrochloride orodispersible film, asenapine maleate sublingual film, rasagiline mesylate sublingual film and tadalafil orodispersible film were selected as model drugs to verify the fixed method of film, fluid morphology, and tightness of the dissolution cell, and corresponding improvements were proposed. The results indicated that through dispersing the dissolution media with a filter core, fixing the film with a screen mesh, and enhancing the tightness of dissolution cell, this apparatus could achieve primary functions on dissolution with the potential of application universality for different pharmaceutical films and flow rates.

Key Words: dissolution apparatus; pharmaceutical film; flow-through cell method; application universality

药物溶出试验可以检测处方或制备工艺的批间差异，实现质量控制；而且开发具有体内外相关性的体外溶出测定方法可以预测制剂的体内性能[1]。因此溶出方法不仅应具备一定的区分力，同时应能反映制剂处方或工艺发生变化时对体内药代动力学的影响。

膜剂包括口溶膜、口颊膜和舌下膜。口溶膜放置在舌上会迅速润湿、溶化，随唾液自然吞咽进入胃肠道吸收；口颊膜可长时间粘贴于颊黏膜上，舌下膜置于舌下，二者均可以实现药物经黏膜吸收的

收稿日期：2023-04-28

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：李铭岩 (1996—)，女，硕士研究生，专业方向：速释制剂。

通信作者：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。

E-mail：chenfang2001@hotmail.com

效果，起效迅速，并能避免首过效应[2]。USP、EP和《日本药局方》(JP) 分别在近几年增补了膜剂条目，并提出要用合适的方法进行膜剂溶出性能检测。目前，除 USP 在 2016 年的增补内容中建议经黏膜给药的膜剂可使用桨碟法测定溶出度外，ChP、EP 和 JP 均未规定标准的溶出方法。

篮法与桨法模拟了胃肠道条件，具有一定的建立体内外相关性的潜力[3]。但随着不同性质的药物和新型给药系统的开发，其适用范围受到了挑战[4]。流通池采用介质连续冲刷而非机械搅拌的溶出方式，更贴近唾液流动对膜剂的作用，适合作为膜剂溶出测定的基础装置。目前，已有将改进的流通池法应用于膜剂溶出度检测的尝试[5—7]。

医药先进制造国家工程研究中心基于流通池原理研制了膜剂用漏槽式溶出装置试验机[8—11]。本研究在原实验室样机的基础上进行了优化和改进，并选择盐酸格拉司琼 (granisetron hydrochloride，**1**)、甲磺酸雷沙吉兰 (rasagiline mesylate，**2**)、马来酸阿塞那平 (asenapine maleate，**3**) 和他达拉非 (tadalafil，**4**) 为模型药物验证装置性能。

1　仪器与试药

XS205DU 型电子天平 (瑞士 Mettler Toledo 公司)；高效液相色谱仪 (包括 LC-20AD 型泵、SIL-20AHT 型自动进样器和 SPD-20A 型检测器，日本 Shimadzu 公司)；膜剂用漏槽式溶出装置 (医药先进制造国家工程研究中心研制)。

1 原料药 (国药集团川抗制药有限公司，含量 100.1%，批号 210501)；**2** 原料药 (上海中西药业股份有限公司，含量 99.8%，批号 RD-RM20180402)；**3** 原料药 (四川科伦药业股份有限公司，含量 100.6%，批号 20120305)；**4** 原料药 (江苏天士力帝益药业有限公司，含量 99.9%，批号 20210401)；**1** 口溶膜[12] [规格 1 mg(以格拉司琼计)，批号 20220228]、**2** 舌下膜[13][规格 0.5 mg(以雷沙吉兰计)，批号 20201012]、**3** 舌下膜[14][规格 5 mg(以阿塞那平计)，批号 201306014] 和 **4** 口溶膜[15](规格 5 mg，批号 20220706) 均由医药先进制造国家工程研究中心研制。

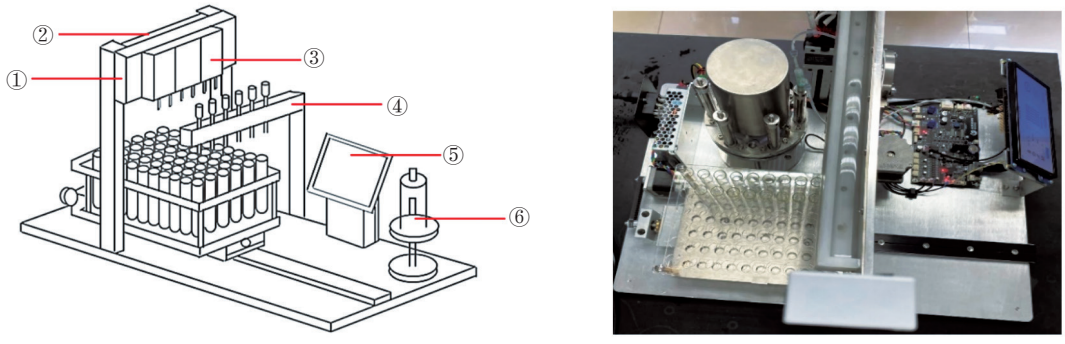
2　方法与结果

2.1　仪器构造及基本原理

本研究基于流通池原理设计了膜剂用漏槽式溶出装置。试验期间，溶出介质持续流动，冲刷制剂表面，药物分子在浓度梯度作用下扩散到溶出介质中并随之流出，维持漏槽状态。

装置整体结构如图 1 所示，由溶出池、介质储池、溶出介质输送器、加热板、收集装置和控制台组成。介质储池和溶出池分别固定在加热板两侧，加热板内设有温度探头，能进行实时监控以便调整温度。溶出介质输送器通过单向阀连通介质储池和溶出池，溶出池的出水口与收集装置中的取样针相连，并对应下方的试管架，构成开环的流体通路。整机在控制台指挥下运行。

该装置的基本运行过程如下。将溶出池固定



A　　B

①—加热板；②—介质储池；③—溶出池；④—收集装置；⑤—控制台；⑥—溶出介质输送器。

图 1　膜剂漏槽式溶出装置的设计图 (A) 与实物图 (B)

Fig.1　Design Draft (A) and Practicality Picture (B) of the Flow-through Cell Apparatus

到加热板上，通过控制台设置试验参数。启动后，溶出介质输送器从介质储池内抽取介质并泵入溶出池，使溶出介质流过膜剂表面，再从溶出池出水口流出，经后端滤膜过滤。随后，收集装置依照设定的程序将不同时间的样品采集至试管中。

2.2 取样精确度测试

以水为测试介质，分别在 1、2 和 5 mL/min 流速条件下对装置的取样体积精度进行测试。连续取样 5 次，每次取样 5 mL，测定试管取样前后的质量差异并进行体积换算。结果如表 1 所示。在 1、2 和 5 mL/min 流速条件下，实际取样体积与设定体积的误差小于 1%，取样体积的 RSD 小于 0.5%，说明溶出介质输送器与取样针的控制精度符合使用要求。

2.3 介质储池内温度测试

以水为测试介质填满介质储池，设定介质温度为 37.5 ℃。待控制台温度示数恒定后（温度波动度为 ±0.1 ℃），用温度计测量介质储池内四角与中心的温度，取其均值作为实测温度。每 10 min 测量 1 次，测量 60 min 内的温度变化，结果如表 2 所示。实测与设定温度比值的 RSD 为 0.15%，即表明温度在 60 min 内保持稳定，波动水平为 0.1 ℃，说明介质储池内温度控制精度符合使用要求。

2.4 溶出度测定方法

2.4.1 溶液配制

1 对照溶液：精密称取 **1** 原料药 11.2 mg，置 10 mL 量瓶中，用 pH 6.8 PBS 溶解并定容，再用 pH 6.8 PBS 稀释为 1 μg/mL（以格拉司琼计）的 **1** 对照溶液。

2 对照溶液：精密称取 **2** 原料药 15.6 mg，置 10 mL 量瓶中，用 pH 6.8 PBS 溶解并定容，再用 pH 6.8 PBS 稀释为 1 μg/mL（以雷沙吉兰计）的 **2** 对照溶液。

表 2 介质温度测试结果

Tab.2 Test Results of the Medium Temperature

考察项目	测试时间						RSD/%
	10 min	20 min	30 min	40 min	50 min	60 min	
实测温度 /℃	37.2	37.2	37.3	37.2	37.3	37.3	0.15
实测值与设定值之比 /%	99.15	99.20	99.47	99.20	99.41	99.47	0.15

3 对照溶液：精密称取 **3** 原料药 14.1 mg，置 10 mL 量瓶中，用水溶解并定容，并用水稀释为 1 μg/mL（以阿塞那平计）的 **3** 对照溶液。

4 对照溶液：精密称取 **4** 原料药 10 mg，置 10 mL 量瓶中，用 0.5% SDS 溶液溶解并定容，并用 0.5% SDS 溶液稀释为 1 μg/mL 的 **4** 对照溶液。

2.4.2 模型药物含量测定的色谱条件及方法学验证结果

1：色谱柱 XBridge^{TM} C_{18} 柱（4.6 mm×150 mm，5 μm）；流动相 0.2% 磷酸溶液和乙腈（体积比 80 ∶ 20，每 1 000 mL 中加入己胺 1.0 mL，用三乙胺调至 pH 7.5）；检测波长 300 nm；流速 1.2 mL/min；柱温 40 ℃；进样量 10 μL。该色谱条件下，**1** 质量浓度 c 在 1 ～ 150 μg/mL 范围内与峰面积 A 线性关系良好，标准曲线方程为 A=17 442.0c+206.9，r=1.000 0。平均回收率为（99.5±0.9）%（n=9）；日内和日间 RSD 均为 0.9%（n=9）。

2：色谱柱 Agilent ZORBAX Eclipse XDB-C_{18} 柱（4.6 mm×250 mm，5 μm）；流动相 高氯酸溶液（取高氯酸 4.2 mL，加水至 1 000 mL，用氨水调至 pH 2.5）和乙腈（体积比 80 ∶ 20）；检测波长 210 nm；流速 1 mL/min；柱温 40 ℃；进样量 20 μL。该色谱条件下，**2** 质量浓度 c 在 0.2 ～ 25 μg/mL 范围内与峰面积 A 线性关系良好，标准曲线方程为 A=61 582.4c－30.9，r=0.999 9。平均回收率为（98.8±0.6）%（n=9）；日内 RSD 为 0.6%（n=6），日间 RSD 为 0.9%（n=12）。

表 1 取样精度测试结果

Tab.1 Results of the Test for Sampling Accuracy

流速 /（mL·min^{-1}）	实际取样体积 /mL					均值 /mL	实际值与设定值之比 /%	RSD/%
	第 1 次	第 2 次	第 3 次	第 4 次	第 5 次			
1	4.94	4.94	4.95	4.99	4.94	4.95	99.02	0.44
2	4.95	4.95	4.95	4.99	4.94	4.95	99.05	0.38
5	4.94	4.95	4.96	4.96	4.97	4.96	99.13	0.19

3：色谱柱 DIKMA Diamonsil C_{18}(2) 柱(4.6 mm×150 mm，5 μm)；流动相 1%三乙胺溶液（用磷酸调至 pH 6.8）和乙腈（体积比 46 ∶ 54)；检测波长 274 nm；流速 1 mL/min；柱温 40 ℃；进样量 20 μL。该色谱条件下，**3** 质量浓度 c 在 2 ～ 80 μg/mL 范围内与峰面积 A 线性关系良好，标准曲线方程为 A=6 445.9c+5434.0，r=0.999 8。平均回收率为 (99.8±0.5) %（n=9)；日内 RSD 为 0.2%（n=6)，日间 RSD 为 0.3%（n=12)。

4：色谱柱 Agilent ZORBAX RX-C_8 柱(4.6 mm×150 mm，5 μm)；流动相 0.15%三氟乙酸水溶液和乙腈（体积比 65 ∶ 35)；检测波长 285 nm；流速 1 mL/min；柱温 35 ℃；进样量 10 μL。该色谱条件下，**4** 质量浓度 c 在 2 ～ 12 μg/mL 范围内与峰面积 A 线性关系良好，标准曲线方程为 A=19 323.9c－1 641.4，r=0.999 6。平均回收率为 (101.0±0.2) %（n=9)；日内 RSD 为 0.4%（n=6)，日间 RSD 为 0.4%（n=12)。

2.4.3　溶出试验方法

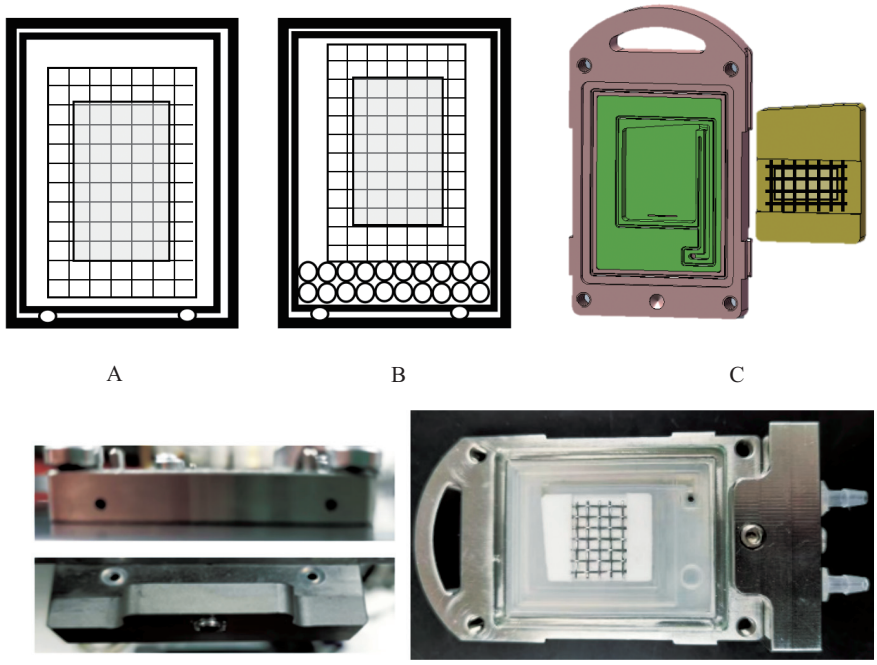
将药膜置溶出池内，以筛网固定后完成组装。**1** 口溶膜和 **2** 舌下膜使用 pH 6.8 PBS 为溶出介质；**3** 舌下膜使用水为溶出介质；**4** 口溶膜使用 0.5% SDS 溶液为溶出介质。

溶出介质的温度均设定为 (37.0±0.5) ℃，不同流速条件下各取样 10 次，每次取样 5 mL（流速为 1、2、5 mL/min 时，取样间隔分别为 5、2.5、1 min)，共使用溶出介质 50 mL。在线安装一次性针头滤器进行过滤（**1** 口溶膜和 **2** 舌下膜使用 0.22 μm 滤器，**3** 舌下膜和 **4** 口溶膜使用 0.45 μm 滤器)，取续滤液作为供试品溶液，照“**2.4.2**”项下各自的色谱条件进行检测。用外标法计算溶出液中药物的质量浓度，并绘制相应溶出曲线。

2.5　溶出池的设计与验证

2.5.1　药膜的固定方式

溶出池设计：采用 2 层长 3 cm、宽 2 cm、筛孔内径为 2 mm 的不锈钢筛网，如图 2A 所示，将



A—筛网固定方式；B—玻璃珠摆放位置；C—滤芯结构；D—分体式设计；E—一体化设计。

图 2　溶出池设计示意图

Fig.2　Schematic Diagrams of the Dissolution Cell

药膜固定在筛网中间。

验证方案：以 **1** 药膜为测试制剂，选取 1、2、5、10 和 25 mL/min 为测试流速，每个流速条件下平行试验 3 份样品，并绘制溶出曲线。

试验结果如图 3 所示。在 1、2、5、10 和 25 mL/min 流速条件下，**1** 口溶膜使用溶出介质 50 mL 检测时溶出不完全。在试验过程中观察到药膜溶化后在底部沉积的现象，说明筛网与溶出池内壁间的空隙导致池内部压力分布不均，介质自发形成低压回路，并绕过筛网流向出口，因此药膜不能被均匀冲刷，造成药物溶出不完全。此外，10 和 25 mL/min 流速条件下的试验结果与预期目标差距较大，本研究中暂不做继续考察。

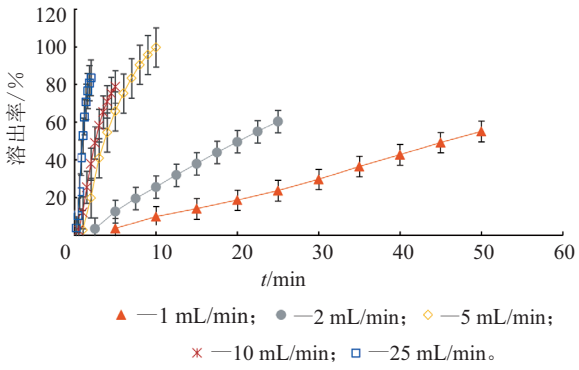


图 3　使用筛网固定药膜的验证结果（*n*=3）

Fig.3　Results of the Verification Test for the Fixed Method with Screen Mesh (*n*=3)

2.5.2　流体形态

2.5.2.1　玻璃珠对流体形态的影响

溶出池设计：在“**2.5.1**”项的设计基础上，在溶出池底部添加玻璃珠（如图 2B 所示），考察其对溶出介质的分散效果。

验证方案：以 **1** 口溶膜为测试制剂，以 10 mL/min 为测试流速，并选取直径为 2 和 4 mm 的 2 种玻璃珠进行比较。

试验结果如图 4 所示。加入玻璃珠后，**1** 口溶膜使用溶出介质 50 mL 测试时药物溶出仍不完全，试验过程中依旧能观察到介质绕流现象。3 min 后药物溶出趋近停滞，推测是部分口溶膜

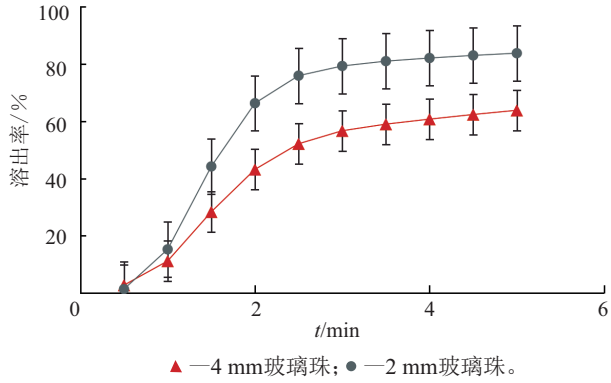


图 4　使用玻璃珠分散设计的验证结果（*n*=3）

Fig.4　Results of the Verification Test for the Dispersing Design with Glass Beads (*n*=3)

溶化后粘在玻璃珠的间隙，不能被介质充分冲刷并溶出。

2.5.2.2　滤芯对流体形态的影响

溶出池设计：内置有聚四氟乙烯底座和可拆卸的一次性聚乙烯微孔滤芯，如图 2C 所示。底座背面中下方有一缝隙，溶出介质可由此进入微孔滤芯。微孔滤芯孔径为 100 μm，外观呈直角梯形，中部有一矩形凹陷，试验时将膜剂置于该凹陷处，上方用筛网覆盖并固定。

验证方案：以 **1** 口溶膜、**2** 舌下膜和 **3** 舌下膜为测试制剂，选取 1、2 和 5 mL/min 为测试流速，每个流速条件下平行试验 3 份样品，并绘制各样品的溶出曲线。

试验结果如图 5 所示。在 1、2 和 5 mL/min 流速条件下，**1** 口溶膜、**2** 舌下膜和 **3** 舌下膜均可在 10 min 内基本溶出完全。这说明该滤芯设计有助于溶出介质的分散，使药膜得到充分冲刷，从而实现基础的溶出检测功能。

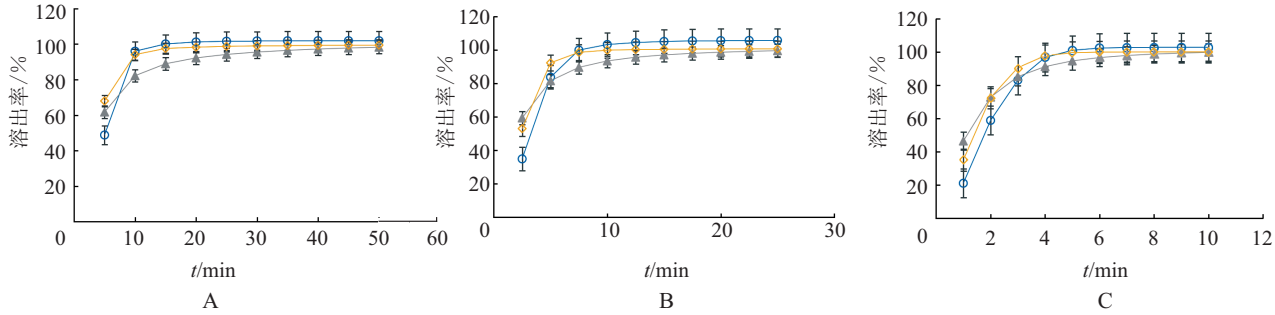
2.5.3　密封性

2.5.3.1　分体式设计对密封性的影响

溶出池设计：溶出池进水、出水口通过密封圈与管路转接器接驳，如图 2D 所示。

验证方案：以 **4** 口溶膜为测试制剂，选取 1、2 和 5 mL/min 为测试流速，每个流速条件下平行试验 3 份样品，并绘制溶出曲线。

试验结果：在以 **4** 口溶膜为模型对分体式溶出



A—流速 1 mL/min；B—流速 2 mL/min；C—流速 5 mL/min。

○—1；▲—2；◇—3。

图 5　不同流速下滤芯分散设计的验证结果（*n*=3）

Fig.5　Results of the Verification Test for the Dispersing Design with Filter Cores at Different Flow Rates（*n*=3）

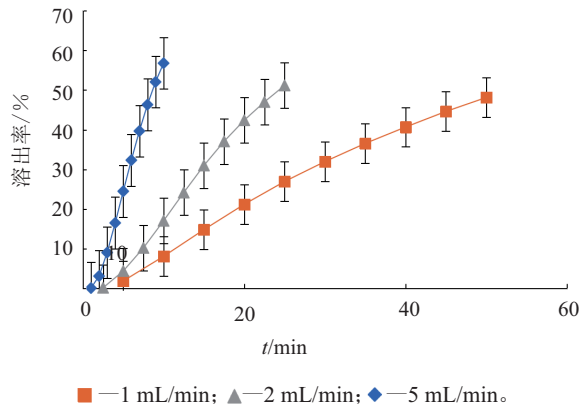
池进行测试的过程中，溶出池侧面和底部发生漏液。**4** 为难溶性药物，试验过程中未溶解的药物颗粒会被滤膜拦截，导致管路整体压力升高，最终造成漏液。这说明分体式设计的溶出池密封性有待加强。

2.5.3.2　一体化设计对密封性的影响

溶出池设计：将溶出池中的内置底座更换为硅胶，并将溶出池与管路转接器设计为一体化连接，如图 2E 所示。

验证方案：以 **4** 口溶膜为测试制剂，选取 1、2 和 5 mL/min 为测试流速，每个流速条件下平行试验 3 份样品，并绘制溶出曲线。

一体化溶出池的测试结果如图 6 所示。在试验过程中未观察到漏液现象，说明溶出池的密封性得到了改善。但 **4** 口溶膜使用溶出介质 50 mL 测试时，累积溶出量不足 60%。在 5 mL/min 的流速下延长溶出试验时间，使用约 75 mL 溶出介质后药膜中的 **4** 才完全溶出，结果如图 7 所示。这说明一体化设计的溶出池具备用于难溶性药物膜剂溶出度测试的可行性，但溶出方案仍需根据实际情况酌情修改。



■—1 mL/min；▲—2 mL/min；◆—5 mL/min。

图 6　密封性改进设计验证结果（*n*=3）

Fig.6　Results of the Verification Test for the Improvement of Tightness（*n*=3）

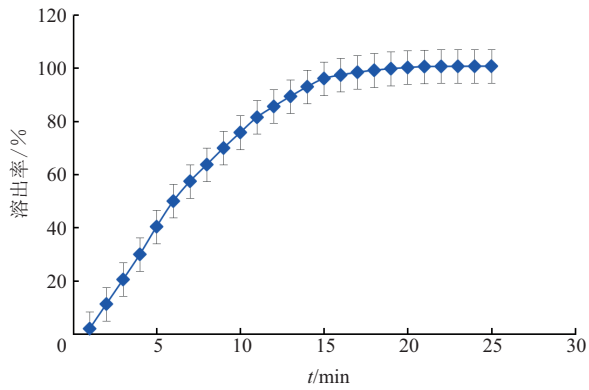


图 7　5 mL/min 流速下延长测试时间的结果（*n*=3）

Fig.7　Results of the Dissolution Tested at 5 mL/min with a Prolonged Period of Time（*n*=3）

2.6　溶出池的应用分析

本研究选取了 4 种不同特性的膜验证该装置的应用可行性。其中，**1** 为水溶性药物，**4** 为难溶性药物，二者主要经胃肠道吸收。**2** 和 **3** 经舌下吸收，**2** 为水溶性药物，**3** 溶解度较小。

2.6.1　流速条件的影响分析

将 **1** 口溶膜、**2** 舌下膜、**3** 舌下膜和 **4** 口溶膜

在不同流速条件下得到的溶出曲线进行比较，结果如图 8 所示，膜中药物的溶出速率随着流速的增加而增快。流速越快，溶出池内流过的溶出介质越多，溶出介质对药膜的冲刷作用力也越强。

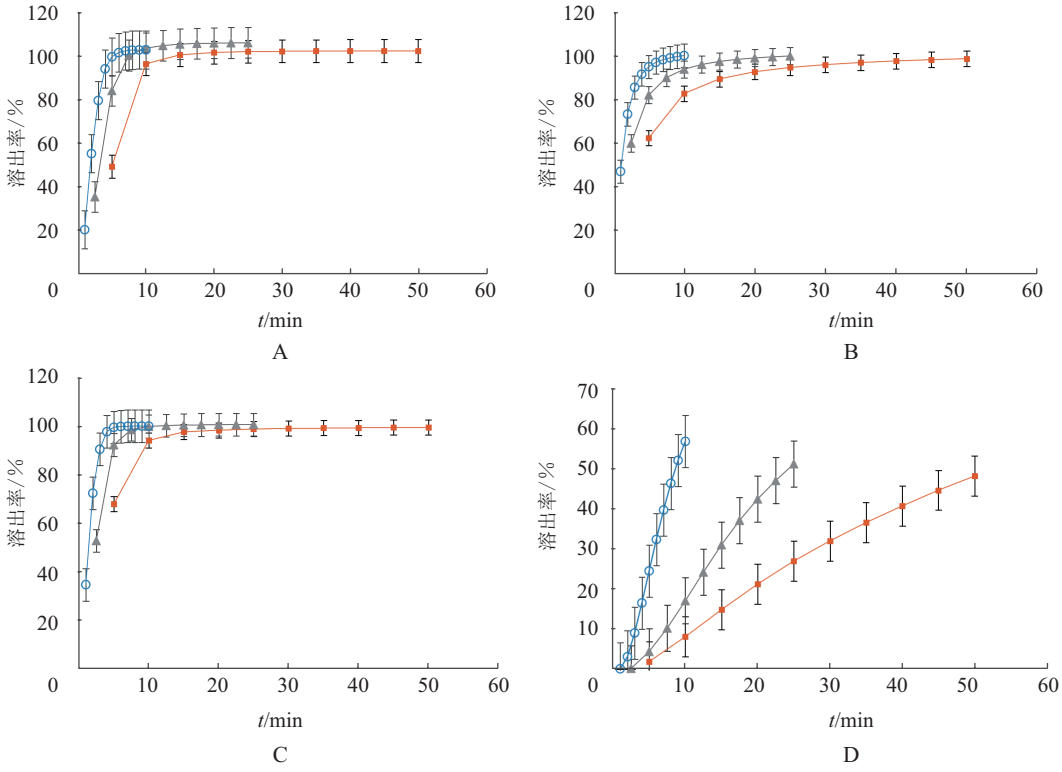
2.6.2 溶出介质体积的影响分析

比较 **1** 口溶膜、**2** 舌下膜和 **3** 舌下膜在溶出试验中完全溶出所需要的溶出介质体积，结果如图 9 所示。在 1 ～ 5 mL/min 流速范围内，完全溶出所需的介质体积随流速的增加而增长。推测是由于药物从膜剂中溶出后需经历分子扩散才能进入介质并被带出池外；流速增加时，药物分子扩散就需要更多的溶出介质。此外，溶出池的直角矩形设计也可能导致溶出介质消耗增加。底座上的入水口直径小于池内宽度，因此溶出介质进入滤芯时截流面扩大，流线光滑且连续的固有特性使其经过内部直角拐弯处时脱离了壁面，落入空隙处形成涡旋，如图 10 所示。该部分含药溶液无法直接流出，其中的药物需经历与相邻流体层之间的分子交换，扩散至外侧的主体流体中，再被带出池外，导致扩散效率相对降低。

在上述溶出过程中，溶解度高的药物受影响较小，而难溶性药物扩散时间延长，差异更明显，这也导致使用 50 mL 的溶出介质时，**4** 口溶膜溶出不完全。同时，**3** 舌下膜溶出较快的现象也符合 **3** 在舌下膜中呈无定型状态分散[14]、溶解度增加的情况。

3 讨论

本试验研制了膜剂专用的漏槽式溶出装置，用以模拟口腔生理条件和膜剂实际应用状态，为探索溶出方法的体内外相关性打下基础。由于唾液的分

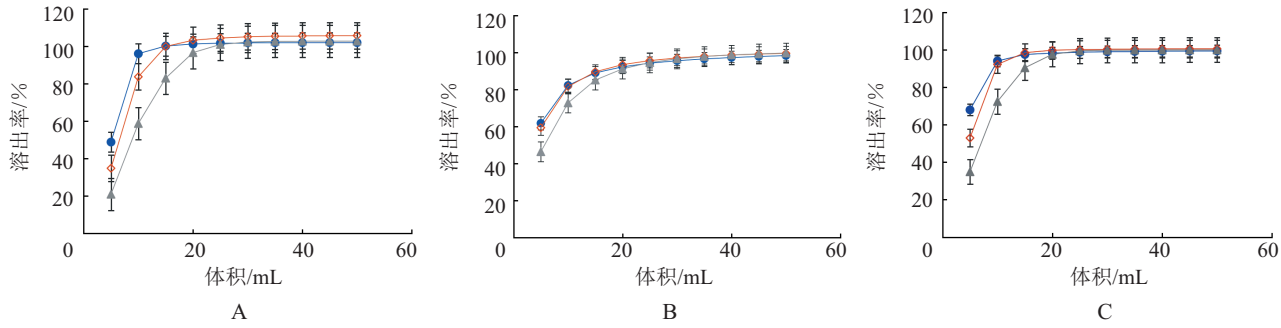


A—**1** 口溶膜；B—**2** 舌下膜；C—**3** 舌下膜；D—**4** 口溶膜。

■—1 mL/min；▲—2 mL/min；○—5 mL/min。

图 8 不同流速条件下的溶出曲线对比图（*n*=3）

Fig.8 Comparison of Dissolution Profiles at Different Flow Rates (*n*=3)



A—**1** 口溶膜；B—**2** 舌下膜；C—**3** 舌下膜。

●—1 mL/min；◇—2 mL/min；▲—5 mL/min。

图 9　溶出率 - 介质体积曲线图（*n*=3）

Fig.9　Profiles of Dissolution Rate against Volume of Media (*n*=3)

泌速率约为 1 mL/min，初步设想改进溶出池的设计，使膜剂能够在溶出介质流速小于 5 mL/min、用量少于 50 mL 的情况下实现完全溶出。本研究重点对溶出仪核心部分的溶出池做出了改进，并测试了不同类型药物的膜剂在介质流速小于 5 mL/min 情况下的溶出特征。本研究设计的溶出池主要有以下特点。

①溶出池内死体积约 3 mL，贴近口腔中的唾液体积[16]。

②滤芯结构使介质均匀分散在溶出池中，且能够迅速与药膜充分接触。

③滤芯顶端呈斜边设计，在出口处形成锐角结构，以减小气 - 液表面张力的影响，有利于空气的排出。

④底座背面的缝隙与滤芯共同约束了介质的流动路径，避免形成湍流，同时溶出介质自下至上切向冲刷膜剂，模拟了舌运动与唾液流动对膜剂的作用。

⑤具有弹性形变能力的硅胶底座可以填补较高压力下池体与玻璃片之间产生的缝隙，同时将溶出池与管路连接，形成一体化结构，加强了密封性，解决了漏液问题。

本研究对膜剂固定方式以及溶出介质流型进行了探讨，这对实现溶出方法的体内外相关性具有实际意义。流体动力学对建立溶出方法的体内外相关性起着关键作用。ARMENANTE 等[17]报道了桨法测定时溶出杯底部不同位置的流量和剪切速率存在显著差异。YOSHIDA 等[18]研究表明，泼尼松崩解片在流通池中受不同位置局部流速差异的影响，溶出率会产生变化。

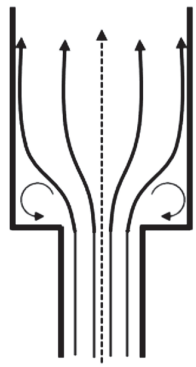


图 10　溶出池内流场分布示意图

Fig.10　Schematic Diagram of Flow Field Distribution in Dissolution Cell

本研究使用 **1** 口溶膜、**2** 舌下膜、**3** 舌下膜和 **4** 口溶膜 4 种膜剂对膜剂用漏槽式溶出装置进行了性能验证，结果表明该装置能够实现基础溶出度检测功能，且具有一定的应用普适性。后续还需增加测试膜剂种类，并与体内数据结合，考察其建立体内外相关性的可能性，对装置进一步优化。

参考文献：

[1]　PEREIRA P, NAMBIAR. Dissolution testing for quality control: discriminatory or biorelevant? [EB/OL]. [2023-04-25]. https://www. researchgate. net/publication/313720510_Dissolution_testing_for_Quality_control_

Discriminatory_or_Bio-relevant.

[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] SHENG J J, MCNAMARA D P, AMIDON G L. Toward an *in vivo* dissolution methodology: a comparison of phosphate and bicarbonate buffers[J]. *Mol Pharm*, 2009, **6**(1): 29-39.

[4] GRADY H, ELDER D, WEBSTER G K, *et al*. Industry's view on using quality control, biorelevant, and clinically relevant dissolution tests for pharmaceutical development, registration, and commercialization[J]. *J Pharm Sci*, 2018, **107**(1): 34-41.

[5] SPEER I, PREIS M, BREITKREUTZ J. Novel dissolution method for oral film preparations with modified release properties[J]. *AAPS PharmSciTech*, 2018, **20**(1): 7.

[6] HE S, ØSTERGAARD J, ASHNA M, *et al*. Microenvironmental pH modifying films for buccal delivery of saquinavir: effects of organic acids on pH and drug release *in vitro*[J]. *Int J Pharm*, 2020, **585**: 119567.

[7] ADROVER A, PEDACCHIA A, PETRALITO S, *et al*. *In vitro* dissolution testing of oral thin films: a comparison between USP 1, USP 2 apparatuses and a new millifluidic flow-through device[J]. *Chem Eng Res Des*, 2015, **95**: 173-178.

[8] 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.

[9] 侯惠民, 付 民, 张惠平, 等. 膜剂用溶出度漏槽式测定装置: 中国, 201749117U[P]. 2011-02-16.

[10] 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.

[11] 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.

[12] LI M Y, WANG B, ZHANG J Q, *et al*. Quality by design approach for development and characterization of granisetron hydrochloride-loaded orodispersible films[J]. *Pharm Fronts*, 2023, **5**(4): e297-e309.

[13] 陈 芳, 丁祎馨, 王 兵, 等. 雷沙吉兰或其药用盐舌下膜剂及其制备方法、应用: 中国, 114469902A[P]. 2022-05-13.

[14] 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.

[15] 陈 芳, 吴王平, 杨柳榴, 等. 口溶膜、他达拉非口溶膜剂及其制备方法: 中国, 115025067A[P]. 2022-09-09.

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

[17] ARMENANTE P M, MUZZIO F J. Inherent method variability in dissolution testing: the effect of hydrodynamics in the USP II apparatus[EB/OL]. [2023-04-25]. https://www.researchgate.net/publication/237384728_Inherent_Method_Variability_in_Dissolution_Testing_The_Effect_of_Hydrodynamics_in_the_USP_II_Apparatus_A_Technical_Report_Submitted_to_the_Food_and_Drug_Administration.

[18] YOSHIDA H, TERUYA K, ABE Y, *et al*. Altered media flow and tablet position as factors of how air bubbles affect dissolution of disintegrating and non-disintegrating tablets using a USP 4 flow-through cell apparatus[J]. *AAPS PharmSciTech*, 2021, **22**(7): 227.