基于包合技术的可乐定口腔速溶膜的研制

李 慧，吴晓强，方 亮*

（沈阳药科大学药学院，辽宁沈阳 110016）

摘要：根据可乐定在不同环糊精衍生物中的相溶解度测定结果，筛选出包合效率高的甲基 -β- 环糊精。采用旋转蒸发法，制备了甲基 -β- 环糊精与可乐定包合比为 1 ∶ 1 的包合物，其载药率与包封率分别为（13.45±0.22）%和（88.78±0.56）%。然后采用流延涂布法制备该包合物的口腔速溶膜。经单因素考察法得到的优选处方为：PVA 5-88（80%），包合物（4%），1,2-丙二醇（10%），低取代羟丙纤维素（10%）。测定了优化膜剂的质量属性。结果表明，自制膜剂厚度为（91.72±1.74）μm；含水量为 4.71%，表面 pH 值为 6.75±0.09，拉伸强度为（62.44±3.19）N/mm^2，断裂伸长率为（107.15±7.02）%。使用电子舌技术对自制膜剂的掩味效果进行评价，结果显示包合物的矫味效果优于阿司帕坦，环糊精包合技术能大幅改善药物的苦味。

关键词：可乐定；口腔速溶膜；包合物；掩味

中图分类号：R944.9；R971 **文献标志码**：A **文章编号**：1001-8255（2024）03-0375-10

DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2024.03.009

Preparation of Clonidine Orodispersible Films Based on Inclusion Technology

LI Hui, WU Xiaoqiang, FANG Liang*

(*School of Pharmacy, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016*)

ABSTRACT: Based on the phase solubility determination results of clonidine in different cyclodextrin derivatives, methyl-β-cyclodextrin was screened out because of the high inclusion efficiency. Then the inclusion complexes with the inclusion ratio of methyl-β-cyclodextrin to clonidine of 1 ∶ 1 were prepared by rotary evaporation method. The drug loading and encapsulation rates of the inclusion complexes were (13.45±0.22) % and (88.78±0.56) %, respectively. After that, the orodispersible films based on the obtained inclusion complexes were prepared by cast coating method. The formulation compositions were optimized by single factor tests, and the results were as follows: PVA 5-88 (80%), inclusion complex (4%), 1,2-propylene glycol (10%), and low-substituted hydroxypropyl cellulose (10%). The quality attributes of the optimized films were determined. The results showed that the thickness, water content, surface pH value, tensile strength and elongation at break of the self-made films were (91.72±1.74) μm, 4.71%, 6.75±0.09, (62.44±3.19) N/mm^2, and (107.15±7.02) %, respectively. Finally, the taste masking effect was evaluated by the electronic tongue techniques. The results showed that the taste masking effect of the inclusion complex was better than that of aspartame. In conclusion, cyclodextrin inclusion technology can significantly mask the bitterness of a drug.

Key Words: clonidine; orodispersible film; inclusion complex; taste masking

可乐定（clonidine，**1**）最初被用来治疗高血压，近年来又被逐渐用于治疗注意缺陷与多动障碍（attention deficit and hyperactivity disorder，ADHD）[1]。**1** 是一种 α_2- 肾上腺素能受体激动药，可通过影响前额叶皮层的 α- 肾上腺素受体而改善注意缺陷、多动症状；还可通过刺激 γ- 氨基丁酸分泌，改善睡眠、注意力缺陷、认知功能损害。因此，**1** 可显著

收稿日期：2023-08-01

作者简介：李 慧（1998—），女，硕士，从事口腔速溶膜、经皮给药贴剂的研究。

通信作者：方 亮（1964—），男，教授，博士生导师，从事经皮吸收制剂、口腔膜剂的研究。

E-mail：fangliang2003@yahoo.com

改善儿童注意缺陷、多动的症状，且安全、可靠，未见明显的不良反应。目前市售 **1** 剂型仅有缓释片和贴剂，但缓释片存在给药不便、起效慢的问题；而患有 ADHD 儿童的活动量较大，易出汗，贴剂存在易脱落的情况。

口腔速溶膜（orodispersible films，ODF）是将一定剂量的药物和其他辅料载入成膜材料中，铺展成膜后切割成一定大小；当患者服用时置于舌上，即可迅速润湿、崩解，而药物经吞咽进入胃肠道后可快速发挥药效[2—3]。若药物的适口性差，会给患者带来不适的体验，这时往往需要使用一些掩味手段来改善口腔速溶膜的口感。与其他口服剂型相比，口腔速溶膜具有以下优点：体积小，便于携带；可以大幅度提高患者的用药依从性，由于其易于吞咽，所以适合儿童和老年患者使用，在患者可接受性方面具有广阔的潜力[4]。

环糊精（cyclodextrin，CD）是一种由吡喃葡萄糖通过 α-1,4 糖苷键连接组成的环状寡糖，既有疏水的内腔，又有亲水的外壳[5]。天然 CD 主要有 α-、β- 及 γ- 型；对天然的 β-CD 进行改造可得到系列 CD 衍生物［如甲基 -β- 环糊精（M-β-CD）］，改造后的 CD 衍生物水溶性提高，安全性更高、包合能力更强，通常被用来掩味和增溶。苦味药物分子大多带有 =N、—S—等基团，当这些苦味基团进入到环糊精的空腔中后就会被屏蔽，避免与味蕾的直接接触，从而达到了掩味效果[6]。

本研究拟开发一种基于 **1**-CD 包合物的口腔速溶膜，无需吞咽，在口腔中可迅速崩解，以提高患者的用药依从性，并且采用 CD 包合技术降低原料药味苦、口感差的缺点。

1　仪器与试药

2800 型紫外 - 可见全波长扫描仪（上海尤尼柯仪器有限公司）；高效液相色谱系统（日本日立公司，包括 CM5410 型紫外检测器、CM5310 型柱温箱、CM5210 型自动进样器和 CM5110 型泵）；螺旋测微器（日本三丰公司）；RC806D 型溶出试验仪（天津市天大天发科技有限公司）；BLD-200S 型电子剥离试验机（济南兰光机电有限公司）；液 - 质联用系统［包括 Triple Quad 4500 型质谱仪（美国 SCIEX 公司），以及 G7116B 型紫外检测器、G7120A 型高速泵和 G7167B 型自动进样器（美国安捷伦公司）］；VERTEX 型傅里叶变换红外光谱仪（美国布鲁克公司）；DCS-1 型 DSC 仪、TGA 2 型热重分析（TGA）仪和 AL-104 型电子天平（瑞士梅特勒 - 托利多公司）。

1 盐酸盐原料药（北京谨明生物科技有限公司，含量 99 %，批号 100071-201607）；α-CD、β-CD、γ-CD、羟丙基 -β- 环糊精（HP-β-CD）、磺丁基 -β- 环糊精（SBE-β-CD）、M-β-CD（山东滨州智源生物科技有限公司）；PVA（日本可乐丽公司，型号 5-72 和 5-88）；HPMC（上海卡乐康包衣技术有限公司，型号 E5）；PVP（上海迈瑞尔化学技术有限公司，型号 K30）；交联聚乙烯吡咯烷酮（德国宝维同纳米材料有限公司，型号 PVP VA60）；聚乙烯己内酰胺 - 聚乙酸乙烯酯 - 聚乙二醇接枝共聚物（巴斯夫中国有限公司，商品名 Soluplus）；低取代羟丙纤维素（L-HPC，羟丙氧基含量 5.0％～ 16.0％）和微晶纤维素（MCC，粒径 65 μm）（上海麦克林生化科技有限公司）；甘油（GL）、1,2- 丙二醇（PG，南京化学试剂有限公司）；PEG 400（天津市大茂化学试剂厂）。

2　方法与结果

2.1　1 游离碱的制备

1 盐酸盐在水中极易溶解，难以进入到 CD 的疏水空腔中，导致环糊精对其包合效果差，因此需先制备 **1** 游离碱。具体制备过程如下。称取 **1** 盐酸盐原料药 4 g 置烧杯中，加入蒸馏水 120 mL，磁力搅拌至完全溶解，滴加 40 mg/mL 氢氧化钠溶液至上清液 pH 13，分液；水相用等量的乙酸乙酯萃取 2～3 次，有机相合并后加入无水硫酸钠，静置 24 h；过滤，滤液旋转蒸除溶剂，干燥，得到白色固体（2.63 g，收率为 66.6％）。产物结构经核磁氢谱确证。

2.2　HPLC 法测定 1 的含量

色谱条件：色谱柱 DIKMA C_{18} 柱（250 mm×4.6 mm，5 μm）；流动相　乙腈、0.05 mol/L 碳酸氢铵水溶液和氨水（体积比 40 ∶ 60 ∶ 8）；检测波长 210 nm；柱温 40 ℃；流速 1 mL/min；进样量 20 μL。在本色谱条件下，**1** 质量浓度 c 在 0.5 ～ 50 μg/mL 范围内与峰面积 A 线性关系良好，回归方程为 A=134 993c－2811.3，

R^2=0.999 9。本法日内 RSD 为 0.97%（n=6），日间 RSD 为 0.83%（n=6）；1、10、50 μg/mL 样品的回收率均为98%～102%，RSD分别为0.83%、1.03%、0.78%，RSD 均小于 2%（n=9）。

2.3 环糊精的筛选

分别称取 α-CD、β-CD、γ-CD、HP-β-CD、SBE-β-CD、M-β-CD 适量，置量瓶中，加入蒸馏水溶解并定容，振荡、摇匀；分别加水稀释成系列溶液，浓度分别为 0.005、0.010、0.015、0.020、0.025 mol/L。分别量取每种 CD 衍生物的不同浓度溶液各 5 mL，置 EP 管中，加入过量的 **1**，超声 15 min，然后置 30 ℃恒温水浴中振荡 48 h，使体系平衡。取上清液过 0.22 μm 滤膜，收集续滤液，稀释后进样测定，绘制相溶解度曲线。

结果显示，**1** 在 6 种 CD 衍生物体系中的相溶解度均随着 CD 衍生物浓度的增加而呈现上升的趋势，且线性关系良好（R^2>0.77）。根据 Higuchi 和 Connors 理论推断，**1** 与 6 种 CD 衍生物的相溶解度曲线为 AL 型[7]，代表所形成包合物的结合比均为 1 ∶ 1。根据相溶解度曲线计算稳定常数 K 及吉布斯自由能 ΔG，结果如表 1 所示。可以看出，稳定常数最高的为 M-β-CD，表明 M-β-CD 对 **1** 的包合效果好，形成的包合物稳定。

表 1 1 与不同 CD 衍生物形成包合物的 K 值与 ΔG 值

Tab.1 K and ΔG Values of the Formed Inclusion Complexes of **1** with Different CD Derivatives

CD 衍生物	斜率	S_0/(mol·L^{-1})	K/(L·mol^{-1})	ΔG/(kJ·mol^{-1})
α-CD	0.131 8	0.007 2	21.08	-6.92
β-CD	0.164 0	0.007 8	25.15	-7.31
γ-CD	0.247 1	0.007 5	43.76	-8.57
HP-β-CD	0.222 5	0.008 0	35.77	-8.11
SBE-β-CD	0.164 0	0.007 8	25.15	-7.32
M-β-CD	0.286 5	0.007 3	55.01	-9.09

2.4 1 包合物的制备

2.4.1 包合物的制备方法

采用旋转蒸发法制备 **1** 与 M-β-CD 的包合物。取 M-β-CD 1.31 g 置烧杯中，加入蒸馏水，振荡使溶解；按一定的比例称取 **1** 原料药溶解于适量乙醇中。在磁力搅拌条件下，向 M-β-CD 溶液中逐滴加入 **1** 溶液，室温下搅拌 4 h，旋转蒸除有机溶剂，干燥后研磨成粉末，用少量乙醇洗涤，再次干燥、研磨成粉末，即得到 **1** 包合物。

2.4.2 包合比的筛选

分别将 **1** 与 M-β-CD 的包合比设为 1 ∶ 1、1 ∶ 2、1 ∶ 3，制备包合物，照“**2.4.1**”项下方法制备包合物。照所确定的色谱条件测定包合物的药物含量，照下式计算包合物的载药率与包封率。

载药率 =（药物测定含量 / 包合物称样量）×100%

包封率 =（包合药物含量 × 包合物质量）/ 投药量 ×100%

结果如表 2 所示。可见，随着 M-β-CD 所占比例的不断增大，包合物载药率逐渐降低，包封率也略有降低，说明单个 M-β-CD 分子刚好能满足单个 **1** 分子进入到其空腔内，而增加 M-β-CD 的用量，只有部分 M-β-CD 与 **1** 发生包合，其余的 M-β-CD 呈自由态，故载药率降低。因此，包合物包合比选择为 1 ∶ 1。

表 2 不同包合比下 1 包合物的载药率与包封率（$\bar{x}\pm s$，n=3）

Tab.2 Drug Loading Rates and Encapsulation Rates of **1** Inclusion Complexes Formed under Different Inclusion Ratios（$\bar{x}\pm s$, n=3）

1 与 M-β-CD 的包合比	载药率 /%	包封率 /%
1 ∶ 1	13.45±0.22	88.78±0.56
1 ∶ 2	7.40±0.17	86.81±0.75
1 ∶ 3	4.91±0.12	85.69±0.54

2.4.3 包合物的表征

2.4.3.1 DSC 分析

为了考察包合物是否成功制备，使用 DSC 法对 **1**、M-β-CD、物理混合物［PM，n(**1**) ∶ n(M-β-CD)=1 ∶ 1］和 **1** 包合物进行分析。分别称取上述 4 种样品 5 mg 于坩埚中，制样，设定升温速率为 10 ℃ /min、升温范围为 30 ～ 250 ℃。

1、M-β-CD、PM 和 **1** 包合物的热分析曲线如图 1 所示。由 **1** 的 DSC 曲线可见，143 ℃时出现 1 个尖锐的吸热峰，为 **1** 的熔点峰。PM 的 DSC 曲线中也出现了一个明显的吸热峰，但峰强度减弱；其

形状为 **1** 和 M-β-CD 的 DSC 曲线的简单加和，提示二者之间没有发生相互作用。在 **1** 包合物的 DSC 曲线中，则可见 **1** 的熔点峰消失，只有类似 M-β-CD 的 DSC 曲线，表明 **1** 进入到环糊精的空腔中，成功制备了 **1** 包合物。

2.4.3.2　FTIR 分析

为了进一步探究 **1** 与 M-β-CD 之间的相互作用，使用 FTIR 法对 **1**、M-β-CD、PM、**1** 包合物进行分析，得到各样品的 FTIR 谱图。所有样品均采用 KBr 粉末压片法制备，测量范围为 4 000 ～ 400 cm^{-1}。

结果如图 2 所示，在 **1** 的 FTIR 谱图中，可见在 3 426.18 和 1 656.91 cm^{-1} 处出现吸收峰，这是 **1** 的 N-H 和 C=N 伸缩振动特征峰。M-β-CD 的 FTIR 谱图中，在 3 430.98 cm^{-1} 处出现吸收峰，为 O-H 伸缩振动峰。在 PM 的 FTIR 谱图中，可见 **1** 和 M-β-CD 的特征峰位置均未发生变化，证明这二者之间没有发生相互作用，只是简单的物理混合。**1** 包合物与 M-β-CD 的 FTIR 谱图有显著不同，例如：3 430.98 cm^{-1} 处的 O-H 伸缩振动发生了明显红移，表明 M-β-CD 的羟基与 **1** 之间存在氢键作用；**1** 的部分特征峰消失，未消失的部分特征峰发生了明显蓝移，且吸收峰的强度降低，这提示 **1** 进入了 M-β-CD 的空腔中。上述结果表明 **1** 与 M-β-CD 成功结合，形成了包合物。

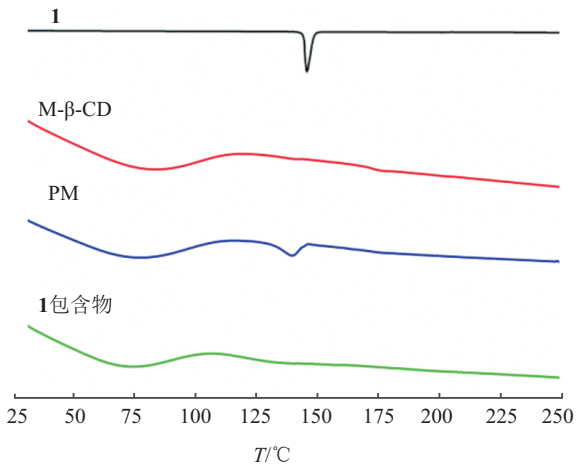


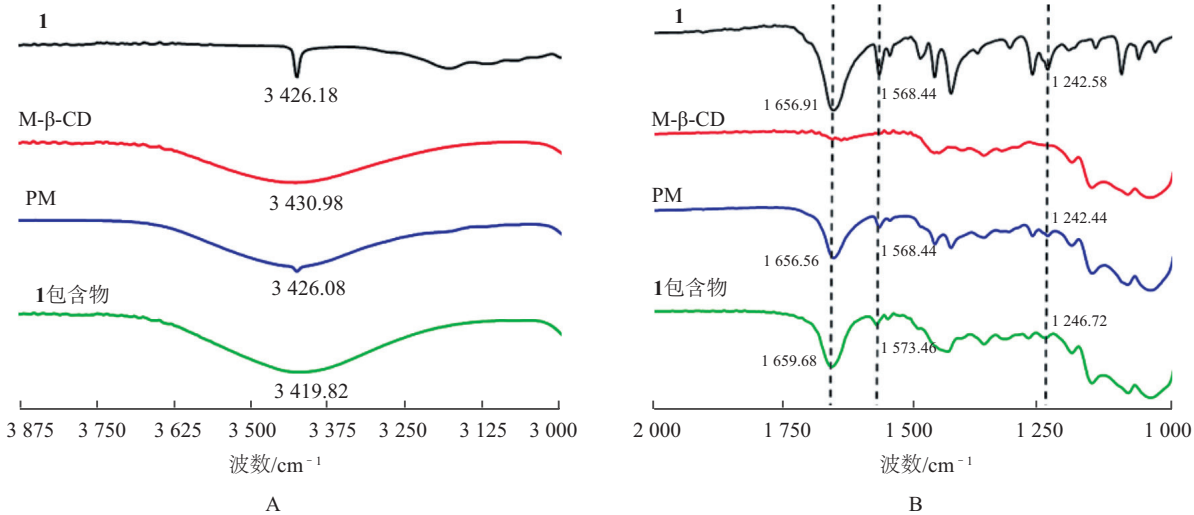
图 1　1、M-β-CD、PM 和 1 包合物的 DSC 曲线

Fig.1　DSC Curves of **1**, M-β-CD, PM, and **1** Inclusion Complexes

2.5　口腔速溶膜的处方筛选

2.5.1　口腔速溶膜的制备方法

本研究采用流延涂布法制备口腔速溶膜。具体制备过程如下。称取适量成膜材料，加至重蒸水中，不断搅拌至完全溶解后，向其中加入相当于成膜材料含量的包合物及其他辅料，继续室温搅拌 1 h，



A—波数 3 000 ～ 3 875 cm^{-1} 区段图谱；B—波数 1 000 ～ 2 000 cm^{-1} 区段图谱。

图 2　1、M-β-CD、PM 和包合物的 FTIR 图谱

Fig.2　FTIR Spectra of **1**, M-β-CD, PM, and **1** Inclusion Complexes

使包合物和辅料全部溶解并混合均匀；静置脱气，使用涂布器涂布，将涂布后的薄膜再室温静置0.5 h，干燥、定型；将所得膜剂放进烘箱中干燥、脱模、裁剪成固定大小，即得到 **1** 口腔速溶膜剂。

2.5.2 处方筛选

2.5.2.1 成膜材料的筛选

成膜材料是膜剂辅料中的重要成分，通常在膜剂中占比最高，是决定口腔速溶膜剂能否成功研制的关键[8]。

首先对 6 种成膜材料（HPMC E5、PVA 5-88、PVA 5-72、PVP K30、PVP VA60 和 Soluplus）进行筛选，结果如图 3 所示。在成膜材料的筛选过程中，PVP K30、Soluplus 和 PVP VA60 均能满足载药要求（载药量 >3%），制得的膜剂呈无色透明状，但以上成膜材料溶液的流动性大，剥离时易发生碎裂，所得膜的机械性质较差，无法满足口腔速溶膜剂可切割的要求。以 HPMC E5 作为成膜材料，得到的膜剂为无色透明状，机械性质较好，且易于涂布，但载药时出现了析出情况。PVA 5-72 与 PVA 5-88 均易于涂布，成膜性好，且满足载药需求，但前者在水中的溶解难度大，不利于制备，其制备的膜机械性质包括耐折度（将膜剂裁剪为 1 cm×1.5 cm 的大小，沿着中线反复折叠，直到断裂，记录折叠次数，即得耐折度）也弱于 PVA 5-88 膜。综合考虑，本研究选择 PVA 5-88 作为成膜材料。

2.5.2.2 增塑剂的筛选

增塑剂能与成膜材料的基团产生相互作用，从而破坏成膜材料原有的有序结构，增加膜的柔韧性[9]。

考察 3 种常用增塑剂（GL、PG 和 PEG 400）的效果。首先向成膜材料中加入其质量 10% 的包合物，再加入 20% 增塑剂，照“**2.5.1**”项下方法制备膜剂，考察所得膜的外观、耐折度及 1 min 时溶出率。随后采用相同方法，以膜剂的耐折度、1 min 溶出率、抗张强度及断裂伸长率为指标，对选用增塑剂的含量（10%、20%、30%）进行筛选。

结果显示，加入 20% 增塑剂时，所有膜剂的外观均不会发生改变，依旧为无色透明状，耐折度也无明显差异（3 种增塑剂均可使耐折度大于 60 次，而未加增塑剂时为大于 30 次），但加入 GL 的膜出

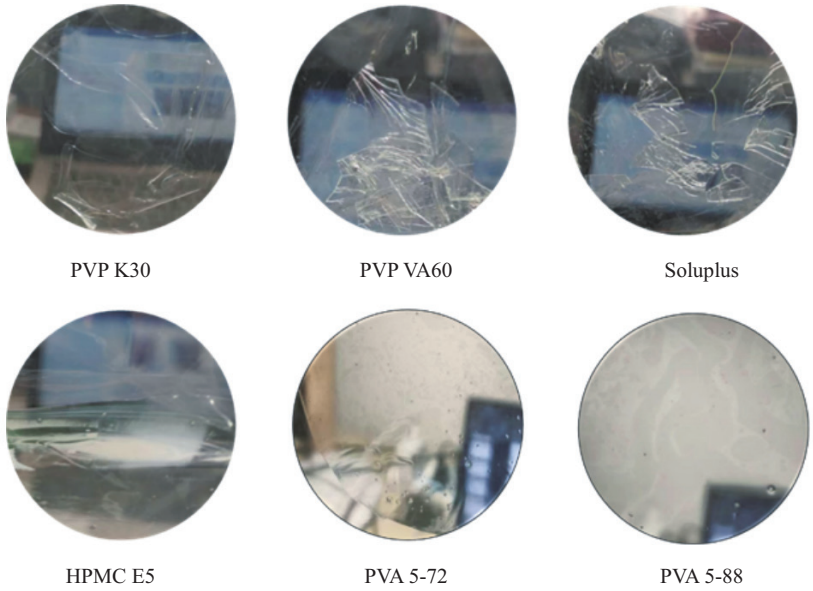


图 3 不同成膜材料所得膜剂的外观

Fig.3 Appearances of the Films Prepared with Different Forming Materials

现了轻微的吸湿现象。在溶出度考察结果中，不加增塑剂制品、PG 制品、GL 制品和 PEG 400 制品的 1 min 溶出率分别为 (28.4±1.3) %、(35.8±0.9) %、(39.2±1.8) %和 (22.6±1.5) % (*n*=6)。综上所述，选择 PG 作为增塑剂。

PG 含量的筛选结果如表 3 所示。结果表明，加入不同含量 PG 后，膜剂外观未发生明显变化，仍为无色透明状；耐折度和 1 min 溶出率也均没有明显改变。随着 PG 含量升高，膜剂的抗张强度逐渐下降，断裂伸长率逐渐提高；当 PG 含量为 20%、30%时，膜剂的抗张强度低于未添加增塑剂的膜剂。综合考虑，选择 PG 作为增塑剂时，含量为 10%。

表 3　增塑剂含量的筛选结果 ($\bar{x}\pm s$，*n*=6)

Tab.3　Screening Results of Plasticizer Amount ($\bar{x}\pm s$, *n*=6)

PG 含量 /%	1 min 溶出率 /%	抗张强度 / ($N\cdot mm^{-2}$)	断裂伸长率 /%
0	27.5±2.4	120.33±13.87	108.75±4.94
10	35.3±3.1	149.50±7.78	184.74±6.70
20	38.6±2.9	115.67±9.45	208.60±13.12
30	40.3±1.1	104.33±5.51	210.18±13.53

2.5.2.3　崩解剂的筛选

崩解性能是膜剂的重要评价指标。当膜剂的崩解时间超过 30 s 时，则需要加入崩解剂[10]。随着增塑剂的加入，自制口腔速溶膜的崩解时间会超过规定要求，因此需要加入崩解剂。选择 2 种常用崩解剂：L-HPC 和 MCC，分别考察含量为 5%、10%和 15%时膜剂的崩解情况。结果显示，不同条件下制得膜的厚度均为 (90±5) μm，耐折度大于 30 次，与未加崩解剂时无明显差异。不同种类和用量的崩解剂均能显著降低膜剂的崩解时间。L-HPC 含量为 5%、10%和 15%时，膜剂的崩解时间分别为 (33.3±1.5)、(27.7±0.6) 和 (26.0±1.0) s；MCC 含量为 5%、10%和 15%时，膜剂的崩解时间分别为 (43.2±1.7)、(35.0±2.0) 和 (30.0±1.0) s；均比未添加崩解剂时 (大于 60 s) 显著缩短。在崩解剂含量相同的情况下，L-HPC 制品的崩解时间较短，其含量为 10%和 15%时膜剂的崩解时间均在 30 s 以内，且二者无明显差异。综合考虑，选择 L-HPC 作为崩解剂，含量为 10%。

2.5.2.4　包合物加入量的确定

1 治疗 ADHD 的主要剂型为缓释片，有效起始剂量为 0.1 mg。结合上市剂型的规格以及儿童和青少年口腔的特征，拟制备规格为 1.5 cm×1 cm 的 **1** 口腔速溶膜，含 **1** 0.05 mg。

通过调整载药量与厚度，观察到当包合物加入量为 4%、膜厚度为 (90±5) μm 时，可制得满足上述期望的口腔速溶膜，且药物不会析出。

2.5.2.5　优选处方的确定

通过单因素考察法对膜剂的成膜材料用量、包合物加入量、增塑剂用量、崩解剂用量进行筛选，得到的优选处方为：PVA 5-88 (80%)，包合物 (4%)，PG (10%)，L-HPC (10%)。综上所述，在包合物加入量 0.075 g、PVA 5-88 用量 1.5 g、PG 用量 0.187 5 g、L-HPC 用量 0.187 5 g、蒸馏水用量 5 mL、铺膜厚度 0.8 mm、干燥温度 55 ℃和干燥时间 1 h 的条件下，照“**2.5.1**”项下方法制备口腔速溶膜，进行以下试验。

2.6　**1** 口腔速溶膜的质量评价

根据口腔速溶膜的关键质量属性，对自制膜剂的厚度、含量、含量均匀度等性质进行了考察。

2.6.1　厚度

将自制膜剂裁剪成目标规格大小，在膜剂的 4 个角及中心点用螺旋测微器测量厚度，分别测定 6 片膜剂，记录测量结果并计算厚度的平均值。结果表明，自制膜剂的厚度为 (91.72±1.74) μm，RSD 为 1.90%，小于 5%。

2.6.2　药物含量及含量均匀度

将 10 片规格为 1.5 cm×1 cm 的自制口腔速溶膜分别置 EP 管中，加入 50%甲醇溶液，待其完全溶解后，将溶液转移至 20 mL 量瓶中，定容，振荡、摇匀。根据所确定的色谱条件，测得自制口腔速溶膜中 **1** 的含量为 (0.050±0.001) mg。

根据《日本药局方》(JP) 18 版，采用可接受值 (acceptance value，AV) 来评价膜剂的含量均匀度，计算公式如下。当 AV ≤ 15%时，认为含量均匀度

符合要求[11]。

$$AV=|M-X|+kS$$

式中：M 为标示量；X 为药物平均含量；k 为可接受值（k=2.4），S 为标准差。

计算结果表明，自制膜剂的药物含量为标示量的 98%～102%，AV 值为 5.3%。根据 JP 对于药物含量及 AV 值的规定，自制膜剂的药物含量在规定范围（90%～110%）内，且 AV 值小于药典要求（15%），表明自制口腔速溶膜的药物含量及含量均匀度均符合要求。

2.6.3 含水量

口腔速溶膜的含水量应控制在 3%～6%[12]。采用 TGA 仪测定膜剂的含水量，具体方法如下：将自制膜剂剪碎，称取 5 mg 置坩埚中，制样，设定升温速率为 10 ℃/min、升温范围为 30～150 ℃。所得结果如图 4 所示。计算得自制膜剂的含水量为（4.71±0.61）%（n=3），在规定的含水量范围内。

2.6.4 崩解时间的测定

口腔速溶膜应能在 5～30 s 快速崩解[13]。将膜剂裁剪成 1.5 cm×1 cm 的大小，置培养皿中，加入 37 ℃的模拟唾液 5 mL，每经过 10 s 振摇 1 次。记录膜剂从接触模拟唾液到完全崩解的时间，即崩解时间。结果表明，自制口腔速溶膜的崩解时间为（26.17±1.17）s（n=6），RSD 4.47%，符合膜剂的质量要求。

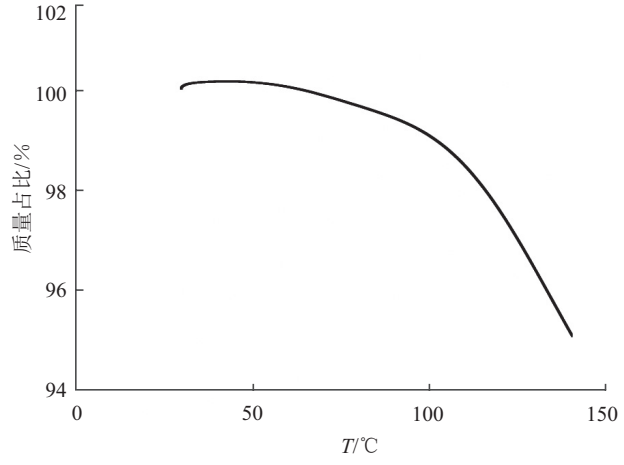


图 4 自制膜剂的 TGA 曲线

Fig.4 TGA Curve of the Self-made Film

2.6.5 耐折度

测得自制膜剂的耐折度大于 30 次（n=6），表示其柔韧性较好，便于贮存与运输。

2.6.6 机械性质的测定

以抗张强度和断裂伸长率为考察指标，对自制膜剂的机械性质进行评价。口腔速溶膜的理想抗张强度应大于 2 N/mm^2，断裂伸长率应大于 10%[14]。

使用电子剥离试验机对膜剂的机械性质进行测定，将膜剂裁剪成 100 mm×10 mm 的长条状，将其两端固定于仪器左右两端的固定器上，设定固定器的运动速率。当样品断裂时，记录仪器显示的力和断裂时固定器之间的距离。结果表明，本研究自制膜剂的抗张强度为（62.44±3.19）N/mm^2（n=6），断裂伸长率为（107.15±7.02）%（n=6），均符合要求，表明自制膜剂的机械性质良好。

2.6.7 表面 pH 值

膜剂表面 pH 值过高或过低都会令患者产生不适感。将自制膜剂置玻璃片上，向其表面滴加 1 滴重蒸水，等待 10 s，用电子 pH 计测量其表面 pH 值。结果显示，膜剂表面 pH 值为 6.75±0.09（n=3），RSD 小于 5%，说明膜剂的 pH 值偏中性，在使用时不会影响患者依从性。

2.6.8 溶出试验

首先将溶出仪的参数设置为：桨转速 50 r/min，水浴温度 37 ℃。将自制膜剂置不锈钢网碟中，并将网碟水平置于溶出杯的底部，加入 37 ℃的溶出介质 100 mL。从膜剂接触到溶出介质时开始计时，分别在 1、3、5、10、15、20、30、60 min 时取样 2 mL（及时补充同温等量溶出介质）。测定样品中 **1** 的含量，绘制溶出曲线。

本研究采用 2 种溶出介质来考察自制膜剂的溶出行为：模拟唾液（将磷酸氢二钠 2.38 g、磷酸二氢钾 0.19 g 和氯化钠 8.00 g 溶于重蒸水 1 L 中）用于模拟口腔内部环境，0.1 mol/L 盐酸用于模拟胃部环境。溶出曲线如图 5 所示，自制膜剂在模拟唾液和 0.1 mol/L 盐酸中的溶出速率都较快，5 min 时溶出率都能达到 70%，15 min 时药物能完全溶出，表明自制膜剂有良好的溶出行为。

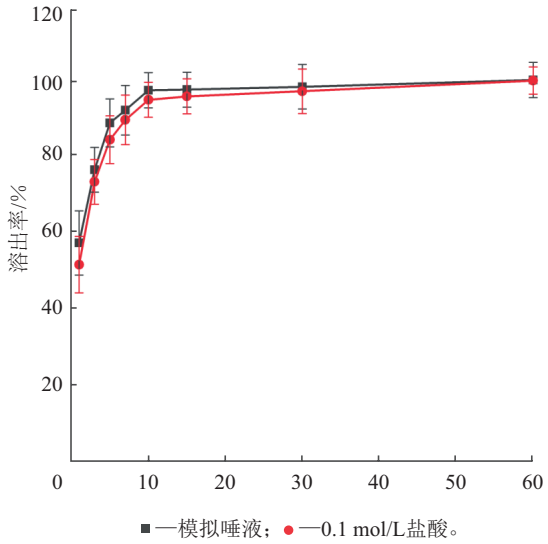


图 5　膜剂在不同介质中的溶出行为（*n*=3）

Fig.5　Dissolution Profiles of the Films in Different Media (*n*=3)

2.6.9　电子舌技术评价膜剂口感

电子舌技术是用来评价和测定物质味道的方法[15—16]，常被用于评估包合物的掩味效果。电子舌由多种味觉电极组成，这些电极的功能与人味蕾细胞的脂质膜类似。本研究中使用电子舌系统的 4 种电极：BT0（感受盐类药物的特殊苦味）、AN0（感受碱性苦味）、C00（感受酸性苦味）和 AE1（感受涩味）。分别配制不同浓度的 **1** 标准溶液。将配制好的 10 mmol/L 氯化钾溶液、不同浓度的 **1** 溶液及电极液按要求放入电子舌仪器中，测定对照溶液及标准溶液的电位值，进行线性回归后，确定 **1** 对于味觉响应的线性浓度范围，进而确定样品适宜的测定浓度。

共测定 7 种样品：**1** 盐酸盐、**1** 包合物、PM、空白膜、**1** 盐酸盐口腔速溶膜、**1** 包合物口腔速溶膜、含 0.5%阿司帕坦（APM）的 **1** 盐酸盐口腔速溶膜；各样品中药物含量相同。

为了评价包合物掩味效果，使用 SPSS 25.0 软件对电子舌的测定结果进行主成分分析（降维算法），提取主成分；同时进行聚类分析。

对所得数据进行分析处理，观察到 C00 和 AE1 电极几乎无响应。以 **1** 溶液的质量浓度（*c*）为横坐标、AN0 或 BT0 电极的电位值（*y*）为纵坐标进行线性回归，所得 AN0 电极上的回归方程为 y=224.63c+4.826，R^2=0.972 5；BT0 电极上的回归方程为 y=45.152c+0.934 9，R^2=0.960 8。结果表明，**1** 质量浓度在 0.01 ～ 0.3 mg/mL 范围内与 BT0 及 AN0 电极的电位值均有良好线性关系。最后选取 **1** 盐酸盐的测定质量浓度为 0.03 mg/mL。

不同电极上所显示的样品余味（CPA）值能反映出相应味觉值的高低。各电极检出得到的不同样品的 CPA 值如图 6 所示。由图 6 可见，空白膜苦味值较低，说明成膜材料对膜剂的口感影响较小。**1** 盐酸盐与 PM 的 CPA 值相近，苦味值较大；经包合后，苦味值明显降低，说明 M-β-CD 能有效改善药物的苦味。而加入了 APM 的含药膜，其味觉值相比于 **1** 盐酸盐膜，只是略降低，说明加入甜味剂并不能掩盖 **1** 盐酸盐的苦味，无法改善口腔速溶膜剂的口感，不能作为有效的掩味手段。

为进一步分析各个样品味觉的差异，采用聚类分析中的系统分析法，根据各样品味觉 CPA 值的特征进行分类，分类树状图如图 7 所示。距离相近说明口感相似，相距较远则说明其味觉差异较大。**1** 盐酸盐与 **1** 盐酸盐膜分为一类；PM 与加入 APM

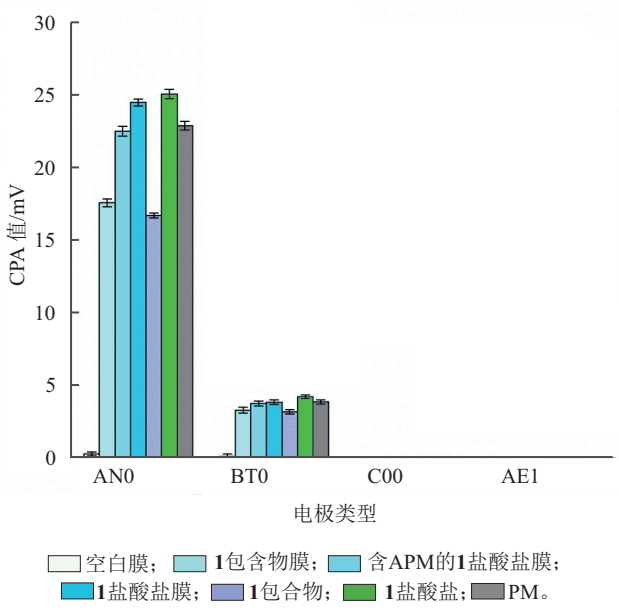


图 6　不同样品的 CPA 值（*n*=3）

Fig.6　CPA Values of Different Samples (*n*=3)

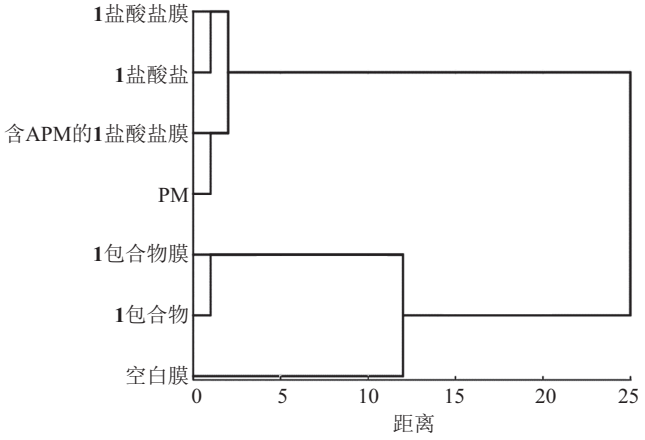


图 7 样品的聚类分析

Fig.7 Cluster Analysis of the Samples

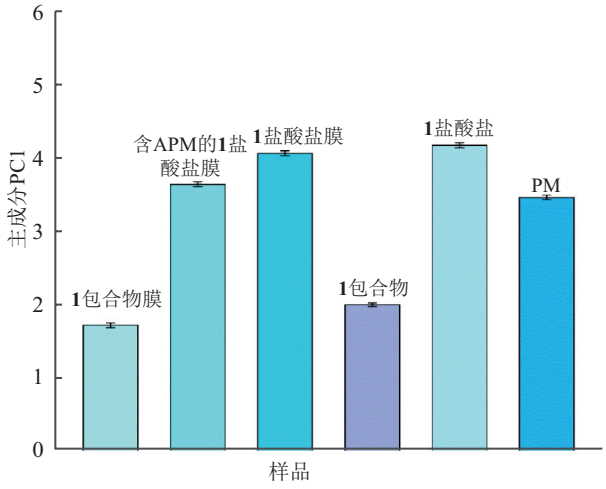


图 8 样品的主成分分析（*n*=3）

Fig.8 Principal Component Analysis of the Samples (*n*=3)

的 **1** 盐酸盐膜分为一类；**1** 包合物与 **1** 包合物膜归为一类；空白膜则为单独的一类。结果表明，**1** 经包合后，苦味得到大幅掩盖。

为了进一步评价 M-β-CD 的掩味效果，使用主成分分析法（降维算法）进行分析，结果如图 8 所示。由图 8 可知，4 个电极可以提取一个主成分（PC1），其占比为 87.2%，表示 **1** 的苦味主要为碱性苦味；PC1 值的差异小说明味觉值相似，如 **1** 包合物与 **1** 包合物膜的值较为接近，且与其他样品的 PC1 值差别较大。此外，含有 APM 的 **1** 盐酸盐膜、**1** 盐酸盐膜、**1** 盐酸盐及 PM 的 PC1 值均较大，且之间的差别较小，表明这些样品的苦味较大。综上所述，M-β-CD 掩盖了 **1** 的苦味，所得包合物的矫味效果明显，而甜味剂 APM 的掩味效果较差。

3 讨论

本研究制备了一种基于 CD 包合技术的 **1** 口腔速溶膜，崩解时间在 30 s 内，更适合于吞咽困难的儿童患者用药。但口腔速溶膜作为一种在口腔内溶化的剂型，药物本身的口感会限制其应用。对于 **1** 等具有苦味的药物，使用 CD 包合技术对其进行掩味可以大大提高患者的用药依从性。对自制膜剂的质量属性进行了考察，结果表明自制膜剂的机械性质优异，在模拟唾液和 0.1 mol/L 盐酸中均表现出快速溶出的特点。用电子舌技术对掩味效果进行评价，进一步证明制得的包合物能显著改善 **1** 的不良口感。

参考文献：

[1] CAPINO A C, MILLER J L, JOHNSON P N. Clonidine for sedation and analgesia and withdrawal in critically ill infants and children [J]. *Pharmacotherapy*, 2016, **36**(12): 1290-1299.

[2] YUAN C, SHA H, CUI B. Orally disintegrating film: a new approach to nutritional supplementation [J]. *Food Bioprocess Tech*, 2022, **15**: 2629-2645.

[3] 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.

[4] YAN T T, LV Z F, TIAN P, *et al*. Semi-solid extrusion 3D printing ODFs: an individual drug delivery system for small scale pharmacy [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2020, **46**(4): 531-538.

[5] 申春雨, 王 倩, 郭 瑜, 等. 基于环糊精及其衍生物的递送体系在食品领域的研究进展 [J]. 食品工业科技, 2022, **43**(24): 496-505.

[6] CRINI G, FOURMENTIN S, FENYVESI É, *et al*. Cyclodextrins, from molecules to applications [J]. *Environ Chem Lett*, 2018, **16**: 1361-1375.

[7] KABIROV D, SILVESTRI T, NICCOLI M, *et al*. Phase solubility and thermoanalytical studies of the inclusion complex formation between curcumin and hydroxypropyl-β-cyclodextrin in hydroalcoholic solutions [J]. *J Therm Anal Calorim*, 2020, **147**: 347-353.

[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.