盐酸纳呋拉啡口溶膜溶出度检测方法建立

丛 容[1,2]，王 俊[2]，闻宏亮[2]，乐 健[2]，刘 浩[2*]
（1. 复旦大学药学院，上海 201203；2. 上海市食品药品检验研究院，上海 201203）

摘要：准确评价药物的溶出度在口溶膜的质控方面具有重要意义，但传统桨碟法在评价口溶膜时与口腔实际生理条件差距过大，且方法区分力不足。该研究选择盐酸纳呋拉啡口溶膜为模型药物，采用闭环模式流池法构建溶出度检测方法，并优化了溶出介质、流速、玻璃珠等条件。同时，该研究设计了适用于 22.6 mm 池体的口溶膜固定装置，用于防止口溶膜样品在试验过程中漂浮、黏附。结果显示，3 批盐酸纳呋拉啡口溶膜采用设计的装置固定后，在以人工唾液为溶出介质、流速为 4 mL/min、玻璃珠填充 6.5 g 的条件下，均表现出平稳的溶出行为，变异性较低。相较于传统桨碟法，该试验过程不涉及机械搅拌，更符合口溶膜的实际释药环境，具有较好的区分力。

关键词：流池法；纳呋拉啡；选择性 κ 受体激动药；口溶膜；溶出度
中图分类号：R917；R971 **文献标志码**：A **文章编号**：1001-8255(2026)04-0443-08
引用：丛 容, 王 俊, 闻宏亮, 等. 盐酸纳呋拉啡口溶膜溶出度检测方法建立[J]. 中国医药工业杂志, 2026, **57**(4): 443-450. DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2026.04.010

Establishment of the Dissolution Detection Method for Nalfurafine Hydrochloride Orodispersible Films

CONG Rong[1,2], WANG Jun[2], WEN Hongliang[2], LE Jian[2], LIU Hao[2*]
(*1. College of Pharmacy, Fudan University, Shanghai 201203; 2. Shanghai Institute for Food and Drug Control, Shanghai 201203*)

ABSTRACT: Accurate evaluation of drug dissolution is of great significance for the quality control of orally dissolving film (ODF). The traditional paddle-disk method differs significantly from the actual physiological conditions in the oral cavity and suffers from insufficient discriminatory ability. In this study, nalfurafine hydrochloride ODF was selected as the model, and a dissolution testing method was established using the closed-loop flow-through cell method, with optimization of conditions such as dissolution medium, flow rate, and amount of glass beads. Additionally, an ODF fixing device suitable for a 22.6 mm cell body was designed to prevent ODF samples from floating and adhering during the test. The results showed that after three batches of nalfurafine hydrochloride ODF were fixed using the designed device, they all exhibited stable dissolution behavior with low intra- and inter-batch variability under the conditions of artificial saliva as the dissolution medium, a flow rate of 4 mL/min, and 6.5 g of filled glass beads. Compared with the traditional paddle-disk method, the test involves no mechanical stirring, which is more in line with the actual drug-release environment of oral films and has better discriminatory power.

Key Words: flow-through cell method; nalfurafine; selective κ-opioid receptor agonist; orodispersible film; dissolution

口溶膜制剂质地轻薄、便携、无需咀嚼吞咽，在口腔中即迅速释放，可显著提高患者用药的依从性和安全性。体外溶出试验可在一定程度上预测膜剂的体内性能、协助进行适口性评价、指导生物等效性试验[1]。然而，原研药生产企业往往出于自身利益考量，会对最具区分力的内控方法试验条件加以保密，不少品种的溶出度试验方法及结果的表述

收稿日期：2025-12-18
作者简介：丛 容，硕士，从事药物分析研究。
通信作者：刘 浩，主任药师，博士，博士生导师，从事药物分析研究。

都较为隐晦。在仿制药研发过程中，对原研制剂体外溶出行为的深度剖析和试验结果表明，许多已公布的溶出试验条件所得结果并不理想。

盐酸纳呋拉啡（nalfurafine hydrochloride，**1**）是由日本东丽株式会社研发的高选择性 κ 受体激动药，通过降低尿毒症患者血清中 β- 内啡肽 / 啡肽的比值来抑制 μ 受体过度激活。它可从机制出发，针对病因治疗慢性肾病相关性瘙痒（chronic kidney disease-associated pruritus），缓解患者的痛苦，被认为是局部治疗效果不佳患者的重要选择[2]。查阅日本 PMDA 官网 IF 文件[3]，原研厂家采用桨法评价 **1** 口溶膜原研药的溶出行为，桨板转速设置为 50 r/min，溶出介质体积为 900 mL。前期研究结果显示，在此条件下，**1** 口溶膜在 4 种不同 pH 值的溶出介质中的 5 min 溶出度达 85％以上。而 FDA 仿制药办公室在速释与缓控释制剂的 2 个研发模板中举例说明，溶出过快（15 min 溶出度 >85％）的试验方法，对仿制药质量和内在性能缺乏区分力[4]。出于患者用药安全性的考虑，治疗窗相对较窄的药物常采用两点法拟定溶出度质量标准，即规定第一时间点溶出度不得超过某限度以防止药物突释，第二时间点溶出度不得少于某限度以保证溶出完全[5]。例如卡马西平片，日本橙皮书数据库中拟定 5 min 时溶出度不得超过 60％、30 min 时不得少于 70％；USP 拟定 10 min 溶出度应为 30％～ 50％，45 min 时不得少于 75％。

本研究根据 NMPA 药品审评中心于 2025 年 7 月发布的《化学药品口溶膜剂药学研究技术指导原则（试行）》[6]，参考《普通口服固体制剂溶出度试验技术指导原则》[7]，拟通过比较桨碟法和流池法，建立 **1** 口溶膜溶出度的评价方法，并使用 3D 打印技术设计膜片支架固定口溶膜片，优化流速、溶出介质等参数，以应对采用传统溶出度设备检测时口溶膜易漂浮、粘壁，以及溶出环境与口腔生理条件差异大等缺陷，旨在为该类剂型的溶出度质量标准拟定提供参考。

1　仪器与试药

DS-CP07 型流通池溶出仪（深圳市华溶分析仪器有限公司）；UDT-818 型全自动溶出仪（美国 Logan 公司）；SIL-20A 型高效液相色谱仪（日本 Shimadzu 公司）；XS205 DU 型电子分析天平（瑞士 Mettler Toledo 公司）。

1 对照品（某公司，含量 99.3％，批号 ST-TAN-06）；**1** 口溶膜（某企业，规格 2.5 μg，批号 TC5412024001、TC5412024002A、TC5412024002B）；空白口溶膜（某公司）；玻璃纤维滤膜（GF/F 系列 0.7 μm 和 GF/D 系列 2.7 μm，美国 Whatman 公司）；甲醇为色谱纯，其他试剂为分析纯，水为自制纯化水。

2　方法与结果

2.1　HPLC 法的色谱条件

考虑到 **1** 口溶膜样品中的药物剂量低，每片含量仅 2.5 μg，本研究采用二维液相色谱法检测 **1** 含量。

一维色谱条件：色谱柱 CAPCELL PAK C_{18} 分析柱（4.6 mm×150 mm，5 μm）；流动相 25 mmol/L PBS（pH 4.5）和甲醇（体积比 13 ∶ 7），等度洗脱；流速 0.5 mL/min；柱温 40 ℃；检测波长 280 nm；进样体积 1 000 μL。

二维色谱条件：色谱柱 CAPCELL PAK C_{18} 柱（4.0 mm×10 mm，5 μm）；流动相 25 mmol/L PBS（pH 9.3）和甲醇（体积比 13 ∶ 7），等度洗脱；流速 1.0 mL/min；柱温 40 ℃；进样体积 1 000 μL。

2.2　溶液配制

依据《普通口服固体制剂溶出度试验技术指导原则》[7] 选择 4 种不同 pH 值的溶出介质，即 pH 1.2 盐酸、纯水、pH 6.8 PBS、pH 4.5 乙酸盐缓冲液。另外，为模拟口腔生理条件，采用人工唾液作为溶出介质。

pH 1.2 盐酸：取浓盐酸 9 mL，加水稀释至 1 000 mL。

pH 6.8 PBS：取 KH_2PO_4 3.4 g 和 Na_2HPO_4 3.55 g，溶于水 1 000 mL 中；使用时用水按体积比 1 ∶ 1 稀释，用 10 moL/L 磷酸调至 pH 6.8。

pH 4.5 乙酸盐缓冲液：取乙酸钠 1.22 g、乙酸 2.46 g，溶于水 1 000 mL 中，用乙酸调至 pH 4.5。

人工唾液[8]：取 NaCl 8 g、KH_2PO_4 0.190 g、Na_2HPO_4 2.38 g，溶于水 1 000 mL 中，用 10 moL/L 磷酸调至 pH 6.6。

对照品溶液：精密称取 **1** 对照品 50 mg，加水溶解并定容至 50 mL，即得 1 mg/mL **1** 贮备液。取

1 贮备液，分别用上述溶出介质以 1 ∶ 100 的梯度稀释为 100 ng/mL 的 **1** 溶液；精密量取 5 mL，精密加入溶出介质和甲醇（体积比 19 ∶ 1）的混合液 95 mL，即得 5 ng/mL 的 **1** 对照品溶液。

空白辅料溶液：取空白口溶膜，分别用上述溶出介质溶解并定容至 500 mL；使用 2.7 和 0.7 μm 玻璃纤维滤膜滤过，取续滤液作为空白辅料溶液。

供试品溶液：取 **1** 口溶膜样品和上述溶出介质各 100 mL，置 500 mL 量瓶中，于 25 ℃超声（40 kHz）2 min 使溶解，用相应的溶出介质定容，摇匀，使用 2.7 和 0.7 μm 玻璃纤维滤膜滤过，取续滤液作为供试品溶液。

2.3 方法学验证

2.3.1 稳定性、专属性和系统适用性

取供试品溶液，分别于室温放置 0、2、4、8、12、18、24 h 时取样测定。结果显示，在水、pH 6.8 PBS、pH 4.5 乙酸缓冲液、人工唾液中，**1** 峰面积的 RSD 分别为 0.70%、0.23%、0.48%、0.35%，表明 **1** 在这 4 种溶出介质中的稳定性良好。但在 pH 1.2 盐酸中，**1** 峰面积的重现性不佳（图 1），故后续试验不使用 pH 1.2 盐酸作为溶出介质。

取空白辅料溶液、供试品溶液、溶出介质，分别按“**2.1**”项下色谱条件进样检测。结果（图 2）显示，在水、pH 6.8 PBS、pH 4.5 乙酸缓冲液、人工唾液中，**1** 峰拖尾因子均 <1.5，理论塔板数均 >300 0。这说明辅料、溶出介质均不干扰本品测定。

2.3.2 线性试验

精密量取 **1** 贮备液 5 mL，用 4 种溶出介质分别稀释为 0.5、1.5、3、4、5、6、7.5 ng/mL 的系列对照品溶液，按“**2.1**”项下色谱条件进样测定。以峰面积（*A*）为纵坐标、**1** 质量浓度（*c*）为横坐标，进行线性回归。结果（表 1）显示，在 4 种溶出介质中，**1** 质量浓度在 0.5 ～ 7.5 ng/mL 与峰面积呈现良好的线性关系。

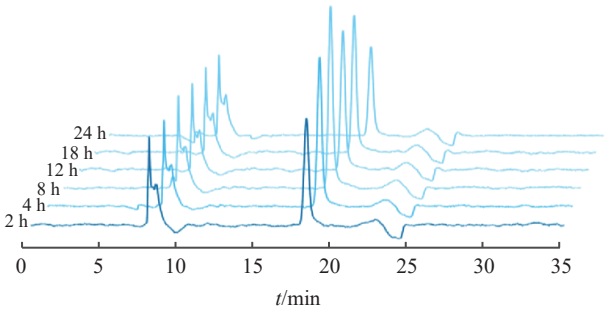


图 1　1 在 pH 1.2 盐酸中的色谱图（*n*=6）

Fig.1　Chromatograms of **1** in pH 1.2 Hydrochloric Acid Solution (*n*=6)

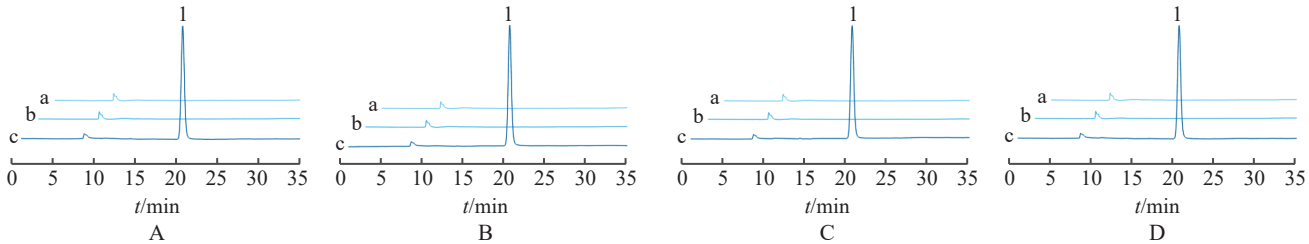
2.3.3 回收率试验

精密量取 **1** 贮备液适量，分别用 4 种溶出介质稀释至 0.25 μg/mL，精密量取 2、5、10 mL（相当于标示量的 20%、50%、100%），置 500 mL 量瓶中，

表 1　1 在 4 种溶出介质中的线性试验结果

Tab.1　Results of the Linearity Test of **1** in Four Dissolution Media

溶出介质	方程	*r*
水	*A*=3 834.6*c* - 137.19	0.999 8
pH 6.8 PBS	*A*=3 863.4*c* - 47.215	0.999 9
pH 4.5 乙酸盐缓冲液	*A*=3 777.9*c* - 75.411	0.999 6
人工唾液	*A*=3 834.2*c* - 109.29	0.999 9



A—水；B—磷酸盐缓冲液；C—乙酸盐缓冲液；D—人工唾液。

a—相应溶出介质；b—空白辅料；c—供试品溶液。

1—**1**。

图 2　1 在 4 种溶出介质中的专属性色谱图

Fig.2　Specific Chromatograms of **1** in Four Dissolution Media

分别加入空白口溶膜 1 片，用相应的溶出介质溶解并定容，摇匀，经 2.7 和 0.7 μm 玻璃纤维膜滤过，取续滤液，得 1、2.5、5 ng/mL 3 种质量浓度的回收率溶液，每种平行制备 3 份。按“**2.1**”项下色谱条件进样测定。结果显示，在水、pH 6.8 PBS、pH 4.5 乙酸盐缓冲液、人工唾液中，**1** 平均回收率分别为 100.4 %、101.3 %、99.8 %、100.6 %，RSD 分别为 0.46%、0.33%、0.65%、0.48%。

2.3.4　精密度试验

取 **1** 对照品溶液（5 ng/mL），照“**2.1**”项下色谱条件连续测定 5 次。结果显示，在水、pH 6.8 PBS、pH 4.5 乙酸缓冲液、人工唾液中，**1** 峰面积的 RSD 分别为 0.46%、0.94%、0.93%、0.34%，说明本法精密度良好。

2.3.5　重复性试验

取 **1** 口溶膜样品（批号 TC5412024001）6 份，按“**2.2**”项下方法配制供试品溶液，照“**2.1**”项下色谱条件下连续进样检测。结果显示，在水、pH 6.8 PBS、pH 4.5 乙酸缓冲液、人工唾液中，**1** 峰面积的 RSD 分别为 0.85%、0.35%、0.29%、0.41%，表明本法重复性良好。

2.3.6　滤膜吸附效应考察

将供试品溶液稀释至 0.5、2.5、5 ng/mL 3 种质量浓度，分别离心（5 590×*g*）10 min，取上清液，经 2.7 和 0.7 μm 玻璃纤维滤膜过滤；分别弃去 0、1、2、4、8、10 mL 初滤液后取样，按“**2.1**”项下色谱条件进样测定，计算峰面积的 RSD，结果如表 2 所示。为保证试验过程中玻璃纤维滤膜对试验结果无影响，规定弃去初滤液 2 mL 后取样。

2.4　溶出度方法的建立

2.4.1　桨碟法

取 **1** 口溶膜样品（批号 TC5412024001）6 片，照 ChP 2025 年版四部通则 0931 第四法（桨碟法）的方法 2，以水、pH 6.8 PBS、pH 4.5 乙酸缓冲液、人工唾液各 500 mL 为溶出介质，在温度 37 ℃、转速 50 r/min 的条件下试验。分别于 2、5、10、15、30、45、60 min 时取样 2 mL（同时补充同温、等量溶出介质），按“**2.1**”项下色谱条件进样测定，按外标法以峰面积计算各时间点的溶出度，样品在 4 种不同介质中的溶出曲线如图 3 所示。观察到 **1** 口溶膜在 4 种溶出介质中的溶出速度均过快，5 min 内即进入平台期，因此需优化溶出条件，以减缓药物溶出速度。

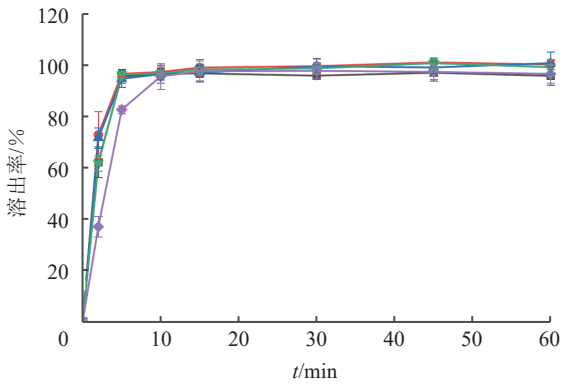
以水为溶出介质，尝试将转速调至 25 r/min，结果如图 3 所示。虽然 **1** 溶出速率有所下降，但仍在 10 min 内释放完全，难以区分不同产品的内在性能[9]。

表 2　滤膜吸附试验结果

Tab.2　Results of the Membrane Adsorption Test

溶出介质	质量浓度 /(μg·mL^{-1})	RSD 结果
水	0.5	弃去 1 mL 后为 0.93%
	2.5	弃去 1 mL 后为 0.71%
	5	弃去 1 mL 后为 0.46%
pH 6.8 磷酸盐缓冲液	0.5	1.14% [1)]
	2.5	0.87%
	5	0.58%
pH 4.5 乙酸盐缓冲液	0.5	弃去 2 mL 后为 0.85%
	2.5	弃去 2 mL 后为 1.06%
	5	弃去 2 mL 后为 0.66%
人工唾液	0.5	弃去 2 mL 后为 0.73%
	2.5	弃去 2 mL 后为 0.86%
	5	弃去 2 mL 后为 0.69%

注：[1)] 表中仅展示符合要求的 RSD 值，此处指未弃去时 RSD 已符合要求。



●—pH 6.8 磷酸盐缓冲液，50 r/min；▲—pH 4.5 乙酸盐缓冲液，50 r/min；▼—人工唾液，50 r/min；■—水，50 r/min；◆—水，25 r/min。

图 3　桨碟法测得的样品溶出曲线（*n*=6）

Fig.3　Dissolution Curves of the Samples Measured by the Paddle-disk Method (*n*=6)

而进一步降低转速会使溶出介质搅拌不充分、溶出药物分散不均匀，导致取样结果与真实值差异较大，故桨碟法在评价 **1** 口溶膜溶出度时区分力不足，应采用其他方法。

2.4.2 流池法

流池法中的溶出介质在输液泵作用下自下而上、平缓、匀速地冲刷药物表面，与采用传统机械搅拌方式相比，更能模拟口腔唾液生理环境。故以下尝试建立并优化流池法测定 **1** 口溶膜溶出度的方法。

2.4.2.1 玻璃珠构建方式

根据溶出介质的不同流通方式，流池法分为开环和闭环 2 种模式。开环模式由于可在试验过程中始终保持漏槽条件，适用于检测难溶性样品；且可根据实际需要在试验过程中更换溶出介质，但介质体积需要量大[10]。由于本研究样品规格较小，过程中无需变更溶出介质，故采用闭环模式进行试验。采用 ChP 2025 年版四部通则 0931 第六法（流池法），以水 500 mL 为溶出介质，在温度 37 ℃、流速 2 mL/min 的条件下试验。分别于 2、5、10、15、30、45、60 min 时取样，按“**2.1**”项下色谱条件进样测定。当池体中无玻璃珠时，所得溶出曲线如图 4 所示（n=6）。

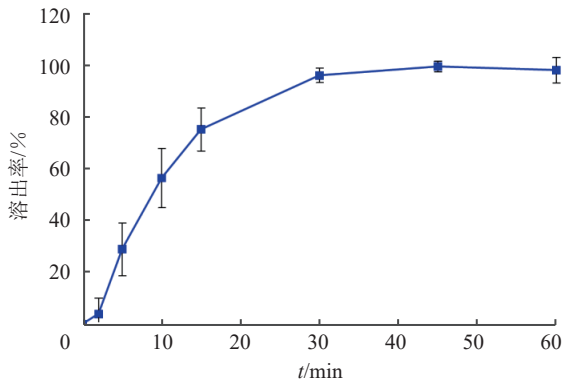


图 4 流通池无玻璃珠时测得样品溶出曲线（n=6）

Fig.4 Dissolution Curve of the Samples Measured in the Flow-through Cell without Glass Beads (n=6)

由于未填充玻璃珠时，介质流动模式为湍流，流体粒子在多方向快速流动，均一性较差，且口溶膜未进行固定，易随溶出介质漂浮或粘在池壁上，导致前 15 min 各取样点数据离散度较大。在池体中填充玻璃珠，能使介质流动方式从湍流转变为层流，降低剪切力，更符合唾液的自然分泌模式。同时，也可将口溶膜插入或埋入玻璃珠中，对样品起到一定的固定作用。

设计如图 5 所示的 6 种不同玻璃珠构建方式，即将口溶膜样品以垂直、卷起、平铺的方式置入 6.5 或 13 g 玻璃珠中，照上述方法以流池法进行试验，结果如图 6 所示。

试验过程中观察到，采用方式 1 和 2 时，部分样品接触到溶出介质会在玻璃珠表面处折断，未插入部分随溶出介质漂浮或粘在池壁上，导致其数据离散度仍较高，提示这 2 种构建方式对口溶膜的固定能力不佳。方式 4 和 5 虽能防止口溶膜折断，但插入深度、卷曲程度难以保持一致，人为干扰因素较大。方式 3 和 6 数据离散度较小，原因是埋片深度可通过称量玻璃珠的方法控制（如先称取 5 g 玻

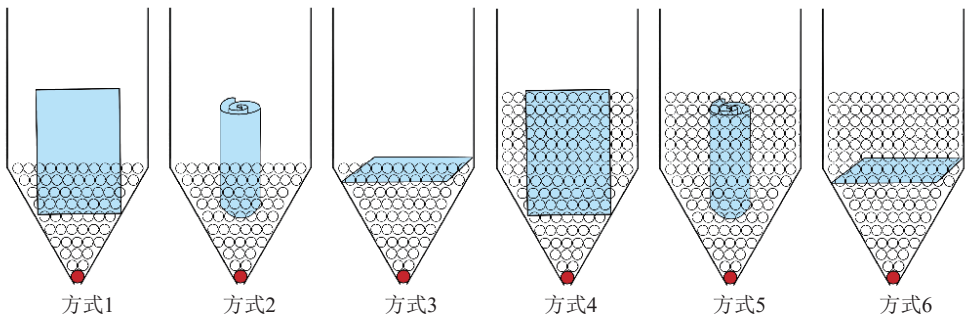


图 5 玻璃珠构建方式

Fig.5 Different Glass Bead Construction Methods

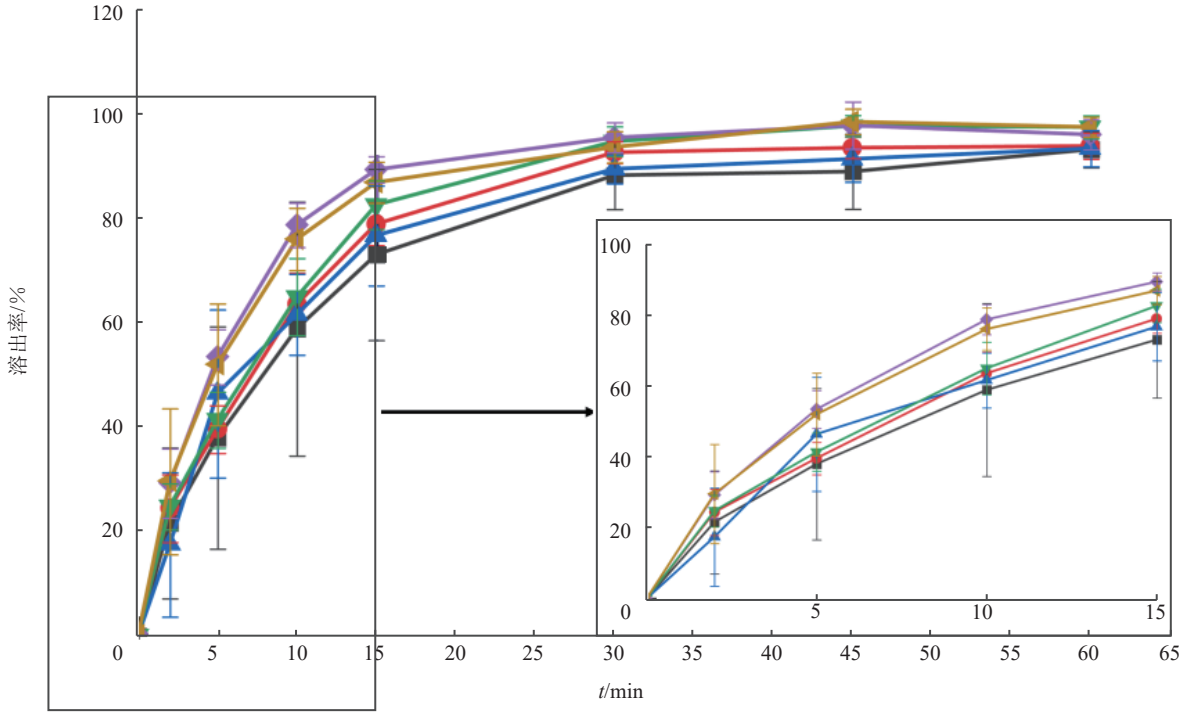


图 6　不同玻璃珠构建方式下测得的样品溶出曲线（*n*=6）

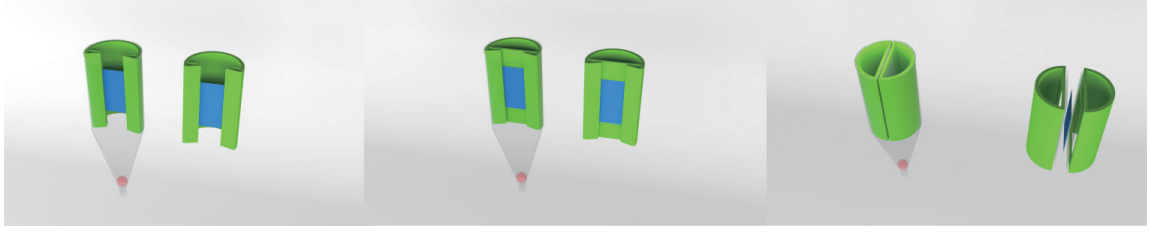
Fig.6　Dissolution Curves of Samples Determined with Different Glass Bead Construction Methods (*n*=6)

璃珠，放入口溶膜样品后，再称取 1.5 或 8 g 玻璃珠盖在样品上）。同时，注意到方式 3 和 6 试验组的溶出速率较别组偏高，推测原因可能为口溶膜平铺在玻璃珠上，与介质流动方向垂直。考虑到构建的便利性和耗材使用量，选择方式 3 进行后续对比。

2.4.2.2　固定装置的使用

针对口溶膜轻薄、易漂浮的特点，SPEER 等[11]开发了 3 款适用于 22.6 mm 池体的口溶膜固定装置，分别采用夹子结构（有 / 无背板结构）和胶带粘贴，防止口溶膜漂浮或粘壁，用于考察不同释药类型无水茶碱口溶膜的溶出度。

本研究在其基础上进行了优化，设计了 3 款固定装置（图 7）。装置 1 和装置 2 采用双侧夹子固定口溶膜，其中装置 2 多出 1 个背板结构；装置 3 不使用胶布，而是采用 2 层滤网（22.6 mm×30 mm，420 μm）夹住口溶膜，并使用 2 个对称空心半圆柱体元件使“滤网 - 口溶膜 - 滤网”结构处于与溶出介质流动方向垂直的位置。以 500 mL 水为溶出介质，



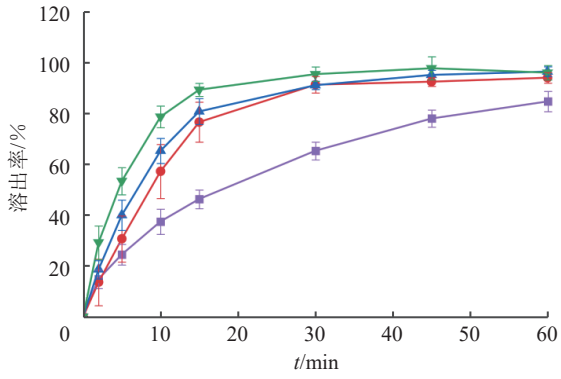
A—双侧夹子固定（无背板）；B—双侧夹子固定（有背板）；C—双层滤网固定。

图 7　优化后的固定装置

Fig.7　The Optimized Fixing Devices

在流速 2 mL/min、填充玻璃珠 6.5 g 的条件下，分别使用上述 3 款固定装置进行溶出试验，并与“**2.4.2.1**”项下方式 3 所得结果对比。

结果如图 7 所示，使用装置 1 与 2 时，**1** 溶出速率相似，但装置 1 缺乏背板结构，导致固定能力不佳，试验过程中观察到部分样品出现了折断、漂浮等情况，溶出数据的离散度较高。同时，装置 1 和 2 的夹子结构导致样品与溶出介质的接触不均匀，变异性较高。而采用装置 3 可将样品平展于滤网中，能保证溶出介质均匀、平行地冲刷样品表面，且滤网在一定程度上能减缓药物的溶出。因此，后续试验选用装置 3 固定样品。



▼—方式 3；●—装置 1；▲—装置 2；■—装置 3。

图 8　不同固定方式测得的样品溶出曲线（*n*=6）

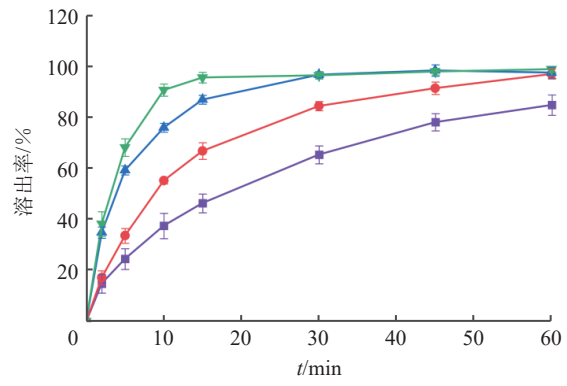
Fig.8　Dissolution Curves of the Samples Measured under Different Fixing Methods (*n*=6)

2.4.2.3　流速优化

流池法中介质的流速对药物的溶出速率起决定性影响。采用装置 3 固定样品，以水为溶出介质，玻璃珠填充 6.5 g，分别在 2、4、8、16 mL/min 的流速下考察 **1** 口溶膜的溶出度。结果（图 9）显示，流速为 8 和 16 mL/min 的条件下，药物在 15 min 内溶出达 85%，表明方法的区分力不理想；流速为 2 mL/min 时则药物溶出较慢，60 min 溶出度才达 84.6%。同时，考虑到低流速下溶出仪输液泵的精度受限，故选择 4 mL/min 为流速进行后续试验。

2.4.2.4　溶出介质筛选

采用流池法，取 4 种溶出介质各 500 mL，设置



■—2 mL/min；●—4 mL/min；▲—8 mL/min；▼—16 mL/min。

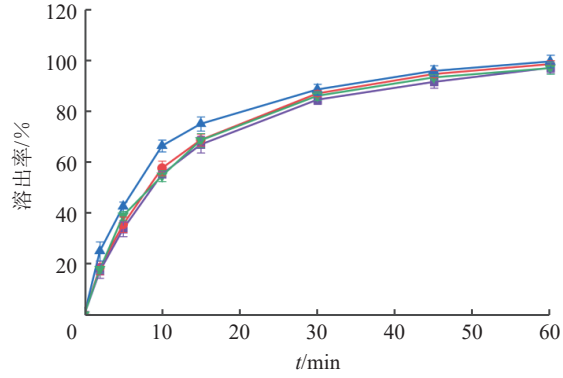
图 9　不同流速测得的样品溶出曲线（*n*=6）

Fig.9　Dissolution Curves of the Samples Measured at Different Flow Rates (*n*=6)

介质流速为 4 mL/min，采用装置 3 固定样品，玻璃珠按方式 3 填充 6.5 g，比较 **1** 口溶膜在不同溶出介质中的溶出行为，结果如图 10 所示。在 pH 4.5 乙酸盐缓冲液中，样品溶出略快，在水、pH 6.8 PBS、人工唾液中的溶出行为则无明显差异。由于人工唾液在一定程度上可模拟口腔生理条件，故选用人工唾液作为后续试验的溶出介质。

2.5　溶出度评价

取 3 批样品，每批 6 份，采用流池法的闭环模式，以人工唾液 500 mL 为溶出介质，用装置 3 固定口溶



■—水；●—pH 6.8 磷酸盐缓冲液；▲—pH 4.5 乙酸盐缓冲液；▼—人工唾液。

图 10　不同溶出介质下测得样品的溶出曲线（*n*=6）

Fig.10　Dissolution Curves of the Samples Measured in Different Dissolution Media (*n*=6)

膜，填充玻璃珠 6.5 g，使用 2.7 和 0.7 μm 玻璃纤维滤膜过滤，设置介质流速为 4 mL/min，温度为 37 ℃，进行试验。分别于 2、5、10、15、30、45、60 min 时取样，按“**2.1**”项下色谱条件进样测定，结果如图 11 所示。3 批样品在 60 min 内均能稳定、完全地溶出，批间差异小；批内各时间点溶出度的 RSD 均在 10%以下，表明均一性良好。

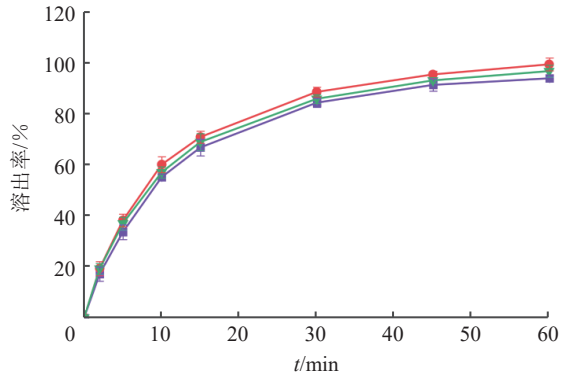


图 11　3 批样品的溶出曲线（*n*=6）

Fig.11　Dissolution Curves of Three Batches of Samples (*n*=6)

3　总结

在膜剂开发的初期评估中，溶出度通常被列为高风险质量属性[12]。**1** 属于第二类精神药品，日均剂量为 2.5 μg；微小的溶出行为差异对其疗效、不良反应风险均有显著影响。开发具有区分力的溶出度评价方法有利于 **1** 口溶膜的处方筛选和质量控制，确保临床用药的安全性和有效性。

本研究基于 ChP 2025 年版四部通则 0931 第四法、第六法，对转速、流速、溶出介质、固定方式等试验条件进行优化，选择了区分力更强且不涉及机械搅拌的流池法作为 **1** 口溶膜的溶出度试验方法，并使用人工唾液作为溶出介质模拟口腔生理条件。针对口溶膜质软、易漂浮的特点，设计了适用于 22.6 mm 池体的固定装置，装置外观形状与池体圆柱体部分吻合，无需额外固定手段，同时允许锥体部分填充玻璃珠，确保介质流动模式为层流。本法可使口溶膜在试验过程中保持垂直状态，并与溶出介质流动方向平行，更贴近药物在口腔内给药后被唾液逐步润湿的过程。随后，采用该方法评价了 3 批 **1** 口溶膜样品的溶出度，结果显示 3 批样品的溶出行为平稳，批间一致性良好。这表明该方法可在一定程度上预测 **1** 口溶膜的体内性能，对后续的生物等效性试验、适口性评价、临床试验具有一定的指导意义。

需注意的是，近几年国内外越来越多的研究致力于将纳米颗粒、纳米晶体、微粉等技术应用于口溶膜的制备[13]，尝试负载中草药提取物、益生菌、疫苗等不同活性成分，开发出具有缓释、控释等不同类型的口溶膜，进一步拓展了该剂型的应用范围[14]。在面对不同种类、不同释药性能的口溶膜时，需根据实际情况对现有溶出试验装置和方法进行优化，以改善其区分力和方法适用性，达到准确评价产品质量的目的。

参考文献：

[1]　王　璐, 胡延臣, 王亚敏. 口溶膜类新药的开发与评价探讨[J]. 药学研究, 2024, **43**(3): 302-307.

[2]　杨　美, 李育霈, 杨钦博, 等. κ阿片受体激动剂治疗尿毒症瘙痒临床研究进展[J]. 四川大学学报(医学版), 2024, **55**(4): 1044-1048.

[3]　Pharmaceuticals and Medical Devices Agency. Nalfurafine hydrochloride OD fILM, fourth ed [EB/OL]. (2023-10-11)[2025-12-01]. https://www.info.pmda.go.jp/downfiles/ph/GUI/530100_1190015F1054_1_01G.pdf.

[4]　FDA仿制药办公室. “质量源于设计”理念应用于仿制药申报(ANDA)缓释制剂示例[M]. 北京: 北京大学药物信息与工程研究中心, 2012.

[5]　谢沐风, 隋　红. 建议加强“治疗窗”狭窄药物的质量控制[J]. 中国药品标准, 2006, **7**(4): 69-70.

[6]　国家药品审评中心. 化学药品口溶膜剂药学研究技术指导原则(试行)[EB/OL]. (2025-07-29)[2025-12-01]. https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/e9ca411c6e11df700933b13e3764f783.

[7]　国家药品审评中心. 普通口服固体制剂溶出度试验技术指导原则[EB/OL]. (2015-02-05)[2025-12-01]. https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=d83644566caac36d48e1a151008e3e9d.

（下转第 457 页）

见和荧光发射光谱研究[J]. 光谱学与光谱分析, 2018, **38**(S1): 257-258.

[5] 熊贤招, 祝瑶露, 汪新娌, 等. 中药质量分析方法研究进展[J]. 中国医药科学, 2025, **15**(1): 35-38.

[6] 张颖茵, 谢京玲, 徐雅慧, 等. 一测多评法同时测定飞龙掌血中6种成分含量[J]. 今日药学, 2025, **35**(8): 602-608.

[7] 郭明鑫, 沈 颖, 冯毅凡, 等. 姜黄总多酚大孔树脂纯化工艺研究[J]. 中国民族民间医药, 2023, **32**(7): 33-37.

[8] 史晶晶, 冯素香, 郝 蕊, 等. 姜黄提取物中姜黄素、去甲氧基姜黄素、双去甲氧基姜黄素的含量测定[J]. 中医学报, 2015, **30**(6): 853-855.

[9] JIN S N, SONG C W, JIA S L, *et al*. An integrated strategy for establishment of curcuminoid profile in turmeric using two LC-MS/MS platforms [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2017, **132**: 93-102.

[10] JIA S L, DU Z F, SONG C W, *et al*. Identification and characterization of curcuminoids in turmeric using ultra-high performance liquid chromatography-quadrupole time of flight tandem mass spectrometry [J]. *J Chromatogr A*, 2017, **1521**: 110-122.

(上接第 450 页)

[8] 张春晓, 彭玉帅, 许 卉, 等. 流通池法的进展及应用[J]. 药物分析杂志, 2021, **41**(2): 195-202.

[9] 张威风, 李国相, 戚淑叶, 等. 体外溶出试验在药品适口性评价中的应用进展[J]. 中国医药工业杂志, 2024, **55**(5): 637-644.

[10] 刘延凤, 王伟伟, 陈晓杰, 等. 流通池法检测西吡氯铵含片的溶出度[J]. 中国医药工业杂志, 2024, **55**(1): 96-100.

[11] SPEER I, PREIS M, BREITKREUTZ J. Novel dissolution method for oral film preparations with modified release properties [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2019, **20**(1): 7.

[12] ZHANG W F, XIAO C Q, XIAO Y, *et al*. An overview of *in vitro* dissolution testing for film dosage forms [J]. *J Drug Delivery Sci Technol*, 2022, **77**: 103297.

[13] SALAWI A. An insight into preparatory methods and characterization of orodispersible film: a review [J]. *Pharmaceuticals* (Basel), 2022, **15**(7): 844.

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