

颊黏膜黏附膜的研究进展

王双庆¹, 左阿龙^{2*}, 郭建鹏^{1,2*} (1. 延边大学药学院, 吉林 延吉 133002; 2. 延边医药健康产业中试基地, 吉林 延吉 133002)

摘要: 近年来, 大量研究证明颊黏膜黏附膜(mucoadhesive buccal films, MBFs)在全身或局部给药方面表现出高生物利用度, 高顺应性, 并具有制备难度低, 能随时终止给药等优势, 已成为最具产业化前景的颊黏膜给药系统。将药物溶解或分散于成膜材料中, 通过多种制备工艺制备 MBFs。MBFs 机械性能直接影响其应用, 但目前没有标准的表征方法。因此, 本文从处方筛选、制备工艺和质量评价 3 个方面回顾了近年来 MBFs 的相关研究和上市制剂, 总结了现阶段存在的问题, 以期推动其研发和产业化进程。

关键词: 膜剂; 口腔黏膜给药; 黏附性; 渗透性; 药动学

中图分类号: R944.9 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2022)01-0134-07

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2022.01.023

引用本文: 王双庆, 左阿龙, 郭建鹏. 颊黏膜黏附膜的研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(1): 134-140.

Research Progress of Mucoadhesive Buccal Films

WANG Shuangqing¹, ZUO Along^{2*}, GUO Jianpeng^{1,2*} (1. College of Pharmacy, Yanbian University, Yanji 133002, China; 2. Yanbian Medical and Health Industry Test Base, Yanji 133002, China)

ABSTRACT: In recent years, many studies have proved that mucoadhesive buccal films(MBFs) exhibit high bioavailability and high compliance in systemic or local drug delivery, and have the advantage of low preparation difficulty and have the ability to terminate drug delivery at any time. MBFs have become the most industrialized buccal mucosal drug delivery system. Drugs are dissolved or dispersed in film-former to prepare MBFs by various preparation processes. The mechanical properties of MBFs directly affect their application, but there is no standard characterization method at present. Therefore, this article reviews the MBFs that have been marketed and under research in recent years from the three aspects of prescription screening, preparation process and quality evaluation, and summarizes the existing problems at this stage, aiming to promote their development and the process of industrialization.

KEYWORDS: film; oral mucosal administration; adhesion; permeability; pharmacokinetic

近年来, 由于蛋白质、肽类等生物制剂的发展, 口服给药中肝脏的首过效应和胃肠道代谢等问题日益严峻, 非胃肠道制剂的开发成为解决这些问题的有效途径。其中颊黏膜因具有通透性高、修复迅速、表面积大等优点受到制剂工作者的广泛关注。目前, 针对其开发的药物形式主要有颊黏膜黏附膜(mucoadhesive buccal films, MBFs)、喷涂剂、脂质体和纳米乳液等。MBFs 能够在避免胃肠道首过效应, 改善生物利用度的基础上, 提高顺应性, 并能随时终止给药, 制备难度低, 成为最具产业化前景的颊黏膜给药系统^[1]。2012 年, 欧洲药典 7.4 版在膜剂中收录了 MBFs, 为 MBFs 的开发提供了法规依据。

颊黏膜的组织结构和生理环境是 MBFs 开发的重要基础。组织结构方面, 人类黏膜属于非角

质化黏膜, 上皮层由处于不同生长阶段的 40~50 层鳞状上皮细胞组成, 厚度约为 500~800 μm , 通透性是皮肤的 4~4 000 倍^[2], 黏膜下高度血管化, 血流量为 2.4 $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{cm}^{-2}$ 。药物经由颈静脉直接进入体循环, 利于局部和全身递送。生理环境方面, 口腔中有限的酶促环境和偏中性的唾液 pH 为 MBFs 提供了合适的溶出环境, 但常有唾液量仅为 1.1 mL, 分泌速度为 1~2 $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$, 是胃肠道液体(每天分泌量 7 000~8 000 mL)的 0.12%~0.14%^[3]。需要开发不同的策略克服有限的溶出环境, 如增大 MBFs 比表面积和溶胀率。另一方面, 黏液层富含唾液黏蛋白, 通过各种机制与黏附性材料产生黏附性, 这种湿黏附性对改善 MBFs 的易用性至关重要。如壳聚糖(chitosan, CS)与带负电荷的黏蛋白静电结合产生的黏附性, 海藻酸钠(sodium

基金项目: 国家自然科学基金项目(81660709)

作者简介: 王双庆, 男, 博士生 E-mail: wsq291599990@163.com
左阿龙, 男, 硕士, 助理实验师 E-mail: zuoalong@foxmail.com

*通信作者: 郭建鹏, 男, 硕士, 教授 E-mail: gjp807@ybu.edu.cn

alginate, SA)溶于水后产生与链长相关的黏附性。

近年来,欧美国家及日本等对 MBFs 的研究日渐成熟,已在局部及全身给药方面推出大量上市制剂,见表 1,市场前景良好。为加快 MBFs 研发,本文从 MBFs 的辅料选择、制备工艺和质量评价 3 个方面分析已上市和在研制剂,对辅料选择和评价方法进行综述,以期对 MBFs 的研发提供借鉴。

表 1 部分已上市黏附膜产品

Tab. 1 Some of the adhesive film products that have been marketed

制剂名	活性药物	公司	国别
Onsolis	枸橼酸芬太尼	Meda	瑞典
Bunavail	盐酸丁丙诺啡/盐酸纳洛酮	BioDelivery Sciences	美国
Suboxone	盐酸丁丙诺啡/盐酸纳洛酮	Indivior UK Limited	英国
Belbuca	盐酸丁丙诺啡	日本远藤制药株式会社	日本
Dentipatch	利多卡因	Noven Pharmaceuticals Inc	美国
Zilactin	苯佐卡因	Zila	美国
大正制药口腔溃疡贴	紫草根提取物/甘草次酸	日本大正制药	日本

1 MBFs 处方研究

MBFs 由原料药、渗透促进剂 (penetration enhancer, PE)、成膜材料、增塑剂等组成。理想的辅料应无毒,无刺激性,不导致继发感染,能够迅速黏附在颊黏膜处,保持较长时间释药。对于特定药物,PE 和成膜材料的选择是 MBFs 研发的关键。

1.1 适宜开发 MBFs 制剂的目标药物

通过对已上市和在研 MBFs 药物的理化性质

进行分析,探究 MBFs 候选药物的理化特征,见表 2。从分子构型上看,MBFs 的研发以小分子药物为主,极性表面积(polar surface area, PSA)是用于评价药物渗透能力的常用化学指标,PSA>140 Å²的分子在渗透细胞膜时往往较差^[4],所列药物 PSA 介于 23~150,说明候选药物应首先具有合适的渗透性。另一方面,其油水分配系数介于 1.3~3.3,解离常数较高,也反映了分子的可递送性和可吸收性^[5]。在药理作用方面,MBFs 的开发主要集中于止痛、抗炎、麻醉、降压等。由于 MBFs 有限的载药量,要求原料药药理活性高,剂量一般 ≤25 mg,口服半衰期短。例如卡马西平开发成 MBFs 可解决癫痫患者无法自主吞咽的问题,氯丙嗪等药物的 MBFs 可避免急性肝损伤等口服不良反应,阿昔洛韦的 MBFs 可避免注射后部位炎症反应,除此之外,纳曲酮等首过效应明显的药物也是适合 MBFs 制剂开发的候选药物之一。

1.2 PE

大多数被动转运的药物需在 PE 协助下跨黏膜递送^[5]。常见的 PE 种类见表 3。PE 的生物毒性需格外注意。PE 毒性与其渗透机制有关,涉及干扰细胞间脂质排列或流动性。常联合使用多种 PE,实现促透低毒效果。当油酸和丙二醇联合使用时,改变细胞间脂质流动,显示协同作用^[6]。

1.3 成膜材料

成膜材料在 MBFs 中作为药物载体,并在湿环境下提供黏附性能。目前,解释成膜材料黏附性的理论有电子理论、扩散理论、吸附理论、润湿理论、脱水理论等^[7]。第 1 代黏附聚合物,如纤维素类、胶类等,在湿环境下通过氢键、疏水力、

表 2 已上市或在研原料药的基础信息

Tab. 2 Basic information of APIs on the market or under development

原料药	分子量	PSA/Å ²	油水分配系数	解离常数	半衰期/h	口服生物利用度/%	药理作用	不良反应
苯佐卡因	165.19	52.32	2.03	2.51	-	20	局部麻醉	给药频繁
甲硝唑	171.15	30.20	0.62	2.57	8	80	厌氧菌引起的感染	胃肠道反应
阿昔洛韦	225.21	119.05	-1.90	9.35	2.5	10~20	治疗单纯疱疹病毒感染	局部炎症、肾毒性
利多卡因	234.34	32.34	2.66	8.01	1.5~2.0	35	局部麻醉,抗心律失常	胃肠道反应
卡马西平	236.27	46.30	2.45	13.90	12~17	75~85	抗癫	胃肠道反应、肝损伤
氯丙嗪	318.00	31.80	5.20	9.30	18	-	抗精神病	急性肝损伤
咪达唑仑	325.80	-	2.50	5.50	1.5~2.5	40~50	镇静,抗焦虑	呼吸抑制
芬太尼	336.47	23.60	4.07	8.99	7	54	镇痛	胃肠道反应
纳曲酮	341.40	70.00	1.46	8.10	-	5	阿片受体拮抗剂	肝损伤
舒马曲普坦	413.49	148.18	2.73	9.50	2.5	15	镇痛	心脑血管病变
多潘立酮	425.16	78.82	3.29	7.90	7~8	14	胃肠促动	锥体外系
丁丙诺啡	467.60	62.20	4.98	8.31	3~5	10~20	镇痛,麻醉	胃肠道反应

表 3 常见渗透促进剂种类

Tab. 3 Types of common penetration enhancer

种类	名称(分子量)	渗透机制	毒性
表面活性剂	氯化十六烷基吡啶(358.01)、十二烷基硫酸钠(288.38)、月桂氮卓酮(281.48)、胆汁盐(408.60)	干扰细胞间脂质, 抑制氨肽酶活性	高浓度下脂质异常沉积
醇类	丙二醇(76.09)、甘油(92.09)	干扰细胞间脂质的排列	毒性小, 高浓度破坏脂质分子
脂肪酸	月桂酸(200.32)、油酸(282.47)	增加细胞间脂质的流动性	刺激性, 大量口服引起胃肠不适
胆盐	牛磺胆酸钠(537.68)、牛磺脱氧胆酸钠(521.69)、甘氨酸胆酸钠(487.6)、脱氧胆酸钠(414.55)	抑制药物作用部位蛋白水解酶	生物相容性好
聚合物	聚氧化乙烯(25 000~1 200 000)、聚山梨酯(1 310)	增加药物的热力学活性	无毒

静电力作用, 以非共价形式黏附于黏液, 依赖黏液周转率, 因此黏附时间短。第 2 代聚合物, 如接枝凝集素、甘露醇的新型聚合物, 通过“受体—配体”作用黏附于细胞表面, 增强黏附性能。

常用的成膜材料见表 4。羧甲基纤维素钠(carboxymethylcellulose sodium, CMC-Na)、果胶、聚丙烯酸等阴离子聚合物由于高黏附性和低毒性, 已成为使用最广泛的 MBFs 载体。聚合物羧基在超过其解离常数的 pH 下产生负电荷, 与黏蛋白寡糖链氢键键合。CS 等阳离子聚合物具有生物相容性, 生物降解性和良好的毒理学特性, 已成为一种流行的聚合物。CS 通过伯氨基与唾液酸残基和亚磺酸结构之间的离子相互作用。CS 改性也是当前的研究热点, 特别是在 C-2 位置, 添加各种化学基团形成具有附加功能的新型聚合物。CS 亦可增强药物细胞旁路转运, 激活涉及黏着斑激酶和酪氨酸激酶的信号途径, 诱导紧密连接蛋白的降解, 使黏膜屏障可逆性开放, 从而促进渗透^[8]。

综上所述, 适宜的 MBFs 载体通常具有链柔性, 与黏液层形成强氢键作用, 提高黏附力和黏附时间^[9]。另外, 多种聚合物联合使用, 能够有效

弥补材料缺陷, 提高性能。如 PVP 或 PVA 中加入 CS, 可以发挥更好的黏附性能, 显示出较高的药物渗透率^[10]; CS 和 PVP 制备的膜剂具有优良的机械性能和黏附性^[11]; CMC-Na 改善了 HPC 和 SA 膜剂的黏附时间^[12]; 与单材料制备的膜剂相比, CMC 和淀粉制备的膜剂生物相容性好, 机械性能优良^[13]。

1.4 增塑剂

适宜的增塑剂可降低 MBFs 玻璃化转变温度(glass transition temperature, T_g)40~75 °C, 在塑化过程中形成非共价键, 干扰聚合物网络, 增加聚合物链之间的自由体积, 提高柔韧性, 改善机械性能^[14]。使用 PEG 400 作增塑剂, MBFs 具有良好的机械强度和弹性, 耐折性提升 16 倍^[15]。常见增塑剂有丙二醇、丙三醇、柠檬酸三乙酯、邻苯二甲酸二乙酯、PEG 400, 残留的水也可以视为增塑剂, 含量<20%。增塑剂的亲水性和净电荷会影响膜剂的表面润湿、扩散和溶胀。选择增塑剂时, 还应该结合 MBFs 的成膜材料、制备方法、药物释放等因素。亲水性纤维素聚合物常用含羟基的增塑剂(如 PEG、丙二醇、丙三醇), 亲水性较低的纤维素聚合物常用柠檬酸和邻苯二甲酸二乙酯^[16]。

表 4 常见成膜材料种类及特点

Tab. 4 Types and characteristics of common film-forming materials

种类	材料	黏附机制	机械特征	毒性
聚丙烯类	聚丙烯酸、聚丙烯酸酯	羧基与黏蛋白寡糖链产生氢键	溶胀和溶解迅速, 黏附性强	无毒, 无刺激
纤维素类	HPC、HPMC、CMC、CMC-Na、HEC	CMC-Na 氢键结合; 非离子型纤维素不含羧基基团, 氢键形成能力弱	CMC-Na 黏附性最强; 黏附性在 pH 4~10 范围内稳定, 高温下可逆, 溶胀性高, 成膜性好	生物相容性好
胶类	瓜耳胶、果胶	伯羟基和仲羟基提供氢键	成膜性强, 载药量高, 溶胀性适中, 黏附性在 pH 2~10 下强且稳定	无毒无害
其他	聚乳酸-羟甲基乙酸共聚物、PVP、PVA、PEG、CS、SA	CS 与带负电黏蛋白产生氢键, SA 引起黏蛋白收缩	成膜性好; PVP 黏附性弱; PVA 溶胀性和黏附性适中, 机械强度高; CS 黏附性中等, SA 黏附性强	无毒, 无致癌性

注: HPC-羟丙基纤维素; HPMC-羟丙基甲基纤维素; HEC-羟乙基淀粉; PVP-聚乙烯吡咯烷酮; PVA-聚乙烯醇; PEG-聚乙二醇。

Note: HPC-hydroxypropyl cellulose; HPMC-hydroxypropyl methyl cellulose; HEC-hydroxyethyl cellulose; PVP-polyvinyl pyrrolidone; PVA-polyvinyl alcohol; PEG-polyethylene glycol.

甘油与支链淀粉具有更强的分子间氢键和更高的分子相容性, 增塑效果显著^[17]; Kollidon® VA 64 或 Soluplus®通过降低熔融温度, 扩大了热塑制膜法中药物的适用范围^[18]。

1.5 其他辅料

MBFs 中常加入其他辅料提高患者的顺应性。口感不佳的药物宜使用矫味剂改良味觉, 用量一般为 3%~6%。常用的矫味剂有松香油、甜蜜素、阿斯巴甜、三氯蔗糖等, 由于三氯蔗糖水溶性大, 稳定性强, 甜度高(普通蔗糖的 500 倍), 被广泛使用。另外, 为减少因唾液吞咽造成的药物流失, 通常加入背衬层控制药物单向释放。常见材料有乙基纤维素、聚丙烯酸和醋酸纤维素等。

2 MBFs 的制备

目前, MBFs 常见制备技术主要有匀浆制膜法和热塑制膜法。在挥发性溶剂中溶解度和黏度适宜的材料(如 CS、HPC、HPMC、CMC-Na), 常采用匀浆制膜法, 仪器示意图见图 1。该法操作简单方便, 但常存在气泡滞留, 导致膜剂表面粗糙和厚度不均匀, 在混合时使用真空匀浆设备可以有效解决这一问题。另外, 由于存在大量溶剂, 需要对半成品膜进行长时间的干燥, 影响制备效率, 常加入一

定量有机溶剂。该法制备的口腔膜剂, 易从玻璃表面剥离, 表面光洁, 柔韧性好, 适合商业生产^[15]。对于熔点适宜(T_g 介于 50~180 °C), 热稳定性好, 吸湿性低的材料(如聚氧化乙烯、CMC、麦芽糊精、Ethocel®10P 等), 可采用热塑制膜法, 挤出温度高于 T_g 20~40 °C, 仪器示意图见图 1。该方法无需溶剂、成本低、易实现扩大生产, 适合制备缓释膜。

近年来, 随着 3D 打印、静电纺丝、电喷雾等新兴技术在制药行业的应用, 制备更多功能的 MBFs 成为可能。3D 打印应用在 MBFs 中, 可识别或标记药物。这种技术不仅提供了个性化给药, 而且实现了载药量的多样性, 适应了定制化制剂的发展趋势。静电纺丝以高压静电方式将溶液雾化拉伸, 生产出具有高孔隙率和大比表面积等独特性能的纳米纤维^[19]。电喷雾作为静电纺丝技术的一种改进形式, 将药物和辅料溶液转变为不同大小、形状的液滴, 提高了载药效率^[20]。

3 MBFs 质量评价

理想的 MBFs 应具有足够的柔韧性、弹性和良好的物理化学稳定性, 其质量评价主要包括膜剂外观、黏附性、溶出度、渗透性、药动学等项目。膜剂常规质量评价见表 5。

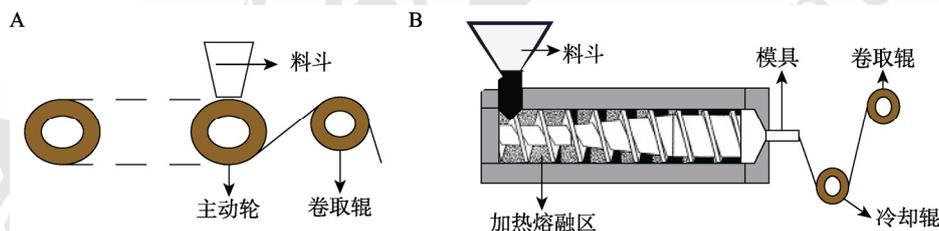


图 1 MBFs 制备仪器示意图
A-匀浆制膜法; B-热塑制膜法。

Fig. 1 Schematic diagram of MBFs preparation equipment
A-film casting method; B-hot-melt extrusion method.

表 5 膜剂常规检测项目

Tab. 5 Routine testing items of film

项目	方法	标准	参考文献
外观	使用光学显微镜, 扫描电子显微镜	完整光洁、色泽均匀、无明显气泡	[21]
厚度	使用千分尺测定不同位置(4 个角和中心)厚度, 取平均值	50~200 μm , 5 个点之间的最大变化<5%	[22]
折叠耐力	同一部位反复折叠	断裂前折叠次数或最多 300 次	[23]
溶胀度	溶胀度(%) = $\frac{\text{最终质量}-\text{初始质量}}{\text{初始质量}} \times 100\%$	溶胀度高, 黏附性低, 药物释放相对较快	[24]
含水量	含水量(%) = $\frac{\text{初始质量}-\text{最终质量}}{\text{初始质量}} \times 100\%$	3%~8%	[25]
表面 pH	使用 pH 测定仪	近中性	[26]
断裂伸长率	断裂伸长率(%) = $\frac{\text{现长度}-\text{原长度}}{\text{原长度}} \times 100\%$	>10%	[27]
拉伸强度	杨氏系数(%) = $\frac{\text{应变斜率}}{\text{膜剂厚度} \times \text{拉伸速度}} \times 100\%$ 拉伸强度($\text{N} \cdot \text{mm}^{-2}$) = $\frac{\text{施加力}}{\text{膜剂初始横截面积}}$	>2 $\text{N} \cdot \text{mm}^{-2}$	[28]

3.1 黏附性

黏附性代表 MBFs 与黏膜上皮的结合程度，主要分为黏附时间和黏附强度。

3.1.1 黏附时间 将 MBFs 从黏膜剥离所需的时间为黏附时间。常用 3 种方法测定 MBFs 黏附时间。体外法是将 MBFs 与玻璃板固定，通过搅拌介质或旋转容器，直到 MBFs 分离或完全腐蚀，见图 2A。该方法简单，不使用生物组织，用于初步测定。离体组织法使用改进的 USP 溶出杯，组织固定于玻璃板表面，转速 $150 \text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ ，见图 2B。体内法是 MBFs 黏附于健康成年志愿者颊黏膜处^[29]，黏附时间应介于 4~10 h，见图 2C。

3.1.2 黏附强度 黏附强度代表分离 MBFs 所需的最大力，反映 MBFs 与黏膜的黏滞性。目前尚无统一的测定方案，常见拇指测试、质构仪测试、改良装置测试。拇指测试：将拇指在平行 MBFs 的方向按压，判断拇指从膜上拉开的难度作为黏附强度。该法为定性判断。质构仪测定：MBFs 与质构仪的上部杆相连，黏膜黏附到固定杆，润湿后的 MBFs 与黏膜接触 5 min，可动杆以 $1 \text{ mm}\cdot\text{min}^{-1}$ 速度上移^[30]。该方法测得结果，与润湿剂的种类(蒸馏水、生理盐水、人工唾液、PBS)、用量，接触时间，探针速度等因素有关，需要严格统一各因素，才有较高重现性和准确度。

改良装置测试，常见拉力计法、双臂天平法和内部轮滑法。拉力计法是将 MBFs 与拉力计下端固定，与组织接触 2 min 后垂直上拉，记录数值，见图 3A。该方法无法保证拉力计的垂直拉伸。双臂天平法是将 MBFs 固定在一侧臂的下侧，组织固定于同侧恒温容器中，MBFs 与组织接触，另一侧托盘上逐渐增加砝码，直至 MBFs 被拉开，根据砝码重量计算黏附强度，见图 3B。该法中砝码无法精准反映黏附强度。内部轮滑法原理同“双臂天平法”，分别用轮滑和水代替天平和砝码。通过在右侧加水直至分离，根据右侧总重量计算黏附强度，见图 3C。该法准确性比双臂天平法进一步提高^[31]。

3.2 溶出度

溶出度是评估药物释放行为和制剂性能的关键，常见立式扩散池(Franz 型、Flow-through 型)和卧式扩散池(Ussing 型、Sweetana-Grass 型)^[32]，溶出介质为 0.9% NaCl 溶液、pH 6.8 PBS、人工唾液或蒸馏水。Speer 等^[33]为研究最适合口腔膜剂的溶出方法，使用 4 种不同的溶出方法，篮法、浆法、打孔和过滤法、流通池法，发现 4 种方法特点各异：篮法最简单，但精密度最小，难溶性药物难以维持漏槽条件；浆法的精密度高且重现性好，但溶出介质多，与口腔生理条件不符；打孔

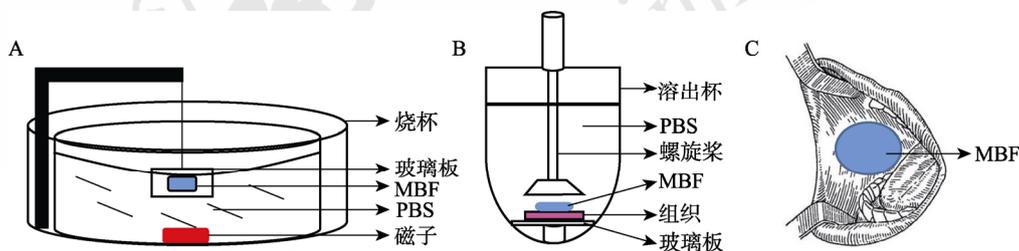


图 2 黏附时间测定示意图
A-体外法；B-离体组织法；C-体内法。

Fig. 2 Schematic diagram of adhesion time measurement
A-*in vitro* method; B-*ex vivo* tissue method; C-*in vivo* method.

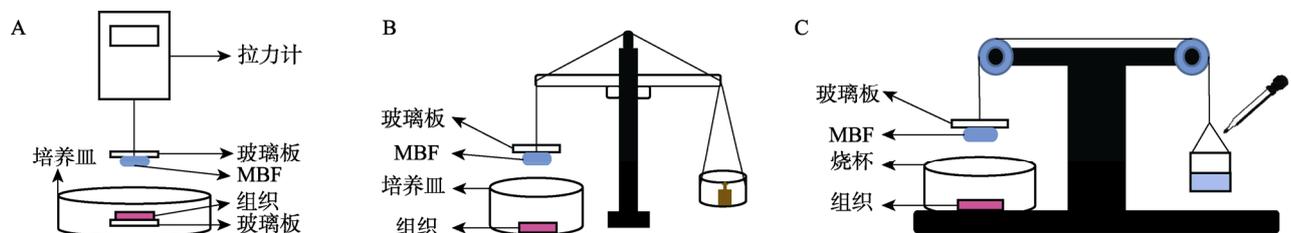


图 3 黏附力测定示意图
A-拉力计法；B-双臂天平法；C-内部轮滑法。

Fig. 3 Schematic diagram of adhesion measurement
A-rallymeter method; B-double-arm balance method; C-internal roller skating method.

和过滤法考虑了唾液流动且能自动取样，但需要复杂仪器和控制溶出介质流速，出错率高；流通池法能更好的模拟口腔环境，灵活性和重现性高，但仪器复杂且耗时长。溶出度测定应在降低操作复杂性基础上，继续朝着灵敏化、准确化、智能化的方向发展。

3.3 渗透性

选择合适的体外渗透模型尤为关键。常见动物颊黏膜特点，见表 6。

表 6 常见动物颊黏膜

Tab. 6 Common animal buccal mucosa

种类	种属	黏膜厚度/ μm	角质化
人	哺乳类	500~800	未角质化
大鼠	小型啮齿类	115.3 \pm 11.5	角质化
犬	哺乳类	126 \pm 20	未角质化
兔	啮齿类	600	部分角质化
羊	反刍哺乳类	670	部分角质化
猪	哺乳类	770	未角质化

鼠和犬颊黏膜的厚度低于人，且鼠黏膜属于角质化组织；兔和羊黏膜面积小，成本高，具有角质化和非角质化部分，2种结构的分离限制了使用；猪黏膜在形态学、通透性及脂类组成等方面与人的接近，并且价廉易得，是最常用的组织模型。

通常采用组织模型、细胞模型和仿生屏障模型预测药物渗透性。常采用 Franz 扩散池^[23]，见图 4，但实验过程中难以维持组织的生理活性和完整性，组织间的差异性导致结果重现性差。为此，提出了 Transwells[®]系统以模拟体外药物渗透。TR146 细胞系具有与人口腔非角质化的分层上皮结构，而且羧肽酶、酯酶和氨肽酶活性相似。该法操作简单、重现性好，但成本偏高，细胞培养时间长，培养速度、细胞层数无统一标准，仅限实验室应用。近年，开发了仿生屏障模型以增加实验的重现性、提高效率。常用大豆磷脂酰胆碱 S-100 作为脂质层制备 Permeapad 屏障。该法工作量较小，排

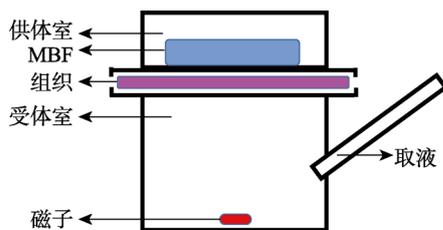


图 4 Franz 扩散池示意图

Fig. 4 Schematic diagram of Franz diffusion cell

除了生物学变异，避免了不同批次细胞间的差异，结果重现性好，节约时间成本。使用 Permeapad 屏障对美托洛尔进行渗透性研究，与体外、离体组织、体内结果相比，具有较好的相关性^[34]。

3.4 药动学

药动学研究是评价 MBFs 质量的重要指标，常见药动学检测方法见表 7。

表 7 常见药动学检测方法

Tab. 7 Common pharmacokinetic testing methods

方法	内容	特点
化学法	检测施加 MBFs 后血液药物浓度	适用于血药浓度高，入血成分稳定，具有成熟检测方法的药物
剩余量检测法	测定施用后 MBFs 药物剩余量，计算减少剂量	适用于渗透性低，血药浓度低或成熟检测方法的药物
生理效应法	检测施用后患者生理反应，如血压、血管、葡萄糖浓度	适合药理作用显著的药物，仅作为 MBFs 开发初级阶段使用
放射性标记法	观察放射性标记的示踪物质	灵敏度高，适用于微量药物检测，需对药物化合物进行标记修饰，成本高

4 总结与展望

作为适合颊黏膜给药的 MBFs，在增加生物利用度、降低不良反应、减小用药频率及提高顺应性等方面展现了优越性，然而 MBFs 上市产品相对较少，原因之一是研发规范相对匮乏。因此，建立处方筛选流程、制备技术规程和质量评价体系，这在 MBFs 新药开发过程中至关重要。

MBFs 存在药物渗透性低，施用部位黏附时间短，体内外相关性差等问题亟待解决。一方面，为了设计最佳的 MBFs，需要熟知口腔生理特征和辅料作用机制，克服黏膜渗透屏障作用；另一方面，优化现有技术，寻找模拟人类黏膜的体外检测方法，建立新的药动学模式，形成体外-体内相关性，加强生物有效性研究，建立完善的综合质量体系，推动 MBFs 的研发和产业化进程。

REFERENCES

- [1] BHATTARAI M, GUPTA A K. Fast dissolving oral films: A novel trend to oral drug delivery system[J]. *Sunsari Tech Coll J*, 2016, 2(1): 58-68.
- [2] GALEY W R, LONSDALE H K, NACHT S. The *in vitro* permeability of skin and buccal mucosa to selected drugs and tritiated water[J]. *J Investig Dermatol*, 1976, 67(6): 713-717.
- [3] BRUNO F S, MARLUS C. An overview of polymeric dosage forms in buccal drug delivery: State of art, design of formulations and their *in vivo* performance evaluation[J]. *Mater Sci Eng: C*, 2018(86): 129-143.
- [4] PAJOUHESH H, LENZ G R. Medicinal chemical properties

- of successful central nervous system drugs[J]. *NeuroRX*, 2005, 2(4): 541-553.
- [5] NICOLAZZO J A, REED B L, FINNIN B C. Buccal penetration enhancers: How do they really work?[J]. *J Control Release*, 2005, 105(1/2): 1-15.
- [6] SILVA FAVACHO H A, OLIVEIRA DO COUTO R, FERREIRA DUARTE M P, et al. Synergy between surfactants and mucoadhesive polymers enhances the transbuccal permeation of local anesthetics from freeze-dried tablets[J]. *Mater Sci Eng: C*, 2020(108): 110373. Doi.org/10.1016/j.msec.2019.110373
- [7] AKL M A, HADY M A, SAYED O M. Buccal mucosal accumulation of dapoxetine using supersaturation, co-solvent and permeation enhancing polymer strategy[J]. *J Drug Deliv Sci Technol*, 2020(55): 101411. Doi.org/10.1016/j.jddst.2019.101411
- [8] HSU L W, LEE P L, CHEN C T, et al. Elucidating the signaling mechanism of an epithelial tight-junction opening induced by chitosan[J]. *Biomaterials*, 2012, 33(26): 6254-6263.
- [9] TSAI W, TSAI H, WONG Y, et al. Preparation and characterization of gellan gum/glucosamine/clioquinol film as oral cancer treatment patch[J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2018(82): 317-322.
- [10] ABRUZZO A, NICOLETTA F P, DALENA F, et al. Bilayered buccal films as child-appropriate dosage form for systemic administration of propranolol[J]. *Int J Pharm*, 2017, 531(1): 257-265.
- [11] ASHRI L Y, ABOU EL ELA A E S F, IBRAHIM M A, et al. Optimization and evaluation of chitosan buccal films containing tenoxicam for treating chronic periodontitis: *In vitro* and *in vivo* studies[J]. *J Drug Deliv Sci Technol*, 2020(57): 101720. Doi:10.1016/j.jddst.2020.101720
- [12] NAPPINNAI M, CHANDANBALA R, BALAJIRAJAN R. Formulation and evaluation of nitrendipine buccal films[J]. *Indian J Pharm Sci*, 2008, 70(5): 631. Doi: 10.4103/0250-474X.45402.
- [13] TONGDEESOONTORN W, MAUER L J, WONGRUONG S, et al. Effect of carboxymethyl cellulose concentration on physical properties of biodegradable cassava starch-based films[J]. *Chem Central J*, 2011, 5(1): 1-8.
- [14] LIM H, HOAG S W. Plasticizer effects on physical-mechanical properties of solvent cast Soluplus® films[J]. *AAPS PharmSciTech*, 2013, 14(3): 903-910.
- [15] PRAJAPATI V D, CHAUDHARI A M, GANDHI A K, et al. Pullulan based oral thin film formulation of zolmitriptan: Development and optimization using factorial design[J]. *Int J Biol Macromol*, 2018(107): 2075-2085.
- [16] HARIHARAN M, BOGUE A. Orally dissolving film strips (ODFS): The final evolution of orally dissolving dosage forms[J]. *Drug Dev Tec*, 2009, 9(2): 24-29.
- [17] VUDDANDA P R, MONTENEGRO-NICOLINI M, MORALES J O, et al. Effect of plasticizers on the physico-mechanical properties of pullulan based pharmaceutical oral films[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2017(96): 290-298.
- [18] LOW A Q J, PARMENTIER J, KHONG Y M, et al. Effect of type and ratio of solubilising polymer on characteristics of hot-melt extruded orodispersible films[J]. *Int J Pharm*, 2013, 455(1/2): 138-147.
- [19] LIU H N, WANG W. Study on Preparation and *in vitro* Release of bFGF-loaded Nanoparticles[J]. *China Pharm(中国药房)*, 2013, 24(17): 1584-1586.
- [20] COLLEY H E, SAID Z, SANTOCILDES-ROMERO M E, et al. Pre-clinical evaluation of novel mucoadhesive bilayer patches for local delivery of clobetasol-17-propionate to the oral mucosa[J]. *Biomaterials*, 2018(178): 134-146.
- [21] WANNAPHATCHAIYONG S, HENG P W S, SUKSAEREE J, et al. Lidocaine loaded gelatin/gelatinized tapioca starch films for buccal delivery and the irritancy evaluation using chick chorioallantoic membrane[J]. *Saudi Pharm J*, 2019, 27(8): 1085-1095.
- [22] BALA R, SHARMA S. Formulation optimization and evaluation of fast dissolving film of aprepitant by using design of experiment[J]. *Bull Fac Pharm Cairo Univ*, 2018, 56(2): 159-168.
- [23] JELVEHGARI M, VALIZADEH H, ZIAPOUR S, et al. Comparative study of different combinational mucoadhesive formulations of sumatriptan-metoclopramide[J]. *Adv Pharm Bull*, 2016, 6(1): 119-130.
- [24] CHEN G Y, BUNT C, WEN J Y. Mucoadhesive polymers-based film as a carrier system for sublingual delivery of glutathione[J]. *J Pharm Pharmacol*, 2015, 67(1): 26-34.
- [25] SHANG R, LIU C, QUAN P, et al. Effect of drug-ion exchange resin complex in betahistine hydrochloride orodispersible film on sustained release, taste masking and hygroscopicity reduction[J]. *Int J Pharm*, 2018, 545(1/2): 163-169.
- [26] PAREJIYA P B, PATEL R C, MEHTA D M, et al. Quick dissolving films of nebivolol hydrochloride: Formulation and optimization by a simplex lattice design[J]. *J Pharm Investig*, 2013, 43(4): 343-351.
- [27] VISSER J C, DOHMEN W M C, HINRICHS W L J, et al. Quality by design approach for optimizing the formulation and physical properties of extemporaneously prepared orodispersible films[J]. *Int J Pharm*, 2015, 485(1/2): 70-76.
- [28] SHILEDAR R R, TAGALPALLEWAR A A, KOKARE C R. Formulation and *in vitro* evaluation of xanthan gum-based bilayered mucoadhesive buccal patches of zolmitriptan[J]. *Carbohydr Polym*, 2014(101): 1234-1242.
- [29] PARODI B, RUSSO E, BALDASSARI S, et al. Development and characterization of a mucoadhesive sublingual formulation for pain control: Extemporaneous oxycodone films in personalized therapy[J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2017, 43(6): 917-924.
- [30] DO COUTO R O, CUBAYACHI C, CALEFI P L, et al. Combining amino amide salts in mucoadhesive films enhances needle-free buccal anesthesia in adults[J]. *J Control Release*, 2017(266): 205-215.
- [31] ABD EL AZIM H, NAFEE N, RAMADAN A, et al. Liposomal buccal mucoadhesive film for improved delivery and permeation of water-soluble vitamins[J]. *Int J Pharm*, 2015, 488(1/2): 78-85.
- [32] NAIR A B, KUMRIA R, HARSHA S, et al. *In vitro* techniques to evaluate buccal films[J]. *J Control Release*, 2013, 166(1): 10-21.
- [33] 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.
- [34] BIBI H A, HOLM R, BAUER-BRANDL A. Use of Permeapad® for prediction of buccal absorption: A comparison to *in vitro*, *ex vivo* and *in vivo* method[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2016(93): 399-404.

收稿日期: 2020-11-13
(本文责编: 李艳芳)