

• 技术与方法 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.02.027

网络首发 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20191216.1450.002.html>(2019-12-17)

## 正交实验对复方鱼肝油膜剂制备工艺的优化研究<sup>\*</sup>

李 峥<sup>1</sup>, 谢 红<sup>1</sup>, 魏 晓<sup>1</sup>, 赖 舒<sup>2△</sup>

(1. 重庆市第五人民医院药剂科 400062; 2. 重庆市九龙坡区人民医院药剂科 400050)

**【摘要】** **目的** 优选复方鱼肝油膜剂的制备工艺。**方法** 以聚乙烯醇中黏度(PVA中)、聚乙烯醇低黏度(PVA低)、甘油为因素,采用正交实验得到空白膜的最优成分配比及最优空白膜PVAA。再以PVAA、醋酸地塞米松、甲硝唑为因素,采用正交试验得到载药膜的最优成分配比。以柔软性、光滑性、成膜性、均匀性、成膜时间为考察指标,采取加权综合评价,外观性状和成膜时间得分分别占综合得分的60%和40%。**结果** 对PVAA性能影响的大小依次为PVA低、PVA中、甘油,其极差分别为17.51、15.51、3.78,其F比值分别为103.49、81.80、4.69,其中PVA低、PVA中对实验结果具有明显影响( $P < 0.05$ ),甘油对实验结果未产生明显影响( $P > 0.05$ )。空白膜最佳组成配比为PVA低55 mg、PVA中45 mg、甘油10 mg。对载药膜性能影响大小依次为PVAA、醋酸地塞米松、甲硝唑,其极差分别为28.03、13.36、12.17,其F比值分别为152.49、33.88、32.41,三者均对实验结果有明显影响( $P < 0.05$ )。载药膜最佳组成配比为PVAA 3 mL、醋酸地塞米松30 mg、甲硝唑30 mg。验证试验表明,最佳配比载药膜的得分(89.48、91.00、93.73分)高于载药膜试验组中得分较高的2组(83.42、83.57分),质量差异限度检查符合规定,溶出时限均在15 min以内。**结论** 该工艺为最优制备工艺,符合《中国药典》有关规定。

**【关键词】** 复方鱼肝油膜剂;正交试验;优化

**【中图分类号】** R944.9

**【文献标识码】** A

**【文章编号】** 1671-8348(2020)02-0280-06

## Study on the orthogonal experiment optimized the preparation process of compound cod liver oil film agent<sup>\*</sup>

LI Zheng<sup>1</sup>, XIE Hong<sup>1</sup>, WEI Xiao<sup>1</sup>, LAI Shu<sup>2△</sup>

(1. Department of Pharmacy, the Fifth People's Hospital of Chongqing, Chongqing 400062, China; 2. Department of Pharmacy, Jiulongpo People's Hospital, Chongqing 400050, China)

**【Abstract】** **Objective** To optimize the preparation process of compound cod liver oil film agent. **Methods** Taking the medium PVA, low PVA and glycerol as factors, the optimal composition ratio of blank membrane was obtained by orthogonal experiment, and the optimal PVAA blank membrane was obtained. Taking PVAA, dexamethasone acetate and metronidazole as factors, the optimal composition ratio of drug carrier film was obtained by orthogonal test. Softness, smoothness, film-forming property, uniformity and film formation time were used as the test indexes. Weighted comprehensive evaluation was adopted, and the scores of appearance and film formation time accounted for 60% and 40% of the comprehensive scores respectively. **Results** The effects on PVAA performance were low PVA, medium PVA and glycerin, the range was 17.51, 15.51 and 3.78, F ratio was 103.49, 81.80 and 4.69, respectively. Low PVA and medium PVA had significant influences on the experimental results ( $P < 0.05$ ), while glycerol had no significant effect on the experimental results ( $P > 0.05$ ). The optimal composition ratio of blank film was 55 mg Low PVA, 45 mg medium PVA and 10 mg glycerol. The effects on the performance of drug-loaded membranes were PVAA, dexamethasone acetate and metronidazole, the range was 28.03, 13.36 and 12.17, F ratios were 152.49, 33.88 and 32.41 respectively. PVAA, dexamethasone acetate and metronidazole had significant influences on the experimental results

\* 基金项目:重庆市南岸区卫生和计划生育委员会科研项目(2017-39)。 作者简介:李峥(1983-),副主任药师,硕士,主要从事临床药学、

医院制剂研究。 △ 通信作者, E-mail: 672305465@qq.com。

( $P < 0.05$ ). The optimum composition ratio of the drug-loaded membrane was 3 mL PVAA, 30 mg dexamethasone acetate and 30 mg metronidazole. The validation test showed that the score of the optimal ratio of film loaded (89.48, 91.00, 93.73 points) was higher than that of the two groups with higher scores (83.42, 83.57 points) in the film loaded test group, and the weight difference limit was in line with the regulation, and the dissolution time was within 15 min. **Conclusion** This process is the optimal preparation process, which conforms to the relevant provisions of Chinese pharmacopoeia.

**[Key words]** compound cod liver oil film agent; orthogonal test; optimization

复发性口腔溃疡(recurrent oral ulcer, ROU) 是临床最常见的口腔黏膜疾病,引起该病的原因大多为局部创伤、辛辣食物的刺激,以及相关元素的缺乏等<sup>[1]</sup>。治疗 ROU 的药物种类繁多,方法多样,却依然没有特定的治疗药物和方法可以满足大多数患者的需求。目前市面上的单种药物制剂无法同时针对病因起到多方面治疗,且疗效局限,容易复发。而多种药物联合使用对患者的用药依从性将造成较大影响,且增加了治疗成本。中药治疗起效慢,疗程较长<sup>[2]</sup>。物理治疗对患者较为不便,且治疗成本较高,而疗效无明显差异,常不作为 ROU 治疗的首选。市面上原有复方鱼肝油擦剂在治疗 ROU 过程中疗效明显<sup>[3]</sup>,但存在药物被唾液冲失、局部黏附性差等缺点。本研究针对复方鱼肝油擦剂进行了改良,将原制剂改良为复方鱼肝油膜剂,改进了擦剂的缺点,提高了药物的稳定性和生物利用度,并采用正交实验方法,以涂膜剂的外观性状和成膜时间为考察指标,优选复方鱼肝油膜剂制备工艺的最佳配比,现报道如下。

## 1 材料与方 法

### 1.1 材 料

#### 1.1.1 药 品 与 试 剂

醋酸地塞米松粉(天津天药药业,批号:NDAC180602);维生素 C 粉(东北制药集团,批号:2617032024);鱼肝油(国药控股星鲨制药,批号:20780802);维生素 B2 粉(山东巨荣生物,批号:1704223);甲硝唑粉(武汉武药制药,批号:C04-180409);达克罗宁粉(湖北兴银河化工医药,批号:20181579);聚山梨酯 80(湖南尔康制药,批号:1720180503);聚乙烯醇中黏度(PVA 中,江西阿尔法高科药业,批号:20180701);聚乙烯醇低黏度(PVA 低,江西阿尔法高科药业,批号:20171102);甘油(广东恒健药业,批号 180102);乙醇(四川金山制药有限公司,批号:20171005);纯化水(自制)。

#### 1.1.2 仪 器

KQ-100B 超声波清洗器(江苏昆山市超声仪器有

限公司);AFA-IV 自动涂布机(广东东莞大来仪器有限公司);DJ1C-120W 增力电动搅拌器(江苏麦普龙仪器制造有限公司);HH 型恒温水浴锅(江苏金坛市中大仪器厂);101-2 型恒温干燥箱(上海南阳仪器有限公司);JF2204C 分析天平(上海邦西仪器科技有限公司)。

### 1.2 方 法

#### 1.2.1 空 白 膜 制 备

##### 1.2.1.1 空 白 膜 因 素 水 平

合成高分子多聚物使用不同材料会有不同的黏附性、成膜性和水溶性,且组合方便、容易得到,应用广泛<sup>[4]</sup>,因此采用合成高分子多聚物类成膜材料进行空白膜的制备。将 PVA 中(A)、PVA 低(B)、甘油(C)作为因素,每个因素选择 3 个水平,采用正交实验得到空白膜的最优成分配比,见表 1。

表 1 空白膜因素水平表( $n$ )

水平	因素		
	A(mg)	B(mg)	C(mg)
1	35	35	6
2	45	45	10
3	55	55	14

##### 1.2.1.2 空 白 膜 制 备 方 法

选用  $L_9(3^4)$  正交试验,精密称取 A、B 处方量,用纯化水充分溶胀,将溶胀完全的 A、B 置于 95 °C 水浴中搅拌至完全溶解为无色液体,超声 5 min 去气泡,放置室温。精密称取 C 处方量,加入 A、B 混合物,搅拌混匀,超声 5 min 去气泡,放置室温备用。取 1 mL 空白膜溶液,滴于自动涂布机涂膜玻璃板上,采用 70 mm/s 的速度、0.2  $\mu\text{m}$  的线棒进行涂膜,涂膜后自然干燥。

##### 1.2.1.3 空 白 膜 评 价 方 法

以柔软性、光滑性、成膜性、均匀性为外观评价指标<sup>[5-7]</sup>,每项指标 15 分。柔软性:观察脱模的难易程度和揭膜过程中是否有破损,越容易脱模,且揭膜过程中无破损得分越高。光滑性:观察有无小褶皱和气泡,褶皱和气泡越少得分越高。成膜性:观察涂膜的

难易程度,越容易得分越高。均匀性:观察膜的厚薄是否一致,越一致得分越高。并对涂膜剂成膜时间进行计时,采取加权综合评价,外观性状和成膜时间得分分别占综合得分的 60%和 40%<sup>[8]</sup>,考察空白膜中各主要基质的用量配比,将最佳比例配置的成膜材料称为 PVAa。

## 1.2.2 载药膜制备

### 1.2.2.1 载药膜因素水平

ROU 治疗通常有 3 个目的,即减轻疼痛和炎症、预防继发感染、减少持续时间和复发<sup>[9]</sup>,其中减轻炎症常选择皮质类固醇,预防继发感染常选择抗菌药物。也有报道称最常见的治疗方法包括局部皮质类固醇如地塞米松、丙酸倍他米松(41.2%)和抗菌药物治疗如四环素(8.8%)<sup>[10]</sup>,因此本研究选择了醋酸地塞米松和甲硝唑作为载药膜的考察因素,来探索常用主药成分对膜剂制备是否有影响。将 PVAa(E)、醋酸地塞米松(F)、甲硝唑(G)作为因素,每个因素选择 3 个水平,采用正交实验得到载药膜的最优成分配比,见表 2。

表 2 载药膜因素水平表(n)

水平	因素		
	E(mL)	F(mg)	G(mg)
1	1	20	10
2	2	30	20
3	3	40	30

### 1.2.2.2 载药膜制备方法

选用 L9(3<sup>4</sup>)正交试验,精密称取 F、G 处方量、维生素 C 50 mg、维生素 B<sub>2</sub> 5 mg、盐酸达克罗宁 10 mg,聚山梨酯 80 15 mg,加入 5 mL 50%乙醇充分搅拌,再加入精密称取 D 处方量、鱼肝油 0.1 mL,置于 60

℃水浴中搅拌至完全溶解,超声 5 min 去气泡,放置室温备用。取上述载药膜溶液 1 mL,滴于自动涂布机涂膜玻板上,采用 70 mm/s 的速度、200 μm 的线棒进行涂膜,涂膜后自然干燥。

### 1.2.2.3 载药膜评价方法

以柔软性、光滑性、成膜性、均匀性为外观评价指标<sup>[5-7]</sup>,具体评价指标与空白膜一致。对涂膜剂成膜时间进行计时,采取加权综合评价,外观性状和成膜时间得分分别占综合得分的 60%和 40%<sup>[8]</sup>,以求得载药膜中各主要成分的最佳比例配置。

## 1.3 统计学处理

采用 SPSS18.0 软件进行数据分析,计量资料以频数或百分率表示,比较采用方差分析,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 空白膜正交试验结果

对于空白膜基质性能的影响大小依次为 A、B、C,其中因素 A、B 对实验结果具有明显影响( $P < 0.05$ ),因素 C 对实验结果未产生明显影响( $P > 0.05$ )。因此,空白膜最佳组成配比为 A<sub>3</sub>B<sub>2</sub>C<sub>2</sub>,即 PVA 低 55 mg、PVA 中 45 mg、甘油 10 mg 所制成空白膜性能最佳,见表 3、4。

表 3 空白膜正交试验方差分析结果(n)

因素	偏差平方和	自由度	F <sub>比</sub>	F <sub>临界值</sub>	P
A	504.51	2	103.49	19.00	<0.05
B	398.79	2	81.80	19.00	<0.05
C	22.84	2	4.69	19.00	>0.05
D(误差)	4.88	2			

表 4 空白膜正交试验结果(n)

实验组	因素				外观评分 (分)	成膜时间 (min)	成膜时间得分 (分)	总分 (分)
	A	B	C	D(误差)				
1	1	1	1	1	24	106.9	34.79	58.79
2	1	2	2	2	40	100.1	37.17	77.17
3	1	3	3	3	26	106.9	34.79	60.79
4	2	1	2	3	36	127.4	29.21	65.21
5	2	2	3	1	40	104.3	35.67	75.67
6	2	3	1	2	28	93.0	40.00	68.00
7	3	1	3	2	42	111.5	33.37	75.37
8	3	2	1	3	57	103.1	36.08	93.08
9	3	3	2	1	46	106.8	34.84	80.84
均值 1	65.58	66.46	73.29	71.77				

续表 4 空白膜正交试验结果(n)

实验组	因素				外观评分 (分)	成膜时间 (min)	成膜时间得分 (分)	总分 (分)
	A	B	C	D(误差)				
均值 2	69.63	81.97	74.41	73.51				
均值 3	83.10	69.88	70.61	73.03				
极差	17.51	15.51	3.78	1.75				

2.2 载药膜正交试验结果

对于载药膜基质性能的影响大小依次为 E、F、G，其中因素 E、F、G 对实验结果具有明显影响(P < 0.05)。因此，载药膜最佳组成配比为 E<sub>3</sub>F<sub>2</sub>G<sub>3</sub>，即 PVAa 3 mL、醋酸地塞米松 30 mg、甲硝唑 30 mg 所制成载药膜性能最佳，见表 5、6。

2.3 验证试验

2.3.1 成膜时间及外观验证

按正交试验优选出的载药膜制备工艺的最佳配比 E<sub>3</sub>F<sub>2</sub>G<sub>3</sub> 制备 3 批样品，按照评价方法进行评价，结果发现与载药膜正交试验结果中得分较高的 5、8 组比较，验证样品得分较高，所得优化制备工艺重复性良好。验证样品外观完整光洁、厚度一致、色泽均匀、

无明显气泡，见表 7。

2.3.2 溶化时限的验证

将最佳配比载药膜剪成 1 cm<sup>2</sup> 大小的薄膜 6 片，分别用两层筛孔内径为 2.0 mm 的不锈钢丝夹住，溶化时限平均值为 12.80 min，小于标准的 15 min，见表 8。

表 5 载药膜正交试验方差分析结果(n)

因素	偏差平方和	自由度	F <sub>比</sub>	F <sub>临界值</sub>	P
E	1 205.88	2	152.49	19.00	<0.05
F	267.94	2	33.88	19.00	<0.05
G	256.31	2	32.41	19.00	<0.05
H(误差)	7.91	2			

表 6 载药膜正交试验结果(n)

实验组	因素				外观评分 (分)	成膜时间 (min)	成膜时间得分 (分)	总分 (分)
	E	F	G	H(误差)				
1	1	1	1	1	18	189.3	22.19	40.19
2	1	2	2	2	24	133.2	31.52	55.52
3	1	3	3	3	31	142.7	29.43	60.43
4	2	1	2	3	27	120.5	34.86	61.86
5	2	2	3	1	50	125.7	33.42	83.42
6	2	3	1	2	24	105.0	40.00	64.00
7	3	1	3	2	42	109.3	38.42	80.42
8	3	2	1	3	48	118.1	35.57	83.57
9	3	3	2	1	38	109.8	38.24	76.24
均值 1	52.05	60.82	62.59	66.62				
均值 2	69.76	74.17	64.50	66.65				
均值 3	80.08	66.89	74.76	68.62				
极差	28.03	13.36	12.17	2.00				

表 7 载药膜样品成膜时间及外观验证结果

类别	组号	柔软性	光滑性	成膜性	均匀性	外观得分(分)	成膜时间(min)	成膜时间得分(分)	总分(分)
验证组	1	14	15	13	11	53	91.0	36.48	89.48
	2	12	13	12	14	51	83.0	40.00	91.00
	3	13	14	15	14	56	88.0	37.73	93.73
载药膜组	5	10	15	12	13	50	125.7	33.42	83.42
	8	12	9	13	14	48	118.1	35.57	83.57

表 8 药膜样品溶化时限验证结果

组别	溶化时限(min)						平均值 (min)	RSD(%)
	1	2	3	4	5	6		
验证组	14.76	10.61	12.37	13.43	11.57	14.07	12.80	1.57

### 2.3.3 质量差异的验证

将载药膜验证样品分割成 2 cm×2 cm 的小方块进行验证,结果发现超出质量差异限度(±15%)的仅 1 片,且没有超出限度的 1 倍,载药膜验证样品质量差异限度检查符合规定,见表 9。

表 9 载药膜样品质量差异验证结果

序号	质量 (mg)	与平均值的差 (mg)	与平均值的差占 平均值的比例(%)
1	2.600	0.15	5.91
2	2.400	-0.06	-2.24
3	2.500	0.05	1.83
4	2.700	0.25	9.98
5	2.100	-0.36	-14.46
6	2.100	-0.36	-14.46
7	2.600	0.15	5.91
8	2.400	-0.06	-2.24
9	2.300	-0.16	-6.31
10	2.500	0.05	1.83
11	2.800	0.35	14.05
12	2.000	-0.46	-18.53
13	2.100	-0.36	-14.46
14	2.400	-0.06	-2.24
15	2.700	0.25	9.98
16	2.700	0.25	9.98
17	2.700	0.25	9.98
18	2.400	-0.06	-2.24
19	2.500	0.05	1.83
20	2.600	0.15	5.91
平均值	2.455		

## 3 讨 论

ROU 由多种因素引起,发病原因复杂,发病机制目前尚未完全清楚,但目前广泛认为与以下 6 种因素有直接关系<sup>[11-12]</sup>:(1)遗传因素;(2)过敏与微量元素缺乏;(3)局部因素,如吸烟、创伤;(4)细菌感染;(5)免疫机制;(6)激素失调。目前 ROU 的治疗除了强调患者心理治疗及日常护理外,药物治疗是临床上主要的方法,包括免疫增强剂<sup>[13]</sup>、消化系统类药物<sup>[14]</sup>、抑制炎症反应类药物、抗菌药物、维生素类药物<sup>[15]</sup>和止

痛类药物。

本研究主要讨论制备工艺的最佳配比,所以选择对膜剂外观、成膜时间作为考察指标。PVA 作为常见的成膜材料,成膜性强,制成的膜剂光洁,溶化时限较短<sup>[16]</sup>,对成膜后的物理性能影响最大。甘油作为常见的增塑剂,可以增加膜剂的柔软性和柔韧性,还可以增加膜剂的湿度<sup>[17]</sup>,使之不容易干燥变硬变脆。从空白膜实验结果来看,PVA 低、PVA 中对空白膜的总评分有较明显影响( $P < 0.05$ ),PVA 低对成膜后总评分影响最大,其对空白膜成膜后最终评分的影响呈正相关,说明该黏度的 PVA 对膜剂的物理性能、成膜时间起着促进作用,可作为成膜材料中的主要成分。PVA 中随着剂量的增多,空白膜成膜后总评分呈先升高后降低的趋势,考虑其原因可能为随着黏度的增大影响了膜的柔软性、均匀性,延长了成膜时间。而甘油对载药膜的总评分影响不明显( $P > 0.05$ ),说明甘油主要起保湿剂和增塑剂的作用,对膜的物理性能影响不大,但甘油对成膜时间的影响较大,过多的甘油可一直维持膜剂表面的湿润,延长成膜时间。

本研究在空白膜最佳配比的基础上再研究含主药的载药膜的最佳配比,与只考虑成膜材料的传统研究方法相比,本研究增加了考察的因素,提示了主药也会对膜剂的物理性能有影响,可能原因为主药与成膜材料相互结合,不同主药的结合程度、结合方式不同,对膜剂的物理性能、成膜时间影响不同<sup>[18]</sup>。从载药膜试验结果来看,PVAa、醋酸地塞米松、甲硝唑均对载药膜的总评分有较明显影响( $P < 0.05$ ),其中对载药膜评分影响最大的为 PVAa,这说明主药对膜剂物理性能亦有影响。通过正交试验的结果来看,随着醋酸地塞米松剂量的增多,成膜后总评分呈先升高后降低的趋势,有可能是因为醋酸地塞米松溶解度达到饱和,不溶颗粒增多,影响了外观评分。PVAa 对载药膜成膜后最终评分的影响呈正相关,提示在成膜材料得到最优配比后可以作为一个整体来观察对膜剂综合得分的影响,不用再分别考察每个成膜材料对膜剂的影响,还提示成膜材料总用量占膜剂总质量 50% 以下时,与膜剂最后评分都呈正相关。

从验证试验可以看出,本研究得出的最优工艺所制备的膜剂同正交试验结果中得分较高的载药膜相比得分更高,且重复性较好,说明本研究方法可行度高,所得最优制备工艺的膜剂均匀度较好,符合《中国药典》2015 版对于膜剂重量差异的要求。溶化时限是

体现口腔膜剂特点的特征性体外检查项目,目前尚无统一标准,美国食品药品监督管理局(FDA)要求为 30 s,而《中国药典》2015 版中对于膜剂并没有相关要求,本研究采用了《中国药典》2015 版中克霉唑口腔药膜对于溶化时限的要求进行检测,结果符合要求,且精密度相对文献的结果较好<sup>[19]</sup>。

综上所述,本研究制成的复方鱼肝油膜剂外观良好,符合《中国药典》2015 版相关要求,为后续研究其质量控制方法、药动学参数提供了较好的基础。

## 参考文献

[1] 尚志忠,王安安,高晓通,等.复发性口腔溃疡的病因学研究进展[J/CD].全科口腔医学电子杂志,2019,6(19):26-27.

[2] 张优琴,江春霞,王智巍,等.复发性口腔溃疡的临床治疗进展[J].中国药房,2015,26(35):5030-5032.

[3] 李娟,全理树.复方鱼肝油擦剂的配制及临床应用[J].现代医药卫生,2005,21(19):2708.

[4] SRINATH M, HOSSEIN O. Polyvinyl alcohol in medicine and pharmacy: a perspective[J]. J Dev Drugs, 2013, 2(3): 112-116.

[5] 候昌元,李红玉.盐酸米诺环素膜剂的制备与质量控制[J].中国药师,2011,14(6):821-823.

[6] 李雪梅.氨基口腔粘附给药系统的研究[D].武汉:湖北中医药大学,2014.

[7] 阙慧卿,陈洪,彭华毅.雷公藤内酯醇纳米脂质体涂膜剂制备研究[J].中草药,2016,4(20):3626-3631.

[8] 张鹏,刘美欣,庞雅菊.中药“洗眼一号”涂膜剂的制备工艺研究[J].天津中医药,2016,33(7):437-439.

[9] SHOKOUHSADAT H, OMID S, et al. The most common herbs to cure the most common oral disease: stomatitis recurrent aphthous ulcer (RAU) [J]. Iran Red Crescent Med J, 2016, 18(2): e21694.

[10] SALOMÃO ISRAEL M L Q, MARCUS VINÍCIUS A S, et al. Recurrent aphthous ulceration: an

epidemiological study of etiological factors, treatment and differential diagnosis[J]. An Bras Dermatol, 2018, 93(3): 341-346.

- [11] SAMI K S, ANYA S S, et al. Recurrent aphthous ulceration: a review of potential causes and novel treatments[J]. J Dermatolog Treat, 2018, 29(6): 542-552.
- [12] BILODEAU E A, LALLA R V. Recurrent oral ulceration: etiology, classification, management, and diagnostic algorithm[J]. Periodontol 2000, 2019, 80(1): 49-60.
- [13] XUE Y, LIU J Y, ZHAO W F. A Comparison of immunomodulatory monotherapy and combination therapy for recurrent aphthous stomatitis[J]. Int J Pharmacology, 2018, 14(3): 377-383.
- [14] M K P D, D N S V R, KOPPAL S, et al. Efficacy of rebamipide and levamisole in the treatment of patients with recurrent aphthous ulcer: a comparative study [J]. J Clin Diagn Res, 2014, 8(11): ZC119-122.
- [15] RASI A, ZAMANIAN A, MEHRAN G, et al. Comparing the effect of injectable vitamin B with conventional oral treatment on aphthous stomatitis[J]. J Skin Stem Cell, 2018, 5(1): e69052.
- [16] LONDHE V Y, UMALKAR K B. Formulation development and evaluation of fast dissolving film of telmisartan [J]. Indian J Pharm Sci, 2012, 74(2): 122-126.
- [17] 邝婉容,刘芳,杜卓,等.丁香油口腔膜剂的制备与质量评价[J].山东化工,2015,44(16):22-23.
- [18] 许李莉.枸橼酸西地那非口腔速溶薄膜制剂的研究[D].苏州:苏州大学,2014.
- [19] 周禹宏,张金芬,房志仲.叶酸口腔速溶膜剂的质量控制[J].天津医科大学学报,2018,24(1): 78-82.

(收稿日期:2019-04-21 修回日期:2019-09-11)