



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 113456617 B

(45) 授权公告日 2023.03.17

(21) 申请号 202110819912.1 A61K 47/32 (2006.01)  
(22) 申请日 2021.07.20 A61K 47/38 (2006.01)  
(65) 同一申请的已公布的文献号 A61P 3/02 (2006.01)  
申请公布号 CN 113456617 A A61P 7/06 (2006.01)  
(43) 申请公布日 2021.10.01 审查员 王明  
(73) 专利权人 金陵药业股份有限公司  
地址 210038 江苏省南京市南京经济技术  
开发区新港大道58号  
(72) 发明人 李剑 黄彦博 黄春玉  
(74) 专利代理机构 南京天华专利代理有限责任  
公司 32218  
专利代理师 徐冬涛 邢贤冬  
(51) Int.Cl.  
A61K 9/70 (2006.01)  
A61K 31/295 (2006.01)

权利要求书1页 说明书6页

(54) 发明名称

一种琥珀酸亚铁口腔速溶膜及其制备方法

(57) 摘要

本发明公开了一种琥珀酸亚铁口腔速溶膜,该口腔速溶膜是以琥珀酸亚铁为活性成分,与成膜剂、增塑剂和掩味剂制成的;所述的活性成分与非活性成分的重量比为1~30:99~70;所述的成膜剂、增塑剂、掩味剂的重量比为8~5:1~3:1~2。本发明还公开了琥珀酸亚铁口腔速溶膜的制备方法,按配方分别称量琥珀酸亚铁、成膜剂、增塑剂和掩味剂,分散于水中,经搅拌、溶解制成成膜剂的质量分数为5%~15%的粘稠液,静置除去气泡,将得到的粘稠溶液铺于模具上或涂布成膜,干燥,起膜,切割成目标规格的膜片。本发明的琥珀酸亚铁口腔速溶膜不仅具有药物溶出速度快、吸收良好及其生物利用度高,而且易于携带、服药方便及患者顺应好等特定。

1. 一种琥珀酸亚铁口腔速溶膜,其特征在于:该口腔速溶膜是以琥珀酸亚铁为活性成分,与成膜剂、增塑剂和掩味剂制成的,所述的活性成分与非活性成分的重量比为1~30:99~70;所述的成膜剂、增塑剂、掩味剂重量比为8~5:1~3:1~2;所述的成膜剂选自聚乙烯吡咯烷酮;所述的增塑剂选自聚乙二醇;所述的掩味剂选自琥珀酸。

2. 一种琥珀酸亚铁口腔速溶膜,其特征在于:该口腔速溶膜是以琥珀酸亚铁为活性成分,与成膜剂、增塑剂和掩味剂制成的,所述的活性成分与非活性成分的重量比为1:2~3.5;所述的成膜剂、增塑剂、掩味剂重量比为8~5:1:1;所述的成膜剂选自聚乙烯吡咯烷酮;所述的增塑剂选自聚乙二醇;所述的掩味剂选自琥珀酸。

3. 根据权利要求1或2所述的琥珀酸亚铁口腔速溶膜,其特征在于:所述的琥珀酸亚铁口腔速溶膜是由以下方法制得的:按配方分别称量琥珀酸亚铁、成膜剂、增塑剂和掩味剂,分散于水中,经搅拌、溶解制成成膜剂的质量分数为5%~15%的粘稠液,静置除去气泡,将得到的粘稠溶液铺于模具上或涂布成膜,干燥,起膜,切割成目标规格的膜片。

4. 根据权利要求1或2所述的琥珀酸亚铁口腔速溶膜,其特征在于:所述的琥珀酸亚铁<100目。

5. 一种权利要求1或2所述的琥珀酸亚铁口腔速溶膜的制备方法,其特征在于:包括下列步骤:

步骤(1)、按配方称取原料,将琥珀酸亚铁、成膜剂、增塑剂和掩味剂分散于水中,得到成膜剂的质量分数为5%~15%的水分散体;

步骤(2)、上述水分散体搅拌至溶解,静置以除去气泡,得到粘稠液;

步骤(3)、将粘稠液涂布成膜,干燥;

步骤(4)、干燥后的膜起膜,切割成目标规格的膜片。

6. 根据权利要求5所述的琥珀酸亚铁口腔速溶膜的制备方法,其特征在于:按活性成分的标示量,将琥珀酸亚铁口腔速溶膜片分装于指定的聚乙烯/铝层复合膜袋独立包装中,得到独立包装的琥珀酸亚铁口腔速溶膜。

## 一种琥珀酸亚铁口腔速溶膜及其制备方法

### 技术领域

[0001] 本发明涉及一种口腔速溶膜及其制备方法,具体涉及一种琥珀酸亚铁口腔速溶膜及其可工业化实施的制备方法。

### 背景技术

[0002] 机体对铁的需求与供给失衡,导致体内贮存铁耗尽,继之红细胞内铁缺乏,最终引起缺铁性贫血。

[0003] 缺铁性贫血发病率在发展中国家、经济不发达地区及婴幼儿、育龄妇女明显偏高。人群调查显示:缺铁性贫血的年发病率在6个月~2岁婴幼儿为75.0%~82.5%、妊娠3个月以上妇女为66.7%、育龄妇女为43.3%、10岁~17岁青少年为13.2%;以上人群缺铁性贫血患病率分别为33.8%~45.7%、19.3%、11.4%、9.8%。

[0004] 缺铁性贫血主要与下列因素相关:婴幼儿辅食添加不足、妇女月经量过多/多次妊娠/哺乳、青少年偏食及某些病理因素,如胃大部切除、慢性失血、慢性腹泻、萎缩性胃炎和钩虫感染等。

[0005] 对缺铁性贫血的治疗原则是在积极纠正铁缺乏诱因的基础上,及时补充铁剂。

[0006] 补铁剂的发展大致可以分为四个阶段:第一代补铁剂以小分子无机铁盐为主,如硫酸亚铁;第二代补铁剂以有机酸铁盐为主,如琥珀酸亚铁;第一、二代补铁剂以口服二价铁为主;第三、第四代补铁剂以三价铁、静脉给药为主,如乙二胺四乙酸铁钠、蔗糖铁、羧基麦芽糖铁等。

[0007] 琥珀酸亚铁为含铁量34%~36%的无水碱式盐,形状为暗黄色无定形粉末,有微臭。根据WHO发布的BCS分类标准,琥珀酸亚铁为BCS<sub>3</sub>类药物,即高溶解性、高渗透性药物。琥珀酸亚铁具有许多优势:铁含量较高,几乎接近于同剂量下硫酸亚铁中铁含量的两倍;琥珀酸亚铁解离速率比硫酸亚铁缓慢,对胃肠道刺激性较小,副作用少而轻;琥珀酸亚铁在人体十二指肠及空肠近端吸收,其吸收率与亚铁的溶出速率、体内铁缺乏程度等因素相关。但在湿热条件下,琥珀酸亚铁不太稳定,易氧化为琥珀酸铁。

[0008] 口腔速溶膜剂通常是指口服给药后,能迅速溶解,通过口腔内或胃肠道粘膜吸收的固体制剂。口腔速溶膜剂的优势有:无需饮水,使用方便;一般产品被设计成一张邮票的尺寸,在口腔内快速溶解,并随正常吞咽动作咽下;患者顺应性好,尤其适用于吞咽不便的儿童或老年人服用;独立的单剂量包装而有效地隔绝空气、水分而增加药物的稳定性等。

### 发明内容

[0009] 本发明要解决的技术问题是提供一种琥珀酸亚铁口腔速溶膜,不仅使琥珀酸亚铁在口腔内迅速溶出、口感适宜,有利于胃及十二指肠部位有效成分的吸收和生物利用度提高,而且使患者易于携带、服药方便和顺应性好;同时制备简单,工艺重现性良好。

[0010] 为了达到上述目的,本发明提供如下技术方案:

[0011] 一种琥珀酸亚铁口腔速溶膜,该口腔速溶膜是以琥珀酸亚铁为活性成分,与成膜

剂、增塑剂和掩味剂制成的。

[0012] 所述的活性成分(琥珀酸亚铁)与非活性成分(成膜剂、增塑剂和掩味剂)的重量比为(1~30):(99~70),优选为1:2~3.5;所述的成膜剂、增塑剂、掩味剂的重量比(8~5):(1~3):(1~2),优选为8~5:1:1。

[0013] 所述的琥珀酸亚铁口腔速溶膜是由以下方法制得的:在室温条件下,按配方分别称量琥珀酸亚铁、成膜剂、增塑剂和掩味剂,分散于水中,经搅拌、溶解制成成膜剂的质量分数为5%~15%的粘稠液,静置以除去气泡,将得到的粘稠溶液铺于模具上或涂布成膜,干燥,起膜,切割成目标规格的电影片。

[0014] 所述的琥珀酸亚铁<100目。

[0015] 所述的成膜剂选自天然、水溶性高分子材料或合成、水溶性聚合物高分子材料或其他药剂学上允许的任意、水溶性成膜性材料中的一种或多种。所述的天然、水溶性高分子材料选自糊精、明胶、海藻酸钠、卡拉胶、黄原胶、瓜儿豆胶、甲壳素等;所述的合成、水溶性聚合物高分子材料选自聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯醇、羟丙甲纤维素、甲基纤维素、纤维素醚类聚合物、丙烯酸酯类聚合物等。

[0016] 优选的,所述的成膜剂选自聚乙烯吡咯烷酮、羟丙甲基纤维素。

[0017] 口腔速溶膜剂的一项重要特征是:在30秒或更短时间内,口腔速溶膜剂即可在口中融化。发明人发现:在琥珀酸亚铁口腔速溶膜剂中,若选用聚乙烯吡咯烷酮作为成膜性材料,不但其溶化速率快,而且溶化后形成的粘稠状液体有利于遮蔽味蕾对铁引起的不适口感。因此,更优选的,所述的成膜剂选自聚乙烯吡咯烷酮,具体为聚乙烯吡咯烷酮k30。

[0018] 所述的增塑剂选自多元醇类化合物或有机羧酸酯类化合物或其他药剂学上允许的任意、水溶性增塑剂中的一种或多种。所述的多元醇类化合物选自甘油、丙二醇、聚乙二醇等。所述的有机羧酸酯类化合物选自柠檬酸三乙酯、柠檬酸三丁酯、癸二酸二丁酯、邻苯二甲酸二乙酯等。

[0019] 优选的,所述的增塑剂选自聚乙二醇、柠檬酸三乙酯。

[0020] 更优选的,所述的增塑剂选自聚乙二醇,具体为聚乙二醇400。

[0021] 所述的掩味剂选自甜味剂、芳香剂、酸味剂、氨基酸类成分或其他药剂学上允许的任意、掩味剂中的一种或多种。所述的甜味剂选自蔗糖、蜂蜜、糖精钠、阿司巴坦、甜叶菊苷、罗汉果苷等。所述的芳香剂选自柠檬香精、薄荷香精、苹果香精、香蕉香精等。所述的酸味剂选自琥珀酸、枸橼酸等。所述的氨基酸类化合物选自精氨酸、谷氨酸钠等。

[0022] 优选的,所述的掩味剂选自琥珀酸、枸橼酸。

[0023] 配制不同分散介质,依法检测琥珀酸亚铁中亚铁离子的溶解度(mg/ml,37℃),结果见表1所示。发明人发现,在琥珀酸/氢氧化钠缓冲液中,亚铁离子溶解度明显增大,说明琥珀酸对琥珀酸亚铁的溶解具有明显的增溶作用。

[0024] 表1:琥珀酸亚铁中亚铁离子的溶解度(mg/ml,37℃)

[0025]

	pH1.2	pH2.0	pH4.5	pH6.8
盐酸溶液	3.22	0.81	/	/
琥珀酸/氢氧化钠缓冲液	4.1	1.85	2.11	2.31

[0026] 口腔速溶膜剂的重要特征是:服用时应该具有令人愉悦的口感,以增加患者服药的顺应性。发明人发现,在琥珀酸亚铁的口腔速溶膜剂中加入适量的琥珀酸,不但能有效增

加琥珀酸亚铁的溶解性,而且能明显改善琥珀酸亚铁的不良口感。

[0027] 更优选的,所述的掩味剂选自琥珀酸。

[0028] 作为本发明所述的琥珀酸亚铁口腔速溶膜的最优选技术方案,该口腔速溶膜是以琥珀酸亚铁为活性成分,以聚乙烯吡咯烷酮为成膜剂、聚乙二醇为增塑剂、琥珀酸为掩味剂制成的。

[0029] 本发明的另一个目的是提供所述的琥珀酸亚铁口腔速溶膜适于工业化实施的制备方法。

[0030] 一种琥珀酸亚铁口腔速溶膜的制备方法,包括下列步骤:

[0031] 步骤(1)、按配方称取原料,将琥珀酸亚铁、成膜剂、增塑剂和掩味剂分散于水中,得到成膜剂的质量分数为5%~15%的水分散体;

[0032] 步骤(2)、上述水分散体经充分搅拌至溶解,静置以除去气泡,得到粘稠液;

[0033] 步骤(3)、将粘稠液涂布成膜,干燥;

[0034] 步骤(4)、干燥后的膜起膜,切割成目标规格的电影片。

[0035] 步骤(2)中,静置的时间以静置至粘稠液表面无气泡为准。

[0036] 步骤(3)中,干燥的温度为60℃以下。

[0037] 作为本发明所述的琥珀酸亚铁口腔速溶膜的制备方法,还包括:琥珀酸亚铁口腔速溶膜片作相应的检验、检查合格,按活性成分的标示量,将琥珀酸亚铁口腔速溶膜片分装于指定的包装中,得到独立包装的琥珀酸亚铁口腔速溶膜。

[0038] 琥珀酸亚铁在潮湿条件下不太稳定。发明人发现:琥珀酸亚铁口腔速溶膜采用聚乙烯/铝层复合膜袋独立包装,可以使琥珀酸亚铁口腔速溶膜剂在长期、室温条件下储藏,稳定性更好。

### 具体实施方式

[0039] 本发明所用的琥珀酸亚铁由金陵药业股份有限公司南京金陵制药厂生产,所用的成膜剂、增塑剂和掩味剂等均为市购,且所有物料均符合《中国药典》2020版标准。

[0040] 口腔速溶膜质量评价的最重要的指标是载药性能评价,如口腔速溶膜剂的崩解时限及其含量。

[0041] 《中国药典》2020版、四部、0921“崩解时限检查法”中尚未收载“口腔速溶膜剂”检查法。发明人参照美国药品评价研究中心指南,设定本发明口腔速溶膜剂崩解时限检查采用模拟口腔液的pH 6.8磷酸缓冲液为介质,以《中国药典》2020版、四部、0921“崩解时限检查法”的试验装置及其要求,在30秒内,膜剂样品完全通过固定孔径筛网作为评价载药性能评价的指标。

[0042] 下述实施例的崩解时限测定参照《中国药典》2020版、四部、0921“崩解时限检查法”的试验装置及其要求,崩解用介质为pH 6.8磷酸缓冲液,崩解时限为30秒。

[0043] 实施例1

[0044] 琥珀酸亚铁口腔速溶膜的配方:

	琥珀酸亚铁 (<100 目)	300g
	聚乙烯吡咯烷酮 k30	560g
[0045]	聚乙二醇 400	70g
	琥珀酸	70g
	纯化水	4600g

[0046] 制备:按照配方称量琥珀酸亚铁、聚乙烯吡咯烷酮k30、聚乙二醇400、琥珀酸和纯化水,将琥珀酸亚铁、聚乙烯吡咯烷酮k30、聚乙二醇400和琥珀酸分散于纯化水中,搅拌至溶解,制成聚乙烯吡咯烷酮k30质量分数为10%的粘稠液,静置至溶液表面无气泡;将该粘稠液涂布成膜,置于干燥箱中60℃保温干燥;经检测涂布膜水分含量<1%,符合相关规定,起膜,切割成目标规格的膜片;取膜剂样品进行“崩解时限”检测。

[0047] 崩解时限检查:取供试膜剂样品6份,分别置于吊篮的玻璃管中,启动崩解仪进行检查,30秒内,样品完全通过固定孔径筛网,则符合规定。结果见表2。

[0048] 表2:实施例1琥珀酸亚铁口腔速溶膜的崩解时限检查结果

[0049]	膜剂样品	1	2	3	4	5	6
	崩解时限(秒)	12	9	10	10	11	12

[0050] 采用聚乙烯/铝层复合膜密封包装琥珀酸亚铁口腔速溶膜样品。

[0051] 实施例2

[0052] 琥珀酸亚铁口腔速溶膜的配方:

	琥珀酸亚铁 (<100 目)	200g
	聚乙烯吡咯烷酮 k30	560g
[0053]	聚乙二醇 400	70g
	琥珀酸	70g
	纯化水	4700g

[0054] 制备:按照配方称量琥珀酸亚铁、聚乙烯吡咯烷酮k30、聚乙二醇400、琥珀酸和纯化水,将琥珀酸亚铁、聚乙烯吡咯烷酮k30、聚乙二醇400和琥珀酸分散于纯化水中,搅拌至溶解,制成聚乙烯吡咯烷酮k30质量分数为10%的粘稠液,静置至溶液表面无气泡;将该粘稠液涂布成膜,置于干燥箱中60℃保温干燥;经检测涂布膜水分含量<1%,符合相关规定,起膜,切割成目标规格的膜片;取膜剂样品进行“崩解时限”检测。

[0055] 崩解时限检查:取供试膜剂样品6份,分别置于吊篮的玻璃管中,启动崩解仪进行检查,30秒内,样品完全通过固定孔径筛网,则符合规定。结果见表3。

[0056] 表3:实施例2琥珀酸亚铁口腔速溶膜的崩解时限检查结果

[0057]	膜剂样品	1	2	3	4	5	6
	崩解时限(秒)	14	18	15	17	17	14

[0058] 实施例3

[0059] 照实施例1制备琥珀酸亚铁口腔速溶膜样品并包装,进行“影响因素试验”。

[0060] 按照中国药典2020版、四部、9001《原料药与药物制剂稳定性试验指导原则》,取聚

乙烯/铝层复合膜袋包装的琥珀酸亚铁口腔速溶膜(本品在高湿条件下易溶解成团,在高温条件下易氧化,所以采用完整包装的样品进行影响因素试验),分别置于高温(60℃)、高湿(25℃±5%,RH92.5%)、强光(4500Lx±500Lx)条件下,于0天、5天、10天取样,依法进行崩解时限、含量检查。结果见表4、表5。

[0061] 表4:不同影响因素下琥珀酸亚铁口腔速溶膜的崩解时限检查结果(单位:秒)

取样序号 \ 崩解时限	0天	高温5天	高湿5天	强光5天
1	12	12	12	11
2	9	10	12	12
3	10	12	10	12
4	10	11	10	11
5	11	12	12	12
6	12	13	12	11
取样序号 \ 崩解时限		高温10天	高湿10天	强光10天
1	/	10	12	12
2	/	9	9	9
3	/	10	10	11
4	/	11	12	10
5	/	12	12	12
6	/	11	9	12

[0062]

[0063] 表5:不同影响因素下琥珀酸亚铁口腔速溶膜中铁含量检查结果

0天	高温5天	高湿5天	强光5天
35.0%	34.3%	34.6%	34.5%
0天	高温10天	高湿10天	光照10天
35.0%	34.3%	34.5%	34.7%

[0065] 注:铁含量以亚铁计,应为标示量的31.5%~37.0%;为6个琥珀酸亚铁口腔速溶膜样品的平均值。

[0066] 实施例4

[0067] 照实施例1制备3批琥珀酸亚铁口腔速溶膜样品并包装,进行“加速稳定性试验”。

[0068] 按照中国药典2020版、四部、9001《原料药与药物制剂稳定性试验指导原则》,取聚乙烯/铝层复合膜袋包装的琥珀酸亚铁口腔速溶膜样品,置于恒温恒湿箱中(40℃±2℃、RH75%±5%),分别于0、1、2、3和6个月取样,依法进行其崩解时限、含量检查,每个批次分别检测三次。结果见表6、表7。

[0069] 表6:加速稳定试验条件下琥珀酸亚铁口腔速溶膜的崩解时限检查结果(单位:秒)

崩解时限 批次	0 天	1 个月	2 个月	3 个月	6 个月
	1	12	10	11	12
2	10	10	12	11	9
3	9	11	12	12	11
[0070] 1	13	12	12	11	13
2	12	10	11	9	12
3	12	10	12	12	12
1	10	10	11	10	10
2	9	12	11	12	12
3	12	12	12	12	12

[0071] 表7:加速稳定试验条件下琥珀酸亚铁口腔速溶膜的铁含量检查结果

批次	0天	加速1个月	加速2个月	加速3个月	加速6个月
1	34.6%	34.4%	34.4%	34.4%	32.3%
2	34.4%	34.4%	34.3%	34.0%	35.0%
3	34.3%	34.4%	34.4%	34.1%	34.2%
1	35.2%	34.9%	35.1%	34.4%	33.0%
2	34.5%	34.4%	34.2%	34.3%	34.2%
3	34.2%	34.4%	34.3%	34.4%	34.2%
1	34.6%	34.4%	34.6%	33.8%	32.8%
2	34.4%	34.4%	34.3%	34.0%	34.9%
3	34.2%	35.1%	34.8%	34.8%	35.0%

[0073] 注:铁含量以亚铁计,应为标示量的31.5%~37.0%。