

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl<sup>7</sup>

A61K 9/20

A61K 47/32 C08K 3/08

A61P 43/00



# [12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 00801043.9

[45] 授权公告日 2004 年 11 月 10 日

[11] 授权公告号 CN 1174743C

[22] 申请日 2000.3.28 [21] 申请号 00801043.9

[30] 优先权

[32] 1999.4.6 [33] DE [31] 19915420.1

[86] 国际申请 PCT/EP2000/002715 2000.3.28

[87] 国际公布 WO2000/059478 德 2000.10.12

[85] 进入国家阶段日期 2001.2.6

[71] 专利权人 BASF 公司

地址 德国路德维希港

[72] 发明人 V·比勒 U·菲尔格斯

T·施内德尔

审查员 刘 锋

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 温宏艳 谭明胜

权利要求书 1 页 说明书 6 页

[54] 发明名称 稳定化的聚乙烯基吡咯烷酮制剂

[57] 摘要

本发明涉及含有可溶或不溶的聚乙烯基吡咯烷酮和/或聚乙烯基吡咯烷酮共聚物的或由它们组成的并适合用作药剂制剂的助剂的粉末制剂。本发明制剂含有非常少量的, 均匀分布量的重金属(这些量在生理上可耐受)或非常少量的过氧化物裂解酶。

ISSN 1008-4274

1、包括可溶或不溶的聚乙烯基吡咯烷酮和/或乙烯基吡咯烷酮与选自乙烯基咪唑、乙烯基己内酰胺、丙烯酸和甲基丙烯酸的 C<sub>1-18</sub>-烷基酯、丙烯酸和甲基丙烯酸的 C<sub>1-18</sub>-烷基乙烯酯的单体的共聚物的或由它们组成的并适合用作药物配制剂的助剂的一种粉料形式的制剂，它包括在均匀分散体中的、1-10ppm 的选自铜，钴，锌和锰的重金属，或 0.1-20ppm 的过氧化氢酶或过氧化物酶。

2、权利要求 1 所要求的制剂，它包括 1-10ppm 的铜。

3、权利要求 1 所要求的包括可溶或不溶的聚乙烯基吡咯烷酮或乙烯基吡咯烷酮与选自乙烯基咪唑、乙烯基己内酰胺、丙烯酸和甲基丙烯酸的 C<sub>1-18</sub>-烷基酯、丙烯酸和甲基丙烯酸的 C<sub>1-18</sub>-烷基乙烯酯的单体的共聚物的或由它们组成的并适合用作药物制剂的助剂的一种粉料形式的制剂的稳定方法，它包括将 1-10ppm 的选自铜，钴，锌和锰的重金属，或 0.1-20ppm 的过氧化氢酶或过氧化物酶加到聚合物的水溶液中，以及通过干燥将聚合物转化为粉料。

4、权利要求 3 所要求的方法，其中将可溶的铜盐，过氧化物酶或过氧化氢酶加到聚合物溶液中。

5、权利要求 3 所要求的方法，其中干燥通过喷雾干燥或转鼓干燥来进行。

6、权利要求 1 所要求的制剂用作生产含药物片剂的助剂的用途。

7、权利要求 1 所要求的制剂作为片剂粘结剂或崩解剂的用途。

## 稳定化的聚乙烯基吡咯烷酮制剂

## 技术领域

5 本发明涉及包括聚乙烯基吡咯烷酮和/或聚乙烯基吡咯烷酮共聚物的、添加非常少量的重金属或过氧化物裂解酶的并且适合作为药物制剂的助剂的一种粉料形式的稳定化制剂以及涉及这些制剂的生产。

## 背景技术

10 聚合物如均聚的，可溶的或不溶的聚乙烯基吡咯烷酮（“povidone”或“crospovidone”）和乙烯基吡咯烷酮/乙酸乙烯酯共聚物（“copovidone”）在它们聚合之后通过喷雾干燥、转鼓干燥或其它热空气干燥被转化为自由流动粉料。在这些加工的过程中，由于与空气和热的强烈接触，形成了痕量的过氧化物，以及在随后的包装和贮存过程中它的含量增加。在目前的药典中，例如在 Ph. Eur. 3 和 JP XIII 中，物质中的最高过氧化物含量被限制到 400ppm。虽然  
15 隔绝空气干燥，在低温下贮存或在真空或惰性气体下密封包装能够减慢过氧化物形成的动力学，但它们不能防止它。

全世界广泛使用各种类型所述聚乙烯基吡咯烷酮聚合物（povidone, crospovidone 和 copovidone）在许多不同药物形式中用作赋形剂，附带使用固体形式的粘结剂和崩解剂（disintegrant），例如主要用于片剂和胶囊。赋形剂同样以固体形式存在于这些药剂  
20 中，以及在与敏感活性组分一起加工和贮存的过程中，由于氧化，可对它的稳定性有不良效果。典型实例是麦角生物碱，激素，抗生素如多西环素，甲福明和吗多明。为此理由，对于聚乙烯基吡咯烷酮与这类氧化敏感活性组分的结合使用有严格的限制。因此在这些情况下极可能仅使用新鲜制备的聚乙烯基吡咯烷酮，其过氧化物含量没有因为  
25 贮存而进一步增加。然而，在全世界许多国家这类材料的供给常常牵涉到供应系统的主要问题。

## 发明内容

本发明的目的是推荐过氧化物含量大大减少的含聚乙烯基吡咯烷酮的助剂。

30 我们发现，该目的可由含有可溶或不溶的聚乙烯基吡咯烷酮和/或聚乙烯基吡咯烷酮共聚物的或由它们组成的、并适合用作药物配制剂的助剂的粉料形式的制剂达到，该制剂包括为均匀分散体形式的、

非常少量的重金属，这些量在生理上是可耐受的，或者非常少量的过氧化物裂解酶。

5 真实的是，专业文献公开了聚乙烯基吡咯烷酮也与金属（例如与钴，镍和锰）形成了化学计量的配合物（与碘类似），以及这些配合物催化在 pH7.3 以上的水溶液中过氧化氢的分解（S. Sh. Rashidova, M. D. Inoyatov, Usb. Khim. Zh 3, 第 32-44 页, (1977)）。同样已知的是，在聚乙烯基吡咯烷酮的存在下，过氧化氢特别通过溶液中的过氧化物酶或过氧化氢酶降解（WO 9415648）。

10 然而，在文献中所述的全部情况下，在溶液中使用高浓度的金属配合物和酶。

不令人奇怪的是，极少量的，通常低于 10ppm 的重金属不仅降低了在溶液中的过氧化物浓度，而且对粉料形式有稳定效果，以致在贮存中过氧化物含量实际上没有进一步增加，如在不稳定制剂中所发生的那样。这是令人惊奇的，因为在固体状态形式中仅可能发生局部化学反

15 学反应，以及对于稳定剂更大程度的稀释来说不可预见的是同样以低浓度存在的新形成的过氧化物的任何反应完全是可能的。最后，文献含有聚乙烯基吡咯烷酮不仅能稳定而且能抑制酶的信息，以致也因为这个理由，根据本发明添加的酶的固定的有利效果是令人惊奇的。

20 重金属和/或酶的添加是相对窄范围的。一方面，特定量对于效果是必需的。另一方面，上限根据生理耐受力设定。

因此，一般不会超过 10ppm 的重金属的添加量（基于金属重量/粉状助剂重量）。1-10ppm 的量是优选的，尤其 5-8ppm。

因为生理耐受力的原因，酶的上限不是严格的。0.1-20ppm，尤其 0.5-10ppm 的量是优选的。

25 适合的重金属的实例是锰，锌，钴和尤其铜。根据本发明使用的过氧化物裂解酶尤其是过氧化氢酶和过氧化物酶。

生产稳定化制剂的工序满足以下条件则是有利的：应使得重金属以其水溶性盐（例如硫酸盐或氯化物）的形式加到聚合物的溶液或悬浮体中，再干燥溶液或悬浮体。尽管可以任何适宜的方式进行干燥，

30 但喷雾干燥或转鼓干燥是优选的。

另外，生产含乙烯基吡咯烷酮的助剂的这些方法是已知，详细情况可参见标准文献。

(a)可溶的聚乙烯基吡咯烷酮类(povidone), (b)不溶的聚乙烯基吡咯烷酮类(crospovidone)和(c)聚乙烯基吡咯烷酮共聚物(例如乙烯基吡咯烷酮/乙酸乙烯酯共聚物(copovidone), 根据本发明用作助剂)的化学和物理性能也详细描述在文献中。

5 聚合物(a)一般理解为平均分子量  $M_n$  为 2000-1,500,000 (=K 值为 10-96)的那些, 详细描述在 the European Pharmacopoeia 1998 第九分册专题“Povidonum”的注释中。特意参考该定义, 这里所做的陈述被认为是引入本文。

10 (b)是指其平均分子量不能测定的端聚物, 因为它们在所有溶剂中是完全不溶的。因为 IR 光谱与 povidone(a)的谱实际相同, 能够假定象在书“Kollidon, Polyvinylpyrrolidone for the pharmaceutical industry”第四版 1999, BASF Aktiengesellschaft 中描述的那些一样, 它们基本上是物理上交联的乙烯基吡咯烷酮的均聚物。

15 (c)是指下列物质的可溶或部分不溶的共聚物: 乙烯基咪唑、乙烯基己内酰胺与乙烯基吡咯烷酮的共聚物; 丙烯酸和甲基丙烯酸的  $C_{1-18}$ -烷基酯与乙烯基吡咯烷酮的共聚物; (甲基)丙烯酸的  $C_{1-18}$ -烷基乙烯酯与乙烯基吡咯烷酮的共聚物。丙烯酸或甲基丙烯酸的  $C_{1-18}$ -烷基酯例如指丙烯酸乙酯, 丙烯酸叔丁酯。

20  $C_{1-18}$ -烷基乙烯酯例如可以是乙酸乙烯酯, 丙酸乙烯酯, (甲基)丙烯酸硬脂酯, (甲基)丙烯酸丁烯酯。优选的共聚物是 K 值为 20-50 的乙酸乙烯酯和乙烯基吡咯烷酮的那些, 它的溶解度取决于两种单体的比率。在这种情况下比率优选为 6 份乙烯基吡咯烷酮对 4 份乙酸乙烯酯, 该比率能得到在水中仍然可溶的和 K 值为 25-35 的聚合物,  
25 与描述在书“Kollidon, Polyvinylpyrrolidone for the pharmaceutical industry”第四版 1999, BASF Aktiengesellschaft 中的那些相同。

根据本发明的稳定化特别适合用于想要用来生产片剂的那些制剂。在这方面的主要的用途是 povidone(a)和 copovidone(c)作为有  
30 湿颗粒的片剂粘结剂或作为干粘结剂的用途。详细情况参见书“Kollidon, Polyvinylpyrrolidone for the pharmaceutical industry”第四版 1999, BASF Aktiengesellschaft。

另一用途是提供作为片剂的崩解剂的稳定化助剂。Crospovidone(b)尤其适合于此。

适合的片剂制剂例如由活性组分，增量剂，作为粘结剂的 povidone 或 copovidone，作为沉降抑制剂的 crospovidone，作为增量剂和调味剂的蔗糖，作为离子组分的柠檬酸，防腐剂和水组成。

5 具体实施方式

实施例 1

将 povidone K25(聚乙烯基吡咯烷酮; K 值 25)的溶液与各种用量的 0.01% 浓度氯化铜溶液混合，并在 100℃ 下干燥。研磨所得到的粉料，在室温和常压下的密闭容器中贮存。

10 表 1

所添加的铜量 (基于 povidone 粉料)	在贮存后的过氧化物含量(ppm)			
	在干燥后	在 6 个月 后	在 12 个月 后	在 24 个月 后
2ppm	58	253	276	322
4ppm	69	184	184	253
6ppm	69	69	69	<50
8ppm	69	58	<50	<50

从表 1 可明显看出，添加至多 4ppm 的铜仅能轻微防止过氧化物的形成。在添加 6ppm 的铜后，过氧化物含量在贮存过程中保持恒定，以及有 8ppm 时在贮存过程中实际上减少了。

实施例 2

15 将 povidone K25 的溶液与各种量的氯化铜和氯化钴(1:1)的 0.01% 浓度溶液混合，并在 100℃ 下干燥。研磨所得到的粉料，在室温和常压下的密闭容器中贮存。

表 2

所添加的金属量 (基于 povidone 粉料)	在贮存后的过氧化物含量(ppm)			
	在干燥后	在 6 个月 后	在 12 个月 后	在 24 个月 后
1ppmCu+1ppmCo	103	207	230	253
3ppmCu+3ppmCo	69	184	270	276
4ppmCu+4ppmCo	69	126	207	207
5ppmCu+5ppmCo	69	69	58	69

表 2 表明单独用铜有更好的效果。

### 实施例 3

将 povidone K30 与各种量的 0.01% 浓度氯化铜溶液混合，并喷雾干燥。粉料在室温下的开放容器中贮存。

5

表 3

所添加的铜量 (基于 povidone 粉料)	在贮存后的过氧化物含量 (ppm)			
	在干燥后	在 1 个月 后	在 2 个月 后	在 6 个月 后
0ppm	69	138	161	230
4.7ppm	115	115	115	92
9.4ppm	69	46	46	23

### 实施例 4

将 70wt% 的乙烯基吡咯烷酮和 30wt% 的甲基丙烯酸硬脂酯的共聚物的溶液与各种量的 0.01% 浓度氯化铜溶液混合，并在 100℃ 下干燥。所得到的产品在室温和常压下的密闭容器中贮存。

10

表 4

所添加的铜量 (基于 粉料) [ppm]	在干燥后的过氧 化物含量 [ppm]	贮存 4 周后的过氧 化物含量 [ppm]
0	30	62
7	30	24
10	30	22

从表 4 可明显看出，添加铜防止过氧化物形成的作用不限于乙烯基吡咯烷酮的均聚物，而且对它的共聚物也表现了可比的效果。

### 实施例 5

以下实施例表明即使添加很小量的酶，过氧化氢酶也与在聚乙烯基吡咯烷酮中形成的过氧化物反应并分解它。

15

为此目的，将 50g 份的有不同过氧化物含量的两种不同批次的 povidone K25 的大约 30% 浓度的水溶液 (pH3.0-5.0) 与各种量的过氧化氢酶的 0.1 和 0.001% 浓度水溶液混合，并在室温下放置 1 小时，以及通过在 Ph. Eur. "Povidone" 专题中的方法测量过氧化物含量。

表 5

所添加的过氧化氢 酶的量, 按粉料计	过氧化物含量, 基于溶液 [ppm]	
	第一批 povidone	第二批 povidone
没有添加	124	59
1ug (0.07ppm)	122	57
10ug (0.7ppm)	89	42
100ug (6.7ppm)	26	26