

(19) DANMARK



PATENTDIREKTORATET
TAASTRUP



(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT

(11) 159590 B

(21) Patentansøgning nr.: 3210/81

(22) Indleveringsdag: 17 jul 1981

(41) Alm. tilgængelig: 30 jan 1982

(44) Fremlagt: 05 nov 1990

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 29 jul 1980 US 173310

(51) Int.Cl.⁵ A 61 K 31/445
//(A 61 K 31/445,
A 61 K 47:12)

(71) Ansøger: *Sanofi S.A.; 40 Avenue Goerge V; 75008 Paris, FR

(72) Opfinder: Zaka-Ud-Din Tanwir *Chowhan; US

(74) Fuldmægtig: Firmaet Chas. Hude

(54) **Fremgangsmåde til forhindring af nedbrydning af thieno-pyridinderivater**

(56) Fremdragne publikationer

GB pat. nr. 1540743
Andre publikationer. Merck Index, 7. ed. (1960), s. 12-13.

(57) Sammendrag:

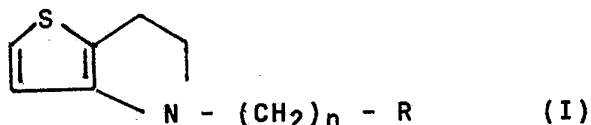
3210-81

Nedbrydning af et syresalt af en thieno-pyridinafledt forbindelse hindres ved, at en farmaceutisk acceptabel, ikke-flygtig organisk syre (især citronsyre) sættes til et syresalt af den thieno-pyridinafledte forbindelse og eventuelt andre passende farmaceutiske excipienser.

DK 159590 B

Den foreliggende opfindelse angår en fremgangsmåde til hindring af nedbrydning af farmaceutisk acceptable syreadditions-salte af thieno-pyridinderivater med formlen

5



10 hvori R betegner phenyl, der eventuelt er substitueret med 1-3 halogenatomer, og n er 1 eller 2, når forbindelsen indgår i et farmaceutisk acceptabelt præparat indeholdende mindst én farmaceutisk acceptabel excipiens.

15 Som følge af behovet for at lette fremstillingen, anvendelsen eller indtagelsen af et lægemiddel, styre enhedsdosen og lette emballering og håndtering, fremstilles og markedsføres lægemidler almindeligvis i kombination med andre bestanddele af ringe eller ingen terapeutisk værdi. I relation til disse betragtninger må der tages hensyn til behovet for at bevare præparatets stabilitet i løbet af dets holdetid med henblik på at
20 opretholde enhedsdosen og undgå nogen som helst utilsigtede virkninger, som kunne hidrøre fra nedbrydning af lægemidlet eller excipienserne.

25 Hidtil fremstillede præparatpiller og -kapsler indeholdende et thieno-pyridinafledt lægemiddel med betegnelsen ticlopidinhydrochlorid (se US patentskrift nr. 4.051.141) er blevet misfarvet under normal lagring. Analyse af disse materialer viste, at nedbrydning af ticlopidin var ansvarlig for misfarvningen. Tilstedeværelsen af visse excipienser, såsom gelatine,
30 povidon og magnesiumstearat, viste sig at være den initierende faktor med hensyn til denne nedbrydning. For at kunne markedsføre et effektivt og acceptabelt lægemiddel med denne opbygning i det foreslåede præparat var der behov for et middel til
35 at hindre denne nedbrydning, hvilket middel ikke måtte genere virkningen af lægemidlet eller have en ugunstig eller skadelig virkning på brugeren.

Ingen oplysninger i litteraturen omhandler direkte forhindring af nedbrydningen af præparater indeholdende thieno-pyridinforbindelser, såvidt det vides. Antioxidanter og chelatdannende additiver står til rådighed inden for det kemiske område. Udvalget, for så vidt angår lægemiddelpræparater, er imidlertid begrænset af kravet om, at disse additiver skal være farmaceutisk acceptable i de mængder, der er nødvendige til stabilisering af forbindelserne i præparaterne.

En klasse antioxidationsmiddel og chelatdannende additiv til stabilisering af organiske forbindelser og præparater er ikke-flygtige organiske syrer. F.eks. har ascorbinsyre og citronsyre samt æblesyre og vinsyre alle været benyttet som stabilisatorer. Især citronsyre har været benyttet til stabilisering af fedtstoffer og olier (USA patentskrifterne nr. 2.197.269 og nr. 3.294.825), hydroquinonopløsninger (USA patentskrift nr. 3.855.150) og lægemidler, såsom fluocinolonacetonid (britisk patentansøgning nr. 41043/62), forbindelser af PGE-rækken (tysk patentskrift nr. 2.353.797) og L-dopa-præparater (japansk patentskrift nr. 7 9014-167). I intet af disse litteratursteder er det imidlertid foreslået, at citronsyre eller andre i nævnte additivklasse ville være nyttige til stabilisering af syreadditionssalte af thieno-pyridinforbindelser i faste doseringspræparater, såsom kapsler og tabletter.

Det har nu vist sig, at citronsyre ved tilsætning til syreadditionssalte af thieno-pyridinafledte forbindelser i tørre præparater effektivt forhindrer misfarvning under normale fremstillings- og lagringsbetingelser og ikke har nogen generende virkning med hensyn til lægemiddeleffektiviteten.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen er ejendommelig ved, at der sammen med mindst én excipiens sættes citronsyre til nævnte præparat under fremstillingen deraf.

Af særlig interesse er stabilisering af forbindelsen 5-(2-chlorbenzyl)-4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]-pyridin-HCl (ticlopidin-HCl).

Andre farmaceutisk acceptable excipienser kan være til stede, såsom et smøremiddel, et disintegrerende middel, et strækmiddel og et bindemiddel.

5 Fremgangsmåden ifølge opfindelsen udføres typisk ved at fremstille et præparat af syreadditionssalte af thieno-pyridinafledte forbindelser, f.eks. forbindelser med ovenstående formel I, hvilket præparat indeholder lægemidlet i en farmaceutisk terapeutisk mængde, citronsyre, et smøremiddel, et bindemiddel, et disintegrerende middel og et fortyndingsmiddel. Både
10 tabletter og kapsler kan fremstilles ud fra denne sammensætning.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen kan anvendes i forbindelse med ethvert syresalt af en thieno-pyridinafledt forbindelse med formlen I som ovenfor anført, f.eks. salte med uorganiske syrer, såsom saltsyre, hydrogenbromidsyre, svovlsyre, salpetersyre eller phosphorsyre, eller salte med organiske syrer, såsom eddikesyre, propionsyre, glycolsyre, mælkesyre, pyrodruesyre, oxalsyre, malonsyre, ravsyre, æblesyre, maleinsyre, fumarisyre, vinsyre, citronsyre, benzoesyre, kanelisyre, mandelsyre, methansulfonsyre, ethansulfonsyre, p-toluensulfonsyre, salicylsyre og lignende. Saltsyresaltet foretrækkes. En terapeutisk effektiv mængde af syresaltet vil generelt være den
20 mængde, der er nødvendig til opnåelse af den ønskede farmakologiske effekt, og den vil udgøre ca. 40-90 vægt% pr. enhedsdosis. En enhedsdosis er en pille eller kapsel indeholdende en terapeutisk mængde af nævnte lægemiddel plus hvilke som helst tilsatte excipienser.

30 Den organiske syre er generelt til stede i en mængde på 0,5-5,0 vægt%.

Et smøremiddel er generelt en fedtsyreafledt forbindelse eller mineralolie, der blandes med præparatet til smøring af stemplet og matricen, der benyttes til formning af piller og
35 fyldning af kapsler. Ethvert hertil kendt smøremiddel kan be-

nyttes ved udøvelsen af opfindelsen, f.eks. magnesiumstearat, calciumstearat, stearinsyre, smørende voks ("lubriwax"), mineralolie og lignende, men magnesiumstearat foretrækkes. En foretrukken mængde er 0,2-3 tørvægt%.

5

Et eller flere bindemidler i en mængde på 1-5 vægt% kan være valgt blandt bindemidler, der generelt står til rådighed, såsom povidon (polyvinylpyrrolidinon), stivelsespasta eller polymere, men povidon foretrækkes.

10

Et disintegrerende middel til hjælp ved opbrydningen og disintegreringen af det fremstillede præparat inkorporeres i præparatet i en mængde på 5-15 tørvægt%. Ethvert kendt disintegrationsmiddel kan anvendes heri, men majsstivelse foretrækkes.

15

Valget af et fortyndingsmiddel eller fortyndingsmidler beror på den person, der udøver opfindelsen, men almindelig lactose foretrækkes. Det tilsættes i den procentiske mængde, der er nødvendig for at tilvejebringe ensartet tørpulvervægt.

20

Opfindelsen illustreres nærmere i de følgende eksempler på fremstilling af ticlopidin-HCl i tablet- og pilleform.

25

Eksempel 1TABLETTER

Bestanddele	Kvalitet	Gram pr. 20.000 tabletter	mg/tablet
Ticlopidinhydrochlorid		5.000 g	250,0
30 Lactose, almindelig (regular)	USP	1.747	87,35
Povidon (K29-32)	USP	156	7,8
Citronsyre vandfrit	USP	78	3,9
Majsstivelse	USP	780	39,0
Magnesiumstearat	USP	39	1,95
35 Samlet vægt		7.800 g	390,0
Renset vand	USP	1.350 ml	0,0675 ml

Tabletter fremstilles som følger. Ticlopidinhydrochlorid og lactose blandes i en planetblander i 10 min. Povidon og citronsyre opløses i 1350 ml rensset vand og sættes langsomt under kontinuerlig omrøring til lægemiddel/lactoseblanding. Det resulterende våde granulat blandes i 5 min. og føres derefter gennem en sigte nr. 4 eller nr. 8. Granulatet tørres ved 40°C til et fugtighedsindhold mellem 0,5% og 1,5% og føres gennem en sigte nr. 16. Magnesiumstearatet og majsstivelsen blandes grundigt, og blandingen blandes med det tørrede, sigtede granulat, idet der blandes i 5 min. Hvis fugtighedsindholdet er mellem 1,5% og 2,5%, komprimeres granulatet til dannelse af tabletter. Som et sidste trin gives tabletterne et passende overtræk.

15

Et eksempel på et sådant overtræk er nedenfor anført for en 250 mg tablet.

<u>Sammensætning af tabletovertræk</u>		<u>% vægt/vægt</u>
20	Hydroxypropylmethylcellulose 2910 (E-5, Premium) USP	9,0
	Talk USP	3,0
	Titaniumdioxid USP	4,0
	PEG-6000 USP	2,0
25	Renset vand USP	82,0
		<hr/> 100,0

Sammenligningsforsøg med præparater med eller uden citronsyre (benyttet som stabiliseringsmiddel) er anført nedenfor.

30

35

TABEL I

Overtrukne tabletter, der
er bulk-lagret

5	Tid i måneder	Temperatur °C	Produktudseende	
			Ticlopidin-HCl-tabletter med citronsyre (eksempel 1)	Ticlopidin-HCl-tabletter uden citronsyre (sammenligningseksempel)
10	Til at begynde med	R.T.*	Afrundede tabletter overtrukket med en hvid hinde	Afrundede tabletter, der er overtrukket med en hvid hinde
	1	R.T.	Ingen ændring	Off white
	4,5	R.T.	Ingen ændring	Svagt gule
15	7,5	R.T.	Ingen ændring	Svagt gule

* RT = stuetemperatur.

TABEL 2

20 Overtrukne tabletter, der er lagret i en hermetisk lukket gul polystyrenflaske.

25	Tid i måneder	Temperatur °C	Produktudseende	
			Ticlopidin-HCl-tabletter med citronsyre (eksempel 1)	Ticlopidin-HCl-tabletter uden citronsyre (sammenligningseksempel)
30	Til at begynde med	R.T.*	Som ovenfor beskrevet	Som ovenfor beskrevet
	1	R.T.	Ingen ændring	Ingen ændring
	3	40	Ingen ændring	Svagt gule
	6	40	Ingen ændring	Gule
35	6,5	R.T.	Ingen ændring	Gule

* RT = stuetemperatur.

Eksempel 2Kapsler

	<u>Bestanddele</u>	<u>Kvalitet</u>	<u>Gram pr. 10.000 kapsler</u>	<u>mg/kapsel</u>
5	Ticlopidinhydrochlorid		2,500 g	250,0
	Lactose, "regular"	USP	873,5	87,35
	Povidon (K29-32)	USP	78,0	7,8
	Citronsyre, vandfrit	USP	39,0	3,9
	Majsstivelse	USP	390,0	39,0
	Magnesiumstearat	USP	19,5	1,95
10	Samlet vægt		3,900,0	390,0
	Renset vand	USP	700 ml	0,05 ml

15 Kapsler fremstilles som følger. Ticlopidinhydrochlorid og lactose blandes i en planetblander i 10 min. Povidon og citronsyre opløses i 700 ml rensat vand og sættes langsomt under kontinuerlig omrøring til lægemiddel/lactoseblandingen. Blanding fortsættes i 5 min. efter tilsætning af povidon/citronsyreopløsningen. Det våde granulat føres gennem en

20 sigte nr. 4 eller en sigte nr. 8, hvorefter det tørres ved 40°C til et fugtighedsindhold mellem 0,5% og 1,5%. Dette tørrede granulat føres derefter gennem en sigte nr. 20. Magnesiumstearatet og majsstivelsen blandes, hvorefter blandingen blandes med det tørrede granulat, og der blandes i yderligere 5 min. Fugtighedsindholdet kontrolleres derefter med henblik på at sikre, at det ligger mellem en fugtighedsprocent på 1,5% og 2,5%, og 390 mg pr. kapsel overføres derefter til brune nr. 1 uigennemsigtige gelatinekapsler.

30 Sammenligningsforsøg blev udført med nr. 1 størrelse todelte uigennemsigtige-brune og hårde gelatinekapsler, der var fyldt med et præparat som ovenfor anført (batch A) og med et lignende præparat uden citronsyre (batch B). Kapslerne bulk-lagres.

35

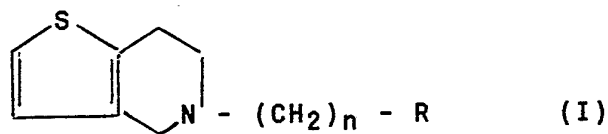
TABEL 3

Tid, måneder	Temperatur °C	Produktudseende	
		Batch A	Batch B
Til at begynde med	R.T.*	off white pulver	Off white pulver
1	R.T.	Ingen ændring	Svagt gul
4,5	R.T.	Ingen ændring	Svagt gul
7,5	R.T.	Ingen ændring	Gul

R.T.* = stuetemperatur.

P a t e n t k r a v .

1. Fremgangsmåde til hindring af nedbrydning af farmaceutisk acceptable syreadditionssalte af thieno-pyridinderivater med formlen



hvor i R betegner phenyl, der eventuelt er substitueret med 1-3 halogenatomer, og n er 1 eller 2, når forbindelsen indgår i et farmaceutisk acceptabelt præparat indeholdende mindst én farmaceutisk acceptabel excipients, k e n d e t e g n e t ved, at der sammen med mindst én excipients sættes citronsyre til nævnte præparat under fremstillingen deraf.

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at forbindelsen er hydrochloridsaltet af 5-(2-chlorbenzyl)-4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]pyridin.

3. Fremgangsmåde ifølge krav 2, k e n d e t e g n e t ved, at der anvendes flere excipienser, der indbefatter et disintegrationsmiddel, et smøremiddel, et bindemiddel og et fortyndingsmiddel.

5

4. Fremgangsmåde ifølge krav 3, k e n d e t e g n e t ved, at smøremidlet er magnesiumstearat, at disintegrationsmidlet er majsstivelse, at bindemidlet er povidon, og at fortyndingsmidlet er lactose.

10

15

20

25

30

35