



österreichisches
patentamt

(10) **AT 010 424 U1** 2009-03-15

(12)

Gebrauchsmusterschrift

(21) Anmeldenummer: GM 109/07 (51) Int. Cl.⁸: **A61K 31/20**
(22) Anmeldetag: 2003-10-10 A61J 1/00
(42) Beginn der Schutzdauer: 2009-01-15
Längste mögliche Dauer: 2013-10-31
(45) Ausgabetag: 2009-03-15 (60) Abzweigung aus EP 03770970

(30) Priorität:
11.10.2002 SI 200200244 beansprucht.

(73) Gebrauchsmusterinhaber:
LEK PHARMACEUTICAL AND
CHEMICAL CO. D.D.
1526 LJUBLJANA (SI).

(54) **FERTIGARZNEIMITTEL, ENTHALTEND EIN IN INERTGAS GELAGERTES, AMORPHES ATORVASTATIN-CA**

(57) Die Erfindung betrifft ein pharmazeutisches Erzeugnis, das eine pharmazeutische Formulierung mit amorphem Atorvastatin Calcium umfasst, das einer inerten Gasatmosphäre ausgesetzt ist.

AT 010 424 U1 2009-03-15

Die vorliegende Erfindung gehört zu dem Gebiet der pharmazeutischen Technologie und bezieht sich auf pharmazeutische Erzeugnisse bzw. pharmazeutische Zubereitungen mit amorphen Wirkstoffen, z.B. amorphem Atorvastatin Calcium, welches bevorzugt für die Behandlung von Hypercholesterolemie und Hyperlipidämie verwendbar ist. Die Erfindung ermöglicht in einer technologisch einfachen Weise die Zubereitung eines stabilen pharmazeutischen Erzeugnisses mit amorphen Wirkstoffen, die dafür bekannt sind, in einer sauren Umgebung instabil zu sein und empfindlich gegenüber Wärme, Licht, Feuchtigkeit und einem niedrigen pH sind.

Atorvastatin Calcium ((R-(R*, R*)))-2(4-Fluorphenyl)- β , δ -Dihydroxy-5-(1-methylethyl)-3-phenyl-4((phenylamino)carbonyl)-1H-pyrrol-1-heptansäure, Hemicalciumsalz) ist verwendbar als ein nützlicher Inhibitor bzw. Hemmstoff der 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzym A Reduktase (HMG-CoA-Reduktase) einem Enzym, das bei der intrazellulären Synthese von Cholesterin beteiligt ist. Daher werden HMG-CoA-Reduktaseenzyminhibitoren als besonders nützlich bei der Behandlung von Hypercholesterolemie und Hyperlipidämie angesehen.

Die Verfahren für die Herstellung von Atorvastatin Calcium und seiner Hauptintermediate werden in den US-Patenten Nr. 5,003,080; 5,097,045; 5,103,024; 5,124,482; 5,149,837; 5,155,251; 5,216,174; 5,245,047; 5,248,793; 5,280,126; 5,342,952; und 5,397,792 beschrieben.

Atorvastatin Calcium kann in einer amorphen Form oder in verschiedenen kristallinen Formen existieren, welche in den Patentanmeldungen WO 97/3958; WO 97/3959; WO 01/36384; WO 02/41834; WO 02/43732; WO 02/51804; und WO 02/57229 offenbart werden. Die Verfahren für die Herstellung von amorphem Atorvastatin Calcium werden in den Patentanmeldungen WO 97/3960; WO 00/71116; WO 01/28999; WO 01/42209; WO 02/57228; und WO 02/59087 beschrieben.

Es ist wohlbekannt, dass Wirkstoffe in einer amorphen Form besser löslich sind bzw. sich schneller auflösen als in einer kristallinen Form. Der Vorteil eines amorphen Wirkstoffs gegenüber einer kristallinen Form ist insbesondere offensichtlich in dem Fall von weniger löslichen Substanzen, wie z.B. Atorvastatin Calcium, die eine bessere Bioverfügbarkeit des Wirkstoffs haben.

Es ist aus dem Patent und der relevanten Literatur bekannt, dass Atorvastatin Calcium eine instabile Substanz ist, welche empfindlich gegenüber Wärme, Feuchtigkeit, Licht und einem niedrigen pH ist, bei dem Atorvastatin Calcium von der Carbonsäureform zu der Lactonform umgewandelt wird (US 5,686,104; Hurley, T.R. et al. Tetrahedron (1994, 49, 1979-1984). Das Problem der Instabilität von Atorvastatin Calcium wurde bisher durch die Zugabe von Trägerstoffen, Hilfsstoffen bzw. sonstigen Zusätzen zu einer pharmazeutischen Formulierung für die Stabilisation von Atorvastatin Calcium gelöst, insbesondere mit Blick auf die Umwandlung in die Lactonform, durch die Zugabe eines alkalisierenden oder eines puffernden Mittels zu einer pharmazeutischen Zusammensetzung (WO 00 35425; WO 94/16603). Ein Vorgehen für die Stabilisierung eines Wirkstoffs ist bekannt, bei dem in der Endphase der Synthese eine alkalische Substanz oder eine Pufferlösung zugegeben wird, um eine alkalisch stabilisierte Substanz herzustellen, wie in der Patentanmeldung WO 01/93860 beschrieben wird.

Die Verwendung einer pharmazeutischen Formulierung mit amorphem Atorvastatin Calcium als dem Wirkstoff ist vorteilhaft gegenüber einer pharmazeutischen Formulierung mit einer kristallinen Substanz, weil die amorphe Substanz sich schneller und besser löst, was ein wichtiger Faktor für die Bioverfügbarkeit des Wirkstoffs im Körper ist. Es ist wohlbekannt, dass die Stabilität eines Wirkstoffs von der polymorphen Form abhängt, in welcher er existiert, und dass eine amorphe Form weniger stabil als eine kristalline Form ist, was anzeigt, dass eine amorphe Form im Vergleich mit einer kristallinen Form noch stärker empfindlich gegenüber Wärme, Licht, Feuchtigkeit und einem niedrigen pH ist. Alle diese Faktoren sind von entscheidender Wichtigkeit für die Stabilität einer pharmazeutischen Formulierung mit einer amorphen Substanz. Verunreinigungen, die bei dem Abbau eines Wirkstoffs erzeugt werden, verringern eine therapeuti-

sche Wirkung eines Wirkstoffs und belasten unnötig zusätzlich den Körper mit unnötigen Abbauprodukten. Bisher wurde ein geeignetes und nützliches pharmazeutisches Erzeugnis das amorphes Atorvastatin Calcium enthält nicht beschrieben.

5 Deshalb gibt es einen ständigen Bedarf für eine stabile pharmazeutische Formulierung mit amorphem Atorvastatin Calcium. Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist ein pharmazeutisches Erzeugnis, das als amorphe Substanz Atorvastatin Calcium umfasst, eine gute Bioverfügbarkeit hat und welches gemäß einem Verfahren hergestellt werden kann, welches einfach und ökonomisch günstig ist, ein stabilisiertes pharmazeutisches Erzeugnis, ein stabilisiertes
10 amorphes Atorvastatin Calcium und die Verwendung dieser für die Herstellung eines Medikaments für die Behandlung von Hypercholesterolemie und Hyperlipidämie. Diese Aufgaben werden durch die unabhängigen Ansprüche erzielt. Bevorzugte Ausführungsformen der Erfindung werden in den abhängigen Ansprüchen definiert.

15 Eine bevorzugte Ausführungsform des erfindungsgemäßen pharmazeutischen Erzeugnisses umfasst eine pharmazeutische Formulierung mit amorphem Atorvastatin Calcium, das einer inerten Gasatmosphäre ausgesetzt ist, wobei die Formulierung bevorzugt in einer im Wesentlichen für den Gasaustausch nicht durchlässigen Schicht ist, und das inerte Gas in der Schicht enthalten sein kann. Die Formulierung kann in einer im Wesentlichen für den Gasaustausch
20 nicht durchlässigen Verpackung sein, die bevorzugt aus der Gruppe bestehend aus Al/Al-Blister, einem Al-Polychlor-3-fluorethylen-Homopolymer/PVC-Laminatblister oder einer Flasche ausgewählt ist. Das inerte Gas ist bevorzugt Stickstoff oder Argon. In dem erfindungsgemäßen Erzeugnis wird die pharmazeutische Formulierung in der Form von Tabletten, oral dispergierbaren pharmazeutischen Formulierungen, Kapseln, Perlen oder Granulat hergestellt. Der amorphe
25 Wirkstoff ist Atorvastatin Calcium.

In einer bevorzugten Ausführungsform einer Verpackung einer pharmazeutischen Formulierung mit amorphem Atorvastatin Calcium wird eine für den Gasaustausch nicht durchlässige Verpackung oder Schicht während des Verpackungsvorgangs in einer wie vorher definierten inerten
30 Gasatmosphäre durchgeführt.

In bevorzugten Ausführungsformen des stabilisierten amorphen Atorvastatin Calcium oder einer pharmazeutischen Formulierung mit amorphen Atorvastatin Calcium und pharmazeutisch akzeptablen Trägerstoffen/Hilfsstoffen in der pharmazeutischen Formulierung, werden diese
35 bevorzugt in einer inerten Atmosphäre in einer wie vorher definierten Verpackung oder Schicht gelagert, wobei die für den Gasaustausch nicht durchlässige Verpackung ein für Gas nicht durchlässiger Kunststoffbeutel sein kann.

Wir haben überraschenderweise gefunden, dass die Stabilität von amorphem Atorvastatin
40 Calcium durch den Sauerstoffgehalt in einer Umgebung beeinträchtigt wird. Es gibt eine lineare Abhängigkeit zwischen der Menge der Abbauprodukte und dem Sauerstoffgehalt in der Atmosphäre. Wenn die Hälfte des Sauerstoffgehalts in einer Atmosphäre durch ein inertes Gas unter definierten Temperaturbedingungen ersetzt wird, wird die Erzeugung von Abbauprodukten über einen festgesetzten Zeitraum halbiert. Wenn amorphes Atorvastatin Calcium bei einer definierten
45 Temperatur in einer Atmosphäre mit einem minimalen Sauerstoffgehalt gelagert wird, ist nach einem bestimmten Zeitraum die Menge der Abbauprodukte weniger als und/oder gleich zu der Menge eines kristallinen Atorvastatin Calciums, das in der Luft gelagert wird.

Gemäß einer Ausführungsform der vorliegenden Erfindung wird ein stabiles pharmazeutisches
50 Erzeugnis mit der aktiven Substanz als eine amorphe Substanz hergestellt, bei der aus der Literatur bekannt ist, dass sie weniger stabil als eine kristalline Form ist, z.B. amorphes Atorvastatin Calcium. In dieser Ausführungsform wird eine pharmazeutische Formulierung mit dem Wirkstoff in einer inerten Gasatmosphäre in eine für den Gasaustausch nicht durchlässige Verpackung oder Schicht verpackt. Die Stabilität eines pharmazeutischen Erzeugnisses wird
55 durch die Lagerung eines amorphen Atorvastatin Calciums in einer inerten Gasatmosphäre

während des Verpackungsvorgangs der pharmazeutischen Formulierung in eine für den Gasaustausch nicht durchlässigen Verpackung oder Schicht wie etwa z.B. Al/Al-Blister, Al-Polychlor-3-fluorethylen-Homopolymer/PVC-Laminatblister und Flaschen erreicht. Das Verfahren technologisch einfach und ökonomisch nicht anspruchsvoll. Ein stabilisiertes pharmazeutisches Erzeugnis gemäß der vorliegenden Erfindung, dass z.B. amorphes Atorvastatin Calcium, umfasst, belastet den Körper nicht mit zusätzlichen Substanzen. Ein zusätzlicher Vorteil ist, dass die erzielte Stabilität des pharmazeutischen Erzeugnisses hervorragend gegenüber einem mit kristallinem Atorvastatin Calcium ist.

Das pharmazeutische Erzeugnis der vorliegenden Erfindung umfasst eine pharmazeutische Formulierung wie z.B. Atorvastatin Calcium als den Wirkstoff und pharmazeutisch akzeptablen Trägerstoffen/Hilfsstoffen. Die pharmazeutische Formulierung kann in jeder Form sein, wie z.B. in der Form von Tabletten, oral dispergierbaren pharmazeutischen Formulierungen, Kapseln, Pellets, Granulat, usw., die dafür geeignet sind, in einer für den Gasaustausch nicht durchlässigen Verpackung gelagert zu werden. Bevorzugt können Stickstoff oder Argon als inerte Gasatmosphäre bei dem Verpackungsvorgang verwendet werden, wobei Stickstoff besonders bevorzugt wird.

Das stabile pharmazeutische Produkt der vorliegenden Erfindung kann bei der Behandlung von Hypercholesterolemie und Hyperlipidämie verwendet werden.

Eine weitere Absicht der vorliegenden Erfindung ist es, ebenfalls eine stabile pharmazeutische Formulierung mit amorphen Atorvastatin Calcium als ein Wirkstoff und pharmazeutisch akzeptablen Trägerstoffen/Hilfsstoffen bereitzustellen. Diese Absicht wird durch die Lagerung der pharmazeutischen Formulierung in einer inerten Atmosphäre erzielt, wodurch eine Stabilität erzielt wird, welche besser als und/oder gleich der Stabilität der pharmazeutischen Formulierung mit dem kristallinen Wirkstoff ist. Die Verbesserung der Stabilität der pharmazeutischen Formulierung mit amorphen Atorvastatin Calcium durch Lagerung der pharmazeutischen Formulierung in einer inerten Atmosphäre ist vorteilhaft, da es technologisch einfach und ökonomisch nicht aufwendig ist. Außerdem belastet die durch dieses Verfahren hergestellte pharmazeutische Formulierung den Körper nicht mit zusätzlichen Substanzen. Der Begriff "inerte Atmosphäre" meint eine Atmosphäre mit einem minimalen Sauerstoffgehalt.

Bei der Analyse der Menge der Abbauprodukte in der pharmazeutischen Formulierung mit amorphen Atorvastatin Calcium haben wir gefunden, dass die Menge der Abbauprodukte in der amorphen Substanz stark ansteigt, wenn sie in der Luft gelagert wird. Wir haben überraschenderweise gefunden, dass die Stabilität der pharmazeutischen Formulierung signifikant verbessert ist, wenn die pharmazeutische Formulierung in einer Atmosphäre mit einem minimalen Sauerstoffgehalt gelagert wird. Wenn eine pharmazeutische Formulierung amorphes Atorvastatin Calcium umfasst, das bei einer definierten Temperatur in einer Atmosphäre mit einem minimalen Sauerstoffgehalt gelagert wird, ist über einen bestimmten Zeitraum die Menge der Abbauprodukte geringer als und/oder gleich der einer pharmazeutischen Formulierung mit kristallinem Atorvastatin Calcium, die in der Luft gelagert wird.

Die pharmazeutische Formulierung der vorliegenden Erfindung umfasst bevorzugt eine amorphe Form von Atorvastatin Calcium als den Wirkstoff und pharmazeutisch akzeptable Trägerstoffe/Hilfsstoffen. Die pharmazeutische Formulierung der vorliegenden Erfindung kann in jeder Form sein, die in der pharmazeutischen Industrie verwendet wird, wie etwa z.B. Tabletten, oral dispergierbare Formulierungen, Kapseln, Perlen, Granulat usw. Stickstoff oder Argon kann als das inerte Gas für die Aufrechterhaltung einer inerten Atmosphäre verwendet werden, wobei Stickstoff besonders bevorzugt ist. Die pharmazeutische Formulierung kann in einer inerten Atmosphäre in Al/Al-Blistern, Al-Polychlor-3-fluorethylen-Homopolymer/PVC-Laminatblistern oder Flaschen gelagert werden.

Die pharmazeutische Formulierung der vorliegenden Erfindung ist bevorzugt bei der Behand-

lung von Hypercholesterolämie und Hyperlipidämie verwendbar.

Eine weitere Absicht der vorliegenden Erfindung ist ebenfalls eine Verbesserung der Stabilität des Wirkstoffs amorphes Atorvastatin Calcium. Die Absicht wird durch Lagerung des Wirkstoffs in einer inerten Atmosphäre erfüllt, was vom technologischen und ökonomischen Standpunkt als eine extrem einfache Lösung angesehen wird. Die Stabilität des in dieser Art und Weise gelagerten amorphen Wirkstoffs ist äquivalent zu der Stabilität von kristallinem Atorvastatin Calcium. Der Wirkstoff wird in einer für den Gasaustausch praktisch nicht durchlässigen Verpackung oder Schicht wie z.B. Metallbehältern, Glasbehältern, nicht gasdurchlässigen Kunststoffbeuteln oder -behältern gelagert. Stickstoff oder Argon kann als ein inertes Gas für die Aufrechterhaltung einer inerten Atmosphäre verwendet werden, wobei Stickstoff besonders bevorzugt ist.

Der stabile amorphe Wirkstoff der vorliegenden Erfindung ist verwendbar bei der Herstellung eines Medikaments für die Behandlung von Hypercholesterolämie und Hyperlipidämie.

Die vorliegende Erfindung wird durch die folgenden Beispiele dargestellt aber keineswegs beschränkt:

Beispiel 1

Proben, die jeweils 100 mg kristallines und amorphes Atorvastatin Calcium enthalten, wurden in 10 ml-Glasfläschchen (Vials) versiegelt mit einem Gummistopfen, in eine Atmosphäre mit unterschiedlichen Sauerstoffgehalt in Bezug auf die Luftzusammensetzung überführt.

Stickstoff mit 99 % (vol/vol) Reinheit wurde als ein inertes Gas verwendet. Die Proben wurden bei 80 °C für 6 Tage gelagert, und die Menge der Verunreinigungen wurde durch Hochleistungsflüssigkeitschromatographie bestimmt. Der Sauerstoffgehalt in den Glasgefäßen wurde durch Gaschromatographie mit einem massenspektrometrischen Detektor (GC/MS) bestimmt.

Die Abbauprodukte wurden durch einen Gaschromatographen, Agilent Technologies (Waldbrunn, Deutschland) Modell HP 1100, bestimmt. Die Chromatogramme wurden durch einen UV-Detektor bei 250 nm aufgenommen. Die Säule Chromolit Performance RP-18e 100 x 4,6 mm (Merck, Darmstadt, Deutschland) und ein Gradient der mobilen Phase A: 20 mM Ammoniumacetat pH 4,0, 5 % (v/v) Tetrahydrofuran und 25 % (v/v) Acetonitril und ein Gradient der mobilen Phase B: 20 mM Ammoniumacetat pH 4,0, 5 % (v/v) Tetrahydrofuran und 70 % (v/v) Acetonitril wurden verwendet. Die Zusammensetzung der mobilen Phase wurde so eingestellt, dass anfänglich und bis zur Minute 2 25 % mobile Phase B (75 % mobile Phase A), von Minute 2 bis Minute 4,7 die Zusammensetzung der mobilen Phase linear zu 100 % mobile Phase B geändert wurde, und sie verblieb so bis zum Ende der Analyse bei Minute 5,5. Die Fließgeschwindigkeit der mobilen Phase war 7 ml/min. Unter den vorhergehenden Bedingungen ist die Retentionszeit von Atorvastatin Calcium etwa 1,4 Minuten. Die Proben mit Atorvastatin Calcium wurden in dem Lösungsmittel 200 mM Tris pH 7, 40 % (v/v) Acetonitril mit einer Konzentration von 0,5 mg/ml verdünnt.

Analytische Verfahren für die Bestimmung der Menge von Sauerstoff in dem Gasfläschchen und Blistern:

Die Analysen erfolgten auf einem Gaschromatographen Varian (Walnut Creek, USA) Modell Varian 3400 und dem Massendetektor Finnigan (San Jose, USA) Modell SSQ700. Die Kapillarsäule PLOT Coatin Molsieve 5A, 25 m Länge, mit einem Innendurchmesser von 0,32 mm (Variana) wurde verwendet. Die Temperatur der Säule war 50 °C, die des Injektors war 150 °C und die Temperatur der Verbindung mit dem Massendetektor war 150 °C. Der Durchfluss der Säule war 2 ml Helium pro Minute. Der Einspritzmodus war aufgeteilt („split“) im Verhältnis von 1:100. Der Massendetektor arbeitete durch Ionisierung mit Elektroden bei 70 eV innerhalb des Masse-

bereichs von 20 bis 60 Masseneinheiten in 0,3 Sekunden.

Glasfläschchen und Blister wurden in eine Kammer mit einer Argonatmosphäre gegeben. 50 µl Gasproben wurden durch Gasinjektion genommen und unmittelbar analysiert.

Die Argonatmosphäre verhinderte die Kontamination der Proben mit Sauerstoff während der Probenentnahme.

Das Signal des molekularen Sauerstoffs wurde bei 32 m/z mit einer Retention von etwa 1,9 Minuten und das Signal des molekularen Stickstoffs wurde bei 28 m/z mit einer Retention von etwa 3,1 Minuten durch den Gasdetektor nachgewiesen. Als ein Ergebnis wurde der Sauerstoffgehalt in Bezug auf die Summe von Sauerstoff und Stickstoff berechnet.

Sauerstoffgehalt in der Atmosphäre in %	Kristallines Atorvastatin Calcium Anstieg in der Menge der Abbauprodukte in % in Bezug auf den Ausgangswirkstoff	Amorphes Atorvastatin Calcium Anstieg der Abbauprodukte in % in Bezug auf den Ausgangswirkstoff
0,6	0	0
2,8	0	0,13
12,2	0,02	0,49
21,3	0,05	0,89

Tabelle 1: Anstieg der Menge der Abbauprodukte unter Stressbedingungen (6 Tage bei einer Temperatur von 80 °C) gelagerten Substanzen im Vergleich mit dem Ausgangswirkstoff

Die Testergebnisse der Menge der Abbauprodukte bei kristallinem und amorphem Atorvastatin Calcium bei verschiedenen Sauerstoffgehalten in der Atmosphäre zeigten, dass bei einem minimalen Sauerstoffgehalt die Menge der Abbauprodukte in beiden Wirkstoffen gleich ist, was anzeigt, dass die Stabilität von in einer inerten Atmosphäre gelagerten amorphem Atorvastatin Calcium gleich der Stabilität von kristallinem Atorvastatin Calcium ist. Die Messungen zeigen ebenfalls, dass das Vorgehen der Lagerung von amorphen Atorvastatin Calcium in einer inerten Atmosphäre die Stabilität der amorphen Substanz verbessert, aber keinen Einfluss auf die Stabilität des kristallinen Atorvastatin Calciums hat.

Beispiel 2

Tabletten, die 10 mg amorphes Atorvastatin Calcium enthalten, welche nicht vorher durch Lagerung in einer inerten Atmosphäre stabilisiert wurden, und andere pharmazeutisch akzeptable Trägerstoffe/Hilfsstoffe (mikrokristalline Cellulose, Lactosemonohydrat, vernetzte Carboxymethylcellulose, Polysorbat 80, Hydroxypropylcellulose, Magnesiumoxid) wurden in 10-ml Glasfläschchen versiegelt mit Gummistopfen in normaler Atmosphäre (Luft) und in Atmosphären mit verschiedenen Gehalten an Sauerstoff, welcher durch ein inertes Gas ersetzt wurde, gelagert. Stickstoff mit 99 % Reinheit (vol/vol) wurde als ein inertes Gas verwendet, zum Vergleich wurden Tabletten, die 10 mg kristallines Atorvastatin Calcium enthalten, gelagert in 10-ml Glasfläschchen mit Gummistopfen in normaler Atmosphäre (Luft) verwendet. Jedes Glasfläschchen enthielt eine Tablette. Diese Glasfläschchen wurden in einem Trockner für 6 Tage unter Stressbedingungen bei 80 °C gegeben.

Die Proben für die Analyse der Menge der Abbauprodukte wurden durch Zugabe von 10 ml eines Lösungsmittels zu der Tablette in einem geeigneten Behälter und Lösen der Tablette durch Ultraschall in einem Ultraschallbad für 10 Minuten hergestellt. Die Tablette zerfiel und die

resultierende Suspension wurde durch einen PTFE 0,45 µm Injektionsfilter filtriert. Die klare Lösung wurde durch das in Beispiel 1 offenbarte Verfahren analysiert.

5	Tablette gelagert in einer Atmosphäre mit Sauerstoffgehalt in %	Anstieg in der Menge der Abbauprodukte in % in Bezug auf den Ausgangswirkstoff
	21,0	3,11
10		
	12,4	0,94
	0,4	0,01

15 Tabelle 2: Anstieg der Menge der Abbauprodukte im Vergleich mit dem Ausgangswirkstoff - amorphes Atorvastatin Calcium in unter den Stressbedingungen (6 Tage bei 80 °C) gelagerten Tabletten.

20	Tablette gelagert in einer Atmosphäre mit Sauerstoffgehalt in %	Anstieg in der Menge der Abbauprodukte in % in Bezug auf den Ausgangswirkstoff
	21,2	0,30

25 Tabelle 3: Anstieg der Menge der Abbauprodukte im Vergleich mit dem Ausgangswirkstoff - kristallines Atorvastatin Calcium in unter den Stressbedingungen (6 Tage bei 80 °C) gelagerten Tabletten.

Die Testergebnisse der Menge der Abbauprodukte in der pharmazeutischen Formulierung mit amorphem Atorvastatin Calcium, das in Atmosphären mit unterschiedlichem Sauerstoffgehalt gelagert wurden, zeigten an, dass bei einem minimalen Sauerstoffgehalt in einer Atmosphäre der Anstieg der Menge des Abbauprodukts innerhalb des Messfehlers liegt. Die Stabilität der pharmazeutischen Formulierung mit amorphem Atorvastatin Calcium, das in einer inerten Atmosphäre gelagert wurde, ist hervorragend zu der Stabilität einer pharmazeutischen Formulierung mit kristallinem Atorvastatin Calcium, das in einer normalen Atmosphäre gelagert wurde. Im Gegenteil ist, wenn die pharmazeutische Formulierung mit amorphem Atorvastatin Calcium in normaler Atmosphäre gelagert wird, die Stabilität des Wirkstoffs beträchtlich geringer, weil es dort nur einen Anstieg von 3 % in der Menge der Abbauprodukte verglichen zum anfänglichen Wert der amorphen Substanz Atorvastatin Calcium gibt. Es ist interessant, dass bereits nach Ersetzen der Hälfte des Sauerstoffs mit einem inerten Gas der Anstieg auf zwei Drittel relativ zu den Werten fällt, wenn eine pharmazeutische Formulierung in der Luft gelagert wird.

Beispiel 3

Tabletten, die 20 mg amorphes Atorvastatin Calcium enthalten, nicht vorher stabilisiert durch Lagerung in einer inerten Atmosphäre, und weitere pharmazeutisch akzeptable Trägerstoffe/Hilfsstoffe (mikrokristalline Cellulose, Lactosemonohydrat, vernetzte Carboxymethylcellulose, Polysorbat 80, Hydroxypropylcellulose, Magnesiumoxid) wurden in Blistern mit Aluminiumfolie mit einer industriellen Blisterverpackungsmaschine verpackt. Die erste Tablettencharge wurde in normaler Atmosphäre (Luft) verpackt. Die zweite Charge wurde vor der oberen Folienversiegelung in einer Atmosphäre aus technischem Argon 99 % (v/v) verpackt. Zum Vergleich wurden Tabletten mit 10 mg kristallinem Atorvastatin Calcium in normaler Atmosphäre in 10-ml-Glasfläschchen gelagert. Der Sauerstoffgehalt in dem Blister in Argonatmosphäre wurde durch Gaschromatographie mit massenspektrometrischen Detektor (GC/MS) bestimmt.

55 Die Stressuntersuchung zur Lagerung der Blister unter Stressbedingungen (6 Tage bei 80 °C)

wurde durchgeführt. Zum Vergleich wurden die Tabletten mit 10 mg kristallinen Atorvastatin Calcium in Blistern mit einer normalen Atmosphäre (Luft) verwendet und sie wurden Stressbedingungen ausgesetzt. Der Unterschied in der Menge der Verunreinigungen von Atorvastatin Calcium in den Blistern wurde durch das in Beispiel 2 beschriebene Verfahren bestimmt.

		Amorphe Substanz	Kristalline Substanz
Probe	Sauerstoffgehalt in % in der Atmosphäre	Anstieg der Menge der Abbauprodukte in % zum Ausgangswirkstoff	Anstieg der Menge der Abbauprodukte in % zum Ausgangswirkstoff
Normale Atmosphäre (Luft)			
Tablette 1	21,0	0,91	0,13
Tablette 2	21,0	0,87	0,15
Tablette 3	21,0	0,95	0,12
Inerte Gasatmosphäre			
Tablette 1	2,4	0,01	
Tablette 2	2,3	0,02	
Tablette 3	2,1	0,03	

Tabelle 4: Anstieg der Menge an Abbauprodukten im Vergleich mit dem Ausgangswirkstoff - amorphes/kristallines Atorvastatin Calcium in den Tabletten in Abhängigkeit von dem Sauerstoffgehalt in der Atmosphäre bei der Verpackung

Die Untersuchungsergebnisse der Menge der Abbauprodukte in dem pharmazeutischen Erzeugnis mit amorphem Atorvastatin Calcium wenn die pharmazeutischen Formulierung in den Blistern in einer inerten Gasatmosphäre verpackt wurden, zeigt an, dass ein Anstieg der Menge der Abbauprodukte unter Stressbedingungen in dem amorphen Wirkstoff innerhalb des Messfehlers ist, was nahe legt, dass die amorphe Substanz, die pharmazeutische Formulierung bzw. das pharmazeutische Erzeugnis, die die amorphe Substanz umfassen, stabil während längerer Lagerung sind, wenn eine inerte Gasatmosphäre während der Verpackung in Blister verwendet wird. Die Ergebnisse zeigen überraschend die Tatsache an, dass das Verfahren für die Stabilisierung des pharmazeutischen Erzeugnisses mit Atorvastatin Calcium und mit Verpackung der pharmazeutischen Formulierung in Blister in einer inerten Gasatmosphäre bessere Ergebnisse bei der Stabilität bereitstellt als die des pharmazeutischen Erzeugnisses mit in Luft verpacktem kristallinen Atorvastatin Calcium.

Ansprüche:

1. Fertigarzneimittel, das eine pharmazeutische Formulierung mit amorphem Atorvastatin Calcium umfasst, *dadurch gekennzeichnet*, dass die pharmazeutische Formulierung in einer Verpackung angeordnet ist, die für den Gasaustausch undurchlässig ist, und dass die Formulierung darin in einer inerten Gasatmosphäre gelagert ist.
2. Fertigarzneimittel nach Anspruch 1, *dadurch gekennzeichnet*, dass die Verpackung ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Al/Al-Bliester, einem Al-Polychlor-3-fluorethylen-

Homopolymer/PVC-Laminatblister oder einer Flasche.

3. Fertigarzneimittel nach einem der vorhergehenden Ansprüche, *dadurch gekennzeichnet*, dass das inerte Gas Stickstoff oder Argon ist.
4. Fertigarzneimittel nach einem der vorhergehenden Ansprüche, *dadurch gekennzeichnet*, dass die pharmazeutische Formulierung in der Form von Tabletten, oral dispergierbaren pharmazeutischen Formulierungen, Kapseln, Perlen oder Granulat vorliegt.

Keine Zeichnung

Klassifikation des Anmeldungsgegenstands gemäß IPC ⁸ : A61K 31/20 (2006.01); A61J 1/00 (2006.01)		AT 010 424 U1
Klassifikation des Anmeldungsgegenstands gemäß ECLA: A61K 31/20; A61J 1/00		
Recherchierter Prüfstoff (Klassifikation):		
Konsultierte Online-Datenbank: TXTE, TXTG, WPI, EPODOC, medline, embase		
Dieser Recherchenbericht wurde zu den am 07.08.2008 eingereichten Ansprüchen erstellt.		
Die in der Gebrauchsmusterschrift veröffentlichten Ansprüche könnten im Verfahren geändert worden sein (§ 19 Abs. 4 GMG), sodass die Angaben im Recherchenbericht, wie Bezugnahme auf bestimmte Ansprüche, Angabe von Kategorien (X, Y, A), nicht mehr zutreffend sein müssen. In die dem Recherchenbericht zugrundeliegende Fassung der Ansprüche kann beim Österreichischen Patentamt während der Amtsstunden Einsicht genommen werden.		
Kategorie ⁷⁾	Bezeichnung der Veröffentlichung: Ländercode, Veröffentlichungsnummer, Dokumentart (Anmelder), Veröffentlichungsdatum, Textstelle oder Figur soweit erforderlich	Betreffend Anspruch
X	WO 2001/093859 A1 (LEK PHARMACEUTICAL AND CHEMICAL COMPANY D.D.) 13. Dezember 2001 (13.12.2001) Seite 5, Zeilen 2-12; Seite 8, Zeile 33-Seite 9, Zeile 9; Seite 9, Zeilen 17-36; Seite 10, Zeilen 9-13; Anspruch 1	1-4
A	Morris K.R. et al., "Characterization of humidity-dependent changes in crystal properties of a new HMG-CoA reductase inhibitor in support of its dosage form development", International Journal of Pharmaceutics, 1994, Vol. 108, Nr. 3, Seiten 195-206 Abstract (Embase; AN: EMB-1994216506)	1-4
⁷⁾ Kategorien der angeführten Dokumente: X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung : der Anmeldungsgegenstand kann allein aufgrund dieser Druckschrift nicht als neu bzw. auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden. Y Veröffentlichung von Bedeutung : der Anmeldungsgegenstand kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren weiteren Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist. A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert. P Dokument, das von Bedeutung ist (Kategorien X oder Y), jedoch nach dem Prioritätstag der Anmeldung veröffentlicht wurde. E Dokument, das von besonderer Bedeutung ist (Kategorie X), aus dem ein älteres Recht hervorgehen könnte (früheres Anmeldedatum, jedoch nachveröffentlicht, Schutz in Österreich möglich, würde Neuheit in Frage stellen). & Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist.		
Datum der Beendigung der Recherche: 22. August 2008		☐ Fortsetzung siehe Folgeblatt Prüfer(in): Dr. KRENN