

Stabiliseret farmaceutisk præparat indeholdende amorft atorvastatin-calcium

Den foreliggende frembringelse angår området for farmaceutisk teknologi og angår pakninger med farmaceutiske præparater indeholdende amorft atorvastatin-calcium, 5 fortrinsvis anvendelige til behandling af hyperkolesterolæmi og hyperlipidæmi. Frembringelsen muliggør fremstilling af et stabilt farmaceutisk præparat indeholdende amorft atorvastatin-calcium, som er kendt for at være ustabil i et surt miljø og følsom over for varme, lys, fugt og lav pH-værdi, på en teknisk simpel måde.

- 10 Atorvastatin-calcium ((R-(R*, R*)))-2(4-fluorphenyl)- β , δ -dihydroxy-5-(1-methylethyl)-3-phenyl-4((phenylamino)carbonyl)-1H-pyrrol-1-heptansyre-hemicalciumsalt) er anvendeligt som en hæmmer af 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzym A-reduktase (HMG-CoA-reduktase), et enzym forbundet med den intracellulære kolesterolsyntese. HMG-CoA-reduktaseenzymhæmmere betragtes derfor som særligt anvendelige til behandling af hyperkolesterolæmi og hyperlipidæmi. 15

- Fremgangsmåderne til fremstilling af atorvastatin-calcium og nøglemellemprodukter deraf er beskrevet i US patent 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 og 20 5.397.792.

- Atorvastatin-calcium kan forekomme på en amorf form eller på forskellige krystallinske former, som er beskrevet i patentansøgningerne WO 97/3958, WO 97/3959, WO 01/36384, WO 02/41834, WO 02/43732, WO 02/51804 og WO 02/57229. 25 Fremgangsmåderne til fremstilling af amorft atorvastatin-calcium er beskrevet i patentansøgningerne WO 97/3960, WO 00/71116, WO 01/28999, WO 01/42209, WO 02/57228 og WO 02/59087.

- Det er velkendt, at aktive forbindelser på en amorf form er mere opløselige og opløses hurtigere end på en krystallinsk form. Fordelen ved en amorf aktiv forbindelse frem for en krystallinsk form er især tydelig i tilfælde med mindre opløselige forbindelser, såsom atorvastatin-calcium, der har en bedre biotilgængelighed for den aktive forbindelse. 30

- 35 Det er kendt fra patentlitteraturen og den relevante litteratur, at atorvastatin-calcium er en ustabil forbindelse, som er følsom over for varme, fugt, lys og lav pH-værdi, hvor atorvastatin-calcium omdannes fra carboxylsyreformen til lactonformen (US 5.686.101;

Hurley, T.R. et al. Tetrahedron (1993), 49, 1979-1984). Problemet med ustabilitet for atorvastatin-calcium er indtil nu løst med tilsætning af excipienser til et farmaceutisk præparat til stabilisering af atorvastatin-calcium, især i lyset af omdannelsen til lactonformen, ved tilsætning af et basisk middel eller et buffermiddel til en farmaceutisk sammensætning (WO 00/35425 og WO 94/16603). En stabilisering af en aktiv forbindelse er kendt, hvor en alkalisk forbindelse eller en bufferopløsning tilsættes til dannelse af en alkalisk stabiliseret forbindelse i slutsyntesefasen som beskrevet i patentansøgningen WO 01/93860. WO01/93859 omhandler en formulering omfattende amorf atorvastatin og en substans der kan binde og / eller neutralisere karbon dioxid. Den foreliggende frembringelse er baseret på en alternativ måde, hvorpå en stabil formulering opnås, ved at omslutte formuleringen med en inert gas og anvende pakke-materialer der er uigennemtrængelige for gas.

Anvendelsen af et farmaceutisk præparat indeholdende amorph atorvastatin-calcium som den aktive forbindelse er fordelagtig frem for et farmaceutisk præparat indeholdende en krystallinsk forbindelse, fordi den amorfe forbindelse opløses hurtigere og bedre, hvilket er en vigtig faktor for biotilgængeligheden for den aktive forbindelse i kroppen. Det er velkendt, at stabiliteten for en aktiv forbindelse afhænger af en polymorf form, hvorpå den forekommer, og at en amorf form er mindre stabil end en krystallinsk form, hvilket viser, at en amorf form er endnu mere følsom over for varme, lys, fugt og lav pH-værdi end en krystallinsk form. Alle disse faktorer er af særlig vigtighed for stabiliteten af et farmaceutisk præparat indeholdende en amorf forbindelse. Urenheder dannet ved nedbrydning af en aktiv forbindelse sænker en terapeutisk virkning af en aktiv forbindelse og belaster desuden kroppen unødvendigt med unødvendige nedbrydningsprodukter. Et hensigtsmæssigt og anvendeligt farmaceutisk præparat indeholdende amorph atorvastatin-calcium er ikke beskrevet til dato.

Der er derfor et vedvarende behov for et stabilt farmaceutisk præparat indeholdende amorph atorvastatin-calcium. Den foreliggende frembringelse sikrer en forøget biotilgængelighed ved at omfatte den amorfe form af atorvastatin-calcium omsluttet af en inert gas som stabiliserer præparatet ved at forhindre nedbrydning af carboxylsyre formen af atorvastatin til lacton formen. Præparatets stabilitet sikres ved at pakke formuleringen og den omsluttende inerte gas i for gas uigennemtrængelige materialer. Dette er en simpel og økonomisk fordelagtig måde at fremstille et stabilt præparat med øget biotilgængelighed til behandling af hyperkolesterolæmi og hyperlipidæmi.

Vi har overraskende nok fundet, at stabiliteten for amorft atorvastatin-calcium påvirkes af oxygenindholdet i et miljø. Der er en lineær afhængighed mellem mængden af nedbrydningsprodukter og oxygenindholdet i atmosfæren. Hvis halvdelen af oxygenindholdet i en atmosfære erstattes med en inert gas under definerede temperaturbetingelser, halveres dannelsen af nedbrydningsprodukterne over et fast tidsrum. Hvis amorft atorvastatin-calcium opbevares ved en defineret temperatur i en atmosfære med et minimalt oxygenindhold, vil mængden af nedbrydningsprodukter efter et vist tidsrum være mindre end og/eller svarer til den, når krystallinsk atorvastatin-calcium opbevares i luft.

Ved analyse af mængden af nedbrydningsprodukter i det farmaceutiske præparat indeholdende amorft atorvastatin-calcium har vi fundet, at mængden af nedbrydningsprodukter i den amorge forbindelse stiger kraftigt ved opbevaring i luft. Vi har overraskende nok fundet, at stabiliteten af det farmaceutiske præparat forbedres signifikant, hvis det farmaceutiske præparat opbevares i en atmosfære med et minimalt oxygenindhold. Hvis et farmaceutisk præparat indeholdende amorft atorvastatin-calcium opbevares ved en defineret temperatur i en atmosfære med et minimalt oxygenindhold, er mængden af nedbrydningsprodukter over et vist tidsrum mindre end og/eller svarer til det i et farmaceutisk præparat indeholdende krystallinsk atorvastatin-calcium opbevaret i luft.

Frembringelsen omfatter en pakning indeholdende et farmaceutisk stabilt præparat med amorft atorvastatin-calcium omsluttet af en atmosfære af inert gas. Et stabiliseret farmaceutisk præparat ifølge den foreliggende frembringelse, indeholdende amorft atorvastatin-calcium, belaster ikke kroppen med yderligere forbindelser. En yderligere fordel ved stabilisering af det farmaceutiske produkt ifølge den foreliggende frembringelse er, at den opnåede stabilitet for det farmaceutiske præparat er bedre end det, som indeholder krystallinsk atorvastatin-calcium.

Det farmaceutiske præparat kan have enhver form, såsom tabletter, oralt dispergible farmaceutiske præparater, kapsler, piller, granulat, etc., egnet til opbevaring i en for gasudveksling uigennemtrængelig pakning. Nitrogen eller argon kan fortrinsvis anvendes som atmosfære af inert gas, hvor nitrogen er særlig foretrukket.

Pakkematerialet er fortrinsvis valgt fra gruppen bestående af en Al/Al-blisterpakning, en Al-polychlor-3-fluorethylenhomopolymer/PVC-laminatblisterpakning eller en flaske.

Det stabile farmaceutiske produkt ifølge den foreliggende frembringelse kan anvendes
5 i behandling af hyperkolesterolæmi og hyperlipidæmi.

Et andet mål ifølge den foreliggende frembringelse er en pakning indeholdende et stabilt farmaceutisk præparat, der indeholder amorft atorvastatin-calcium som en aktiv forbindelse og farmaceutisk acceptable excipienser. Målet opnås ved opbevaring af
10 det farmaceutiske præparat i en inert atmosfære, hvorved stabiliteten opnås, som er bedre end og/eller svarer til stabiliteten for det farmaceutiske præparat, der indeholder den krystallinske aktive forbindelse. Forbedring af stabiliteten for det farmaceutiske præparat, som omfatter amorft atorvastatin-calcium, ved opbevaring af det farmaceutiske præparat i en inert atmosfære er fordelagtig frem for kendte stabilitets-
15 forbedringer af den amorfte aktive forbindelse, fordi det er teknologisk simpelt og ikke økonomisk krævende. Det farmaceutiske præparat belaster desuden ikke kroppen med yderligere forbindelser. Udtrykket "inert atmosfære" betyder en atmosfære med et minimalt oxygenindhold.

20

Det farmaceutiske præparat ifølge den foreliggende frembringelse kan være på enhver form, som anvendes i den farmaceutiske industri, såsom tabletter, oralt dispergible præparater, kapsler, piller, granulat, etc. Nitrogen eller argon kan anvendes om den inerte gas til bevaring af en inert atmosfære, hvor nitrogen er særlig foretrukket. Det
25 farmaceutiske præparat kan opbevares i en inert atmosfære i Al/Al-blisterpakning, Al-polychlor-3-fluorethylenhomopolymer/PVC-laminatblisterpakning, flasker eller gas-uigennemtrængelig plastikpose.

30 Den foreliggende frembringelse er illustreret men på ingen måde begrænset af de følgende eksempler:

Eksempel 1

35 Prøver, som hver indeholder 100 mg krystallinsk og amorft atorvastatin-calcium, blev overført til 10 ml hætteflasker lukket med en gummiprop i en atmosfære med

forskelligt oxygenindhold i forhold til luftsammensætningen. Nitrogen med 99% (volumen/volumen) renhed blev anvendt som en inert gas. Prøverne blev opbevaret ved 80°C i 6 dage, og mængden af urenheder blev dernæst bestemt med højtydende væskekromatografi (HPLC). Oxygenindholdet i hætteflaskerne blev bestemt med gas-
5 kromatografi med en massespektrometrisk detektor (GC/MS).

Nedbrydningsprodukterne blev bestemt med gaskromatografi Agilent Technologies (Waldbronn, Tyskland) model HP 1100. Kromatogrammer blev optaget med en UV-detektor ved 250 nm. Kolonnen Chromolit Performance RP-18e 100 x 4,6 mm (Merck,
10 Darmstadt, Tyskland) og gradienten for mobilfase A: 20 mM ammoniumacetat pH 4,5, 5% (vol./vol.) tetrahydrofuran og 25% (vol./vol.) acetonitril og gradienten for mobilfase B: 20 mM ammoniumacetat pH 4,0, 5% (vol./vol.) tetrahydrofuran og 70% (vol./vol.) acetonitril blev anvendt. Sammensætningen af den mobile fase blev sat således, at først og indtil 2 minutter var der 25% af mobilfase B (75% mobilfase A), fra 2 minutter
15 til 4,7 minutter ændrede sammensætningen af mobilfasen sig lineært til 100% af mobilfase B, og den forblev sådan til slutningen af analysen ved 5,5 minutter. Gennemløbshastigheden for den mobile fase var 7 ml/minut. Under de ovennævnte betingelser er retentionstiden for atorvastatin-calcium ca. 1,4 minutter. Prøverne med atorvastatin-calcium blev opløst i opløsningsmidlet 200 mM Tris pH 7, 40% (vol./vol.)
20 acetonitril med en koncentration på 0,5 mg/ml.

Analytisk fremgangsmåde til bestemmelse af oxygenmængden i hætteflaskerne og blisterpakningerne:

Analyserne blev udført på en gaskromatograf Varian (Walnut Creek, USA) model
25 Varian 3400 og massedetektor Finnigan (San Jose, USA) model SSQ700. Kapillærkolonnen PLOT Coating Mosieve 5A 25 m lang med en indre diameter på 0,32 mm (Variana) blev anvendt. Temperaturen for kolonnen var 50°C, temperaturen for injektoren var 150°C, og temperaturen for samlingen med massedetektoren var 150°C. Gennemløbshastigheden gennem kolonnen var 2 ml helium pr. minut.
30 Injektionsmåden var delt med 1;100-forholdet. Massedetektoren virkede ved ionisering med elektroner ved 70 eV i masseområdet fra 20 til 60 masseenheder i 0,3 sekunder.

Hætteflasker og blisterpakninger blev anbragt i et kammer med en argonatmosfære. 50 µl gasprøver blev udtaget med gasinjektion og straks analyseret. Argonatmosfæren
35 forhindrede forurening af prøverne med oxygen under prøvetagning.

Signalet for den molekulære oxygenion 32 m/z med en retention på ca. 1,9 minutter og signalet for den molekulære nitrogenion 28 m/z med en retention på ca. 3,1 minutter blev detekteret med gasdetektoren. Oxygenindholdet blev følgelig beregnet i forhold til summen af oxygen og nitrogen.

5

Oxygenindhold i atmosfæren i %	Krystallinsk atorvastatin-calcium Forøgelse i mængden af nedbrydningsprodukter i % i forhold til aktiv startforbindelse	Amorft atorvastatin-calcium Forøgelse af nedbrydningsprodukt i % i forhold til aktiv startforbindelse
0,6	0	0
2,8	0	0,13
12,2	0,02	0,49
21,3	0,05	0,89

Tabel 1: Forøgelse af mængden af nedbrydningsprodukter i forbindelserne opbevaret under stressbetingelser (6 dage ved en temperatur på 80°C) til sammenligning med den aktive startforbindelse.

10

Forsøgsresultaterne for mængden af nedbrydningsprodukter i krystallinsk og amorft atorvastatin-calcium ved forskellige oxygenindhold i atmosfæren har vist, at ved et minimalt oxygenindhold er mængden af nedbrydningsprodukter ens i begge aktive forbindelser, hvilket viser, at stabiliteten for amorft atorvastatin-calcium opbevaret i en inert atmosfære svarer til stabiliteten for krystallinsk atorvastatin-calcium. Målingerne viser ligeledes, at fremgangsmåden til opbevaring af amorft atorvastatin-calcium i en inert atmosfære forbedrer stabiliteten for den amorfte forbindelse, men har ingen indvirkning på stabiliteten for krystallinsk atorvastatin-calcium.

15

20 Eksempel 2

Tabletter indeholdende 10 mg amorft atorvastatin-calcium, som ikke tidligere blev stabiliseret ved opbevaring i en inert atmosfære, og andre farmaceutisk acceptable excipienser (mikrokrystallinsk cellulose, lactosemonohydrat, krydsbundet carboxymethylcellulose, polysorbat 80, hydroxypropylcellulose og magnesiumoxid) blev opbevaret i 10 ml hætteflasker af glas lukket med gummipropper i normal atmosfære (luft) og atmosfærer med forskellige oxygenindhold, som blev erstattet med inert gas. Nitrogen med 99% renhed (vol./vol.) blev anvendt som en inert gas, og tabletter indeholdende 10 mg krystallinsk atorvastatin-calcium opbevaret i 10 ml hætteflasker lukket med gummipropper i normal atmosfære (luft) blev anvendt til

25

30

sammenligning. Hver hætteflaske indeholdte en tablet. Disse hætteflasker blev anbragt i en tørrer i 6 dage under stressbetingelser ved 80°C.

- Prøverne til analyse af mængden af nedbrydningsprodukter blev fremstillet ved
- 5 tilsætning af 10 ml af et opløsningsmiddel til tabletten i en hensigtsmæssig beholder, og tabletten blev opløst med ultralyd i et ultralydsbad i 10 minutter. Tabletten blev opløst, og den dannede suspension blev filtreret gennem 0,45 µm PTFE-injektionsfilteret. Den klare opløsning blev analyseret med fremgangsmåden beskrevet i eksempel 1.

Tablet opbevaret i en atmosfære med oxygenindhold i %	Forøgelse i mængden af nedbrydningsprodukter i % i forhold til aktiv startforbindelse
21,0	3,11
12,4	0,94
0,4	0,01

10

Tabel 2: Forøgelse af mængden af nedbrydningsprodukter sammenlignet med den aktive startforbindelse - amorft atorvastatin-calcium i tabletterne opbevaret under stressbetingelserne (6 dage ved 80°C).

15

Tablet opbevaret i en atmosfære med oxygenindhold i %	Forøgelse i mængden af nedbrydningsprodukter i % i forhold til aktiv startforbindelse
21,2	0,30

Tabel 3: Forøgelse af mængden af nedbrydningsprodukter sammenlignet med den aktive startforbindelse - krystallinsk atorvastatin-calcium i tabletterne opbevaret under stressbetingelserne (6 dage ved 80°C).

20

- Forsøgsresultaterne for mængden af nedbrydningsprodukter i det farmaceutiske præparat indeholdende amorft atorvastatin-calcium opbevaret i atmosfærer med forskellige oxygenindhold har vist, at forøgelsen i mængden af nedbrydningsprodukter er inden for målefejlen ved det minimale oxygenindhold i en atmosfære. Stabiliteten for
- 25 det farmaceutiske præparat indeholdende amorft atorvastatin-calcium opbevaret i en inert atmosfære er bedre end stabiliteten for et farmaceutisk præparat indeholdende krystallinsk atorvastatin-calcium opbevaret i en normal atmosfære. På den anden side er stabiliteten af den aktive forbindelse betydeligt lavere, fordi der kun er en forøgelse på 3% i mængden af nedbrydningsprodukter sammenlignet med startværdien for den

amorfe forbindelse atorvastatin-calcium, når det farmaceutiske præparat indeholdende amorph atorvastatin-calcium opbevares i normal atmosfære. Det er interessant, at allerede efter erstatning af halvdelen af oxygenet med en inert gas falder forøgelsen med to-tredjedele i forhold til værdierne, når et farmaceutisk præparat opbevares i luft.

5

Eksempel 3

- Tabletter indeholdende 20 mg amorph atorvastatin-calcium, som ikke tidligere er stabiliseret ved opbevaring i en inert atmosfære, og andre farmaceutisk acceptable excipenser (mikrokrystallinsk cellulose, lactosemonohydrat, krydsbundet carboxymethylcellulose, polysorbat 80, hydroxypropylcellulose og magnesiumoxid) blev pakket i blisterpakninger med aluminiumsfolie på en industriel blisterpakkemaskine. Det første tabletparti blev pakket i normal atmosfære (luft). Det andet parti blev før den øverste folieforsegling pakket i en atmosfære af teknisk argon 99% (vol./vol.). Til sammenligning blev tabletterne indeholdende 10 mg krystallinsk atorvastatin-calcium opbevaret i normal atmosfære i 10 ml hætteflasker. Oxygenindholdet i blisterpakningen i argonatmosfære blev bestemt med gaskromatografi med en massespektrometrisk detektor (GC/MS).
- 20 Stressforsøget til opbevaring af blisterpakningerne under stressbetingelser (6 dage ved 80°C) blev udført. Til sammenligning blev tabletterne indeholdende 10 mg krystallinsk atorvastatin-calcium i blisterpakninger med en normal atmosfære (luft) anvendt, og de blev udsat for stressbetingelserne. Forskellen i mængden af urenheder for atorvastatin i blisterpakningerne blev bestemt med fremgangsmåden beskrevet i
- 25 eksempel 2.

Prøve	Oxygenindhold i % i atmosfæren	Amorf forbindelse	Krystallinsk forbindelse
		Forøgelse i mængden af nedbrydningsprodukter i % i forhold til aktiv startforbindelse	Forøgelse i mængden af nedbrydningsprodukter i % i forhold til aktiv startforbindelse
Normal atmosfære (luft)			
Tablet 1	21,0	0,91	0,13
Tablet 2	21,0	0,87	0,15
Tablet 3	21,0	0,95	0,12
Inert gasatmosfære			
Tablet 1	2,4	0,01	
Tablet 2	2,3	0,02	
Tablet 3	2,1	0,03	

Tabel 4: Forøgelse i mængden af nedbrydningsprodukter sammenlignet med den aktive startforbindelse - amorft/krystallinsk atorvastatin-calcium i tabletterne afhængigt af oxygenindholdet i atmosfæren ved pakning.

- 5 Forsøgsresultaterne for mængden af nedbrydningsprodukter i det farmaceutiske præparat indeholdende amorft atorvastatin-calcium, da de farmaceutiske præparater blev pakket i blisterpakningerne i en inert gasatmosfære, viser, at en forøgelse i mængden af nedbrydningsprodukter under stressbetingelser i den amorfe aktive forbindelse er inden for målefejlen, hvilket tyder på, at den amorfe forbindelse, farmaceutiske
- 10 formulering eller farmaceutiske præparat indeholdende den amorfe forbindelse er stabil under langvarig opbevaring, hvis en inert gasatmosfære anvendes under pakning i blisterpakninger. Resultaterne viser overraskende nok det faktum, at fremgangsmåden til stabilisering af det farmaceutiske præparat indeholdende amorft atorvastatin-calcium, og som omfatter pakning af det farmaceutiske præparat i en
- 15 blisterpakning i en inert gasatmosfære, tilvejebringer bedre resultater for stabiliteten end det farmaceutiske præparat indeholdende krystallinsk atorvastatin-calcium pakket i luft.

20

25

30

35

BRUGSMODELKRAV

1. Pakning indeholdende en farmaceutisk formulering med amorft atorvastatin-calcium omsluttet af en atmosfære af inert gas.

5

2. Pakning ifølge krav 1, hvor formuleringen er pakket i et for gasudveksling i det væsentlige uigennemtrængeligt pakkemateriale.

3. Pakning ifølge krav 2, hvor pakkematerialet er valgt fra gruppen bestående af en

10 Al/Al-blisterpakning, en Al-polychlor-3-fluorethylenhomopolymer/PVC-laminatblisterpakning eller en flaske.

4. Pakning ifølge ethvert af de forudgående krav, hvor den inerte gas er nitrogen eller argon.

15

5. Pakning ifølge ethvert af de forudgående krav, hvor den farmaceutiske formulering er fremstillet i form af tabletter, oralt dispergible farmaceutiske formuleringer, kapsler, piller eller granulat.

20 6. Pakning indeholdende en farmaceutisk formulering med amorft atorvastatin-calcium og farmaceutisk acceptable excipienser omsluttet af en atmosfære af inert gas.

7. Pakning ifølge krav 6, ved hvilken formuleringen er i et for gasudveksling i det væsentlige uigennemtrængeligt pakkemateriale.

25

8. Pakning ifølge krav 7, ved hvilken det for gasudveksling uigennemtrængelige pakkemateriale er valgt fra gruppen bestående af en Al/Al-blisterpakning, en Al-polychlor-3-fluorethylenhomopolymer/PVC-laminatblisterpakning eller en flaske.

30 9. Pakning ifølge krav 6 til 8, ved hvilken den inerte gas er nitrogen eller argon.

10. Pakning ifølge krav 6 til 9, ved hvilken det farmaceutiske præparat er i form af tabletter, oralt dispergible farmaceutiske formuleringer, kapsler, piller eller granulat.

35