



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 285 205**

51 Int. Cl.:
A61K 31/40 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **03770970 .6**

86 Fecha de presentación : **10.10.2003**

87 Número de publicación de la solicitud: **1608362**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **28.12.2005**

54 Título: **Preparación farmacéutica estable que comprende una sustancia activa amorfa.**

30 Prioridad: **11.10.2002 SI 200200244**

73 Titular/es: **LEK Pharmaceuticals d.d.**
Verovskova 57
1526 Ljubljana, SI

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.11.2007

72 Inventor/es: **Bastarda, Andrej;**
Salobir, Mateja y
Grahek, Rok

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.11.2007

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 285 205 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Preparación farmacéutica estable que comprende una sustancia activa amorfa.

La presente invención pertenece al campo de la tecnología farmacéutica y se refiere a preparaciones farmacéuticas que comprenden sustancias activas amorfas, por ejemplo atorvastatina cálcica amorfa, preferiblemente útil para el tratamiento de hipercolesterolemia e hiperlipidemia. La invención permite la preparación de un preparado farmacéutico estable que comprende sustancias activas amorfas, que se sabe que son inestables en ambiente ácido y sensibles al calor, la luz, la humedad y el pH bajo, de un modo tecnológicamente simple.

La atorvastatina cálcica, sal hemicálcica de ácido ((R-(R*,R*)))-2-(4-fluorofenil)- β , δ -dihidroxi-5-(1-metiletil)-3-fenil-4((fenilamino)carbonil)-1H-pirrol-1-heptanoico), es útil como un inhibidor de 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A reductasa (HMG-CoA reductasa), una enzima implicada en la síntesis intracelular de colesterol. Por lo tanto, los inhibidores de enzima HMG-CoA reductasa se consideran especialmente útiles en el tratamiento de la hipercolesterolemia y la hiperlipidemia.

Los procedimientos para la preparación de atorvastatina cálcica y productos intermedios clave de la misma se describen en las Patentes de Estados Unidos N° 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 y 5.397.792.

La atorvastatina cálcica puede existir en una forma amorfa o en diferentes formas cristalinas que se divulgan en las solicitudes de patente WO 97/3958; WO 97/3959; WO 01/36384; WO 02/41834; WO 02/43732; WO 02/51804 y WO 02/57229. Los procedimientos para la preparación de atorvastatina cálcica amorfa se describen en las solicitudes de patente WO 97/3960; WO 00/71116; WO 01/28999; WO 01/42209; WO 02/57228 y WO 02/59087.

Se sabe bien que las sustancias activa en una forma amorfa son más solubles y se disuelven más rápidamente, respectivamente, que en una forma cristalina. La ventaja de una sustancia activa amorfa sobre una forma cristalina es particularmente evidente en el caso de sustancias menos solubles tales como, por ejemplo, atorvastatina cálcica, que tienen una mejor biodisponibilidad de la sustancia activa.

Se sabe de la bibliografía de patentes y pertinente que la atorvastatina cálcica es una sustancia inestable que es sensible al calor, la humedad, la luz y el pH bajo a los que la atorvastatina cálcica se convierte desde la forma de ácido carboxílico en la forma de lactona (US 5.686.104; Hurley, T.R. y otros, Tetrahedron (1993), 49, 1979-1984). El problema de la inestabilidad de la atorvastatina cálcica se ha solucionado así hasta ahora mediante la adición de excipientes a una formulación farmacéutica para la estabilización de atorvastatina cálcica, especialmente en vista de la conversión en la forma de lactona, mediante la adición de un agente basificante o tamponador a una composición farmacéutica (WO 00/35425; WO 94/16603). Se conoce un procedimiento para la estabilización de una sustancia activa, en el que en la fase final de síntesis se añade una sustancia alcalina o una solución tamponadora para preparar una sustancia estabilizada alcalina como la descrita en la solicitud de patente WO 01/93860.

El uso de una formulación farmacéutica que comprende atorvastatina cálcica amorfa como la sustancia activa es ventajoso sobre una formulación farmacéutica que comprende una sustancia cristalina debido a que la sustancia amorfa se disuelve más rápidamente y mejor, lo que es un factor importante para la biodisponibilidad de la sustancia activa en el cuerpo. Se sabe que la estabilidad de una sustancia activa depende de la forma poliforma en la que existe y que una forma amorfa es menos estable que una forma cristalina, indicando que una forma amorfa en comparación con una forma cristalina es aún más sensible al calor, la luz, la humedad y el pH bajo. Todos estos factores son de importancia clave para la estabilidad de una formulación farmacéutica que comprende una sustancia amorfa. Las impurezas generadas en la degradación de una sustancia activa reducen el efecto terapéutico de una sustancia activa y adicionalmente cargan innecesariamente el cuerpo con productos de degradación innecesarios. Hasta la fecha, no se ha descrito una preparación farmacéutica apropiada y útil que contenga atorvastatina cálcica amorfa.

Por lo tanto, existe una necesidad constante de una formulación farmacéutica estable que comprenda atorvastatina cálcica amorfa. El objetivo de la presente invención es una preparación farmacéutica que comprenda la sustancia amorfa atorvastatina cálcica que tenga una buena biodisponibilidad y que se prepare de acuerdo con un procedimiento que sea simple y económicamente conveniente, un método de estabilización de la preparación farmacéutica y el uso de esta preparación para la fabricación de un medicamento en el tratamiento de la hipercolesterolemia y la hiperlipidemia. Estos objetivos se alcanzan mediante las reivindicaciones independientes. Modalidades preferidas de la invención se definen en las reivindicaciones dependientes.

Una modalidad preferida de la preparación farmacéutica de la invención comprende una formulación farmacéutica con atorvastatina cálcica amorfa expuesta a una atmósfera de gas inerte, en donde la formulación está preferiblemente en una capa substancialmente impermeable al intercambio de gases y el gas inerte puede estar contenido en la capa. La formulación puede estar en un envase substancialmente impermeable al intercambio de gases, seleccionado preferiblemente del grupo que consiste en un blíster de Al/Al, un blíster de estratificado de Al-homopolímero de policloro-3-fluoroetileno/PVC o una botella. El gas inerte es preferiblemente nitrógeno o argón. En la preparación de acuerdo con la invención la formulación farmacéutica se prepara en forma de tabletas, formulaciones farmacéuticas oralmente dispersables, cápsulas, pellas o granulado. La sustancia activa amorfa es atorvastatina cálcica.

Una modalidad preferida es un método para envasar una formulación farmacéutica con atorvastatina cálcica amorfa en un envase o una capa impermeable al intercambio de gases, en donde el procedimiento de envasado se lleva a cabo en una atmósfera de gas inerte definida como anteriormente.

En modalidades preferidas de métodos de estabilización de atorvastatina cálcica amorfa o una formulación farmacéutica que comprende atorvastatina cálcica amorfa y excipientes farmacéuticamente aceptables en la formulación farmacéutica, estos se almacenan preferiblemente en una atmósfera de gas inerte en un envase o una capa definidos como anteriormente, en donde el envase impermeable al intercambio de gases puede ser una bolsa de plástico impermeable a los gases.

Se ha encontrado sorprendentemente que la estabilidad de la atorvastatina cálcica amorfa está afectada por el contenido de oxígeno del ambiente. Existe una dependencia lineal entre la cantidad de productos de degradación y el contenido de oxígeno de la atmósfera. Si la mitad del contenido de oxígeno de la atmósfera se reemplaza por un gas inerte bajo condiciones de temperatura definidas, la generación de productos de degradación se divide por dos durante un período de tiempo fijado. Si la atorvastatina cálcica amorfa se almacena a una temperatura definida en una atmósfera con un contenido de oxígeno mínimo, después de un cierto período de tiempo la cantidad de productos de degradación es menor que y/o igual a aquella cuando la atorvastatina cálcica cristalina se almacena en aire.

De acuerdo con una modalidad de la presente invención, se prepara una preparación farmacéutica estable que comprende como la sustancia activa una sustancia amorfa conocida de la bibliografía por ser menos estable que una forma cristalina, por ejemplo atorvastatina cálcica amorfa. En esta modalidad, una formulación farmacéutica se envasa en un envase o una capa impermeable al intercambio de gases en una atmósfera de gas inerte que comprende la sustancia activa. El procedimiento para mejorar la estabilidad de una preparación farmacéutica comprende almacenar una atorvastatina cálcica en una atmósfera de gas inerte durante el procedimiento de envasado de la formulación farmacéutica en un envase o capa impermeable al intercambio de gases, tal como, por ejemplo, un blíster de Al/Al, un blíster de estratificado de Al-homopolímero de policloro-3-fluoroetileno/PVC y botellas. El procedimiento de acuerdo con la presente invención es ventajoso sobre procedimientos conocidos para mejorar la estabilidad de una sustancia activa amorfa debido a que el procedimiento es tecnológicamente simple y económicamente no exigente. Una preparación farmacéutica estabilizada de acuerdo con la presente invención que comprende, por ejemplo, atorvastatina cálcica amorfa no carga el cuerpo con sustancias adicionales. Una ventaja adicional de la invención para la estabilización del producto farmacéutico de la presente invención es que la estabilidad de la preparación farmacéutica alcanzada es superior a la de aquella que comprende atorvastatina cálcica cristalina.

La preparación farmacéutica de la presente invención comprende una formulación farmacéutica que comprende, por ejemplo, atorvastatina cálcica como la sustancia activa y excipientes farmacéuticamente aceptables. La formulación farmacéutica puede estar en cualquier forma tal como, por ejemplo, tabletas, formulaciones farmacéuticas oralmente dispersables, cápsulas, pellas, granulado, etc., adecuada para ser almacenada en un envase impermeable al intercambio de gases. Preferiblemente, puede usarse nitrógeno o argón como atmósfera de gas inerte en el procedimiento de envasado, en el que el nitrógeno se prefiere especialmente.

El producto farmacéutico estable de la presente invención puede usarse en el tratamiento de la hipercolesterolemia y la hiperlipidemia.

Otro objetivo de la presente invención también es proporcionar un procedimiento para la preparación de una formulación farmacéutica estable que comprende como una sustancia activa atorvastatina cálcica amorfa y excipientes farmacéuticamente aceptables. Este objetivo se alcanza almacenando la formulación farmacéutica en una atmósfera inerte alcanzando de ese modo una estabilidad que es superior y/o igual a la estabilidad de la formulación farmacéutica que comprende la sustancia activa cristalina. El procedimiento para mejorar la estabilidad de la formulación farmacéutica que comprende atorvastatina cálcica amorfa almacenando la formulación farmacéutica en una atmósfera inerte es ventajoso sobre procedimientos conocidos de mejora de la estabilidad de la sustancia activa amorfa, ya que el procedimiento es tecnológicamente simple y económicamente no exigente. Por otra parte, la formulación farmacéutica, preparada mediante este procedimiento, no carga el cuerpo con sustancias adicionales. El término "atmósfera inerte" significa una atmósfera con un contenido de oxígeno mínimo.

Analizando la cantidad de productos de degradación en la formulación farmacéutica que comprende atorvastatina cálcica amorfa, se ha encontrado que la cantidad de productos de degradación en la sustancia amorfa se incrementa fuertemente cuando se almacena en aire. Se ha encontrado sorprendentemente que la estabilidad de la formulación farmacéutica se mejora significativamente si la formulación farmacéutica se almacena en una atmósfera con un contenido de oxígeno mínimo. Si una formulación farmacéutica que comprende atorvastatina cálcica amorfa se almacena a una temperatura definida en una atmósfera con un contenido de oxígeno mínimo, durante un cierto período de tiempo la cantidad de productos de degradación es menor que y/o igual que aquella en una formulación farmacéutica que comprende atorvastatina cálcica cristalina almacenada en aire.

La formulación farmacéutica de la presente invención comprende preferiblemente una forma amorfa de atorvastatina cálcica como la sustancia activa y excipientes farmacéuticamente aceptables. La formulación farmacéutica de la presente invención puede ser cualquier forma que se use en la industria farmacéutica, tal como, por ejemplo, tabletas, formulaciones oralmente dispersables, cápsulas, pellas, un granulado, etc. Puede usarse nitrógeno o argón como el gas inerte para el mantenimiento de una atmósfera inerte, en donde se prefiere especialmente el nitrógeno. La formula-

ES 2 285 205 T3

ción farmacéutica puede almacenarse en una atmósfera inerte en un blíster de Al/Al, un blíster de estratificado de Al-homopolímero de policloro-3-fluoroetileno/PVC o botellas.

La formulación farmacéutica de la presente invención es preferiblemente útil en el tratamiento de la hipercolesterolemia y la hiperlipidemia.

Un objetivo adicional de la presente invención también es una mejora de la estabilidad de la sustancia activa atorvastatina cálcica amorfa. El objetivo se alcanza almacenando la sustancia activa en una atmósfera inerte, lo que se considera desde el punto tecnológico y económico una solución extremadamente simple. La estabilidad de la sustancia activa amorfa almacenada de esta manera es equivalente a la estabilidad de atorvastatina cálcica cristalina. La sustancia se almacena en un envase o una capa prácticamente impermeable al intercambio de gases, tal como, por ejemplo, recipientes metálicos, recipientes de vidrio, bolsas o recipientes de plástico impermeables a los gases. Puede usarse nitrógeno o argón como un gas inerte para el mantenimiento de una atmósfera inerte, en donde se prefiere especialmente el nitrógeno.

La sustancia activa amorfa estable de la presente invención es útil en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la hipercolesterolemia y la hiperlipidemia.

La presente invención se ilustra, pero no se limita de ningún modo, mediante los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1

Muestras que contienen cada una 100 mg de atorvastatina cálcica cristalina y amorfa se transfirieron a viales de 10 ml sellados con un tapón de caucho, en una atmósfera con diferente contenido de oxígeno en referencia a la composición del aire. Se usó nitrógeno de 99% (v/v) de pureza como un gas inerte. Las muestras se almacenaron a 80°C durante 6 días y a continuación la cantidad de impurezas se determinó mediante cromatografía líquida de alta resolución.

El contenido de oxígeno en los viales se determinó mediante cromatografía de gases con un detector espectrométrico de masas (GC/MS).

Los productos de degradación se determinaron mediante cromatografía de gases Agilent Technologies (Waldbronn, Alemania) modelo HP 1100. Los cromatogramas se registraron mediante un detector UV a 250 nm. Se usaron la columna Chromolit Performance RP-18e 100 x 4,6 mm (Merck, Darmstadt, Alemania) y el gradiente de fase móvil A: acetato amónico 20 mM, pH 4,0, tetrahidrofurano al 5% (v/v) y acetonitrilo al 25% (v/v) y el gradiente de fase móvil B: acetato amónico 20 mM, pH 4,0, tetrahidrofurano al 5% (v/v) y acetonitrilo al 70% (v/v). La composición de la fase móvil era la fijada inicialmente y al minuto 2 había 25% de fase móvil B (75% de fase móvil A), desde el minuto 2 hasta el minuto 4,7 la composición de la fase móvil cambiaba linealmente hasta 100% de fase móvil B y permanecía así hasta el final del análisis al minuto 5,5. El caudal de la fase móvil era 7 ml/min. Bajo las condiciones anteriores el tiempo de retención de atorvastatina cálcica es aproximadamente 1,4 minutos. Las muestras de atorvastatina cálcica se disolvieron en el disolvente Tris 200 mM, pH 7, acetonitrilo al 40% (v/v) de la concentración 0,5 mg/ml.

Método analítico para la determinación de la cantidad de oxígeno en los viales y blísteres

Los análisis se realizaron en un cromatógrafo de gases Varian (Walnut Creek, EE.UU. de A.) modelo Varian 3400 y un detector de masas Finnigan (San José, EE.UU. de A.) modelo SSQ700. Se usó la columna capilar PLOT Coating Molsieve 5A, 25 m de largo de diámetro interno 0,32 mm (Variana). La temperatura de la columna era 50°C, la del inyector 150°C y la temperatura en la conexión con el detector de masas era 150°C. El flujo a través de la columna era 2 ml de helio por minuto. El modo de inyección se dividió con la relación 1:10. El detector de masas funcionaba mediante ionización con electrones a 70 eV dentro de la región de masa de 20 a 60 unidades de masa en 0,3 segundos.

Los viales y los blísteres se pusieron en una cámara con una atmósfera de argón. Se tomaron muestras de gas de 50 µl mediante inyección de gas y se analizaron inmediatamente. La atmósfera de argón prevenía la contaminación de las muestras con oxígeno durante el muestreo.

La señal del ion molecular oxígeno 32 m/z con una retención de aproximadamente 1,9 minutos y la señal del ion molecular nitrógeno 28 m/z con una retención de aproximadamente 3,1 minutos se detectaron mediante el detector de gases. Como resultado, el contenido de oxígeno se calculó en referencia a la suma de oxígeno y nitrógeno.

TABLA 1

Incremento de la cantidad de productos de degradación en las sustancias almacenadas bajo condiciones de estrés (6 días a 80°C de temperatura) en comparación con la sustancia activa de partida

Contenido de oxígeno en la atmósfera en %	Atorvastatina cálcica cristalina Incremento en la cantidad de productos de degradación en % con referencia a la sustancia activa de partida	Atorvastatina cálcica amorfa Incremento de productos de degradación en % con referencia a la sustancia activa de partida
0,6	0	0
2,8	0	0,13
12,2	0,02	0,49
21,3	0,05	0,89

Los resultados de prueba de la cantidad de productos de degradación en atorvastatina cálcica cristalina y amorfa a diferentes contenidos de oxígeno en la atmósfera han demostrado que con un contenido de oxígeno mínimo la cantidad de productos de degradación es igual en ambas sustancias activas, indicando que la estabilidad de atorvastatina cálcica amorfa almacenada en una atmósfera inerte es igual a la estabilidad de la atorvastatina cálcica cristalina. Las medidas también muestran que el procedimiento para almacenar atorvastatina cálcica amorfa en una atmósfera inerte mejora la estabilidad de la sustancia amorfa pero no tiene influencia sobre la estabilidad de la atorvastatina cálcica cristalina.

Ejemplo 2

Tabletas que contenían 10 mg de atorvastatina cálcica amorfa, que no se habían estabilizado previamente almacenando en una atmósfera inerte, y otros excipientes farmacéuticamente aceptables (celulosa microcristalina, monohidrato de lactosa, carboximetilcelulosa reticulada, polisorbato 80, hidroxipropilcelulosa, óxido magnésico) se almacenaron en viales de vidrio de 10 ml con tapones de caucho en atmósfera normal (aire) y en atmósferas con diferente contenido de oxígeno que se reemplazaba por gas inerte. Se usó nitrógeno de 99% de pureza (v/v) como un gas inerte. Para comparación, se usaron tabletas que contenían 10 mg de atorvastatina cálcica cristalina almacenadas en viales de 10 ml con tapón de caucho en atmósfera normal (aire). Cada vial contenía una tableta. Estos viales se pusieron en una secadora durante 6 días bajo condiciones de estrés a 80°C.

Las muestras para análisis de la cantidad de productos de degradación se prepararon añadiendo 10 ml de un disolvente a la tableta en un recipiente adecuado y disolviendo la tableta mediante ultrasonidos en un baño de ultrasonidos durante 10 minutos. La tableta se desintegraba y la suspensión resultante se filtraba a través del filtro de inyección de 0,45 µm de PTFE. La solución transparente se analizó mediante el método divulgado en el Ejemplo 1.

ES 2 285 205 T3

TABLA 2

Incremento de la cantidad de productos de degradación en comparación con la substancia activa de partida - atorvastatina cálcica amorfa en las tabletas almacenadas bajo las condiciones de estrés (6 días a 80°C)

Tableta almacenada en una atmósfera con contenido de oxígeno en %	Incremento en la cantidad de productos de degradación en % con referencia a la substancia activa de partida
21,0	3,11
12,4	0,94
0,4	0,01

TABLA 3

Incremento de la cantidad de productos de degradación en comparación con la substancia activa de partida - atorvastatina cálcica cristalina en las tabletas almacenadas bajo las condiciones de estrés (6 días a 80°C)

Tableta almacenada en una atmósfera con contenido de oxígeno en %	Incremento en la cantidad de productos de degradación en % con referencia a la substancia activa de partida
21,2	0,30

Los resultados de prueba de la cantidad de productos de degradación en la formulación farmacéutica que comprende atorvastatina cálcica amorfa almacenada en atmósferas con diferente contenido de oxígeno han demostrado que con el contenido de oxígeno mínimo en la atmósfera, el incremento en la cantidad de productos de degradación está dentro del error de medida. La estabilidad de la formulación farmacéutica que comprende atorvastatina cálcica amorfa almacenada en una atmósfera inerte es superior a la estabilidad de una formulación farmacéutica que comprende atorvastatina cálcica cristalina, almacenada en una atmósfera normal. Por el contrario, cuando la formulación farmacéutica que comprende atorvastatina cálcica amorfa se almacena en atmósfera normal, la estabilidad de la substancia activa es considerablemente inferior debido a que existe un incremento de solo 3% de la cantidad de productos de degradación en comparación con el valor inicial de la substancia atorvastatina cálcica amorfa. Es interesante que ya después de reemplazar la mitad del oxígeno por un gas inerte, el incremento caiga dos tercios con relación a los valores cuando la formulación farmacéutica se almacena en aire.

Ejemplo 3

Tabletas que contiene 20 mg de atorvastatina cálcica amorfa, no estabilizadas previamente almacenando en una atmósfera inerte, y otros excipientes farmacéuticamente aceptables (celulosa microcristalina, monohidrato de lactosa, carboximetilcelulosa reticulada, polisorbato 80, hidroxipropilcelulosa, óxido magnésico) se envasaron en blísteres con papel de aluminio en una máquina para envasado en blísteres industrial. La primera partida de tabletas se envasó en atmósfera normal (aire). La segunda partida, antes de la selladura superior con papel metalizado, se envasó en una

ES 2 285 205 T3

atmósfera de argón industrial al 99% (v/v). Para comparación, las tabletas que contenían 10 mg de atorvastatina cálcica cristalina en atmósfera normal se almacenaron en viales de 10 ml. El contenido de oxígeno en el blíster en atmósfera de argón se determinó mediante cromatografía de gases con un detector espectrométrico de masas (GS/MS).

- 5 Se llevó a cabo la prueba de estrés de almacenamiento de los blísteres bajo condiciones de estrés (6 días a 80°C). Para comparación, se usaron las tabletas que contenían 10 mg de atorvastatina cálcica cristalina en blísteres con una atmósfera normal (aire) y se expusieron a la condición de estrés. La diferencia en la cantidad de impurezas de atorvastatina cálcica en los blísteres se determinó mediante el método descrito en el Ejemplo 2.

10

TABLA 4

Incremento en la cantidad de productos de degradación en comparación con la sustancia activa de partida - atorvastatina cálcica amorfa/cristalina en las tabletas dependiendo del contenido de oxígeno en la atmósfera al envasar

15

20

25

30

35

40

45

50

55

		Substancia amorfa	Substancia cristalina
Muestra	Contenido de oxígeno en % en la atmósfera	Incremento en la cantidad de productos de degradación en % con respecto a la sustancia activa de partida	Incremento en la cantidad de productos de degradación en % con respecto a la sustancia activa de partida
Atmósfera normal (aire)			
Tableta 1	21,0	0,91	0,13
Tableta 2	21,0	0,87	0,15
Tableta 3	21,0	0,95	0,12
Atmósfera de gas inerte			
Tableta 1	2,4	0,01	
Tableta 2	2,3	0,02	
Tableta 3	2,1	0,03	

60

65

Los resultados de la prueba de la cantidad de productos de degradación en la preparación farmacéutica que comprende atorvastatina cálcica amorfa cuando las formulaciones farmacéuticas se envasaban en los blísteres en una atmósfera de gas inerte indican que un incremento en la cantidad de productos de degradación bajo condiciones de estrés en la sustancia activa amorfa está dentro del error de medida, sugiriendo que la sustancia amorfa, la formulación farmacéutica o la preparación farmacéutica, respectivamente, que comprende la sustancia amorfa es estable durante el almacenamiento prolongado si se usa una atmósfera de gas inerte durante el envasado en blísteres. Los resultados indican sorprendentemente el hecho de que el método de estabilización de la preparación farmacéutica que comprende atorvastatina cálcica amorfa y que comprende el envasado de la formulación farmacéutica en un blíster en una atmósfera de gas inerte proporciona mejores resultados en la estabilidad que la preparación farmacéutica que comprende atorvastatina cálcica cristalina envasada en aire.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una preparación farmacéutica que comprende una formulación farmacéutica con atorvastatina cálcica amorfa expuesta a una atmósfera de gas inerte.
2. La preparación de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la formulación está en una capa substancialmente impermeable al intercambio de gases.
- 10 3. La preparación de acuerdo con la reivindicación 2, en la que el gas inerte está contenido en la capa.
4. La preparación de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la formulación está en un envase substancialmente impermeable al intercambio de gases.
- 15 5. La preparación de acuerdo con la reivindicación 4, en la que el envase se selecciona del grupo que consiste en un blíster de Al/Al, un blíster de estratificado de Al-homopolímero de policloro-3-fluoroetileno/PVC o una botella.
6. La preparación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que el gas inerte es nitrógeno o argón.
- 20 7. La preparación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que la formulación farmacéutica se prepara en forma de tabletas, formulaciones farmacéuticas oralmente dispersables, cápsulas, pellas o granulado.
- 25 8. Un método para envasar una formulación farmacéutica con atorvastatina cálcica amorfa en un envase o capa impermeable al intercambio de gases, en el que el procedimiento de envasado se lleva a cabo en una atmósfera de gas inerte.
9. El método de acuerdo con la reivindicación 8, en el que la atmósfera de gas inerte está contenida en la capa.
- 30 10. El método de acuerdo con la reivindicación 8, en el que el envase impermeable al intercambio de gases se selecciona del grupo que consiste en un blíster de Al/Al, un blíster de estratificado de Al-homopolímero de policloro-3-fluoroetileno/PVC o una botella.
- 35 11. El método de acuerdo con las reivindicaciones 8 a 10, en el que el gas inerte es nitrógeno o argón.
12. El método de acuerdo con las reivindicaciones 8 a 11, en el que la formulación farmacéutica se prepara en forma de tabletas, formulaciones farmacéuticas oralmente dispersables, cápsulas, pellas o granulado.
- 40 13. Un método para la estabilización de una formulación farmacéutica que comprende atorvastatina cálcica amorfa y excipientes farmacéuticamente aceptables, en el que la formulación farmacéutica se almacena en una atmósfera inerte.
14. El método de acuerdo con la reivindicación 13, en el que el gas de la atmósfera inerte es nitrógeno o argón.
- 45 15. El método de acuerdo con la reivindicación 13, en el que la formulación está en una capa substancialmente impermeable al intercambio de gases.
16. El método de acuerdo con la reivindicación 15, en el que el gas inerte está contenido en la capa.
- 50 17. El método de acuerdo con la reivindicación 13, en el la formulación se envasa en un envase impermeable a los gases seleccionado del grupo que consiste en tal blíster de Al/Al, blíster de estratificado de Al-homopolímero de policloro-3-fluoroetileno/PVC o botella.
- 55 18. El método de acuerdo con la reivindicación 13, en el que la formulación se prepara en forma de tabletas, formulaciones farmacéuticas oralmente dispersables, cápsulas, pellas o granulado.
19. Un método de estabilización de atorvastatina cálcica amorfa, en el que la atorvastatina cálcica amorfa se almacena en una atmósfera inerte.
- 60 20. El método de acuerdo con la reivindicación 19, en el que el gas para el mantenimiento de una atmósfera inerte es nitrógeno o argón.
21. El método de acuerdo con la reivindicación 19, en el que la formulación está en una capa substancialmente impermeable al intercambio de gases.
- 65 22. El método de acuerdo con la reivindicación 21, en el que el gas inerte está contenido en la capa.

ES 2 285 205 T3

23. El método de acuerdo con la reivindicación 19, en el que la atorvastatina cálcica está envasada en un envase impermeable a los gases seleccionado del grupo que consiste en un recipiente metálico, un recipiente de vidrio, una bolsa de plástico impermeable para gases o un recipiente de plástico impermeable para gases.

5 24. El método de acuerdo con la reivindicación 23, en el que el envase impermeable al intercambio de gases es una bolsa de plástico impermeable a los gases.

25. El uso de la preparación farmacéutica de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 7, para la fabricación de un medicamento en el tratamiento de la hipercolesterolemia y la hiperlipidemia.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65