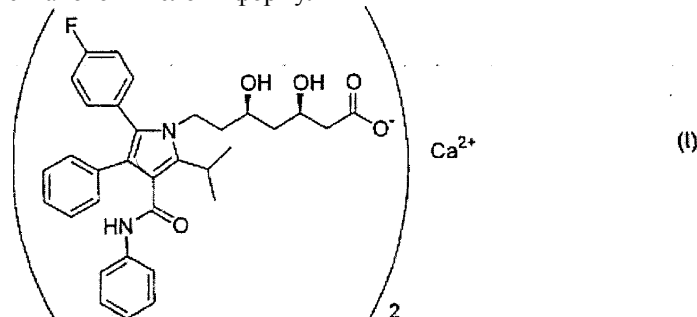


Область техники

Данное изобретение относится к стабилизации чрезвычайно нестабильного вещества аторвастатина в его кристаллическом, и, в особенности, в аморфном состоянии. Стабилизацию можно применять в отношении чистого вещества, а также вещества, находящегося в твердых или жидких лекарственных формах.

Предшествующий уровень техники

Гемикальциевую соль (3R,5R) 7-[3-фенил-4-фенилкарбамоил-2-(4-фторфенил)-5-изопропилпиррол-1-ил]-3,5-дигидроксигептановой кислоты формулы I



известную под непатентованным наименованием «аторвастатин» (I), в данном тексте также называемую кальциевой солью аторвастатина, получают согласно опубликованным патентам (патенты США №№ 4681893 и 5273995). Данное лекарство является важным представителем гиполипидемических и гипохолестеримических лекарств.

Аторвастатин может существовать в различных кристаллических формах либо в аморфной форме. Приготовление различных полиморфов описано в опубликованных патентах (US 5969156; US 6121461; WO 03/004470 и WO 01/36384), аморфной формы - в патенте US 6087411. Согласно вышеупомянутым патентам кристаллические формы гораздо более стабильны, чем аморфная форма.

Также авторы патента EP 680320 указали, что вещество аторвастатин имеет неудовлетворительную стабильность. В описании этого патента утверждается, что он является нестабильным веществом, чувствительным к теплу, влажности, низкому pH среды и свету, особенно к ультрафиолетовому излучению. Решением этой проблемы является композиция, основным признаком которой является содержание основных неорганических веществ. Предпочтительными анионами являются гидроксиды, оксиды и карбонаты. Что же касается анионов, то наиболее часто предлагаются кальциевые, магниевые и литиевые соли. Указано, что карбонат кальция является наилучшим решением. В рекомендуемые композиции также добавляют антиоксиданты анизольного или аскорбатного типа.

В WO 00/34525 стабилизации лекарственной формы добиваются путем добавления буферов, особенно цитратных.

В WO 01/76566 предлагается стабилизировать лекарственную форму путем добавления основного полимера, содержащего amino- или амидогруппы, например поливинидпирролидона.

В WO 01/93859 предлагается стабилизировать ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарилкоэнзим А (HMG-CoA), и среди них, также, аторвастатина, используя вещество, способное связываться и нейтрализовать двуокись углерода. Согласно утверждению авторов заявки, двуокись углерода является наиболее важным фактором, приводящим к нестабильности продукта. Ее эффект приписывается понижению pH, которое приводит к разложению гидроксикислот, в частности, до их лактонов. Отмечается, что, если пациентам вводить лекарство с высоким содержанием щелочных веществ, могут возникать проблемы с желудком. Этот факт ограничивает возможности улучшения стабильности путем добавления в лекарственную форму стабилизатора.

В WO 02/072073 показано отношение между величиной pK_a аторвастатина и величиной pH водного раствора твердой лекарственной формы. Согласно данной заявке, лекарственная форма должна содержать такие ингредиенты, при которых pH раствора достигал бы значения не ниже $pK_a + 1$.

Соответственно, из уровня техники следует, что основными путями решения проблемы стабильности аторвастатина в лекарственной форме было либо повышение pH лекарственной формы, либо предотвращение снижения pH, вызываемого CO_2 , содержащимся в атмосфере.

Несмотря на эти меры, лекарственные формы аторвастатина, и особенно, если аторвастатин находился в них в аморфном состоянии, показали существенную нестабильность. Хотя образование нежелательных продуктов, таких как лактон аторвастатина, предотвращалось, происходило образование других неизвестных веществ. Само активное вещество, не находящееся в лекарственной форме, показывало даже большую нестабильность. В результате, аморфный аторвастатин было необходимо хранить и транспортировать при температуре около $-20^\circ C$. Естественно, эти меры повышали стоимость указанных операций.

Помимо вышеуказанных способов был разработан новый способ сохранения веществ, подверженных окислению, с применением веществ, улавливающих кислород воздуха, часто называемых абсорбе-

рами кислорода. Компания Мицубиси Газ Кемикал (Токио, Япония) разработала мешки, абсорбирующие кислород на основе реакции с железом, под торговым наименованием Ageless (Yoshikawa, Y., Amemiya, A., Komatsu, T., Inoue, Y., Yuyama, M., Oxygen Absorbent for Food Packaging, Jpn. Kokai Tokyo Koho, Showa 56-33980, 1978). Подобные продукты предлагаются, также, например, компанией Мультисорб Технолоджис, Инк. под торговым наименованием Fresh Pax® или компанией Станда Индастри под торговым наименованием АТСО.

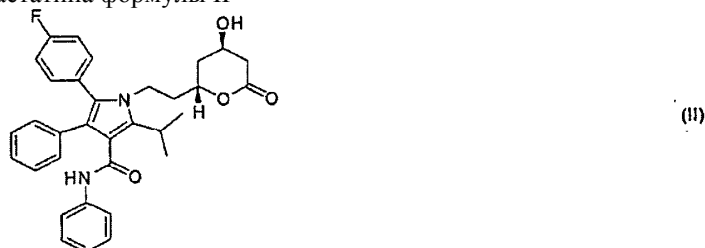
В настоящее время доступно много продуктов. Они основаны на кислородных абсорберах, активируемых влажностью, самоактивирующихся абсорберах, абсорберах, активируемых ультрафиолетовым излучением, абсорберах, активируемых излучением, абсорберах, активируемых микроволнами, абсорберов, активируемых сочетанием способов активации, или абсорберов, не требующих активации.

В заявке на патент US 2002/0132359 рассматривается применение этих абсорберов для фармацевтических препаратов, чувствительных к кислороду, с целью защиты. Предлагается применение в форме блистерной упаковки, где абсорбер находится между крышкой и самим блистером. В заявке также сообщается, что очень трудно выяснить, какое из веществ подвержено окислению. Проблема заключается в том, что окисление часто происходит не по классическому уравнению Аррениуса, и поэтому испытания на стабильность при ускоренном старении, которые успешно используют для других реакций разложения, здесь не пригодны. Далее в этой заявке приводится перечень из нескольких фармацевтических веществ, которые могли бы быть чувствительны к кислороду. Наиболее релевантными среди них являются ингибиторы HMG-CoA симвастатин или ловастатин. Оба этих вещества имеют систему конъюгированных двойных связей в карбоциклической системе, которая может давать чувствительность к кислороду.

Однако неожиданно новые факты показали, что атмосферный кислород также вызывает разложение аторвастатина, который не содержит карбоциклической системы.

Кроме того, показано, что обычное решение этой проблемы - фармацевтической композиции, содержащей подверженное окислению вещество, заключающееся в приготовлении препарата с антиоксидантом, в случае аторвастатина (как изложено, например, в EP 680320) потерпело неудачу (пример 6 этого документа).

Согласно вышеупомянутым документам, нестабильность аторвастатина приписывается его повышенной чувствительности к кислотности среды, при которой аторвастатин может претерпевать разложение до лактона аторвастатина формулы II



Образование лактона представляет собой катализируемый кислой средой процесс, протекающий, возможно, с участием свободной дигидроксикислотной группировки аторвастатина. Таким образом, вытекает решение, заключающееся в добавлении в лекарственные формы основных веществ.

Сущность изобретения

Данное изобретение заключается в способе стабилизации фармацевтически активного твердого вещества аторвастатина, помещенного в газовую смесь, где поддерживают максимальное парциальное давление кислорода в этой окружающей газовой смеси 2 кПа.

Подробное описание изобретения

В тщательно контролируемых экспериментах авторы изобретения показали, что нестабильность вызвана также окислением атмосферным кислородом. Особенно существенную нестабильность в отношении окисления показывает аморфный аторвастатин, тогда как кристаллические формы несколько более стабильны. Однако, это вызвано статистическими факторами, поскольку вещество, жестко включенное в кристаллическую решетку, имеет меньше возможности реагировать с атмосферным кислородом чем вещество в аморфной форме (Stephen R. Byrn: Solid State Chemistry of Drugs, Academic Press, 1982). Следовательно, окисление при разложении кристаллических форм аторвастатина медленнее, чем разложение аморфных форм. Это также важно для лекарственных форм, поскольку, например, механическое сдавливание при производстве таблеток может приводить к частичному разрушению кристаллической решетки, придавая лекарственной форме нестабильность.

С целью определения нестабильности аторвастатина проводили следующие эксперименты. Стояла задача найти факторы, которые приводят к разложению продукта.

1. Набор тестов на сдавливание. Исходный раствор аторвастатина (2 мл) последовательно подвергали следующим экспериментам:

- а. Кипячение (24 ч) с 2 мл 0,2н. соляной кислотой;
- б. Кипячение (24 ч) с 2 мл 0,2н. уксусной кислотой;
- в. Кипячение (24 ч) с 2 мл 0,2н. гидроксидом натрия;

- г. Кипячение (24 ч) с 2 мл 4% перекиси водорода;
 д. Кипячение (24 ч) с 2 мл воды;
 е. Облучение УФ-излучением (5 ч.);
 ж. Облучение видимым светом (24 ч.);
 з. Твердое вещество нагревали при 100°C 24 ч;
 и. Твердое вещество подвергали действию УФ-излучения (5 ч.), к. Твердое вещество подвергали действию видимого света (24 ч).

Результаты аналитической оценки (ВЭЖХ) сведены в следующей таблице (табл. 1):

Таблица 1

Условия	Содержание аторвастатина, %
Кипячение 24 ч. в 0,1н. HCl	2,1
Кипячение 24 ч. в 0,1н. AcOH	83,2
Кипячение 24 ч. в 0,1н. NaOH	72,0
Кипячение 24 ч. в 2% H ₂ O ₂	54,8
Кипячение 24 ч. в воде	88,4
5 ч. в УФ в воде	64,3
24 ч. на свету	104,5
Вещество 24 ч., 100°C	96,3
Вещество 5 ч., УФ	99,3
Вещество 24 ч., свет	96,5

Что особенно можно было видеть по этим результатам - это нестабильность в кислой среде. Кроме того, вещество существенно разлагалось также, когда находилось в растворе, при облучении УФ-излучением, что согласуется с литературными данными (Tetrahedron 49, 10, 1979-1984, 1993).

Оказалось, что разложение также имеет место при воздействии другого фактора - перекиси водорода.

Для большей точности интерпретации результатов указанных проведенных экспериментов осуществляли тесты на стабильность твердого аморфного аторвастатина и нескольких выбранных лекарственных форм. Относительно контейнеров: использовали полиэтилен (ПЭ) и алюминиевую фольгу с герметизирующим ПЭ-слоем (Al + ПЭ). Некоторые данные по стабильности получали в атмосфере азота (N₂) (с парциальным давлением кислорода приблизительно 3 кПа).

Результаты этих тестов на стабильность ведены в табл. 2.

Таблица 2

Время, месяцы	Темп., °C	Упаковка	P _O , кПа	Примеси, %
0	-	Пусто	-	0,21
3	5	2 x ПЭ	18	0,39
3	5	ПЭ + Al	18	0,34
3	5	ПЭ + Al	3	0,34
3	25	2 x ПЭ	18	0,77
3	25	ПЭ + Al	18	0,63
3	25	ПЭ + Al	3	0,43
6	5	2 x ПЭ	18	0,83
6	5	ПЭ + Al	18	0,71
6	5	ПЭ + Al	3	0,44

Результаты показывают, что при 25°C содержание примесей уже через 3 месяца заметно зависит от парциального давления кислорода в упаковке. При 5°C эта зависимость проявляется более заметно лишь через 6 месяцев. Также из таблицы можно видеть влияние типа упаковки на конечное содержание примесей. Вещество в герметичной упаковке ПЭ + Al показывает большую стабильность, чем в проницаемых ПЭ-мешках.

Для того, чтобы более точно определить механизм разложения, провели следующие эксперименты по проверке только окислительного разложения аторвастатина. В недавней публикации (Pharmaceutical

Development and Technology, 7(1), 1-32 (2002)) описан ряд экспериментов, которые подходят для распознавания окисления веществ и для определения его механизма.

Были проведены следующие эксперименты:

а. Окисление 1% раствора аторвастатина в системе этилацетат-ацетонитрил (1:1) при 40°C с использованием радикального инициатора (2,2'-азобисцианопантановой кислоты) при давлении кислорода 1МПа;

б. Окисление 1% раствора аторвастатина в системе этилацетат-ацетонитрил (1:1) при 40°C без радикального инициатора;

в. контрольный опыт в системе этилацетат-ацетонитрил (1:1) при 40°C с использованием радикального инициатора (2,2'-азобисцианопантановой кислоты) в инертной атмосфере аргона (выяснили, что парциальное давление кислорода составляет 1 кПа).

Результаты сведены в табл. 3.

Таблица 3

Время, часы	Инициатор	P _O , кПа	Примеси, %
0		Пустой образец	0,49
24	Да	1	6,42
48	Да	1	24,37
72	Да	1	30,93
24	Да	0,001	0,98
48	Да	0,001	1,38
24	Нет	1	9,27

По результатам видно, что атмосферный кислород может сам по себе окислять аторвастатин, и никакого радикального инициатора для окисления не требуется. Контрольный опыт, который проводили в инертной атмосфере аргона, показал небольшое увеличение количества лактона аторвастатина, вызванное повышением температуры и слегка кислотным радикальным инициатором.

Сравнение характеристик примесей из тестов на стабильность (таблица 2) с характеристиками примесей, полученных при окислении, с помощью ВЭЖХ-МС составляло другой результат эксперимента. Было показано, что все существенные примеси, количество которых повышалось в тестах на стабильность, за исключением лактона аторвастатина, образуются при окислении. На основе этих знаний об окислительном разложении искали решение, позволяющее предотвращать контакт вещества самого по себе или вещества в лекарственной форме с атмосферным кислородом. На основе нашего опыта, а также в соответствии с опубликованными литературными сведениями (K.C.Waterman, M.C. Roy: Pharmaceutical Development and Technology, 7(2), 227-234 (2002)) при упаковке лекарственной формы очень трудно достичь давления кислорода ниже 2-3 кПа без использования стадии вакуумирования. Однако это является достаточным количеством для того, чтобы все еще продолжалось окисление продукта. Особенно удобным способом достижения более низких концентраций кислорода (ниже величины 0,1 кПа) является применение либо вакуума, либо кислородных абсорберов. Таким образом, дальнейшие эксперименты проводили с использованием вакуума или кислородных абсорберов. В экспериментах использовали кислородные абсорберы Ageless™ (Мицубиси Газ Кемикал) и ATCO (Станда Индастри). Также можно с пользой использовать другие имеющиеся в продаже абсорберы, например FreshPax™ (Мультисорб Технолоджис), O-Bluster™ (Сяо Шан Нон-Оксиджен Кемикал Ко), Biotica Oxygen Absorber (Биотика) и т.п.

Другие аспекты изобретения составляют упаковку в атмосфере азота или аргона новым разработанным способом. Как указано выше, фармацевтическая упаковка в атмосфере азота, произведенная обычным способом в блистер, не позволяет достичь парциального давления ниже 2-3 кПа. Эти значения недостаточны в случае такого особо чувствительного вещества как аторвастатин.

В нашем описанном ниже способе упаковки, величины парциального давления кислорода ниже 1 кПа, в предпочтительном воплощении ниже 0,4 кПа, можно достичь в обычном фармацевтическом блистере.

Вышеприведенные результаты показывают, что окислительное разложение является важным фактором, главным образом, для аморфного аторвастатина, и этот факт следует принимать во внимание при хранении вещества или конечной лекарственной формы. Авторы изобретения показали, что использование абсорберов кислорода значительно улучшает способность храниться аморфного аторвастатина (примеры 1 и 2). Из результатов ясно следует, что защита аторвастатина от атмосферного кислорода полностью предотвращает его разложение. С использованием абсорберов кислорода вещество можно хранить при 25°C без каких-либо ограничений, что означает, при сравнении с хранением при пониженной температуре, значительное уменьшение затрат. Это вещество также можно хранить и в других контейнерах, которые позволяют кислороду частично улетучиваться, при конечной концентрации кислорода ниже 1%, в идеале ниже 0,1%. Вещество также можно предпочтительно упаковывать в инертной атмосфере, что делает период полужизни кислородного абсорбера дольше, а начальную экзотермическую реакцию улавливания кислорода абсорбирующим мешком мягче. Необходимую емкость абсорбционного мешка и получаемую в результате равновесную концентрацию кислорода (в миллионных долях, млн⁻¹) можно

рассчитать по следующему уравнению (Vinod Daniel, Frank L. Lambert: Waac Newsletter 15, 2, 1993, 12-14, 1993):

$$[O_2]=L/12,7 C,$$

где L представляет собой скорость истечения кислорода из контейнера, в млн⁻¹/день, а C представляет собой поглощательную способность, равную отношению емкости абсорбирующего мешка к общему объему контейнера.

Способ стабилизации по настоящему изобретению относится как к самому активному веществу, так и к лекарственным формам, содержащим аторвастатин, особенно аторвастатин в аморфном состоянии. Описанные лекарственные формы аторвастатина содержат приблизительно от 1 до 60 мас.%, предпочтительно от 3 до 20 мас.% активного вещества и несколько вспомогательных веществ с различными функциями, особенно вещества, способствующие высвобождению активного вещества в организме пациента с желательной скоростью, стабилизирующие лекарственную форму от разложения под действием химических факторов или механических воздействий. Чтобы стабилизировать аторвастатин в лекарственной форме, обычно рекомендуется добавлять основное вещество, причем как наиболее предпочтительный упоминается карбонат кальция.

На практике в промышленных условиях такого очень низкого парциального давления можно достичь, либо осуществляя заполнение в атмосфере инертного газа, как адаптировано настоящим изобретением или по новой методике упаковки при пониженном давлении или с использованием кислородных абсорберов.

Производство блистеров осуществляют, сваривая вместе два листа. Нижнему листу предварительно придают форму так, чтобы сформировать требуемое количество впадин, которые соответствуют по своей форме и размеру стандартной дозе лекарства (наиболее часто - таблетке или капсуле). Заполненный лекарством нижний лист покрывают верхним листом и оба листа спрессовывают вместе с помощью пресующего вальца. На следующей стадии оба листа сваривают вместе и полученный при сварке лист нарезается на отдельные блистеры. Обычный способ заполнения наиболее часто используемой фармацевтической упаковки, блистера, твердой лекарственной формой, осуществляют таким образом, что лента сформованного листа с таблетками проходит через пространство, заполненное инертным газом, где к ней припрессовывают верхний лист и затем осуществляется сваривание. В атмосфере внутри такой упаковки парциальное давление кислорода составляет 2-3 кПа. Для стабилизации многих фармацевтических веществ это состояние достаточно. Однако оно не может полностью предотвратить окисление, и для особенно чувствительных веществ, таких как аторвастатин, особенно в аморфной форме, это не обеспечивает полной стабильности, что приводит к необходимости уменьшать обычный срок использования композиции. Проблемы обычно применяемой упаковки в блистеры в атмосфере азота включают недостаточный выход кислорода из впадин с таблетками, который они захватывают с собой, в пространство, заполненное инертным газом; недостаточную плотность примыкания верхнего листа к нижнему непосредственно перед свариванием; и возможное проникновение воздуха во впадины непосредственно перед свариванием, которого не избежать при применении традиционного способа.

Новый способ упаковки разработан как оптимизация параметров протекания инертного газа и его распределения в соответствии с процессом упаковки. Основным признаком этого аспекта изобретения является введение инертного газа во впадины нижнего сформованного листа с такой интенсивностью, что содержащийся во впадине газ сменяется по меньшей мере один раз, предпочтительно три раза. Данное условие само по себе может понизить итоговое парциальное давление кислорода до величины значительно ниже 2 кПа, в некоторых случаях ниже 1 кПа. В соответствии с предпочтительным воплощением изобретения, после формирования впадин в ленте нижнего листа и наполнения их лекарственными элементами, лента входит в камеру продувки, снабженную набором насадок для нацеленного вдувания инертного газа во впадину с лекарственным элементом и отводными каналами - для удаления вытесняемого воздуха. Воздух полностью удаляется из впадин струей инертного газа, подаваемым из насадок с точно определенным и контролируемым давлением, или, соответственно, скоростью потока. Скорость потока инертного газа находится в диапазоне 180-3000 л/ч. Предпочтительно скорость потока находится в диапазоне от 500 до 1500 л/ч. Камера продувки, вместе со сварной камерой (сваривание верхнего - покрывающего листа (A1) с нижним - сформованным и заполненным листом (A1)), находится в боксе с постоянной инертной атмосферой и давлением выше атмосферного но ниже чем в камере продувки - для достаточной доставки выводимого воздуха. В боксе осуществляется мониторинг величины остаточного кислорода с обратной связью с работающей машиной.

Как показано ниже, этот способ в промышленных условиях дает фармацевтическую упаковку в блистеры, которые содержат газ с парциальным давлением кислорода ниже 0,4 кПа, обычно от 0,2 до 0,3 кПа.

При упаковке фармацевтических продуктов при пониженном давлении, составляющем 0,3-10 кПа, более предпочтительно производить «стрипы», а не блистеры. Стрип представляет собой тип упаковки, где два листа, также, сварены вместе, но ни одному из них не придается форма, в отличие от классического блистера. Лекарственная форма (таблетка, желатиновая капсула, гранулы и т.п.) вставляются в частично сваренный стрип, при этом не только из заполненной части стрипа, но и из части, которая будет

заполнена на следующей стадии, удаляют воздух, причем удаление воздуха происходит в течение всего времени операции сваривания, при этом осуществляется полное герметичное закрытие отдельной лекарственной формы в алюминиевом листе (стрипе).

В решении с использованием кислородных абсорберов очень благоприятно, если вещества, способные абсорбировать кислород, нанести на верхний лист (т.е. лист, который не сформован) и отделить от фармацевтической композиции полупроницаемой мембраной. В этом случае каждая лекарственная единица защищена отдельно, и после использования лишь одной порции из такой упаковки оставшая часть в ней остается защищенной.

Другое решение заключается в упаковке лекарственных единиц в блистеры, причем материал по меньшей мере одного из листов выбран такой, который хорошо проницаем для кислорода (но, предпочтительно, плохо проницаем для пара). Весь блистер, в свою очередь, помещен в мешочек, в котором находится абсорбер. Это может быть, например, полипропиленовый блистер, закрытый в А1-А1 мешочке. Решение с применением абсорберов кислорода имеет преимущество, состоящее в технически более простом исполнении, когда не нужно наносить абсорбер на лист.

К удивлению, было обнаружено, что существует близкая взаимосвязь между атмосферным кислородом и подходящим препаратом. Некоторые препараты, для которых хранение лекарственной формы осуществляется относительно успешно при нормальном поступлении кислорода, оказываются непригодны при захвате кислорода. С другой стороны, препараты, которые менее пригодны при нормальных условиях, усиливают стабилизирующее влияние захвата кислорода. Продукты, которые не имеют непосредственной связи с окислением, не подходят. Примером является лактон аторвастатина вышеупомянутой формулы II. Основное действие карбоната кальция предотвращает, в нормальных условиях, катализируемую кислотой средой реакцию и ограничивает образование лактона (EP 680320). При снижении количества кислорода этот эффект карбоната кальция уменьшается и концентрация лактона со временем повышается. Применять основание, например оксид или гидроксид магния, обычно считается менее подходящим. В нормальных условиях, т.е. при доступе кислорода, препарат с магниевым основанием имеет не только увеличение количества обычных примесей, но в нем также образуются примеси, которые не выявляют при использовании карбоната кальция. Напротив, при пониженном парциальном давлении кислорода основание этого типа усиливает стабилизирующий эффект, описанный выше, для 100% вещества. Это, опять, случай комплексной стабилизации, т.е. не только простое ограничение явного окисления продукта. Следовательно, стабилизация аторвастатина комбинированием эффектов атмосферы с парциальным давлением кислорода ниже 2 кПа, особенно ниже 0,4 кПа, и оксида магния либо упаковки в инертной атмосфере или вакууме и оксида магния рассматривается как особенно предпочтительное воплощение настоящего изобретения.

Еще один аспект изобретения относится к подходящему анализу содержания кислорода в фармацевтической упаковке, без которого было бы невозможно осуществлять изобретение. Проблема анализа состава газа в фармацевтической упаковке (особенно в блистерах) осложняется необходимостью избежать впускания атмосферного кислорода из окружающей среды при отборе пробы, или снижением фактического содержания кислорода в блистере при попытке избежать этого нарушения при отборе пробы.

Было разработано три способа измерения:

1. Измерение А: измерение остаточного кислорода методом газовой хроматографии с отбором газа и инъекцией вручную.

Остаточный кислород в инертной атмосфере измеряют методом газовой хроматографии с использованием детектора термальной проводимости. Газ разделяют в колонке, содержащей, в качестве фазы, молекулярное сито, которое дает возможность разделять неконденсирующиеся газы. Собирают образцы вручную, с дополнительной регулировкой блистеров с помощью налагаемой мембраны или путем дозирования из раскрытого блистера с помощью петлеобразного устройства.

2. Измерение Б: измерение остаточного кислорода с помощью чувствительного микроэлемента.

Остаточный кислород в инертной атмосфере измеряют прямо в блистере, используя чувствительный микроэлемент, который находится в игле. Такая игла, проходя через замкнутое пространство, обедненное кислородом (камера, продуваемая азотом, что измеряется данным микроэлементом как фон), втыкается в отдельные ячейки блистерной упаковки. Микроэлемент основан на подходящем инструментальном методе, который известен как избирательный в отношении кислорода.

3. Измерение В: измерение остаточного кислорода с помощью датчиков, установленных на потоке (контроль в ходе процесса производства).

Остаточный кислород в инертной атмосфере машины измеряют непосредственно с помощью датчиков, расположенных на всех неподвижных частях упаковочной машины, включая выпуск азота в блистерные ячейки. Эти датчики оценивают также и внешнюю среду.

Очевидно, что, с точки зрения достоверности результатов анализов, способы Б и В более предпочтительны, поскольку не происходит раскрытия блистера и возможность контаминации при анализе мизерная. Кроме того, способ В очень быстро раскрывает возможные промахи при промышленной упаковке.

Изобретение поясняется далее более подробно с помощью рабочих примеров. Эти примеры носят лишь иллюстративный характер и никоим образом не ограничивают объем изобретения.

Примеры

Пример 1.

Аморфный аторвастатин (1 г) герметично упаковывали в фольгу, позволяющую герметичную укупорку, вместе с абсорбером кислорода Ageless® Z100 (Мицубиси) или с абсорбером кислорода и двуокисью углерода Ageless® E100 (Мицубиси), и образец нагревали при 80°C в течение 72 ч. Эталонный образец без применения абсорберов готовили и нагревали таким же образом. Результаты анализов ВЭЖХ сведены в табл. 4.

Таблица 4

Условия	Суммарное содержание примесей, %	Лактон аторвастатина, %
Исходное	0,49	0
Эталонный образец	1,32	0,33
Ageless® Z100	0,64	0,19
Ageless® E100	0,60	0,14

Пример 2.

Аморфный аторвастатин (1 г) герметично упаковывали в фольгу, позволяющую герметичную укупорку, вместе с абсорбером кислорода Ageless® Z100 (Мицубиси) или с абсорбером кислорода и двуокисью углерода Ageless® E100 (Мицубиси), и образец нагревали при 40°C в течение 1,5 мес. Эталонный образец, без применения абсорберов, готовили и нагревали таким же образом. Результаты анализов ВЭЖХ сведены в табл. 5.

Таблица 5

Условия	Суммарное содержание примесей, %	Лактон аторвастатина, %
Исходное	0,49	0
Эталонный образец	1,55	0,22
Ageless® Z100	0,36	0
Ageless® E100	0,46	0,06

Пример 3.

Таблица 6

Композиция таблеток	Количество, мг
Кальциевая соль аторвастатина	20,0
Лактозы моногидрат	42,0
Микрокристаллическая целлюлоза	60,0
Карбонат кальция	88,0
Гидроксипропилцеллюлоза	30,0
Кукурузный крахмал, предварительно переведенный в форму геля	30,0
Полисорбат	1,0
тальк	1,5
Натриевая соль кросскармелозы	6,0
Стеарат кальция	0,5

Таблетки, имеющие состав, приведенный в табл. 6, покрывали обычной пленкой, содержащей гидроксипропилметилцеллюлозу, и герметично укупоривали вместе с абсорбционным мешком Ageless® Z100 (Мицубиси) в алюминиевую фольгу и нагревали при 80°C в течение 72 ч. Готовили эталонный образец без использования абсорбера кислорода и нагревали таким же образом. Результаты анализов ВЭЖХ сведены в табл. 7.

Таблица 7

Условия	Суммарное содержание примесей, %	Лактон аторвастатина, %
Исходное	0,60	0,03
Эталонный образец	4,21	2,58
Ageless® Z100	1,98	1,13

Пример 4.

Таблица 8

Композиция таблеток	Количество, мг
Кальциевая соль аторвастатина	20,0
Лактозы моногидрат	42,0
Микрокристаллическая целлюлоза	60,0
Карбонат кальция	88,0
Гидроксипропилцеллюлоза	30,0
Кукурузный крахмал, предварительно переведенный в форму геля	30,0
Полисорбат	1,0
Тальк	1,5
Натриевая соль кросскармелозы	6,0
Стеарат кальция	0,5

Таблетки, содержащие 20 мг аморфной формы кальциевой соли аторвастатина, имеющие композицию как описано в табл. 8, покрывали обычной пленкой, содержащей гидроксипропилметилцеллюлозу, и вносили в стеклянный сосуд объемом 20 мл (эталонный образец). В других экспериментах в сосуд, помимо таблеток, добавляли абсорбер кислорода Ageless® Z100 (Мицубиси), или абсорбер кислорода и двуокись углерода Ageless® E100 (Мицубиси), или абсорбер кислорода Ageless® Z100 (Мицубиси) и десикант. Сосуды закрывали крышкой из полиэтилена высокой плотности (ПЭВП) и подвергали воздействию 40°C и относительной влажности 75% в течение 1,5 мес. Компоновка эксперимента и результаты анализа ВЭЖХ приведены в табл. 9.

Таблица 9

Условия	Суммарное содержание примесей, %	Лактон аторвастатина, %
Исходное	0,49	0
Эталонный образец	2,38	0,20
Ageless® Z100	1,09	0,41
Ageless® E100	1,10	0,48
Ageless® Z100 + десикант	0,87	0,33

Пример 5.

Таблица 10

Композиция таблеток	Количество, мг
Кальциевая соль аторвастатина	20,0
Лактозы моногидрат	49,6
Микрокристаллическая целлюлоза	148,0
Оксид магния	14,0
Гидроксипропилцеллюлоза	28,0
Полисобат	9,0
Натриевая соль кросскармелозы	9,0
Стеарат магния	1,4
Диоксид кремния	1,0

Таблетки, содержащие 20 мг аморфной формы кальциевой соли аторвастатина, имеющие композицию, как описано в табл. 10, покрывали обычной пленкой, содержащей гидроксипропилметилцеллюлозу, и вносили в стеклянный сосуд объемом 20 мл, закрывали крышкой из полиэтилена высокой плотности вместе с абсорбционным мешком Ageless® Z100 (Мицубиси) и хранили при 40°C и относительной влажности 75% в течение 1,5 месяца. Эталонный образец готовили таким же образом, но без добавления абсорберов кислорода. Предварительный анализ показал парциальное давление кислорода после завершения эксперимента. Было показано, что давление в атмосфере сосуда упало до 0,3 кПа. Результаты анализов ВЭЖХ сведены в следующей таблице (табл. 11)

Таблица 11

Условия	Суммарное содержание примесей, %	Лактон аторвастатина, %
Исходное	0,79	0
Эталонный образец	2,12	0
Ageless® Z100	0,84	0

Пример 6.

Чтобы выявить влияние антиоксидантов на стабильность лекарственной формы, приготовили смеси аморфной формы аторвастатина с основным компонентом и антиоксидантами. Эти смеси помещали в стеклянные сосуды объемом 20 мл, закрывали ПЭВП-крышкой и нагревали при 40°C и относительной влажности 75% в течение 6 недель. Композиции указанных смесей и результаты анализов ВЭЖХ приведены в табл. 12.

Таблица 12

Номер смеси	Композиция смеси	Соотношения компонентов	Суммарные примеси, %	Лактон аторвастатина, %
2	Кальциевая соль аторвастатина	1	2,03	0,05
	Карбонат кальция	3		
5	Кальциевая соль аторвастатина	1	4,04	1,12
	Карбонат кальция	3		
	Витамин Е	1		
6	Кальциевая соль аторвастатина	1	4,53	1,58
	Карбонат кальция	3		
	β-каротин	1		
9	Кальциевая соль аторвастатина	1	4,71	1,29
	Карбонат кальция	3		
	Аскорбат натрия	1		

Из вышеописанного эксперимента следует, что использование оксидантов, традиционно используемых в фармацевтической промышленности, не предотвращает процесса окисления в лекарственной форме.

Пример 7. Исследование стабильности при пониженном давлении.

Чистое аморфное вещество аторвастатин закрыли в предварительно отрегулированном боксе с давлением воздуха 5,5-7,5 кПа. Установили, что парциальное давление кислорода составляло 1,2-1,5 кПа.

Измерения дали следующие результаты.

Таблица 13

Образец	Время хранения, дни/часы	Температура хранения, °С	Суммарные примеси, %
0010903/12	23 дня	20-25	0,29
0010903/15	42 дня	40-42	0,35
0010903/17	55 часов	60-65	0,33
0010903/18	160 часов	80-82	0,37

Для сравнения, образец 0010903/18 держали в термостате при 80°С при нормальном атмосферном давлении, т.е. при парциальном давлении кислорода около 18 кПа, примерно 160 ч. Суммарные примеси в этом случае составляли 1,92%.

Пример 8. Упаковка лекарственной формы в атмосфере азота.

Таблетки, содержащие 40 мг аморфной формы кальциевой соли аторвастатина, состав которых пропорционален тому, что приведен в примере 5, упаковывали на промышленной линии упаковки, приспособленной к работе в атмосфере азота. Для упаковки использовали имеющуюся в продаже блистерную машину WinPack TR 130 (компания IMA, Италия). Нижний лист, также содержащий готовые таблетки, подают в камеру продувки, в которую также вводится азот под давлением, составляющем 0,1 МПа выше атмосферного, на выходе источника азота. Скорость потока газа в камере, т.е. входа азота и его выхода в смеси с воздухом, поддерживали на уровне 1500 л/ч избыточное давление (выше атмосферного) в защитном боксе составляло 10 кПа. Таблетки упаковывали в алюминиевые блистеры А1/А1. Готовую упаковку подвергали стандартному тесту на стабильность, подвергали действию температуры 40°С и относительной влажности 75% в течение 3 месяцев. Парциальное давление кислорода в алюминиевой упаковке тестировали после упаковки и через три месяца хранения. Результаты анализа ВЭЖХ приведены в следующей таблице.

Измерение остаточного кислорода в блистере проводили методом газовой хроматографии с отбором газа и инъекцией вручную. Отбор газа осуществляли из трех разных мест блистера.

Таблица 14

Обозначение образца	Время выдерживания, месяцы	Суммарные примеси, %	P _O , кПа		
			Место 1	Место 2	Место 3
040903	0	0,54	0,24	0,23	0,24
	3	0,50	0,25	0,27	0,26
070903	0	0,76	0,20	0,19	0,20
	3	0,50	0,19	0,20	0,18

Пример 9. Упаковка лекарственной формы при пониженном давлении.

Таблетки, содержащие 40 мг аморфной формы кальциевой соли аторвастатина, состав которых пропорционален тому, что приведено в примере 5, упаковывали на экспериментальном аппарате, путем заваривания в А1/А1-лист (упаковка стрип) в воздушной атмосфере с пониженным давлением 1-1,4 кПа, т.е. при парциальном давлении кислорода примерно 0,18-0,25 кПа, и подвергали воздействию температуры 40°С и относительной влажности 75% в течение 3 месяцев. Парциальное давление кислорода в алюминиевой упаковке было выведено с учетом общего давления и состава атмосферного воздуха. Результаты анализа ВЭЖХ приведены в следующей таблице.

Таблица 15

Обозначение образца	Время выдерживания, месяцы	Суммарные примеси, %
040903	0	0,54
	3	0,55
070903	0	0,76
	3	0,50

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ стабилизации фармацевтически активного твердого вещества аторвастатина, одного или в смеси с другими твердыми веществами, помещенного в газовую смесь, характеризующийся тем, что в этой окружающей газовой смеси поддерживают парциальное давление кислорода не более 2 кПа.

2. Способ по п.1, характеризующийся тем, что парциальное давление кислорода поддерживают ниже 1 кПа.

3. Способ по п.1, характеризующийся тем, что парциальное давление кислорода поддерживают ниже 0,4 кПа.

4. Способ по пп.1-3, характеризующийся тем, что аторвастатин находится в смеси, содержащей твердый оксид магния в количестве от 0,1 до 50 мас.%.
5. Способ по любому из пп.1-4, характеризующийся тем, что аторвастатин находится преимущественно в аморфной форме.

6. Способ по пп.1-5, характеризующийся тем, что стабилизируют активное вещество в форме таблеток или капсул, содержащих аторвастатин в количестве от 1 до 60 мас.%.
7. Способ по п.6, характеризующийся тем, что лекарство упаковано в блистеры.

8. Способ по п.7, характеризующийся тем, что блистер представляет собой алюминиевый блистер, нижний и верхний листы которого являются алюминиевыми (типа А1-А1).
9. Способ по п.7, характеризующийся тем, что лекарство упаковано в полипропиленовый блистер, который дополнительно помещен в мешочек (типа А1-А1).

10. Способ по п.6, характеризующийся тем, что лекарство упаковано в стрип.
11. Способ по любому из пп.1-10, характеризующийся тем, что указанное парциальное давление достигают в результате использования по меньшей мере одного абсорбера кислорода.

12. Способ по п.11, характеризующийся тем, что абсорбер кислорода выбран из группы, включающей абсорбер кислорода, активируемый влажностью, самоактивирующийся абсорбер, абсорбер, активируемый ультрафиолетовым излучением, абсорбер, активируемый облучением, абсорбер, активируемый микроволнами, абсорбер, активируемый сочетанием способов активации, или абсорбер, не требующий активации.

13. Способ по п.12, характеризующийся тем, что абсорбер кислорода представляет собой самоактивирующийся абсорбер.
14. Способ по любому из пп.1-10, характеризующийся тем, что указанное парциальное давление достигают в результате использования избытка инертного газа.

15. Способ по любому из пп.6-9 и 14, характеризующийся тем, что указанное парциальное давление достигают при упаковке в машине, формирующей блистеры, путем введения потока инертного газа, предпочтительно азота, во впадины нижнего сформованного листа с такой интенсивностью, что содержание газа во впадине сменяется по меньшей мере один раз, предпочтительно три раза.

16. Способ по п.15, характеризующийся тем, что скорость потока инертного газа находится в диапазоне от 180 до 3000 л/ч.
17. Способ по п.16, характеризующийся тем, что скорость потока инертного газа находится в диапазоне от 500 до 1500 л/ч.

18. Способ по любому из пп.15-17, характеризующийся тем, что ленту со сформированными впадинами подают в камеру продувки, снабженную набором насадок для нацеленного вдувания инертного газа во впадины и отводными каналами для удаления вытесняемого воздуха, причем камера продувки находится в боксе с постоянной инертной атмосферой, затем к указанной ленте со впадинами припрессовывают верхнюю покрывающую ленту и осуществляют сваривание блистера.

19. Способ по п.15, характеризующийся тем, что поддерживают скорость потока инертного газа в камеру продувки в диапазоне 1300-1500 л/ч.
20. Способ по любому из пп.1-10, характеризующийся тем, что указанное парциальное давление достигают путем упаковки под давлением между 0,3 и 10 кПа.

21. Фармацевтически подходящая упаковка, содержащая фармацевтическую композицию, включающую аторвастатин, стабилизированный способом по п.1, в блистере, полученном, как указано в п.19, окруженную газовой смесью, которую составляет инертный газ, введенный в процессе упаковки, характеризующаяся тем, что парциальное давление кислорода составляет менее 1 кПа.

22. Фармацевтически подходящая упаковка по п.21, характеризующаяся тем, что парциальное давление кислорода составляет менее 0,4 кПа.

23. Фармацевтическая композиция, содержащая аторвастатин, стабилизированный способом по любому из пп.1-20, характеризующаяся тем, что она содержит 3-20 мас.% аторвастатина, 5-30 мас.% оксида магния, 5-30 мас.% лактозы и 20-80 мас.% микрокристаллической целлюлозы.

