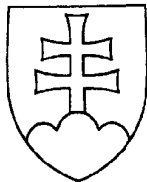


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ÚŽITKOVÝ VZOR

- (21) Číslo prihlášky: **5006-2007**
(22) Dátum podania prihlášky: **10. 10. 2003**
(24) Dátum nadobudnutia účinkov úžitkového vzoru: **6. 7. 2009**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **SIA200200244**
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **11. 10. 2002**
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **SI**
(43) Dátum zverejnenia prihlášky: **5. 3. 2009**
Vestník ÚPV SR č.: **3/2009**
(45) Dátum oznámenia o zápise úžitkového vzoru: **7. 9. 2009**
Vestník ÚPV SR č.: **9/2009**
(47) Dátum zápisu a sprístupnenia úžitkového vzoru verejnosti: **6. 7. 2009**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(67) Číslo pôvodnej patentovej prihlášky v prípade odbočenia: **03770970.6**
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT:
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT:
(96) Číslo podania európskej patentovej prihlášky:

(11) Číslo dokumentu:

5233

(13) Druh dokumentu: **Y1**

(51) Int. Cl. (2009):

A61K 31/40
A61K 9/20

(73) Majiteľ: **Lek Pharmaceutical and Chemical Co. D.D., Ljubljana, SI;**

(72) Pôvodca: **Bastarda Andrej, Vrhnika, SI;**
Salobir Mateja, Ljubljana, SI;
Grahek Rok, Kranj, SI;

(74) Zástupca: **Čechvalová Dagmar, Bratislava, SK;**

(54) Názov **Stabilizovaný farmaceutický prípravok obsahujúci amorfný kalcium-atorvastatín a spôsob jeho balenia a stabilizácie**

(57) Anotácia:
Predmetom predkladaného riešenia je stabilizovaný farmaceutický prípravok obsahujúci kalcium-atorvastatín a spôsob jeho balenia a stabilizácie. Uvedený farmaceutický prípravok je možné použiť na prípravu liečiva na liečenie hypercholesterolémie a hyperlipidémie.

Oblasť techniky

Predkladané technické riešenie spadá do oblasti farmaceutickej technológie a týka sa farmaceutických prípravkov obsahujúcich amorfne účinné látky, napr. amorfny kalcium-atorvastátin, výhodne použiteľný na liečenie hypercholesterolémie a hyperlipidémie. Riešenie umožňuje výrobu a to technologicky jednoduchým spôsobom, stáleho farmaceutického prípravku obsahujúceho amorfnu účinnú látku, ktorá je známa tým, že je nestála v kyslom prostredí a je citlivá na zahrievanie, svetlo, vlhkosť a nízke pH.

Doterajší stav techniky

Kalcium-atorvastátin (hemivápenatá soľ kyseliny ((R-(R*,R*)))-2-(4-fluórofenyl)- β , δ -dihydroxy-5-(1-metyletyl)-3-fenyl-4-((fenylamino)karbonyl)-1H-pyrol-1-heptánovej) je použiteľný ako inhibítor 3-hydroxy-3-metylglutaryl-koenzým A reduktázy (HMG-CoA reduktázy), enzýmu, ktorý sa zúčastňuje intracelulárnej syntézy cholesterolu. Inhibitory enzýmu HMG-CoA reduktázy sú preto považované za obzvlášť užitočné pri liečení hypercholesterolémie a hyperlipidémie.

Spôsoby na prípravu kalcium-atorvastátinu a zodpovedajúce kľúčové medziprodukty sú opísané v patentových spisoch Spojených štátov č. 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 a 5,397,792.

Kalcium-atorvastátin môže existovať v amorfnej forme alebo v rôznych kryštalických formách, ktoré sú opísané v patentových prihláškach WO 97/3958; WO 97/3959; WO 01/36384; WO 02/41834; WO 02/43732; WO 02/51804 a WO 02/57229. Spôsoby na prípravu amorfneho kalcium-atorvastátinu sú opísané v patentových prihláškach WO 97/3960; WO 00/71116; WO 01/28999; WO 01/42209; WO 02/57228 a WO 02/59087.

Je dobre známe, že účinné látky v amorfnej forme sú lepšie rozpustné a teda sa rýchlejšie rozpúšťajú ako účinné látky v kryštalickej forme. Výhoda amorfnej účinnej látky oproti kryštalickej forme je zrejmá najmä v prípade málo rozpustnej látky, ako je napríklad kalcium-atorvastátin, kedy má amorfna forma lepšiu biologickú dostupnosť účinnej látky.

Z patentovej a relevantnej literatúry je známe, že kalcium-atorvastátin je nestála látka, ktorá je citlivá na zahrievanie, vlhkosť, svetlo a nízke pH, v ktorom sa kalcium-atorvastátin premieňa z formy karboxylovej kyseliny na laktónovú formu (Patent Spojených štátov č. 5, 686, 104; Hurley, T.R. et al., Tetrahedron (1993), 49, 1979-1984). Problém nestálosti kalcium-atorvastátinu sa doteraz riešil tak, že do farmaceutickej formulácie sa pridávala pomocná látka na stabilizáciu kalcium-atorvastátinu, pričom sa do farmaceutickej kompozície pridávali najmä, vzhľadom na premenu na laktónovú formu, alkalizačné alebo pufrovacie činidlá (WO 00/35425; WO 94/16603). Je známy taký postup na stabilizáciu účinnej látky, kedy sa v konečnej fáze syntézy pridá alkalická látka alebo pufrovací roztok, aby sa tak pripravila alkalická stabilizovaná látka, ako je opísané v patentovej prihláške WO 01/93860.

Použitie farmaceutickej formulácie obsahujúcej ako účinnú látku amorfny kalcium-atorvastátin je výhodné v porovnaní s farmaceutickou formuláciou obsahujúcou kryštalickú látku, pretože amorfna látka sa rozpúšťa rýchlejšie a lepšie, čo je dôležitý faktor pre biologickú dostupnosť účinnej látky v organizme. Je dobre známe, že stálosť účinnej látky závisí od polymorfnej formy, v ktorej existuje, a že amorfna forma je menej stála ako kryštalická forma, čo ukazuje, že amorfna forma v porovnaní s kryštalickou formou je ešte viac citlivá na zahrievanie, svetlo, vlhkosť a nízke pH. Všetky tieto faktory majú rozhodujúci význam pre stálosť farmaceutickej formulácie obsahujúcej amorfnu látku. Nečistoty vznikajúce degradáciou účinnej látky znižujú terapeutický efekt účinnej látky a navyše zbytočne zaťažujú organizmus degradačnými produktmi, ktoré nie sú potrebné. Doteraz nebol opísaný vhodný a použiteľný farmaceutický prípravok obsahujúci amorfny kalcium-atorvastátin.

Podstata technického riešenia

Preto stále trvá potreba získať stabilnú farmaceutickú formuláciu obsahujúcu amorfny kalcium-atorvastátin. Predmetom predkladaného technického riešenia je farmaceutický prípravok obsahujúci farmaceutickú formuláciu s účinnou látkou, ktorou je amorfny kalcium-atorvastátin, ktorý má dobrú biologickú dostupnosť a môže sa pripraviť postupom, ktorý je jednoduchý a ekonomicky výhodný. Riešenie sa ďalej týka spôsobu balenia farmaceutickej formulácie a spôsobu jej stabilizácie. Tieto predmety sú obsiahnuté v nezávislých nárokoch na ochranu. Výhodné uskutočnenia sú definované v závislých nárokoch na ochranu. Uvedený prípravok je možné použiť na výrobu lieku na liečenie hypercholesterolémie a hyperlipidémie.

Výhodné uskutočnenie farmaceutického prípravku podľa predloženého riešenia obsahuje farmaceutickú formuláciu s amorfným kalcium-atorvastatínom vystavenú atmosfére inertného plynnú, kde formulácia je výhodne vo vrstve, ktorá je v podstate nepriepustná pre výmenu plynov, a vo vrstve je obsiahnutý inertný plyn. Formulácia môže byť v obale, ktorý je v podstate nepriepustný pre výmenu plynov, výhodne vybranom zo skupiny, ktorú tvorí A1/A1 blister, blister alebo fľaša z vrstveného materiálu homopolyméru A1-polychlór-3-fluóretylén/PVC. Inertným plynom je výhodne dusík alebo argón. V prípravku podľa predloženého riešenia je farmaceutická formulácia pripravená vo forme tabliet, perorálne dispergovateľných farmaceutických formulácií, kapsúl, peliet alebo granulátu. Amorfnou účinnou látkou je kalcium-atorvastatín.

Vo výhodnom uskutočnení balenia farmaceutickej formulácie s amorfným kalcium-atorvastatínom do obalu alebo vrstvy nepriepustných pre výmenu plynov sa postup balenia uskutočňuje v atmosfére inertného plynu, ako je definovaná vyššie.

Vo výhodnom uskutočnení stabilizovaného amorfného kalcium-atorvastatínu alebo farmaceutickej formulácie obsahujúcej amorfný kalcium-atorvastatín a farmaceutický prijateľné pomocné látky sú farmaceutické formulácie uchovávané výhodne v inertnej atmosfére v obale alebo vrstve, ako boli definované vyššie, kde obal nepriepustný pre výmenu plynov môže byť plastový vak nepriepustný pre plyny.

Pôvodcami sa prekvapujúco zistilo, že stálosť amorfného kalcium-atorvastatínu je ovplyvnená obsahom kyslíka v prostredí. Existuje lineárna závislosť medzi množstvom degradačných produktov a obsahom kyslíka v atmosfére. Ak je polovica obsahu kyslíka v atmosfére nahradená inertným plynom v podmienkach definovanej teploty, tvorba degradačných produktov za daný čas sa zníži na polovicu. Ak je amorfný kalcium-atorvastatín uchovávaný pri definovanej teplote v atmosfére s minimálnym obsahom kyslíka, po určitom čase je množstvo degradačných produktov menšie a/alebo zhodné s tým, keď je kryštalický kalcium-atorvastatín skladovaný na vzduchu.

Podľa jedného uskutočnenia predkladaného technického riešenia je pripravený stály farmaceutický prípravok obsahujúci ako účinnú látku amorfnú látku, o ktorej je z literatúry známe, že je menej stála ako kryštalická, napr. amorfný kalcium-atorvastatín. V tomto uskutočnení je farmaceutická formulácia obsahujúca účinnú látku zabalená v obale alebo vrstve nepriepustnej pre výmenu plynov v atmosfére inertného plynu. Stálosť farmaceutického prípravku sa dosiahne uchovávaním amorfného kalcium-atorvastatínu v atmosfére inertného plynu v priebehu postupu balenia farmaceutickej formulácie do obalu alebo vrstvy, ktoré sú nepriepustné pre výmenu plynov, ako sú napríklad A1/A1 blister, blister a fľaša z vrstveného homopolyméru A1-polychlór-3-fluóretylén/PVC. Postup je technologicky jednoduchý a ekonomicky nenáročný. Stabilizovaný farmaceutický prípravok podľa predkladaného riešenia obsahujúci napr. amorfný kalcium-atorvastatín nezaťažuje organizmus ďalšími látkami. Ďalšou výhodou je to, že dosiahnutá stálosť farmaceutického prípravku je lepšia ako pri prípravku, ktorý obsahuje kryštalický kalcium-atorvastatín.

Farmaceutický prípravok podľa predkladaného riešenia obsahuje farmaceutickú formuláciu obsahujúcu ako účinnú látku napr. amorfný kalcium-atorvastatín a farmaceuticky prijateľné pomocné látky. Farmaceutická formulácia môže byť v akejkoľvek forme, ako sú napríklad tablety, perorálne dispergovateľné farmaceutické formulácie, kapsuly, pelety, granulát a pod., ktorá je vhodná na to, aby sa mohla uchovávať v obale nepriepustnom pre výmenu plynov. Výhodne môže byť pri postupe balenia ako atmosféra inertného plynu použitý dusík alebo argón, pričom dusík je obzvlášť výhodný.

Stály farmaceutický prípravok podľa predkladaného riešenia sa môže použiť pri liečení hypercholesterolémie a hyperlipidémie.

Ďalším cieľom predkladaného riešenia je tiež poskytnúť stále farmaceutické formulácie obsahujúce ako účinnú látku amorfný kalcium-atorvastatín a farmaceuticky prijateľné pomocné látky. Tieto ciele sa dosiahli uchovávaním farmaceutickej formulácie v inertnej atmosfére, čím sa dosiahla stálosť, ktorá je lepšia a/alebo rovnaká ako stálosť farmaceutickej formulácie obsahujúcej kryštalickú účinnú látku. Zlepšenia stálosti farmaceutickej formulácie obsahujúcej amorfný kalcium-atorvastatín tým, že sa farmaceutická formulácia uchováva v inertnej atmosfére, je výhodné, pretože je technologicky jednoduché a ekonomicky nenáročné. Okrem toho, takáto farmaceutická formulácia nezaťažuje organizmus ďalšími látkami.

Termín „inertná atmosféra“ označuje atmosféru s minimálnym obsahom kyslíka.

Analýzou množstva degradačných produktov vo farmaceutickej formulácii obsahujúcej amorfný kalcium-atorvastatín zistili pôvodcovia, že množstvo degradačných produktov v amorfnej látke sa výrazne zvyšuje, keď je uchovávaná na vzduchu. Pôvodcovia prekvapujúco zistili, že stálosť farmaceutickej formulácie sa významne zlepší, ak je farmaceutická formulácia uložená v atmosfére s minimálnym obsahom kyslíka. Ak je farmaceutická formulácia obsahujúca amorfný kalcium-atorvastatín uložená pri definovanej teplote v atmosfére s minimálnym obsahom kyslíka, množstvo degradačných produktov za určitý čas je menšie a/alebo rovnaké ako pri farmaceutickej formulácii obsahujúcej kryštalický kalcium-atorvastatín uloženej na vzduchu.

Farmaceutická formulácia podľa predkladaného riešenia obsahuje výhodne ako účinnú látku amorfnú formu kalcium-atorvastatínu a farmaceuticky prijateľné pomocné látky. Farmaceutické formulácie podľa predkladaného riešenia môžu byť v akejkoľvek forme, ktorá sa používa vo farmaceutickom priemysle, ako sú napríklad tablety, perorálne dispergovateľné formulácie, kapsuly, pelety, granulát a podobne. Dusík alebo ar-

gón sa môžu použiť ako inertný plyn na udržiavanie inertnej atmosféry, pričom obzvlášť výhodný je dusík. Farmaceutické formulácie sa môžu uchovávať v inertnej atmosfére v A1/A1 blistra, blistra alebo fľaši z vrstveného homopolyméru A1-polychlór-3-fluóretylén/PVC.

Farmaceutické formulácie podľa predkladaného riešenia sú výhodne použiteľné pri liečení hypercholesterolémie a hyperlipidémie.

Ďalším cieľom predkladaného riešenia bolo tiež zlepšenie stálosti účinnej látky - amorfného kalcium-atorvastatínu. Cieľ sa dosiahol tým, že účinná látka je uchovávaná v inertnej atmosfére, čo je z technologického aj ekonomického hľadiska považované za mimoriadne jednoduché riešenie. Stálosť amorfnej účinnej látky uchovávanej týmto spôsobom je zhodná so stálosťou kryštalického kalcium-atorvastatínu. Účinná látka je uchovávaná v obale alebo vrstve, ktoré sú prakticky nepriepustné, ako sú napr. kovové nádoby (kontajner), sklenené nádoby, plastové vrecia alebo nádoby nepriepustné pre plyn.

Dusík alebo argón sa môžu použiť ako inertný plyn na udržiavanie inertnej atmosféry, pričom obzvlášť výhodný je dusík.

Stála amorfna účinná látka podľa predkladaného riešenia je použiteľná na výrobu lieku na liečenie hypercholesterolémie a hyperlipidémie.

Predkladané riešenie je pre ilustráciu ďalej znázornené v nasledujúcich príkladoch, ktoré v žiadnom prípade neobmedzujú rozsah nárokov na ochranu.

Príklady uskutočnenia

Príklad 1

Vzorky obsahujúce 100 mg kryštalického a amorfného kalcium-atorvastatínu sa preniesli do 10 ml injekčných fľaštičiek uzavretých gumovou zátkou, v atmosfére s rôznym obsahom kyslíka v porovnaní so zložením vzduchu. Dusík s čistotou 99 % (objem/objem) sa použil ako inertný plyn. Vzorky sa uložili pri 80 °C počas 6 dní a potom sa určovalo množstvo nečistôt pomocou vysokovýkonnej kvapalinovej chromatografie (HPLC). Obsah kyslíka v injekčných fľaštičkách sa určil plynovou chromatografiou s hmotnostným spektrometrickým detektorom (GC/MS).

Degradačné produkty sa určovali plynovým chromatografom Agilent Technologie (Waldbronn, Nemecko), model HP 1100. Chromatogramy sa zaznamenávali UV detektorom pri 250 nm. Použila sa kolóna Chromolit Performance RP-18E 100 x 4,6 mm (Merck, Darmstadt, Nemecko) a gradient mobilnej fázy A: 20 mM octan amónny pH 4,0, 5 % (objem/objem) tetrahydrofurán a 25 % (objem/objem) acetonitril a gradient mobilnej fázy B: 20 mM octan amónny pH 4,0, 5 % (objem/objem) tetrahydrofurán a 70 (objem/objem) acetonitril. Zloženie mobilnej fázy sa nastavilo tak, že na začiatku a do 2. minúty bolo 25 % mobilnej fázy B (75 % mobilnej fázy A), od minúty 2 do minúty 4,7 sa zloženie mobilnej fázy menilo lineárne na 100 % mobilnej fázy B a také zostalo až do ukončenia analýzy v minúte 5,5. Prietoková rýchlosť mobilnej fázy bola 7 ml/min. Pri vyššie uvedených podmienkach bol retenčný čas kalcium-atorvastatínu asi 1,4 minúty. Vzorky kalcium-atorvastatínu sa rozpustili v koncentrácii 0,5 mg/ml v rozpúšťadle 200 mM Tris pH 7, 40 % (objem/objem) acetonitril.

Analytické metódy stanovenia množstva kyslíka v injekčných fľaštičkách a blistroch:

Analýzy sa uskutočňovali na plynovom chromatografe Varian (Walnut Creek, USA), modeli Varian 3400 a hmotnostnom detektore Finnigan (San Jose, USA), modeli SSQ700. Použila sa kapilárna kolóna GRAF PLOT Coating Molsieve 5A s dĺžkou 25 m a vnútorným priemerom 0,32 mm (Variana). Teplota kolóny bola 50 °C, vstrekovacej trysky 150 °C a teplota spojenia s hmotnostným detektorom bola 150 °C. Prietok kolónou bol 2 ml hélia za minútu. Postup injikovania sa rozdelil v pomere 1 : 100. Hmotnostný detektor pracoval s ionizáciou s elektrónmi pri 70 eV v oblasti hmotností 20 až 60 hmotnostných jednotiek za 0,3 sekundy.

Injekčné fľaštičky a blistre sa umiestnili v komore s argónovou atmosférou. 50 µl vzorky plynu sa odobrali plynovou injekciou a ihneď analyzovali. Argónová atmosféra zabránila kontaminácii vzoriek kyslíkom počas odberu vzoriek.

Signál molekulárneho iónu kyslíka 32 m/z s retenciou približne 1,9 minúty a signál molekulárneho iónu dusíka 28 m/z s retenciou približne 3,1 minúty sa zaznamenal plynovým detektorom. V dôsledku toho sa vypočítal obsah kyslíka vo vzťahu k súčtu kyslíka a dusíka.

Obsah kyslíka v atmosfére v %	Kryštalický kalcium-atorvastatín Zvýšenie množstva degradačných produktov v % vzhľadom na východiskovú účinnú látku	Amorfny kalcium-atorvastatín Zvýšenie degradačných produktov v % vzhľadom na východiskovú účinnú látku
0,6	0	0
2,8	0	0,13

Obsah kyslíka v atmosfére v %	Kryštalický kalcium-atorvastatín Zvýšenie množstva degradačných produktov v % vzhľadom na východiskovú účinnú látku	Amorfný kalcium-atorvastatín Zvýšenie degradačných produktov v % vzhľadom na východiskovú účinnú látku
12,2	0,02	0,49
21,3	0,05	0,89

Tabuľka 1: Zvýšenie množstva degradačných produktov v látke uloženej v nepriaznivých podmienkach (6 dní pri teplote 80 °C) v porovnaní s východiskovou účinnou látkou

Výsledky testov množstva degradačných produktov v kryštalickom a amorfnom kalcium-atorvastatíne pri rôznom obsahu kyslíka v atmosfére preukázali, že pri minimálnom obsahu kyslíka je množstvo degradačných produktov zhodné pri oboch účinných látkach, čo ukazuje, že stálosť amorfného kalcium-atorvastatínu uchovávaného v inertnej atmosfére je rovnaká ako stálosť kryštalického kalcium-atorvastatínu. Merania tiež ukázali, že proces uchovávaní amorfného kalcium-atorvastatínu v inertnej atmosfére zvyšuje stálosť amorfnej látky, avšak nemá žiadny vplyv na stálosť kryštalického kalcium-atorvastatínu.

Priklad 2

Tablety obsahujúce 10 mg amorfného kalcium-atorvastatínu, ktorý nebol vopred stabilizovaný uchovávaním v inertnej atmosfére, a ďalšie farmaceuticky prijateľné pomocné látky (mikrokryštalická celulóza, monohydrát laktózy, zosietená karboxymetylcelulóza, polysorbát 80, hydroxypropylcelulóza, oxid horečnatý) sa uložili v sklenených 10 ml injekčných fľaštičkách uzavretých gumovou zátkou v normálnej atmosfére (vzduch) a v atmosférach s rôznym obsahom kyslíka, ktorý sa nahrádzal inertným plynom. Ako inertný plyn sa použil dusík s čistotou 99 % (objem/objem), a pre porovnanie sa použili tablety obsahujúce 10 mg kryštalického kalcium-atorvastatínu uložené v 10 ml injekčných fľaštičkách s kaučukovou zátkou v normálnej atmosfére (vzduch). Každá injekčná fľaštička obsahovala jednu tabletu. Tieto injekčné fľaštičky sa umiestnili v sušičke na šesť dní v nepriaznivých podmienkach 80 °C.

Vzorky pre analýzu množstva degradačných produktov sa pripravili tak, že sa k tablete vo vhodnej nádobke pridalo 10 ml rozpúšťadla a tableta sa rozpúšťala pomocou ultrazvuku v ultrasonickom kúpeli počas 10 minút. Tableta sa rozpadla a výsledná suspenzia sa filtrovala cez injekčný 0,45 µm PTFE filter. Číry roztok sa analyzoval spôsobom, ktorý je opísaný v príklade 1.

Tableta uložená v atmosfére s obsahom kyslíka v %	Zvýšenie množstva degradačných produktov v % vzhľadom na východiskovú účinnú látku
21,0	3,11
12,4	0,94
0,4	0,01

Tabuľka 2: Zvýšenie množstva degradačných produktov v porovnaní s východiskovou účinnou látkou - amorfným kalcium-atorvastatínom v tabletách uchovávaných v nepriaznivých podmienkach (6 dní pri 80 °C).

Tableta uložená v atmosfére s obsahom kyslíka v %	Zvýšenie množstva degradačných produktov v % vzhľadom na východiskovú účinnú látku
21,2	0,30

Tabuľka 3: Zvýšenie množstva degradačných produktov v porovnaní s východiskovou účinnou látkou - kryštalickým kalcium-atorvastatínom v tabletách uchovávaných v nepriaznivých podmienkach (6 dní pri 80 °C).

Výsledky testov množstva degradačných produktov vo farmaceutických formuláciách obsahujúcich amorfný kalcium-atorvastatín uchovávaných pri rôznom obsahu kyslíka ukázali, že pri minimálnom obsahu kyslíka v atmosfére je zvýšenie množstva degradačných produktov v rámci chyby merania. Stálosť farmaceutickej formulácie obsahujúcej amorfný kalcium-atorvastatín uchovávaný v inertnej atmosfére je lepšia ako stálosť farmaceutickej formulácie obsahujúcej kryštalický kalcium-atorvastatín uchovávaný v normálnej atmosfére. Naproti tomu, keď je farmaceutická formulácia obsahujúca amorfný atorvastatín uchovávaná v normálnej atmosfére, stálosť účinnej látky je podstatne nižšia, pretože tu existuje zvýšenie len 3 % množstva degradačných produktov v porovnaní s východiskovou hodnotou amorfného kalcium-atorvastatínu. Je zaujímavejšie, že

mavé, že už po nahradení polovice kyslíka inertným plynom toto zvýšenie klesá na dve tretiny vzhľadom k hodnote, keď je farmaceutická formulácia uchovávaná na vzduchu.

Príklad 3

- 5 Tablety obsahujúce 20 mg amorfneho kalcium-atorvastatínu, ktorý nebol stabilizovaný predchádzajúcim uchovávaním v inertnej atmosfére, a ďalšie farmaceuticky prijateľné pomocné látky (mikrokryštalická celulóza, monohydrát laktózy, zosietená karboxy-metylcelulóza, polysorbát 80, hydroxypropylcelulóza, oxid horečnatý) sa zabalili do blistrov s hliníkovou fóliou na priemyselnom stroji pre blisterové obaly. Prvá dávka tablet bola zabalená v normálnej atmosfére (vzduch). Druhá dávka sa balila, pred nalepením vrchnej fólie, v atmosfére technického 99 % (objem/objem) argónu. Pre porovnanie, tablety obsahujúce 10 mg kryštalického kalcium-atorvastatínu v normálnej atmosfére sa uchovávali v 10 ml injekčných fľaštičkách. Obsah kyslíka v blistri v argónovej atmosfére sa zmeral plynovou chromatografiou s hmotnostným spektrometrickým detektorom (GS/MS).

- 15 Uskutočnil sa test nepriaznivých podmienok s uchovávaním blistra v nepriaznivých podmienkach (šesť dní pri 80 °C). Pre porovnanie, tablety obsahujúce 10 mg kryštalického kalcium-atorvastatínu v blistri s normálnou atmosférou (vzduch) sa použili a vystavili sa nepriaznivým podmienkam. Rozdiel v množstve nečistôt kalcium-atorvastatínu v blistroch sa určil spôsobom opísaným v príklade 2.

Vzorka	Amorfná látka		Kryštalická látka
	Obsah kyslíka atmosfére v %	Zvýšenie množstva v degradačných produktoch v % vzhľadom na východiskovú účinnú látku	Zvýšenie množstva degradačných produktoch v % vzhľadom na východiskovú účinnú látku
Normálna atmosféra (vzduch)			
Tableta 1	21,0	0,91	0,13
Tableta 2	21,0	0,87	0,15
Tableta 3	21,0	0,95	0,12
Atmosféra inertného plynu			
Tableta 1	2,4	0,01	
Tableta 2	2,3	0,02	
Tableta 3	2,1	0,03	

- 20 Tabuľka 4: Zvýšené množstvo degradačných produktov vzhľadom k východiskovej účinnej látke - amorfnému/kryštalickému kalcium-atorvastatínu v tabletách v závislosti od obsahu kyslíka v atmosfére v balení.

- 25 Výsledky testov množstva degradačných produktov vo farmaceutických prípravkoch obsahujúcich amorfny kalcium-atorvastatín, keď je farmaceutická formulácia balená do blistra v atmosfére inertného plynu, ukazuje, že zvýšenie množstva degradačných produktov pri amorfnej účinnej látke v nepriaznivých podmienkach je v rozsahu chyby merania, čo naznačuje, že amorfna látka, prípadne farmaceutická formulácia alebo farmaceutický prípravok obsahujúci amorfnu látku, je stále počas dlhodobého uchovávaní, pokiaľ je pri balení do blistra použitá atmosféra inertného plynu. Výsledky prekvapujúco ukázali skutočnosť, že spôsob stabilizácie farmaceutického prípravku obsahujúceho amorfny kalcium-atorvastatín, ktorý zahŕňa balenie farmaceutickej formulácie do blistra v atmosfére inertného plynu, poskytuje lepšie výsledky pokiaľ ide o stálosť ako farmaceutické prípravky obsahujúce kryštalický kalcium-atorvastatín, ktoré sú balené vo vzduchu.

NÁROKY NA OCHRANU

- 35 1. Farmaceutický prípravok, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že obsahuje farmaceutickú formuláciu s amorfým kalcium-atorvastatínom vystavenú atmosfére inertného plynu.
2. Farmaceutický prípravok podľa nároku 1, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že formulácia je vo vrstve v podstate nepriepustnej pre výmenu plynov.
- 40 3. Farmaceutický prípravok podľa nároku 2, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že vo vrstve je obsiahnutý inertný plyn.

4. Farmaceutický prípravok podľa nároku 1, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že formulácia je v obale v podstate nepriepustnom pre výmenu plynov.

5. Farmaceutický prípravok podľa nároku 4, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že obal je vybraný zo skupiny, ktorú tvorí A1/A1 blister, blister alebo fľaša z vrstveného homopolyméru Al-polychlór-3-fluóretylén/PVC.

6. Farmaceutický prípravok podľa ktoréhokoľvek z predchádzajúcich nárokov, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že inertný plyn je dusík alebo argón.

7. Farmaceutický prípravok podľa ktoréhokoľvek z predchádzajúcich nárokov, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že farmaceutická formulácia je vo forme tabliet, perorálne dispergovateľných farmaceutických formulácií, kapsúl, peliet alebo granulátu.

8. Spôsob balenia farmaceutickej formulácie obsahujúcej amorfný kalcium-atorvastatín v obale alebo vrstve nepriepustnej pre výmenu plynov, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že balenie je pripravené postupom v atmosfére inertného plynu.

9. Spôsob podľa nároku 8, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že vo vrstve je obsiahnutá atmosféra inertného plynu.

10. Spôsob podľa nároku 8, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že obal nepriepustný pre výmenu plynov je vybraný zo skupiny, ktorú tvorí A1/A1 blister, blister alebo fľaša z vrstveného homopolyméru Al-polychlór-3-fluóretylén/PVC.

11. Spôsob podľa nárokov 8 až 10, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že inertný plyn je dusík alebo argón.

12. Spôsob podľa nárokov 8 až 11, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že farmaceutická formulácia je pripravená vo forme tabliet, perorálne dispergovateľných farmaceutických formulácií, kapsúl, peliet alebo granulátu.

13. Spôsob stabilizácie farmaceutickej formulácie obsahujúcej amorfný kalcium-atorvastatín a farmaceutický prijateľné pomocné látky, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že formulácia je uložená v atmosfére inertného plynu.

14. Spôsob podľa nároku 13, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že plyn tvoriaci inertnú atmosféru je dusík alebo argón.

15. Spôsob podľa nároku 13, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že formulácia je vo vrstve nepriepustnej pre výmenu plynov.

16. Spôsob podľa nároku 15, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že vo vrstve je obsiahnutý inertný plyn.

17. Spôsob podľa nároku 13, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že formulácia je zabalená do obalu nepriepustného pre výmenu plynov vyrábaného zo skupiny, ktorú tvorí A1/A1 blister, blister alebo fľaša z vrstveného homopolyméru A1-polychlór-3-fluóretylén/PVC.

18. Spôsob podľa nároku 13, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že formulácia je vo forme tabliet, perorálne dispergovateľných farmaceutických formulácií, kapsúl, peliet alebo granulátu.

19. Spôsob stabilizácie amorfného kalcium-atorvastatínu, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že amorfný kalcium-atorvastatín je uložený v inertnej atmosfére.

20. Spôsob podľa nároku 19, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že inertný plyn na udržiavanie inertnej atmosféry je dusík alebo argón.

21. Spôsob podľa nároku 19, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že formulácia je vo vrstve v podstate nepriepustnej pre výmenu plynov.

22. Spôsob podľa nároku 21, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že vo vrstve je obsiahnutý inertný plyn.

23. Spôsob podľa nároku 19, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že kalcium-atorvastatín je zabalený do obalu nepriepustného pre plyny, vybraného zo skupiny, ktorú tvorí kovový kontajner, sklenený kontajner, plastový vak nepriepustný pre plyn alebo plastový kontajner nepriepustný pre plyn.

24. Spôsob podľa nároku 23, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že obal nepriepustný pre výmenu plynov je plastový vak nepriepustný pre plyny.

Koniec dokumentu