

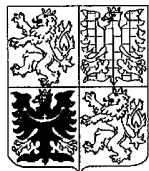
PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

2000 -2884

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **04.08.2000**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **26.01.2000**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **2000/0001621**

(33) Země priority: **GB**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **12.09.2001**
(Věstník č. 9/2001)

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

A 61 K 47/02

A 61 K 31/505

(71) Přihlašovatel:

ASTRAZENECA AB, Södertälje, SE;

(72) Původce:

Creekmore Joseph Richard, Wilmington, DE, US;

Wiggins Norman Alfred, Wilmington, DE, US;

(74) Zástupce:

Hakr Eduard Ing., Přístavní 24, Praha 7, 17000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Farmaceutická kompozice

(57) Anotace:

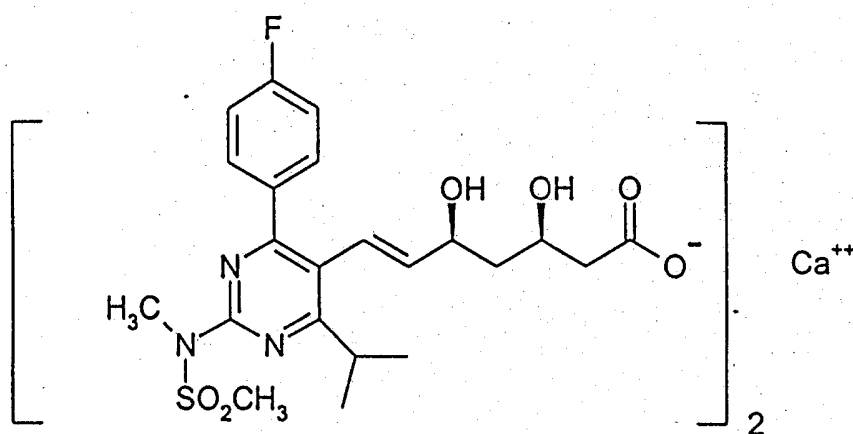
Farmaceutická kompozice obsahující kyselinu (E)-7-[4-(4-fluorfenyl)-6-isopropyl-2-[methyl(methylsulfonyl)amino]pyrimidin-5-yl]-(3R,5S)-3,5dihydroxyhept-6-enovou nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl jako účinnou látku a anorganickou sůl, jejíž kation je vícevalenční.

178105/HK

Farmaceutická kompozice

Oblast techniky

Vynález se týká farmaceutických kompozic a zejména farmaceutické kompozice obsahující kyselinu (E)-7-[4-fluorfenyl]-6-isopropyl-2-[methyl(methylsulfonyl)-amino]pyrimidin-5-yl]-(3R,5S)-3,5-dihydroxyhept-6-enovou nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl (tyto budou dále označovány jako "činidlo"). Jde zejména o sodnou a vápenatou sůl a obzvláště o vápenatou sůl, kterou je vápenatá sůl bis-[kyseliny (E)-7-[4-(4-fluorfenyl)-6-isopropyl-2-[methyl(methylsulfonyl)amino]pyrimidin-5-yl]-(3R,5S)-3,5-dihydroxyhept-6-enové] vzorce I

Dosavadní stav techniky

Uvedené činidlo je popsáno jako inhibitor 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA-reduktázy (HMG CoA-reduktáza) ve zveřejněné evropské patentové přihlášce 0521471 a v publikaci Bioorganic and Medicinal Chemistry, (1997), 5(2), 437-444 a je použitelné při léčení hypercholesterolemie, hyperlipidoproteinemie a atherosklerózy.

Problém související s uvedeným činidlem spočívá v tom, že toto činidlo je náchylné k rozkladu za určitých podmínek. Hlavními takto vytvořenými degradačními produkty jsou odpovídající (3R,5S)-lakton (tento bude dále označován jako "lakton") a oxidační produkt (tento bude dále označován jako "B2"), ve kterém je hydroxy-skupina přilehlá ke dvojné vazbě uhlík-uhlík oxidována na ketonovou funkci. Tento sklon k degradaci uvedeného činidla činí obtížným formulovat a poskytnout farmaceutickou kompozici mající dobu skladovatelnosti, která by byla přijatelná pro produkt distribuovaný na trh.

Farmaceutické formulace některých solí 7-substituované-3,5-dihydroxy-6-heptenové kyseliny, které jsou inhibitory HMG CoA-reduktázy, jsou popsány v patentovém dokumentu GB 2 262 229 jako formulace náchylné k degradaci způsobené určitou hodnotou pH. Tyto formulace vyžadují přítomnost alkalického prostředí (například prostředí uhličitanu nebo hydrogenuhličitanu), které je schopné zajistit, aby vodný roztok nebo vodná disperze kompozice měla hodnotu pH alespoň rovnou 8.

Přihlašovatel však zjistil, že v případě uvedeného činidla nestačí ke zlepšení stability formulace regulovat její hodnotu pH. Přihlašovatel zjistil, že stabilita uvedeného činidla se zlepší volbou anorganické soli, která má být přidána ke kompozici, a která obsahuje jeden nebo více multivalenčních anorganických kationtů. I když zde není snaha vázat se nějakou konkrétní teorií, přihlašovatel předpokládá, že vícevalenční kation stabilizuje strukturu uvedeného činidla a činí ho méně náchylným k oxidaci nebo/a laktonizaci.

Podstata vynálezu

Předmětem vynálezu je farmaceutická kompozice, jejíž podstata spočívá v tom, že obsahuje uvedené činidlo jako

účinnou látku a anorganickou sůl, jejíž kation je vícevalenční.

Předmětem vynálezu je rovněž použití anorganické soli, jejíž kation je vícevalenční, jako stabilizačního činidla pro farmaceutickou kompozici obsahující uvedené činidlo.

V rámci výhodné formy vynálezu je uvedené činidlo přítomné v kompozici v množství větším než 5 mg, výhodně v množství větším než 10 mg; vyloučené jsou zde kompozice, ve kterých je uvedené činidlo přítomné v množství 1 mg, 2 mg, 5 mg a 10 mg; výhodnými kompozicemi jsou kompozice, ve kterých je uvedené činidlo přítomné v množství 20 mg, 40 mg nebo 80 mg.

V rámci další výhodné formy není stabilizační sloučeninou syntetický hydrotalcit $[Mg_3Al_2(OH)_{16}(CO_3) \cdot 4H_2O]$.

V rámci další výhodné formy má farmaceutická kompozice formu tablety nebo prášku.

Výhodně má farmaceutická kompozice podle vynálezu formu tablety.

Vícevalenční kation nacházející se v uvedené anorganické soli může být zvolen z množiny zahrnující kationty vápníku, hořčíku, zinku, hliníku a železa a jejich směsi. Výhodnými vícevalenčními kationty jsou kationty vápníku, hliníku a hořčíku a jejich směsi. Obzvláště výhodnými vícevalenčními kationty jsou kationty hliníku a hořčíku a jejich směsi.

Protianiont v uvedených anorganických solích může být zvolen z množiny zahrnující fosforečnanový anion, uhličitánový anion, křemičitanový anion, oxidový anion a metakřemičitanový anion. Výhodné protianionty jsou zvoleny z množiny zahrnující uhličitánový anion, křemičitanový anion, oxidový anion a metakřemičitanový anion. Obzvláště výhodné protianionty se zvolí z množiny zahrnující

křemičitanový anion, oxidový anion a metakřemičitanový anion.

Jednotlivé anorganické soli použitelné v rámci vynálezu obsahují vícevalenční kation zvolený z výše uvedených množin a protianion zvolený z výše uvedených množin.

Výhodnými anorganickými solemi pro použití v rámci vynálezu jsou metakřemičitan hlinito-hořečnatý (Neusolin, Fuji Chemical Limited), hydrogenfosforečnan vápenatý nebo fosforečnan vápenatý, fosforečnan hořečnatý a fosforečnan hlinitý. Obláště výhodnými anorganickými solemi jsou metakřemičitan hlinito-hořečnatý a fosforečnan vápenatý.

Je rovněž výhodné, aby taková kompozice měla dobrou schopnost tečení, což napomáhá zpracování kompozice do jednotkových dávkovacích forem, například do formy tablet, a dobré desintegrační a rozpouštěcí charakteristiky v případě, že je zpracována do formy tablet pro perorální podání, přičemž uvedené tablety mohou obsahovat různé dávkové jednotky účinné látky.

Hmotnostní poměr anorganické soli k uvedenému činidlu ve farmaceutické kompozici se například pohybuje v rozmezí od 1:80 do 50:1, například v rozmezí od 1:50 do 50:1, zejména v rozmezí od 1:10 do 10:1 a obzvláště v rozmezí od 1:5 do 10:1.

Výhodně je farmaceutická kompozice podle vynálezu formulována do perorální dávkovací formy, jakou je tableta. V souladu s tím je dalším předmětem vynálezu farmaceutická kompozice, jejíž podstata spočívá v tom, že obsahuje uvedené činidlo, anorganickou sůl, jejíž kation je vícevalenční, a jednu nebo několik přísad zvolených z množiny zahrnující plnivo, pojivo, desintegrační činidlo a mazivo. Ještě dalším předmětem vynálezu je farmaceutická kompozice pro perorální podání, jejíž podstata spočívá v tom, že obsahuje uvedené činidlo, jedno nebo několik plniv, jedno nebo několik pojiv, jedno nebo několik

desintegračních činidel, jedno nebo několik maziv a anorganickou sůl, jejíž kation je vícevalenční.

Vhodná plniva zahrnují například laktózu, cukr, škroby, modifikované škroby, mannitol, sorbitol, anorganické soli, deriváty celulózy (například mikrokrytalická celulóza, celulóza), síran vápenatý, xylitol a laktitol.

Vhodná pojiva zahrnují například polyvinylpyrrolidon (povidon), laktózu, škroby, modifikované škroby, cukry, arabskou gumu, tragant, guarovou gumu, pektin, vosková pojiva, mikrokrytalickou celulózu, celulózu, methylcelulózu, karboxymethylcelulózu, hydroxypropylmethylcelulózu, hydroxyethylcelulózu, hydroxypropylcelulózu, kopolyvidon, želatinu a alginát sodný.

Vhodná desintegrační činidla zahrnují například natriumkroskarmelózu, crospovidon, polyvinylpyrrolidon, škrob-glykolan sodný, kukuřičný škrob, mikrokrytalickou celulózu, hydroxypropylmethylcelulózu a hydroxypropylcelulózu.

Vhodná maziva zahrnují například stearát hořečnatý, kyselinu stearovou, kyselinu palmitovou, stearát vápenatý, talek, karnaubský vosk, hydrogenované rostlinné oleje, minerální olej, polyethylenglykoly a natriumstearyl fumarát.

Dodatečné obvyklé pomocné látky, které mohou být přidány do kompozice podle vynálezu, zahrnují konzervační činidla, stabilizátory, antioxidační činidla, silikonové kondicionéry tečení, antiadherační činidla a kluziva.

Další vhodné plniva, pojiva, desintegrační činidla, maziva a dodatečné pomocné látky, které mohou být použity v rámci vynálezu, jsou popsány v Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2.vydání, American Pharmaceutical Association; The Theory and Practice of Industrial Pharmacy, 2.vydání, Lachman, Leon, 1976; Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets

Volume 1, 2.vydání, Lieberman, Hebert A. a kol., 1989; Modern Pharmaceutics, Banker, Gilbert a Rhodes, Christopher T, 1979; a v Remington's Pharmaceutical Sciences, 15.vydání, 1975.

Typicky bude uvedené činidlo přítomno v množství v rozmezí od 1 do 50 % hmotn., například v množství od 1 do 25 % hmotn., zejména v množství od 1 do 20 % hmotn. a obzvláště v množství od 5 do 18 % hmotn..

Typicky bude anorganická sůl, jakou je fosforečnan vápenatý, přítomna v množství v rozmezí od 1 do 25 % hmotn., například v množství v rozmezí od 1 do 20 % hmotn., zejména v množství v rozmezí od 5 do 18 % hmotn..

Typicky bude přítomno jedno nebo několik plniv v množství od 30 do 90 % hmotn..

Typicky bude přítomno jedno nebo několik pojiv v množství od 2 do 90 % hmotn..

Typicky bude přítomno jedno nebo několik desintegračních činidel v množství od 2 do 10 % hmotn. a zejména v množství od 4 do 6 % hmotn..

Je třeba uvést, že jedna specifická pomocná látka může působit současně jako pojivo i plnivo nebo jako pojivo, plnivo a desintegrační činidlo. Typicky je takové kombinované plnivo, pojivo a desintegrační činidlo obsaženo například v množství od 70 do 90 % hmotn., vztaženo na hmotnost kompozice.

Typicky bude přítomno jedno nebo několik maziv v množství od 0,5 do 3 % hmotn. a zejména v množství od 1 do 2 % hmotn..

Farmaceutická kompozice podle vynálezu může být připravena za použití standardních technik a výrobních postupů, které jsou velmi dobře známe ve farmaceutickém průmyslu, například smíšením za sucha jednotlivých složek

farmaceutické kompozice. Tak například se smísí dohromady uvedené činidlo a anorganická sůl, jejíž kation je vícevalenční, jedno nebo několik pliv, jedno nebo několik pojiv a jedno nebo několik desintegračních činidel, jakož i případně další přídatné pomocné látky. Jednotlivé složky směsi anebo směs samotná mohou být prosety na sítu, které má velikost ok například rovnou 400 až 700 μm . Ke směsi se potom přidá mazivo, které může být rovněž proseto, načež se v míšení pokračuje až do doby, kdy se získá homogenní směs. Získaná směs se potom slisuje do tvaru tablet. Alternativně může být rovněž použita technika granulace za mokra. Tak například se smísí dohromady uvedené činidlo, anorganická sůl, jejíž kation je vícevalenční, jedno nebo několik plniv, jedno nebo několik pojiv a část desintegračního činidla, jakož i případně další přídatné pomocné látky a to za použití granulátoru, ve kterém se prášková směs granuluje s malým množstvím přečištěné vody. Granulát se potom vysuší a vede skrze mlýn. K mletému granulátu se přidá zbytek desintegračního činidla a mazivo a rezultující homogenní směs se slisuje do tvaru tablet. Je třeba uvést, že je možné rovněž použít na základě principů velmi dobře známých v daném oboru i modifikace uvedené techniky míšení za sucha a uvedené techniky granulace za mokra, včetně záměny pořadí přídatků jednotlivých složek směsi a prosetí a míšení před lisováním do tablet.

Získané tablety mohou být potom ovrstveny funkčním povlakem, například nastříkáním filmotvorné povlakové kompozice na bázi vody. Povlak může například zahrnovat laktózu, hydroxypropylmethylcelulózu, triacetin, oxid titaničitý a oxid železitý. Povlakové kombinace jednotlivých složek jsou komerčně dostupné, jako je tomu v případě kombinací použitých v rámci dále uvedených příkladů. Povlak může například tvořit 0,5 až 10 % hmotn. tabletové kompozice, zejména 1 až 6 % hmotn. tabletové kompozice a výhodně 2 až 3 % hmotn. tabletové kompozice. Obzvláště výhodné jsou povlaky obsahující oxid železitý,

nebot' tento oxid snižuje rychlost tvorby fotodegradačních produktů uvedeného činidla.

V souladu s tím je dalším předmětem vynálezu farmaceutická kompozice obsahující uvedené činidlo, jejíž podstata spočívá v tom, že má povlak poskytující ochranu proti degradaci světlem na bázi oxidu železitého.

Dalším předmětem vynálezu je způsob přípravy stabilizované farmaceutické kompozice, jehož podstata spočívá v tom, že se uvedené činidlo smísí s anorganickou solí, jejíž kation je vícevalenční. Ještě dalším předmětem vynálezu je způsob výroby stabilizované farmaceutické kompozice, jehož podstata spočívá v tom, že se do farmaceutické kompozice obsahující uvedené činidlo zabuduje anorganická sůl, jejíž kation je vícevalenční.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Činidlo	2,50	mg
Fosforečnan vápenatý	20,0	mg
Mikrokrystalická celulóza	47,0	mg
Monohydrát laktózy	47,0	mg
Škrob-glykolan sodný	3,00	mg
Butylovaný hydroxytoluen	0,05	mg
Stearát hořečnatý	1,00	mg

Činidlo, mikrokrystalická celulóza, monohydrát laktózy, škrob-glykolan sodný, fosforečnan vápenatý a butylovaný hydroxytoluen se společně mísí po dobu 10 minut. Stearát hořečnatý se proseje přes síto s velikostí ok 425 μm a přidá se k získané směsi, která se potom mísí ještě po dobu tří minut. Rezultující homogenní směs se potom lisuje do tablet.

Získané tablety byly skladovány při teplotě 70 °C a 80% relativní vlhkosti po dobu jednoho týdne. Po uplynutí jednoho týdne bylo zjištěno, že tablety obsahují pouze 0,11 % hmotn. oxidačního produktu B2 a pouze 0,50 % hmotn. laktonu.

Příklad 2

Činidlo	2,50	mg
Povidon	2,50	mg
Fosforečnan vápenatý	20,0	mg
Mikrokrystalická celulóza	47,0	mg
Mannitol	47,0	mg
Škrob-glykolan sodný	3,00	mg
Butylovaný hydroxytoluen	0,05	mg
Stearát hořečnatý	1,00	mg

Činidlo, povidon, mannitol, mikrokrystalická celulóza, butylovaný hydroxytoluen, fosforečnan vápenatý a škrob-glykolan sodný se mísí (v uvedených množstvích) po dobu 5 až 60 minut. Stearát hořečnatý se proseje přes síto s velikostí ok 425 μm a potom přidá ke směsi, načež se v mísení směsi pokračuje ještě po dobu tří minut. Rezultující homogenní směs se lisuje do tablet. Vylisované tablety se potom ovrství nastříkáním směsi hydroxypropylmethylcelulózy, polyethylenglykolu 400, oxidu titaničitého, oxidu železitého (komerčně dostupného u společnosti Warner-Jenkinson pod označením Spectrablend) a vody na tablety v otáčející se míse. Zvýšení hmotnosti tablet v důsledku ovrstvení povlakem činí 1 až 6 % hmotn. a výhodně 2 až 3 % hmotn..

Získané tablety byly potom skladovány při teplotě 70 °C a relativní vlhkosti 80 % po dobu jednoho týdne. Po

uplynutí tohoto týdne bylo zjištěno, že tablety obsahují pouze 0,06 % hmotn. oxidačního produktu B2 a pouze 2,22 % hmotn. laktonu.

Příklad 3

Činidlo	2,60	mg
Crospovidon	3,75	mg
Fosforečnan vápenatý	5,66	mg
Mikrokrystalická celulóza	15,5	mg
Laktóza monohydrát	46,5	mg
Stearát hořečnatý	0,94	mg

Činidlo a crospovidon se společně mísí po dobu 5 minut, načež se získaná směs proseje přes síto s velikostí ok 400-700 μm . Potom se přes toto síto proseje malé množství krystalické celulózy. Prosetá směs se mísí s ostatními složkami s výjimkou maziva po dobu 10 minut. Stearát hořečnatý se proseje přes síto s velikostí ok 425 μm a přidá k uvedené směsi, načež se takto získaná směs mísí po dobu 3 minut. Rezultující homogenní směs se potom lisuje do tablet. Vylisované tablety se ovrství povlakem nastříkáním na tablety převalující se v otáčející se míse postříkové směsi tvořené monohydrátem laktózy, hydroxypropylmethylcelulózou, triacetinem, oxidem železitým (komerčně dostupným u společnosti Colorcon pod obchodním označením Opadry II) a vodou. Hmotnostní přírůstek tablet v důsledku ovrstvení uvedeným povlakem činí 1 až 6 % hmotn. a výhodně 2 až 3 % hmotn..

Takto získané tablety byly potom skladovány při teplotě 70 °C a 80% relativní vlhkosti po dobu jednoho týdne. Po uplynutí tohoto týdne bylo zjištěno, že tablety obsahují

pouze 0,19 % hmotn. oxidačního produktu B2 a pouze 2,71 % hmotn. laktonu.

Příklad 4

Činidlo	2,50	mg
Povidon	2,50	mg
Fosforečnan vápenatý	20,0	mg
Monokrystalická celulóza	34,5	mg
Monohydrát laktózy	34,0	mg
Škrob-glykolan sodný	6,00	mg
Stearát hořečnatý	1,00	mg
Butylovaný hydroxytoluen	0,05	mg

Část fosforečnanu vápenatého a butylovaný hydroxytoluen se mísí po dobu 30 sekund. Činidlo, povidon, zbytek fosforečnanu vápenatého, mikrokrystalická celulóza, monohydrát laktózy, uvedená směs fosforečnan vápenatý/butylovaný hydroxytoluen a část škrob-glykolanu sodného se mísí v granulátoru po dobu 30 sekund. Prášková směs se granuluje s přečištěnou vodou po dobu jedné minuty při rychlosti dodávky 70 mg/tableta/min. Granule se potom suší v sušičce s fluidním ložem při teplotě 50 °C až do doby, kdy ubytek hmotnosti po sušení je menší než 2 % hmotn.. Vysušené granule se vedou skrze mlýn (například typu Comil). Semleté granule a zbytek škrob-glykolanu sodného se mísí po dobu přibližně 5 minut. Stearát hořečnatý se proseje přes síto s velikostí ok 425 µm a potom přidá ke směsi a v mísení směsi se pokračuje ještě po dobu 3 minut. Rezultující homogenní směs se lisuje do tablet.

Získané tablety se skladují při teplotě 70 °C a 80% relativní vlhkosti po dobu jednoho týdne. Po uplynutí této

04.08.00

12

doby bylo zjištěno, že tablety obsahují pouze 0,23 % hmotn. oxidačního produktu B2 a pouze 0,28 % hmotn. laktonu.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Farmaceutická kompozice, v y z n a č e n á t í m, že obsahuje kyselinu (E)-7-[4-(4-fluorfenyl)-6-isopropyl-2-[methyl(methylsulfonyl)amino]pyrimidin-5-yl]-(3R,5S)-3,5-dihydroxyhept-6-enovou nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl jako účinnou látku a anorganickou sůl, jejíž kation je vícevalenční.

2. Farmaceutická kompozice podle nároku 1, v y z n a č e n á t í m, že kation anorganické soli je zvolen z množiny zahrnující kation vápníku, hořčíku, zinku, hliníku a železa.

3. Farmaceutická kompozice podle nároku 1, v y z n a č e n á t í m, že anorganická sůl je zvolena z množiny zahrnující metakřemičitan hlinito-hořečnatý, fosforečnan vápenatý, fosforečnan hořečnatý a fosforečnan hlinitý.

4. Farmaceutická kompozice podle nároku 3, v y z n a č e n á t í m, že anorganickou solí je metakřemičitan hlinito-hořečnatý.

5. Farmaceutická kompozice podle některého z nároků 1 až 4, v y z n a č e n á t í m, že má formu tablety nebo prášku.

6. Farmaceutická kompozice podle některého z nároků 1 až 5, v y z n a č e n á t í m, že je v ní přítomno více než 5 mg účinné látky.
7. Farmaceutická kompozice podle některého z nároků 1 až 6, v y z n a č e n á t í m, že je v ní přítomno více než 10 mg účinné látky.
8. Farmaceutická kompozice podle některého z nároků 1 až 7, v y z n a č e n á t í m, že anorganickou solí, jejíž kation je vícevalenční, není syntetický hydrotalcit.
9. Farmaceutická kompozice podle některého z nároků 1 až 8, v y z n a č e n á t í m, že hmotnostní poměr anorganické soli k účinné látce je roven 1:80 až 50:1.
10. Farmaceutická kompozice podle některého z předcházejících nároků, v y z n a č e n á t í m, že dodatečně obsahuje jedno nebo několik plniv, pojiv, desitengračních činidel nebo maziv.
11. Farmaceutická kompozice podle některého z nároků 1 až 6, v y z n a č e n á t í m, že účinná látka je přítomna v množství 1 až 50 % hmotn., vztaženo na hmotnost kompozice.
12. Farmaceutická kompozice podle některého z nároků 1 až 6, v y z n a č e n á t í m, že anorganická sůl je přítomna v množství 1 až 50 % hmotn., vztaženo na hmotnost kompozice.

13. Farmaceutická kompozice podle nároku 10, v y z n a č e - n á t í m, že plnivo je přítomno v množství 30 až 90 %, vztaženo na hmotnost kompozice.

14. Farmaceutická kompozice podle nároku 10 nebo 13, v y - z n a č e n á t í m, je pojivo je přítomno v množství 2 až 90 % hmotn., vztaženo na hmotnost kompozice.

15. Farmaceutická kompozice podle nároku 10, 13 nebo 14, v y z n a č e n á t í m, že desintegrační činidlo je přítomno v množství 2 až 10 % hmotn., vztaženo na hmotnost kompozice.

16. Farmaceutická kompozice podle nároku 10, 13, 14 nebo 15, v y z n a č e n á t í m, že mazivo je přítomno v množství 0,5 až 3 % hmotn., vztaženo na hmotnost kompozice.

17. Farmaceutická kompozice podle některého z předcházejících nároků, v y z n a č e n á t í m, že účinnou látkou je vápenatá sůl kyseliny (E)-7-[4-(4-fluorfenyl)-6-isopropyl-2-[methyl(methylsulfonyl)amino]pyrimidin-5-yl]-(3R,5S)-3,5-dihydroxyhept-6-enové

18. Použití anorganické soli, jejíž kation je vícevalenční, ke stabilizaci kyseliny (E)-7-[4-(4-fluorfenyl)-6-isopropyl-2-[methyl(methylsulfonyl)amino]pyrimidin-5-yl]-(3R,5S)-3,5-dihydroxyhept-6-enové nebo její farmaceuticky přijatelné soli.

19. Použití podle nároku 18, při kterém je anorganická sůl, jejíž kation je vícevalenční, zvolena z množiny zahrnující metakřemičitan hlinito-hořečnatý, fosforečnan vápenatý, fosforečnan hořečnatý a fosforečnan hlinitý.

20. Použití podle nároku 19, při kterém je anorganickou solí, jejíž kation je vícevalenční, metakřemičitan hlinito-hořečnatý.

21. Způsob výroby stabilizované farmaceutické kompozice, v y z n a č e n ý t í m, že se do farmaceutické kompozice obsahující kyselinu (E)-7-[4-(4-fluorfenyl)-6-isopropyl-2-[methyl(methylsulfonyl)amino]pyrimidin-5-yl]-(3R,5S)-3,5-dihydroxypet-6-enovou nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl zabuduje anorganická sůl, jejíž kation je vícevalenční.

22. Způsob podle nároku 21, v y z n a č e n ý t í m, že anorganickou solí, jejíž kation je vícevalenční, je metakřemičitan hlinito-hořečnatý.

Zastupuje: