

# PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

**2003-2828**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>:

**A 61 K 31/22**

**A 61 K 9/48**

**A 61 K 9/20**

(19)  
ČESKÁ  
REPUBLIKA



ÚŘAD  
PRŮMYSLOVÉHO  
VLASTNICTVÍ

- (22) Přihlášeno: **22.03.2002**  
(32) Datum podání prioritní přihlášky: **27.03.2001**  
(31) Číslo prioritní přihlášky: **2001/375**  
(33) Země priority: **IN**  
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu:  
**(Věstník č. 7/2004)**  
(86) PCT číslo: **PCT/IB2002/000882**  
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 2002/076376**

- (71) Přihlašovatel:  
RANBAXY LABORATORIES LIMITED, New Delhi,  
IN  
(72) Původce:  
Nagaprasad Vishnubhotla, Hyderabad, IN  
Malik Rajiv, New Delhi, IN  
(74) Zástupce:  
Dvořáková Martina Mgr., Mendlovo nám. 1a, Brno,  
60300

(54) Název přihlášky vynálezu:  
**Stabilní farmaceutická kompozice pravastatinu**

- (57) Anotace:  
Řešení se zabývá stabilní farmaceutickou kompozicí obsahující pravastatin nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli a nosič, který zabezpečuje pH vodné disperze kompozice v rozmezí od 6,5 do 8,5. Řešení se také zabývá způsobem výroby farmaceutické kompozice.

**CZ 2003 - 2828 A3**

Stabilní farmaceutická kompozice pravastatinu.

### Oblast techniky

Vynález se týká stabilní farmaceutické kompozice pravastatinu obsahující pravastatin nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli a nosič, který dodává vodné disperzi kompozice pH v rozmezí od 6,5 do 8,5. Vynález se také týká způsobu přípravy této farmaceutické kompozice.

### Dosavadní stav techniky

Pravastatin, chemicky známý jako (+)-(3R,5R)-3,5-dihydroxy-7-[(1S,2S,6S,8S,8aR)-6-hydroxy-2-methyl-8-[(S)-2methylbutyryloxy]-1,2,6,7,8,8a-hexahydro-1-naftyl]heptanoát a jeho farmaceuticky přijatelné soli byly popsány v U.S. patentu č. 4 346 227, který je zde uveden odkazem.

Pravastatin je inhibitor reduktázy HMG-CoA, který snižuje hladinu cholesterolu v krevní plasmě tím, že inhibuje novou syntézu cholesterolu a zvyšuje katabolismus lipoproteinů s nízkou hustotou, který je zprostředkovaný receptorem. Lék vykazuje selektivitu pro hepatocelulární tkáň, s největší inhibicí syntézy cholesterolu v játrech, proto také dochází k inhibici nežádoucích účinků na syntézu cholesterolu v nečetných periferních buňkách. Jeho příznivé účinky na kardiovaskulární morbiditu/výskyt kardiovaskulárních chorob a celkovou úmrtnost z něj činí účinnou alternativu k inhibitorům reduktázy HMG-CoA, které jsou v současné době užívány u pacientů se zvýšenou hladinou cholesterolu, mnohočetnými rizikovými faktory koronární srdeční choroby.

Léčebná účinnost kteréhokoliv léku závisí do značné míry na konstrukci farmaceutické formulace. Tvorba stabilní a do živého systému absorbovatelné farmaceutické kompozice závisí na fyzikálně-chemických a biofarmakologických vlastnostech.

Pravastatin sodný je ve své podstatě poměrně polární a hydrofilní. Je citlivý na vyšší teplotu, světlo a vlhkost. Je také citlivý na prostředí s nízkou hodnotou pH a je velmi nestabilní při hodnotě pH 3 a nižší, které se nachází v žaludku, kde jsou hydroxykyseliny rozloženy na lakton a inaktivní izomer, v první řadě, 3- $\alpha$ -hydroxy-izopravastatin (Triscari a kol., J. Clin. Pharmacol, 1995; 35:142). Nestálost pravastatinu v kyselém prostředí snižuje jeho absorbovatelnost do živého systému a výsledkem je degradace pravastatinu při orálním podání.

Literatura popisuje různé způsoby jak odstranit problémy spojené s nepříznivými absorpčními vlastnostmi pravastatinu způsobenými jeho citlivostí vůči kyselému prostředí.

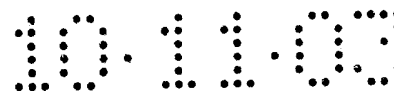
Jeden takový způsob uvedený v dosavadní technice se týká použití bazických činidel, která poskytují zásadité pH. Například EP 336 298 popisuje stabilizovanou farmaceutickou kompozici

pravastatinu obsahující lék, plniče, vazebné látky, dezintegranty, lubrikanty a alkalizující činidla, aby bylo u vodné disperze uvedené kompozice dosaženo požadované pH o hodnotě alespoň 9, ale výhodněji 10. Podstatou vynálezu je udržení alkalického prostředí vzhledem k citlivosti léku vůči nízké hodnotě pH. I když může být takovýto přístup účinný při zvyšování stability léku, místní alkalické prostředí, které se vyskytuje v místě rozpuštění kompozice, může poškodit přirozený kyselý plášť žaludeční sliznice, a to především při chronické léčbě pomocí inhibitorů HMG-CoA reduktázy.

Další postupy, které byly popsány v dosavadním stavu techniky pro zvýšení stability pravastatinu zahrnují formulaci tzv. „zahrnujících sloučenin“ jejich komplexováním s činidly, jako jsou například cyklodextriny. WO 99/49896 zahrnuje kompozici pravastatin sodný charakteristickou tím, že jako stabilizátor obsahuje  $\beta$ -cyklodextrin. Cyklodextrin obklopuje molekuly léku a zabraňuje jejich vystavení kyselému prostředí. Jak je uvedeno a ilustrováno v přesném popisu, je množství  $\beta$ -cyklodextrinu užito s výhodou v rozmezí od 50-5000 hmotnostních dílů v poměru ku 100 hmotnostním dílům pravastatin sodný, pod tímto rozmezím je lék nedostatečně stabilizován a odbourává se při vysoké vlhkosti a teplotě. Odborníkům v tomto oboru je dobře známé, že požadované stability lze dosáhnout uplatněním tohoto přístupu, ale musí zde dojít k ovlivnění uvolňování léku.

Nicméně další postupy směřují k použití ochranných potahů, které zabrání uvolňování pravastatinu v žaludku. U.S. patent č. 5 225 202 zahrnuje entericky potaženou farmaceutickou kompozici pravastatinu v podobě tablet, kuliček, dražé nebo částic, které jsou entericky potaženy neutralizovaným ftalátem hydroxypropylmethylcelulózy a změkčovadlem, které umožňují chránění v prostředí o hodnotě pH 3 a nižším a uvolňují lék při hodnotách pH 4,5 a vyšších. Odborníkům zabývajícím se přípravou formule je známo, že polymery ftalátu jsou náchylné hydrolyze. V důsledku stárnutí se také mění vlastnosti polymeru, což by mohlo mít značný vliv jak na konečné chování při rozpouštění, tak i na mechanické vlastnosti použitého potahu. Navíc s časem, v podmínkách okolního prostředí poskytuje enterický potah kyselý zbytek, který by mohl v rámci samotné formule degradovat pravastatin. Navíc entericky potažená formule vyžaduje delší čas k dosažení účinné koncentrace v séru. Použití enterického pokrytí představuje další operaci prodlužující dobu výroby a proto také zvyšuje cenu produktu.

Jak již bylo dříve uvedeno, bylo popsáno několik farmaceutických kompozic, které patří k prostředkům zlepšujícím u pravastatinu jeho stabilitu, absorpci a tedy i absorbovatelnost pravastatinu do živého systému. Přesto není žádné z uvedených řešení plně uspokojující.



Jak zde již bylo řečeno, jedním z požadavků na farmaceuticky akceptovatelnou kompozici je, aby byla dostatečně stabilní, aby nevykazovala podstatný rozklad aktivní složky během doby od výroby kompozice až do absorpce léku do těla.

Na základě předchozích zjištění je hlavním cílem vynálezu poskytnout způsob přípravy farmaceutické kompozice pravastatinu, která bude stabilní při delším skladování a která poskytne požadovaný léčebný účinek, přičemž nebude zatížena zmíněnými nedostatky.

#### Podstata vynálezu

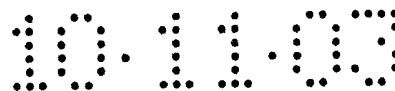
Předmětem vynálezu je poskytnout farmaceutickou kompozici pravastatinu, která vykazuje lepší stabilitu a rychleji se absorbuje do těla. Vynález zejména poskytuje farmaceutickou kompozici, která je stabilní a vhodná pro orální podání a sestává se z účinného množství pravastatinu nebo jeho farmaceuticky přijatelných solí a nosiče, uvedený nosič obsahuje alespoň jedno ředidlo a alespoň jeden lubrikant, aby dodal vodné disperzi kompozice pH v rozmezí od 6,5 do 8,5.

Podle dalšího aspektu poskytuje vynález stabilní formulaci pravastatinu v podobě kuliček, dražé, granulí, tablet a tobolek, které obsahují pravastatin nebo jeho farmaceuticky akceptovatelné soli a nosič, kdy tento nosič se skládá z farmaceutického adjuvans, jako například inertního rozpouštědla, vazebného činidla, kluzné látky, anti-adherentu a podobně. Farmaceutická kompozice v pevné dávkové formě může být případně také potažena rychle se rozpouštějícím, ve vodě rozpustným polymerním filmem.

Vynález je zaměřen na farmaceutickou kompozici vykazující zvýšenou stabilitu pravastatinu a jeho absorbovatelnost do živého systému, nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli, což je dosaženo použitím postupů zpracování a adjuvans, které neovlivňují nepříznivě stabilitu léku.

Co se týče postupů formulování farmaceutické kompozice, jsou známy dva způsoby přípravy, kterými jsou: tvorba granulí za vlhka a suchý proces, který zahrnuje tvorbu granulí za sucha (stlačování nebo úderové) a přímé slisování. Srovnávací zkoušky ukázaly, že tvorba granulí pravastatinu za vlhka měla zhoubný vliv na stabilitu formule. Zatímco suchý postup zpracování podstatně stabilizoval formuli.

Vynález také poskytuje způsob přípravy farmaceutické kompozice za sucha, která je stabilní a vhodná pro orální způsob podání, sestávající ze smíchání účinného množství pravastatinu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli a nosiče, uvedený nosič obsahuje alespoň jedno ředidlo, jeden lubrikant, aby bylo u vodné disperze této kompozice dosaženo hodnoty pH od 6,5 do 8,5.



V průběhu vývoje tohoto vynálezu bylo také formulováno mnoho různých farmaceutických kompozic obsahujících pravastatin a byla u nich testována stabilita. Jelikož tato sloučenina hydroxykyseliny (pravastatin) je náchylná k rozkladu v kyselém prostředí na laktonovou formu, bylo nezbytné stabilizovat její strukturní integritu ve farmaceutických formulích. Pomocí rozsáhlých srovnávacích pokusů používajících různé druhy nosičů bylo zjištěno, že použití stearylfulmarátu sodného pomohlo stabilizovat formuli. Celkové množství příbuzných látek a laktonu bylo při použití stearylfulmarátu sodného jako lubrikantu podstatně nižší.

Podle tohoto vynálezu může farmaceutická kompozice obsahovat jeden nebo více ve vodě rozpustných a/nebo ve vodě rozptýlitelných ředidel, jako substrát tvořící granule nebo plnivo. Příklady ve vodě rozpustných ředidel, které lze použít v tomto vynálezu zahrnují, ale nejsou omezeny na laktózu, sacharózu, uhličitan vápenatý, fosforečnan vápenatý, hydrogenfosforečnan vápenatý, fosforečnan sodný, stlačitelný cukr, síran vápenatý, sorbitol, manitol, a další polyoly, dextráty, dextrin, dextrózu, maltodextrin a podobně. Ve vodě rozptýlitelná ředidla, která se vztahují k ve vodě nerozpustným farmaceutickým excipientům (inertní substance k přenosu léčebné látky), které se snadno rozpouští ve vodě, zahrnují, ale nejsou omezeny na excipienty na bázi celulózy, jako jsou mikrokrystalická celulóza, prášková celulóza, škroby, jako je kukuřičný škrob, preželatinovaný škrob, jíl nebo jílové minerály, jako jsou: kaolin, bentonit, attapulgit, a podobně.

Ve výhodných provedeních tohoto vynálezu obsahuje farmaceutická kompozice jako ředidlo uhličitan vápenatý.

Množství ředidla v poměru k léku se může lišit v závislosti na charakteru ředidla, jeho fyzikálně chemických vlastnostech, celkové hmotnosti formule, a dalších adjuvans, které mohou být přítomny ve formuli jako její neoddělitelná součást. Nicméně, ředidlo může být přítomno v množství přibližně od 5 hmotn.% do 95 hmotn.%, výhodněji přibližně od 15 hmotn.% do 80 hmotn.% z celkové hmotnosti farmaceutické kompozice.

Podle s vynálezem může farmaceutická kompozice obsahovat lubrikant, který zabraňuje ulpívání na kovové nástroje a umožňuje dobrou tekutost práškové směsi. Lubrikanty, které jsou vhodné pro farmaceutickou kompozici tohoto vynálezu zahrnují jakékoli lubrikanty, které neovlivňují podstatně stabilitu nebo farmaceutickou účinnost přípravku. Vybraný lubrikant by neměl vykazovat žádnou interakci, která by podstatně snižovala trvanlivost kompozice vynálezu. Příklady lubrikantů vhodných pro tento vynález zahrnují lubrikanty dobře známé ve farmaceutickém oboru, jako jsou: stearylfulmarát sodný, kyselina palmitová, stearát vápenatý,

stearát hořečnatý, mastek, karnaubský vosk, stearát zinečnatý, oxid křemičitý, hydrogenovaný rostlinný olej a podobně.

Ve výhodném provedení vynálezu obsahuje farmaceutická kompozice stearylumarát sodný jako lubrikant.

Kompozice vynálezu může obsahovat lubrikant v množství přibližně od 0,1 hmotn.% do 15 hmotn.% a s výhodou přibližně od 0,2 hmotn.% do 10 hmotn.% z celkové hmotnosti kompozice.

V novém přípravku mohou být případně obsaženy další a dodatečné adjuvans, běžně známé osobám pracujícím v oboru, jako jsou vazebná činidla, dezintegranty, povrchově aktivní činidla, kluzné látky, anti-adherenty, barviva, a podobně. Vynález není chápán jako omezující se na kterékoli určité nosiče nebo třídu farmaceutických nosičů. Použité farmaceutické adjuvans musí být velmi čisté a vykazovat nízkou toxicitu, aby byly vhodné pro takovéto použití a jejich podávání. Volba těchto přísad a použitých množství je ponechána v kompetenci osob znalých oboru a bude také záviset na druhu dávkové formy.

Farmaceutická kompozice může obsahovat vazebné činidlo sloužící k vytvoření soudržné hmoty práškové směsi. Může to být jakékoliv farmaceuticky přijatelné, netoxické, ve vodě rozpustné a/nebo ve vodě nerozpustné činidlo vykazující vazebné vlastnosti. Kompozice může obsahovat vazebné činidlo vybrané z několika použitelných substancí, jako například kukuřičného škrobu, polyvinylalkoholu, mikrokrystalické celulózy, polyvinylpyrrolidinu, modifikovaného kukuřičného škrobu, cukrů, gumy, methylcelulózy, hydroxypropylcelulózy a podobně.

Nezbytné množství vazebného činidla použitého ve vynálezu je množství potřebné k dosažení požadované síly soudržnosti hmoty, která umožní tvorbu granulí nebo tablet o optimální tvrdosti. Vazebné činidlo může být přítomno v množství přibližně od 0,1 hmotn.% do 10 hmotn.% a výhodněji přibližně od 0,25 hmotn.% do 7,5 hmotn.% z celkové hmotnosti kompozice.

Podle vynálezu může kompozice obsahovat dezintegrační činidlo. Vhodná dezintegrační činidla, která mohou být použita v tomto vynálezu zahrnují škrob, sodnou sůl kroskarmelózy, sodnou sůl škrobový glykolát sodný, krosprovidon, karboxymethylškrob propojený příčnými vazbami, křemičitan hlinito-hořečnatý, draselnou sůl polyakrylinu a podobně. Dezintegrační činidlo může být přítomno v množství přibližně od 1 hmotn.% do 10 hmotn.%, výhodněji přibližně od 2 hmotn.% do 7 hmotn.% z celkové hmotnosti kompozice.

Farmaceutická kompozice podle vynálezu může obsahovat povrchově aktivní činidlo, které zabezpečuje smáčivost a rozpouštění léku. Použitá povrchově aktivní činidla mohou být vybrána

z látek běžných ve farmaceutických přípravcích, jako například natriumlaurylsulfátu, kopolymeru polyoxyetylen-polyoxypropylenu (poloxamer), polysorbátů (které jsou dostupné jako: Tween 20, Tween 40, Tween 60 a podobně) a podobně.

Kompozice vynálezu může obsahovat povrchově aktivní činidlo v množství přibližně od 1 hmotn.% do 5 hmotn.% a výhodněji přibližně od 1,5 hmotn.% do 3,5 hmotn.% z celkové hmotnosti kompozice.

Do nosiče mohou být kromě zmíněných složek zahrnuty také koloidní oxid křemičitý, a kluzné látky, mastek, další látky jako například anti-adherenty a oxidy kovů a další látky jako například barviva.

Tento vynález by neměl být chápán jako omezený na kterékoliv jednotlivé nosiče nebo třídu farmaceutických nosičů. Volba přísad a použitých množství je známá odborníkům v této oblasti. Množství farmaceutických přísad by mělo být takové, aby vodná disperze uvedené kompozice poskytovala pH v rozmezí od 6,5 do 8,5.

Podle vynálezu může být farmaceutická kompozice připravena buď ve formě dražé, kuliček, granulí, tablet a tobolek.

Farmaceutická kompozice podle s vynálezem může být volitelně potažena rychle se rozpouštějícím, ve vodě rozpustným filmem. Příklady ve vodě rozpustných polymerů zahrnují hydroxypropylmethylcelulózu, hydroxypropylcelulózu a podobně. Pevná dávková forma podle s vynálezem může být potažena až po dosažení hmotnostního přírůstku přibližně od 1 hmotn.% do 10 hmotn.%, výhodněji přibližně od 1 hmotn.% do 4 hmotn.% z celkové hmotnosti kompozice.

Podle s vynálezem, kde je farmaceutická kompozice v dávkové formě tobolek, může být potah tobolek z tuhé želatiny nebo měkkého typu želatiny. Dále mohou být také použity tobolky vyrobené ze škrobu nebo hydroxypropylmethylcelulózy.

Zkoušky stability různých farmaceutických kompozic byly prováděny s použitím postupů, které jsou známé jako urychlené testování stability. V takovýchto zkouškách byly vzorky skladovány v podmínkách se zvýšenou teplotou a vlhkostí (40°C/75% RH). Na konci požadovaného časového rozvrhu byl ve vzorcích určen obsah léku a všech obsažených látek (rozkladné produkty), byl použit vysoce výkonný kapalinový chromatograf (HPLC).

Podle vynálezu je farmaceutická kompozice připravena smícháním pravastatinu sodného s nosičem obsahujícím alespoň jedno ředidlo a alespoň jeden lubrikant a případně přidané adjuvans zahrnující anti-adherenty a kluzné látky. Směs je přímo stlačena do tablet nebo může být naplněna do tobolek.

Alternativně je farmaceutická kompozice připravena smícháním výše uvedených přísad pouze s dávkou lubrikantu. Směs je stlačena válením a potom jsou vytvořeny granule. Granule mohou být naplněny do tobolek nebo stlačeny do tablet.

V těch provedeních vynálezu, kde je uvedená kompozice ve formě kulatých dražé nebo kuliček, lze použít pro výrobu těchto dávkových forem protlačování a techniky tvorby sféroidů nebo postupy založené na stříhové granulaci nebo proudové postupy. Jednotlivé částice mohou být vyráběny v průmyslovém rozsahu s použitím tzv. strojů na řezání tablet a pastilek.

Následující příklady dále ilustrují tento vynález a neměly by omezovat jeho rozsah, měly by být chápány ve vztahu s uvedeným popisem, rozšiřovat chápání vynálezu a nastínit způsob výroby kompozice podle vynálezu.

### Příklady provedení vynálezu

#### Příklad 1

Tento příklad ukazuje vynález použitý pro tabletovou formu připravenou suchým postupem a stearylfumarát sodný jako lubrikant, který má složení, jak je uvedeno v tabulce 1.

**Tabulka 1**

<b>Složky</b>	<b>Hmotn.%</b>
Pravastatin sodný	10
Laktóza, bezvodá	75,5
Uhličitan vápenatý & maltodextrin (Calcarb 4450 PG)	12,5
Stearylfumarát sodný	2,0

Pravastatin sodný, laktóza, uhličitan vápenatý a maltodextrin a stearylfumarát sodný byly smíchány dohromady a přesáty přes síto o velikosti 335  $\mu\text{m}$  (Britské standardní síto (BSS) č. 44). Směs byla stlačena přímo do tablet.

Stlačené tablety byly zabaleny do hliníkového plata a skladovány při teplotě 40°C a vlhkosti 75% RH. Byl použit postup pro testování stability ke stanovení obsahu léku a celkového obsahu příbuzných látek. Výsledky jsou uvedeny v tabulce 2.

Tabulka 2

Parametry stability	Doba	
	Počáteční	3 měsíce
Kvantitativní rozbor	106,5%	106,5%
Celkový obsah příbuzných látek	0,409%	1,271%
pH vodné disperze	8,27	8,21

Výsledky ukazují, že dokonce i po třech měsících nebyly zaznamenány výrazné změny v kvantitativním rozboru, celkovém obsahu příbuzných látek a pH vodné disperze přípravku.

#### Příklad 2

Tento příklad ukazuje vynález použitý pro formu tablet se sodnou solí kroskarmelózy jako dezintegračním činidlem. Farmaceutická kompozice je uvedena v tabulce 3.

Tabulka 3

Složky	Hmotn. %
Pravastatin sodný	13,3
Laktóza, bezvodá	64,0
Sodná sůl kroskarmelózy	4,0
Uhličitan vápenatý & maltodextrin (Calcarb 4450 PG)	16,7
Stearyl fumarát sodný	2,0

Tablety byly připraveny a zabaleny podle popisu v příkladu 1. U tablet byla určena stabilita tak, jak je uvedeno v příkladu 1 a výsledky jsou uvedeny v tabulce 4.

Tabulka 4

Parametry stability	Doba	
	počáteční	3 měsíce
Kvantitativní rozbor	99,8%	98,5%
Celkový obsah příbuzných látek	0,523%	1,250%
pH vodné disperze	8,22	8,20

Výsledky ukazují, že dokonce ani po třech měsících se hodnoty příliš nelišily.

**Příklad 3**

Tento příklad ukazuje vynález použitý pro formu tablet připravených suchou cestou, které mají složení uvedené v tabulce 5.

**Tabulka 5**

Složky	Hmotn. %
Pravastatin sodný	13,33
Laktóza, bezvodá	84,67
Stearyl fumarát sodný	2,0

Pravastatin sodný, laktóza a stearyl fumarát sodný byly smíchány dohromady a přesáty přes síto o velikosti 355  $\mu\text{m}$  (Britské standardní síto (BSS) č. 44). Směs byla stlačena přímo do tablet.

Vytlačené tablety byly zabaleny do lahvíček polyetylenu s velkou hustotou (HDPE), které byly indukčně uzavřeny a skladovány při teplotě 40°C a vlhkosti 75% RH. Použil se test pro určení stability ke stanovení obsahu léku a celkového obsahu příbuzných látek. Výsledky jsou uvedeny v tabulce 6.

**Tabulka 6**

Parametry stability	Doba	
	počáteční	3 měsíce
Kvantitativní rozbor	95,3%	95,8%
Celkový obsah příbuzných látek	0,572%	0,678%
pH vodné disperze	7,38	7,37

Výsledky ukazují, že ani po třech měsících nebyly zaznamenány výrazné změny v kvantitativním rozboru, celkovém obsahu příbuzných látek a pH vodné disperze přípravku.

Zatímco byl vynález popsán s důrazem na výhodná provedení, bude jistě zřejmé odborníkům v tomto oboru, že lze použít různé obměny při volbě výhodných postupů podle vynálezu. Vynález definovaný následujícími nároky tak ve svém rozsahu zahrnuje všechny případné modifikace.

Zatímco vynález byl popsán v rámci jeho specifických provedení, budou určité modifikace a ekvivalenty zřejmé osobám pracujícím v oboru a jsou zahrnuty do rozsahu vynálezu

## PATENTOVÉ NÁROKY

1. Farmaceutická kompozice, která je stabilní a vhodná pro orální způsob podání, **vyznačující se tím**, že obsahuje účinné množství pravastatinu nebo jeho farmaceuticky přijatelných solí a nosiče, přičemž nosič obsahuje alespoň jedno ředidlo a alespoň jeden lubrikant, aby bylo u vodné disperze kompozice dosaženo hodnoty pH v rozmezí od 6,5 do 8,5.
2. Farmaceutická kompozice podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že ředidlo může být ve vodě rozpustné, ve vodě dispergovatelné a jejich směsi.
3. Farmaceutická kompozice podle nároku 2, **vyznačující se tím**, že ředidlo rozpustné ve vodě je vybráno ze skupiny sestávající z uhličitanu vápenatého, fosforečnanu vápenatého, hydrogenfosforečnanu vápenatého, fosforečnanu vápenatého, síranu vápenatého, stlačitelného cukru, laktózy, sacharózy, sorbitolu, mannitolu, dextransů, dextransu, dextransů, maltodextrinu, a jejich směsí.
4. Farmaceutická kompozice podle nároku 2, **vyznačující se tím**, že ředidlo dispergovatelné ve vodě je vybráno ze skupiny sestávající z celulózy, derivátů celulózy, škrobu, derivátů škrobu, jílu, jílových minerálů a jejich směsí.
5. Farmaceutická kompozice podle nároku 3, **vyznačující se tím**, že ředidlem je uhličitan vápenatý.
6. Farmaceutická kompozice podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že ředidlo tvoří od 5 hmotn.% do 95 hmotn.% z celkové hmotnosti kompozice.
7. Farmaceutická kompozice podle nároku 6, **vyznačující se tím**, že ředidlo tvoří od 15 % do 80 % hmotnosti kompozice.
8. Farmaceutická kompozice podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že lubrikant je vybrán ze skupiny sestávající ze stearylfumarátu sodného, kyseliny palmitové,

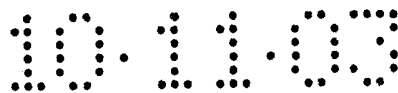
stearátu vápenatého, stearátu hořečnatého, stearátu zinečnatého, mastku, karnaubského vosku, oxidu křemičitého, hydrogenovaného rostlinného oleje, a jejich směsí.

9. Farmaceutická kompozice podle nároku 8, **vyznačující se tím**, že lubrikantem je stearyl fumarát sodný.
10. Farmaceutická kompozice podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že lubrikant tvoří od 0,1 % do 15 % hmotnosti kompozice.
11. Farmaceutická kompozice podle nároku 10, **vyznačující se tím**, že lubrikant tvoří od 0,2 hmotn.% do 10 hmotn.% z celkové hmotnosti kompozice.
12. Farmaceutická kompozice podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že kompozice může dále obsahovat adjuvans, jako jsou vazebná činidla, dezintegranty, povrchově aktivní činidla a jejich směsí.
13. Farmaceutická kompozice podle nároku 12, **vyznačující se tím**, že vazebné činidlo je vybráno ze skupiny sestávající z kukuřičného škrobu, polyvinylalkoholu, mikrokrytalické celulózy, polyvinylpyrrolidinu, modifikovaného kukuřičného škrobu, cukrů, gum, methylcelulózy, hydroxypropylcelulózy a jejich směsí.
14. Farmaceutická kompozice podle nároku 12, **vyznačující se tím**, že vazebné činidlo tvoří od 0,1 hmotn.% do 10 hmotn.% z celkové hmotnosti kompozice.
15. Farmaceutická kompozice podle nároku 12, **vyznačující se tím**, že dezintegrant je vybrán ze skupiny sestávající z kroskarmelózy sodné, škrobu, sodné soli, škrobového glykolátu sodného, krosprovidonu, zesíťovaného karboxymethylškrobu, křemičitanu hlinito-hořečnatého, polyakrylinu draselného a jejich směsí.
16. Farmaceutická kompozice podle nároku 12, **vyznačující se tím**, že dezintegrant tvoří od 1 hmotn.% do 10 hmotn.% z celkové hmotnosti kompozice.

17. Farmaceutická kompozice podle nároku 12, **vyznačující se tím**, že povrchově aktivní činidlo je vybráno ze skupiny sestávající z laurylsulfátu, kopolymeru polyoxyethylen-polyoxypropylen, polysorbátů a jejich směsí.
18. Farmaceutická kompozice podle nároku 12, **vyznačující se tím**, že povrchově aktivní činidlo tvoří od 1 % do 5 hmotn.% z celkové hmotnosti kompozice.
19. Farmaceutická kompozice podle nároku 12, **vyznačující se tím**, že kompozice dále obsahuje kluzné látky, anti-adherenty, barviva nebo jejich směsí.
20. Farmaceutická kompozice podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že dávková forma je zpracována do fyzické formy vybrané ze skupiny sestávající z dražé, kuliček, granulí, tablet a tobolek.
21. Farmaceutická kompozice podle nároku 20, **vyznačující se tím**, že dávková forma v podobě tablet dále zahrnuje jejich potažení rychle se rozpouštějícím filmem ve vodě rozpustného polymeru.
22. Farmaceutická kompozice podle nároku 20, **vyznačující se tím**, že potah tobolek je vyroben z želatiny, hydroxypropylmethylcelulózy nebo škrobu.
23. Suchý způsob výroby farmaceutické kompozice, která je stabilní a vhodná pro orální podání **vyznačující se tím**, že obsahuje účinné množství pravastatinu nebo jeho farmaceuticky přijatelných solí a nosiče, uvedený nosič obsahuje alespoň jedno ředidlo a alespoň jeden lubrikant, aby bylo dosaženo u vodné disperze kompozice hodnoty pH od 6,5 do 8,5.
24. Způsob podle nároku 23, **vyznačující se tím**, že se provede přímé stlačení nebo suchá granulace.
25. Způsob podle nároku 24, **vyznačující se tím**, že suchá granulace se provede pomocí úderového nebo válcového stlačení.

26. Způsob podle nároku 23, **vyznačující se tím**, že ředidlo může být ve vodě rozpustné, ve vodě dispergovatelné, a jejich směsi.
27. Způsob podle nároku 26, **vyznačující se tím**, že ve vodě rozpustné ředidlo je vybráno ze skupiny sestávající z uhličitanu vápenatého, fosforečnanu vápenatého, hydrogenfosforečnanu vápenatého, fosforečnanu vápenatého, síranu vápenatého, stlačitelného cukru, laktózy, sacharózy, sorbitolu, mannitolu, dextransů, dextransu, dextransy, maltodextrinu, a jejich směsí.
28. Způsob podle nároku 26, **vyznačující se tím**, že ve vodě dispergovatelné ředidlo je vybráno ze skupiny sestávající z celulózy, derivátů celulózy, škrobu, derivátů škrobu, jílu, jílových minerálů a jejich směsí.
29. Způsob podle nároku 26, **vyznačující se tím**, že rozpouštědlem je uhličitan vápenatý.
30. Způsob podle nároku 23, **vyznačující se tím**, že ředidlo tvoří od 5 hmotn.% do 95 hmotn.% z celkové hmotnosti kompozice.
31. Způsob podle nároku 30, **vyznačující se tím**, že ředidlo tvoří od 15 hmotn.% do 80 hmotn.% z celkové hmotnosti kompozice.
32. Způsob podle nároku 23, **vyznačující se tím**, že lubrikant je vybrán ze skupiny sestávající ze stearylfumarátu sodného, kyseliny palmitové, stearátu vápenatého, stearátu hořečnatého, stearátu zinečnatého, mastku, karnaubského vosku, oxidu křemičitého, hydrogenovaného rostlinného oleje, a jejich směsí.
33. Způsob podle nároku 32, **vyznačující se tím**, že lubrikant je stearylfumarát sodný.
34. Způsob podle nároku 23, **vyznačující se tím**, že lubrikant tvoří od 0,1 hmotn.% do 15 hmotn.% z celkové hmotnosti kompozice.

35. Způsob podle nároku 34, **vyznačující se tím**, že lubrikant tvoří 0,2 hmotn.% do 10 hmotn.% z celkové hmotnosti kompozice.
36. Způsob podle nároku 23, **vyznačující se tím**, že kompozice se dále obsahuje adjuvans, jako jsou vazebná činidla, dezintegranty, povrchově aktivní činidla, a jejich směsi.
37. Způsob podle nároku 36, **vyznačující se tím**, že vazebné činidlo je vybráno ze skupiny sestávající z kukuřičného škrobu, polyvinylalkoholu, mikrokrytalické celulózy, polyvinylpyrrolidinu, modifikovaného kukuřičného škrobu, cukrů, gum, methylcelulózy, hydroxypropylcelulózy a jejich směsí.
38. Způsob podle nároku 36, **vyznačující se tím**, že vazebné činidlo tvoří od 0,1 hmotn.% do 10 hmotn.% z celkové hmotnosti kompozice.
39. Způsob podle nároku 36, **vyznačující se tím**, že dezintegrant je vybrán ze skupiny látek sestávajících z kroskarmelózy sodné, škrobu, škrobového glykolátu sodného, krosprovidonu, zesítěného karboxymethylškrobu, křemičitanu hlinito-hořečnatého, polyakrylinu draselného, a jejich směsí.
40. Způsob podle nároku 36, **vyznačující se tím**, že dezintegrant tvoří od 1 hmotn.% do 10 hmotn.% z celkové hmotnosti kompozice.
41. Způsob podle nároku 36, **vyznačující se tím**, že povrchově aktivní činidlo je vybráno ze skupiny látek sestávajících z laurylsulfátu, kopolymeru polyoxyethylen-polyoxypropylenu, polysorbátů a jejich směsí.
42. Způsob podle nároku 36, **vyznačující se tím**, že povrchově aktivní činidlo tvoří od 1 hmotn.% do 5 hmotn.% z celkové hmotnosti kompozice.
43. Způsob podle nároku 36, **vyznačující se tím**, že kompozice dále obsahuje kluzná látka, anti-adherenty, barviva nebo jejich směsí.



44. Způsob podle nároku 23, **vyznačující se tím**, že dávková forma je zpracována do fyzické formy vybrané ze skupiny sestávající z dražé, kuliček, granulí, tablet a tobolek.
45. Způsob podle nároku 44, **vyznačující se tím**, že dávková forma ve formě tablet dále zahrnuje potažení rychle rozpustným filmem ve vodě rozpustného polymeru.
46. Způsob podle nároku 44, **vyznačující se tím**, že potah tobolek je vyroben z želatiny, hydroxypropylmethylcelulózy nebo škrobu.