



(19) REPUBLIKA HRVATSKA  
DRŽAVNI ZAVOD ZA  
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO



(21) Broj prijave:

HR P20020632A A2

HR P20020632A A2

## (12) PRIJAVA PATENTA

(51) Int. Cl.<sup>7</sup>: **A 61 K 9/20**  
**A 61 K 31/505**

(22) Datum podnošenja prijave patenta u HR: 25.07.2002.

(43) Datum objave prijave patenta u HR: 31.12.2004.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/GB00/03017

Datum podnošenja međunarodne prijave 04.08.2000.

(87) Broj međunarodne objave: WO 01/54669

Datum međunarodne objave 02.08.2001.

(31) Broj prve prijave: 0001621.1

(32) Datum podnošenja prve prijave: 26.01.2000.

(33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: GB

(71) Podnositelj prijave:

**AstraZeneca AB, 151 85 Södertälje, SE**

(72) Izumiteljji:

**Joseph, Richard Creekmore, 1800 Concord Pike, Wilmington, 19850-5437  
DE, US**

**Norman, Alfred Wiggins, 1800 Concord Pike, Wilmington, 19850-5437  
DE, US**

(74) Punomoćnik:

CPZ - CENTAR ZA PATENTE d.d., ZAGREB, HR

(54) Naziv izuma:

**FARMACEUTSKI PRIPRAVCI KOJI SADRŽE INHIBITOR HMG CoA REDUKTAZE**

(57) Sažetak: Predloženi izum se odnosi na farmaceutske pripravke, a posebno na farmaceutski pripravak koji kao aktivan sastojak sadrži (E)-7-[4-(4-fluorfenil)-6-izopropil-2-[metil(metil-sulfonil)amino]-pirimidin-5-il]-(3R,5S)-3,5-dihidroksi-hept-6-ensku kiselinu ili njezinu farmaceutski prihvatljivu sol i anorgansku sol s viševalentnim kationom.

HR P20020632A A2

## OPIS IZUMA

5 Predloženi izum se odnosi na farmaceutske pripravke, a posebno na farmaceutski pripravak koji sadrži (E)-7-[4-(4-fluor fenil)-6-izopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]-pirimidin-5-il]-(3R,5S)-3,5-dihidroksi-hept-6-ensku kiselinu ili njezinu farmaceutski prihvatljivu sol (koja se u nastavku navodi kao "sredstvo"). Posebno, natrijeve i kalcijeve soli, i naročito kalcijevu sol bis-[(E)-7-[4-(4-fluorfenil)-6-izopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]-pirimidin-5-il]-(3R,5S)-3,5-dihidroksihept-6-enske kiseline] (koja je prikazana dolje kao formula I).

10 Ovo "sredstvo" je opisano kao inhibitor 3-hidroksi-3-metilglutaril Co reductaze (HMG CoA reductaze) u europskoj patentnoj prijavi, publikacija br. 0521471 i u Bioorganic and Medicinal Chemistry, (1997), 5(2), 437-444 i može se upotrijebiti za liječenje hiperkolesterolemije, hiperlipid-proteinemije i ateroskleroze.

15 Problem povezan s ovim "sredstvom" je to da je ono pod određenim uvjetima posebno osjetljivo prema degradaciji. Glavni proizvodi koji nastaju degradacijom jesu odgovarajući (3R,5S) laktoni (koji se u nastavku navode kao "laktoni") i proizvodi oksidacije (koji se u nastavku navode kao "B2") u kojima je hidroksi skupina, susjedna do dvostruke veze ugljik-ugljik, oksidirala u ketonsku funkcionalnu skupinu. Mogućnost značajne degradacije sredstva otežava formuliranje i proizvodnju farmaceutskog pripravka s vremenom skladištenja koje je prihvatljivo za komercijalni proizvod.

20 Farmaceutske formulacije određenih 7-supstituiranih soli 3,5-dihidroksi-6-heptenske kiseline, koje su inhibitori HMG CoA reductaze opisane su u UK patentu 2 262 229, i to da su jedan osjetljive prema pH degradaciji. Te formulacije zahtijevaju prisutnost alkalnog medija (kao što je karbonat ili bikarbonat) koji u vodenoj otopini ili disperziji pripravka može osigurati pH od najmanje 8.

25 Međutim, mi smo pronašli da za poboljšanje postojanosti sredstva nije dovoljno samo kontrolirati pH u formulaciji. Mi smo pronašli da se postojanost sredstva poboljšava izborom anorganske soli koju se dodaje u pripravak, a koja sadrži jedan ili više viševalentnih anorganskih kationa. Bez namjere da se to veže s nekom teorijom, mi vjerujemo da viševalentni anorganski kation stabilizira strukturu sredstva i čini ga manje sklonim oksidaciji i/ili laktonizaciji.

30 Kao predmet izuma predstavlja se:

- (1) Farmaceutski pripravak koji sadrži sredstvo kao aktivan sastojak i anorgansku sol u kojoj je kation viševalentan.
- (2) Upotreba anorganske soli u kojoj je kation viševalent kao sredstva za stabilizaciju u farmaceutskom pripravku koji sadrži sredstvo.

35 Prednosni oblici izuma jesu oni

- (1) u kojima je sredstvo prisutno u pripravku količinom većom od 5 mg, ponajprije većom od 10 mg. Isključeni su oni pripravci u kojima je sredstvo prisutno količinom od 1 mg, 2 mg, 5 mg i 10 mg. Prednosni pripravci su oni u kojima je količina sredstva 20 mg, 40 mg ili 80 mg;
- (2) u kojima spoj za stabilizaciju nije sintetički hidrotalcit;
- 40 (3) farmaceutski pripravak je oblikovan kao tableta ili prah.

Farmaceutski pripravak izuma je ponajprije oblik tableta.

45 Viševalentan kation koji se nalazi u anorganskoj soli može se odabrati između kalcija, magnezija, cinka, aluminija i željeza ili njihove smjese. Viševalentni kationi kojima se daje prednost su kalcij, aluminij i magnezij ili njihova smjesa. Viševalentni kationi kojima se daje naročitu prednost jesu aluminij i magnezij ili njihova smjesa.

Anion suprotnog naboja u anorganskoj soli može biti odabran između fosfata, karbonata, silikata, oksida i metasilikata. Prednosni anioni suprotnog naboja su odabrani između karbonata, silikata, oksida i metasilikata. Posebno prednosni anioni suprotnog naboja su odabrani između silikata, oksida ili metasilikata.

Pojedinačni oblici izuma uključuju anorgansku sol koja sadrži viševalentan kation odabran između bilo kojeg od gornjih kationa i anion suprotnog naboja odabran također između bilo kojeg od gornjih aniona.

55 Prednosne anorganske soli za upotrebu u predloženom izumu jesu aluminij magnezijev metasilikat (Neusolin™, Fuji Chemical Industry Limited), dvobazičan ili trobazičan kalcijev fosfat, trobazičan magnezijev fosfat i trobazičan aluminijev fosfat. Posebnu prednost daje se aluminij magnezijevom metasilikatu i trobazičnom kalcijevom fosfatu. Također je povoljno da takav pripravak ima dobru tecivost, čime se doprinosi preradi u oblike jediničnog doziranja za oralno davanje, na primjer u tablete, i dobra svojstva dezintegracije i topivosti kad je preraden u tablete za oralno davanje, pri čemu se tablete mogu razlikovati jačinom doziranja.

Maseni omjer anorganske soli prema sredstvu u farmaceutskom pripravku je, na primjer, u rasponu od 1:80 do 50:1, na primjer 1:50 do 50:1, kao 10:1, i posebno 1:5 do 10:1.

5 Farmaceutski pripravak izuma kojem se daje prednost formulira se u obliku za oralno doziranje, kao što je tableta. S tim u skladu, daljnji oblik izuma uključuje farmaceutski pripravak koji sadrži sredstvo, anorgansku sol u kojoj je kation viševalenta, i jedno ili više punila, veziva, dezintegranata ili lubrikanata. Također, daljnji oblik izuma odnosi se na farmaceutski pripravak za oralnu aplikaciju koji sadrži sredstvo, jedno ili više punila, jedno ili više veziva, jedno ili više sredstava za dezintegraciju, jedan ili više lubrikanata i anorgansku sol u kojoj je kation viševalentan.

10 Prikladna punila uključuju, na primjer, laktozu, šećer, škrob, modificirane škrobove, manitol, sorbitol, anorganske soli, celulozne derivate (npr. mikro-kristaliničnu celulozu, celulozu), kalcijev sulfat, ksilitol i laktitol.

15 Prikladna veziva uključuju, na primjer, polivinil piroolidon, laktozu, škrobove, modificirane škrobove, šećere, gumu akaciju, gumu tragakant, guar gumu, pektin, voskasta veziva, mikrokristaliničnu celulozu, metil-celulozu, karboksimetilcelulozu, hidroksipropil metil celulozu, hidroksietil celulozu, hidroksipropil celulozu, kopolividon, želatinu i natrijev alginat.

20 Prikladna sredstva za dezintegraciju uključuju, na primjer, kroskarmeložu natrij, krosповidon, polivinil piroolidon, natrijev škrob glikolat, kukuruzni škrob, mikrokristaliničnu celulozu, hidroksipropil metilcelulozu i hidroksipropil celulozu.

Prikladni lubrikanti uključuju, na primjer, magnezijev stearat, stearinsku kiselinu, palmitinsku kiselinu, kalcijev stearat, talk, karnauba vosak, hidrogenirana biljna ulja, mineralno ulje, polietilen glikole i natrijeve stearil fumarate.

25 Dodatna uobičajena pomoćna, sredstva, koja se mogu dodati, uključuju konzervanse, stabilizatore, anti-oksidante, silikatna sredstva za poboljšanje sipkosti, sredstva protiv ljepljenja ili klizna sredstva.

30 Ostala prikladna punila, veziva, dezintegranti, lubrikanti i dodatna pomoćna sredstva koja se mogu upotrijebiti opisana su u *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 2. izdanje, American Pharmaceutical Association; *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, 2. izdanje, Lachman, Leon, 1976; *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets Volume 1*, 2. izdanje, Lieberman, Hebert A., et al, 1989; *Modern Pharmaceutics*, Banker, Gilbert i Rhodes, Christofer T, 1979; i *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 15. izdanje, 1975.

35 Tipično, sredstvo je prisutno količinom u rasponu od 1 do 50%, na primjer 1 do 25 mas. %, kao 1 do 20%, i posebno 5 do 18 mas. %.

Tipično, anorganska sol, kao što je trobazičan kalcijev fosfat, prisutna je količinom u rasponu od 1 do 25%, na primjer 1 do 20%, kao što je 5 do 18 mas. %.

40 Tipično, jedno ili više punila prisutno je količinom od 30 do 90 mas. %.

Tipično jedno ili više veziva prisutno je količinom od 2 do 90 mas. %.

45 Tipično jedno ili više sredstava za dezintegraciju prisutno je količinom od 2 do 10%, i naročito 4 do 6 mas. %.

Jasno je, da određeno pomoćno sredstvo može djelovati kako kao vezivo, tako također i kao punilo, ili kao vezivo, punilo i dezintegrant. Tipična kombinirana količina punila, veziva i dezintegranta sadrži, na primjer, 70 do 90 mas. % pripravka.

50 Tipično, jedan ili je više lubrikanata prisutno količinom od 0,5 do 3%, a naročito 1 do 2 mas. %.

55 Farmaceutski pripravak izuma može se proizvesti primjenom standardne tehnike i proizvodnih procesa koji su općenito poznati u struci, na primjer suhim miješanjem komponenata. Na primjer, zajedno se pomiješaju sredstvo i anorganska sol u kojoj je kation viševalentan, jedno ili više punila, jedno ili više veziva i jedan ili više dezintegranata, kao i druga, prema potrebi, dodatna pomoćna sredstva. Komponente smjese mogu se propustiti kroz sito ili se samu smjesu može propustiti kroz sito veličine na primjer 400-700  $\mu$ m mesa. Zatim se u smjesu doda lubrikant, koji se također može prosijati, i miješanje se nastavi sve dok se dobije homogenu smjesu. Zatim se smjesu preša u tablete. Alternativno, može se primijeniti tehniku mokre granulacije. Na primjer, zajedno se pomiješaju sredstvo i anorganska sol u kojoj je kation viševalent, jedno ili više punila, jedno ili više veziva i dio dezintegranta, kao i prema potrebi druge pomoćne tvari, na primjer pomoću granulatora, i praškastu smjesu se granulira s malim volumenom pročišćene vode. Granulat se osuši i propusti kroz mlin. Ka smljevenom granulatu doda se ostatak dezintegranta i lubrikanta i homogenu smjesu, koju se dobije nakon miješanja, preša se u tablete. Jasno je da se u skladu s načelima poznatim u struci mogu izvršiti

modifikacije suhog miješanja i tehnike mokre granulacije, a koje uključuju redosljed dodavanja komponenata i njihovo sisanje i miješanje prije prešanja u tablete.

Može se primijeniti prevlačenje tableta, na primjer prevlačenje sprejom, s formulacijom za prevlačenje filma na osnovi vode. Prevlaka može uključiti na primjer, laktozu, hidroksipropil metilcelulozu, triacetin, titanov dioksid i feriokside. Kombinacije sastojaka za prevlake su komercijalno dostupne, kao što su one koje su opisane ovdje dolje u primjerima. Prevlaka može sadržavati, na primjer, 0,5 do 10 mas. % pripravka za tablete, posebno 1 do 6%, i ponajprije 2 do 3%. Prevlake koje sadrže feriokside su posebno povoljne jer one smanjuju brzinu stvaranja proizvoda fotodegradacije sredstva.

S tim skladu, kao oblik izuma predlaže se farmaceutski pripravak koji sadrži sredstvo, pri čemu pripravak ima laganu zaštitnu prevlaku od ferioksida.

Daljnji oblik predloženog izuma odnosi se na postupak za proizvodnju stabiliziranog farmaceutskog pripravka koji uključuje miješanje sredstva s anorganskom solu u kojoj je kation viševalentan. Daljnji aspekt predloženog izuma odnosi se na proizvodnju stabiliziranog farmaceutskog pripravka, koja uključuje ugradnju anorganske soli u kojoj je kation viševalentan u farmaceutski pripravak koji sadrži sredstvo.

### Primjer 1

|                             |         |
|-----------------------------|---------|
| sredstvo                    | 2,50 mg |
| trobazičan kalcijev fosfat  | 20,0 mg |
| mikrokristalinična celuloza | 47,0 mg |
| laktoza monohidrat          | 47,0 mg |
| natrijev škrob glikolat     | 3,00 mg |
| butilirani hidroksitoluen   | 0,05 mg |
| magnezijev stearat          | 1,00 mg |

Zajedno se miješaju 10 minuta sredstvo, mikrokristalinična celuloza, laktoza monohidrat, natrijev škrob glikolat, trobazičan kalcijev fosfat i butilirani hidroksi-toluen. Magnezijev stearat se prosije kroz sito od #40 mesa (425  $\mu$ m) i doda se k smjesi i miješanje se nastavi još tri minute. Dobivenu homogenu smjesu se preša u tablete.

Tablete su bile pohranjene na tjedan dana pri 70°C/80% relativne vlage. Nakon jednog tjedna nađeno je da je nastalo samo 0,11 % masa/masa proizvoda oksidacije B2 i samo 0,50% masa/masa laktona.

### Primjer 2

|                             |         |
|-----------------------------|---------|
| sredstvo                    | 2,50 mg |
| povidon                     | 2,50 mg |
| trobazičan kalcijev fosfat  | 20,0 mg |
| mikrokristalinična celuloza | 47,0 mg |
| manitol                     | 47,0 mg |
| natrijev škrob glikolat     | 3,00 mg |
| butilirani hidroksitoluen   | 0,05 mg |
| magnezijev stearat          | 1,00 mg |

Sredstvo, povidon, manitol, mikrokristalinična celuloza, butilirani hidroksitoluen, trobazičan kalcijev fosfat i natrijev škrob glikolat (količina je navedena dolje) se miješaju 5 do 60 minuta. Magnezijev stearat se prosije kroz sito #40 mesa (425  $\mu$ m) i doda se u smjesu i miješanje se nastavi još tri minute. Dobivenu homogenu smjesu se preša u tablete. Isprešane tablete se prevlače pomoću spreja mješavine hidroksipropil metilceluloze, polietilen glikola 400, titanovog dioksida i feri oksida (koja se prodaje kao Spectrablend™ tvrtke Warner-Jenkinson)) i vode u posudi za prevlačenje. Prirast težine koji se dobije prevlačenjem bio je 1 do 6% masa/masa, a ponajprije 2 do 3% masa/masa.

Tablete su bile pohranjene tjedan dana pri 70°C/80% relativne vlage. Nakon jednog tjedna nađeno je da je nastalo samo 0,06% masa/masa proizvoda oksidacije B2 i samo 2,22% masa/masa laktona.

**Primjer 3**

|   |                             |         |
|---|-----------------------------|---------|
|   | sredstvo                    | 2,60 mg |
|   | krospovidon                 | 3,75 mg |
| 5 | trobazičan kalcijev fosfat  | 5,66 mg |
|   | mikrokristalinična celuloza | 15,5 mg |
|   | laktoza monohidrat          | 46,5 mg |
|   | magnezijev stearat          | 0,94 mg |

10 Sredstvo i krospovidon se miješaju zajedno 5 minuta i smjesu se pusti kroz sito veličine 400-700  $\mu\text{m}$ . Zatim se mali dio mikrokristalinične celuloze propusti kroz sito. Prosijani materijal se miješa 10 minuta s preostalim sastojcima, bez  
 15 lubrikanta. Magnezijev stearat se prosije kroz sito #40 mesa (425  $\mu\text{m}$ ) i dodaje se k smjesi i miješanje smjese se nastavi još 3 minute. Dobivenu homogenu smjesu se preša u tablete. Isprešane tablete se prevlače s mješavinom laktoza monohidrata, hidroksipropil metilceluloze, tri-acetina i feri oksida za prevlačenje sprejom (koja se prodaje kao Opadry II™ tvrtke Colorcon) i vode u posudi za prevlačenje. Prirast težine koji se dobije prevlačenjem bio je 1 do 6% masa/masa, a ponajprije 2 do 3% masa/masa.

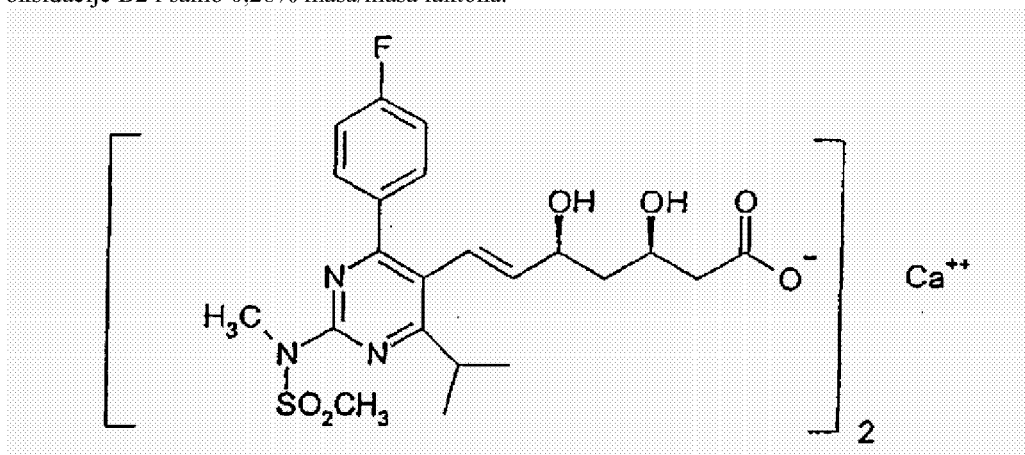
20 Tablete su bile pohranjene tjedan dana pri 70°C/80% relativne vlage. Nakon jednog tjedna nađeno je da je nastalo samo 0,19% masa/masa proizvoda oksidacije B2 i samo 2,71% masa/masa laktonea.

**Primjer 4**

|    |                             |         |
|----|-----------------------------|---------|
|    | sredstvo                    | 2,50 mg |
|    | povidon                     | 2,50 mg |
| 25 | trobazičan kalcijev fosfat  | 20,0 mg |
|    | mikrokristalinična celuloza | 34,5 mg |
|    | laktoza monohidrat          | 34,0 mg |
|    | natrijev škrob glikolat     | 6,00 mg |
|    | magnezijev stearat          | 1,00 mg |
| 30 | butilirani hidroksitoluen   | 0,05 mg |

35 Dio trobazičnog kalcijevog fosfata i butiliranog hidroksitoluena se miješa 30 sekundi u vreći. Sredstvo, povidon, ostatak trobazičnog kalcijevog fosfata, mikrokristalinična celuloza, laktoza monohidrat, mješavina trobazičanog kalcijevog fosfata i butiliranog hidroksitoluena i dio natrijevog škrob glikolata se miješaju 30 sekundi u granulatoru. Praškastu smjesu se granulira s pročišćenom vodom 1 minutu s brzinom dodavanja od 70 mg/tableti/minuti. Granulat se suši u protočnoj sušilici pri 50°C dok se dobije gubitak sušenjem manji od 2% masa/masa. Suhi granulat se propusti kroz mlin (npr. Comil™). Smljeveni granulat i ostatak natrijevog škrob glikolata se miješaju približno 5 minuta. Magnezijev stearat se prosije kroz sito #40 mesa (425  $\mu\text{m}$ ) i dodaje se u smjesu i miješanje se nastavi još tri minute. Dobivenu homogenu smjesu se preša u tablete.

40 Tablete su bile pohranjene tjedan dana pri 70°C/80% relativne vlage. Nakon tog perioda nastalo samo 0,23% masa/masa proizvoda oksidacije B2 i samo 0,28% masa/masa laktonea.



## PATENTNI ZAHTJEVI

1. Farmaceutski pripravak, **naznačen time**, da kao aktivan sastojak sadrži (E)-7-[4-(4-fluorfenil)-6-izopropil-2-metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il]-(3R,5S)-3,5-di-hidroksihept-6-ensku kiselinu ili njezinu farmaceutski prihvatljivu sol i anorgansku sol s viševalentnim kationom.
2. Farmaceutski pripravak prema zahtjevu 1, **naznačen time**, da je kation anorganske soli odabran između kalcija, magnezija, cinka, aluminija i željeza.
3. Farmaceutski pripravak prema zahtjevu 1, **naznačen time**, da je anorganska sol odabrana između aluminij magnezijevog metasilikata, trobazičnog kalcijevog fosfata, trobazičnog magnezijevog fosfata i trobazičnog aluminijevog fosfata.
4. Farmaceutski pripravak prema zahtjevu 3, **naznačen time**, da anorganska sol je aluminij magnezijev metasilikat.
5. Farmaceutski pripravak prema bilo kojem zahtjevu 1 do 4, **naznačen time**, da ima oblik tablete ili praha.
6. Farmaceutski pripravak prema bilo kojem zahtjevu 1 do 5, **naznačen time**, da sadrži više od 5 mg aktivnog sastojka.
7. Farmaceutski pripravak prema bilo kojem zahtjevu 1 do 6, **naznačen time**, da sadrži više od 10 mg aktivnog sastojka.
8. Farmaceutski pripravak prema bilo kojem zahtjevu 1 do 7 **naznačen time**, da anorganska sol s viševalentnim kationom nije sintetički hidrotalcit.
9. Farmaceutski pripravak prema bilo kojem zahtjevu 1 do 8, **naznačen time**, da je maseni omjer anorganske soli prema aktivnom sastojku u rasponu od 1:80 do 50:1.
10. Farmaceutski pripravak prema bilo kojem prethodnom zahtjevu, **naznačen time**, da dodatno sadrži jedno ili više punila, veziva, dezintegranata ili lubrikanata.
11. Farmaceutski pripravak prema bilo kojem zahtjevu 1 do 6, **naznačen time**, da je aktivan sastojak prisutan količinom od 1 do 50 mas. % pripravka.
12. Farmaceutski pripravak prema bilo kojem zahtjevu 1 do 6, **naznačen time**, da je anorganska sol prisutna količinom od 1 do 50 mas. % pripravka.
13. Farmaceutski pripravak prema zahtjevu 10, **naznačen time**, da je punilo prisutno količinom od 30 do 90 mas. % pripravka.
14. Farmaceutski pripravak prema zahtjevu 10 ili 13, **naznačen time**, da je vezivo prisutno količinom od 2 do 90 mas. % pripravka.
15. Farmaceutski pripravak prema zahtjevu 10, 13 ili 14, **naznačen time**, da je sredstvo za dezintegraciju prisutno količinom od 2 do 10 mas. % pripravka.
16. Farmaceutski pripravak prema zahtjevu 10, 13, 14 ili 15, **naznačen time**, da je lubrikant prisutan količinom od 0,5 do 3 mas. %.
17. Farmaceutski pripravak prema bilo kojem prethodnom zahtjevu, **naznačen time**, da je aktivan sastojak kalcijeva sol (E)-7-[4-(4-fluorfenil)-6-izopropil-2-[metil(metil-sulfonil)amino]pirimidin-5-il]-(3R,5S)-3,5-dihidroksihept-6-enske kiseline.
18. Upotreba anorganske soli s viševalentnim kationom, **naznačena time**, da se ona koristi za stabilizaciju spoja (E)-7-[4-(4-fluorfenil)-6-izopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il]-(3R,5S)-3,5-di-hidroksihept-6-enske kiseline ili njezine farmaceutski prihvatljive soli.
19. Upotreba prema zahtjevu 18, **naznačena time**, da je anorganska sol s viševalentnim kationom odabrana između aluminij magnezijevog metasilikata, trobazičnog kalcijevog fosfata, trobazičnog magnezijevog fosfata i trobazičnog aluminijevog fosfata.
20. Upotreba prema zahtjevu 19, **naznačena time**, da anorganska sol s viševalentnim kationom je aluminij magnezijev metasilikat.
21. Postupak za proizvodnju stabiliziranog farmaceutskog pripravka, **naznačen time**, da uključuje ugradnju anorganske soli s viševalentnim kationom u farmaceutski pripravak koji sadrži spoj (E)-7-[4-(4-fluorfenil)-6-izopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]-pirimidin-5-il]-(3R,5S)-3,5-dihidroksihept-6-ensku kiselinu ili njezinu farmaceutski prihvatljivu sol.
22. Postupak prema zahtjevu 21, **naznačen time**, da anorganska sol s viševalentnim kationom je aluminij magnezijev metasilikat.

## SAŽETAK

Predloženi izum se odnosi na farmaceutske pripravke, a posebno na farmaceutski pripravak koji kao aktivan sastojak sadrži (E)-7-[4-(4-fluorfenil)-6-izopropil-2-[metil(metil-sulfonil)amino]-pirimidin-5-il]-(3R,5S)-3,5-dihidroksi-hept-6-ensku kiselinu ili njezinu farmaceutski prihvatljivu sol i anorgansku sol s viševalentnim kationom.