

SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
EIDGENÖSSISCHES INSTITUT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

(11) **CH** **700 184 B1**

(51) Int. Cl.: **A61K 9/20** (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01)

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

(12) **PATENTSCHRIFT**

(21) Anmeldenummer:	01542/00	(73) Inhaber:	AstraZeneca AB SE-151 85 Södertälje (SE)
(22) Anmeldedatum:	04.08.2000	(72) Erfinder:	Joseph Richard Creekmore, Wilmington, Delaware, 19850-5437 (US) Normen Alfred Wiggins, Wilmington, Delaware, 19850-5437 (CH)
(30) Priorität:	26.01.2000 GB 0001621.2	(74) Vertreter:	BOHEST AG, Postfach 160 4003 Basel (CH)
(24) Patent erteilt:	15.07.2010		
(45) Patentschrift veröffentlicht:	15.07.2010		

(54) **Pharmazeutische Zusammensetzungen umfassend ein anorganisches Salz**

(57) Die Erfindung betrifft pharmazeutische Zusammensetzungen und vor allem eine pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend (E)-7-[4-(4-Fluorphenyl)-6-isopropyl-2-[methyl-(methylsulfonyl)amino]pyrimidin-5-yl]-(3R,5S)-3,5-dihydroxyhept-6-ensäure oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon als wirksamen Bestandteil und ein anorganisches Salz, in dem das Kation mehrwertig ist.

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft pharmazeutische Zusammensetzungen und vor allem eine pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend (E)-7-[4-(4-Fluorphenyl)-6-isopropyl-2-[methyl(methylsulfonyl)amino]pyrimidin-5-yl]-(3R,5S)-3,5-dihydroxyhept-6-ensäure oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon (nachfolgend als «der Wirkstoff» bezeichnet), insbesondere die Natrium- und Calciumsalze und speziell das Calciumsalz Bis[(E)-7-[4-(4-Fluorphenyl)-6-iso-propyl-2-[methyl(methylsulfonyl)amino]pyrimidin-5-yl]-(3R,5S)-3,5-dihydroxyhept-6-ensäure]-calciumsalz (der Formel I hiernach).

[0002] Der Wirkstoff ist in der europäischen Patentanmeldung, Veröffentlichungsnummer 0 521 471 und in Bioorganic and Medicinal Chemistry (1997), 5(2), 437–444, als Inhibitor der 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-CoA-Reduktase (HMG-CoA-Reduktase) offenbart und zur Behandlung von Hypercholesterinämie, Hyperlipidproteinämie und Atherosklerose verwendbar.

[0003] Ein mit dem Wirkstoff verknüpft Problem besteht darin, dass er unter gewissen Bedingungen besonders empfindlich für Abbau ist. Die hauptsächlich gebildeten Abbauprodukte sind das entsprechende (3R,5S)-Lacton (nachfolgend als «das Lacton» bezeichnet) und ein Oxidationsprodukt (nachfolgend als «B2» bezeichnet), in welchem die der Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung benachbarte Hydroxygruppe zu einer Keton-Funktion oxidiert ist. Die Gefahr eines signifikanten Abbaus der Wirkstoffes macht es schwierig, eine pharmazeutische Zusammensetzung mit einer für ein vermarktetes Produkte akzeptablen Lagerbeständigkeit zu formulieren und bereitzustellen.

[0004] Pharmazeutische Formulierungen gewisser 7-substituierter 3,5-Dihydroxy-6-heptensäuresalze, die HMG-CoA-Reduktaseinhibitoren sind, sind im britischen Patent 2 262 229 offenbart und neigen in pH-abhängiger Weise zu Abbau. Diese Formulierungen erfordern die Anwesenheit eines alkalischen Mediums (wie ein Carbonat oder Bicarbonat), das in der Lage ist, einer wässrigen Lösung oder Dispersion der Zusammensetzung einen pH von mindestens 8 zu verleihen.

[0005] Wir haben jedoch gefunden, dass es beim vorliegenden Wirkstoff nicht genügt, die Stabilität allein durch Kontrolle des pH der Formulierung zu verbessern. Wir haben gefunden, dass im Falle des Wirkstoffes die Stabilität durch Auswahl eines anorganischen, zur Zusammensetzung zugebenden Salzes, das ein oder mehrere mehrwertige Kationen enthält, verbessert wird. Während wir nicht durch die Theorie gebunden sein möchten, glauben wir dennoch, dass das mehrwertige anorganische Kation die Struktur des Wirkstoffes stabilisiert und sie weniger empfindlich gegen Oxidation und/oder Lactonisierung macht.

[0006] Im Hauptaspekt betrifft daher die Erfindung:

- (1) Eine pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend den Wirkstoff als wirksamen Bestandteil und ein anorganisches Salz, in dem das Kation mehrwertig ist.
- (2) Die Verwendung eines anorganischen Salzes, in dem das Kation mehrwertig ist, als stabilisierendes Mittel in einer pharmazeutischen Zusammensetzung, umfassend den Wirkstoff.

[0007] Bevorzugte Aspekte der Erfindung betreffen:

- (1) Zusammensetzungen und Verwendungen, worin der Wirkstoff in der Zusammensetzung in mehr als 5 mg, vorzugsweise mehr als 10 mg vorliegt. Ausgeschlossene Zusammensetzungen sind jene, worin der Wirkstoff in 1 mg, 2 mg, 5 mg oder 10 mg vorliegt. Bevorzugte Zusammensetzungen sind jene, worin die Menge des Wirkstoffes 20 mg, 40 mg oder 80 mg beträgt.
- (2) Zusammensetzungen und Verwendungen, worin das stabilisierende Mittel nicht synthetisches Hydrotalkit ist.
- (3) Zusammensetzungen und Verwendungen, worin die gebildete pharmazeutische Zusammensetzung eine Tablette oder ein Pulver ist.

[0008] Vorzugsweise ist die erfindungsgemässe pharmazeutische Zusammensetzung eine Tablette.

[0009] Das im anorganischen Salz vorhandene mehrwertige Kation kann aus den Folgenden ausgewählt werden: Calcium, Magnesium, Zink, Aluminium und Eisen oder ein Gemisch davon. Bevorzugte mehrwertige Kationen sind Calcium, Aluminium und Magnesium oder ein Gemisch davon. Besonders bevorzugte mehrwertige Kationen sind Aluminium und Magnesium oder ein Gemisch davon.

[0010] Das Gegenanion im anorganischen Salz kann ausgewählt werden aus einem Phosphat, einem Carbonat, einem Silikat, einem Oxid und einem Metasilikat. Bevorzugte Gegenanionen sind ausgewählt aus einem Carbonat, einem Silikat, einem Oxid und einem Metasilikat. Besonders bevorzugte Gegenanionen sind ausgewählt aus einem Silikat, einem Oxid oder einem Metasilikat.

[0011] Einzelne Aspekte der Erfindung umfassen ein anorganisches Salz, umfassend ein aus den obigen Kationen ausgewähltes mehrwertiges Kation und ein aus den obigen Gegenanionen ausgewähltes Gegenanion.

[0012] Bevorzugte anorganische Salze zur Verwendung gemäss der vorliegenden Erfindung sind: Aluminiummagnesiummetasilikat (Neusolin[®], Fuji Chemical Industry Limited), zweibasisches oder dreibasisches Calciumphosphat, dreibasisches Magnesiumphosphat und dreibasisches Aluminiumphosphat. Aluminiummagnesiummetasilikat und dreibasisches Calciumphosphat (Tricalciumphosphat) sind besonders bevorzugt.

[0013] Vorzugsweise sollte eine solche Formulierung auch eine gute Fließgeschwindigkeit, um die Verarbeitung zu Einheitsdosisformen zur oralen Verabreichung, z.B. Tabletten, zu erleichtern, und bei Verarbeitung zu Tabletten zur oralen Verabreichung, die unterschiedliche Dosen aufweisen können, gute Zerfalls- und Auflösungsseigenschaften haben.

[0014] Das Gewichtsverhältnis zwischen dem anorganischen Salz und dem Wirkstoff in der pharmazeutischen Zusammensetzung liegt beispielsweise im Bereich von 1:80 bis 50:1, z.B. im Bereich von 1:50 bis 50:1, wie 1:10 bis 10:1 und insbesondere 1:5 bis 10:1.

[0015] Die erfindungsgemässe pharmazeutische Zusammensetzung kann vorzugsweise als orale Dosierungsform, beispielsweise als Tablette, formuliert werden. Ein weiterer Aspekt der Erfindung betrifft dementsprechend eine pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend den Wirkstoff, ein anorganisches Salz, in dem das Kation mehrwertig ist, und ein oder mehrere Füllmittel, Bindemittel, Sprengmittel oder Schmiermittel. Ein weiterer Aspekt der Erfindung betrifft ferner eine pharmazeutische Zusammensetzung zur oralen Verabreichung, umfassend den Wirkstoff, ein oder mehrere Füllmittel, ein oder mehrere Bindemittel, ein oder mehrere Sprengmittel, ein oder mehrere Schmiermittel und ein anorganisches Salz, in dem das Kation mehrwertig ist.

[0016] Geeignete Füllmittel sind beispielsweise Lactose, Zucker, Stärken, modifizierte Stärken, Mannit, Sorbit, anorganische Salze, Cellulosederivate (z.B. mikrokristalline Cellulose, Cellulose), Calciumsulfat, Xylit und Lactit.

[0017] Geeignete Bindemittel sind beispielsweise Polyvinylpyrrolidon, Lactose, Stärken, modifizierte Stärken, Zucker, Akaziengummi, Tragantgummi, Guar Gum, Pektin, Wachs-Bindemittel, mikrokristalline Cellulose, Methylcellulose, Carboxymethylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxyethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Copolyvidon, Gelatine und Natriumalginat.

[0018] Geeignete Sprengmittel sind beispielsweise Crosscarmellose-Natrium, Crospovidon, Polyvinylpyrrolidon, Natriumstärkeglykolat, Maisstärke, mikrokristalline Cellulose, Hydroxypropylmethylcellulose und Hydroxypropylcellulose.

[0019] Geeignete Schmiermittel sind beispielsweise Magnesiumstearat, Stearinsäure, Palmitinsäure, Calciumstearat, Talk, Carnaubawachs, hydrierte Pflanzenöle, Mineralöl, Polyethylenglycole und Natriumstearyl fumarat.

[0020] Zusätzliche übliche Exzipientien, die zugegeben werden können, umfassen Konservierungsmittel, Stabilisatoren, Antioxidantien, fließverbessernde Mittel auf Siliciumdioxidbasis, Antihafmittel oder Gleitmittel.

[0021] Andere geeignete Füllmittel, Bindemittel, Sprengmittel, Schmiermittel und zusätzliche Exzipientien, die verwendet werden können, sind beschrieben in: Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2. Auflage, American Pharmaceutical Association; The Theory and Practice of Industrial Pharmacy, 2. Auflage, Lachman, Leon, 1976; Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets Band 1, 2. Auflage, Lieberman, Hebert A. et al., 1989; Modern Pharmaceutics, Banker, Gilbert und Rhodes, Christopher T., 1979; und Remington's Pharmaceutical Sciences, 15. Auflage, 1975.

[0022] Typischerweise kann der Wirkstoff in einer Menge im Bereich von 1 bis 50 Gew.-%, z.B. 1 bis 25 Gew.-%, wie 1 bis 20 Gew.-% und insbesondere 5 bis 18 Gew.-% vorliegen.

[0023] Das anorganische Salz, wie dreibasisches Calciumphosphat, kann typischerweise in einer Menge im Bereich von 1 bis 25 Gew.-%, z.B. 1 bis 20 Gew.-%, wie 5 bis 18 Gew.-% vorliegen.

[0024] Typischerweise können ein oder mehrere Füllmittel in einer Menge von 30 bis 90 Gew.-% vorhanden sein.

[0025] Typischerweise können ein oder mehrere Bindemittel in einer Menge von 2 bis 90 Gew.-% vorhanden sein.

[0026] Typischerweise können ein oder mehrere Sprengmittel in einer Menge von 2 bis 10 Gew.-%, insbesondere 4 bis 6 Gew.-% vorhanden sein.

[0027] Es versteht sich, dass ein bestimmtes Exzipiens unter Umständen als Bindemittel und Füllmittel oder als Bindemittel, Füllmittel und Sprengmittel fungieren kann. Typischerweise kann die kombinierte Menge an Füllmittel, Bindemittel und Sprengmittel z.B. 70 bis 90 Gew.-% der Zusammensetzung umfassen.

[0028] Typischerweise können ein oder mehrere Schmiermittel in einer Menge von 0,5 bis 3 Gew.-%, insbesondere 1 bis 2 Gew.-% vorhanden sein.

[0029] Die erfindungsgemässe Zusammensetzung kann unter Verwendung von Standardtechniken und im Stand der Technik allgemein bekannten Herstellungsverfahren hergestellt werden, z.B. durch trockenes Mischen der Komponenten. Beispielsweise können der Wirkstoff und ein anorganisches Salz, in dem das Kation mehrwertig ist, ein oder mehrere Füllmittel, ein oder mehrere Bindemittel und ein oder mehrere Sprengmittel sowie gewünschtenfalls andere zusätzliche Exzipientien zusammengemischt werden. Die Mischungskomponenten vor dem Mischen oder die Mischung selbst können durch ein Maschensieb, z.B. ein 400–700- μ m-Maschensieb, passieren gelassen werden. Dann kann ein Schmiermittel, das ebenfalls gesiebt werden kann, zur Mischung zugegeben und der Mischvorgang fortgesetzt werden, bis ein homogenes Gemisch erhalten wird. Das Gemisch kann dann zu Tabletten verpresst werden. Alternativ kann eine Feuchtgranulierteknik angewendet werden. Beispielsweise können der Wirkstoff und ein anorganisches Salz, in dem das Kation mehrwertig ist, ein oder mehrere Füllmittel, ein oder mehrere Bindemittel und ein Anteil Sprengmittel sowie gewünschtenfalls andere zusätzliche Exzipientien, z.B. unter Verwendung eines Granulators, zusammengemischt und die Pulvermischung mit einem kleinen Volumen gereinigten Wassers granuliert werden. Das Granulat kann getrocknet und durch eine Mühle

geleitet werden. Der Rest des Sprengmittels und ein Schmiermittel können zum gemahlene Granulat zugesetzt und nach dem Mischen das resultierende homogene Gemisch zu Tabletten verpresst werden. Es versteht sich, dass die Trockenmisch- und Feuchtgranulierverfahren, einschliesslich der Reihenfolge der Zugabe der Komponenten und deren Sieben und Mischen vor dem Verpressen zu Tabletten, gemäss im Stand der Technik bestens bekannten Grundsätzen modifiziert werden können.

[0030] Dann kann z.B. mittels Sprühbeschichten mit einer wasserbasierten Filmüberzugsformulierung ein Tablettenüberzug aufgetragen werden. Der Überzug kann z.B. Lactose, Hydroxypropylmethylcellulose, Triacetin, Titandioxid und Eisen(III)-oxide umfassen. Kombinationen von Überzugsbestandteilen, wie die in den nachfolgenden Beispielen beschriebenen, sind im Handel erhältlich. Der Überzug kann z.B. 0,5 bis 10 Gew.-%, insbesondere 1 bis 6 Gew.-% und vorzugsweise 2 bis 3 Gew.-% der Tablettenzusammensetzung umfassen. Überzüge, enthaltend Eisen(III)-oxide, sind besonders bevorzugt, da sie die Geschwindigkeit der Bildung von Photoabbauprodukten des Wirkstoffes reduzieren.

[0031] Dementsprechend betrifft ein Aspekt der Erfindung eine pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend den Wirkstoff, wobei die Zusammensetzung einen Eisen(III)-oxid enthaltenden Lichtschutzüberzug aufweist.

[0032] Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft ein Verfahren zu Herstellung einer stabilisierten pharmazeutischen Zusammensetzung, umfassend das Mischen des Wirkstoffes mit einem anorganischen Salz, in dem das Kation mehrwertig ist. Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung einer stabilisierten pharmazeutischen Zusammensetzung, umfassend das Einbringen eines anorganischen Salzes, in dem das Kation mehrwertig ist, in eine pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend den Wirkstoff.

Beispiel 1

[0033]

Wirkstoff	2,50 mg
dreibasisches Calciumphosphat	20,0 mg
mikrokristalline Cellulose	47,0 mg
Lactose-Monohydrat	47,0 mg
Natriumstärkeglykolat	3,00 mg
butyliertes Hydroxytoluol	0,05 mg
Magnesiumstearat	1,00 mg

[0034] Der Wirkstoff, mikrokristalline Cellulose, Lactose-Monohydrat, Natriumstärkeglykolat, dreibasisches Calciumphosphat und butyliertes Hydroxytoluol wurden zusammen während 10 Minuten gemischt. Magnesiumstearat wurde durch ein #40-mesh-Sieb (425 µm) gesiebt und zur Mischung zugesetzt und der Mischvorgang weitere drei Minuten fortgesetzt. Das resultierende homogene Gemisch wurde zu Tabletten verpresst.

[0035] Die Tabletten wurden eine Woche bei 70°C/80% relativer Luftfeuchtigkeit gelagert. Nach einer Woche wurde gefunden, dass nur 0,11% (Gew./Gew.) des Oxidationsprodukts B2 und nur 0,50% (Gew./Gew.) des Lactons gebildet worden waren.

Beispiel 2

[0036]

Wirkstoff	2,50 mg
Povidon	2,50 mg
dreibasisches Calciumphosphat	20,0 mg
mikrokristalline Cellulose	47,0 mg
Mannit	47,0 mg
Natriumstärkeglykolat	3,00 mg
butyliertes Hydroxytoluol	0,05 mg
Magnesiumstearat	1,00 mg

[0037] Der Wirkstoff, Povidon, Mannit, mikrokristalline Cellulose, butyliertes Hydroxytoluol, dreibasisches Calciumphosphat und Natriumstärkeglykolat (in den oben angegebenen Mengen) wurden 5 bis 60 Minuten gemischt. Magnesiumstearat wurde durch ein #40-mesh-Sieb (425 µm) gesiebt und zur Mischung zugesetzt und der Mischvorgang weitere drei Minuten fortgesetzt. Das resultierende homogene Gemisch wurde zu Tabletten verpresst. Die verpressten Tabletten wurden durch Besprühen mit einem Gemisch von Hydroxypropylmethylcellulose, Polyethylenglycol 400, Titandioxid und Eisen(III)-oxid (verkauft als Spectrablend® durch Warner-Jenkinson) und Wasser in einem Dragierkessel mit einem Überzug versehen. Die Gewichtszunahme durch den Überzug betrug 1 bis 6% (Gew./Gew.), vorzugsweise 2 bis 3% (Gew./Gew.).

[0038] Die Tabletten wurden eine Woche bei 70°C/80% relativer Luftfeuchtigkeit gelagert. Nach einer Woche wurde gefunden, dass nur 0,06% (Gew./Gew.) des Oxidationsprodukts B2 und nur 2,22% (Gew./Gew.) des Lactons gebildet worden waren.

Beispiel 3

[0039]

Wirkstoff	2,60 mg
Crospovidon	3,75 mg
dreibasisches Calciumphosphat	5,66 mg
mikrokristalline Cellulose	15,5 mg
Lactose-Monohydrat	46,5 mg
Magnesiumstearat	0,94 mg

[0040] Der Wirkstoff und Crospovidon wurden zusammen während 5 Minuten gemischt und die Mischung dann durch ein 400–700-µm-Sieb gesiebt. Danach wurde ein kleiner Anteil der mikrokristallinen Cellulose durch das Sieb passieren gelassen. Das gesiebte Material wurde während 10 Minuten mit den anderen Bestandteilen, ausgenommen dem Schmiermittel, gemischt. Magnesiumstearat wurde durch ein #40-mesh-Sieb (425 µm) gesiebt und zur Mischung zugegeben und das Gemisch während weiteren drei Minuten gemischt. Das resultierende homogene Gemisch wurde zu Tabletten verpresst. Die verpressten Tabletten wurden durch Besprühen mit einem Gemisch von Lactose-Monohydrat, Hydroxypropylmethylcellulose, Triacetin und Eisen(III)-oxid (verkauft als Opadry II® durch Colorcon) und Wasser in einem Dragierkessel mit einem Überzug versehen. Die Gewichtszunahme durch den Überzug betrug 1 bis 6% (Gew./Gew.), vorzugsweise 2 bis 3% (Gew./Gew.).

[0041] Die Tabletten wurden eine Woche bei 70°C/80% relativer Luftfeuchtigkeit gelagert. Nach dieser Zeit hatten sich nur 0,19% (Gew./Gew.) des Oxidationsprodukts B2 und nur 2,71% (Gew./Gew.) des Lactons gebildet.

Beispiel 4

[0042]

Wirkstoff	2,50 mg
Povidon	2,50 mg
dreibasisches Calciumphosphat	20,0 mg
mikrokristalline Cellulose	34,5 mg
Lactose-Monohydrat	34,0 mg
Natriumstärkeglykolat	6,00 mg
Magnesiumstearat	1,00 mg
butyliertes Hydroxytoluol	0,05 mg

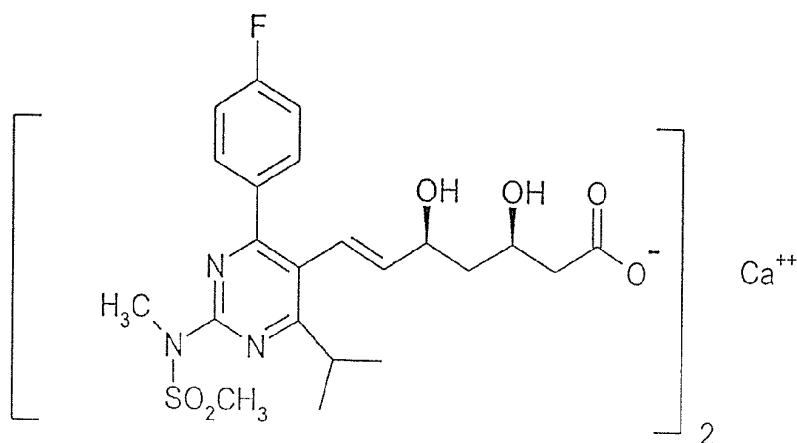
[0043] Ein Teil des dreibasischen Calciumphosphats und butyliertes Hydroxytoluol wurden 30 Sekunden in einem Beutel gemischt. Der Wirkstoff, Povidon, der Rest des dreibasischen Calciumphosphats, mikrokristalline Cellulose, Lactose-Monohydrat, das Gemisch von dreibasischem Calciumphosphat und butyliertem Hydroxytoluol und ein Teil des Natriumstärkeglykolats wurden in einem Granulator 30 Sekunden gemischt. Die Pulvermischung wurde während einer Minute mit gereinigtem Wasser bei einer Zugaberate von 70 mg/Tablette/Minute granuliert. Das Granulat wurde in einem Wirbelschichttrockner bei 50°C getrocknet, bis der Verlust beim Trocknen weniger als 2% (Gew./Gew.) betrug. Das getrocknete Granulat wurde durch eine Mühle geleitet (z.B. Comil®). Das gemahlene Granulat und der Rest des Natriumstärkeglyko-

CH 700 184 B1

lats wurden während etwa 5 Minuten gemischt. Magnesiumstearat wurde durch ein #40-mesh-Sieb (425 µm) gesiebt und zur Mischung zugegeben und der Mischvorgang während weiteren 3 Minuten fortgesetzt. Das resultierende homogene Gemisch wurde zu Tabletten verpresst.

[0044] Die Tabletten wurden eine Woche bei 70°C/80% relativer Luftfeuchtigkeit gelagert. Nach dieser Zeit hatten sich nur 0,23% (Gew./Gew.) des Oxidationsprodukts B2 und nur 0,28% (Gew./Gew.) des Lactons gebildet.

[0045]



E

Patentansprüche

1. Pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend (E)-7-[4-(4-Fluorphenyl)-6-isopropyl-2-[methyl(methylsulfonyl)amino]pyrimidin-5-yl]-(3R,5S)-3,5-dihydroxyhept-6-ensäure oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon als wirksamen Bestandteil und ein anorganisches Salz, in dem das Kation mehrwertig ist; wobei die Zusammensetzung einen Eisen(III)-oxid enthaltenden Überzug aufweist.
2. Pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend (E)-7-[4-(4-Fluorphenyl)-6-isopropyl-2-[methyl(methylsulfonyl)amino]pyrimidin-5-yl]-(3R,5S)-3,5-dihydroxyhept-6-ensäure oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon als wirksamen Bestandteil und ein anorganisches Salz, in dem das Kation mehrwertig ist; mit der Massgabe, dass das anorganische Salz nicht synthetisches Hydrotalkit ist.
3. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 2, einen Eisen(III)-oxid enthaltenden Überzug aufweisend.
4. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche, die eine Tablette ist.
5. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 1, worin der Überzug 1 bis 6 Gewichtsprozent der Zusammensetzung umfasst.
6. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 5, worin der Überzug 2 bis 3 Gewichtsprozent der Zusammensetzung umfasst.
7. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 oder 3 bis 6, worin der Überzug Lactose, Hydroxypropylmethylcellulose, Triacetin, Titandioxid und Eisen (III)-oxide umfasst.
8. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, worin das Kation des anorganischen Salzes aus Calcium, Magnesium, Zink, Aluminium und Eisen und einer Mischung aus diesen ausgewählt ist.
9. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 1 oder 2, worin das Anion des anorganischen Salzes aus einem Phosphat, einem Carbonat, einem Silikat, einem Oxid und einem Metasilikat ausgewählt ist.
10. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 1 oder 2, worin das anorganische Salz aus Aluminiummagnesiummetasilikat, dreibasischem Calciumphosphat, dreibasischem Magnesiumphosphat und dreibasischem Aluminiumphosphat ausgewählt ist.
11. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 10, worin das anorganische Salz dreibasisches Calciumphosphat ist.

CH 700 184 B1

12. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 10, worin das anorganische Salz Aluminiummagnesiummetasilikat ist.
13. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 12, worin das Gewichtsverhältnis des anorganischen Salzes zum wirksamen Bestandteil im Bereich von 1:80 bis 50:1 liegt.
14. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 12, worin der wirksame Bestandteil in einer Menge von 1 bis 50 Gew.-% der Zusammensetzung vorliegt.
15. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 13, worin das anorganische Salz in einer Menge von 1 bis 50 Gew.-% der Zusammensetzung vorliegt.
16. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche, worin der wirksame Bestandteil das Calciumsalz von (E)-7-[4-(4-Fluorphenyl)-6-isopropyl-2-[methyl(methylsulfonyl)amino]pyrimidin-5-yl]-(3R,5S)-3,5-dihydroxyhept-6-ensäure ist.
17. Verwendung eines anorganischen Salzes, in dem das Kation mehrwertig ist, zur Stabilisierung der Verbindung (E)-7-[4-(4-Fluorphenyl)-6-isopropyl-2-[methyl(methylsulfonyl)amino]pyrimidin-5-yl]-(3R,5S)-3,5-dihydroxyhept-6-ensäure oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon; mit der Massgabe, dass das anorganische Salz nicht synthetisches Hydrotalkit ist.
18. Verwendung nach Anspruch 17, worin das Kation des anorganischen Salzes aus Calcium, Magnesium, Zink, Aluminium und Eisen und einer Mischung aus diesen ausgewählt ist.
19. Verwendung nach Anspruch 17 oder 18, worin das Anion des anorganischen Salzes aus einem Phosphat, einem Carbonat, einem Silikat, einem Oxid und einem Metasilikat ausgewählt ist.
20. Verwendung nach Anspruch 17, worin das anorganische Salz, in dem das Kation mehrwertig ist, aus Aluminiummagnesiummetasilikat, dreibasischem Calciumphosphat, dreibasischem Magnesiumphosphat und dreibasischem Aluminiumphosphat ausgewählt ist.
21. Verfahren zur Herstellung einer stabilisierten pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 16, umfassend das Einbringen eines anorganischen Salzes, in dem das Kation mehrwertig ist, in eine pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend die Verbindung (E)-7-[4-(4-Fluorphenyl)-6-isopropyl-2-[methyl(methylsulfonyl)amino]pyrimidin-5-yl]-(3R,5S)-3,5-dihydroxyhept-6-ensäure oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon; mit der Massgabe, dass das anorganische Salz nicht synthetisches Hydrotalkit ist.