



FI000121589B

(12) **PATENTTIJULKAISU**  
**PATENTSKRIFT**

(10) **FI 121589 B**

(45) Patenti myönnetty - Patent beviljats

31.01.2011

(51) Kv.lk. - Int.kl.

**A61K 31/505** (2006.01)

**A61K 47/02** (2006.01)

**A61K 9/28** (2006.01)

**SUOMI – FINLAND**

**(FI)**

**PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS**  
**PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN**

(21) Patentihakemus - Patentansökning

20105657

(22) Saapumispäivä - Ankomstdag

10.06.2010

(24) Tekemispäivä - Ingivningsdag

04.08.2000

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig

10.06.2010

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet

26.01.2000 GB 0001621 P

(73) Haltija - Innehavare

**1 • AstraZeneca AB**, Kvarnbergagatan 12, 151 85 Södertälje, SVERIGE, (SE)

(72) Keksijä - Uppfinnare

**1 • Creekmore, Joseph Richard**, Wilmington, DE 19850-5437, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

**2 • Wiggins, Norman Alfred**, Wilmington, DE 19850-5437, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud

**Kolster Oy Ab**, Iso Roobertinkatu 23, 00120 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

**(E)-7-[4-(4-fluorifenyyli)-6-isopropyyli-2[metyyli(metyylisulfonyyli)amino]pyrimidin-5-yyli]-(3R, 5S)-3,5-dihydroksi-6-hepteenihappoa käsittävä farmaseuttinen koostumus**

**Farmaceutisk sammansättning som omfattar**

**(E)-7-[4-(4-fluorofenyl)-6-isopropyl-2[metyl(metylsulfonyl)amino]pyrimidin-5-yl]-(3R, 5S)-3,5-dihydroxi-6-heptensyra**

(62) Jakamalla erotettu hakemuksesta - Avdelad från ansökan: **20001750**

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

GB 2262229 A

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Keksintö koskee farmaseuttista koostumusta, joka käsittää

(E)-7-[4-(4-fluorifenyyli)-6-isopropyyli-2-[metyyli(metyylisulfonyyli)amino]-5-pyrimidinyyli]-(3R, 5S)-3,5-dihydroksi-6-hepteenihappoa tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa aktiivisena ainesosana, jolloin koostumus käsittää rauta(3)oksidia olevan, valolta suojaavan pinnoitteen.

Uppfinningen avser en farmaceutisk komposition, som omfattar

(E)-7-[4-(4-fluorofenyl)-6-isopropyl-2-[metyl(metyl-sulfonyl)amino]pyrimidin-5-yl]-(3R,5S)-3,5-dihydroxi-6-heptensyra eller ett farmaceutiskt godtagbart salt som aktiv ingrediens, varvid kompositionen omfattar en ljusskyddande beläggning avjärn(3)oxid.

**(E)-7-[4-(4-fluorifenyyli)-6-isopropyyli-2-[metyyli(metyylisulfonyyli)amino]pyrimidin-5-yyli]-(3R, 5S)-3,5-dihydroksi-6-hepteenihappoa käsittävä farmaseuttinen koostumus**

Tämä keksintö koskee farmaseuttista koostumusta, joka aktiivisena aineena käsittää (E)-7-[4-(4-fluorifenyyli)-6-isopropyyli-2-[metyyli(metyylisulfonyyli)amino]pyrimidin-5-yyli]-(3R, 5S)-3,5-dihydroksi-6-hepteenihappoa tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa (ja josta jäljempänä käytetään nimitystä "tämä aine"), jolloin koostumus käsittää rauta(3)oksidia olevan, valolta suojatun pinnoitteen. Erityisesti tulevat kysymykseen natrium- ja kalsiumsuolat ja erityisesti kalsiumsuola, bis[(E)-7-[4-(4-fluorifenyyli)-6-isopropyyli-2-[metyyli(metyylisulfonyyli)amino]pyrimidin-5-yyli]-(3R,5S)-3,5-dihydroksi-6-hepteenihappo]kalsiumsuola (esitetty kaavana I alla).

Tämä aine kuvataan 3-hydroksi-3-metyylylglutaryyli-CoA-reduktaasin (HMG CoA -reduktaasi) inhibiitiksi Ep-patenttijulkaisussa nro 0 521 471 ja julkaisussa Bioorganic and Medicinal Chemistry, (1997), 5(2), 427 - 444, ja se on käyttökelpoinen veren korkean kolesterolipitoisuuden, korkean rasvaproteiinipitoisuuden ja ateroskleroosin hoidossa.

Tähän aineeseen liittyvä ongelma on se, että se on erityisen herkkä hajoamaan tietyissä olosuhteissa. Muodostuvia päänajoamistuotteita ovat vastaava (3R, 5S)laktoni (jäljempänä käytetään nimitystä "tämä laktoni") ja hapetumistuote (jäljempänä käytetään nimitystä "B2"), jossa hiili-hiili-kaksoissidoksen viereinen hydroksiryhmä on hapetettu ketoniksi. Tämän aineen huomattavan hajoamisen mahdollisuus hankaloittaa kaupalliselle tuotteelle hyväksyttävän varastointiajan lääkeainekoostumuksen muodostamisen ja tarjoamisen.

Tiettyjen 7-substituoitujen 3,5-dihydroksi-6-hepteenihapposuolojen, jotka ovat HMG CoA -reduktaasin inhibiittejä, lääkeainekoostumuksia kuvataan GB-patentissa 2 262 229, ja sitä, että ne ovat herkkiä pH-hajoamiselle. Nämä koostumukset vaativat emäksisen väliaineen, joka pystyy antamaan koostumuksen vesiliuokselle tai -dispersiolle pH-arvon vähintään 8, (kuten karbonaatin tai bikarbonaatin) läsnäoloa.

Kuitenkin on havaittu, että tämä aine ei ole riittävä parantamaan stabiilisuutta pelkästään säätämällä koostumuksen pH-arvoa. On havaittu, että tämän aineen stabiilisuutta parannetaan koostumukseen lisättävän epäorgaanisen suolan, joka sisältää yhden tai useampia monivalenssisia epäorgaanisia kationeja, valinnalla. Haluamatta sitoutua mihinkään teoriaan uskotaan, että monovalenssinen epäorgaaninen kationi stabiloi tämän aineen ra-

kennetta ja tekee sen vähemmän alttiiksi hapettumiselle ja/tai laktonin muodostumiselle.

Esillä oleva keksintö koskee farmaseuttista koostumusta, joka käsittää (E)-7-[4-(4-fluorifenyyli)-6-isopropyyli-2-[metyyli(metyylisulfonyyli)amino]pyrimidin-5-yyli]-(3R,5S)-3,5-dihydroksi-6-hepteenihappoa tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa aktiivisena ainesosana, jolloin koostumus käsittää rauta(3)oksidia olevan, valolta suojaavan pinnoitteen.

Erään suoritusmuodon mukaan keksinnön mukainen farmaseuttinen koostumus käsittää (E)-7-[4-(4-fluorifenyyli)-6-isopropyyli-2-[metyyli(metyylisulfonyyli)amino]pyrimidin-5-yyli]-(3R,5S)-3,5-dihydroksi-6-hepteenihappoa tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa aktiivisena ainesosana, ja stabiloivana aineena epäorgaanista suolaa, jossa kationi on monivalenssinen, jolloin koostumus käsittää rauta(3)oksidia olevan, valolta suojaavan pinnoitteen.

Tämän keksinnön edullisia muotoja ovat:

(1) Kun tätä ainetta on koostumuksessa läsnä yli 5 mg, edullisesti yli 10 mg. Poissuljettavia koostumuksia ovat ne, joissa tätä ainetta on läsnä 1 mg, 2 mg, 5 mg ja 10 mg. Edullisia koostumuksia ovat ne, joissa tämän aineen määrä on 20 mg, 40 mg tai 80 mg.

(2) Kun stabiloiva yhdiste ei ole synteettinen hydrotalkiitti.

(3) Muodostettu lääkeainekoostumus on tabletti tai jauhe.

Edullisesti tämän keksinnön lääkeainekoostumus on tabletti.

Epäorgaanisessa suolassa oleva monivalenssinen kationi voidaan valita seuraavista: kalsium, magnesium, sinkki, alumiini ja rauta tai niiden seos. Edullisia monivalenssisia kationeja ovat kalsium, alumiini ja magnesium tai niiden seos. Erityisen edullisia monivalenssisia kationeja ovat alumiini ja magnesium tai niiden seos.

Epäorgaanisessa suolassa oleva vasta-anioni voidaan valita fosfaattista, karbonaatista, silikaatista, oksidista ja metasilikaatista. Edulliset vasta-anionit valitaan karbonaatista, silikaatista, oksidista ja metasilikaatista. Erityisen edulliset vasta-anionit valitaan silikaatista, oksidista tai metasilikaatista.

Tämän keksinnön yksittäiset muodot sisältävät epäorgaanista suolaa, joka käsittää monivalenssisen kationin valittuna yllä olevista, ja vasta-anionin valittuna myös yllä olevista.

Edullisia epäorgaanisia suoloja käytettäväksi tässä keksinnössä ovat: alumiinimagnesiummetasilikaatti (Neusolin<sup>TM</sup>, Fuji Chemical Industry Limited), kahdenarvoinen tai kolmenarvoinen kalsiumfosfaatti, kolmenarvoinen

magnesiumfosfaatti ja kolmenarvoinen alumiinifosfaatti. Alumiinimagnesiummetasilikaatti ja kolmenarvoinen alumiinifosfaatti ovat erityisen edullisia.

On myös edullista, että tällaisella koostumuksella on hyvä virtausnopeus suun kautta otettavaan yksikköannosmuotoon työstämisen helpottamiseksi, esimerkiksi tableteiksi, ja hyvät hajoamis- ja liukenemisominaisuudet suun kautta otettaviksi tableteiksi työstettynä, jotka tabletit voivat olla annosvahvuudeltaan erilaisia.

Epäorgaanisen suolan ja tämän aineen painosuhteet lääkeainekoostumuksessa on esimerkiksi välillä 1:80 - 50:1, esimerkiksi 1:50 - 50:1, kuten 1:10 - 10:1, ja erityisemmin 1:5 - 10:1.

Edullisesti tämän keksinnön lääkeainekoostumus muotoillaan suun kautta otettavaan annosmuotoon, kuten tabletti. Tämän mukaisesti tämän keksinnön toinen muoto käsittää lääkeainekoostumuksen käsittäen tätä ainetta, epäorgaanista suolaa, jossa kationi on monivalenssinen, ja yhtä tai useampaa täyteainetta, sideainetta, hajoamista edistävää ainetta tai luistoainetta. Tämän keksinnön vielä eräs muoto koskee lääkeainekoostumusta suun kautta otettavassa muodossa käsittäen tätä ainetta, yhtä tai useampaa täyteainetta, yhtä tai useampaa sideainetta, yhtä tai useampaa hajoamista edistävää ainetta, yhtä tai useampaa luistoainetta ja epäorgaanista suolaa, jossa kationi on monivalenssinen.

Sopivia täyteaineita ovat esimerkiksi laktoosi, sokeri, tärkkelykset, muunnetut tärkkelykset, mannitoli, sorbitoli, epäorgaaniset suolat, selluloosajohdannaiset (esimerkiksi mikrokiteinen selluloosa, selluloosa), kalsiumsulfaatti, ksylitoli ja laktitoli.

Sopivia sideaineita ovat esimerkiksi polyvinyylipyrrolidoni, laktoosi, tärkkelykset, muunnetut tärkkelykset, sokerit, arabikumi, traganttikumi, guar-kumi, pektiini, sideainevahat, mikrokiteinen selluloosa, metyyliiselluloosa, karboksimeetyyliiselluloosa, hydroksiopropyylimetyyliiselluloosa, hydroksietyyliiselluloosa, hydroksiopropyliiselluloosa, kopolyvidoni, gelatiini ja natriumalginaatti.

Sopivia hajoamista edistäviä aineita ovat esimerkiksi natriumkroskarmelloosi, krosprovidoni, polyvinyylipyrrolidoni, natriumtärkkelysglykollaatti, maissitärkkelys, mikrokiteinen selluloosa, hydroksiopropyylimetyyliiselluloosa ja hydroksiopropyliiselluloosa.

Sopivia luistoaineita ovat esimerkiksi magnesiumstearaatti, steariinihappo, palmitiinihappo, kalsiumstearaatti, karnaubavaha, hydratut kasviöljyt, mineraaliöljy, polyeteeniglykolit ja natriumstearyylifumaraatti.

Muita tavanomaisia valmistusaineita, joita voidaan lisätä, ovat säilöntäaineet, stabilointiaineet, hapettumista estävät aineet, läpikulkua parantavat piidioksidit, paakkuuntumista estävät aineet tai liukuaineet.

Muita sopivia täyteaineita, sideaineita, hajoamista edistäviä aineita, luistoaineita ja muita valmistusaineita, joita voidaan käyttää, kuvataan julkaisuissa *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 2<sup>nd</sup> Edition, American Pharmaceutical Association; *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, 2<sup>nd</sup> Edition, Lachman, Leon, 1976; *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets Volume 1*, 2<sup>nd</sup> Edition, Lieberman, Hebert A., et al, 1989; *Modern Pharmaceutics*, Banker, Gilbert and Rhodes, Christopher T, 1979; ja *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 15<sup>th</sup> Edition, 1975.

Tyypillisesti tätä ainetta on läsnä välillä 1 - 50 %, esimerkiksi 1 - 25 %, kuten 1 - 20 %, ja erityisesti 5 - 18 % painosta.

Tyypillisesti epäorgaanista suolaa, kuten kolmenarvoista kalsiumfosfaattia, on läsnä välillä 1 - 25 %, esimerkiksi 1 - 20 %, kuten 5 - 18 % painosta.

Tyypillisesti yhtä tai useampaa täyteainetta on läsnä 30 - 90 % painosta.

Tyypillisesti yhtä tai useampaa sideainetta on läsnä 2 - 90 % painosta.

Tyypillisesti yhtä tai useampaa hajoamista estävää ainetta on läsnä 2 - 10 % ja erityisesti 4 - 6 % painosta.

On huomioitava, että tietty valmistusaine voi toimia sekä sideaineena että täyteaineena, tai sideaineena, täyteaineena ja hajoamista edistävänä aineena. Tyypillisesti täyteaineen, sideaineen ja hajottamista estävän aineen määrä käsittää esimerkiksi 70 - 90 % koostumuksen painosta.

Tyypillisesti yhtä tai useampaa luistoainetta on läsnä 0,5 - 3 % ja erityisesti 1 - 2 % painosta.

Tämän keksinnön lääkeainekoostumus voidaan valmistaa käyttäen tunnetun tekniikan mukaisia standardimenetelmiä ja valmistusprosesseja, esimerkiksi kuivasekoittamalla komponentit. Esimerkiksi tämä aine ja epäorgaaninen suola, jossa kationi on monivalenssinen, yksi tai useampia täyteaineita, yksi tai useampia sideaineita ja yksi tai useampia hajoamista edistäviä aineita samoin kuin haluttaessa muut valmistusaineet sekoitetaan keskenään. Ennen sekoittamista seoksen komponentit tai itse seos voidaan johtaa verkko-  
koseulan, esimerkiksi 400 - 700 mm:n verkkoseulan, läpi. Luistoaine, joka voidaan myös seuloa, lisätään sitten seokseen ja sekoittamista jatketaan,

kunnes saadaan homogeeninen seos. Sitten tämä seos puristetaan tableteiksi. Vaihtoehtoisesti voidaan käyttää märkärakeistusmenetelmää. Esimerkiksi tämä aine ja epäorgaaninen suola, jossa kationi on monivalenssinen, yksi tai useampia täyteaineita, yksi tai useampia sideaineita ja osa hajoamista edistävästä aineesta samoin kuin haluttaessa muut valmistusaineet sekoitetaan yhdessä, esimerkiksi käyttämällä raemylyä, ja tämä jauheseos rakeistetaan pienen määrän puhdistettua vettä kanssa. Rakeet kuivataan ja johdetaan jauhiin. Loput hajoamista edistävästä aineesta ja luistoaine lisätään jauhettuihin rakeisiin ja sekoittamisen jälkeen saatu homogeeninen seos puristetaan tableteiksi. On huomioitava, että kuivasekoitus- ja märkärakeistusmenetelmiin voidaan tehdä tunnetun tekniikan mukaisten periaatteiden mukaisia muunnoksia, kuten komponenttien lisäämisen ja niiden seulomisen ja sekoittamisen järjestys ennen puristamista tableteiksi.

Sitten voidaan levittää tabletin pinnoite, esimerkiksi spraypinnoittamalla vesipohjaisella kalvopinnoitusseoksella. Pinnoite voi käsittää esimerkiksi laktoosia, hydroksipropyylimetyyliselluloosaa, triasetiinia, titaanidioksidia ja rauta(3)oksidgeja. Pinnoitusaineyhdistelmiä on kaupallisesti saatavissa, kuten ne, joita kuvataan jäljempänä esimerkeissä. Pinnoite voi muodostaa esimerkiksi 0,5 - 10 paino-% tabletin koostumuksesta, erityisesti 1 - 6 % ja edullisesti 2 - 3 %. Rauta(3)oksidgeja sisältävät pinnoitteet ovat erityisen edullisia, koska ne vähentävät tämän aineen valohajoamistuotteiden muodostumista.

### Esimerkki 1

Tämä aine	2,50 mg
Kolmenarvoinen kalsiumfosfaatti	20,0 mg
Mikrokiteinen selluloosa	47,0 mg
Laktoosimonohydraatti	47,0 mg
Natriumtärkkelysglykollaatti	3,00 mg
Butyloitua hydroksitolueeni	0,05 mg
Magnesiumstearaatti	1,00 mg

Tätä ainetta, mikrokiteistä selluloosaa, laktoosimonohydraattia, natriumtärkkelysglykollaattia, kolmenarvoista kalsiumfosfaattia ja butyloitua hydroksitolueenia sekoitettiin yhdessä 10 minuutin ajan. Magnesiumstearaatti seulottiin nro 40 mesh -seulan (425 µm) läpi ja lisättiin tähän seokseen ja sekoittamista jatkettiin vielä 3 minuutin ajan. Saatu homogeeninen seos puristettiin tableteiksi.

Tabletteja varastoitettiin lämpötilassa 70 °C ja 80 %:n suhteellisessa kosteudessa viikon ajan. Viikon päästä havaittiin muodostuneen vain 0,11 % p/p hapettumistuotetta B2 ja vain 0,50 % p/p laktonia.

### Esimerkki 2

Tämä aine	2,50 mg
Povidoni	2,50 mg
Kolmenarvoinen kalsiumfosfaatti	20,0 mg
Mikrokiteinen selluloosa	47,0 mg
Mannitoli	47,0 mg
Natriumtärkkelysglykollaatti	3,00 mg
Butyloitu hydroksitolueeni	0,05 mg
Magnesiumstearaatti	1,00 mg

5

Tätä ainetta, povidonia, mannitolia, mikrokiteistä selluloosaa, butyloitua hydroksitolueenia, kolmenarvoista kalsiumfosfaattia ja natriumtärkkelysglykollaattia, sekoitettiin yhdessä 10 minuutin ajan. Magnesiumstearaatti seuloittiin nro 40 mesh -seulan (425 µm) läpi ja lisättiin tähän seokseen ja sekoittamista jatkettiin vielä 3 minuutin ajan. Saatua homogeenistä seosta puristettiin tableteiksi. Puristetut tabletit pinnoitettiin sumuttamalla hydroksipropyylimetyyliselluloosan, polyeteeniglykoli 400:n, titaaniidioksidin ja rauta(3)oksidin seoksen (myydään nimellä Spectrablend™, Warner-Jenkinson) ja veden seoksella pinnoituskattilassa. Pinnoituksen aiheuttama painonlisäys oli 1 - 6 % p/p ja edullisesti 2 - 3 % p/p.

10  
15

Tabletteja varastoitettiin lämpötilassa 70 °C ja 80 %:n suhteellisessa kosteudessa viikon ajan. Viikon päästä havaittiin muodostuneen vain 0,06 % p/p hapettumistuotetta B2 ja vain 2,22 % p/p laktonia.

### Esimerkki 3

Tämä aine	2,60 mg
Krospovidoni	3,75 mg
Kolmenarvoinen kalsiumfosfaatti	5,66 mg
Mikrokiteinen selluloosa	15,5 mg
Laktoosimonohydraatti	46,5 mg
Magnesiumstearaatti	0,94 mg

20

Tätä ainetta ja krosprovidonia sekoitettiin keskenään 5 minuutin ajan ja sitten seos johdettiin 400 - 700 mm:n seulan läpi. Pieni osa mikrokiteistä selluloosaa johdettiin seulan läpi tämän jälkeen. Seulottua materiaalia sekoitettiin muiden valmistusaineiden paitsi luistoaineen kanssa 10 minuutin ajan.

- 5 Magnesiumstearaatti johdettiin nro 40 mesh -seulan (425 mm) läpi ja lisättiin tähän seokseen ja seosta sekoitettiin vielä 3 minuutin ajan. Saatu homogeeninen seos puristettiin tableteiksi. Puristetut tabletit pinnoitettiin sumuttamalla laktoosimonohydraatin, hydroksipropyylimetyyliselluloosan, triasetiinin ja rauta(3)oksidin seoksen (myydään nimellä Opadry™, Colorcon) ja veden seoksella
- 10 la pinnoituskattilassa. Pinnoituksen aiheuttama painonlisäys oli 1 - 6 % p/p ja edullisesti 2 - 3 % p/p.

Tabletteja varastoitettiin lämpötilassa 70 °C ja 80 %:n suhteellisessa kosteudessa viikon ajan. Viikon päästä havaittiin muodostuneen vain 0,19 % p/p hapettumistuotetta B2 ja vain 2,71 % p/p laktonia.

#### 15 Esimerkki 4

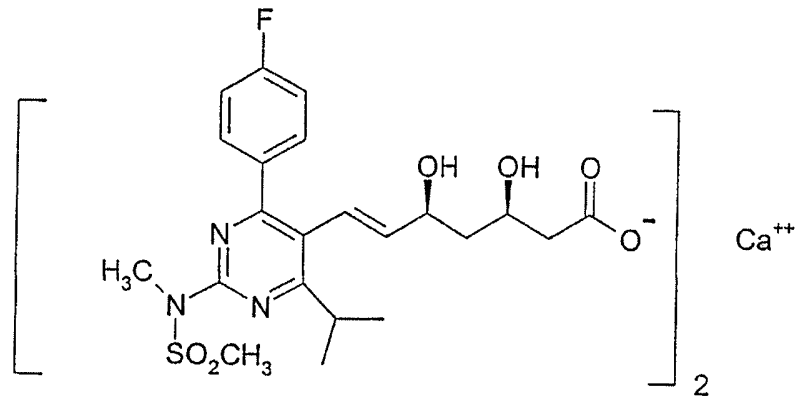
Tämä aine	2,50 mg
Povidoni	2,50 mg
Kolmenarvoinen kalsiumfosfaatti	20,0 mg
Mikrokiteinen selluloosa	34,5 mg
Laktoosimonohydraatti	34,0 mg
Natriumtärkkelysglykollaatti	6,00 mg
Magnesiumstearaatti	1,00 mg
Butyloitu hydroksitolueeni	0,05 mg

- Osaa kolmenarvoisesta kalsiumfosfaatista ja butyloitua hydroksitolueenia sekoitettiin 30 sekunnin ajan pussissa. Tätä ainetta, povidonia, loppuosaa kolmenarvoisesta kalsiumfosfaatista, mikrokiteistä selluloosaa, laktoosimonohydraattia, kolmenarvoinen kalsiumfosfaatti/butyloitu hydroksitolueeni-seosta ja osaa natriumtärkkelysglykollaatista sekoitettiin rakeistusmyllyssä 30 sekunnin ajan. Tätä jauheseosta rakeistettiin puhdistetulla vedellä 1 minuutin ajan lisäysnopeudella 70 mg/tabletti/minuutti. Rakeita kuivattiin leijukerroskuivaimessa lämpötilassa 50 °C, kunnes kuivaushävikki oli alle 2 % p/p. Kuivatut rakeet johdettiin jauhimen (esimerkiksi Comil™) läpi. Jauhettuja rakeita ja loppuosaa natriumtärkkelysglykollaatista sekoitettiin noin 5 minuutin ajan.
- 25 Magnesiumstearaatti seulottiin nro 40 mesh -seulan (425 mm) läpi ja lisättiin



tähän seokseen ja sekoittamista jatkettiin vielä 3 minuutin ajan. Saatu homogeeninen seos puristettiin tableteiksi.

Tabletteja varastoitettiin lämpötilassa 70 °C ja 80 %:n suhteellisessa kosteudessa viikon ajan. Viikon päästä havaittiin muodostuneen vain 0,23 % p/p hapettumistuotetta B2 ja vain 0,28 % p/p laktonia.



Kaava I

## Patenttivaatimukset

1. Farmaseuttinen koostumus, joka käsittää (E)-7-[4-(4-fluori-fenyyli)-6-isopropyyli-2-[metyyli(metyylisulfonyyli)amino]pyrimidin-5-yyli]-(3R, 5S)-3,5-dihydroksi-6-hepteenihappoa tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa aktiivisena ainesosana, jolloin koostumus käsittää rauta(3)oksidia olevan, valolta suojaavan pinnoitteen.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen farmaseuttinen koostumus, joka käsittää (E)-7-[4-(4-fluori-fenyyli)-6-isopropyyli-2-[metyyli(metyylisulfonyyli)amino]pyrimidin-5-yyli]-(3R, 5S)-3,5-dihydroksi-6-hepteenihappoa tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa aktiivisena ainesosana, ja epäorgaanista suolaa, jossa kationi on monivalenssinen, jolloin koostumus käsittää rauta(3)oksidia olevan, valolta suojaavan pinnoitteen.

3. Patenttivaatimuksen 2 mukainen farmaseuttinen koostumus, jossa epäorgaanisen suolan kationi on valittu kalsiumista, magnesiumista, sinkistä, alumiinista ja raudasta.

4. Patenttivaatimuksen 2 tai 3 mukainen farmaseuttinen koostumus, jossa epäorgaanisen suolan vasta-anioni on valittu fosfaatista, karbonaatista, silikaatista, oksidista ja metasilikaatista.

5. Patenttivaatimuksen 2 mukainen farmaseuttinen koostumus, jossa epäorgaaninen suola on valittu alumiinimagnesiummetasilikaatista, kolmenarvoisesta kalsiumfosfaatista, kolmenarvoisesta magnesiumfosfaatista ja kolmenarvoisesta alumiinifosfaatista.

6. Patenttivaatimuksen 2 mukainen farmaseuttinen koostumus, jossa epäorgaaninen suola on kolmenarvoinen kalsiumfosfaatti.

7. Jonkin patenttivaatimuksen 2 - 6 mukainen farmaseuttinen koostumus, jossa epäorgaanisen suolan ja aktiivisen ainesosan painosuhte on 1:80 - 50:1.

8. Jonkin edellä olevan patenttivaatimuksen mukainen farmaseuttinen koostumus, joka käsittää lisäksi yhtä tai useampaa täyteainetta, sideainetta, hajoamista edistävää ainetta tai luistoainetta.

9. Jonkin patenttivaatimuksen 1 - 8 mukainen farmaseuttinen koostumus, jossa aktiivista ainesosaa on läsnä 1 - 50 paino-% koostumuksesta.

10. Jonkin patenttivaatimuksen 2 - 9 mukainen farmaseuttinen koostumus, jossa epäorgaanista suolaa on läsnä 1 - 50 paino-% koostumuksesta.

11. Jonkin edellä olevan patenttivaatimuksen mukainen farmaseuttinen koostumus, jossa aktiivinen ainesosa on (E)-7-[4-(4-fluorifenyyli)-6-isopropyyli-2-[metyyli(metyylisulfonyyli)amino]pyrimidin-5-yyli]-(3R, 5S)-3,5-dihydroksi-6-hepteenihapon kalsiumsuola.

5 12. Jonkin edellä olevan patenttivaatimuksen mukainen farmaseuttinen koostumus, joka on tabletti.

13. Jonkin edellä olevan patenttivaatimuksen mukainen farmaseuttinen koostumus, jossa pinnoite muodostaa 1 – 6 paino-% koostumuksesta.

10 14. Patenttivaatimuksen 13 mukainen farmaseuttinen koostumus, jossa pinnoite muodostaa 2 – 3 paino-% koostumuksesta.

15. Jonkin edellä olevan patenttivaatimuksen mukainen farmaseuttinen koostumus, jossa pinnoite käsittää laktoosia, hydroksipropyylimetyyliseluloosaa, triasetiinia, titaanidioksidia ja rauta(3)oksidgeja.

## Patentkrav

1. Farmaceutisk komposition, som omfattar (E)-7-[4-(4-fluorfenyl)-6-isopropyl-2-[metyl(metylsulfonyl)amino]pyrimidin-5-yl]-(3R,5S)-3,5-dihydroxi-  
5 6-heptensyra eller ett farmaceutisk godtagbart salt därav som aktiv ingredient, varvid kompositionen omfattar en ljusskyddande beläggning av järn(3)oxid.

2. Farmaceutisk komposition enligt patentkrav 1, vilken komposition omfattar (E)-7-[4-(4-fluorfenyl)-6-isopropyl-2-[metyl(metylsulfonyl)amino]pyri-  
10 midin-5-yl]-(3R,5S)-3,5-dihydroxi-6-heptensyra eller ett farmaceutiskt godtagbart salt därav som aktiv ingredient, och ett oorganiskt salt, där katjonen är flervalent, varvid kompositionen omfattar en ljusskyddande beläggning av järn(3)oxid.

3. Farmaceutisk komposition enligt patentkrav 2, där katjonen i det oorganiska saltet är vald bland kalcium, magnesium, zink, aluminium och järn.

15 4. Farmaceutisk komposition enligt patentkrav 2 eller 3, där motjonen i det oorganiska saltet är vald bland fosfat, karbonat, silikat, oxid och metasilikat.

5. Farmaceutisk komposition enligt patentkrav 2, där det oorganiska saltet är valt bland aluminiummagnesiummetasilikat, trevärt kalciumfosfat, tre-  
20 värt magnesiumfosfat och trevärt aluminiumfosfat.

6. Farmaceutisk komposition enligt patentkrav 2, där det oorganiska saltet är trevärt kalsiumfosfat.

7. Farmaceutisk komposition enligt något av patentkraven 2 - 6, där viktförhållandet mellan det oorganiska saltet och den aktiva ingredienten är  
25 1:80 - 50:1.

8. Farmaceutisk komposition enligt något av föregående patentkrav, vilken komposition ytterligare omfattar ett eller flera fyllmedel, bindemedel, di-  
sintegranter eller glidmedel.

9. Farmaceutisk komposition enligt något av patentkraven 1 - 8, där  
30 den aktiva ingredienten är närvarande i en mängd av 1 - 50 vikt-% av kompositionen.

10. Farmaceutisk komposition enligt något av patentkraven 2 - 9, där det oorganiska saltet är närvarande i en mängd av 1 - 50 vikt-% av kom-  
positionen.

35 11. Farmaceutisk komposition enligt något av föregående patentkrav, där den aktiva ingredienten är kalciumsaltet av (E)-7-[4-(4-fluorfenyl)-6-

isopropyl-2-[metyl(metylsulfonyl)amino]pyrimidin-5-yl)-(3R,5S)-3,5-dihydroxi-6-heptensyra.

12. Farmaceutisk komposition enligt något av föregående patentkrav, vilken komposition är en tablett.

5 13. Farmaceutisk komposition enligt något av föregående patentkrav, där beläggningen utgör 1 - 6 vikt-% av kompositionen.

14. Farmaceutisk komposition enligt patentkrav 13, där beläggningen utgör 2 - 3 vikt-% av kompositionen.

10 15. Farmaceutisk komposition enligt något av föregående patentkrav, där beläggningen omfattar laktos, hydroxipropylmetylcellulosa, triacetin, titandioxid och järn(3)oxider.