

(19)  
ČESKÁ  
REPUBLIKA



ÚŘAD  
PRŮMYSLOVÉHO  
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: 2000 - 2883

(22) Přihlášeno: 04.08.2000

(30) Právo přednosti:  
26.01.2000 GB 2000/0001621

(40) Zveřejněno: 11.10.2000  
(Věstník č. 10/2000)

(47) Uděleno: 10.04.2002

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: 12.06.2002  
(Věstník č. 6/2002)

(13) Druh dokumentu: B6

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

A 61 K 31/505

A 61 K 47/02

A 61 K 9/22

(73) Majitel patentu:

ASTRAZENECA AB, Södertälje, SE;

(72) Původce vynálezu:

Creekmore Joseph Richard, Wilmington, DE, US;  
Wiggins Norman Alfred, Wilmington, DE, US;

(74) Zástupce:

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

(54) Název vynálezu:

**Farmaceutická kompozice a použití terciární  
fosforečnanové soli**

(57) Anotace:

Farmaceutická kompozice obsahující inhibitor HMG CoA-reduktázy, jímž je kyselina (E)-7-[4-(4-fluorfenyl)-6-izopropyl-2-[methyl(methylsulfonyl)amino]pyrimidin-5-yl]- (3R,5S)-3,5-hydroxyhept-6-enová nebo její farmaceuticky přijatelná sůl, jako účinnou látku, která zůstává stabilní po prolongované časové periodu. Vynález se rovněž týká použití terciární fosforečnanové soli, jejíž kation je vícevalenční, pro stabilizaci uvedené kyseliny.

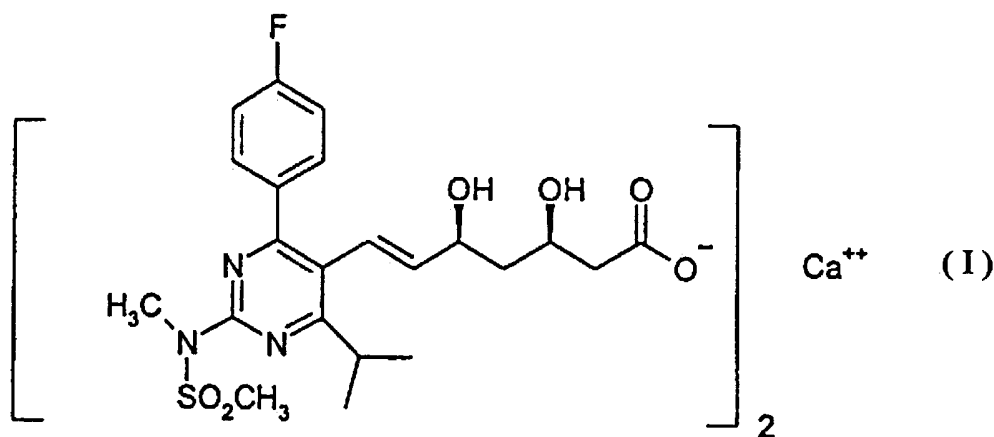
## Farmaceutická kompozice a použití terciární fosforečnanové soli

### Oblast techniky

5

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

10



### Dosavadní stav techniky

15

Uvedené čínidlo je popsáno jako inhibitor 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA-reduktázy (HMG CoA-reduktáza) ve zveřejněné evropské patentové přihlášce EP 0 521 471 a v publikaci Bio-organic and Medicinal Chemistry, (1977), 5(2), 437-444 a je použitelné při léčení hypercholesterolemie, hyperlipidoproteinemie a aterosklerózy.

20

Problém související s uvedeným čínidlem spočívá v tom, že toto čínidlo je náchylné k rozkladu za určitých podmínek. Tento sklon k degradaci uvedeného čínidla činí obtížným formulovat a poskytnout farmaceutickou kompozici s odpovídající dobou skladovatelnosti. Hlavními takto vytvořenými degradačními produkty jsou odpovídající (3R,5S)-lakton (tento bude dále označován jako „lakton“) a oxidační produkt (tento bude dále označován jako „B2“), ve kterém je hydroxy-skupina přilehlá ke dvojné vazbě uhlík-uhlík oxidována na ketonovou funkci.

25

Je proto důležité nalézt farmaceutickou kompozici uvedeného čínidla, která by zůstala stabilní po prolongované časové periodu. Je rovněž výhodné, aby taková kompozice měla dobrou schopnost tečení, což napomáhá zpracování kompozice do jednotkových dávkovacích forem, například do formy tablet, a dobré dezintegrační a rozpouštěcí charakteristiky v případě, že je zpracována do formy tablet pro perorální podání, přičemž uvedené tablety mohou obsahovat různé dávkové jednotky účinné látky. Konečně je rovněž žádoucí, aby takové tablety měly vhodnou velikost za účelem snadného podání.

30

35

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

40

Nyní byla nalezena nová farmaceutická kompozice uvedeného činidla, která má výhodné vlastnosti a která řeší jeden nebo více problémů souvisejících s formulováním uvedeného činidla.

5

### Podstata vynálezu

Prvním předmětem vynálezu je použití terciární fosforečnanové soli, jejíž kation je vícevalenční, pro stabilizaci uvedeného činidla.

10

Uvedená terciární fosforečnanová sůl, jejíž kation je vícevalenční, zahrnuje například fosforečnan vápenatý, fosforečnan hořečnatý a fosforečnan hlinitý. Výhodný je fosforečnan vápenatý.

15

Výhodný poměr terciární fosforečnanové soli k uvedenému činidlu ve farmaceutické kompozici je roven 1 : 50 až 50 : 1, zejména 1 : 10 až 10 : 1 a výhodněji 1 : 5 až 10 : 1.

20

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

25

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

30

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

35

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

40

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

45

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

50

Další vhodná plniva, pojiva, dezintegrační činidla, maziva a dodatečné pomocné látky, které mohou být použity v rámci vynálezu, jsou popsány v Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2. vydání, American Pharmaceutical Association; The Theory and Practice of Industrial Pharmacy, 2. vydání, Lachman, Leon, 1976; Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets Volume 1, 2. vydání, Lieberman, Hebert A. a kol., 1989; Modern Pharmaceutics, Banker, Gilbert a Rhodes, Christopher T, 1979; a v Remington's Pharmaceutical Sciences, 15. vydání, 1975.

Výhodně bude uvedené činidlo přítomno v množství v rozmezí od 1 do 50 % hmotn. a výhodně v množství v rozmezí od 1 do 20 % hmotn. (zejména v množství v rozmezí od 2 do 15 % hmotn.), vztaženo na hmotnost kompozice.

5 Výhodně bude terciární fosforečnanová sůl, jakou je fosforečnan vápenatý, přítomna v množství v rozmezí od 1 do 50 % hmotn., například v množství v rozmezí od 1 do 25 % hmotn., zejména v množství v rozmezí od 1 do 20 % hmotn. a obzvláště v množství v rozmezí od 5 do 18 % hmotn., vztaženo na hmotnost kompozice.

10 Výhodně bude alespoň jedno plnivo přítomno v množství v rozmezí od 30 do 90 % hmotn., vztaženo na hmotnost kompozice.

Výhodně bude alespoň jedno pojivo přítomno v množství v rozmezí od 2 do 90 % hmotn., vztaženo na hmotnost kompozice.

15 Výhodně bude alespoň jedno dezintegrační činidlo přítomno v množství v rozmezí od 2 do 10 % hmotn., a zejména v množství v rozmezí od 4 do 6 % hmotn., vztaženo na hmotnost kompozice.

20 Je třeba uvést, že určitá specifická pomocná látka může současně působit jako pojivo i plnivo nebo jako pojivo, plnivo a dezintegrační činidlo. Typicky se kombinované množství plniva, pojiva a dezintegračního činidla pohybuje například v rozmezí od 70 do 90 % hmotn., vztaženo na hmotnost kompozice.

25 Výhodně bude alespoň jedno mazivo přítomno v množství v rozmezí od 0,5 do 3 % hmotn., zejména v množství v rozmezí od 1 do 2 % hmotn., vztaženo na hmotnost kompozice.

30 Výhodné kompozice podle vynálezu zahrnují například kompozice obsahující uvedené činidlo, fosforečnan vápenatý a pomocné látky zvolené z množiny zahrnující laktózu, mannitol, mikrokrytalickou celulózu, povidon, crosopovidon, škrob-glykolan sodný a stearát hořečnatý. Výhodné nezávislé kompozice podle vynálezu zahrnují například kompozice obsahující uvedené činidlo, fosforečnan vápenatý, mikrokrytalickou celulózu, laktózu, škrob-glykolan sodný, butylovaný hydroxytoluen a stearát hořečnatý; kompozice obsahující uvedené činidlo, povidon, fosforečnan vápenatý, mikrokrytalickou celulózu, mannitol, škrob-glykolan sodný, butylovaný hydroxytoluen a stearát hořečnatý; kompozice obsahující uvedené činidlo, fosforečnan vápenatý, crosopovidon, mikrokrytalickou celulózu, laktózu a stearát hořečnatý; a kompozice obsahující uvedené činidlo, povidon, fosforečnan vápenatý, mikrokrytalickou celulózu, laktózu, škrob-glykolan sodný, stearát hořečnatý a butylovaný hydroxytoluen. V případě, že se použijí laktóza a mikrokrytalická celulóza, potom jsou tyto látky výhodně přítomné ve hmotnostním poměru asi 1 : 1 až 3 : 1.

40 Obzvláště zajímavé kompozice podle vynálezu zahrnují například specifické formy provedení vynálezu uvedené v dále zařazených příkladech.

45 Farmaceutická kompozice podle vynálezu může být připravena za použití standardních technik a výrobních postupů, které jsou velmi dobře známé ve farmaceutickém průmyslu, například smíšením za sucha jednotlivých složek farmaceutické kompozice. Tak například se smísí dohromady uvedené činidlo a terciární fosforečnanová sůl (například fosforečnan vápenatý), jejíž kation je vícevalenční, jedno nebo několik plniv, jedno nebo několik pojiv a jedno nebo několik dezintegračních činidel, jakož i případně další přídatné pomocné látky. Jednotlivé složky směsi 50 anebo směs samotná mohou být prosety na sítu, které má velikost ok například rovnou 400 až 700  $\mu\text{m}$ . Ke směsi se potom přidá mazivo, které může být rovněž proseto, načež se v mísení pokračuje až do doby, kdy se získá homogenní směs. Získaná směs se potom slisuje do tvaru tablet. Alternativně může být rovněž použita technika granulace za mokra. Tak například se smísí 55 dohromady uvedené činidlo, terciární fosforečnanová sůl, jejíž kation je vícevalenční, jedno nebo několik plniv, jedno nebo několik pojiv a část dezintegračního činidla, jakož i případně další

přídavné pomocné látky a to za použití granulátoru, ve kterém se prášková směs granuluje s malým množstvím přečištěné vody. Granulát se potom vysuší a vede skrze mlyn. K mletému granulátu se přidá zbytek dezintegračního činidla a mazivo a rezultující homogenní směs se slisuje do tvaru tablet. Je třeba uvést, že je možné rovněž použít na základě principů velmi dobře známých v daném oboru i modifikace uvedené techniky granulace za mokra, včetně záměny pořadí přísadkových jednotlivých složek směsi a prosetí a mísení před lisováním do tablet.

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

V následující části popisu bude vynález ilustrován pomocí konkrétních příkladů kompozic obsahujících jako uvedené činidlo vápenatou sůl vzorce I. Tyto příklady mají pouze ilustrační charakter a nikterak neomezují rozsah vynálezu, který je jednoznačně vymezen patentovými nároky.

#### Příklady provedení vynálezu

25

##### Příklad 1

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

35

Činidlo, mikrokrytalická celulóza, monohydrát laktózy, škrob-glykolan sodný, fosforečnan vápenatý a butylovaný hydroxytoluen se společně mísí po dobu 10 minut. Stearát hořečnatý se proseje přes síto s velikostí ok 425  $\mu\text{m}$  a přidá se k získané směsi, která se potom mísí ještě po dobu tří minut. Vzniklá homogenní směs se potom lisuje do tablet.

40

Získané tablety byly skladovány při teplotě 70 °C a 80% relativní vlhkosti po dobu jednoho týdne. Po uplynutí jednoho týdne bylo zjištěno, že tablety obsahují pouze 0,11 % hmotn. oxidačního produktu B2 a pouze 0,50 % hmotn. laktonu. Pro srovnání lze uvést, že v obdobné formulaci, ve které však bylo 20,0 mg fosforečnanu vápenatého (tj. terciární fosforečnanové soli), došlo po uplynutí týdne za stejných podmínek k vytvoření 0,23 % hmotn. oxidačního produktu B2 a 15,61 % hmotn. laktonu.

45

## Příklad 2

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

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

Získané tablety byly potom skladovány při teplotě 70 °C a relativní vlhkosti 80 % po dobu jednoho týdne. Po uplynutí tohoto týdne bylo zjištěno, že tablety obsahují pouze 0,06 % hmotn. oxidačního produktu B2 a pouze 2,22 % hmotn. laktonu.

25

## Příklad 3

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

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

45

Takto získané tablety byly potom skladovány při teplotě 70 °C a 80% relativní vlhkosti po dobu jednoho týdne. Po uplynutí tohoto týdne bylo zjištěno, že tablety obsahují pouze 0,19 % hmotn. oxidačního produktu B2 a pouze 2,71 % hmotn. laktonu.

50

## Příklad 4

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

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

Získané tablety se skladují při teplotě 70 °C a 80% relativní vlhkosti po dobu jednoho týdne. Po uplynutí této doby bylo zjištěno, že tablety obsahují pouze 0,23 % hmotn. oxidačního produktu B2 a pouze 0,28 % hmotn. laktonu. Pro srovnání lze uvést, že v obdobné formulaci, ve které bylo 20,0 mg fosforečnanu vápenatého (tj. terciární fosforečnanové soli) nahrazeno 20,0 mg hydrogenfosforečnanu vápenatého (tj. sekundární fosforečnanové soli), došlo po uplynutí týdne za stejných podmínek k tvorbě 0,19 % hmotn. oxidačního produktu B2 a 28,15 % hmotn. laktonu.

## PATENTOVÉ NÁROKY

1. Farmaceutická kompozice, **v y z n a ě n á t í m**, že obsahuje kyselinu (E)-7-[4-(4-fluorfenyl)-6-izopropyl-2-[methyl(methylsulfonyl)amino]pyrimidin-5-yl-(3R,5S)-3,5-di-hydroxyhept-6-enovou nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl jako účinnou látku a terciární fosforečnanovou sůl, jejíž kation je vícevalenční.
2. Farmaceutická kompozice podle nároku 1, **v y z n a ě n á t í m**, že terciární fosforečnanová sůl, jejíž kation je vícevalenční, je zvolena z množiny zahrnující fosforečnan vápenatý, fosforečnan hořečnatý a fosforečnan hlinitý.
3. Farmaceutická kompozice podle nároku 1 nebo 2, **v y z n a ě n á t í m**, že terciární fosforečnanovou solí, jejíž kation je vícevalenční, je fosforečnan vápenatý.
4. Farmaceutická kompozice podle některého z nároků 1 až 3, **v y z n a ě n á t í m**, že hmotnostní poměr terciární fosforečnanové soli k účinné látce je roven 1 : 50 až 50 : 1.
5. Farmaceutická kompozice podle některého z předcházejících nároků, **v y z n a ě n á t í m**, že dodatečně obsahuje alespoň jedno plnivo, pojivo, dezintegrační činidlo nebo mazivo.

6. Farmaceutická kompozice pro perorální podání, **v y z n a ě n á t í m**, že obsahuje (E)-7-[4-(4-fluorfenyl)-6-izopropyl-2-[methyl(methylsulfonyl)amino]pyrimidin-5-yl]-(3R,5S)-3,5-dihydroxyhept-6-enovou kyselinu nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl jako účinnou látku, jedno nebo více plniv, jedno nebo více pojiv, jedno nebo více dezintegračních činidel, jedno nebo několik maziv a terciární fosforečnanovou sůl, jejíž kation je vícevalenční.
7. Farmaceutická kompozice podle nároku 6, **v y z n a ě n á t í m**, že účinná látka je přítomna v množství 1 až 50 % hmotn., vztaženo na hmotnost kompozice.
8. Farmaceutická kompozice podle nároku 6 nebo 7, **v y z n a ě n á t í m**, že terciární fosforečnanová sůl je přítomna v množství 1 až 50 % hmotn., vztaženo na hmotnost kompozice.
9. Farmaceutická kompozice podle nároku 6, 7 nebo 8, **v y z n a ě n á t í m**, že plnivo je přítomno v množství 30 až 90 % hmotn., vztaženo na hmotnost kompozice.
10. Farmaceutická kompozice podle některého z nároků 6 až 8, **v y z n a ě n á t í m**, že pojivo je přítomno v množství 2 až 90 % hmotn., vztaženo na hmotnost kompozice.
11. Farmaceutická kompozice podle některého z nároků 6 až 10, **v y z n a ě n á t í m**, že dezintegrační činidlo je přítomno v množství 2 až 10 % hmotn., vztaženo na hmotnost kompozice.
12. Farmaceutická kompozice podle některého z nároků 6 až 11, **v y z n a ě n á t í m**, že mazivo je přítomno v množství 0,5 až 3 % hmotn., vztaženo na hmotnost kompozice.
13. Farmaceutická kompozice podle nároku 6, **v y z n a ě n á t í m**, že obsahuje kyselinu (E)-7-[4-(4-fluorfenyl)-6-izopropyl-2-[methyl(methylsulfonyl)amino]pyrimidin-5-yl]-(3R,5S)-3,5-dihydroxyhept-6-enovou nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl jako účinnou látku, fosforečnan vápenatý, mikrokrystalickou celulózu, laktózu, škrob-glykolan sodný, butylovaný hydroxytoluen a stearát hořečnatý.
14. Farmaceutická kompozice podle nároku 6, **v y z n a ě n á t í m**, že obsahuje kyselinu (E)-7-[4-(4-fluorfenyl)-6-izopropyl-2-[methyl(methylsulfonyl)amino]pyrimidin-5-yl]-(3R,5S)-3,5-dihydroxyhept-6-enovou nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl jako účinnou látku, fosforečnan vápenatý, povidon, mikrokrystalickou celulózu, mannitol, škrob-glykolan sodný, butylovaný hydroxytoluen a stearát hořečnatý.
15. Farmaceutická kompozice podle nároku 6, **v y z n a ě n á t í m**, že obsahuje kyselinu (E)-7-[4-(4-fluorfenyl)-6-izopropyl-2-[methyl(methylsulfonyl)amino]pyrimidin-5-yl]-(3R,5S)-3,5-dihydroxyhept-6-enovou nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl jako účinnou látku, fosforečnan vápenatý, crosopovidon, mikrokrystalickou celulózu, laktózu a stearát hořečnatý.
16. Farmaceutická kompozice podle nároku 6, **v y z n a ě n á t í m**, že obsahuje kyselinu (E)-7-[4-(4-fluorfenyl)-6-izopropyl-2-[methyl(methylsulfonyl)amino]pyrimidin-5-yl]-(3R,5S)-3,5-dihydroxyhept-6-enovou nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl jako účinnou látku, fosforečnan vápenatý, povidon, mikrokrystalickou celulózu, laktózu, škrob-glykolan sodný, butylovaný hydroxytoluen a stearát hořečnatý.
17. Farmaceutická kompozice podle některého z předcházejících nároků, **v y z n a ě n á t í m**, že účinnou látkou je vápenatá sůl kyseliny (E)-7-[4-(4-fluorfenyl)-6-izopropyl-2-[methyl(methylsulfonyl)amino]pyrimidin-5-yl]-(3R,5S)-3,5-dihydroxyhept-6-enové.



18. Použití terciární fosforečnanové soli, jejíž kation je vícevalenční, pro stabilizaci kyseliny (E)-7-[4-(4-fluorfenyl)-6-izopropyl-2-[methyl(methylsulfonyl)amino]pyrimidin-5-yl]- (3R,5S)-3,5-dihydroxyhept-6-enové nebo její farmaceuticky přijatelné soli.
- 5 19. Použití podle nároku 18, při kterém je terciární fosforečnanová sůl, jejíž kation je vícevalenční, zvolena z množiny zahrnující fosforečnan vápenatý, fosforečnan hořečnatý a fosforečnan hlinitý.
- 10 20. Použití podle nároku 18 nebo 19, při kterém je terciární fosforečnanovou solí, jejíž kation je vícevalenční, fosforečnan vápenatý.

---

Konec dokumentu

---

15