

1. Фармацевтична композиція, яка включає:

першу гранульовану композицію, що містить валсартану динатрієву сіль, де першу гранульовану композицію отримують шляхом вологої грануляції у псевдозрідженому шарі; і другу композицію, що складається з сакубітрилу натрієвої солі, та щонайменше одного ексципієнта, вибраного з групи, що складається з розпушувача, змашувальної речовини, розріджувача та ковзної речовини, та яка є негранульованою композицією, при цьому перша гранульована композиція утворює внутрішньогранульну фазу та друга негранульована композиція утворює позагранульну фазу.

2. Композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що валсартану динатрієва сіль має ступінь кристалічності не більше 90, переважно не більше 80, більш переважно не більше 70, більш переважно не більше 60 і більш переважно не більше 50, і більш переважно не більше 40, більш переважно не більше 30 і зокрема не більше 20 %.

3. Композиція за п. 1 або 2, яка **відрізняється** тим, що щонайменше частина валсартану динатрієвої солі перебуває в аморфній формі.

4. Композиція за п. 3, яка **відрізняється** тим, що щонайменше 80 % мас. валсартану динатрієвої солі, присутньої в композиції, перебуває в аморфній формі; переважно щонайменше 85 % мас., більш переважно щонайменше 90 % мас. і зокрема повна кількість.

5. Композиція за будь-яким з попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що щонайменше частина сакубітрилу натрієвої солі присутня в кристалічній формі.

6. Композиція за будь-яким з попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що щонайменше 80 % мас. сакубітрилу натрієвої солі, присутньої в композиції, перебуває в кристалічній формі; переважно щонайменше 85, більш переважно щонайменше 90, більш переважно щонайменше 95 і більш переважно щонайменше 98, і більш переважно щонайменше 99 % мас., і зокрема повна кількість.

7. Композиція за будь-яким з попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що вагове співвідношення валсартану динатрієвої солі і сакубітрилу натрієвої солі має значення в діапазоні від 1,5:1,0 до 1,0:1,5, переважно від 1,4:1,0 до 1,0:1,4, більш переважно від 1,3:1,0 до 1,0:1,3, більш переважно від 1,2:1,0 до 1,0:1,2 і більш переважно від 1,1:1,0 до 1,0:1,1.

8. Композиція за будь-яким з попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що ваговий вміст першої гранульованої композиції становить щонайменше 40, переважно щонайменше 45, більш переважно щонайменше 50, більш переважно щонайменше 55 і більш переважно щонайменше 60, і більш переважно щонайменше 65, більш переважно щонайменше 69 і зокрема щонайменше 73 % мас.;

не більше 96, переважно не більше 92, більш переважно не більше 88, більш переважно не

більше 84 і більш переважно не більше 80, і більш переважно не більше 76, більш переважно не більше 73 і зокрема не більше 68 % мас.; та/або має значення в діапазоні $61 \pm 2,0$ або $66 \pm 5,0$, або $66 \pm 2,0$, або 71 ± 10 , або $71 \pm 5,0$, або $71 \pm 2,0$, або 76 ± 15 , або 76 ± 10 , або $76 \pm 5,0$, або $76 \pm 2,0$ % мас.; в кожному випадку відносно загальної ваги композиції.

9. Композиція за будь-яким з попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що ваговий вміст другої композиції становить щонайменше 3,0, переважно щонайменше 7,0, більш переважно щонайменше 11, більш переважно щонайменше 15 і більш переважно щонайменше 19, і більш переважно щонайменше 23, більш переважно щонайменше 27 і зокрема щонайменше 32 % мас.;

не більше 60, переважно не більше 55, більш переважно не більше 50, більш переважно не більше 45 і більш переважно не більше 40, і більш переважно не більше 35, більш переважно не більше 31 і зокрема не більше 27 % мас.; та/або

має значення в діапазоні $23 \pm 2,0$ або $25 \pm 4,0$, або $25 \pm 2,0$, або $27 \pm 6,0$, або $27 \pm 4,0$, або $27 \pm 2,0$, або $29 \pm 8,0$, або $29 \pm 6,0$, або $29 \pm 4,0$, або $29 \pm 2,0$, або 31 ± 10 , або $31 \pm 8,0$, або $31 \pm 6,0$, або $31 \pm 4,0$, або $31 \pm 2,0$, або 33 ± 12 , або 33 ± 10 , або $33 \pm 8,0$, або $33 \pm 6,0$, або $33 \pm 4,0$, або $33 \pm 2,0$ % мас.;

в кожному випадку відносно загальної ваги композиції.

10. Композиція за будь-яким з попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що перша гранульована композиція включає один чи декілька розріджувачів, одне чи декілька зв'язуючих, один чи декілька розпушувачів, одну чи декілька ковзних речовин, одну чи декілька змащувальних речовин та/або їх суміші.

11. Композиція за п. 10, яка **відрізняється** тим, що перша гранульована композиція містить: валсартану динатрієву сіль, переважно із загальним ваговим вмістом від 22 до 30 % мас.; необов'язково, один розріджувач, переважно із загальним ваговим вмістом від 17 до 34 % мас.;

одну зв'язуючу речовину, переважно із загальним ваговим вмістом від 0,01 до 6,5 % мас., переважно від 2,5 до 6,5 % мас.;

один або два розпушувачі, переважно із загальним ваговим вмістом від 0,01 до 15 % мас., більш переважно від 4,0 до 15 % мас.; і, необов'язково,

одну або дві ковзні речовини, переважно із загальним ваговим вмістом від 0,5 до 2,0 % мас., в кожному випадку відносно загальної ваги композиції.

12. Композиція за будь-яким з попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що перша гранульована композиція містить:

валсартану динатрієву сіль, переважно із загальним ваговим вмістом від 22 до 30 % мас.;

необов'язково, мікрокристалічну целюлозу або маніт як розріджувач; переважно із загальним ваговим вмістом від 17 до 34 % мас.;

полівінілпіролідон або гідроксипропілцелюлозу, яка не є гідроксипропілцелюлозою з низьким ступенем заміщення, як зв'язуючу речовину; переважно із загальним ваговим вмістом від 0,01 до 6,5 % мас., переважно від 2,5 до 6,5 % мас.;

гідроксипропілцелюлозу з низьким ступенем заміщення та/або кросповідон як розпушувач; переважно із загальним ваговим вмістом від 0,01 до 15 % мас., більш переважно від 4,0 до 15 % мас.; і, необов'язково,

тальк та/або колоїдний діоксид кремнію як ковзну речовину; переважно із загальним ваговим вмістом від 0,5 до 2,0 % мас.;

в кожному випадку відносно загальної ваги композиції.

13. Композиція за будь-яким з попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що друга композиція складається з:

сакубітрилу натрієвої солі;

одного розпушувача; і,

необов'язково, однієї змащувальної речовини.

14. Композиція за п. 13, яка **відрізняється** тим, що друга композиція складається з:

сакубітрилу натрієвої солі, переважно із загальним ваговим вмістом від 20 до 28 % мас.;

одного розпушувача, переважно із загальним ваговим вмістом від 1,0 до 5,0 % мас.; і, необов'язково,

однієї змащувальної речовини, переважно із загальним ваговим вмістом від 2,5 до 3,5 % мас.;

в кожному випадку відносно загальної ваги композиції.

15. Композиція за п. 14, яка **відрізняється** тим, що друга композиція складається з:

сакубітрилу натрієвої солі, переважно із загальним ваговим вмістом від 20 до 28 % мас.;

кросповідону, переважно із загальним ваговим вмістом від 1,0 до 5,0 % мас.; і,

необов'язково, стеарату магнію; переважно із загальним ваговим вмістом від 2,5 до 3,5 % мас.,

в кожному випадку відносно загальної ваги композиції.

16. Фармацевтична дозована форма, яка включає фармацевтичну композицію за будь-яким з попередніх пунктів.

17. Фармацевтична дозована форма за п. 16, яка **відрізняється** тим, що є ущільненою або пресованою.

18. Фармацевтична дозована форма за п. 16 або 17, яка **відрізняється** тим, що призначена для перорального введення.

19. Фармацевтична дозована форма за будь-яким з пп. 16-18, яку вибирають з групи, що складається з таблеток, мінітаблеток, мікротаблеток, таблеток з покриттям, мінітаблеток з покриттям, мікротаблеток з покриттям, пілюль, порошків, пастилок, саше, м'яких желатинових капсул, твердих желатинових капсул та супозиторіїв; переважно таблеток.

20. Фармацевтична дозована форма за будь-яким з пп. 16-19, яка **відрізняється** тим, що дозована форма є таблеткою з плівковим покриттям.

21. Спосіб одержання фармацевтичної композиції за будь-яким з пп. 1-15, який включає стадії, за якими:

(a) отримують гранулюючу рідину шляхом розчинення гідроксиду натрію у розчиннику з наступним додаванням валсартану вільної кислоти з отриманням валсартану динатрієвої солі, з наступним додаванням однієї чи декількох зв'язуючих речовин;

(b) отримують суміш для гранулювання шляхом додавання одного чи декількох розріджувачів, одного чи декількох розпушувачів, однієї чи декількох ковзних речовин та/або однієї чи декількох зв'язуючих речовин до гранулюючої рідини, отриманої на стадії (a);

(c) здійснюють вологе гранулювання в псевдозрідженому шарі суміші для гранулювання, одержаної на стадії (b), з одержанням першої гранульованої композиції; і

(d) отримують другу композицію, шляхом змішування сакубітрилу натрію та щонайменше одного ексципієнта, вибраного з групи, що складається з розпушувача, змашувальної речовини, розріджувача та ковзної речовини; причому друга композиція є негранульованою порошкоподібною сумішшю;

(e) змішують першу гранульовану композицію, одержану на стадії (c), з другою композицією, отриманою на стадії (d), з одержанням при цьому суміші для пресування, яка включає першу гранульовану композицію, що містить валсартану динатрієву сіль, одержану на стадії (c), яка утворює внутрішньогранульну фазу, та другу негранульовану композицію, що містить сакубітрил натрію, одержану на стадії (d), яка утворює позагранульну фазу;

(f) отриману суміш пресують в таблетки;

(g) на отримані таблетки наносять плівкове покриття.

22. Спосіб за п. 21, який **відрізняється** тим, що розчинник, передбачений на стадії (a), вибирають з групи, що складається з води, ацетону, етанолу та їх сумішей.

23. Спосіб за п. 22, який **відрізняється** тим, що розчинник, передбачений на стадії (a), є водою.