

ГАЛУЗЬ ТЕХНІКИ

Даний винахід стосується фармацевтичної композиції, яка включає суміш першої гранульованої композиції, що включає валсартану динатрієву сіль, та другої композиції, яка переважно є негранульованою, що включає або по суті складається із сакубітрилу натрієвої солі. Друга композиція може бути негранульованою або гранульованою. Даний винахід додатково стосується фармацевтичної дозованої форми, що включає таку фармацевтичну композицію, та способу одержання такої фармацевтичної композиції.

РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

Фармацевтичні композиції та дозовані форми, що включають валсартан, відомі з рівня техніки, наприклад, з WO 2008 076 780 A2, KR 2014 009 2695 A та JP 2015 209 386 A.

Комбінації фармацевтичних засобів, що включають валсартан та сакубітрил, відомі з рівня техніки. Оригінальний лікарський препарат ентресто (Entresto®), що поставляється фірмою Novartis, містить співкристалічний комплекс натрієвих солей сакубітрилу та валсартану. Ентресто поставляється для перорального введення як таблетки з плівковим покриттям з негайним вивільненням в трьох дозуваннях: 24/26, 49/51 та 97/103, що містять 24,3 мг сакубітрилу/25,7 мг валсартану, 48,6 мг сакубітрилу/51,4 мг валсартану, і 97,2 мг сакубітрилу/102,8 мг валсартану, відповідно. Згідно з інформацією, опублікованою Європейським агентством з оцінки лікарських засобів (EMA) в Європейському звіті з оцінки лікарського препарату (EPAR), ця комбінація приводить до більш високої biodostupnosti валсартану у порівнянні з рецептурами, що включають тільки валсартан або валсартан в інших комбінаціях.

Різні дозовані форми, що включають валсартан та сакубітрил або їх фармацевтично прийнятні солі в аморфній або кристалічній формі з одним чи декількома фармацевтично прийнятними ексципієнтами відомі з рівня техніки. У зв'язку з цим можна послатися, наприклад, на WO 2017 042700 A1, WO 2017 036420 A1, WO 2017 020841 A1, WO 2017 012917 A1, WO 2017 009784 A1 та WO 2017 000864 A1.

Поміж таких дозованих форм, дозовані форми, що включають валсартан та сакубітрил як дві окремі активні сполуки в окремих субстанціях, також відомі з рівня техніки, наприклад, з WO 2017 012600 A1, WO 2019 008485 A1, WO 2019 020706 A1 та EP 3766484 A1.

Фармацевтичні композиції відомого рівня техніки, що включають валсартан та сакубітрил, та способи їх одержання є незадовільними в усіх відношеннях, і тому існує потреба в удосконалених фармацевтичних композиціях.

Коли фармацевтичні композиції містять сакубітрил та валсартан в одній фазі, фізична та хімічна стабільність обох активних інгредієнтів може бути зниженою, наприклад, внаслідок утворення тринатрієвої солі сакубітрилу та валсартану.

Коли фармацевтичні композиції, що включають сакубітрил та валсартан, виготовляють способами, що включають сухе гранулювання, виробничий процес дуже сильно залежить від матеріалів, що надходять на гранулювання. Наприклад, різні розміри частинок активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) можуть призводити до проблем під час вальцювання через погану сипучість.

СУТЬ ВИНАХОДУ

Метою даного винаходу є створення фармацевтичних композицій, що включають валсартан та сакубітрил, які мають переваги у порівнянні з відомим рівнем техніки. Фармацевтичні композиції повинні мати поліпшену стабільність та сипучість, що покращує технологічність сумішей для таблетування. Додатково, метою винаходу є створення фармацевтичних дозованих форм, що включають валсартан та сакубітрил, які мають переваги у порівнянні з відомим рівнем техніки. Фармацевтичні дозовані форми повинні забезпечувати стабільні та швидкі профілі розчинення та можливість виготовлення у простий спосіб.

Ця мета досягається об'єктом формули винаходу.

Несподівано було знайдено, що можуть бути виготовлені кращі фармацевтичні композиції, що включають першу гранульовану композицію та другу композицію, яка переважно є негранульованою. Перша гранульована композиція включає валсартану динатрієву сіль, переважно в аморфній формі. Друга композиція, яка переважно є негранульованою, включає сакубітрилу натрієву сіль, переважно в кристалічній формі. Друга композиція може бути негранульованою або гранульованою. Несподівано було знайдено, що такі гранульовані фармацевтичні композиції демонструють поліпшену стабільність у порівнянні з фармацевтичними композиціями, що містять обидва активні інгредієнти в одній фазі. Несподівано було знайдено, що обидва активні інгредієнти залишаються в бажаній формі протягом усього терміну придатності.

Додатково, несподівано було знайдено, що такі гранульовані фармацевтичні композиції можуть бути переважно виготовлені вологиим гранулюванням. При виготовленні першої гранульованої композиції, що включає валсартану динатрієву сіль, вологиим гранулюванням, можуть бути досягнуті поліпшені характеристики сипучості грануляту у порівнянні із сухим гранулюванням. Несподівано було знайдено, що вологе гранулювання, наприклад, гранулювання у псевдозрідженому шарі, з валсартану динатрієвою сіллю, розчищеною в гранулюючій рідині, приводить до меншого часу сипучості та

меншого природного укосу в порівнянні із сухим гранулюванням валсартану динатрієвої солі.

Крім того, несподівано було знайдено, що коли валсартану динатрієву сіль розчиняють в гранулюючій рідині, яку використовують для вологого гранулювання, забезпечується надійний процес гранулювання. В таких умовах вологого гранулювання, розмір частинок валсартану, що надходять на гранулювання, не впливає на процес гранулювання і розмір гранул може бути передбачений та легко контролюється. Додатково, профілі розчинення дозованих форм, виготовлених з таких гранул, є стабільними.

Крім того, несподівано було знайдено, що валсартану динатрієва сіль може переважно гранулюватися з водних гранулюючих рідин, тобто можна уникати використання органічних розчинників, які інакше потребуватимуть специфічного обладнання для гранулювання та заходів безпеки.

Додатково, несподівано було знайдено, що сакубітрил натрію може бути доданий під час виготовлення фармацевтичної композиції (суміші для таблетування) як друга композиція, що переважно є негранульованою, тому що сипучість сакубітрилу натрію є достатньою для забезпечення гарного рівня технологічності. Друга композиція може бути негранульованою або гранульованою, і коли друга композиція є другою гранульованою композицією, вона може бути гранульованою сухим методом, гранульованою з гарячого розплаву або гранульованою вологим методом.

Перший аспект винаходу стосується фармацевтичної композиції, яка включає суміш

- першої гранульованої композиції, що включає валсартану динатрієву сіль; і

- другої композиції, переважно негранульованої композиції, що включає або по суті складається із сакубітрилу натрієвої солі. Друга композиція може бути негранульованою або гранульованою.

Передбачається, що валсартан може бути використаний в формі валсартану динатрієвої солі або альтернативно в формі вільної кислоти, причому валсартану динатрієва сіль утворюється *in situ*. Передбачається, що валсартану динатрієва сіль може утворюватися *in situ* шляхом введення в контакт вільної кислоти з придатною сполукою натрію, такою як, наприклад, гідроксид натрію.

Для цілей даного опису винаходу, якщо прямо не визначено інше, "по суті складається з" або "по суті повна кількість" переважно стосується вмісту, що становить щонайменше 95 % мас., переважно щонайменше 98 % мас., більш переважно щонайменше 99,0 % мас., і більш переважно щонайменше 99,90 % мас., і зокрема 100 % мас.

Якщо прямо не визначено інше, всі посилання на Європейську Фармакопею (Євр. Фарм.) стосуються 10-го видання в версії, чинній на 1 травня 2021 р.

ДЕТАЛЬНИЙ ОПИС

В переважних варіантах здійснення, фармацевтична композиція відповідно до винаходу є твердою сумішшю, що містить

- першу гранульовану композицію (внутрішньогранульну фазу); і
- другу композицію, яка є негранульованою (позагранульну фазу).

Хоча передбачається, що перша гранульована композиція може бути виготовлена сухим гранулюванням, гранулюванням з гарячого розплаву або вологим гранулюванням, переважно першу гранульовану композицію отримують вологим гранулюванням (див. Приклади 1-14).

В інших переважних варіантах здійснення, фармацевтична композиція відповідно до винаходу є твердою сумішшю, що містить

- першу гранульовану композицію (першу внутрішньогранульну фазу); і
- другу композицію, яка є також гранульованою, тобто другу гранульовану композицію (другу внутрішньогранульну фазу).

В ще інших переважних варіантах здійснення, фармацевтична композиція відповідно до винаходу є твердою сумішшю, що містить

- першу гранульовану композицію (першу внутрішньогранульну фазу);
- другу композицію яка є також гранульованою, тобто другу гранульовану композицію (другу внутрішньогранульну фазу); і
- третю композицію, яка переважно є негранульованою (позагранульну фазу).

В переважних варіантах здійснення, друга гранульована композиція була одержана сухим гранулюванням або гранулюванням з гарячого розплаву, переважно сухим гранулюванням, наприклад, вальцюванням (див. Приклад 8).

В інших переважних варіантах здійснення, друга гранульована композиція була одержана вологим гранулюванням, наприклад, гранулюванням в псевдозрідженому шарі (див. Приклади 9 та 10).

В переважних варіантах здійснення, фармацевтична композиція відповідно до винаходу по суті складається з першої гранульованої композиції та другої композиції, яка переважно є негранульованою.

В інших переважних варіантах здійснення, фармацевтична композиція відповідно до винаходу по суті складається з першої гранульованої композиції, другої композиції, яка є також гранульованою (тобто другої гранульованої композиції), та третьої композиції. Переважно, третя композиція не містить ні валсартану динатрієву сіль, ані сакубітрилу натрієву сіль.

Фармацевтична композиція відповідно до винаходу може переважно вважатися проміжним продуктом, наприклад, сумішшю для таблетування, придатною для виготовлення пресованих або ущільнених фармацевтичних дозованих форм, зокрема для виготовлення таблеток.

Фармацевтична композиція відповідно до винаходу є сумішшю. Суміш включає першу гранульовану композицію та другу композицію, яка переважно є негранульованою. Суміш типово є гомогенною сумішшю, причому гранули першої гранульованої суміші ретельно змішані з компонентами другої композиції, та необов'язково з третьою композицією. Коли друга композиція є другою гранульованою композицією, гранули першої гранульованої композиції змішують з гранулами другої гранульованої композиції, та необов'язково з третьою композицією. Коли фармацевтичну композицію відповідно до винаходу, тобто суміш, що включає першу гранульовану композицію та другу композицію, пресують або ущільнюють в таблетки, одержані таким чином таблетки містять першу гранульовану композицію та другу композицію в суміші одна з одною. Іншими словами, пресування або ущільнення не дають, наприклад, шаруваті таблетки, в яких перша гранульована композиція утворює один шар і друга композиція утворює інший окремий шар.

В переважних варіантах здійснення, валсартану динатрієва сіль є по суті молекулярно диспергованою в першій гранульованій композиції.

В переважних варіантах здійснення, валсартану динатрієва сіль має ступінь кристалічності не більше 90 %, переважно не більше 80 %, переважніше не більше 70 %, переважніше не більше 60 %, і переважніше не більше 50 %, і переважніше не більше 40 %, більш переважно не більше 30 %, і зокрема не більше 20 %.

Ступінь кристалічності може бути визначений способами, відомими фахівцям. У зв'язку з цим можна послатися, наприклад, на M. Skotnicki et al., Mol. Pharmaceutics 2016, 13, 1, 211-222, назва: Characterization of Two Distinct Amorphous Forms of Valsartan by Solid-State NMR (Характеризація двох окремих аморфних форм валсартану методом твердофазового ЯМР). Відносний ступінь кристалічності може також бути визначений, наприклад, на основі рентгенівських порошкових дифрактограм. Його значення може бути визначене відомим методом розширення дифракційних максимумів (значення ПШПВ, повна ширина на половині висоти), переважно головного сигналу відбиття РПД, і переважно з використанням калібрувальної кривої для зразків відомої кристалічності.

Переважно, щонайменше частина валсартану динатрієвої солі перебуває в аморфній формі. В переважних варіантах здійснення, валсартану динатрієва сіль є по суті аморфною.

Переважно, щонайменше 80 % мас. валсартану динатрієвої солі, присутньої в композиції, перебуває в аморфній формі; переважно щонайменше 85 % мас., більш переважно щонайменше 90 % мас., і зокрема по суті повна кількість.

Переважно, по суті повна кількість валсартану динатрієвої солі, присутньої в композиції, перебуває в першій гранульованій композиції.

В переважних варіантах здійснення композиції, ваговий вміст валсартану динатрієвої солі по відношенню до загальної маси композиції становить щонайменше 7,0 % мас., переважно щонайменше 10 % мас., більш переважно щонайменше 13 % мас., більш переважно щонайменше 16 % мас., і більш переважно щонайменше 19 % мас., і більш переважно щонайменше 22 % мас., більш переважно щонайменше 25 % мас., і зокрема щонайменше 28 % мас.

В переважних варіантах здійснення композиції, ваговий вміст валсартану динатрієвої солі по відношенню до загальної маси композиції становить не більше 60 % мас., переважно не більше 55 % мас., більш переважно не більше 50 % мас., більш переважно не більше 45 % мас., і більш переважно не більше 40 % мас., і більш переважно не більше 35 % мас., більш переважно не більше 30 % мас., і зокрема не більше 25 % мас.

В переважних варіантах здійснення композиції, ваговий вміст валсартану динатрієвої солі по відношенню до загальної маси композиції має значення в діапазоні $20 \pm 2,0$ % мас., або $22 \pm 4,0$ % мас., або $22 \pm 2,0$ % мас., або $24 \pm 6,0$ % мас., або $24 \pm 4,0$ % мас., або $24 \pm 2,0$ % мас., або $26 \pm 8,0$ % мас., або $26 \pm 6,0$ % мас., або $26 \pm 4,0$ % мас., або $26 \pm 2,0$ % мас., або 30 ± 10 % мас., або $30 \pm 8,0$ % мас., або $30 \pm 6,0$ % мас., або $30 \pm 4,0$ % мас., або $30 \pm 2,0$ % мас.

Переважно, щоб окрім валсартану динатрієвої солі, інші форми валсартану не були присутні.

Переважно, щонайменше частина сакубітрилу натрієвої солі присутня в кристалічній формі.

Переважно, щонайменше 80 % мас. сакубітрилу натрієвої солі, присутньої в композиції, перебуває в кристалічній формі; переважно щонайменше 85 % мас., більш переважно щонайменше 90 % мас., більш переважно щонайменше 95 % мас., і більш переважно щонайменше 98 % мас., і більш переважно щонайменше 99 % мас., і зокрема по суті повна кількість.

Переважно, по суті повна кількість сакубітрилу натрієвої солі, присутньої в композиції, входить до другої композиції, яка може бути негранульованою або гранульованою.

В переважних варіантах здійснення композиції, ваговий вміст сакубітрилу натрієвої солі по відношенню до загальної маси композиції становить щонайменше 4,0 % мас., переважно щонайменше 7,0 % мас., більш переважно щонайменше 10 % мас., більш переважно щонайменше 13 % мас., і більш переважно щонайменше 16 % мас., і більш переважно щонайменше 19 % мас.,

більш переважно щонайменше 22 % мас., і зокрема щонайменше 25 % мас.

В переважних варіантах здійснення композиції, ваговий вміст сакубітрилу натрієвої солі по відношенню до загальної маси композиції становить не більше 55 % мас., переважно не більше 50 % мас., більш переважно не більше 45 % мас., більш переважно не більше 40 % мас., і більш переважно не більше 35 % мас., і більш переважно не більше 30 % мас., більш переважно не більше 25 % мас., і зокрема не більше 22 % мас.

В переважних варіантах здійснення композиції, ваговий вміст сакубітрилу натрієвої солі по відношенню до загальної маси композиції має значення в діапазоні $18 \pm 2,0$ % мас., або $20 \pm 4,0$ % мас., або $20 \pm 2,0$ % мас., або $22 \pm 6,0$ % мас., або $22 \pm 4,0$ % мас., або $22 \pm 2,0$ % мас., або $24 \pm 8,0$ % мас., або $24 \pm 6,0$ % мас., або $24 \pm 4,0$ % мас., або $24 \pm 2,0$ % мас., або 26 ± 10 % мас., або $26 \pm 8,0$ % мас., або $26 \pm 6,0$ % мас., або $26 \pm 4,0$ % мас., або $26 \pm 2,0$ % мас.

Переважно, щоб окрім сакубітрилу натрієвої солі, інші форми сакубітрилу не були присутні.

В переважних варіантах здійснення композиції, вагове співвідношення валсартану динатрієвої солі до 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.

Переважно, щоб окрім валсартану динатрієвої солі та сакубітрилу натрієвої солі, інші фармакологічно активні інгредієнти не були присутні.

В переважних варіантах здійснення композиції, ваговий вміст першої гранульованої композиції по відношенню до загальної маси композиції становить щонайменше 40 % мас., переважно щонайменше 45 % мас., більш переважно щонайменше 50 % мас., більш переважно щонайменше 55 % мас., і більш переважно щонайменше 60 % мас., і більш переважно щонайменше 65 % мас., більш переважно щонайменше 69 % мас., і зокрема щонайменше 73 % мас.

В переважних варіантах здійснення композиції, ваговий вміст першої гранульованої композиції по відношенню до загальної маси композиції становить не більше 96 % мас., переважно не більше 92 % мас., більш переважно не більше 88 % мас., більш переважно не більше 84 % мас., і більш переважно не більше 80 % мас., і більш переважно не більше 76 % мас., більш переважно не більше 73 % мас., і зокрема не більше 68 % мас.

В переважних варіантах здійснення композиції, ваговий вміст першої гранульованої композиції по відношенню до загальної маси композиції має значення в діапазоні $61 \pm 2,0$ % мас., або $66 \pm 5,0$ % мас., або $66 \pm 2,0$ % мас., або 71 ± 10 % мас., або $71 \pm 5,0$ % мас., або $71 \pm 2,0$ % мас., або 76 ± 15 % мас., або 76 ± 10 % мас., або $76 \pm 5,0$ % мас., або $76 \pm 2,0$ % мас.

В переважних варіантах здійснення композиції, ваговий вміст другої композиції, яка переважно є негранульованою, по відношенню до загальної маси композиції становить щонайменше 3,0 % мас., переважно щонайменше 7,0 % мас., більш переважно щонайменше 11 % мас., більш переважно щонайменше 15 % мас., і більш переважно щонайменше 19 % мас., і більш переважно щонайменше 23 % мас., більш переважно щонайменше 27 % мас., і зокрема щонайменше 32 % мас.

В переважних варіантах здійснення композиції, ваговий вміст другої композиції, яка переважно є негранульованою, по відношенню до загальної маси композиції становить не більше 60 % мас., переважно не більше 55 % мас., більш переважно не більше 50 % мас., більш переважно не більше 45 % мас., і більш переважно не більше 40 % мас., і більш переважно не більше 35 % мас., більш переважно не більше 31 % мас., і зокрема не більше 27 % мас.

В переважних варіантах здійснення композиції, ваговий вміст другої композиції, яка переважно є негранульованою, по відношенню до загальної маси композиції має значення в діапазоні $23 \pm 2,0$ % мас., або $25 \pm 4,0$ % мас., або $25 \pm 2,0$ % мас., або $27 \pm 6,0$ % мас., або $27 \pm 4,0$ % мас., або $27 \pm 2,0$ % мас., або $29 \pm 8,0$ % мас., або $29 \pm 6,0$ % мас., або $29 \pm 4,0$ % мас., або $29 \pm 2,0$ % мас., або 31 ± 10 % мас., або $31 \pm 8,0$ % мас., або $31 \pm 6,0$ % мас., або $31 \pm 4,0$ % мас., або $31 \pm 2,0$ % мас., або 33 ± 12 % мас., або 33 ± 10 % мас., або $33 \pm 8,0$ % мас., або $33 \pm 6,0$ % мас., або $33 \pm 4,0$ % мас., або $33 \pm 2,0$ % мас.

Переважно, першу гранульовану композицію гранулюють вологим методом, переважно з водного вихідного матеріалу.

Переважно, якщо друга композиція також є гранульованою композицією, друга композиція може бути гранульована вологим методом, гранульована з гарячого розплаву або гранульована сухим методом, переважно гранульована сухим методом.

Переважно, перша гранульована композиція має час сипучості не більше 60 с, переважно не більше 55 с, більш переважно не більше 50 с, більш переважно не більше 45 с, і більш переважно не більше 40 с, і більш переважно не більше 35 с, більш переважно не більше 30 с, і зокрема не більше 25 с; переважно при визначенні згідно з Євр. Фарм. 2.9.16.

Переважно, перша гранульована композиція має природний укіс не більше 70° , переважно не більше 65° , більш переважно не більше 60° , більш переважно не більше 55° , і більш переважно не більше 50° , і більш переважно не більше 45° , більш переважно не більше 40° , і зокрема не більше 37° ; переважно при визначенні згідно з Євр. Фарм. 2.9.36.

Переважно, перша гранульована композиція має насипний об'єм щонайменше 1,0 мл/г, переважно

щонайменше 1,4 мл/г, більш переважно щонайменше 1,8 мл/г, більш переважно щонайменше 2,2 мл/г, і більш переважно щонайменше 2,6 мл/г, і більш переважно щонайменше 3,0 мл/г, більш переважно щонайменше 3,4 мл/г, і зокрема щонайменше 3,8 мл/г; переважно при визначенні згідно з Євр. Фарм. 2.9.34.

Переважно, перша гранульована композиція має об'єм утруски щонайменше 0,8 мл/г, переважно щонайменше 1,1 мл/г, більш переважно щонайменше 1,4 мл/г, більш переважно щонайменше 1,7 мл/г, і більш переважно щонайменше 2,0 мл/г, і більш переважно щонайменше 2,3 мл/г, більш переважно щонайменше 2,6 мл/г, і зокрема щонайменше 2,9 мл/г; переважно при визначенні згідно з Євр. Фарм. 2.9.34.

В переважних варіантах здійснення композиції, 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.

Переважно, перша гранульована композиція включає один чи декілька розріджувачів.

Для цілей даного опису винаходу розріджувач вважається еквівалентом наповнювача. Таким чином, обидва ексципієнти виконують однакові функції, а саме збільшення ваги та поліпшення однорідності вмісту.

В переважних варіантах здійснення, один чи декілька розріджувачів незалежно один від одного вибирають з групи, що складається з

- моно- або олігосахаридів або їх похідних; переважно вибраних з лактози, наприклад, лактози моногідрату, безводної лактози, висушеної розпилюванням та/або гранульованої лактози; сахарози (sucrose), фруктози, декстратів, сахарози (saccharose), рафінози, трегалози, фруктози та декстрину;

- цукроспиртів; переважно вибраних з ксиліту, маніту, мальтиту, ізомальту та сорбіту;

- целюлози або похідних целюлози; переважно целюлози в порошку, мікрокристалічної целюлози або силікатованої мікрокристалічної целюлози;

- крохмалю або похідних крохмалю; переважно крохмалю з низьким вмістом вологи, кукурудзяного крохмалю, попередньо желатинізованого крохмалю, або попередньо желатинізованого крохмалю з низьким вмістом вологи;

- силікатів; переважно алюмометасилікату магнію, такого як неусилін (Neusilin);

- солей фосфорної кислоти; переважно кальцієвих солей фосфорної кислоти; переважно вибраних з гідрофосфату кальцію безводного та гідрофосфату кальцію гідрату;

- солей вугільної кислоти; переважно карбонату кальцію, карбонату натрію, карбонат калію, гідрокарбонату кальцію, гідрокарбонату натрію або гідрокарбонату калію;

- солей молочної кислоти; переважно лактату кальцію; і

- їх сумішей;

переважно з мікрокристалічної целюлози, сахаридів (переважно вибраних з лактози та сахарози), цукроспиртів (переважно маніту), та їх сумішей;

більш переважно маніту, мікрокристалічної целюлози (такої як Avicel PH101) та їх сумішей; більш переважно мікрокристалічної целюлози.

В переважних варіантах здійснення, загальний ваговий вміст одного чи декількох розріджувачів по відношенню до загальної маси композиції становить щонайменше 4,0 % мас., переважно щонайменше 8,0 % мас., більш переважно щонайменше 12 % мас., більш переважно щонайменше 16 % мас., і більш переважно щонайменше 20 % мас., і більш переважно щонайменше 24 % мас., більш переважно щонайменше 28 % мас., і зокрема щонайменше 32 % мас.

В переважних варіантах здійснення, загальний ваговий вміст одного чи декількох розріджувачів по відношенню до загальної маси композиції становить не більше 50 % мас., переважно не більше 45 % мас., більш переважно не більше 40 % мас., більш переважно не більше 35 % мас., і більш переважно не більше 32 % мас., і більш переважно не більше 28 % мас., більш переважно не більше 24 % мас., і зокрема не більше 20 % мас.

В переважних варіантах здійснення, загальний ваговий вміст одного чи декількох розріджувачів по відношенню до загальної маси композиції має значення в діапазоні $16 \pm 2,0$ % мас., або $18 \pm 4,0$ % мас., або $18 \pm 2,0$ % мас., або $20 \pm 6,0$ % мас., або $20 \pm 4,0$ % мас., або $20 \pm 2,0$ % мас., або 24 ± 10 % мас., або $24 \pm 6,0$ % мас., або $24 \pm 4,0$ % мас., або $24 \pm 2,0$ % мас., або 28 ± 10 % мас., або $28 \pm 6,0$ % мас., або $28 \pm 4,0$ % мас., або $28 \pm 2,0$ % мас., або 32 ± 10 % мас., або $32 \pm 6,0$ % мас., або $32 \pm 4,0$ % мас., або $32 \pm 2,0$ % мас.

Переважно, перша гранульована композиція включає одне чи декілька зв'язуючих.

В переважних варіантах здійснення, одне чи декілька зв'язуючих незалежно одне від одного вибирають з групи, що складається з

- простих ефірів целюлози; переважно вибраних з гідроксіетилцелюлози, гідроксипропілцелюлози, та гідроксипропілметилцелюлози;

- желатину;

- полівінілпіролідону; і

- їх сумішей;

переважно гідроксипропілцелюлози та полівінілпіролідону;

переважно при цьому гідроксипропілцелюлоза не є гідроксипропілцелюлозою з низьким ступенем заміщення; більш переважно полівінілпіролідону.

Полівінілпіролідон (ПВП) є лінійним полімером N-вінілпіролідону і продається, наприклад, під назвою повідон (Povidone) K30, комерційно доступний від фірми HARKE Group. ПВП типово використовують як зв'язуюче в фармацевтичних таблетках.

Для цілей даного опису винаходу гідроксипропілцелюлоза, яка переважно не є гідроксипропілцелюлозою з низьким ступенем заміщення, може містити від 53,4 % до 80,5 % гідроксипропоксигруп, в перерахунку на суху речовину. Зокрема, гідроксипропілцелюлоза не з низьким ступенем заміщення є будь-якою гідроксипропілцелюлозою, окрім гідроксипропілцелюлози з низьким ступенем заміщення. Приклади таких гідроксипропілцелюлоз, що продаються під торговельною маркою Klucel®, є комерційно доступними від фірми Ashland.

В переважних варіантах здійснення, загальний ваговий вміст одного чи декількох зв'язуючих по відношенню до загальної маси композиції становить щонайменше 2,5 % мас., переважно щонайменше 3,0 % мас., більш переважно щонайменше 3,5 % мас., більш переважно щонайменше 4,0 % мас., і більш переважно щонайменше 4,5 % мас., і більш переважно щонайменше 5,0 % мас., більш переважно щонайменше 5,5 % мас., і зокрема щонайменше 6,0 % мас.

В переважних варіантах здійснення, загальний ваговий вміст одного чи декількох зв'язуючих по відношенню до загальної маси композиції становить не більше 14 % мас., переважно не більше 12 % мас., більш переважно не більше 10 % мас., більш переважно не більше 8,0 % мас., і більш переважно не більше 6,5 % мас., і більш переважно не більше 5,5 % мас., більш переважно не більше 4,5 % мас., і зокрема не більше 3,5 % мас.

В переважних варіантах здійснення, загальний ваговий вміст одного чи декількох зв'язуючих по відношенню до загальної маси композиції має значення в діапазоні $3,0 \pm 0,5$ % мас., або $4,0 \pm 1,0$ % мас., або $4,0 \pm 0,5$ % мас., або $5,0 \pm 2,0$ % мас., або $5,0 \pm 1,0$ % мас., або $5,0 \pm 0,5$ % мас., або $6,0 \pm 3,0$ % мас., або $6,0 \pm 2,0$ % мас., або $6,0 \pm 1,0$ % мас., або $6,0 \pm 0,5$ % мас.

Переважно, перша гранульована композиція включає один чи декілька розпушувачів.

В переважних варіантах здійснення, один чи декілька розпушувачів незалежно один від одного вибирають з групи, що складається з

- кросповідону;

- целюлози або похідних целюлози; переважно мікрокристалічної целюлози, гідроксипропілцелюлози з низьким ступенем заміщення, метилцелюлози, натрієвих солей карбоксиметилцелюлози, кальцієвих солей карбоксиметилцелюлози, зшиті карбоксиметилцелюлози та її солей (наприклад, кроскармелози натрію та/або кроскармелози кальцію);

- крохмалю та похідних крохмалю; переважно нативного крохмалю, попередньо желатинізованого крохмалю, натрію крохмальгліколяту або гідроксипропілкрохмалю;

- гетерогліканів; переважно альгінової кислоти, альгінату натрію, альгінату кальцію, агару або гуарової камеді;

- глюкозамінів; переважно хітозану;

- полакриліну калію або докузату натрію; і

- їх сумішей;

переважно з мікрокристалічної целюлози, кроскармелози натрію, гідроксипропілцелюлози з низьким ступенем заміщення, кросповідону та їх сумішей;

більш переважно гідроксипропілцелюлози з низьким ступенем заміщення, кросповідону та їх сумішей; більш переважно кросповідону.

Згідно з Європейською Фармакопеею, гідроксипропілцелюлоза з низьким ступенем заміщення є О-(2-гідроксипропіловою) целюлозою, що містить від 5,0 % до 16,0 % гідроксипропоксигруп, в перерахунку на суху речовину.

Кросповідон (полівінілполіпіролідон, ПВПП) є високозшитою модифікацією полівінілпіролідону (ПВП) та типово використовується як розпушувач в фармацевтичних таблетках.

Переважно, перша гранульована композиція включає гідроксипропілцелюлозу з низьким ступенем заміщення в комбінації з кросповідонном.

В переважних варіантах здійснення, загальний ваговий вміст одного чи декількох розпушувачів в першій гранульованій композиції по відношенню до загальної маси композиції становить щонайменше 5,0 % мас., переважно щонайменше 6,0 % мас., більш переважно щонайменше 7,0 % мас., більш переважно щонайменше 8,0 % мас., і більш переважно щонайменше 9,0 % мас., і більш переважно щонайменше 10 % мас., більш переважно щонайменше 11 % мас., і зокрема щонайменше 13 % мас.

В переважних варіантах здійснення, загальний ваговий вміст одного чи декількох розпушувачів в першій гранульованій композиції по відношенню до загальної маси композиції становить не більше 45 % мас., переважно не більше 40 % мас., більш переважно не більше 35 % мас., більш переважно не більше 30 % мас., і більш переважно не більше 25 % мас., і більш переважно не більше 20 % мас., більш переважно не більше 15 % мас., і зокрема не більше 12 % мас.

В переважних варіантах здійснення, загальний ваговий вміст одного чи декількох розпушувачів в першій гранульованій композиції по відношенню до загальної маси композиції має значення в діапазоні $11 \pm 2,0$ % мас., або $12 \pm 3,0$ % мас., або $12 \pm 2,0$ % мас., або $13 \pm 4,0$ % мас., або $13 \pm 3,0$ % мас., або $13 \pm 2,0$ % мас., або $14 \pm 5,0$ % мас., або $14 \pm 4,0$ % мас., або $14 \pm 3,0$ % мас., або $14 \pm 2,0$ % мас.

В переважних варіантах здійснення, перша гранульована композиція включає гідроксипропілцелюлозу з низьким ступенем заміщення.

В переважних варіантах здійснення, загальний ваговий вміст гідроксипропілцелюлози з низьким ступенем заміщення в першій гранульованій композиції по відношенню до загальної маси композиції становить щонайменше 6,0 % мас., переважно щонайменше 6,5 % мас., більш переважно щонайменше 7,0 % мас., більш переважно щонайменше 7,5 % мас., і більш переважно щонайменше 8,0 % мас., і більш переважно щонайменше 8,5 % мас., більш переважно щонайменше 9,0 % мас., і зокрема щонайменше 9,5 % мас.

В переважних варіантах здійснення, загальний ваговий вміст гідроксипропілцелюлози з низьким ступенем заміщення в першій гранульованій композиції по відношенню до загальної маси композиції становить не більше 45 % мас., переважно не більше 40 % мас., більш переважно не більше 35 % мас., більш переважно не більше 30 % мас., і більш переважно не більше 25 % мас., і більш переважно не більше 20 % мас., більш переважно не більше 15 % мас., і зокрема не більше 10 % мас.

В переважних варіантах здійснення, загальний ваговий вміст гідроксипропілцелюлози з низьким ступенем заміщення в першій гранульованій композиції по відношенню до загальної маси композиції має значення в діапазоні $8,3 \pm 0,5$ % мас., або $8,8 \pm 1,0$ % мас., або $8,8 \pm 0,5$ % мас., або $9,3 \pm 1,5$ % мас., або $9,3 \pm 1,0$ % мас., або $9,3 \pm 0,5$ % мас., або $9,8 \pm 2,0$ % мас., або $9,8 \pm 1,5$ % мас., або $9,8 \pm 1,0$ % мас., або $9,8 \pm 0,5$ % мас.

В інших переважних варіантах здійснення, перша гранульована композиція не містить гідроксипропілцелюлозу з низьким ступенем заміщення.

В переважних варіантах здійснення, перша гранульована композиція включає кросповідон.

В переважних варіантах здійснення, загальний ваговий вміст кросповідону в першій гранульованій композиції по відношенню до загальної маси композиції становить щонайменше 0,5 % мас., переважно щонайменше 1,0 % мас., більш переважно щонайменше 1,5 % мас., більш переважно щонайменше 2,0 % мас., і більш переважно щонайменше 2,5 % мас., і більш переважно щонайменше 3,0 % мас., більш переважно щонайменше 3,5 % мас., і зокрема щонайменше 4,0 % мас.

В переважних варіантах здійснення, загальний ваговий вміст кросповідону в першій гранульованій композиції по відношенню до загальної маси композиції становить не більше 20 % мас., переважно не більше 15 % мас., більш переважно не більше 12 % мас., більш переважно не більше 10 % мас., і більш переважно не більше 8,0 % мас., і більш переважно не більше 6,0 % мас., більш переважно не більше 5,0 % мас., і зокрема не більше 4,0 % мас.

В переважних варіантах здійснення, загальний ваговий вміст кросповідону в першій гранульованій композиції по відношенню до загальної маси композиції має значення в діапазоні $1,2 \pm 0,5$ % мас., або $1,7 \pm 1,0$ % мас., або $1,7 \pm 0,5$ % мас., або $2,7 \pm 2,0$ % мас., або $2,7 \pm 1,0$ % мас., або $2,7 \pm 0,5$ % мас., або $3,7 \pm 3,0$ % мас., або $3,7 \pm 2,0$ % мас., або $3,7 \pm 1,0$ % мас., або $3,7 \pm 0,5$ % мас., або $4,7 \pm 4,0$ % мас., або $4,7 \pm 3,0$ % мас., або $4,7 \pm 2,0$ % мас., або $4,7 \pm 1,0$ % мас., або $4,7 \pm 0,5$ % мас.

В інших переважних варіантах здійснення, перша гранульована композиція не містить кросповідон.

Переважно, перша гранульована композиція включає одну чи декілька ковзних речовин.

В переважних варіантах здійснення, одну чи декілька ковзних речовин незалежно одна від одної вибирають з групи, що складається з колоїдного діоксиду кремнію, такого як аеросил 200, тальку, трисилікату магнію, та їх сумішей; переважно колоїдного діоксиду кремнію, тальку та їх сумішей.

Переважно, перша гранульована композиція включає тальк в комбінації з колоїдним діоксидом кремнію.

В переважних варіантах здійснення, загальний ваговий вміст однієї чи декількох ковзних речовин по відношенню до загальної маси композиції становить щонайменше 0,8 % мас., переважно щонайменше 0,9 % мас., більш переважно щонайменше 1,0 % мас., більш переважно щонайменше 1,1 % мас., і більш переважно щонайменше 1,2 % мас., і більш переважно щонайменше 1,3 % мас., більш переважно щонайменше 1,4 % мас., і зокрема щонайменше 1,5 % мас.

В переважних варіантах здійснення, загальний ваговий вміст однієї чи декількох ковзних речовин по відношенню до загальної маси композиції становить не більше 5,5 % мас., переважно не більше 5,0 % мас., більш переважно не більше 4,5 % мас., більш переважно не більше 4,0 % мас., і більш переважно не більше 3,5 % мас., і більш переважно не більше 3,0 % мас., більш переважно не більше 2,5 % мас., і зокрема не більше 2,0 % мас.

В переважних варіантах здійснення, загальний ваговий вміст однієї чи декількох ковзних речовин по відношенню до загальної маси композиції має значення в діапазоні $1,0 \pm 0,5$ % мас., або $1,5 \pm 1,0$ % мас., або $1,5 \pm 0,5$ % мас., або $2,5 \pm 2,0$ % мас., або $2,5 \pm 1,0$ % мас., або $2,5 \pm 0,5$ % мас.

Переважно, перша гранульована композиція включає тальк.

В переважних варіантах здійснення, загальний ваговий вміст тальку по відношенню до загальної

маси композиції становить щонайменше 0,3 % мас., переважно щонайменше 0,4 % мас., більш переважно щонайменше 0,5 % мас., більш переважно щонайменше 0,6 % мас., і більш переважно щонайменше 0,7 % мас., і більш переважно щонайменше 0,8 % мас., більш переважно щонайменше 0,9 % мас., і зокрема щонайменше 1,0 % мас.

В переважних варіантах здійснення, загальний ваговий вміст тальку по відношенню до загальної маси композиції становить не більше 2,4 % мас., переважно не більше 2,2 % мас., більш переважно не більше 2,0 % мас., більш переважно не більше 1,8 % мас., і більш переважно не більше 1,6 % мас., і більш переважно не більше 1,4 % мас., більш переважно не більше 1,2 % мас., і зокрема не більше 1,1 % мас.

В переважних варіантах здійснення, загальний ваговий вміст тальку по відношенню до загальної маси композиції має значення в діапазоні $0,5 \pm 0,2$ % мас., або $1,0 \pm 0,5$ % мас., або $1,0 \pm 0,2$ % мас., або $1,5 \pm 1,0$ % мас., або $1,5 \pm 0,5$ % мас., або $1,5 \pm 0,2$ % мас.

Переважно, перша гранульована композиція включає колоїдний діоксид кремнію.

В переважних варіантах здійснення, загальний ваговий вміст колоїдного діоксиду кремнію по відношенню до загальної маси композиції становить щонайменше 0,15 % мас., переважно щонайменше 0,2 % мас., більш переважно щонайменше 0,25 % мас., більш переважно щонайменше 0,3 % мас., і більш переважно щонайменше 0,35 % мас., і більш переважно щонайменше 0,4 % мас., більш переважно щонайменше 0,45 % мас., і зокрема щонайменше 0,5 % мас.

В переважних варіантах здійснення, загальний ваговий вміст колоїдного діоксиду кремнію по відношенню до загальної маси композиції становить не більше 2,0 % мас., переважно не більше 1,8 % мас., більш переважно не більше 1,6 % мас., більш переважно не більше 1,4 % мас., і більш переважно не більше 1,2 % мас., і більш переважно не більше 1,0 % мас., більш переважно не більше 0,8 % мас., і зокрема не більше 0,6 % мас.

В переважних варіантах здійснення, загальний ваговий вміст колоїдного діоксиду кремнію по відношенню до загальної маси композиції має значення в діапазоні $0,3 \pm 0,2$ % мас., або $0,5 \pm 0,4$ % мас., або $0,5 \pm 0,2$ % мас., або $0,7 \pm 0,6$ % мас., або $0,7 \pm 0,4$ % мас., або $0,7 \pm 0,2$ % мас.

В переважних варіантах здійснення, перша гранульована композиція включає або по суті складається з

- валсартану динатрієвої солі;
- необов'язково, одного розріджувача;
- одного зв'язуючого; переважно полівінілпіролідону;
- одного або двох розпушувачів; переважно гідроксипропілцелюлози з низьким ступенем заміщення та/або кросповідону; більш переважно двох розпушувачів; переважно гідроксипропілцелюлози з низьким ступенем заміщення та кросповідону; і
- необов'язково, однієї або двох ковзних речовин.

В переважних варіантах здійснення, перша гранульована композиція включає або по суті складається з

- валсартану динатрієвої солі;
- необов'язково, одного розріджувача;
- одного зв'язуючого; переважно полівінілпіролідону;
- одного або двох розпушувачів; переважно гідроксипропілцелюлози з низьким ступенем заміщення та/або кросповідону; більш переважно одного розпушувача; переважно кросповідону; і
- необов'язково, однієї або двох ковзних речовин.

В переважних варіантах здійснення, перша гранульована композиція включає або по суті складається з

- валсартану динатрієвої солі, переважно із загальним ваговим вмістом від 22 до 30 % мас.;
- необов'язково, одного розріджувача, переважно із загальним ваговим вмістом від 17 до 34 % мас.;
- одного зв'язуючого, переважно із загальним ваговим вмістом від 0,01 до 6,5 % мас., переважно від 2,5 до 6,5 % мас.;
- одного або двох розпушувачів, переважно із загальним ваговим вмістом від 0,01 до 15 % мас., більш переважно від 4,0 до 15 % мас.; і
- необов'язково, однієї або двох ковзних речовин, переважно із загальним ваговим вмістом від 0,5 до 2,0 % мас.;

в кожному випадку по відношенню до загальної ваги композиції.

В переважних варіантах здійснення, перша гранульована композиція включає або по суті складається з

- валсартану динатрієвої солі, переважно із загальним ваговим вмістом від 22 до 30 % мас.;
- необов'язково, мікрокристалічної целюлози або маніту; переважно із загальним ваговим вмістом від 17 до 34 % мас.;
- полівінілпіролідону або гідроксипропілцелюлози, яка не є гідроксипропілцелюлозою з низьким ступенем заміщення; переважно із загальним ваговим вмістом від 0,01 до 6,5 % мас., переважно від

- гідроксипропілцелюлози з низьким ступенем заміщення та кросповідону; переважно із загальним вогном вмістом від 0.01 до 15 % мас., більш переважно від 4.0 до 15 % мас.; і

- необов'язково, тальку та/або колоїдного діоксиду кремнію; переважно із загальним ваговим вмістом від 0,5 до 2,0 % мас.,

в кожному випадку по відношенню до загальної ваги композиції.

В переважних варіантах здійснення, друга композиція, яка переважно є негранульованою, 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.

Переважно, друга композиція, яка переважно є негранульованою, включає один чи декілька розпушувачів.

Переважно, щонайменше один з одного чи декількох розпушувачів, що входять до складу другої композиції, є таким самим, як один з одного чи декількох розпушувачів, що входять до складу першої гранульованої композиції.

Переважно, друга композиція не містить гідроксипропілцелюлози, яка не є гідроксипропілцелюлозою з низьким ступенем заміщення.

В переважних варіантах здійснення, друга композиція включає кросповідон.

В переважних варіантах здійснення, загальний ваговий вміст кросповідону в другій композиції по відношенню до загальної маси композиції становить щонайменше 0,5 % мас., переважно щонайменше 1,0 % мас., більш переважно щонайменше 1,5 % мас., більш переважно щонайменше 2,0 % мас., і більш переважно щонайменше 2,5 % мас., і більш переважно щонайменше 3,0 % мас., більш переважно щонайменше 3,5 % мас., і зокрема щонайменше 4,0 % мас.

В переважних варіантах здійснення, загальний ваговий вміст кросповідону в другій композиції по відношенню до загальної маси композиції становить не більше 20 % мас., переважно не більше 15 % мас., більш переважно не більше 12 % мас., більш переважно не більше 10 % мас., і більш переважно не більше 8,0 % мас., і більш переважно не більше 6,0 % мас., більш переважно не більше 5,0 % мас., і зокрема не більше 4,0 % мас.

В переважних варіантах здійснення, загальний ваговий вміст кросповідону в другій композиції по відношенню до загальної маси композиції має значення в діапазоні $1,2 \pm 0,5$ % мас., або $1,7 \pm 1,0$ % мас., або $1,7 \pm 0,5$ % мас., або $2,7 \pm 2,0$ % мас., або $2,7 \pm 1,0$ % мас., або $2,7 \pm 0,5$ % мас., або $3,7 \pm 3,0$ % мас., або $3,7 \pm 2,0$ % мас., або $3,7 \pm 1,0$ % мас., або $3,7 \pm 0,5$ % мас., або $4,7 \pm 4,0$ % мас., або $4,7 \pm 3,0$ % мас., або $4,7 \pm 2,0$ % мас., або $4,7 \pm 1,0$ % мас., або $4,7 \pm 0,5$ % мас.

В інших переважних варіантах здійснення, друга композиція не містить кросповідон.

Переважно, перша гранульована композиція та друга композиція включають кросповідон.

В переважних варіантах здійснення, загальний ваговий вміст кросповідону в композиції по відношенню до загальної маси композиції становить щонайменше 2,0 % мас., переважно щонайменше 3,0 % мас., більш переважно щонайменше 4,0 % мас., більш переважно щонайменше 5,0 % мас., і більш переважно щонайменше 6,0 % мас., і більш переважно щонайменше 7,0 % мас., більш переважно щонайменше 8,0 % мас., і зокрема щонайменше 9,0 % мас.

В переважних варіантах здійснення, загальний ваговий вміст кросповідону в композиції по відношенню до загальної маси композиції становить не більше 17 % мас., переважно не більше 15 % мас., більш переважно не більше 13 % мас., більш переважно не більше 11 % мас., і більш переважно не більше 9,0 % мас., і більш переважно не більше 7,0 % мас., більш переважно не більше 5,0 % мас., і зокрема не більше 3,0 % мас.

В переважних варіантах здійснення, загальний ваговий вміст кросповідону в композиції по відношенню до загальної маси композиції має значення в діапазоні $2,0 \pm 0,5$ % мас., або $2,5 \pm 1,0$ % мас., або $2,5 \pm 0,5$ % мас., або $3,0 \pm 1,5$ % мас., або $3,0 \pm 1,0$ % мас., або $3,0 \pm 0,5$ % мас., або $5,0 \pm 3,5$ % мас., або $5,0 \pm 1,5$ % мас., або $5,0 \pm 1,0$ % мас., або $5,0 \pm 0,5$ % мас., або $7,0 \pm 5,5$ % мас., або $7,0 \pm 3,5$ % мас., або $7,0 \pm 1,5$ % мас., або $7,0 \pm 1,0$ % мас., або $7,0 \pm 0,5$ % мас., або $9,0 \pm 7,5$ % мас., або $9,0 \pm 5,5$ % мас., або $9,0 \pm 3,5$ % мас., або $9,0 \pm 1,5$ % мас., або $9,0 \pm 1,0$ % мас., або $9,0 \pm 0,5$ % мас.

Переважно, загальна кількість кросповідону, що входить до складу композиції, поділена між першою гранульованою композицією та другою композицією.

В переважних варіантах здійснення, вагове співвідношення кросповідону, що входить до складу першій гранульованій композиції, до кросповідону, що входить до складу другій композиції, має значення в діапазоні від 3,0:1,0 до 1,0:3,0, переважно від 2,5:1,0 до 1,0:2,5, більш переважно від 2,0:1,0 до 1,0:2,0, більш переважно від 1,5:1,0 до 1,0:1,5, і більш переважно від 1,1:1,0 до 1,0:1,1.

Переважно, друга композиція, яка переважно є негранульованою, включає одну чи декілька змащувальних речовин.

В переважних варіантах здійснення, одну чи декілька змащувальних речовин незалежно одна від одної вибирають з групи, що складається з

- металевих солей C12-20-жирних кислот та їх похідних; переважно вибирають зі стеарату магнію, стеарату кальцію, стеарату алюмінію, стеарату цинку, пальмітату магнію, олеату магнію та стеарилфумарату натрію;

- гідрогенованих масел; переважно гідрогенованої рослинної олії або гідрогенованої касторової олії;

- тальку;
- бджоліного воску (meads wax);
- спермацету;
- борної кислоти;
- макроголів; і

їх сумішей;
переважно зі стеарату магнію, стеарату кальцію, тальку, стеарилфумарату натрію, та їх сумішей;
більш переважно стеарилфумарату натрію, стеарату магнію, та їх сумішей.

В переважних варіантах здійснення, загальний ваговий вміст однієї чи декількох змащувальних речовин по відношенню до загальної маси композиції становить щонайменше 0,9 % мас., переважно щонайменше 1,2 % мас., більш переважно щонайменше 1,5 % мас., більш переважно щонайменше 1,8 % мас., і більш переважно щонайменше 2,1 % мас., і більш переважно щонайменше 2,4 % мас., більш переважно щонайменше 2,7 % мас., і зокрема щонайменше 3,0 % мас.

В переважних варіантах здійснення, загальний ваговий вміст однієї чи декількох змащувальних речовин по відношенню до загальної маси композиції становить не більше 10 % мас., переважно не більше 9,0 % мас., більш переважно не більше 8,0 % мас., більш переважно не більше 7,0 % мас., і більш переважно не більше 6,0 % мас., і більш переважно не більше 5,0 % мас., більш переважно не більше 4,0 % мас., і зокрема не більше 3,5 % мас.

В переважних варіантах здійснення, загальний ваговий вміст однієї чи декількох змащувальних речовин по відношенню до загальної маси композиції має значення в діапазоні $2,5 \pm 0,5$ % мас., або $3,0 \pm 1,0$ % мас., або $3,0 \pm 0,5$ % мас., або $3,5 \pm 2,0$ % мас., або $3,5 \pm 1,0$ % мас., або $3,5 \pm 0,5$ % мас.

Переважно, друга композиція, яка переважно є негранульованою, включає один чи декілька розріджувачів.

Переважно, щонайменше один з одного чи декількох розріджувачів, що входять до складу другої композиції, є таким самим, як один з одного чи декількох розріджувачів, що входять до складу першої гранульованої композиції.

Переважно, друга композиція включає мікрокристалічну целюлозу.

В переважних варіантах здійснення, загальний ваговий вміст мікрокристалічної целюлози в другій композиції по відношенню до загальної маси композиції становить щонайменше 1,0 % мас., переважно щонайменше 2,0 % мас., більш переважно щонайменше 4,0 % мас., більш переважно щонайменше 6,0 % мас., і більш переважно щонайменше 8,0 % мас., і більш переважно щонайменше 10 % мас., більш переважно щонайменше 12 % мас., і зокрема щонайменше 14 % мас.

В переважних варіантах здійснення, загальний ваговий вміст мікрокристалічної целюлози в другій композиції по відношенню до загальної маси композиції становить не більше 30 % мас., переважно не більше 28 % мас., більш переважно не більше 26 % мас., більш переважно не більше 24 % мас., і більш переважно не більше 22 % мас., і більш переважно не більше 20 % мас., більш переважно не більше 18 % мас., і зокрема не більше 16 % мас.

В переважних варіантах здійснення, загальний ваговий вміст мікрокристалічної целюлози в другій композиції по відношенню до загальної маси композиції має значення в діапазоні $8,0 \pm 2,0$ % мас., або $10 \pm 4,0$ % мас., або $10 \pm 2,0$ % мас., або $12 \pm 6,0$ % мас., або $12 \pm 4,0$ % мас., або $12 \pm 2,0$ % мас., або $14 \pm 8,0$ % мас., або $14 \pm 6,0$ % мас., або $14 \pm 4,0$ % мас., або $14 \pm 2,0$ % мас., або 16 ± 10 % мас., або $16 \pm 8,0$ % мас., або $16 \pm 6,0$ % мас., або $16 \pm 4,0$ % мас., або $16 \pm 2,0$ % мас.

Переважно, перша гранульована композиція та друга композиція включають мікрокристалічну целюлозу.

В переважних варіантах здійснення, загальний ваговий вміст мікрокристалічної целюлози в композиції по відношенню до загальної маси композиції становить щонайменше 16 % мас., переважно щонайменше 20 % мас., більш переважно щонайменше 24 % мас., більш переважно щонайменше 28 % мас., і більш переважно щонайменше 32 % мас., і більш переважно щонайменше 36 % мас., більш переважно щонайменше 40 % мас., і зокрема щонайменше 44 % мас.

В переважних варіантах здійснення, загальний ваговий вміст мікрокристалічної целюлози в композиції по відношенню до загальної маси композиції становить не більше 74 % мас., переважно не більше 70 % мас., більш переважно не більше 66 % мас., більш переважно не більше 62 % мас., і більш переважно не більше 58 % мас., і більш переважно не більше 54 % мас., більш переважно не більше 50 % мас., і зокрема не більше 46 % мас.

В переважних варіантах здійснення, загальний ваговий вміст мікрокристалічної целюлози в композиції по відношенню до загальної маси композиції має значення в діапазоні $25 \pm 5,0$ % мас., або 30 ± 10 % мас., або $30 \pm 5,0$ % мас., або 35 ± 15 % мас., або 35 ± 10 % мас., або $35 \pm 5,0$ % мас., або 40 ± 20 % мас., або 40 ± 15 % мас., або 40 ± 10 % мас., або $40 \pm 5,0$ % мас., або 45 ± 25 % мас., або 45 ± 20 % мас., або 45 ± 15 % мас., або 45 ± 10 % мас., або $45 \pm 5,0$ % мас., або 50 ± 30 % мас., або 50 ± 25 % мас., або 50 ± 20 % мас., або 50 ± 15 % мас., або 50 ± 10 % мас., або $50 \pm 5,0$ % мас.

Переважно, загальна кількість мікрокристалічної целюлози, що входить до складу композиції, поділена між першою гранульованою композицією та другою композицією.

Переважно, перша гранульована композиція та друга композиція обидві включають мікрокристалічну целюлозу, і при цьому вагове співвідношення мікрокристалічної целюлози, що входить до складу першої гранульованої композиції, до мікрокристалічної целюлози, що входить до складу другої композиції, має значення в діапазоні від 3,0:1,0 до 1,0:3,0, переважно від 2,5:1,0 до 1,0:2,5, більш переважно від 2,0:1,0 до 1,0:2,0.

Переважно, при цьому друга композиція включає одну чи декілька ковзних речовин.

Переважно, щонайменше одна з однієї чи декількох ковзних речовин, що входять до складу другої композиції, є такою самою, як одна з однієї чи декількох ковзних речовин, що входять до складу першої гранульованої композиції.

Переважно, друга композиція включає колоїдний діоксид кремнію.

В переважних варіантах здійснення, загальний ваговий вміст колоїдного діоксиду кремнію в другій композиції по відношенню до загальної маси композиції становить щонайменше 0,15 % мас., переважно щонайменше 0,2 % мас., більш переважно щонайменше 0,25 % мас., більш переважно щонайменше 0,3 % мас., і більш переважно щонайменше 0,35 % мас., і більш переважно щонайменше 0,4 % мас., більш переважно щонайменше 0,45 % мас., і зокрема щонайменше 0,5 % мас.

В переважних варіантах здійснення, загальний ваговий вміст колоїдного діоксиду кремнію в другій композиції по відношенню до загальної маси композиції становить не більше 2,0 % мас., переважно не більше 1,8 % мас., більш переважно не більше 1,6 % мас., більш переважно не більше 1,4 % мас., і більш переважно не більше 1,2 % мас., і більш переважно не більше 1,0 % мас., більш переважно не більше 0,8 % мас., і зокрема не більше 0,6 % мас.

В переважних варіантах здійснення, загальний ваговий вміст колоїдного діоксиду кремнію в другій композиції по відношенню до загальної маси композиції має значення в діапазоні $0,3 \pm 0,2$ % мас., або $0,5 \pm 0,4$ % мас., або $0,5 \pm 0,2$ % мас., або $0,7 \pm 0,6$ % мас., або $0,7 \pm 0,4$ % мас., або $0,7 \pm 0,2$ % мас.

Переважно, перша гранульована композиція та друга композиція включають колоїдний діоксид кремнію.

В переважних варіантах здійснення, загальний ваговий вміст колоїдного діоксиду кремнію в композиції по відношенню до загальної маси композиції становить щонайменше 0,15 % мас., переважно щонайменше 0,2 % мас., більш переважно щонайменше 0,25 % мас., більш переважно щонайменше 0,3 % мас., і більш переважно щонайменше 0,35 % мас., і більш переважно щонайменше 0,4 % мас., більш переважно щонайменше 0,45 % мас., і зокрема щонайменше 0,5 % мас.

В переважних варіантах здійснення, загальний ваговий вміст колоїдного діоксиду кремнію в композиції по відношенню до загальної маси композиції становить не більше 2,0 % мас., переважно не більше 1,8 % мас., більш переважно не більше 1,6 % мас., більш переважно не більше 1,4 % мас., і більш переважно не більше 1,2 % мас., і більш переважно не більше 1,0 % мас., більш переважно не більше 0,8 % мас., і зокрема не більше 0,6 % мас.

В переважних варіантах здійснення, загальний ваговий вміст колоїдного діоксиду кремнію в композиції по відношенню до загальної маси композиції має значення в діапазоні $0,3 \pm 0,2$ % мас., або $0,5 \pm 0,4$ % мас., або $0,5 \pm 0,2$ % мас., або $0,7 \pm 0,6$ % мас., або $0,7 \pm 0,4$ % мас., або $0,7 \pm 0,2$ % мас.

Переважно, загальна кількість колоїдного діоксиду кремнію, що входить до складу композиції, поділена між першою гранульованою композицією та другою композицією.

В переважних варіантах здійснення, друга композиція включає або по суті складається з

- сакубітрилу натрієвої солі;
- одного розпушувача; і
- необов'язково, однієї змашувальної речовини.

В переважних варіантах здійснення, друга композиція включає або по суті 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 змашувальної речовини, переважно із загальним ваговим вмістом від 2,5 до 3,5 % мас.;

в кожному випадку по відношенню до загальної ваги композиції.

В переважних варіантах здійснення, друга композиція включає або по суті 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 по відношенню до загальної ваги композиції.

Переважно, композиція відповідно до винаходу не містить лаурилсульфату натрію, переважно зовсім ніякої поверхнево-активної речовини.

Переважно, композиція відповідно до винаходу включає один чи декілька розріджувачів, одне чи декілька зв'язуючих, та одну чи декілька ковзних речовин; і при цьому один чи декілька розріджувачів, одне чи декілька зв'язуючих, та одна чи декілька ковзних речовин входять до складу першої

гранульованої композиції.

В переважних варіантах здійснення, друга композиція не містить

- гідрокарбонату натрію;
- попередньо желатинізованого крохмалю; та/або
- колоїдного діоксиду кремнію.

В переважних варіантах здійснення, перша гранульована композиція включає або по суті складається з

- валсартану динатрієвої солі;
- необов'язково, одного розріджувача;
- одного зв'язуючого;
- двох розпушувачів; і
- необов'язково, двох ковзних речовин.

В переважних варіантах здійснення, друга композиція включає або по суті складається з

- сакубітрилу натрієвої солі;
- одного розпушувача; і
- необов'язково, однієї змащувальної речовини.

В переважних варіантах здійснення, друга композиція включає або по суті складається з

- сакубітрилу натрієвої солі;
- необов'язково, одного розпушувача;
- необов'язково, однієї змащувальної речовини;
- необов'язково, одного розріджувача; і
- необов'язково, однієї ковзної речовини.

В переважних варіантах здійснення, суміш композиції відповідно до винаходу додатково включає третю композицію, яка не містить ні валсартану динатрієву сіль, ані сакубітрилу натрієву сіль, і яка переважно є негранульованою.

Якщо суміш композиції відповідно до винаходу додатково включає третю композицію, друга композиція є переважно другою гранульованою композицією, причому перша гранульована композиція утворює першу внутрішньогранульну фазу, друга гранульована композиція утворює другу внутрішньогранульну фазу, яка змішана з першою внутрішньогранульною фазою, і третя композиція утворює позагранульну фазу.

В переважних варіантах здійснення, третя 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.

В переважних варіантах здійснення, третя композиція включає або по суті складається з розпушувача. В переважних варіантах здійснення, розпушувач є кросповідомом.

В переважних варіантах здійснення, третя композиція включає або по суті складається зі змащувальної речовини. В переважних варіантах здійснення, змащувальна речовина є стеаратом магнію.

В переважних варіантах здійснення, композиція відповідно до винаходу включає або по суті складається з

- валсартану динатрієвої солі;
- одного розріджувача;
- одного зв'язуючого;
- трьох розпушувачів;
- двох ковзних речовин;
- сакубітрилу натрієвої солі; і
- однієї змащувальної речовини;

причому валсартану динатрієва сіль, один розріджувач, одне зв'язуюче, два з трьох розпушувачів, та дві ковзні речовини входять до складу першої гранульованої композиції;

при цьому сакубітрилу натрієва сіль, один з трьох розпушувачів, та одна змащувальна речовина входять до складу другої композиції, яка переважно є негранульованою; і

при цьому композиція не містить лаурилсульфату натрію, переважно зовсім ніякої поверхнево-активної речовини.

Інший аспект винаходу стосується фармацевтичної дозованої форми, що включає фармацевтичну композицію відповідно до винаходу.

Дозована форма є переважно ущільненою або пресованою.

Дозована форма переважно призначена для перорального введення.

Дозовану форму переважно 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.

Переважно, дозована форма є таблеткою з плівковим покриттям.

В переважних варіантах здійснення дозованої форми, доза валсартану динатрієвої солі становить щонайменше 12,9 мг, переважно щонайменше 25,7 мг, більш переважно щонайменше 38,6 мг, більш переважно щонайменше 51,4 мг, і більш переважно щонайменше 64,3 мг, і більш переважно щонайменше 77,1 мг, більш переважно щонайменше 90,0 мг, і зокрема щонайменше 128,0 мг.

В переважних варіантах здійснення дозованої форми, доза валсартану динатрієвої солі становить не більше 128 мг, переважно не більше 105 мг, більш переважно не більше 92 мг, більш переважно не більше 79 мг, і більш переважно не більше 66 мг, і більш переважно не більше 53 мг, більш переважно не більше 40 мг, і зокрема не більше 27 мг.

В переважних варіантах здійснення дозованої форми, доза валсартану динатрієвої солі має значення в діапазоні від 10 до 200 мг, переважно від 12 до 185 мг, більш переважно від 14 до 170 мг, більш переважно від 16 до 155 мг, і більш переважно від 18 до 140 мг, і більш переважно від 20 до 125 мг, більш переважно від 22 до 110 мг, і зокрема від 25 до 128 мг.

В переважних варіантах здійснення дозованої форми, доза сакубітрилу натрієвої солі становить щонайменше 12,2 мг, переважно щонайменше 24,3 мг, більш переважно щонайменше 36,5 мг, більш переважно щонайменше 48,6 мг, і більш переважно щонайменше 60,8 мг, і більш переважно щонайменше 72,9 мг, більш переважно щонайменше 85,1 мг, і зокрема щонайменше 97,2 мг.

В переважних варіантах здійснення дозованої форми, доза сакубітрилу натрієвої солі становить не більше 126 мг, переважно не більше 103 мг, більш переважно не більше 90 мг, більш переважно не більше 77 мг, і більш переважно не більше 64 мг, і більш переважно не більше 51 мг, більш переважно не більше 38 мг, і зокрема не більше 25 мг.

В переважних варіантах здійснення дозованої форми, доза сакубітрилу натрієвої солі має значення в діапазоні від 10 до 200 мг, переважно від 12 до 185 мг, більш переважно від 14 до 170 мг, більш переважно від 16 до 155 мг, і більш переважно від 18 до 140 мг, і більш переважно від 20 до 125 мг, більш переважно від 22 до 110 мг, і зокрема від 24 до 100 мг.

В переважних варіантах здійснення дозованої форми, доза валсартану динатрієвої солі, в перерахунку на еквівалентну вагу валсартану вільної кислоти, та сакубітрилу натрієвої солі, в перерахунку на еквівалентну вагу сакубітрилу вільної кислоти, становить

- 25,7 мг валсартану та 24,3 мг сакубітрилу;
- 51,4 мг валсартану та 48,6 мг сакубітрилу; або
- 102,8 мг валсартану та 97,2 мг сакубітрилу.

В переважних варіантах здійснення дозованої форми, вагове співвідношення валсартану динатрієвої солі до 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.

Ще інший аспект винаходу стосується дозованої форми відповідно до винаходу для використання в лікуванні або профілактиці стану або захворювання, вибраного з групи, що складається з гіпертензії, серцевої недостатності, такої як (гостра та хронічна) застійна серцева недостатність, дисфункції лівого шлуночка та гіпертрофічної кардіоміопатії, діабетичної серцевої міопатії, суправентрикулярної та вентрикулярної аритмій, фібриляції передсердь, тріпотіння передсердь, шкідливого судинного ремоделювання, інфаркту міокарда та його наслідків, атеросклерозу, стенокардії (будь то нестабільної або стабільної), ниркової недостатності (діабетичної та недіабетичної), серцевої недостатності, грудної жаби, діабету, вторинного альдостеронізму, первинної та вторинної легеневої гіпертензії, станів ниркової недостатності, таких як діабетична нефропатія, гломерулонефрит, склеродерма, гломерулярний склероз, протеїнурія первинної хвороби нирок, а також ниркова судинна гіпертензія, діабетичної ретинопатії, ведення інших судинних розладів, таких як мігрень, хвороби периферичних судин, хвороби Рейно, люмінальної гіперплазії, когнітивної дисфункції, така як хвороба Альцгеймера, глаукоми та інсульту; переважно гіпертензії та серцевої недостатності.

Інший аспект винаходу стосується способу одержання фармацевтичної композиції відповідно до винаходу, який включає гранулювання, переважно вологе гранулювання.

Переважно, першу гранульовану композицію одержують вологим гранулюванням.

В переважних варіантах здійснення, друга композиція, яка переважно є негранульованою, є порошком.

Переважно, друга композиція включає частинки сакубітрилу натрієвої солі, причому переважно не більше 90 % об. частинок сакубітрилу натрієвої солі в другій композиції мають розмір частинок не більше 50 мкм; більш переважно не більше 80 % об.; більш переважно не більше 70 % об., і більш переважно не більше 60 % об., і більш переважно не більше 50 % об., більш переважно не більше 40 % об., і зокрема не більше 30 % об.

Переважно, розміри частинок визначають шляхом вимірювання кутового розподілу розсіяння лазерного світла гомогенною суспензією частинок, використовуючи прилад Malvem Mastersizer MS2000, обладнаний модулем "вологого" диспергування. Частинки, розмір яких треба виміряти, переважно спочатку суспендують в придатному дисперсійному середовищі, такому як ізопарафін, і потім проводять визначення розмірів інструментом Malvem Mastersizer. Звичайно, 100-300 мг

речовини диспергують в 5-10 мл дисперсійного середовища.

В інших переважних варіантах здійснення, друга композиція є другою гранульованою композицією, одержаною гранулюванням з гарячого розплаву або сухим гранулюванням, переважно сухим гранулюванням.

В додаткових переважних варіантах здійснення, друга композиція є другою гранульованою композицією, одержаною вологим гранулюванням.

Спосіб відповідно до винаходу переважно включає стадії:

(a) забезпечення гранулюючої рідини, що включає

- (i) валсартану динатрієву сіль або (ii) валсартану вільну кислоту та гідроксид натрію;

- один чи декілька розчинників; і

- необов'язково, одне чи декілька зв'язуючих;

(b) забезпечення суміші для гранулювання, що включає один чи декілька розріджувачів, один чи декілька розпушувачів, одну чи декілька ковзних речовин, та/або одне чи декілька зв'язуючих;

(c) вологого гранулювання суміші для гранулювання, одержаної на стадії (b), з гранулюючою рідиною, одержаною на стадії (a), з одержанням при цьому першої гранульованої композиції; і

(d) змішування першої гранульованої композиції, одержаної на стадії (c), з другою композицією, що включає сакубітрил натрію, яка переважно є негранульованою; причому друга композиція переважно є негранульованою або гранульованою; з одержанням при цьому суміші для пресування, яка включає першу гранульовану композицію, одержану на стадії (c), та другу композицію, що включає сакубітрил натрію.

В переважних варіантах здійснення, на стадії (d) друга композиція є негранульованою порошкоподібною сумішшю. В інших переважних варіантах здійснення, на стадії (d) друга композиція є другою гранульованою композицією, яка переважно була одержана сухим гранулюванням, гранулюванням з гарячого розплаву або вологим гранулюванням.

В переважних варіантах здійснення, особливо коли на стадії (d) друга композиція є другою гранульованою композицією, першу гранульовану композицію, одержану на стадії (c), та другу гранульовану композицію змішують з третьою композицією, яка переважно є негранульованою і яка переважно не включає ні валсартану динатрієву сіль, ані сакубітрилу натрієву сіль.

В переважних варіантах здійснення, на стадії (d) друга композиція є негранульованою композицією (порошкоподібною сумішшю), що додатково включає, необов'язково, один чи декілька розпушувачів та, необов'язково, одну чи декілька змащувальних речовин, так що одержана суміш для пресування включає першу гранульовану композицію, одержану на стадії (c), та другу композицію, що включає сакубітрил натрію, необов'язково присутні один чи декілька розпушувачів, та необов'язково присутні одну чи декілька змащувальних речовин.

В інших переважних варіантах здійснення, на стадії (d) друга композиція є другою гранульованою композицією, що додатково включає необов'язково один чи декілька розпушувачів, та необов'язково одну чи декілька змащувальних речовин, так що одержана суміш для пресування включає першу гранульовану композицію, одержану на стадії (c), та другу гранульовану композицію, що включає сакубітрил натрію, необов'язково присутні один чи декілька розпушувачів, та необов'язково присутні одну чи декілька змащувальних речовин. В переважних варіантах здійснення, друга гранульована композиція була одержана сухим гранулюванням. В інших переважних варіантах здійснення, друга гранульована композиція була одержана гранулюванням з гарячого розплаву. В додаткових переважних варіантах здійснення, друга гранульована композиція була одержана вологим гранулюванням.

Переважно, на стадії (a) передбачають валсартану вільну кислоту та гідроксид натрію.

В переважних варіантах здійснення, стадія (a) включає підстадії:

(a-1) розчинення гідроксиду натрію в одному чи декількох розчинниках з одержанням при цьому розчину гідроксиду натрію; переважно прозорого розчину; і

(a-2) додавання валсартану вільної кислоти до розчину гідроксиду натрію, одержаного на підстадії (a-1), з одержанням при цьому розчину валсартану в гідроксиді натрію.

В переважних варіантах здійснення, розчин гідроксиду натрію, одержаний на підстадії (a-1), має значення рН щонайменше 10, переважно щонайменше 10,5, більш переважно щонайменше 11, більш переважно щонайменше 11,5, і більш переважно щонайменше 12, і більш переважно щонайменше 12,5, більш переважно щонайменше 13, і зокрема щонайменше 13,5.

В переважних варіантах здійснення, розчин валсартану в гідроксиді натрію, одержаний на підстадії (a-2), має значення рН щонайменше 3,5, переважно щонайменше 4,0, більш переважно щонайменше 4,5, більш переважно щонайменше 5,0, і більш переважно щонайменше 5,5, і більш переважно щонайменше 6,0, більш переважно щонайменше 6,5, і зокрема щонайменше 7,0.

В переважних варіантах здійснення, розчин валсартану в гідроксиді натрію, одержаний на підстадії (a-2), має значення рН не більше 13,5, переважно не більше 13, більш переважно не більше 12,5, більш переважно не більше 12, і більш переважно не більше 11,5, і більш переважно не більше 11, більш переважно не більше 10,5, і зокрема не більше 10.

В переважних варіантах здійснення, розчин валсартану в гідроксиді натрію, одержаний на підстаді (а-2), має значення рН в діапазоні від 3,5 до 13,5, переважно від 4,0 до 13, більш переважно від 4,5 до 12,5, більш переважно від 5,0 до 12, і більш переважно від 5,5 до 11,5, і більш переважно від 6,0 до 11, більш переважно від 6,5 до 10,5, і зокрема від 7,0 до 10.

В переважних варіантах здійснення, молярне співвідношення гідроксиду натрію до валсартану вільної кислоти, одержаної на стадії (а), має значення в діапазоні від 3,5:1,0 до 0,5:1,0, переважно від 3,0:1,0 до 1,0:1,0, більш переважно від 2,5:1,0 до 1,5:1,0, більш переважно від 2,3:1,0 до 1,7:1,0, і більш переважно від 2,1:1,0 до 1,9:1,0, і зокрема 2:1.

Переважно, один чи декілька розчинників, передбачених на стадії (а), включають воду та/або органічний розчинник.

Переважно, один чи декілька розчинників, передбачених на стадії (а), вибирають з групи, що складається з води, ацетону, етанолу та їх сумішей.

Переважно, один чи декілька розчинників, передбачених на стадії (а), є водою.

Переважно, гранулююча рідина, передбачена на стадії (а), є розчином; переважно, прозорим розчином.

В переважних варіантах здійснення, одне чи декілька зв'язуючих, необов'язково передбачених на стадії (а), вибирають з групи, що складається з

- простих ефірів целюлози; переважно вибраних з гідроксіетилцелюлози, гідроксипропілцелюлози та гідроксипропілметилцелюлози;

- желатину;

- полівінілпіролідону; і

- їх сумішей;

причому переважно гідроксипропілцелюлоза не є гідроксипропілцелюлозою з низьким ступенем заміщення; переважно полівінілпіролідон.

В переважних варіантах здійснення, суміш для гранулювання, одержана на стадії (b), включає

- необов'язково, один розріджувач, вибраний з групи, що складається з

- моно- або олігосахаридів або їх похідних; переважно вибраних з лактози, наприклад, лактози моногідрату, безводної лактози, висушеної розпилюванням та/або гранульованої лактози; сахарози, фруктози, декстратів, сахарози, рафінози, трегалози, фруктози та декстрину;

- цукроспиртів; переважно вибраних з ксиліту, маніту, мальтиту, ізомальту та сорбіту;

- целюлози або похідних целюлози; переважно целюлози в порошку, мікрокристалічної целюлози або силікатованої мікрокристалічної целюлози;

- крохмалю або похідних крохмалю; переважно крохмалю з низьким вмістом води, кукурудзяного крохмалю, попередньо желатинізованого крохмалю або попередньо желатинізованого крохмалю з низьким вмістом води;

- силікатів; переважно алюмометасилікату магнію, такого як неусилін;

- солей фосфорної кислоти; переважно кальцієвих солей фосфорної кислоти; переважно вибраних з гідрофосфату кальцію безводного та гідрофосфату кальцію гідрату;

- солей вугільної кислоти; переважно карбонату кальцію, карбонату натрію, карбонату калію, гідрокарбонату кальцію, гідрокарбонату натрію або гідрокарбонату калію;

- солей молочної кислоти; переважно лактату кальцію; і

- їх сумішей;

переважно з мікрокристалічної целюлози, сахаридів (переважно вибраних з лактози та сахарози), цукроспиртів (переважно маніту) та їх сумішей;

більш переважно маніту, мікрокристалічної целюлози (такої як Avicel PH101) та їх сумішей;

- один або два розпушувача, незалежно один від одного вибрані з групи, що складається з

- кросповідону;

- целюлози або похідних целюлози; переважно мікрокристалічної целюлози, гідроксипропілцелюлози з низьким ступенем заміщення, метилцелюлози, натрієвих солей карбоксиметилцелюлози, кальцієвих солей карбоксиметилцелюлози, зшиті карбоксиметилцелюлози та її солей (наприклад, кроскармелози натрію та/або кроскармелози кальцію);

- крохмалю та похідних крохмалю; переважно нативного крохмалю, попередньо желатинізованого крохмалю, натрію крохмальгліколяту або гідроксипропілкрохмалю;

- гетерогліканів; переважно альгінової кислоти, альгінату натрію, альгінату кальцію, агару або гуарової камеді;

- глюкозамінів; переважно хітозану;

- полакриліну калію або докузату натрію; і

- їх сумішей;

переважно з мікрокристалічної целюлози, кроскармелози натрію, гідроксипропілцелюлози з низьким ступенем заміщення, кросповідону та їх сумішей;

більш переважно гідроксипропілцелюлози з низьким ступенем заміщення, кросповідону та їх сумішей;

- необов'язково, одну або дві ковзні речовини, незалежно одна від одної вибрані з групи, що складається з колоїдного діоксиду кремнію, такого як аеросил 200, тальку, трисилікату магнію та їх сумішей; переважно колоїдного діоксиду кремнію, тальку та їх сумішей; і

- необов'язково, одне зв'язуюче, вибране з групи, що складається з

- простих ефірів целюлози; переважно вибраних з гідроксипропілцелюлози, гідроксипропілцелюлози та гідроксипропілметилцелюлози;

- желатину;

- полівінілпіролідону; і

- їх сумішей;

причому переважно гідроксипропілцелюлоза не є гідроксипропілцелюлозою з низьким ступенем заміщення;

переважно з гідроксипропілцелюлози.

В переважних варіантах здійснення, суміш для гранулювання, одержана на стадії (b), включає

- необов'язково, мікрокристалічну целюлозу або маніт;

- гідроксипропілцелюлозу з низьким ступенем заміщення та/або кросповідон;

- необов'язково, тальк та/або колоїдний діоксид кремнію; і

- необов'язково, гідроксипропілцелюлозу, яка не є гідроксипропілцелюлозою з низьким ступенем заміщення.

Переважно, на одній зі стадій (a) та (b), але не на обох, передбачається одне чи декілька зв'язуючих.

Переважно, на стадії (c) вологе гранулювання проводять за допомогою гранулятора.

Переважно, на стадії (c) гранулятор є мішалкою з високим зусиллям зсуву або сушаркою з псевдозрідженим шаром.

В переважних варіантах здійснення, стадія (c) включає підстадії:

(c-1) необов'язково, нагрівання суміші для гранулювання, одержаної на стадії (b), до підвищеної температури; переважно до температури в діапазоні 40-43 °C, більш переважно до близько 40 °C;

(c-2) розпилення суміші для гранулювання, одержаної на стадії (b), або нагрітої суміші для гранулювання, одержаної на підстадії (c-1), з гранулюючою рідиною, одержаною на стадії (a), з одержанням при цьому вологих гранул; переважно при температурі в діапазоні 25-33 °C; і

(c-3) сушіння вологих гранул, одержаних на підстадії (c-2), при підвищеній температурі з одержанням при цьому першої гранульованої композиції; переважно при температурі в діапазоні 40-43 °C.

Переважно, перша гранульована композиція має втрати при сушінні після 5 хвилин при 105±2 °C не більше 7,5 % мас., переважно не більше 7,0 % мас., більш переважно не більше 6,5 % мас., більш переважно не більше 6,0 % мас., і більш переважно не більше 5,5 % мас., і більш переважно не більше 5,0 % мас., більш переважно не більше 4,5 % мас., і зокрема не більше 4,0 % мас. Втрати при сушінні переважно визначають згідно з Євр. Фарм. 2.2.32.

Переважно, сакубітрил на стадії (d) передбачають у формі сакубітрилу натрієвої солі.

В переважних варіантах здійснення, на стадії (d) першу гранульовану композицію змішують з

- одним розпушувачем, вибраним з групи, що складається з

- кросповідону;

- целюлози або похідних целюлози; переважно мікрокристалічної целюлози, гідроксипропілцелюлози з низьким ступенем заміщення, метилцелюлози, натрієвих солей карбоксиметилцелюлози, кальцієвих солей карбоксиметилцелюлози, зшиті карбоксиметилцелюлози та її солей (наприклад, кроскармелози натрію та/або кроскармелози кальцію);

- крохмалю та похідних крохмалю; переважно нативного крохмалю, попередньо желатинізованого крохмалю, натрію крохмальгліколяту або гідроксипропілкрохмалю;

- гетерогліканів; переважно альгінової кислоти, альгінату натрію, альгінату кальцію, агару або гуарової камеді;

- глюкозамінів; переважно хітозану;

- полакриліну калію або докузату натрію; і

- їх сумішей;

переважно з мікрокристалічної целюлози, кроскармелози натрію, гідроксипропілцелюлози з низьким ступенем заміщення, кросповідону та їх сумішей;

більш переважно кросповідону; і

- необов'язково, однією змащувальною речовиною, вибраною з групи, що складається з

- металевих солей C12-20-жирних кислот та їх похідних; переважно вибраних зі стеарату магнію, стеарату кальцію, стеарату алюмінію, стеарату цинку, пальмітату магнію, олеату магнію та стеарилфумарату натрію;

- гідрогенованих масел; переважно гідрогенованої рослинної олії або гідрогенованої касторової олії;

- тальку;

- бджоліного воску;
- спермацету;
- борної кислоти;
- макроголів; і
- їх сумішей;

переважно зі стеарату магнію, стеарату кальцію, тальку, стеарилфумарату натрію, та їх сумішей; більш переважно стеарилфумарату натрію, стеарату магнію, та їх сумішей.

Переважно, на стадії (d) першу гранульовану композиція змішують з

- кросповідоном; і
- необов'язково, стеаратом магнію.

В переважних варіантах здійснення, стадія (d) включає підстадії (d):

(d-1) змішування першої гранульованої композиції, одержаної на стадії (c), із сакубітрилом натрію та необов'язково одним чи декількома розпушувачами з одержанням при цьому першої суміші для пресування; і

(d-2) необов'язково, змішування першої суміші для пресування, одержаної на підстадії (d-1), з однією чи декількома змащувальними речовинами з одержанням при цьому другої суміші для пресування.

Переважно, на стадії (d) змішування проводять за допомогою змішувального пристрою; переважно контейнерної мішалки.

Переважно, другу композицію готують вологим гранулюванням, гранулюванням з гарячого розплаву або сухим гранулюванням, після чого змішують з першою гранульованою композицією на стадії (d).

Інший аспект винаходу стосується фармацевтичної композиції, яку одержують способом відповідно до винаходу.

Інший аспект винаходу стосується способу одержання фармацевтичної дозованої форми відповідно до винаходу, який включає стадії:

(A) забезпечення фармацевтичної композиції відповідно до винаходу;

(B) пресування фармацевтичної композиції, одержаної на стадії (A), за допомогою таблетувального преса з одержанням при цьому таблетки; і

(C) необов'язково, нанесення плівкового покриття на таблетку, одержану на стадії (B).

ПРИКЛАДИ

Наступні приклади додатково ілюструють винахід, але не повинні тлумачитися як такі, що обмежують його обсяг.

Приклади представляють таблетки з найвищими дозами. Склад таблеток з меншими дозами є пропорційним найвищій дозі.

Складові фармацевтичних композицій та фармацевтичних дозованих форм:

Були виготовлені наступні рецептури - 1-10 та 12-15.

Рецептури 1-7 стосуються сумішей першої гранульованої композиції, яка виготовлена вологим гранулюванням (гранулювання у псевдозріженому шарі) і включає валсартану динатрієву сіль, та другої негранульованої композиції, що включає сакубітрилу натрієву сіль. Перша гранульована композиція утворює внутрішньогранульну фазу і друга негранульована композиція утворює позагранульну фазу. Загальну суміш пресують в таблетки, на які згодом наносять плівкове покриття:

		[мг]	1	2	3	4	5	6	7
внутрішньо-гранульна	активний інгредієнт	валсартан (вільна кислота)	102,8	102,8	102,8	102,8	102,8	102,8	102,8
	гідроксид металу	NaOH	18,9	18,9	18,9	18,9	18,9	18,9	18,9
	Розріджувач	мікрокристалічна целюлоза	71,9	71,9	163,4	145,4	160,4	199,4	
	Розріджувач	Маніт							145,4
	зв'язуюче	Полівінілпіролідон	12		30	15		30,0	15
	зв'язуюче	Klucel EF		12					
	Розпушувач	гідроксипропіл-целюлоза з низьким ступенем заміщення	38	38	48	48	48	12	48
	Розпушувач	кросповідон (1-а половина)	18	18	6	22,5	22,5	6	22,5
	ковзна	Тальк	4	4	5	5	5	5	5
	Речовина								

	ковзна речовина	колоїдний діоксид кремнію	2	2	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5
	розчинник гранулювання	Вода	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
позагра-нульна	активний інгредієнт	сакубітрил натрію (еквівалент 97,2 мг сакубітрилу)	102,4	102,4	102,4	102,4	102,4	102,4	102,4
	Розпушувач	кросповідон (2-а половина)	18	18	6	22,5	22,5	6	22,5
	змащувальна речовина	стеарат магнію	12	12	15	15	15	15	15
		Загалом	400	400	500	500	500	500	500
	плівкове покриття	готова до використання суміш покриття (Opadry II white)	12	12	15	15	15	15	15
		Загалом	412	412	515	515	515	515	515

Рецептури 8-10 стосуються суміші першої гранульованої композиції, яка виготовлена вологим гранулюванням (гранулювання у псевдозрідженому шарі) та включає валсартану динатрієву сіль, другої гранульованої композиції, яка виготовлена гранулюванням (Приклад 8 - сухим гранулюванням шляхом вальцювання; Приклади 9 та 10 - вологим методом шляхом гранулювання у псевдозрідженому шарі) та включає сакубітрилу натрієву сіль, і третьої негранульованої композиції, яка не містить ні валсартану динатрієву сіль, ані сакубітрилу натрієву сіль. Перша гранульована композиція утворює першу внутрішньогранульну фазу, друга гранульована композиція утворює другу гранульну фазу, і третя композиція утворює позагранульну фазу. Загальну суміш пресують в таблетки, на які згодом наносять плівкове покриття:

		[мг]	8	9	10
1-а внутрішньо-гранульна (вологе гранулювання)	активний інгредієнт	валсартан (вільна кислота)	102,8	102,8	102,8
	гідроксид металу	NaOH	18,9	18,9	18,9
	розріджувач	маніт	72,95	72,95	145,9
	зв'язуюче	полівінілпіролідон	7,50	7,50	7,50
	розпушувач	гідроксипропілцелюлоза з низьким ступенем заміщення	23,75	23,75	47,50
	розпушувач	кросповідон (1-а половина)	11,25	11,25	22,50
	ковзна речовина	тальк	2,50	2,50	5,00
	ковзна речовина	колоїдний діоксид кремнію	1,25	1,25	2,50
	розчинник гранулювання	очищена вода	q.s.	q.s.	q.s.
2-а внутрішньо-гранульна (Пр. 8 - сухе, Пр. 9 та 10 - вологе)	активний інгредієнт	сакубітрил натрію (еквівалент 97,2 мг сакубітрилу)	102,4	102,4	102,4
	розріджувач	мікрокристалічна целюлоза	69,8		
	розріджувач	маніт		72,95	
	зв'язуюче	полівінілпіролідон		7,50	7,50
	розпушувач	гідроксипропілцелюлоза з низьким ступенем заміщення	31,25	23,75	
	розпушувач	кросповідон	5,00	11,25	
	змащувальна речовина	стеарат магнію	3,75		
	ковзна речовина	тальк	1,90	2,50	
	ковзна речовина	колоїдний діоксид кремнію	1,25	1,25	
	розчинник гранулювання	очищена вода	-	q.s.	q.s.
додатково	розпушувач	кросповідон	28,78	22,50	22,50
	змащувальна речовина	стеарат магнію	15,00	15,00	15,00
		загалом	500	500	500

	плівкове покриття	готова до використання суміш покриття (Opadry II white)	15	15	15
		загалом	515	515	515

Рецептури 12 та 13 стосуються суміші першої гранульованої композиції, яка виготовлена вологим гранулюванням (гранулюванням у псевдозрідженому шарі) та включає валсартану динатрієву сіль, і другої негранульованої композиції, яка включає сакубітрилу натрієву сіль. Рецептатура 14 стосується суміші першої гранульованої композиції, яка виготовлена вологим гранулюванням (гранулюванням у псевдозрідженому шарі) і включає валсартану динатрієву сіль та сакубітрилу натрієву сіль, і другої негранульованої композиції, яка включає додаткові ексципієнти. Рецептатура 15 стосується суміші першої гранульованої композиції, яка виготовлена сухим гранулюванням (ущільненням) та включає валсартану динатрієву сіль та сакубітрилу натрієву сіль, і другої негранульованої композиції, яка включає додаткові ексципієнти. В кожному випадку, перша гранульована композиція утворює внутрішньогранульну фазу і друга негранульована композиція утворює позагранульну фазу. В Прикладі 15, валсартану динатрієва сіль та сакубітрилу натрієва сіль були кристалічними. Загальні суміші пресували в таблетки, на які згодом наносили плівкове покриття:

		[мг]	12	13	14	15
внутрішньо-гранульна	активний інгредієнт	валсартан (вільна кислота)	102,8	102,8	102,8	
	гідроксид металу	NaOH	18,9	18,9	18,9	
	активний інгредієнт	валсартан (динатрієва сіль)				113,2
	активний інгредієнт	сакубітрил натрію (еквівалент 97,2 мг сакубітрилу)			102,4	102,4
	розріджувач	мікрористалічна целюлоза	143,4	159,9		154,36
	розріджувач	Маніт			155,9	
	зв'язуюче	Полівінілпіролідон	15,0	15,0	15	
	розпушувач	гідроксипропілцелюлоза з низьким ступенем заміщення			47,5	62,5
	розпушувач	кросповідон (1-а половина)	22,5	6,0	22,5	10,0
	ковзна речовина	Тальк	5	5	5,0	3,8
	ковзна речовина	колоїдний діоксид кремнію	1,25	1,25	2,5	2,5
	змащувальна речовина	стеарат магнію				7,5
	розчинник гранулювання	Вода	q.s.	q.s.	q.s.	
позагра-нульна	активний інгредієнт	сакубітрил натрію (еквівалент 97,2 мг сакубітрилу)	102,4	102,4		
	розпушувач	кросповідон (2-а половина)			22,50	35,0
	ковзна речовина	колоїдний діоксид кремнію	1,25	1,25		1,25
	розріджувач	мікрористалічна целюлоза	72,5	72,5		
	змащувальна речовина	стеарат магнію	15	15	5,00	7,5
		Загалом	500	500	500	500
	плівкове покриття	готова до використання суміш покриття (Opadry II white)	15	15	15	15
		Загалом	515	515	515	515

Приготування першої гранульованої композиції, що включає валсартану динатрієву сіль, вологим гранулюванням (Приклади 1-14):

Гранулюючу рідину готували розчиненням потрібної кількості NaOH у відповідній кількості води. Цей розчин був прозорою рідиною. Після цього, додавали потрібну кількість валсартану при постійному перемішуванні. Валсартан повністю розчинявся з утворенням прозорої рідини. Після розчинення обох з NaOH та валсартану, вимірювали значення pH розчину. Значення pH перебувало в межах від 7 до 10.

В прикладах з використанням полівінілпіролідону, повідон K30 (Povidone K30) також розчиняли в гранулюючій рідині після вимірювання pH. Одержаний розчин був прозорим, трохи жовтуватим розчином, який використовували як гранулюючу рідину.

В прикладах з використанням Klucel EF як зв'язуючого, Klucel EF додавали до сухої суміші для

гранулювання.

Інші інгредієнти, тобто мікрокристалічну целюлозу або маніт, гідроксипропілцелюлозу з низьким ступенем заміщення, тальк, колоїдний діоксид кремнію та першу половину кросповідону, додавали в сушарку з псевдозрідженим шаром.

В прикладах з використанням Klucel EF, Klucel EF також додавали в сушарку з псевдозрідженим шаром, а не в гранулюючу рідину.

Вміст сушарки з псевдозрідженим шаром обприскували гранулюючою рідиною під час зрідження в псевдозрідженому шарі. Гранулювання включало нагрівання грануляту до близько 40 °С. Після нагрівання гранулят обприскували гранулюючою рідиною, внаслідок чого починали утворюватися гранули. Температуру грануляту підтримували близько 25-33 °С для створення оптимальних умов утворення гранул. Після закінчення фази обприскування, гранулят сушили при температурі близько 40 °С.

Спосіб забезпечував утворення гранул з рівномірним розподілом, які мали значно поліпшену сипучість у порівнянні із сухими порошками або у порівнянні з гранулятами, одержаними методами сухого гранулювання (вальцювання).

Втрати при сушінні (LOD) сухого грануляту визначали протягом 5 хвилин при 105 °С. Величина LOD мала значення нижче 4 % мас. для оптимального пресування одержаного грануляту.

В Прикладі 14 сакубітрил натрію додавали до першої гранульованої композиції, яка включає валсартану динатрієву сіль і була одержана вологим гранулюванням.

Приготування першої гранульованої композиції, що включає валсартану динатрієву сіль, сухим гранулюванням (Приклади 11 та 15):

Валсартану динатрієву сіль гранулювали сухим методом з використанням такої композиції:

		[мг]	11
внутрішньо-гранульна	активний інгредієнт	валсартан динатрію	128,00
	активний інгредієнт	валсартан (вільна кислота)	
	гідроксид металу	NaOH	
	розріджувач	мікрокристалічна целюлоза	69,79
	зв'язуюче	полівінілпіролідон	
	розпушувач	гідроксипропілцелюлоза з низьким ступенем заміщення	31,25
	розпушувач	кросповідон	5,00
	ковзна речовина	тальк	1,88
	ковзна речовина	діоксид кремнію	1,25
	змащувальна речовина	стеарат магнію	3,75
	Загалом		240,91

Несподівано було знайдено, що гранулювання у псевдозрідженому шарі з валсартану динатрієвою сіллю в гранулюючій рідині (тобто вологе гранулювання) приводить до меншого часу сипучості та меншого природного укосу в порівнянні із сухим гранулюванням валсартану динатрієвої солі. Порівняльні дані наведені в таблиці нижче:

		Сухе гранулювання (Пр. 11)	Вологе гранулювання (Пр. 6)
Час сипучості [с]	Євр. Фарм. 2.9.16	31,1	20,3
Природний укіс [°]	Євр. Фарм. 2.9.36	41,4	36,1
Насипний об'єм [мл/г]	Євр. Фарм. 2.9.34	2,1	3,9
Об'єм утруски [мл/г]	Євр. Фарм. 2.9.34	1,56	2,93

Як демонструють порівняльні дані в наведеній вище таблиці, гранулювання у псевдозрідженому шарі з валсартану динатрієвою сіллю в гранулюючій рідині (тобто вологе гранулювання) має декілька неочікуваних переваг у порівнянні із сухим гранулюванням валсартану динатрієвої солі.

Стосовно стабільності та складу домішок, також було несподівано знайдено, що вологе гранулювання не приводить до значного збільшення будь-яких домішок, і що композиції, виготовлені вологим гранулюванням, були так само стабільними, як і композиції, виготовлені сухим гранулюванням.

В Прикладі 15, перша гранульована композиція, що включає валсартан динатрію та сакубітрил натрію, була виготовлена сухим гранулюванням. Всі інгредієнти змішували один з одним і згодом гранулювали сухим методом з використанням роликового пресу. Після ущільнення сухий гранулят просіювали з використанням сита з отворами 0,6-2,0 мм.

Приготування другої гранульованої композиції, що включає сакубітрилу натрієву сіль (Приклади 8-

10):

В Прикладі 8 друга гранульована композиція, що включає сакубітрил натрію, була одержана сухим гранулюванням. Всі інгредієнти змішували один з одним і згодом гранулювали сухим методом з використанням роликів пресу. Після ущільнення сухий гранулят просіювали з використанням сита з отворами 0,6-2,0 мм.

В Прикладах 9 та 10 друга гранульована композиція, що включає сакубітрил натрію, була одержана вологим гранулюванням. Всі інгредієнти гранулювали в сушарці з псевдозрідженим шаром. Гранулюючий розчин готували з води та полівінілпіролідону.

Приготування суміші для пресування (Приклади 1-15):

Суміш для пресування в Прикладах 1-7 одержували шляхом додавання сакубітрилу натрію та другої половини кросповідону (другої негранульованої композиції) до першої гранульованої композиції та змішування в контейнерній мішалці протягом приблизно 15 хвилин. Після змішування додавали змащувальну речовину і суміш змішували в контейнерній мішалці протягом ще 2 хвилин.

Суміш для пресування в Прикладах 12 та 13 одержували шляхом додавання сакубітрилу натрієвої солі, колоїдного діоксиду кремнію та мікрокристалічної целюлози (другої негранульованої композиції) до першої гранульованої композиції та змішування в контейнерній мішалці протягом приблизно 15 хвилин. Після змішування, додавали змащувальну речовину та суміш змішували в контейнерній мішалці протягом ще 2 хвилин.

Суміш для пресування в Прикладах 14 та 15 одержували шляхом додавання другої половини кросповідону та колоїдного діоксиду кремнію, якщо він використовувався (другої негранульованої композиції), до першої гранульованої композиції та змішування в контейнерній мішалці протягом приблизно 15 хвилин. Після змішування, додавали змащувальну речовину та суміш змішували в контейнерній мішалці протягом ще 2 хвилин.

В Прикладах 8-10, першу гранульовану композицію та другу гранульовану композицію об'єднували в контейнерній мішалці та добавляли додатковий кросповідон і змішували в контейнерній мішалці протягом приблизно 15 хвилин. Після змішування, додавали змащувальну речовину та суміш змішували в контейнерній мішалці протягом ще 2 хвилин.

Приготування серцевин таблеток (Приклади 1-15):

Суміш для пресування пресували в овальні або круглі таблетки з теоретичною вагою від 100 до 600 мг.

Плівкове покриття серцевин таблеток (Приклади 1-15):

На серцевині таблеток Прикладів 1-15 наносили покриття в автоматичній машині для покриття таблеток оболонкою з водної суспензії плівкового покриття, приготовленої шляхом суспендування готової для використання суміші, комерційно доступної як Opadry 85F28751 II HP white. Теоретична вага таблеток з плівковим покриттям є на 3 % вищою, ніж вага серцевини.

Фармакокінетичний скринінг:

Були проведені два дослідження з однократною дозою на здорових добровольцях-чоловіках натще для перевірки впливу форми активного інгредієнта та рецептури на фармакокінетику валсартану та сакубітрилу. Зразки крові брали у певні моменти часу до 24 год для визначення концентрації як сакубітрилу, так і валсартану в плазмі. Всі зразки плазми аналізували валідованим методом РХ/МС-МС.

Всмоктування валсартану та сакубітрилу з таблеток відповідно до (i) Прикладів 13 та 14 порівняно з таблетками відповідно до Прикладу 15 як еталоном та (ii) таблеток відповідно до Прикладу 15 порівняно з етальонним продуктом ентresto (Entresto®) як еталоном наведено в таблиці нижче:

Пр.	Активний інгредієнт		Гранулювання	Параметр	Відношення (%)	90 % довірчий інтервал	Результат
13	валсартан	аморфний	вологе	Ln(AUCt)	96,81	88,16-106,31	BE
	сакубітрил	кристалічний	-	Ln(AUCt)	99,60	96,69-102,60	BE
14	валсартан	аморфний	вологе	Ln(AUCt)	117,58	100,42-137,67	nBE
	сакубітрил	аморфний		Ln(AUCt)	99,15	96,56-101,81	BE
15	валсартан	кристалічний	сухе	Ln(AUCt)	101,09	92,20-110,83	BE
	сакубітрил	кристалічний		Ln(AUCt)	101,42	98,50-104,42	BE

nBE - небіоеквівалентний; BE - біоеквівалентний

Композиція Прикладу 14 (вологе гранулювання) продемонструвала значний вплив на досягнення рівнів терапевтичної концентрації валсартану в плазмі, визначеної для композиції Прикладу 15 та ентresto (Entresto®) (сухе гранулювання), в той час як було виявлено, що ті ж самі зміни не вплинули на біодоступність сакубітрилу. Несподівано, більш широкий діапазон значень Стах може бути досягнутий для композиції Прикладу 13 (вологе гранулювання). В композиції Прикладу 13 (вологе

гранулювання) всмоктування валсартану динатрію в аморфній формі було сповільненим, в той же час не впливаючи на всмоктування сакубітрилу натрію, досягаючи таким чином схожого профілю з еталонним продуктом ентresto (Entresto®) в дослідженнях біоеквівалентності.

Картування методами раманівської та ФП-ІЧ мікроспектроскопії

Раманівська та ФП-ІЧ візуалізація є методиками, які генерують зображення із спектральною та просторовою інформацією. Раманівські/ФП-ІЧ спектри реєстрували з різних просторових положень на розсічених таблетках, що створює можливість хімічної ідентифікації (молекулярні відбитки пальців) кожної частинки на розсічених таблетках. Раманівські та ФП-ІЧ спектри реєстрували для таблеток Прикладів 11, 12 та 15.

Параметри картування раманівською мікроспектроскопією з використанням раманівського мікроскопа WITec Alpha 500 наведені в таблиці нижче:

Довжина хвилі лазера	532 нм
Потужність лазера	8 мВт
Об'єтив	20х
Час інтеграції	0,035 с
Грати	600 г/мм
Площа картування	1500 мкм x 1000 мкм
Розмір кроку	2 мкм

Параметри картування ФП-ІЧ мікроспектроскопією з використанням ФП-ІЧ-мікроскопа Agilent 8700 LDIR наведені в таблиці нижче:

Лазер	Технологія QCL (квантово-каскадний лазер)
Детектор	Термоелектрично спряжений одноточковий МСТ-детектор (телурид ртуті-кадмію)
Площа картування	5000 мкм x 5000 мкм
Розмір пікселя	1 мкм
Режим	відбиття (безконтактний)

СТИСЛИЙ ОПИС ГРАФІЧНИХ КРЕСЛЕНЬ

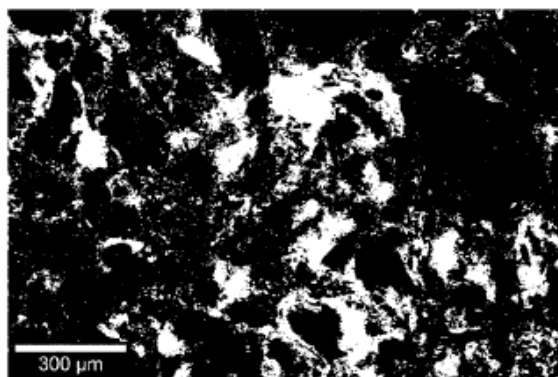
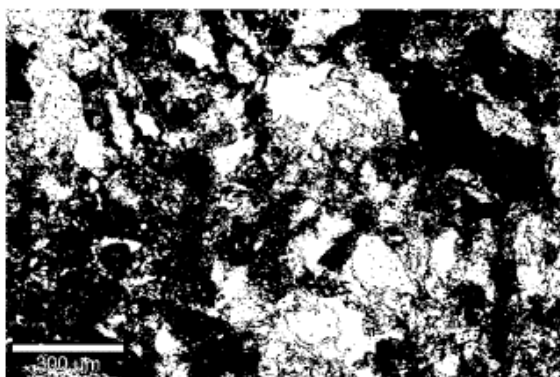
Раманівські зображення та ФП-ІЧ зображення композиції Прикладу 11 представлені на Фіг. 1А та 1В.

Раманівські зображення та ФП-ІЧ зображення композиції Прикладу 12 представлені на Фіг. 2А та 2В.

Раманівські зображення та ФП-ІЧ зображення композиції Прикладу 15 представлені на Фіг. 3А та 3В.

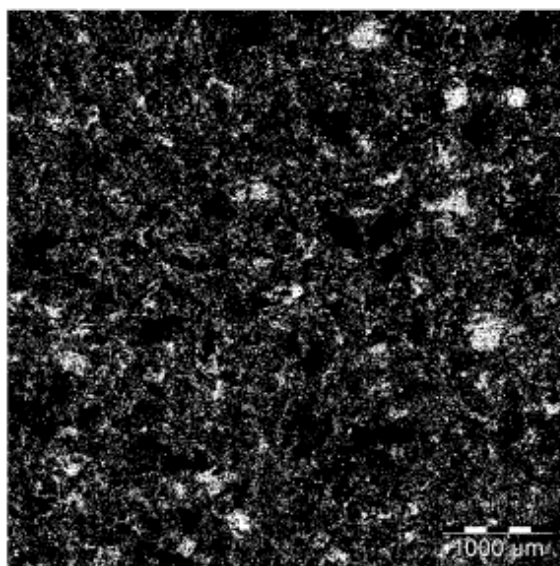
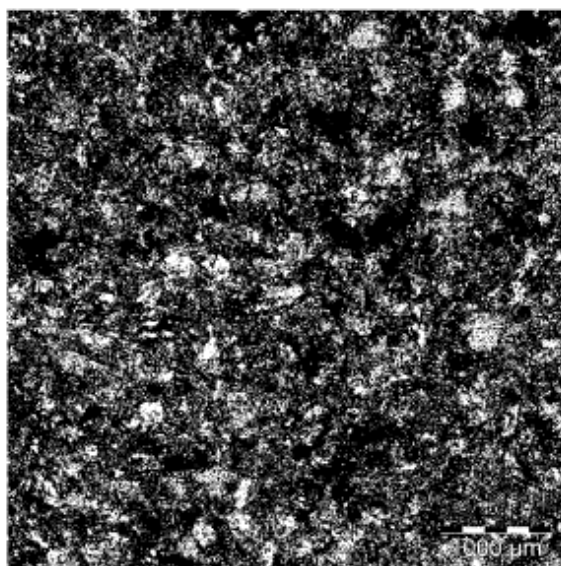
Загалом, продукт вологого гранулювання можна відрізнити від продукту, гранульованого сухим методом, за допомогою картування. У продукті вологого гранулювання, зокрема, коли активний інгредієнт (валсартан) був розчинений в гранулюючій рідині, відповідний активний інгредієнт (валсартан) розподілений значно більш гомогенно. Це можна також побачити з результатів раманівського картування та ФП-ІЧ картування, зображених на Фіг. 1А, 1В, 2А, 2В, 3А та 3В.

Як видно з порівняння Фіг. 1А, 2А та 3А, Приклад 15 (Фіг. 3А) демонструє кращу гомогенність обох активних інгредієнтів, ніж Приклад 11 (Фіг. 1А), в той час як на Фіг. 2А (Приклад 12) валсартан розподілений навколо ексципієнтів, на які його розбризкують. Його розподіл після виготовлення композиції виглядає несуттєво відмінним від розподілу сакубітрилу, доданого позагранульно.



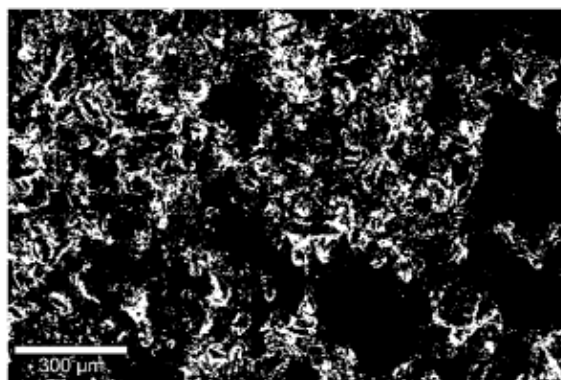
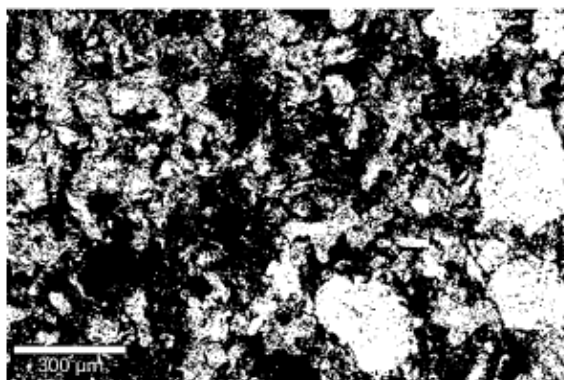
Приклад 11

Fig. 1A



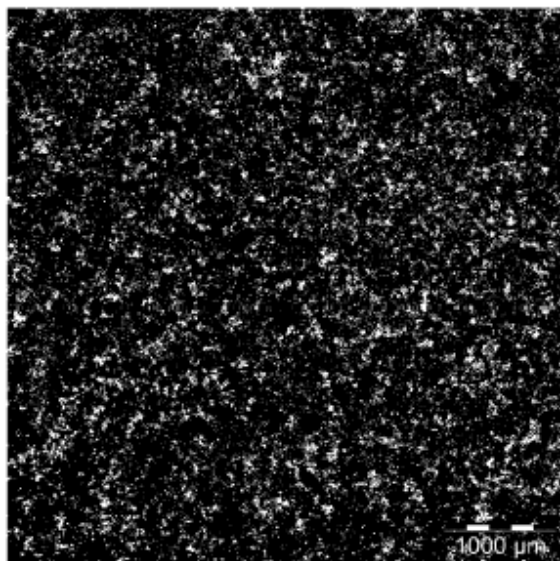
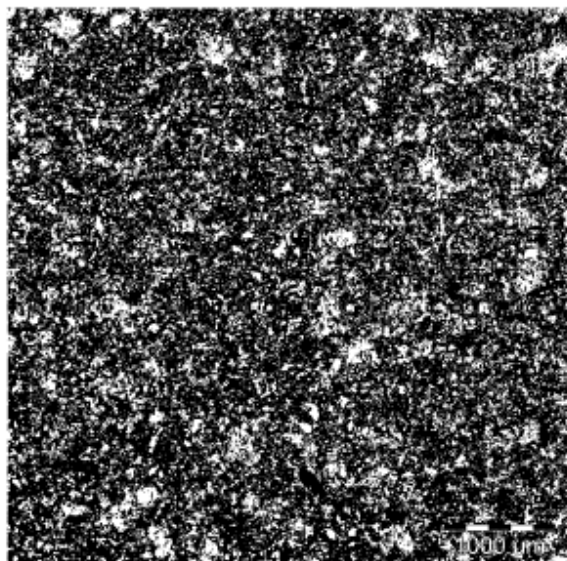
Приклад 11

Fig. 1B



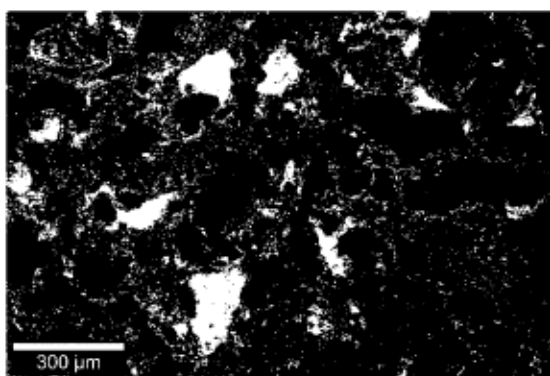
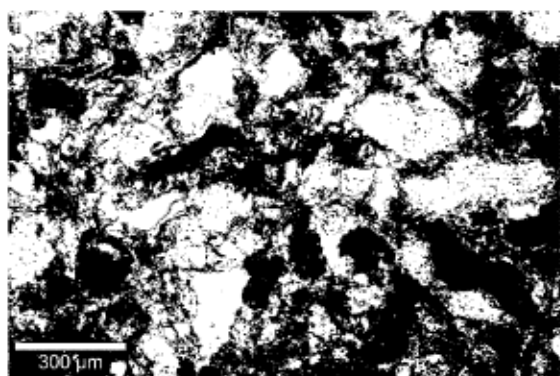
Приклад 12

Fig. 2A



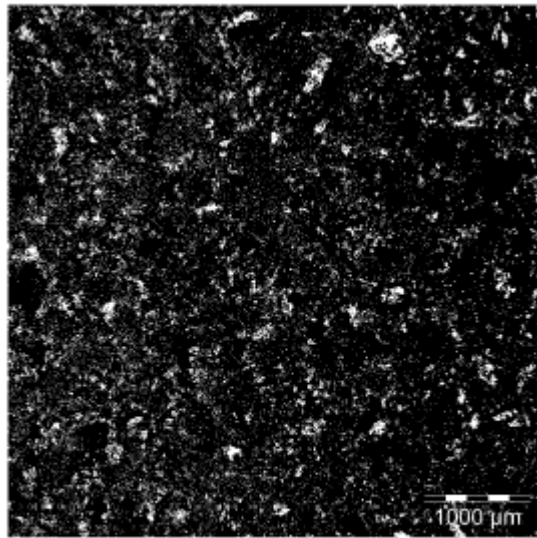
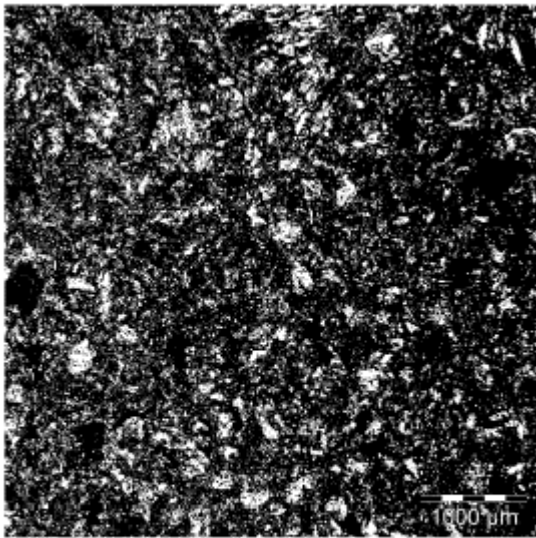
Приклад 12

Fig. 2Б



Приклад 15

Fig. 3A



Приклад 15

Фіг. 3Б