

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **042489**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента  
**2023.02.20**

(21) Номер заявки  
**202090398**

(22) Дата подачи заявки  
**2018.07.25**

(51) Int. Cl. *A61K 9/20* (2006.01)  
*A61K 31/225* (2006.01)  
*A61K 31/41* (2006.01)

---

(54) **ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ, ВКЛЮЧАЮЩАЯ САКУБИТРИЛ И  
ВАЛСАРТАН**

---

(31) **17183859.2**

(32) **2017.07.28**

(33) **EP**

(43) **2020.05.15**

(86) **PCT/EP2018/070212**

(87) **WO 2019/020706 2019.01.31**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
**СИНТОН Б.В. (NL)**

(56) **US-A1-2014073677**  
**WO-A1-2017097275**  
**WO-A1-2017012600**  
**WO-A1-2016201238**

(72) Изобретатель:  
**Димацек Бохумил (CZ), Виванкос  
Мартинес Марта, Ногейрас Ньето  
Луис, Альварес Фернандес Лисардо,  
Кумар Рохит (ES), Велада Кальсада  
Хосе (NL), Миташ Петр (CZ)**

(74) Представитель:  
**Медведев В.Н. (RU)**

---

(57) Изобретение относится к фармацевтической композиции, включающей физическую смесь натриевой соли сакубитрила и динатриевой соли валсартана, где порошковая рентгеновская дифрактограмма динатриевой соли валсартана включает характеристические пики при следующих углах  $2\theta$  ( $\pm 0,2$ ): 4,70, 9,29, 22,34°, измеренные с использованием излучения  $\text{Cu K}\alpha$ . Изобретение также относится к применению указанной фармацевтической композиции в качестве лекарственного средства для лечения сердечной недостаточности.

**B1**

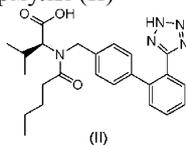
**042489**

**042489**

**B1**

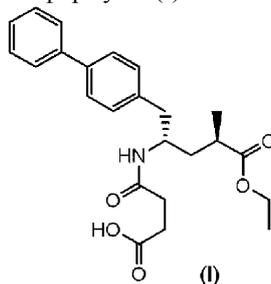
### Предпосылки изобретения

Валсартан, химическое название (S)-N-(1-карбокси-2-метил-проп-1-ил)-N-пентаноил-N-[2'-(1H-тетразол-5-ил)бифенил-4-ил-метил]амин формулы (II)



является антагонистом рецептора ангиотензина. Он продается под торговым названием Diovan для лечения высокого кровяного давления, застойной сердечной недостаточности и снижения смертности людей с дисфункцией левого желудочка после сердечного приступа. Его также используют в сочетании с другими фармацевтически активными соединениями. Валсартан присутствует в Diovan® в форме свободной кислоты. В WO200600253 раскрыто несколько солей валсартана. В примерах 5 и 11 описаны способы получения динатриевой соли валсартана.

Сакубитрил, химическое название этиловый эфир (2R,4S)-5-бифенил-4-ил-5-(3-карбоксипропиониламино)-2-метилпентановой кислоты формулы (I)



является ингибитором нейтральной эндопептидазы, который используют в комбинации с валсартаном.

Сакубитрил представляет собой пролекарство, которое активируется путем гидролиза сложноэфирной функциональной группы. Несколько солей сакубитрила описаны в литературе. Натриевая соль сакубитрила раскрыта в EP0555175. Способ получения натриевой соли описан в примере 1 этой заявки. Некоторые полиморфные формы натриевой соли сакубитрила раскрыты в CN105837464.

Комбинированное лекарственное средство сакубитрил/валсартан продается компанией Novartis под торговой маркой Entresto® для лечения сердечной недостаточности. Комбинированный продукт с фиксированной дозой содержит сокристаллический комплекс натриевых солей двух отдельных соединений в гидратированной форме. Entresto® поставляется для перорального введения в виде таблеток с немедленным высвобождением, покрытых пленочной оболочкой, в трех дозировках: 24/26, 49/51 и 97/103 мг, содержащих соответственно 24,3 мг сакубитрила/25,7 мг валсартана, 48,6 мг сакубитрила/51,4 мг валсартана и 97,2 мг сакубитрила/102,8 мг валсартана. Согласно информации, опубликованной ЕМА в Европейском отчете по оценке лекарственных препаратов (EPAR), сокристаллическая форма, идентифицированная Novartis, делает валсартан более биодоступным, чем в его отдельных композициях.

Entresto® представляет собой продукт класса IV BCS, имеющий низкую проницаемость и низкую растворимость. Лекарственное вещество практически не растворяется в воде.

WO2007056546 раскрывает супрамолекулярный комплекс тринатрий гемипентагидрата, который представлен в Entresto®, и WO2009061713 раскрывает его твердые пероральные лекарственные формы.

WO2017012600 раскрывает фармацевтические композиции, содержащие валсартан в форме свободной кислоты или его фармацевтически приемлемую соль, сакубитрил в форме свободной кислоты или его фармацевтически приемлемую соль и подходящие эксципиенты. В заявке описаны несколько композиций таблеток, включающих различные комбинации сакубитрила в форме свободной кислоты, его натриевой, кальциевой или циклогексиламмониевой соли с валсартаном в форме свободной кислотой, его натриевой или динатриевой солью. Приведено общее количество примесей в композициях после хранения в различных условиях. Нет никакой информации относительно поведения при растворении или сравнения с таблетками Entresto®.

Было бы выгодно разработать фармацевтическую композицию, содержащую физическую смесь натриевой соли сакубитрила и динатриевой соли валсартана, которая была бы биоэквивалентна Entresto®. Эта композиция должна демонстрировать превосходную долговременную стабильность и должна подходить для производства в промышленных масштабах с применением технологий и оборудования, обычно используемых в промышленности.

### Сущность изобретения

Настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию, включающую физическую смесь натриевой соли сакубитрила и динатриевой соли валсартана, где порошковая рентгенограмма динатриевой соли валсартана включает характеристические пики при следующих углах 2 тета ( $\pm 0,2$ ): 4,70°

9,29°, 22,34°, измеренные с использованием излучения  $\text{Cu K}\alpha$ .

Изобретение также обеспечивает способ получения указанной композиции, включающий сухое гранулирование.

Указанную фармацевтическую композицию можно применять в качестве лекарственного средства при лечении сердечной недостаточности.

Настоящее изобретение также обеспечивает новую полиморфную форму динатриевой соли валсартана, имеющей порошковую рентгенограмму, включающую характеристические пики при следующих углах 2 тета ( $\pm 0,2$ ): 4,70°, 9,29°, 22,34°, измеренные с использованием излучения  $\text{Cu K}\alpha$ .

Указанную форму динатриевой соли валсартана можно получить путем добавления по меньшей мере 2 мол.экв. гидроксида натрия к валсартану в смеси воды и спиртового растворителя, с последующим добавлением антирастворителя, последующей фильтрацией и сушкой.

Изобретение также обеспечивает фармацевтические композиции, включающие указанную полиморфную форму динатриевой соли валсартана.

#### **Краткое описание чертежей**

Фиг. 1 показывает полную порошковую рентгеновскую дифрактограмму формы 2 динатриевой соли валсартана в соответствии с настоящим изобретением. Условия измерения см. в разделе "Примеры".

Фиг. 2А и 2В показывают профили растворения сакубитрила и валсартана, соответственно, для таблетки 24/26 мг примера 1 по сравнению с Entresto® с использованием USP II, 50 об/мин, 900 мл, фосфатного буфера pH 6,8, 37°C.

Фиг. 3А и 3В показывают профили растворения сакубитрила и валсартана, соответственно, для таблетки 49/51 мг примера 1 по сравнению с Entresto® с использованием USP II, 50 об/мин, 900 мл, фосфатного буфера pH 6,8, 37°C.

Фиг. 4А и 4В показывают профили растворения сакубитрила и валсартана, соответственно, для таблетки 97/103 мг примера 1 по сравнению с Entresto® с использованием USP II, 50 об/мин, 900 мл, фосфатного буфера pH 6,8, 37°C.

#### **Подробное описание изобретения**

Представленная на рынке композиция Entresto® представляет собой комбинацию с фиксированной дозой, содержащую сокристаллический комплекс натриевых солей двух отдельных соединений в гидратированной форме. Сокристалл представляет собой комплекс тринатрий гемипентагидрата. Согласно информации, опубликованной ЕМА в Европейском отчете по оценке лекарственного препарата (ЕРА), преимущество использования сокристалла заключается в том, что биодоступность валсартана в сокристалле выше по сравнению с индивидуальными композициями. В результате дозу соответствующим образом уменьшали.

Авторы настоящего изобретения неожиданно обнаружили, что фармацевтическая композиция, включающая физическую смесь натриевой соли сакубитрила и специфической полиморфной формы динатриевой соли валсартана, содержащая ту же низкую дозу обоих активных фармацевтических ингредиентов, что и Entresto®, является биоэквивалентной продукту Novartis. Два активных фармацевтических ингредиента, натриевая соль сакубитрила и динатриевая соль валсартана, объединены в физическую смесь с сохранением при этом их индивидуальности. Таким образом, физическая смесь полностью свободна от какого-либо сокристалла или другого комплекса, образованного между обоими соединениями.

Динатриевая соль валсартана раскрыта в WO2002006253. Примеры 5 и 11 описывают способы получения динатриевой соли валсартана. Пример 11 приводит рентгенограмму полученной динатриевой соли валсартана. Эта полиморфная форма обозначена в настоящей заявке как "форма 1". Доработка примера 5 в лаборатории привела к выделению аморфной динатриевой соли валсартана.

Авторы настоящего изобретения обнаружили новую полиморфную форму динатриевой соли валсартана. Эта новая полиморфная форма динатриевой соли валсартана обозначена как "форма 2" и имеет порошковую рентгеновскую дифрактограмму (XRPD), включающую характеристические пики при следующих углах 2 тета ( $\pm 0,2$ ): 4,70°, 9,29°, 22,34°, измеренные с использованием излучения  $\text{Cu K}\alpha$ . XRPD формы 2 динатриевой соли валсартана может дополнительно включать характеристические пики при следующих углах 2 тета ( $\pm 0,2$ ): 18,07°, 18,46°, 18,88°, 21,91°, измеренные с использованием излучения  $\text{Cu K}\alpha$ . Порошковая рентгеновская дифрактограмма может даже дополнительно включать пики при следующих углах 2 тета ( $\pm 0,2$ ): 15,59°, 15,86°, 17,41°, 21,36°, измеренные с использованием излучения  $\text{Cu K}\alpha$ . Полная порошковая рентгеновская дифрактограмма формы 2 динатриевой соли валсартана показана на фиг. 1.

Динатриевая соль валсартана по настоящему изобретению является более стабильной, чем форма предшествующего уровня техники, описанная в примере 11 WO2002006253. Изменения влажности оказывают меньшее влияние на форму 2 динатриевой соли валсартана по сравнению с формой 1 предшествующего уровня техники. Новая полиморфная форма динатриевой соли валсартана особенно стабильна при относительной влажности ниже 40%, при температурах от 15 до 30°C. Кроме того, кристаллическая форма 2 динатриевой соли валсартана показывает лучшие технологические свойства и имеет лучшие свойства текучести, чем кристаллы формы 1 предшествующего уровня техники.

Форму 2 динатриевой соли валсартана в соответствии с настоящим изобретением получают путем добавления по меньшей мере 2 мол.экв. гидроксида натрия к валсартану в форме свободной кислоты в смеси воды и спирта, с последующим добавлением антирастворителя и последующей фильтрацией. По меньшей мере 2 мол.экв. гидроксида натрия используют для получения динатриевой соли валсартана. Предпочтительно, используют 2,0-2,5 мол.экв. гидроксида натрия. Количество воды в реакционной смеси предпочтительно составляет по меньшей мере 2,5 мол.экв. относительно валсартана. Это включает количество воды, образовавшейся во время образования соли, которое составляет около 2 мол.экв. Более предпочтительно, количество воды в реакционной смеси составляет по меньшей мере 2,5 мол.экв. и менее 7,5 мол.экв., включая воду, образующуюся в ходе реакции. При использовании большего количества воды выход формы 2 динатриевой соли валсартана существенно снижается. Спирт, используемый при получении динатриевой соли валсартана в соответствии с настоящим изобретением предпочтительно представляет собой алифатический спирт с 1-5 атомами углерода. Наиболее предпочтительно, используемый спирт представляет собой 2-пропанол. Антирастворитель, используемый в соответствии с настоящим изобретением, предпочтительно представляет собой эфирное или сложное эфирное соединение. Типичными примерами являются трет-бутилметилловый эфир и этилацетат. Наиболее предпочтительным антирастворителем является трет-бутилметилловый эфир. Смесь воды и спирта желательно хранить при 25-40°C. Перед добавлением антирастворителя его предпочтительно дополнительно нагревают. После начала кристаллизации суспензию охлаждают, предпочтительно до 5-15°C, и кристаллы извлекают из суспензии фильтрацией и затем сушат.

Форму 2 динатриевой соли валсартана также можно получить кристаллизацией, исходя, например, из аморфной динатриевой соли валсартана. Подходящими растворителями, используемыми в этой кристаллизации, являются алифатические сложные эфиры, в частности, этилацетат или изопропилацетат, циклические эфиры, в частности, тетрагидрофуран или 2-метилтетрагидрофуран, ацетон или ацетонитрил. Кристаллизацию предпочтительно осуществляют при 20-30°C. Полученные кристаллы выделяют фильтрованием и затем сушат.

Кроме того, форму 2 динатриевой соли валсартана можно получить кристаллизацией исходя, например, из аморфной динатриевой соли валсартана, с использованием системы растворитель/антирастворитель. Особенно предпочтительная система растворителей, используемая в этом получении, представляет собой смесь ацетона и воды. Особенно предпочтительным антирастворителем является трет-бутилметилловый эфир. Кристаллизацию предпочтительно осуществляют при 20-30°C. Полученные кристаллы выделяют фильтрованием и затем сушат.

Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению включает физическую смесь натриевой соли сакубитрила и динатриевой соли валсартана, где порошковая рентгеновская дифрактограмма динатриевой соли валсартана включает характеристические пики при следующих углах 2 тета ( $\pm 0,2$ ): 4,70°, 9,29°, 22,34°, измеренные с использованием излучения Cu K $\alpha$ . Порошковая рентгеновская дифрактограмма формы 2 динатриевой соли валсартана может дополнительно включать характеристические пики при следующих углах 2 тета ( $\pm 0,2$ ): 18,07°, 18,46°, 18,88°, 21,91°, измеренные с использованием излучения Cu K $\alpha$ . Порошковая рентгеновская дифрактограмма может даже дополнительно включать пики при следующих углах 2 тета ( $\pm 0,2$ ): 15,59°, 15,86°, 17,41°, 21,36°, измеренные с использованием излучения Cu K $\alpha$ . Неожиданно было обнаружено, что фармацевтическая композиция, включающая физическую смесь натриевой соли сакубитрила и форму 2 динатриевой соли валсартана, обеспечивает стабильный продукт, который биоэквивалентен продукту Entresto® от Novartis.

Форма 2 динатриевой соли валсартана проста в обращении, имеет хорошие свойства текучести и особенно стабильна при относительной влажности ниже 40%. Это делает форму 2 динатриевой соли валсартана очень подходящей для использования в физической смеси с натриевой солью сакубитрила, поскольку при высоких значениях относительной влажности (>45% RH, при температурах от 15 до 30°C) физическую смесь натриевой соли сакубитрила и динатриевой соли валсартана может преобразовываться в сокристалл. При использовании формы 2 динатриевой соли валсартана и при получении композиции в среде с относительной влажностью ниже 40%, при температурах от 15 до 30°C, образование сокристалла полностью исключено.

Натриевая соль сакубитрила раскрыта в EP0555175. Способ получения натриевой соли описан в примере 1. Некоторые полиморфные формы натриевой соли сакубитрила раскрыты в CN105837464.

Любую полиморфную форму натриевой соли сакубитрила можно использовать в соответствии с настоящим изобретением. Предпочтительно, полиморфная форма натриевой соли сакубитрила является, подобно форме 2 динатриевой соли валсартана, очень стабильной при относительной влажности ниже 40°C, при температурах от 15 до 30°C. Особенно предпочтительными полиморфными формами натриевой соли сакубитрила, используемыми в композиции, включающей физическую смесь с формой 2 динатриевой соли валсартана, являются форма 1 и форма 2 натриевой соли сакубитрила. Форма 1 натриевой соли сакубитрила имеет порошковую рентгеновскую дифрактограмму, включающую характеристические пики при следующих углах 2 тета ( $\pm 0,2$ ): 3,14°, 6,25°, 11,97°, 12,73°, 13,78°, 16,50°, 18,35°, 19,93°, 21,56°, 23,75°, 26,20°, измеренные с использованием излучения Cu K $\alpha$ . Форма 2 натриевой соли сакубит-

рила имеет порошковую рентгеновскую дифрактограмму, включающую характеристические пики при следующих углах  $2\theta$  ( $\pm 0,2$ ):  $5,26^\circ$ ,  $10,52^\circ$ ,  $10,92^\circ$ ,  $14,78^\circ$ ,  $16,96^\circ$ ,  $17,17^\circ$ ,  $17,51^\circ$ ,  $19,92^\circ$ ,  $20,40^\circ$ ,  $20,81^\circ$ ,  $22,23^\circ$ , измеренные с использованием излучения Cu K $\alpha$ . Обе полиморфные формы 1 и 2 натриевой соли сакубитрила являются стабильными соединениями, особенно при низкой относительной влажности, и обладают хорошими технологическими свойствами. Наиболее предпочтительной полиморфной формой натриевой соли сакубитрила, используемой с формой 2 динатриевой соли валсартана в композиции в соответствии с настоящим изобретением, является форма 1.

Фармацевтическая композиция в соответствии с настоящим изобретением содержит 25,6 мг натриевой соли сакубитрила и 28,3 мг динатриевой соли валсартана, или 51,2 мг натриевой соли сакубитрила и 56,6 мг динатриевой соли валсартана, или 102,4 мг натриевой соли сакубитрила и 113,2 мг динатриевой соли валсартана.

В предпочтительном варианте осуществления распределения частиц по размерам как динатриевой соли валсартана, так и натриевой соли сакубитрила находятся в одном и том же диапазоне. Таким образом получают гомогенную смесь.

Динатриевая соль валсартана в соответствии с настоящим изобретением может иметь распределение частиц по размерам  $D_{90}$ , равное или меньше 30 мкм. Предпочтительно,  $D_{90}$  динатриевой соли валсартана является равным или меньше 15 мкм. Чтобы предотвратить проблемы в процессе производства из-за плохих характеристик текучести предварительной смеси, распределение частиц по размерам  $D_{90}$  динатриевой соли валсартана предпочтительно больше чем 5 мкм.

Натриевая соль сакубитрила в соответствии с настоящим изобретением может иметь распределение частиц по размерам  $D_{90}$ , равное или меньше 50 мкм. Предпочтительно,  $D_{90}$  натриевой соли сакубитрила является равным или меньше 25 мкм. Чтобы предотвратить проблемы в процессе производства из-за плохих характеристик текучести предварительной смеси, распределение частиц по размерам  $D_{90}$  натриевой соли сакубитрила предпочтительно больше чем 2 мкм.

В предпочтительном варианте осуществления форма 2 динатриевой соли валсартана настоящего изобретения имеет распределение частиц по размерам  $D_{90}$ , равное или меньше 30 мкм, в то время как натриевая соль сакубитрила имеет распределение частиц по размерам  $D_{90}$ , равное или меньше 50 мкм. Наиболее предпочтительно,  $D_{90}$  динатриевой соли валсартана является равным или меньше 15 мкм и больше 5 мкм, и  $D_{90}$  натриевой соли сакубитрила является равным или меньше 25 мкм и больше 2 мкм.

Фармацевтическая композиция в соответствии с настоящим изобретением включает, помимо натриевой соли сакубитрила и формы 2 динатриевой соли валсартана, один или несколько разбавителей, разрыхлителей, глидантов и смазывающих веществ. Эксципиенты, используемые в соответствии с настоящим изобретением, хорошо известны и представляют собой те эксципиенты, которые обычно используют специалисты в данной области. В зависимости от лекарственной формы, выбранной для фармацевтической композиции, специалист в данной области сможет выбрать подходящие фармацевтически приемлемые эксципиенты. Предпочтительно, фармацевтическая композиция представлена в форме таблетки с пленочным покрытием.

Фармацевтическая композиция в соответствии с настоящим изобретением включает предпочтительно 15-60% мас./мас. одного или нескольких разбавителей, 7-26% мас./мас. одного или нескольких разрыхлителей, 0,25-1,0% мас./мас. одного или нескольких глидантов и 0,5-7,0% мас./мас. одного или нескольких смазывающих веществ, все значения указаны в расчете на общую массу таблетки без покрытия.

Разбавитель, используемый в соответствии с настоящим изобретением, может представлять собой любой разбавитель, известный специалисту в данной области. В частности, разбавитель, используемый в соответствии с настоящим изобретением, представляет собой неорганический разбавитель, полисахарид, моно- или дисахарид или сахарный спирт. Микрокристаллическая целлюлоза является особенно предпочтительным разбавителем.

Разрыхлитель, используемый в соответствии с настоящим изобретением, может представлять собой любой разрыхлитель известный специалисту в данной области. Подходящие разрыхлители, используемые в соответствии с настоящим изобретением, выбраны из группы, состоящей из гидроксипропилцеллюлозы, натрий кроскармеллозы, кросповидона или натрий крахмалгликолята. Гидроксипропилцеллюлоза с низкой степенью замещения и/или кросповидон являются особенно предпочтительными разрыхлителями. Более предпочтительно, комбинацию этих разрыхлителей используют в композиции по настоящему изобретению. Наиболее предпочтительно, гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения добавляют внутригранулярно, а кросповидон как внутригранулярно, так и внегранулярно.

Глидант, используемый в соответствии с настоящим изобретением, может представлять собой любой глидант, известный специалисту в данной области. Коллоидный диоксид кремния является особенно предпочтительным глидантом.

Смазывающее вещество, используемое в соответствии с настоящим изобретением, может представлять собой любое смазывающее вещество, известное специалисту в данной области. Стеарат магния и/или тальк являются особенно предпочтительными смазывающими веществами. Более предпочтитель-

но, комбинацию этих смазывающих веществ используют в композиции по настоящему изобретению. Оба смазывающих вещества предпочтительно применяются как во внутригранулярной, так и во внегранулярной фазе.

Таблетки могут быть дополнительно покрыты пленочным покрытием. Покрытие служит в основном для косметических целей. Материал покрытия обычно не влияет на скорость высвобождения, за исключением присущей ему короткой начальной задержки растворения из-за времени, необходимого для растворения покрытия.

Покрытия можно выбрать из одного или нескольких подходящих материалов для нанесения покрытий, известных в данной области. Покрытие, используемое в соответствии с настоящим изобретением, может содержать гидроксипропилметилцеллюлозу в качестве полимера и триацетин в качестве пластификатора, или поливиниловый спирт в качестве полимера и макрогол в качестве пластификатора. Предпочтительно оно включает гидроксипропилметилцеллюлозу и триацетин. Наиболее предпочтительно оно включает поливиниловый спирт в качестве полимера и макрогол в качестве пластификатора.

Покрытие можно получить путем нанесения одного или нескольких пленкообразующих полимеров с другими фармацевтически инертными наполнителями или без них в виде раствора/суспензии. Покрытие наносят с использованием любой общепринятой технологии нанесения покрытий, известной в данной области, такой как нанесение покрытия распылением в обычной установке для нанесения покрытия или в процессоре с псевдооживленным слоем; или нанесение покрытия погружением.

Фармацевтическая композиция в соответствии с настоящим изобретением демонстрирует для каждого из указанных валсартана и сакубитрила скорость растворения по меньшей мере 50% за 15 мин и по меньшей мере 85% за 30 мин, при испытании в 900 мл фосфатного буфера pH 6,8 в аппарате USP II (лопастная мешалка) при 50 об/мин, 37°C.

Фармацевтическую композицию по настоящему изобретению предпочтительно упаковывают в блистерную упаковку. Особенно предпочтительным материалом блистерной упаковки для использования в соответствии с настоящим изобретением являются блистерные упаковки холодного формования. Блистерные упаковки холодного формования, также известные как блистерные упаковки алюминий/алюминий, используют холодную формовочную алюминиевую пленку и покровный материал из алюминиевой фольги. Использование алюминия обеспечивает практически полный барьер для влаги, что позволяет продлить срок годности продукта. После хранения фармацевтической композиции по настоящему изобретению в течение 6 месяцев при 40°C/75% относительной влажности порошковый рентгеноструктурный анализ показал, что динатриевая соль валсартана сохранялась в форме 2 и не преобразовывалась ни в какую другую полиморфную форму. Полиморфная форма натриевой соли сакубитрила также не менялась после хранения в условиях ускоренной деградации. Никакого образования сокристалла не наблюдали.

Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению демонстрирует превосходную долговременную стабильность. Кроме того, фармацевтическая композиция по настоящему изобретению очень подходит для производства в промышленных масштабах с использованием оборудования и технологий, обычно используемых в промышленности.

Фармацевтическую композицию по настоящему изобретению получают способом, включающим сухое гранулирование либо путем комкования, либо вальцеванием. Это надежный, функциональный и быстрый способ. Таблетки предпочтительно изготавливают в среде с относительной влажностью ниже 40%, при температурах от 15 до 30°C.

Фармацевтическую композицию в соответствии с настоящим изобретением можно применять в качестве лекарственного средства. Фармацевтическую композицию обычно можно применять при лечении сердечной недостаточности.

Следующие примеры предназначены для иллюстрации объема настоящего изобретения, но не для его ограничения.

### Примеры

Полную порошковую рентгеновскую дифрактограмму формы 2 динатриевой соли валсартана на фиг. 1 получали с использованием дифрактометра Bruker-AXS D8 Vario с геометрией  $\theta/2\theta$  (режим отражения), оборудованного детектором Лунхеуе, и применяя следующие условия измерения:

- начальный угол ( $2\theta$ ): 2,0°,
- конечный угол ( $2\theta$ ): 35,0°,
- ширина шага сканирования: 0,02°,
- время шага сканирования: 0,2-2,0 с,
- тип излучения: Cu,
- длина волн излучения: 1,5406Å (K $\alpha$ 1), используется первичный монохроматор,
- выходная щель: 6,0 мм,
- фокусная щель: 0,2 мм,
- щель расходимости: переменная (V20),
- антирассеивающая щель: 11,8 мм,
- приемная щель: 20,7 мм.

Пример 1. Фармацевтическая композиция, включающая форму 1 натриевой соли сакубитрила и форму 2 динатриевой соли валсартана.

Таблетки с пленочным покрытием, включающие форму 1 натриевой соли сакубитрила и форму 2 динатриевой соли валсартана, имели композицию, показанную в табл. 1.

Таблица 1

Компонент	24/26 мг		49/51 мг		97/103 мг	
	мг	%	мг	%	мг	%
<i>Внутригранулярные компоненты</i>						
Натриевая соль сакубитрила	25,598 <sup>1</sup>	12,80	51,196	25,60	102,392	25,60
Динатриевая соль валсартана	28,294 <sup>2</sup>	14,15	56,589	28,29	113,177	28,29
Микрокристаллическая целлюлоза	94,108	47,05	40,215	20,11	80,431	20,11
Гидроксипропилцеллюлоза	25,000	12,50	25,000	12,50	50,000	12,50
Кросповидон	14,000	7,00	4,000	2,00	8,000	2,00
Коллоидный диоксид кремния	1,000	0,50	1,000	0,50	2,000	0,50
Тальк	1,500	0,75	1,500	0,75	3,000	0,75
Стеарат магния	3,000	1,50	3,000	1,50	6,000	1,50
<i>Внегранулярные компоненты</i>						
Кросповидон	4,000	2,00	14,000	7,00	28,000	7,00
Тальк	0,500	0,25	0,500	0,25	1,000	0,25
Стеарат магния	3,000	1,50	3,000	1,50	6,000	1,50
<b>Общая масса ядра таблетки</b>	<b>200,000</b>	<b>100,00</b>	<b>200,000</b>	<b>100,00</b>	<b>400,000</b>	<b>100,00</b>
Опадгу <sup>3,4</sup>	6,000	3,00	6,000	3,00	12,000	3,00
Вода очищенная	в достаточном количестве					
<b>Масса таблетки с покрытием</b>	<b>206,000</b>	<b>103,000</b>	<b>206,000</b>	<b>103,00</b>	<b>412,000</b>	<b>103,00</b>

<sup>1</sup> Соответствует 24,3 мг сакубитрила в форме свободной кислоты.

<sup>2</sup> Соответствует 25,7 мг валсартана в форме свободной кислоты.

<sup>3</sup> Дозировка 24/26 мг: этот Опадгу представляет собой комбинацию 40,000% (мас./мас.) частично гидролизованного поливинилового спирта, 25,000% диоксида титана, 20,200% (мас./мас.) макрогол/полиэтиленгликоль, 14,800% (мас./мас.) талька.

<sup>4</sup> Дозировка 49/51 мг и 97/103 мг: этот Опадгу представляет собой комбинацию 40,000% (мас./мас.) частично гидролизованного поливинилового спирта, 24,760% диоксида титана, 20,200% (мас./мас.) макрогол/полиэтиленгликоль, 14,800% (мас./мас.) талька, 0,120% оксида железа красного и 0,120% оксида железа желтого.

Форму 1 натриевой соли сакубитрила, форму 2 динатриевой соли валсартана, микрокристаллическую целлюлозу, гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения, кросповидон, коллоидный диоксид кремния и тальк просеивали через сито и смешивали с использованием диффузионного смесителя. Внутригранулярный стеарат магния просеивали через сито, добавляли к смеси и смешивали в диффузионном смесителе. Сухое гранулирование осуществляли с использованием роликового пресса. Полученный продукт просеивали через сетчатое сито. Полученные полоски размальывали на ударной мельнице. Внегранулярный кросповидон и тальк просеивали через сито и смешивали с гранулятом в диффузионном смесителе. Внегранулярный стеарат магния просеивали через сито и смешивали со смесью в диффузионном смесителе. Полученную гомогенную смесь прессовали на таблеточном прессе, покрывали водной суспензией Опадгу до увеличения массы около 3%. Таблетки упаковывали в блистерные упаковки холодного формования.

Весь процесс осуществляли в среде с относительной влажностью ниже 40%, при температурах от 15 до 30°C.

Порошковый рентгеноструктурный анализ, который осуществляли после хранения таблеток в течение 6 месяцев при 40°C/75% RH, показал, что натриевая соль сакубитрила присутствует в кристаллической форме 1, в то время как динатриевая соль валсартана все еще присутствует в композиции в форме 2. Никакого образования сокристалла не наблюдали.

Полученные таблетки демонстрировали для каждого из валсартана и сакубитрила скорость растворения по меньшей мере 50% за 15 мин и по меньшей мере 85% за 30 мин при испытании в 900 мл фосфатного буфера pH 6,8 в аппарате USP II (лопастная мешалка) при 50 об/мин, 37°C. Профили растворения таблеток аналогичны профилям Entresto®. Профили растворения таблеток с различными дозировками показаны на фиг. 2-4.

Полученные таблетки являются биоэквивалентными таблеткам Entresto®.

Пример 2. Получение формы 2 динатриевой соли валсартана.

Раствор гидроксида натрия (84,7 г) в воде (90,0 г) добавляли к раствору валсартана (450,0 г) в пропанол (530 г). Полученный раствор перемешивали в течение 10 мин при 35°C. Добавляли трет-бутилметилловый эфир (2960 г) и смесь перемешивали при температуре около 50°C. После начала кри-

сталлизации смесь охлаждали до 10°C и выдерживали при этой температуре в течение 15 мин. Твердое вещество выделяли фильтрованием в вакууме, промывали трет-бутилметилловым эфиром и сушили в вакууме. Динатриевую соль валсартана (404,0 г) выделяли в виде твердого вещества от белого до не совсем белого цвета. Анализ методом порошковой рентгеновской дифракции показал, что полученное твердое вещество представляет собой форму 2 динатриевой соли валсартана. Порошковая рентгеновская дифрактограмма продукта показана на фиг. 1.

Пример 3. Получение формы 2 динатриевой соли валсартана.

Аморфную динатриевую соль валсартана (30 мг) растворяли при 25°C в растворителе (150 мкл), выбранном из этилацетата, изопропилацетата, ацетона, 2-метилтетрагидрофурана и ацетонитрила. Полученный раствор выдерживали при 25°C. Полученную суспензию фильтровали и выделенное твердое вещество сушили при 40°C в течение 10-14 ч. Анализ методом порошковой рентгеновской дифракции показал, что полученное твердое вещество представляет собой форму 2 динатриевой соли валсартана.

Пример 4. Получение формы 2 динатриевой соли валсартана.

Аморфную динатриевую соль валсартана (60,0 г) растворяли в ацетоне (150 мл) и воде (5 мл). К реакционной смеси добавляли затравочные кристаллы формы 2 динатриевой соли валсартана и затем добавляли при 25°C трет-бутилметилловым эфиром (600 мл). После 14 ч перемешивания суспензию фильтровали и фильтровальную лепешку промывали трет-бутилметилловым эфиром (50 мл), сушили (130 мбар, 40°C, поток азота, 12 ч). Полученное твердое вещество (59,1 г) анализировали методом порошковой рентгеновской дифракции. Анализ показал, что получена форма 2 динатриевой соли валсартана.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция, включающая физическую смесь натриевой соли сакубитрила и динатриевой соли валсартана, где порошковая рентгеновская дифрактограмма динатриевой соли валсартана включает характеристические пики при следующих углах 2 тета ( $\pm 0,2$ ): 4,70, 9,29, 22,34°, и где порошковая рентгеновская дифрактограмма натриевой соли сакубитрила включает характеристические пики при следующих углах 2 тета ( $\pm 0,2$ ): 3,14, 6,25, 11,97, 12,73, 13,78, 16,50, 18,35, 19,93, 21,56, 23,75, 26,20°, измеренные с использованием излучения Cu K $\alpha$ .

2. Композиция по п.1, содержащая одну из следующих комбинаций количеств: 25,6 мг натриевой соли сакубитрила и 28,3 мг динатриевой соли валсартана, или 51,2 мг натриевой соли сакубитрила и 56,6 мг динатриевой соли валсартана, или 102,4 мг натриевой соли сакубитрила и 113,2 мг динатриевой соли валсартана.

3. Композиция по любому одному из пп.1 или 2, где динатриевая соль валсартана имеет распределение частиц по размерам D<sub>90</sub>, равное или меньше 30 мкм.

4. Композиция по любому одному из пп.1-3, где натриевая соль сакубитрила имеет распределение частиц по размерам D<sub>90</sub>, равное или меньше 50 мкм.

5. Композиция по любому одному из пп.1-4, дополнительно включающая один или несколько разбавителей, разрыхлителей, глидантов и смазывающих веществ.

6. Композиция по п.5, где наполнитель представляет собой микрокристаллическую целлюлозу.

7. Композиция по п.5 или 6, где разрыхлители представляют собой гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения и кросповидон.

8. Композиция по любому одному из пп.5-7, где глидант представляет собой диоксид кремния.

9. Композиция по любому одному из пп.5-8, где смазывающие вещества представляют собой тальк и стеарат магния.

10. Композиция по любому одному из пп.1-9, которая демонстрирует скорость растворения для каждого из указанных валсартана и сакубитрила по меньшей мере 50% за 15 мин и по меньшей мере 85% за 30 мин при испытании в 900 мл фосфатного буфера pH 6,8 в аппарате USP II (лопастная мешалка) при 50 об/мин, 37°C.

11. Композиция по любому одному из пп.1-10, где композиция представлена в форме таблетки с пленочным покрытием.

12. Композиция по любому одному из пп.1-11, где таблетки упакованы в блистерные упаковки холодного формования.

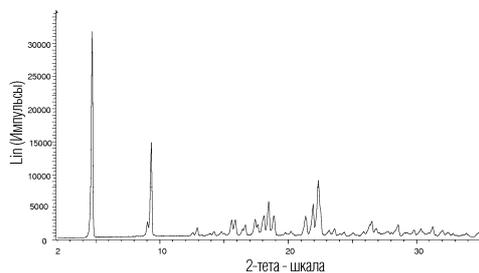
13. Способ получения композиции по любому одному из пп.1-12, включающий сухое гранулирование.

14. Способ по п.13, где композицию получают в среде с относительной влажностью ниже 40%, при температурах от 15 до 30°C.

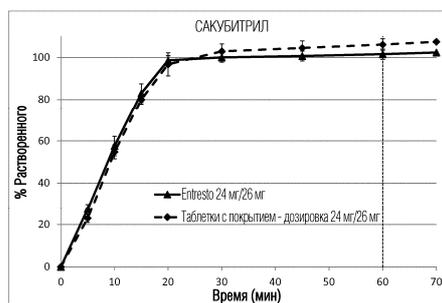
15. Динатриевая соль валсартана, имеющая порошковую рентгеновскую дифрактограмму, включающую характеристические пики при следующих углах 2 тета ( $\pm 0,2$ ): 4,70, 9,29, 22,34°, измеренные с использованием излучения Cu K $\alpha$ .

16. Способ получения динатриевой соли валсартана по п.15, включающий добавление по меньшей мере 2 мол.экв. гидроксида натрия к валсартану в смеси воды и спиртового растворителя, с последующим добавлением антирастворителя, последующей фильтрацией и сушкой.

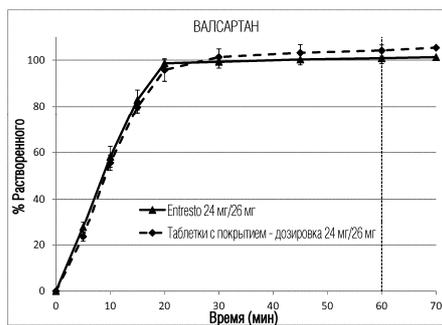
17. Способ по п.16, где спиртовой растворитель представляет собой 2-пропанол.  
 18. Способ по п.16 или 17, где антирастворитель представляет собой трет-бутилметилвый эфир.  
 19. Фармацевтическая композиция, включающая динатриевую соль валсартана по п.15.



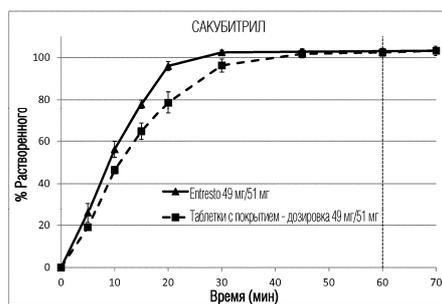
Фиг. 1



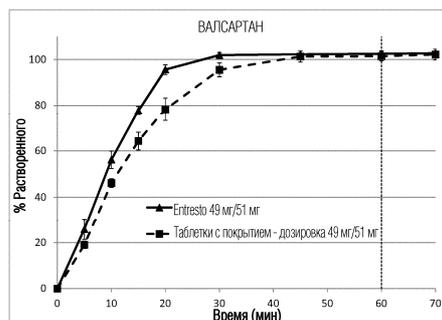
Фиг. 2А



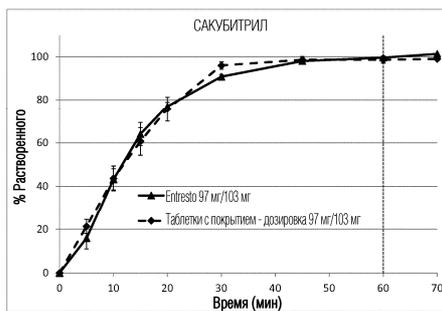
Фиг. 2В



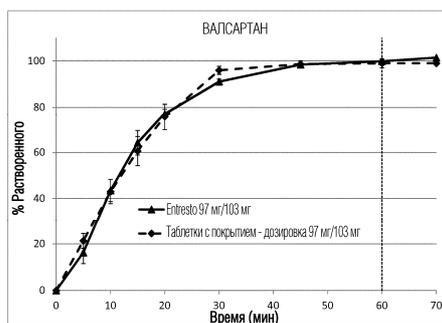
Фиг. 3А



Фиг. 3В



Фиг. 4А



Фиг. 4В

