

(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 Cu K $\alpha$ . Изобретение также относится к применению указанной фармацевтической композиции в качестве лекарственного средства для лечения сердечной недостаточности.

**B1**

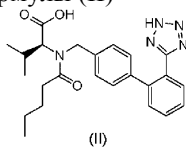
**042489**

**042489**

**B1**

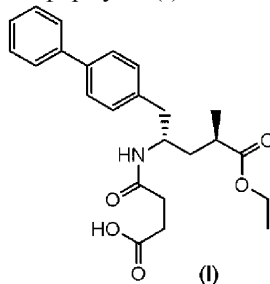
### Предпосылки изобретения

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 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 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 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 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 $\alpha$ . 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 | в достаточном количестве | в достаточном количестве | в достаточном количестве | в достаточном количестве | 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.

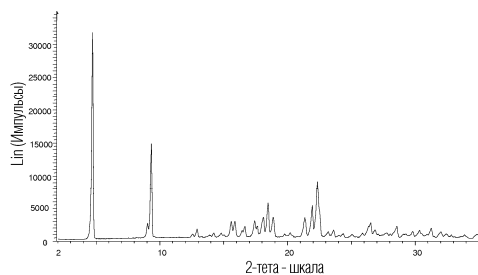
14. Способ по п.13, где композицию получают в среде с относительной влажностью ниже 40%, при температурах от 15 до 30°C.

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 $\alpha$ .

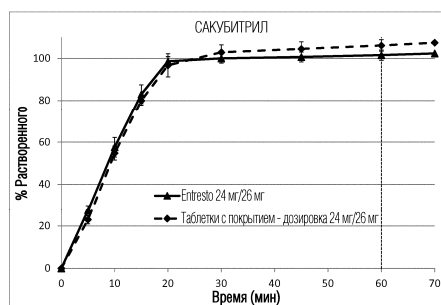
16. Способ получения динатриевой соли валсартана по п.15, включающий добавление по меньшей мере 2 мол.экв. гидроксида натрия к валсартану в смеси воды и спиртового растворителя, с последующим добавлением антирастворителя, последующей фильтрацией и сушкой.



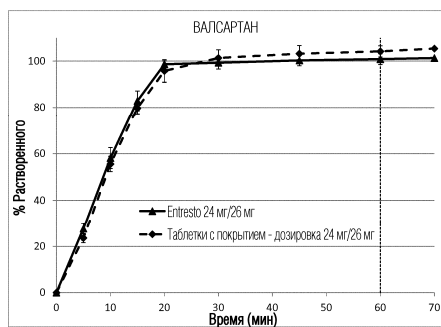
17. Способ по п.16, где спиртовой растворитель представляет собой 2-пропанол.  
 18. Способ по п.16 или 17, где антирастворитель представляет собой трет-бутилметилвый эфир.  
 19. Фармацевтическая композиция, включающая динатриевую соль валсартана по п.15.



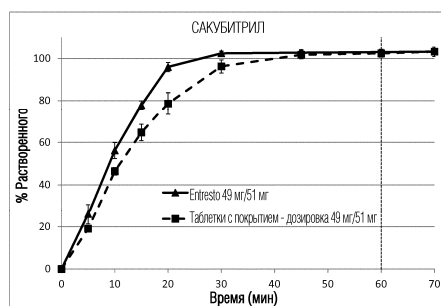
Фиг. 1



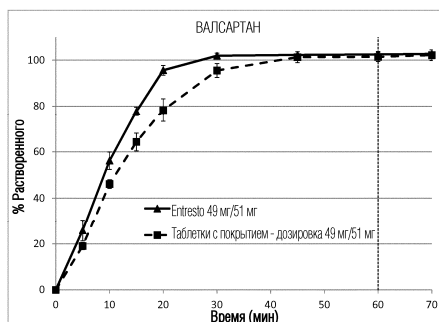
Фиг. 2А



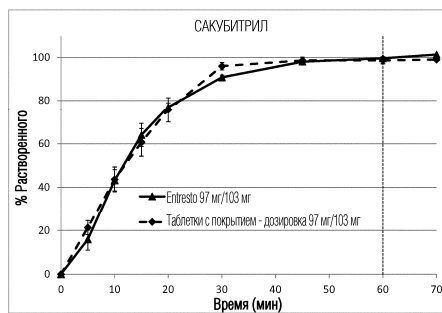
Фиг. 2В



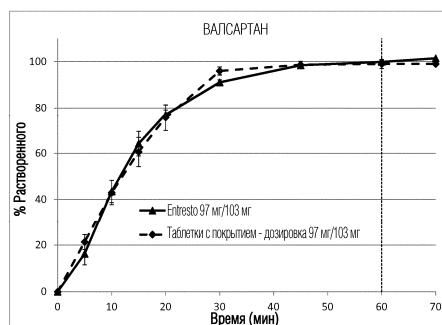
Фиг. 3А



Фиг. 3В



Фиг. 4А



Фиг. 4В

