

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202393181** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки  
**2024.03.04**

(51) Int. Cl. *A61K 9/20* (2006.01)  
*A61K 31/216* (2006.01)  
*A61K 31/41* (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
**2022.05.13**

---

(54) **ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ СОСТАВ ВАЛСАРТАНА И САКУБИТРИЛА**

---

(31) **21173895.0**

(32) **2021.05.14**

(33) **EP**

(86) **PCT/EP2022/063043**

(87) **WO 2022/238563 2022.11.17**

(71) Заявитель:  
**КРКА, Д.Д., НОВО МЕСТО (SI)**

(72) Изобретатель:

**Бенковиц Марко, Клемент Деян,  
Мезнар Клавдия, Подгоршек Катя,  
Сланц Вовк Яника, Кораса Клемен,  
Смрколь Матей (SI)**

(74) Представитель:

**Харин А.В., Буре Н.Н., Стойко Г.В.,  
Галухина Д.В., Алексеев В.В. (RU)**

---

(57) Изобретение относится к фармацевтическому составу, содержащему смесь первой гранулированной композиции, содержащей динатриевую соль валсартана, и вторую композицию, которая предпочтительно является негранулированной, содержащей или по существу состоящей из натриевой соли сакубитрила. Вторая композиция может быть негранулированной или гранулированной. Изобретение также относится к фармацевтической лекарственной форме, содержащей такой фармацевтический состав, и к способу получения такого фармацевтического состава.

**A1**

**202393181**

**202393181**

**A1**

## ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ СОСТАВ ВАЛСАРТАНА И САКУБИТРИЛА

[0001] Приоритет испрашивается по европейской патентной заявке № 21173895.0, поданной 14 мая 2021 года.

[0002] Изобретение относится к фармацевтическому составу, содержащему смесь первой гранулированной композиции, содержащей динатриевую соль валсартана, и вторую композицию, которая предпочтительно является негранулированной, содержащей или по существу состоящей из натриевой соли сакубитрила. Вторая композиция может быть негранулированной или гранулированной. Изобретение также относится к фармацевтической лекарственной форме, содержащей такой фармацевтический состав, и к способу получения такого фармацевтического состава.

[0003] Фармацевтические композиции и лекарственные формы, содержащие валсартан, известны из предшествующего уровня техники, например, из WO 2008 076 780 A2, KR 2014 009 2695 A и JP 2015 209 386 A.

[0004] Фармацевтические комбинации, содержащие валсартан и сакубитрил, известны из предшествующего уровня техники. Оригинальный продукт Entresto<sup>®</sup>, продаваемый Novartis, содержит сокристаллический комплекс натриевых солей сакубитрила и валсартана. Entresto<sup>®</sup> поставляется для перорального введения в виде таблеток с немедленным высвобождением, покрытых пленочной оболочкой, в трех дозировках: 24/26, 49/51 и 97/103, содержащих 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, соответственно. Согласно информации, опубликованной ЕМА в Европейском отчете по оценке лекарственного препарата (EPAR), эта комбинация приводит к более высокой биодоступности валсартана по сравнению с составами, содержащими только валсартан или валсартан в других комбинациях.

[0005] Из предшествующего уровня техники известны различные лекарственные формы, содержащие валсартан и сакубитрил или их фармацевтически приемлемые соли в аморфной или кристаллической форме с одним или более фармацевтически приемлемыми эксципиентами. В этой связи можно сослаться, например, на WO 2017 042 700 A1, WO 2017 036 420 A1, WO 2017 020 841 A1, WO 2017 012 917 A1, WO 2017 009 784 A1 и WO 2017 000 864 A1.

[0006] Среди таких лекарственных форм лекарственные формы, содержащие валсартан и сакубитрил в качестве двух отдельных активных соединений в отдельных объектах, также известны из уровня техники, например, из WO 2017 012 600 A1, WO 2019 008 485 A1, WO 2019 020 706 A1 и EP 3 766 484 A1.

[0007] Фармацевтические составы, содержащие валсартан и сакубитрил предшествующего уровня техники, и способы их получения не являются удовлетворительными во всех отношениях, и существует потребность в улучшенных фармацевтических составах.

[0008] Когда фармацевтические составы содержат сакубитрил и валсартан в одной и той же фазе, физическая и химическая стабильность обоих активных ингредиентов может быть снижена, например, за счет образования тринатриевой соли сакубитрила и валсартана.

[0009] Когда фармацевтические составы, содержащие сакубитрил и валсартан, получали способами, включающими сухое гранулирование, процесс получения в значительной степени зависит от материалов, вступающих в гранулирование. Например, разница в размере частиц активного фармацевтического ингредиента (API) может привести к проблемам во время вальцевания из-за плохой текучести.

[0010] Задачей настоящего изобретения является создание фармацевтических составов, содержащих валсартан и сакубитрил, которые имеют преимущества по сравнению с предшествующим уровнем техники. Фармацевтические составы должны обладать улучшенными свойствами стабильности и текучести, тем самым облегчая обрабатываемость смесей для таблетирования. Кроме того, задачей настоящего изобретения является обеспечение фармацевтических лекарственных форм, содержащих валсартан и сакубитрил, которые имеют преимущества по сравнению с предшествующим уровнем техники. Фармацевтические лекарственные формы должны обеспечивать надежные и быстрые профили растворения и должны быть легкополучаемыми.

[0011] Эта цель была достигнута объектом согласно формуле изобретения.

[0012] Неожиданно было обнаружено, что могут быть получены выгодные фармацевтические составы, содержащие первую гранулированную композицию и вторую композицию, которая предпочтительно является негранулированной. Первая гранулированная композиция содержит динатриевую соль валсартана, предпочтительно в аморфной форме. Вторая композиция, которая предпочтительно является негранулированной, содержит натриевую соль сакубитрила, предпочтительно в кристаллической форме. Вторая композиция может быть негранулированной или гранулированной. Неожиданно было обнаружено, что такие гранулированные фармацевтические составы демонстрируют улучшенную стабильность по сравнению с фармацевтическими составами, содержащими оба активных ингредиента в одной и той же фазе. Неожиданно было обнаружено, что оба активных ингредиента остаются в желаемой форме на протяжении всего срока годности.

[0013] Кроме того, было неожиданно обнаружено, что такие гранулированные

фармацевтические составы могут быть преимущественно получены влажным гранулированием. При получении первой гранулированной композиции, содержащей динатриевую соль валсартана, влажным гранулированием могут быть достигнуты улучшенные характеристики текучести гранулята по сравнению с сухим гранулированием. Неожиданно было обнаружено, что влажное гранулирование, например, гранулирование в псевдооживленном слое, с динатриевой солью валсартана, растворенной в гранулирующей жидкости, приводит к более быстрому времени текучести и более низкому углу естественного откоса по сравнению с сухим гранулированием динатриевой соли валсартана.

[0014] Кроме того, было неожиданно обнаружено, что при растворении динатриевой соли валсартана в гранулирующей жидкости, которая используется для влажного гранулирования, обеспечивается надежный процесс гранулирования. В этих условиях влажного гранулирования размер частиц валсартана, вступающего в гранулирование, не влияет на процесс гранулирования, и размер гранул можно легко прогнозировать и контролировать. Кроме того, профили растворения лекарственных форм, полученных из таких гранул, являются надежными.

[0015] Кроме того, было неожиданно обнаружено, что динатриевая соль валсартана может быть преимущественно гранулирована из водных гранулирующих жидкостей, то есть можно избежать органических растворителей, что в противном случае потребовало бы специального оборудования для гранулирования и мер безопасности.

[0016] Кроме того, было неожиданно обнаружено, что сакубитрил натрия может быть добавлен во время получения фармацевтического состава (смеси для таблетирования) в качестве второй композиции, которая предпочтительно является негранулированной, поскольку свойства текучести сакубитрила натрия являются достаточными для обеспечения хорошего уровня обрабатываемости. Вторая композиция может быть негранулированной или гранулированной, и когда вторая композиция представляет собой вторую гранулированную композицию, она может быть получена сухим гранулированием, гранулированием из расплава или влажным гранулированием.

[0017] Первый аспект изобретения относится к фармацевтическому составу, содержащему смесь

- первой гранулированной композиции, содержащей динатриевую соль валсартана; и
- второй композиции, предпочтительно негранулированной композиции, содержащей или по существу состоящей из натриевой соли сакубитрила. Вторая композиция может быть негранулированной или гранулированной.

[0018] Предполагается, что валсартан может быть использован в форме динатриевой соли валсартана или, альтернативно, в форме свободной кислоты, где динатриевая соль валсартана образуется *in situ*. Предполагается, что динатриевая соль валсартана может быть получена *in situ* путем приведения в контакт свободной кислоты с подходящим соединением натрия, таким как, например, гидроксид натрия.

[0019] Для целей описания, если прямо не указано иное, «по существу состоящий из» или «по существу все количество» предпочтительно относится к содержанию по меньшей мере 95 мас.%, более предпочтительно по меньшей мере 98 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 99,0 мас. %, более предпочтительно по меньшей мере 99,90 мас.% и, в частности, 100 мас.%.

[0020] Если прямо не указано иное, все ссылки на Европейскую фармакопею относятся к 10-й редакции, действующей на 1 мая 2021 года.

[0021] В предпочтительных вариантах осуществления фармацевтический состав согласно изобретению представляет собой твердую смесь, содержащую

- первую гранулированную композицию (интрагранулярная фаза) и
- вторую композицию, которая является негранулированной (экстрагранулярная фаза).

[0022] Хотя предполагается, что первая гранулированная композиция может быть получена путем сухого гранулирования, гранулирования из расплава или влажного гранулирования, предпочтительно первая гранулированная композиция была получена путем влажного гранулирования (см. примеры 1-14).

[0023] В других предпочтительных вариантах осуществления фармацевтический состав согласно изобретению представляет собой твердую смесь, содержащую

- первую гранулированную композицию (первая интрагранулярная фаза) и
- вторую композицию, которая также является гранулированной, то есть вторую гранулированную композицию (вторая интрагранулярная фаза).

[0024] В других предпочтительных вариантах осуществления фармацевтический состав согласно изобретению представляет собой твердую смесь, содержащую

- первую гранулированную композицию (первая интрагранулярная фаза);
- вторую композицию, которая также является гранулированной, то есть вторую гранулированную композицию (вторая интрагранулярная фаза) и
- третью композицию, которая предпочтительно является негранулированной (экстрагранулярная фаза).

[0025] В предпочтительных вариантах осуществления вторая гранулированная композиция была получена путем сухого гранулирования или гранулирования из расплава,

предпочтительно путем сухого гранулирования, например, вальцевания (см. пример 8).

[0026] В других предпочтительных вариантах осуществления вторая гранулированная композиция была получена влажным гранулированием, например, гранулированием в псевдооживленном слое (см. примеры 9 и 10).

[0027] В предпочтительных вариантах осуществления фармацевтический состав согласно изобретению по существу состоит из первой гранулированной композиции и второй композиции, которая предпочтительно является негранулированной.

[0028] В других предпочтительных вариантах осуществления фармацевтическая композиция согласно изобретению по существу состоит из первой гранулированной композиции, второй композиции, которая также является гранулированной (т.е. второй гранулированной композиции), и третьей композиции. Предпочтительно, третья композиция не содержит ни динатриевой соли валсартана, ни натриевой соли сакубитрила.

[0029] Фармацевтический состав согласно изобретению предпочтительно можно рассматривать как промежуточный продукт, например, смесь для таблетирования, пригодную для получения прессованных или уплотненных фармацевтических лекарственных форм, в частности, для получения таблеток.

[0030] Фармацевтический состав согласно изобретению представляет собой смесь. Смесь содержит первую гранулированную композицию и вторую композицию, которая предпочтительно является негранулированной. Смесь, как правило, представляет собой гомогенную смесь, где гранулы первой гранулированной смеси тесно смешаны с компонентами второй композиции и, необязательно, с третьей композицией. Когда вторая композиция представляет собой вторую гранулированную композицию, гранулы первой гранулированной композиции смешивали с гранулами второй гранулированной композиции и, необязательно, с третьей композицией. Когда фармацевтический состав согласно изобретению, то есть смесь, содержащую первую гранулированную композицию и вторую композицию, спрессовывали или уплотняли в таблетки, полученные таким образом таблетки содержат первую гранулированную композицию и вторую композицию в смеси друг с другом. Другими словами, прессование или вальцевание не обеспечивает, например, слоистых таблеток, где первая гранулированная композиция образует один слой, а вторая композиция образует другой отдельный слой.

[0031] В предпочтительных вариантах осуществления динатриевая соль валсартана по существу молекулярно диспергирована в первой гранулированной композиции.

[0032] В предпочтительных вариантах осуществления динатриевая соль валсартана имеет степень кристалличности не более 90%, предпочтительно не более 80%, более предпочтительно не более 70%, еще более предпочтительно не более 60%, еще более

предпочтительно не более 50%, даже более предпочтительно не более 40%, наиболее предпочтительно не более 30% и, в частности, не более 20%.

[0033] Степень кристалличности может быть определена способами, известными специалисту в данной области техники. В этой связи можно сослаться на, например, M. Skotnicki et al., *Mol. Pharmaceutics* 2016, 13, 1, 211— 222, Title: Characterization of Two Distinct Amorphous Forms of Valsartan by Solid-State NMR. Относительная степень кристалличности также может быть определена, например, на основе порошковой рентгеновской дифрактограммы. Его значение может быть определено известным способом уширения дифракционных максимумов (значений FWHM (полная ширина на уровне половины высоты)), предпочтительно основного сигнала отражения XRPD (порошковая рентгеновская дифракция) и предпочтительно путем измерения калибровочной кривой с образцами известной кристалличности.

[0034] Предпочтительно, по меньшей мере часть динатриевой соли валсартана присутствует в аморфной форме. В предпочтительных вариантах осуществления динатриевая соль валсартана является по существу аморфной.

[0035] Предпочтительно по меньшей мере 80 мас.% динатриевой соли валсартана, содержащейся в составе, присутствует в аморфной форме; предпочтительно по меньшей мере 85 мас.%, более предпочтительно по меньшей мере 90 мас.% и, в частности, по существу все количество.

[0036] Предпочтительно, по существу, все количество динатриевой соли валсартана, содержащееся в препарате, присутствует в первой гранулированной композиции.

[0037] В предпочтительных вариантах осуществления состава массовое содержание динатриевой соли валсартана относительно общей массы состава составляет по меньшей мере 7,0 мас.%, предпочтительно по меньшей мере 10 мас.%, более предпочтительно по меньшей мере 13 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 16 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 19 мас.%, даже более предпочтительно по меньшей мере 22 мас.%, наиболее предпочтительно по меньшей мере 25 мас.% и, в частности, по меньшей мере 28 мас.%.

[0038] В предпочтительных вариантах осуществления состава массовое содержание динатриевой соли валсартана относительно общей массы состава составляет по меньшей мере 60 мас.%, предпочтительно не более 55 мас.%, более предпочтительно не более 50 мас.%, еще более предпочтительно не более 45 мас.%, еще более предпочтительно не более 40 мас.%, даже более предпочтительно не более 35 мас. %, наиболее предпочтительно не более 30 мас.% и, в частности, не более 25 мас.%.

[0039] В предпочтительных вариантах осуществления состава массовое содержание

динатриевой соли валсартана по отношению к общей массе состава находится в диапазоне от  $20 \pm 2,0$  мас.%, или  $22 \pm 4,0$  мас.%, или  $22 \pm 2,0$  мас.%, или  $24 \pm 6,0$  мас.%, или  $24 \pm 4,0$  мас.%, или  $24 \pm 2,0$  мас.%, или  $26 \pm 8,0$  мас.%, или  $26 \pm 6,0$  мас.%, или  $26 \pm 4,0$  мас.%, или  $26 \pm 2,0$  мас.%, или  $30 \pm 10$  мас.%, или  $30 \pm 8,0$  мас.%, или  $30 \pm 6,0$  мас.%, или  $30 \pm 4,0$  мас.%, или  $30 \pm 2,0$  мас.%.

[0040] Предпочтительно, кроме динатриевой соли валсартана, другие формы валсартана не присутствуют.

[0041] Предпочтительно, по меньшей мере часть натриевой соли сакубитрила присутствует в кристаллической форме.

[0042] Предпочтительно по меньшей мере 80 мас.% натриевой соли сакубитрила, содержащейся в составе, присутствует в кристаллической форме; предпочтительно по меньшей мере 85 мас.%, более предпочтительно по меньшей мере 90 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 95 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 98 мас.%, даже более предпочтительно по меньшей мере 99 мас.% и, в частности, по существу все количество.

[0043] Предпочтительно, по существу, все количество натриевой соли сакубитрила, содержащейся в составе, присутствует во второй композиции, которая может быть негранулированной или гранулированной.

[0044] В предпочтительных вариантах осуществления состава массовое содержание натриевой соли сакубитрила относительно общей массы состава составляет по меньшей мере 4,0 мас.%, предпочтительно по меньшей мере 7,0 мас.%, более предпочтительно по меньшей мере 10 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 13 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 16 мас.%, даже более предпочтительно по меньшей мере 19 мас.%, наиболее предпочтительно по меньшей мере 22 мас.% и, в частности, по меньшей мере 25 мас.%.

[0045] В предпочтительных вариантах осуществления состава массовое содержание натриевой соли сакубитрила относительно общей массы состава составляет по меньшей мере 55 мас.%, предпочтительно не более 50 мас.%, более предпочтительно не более 45 мас.%, еще более предпочтительно не более 40 мас.%, еще более предпочтительно не более 35 мас.%, даже более предпочтительно не более 30 мас.%, наиболее предпочтительно не более 25 мас.% и, в частности, не более 22 мас.%.

[0046] В предпочтительных вариантах осуществления состава массовое содержание натриевой соли сакубитрила по отношению к общей массе состава находится в диапазоне от  $18 \pm 2,0$  мас.%, или  $20 \pm 4,0$  мас.%, или  $20 \pm 2,0$  мас.%, или  $22 \pm 6,0$  мас.%, или  $22 \pm 4,0$  мас.%, или  $22 \pm 2,0$  мас.%, или  $24 \pm 8,0$  мас.%, или  $24 \pm 6,0$  мас.%, или  $24 \pm 4,0$  мас.%, или  $24 \pm 2,0$  мас.%, или  $26 \pm 10$  мас.%, или  $26 \pm 8,0$  мас.%, или  $26 \pm 6,0$  мас.%, или  $26 \pm 4,0$  мас.%, или  $26 \pm 2,0$  мас.%.



[0047] Предпочтительно, кроме натриевой соли сакубитрила, других форм сакубитрила не представлено.

[0048] В предпочтительных вариантах осуществления состава массовое отношение динатриевой соли валсартана к натриевой соли сакубитрила находится в диапазоне от 1,5:1,0 до 1,0:1,5, предпочтительно от 1,4:1,0 до 1,0:1,4, более предпочтительно от 1,3:1,0 до 1,0:1,3, еще более предпочтительно от 1,2:1,0 до 1,0:1,2 и еще более предпочтительно от 1,1:1,0 до 1,0:1,1.

[0049] Предпочтительно, кроме динатриевой соли валсартана и натриевой соли сакубитрила, других фармакологически активных ингредиентов нет.

[0050] В предпочтительных вариантах осуществления состава массовое содержание первой гранулированной композиции относительно общей массы состава составляет по меньшей мере 40 мас.%, предпочтительно по меньшей мере 45 мас.%, более предпочтительно по меньшей мере 50 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 55 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 60 мас.%, даже более предпочтительно по меньшей мере 65 мас.%, наиболее предпочтительно по меньшей мере 69 мас.% и, в частности, по меньшей мере 73 мас.%.

[0051] В предпочтительных вариантах осуществления состава массовое содержание первой гранулированной композиции по отношению к общей массе состава составляет не более 96 мас.%, предпочтительно не более 92 мас.%, более предпочтительно не более 88 мас.%, еще более предпочтительно не более 84 мас.%, еще более предпочтительно не более 80 мас.%, даже более предпочтительно не более 76 мас.%, наиболее предпочтительно не более 73 мас.% и, в частности, не более 68 мас.%.

[0052] В предпочтительных вариантах осуществления состава массовое содержание первой гранулированной композиции по отношению к общей массе состава находится в диапазоне  $61 \pm 2,0$  мас.%, или  $66 \pm 5,0$  мас.%, или  $66 \pm 2,0$  мас.%, или  $71 \pm 10$  мас.%, или  $71 \pm 5,0$  мас.%, или  $71 \pm 2,0$  мас.%, или  $76 \pm 15$  мас.%, или  $76 \pm 10$  мас.%, или  $76 \pm 5,0$  мас.%, или  $76 \pm 2,0$  мас.%.

[0053] В предпочтительных вариантах осуществления состава массовое содержание второй композиции, которая предпочтительно является негранулированной, по отношению к общей массе состава составляет по меньшей мере 3,0 мас.%, предпочтительно по меньшей мере 7,0 мас.%, более предпочтительно по меньшей мере 11 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 15 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 19 мас.%, даже более предпочтительно по меньшей мере 23 мас.%, наиболее предпочтительно по меньшей мере 27 мас.% и, в частности, по меньшей мере 32 мас.%.

[0054] В предпочтительных вариантах осуществления состава массовое содержание

второй композиции, которая предпочтительно является негранулированной, по отношению к общей массе состава составляет не более 60 мас.%, предпочтительно не более 55 мас.%, более предпочтительно не более 50 мас.%, еще более предпочтительно не более 45 мас.%, еще более предпочтительно не более 40 мас.%, даже более предпочтительно не более 35 мас.%, наиболее предпочтительно не более 31 мас.% и, в частности, не более 27 мас.%.

[0055] В предпочтительных вариантах осуществления состава массовое содержание второй композиции, которая предпочтительно является негранулированной, по отношению к общей массе состава находится в диапазоне  $23 \pm 2,0$  мас.%, или  $25 \pm 4,0$  мас.%, или  $25 \pm 2,0$  мас.%, или  $27 \pm 6,0$  мас.%, или  $27 \pm 4,0$  мас.%, или  $27 \pm 2,0$  мас.%, или  $29 \pm 8,0$  мас.%, или  $29 \pm 6,0$  мас.%, или  $29 \pm 4,0$  мас.%, или  $29 \pm 2,0$  мас.%, или  $31 \pm 10$  мас.%, или  $31 \pm 8,0$  мас.%, или  $31 \pm 6,0$  мас.%, или  $31 \pm 4,0$  мас.%, или  $31 \pm 2,0$  мас.%, или  $33 \pm 12$  мас.%, или  $33 \pm 10$  мас.%, или  $33 \pm 8,0$  мас.%, или  $33 \pm 6,0$  мас.%, или  $33 \pm 4,0$  мас.%, или  $33 \pm 2,0$  мас.%.

[0056] Предпочтительно, первая гранулированная композиция представляет собой композицию, полученную влажным гранулированием, предпочтительно из водного исходного материала.

[0057] Предпочтительно, когда вторая композиция также представляет собой гранулированную композицию, вторая композиция может быть получена влажным гранулированием, гранулированием из расплава или сухим гранулированием, предпочтительно сухим гранулированием.

[0058] Предпочтительно, первая гранулированная композиция имеет время текучести не более 60 с, предпочтительно не более 55 с, более предпочтительно не более 50 с, еще более предпочтительно не более 45 с, еще более предпочтительно не более 40 с, даже более предпочтительно не более 35 с, наиболее предпочтительно не более 30 с и, в частности, не более 25 с; предпочтительно определено в соответствии с Европейской фармакопеей 2.9.16.

[0059] Предпочтительно, первая гранулированная композиция имеет угол естественного откоса не более  $70^\circ$ , предпочтительно не более  $65^\circ$ , более предпочтительно не более  $60^\circ$ , еще более предпочтительно не более  $55^\circ$ , еще более предпочтительно не более  $50^\circ$ , даже более предпочтительно не более  $45^\circ$ , наиболее предпочтительно не более  $40^\circ$  и, в частности, не более  $37^\circ$ ; предпочтительно определено в соответствии с Европейской фармакопеей 2.9.36.

[0060] Предпочтительно, первая гранулированная композиция имеет насыпной объем по меньшей мере 1,0 мл/г, предпочтительно по меньшей мере 1,4 мл/г, более предпочтительно по меньшей мере 1,8 мл/г, еще более предпочтительно по меньшей мере 2,2 мл/г, еще более предпочтительно по меньшей мере 2,6 мл/г, даже более

предпочтительно по меньшей мере 3,0 мл/г, наиболее предпочтительно по меньшей мере 3,4 мл/г и, в частности, по меньшей мере 3,8 мл/г; предпочтительно определено в соответствии с Европейской фармакопеей 2.9.34.

[0061] Предпочтительно, первая гранулированная композиция имеет объем после усадки по меньшей мере 0,8 мл/г, предпочтительно по меньшей мере 1,1 мл/г, более предпочтительно по меньшей мере 1,4 мл/г, еще более предпочтительно по меньшей мере 1,7 мл/г, еще более предпочтительно по меньшей мере 2,0 мл/г, даже более предпочтительно по меньшей мере 2,3 мл/г, наиболее предпочтительно по меньшей мере 2,6 мл/г и, в частности, по меньшей мере 2,9 мл/г; предпочтительно определено в соответствии с Европейской фармакопеей 2.9.34.

[0062] В предпочтительных вариантах осуществления состава первая гранулированная композиция содержит один или более разбавителей, одно или более связующих веществ, один или более разрыхлителей, одно или более скользящих веществ, одно или более смазывающих веществ и/или их смеси.

[0063] Предпочтительно, первая гранулированная композиция содержит один или более разбавителей.

[0064] Для целей настоящего описания разбавитель считается эквивалентным наполнителю. Таким образом, оба эксципиента выполняют одни и те же функции, а именно увеличивают массу и улучшают однородность содержимого.

[0065] В предпочтительных вариантах осуществления один или более разбавителей независимо друг от друга выбраны из группы, состоящей из

- моно- или олигосахаридов или их производных; предпочтительно выбранных из лактозы, например, моногидрата лактозы, безводной лактозы, высушенной распылением и/или гранулированной лактозы; сахарозы, фруктозы, декстратов, сахарозы, рафинозы, трегалозы, фруктозы и декстрина;
- сахарных спиртов; предпочтительно выбранных из ксилита, маннита, мальтита, изомальта и сорбита;
- целлюлозы или производных целлюлозы; предпочтительно порошкообразной целлюлозы, микрокристаллической целлюлозы или силицированной микрокристаллической целлюлозы;
- крахмала или производных крахмала; предпочтительно крахмала с низкой влажностью, кукурузного крахмала, прежелатинизированного крахмала или прежелатинизированного крахмала с низкой влажностью;
- силикатов; предпочтительно алюмометасиликата магния, такого как Neusilin;
- солей фосфорной кислоты; предпочтительно солей кальция фосфорной кислоты;

предпочтительно выбранных из безводного гидрофосфата кальция и гидрофосфатгидрата кальция;

- солей угольной кислоты; предпочтительно карбоната кальция, карбоната натрия, карбоната калия, гидрокарбоната кальция, гидрокарбоната натрия или гидрокарбоната калия;

- солей молочной кислоты; предпочтительно лактата кальция и

- их смесей,

предпочтительно из микрокристаллической целлюлозы, сахаридов (предпочтительно выбранных из лактозы и сахарозы), сахарных спиртов (предпочтительно маннита) и их смесей,

более предпочтительно маннита, микрокристаллической целлюлозы (такая как Avicel PH101) и их смесей, еще более предпочтительно микрокристаллической целлюлозы.

[0066] В предпочтительных вариантах осуществления общее массовое содержание одного или более разбавителей по отношению к общей массе состава составляет по меньшей мере 4,0 мас.%, предпочтительно по меньшей мере 8,0 мас.%, более предпочтительно по меньшей мере 12 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 16 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 20 мас.%, даже более предпочтительно по меньшей мере 24 мас.%, наиболее предпочтительно по меньшей мере 28 мас.% и, в частности, по меньшей мере 32 мас.%;

[0067] В предпочтительных вариантах осуществления общее массовое содержание одного или более разбавителей по отношению к общей массе состава составляет не более 50 мас.%, предпочтительно не более 45 мас.%, более предпочтительно не более 40 мас.%, еще более предпочтительно не более 35 мас.%, еще более предпочтительно не более 32 мас.%, даже более предпочтительно не более 28 мас.%, наиболее предпочтительно не более 24 мас.%, и, в частности, не более 20 мас.%;

[0068] В предпочтительных вариантах осуществления общее массовое содержание одного или более разбавителей по отношению к общей массе состава находится в диапазоне  $16 \pm 2,0$  мас.%, или  $18 \pm 4,0$  мас.%, или  $18 \pm 2,0$  мас.%, или  $20 \pm 6,0$  мас.%, или  $20 \pm 4,0$  мас.%, или  $20 \pm 2,0$  мас.%, или  $24 \pm 10$  мас.%, или  $24 \pm 6,0$  мас.%, или  $24 \pm 4,0$  мас.%, или  $24 \pm 2,0$  мас.%, или  $28 \pm 10$  мас.%, или  $28 \pm 6,0$  мас.%, или  $28 \pm 4,0$  мас.%, или  $28 \pm 2,0$  мас.%, или  $32 \pm 10$  мас.%, или  $32 \pm 6,0$  мас.%, или  $32 \pm 4,0$  мас.%, или  $32 \pm 2,0$  мас.%;

[0069] Предпочтительно, первая гранулированная композиция содержит одно или более связующих веществ.

[0070] В предпочтительных вариантах осуществления одно или более связующих вещества независимо друг от друга выбраны из группы, состоящей из

- простых эфиров целлюлозы; предпочтительно выбранных из гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы и гидроксипропилметилцеллюлозы;
- желатина;
- поливинилпирролидона и
- их смесей,

предпочтительно гидроксипропилцеллюлозы и поливинилпирролидона;

предпочтительно, где гидроксипропилцеллюлоза не является низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозой;

более предпочтительно поливинилпирролидона.

[0071] Поливинилпирролидон (PVP) представляет собой линейный полимер N-винилпирролидона и, например, продается под названием повидон K30, коммерчески доступный от HARKE Group. PVP обычно используется в качестве связующего вещества в фармацевтических таблетках.

[0072] Для целей настоящего описания гидроксипропилцеллюлоза, которая предпочтительно не является низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозой, может содержать от 53,4 до 80,5% гидроксипропокси групп, в пересчете на сухое вещество. В частности, не низкозамещенная гидроксипропилцеллюлоза представляет собой любую гидроксипропилцеллюлозу, кроме низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозы. Примерные гидроксипропилцеллюлозы продаются под торговым названием Klucel, коммерчески доступным от Ashland.

[0073] В предпочтительных вариантах осуществления общее массовое содержание одного или более связующих веществ по отношению к общей массе состава составляет по меньшей мере 2,5 мас.%, предпочтительно по меньшей мере 3,0 мас.%, более предпочтительно по меньшей мере 3,5 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 4,0 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 4,5 мас.%, даже более предпочтительно по меньшей мере 5,0 мас.%, наиболее предпочтительно по меньшей мере 5,5 мас.% и, в частности, по меньшей мере 6,0 мас.%.

[0074] В предпочтительных вариантах осуществления общее массовое содержание одного или более связующих веществ по отношению к общей массе состава составляет не более 14 мас.%, предпочтительно не более 12 мас.%, более предпочтительно не более 10 мас.%, еще более предпочтительно не более 8,0 мас.%, еще более предпочтительно не более 6,5 мас.%, даже более предпочтительно не более 5,5 мас.%, наиболее предпочтительно не более 4,5 мас.% и, в частности, не более 3,5 мас.%.

[0075] В предпочтительных вариантах осуществления общее массовое содержание одного или более связующих веществ по отношению к общей массе состава находится в

диапазоне  $3,0 \pm 0,5$  мас.%, или  $4,0 \pm 1,0$  мас.%, или  $4,0 \pm 0,5$  мас.%, или  $5,0 \pm 2,0$  мас.%, или  $5,0 \pm 1,0$  мас.%, или  $5,0 \pm 0,5$  мас.%, или  $6,0 \pm 3,0$  мас.%, или  $6,0 \pm 2,0$  мас.%, или  $6,0 \pm 1,0$  мас.%, или  $6,0 \pm 0,5$  мас.%

[0076] Предпочтительно, первая гранулированная композиция содержит один или более разрыхлителей.

[0077] В предпочтительных вариантах осуществления один или более разрыхлителей независимо друг от друга выбраны из группы, состоящей из

- кросповидона;
- целлюлозы или производных целлюлозы; предпочтительно микрокристаллической целлюлозы, низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозы, метилцеллюлозы, натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы, кальциевых солей карбоксиметилцеллюлозы, сшитой карбоксиметилцеллюлозы и их солей (например, кроскармеллозы натрия и/или кроскармеллозы кальция);

- крахмала и производных крахмала; предпочтительно нативного крахмала, прежелатинизированного крахмала, гликолята крахмала натрия или гидроксипропилкрахмала;

- гетерогликанов; предпочтительно альгиновой кислоты, альгината натрия, альгината кальция, агара или гуаровой камеди;

- глюкозаминов; предпочтительно хитозана;

- полакрилина калия или докузата натрия и

- их смесей,

предпочтительно из микрокристаллической целлюлозы, кроскармеллозы натрия, низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозы, кросповидона и их смесей,

более предпочтительно низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозы, кросповидона и их смесей, еще более предпочтительно кросповидона.

[0078] В соответствии с Европейской фармакопеей низкозамещенная гидроксипропилцеллюлоза представляет собой O-(2-гидроксипропилированную)целлюлозу, содержащую от 5,0 до 16,0% гидроксипропокси групп, в пересчете на сухое вещество.

[0079] Кросповидон (поливинилпирролидон, PVPP) представляет собой высокосшитую модификацию поливинилпирролидона (PVP) и обычно используется в качестве разрыхлителя в фармацевтических таблетках.

[0080] Предпочтительно, первая гранулированная композиция содержит низкозамещенную гидроксипропилцеллюлозу в комбинации с кросповидоном.

[0081] В предпочтительных вариантах осуществления общее массовое содержание

одного или более разрыхлителей в первой гранулированной композиции по отношению к общей массе состава составляет по меньшей мере 5,0 мас.%, предпочтительно по меньшей мере 6,0 мас.%, более предпочтительно по меньшей мере 7,0 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 8,0 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 9,0 мас.%, даже более предпочтительно по меньшей мере 10 мас.%, наиболее предпочтительно по меньшей мере 11 мас.% и, в частности, по меньшей мере 13 мас.%.

[0082] В предпочтительных вариантах осуществления общее массовое содержание одного или более разрыхлителей в первой гранулированной композиции по отношению к общей массе состава составляет не более 45 мас.%, предпочтительно не более 40 мас.%, более предпочтительно не более 35 мас. %, еще более предпочтительно не более 30 мас. %, еще более предпочтительно не более 25 мас.%, даже более предпочтительно не более 20 мас.%, наиболее предпочтительно не более 15 мас.%, и, в частности, не более 12 мас.%.

[0083] В предпочтительных вариантах осуществления общее массовое содержание одного или более разрыхлителей в первой гранулированной композиции по отношению к общей массе состава находится в диапазоне  $11 \pm 2,0$  мас.%, или  $12 \pm 3,0$  мас.%, или  $12 \pm 2,0$  мас.%, или  $13 \pm 4,0$  мас.%, или  $13 \pm 3,0$  мас.%, или  $13 \pm 2,0$  мас.%, или  $14 \pm 5,0$  мас.%, или  $14 \pm 4,0$  мас.%, или  $14 \pm 3,0$  мас.%, или  $14 \pm 2,0$  мас.%.

[0084] В предпочтительных вариантах осуществления первая гранулированная композиция содержит низкозамещенную гидроксипропилцеллюлозу.

[0085] В предпочтительных вариантах осуществления общее массовое содержание низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозы в первой гранулированной композиции по отношению к общей массе состава составляет по меньшей мере 6,0 мас.%, предпочтительно по меньшей мере 6,5 мас.%, более предпочтительно по меньшей мере 7,0 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 7,5 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 8,0 мас.%, даже более предпочтительно по меньшей мере 8,5 мас.%, наиболее предпочтительно по меньшей мере 9,0 мас.% и, в частности, по меньшей мере 9,5 мас.%.

[0086] В предпочтительных вариантах осуществления общее массовое содержание низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозы в первой гранулированной композиции по отношению к общей массе состава составляет не более 45 мас.%, предпочтительно не более 40 мас.%, более предпочтительно не более 35 мас. %, еще более предпочтительно не более 30 мас. %, еще более предпочтительно не более 25 мас.%, даже более предпочтительно не более 20 мас. %, наиболее предпочтительно не более 15 мас.%, и, в частности, не более 10 мас.%.

[0087] В предпочтительных вариантах осуществления общее массовое содержание низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозы в первой гранулированной композиции по

отношению к общей массе состава находится в диапазоне  $8,3 \pm 0,5$  мас.%, или  $8,8 \pm 1,0$  мас.%, или  $8,8 \pm 0,5$  мас.%, или  $9,3 \pm 1,5$  мас.%, или  $9,3 \pm 1,0$  мас. или  $9,3 \pm 0,5$  мас.%, или  $9,8 \pm 2,0$  мас.%, или  $9,8 \pm 1,5$  мас.%, или  $9,8 \pm 1,0$  мас.%, или  $9,8 \pm 0,5$  мас.%

[0088] В других предпочтительных вариантах осуществления первая гранулированная композиция не содержит низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозы.

[0089] В предпочтительных вариантах осуществления первая гранулированная композиция содержит кросповидон.

[0090] В предпочтительных вариантах осуществления общее массовое содержание кросповидона в первой гранулированной композиции по отношению к общей массе состава составляет по меньшей мере 0,5 мас.%, предпочтительно по меньшей мере 1,0 мас.%, более предпочтительно по меньшей мере 1,5 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 2,0 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 2,5 мас.%, даже более предпочтительно по меньшей мере 3,0 мас.%, наиболее предпочтительно по меньшей мере 3,5 мас.% и, в частности, по меньшей мере 4,0 мас.%.

[0091] В предпочтительных вариантах осуществления общее массовое содержание кросповидона в первой гранулированной композиции по отношению к общей массе состава составляет не более 20 мас.%, предпочтительно не более 15 мас.%, более предпочтительно не более 12 мас.%, еще более предпочтительно не более 10 мас.%, еще более предпочтительно не более 8,0 мас.%, даже более предпочтительно не более 6,0 мас.%, наиболее предпочтительно не более 5,0 мас.% и, в частности, не более 4,0 мас.%.

[0092] В предпочтительных вариантах осуществления общее массовое содержание кросповидона в первой гранулированной композиции по отношению к общей массе состава находится в диапазоне  $1,2 \pm 0,5$  мас.%, или  $1,7 \pm 1,0$  мас.%, или  $1,7 \pm 0,5$  мас.%, или  $2,7 \pm 2,0$  мас.%, или  $2,7 \pm 1,0$  мас.%, или  $2,7 \pm 0,5$  мас.%, или  $3,7 \pm 3,0$  мас.%, или  $3,7 \pm 2,0$  мас.%, или  $3,7 \pm 1,0$  мас.%, или  $3,7 \pm 0,5$  мас.%, или  $4,7 \pm 4,0$  мас.%, или  $4,7 \pm 3,0$  мас.%, или  $4,7 \pm 2,0$  мас.%, или  $4,7 \pm 1,0$  мас.%, или  $4,7 \pm 0,5$  мас.%

[0093] В других предпочтительных вариантах осуществления первая гранулированная композиция не содержит кросповидона.

[0094] Предпочтительно, первая гранулированная композиция содержит одно или более скользящих веществ.

[0095] В предпочтительных вариантах осуществления один или более скользящих веществ независимо друг от друга выбраны из группы, состоящей из коллоидного диоксида кремния, такого как Aerosil 200, талька, трисиликата магния и их смесей, предпочтительно коллоидного диоксида кремния, талька и их смесей.

[0096] Предпочтительно, первая гранулированная композиция содержит тальк в



комбинации с коллоидным диоксидом кремния.

[0097] В предпочтительных вариантах осуществления общее массовое содержание одного или более скользящих веществ по отношению к общей массе состава составляет по меньшей мере 0,8 мас.%, предпочтительно по меньшей мере 0,9 мас.%, более предпочтительно по меньшей мере 1,0 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 1,1 мас. %, еще более предпочтительно по меньшей мере 1,2 мас.%, даже более предпочтительно по меньшей мере 1,3 мас.%, наиболее предпочтительно по меньшей мере 1,4 мас.%, и, в частности, по меньшей мере 1,5 мас.%.

[0098] В предпочтительных вариантах осуществления общее массовое содержание одного или более скользящих веществ по отношению к общей массе состава составляет не более 5,5 мас.%, предпочтительно не более 5,0 мас.%, более предпочтительно не более 4,5 мас.%, еще более предпочтительно не более 4,0 мас.%, еще более предпочтительно не более 3,5 мас.%, даже более предпочтительно не более 3,0 мас.%, наиболее предпочтительно не более 2,5 мас.% и, в частности, не более 2,0 мас.%.

[0099] В предпочтительных вариантах осуществления общее массовое содержание одного или более скользящих веществ по отношению к общей массе состава находится в диапазоне  $1,0 \pm 0,5$  мас.%, или  $1,5 \pm 1,0$  мас. %, или  $1,5 \pm 0,5$  мас.%, или  $2,5 \pm 2,0$  мас.%, или  $2,5 \pm 1,0$  мас. %, или  $2,5 \pm 0,5$  мас.%.

[0100] Предпочтительно первая гранулированная композиция содержит тальк.

[0101] В предпочтительных вариантах осуществления общее массовое содержание талька по отношению к общей массе состава составляет по меньшей мере 0,3 мас.%, предпочтительно по меньшей мере 0,4 мас.%, более предпочтительно по меньшей мере 0,5 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 0,6 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 0,7 мас.%, даже более предпочтительно по меньшей мере 0,8 мас.%, наиболее предпочтительно по меньшей мере 0,9 мас.% и, в частности, по меньшей мере 1,0 мас.%.

[0102] В предпочтительных вариантах осуществления общее массовое содержание талька по отношению к общей массе состава составляет не более 2,4 мас.%, предпочтительно не более 2,2 мас.%, более предпочтительно не более 2,0 мас.%, еще более предпочтительно не более 1,8 мас.%, еще более предпочтительно не более 1,6 мас.%, еще более предпочтительно не более 1,4 мас.%, наиболее предпочтительно не более 1,2 мас.%, и, в частности, не более 1,1 мас.%.

[0103] В предпочтительных вариантах осуществления общее массовое содержание талька по отношению к общей массе состава находится в диапазоне  $0,5 \pm 0,2$  мас.%, или  $1,0 \pm 0,5$  мас.%, или  $1,0 \pm 0,2$  мас.%, или  $1,5 \pm 1,0$  мас. %, или  $1,5 \pm 0,5$  мас.%, или  $1,5 \pm 0,2$  мас.%.

[0104] Предпочтительно, первая гранулированная композиция содержит коллоидный диоксид кремния.

[0105] В предпочтительных вариантах осуществления общее массовое содержание коллоидного диоксида кремния по отношению к общей массе состава составляет по меньшей мере 0,15 мас.%, предпочтительно по меньшей мере 0,2 мас.%, более предпочтительно по меньшей мере 0,25 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 0,3 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 0,35 мас.%, даже более предпочтительно по меньшей мере 0,4 мас.%, наиболее предпочтительно по меньшей мере 0,45 мас.%, и, в частности, по меньшей мере 0,5 мас.%.

[0106] В предпочтительных вариантах осуществления общее массовое содержание коллоидного диоксида кремния по отношению к общей массе состава составляет по меньшей мере 2,0 мас.%, предпочтительно не более 1,8 мас.%, более предпочтительно не более 1,6 мас.%, еще более предпочтительно не более 1,4 мас.%, еще более предпочтительно не более 1,2 мас.%, даже более предпочтительно не более 1,0 мас.%, наиболее предпочтительно не более 0,8 мас.% и, в частности, не более 0,6 мас.%.

[0107] В предпочтительных вариантах осуществления общее массовое содержание коллоидного диоксида кремния по отношению к общей массе состава находится в диапазоне  $0,3 \pm 0,2$  мас.%, или  $0,5 \pm 0,4$  мас.%, или  $0,5 \pm 0,2$  мас.%, или  $0,7 \pm 0,6$  мас.%, или  $0,7 \pm 0,4$  мас.%, или  $0,7 \pm 0,2$  мас.%.

[0108] В предпочтительных вариантах осуществления первая гранулированная композиция содержит или по существу состоит из

- динатриевой соли валсартана;
- необязательно одного разбавителя;
- одного связующего вещества; предпочтительно поливинилпирролидона;
- одного или двух разрыхлителей; предпочтительно низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозы и/или кросповидона; более предпочтительно двух разрыхлителей; предпочтительно низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозой и кросповидона; и

- необязательно одного или двух скользящих веществ.

[0109] В предпочтительных вариантах осуществления первая гранулированная композиция содержит или по существу состоит из

- динатриевой соли валсартана;
- необязательно одного разбавителя;
- одного связующего вещества; предпочтительно поливинилпирролидона;
- одного или двух разрыхлителей; предпочтительно низкозамещенной

гидроксипропилцеллюлозы и/или кросповидона; более предпочтительно одного разрыхлителя; предпочтительно кросповидона; и

- необязательно одного или двух скользящих веществ.

[0110] В предпочтительных вариантах осуществления первая гранулированная композиция содержит или по существу состоит из

- динатриевой соли валсартана, предпочтительно с общим массовым содержанием от 22 до 30 мас.%;

- необязательно одного разбавителя, предпочтительно с общим массовым содержанием от 17 до 34 мас.%;

- одного связующего вещества, предпочтительно с общим массовым содержанием от 0,01 до 6,5 мас.%, предпочтительно от 2,5 до 6,5%;

- одного или двух разрыхлителей, предпочтительно с общим массовым содержанием от 0,01 до 15 мас.%, более предпочтительно от 4,0 до 15 мас.% и

- необязательно одного или двух скользящих веществ, предпочтительно с общим массовым содержанием от 0,5 до 2,0 мас.%;

в каждом случае относительно общей массы состава.

[0111] В предпочтительных вариантах осуществления первая гранулированная композиция содержит или по существу состоит из

- динатриевой соли валсартана, предпочтительно с общим массовым содержанием от 22 до 30 мас.%;

- необязательно микрокристаллической целлюлозы или маннита; предпочтительно с общим массовым содержанием от 17 до 34 мас.%;

- поливинилпирролидона или гидроксипропилцеллюлозы, не являющейся низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозой; предпочтительно с общим массовым содержанием от 0,01 до 6,5 мас.%, предпочтительно от 2,5 до 6,5 мас.%;

- низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозы и/или кросповидона; предпочтительно с общим массовым содержанием от 0,01 до 15 мас.%, предпочтительно от 4,0 до 15 мас.% и

- необязательно талька и/или коллоидного диоксида кремния; предпочтительно с общим массовым содержанием от 0,5 до 2,0 мас.%;

в каждом случае относительно общей массы состава.

[0112] В предпочтительных вариантах осуществления первая гранулированная композиция содержит или по существу состоит из

- динатриевой соли валсартана, предпочтительно с общим массовым содержанием от 22 до 30 мас.%;

- необязательно микрокристаллической целлюлозы или маннита; предпочтительно с общим массовым содержанием от 17 до 34 мас.%;
  - поливинилпирролидона; предпочтительно с общим массовым содержанием от 0,01 до 6,5 мас.%, предпочтительно от 2,5 до 6,5 мас.%;
  - низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозы и кросповидона; предпочтительно с общим массовым содержанием от 0,01 до 15 мас.%, более предпочтительно от 4,0 до 15 мас.% и
  - необязательно талька и/или коллоидного диоксида кремния; предпочтительно с общим массовым содержанием от 0,5 до 2,0 мас.%;
- в каждом случае относительно общей массы состава.

[0113] В предпочтительных вариантах осуществления первая гранулированная композиция содержит или по существу состоит из

- динатриевой соли валсартана, предпочтительно с общим массовым содержанием от 22 до 30 мас.%;
  - необязательно микрокристаллической целлюлозы; предпочтительно с общим массовым содержанием от 17 до 34 мас.%;
  - поливинилпирролидона; предпочтительно с общим массовым содержанием от 0,01 до 6,5 мас.%, предпочтительно от 2,5 до 6,5 мас.%;
  - низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозы и кросповидона; предпочтительно с общим массовым содержанием от 0,01 до 15 мас.%, более предпочтительно от 4,0 до 15 мас.% и
  - необязательно талька и/или коллоидного диоксида кремния; предпочтительно с общим массовым содержанием от 0,5 до 2,0 мас.%;
- в каждом случае относительно общей массы состава.

[0114] В предпочтительных вариантах осуществления первая гранулированная композиция содержит или по существу состоит из

- динатриевой соли валсартана, предпочтительно с общим массовым содержанием от 22 до 30 мас.%;
- необязательно маннита; предпочтительно с общим массовым содержанием от 17 до 34 мас.%;
- поливинилпирролидона; предпочтительно с общим массовым содержанием от 0,01 до 6,5 мас.%, предпочтительно от 2,5 до 6,5 мас.%;
- низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозы и кросповидона; предпочтительно с общим массовым содержанием от 0,01 до 15 мас.%, более

предпочтительно от 4,0 до 15 мас.% и

- необязательно талька и/или коллоидного диоксида кремния; предпочтительно с общим массовым содержанием от 0,5 до 2,0 мас.%;

в каждом случае относительно общей массы состава.

[0115] В предпочтительных вариантах осуществления первая гранулированная композиция содержит или по существу состоит из

- динатриевой соли валсартана, предпочтительно с общим массовым содержанием от 22 до 30 мас.%;

- необязательно микрокристаллической целлюлозы или маннита; предпочтительно с общим массовым содержанием от 17 до 34 мас.%;

- гидроксипропилцеллюлозы, не являющейся низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозой; предпочтительно с общим массовым содержанием от 0,01 до 6,5 мас.%, предпочтительно от 2,5 до 6,5 мас.%;

- низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозы и кросповидона; предпочтительно с общим массовым содержанием от 0,01 до 15 мас.%, более предпочтительно от 4,0 до 15 мас.% и

- необязательно талька и/или коллоидного диоксида кремния; предпочтительно с общим массовым содержанием от 0,5 до 2,0 мас.%;

в каждом случае относительно общей массы состава.

[0116] В предпочтительных вариантах осуществления первая гранулированная композиция содержит или по существу состоит из

- динатриевой соли валсартана, предпочтительно с общим массовым содержанием от 22 до 30 мас.%;

- необязательно микрокристаллической целлюлозы; предпочтительно с общим массовым содержанием от 17 до 34 мас.%;

- гидроксипропилцеллюлозы, не являющейся низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозой; предпочтительно с общим массовым содержанием от 0,01 до 6,5 мас.%, предпочтительно от 2,5 до 6,5 мас.%;

- низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозы и кросповидона; предпочтительно с общим массовым содержанием от 0,01 до 15 мас.%, более предпочтительно от 4,0 до 15 мас.% и

- необязательно талька и/или коллоидного диоксида кремния; предпочтительно с общим массовым содержанием от 0,5 до 2,0 мас.%;

в каждом случае относительно общей массы состава.

[0117] В предпочтительных вариантах осуществления вторая композиция, которая

предпочтительно является негранулированной, содержит один или более разбавителей, одно или более связующих веществ, один или более разрыхлителей, одно или более скользящих веществ, одно или более смазывающих веществ и/или их смеси.

[0118] Предпочтительно, вторая композиция, которая предпочтительно является негранулированной, содержит один или более разрыхлителей.

[0119] Предпочтительно по меньшей мере один из одного или более разрыхлителей, содержащихся во второй композиции, является таким же, как один из одного или более разрыхлителей, содержащихся в первой гранулированной композиции.

[0120] Предпочтительно, вторая композиция не содержит гидроксипропилцеллюлозу, которая не является низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозой.

[0121] В предпочтительных вариантах осуществления вторая композиция содержит кросповидон.

[0122] В предпочтительных вариантах осуществления общее массовое содержание кросповидона во второй композиции по отношению к общей массе состава составляет по меньшей мере 0,5 мас.%, предпочтительно по меньшей мере 1,0 мас.%, более предпочтительно по меньшей мере 1,5 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 2,0 мас.%, более предпочтительно по меньшей мере 2,5 мас.%, даже более предпочтительно по меньшей мере 3,0 мас.%, наиболее предпочтительно по меньшей мере 3,5 мас.% и, в частности, по меньшей мере 4,0 мас.%.

[0123] В предпочтительных вариантах осуществления общее массовое содержание кросповидона во второй композиции по отношению к общей массе состава составляет не более 20 мас.%, предпочтительно не более 15 мас.%, более предпочтительно не более 12 мас.%, еще более предпочтительно не более 10 мас.%, еще более предпочтительно не более 8,0 мас.%, даже более предпочтительно не более 6,0 мас.%, наиболее предпочтительно не более 5,0 мас.% и, в частности, не более 4,0 мас.%.

[0124] В предпочтительных вариантах осуществления общее массовое содержание кросповидона во второй композиции по отношению к общей массе состава находится в диапазоне  $1,2 \pm 0,5$  мас.%, или  $1,7 \pm 1,0$  мас.%, или  $1,7 \pm 0,5$  мас.%, или  $2,7 \pm 2,0$  мас.%, или  $2,7 \pm 1,0$  мас.%, или  $2,7 \pm 0,5$  мас.%, или  $3,7 \pm 3,0$  мас.%, или  $3,7 \pm 2,0$  мас.%, или  $3,7 \pm 1,0$  мас.%, или  $3,7 \pm 0,5$  мас.%, или  $4,7 \pm 4,0$  мас.%, или  $4,7 \pm 3,0$  мас.%, или  $4,7 \pm 2,0$  мас.%, или  $4,7 \pm 1,0$  мас.%, или  $4,7 \pm 0,5$  мас.%.

[0125] В других предпочтительных вариантах осуществления вторая композиция не содержит кросповидон.

[0126] Предпочтительно, первая гранулированная композиция и вторая композиция

содержат кросповидон.

[0127] В предпочтительных вариантах осуществления общее массовое содержание кросповидона в составе по отношению к общей массе состава составляет по меньшей мере 2,0 мас.%, предпочтительно по меньшей мере 3,0 мас.%, более предпочтительно по меньшей мере 4,0 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 5,0 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 6,0 мас.%, даже более предпочтительно по меньшей мере 7,0 мас.%, наиболее предпочтительно по меньшей мере 8,0 мас.% и, в частности, по меньшей мере 9,0 мас.%.

[0128] В предпочтительных вариантах осуществления общее массовое содержание кросповидона в составе по отношению к общей массе состава составляет по меньшей мере 17 мас.%, предпочтительно не более 15 мас.%, более предпочтительно не более 13 мас.%, еще более предпочтительно не более 11 мас.%, еще более предпочтительно не более 9,0 мас.%, даже более предпочтительно не более 7,0 мас.%, наиболее предпочтительно не более 5,0 мас.% и, в частности, не более 3,0 мас.%.

[0129] В предпочтительных вариантах осуществления общее массовое содержание кросповидона в составе по отношению к общей массе состава находится в диапазоне 2,0±0,5 мас.%, или 2,5±1,0 мас.%, или 2,5±0,5 мас.%, или 3,0±1,5 мас.%, или 3,0±1,0 мас.%, или 3,0±0,5 мас.%, или 5,0±3,5 мас.%, или 5,0±1,5 мас.%, или 5,0±1,0 мас.%, или 5,0±0,5 мас.%, или 7,0±5,5 мас.%, или 7,0±3,5 мас.%, или 7,0±1,5 мас.% или 7,0±1,0 мас.%, или 7,0±0,5 мас.%, или 9,0±7,5 мас.%, или 9,0±5,5 мас.%, или 9,0±3,5 мас.%, или 9,0±1,5 мас.%, или 9,0±1,0 мас.%, или 9,0±0,5 мас.%.

[0130] Предпочтительно, все количество кросповидона, содержащегося в составе, разделяли между первой гранулированной композицией и второй композицией.

[0131] В предпочтительных вариантах осуществления массовое отношение кросповидона, содержащегося в первой гранулированной композиции, к кросповидону, содержащемуся во второй композиции, находится в диапазоне от 3,0:1,0 до 1,0: 3,0, предпочтительно от 2,5:1,0 до 1,0:2,5, более предпочтительно от 2,0:1,0 до 1,0:2,0, еще более предпочтительно от 1,5:1,0 до 1,0:1,5 и еще более предпочтительно от 1,1:1,0 до 1,0:1,1.

[0132] Предпочтительно, вторая композиция, которая предпочтительно является негранулированной, содержит одно или более смазывающих веществ.

[0133] В предпочтительных вариантах осуществления одно или более смазывающих веществ независимо друг от друга выбраны из группы, состоящей из

- солей металлов C<sub>12-20</sub>-жирных кислот и их производных, предпочтительно выбранных из стеарата магния, стеарата кальция, стеарата алюминия, стеарата цинка, пальмитата магния, олеата магния и стеарилфумарата натрия;

- гидрогенизированных масел; предпочтительно гидрогенизированного растительного масла или гидрогенизированного касторового масла;

- талька;
- медового воска;
- спермацета;
- борной кислоты;
- макроголов и
- их смесей,

предпочтительно из стеарата магния, стеарата кальция, талька, стеарилфумарата натрия и их смесей,

более предпочтительно стеарилфумарата натрия, стеарата магния и их смеси.

[0134] В предпочтительных вариантах осуществления общее массовое содержание одного или более смазывающих веществ по отношению к общей массе состава составляет по меньшей мере 0,9 мас.%, предпочтительно по меньшей мере 1,2 мас.%, более предпочтительно по меньшей мере 1,5 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 1,8 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 2,1 мас.%, даже более предпочтительно по меньшей мере 2,4 мас.%, наиболее предпочтительно по меньшей мере 2,7 мас.% и, в частности, по меньшей мере 3,0 мас.%.

[0135] В предпочтительных вариантах осуществления общее массовое содержание одного или более смазывающих веществ по отношению к общей массе состава составляет не более 10 мас.%, предпочтительно не более 9,0 мас.%, более предпочтительно не более 8,0 мас.%, еще более предпочтительно не более 7,0 мас.%, еще более предпочтительно не более 6,0 мас.%, даже более предпочтительно не более 5,0 мас.%, наиболее предпочтительно не более 4,0 мас.% и, в частности, не более 3,5 мас.%.

[0136] В предпочтительных вариантах осуществления общее массовое содержание одного или более смазывающих по отношению к общей массе состава находится в диапазоне  $2,5 \pm 0,5$  мас.%,  $3,0 \pm 1,0$  мас.%, или  $3,0 \pm 0,5$  мас.%, или  $3,5 \pm 2,0$  мас.%,  $3,5 \pm 1,0$  мас.%, или  $3,5 \pm 0,5$  мас.%.

[0137] Предпочтительно, вторая композиция, которая предпочтительно является негранулированной, содержит один или более разбавителей.

[0138] Предпочтительно по меньшей мере один из одного или более разбавителей, содержащихся во второй композиции, является таким же, как один из одного или более разбавителей, содержащихся в первой гранулированной композиции.

[0139] Предпочтительно, вторая композиция содержит микрокристаллическую целлюлозу.



[0140] В предпочтительных вариантах осуществления общее массовое содержание микрокристаллической целлюлозы во второй композиции относительно общей массы состава составляет по меньшей мере 1,0 мас.%, предпочтительно по меньшей мере 2,0 мас.%, более предпочтительно по меньшей мере 4,0 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 6,0 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 8,0 мас.%, даже более предпочтительно по меньшей мере 10 мас.%, наиболее предпочтительно по меньшей мере 12 мас.% и, в частности, по меньшей мере 14 мас.%.

[0141] В предпочтительных вариантах осуществления общее массовое содержание микрокристаллической целлюлозы во второй композиции по отношению к общей массе состава составляет не более 30 мас.%, наиболее предпочтительно не более 28 мас.%, более предпочтительно не более 26 мас.%, еще более предпочтительно не более 24 мас.%, еще более предпочтительно не более 22 мас.%, даже более предпочтительно не более 20 мас.%, наиболее предпочтительно не более 18 мас.% и, в частности, не более 16 мас.%.

[0142] В предпочтительных вариантах осуществления общее массовое содержание микрокристаллической целлюлозы во второй композиции по отношению к общей массе состава находится в диапазоне  $8,0 \pm 2,0$  мас.%, или  $10 \pm 4,0$  мас.%, или  $10 \pm 2,0$  мас.%, или  $12 \pm 6,0$  мас.%, или  $12 \pm 4,0$  мас.%, или  $12 \pm 2,0$  мас.%, или  $14 \pm 8,0$  мас.%, или  $14 \pm 6,0$  мас.%, или  $14 \pm 4,0$  мас.%, или  $14 \pm 2,0$  мас.% или  $16 \pm 10$  мас.%, или  $16 \pm 8,0$  мас.%, или  $16 \pm 6,0$  мас.%, или  $16 \pm 4,0$  мас.%, или  $16 \pm 2,0$  мас.%.

[0143] Предпочтительно первая гранулированная композиция и вторая композиция содержат микрокристаллическую целлюлозу.

[0144] В предпочтительных вариантах осуществления общее массовое содержание микрокристаллической целлюлозы в составе относительно общей массы состава составляет по меньшей мере 16 мас.%, предпочтительно по меньшей мере 20 мас.%, более предпочтительно по меньшей мере 24 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 28 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 32 мас.%, даже более предпочтительно по меньшей мере 36 мас.%, наиболее предпочтительно по меньшей мере 40 мас.% и, в частности, по меньшей мере 44 мас.%.

[0145] В предпочтительных вариантах осуществления общее массовое содержание микрокристаллической целлюлозы в составе по отношению к общей массе состава составляет не более 74 мас.%, предпочтительно не более 70 мас.%, более предпочтительно не более 66 мас.%, еще более предпочтительно не более 62 мас.%, еще более предпочтительно не более 58 мас.%, даже более предпочтительно не более 54 мас.%, наиболее предпочтительно не более 50 мас.% и, в частности, не более 46 мас.%.

[0146] В предпочтительных вариантах осуществления общее массовое содержание

микрористаллической целлюлозы в составе по отношению к общей массе состава находится в диапазоне от  $25,0 \pm 5,0$  мас.%, или  $30 \pm 10$  мас.%, или  $30 \pm 5,0$  мас.%, или  $35 \pm 15$  мас.%, или  $35 \pm 10$  мас.%, или  $35 \pm 5,0$  мас.%, или  $40 \pm 20$  мас.%, или  $40 \pm 15$  мас.%, или  $40 \pm 10$  мас.%, или  $40 \pm 5,0$  мас.%, или  $45 \pm 25$  мас.%, или  $45 \pm 20$  мас.%, или  $45 \pm 15$  мас.%, или  $45 \pm 10$  мас.%, или  $45 \pm 5,0$  мас.%, или  $50 \pm 30$  мас.%, или  $50 \pm 25$  мас.%, или  $50 \pm 20$  мас.%, или  $50 \pm 15$  мас.%, или  $50 \pm 10$  мас.%, или  $50 \pm 5,0$  мас.%.

[0147] Предпочтительно, все количество микрористаллической целлюлозы, содержащейся в препарате, разделяли между первой гранулированной композицией и второй композицией.

[0148] Предпочтительно, где как первая гранулированная композиция, так и вторая композиция содержат микрористаллическую целлюлозу, и где массовое отношение микрористаллической целлюлозы, содержащейся в первой гранулированной композиции, к микрористаллической целлюлозе, содержащейся во второй композиции, находится в диапазоне от 3,0:1,0 до 1,0:3,0, предпочтительно от 2,5:1,0 до 1,0:2,5, более предпочтительно от 2,0:1,0 до 1,0:2,0.

[0149] Предпочтительно, где вторая композиция содержит одно или более скользящих веществ.

[0150] Предпочтительно по меньшей мере одно из одного или более скользящих веществ, содержащихся во второй композиции, является таким же, как одно из одного или более скользящих веществ, содержащихся в первой гранулированной композиции.

[0151] Предпочтительно, вторая композиция содержит коллоидный диоксид кремния.

[0152] В предпочтительных вариантах осуществления общее массовое содержание коллоидного диоксида кремния во второй композиции по отношению к общей массе состава составляет по меньшей мере 0,15 мас.%, предпочтительно по меньшей мере 0,2 мас.%, более предпочтительно по меньшей мере 0,25 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 0,3 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 0,35 мас.%, даже более предпочтительно по меньшей мере 0,4 мас.%, наиболее предпочтительно по меньшей мере 0,45 мас.%, и, в частности, по меньшей мере 0,5 мас.%.

[0153] В предпочтительных вариантах осуществления общее массовое содержание коллоидного диоксида кремния во второй композиции по отношению к общей массе состава составляет не более 2,0 мас.%, предпочтительно не более 1,8 мас.%, более предпочтительно не более 1,6 мас.%, еще более предпочтительно не более 1,4 мас.%, еще более предпочтительно не более 1,2 мас.%, даже более предпочтительно не более 1,0 мас.%, наиболее предпочтительно не более 0,8 мас.% и, в частности, не более 0,6 мас.%.

[0154] В предпочтительных вариантах осуществления общее массовое содержание коллоидного диоксида кремния во второй композиции по отношению к общей массе состава находится в диапазоне от  $0,3 \pm 0,2$  мас.%, или  $0,5 \pm 0,4$  мас.%, или  $0,5 \pm 0,2$  мас.%, или  $0,7 \pm 0,6$  мас.%, или  $0,7 \pm 0,4$  мас.%, или  $0,7 \pm 0,2$  мас.%.

[0155] Предпочтительно, первая гранулированная композиция и вторая композиция содержат коллоидный диоксид кремния.

[0156] В предпочтительных вариантах осуществления общее массовое содержание коллоидного диоксида кремния в составе по отношению к общей массе состава составляет по меньшей мере 0,15 мас.%, предпочтительно по меньшей мере 0,2 мас.%, более предпочтительно по меньшей мере 0,25 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 0,3 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 0,35 мас.%, даже более предпочтительно по меньшей мере 0,4 мас.%, наиболее предпочтительно по меньшей мере 0,45 мас.%, и, в частности, по меньшей мере 0,5 мас.%.

[0157] В предпочтительных вариантах осуществления общее массовое содержание коллоидного диоксида кремния в составе по отношению к общей массе состава составляет не более 2,0 мас.%, предпочтительно не более 1,8 мас.%, более предпочтительно не более 1,6 мас.%, еще более предпочтительно не более 1,4 мас.%, еще более предпочтительно не более 1,2 мас.%, даже более предпочтительно не более 1,0 мас.%, наиболее предпочтительно не более 0,8 мас.% и, в частности, не более 0,6 мас.%.

[0158] В предпочтительных вариантах осуществления общее массовое содержание коллоидного диоксида кремния в составе по отношению к общей массе состава находится в диапазоне  $0,3 \pm 0,2$  мас.%, или  $0,5 \pm 0,4$  мас.%, или  $0,5 \pm 0,2$  мас.%, или  $0,7 \pm 0,6$  мас.%, или  $0,7 \pm 0,4$  мас.%, или  $0,7 \pm 0,2$  мас.%.

[0159] Предпочтительно, все количество коллоидного диоксида кремния, содержащегося в составе, разделяли между первой гранулированной композицией и второй композицией.

[0160] В предпочтительных вариантах осуществления вторая композиция содержит или по существу состоит из

- натриевой соли сакубитрила;
- одного разрыхлителя и
- необязательно одного смазывающего вещества.

[0161] В предпочтительных вариантах осуществления вторая композиция содержит или по существу состоит из

- натриевой соли сакубитрила, предпочтительно с общим массовым содержанием от 20 до 28 мас.%;

- одного разрыхлителя, предпочтительно с общим массовым содержанием от 1,0 до 5,0 мас.% и

- необязательно одного смазывающего вещества, предпочтительно с общим массовым содержанием от 2,5 до 3,5 мас.%;

в каждом случае относительно общей массы состава.

[0162] В предпочтительных вариантах осуществления вторая композиция содержит или по существу состоит из

- натриевой соли сакубитрила, предпочтительно с общим массовым содержанием от 20 до 28 мас.%;

- одного разрыхлителя, предпочтительно с общим массовым содержанием от 1,0 до 5,0 мас.% и

- необязательно стеарата магния, предпочтительно с общим массовым содержанием от 2,5 до 3,5 мас.%,

в каждом случае относительно общей массы состава.

[0163] Предпочтительно состав согласно изобретению не содержит лаурилсульфата натрия, предпочтительно вообще не содержит поверхностно-активного вещества.

[0164] Предпочтительно состав согласно изобретению содержит один или более разбавителей, одно или более связующих веществ и одно или более скользящих веществ; и где один или более разбавителей, одно или более связующих веществ и одно или более скользящих веществ содержатся в первой гранулированной композиции.

[0165] В предпочтительных вариантах осуществления вторая композиция не содержит

- гидрокарбоната натрия;
- прежелатинизированного крахмала и/или
- коллоидного диоксида кремния.

[0166] В предпочтительных вариантах осуществления первая гранулированная композиция содержит или по существу состоит из

- динатриевой соли валсартана;
- необязательно одного разбавителя;
- одного связующего вещества;
- двух разрыхлителей и
- необязательно двух скользящих веществ.

[0167] В предпочтительных вариантах осуществления вторая композиция содержит или по существу состоит из

- натриевой соли сакубитрила;

- одного разрыхлителя и
- необязательно одного смазывающего вещества.

[0168] В предпочтительных вариантах осуществления вторая композиция содержит или по существу состоит из

- натриевой соли сакубитрила;
- необязательно одного разрыхлителя;
- необязательно одного смазывающего вещества;
- необязательно одного разбавителя и
- необязательно одного скользящего вещества.

[0169] В предпочтительных вариантах осуществления смесь состава согласно изобретению дополнительно содержит третью композицию, которая не содержит ни динатриевой соли валсартана, ни натриевой соли сакубитрила и предпочтительно являющаяся негранулированной.

[0170] Когда смесь состава согласно изобретению дополнительно содержит третью композицию, вторая композиция предпочтительно представляет собой вторую гранулированную композицию, где первая гранулированная композиция образует первую интрагранулярную фазу, вторая гранулированная композиция образует вторую интрагранулярную фазу, которая смешивается с первой интрагранулярной фазой, и третья композиция образует экстрагранулярную фазу.

[0171] В предпочтительных вариантах осуществления третья композиция содержит один или более разбавителей, одно или более связующих веществ, один или более разрыхлителей, одно или более скользящих веществ, одно или более смазывающих веществ и/или их смеси.

[0172] В предпочтительных вариантах осуществления третья композиция содержит или по существу состоит из разрыхлителя. В предпочтительных вариантах осуществления изобретения разрыхлитель представляет собой кросповидон.

[0173] В предпочтительных вариантах осуществления третья композиция содержит или по существу состоит из смазывающего вещества. В предпочтительных вариантах осуществления смазывающее вещество представляет собой стеарат магния.

[0174] В предпочтительных вариантах осуществления состав согласно изобретению содержит или по существу состоит из

- динатриевой соли валсартана;
- одного разбавителя;
- одного связующего вещества;
- трех разрыхлителей;

- двух скользящих веществ;
- натриевой соли сакубитрила и
- одного смазывающего вещества;

где динатриевая соль валсартана, один разбавитель, одно связующее вещество, два из трех разрыхлителей и два скользящих вещества содержатся в первой гранулированной композиции;

где натриевая соль сакубитрила, один из трех разрыхлителей и одно смазывающее вещество содержатся во второй композиции, предпочтительно являющейся негранулированной; и

где состав не содержит лаурилсульфат натрия, предпочтительно вообще не содержит поверхностно-активного вещества.

[0175] Другой аспект изобретения относится к фармацевтической лекарственной форме, содержащей фармацевтический состав согласно изобретению.

[0176] Лекарственная форма предпочтительно является уплотненной или прессованной.

[0177] Лекарственная форма предпочтительно предназначена для перорального введения.

[0178] Лекарственная форма предпочтительно выбрана из группы, состоящей из таблеток, минитаблеток, микротаблеток, таблеток, покрытых оболочкой, минитаблеток, покрытых оболочкой, микротаблеток, покрытых оболочкой, пилюль, порошков, пастилок, саше, мягких желатиновых капсул, твердых желатиновых капсул и суппозиторий; предпочтительно таблеток.

[0179] Предпочтительно лекарственная форма представляет собой таблетку, покрытую пленочной оболочкой.

[0180] В предпочтительных вариантах осуществления лекарственной формы доза динатриевой соли валсартана составляет по меньшей мере 12,9 мг, предпочтительно по меньшей мере 25,7 мг, более предпочтительно по меньшей мере 38,6 мг, еще более предпочтительно по меньшей мере 51,4 мг, еще более предпочтительно по меньшей мере 64,3 мг, даже более предпочтительно по меньшей мере 77,1 мг, наиболее предпочтительно по меньшей мере 90,0 мг и, в частности, по меньшей мере 128,0 мг.

[0181] В предпочтительных вариантах осуществления лекарственной формы доза динатриевой соли валсартана составляет не более 128 мг, предпочтительно не более 105 мг, более предпочтительно не более 92 мг, еще более предпочтительно не более 79 мг, еще более предпочтительно не более 66 мг, даже более предпочтительно не более 53 мг, наиболее предпочтительно не более 40 мг и, в частности, не более 27 мг.

[0182] В предпочтительных вариантах осуществления лекарственной формы доза динатриевой соли валсартана находится в диапазоне от 10 до 200 мг, предпочтительно от 12 до 185 мг, более предпочтительно от 14 до 170 мг, еще более предпочтительно от 16 до 155 мг, еще более предпочтительно от 18 до 140 мг, даже более предпочтительно от 20 до 125 мг, наиболее предпочтительно от 22 до 110 мг и, в частности, от 25 до 128 мг.

[0183] В предпочтительных вариантах осуществления лекарственной формы доза натриевой соли сакубитрила составляет по меньшей мере 12,2 мг, предпочтительно по меньшей мере 24,3 мг, более предпочтительно по меньшей мере 36,5 мг, еще более предпочтительно по меньшей мере 48,6 мг, еще более предпочтительно по меньшей мере 60,8 мг, даже более предпочтительно по меньшей мере 72,9 мг, наиболее предпочтительно по меньшей мере 85,1 мг и, в частности, по меньшей мере 97,2 мг.

[0184] В предпочтительных вариантах осуществления лекарственной формы доза натриевой соли сакубитрила составляет не более 126 мг, предпочтительно не более 103 мг, более предпочтительно не более 90 мг, еще более предпочтительно не более 77 мг, еще более предпочтительно не более 64 мг, даже более предпочтительно не более 51 мг, наиболее предпочтительно не более 38 мг и, в частности, не более 25 мг.

[0185] В предпочтительных вариантах осуществления лекарственной формы доза натриевой соли сакубитрила находится в диапазоне от 10 до 200 мг, предпочтительно от 12 до 185 мг, более предпочтительно от 14 до 170 мг, еще более предпочтительно от 16 до 155 мг, еще более предпочтительно от 18 до 140 мг, даже более предпочтительно от 20 до 125 мг, наиболее предпочтительно от 22 до 110 мг и, в частности, от 24 до 100 мг.

[0186] В предпочтительных вариантах осуществления лекарственной формы доза динатриевой соли валсартана, выраженная в эквивалентной массе валсартана в форме свободной кислоты, и натриевой соли сакубитрила, выраженная в эквивалентной массе сакубитрила в форме свободной кислоты, составляет

- 25,7 мг валсартана и 24,3 мг сакубитрила
- 51,4 мг валсартана и 48,6 мг сакубитрила; или
- 102,8 мг валсартана и 97,2 мг сакубитрила.

[0187] В предпочтительных вариантах осуществления лекарственной формы массовое отношение динатриевой соли валсартана к натриевой соли сакубитрила находится в диапазоне от 1,5:1,0 до 1,0:1,5, предпочтительно от 1,4:1,0 до 1,0:1,4, более предпочтительно от 1,3:1,0 до 1,0:1,3, еще более предпочтительно от 1,2:1,0 до 1,0:1,2 и еще более предпочтительно от 1,1:1,0 до 1,0:1,1.

[0188] Еще один аспект изобретения относится к лекарственной форме, используемой при лечении или предотвращении состояния или заболевания, выбранного из

группы, состоящей из гипертензии, сердечной недостаточности, такой как (острая и хроническая) застойная сердечная недостаточность, дисфункция левого желудочка и гипертрофическая кардиомиопатия, диабетическая сердечная миопатия, наджелудочковая и желудочковая аритмия, фибрилляция предсердий, трепетания предсердий, неблагоприятное ремоделирование сосудов, инфаркт миокарда и его последствия, атеросклероз, стенокардия (нестабильная или стабильная), почечная недостаточность (диабетической и недиабетической), сердечная недостаточность, стенокардия, диабет, вторичный альдостеронизм, первичная и вторичная легочная гипертензия, состояний почечной недостаточности, таких, как диабетическая нефропатия, гломерулонефрит, склеродермия, гломерулярный склероз, протеинурия первичной болезни почек, а также почечная сосудистая гипертензия, диабетическая ретинопатия, лечении других сосудистых расстройств, таких как мигрень, болезнь периферических сосудов, болезнь Рейно, люминальная гиперплазия, когнитивной дисфункции, такой как болезнь Альцгеймера, глаукома и инсульт; предпочтительно; и гипертензии и сердечной недостаточности.

[0189] Другой аспект изобретения относится к способу получения фармацевтического состава согласно изобретению, который включает гранулирование, предпочтительно влажное гранулирование.

[0190] Предпочтительно первую гранулированную композицию получали влажным гранулированием.

[0191] В предпочтительных вариантах осуществления вторая композиция, которая предпочтительно является негранулированной, представляет собой порошок.

[0192] Предпочтительно, вторая композиция содержит частицы натриевой соли сакубитрила, предпочтительно, где не более 90 об.% частиц натриевой соли сакубитрила во второй композиции имеет размер не более 50 мкм; более предпочтительно не более 80 об.%; еще более предпочтительно не более 70 об.%, еще более предпочтительно не более 60 об.%, даже более предпочтительно не более 50 об.%, наиболее предпочтительно не более 40 об.% и, в частности, не более 30 об.%.

[0193] Предпочтительно размеры частиц определяли путем измерения углового распределения лучей света, рассеянного однородной суспензией частиц, с использованием Malvern Mastersizer MS2000, оснащенного «влажным» дисперсионным блоком. Частицы, подлежащие измерению размера частиц, предпочтительно сначала суспендировали в соответствующем диспергирующем веществе, таком как изопарафин, а затем подвергали определению размера в приборе Malvern Mastersizer. Обычно 100-300 мг вещества диспергировали в 5-10 мл диспергирующего вещества.

[0194] В других предпочтительных вариантах осуществления вторая композиция



представляет собой вторую гранулированную композицию, полученную путем гранулирования из расплава или сухого гранулирования, предпочтительно сухого гранулирования.

[0195] В других предпочтительных вариантах осуществления вторая композиция представляет собой вторую гранулированную композицию, полученную влажным гранулированием.

[0196] Способ согласно изобретению предпочтительно включает стадии:

- (a) обеспечения гранулирующей жидкости, содержащей
  - (i) динатриевую соль валсартана или (ii) валсартан в форме свободной кислоты и гидроксид натрия;
  - один или более растворителей и
  - необязательно одно или более связующих веществ;
- (b) обеспечения смеси для гранулирования, содержащей один или более разбавителей, один или более разрыхлителей, одно или более скользящих веществ и/или одно или более связующих веществ;
- (c) влажного гранулирования смеси для гранулирования, обеспеченной на стадии (b), гранулирующей жидкостью, обеспеченной на стадии (a), с получением первой гранулированной композиции; и
- (d) смешивания первой гранулированной композиции, полученной на стадии (c), со второй композицией, предпочтительно негранулированной, содержащей сакубитрил натрия; предпочтительно, где вторая композиция является негранулированной или гранулированной; с получением смеси для прессования, которая содержит первую гранулированную композицию, полученную на стадии (c), и вторую композицию, содержащую сакубитрил натрия.

[0197] В предпочтительных вариантах осуществления на стадии (d) вторая композиция представляет собой негранулированную порошковую смесь. В других предпочтительных вариантах осуществления на стадии (d) вторая композиция представляет собой вторую гранулированную композицию, которая предпочтительно была получена сухим гранулированием, гранулированием из расплава или влажным гранулированием.

[0198] В предпочтительных вариантах осуществления, особенно когда на стадии (d) вторая композиция представляет собой вторую гранулированную композицию, первую гранулированную композицию, полученную на стадии (c), и вторую гранулированную композицию смешивали с третьей композицией, которая предпочтительно является негранулированной и которая предпочтительно не содержит ни динатриевой соли валсартана, ни натриевой соли сакубитрила.

[0199] В предпочтительных вариантах осуществления на стадии (d) вторая композиция представляет собой негранулированную композицию (порошковую смесь), которая дополнительно содержит необязательно один или более разрыхлителей и необязательно одно или более смазывающих веществ, так что полученная смесь для прессования содержит первую гранулированную композицию, полученную на стадии (c), и вторую композицию, содержащую сакубитрил натрия, причем необязательно присутствуют один или более разрыхлителей, и необязательно присутствуют одно или более смазывающих веществ.

[0200] В других предпочтительных вариантах осуществления на стадии (d) вторая композиция представляет собой вторую гранулированную композицию, которая дополнительно содержит необязательно один или более разрыхлителей и необязательно одно или более смазывающих веществ, так что полученная смесь для прессования содержит первую гранулированную композицию, полученную на стадии (c), и вторую гранулированную композицию, содержащую сакубитрил натрия, причем необязательно присутствуют один или более разрыхлителей, и необязательно присутствуют одно или более смазывающих веществ. В предпочтительных вариантах осуществления вторая гранулированная композиция была получена путем сухого гранулирования. В других предпочтительных вариантах осуществления вторая гранулированная композиция была получена гранулированием из расплава. В других предпочтительных вариантах осуществления вторая гранулированная композиция была получена влажным гранулированием.

[0201] Предпочтительно на стадии (a) обеспечены валсартан в форме свободной кислоты и гидроксид натрия.

[0202] В предпочтительных вариантах осуществления стадия (a) включает подстадии:

(a-1) растворения гидроксида натрия в одном или более растворителях с получением раствора гидроксида натрия; предпочтительно прозрачного раствора; и

(a-2) добавления валсартана в форме свободной кислоты к раствору гидроксида натрия, полученному на подстадии (a-1), с получением раствора валсартана гидроксида натрия.

[0203] В предпочтительных вариантах осуществления раствор гидроксида натрия, полученный на подстадии (a-1), имеет значение pH по меньшей мере 10, предпочтительно по меньшей мере 10,5, более предпочтительно по меньшей мере 11, еще более предпочтительно по меньшей мере 11,5, еще более предпочтительно по меньшей мере 12, даже более предпочтительно по меньшей мере 12,5, наиболее предпочтительно по меньшей

мере 13 и, в частности, по меньшей мере 13,5.

[0204] В предпочтительных вариантах осуществления раствор валсартана гидроксида натрия, полученный на подстадии (а-2), имеет значение рН по меньшей мере 3,5, предпочтительно по меньшей мере 4,0, более предпочтительно по меньшей мере 4,5, еще более предпочтительно по меньшей мере 5,0, еще более предпочтительно по меньшей мере 5,5, даже более предпочтительно по меньшей мере 6,0, наиболее предпочтительно по меньшей мере 6,5 и, в частности, по меньшей мере 7,0.

[0205] В предпочтительных вариантах осуществления раствор валсартана гидроксида натрия, полученный на подстадии (а-2), имеет значение рН не более 13,5, предпочтительно не более 13, более предпочтительно не более 12,5, еще более предпочтительно не более 12, еще более предпочтительно не более 11,5, даже более предпочтительно не более 11, наиболее предпочтительно не более 10,5 и, в частности, не более 10.

[0206] В предпочтительных вариантах осуществления раствор валсартана гидроксида натрия, полученный на подстадии (а-2), имеет значение рН в диапазоне от 3,5 до 13,5, предпочтительно от 4,0 до 13, более предпочтительно от 4,5 до 12,5, еще более предпочтительно от 5,0 до 12, еще более предпочтительно от 5,5 до 11,5, даже более предпочтительно от 6,0 до 11, наиболее предпочтительно от 6,5 до 10,5 и, в частности, от 7,0 до 10.

[0207] В предпочтительных вариантах осуществления молярное отношение гидроксида натрия к валсартану в форме свободной кислоты, обеспеченной на стадии (а), находится в диапазоне от 3,5:1,0 до 0,5:1,0, предпочтительно от 3,0:1,0 до 1,0:1,0, более предпочтительно от 2,5:1,0 до 1,5:1,0, еще более предпочтительно от 2,3:1,0 до 1,7:1,0, еще более предпочтительно от 2,1:1,0 до 1,9:1,0 и, в частности, 2:1.

[0208] Предпочтительно, один или более растворителей, обеспеченных на стадии (а), содержат воду и/или органический растворитель.

[0209] Предпочтительно, один или более растворителей, обеспеченных на стадии (а), выбраны из группы, состоящей из воды, ацетона, этанола и их смесей.

[0210] Предпочтительно, один или более растворителей, обеспеченных на стадии (а), представляют собой воду.

[0211] Предпочтительно гранулирующая жидкость, обеспеченная на стадии (а), представляет собой раствор; предпочтительно прозрачный раствор.

[0212] В предпочтительных вариантах осуществления один или более связующих веществ, необязательно обеспеченных на стадии (а), выбраны из группы, состоящей из

- простых эфиров целлюлозы; предпочтительно выбранных из

гидроксиэтилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы и гидроксипропилметилцеллюлозы;

- желатина;
- поливинилпирролидона и
- их смесей,

предпочтительно, где гидроксипропилцеллюлоза не является низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозой; предпочтительно поливинилпирролидона.

[0213] В предпочтительных вариантах осуществления смесь для гранулирования, обеспеченная на стадии (b), содержит

- необязательно один разбавитель, выбранный из группы, состоящей из
  - моно- или олигосахаридов или их производных; предпочтительно выбранных из лактозы, например, моногидрата лактозы, безводной лактозы, высушенной распылением и/или гранулированной лактозы; сахарозы, фруктозы, декстратов, сахарозы, рафинозы, трегалозы, фруктозы и декстрина;
  - сахарных спиртов; предпочтительно выбранных из ксилита, маннита, мальтита, изомальта и сорбита;
  - целлюлозы или производных целлюлозы; предпочтительно порошкообразной целлюлозы, микрокристаллической целлюлозы или силицированной микрокристаллической целлюлозы;
  - крахмала или производных крахмала; предпочтительно крахмала с низкой влажностью, кукурузного крахмала, прежелатинизированного крахмала или прежелатинизированного крахмала с низкой влажностью;
  - силикатов; предпочтительно алюмометасиликата магния, такого как Neusilin;
  - солей фосфорной кислоты; предпочтительно солей кальция фосфорной кислоты; предпочтительно выбранных из безводного гидрофосфата кальция и гидрофосфатгидрата кальция;
  - солей угольной кислоты; предпочтительно карбоната кальция, карбоната натрия, карбоната калия, гидрокарбоната кальция, гидрокарбоната натрия или гидрокарбоната калия;
  - солей молочной кислоты; предпочтительно лактата кальция и
  - их смесей,
- предпочтительно из микрокристаллической целлюлозы, сахаридов (предпочтительно выбранных из лактозы и сахарозы), сахарных спиртов (предпочтительно маннита) и их смесей,

более предпочтительно маннита, микрокристаллической целлюлозы (такой как

Avicel PH101) и их смесей;

- один или два разрыхлителя независимо друг от друга, выбранных из группы, состоящей из

- кросповидона;

- целлюлозы или производных целлюлозы; предпочтительно микрокристаллической целлюлозы, низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозы, метилцеллюлозы, натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы, кальциевых солей карбоксиметилцеллюлозы, сшитой карбоксиметилцеллюлозы и их солей (например, кроскармеллозы натрия и/или кроскармеллозы кальция);

- крахмала и производных крахмала; предпочтительно нативного крахмала, прежелатинизированного крахмала, гликолята крахмала натрия или гидроксипропилкрахмала;

- гетерогликанов; предпочтительно альгиновой кислоты, альгината натрия, альгината кальция, агара или гуаровой камеди;

- глюкозаминов; предпочтительно хитозана;

- полакрилина калия или докузата натрия и

- их смесей,

предпочтительно из микрокристаллической целлюлозы, кроскармеллозы натрия, низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозы, кросповидона и их смесей,

более предпочтительно низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозы, кросповидона и их смеси,

- необязательно одно или два скользящих вещества независимо друг от друга, выбранные из группы, состоящей из коллоидного диоксида кремния, такого как Aergosil 200, талька, трисиликата магния и их смесей, предпочтительно коллоидного диоксида кремния, талька и их смесей, и

- необязательно одно связующее вещество, выбранное из группы, состоящей из

- простых эфиров целлюлозы; предпочтительно выбранных из гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы и гидроксипропилметилцеллюлозы;

- желатина;

- поливинилпирролидона и

- их смесей,

предпочтительно, где гидроксипропилцеллюлоза не является низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозой; предпочтительно поливинилпирролидона.

[0214] В предпочтительных вариантах осуществления смесь для гранулирования, обеспеченная на стадии (b), содержит

- необязательно микрокристаллическую целлюлозу или маннит;
- низкозамещенную гидроксипропилцеллюлозу и/или кросповидон;
- необязательно тальк и/или коллоидный диоксид кремния; и
- необязательно гидроксипропилцеллюлозу, которая не является низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозой.

[0215] Предпочтительно, на одной из стадий (a) и (b), но не в обеих, обеспечены одно или более связующих веществ.

[0216] Предпочтительно, на стадии (c) влажное гранулирование осуществляли с помощью гранулирующего устройства.

[0217] Предпочтительно, на стадии (c) гранулирующее устройство представляет собой смеситель с высоким усилием сдвига или сушилку с псевдооживленным слоем.

[0218] В предпочтительных вариантах осуществления стадия (c) содержит подстадии

(c-1) необязательно нагревания смеси для гранулирования, обеспеченной на стадии (b), до повышенной температуры; предпочтительно до температуры в диапазоне 40-43 °C, более предпочтительно до около 40 °C;

(c-2) распыления на смеси для гранулирования, обеспеченной на стадии (b), или нагретой смеси для гранулирования, полученной на подстадии (c-1), гранулирующей жидкости, обеспеченной на стадии (a), с получением влажных гранул; предпочтительно при температуре в диапазоне 25-33 °C; и

(c-3) сушки влажных гранул, полученных на подстадии (c-2), при повышенной температуре с получением первой гранулированной композиции; предпочтительно до температуры в диапазоне 40-43 °C.

[0219] Предпочтительно, первая гранулированная композиция имеет потерю в массе при высушивании через 5 минут при 105±2 °C, составляющую не более 7,5 мас.%, предпочтительно не более 7,0 мас.%, более предпочтительно не более 6,5 мас.%, еще более предпочтительно не более 6,0 мас.%, еще более предпочтительно не более 5,5 мас.%, даже более предпочтительно не более 5,0 мас.%, наиболее предпочтительно не более 4,5 мас.% и, в частности, не более 4,0 мас.%. Потери при высушивании предпочтительно определяли в соответствии с Европейской фармакопеей 2.2.32.

[0220] Предпочтительно сакубитрил обеспечивали на стадии (d) в форме натриевой соли сакубитрила.

[0221] В предпочтительных вариантах осуществления на стадии (d) первую гранулированную композицию смешивали с

- одним разрыхлителем, выбранным из группы, состоящей из

- кросповидона;
- целлюлозы или производных целлюлозы, предпочтительно микрокристаллической целлюлозы, низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозы, метилцеллюлозы, натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы, кальциевых солей карбоксиметилцеллюлозы, сшитой карбоксиметилцеллюлозы и их солей (например, кроскармеллозы натрия и/или кроскармеллозы кальция);

- крахмала и производных крахмала; предпочтительно нативного крахмала, прежелатинизированного крахмала, гликолята крахмала натрия или гидроксипропилкрахмала;

- гетерогликанов; предпочтительно альгиновой кислоты, альгината натрия, альгината кальция, агара или гуаровой камеди;

- глюкозаминов; предпочтительно хитозана;

- полакрилина калия или докузата натрия и

- их смесей,

предпочтительно из микрокристаллической целлюлозы, кроскармеллозы натрия, низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозы, кросповидона и их смесей,

более предпочтительно кросповидона; и

- необязательно одним разбавителем, выбранным из группы, состоящей из

- солей металлов C<sub>12-20</sub>-жирных кислот и их производных, предпочтительно выбранных из стеарата магния, стеарата кальция, стеарата алюминия, стеарата цинка, пальмитата магния, олеата магния и стеарилфумарата натрия;

- гидрогенизированных масел; предпочтительно гидрогенизированного растительного масла или гидрогенизированного касторового масла;

- талька;

- медового воска;

- спермацета;

- борной кислоты;

- макроголов и

- их смесей,

предпочтительно из стеарата магния, стеарата кальция, талька, стеарилфумарата натрия и их смесей,

более предпочтительно стеарилфумарата натрия, стеарата магния и их смеси.

[0222] Предпочтительно, на стадии (d) первую гранулированную композицию смешивали с

- кросповидоном и

- необязательно стеаратом магния.

[0223] В предпочтительных вариантах осуществления стадия (d) включает подстадии (d):

(d-1) смешивания первой гранулированной композиции, полученной на стадии (c), с сакубитрилом натрия и необязательно одним или более разрыхлителями с получением первой смеси для прессования; и

(d-2) необязательно смешивания первой смеси для прессования, полученной на подстадии (d-1), с одним или более смазывающими веществами с получением второй смеси для прессования.

[0224] Предпочтительно, на стадии (d) смешивание осуществляли с помощью смесительного устройства; предпочтительно смесителя с контейнером.

[0225] Предпочтительно, вторую композицию получали влажным гранулированием, гранулированием из расплава или сухим гранулированием перед смешиванием с первой гранулированной композицией на стадии (d).

[0226] Другой аспект изобретения относится к фармацевтическому составу, получаемому способом согласно изобретению.

[0227] Другой аспект изобретения относится к способу получения фармацевтической лекарственной формы согласно изобретению, включающему стадии:

(A) получения фармацевтического состава согласно изобретению;

(B) прессования фармацевтического состава, полученного на стадии (A), с помощью таблеточного пресса с получением таблетки; и

(C) необязательно нанесения пленочной оболочки на таблетку, полученной на стадии (B).

[0228] Следующие примеры дополнительно иллюстрируют изобретение, но не должны толковаться как ограничивающие его объем.

[0229] Примеры являются репрезентативными для таблеток с самой высокой дозой. Состав таблеток с более низкой дозой пропорционален самой высокой дозе.

Компоненты фармацевтических составов и фармацевтических лекарственных форм:

[0230] Получали следующие составы 1-10 и 12-15.

[0231] Составы 1-7 относятся к смесям первой гранулированной композиции, полученной влажным гранулированием (гранулирование в псевдооживленном слое) и содержащей динатриевую соль валсартана, и второй негранулированной композиции, содержащей натриевую соль сакубитрила. Первая гранулированная композиция образует





	т	сакубитрила)							
	разрыхлит ель	кросповидон (2-я половина)	18	18	6	22,5	22,5	6	22,5
	смазываю щее вещество	стеарат магния	12	12	15	15	15	15	15
		всего	400	400	500	500	500	500	500
	нанесение пленочног о покрытия	готовая к использованию смесь для покрытия (Опадрай II белый)	2	2	15	15	15	15	15
		всего	412	412	515	515	515	515	515

[0232] Составы 8-10 относятся к смесям первой гранулированной композиции, полученной влажным гранулированием (гранулирование в псевдоожигенном слое) и содержащей динатриевую соль валсартана, второй гранулированной композиции, полученной гранулированием (пример 8 - сухое гранулирование путем вальцевания; примеры 9 и 10 - влажное гранулирование путем гранулирования в псевдоожигенном слое) и содержащей натриевую соль сакубитрила, и третьей негранулированной композиции, не содержащей ни динатриевую соль валсартана, ни натриевую соль сакубитрила. Первая гранулированная композиция образует первую интрагранулярную фазу, вторая гранулированная композиция образует вторую гранулярную фазу, а третья композиция образует экстрагранулярную фазу. Смесь в целом прессовали в таблетки, которые затем покрывали пленочной оболочкой:

		[мг]	8	9	10
1-я интрагранулярная гранулирование)	активный ингредиент	валсартан (в форме свободной кислоты)	102,8	102,8	102,8
	гидроксид металла	NaOH	18,9	18,9	18,9
	разбавитель	маннит	72,95	72,95	145,9
	связующее вещество	поливинилпирролидон	7,50	7,50	7,50
	разрыхлитель	низкозамещенная	23,75	23,75	47,50

		гидроксипропилцеллюлоза			
	разрыхлитель	кросповидон (1-я половина)	11,25	11,25	22,50
	скользящее вещество	тальк	2,50	2,50	5,00
	скользящее вещество	коллоидный диоксид кремния	1,25	1,25	2,50
	растворитель для гранулирования	очищенная вода	в достаточном количестве	в достаточном количестве	в достаточном количестве
2-й интрагранулярная (пример 8 сухое, пример 9 и 10 влажное)	активный ингредиент	сакубитрил натрия (эквивалентно 97,2 мг сакубитрила)	102,4	102,4	102,4
	разбавитель	микрористаллическая целлюлоза	69,8		
	разбавитель	маннит		72,95	
	связующее вещество	поливинилпирролидон		7,50	7,50
	разрыхлитель	низкозамещенная гидроксипропилцеллюлоза	31,25	23,75	
	разрыхлитель	кросповидона	5,00	11,25	
	смазывающее вещество	стеарат магния	3,75		
	скользящее вещество	тальк	1,90	2,50	
	скользящее вещество	коллоидный диоксид кремния	1,25	1,25	
	растворитель для гранулирования	очищенная вода	-	в достаточном количестве	в достаточном количестве
экстра	разрыхлитель	кросповидона	28,78	22,50	22,50
	смазывающее вещество	стеарат магния	15,00	15,00	15,00

		всего	500	500	500
	нанесение пленочного покрытия	готовая к использованию смесь для покрытия (Опадрай П белый)	15	15	15
		всего	515	515	515

[0233] Составы 12 и 13 относятся к смесям первой гранулированной композиции, полученной влажным гранулированием (гранулирование в псевдооживленном слое) и содержащей динатриевую соль валсартана, и второй негранулированной композиции, содержащей натриевую соль сакубитрила. Состав 14 относится к смеси первой гранулированной композиции, полученной влажным гранулированием (гранулирование в псевдооживленном слое) и содержащей динатриевую соль валсартана и натриевую соль сакубитрила, и второй негранулированной композиции, содержащей дополнительные эксципиенты. Состав 15 относится к смеси первой гранулированной композиции, полученной путем сухого гранулирования (вальцевания) и содержащей динатриевую соль валсартана и натриевую соль сакубитрила, и второй негранулированной композиции, содержащей дополнительные эксципиенты. В каждом случае первая гранулированная композиция образует интрагранулярную фазу, а вторая негранулярная композиция образует экстрагранулярную фазу. В примере 15 динатриевая соль валсартана и натриевая соль сакубитрила были кристаллическими. Смеси в целом вальцевали в таблетки, которые затем покрывали пленочной оболочкой:

		[мг]	12	13	14	15
интрагранулярная	активный ингредиент	валсартан (в форме свободной кислоты)	102,8	102,8	102,8	
	гидроксид металла	NaOH	18,9	18,9	18,9	
	активный ингредиент	валсартан (динатриевая соль)				113,2
	активный ингредиент	сакубитрил натрия (эквивалентно 97,2 мг сакубитрила)			102,4	102,4
	разбавитель	микрористаллическая целлюлоза	143,4	159,9		154,36

	разбавитель	Маннит			155,9	
	связующее вещество	поливинилпирролидон	15,0	15,0	15	
	разрыхлитель	низкозамещенная гидроксипропилцеллюлоза			47,5	62,5
	разрыхлитель	кросповидон (1-я половина)	22,5	6,0	22,5	10,0
	скользящее вещество	Тальк	5	5	5,0	3,8
	скользящее вещество	коллоидный диоксид кремния	1,25	1,25	2,5	2,5
	смазывающее вещество	стеарат магния				7,5
	растворитель для гранулирования	Вода	в достато чном количе стве	в достато чном количе стве	в достато чном количе стве	
экстрагранулярная	активный ингредиент	сакубитрил натрия (эквивалентно 97,2 мг сакубитрила)	102,4	102,4		
	разрыхлитель	кросповидон (2-я половина)			22,50	35,0
	скользящее вещество	коллоидный диоксид кремния	1,25	1,25		1,25
	разбавитель	микrokристаллическая целлюлоза	72,5	72,5		
	смазывающее вещество	стеарат магния	15	15	5,00	7,5
		Всего		500	500	500
	нанесение пленочного покрытия	готовая к использованию смесь для покрытия (Опадрай II белый)	15	15	15	15
		всего	515	515	515	515

Получение первой гранулированной композиции, содержащей динатриевую соль

валсартана, влажным гранулированием (примеры 1-14):

[0234] Гранулирующую жидкость получали путем растворения необходимого количества NaOH в соответствующем количестве воды. Этот раствор представлял собой прозрачную жидкость. После этого при постоянном перемешивании добавляли необходимое количество валсартана. Валсартан полностью растворяли и получали прозрачную жидкость. После растворения NaOH и валсартана измеряли значение pH раствора. Значение pH составляло от 7 до 10.

[0235] В примерах, где применяли поливинилпирролидон, повидон K30 также растворяли в гранулирующей жидкости после измерения pH. Полученный раствор представлял собой прозрачный, слегка желтоватый раствор, который использовали в качестве гранулирующей жидкости.

[0236] В примерах, где в качестве связующего вещества использовали Klucel EF, Klucel EF добавляли к сухой смеси для гранулирования.

[0237] Другие ингредиенты, т.е. микрокристаллическую целлюлозу или маннит, низкозамещенную гидроксипропилцеллюлозу, тальк, коллоидный диоксид кремния и первую половину кросповидона добавляли в сушилку с псевдооживленным слоем.

[0238] В примерах, где применяли Klucel EF, Klucel EF также добавляли в сушилку с псевдооживленным слоем, а не в гранулирующую жидкость.

[0239] Содержимое в сушилке с псевдооживленным слоем опрыскивали гранулирующей жидкостью во время псевдооживления в псевдооживленном слое. Гранулирование включало нагревание гранулята до около 40 °C. После нагревания гранулята его опрыскивали грануляционной жидкостью, тем самым начиная формирование гранул. Температуру гранулята поддерживали на уровне около 25-33 °C для получения оптимальных условий для образования гранул. После завершения фазы распыления гранулят сушили при температуре около 40 °C.

[0240] Способ позволил получить равномерно распределенные гранулы, которые имели значительно доказанную текучесть по сравнению с сухими порошками или по сравнению с гранулятами, выполненными методами сухого гранулирования (вальцевание).

[0241] Потерю при высушивании (LOD) сухого гранулята проводили в течение 5 минут при 105 °C. LOD было ниже 4 мас.% для оптимального прессования полученного гранулята.

[0242] В примере 14 сакубитрил натрия добавляли к первой гранулированной композиции, содержащей динатриевую соль валсартана, и получали влажным гранулированием.

Получение первой гранулированной композиции, содержащей динатриевую соль валсартана, сухим гранулированием (примеры 11 и 15):

[0243] Динатриевую соль валсартана подвергали сухому гранулированию со следующей композицией:

		[мг]	11
интрагранулярная	активный ингредиент	динатриевая соль валсартана	128,00
	активный ингредиент	валсартан (в форме свободной кислоты)	
	гидроксид металла	NaOH	
	разбавитель	микрористаллическая целлюлоза	69,79
	связующее вещество	поливинилпирролидон	
	разрыхлитель	низкозамещенная гидроксипропилцеллюлоза	31,25
	разрыхлитель	кросповидон	5,00
	скользящее вещество	талък	1,88
	скользящее вещество	диоксид кремния	1,25
	смазывающее вещество	стеарат магния	3,75
	всего		240,91

[0244] Неожиданно было обнаружено, что гранулирование в псевдооживленном слое динатриевой соли валсартана в гранулирующей жидкости (т.е. влажное гранулирование) приводит к более быстрому времени текучести и более низкому углу естественного откоса по сравнению с сухим гранулированием динатриевой соли валсартана. Сравнительные данные приведены в таблице ниже:

		сухое гранулирование (пример 11)	влажное гранулирование (пример 6)
Время текучести [с]	Европейская фармакопея 2.9.16	31,1	20,3
Угол естественного откоса [°]	Европейская фармакопея 2.9.36	41,4	36,1

Насыпной объем [мл/г]	Европейская фармакопея 2.9.34	2,1	3,9
Объем после усадки [мл/г]	Европейская фармакопея 2.9.34	1,56	2,93

[0245] Как показано сравнительными данными в приведенной выше таблице, гранулирование в псевдооживленном слое динатриевой соли валсартана в гранулирующей жидкости (т.е. влажное гранулирование) имеет несколько неожиданных преимуществ по сравнению с сухим гранулированием динатриевой соли валсартана.

[0246] Что касается стабильности и профиля примесей, также было неожиданно обнаружено, что влажное гранулирование не приводило к значительному увеличению каких-либо примесей и что составы, полученные влажным гранулированием, были столь же стабильны, как и составы, полученные сухим гранулированием.

[0247] В Примере 15 первую гранулированную композицию, содержащую валсартан динатрий и сакубитрил натрия, получали сухим гранулированием. Все ингредиенты смешивали друг с другом и затем сушили гранулированием с использованием валковых роликов. После вальцевания сухой гранулят просеивали с помощью сита с отверстиями 0,6-2,0 мм.

Получение второй гранулированной композиции, содержащей натриевую соль сакубитрила (примеры 8-10):

[0248] В примере 8 вторую гранулированную композицию, содержащую сакубитрил натрия, получали сухим гранулированием. Все ингредиенты смешивали друг с другом и затем подвергали сухому гранулированию с использованием валковых роликов. После вальцевания сухой гранулят просеивали с помощью сита с отверстиями 0,6-2,0 мм.

[0249] В примерах 9 и 10 вторую гранулированную композицию, содержащую сакубитрил натрия, предварительно разделяли путем влажного гранулирования. Все ингредиенты гранулировали в сушилке с псевдооживленным слоем. Гранулирующий раствор получали с помощью воды и поливинилпирролидона.

Получение смеси для прессования (примеры 1-15):

[0250] Смесь для прессования для примера 1-7 получали путем добавления сакубитрила натрия и второй половины кросповидона (вторая негранулированная



композиция) к первой гранулированной композиции и перемешивания в смесителе-контейнере в течение приблизительно 15 минут. После перемешивания добавляли смазывающее вещество и смесь перемешивали в смесителе с контейнером в течение дополнительных 2 минут.

[0251] Смесь для прессования для примеров 12 и 13 получали путем добавления натриевой соли сакубитрила, коллоидного диоксида кремния и микрокристаллической целлюлозы (вторая негранулированная композиция) к первой гранулированной композиции и перемешивания в смесителе-контейнере в течение приблизительно 15 минут. После перемешивания добавляли смазывающее вещество и смесь перемешивали в смесителе с контейнером в течение дополнительных 2 минут.

[0252] Смесь для прессования для примеров 14 и 15 получали путем добавления второй половины кросповидона и коллоидного диоксида кремния, если он присутствует, (вторая негранулированная композиция) к первой гранулированной композиции и перемешивания в смесителе с контейнером в течение приблизительно 15 минут. После перемешивания добавляли смазывающее вещество и смесь перемешивали в смесителе с контейнером в течение дополнительных 2 минут.

[0253] В примерах 8-10 первую гранулированную композицию и вторую гранулированную композицию объединяли в смесителе с контейнером и добавляли дополнительный кросповидон и перемешивали в контейнере со смесителем в течение приблизительно 15 минут. После перемешивания добавляли смазывающее вещество и смесь перемешивали в смесителе с контейнером в течение дополнительных 2 минут.

Получение ядер таблеток (примеры 1-15):

[0254] Смеси для прессования прессовали в овальные или круглые таблетки с теоретической массой от 100 до 600 мг.

Покрытие пленкой ядер таблеток (примеры 1-15):

[0255] Ядра таблеток из примеров 1-15 покрывали в автоматическом дражировочном котле суспензией пленочного покрытия на водной основе, полученной суспендированием готовой к использованию смеси, коммерчески доступной как Opadry 85F28751 II HP white (Опадрай II белый). Теоретическая масса таблеток, покрытых пленочной оболочкой, на 3% выше массы ядра.

## Фармакокинетический скрининг:

[0256] Два исследования однократных доз *in vivo* были проведены на здоровых добровольцах мужского пола натошак для проверки влияния формы активного ингредиента и состава на фармакокинетику валсартана и сакубитрила. Образцы крови отбирали в заранее определенное время до 24 часов для захвата концентраций как сакубитрила, так и валсартана в плазме. Все образцы плазмы анализировали с помощью утвержденного метода LC/MS-MS (жидкостная хроматография и тандемная масс-спектрометрия).

[0257] Абсорбция валсартана и сакубитрила из таблеток в соответствии с (i) примерами 13 и 14 по сравнению с таблетками в соответствии с примером 15 в качестве эталона и (ii) таблеток в соответствии с примером 15 по сравнению с эталонным продуктом Entresto® в качестве эталона приведена в приведенной ниже таблице:

Пример	Активный ингредиент		Гранулирование	Параметр	Соотношение (%)	90% доверительный интервал	Результат
13	валсартан	аморфный	влажное	Ln(AUCt) (логарифмически преобразованная площадь под кривой зависимости и концентрации от времени)	96,81	88,16-106,31	BE (биоэквивалентный)
	сакубитрил	кристаллический	-	Ln(AUCt)	99,60	96,69-102,60	BE
14	валсартан	аморфный	влажное	Ln(AUCt)	117,58	100,42-137,67	nBE (небиоэквивалентный)

	сакубитрил	аморфный		Ln(AUCt)	99,15	96,56-101,81	BE
15	валсартан	кристаллический	сухое	Ln(AUCt)	101,09	92,20-110,83	BE
	сакубитрил	кристаллический		Ln(AUCt)	101,42	98,50-104,42	BE

nBE - небioэквивалентный; BE - биоэквивалентный

[0258] Состав примера 14 (влажное гранулирование) оказал значительное влияние на достижение терапевтических уровней концентрации валсартана в плазме, определенных для составов примера 15 и Entresto® (сухое гранулирование), тогда, как оказалось, те же изменения не влияли на биодоступность сакубитрила. Неожиданно, более широкий диапазон C<sub>max</sub> (максимальная концентрация в плазме) может быть достигнута с составом примера 13 (влажное гранулирование). В составе примера 13 (влажное гранулирование) абсорбция валсартана динатрия в аморфной форме замедлялась, в то же время не влияя на абсорбцию сакубитрила натрия и, таким образом, достигая аналогичного профиля, как в эталонном продукте Entresto® в исследовании биоэквивалентности.

Картирование рамановской микроспектроскопии и FT-IR-микроспектроскопии (с преобразованием Фурье)

[0259] Рамановская и FT-IR визуализация представляют собой методы, которые генерируют изображения как со спектральной, так и с пространственной информацией. Спектры рамановские/FT-IR собирали из различных пространственных положений на поперечно рассеченных таблетках, что позволяет проводить химическую идентификацию (молекулярный отпечаток) каждой частицы на поперечно рассеченных таблетках. Рамановский и FT-IR спектры собирали для таблеток примеров 11, 12 и 15.

[0260] Параметры картирования рамановской микроспектроскопии с использованием рамановского микроскопа WITec Alpha 500 скомпилированы в таблице ниже:

Длина волны лазера	532 нм
Мощность	8 мВт

лазера	
Объектив	20x
Время интеграции	0,035 с
Решетка	600 г/мм
Область картирования	1500 мкм × 1000 мкм
Размер шага	2 мкм

[0261] Параметры картирования FT-IR-микроспектроскопии с использованием FT-IR-микроскопа Agilent 8700 LDIR скомпилированы в таблице ниже:

Лазер	QCL технология (квантовый каскадный лазер)
Детектор	Одноточечный детектор MCT (ртуть-кадмий-теллур) с термоэлектрическим охлаждением
Область картирования	5000 мкм × 5000 мкм
Размер пикселя	1 мкм
Режим	отражение (бесконтактное)

[0262] Рамановская визуализация и FT-IR-визуализация состава по примеру 11 показаны на фиг. 1А и 1В.

[0263] Рамановская визуализация и FT-IR-визуализация состава по примеру 12 показаны на фиг. 2А и 2В.

[0264] Рамановская визуализация и FT-IR-визуализация состава по примеру 15 показаны на фиг. 3А и 3В.

[0265] Как правило, продукт, полученный влажным гранулированием можно отличить от продукта, полученного сухим гранулированием путем картирования. В продукте, полученном влажным гранулированием, в частности, когда активный ингредиент (валсартан) растворяется в гранулирующей жидкости, соответствующий активный ингредиент (валсартан) распределяется гораздо более однородно. Это также можно увидеть из результатов рамановского картирования и картирования FT-IR, показанных на фиг. 1А, 1В, 2А, 2В, 3А и 3В.

[0266] Как показано при сравнении фиг. 1А, 2А и 3А, пример 15 (фиг. 3А)

демонстрирует лучшую гомогенность для обоих активных ингредиентов, чем пример 11 (фиг. 1A), тогда как валсартан распределяется вокруг эксципиентов, на которые он был распылен на фиг. 2A (пример 12). Его распределение после получения лекарственной формы существенно не отличается от распределения сакубитрила, добавляемого экстрагранулярно.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтический состав, содержащий смесь
  - первой гранулированной композиции, содержащей динатриевую соль валсартана, и
  - второй композиции, содержащей или по существу состоящей из натриевой соли сакубитрила.
2. Состав по п. 1, где вторая композиция представляет собой негранулированную композицию.
3. Состав по п. 2, где первая гранулированная композиция образует интрагранулярную фазу, а вторая негранулированная композиция образует экстрагранулярную фазу.
4. Состав по п. 1, где вторая композиция представляет собой гранулированную композицию.
5. Состав по п. 4, где первая гранулированная композиция образует первую интрагранулярную фазу, а вторая гранулированная композиция образует вторую интрагранулярную фазу.
6. Состав по любому из пп. 1-5, где смесь содержит третью композицию, не содержащей ни динатриевой соли валсартана, ни натриевой соли сакубитрила.
7. Состав по п. 6, где указанная третья композиция образует экстрагранулярную фазу.
8. Состав по любому из пп. 1-7, где динатриевая соль валсартана имеет степень кристалличности не более 90%, предпочтительно не более 80%, более предпочтительно не более 70%, еще более предпочтительно не более 60%, еще более предпочтительно не более 50%, даже более предпочтительно не более 40%, наиболее предпочтительно не более 30% и, в частности, не более 20%.
9. Состав по любому из пп. 1-8, где по меньшей мере часть динатриевой соли валсартана присутствует в аморфной форме.
10. Состав по любому из пп. 1-9, где по меньшей мере 80 мас.% динатриевой соли валсартана, содержащейся в составе, присутствует в аморфной форме; предпочтительно по меньшей мере 85 мас.%, более предпочтительно по меньшей мере 90 мас.% и, в частности, по существу все количество.
11. Состав по любому из пп. 1-10, где по существу все количество динатриевой соли валсартана, содержащейся в составе, присутствует в первой гранулированной композиции.

12. Состав по любому из пп. 1-11, где массовое содержание динатриевой соли валсартана составляет

- по меньшей мере 7,0 мас.% предпочтительно по меньшей мере 10 мас.%, более предпочтительно по меньшей мере 13 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 16 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 19 мас.%, даже более предпочтительно по меньшей мере 22 мас.%, наиболее предпочтительно по меньшей мере 25 мас.% и, в частности, по меньшей мере 28 мас.%;

- не более 60 мас.%, предпочтительно не более 55 мас.%, более предпочтительно не более 50 мас.%, еще более предпочтительно не более 45 мас.%, еще более предпочтительно не более 40 мас.%, даже более предпочтительно не более 35 мас.%, наиболее предпочтительно не более 30 мас.% и, в частности, не более 25 мас.% и/или

- в диапазоне  $20 \pm 2,0$  мас.%, или  $22 \pm 4,0$  мас.%, или  $22 \pm 2,0$  мас.%, или  $24 \pm 6,0$  мас.%, или  $24 \pm 4,0$  мас.%, или  $24 \pm 2,0$  мас.%, или  $26 \pm 8,0$  мас.%, или  $26 \pm 6,0$  мас.%, или  $26 \pm 4,0$  мас.%, или

$26 \pm 2,0$  мас.%, или  $30 \pm 10$  мас.%, или  $30 \pm 8,0$  мас.%, или  $30 \pm 6,0$  мас.%, или  $30 \pm 4,0$  мас.%, или  $30 \pm 2,0$ %;

в каждом случае относительно общей массы состава.

13. Состав по любому из пп. 1-12, где кроме динатриевой соли валсартана, никакие другие формы валсартана не присутствуют.

14. Состав по любому из пп. 1-13, где по меньшей мере часть натриевой соли сакубитрила присутствует в кристаллической форме.

15. Состав по любому из пп. 1-14, где по меньшей мере 80 мас.% натриевой соли сакубитрила, содержащейся в составе, присутствует в кристаллической форме; предпочтительно по меньшей мере 85 мас.%, более предпочтительно по меньшей мере 90 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 95 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 98 мас.%, даже более предпочтительно по меньшей мере 99 мас.% и, в частности, по существу все количество.

16. Состав по любому из пп. 1-15, где по существу все количество натриевой соли сакубитрила, содержащейся в составе, присутствует во второй композиции.

17. Состав по любому из пп. 1-16, где массовое содержание натриевой соли сакубитрила составляет

- по меньшей мере 4,0 мас.%, предпочтительно по меньшей мере 7,0 мас.%, более предпочтительно по меньшей мере 10 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 13 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 16 мас.%, даже более предпочтительно по меньшей мере 19 мас.%, наиболее предпочтительно по меньшей мере

22 мас.% и, в частности, по меньшей мере 25 мас.%;

- не более 55 мас.%, предпочтительно не более 50 мас.%, более предпочтительно не более 45 мас.%, еще более предпочтительно не более 40 мас.%, еще более предпочтительно не более 35 мас.%, даже более предпочтительно не более 30 мас.%, наиболее предпочтительно не более 25 мас.% и, в частности, не более 22 мас.% и/или

- в диапазоне  $18 \pm 2,0$  мас.%, или  $20 \pm 4,0$  мас.%, или  $20 \pm 2,0$  мас.%, или  $22 \pm 6,0$  мас.%, или  $22 \pm 4,0$  мас.%, или  $22 \pm 2,0$  мас.%, или  $24 \pm 8,0$  мас.%, или  $24 \pm 6,0$  мас.%, или  $24 \pm 4,0$  мас.%, или  $24 \pm 2,0$  мас.%, или  $26 \pm 10$  мас.%, или  $26 \pm 8,0$  мас.%, или  $26 \pm 6,0$  мас.%, или  $26 \pm 4,0$  мас.%, или  $26 \pm 2,0$  мас.%;

в каждом случае относительно общей массы состава.

18. Состав по любому из пп. 1-17, где кроме натриевой соли сакубитрила, никакие другие формы сакубитрила не присутствуют.

19. Состав по любому из пп. 1-18, где массовое отношение динатриевой соли валсартана к натриевой соли сакубитрила находится в диапазоне от 1,5:1,0 до 1,0:1,5, предпочтительно от 1,4:1,0 до 1,0:1,4, более предпочтительно от 1,3:1,0 до 1,0:1,3, еще более предпочтительно от 1,2:1,0 до 1,0:1,2 и еще более предпочтительно от 1,1:1,0 до 1,0:1,1.

20. Состав по любому из пп. 1-19, где кроме динатриевой соли валсартана и натриевой соли сакубитрила другие фармакологически активные ингредиенты не присутствуют.

21. Состав по любому из пп. 1-20, где массовое содержание первой гранулированной композиции составляет

- по меньшей мере 40 мас.%, предпочтительно по меньшей мере 45 мас.%, более предпочтительно по меньшей мере 50 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 55 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 60 мас.%, даже более предпочтительно по меньшей мере 65 мас.%, наиболее предпочтительно по меньшей мере 69 мас.% и, в частности, по меньшей мере 73 мас.%;

- не более 96 мас.%, предпочтительно не более 92 мас.%, более предпочтительно не более 88 мас.%, еще более предпочтительно не более 84 мас.%, еще более предпочтительно не более 80 мас.%, даже более предпочтительно не более 76 мас.%, наиболее предпочтительно не более 73 мас.% и, в частности, не более 68 мас.% и/или

- в диапазоне  $61 \pm 2,0$  мас.%, или  $66 \pm 5,0$  мас.%, или  $66 \pm 2,0$  мас.%, или  $71 \pm 10$  мас.%, или  $71 \pm 5,0$  мас.%, или  $71 \pm 2,0$  мас.%, или  $76 \pm 15$  мас.%, или  $76 \pm 10$  мас.%, или  $76 \pm 5,0$  мас.%, или  $76 \pm 2,0$  мас.%;

в каждом случае относительно общей массы состава.

22. Состав по любому из пп. 1-21, где массовое содержание второй композиции



составляет

- по меньшей мере 3,0 мас.%, предпочтительно по меньшей мере 7,0 мас.%, более предпочтительно по меньшей мере 11 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 15 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 19 мас.%, даже более предпочтительно по меньшей мере 23 мас.%, наиболее предпочтительно по меньшей мере 27 мас.% и, в частности, по меньшей мере 32 мас.%;

- не более 60 мас.%, предпочтительно не более 55 мас.%, более предпочтительно не более 50 мас.%, еще более предпочтительно не более 45 мас.%, еще более предпочтительно не более 40 мас.%, даже более предпочтительно не более 35 мас.%, наиболее предпочтительно не более 31 мас.% и, в частности, не более 27 мас.% и/или

- в диапазоне  $23 \pm 2,0$  мас.%, или  $25 \pm 4,0$  мас.%, или  $25 \pm 2,0$  мас.%, или  $27 \pm 6,0$  мас.%, или  $27 \pm 4,0$  мас.%, или  $27 \pm 2,0$  мас.%, или  $29 \pm 8,0$  мас.%, или  $29 \pm 6,0$  мас.%, или  $29 \pm 4,0$  мас.%, или  $29 \pm 2,0$  мас.%, или  $31 \pm 10$  мас.%, или  $31 \pm 8,0$  мас.%, или  $31 \pm 6,0$  мас.%, или  $31 \pm 4,0$  мас.%, или  $31 \pm 2,0$  мас.%, или  $33 \pm 12$  мас.%, или  $33 \pm 10$  мас.%, или  $33 \pm 8,0$  мас.%, или  $33 \pm 6,0$  мас.%, или  $33 \pm 4,0$  мас.%, или  $33 \pm 2,0$  мас.%;

в каждом случае относительно общей массы состава.

23. Состав по любому из пп. 1-22, где первая гранулированная композиция получена влажным гранулированием, предпочтительно из водного исходного материала.

24. Состав по любому из пп. 1-23, где первая гранулированная композиция содержит один или более разбавителей, одно или более связующих веществ, один или более разрыхлителей, одно или более скользящих веществ, одно или более смазывающих веществ и/или их смеси.

25. Состав по любому из пп. 1-24, где первая гранулированная композиция содержит один или более разбавителей.

26. Состав по п. 24 или 25, где один или более разбавителей независимо друг от друга выбраны из группы, состоящей из

- моно- или олигосахаридов или их производных; предпочтительно выбранных из лактозы, например, моногидрата лактозы, безводной лактозы, высушенной распылением и/или гранулированной лактозы; сахарозы, фруктозы, декстратов, сахарозы, рафинозы, трегалозы, фруктозы и декстрина;

- сахарных спиртов; предпочтительно выбранных из ксилита, маннита, мальтита, изомальта и сорбита;

- целлюлозы или производных целлюлозы; предпочтительно порошкообразной целлюлозы, микрокристаллической целлюлозы или силицированной микрокристаллической целлюлозы;

- крахмала или производных крахмала; предпочтительно крахмала с низкой влажностью, кукурузного крахмала, прежелатинизированного крахмала или прежелатинизированного крахмала с низкой влажностью;
  - силикатов; предпочтительно алюмометасиликатов магния;
  - солей фосфорной кислоты; предпочтительно солей кальция фосфорной кислоты; предпочтительно выбранных из безводного гидрофосфата кальция и гидрофосфатгидрата кальция;
  - солей угольной кислоты; предпочтительно карбоната кальция, карбоната натрия, карбоната калия, гидрокарбоната кальция, гидрокарбоната натрия или гидрокарбоната калия;
  - солей молочной кислоты; предпочтительно лактата кальция и их смесей,
- предпочтительно из микрокристаллической целлюлозы, сахаридов (предпочтительно выбранных из лактозы и сахарозы), сахарных спиртов (предпочтительно маннита) и их смесей,

более предпочтительно маннита, микрокристаллической целлюлозы и их смеси, еще более предпочтительно микрокристаллической целлюлозы.

27. Состав по любому из пп. 24-26, где общее массовое содержание одного или более разбавителей составляет

- по меньшей мере 4,0 мас.%, предпочтительно по меньшей мере 8,0 мас.%, более предпочтительно по меньшей мере 12 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 16 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 20 мас.%, даже более предпочтительно по меньшей мере 24 мас.%, наиболее предпочтительно по меньшей мере 28 мас.% и, в частности, по меньшей мере 32 мас.%;

- не более 50 мас.%, предпочтительно не более 45 мас.%, более предпочтительно не более 40 мас.%, еще более предпочтительно не более 35 мас.%, еще более предпочтительно не более 32 мас.%, даже более предпочтительно не более 28 мас.%, наиболее предпочтительно не более 24 мас.%, и, в частности, не более 20 мас.% и/или

- в диапазоне  $16 \pm 2,0$  мас.%, или  $18 \pm 4,0$  мас.%, или  $18 \pm 2,0$  мас.%, или  $20 \pm 6,0$  мас.%, или  $20 \pm 4,0$  мас.%, или  $20 \pm 2,0$  мас.%, или  $24 \pm 10$  мас.%, или  $24 \pm 6,0$  мас.%, или  $24 \pm 4,0$  мас.%, или  $24 \pm 2,0$  мас.%, или  $28 \pm 10$  мас.%, или  $28 \pm 6,0$  мас.%, или  $28 \pm 4,0$  мас.%, или  $28 \pm 2,0$  мас.%, или  $32 \pm 10$  мас.%, или  $32 \pm 6,0$  мас.%, или  $32 \pm 4,0$  мас.%, или  $32 \pm 2,0$  мас.%;

в каждом случае относительно общей массы состава.

28. Состав по любому из пп. 1-27, где первая гранулированная композиция содержит одно или более связующих веществ.

29. Состав по п. 28, где одно или более связующих веществ независимо друг от друга выбраны из группы, состоящей из простых эфиров целлюлозы; предпочтительно выбраны из гидроксиэтилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы и гидроксипропилметилцеллюлозы;

- желатина;
- поливинилпирролидона и
- их смесей,

предпочтительно гидроксипропилцеллюлозы и поливинилпирролидона;

предпочтительно, где гидроксипропилцеллюлоза не является низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозой; более предпочтительно поливинилпирролидона.

30. Состав по п. 28 или 29, где общее массовое содержание одного или более связующих веществ составляет

- по меньшей мере 2,5 мас.%, предпочтительно по меньшей мере 3,0 мас.%, более предпочтительно по меньшей мере 3,5 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 4,0 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 4,5 мас.%, даже более предпочтительно по меньшей мере 5,0 мас.%, наиболее предпочтительно по меньшей мере 5,5 мас.% и, в частности, по меньшей мере 6,0 мас.%;

- не более 14 мас.%, предпочтительно не более 12 мас.%, более предпочтительно не более 10 мас.%, еще более предпочтительно не более 8,0 мас.%, еще более предпочтительно не более 6,5 мас.%, даже более предпочтительно не более 5,5 мас.%, наиболее предпочтительно не более 4,5 мас.% и, в частности, не более 3,5 мас.% и/или

- в диапазоне  $3,0 \pm 0,5$  мас.%, или  $4,0 \pm 1,0$  мас.%, или  $4,0 \pm 0,5$  мас.%, или  $5,0 \pm 2,0$  мас.%, или  $5,0 \pm 1,0$  мас.%, или  $5,0 \pm 0,5$  мас.%, или  $6,0 \pm 3,0$  мас.%, или  $6,0 \pm 2,0$  мас.%, или  $6,0 \pm 1,0$  мас.%, или  $6,0 \pm 0,5$  мас.%;

в каждом случае относительно общей массы состава.

31. Состав по любому из пп. 1-30, где первая гранулированная композиция содержит один или более разрыхлителей.

32. Состав по п. 31, где один или более разрыхлителей независимо друг от друга выбраны из группы, состоящей из

- кросповидона;
- целлюлозы или производных целлюлозы; предпочтительно микрокристаллической целлюлозы, низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозы, метилцеллюлозы, натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы, кальциевых солей карбоксиметилцеллюлозы, сшитой карбоксиметилцеллюлозы и их солей (например, кроскармеллозы натрия и/или кроскармеллозы кальция);

- крахмала и производных крахмала; предпочтительно нативного крахмала, прежелатинизированного крахмала, гликолята крахмала натрия или гидроксипропилкрахмала;

- гетерогликанов; предпочтительно альгиновой кислоты, альгината натрия, альгината кальция, агара или гуаровой камеди;

- глюкозаминов; предпочтительно хитозана;

- полакрилина калия или докузата натрия и

- их смесей,

предпочтительно из микрокристаллической целлюлозы, кроскармеллозы натрия, низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозы, кросповидона и их смесей,

более предпочтительно низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозы, кросповидона и их смеси, еще более предпочтительно кросповидона.

33. Состав по любому из пп. 1-32, где, первая гранулированная композиция содержит низкозамещенную гидроксипропилцеллюлозу в комбинации с кросповидоном.

34. Состав по любому из пп. 31-33, где общее массовое содержание одного или более разрыхлителей в первой гранулированной композиции составляет

- по меньшей мере 5,0 мас.%, предпочтительно по меньшей мере 6,0 мас.%, более предпочтительно по меньшей мере 7,0 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 8,0 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 9,0 мас.%, даже более предпочтительно по меньшей мере 10 мас.%, наиболее предпочтительно по меньшей мере 11 мас.% и, в частности, по меньшей мере 13 мас.%;

- не более 45 мас.%, предпочтительно не более 40 мас.%, более предпочтительно не более 35 мас. %, еще более предпочтительно не более 30 мас. %, еще более предпочтительно не более 25 мас.%, даже более предпочтительно не более 20 мас.%, наиболее предпочтительно не более 15 мас.%, и, в частности, не более 12 мас.% и/или

- в диапазоне  $11 \pm 2,0$  мас.%, или  $12 \pm 3,0$  мас.%, или  $12 \pm 2,0$  мас.%, или  $13 \pm 4,0$  мас.%, или  $13 \pm 3,0$  мас.%, или  $13 \pm 2,0$  мас.%, или  $14 \pm 5,0$  мас.%, или  $14 \pm 4,0$  мас.%, или  $14 \pm 3,0$  мас.%, или  $14 \pm 2,0$  мас.%;

в каждом случае относительно общей массы состава.

35. Состав по любому из пп. 1-34, где, первая гранулированная композиция содержит низкозамещенную гидроксипропилцеллюлозу.

36. Состав по п. 35, где общее массовое содержание низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозы в первой гранулированной композиции составляет по меньшей мере 6,0 мас.%, предпочтительно по меньшей мере 6,5 мас.%, более предпочтительно по меньшей мере 7,0 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 7,5 мас.%, еще более

предпочтительно по меньшей мере 8,0 мас.%, даже более предпочтительно по меньшей мере 8,5 мас.%, наиболее предпочтительно по меньшей мере 9,0 мас.% и, в частности, по меньшей мере 9,5 мас.%;

- не более 45 мас.%, предпочтительно не более 40 мас.%, более предпочтительно не более 35 мас.%, еще более предпочтительно не более 30 мас.%, еще более предпочтительно не более 25 мас.%, даже более предпочтительно не более 20 мас.%, наиболее предпочтительно не более 15 мас.%, и, в частности, не более 10 мас.% и/или

- в диапазоне  $8,3 \pm 0,5$  мас.%, или  $8,8 \pm 1,0$  мас.%, или  $8,8 \pm 0,5$  мас.%, или  $9,3 \pm 1,5$  мас.%, или  $9,3 \pm 1,0$  мас.%, или  $9,3 \pm 0,5$  мас.%, или  $9,8 \pm 2,0$  мас.%, или  $9,8 \pm 1,5$  мас.%, или  $9,8 \pm 1,0$  мас.%, или  $9,8 \pm 0,5$  мас.%;

в каждом случае относительно общей массы состава.

37. Состав по любому из пп. 1-36, где первая гранулированная композиция содержит кросповидон.

38. Состав по п. 37, где общее массовое содержание кросповидона в первой гранулированной композиции составляет

- по меньшей мере 0,5 мас.%, предпочтительно по меньшей мере 1,0 мас.%, более предпочтительно по меньшей мере 1,5 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 2,0 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 2,5 мас.%, даже более предпочтительно по меньшей мере 3,0 мас.%, наиболее предпочтительно по меньшей мере 3,5 мас.% и, в частности, по меньшей мере 4,0 мас.%;

- не более 20 мас.%, предпочтительно не более 15 мас.%, более предпочтительно не более 12 мас.%, еще более предпочтительно не более 10 мас.%, еще более предпочтительно не более 8,0 мас.%, даже более предпочтительно не более 6,0 мас.%, наиболее предпочтительно не более 5,0 мас.% и, в частности, не более 4,0 мас.% и/или

- в диапазоне  $1,2 \pm 0,5$  мас.%, или  $1,7 \pm 1,0$  мас.%, или  $1,7 \pm 0,5$  мас.%, или  $2,7 \pm 2,0$  мас.%, или  $2,7 \pm 1,0$  мас.%, или  $2,7 \pm 0,5$  мас.%, или  $3,7 \pm 3,0$  мас.%, или  $3,7 \pm 2,0$  мас.%, или  $3,7 \pm 1,0$  мас.%, или  $3,7 \pm 0,5$  мас.%, или  $4,7 \pm 4,0$  мас.%, или  $4,7 \pm 3,0$  мас.%, или  $4,7 \pm 2,0$  мас.%, или  $4,7 \pm 1,0$  мас.%, или  $4,7 \pm 0,5$  мас.%;

в каждом случае относительно общей массы состава.

39. Состав по любому из пп. 1-38, где первая гранулированная композиция содержит одно или более скользящих веществ.

40. Состав по п. 39, где одно или более скользящих веществ независимо друг от друга выбраны из группы, состоящей из коллоидного диоксида кремния, талька, трисиликата магния и их смесей, предпочтительно коллоидного диоксида кремния, талька и их смесей.

41. Состав по любому из пп. 1-40, где первая гранулированная композиция содержит тальк в комбинации с коллоидным диоксидом кремния.

42. Состав по любому из пп. 39-41, где общее массовое содержание одного или более скользящих веществ составляет

- по меньшей мере 0,8 мас.%, предпочтительно по меньшей мере 0,9 мас.%, более предпочтительно по меньшей мере 1,0 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 1,1 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 1,2 мас.%, даже более предпочтительно по меньшей мере 1,3 мас.%, наиболее предпочтительно по меньшей мере 1,4 мас.%, и, в частности, по меньшей мере 1,5 мас.%;

- не более 5,5 мас.%, предпочтительно не более 5,0 мас.%, более предпочтительно не более 4,5 мас.%, еще более предпочтительно не более 4,0 мас.%, еще более предпочтительно не более 3,5 мас.%, даже более предпочтительно не более 3,0 мас.%, наиболее предпочтительно не более 2,5 мас.% и, в частности, не более 2,0 мас.% и/или

- в диапазоне  $1,0 \pm 0,5$  мас.%, или  $1,5 \pm 1,0$  мас. %, или  $1,5 \pm 0,5$  мас.%, или  $2,5 \pm 2,0$  мас.%, или  $2,5 \pm 1,0$  мас. %, или  $2,5 \pm 0,5$  мас.%;

в каждом случае относительно общей массы состава.

43. Состав по любому из пп. 1-42, где первая гранулированная композиция содержит тальк.

44. Состав по п. 43, где общее массовое содержание талька составляет

- по меньшей мере 0,3 мас.%, предпочтительно по меньшей мере 0,4 мас.%, более предпочтительно по меньшей мере 0,5 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 0,6 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 0,7 мас.%, даже более предпочтительно по меньшей мере 0,8 мас.%, наиболее предпочтительно по меньшей мере 0,9 мас.% и, в частности, по меньшей мере 1,0 мас.%;

- не более 2,4 мас.%, предпочтительно не более 2,2 мас.%, более предпочтительно не более 2,0 мас.%, еще более предпочтительно не более 1,8 мас.%, еще более предпочтительно не более 1,6 мас.%, еще более предпочтительно не более 1,4 мас.%, наиболее предпочтительно не более 1,2 мас.%, и, в частности, не более 1,1 мас.% и/или

- в диапазоне  $0,5 \pm 0,2$  мас.%, или  $1,0 \pm 0,5$  мас.%, или  $1,0 \pm 0,2$  мас.%, или  $1,5 \pm 1,0$  мас. %, или  $1,5 \pm 0,5$  мас.%, или  $1,5 \pm 0,2$  мас.%;

в каждом случае относительно общей массы состава.

45. Состав по любому из пп. 1-44, где первая гранулированная композиция содержит коллоидный диоксид кремния.

46. Состав по п. 45, где общее массовое содержание коллоидного диоксида кремния составляет

- по меньшей мере 0,15 мас.%, предпочтительно по меньшей мере 0,2 мас.%, более предпочтительно по меньшей мере 0,25 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 0,3 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 0,35 мас.%, даже более предпочтительно по меньшей мере 0,4 мас.%, наиболее предпочтительно по меньшей мере 0,45 мас.%, и, в частности, по меньшей мере 0,5 мас.%;

- не более 2,0 мас.%, предпочтительно не более 1,8 мас.%, более предпочтительно не более 1,6 мас.%, еще более предпочтительно не более 1,4 мас.%, еще более предпочтительно не более 1,2 мас.%, даже более предпочтительно не более 1,0 мас.%, наиболее предпочтительно не более 0,8 мас.% и, в частности, не более 0,6 мас.% и/или

- в диапазоне  $0,3 \pm 0,2$  мас.%, или  $0,5 \pm 0,4$  мас.%, или  $0,5 \pm 0,2$  мас.%, или  $0,7 \pm 0,6$  мас.%, или  $0,7 \pm 0,4$  мас.%, или  $0,7 \pm 0,2$  мас.%;

в каждом случае относительно общей массы состава.

47. Состав по любому из пп. 1-46, где первая гранулированная композиция содержит или по существу состоит из

- динатриевой соли валсартана;
- необязательно одного разбавителя;
- одного связующего вещества; предпочтительно поливинилпирролидона;
- одного или двух разрыхлителей; предпочтительно низкозамещенной гидрокспропилцеллюлозы и/или кросповидона; более предпочтительно двух разрыхлителей; предпочтительно низкозамещенной гидрокспропилцеллюлозы и кросповидона; и

- необязательно, одного или двух скользящих веществ.

48. Состав по любому из пп. 1-47, где первая гранулированная композиция содержит или по существу состоит из

- динатриевой соли валсартана;
- необязательно одного разбавителя;
- одного связующего вещества; предпочтительно поливинилпирролидона;
- одного или двух разрыхлителей; предпочтительно низкозамещенной гидрокспропилцеллюлозы и/или кросповидона; более предпочтительно одного разрыхлителя; предпочтительно кросповидона; и

- необязательно, одного или двух скользящих веществ.

49. Состав по любому из пп. 1-48, где первая гранулированная композиция содержит или по существу состоит из

- динатриевой соли валсартана, предпочтительно с общим массовым содержанием от 22 до 30 мас.%;

- обязательно одного разбавителя, предпочтительно с общим массовым содержанием от 17 до 34 мас.%;
  - одного связующего, предпочтительно с общим массовым содержанием от 0,01 до 6,5 мас.%, предпочтительно от 2,5 до 6,5 мас.%;
  - одного или двух разрыхлителей, предпочтительно с общим массовым содержанием от 0,01 до 15 мас.%, более предпочтительно от 4,0 до 15 мас.% и
  - обязательно, одного или двух скользящих веществ, предпочтительно с общим массовым содержанием от 0,5 до 2,0 мас.%;
- в каждом случае относительно общей массы состава.

50. Состав по любому из пп. 1-49, где первая гранулированная композиция содержит или по существу состоит из

- динатриевой соли валсартана, предпочтительно с общим массовым содержанием от 22 до 30 мас.%;
  - обязательно, микрокристаллической целлюлозы или маннита; предпочтительно с общим массовым содержанием от 17 до 34 мас.%;
  - поливинилпирролидона или гидроксипропилцеллюлозы, не являющейся низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозой; предпочтительно с общим массовым содержанием от 0,01 до 6,5 мас.%, предпочтительно от 2,5 до 6,5 мас.%;
  - низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозы и/или кросповидона; предпочтительно с общим массовым содержанием от 0,01 до 15 мас.%, более предпочтительно от 4,0 до 15 мас.% и
  - обязательно, талька и/или коллоидного диоксида кремния; предпочтительно с общим массовым содержанием от 0,5 до 2,0 мас.%;
- в каждом случае относительно общей массы состава.

51. Состав по любому из пп. 1-50, где первая гранулированная композиция содержит или по существу состоит из

- динатриевой соли валсартана, предпочтительно с общим массовым содержанием от 22 до 30 мас.%;
- обязательно, микрокристаллической целлюлозы или маннита; предпочтительно с общим массовым содержанием от 17 до 34 мас.%;
- поливинилпирролидона; предпочтительно с общим массовым содержанием от 0,01 до 6,5 мас.%, предпочтительно от 2,5 до 6,5 мас.%;
- низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозы и кросповидона; предпочтительно с общим массовым содержанием от 0,01 до 15 мас.%, более предпочтительно от 4,0 до 15 мас.% и



- необязательно, талька и/или коллоидного диоксида кремния; предпочтительно с общим массовым содержанием от 0,5 до 2,0 мас.%;  
в каждом случае относительно общей массы состава.

52. Состав по любому из пп. 1-51, где первая гранулированная композиция содержит или по существу состоит из

- динатриевой соли валсартана, предпочтительно с общим массовым содержанием от 22 до 30 мас.%;

- необязательно, микрокристаллической целлюлозы; предпочтительно с общим массовым содержанием от 17 до 34 мас.%;

- поливинилпирролидона; предпочтительно с общим массовым содержанием от 0,01 до 6,5 мас.%, предпочтительно от 2,5 до 6,5 мас.%;

- низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозы и кросповидона; предпочтительно с общим массовым содержанием от 0,01 до 15 мас.%, более предпочтительно от 4,0 до 15 мас.% и

- необязательно, талька и/или коллоидного диоксида кремния; предпочтительно с общим массовым содержанием от 0,5 до 2,0 мас.%;  
в каждом случае относительно общей массы состава.

53. Состав по п. 51, где первая гранулированная композиция содержит или по существу состоит из

- динатриевой соли валсартана, предпочтительно с общим массовым содержанием от 22 до 30 мас.%;

- необязательно, маннита; предпочтительно с общим массовым содержанием от 17 до 34 мас.%;

- поливинилпирролидона; предпочтительно с общим массовым содержанием от 0,01 до 6,5 мас.%, предпочтительно от 2,5 до 6,5 мас.%;

- низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозы и кросповидона; предпочтительно с общим массовым содержанием от 0,01 до 15 мас.%, более предпочтительно от 4,0 до 15 мас.% и

- необязательно, талька и/или коллоидного диоксида кремния; предпочтительно с общим массовым содержанием от 0,5 до 2,0 мас.%;  
в каждом случае относительно общей массы состава.

54. Состав по п. 50, где первая гранулированная композиция содержит или по существу состоит из

- динатриевой соли валсартана, предпочтительно с общим массовым содержанием от 22 до 30 мас.%;

- необязательно, микрокристаллической целлюлозы или маннита; предпочтительно с общим массовым содержанием от 17 до 34 мас.%;
  - гидроксипропилцеллюлозы, не являющейся низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозой; предпочтительно с общим массовым содержанием от 0,01 до 6,5 мас.%, предпочтительно от 2,5 до 6,5 мас.%;
  - низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозы и кросповидона; предпочтительно с общим массовым содержанием от 0,01 до 15 мас.%, более предпочтительно от 4,0 до 15 мас.% и
  - необязательно, талька и/или коллоидного диоксида кремния; предпочтительно с общим массовым содержанием от 0,5 до 2,0 мас.%;
- в каждом случае относительно общей массы состава.

55. Состав по п. 54, где первая гранулированная композиция содержит или по существу состоит из

- динатриевой соли валсартана, предпочтительно с общим массовым содержанием от 22 до 30 мас.%;
  - необязательно, микрокристаллической целлюлозы; предпочтительно с общим массовым содержанием от 17 до 34 мас.%;
  - гидроксипропилцеллюлозы, не являющейся низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозой; предпочтительно с общим массовым содержанием от 0,01 до 6,5 мас.%, предпочтительно от 2,5 до 6,5 мас.%;
  - низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозы и кросповидона; предпочтительно с общим массовым содержанием от 0,01 до 15 мас.%, более предпочтительно от 4,0 до 15 мас.% и
  - необязательно, талька и/или коллоидного диоксида кремния; предпочтительно с общим массовым содержанием от 0,5 до 2,0 мас.%;
- в каждом случае относительно общей массы состава.

56. Состав по любому из пп. 1-55, где вторая композиция представляет собой вторую гранулированную композицию, полученную сухим гранулированием или гранулированием из расплава, предпочтительно сухим гранулированием.

57. Состав по любому из пп. 1-55, где вторая композиция представляет собой вторую гранулированную композицию, полученную влажным гранулированием.

58. Состав по любому из пп. 1-57, где вторая композиция содержит один или более разбавителей, одно или более связующих веществ, один или более разрыхлителей, одно или более скользящих веществ, одно или более смазывающих веществ и/или их смеси.

59. Состав по любому из пп. 1-58, где вторая композиция содержит один или

более разрыхлителей.

60. Состав по п. 58 или 59, где по меньшей мере один из одного или более разрыхлителей, содержащихся во второй композиции, является таким же, как один из одного или более разрыхлителей, содержащихся в первой гранулированной композиции.

61. Состав по пп. 1-60, где вторая композиция не содержит гидроксипропилцеллюлозу, не являющейся низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозой.

62. Состав по любому из пп. 1-61, где вторая композиция содержит кросповидон.

63. Состав по п. 62, где общее массовое содержание кросповидона во второй композиции составляет

- по меньшей мере 0,5 мас.%, предпочтительно по меньшей мере 1,0 мас.%, более предпочтительно по меньшей мере 1,5 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 2,0 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 2,5 мас.%, даже более предпочтительно по меньшей мере 3,0 мас.%, наиболее предпочтительно по меньшей мере 3,5 мас.% и, в частности, по меньшей мере 4,0 мас.%;

- не более 20 мас.%, предпочтительно не более 15 мас.%, более предпочтительно не более 12 мас.%, еще более предпочтительно не более 10 мас. %, еще более предпочтительно не более 8,0 мас.%, даже более предпочтительно не более 6,0 мас.%, наиболее предпочтительно не более 5,0 мас.% и, в частности, не более 4,0 мас.% и/или

- в диапазоне  $1,2 \pm 0,5$  мас.%, или  $1,7 \pm 1,0$  мас.%, или  $1,7 \pm 0,5$  мас.%, или  $2,7 \pm 2,0$  мас.%, или  $2,7 \pm 1,0$  мас.%, или  $2,7 \pm 0,5$  мас.%, или  $3,7 \pm 3,0$  мас.%, или  $3,7 \pm 2,0$  мас.%, или  $3,7 \pm 1,0$  мас.%, или  $3,7 \pm 0,5$  мас.%, или  $4,7 \pm 4,0$  мас.%, или  $4,7 \pm 3,0$  мас.%, или  $4,7 \pm 2,0$  мас.%, или  $4,7 \pm 1,0$  мас.%, или  $4,7 \pm 0,5$  мас.%;

в каждом случае относительно общей массы состава.

64. Состав по любому из 1-63, где первая гранулированная композиция и вторая композиция содержат кросповидон.

65. Состав по п. 64, где общее массовое содержание кросповидона во втором составе составляет

- по меньшей мере 2,0 мас.%, предпочтительно по меньшей мере 3,0 мас.%, более предпочтительно по меньшей мере 4,0 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 5,0 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 6,0 мас.%, даже более предпочтительно по меньшей мере 7,0 мас.%, наиболее предпочтительно по меньшей мере 8,0 мас.% и, в частности, по меньшей мере 9,0 мас.%;

- не более 17 мас.%, предпочтительно не более 15 мас.%, более предпочтительно не более 13 мас.%, еще более предпочтительно не более 11 мас. %, еще

более предпочтительно не более 9,0 мас.%, даже более предпочтительно не более 7,0 мас.%, наиболее предпочтительно не более 5,0 мас.% и, в частности, не более 3,0 мас.% и/или

- в диапазоне  $2,0 \pm 0,5$  мас.%, или  $2,5 \pm 1,0$  мас. %, или  $2,5 \pm 0,5$  мас.%, или  $3,0 \pm 1,5$  мас.%,  $3,0 \pm 1,0$  мас.%, или  $3,0 \pm 0,5$  мас.%, или  $5,0 \pm 3,5$  мас.%, или  $5,0 \pm 1,5$  мас.%, или  $5,0 \pm 1,0$  мас. %, или  $5,0 \pm 0,5$  мас.%, или  $7,0 \pm 5,5$  мас.%, или  $7,0 \pm 3,5$  мас.%, или  $7,0 \pm 1,5$  мас.%, или  $7,0 \pm 1,0$  мас.%, или  $7,0 \pm 0,5$  мас.%, или  $9,0 \pm 7,5$  мас.%, или  $9,0 \pm 5,5$  мас.%, или  $9,0 \pm 3,5$  мас.%, или  $9,0 \pm 1,5$  мас.%, или  $9,0 \pm 1,0$  мас.%, или  $9,0 \pm 0,5$  мас.%;

в каждом случае относительно общей массы состава.

66. Состав по п. 64 или 65, где все количество кросповидона, содержащегося в составе, разделяли между первой гранулированной композицией и второй композицией.

67. Состав по любому из пп. 1-66, где первая гранулированная композиция и вторая композиция обе содержат кросповидон, и где массовое отношение кросповидона, содержащегося в первой гранулированной композиции, к кросповидону, содержащемуся во второй композиции, находится в диапазоне от 3,0:1,0 до 1,0:3,0, предпочтительно от 2,5:1,0 до 1,0:2,5, более предпочтительно от 2,0:1,0 до 1,0:2,0, еще более предпочтительно от 1,5:1,0 до 1,0:1,5 и еще более предпочтительно от 1,1:1,0 до 1,0:1,1.

68. Состав по любому из пп. 1-67, где вторая композиция содержит одно или более смазывающих веществ.

69. Состав по п. 68, где одно или более смазывающих веществ независимо друг от друга выбраны из группы, состоящей из

- солей металлов  $C_{12-20}$ -жирных кислот и их производных, предпочтительно выбранных из стеарата магния, стеарата кальция, стеарата алюминия, стеарата цинка, пальмитата магния, олеата магния и стеарилфумарата натрия;

- гидрогенизированных масел; предпочтительно гидрогенизированного растительного масла или гидрогенизированного касторового масла;

- талька;

- медового воска;

- спермацета;

- борной кислоты;

- макроголов и

- их смесей,

предпочтительно из стеарата магния, стеарата кальция, талька, стеарилфумарата натрия и их смесей,

более предпочтительно стеарилфумарата натрия, стеарата магния и их смеси.

70. Состав по п. 68 или 69, где общее массовое содержание одного или более

смазывающих веществ составляет

- по меньшей мере 0,9 мас.%, предпочтительно по меньшей мере 1,2 мас.%, более предпочтительно по меньшей мере 1,5 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 1,8 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 2,1 мас.%, даже более предпочтительно по меньшей мере 2,4 мас.%, наиболее предпочтительно по меньшей мере 2,7 мас.% и, в частности, по меньшей мере 3,0 мас.%;

- не более 10 мас.%, предпочтительно не более 9,0 мас.%, более предпочтительно не более 8,0 мас.%, еще более предпочтительно не более 7,0 мас.%, еще более предпочтительно не более 6,0 мас.%, даже более предпочтительно не более 5,0 мас.%, наиболее предпочтительно не более 4,0 мас.% и, в частности, не более 3,5 мас.% и/или

- в диапазоне 2,5±0,5 мас.%, или 3,0±1,0 мас.%, или 3,0±0,5 мас.%, или 3,5±2,0 мас.%, 3,5±1,0 мас.%, или 3,5±0,5 мас.%;

в каждом случае относительно общей массы состава.

71. Состав по любому из пп. 1-70, где вторая композиция содержит один или более разбавителей.

72. Состав по п. 71, где по меньшей мере один из одного или более разбавителей, содержащихся во второй композиции, является таким же, как один из одного или более разбавителей, содержащихся в первой гранулированной композиции.

73. Состав по любому из пп. 1-72, где вторая композиция содержит микрокристаллическую целлюлозу; предпочтительно, где первая гранулированная композиция и вторая композиция содержат микрокристаллическую целлюлозу.

74. Состав по п. 73, где общее массовое содержание микрокристаллической целлюлозы в составе составляет

- по меньшей мере 16 мас.%, предпочтительно по меньшей мере 20 мас.%, более предпочтительно по меньшей мере 24 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 28 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 32 мас.%, даже более предпочтительно по меньшей мере 36 мас.%, наиболее предпочтительно по меньшей мере 40 мас.% и, в частности, по меньшей мере 44 мас.%;

- не более 74 мас.%, предпочтительно не более 70 мас.%, более предпочтительно не более 66 мас.%, еще более предпочтительно не более 62 мас.%, еще более предпочтительно не более 58 мас.%, даже более предпочтительно не более 54 мас.%, наиболее предпочтительно не более 50 мас.% и, в частности, не более 46 мас.% и/или

- в диапазоне 25±5,0 мас.%, или 30±10 мас.%, или 30±5,0 мас.%, или 35±15 мас.%, или 35±10 мас.%, или 35±5,0 мас.%, или 40±20 мас.%, или 40±15 мас.%, или 40±10 мас.%, или 40±5,0 мас.%, или 45±25 мас.%, или 45±20 мас.%, или 45±15 мас.%, или 45±10 мас.%,

или  $45 \pm 5,0$  мас.%, или  $50 \pm 30$  мас.%, или  $50 \pm 25$  мас.%, или  $50 \pm 20$  мас.%, или  $50 \pm 15$  мас.%, или  $50 \pm 10$  мас.%, или  $50 \pm 5,0$  мас.%;

в каждом случае относительно общей массы состава.

75. Состав по любому из пп. 1-74, где как первая гранулированная композиция, так и вторая композиция содержат микрокристаллическую целлюлозу, и где массовое отношение микрокристаллической целлюлозы, содержащейся в первой гранулированной композиции, к микрокристаллической целлюлозе, содержащейся во второй композиции, находится в диапазоне от 3,0:1,0 до 1,0:3,0, предпочтительно от 2,5:1,0 до 1,0:2,5, более предпочтительно от 2,0:1,0 до 1,0:2,0.

76. Состав по любому из пп. 1-75, где вторая композиция содержит одно или более скользящих веществ; предпочтительно коллоидный диоксид кремния.

77. Состав по любому из 1-76, где первая гранулированная композиция и вторая композиция содержат коллоидный диоксид кремния.

78. Состав по п. 77, где общее массовое содержание коллоидного диоксида кремния в составе составляет

- по меньшей мере 0,15 мас.%, предпочтительно по меньшей мере 0,2 мас.%, более предпочтительно по меньшей мере 0,25 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 0,3 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 0,35 мас.%, даже более предпочтительно по меньшей мере 0,4 мас.%, наиболее предпочтительно по меньшей мере 0,45 мас.%, и, в частности, по меньшей мере 0,5 мас.%;

- не более 2,0 мас.%, предпочтительно не более 1,8 мас.%, более предпочтительно не более 1,6 мас.%, еще более предпочтительно не более 1,4 мас.%, еще более предпочтительно не более 1,2 мас.%, даже более предпочтительно не более 1,0 мас.%, наиболее предпочтительно не более 0,8 мас.% и, в частности, не более 0,6 мас.% и/или

- в диапазоне  $0,3 \pm 0,2$  мас.%, или  $0,5 \pm 0,4$  мас.%, или  $0,5 \pm 0,2$  мас.%, или  $0,7 \pm 0,6$  мас.%, или  $0,7 \pm 0,4$  мас.%, или  $0,7 \pm 0,2$  мас.%;

в каждом случае относительно общей массы состава.

79. Состав по любому из пп. 1-78, где вторая композиция содержит или по существу состоит из

- натриевой соли сакубитрила;
- одного разрыхлителя; и
- необязательно, одного смазывающего вещества.

80. Состав по любому из пп. 1-79, где вторая композиция содержит или по существу состоит из

- натриевой соли сакубитрила, предпочтительно с общим массовым

содержанием от 20 до 28 мас. %;

- одного разрыхлителя, предпочтительно с общим массовым содержанием от 1,0 до 5,0 мас. % и

- необязательно, одного смазывающего вещества, предпочтительно с общим массовым содержанием от 2,5 до 3,5 мас.-%;

в каждом случае относительно общей массы состава.

81. Состав по любому из пп. 1-80, где вторая композиция содержит или по существу состоит из

- натриевой соли сакубитрила, предпочтительно с общим массовым содержанием от 20 до 28 мас. %;

- кросповидона, предпочтительно с общим массовым содержанием от 1,0 до 5,0 мас. % и

- необязательно, стеарата магния; предпочтительно с общим массовым содержанием от 2,5 до 3,5 мас. %;

в каждом случае относительно общей массы состава.

82. Состав по любому из пп. 1-81, где вторая композиция содержит или по существу состоит из

- натриевой соли сакубитрила;

- необязательно одного разрыхлителя;

- необязательно, одного смазывающего вещества;

- необязательно одного разбавителя и

- необязательно, одного скользящего вещества.

83. Состав по любому из пп. 1-82, где смесь содержит третью композицию, не содержащей ни динатриевой соли валсартана, ни натриевой соли сакубитрила и являющуюся негранулированной.

84. Состав по п. 83, где третья композиция содержит один или более разбавителей, одно или более связующих веществ, один или более разрыхлителей, одно или более скользящих веществ, одно или более смазывающих веществ и/или их смеси.

85. Состав по п. 83 или 84, где третья композиция содержит или по существу состоит из разрыхлителя.

86. Состав по п. 85, где разрыхлитель представляет собой кросповидон.

87. Состав по любому из пп. 83-86, где третья композиция содержит или по существу состоит из смазывающего вещества.

88. Состав по п. 87, где смазывающее вещество представляет собой стеарат магния.

89. Состав по любому из пп. 1-88, который не содержит лаурилсульфат натрия, предпочтительно вообще не содержит поверхностно-активного вещества.

90. Состав по любому из пп. 1-89, который содержит один или более разбавителей, одно или более связующих веществ и одно или более скользящих веществ; и где один или более разбавителей, одно или более связующих веществ и одно или более скользящих веществ содержатся в первой гранулированной композиции.

91. Состав по любому из пп. 1-90, где вторая композиция не содержит

- гидрокарбоната натрия;
- прежелатинизированного крахмала и/или
- коллоидного диоксида кремния.

92. Состав по любому из пп. 1-91, где первая гранулированная композиция содержит или по существу состоит из

- динатриевой соли валсартана;
- необязательно одного разбавителя;
- одного связующего вещества;
- двух разрыхлителей и
- необязательно двух скользящих веществ.

93. Состав по любому из пп. 1-92, где вторая гранулированная композиция содержит или по существу состоит из

- натриевой соли сакубитрила;
- одного разрыхлителя; и
- необязательно, одного смазывающего вещества.

94. Состав по любому из пп. 1-93, содержащий или по существу состоящий из

- динатриевой соли валсартана;
- одного разбавителя;
- одного связующего вещества;
- трех разрыхлителей;
- двух скользящих веществ;
- натриевой соли сакубитрила и
- одного смазывающего вещества;

где динатриевая соль валсартана, один разбавитель, одно связующее вещество, два из трех разрыхлителей и два скользящих вещества содержатся в первой гранулированной композиции;

где натриевая соль сакубитрила, один из трех разрыхлителей и одно смазывающее вещество содержатся во второй композиции; и



где состав не содержит лаурилсульфат натрия, предпочтительно вообще не содержит поверхностно-активного вещества.

95. Состав по любому из пп. 1-94, где первая гранулированная композиция имеет время текучести не более 60 с, предпочтительно не более 55 с, более предпочтительно не более 50 с, еще более предпочтительно не более 45 с, еще более предпочтительно не более 40 с, даже более предпочтительно не более 35 с, наиболее предпочтительно не более 30 с и, в частности, не более 25 с; предпочтительно определено в соответствии с Европейской фармакопеей 2.9.16.

96. Состав по любому из пп. 1-95, где первая гранулированная композиция имеет угол естественного откоса не более 70°, предпочтительно не более 65°, более предпочтительно не более 60°, еще более предпочтительно не более 55°, еще более предпочтительно не более 50°, даже более предпочтительно не более 45°, наиболее предпочтительно не более 40° и, в частности, не более 37°; предпочтительно определено в соответствии с Европейской фармакопеей 2.9.36.

97. Состав по любому из пп. 1-96, где первая гранулированная композиция имеет насыпной объем по меньшей мере 1,0 мл/г, предпочтительно по меньшей мере 1,4 мл/г, более предпочтительно по меньшей мере 1,8 мл/г, еще более предпочтительно по меньшей мере 2,2 мл/г, еще более предпочтительно по меньшей мере 2,6 мл/г, даже более предпочтительно по меньшей мере 3,0 мл/г, наиболее предпочтительно по меньшей мере 3,4 мл/г и, в частности, по меньшей мере 3,8 мл/г; предпочтительно определено в соответствии с Европейской фармакопеей 2.9.34.

98. Состав по любому из пп. 1-97, где первая гранулированная композиция имеет объем после усадки по меньшей мере 0,8 мл/г, предпочтительно по меньшей мере 1,1 мл/г, более предпочтительно по меньшей мере 1,4 мл/г, еще более предпочтительно по меньшей мере 1,7 мл/г, еще более предпочтительно по меньшей мере 2,0 мл/г, даже более предпочтительно по меньшей мере 2,3 мл/г, наиболее предпочтительно по меньшей мере 2,6 мл/г и, в частности, по меньшей мере 2,9 мл/г; предпочтительно определено в соответствии с Европейской фармакопеей 2.9.34.

99. Фармацевтическая лекарственная форма, содержащая фармацевтический состав по любому из пп. 1-98.

100. Лекарственная форма по п. 99, являющаяся уплотненной или прессованной.

101. Лекарственная форма по п. 99 или 100, предназначенная для перорального введения.

102. Лекарственная форма по любому из пп. 99-101, выбранная из группы, состоящей из таблеток, минитаблеток, микротаблеток, таблеток, покрытых оболочкой,

минитаблеток, покрытых оболочкой, микротаблеток, покрытых оболочкой, пилюль, порошков, пастилок, саше, мягких желатиновых капсул, твердых желатиновых капсул и суппозиторий; предпочтительно таблеток.

103. Лекарственная форма по любому из пп. 99-102, где лекарственная форма представляет собой таблетку, покрытую пленочной оболочкой.

104. Лекарственная форма по любому из пп. 99-103, где доза динатриевой соли валсартана составляет

- по меньшей мере 12,9 мг, предпочтительно по меньшей мере 25,7 мг, более предпочтительно по меньшей мере 38,6 мг, еще более предпочтительно по меньшей мере 51,4 мг, еще более предпочтительно по меньшей мере 64,3 мг, даже более предпочтительно по меньшей мере 77,1 мг, наиболее предпочтительно по меньшей мере 90,0 мг и, в частности, по меньшей мере 128,0 мг;

- не более 128 мг, предпочтительно не более 105 мг, более предпочтительно не более 92 мг, еще более предпочтительно не более 79 мг, еще более предпочтительно не более 66 мг, даже более предпочтительно не более 53 мг, наиболее предпочтительно не более 40 мг и, в частности, не более 27 мг; и/или

- в диапазоне от 10 до 200 мг, предпочтительно от 12 до 185 мг, более предпочтительно от 14 до 170 мг, еще более предпочтительно от 16 до 155 мг, еще более предпочтительно от 18 до 140 мг, даже более предпочтительно от 20 до 125 мг, наиболее предпочтительно от 22 до 110 мг и, в частности, от 25 до 128 мг.

105. Лекарственная форма по любому из пп. 99-104, где доза натриевой соли сакубитрила составляет

- по меньшей мере 12,2 мг, предпочтительно по меньшей мере 24,3 мг, более предпочтительно по меньшей мере 36,5 мг, еще более предпочтительно по меньшей мере 48,6 мг, еще более предпочтительно по меньшей мере 60,8 мг, даже более предпочтительно по меньшей мере 72,9 мг, наиболее предпочтительно по меньшей мере 85,1 мг и, в частности, по меньшей мере 97,2 мг;

- не более 126 мг, предпочтительно не более 103 мг, более предпочтительно не более 90 мг, еще более предпочтительно не более 77 мг, еще более предпочтительно не более 64 мг, даже более предпочтительно не более 51 мг, наиболее предпочтительно не более 38 мг и, в частности, не более 25 мг; и/или

- в диапазоне от 10 до 200 мг, предпочтительно от 12 до 185 мг, более предпочтительно от 14 до 170 мг, еще более предпочтительно от 16 до 155 мг, еще более предпочтительно от 18 до 140 мг, даже более предпочтительно от 20 до 125 мг, наиболее предпочтительно от 22 до 110 мг и, в частности, от 24 до 100 мг.

106. Лекарственная форма по любому из пп. 99-105, где доза динатриевой соли валсартана, выраженной в эквивалентной массе валсартана в форме свободной кислоты, и натриевой соли сакубитрила, выраженной в эквивалентной массе сакубитрила в форме свободной кислоты, составляет

- 25,7 мг валсартана и 24,3 мг сакубитрила;
- 51,4 мг валсартана и 48,6 мг сакубитрила или
- 102,8 мг валсартана и 97,2 мг сакубитрила.

107. Лекарственная форма по любому из пп. 99-106, где массовое отношение динатриевой соли валсартана к натриевой соли сакубитрила находится в диапазоне от 1,5:1,0 до 1,0:1,5, предпочтительно от 1,4:1,0 до 1,0:1,4, более предпочтительно от 1,3:1,0 до 1,0:1,3, еще более предпочтительно от 1,2:1,0 до 1,0:1,2 и еще более предпочтительно от 1,1:1,0 до 1,0:1,1.

108. Лекарственная форма по любому из пп. 99-107, используемая при лечении или предотвращении состояния или заболевания, выбранного из группы, состоящей из гипертензии, сердечной недостаточности, такой как (острая и хроническая) застойная сердечная недостаточность, дисфункция левого желудочка и гипертрофическая кардиомиопатия, диабетическая сердечная миопатия, наджелудочковая и желудочковая аритмия, фибрилляция предсердий, трепетания предсердий, неблагоприятное ремоделирование сосудов, инфаркт миокарда и его последствия, атеросклероз, стенокардия (нестабильная или стабильная), почечная недостаточность (диабетической и недиабетической), сердечная недостаточность, стенокардия, диабет, вторичный альдостеронизм, первичная и вторичная легочная гипертензия, состояний почечной недостаточности, таких, как диабетическая нефропатия, гломерулонефрит, склеродермия, гломерулярный склероз, протеинурия первичной болезни почек, а также почечная сосудистая гипертензия, диабетическая ретинопатия, лечении других сосудистых расстройств, таких как мигрень, болезнь периферических сосудов, болезнь Рейно, люминальная гиперплазия, когнитивной дисфункции, такой как болезнь Альцгеймера, глаукома и инсульт; предпочтительно; и гипертензии и сердечной недостаточности.

109. Способ получения фармацевтического состава по любому из пп. 1-98, включающий гранулирование, предпочтительно влажное гранулирование.

110. Способ по п. 109, где первую гранулированную композицию получают влажным гранулированием.

111. Способ по п. 109 или 110, где вторая композиция представляет собой порошок.

112. Способ по любому из пп. 109-111, где вторая композиция содержит частицы

натриевой соли сакубитрила, предпочтительно, где не более 90 об.% частиц натриевой соли сакубитрила во второй композиции имеет размер не более 50 мкм; более предпочтительно не более 80 об.%; еще более предпочтительно не более 70 об.%, еще более предпочтительно не более 60 об.%, даже более предпочтительно не более 50 об.%, наиболее предпочтительно не более 40 об.% и, в частности, не более 30 об.%.

113. Способ по любому из пп. 109-112, где вторая композиция представляет собой вторую гранулированную композицию, полученную сухим гранулированием или гранулированием из расплава, предпочтительно сухим гранулированием.

114. Способ по любому из пп. 109-112, где вторая композиция представляет собой вторую гранулированную композицию, полученную влажным гранулированием.

115. Способ по любому из пп. 109-114, включающий стадии:

(a) обеспечения гранулирующей жидкости, содержащей

- (i) динатриевую соль валсартана или (ii) валсартан в форме свободной кислоты и гидроксид натрия;

- один или более растворителей и

- необязательно одно или более связующих веществ;

(b) обеспечения смеси для гранулирования, содержащей один или более разбавителей, один или более разрыхлителей, одно или более скользящих веществ и/или одно или более связующих веществ;

(c) влажного гранулирования смеси для гранулирования, обеспеченной на стадии (b), гранулирующей жидкостью, обеспеченной на стадии (a), с получением первой гранулированной композиции; и

(d) смешивания первой гранулированной композиции, полученной на стадии (c), со второй композицией, содержащей сакубитрил натрия; предпочтительно, где вторая композиция является негранулированной или гранулированной; с получением смеси для прессования, которая содержит первую гранулированную композицию, полученную на стадии (c), и вторую композицию, содержащую сакубитрил натрия.

116. Способ по п. 115, где на стадии (d) вторая композиция представляет собой негранулированную порошковую смесь.

117. Способ по п. 115 или 116, где на стадии (d) вторая композиция представляет собой негранулированную композицию (порошковую смесь), которая дополнительно содержит необязательно один или более разрыхлителей и необязательно одно или более смазывающих веществ, так что полученная смесь для прессования содержит первую гранулированную композицию, полученную на стадии (c), и вторую композицию, содержащую сакубитрил натрия, причем необязательно присутствует один или более

разрыхлителей, и необязательно присутствует одно или более смазывающих веществ.

118. Способ по п. 115, где на стадии (d) вторая композиция представляет собой вторую гранулированную композицию, которая предпочтительно была получена сухим гранулированием, гранулированием из расплава или влажным гранулированием.

119. Способ по п. 115 или 118, где на стадии (d) вторая композиция представляет собой вторую гранулированную композицию, которая дополнительно содержит необязательно один или более разрыхлителей и необязательно одно или более смазывающих веществ, так что полученная смесь для прессования содержит первую гранулированную композицию, полученную на стадии (c), и вторую гранулированную композицию, содержащую сакубитрил натрия, причем необязательно присутствует один или более разрыхлителей, и необязательно присутствует одно или более смазывающих веществ.

120. Способ по п. 119, где вторая гранулированная композиция была получена сухим гранулированием или гранулированием из расплава, предпочтительно сухим гранулированием.

121. Способ по п. 119, где вторая гранулированная композиция была получена влажным гранулированием.

122. Способ по любому из пп. 118-121, где на стадии (d) первую гранулированную композицию, полученную на стадии (c), и вторую гранулированную композицию смешивают с третьей композицией.

123. Способ по п. 122, где третья композиция является негранулированной (порошковая смесь).

124. Способ по п. 122 или 123, где третья композиция не содержит ни динатриевой соли валсартана, ни натриевой соли сакубитрила.

125. Способ по любому из пп. 115-124, где на стадии (a) обеспечены валсартан в форме свободной кислоты и гидроксид натрия.

126. Способ по любому из пп. 115-125, где стадия (a) включает подстадии: (a-1) растворения гидроксида натрия в одном или более растворителях с получением раствора гидроксида натрия; и

(a-2) добавления валсартана в форме свободной кислоты к раствору гидроксида натрия, полученному на подстадии (a-1), с получением раствора валсартана гидроксида натрия.

127. Способ по п. 126, где раствор валсартана гидроксида натрия, полученный на подстадии (a-2), имеет значение pH

- по меньшей мере 3,5, предпочтительно по меньшей мере 4,0, более

предпочтительно по меньшей мере 4,5, еще более предпочтительно по меньшей мере 5,0, еще более предпочтительно по меньшей мере 5,5, даже более предпочтительно по меньшей мере 6,0, наиболее предпочтительно по меньшей мере 6,5 и, в частности, по меньшей мере 7,0;

- не более 13,5, предпочтительно не более 13, более предпочтительно не более 12,5, еще более предпочтительно не более 12, еще более предпочтительно не более 11,5, даже более предпочтительно не более 11, наиболее предпочтительно не более 10,5 и, в частности, не более 10; и/или

- в диапазоне от 3,5 до 13,5, предпочтительно от 4,0 до 13, более предпочтительно от 4,5 до 12,5, еще более предпочтительно от 5,0 до 12, еще более предпочтительно от 5,5 до 11,5, даже более предпочтительно от 6,0 до 11, наиболее предпочтительно от 6,5 до 10,5 и, в частности, от 7,0 до 10.

128. Способ по любому из пп. 115-127, где молярное отношение гидроксида натрия к валсартану в форме свободной кислоты, обеспеченной на стадии (а), находится в диапазоне от 3,5:1,0 до 0,5:1,0, предпочтительно от 3,0:1,0 до 1,0:1,0, более предпочтительно от 2,5:1,0 до 1,5:1,0, еще более предпочтительно от 2,3:1,0 до 1,7:1,0, еще более предпочтительно от 2,1:1,0 до 1,9:1,0 и, в частности, 2:1.

129. Способ по любому из пп. 115-128, где один или более растворителей, обеспеченных на стадии (а), содержат воду и/или органический растворитель.

130. Способ по любому из пп. 115-129, где один или более растворителей, обеспеченных на стадии (а), выбраны из группы, состоящей из воды, ацетона, этанола и их смесей.

131. Способ по любому из пп. 115-130, где один или более растворителей, обеспеченных на стадии (а), представляют собой воду.

132. Способ по любому из пп. 115-131, где гранулирующая жидкость, обеспеченная на стадии (а), представляет собой раствор.

133. Способ по любому из пп. 115-132, где одно или более связующих веществ, необязательно обеспеченных на стадии (а), выбраны из группы, состоящей из

- простых эфиры целлюлозы; предпочтительно выбранных из гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы и гидроксипропилметилцеллюлозы;
- желатина;
- поливинилпирролидона и
- их смесей,

предпочтительно, где гидроксипропилцеллюлоза не является низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозой; предпочтительно поливинилпирролидона.

134. Способ по любому из пп. 115-133, где смесь для гранулирования, обеспеченная на стадии (b), содержит

- необязательно один разбавитель, выбранный из группы, состоящей из
- моно- или олигосахаридов или их производных; предпочтительно выбранных из лактозы, например, моногидрата лактозы, безводной лактозы, высушенной распылением и/или гранулированной лактозы; сахарозы, фруктозы, декстратов, сахарозы, рафинозы, трегалозы, фруктозы и декстрина;
- сахарных спиртов; предпочтительно выбранных из ксилита, маннита, мальтита, изомальта и сорбита;
- целлюлозы или производных целлюлозы; предпочтительно порошкообразной целлюлозы, микрокристаллической целлюлозы или силицированной микрокристаллической целлюлозы;
- крахмала или производных крахмала; предпочтительно крахмала с низкой влажностью, кукурузного крахмала, прежелатинизированного крахмала или прежелатинизированного крахмала с низкой влажностью;
- силикатов; предпочтительно алюмометасиликатов магния;
- солей фосфорной кислоты; предпочтительно солей кальция фосфорной кислоты; предпочтительно выбранных из безводного гидрофосфата кальция и гидрофосфатгидрата кальция;
- соли угольной кислоты; предпочтительно карбоната кальция, карбоната натрия, карбоната калия, гидрокарбоната кальция, гидрокарбоната натрия или гидрокарбоната калия;
- солей молочной кислоты; предпочтительно лактата кальция и
- их смесей,  
предпочтительно из микрокристаллической целлюлозы, сахаридов (предпочтительно выбранных из лактозы и сахарозы), сахарных спиртов (предпочтительно маннита) и их смесей,  
более предпочтительно маннита, микрокристаллической целлюлозы и их смеси,
- один или два разрыхлителя независимо друг от друга, выбранные из группы, состоящей из
- кросповидона;
- целлюлозы или производных целлюлозы; предпочтительно микрокристаллической целлюлозы, низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозы, метилцеллюлозы, натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы, кальциевых солей карбоксиметилцеллюлозы, сшитой карбоксиметилцеллюлозы и их солей (например,

кроскармеллозы натрия и/или кроскармеллозы кальция);

- крахмала и производных крахмала; предпочтительно нативного крахмала, прежелатинизированного крахмала, гликолята крахмала натрия или гидроксипропилкрахмала;

- гетерогликанов; предпочтительно альгиновой кислоты, альгината натрия, альгината кальция, агара или гуаровой камеди;

- глюкозаминов; предпочтительно хитозана;

- полакрилина калия или докузата натрия и

- их смесей,

предпочтительно из микрокристаллической целлюлозы, кроскармеллозы натрия, низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозы, кросповидона и их смесей, более предпочтительно низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозы, кросповидона и их смесей,

- обязательно, одно или два скользящих вещества независимо друг от друга, выбранные из группы, состоящей из коллоидного диоксида кремния, талька, трисиликата магния и их смесей, предпочтительно коллоидного диоксида кремния, талька и их смесей, и

- обязательно один разбавитель, выбранный из группы, состоящей из

- простых эфиров целлюлозы; предпочтительно выбранных из гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы и гидроксипропилметилцеллюлозы;

- желатина;

- поливинилпирролидона и

- их смесей,

предпочтительно, где гидроксипропилцеллюлоза не является низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозой; предпочтительно поливинилпирролидона.

135. Способ по любому из пп. 115-134, где смесь для гранулирования, обеспеченная на стадии (b), содержит

- обязательно, микрокристаллическую целлюлозу или маннит;

- низкозамещенную гидроксипропилцеллюлозу и/или кросповидон;

- обязательно, тальк и/или коллоидный диоксид кремния; и

- обязательно, гидроксипропилцеллюлозу, которая не является низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозой.

136. Способ по любому из пп. 115-135, где на одной из стадий (a) и (b), но не на обеих, обеспечено одно или более связующих веществ.

137. Способ по любому из пп. 115-136, где на стадии (c) влажное гранулирование



осуществляют с помощью гранулирующего устройства.

138. Способ по п. 137, где на стадии (с) гранулирующее устройство представляет собой смеситель с смеситель с высоким усилием сдвига или сушилку с псевдооживленным слоем.

139. Способ по любому из пп. 115-138, где стадия (с) включает подстадии (с-1) необязательно нагревания смеси для гранулирования, обеспеченной на стадии (b), до повышенной температуры;

предпочтительно до температуры в диапазоне 40-43 °С, более предпочтительно до около 40 °С;

(с-2) распыление на смеси для гранулирования, обеспеченной на стадии (b), или нагретой смеси для гранулирования, полученной на подстадии (с-1), гранулирующей жидкости, обеспеченной на стадии (а), с получением влажных гранул; предпочтительно при температуре в диапазоне 25-33 °С; и

(с-3) сушки влажных гранул, полученных на подстадии (с-2), при повышенной температуре с получением первой гранулированной композиции; предпочтительно в диапазоне 40-43 °С.

140. Способ по любому из пп. 115-139, где первая гранулированная композиция имеет значение потери в массе при высушивании через 5 минут при 105±2 °С, составляющее не более 7,5 мас.%, предпочтительно не более 7,0 мас.%, более предпочтительно не более 6,5 мас.%, еще более предпочтительно не более 6,0 мас.%, еще более предпочтительно не более 5,5 мас.%, даже более предпочтительно не более 5,0 мас.%, наиболее предпочтительно не более 4,5 мас.% и, в частности, не более 4,0 мас.%.

141. Способ по любому из пп. 115-140, где сакубитрил обеспечивают на стадии (d) в форме натриевой соли сакубитрила.

142. Способ по любому из пп. 115-141, где на стадии (d) первую гранулированную композицию смешивают с

- одним разрыхлителем, выбранным из группы, состоящей из
- кросповидона;
- целлюлозы или производных целлюлозы; предпочтительно микрокристаллической целлюлозы, низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозы, метилцеллюлозы, натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы, кальциевых солей карбоксиметилцеллюлозы, сшитой карбоксиметилцеллюлозы и их солей (например, кроскармеллозы натрия и/или кроскармеллозы кальция);
- крахмала и производных крахмала; предпочтительно нативного крахмала, прежелатинизированного крахмала, гликолята крахмала натрия или

гидроксипропилкрахмала;

- гетерогликанов; предпочтительно альгиновой кислоты, альгината натрия, альгината кальция, агара или гуаровой камеди;

- глюкозаминов; предпочтительно хитозана;

- полакрилина калия или докузата натрия и

- их смесей,

предпочтительно из микрокристаллической целлюлозы, кроскармеллозы натрия, низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозы, кросповидона и их смесей, более предпочтительно кросповидона; и

- необязательно одним разбавителем, выбранным из группы, состоящей из

- солей металлов C<sub>12-20</sub>-жирных кислот и их производных, предпочтительно выбранных из стеарата магния, стеарата кальция, стеарата алюминия, стеарата цинка, пальмитата магния, олеата магния и стеарилфумарата натрия;

- гидрогенизированных масел; предпочтительно гидрогенизированного растительного масла или гидрогенизированного касторового масла;

- талька;

- медового воска;

- спермацета;

- борной кислоты;

- макроголов и

- их смесей,

предпочтительно из стеарата магния, стеарата кальция, талька, стеарилфумарата натрия и их смесей, более предпочтительно стеарилфумарата натрия, стеарата магния и их смесей.

143. Способ по любому из пп. 115-142, где на стадии (d) первую гранулированную композицию смешивают с

- кросповидоном и

- необязательно, стеаратом магния.

144. Способ по любому из пп. 115-143, где стадия (d) включает подстадии:

(d-1) смешивания первой гранулированной композиции, полученной на стадии (c), с сакубитрилом натрия и необязательно одним или более разрыхлителями с получением первой смеси для прессования; и

(d-2) необязательно смешивания первой смеси для прессования, полученной на подстадии (d-1), с одним или более смазывающими веществами с получением второй смеси для прессования.

145. Способ по п. 144, где на стадии (d) смешивание осуществляют с помощью смесительного устройства; предпочтительно смесителя с контейнером.

146. Способ по любому из пп. 115-145, где вторую композицию получают влажным гранулированием, гранулированием из расплава или сухим гранулированием перед смешиванием с первой гранулированной композицией на стадии (d).

147. Фармацевтический состав, получаемый способом по любому из пп. 115-146.

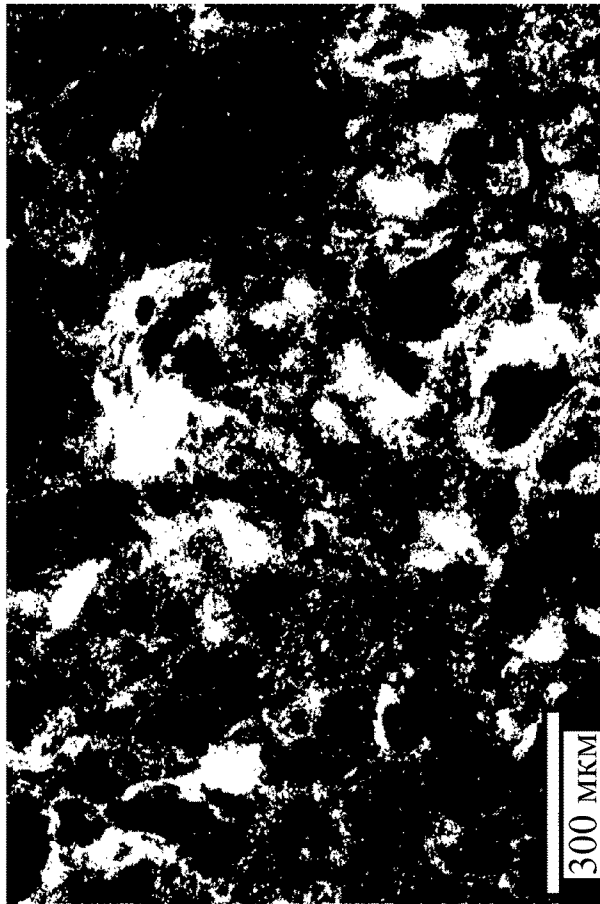
148. Способ получения фармацевтической лекарственной формы по любому из пп. 99-108, включающий стадии:

(A) получения фармацевтического состава по любому из пп. 1-98;

(B) прессования фармацевтического состава, полученного на стадии (A), с помощью таблеточного пресса с получением таблетки; и

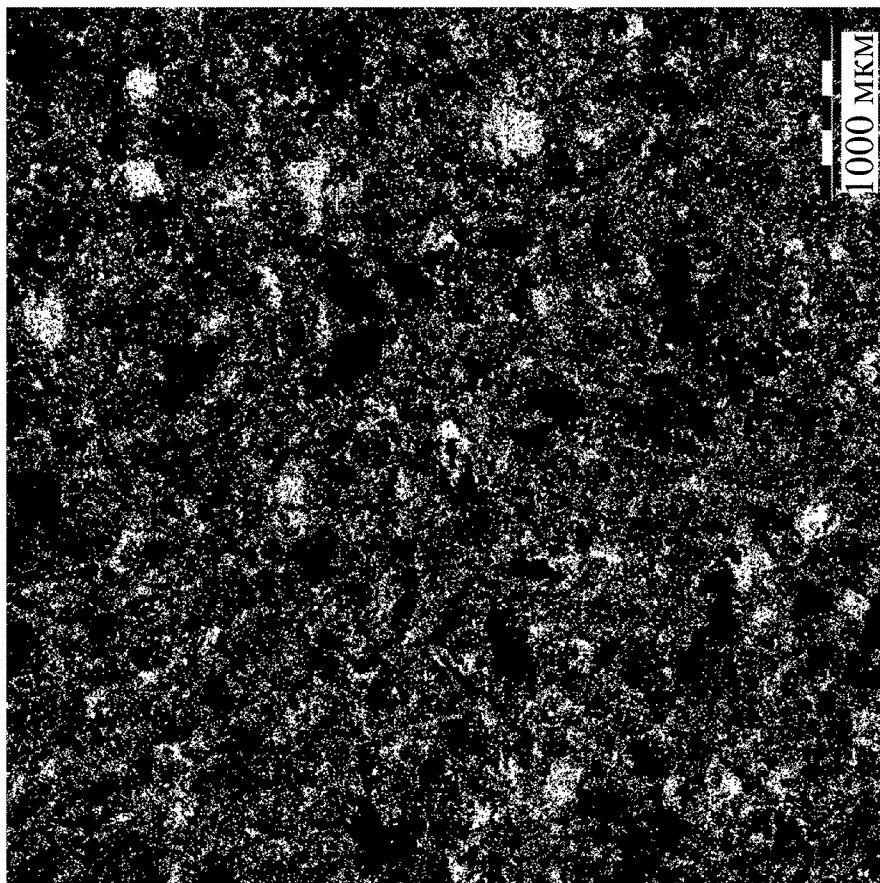
(C) необязательно нанесения пленочной оболочки на таблетку, полученной на стадии (B).

149. Способ по п. 148, включающий способ по любому из пп. 115-146.

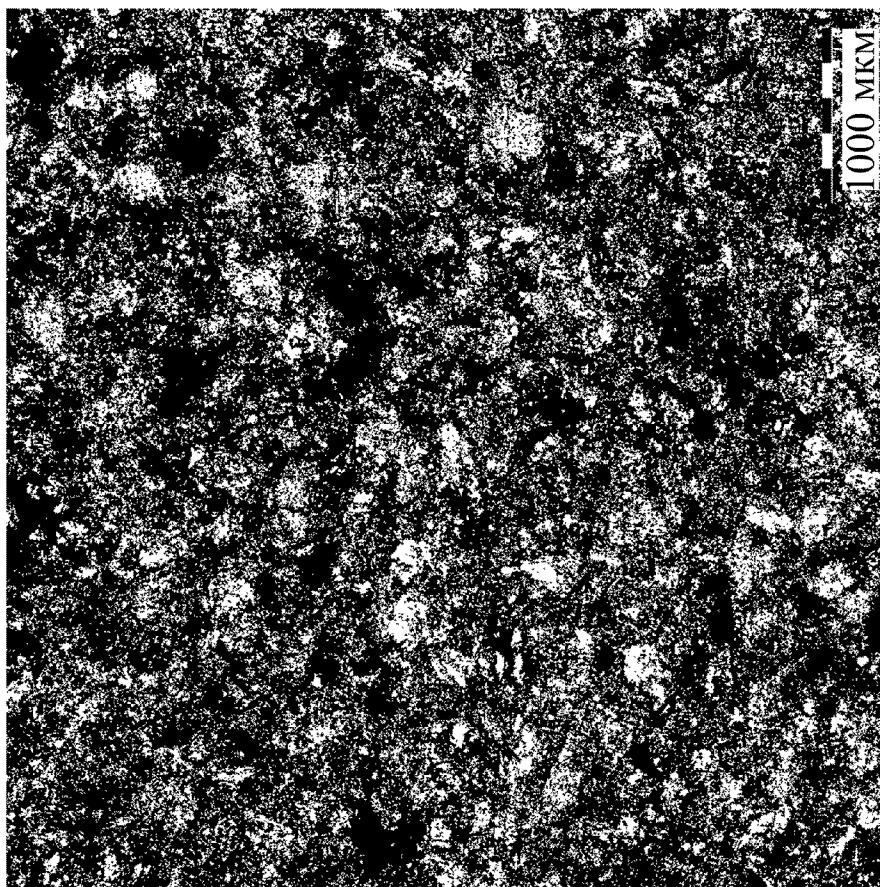


Пример 11

Фиг. 1А



Пример 11

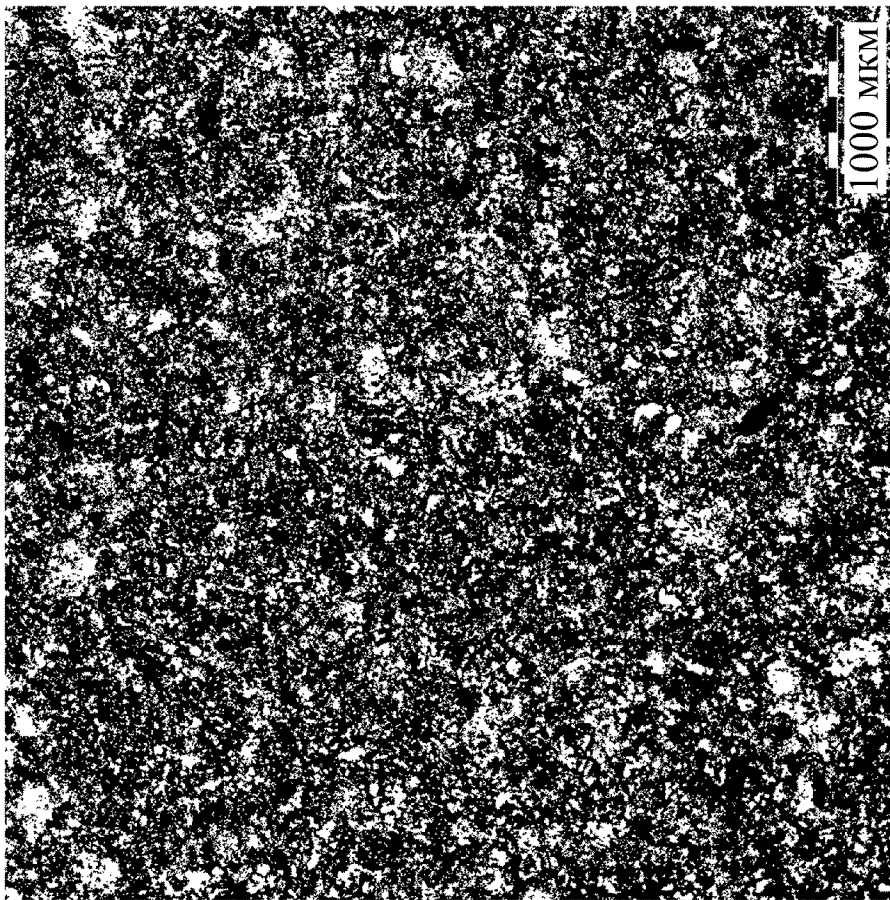


Фиг. 1В



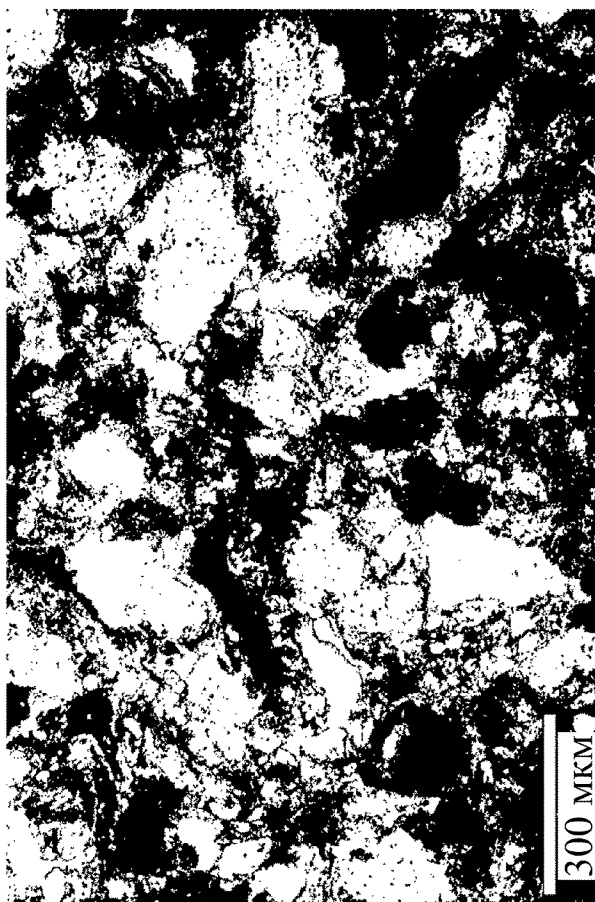
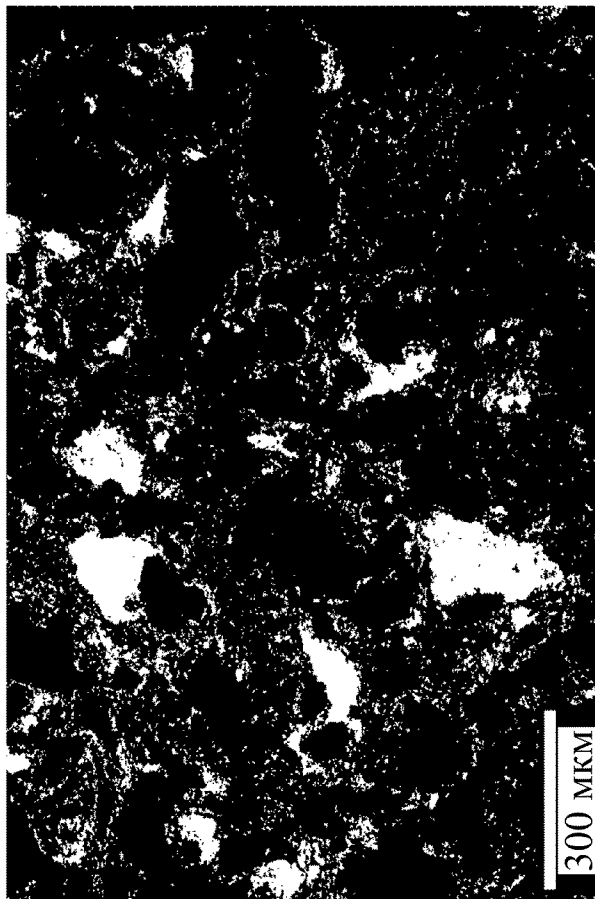
Пример 12

Фиг. 2А



Пример 12

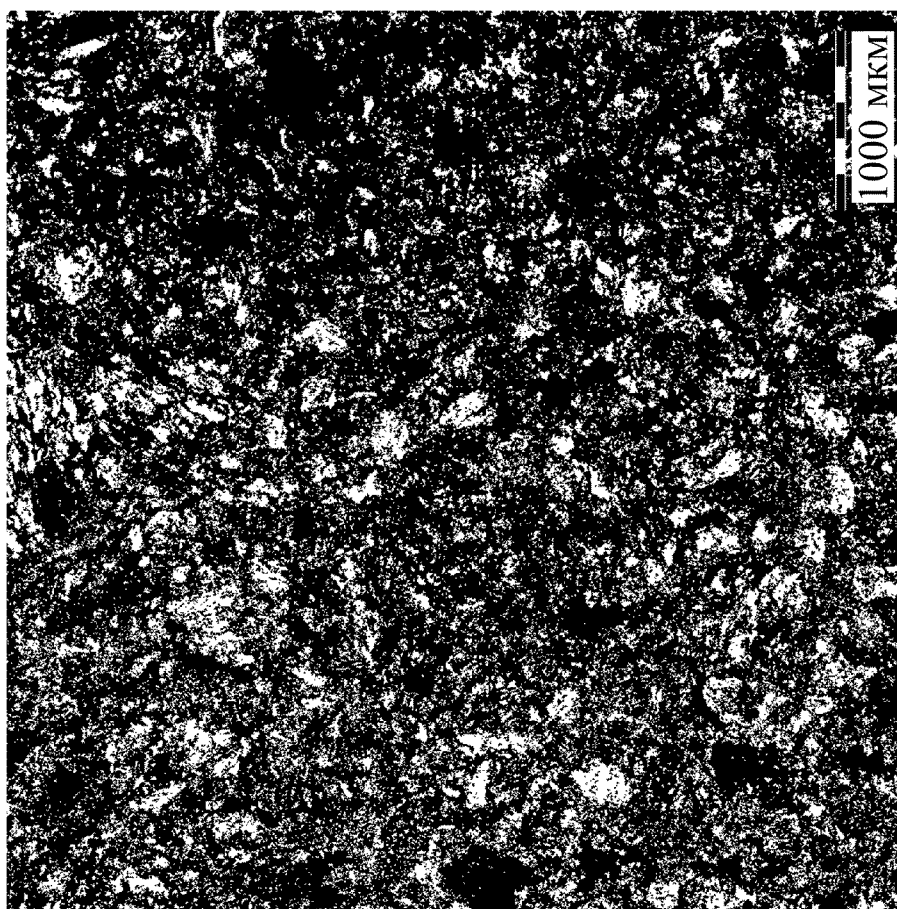
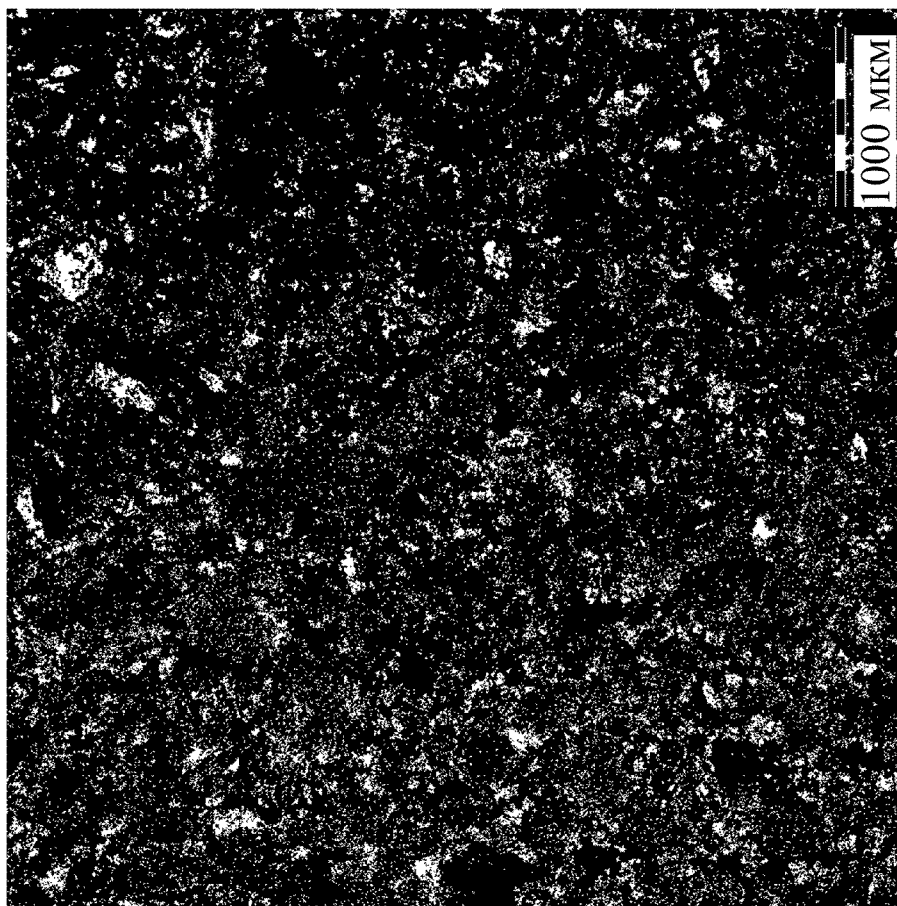
Фиг. 2В



Пример 15

Фиг. 3А





Пример 15

Фиг. 3В