

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

Zveřejněná podle §31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

2016-57

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/41 (2006.01)

A61K 31/216 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLového
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **04.02.2016**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **16.08.2017**
(Věstník č. 33/2017)

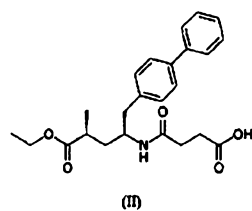
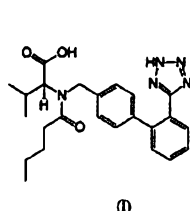
(71) Přihlašovatel:
Zentiva, k.s., Praha 10 - Dolní Měcholupy, CZ

(72) Původce:
Jiří Dohnal, Praha 4, CZ
Pavel Žvátora, Plumlov, CZ

(74) Zástupce:
Rott, Růžička & Guttman
Patentové, známkové a advokátní kanceláře, Ing.
Jana Fuchsová, Vinohradská 37, 120 00 Praha 2

(54) Název přihlášky vynálezu:
**Způsob stabilizace farmaceutické
kompozice obsahující Sacubitril a Valsartan**

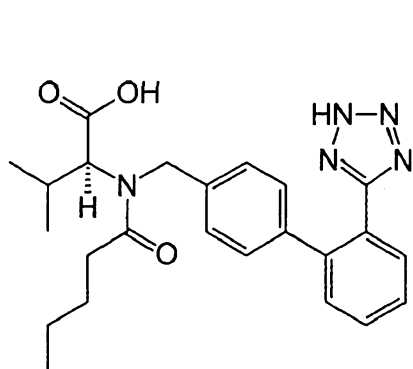
(57) Anotace:
Předmětem řešení je způsob stabilizace farmaceutické kompozice ve formě tablety vhodných pro orální podávání obsahující Valsartan vzorce I, chemicky (S)-3-methyl-2-(N{[2'-(2H-1,2,3,4-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl]methyl}pentanamido)butanová kyselina, nebo jeho farmaceuticky akceptovatelné soli v kombinaci se Sacubitrilem vzorce II, chemicky ethylester (2R,4S)-5-(bifenyl-4-yl)-4-[(3-karboxypropionyl)amino]-2-methylpentanové kyseliny, nebo jeho farmaceuticky akceptovatelnými solemi, přičemž kompozice je uložena ve farmaceutickém obalu, v němž je udržována inertní atmosféra pomocí dusíku.



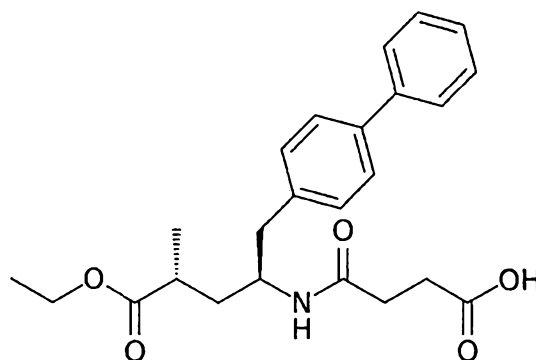
Způsob stabilizace farmaceutické kompozice obsahující Sacubitril a Valsartan

Oblast techniky

Předmětem vynálezu je způsob stabilizace farmaceutické kompozice ve formě tablety vhodných pro orální podávání obsahující Valsartan vzorce **I**, chemicky (*S*)-3-methyl-2-(N-{{2'-(2H-1,2,3,4-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl}methyl}pentanamido)butanová kyselina, nebo jeho farmaceuticky akceptovatelné soli v kombinaci se Sacubitrilem vzorce **II**, chemicky ethylester (2*R*,4*S*)-5-(bifenyl-4-yl)-4-[(3-karboxypropionyl)amino]-2-methylpentanové kyseliny, nebo jeho farmaceuticky akceptovatelnými solemi, přičemž kompozice je uložena ve farmaceutickém obalu, v němž je udržována inertní atmosféra pomocí dusíku.



(I)



(II)

Dosavadní stav techniky

Kombinace Valsartanu a Sacubitrilu je nová kombinace léčiv proti vysokému krevnímu tlaku a srdečnímu selhání. Farmaceutická kompozice směsí Valsartanu nebo jeho farmaceuticky akceptovatelných solí s NEP inhibitory v přítomnosti farmaceuticky akceptovatelných nosičů pro léčbu hypertenze je popsána v patentové přihlášce WO03059345. Originální přípravek obsahuje kokrystal Valsartanu disodné soli se sodnou solí Sacubitrilu a dvěma a půl molekulami vody, nazývaný LCZ 696. Sumární vzorec kokrystalu LCZ 696 je $C_{48}H_{55}N_6O_8Na_3 \cdot 2,5 H_2O$. Syntéza tohoto kokrystalu a jeho formulace jsou popsány v patentových přihláškách: WO2007056546, WO 2009061713 a EP2217205.

Farmaceutické produkty dostupné na trhu obsahují tento kokrystal. Celková síla přípravku je do 400 mg účinné látky v lékové formě.

Valsartan v závislosti na podmínkách přípravy, může tvořit jak amorfni strukturu, tak i různé druhy krystalických forem. V patentových přihláškách WO2002006253, WO2004083192, WO2007017897, US20080261959, WO2003089417, WO2006076561, WO2003066606 a WO200206253 je popsáno několik druhů pevných forem Valsartanu nebo jeho farmaceuticky akceptovatelných solí. Tyto formy se od sebe liší krystalovým uspořádáním a svými fyzikálními vlastnostmi, zejména rozpustností a biodostupností.

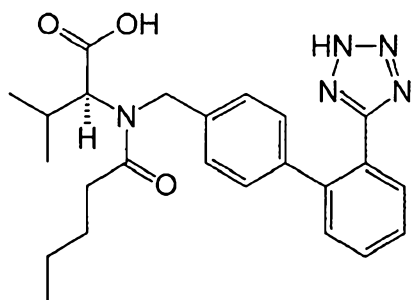
Příprava Sacubitrilu byla popsána v publikaci J. Med. Chem. **1995**, 38, 1689-1700 a v patentové přihlášce EP0555175 je popsána syntéza této molekuly a její sodné soli.

Patentové přihlášky WO2009061713, EP2217205 popisují pevné farmaceutické kompozice kokrystalu LCZ 696 pro orální použití s běžnými farmaceutickými excipienty. Soli sodné soli Sacubitrilu a Valsartanu jsou v ní přítomny v podobě již zmiňovaného kokrystalu LCZ 696. Tyto farmaceutické kompozice mají být připravitelné jak přímým tabletováním tak pomocí suché granulace–kompaktace nebo briketace.

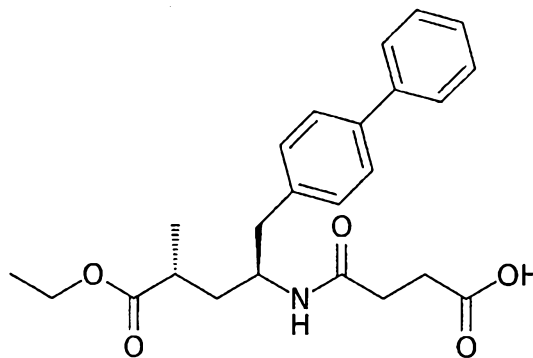
Podstata vynálezu

Kombinace Sacubitrilu a Valsartanu nebo jejich farmaceuticky akceptovatelných solí tvoří základ nového přípravku pro léčbu vysokého tlaku. Valsartan je klasifikován jako BCS II – rozpustnost je silně ovlivněna pH, je dobře vstřebatelný. Valsartan není problematickou substancí z hlediska stability v lékové formě. Lékové formy obsahující Valsartan nemají výrazný nárůst nečistot během skladování v různých zátěžích.

Předmětem tohoto vynálezu je způsob stabilizace farmaceutické kompozice obsahující Valsartan vzorce I, chemicky (S)-3-methyl-2-(N-{[2'-(2H-1,2,3,4-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl]methyl}pentanamido)butanová kyselina, nebo jeho farmaceuticky akceptovatelné soli a Sacubitril vzorce II, chemicky ethylester (2R,4S)-5-(bifenyl-4-yl)-4-[(3-karboxypropionyl)amino]-2-methylpentanové kyseliny, nebo jeho farmaceuticky akceptovatelné soli s vhodnými farmaceutickými excipienty.



(I)



(II)

Farmaceutická kompozice obsahuje směs volné kyseliny Valsartanu a volné kyseliny Sacubitrilu s vhodnými farmaceutickými excipienty.

Farmaceutická kompozice obsahuje směs volné kyseliny Valsartanu a vápenatou sůl Sacubitrilu s vhodnými farmaceutickými excipienty. Dále farmaceutická kompozice obsahuje směs volné kyseliny Valsartanu a sodnou sůl Sacubitrilu s vhodnými farmaceutickými excipienty nebo obsahuje směs volné kyseliny Valsartanu a cyklohexylamoniovou sůl Sacubitrilu s vhodnými farmaceutickými excipienty. Taktéž může farmaceutická kompozice obsahovat směs sodné soli Valsartanu a vápenaté soli Sacubitrilu s vhodnými farmaceutickými excipienty nebo farmaceutická kompozice obsahuje směs sodné soli Valsartanu a sodné soli Sacubitrilu s vhodnými farmaceutickými excipienty nebo také farmaceutická kompozice obsahuje směs sodné soli Valsartanu a cyklohexylamoniové soli Sacubitrilu s vhodnými farmaceutickými excipienty.

Farmaceutická kompozice obsahuje Valsartan nebo jeho farmaceuticky akceptovatelné soli a Sacubitril nebo jeho farmaceuticky akceptovatelné soli a alespoň jeden excipient je zvolen ze skupiny plniv, pojiv, disintegrantů, lubrikantů, surfaktantů anebo látek zlepšujících tokové vlastnosti materiálu. Výhodné provedení předchozí zmíněné farmaceutické kompozice je takové, že alespoň jeden excipient ze skupiny plniv je vybrán ze skupiny obsahující: mikrokrytalická celulóza, meglumin, laktóza, mannitol, sorbitol, xylitol, trehalóza, uhličitanové soli, koloidní silika, fruktóza a jiná běžná farmaceutická plniva.

Další výhodné provedení předchozí zmíněné farmaceutické kompozice je takové, že alespoň jeden excipient ze skupiny disintegrantů je vybrán ze skupiny obsahující: sodná sůl kroskarmelózy, kros повідon, škrob a jeho deriváty a jiné běžné farmaceutické disintegranty.

Další výhodné provedení předchozí zmíněné farmaceutické kompozice je takové, že dále obsahuje alespoň jeden excipient ze skupiny lubrikantů je vybrán ze skupiny obsahující:

stearát hořečnatý, kyselina stearová, stearát vápenatý, stearyl fumarát sodný, glycerol dibehenát, talek a jiné běžné farmaceutické lubrikanty. Ještě další výhodné provedení předchozí zmíněné farmaceutické kompozice je takové, že dále obsahuje alespoň jeden excipient pro lokální úpravu pH jako je meglumin, Na_2HPO_4 , $\text{Mg}(\text{OH})_2$, hydroxid sodný, uhličitany, citrát draselný, citrát sodný a jiné farmaceuticky přijatelné alkalizující soli. Farmaceutická kompozice je ve formě vhodné pro orální podání. Ve výhodném provedení farmaceutická kompozice obsahuje Valsartan nebo jeho farmaceuticky akceptovatelné soli a Sacubitril nebo jeho farmaceuticky akceptovatelné soli v kompozici, kde jsou jednotlivé aktivní látky fyzicky oddělené od sebe.

Ve výhodném provedení se jedná o farmaceutickou kompozici, která je ve formě tablety. Dále se jedná o farmaceutickou kompozici, kde jednotlivé aktivní látky jsou obsažené v jednovrstvé tabletě. Ve výhodném provedení se jedná o farmaceutickou kompozici, kde aktivní látky jsou od sebe odděleny ve dvouvrstvé tabletě. Farmaceutická kompozice obsahuje 10 až 70 % hmotn. účinné látky, s výhodou 15 až 50 % hmotn účinné látky.

Způsob přípravy farmaceutické kompozice obsahující Valsartan nebo jeho farmaceuticky akceptovatelné soli a Sacubitril nebo jeho farmaceuticky akceptovatelné soli, přičemž zahrnuje alespoň jeden ze způsobů zpracování ze skupiny: vlhkou granulaci, suchou granulaci, domíchávání směsi do tabletoviny, fluidní sušení, fluidní granulaci, kompaktaci, briketaci, přímé tabletování anebo kombinaci těchto metod. Dalším předmětem tohoto vynálezu je Dalším možným způsobem přípravy je, kde Valsartan nebo jeho farmaceuticky akceptovatelná sůl a Sacubitril nebo jeho farmaceuticky akceptovatelná sůl je společně s alespoň jedním farmaceuticky přijatelným excipientem prosítován a ztabletován pomocí přímého tabletování. Způsob přípravy zahrnuje kroky, kde za a) Valsartan nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl se společně s alespoň jedním farmaceuticky přijatelným excipientem granuluje za použití rozpouštědla, s výhodou vody, za b) Sacubitril nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl je společně s alespoň jedním farmaceuticky přijatelným excipientem přímo domíchává ke granulátu Valsartanu z kroku a) a za c) takto připravená tabletovina je ztabletována. Způsob přípravy kompozice zahrnuje kroky za a) Valsartan nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl je společně s alespoň jedním farmaceuticky přijatelným excipientem fluidně granulován za použití rozpouštědla, s výhodou vody, za b) Sacubitril nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl je společně s alespoň jedním farmaceuticky přijatelným excipientem kompaktován, a za c) granulát Valsartanu a kompaktát Sacubitril je smíchán a ztabletován do jednovrstvé tablety. Způsob přípravy kompozice zahrnuje kroky za a) Valsartan nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl je společně s alespoň jedním

farmaceuticky přijatelným excipientem granulován za použití rozpouštědla, s výhodou vody, za b) Sacubitril nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl je společně s alespoň jedním farmaceuticky přijatelným excipientem kompaktován, a za c) tabletovina obsahující Valsartan a Sacubitril je ztabletována do dvouvrstvé tablety s oddělenými aktivními složkami. Ve výhodném provedení při způsobu přípravy je Sacubitril ve formě volné kyseliny, sodné soli, vápenaté soli, draselné soli, hořečnaté soli nebo cyklohexylamoniové soli, Valsartan je ve formě volné kyseliny sodné soli, vápenaté soli, draselné soli nebo hořečnaté soli. Dále při způsobu přípravy kompozice je alespoň jeden farmaceuticky přijatelný excipient je zvolen ze skupiny zahrnující plnivo, pojivo, disintegrant, lubrikant, surfaktant anebo látky zlepšujících tokové vlastnosti materiálu anebo jejich libovolné kombinace. Plnivo je vybrán ze skupiny obsahující: mikrokrystalická celulóza, meglumin, laktóza, mannitol, sorbitol, xylitol, trehalóza, uhličitanové soli, koloidní silika, fruktóza a jiná běžná farmaceutická plniva. Disintegrant je vybrán ze skupiny obsahující: sodná sůl kroskarmelózy, krosповidon, škrob a jeho deriváty a jiné běžné farmaceutické disintegranty. Lubrikant je vybrán ze skupiny obsahující: stearát hořečnatý, kyselina stearová, stearát vápenatý, stearyl fumarát sodný, glycerol dibehenát, talek a jiné běžné farmaceutické lubrikanty. Excipient pro lokální úpravu pH jako je meglumin, Na_2HPO_4 , $\text{Mg}(\text{OH})_2$, hydroxid sodný, uhličitany, citrát draselný, citrát sodný a jiné farmaceuticky přijatelné alkalizující soli.

Ve formě volné kyseliny je Sacubitril obtížně izolovatelný v pevném stavu. Tato látka je nestálá za vyšších teplot nebo při expozici vyšší relativní vlhkosti. Formulace popisované v tomto patentu jsou stabilní lékové formy, které obsahují Valsartan a Sacubitril nebo jejich farmaceuticky akceptovatelné soli jako samostatné komponenty a to v jednovrstvé nebo dvouvrstvé tabletě. Síla přípravku se pohybuje od 20 do 400 mg Valsartanu a od 20 do 400 mg Sacubitrilu. Obsah každé lékové formy v tabletě se pohybuje v rozmezí od 10 do 70 % hmotn. Pro přípravu těchto lékových forem je využito nejen přímého tabletování, ale i vlhké granulace a suché granulace.

Během stabilitní studie přípravku kombinující Sacubitril a Valsartan byla překvapivě zjištěna citlivost Sacubitrilu na okolní prostředí. Rychlost vzniku nečistot u přípravku, který byl zabalen v atmosféře obsahující kyslík (vzduch), byl omezující ve vztahu ke skladovacím podmínkám a době použitelnosti produktu. Tato kombinace by tak mněla zkrácenou použitelnost k léčebným účelům, nebo by bylo výrazně omezeno skladování v teplotách vyšších než 25 °C. Balením tablet v dusíkové atmosféře zabrání přístupu vzduchu k finálnímu produktu a výrazně tak sníží rychlost vzniku nečistot Sacubitrilu a to v podmínkách zrychlených stabilitních testů – 40 °C, čímž se výrazně zvýší doba použitelnosti přípravku a jeho skladování nebude teplotně omezeno po celou dobu použitelnosti. Tato vlastnost je zvláště důležitá v zemích s vyšší průměrnou teplotou, jako jsou země rovníkového a subtropického pásu.

Farmaceutickým obalem kompozice je blistr, jehož materiál je vybrán ze skupiny typu: OPA/ALU/PVC, PVC/ACLAR/PVC, PVC, PVC/PE/PVDC, PVC/PVDC, PVC/PVDC, kde OPA je orientovaný polyamidový film, ALU značí hliník, PVC značí polyvinylchlorid, ACLAR značí poly-chloro-tri-fluoro-ethylen, PVDC značí polyvinylidene chloride a PE značí polyethylen. Kavity v blistrech naplněných tabletami byly zavařeny hliníkovou folií.

Detailní popis vynálezu

Výhodou kombinace Valsartanu a Sacubitrilu nebo jejich farmaceuticky akceptovatelných solí v jedné tabletě jako samostatných látek je kratší a jednodušší příprava lékové formy, kde odpadá technologicky náročná tvorba kokryystalu. Přitom si popisovaný výrobek uchová vlastnosti originálního přípravku – tj. uvolňování účinných látek a jejich stabilita. Formulace, ať už jednovrstvé anebo dvouvrstvé tablety s oddělenými aktivními složkami Valsartanem a Sacubitrilem, zabraňuje nadměrné degradaci Sacubitrilu za vyšších teplot a zvyšuje tak stabilitu produktu. Díky tomu není nutné upravovat skladovací podmínky léčiva.

Příklady provedení

Následující příklady mají za cíl dále osvětlit vynález, aniž by omezovaly jeho rozsah.

Formulace obsahující kombinaci Valsartanu a Sacubitrilu a jejich farmaceuticky akceptovatelných solí

Příklad 1

Složka	Funkce
Sacubitril volná kyselina	Farmaceuticky aktivní látka
Valsartan volná kyselina	Farmaceuticky aktivní látka
Mikrokrystalická celulóza	Plnivo
Sodná sůl kroskarmelózy	Disintegrant
Koloidní silika	Látka zlepšující tokové vlastnosti
Stearát hořečnatý	Lubrikant

Sacubitril volná kyselina a Valsartan volná kyselina byly smíchány společně s mikrokrystalickou celulózou, sodnou solí kroskarmelosy, koloidní silikou, a stearátem hořečnatým. Směs byla prosítována přes síto a ztabletovaná.

Příklad 2

Složka	Funkce
Sacubitril sodná sůl	Farmaceuticky aktivní látka
Valsartan sodná sůl	Farmaceuticky aktivní látka
Mikrokrystalická celulóza	Plnivo
Sodná sůl kroskarmelózy	Disintegrant
Koloidní silika	Látka zlepšující tokové vlastnosti
Stearát hořečnatý	Lubrikant

Sacubitril sodná sůl a Valsartan sodná sůl byly smíchány společně s mikrokrystalickou celulózou, sodnou solí kroskarmelosy, koloidní silikou, a stearátem hořečnatým. Směs byla prosítována přes síto a ztabletovaná.

Příklad 3

Složka	Funkce
Sacubitril cyklohexylamoniová sůl	Farmaceuticky aktivní látka
Valsartan sodná sůl	Farmaceuticky aktivní látka

Mikrokrytalická celulóza	Plnivo
Sodná sůl kroskarmelózy	Disintegrant
Koloidní silika	Látka zlepšující tokové vlastnosti
Stearát hořečnatý	Lubrikant

Sacubitril cyklohexylamoniová sůl a Valsartan sodná sůl byly smíchány společně s mikrokrytalickou celulózą, sodnou solí kroskarmelosy, koloidní silikou, a stearátem hořečnatým. Směs byla prosítována přes síto a ztabletována.

Příklad 4

Složka	Funkce
Sacubitril sodná sůl	Farmaceuticky aktivní látka
Valsartan volná kyselina	Farmaceuticky aktivní látka
Prosolv	Plnivo
Hydrogen uhličitán sodný	Plnivo
Sorbitol	Plnivo
Povidon	Pojivo
Předželovaný škrob	Pojivo
Krospovidon	Disintegrant
Koloidní silika	Látka zlepšující tokové vlastnosti
Natrium lauryl sulfát	Smáčedlo
Natrium stearyl fumarát	Lubrikant

Valsartan volná kyselina byla společně s proslovem, lauryl sulfátem, sorbitolem, povidonem a krospovidonem granulován. Jako granulační rozpouštědlo byla použita čištěná voda. Usušený granulát byl prosítován. Sacubitril sodná sůl se společně s hydrogen-uhličitánem sodným, krospovidonem, předželovaným škrobem, stearyl fumarátem sodným a koloidní silikou domíchala ke granulátu Valsartanu volné kyseliny. Takto připravená tabletovina byla ztabletována na jednovrstvé tablety.

Příklad 5

Složka	Funkce
Sacubitril vápenatá sůl	Farmaceuticky aktivní látka
Valsartan volná kyselina	Farmaceuticky aktivní látka
Mikrokrystalická celulóza	Plnivo
Prosolv	Plnivo
Hydrogen uhličitán sodný	Plnivo
Sorbitol	Plnivo
Povidon	Pojivo
Předželovaný škrob	Pojivo
Krospovidon	Disintegrant
Koloidní silika	Látka zlepšující tokové vlastnosti
Natrium lauryl sulfát	Smáčedlo
Natrium stearyl fumarát	Lubrikant

Valsartan volná kyselina byla společně s proslovem, natrium lauryl sulfátem, sorbitolem, povidonem a krospovidonem fluidně granulován. Jako granulační rozpouštědlo byla použita čištěná voda. Usušený granulát byl prosítován. Sacubitril vápenatá sůl byla společně s mikrokrystalickou celulózą, koloidní silikou, krospovidonem, natrium stearyl fumarátem a předželovaným škrobem kompaktován a prosítován. Granulát Valsartanu a kompaktát Sacubitril se smíchá společně s hydrogenem uhličitánem sodným, krospovidonem, koloidní silikou a stearyl fumarátem sodným. Takto připravená směs byla tabletována.

Příklad 6

Složka	Funkce
Sacubitril cyklohexylamoniová sůl	Farmaceuticky aktivní látka
Valsartan volná kyselina	Farmaceuticky aktivní látka
Mikrokrystalická celulóza	Plnivo
Prosolv	Plnivo
Sorbitol	Plnivo
Povidon	Pojivo

Předželovaný škrob	Pojivo
Krospovidon	Disintegrant
Koloidní silika	Látka zlepšující tokové vlastnosti
Natrium lauryl sulfát	Smáčedlo
Natrium stearyl fumarát	Lubrikant

Valsartan volná kyselina byla společně s proslovem, natrium lauryl sulfátem, sorbitolem, povidonem a krospovidonem granulována. Jako granulační rozpouštědlo byla použita čištěná voda. Usušený granulát byl prosítován a domíchán mikrokrystalickou celulosou, koloidní silikou, krospovidonem a stearyl fumarátem sodným. Sacubitril cyklohexylamoniová sůl byla společně s mikrokrystalickou celulózą, koloidní silikou, krospovidonem, natrium stearyl fumarátem a předželovaným škrobem kompaktován a smíchán s prosítovanou mikrokrystalickou celulosou, koloidní silikou, krospovidonem a stearyl fumarátem sodným. Tabletoviny obsahující valsartan volnou kyselinu a sacubitril cyklohexylaminovou sůl byly ztabletovány na dvouvrstvé tablety s oddělenými aktivními složkami.

Příklad 7

Složka	Funkce
Sacubitril sodná sůl	Farmaceuticky aktivní látka
Valsartan volná kyselina	Farmaceuticky aktivní látka
Mikrokrystalická celulóza	Plnivo
Sodná sůl kroskarmelózy	Disintegrant
Koloidní silika	Látka zlepšující tokové vlastnosti
Stearát hořečnatý	Lubrikant

Sacubitril sodná sůl a Valsartan volná kyselina byly smíchány společně s mikrokrystalickou celulózą, sodnou solí kroskarmelosy, koloidní silikou, a stearátem hořečnatým. Směs byla prosítována přes síto a ztabletována.

Příklad 8

Složka	Funkce
Sacubitril vápenatá sůl	Farmaceuticky aktivní látka
Valsartan sodná sůl	Farmaceuticky aktivní látka
Mikrokrytalická celulóza	Plnivo
Sodná sůl kroskarmelózy	Disintegrant
Koloidní silika	Látka zlepšující tokové vlastnosti
Stearát hořečnatý	Lubrikant

Sacubitril vápenatá sůl a Valsartan sodná sůl byly smíchány společně s mikrokrytalickou celulózą, sodnou solí kroskarmelosy, koloidní silikou, a stearátem hořečnatým. Směs byla prosítována přes síto a ztabletovaná.

Příklad 9

Složka	Funkce
Sacubitril sodná sůl	Farmaceuticky aktivní látka
Valsartan volná kyselina	Farmaceuticky aktivní látka
Meglumin	Plnivo / excipient pro lokální úpravu pH
Mikrokrytalická celulóza	Plnivo
Sodná sůl kroskarmelózy	Disintegrant
Koloidní silika	Látka zlepšující tokové vlastnosti
Stearát hořečnatý	Lubrikant

Sacubitril sodná sůl, Valsartan volná kyselina a meglumin byly smíchány společně s mikrokrytalickou celulózą, sodnou solí kroskarmelosy, koloidní silikou, a stearátem hořečnatým. Směs byla prosítována přes síto a ztabletovaná.

Příklad 10

Složka	Funkce
Sacubitril volná kyselina	Farmaceuticky aktivní látka
Valsartan disodná sůl	Farmaceuticky aktivní látka
Hydrogen uhličitán sodný	Plnivo / excipient pro lokální úpravu pH
Mikrokrystalická celulóza	Plnivo
Sodná sůl kroskarmelózy	Disintegrant
Koloidní silika	Látka zlepšující tokové vlastnosti
Stearát hořečnatý	Lubrikant

Finální lékové formy obsahující kombinaci Sacubitrilu a Valsartanu vyráběné pomocí granulace, kompaktace, přímého tabletování a kombinacemi mezi jednotlivými postupy tabletování jako jednovrstevné i dvouvrstevné tablety, byly baleny do blistrů pod vzdušnou nebo dusíkovou atmosférou. S takto zabalenými lékovými formami byly provedeny stabilitní zkoušky za podmínek: - 40 °C, 75 % relativní vlhkosti

Stabilitní zkoušky probíhaly v různých obalech:

OPA 25/ALU 45/PVC 100

PVC 127/ACLAR 76/PVC 127

PVC 250

PVC 250/PE 25/PVDC 90

PVC 250/PVDC 40

PVC 250/PVDC 120,

kde OPA je orientovaný polyamidový film (Nylon), ALU je hliník, PVC je polyvinylchlorid, ACLAR je poly-chloro-tri-fluoro-ethylen, PVDC je polyvinylidene chloride a PE je polyetylen.

Kavity v blistrech naplněných tabletami byly zavařeny hliníkovou folií o tloušťce 0,02mm. Stabilitní studie probíhala po dobu 3 měsíců. V jednoměsíčních intervalech byl sledován nárůst nečistot Sacubitrilu a valsartanu v lékových formách.

Výsledky stabilitních měření

Výsledky analýz celkových množství nečistot pro Sabubitril a pro Valsartan jsou shrnuty v následujících tabulkách. Obalové materiály jsou v tabulce označeny číslem podle klíče:

- 1 - OPA 25/ALU 45/PVC 100
- 2 - PVC 127/ACLAR 76/PVC 127
- 3 - PVC 250
- 4 - PVC 250/PE 25/PVDC 90
- 5 - PVC 250/PVDC 40
- 6 - PVC 250/PVDC 120

Tabulka 1: Celkové množství nečistot ve formulaci - balení ve vzdušné atmosféře – 3 měsíce

Formulace	Obalový materiál					
	1	2	3	4	5	6
Příklad 1	<0,05 %	<0,05 %	0,35 %	0,15 %	0,20 %	0,20 %
Příklad 2	<0,05 %	<0,05 %	0,25 %	0,13 %	0,15 %	0,15 %
Příklad 3	<0,05 %	<0,05 %	0,38 %	0,18 %	0,22 %	0,18 %
Příklad 8	0,07 %	0,09 %	0,50 %	0,28 %	0,25 %	0,20 %
Příklad 10	<0,05 %	<0,05 %	0,20 %	0,09 %	0,16 %	0,09 %

Tabulka 2: Celkové množství nečistot ve formulaci - balení v dusíkové atmosféře

Formulace	Obalový materiál					
	1	2	3	4	5	6
Příklad 1	<0,05 %	<0,05 %	n/a	<0,05 %	n/a	0,08 %
Příklad 2	<0,05 %	<0,05 %	n/a	<0,05 %	n/a	<0,05 %
Příklad 3	<0,05 %	<0,05 %	n/a	0,07 %	n/a	0,09 %
Příklad 8	<0,05 %	<0,05 %	n/a	0,15 %	n/a	0,15 %
Příklad 10	<0,05 %	<0,05 %	n/a	<0,05 %	n/a	<0,05 %

Z uvedených dat jasně vyplývá, že formulace jsou velice citlivé na vzdušnou vlhkost. V případě balení formulace do obalových materiálů zabraňujících přístupu vzdušné vlhkosti, jako jsou uvedené materiály 1 a 2, je dosaženo stabilního chování navržené kompozice. Při

použití propustných obalových materiálů (3) nejsou navržené formulace stabilní. Stabilitu lze podpořit také využitím balení v dusíkové atmosféře. V případě obalových materiálů označených č. 3 a 5 nebylo vzhledem k jejich propustnosti pro plyny a vodní páry testováno balení v dusíkové atmosféře.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Způsob stabilizace farmaceutické kompozice ve formě tablet vhodných pro orální podání, obsahující Sacubitril nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl ve směsi s Valsartanem nebo jeho farmaceuticky přijatelnou solí, a další jednu nebo více pomocných látek, *vyznačující se tím*, že kompozice je uložena ve farmaceutickém obalu, v němž je udržována inertní atmosféra.
2. Způsob podle nároků 1, *vyznačující se tím*, že inertní atmosféra je udržována pomocí dusíku.
3. Způsob podle nároků 2, *vyznačující se tím*, že farmaceutickým obalem kompozice je blistr.
4. Způsob podle nároků 3, *vyznačující se tím*, že obalový materiál blistru je vybrán ze skupiny typu: OPA/ALU/PVC, PVC/ACLAR/PVC, PVC, PVC/PE/PVDC, PVC/PVDC, PVC/PVDC, kde OPA je orientovaný polyamidový film, ALU značí hliník, PVC značí polyvinylchlorid, ACLAR značí poly-chloro-tri-fluoro-ethylen, PVDC značí polyvinylidene chloride a PE značí polyetylen.
5. Způsob podle nároků 4, *vyznačující se tím*, že kavity v blistrech naplněných tabletami byly zavařeny hliníkovou folií.
6. Způsob podle kteréhokoliv z předchozích nároků *vyznačující se tím*, že farmaceutická kompozice obsahuje 1 až 40 % hmotn. Valsartanu, dále 1 až 40 % hmotn. Sacubitrilu a další jednu nebo více pomocných látek.
7. Způsob podle nároku 6, *vyznačující se tím*, že farmaceutická kompozice obsahuje 5 až 20 % hmotn. Valsartanu, dále 5 až 20 % hmotn. Sacubitrilu a další jednu nebo více pomocných látek.
8. Způsob podle nároků 7, *vyznačující se tím*, že další jedna nebo více pomocných látek je zvolena ze skupiny zahrnující plnivo, pojivo, disintegrant, lubrikant, surfaktant, excipient pro lokální úpravu pH anebo látky zlepšujících tokové vlastnosti materiálu anebo jejich libovolné kombinace.
9. Způsob podle nároku 8, *vyznačující se tím*, že alespoň jeden excipient ze skupiny plniv je vybrán ze skupiny obsahující: mikrokrytalická celulóza, meglumin, laktóza, mannitol, sorbitol, xylitol, trehalóza, uhličitanové soli, koloidní silika, fruktóza a jiná běžná farmaceutická plniva.

10. Způsob podle nároku 8, **vyznačující se tím**, vyznačující se tím, že alespoň jeden excipient ze skupiny disintegrantů je vybrán ze skupiny obsahující: sodná sůl kroskarmelózy, krospovidon, škrob a jeho deriváty a jiné běžné farmaceutické disintegranty.
11. Způsob podle nároku 8, **vyznačující se tím**, vyznačující se tím, že dále obsahuje alespoň jeden excipient ze skupiny lubrikantů je vybrán ze skupiny obsahující: stearát hořečnatý, kyselina stearová, stearát vápenatý, stearyl fumarát sodný, glycerol dibehenát, talek a jiné běžné farmaceutické lubrikanty.
12. Způsob podle nároku 8, **vyznačující se tím**, vyznačující se tím, že dále obsahuje alespoň jeden excipient pro lokální úpravu pH jako je meglumin, Na_2HPO_4 , $\text{Mg}(\text{OH})_2$, hydroxid sodný, uhličitany, citrát draselný, citrát sodný a jiné farmaceuticky přijatelné alkalizující soli.
13. Způsob podle jednoho z předchozích nároků, **vyznačující se tím**, že účinná látka tablet Sacubitril je zvolena ze Sacubitril volné kyseliny, Sacubitril sodné soli, Sacubitril cyklohexylamoniové soli, Sacubitril draselné soli nebo Sacubitril vápenaté soli.
14. Způsob podle jednoho z předchozích nároků, **vyznačující se tím**, že účinná látka tablet Valsartan je zvolena z Valsartan volné kyseliny, Valsartan sodné soli nebo Valsartan disodné soli.