

1. Метформіновий початковий матеріал для включення у фармацевтичну дозовану форму, що містить метформін або його фізіологічно прийнятну сіль, в якому вміст метформіну або його фізіологічно прийнятної солі становить щонайменше 99,0 мас. % відносно загальної маси метформінового початкового матеріалу, причому матеріал містить не більше ніж 180 частин на мільйон диметиламіну, відносно маси метформіну,

причому метформін або його фізіологічно прийнятна сіль присутні у вигляді порошку, що має медіанний діаметр за об'ємом D(50) не більше ніж 200 мкм, який визначений за допомогою лазерного дифракційного аналізу згідно з Європейською фармакопеєю 10.4, 2.9.31 "Аналіз розміру частинок шляхом дифракції лазерного світла", і

причому метформін або його фізіологічно прийнятна сіль присутні у вигляді порошку, що має розподіл розміру частинок, який визначений за допомогою лазерного дифракційного аналізу згідно з Європейською фармакопеєю 10.4, 2.9.31 "Аналіз розміру частинок шляхом дифракції лазерного світла", D(10) у діапазоні від 10 до 70 мкм, D(50) у діапазоні від 80 до 200 мкм і D(90) у діапазоні від 150 до 400 мкм.

2. Метформіновий початковий матеріал за п. 1, який **відрізняється** тим, що метформін або його фізіологічно прийнятна сіль присутні у вигляді порошку, що має розподіл розміру частинок: D(10) у діапазоні від 20 до 60 мкм, D(50) у діапазоні від 100 до 180 мкм і D(90) у діапазоні від 150 до 350 мкм.

3. Метформіновий початковий матеріал для включення у фармацевтичну дозовану форму, що містить метформін або його фізіологічно прийнятну сіль, в якому вміст метформіну або його фізіологічно прийнятної солі становить щонайменше 99,0 мас. % відносно загальної маси метформінового початкового матеріалу, причому матеріал містить не більше ніж 180 частин на мільйон диметиламіну, відносно маси метформіну,

причому метформін або його фізіологічно прийнятна сіль присутні у вигляді порошку, що має медіанний діаметр за об'ємом D(50) не більше ніж 200 мкм, який визначений за допомогою лазерного дифракційного аналізу згідно з Європейською фармакопеєю 10.4, 2.9.31 "Аналіз розміру частинок шляхом дифракції лазерного світла", і причому метформін або його фізіологічно прийнятна сіль присутні у вигляді порошку, що має розподіл розміру частинок, який визначений за допомогою лазерного дифракційного аналізу згідно з Європейською фармакопеєю 10.4, 2.9.31 "Аналіз розміру частинок шляхом дифракції лазерного світла", D(10) менше ніж 30 мкм, D(50) менше ніж 100 мкм і D(90) менше ніж 150 мкм.

4. Метформіновий початковий матеріал за п. 3, який **відрізняється** тим, що метформін або його фізіологічно прийнятна сіль присутні у вигляді порошку, що має розподіл розміру частинок: D(10) менше ніж 20 мкм, D(50) менше ніж 80 мкм і D(90) менше ніж 120 мкм.

5. Метформіновий початковий матеріал за будь-яким одним з пп. 1-4, який **відрізняється** тим, що матеріал містить не більше ніж 160 частин на мільйон диметиламіну, переважно не більше ніж 140 частин на мільйон, більш переважно не більше ніж 120 частин на мільйон, ще більш переважно не більше ніж 100 частин на мільйон, ще більш переважно не більше ніж 80 частин на мільйон, навіть більш переважно не більше ніж 60 частин на мільйон і найбільш переважно не більше ніж 40 частин на мільйон диметиламіну, у кожному випадку відносно маси метформіну.

6. Спосіб одержання метформінового початкового матеріалу за будь-яким одним з пп. 1-5, що включає етапи, на яких:

(i) забезпечують метформін або його фізіологічно прийнятну сіль;

(ii) розтирають метформін або його фізіологічно прийнятну сіль у сухих умовах і/або в атмосфері азоту, одержуючи розтертий метформін або його фізіологічно прийнятну сіль; і

(iii) піддають метформін або його фізіологічно прийнятну сіль, або розтертий метформін або його фізіологічно прийнятну сіль, впливу підвищеної температури, яка становить щонайменше 40 °C, і/або зниженого тиску в сушарці із псевдозрідженим шаром або сушильній камері протягом щонайменше 10 хвилин, одержуючи висушений метформін або його фізіологічно прийнятну сіль.

7. Спосіб за п. 6, який **відрізняється** тим, що на етапі (iii) температура становить переважно щонайменше 50 °C.

8. Спосіб за п. 6 або 7, який **відрізняється** тим, що етап (iii) виконують переважно протягом щонайменше 20 хвилин.

9. Фармацевтична дозована форма, що містить метформін або його фізіологічно прийнятну сіль за будь-яким одним з пп. 1-5 та один або декілька ексципієнтів, яка має вміст N-нітрозодиметиламіну не більше ніж 48 частин на мільярд відносно загальної маси метформіну у фармацевтичній дозованій формі.

10. Фармацевтична дозована форма за п. 9, яка **відрізняється** тим, що містить не більше ніж 45 частин на мільярд N-нітрозодиметиламіну; переважно не більше ніж 40 частин на мільярд, більш переважно не більше ніж 35 частин на мільярд, ще більш переважно не більше ніж 30 частин на мільярд, ще більш переважно не більше ніж 25 частин на мільярд, навіть більш переважно не більше ніж 20 частин на мільярд, найбільш переважно не більше ніж 15 частин

на мільярд і, зокрема, не більше ніж 10 частин на мільярд N-нітрозодиметиламіну, у кожному випадку відносно загальної маси метформіну у фармацевтичній дозованій формі.

11. Фармацевтична дозована форма за п. 9 або 10, яка **відрізняється** тим, що вміст метформіну або його фізіологічно прийнятної солі знаходиться у діапазоні 65 ± 5 або 70 ± 10 , або 70 ± 5 , або 75 ± 15 , або 75 ± 10 , або 75 ± 5 , або 80 ± 15 , або 80 ± 10 , або 80 ± 5 , або 85 ± 10 , або 85 ± 5 мас. %, у кожному випадку відносно загальної маси фармацевтичної дозованої форми та маси метформіну або його фізіологічно прийнятної солі.

12. Фармацевтична дозована форма за п. 9 або 10, яка **відрізняється** тим, що додатково містить додатковий активний фармацевтичний інгредієнт, вибраний із групи, що складається із ситагліптину, вілдагліптину, лінагліптину, дапагліфлозину, канагліфлозину, емплагліфлозину та фізіологічно прийнятних солей будь-яких із вищенаведених речовин.

13. Фармацевтична дозована форма за п. 12, яка **відрізняється** тим, що вміст додаткового активного фармацевтичного інгредієнта знаходиться у діапазоні від 0,5 до 15 мас. % відносно загальної маси фармацевтичної дозованої форми.

14. Спосіб одержання фармацевтичної дозованої форми за п. 9, який включає етапи, на яких:

(i) змішують метформін або його фізіологічно прийнятну сіль за будь-яким з пп. 1-5 з однією або більше допоміжними речовинами, одержуючи першу суміш;

(ii) гранулюють першу суміш, одержуючи гранулят;

(iii) сушать гранулят, одержуючи висушений гранулят;

(iv) змішують висушений гранулят з однією або більше допоміжними речовинами, одержуючи другу суміш;

(v) пресують другу суміш, одержуючи пресоване ядро.

15. Спосіб за п. 14, який **відрізняється** тим, що додатково включає спосіб за п. 6.

16. Спосіб за п. 14 або 15, який **відрізняється** тим, що додатково включає етап нанесення плівкового покриття на пресоване ядро шляхом нанесення рідкої композиції покриття.

17. Спосіб за будь-яким одним з пп. 14-16, який **відрізняється** тим, що етап (i) додатково включає змішування метформіну або його фізіологічно прийнятної солі за будь-яким одним з пп. 1-5 з одним або декількома додатковими активними фармацевтичними інгредієнтами.

18. Спосіб за п. 17, який **відрізняється** тим, що додатковий активний фармацевтичний інгредієнт вибирають із групи, що складається із ситагліптину, вілдагліптину, лінагліптину, дапагліфлозину, канагліфлозину, емплагліфлозину та фізіологічно прийнятних солей будь-яких із вищенаведених речовин.

19. Метформіновий початковий матеріал за будь-яким одним з пп. 1-5 для застосування у виробництві фармацевтичної дозованої форми, що містить метформін або його фізіологічно

прийнятну сіль та має вміст N-нітрозодиметиламіну не більше ніж 48 частин на мільярд відносно загальної маси метформіну у фармацевтичній дозованій формі.