

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202390033** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.05.24

(22) Дата подачи заявки
2021.07.23

(51) Int. Cl. *A61K 31/155* (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01)
A61K 47/20 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 9/28 (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01)
A61K 31/522 (2006.01)
A61K 31/70 (2006.01)
A61K 31/7042 (2006.01)
A61K 31/7048 (2006.01)

**(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ МЕТФОРМИНА С НИЗКИМ
СОДЕРЖАНИЕМ ДИМЕТИЛАМИНА**

(31) P-202000132; 20209718.4

(32) 2020.07.31; 2020.11.25

(33) SI; EP

(86) PCT/EP2021/070703

(87) WO 2022/023213 2022.02.03

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

(72) Изобретатель:

**Жнидершиц Лука, Шеника Лука,
Габриц Ален, Бомбек Сергея, Кораса
Клемен, Репиц Матей, Врхунц
Гашпер, Ходник Жига, Бузар Илия
(SI)**

(74) Представитель:

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

(57) Исходное вещество метформина для включения в фармацевтическую лекарственную форму, содержащую метформин или его физиологически приемлемую соль, где содержание метформина составляет по меньшей мере 99,0 мас.% относительно общей массы исходного вещества метформина, где вещество содержит не более 180 млн⁻¹ диметиламина относительно массы метформина и где метформин присутствует в виде порошка с объемным медианным диаметром D(50) не более 200 мкм, определенным с помощью лазерного дифракционного анализа. Способ получения исходного материала метформина, включающий стадии (i) подготовки метформина или его физиологически приемлемой соли; (ii) измельчения метформина или его физиологически приемлемой соли с получением измельченного метформина или его физиологически приемлемой соли и (iii) подвергания метформина или его физиологически приемлемой соли повышенной температуре и/или пониженному давлению с получением высушенного метформина или его физиологически приемлемой соли. Способ получения фармацевтической лекарственной формы с содержанием метформина или его физиологически приемлемой соли и с содержанием N-нитрозодиметиламина не более 48 млрд⁻¹ относительно общей массы метформина в фармацевтической лекарственной форме, где указанный способ включает в себя вышеупомянутый способ.

A1

202390033

202390033

A1

**ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ МЕТФОРМИНА С НИЗКИМ
СОДЕРЖАНИЕМ ДИМЕТИЛАМИНА**

[0001] Приоритет испрашивается по патентной заявке Словении № Р-2020 00132, поданной 31 июля 2020 года, и европейской патентной заявкой № 20 209 718,4, поданной 25 ноября 2020 года.

[0002] Изобретение относится к фармацевтической композиции или лекарственной форме метформина или его физиологически приемлемой соли, возможно, в комбинации с одним или более другими активными фармацевтическими ингредиентами. Фармацевтическая композиция или лекарственная форма с содержанием N-нитрозодиметиламина (NDMA) менее 48 млрд⁻¹. Изобретение дополнительно относится к аналитическим способам определения содержания NDMA и диметиламина (DMA). Эти способы подходят для мониторинга корреляции между DMA, который уносится в виде примеси вместе с метформином, используемым в качестве исходного вещества, и содержанием NDMA в конечной фармацевтической композиции или лекарственной форме, содержащей метформин.

[0003] Метформин является противодиабетическим средством, которое стало одним из наиболее широко используемых препаратов в лечении сахарного диабета 2 типа (T2DM) с момента его одобрения в Великобритании в 1958 году и в Соединенных Штатах в 1995 году в дозах от 500 до 2000 мг/день. Это терапия первой линии для пациентов с T2DM согласно рекомендациям Американской диабетической ассоциации/Европейской ассоциации по изучению диабета. Метформин работает за счет снижения всасывания глюкозы в кишечнике, улучшения периферического захвата глюкозы, снижения уровня инсулина в плазме натощак и повышения чувствительности к инсулину, что приводит к снижению концентрации глюкозы в крови, не вызывая явной гипогликемии.

[0004] Метформин продается в виде композиций с немедленным высвобождением и композиций с замедленным высвобождением и доступен в нескольких продуктах в комбинации с другими активными фармацевтическими ингредиентами, особенно с противодиабетическими агентами.

[0005] N-нитрозо-диметиламин (NDMA) представляет собой N-нитрозамин (RR'N-N=O). N-нитрозамины обычно образуются, когда некоторые амины вступают в реакцию с

подходящими нитрозирующими агентами. Основными источниками, как правило, являются табак, заготовленное мясо, такое как бекон, ферментированные продукты, такие как пиво и сыр, шампуни и чистящие средства, а также моющие средства и пестициды. В беконе, например, образование NDMA происходит, когда во время приготовления нитритные консерванты вступают в реакцию с аминами и с аминокислотами, которые содержатся в мясе.

[0006] NDMA классифицируется как канцероген группы 2A или «вероятно канцерогенный для человека», согласно Международному агентству по исследованию рака. Это означает, что нет прямых доказательств того, что NDMA вызывает рак у людей, но вполне вероятно, что NDMA является канцерогенным, потому что он вызывает рак у животных. На основе исследований на животных FDA (Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств) и Министерство здравоохранения Канады установили допустимый предел потребления NDMA в размере 0,096 мкг в день.

[0007] Количество NDMA, которое было обнаружено в фармацевтических препаратах, широко варьировалось. Аналитические результаты варьируются в зависимости от лаборатории, выполняющей анализ, производителя активного фармацевтического ингредиента и серии лекарственного препарата, который подвергается анализу.

[0008] В последние несколько лет частные, фармацевтические и регулирующие лаборатории по всему миру находят NDMA и другие N-нитрозаминовые загрязнители в различных активных фармацевтических ингредиентах и их композициях. В 2018 году было сделано первое открытие в композиции валсартана, изготовленном Novartis. Валсартан является блокатором рецепторов ангиотензина II (ARB), используемым для лечения высокого кровяного давления. С момента этого открытия NDMA и подобные соединения были обнаружены по крайней мере в шести композициях, которые принимают десятки миллионов людей каждый год.

[0009] Поскольку эти N-нитрозаминовые загрязнители являются потенциальными канцерогенами, регулирующие органы сочли эти композиции непригодными для коммерциализации без рецепта (OTC). Валсартан был отозван в июле 2018 года, затем ирбесартан в октябре и лозартан в ноябре. Ирбесартан и лозартан являются еще двумя

ARB, и было обнаружено, что их композиции также содержат NDMA и родственное соединение N-нитрозодиэтиламин (NDEA).

[0010] В сентябре 2019 года FDA предупредило общественность о присутствии NDMA в некоторых партиях ранитидина, доступного без рецепта как Зантак, и производители отзывали об этом в последующие месяцы. Низатидин, другое лекарство от изжоги, был отозван производителем Mylan в январе 2020 года. Совсем недавно FDA предложило производителям ранитидина отозвать все партии и типы этих лекарств.

[0011] NDMA также был обнаружен в метформине, антидиабетическом средстве, которое принимают более 15,8 миллионов человек по всему миру. 28 мая 2020 года FDA рекомендовало пяти компаниям, поставляющим препарат, отозвать свои продукты.

[0012] Между тем, фармацевтические компании под руководством регулирующих органов пытаются выяснить, как NDMA оказался в таком широком спектре композиций и лекарственных средств, и выяснить, как предотвратить загрязнение в будущем. Эксперты в области фармацевтики указывают на несколько источников, включая побочные реакции от синтеза лекарств, распад нестабильных лекарственных соединений и загрязнение от переработанных растворителей, используемых в производстве. Для получения дополнительной информации, ссылка сделана на <https://cen.acs.org/pharmaceuticals/pharmaceutical-chemicals/NDMA-contaminant-found-multiple-drugs/98/i15>; <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/laboratory-tests-metformin>; и <https://www.lachmanconsultants.com/2020/02/the-unwelcome-guest-spare-metformin/>.

[0013] A. Zmylowski et al., *Molecules* 2020, 25, 5304, pp. 1-15 относится к загрязнению NDMA фармацевтических продуктов, содержащих метформин.

[0014] WO 2012/031124 A2 относится к твердым, полутвердым или жидким композициям, содержащим водорастворимые антиоксиданты, которые предотвращают или уменьшают образование муравьиной кислоты и/или форм формила в лекарственной форме во время способа получения и/или во время хранения в течение срока годности. Композиции по настоящему изобретению предотвращают или уменьшают образование примесей N-формила (и сшивания желатина) во время способа получения и/или во время хранения в течение срока годности.

[0015] US 8,414,921 B2 относится к фармацевтическим композициям, содержащим комбинации с фиксированными дозами ингибитора дипептидилпептидазы-4 и метформина, способам получения таких фармацевтических композиций и способам лечения диабета 2 типа такими фармацевтическими композициями.

[0016] В US2011/0021634 A1 описан способ снижения содержания диметиламина в гидрохлориде метформина. Способ включает: (a) получение гидрохлорида метформина, с содержанием диметиламин более 15 млн^{-1} ; (b) измельчение гидрохлорида метформина; (c) суспендирование гидрохлорида метформина в одном или более C1-C4 спиртовых растворителях; и (d) выделение гидрохлорида метформина. Примеры 1 и 2 US2011/0021634 A1 раскрывают получение гидрохлорида метформина. Способ получения включает различные стадии очистки гидрохлорида метформина, которые, в частности, требуют использования воды и метанола и продувки газообразным азотом. Способ дополнительно включает измельчение гидрохлорида метформина в присутствии метанола, что может привести к остаткам метанола в конечном гидрохлориде метформина. Такие остатки были бы нежелательными, особенно в веществе для фармацевтического применения, из-за токсичности метанола. Весь способ приводит к получению метформина гидрохлорида с содержанием DMA менее 5 млн^{-1} , но является сравнительно трудоемким. US2011/0021634 A1 не относится к снижению содержания NDMA в фармацевтических композициях или лекарственных формах, содержащих метформин или его физиологически приемлемой соли.

[0017] Таким образом, существует потребность в способах определения NDMA при очень низких концентрациях. Кроме того, существует спрос на фармацевтические композиции, которые оказались склонными к значительному содержанию NDMA, но которые содержат NDMA в очень низких концентрациях, если таковые имеются.

[0018] Задачей изобретения является обеспечение фармацевтических композиций и фармацевтических лекарственных форм, которые имеют повышенную безопасность, предпочтительно потому, что они не содержат чрезмерных количеств NDMA, и которые могут быть получены экономичным способом в промышленных масштабах.

[0019] Эта цель была достигнута объектом формулы изобретения.

[0020] В экспериментах с принудительной деградацией было неожиданно обнаружено, что метформин наиболее лабилен в щелочных и окислительных средах. Во время разложения метформина, среди прочего, образуются аммиак и DMA, которые могут реагировать одним из возможных путей реакции с образованием N,N-диметилгидразина. Последний затем может быть окислен до NDMA. DMA может реагировать на NDMA в щелочной среде даже при одновременном присутствии нитрит-ионов и формальдегида.

[0021] Кроме того, было неожиданно обнаружено, что независимо от механизма, DMA и щелочная среда, следовательно, имеют решающее значение для образования NDMA в метформине. Не было обнаружено корреляции между присутствием пероксидных форм или нитрит-ионов и содержанием NDMA в конечном продукте.

[0022] Кроме того, экспериментальные данные, доступные в настоящее время, неожиданно показывают, что включение метформина, содержащего меньше DMA в качестве примеси, приводит к образованию меньшего количества NDMA в конечном продукте при хранении.

[0023] Кроме того, было неожиданно обнаружено, что содержание DMA, которое уже содержится в исходном веществе метформина, не увеличивается во время получения конечного продукта; наоборот, его содержание даже немного уменьшается. Не желая связываться с какой-либо научной теорией, есть указание на то, что содержание DMA может быть уменьшено из-за его газообразной природы в непротонированной форме в условиях окружающей среды, тогда как соль гидрохлорида DMA является твердой.

[0024] Кроме того, было неожиданно обнаружено, что путем нагревания и/или сушки при пониженном давлении, путем измельчения при одновременном нагревании и тому подобное, DMA может быть испарен из исходного материала метформина и из композиций, содержащих метформин, соответственно. Было обнаружено, что измельчение метформина возможно в сухих условиях, то есть без растворителя, что приводит к снижению содержания DMA.

[0025] Неожиданно было обнаружено, что для снижения содержания DMA метформина нет необходимости в какой-либо трудоемкой процедуре. Сравнительно простые этапы процесса, такие как нагревание и/или сушка при пониженном давлении или измельчение при одновременном нагревании и/или пониженном давлении, являются

достаточными для снижения содержания DMA метформина, в частности, ниже 200 млн^{-1} . В частности, неожиданно было обнаружено, что для поддержания содержания NDMA в фармацевтических композициях ниже приемлемого порогового значения, установленного регулирующими органами, нет необходимости достигать остаточного содержания DMA метформина, составляющего 5 млн^{-1} или менее. Напротив, неожиданно было обнаружено, что когда остаточное содержание DMA метформина снижается на сравнительно простых стадиях процесса согласно изобретению, содержание NDMA в фармацевтических композициях, которые изготовлены из такого метформина, ниже приемлемого порога, установленного регулирующими органами.

[0026] Общее количество требуемых этапов способа сравнительно невелико, и на таких этапах способа не требуется никаких растворителей, особенно токсичных растворителей. Общая процедура снижения содержания DMA метформина сравнительно экономична и промышленно применима.

[0027] Кроме того, было неожиданно обнаружено, что из-за описанной выше нестабильности метформина в щелочной среде образование NDMA из метформина или DMA, соответственно, может быть уменьшено путем снижения значения pH. Это может быть достигнуто в конечном продукте, например, путем добавления сравнительно небольших количеств органических кислот, таких как, например, янтарная кислота или аскорбиновая кислота, или путем добавления сравнительно небольших количеств в неорганические кислоты, такие как сульфаминовая кислота (сульфаминовая кислота, сульфамидовая кислота).

[0028] Кроме того, во время мониторинга NDMA в готовых продуктах, содержащих гидрохлорид метформина в комбинации с дополнительными активными фармацевтическими ингредиентами (например, ситаглиптином, вилдаглиптином, линаглиптином), было обнаружено, что путем включения исходного материала метформина с содержанием DMA ниже 200 млн^{-1} , как определено аналитическим методом в соответствии с изобретением, описанным в настоящем документе, конечный продукт может содержать NDMA в содержании менее допустимого предела 48 млрд^{-1} .

[0029] Готовый продукт, содержащий метформин или его физиологически приемлемую соль согласно настоящему изобретению, полученный по технологии, включающей сушку и/или измельчение метформина до и/или во время изготовления

готового продукта и/или добавление органической кислоты к фармацевтической композиции, обеспечивает содержание NDMA ниже безопасного предела 48 млрд⁻¹ или 48 нг NDMA/1 г гидрохлорида метформина в течение срока годности, как определено методом GC-MS согласно настоящему изобретению, как описано в настоящем документе.

[0030] Первый аспект изобретения относится к фармацевтической лекарственной форме, содержащей метформин или его физиологически приемлемую соль и имеющей содержание N-нитрозодиметиламина не более 48 млрд⁻¹ относительно общей массы метформина в фармацевтической лекарственной форме.

[0031] Предпочтительно изобретение относится к фармацевтической композиции и фармацевтическим лекарственным формам гидрохлорида метформина или комбинациям гидрохлорида метформина с любым другим фармацевтически активным ингредиентом, который обеспечивает содержание NDMA (N-нитрозодиметиламина) ниже допустимого предела 48 млрд⁻¹.

[0032] Для целей настоящего описания фармацевтическая лекарственная форма представляет собой любую единицу введения, подходящую для введения терапевтически эффективного количества метформина или его физиологически приемлемой соли субъекту, нуждающемуся в этом. Предпочтительно фармацевтическая лекарственная форма является твердой, предпочтительно капсулой, таблеткой, саше или тому подобным.

[0033] Если прямо не указано иное, все проценты представляют собой массовые проценты и относятся к общей массе фармацевтических лекарственных форм. Содержание DMA в метформине или его фармацевтически приемлемой соли сообщается относительно общей массы активного ингредиента метформина. С другой стороны, содержание NDMA и DMA в фармацевтических лекарственных формах сообщается в отношении общей массы метформина в фармацевтических лекарственных формах.

[0034] Если прямо не указано иное, значения, приведенные в млн⁻¹ и млрд⁻¹, основаны на массе, т.е. мг/кг (ppmw) и мкг/кг (ppbw), соответственно. Если прямо не указано иное, любая ссылка на стандартные методы испытаний или фармакопею относится к версии, которая действительна на дату подачи заявки на патент.

[0035] Фармацевтическая лекарственная форма обычно предназначена для введения терапевтически эффективного количества метформина (АТС А10ВА02) или его физиологически приемлемой соли субъекту, нуждающемуся в этом. Доза метформина или его физиологически приемлемой соли, которая содержится в фармацевтической лекарственной форме, предпочтительно составляет 100 мг, 200 мг, 250 мг, 500 мг, 750 мг или 1000 мг, в каждом случае выраженная как эквивалентная доза по отношению к гидрохлориду метформина.

[0036] Метформин, как правило, может быть получен любым известным способом, таким как способы, описанные в US20110021634, WO2016059507, IN201621016063, IN2010MUM1409 и примерах, приведенных ниже.

[0037] Предпочтительно, получение фармацевтической композиции или фармацевтической лекарственной формы согласно изобретению включает

(А) включение исходного вещества метформина, содержащего менее 200 млн^{-1} DMA, и/или

(В) сушку необязательно измельченного метформина или его физиологически приемлемой соли в сушилке с псевдоожиженным слоем перед началом фазы гранулирования, и/или

(С) добавление физиологически приемлемой кислоты в гранулирующую жидкость, в экстрагранулярные эксципиенты и/или в композицию покрытия для нанесения пленочного покрытия на фармацевтическую лекарственную форму.

[0038] В предпочтительных вариантах осуществления фармацевтическая лекарственная форма содержит не более 45 млрд^{-1} N-нитрозодиметиламина; предпочтительно не более 40 млрд^{-1} , более предпочтительно не более 35 млрд^{-1} , еще более предпочтительно не более 30 млрд^{-1} , еще более предпочтительно не более 25 млрд^{-1} , еще более предпочтительно не более 20 млрд^{-1} , наиболее предпочтительно не более 15 млрд^{-1} и, в частности, не более 10 млрд^{-1} N-нитрозодиметиламина, в каждом случае относительно общей массы метформина, включенного в фармацевтическую лекарственную форму. Предпочтительно, содержание N-нитрозодиметиламина определено в соответствии со способом по изобретению, описанным в настоящем документе, предпочтительно, как описано в экспериментальном разделе.

[0039] В соответствии с Европейской фармакопеей, EP), DMA (примесь F по EP) ограничена 0,05 мас.% (500 млн^{-1}) в метформине или его физиологически приемлемой соли и контролируется с помощью испытания предельной HPLC (высокоэффективная жидкостная хроматография).

[0040] Предпочтительно, фармацевтическая лекарственная форма согласно изобретению содержит не более 200 млн^{-1} диметиламина относительно общей массы метформина в фармацевтической лекарственной форме.

[0041] Предпочтительно, фармацевтическая композиции или фармацевтическая лекарственная форма согласно изобретению

- содержит, по меньшей мере метформин или его физиологически приемлемую соль с содержанием DMA (диметиламин; примесь F по EP) менее 200 млн^{-1} , и/или
- содержит физиологически приемлемую кислоту, и/или
- изготовлена по подходящей технологии, которая обеспечивает содержание DMA в композиции менее 200 млн^{-1} и/или
- изготовлена путем включения исходного вещества метформина, содержащего менее 200 млн^{-1} DMA.

[0042] Предпочтительно, фармацевтическая композиции или фармацевтическая лекарственная форма согласно изобретению

- содержит, по меньшей мере метформин или его физиологически приемлемую соль с содержанием DMA (диметиламин; примесь F по EP) менее 100 млн^{-1} , и/или
- содержит физиологически приемлемую кислоту, и/или
- изготовлена по подходящей технологии, которая обеспечивает содержание DMA в композиции менее 100 млн^{-1} и/или
- изготовлена путем включения исходного вещества метформина, содержащего менее 100 млн^{-1} DMA.

[0043] В предпочтительных вариантах осуществления фармацевтическая лекарственная форма по изобретению содержит не более 180 млн^{-1} диметиламина; предпочтительно не более 160 млн^{-1} , более предпочтительно не более 140 млн^{-1} , еще более предпочтительно не более 120 млн^{-1} , еще более предпочтительно не более 100 млн^{-1} , еще

более предпочтительно не более 80 млн^{-1} , наиболее предпочтительно не более 60 млн^{-1} и, в частности, не более 40 млн^{-1} диметиламина, в каждом случае относительно общей массы метформина, включенного в фармацевтическую лекарственную форму. Предпочтительно, содержание диметиламина определено в соответствии со способом по изобретению, описанным в настоящем документе, предпочтительно, как описано в экспериментальном разделе.

[0044] В предпочтительных вариантах осуществления фармацевтическая лекарственная форма согласно изобретению содержит физиологически приемлемую кислоту. Предпочтительно кислота в чистом виде в условиях окружающей среды представляет собой твердое, предпочтительно кристаллическое вещество.

[0045] Предпочтительно кислота представляет собой органическую кислоту или неорганическую кислоту.

[0046] Кислота конкретно не ограничена и может содержать другие функциональные группы, такие как гидроксильные группы, аминогруппы и т.п.

[0047] Предпочтительно, кислота имеет кислотную функциональную группу, выбранную из группы, состоящей из функциональных групп карбоновой кислоты, функциональных групп винилогичной карбоновой кислоты и функциональных групп сульфоновой кислоты.

[0048] Предпочтительно, кислота имеет значение pK_A (показатель константы кислотности) в диапазоне от 0,5 до 6,0. Когда кислота является мультипротонной, предпочтительно по меньшей мере одно из значений pK_A кислотных функциональных групп находится в этом диапазоне, предпочтительно значение pK_A наиболее кислой функциональной группы (обычно также называемой pK_{A1}).

[0049] В предпочтительных вариантах осуществления кислота имеет значение pK_A в диапазоне $1,0 \pm 0,5$, или $1,5 \pm 1,0$, или $1,5 \pm 0,5$, или $2,0 \pm 1,5$, или $2,0 \pm 1,0$, или $2,0 \pm 0,5$ или $2,5 \pm 2,0$, или $2,5 \pm 1,5$, или $2,5 \pm 1,0$, или $2,5 \pm 0,5$, или $3,0 \pm 2,5$, или $3,0 \pm 2,0$, или $3,0 \pm 1,5$, или $3,0 \pm 1,0$, или $3,0 \pm 0,5$, или $3,5 \pm 2,5$, или $3,5 \pm 2,0$, или $3,5 \pm 1,5$, или $3,5 \pm 1,0$, или $3,5 \pm 0,5$, или $4,0 \pm 2,0$, или $4,0 \pm 1,5$, или $4,0 \pm 1,0$, или $4,0 \pm 0,5$ или $4,5 \pm 1,5$, или $4,5 \pm 1,0$, или $4,5 \pm 0,5$, или $5,0 \pm 1,0$, или $5,0 \pm 0,5$, или $5,5 \pm 0,5$.

[0050] Предпочтительно кислота представляет собой монопротонную кислоту или мультипротонную кислоту.

[0051] Предпочтительно кислота выбрана из группы, состоящей из муравьиной кислоты, уксусной кислоты, пропионовой кислоты, масляной кислоты, валериановой кислоты, каприловой кислоты, щавелевой кислоты, малоновой кислоты, янтарной кислоты, глутаровой кислоты, адипиновой кислоты, малеиновой кислоты, фумаровой кислоты, яблочной кислоты, винной кислоты, лимонной кислоты, бензойной кислоты, миндальной кислоты, аскорбиновой кислоты, метилсульфоновой кислоты, бензолсульфоновой кислоты, толуолсульфоновой кислоты и сульфаминовой кислоты; предпочтительно аскорбиновой кислоты, янтарной кислоты, щавелевой кислоты, малеиновой кислоты или сульфаминовой кислоты; более предпочтительно янтарной кислоты, аскорбиновой кислоты или сульфаминовой кислоты.

[0052] В предпочтительных вариантах осуществления содержание кислоты находится в диапазоне от 0,01 до 30 мас.% относительно общей массы фармацевтической лекарственной формы; предпочтительно от 0,01 до 20 мас.% относительно общей массы фармацевтической лекарственной формы; более предпочтительно от 0,01 до 10 мас.% относительно общей массы фармацевтической лекарственной формы.

[0053] В предпочтительных вариантах осуществления содержание кислоты находится в диапазоне $0,10 \pm 0,05$ мас.%, или $0,15 \pm 0,10$ мас.%, или $0,15 \pm 0,05$ мас.%, или $0,20 \pm 0,15$ мас.%, или $0,20 \pm 0,10$ мас.%, или $0,20 \pm 0,05$ мас.%, или $0,25 \pm 0,20$ мас.%, или $0,25 \pm 0,15$ мас.%, или $0,25 \pm 0,10$ мас.%, или $0,25 \pm 0,05$ мас.%, или $0,30 \pm 0,25$ мас.%, или $0,30 \pm 0,20$ мас.%, или $0,30 \pm 0,15$ мас.%, или $0,30 \pm 0,10$ мас.%, или $0,30 \pm 0,05$ мас.%, или $0,35 \pm 0,30$ мас.%, или $0,35 \pm 0,25$ мас.%, или $0,35 \pm 0,20$ мас.%, или $0,35 \pm 0,15$ мас.%, или $0,35 \pm 0,10$ мас.%, или $0,35 \pm 0,05$ мас.%, или $0,40 \pm 0,35$ мас.%, или $0,40 \pm 0,30$ мас.%, или $0,40 \pm 0,25$ мас.%, или $0,40 \pm 0,20$ мас.%, или $0,40 \pm 0,15$ мас.%, или $0,40 \pm 0,10$ мас.%, или $0,40 \pm 0,05$ мас.%, или $0,45 \pm 0,40$ мас.%, или $0,45 \pm 0,35$ мас.%, или $0,45 \pm 0,30$ мас.%, или $0,45 \pm 0,25$ мас.%, или $0,45 \pm 0,20$ мас.%, или $0,45 \pm 0,15$ мас.%, или $0,45 \pm 0,10$ мас.%, или $0,45 \pm 0,05$ мас.%, или $0,50 \pm 0,45$ мас.%, или $0,50 \pm 0,40$ мас.%, или $0,50 \pm 0,35$ мас.%, или $0,50 \pm 0,30$ мас.%, или $0,50 \pm 0,25$ мас.%, или $0,50 \pm 0,20$ мас.%, или $0,50 \pm 0,15$ мас.%, или $0,50 \pm 0,10$ мас.%, или $0,50 \pm 0,05$ мас.% относительно общей массы фармацевтической лекарственной формы.

[0054] Предпочтительно, фармацевтическую лекарственную форму получали гранулированием и она содержит интрагранулярную фазу, а также экстрагранулярную фазу. В предпочтительном варианте осуществления кислота, более предпочтительно общее количество кислоты, содержится в интрагранулярной фазе, предпочтительно вместе с метформином или его физиологически приемлемой солью, предпочтительно в гомогенной однородной смеси. В другом предпочтительном варианте осуществления кислота, более предпочтительно общее количество кислоты, содержится в экстрагранулярной фазе, тогда как метформин или его физиологически приемлемая соль содержится в интрагранулярной фазе. В еще одном предпочтительном варианте осуществления фармацевтическая лекарственная форма содержит пленочное покрытие, и кислота, более предпочтительно, по существу, общее количество кислоты, содержится в пленочном покрытии, тогда как метформин или его физиологически приемлемая соль содержится в ядре, которое инкапсулировано пленочным покрытием, предпочтительно в интрагранулярной фазе указанного ядра.

[0055] В предпочтительных вариантах осуществления исходное вещество метформина для включения в фармацевтическую лекарственную форму, содержащую метформин или его физиологически приемлемую соль, где содержание метформина или его физиологически приемлемой соли составляет по меньшей мере 99,0 мас.%.относительно общей массы исходного материала метформина; и где исходный материал метформина имеет содержание диметиламина не более 180 млн^{-1} диметиламина; предпочтительно не более 160 млн^{-1} , более предпочтительно не более 140 млн^{-1} , еще более предпочтительно не более 120 млн^{-1} , еще более предпочтительно не более 100 млн^{-1} , еще более предпочтительно не более 80 млн^{-1} , наиболее предпочтительно не более 60 млн^{-1} и, в частности, не более 40 млн^{-1} диметиламина, в каждом случае относительно общей массы исходного материала метформина.

[0056] В предпочтительных вариантах осуществления исходное вещество метформина для включения в фармацевтическую лекарственную форму, содержащую метформин или его физиологически приемлемую соль, присутствует в виде порошка, имеющего медианный диаметр $D(50)$, определенный с помощью лазерного дифракционного анализа, не более 200 мкм; предпочтительно не более 100 мкм.

[0057] Предпочтительно метформин или его физиологически приемлемая соль, содержащийся в фармацевтической лекарственной форме или в исходном материале метформина, представляет собой твердое, кристаллическое или аморфное вещество. Оно может содержать любой полиморф, сольват, сокристалл и т. п. метформина или его физиологически приемлемую соль.

[0058] Предпочтительно физиологически приемлемой солью метформина является гидрохлорид.

[0059] Предпочтительно, содержание метформина или его физиологически приемлемой соли находится в диапазоне от 60 до 90 мас.% относительно общей массы фармацевтической лекарственной формы и массы метформина или его физиологически приемлемой соли.

[0060] В предпочтительных вариантах осуществления содержание метформина или его физиологически приемлемой соли находится в диапазоне 65 ± 5 мас.%, или 70 ± 10 мас.%, или 70 ± 5 мас.%, или 75 ± 15 мас.%, или 75 ± 10 мас.%, или 75 ± 5 мас.%, или 80 ± 15 мас.%, или 80 ± 10 мас.%, или 80 ± 5 мас.%, или 85 ± 10 мас.%, или 85 ± 5 мас.% относительно общей массы фармацевтической лекарственной формы и массы метформина или его физиологически приемлемой соли.

[0061] В предпочтительных вариантах реализации изобретения фармацевтическая лекарственная форма по изобретению содержит один или более связующих веществ/разбавителей.

[0062] Предпочтительно, один или более связующих веществ/разбавителей независимо друг от друга выбраны из группы, состоящей из сахарозы, лактозы, крахмала, целлюлозы, простых эфиров целлюлозы (предпочтительно выбранных из гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы), сахарных спиртов (предпочтительно выбранных из ксилита, сорбита и маннита), желатина, поливинилпирролидона, сополимеров винилпирролидона и винилацетата и полиэтиленгликоля.

[0063] Предпочтительно, общее содержание одного или более связующих веществ/разбавителей находится в диапазоне от 1,0 до 30 мас.% относительно общей массы фармацевтической лекарственной формы.

[0064] В предпочтительных вариантах реализации изобретения фармацевтическая лекарственная форма по изобретению содержит одно или более смазывающих веществ.

[0065] Предпочтительно, один или более смазывающих веществ, независимо друг от друга, выбраны из группы, состоящей из стеарилфумарата натрия, стеарата магния, стеарата кальция и талька.

[0066] Предпочтительно, общее содержание одного или более смазочных материалов находится в диапазоне от 0,1 до 5,0 мас.% относительно общей массы фармацевтической лекарственной формы.

[0067] В предпочтительных вариантах осуществления фармацевтическая лекарственная форма согласно изобретению содержит дополнительный активный фармацевтический ингредиент, отличный от метформина или его физиологически приемлемой соли.

[0068] Предпочтительно, дополнительный активный фармацевтический ингредиент представляет собой противодиабетический агент.

[0069] Предпочтительно дополнительный активный фармацевтический ингредиент выбран из группы, состоящей из тиазолидиндионов, таких как пиоглитазон или росиглитазон; сульфонилмочевины, такой как гликлазид, глимепирид или глюбурид; меглитинидов, таких как репаглинид или натаглинид; ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (DPP-4), таких как ситаглиптин, вилдаглиптин, линаглиптин или саксаглиптин; ингибиторов SGLT-2, таких как дапаглифлозин, канаглифлозин, эмпаглифлозин, и физиологически приемлемых солей любого из вышеперечисленных.

[0070] Предпочтительно дополнительный активный фармацевтический ингредиент выбран из группы, состоящей из ситаглиптина, вилдаглиптина, линаглиптина, дапаглифлозина, канаглифлозина и эмпаглифлозина, и физиологически приемлемых солей любого из вышеперечисленных.

[0071] Предпочтительно содержание дополнительного активного фармацевтического ингредиента находится в диапазоне от 0,5 до 15 мас.% относительно общей массы фармацевтической лекарственной формы.

[0072] Предпочтительно, фармацевтическая лекарственная форма согласно изобретению представляет собой таблетку.

[0073] Предпочтительно, фармацевтическая лекарственная форма согласно изобретению имеет пленочное покрытие. Подходящие вещества для пленочного покрытия известны специалисту в данной области техники. Предпочтительно вещество для пленочного покрытия выбран из водорастворимых полимеров, таких как поливиниловый спирт, гидроксипропилметилцеллюлоза и т.п. Предпочтительно, вещество для пленочного покрытия не является веществом для энтеросолюбильного покрытия.

[0074] В предпочтительном варианте осуществления фармацевтическая лекарственная форма согласно изобретению была получена путем прямого прессования.

[0075] Предпочтительно, фармацевтическая лекарственная форма согласно изобретению была получена путем гранулирования.

[0076] В предпочтительном варианте осуществления фармацевтическая лекарственная форма согласно изобретению была получена путем прямого гранулирования.

[0077] В другом предпочтительном варианте осуществления фармацевтическая лекарственная форма согласно изобретению была получена путем влажного гранулирования.

[0078] Другой аспект изобретения относится к способу получения фармацевтической лекарственной формы согласно изобретению, как описано выше, причем способ включает стадии:

- (i) подготовки метформина или его физиологически приемлемой соли;

(ii) необязательно измельчения метформина или его физиологически приемлемой соли с получением измельченного метформина или его физиологически приемлемой соли;

(iii) необязательно подвергания метформина или его физиологически приемлемой соли, или измельченного метформина или его физиологически приемлемой соли повышенной температуре и/или пониженному давлению с получением высушенного метформина или его физиологически приемлемой соли;

(iv) смешивания метформина или его физиологически приемлемой соли, или измельченного метформина или его физиологически приемлемой соли, или высушенного метформина или его физиологически приемлемой соли с одним или более эксципиентами и необязательно с одним или более дополнительными активными фармацевтическими ингредиентами с получением первой смеси;

(v) необязательно, гранулирования первой смеси с получением гранулята;

(vi) необязательно, сушки гранулята с получением высушенного гранулята;

(vii) необязательно, смешивания гранулята или высушенного гранулята с одним или более эксципиентами и необязательно с одним или более дополнительными активными фармацевтическими ингредиентами с получением второй смеси;

(viii) прессования первой смеси, гранулята, высушенного гранулята или второй смеси с получением спрессованной сердцевины;

(ix) необязательно, нанесения пленочного покрытия на спрессованную сердцевину путем нанесения жидкой композиции покрытия, которая необязательно содержит один или более дополнительных активных фармацевтических ингредиентов.

[0079] Производство фармацевтической лекарственной формы согласно изобретению предпочтительно включает сушку и/или измельчение метформина или его физиологически приемлемой соли, влажное гранулирование, таблетирование и нанесение покрытия на таблетки (нанесение пленочного покрытия).

[0080] Стадии (ii), (iii), (v), (vi), (vii) и (ix) способа по изобретению являются необязательными.

[0081] В предпочтительных вариантах осуществления способ согласно изобретению включает стадии (i), (iv), и (viii); или (i), (ii), (iv), и (viii); или (i), (iii), (iv), и (viii); или (i), (iv), (v) и (viii); или (i), (iv), (vii) и (viii); или (i), (iv), (viii) и (ix); или (i), (ii), (iii), (iv), и (viii); или (i), (ii), (iv), (v) и (viii); или (i), (ii), (iv), (vii) и (viii); или (i), (ii), (iv),

(viii), и (ix); или (i), (ii), (iii), (iv), и (viii); или (i), (iii), (iv), (v), и (viii); или (i), (iii), (iv), (vii) и (viii); или (i), (iii), (iv), (viii), и (ix); или (i), (ii), (iv), (v) и (viii); или (i), (iii), (iv), (v) и (viii); или (i), (iv), (v), (vii) и (viii); или (i), (iv), (v), (viii) и (ix); или (i), (ii), (iv), (viii) и (ix); или (i), (iii), (iv), (viii) и (ix); или (i), (iv), (v), (viii) и (ix); или (i), (iv), (vii), (viii) и (ix); или (i), (ii), (iii), (iv), (v), (vi), (vii), (viii), и (ix).

[0082] Этапы (i) - (ix) способа по изобретению могут выполняться одновременно или последовательно, непрерывно или периодически. Предпочтительно, этапы (i) - (ix) выполняли в порядке номера, тогда как предполагается, что последовательные этапы могут выполняться одновременно или частично одновременно.

[0083] Стадия (i) способа по изобретению включает подготовку метформина или его физиологически приемлемой соли. Стадия (i) предусматривает химический синтез метформина или его физиологически приемлемой соли из подходящих исходных материалов. Альтернативно, коммерчески доступный метформин или его физиологически приемлемая соль может быть приобретен для стадии (i). Предпочтительно полагали метформин, содержащий менее $200 \text{ млн}^{-1} \text{ DMA}$.

[0084] Необязательная стадия (ii) способа по изобретению включает измельчение метформина или его физиологически приемлемой соли с получением измельченного метформина или его физиологически приемлемой соли. Предпочтительно стадию (ii) осуществляли в стандартных условиях, известных специалисту в данной области техники, с помощью технического оборудования, которое также известно специалисту в данной области техники и которое является коммерчески доступным.

[0085] В предпочтительных вариантах осуществления измельченный метформин или его физиологически приемлемая соль, полученная на стадии (ii), имеет средний диаметр $D(50)$, определенный с помощью анализа лазерной дифракции, не более 200 мкм; предпочтительно не более 100 мкм.

[0086] (iii) подвергание метформина или его физиологически приемлемой соли, или измельченного метформина или его физиологически приемлемой соли повышенной температуре и/или пониженному давлению с получением высушенного метформина или его физиологически приемлемой соли. Предпочтительно стадию (iii) осуществляли в стандартных условиях, известных специалисту в данной области техники, с помощью

технического оборудования, которое также известно специалисту в данной области техники и которое является коммерчески доступным.

[0087] Предпочтительно стадию (iii) осуществляли в течение по меньшей мере 10 минут; предпочтительно в течение по меньшей мере 20 минут.

[0088] Предпочтительно стадию (iii) осуществляли в сушильном аппарате с псевдооживленным слоем или в сушильной камере.

[0089] Предпочтительно стадию (iii) осуществляли при повышенной температуре по меньшей мере 40 °С, предпочтительно по меньшей мере 50 °С, более предпочтительно по меньшей мере 70 °С.

[0090] Стадия (iv) способа по изобретению включает смешивание метформина или его физиологически приемлемой соли, или измельченного метформина или его физиологически приемлемой соли, или высушенного метформина или его физиологически приемлемой соли с одним или более эксципиентами и необязательно с одним или более дополнительными активными фармацевтическими ингредиентами с получением первой смеси. Предпочтительно стадию (iv) осуществляли в стандартных условиях, известных специалисту в данной области техники, с помощью технического оборудования, которое также известно специалисту в данной области техники и которое является коммерчески доступным.

[0091] Предпочтительно, один или более эксципиентов, которые используются на стадии (iv), выбраны из связующих веществ, наполнителей, разбавителей, разрыхлителей и т. п., предпочтительно связующих веществ/разбавителей, как определено выше. При последующем гранулировании первой смеси, полученной на стадии (iv), один или более эксципиентов образуют интрагранулярную фазу фармацевтической лекарственной формы вместе с метформином или его физиологически приемлемой солью и необязательно вместе с дополнительным активным фармацевтическим ингредиентом.

[0092] Необязательная стадия (v) способа по изобретению включает гранулирование первой смеси с получением гранулята. Предпочтительно стадию (v) осуществляли в стандартных условиях, известных специалисту в данной области техники,

с помощью технического оборудования, которое также известно специалисту в данной области техники и которое является коммерчески доступным.

[0093] Предпочтительно стадию (v) осуществляли в виде влажного гранулирования путем гранулирования первой смеси с помощью гранулирующей жидкости, необязательно содержащей один или более эксципиентов и необязательно содержащей один или более дополнительных активных фармацевтических ингредиентов. Подходящие гранулирующие жидкости включают воду, ацетон и спирты, предпочтительно этанол, или любую их смесь.

[0094] Необязательная стадия (vi) способа по изобретению включает сушку гранулята с получением высушенного гранулята. Предпочтительно стадию (vi) осуществляли в стандартных условиях, известных специалисту в данной области техники, с помощью технического оборудования, которое также известно специалисту в данной области техники и которое является коммерчески доступным.

[0095] Необязательная стадия (vii) способа по изобретению включает (vii) смешивание гранулята или высушенного гранулята с одним или более эксципиентами и необязательно с одним или более дополнительными активными фармацевтическими ингредиентами с получением второй смеси. Предпочтительно стадию (vii) осуществляли в стандартных условиях, известных специалисту в данной области техники, с помощью технического оборудования, которое также известно специалисту в данной области техники и которое является коммерчески доступным. Один или более эксципиентов и необязательно один или более дополнительных активных фармацевтических ингредиентов образуют экстрагранулярную фазу фармацевтической лекарственной формы.

[0096] Предпочтительно, один или более эксципиентов, которые используются на стадии (vii), выбраны из связующих веществ, наполнителей, разбавителей, разрыхлителей и т. п., предпочтительно смазывающих веществ, как определено выше. Используемые эксципиенты могут одновременно выполнять больше функций, например, микрокристаллическая целлюлоза может действовать в качестве разбавителя, связующего вещества или разрыхлителя.

[0097] Стадия (viii) способа по изобретению включает прессование первой смеси, гранулята, высушенного гранулята или второй смеси с получением спрессованной сердцевины. Предпочтительно стадию (viii) осуществляли в стандартных условиях, известных специалисту в данной области техники, с помощью технического оборудования, которое также известно специалисту в данной области техники и которое является коммерчески доступным.

[0098] Необязательный этап (ix) способа по изобретению включает нанесение пленочного покрытия на спрессованную сердцевину путем нанесения жидкой композиции покрытия. Предпочтительно стадию (ix) осуществляли в стандартных условиях, известных специалисту в данной области техники, с помощью технического оборудования, которое также известно специалисту в данной области техники и которое является коммерчески доступным.

[0099] Жидкая композиция покрытия, используемая на стадии (ix), предпочтительно содержит вещество покрытия, выбранное из водорастворимых полимеров, таких как поливиниловый спирт, гидроксипропилметилцеллюлоза и т. п. Предпочтительно, вещество для пленочного покрытия не является веществом для энтеросолюбильного покрытия. Необязательно, жидкие композиции покрытия содержат по меньшей мере один другой активный ингредиент.

[0100] В предпочтительных вариантах осуществления способа согласно изобретению кислота, как определено выше, представляет собой

- (a) среди одного или более эксципиентов, используемых на стадии (iv);
- (b) среди одного или более эксципиентов, используемых на стадии (vii);
- (c) содержащуюся в жидкой композиции покрытия, нанесенной на стадии (ix);

и/или

(d) среди одного или более эксципиентов, которые содержатся в гранулирующей жидкости.

[0101] Другой аспект изобретения относится к лекарственной форме, которая может быть получена способом по изобретению, как описано выше.

[0102] Другой аспект изобретения относится к фармацевтической лекарственной форме согласно изобретению, как описано выше, для применения при лечении диабета.

Другой аспект изобретения относится к применению метформина или его физиологически приемлемой соли для изготовления фармацевтической лекарственной формы согласно изобретению, как описано выше, для лечения диабета. Другой аспект изобретения относится к способу лечения диабета, включающему введение фармацевтической лекарственной формы по изобретению, как описано, нуждающемуся в этом субъекту. Предпочтительно диабет представляет собой сахарный диабет 2 типа (T2DM).

[0103] Предпочтительно, фармацевтическая лекарственная форма по изобретению предназначена для перорального введения; предпочтительно один раз в сутки, два раза в сутки или три раза в сутки.

[0104] Другой аспект изобретения относится к способу получения исходного материала метформина по изобретению, как описано выше, причем способ включает стадии:

- (i) подготовки метформина или его физиологически приемлемой соли;
- (ii) измельчения метформина или его физиологически приемлемой соли с получением измельченного метформина или его физиологически приемлемой соли; и
- (iii) подвергания метформина или его физиологически приемлемой соли, или измельченного метформина или его физиологически приемлемой соли повышенной температуре и/или пониженному давлению с получением высушенного метформина или его физиологически приемлемой соли.

[0105] Предпочтительно стадию (iii) осуществляли в течение по меньшей мере 10 минут; предпочтительно в течение по меньшей мере 20 минут.

[0106] Предпочтительно стадию (iii) осуществляли в сушильном аппарате с псевдооживленным слоем или в сушильной камере.

[0107] Предпочтительно стадию (iii) осуществляли при повышенной температуре по меньшей мере 40 °C, предпочтительно по меньшей мере 50 °C.

[0108] Другой аспект изобретения относится к исходному веществу метформина, которое может быть получено способом по изобретению, как описано выше.

[0109] Был разработан метод GC-MS (газовая хроматография с масс-спектрометрией) для определения содержания NDMA, а также методы LC-MS (жидкостная хроматография с масс-спектрометрией) для определения содержания DMA. Другой аспект изобретения относится к этим способам. Для мониторинга корреляции между содержанием DMA исходного метформина или его физиологически приемлемой соли и содержанием NDMA конечного продукта, содержащего метформин или его физиологически приемлемую соль, были разработаны следующие методы (DL - предел обнаружения, QL - предел количественного определения):

(1) Метод GC-MS для может быть использован для определения содержания NDMA в

- метформине или его физиологически приемлемой соли (DL 10 млрд⁻¹, QL 30 млрд⁻¹, линейный диапазон 30-100 млрд⁻¹);
- фармацевтической лекарственной форме, содержащей метформин или его физиологически приемлемую соль (DL 10 млрд⁻¹, QL 30 млрд⁻¹, линейный диапазон 30-72 млрд⁻¹);
- фармацевтической лекарственной форме, содержащей вилдаглиптин или его физиологически приемлемую соль и метформин или его физиологически приемлемую соль (DL 10 млрд⁻¹, QL 30 млрд⁻¹, линейный диапазон 30-72 млрд⁻¹);
- фармацевтической лекарственной форме, содержащей ситаглиптин или его физиологически приемлемую соль и метформин или его физиологически приемлемую соль (DL 10 млрд⁻¹, QL 30 млрд⁻¹, линейный диапазон 30-72 млрд⁻¹);
- фармацевтической лекарственной форме, содержащей линаглиптин или его физиологически приемлемую соль и метформин или его физиологически приемлемую соль (DL 10 млрд⁻¹, QL 30 млрд⁻¹, линейный диапазон 30-72 млрд⁻¹);

(2) Метод LC-MS для определения содержания NDMA в

- метформине или его физиологически приемлемой соли (DL 10 млрд⁻¹, QL 30 млрд⁻¹, линейный диапазон 30-300 млрд⁻¹);
- фармацевтической лекарственной форме, содержащей ситаглиптин или его физиологически приемлемую соль и метформин или его физиологически приемлемую соль (DL 10 млрд⁻¹, QL 30 млрд⁻¹, линейный диапазон 30-300 млрд⁻¹);
- фармацевтической лекарственной форме, содержащей вилдаглиптин или его физиологически приемлемую соль и метформин или его физиологически приемлемую соль (DL 10 млрд⁻¹, QL 30 млрд⁻¹, линейный диапазон 30-300 млрд⁻¹);

в каждом случае с целью проверки результатов, полученных методом GC-MS.

(3) Метод LC-MS для определения содержания DMA в

- фармацевтической лекарственной форме, содержащей метформин или его физиологически приемлемую соль (DL $0,6 \text{ млн}^{-1}$, QL $2,1 \text{ млн}^{-1}$, линейный диапазон от 5 до 100 млн^{-1});
- фармацевтической лекарственной форме, содержащей ситаглиптин или его физиологически приемлемую соль/ метформин или его физиологически приемлемую соль (DL $0,6 \text{ млн}^{-1}$, QL $2,1 \text{ млн}^{-1}$, линейный диапазон от 5 млн^{-1} до 100 млн^{-1});
- фармацевтической лекарственной форме, содержащей вилдаглиптин или его физиологически приемлемую соль/ метформин или его физиологически приемлемую соль (DL $0,6 \text{ млн}^{-1}$, QL $2,1 \text{ млн}^{-1}$, линейный диапазон от 5 млн^{-1} до 100 млн^{-1}).

[0110] Метод GC-MS для определения содержания NDMA, а также методы LC-MS для определения содержания DMA согласно настоящему изобретению могут быть использованы для анализа любой фармацевтической лекарственной формы, содержащей метформин, и любого метформина или его фармацевтически приемлемой соли. Метод GC-MS согласно изобретению предусматривает предел обнаружения 10 млрд^{-1} и предел количественного определения 30 млрд^{-1} NDMA относительно общей массы метформина в фармацевтической лекарственной форме. Способ LC-MS согласно изобретению предусматривает предел обнаружения $0,6 \text{ млн}^{-1}$ и предел количественного определения $2,1 \text{ млн}^{-1}$ DMA относительно массы метформина.

[0111] Детали этих методов более подробно описаны в экспериментальном разделе.

[0112] Предпочтительные варианты осуществления изобретения кратко изложены в пунктах с 1 по 47 ниже:

1. Фармацевтическая лекарственная форма, содержащая метформин или его физиологически приемлемую соль и имеющей содержание N-нитрозодиметиламина не более 48 млрд^{-1} относительно общей массы метформина в фармацевтической лекарственной форме.

2. Фармацевтическая лекарственная форма по п. 1, содержащая не более 45 млрд^{-1} N-нитрозодиметиламина; предпочтительно не более 40 млрд^{-1} , более предпочтительно не более 35 млрд^{-1} , еще более предпочтительно не более 30 млрд^{-1} , еще более предпочтительно не более 25 млрд^{-1} , еще более предпочтительно не более 20 млрд^{-1} , наиболее предпочтительно не более 15 млрд^{-1} и, в частности, не более 10 млрд^{-1} N-нитрозодиметиламина, в каждом случае относительно общей массы метформина в фармацевтической лекарственной форме.

3. Фармацевтическая лекарственная форма по п. 1 содержит не более 200 млн^{-1} диметиламина относительно общей массы метформина в фармацевтической лекарственной форме.

4. Фармацевтическая лекарственная форма по п. 3 содержит не более 180 млн^{-1} диметиламина; предпочтительно не более 160 млн^{-1} , более предпочтительно не более 140 млн^{-1} , еще более предпочтительно не более 120 млн^{-1} , еще более предпочтительно не более 100 млн^{-1} , еще более предпочтительно не более 80 млн^{-1} , наиболее предпочтительно не более 60 млн^{-1} и, в частности, не более 40 млн^{-1} диметиламина, в каждом случае относительно общей массы метформина в фармацевтической лекарственной форме.

5. Фармацевтическая лекарственная форма по любому из пп. 1-4, содержащая физиологически приемлемую кислоту.

6. Фармацевтическая лекарственная форма по п. 5, где кислота представляет собой органическую кислоту или неорганическую кислоту.

7. Фармацевтическая лекарственная форма по любому из п. 5 или 6, где кислота имеет кислотную функциональную группу, выбранную из группы, состоящей из функциональных групп карбоновой кислоты, функциональных групп винилогичной карбоновой кислоты и функциональных групп сульфоновой кислоты.

8. Фармацевтическая лекарственная форма по любому из пп. 5-7, где кислота имеет значение рКА в диапазоне от 0,5 до 6,0.

9. Фармацевтическая лекарственная форма по п. 8, где кислота имеет значение рКА в диапазоне $1,0 \pm 0,5$, или $1,5 \pm 1,0$, или $1,5 \pm 0,5$ или $2,0 \pm 1,5$, или $2,0 \pm 1,0$, или $2,0 \pm 0,5$ или $2,5 \pm 2,0$, или $2,5 \pm 1,5$, или $2,5 \pm 1,0$, или $2,5 \pm 0,5$ или $3,0 \pm 2,5$, или $3,0 \pm 2,0$, или $3,0 \pm 1,5$, или $3,0 \pm 1,0$, или $3,0 \pm 0,5$ или $3,5 \pm 2,5$, или $3,5 \pm 2,0$, или $3,5 \pm 1,5$, или $3,5 \pm 1,0$, или $3,5 \pm 0,5$ или $4,0 \pm 2,0$, или $4,0 \pm 1,5$, или $4,0 \pm 1,0$, или $4,0 \pm 0,5$ или $4,5 \pm 1,5$, или $4,5 \pm 1,0$, или $4,5 \pm 0,5$ или $5,0 \pm 1,0$, или $5,0 \pm 0,5$ или $5,5 \pm 0,5$.

10. Фармацевтическая лекарственная форма по любому из пп. 5-9, где кислота представляет собой монопротонную кислоту или мультипротонную кислоту.

11. Фармацевтическая лекарственная форма по любому из пп. 5-10, где кислота выбрана из группы, состоящей из муравьиной кислоты, уксусной кислоты, пропионовой кислоты, масляной кислоты, валериановой кислоты, каприловой кислоты, щавелевой кислоты, малоновой кислоты, янтарной кислоты, глутаровой кислоты, адипиновой кислоты, малеиновой кислоты, фумаровой кислоты, яблочной кислоты, винной кислоты, лимонной кислоты, бензойной кислоты, миндальной кислоты, аскорбиновой кислоты, метилсульфоновой кислоты, бензолсульфоновой кислоты, толуолсульфоновой кислоты и сульфаминовой кислоты; предпочтительно аскорбиновой кислоты, янтарной кислоты,

щавелевой кислоты, малеиновой кислоты или сульфаминовой кислоты; более предпочтительно янтарной кислоты, аскорбиновой кислоты или сульфаминовой кислоты.

12. Фармацевтическая лекарственная форма по любому из пп. 5-11, где содержание кислоты находится в диапазоне от 0,01 до 30 масс.%относительно общей массы фармацевтической лекарственной формы; предпочтительно от 0,01 до 20 мас.%относительно общей массы фармацевтической лекарственной формы; более предпочтительно от 0,01 до 10 мас.%относительно общей массы фармацевтической лекарственной формы.

13. Фармацевтическая лекарственная форма по п. 12, где содержание кислоты находится в диапазоне 0,10±0,05 мас.%, или 0,15±0,10 мас.%, или 0,15±0,05 мас.%, или 0,20±0,15 мас.%, или 0,20±0,10 мас.%, или 0,20±0,05 мас.%, или 0,25±0,20 мас.%, или 0,25±0,15 мас.%, или 0,25±0,10 мас.%, или 0,25±0,05 мас.%, или 0,30±0,25 мас.%, или 0,30±0,20 мас.%, или 0,30±0,15 мас.%, или 0,30±0,10 мас.%, или 0,30±0,05 мас.%, или 0,35±0,30 мас.%, или 0,35±0,25 мас.%, или 0,35±0,20 мас.%, или 0,35±0,15 мас.%, или 0,35±0,10 мас.%, или 0,35±0,05 мас.%, или 0,40±0,35 мас.%, или 0,40±0,30 мас.%, или 0,40±0,25 мас.%, или 0,40±0,20 мас.%, или 0,40±0,15 мас.%, или 0,40±0,10 мас.%, или 0,40±0,05 мас.%, или 0,45±0,40 мас.%, или 0,45±0,35 мас.%, или 0,45±0,30 мас.%, или 0,45±0,25 мас.%, или 0,45±0,20 мас.%, или 0,45±0,15 мас.%, или 0,45±0,10 мас.%, или 0,45±0,05 мас. %, или 0,50±0,45 мас. %, или 0,50±0,40 мас.%, или 0,50±0,35 мас.%, или 0,50±0,30 мас.%, или 0,50±0,25 мас.%, или 0,50±0,20 мас.%, или 0,50±0,15 мас.%, или 0,50±0,10 мас.%, или 0,50±0,05 мас.% относительно общей массы фармацевтической лекарственной формы.

14. Фармацевтическая лекарственная форма по любому из пп. 1-13, где физиологически приемлемая соль метформина представляет собой гидрохлорид.

15. Фармацевтическая лекарственная форма по любому из пп. 1-14, где содержание метформина или его физиологически приемлемой соли находится в диапазоне от 60 до 90 мас.%относительно общей массы фармацевтической лекарственной формы и массы метформина или его физиологически приемлемой соли.

16. Фармацевтическая лекарственная форма по п. 15, где содержание метформина или его физиологически приемлемой соли находится в диапазоне 65±5 мас.% или 70±10 мас.% или 70±5 мас.% или 75±15 мас.% или 75±10 мас.% или 75±5 мас.% или 80±15 мас.% или 80±10 мас.% или 80±5 мас.% или 85±10 мас.% или 85±5 мас.% относительно общей массы фармацевтической лекарственной формы и массы метформина или его физиологически приемлемой соли.

17. Фармацевтическая лекарственная форма по любому из пп. 1-16, которая содержит один или более связующих веществ/разбавителей.

18. Фармацевтическая лекарственная форма по п. 17, где один или более связующих веществ/разбавителей, независимо друг от друга, выбраны из группы, состоящей из сахарозы, лактозы, крахмала, целлюлозы, простых эфиров целлюлозы (предпочтительно выбранных из гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы и гидроксипропилметилцеллюлозы), сахарных спиртов (предпочтительно выбранных из ксилита, сорбита и маннитола), желатина, поливинилпирролидона и полиэтиленгликоля.

19. Фармацевтическая лекарственная форма по п. 17 или 18, где общее содержание одного или более связующих веществ/разбавителей находится в диапазоне от 1,0 до 30 мас.%относительно общей массы фармацевтической лекарственной формы.

20. Фармацевтическая лекарственная форма по любому из пп. 1-19, которая содержит один или более смазывающих веществ.

21. Фармацевтическая лекарственная форма по п. 20, где один или более смазывающих веществ, независимо друг от друга, выбраны из группы, состоящей из стеарилфумарата натрия, стеарата магния, стеарата кальция и талька.

22. Фармацевтическая лекарственная форма по п. 20 или 21, где общее содержание одного или более смазывающих веществ находится в диапазоне от 0,1 до 5,0 мас.%относительно общей массы фармацевтической лекарственной формы.

23. Фармацевтическая лекарственная форма по любому из пп. 1-22, содержащая дополнительный активный фармацевтический ингредиент, отличный от метформина или его физиологически приемлемой соли.

24. Фармацевтическая лекарственная форма по п. 23, где дополнительный активный фармацевтический ингредиент представляет собой противодиабетическое средство.

25. Фармацевтическая лекарственная форма по п. 23 или 24, где дополнительный активный фармацевтический ингредиент выбран из группы, состоящей из ситаглиптина, вилдаглиптина, линаглиптина, дапаглифлозина, канаглифлозина, эмпаглифлозина и физиологически приемлемых солей любого из вышеперечисленных.

26. Фармацевтическая лекарственная форма по любому из пп. 23-25, где содержание дополнительного активного фармацевтического ингредиента находится в диапазоне от 0,5 до 15 мас.% относительно общей массы фармацевтической лекарственной формы.

27. Фармацевтическая лекарственная форма по любому из пп. 1-26, которая предназначена для перорального введения.

28. Фармацевтическая лекарственная форма по любому из пп. 1-27, которая представляет собой таблетку.

29. Фармацевтическая лекарственная форма по любому из пп. 1-28, которая покрыта пленочной оболочкой.

30. Фармацевтическая лекарственная форма по любому из пп. 1-29, которая была получена путем прямого прессования.

31. Фармацевтическая лекарственная форма по любому из пп. 1-30, которая была получена путем гранулирования.

32. Фармацевтическая лекарственная форма по п. 31, которая была получена путем сухого гранулирования.

33. Фармацевтическая лекарственная форма по п. 31, которая была получена путем влажного гранулирования.

34. Способ получения фармацевтической лекарственной формы по любому из пп. 1-33, включающий стадии:

- (i) подготовки метформина или его физиологически приемлемой соли;
- (ii) необязательно измельчения метформина или его физиологически приемлемой соли с получением измельченного метформина или его физиологически приемлемой соли;
- (iii) необязательно подвергания метформина или его физиологически приемлемой соли, или измельченного метформина или его физиологически приемлемой соли повышенной температуре и/или пониженному давлению с получением высушенного метформина или его физиологически приемлемой соли;
- (iv) смешивания метформина или его физиологически приемлемой соли, или измельченного метформина или его физиологически приемлемой соли, или высушенного метформина или его физиологически приемлемой соли с одним или более эксципиентами и необязательно с одним или более дополнительными активными фармацевтическими ингредиентами с получением первой смеси;
- (v) необязательно, гранулирования первой смеси с получением гранулята;
- (vi) необязательно, сушки гранулята с получением высушенного гранулята;
- (vii) необязательно, смешивания гранулята или высушенного гранулята с одним или более эксципиентами и необязательно с одним или более дополнительными активными фармацевтическими ингредиентами с получением второй смеси;
- (viii) прессования первой смеси, гранулята, высушенного гранулята или второй смеси с получением сжатого сердцевины; и

(ix) необязательно, нанесения пленочного покрытия на сжатую сердцевину путем нанесения жидкой композиции покрытия.

35. Способ по п. 34, где стадию (v) осуществляли в виде влажного гранулирования путем гранулирования первой смеси с помощью гранулирующей жидкости, необязательно содержащей одно или более эксципиентов и необязательно содержащей один или более дополнительных активных фармацевтических ингредиентов.

36. Способ по п. 34 или 35, где кислота по любому из пп. 5-13 представляет собой

- (a) среди одного или более эксципиентов, используемых на стадии (iv);
- (b) среди одного или более эксципиентов, используемых на стадии (vii);
- (c) содержащуюся в жидкой композиции покрытия, нанесенной на стадии (ix);

и/или

(d) среди одного или более эксципиентов, которые содержатся в гранулирующей жидкости.

37. Способ по любому из пп. 34-36, где измельченный метформин или его физиологически приемлемая соль, полученная на стадии (ii), имеет средний диаметр D_{w50} , определенный с помощью ситового анализа в соответствии с Европейской фармакопеей, не более 200 мкм; предпочтительно не более 100 мкм; более предпочтительно не более 40 мкм.

38. Способ по любому из пп. 34-37, где стадию (iii) проводят в течение от 0,1 до 2 часов; предпочтительно от 0,5 до 1 часа.

39. Способ по любому из пп. 34-38, где стадию (iii) осуществляли в сушильном аппарате с псевдоожиженным слоем или сушильной камере.

40. Способ по любому из пп. 34-39, где стадию (iii) осуществляли при повышенной температуре по меньшей мере 40 °C, предпочтительно по меньшей мере 50 °C, более предпочтительно по меньшей мере 70 °C.

41. Фармацевтическая лекарственная форма, которую можно получить способом по любому из пп. 34-40.

42. Исходное вещество метформина для включения в фармацевтическую лекарственную форму, содержащую метформин или его физиологически приемлемую соль,

где содержание метформина или его физиологически приемлемой соли составляет по меньшей мере 99,0 мас.% относительно общей массы исходного вещества метформина,

где вещество метформина имеет содержание диметиламина не более 180 млн⁻¹ диметиламина; предпочтительно не более 160 млн⁻¹, более предпочтительно не более 140 млн⁻¹, еще более предпочтительно не более 120 млн⁻¹, еще более предпочтительно не

более 100 млн⁻¹, еще более предпочтительно не более 80 млн⁻¹, наиболее предпочтительно не более 60 млн⁻¹ и, в частности, не более 40 млн⁻¹ диметиламина, в каждом случае относительно массы метформина.

43. Исходное вещество метформина для включения в фармацевтическую лекарственную форму по п. 42, где метформин или его физиологически приемлемая соль, присутствует в виде порошка, имеющего медианный диаметр D(50), определенный с помощью лазерного дифракционного анализа, не более 200 мкм; предпочтительно не более 100 мкм.

44. Способ получения исходного вещества метформина для включения в фармацевтическую лекарственную форму по п. 42 или 43, включающий стадии:

- (i) подготовки метформина или его физиологически приемлемой соли;
- (ii) измельчения метформина или его физиологически приемлемой соли с получением измельченного метформина или его физиологически приемлемой соли; и
- (iii) подвергания метформина или его физиологически приемлемой соли, или измельченного метформина или его физиологически приемлемой соли повышенной температуре и/или пониженному давлению с получением высушенного метформина или его физиологически приемлемой соли.

45. Способ по п. 44, где стадию (ii) осуществляли в сухих условиях.

46. Способ по п. 44 или 45, где стадию (iii) осуществляли в течение по меньшей мере 10 минут; предпочтительно в течение по меньшей мере 20 минут.

47. Способ по любому из пп. 44-46, где стадию (iii) осуществляли в сушильном аппарате с псевдоожиженным слоем или сушильной камере.

48. Способ по любому из пп. 44-47, где стадию (iii) осуществляли при повышенной температуре по меньшей мере 40 °C; предпочтительно по меньшей мере 50 °C.

[0113] Следующие примеры дополнительно иллюстрируют изобретение, но не должны истолковываться как ограничивающие его объем:

Способ определения распределения частиц по размерам – лазерно-дифракционный анализ

[0114] Термин медианный диаметр относится к объемному медианному диаметру распределения частиц по размерам. Термин средний размер частиц относится к среднему объему или среднему диаметру объема распределения частиц по размерам. Медианный размер частиц и средний размер частиц могут быть определены с помощью лазерного

рассеяния света с использованием, например, Malvern Mastersizer, оснащенного «мокрым» блоком диспергирования. Размеры частиц определены путем измерения углового распределения лазерного излучения, рассеянного однородной взвесью частиц. Частицы, подлежащие измерению размера частиц, сначала суспендировали в соответствующем неполярном диспергирующем средстве, таком как ацетон, а затем подвергали определению размера в приборе Malvern Mastersizer. Обычно 100-800 мг вещества диспергировали в 5-10 мл диспергирующего средства. Значения D(10), D(50) и D(90) указывают на то, что 10%, 50% и 90% частиц, соответственно, меньше указанных значений. Подробную информацию о способе определения по изобретению можно найти в Европейской фармакопее 10.4, 2.9.31 «Анализ размера частиц методом лазерной дифракции».

Общий метод GC-MS для определения содержания NDMA:

[0115] Содержание NDMA в таблетках анализировали с помощью следующего метода GC-MS:

[0116] Образец суспендировали в растворителе на водной основе для обеспечения общей растворимости метформина. Как правило, количество образца, соответствующее приблизительно 400 мг метформина, суспендировали в 8,0 мл 1 М NaOH. После смешивания и центрифугирования прозрачный супернатант экстрагировали 0,5 мл органическим растворителем. Органическим растворителем для определения NDMA в лекарственных формах метформина, ситаглиптина/метформина и линаглиптина/метформина представляет собой хлороформ. Органическим растворителем для определения NDMA в таблетках вилдаглиптина/метформина представляет собой дихлорметан.

[0117] Условия хроматографирования:

Колонка GC	Капиллярная, фаза USP G46, 30 мх0,25 ммх1,0 мкм
Детектор	MS (масс-спектрометр) (SIM, m/z (масса/заряд) = 74, 43, 42)
Расход газа носителя	1,5 мл/мин
Объем инъекции	2 мкл
Температура колонки	80 °C (0 мин) - 5 °C/мин - 140 °C (0 мин) - 30 °C/мин @ 200 °C (5 мин, при необходимости продлить)
Продолжительность	Около 19 минут

рабочего цикла	
Газ носитель	He

[0118] Вышеуказанный метод продемонстрировал соответствующую чувствительность для обнаружения и количественного определения NDMA в различных таблетках метформина, покрытых пленочной оболочкой. По сравнению с другими аналогичными методами GC-MS (например, метод LGL, метод CVUA Карлсруэ, сингапурский метод HSA) этот метод является простым, понятным и полностью проверенным. Используется один квадрупольный детектор MS в качестве доступного и широко распространенного режима обнаружения. Количественное определение может быть осуществлено с помощью калибровочной кривой, которая ранее была измерена с образцами известного содержания NDMA.

Общий метод LC-MS для определения содержания NDMA:

[0119] Содержание DMA в API (активный фармацевтический ингредиент) и таблетках (ситаглиптин/метформин или вилдаглиптин/метформин) анализировали с использованием следующего метода LC-MS:

[0120] Получение образца: точно отмеряли 50 мг метформина и разбавляли растворителем (ацетонитрил:вода = 1:1) до объема и хорошо перемешивали.

[0121] Получение подвижной фазы А: добавляли 1 мл муравьиной кислоты в 1000 мл воды Milli-Q. Фильтровали через мембранный фильтр с диаметром пор 0,45 мкм и дегазировали его.

[0122] Получение подвижной фазы В: добавляли 1 мл муравьиной кислоты в 1000 мл метанола. Фильтровали через мембранный фильтр с диаметром пор 0,45 мкм и дегазировали его.

[0123] Условия хроматографирования:

Колонка HPLC (жидкостная хроматография высокого давления)	Пентафторфенильная колонка 100×4,6; 2,6 мкм
Детектор	МС (SIM, m/z = 46)
Расход	0,4 мл/мин

Объем инъекции	2 мкл
Температура колонки	30 °С
Продолжительность рабочего цикла	Около 15 минут
Разбавитель	Ацетонитрил:вода = 1:1

Время (мин)	Подвижная фаза А	Подвижная фаза В	Расход (мл/мин)
0	95	5	0,4
4	95	5	0,4
4,1	15	85	0,4
8	15	85	0,4
10,1	95	5	0,4
15	95	5	0,4

[0124] Количественное определение может быть осуществлено с помощью калибровочной кривой, которая ранее была измерена с образцами известного содержания DMA.

[0125] Вышеуказанный метод является более чувствительным и не требует дериватизации DMA в качестве метода HPLC в монографии метформина гидрохлорида (Европейская фармакопея 10.3). Метод является специфичным и позволяет проводить количественное определение в диапазоне от 5 до 100 млн⁻¹.

Общий процесс сушки метформина:

[0126] Гидрохлорид метформина просеивали на сите размером 0,6-2,0 мм или измельчали способом, описанным ниже. Гидрохлорид метформина или смесь гидрохлорида метформина и маннита сушили в сушилке или сушильной камере с псевдоожиженным слоем в течение по меньшей мере 10 минут, предпочтительно в течение по меньшей мере 20 минут при температуре по меньшей мере 40 °С, предпочтительно по меньшей мере 50 °С.

Общий процесс измельчения метформина:

[0127] Гидрохлорид метформина, необязательно после сушки, как описано выше, измельчали при прохождении через механическую мельницу с предписанной скоростью

[об/мин] с использованием предписанного типа меша [мм]. Измельчение осуществляли поэтапно в потоке азота. Если продукт не соответствует требованию к размеру частиц после первого этапа измельчения, измельчение повторяли при настройках в установленных пределах.

[0128] Размер частиц метформина, используемого в примерах по настоящему изобретению:

[0129] Согласно настоящему изобретению измельченный метформин имеет средний и медианный размер частиц D(50) в диапазоне от 100 мкм до 200 мкм. Кроме того, измельченный метформин предпочтительно имеет распределение частиц по размерам D(10) в диапазоне от 10 до 70 мкм, D(50) в диапазоне от 80 до 200 мкм и D(90) в диапазоне от 150 до 400 мкм; предпочтительно D(10) от 20 до 60 мкм, D(50) от 100 мкм до 180 мкм и D(90) от 150 до 350 мкм.

[0130] Согласно настоящему изобретению мелкоизмельченный метформин предпочтительно имеет средний и медианный размер частиц D(50) менее 100 мкм, предпочтительно менее 80 мкм. Кроме того, мелкоизмельченный метформин предпочтительно имеет распределение частиц по размерам D(10) менее 30 мкм, D(50) менее 100 мкм и D(90) менее 150 мкм; предпочтительно D(10) менее 20 мкм, D(50) менее 80 мкм и D(90) менее 120 мкм.

A) - Способ получения согласно примерам 1, 9, 10 и 11:

[0131] Получали лекарственные формы, имеющие следующий состав:

Ингредиент	Количество на единицу [мг]			
	Пример 1	Пример 9	Пример 10	Пример 11
Метформин HCL (гидрохлорид)				
- измельченный, DMA: 186 млн ⁻¹	1000	-	-	-
- мелкоизмельченный, DMA: 35 млн ⁻¹	-	1000	-	-
- мелкоизмельченный DMA 90 млн ⁻¹	-	-	1000	850
Гидроксипропилцеллюлоза типа SL	105	105	105	89,25
Маннит (Parteck M 200)	29	29	29	24,65
Абсолютный этанол	1050	1050	1050	892.5

Вилдаглиптин	50	50	50	50
Маннит (Parteck M 200)	45	45	45	38,7
Натрия стеарилфумарат	20	20	20	17,2
Стеарат магния	6	6	6	5,2
Опадри 03H28758 белый	30	30	30	26,1
Оксид железа желтый, С.I.77492	3	3	3	0,9
Очищенная вода	187	187	187	153

[0132] Фармацевтические лекарственные формы получали следующим образом:

[0133] а) гранулирование метформина: гидроксипропилцеллюлозу добавляли к безводному этанолу и перемешивали по меньшей мере 10 минут до получения прозрачной гранулирующей жидкости. Гранулирующая жидкость для гранулирования метформина и совместного гранулирования одинакова, т. е. содержит гидроксипропилцеллюлозу и безводный этанол, и ее можно получить за одну стадию для обоих гранулирований. Гидрохлорид метформина сбрасывали и просеивали на сито размером 0,6 – 2,0 мм. Смесь гидрохлорида метформина и маннита гранулировали гранулирующей жидкостью, содержащей гидроксипропилцеллюлозу и этанол, безводный. После завершения гранулирования гранулят метформина сушили до достижения указанных потерь при сушке. Температура гранулята должна достигать по меньшей мере 35 °С.

[0134] б) совместное гранулирование: Вилдаглиптин и маннит просеивали на сите размером 0,6-2,0 мм и добавляли в гранулятор с псевдоожиженным слоем с гранулятом метформина, полученным на стадии 01. Просеивание сырья можно не проводить, если в его взвеси отсутствуют видимые агломераты. Смесь вилдаглиптина и маннита гранулировали оставшейся гранулирующей жидкостью, содержащей гидроксипропилцеллюлозу и безводный этанол. После завершения гранулирования совместный гранулят сушили до достижения указанных потерь при сушке. Температура гранулята должна достигать по меньшей мере 35 °С.

[0135] в) просеивание: после завершения гранулирования совместный гранулят высушивали до достижения указанных потерь при сушке и просеивали на сите размером 0,6 – 2,0 мм.

[0136] d) смешивание (получение прессовочной смеси): стеарилфумарат натрия и стеарат магния просеивали на сите размером 0,6-2,0 мм и добавляли в совместный гранулят. Просеивание сырья можно не проводить, если в его взвеси отсутствуют видимые агломераты. Смазывающие материалы и совместный гранулят перемешивали в течение 30-70 оборотов.

[0137] e) изготовление таблеток: прессовочную смесь таблетировали с получением ядра таблетки с использованием автоматической роторной таблеточной машины при скоростях вращения таблетирующего ротора 10 – 150 об/мин.

[0138] f) нанесение пленочного покрытия: смесь покрытия и краситель оксид железа желтый (E 172) однородно диспергировали в воде, очищали и перемешивали в емкости в течение по меньшей мере 15 минут для получения однородной дисперсии пленочного покрытия. Ядра таблеток непрерывно опрыскивали суспензией для нанесения пленочного покрытия. Нанесение пленочного покрытия выполняли при следующих параметрах:

- температура входящего воздуха (настройка): 40-80 °C
- температура выходящего воздуха/температура ядра при нанесении покрытия: 30-55 °C,
- минимальная скорость распыления: 20 г/мин.

[0139] Температура выходящего воздуха представляет собой температуру продукта и может отличаться от нее примерно до 5 °C. После распыления, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, оставляли вращаться для сушки и охлаждали до достижения температуры таблеток, покрытых пленочной оболочкой, ниже 30 °C.

В) - Способ получения согласно примерам 2, 3 и 4 (органическая кислота в гранулирующей жидкости):

[0140] Получали лекарственные формы, имеющие следующий состав:

Ингредиент	Количество на единицу [мг]		
	Пример 2	Пример 3	Пример 4
Метформин HCL, измельченный, DMA: 186 млн ⁻¹	1000	1000	1000
Гидроксипропилцеллюлоза типа SL	105	105	105

Маннит (Parteck M 200)	29	29	29
Абсолютный этанол	1050	1050	1050
Вильдаглиптин	50	50	50
Маннит (Parteck M 200)	45	45	45
Аскорбиновая кислота	2,5	-	-
Янтарная кислота	-	2,5	-
Сульфаминовая кислота	-	-	2,5
Натрия стеарилфумарат	20	20	20
Стеарат магния	6	6	6
Опадри 03H28758 белый	30	30	30
Оксид железа желтый, C.I.77492	3	3	3
Очищенная вода	187	187	187

[0141] Фармацевтические лекарственные формы получали следующим образом:

[0142] а) гранулирование метформина: гидроксипропилцеллюлозу и органическую кислоту добавляли к безводному этанолу и перемешивали по меньшей мере 10 минут до получения прозрачной гранулирующей жидкости. Гранулирующая жидкость для гранулирования метформина и совместного гранулирования одинакова, т. е. содержит гидроксипропилцеллюлозу и безводный этанол, и ее можно получить за одну стадию для обоих гранулирований. Гидрохлорид метформина сбрасывали и просеивали на сито размером 0,6 – 2,0 мм. Смесь гидрохлорида метформина и маннита гранулировали гранулирующей жидкостью для, содержащей гидроксипропилцеллюлозу и этанол, безводный. После завершения гранулирования гранулят метформина сушили до достижения указанных потерь при сушке. Температура гранулята должна достигать по меньшей мере 35 °C.

[0143] b) совместное гранулирование: Вилдаглиптин и маннит просеивали на сите размером 0,6-2,0 мм и добавляли в гранулятор с псевдоожиженным слоем с гранулятом метформина, полученным на стадии 01. Просеивание сырья можно не проводить, если в его взвеси отсутствуют видимые агломераты. Смесь вилдаглиптина и маннита гранулировали оставшейся гранулирующей жидкостью, содержащей гидроксипропилцеллюлозу и безводный этанол. После завершения гранулирования совместный гранулят сушили до достижения указанных потерь при сушке. Температура гранулята должна достигать по меньшей мере 35 °C.

[0144] с) просеивание: после завершения гранулирования совместный гранулят высушивали до достижения указанных потерь при сушке и просеивали на сите размером 0,6 – 2,0 мм.

[0145] d) смешивание (получение прессовочной смеси): стеарилфумарат натрия и стеарат магния просеивали на сите размером 0,6-2,0 мм и добавляли в совместный гранулят. Просеивание сырья можно не проводить, если в его взвеси отсутствуют видимые агломераты. Смазывающие материалы и совместный гранулят перемешивали в течение 30-70 оборотов.

[0146] e) изготовление таблеток: прессовочную смесь таблетировали с получением ядра таблетки с использованием автоматической роторной таблеточной машины при скоростях вращения таблетирующего ротора 10 – 150 об/мин.

[0147] f) нанесение пленочного покрытия: смесь покрытия и краситель оксид железа желтый (E 172) однородно диспергировали в воде, очищали и перемешивали в емкости в течение по меньшей мере 15 минут для получения однородной дисперсии пленочного покрытия. Ядра таблеток непрерывно опрыскивали суспензией для нанесения пленочного покрытия. Нанесение пленочного покрытия выполняли при следующих параметрах:

- температура входящего воздуха (настройка): 40-80 °C
- температура выходящего воздуха/температура ядра при нанесении покрытия: 30-55 °C,
- минимальная скорость распыления: 20 г/мин.

[0148] Температура выходящего воздуха представляет собой температуру продукта и может отличаться от нее примерно до 5 °C. После распыления, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, оставляли вращаться для сушки и охлаждали до достижения температуры таблеток, покрытых пленочной оболочкой, ниже 30 °C.

В) Способ получения согласно примерам 5, 6, 7, 18, 19, 20 и 21 (органическую кислоту добавляли вне гранул):

[0149] Получали лекарственные формы, имеющие следующий состав:

Ингредиент	Количество на единицу [мг]		
	Пример 5	Пример 6	Пример 7
Метформин HCL, измельченный, DMA: 186 млн ⁻¹	1000	1000	1000
Гидроксипропилцеллюлоза типа SL	105	105	105
Маннит (Pardeck M 200)	29	29	29
Абсолютный этанол	1050	1050	1050
Вильдаглиптин	50	50	50
Маннит (Pardeck M 200)	45	45	45
Аскорбиновая кислота	2,5	-	-
Янтарная кислота	-	2,5	-
Сульфаминовая кислота	-	-	2,5
Натрия стеарилфумарат	20	20	20
Стеарат магния	6	6	6
Опадри 03H28758 белый	30	30	30
Оксид железа желтый, C.I.77492	3	3	3
Очищенная вода	187	187	187

Ингредиент	Количество на единицу [мг]			
	Пример 18	Пример 19	Пример 20	Пример 21
Метформин HCL (гидрохлорид)				
- мелкоизмельченный, DMA: 35 млн ⁻¹	1000	1000	-	-
- измельченный, DMA: 186 млн ⁻¹	-	-	1000	1000
Гидроксипропилцеллюлоза типа SL	105	105	105	105
Маннит (Pardeck M 200)	29	29	29	29
Абсолютный этанол	1050	1050	1050	1050
Абсолютный этанол	15	15	15	15
Вильдаглиптин	50	50	50	50
Маннит (Pardeck M 200)	45	45	45	45
Натрия стеарилфумарат	20	20	20	20
Стеарат магния	6	6	6	6
Аскорбиновая кислота	2,5	-	-	-
Сульфаминовая кислота	-	2,5	-	2,5
Аскорбиновая кислота	-	-	2,5	-

Опадри 03H28758 белый	30	30	30	30
Оксид железа желтый, С.I.77492	3	3	3	3
Очищенная вода	187	187	187	187

[0150] Фармацевтические лекарственные формы получали следующим образом:

[0151] а) гранулирование метформина: гидроксипропилцеллюлозу добавляли к безводному этанолу и перемешивали по меньшей мере 10 минут до получения прозрачной гранулирующей жидкости. Гранулирующая жидкость для гранулирования метформина и совместного гранулирования одинакова, т. е. содержит гидроксипропилцеллюлозу и безводный этанол, и ее можно получить за одну стадию для обоих гранулирований. Гидрохлорид метформина сбрасывали и просеивали на сито размером 0,6 – 2,0 мм. Смесь гидрохлорида метформина и маннита гранулировали гранулирующей жидкостью для , содержащей гидроксипропилцеллюлозу и этанол, безводный. После завершения гранулирования гранулят метформина сушили до достижения указанных потерь при сушке. Температура гранулята должна достигать по меньшей мере 35 °C.

[0152] b) совместное гранулирование: Вилдаглиптин и маннит просеивали на сите размером 0,6-2,0 мм и добавляли в гранулятор с псевдоожиженным слоем с гранулятом метформина, полученным на стадии 01. Просеивание сырья можно не проводить, если в его взвеси отсутствуют видимые агломераты. Смесь вилдаглиптина и маннита гранулировали оставшейся гранулирующей жидкостью, содержащей гидроксипропилцеллюлозу и безводный этанол. После завершения гранулирования совместный гранулят сушили до достижения указанных потерь при сушке. Температура гранулята должна достигать по меньшей мере 35 °C.

[0153] с) просеивание: после завершения гранулирования совместный гранулят высушивали до достижения указанных потерь при сушке и просеивали на сите размером 0,6 – 2,0 мм.

[0154] d) смешивание (получение прессовочной смеси): стеарилфумарат натрия и стеарат магния просеивали на сите размером 0,6-2,0 мм и добавляли в совместный гранулят. Органическую кислоту просеивали на сито размером 0,6 – 2,0 мм и добавляли к совместному грануляту. Просеивание сырья можно не проводить, если в его взвеси

отсутствуют видимые агломераты. Смазывающие материалы, органическую кислоту и совместный гранулят перемешивали в течение 30-70 оборотов.

[0155] е) изготовление таблеток: прессовочную смесь таблетировали с получением ядра таблетки с использованием автоматической роторной таблеточной машины при скоростях вращения таблетирующего ротора 10 – 150 об/мин.

[0156] f) нанесение пленочного покрытия: смесь покрытия и краситель оксид железа желтый (Е 172) однородно диспергировали в воде, очищали и перемешивали в емкости в течение по меньшей мере 15 минут для получения однородной дисперсии пленочного покрытия. Ядра таблеток непрерывно опрыскивали суспензией для нанесения пленочного покрытия. Нанесение пленочного покрытия выполняли при следующих параметрах:

- температура входящего воздуха (настройка): 40-80 °C
- температура выходящего воздуха/температура ядра при нанесении покрытия: 30-55 °C,
- минимальная скорость распыления: 20 г/мин.

[0157] Температура выходящего воздуха представляет собой температуру продукта и может отличаться от нее примерно до 5 °C. После распыления, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, оставляли вращаться для сушки и охлаждали до достижения температуры таблеток, покрытых пленочной оболочкой, ниже 30 °C.

С) Способ получения примеров 12, 13, 14, 15, 16 и 17 (органическая кислота, добавленная в дисперсию для покрытия):

[0158] Получали лекарственные формы, имеющие следующий состав:

Ингредиент	Количество на единицу [мг]					
	Пример 12	Пример 13	Пример 14	Пример 15	Пример 16	Пример 17
Метформин HCL (гидрохлорид)						
- мелкоизмельченный, DMA: 23 млн ⁻¹	1000	1000	1000	-	-	-
- измельченный, DMA: 186 млн ⁻¹	-	-	-	1000	1000	1000

Гидроксипропилцеллюлоза типа SL	105	105	105	105	105	105
Маннит (Parteck M 200)	29	29	29	29	29	29
Абсолютный этанол	1050	1050	1050	1050	1050	1050
Абсолютный этанол	15	15	15	15	15	15
Вилдаглиптин	50	50	50	50	50	50
Маннит (Parteck M 200)	45	45	45	45	45	45
Натрия стеарилфумарат	20	20	20	20	20	20
Стеарат магния	6	6	6	6	6	6
Опадри 03H28758 белый	30	30	30	30	30	30
Оксид железа желтый, C.I.77492	3	3	3	3	3	3
Очищенная вода	187	187	187	187	187	187
Аскорбиновая кислота	2,5	-	-	2,5	-	-
Янтарная кислота	-	2,5	-	-	2,5	-
Сульфаминовая кислота	-	-	2,5	-	-	2,5

[0159] Фармацевтические лекарственные формы получали следующим образом:

[0160] а) гранулирование метформина: гидроксипропилцеллюлозу и добавляли к безводному этанолу и перемешивали по меньшей мере 10 минут до получения прозрачной гранулирующей жидкости. Гранулирующая жидкость для гранулирования метформина и совместного гранулирования одинакова, т. е. содержит гидроксипропилцеллюлозу и безводный этанол, и ее можно получить за одну стадию для обоих гранулирований. Гидрохлорид метформина сбрасывали и просеивали на сито размером 0,6 – 2,0 мм. Смесь гидрохлорида метформина и маннита гранулировали гранулирующей жидкостью для , содержащей гидроксипропилцеллюлозу и этанол, безводный. После завершения гранулирования гранулят метформина сушили до достижения указанных потерь при сушке. Температура гранулята должна достигать по меньшей мере 35 °C.

[0161] b) совместное гранулирование: Вилдаглиптин и маннит просеивали на сите размером 0,6-2,0 мм и добавляли в гранулятор с псевдоожиженным слоем с гранулятом метформина, полученным на стадии 01. Просеивание сырья можно не проводить, если в его взвеси отсутствуют видимые агломераты. Смесь вилдаглиптина и маннита гранулировали оставшейся гранулирующей жидкостью, содержащей

гидроксипропилцеллюлозу и безводный этанол. После завершения гранулирования совместный гранулят сушили до достижения указанных потерь при сушке. Температура гранулята должна достигать по меньшей мере 35 °C.

[0162] с) просеивание: после завершения гранулирования совместный гранулят высушивали до достижения указанных потерь при сушке и просеивали на сите размером 0,6 – 2,0 мм.

[0163] d) смешивание (получение прессовочной смеси): стеарилфумарат натрия и стеарат магния просеивали на сите размером 0,6-2,0 мм и добавляли в совместный гранулят. Просеивание сырья можно не проводить, если в его взвеси отсутствуют видимые агломераты. Смазывающие материалы и совместный гранулят перемешивали в течение 30-70 оборотов.

[0164] e) изготовление таблеток: прессовочную смесь таблетировали с получением ядра таблетки с использованием автоматической роторной таблеточной машины при скоростях вращения таблетирующего ротора 10 – 150 об/мин.

[0165] f) нанесение пленочного покрытия: смесь покрытия, органическую кислоту и краситель оксид железа желтый (Е 172) однородно диспергировали в воде, очищали и перемешивали в емкости в течение по меньшей мере 15 минут для получения однородной дисперсии пленочного покрытия. Ядра таблеток непрерывно опрыскивали суспензией для нанесения пленочного покрытия. Нанесение пленочного покрытия выполняли при следующих параметрах:

- температура входящего воздуха (настройка): 40-80 °C
- температура выходящего воздуха/температура ядра при нанесении покрытия: 30-55 °C,
- минимальная скорость распыления: 20 г/мин.

[0166] Температура выходящего воздуха представляет собой температуру продукта и может отличаться от нее примерно до 5 °C. После распыления, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, оставляли вращаться для сушки и охлаждали до достижения температуры таблеток, покрытых пленочной оболочкой, ниже 30 °C.

D) Способ получения согласно примеру 8 (сушка метформина в сушилке с псевдоожиженным слоем):

[0167] Получали лекарственные формы, имеющие следующий состав:

Ингредиент	Количество на единицу [мг]
	Пример8
Метформин HCL, измельченный, DMA: 186 млн ⁻¹	1000
Гидроксипропилцеллюлоза типа SL	105
Маннит (Pardeck M 200)	29
Абсолютный этанол	1050
Вильдаглиптин	50
Маннит (Pardeck M 200)	45
Натрия стеарилфумарат	20
Стеарат магния	6
Опадри 03H28758 белый	30
Оксид железа желтый, C.I.77492	3
Очищенная вода	187

¹: измельченный метформин, высушенный в сушилке с псевдоожиженным слоем в течение 1 часа при T = 70 °C

[0168] Фармацевтические лекарственные формы получали следующим образом:

[0169] а) сушка метформина: гидрохлорид метформина удаляли и просеивали на сите размером 0,6-2,0 мм. Смесь гидрохлорида метформина и маннита сушили в сушилке с псевдоожиженным слоем при температуре продукта 70 °C в течение одного часа.

[0170] б) гранулирование метформина: гидроксипропилцеллюлозу добавляли к безводному этанолу и перемешивали по меньшей мере 10 минут до получения прозрачной гранулирующей жидкости. Гранулирующая жидкость для гранулирования метформина и совместного гранулирования одинакова, т. е. содержит гидроксипропилцеллюлозу и безводный этанол, и ее можно получить за одну стадию для обоих гранулирований. Сухую смесь гидрохлорида метформина и маннита гранулировали гранулирующей жидкостью, содержащей гидроксипропилцеллюлозу и безводный этанол. После завершения гранулирования гранулят метформина сушили до достижения указанных потерь при сушке. Температура гранулята должна достигать по меньшей мере 35 °C.

[0171] с) совместное гранулирование: Вилдаглиптин и маннит просеивали на сите размером 0,6-2,0 мм и добавляли в гранулятор с псевдоожиженным слоем с гранулятом метформина, полученным на стадии 01. Просеивание сырья можно не проводить, если в его взвеси отсутствуют видимые агломераты. Смесь вилдаглиптина и маннита гранулировали оставшейся гранулирующей жидкостью, содержащей гидроксипропилцеллюлозу и безводный этанол. После завершения гранулирования совместный гранулят сушили до достижения указанных потерь при сушке. Температура гранулята должна достигать по меньшей мере 35 °C.

[0172] d) просеивание: после завершения гранулирования совместный гранулят высушивали до достижения указанных потерь при сушке и просеивали на сите размером 0,6 – 2,0 мм.

[0173] e) смешивание (получение прессовочной смеси): стеарилфумарат натрия и стеарат магния просеивали на сите размером 0,6-2,0 мм и добавляли в совместный гранулят. Просеивание сырья можно не проводить, если в его взвеси отсутствуют видимые агломераты. Смазывающие материалы и совместный гранулят перемешивали в течение 30-70 оборотов.

[0174] f) изготовление таблеток: прессовочную смесь таблетировали с получением ядра таблетки с использованием автоматической роторной таблеточной машины при скоростях вращения таблетирующего ротора 10 – 150 об/мин.

[0175] g) нанесение пленочного покрытия: смесь покрытия и краситель оксид железа желтый (E 172) однородно диспергировали в воде, очищали и перемешивали в емкости в течение по меньшей мере 15 минут для получения однородной дисперсии пленочного покрытия. Ядра таблеток непрерывно опрыскивали суспензией для нанесения пленочного покрытия. Нанесение пленочного покрытия выполняли при следующих параметрах:

- температура входящего воздуха (настройка): 40-80 °C
- температура выходящего воздуха/температура ядра при нанесении покрытия: 30-55 °C,
- минимальная скорость распыления: 20 г/мин.

[0176] Температура выходящего воздуха представляет собой температуру продукта и может отличаться от нее примерно до 5 °C. После распыления, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, оставляли вращаться для сушки и охлаждали до достижения температуры таблеток, покрытых пленочной оболочкой, ниже 30 °C.

[0177] h) процедура упаковки: способ упаковки осуществляли в тех же условиях, что и способ получения.

E) Содержание DMA и NDMA до и после хранения:

[0178] Для каждой из фармацевтических лекарственных форм согласно примерами 1-21, описанными выше, содержание DMA гидрохлорида метформина, который использовали в качестве исходного материала, определяли методом LC-MS в соответствии с изобретением, как описано выше. Когда гидрохлорид метформина подвергали специальной обработки, например, измельчению и/или сушке, также определяли содержание DMA после обработки.

[0179] Содержание NDMA определяли методом GC-MS согласно изобретению, как описано выше. Содержание NDMA в полученных фармацевтических лекарственных формах измеряли перед хранением в стрессовых условиях и после 14 дней хранения, в некоторых случаях дополнительно после 1 месяца хранения, в каждом случае в стрессовых условиях хранения (50 °C/75% отн. влажн.).

[0180] Результаты обобщены в таблице ниже.

[0181] Содержание NDMA в зависимости от количества DMA в исходном материале и добавления слабых кислот в состав:

Пример	Измельченный или мелкоизмельченный метформин	Добавлена кислота	Кислота, добавленная к	DMA [млн ⁻¹]		NDMA [млрд ⁻¹]	
				Исходный метформин	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой t=0	Образцы, не подвергшиеся стрессовым	Образцы, подвергшиеся стрессовым условиям 50 °C/75 %

						условия м		
						t=0	14 дней	1 м
1	M	-	-	186	156	22	51	59
2	M	Аскорбинов ая кислота	Гранулирующ ая жидкость	186	149	12	22	21
3	M	Янтарная кислота	Гранулирующ ая жидкость	186	157	10	19	18
4	M	Сульфамин овая кислота	Гранулирующ ая жидкость	186	189	Менее DL (5)	18	17
5	M	Аскорбинов ая кислота	Экстрагрануля рная смесь	186	153	12	10	11
6	M	Янтарная кислота	Экстрагрануля рная смесь	186	153	13	10	Мен ее DL (9)
7	M	Сульфамин овая кислота	Экстрагрануля рная смесь	186	156	11	Мен ее DL (8)	Мен ее DL (7)
8	M ¹	-	-	186	100	15	42	49
9	FM	-	-	35	24	Менее DL (8)	14	13
10	FM	-	-	90	57	13	27	29
11	FM	-	-	90	54	11	24	26
12	FM	Аскорбин овая кислота	Дисперсия покрытия	35		Менее DL (7)	Мен ее DL (6)	
13	FM	Янтарная	Дисперсия	35		Менее	Мен	

		кислота	покрытия			DL (6)	ее DL (8)	
14	FM	Сульфами новая кислота	Дисперсия покрытия	35		Менее DL (6)	Мен ее DL (6)	
15	M	Аскорбин овая кислота	Дисперсия покрытия	186		12	23	
16	M	Янтарная кислота	Дисперсия покрытия	186		Менее DL (8)	15	
17	M	Сульфами новая кислота	Дисперсия покрытия	186		Менее DL (6)	Мен ее DL (8)	
18	FM	Аскорбин овая кислота	Экстраграну лярная смесь	35		Менее DL (4)	Мен ее DL (7)	
19	FM	Сульфами новая кислота	Экстраграну лярная смесь	35		Менее DL (4)	Мен ее DL (5)	
20	M	Аскорбин овая кислота	Экстраграну лярная смесь	186		Менее DL (5)	11	
21	M	Сульфами новая кислота	Экстраграну лярная смесь	186		Менее DL (4)	10	

1: измельченный метформин, высушенный в сушилке с псевдоожиженным слоем в течение 1 часа при $T = 70\text{ }^{\circ}\text{C}$

DL: предел обнаружения

[0182] Как показано в приведенной выше таблице, фармацевтические лекарственные формы согласно изобретению имеют значительно сниженное содержание NDMA. Это может быть достигнуто (i) уменьшением содержания DMA в исходном материале активного фармацевтического ингредиента, то есть метформина или его физиологически приемлемой соли, предпочтительно путем сушки и/или измельчения; и (ii) добавлением кислоты, которая, по-видимому, стабилизирует метформин или его физиологически приемлемую соль, тем самым подавляя высвобождение DMA. Результаты показывают, что фармацевтические лекарственные формы, которые содержат измельченный метформин и фармацевтически приемлемую кислоту, более стабильны при хранении в стрессовых условиях и демонстрируют более низкое увеличение содержания NDMA. Это дополнительно улучшается за счет включения активного ингредиента, с более низким содержанием DMA.

F) влияние предварительной обработки метформина на его содержание DMA:

[0183] Гидрохлорид метформина обрабатывали в различных условиях (с измельчением и без измельчения, сушкой при 50 °C и 70 °C) и изучали влияние на содержание DMA с течением времени. Содержание DMA определяли методом LC-MS по изобретению, как описано выше.

[0184] Результаты обобщены в таблице ниже.

[0185] Снижение содержания DMA в процессе сушки при различных температурах в сушилке с псевдоожиженным слоем (50 °C, 70 °C):

DMA	A	B	C
[млн ⁻¹]	- измельченный, DMA:	- измельченный, DMA:	- мелкоизмельченный, DMA:
	186 млн ⁻¹	186 млн ⁻¹	35 млн ⁻¹
	50 °C	70 °C	70 °C
t = 0 мин	206	143	6
t = 15 мин	176	139	н. д. (нет данных)
t = 30 мин	173	123	н. д.
t = 45 мин	145	126	н. д.
t = 60 мин	161	122	7

[0186] Время, обозначенное как $t=0$ мин, означает время, когда температура образца, подвергаемого нагреву, достигла желаемой температуры сушки, например, 50 °C или 70 °C.

[0187] Данные в приведенной выше таблице показывают снижение содержания DMA (предположительно летучей части DMA) в метформине в зависимости от времени сушки. Снижение содержания более выражено (относительно исходного содержания) в метформине с меньшим средним размером частиц (измельченном), что свидетельствует о захвате летучей части DMA в кристаллической решетке метформина.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Исходное вещество метформина для включения в фармацевтическую лекарственную форму, содержащую метформин или его физиологически приемлемую соль,

где содержание метформина или его физиологически приемлемой соли составляет по меньшей мере 99,0 мас.% относительно общей массы исходного вещества метформина,

где вещество содержит не более 180 млн^{-1} диметиламина относительно массы метформина, и

где метформин или его физиологически приемлемая соль присутствует в виде порошка с объемным медианным диаметром $D(50)$ не более 200 мкм, определенным с помощью лазерного дифракционного анализа в соответствии с Европейской фармакопеей 10.4, 2.9.31 «Анализ размера частиц методом лазерной дифракции».

2. Исходное вещество метформина по п. 1 с содержанием диметиламина не более 160 млн^{-1} , предпочтительно не более 140 млн^{-1} , более предпочтительно не более 120 млн^{-1} , еще более предпочтительно не более 100 млн^{-1} , еще более предпочтительно не более 80 млн^{-1} , еще более предпочтительно не более 60 млн^{-1} и наиболее предпочтительно не более 40 млн^{-1} диметиламина, в каждом случае относительно массы метформина.

3. Исходное вещество метформина по п. 1 или 2, где метформин или его физиологически приемлемая соль присутствует в виде порошка, с объемным медианным диаметром $D(50)$, определенным с помощью лазерного дифракционного анализа в соответствии с Европейской фармакопеей 10.4, 2.9.31 «Анализ размера частиц методом лазерной дифракции», не более 100 мкм.

4. Исходное вещество метформина по любому из пп. 1-3, где метформин или его физиологически приемлемая соль присутствует в виде порошка, с объемным медианным диаметром $D(50)$, определенным с помощью лазерного дифракционного анализа в соответствии с Европейской фармакопеей 10.4, 2.9.31 «Анализ размера частиц методом лазерной дифракции», в диапазоне от 80 до 200 мкм; предпочтительно от 100 до 200 мкм; более предпочтительно от 100 до 180 мкм.

5. Исходное вещество метформина по любому из пп. 1-4, где метформин или его физиологически приемлемая соль присутствует в виде порошка, с объемным медианным диаметром $D(10)$, определенным с помощью лазерного дифракционного анализа в соответствии с Европейской фармакопеей 10.4, 2.9.31 «Анализ размера частиц методом лазерной дифракции», в диапазоне от 10 до 70 мкм; предпочтительно от 20 мкм до 60 мкм.

6. Исходное вещество метформина по любому из пп. 1-5, где метформин или его физиологически приемлемая соль присутствует в виде порошка, с объемным медианным диаметром $D(90)$, определенным с помощью лазерного дифракционного анализа в соответствии с Европейской фармакопеей 10.4, 2.9.31 «Анализ размера частиц методом лазерной дифракции», в диапазоне от 150 до 400 мкм; предпочтительно от 150 до 350 мкм.

7. Исходное вещество метформина по любому из пп. 1-6, где метформин или его физиологически приемлемая соль присутствует в виде порошка, с распределением частиц по размерам, определенным с помощью лазерного дифракционного анализа в соответствии с Европейской фармакопеей 10.4, 2.9.31 «Анализ размера частиц методом лазерной дифракции», характеризующимся $D(10)$ в диапазоне от 10 до 70 мкм, $D(50)$ в диапазоне от 80 до 200 мкм и $D(90)$ в диапазоне от 150 до 400 мкм; предпочтительно $D(10)$ в диапазоне от 20 до 60 мкм, $D(50)$ в диапазоне от 100 до 180 мкм и $D(90)$ в диапазоне от 150 до 350 мкм.

8. Исходное вещество метформина по любому из пп. 1-7, где метформин или его физиологически приемлемая соль присутствует в виде порошка, с объемным медианным диаметром $D(50)$, определенным с помощью лазерного дифракционного анализа в соответствии с Европейской фармакопеей 10.4, 2.9.31 «Анализ размера частиц методом лазерной дифракции», менее 100 мкм; предпочтительно менее 80 мкм.

9. Исходное вещество метформина по любому из пп. 1-8, где метформин или его физиологически приемлемая соль присутствует в виде порошка, с объемным медианным диаметром $D(10)$, определенным с помощью лазерного дифракционного анализа в соответствии с Европейской фармакопеей 10.4, 2.9.31 «Анализ размера частиц методом лазерной дифракции», менее 30 мкм; предпочтительно менее 20 мкм.

10. Исходное вещество метформина по любому из пп. 1-9, где метформин или его физиологически приемлемая соль присутствует в виде порошка, с объемным медианным диаметром $D(90)$, определенным с помощью лазерного дифракционного анализа в соответствии с Европейской фармакопеей 10.4, 2.9.31 «Анализ размера частиц методом лазерной дифракции», менее 150 мкм; предпочтительно менее 120 мкм.

11. Исходное вещество метформина по любому из пп. 1-10, где метформин или его физиологически приемлемая соль присутствует в виде порошка, с распределением частиц по размерам, определенным с помощью лазерного дифракционного анализа в соответствии с Европейской фармакопеей 10.4, 2.9.31 «Анализ размера частиц методом лазерной дифракции», характеризующимся $D(10)$ менее 30 мкм, $D(50)$ менее 100 мкм и $D(90)$ менее 150 мкм; предпочтительно $D(10)$ менее 20 мкм, $D(50)$ менее 80 мкм и $D(90)$ менее 120 мкм.

12. Способ получения исходного материала метформина по любому из пп. 1-11, включающий стадии:

- (i) подготовки метформина или его физиологически приемлемой соли;
- (ii) измельчения метформина или его физиологически приемлемой соли с получением измельченного метформина или его физиологически приемлемой соли и
- (iii) подвергания метформина или его физиологически приемлемой соли, или измельченного метформина или его физиологически приемлемой соли повышенной температуре и/или пониженному давлению с получением высушенного метформина или его физиологически приемлемой соли.

13. Способ по п. 12, где стадию (ii) осуществляют в сухих условиях.

14. Способ по п. 12 или 13, где стадию (ii) осуществляют в атмосфере азота.

15. Способ по любому из пп. 12-14, где стадию (ii) осуществляют

- в сухих условиях и/или
- в атмосфере азота.

16. Способ по любому из пп. 12-15, где стадию (iii) осуществляют в течение по меньшей мере 10 минут; предпочтительно в течение по меньшей мере 20 минут.

17. Способ по любому из пп. 12-16, где стадию (iii) осуществляют в сушильном аппарате с псевдоожиженным слоем или сушильной камере.

18. Способ по любому из пп. 12-17, где стадию (iii) осуществляют при повышенной температуре по меньшей мере 40 °C; предпочтительно по меньшей мере 50 °C.

19. Способ по любому из пп. 12-18, где стадию (iii) осуществляют

- не менее 10 минут; предпочтительно не менее 20 минут; и/или
- в сушилке с псевдоожиженным слоем или сушильной камере; и/или
- при повышенной температуре, по меньшей мере 40 °C; предпочтительно, по меньшей мере 50 °C.

20. Способ по любому из пп. 12-19, где стадию (ii) осуществляют

- в сухих условиях и/или
 - в атмосфере азота и,
- где стадию (iii) осуществляют
- по меньшей мере 10 минут; предпочтительно по меньшей мере 20 минут; и/или
 - в сушилке с псевдоожиженным слоем или сушильной камере и/или
 - при повышенной температуре, по меньшей мере 40 °C; предпочтительно, по меньшей мере 50 °C.

21. Способ получения фармацевтической лекарственной формы с содержанием метформина или его физиологически приемлемой соли и с содержанием N-нитрозодиметиламина не более 48 млрд^{-1} относительно общей массы метформина в фармацевтической лекарственной форме, где указанный способ включает способ по любому из пп. 12-20.

22. Способ по п. 21, дополнительно включающий стадии:

(iv) смешивание метформина или его физиологически приемлемой соли, или измельченного метформина или его физиологически приемлемой соли, или высушенного метформина или его физиологически приемлемой соли с одним или более эксципиентами и необязательно с одним или более дополнительными активными фармацевтическими ингредиентами с получением первой смеси;

(v) необязательно, гранулирование первой смеси с получением гранулята;

(vi) необязательно, сушка гранулята с получением высушенного гранулята;

(vii) необязательно, смешивание гранулята или высушенного гранулята с одним или более эксципиентами и необязательно с одним или более дополнительными активными фармацевтическими ингредиентами с получением второй смеси;

(viii) прессование первой смеси, гранулята, высушенного гранулята или второй смеси с получением спрессованной сердцевины; и

(ix) необязательно, нанесение пленочного покрытия на спрессованную сердцевину путем нанесения жидкой композиции покрытия.

23. Способ по п. 22, где стадию (v) осуществляют в виде влажного гранулирования путем гранулирования первой смеси с помощью гранулирующей жидкости, необязательно содержащей один или более эксципиентов и необязательно содержащей один или более дополнительных активных фармацевтических ингредиентов.

24. Способ по любому из пп. 21-23, где фармацевтическая лекарственная форма содержит не более 45 млрд^{-1} N-нитрозодиметиламина; предпочтительно не более 40 млрд^{-1} , более предпочтительно не более 35 млрд^{-1} , еще более предпочтительно не более 30 млрд^{-1} , еще более предпочтительно не более 25 млрд^{-1} , еще более предпочтительно не более 20 млрд^{-1} , наиболее предпочтительно не более 15 млрд^{-1} и, в частности, не более 10 млрд^{-1} N-нитрозодиметиламина, в каждом случае относительно общей массы метформина в фармацевтической лекарственной форме.

25. Способ по любому из пп. 21-24, где фармацевтическая лекарственная форма содержит диметиламин не более 200 млн^{-1} относительно общей массы метформина в фармацевтической лекарственной форме.

26. Способ по п. 25, где фармацевтическая лекарственная форма содержит не более 180 млн^{-1} диметиламина; предпочтительно не более 160 млн^{-1} , более предпочтительно не более 140 млн^{-1} , еще более предпочтительно не более 120 млн^{-1} , еще более предпочтительно не более 100 млн^{-1} , еще более предпочтительно не более 80 млн^{-1} , наиболее предпочтительно не более 60 млн^{-1} и, в частности, не более 40 млн^{-1} диметиламина, в каждом случае относительно общей массы метформина в фармацевтической лекарственной форме.

27. Способ по любому из пп. 21-26, где физиологически приемлемая соль метформина представляет собой гидрохлорид.

28. Способ по любому из пп. 21-27, где содержание метформина или его физиологически приемлемой соли находится в диапазоне от 60 до 90 мас.%. относительно общей массы фармацевтической лекарственной формы и массы метформина или его физиологически приемлемой соли.

29. Способ по п. 28, где содержание метформина или его физиологически приемлемой соли находится в диапазоне 65 ± 5 мас.%, или 70 ± 10 мас.%, или 70 ± 5 мас.%, или 75 ± 15 мас.%, или 75 ± 10 мас.%, или 75 ± 5 мас.%, или 80 ± 15 мас.%, или 80 ± 10 мас.%, или 80 ± 5 мас.%, или 85 ± 10 мас.%, или 85 ± 5 мас.% в каждом случае относительно общей массы фармацевтической лекарственной формы и массы метформина или его физиологически приемлемой соли.

30. Способ по любому из пп. 21-29, где фармацевтическая лекарственная форма содержит один или более связующих/разбавителей; предпочтительно, независимо друг от друга, выбраны из группы, состоящей из сахарозы, лактозы, крахмала, целлюлозы, простых эфиров целлюлозы (предпочтительно, выбранных из гидроксиэтилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы и гидроксипропилметилцеллюлозы), сахарных спиртов (предпочтительно, выбранных из ксилита, сорбита и маннита), желатина, поливинилпирролидона и полиэтиленгликоля.

31. Способ по п. 30, где общее содержание одного или более связующих/разбавителей находится в диапазоне от 1,0 до 30 мас.% относительно общей массы фармацевтической лекарственной формы.

32. Способ по любому из пп. 21-31, где фармацевтическая лекарственная форма содержит один или более смазывающих веществ; предпочтительно независимо друг от друга выбраны из группы, состоящей из стеарилфумарата натрия, стеарата магния, стеарата кальция и талька.

33. Способ по п. 32, где общее содержание одного или более смазывающих веществ находится в диапазоне от 0,1 до 5,0 мас.% относительно общей массы фармацевтической лекарственной формы.

34. Способ по любому из пп. 21-33, где фармацевтическая лекарственная форма содержит дополнительный активный фармацевтический ингредиент, отличный от метформина или его физиологически приемлемой соли; предпочтительно антидиабетический агент.

35. Способ по п. 34, где дополнительный активный фармацевтический ингредиент выбран из группы, состоящей из ситаглиптина, вилдаглиптина, линаглиптина, дапаглифлозина, канаглифлозина, эмпаглифлозина и физиологически приемлемых солей любого из вышеперечисленных.

36. Способ по п. 34 или 35, где содержание дополнительного активного фармацевтического ингредиента находится в диапазоне от 0,5 до 15 мас.% относительно общей массы фармацевтической лекарственной формы.

37. Способ по любому из пп. 21-36, где фармацевтическая лекарственная форма предназначена для перорального введения.

38. Способ по любому из пп. 21-37, где фармацевтическая лекарственная форма представляет собой таблетку.

39. Способ по любому из пп. 21-38, где фармацевтическая лекарственная форма покрыта пленочной оболочкой.

40. Способ по любому из пп. 21-39, где фармацевтическую лекарственную форму получают путем прямого прессования.

41. Способ по любому из пп. 21-40, где фармацевтическую лекарственную форму получают гранулированием.

42. Способ по п. 41, где фармацевтическую лекарственную форму получают сухим гранулированием.

43. Способ по п. 41, где фармацевтическую лекарственную форму получают путем влажного гранулирования.

44. Фармацевтическая лекарственная форма, содержащая метформин или его физиологически приемлемую соль и с содержанием N-нитрозодиметиламина не более 48 млрд⁻¹ относительно общей массы метформина в фармацевтической лекарственной форме, где указанную лекарственную форму получают способом по любому из пп. 21-43.

45. Применение исходного вещества метформина по любому из пп. 1-11 для включения в фармацевтическую лекарственную форму, содержащую метформин или его физиологически приемлемую соль и с содержанием N-нитрозодиметиламина не более 48

млрд⁻¹ относительно общей массы метформина в фармацевтической лекарственной формы.