

ÖZET**LİNAGLİPTİN, METFORMİN VE BİR SGLT-2 İNHİBİTÖRÜ İÇEREN BİR FARMASÖTİK FORMÜLASYON**

Mevcut buluş, linagliptin veya bunun tuzlarını, metformin veya bunun tuzlarını ve bir SGLT-2 inhibitörünü içeren bir farmasötik formülasyon ile ilgilidir.

İSTEMLER

- 1) Bir farmasötik formülasyon olup, aşağıdakileri içermektedir;
 - Linagliptin veya bunun tuzları,
 - Metformin veya bunun tuzları,
 - Bir SGLT-2 inhibitörü.
- 2) İstem 1'e göre farmasötik formülasyon olup, özelliği SGLT2 inhibitörünün, kanagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin, ertugliflozin, ipragliflozin, luseogliflozin, remogliflozin etabonat, tofogliflozin içeren gruptan seçilmesidir.
- 3) İstem 1'e göre farmasötik formülasyon olup, özelliği toplam formülasyonda linagliptin veya bunun tuzlarının miktarının ağırlıkça %0.1 ile %3.0 arasında olmasıdır.
- 4) İstem 1'e göre farmasötik formülasyon olup, özelliği toplam formülasyonda metformin veya bunun tuzlarının miktarının ağırlıkça %60.0 ile %80.0 arasında olmasıdır.
- 5) İstem 1'e göre farmasötik formülasyon olup, özelliği toplam formülasyonda bir SGLT2 inhibitörünün miktarının ağırlıkça %0.1 ile %15.0 arasında olmasıdır.
- 6) İstem 1'e göre farmasötik formülasyon olup, özelliği ayrıca dolgu maddeleri, bağlayıcılar, dağıtıcılar, lubrikantlar, glidantlar veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilen farmasötik olarak kabul edilebilir en az bir ekspiyen içermesidir.
- 7) İstem 6'ya göre farmasötik formülasyon olup, özelliği dolgu maddelerinin, amonyum aljinat, kalsiyum karbonat, kalsiyum fosfat, kalsiyum fosfat dihidrat, nötr peletler, kalsiyum sülfat, selüloz asetat, sıkıştırılabilir şeker, eritritol, etilselüloz, fruktoz, gliseril palmitostearat, laktoz, mannitol, laktoz monohidrat, magnezyum karbonat, magnezyum oksit, maltodekstrin, maltoz, orta zincirli trigliseritler, mikrokristalin selüloz, polidekstroz, polimetakrilatlar, sodyum aljinat, sodyum klorür, nişasta, sükroz, şeker küreleri, talk, polisorbata 80, ksilitol veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilmesidir.
- 8) İstem 7'ye göre farmasötik formülasyon olup, özelliği toplam formülasyonda dolgu maddesinin miktarının ağırlıkça %10.0 ile %40.0 arasında olmasıdır.
- 9) İstem 6'ya göre farmasötik formülasyon olup, özelliği bağlayıcıların, polivinilpirolidon, karboksimetilselüloz sodyum, karboksimetilselüloz kalsiyum, selüloz asetat ftalat, nişasta, mısır nişastası, önceden jelatinize edilmiş nişasta, etilselüloz, gliseril behenat, hidrojene

bitkisel yağ tip I, hidroksietil selüloz, hidroksietilmetil selüloz, hidroksipropil selüloz, hidroksipropil nişasta, hidroksipropil metil selüloz, polioksietilen-alkil eterler veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilmesidir.

- 5 10) İstem 9'a göre farmasötik formülasyon olup, özelliği bağlayıcının karboksimetilselüloz sodyum veya polivinilpirolidon veya mısır nişastası veya HPMC veya bunların karışımları olmasıdır.
- 11) İstem 6'ya göre farmasötik formülasyon olup, özelliği dağıtıcıların, krospovidon, kroskarmeloz sodyum, düşük ikameli hidroksipropil selüloz, kalsiyum karboksimetil selüloz, karboksimetil selüloz, sodyum aljinat, sodyum nişasta glikolat, sodyum glisin karbonat veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilmesidir.
- 10 12) İstem 11'e göre farmasötik formülasyon olup, özelliği toplam formülasyonda dağıtıcı miktarının ağırlıkça %1.0 ile %15.0 arasında olmasıdır.
- 15 13) İstem 6'ya göre farmasötik formülasyon olup, özelliği lubrikantların magnezyum stearat, talk, kalsiyum stearat, magnezyum lauril sülfat, sodyum asetat, sodyum benzoat, polietilen glikol, sodyum stearil fumarat, sodyum lauril sülfat veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilmesidir.
- 14) İstem 6'ya göre farmasötik formülasyon olup, özelliği glidantların alüminyum silikat, kolloidal silikon dioksit, kolloidal silika, kalsiyum silikat, magnezyum silikat, magnezyum oksit, nişasta veya bunların karışımlarından oluşan gruptan seçilmesidir.
- 20 15) İstem 1'e göre farmasötik formülasyon olup, özelliği farmasötik formülasyonun, tabletler, kapsüller, ağızda dağılan tabletler, efervesan kompozisyonlar, sert veya yumuşak jelatin kapsüller, kaplanmış boncuk sistemleri, granüller, mikroküreler formunda olmasıdır.

TARİFNAME

LİNAGLİPTİN, METFORMİN VE BİR SGLT-2 İNHİBİTÖRÜ İÇEREN BİR FARMASÖTİK FORMÜLASYON

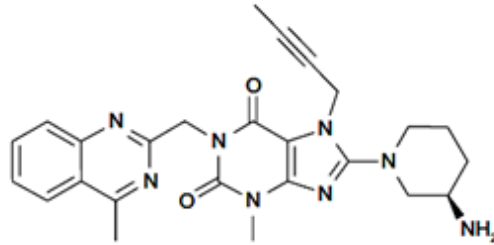
Buluşun Alanı

- 5 Mevcut buluş, linagliptin veya bunun tuzlarını, metformin veya bunun tuzlarını ve bir SGLT-2 inhibitörünü içeren bir farmasötik formülasyon ile ilgilidir.

Buluşun Arka Planı

Diabetes mellitus, bozulmuş sekresyon, azalmış insülin aktivitesi veya her iki faktörün bir kombinasyonu nedeniyle insülin etkisinin azaldığı veya hiç bulunmadığı bir grup karbonhidrat metabolizması bozukluğudur.

- 10 Linagliptin, tip 2 veya insüline bağımlı olmayan diyabet için kullanılır. Bu, glisemik kontrolü iyileştirmek için diyet ve egzersiz ek olarak kullanılan, seçici, oral yoldan uygulanan, ksantin bazlı bir dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) inhibitörüdür. DPP-4 inhibitörleri, inkretin hormonunu yıkan bir enzim olan DPP-4'ün etkisini bloke ederek çalışır. Vücutta glukagon benzeri peptit-1 (GLP-1) ve glukoz bağımlı insülinotropik peptit (GIP) olarak adlandırılan iki tip inkretin hormonu bulunur. Bu hormonlar, gıda
- 15 alımına yanıt olarak vücut tarafından doğal olarak üretilir. İşlevleri, vücudun yalnızca ihtiyaç duyulduğunda daha fazla insülin üretmesine yardımcı olmak ve ihtiyaç olmadığında karaciğer tarafından üretilen glikoz miktarını azaltmaktır. Linagliptin, DPP-4'e bağlanarak ve onun GLP-1'i ve GIP'yi parçalamasını önleyerek çalışır. Bu, vücuttaki bu hormonların seviyelerini artırır ve böylece kan şekerini kontrol etme üzerindeki etkilerini artırır.
- 20 Linagliptinin kimyasal adı 8-[(3R)-3-aminopiperidin-1-il]-7-but-2-in-1-il)-3-metil-1-[(4-metilkinazolin-2-il)metil]-3,7-dihidro-1H-purin-2,6-dion'dur ve kimyasal yapısı Formül I'de gösterilmiştir.

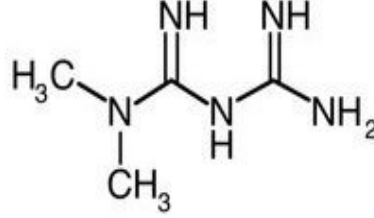


Formül I

- 25 Metformin, oral olarak uygulanan bir biguanid yapısına sahip olan bir antidiyabetiktir. Metformin hidroklorür beyaz ila beyazımsı bir kristalin bileşik olup, suda serbestçe çözünür ve aseton, eter ve kloroformda pratik olarak çözünmez. Metforminin oral dozları genellikle günde 500 ila 2500 mg

aralığında tavsiye edilir ve tek bir doz 500 ila 850 mg arasında değişkenlik gösterebilir. Tek başına veya sülfonilüreler, alfa-glukosidaz inhibitörleri veya insülin ile kombinasyon halinde kullanılır.

Metformin hidroklorürün kimyasal adı 1,1-dimetilbiguanid hidroklorür olup, aşağıda Formül II'de gösterilen kimyasal yapıya sahiptir.



Formül II

Linagliptinin metformin HCl ile kombinasyon tedavisi, tip II diyabetin daha da etkili bir tedavisini sağlar. Metformin ile kombinasyon halinde linagliptin, Birleşik Devletler'de Boehringer Ingelheim tarafından Jentaducto® markası altında pazarlanmaktadır.

- 10 Daha önce bir veya daha fazla oral anti-diyabetik madde ve/veya bir veya daha fazla enjekte edilebilir anti-diyabetik madde (örn. insülin) ile tedavi edilmiş olan bir memeli hastada tip 2 diyabetin tedavisi için kullanımı bilinmektedir. Kimi zaman bunlar yetersiz kabul edilmektedir.

Uzun süreli tedavi ile glisemik kontrolde sınırlı iyileşme gözlenmektedir. Ek olarak, yoğun tedavi altındaki hastalarda bile glisemik kontrol, β-hücre fonksiyonunun bozulmasıyla zaman içinde önemli

- 15 ölçüde bozulabilmektedir.

SGLT2 inhibitörü, nefrondaki sodyum-glikoz taşıyıcı proteinleri modüle eden ve tip II diabetes mellitus tedavisinde kullanılan bir ilaç sınıfıdır. Kan şekeri kontrolünün yanı sıra, gliflozinlerin tip II diyabetli hastalarda önemli kardiyovasküler faydalar sağladığı gösterilmiştir. SGLT2 inhibitörü, yaklaşık 0.5 ila yaklaşık 200 mg/gün arasındaki bir dozda uygulanır ve insülin veya diğer oral anti-diyabetik maddeler

- 20 de bir doktor tarafından reçete edilen bir dozda uygulanır.

Bu nedenle, glisemik kontrol açısından, hastalık modifiye edici özellikler açısından ve kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin azaltılması açısından iyi bir etkililiğe sahip olup, aynı zamanda gelişmiş bir güvenlik profili gösteren yöntemlere, ilaçlara ve farmasötik kombinasyonlara hâlâ bir ihtiyaç bulunmaktadır.

- 25 Bu buluşta ikiden fazla molekülün bir dozaj formunda kombine edilmesi hastanın uyumunu arttırmaktadır. Kombinasyon, ilgili önceki tekniğe ilave avantajlar kazandırmaktadır. "Kombinasyon"

terimi, ilaçlar birlikte uygulandıkları zaman, ilgili ilaçların ayrı ayrı kullanıldıkları zamanki bireysel etkilerinden daha yüksek bir kombine etki elde edilmesi anlamına gelmektedir. Öte yandan, mevcut buluşa göre kombine edilecek olan her ilacın daha düşük bir dozunun kullanılması, toplam dozajı azaltacaktır. Bunlar tedavi edilecek hastalar açısından avantajlıdır.

5 Buluşun Ayrıntılı Açıklaması

Mevcut buluşun ana amacı, bir memelide bir tip 2 diyabetin ve/veya kalp hastalığının tedavisinde kullanıma yönelik sinerjistik etkiye sahip olan linagliptin veya bunun tuzları, metformin veya bunun tuzları ve bir SGLT-2 inhibitörünü içeren stabil bir kombinasyon elde etmektir.

10 Mevcut buluşun bir başka amacı, linagliptin veya bunun tuzları, metformin veya bunun tuzları ve bir SGLT-2 inhibitörünü içeren bir formülasyon sağlamaktır.

Mevcut buluşun bir başka amacı, linagliptin veya bunun tuzlarını, metformin veya bunun tuzlarını ve bir SGLT-2 inhibitörünü içeren, istenen çözünme profiline, homojenliğe, yüksek stabiliteye ve akışkanlığa sahip olan bir formülasyon sağlamaktır.

Mevcut buluşun bir düzenlemesine göre farmasötik formülasyon aşağıdakileri içerir;

- 15
- Linagliptin veya bunun tuzları,
 - Metformin veya bunun tuzları,
 - Bir SGLT-2 inhibitörü.

Mevcut buluşun bir düzenlemesine göre, metformin hidroklorür ve linagliptin kullanılır.

20 SGLT2 inhibitörü, kanagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin, ertugliflozin, ipragliflozin, luseogliflozin, remogliflozin etabonat, tofogliflozin içeren gruptan seçilir.

Mevcut buluşun bir düzenlemesine göre, SGLT2 inhibitörü dapagliflozindir.

Mevcut buluşun bir düzenlemesine göre, SGLT2 inhibitörü empagliflozindir.

Mevcut buluşun bir düzenlemesine göre, SGLT2 inhibitörü kanagliflozindir.

Mevcut buluşun bir düzenlemesine göre, SGLT2 inhibitörü ertugliflozindir.

25 Mevcut buluşun bir düzenlemesine göre, SGLT2 inhibitörü ipragliflozindir.

Mevcut buluşun bir düzenlemesine göre, SGLT2 inhibitörü tofogliflozindir.

Mevcut buluşun bir düzenlemesine göre, SGLT2 inhibitörü luseogliflozindir.

Mevcut buluşun bir düzenlemesine göre SGLT2 inhibitörü remogliflozin etabonattır.

Mevcut buluşun bir düzenlemesine göre, toplam formülasyonda linagliptin veya bunun tuzlarının miktarı ağırlıkça %0.1 ile %3.0 arasındadır.

- 5 Mevcut buluşun bir düzenlemesine göre, toplam formülasyonda metformin veya bunun tuzlarının miktarı ağırlıkça %60.0 ile %80.0 arasındadır.

Mevcut buluşun bir düzenlemesine göre, toplam formülasyonda bir SGLT2 inhibitörünün miktarı ağırlıkça %0.1 ile %15.0 arasındadır.

Mevcut buluşun bir düzenlemesine göre, farmasötik formülasyon 5 mg miktarında linagliptin içerir.

- 10 Mevcut buluşun bir düzenlemesine göre, farmasötik formülasyon 500 mg ile 1000 mg arasında bir miktarda metformin içerir.

Mevcut buluşun bir düzenlemesine göre, farmasötik formülasyon 5 mg ile 300 mg arasında bir miktarda bir SGLT2 inhibitörü içerir.

- 15 Bu kombinasyon, kötüleşen kalp yetmezliğinin birinci epizodu (kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatış veya acil kalp yetmezliği viziti) veya kardiyovasküler nedenlere bağlı ölüm bileşik sonucu riskini azaltmak için de kullanılabilir.

- 20 Genel anlamda, bir formülasyonda sağlanan ekşiyanlar, bir etkin maddenin örn. çözünürlük, emilim, biyoyararlanım gibi fizikokimyasal ve farmakokinetik özelliklerini olumlu veya olumsuz etkileyebilir. Bu nedenle formülasyon geliştirilirken etkin maddelere eşlik eden ekşiyanlar dikkatli ve bilinçli bir şekilde seçilmelidir. Formülasyonlar, etkin madde ile ekşiyanlar arasında herhangi bir fizikokimyasal uyumsuzluğa sahip olmamalıdır.

Mevcut buluşun bu düzenlemesine göre, formülasyon ayrıca dolgu maddeleri, bağlayıcılar, dağıtıcılar, lubrikantlar, glidantlar veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilen farmasötik olarak kabul edilebilir en az bir ekşiyan içerir.

- 25 Uygun dolgu maddeleri, amonyum aljinat, kalsiyum karbonat, kalsiyum fosfat, kalsiyum fosfat dihidrat, nötr peletler, kalsiyum sülfat, selüloz asetat, sıkıştırılabilir şeker, eritritol, etilselüloz, fruktoz, gliseril palmitostearat, laktoz, mannitol, laktoz monohidrat, magnezyum karbonat, magnezyum oksit, maltodekstrin, maltoz, orta zincirli trigliseritler, mikrokristalin selüloz, polidekstroz, polimetakrilatlar,

sodyum aljinat, sodyum klorür, nişasta, sükröz, şeker küreleri, talk, polisorbata 80, ksilitol veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilir.

Mevcut buluşun bir düzenlemesine göre dolgu maddesi, mikrokristalin selüloz veya laktoz veya laktoz monohidrat veya mannitol veya bunların karışımlarıdır.

- 5 Mevcut buluşun bir düzenlemesine göre, toplam formülasyonda dolgu maddesinin miktarı ağırlıkça %10.0 ile %40.0 arasındadır. Dolgu maddesinin miktarı istenen akışkanlığı sağlar.

Mevcut buluşun avantajları daha da önemlidir çünkü üç etkin madde bir nihai dozaj formunda birleştirildiğinde, özellikle de etkin maddeler miktar bakımından çok farklı kullanıldıklarında homojenlik probleminin ortaya çıkması daha da muhtemeldir. Gelişmiş içerik tekdüzeliği, biyoyararlanımda etkili

- 10 biçimde belirgin bir artışa katkıda bulunur. Bu buluşta kullanılan bağlayıcı, istenen içerik tekdüzeliğini sağlar.

Uygun bağlayıcılar, polivinilpirolidon, karboksimetilselüloz sodyum, karboksimetilselüloz kalsiyum, selüloz asetat ftalat, nişasta, mısır nişastası, önceden jelatinize edilmiş nişasta, etilselüloz, gliseril behenat, hidrojene bitkisel yağ tip I, hidroksietil selüloz, hidroksietilmetil selüloz, hidroksipropil selüloz, hidroksipropil nişasta, hidroksipropil metil selüloz, polioksietilen-alkil eterler veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilir.

- 15

Mevcut buluşun bir düzenlemesine göre, bağlayıcı, karboksimetilselüloz sodyum veya polivinilpirolidon veya mısır nişastası veya HPMC veya bunların karışımlarıdır. Ayrıca bağlayıcılar, istenen stabilitenin sağlanmasına yardımcı olur.

- 20 Mevcut buluşun bir düzenlemesine göre, toplam formülasyonda bağlayıcının miktarı ağırlıkça %0.5 ile %10.0 arasındadır.

Uygun dağıtıcılar, krospovidon, kroskarmeloz sodyum, düşük ikameli hidroksipropil selüloz, kalsiyum karboksimetil selüloz, karboksimetil selüloz, sodyum aljinat, sodyum nişasta glikolat, sodyum glisin karbonat veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilir.

- 25 Mevcut buluşun bir düzenlemesine göre dağıtıcı, krospovidon veya kroskarmeloz sodyum veya bunların karışımlarıdır.

Mevcut buluşun bir düzenlemesine göre, toplam formülasyonda dağıtıcı miktarı ağırlıkça %1.0 ile %15.0 arasındadır. Oran, istenen çözünme profilini ve stabiliteyi sağlamaya yardımcı olur.

Uygun lubrikantlar magnezyum stearat, talk, kalsiyum stearat, magnezyum lauril sülfat, sodyum asetat, sodyum benzoat, polietilen glikol, sodyum stearil fumarat, sodyum lauril sülfat veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilir.

5 Mevcut buluşun bir düzenlemesine göre, lubrikant magnezyum stearat veya sodyum stearil fumarat veya talk veya bunların karışımlarıdır.

Uygun glidantlar, alüminyum silikat, koloidal silikon dioksit, koloidal silika, kalsiyum silikat, magnezyum silikat, magnezyum oksit, nişasta veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilir.

Mevcut buluşun bir düzenlemesine göre, glidant, koloidal silikon dioksittir.

10 Mevcut buluşun bir düzenlemesine göre, farmasötik formülasyon, tabletler, kapsüller, ağızda dağılan tabletler, efervesan kompozisyonlar, sert veya yumuşak jelatin kapsüller, kaplanmış boncuk sistemleri, granüller, mikroküreler formundadır.

Mevcut buluşun bir düzenlemesine göre, farmasötik formülasyon, tablet veya kapsül formundadır.

15 Mevcut buluşun bir düzenlemesine göre, tabletler, film kaplı tabletler, iki katmanlı tabletler, inley tabletler, ağızda dağılan tabletler, çok katmanlı tabletler, mini tabletler, bukkal tabletler, dil altı tabletler, efervesan tabletler, anında salımlı tabletler, değiştirilmiş salımlı tabletler, midede dağılan tabletleri içeren gruptan seçilir.

Mevcut buluşun bir düzenlemesine göre farmasötik formülasyon, film kaplı tablet veya iki katmanlı tablet veya çok katmanlı tablet veya değiştirilmiş salımlı tablet olarak formüle edilir.

20 Mevcut buluşun bir başka düzenlemesine göre, farmasötik formülasyon, sert kapsül, yumuşak kapsül ve enterik kapsül içeren gruptan seçilen kapsül formunda formüle edilir. Kapsül, örneğin mini kapsüller, mini tabletler, peletler, çekirdekler, aglomeratlar, granüller, tozlar, lipozomlar, küresel parçacıklar veya bunların karışımları gibi en az bir tip parçacık içerir.

25 Mevcut buluştaki farmasötik formülasyon, direk baskı, yaş veya kuru granülasyon, sıcak eriyik granülasyon, sıcak eriyik ekstrüzyon, akışkan yataklı granülasyon, ekstrüzyon/sferonizasyon, slugging (briket tablet basma), sprej kurutma ve solvent evaporasyon gibi teknikte iyi bilinen standart teknikler ve imalat prosesleri kullanılarak hazırlanabilir.

Mevcut buluşun bir başka düzenlemesine göre, formülasyon yaş veya kuru granülasyon tekniği kullanılarak hazırlanır.

Yaş granülasyonda solvent kullanılır. Uygun solventler, diklorometan, 0.1N HCl, su, metanol, etanol, izopropil alkol, benzil alkol, propilen glikol, polietilen glikol, gliserin, siklometikon, gliserin triasetat, dietilen glikol monoetil eter, propilen karbonat veya bunların karışımlarını içeren oluşan gruptan seçilir. Tercihen solvent, su veya etanol veya bunların karışımlarıdır.

- 5 Linagliptin, metformin ve bir SGLT-2 inhibitörü içeren bir farmasötik formülasyonu hazırlamaya yönelik bir yaş granülasyon prosesi aşağıdaki adımları içerir:
- a) Linagliptin, metformin ve kanagliflozin veya empagliflozin veya dapagliflozinin kroskarmeloz sodyum, mikrokristalin selüloz ile karıştırılması,
 - b) Karışımın sulu HPMC solüsyonu ile granüle edilmesi,
 - 10 c) Granüllerin kurutulması ve elekten geçirilmesi,
 - d) mg-stearat ile karıştırılması,
 - e) Karışımın tablete basılması,
 - f) PVA baz solüsyonu ile bir film kaplamanın gerçekleştirilmesi.

- Linagliptin, metformin ve bir SGLT-2 inhibitörü içeren bir farmasötik formülasyonu hazırlamaya yönelik bir direk baskı prosesi aşağıdaki adımları içerir:
- a) Linagliptin, metformin DC sınıfı ve kanagliflozin veya empagliflozin veya dapagliflozinin kroskarmeloz sodyum, mikrokristalin selüloz ile karıştırılması,
 - b) mg stearat ve sodyum stearil fumarat ilave edilmesi ve karıştırılması,
 - c) Karışımın tabletlere basılması,
 - 20 d) PVA baz solüsyonu ile bir film kaplamanın gerçekleştirilmesi.

Linagliptin, metformin ve bir SGLT-2 inhibitörü içeren iki katmanlı bir farmasötik formülasyonu hazırlamaya yönelik bir yaş granülasyon prosesi aşağıdaki adımları içerir:

- a) Birinci katman olarak; Karboksimetilselüloz sodyum (7 HF) sulu çözeltisi ve HPMC ile metforminin granüle edilmesi,
- 25 b) Granüllerin kurutulması ve mg-stearat ile karıştırılması,
- c) İkinci katman olarak; linagliptin, dapagliflozin, mannitol DC; önceden jelatinize edilmiş nişasta, mısır nişastası, kopovidon ve krosopovidon karıştırılır. Karışım mg-stearat ve talk ile yağlanır,
- d) İsteğe bağlı olarak linagliptin film kaplama solüsyonunda hazırlanıp tabletlerin üzerine kaplanabilir.

30

Örnek 1: Film kaplı tablet

Bileşenler	toplam formülasyonda ağırlıkça %
Linagliptin	0.1 – 3.0
Metformin	60.0 – 80.0
SGLT-2 inhibitörü	0.1 – 15.0
Dolgu maddesi	10.0 – 40.0
Bağlayıcı	0.5 – 10.0
Dağıtıcı	1.0 – 15.0
TOPLAM	100

Örnek 2; Bir tablet

Bileşenler	toplam formülasyonda ağırlıkça %	toplam formülasyonda ağırlıkça %
Linagliptin	0.1-3.0	0.31
Metformin	60.0-80.0	62.52
Dapagliflozin veya Empagliflozin veya Kanagliflozin	1.0 – 15.0	9.38
Kroskarmeloz sodyum	1.0-15.00	5.00
HPMC	0.5-10.0	1.00
Magnezyum stearat	0.1-3.0	0.60
MCC	10.0-40.0	21.19
TOPLAM ÇEKİRDEK	100	100
Film kaplama		
TOPLAM		

Örnek 3; Bir tablet

Bileşenler	toplam formülasyonda ağırlıkça %	toplam formülasyonda ağırlıkça %
Linagliptin	0.1-3.0	0.31
Metformin	60.0-80.0	62.00
Dapagliflozin veya Empagliflozin veya Kanagliflozin	1.0 – 15.0	9.30
Kopovidon	1.0-15.00	5.00
Arjinin	0.5-10.0	1.00
Magnezyum stearat	0.1-3.0	0.60
Kolloidal silikon dioksit	0.1-3.0	0.60
Mısır nişastası	10.0-40.0	21.0
TOPLAM ÇEKİRDEK	100	100
Film kaplama		
TOPLAM		

Örnek 4: Bir tablet

	Bileşenler	toplam formülasyonda ağırlıkça %	toplam formülasyonda ağırlıkça %
Birinci	Metformin	60.0-80.0	75.4
	Karboksimetilselüloz sodyum (7 HF)	0.5-7.0	1.5
	Hidroksipropil metilselüloz	0.5-7.0	1.5
	Sodyum stearil fumarat	0.1-3.0	0.45
İkinci Katman	Linagliptin	0.1-3.0	0.375
	Empagliflozin	1.0 – 15.0	1.88
	Mannitol DC	10.0 – 25.0	16.5
	Önceden jelatinize edilmiş nişasta	0.1-5.0	0.75
	Mısır nişastası	0.1-5.0	0.45
	Polivinilpirolidon	0.1-5.0	0.75
	Krospovidon	0.1-5.0	0.15
	Talk	0.1-3.0	0.11
	Magnezyum stearat	0.1-3.0	0.11
	TOPLAM	100	100

Örnek 5; Bir tablet

	Bileşenler	toplam formülasyonda ağırlıkça %	toplam formülasyonda ağırlıkça %
Birinci	Metformin	60.0-80.0	75.4
	Karboksimetilselüloz sodyum	0.5-7.0	1.5
	Hidroksipropil metilselüloz	0.5-7.0	1.5
	Sodyum stearil fumarat	0.1-3.0	0.45
İkinci Katman	Linagliptin	0.1-3.0	0.375
	Empagliflozin	1.0 – 15.0	1.88
	MCC	10.0 – 25.0	13.27
	Laktoz türevleri	0.5-7.0	3.6
	Kroskarmeloz sodyum	0.1-3.0	0.9
	Kolloidal silikon dioksit	0.1-3.0	0.3
	Sodyum stearil fumarat	0.1-3.0	0.45
	TOPLAM	100	100