ÖZET

SAKSAGLİPTİN, PİOGLİTAZON VE BİR SGLT-2 İNHİBİTÖRÜ İÇEREN BİR FARMASÖTİK FORMÜLASYON

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

ABSTRACT

A PHARMACEUTICAL FORMULATION COMPRISING SAXAGLIPTIN, PIOGLITAZONE AND A SGLT-2 INHIBITOR

The present invention relates to the pharmaceutical formulation comprising saxagliptin or salts thereof, pioglitazone or salts thereof and a SGLT-2 inhibitor.

İSTEMLER

1) Bir farmasötik formülasyon olup, aşağıdakileri içermektedir;
Saksagliptin veya bunun tuzları,
Pioglitazon 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 pioglitazon miktarının ağırlıkça %1.0 ile %15.0 arasında olmasıdır.

4) İstem 1'e göre farmasötik formülasyon olup, özelliği toplam formülasyonda saksagliptin miktarının ağırlıkça %0.1 ile %8.0 arasında olmasıdır.

5) İstem 1'e göre farmasötik formülasyon olup, özelliği toplam formülasyonda bir SGLT2 inhibitörünün miktarının ağırlıkça %0.5 ile %35.0 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 eksipiyan 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, manitol, laktoz monohidrat, magnezyum karbonat, magnezyum oksit, maltodekstrin, maltoz orta zincirli trigliseritler, mikrokristalin selüloz, polidekstroz, polimetakrilatlar, sodyum aljinat, sodyum klorür, sorbitol, nişasta, sukroz, şeker küreleri, sülfobutileter beta-siklodekstrin, talk, kitre, trehaloz, polisorbat 80, ksilitol veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilmesidir.

8) İstem 7'ye göre farmasötik formülasyon olup, özelliği dolgu maddesinin mikrokristalin selüloz veya laktoz veya laktoz monohidrat veya mannitol veya bunların karışımları olmasıdır.

9) İstem 7'ye göre farmasötik formülasyon olup, özelliği toplam formülasyonda dolgu maddesinin miktarının ağırlıkça %25.0 ile %75.0 arasında olmasıdır.

10) 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.

11) İstem 10'a göre farmasötik formülasyon olup, özelliği bağlayıcının karboksimetilselüloz kalsiyum veya hidroksipropil selüloz veya bunların karışımları olmasıdır.

12) 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.

13) İstem 12'ye göre farmasötik formülasyon olup, özelliği toplam formülasyonda dağıtıcı miktarının ağırlıkça %1.0 ile %10.0 arasında olmasıdır. Bu oran, istenen çözünme profilini ve stabiliteyi sağlamaya yardımcı olur.

14) İstem 6'ya göre farmasötik formülasyon olup, özelliği lubrikantların magnezyum stearat, kalsiyum stearat, çinko stearat, talk, sodyum klorat, magnezyum lauril sülfat, sodyum oleat, sodyum asetat, sodyum benzoat, polietilen glikol, sodyum stearil fumarat, sodyum lauril sülfat veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilmesidir.

15) İstem 1'e göre farmasötik formülasyon olup, özelliği formülasyonun, tabletler, kapsüller, ağızda dağılan tabletler, efervesan kompozisyonlar, sert veya yumuşak jelatin kapsüller, kaplanmış boncuk sistemleri, granüller, mikroküreler formunda olmasıdır.

CLAIMS

1) A pharmaceutical formulation comprises;
   Saxagliptin or salts thereof,
   Pioglitazone or salts thereof,
   A SGLT-2 inhibitor.

2) The pharmaceutical formulation according to claim 1, wherein SGLT2 inhibitor is selected from the group comprising canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin, ertugliflozin, ipragliflozin, luseogliflozin, remogliflozin etabonate, tofogliflozin.

3) The pharmaceutical formulation according to claim 1, wherein the amount of pioglitazone is between 1.0% and 15.0% by weight in the total formulation.

4) The pharmaceutical formulation according to claim 1, wherein the amount of saxagliptine is between 0.1% and 8.0% by weight in the total formulation.

5) The pharmaceutical formulation according to claim 1, wherein the amount of a SGLT2 inhibitor is between 0.5% and 35.0% by weight in the total formulation.

6) The pharmaceutical formulation according to claim 1, wherein further comprising at least one pharmaceutically acceptable excipient which is selected from the group comprising fillers, binders, disintegrants, lubricants, glidants or mixtures thereof.

7) The pharmaceutical formulation according to claim 6, wherein fillers are selected from the group comprising ammonium alginate, calcium carbonate, calcium phosphate, calcium phosphate dehydrate, neutral pellets, calcium sulfate, cellulose acetate, compressible sugar, erythritol, ethylcellulose, fructose, glyceryl palmitostearate, lactose, mannitol, lactose monohydrate, magnesium carbonate, magnesium oxide, maltodextrin, maltose, medium chain triglycerides, microcrystalline cellulose, polydextrose, polymethacrylates, sodium alginate, sodium chloride, sorbitol, starch, sucrose, sugar spheres, sulfobutylether beta-cyclodextrin, talc, tragacanth, trehalose, polysorbate 80, xylitol or mixtures thereof.

8) The pharmaceutical formulation according to claim 7, wherein the filler is microcrystalline cellulose or lactose or lactose monohydrate or mannitol or mixtures thereof.

9) The pharmaceutical formulation according to claim 7, wherein the amount of the filler is between 25.0% and 75.0 by weight in the total formulation.

10) The pharmaceutical formulation according to claim 6, wherein binders are selected from the group comprising polyvinylpyrrolidone, carboxymethyl cellulose sodium, carboxymethylcellulose calcium, cellulose acetate phthalate, starch, corn starch, pregelatinized starch, ethylcellulose, glyceryl behenate, hydrogenated vegetable oil type I, hydroxyethyl cellulose, hydroxyethylmethyl cellulose, hydroxypropyl cellulose, hydroxypropyl starch, hydroxypropyl methyl cellulose, polyoxyethilene-alkyl ethers or mixtures thereof.

11) The pharmaceutical formulation according to claim 10, wherein the binder is carboxymethylcellulose calcium or hydroxypropyl cellulose or mixtures thereof.

12) The pharmaceutical formulation according to claim 6, wherein disintegrants are selected from the group comprising crospovidone, croscarmellose sodium, low-substituted hydroxypropyl cellulose, calcium carboxymethyl cellulose, carboxymethyl cellulose, sodium alginate, sodium starch glycolate, sodium glycine carbonate or mixtures thereof.

13) The pharmaceutical formulation according to claim 12, wherein the amount of disintegrant is between 1.0% and 10.0% by weight in the total formulation. The ratio helps to provide the desired dissolution profile and stability.

14) The pharmaceutical formulation according to claim 6, wherein lubricants are selected from the group comprising magnesium stearate, calcium stearate, zinc stearate, talc, sodium chlorate, magnesium lauryl sulfate, sodium oleate, sodium acetate, sodium benzoate, polyethylene glycol, sodium stearyl fumarate, sodium lauryl sulphate or mixtures thereof.

15) The pharmaceutical formulation according to claim 1, wherein the formulation is in the form of tablets, capsules, orally disintegrating tablets, effervescent compositions, hard or soft gelatin capsules, coated bead systems, granules, microspheres.

TARİFNAME

SAKSAGLİPTİN, PİOGLİTAZON VE BİR SGLT-2 İNHİBİTÖRÜ İÇEREN BİR FARMASÖTİK FORMÜLASYON

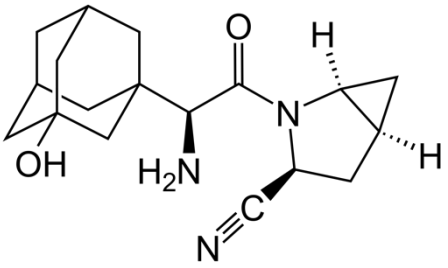
Buluşun Alanı

Mevcut buluş, saksagliptin veya bunun tuzlarını, pioglitazon veya bunun tuzlarını ve bir SGLT-2 inhibitörünü içeren 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.

Saksagliptin, tip 2 diabetes mellitus tedavisinde kullanılan bir dipeptidil peptidaz IV (DPP-IV) inhibitörüdür. 6,395,767 No'lu ABD Patenti saksagliptin bileşiğini açıklar.

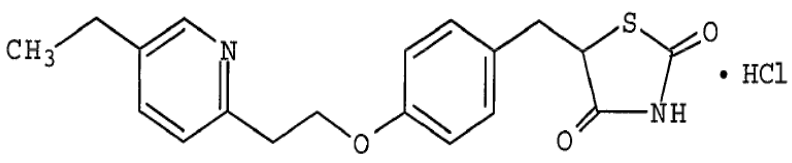


Formül I: Saksagliptin

Oral olarak uygulanan saksagliptin formülasyonlarını açıklayan birkaç patent başvurusu da bulunmaktadır, ancak bunların hiçbiri ağızda dağılan saksagliptin tabletlerini içermemektedir.

Pioglitazon oral olarak uygulanan bir antidiyabetiktir. Pioglitazon, esas olarak insülin direncini azaltarak etki gösteren tiazolinedionlar sınıfına aittir. Suda pratik olarak çözünmez.

Öte yandan, pioglitazon hidroklorürün kimyasal tanımı (+/-)-5-[[4-[2-(5-etil-2-piridinil)etoksi]fenil]metil]-2,4-tiyazolidindion hidroklorür'dür.



Formül II: Pioglitazon hidroklorür

Pioglitazon, EP0193256 numaralı patentte açıklanmıştır.

Dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) inhibitörü ve pioglitazon içeren çeşitli kombinasyon formülasyonları açıklanmıştır.

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 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 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.

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.

Buluşun Ayrıntılı Açıklaması

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

Mevcut buluşun bir başka amacı, saksagliptin veya bunun tuzları, pioglitazon veya bunun tuzları ve bir SGLT-2 inhibitörünü içeren bir formülasyon sağlamaktır.

Mevcut buluşun bir başka amacı, saksagliptin veya bunun tuzlarını, pioglitazon 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;

- Saksagliptin veya bunun tuzları,
- Pioglitazon veya bunun tuzları,
- Bir SGLT-2 inhibitörü.

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.

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 pioglitazon miktarı ağırlıkça %1.0 ile %15.0 arasındadır.

Mevcut buluşun bir düzenlemesine göre, toplam formülasyonda saksagliptin miktarı ağırlıkça %0.1 ile %8.0 arasındadır.

Mevcut buluşun bir düzenlemesine göre, toplam formülasyonda bir SGLT2 inhibitörünün miktarı ağırlıkça %0.5 ile %35.0 arasındadır.

Mevcut buluşun bir düzenlemesine göre, farmasötik formülasyon 15 mg ile 45 mg arasında bir miktarda pioglitazon içerir.

Mevcut buluşun bir düzenlemesine göre, farmasötik formülasyon 2,5 mg ile 5 mg arasında bir miktarda saksagliptin içerir.

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

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.

Genel anlamda, bir formülasyonda sağlanan eksipiyanlar, etkin maddelerin örn. çözünürlük, emilim, biyoyararlanım gibi fizikokimyasal ve farmakokinetik özelliklerini olumlu veya olumsuz etkileyebilir. Bu nedenle formülasyon geliştirilirken etkin maddelere eşlik eden eksipiyanlar dikkatli ve bilinçli bir şekilde seçilmelidir. Formülasyonlar, etkin maddeler ile eksipiyanlar 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 eksipiyan içerir.

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, manitol, laktoz monohidrat, magnezyum karbonat, magnezyum oksit, maltodekstrin, maltoz orta zincirli trigliseritler, mikrokristalin selüloz, polidekstroz, polimetakrilatlar, sodyum aljinat, sodyum klorür, sorbitol, nişasta, sukroz, şeker küreleri, sülfobutileter beta-siklodekstrin, talk, kitre, trehaloz, polisorbat 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.

Mevcut buluşun bir düzenlemesine göre, toplam formülasyonda dolgu maddesinin miktarı ağırlıkça %25.0 ile %75.0 arasındadır. Dolgu maddesinin miktarı istenen akışkanlığı ve stabiliteyi sağlar.

Mevcut buluşun avantajları daha da önemlidir çünkü homojenlik probleminin, üç etkin madde bir nihai dozaj formuna dahil edildiğinde, özellikle miktar bakımından çok farklı etkin maddeler kullanıldığında ortaya çıkma ihtimali daha da fazladır. Gelişmiş içerik tekdüzeliği, biyoyararlanımda etkili 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.

Mevcut buluşun bir düzenlemesine göre, bağlayıcı karboksimetilselüloz kalsiyum veya hidroksipropil selüloz veya bunların karışımlarıdır. Ayrıca bağlayıcılar istenen stabilitenin sağlanmasına yardımcı olur.

Mevcut buluşun bir düzenlemesine göre, toplam formülasyonda bağlayıcının miktarı ağırlıkça %0.5 ile %20.0 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.

Mevcut buluşun bu düzenlemesine göre dağıtıcı krospovidondur.

Mevcut buluşun bir düzenlemesine göre, toplam formülasyonda dağıtıcı miktarı ağırlıkça %1.0 ile %10.0 arasındadır. Oran, istenen çözünme profilini ve stabiliteyi sağlamaya yardımcı olur.

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

Mevcut buluşun bir düzenlemesine göre, lubrikant magnezyum stearattır.

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

Mevcut buluşun bir düzenlemesine göre, glidant kolloidal silikon dioksittir.

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.

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.

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.

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), sprey 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.

Örnek 1: Bir tablet veya bir kapsül

Bileşenler	**toplam formülasyonda ağırlıkça %**
Saksagliptin	0.1– 8.0
Pioglitazon	1.0 – 15.0
Empagliflozin veya dapagliflozin veya kanagliflozin	0.5– 35.0
Dolgu maddesi	25.0 – 75.0
Bağlayıcı	0.5 – 20.0
Dağıtıcı	1.0 -10.0
TOPLAM	**100**

Örnek 2: Bir tablet

	Bileşenler	**toplam formülasyonda ağırlıkça %**	**toplam formülasyonda ağırlıkça %**
Birinci Katman	Pioglitazon	1.0 – 15.0	9.9
	Karboksimetilselüloz sodyum	0.5 – 8.0	2.0
	Hidroksipropil metilselüloz	0.1 – 8.0	0.8
	Laktoz monohidrat	8.0 – 30.0	21.0
	Magnezyum stearat	0.05 – 3.0	0.1
İkinci Katman	Dapagliflozin	0.5-15.0	3.3
	Saksagliptin	0.1– 8.0	1.7
	MCC	20.0 – 45.0	38.0
	Laktoz	5.0 – 20.0	12.6
	Krospovidon	1.0 -10.0	4.3
	Kolloidal silikon dioksit	0.05 – 3.0	1.7
	Magnezyum stearat	0.05 – 3.0	0.8
	Film kaplama	1.0 – 5.0	3.8
	TOPLAM	**100**	**100**

Örnek 3: Bir tablet

	Bileşenler	**toplam formülasyonda ağırlıkça %**	**toplam formülasyonda ağırlıkça %**
Birinci Katman	Pioglitazon	1.0 – 15.0	6.69
	Karboksimetilselüloz sodyum	0.5 – 8.0	1.34
	Hidroksipropil metilselüloz	0.1 – 8.0	0.56
	Laktoz monohidrat	8.0 – 30.0	14.19
	Magnezyum stearat	0.05 – 3.0	0.07
İkinci Katman	Kanagliflozin	25.0 - 35.0	33.47
	Saksagliptin	0.1– 8.0	1.12
	MCC	20.0 – 45.0	25.66
	Laktoz	5.0 – 20.0	8.48
	Krospovidon	1.0 -10.0	2.90
	Kolloidal silikon dioksit	0.05 – 3.0	1.12
	Magnezyum stearat	0.05 – 3.0	0.56
	Film kaplama	1.0 – 5.0	3.85
	TOPLAM	**100**	**100**