ÖZET

AMORF DAPAGLIFLOZİN VE METFORMİN HİDROKLORÜR İÇEREN TABLET FORMÜLASYONLARI İÇİN BİR PROSES

Mevcut buluş, amorf dapagliflozin ve metformin hidroklorür içeren bir film kaplı tablet formülasyonunun hazırlanması için bir prosese ilişkindir. Proses, basit, hızlı, uygun maliyetli, zaman kazandıran ve endüstriyel olarak uygun bir proses olan ve her iki aktif bileşenin dezavantajlarını ortadan kaldırmak için oluşturulan yaş granülasyondur.

İSTEMLER

1. Bir film kaplı tabletin hazırlanmasına yönelik bir proses olup, özelliği amorf dapagliflozin ve metformin hidroklorür içermesi ve aşağıdaki adımları içermesidir:

    a) Amorf dapagliflozin, metformin hidroklorür, en az bir bağlayıcı, en az bir parçalayıcı ve en az bir dolgu maddesinin karıştırılması,
    b) Çözelti elde etmek için en az bağlayıcının bir çözücü içinde çözülmesi,
    c) Adım (a)'daki karışımın, adım (b)'deki çözelti ile granüle edilmesi.

2. İstem 1'e göre bir film kaplı tabletin hazırlanmasına yönelik proses olup, özelliği bağlayıcıların polivinilpirolidon, hidroksipropil metilselüloz, susuz laktoz, önceden jelatinize edilmiş nişasta, kalsiyum karbonat, kalsiyum fosfat dibazik, kalsiyum fosfat tribazik, kalsiyum sülfat, hidroksipropilselüloz, karboksimetilselüloz, metil selüloz, jelatin I, etil selüloz veya bunların karışımlarından oluşan gruptan seçilmesidir.

3. İstem 2'ye göre bir film kaplı tabletin hazırlanmasına yönelik proses olup, özelliği bağlayıcının polivinilpirolidon K90 F veya polivinilpirolidon VA 64 veya bunların karışımları olmasıdır.

4. İstem 3'e göre bir film kaplı tabletin hazırlanmasına yönelik proses olup, özelliği bağlayıcı miktarının toplam bileşim içinde ağırlıkça %2.0 ila %10.0, tercihen ağırlıkça %4.0 ila %8.0 olmasıdır.

5. İstem 1'e göre bir film kaplı tabletin hazırlanmasına yönelik proses olup, özelliği dolgu maddelerinin, mikrokristalin selüloz, laktoz, nişasta, mannitol, kalsiyum hidrojen fosfat dihidrat, dikalsiyum hidrojen fosfat anhidrat, kalsiyum fosfat trihidrat, silikon dioksit, nötr topaklar, magnezyum karbonat, magnezyum oksit, maltodekstrin, maltoz, orta zincirli trigliseritleri veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilmesidir.

6. İstem 5'e göre bir film kaplı tabletin hazırlanmasına yönelik proses olup, özelliği dolgu maddesinin mikrokristalin selüloz olmasıdır.

7. İstem 1'e göre bir film kaplı tabletin hazırlanmasına yönelik proses olup, özelliği parçalayıcıların, kroskarmeloz sodyum, sodyum nişasta glikolat, krospovidon, sodyum alginat, zamklar, nişasta ve magnezyum alüminyum silikat veya bunların bir karışımını içeren gruptan seçilmesidir.

8. İstem 7'ye göre bir film kaplı tabletin hazırlanmasına yönelik proses olup, özelliği parçalayıcının kroskarmeloz sodyum olmasıdır.

9. İstem 1'e göre bir film kaplı tabletin hazırlanmasına yönelik proses olup, özelliği adım (c)'de yaş granülasyon kullanılmasıdır.

10. İstem 1'e göre bir film kaplı tabletin hazırlanmasına yönelik proses olup, özelliği aşağıdaki adımları içermesidir:

a) Dapagliflozin, metformin hidroklorür, polivinilpirolidon K90 F, kroskarmeloz sodyum ve mikrokristalin selülozun karıştırılması,
b) Polivinilpirrolidon VA 64'ün saf suda çözülerek çözelti elde edilmesi,
c) Adım (a)'daki karışımın, adım (b)'deki çözelti ile granüle edilmesi.

11. İstem 1'e göre bir film kaplı tabletin hazırlanmasına yönelik proses olup, özelliği ayrıca aşağıdaki adımları içermesidir:

d) Karışımın akışkan yataklı kurutucuda kurutulması, ardından elekten geçirilmesi,
e) En az bir yağlayıcı ilave edilmesi ve karıştırılması,
f) Karışımın sıkıştırılarak bir tablet haline getirilmesi,
g) Tabletlerin film kaplama maddeleriyle kaplanması.

TARİFNAME

AMORF DAPAGLIFLOZİN VE METFORMİN HİDROKLORÜR İÇEREN TABLET FORMÜLASYONLARI İÇİN BİR PROSES

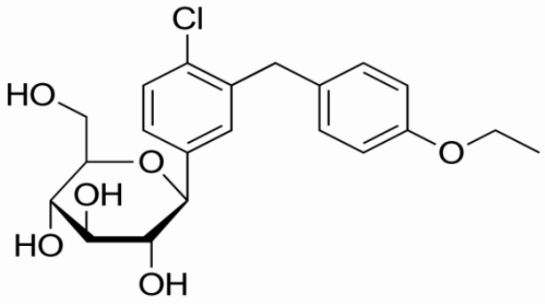
Buluşun Alanı

Mevcut buluş, amorf dapagliflozin ve metformin hidroklorür içeren bir film kaplı tablet formülasyonunun hazırlanması için bir prosese ilişkindir. Proses, basit, hızlı, uygun maliyetli, zaman kazandıran ve endüstriyel olarak uygun bir proses olan ve her iki aktif bileşenin dezavantajlarını ortadan kaldırmak için oluşturulan yaş granülasyondur.

Buluşun Geçmişi

Diyabet olarak bilinen diabetes mellitus, pankreasın yeterli insülin üretememesi veya vücudun insülini etkin bir şekilde kullanamaması sonucu ortaya çıkan ve insülin üreten hücrelerin azalmasıyla seyreden, ömür boyu süren kronik bir hastalıktır. İnsülin hormonunun olmaması veya işlevsiz olması durumunda kan şekeri yükselir. Ortaya çıkan yüksek kan şekeri, poliüri (sık idrara çıkma), polidipsi (artan susuzluk) ve polifaji (artan açlık) gibi klasik semptomlara neden olur. Şu anda bilinen üç tip diyabet vardır: tip 1 diyabet (tip 1), tip 2 diyabet (tip 2) ve gestasyonel diyabet. Gestasyonel diyabet, yüksek kan şekeri seviyeleri geliştiren gebe kadınlarda görülür. Tip 1 diyabet, vücudun insülin üretememesinden kaynaklanır ve insülin enjeksiyonu gerektirir. Son olarak, tip 2 diyabette vücut ya insülinin etkilerine direnir ya da normal bir glikoz seviyesini korumak için yeterli insülin üretmez. Bu üç diyabet tipinden tip 2 diyabet, dünya çapında 171 milyondan fazla insanı etkileyen en yaygın tiptir.

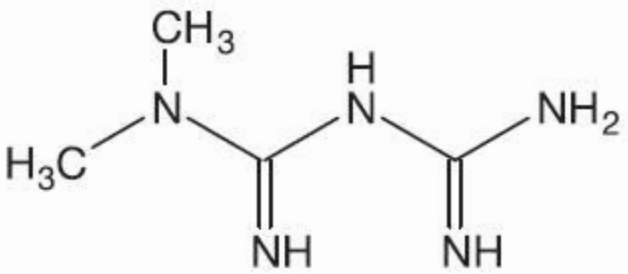
Dapagliflozin, bir sodyum-glukoz kotransporter 2 inhibitörüdür (SGLT2). SGLT2, glukozun çoğunun renal tübül lümeninden geri emiliminden sorumlu bir taşıyıcıdır. SGLT2, proksimal renal tübüllerde eksprese edilir. Dapagliflozin, SGLT2'yi inhibe ederek filtrelenmiş glukozun yeniden emilimini azaltır ve glukozun böbrek eşiğini düşürür. Bu, idrarla glukoz atılımını ve kan şekeri kontrolünü iyileştirir. (1S)-1,5-Anhidro-1-C-[4-kloro-3-[(4-etoksifenil)metil]fenil]-D-glusitol veya (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(3-(4-etoksibenzil)-4-klorofenil)-6-hidroksimetiltetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol olarak da bilinen Dapagliflozin, Formül I'in yapısı ile temsil edilir.



Formül I

Dapagliflozin ilk kez US 6515117 (2003, Bristol-Myers Squibb) patentinde açıklanmıştır.

Metformin, glukoz toleransını iyileştiren ve diğer oral antidiyabetik ajanlardan farklı mekanizmalarla hem bazal hem de postprandial plazma glukoz düzeylerini düşüren bir antihiperglisemik ajandır. Metformin, hepatik glukoneogenezi azaltır, glukozun bağırsak emilimini azaltır ve periferik glukoz alımını ve kullanımını artırarak insülin duyarlılığını artırır. Metformin tedavisi ile açlık insülin seviyeleri ve gün boyu plazma insülin yanıtı esasen düşebilirken insülin sekresyonu değişmeden kalır. N,N-dimetilimidodikarbonimidik diamid veya 1,1-Dimetilbiguanid veya N,N-dimetildiguanid veya N,N-Dimetilguanilguanidin olarak da bilinen metformin, Formül II'deki kimyasal yapı ile temsil edilir.



Formül II

Metformin, ilk kez US 3174901 (1965, Jan Marcel Didier Aron-Samuel) patentinde açıklanmıştır.

EP2498758B1 dökümanı, bir birinci katman içeren iki katmanlı tabletleri açıklar, burada birinci katman yavaş salımlı metformin iken ikinci katman çabuk salımlı dapagliflozin molekülüdür.

EP2498759B1 dökümanı, bir dapagliflozin ve metformin kombinasyonu içeren bir çabuk salımlı formülasyonun hazırlanması için bir prosesi açıklar.

WO 2017/098481 dökümanı, girdi karışımının en az %90'ı kadar tutulan karbon dioksit içeriğine ve farklı bir antidiyabetik ajana sahip metformin içeren bir efervesan kombinasyonu açıklar.

Dapagliflozin doğası gereği higroskopiktir. Nemi emer ve işlenmesi ve taşınması zor olan ve sonuçta dozaj formunda içerik homojenliği sorunlarına yol açabilecek yapışkan topaklar oluşturur. Dapagliflozin bazının solvatlarına kıyasla düşük çözünürlüğü ve stabilitesi, ilacın zayıf biyoyararlanımına yol açabilir.

Dapagliflozin içeren birkaç katı form teknikte biliniyor olmasına rağmen, biyoyararlanım ve güvenlik açısından iyi veya hatta optimal bir form bulmak, özellikle bileşik birçok polimorfik form oluşturduğu zaman önemli bir zorluk olarak kalmaya devam etmektedir. Dapagliflozin içeren katı formların tümü stabilite, akış özellikleri, sıkıştırılabilirlik, çözünme hızı açısından eşit derecede uygun değildir.

Buluş, çözünme profilini iyileştirmek için amorf bir dapagliflozin formu sağlar. Amorf form kristal formdan daha iyi çözünür olmasına rağmen, dapagliflozinin amorf formunun kristalleşme ile sonuçlanan zayıf fiziksel stabilite ve bozunma ile sonuçlanan zayıf kimyasal stabilite gibi dezavantajları vardır.

Metformin, çok zayıf sıkıştırılabilir bir etken maddedir ve metformin bir bileşim içinde yüksek miktarlarda bulunur. Problem, bazı içerik tekdüzelik problemlerine neden olur.

Bu nedenle, amorf dapagliflozin ve metformin içeren, arzu edilen stabiliteye, çözünme profiline, sertliğe ve sıkıştırılabilirliğe sahip bir tablet sağlayan, bir film kaplı tabletin hazırlanması için bir prosese ihtiyaç vardır, başka bir deyişle etken maddelerde görülen dezavantajların üstesinden gelinebilmelidir.

Buluşun Detaylı Açıklaması

Mevcut buluşun ana amacı, etken maddelerin neden olduğu problemleri ortadan kaldırmak ve ilgili tekniğin bilinen durumuna ilave avantajlar getirmektir.

Mevcut buluşun bir diğer amacı, tercih edilen yardımcı maddeler kullanılarak hazırlanan ve üretim prosesinin homojen, sıkıştırılabilir ve ideal partikül özelliklerine sahip akışkan bir toz karışımı sağlamaktır. İyi bir gevrekliğe sahiptir ve kapaklama problemi gözlenmez. Uygun bir çözünme profiline sahiptir ve raf ömrü boyunca stabildir.

Mevcut buluşun başka bir amacı, istenen stabiliteye, çözünme profiline, sertliğe ve sıkıştırılabilirliğe sahip amorf dapagliflozin ve metformin hidroklorür içeren bir film kaplı tablet formülasyonu için bir proses sağlamaktır.

Bu buluşta birden fazla molekülün tek bir dozaj formunda birleştirilmesi hastanın uyumunu artırmaktadır. Bu kombinasyon hastaların yaşam kalitesini arttırırken, bir taraftan da birden fazla molekülü tek dozaj formunda birleştirmek yan etkileri de azaltmaktadır.

Yukarıdaki teknik göz önünde bulundurulduğunda bir dapagliflozin formundan oluşan etkili bir katı farmasötik formülasyona hala ihtiyaç vardır. Buluş, amorf bir dapagliflozin ve metformin HCl formu içeren bir film kaplı tablet için bir proses sağlar. Amorf formlar kimi zaman kristal formlardan daha iyi çözünür olsalar da, su aktivitesi ve/veya stabilite gerekçelerinden dolayı sıklıkla tercih edilen form değildirler. Bununla birlikte, mevcut buluş, yukarıda bahsedilen tüm problemleri ortadan kaldırmakta ve ilgili önceki tekniğe ilave avantajlar getirmektedir.

Dapagliflozinin amorf formunun kullanılması, çözünmeyi iyileştirmektedir. Amorf katılar, kristalli malzemelere kıyasla daha yüksek görünür çözünürlük değerleri ve daha hızlı çözünme oranları sergiledikleri için, zayıf çözünür bileşiklerin çözünmesinini ve oral emilimini iyileştirmek için yaygın olarak kullanılır. Bununla birlikte, kristalleşme ile sonuçlanabilen zayıf fiziksel stabilite ve bozunmaya yol açabilen zayıf kimyasal stabilite gibi dezavantajları da bulunmaktadır. Yarı kararlı formlar olduklarından, amorf bileşiklerin geliştirilmesi, kristalleşmeyi önlemek ve amorf durumu korumak için gereken taşıma, depolama ve işleme koşullarının daha iyi anlaşılmasını gerektirir. Amorf katı dispersiyonlar, bir polimer veya polimer karışımları ile karıştırılmış amorf bir API olarak tanımlanırlar. Polimer, ilacın kimyasal potansiyelini düşürerek ve kristalleşme için gereken aktivasyon enerjisini artırarak amorf ilacı stabilize eder, bu da daha iyi fiziksel ve kimyasal stabilite, daha yüksek görünür çözünürlük ve daha hızlı çözünme ile sonuçlanır. Bu amaçla özellikle ortalama K değeri 11-95 olan polimerlere sahip polivinilpirolidon kullanımı, istenen stabiliteye, çözünme profiline, sertliğe ve sıkıştırılabilirliğe sahip bir tablet sağlar, başka bir deyişle etken maddelerde görülen dezavantajların üstesinden gelinebilir.

Amorf dapagliflozin, tek tek bileşim birimlerinde etken madde içeriğinin tekdüzeliği ile ilgili olarak bileşimin imalatı sırasında önemli problemlere yol açabilen küçük oranlarda kullanılır. İçeriğin tekdüzeliği problemleri nedeniyle, etken madde birkaç yardımcı maddeyle etkileşime girebilir. İçerik tekdüzeliğinin ilacın çözünmesinde önemli rol oynadığını yansıtır. Özellikle bu nedenle hem kuru karışımda hem de granülasyon solüsyonunun hazırlanmasında bağlayıcı kullandık. Hem kuru karışımda hem de granülasyon çözeltisinin hazırlanmasında bir bağlayıcının kullanılmasının şaşırtıcı bir şekilde istenen stabiliteyi, içerik tekdüzeliğini, akışkanlığı ve homojenliği sağladığını gördük.

Mevcut buluşun bir yapılanmasına göre, film kaplı tablet yaş granülasyonla hazırlanır. Böylece her iki aktif bileşenin dezavantajlarını ortadan kaldırmak için kolay bir yöntem oluşturulmuştur. Yaş granülasyon prosesi, etken maddelerin ayrışmasını etkili bir şekilde engeller, bu sayede istenen stabilite, tablet sertliği, içerik tekdüzeliği ve sıkıştırılabilirlik gözlenir.

Mevcut buluşun bir yapılanmasına göre, bir film kaplı tabletin hazırlanmasına yönelik amorf dapagliflozin ve metformin hidroklorür içeren bir proses, aşağıdaki adımları içerir:

a) Amorf dapagliflozin, metformin hidroklorür, en az bir bağlayıcı, en az bir parçalayıcı ve en az bir dolgu maddesinin karıştırılması,
b) Çözelti elde etmek için en az bağlayıcının bir çözücü içinde çözülmesi,
c) Adım (a)'daki karışımın, adım (b)'deki çözelti ile granüle edilmesi.

Böylece hem aktif bileşenlerin dezavantajlarını ortadan kaldırmak için kolay bir yöntem oluşturulur hem de yöntem basit ve uygun maliyetli bir yöntem olur. Ayrıca bu proses istenen çözünme profilinin sağlanmasına yardımcı olur.

Mevcut buluşun bir yapılanmasına göre, amorf dapagliflozin miktarı, toplam bileşim içinde ağırlıkça %0.05 ila %3.0, tercihen ağırlıkça %0.1 ila %2.0'dır.

Mevcut buluşun bir yapılanmasına göre, metformin HCl miktarı, toplam bileşim içinde ağırlıkça %65.0 ila %80.0, tercihen ağırlıkça %68.0 ila %75.0'dır.

Proseste metformin HCl ve dapagliflozin en az bir parçalayıcı ve en az bir dolgu ve en az bir bağlayıcı ile aynı anda tanka alınır. Böylece aktif bileşen kaybı olmaksızın istenen karışım elde edilebilir.

Buluşun bir yapılanmasına göre, en az bir bağlayıcı bir çözücü içinde çözülür ve bir bağlayıcı çözeltisi elde edilir. Bu nedenle etken maddelerin ve yardımcı maddelerin ideal bir şekilde birbirine yapışmasını temin eder ve homojen granül birimleri sağlar. Bu sayede üründe görülebilecek olası karışım tekdüzeliği ve içerik tekdüzeliği problemlerinin önüne geçilmektedir.

Uygun bağlayıcılar, polivinilpirolidon, hidroksipropil metilselüloz, laktoz susuz, önceden jelatinize edilmiş nişasta, kalsiyum karbonat, kalsiyum fosfat dibazik, kalsiyum fosfat tribazik, kalsiyum sülfat, hidroksipropilselüloz, karboksimetilselüloz, metil selüloz, jelatin I, etil selüloz veya bunların karışımlarından oluşan gruptan seçilir.

Mevcut buluşun bir yapılanmasına göre, bağlayıcı, ortalama K değeri aralığı 10-100 olan polivinilpirolidondur. Bağlayıcı olarak özellikle polivinilpirolidon K90 F veya polivinilpirolidon VA 64 kullanılmaktadır.

Polivinilpirolidon örnekleri;

Polivinilprolidon Tipleri	K Değeri	Tipik Viskozite Aralığı
Polivinilprolidon 12	10-14	1.3-2.3 mPa.s
Polivinilprolidon 17	15-18	1.5-3.5 mPa.s
Polivinilprolidon 25	20-27	3.5-5.5 mPa.s
Polivinilprolidon 30	27-32	5.5-8.5 mPa.s
Polivinilprolidon VA 64	25-70	100-500 mPa.s
Polivinilprolidon K 90 F	80-100	300-700 mPa.s

Mevcut buluşun bir yapılanmasına göre, bağlayıcı polivinilpirolidon K90 F veya polivinilpirolidon VA 64 veya bunların karışımlarıdır. Özellikle polivinilpirolidon polimerlerinin bağlayıcı olarak kullanılmasının dapagliflozinin amorf formda kristalleşmesini engellediği gözlemlenmiştir. Polivinilprolidon VA 64 ve polivinilprolidon K90 F kombinasyonunun formülasyonumuzun stabilizasyonunda oldukça başarılı sonuçlar verdiği görülmektedir.

Mevcut buluşun bir yapılanmasına göre, bağlayıcıların miktarı toplam bileşim içinde ağırlıkça %2.0 ila %10.0, tercihen ağırlıkça %4.0 ila %8.0'dır.

Uygun dolgu maddeleri, mikrokristalin selüloz, laktoz, nişasta, mannitol, kalsiyum hidrojen fosfat dihidrat, dikalsiyum hidrojen fosfat anhidrat, kalsiyum fosfat trihidrat, silikon dioksit, nötr topaklar, magnezyum karbonat, magnezyum oksit, maltodekstrin, maltoz, orta zincirli trigliseritleri veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilir.

Mevcut buluşun bir yapılanmasına göre dolgu maddesi mikrokristalin selülozdur.

Mevcut buluşun bir yapılanmasına göre, dolgu maddelerinin miktarı, toplam bileşim içinde ağırlıkça %10.0 ila %25.0, tercihen ağırlıkça %14.0 ila %22.0'dır.

Uygun parçalayıcılar, kroskarmeloz sodyum, sodyum nişasta glikolat, krospovidon, sodyum alginat, zamklar, nişasta ve magnezyum alüminyum silikat veya bunların bir karışımını içeren gruptan seçilir.

Mevcut buluşun bir yapılanmasına göre, parçalayıcı, kroskarmeloz sodyumdur. Bu parçalayıcı tercih edildiğinde, formülasyon uygun bir in vitro ve in vivo profile sahiptir.

Mevcut buluşun bir yapılanmasına göre, parçalayıcıların miktarı, toplam bileşim içinde ağırlıkça %1.0 ila %5.0'dır.

Mevcut buluşun bir yapılanmasına göre çözücüler, saf su, propilen glikol, gliserin, etanol, polietilen glikol veya bunların karışımlarından oluşan gruptan seçilir.

Mevcut buluşun bir yapılanmasına göre çözücü, saf sudur.

Mevcut buluşun bir yapılanmasına göre, adım (c)'de yaş granülasyon kullanılır.

Mevcut buluşun avantajları daha da önemlidir, çünkü iki etken madde bir son dozaj formuna dahil edildiğinde, özellikle miktar bakımından çok farklı iki etken madde kullanıldığında homojenlik probleminin, ortaya çıkma olasılığı daha da fazladır. İyileştirilmiş içerik tekdüzeliği, biyoyararlanımda belirgin bir artışa etkili bir şekilde katkıda bulunur. İyileştirilmiş içerik tekdüzeliği ayrıca ilaç maddesi miktarının çok yüksek olacağı olası aksi bir durumda toksisiteyi önlemeye de yardımcı olur.

Mevcut buluşun bir yapılanmasına göre, bir film kaplı tabletin hazırlanmasına yönelik dapagliflozin ve metformin hidroklorür içeren bir proses, aşağıdaki adımları içerir:

a) Dapagliflozin, metformin hidroklorür, polivinilpirolidon (K90 F), kroskarmeloz sodyum ve mikrokristalin selülozun karıştırılması,
b) Polivinilpirrolidon (VA 64)'un saf suda çözülerek çözelti elde edilmesi,
c) Adım (a)'daki karışımın, adım (b)'deki çözelti ile granüle edilmesi,

Mevcut buluşun bir yapılanmasına göre, film kaplı tabletin hazırlanmasına yönelik proses ayrıca aşağıdaki adımları içerir:

d) Karışımın akışkan yataklı kurutucuda kurutulması, ardından elekten geçirilmesi,
e) En az bir yağlayıcı ilave edilmesi ve karıştırılması,
f) Karışımın sıkıştırılarak bir tablet haline getirilmesi,
g) Tabletlerin film kaplama maddeleriyle kaplanması.

Akışkan yataklı kurutucuda kurutulan granüllerin sıkıştırılabilirlik özelliklerinin oldukça iyi olduğu gözlemlenmiştir. İdeal baskı özellikleri, yüksek baskı hızıyla çalışmaya izin vermiştir. Tablet baskı süreleri, yüksek baskı hızı ile çalışmaya imkan verdiği için minimuma iner.

Uygun kayganlaştırıcılar, magnezyum stearat, silika koloidal susuz, sodyum stearil fumarat, talk, polietilen glikol, stearik asit, alüminyum silikat veya bunların karışımlarından oluşan gruptan seçilir.

Mevcut buluşun bir yapılanmasına göre, kayganlaştırıcı magnezyum stearattır.

Mevcut buluşun bir yapılanmasına göre, yağlayıcıların miktarı, toplam bileşim içinde ağırlıkça %0.1 ila %5.0, tercihen ağırlıkça %0.1 ila %3.0'dır.

Film kaplama, mevcut buluş için önemlidir çünkü dapagliflozin nemi emer, film kaplama, stabiliteteyi korumak için bileşimi neme ve ışığa karşı korur. Film kaplı tablet, film kaplama için kaplama maddeleri içerir.

Uygun kaplama maddeleri, polimetakrilatlar, hidroksipropil metilselüloz, laktoz monohidrat, talk, hidroksipropil selüloz, polivinil alkol (PVA), polietilen glikol (PEG), talk, gliserin, polivinil alkol-polietilen glikol kopolimerleri (Kollicoat® IR), etilselüloz dispersiyonları (Surelease®), polivinilprolidon, polivinilprolidon-vinil asetat kopolimeri (PVP-VA), Demir oksit, her türlü Opadry®, pigmentler, boyalar, titanyum dioksit, renklendiriciler veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilir.

Mevcut buluşun bir yapılanmasına göre, kaplama maddeleri polivinil alkol, talk, titanyum dioksit, polietilen glikol, demir oksittir.

Mevcut buluşun bir yapılanmasına göre, kaplama maddelerinin miktarı, toplam bileşim içinde ağırlıkça %1.0 ila 5.0'dır.

Mevcut buluşun bir yapılanmasına göre, mevcut buluştaki film kaplı tablet, dapagliflozin ve metformin HCl, polivinilpirolidon K90 F, polivinilpirolidon VA 64, mikrokristalin selüloz, kroskarmeloz sodyum, magnezyum stearat içerir.

Örnek 1: Film kaplı tablet

Bileşenler	**Bir tablet içindeki bileşenler (%) (ağırlıkça)**
Amorf dapagliflozin	0.05 – 3.0
Metformin HCl	65.0 – 80.0
Polivinilpirolidon VA 64	1.0 – 5.0
Polivinilpirolidon K90 F	1.0 – 5.0
Mikrokristalin selüloz	10.0 – 25.0
Kroskarmeloz sodyum	1.0 – 5.0
Magnezyum stearat	0.1 – 5.0
Film kaplama maddeleri (kısmen hidrolize polivinil alkol, talk, titanyum dioksit, polietilen glikol, demir oksit sarı veya kırmızı)	1.0 – 5.0
Toplam	**100**

Örnek 2: Film kaplı tablet

Bileşenler	**Bir tablet içindeki bileşenler (%) (ağırlıkça)**
Amorf dapagliflozin	0.4
Metformin HCl	70.3
Polivinilpirolidon VA 64	3.5
Polivinilpirolidon K90 F	1.4
Mikrokristalin selüloz	18.4
Kroskarmeloz sodyum	2.1
Magnezyum stearat	1.0
Film kaplama maddeleri (kısmen hidrolize polivinil alkol, talk, titanyum dioksit, polietilen glikol, demir oksit sarı veya kırmızı)	3.0
Toplam	**100**

Örnek 1 veya 2 için bir proses;

a) Amorf dapagliflozin, metformin hidroklorür, polivinilpirolidon K90 F, kroskarmeloz sodyum ve mikrokristalin selülozun karıştırılması,
b) Polivinilpirrolidon VA 64'ün saf suda çözülerek çözelti elde edilmesi,
c) Adım (a)'daki karışımın, adım (b)'deki çözelti ile granüle edilmesi,
d) Karışımın akışkan yataklı kurutucuda kurutulması, ardından elekten geçirilmesi,
e) Magnezyum stearat ilave edilmesi ve karıştırılması,
f) Karışımın sıkıştırılarak bir tablet haline getirilmesi,
g) Tabletlerin film kaplama maddeleriyle kaplanması.