ÖZET

SAKSAGLİPTİN VE EN AZ BİR ANTİOKSİDAN İÇEREN DİREKT BASKIYLA HAZIRLANMIŞ KATI FARMASÖTİK KOMPOZİSYONLAR

Mevcut buluş, saksagliptin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu veya kristalin polimorfunu içeren katı farmasötik kompozisyonların hazırlanmasına yönelik etkin maddenin en az bir antioksidan ile direkt basılmasını, böylece istenen stabilite ve farmakoteknik özelliklerin sağlanmasını içeren bir yöntemle ilgilidir.

İSTEMLER

1. Saksagliptin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu veya kristalin polimorfunu içeren katı farmasötik kompozisyonların hazırlanması için etkin maddenin en az bir antioksidan ile direkt basılmasını içeren bir yöntemdir.

2. İstem 1'e göre yöntem olup, özelliği antioksidanın saksagliptine veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzuna veya kristalin polimorfuna ağırlık oranının 2.0 ile 10.0 arasında, tercihen 4.0 ile 8.0 arasında olmasıdır.

3. İstem 1'e göre yöntem olup, özelliği antioksidanların, askorbik asit, sodyum askorbat, askorbil palmitat, eritorbik asit, bütillenmiş hidroksi anizol, bütillenmiş hidroksi toluen, propil galat, sodyum sülfit, sodyum metabisülfit, sodyum bisülfit, tiyoglikolik asit, alfa tokoferol, tokoferol, tiogliserol, tiogallik asit, sistein, glutatyon, sisteamin, dihidrolipoik asit, lipoik asit, tioredoksin, propil gallat, etil gallat, metil gallat, lauril gallat veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilmesidir.

4. İstem 1'e göre yöntem olup, özelliği antioksidanın, alfa tokoferol, askorbik asit, sodyum askorbat, askorbil palmitat, eritorbik asit, propil gallat, etil gallat, metil gallat, lauril gallat veya bunların karışımları olmasıdır.

5. İstem 1'e göre yöntem olup, özelliği saksagliptin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun veya kristalin polimorfunun, saksagliptin hidroklorür dihidrat olarak mevcut olmasıdır.

6. İstem 1'e göre yöntem olup, özelliği saksagliptin hidroklorür dihidrat kompozisyonlarının, etkin maddenin askorbik asit ile direkt basılmasını içermesidir.

7. İstem 1'e göre yöntem olup, özelliği kompozisyonun, dolgu maddeleri, dağıtıcılar veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilen en az bir farmasötik olarak kabul edilebilir eksipiyan içermesidir.

8. İstem 7'ye göre yöntem olup, özelliği aşağıdaki adımları içermesidir;

   a) Saksagliptin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu veya kristalin polimorfu ile en az bir antioksidanın karıştırılması,
   b) En az bir dağıtıcının ilave edilmesi ve ardından karıştırılması,
   c) En az bir dolgu maddesinin ilave edilmesi ve ardından karıştırılması.

9. İstem 8'e göre yöntem olup, özelliği dağıtıcıların, mannitol, nişasta, krospovidon, kroskarmeloz sodyum, düşük ikameli hidroksipropil selüloz, karboksimetil selüloz, sodyum karboksimetil selüloz, kalsiyum karboksimetil selüloz, sodyum karboksimetil nişasta, hidroksimetil nişasta veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilmesidir.

10. İstem 8'e göre yöntem olup, özelliği dolgu maddelerinin talk, susuz laktoz, mikrokristalin selüloz, dikalsiyum fosfat dihidrat, amonyum aljinat, kalsiyum karbonat, kalsiyum fosfat, kalsiyum sülfat, selüloz, selüloz asetat, dekstratlar, dekstrin, dekstroz, eritritol, etilselüloz, mannitol, magnezyum karbonat, magnezyum oksit, maltodekstrin, polidekstroz, polimetakrilatlar, sodyum aljinat, sodyum klorür, nişasta, şeker küreleri, sülfobütileter beta-siklodekstrin, polisorbat 80, ksilitol veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilmesidir.

11. İstem 8'e göre yöntem olup, özelliği aşağıdaki adımları içermesidir;

a) Saksagliptin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu veya kristalin polimorfu ile en az bir antioksidanın karıştırılması,
b) Mannitol ilave edilmesi ve ardından karıştırılması,
c) Laktoz anhidrat ilave edilmesi ve ardından karıştırılması,
d) Talk ilave edilmesi ve ardından karıştırılması.

12. İstem 1'e göre yöntem olup, özelliği kompozisyonun ayrıca en az bir lubrikant içermesidir.

13. İstem 12'ye göre yöntem olup, özelliği lubrikantların, stearik asit, sodyum stearil fumarat, magnezyum stearat, sodyum lauril sülfat, çinko stearat, kalsiyum stearat, mineral yağ, talk, polietilen glikol, gliseril monostearat, gliseril palmitostearat, magnezyum lauril sülfat, fumarik asit, çinko stearat veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilmesidir.

14. İstem 12'ye göre yöntem olup, özelliği lubrikantın stearik asit olmasıdır.

15. İstem 1'e göre yöntem olup, özelliği katı farmasötik kompozisyonların film kaplı tablet formunda olmasıdır.

TARİFNAME

SAKSAGLİPTİN VE EN AZ BİR ANTİOKSİDAN İÇEREN DİREKT BASKIYLA HAZIRLANMIŞ KATI FARMASÖTİK KOMPOZİSYONLAR

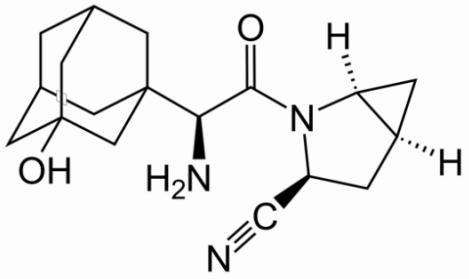
Buluşun Alanı

Mevcut buluş, saksagliptin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu veya kristalin polimorfunu içeren katı farmasötik kompozisyonların hazırlanmasına yönelik etkin maddenin en az bir antioksidan ile direkt basılmasını, böylece istenen stabilite ve farmakoteknik özelliklerin sağlanmasını içeren bir yöntemle ilgilidir.

Buluşun Geçmişi

DPP-IV (dipeptidil peptidaz IV), glukagon benzeri peptit-1 (GLP-1)'in aktif formundan inaktif formuna dönüşümünü katalize eden bir enzimdir. Yaygın olarak gliptinler olarak da bilinen DPP-IV inhibitörleri, DPP-IV enzimini rekabetçi bir şekilde inhibe eder, böylece GLP-1'in endojen konsantrasyonunu arttırır, bu da insülin sekresyonunu daha da arttırır ve diyabetli hastaların glisemik profilini iyileştirir.

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

Ayrıca ağızdan uygulanan saksagliptin formülasyonlarını açıklayan birkaç patent başvurusu vardır, ancak bunların hiçbiri ağızda dağılan saksagliptin tabletlerini içermez.

Saksagliptinin stabil olmayan bir bileşik olduğu ve karşılık gelen siklik amidini oluşturmak için termodinamik olarak tercih edilen bir siklizasyona uğrayabileceği teknikte iyi bilinmektedir. Bu siklizasyon reaksiyonu hem katı halde hem de çözelti halinde meydana gelebilir. Saksagliptin formülasyonlarının üretimi sırasında siklizasyon reaksiyonunu en aza indirme veya önleme zorluğu özellikle önemlidir.

Ayrıca, saksagliptin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu veya kristalin polimorfu, kompozisyonun imalatı sırasında ayrı kompozisyon birimlerindeki etkin madde içeriğinin tekdüzeliği ile ilgili olarak önemli problemlere yol açabilen küçük proporsiyonlarda kullanılır.

US 6,395,767 dökümanı, bir DPP4 inhibe edici bileşik, saksagliptin ve bunun tip II diabetes mellitus tedavisinde kullanımını açıklar.

WO 2011/052825 dökümanı, diyabet tedavisinde kullanım için DPP4 inhibitörleri ve anti-diyabetik bileşiklerin bir kompozisyonunu açıklar.

US 7,951,400 dökümanı, polivinil alkol bazlı bir kaplama içeren kaplı bir saksagliptin tablet formülasyonunu açıklar.

Saksagliptin stabilitesinin sağlanmasına yönelik çeşitli çalışmalar yapılmıştır ve ayrıca formülasyonu iyileştirmeye yönelik girişimlerde bulunulmuştur. Ancak saksagliptinin stabilite problemine rağmen etkili bir yöntem açıklanmamıştır.

Mevcut buluş, saksagliptin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu veya kristalin polimorfunu içeren katı farmasötik kompozisyonların hazırlanması için etkin maddenin en az bir antioksidan ile direkt basılmasını içeren bir yöntemi açıklamaktadır. Katı farmasötik kompozisyonların prosesi, yukarıdaki problemlerin üstesinden gelmek için yaratılmıştır ve ilgili teknik alana ilave avantajlar sağlamaktadır. Mevcut buluşun diğer avantajları ve düzenlemeleri aşağıdaki açıklamada açıklığa kavuşturulacaktır.

Buluşun Ayrıntılı Açıklaması

Mevcut buluş, saksagliptin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu veya kristalin polimorfunu içeren katı farmasötik kompozisyonları hazırlamak için etkin maddenin stabilite problemlerini ortadan kaldıran ve ilgili teknik alana ilave avantajlar sağlayan, en az bir antioksidan içeren bir yöntemle ilgilidir. Tekniğin bilinen durumuna dayalı olarak, mevcut buluşun esas amacı, gelişmiş stabiliteye ve yüksek çözünürlüğe sahip stabil bir kompozisyon, direkt baskı ile istenen çözünme profilini elde etmektir.

Mevcut buluşun başka bir amacı, gelişmiş içerik tekdüzeliğine ve sıkıştırılabilirliğe sahip katı farmasötik kompozisyonların hazırlanması için bir yöntem sağlamaktır.

Saksagliptin stabil olmayan bir bileşiktir ve karşılık gelen siklik amidini oluşturmak için termodinamik olarak tercih edilen bir siklizasyona uğrayabilmektedir. Bu siklizasyon reaksiyonu hem katı halde hem de çözelti halinde meydana gelebilir. Bu buluşta, saksagliptinin

daha iyi stabilitesi, nispeten daha hızlı çözünmesi açısından doğrudan sıkıştırma tercih edilmekte ve dokümantasyon ve validasyon gereksinimlerini azaltmakta ve daha az kontaminasyon riski nedeniyle mevcut iyi üretim uygulamalarının gereksinimlerine uyumu sağlamaktadır.

Mevcut buluşun bir düzenlemesine göre, saksagliptin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu veya kristalin polimorfunu içeren katı farmasötik kompozisyonların hazırlanması için bir yöntem, etkin maddenin en az bir antioksidan ile direkt basılmasını içermektedir. Direkt baskıda katı farmasötik kompozisyon bileşenleri neme, çözücülere ve ısıya maruz kalmaz. Bu nedenle, bu buluşta, nem, çözücü ve/veya ısıya duyarlı saksagliptin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu veya kristalin polimorfunu işlemek için direk sıkıştırma kullanılır. Ayrıca etkin madde kaybı olmadan istenilen sıkıştırılabilirliği ve akışkanlığı sağlar.

Mevcut buluşun bir düzenlemesine göre, antioksidanın saksagliptine veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzuna veya kristalin polimorfuna ağırlık oranı 2.0 ile 10.0 arasında, tercihen 4.0 ile 8.0 arasındadır.

Mevcut buluşun bir düzenlemesine göre, antioksidanın saksagliptine veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzuna veya kristalin polimorfuna ağırlık oranı 5.0 ile 6.5 arasındadır.

Uygun antioksidanlar, askorbik asit, sodyum askorbat, askorbil palmitat, eritorbik asit, bütillenmiş hidroksi anizol, bütillenmiş hidroksi toluen, propil galat, sodyum sülfit, sodyum metabisülfit, sodyum bisülfit, tiyoglikolik asit, alfa tokoferol, tokoferol, tiogliserol, tiogallik asit, sistein, glutatyon, sisteamin, dihidrolipoik asit, lipoik asit, tioredoksin, propil gallat, etil gallat, metil gallat, lauril gallat veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilir.

Mevcut buluşun bir düzenlemesine göre antioksidan, alfa tokoferol, askorbik asit, sodyum askorbat, askorbil palmitat, eritorbik asit, propil gallat, etil gallat, metil gallat, lauril gallat veya bunların karışımlarıdır.

Mevcut buluşun bir düzenlemesine göre antioksidan, örneğin propil gallat, etil gallat, metil gallat, lauril gallat gibi gallattır.

Mevcut buluşun bir düzenlemesine göre antioksidan, askorbik asittir.

Mevcut buluşun bir düzenlemesine göre antioksidan, alfa tokoferoldür.

Mevcut buluşun bir düzenlemesine göre antioksidan, sodyum askorbattır.

Mevcut buluşun bir düzenlemesine göre antioksidan, askorbil palmitattır.

Mevcut buluşun bir düzenlemesine göre antioksidan, eritorbik asittir.

Çok az veya çok fazla stabilizatör, saksagliptin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu veya kristalin polimorfunu içeren kompozisyonların stabilitesini etkileyebilir ve bu nedenle bu kompozisyonlarda uygun miktarda stabilizatör bulunmalıdır.

Mevcut buluşun bir düzenlemesine göre, antioksidan miktarı, toplam film kaplı tablette ağırlıkça %0.2 ile %4.0 arasındadır. Tercihen, antioksidan miktarı, toplam film kaplı tablette ağırlıkça %0.5 ila %2.50 arasındadır.

Mevcut buluşun bir düzenlemesine göre, saksagliptin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun veya kristalin polimorfunun miktarı, toplam film kaplı tablette ağırlıkça %1.0 ile %15.0 arasındadır. Tercihen toplam film kaplı tablette ağırlıkça %3.0 ila %10.0 arasındadır.

Mevcut buluşun bir düzenlemesine göre, saksagliptin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu veya kristalin polimorfu, saksagliptin hidroklorür dihidrat olarak mevcuttur. Bu saksagliptin formunun kullanılması, istenen stabilitenin elde edilmesine yardımcı olur.

Mevcut buluşun bir düzenlemesine göre, saksagliptin hidroklorür dihidrat miktarı, toplam film kaplı tablette ağırlıkça %1.0 ile %15.0 arasındadır. Tercihen toplam film kaplı tablette ağırlıkça %3.0 ile %10.0 arasındadır.

Mevcut buluşun bir düzenlemesine göre, etkin maddenin askorbik asit ile direkt basılmasını içeren, saksagliptin hidroklorür dihidrat içeren katı farmasötik kompozisyonlarını hazırlamak için yöntemdir.

Genel anlamda, bir kompozisyonda sağlanan eksipiyanlar, örn. bir etkin maddenin çözünürlüğü, stabilitesi,absorpsiyonu, biyoyararlanımı gibi fizikokimyasal ve farmakokinetik özelliklerini pozitif veya negatif olarak etkileyebilir. Bu nedenle, saksagliptin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu veya kristalin polimorfu düşük dozlu bir ilaç olduğundan ve dolayısıyla eksipiyanların ilaca oranı yüksek olduğundan, bir kompozisyon geliştirilirken bir etkin maddeye eşlik eden eksipiyanların dikkatli ve bilinçli bir şekilde seçilmesi gerekir. Kompozisyon, etkin maddeler ile eksipiyanlar arasında hiçbir fizikokimyasal uyumsuzluğa sahip olmamalıdır. Etkin madde eksipiyanlarla uyumsuz ise proses sırasında veya sonrasında stabilite ve fizikokimyasal problemler olabilir.

Mevcut buluşun bir düzenlemesine göre kompozisyon, dolgu maddeleri, dağıtıcılar veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilen en az bir farmasötik olarak kabul edilebilir eksipiyan içerir.

Mevcut buluşun bir düzenlemesine göre katı farmasötik kompozisyonların hazırlanmasına yönelik bir yöntem;

a) Saksagliptin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu veya kristalin polimorfu ile en az bir antioksidanın karıştırılmasını,

b) En az bir dağıtıcının ilave edilmesi ve ardından karıştırılması,

c) En az bir dolgu maddesinin ilave edilmesini ve ardından karıştırılmasını içerir.

Uygun dağıtıcılar, mannitol, nişasta, krospovidon, kroskarmeloz sodyum, düşük ikameli hidroksipropil selüloz, karboksimetil selüloz, sodyum karboksimetil selüloz, kalsiyum karboksimetil selüloz, sodyum karboksimetil nişasta, hidroksimetil nişasta veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilir.

Mevcut buluşun bir düzenlemesine göre, dağıtıcı mannitoldür.

Uygun dolgu maddeleri talk, susuz laktoz, mikrokristalin selüloz, dikalsiyum fosfat dihidrat, amonyum aljinat, kalsiyum karbonat, kalsiyum fosfat, kalsiyum sülfat, selüloz, selüloz asetat, dekstratlar, dekstrin, dekstroz, eritritol, etilselüloz, mannitol, magnezyum karbonat, magnezyum oksit, maltodekstrin, polidekstroz, polimetakrilatlar, sodyum aljinat, sodyum klorür, nişasta, şeker küreleri, sülfobütileter beta-siklodekstrin, polisorbat 80, ksilitol veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilir.

Mevcut buluşun bir düzenlemesine göre dolgu maddesi talk veya susuz laktoz veya bunların karışımlarıdır. Tercihen hem talk hem de susuz laktoz kullanılır. İyi bir içerik tekdüzeliği sağlamak ve stabilite problemlerinden kaçınmak için seyreltici seçmek ve seyrelticiyi belirli bir miktarda kullanmak önemlidir. Kompozisyon gözenekli özelliklere sahip olduğundan, stabilite problemlerine yol açabilecek neme ve kırılganlığa karşı hassastır. Ayrıca, bu stabilite problemi, saksagliptinin siklizasyon reaksiyon probleminden dolayı büyük bir zorluk haline gelir.

Mevcut buluşun bir düzenlemesine göre katı farmasötik kompozisyonların hazırlanmasına yönelik bir yöntem;

a) Saksagliptin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu veya kristalin polimorfu ile en az bir antioksidanın karıştırılmasını,

b) Mannitol ilave edilmesi ve ardından karıştırılması,

c) Laktoz anhidrat ilave edilmesi ve ardından karıştırılması,

d) Talk ilave edilmesini ve ardından karıştırılmasını içerir.

Mevcut buluşun bir düzenlemesine göre kompozisyon ayrıca en az bir lubrikant içerir.

Uygun lubrikantlar, stearik asit, sodyum stearil fumarat, magnezyum stearat, sodyum lauril sülfat, çinko stearat, kalsiyum stearat, mineral yağ, talk, polietilen glikol, gliseril monostearat, gliseril palmitostearat, magnezyum lauril sülfat, fumarik asit, çinko stearat veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilir.

Mevcut buluşun bir düzenlemesine göre lubrikant stearik asittir. Tarif edilen lubrikantın kullanılması, istenen akışkanlığın ve sıkıştırılabilirliğin sağlanmasına yardımcı olur.

Mevcut buluşun bir düzenlemesine göre katı farmasötik kompozisyonlar, tablet, ağızda dağılan tablet, dil altı tablet, efervesan tablet, çabuk salımlı tablet, değiştirilmiş salimli tablet, kapsül, oral granül, toz formundadır.

Mevcut buluşun bir düzenlemesine göre katı farmasötik kompozisyonlar, film kaplı tablet formundadır. Tarif edilen yöntemle hazırlanan film kaplı tabletler, yapışma ve akışkanlık problemleri bulunmayan daha iyi sıkıştırılmış tabletler sağlar.

Mevcut buluşun bir düzenlemesine göre katı farmasötik kompozisyonlar, kapsül formundadır.

Mevcut buluşun bir düzenlemesine göre, direkt baskıyla elde edilen kompozisyon;

- Saksagliptin HCl Dihidrat
- Antioksidan olarak askorbik asit
- Laktoz anhidrat
- Mannitol 200 SD
- Talk
- Stearik asit

Mevcut buluşun bir düzenlemesine göre direkt baskıyla elde edilen kompozisyon;

- ağırlıkça %1.0-15.0 saksagliptin HCl Dihidrat
- ağırlıkça %0.2-4.0 bir antioksidan
- ağırlıkça %40.0-60.0 laktoz anhidrat
- ağırlıkça %23.0-37.0 mannitol
- ağırlıkça %1.0-10.0 talk
- ağırlıkça %0.2-3.0 stearik asit

Mevcut buluşun bir düzenlemesine göre katı farmasötik kompozisyonların hazırlanmasına yönelik bir yöntem aşağıdaki adımları içerir:

a) Saksagliptin HCl Dihidrat ile en az bir antioksidanın karıştırılması,
b) En az bir dağıtıcının ilave edilmesi ve ardından karıştırılması,
c) En az bir dolgu maddesinin ilave edilmesi ve ardından karıştırılması,
d) En az bir lubrikantın ilave edilmesi ve ardından karıştırılması,
e) Opsiyonel olarak tablet formunda sıkıştırılması,
f) Opsiyonel olarak tabletlerin film kaplama ile kaplanması.

Mevcut buluşun bir düzenlemesine göre katı farmasötik kompozisyonların hazırlanmasına yönelik bir yöntem aşağıdaki adımları içerir:

a) Saksagliptin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu veya kristalin polimorfu ile en az bir antioksidanın karıştırılması,
b) Mannitol ilave edilmesi ve ardından karıştırılması,
c) Laktoz anhidrat ilave edilmesi ve ardından karıştırılması,
d) Talk ilave edilmesi ve ardından karıştırılması,
e) Stearik asit ilave edilmesi ve ardından karıştırılması,
f) Tablet formunda sıkıştırılması,
g) Tabletlerin film kaplama ile kaplanması.

Örnek 1:

Bileşenler	**Miktar (toplam formülasyonun ağırlıkça yüzdesi (%))**
Saksagliptin HCl Dihidrat	1.0 – 15.0
En az bir antioksidan	0.2 – 4.0
En az bir dolgu maddesi	40.0 – 70.0
En az bir dağıtıcı, tercihen mannitol	20.0 – 40.0
En az bir lubrikant, tercihen stearik asit	0.2 – 4.0
Film kaplama	3.0 – 10.0
TOPLAM	**100**

Örnek 1 için bir proses;

a) Saksagliptin HCl Dihidrat ile en az bir antioksidanın karıştırılması,

b) En az bir dağıtıcının ilave edilmesi ve ardından karıştırılması,

c) En az bir dolgu maddesinin ilave edilmesi ve ardından karıştırılması,

d) En az bir dolgu maddesinin ilave edilmesi ve ardından karıştırılması,

e) En az bir lubrikantın ilave edilmesi ve ardından karıştırılması,

f) Tablet formunda sıkıştırılması,

g) Tabletlerin film kaplama ile kaplanması.

Örnek 2:

Bileşenler	**Miktar (toplam formülasyonun ağırlıkça yüzdesi (%))**
Saksagliptin HCl Dihidrat	1.0 – 15.0
antioksidan olarak alfa tokoferol, askorbik asit, sodyum askorbat, askorbil palmitat, eritorbik asit, propil gallat, etil gallat, metil gallat, lauril gallat	0.2 – 4.0
Laktoz anhidrat	40.0 – 60.0
Mannitol	23.0 – 37.0
Talk	1.0 – 10.0
Stearik asit	0.2 – 3.0
Film kaplama	2.0 – 8.0
TOPLAM	**100**

Örnek 3:

Bileşenler	**Miktar (toplam formülasyonun ağırlıkça yüzdesi (%))**
Saksagliptin HCl Dihidrat	5.9
Antioksidan olarak askorbik asit	1.0
Laktoz anhidrat	50.8
Mannitol	28.8
Talk	4.8
Stearik asit	1.0
Film kaplama	5
TOPLAM	**100**

Örnek 2 veya 3 için bir proses;

a) Saksagliptin HCl Dihidrat ile en az bir antioksidanın karıştırılması,

b) Mannitol ilave edilmesi ve ardından karıştırılması,

c) Laktoz anhidrat ilave edilmesi ve ardından karıştırılması,

d) Talk ilave edilmesi ve ardından karıştırılması,

e) Stearik asit ilave edilmesi ve ardından karıştırılması,

f) Tablet formunda sıkıştırılması,

g) Tabletlerin film kaplama ile kaplanması.