ÖZET

YAŞ GRANÜLASYONA TABİ TUTULMUŞ TOLVAPTAN VE EN AZ BİR BAĞLAYICI İÇEREN BİR TABLET

Mevcut buluş, tolvaptan veya bunun kristalin polimorfunu ve en az bir bağlayıcıyı içeren bir intragranüler kompozisyonu içeren bir tablet olup, burada intragranüler kompozisyon su:etanol kullanılarak yaş granülasyon yoluyla elde edilir.

İSTEMLER

1. Tolvaptan veya bunun kristalin polimorfunu ve en az bir bağlayıcıyı içeren bir intragranüler kompozisyonu içeren bir tablet olup, özelliği intragranüler kompozisyonun su-etanol karışımı kullanılarak yaş granülasyon yoluyla elde edilmesi ve tabletin renklendirici madde içeren bir ekstragranüler kompozisyon içermesi ve söz konusu renklendirici maddenin indigo karmin alüminyum lake olmasıdır.

2. İstem 1'e göre tablet olup, özelliği intragranüler kompozisyonun, 1:1 hacim oranıyla su-etanol kullanılarak yaş granülasyon yoluyla elde edilmesidir.

3. İstem 1'e göre tablet olup, özelliği bağlayıcıların, polivinilpirolidon, sodyum karboksimetil selüloz, sodyum karboksimetil selüloz, polietilen glikol, nişasta, önceden jelatinize edilmiş nişasta, sodyum aljinat, hidroksipropil metil selüloz, hidroksipropil selüloz, karboksi metil selüloz, metil selüloz, jelatin, karagenan, guar zamkı, polimetakrilatlar, polimetakrilatlar, pektin, polisakaritler, karbomer, poloksamer, poliakrilamid, alüminyum hidroksit, polioksietilen-alkil eter, polidekstroz, polietilen oksit veya bunların karışımlarından oluşan gruptan seçilmesidir.

4. İstem 3'e göre tablet olup, özelliği bağlayıcının polivinilpirolidon olmasıdır.

5. İstem 4'e göre tablet olup, özelliği bağlayıcı miktarının, toplam kompozisyonun ağırlıkça %1.0 ile %20.0'si arasında, %1.0 ile %15.0'i arasında olmasıdır.

6. İstem 4'e göre tablet olup, özelliği bağlayıcı miktarının, toplam kompozisyonun ağırlıkça %3.0 ile %10.0'u arasında olmasıdır.

7. İstem 1'e göre tablet olup, özelliği tolvaptan veya bunun kristalin polimorfunun, 2 µm ile 100 µm arasında veya 3 µm ile 50 µm arasında veya 3 µm ile 30 µm arasında bir d (0.9) parçacık boyutuna sahip olmasıdır.

8. İstem 1'e göre tablet olup, özelliği tolvaptan veya bunun kristalin polimorfunun, 2 µm ile 100 µm arasında bir d (0.9) parçacık boyutuna sahip olması, tolvaptan veya bunun kristalin polimorfunun, 1 µm ile 30 µm arasında bir d (0.5) parçacık boyutuna sahip olması, tolvaptan veya bunun kristalin polimorfunun, 0.1 µm ile 12 µm arasında bir d (0.1) parçacık boyutuna sahip olmasıdır.

9. İstem 1'e göre tablet olup, özelliği intragranüler kompozisyonun ayrıca dağıtıcılar, dolgu maddeleri veya bunların karışımlarından oluşan gruptan seçilen farmasötik olarak kabul edilebilir en az bir eksipiyan içermesidir.

10. İstem 9'a göre tablet olup, özelliği dağıtıcıların, kroskarmeloz sodyum, mısır nişastası, nişasta, krospovidon, düşük ikameli hidroksipropil selüloz, karboksimetil selüloz, sodyum karboksimetil selüloz, kalsiyum karboksimetil selüloz, sodyum karboksimetil nişasta, hidroksimetil nişasta veya bunların karışımlarından oluşan gruptan seçilmesidir.

11. İstem 10'a göre tablet olup, özelliği dolgu maddelerinin, mikrokristalin selüloz, laktoz monohidrat, amonyum aljinat, kalsiyum karbonat, kalsiyum fosfat, kalsiyum fosfat dehidrat, nötr peletler, kalsiyum sülfat, selüloz, selüloz asetat, sıkıştırılabilir şeker, dekstratlar, dekstrin, dekstroz, etilselüloz, fruktoz, gliseril palmitostearat, laktitol, laktoz, mannitol, magnezyum karbonat, magnezyum oksit, maltodekstrin, maltoz, orta zincirli trigliseritler, polidekstroz, polimetakrilatlar, simetikon, sodyum aljinat, sodyum klorür, sorbitol, sukroz, şeker küreleri, sülfobütileter beta-siklodekstrin, talk, kitre, trehaloz, ksilitol veya bunların karışımlarından oluşan gruptan seçilmesidir.

12. Önceki istemlerden herhangi birine göre tablet olup, özelliği söz konusu ekstragranüler kompozisyonun ayrıca lubrikantlar içermesidir.

13. Bir tabletin hazırlanmasına yönelik bir proses, aşağıdaki adımları içerir:

    a) Polivinilpirolidonun su:etanol karışımında çözülmesi,
    b) Tolvaptan veya bunun kristalin polimorfunun, en az bir dağıtıcının ve en az bir dolgu maddesinin karıştırılması,
    c) (b) adımındaki kuru karışımın (a) adımındaki karışım ile granüle edilmesi ve yaş granülün elde edilmesi,
    d) Yaş granülün kurutulması ve ardından elenmesi,
    e) Indigo karmin alüminyum lake eklenerek karıştırılması,
    f) En az bir lubrikant eklenerek karıştırılması,
    g) Karışımın tabletler halinde basılması.

TARİFNAME

YAŞ GRANÜLASYONA TABİ TUTULMUŞ TOLVAPTAN VE EN AZ BİR BAĞLAYICI İÇEREN BİR TABLET

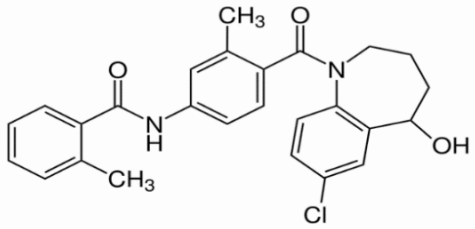
Buluşun Alanı

Mevcut buluş, tolvaptan veya bunun kristalin polimorfunu ve en az bir bağlayıcıyı içeren bir intragranüler kompozisyonu içeren bir tablet ile ilgilidir, burada intragranüler kompozisyon su:etanol kullanılarak yaş granülasyon yoluyla elde edilir.

Buluşun Arka Planı

Tolvaptan, hiponatremiyi tedavi etmek için kullanılabilen, oral olarak biyoyararlı, seçici, arginin vazopressin reseptör 2 (V2, AVPR2) antagonistidir. Oral uygulama üzerine tolvaptan, renal toplayıcı kanalların vaskülatür ve luminal membranlarının duvarlarında bulunan V2 reseptörüne seçici ve rekabetçi bir şekilde bağlanır ve bunları bloke eder, böylece vazopressinin V2 reseptörüne bağlanmasını önler. Bu, böbreklerde su emilimini önler ve böbrekler yoluyla elektrolit içermeyen suyun atılımını arttırır. Bu, intravasküler hacmi azaltır ve serum sodyum konsantrasyonlarını ve ozmolaliteyi arttırır.

Tolvaptan, kimyasal olarak N-(4-(7-Kloro-5-hidroksi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-1-karbonil)-3-metilfenil)-2-metilbenzamid olarak tanımlanır. Ampirik formülü, $C_{26}H_{25}ClN_2O_3$ olup, yapısal formülü aşağıdaki gibidir:



Formül I: Tolvaptan

Tolvaptan, klinik olarak anlamlı hipervolemik ve övolemik hiponatreminin tedavisi için Otsuka America Pharmaceutical tarafından SAMSCA® ticari adıyla piyasaya sürülen 15 mg ve 30 mg tolvaptan içeren oral tabletler olarak mevcuttur.

Tolvaptan, BCS sınıflandırmasında bir sınıf IV ilacıdır, yani çözünürlüğü düşük ve hipotonik bir ilaçtır. Az çözünür ilaçlar için, çözünmesi, emilim hızını sınırlayan bir süreçtir ve genellikle biyoyararlanımını etkileyen en önemli faktördür.

5,258,510 no'lu ABD Patenti, tolvaptanı açıklar.

CN102366412 (A), bir tolvaptan tabletinin bir hazırlanma yöntemini açıklar.Yöntem, susuz yaş granülasyondur.

W02008156217 (A2), tolvaptan ve ağırlıkça %50 veya daha fazla miktarda bir hidroksipropoksil grubu içeren hidroksipropilselüloz içeren katı bir farmasötik preparasyonu açıklar. Ayrıca farmasötik katı preparasyonu hazırlamak için bir yöntem de açıklanmaktadır. Yöntem, yaş veya kuru granülasyondur.

Önceki teknikte tolvaptanı oral farmasötik dozaj formlarında açıklayan birkaç patent de bulunmaktadır. Ancak tolvaptanın çözünme problemine rağmen etkili bir formülasyon ve yöntem ortaya konmamıştır.

Teknikte yüksek çözünürlüğe, mükemmel farmakomekanik özelliklere ve buna bağlı olarak yüksek bir biyoyararlanım ve yine yaş granülasyon kullanılarak elde edilen uzun vadeli bir stabiliteye sahip olan, tolvaptan veya bunun kristalin polimorfunu içeren iyileştirilmiş bir tabletin sağlanmasına hala ihtiyaç vardır.

Buluşun Ayrıntılı Açıklaması

Mevcut buluşun ana amacı, istenen düzeyde çözünme hızına ve yüksek stabiliteye ve akışkanlık, sıkıştırılabilirlik ve içerik tekdüzeliği gibi mükemmel farmakomekanik özelliklere sahip olan, yukarıda açıklanmış olan önceki tekniğe ait problemlerin üstesinden gelen ve onlara göre ilave avantajlara sahip olan, tolvaptan veya bunun kristalin polimorfunu içeren bir tablet sağlamaktır.

Mevcut buluşun başka bir amacı, tolvaptan veya bunun kristalin polimorfunu içeren bir tablet kompozisyonu için bir proses sağlamaktır. Proses, basit, hızlı, uygun maliyetli, zaman kazandıran ve endüstriyel olarak uygun bir yöntemdir.

Tolvaptan, suda az çözünürdür. Bu, çözünme profili ve biyoyararlanım problemlerine neden olur. Mevcut buluşta bu problemlerin ortaya çıkmaması için bazı çalışmalar yapılmıştır.

Tolvaptan, suda az çözünürdür. Tabletlerin fiili üretiminde, genellikle düşük çözünme veya hatta niteliksiz problemlerle karşılaşılır. Ayrıca, tolvaptan veya bunun kristalin polimorfu, tek tek kompozisyon birimlerinde etkin madde içeriğinin tek düzeliği ile ilgili olarak kompozisyonun imalatı sırasında önemli problemlere yol açabilecek küçük oranlarda kullanılır. İçeriğin tekdüzeliği problemleri nedeniyle, etkin madde birkaç eksipiyan ile etkileşime girebilir. Bu, içerik tekdüzeliğinin ilacın çözünmesinde önemli rol oynadığını yansıtır. Bu buluşta, bu problemi ortadan kaldırmak için, tolvaptanın akışkanlık, sıkıştırılabilirlik ve içerik tekdüzeliği gibi farmakoteknik özellikleri açısından yaş granülasyon tercih edilmektedir. Özellikle su-etanol karışımı kullanılması da istenen stabiliteyi sağlamaktadır.

Burada kullanıldığı şekliyle "intragranüler kompozisyon" terimi, solvent ile ıslatılan ve daha sonra kurutulan ve granülleştirilen bir granül popülasyonunu ifade eder. İntragranüler kompozisyon aynı zamanda "granül" veya "granül kompozisyonu" olarak da adlandırılabilir. "Ekstragranüler kompozisyon", yaş granülasyona girmeyen kısmı ifade eder.

Mevcut buluşun bu düzenlemesine göre bir tablet, tolvaptan veya bunun kristalin polimorfunu ve en az bir bağlayıcıyı içeren intragranüler bir kompozisyon içerir, burada intragranüler kompozisyon su-etanol karışımı kullanılarak yaş granülasyon yoluyla elde edilir. Bu özellikler istenen çözünme profilini ve dağılma oranını sağlar. Ayrıca bunlar istenen sertliği ve sıkıştırılabilirliği sağlar.

Mevcut buluşun bu düzenlemesine göre intragranüler kompozisyon, hacim oranı 1:1 olan su-etanol kullanılarak yaş granülasyon yoluyla elde edilir. Bu, tabletin istenen akışkanlığını ve homojenliği sağlar.

Uygun bağlayıcılar, polivinilpirolidon , sodyum karboksimetil selüloz, polietilen glikol, nişasta, önceden jelatinize edilmiş nişasta, sodyum aljinat, hidroksipropil metil selüloz, hidroksipropil selüloz, karboksi metil selüloz, metil selüloz, jelatin, karagenan, guar zamkı, polimetakrilatlar, polimetakrilatlar, pektin, polisakaritler, karbomer, poloksamer, poliakrilamid, alüminyum hidroksit, polioksietilen-alkil eter, polidekstroz, polietilen oksit veya bunların karışımlarından oluşan gruptan seçilir.

Bir bağlayıcının viskozitesi, akış karakteristiklerinin bir ölçüsüdür ve bir bitümlü karışımın performansı viskozitesinden büyük ölçüde etkilenir. Mevcut buluşta düşük viskoziteli bağlayıcılar kullanılmaktadır.

Mevcut buluşun bir düzenlemesine göre bağlayıcı, polivinilpirolidondur.Düşük viskoziteye sahip polimer, 25°C 'de yaklaşık 10 mPa.s'ye kadar %10 sulu solüsyondan oluşan dinamik bir viskoziteye sahip povidondur. Povidon, K12, K17, K25, K30, VA 64 ve bunların karışımından, daha tercihen VA 64 ve K25'ten oluşan gruptan seçilir. Bağlayıcı kullanımının şaşırtıcı bir şekilde içerik tekdüzeliğini, etkin maddenin istenen akıcılığını ve homojenliğini sağladığını gördük.

Bu buluşun bir düzenlemesine göre bağlayıcı miktarı toplam kompozisyonun ağırlıkça %1.0 ile %20.0'si arasında, %1.0 ile %15.0'i arasındadır.

Bu buluşun bir düzenlemesine göre bağlayıcı miktarı toplam kompozisyonun ağırlıkça %3.0 ile %10.0'u arasındadır.

Bu buluşun bir düzenlemesine göre tolvaptan veya bunun kristalin polimorfunun miktarı, toplam kompozisyonun ağırlıkça %3.0 ile %25.0'i arasında, %4.0 ile %25.0'i arasında, %4.0 ile %20.0'si arasındadır.

Aşağıdaki parçacık boyutlarına sahip tolvaptanın formülasyon için önemli olduğunu bulduk. Çok küçük parçacık boyutları, örneğin yapıştırma veya film kaplama yöntemiyle üretilebilirliği etkiler. Öte yandan çok büyük parçacıklar, farmasötik kompozisyonun ve dozaj formunun çözünme özelliklerini ve dolayısıyla biyoyararlanımı olumsuz etkiler. Parçacık boyutu dağılımının tercih edilen aralıkları aşağıda tarif edilmektedir.

Burada kullanıldığı şekliyle "parçacık boyutu dağılımı", Malvern Mastersizer 2000 lazer kırınım parçacık boyutu analiz cihazı ekipmanı tarafından belirlenen lazer kırınım yöntemi olan geleneksel olarak kabul edilen bir yöntemle test edilen kümülatif hacim boyut dağılımı ile tanımlanır. “D (0.9)” veya “d90”, parçacıkların hacimce %90'ının daha ince olduğu boyutu, d (0.1), parçacıkların hacimce %10'unun daha ince olduğu boyutu ve d (0.5), parçacıkların hacimce %50'sinin daha ince olduğu boyutu ifade eder. Bu buluşta tolvaptanın d(0.9) veya d(0.5) veya D(0.1) değerinin parçacık boyutu dağılımı, katı numuneler ile ölçülmüş ve bu değerler Malvern Mastersizer 2000 lazer kırınım parçacık boyutu analiz cihazı ile belirlenmiştir.

Mevcut buluşun bu düzenlemesine göre tolvaptan veya bunun kristalin polimorfu, 2 µm ile 100 µm arasında veya 3 µm ile 50 µm arasında veya 3 µm ile 30 µm arasında bir d (0.9) parçacık boyutuna sahiptir.

Mevcut buluşun bu düzenlemesine göre tolvaptan veya bunun kristalin polimorfu, 3 µm ile 30 µm arasında veya 3 µm ile 25 µm arasında veya 3 µm ile 20 µm arasında bir d (0.9) parçacık boyutuna sahiptir.

Mevcut buluşun bu düzenlemesine göre tolvaptan veya bunun kristalin polimorfu, 1 µm ile 25 µm arasında veya 1 µm ile 15 µm arasında veya 1 µm ile 8 µm arasında bir d (0.5) parçacık boyutuna sahiptir.

Mevcut buluşun bu düzenlemesine göre tolvaptan veya bunun kristalin polimorfu, 1 µm ile 5 µm arasında bir d (0.5) parçacık boyutuna sahiptir.

Mevcut buluşun bu düzenlemesine göre tolvaptan veya bunun kristalin polimorfu, 0.1 µm ile 20 µm arasında veya 0.1 µm ile 12 µm arasında veya 0.1 µm ile 8 µm arasında bir d (0.1) parçacık boyutuna sahiptir.

Mevcut buluşun bu düzenlemesine göre, tolvaptan veya bunun kristalin polimorfu, 2 µm ile 100 µm arasında bir d (0.9) parçacık boyutuna sahiptir, tolvaptan veya bunun kristalin polimorfu, 1 µm ile 30 µm arasında bir d (0.5) parçacık boyutuna sahiptir, tolvaptan veya bunun kristalin polimorfu, 0.1 µm

ile 12 µm arasında bir d (0.1) parçacık boyutuna sahiptir. Tolvaptan veya bunun kristalin polimorfunun bu parçacık boyutları, tolvaptanı çözerek istenen çözünme profilini sağlamaya yardımcı olur.

Mevcut buluşun bu düzenlemesine göre bir tablet, 2 µm ile 100 µm arasında bir d (0.9) parçacık boyutuna sahip olan tolvaptan veya bunun kristalin polimorfunu ve polivinilpirolidonu içeren bir intragranüler kompozisyon içerir, burada intragranüler kompozisyon su:etanol (1:1) kullanılarak yaş granülasyon yoluyla elde edilir.

Mevcut buluşun bir düzenlemesine göre, bir intragranüler kompozisyon ayrıca dağıtıcılar, dolgu maddeleri veya bunların karışımlarından oluşan gruptan seçilen farmasötik olarak kabul edilebilir en az bir eksipiyan içerir.

Uygun dağıtıcılar, kroskarmeloz sodyum, mısır nişastası, nişasta, krospovidon, düşük ikameli hidroksipropil selüloz, karboksimetil selüloz, sodyum karboksimetil selüloz, kalsiyum karboksimetil selüloz, sodyum karboksimetil nişasta, hidroksimetil nişasta veya bunların karışımlarından oluşan gruptan seçilir.

Mevcut buluşun bir düzenlemesine göre dağıtıcı, kroskarmeloz sodyumdur.

Bu buluşun bir düzenlemesine göre dağıtıcı miktarı toplam kompozisyonun ağırlıkça %1.0 ile %20.0'si arasında, tercihen %3.0 ile %15.0'i arasında, daha tercihen %3.0 ile %10.0'u arasındadır.

Uygun dolgu maddeleri, mikrokristalin selüloz, laktoz monohidrat, amonyum aljinat, kalsiyum karbonat, kalsiyum fosfat, kalsiyum fosfat dehidrat, nötr peletler, kalsiyum sülfat, selüloz, selüloz asetat, sıkıştırılabilir şeker, dekstratlar, dekstrin, dekstroz, etilselüloz, fruktoz, gliseril palmitostearat, laktoz, laktitol, mannitol, magnezyum karbonat, magnezyum oksit, maltodekstrin, maltoz, orta zincirli trigliseritler, polidekstroz, polimetakrilatlar, simetikon, sodyum aljinat, sodyum klorür, sorbitol, sukroz, şeker küreleri, sülfobütileter beta-siklodekstrin, talk, kitre, trehaloz, ksilitol veya bunların karışımlarından oluşan gruptan seçilir.

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

Bu buluşun bir düzenlemesine göre dolgu maddesi miktarı toplam kompozisyonun ağırlıkça %50.0 ile %88.0'i arasında, %60.0 ile %80.0'i arasındadır.

Mevcut buluşun bir düzenlemesine göre tablet ayrıca renklendirici maddeler, lubrikantlar veya bunların karışımlarını içeren gruptan seçilen farmasötik olarak kabul edilebilir en az bir eksipiyan içerir.

Uygun renklendirici maddeler, indigo karmin alüminyum lake, demir oksit, titanyum dioksit, Gıda, İlaç ve Kozmetik (FD&C) boyaları (FD&C mavisi, FD&C yeşili, FD&C kırmızısı, FD&C sarısı, FD&C lakeleri), poncau, indigo İlaç ve Kozmetik (D&C) mavisi , indigotin FD&C mavisi, karmoisin indigotin (indigo Karmin); demir oksitler (örneğin; demir oksit kırmızısı, sarısı, siyahı), kinolin sarısı, alevli kırmızı, karmin, karmoisin, gün batımı sarısı veya bunların karışımlarından oluşan gruptan seçilir.

Mevcut buluşun bir düzenlemesine göre renklendirici madde indigo karmin alüminyum lakedir. Bu eksipiyan, redoks indikatörü olarak bilinir. Oksidatif ve indirgeyici maddelere (stres faktörleri) karşı kendi geri dönüşümlü reaksiyonunu vererek etkin maddenin bozulmasını engeller. Reaksiyon tersine çevrilebilir olduğundan kendi bozunmasıyla tamamen tükenmez ve hammadde stres faktörlerinden (oksidatif ve indirgeyici türler) korunur. Bu da ürünün raf ömrüne olumlu katkı sağlar. Bu renklendirici madde, istenen stabiliteyi sağlar.

Mevcut buluşun bir düzenlemesine göre tablet şunları içerir:

- Tolvaptan veya bunun kristalin polimorfu
- Kroskarmeloz sodyum
- Polivinilpirolidon VA 64
- Laktoz Monohidrat
- Mikrokristalin selüloz
- Indigo karmin alüminyum lake

Uygun lubrikantlar, magnezyum stearat, kalsiyum stearat, sodyum stearil fumarat, potasyum stearat, stearik asit, sodyum klorür, sodyum benzoat, sodyum asetat, sodyum oleat, polietilen glikoller veya bunların karışımlarından oluşan gruptan seçilir.

Mevcut buluşun bir düzenlemesine göre lubrikant, magnezyum stearattır.

Buluşun bu düzenlemesine göre bir tablet hazırlanmasına yönelik bir proses, aşağıdaki adımları içerir:

a) Polivinilpirolidon VA 64'ün su:etanol karışımında çözülmesi,
b) Tolvaptan veya kristalin polimorfunun, en az bir dağıtıcının ve en az bir dolgu maddesinin karıştırılması,
c) (b) adımındaki kuru karışımın (a) adımındaki karışım ile granüle edilmesi ve yaş granülün elde edilmesi,
d) Yaş granülün kurutulması ve ardından elenmesi,
e) Indigo karmin alüminyum lake eklenerek karıştırılması,
f) En az bir lubrikant eklenerek karıştırılması,
g) Karışımın tabletler halinde basılması.

Buluşun bu düzenlemesine göre bir tabletin hazırlanmasına yönelik bir proses, aşağıdaki adımları içerir:

a) Polivinilpirolidon VA 64'ün su:etanol karışımında çözülmesi,

b) Tolvaptan veya kristalin polimorfu, laktoz monohidrat, kroskarmeloz sodyum ve mikrosistralin selülozun karıştırılması,

c) (b) adımındaki kuru karışımın (a) adımındaki karışım ile granüle edilmesi ve yaş granülün elde edilmesi,

d) Yaş granülün kurutulması ve ardından elenmesi,

e) Indigo karmin alüminyum lake eklenerek karıştırılması,

f) Magnezyum stearat eklenerek karıştırılması,

g) Karışımın tabletler halinde basılması.

Örnek 1:

	Miktar (toplam kompozisyonun ağırlıkça %)
Tolvaptan veya bunun kristalin polimorfu	3.0 – 25.0
Polivinilpirolidon VA 64	1.0 – 20.0
Kroskarmeloz Sodyum	1.0 – 20.0
Laktoz Monohidrat	30.0 – 50.0
Mikrokristalin selüloz	20.0 - 38.0
Magnezyum stearat	0.5 – 4.0
Indigo Karmin Alüminyum Lake	0,05 – 1.0
Toplam	**100**

Örnek 2:

	Miktar (toplam kompozisyonun ağırlıkça %)
Tolvaptan veya bunun kristalin polimorfu	8.6
Polivinilpirolidon VA 64	5.7
Kroskarmeloz Sodyum	5.7
Laktoz Monohidrat	48.9
Mikrokristalin selüloz	29.8
Magnezyum stearat	1.1
Indigo Karmin Alüminyum Lake	0.1
Toplam	**100**

Örnek 3:

	Miktar (toplam kompozisyonun ağırlıkça %)
Tolvaptan veya bunun kristalin polimorfu	17.2
Polivinilpirolidon VA 64	5.7
Kroskarmeloz Sodyum	5.7
Laktoz Monohidrat	40.2
Mikrokristalin selüloz	29.8
Magnezyum stearat	1.1
Indigo Karmin Alüminyum Lake	0.1
Toplam	**100**

Örnek 1 veya 2 veya 3 için bir proses şunları içerir:

a) Polivinilpirolidon VA 64'ün su:etanol karışımında çözülmesi,

b) Tolvaptan veya kristalin polimorfu, laktoz monohidrat, kroskarmeloz sodyum ve mikrosistralin selülozun karıştırılması,

c) (b) adımındaki kuru karışımın (a) adımındaki karışım ile granüle edilmesi ve yaş granülün elde edilmesi,

d) Yaş granülün kurutulması ve ardından elenmesi,

e) Indigo karmin alüminyum lake eklenerek karıştırılması,

f) Magnezyum stearat eklenerek karıştırılması,

g) Karışımın tabletler halinde basılması.