

ÖZET**TOLVAPTAN İÇEREN KATI BİR FARMASÖTİK KOMPOZİSYON**

5 Mevcut buluş, tolvaptan veya bunun kristalin polimorfunu ve famasötik olarak kabul edilebilir en az bir eksipiyen içeren, dağıtıcıların tolvaptan veya bunun kristalin polimorfuna ağırlık oranının 0.3 ile 2.5 arasında olduğu ve tolvaptan veya bunun kristalin polimorfunun 150 µm'den daha küçük bir d (0.9) parçacık boyutuna sahip olduğu katı bir farmasötik kompozisyon ile ilgilidir. Ayrıca kompozisyon, etkili bir proses kullanılarak elde edilir.

İSTEMLER

1. Tolvaptan veya bunun kristalin polimorfunu ve farmasötik olarak kabul edilebilir en az bir eksipiyanı içeren katı bir farmasötik kompozisyon olup, özelliği dağıtıcıların tolvaptan veya bunun kristalin polimorfuna ağırlık oranının 0.3 ile 2.5 arasında olmasıdır ve tolvaptan veya
5 bunun kristalin polimorfunun, 150 µm'den daha küçük bir d (0.9) parçacık boyutuna sahip olmasıdır.
2. İstem 1'e göre katı farmasötik kompozisyon olup, özelliği dağıtıcıların tolvaptan veya bunun kristalin polimorfuna ağırlık oranının, 0.5 ile 2.0, tercihen 0.6 ile 1.8 arasında olmasıdır.
3. İstem 1'e göre katı farmasötik kompozisyon olup, özelliği dağıtıcıların, mısır nişastası, nişasta,
10 krospovidon, kroskarmeloz sodyum, düşük ikameli hidroksipropil selüloz, karboksimetil selüloz, sodyum karboksimetil selüloz, kalsiyum karboksimetil selüloz, sodyum karboksimetil nişasta, hidroksimetil nişasta veya bunların karışımlarından oluşan gruptan seçilmesidir.
4. İstem 1'e göre katı farmasötik kompozisyon olup, özelliği dağıtıcının mısır nişastası olmasıdır.
5. İstem 1'e göre katı farmasötik kompozisyon olup, özelliği dağıtıcı miktarının toplam
15 kompozisyonun ağırlıkça %1.0 ile %35.0'i arasında, tercihen %4.0 ile %25.0'i arasında, daha tercihen %8.0 ile %15.0'i arasında olmasıdır.
6. İstem 1'e göre katı farmasötik kompozisyon olup, özelliği tolvaptan ya da 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.
7. İstem 1'e göre katı farmasötik kompozisyon olup, özelliği tolvaptan ya da bunun kristalin polimorfunun, 75 µm'den daha küçük bir d (0.5) parçacık boyutuna sahip olmasıdır.
8. İstem 1'e göre katı farmasötik kompozisyon olup, özelliği tolvaptan ya da bunun kristalin polimorfunun, 25 µm'den daha küçük bir d (0.1) parçacık boyutuna sahip olmasıdır.
9. İstem 1'e göre katı farmasötik kompozisyon 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.
- 25

10. İstem 1'e göre katı farmasötik kompozisyon olup, özelliği katı farmasötik kompozisyonun şunları içermesidir;

- tolvaptan veya bunun kristalin polimorfu, 150 µm'den daha küçük bir d (0.9) parçacık boyutuna sahiptir.

5 - mısır nişastasının tolvaptan veya bunun kristalin polimorfuna ağırlık oranı 0.3 ile 2.5 arasındadır.

11. İstem 1'e göre katı farmasötik kompozisyon olup, özelliği kompozisyonun dolgu maddeleri, bağlayıcılar, lubrikantlar, renklendirici maddeler veya bunların karışımlarından oluşan gruptan seçilen farmasötik olarak kabul edilebilir en az bir eksipiyan içermesidir.

10 12. İstem 11'e göre katı farmasötik kompozisyon olup, özelliği dolgu maddesi miktarının toplam kompozisyonun ağırlıkça %50.0 ile %85.0'i, %60.0 ile %80.0'i arasında olmasıdır.

13. İstem 11'e göre katı farmasötik kompozisyon olup, özelliği bağlayıcı miktarının toplam kompozisyonun ağırlıkça %1.0 ile %20.0'si, %1.0 ile %15.0'i arasında olmasıdır.

15 14. İstem 11'e göre katı farmasötik kompozisyon olup, özelliği renklendirici maddenin indigo karmin alüminyum lake olmasıdır.

15. İstem 1'e göre katı farmasötik kompozisyon olup, özelliği katı farmasötik kompozisyonun şunları içermesidir;

— Tolvaptan veya bunun kristalin polimorfu, 150 µm'den daha küçük bir d (0.9) parçacık boyutuna sahiptir,

20 — Mısır nişastası

— Polivinilpirolidon K30

— Laktoz Monohidrat

— Mikrokristalin selüloz

— Indigo karmin alüminyum lake

25

TARİFNAME

TOLVAPTAN İÇEREN KATI BİR FARMASÖTİK KOMPOZİSYON

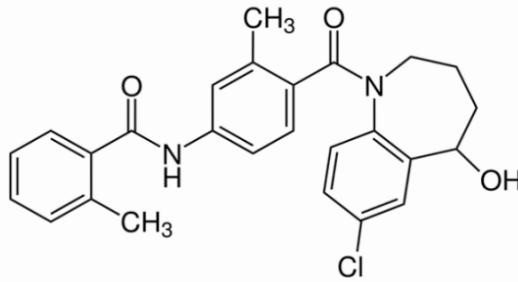
Buluşun Alanı

Mevcut buluş, tolvaptan veya bunun kristalin polimorfunu ve famasötik olarak kabul edilebilir en az bir
5 eksipiyan içeren, dağıtıcıların tolvaptan veya bunun kristalin polimorfuna ağırlık oranının 0.3 ile 2.5
arasında olduğu ve tolvaptan veya bunun kristalin polimorfunun 150 µm'den daha küçük bir d (0.9)
parçacık boyutuna sahip olduğu katı bir farmasötik kompozisyon ile ilgilidir. Ayrıca kompozisyon, etkili
bir proses kullanılarak 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
15 atılımını artırır. 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, C₂₆H₂₅ClN₂O₃ 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.

W02011160541 (A1), tolvaptan katı dispersiyonunu ve hazırlama yöntemini açıklar. Katı dispersiyon, 1:0.05-20 ağırlık oranında tolvaptan ve çapraz bağlı polivinilpirolidon içerir. Ayrıca bu başvuru, polivinilpirrolidon, hidroksipropilselüloz, hidroksietilselüloz veya metilselüloz gibi suda çözünür polimerleri açıklar.

W02008156217 (A2), tolvaptan ve ağırlıkça %50 veya daha fazla miktarda bir hidroksipropoksil grubu içeren hidroksipropilselüloz içeren bir farmasötik katı preparasyonu açıklar.

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

- 10 Teknikte yüksek çözünürlüğe, mükemmel farmakomekanik özelliklere ve buna bağlı olarak yüksek bir biyoyararlanım ve yine etkili bir proses kullanılarak elde edilen uzun vadeli bir stabiliteye sahip olan, tolvaptan veya bunun kristalin polimorfunu içeren iyileştirilmiş katı bir farmasötik kompozisyonun sağlanmasına hala ihtiyaç vardır.

Buluşun Ayrıntılı Açıklaması

- 15 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 katı bir farmasötik kompozisyon sağlamaktır.

- 20 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 veya biyoyararlanım problemlerine sebep olur. Mevcut buluşta bu problemlerin ortaya çıkmaması için bazı çalışmalar yapılmıştır.

- 25 Düşük çözünürlük problemlerinden muzdarip etkin maddeler için düşük parçacık boyutunun kullanılması önceki teknikten bilinmektedir. Bu buluşta, kullanılan tolvaptan parçacık boyutunun yanı sıra kullanılan dağıtıcıların tolvaptana oranının da önemli olduğu bulunmuştur.

Bu buluşun bir düzenlemesine göre katı bir farmasötik kompozisyon, tolvaptan veya bunun kristalin polimorfunu ve farmasötik olarak kabul edilebilir en az bir ekspiyanı içermekte olup, dağıtıcıların tolvaptan veya bunun kristalin polimorfuna ağırlık oranı 0.3 ile 2.5 arasındadır ve tolvaptan veya bunun

kristalin polimorfu, 150 µm'den daha küçük bir d (0.9) parçacık boyutuna sahiptir. Bu özellikler istenen çözünme profilini ve dağılma oranını sağlar. Dağıtıcının tolvaptana oranı, belirtilen değerlerde kullanılır, tercih edilen form tablet ise istenen sertlik ve sıkıştırılabilirliği sağlar.

5 Bu buluşun bir düzenlemesine göre dağıtıcıların tolvaptan veya bunun kristalin polimorfuna ağırlık oranı, 0.5 ile 2.0, tercihen 0.6 ile 1.8 arasındadır.

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

10 Mevcut buluşun bir düzenlemesine göre dağıtıcı, mısır nişastasıdır. Mısır nişastası reaktif bir maddedir, diğer ekspiyanlar ve etkin madde ile etkileşime girmez. Mısır nişastası, kırılma özelliği gösteren bazı ekspiyanlar (MCC ve laktoz monohidrat gibi) ile birlikte kullanıldığında formülasyona avantaj sağlayan plastik deformasyon özelliği gösterir. Bu buluşta istenen sıkıştırılabilirlik mısır nişastası ile sağlanmaktadır.

15 Bu buluşun bir düzenlemesine göre dağıtıcı miktarı toplam kompozisyonun ağırlıkça %1.0 ile %35.0'i arasında, tercihen %4.0 ile %25.0'i arasında, daha tercihen %8.0 ile %15.0'i 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.

20 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.

25 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
30 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.

5 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.

10 Mevcut buluşun bu düzenlemesine göre, tolvaptan veya bunun kristalin polimorfu, 4 μm ile 15 μm arasında bir d (0.9) parçacık boyutuna sahiptir.

Mevcut buluşun bu düzenlemesine göre tolvaptan veya bunun kristalin polimorfu, 75 μm 'den daha küçük bir d (0.5) parçacık boyutuna sahiptir.

Mevcut buluşun bu düzenlemesine göre tolvaptan veya bunun kristalin polimorfu, 1 μm ile 50 μm arasında veya 1 μm ile 30 μm arasında bir d (0.5) parçacık boyutuna sahiptir.

15 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.

20 Mevcut buluşun bu düzenlemesine göre tolvaptan veya bunun kristalin polimorfu, 25 μm 'den daha küçük bir d (0.1) 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.

25 Mevcut buluşun bu düzenlemesine göre tolvaptan veya bunun kristalin polimorfu, 0.1 μm ile 4 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 bir düzenlemesine göre katı farmasötik kompozisyon şunları içerir:

- 5 - tolvaptan veya bunun kristalin polimorfu, 150 μm 'den daha küçük bir d (0.9) parçacık boyutuna sahiptir.
- mısır nişastasının tolvaptan veya bunun kristalin polimorfuna ağırlık oranı 0.3 ile 2.5 arasındadır.

10 Tolvaptan, suda az çözünürdür. Tabletlerin fiili üretiminde, genellikle düşük çözünme veya hatta niteliksiz problemlerle karşılaşmaktadır. Ayrıca, tolvaptan veya bunun kristalin polimorfu, tek tek kompozisyon birimlerinde etkin madde içeriğinin tek düzeligi ile ilgili olarak kompozisyonun imalatı sırasında önemli problemlere yol açabilecek küçük oranlarda kullanılır. İçeriğin tekdüzeliği problemleri nedeniyle, etkin madde birkaç ekşiyan ile etkileşime girebilir. Bu, içerik tekdüzeliğinin ilacın çözünmesinde önemli rol oynadığını yansıtır.

15 Mevcut buluşun bir düzenlemesine göre kompozisyon ayrıca dolgu maddeleri, bağlayıcılar, lubrikantlar, renklendirici maddeler veya bunların karışımlarından oluşan gruptan seçilen farmasötik olarak kabul edilebilir en az bir ekşiyan içerir.

20 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, dekstroza, etilselüloz, fruktoz, gliseril palmitostearat, laktoz, laktitol, mannitol, magnezyum karbonat, magnezyum oksit, maltodekstrin, maltoz, orta zincirli trigliseritler, polidekstroza, polimetakrilatlar, simetikon, sodyum aljinat, sodyum klorür, sorbitol, sukroza, şeker küreleri, sülfobütiler beta-siklodekstrin, talk, kitre, trehaloz, ksilitol veya bunların karışımlarından oluşan gruptan seçilir.

25 Mevcut buluşun bir başka 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 %85.0'i arasında, %60.0 ile %80.0'i arasındadır.

30 Uygun bağlayıcılar, polivinilpirolidon , sodyum karboksimetil selüloz, sodyum karboksimetil selüloz, polietilen glikol, nişasta, önceden jelatinize edilmiş nişasta, sodyum aljinat, hidroksipropil metil selüloz, hidroksipropil selüloz, karboksil metil selüloz, metil selüloz, jelatin, karagenan, guar zımkı,

polimetakrilatlar, polimetakrilatlar, pektin, polisakaritler, karbomer, poloksamer, poliakrilamid, alüminyum hidroksit, polioksietilen-alkil eter, polidekstroz, polietilen oksit veya bunların karışımlarından oluşan gruptan seçilir.

Mevcut buluşun bir düzenlemesine göre bağlayıcı, polivinilpirolidondur. Bu istenen akışkanlığı sağlar.

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

Mevcut buluşun bir düzenlemesine göre katı farmasötik kompozisyon, şunları içerir:

- Tolvaptan veya bunun kristalin polimorfu, 150 µm'den daha küçük bir d (0.9) parçacık boyutuna sahiptir,
- 10 — Mısır nişastası
- Polivinilpirolidon K30
- Laktoz Monohidrat
- Mikrokristalin selüloz
- Indigo karmin alüminyum lake

- 15 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.

- 20 Uygun renklendirici maddeler, indigo karmin alüminyum lake, demir oksit, titanyum dioksit, Gıda, İlaç ve Kozmetik (FD&C) boya ları (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.

- 25 Mevcut buluşun bir düzenlemesine göre renklendirici madde indigo karmin alüminyum lakedir. Bu ekspiyan, 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 katı farmasötik kompozisyon, kapsül, tablet, şerit, toz, pastiller, poşet, efervesan kompozisyonlar formundadır.

Mevcut buluşun bir düzenlemesine göre katı farmasötik kompozisyon, tablet formundadır.

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

- 5 Ayrıca kompozisyon, yaş granülasyon yöntemi kullanılarak elde edildiğinden basit ve düşük maliyetli bir üretim yöntemi kullanılmıştır.

Örnek 1:

	Miktar (toplam kompozisyonun ağırlıkça %)
Tolvaptan veya bunun kristalin polimorfu	3.0 – 25.0
Polivinilpirolidon K30	1.0 – 20.0
Mısır nişastası	1.0 – 35.0
Laktoz Monohidrat	30.0 – 53.0
Mikrokristalin selüloz	20.0 - 32.0
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 K30	5.2
Mısır nişastası	11.5
Laktoz Monohidrat	47.8
Mikrokristalin selüloz	25.9
Magnezyum stearat	1.0
Indigo Karmin Alüminyum Lake	0.1
Toplam	100

Örnek 3:

	Miktar (toplam kompozisyonun ağırlıkça %)
Tolvaptan veya bunun kristalin polimorfu	17.2
Polivinilpirolidon K30	5.2
Mısır nişastası	11.5
Laktoz Monohidrat	39.1
Mikrokristalin selüloz	25.9
Magnezyum stearat	1.0
Indigo Karmin Alüminyum Lake	0.1
Toplam	100

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

- 5 a) Tolvaptan veya kristalin polimorfu, laktoz monohidrat, mısır nişastası, mikrosistralin selüloz ve polivinilpirolidonun karıştırılması,
- b) (a) adımındaki karışımın saf su ile granüle edilmesi,
- c) Kurutma ve ardından eleme,
- d) Indigo karmin alüminyum lake eklenerek karıştırılması,
- e) Magnezyum stearat eklenerek karıştırılması,
- 10 f) Karışımın tabletler halinde basılması.