ÖZET

YAŞ GRANÜLASYON YÖNTEMİYLE HAZIRLANAN TOLVAPTAN VE EN AZ BİR BAĞLAYICI İÇEREN BİR TABLET

Mevcut buluş, amorf bir tolvaptan ve en az bir bağlayıcı içeren bir intragranüler kompozisyon içeren bir tablet ile ilgili olup, intragranüler kompozisyon su kullanılarak yaş granülasyon yöntemiyle elde edilir.

İSTEMLER

1) Bir tablet, amorf tolvaptan ve en az bir bağlayıcı içeren bir intragranüler kompozisyon içermekte olup, özelliği intragranüler kompozisyonun su kullanılarak yaş granülasyon yöntemiyle elde edilmesidir.

2) İstem 1'e göre tablet olup, özelliği bağlayıcıların, polivinilpirolidon, sodyum karboksimetil selüloz, polietilen glikol, nişasta, önceden jelatinize edilmiş nişasta, sodyum aljinat, hidroksipropil metil selüloz, hidroksipropil selüloz, karboksi metil selüloz, metil selüloz, polimetakrilatlar, metakrilat polimerleri, hyaluronik asit, pektin, polisakaritler, poliakrilamid, polioksietilen-alkil eter, polidekstroz, polietilen oksit veya bunların karışımlarından oluşan gruptan seçilmesidir.

3) İstem 2'ye göre tablet olup, özelliği bağlayıcının polivinilpirolidon olmasıdır.

4) İstem 1'e göre tablet olup, özelliği amorf tolvaptanın 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.

5) İstem 1'e göre tablet olup, özelliği amorf tolvaptanın 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 sahip olmasıdır.

6) İstem 1'e göre tablet olup, özelliği amorf tolvaptanın 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 sahip olmasıdır.

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

8) İstem 7'ye göre tablet olup, özelliği dağıtıcıların, kroskarmelloz sodyum, mısır nişastası, nişasta, düşük ikameli hidroksipropil selüloz, karboksimetil selüloz, sodyum karboksimetil selüloz, kalsiyum karboksimetil selüloz, sodyum karboksimetil nişasta, hidroksimetil nişasta veya bunların karışımlarından oluşan gruptan seçilmesidir.

9) İstem 7'ye 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, etilselüloz, fruktoz, gliseril palmitostearat, laktitol, laktoz, mannitol, magnezyum karbonat, magnezyum oksit, maltodekstrin, maltoz, orta zincirli trigliseritler, polidekstroz, polimetakrilatlar, sodyum aljinat,

sodyum klorür, sorbitol, sukroz, şeker küreleri, sülfobütileter beta-siklodekstrin, talk, kitre, trehaloz, ksilitol veya bunların karışımlarından oluşan gruptan seçilmesidir.

10) İstem 9'a göre tablet olup, özelliği dolgu maddesinin mikrokristalin selüloz veya laktoz monohidrat veya bunların karışımları olmasıdır.

11) İstem 1'e göre tablet olup, özelliği ayrıca renklendirici maddeler, lubrikantlar veya bunların karışımlarından oluşan gruptan seçilen farmasötik olarak kabul edilebilir en az bir eksipiyan içeren bir ekstragranüler kompozisyon içermesidir.

12) İstem 11'e göre tablet olup, özelliği renklendirici maddenin indigo karmin alüminyum lake olmasıdır.

13) İstem 11'e göre tablet olup, özelliği lubrikantların, 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 seçilmesidir.

14) İstem 1'e göre tablet olup, özelliği tabletin şunları içermesidir:

- Amorf tolvaptan
- Kroskarmelloz sodyum
- Polivinilpirolidon VA 64
- Laktoz Monohidrat
- Mikrokristalin selüloz
- İndigo karmin alüminyum lake

15) Bir tablet hazırlanmasına yönelik bir proses, aşağıdaki adımları içerir:

a) Polivinilpirolidon VA 64'ün suda çözdürülmesi,
b) Amorf tolvaptanın 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 elekten geçirilmesi,
e) İndigo karmin alüminyum lake ilave edilmesi ve ardından karıştırılması,
f) En az bir lubrikant ilave edilmesi ve ardından karıştırılması,
g) Karışımın tabletler halinde basılması.

TARİFNAME

YAŞ GRANÜLASYON YÖNTEMİYLE HAZIRLANAN TOLVAPTAN VE EN AZ BİR BAĞLAYICI İÇEREN BİR TABLET

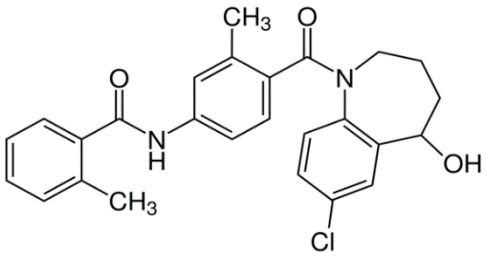
Buluşun Alanı

Mevcut buluş, amorf bir tolvaptan ve en az bir bağlayıcı içeren bir intragranüler kompozisyon içeren bir tablet ile ilgili olup, intragranüler kompozisyon su kullanılarak yaş granülasyon yöntemiyle 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. Bunun ampirik formülü, yapısal formülü aşağıdaki gibi olan $C_{26}H_{25}ClN_2O_3$'tür:



Formül I: Tolvaptan

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

Tolvaptan, BCS sınıflandırmasında sınıf IV bir ilaçtır, yani çözünürlüğü düşük ve hipotonik bir ilaçtır. Az çözünür ilaçlar açısından bunun çözünmesi, emilim hızını sınırlayan bir prosestir 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 bir farmasötik katı preparasyonu açıklar. Ayrıca farmasötik katı preparasyonu hazırlamak için bir yöntem de açıklanır. Yöntem, yaş veya kuru granülasyondur.

Önceki teknikte tolvaptan'ı 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 yöntemi kullanılarak elde edilen uzun vadeli bir stabiliteye sahip olan, tolvaptan 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, amorf tolvaptan 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, maliyet etkin, 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.

Amorf Tolvaptan'ın Kristalin Tolvaptan'dan daha iyi çözünürlüğe sahip olduğu görüldü. Farmasötik kompozisyondaki çözünürlüğe ek olarak stabilite de çok önemlidir. Amorf tolvaptanın kristalleşmeden üretilebilmesi ve raf ömrü boyunca amorf kalması, onun stabilitesi açısından çok önemlidir. Bunu başarmak için amorf tolvaptan içeren bir tablet için su ile yaş granülasyon yönteminin kullanılması sayesinde hem istenen çözünme profilinin hem de stabilitenin sağlandığı bulundu.

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 komponent" olarak da adlandırılabilir. "Ekstragranüler kompozisyon", yaş granülasyona katılmayan kısmı ifade eder.

Mevcut buluşun bu düzenlemesine göre bir tablet, amorf tolvaptan ve en az bir bağlayıcı içeren bir intragranüler kompozisyon içermekte olup, intragranüler kompozisyon su kullanılarak yaş granülasyon yöntemiyle elde edilir. Bu özellikler istenen çözünme profilini ve stabiliteyi sağlar. Ayrıca bunlar istenen sertliği ve sıkıştırılabilirliği sağlar.

Amorf tolvaptan su ile işlendiğinde amorftan kristaline geçiş gözlemlenmedi. İşlem sırasında başka bir solvent (örneğin etil alkol ve su karışımı) kullanıldığında amorf formdan kristal forma geçişin görüldüğünü tespit ettik.

Ayrıca tolvaptan, kompozisyonun üretimi sırasında bireysel kompozisyon birimlerinde etkin madde içeriğinin tekdüzeliği ile ilgili olarak önemli problemlere yol açabilecek şekilde 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.

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, polimetakrilatlar, metakrilat polimerleri, hyaluronik asit, pektin, polisakaritler, poliakrilamid, polioksietilen-alkil eter, polidekstroz, polietilen oksit veya bunların karışımlarından oluşan gruptan seçilir.

Bir bağlayıcının viskozitesi, akış karakteristiklerinin bir ölçüsüdür ve bir bitümlü karışımın performansı, onun viskozitesinden büyük ölçüde etkilenir. Mevcut buluşta düşük viskoziteye sahip olan bağlayıcılar kullanılır.

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 oluşan gruptan seçilir, daha tercihen VA 64'tür. Bağlayıcının 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 amorf tolvaptan miktarı toplam kompozisyonun ağırlıkça %5.0 ile %25.0'i arasında, %8.0 ile %25.0'i arasında, %10.0 ile %20.0'si arasındadır.

Aşağıdaki parçacık boyutlarına sahip olan amorf 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 açıklanmaktadır.

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 ölçüldü ve bu değerler Malvern Mastersizer 2000 lazer kırınım parçacık boyutu analiz cihazı ile belirlendi.

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

Mevcut buluşun bu düzenlemesine göre amorf tolvaptan, 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 amorf tolvaptan 2 µm ile 100 µm arasında bir d (0.9) parçacık boyutuna sahiptir, amorf tolvaptan 1 µm ile 30 µm arasında bir d (0.5) parçacık boyutuna sahiptir,

amorf tolvaptan 0.1 µm ile 12 µm arasında bir d (0.1) parçacık boyutuna sahiptir. Amorf tolvaptanın bu parçacık boyutu, 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 amorf tolvaptanı ve polivinilpirolidonu içeren bir intragranüler kompozisyon içermekte olup, intragranüler kompozisyon suyun kullanıldığı yaş granülasyon yöntemiyle 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, kroskarmelloz sodyum, mısır nişastası, nişasta, 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, kroskarmelloz 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, etilselüloz, fruktoz, gliseril palmitostearat, laktitol, laktoz, mannitol, magnezyum karbonat, magnezyum oksit, maltodekstrin, maltoz, orta zincirli trigliseritler, polidekstroz, polimetakrilatlar, sodyum aljinat, sodyum klorür, sorbitol, sukroz, şeker küreleri, sülfobütileter beta-siklodekstrin, talk, kitre, trehaloz, ksilitol veya bunların karışımlarından oluşan gruptan seçilir.

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 %55.0 ile %90.0'ı arasında, %60.0 ile %80.0'i arasındadır.

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

Uygun renklendirici maddeler, indigo karmin alüminyum lake, demir (III) 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 tersinir reaksiyonunu vererek etkin maddenin bozulmasını engeller. Reaksiyon tersine çevrilebilir olduğundan, kendi bozulmasıyla tamamen tükenmez ve ham madde 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:

- Amorf tolvaptan
- Kroskarmelloz sodyum
- Polivinilpirolidon VA 64
- Laktoz Monohidrat
- Mikrokristalin selüloz
- İndigo 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 suda çözdürülmesi,
b) Amorf tolvaptanın 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 elekten geçirilmesi,
e) İndigo karmin alüminyum lake ilave edilmesi ve ardından karıştırılması,
f) En az bir lubrikant ilave edilmesi ve ardından karıştırılması,
g) Karışımın tabletler halinde basılması.

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

a) Polivinilpirolidon VA 64'ün suda çözdürülmesi,

b) Amorf tolvaptan, laktoz monohidrat, kroskarmelloz sodyum ve mikrokristalin selülozun karıştırılması,

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

d) Yaş granülün kurutulması ve ardından elekten geçirilmesi,

e) İndigo karmin alüminyum lake ilave edilmesi ve ardından karıştırılması,

f) Magnezyum stearat ilave edilmesi ve ardından karıştırılması,

g) Karışımın tabletler halinde basılması.

Örnek 1:

	Miktar (toplam kompozisyonun ağırlıkça %)
Amorf Tolvaptan	5.0 – 25.0
Polivinilpirolidon VA 64	1.0 – 20.0
Kroskarmelloz Sodyum	1.0 – 20.0
Laktoz Monohidrat	30.0 – 50.0
Mikrokristalin selüloz	25.0 - 40.0
Magnezyum stearat	0.5 – 4.0
İndigo Karmin Alüminyum Lake	0.05 – 1.0
Toplam	**100**

Örnek 2:

	Miktar (toplam kompozisyonun ağırlıkça %)
Amorf tolvaptan	15.0
Polivinilpirolidon VA 64	5.0
Kroskarmelloz Sodyum	5.0
Laktoz Monohidrat	37.0
Mikrokristalin selüloz	36.9
Magnezyum stearat	1.0
İndigo Karmin Alüminyum Lake	0.1
Toplam	**100**

Örnek 1 veya 2 için bir proses;

a) Polivinilpirolidon VA 64'ün suda çözdürülmesi,

b) Amorf tolvaptan, laktoz monohidrat, kroskarmelloz sodyum ve mikrokristalin selülozun karıştırılması,

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

d) Yaş granülün kurutulması ve ardından elekten geçirilmesi,

e) İndigo karmin alüminyum lake ilave edilmesi ve ardından karıştırılması,

f) Magnezyum stearat ilave edilmesi ve ardından karıştırılması,

g) Karışımın tabletler halinde basılması.