

Даний винахід відноситься до способу лікування, зокрема, до способу лікування цукрового діабету, особливо інсуліннезалежного цукрового діабету (NIDDM) (або діабету типу II), і станів, пов'язаних з цукровим діабетом.

Бігуанідні антигіперглікемічні агенти звичайно використовують в лікуванні NIDDM (або діабету типу II). 1,1-диметилбігуанідин (або метформін) є прикладом бігуанідного антигіперглікемічного агента.

Європейська патентна заявка з номером публікації OW 306 228, відноситься до деяким похідним тіазолідиндіону, описаним як сполука, що мають антигіперглікемічну і гіполіпідемічну активність. Один конкретний тіазолідиндіон, описаний в EP 0306228, являє собою 5-[4-[2-(М-метил-М-(2-пиридил)аміно)етокси]бензил]тіазолідин-2,4-дион (далі "Сполука (1)"). У WO 94/05659 описані деякі солі Сполуки (1), в тому числі його малеатна сіль.

Сполука (1) є прикладом класу антигіперглікемічних агентів, відомих як "сенсibilізатори інсуліну". Зокрема, сполука (1) є тіазолідиндіоновим сенсibilізатором інсуліну.

Європейські патентні заявки за номерами публікацій: 0008203, 0139421, 0032128, 0428312, 0489663, 0155845, 0257781, 0208420, 0177353, 0319189, 0332331, 0332332, 0528734, 0508740; Міжнародні патентні заявки з номерами публікацій 92/18501, 93/02079, 93/22445 і патенти Сполучених Штатів з номерами 5104888 і 5479952 також описують деякі тіазолідиндіонові сенсibilізатори інсуліну.

Інші сімейства сполук, що визнаються звичайно як сполуки, що мають сенсibilізуючу інсулін активність, є сполуками, типи яких описані в Міжнародних патентних заявках з номерами публікацій W093/21166 і W094/01420. Ці з'єднання називаються тут "ациклічними сенсibilізаторами інсуліну". Інші приклади ациклічних сенсibilізаторів інсуліну описані в патенті Сполучених Штатів з номером 5232945 і Міжнародних патентних заявках з номерами публікацій W092/03425 і W091/19702.

Прикладами інших сенсibilізаторів інсуліну є сполуки, описані в Європейській патентній заявці з номером публікації 053933, Японській патентній заявці з номером публікації 05271204 і патенті Сполучених Штатів з номером 5264451.

Вищезазначені публікації наведені тут як посилання.

Тепер несподівано показане, що Сполука (1) в поєднанні з бігуанідним антигіперглікемічним агентом забезпечує особливо сприятливу дію на регуляцію глікемії, отже, таке поєднання може бути застосоване, зокрема, для лікування цукрового діабету, зокрема діабету типу II, і станів, пов'язаних з цукровим діабетом.

Таким чином, даний винахід забезпечує спосіб лікування цукрового діабету, зокрема, діабету типу II, і станів, пов'язаних з цукровим діабетом, у ссавця, такого як людина, що передбачає введення ефективної нетоксичної і фармацевтично прийнятної кількості сенсibilізатора інсуліну, такого як Сполука (I), і бігуанідного антигіперглікемічного агента ссавцеві, який потребує цього.

У іншому аспекті цей винахід забезпечує сенсibilізатор інсуліну, такий як Сполука (I), разом з бігуанідним антигіперглікемічним агентом для застосування в способі лікування цукрового діабету, зокрема, діабету типу II, і станів, пов'язаних з цукровим діабетом.

Цей спосіб передбачає або спільне введення сенсibilізатора інсуліну, такого як Сполука (I), і бігуанідного антигіперглікемічного агента, або їх послідовного введення.

Спільне введення включає в себе введення композиції, яка містить як сенсibilізатор інсуліну, такий як Сполука (I), так і бігуанідний антигіперглікемічний агент, або по суті одночасне введення окремих композицій кожного агента.

У іншому аспекті цей винахід забезпечує застосування сенсibilізатора інсуліну, такого як Сполука (I), і бігуанідного антигіперглікемічного агента для виготовлення композиції для лікування цукрового діабету, зокрема, діабету типу II, і станів, пов'язаних з цукровим діабетом.

Відповідним бігуанідним антигіперглікемічним агентом є метформін, буформін або фенформін, особливо метформін.

Відповідним тіазолідиндіоновим сенсibilізатором інсуліну є Сполука (I).

Інші відповідні тіазолідиндіонові сенсibilізатори інсуліну включають в себе (+)-5-[4-[(3,4-дигідро-6-гідрокси-2,5,7,8-тетраметил-2Н-1-бензопиран-2-мул)метокси]феніл]метил]-2,4-тіазолідиндіон (аботроглітазон), 5-[4-[(1-метилциклогексил)метокси]бензил]тіазолідин-2,4-дион (або сиглітазон), 5-[4-[2-(5-етилпіридин-2-іл)етокси]бензил]тіазолідин-2,4-дион (або піоглітазон) або 5-[(2-бензил-2,3-дигідробензопиран)-5-илметил]тіазолідин-2,4-дион (або знглітазон).

У одному конкретному аспекті цей спосіб передбачає введення 2-12мг Сполуки (1), зокрема, при розрахунку введення на день.

Конкретно, цей спосіб передбачає введення 2-4, 4-8 або 8-12мг Сполуки (I) в день.

Конкретно, цей спосіб передбачає введення 2-4мг Сполуки (1), зокрема, при розрахунку введення на день.

Конкретно, цей спосіб передбачає введення 4-8мг, зокрема, при розрахунку введення на день.

Конкретно, цей спосіб передбачає введення 8-12мг Сполуки (I), зокрема, при розрахунку введення на день.

Переважно, цей спосіб передбачає введення 2мг Сполуки (I), зокрема, при розрахунку введення на день.

Переважно, цей спосіб передбачає введення 4мг Сполуки (I), зокрема, при розрахунку введення на день.

Переважно, цей спосіб передбачає введення 8мг Сполуки (I), зокрема, при розрахунку введення на день.

Має бути зрозуміло, що сенсibilізатор інсуліну, такий як Сполука (I), і бігуанідний антигіперглікемічний агент вводять, кожний, в фармацевтично прийнятній формі, в тому числі у вигляді фармацевтично прийнятних похідних, таких як фармацевтично прийнятні солі, складний ефір і сольвати, з потреби, відповідного фармацевтично активного агента. У деяких випадках тут, назва, що використовуються для відповідного бігуаніду, можуть відноситися до конкретної фармацевтичної форми відповідного активного агента: повинне бути зрозуміло, що всі фармацевтично прийнятні форми активних агентів *per se* включені в цей винахід.

Відповідні фармацевтично прийнятні форми сенсibilізаторів інсуліну включають в себе форми, описані у вищезгаданих публікаціях.

Відповідні фармацевтично прийнятні форми Сполуки (I), включають в себе форми, описані у

вищезазначених патентах і патентних заявках, таких як EP 0306338 і W094/05659, зокрема, фармацевтично прийнятні форми солей. Переважною фармацевтично прийнятною сіллю для Сполуки (I) є малеат.

Відповідні фармацевтично прийнятні форми сольватів Сполуки (I) включають в себе форми, описані в EP 0306338 і W094/05659, зокрема, гідрати.

Відповідні фармацевтично прийнятні форми бігуанідного антигіперглікемічного агента залежать від конкретного агента, що використовується, але включають в себе відомі фармацевтичні прийнятні форми конкретного вибраної сполуки. Такі похідні можуть бути знайдені або на них надані посилання в стандартних довідниках, таких як Фармакопея Великобританії і Фармакопея Сполучених Штатів, Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company Co.), The Extra Pharmacopoeia (London, The Pharmaceutical Press) (наприклад, див. 31st Edition page 341 і цитовані в ній сторінки).

Відповідна фармацевтично прийнятна форма метформіну являє собою кислотну-аддитивну сіль, таку як гідрохлорид.

Сполука (I) і/або його фармацевтично прийнятна сіль або його фармацевтично прийнятний сольват можуть бути отримані із застосуванням відомих способів, наприклад, способів, описаних в EP 0306338 і W094/05659. Описи EP 0306338 і W094/05659, надані тут як посилання.

Сполука (I) може існувати в одній з декількох таутомерних форм, всі з яких охоплюються терміном Сполука (I), у вигляді індивідуальних таутомерних форм або у вигляді їх сумішей. Сполука (I) містить хіральний атом вуглеводу і, отже, може існувати в двох стереоізомерних формах, і термін Сполука (I) включає в себе всі ці ізомерні форми, як індивідуальні ізомери, так і суміші ізомерів, в тому числі рацемати.

Сенсибілізатор інсуліну або вибраний бігуанідний антигіперглікемічний агент отримують у відповідності зі способами, які можуть бути знайдені або на які надані посилання в стандартних довідниках, таких як Фармакопея Великобританії і Фармакопея Сполучених Штатів, Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company Co.), Martindale The Extra Pharmacopoeia (London, The Pharmaceutical Press) (наприклад, див. 32nd Edition page 341 і цитовані в ній сторінки), або як описано у вищезазначених публікаціях.

У застосуванні тут, термін "стан, пов'язаний з діабетом" включає в себе стани, пов'язані з пред-діабетичним станом, стани, пов'язані з самим сахарним діабетом, і ускладнення, пов'язані з цукровим діабетом.

У застосуванні тут, термін "стану, пов'язані з пред-діабетичним станом" включає в себе стани, такі як інсулінорезистентність, в тому числі спадкова інсулінорезистентність, порушена толерантність до глюкози і іперінсулінемія.

"Стани, пов'язані з самим цукровим діабетом" включають в себе іперглікемію, інсулінорезистентність, в тому числі набуту інсулінорезистентність, і ожиріння. Інші стани, пов'язані з самим цукровим діабетом, включають в себе гіпертензію і серцево-судинне захворювання, зокрема, атеросклероз, і стани, пов'язані з інсулінорезистентністю. Стани, пов'язані з інсулінорезистентністю, включають в себе полікістозний оваріальний синдром і індуковану стероїдом інсулінорезистентність і діабет вагітних.

"Ускладнення, пов'язані з цукровим діабетом" включають в себе ниркоподібне захворювання, зокрема, ниркоподібне захворювання, пов'язане з діабетом типу II, невропатію і ретинопатію.

Ниркоподібні захворювання, пов'язані з діабетом типу 2, включають в себе нефропатію, гломерулонефрит, гломерулярний склероз, нефротичний синдром, гіпертензивний нефросклероз і термінальну стадію ниркоподібної недостатності (абсолютну недостатність).

У застосуванні тут, термін "фармацевтично прийнятний" включає в себе як застосування для людини, так і ветеринарне застосування: наприклад, термін "фармацевтично прийнятний" включає в себе прийнятну у ветеринарії сполуку.

Щоб уникнути сумніву, при посиланні на скалярні кількості, в тому числі кількості в мг, Сполука (I) в фармацевтично прийнятній формі, вказане скалярна кількість дається відносно самої Сполуки (I): наприклад, 2мг Сполуки (I) в формі малеатної солі, яка містить 2мг Сполуки (I).

Цукровий діабет є переважно діабетом типу II.

Показано, що особливо сприятлива дія на регуляцію глікемії, що забезпечується лікуванням за способом цього винаходу, є синергічним дією відносно контролю, очікуваного для суми дій індивідуальних активних агентів.

Глікемічна регуляція може бути охарактеризована з використанням загальноприйнятих способів, наприклад, за допомогою вимірювання показника глікемічної регуляції, що звичайно використовується, такого як вміст глюкози або глікозилювання гемоглобіну в плазмі при обмеженості в їжі (HbA1c). Такі показники визначають при допомозі стандартної методології, наприклад, описаної в: Tuescher A, Richterich P., Schweiz. med. Wschr. 101 (1971), 345 and 390 і Frank P., "Monitoring the Diabetic Patient with Glycosylated Hemoglobin Measurement", Clinical Products 1988.

У переважному аспекті рівень дози кожного з активних агентів при застосуванні у відповідності зі способом лікування даного винаходу буде меншим, ніж це мало потребу на основі чисто аддитивної дії на регуляцію глікемії.

Є також вказівка на те, що лікування у відповідності з даним винаходом буде спричиняти поліпшення, відносно індивідуальних агентів, в рівнях більш пізніх кінцевих продуктів глікозилювання (AGE), лептина і сироваткових ліпідів, в тому числі загального холестерину, HDL-холестерину, LDL-холестерину, в тому числі в їх співвідношеннях, зокрема, поліпшення в сироваткових ліпідах, в тому числі загальному холістирині, HDL-холестерині, LDL-холестерині, в тому числі поліпшення в їх співвідношеннях.

У способі цього винаходу ці активні лікарські засоби переважно вводять в формі фармацевтичної композиції. Як вказано вище, такі композиції можуть включати в себе як обидва лікарських засобів, так і тільки один з цих лікарських засобів.

Таким чином, в одному аспекті даного винаходу забезпечена фармацевтична композиція, що містить сенсибілізатор інсуліну, такий як Сполука (I), і, зокрема, 2-12мг Сполуки (I), бігуанідний антигіперглікемічний агент і фармацевтично прийнятний носій для них.

Такі композиції можуть бути отримані змішуванням сенсibilізатора інсуліну, такого як Сполука (I), зокрема, 2-12мг Сполука (I), бігуанідного антигіперглікемічного агента і фармацевтично прийнятної носії для них.

Звичайно ці композиції пристосовані для перорального введення. Однак, вони можуть бути пристосовані для інших способів введення, наприклад, парентерального введення, під'язикового або парентерального введення.

Ці композиції можуть бути в формі таблеток, капсул, порошків, гранул, пастилок, супозиторіїв, реконституованих (відновленням вологовмісту) порошків або рідких препаратів, таких як стерильні парентеральні розчини або суспензії.

Для отримання переважно стабільного введення, щоб композиція цього винаходу була в формі стандартної (одиничної) дози.

Форми надання стандартної (одиничної) дози для перорального введення можуть бути таблетками і капсулами і можуть містити загальноприйнятні наповнювачі, такі як зв'язуючі агенти, наприклад, сироп, аравійська камедь, желатин, сорбіт, трагакант або полівінілпіролідон; наповнювачі, наприклад, лактозу, цукор, кукурудзяний крохмаль, фосфат кальцію, сорбіт або гліцин; таблетовані змащувальні речовини, наприклад, стеарат магнію; дезинтегратори, наприклад, крохмаль, полівінілпіролідон, гліколат натрій-крохмалю або мікрокристалічну целюлозу; або фармацевтично прийнятні змащувальні агенти, такі як лаурилсульфат натрію.

Ці композиції переважно знаходяться в формі одиничної дози в кількості, придатній для добової дози, що розглядається.

Придатні дози Сполуки (I) включають в себе 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 або 12мг Сполуки (1).

Композиція цього винаходу може вводиться від 1 до 6 разів в день, але найбільш переважно 1 або 2 рази на день.

Конкретні дози Сполуки (I) являє собою дози 2мг/добу, 4мг/добу, в тому числі 2мг двічі в добу, і 8мг/добу, в тому числі 4мг двічі на добу.

Придатні одиничні дози сенсibilізатора інсуліну або бігуанідного антигіперглікемічного агента, такого як метформін, включають в себе відомі дози сполук, які описані або на які даються посилання в таких довідниках, як Фармакопея Великої Британії і Фармакопеї Сполучених Штатів, Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company Co.), Martindale The Extra Pharmacopoeia (London, The Pharmaceutical Press) (наприклад, див. 31st Edition page 341 і цитовані в ній сторінки), або які описані у вищезазначених публікаціях.

Відповідні дози метформіну включають в себе до 3000мг в день, в одиничних дозах 500мг (наприклад, два або три рази в день) або 850мг (наприклад, два рази в день), одним з прикладів дози для метформіну є 500мг в день з збільшенням від одного разу до п'яти разів в день.

Таким чином, один приклад цього способу включає в себе введення 4 або 8мг Сполуки (I) (при 2мг двічі в день або 4мг двічі в день, відповідно) і 1000мг або 2500мг метформіну (при 500мг двічі в день або 500мг п'ять разів в день, відповідно).

Тверді пероральні композиції можуть бути приготовані загальноприйнятими способами змішування, заповнення або таблетування. Операції змішування, що повторюються, можуть бути використані для розподілу активного агента в цих композиціях при використанні великих кількостей наповнювачів. Такі операції є, звичайно, загальноприйнятими в даній області. Таблетки можуть бути покриті у відповідності зі способами, добре відомими в звичайній фармацевтичній практиці, зокрема, ентросолубільним покриттям.

Пероральні рідкі препарати можуть бути в формі, наприклад, емульсій, сиропів або еліксирів або можуть бути наведені ставлені у вигляді сухого продукту, призначеного для відновлення вологовмісту з водою або іншим відповідним носієм перед використанням. Такі рідкі препарати можуть містити загальноприйнятні добавки, такі як суспендуєчі агенти, наприклад, сорбіт, сироп, метилцелюлоза, желатин, гідроксиметилцелюлоза, карбоксиметилцелюлоза, гель стеарату алюмінію, гідрогенізуючі харчові жири; емульгатори, наприклад, лецитин, моноолеат сорбітану або аравійську камедь; неводні носії (які можуть бути харчовими маслами), наприклад, мигдалева олія, фракціоноване кокосове масло, маслянистий ефір, таке як складний ефір гліцерину, пропіленгліколю або етилового спирту; консерванти, наприклад, метил- або пропил-п-гідроксibenзоат або сорбінову кислоту; і, якщо бажано, загальноприйнятні поліпшуючі смак і запах або фарбувальні агенти.

Для парентерального введення рідкі форми одиничних доз готуються з використанням цього з'єднання і стерильного носія і, в залежності від концентрації, що використовується, можуть бути або суспендовані, або розчинені в носії. У приготуванні розчинів це з'єднання може бути розчинене у воді для ін'єкцій і стерильно-відфільтровувати перед заповненням відповідного флакона або ампули і герметичним закриттям. Переважно, в носії можуть бути розчинені ад'юванти, такі як місцевий анестетик, консервант і буфуючі агенти. Для підвищення стабільності композиція може бути заморожена після приміщення у флакон і вода може бути видалена під вакуумом. Парентеральні суспензії готують по суті таким же чином, за винятком того, що Сполука (I) суспендує в носії замість розчинення і стерилізація не може бути виконана фільтрацією. Сполука може бути стерилізована експонуванням етиленоксидом перед суспендуванням в стерильному носії. Переважно, в композицію включають поверхвоактивну речовину або змочувальний агент для полегшення однорідного розподілу сполуки.

Композиції можуть містити від 0,1% до 99% по вазі, переважно 10-60% по вазі, активного матеріалу, в залежності від способу введення.

Композиції можуть, якщо бажано, бути в формі упаковки, що супроводжується написаною або надрукованою інструкцією застосування.

Ці композиції готують відповідно до загальноприйнятих способів, таких як описані в стандартних довідниках, наприклад, таких як Фармакопея Великої Британії і Фармакопея Сполучених Штатів, Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company Co.), Martindale The Extra Pharmacopoeia (London, The Pharmaceutical Press) (наприклад, див. 31st Edition page 341 і цитовані в ній сторінки) і Harry's Cosmeticology

(Leonard Hill Books).

У наступному аспекті даний винахід забезпечує також фармацевтичну композицію, що містить сенсibilізатор інсуліну, такий як Сполука (I), зокрема 2-12мг Сполуки (I), бігуанідний антигіперглікемічний агент і фармацевтично прийнятний носій для них, для застосування як активна терапевтична речовина.

Зокрема, даний винахід забезпечує фармацевтичну композицію, що містить сенсibilізатор інсуліну, такий як Сполука (I), зокрема 2-12мг Сполука (I), бігуанідний антигіперглікемічний агент і фармацевтично прийнятний носій для них, для застосування в лікуванні цукрового діабету, зокрема діабету типу II, і станів, пов'язаних з цукровим діабетом.

Діапазон 2-4мг включає в себе діапазон 2,1-4, 2,2-4, 2,3-4, 2,4-4, 2,5-4, 2,6-4, 2,7-4, 2,8-4, 2,9-4 або 3-4мг.

Діапазон 4-8мг включає в себе діапазон 4,1-8, 4,2-8, 4,3-8, 4,4-8, 4,5-8, 4,6-8, 4,7-8, 4,8-8, 4,9-8, 5-8, 6-8 або 7-8мг.

Діапазон 8-12мг, включає в себе діапазон 8,1-12, 8,2-12, 8,3-12, 8,4-12, 8,5-12, 8,6-12, 8,7-12, 8,8-12, 8,9-12, 9-12, 10-12 або 11-12мг.

Не були виявлені шкідливі токсикологічні ефекти для композицій або способів цього винаходу у вищезазначених дозових діапазонах.

Наступний приклад ілюструє цей винахід, але ніяким чином не обмежує його.

Приклад

Це дослідження оцінювало фармакокінетику (ФК) Сполуки (I) і метформіну (М), введених по окремоті і в поєднанні. Шістнадцять чоловіків-добровольців у віці 22-55 років отримували перорально Сполуку (I) (2мг кожні 12 годин), М (500мг кожні 12 годин) або їх комбінацію, в кожному випадку протягом 4 днів. Плазму, взятую в день 4 кожної схеми лікування, оцінювали на концентрації Сполуки (I) і М.

Пероральні дози Сполуки (I) і М були безпечними і добре переносилися по окремоті або в комбінації. Не було приступів гіпоглікемії і спільне введення не призводило до збільшення концентрації молочної кислоти в крові.

Параметр [одиниці]	М		Сполука (I)	
	Окремо	Комбінація	Окремо	Комбінація
AUC(0-12) [нг.ч/шт]	626 (494-866)	629 (418-912)	6508 (4694-870f	6575 i) (4773-9230)
Змакс [нг/мл]	105 (78,9-150,2)	104 (76,5-139,2)	901 (620-1251)	918 (635-1344)
Тмакс [години]	3,0 (2,4-4,0)	3,5 (1,5-4,0)	3,0 (1,0-6,0)	3,5 (1/5-6/0)
T 1/2 [години]	3,22 (2,45-5,01)	3,21 (2,56-4,64)	3,24 (2,56-4,19)	3,41 (2/64-4,58)

Комбінація спільне введення Сполуки (I)+М Спільне введення Сполуки (I) і М не впливало на фармакокінетику стаціонарного стану (AUC(0-12), Змакс, Т_{макс} або Т 1/2) будь-якого з лікарських засобів. Оскільки не було впливу на концентрацію М в плазмі, спільне введення Сполуки (I) не буде посилювати залежну від концентрації токсичність М.

Композиції сполуки (I)

А. Приготування концентрату

Приблизно дві третини моногідрату лактози пропускають через відповідне сито і змішують з розмолотою малеатною сіллю Сполуки (I). Гліколат натрію-крохмалю, гідроксипропілметилцеллюлозу, мікрокристалічну целюлозу і решту лактозу пропускають через відповідне сито і додають до цієї суміші. Потім продовжують змішування. Потім отриману суміш просівають, сушать в сушарці з псевдоожиженням шаром і висушені гранули пропускають ще через одне сито і нарешті гомогенізують.

Склад в відсотках гранульованого концентрату

Інгредієнт	Кількість(%)
Розмолота Сполука (I) у вигляді малеатної солі	13,25 (чистої малеатної солі,
Гліколат натрію-крохмалю	5/00
Гідроксипропілметилцеллюлоза 2910	5,00
Мікрокристалічна целюлоза	20,0
Лактоза, моногідрат, звичайної чистоти	до 100
Обчищена вода	*

*-віддалялася під час обробки

В. Приготування таблеток з цього концентрату

Гранули з концентрату вміщують в барабанний змішувач. Приблизно дві третини лактози просівають і добавляють в змішувач. Мікрокристалічну целюлозу, гліколат натрію-крохмалю, стеарат магнію і іншу лактозу просівають і додають в змішувач і цю суміш змішують разом.

Потім отриману суміш пресують на роторном таблетуючому пресі до цільової ваги 150мг для таблеток 1, 2 і 4мг і до цільової ваги 300мг для таблеток 8мг.

Потім центральні частини таблеток переносять в таблетуючу машину для нанесення покриттів, заздалегідь нагрітий теплим повітрям (приблизне 65°C), і покривають плівкою доти, доки вага таблетки не

збільшиться на 2,0%-3,5%.

Кількість (мг на таблетку)

Концентрація мг Таблетки	1,0мг	2,0мг	4,0мг	8,0
Активний інгредієнт:				
Гранули концентрату Мале ата Сполуки (I)	10,00	20,00	40,00	80,00
Інші інгредієнти:				
Гліколат натрій- крах-мала	6,96	6,46	5,46	10,92
Мікрокристалічна целюлоза	27,85	25,85	21,85	43,70
Лактоза, моногідрат	104,44	96,94	81,94	163,88
Стеарат магнію	0,75	0,75	0,75	1,50
Загальна вага центральної частини таблетки	150,0	150,0	150,0	300,0
Водний матеріал для плівкового покриття	4,5	4,5	4,5	9,0
Загальна вага покритої плівкою таблетки	154,5	154,5	154,5	309,0