

Даний винахід відноситься до способу лікування, зокрема, до способу лікування цукрового діабету, особливо інсуліннезалежного цукрового діабету (NIDDM) (або діабету типу 2), і станів, пов'язаних з цукровим діабетом.

Засоби стимуляції секреції (секретагоги) інсуліну являють, собою сполуки, які стимулюють секрецію інсуліну бета-клітинами підшлункової залози.

Сульфонилсечовини є добре відомими прикладами засобів стимуляції секреції інсуліну. Сульфанилсечовини діють як гіпоглікемічні агенти і застосовуються в лікуванні діабету типу 2. Приклади сульфонилмочевин включають в себе глібенкламід, гліпізид, гліклазид, глімепірид, толазамід і толбутамід.

Європейська патентна заявка з номером публікації 0306228, відноситься до деяких похідних тiazолідиндіона, що описані в якості сполук, які мають гіпоглікемічну і гіполіпідемічну активність. Один конкретний тiazолідиндіон, описаний в EP 0306228, являє собою 5-[4-[2-(N-Метил-N-(2-пиридил)амино)етокси]бензил]tiazолідин-2,4-дион (далі "Сполука (I)"). У WO 94/05659 описані деякі солі Сполуки (I), в тому числі maleатна сіль.

Сполука (I) є прикладом класу антигіперглікемічних агентів, відомих як "сенсibilізатори інсуліну". Зокрема, Сполука (I) є тiazолідиндіоновим сенсibilізатором інсуліну.

Європейські патентні заявки з 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 тiazолідиндіонові сенсibilізатори інсуліну.

Інші родини сполук, що визнаються звичайно в якості сполук, що мають сенсibilізуючу інсулін активність, є сполуками, типи яких описані в Міжнародних патентних заявках з номерами публікацій WO 93/21166 і WO 94/01420. Ці сполуки тут мають назву "ациклічні сенсibilізатори інсуліну". Інші приклади ациклічних сенсibilізаторів інсуліну описані в патенті Сполучених Штатів з номером 5232945 і Міжнародних патентних заявках з номерами публікацій WO 92/03425 та WO 91/19702.

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.

Тепер несподівано показано, що Сполука (I) в поєднанні з субмаксимальною кількістю засобу стимуляції секреції інсуліну забезпечує особливо сприятливу дію на регуляцію глікемії, з цього випливає що таке поєднання можна застосувати, зокрема, для лікування цукрового діабету і станів, пов'язаних з діабетом. Зниження дози засобу стимуляції секреції інсуліну в присутності повної дози сенсibilізатора інсуліну також було сприятливим в зниженні ймовірності, частоти і/або тяжкості гіпоглікемічних приступів.

Таким чином, даний винахід забезпечує спосіб лікування цукрового діабету, зокрема, діабету типу 2, і станів, пов'язаних з діабетом, у ссавця, такого як людина, що передбачає введення ефективної нетоксичної і фармацевтично прийнятної кількості сенсibilізатору інсуліну і субмаксимальної кількості засобу стимуляції секреції інсуліну (секретагога) ссавцеві, що має потребу в цьому.

В іншому аспекті цей винахід забезпечує сенсibilізатор інсуліну, такий як Сполука (I), разом з субмаксимальною кількістю засобу стимуляції секреції інсуліну для застосування в способі лікування цукрового діабету, зокрема, діабету типу 2, і станів, пов'язаних з цукровим діабетом.

У іншому аспекті цей винахід забезпечує застосування сенсibilізатора інсуліну, такого як Сполука (I), і субмаксимальної кількості засобу стимуляції секреції інсуліну в приготуванні композиції для лікування цукрового діабету, зокрема, діабету типу 2, і станів, пов'язаних з цукровим діабетом.

Розглядається також, що цей винахід включає в себе спосіб зниження ймовірності, частоти і/або тяжкості гіпоглікемічних приступів, що передбачає введення ефективної нетоксичної і фармацевтично прийнятної кількості сенсibilізатора інсуліну і субмаксимальної кількості засобу стимуляції секреції інсуліну.

Таким чином, цей винахід забезпечує також сенсibilізатор інсуліну, такий як Сполука (I), разом із засобом стимуляції секреції інсуліну для застосування в зниженні ймовірності, частоти і/або тяжкості гіпоглікемічних приступів в лікуванні цукрового діабету, зокрема, діабету типу 2, і станів, пов'язаних з цукровим діабетом, причому доза засобу стимуляції секреції інсуліну є субмаксимальною дозою.

У іншому аспекті цей винахід забезпечує застосування сенсibilізатора інсуліну, такого як Сполука (I), і засобу стимуляції секреції інсуліну для приготування композиції для зниження ймовірності, частоти і/або тяжкості гіпоглікемічних приступів в лікуванні цукрового діабету, зокрема, діабету типу 2, і станів, пов'язаних з цукровим діабетом, причому кількість засобу стимуляції секреції інсуліну є субмаксимальною.

Цей спосіб передбачає або спільне введення сенсibilізатора інсуліну і субмаксимальної кількості засобу стимуляції секреції інсуліну, або їх послідовне введення.

Спільне введення включає в себе введення композиції, яка містить сенсibilізатор інсуліну і субмаксимальну кількість засобу стимуляції секреції інсуліну, або, по суті, одночасне введення окремих композицій кожного агента.

Відповідний сенсibilізатор інсуліну являє собою тiazолідиндіоновий сенсibilізатор інсуліну.

Відповідний тiazолідиндіоновий сенсibilізатор інсуліну являє собою Сполуку (I).

Інші відповідні тiazолідиндіонові сенсibilізатори інсуліну включають в себе (+)-5-[4-[(3,4-дигідро-6-гідрокси-2,5,7,8-тетраметил-2Н-1-бензопиран-2-ил)метокси]феніл]метил]-2,4-тiazолідиндіон (або троглітазон), 5-[4-[(1-метилциклогексил)метокси]бензил]tiazолідин-2,4-дион (або сиглітазон), 5-[4-[2-(5-етилпіридин-2-ил)етокси]бензил]tiazолідин-2,4-дион (або піоглітазон) або 5-[(2-бензил-2,3-

дигідробензопіран)-5-илметил) тиазолидин-2,4-дион (або енглітазон).

Відповідні засоби стимуляції секреції інсуліну включають в себе сульфонилсечовини.

Відповідні сульфонилсечовини включають в себе глібенкламід, гліпізид, гліклазид, глімепірид, толазамід і толбутамід.

Інші сульфонилсечовини включають в себе ацетогексамід, карбутамід, хлорпропамід, гліборнурид, гліхидон, глісентид, глізоламід, глизоксепид, гліклопіамід і гліциламід.

Наступні засоби стимуляції секреції інсуліну включають в себе репаглінід.

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

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

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

Конкретно, цей спосіб передбачає введення 4-8мг Сполуки (I), зокрема, при розрахунку введення на добу.

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

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

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

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

Повинно бути зрозуміло, що сенсibilізатор інсуліну, такий як Сполука (I), і засіб стимуляції секреції інсуліну вводять, кожний, в фармацевтично прийнятній формі, в тому числі у вигляді фармацевтично прийнятих похідних, таких як їх фармацевтично прийнятні солі, складні ефіри та сольвати, по необхідності. У деяких випадках тут, назви, що використовуються для відповідних засобів стимуляції секреції інсуліну, можуть відноситись до конкретної фармацевтичної форми відповідного активного агента: повинно бути зрозуміло, що всі фармацевтично прийнятні форми активного агента per se включені в цей винахід, в тому числі фармацевтично прийнятні форми солей і фармацевтично прийнятні форми сольватів.

Відповідні фармацевтично прийнятні форми солей сенсibilізаторів інсуліну, таких як Сполука (I), включають в себе форми, описані у вищезгаданих патентах і патентних заявках, таких як EP 0306338 і WO 94/05659, для Сполуки (I). Переважаю фармацевтично прийнятною сіллю для Сполуки (I) є малеат.

Відповідні фармацевтично прийнятні форми сольватів сенсibilізаторів інсуліну, таких як Сполука (I), включають в себе форми, описані у вищезгаданих патентах і патентних заявках, таких як EP 0306338 і WO 94/05659, для Сполуки (I), зокрема, гідрати.

Відповідні фармацевтично прийнятні форми засобу стимуляції секреції інсуліну залежать від конкретної сполуки, що використовується, але включають в себе відому фармацевтично прийнятну форму конкретної вибраної сполуки. Такі похідні можуть бути знайдені або на них дані 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. 31st Edition page 341 і сторінки, що цитуються в ній).

Сенсibilізатори інсуліну, такі як Сполука (I) і/або її фармацевтично прийнятні форми, можуть бути отримані із застосуванням відомих способів, наприклад, способів, описаних у вищезгаданих патентах і патентних заявках, таких як EP 0306338 і WO 94,05659, для Сполуки (I). Опису вищезазначених патентів і патентних заявок, таких як EP 0306338 і WO 94/05659, включені тут в якості посилань.

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 вуглецю і, отже, може існувати в двох стереоізомерних формах, і термін Сполука (I) включає в себе всі ці ізомерні форми, як індивідуальні ізомери, такі суміші ізомерів, в тому числі рацемати.

Вибрані засоби стимуляції секреції інсуліну отримують відповідно до відомих способів, такі способи можуть бути знайдені або на них дані 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. 31st Edition page 341 і цитовані в ній сторінки).

У використанні тут, термін "субмаксимальна кількість" засобу стимуляції секреції інсуліну означає кількість, більш низьку, чим (тобто менше, ніж 100% і звичайно в діапазоні 5-95, наприклад, 15%, 80%, 90% або 95%) відповідна доза засобу стимуляції, що розглядається, яка не знаходиться в комбінації секреції інсуліну, яка вказана або на яку дано посилання в стандартних довідниках, таких як British National Formulary (BNF), Фармакопея Великобританії, фармакопея і Фармакопея Сполучених Штатів, Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company Co.), Martindale The Extra Pharmacopoeia (London, The Pharmaceutical Press). Наприклад, для глібенкламіда максимальна доза, що вказана в BNF, дорівнює 15мг на добу; отже, субмаксимальне кількість глібенкламіда, що надається разом з сенсibilізатором інсуліну дорівнює звичайно 1,5-12,5мг на добу. Для другого прикладу, гліклазиду, максимальна добова доза, вказана в BNF, дорівнює 320мг на добу; отже, субмаксимальна кількість гліклазиду, що надається разом з сенсibilізатором інсуліну,

дорівнює 20-300мг на добу. Для третього прикладу, гліпізиду, максимальна доза, вказана в BNF, дорівнює звичайно 40мг на добу, отже, субмаксимальна кількість гліпізиду, що надається. Для четвертого прикладу, толазаміда, максимальна доза, що вказана в BNF, дорівнює 1г на добу; отже, субмаксимальна кількість гліклазиду, що надається разом з сенсibilізатором інсуліну, дорівнює звичайно 50-950мг на добу. Для п'ятого прикладу, толбутаміда, максимальна доза, що вказана в BNF, дорівнює 2г на добу; отже, субмаксимальна кількість гліклазиду, що надається разом з сенсibilізатором інсуліну, дорівнює звичайно 100-1,75г на добу.

У використанні тут, термін "стани, пов'язані з діабетом" включають в себе стани, пов'язані з самим цукровим діабетом, і ускладнення, пов'язані з цукровим діабетом.

"Стани, пов'язані з самим цукровим діабетом" включають в себе гіперглікемію, інсулінорезистентність, в тому числі набуто інсулінорезистентність. 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 жінок.

"Ускладнення, пов'язані з цукровим діабетом" включають в себе ниркове захворювання, зокрема, ниркове захворювання, пов'язане з діабетом типу 2, невропатію і ретинопатію.

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

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, Сполуки (I) в фармацевтично прийнятній формі, вказана скалярна кількість дається відносно самої Сполуки (I) наприклад, 2мг Сполуки (I) в формі малеатної солі є кількістю малеатної солі, що містить 2мг Сполуки (I).

Цукровий діабет є переважно діабетом типу 2.

Переважно, сенсibilізатор інсуліну є першим агентом, що вводиться.

У даному способі лікування сенсibilізатор інсуліну вводять в його нормальній придатній дозі, наприклад, Сполуку (I) вводять в дозі, вибраній з 2-12мг/добу, наприклад, 1,2, 4 або 8мг/добу.

Глікемічна регуляція, в застосуванні тут, може бути охарактеризована з використанням загальноприйнятих способів, наприклад, за допомогою вимірювання показника глікемічної регуляції, що звичайно використовується, такого як вміст глюкози або глікозильованного гемоглобіну в плазмі при утриманні від їжі (HbA1c). Такі показники визначають за допомогою стандартної методології, наприклад, описаної в: Tiescher 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 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 засоби, так і тільки один з цих лікарських засобів.

Таким чином, в одному аспекті даного винаходу забезпечена також фармацевтическая композиція, що містить сенсibilізатор інсуліну, такий як Сполука (I), і, зокрема, 2-12мг Сполуки (I), субмаксимальну кількість засобу стимуляції секреції інсуліну і фармацевтично прийнятний носій для них.

Такі композиції можуть бути отримані змішуванням сенсibilізатора інсуліну, такого як Сполука (I), і, зокрема, 2-12мг Сполуки (I), субмаксимальної кількості засобу стимуляції секреції інсуліну і фармацевтично прийнятного носія для них.

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

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

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

Форми надання стандартної (одиночної) 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 полівінілпірролідон; наповнювачі, наприклад, лактозу, цукор, кукурудзяний крохмаль, фосфат кальцію, сорбіт або гліцин; таблетуючі змащуючі речовини, наприклад, стеарат магнію; дезінтегратори, наприклад, крохмаль, полівінілпірролідон, гліколат натрію крохмалю або мікрокристалічну целюлозу; або фармацевтично прийнятні змащуючі агенти, такі як лаурилсульфат натрію.

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

Придатними дозами для сенсibilізаторів інсуліну є дози, описані у вищезазначених патентах і патентних заявках.

Придатні дози, в тому числі одиночні дози, Сполуки (I) містять 1, 2, 3, 4, 5, 6, 1, 8, 9, 10, 11 або 12мг Сполуки (I).

Конкретні дози Сполуки (I) становлять 2мг/добу, 4мг/добу, в тому числі 2мг двічі на добу, і

8мг/добу, в тому числі 4мг двічі на добу.

При лікуванні ці лікарські препарати можуть вводитися від 1 до 6 разів на добу, найбільш переважно 1 або 2 рази на добу.

Тверді пероральні композиції можуть бути приготовлені 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, ентросолюбним покриттям.

Пероральні рідкі препарати можуть бути в формі, наприклад, емульсій, сиропів або еліксирів або можуть бути представлені у вигляді сухого продукту, призначеного для відновлення вологовмісту з водою або іншим прийнятним носієм перед використанням. Такі рідкі препарати можуть містити загальноприйнятні добавки, такі як суспендуючі агенти, наприклад, сорбіт, сироп, метилцелюлоза, желатин, гідроксietилцелюлоза, карбоксиметилцелюлоза, гель стеарата алюмінію, гідрогенізовані харчові жири; емульгатори, наприклад, лецитин, моноолеат сорбітана або аравійську камедь; неводні носії (які можуть бути харчовими маслами), наприклад, мигдалеве масло, фракціоноване кокосове масло, маслянистий ефір, такий як складний ефір гліцерину, пропіленгліколя або етилового спирту; консерванти, наприклад, метил- або пропіл-п-гідроксibenзоат або сорбінову кислоту; і, якщо бажано, загальноприйнятні поліпшувачі смаку і запаху або фарбувальні агенти.

Для парентерального введення рідкі форми одиничних доз готуються з використанням цієї сполуки і стерильного носія і, в залежності від концентрації, що використовується можуть бути або суспендовані, або розчинені в носії. У приготуванні розчинів ця сполука може бути розчинена у воді для ін'єкцій і стерильно відфільтрована перед заповненням відповідного флакона або ампули і герметичним закриттям. Переважно, в носії можуть бути розчинені ад'юванти, такі як місцевий анестетик, консервант і буферний агент. Для підвищення стабільності композиція може бути заморожена після уміщення у флакон і вода може бути видалена під вакуумом. Парентеральні суспензії готують по суті таким же чином, за винятком того, що Сполуку (I) суспендують в носії замість розчинення і стерилізація не може бути виконана фільтруванням.

Сполука може бути стерилізована експонуванням з етіленоксидом перед суспендуванням в стерильному носії. Переважно, в композицію включають поверхневоактивну речовину або змочуючий 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.

Композиція може, якщо бажано, бути в формі упаковки, що супроводжується написаною або надрукованою інструкцією застосування.

Ці композиції отримують і готують у відповідності з загальноприйнятими способами, такими як описані в стандартних довідниках, наприклад, 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. 31st Edition page 341 і цитовані в ній сторінки) і Harry's Cosmeticology (Leonard Hill Books).

Даний винахід забезпечує також фармацевтичну композицію, що містить сенсibilізатор інсуліну, такий як Сполука (I), і, зокрема, 2-12мг Сполуки (I), субмаксимальну кількість засобу стимуляції секреції інсуліну і фармацевтично прийнятний носій для них, для застосування в якості активної терапевтичної речовини.

Даний винахід забезпечує також застосування сенсibilізатора інсуліну, такого як Сполука (I), і, зокрема, 2-12мг Сполуки (I), субмаксимальну кількість засобу стимуляції секреції інсуліну і фармацевтично прийнятний носій для них, для застосування в лікуванні діабету і станів, пов'язаних з діабетом.

Зокрема, даний винахід забезпечує фармацевтичну композицію, що містить сенсibilізатор інсуліну, такий як Сполука (I), і, зокрема, 2-12мг Сполуки (I), субмаксимальну кількість засобу стимуляції секреції інсуліну і фармацевтично прийнятний носій для них, для застосування в лікуванні діабету і станів, пов'язаних з 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 очікуються шкідливі токсикологічні ефекти для композицій або способів цього винаходу у вищезазначених діапазонах доз.

Композиції Сполуки (I)

Приготування концентрату: Концентрат для таблетування готували з використанням наступних матеріалів.

Інгредієнт	Кількість (%)
Розмолота Сполука (I) у вигляді maleатної солі	13,25 (чистої maleатної солі)
Гліколат натрію-крохмалю	5,00
Гидроксипропілметилцелюлоза 2910	5,00

Мікрокристалічна целюлоза (Avice PH102)	20,0
Лактоза, моногідрат, звичайної чистоти	до 100
Очищена вода	*

* Видалялася під час обробки

Цей концентрат потім використовували для приготування таблеток із застосуванням наступних інгредієнтів:

Кількість (мг на таблетку)

Концентрація таблетки	1,0мг	2,0мг	4,0мг	8,0мг
Активний інгредієнт:				
Гранули концентрату малеата Сполуки (I)	10,00	20,00	40,00	80,00
Інші інгредієнти:				
Гликолат натрію-крохмалю	6,96	6,46	5,4 6	10,92
Мікрокристалічна целюлоза(Avice PH102)	27,85	25,85	21,85	43,70
Лактоза, моногідрат (Pharmatose DCL15)	104,44	96,94	81,94	163,88
Стеарат магнію	0,75	0,75	0,75	1,5018
Загальна вага центральної частини таблетки	150,0	150,0	150,0	300,0
Opadry	4,5	4,5	4,5	9,0
Загальна вага таблетки, що покрита плівкою	154,5	154,5	154,5	309,0

Композиції для інших активних агентів є такими, що описані у вищезазначених публікаціях.