

Цей винахід пропонує спосіб застосування 2-метил-4-(4-метил-1-піперазиніл)-10Н-тієно[2,3-*b*][1,5]бензодіазепіну для лікування порушення пізнавальної здатності.

Хвороба Альцгеймера — це дегенеративне порушення діяльності мозку, клінічними ознаками якого є прогресуюча втрата пам'яті, пізнавальної здатності, мислення та здатності оцінювати дійсність. Зрештою розвивається загальний розлад, що впливає на всі аспекти вищих функцій кори головного мозку. Ініціатива пригнічується, пацієнт може стати неуважним. Крім порушення пізнавальної здатності, можуть бути виявлені специфічні порушення мови, моторної діяльності та розпізнавання відчуттів. Риси, притаманні нормальним особистостям, перебільшуються або набувають спотворених форм. Серед початкових змін емоціонального стану може переважати дратівливість з періодами гніву та шаленства. Звичайно у пацієнта виявляються зубожілий процес мислення та наявність марення. У міру розвитку хвороби розвивається збудження, що не піддається контролю. На сьогодні хвороба Альцгеймера вважається невиліковною.

Паліативне лікування з метою полегшення симптомів розладів пізнавальної здатності під час перебігу хвороби, наприклад, хвороби Альцгеймера, могло б покращити якість життя як хворого, так і особи, що доглядає за ним. Таке лікування могло б звести до мінімуму або затримати появу симптомів, що потребують госпіталізації або лікування в умовах стаціонару. Тому таке лікування бажане як з точки зору збереження здоров'я, так і для підвищення якості життя при наявності розладу пізнавальної здатності.

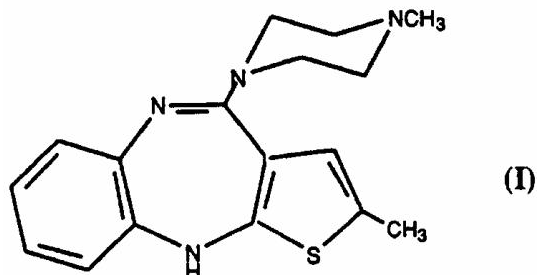
Крім того, незважаючи на те, що холінергічні нейрони дегенерують, для хвороби Альцгеймера характерно, що постсинаптичні мускаринові рецептори у передній частині головного мозку ще існують. Тому речовини, які мають спорідненість з мускариновими холінергічними рецепторами, є корисними при лікуванні хвороби Альцгеймера та для покращення пізнавальної здатності уражених цією хворобою.

Заявниками несподівано та відповідно до цього винаходу виявлено, що 2-метил-4-(4-метил-1-піперазиніл)-10Н-тієно[2,3-*b*][1,5]бензодіазепін може використовуватися для лікування розладів пізнавальної здатності, зокрема, хвороби Альцгеймера. 2-метил-4-(4-метил-1-піперазиніл)-10Н-тієно[2,3-*b*][1,5]бензодіазепін відомий і описаний в патенті США № 5.229.382, який включено до цього опису за посиланням у повному об'ємі.

Цей винахід пропонує спосіб лікування порушення пізнавальної здатності, який включає введення в організм пацієнта, що потребує такого лікування, ефективної кількості 2-метил-4-(4-метил-1-піперазиніл)-10Н-тієно[2,3-*b*][1,5]бензодіазепіну.

Крім того, винахід пропонує спосіб паліативного лікування розладу пізнавальної здатності, який включає введення в організм пацієнта, що потребує такого лікування, ефективної кількості 2-метил-4-(4-метил-1-піперазиніл)-10Н-тієно[2,3-*b*][1,5]бензодіазепіну. 2-метил-4-(4-метил-1-піперазиніл)-10Н-тієно[2,3-*b*][1,5]бензодіазепін, зокрема, використовується для паліативного лікування хвороби Альцгеймера.

2-метил-4-(4-метил-1-піперазиніл)-10Н-тієно[2,3-*b*][1,5]бензодіазепін має формулу



або її сіль, яку одержано доданням кислоти. Вільною основою формули (I) є 2-метил-4-(4-метил-1-піперазиніл)-10Н-тієно[2,3-*b*][1,5]бензодіазепін.

Чиста кристалічна безводна Форма I 2-метил-4-(4-метил-1-піперазиніл)-10Н-тієно[2,3-*b*][1,5]бензодіазепіну (Форма I) має наведену нижче типову порошкову рентгенограму, отриману з використанням дифрактометра Siemens D5000, обладнаного мідним джерелом випромінювання, де *d* являє собою міжшарову відстань:

<i>d</i>	<i>I/I</i> ₁
10,2689	100,00
8,577	7,96
7,4721	1,41
7,125	6,50
6,1459	3,12
6,071	5,12
5,4849	0,52
5,2181	6,86
5,1251	2,47
4,9874	7,41
4,7675	4,03
4,7158	6,80
4,4787	14,72
4,3307	1,48
4,2294	23,19
4,141	11,28
3,9873	9,01
3,7206	14,04
3,5645	2,27
3,5366	4,85

3,3828	3,47
3,2516	1,25
3,134	0,81
3,0848	0,45
3,0638	1,34
3,0111	3,51
2,8739	0,79
2,8102	1,47
2,7217	0,20
2,6432	1,26
2,6007	0,77

Форма II 2-метил-4-(4-метил-1-піперазиніл)-10Н-тісно[2,3-б][1,5]бензодіазепіну (Форма II) має таку типову порошкову рентгенограму, отриману з використанням дифрактометра Sieman's D5000, обладнаного мідним джерелом випромінювання, де d являє собою міжплощинну відстань:

d	I/I ₁
9,9464	100,00
8,5579	15,18
8,2445	1,96
6,8862	14,73
6,3787	4,25
6,2439	5,21
5,5895	1,10
5,3055	0,95
4,9815	6,14
4,8333	68,37
4,7255	21,88
4,6286	3,82
4,533	17,83
4,4624	5,02
4,2915	9,19
4,2346	18,88
4,0855	17,29
3,8254	6,49
3,7489	10,64
3,6983	14,65
3,5817	3,04
3,5064	9,23
3,3392	4,67
3,2806	1,96
3,2138	2,52
3,1118	4,81
3,0507	1,96
2,948	2,40
2,8172	2,89
2,7589	2,27
2,6597	1,86
2,6336	1,10
2,5956	1,73

Розглянуті тут порошкові рентгенограми були отримані з використанням К-лінії міді з довжиною хвилі 1,541Å. Міжплощинні відстані в колонці "d" подано в ангстремах. Типові значення відносної інтенсивності подано в колонці "I/I₁". Був використаний твердотільний кремній-літєвий детектор Kevex.

Термін "практично чистий" у значенні, вживаному в цьому описі, означає безводну Форму I, яка містить менше 5% Форми II; найбільша перевага віддається використанню цього терміна для позначення продукту, в якому вміст Форми II не перевищує 2%. Далі, перевага віддається використанню терміна

"практично чистий" для позначення поліморфного продукту, в якому вміст домішок до Форми I не перевищує 0,5%.

Термін "практично чистий" у значенні, вживаному в цьому описі, означає безводну Форму I, яка містить приблизно менше 5% Форми II; перевага віддається використанню цього терміна для позначення продукту, в якому вміст Форми II не перевищує приблизно 2%. Далі, перевага віддається використанню терміна "практично чистий" для позначення поліморфного продукту, в якому вміст супутніх речовин не перевищує 0,5%. Якщо поліморфний продукт Форми I розглядається як фармацевтичний препарат, термін "практично чистий" означає поліморфний продукт із вмістом Форми II, що не перевищує приблизно 15%; перевага віддається позначенню цим терміном поліморфного продукту із вмістом Форми II не більше 10%, коли Форма I розглядається як фармацевтичний препарат; і особлива перевага віддається використанню цього терміна для позначення поліморфного продукту із вмістом Форми II, що не перевищує 5%, якщо розглядається практично чиста речовина.

Термін "2-метил-4-(4-метил-1-піперазиніл)-10Н-тісно[2,3-б][1,5]-бензодіазепін" у значенні, вживаному в цьому описі, означає технічний 2-метил-4-(4-метил-1-піперазиніл)-10Н-тісно[2,3-б][1,5]бензодіазепін, якщо немає вказівки на конкретний сольват або поліморфну модифікацію. Як правило, технічний 2-метил-4-(4-метил-1-піперазиніл)-10Н-тісно[2,3-б][1,5]-бензодіазепін містить менше приблизно 5% небажаних супутніх

речовин і може бути сумішшю поліморфних модифікацій. Такий технічний 2-метил-4-(4-метил-1-піперазиніл)-10Н-тієно[2,3-*b*][1,5]бензо-діазепін звичайно містить менше приблизно 1% небажаних супутніх речовин.

Термін "неочищений" означає форму 2-метил-4-(4-метил-1-піперазиніл)-10Н-тієно[2,3-*b*][1,5]бензодіазепіну, яка звичайно містить небажану поліморфну модифікацію та/або більше ніж приблизно 5% небажаних споріднених речовин. Такий неочищений 2-метил-4-(4-метил-1-піперазиніл)-10Н-тієно[2,3-*b*][1,5]-бензодіазепін може містити менше приблизно 1% небажаних супутніх речовин.

Термін "ссавці" у значенні, вживаному в цьому описі, означає клас ссавців вищих хребетних. Термін "ссавці" охоплює також людину, але не обмежується нею. Термін "лікування" охоплює профілактику названого стану або зменшення або усунення такого стану, якщо він виникає.

Термін "паліативне лікування" у значенні, вживаному в цьому описі, означає лікування з метою послаблення симптомів порушення пізнавальної здатності, а не вилікування хвороби. Такі симптоми розладу пізнавальної здатності можуть охоплювати прогресуючу втрату пам'яті, пізнавальної здатності, логічного мислення, здатності оцінювати дійсність, порушення вищих функцій кори головного мозку, пригніченість ініціативи, надмірну неухважність, порушення мови, моторної діяльності, розпізнавання відчуттів, гіпертрофовані або спотворені риси особистості, дратівливість, надмірний гнів, шаленство, неконтрольовану збуджуваність, марення. Спосіб за цим винаходом, зокрема, результативний для лікування марення та порушення сприйняття відчуттів, зумовлених розладами пізнавальної здатності. Крім того, цей метод особливо бажано застосовувати для лікування надмірних виявів рис особистості, дратівливості, надмірного гніву, шаленства та неконтрольованого збудження.

Термін "розлади пізнавальної здатності" означає порушення здатності суб'єкта до сприйняття, мислення, запам'ятовування, а також здатності оволодівати знаннями. Таке порушення може бути зумовлене хворобою Альцгеймера, СНІДом та іншими станами центральної нервової системи, що викликають таке порушення.

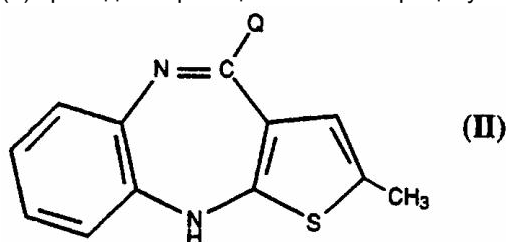
Результати фармакологічних досліджень свідчать, що 2-метил-4-(4-метил-1-піперазиніл)-10Н-тієно[2,3-*b*][1,5]бензодіазепін діє як мускариновий холінергічний рецептор. Ця сполука є активною відносно рецепторів допаміну D-1 та D-2, про що свідчить значення IC_{50} менше 1 мкМ у випробуваннях на зв'язування 3H -SCH233390 та 3H -спіперону (див. відповідно роботи Бірара та ін.— Birard et al., Life Sciences 35: 1885 (1984) та Зеємана та ін. (Seeman et al, Nature 216: 717 (1976))). Крім того, безводна сполука Форми I діє на рецептори 5-HT-2 та 5-HT1C. Комплексний фармакологічний профіль сполуки забезпечує лікарський засіб, що може бути застосований для лікування розладу пізнавальної здатності.

Клінічні дослідження та досліди на тваринах *in vivo* свідчать, що 2-метил-4-(4-метил-1-піперазиніл)-10Н-тієно[2,3-*b*][1,5]бензодіазепін має комплексний профіль підтипу мускаринового рецептора. Наприклад, у пацієнтів під впливом надлишкових доз сполуки відзначалося значне слиновиділення. Крім того, у піддослідних тварин відзначалося звуження зіниць замість очікуваного їх розширення.

2-метил-4-(4-метил-1-піперазиніл)-10Н-тієно[2,3-*b*][1,5]-бензодіазепін може бути використаний згідно з методами цього винаходу як у формі вільної основи, так і у формі солей з кислотами. Серед сольових форм перевага віддається фармацевтично прийнятним нетоксичним солям з неорганічними кислотами, наприклад, з хлористоводневою, бромистоводневою, азотною, сірчаною або фосфорною кислотами, або з органічними кислотами, наприклад, з органічними карбоновими кислотами, наприклад, з гліколевою, малеїною, гідроксималеїною, фумаровою, яблучною, винною, лимонною або молочною кислотами, або з органічними сульфокислотами, наприклад, з метансульфокислотою, етансульфокислотою, 2-гідроксипропансульфокислотою, *p*-толуолсульфокислотою або нафталін-2-сульфокислотою.

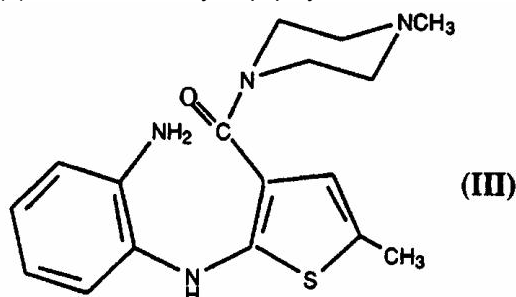
2-метил-4-(4-метил-1-піперазиніл)-10Н-тієно[2,3-*b*][1,5]бензодіазепін можна одержати з використанням способу, який включає:

(а) проведення реакції N-метилпіперацину зі сполукою формули



де Q – рухома група, що може бути відщеплена, або

(b) циклізації сполуки формули

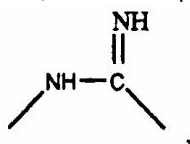


Відповідні умови реакції та значення Q для цих процесів підібрати нескладно.

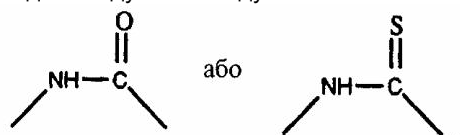
У реакції (а) радикал Q може являти собою, наприклад, аміногрупу або моно- або діалкілзаміщену

аміногрупу (кожний придатний алкільний замісник містить від 1 до 4 атомів вуглецю), гідроксильну групу, меркаптогрупу або алкокси-, алкілтіо- або алкіл сульфогрупи, що містять від 1 до 4 атомів вуглецю, наприклад, метокси- або метилтіогрупу, або атом галогену, зокрема, атом хлору. Перевага серед груп Q віддається аміногрупі ($-NH_2$), гідроксилу або меркаптогрупі, найбільша перевага – аміногрупі. Перевага віддається проведенню реакції при температурі від $50^\circ C$ до $200^\circ C$.

Якщо Q – аміногрупа, то проміжна сполука формули (II) може також існувати у формі іміну:

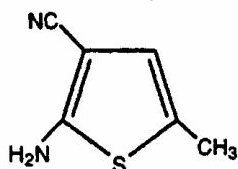


а якщо Q – гідроксил або меркаптогрупа, то проміжні сполуки формули (II) можуть існувати у формі відповідно амідів та тіоамідів:

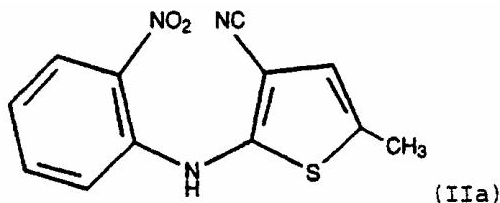


Амідин формули (II) (де Q є $-NH_2$) може бути у сольовій формі, наприклад, солі мінеральної кислоти, наприклад, хлористоводневої кислоти, і може бути введений в реакцію з N-метилпіперазином в органічному розчиннику, наприклад, в анізолі, толуолі, диметилформаміді або диметилсульфоксиді, при цьому перевага віддається проведенню реакції при температурі від 100 до $150^\circ C$.

Амідин отримують шляхом конденсації тіофену формули



з орто-галогнітробензолом у присутності основи, наприклад, гідриду натрію, у розчиннику, наприклад, у тетрагідрофурані або в розчині n-бутиллітію в тетрагідрофурані, або в розчині карбонату калію чи гідроксиду літію в диметилсульфоксиді, або в суміші водного розчину гідроксиду натрію з диметилсульфоксидом, або в присутності солі тетраалкіламонію у двофазній системі, з утворенням нітронітрилу формули



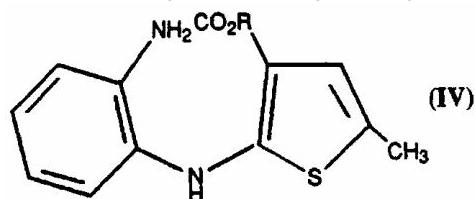
який можна одночасно відновити та циклізувати в амідин формули II, застосовуючи, наприклад, хлорид двовалентного олова та хлороводень у водному етанолі, або, за альтернативним варіантом, застосовуючи відновлення воднем та паладієм на вугіллі або полісульфідом амонію з наступним замиканням циклу в присутності кислотного каталізатора. Проміжну сполуку формули (IIa) можна виділити за допомогою хлориду амонію (NH_4Cl) або ацетату амонію (NH_4OAc).

Якщо Q – гідроксил, перевага віддається проведенню реакції (а) у присутності тетрахлориду титану, що здатний реагувати з N-метилпіперазином з утворенням комплексу метал-амін. Можуть бути використані також хлориди інших металів, наприклад, цирконію, гафнію або ванадію. Реакцію можна проводити у присутності речовини, що зв'язує кислоту, наприклад, третинного аміну, наприклад, триетиламіну.

В іншому варіанті реакцію можна проводити з використанням надлишку N-метил піперазину як речовини, що зв'язує кислоту. Як середовище реакції можна застосовувати відповідний органічний розчинник, наприклад, толуол або хлорбензол, хоча особливо бажаним є застосування анізолу, принаймні як спільного розчинника, оскільки він має здатність утворювати розчинний комплекс з $TiCl_4$.

У разі необхідності для прискорення реакції можна застосовувати підвищені температури, наприклад, до $200^\circ C$; діапазон температур для проведення реакції, якому віддається перевага, становить від $80^\circ C$ до $120^\circ C$.

Проміжний амід формули (II) (де Q – $-OH$) можна одержати із відповідного амідину (де Q – $-NH_2$) шляхом основного гідролізу, або із сполук формули



де R – алкільна група, переважно алкіл C_1-C_4 , шляхом циклізації, наприклад, метаніду метилсульфінату

натрію у відповідному розчиннику, наприклад, у диметилсульфоксиді. Крім того, амід можна одержати шляхом циклізації амінокислоти з застосуванням дициклогексилкарбодіїміду (DCC) у відповідному розчиннику, наприклад, у тетрагідрофурані. Амінокислоту можна одержати, наприклад, з вищезазначеного складного ефіру шляхом основного гідролізу з використанням, наприклад, гідроксиду натрію в етанолі.

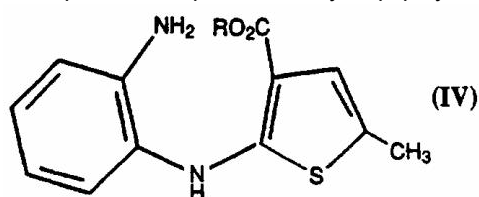
Тіоаміди формули (II) (де Q – -SH), прості імінотіоефіри, прості іміноетери, імідогалоїди або інші похідні, які містять радикали Q, що відповідають вищевказаному означенню, як правило, більш здатні реагувати з N-метилпіперазином, і цю реакцію, як правило, можна проводити без необхідності присутності $TiCl_4$, однак з використанням таких же температур та розчинників.

Тіоаміди формули (II) (де Q – -SH) можна одержати шляхом обробки розчину відповідного амід у безводному основному розчиннику, наприклад, у піридині, п'ятихлористим фосфором. Аналогічно, амід можна перетворити в простий імінотіоефір, простий іміноетер, імідогалоїд або інші похідні, які містять радикали Q, шляхом оброблення звичайними реагентами, наприклад, п'ятихлористим фосфором у випадку імідохлориду.

Проміжні сполуки формули (II), де Q – рухома група, що може бути відщеплена, зокрема, ті, в яких Q – NH_2 , -OH або -SH, та Q – їх солі з NH_2 , є новими сполуками і утворюють ще один аспект цього винаходу.

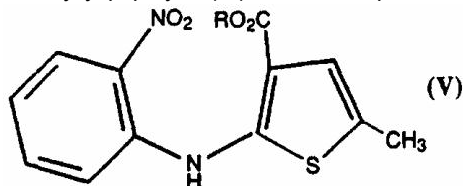
Щодо вищезазначеної реакції (b), сполука формули (III) може бути циклізована шляхом застосування, наприклад, тетрахлориду титану як каталізатора та анізолу як розчинника. Перевага віддається проведенню реакції при температурі від $100^\circ C$ до $250^\circ C$, наприклад від $150^\circ C$ до $200^\circ C$.

Проміжну сполуку формули (III) у варіанті, якому віддається перевага, одержують *in situ* без виділення шляхом проведення реакції сполуки формули



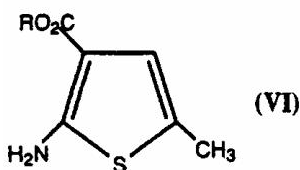
де R – алкільна група, краще алкіл C_1-C_4 , з N-метилпіперазином шляхом нагрівання до температури від $30^\circ C$ до $120^\circ C$, наприклад, приблизно до $100^\circ C$, у відповідному розчиннику, наприклад, в анізолі, та з застосуванням $TiCl_4$ як каталізатора.

Сполуку формули (IV) можна одержати з відповідної нітросполуки формули



Такі сполуки формули (V), де R – алкільна група, наприклад, алкіл C_1-C_4 , є новими та складають ще один аспект цього винаходу.

У зручному випадку цю нітросполуку перед проведенням реакції з N-метилпіперазином можна перетворити в амін формули (IV) без виділення. Проміжні сполуки формули (V) можна одержати шляхом конденсації тіофену формули



з орто-галогеннітробензолом, причому перевага віддається орто-фтор- або орто-хлорнітробензолу, в присутності основи, наприклад, (a) гідриду натрію в розчиннику, наприклад, у тетрагідрофурані, та при температурі від $-20^\circ C$ до $30^\circ C$, або (b) безводного карбонату калію або гідроксиду літію у розчиннику, наприклад, у диметилсульфоксиді, при температурі від $90^\circ C$ до $120^\circ C$. Сполуку формули (V) перетворюють у сполуку формули (IV) шляхом відновлення, наприклад, каталітичного, із застосуванням водню та паладію на вугіллі, або хімічного, із застосуванням хлориду двовалентного олова та хлороводню у водному етанолі, або полісульфіду амонію, або цинку у водному хлориді амонію.

Мається на увазі, що сполука формули (I) може бути виділена у формі вільної основи або перетворена в сіль з кислотою за допомогою звичайних методів.

Згадана сполука виявляє IC_{50} не більше 1mM у випробування на зв'язування 3H -QNB, описаному в роботі Ямамура та Снайдера (Yamamura, H.I., Snyder, S.H., Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 71, 1725 (1974)), що свідчить про те, що їй властива мускаринова холінергічна активність. Ймовірно, що хвороба Альцгеймера зумовлюється 90%-ною дегенерацією мускаринових холінергічних нейронів у базальному ядрі, що є частиною «безіменної матерії» (substantia innominata), а ці нейрони передають сигнали в фронтальну частину кори головного мозку та гіпокамп і мають стимулюючий вплив на пізнавальну функцію переднього мозку та гіпокампу. Хоча холінергічні нейрони дегенерують, постсинаптичні мускаринові рецептори у передньому мозку та гіпокампі ще існують. Тому такі мускаринові холінергічні речовини, що мають спорідненість до рецептора, можуть застосовуватися для лікування хвороби Альцгеймера.

Було проведено багатоцентрове клінічне дослідження з подвійним контролем, яке мало на меті оцінити ступінь безпечності та ефективності 2-метил-4-(4-метил-1-піперазинш)-10H-тієно[2,3-b][1,5]бензодіазепіну у

237 літніх пацієнтів з розладами пізнавальної здатності; вік пацієнтів становив не менше 65 років. На основі випадкового добору пацієнтам було призначено 2-метил-4-(4-метил-1-піперазиніл)-10Н-тієно[2,3-*b*][1,5]бензодіазепін або плацебо. Зміни у проявах поведінки оцінювалися з застосуванням шкал оцінки BEHAVE-AD, BPRS та CGI, які відомі та доступні обізнаним фахівцям. Результати дослідження свідчать, що 2-метил-4-(4-метил-1-піперазиніл)-10Н-тієно[2,3-*b*][1,5]бензодіазепін можна використовувати для лікування проявів розладу пізнавальної здатності у поведінці.

2-метил-4-(4-метил-1-піперазиніл)-10Н-тієно[2,3-*b*][1,5]бензодіазепіну ефективний у широкому діапазоні дозування, а конкретна призначувана доза залежить від стану, що підлягає лікуванню. Наприклад, при лікуванні дорослих людей можна застосовувати дози приблизно від 0,25 до 50 мг, краще від 1 до 30 мг, найкраще від 1 до 20 мг на день. Як правило, достатньо однієї дози на день, хоча можна призначати й дробні дози. Для лікування порушення пізнавальної здатності придатні дози від 1 до 30 мг, краще від 1 до 20 мг на день. 2-метил-4-(4-метил-1-піперазиніл)-1-ОН-тієно[2,3-*b*] [1,5]бензодіазепін, мічений радіоактивним ізотопом, може бути виявлений у слині, тому потенційно можливий моніторинг цієї сполуки в організмі пацієнта з метою оцінки режиму дозування.

Препарат згідно з цим винаходом, якому віддається перевага, є твердий пероральний препарат, що містить приблизно від 1 до 20 мг або від 1 до 10 мг активної безводної форми І 2-метил-4-(4-метил-1-піперазиніл)-10Н-тієно[2,3-*b*][1,5]бензодіазепіну як ефективну кількість активного інгредієнта.

Найбільша перевага віддається вміщенню твердого перорального препарату в упаковці, яка захищає препарат від дії вологи та світла. Наприклад, до придатних пакувальних матеріалів відносяться флакони з поліетилєну високої густини бурштинового кольору, скляні флакони бурштинового кольору та інші види упаковки, виготовлені з матеріалу, що запобігає проходженню світла. Найкраще, якщо упаковка містить гігроскопічний пакет. Упаковка може бути герметизована ковпачком з алюмінієвої фольги з метою забезпечення необхідного захисту та підтримання стабільності препарату.

2-метил-4-(4-метил-1-піперазиніл)-10Н-тієно [2,3-*b*][1,5] бензодіазепін звичайно вживають перорально або шляхом ін'єкцій і з цією метою його звичайно використовують у формі фармацевтичної композиції.

Відповідно, можна виготовити фармацевтичні композиції, що містять 2-метил-4-(4-метил-1-піперазиніл)-10Н-тієно[2,3-*b*][1,5]бензодіазепін як активний інгредієнт у комбінації з фармацевтично прийнятним носієм. При виготовленні композицій згідно з цим винаходом можуть бути застосовані звичайні методи виготовлення фармацевтичних композицій. Наприклад, активний інгредієнт звичайно змішують з носієм або розводять носієм, або вміщують у носій, який може мати форму капсули, пакетика, паперового або іншого контейнера. Якщо носій виступає як розріджувач, він може бути твердою, напівтвердою або рідкою речовиною, що діє як носій, наповнювач або середовище для активного інгредієнта. Активний інгредієнт може бути адсорбований на зернистому твердому носії, що міститься, наприклад, у пакетик. Прикладами деяких придатних носіїв є лактоза, декстроза, сахароза, сорбіт, маніт, різні види крохмалю, аравійська камедь, фосфат кальцію, альгінати, трагант, желатин, сироп, метилцелюлоза, метил- та пропіл-гідроксибензоат, тальк, стеарат магнію або мінеральне масло. Композиції згідно з цим винаходом можуть у разі потреби мати склад, який забезпечує швидке, пролонговане або відстрочене вивільнення активного інгредієнта після введення в організм пацієнта. Наприклад, одна з таких композицій швидкого вивільнення активного інгредієнта описана у патентах США №№ 5.079.018, 5.039.549, 4.305.502, 4.758.598 та 4.371.516, включених у цей опис за посиланнями. У варіанті, якому віддається найбільша перевага, така композиція містить 2-метил-4-(4-метил-1-піперазиніл)-10Н-тієно[2,3-*b*][1,5]бензодіазепін, воду, гідролізований желатин та маніт.

В залежності від способу введення, композиції для лікування станів центральної нервової системи можуть бути оформлені як таблетки, капсули, розчини для ін'єкцій для парентерального вживання, гелі або суспензії для черезшкірного введення, суспензії та еліксири для перорального вживання або супозиторії. Перевага віддається виготовленню лікарських форм у вигляді дозованих одиниць, кожна з яких містить від 0,25 до 100 мг, звичайно від 1 до 30 мг, активного інгредієнта. В разі потреби в композиції пролонгованої дії, дозована одиниця може містити від 0,25 до 200 мг активного інгредієнта. Перевага віддається капсулам або таблеткам, що містять від 0,25 до 75 мг або від 1 до 30 мг активного інгредієнта в комбінації з фармацевтично прийнятним носієм. Крім того, перевага віддається розчину для ін'єкцій, дозована одиниця якого містить від 0,25 до 30 мг або від 1 до 30 мг активного інгредієнта в комбінації з фармацевтично прийнятним розріджувачем.

Матеріали для одержання сполуки згідно з цим винаходом можна придбати або виготовити із застосуванням різноманітних методів, добре відомих обізнаним фахівцям. 2-метил-4-(4-метил-1-піперазиніл)-10Н-тієно[2,3-*b*][1,5]бензодіазепін можна одержати способом, описаним Чакрабарті (Chakrabarti) у патенті США № 5.229.382 ('382), включений до цього опису за посиланням у повному обсязі. Найбільш бажано приготувати швидкорозчинну композицію, що містить чисту кристалічну форму І 2-метил-4-(4-метил-1-піперазиніл)-10Н-тієно[2,3-*b*][1,5] бензодіазепіну. Така чиста кристалічна форма І 2-метил-4-(4-метил-1-піперазиніл)-10Н-тієно[2,3-*b*][1,5]бензодіазепіну може бути отримана шляхом застосування способу, описаного нижче у розділі «Препаративні методики».

Застосовуване тут змішування може бути виконане звичайними способами перемішування, наприклад, механічне розмішування, струшування та ін. Вираз "одержання кристалічної речовини із суміші" в цьому описі означає кристалізацію із усталеної суміші сполуки та розчинника. Крім того, фахівцям відомо, що процеси кристалізації можуть включати введення зародків, охолодження, шкрябання стінки скляної реакційної посудини та інші відомі способи.

До методів ідентифікації та аналізу сполуки належать, наприклад, порошкова рентгенографія, термогравіметричний аналіз (TGA), диференційна сканувальна калориметрія (DSC), титриметричний аналіз вмісту води та метод ядерного магнітного резонансу (1H-NMR) для визначення вмісту розчинника.

Подані нижче приклади наведено з метою ілюстрації винаходу, і їх не слід розглядати як обмеження його обсягу.

Препаративна методика 1

Кристалічна Форма II 2-метил-4-(4-метил-1-піперазиніл)-10Н-тієно-[2,3-б][1,5]бензодіазепіну

10г неочищеного 2-метил-4-(4-метил-1-піперазиніл)-10Н-тієно[2,3-б][1,5]бензодіазепіну суспендували в хлористому метилєні (100г) і перемішували суспензію при температурі приміщення (20-25°C) протягом 1 години. Суспензію фільтрували під вакуумом і збирали фільтрат. Фільтрат охолоджували при перемішуванні у льодяній бані до температури 0-5°C і повільно випаровували розчинник в потоці азоту до одержання густої пасти. При випаровуванні видаляли приблизно 3/4 розчинника. До густої пасти додавали 30г попередньо охолодженого до температури 0-5°C хлористого метилєну. Одержану суспензію фільтрували під вакуумом та залишали висихати на повітрі на фільтрі. Виділену тверду речовину потім сушили у вакуумній шафі при температурі 50°C протягом 30хв. Виділено: 4,8г. Ідентифікація шляхом порошкової рентгенографії: сольват Форми II + CH₂Cl₂.

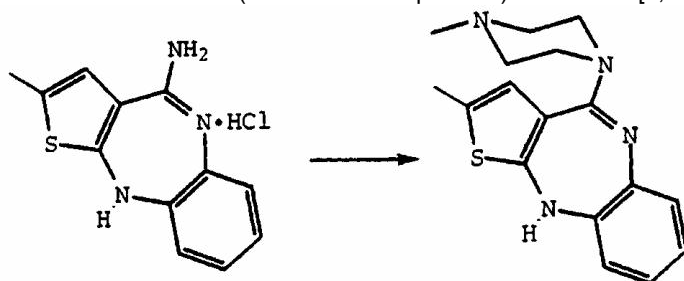
Виділену тверду речовину повторно сушили у вакуумній шафі при температурі 50°C в потоці азоту протягом 30 годин. Вихід: 4,5 г. Ідентифікація шляхом порошкової рентгенографії: Фірма II (описана вище).

Препаративна методика 2.

Форма I 2-метил-4-(4-метил-1-піперазиніл)-10Н-тієно[2,3-б][1,5]бензодіазепіну. Етилацетат, насичений технічним 2-метил-4-(4-метил-1-піперазиніл)-10Н-тієно[2,3-б][1,5]бензодіазепіном, змішували з Формою II 2-метил-4-(4-метил-1-піперазиніл)-10Н-тієно[2,3-б][1,5]бензодіазепіну (0,3г), зародком безводної Форми II 2-метил-4-(4-метил-1-піперазиніл)-10Н-тієно[2,3-б][1,5]бензодіазепіну і перемішували при температурі приблизно 25°C протягом приблизно 5 годин. Продукт реакції відділяли шляхом фільтрування під вакуумом і сушили на повітрі при температурі приміщення. Вихід: 0,25г. Порошкова рентгенографія свідчила, що продукт є безводною Формою I 2-метил-4-(4-метил-1-піперазиніл)-10Н-тієно[2,3-б][1,5]бензодіазепіну.

Препаративна методика 3

Технічний 2-метил-4-(4-метил-1-піперазиніл)-10Н-тієно-[2,3-б][1,5]бензодіазепін



Проміжний продукт 1

У тригорлу колбу відповідної місткості завантажували:

Диметилсульфоксид (для аналізу)

6 об'ємів

Проміжний продукт 1

75г

N-метилпіперазин

(реактив)

6 еквівалентів

Проміжний продукт 1 можна отримати способами, відомими фахівцям. Наприклад, одержання проміжного продукту 1 описано в патенті США '382.

Для видалення аміаку, що утворювався при реакції, застосовували барботування азоту під поверхню реакційної маси. Реакційну суміш нагрівали до температури 120°C, яку підтримували протягом перебігу реакції. Хід реакції контролювали за допомогою рідинної хроматографії високої ефективності і продовжували реакцію, доки кількість проміжного продукту 1, що не вступив у реакцію, не зменшилася до <5%. Після завершення реакції суміш залишали для повільного охолодження до 20°C (приблизно 2 години). Усю реакційну суміш переносили потім у круглодонну тригорлу колбу відповідної місткості і встановлювали колбу на водяній бані. До цього розчину при перемішуванні додали 10 об'ємів метанолу кваліфікації «реактив» і перемішували реакційну суміш при температурі 20°C протягом 30хв. На протязі приблизно 30хв повільно додавали три об'єми води. Суспензію, одержану в результаті реакції, охолоджували до температури 0-5°C і перемішували протягом 30хв. Продукт відділяли фільтруванням, а вологий осад на фільтрі промивали охолодженим метанолом. Вологий осад на фільтрі сушили у вакуумній шафі при температурі 45°C протягом ночі. Продукт був ідентифікований як технічний 2-метил-4-(4-метил-1-піперазиніл)-10Н-тієно[2,3-б][1,5]бензодіазепін.

Вихід: 76,7%; ефективність: 98,1%.

Процес за препаративною методикою 3 повторили в основному згідно з вищенаведеним описом. Одержано вихід 81% при ефективності 101,1%.

Препаративна методика 4

Технічний 2-метил-4-(4-метил-1-піперазиніл)-10Н-тієно-[2,3-б][1,5]бензодіазепін

Проміжний продукт 1 (див. вище) суспендували в диметилсульфоксиді (3,2 об'єму) та толуолі (4,5 об'єму). Частина (≈0,65 об'єму) розчинника видаляли шляхом дистиляції при температурі 120-125°C. Суміш охолоджували до 110°C, додавали N-метилпіперазин (NMP, 4,5 еквівалента), суміш знову нагрівали зі зворотним холодильником (при 120-125°C). Видаляли додаткову кількість розчинника (≈1 об'єм) шляхом дистиляції для сушіння реакційної суміші. Для доведення реакції до завершення (протягом 7 годин) шляхом видалення аміаку, доцільно застосовувати сильне кипіння зі зворотним холодильником. Продукт відділяли шляхом повільного додавання води (12,75 об'єму) до охолодженого (10°C) реакційного розчину. Продукт відділяли фільтруванням і промивали охолодженою водою (2 об'єми). Неочищений 2-метил-4-(4-метил-1-піперазиніл)-10Н-тієно[2,3-б][1,5]бензодіазепін сушили у вакуумній шафі при температурі 60°C. Продукт перекристалізовували з гарячого толуолу (5 об'ємів); одержано технічний 2-метил-4-(4-метил-1-

піперазиніл)- 10Н-тієно[2,3-б][1,5]бензодіазепін. Після сушіння у вакуумі при температурі 50°C технічний 2-метил-4-(4-метил-1-піперазиніл)-10Н-тієно[2,3-б][1,5]-бензодіазепін знову перекристалізовували з суміші етилацетату (10 об'ємів), толуолу (0,62 об'єму) та метанолу (3,1 об'єму); одержано 2-метил-4-(4-метил-1-піперазиніл)-10Н-тієно[2,3-б][1,5]бензодіазетну у формі метанольного сольвату. Метанольний сольват після сушіння при температурі понад 50°C перетворювався у безводний технічний 2-метил-4-(4-метил-1-піперазиніл)-10Н-тієно[2,3-б][1,5]бензодіазепін.

Препаративна методика 5

Одержання форми І з ацетону

3г технічного 2-метил-4-(4-метил-1-піперазиніл)-10Н-тієно[2,3-б][1,5]-бензодіазепіну суспендували в ацетоні (30г). Суміш нагрівали при перемішуванні до температури приблизно 60°C. Витримували суміш приблизно при 60°C протягом приблизно 30хв. Суміш залишали для охолодження до температури приблизно 25°C. Одержаний продукт відділяли фільтруванням під вакуумом. Продукт ідентифікований за допомогою порошкового рентгеноструктурного аналізу як Форма І 2-метил-4-(4-метил-1-піперазиніл)-10Н-тієно[2,3-б][1,5]бензодіазепіну. Вихід: 0,8г.

Препаративна методика 6

Одержання форми І з застосуванням тетрагідрофурану

8,0г технічного 2-метил-4-(4-метил-1-піперазиніл)-10Н-тієно[2,3-б][1,5]-бензодіазепіну суспендували в тетрагідрофурані (25г). Суміш нагрівали при перемішуванні до температури приблизно 60°C. Витримували суміш приблизно при 60°C протягом приблизно 30хв. Суміш залишали для охолодження до температури приблизно 25°C. Одержаний продукт відділяли фільтруванням під вакуумом. Продукт ідентифікований за допомогою порошкового рентгеноструктурного аналізу як Форма І 2-метил-4-(4-метил-1-піперазиніл)-10Н-тієно[2,3-б][1,5]бензодіазепіну. Вихід: 1,3г.

Препаративна методика 7

Одержання форми І з застосуванням етилацетату

270г технічного 2-метил-4-(4-метил-1-піперазиніл)-10Н-тієно[2,3-б][1,5]-бензодіазепіну суспендували в етилацетаті (2,7л). Суміш нагрівали при перемішуванні до температури приблизно 76°C. Витримували суміш приблизно при 76°C протягом приблизно 30хв. Суміш залишали для охолодження до температури приблизно 25°C. Одержаний продукт відділяли фільтруванням під вакуумом. Продукт ідентифікований за допомогою порошкового рентгеноструктурного аналізу як Форма І 2-метил-4-(4-метил-1-піперазиніл)-10Н-тієно [2,3-б][1,5] бензодіазепіну. Вихід: 197г.

Препаративна методика 8

Одержання форми І з застосуванням трет.-бутанолу

1,0г технічного 2-метил-4-(4-метил-1-піперазиніл)-10Н-тієно[2,3-б][1,5]-бензодіазепіну суспендували в трет.-бутанолі (30г). Суміш нагрівали при перемішуванні до температури приблизно 60°C. Витримували суміш приблизно при 60°C протягом приблизно 30хв. Суміш залишали для охолодження до температури приблизно 25°C. Одержаний продукт відділяли фільтруванням під вакуумом. Продукт ідентифікований за допомогою порошкового рентгеноструктурного аналізу як Форма І 2-метил-4-(4-метил-1-піперазиніл)-10Н-тієно[2,3-б][1,5]бензодіазепіну. Вихід: 0,3г.

Препаративна методика 9

Одержання форми І конверсією суспензії форми ІІ в толуолі

0,5г технічного 2-метил-4-(4-метил-1-піперазиніл)-10Н-тієно[2,3-б][1,5]-бензодіазепіну і 0,5 г форми ІІ 2-метил-4-(4-метил-1-піперазиніл)-10Н-тієно[2,3-б][1,5]бензодіазепіну суспендували в толуолі (5 мл), попередньо насиченому 2-метил-4-(4-метил-1-піперазиніл)-10Н-тієно[2,3-б][1,5]-бензодіазепіном. Суміш перемішували у герметично закритому флаконі при температурі, близькій до температури приміщення, протягом приблизно 22 годин. Одержаний продукт відділяли фільтруванням під вакуумом і сушили у вакуумі при температурі приблизно 45°C. Продукт ідентифікований за допомогою порошкового рентгеноструктурного аналізу як Форма І 2-метил-4-(4-метил-1-піперазиніл)-10Н-тієно[2,3-б][1,5]бензодіазепіну.

Приклад 1

Частину гідроксипропілцелюлози розчиняли в дистильованій воді для приготування розчину для гранулювання. Залишок високодисперсної гідроксипропілцелюлози (загальна відносна кількість 4,0% кінцевої маси таблетки) змішували з 2-метил-4-(4-метил-1-піперазиніл)-10Н-тієно[2,3-б][1,5]-бензодіазепіном (відносна кількість 1,18% мас.), лактозою (відносна кількість 79,32%мас.) та частиною кросповідону (відносна кількість 5%мас.) у грануляторі з високим зусиллям зсуву. Усі інгредієнти перед змішуванням ретельно просіювали та змішані у грануляторі в сухому вигляді. Цю суміш потім гранулювали з розчином гідроксипропілцелюлози у грануляторі з високим зусиллям зсуву. Вологу суміш класифікували із застосуванням звичайних методів. Вологий гранульований матеріал потім сушили в сушарці з шаром псевдозрідженим шаром і класифікували. Потім матеріал завантажували у змішувач барабанного типу.

До класифікованого гранульованого матеріалу додавали текучі порошки, до складу яких входять мікрокристалічна целюлоза (гранульована) (10%мас.), стеарат магнію (0,5%мас.) та залишок кросповідону. Суміш перемішували і пресували із застосуванням відповідного устаткування для виготовлення таблеток.

Внутрішня оболонка

Гідроксипропілметилцелюлозу (10% мас.) змішували з дистильованою водою для одержання розчину. Осердя таблеток розділяли на приблизно рівні частини і покривали розчином гідроксипропілметилцелюлози методом напilenня. Цю операцію виконували у перфорованій кюветі для нанесення оболонки.

Покриття таблеток

Суміш Color Mixture White (гідроксипропіл метилцелюлоза, поліетиленгліколь, полісорбат 80 та діоксид титану) змішували з дистильованою водою для одержання суспензії для нанесення покриття. Таблетки з нанесеною внутрішньою оболонкою розділяли на приблизно однакові частини та шляхом напilenня

наносили на них вищезазначену суспензію для покриття. Цю операцію виконували у перфорованій кюветі для нанесення покриття.

Таблетки в оболонці злепка обпилювали карнаубським воском і друкували на них відповідні позначки.

Приклад 2

Процес, в основному аналогічний процесу, описаному вище у Прикладі 1, повторювали з використанням вказаних нижче інгредієнтів з метою виготовлення зручних для вживання фармацевтичних препаратів у формі таблеток, що містять відповідно 1, 2,5, 5, 7,5, та 10мг 2-метил-4-(4-метил-1-піперазиніл)-10Н-тієно[2,3-б][1,5]бензодіазепіну на таблетку.

Таблиця 1

1мг 2-метил-4-(4-метил-1-піперазиніл)-10Н-тієно[2,3-б][1,5]бензодіазепіну на таблетку:

Назви інгредієнтів	Кількість (мг/таблетку)
Активний інгредієнт: 2-метил-4-(4-метил-1-піперазиніл)-10Н-тієно[2,3-б][1,5]бензодіазепін	1,0
Інші інгредієнти:	
Лактоза	67,43
Гідроксипропілцелюлоза	3,40
Кросповідон	4,25
Мікрокристалічна целюлоза	8,50
Стеарат магнію	0,42
Внутрішня оболонка:	
Гідроксипропілметилцелюлоза	1,70
Зовнішня оболонка:	
Color Mixture White Полірування:	3,47
Карнаубський віск	мікродомішка
Друкування позначок:	
Істівна синя фарба	мікродомішка

Таблиця 2

Таблетки зі вмістом 2,5мг 2-метил-4-(4-метил-1-піперазиніл)-10Н-тієно[2,3-б][1,5] бензодіазепіну

Назви інгредієнтів	Кількість (мг/таблетку)
Активний інгредієнт: 2-метил-4-(4-метил-1-піперазиніл)-10Н-тієно[2,3-б][1,5]бензодіазепін	2,5
Інші інгредієнти:	
Лактоза	102,15
Гідроксипропілцелюлоза	5,20
Кросповідон	6,50
Мікрокристалічна целюлоза	13,00
Стеарат магнію	0,65
Внутрішня оболонка:	2,60
Гідроксипропілметилцелюлоза	
Зовнішня оболонка:	
Color Mixture White	5,30
Полірування:	
Карнаубський віск	мікродомішка
Друкування позначок:	
Істівна синя фарба	мікродомішка

Таблиця 3

Таблетки зі вмістом 5,0мг 2-метил-4-(4-метил-1-піперазиніл)-10Н-тієно[2,3-б][1,5]бензодіазепіну

Назви інгредієнтів	Кількість (мг/таблетку)
Активний інгредієнт: 2-метил-4-(4-метил-1-піперазиніл)-10Н-тієно[2,3-б][1,5]бензодіазепін	5,0
Інші інгредієнти:	
Лактоза	156,00
Гідроксипропілцелюлоза	8,00
Кросповідон	10,00
Мікрокристалічна целюлоза	20,00
Стеарат магнію	1,00
Внутрішня оболонка:	
Гідроксипропілметилцелюлоза	4,00
Зовнішня оболонка:	
Color Mixture White	8,16
Полірування:	

Карнаубський віск	мікродомішка
Друкування позначок: їстівна синя фарба	мікродомішка

Таблиця 4

Таблетки зі вмістом 7,5мг 2-метил-4-(4-метил-1-піперазиніл)-10Н-тієно-[2,3-b] [1,5]бензодіазепіну

Назви інгредієнтів	Кількість (мг/таблетку)
Активний інгредієнт: 2-метил-4-(4-метил-1-піперазиніл)-10Н-тієно[2,3-b][1,5] бензодіазепін	7,50
Інші інгредієнти:	
Лактоза	234,00
Гідроксипропілцелюлоза	12,00
Кросповідон	15,00
Мікрокристалічна целюлоза	30,00
Стеарат магнію	1,50
Внутрішня оболонка:	
Гідроксипропілметилцелюлоза	6,00
Зовнішня оболонка:	
Color Mixture White	12,24
Полірування:	
Карнаубський віск	мікродомішка
Друкування позначок:	
їстівна синя фарба	мікродомішка

Таблиця 5

Таблетки зі вмістом 10.0 мг 2-метил-4-(4-метил-1-піперазиніл)-10Н-тієно-[2,3-b][1,5]бензодіазепіну

Назви інгредієнтів	Кількість (мг/таблетку) ^А
Активний інгредієнт: 2-метил-4-(4-метил-1-піперазиніл)-10Н-тієно[2,3-b][1,5]бензодіазепін	10,0
Інші інгредієнти:	
Лактоза	312,00
Гідроксипропілцелюлоза	16,00
Кросповідон	20,00
Мікрокристалічна целюлоза	40,00
Стеарат магнію	2,00
Внутрішня оболонка:	
Гідроксипропілметилцелюлоза	8,00
Зовнішня оболонка:	
Color Mixture White	16,32
Полірування:	
Карнаубський віск	мікродомішка
Друкування позначок:	
їстівна синя фарба	мікродомішка

Приклад 4

Препарат у формі порошку

Препарат у формі порошку готують шляхом змішування активного інгредієнту з силоксаном та крохмалем. Потім його фасують у капсули з твердого желатину.

На капсулу

300мг

Сполука згідно з винаходом 300мг

Силоксан 2,9мг

Текучий крохмаль 267,1мг

Приклад 5

Препарат у формі таблеток

Препарат у формі таблеток виготовляють шляхом гранулювання активного інгредієнта з відповідним розчинником, змащувальним агентом, дезінтегратором та в'язучим агентом і пресування.

Сполука згідно з винаходом 10,0 мг

Стеарат магнію 0,9 мг

Мікрокристалічна целюлоза 75,0 мг

Повідон 15,0 мг

Крохмаль, придатний для пресування 204,1 мг

Приклад 6

Водний препарат для ін'єкцій

Водний препарат активного інгредієнта для ін'єкцій готують у формі ліофілізованої маси, призначеної

для відтворення первинного розчину перед вживанням у відповідному стерильному розчиннику (до загального об'єму 10 мл).

Сполуку згідно з винаходом змішують з манітом, 1-н. хлористоводневою кислотою та/або 1-н. гідроксидом натрію з метою встановлення рН 5-5,5.

Сполука згідно з винаходом	20,0мг
Маніт	20,0мг

1-н. хлористоводнева кислота
та/або 1-н. розчин гідроксиду
натрію для встановлення рН 5-5,5

Приклад 7

Препарат контрольованого вивільнення для внутрішньом'язового введення

Препарат для внутрішньом'язових ін'єкцій з контрольованим вивільненням виготовляють з стерильної суспензії активного інгредієнта, подрібненого до часток мікронних розмірів у маслянистому носії.

Сполука згідно з винаходом	50,0мг
Стеарат амонію	0,04мг
Кунжутне масло	2мл

Приклад 8

Препарат у формі капсул

Препарат готують шляхом змішування активного інгредієнта з силіконізованим крохмалем та крохмалем. Потім його фасують у капсули з твердого желатину.

	На капсулу
	300мг
Сполука згідно з винаходом	2,5мг
Текучий крохмаль, що містить 0,96% силоксану 220	222,5мг
Текучий крохмаль	75,0мг

Приклад 9

2-метил-4-(4-метил-1-піперазиніл)-10Н-тієно[2,3-б][1,5]бензодіазепін у гранулах

Гранули виготовляють шляхом змішування маніту та гідроксиметил-пропілцелюлози у змішувачі з високим зусиллям зсуву; гранулювання з водною суспензією 2-метил-4-(4-метил-1-піперазиніл)-10Н-тієно[2,3-б][1,5]-бензодіазепіну та полісорбату 20; класифікації вологого продукту з наступним висушуванням у сушарці з псевдозрідженим шаром. Перед пакуванням одержаний продукт класифікують у сухому стані та повторно змішують.

1а. Пакетики по 250мг

Інгредієнт	мг/пакетик
Активний інгредієнт	
2-метил-4-(4-метил-1-піперазиніл)-10Н-тієно[2,3-б][1,5]бензодіазепін	250
Інші інгредієнти	
Маніт	234,97
Гідроксипропілметилцелюлоза, в'язкість 3 сПз	12,50
Полісорбат 20	0,028

1б. Пакетики по 750мг

Інгредієнт	мг/пакетик
Активний інгредієнт	
2-метил-4-(4-метил-1-піперазиніл)-10Н-тієно[2,3-б][1,5] бензодіазепін	750
Інші інгредієнти	
Маніт	704,93
Гідроксипропілметилцелюлоза, в'язкість 3 сПз	37,49
Полісорбат 20	0,08

1с. Пакетики по 1000мг

Інгредієнт	мг/пакетик
Активний інгредієнт	
2-метил-4-(4-метил-1-піперазиніл)-10Н-тієно[2,3-б][1,5] бензодіазепін	1000
Інші інгредієнти	
Маніт	939,90
Гідроксипропілметилцелюлоза, в'язкість 3 сПз	49,99
Полісорбат 20	0,11

В разі потреби у суспензії або розчині перевага віддається введенню таких гранул в контакт з кислим середовищем.