

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202190445** (13) **A2**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.08.31

(22) Дата подачи заявки
2012.10.19

(51) Int. Cl. *A61K 31/496* (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)
A61K 31/185 (2006.01)
A61K 31/191 (2006.01)
A61K 31/194 (2006.01)
A61K 31/198 (2006.01)
A61K 31/661 (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)

(54) РАСТВОР ДЛЯ ПЕРОРАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ

(31) **61/548,859**

(32) **2011.10.19**

(33) **US**

(62) **201490812; 2012.10.19**

(71) Заявитель:
**ОЦУКА ФАРМАСЬЮТИКАЛ КО.,
ЛТД. (JP)**

(72) Изобретатель:
Окамото Аяко (JP)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Предложен раствор, подходящий для перорального введения 7-[4-(4-бензо[b]тиофен-4-ил-пиперазин-1-ил)бутокси]-1Н-хинолин-2-она (соединение (I)) или его соли. Раствор для перорального введения, содержащий соединение (I) или его соль и по меньшей мере одно соединение, выбранное из группы, состоящей из молочной кислоты, фосфорной кислоты, гликолевой кислоты, яблочной кислоты, винной кислоты, лимонной кислоты, янтарной кислоты и уксусной кислоты, и имеющий значение pH 2,5-4,5.

A2

202190445

202190445

A2

РАСТВОР ДЛЯ ПЕРОРАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ**ОПИСАНИЕ****Область техники, к которой относится изобретение**

Настоящее изобретение относится к раствору, подходящему для перорального введения 7-[4-(4-бензо[b]тиофен-4-ил-пиперазин-1-ил)бутоксигруппы]-1Н-хинолин-2-она или его соли.

Уровень техники изобретения

Известно, что 7-[4-(4-бензо[b]тиофен-4-ил-пиперазин-1-ил)бутоксигруппы]-1Н-хинолин-2-он (в дальнейшем в данном документе называемый соединение (I)) или его соль обладает частичным агонистическим действием по отношению к D₂ рецептору дофамина, антагонистическим действием по отношению к 5-HT_{2A} рецептору серотонина и антагонистическим действием по отношению к адреналиновому α₁ рецептору, и дополнительно обладает ингибиторным действием по отношению к захвату серотонина (или ингибиторным действием по отношению к обратному захвату серотонина), в дополнение к тем действиям (патентный документ 1), и обладает широким спектром терапевтического действия в отношении заболеваний центральной нервной системы (в частности, шизофрении).

Более того, соединение (I) или его соль является плохо растворимым в воде и имеет горький вкус.

[Список документов]

[патентный документ]

патентный документ 1: JP-A-2006-316052

Сущность изобретения

Проблемы, которые должны быть решены при помощи данного изобретения

Фармацевтический раствор соединения (I) или его соли, который подходит для перорального введения, отвечает потребностям, характерным для пациентов с центральными неврологическими заболеваниями (в частности, пациентов с психическими заболеваниями, такими как шизофрения и тому подобными), которые испытывают трудности при проглатывании твердого вещества для перорального введения. Более того,

раствор для перорального введения облегчает работу врачей по определению дозы и тому подобное для пациентов.

Для разработки лекарственной формы раствора для перорального введения соединения (I) или его соли, требуется повысить растворимость указанного лекарственного вещества, которое плохо растворяется в воде. Кроме того, требуется получить раствор с менее горьким вкусом, который легче принимать.

Способы решения проблемы

Авторы настоящего изобретения провели различные исследования, для того чтобы решить упомянутые выше проблемы и обнаружили, что раствор для перорального введения соединения (I) или его соли, в котором лекарственное вещество солюбилизировано, можно получить добавлением к нему, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из группы, состоящей из молочной кислоты, фосфорной кислоты, гликолевой кислоты, яблочной кислоты, винной кислоты, лимонной кислоты, янтарной кислоты и уксусной кислоты, и доведения его значения pH до диапазона 2,5-4,5. Более того они обнаружили, что при добавлении глицина к раствору может быть достигнута улучшенная буферная способность. Более того, они обнаружили, что раствор, обладающий менее горьким вкусом, который проще принимать и который обладает вышеупомянутым эффектом, можно получить добавлением к раствору, по меньшей мере, одного агента, усиливающего и/или маскирующего вкус. На основании полученных результатов было завершено настоящее изобретение.

Таким образом, настоящее изобретение относится к приведенному ниже.

[1] Раствор для перорального введения, включающий соединение (I) или его соль, и, по меньшей мере, одно соединение, выбранное из группы, состоящей из молочной кислоты, фосфорной кислоты, гликолевой кислоты, яблочной кислоты, винной кислоты, лимонной кислоты, янтарной кислоты и уксусной кислоты, и имеющий значение pH в диапазоне 2,5-4,5.

[2] Раствор вышеупомянутого п. [1], дополнительно включающий глицин.

[3] Раствор вышеупомянутого п. [1] или [2], в котором, по меньшей мере, одно соединение, выбранное из группы, состоящей из молочной кислоты, фосфорной кислоты, гликолевой кислоты, яблочной кислоты, винной кислоты, лимонной кислоты, янтарной кислоты и уксусной кислоты, представляет собой молочную кислоту.

[4] Раствор любого из упомянутых выше пп. [1]-[3], дополнительно включающий, по меньшей мере, один агент, усиливающий и/или маскирующий вкус.

[5] Раствор любого из упомянутых выше пп. [1]-[4], дополнительно включающий солюбилизующий агент.

[6] Раствор для перорального введения, включающий соединение (I) или его соль, по меньшей мере, один агент, усиливающий и/или маскирующий вкус, и, по меньшей мере, одно соединение, выбранное из группы, состоящей из молочной кислоты, фосфорной кислоты, гликолевой кислоты, яблочной кислоты, винной кислоты, лимонной кислоты, янтарной кислоты и уксусной кислоты, и имеющий значение pH в диапазоне 2,5-4,5.

[7] Раствор для перорального введения, включающий соединение (I) или его соль, по меньшей мере, один агент, усиливающий и/или маскирующий вкус, и, по меньшей мере, одно соединение, выбранное из группы, состоящей из молочной кислоты, фосфорной кислоты, гликолевой кислоты и яблочной кислоты, и имеющий значение pH в диапазоне 2,5-4,5.

[8] Раствор вышеупомянутого п. [6] или [7], дополнительно включающий солюбилизующий агент.

[9] Раствор вышеупомянутого п. [6] или [7], в котором, по меньшей мере, один агент, усиливающий и/или маскирующий вкус, представляет собой глицин.

В данном документе раствор для перорального введения настоящего изобретения представляет собой водный раствор.

Результат изобретения

В соответствии с настоящим изобретением растворимость соединения (I) и его соли может быть повышена, можно получить раствор для перорального введения, содержащий соединение (I) или его соль, растворенное в растворе в необходимой

концентрации. Кроме того, раствор для перорального введения настоящего изобретения, содержащий глицин, обладает улучшенной буферной способностью и, даже при разбавлении питьевой водой при применении, значение рН сильно не изменяется, что предотвращает осаждение соединения (I) или его соли, обусловленное изменением рН. Более того, раствор для перорального применения настоящего изобретения, содержащий, по меньшей мере, один агент, усиливающий и/или маскирующий вкус, обладает ослабленным горьким вкусом и приятным запахом, и легко пьется.

Описание вариантов осуществления

Раствор для перорального введения настоящего изобретения содержит соединение (I) или его соль в качестве активного ингредиента. Соединение (I) или его соль могут быть получены способом, описанным в JP-A-2006-316052, или аналогичным ему способом.

Соль соединения (I), применяемая в настоящем изобретении, не имеет особых ограничений, поскольку она представляет собой фармакологически приемлемую соль. Например, можно отметить соли неорганических кислот, такие как сульфат, нитрат, гидрохлорид, фосфат, гидробромид и тому подобные, соли органических кислот, такие как ацетат, сульфонат, такие как п-толуолсульфонат, метансульфонат, этансульфонат и тому подобные, оксалат, малеат, фумарат, малат, тартрат, цитрат, сукцинат, бензоат и тому подобные.

Содержание соединения (I) или его соли в растворе для перорального введения настоящего изобретения обычно составляет от около 0,01 - до около 6 мг/мл, предпочтительно от около 0,1 - до около 3 мг/мл, более предпочтительно от около 0,5 - до около 1 мг/мл, в качестве соединения (I).

Раствор для перорального введения настоящего изобретения содержит, по меньшей мере, одно соединение, выбранное из группы, состоящей из молочной кислоты, фосфорной кислоты, гликолевой кислоты, яблочной кислоты, винной кислоты, лимонной кислоты, янтарной кислоты и уксусной кислоты. Среди них предпочтительной является молочная кислота, фосфорная кислота,

гликолевая кислота или яблочная кислота, молочная кислота или фосфорная кислота является более предпочтительной, молочная кислота является особенно предпочтительной.

Молочная кислота может представлять собой D-молочную кислоту, L-молочную кислоту, смесь L-молочной кислоты и D-молочной кислоты или рацемическую смесь L-молочной кислоты и D-молочной кислоты.

В растворе для перорального введения настоящего изобретения содержание «по меньшей мере, одного соединения, выбранного из группы, состоящей из молочной кислоты, фосфорной кислоты, гликолевой кислоты, яблочной кислоты, винной кислоты, лимонной кислоты, янтарной кислоты и уксусной кислоты» обычно составляет от около 0,5 - до около 200 мг/мл, предпочтительно от около 1 - до около 50 мг/мл, более предпочтительно от около 5 - до около 20 мг/мл.

Так как раствор для перорального введения настоящего изобретения содержит «по меньшей мере, одно соединение, выбранное из группы, состоящей из молочной кислоты, фосфорной кислоты, гликолевой кислоты, яблочной кислоты, винной кислоты, лимонной кислоты, янтарной кислоты и уксусной кислоты», растворимость соединения (I) и его соли может быть повышена, и можно получить раствор для перорального введения, содержащий соединение (I) или его соль, растворенное в препарате в требуемой концентрации.

Раствор для перорального введения настоящего изобретения характеризуется значением pH в диапазоне 2,5-4,5.

Значение pH раствора для перорального введения настоящего изобретения составляет предпочтительно 2,5-4,0, более предпочтительно 3,0-3,6, особенно предпочтительно 3,0-3,4.

Раствор для перорального введения настоящего изобретения, имеющий значение pH в упомянутом выше диапазоне, может улучшить растворимость соединения (I) и его соли, и может быть получен раствор для перорального введения, содержащий соединение (I) или его соль, растворенное в растворе в требуемой концентрации.

Раствор для перорального введения настоящего изобретения предпочтительно имеет значение pH, которое поддерживается в

упомянутом выше диапазоне. В настоящем изобретении способ регулирования pH и способ буферизации не ограничены особым образом, и можно применять любой способ, известный в области получения фармацевтических препаратов (например, добавление буферизирующего агента, регулятора pH).

Например, значение pH можно регулировать до попадания в вышеупомянутый диапазон и поддерживать добавлением соответствующего количества кислоты, например, молочной кислоты, фосфорной кислоты, гликолевой кислоты, яблочной кислоты, винной кислоты, лимонной кислоты, янтарной кислоты или уксусной кислоты, и соответствующего количества основания, в частности, гидроксида натрия, к раствору для перорального введения настоящего изобретения. Раствор для перорального введения настоящего изобретения после буферизации может сохранять заданный диапазон pH даже при разбавлении нейтральным, слабокислым или слабоосновным напитком при применении.

В настоящем изобретении, если молочная кислота, фосфорная кислота, гликолевая кислота, яблочная кислота, винная кислота, лимонная кислота, янтарная кислота или уксусная кислота, которая является необходимым компонентом, содержится в количестве, которое способно довести значение pH до вышеупомянутого диапазона и буферизовать, то дополнительная кислота и соответствующее количество основания может не содержаться.

Раствор для перорального введения настоящего изобретения предпочтительно содержит глицин.

В настоящем изобретении добавление глицина может усиливать буферную способность.

В зависимости от предпочтения пациентов раствор для перорального введения может быть разбавлен питьевой водой, такой как минеральная вода, водопроводная вода и тому подобное, перед введением с целью увеличения количества для облегчения питья. В растворе для перорального введения настоящего изобретения соединение (I) растворяется pH-зависимым образом, и, следовательно, когда его разбавляют питьевой водой, в

частности, жесткой водой, рН раствора для перорального введения может изменяться, что приведет к осаждению соединения (I) или его соли.

Раствор для перорального введения настоящего изобретения, содержащий глицин, обладает улучшенной буферной способностью, и, следовательно, даже при разбавлении питьевой водой, в частности, жесткой водой, значение рН сильно не изменяется и остается в вышеупомянутом диапазоне, таким образом, предотвращая осаждение соединения (I) или его соли.

Содержание глицина в растворе для перорального введения настоящего изобретения обычно составляет от около 0,5 - до около 50 мг/мл, предпочтительно от около 1 - до около 30 мг/мл, более предпочтительно от около 5 - до около 20 мг/мл.

Особенно предпочтительным является содержание в растворе для перорального введения настоящего изобретения глицина и молочной кислоты в сочетании. При совместном добавлении глицина и молочной кислоты буферная способность раствора улучшается, и даже при разбавлении питьевой водой, в частности жесткой водой, значение рН сильно не изменяется и остается в вышеупомянутом диапазоне, таким образом, предотвращая осаждение соединения (I) или его соли.

Если раствор для перорального введения настоящего изобретения содержит глицин и молочную кислоту, то массовое соотношение глицина и молочной кислоты (глицин:молочная кислота) обычно составляет около 1:0,1-10, предпочтительно около 1:0,5-5, более предпочтительно около 1:0,5-2.

Раствор для перорального введения настоящего изобретения предпочтительно содержит агент, усиливающий и/или маскирующий вкус.

В качестве агента, усиливающего и/или маскирующего вкус, применяемого в настоящем изобретении, можно отметить аминокислоты, такие как аланин, треонин, пролин, серин и тому подобные, натуральные подсластители, такие как сахароза, фруктоза, декстроза, мальтоза, трегалоза, глюкоза, стевия и глицерин и тому подобные, полусинтетические подсластители, такие как лактит, мальтит, ксилит, сорбит и маннит и тому

подобные, синтетические подсластители, такие как сукралоза, сахарин, ацесульфам калия и аспартам и тому подобные, и ароматизаторы, такие как вишня, апельсин, перечная мята, клубника, яблоко, ананас, плоды аниса, персик, малина и апельсин со сливками и тому подобные.

Среди них сукралоза и стевия являются предпочтительными в качестве подсластителей. В качестве ароматизатора предпочтительным является апельсиновый ароматизатор. Можно применять один или более из данных типов.

В растворе для перорального введения настоящего изобретения содержание агента, усиливающего и/или маскирующего вкус, обычно составляет от около 0,1 - до около 800 мг/мл, предпочтительно от около 0,3 - до около 100 мг/мл, более предпочтительно от около 0,5 - до около 20 мг/мл.

Так как глицин обладает сладковатым вкусом, он также выполняет функцию агента, усиливающего и/или маскирующего вкус. Если глицин содержится в растворе для перорального введения настоящего изобретения, то общее содержание глицина и других агентов, усиливающих и/или маскирующих вкус, должно находиться только в вышеупомянутом диапазоне с точки зрения усиления и/или маскировки вкуса.

Раствор для перорального введения настоящего изобретения предпочтительно содержит солюбилизующий агент.

В качестве солюбилизующего агента для применения в настоящем изобретении можно отметить смешивающиеся с водой растворители, такие как этанол, глицерин, пропиленгликоль, сорбит, полиэтиленгликоль (например, полиэтиленгликоль 400), поливинилпирролидон (повидон) и бензиловый спирт и тому подобные, приемлемое с медицинской точки зрения поверхностно-активное вещество, имеющее гидрофильно-липофильный баланс (ГЛБ) не менее 15, такое как эфир жирной кислоты, полиоксиэтиленовый эфир жирной кислоты, эфир полиоксиэтиленсорбитана и жирной кислоты (например, полисорбат 80), полиоксиэтиленмоноалкиловый эфир, гидрогенизированное масло, полиоксиэтиленгидрогенизированное касторовое масло (например, полиоксиэтиленгидрогенизированное касторовое масло 60) и

полоксамер и тому подобное, циклические олигосахариды, такие как α -циклодекстрин, β -циклодекстрин и гидроксипропил- β -циклодекстрин (ГП β ЦД) и тому подобные, и тому подобные. Среди них глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль (например, полиэтиленгликоль 400), эфир полиоксиэтиленсорбитана и жирной кислоты (например, полисорбат 80) и ГП β ЦД являются предпочтительными, а глицерин, пропиленгликоль и полиэтиленгликоль (например, полиэтиленгликоль 400) являются более предпочтительными. Можно применять один или более из данных типов.

В растворе для перорального введения настоящего изобретения содержание солюбилизирующего агента обычно составляет от около 10 - до около 500 мг/мл, предпочтительно от около 50 - до около 400 мг/мл, более предпочтительно от около 100 - до около 300 мг/мл.

В качестве солюбилизирующего агента для применения в настоящем изобретении сочетание пропиленгликоля и глицерина является особенно предпочтительным. Массовое соотношение пропиленгликоля и глицерина (пропиленгликоль:глицерин) предпочтительно составляет около 1:0,1-10, более предпочтительно около 1:1-5, особенно предпочтительно около 1:3.

Раствор для перорального введения настоящего изобретения предпочтительно содержит стабилизатор.

В качестве стабилизатора можно отметить хелатирующий агент, такой как натриевая соль эдетовой кислоты (эдетат динатрия (EDTA-2Na), эдетат тетранатрия (EDTA-4Na) и т.д.), винная кислота, яблочная кислота и лимонная кислота и тому подобные, антиоксидант, такой, как метабисульфит натрия, бисульфит натрия, пропилгаллат, аскорбат натрия и аскорбиновая кислота и тому подобные. Среди них EDTA-2Na является предпочтительным. Можно применять один или более из данных типов. Поскольку в растворе содержится стабилизатор (например, натриевая соль эдетовой кислоты, в частности, EDTA-2Na), раствор для перорального введения настоящего изобретения может приобретать длительную устойчивость при хранении.

В растворе для перорального введения настоящего изобретения содержание стабилизатора обычно составляет от около 0,001 - до около 2 мг/мл, предпочтительно от около 0,01 - до около 1 мг/мл, более предпочтительно от около 0,05 - до около 0,2 мг/мл.

Раствор для перорального введения настоящего изобретения предпочтительно дополнительно содержит консервант.

В качестве консерванта можно отметить бензойную кислоту, бензоат натрия, метилпарабен, этилпарабен, пропилпарабен, бутилпарабен, бензиловый спирт, сорбиновую кислоту и сорбат калия, эфиры парагидроксибензоата, дегидроуксусную кислоту, дегидроацетат натрия и тому подобные, среди которых метилпарабен и пропилпарабен являются предпочтительными. Можно применять один или более из данных типов.

В растворе для перорального введения настоящего изобретения содержание консерванта обычно составляет от около 0,1 - до около 10 мг/мл, предпочтительно от около 0,5 - до около 2 мг/мл.

В качестве консерванта для применения в настоящем изобретении сочетание метилпарабена и пропилпарабена является особенно предпочтительным. Массовое соотношение метилпарабена и пропилпарабена (метилпарабен:пропилпарабен) предпочтительно составляет около 1:0,01-0,5, более предпочтительно около 1:0,1-0,2, особенно предпочтительно около 1:0,15.

Раствор для перорального введения настоящего изобретения может содержать аддитив, известный в области создания фармацевтических препаратов, помимо вышеупомянутых компонентов.

Предпочтительным примером раствора для перорального введения настоящего изобретения является раствор для перорального введения, содержащий соединение (I) или его соль, и, по меньшей мере, одно соединение, выбранное из группы, состоящей из молочной кислоты, фосфорной кислоты, гликолевой кислоты, яблочной кислоты, винной кислоты, лимонной кислоты, янтарной кислоты и уксусной кислоты (особенно молочной кислоты), и имеющий значение pH в диапазоне 2,5-4,5.

Более того, в качестве вышеупомянутого раствора для

перорального введения можно отметить раствор для перорального введения, дополнительно содержащий глицин.

Более того, в качестве вышеупомянутого раствора для перорального введения можно отметить раствор для перорального введения, дополнительно содержащий, по меньшей мере, один агент, усиливающий и/или маскирующий вкус (например, сукралоза, стевия, ароматизатор).

Более того, в качестве вышеупомянутого раствора для перорального введения можно отметить раствор для перорального введения, дополнительно содержащий солюбилизующий агент (например, глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, эфир полиоксиэтиленсорбитана и жирной кислоты, ГПБЦД, полиоксиэтиленгидрогенизированное касторовое масло, в частности, сочетание глицерина и пропиленгликоля).

Более того, в качестве вышеупомянутого раствора для перорального введения можно отметить раствор для перорального введения, дополнительно содержащий консервант (например, метилпарабен, пропилпарабен, в частности, сочетание метилпарабена и пропилпарабена) и/или стабилизатор (например, натриевая соль эдетовой кислоты (в частности, EDTA-2Na)).

Способ получения раствора для перорального введения настоящего изобретения не ограничен особым образом, данный раствор можно получать смешиванием вышеупомянутых компонентов известным способом, регулируя pH и, по необходимости, фильтрованием.

Например, смешивают раствор (a), полученный смешиванием и растворением солюбилизующего агента (например, глицерина, полиэтиленгликоля, пропиленгликоля), который необязательно добавляют, по меньшей мере, одного соединения, выбранного из группы, состоящей из молочной кислоты, фосфорной кислоты, гликолевой кислоты, яблочной кислоты, винной кислоты, лимонной кислоты, янтарной кислоты и уксусной кислоты, и соединения (I) или его соли в воде, и раствор (b), полученный смешиванием и растворением солюбилизующего агента (например, глицерина, полиэтиленгликоля, пропиленгликоля), который необязательно добавляют, и аддитива (например, глицина, агента, усиливающего

и/или маскирующего вкус (например, сукралозы, стевии, ароматизатора), консерванта (например, метилпарабена, пропилпарабена), стабилизатора (например, EDTA-2Na)), который необязательно добавляют в воду, регулируют pH, и полученную смесь фильтруют, в результате чего можно получить раствор для перорального введения настоящего изобретения. После смешивания растворов (a) и (b) можно добавлять аддитив (например, глицин, агент, усиливающий и/или маскирующий вкус (например, сукралоза, стевия, ароматизатор) и стабилизатор (например, EDTA-2Na)) и перемешивать.

На вышеупомянутой стадии получения раствора (a) порядок добавления каждого компонента особым образом не ограничен. Например, по меньшей мере, одно соединение, выбранное из группы, состоящей из молочной кислоты, фосфорной кислоты, гликолевой кислоты, яблочной кислоты, винной кислоты, лимонной кислоты, янтарной кислоты и уксусной кислоты, растворяют в смеси солюбилизующего агента и воды, и добавляют соединение (I) или его соль, и растворяют в смеси с получением раствора (a). В качестве альтернативы, соединение (I) или его соль диспергируют в смеси солюбилизующего агента и воды, и к полученной дисперсии добавляют, по меньшей мере, одно соединение, выбранное из группы, состоящей из молочной кислоты, фосфорной кислоты, гликолевой кислоты, яблочной кислоты, винной кислоты, лимонной кислоты, янтарной кислоты и уксусной кислоты, чтобы растворить вышеупомянутое соединение (I) или его соль с получением раствора (a).

На вышеупомянутой стадии получения раствора (b) порядок добавления каждого компонента особым образом не ограничен. Например, аддитив (например, глицин, агент, усиливающий и/или маскирующий вкус, консервант, стабилизатор) растворяют в смеси солюбилизующего агента и воды с получением раствора (b). Если в качестве консерванта применяют парабен (например, метилпарабен, пропилпарабен), раствор (b) можно также получить растворением парабена в смеси солюбилизующего агента (например, пропиленгликоля и т.д.) и воды, и другой раствор (b) можно также получить растворением солюбилизующего агента

(например, глицерина и т.д.) и аддитива (например, глицина, агента, усиливающего и/или маскирующего вкус, консерванта, кроме парабена, стабилизатора), кроме парабена, в воде. Полученные растворы (b) и раствор (a) можно непосредственно смешивать.

Температура, при которой парабен растворяют в смеси солюбилизующего агента (например, пропиленгликоля) и воды обычно составляет 45–70°C, предпочтительно 50–70°C.

Раствор для перорального введения, содержащий соединение (I) или его соль, настоящего изобретения можно применять для лечения шизофрении и сопутствующих расстройств (например, биполярное расстройство или деменция) у пациентов-людей. Дневная доза раствора для перорального введения настоящего изобретения обычно составляет 0,1–6 мл (0,05–6 мг в пересчете на соединение (I)), предпочтительно 0,5–4 мл (0,5–4 мг в пересчете на соединение (I)).

Раствор для перорального введения настоящего изобретения может применяться непосредственно или после разбавления.

Примеры

Настоящее изобретение более подробно объяснено ниже, со ссылкой на примеры, которые не следует считать ограничивающими.

В примерах в качестве соединения (I) описан 7-[4-(4-бензо[b]тиофен-4-ил-пиперазин-1-ил)бутокси]-1Н-хинолин-2-он.

Пример 1-1

(1) Смешивали полиэтиленгликоль 400 и часть (20–30%) очищенной воды, и при перемешивании растворяли DL-молочную кислоту. К данному раствору добавляли соединение (I) и растворяли при перемешивании.

(2) Метилпарабен и пропилпарабен добавляли к смеси пропиленгликоля и части (10–20%) очищенной воды, смешивали их и растворяли, поддерживая температуру в диапазоне 45–55°C. Температуру емкости понижали до 40–50°C, добавляли эдетат динатрия, сукралозу, стевию и глицин, смешивали и растворяли, и полученный раствор охлаждали до 25–30°C при перемешивании.

(3) Вышеупомянутый раствор (2) добавляли к вышеупомянутому раствору (1) при перемешивании и смешивали их. Дополнительно

добавляли ароматизатор и все перемешивали.

(4) 1Н водный раствор гидроксида натрия добавляли к вышеупомянутому раствору (3) с целью доведения значения рН до 3,0-3,2, и разбавляли очищенной водой до итоговой концентрации. Полученную смесь фильтровали при помощи сита из нержавеющей стали и получали водный раствор для перорального введения, имеющий состав, представленный в таблице 1.

Таблица 1

Компонент	Количество (мг/мл)
Соединение (I)	1
Полиэтиленгликоль 400	100
Пропиленгликоль	50
DL-молочная кислота*	15,01
Метилпарабен	1
Пропилпарабен	0,2
Эдетат динатрия**	0,1
Глицин	10
Сукралоза	0,75
Стевия	0,6
Ароматизатор	0,9
1Н водный раствор гидроксида натрия	q.s.
Очищенная вода	q.s.

*: применяемая DL-молочная кислота имела содержание 90,0%, что составляет около 13,5 мг/мл при пересчете на DL-молочную кислоту с содержанием 100%. То же самое относится к примерам и контрольным примерам, приведенным ниже.

** : применяемый эдетат динатрия представлял собой дигидрат ($C_{10}H_{14}N_2Na_2O_8 \cdot 2H_2O$). То же самое относится к примерам и контрольным примерам, приведенным ниже.

Пример 1-2

(1) Смешивали полиэтиленгликоль 400 и часть (20-30%) очищенной воды, добавляли соединение (I) и диспергировали при перемешивании. К полученному раствору добавляли DL-молочную кислоту при перемешивании, чтобы растворить соединение (I).

(2) К смеси пропиленгликоля и части (10-20%) очищенной

воды добавляли метилпарабен и пропилпарабен, их смешивали и растворяли, поддерживая температуру в диапазоне 50–70°C. Полученный раствор охлаждали до 25–30°C при перемешивании.

(3) Эдетат динатрия, сукралозу, стевию и глицин смешивали с частью (10–20%) очищенной воды и растворяли.

(4) Вышеупомянутый раствор (1) и вышеупомянутый раствор (2) добавляли к вышеупомянутому раствору (3) при перемешивании и смешивали. Дополнительно добавляли ароматизатор и перемешивали.

(5) 1N водный раствор гидроксида натрия добавляли к вышеупомянутому раствору (4) с целью доведения значения pH до 3,0–3,2 и разбавляли очищенной водой до итоговой концентрации. Полученную смесь фильтровали при помощи сита из нержавеющей стали и получали водный раствор для перорального введения, имеющий состав, представленный в таблице 1.

Пример 2

Водный раствор соединения (I) (0,5 мг/мл) для перорального введения получали тем же способом, что и в примере 1, за исключением того, что добавляемое количество соединения (I) было уменьшено до половины.

Пример 3-1

(1) Смешивали глицерин и часть (20–30%) очищенной воды, и при перемешивании растворяли DL-молочную кислоту. К полученному раствору добавляли соединение (I) и растворяли при перемешивании.

(2) К смеси пропиленгликоля и части (10–20%) очищенной воды добавляли метилпарабен и пропилпарабен, перемешивали и растворяли, поддерживая температуру в диапазоне 45–55°C. Температуру емкости понижали до 40–50°C, добавляли эдетат динатрия, сукралозу и глицин, перемешивали и растворяли, и полученный раствор охлаждали до 25–30°C при перемешивании.

(3) Вышеупомянутый раствор (2) добавляли к вышеупомянутому раствору (1) при перемешивании и перемешивали. Дополнительно добавляли ароматизатор и перемешивали.

(4) 1N водный раствор гидроксида натрия добавляли к вышеупомянутому раствору (3) с целью доведения значения pH до

3,0-3,2 и разбавляли очищенной водой до итоговой концентрации. Полученную смесь фильтровали при помощи сита из нержавеющей стали и получали водный раствор для перорального введения, имеющий состав, представленный в таблице 2.

Таблица 2

Компонент	Количество (мг/мл)
Соединение (I)	1
Глицерин	150
Пропиленгликоль	50
DL-молочная кислота	15,01
Метилпарабен	1
Пропилпарабен	0,15
Эдетат динатрия	0,1
Глицин	10
Сукралоза	0,75
Ароматизатор	0,9
1N водный раствор гидроксида натрия	q.s.
Очищенная вода	q.s.

Пример 3-2

(1) Смешивали около половины количества пропиленгликоля и часть (20-30%) очищенной воды, и добавляли соединение (I) и диспергировали при перемешивании. К раствору при перемешивании добавляли DL-молочную кислоту, чтобы растворить соединение (I).

(2) К смеси оставшегося пропиленгликоля и части (10-20%) очищенной воды добавляли метилпарабен и пропилпарабен, перемешивали и растворяли, поддерживая температуру в диапазоне 50-70°C. Полученный раствор охлаждали до 25-30°C при перемешивании.

(3) К части (10-20%) очищенной воды добавляли глицерин, эдетат динатрия, сукралозу и глицин, и смесь растворяли.

(4) Вышеупомянутый раствор (1) и вышеупомянутый раствор (2) добавляли к вышеупомянутому раствору (3) при перемешивании и смешивали. Дополнительно добавляли ароматизатор и перемешивали.

(5) 1N водный раствор гидроксида натрия добавляли к

вышеупомянутому раствору (4) с целью доведения рН до 3,0-3,2 и разбавляли очищенной водой до итоговой концентрации. Полученную смесь фильтровали при помощи сита из нержавеющей стали и получали водный раствор для перорального введения, имеющий состав, представленный в таблице 2.

Пример 4

Водный раствор соединения (I) (0,5 мг/мл) для перорального введения получали тем же способом, что и в примере 3, за исключением того, что добавляемое количество соединения (I) было уменьшено до половины.

Примеры 5-8

Водные растворы примеров 5-8, имеющие составы, представленные в таблицах 3-6, для перорального введения можно получить способами, аналогичными примерам 1-4.

Таблица 3

Пример 5	
Компонент	Количество (мг/мл)
Соединение (I)	1
Полисорбат 80	50
Пропиленгликоль	50
DL-молочная кислота	15,01
Метилпарабен	1
Пропилпарабен	0,15
Эдетат натрия	0,1
Глицин	10
Сукралоза	0,75
Стевия	0,6
Ароматизатор	0,9
1N водный раствор гидроксида натрия	q.s.
Очищенная вода	q.s.

Таблица 4

Пример 6	
Компонент	Количество (мг/мл)
Соединение (I)	1
ГПβЦД	50
Пропиленгликоль	50
DL-молочная кислота	15,01
Метилпарабен	1
Пропилпарабен	0,15
Эдетат динатрия	0,1
Глицин	10
Сукралоза	0,75
Стевия	0,6
Ароматизатор	0,9
1N водный раствор гидроксида натрия	q.s.
Очищенная вода	q.s.

Таблица 5

Пример 7	
Компонент	Количество (мг/мл)
Соединение (I)	1
Полиоксиэтиленгидрогенизированное касторовое масло 60	100
Пропиленгликоль	50
DL-молочная кислота	15,01
Метилпарабен	1
Пропилпарабен	0,15
Эдетат динатрия	0,1
Глицин	10
Сукралоза	0,75
Стевия	0,6
Ароматизатор	0,9
1N водный раствор гидроксида натрия	q.s.
Очищенная вода	q.s.

Таблица 6

Пример 8	
Компонент	Количество (мг/мл)
Соединение (I)	1
Глицерин	150
Пропиленгликоль	50
DL-молочная кислота	15,01
Бензойная кислота	2
Эдетат динатрия	0,1
Глицин	10
Сахароза	400
Фруктоза	200
ароматизатор	0,9
1Н водный раствор гидроксида натрия	q.s.
Очищенная вода	q.s.

Экспериментальный пример 1

Изменения pH при разбавлении раствора для перорального введения питьевой водой проверяли при помощи приведенных ниже тестов.

<Способ тестирования>

Растворы примеров 9-12, имеющие состав, представленный в таблице 7, получали приведенным ниже способом.

(1) Смешивали глицерин и часть (20-30%) очищенной воды, добавляли соединение (I) и диспергировали при перемешивании. Для растворения соединения (I) к раствору добавляли DL-молочную кислоту при перемешивании.

(2) К смеси пропиленгликоля и части (10-20%) очищенной воды добавляли метилпарабен и пропилпарабен, перемешивали и растворяли, поддерживая температуру в диапазоне 50-70°C. Полученный раствор охлаждали до 25-30°C при перемешивании.

(3) Вышеупомянутый раствор (2) добавляли к вышеупомянутому раствору (1) при перемешивании, и добавляли к ним оставшиеся аддитив и часть очищенной воды, и смесь растворяли при перемешивании.

(4) 1Н водный раствор гидроксида натрия или фосфорной

кислоты добавляли при необходимости к вышеупомянутому раствору (3) с целью доведения pH до 3,0-3,2, и разбавляли очищенной водой до итоговой концентрации.

Раствор контроля, имеющий состав, представленный в таблице 7, получали таким же способом, как описано выше, за исключением того, что соединение (I) не добавляли.

Полученные растворы контрольного образца и примеров разбавляли в 50 раз питьевой водой (Crystal Geysер (жесткость 38 мг/л, мягкая вода, произведенная компанией Crystal Geysер Water Co.; импортер и продавец: Otsuka Foods Co., Ltd.), Evian (жесткость 304 мг/л, жесткая вода, произведенная компанией Danone; импортер и продавец: ITO EN, LTD.), Contrex (жесткость 1468 мг/л, жесткая вода, произведенная компанией Nestle Group; импортер и продавец: Suntoryfoods Co., Ltd.)) и водопроводная вода) и дистиллированной водой Otsuka (произведенной компанией Otsuka Pharmaceutical Factory, Inc.) и измеряли изменение pH до и после разбавления.

Что касается разбавления, растворы (4 мл) контрольного примера и примеров были точно отмерены и помещены в 50 мл измерительный цилиндр при помощи пипетки для переноса жидкостей, и точно доведены каждым видом питьевой воды до 50 мл. Полученные разбавленные образцы применяли в качестве образцов для измерения pH.

pH растворов контрольного примера и примеров до разбавления, pH каждого вида питьевой воды и pH разбавленных образцов показаны в таблице 8.

Таблица 7

Компонент	Функция	Количество (мг/мл)				
		Контрольный пример	пример 9	пример 10	пример 11	пример 12
Соединение (I)	Активный ингредиент	-	1	1	1	1
Глицерин	Солюбилизующий агент	150	150	150	150	150
Пропиленгликоль	Солюбилизующий агент	50	50	50	50	50

DL-молочная кислота	Буферизующий агент	15,01	15,01	15,01	8,51	8,51
Метилпарабен	консервант	1	1	1	1	1
Пропилпарабен	консервант	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15
Эдетат динатрия	Стабилизатор	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Глицин	Буферизующий агент	10	10	-	10	-
Сукралоза	Агент, усиливающий и/или маскирующий вкус	0,75	0,75	0,75	0,75	0,75
Ароматизатор	Агент, усиливающий и/или маскирующий вкус	0,9	0,9	0,9	0,9	0,9
1N водный раствор гидроксида натрия	Регулятор pH	-	-	q.s.	-	q.s.
Фосфорная кислота	Буферизующий агент	-	-	-	1,69*	-
Очищенная вода	Растворитель	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.

В таблице «-» означает без добавления.

*: Применяемая фосфорная кислота имела содержание 85,5%, что составляет около 1,44 мг/мл при пересчете на фосфорную кислоту со 100% содержанием.

Таблица 8

pH до и после разбавления						
	Питьевая вода (растворитель для разбавления)	Crystal Geysер (pH 7,26)	Evian (pH 7,77)	Contrex (pH 7,72)	Водопроводная вода (pH 7,84)	Дистиллированная вода Otsuka (pH 7,65)
	pH до разбавления	pH разбавленного образца				
Контрольный образец	3,10	3,26	3,85	3,84	3,18	3,13
Пример 9	3,11	3,27	3,88	3,87	3,20	3,14

Пример 10	3,06	3,38	4,19	4,19	3,27	3,19
Пример 11	3,13	3,33	4,30	4,34	3,23	3,15
Пример 12	3,08	3,54	5,55	5,59	3,42	3,27

Значение рН после разбавления каждым видом питьевой воды сравнивали между примером 9, имеющим такое же содержание молочной кислоты и содержащим глицин, и примером 10, имеющим такое же содержание молочной кислоты, но без глицина. В результате, изменение рН в примере 9 было более слабым с любым видом питьевой воды по сравнению с примером 10, таким образом, предполагая улучшенную буферную способность. Значение рН после разбавления каждым видом питьевой воды сравнивали между примером 11, имеющим такое же содержание молочной кислоты и содержащим глицин, и примером 12, имеющим такое же содержание молочной кислоты, но без глицина. В результате, изменение рН в примере 11 более слабым с любым видом питьевой воды по сравнению с примером 12, таким образом, предполагая, улучшенную буферную способность.

Вышеупомянутые результаты показывают, что добавление глицина улучшает буферную способность.

Промышленная применимость

В соответствии с настоящим изобретением может быть предложен раствор, подходящий для перорального введения соединения (I) или его соли.

Эта заявка основана на предварительной заявке США № 61/548859, содержание которой полностью включено в контекст данного описания.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Раствор для перорального введения, содержащий 7-[4-(4-бензо[b]тиофен-4-илпиперазин-1-ил)бутоксид]-1Н-хинолин-2-он или его соль и по меньшей мере одно соединение, выбранное из группы, состоящей из молочной кислоты, фосфорной кислоты, гликолевой кислоты, яблочной кислоты, винной кислоты, лимонной кислоты, янтарной кислоты и уксусной кислоты, и имеющий рН 2,5-4,5.

2. Раствор по п.1, дополнительно содержащий глицин.

3. Раствор по п.1 или 2, где по меньшей мере одно соединение, выбранное из группы, состоящей из молочной кислоты, фосфорной кислоты, гликолевой кислоты, яблочной кислоты, винной кислоты, лимонной кислоты, янтарной кислоты и уксусной кислоты, является молочной кислотой.

4. Раствор по любому из пп.1-3, дополнительно содержащий по меньшей мере один усилитель вкуса и/или маскирующий агент.

5. Раствор по любому из пп.1-4, дополнительно содержащий солюбилизующий агент.

6. Раствор по п.5, где солюбилизующий агент представляет собой пропиленгликоль и/или глицерин.

7. Раствор по любому из пп.1-6, дополнительно содержащий консервант и стабилизатор.

8. Раствор по любому из пп.2-7, где содержание глицина составляет 5-20 мг/мл.

9. Раствор по любому из пп.3-8, где содержание молочной кислоты составляет 5-20 мг/мл.

10. Раствор по любому из пп.3-8, где массовое соотношение глицин: молочная кислота составляет 1:0,5-2.

11. Раствор по любому из пп.6-10, где солюбилизующий агент состоит из пропиленгликоля и глицерина при массовом соотношении пропиленгликоль:глицерин 1:3.

12. Раствор по любому из пп.1-11, где рН составляет 3,0-3,4.

По доверенности