



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **106985** (13) **C2**
(51) МПК (2014.01)

A61K 31/495 (2006.01)

A61K 9/08 (2006.01)

A61P 25/00

A61P 25/22 (2006.01)

A61P 25/24 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки: а 2011 13335	(72) Винахідник(и): Треппендахль Свенн (ДК), Лопес де Дієго Хейді (ДК)
(22) Дата подання заявки: 16.04.2010	(73) Власник(и): Х. ЛУННБЕК А/С, Ottiliavej 9, DK-2500 Valby, Denmark (DK)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 10.11.2014	(74) Представник: Войтенко Олександр Петрович, реєстр. №23
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: РА 200900531	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2007/144005 A1, 21.12.2007 WO 2008/113359 A2, 25.09.2008 WO 2008/113358 A1, 25.09.2008 WO 2007/144006 A1, 21.12.2007 WO 03/029232 A1, 10.04.2003
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 24.04.2009	
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: ДК	
(41) Публікація відомостей про заявку: 26.12.2011, Бюл.№ 24	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.11.2014, Бюл.№ 21	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: РСТ/ДК2010/050084, 16.04.2010	

(54) РІДКІ СКЛАДИ СОЛЕЙ 1-[2-(2,4-ДИМЕТИЛФЕНІЛСУЛЬФАНІЛ)ФЕНІЛ]ПІПЕРАЗИНУ

(57) Реферат:

Запропоновані рідкі складі солей приєднання молочної кислоти 1-[2-(2,4-диметил-фенілсульфаніл)феніл]піперазину.

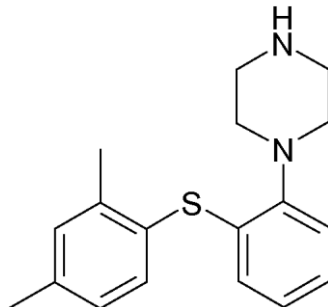
UA 106985 C2

Галузь техніки, до якої відноситься винахід

Цей винахід відноситься до рідких фармацевтичних складів 1-[2-(2,4-диметилфенілсульфаніл)феніл]піперазину.

Попередній рівень техніки

- 5 Сполуку 1-[2-(2,4-диметилфенілсульфаніл)феніл]піперазин (сполуку I) описано у WO 03/029232 як вільну основу. Сполука I має молекулярну структуру, представлену нижче.



Різні фармацевтично прийнятні кислотно-адитивні солі сполуки I описані у WO 2007/144005, включаючи сіль приєднання молочної кислоти.

- 10 Показано, що сполука I інгібує транспортер серотоніну (WO 03/029232) і ефективна при лікуванні афективних розладів, наприклад депресії і тривоги. Крім того, сполука I виявляє антагонізм до 5-HT₃ і агонізм до 5-HT_{1A}, що дозволяє припустити, що ця сполука ефективна, наприклад, при лікуванні когнітивних порушень у депресивних пацієнтів і при лікуванні болю і залишкових симптомів після депресії (WO 2007/144005 і WO 2008/ 113359).

- 15 Проведені із сполукою I експерименти *in vitro* і *in vivo*, що описують рецепторну ефективність і фармакологію захворювання, наведені в WO 03/029232, WO 2007/1144005 і WO 2008/113359.

- Сполуку I було випробувано в клінічних дослідженнях з використанням шкали HAM-D (шкали Гамільтона для оцінки депресії) як засобу для встановлення клінічного результату; подробиці дивись у WO 2008/113359. Шкалу HAM-D можна використовувати для оцінки тяжкості депресії у пацієнтів за допомогою анкети з 24 пунктів. Згідно з результатами клінічних досліджень сполука I особливо ефективна при лікуванні депресії з порушенням сну і з пов'язаними з сексуальною сферою небажаними явищами (WO 2008/113359).

- Для багатьох фармацевтичних сполук переважним способом введення є пероральне введення пігулки, капсули, пілюлі або схожих форм, призначених для ковтання. Проте, у деяких пацієнтів, наприклад, у літніх людей і дітей, можуть спостерігатися труднощі з ковтанням, і рідкі розчини можуть бути більш відповідною альтернативою, що дозволяє уникнути необхідності ковтання пігулок, капсул, пілюль тощо. Рідкий розчин також надає можливість гнучкого режиму дозування. Для обмеження об'єму розчину необхідно мати високу концентрацію активного інгредієнта в розчині, що, у свою чергу, вимагає високої розчинності активного інгредієнта.

- 30 Цей винахід відноситься до рідких складів сполуки I.

Суть винаходу

- Автори цього винаходу несподівано виявили, що сіль приєднання L-молочної кислоти (=L-лактат), сіль приєднання D-молочної кислоти (=D-лактат) і сіль приєднання DL-молочної кислоти (=DL-лактат) 1-[2-(2,4-диметилфенілсульфаніл)феніл]піперазину є високорозчинними. Таким чином, цей винахід відноситься до рідкого складу, який містить сіль приєднання L-молочної кислоти, сіль приєднання D-молочної кислоти і/або сіль приєднання DL-молочної кислоти 1-[2-(2,4-диметилфенілсульфаніл)феніл]піперазину.

В одному з варіантів здійснення цей винахід відноситься до сполуки, яка є сіллю приєднання L-молочної кислоти 1-[2-(2,4-диметилфенілсульфаніл)феніл]піперазину.

- 40 В одному з варіантів здійснення цей винахід відноситься до сполуки, яка є сіллю приєднання D-молочної кислоти 1-[2-(2,4-диметилфенілсульфаніл)феніл]піперазину.

В одному з варіантів здійснення цей винахід відноситься до способу лікування, де вказаний спосіб включає введення рідкого складу цього винаходу пацієнтові, що потребує цього.

- 45 В одному з варіантів здійснення цей винахід відноситься до застосування солі цього винаходу для виробництва рідкої фармацевтичної композиції для лікування певних захворювань.

В одному з варіантів здійснення цей винахід відноситься до солі цього винаходу для використання в лікуванні певних захворювань, де вказані солі представлені у формі рідких складів.

- 50 В одному з варіантів здійснення цей винахід відноситься до контейнера, який містить рідкий

склад цього винаходу, де вказаний контейнер обладнаний краплинним пристроєм.

Фігури

Фіг. 1: XRPD ангідрату 1 L-лактату (AH1)

Фіг. 2: XRPD моногідрату 1 L-лактату (MH1)

5 Фіг. 3: XRPD моногідрату 2 L-лактату (MH2)

Фіг. 4: XRPD альфа-форми DL-лактату (α)

Фіг. 5: XRPD бета-форми DL-лактату (β)

Фіг. 6: XRPD моногідрату DL-лактату (MH), з вмістом α -форми

Фіг. 7: XRPD гамма-форми DL-лактату (γ), з вмістом α -форми.

10 Докладний опис винаходу

Всі склади, до яких відноситься цей винахід, є фармацевтичними композиціями.

Характеристики кристалічної основи і раніше відомих солей 1-[2-(2,4-диметилфенілсульфаніл)феніл]піперазину описані в WO 2008/113359. Розчинність у воді цих солей представлена в таблиці 2. У таблиці 1 представлені значення відбиттів XRPD, температур плавлення і розчинності солей цього винаходу. Як показують дані, представлені в таблицях 1 і 2, β -форма солі приєднання DL-молочної кислоти і форма MH2 солі приєднання L-молочної кислоти мають виключно високу розчинність. Таким чином, ці форми солі можуть бути відповідними для застосування в рідких складах, що містять 1-[2-(2,4-диметилфенілсульфаніл)феніл]піперазин. Згідно з таблицею 2, мезилатна сіль також демонструє виключно високу розчинність. Проте при застосуванні метансульфонової кислоти (мезилату) у поєднанні із спиртовими розчинниками для отримання фармацевтичних композицій існує ризик отримання алкілмезилатних домішок, які можуть бути генотоксичними (Mutat. Res. 581 (2005) 23-34; Eur. J. Pharm. Sci. 28 (2006) 1-6). Таким чином, для застосування у фармацевтичних композиціях солі молочної кислоти більш переважні, ніж мезилатні солі.

25 Для зручності сіль приєднання L-молочної кислоти, сіль приєднання D-молочної кислоти і сіль приєднання DL-молочної кислоти 1-[2-(2,4-диметилфенілсульфаніл)-феніл]піперазину відносять до солей цього винаходу. Як сіль приєднання L-молочної кислоти, так і сіль приєднання DL-молочної кислоти існують в декількох поліморфних формах, як показано в прикладах. Спеціально згадана β -форма солі приєднання DL-молочної кислоти як сіль цього винаходу. Для стислості солі приєднання молочної кислоти також називають лактатами або солями молочної кислоти.

Поліморфні форми характеризують відповідними відбиттями XRPD, переліченими в таблиці 1 і представленими на фіг. 1-7.

35 У контексті цього винаходу форма AH1 солі L-молочної кислоти указує на форму ангідрату, яка характеризується відбиттями XRPD при 4,65, 10,96 і 13,97 ($^{\circ}2\theta$), і також охарактеризована на фіг. 1.

У контексті цього винаходу форма MH1 солі L-молочної кислоти указує на першу форму моногідрату, яка характеризується відбиттями XRPD при 4,36, 8,73, 11,18, 11,81, 12,78 і 13,11 ($^{\circ}2\theta$), і також охарактеризована на фіг. 2.

40 У контексті цього винаходу форма MH2 солі L-молочної кислоти указує на другу форму моногідрату, яка характеризується відбиттями XRPD при 5,33, 9,75, 10,10, 14,44 і 14,63 ($^{\circ}2\theta$), і також охарактеризована на фіг. 3.

У контексті цього винаходу α -форма солі DL-молочної кислоти указує на першу поліморфну модифікацію, яка характеризується відбиттями XRPD при 6,67, 8,33, 9,44, 11,82 і 15,35 ($^{\circ}2\theta$), і також охарактеризована на фіг. 4.

45 У контексті цього винаходу β -форма солі DL-молочної кислоти указує на другу поліморфну модифікацію, яка характеризується відбиттями XRPD при 6,01, 10,10, 10,32, 12,06, 12,84, 13,08 і 13,58 ($^{\circ}2\theta$), і також охарактеризована на фіг. 5.

У контексті цього винаходу форма MH солі DL-молочної кислоти указує на форму моногідрату, яка характеризується відбиттями XRPD при 4,37, 8,73, 11,14, 11,78, 12,75 і 13,11 ($^{\circ}2\theta$), і також охарактеризована на фіг. 6.

У контексті цього винаходу γ -форма солі DL-молочної кислоти указує на третю поліморфну модифікацію, яка характеризується відбиттями XRPD при 4,63, 10,94, 11,65 і 13,93 ($^{\circ}2\theta$), і також охарактеризована на фіг. 7.

55 Молочна кислота також відома як 2-гідроксипропіонова кислота, і вона утворює кислотно-адитивну сіль з 1-[2-(2,4-диметилфенілсульфаніл)феніл]піперазином в співвідношенні 1:1, яку використовують в цьому винаході.

1-[2-(2,4-диметилфенілсульфаніл)феніл]піперазин можна отримувати за способами, розкритими в WO 03/029232 і WO 2007/144005. Приклади розкривають конкретні способи отримання солей цього винаходу. Стисло, форму AH1 L-лактату і α -форму DL-лактату можна

отримувати додаванням L-молочної кислоти або DL-молочної кислоти, відповідно, до 1-[2-(2,4-диметилфенілсульфаніл)феніл]піперазину або навпаки у відповідному безводному органічному розчиннику, такому як етилацетат, з подальшим осадженням, де осадження можна проводити, наприклад, шляхом охолодження, видалення розчинника, додаванням іншого безводного розчинника або поєднанням цих способів.

Форму MH1 L-лактату отримують безпосередньо, піддаючи форму AN1 L-лактату дії високої відносної вологості. Форма MH2 L-лактату є стійкішою формою моногідратів L-лактатів, і її отримують додаванням 1 мл води до 100 мг форми MH1 L-лактату. Розчинність у воді форми MH2 L-лактату становить 26 мг/мл. β-форму DL-лактату отримують з суспензії α-форми DL-лактату у воді. β-форма є стійкішою поліморфною модифікацією DL-лактату, і вона має розчинність, що становить 8 мг/мл. Форму MH DL-лактату отримують, піддаючи α-форму DL-лактату дії високої відносної вологості. γ-форму DL-лактату отримують нагріванням форми MH1 DL-лактату. Скрізь у цьому документі (якщо не вказано інше) вказівка концентрації солі цього винаходу, наприклад 5 мг/мл, вказує на концентрацію, еквівалентну вказаній кількості вільної основи, наприклад, 5 мг/мл.

Автори цього винаходу виявили, що присутність молочної кислоти в складах цього винаходу збільшує розчинність солей цього винаходу. Присутність молочної кислоти у формі D-, L- або DL-молочної кислоти може збільшувати розчинність солей цього винаходу до 20-25 мг/мл.

Отримували тільки солі L-молочної кислоти і DL-молочної кислоти; проте 1-[2-(2,4-диметилфенілсульфаніл)феніл]піперазин не є хіральним, а L-лактат і D-лактат являють собою енантіомери, і, таким чином, D-лактат існує (як дзеркальне відбиття) в таких же кристалічних формах і має такі ж характеристики XRPD, температури плавлення і розчинність, як і L-лактат. Рентгенівські порошкові дифрактограми (XRPD) для різних форм солі L-молочної кислоти і солі DL-молочної кислоти представлені на фіг. 1-7.

Рідкі складки можуть бути призначені для перорального або парентерального введення. Рідкі складки для парентерального введення, що включають інфузійні розчини, за багатьма характеристиками схожі з іншими рідкими складами, але додатково характеризуються стерильністю і ізотонічністю.

Рідкий пероральний склад цього винаходу може бути представлений у формі сиропу, еліксиру, перорального розчину, суспензії або концентрованого перорального складу. Перевага цих форм введення полягає в тому, що пацієнтові не потрібно ковтати тверду форму, що може бути важким, зокрема для літніх людей, дітей або пацієнтів з травмами рота або горла.

Сиропи і еліксири, як правило, є підсолодженими рідинками із смаковими добавками, що містять активний фармацевтичний інгредієнт. Сиропи, як правило, мають вищий вміст цукру, а еліксири часто також містять спирт. Пероральним розчином є розчин активного інгредієнта. Суспензія є двофазною системою, що містить тверді частинки, дисперговані в рідині. Введення сиропів, еліксирів, пероральних розчинів і суспензій, як правило, має на увазі споживання відносно великих об'ємів води, тобто 10-50 мл.

Навпаки, концентровані пероральні складки цього винаходу вводять пацієнтові, відмірюючи заздалегідь встановлений об'єм вказаного складу з відповідного розподільного пристрою і додаючи отриманий об'єм в стакан рідини (води, соку тощо), з якого пацієнт випиває цю рідину. Для зручності відмірюють малий об'єм рідини, наприклад, менше ніж 2 мл, такий як менше ніж 1 мл, такий як менше ніж 0,5 мл. Як приклад такого складу регулюючий орган Великої Британії, Агентство з регулювання лікарських засобів і виробів медичного призначення (MHRA), ухвалило концентрований пероральний склад, який містить антидепресант циталопрам з концентрацією 40 мг/мл.

У конкретному варіанті здійснення концентрований пероральний склад цього винаходу вводять пацієнтові, відмірюючи заздалегідь встановлену кількість крапель вказаного складу з відповідного розподільного пристрою, наприклад, контейнера з краплинним пристроєм, додаючи краплі в стакан рідини (води, соку тощо), з якого пацієнт випиває цю рідину. У цьому контексті цим краплинним пристроєм є пристрій, приєднаний до контейнера, внаслідок чого рідинка, що знаходиться у цьому контейнері, може бути розподілена з цього контейнера у вигляді окремих крапель.

Попередні результати показали, що концентровані пероральні складки цього винаходу виявляють нестабільність при дії світла. Для вирішення цієї потенційної проблеми склад можна зберігати, захищаючи від дії світла, наприклад, в непрозорому контейнері або в контейнері, захищеному коробкою від дії світла.

Концентрацію солі цього винаходу в концентрованих пероральних складах визначають за кількістю крапель (або за об'ємом), що бажано отримати, і кількістю солі, яку необхідно ввести. Як правило, вважають, що кількість у приблизно 5-20 крапель є оптимальним компромісом між

безпекою/ефективністю лікування, з одного боку, і зручністю, з іншого боку. Якщо концентрація солей цього винаходу дуже висока, тобто якщо необхідно відмірювати тільки невелику кількість крапель, тоді безпека або ефективність лікування можуть опинитися під загрозою. При невеликій кількості крапель одна або дві зайві або недостатні краплі, ніж необхідна кількість крапель, значно збільшують невизначеність дози, що надається. З іншого боку, якщо концентрація солей цього винаходу дуже низька, кількість відмірюваних крапель дуже велика, що незручно для пацієнта або особи, що доглядає його.

При добовій дозі, що становить 2,5 мг, може бути оптимальним застосування концентрованого перорального складу з концентрацією, що становить 2,5 мг активного інгредієнта на мл. Концентрація, що становить 2,5 мг на мл і кількість крапель, що становить 20 крапель/мл, дозволяє вводити 20 крапель для дози, що становить 2,5 мг.

При добовій дозі, що становить 2,5 мг, може бути оптимальним застосування концентрованого перорального складу з концентрацією, що становить 5 мг активного інгредієнта на мл. Концентрація, що становить 5 мг на мл, і кількість крапель, що становить 20 крапель/мл, дозволяє вводити 10 крапель для дози, що становить 2,5 мг.

При добовій дозі, що становить 2,5 мг, може бути оптимальним застосування концентрованого перорального складу з концентрацією, що становить 10 мг активного інгредієнта на мл. Концентрація, що становить 10 мг на мл, і кількість крапель, що становить 20 крапель/мл, дозволяє вводити 5 крапель для дози, що становить 2,5 мг.

При добовій дозі, що становить 5 мг, може бути оптимальним застосування концентрованого перорального складу з концентрацією, що становить 5 мг активного інгредієнта на мл. Концентрація, що становить 5 мг на мл, і кількість крапель, що становить 20 крапель/мл, дозволяє вводити 20 крапель для дози, що становить 5 мг.

При добовій дозі, що становить 5 мг, може бути оптимальним застосування концентрованого перорального складу з концентрацією, що становить 10 мг активного інгредієнта на мл. Концентрація, що становить 10 мг на мл, і кількість крапель, що становить 20 крапель/мл, дозволяє вводити 10 крапель для дози, що становить 5 мг.

При добовій дозі, що становить 5 мг, може бути оптимальним застосування концентрованого перорального складу з концентрацією, що становить 20 мг активного інгредієнта на мл. Концентрація, що становить 20 мг на мл, і кількість крапель, що становить 20 крапель/мл, дозволяє вводити 5 крапель для дози, що становить 5 мг.

При добовій дозі, що становить 10 мг, може бути оптимальним застосування концентрованого перорального складу з концентрацією, що становить 10 мг активного інгредієнта на мл. Концентрація, що становить 10 мг на мл, і кількість крапель, що становить 20 крапель/мл, дозволяє вводити 20 крапель для дози, що становить 10 мг.

При добовій дозі, що становить 10 мг, може бути оптимальним застосування концентрованого перорального складу з концентрацією, що становить 20 мг активного інгредієнта на мл. Концентрація, що становить 20 мг на мл, і кількість крапель, що становить 20 крапель/мл, дозволяє вводити 10 крапель для дози, що становить 10 мг.

При добовій дозі, що становить 20 мг, може бути оптимальним застосування концентрованого перорального складу з концентрацією, що становить 20 мг активного інгредієнта на мл. Концентрація, що становить 20 мг на мл, і кількість крапель, що становить 20 крапель/мл, дозволяє вводити 20 крапель для дози, що становить 20 мг.

Таким чином, в одному з варіантів здійснення концентровані пероральні склади цього винаходу містять приблизно 2,5-20 мг/мл солі цього винаходу. Конкретні приклади включають приблизно 5-20 мг/мл, приблизно 5-15 мг/мл, приблизно 5-10 мг/мл і приблизно 2,5, 5, 7,5, 10, 15 або 20 мг/мл.

В одному з варіантів здійснення концентрований пероральний склад цього винаходу містить принаймні 2,5 мг/мл солі цього винаходу.

В одному з варіантів здійснення концентрований пероральний склад цього винаходу містить принаймні 5 мг/мл солі цього винаходу.

В одному з варіантів здійснення концентрований пероральний склад цього винаходу містить принаймні 10 мг/мл солі цього винаходу.

В одному з варіантів здійснення концентрований пероральний склад цього винаходу містить принаймні 20 мг/мл солі цього винаходу.

На додаток до солі цього винаходу пероральний склад цього винаходу і, зокрема, концентровані пероральні склади можуть містити розчинники, буфери, поверхнево-активні речовини, модифікатори поверхневого натягу, модифікатори в'язкості, консерванти, антиоксиданти, барвники, речовини, що маскують смак, ароматизатори тощо.

Приклади розчинників включають воду і інші розчинники, які змішуються з водою або

солюбілізаторами і підходять для перорального введення. Приклади відповідних розчинників включають етанол, пропіленгліколь, гліцерин, поліетиленгліколі, поллоксамери, сорбіт і бензиловий спирт. Розчинність у воді активного інгредієнта можна далі підвищувати шляхом додавання до розчину фармацевтично прийнятного сорозчинника, циклодекстрину або його похідних.

Для підтримки рН складу в межах оптимальних значень рН можна використовувати буферну систему. Буферна система є сумішшю відповідних кількостей слабкої кислоти, такої як оцтова, фосфорна, бурштинова, винна, молочна або лимонна кислота, і її зв'язаної основи. Оптимальна буферна система має достатню здатність підтримувати рН в бажаних межах при розбавленні її нейтральним, слабкокислим або слабколужним напоєм.

Поверхнево-активними речовинами є речовини, що підвищують розчинність недостатньо розчинних у водному середовищі активних сполук, як правило, з формуванням міцел. Переважно вживана поверхнево-активна речовина має бути неіонною для зменшення токсичності. Високі концентрації поверхнево-активних речовин можна застосовувати для забезпечення розбавлення під час введення без осадження. Приклади поверхнево-активних речовин включають твіни, спани і моно- і дигліцериди.

Модифікатори поверхневого натягу можна включати для приведення у відповідність кількості крапель для концентрованих пероральних складів. Приклади модифікаторів поверхневого натягу включають етанол, який зменшує поверхнєве натяг і збільшує кількість крапель.

Модифікатори в'язкості можна включати для регулювання швидкості утворення крапель для концентрованого перорального складу. Швидкість утворення крапель для складу, що відмірюється окремими краплями з контейнера, забезпеченого краплинним пристроєм, переважно не повинна перевищувати 2 краплі за секунду. Приклади модифікаторів в'язкості включають етанол, гідроксіетилцелюлозу, натрій карбоксиметилцелюлозу, метилцелюлозу, полівініловий спирт, полівінілпіролідон, поліетиленгліколь і гліцерин.

Консерванти можна додавати для запобігання зростанню мікроорганізмів, таких як бактерії, дріжджі і гриби, в неодноразово вживаних рідких складах. Відповідні консерванти мають бути фармацевтично прийнятними, фізико-хімічно стійкими і ефективними в бажаному діапазоні значень рН. Приклади консервантів включають етанол, бензойну кислоту, сорбінову кислоту, метилпарабен, пропілпарабен і бензиловий спирт.

Лікарська речовина, як правило, більш чутлива до хімічної деградації в розчиненій формі, ніж в твердій формі; таким чином, може виникати необхідність включення антиоксиданту в рідкий склад. Приклади антиоксидантів включають пропілгалат, аскорбілпальмітат, аскорбінову кислоту, сульфат натрію, лимонну кислоту і ЕДТА.

Барвники можна застосовувати в деяких складах для надання продукту однорідного зовнішнього вигляду. Крім того, деякі активні інгредієнти можуть бути дуже чутливими до світла, і може виникати необхідність додавання барвників до краплинних складів для захисту їх від світла і для забезпечення їх стабільності. Відповідні барвники включають, наприклад, тартазин і жовтий захід.

Підсолоджувачі можуть маскувати неприємний смак, пов'язаний з деякими складами, або забезпечувати бажаний смак. Приклади підсолоджувачів включають сахарин, натрієву сіль сахарину, глюкозу, сорбіт, гліцерин, ацесульфам калію і неогесперидин дигідроалкон. Смак можна далі покращувати шляхом додавання однієї або декількох смакових добавок. Відповідні смакові добавки включають фруктові смаки, такі як вишня, малина, чорна смородина, лимон або суниця або інші смаки, такі як лікер, аніс, м'ята, карамель тощо. Конкретні приклади концентрованих пероральних складів солей приєднання молочної кислоти сполуки I, які можна вводити із застосуванням краплинного пристрою, наведені нижче. Додаткові приклади наведені в розділі "Приклади". Під активною сполукою розуміють DL-лактат, L-лактат або D-лактат сполуки I. 1 % форми вільної основи сполуки I відповідає 1,3 % активної сполуки. 2 % форми вільної основи сполуки I відповідає 2,6 % активної сполуки. Приклади призначені тільки для ілюстрації цього винаходу і не повинні розглядатися як обмежувальні.

0,33 % активної сполуки

0,08 % метилпарагідроксибензоату

0,02 % пропілпарагідроксибензоату

0,2 % гідроксіетилцелюлози

Вода в кількості, достатній для розведення до 100 %

0,65 % активної сполуки

5 % гідроксипропіл-бетациклодекстрину

0,02 % пропілгалату

0,2 % сорбінової кислоти
 Вода в кількості, достатній для розведення до 100 %
 1,3 % активної сполуки
 0,1 % гідроксіетилцелюлози
 5 Вода в кількості, достатній для розведення до 100 %
 2,6 % активної сполуки
 10 % гідроксилпропіл-бетациклодекстрину
 Вода в кількості, достатній для розведення до 100 %.

10 Фармакологічний профіль сполуки I розкритий в WO 03/029232, WO 2007/144005 і WO 2008/113359. Сτισло, сполука I являє собою інгібітор транспортера серотоніну, антагоніст рецепторів 5-HT₃ і агоніст рецепторів 5-HT_{1A}. Сполука I викликає збільшення позаклітинних рівнів серотоніну, норадреналіну, дофаміну і ацетилхоліну в мозку у щурів [Moore et al., Eur. Neuropsychopharmacol., 18, supp 4, s321, 2008]. Заявка WO 2008/113359 також розкриває результати клінічних випробувань пацієнтів з депресією з відповідною сіллю приєднання HBr, які показують несподівано низький рівень сну і пов'язані з сексуальною сферою небажані явища.

20 На основі цього очікується, що солі цього винаходу будуть ефективними при лікуванні порушень настрою, таких як великий депресивний розлад, генералізований тривожний розлад, панічний розлад, посттравматичний стресовий розлад і депресія, що асоціюється з тривогою, тобто одночасний прояв депресії і тривоги. Очікується, що дія на рівні позаклітинного ацетилхоліну обумовлює вплив на когнітивну діяльність, див. застосування інгібіторів ацетилхолінестерази при лікуванні хвороби Альцгеймера. Таким чином, солі цього винаходу також можна використовувати при лікуванні депресії, що асоціюється з когнітивними порушеннями і хворобою Альцгеймера.

25 Частина пацієнтів з великим депресивним розладом реагує на лікування, наприклад, селективними інгібіторами транспорту серотоніну, демонструючи поліпшення за клінічно релевантними шкалами, такими як HAMO або MADRS, проте при цьому зберігаються інші симптоми, такі як симптоми когнітивних порушень і/або порушень сну. У контексті цього винаходу цих пацієнтів відносять до страждаючих від депресії із залишковими симптомами.
 30 Очікується, що солі цього винаходу будуть корисними при лікуванні таких пацієнтів.

Доклінічні дані, представлені, наприклад, у WO 2008/113359, підтримують думку про те, що сполуку I можна застосовувати при лікуванні болю. В одному з варіантів здійснення біль являє собою або є болем, асоційованим з хронічним болем, що включає фантомний біль в ампутованій кінцівці, невропатичний біль, діабетичну невропатію, постгерпетичну невралгію (PHN), синдром каналу зап'ястка (CTS), невропатію при ВІЧ, рефлекторну симпатичну дистрофію (комплексний регіональний больовий синдром) (CPRS), невралгію трійчастого нерва, tic douloureux (хворобливий тик), біль при хірургічному втручанні (наприклад, болезаспокійливі засоби після операції), діабетичну ангіопатію, резистентність капілярів, діабетичні симптоми, що асоціюються з інсуліном, біль, що асоціюється з менструаціями, біль, що асоціюється з раком, зубний біль, головний біль, мігрень, головний біль напруги, тригемінальну невралгію, скронево-нижньощелепний синдром, міофасціальний біль, пошкодження м'язів, синдром фіброміалгії, біль в кістках і суглобах (остеоартрит), ревматоїдний артрит, ревматоїдний артрит і набряк, що виникає в результаті травми, пов'язаної з опіками, розтягуванням або переломом кістки, біль, викликаний остеоартритом, остеопорозом, метастазами в кістці, або за невідомих причин, подагру, фіброзит, міофасціальний біль, компресійний синдром верхньої апертури грудної клітки, хребетний біль у верхній або нижній частині хребта (де хребетний біль виникає в результаті систематичного, місцевого або первинного захворювання хребта (радикулопатія)), тазовий біль, кардіальний грудний біль, некардіальний грудний біль, біль, що асоціюється з пошкодженням спинного мозку (SCI), центральний постінсультний біль, ракову невропатію, біль при СНІД, біль при серповидно-клітинній анемії або геріатричний біль. В одному з варіантів здійснення біль викликаний синдромом подразненої товстої кишки (IBS).

На основі фармакологічного профілю також очікується, що солі цього винаходу можуть бути корисними при лікуванні порушень харчової поведінки, таких як ожиріння, компульсивне переїдання, анорексія і невротична булімія, і зловживання різними речовинами, такими як спирт, нікотин і лікарські засоби.

55 У зв'язку з цим в одному з варіантів здійснення цей винахід відноситься до способу лікування захворювання, вибраного з групи, що включає розлади настрою; великий депресивний розлад; генералізований тривожний розлад; панічний розлад; посттравматичний стресовий розлад; депресію, що асоціюється з когнітивними порушеннями, хворобою
 60 Альцгеймера або тривогою; депресію із залишковими симптомами; хронічний біль; порушення

харчової поведінки або зловживання; причому вказаний спосіб включає введення терапевтично ефективної кількості рідкого складу цього винаходу пацієнтові, що потребує цього.

У зв'язку з дуже низькою кількістю небажаних явищ при лікуванні 1-[2-(2,4-диметилфенілсульфаніл)феніл]піперазином рідкий склад цього винаходу може також бути корисним як терапія другого ряду для пацієнтів, які не можуть застосовувати інші лікарські засоби, такі як інші антидепресанти, такі як селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (SSRI), селективні інгібітори зворотного захоплення норадреналіну (NRI), інгібітори зворотного захоплення норадреналіну/серотоніну (SNRI) або трициклічні антидепресанти (TCA) із-за небажаних явищ, пов'язаних зі сном або сексуальною сферою. У даному варіанті здійснення пацієнт, що підлягає лікуванню, раніше отримував інший лікарський засіб (або все ще продовжує отримувати його), застосування якого припинили або скоротили (або повинні були припинити або скоротити) внаслідок небажаних явищ, пов'язаних зі сном або сексуальною сферою. В одному з варіантів здійснення вказаним рідким складом є концентрований пероральний склад.

В одному з варіантів здійснення пацієнтові, що підлягає лікуванню, був поставлений діагноз захворювання, від якого лікували вказаного пацієнта.

Типова доза перорального складу знаходиться в діапазоні від приблизно 0,01 до приблизно 5 мг/кг маси тіла на добу, переважно від приблизно 0,01 до приблизно 1 мг/кг маси тіла на добу, яку вводять однією або декількома дозами, наприклад від 1 до 3 доз. Точна доза залежить від частоти і способу введення, статі, віку, маси тіла і загального стану пацієнта, походження і тяжкості стану, що підлягає лікуванню, і будь-яких супутніх захворювань, що підлягають лікуванню, і інших чинників, очевидних для фахівців в даній галузі.

Типова доза перорального складу для дорослих знаходиться в діапазоні 0,5-50 мг/добу солі цього винаходу, наприклад, 1-10 мг/добу. Як правило, цього досягають введенням 0,5-50 мг, наприклад, 0,5, 1, 2,5, 5, 10, 15, 20, 25, 30 або 40 мг солі цього винаходу один раз або двічі на добу. У разі лікування дітей дозу можна зменшувати згідно з віком і/або масою тіла.

Як застосовується в цьому описі, термін "терапевтично ефективна кількість" сполуки означає кількість, достатню для усунення, пом'якшення або часткового пригнічення клінічних проявів вказаного захворювання і його ускладнень при терапевтичній дії, що включає введення вказаної сполуки. Кількість, достатню для забезпечення цього, визначають як "терапевтично ефективна кількість". Цей термін також включає кількості, достатні для усунення, пом'якшення або часткового пригнічення клінічних проявів вказаного захворювання і його ускладнень при терапевтичній дії, що включає введення вказаної сполуки. Ефективні кількості для кожної мети залежать від тяжкості захворювання або пошкодження, а також від маси тіла і загального стану пацієнта. Ясно, що визначення відповідної дози можна проводити із застосуванням рутинних досліджень, шляхом створення матриці значень і перевірки різних точок цієї матриці, що входить в звичайні навички навченого лікаря.

Як застосовується в цьому описі, терміни "лікування" і "лікувати" означають ведення пацієнта і догляд за ним з метою боротьби із станом, таким як захворювання або порушення. Термін повинен включати повний спектр способів лікування для даного стану, від якого страждає пацієнт, таких як введення активної сполуки для пом'якшення симптомів або ускладнень, для затримки розвитку захворювання, порушення або стану, для пом'якшення або полегшення симптомів і ускладнень і/або для лікування або усунення захворювання, розладу або стану, а також для профілактики стану, де "профілактика" має на увазі ведення пацієнта і догляд за ним з метою боротьби із захворюванням, патологічним станом або розладом, і де вказана профілактика включає введення активної сполуки, для запобігання появі симптомів або ускладнень. При цьому профілактичний (превентивний) і терапевтичний (лікувальний) підходи в лікуванні є двома окремими аспектами цього винаходу. Пацієнт, що підлягає лікуванню, є переважно ссавцем, зокрема людиною.

В одному з варіантів здійснення, винахід відноситься до застосування солі цього винаходу для виробництва рідкого складу для лікування захворювання, вибраного з групи, що включає розлади настрою; великий депресивний розлад; генералізований тривожний розлад; панічний розлад; посттравматичний стресовий розлад; депресію, що асоціюється з когнітивними порушеннями, хворобою Альцгеймера або тривогою; депресію із залишковими симптомами; хронічний біль; порушення харчової поведінки або зловживання.

В одному з варіантів здійснення вказана сіль вибрана з β -форми солі DL-молочної кислоти і форми MH2 солі L-молочної кислоти.

В одному з варіантів здійснення вказаним рідким складом є концентрований пероральний склад.

В одному з варіантів здійснення цей винахід відноситься до солі цього винаходу для

використання при лікуванні захворювання, вибраного з групи, що включає розлади настрою; великий депресивний розлад; генералізований тривожний розлад; панічний розлад; посттравматичний стресовий розлад; депресію, що асоціюється з когнітивними порушеннями, хворобою Альцгеймера або тривогою; депресію із залишковими симптомами; хронічний біль;

5 порушення харчової поведінки або зловживання, де вказана сіль є рідким складом.

В одному з варіантів здійснення вказана сіль вибрана з солі DL-молочної кислоти і солі L-молочної кислоти.

В одному з варіантів здійснення вказаним рідким складом є концентрований пероральний склад.

10 В одному з варіантів здійснення цей винахід відноситься до рідкого складу, що включає сіль 1-[2-(2,4-диметилфенілсульфаніл)феніл]піперазину, вибрану із солі приєднання DL-молочної кислоти, солі приєднання L-молочної кислоти і/або солі приєднання D-молочної кислоти. Зокрема, вказаним рідким складом є концентрований пероральний склад.

15 В одному з варіантів здійснення цей винахід відноситься до сполуки, яка є сіллю приєднання L-молочної кислоти 1-[2-(2,4-диметилфенілсульфаніл)феніл]піперазину. Особливо згадується форма MH₂.

20 В одному з варіантів здійснення цей винахід відноситься до сполуки, яка є сіллю приєднання L-молочної кислоти 1-[2-(2,4-диметилфенілсульфаніл)феніл]піперазину з відбиттями XRPD при приблизно 5,33, 9,75, 10,10, 14,44 і 14,63 (°2θ), наприклад, з картиною XRPD, представленою на фіг. 3.

В одному з варіантів здійснення цей винахід відноситься до сполуки, яка є сіллю приєднання D-молочної кислоти 1-[2-(2,4-диметилфенілсульфаніл)феніл]піперазину.

25 В одному з варіантів здійснення цей винахід відноситься до сполуки, яка являє собою β-форму солі приєднання DL-молочної кислоти з відбиттями XRPD при приблизно 6,01, 10,10, 10,32, 12,06, 12,84, 13,08, 13,58 (°2θ), наприклад, з картиною XRPD, представленою на фіг. 5.

30 Солі цього винаходу можна вводити окремо або у комбінації з іншою терапевтично активною сполукою, при цьому дві такі сполуки можуть вводитися або одночасно, або послідовно. Приклади терапевтично активних сполук, які можна з перевагою комбінувати із солями цього винаходу, включають седативні або снодійні засоби, такі як бензодіазепіни; протисудомні засоби, такі як ламотригін, вальпроєва кислота, топірамат, габапентин, карбамазепін; стабілізатори настрою, такі як літій; дофамінергічні лікарські засоби, такі як агоністи дофаміну і ліводопа; лікарські засоби для лікування синдрому дефіциту уваги і гіперактивності (ADHD), такі як атомоксетин; психостимулятори, такі як модафініл, кетамін, метилфенідат і амфетамін; інші антидепресанти, такі як міртазапін, міансерин і бупропріон; гормони, такі як Т3, естроген, DHEA (дигідроепіандростерон) і тестостерон; атипові антипсихотичні засоби, такі як оланзапін і арипіпразол; типові антипсихотичні засоби, такі як галоперидол; лікарські засоби для лікування хвороби Альцгеймера, такі як інгібітори холінестерази і мемантин, фолат; S-аденозилметіонін; імунотензину II (антагоністи AT₁); інгібітори ACE; статини; і антагоніст альфа₁-адренергічного рецептора, такий як празозин.

40 Всі посилання, включаючи публікації, патентні заявки і патенти, процитовані в цьому описі, включені в цей опис шляхом посилання в повному їх обсязі і в тому ступені, мовби для кожного посилання було вказано окремо і конкретно, що воно включено шляхом посилання і наведено в його повному обсязі в цьому описі (до максимального ступеня, що допускається законом), незалежно від будь-якого окремо наданого включення конкретних документів, зробленого будь-де в цьому описі винаходу.

45 Застосування форм однини і множини (застосування термінів з артиклями "a", "an" і "the") і подібних референтів в контексті опису цього винаходу слід тлумачити як такі, що охоплюють як форму однини, так і форму множини, якщо в цьому описі нема інших вказівок або якщо контекст явно не суперечить цьому. Наприклад, вираз "сполука" слід розуміти як вказівку на різноманітні сполуки цього винаходу або на конкретний описаний аспект, якщо нема інших вказівок.

50 Якщо нема інших вказівок, всі точні значення, представлені в цьому описі, є репрезентативними для відповідних приблизних значень (наприклад, можна вважати, що всі приклади точних значень, представлені відносно конкретного чинника або вимірювання, також відносяться до відповідного приблизного значення, модифікованого за допомогою слова "приблизно", коли це доцільно).

55 В цьому описі винаходу опис будь-якого аспекту або аспекту цього винаходу, зроблений із застосуванням термінів, таких як "що містить", "що має", "що включає" або "що охоплює" щодо елемента або елементів, призначений для підтвердження аналогічного аспекту або аспекту цього винаходу, зробленого із застосуванням термінів "що складається з", "що в основному

складається з" або "що по суті є" щодо даного конкретного елементу або елементів, якщо інше не вказано в даному описі або безсумнівно суперечить контексту (наприклад, композицію, описану в даному винаході, як таку, що містить конкретний елемент, слід розуміти також як опис композиції, що складається з даного елементу, якщо інше не вказано в даному описі або безсумнівно суперечить контексту).

Приклади

Аналіз

Рентгенівські порошкові дифрактограми (XRPD) отримували на рентгенівському дифрактометрі PANalytical X'Pert PRO із застосуванням випромінювання $\text{CuK}\alpha_1$. Зразки вимірювали в режимі на відбиття за шкалою 2θ при 5-40 °C із застосуванням детектора X'celerator. Скрізь в цьому описі дані щодо дифракції наведені з точністю $\pm 0,1$ (° 2θ).

Приклад 1. Форма АН1 1-[2-(2,4-диметилфенілсульфаніл)феніл]піперазину, L-лактат

Основу 1-[2-(2,4-диметилфенілсульфаніл)феніл]піперазину (5,00 г) розчиняли в етилацетаті (50 мл) при 50 °C. Розчин був трохи каламутним, і його профільтрували через паперовий фільтр. У розчин додавали L-(+)-молочну кислоту (1,84 г) і перемішували при кімнатній температурі. Починалося осадження, і суспензію перемішували при кімнатній температурі протягом двох годин, а продукт виділяли фільтруванням. Тверді частинки сушили у вакуумній шафі при 40 °C протягом ночі. Вимірювання розчинності АН1 у воді було неможливим, оскільки при взаємодії з водою ця сполука перетворюється на моногідрат.

Приклад 2. Форма МН1 1-[2-(2,4-диметилфенілсульфаніл)феніл]піперазину, L-лактат

100 мг форми АН1 1-[2-(2,4-диметилфенілсульфаніл)феніл]піперазину, L-лактату, з прикладу 1 залишали у відкритому контейнері в умовах навколишнього середовища (22 °C, відносна вологість (RH) 30 %). Вимірювання розчинності МН1 у воді було неможливим, оскільки у водній суспензії ця сполука перетворюється на МН2.

Приклад 3. Форма МН2 1-[2-(2,4-диметилфенілсульфаніл)феніл]піперазину, L-лактат

До 100 мг форми МН1 1-[2-(2,4-диметилфенілсульфаніл)феніл]піперазину, L-лактату, з прикладу 2 додавали 1 мл води і суміш залишали на ніч. Осад (форму МН2) відфільтрували.

Приклад 4. α -Форма 1-[2-(2,4-диметилфенілсульфаніл)феніл]піперазину, DL-лактат

Основу 1-[2-(2,4-диметилфенілсульфаніл)феніл]піперазину (5,00 г) розчиняли в етилацетаті (50 мл) при 50 °C. Розчин був трохи каламутним, і його профільтрували через паперовий фільтр, після чого він став прозорим. До розчину додавали DL-молочну кислоту (1,68 г) і перемішували при кімнатній температурі. Осадження починалося через дві години. Суспензію перемішували при кімнатній температурі протягом двох годин і продукт відокремлювали фільтруванням. Тверді частинки сушили у вакуумній шафі при 40 °C протягом ночі. Вимірювання розчинності α -форми у воді було неможливим, оскільки ця сполука перетворюється на β -форму у водній суспензії.

Приклад 5. β -Форма 1-[2-(2,4-диметилфенілсульфаніл)феніл]піперазину, DL-лактат

До 100 мг α -форми 1-[2-(2,4-диметилфенілсульфаніл)феніл]піперазину, DL-лактату, з прикладу 4 додавали 1 мл води і суміш залишали на ніч. Осад (β -форму) відфільтрували.

Приклад 6. Форма МН 1-[2-(2,4-диметилфенілсульфаніл)феніл]піперазину, DL-лактат

10 мг α -форми 1-[2-(2,4-диметилфенілсульфаніл)феніл]піперазину, DL-лактату, з прикладу 5 піддавали дії високої відносної вологості (25 °C, 95 %RH) протягом 4 годин. Вимірювання розчинності форми МН у воді було неможливим, оскільки у водній суспензії ця сполука перетворюється на β -форму.

Приклад 7. γ -Форма 1-[2-(2,4-диметилфенілсульфаніл)феніл]піперазину, DL-лактат

10 мг форми МН 1-[2-(2,4-диметилфенілсульфаніл)феніл]піперазину, DL-лактату, з прикладу 6 нагрівали до 50 °C. Вимірювання розчинності γ -форми у воді було неможливим, оскільки у водній суспензії ця сполука перетворюється на β -форму.

Приклад 8. β -Форма 1-[2-(2,4-диметилфенілсульфаніл)феніл]піперазину, DL-лактат

200 г 1-[2-(2,4-диметилфенілсульфаніл)феніл]піперазину, HBr (526 ммоль) перемішували в Me-TNF (3,5 л) і додавали 1M NaOH (1 л). Суспензію перемішували протягом 15 хвилин, після чого всі тверді частинки розчинялися. Розділяли фази, і після фільтрації об'єм фази Me-TNF скорочувався удвічі. Після охолодження до кімнатної температури додавали DL-молочну кислоту (1,5 екв. ~789 ммоль) і в розчин вносили затравку 0,5 % β -форми. Через 5 хвилин починалося осадження, і суспензію залишали перемішуватися при температурі навколишнього середовища протягом ночі. Потім суспензію охолоджували на льоду, фільтрували і промивали 200 мл Me-TNF і сушили протягом ночі у вакуумі при 50 °C.

Таблиця 1

Значення вибраних відбиттів для картин XRPD, температура плавлення і розчинність при кімнатній температурі форм 1-[2-(2,4-диметилфенілсульфаніл)феніл]піперазину, лактату

Сіль	Кристалічна форма	Вибрані відбиття XRPD ($^{\circ}2\theta$)	Температура плавлення ($^{\circ}\text{C}$)	Розчинність (мг основи/мл)
L-лактат	АН1	4,65, 10,96, 13,97	~140	нз
L-лактат	МН1	4,36, 8,73, 11,18, 11,81, 12,78, 13,11	нз	нз (>26)
L-лактат	МН2	5,33, 9,75, 10,10, 14,44, 14,63	нз	26 (pH=5,2)
DL-лактат	α	6,67, 8,33, 9,44, 11,82, 15,35	~119	нз
DL-лактат	β	6,01, 10,10, 10,32, 12,06, 12,84, 13,08, 13,58	~149	8 (pH=6)
DL-лактат	МН	4,37, 8,73, 11,14, 11,78, 12,75, 13,11	нз	нз
DL-лактат	γ	4,63, 10,94, 11,65, 13,93	~123	нз

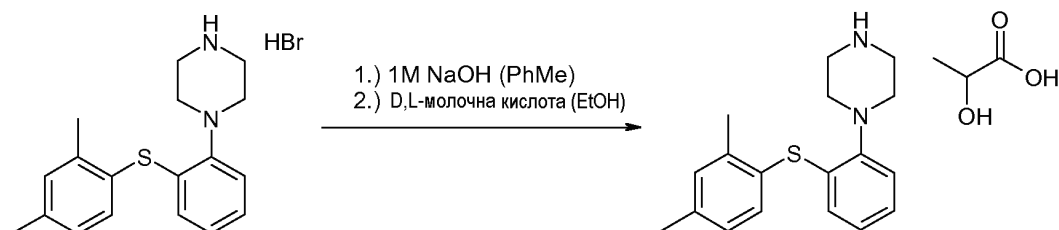
нз=незастосовне

Таблиця 2

Розчинність при кімнатній температурі
раніше відомих форм солей 1-[2-(2,4-диметилфенілсульфаніл)феніл]піперазину

Сіль	Розчинність (мг основи/мл)
Кристалічна основа	0,1
HBr, α -форма	2,0
HBr, β -форма	1,2
HCl	3,0
HCl, МН	2,0
Фумарат	0,4
Малеат	~1
Мезо-тарtrat	~0,7
L-(+)-тарtrat	~0,4
D-(-)-тарtrat	~0,4
Сульфат	~0,1
Фосфат	~1
Нітрат	~0,8
Мезилат	>45

5 Приклад 9. Отримання солі D, L-молочної кислоти 1-[2-(2,4-диметилфенілсульфаніл)феніл]піперазину



50 г (132 ммоль) солі HBr суспендували в 800 мл толуолу і додавали 250 мл (250 ммоль; 1,9

екв.) 1М водн. NaOH. Двофазну суміш нагрівали до 65 °С до розчинення всіх твердих частинок і потім охолоджували до кімнатної температури. Фази розділяли і органічну фазу випаровували у вакуумі з отриманням жовтуватих твердих частинок. Додавали 125 мл етанолу і 20 мл (269 ммоль; 2,0 екв.) DL-молочної кислоти (90 %) і суспензію нагрівали до розчинення всіх твердих частинок, після чого охолоджували до кімнатної температури. У розчин додавали декілька кристалів β-форми D,L-лактату 1-[2-(2,4-диметилфенілсульфаніл)феніл]піперазину і суспензію перемішували протягом ночі при кімнатній температурі, а потім охолоджували на льодяній бані. Осад відфільтрували і промили етанолом, висушили у вакуумній печі з отриманням 36,5 г β-форми D,L-лактату 1-[2-(2,4-диметилфенілсульфаніл)феніл]піперазину (вихід 71 %).

Приклад 10. Концентровані пероральні склади

Концентровані пероральні склади, наведені нижче, приготували і випробовували на стабільність у вказаних умовах. 25/60 означає 25 °С і 60 % RH, 40/75 означає 40 °С і 75 % RH, а 60 означає 60 °С. Числа означають кількість залишкової активної сполуки після проведення випробування.

Залишкову кількість 1-[2-(2,4-диметилфенілсульфаніл)феніл]піперазину в пероральних краплинних складах визначали за допомогою обернено-фазової розподільної ВЕРХ. Рухома фаза складалася з суміші води і ацетонітрилу з додаванням TFA. Реєстрацію проводили при УФ з довжиною хвилі 226 нм.

a)

1,3 % активної сполуки ~ 1 % вільної основи

0,08 % метилпарагідроксибензоату

0,02 % пропілпарагідроксибензоату

Вода в кількості, достатній для розведення до 100 %

Час (місяці)	25/60 мг/мл	40/75 мг/мл	60 мг/мл
0	10,6	10,6	10,6
½	10,6	10,4	10,4
1	10,4	10,5	10,4
2	10,1	10,1	10,2
3	9,8	9,8	9,9

b)

1,3 % активної сполуки ~ 1 % вільної основи

5 % гідроксипропіл-бетациклодекстрину

Вода в кількості, достатній для розведення до 100 %

Час (місяці)	25/60 мг/мл	40/75 мг/мл	60 мг/мл
0	10,4	10,4	10,4
½	10,3	10,3	10,3
1	10,4	10,4	10,4
2	9,9	10,1	10,2
3	9,7	9,5	9,8

c)

1,3 % активної сполуки ~ 1 % вільної основи

0,1 % гідроксіетилцелюлози

Вода в кількості, достатній для розведення до 100 %

Час (місяці)	25/60 мг/мл	40/75 мг/мл	60 мг/мл
0	10,4	10,4	10,4
½	10,5	10,6	10,5
1	10,4	10,5	10,5
2	10,1	10,2	10,1
3	9,6	9,5	9,6

d)

1,3 % активної сполуки ~ 1 % вільної основи

1,1 % L-молочної кислоти

0,1 % гідроксіетилцелюлози

Вода в кількості, достатній для розведення до 100 %

Час (місяці)	25/60 мг/мл	40/75 мг/мл	60 мг/мл
0	10,5	10,5	10,5
½	10,5	10,7	10,5
1	9,7	9,8	9,8
2	10,4	10,4	10,3
3	10,1	10,1	10,1
6	9,8	9,8	9,8

- 5 е)
2,6 % активної сполуки ~2 % вільної основи
10 % гідроксипропіл-бетациклодекстрину
Вода в кількості, достатній для розведення до 100 %

Час (місяці)	25/60 мг/мл	40/75 мг/мл	60 мг/мл
0	20,6	20,6	20,6
½	20,7	20,6	20,8
1	19,9	18,9	19,6
2	21,1	21,0	20,9
3	20,2	20,8	20,7
6		19,7	20,1

- 10 f)
2,6 % активної сполуки ~2 % вільної основи
10 % гідроксипропіл-бетациклодекстрину
10 % етанолу 96 %
Вода в кількості, достатній для розведення до 100 %

15

Час (місяці)	25/60 мг/мл	40/75 мг/мл	60 мг/мл
0	20,8	20,8	20,8
½	20,9	20,7	21,1
1	19,7	19,8	19,7
2	21,0	20,9	20,8
3	20,7	20,6	20,9
6		19,9	20,0

- 20 g)
2,6 % активної сполуки ~2 % вільної основи
10 % метил-бетациклодекстрину
Вода в кількості, достатній для розведення до 100 %

Час (місяці)	25/60 мг/мл	40/75 мг/мл	60 мг/мл
0	20,8	20,8	20,8
½	19,6	19,3	19,6
1	21,0	20,4	20,6
2	20,0	20,5	20,2
3	20,8	21,1	21,0
6	20,3	19,9	19,6

- 25 h)
2,6 % активної сполуки ~2 % вільної основи
10 % метил-бетациклодекстрину
10 % етанолу 96 %
Вода в кількості, достатній для розведення до 100 %

Час (місяці)	25/60 мг/мл	40/75 мг/мл	60 мг/мл
0	21,0	21,0	21,0
½	19,7	20,2	19,8
1	20,7	20,9	20,8
2	20,2	20,7	20,4
3	21,3	21,2	21,0
6	20,3	20,5	20,0

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

5

1. Рідкий фармацевтичний склад, який містить сіль 1-[2-(2,4-диметилфенілсульфаніл)феніл]піперазину, вибрану з солі приєднання DL-молочної кислоти, солі приєднання L-молочної кислоти і солі приєднання D-молочної кислоти.

2. Рідкий склад за п. 1, де вказана сіль являє собою сіль приєднання DL-молочної кислоти.

10 3. Рідкий склад за п. 1, де вказана сіль являє собою сіль приєднання L-молочної кислоти.

4. Рідкий склад за п. 1, де вказана сіль являє собою сіль приєднання D-молочної кислоти.

5. Рідкий склад за будь-яким з пп. 1-4, де концентрація вказаної солі вище 2,5 мг/мл.

6. Спосіб лікування захворювання, вибраного з розладів настрою; великого депресивного розладу; генералізованого тривожного розладу; панічного розладу; посттравматичного стресового розладу; депресії, що асоціюється з когнітивним порушенням, хворобою Альцгеймера або тривогою; депресії із залишковими симптомами; хронічного болю; порушень харчової поведінки або зловживання; який передбачає введення терапевтично ефективної кількості рідкого складу за будь-яким з пп. 1-5 пацієнтові, що потребує цього.

7. Спосіб за п. 6, де відмірюють заздалегідь встановлений об'єм вказаного рідкого складу і отриманий об'єм додають до рідини, яку перорально вводять пацієнтові.

8. Застосування солі 1-[2-(2,4-диметилфенілсульфаніл)феніл]піперазину, вибраної з солі приєднання DL-молочної кислоти, солі приєднання L-молочної кислоти і солі приєднання D-молочної кислоти, для виробництва рідкого складу для лікування захворювання, вибраного з розладів настрою; великого депресивного розладу; генералізованого тривожного розладу; панічного розладу; посттравматичного стресового розладу; депресії, що асоціюється з когнітивним порушенням, хворобою Альцгеймера або тривогою; депресії із залишковими симптомами; хронічного болю; порушень харчової поведінки або зловживання, де вказана сіль представлена у формі рідкого складу.

9. Застосування за п. 8, де вказана сіль являє собою сіль приєднання DL-молочної кислоти.

10 10. Застосування за п. 9, де вказана сіль являє собою β-форму солі приєднання DL-молочної кислоти.

11. Застосування за п. 8, де вказана сіль являє собою сіль приєднання L-молочної кислоти.

12. Застосування за п. 11, де вказана сіль являє собою форму MH2 солі приєднання L-молочної кислоти.

13. Застосування за п. 8, де вказана сіль являє собою сіль приєднання D-молочної кислоти.

14. Застосування за будь-яким з пп. 8-13, де вказаний рідкий склад містить більше 2,5 мг/мл вказаної солі.

15. Сіль 1-[2-(2,4-диметилфенілсульфаніл)феніл]піперазину, вибрана з солі приєднання DL-молочної кислоти, солі приєднання L-молочної кислоти і солі приєднання D-молочної кислоти, для використання в лікуванні захворювання, вибраного з розладів настрою; великого депресивного розладу; генералізованого тривожного розладу; панічного розладу; посттравматичного стресового розладу; депресії, що асоціюється з когнітивним порушенням, хворобою Альцгеймера або тривогою; депресії із залишковими симптомами; хронічного болю; порушень харчової поведінки або зловживання, де вказана сіль представлена у формі рідкого фармацевтичного складу.

16. Сіль за п. 15, де вказана сіль являє собою сіль приєднання DL-молочної кислоти.

17. Сіль за п. 15, де вказана сіль являє собою сіль приєднання L-молочної кислоти.

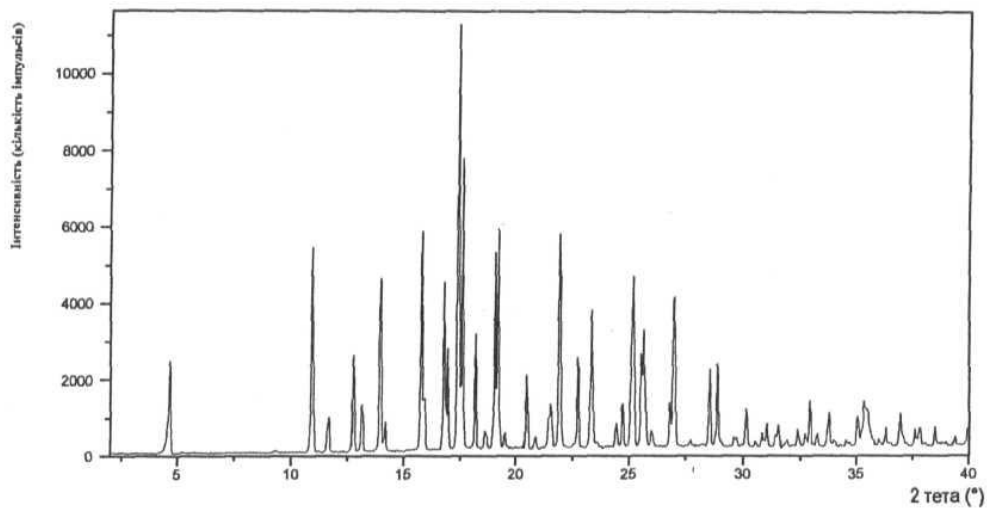
18. Сіль за п. 15, де вказана сіль являє собою сіль приєднання D-молочної кислоти.

19. Сіль за будь-яким з пп. 15-18, де вказаний рідкий склад містить більше 2,5 мг/мл вказаної солі.

20. Сполука, яка являє собою сіль приєднання L-молочної кислоти 1-[2-(2,4-диметилфенілсульфаніл)феніл]піперазину.

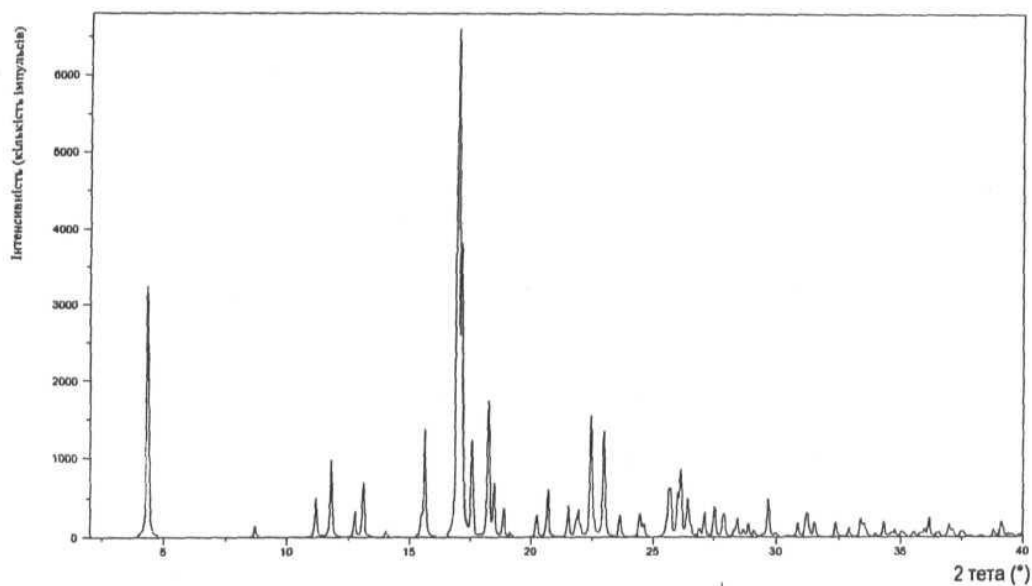
21. Сполука за п. 20, яка являє собою форму MH2 солі приєднання L-молочної кислоти.

22. Сполука, яка являє собою сіль приєднання D-молочної кислоти 1-[2-(2,4-диметилфенілсульфаніл)феніл]піперазину.
23. Сполука, яка являє собою β -форму солі приєднання DL-молочної кислоти.
24. Контейнер, забезпечений краплинним пристроєм, де контейнер містить рідкий склад за будь-яким з пп. 1-5.



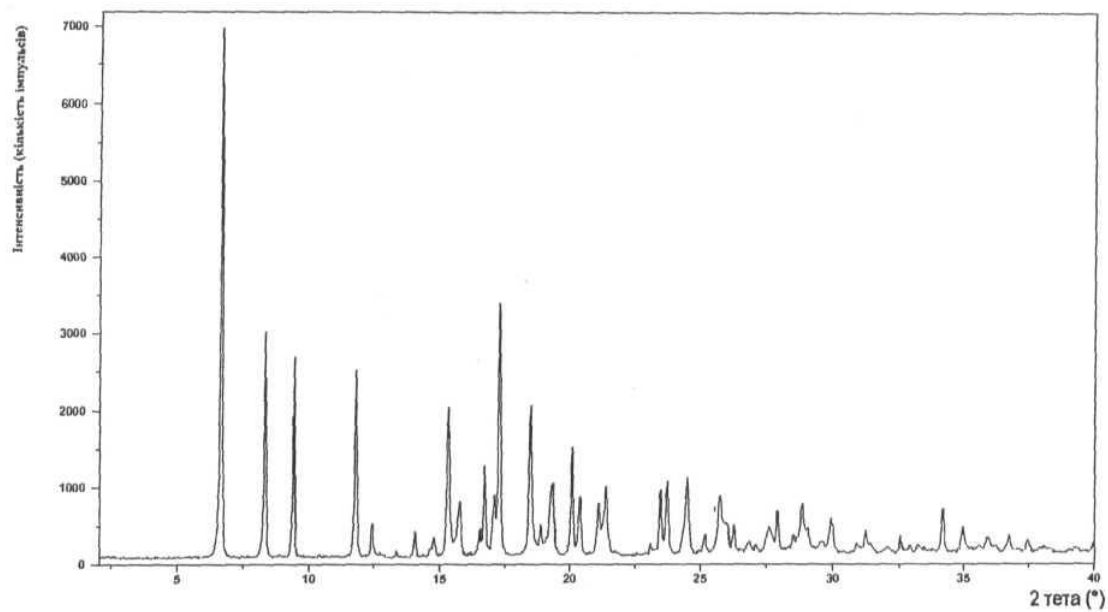
XRPD ангідрату 1 L-лактату (AH1)

Фіг. 1



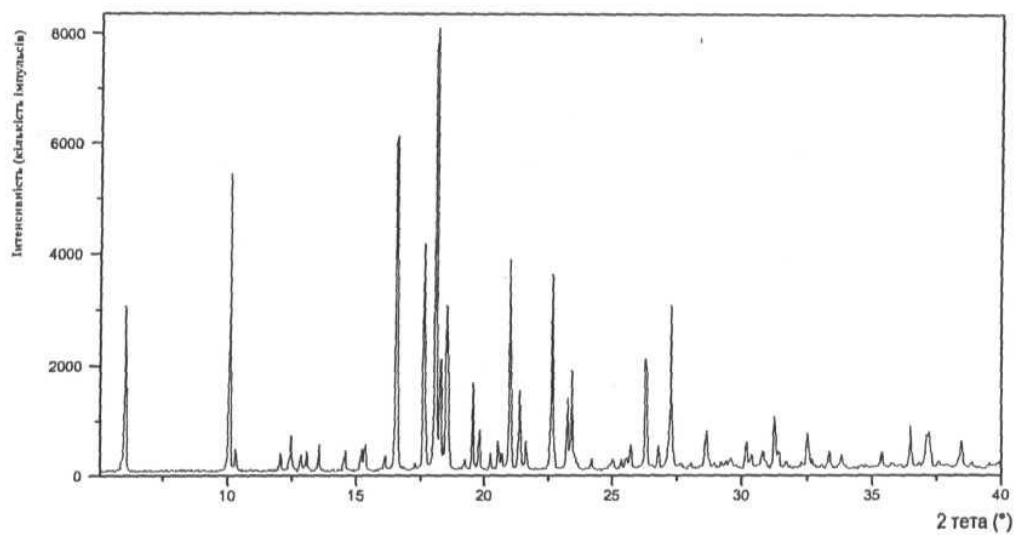
XRPD моногідрату 1 L-лактату (MH1)

Фіг. 2



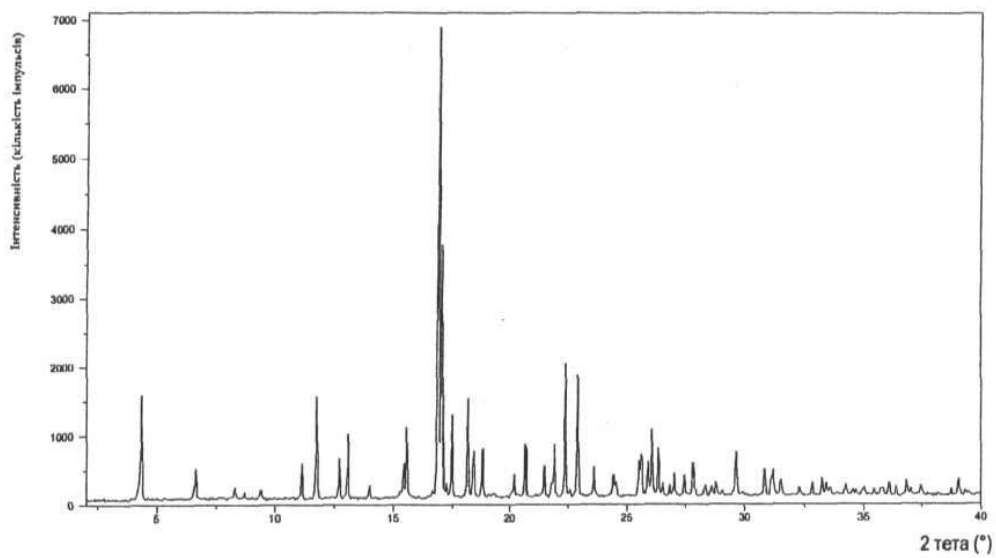
XRPD альфа-форми DL-лактату (α)

Фіг. 4



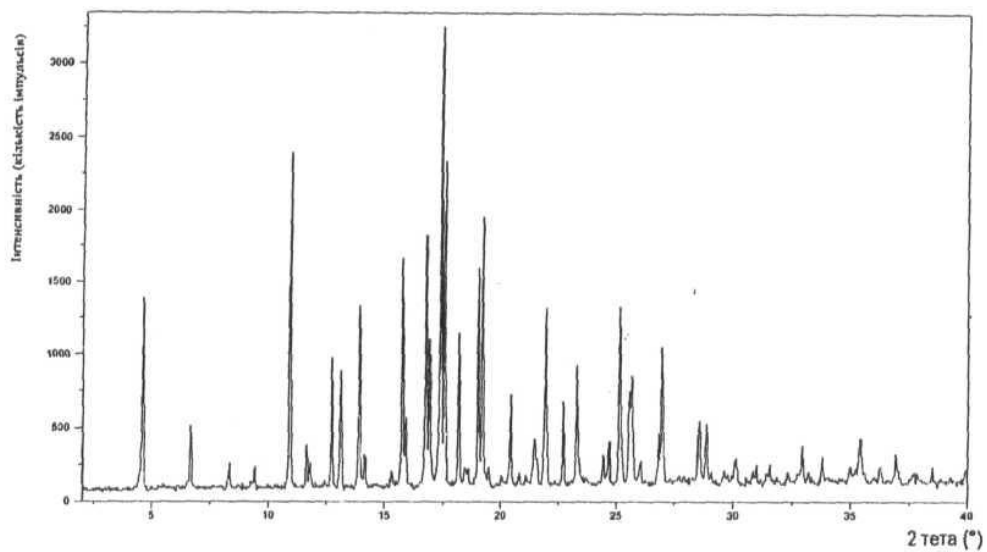
XRPD бета-форми DL-лактату (β)

Фіг. 5



XRPD моногідрату DL-лактату (МН) з вмістом α -форми

Фіг. 6



XRPD гамма-форми (γ) DL-лактату з вмістом α -форми

Фіг. 7

Комп'ютерна верстка Л. Литвиненко

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601