

**УКРАЇНА****(19) UA**
(51) МПК**(11) 111506****(13) C2**

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 31/661 (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01)
A61K 31/4353 (2006.01)
A61K 31/381 (2006.01)

**ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ**

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2014 05162	(72) Винахідник(и):	Окамото Аяко (JP)
(22) Дата подання заявки:	19.10.2012	(73) Власник(и):	ОЦУКА ФАРМАСЬЮТИКАЛ КО., ЛТД., 2-9, Kanda-Tsukasamachi, Chiyoda-ku, Tokyo 101-8535, Japan (JP)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	10.05.2016	(74) Представник:	Пахаренко Олександр Володимирович, реєстр. №136
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	61/548,859	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	US 2010/179322 A1, 15.07.2010 WO 2012/026562 A1, 01.03.2012 US 2009/286805 A1, 19.11.2009 WO 2009/039324 A1, 26.03.2009
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	19.10.2011		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	US		
(41) Публікація відомостей про заявку:	25.06.2014, Бюл.№ 12		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	10.05.2016, Бюл.№ 9		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	РСТ/JP2012/077668, 19.10.2012		

(54) РОЗЧИН ДЛЯ ОРАЛЬНОГО ВВЕДЕННЯ**(57) Реферат:**

Винахід належить до фармацевтики і стосується розчину для орального введення з рН в діапазоні 2,5-4,5, який містить 7-[4-(4-бензо[b]тіофен-4-ілпіперазин-1-іл)бутокси]-1Н-хінолін-2-он або його сіль, і щонайменше одну сполуку, вибрану з групи, що включає молочну кислоту, фосфорну кислоту, гліколеву кислоту, яблучну кислоту, винну кислоту, лимонну кислоту, сукцинову кислоту та оцтову кислоту.

UA 111506 C2

Галузь техніки

Представлений винахід стосується придатного для орального введення розчину 7-[4-(4-бензо[b]тіофен-4-іл-піперазин-1-іл)бутокс]-1Н-хінолін-2-ону або його солі.

Попередній рівень техніки

Відомо, що 7-[4-(4-бензо[b]тіофен-4-іл-піперазин-1-іл)бутокс]-1Н-хінолін-2-он (тут надалі згадуваний як сполука (I)) або його сіль має часткову агоністичну дію відносно D₂ дофамінового рецептора, антагоністичну дію відносно 5-HT_{2A} серотонінового рецептора та антагоністичну дію відносно адренергічного рецептора α₁, і додатково до цих дій проявляє також інгібувальну активність відносно захоплення серотоніну (або інгібувальну активність відносно зворотного захоплення серотоніну) (патентний документ 1), і має широкий терапевтичний спектр у лікуванні захворювань центральної нервової системи (зокрема, шизофренії).

Крім того, сполука (I) або її сіль є важкорозчинною у воді і має гіркий смак.

[Перелік документів]

[патентний документ]

патентний документ 1: JP-A-2006-316052

Скорочений опис винаходу

Проблеми, які вирішує винахід

Фармацевтичний розчин сполуки (I) або її солі, що є ефективним для орального введення, відповідає потребам конкретних пацієнтів з захворюваннями центральної нервової системи (зокрема, пацієнтів з психічними захворюваннями, такими як шизофренія і подібними), для яких важко проковтнути твердий засіб для орального введення. Крім того, розчин для орального введення надає можливість лікарям спростити визначення дози для пацієнтів і т.п...

Для одержання розчину для орального введення сполуки (I) або її солі, згаданий лікарський препарат, який погано розчиняється у воді, бажано зробити розчинним. Крім того, бажано одержати розчин, що має злегка гіркуватий смак, який можливо легко усунути.

Засоби вирішення проблем

Винахідники представленого винаходу здійснили різноманітні дослідження у спробах вирішити вищезазначені проблеми і виявили, що розчин для орального введення сполуки (I) або її солі, в якому лікарський препарат є розчинним, можна одержати за допомогою додавання до нього щонайменше однієї сполуки, вибраної з групи, що включає молочну кислоту, фосфорну кислоту, гліколевую кислоту, яблучну кислоту, винну кислоту, лимонну кислоту, сукцинову кислоту та оцтову кислоту та доведення його значення рН до 2,5 – 4,5. Крім того, винахідники виявили, що за допомогою додавання до розчину гліцину можна одержати надзвичайну буферуючу здатність. Крім того, винахідники виявили, що розчин, що має злегка гіркуватий смак, який можливо легко усунути, і забезпечує визначений вище ефект, можна одержати шляхом додавання до розчину щонайменше одного агента, що покращує смак і аромат, та/або маскувальний агента. Представлений винахід був завершений на основі таких отриманих даних досліджень.

Таким чином, представлений винахід стосується наступного.

[1] Розчину для орального введення, що містить сполуку (I) або її сіль і щонайменше одну сполуку, вибрану з групи, що включає молочну кислоту, фосфорну кислоту, гліколевую кислоту, яблучну кислоту, винну кислоту, лимонну кислоту, сукцинову кислоту та оцтову кислоту, і має значення рН 2,5-4,5.

[2] Розчину вищезгаданого у пункті [1], який додатково містить гліцин.

[3] Розчину вищезгаданого у пунктах [1] або [2], де щонайменше одна сполука, вибрана з групи, що включає молочну кислоту, фосфорну кислоту, гліколевую кислоту, яблучну кислоту, винну кислоту, лимонну кислоту, сукцинову кислоту та оцтову кислоту, є молочною кислотою.

[4] Розчину будь-якого згаданого у пунктах [1] - [3], який додатково містить щонайменше один агент, що покращує смак і аромат, та/або маскувальний агент.

[5] Розчину будь-якого згаданого у пунктах [1] - [4], який додатково містить солюбілізувальний агент.

[6] Розчину для орального введення, що містить сполуку (I) або її сіль, щонайменше один агент, що покращує смак і аромат, та/або маскувальний агент, і щонайменше одну сполуку, вибрану з групи, що включає молочну кислоту, фосфорну кислоту, гліколевую кислоту, яблучну кислоту, винну кислоту, лимонну кислоту, сукцинову кислоту та оцтову кислоту, і має значення рН 2,5-4,5.

[7] Розчину для орального введення, що містить сполуку (I) або її сіль, щонайменше один агент, що покращує смак і аромат, та/або маскувальний агент, і щонайменше одну сполуку, вибрану з групи, що включає молочну кислоту, фосфорну кислоту, гліколевую кислоту та яблучну кислоту, і має значення рН 2,5-4,5.

[8] Розчину вищезгаданого у пунктах [6] або [7], який додатково містить солюбілізувальний агент.

[9] Розчину вищезгаданого у пунктах [6] або [7], де щонайменше одним агентом, що покращує смак і аромат, та/або маскувальним агентом є гліцин.

5 У цьому документі, розчин для орального введення представленого винаходу є водним розчином.

Ефект винаходу

Відповідно до винаходу, розчинність сполуки (I) та її солі може бути підвищена, може бути забезпечений розчин для орального введення, що містить сполуку (I) або її сіль, розчинені у розчині при бажаній концентрації. Крім того, розчин для орального введення представленого винаходу, що містить гліцин, має надзвичайну буферуючу здатність і, навіть коли при застосуванні розводиться питною водою, рН сильно не змінюється, що запобігає осадженню сполуки (I) або її солі через зміну значення рН. Крім того, розчин для орального введення представленого винаходу, що містить щонайменше один агент, що покращує смак і аромат, та/або маскувальний агент, має пригнічений гіркуватий смак та приємний аромат, і є легким для пиття.

Опис втілень

Розчин для орального введення представленого винаходу містить сполуку (I) або її сіль як активний інгредієнт. Сполука (I) або її сіль можуть бути одержані за допомогою способу, описаного у JP-A-2006-316052, або аналогічного йому способу.

Сіль сполуки (I), придатна для використання у представленому винаході, особливим чином не обмежується, за умови, що вона є фармакологічно прийнятною сіллю. Наприклад, можуть бути зазначені солі неорганічних кислот, такі як сульфат, нітрат, гідрохлорид, фосфат, гідробромід та їм подібні, солі органічних кислот, такі як ацетат, сульфонат, такий як п-толуолсульфонат, метансульфонат, етансульфонат та їм подібні, оксалат, малеат, фумарат, малат, тартрат, цитрат, сукцинат, бензоат та їм подібні.

Вміст сполуки (I) або її солі у розчині для орального введення представленого винаходу, як правило, складає приблизно 0,01-6 мг/мл, переважно приблизно 0,1-3 мг/мл, більш переважно приблизно 0,5-1 мг/мл, як сполуки (I).

Розчин для орального введення представленого винаходу містить щонайменше одну сполуку, вибрану з групи, що включає молочну кислоту, фосфорну кислоту, гліколеву кислоту, яблучну кислоту, винну кислоту, лимонну кислоту, сукцинову кислоту та оцтову кислоту. Серед них, перевага надається молочній кислоті, фосфорній кислоті, гліколевій кислоті або яблучній кислоті, більша перевага надається молочній кислоті або фосфорній кислоті, особлива перевага надається молочній кислоті.

Молочна кислота може бути D-молочною кислотою, L-молочною кислотою, сумішшю L-молочної кислоти та D-молочної кислоти, або рацемічною сумішшю L-молочної кислоти та D-молочної кислоти.

У розчині для орального введення представленого винаходу, вміст "щонайменше однієї сполуки, вибраної з групи, що включає молочну кислоту, фосфорну кислоту, гліколеву кислоту, яблучну кислоту, винну кислоту, лимонну кислоту, сукцинову кислоту та оцтову кислоту", як правило, складає приблизно 0,5-200 мг/мл, переважно приблизно 1-50 мг/мл, більш переважно приблизно 5-20 мг/мл.

Оскільки розчин для орального введення представленого винаходу містить "щонайменше одну сполуку, вибрану з групи, що включає молочну кислоту, фосфорну кислоту, гліколеву кислоту, яблучну кислоту, винну кислоту, лимонну кислоту, сукцинову кислоту та оцтову кислоту", розчинність сполуки (I) та її солі може бути підвищена, і може бути забезпечений розчин для орального введення, що містить сполуку (I) або її сіль, розчинені у препараті при бажаній концентрації.

Розчин для орального введення представленого винаходу характеризується значенням рН 2,5-4,5.

Значення рН розчину для орального введення представленого винаходу переважно складає 2,5 – 4,0, більш переважно 3,0 – 3,6, особливо переважно 3,0 – 3,4.

Розчин для орального введення представленого винаходу, що має значення рН у межах визначеного вище діапазону, може підвищувати розчинність сполуки (I) та її солі, і може бути забезпечений розчин для орального введення, що містить сполуку (I) або її сіль, розчинені у розчині при бажаній концентрації.

Розчин для орального введення представленого винаходу переважним чином є рН-забуферним для того, щоб відповідати межах визначеного вище діапазону. У представленому винаході, спосіб коригування значення рН і спосіб буферування, особливим чином не

обмежуються, і може використовуватися спосіб, відомий в галузі одержання фармацевтичних препаратів (наприклад, додавання буферуючого агента, коригента значення рН).

Наприклад, значення рН може бути скориговане до визначеного вище діапазону і забуфероване шляхом додавання до розчину для орального введення, згідно з представленим винаходом, відповідної кількості кислоти, наприклад, молочної кислоти, фосфорної кислоти, гліколевої кислоти, яблучної кислоти, винної кислоти, лимонної кислоти, сукцинової кислоти або оцтової кислоти, і відповідної кількості основи, зокрема, гідроксиду натрію. Розчин для орального введення представленого винаходу після буферовання може підтримувати визначений рН діапазон навіть при розведенні нейтральним, кислуватим або слабко-лужним напоєм при застосуванні.

У представленому винаході, коли молочна кислота, фосфорна кислота, гліколева кислота, яблучна кислота, винна кислота, лимонна кислота, сукцинова кислота або оцтова кислота, які є важливим компонентом, містяться у кількості, здатній коригувати значення рН відповідно до визначеного вище діапазону та буферувати, додаткової кислоти і відповідної кількості основи може не міститися.

Розчин для орального введення представленого винаходу переважним чином містить гліцин.

У представленому винаході, додавання гліцину може підсилити буферуючу здатність.

У залежності від бажання пацієнтів, розчин для орального введення може бути перед прийомом розведений питною водою, такою як мінеральна вода, водопровідна вода та їм подібні для збільшення кількості для легкості пиття. У розчині для орального введення, згідно з представленим винаходом, сполуку (I) розводять рН-залежним чином, і через це, коли її розводять питною водою, зокрема, твердою водою, значення рН розчину для орального введення може змінюватись, призводячи в результаті до осадження сполуки (I) або її солі.

Розчин для орального введення, згідно з представленим винаходом, що містить гліцин має надзвичайну буферуючу здатність, і таким чином, навіть коли його розводять питною водою, зокрема твердою водою, значення рН сильно не змінюється і підтримується у визначеному вище діапазоні, таким чином, запобігаючи осадженню сполуки (I) або її солі.

Вміст гліцину у розчині для орального введення, згідно з представленим винаходом, складає, як правило, приблизно 0,5-50 мг/мл, переважно приблизно 1-30 мг/мл, більш переважно приблизно 5-20 мг/мл.

У розчині для орального введення, згідно з представленим винаходом, розчин, переважним чином, містить гліцин і молочну кислоту у комбінації. За допомогою поєднання додавання гліцину і молочної кислоти, буферуюча здатність розчину підсилюється, і навіть при розведенні питною водою, зокрема, твердою водою, значення рН сильно не змінюється і підтримується у визначеному вище діапазоні, таким чином, запобігаючи осадженню сполуки (I) або її солі.

Коли розчин для орального введення, згідно з представленим винаходом, містить гліцин і молочну кислоту, масове співвідношення гліцину і молочної кислоти (гліцин:молочна кислота) складає, як правило, приблизно 1:0,1-10, переважно приблизно 1:0,5-5, більш переважно приблизно 1:0,5-2.

Розчин для орального введення, згідно з представленим винаходом, переважним чином містить агент, що покращує смак і аромат, та/або маскувальний агент.

Як агент, що покращує смак і аромат, та/або маскувальний агент, використовувані у представленому винаході, можуть бути зазначені амінокислоти, такі як аланін, треонін, пролін, серин та їм подібні, натуральні підсолоджувачі, такі як цукроза, фруктоза, декстроза, мальтоза, трехалоза, глюкоза, стевія і гліцерин та їм подібні, напів-синтетичні підсолоджувачі, такі як лактит, мальтит, ксиліт, сорбіт і маніт, та їм подібні, синтетичні підсолоджувачі, такі як сукралоза, сахарин, ацесульфам калію та аспартам, та їм подібні, і ароматизатор, такий як вишня, помаранча, м'ята, суниця, яблуко, ананас, аніс фрукт, персик, малина і помаранча з вершками, та їм подібні. Серед них, як підсолоджувачам перевага надається сукралозі і стевії. Як ароматизатору перевага надається, помаранчовому ароматизатору. Можуть використовуватись один або декілька їх видів.

У розчині для орального введення, згідно з представленим винаходом, вміст агента, що покращує смак і аромат, та/або маскувального агента складає, як правило, приблизно 0,1-800 мг/мл, переважно приблизно 0,3-100 мг/мл, більш переважно приблизно 0,5-20 мг/мл.

Оскільки гліцин має солодкий смак, він також діє як агент, що покращує смак і аромат, та/або маскувальний агент. Коли у розчині для орального введення, згідно з представленим винаходом, міститься гліцин, необхідно тільки щоб загальний вміст гліцину та іншого агента, що покращує смак і аромат, та/або маскувального агента знаходився в межах визначеного вище діапазону, з точки зору ефекту покращення смаку і аромату та/або маскувального ефекту.

Розчин для орального введення, згідно з представленим винаходом, переважним чином містить солюбілізувальний агент.

Як солюбілізувальний агент, використовуваний у представленому винаході, можуть бути зазначені водорозчинні розчинники, такі як етанол, гліцерин, пропіленгліколь, сорбіт, поліетиленгліколь (наприклад, поліетиленгліколь 400), полівінілпіролідон (повідон) і бензиловий спирт, та їм подібні, медично прийнятна поверхнево-активна речовина, що має гідрофільно-ліпофільний баланс (ГЛБ) не менше ніж 15, така як естер жирної кислоти, поліоксиетиленовий естер жирної кислоти, поліоксиетиленовий естер сорбіту і жирної кислоти (наприклад, полісорбат 80), моноалкіловий етер поліоксиетилену, гідрогенезована олія, поліоксиетилен-гідрогенезована рицинова олія (наприклад, поліоксиетилен-гідрогенезована рицинова олія 60) і полоксамер, та їм подібні, циклічні олігосахариди, такі як α -циклодекстрин, β -циклодекстрин і гідроксипропіл- β -циклодекстрин (HP β CD), та їм подібні, і т.п... Серед них, перевага надається гліцерину, пропіленгліколю, поліетиленгліколю (наприклад, поліетиленгліколю 400), поліоксиетиленовому естеру сорбіту і жирної кислоти (наприклад, полісорбату 80) і HP β CD, і більша перевага надається гліцерину, пропіленгліколю і поліетиленгліколю (наприклад, поліетиленгліколю 400). Можуть використовуватись один або декілька їх видів.

У розчині для орального введення, згідно з представленим винаходом, вміст солюбілізуючого агента складає, як правило, приблизно 10-500 мг/мл, переважно приблизно 50-400 мг/мл, більш переважно приблизно 100-300 мг/мл.

Як солюбілізуючому агенту, використовуваному у представленому винаході, особлива перевага надається комбінації пропіленгліколю і гліцерину. Масове співвідношення пропіленгліколю і гліцерину (пропіленгліколь:гліцерин) складає переважно приблизно 1:0,1-10, більш переважно приблизно 1:1-5, особливо переважно приблизно 1:3.

Розчин для орального введення, згідно з представленим винаходом, переважним чином містить стабілізатор.

Як стабілізатор можуть бути зазначені, хелатоутворювальний агент, такий як натрієва сіль етилен-діамін-тетраоцтової кислоти (едетат динатрію (EDTA-2Na), едетат тетранатрію (EDTA-4Na) і т. д.), винна кислота, яблучна кислота і лимонна кислота, та їм подібні, як антиоксидант можуть бути зазначені, такі як метабісульфіт натрію, бісульфіт натрію, пропілгалат, аскорбат натрію та аскорбінова кислота, та їм подібні. Серед них, перевага надається EDTA-2Na. Можуть використовуватись один або декілька їх видів. Оскільки міститься стабілізатор (наприклад, натрієва сіль етилен-діамін-тетраоцтової кислоти, зокрема EDTA-2Na), розчин для орального введення, згідно з представленим винаходом, може забезпечити стабільність при довгостроковому зберіганні.

У розчині для орального введення, згідно з представленим винаходом, вміст стабілізатора складає, як правило, приблизно 0,001-2 мг/мл, переважно приблизно 0,01-1 мг/мл, більш переважно приблизно 0,05 – 0,2 мг/мл.

Розчин для орального введення, згідно з представленим винаходом, переважним чином також містить консервант.

Як консервант можуть бути зазначені бензойна кислота, бензоат натрію, метилпарабен, етилпарабен, пропілпарабен, бутилпарабен, бензиловий спирт, сорбінова кислота і сорбат калію, естери парагідроксибензоату, дегідрооцтова кислота, дегідроацетат натрію та їм подібні, з яких перевага надається метилпарабену і пропілпарабену. Можуть використовуватись один або декілька їх видів.

У розчині для орального введення, згідно з представленим винаходом, вміст консерванта складає, як правило, приблизно 0,1-10 мг/мл, переважно приблизно 0,5-2 мг/мл.

Як консерванту, використовуваному у представленому винаході, особлива перевага надається комбінації метилпарабену і пропілпарабену. Масове співвідношення метилпарабену і пропілпарабену (метилпарабен:пропілпарабен) переважно складає приблизно 1:0,01-0,5, більш переважно приблизно 1:0,1-0,2, особливо переважно приблизно 1:0,15.

Розчин для орального введення, згідно з представленим винаходом, крім визначених вище компонентів, може містити добавку, відому у галузі одержання фармацевтичних препаратів.

Переважним прикладом розчину для орального введення, згідно з представленим винаходом, є розчин для орального введення, що містить сполуку (I) або її сіль, і щонайменше одну сполуку, вибрану з групи, що включає молочну кислоту, фосфорну кислоту, гліколеву кислоту, яблучну кислоту, винну кислоту, лимонну кислоту, сукцинову кислоту та оцтову кислоту (зокрема, молочну кислоту) і має значення pH 2,5-4,5.

Прикладом визначеного вище розчину для орального введення, крім того, може бути зазначений розчин для орального введення, що додатково містить гліцин.

Прикладом визначеного вище розчину для орального введення, крім того, може бути зазначений розчин для орального введення, що додатково містить щонайменше один агент, що покращує смак і аромат, та/або маскувальний агент (наприклад, сукралоза, стевія, ароматизатор).

5 Прикладом визначеного вище розчину для орального введення, крім того, може бути зазначений розчин для орального введення, що додатково містить солюбілізувальний агент (наприклад, гліцерин, пропіленгліколь, поліетиленгліколь, поліоксietiленовий естер сорбіту і жирної кислоти, HP β CD, поліоксietiлен-гідрогенезовану рицинову олію, зокрема, комбінацію гліцерину і пропіленгліколю).

10 Прикладом визначеного вище розчину для орального введення, крім того, може бути зазначений розчин для орального введення, що додатково містить консервант (наприклад, метилпарабен, пропілпарабен, зокрема, комбінацію метилпарабену і пропілпарабену) та/або стабілізатор (наприклад, натрієву сіль етилен-діамін-тетраоцтової кислоти (зокрема, EDTA-2Na)).

15 Спосіб одержання розчину для орального введення, згідно з представленим винаходом, особливим чином не обмежується, розчин може бути одержаний шляхом змішування визначених вище компонентів за допомогою відомого способу, коригування значення pH і, при необхідності, фільтрування.

20 Наприклад, розчин (а), одержаний шляхом змішування і розчинення солюбілізувального агента (наприклад, гліцерину, поліетиленгліколю, пропіленгліколю), який необов'язково додають, щонайменше однієї сполуки, вибраної з групи, що включає молочну кислоту, фосфорну кислоту, гліколеву кислоту, яблучну кислоту, винну кислоту, лимонну кислоту, сукцинову кислоту та оцтову кислоту, і сполуки (I) або її солі у воді, та розчин (b), одержаний шляхом змішування і розчинення солюбілізувального агента (наприклад, гліцерину, поліетиленгліколю, пропіленгліколю), який необов'язково додають, і добавки (наприклад, гліцину, агента, що покращує смак і аромат, та/або маскувального агента (наприклад, сукралози, стевії, ароматизатора), консерванта (наприклад, метилпарабену, пропілпарабену), стабілізатора (наприклад, EDTA-2Na)), який необов'язково додають, у воді, змішують, коригують значення pH і суміш фільтрують, таким чином, може бути одержаний розчин для орального введення, згідно з представленим винаходом. Добавка (наприклад, гліцин, агент, що покращує смак і аромат, та/або маскувальний агент (наприклад, сукралоза, стевія, ароматизатор), і стабілізатор (наприклад, EDTA-2Na)) можуть бути додані і примішані після змішування розчинів (а) і (b).

35 У визначеній вище стадії одержання розчину (а), порядок додавання кожного компонента особливим чином не обмежується. Наприклад, щонайменше одну сполуку, вибрану з групи, що включає молочну кислоту, фосфорну кислоту, гліколеву кислоту, яблучну кислоту, винну кислоту, лимонну кислоту, сукцинову кислоту та оцтову кислоту розчиняють у суміші солюбілізувального агента і води, і додають сполуку (I) або її сіль, та розчиняють у суміші, одержуючи розчин (а). Альтернативно, сполуку (I) або її сіль диспергують у суміші солюбілізувального агента і води, і до одержаної дисперсії додають щонайменше одну сполуку, вибрану з групи, що включає молочну кислоту, фосфорну кислоту, гліколеву кислоту, яблучну кислоту, винну кислоту, лимонну кислоту, сукцинову кислоту та оцтову кислоту, для розчинення визначеної вище сполуки (I) або її солі, одержуючи розчин (а).

40 У визначеній вище стадії одержання розчину (b), порядок додавання кожного компонента особливим чином не обмежується. Наприклад, добавку (наприклад, гліцин, агент, що покращує смак і аромат, та/або маскувальний агент, консервант, стабілізатор) розчиняють у суміші солюбілізувального агента і води, одержуючи розчин (b). Коли як консервант використовують парабен (наприклад, метилпарабен, пропілпарабен), розчин (b) може також бути одержаний шляхом розчинення парабену у суміші солюбілізувального агента (наприклад, пропіленгліколю і т. д.) і води, і інший розчин (b) може також бути одержаний шляхом розчинення солюбілізувального агента (наприклад, гліцерину і т. і.) і добавки, іншої ніж парабен (наприклад, гліцину, агента, що покращує смак і аромат, та/або маскувального агента, консерванта, іншого ніж парабен, стабілізатора) у воді. Ці розчини (b) і розчин (а) можуть бути безпосередньо змішані.

55 Температура, при якій парабен розчиняють у суміші солюбілізувального агента (наприклад, пропіленгліколю) і води, як правило, складає 45-70°C, переважно 50-70°C.

Розчин для орального введення, що містить сполуку (I) або її сіль представленого винаходу може використовуватись для лікування шизофренії і споріднених захворювань (наприклад, біполярного розладу і деменції) у хворих людей. Добова доза розчину для орального введення

представленого винаходу, як правило, складає 0,1 – 6 мл (0,05-6 мг як сполуки (I)), переважно 0,5-4 мл (0,5-4 мг як сполуки (I)).

Розчин для орального введення представленого винаходу можна приймати безпосередньо або після розведення.

5 Приклади

Представлений винахід пояснюється надалі більш детально за допомогою посилання на Приклади, які не повинні тлумачитися як обмежувальні.

У Прикладах, 7-[4-(4-бензо[b]тіофен-4-іл-піперазин-1-іл)бутокс]-1Н-хінолін-2-он описується як сполука (I).

10 Приклад 1-1

(1) Поліетиленгліколь 400 і частину (20-30 %) очищеної води змішували, і при перемішуванні розчиняли DL-молочну кислоту. До цього розчину додавали сполуку (I) і розчиняли шляхом перемішування.

15 (2) До суміші пропіленгліколю і частини (10-20 %) очищеної води додавали метилпарабен і пропілпарабен, їх змішували і розчиняли при підтриманні температури при 45-55°C. Температуру суміші в ємності знижували до 40-50°C, додавали едетат динатрію, сукралозу, стевію та гліцин, змішували і розчиняли, та розчин охолоджували до 25-30°C, при перемішуванні.

20 (3) Визначений вище розчин (2), додавали до визначеного вище розчину (1), при перемішуванні, та змішували їх. Додавали також ароматизатор та всі компоненти змішували.

(4) До визначеного вище розчину (3) додавали 1Н водний розчин гідроксиду натрію, коригуючи значення рН до 3,0-3,2, та розводили очищеною водою до кінцевої концентрації. Суміш фільтрували, використовуючи сітчастий нержавіючий фільтр, одержуючи водний розчин для орального введення, що має склад, наведений у Таблиці 1.

25

Таблиця 1

компонент	кількість (мг/мл)
сполука (I)	1
поліетиленгліколь 400	100
пропіленгліколь	50
DL-молочна кислота *	15,01
метилпарабен	1
пропілпарабен	0,2
едетат динатрію **	0,1
гліцин	10
сукралоза	0,75
стевія	0,6
ароматизатор	0,9
1Н водний розчин гідроксиду натрію	необхідна кількість
очищена вода	необхідна кількість

*: Вміст використовуваної DL-молочної кислоти складає 90,0 %, що складає приблизно 13,5 мг/мл, у перерахунку на DL-молочну кислоту як з 100 % вмістом. Теж саме стосується наступних Прикладів і Контрольних прикладів.

30 **: Використовуванним едетатом динатрію був дегідрат ($C_{10}H_{14}N_2Na_2O_8 \cdot 2H_2O$). Теж саме стосується наступних Прикладів і Контрольних прикладів.

Приклад 1-2

35 (1) Поліетиленгліколь 400 і частину (20-30 %) очищеної води змішували, додавали сполуку (I) і диспергували при перемішуванні. До цього розчину при перемішуванні додавали DL-молочну кислоту, розчиняючи сполуку (I).

(2) До суміші пропіленгліколю і частини (10-20 %) очищеної води додавали метилпарабен і пропілпарабен, всі компоненти змішували і розчиняли при підтриманні температури при 50-70°C. Розчин охолоджували до 25-30°C при перемішуванні.

40 (3) Едетат динатрію, сукралозу, стевію і гліцин змішували з частиною (10-20 %) очищеної води і розчиняли.

(4) Визначений вище розчин (1) і визначений вище розчин (2) додавали до визначеного вище розчину (3) при перемішуванні, і все змішували. Додавали також ароматизатор і всі компоненти змішували.

(5) До визначеного вище розчину (4) додавали 1Н водний розчин гідроксиду натрію, коригуючи значення рН до 3,0-3,2, і розводили очищеною водою до кінцевої концентрації. Суміш фільтрували, використовуючи сітчастий нержавіючий фільтр, одержуючи водний розчин для орального введення, що має склад, наведений у Таблиці 1.

5 Приклад 2

За допомогою способу, подібного до описаного у Прикладі 1, за винятком того, що кількість сполуки (I), що додавалась, зменшували наполовину, одержували водний розчин сполуки (I) (0,5 мг/мл) для орального введення.

Приклад 3-1

10 (1) Гліцерин і частину (20-30 %) очищеної води змішували, і при перемішуванні розчиняли DL-молочну кислоту. До цього розчину додавали сполуку (I) і розчиняли при перемішуванні.

(2) Метилпарабен і пропілпарабен додавали до суміші пропіленгліколю і частини (10-20 %) очищеної води, всі компоненти змішували і розчиняли при підтриманні температури при 45-55°C. Температуру суміші в ємності знижували до 40-50°C, додавали едетат динатрію, сукралозу і гліцин, змішували і розчиняли, та розчин охолоджували до 25-30°C при перемішуванні.

15 (3) Визначений вище розчин (2) додавали до визначеного вище розчину (1) при перемішуванні, і всі компоненти змішували. Додавали також ароматизатор і всі компоненти змішували.

20 (4) До визначеного вище розчину (3) додавали 1Н водний розчин гідроксиду натрію, коригуючи значення рН до 3,0-3,2, і розводили очищеною водою до кінцевої концентрації. Суміш фільтрували, використовуючи сітчастий нержавіючий фільтр, одержуючи водний розчин для орального введення, що має склад, наведений у Таблиці 2.

Таблиця 2

компонент	кількість (мг/мл)
сполука (I)	1
гліцерин	150
пропіленгліколь	50
DL-молочна кислота	15,01
метилпарабен	1
пропілпарабен	0,15
едетат динатрію	0,1
гліцин	10
сукралоза	0,75
ароматизатор	0,9
1Н водний розчин гідроксиду натрію	необхідна кількість
очищена вода	необхідна кількість

25

Приклад 3-2

(1) Приблизно половину кількості пропіленгліколю і частину (20-30 %) очищеної води змішували, і додавали сполуку (I), та диспергували при перемішуванні. До розчину при перемішуванні додавали DL-молочну кислоту, розчиняючи сполуку (I).

30 (2) Метилпарабен і пропілпарабен додавали до суміші залишок пропіленгліколю та частини (10-20 %) очищеної води, всі компоненти змішували і розчиняли при підтриманні температури при 50-70°C. Розчин охолоджували до 25-30°C при перемішуванні.

(3) Гліцерин, едетат динатрію, сукралозу і гліцин додавали до частини (10-20 %) очищеної води, і суміш розчиняли.

35 (4) Визначений вище розчин (1) і визначений вище розчин (2) додавали до визначеного вище розчину (3), при перемішуванні, і всі компоненти змішували. Додавали також ароматизатор і всі компоненти змішували.

(5) До визначеного вище розчину (4) додавали 1Н водний розчин гідроксиду натрію, коригуючи значення рН до 3,0-3,2, і розводили очищеною водою до кінцевої концентрації. Суміш фільтрували, використовуючи сітчастий нержавіючий фільтр, одержуючи водний розчин для орального введення, що має склад, наведений у Таблиці 2.

40

Приклад 4

За допомогою способу, подібного до описаного у Прикладі 3, за винятком того, що кількість сполуки (I), яка додавалась, зменшували наполовину, одержували водний розчин сполуки (I) (0,5 мг/мл) для орального введення.

45

Приклади 5 - 8

Водні розчини Прикладів 5 – 8, що мають склад, наведений у Таблицях 3 – 6, для орального введення можуть бути одержані за допомогою способів, аналогічних у Прикладах 1 - 4.

Приклад 5

5

Таблиця 3

компонент	кількість (мг/мл)
сполука (I)	1
полісорбат 80	50
пропіленгліколь	50
DL-молочна кислота	15,01
метилпарабен	1
пропілпарабен	0,15
едетат динатрію	0,1
гліцин	10
сукралоза	0,75
стевія	0,6
ароматизатор	0,9
1Н водний розчин гідроксиду натрію	необхідна кількість
очищена вода	необхідна кількість

Приклад 6

Таблиця 4

компонент	кількість (мг/мл)
сполука (I)	1
HPβCD	50
пропіленгліколь	50
DL-молочна кислота	15,01
метилпарабен	1
пропілпарабен	0,15
едетат динатрію	0,1
гліцин	10
сукралоза	0,75
стевія	0,6
ароматизатор	0,9
1Н водний розчин гідроксиду натрію	необхідна кількість
очищена вода	необхідна кількість

10

Приклад 7

Таблиця 5

компонент	кількість (мг/мл)
сполука (I)	1
поліоксietилen-гiдрoгeнeзoвaнa рициноva oлiя 60	100
пропіленгліколь	50
DL-молочна кислота	15,01
метилпарабен	1
пропілпарабен	0,15
едетат динатрію	0,1
гліцин	10
сукралоза	0,75

Продовження таблиці 5

стевія	0,6
ароматизатор	0,9
1Н водний розчин гідроксиду натрію	необхідна кількість
очищена вода	необхідна кількість

Приклад 8

Таблиця 6

компонент	кількість (мг/мл)
сполука (I)	1
гліцерин	150
пропіленгліколь	50
DL-молочна кислота	15,01
бензойна кислота	2
едетат динатрію	0,1
гліцин	10
цукроза	400
фруктоза	200
ароматизатор	0,9
1Н водний розчин гідроксиду натрію	необхідна кількість
очищена вода	необхідна кількість

5

Експериментальний Приклад 1

Зміни значення рН, при розведенні розчину для орального введення питною водою були досліджені за допомогою наступних тестів.

<тест спосіб>

10 Розчини Прикладів 9 – 12, що мають склад, наведений у Таблиці 7, одержували за допомогою наступного способу.

(1) Гліцерин і частину (20-30 %) очищеної води змішували, додавали сполуку (I) і диспергували при перемішуванні. До цього розчину при перемішуванні додавали DL-молочну кислоту, розчиняючи сполуку (I).

15 (2) Метилпарабен і пропілпарабен додавали до суміші пропіленгліколю і частини (10-20 %) очищеної води, всі компоненти змішували і розчиняли при підтриманні температури при 50-70°C. Розчин охолоджували до 25-30°C при перемішуванні.

(3) Визначений вище розчин (2) додавали до визначеного вище розчину (1) при перемішуванні, і до цього додавали залишок добавки і частину очищеної води, та суміш розчиняли при перемішуванні.

20 (4) При необхідності до визначеного вище розчину (3) додавали 1Н водний розчин гідроксиду натрію або фосфорну кислоту, коригуючи значення рН до 3,0-3,2, і розводили очищеною водою до кінцевої концентрації.

25 За допомогою способу, подібного до описаного вище, за винятком того, що не додавали сполуку (I), одержували розчин контролю, що має склад, наведений у Таблиці 7.

30 Розчини, одержані у Контрольному прикладі і Прикладах, 50-кратно розводили питною водою (Crystal Geyser (твердість 38 мг/л, пом'якшена вода, виробництва Crystal Geyser Water Co.; імпортер і продавець: Otsuka Foods Co., Ltd.), Evian (твердість 304 мг/л, тверда вода, виробництва Danone; імпортер і продавець: ITO EN, LTD.), Contrex (твердість 1468 мг/л, тверда вода, виробництва Nestle Group; імпортер і продавець: Suntoryfoods Co., Ltd.) і водопровідна вода) та дистильована вода Otsuka (виробництва Otsuka Pharmaceutical Factory, Inc.), і вимірювали зміни значення рН перед і після розведення.

35 Що стосується розведення, розчини (4 мл) Контрольного прикладу і Прикладів точно відмірювали і поміщали до 50 мл вимірювального циліндра з використанням піпетки для перенесення, і точно доводили до 50 мл, використовуючи кожний вид питної води. Розведені зразки використовували як зразки для вимірювання значення рН.

Значення рН розчинів Контрольного прикладу і Прикладів перед розведенням, значення рН кожного виду питної води і значення рН розведених зразків наведені у Таблиці 8.

Таблиця 7

компонент	функція	кількість (мг/мл)				
		Контрольний приклад	Приклад 9	Приклад 10	Приклад 11	Приклад 12
сполука (I)	активний інгредієнт	-	1	1	1	1
гліцерин	солюбілізуювальний агент	150	150	150	150	150
пропіленгліколь	солюбілізуювальний агент	50	50	50	50	50
DL-молочна кислота	буферуючий агент	15,01	15,01	15,01	8,51	8,51
метил-парабен	консервант	1	1	1	1	1
пропіл-парабен	консервант	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15
едетат динатрію	стабілізатор	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
гліцин	буферуючий агент	10	10	-	10	-
сукралоза	агент, що покращує смак і аромат, та/або маскувальний агент	0,75	0,75	0,75	0,75	0,75
ароматизатор	агент, що покращує смак і аромат, та/або маскувальний агент	0,9	0,9	0,9	0,9	0,9
1Н водний розчин гідроксиду натрію	коригувач pH	-	-	необхідна кількість	-	необхідна кількість
фосфорна кислота	буферуючий агент	-	-	-	1,69 *	-
очищена вода	розчинник	необхідна кількість	необхідна кількість	необхідна кількість	необхідна кількість	необхідна кількість

У Таблиці, “-” означає без додавання.

*: Вміст використовуваної фосфорної кислоти складає 85,5 %, що складає приблизно 1,44 мг/мл у перерахунку на фосфорну кислоту як з 100 % вмістом.

5

Таблиця 8

Значення pH перед і після розведення

	питна вода (розчинник для розведення)	Crystal Geyser (pH 7,26)	Evian (pH 7,77)	Contrex (pH 7,72)	водопровідна вода (pH 7,84)	дистильована вода Otsuka (pH 7,65)
	значення pH перед розведенням	значення pH розведеного зразка				
Контрольний приклад	3,10	3,26	3,85	3,84	3,18	3,13
Приклад 9	3,11	3,27	3,88	3,87	3,20	3,14
Приклад 10	3,06	3,38	4,19	4,19	3,27	3,19
Приклад 11	3,13	3,33	4,30	4,34	3,23	3,15
Приклад 12	3,08	3,54	5,55	5,59	3,42	3,27

Значення pH після розведення кожним видом питної води порівнювали між Прикладом 9, що має той же самий вміст молочної кислоти і містить гліцин, і Прикладом 10, що має той же самий вміст молочної кислоти і без вмісту гліцину. В результаті, зміна значення pH була помірнішою у Прикладі 9 з будь-яким видом питної води, ніж у Прикладі 10, таким чином, засвідчуючи підвищену буферуючу здатність. Значення pH після розведення кожним видом питної води порівнювали між Прикладом 11, що має той же самий вміст молочної кислоти і містить гліцин і

10

Прикладом 12, що має той же самий вміст молочної кислоти і без вмісту гліцину. В результаті, зміна значення рН була помітною у Прикладі 11 з будь-яким видом питної води, ніж у Прикладі 12, таким чином, засвідчуючи підвищену буферуючу здатність.

Визначені вище результати демонструють, що додавання гліцину підвищує буферуючу здатність.

Промислова придатність

Відповідно до представленого винаходу, може бути забезпечений розчин, придатний для орального введення сполуки (I) або її солі.

Дана заявка заснована на тимчасовій заявці США № 61/548,859, вміст якої включений в цей документ посиланням у всій його повноті.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Розчин для орального введення з рН в діапазоні 2,5-4,5, який містить 7-[4-(4-бензо[b]тіофен-4-ілпіперазин-1-іл)бутокс]-1Н-хінолін-2-он або його сіль, і щонайменше одну сполуку, вибрану з групи, що включає молочну кислоту, фосфорну кислоту, гліколеву кислоту, яблучну кислоту, винну кислоту, лимонну кислоту, сукцинову кислоту та оцтову кислоту.
2. Розчин за п. 1, який додатково містить гліцин.
3. Розчин за п. 1 або 2, в якому щонайменше одна сполука, що вибрана із групи, що включає молочну кислоту, фосфорну кислоту, гліколеву кислоту, яблучну кислоту, винну кислоту, лимонну кислоту, сукцинову кислоту та оцтову кислоту, є молочною кислотою.
4. Розчин за будь-яким з пп. 1-3, який додатково містить щонайменше один агент, що покращує смак і аромат, та/або маскувальний агент.
5. Розчин за будь-яким з пп. 1-4, який додатково містить солюбілізуювальний агент.
6. Розчин за п. 5, де солюбілізуювальний агент представлено пропіленгліколем та/або гліцерином.
7. Розчин за будь-яким з пп. 1-6, який додатково містить консервант та стабілізатор.
8. Розчин за будь-яким з пп. 2-7, де вміст гліцину складає 5-20 мг/мл.
9. Розчин за будь-яким з пп. 3-8, де вміст молочної кислоти складає 5-20 мг/мл.
10. Розчин за будь-яким з пп. 3-8, де масове співвідношення гліцин:молочна кислота складає 1:0,5-2.
11. Розчин за будь-яким з пп. 6-10, де солюбілізуювальний агент складається з пропіленгліколю та гліцерину із масовим співвідношенням пропіленгліколь:гліцерин 1:3.
12. Розчин за будь-яким з пп. 1-11, де рН знаходиться в діапазоні 3,0-3,4.

Комп'ютерна верстка Г. Паяльніков

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