



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 107823131 A

(43)申请公布日 2018.03.23

(21)申请号 201711285346.0 *A61K 47/12*(2006.01)

(22)申请日 2012.10.19 *A61K 47/18*(2006.01)

(30)优先权数据 *A61K 47/04*(2006.01)

61/548,859 2011.10.19 US *A61K 47/10*(2006.01)

(62)分案原申请数据 *A61P 25/28*(2006.01)

201280051524.2 2012.10.19 *A61P 25/18*(2006.01)

(71)申请人 大塚制药株式会社

地址 日本东京

(72)发明人 冈本绫子

(74)专利代理机构 北京金信知识产权代理有限公司 11225

代理人 张皓 李海明

(51)Int.Cl.

A61K 9/08(2006.01)

A61K 31/496(2006.01)

权利要求书1页 说明书11页

(54)发明名称

用于口服的溶液

(57)摘要

本发明提供了一种7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丁氧基]-1H-喹啉-2-酮(化合物(I))或其盐的适合于口服的溶液。一种用于口服的溶液,其包含化合物(I)或其盐,和选自乳酸、磷酸、羟乙酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、丁二酸和乙酸中的至少一种化合物,并且具有2.5-4.5的pH值。

1. 一种用于口服的溶液,所述溶液具有2.5-4.5的pH值,其包含7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丁氧基]-1H-喹啉-2-酮或其盐,甘氨酸和选自乳酸、磷酸、羟乙酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、丁二酸和乙酸中的至少一种化合物。

2. 根据权利要求1所述的溶液,其中,所述选自乳酸、磷酸、羟乙酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、丁二酸和乙酸中的至少一种化合物为乳酸。

3. 根据权利要求2所述的溶液,其进一步包含至少一种风味增强剂和/或掩蔽剂。

4. 根据权利要求2或3所述的溶液,其进一步包含增溶剂。

5. 根据权利要求4所述的溶液,其中,所述增溶剂为丙二醇和/或甘油。

6. 根据权利要求4所述的溶液,进一步包含防腐剂和稳定剂。

7. 根据权利要求6所述的溶液,其中,甘氨酸的含量为5-20mg/mL。

8. 根据权利要求7所述的溶液,其中,乳酸的含量为5-20mg/mL。

9. 根据权利要求7所述的溶液,其中,甘氨酸:乳酸的重量比为1:0.5-2。

10. 根据权利要求6所述的溶液,其中,所述增溶剂是由丙二醇和甘油以1:3的丙二醇:甘油的重量比组成。

11. 根据权利要求6所述的溶液,其中,所述pH值为3.0-3.4。

用于口服的溶液

[0001] 本申请是申请日为2012年10月19日,申请号为2012800515242,发明名称为“用于口服的溶液”的发明专利申请(国际申请号:PCT/JP2012/077668)的分案申请。

技术领域

[0002] 本发明涉及一种7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丁氧基]-1H-喹啉-2-酮或其盐的适合于口服的溶液。

背景技术

[0003] 已知7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丁氧基]-1H-喹啉-2-酮(下文中称作化合物(I))或其盐具有多巴胺D₂受体部分激动剂作用,血清素5-HT_{2A}受体拮抗剂作用和肾上腺素α₁受体拮抗剂作用,并且除了上述作用之外,还具有血清素摄取抑制作用(或血清素再摄取抑制作用)(专利文献1),以及对中枢神经系统疾病(特别是精神分裂症)具有宽的治疗谱。

[0004] 此外,化合物(I)或其盐难以溶解于水中,并且具有苦味。

[0005] [文献列表]

[0006] [专利文献]

[0007] 专利文献1:JP-A-2006-316052

发明内容

[0008] 技术问题

[0009] 一种化合物(I)或其盐的药物溶液,其有效用于口服,满足对吞咽用于口服的固体药物存在困难且患有中枢神经系统疾病的患者(特别地,患有精神疾病(如精神分裂症等)的患者)的特异性需求。此外,用于口服的溶液有利于医生处理以确定对于患者的剂量等。

[0010] 对于化合物(I)或其盐的用于口服的溶液的制剂,需要对难以溶于水中的所述药物增溶。此外,需要提供易于摄入且具有较少苦味的溶液。

[0011] 解决技术问题的手段

[0012] 在尝试解决本发明的技术问题时,本发明的发明人已经进行了多种研究,并发现:通过向其中加入选自乳酸、磷酸、羟乙酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、丁二酸和乙酸中的至少一种化合物并调节其pH值至2.5-4.5可以得到化合物(I)或其盐的用于口服的溶液,其中,所述药物被增溶。此外,他们已经发现通过向所述溶液中加入甘氨酸可以得到优异的缓冲能力。而且,他们已经发现:通过向所述溶液中加入至少一种风味增强剂和/或掩蔽剂可以得到具有较少苦味的溶液,其易于摄取且提供上述效果。基于这些发现已经完成了本发明。

[0013] 因此,本发明涉及如下方面:

[0014] [1]一种用于口服的溶液,其包含化合物(I)或其盐,和选自乳酸、磷酸、羟乙酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、丁二酸和乙酸中的至少一种化合物,并且具有2.5-4.5的pH值。

[0015] [2]上述[1]所述的溶液,进一步包含甘氨酸。

[0016] [3]上述[1]或[2]所述的溶液,其中,所述选自乳酸、磷酸、羟乙酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、丁二酸和乙酸中的至少一种化合物为乳酸。

[0017] [4]上述[1]-[3]中任一项所述的溶液,其进一步包含至少一种风味增强剂和/或掩蔽剂。

[0018] [5]上述[1]-[4]中任一项所述的溶液,其进一步包含增溶剂。

[0019] [6]一种用于口服的溶液,其包含化合物(I)或其盐,至少一种风味增强剂和/或掩蔽剂和选自乳酸、磷酸、羟乙酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、丁二酸和乙酸中的至少一种化合物,并且具有2.5-4.5的pH值。

[0020] [7]一种用于口服的溶液,其包含化合物(I)或其盐,至少一种风味增强剂和/或掩蔽剂和选自乳酸、磷酸、羟乙酸和苹果酸中的至少一种化合物,并且具有2.5-4.5的pH值。

[0021] [8]上述[6]或[7]所述的溶液,其进一步包含增溶剂。

[0022] [9]上述[6]或[7]所述的溶液,其中,至少一种风味增强剂和/或掩蔽剂为甘氨酸。

[0023] 在本申请中,本发明的用于口服的溶液为水溶液。

[0024] 有益效果

[0025] 根据本发明,可以提高化合物(I)及其盐的溶解性,可以提供包含以所需的浓度溶解在溶液中的化合物(I)或其盐的用于口服的溶液。此外,包含甘氨酸的本发明的用于口服的溶液具有优异的缓冲能力,当使用时,即使使用饮用水稀释时,pH值不会明显变化,这防止化合物(I)或其盐由于pH值变化而发生沉淀。此外,包含至少一种风味增强剂和/或掩蔽剂的本发明的用于口服的溶液具有抑制的苦味和良好的风味,且易于饮用。

具体实施方式

[0026] 本发明的用于口服的溶液包含化合物(I)或其盐作为活性成分。化合物(I)或其盐可以通过在JP-A-2006-316052中描述的方法或类似的方法制备。

[0027] 可在本发明中使用的化合物(I)的盐不受特别限制,只要其为药学上可接受的盐即可。例如,可以提及的为:无机酸盐,如硫酸盐、硝酸盐、盐酸盐、磷酸盐、氢溴酸盐等,有机酸盐,如乙酸盐,磺酸盐,如对甲苯磺酸盐、甲烷磺酸盐、乙烷磺酸盐等,草酸盐,马来酸盐,反丁烯二酸盐,苹果酸盐,酒石酸盐,柠檬酸盐,丁二酸盐,苯甲酸盐等。

[0028] 作为化合物(I),在本发明的用于口服的溶液中的化合物(I)或其盐的含量通常为约0.01至约6mg/mL,优选约0.1至约3mg/mL,更优选约0.5至约1mg/mL。

[0029] 本发明的用于口服的溶液包含选自乳酸、磷酸、羟乙酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、丁二酸和乙酸中的至少一种化合物。这些酸中,优选乳酸、磷酸、羟乙酸或苹果酸,更优选乳酸或磷酸,特别优选乳酸。

[0030] 乳酸可以为D-乳酸、L-乳酸、L-乳酸和D-乳酸的混合物,或L-乳酸和D-乳酸的外消旋混合物。

[0031] 在本发明的用于口服的溶液中,“选自乳酸、磷酸、羟乙酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、丁二酸和乙酸中的至少一种化合物”的含量通常为大约0.5至约200mg/mL,优选约1至约50mg/mL,更优选约5至约20mg/mL。

[0032] 由于本发明的用于口服的溶液包含“选自乳酸、磷酸、羟乙酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、丁二酸和乙酸中的至少一种化合物”,可以提高化合物(I)及其盐的溶解性,以及可以

提供包含以所需的浓度溶解在制剂中的化合物(I)或其盐的用于口服的溶液。

[0033] 本发明的用于口服的溶液的特征在于pH值为2.5-4.5。

[0034] 本发明的用于口服的溶液的pH值优选为2.5-4.0,更优选3.0-3.6,特别优选3.0-3.4。

[0035] 具有上述范围内的pH的本发明的用于口服的溶液可以提高化合物(I)及其盐的溶解性,以及可以提供包含以所需的浓度溶解在溶液中的化合物(I)或其盐的用于口服的溶液。

[0036] 本发明的用于口服的溶液优选具有经缓冲落入到上述范围内的pH值。在本发明中,用于调节pH值的方法和缓冲方法不受特别限制,以及可以使用药物制剂领域已知的方法(例如,加入缓冲剂,pH调节剂)。

[0037] 例如,可以将pH值调节至上述范围内,以及通过向本发明的用于口服的溶液中加入适当量的酸(例如,乳酸、磷酸、羟乙酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、丁二酸或乙酸)和适当量的碱(特别地,氢氧化钠)而缓冲。缓冲后的本发明的用于口服的溶液当使用时即使在用中性、偏酸性或轻微碱性的饮用水稀释时也能够保持所需的pH值范围。

[0038] 在本发明中,当以能够将pH值调节至上述范围且提供缓冲作用的量包含乳酸、磷酸、羟乙酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、丁二酸或乙酸时,可以不包含其它酸和适当量的碱。

[0039] 本发明的用于口服的溶液优选包含甘氨酸。

[0040] 在本发明中,加入甘氨酸可以增强缓冲能力。

[0041] 根据患者的偏好,在服用前,可以用饮用水(例如矿泉水、自来水等)稀释用于口服的溶液以增加易于饮用的量。在本发明的用于口服的溶液中,化合物(I)以pH依赖的方式溶解,因此,当用饮用水稀释时,特别是硬水稀释时,用于口服的溶液的pH值可能变化,导致化合物(I)或其盐沉淀。

[0042] 包含甘氨酸的本发明的用于口服的溶液具有优异的缓冲能力,因此,即使当用饮用水稀释时,特别是用硬水稀释时,pH值也不会发生太大改变且保持在上述范围内,因此防止化合物(I)或其盐沉淀。

[0043] 在本发明的用于口服的溶液中的甘氨酸的含量通常为约0.5至约50mg/mL,优选约1至约30mg/mL,更优选约5至约20mg/mL。

[0044] 在本发明的用于口服的溶液中,特别优选包含甘氨酸和乳酸的组合。通过组合加入甘氨酸和乳酸,增强了所述溶液的缓冲能力,即使当用饮用水稀释时,特别是用硬水稀释时,pH值也不会发生太大改变且保持在上述范围内,因此防止化合物(I)或其盐沉淀。

[0045] 当本发明的用于口服的溶液包含甘氨酸和乳酸时,甘氨酸与乳酸的重量比(甘氨酸:乳酸)通常为约1:0.1-10,优选约1:0.5-5,更优选约1:0.5-2。

[0046] 本发明的用于口服的溶液优选包含风味增强剂和/或掩蔽剂。

[0047] 作为用于本发明的风味增强剂或掩蔽剂,可以提及的为:氨基酸,如丙氨酸、苏氨酸、脯氨酸、丝氨酸等,天然甜味剂,如蔗糖、果糖、右旋糖、麦芽糖、海藻糖、葡萄糖、甜菊糖苷和甘油等,半合成甜味剂,如拉克替醇、麦芽糖醇、木糖醇、山梨糖醇和甘露醇等,合成甜味剂,如三氯蔗糖、糖精、乙酰磺胺酸钾和阿斯巴甜等,以及风味剂,如樱桃、橙子、薄荷、草莓、苹果、菠萝、茴香实、桃子、覆盆子和橙奶油等。在这些甜味剂中,三氯蔗糖和甜菊糖苷优选作为甜味剂。作为风味剂,优选橙子风味剂。可以使用其中一种或多种。

[0048] 在本发明的用于口服的溶液中,风味增强剂的含量通常为约0.1至约800mg/mL,优选约0.3至约100mg/mL,更优选约0.5至约20mg/mL。

[0049] 由于甘氨酸具有甜味,其还可以起到风味增强剂和/或掩蔽剂的作用。当本发明的用于口服的溶液包含甘氨酸时,甘氨酸和其它风味增强剂和/或掩蔽剂的总含量仅需要在关于风味增强剂和/或掩蔽剂的上述范围内。

[0050] 本发明的用于口服的溶液优选包含增溶剂。

[0051] 作为用于本发明中的增溶剂,可以提及的为:可与水混溶的溶剂,如乙醇、甘油、丙二醇、山梨糖醇、聚乙二醇(如,聚乙二醇400)、聚乙烯基吡咯烷酮(聚维酮)和苯甲醇等,具有不小于15的亲水-亲油平衡值(HLB)的药学上可接受的表面活性剂,如脂肪酸酯、聚氧乙烯脂肪酸酯、聚氧乙烯山梨聚糖脂肪酸酯(如,聚山梨醇酯80),聚氧乙烯单烷基醚、氢化油、聚氧乙烯氢化蓖麻油(如聚氧乙烯氢化蓖麻油60)和泊洛沙姆等,环状低聚糖,如 α -环糊精、 β -环糊精和羟丙基 β 环糊精(HP β CD)等,等等。其中,优选甘油、丙二醇、聚乙二醇(如,聚乙二醇400)、聚氧乙烯山梨聚糖脂肪酸酯(如,聚山梨醇酯80)和HP β CD,并且更优选甘油、丙二醇和聚乙二醇(如,聚乙二醇400)。可以使用其中的一种或多种。

[0052] 在本发明的用于口服的溶液中,增溶剂的含量通常为约10至约500mg/mL,优选约50至约400mg/mL,更优选约100至约300mg/mL。

[0053] 作为用于本发明的增溶剂,特别优选丙二醇和甘油的组合。丙二醇和甘油的重量比(丙二醇:甘油)优选为约1:0.1-10,更优选为约1:1-5,特别优选约1:3。

[0054] 本发明的用于口服的溶液优选包含稳定剂。

[0055] 作为稳定剂,可以提及的为:螯合剂,如乙二胺四乙酸的钠盐(乙二胺四乙酸二钠盐(EDTA-2Na)、乙二胺四乙酸四钠盐(EDTA-4Na)等)、酒石酸、苹果酸和柠檬酸等,抗氧化剂,如焦亚硫酸钠、亚硫酸氢钠、没食子酸丙酯、抗坏血酸钠和抗坏血酸等。其中,优选EDTA-2Na。可以使用其中的一种或多种。由于包含了稳定剂(如乙二胺四乙酸的钠盐,特别地,EDTA-2Na),本发明的用于口服的溶液可以实现长期的储存稳定性。

[0056] 在本发明的用于口服的溶液中,稳定剂的含量通常为约0.001至约2mg/mL,优选约0.01至约1mg/mL,更优选约0.05至约0.2mg/mL。

[0057] 本发明的用于口服的溶液优选进一步包含防腐剂。

[0058] 作为防腐剂,可以提及的为:苯甲酸、苯甲酸钠、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸乙酯、对羟基苯甲酸丙酯、对羟基苯甲酸丁酯、苯甲醇、山梨酸和山梨酸钾、对羟基苯甲酸酯、脱氢醋酸、脱氢醋酸钠等,其中,优选对羟基苯甲酸甲酯和对羟基苯甲酸丙酯。可以使用其中的一种或多种。

[0059] 在本发明的用于口服的溶液中,防腐剂的含量通常为约0.1至约10mg/mL,优选约0.5至约2mg/mL。

[0060] 作为用于本发明的防腐剂,特别优选对羟基苯甲酸甲酯和对羟基苯甲酸丙酯的组合。对羟基苯甲酸甲酯和对羟基苯甲酸丙酯的重量比(对羟基苯甲酸甲酯:对羟基苯甲酸丙酯)优选为约1:0.01-0.5,更优选为约1:0.1-0.2,特别优选约1:0.15。

[0061] 除了上述组分之外,本发明的用于口服的溶液可以包含药制剂领域已知的添加剂。

[0062] 本发明的用于口服的溶液的一个优选的实例为如下的用于口服的溶液,其包含化

合物(I)或其盐,和选自乳酸、磷酸、羟乙酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、丁二酸和乙酸中的至少一种化合物(特别是乳酸),并且具有pH值2.5-4.5。

[0063] 此外,在上述用于口服的溶液中,可以提及进一步包含甘氨酸的用于口服的溶液。

[0064] 此外,在上述用于口服的溶液中,可以提及的是包含至少一种风味增强剂和/或掩蔽剂(如三氯蔗糖、甜菊糖苷、风味剂)的用于口服的溶液。

[0065] 此外,在上述用于口服的溶液中,可以提及的是进一步包含增溶剂(如,甘油、丙二醇、聚乙二醇、聚氧乙烯山梨聚糖脂肪酸酯、HPBCD、聚氧乙烯氢化蓖麻油,特别地,甘油和丙二醇的组合)的用于口服的溶液。

[0066] 此外,在上述用于口服的溶液中,可以提及的是进一步包含防腐剂(如,对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯,特别地,对羟基苯甲酸甲酯和对羟基苯甲酸丙酯的组合)和/或稳定剂(如,乙二胺四乙酸的钠盐(特别地,EDTA-2Na))的用于口服的溶液。

[0067] 本发明的用于口服的溶液的制备方法不受特别限制,所述溶液可以通过如下步骤制备:通过已知的方法通过混合上述组分、调节pH值,以及必要时过滤。

[0068] 例如,通过将溶液(a)和溶液(b)混合、调节pH值并过滤混合物,由此可以制备本发明的用于口服的溶液,所述溶液(a)通过将任选加入的增溶剂(如,甘油、聚乙二醇、丙二醇)、选自乳酸、磷酸、羟乙酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、丁二酸和乙酸中的至少一种化合物、和化合物(I)或其盐混合和溶解在水中得到,以及所述溶液(b)通过将任选加入的增溶剂(如甘油、聚乙二醇、丙二醇)和添加剂(如甘氨酸、风味增强剂和/或掩蔽剂(如三氯蔗糖、甜菊糖苷、风味剂)、防腐剂(如对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯)、任选加入的稳定剂(如EDTA-2Na))混合和溶解得到。在混合溶液(a)和(b)后,可以加入并混合添加剂(如甘氨酸、风味增强剂和/或掩蔽剂(如,三氯蔗糖、甜菊糖苷、风味剂),和稳定剂(如,EDTA-2Na))。

[0069] 在上述用于制备溶液(a)的步骤中,各组分的加入次序不受特别限制。例如,使选自乳酸、磷酸、羟乙酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、丁二酸和乙酸中的至少一种化合物溶解在增溶剂和水的混合物中,加入化合物(I)或其盐,并溶解在混合物中以得到溶液(a)。或者,将化合物(I)或其盐分散在增溶剂和水的混合物中,并将选自乳酸、磷酸、羟乙酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、丁二酸和乙酸中的至少一种化合物加入到所得的分散液中以溶解上述的化合物(I)或其盐来得到溶液(a)。

[0070] 在上述用于制备溶液(b)的步骤中,各组分的加入次序不受特别限制。例如,使添加剂(如甘氨酸、风味增强剂和/或掩蔽剂、防腐剂、稳定剂)溶解在增溶剂和水的混合物中以得到溶液(b)。当对羟基苯甲酸酯(如对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯)被用作防腐剂时,也可以通过使对羟基苯甲酸酯溶解在增溶剂(例如丙二醇等)和水的混合物中得到溶液(b),以及也可以通过使增溶剂(如甘油等)和除了对羟基苯甲酸酯之外的添加剂(如甘氨酸、风味增强剂和/或掩蔽剂、除了对羟基苯甲酸酯之外的防腐剂、稳定剂)溶解在水中得到不同的溶液(b)。可以直接混合这些溶液(b)和溶液(a)。

[0071] 将对羟基苯甲酸酯溶解于增溶剂(如丙二醇)和水的混合物中的温度通常为45-70℃,优选50-70℃。

[0072] 本发明的包含化合物(I)或其盐的用于口服的溶液可以用于治疗人类患者的精神分裂症和相关疾病(如,双相型障碍和痴呆)。本发明的用于口服的溶液的剂量通常为0.1-6mL(以化合物(I)计0.05-6mg),优选0.5-4mL(以化合物(I)计0.5-4mg)。

[0073] 本发明的用于口服的溶液可以直接服用或在稀释后服用。

[0074] 实施例

[0075] 下面通过参照实施例将更详细地描述本发明,这些实施例不能解释为限制性的。

[0076] 在实施例中,7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丁氧基]-1H-喹啉-2-酮被描述为化合物(I)。

[0077] 实施例1-1

[0078] (1) 混合聚乙二醇400和部分(20-30%)纯化水,然后在搅拌下溶解DL-乳酸。向该溶液中加入化合物(I),并通过搅拌溶解。

[0079] (2) 将对羟基苯甲酸甲酯和对羟基苯甲酸丙酯加入到丙二醇和部分(10-20%)纯化水的混合物中,使它们混合并溶解同时保持45-55℃的温度。使容器的温度降低至40-50℃,加入乙二胺四乙酸二钠、三氯蔗糖、甜菊糖苷和甘氨酸,混合并溶解,以及在搅拌下使溶液冷却至25-30℃。

[0080] (3) 在搅拌下将上述溶液(2)加入到上述溶液(1)中,同时使它们混合。进一步加入风味剂,并使它们混合。

[0081] (4) 将1N的氢氧化钠水溶液加入到上述溶液(3)中以调节pH值至3.0-3.2,以及使用纯化水稀释至最终的浓度。使用不锈钢网过滤所述混合物以得到具有表1的组成的用于口服的水溶液。

[0082] 表1

[0083]

组分	量(mg/mL)
化合物(I)	1
聚乙二醇400	100
丙二醇	50
DL-乳酸*	15.01
对羟基苯甲酸甲酯	1
对羟基苯甲酸丙酯	0.2
乙二胺四乙酸二钠**	0.1
甘氨酸	10
三氯蔗糖	0.75
甜菊糖苷	0.6
风味剂	0.9
1N氢氧化钠水溶液	适量
纯化水	适量

[0084] *:使用的DL-乳酸的含量为90.0%,当转化为含量100%的DL-乳酸时,其为约13.5mg/mL。这同样适用于下面的实施例和对照实施例。

[0085] **:使用的乙二胺四乙酸二钠为二水合物($C_{10}H_{14}N_2Na_2O_8 \cdot 2H_2O$)。这同样适用于下面的实施例和对照实施例。

[0086] 实施例1-2

[0087] (1) 混合聚乙二醇400和部分(20-30%)纯化水,然后在搅拌下加入并分散化合物

(I)。在搅拌下向该溶液中加入DL-乳酸以溶解化合物(I)。

[0088] (2)将对羟基苯甲酸甲酯和对羟基苯甲酸丙酯加入到丙二醇和部分(10-20%)纯化水的混合物中,使它们混合并溶解同时保持50-70℃的温度。在搅拌下使所述溶液冷却至25-30℃。

[0089] (3)使乙二胺四乙酸二钠、三氯蔗糖、甜菊糖苷和甘氨酸与部分(10-20%)纯化水混合,并溶解。

[0090] (4)在搅拌下将上述溶液(1)和上述溶液(2)加入到上述溶液(3)中,同时使它们混合。进一步加入风味剂,并使它们混合。

[0091] (5)将1N的氢氧化钠水溶液加入到上述溶液(4)中以调节pH值至3.0-3.2,以及使用纯化水稀释至最终的浓度。使用不锈钢网过滤所述混合物以得到具有表1的组成的用于口服的水溶液。

[0092] 实施例2

[0093] 除了加入的化合物(I)的量减半之外,以与在实施例1中的相同方式得到用于口服的化合物(I)的水溶液(0.5mg/mL)。

[0094] 实施例3-1

[0095] (1)混合甘油和部分(20-30%)纯化水,然后在搅拌下溶解DL-乳酸。向该溶液中加入化合物(I),并通过搅拌溶解。

[0096] (2)将对羟基苯甲酸甲酯和对羟基苯甲酸丙酯加入到丙二醇和部分(10-20%)纯化水的混合物中,使它们混合并溶解同时保持45-55℃的温度。使容器的温度降低至40-50℃,加入乙二胺四乙酸二钠、三氯蔗糖和甘氨酸,混合并溶解,以及在搅拌下使溶液冷却至25-30℃。

[0097] (3)在搅拌下将上述溶液(2)加入到上述溶液(1)中,同时使它们混合。进一步加入风味剂,并使它们混合。

[0098] (4)将1N的氢氧化钠水溶液加入到上述溶液(3)中以调节pH值至3.0-3.2,以及使用纯化水稀释至最终的浓度。使用不锈钢网过滤所述混合物以得到具有表2的组成的用于口服的水溶液。

[0099] 表2

[0100]

组分	量(mg/mL)
化合物(I)	1
甘油	150
丙二醇	50
DL-乳酸	15.01
对羟基苯甲酸甲酯	1
对羟基苯甲酸丙酯	0.15
乙二胺四乙酸二钠	0.1
甘氨酸	10
三氯蔗糖	0.75
风味剂	0.9

1N氢氧化钠水溶液	适量
纯化水	适量

[0101] 实施例3-2

[0102] (1) 混合大约一半量的丙二醇和部分(20-30%)纯化水,然后加入化合物(I)并通过搅拌分散。在搅拌下向所述溶液中加入DL-乳酸以溶解化合物(I)。

[0103] (2) 将对羟基苯甲酸甲酯和对羟基苯甲酸丙酯加入到剩余的丙二醇和部分(10-20%)纯化水的混合物中,使它们混合并溶解同时保持50-70℃的温度。在搅拌下使所述溶液冷却至25-30℃。

[0104] (3) 将甘油、乙二胺四乙酸二钠、三氯蔗糖和甘氨酸加入到部分(10-20%)纯化水中,并溶解混合物。

[0105] (4) 在搅拌下将上述溶液(1)和上述溶液(2)加入到上述溶液(3)中,同时使它们混合。进一步加入风味剂,并使它们混合。

[0106] (5) 将1N的氢氧化钠水溶液加入到上述溶液(4)中以调节pH值至3.0-3.2,以及使用纯化水稀释至最终的浓度。使用不锈钢网过滤所述混合物以得到具有表2的组成的用于口服的水溶液。

[0107] 实施例4

[0108] 除了加入的化合物(I)的量减半之外,以与在实施例3中的相同方式得到用于口服的化合物(I)的水溶液(0.5mg/mL)。

[0109] 实施例5-8

[0110] 通过与实施例1-4类似的方法可以制备用于口服的且具有表3-6中的组成的实施例5-8的水溶液。

[0111] 表3

[0112] 实施例5

[0113]

组分	量(mg/mL)
化合物(I)	1
聚山梨醇酯	50
丙二醇	50
DL-乳酸	15.01
对羟基苯甲酸甲酯	1
对羟基苯甲酸丙酯	0.15
乙二胺四乙酸二钠	0.1
甘氨酸	10
三氯蔗糖	0.75
甜菊糖苷	0.6
风味剂	0.9
1N氢氧化钠水溶液	适量
纯化水	适量

[0114] 表4

[0115] 实施例6

[0116]

组分	量 (mg/mL)
化合物 (I)	1
HP β CD	50
丙二醇	50
DL-乳酸	15.01
对羟基苯甲酸甲酯	1
对羟基苯甲酸丙酯	0.15
乙二胺四乙酸二钠	0.1
甘氨酸	10
三氯蔗糖	0.75
甜菊糖苷	0.6
风味剂	0.9
1N氢氧化钠水溶液	适量
纯化水	适量

[0117] 表5

[0118] 实施例7

[0119]

组分	量 (mg/mL)
化合物 (I)	1
聚氧乙烯氢化蓖麻油60	100
丙二醇	50
DL-乳酸	15.01
对羟基苯甲酸甲酯	1
对羟基苯甲酸丙酯	0.15
乙二胺四乙酸二钠	0.1
甘氨酸	10
三氯蔗糖	0.75
甜菊糖苷	0.6
风味剂	0.9
1N氢氧化钠水溶液	适量
纯化水	适量

[0120] 表6

[0121] 实施例8

[0122]

组分	量 (mg/mL)
化合物 (I)	1
甘油	150

丙二醇	50
DL-乳酸	15.01
苯甲酸	2
乙二胺四乙酸二钠	0.1
甘氨酸	10
蔗糖	400
果糖	200
风味剂	0.9
1N氢氧化钠水溶液	适量
纯化水	适量

[0123] 实验实施例1

[0124] 通过下面的测试检查当使用饮用水稀释用于口服的溶液时pH值的变化。

[0125] <测试方法>

[0126] 通过下面的方法制备具有表7的组成的实施例9-12的溶液。

[0127] (1) 混合甘油和部分(20-30%)纯化水,然后在搅拌下加入并分散化合物(I)。在搅拌下向该溶液中加入DL-乳酸以溶解化合物(I)。

[0128] (2) 将对羟基苯甲酸甲酯和对羟基苯甲酸丙酯加入到丙二醇和部分(10-20%)纯化水的混合物中,使它们混合并溶解同时保持50-70℃的温度。在搅拌下使所述溶液冷却至25-30℃。

[0129] (3) 在搅拌下将上述溶液(2)加入到上述溶液(1)中,并向其中加入剩余的添加剂和部分纯化水,通过搅拌溶解所述混合物。

[0130] (4) 当必要时,将1N的氢氧化钠或磷酸水溶液加入到上述溶液(3)中以调节pH值至3.0-3.2,以及使用纯化水稀释至最终的浓度。

[0131] 除了不加入化合物(I)之外,以上述相同的方式制备具有表7的组成的对照溶液。

[0132] 使用饮用水(Crystal Geyser(硬度38mg/L,软水,由Crystal Geyser Water公司制造;进口商和销售商:Otsuka Foods Co.,Ltd.),Evian(硬度304mg/L,硬水,Danone制造;进口商和销售商:ITO EN,LTD.),Contrex(硬度1468mg/L,硬水,Nestle Group制造;进口商和销售商:Suntoryfoods Co.,Ltd.)和自来水)和Otsuka蒸馏水(Otsuka Pharmaceutical Factory,Inc.制造)50倍稀释对照实施例和实施例得到的溶液,并测量在稀释之前和之后的pH值变化。

[0133] 至于稀释,精确地测量对照实施例和实施例中的溶液(4mL),并用移液管放置在50mL的量筒中,使用各饮用水精确地调节至50mL。稀释的样品被用作pH值测量样品。

[0134] 在稀释前的对照实施例和实施例的溶液的pH值、各饮用水的pH值和稀释的样品的pH值示于表8中。

[0135] 表7

[0136]

组分	作用	量(mg/mL)				
		对照实施例	实施例 9	实施例 10	实施例 11	实施例 12
化合物(I)	活性成分	-	1	1	1	1
甘油	增溶剂	150	150	150	150	150
丙二醇	增溶剂	50	50	50	50	50
DL-乳酸	缓冲剂	15.01	15.01	15.01	8.51	8.51
对羟基苯甲酸甲酯	防腐剂	1	1	1	1	1
对羟基苯甲酸丙酯	防腐剂	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15
乙二胺四乙酸二钠	稳定剂	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
甘氨酸	缓冲剂	10	10	-	10	-
三氯蔗糖	风味增强剂和/或掩蔽剂	0.75	0.75	0.75	0.75	0.75
风味剂	风味增强剂和/或掩蔽剂	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9
1N 氢氧化钠水溶液	pH 调节剂	-	-	适量	-	适量
磷酸	缓冲剂	-	-	-	1.69 *	-
纯化水	溶剂	适量	适量	适量	适量	适量

[0137] 在表中,“-”表示没有加入。

[0138] *:使用的磷酸的含量为85.5%,当转化为含量100%的磷酸时,其为约1.44mg/mL。

[0139] 表8

[0140] 在稀释之前和之后的pH值

[0141]

	饮用水 (稀释溶剂)	Crystal Geyser (pH 值 7.26)	Evian (pH 值 7.77)	Contrex (pH 值 7.72)	自来水 (pH 值 7.84)	Otsuka 蒸馏水 (pH 值 7.65)
	在稀释前的 pH 值	稀释样品的 pH 值				
对照实施例	3.10	3.26	3.85	3.84	3.18	3.13
实施例 9	3.11	3.27	3.88	3.87	3.20	3.14
实施例 10	3.06	3.38	4.19	4.19	3.27	3.19
实施例 11	3.13	3.33	4.30	4.34	3.23	3.15
实施例 12	3.08	3.54	5.55	5.59	3.42	3.27

[0142] 比较具有相同乳酸含量且包含甘氨酸的实施例9和具有相同的乳酸含量但不含有甘氨酸的实施例10在使用各饮用水稀释后的pH值。结果表明,在使用任一饮用水的实施例9的pH值变化比在实施例10中的pH值变化小,因此显示增强的缓冲能力。比较具有相同乳酸含量且包含甘氨酸的实施例11和具有相同的乳酸含量但不含有甘氨酸的实施例12在使用各饮用水稀释后的pH值。结果表明,在使用任一饮用水的实施例11的pH值变化比在实施例12中的pH值变化小,因此显示增强的缓冲能力。

[0143] 上述结果显示加入甘氨酸增强了缓冲能力。

[0144] 工业实用性

[0145] 根据本发明,可以提供化合物(I)或其盐的适合于口服的溶液。

[0146] 本申请基于美国临时申请第61/548,859号,其内容全部并入到本申请中。