

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6077534号
(P6077534)

(45) 発行日 平成29年2月8日(2017.2.8)

(24) 登録日 平成29年1月20日(2017.1.20)

(51) Int.Cl.	F 1
A 61 K 31/496	(2006.01)
A 61 K 47/12	(2006.01)
A 61 K 9/08	(2006.01)
A 61 K 47/18	(2006.01)
A 61 K 47/10	(2006.01)
	A 61 K 31/496
	A 61 K 47/12
	A 61 K 9/08
	A 61 K 47/18
	A 61 K 47/10

請求項の数 12 (全 15 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2014-517060 (P2014-517060)	(73) 特許権者	000206956
(86) (22) 出願日	平成24年10月19日(2012.10.19)		大塚製薬株式会社
(65) 公表番号	特表2014-530801 (P2014-530801A)		東京都千代田区神田司町2丁目9番地
(43) 公表日	平成26年11月20日(2014.11.20)	(74) 代理人	100080791
(86) 國際出願番号	PCT/JP2012/077668		弁理士 高島 一
(87) 國際公開番号	W02013/058411	(74) 代理人	100125070
(87) 國際公開日	平成25年4月25日(2013.4.25)		弁理士 土井 京子
審査請求日	平成27年10月13日(2015.10.13)	(74) 代理人	100136629
(31) 優先権主張番号	61/548,859		弁理士 鎌田 光宣
(32) 優先日	平成23年10月19日(2011.10.19)	(74) 代理人	100121212
(33) 優先権主張国	米国(US)		弁理士 田村 弥栄子

(74) 代理人	100122688
	弁理士 山本 健二
(74) 代理人	100117743
	弁理士 村田 美由紀

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】経口投与用液剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イル-ピペラジン-1-イル)ブトキシ]-1H-キノリン-2-オン又はその塩、並びに、乳酸、リン酸、グリコール酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸及び酢酸からなる群から選ばれる少なくとも1つの化合物を含有し、pHが2.5~4.5であることを特徴とする経口投与用液剤。

【請求項2】

さらに、グリシンを含有する、請求項1記載の経口投与用液剤。

【請求項3】

乳酸、リン酸、グリコール酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸及び酢酸からなる群から選ばれる少なくとも1つの化合物が、乳酸である、請求項1または2記載の経口投与用液剤。

【請求項4】

さらに、少なくとも1つの風味向上及び/又はマスキング剤を含有する、請求項1~3のいずれかに記載の経口投与用液剤。

【請求項5】

さらに、溶解補助剤を含有する、請求項1~4のいずれかに記載の経口投与用液剤。

【請求項6】

溶解補助剤が、プロピレングリコール及び/又はグリセリンである、請求項5に記載の経口投与用液剤。

10

【請求項 7】

さらに、保存剤及び安定化剤を含有する、請求項 1～6 のいずれかに記載の経口投与用液剤。

【請求項 8】

グリシンの含有量が、5～20 mg / mL である、請求項 2～7 のいずれかに記載の経口投与用液剤。

【請求項 9】

乳酸の含有量が、5～20 mg / mL である、請求項 3～8 のいずれかに記載の経口投与用液剤。

【請求項 10】

グリシンと乳酸の重量比が 1 : 0 . 5 ~ 2 である、請求項 3～8 のいずれかに記載の経口投与用液剤。

10

【請求項 11】

溶解補助剤が、プロピレングリコール及びグリセリンであり、プロピレングリコールとグリセリンの重量比が 1 : 3 である、請求項 6～10 のいずれかに記載の経口投与用液剤。

【請求項 12】

pH が 3 . 0 ~ 3 . 4 である、請求項 1～11 のいずれかに記載の経口投与用液剤。

【発明の詳細な説明】**【技術分野】**

20

【0001】

本発明は、7 - [4 - (4 - ベンゾ [b] チオフェン - 4 - イル - ピペラジン - 1 - イル) プトキシ] - 1 H - キノリン - 2 - オン又はその塩の経口投与に適した液剤に関する。

【背景技術】**【0002】**

7 - [4 - (4 - ベンゾ [b] チオフェン - 4 - イル - ピペラジン - 1 - イル) プトキシ] - 1 H - キノリン - 2 - オン (以下、化合物 (I) という) 又はその塩は、ドパミン D₂受容体パーシャルアゴニスト作用、セロトニン 5 - HT_{2A}受容体アンタゴニスト作用及びアドレナリン₁受容体アンタゴニスト作用を有し、更にそれらの作用に加えてセロトニン取り込み阻害作用 (あるいはセロトニン再取り込み阻害作用) を併有することが知られており (特許文献 1) 、中枢神経疾患 (特に統合失調症) に対して広い治療スペクトラムを有している。

30

また、化合物 (I) 又はその塩は水に難溶解性であり、苦味を有する。

【先行技術文献】**【特許文献】****【0003】****【特許文献 1】特開 2006 - 316052 号公報****【発明の概要】****【発明が解決しようとする課題】**

40

【0004】

経口投与に有効な化合物 (I) 又はその塩の医療用液剤は固体状経口投与剤を飲み込むことが困難な中枢神経疾患患者 (特に統合失調症等の精神疾患患者) に特有のニーズに合致している。また、経口投与用液剤は医師が患者にそれぞれの投与量等を決める際の扱いを容易にする。

化合物 (I) 又はその塩の経口投与用液剤の調製には、水に難溶性の該薬物を可溶化することが望まれる。また、苦味が少なく飲用し易い液剤とすることが望まれる。

【課題を解決するための手段】**【0005】**

本発明者は、上記課題を解決するために種々の研究を重ねた結果、化合物 (I) 又はそ

50

の塩、並びに、乳酸、リン酸、グリコール酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸及び酢酸からなる群から選ばれる少なくとも1つの化合物を含有させ、かつpHを2.5~4.5に調整することにより、該薬物が可溶化された経口投与用液剤を得ることができるを見出した。また、該液剤に、グリシンを含有させることで、優れた緩衝能が得られることを見出した。さらに、該液剤に、少なくとも1つの風味向上及び/又はマスキング剤を含有させることで、上記効果に加えて苦味が少なく飲用し易い液剤とすることを見出した。本発明はこのような知見に基づき完成されたものである。

【0006】

すなわち、本発明は以下に関する。

[1] 化合物(I)又はその塩、並びに、乳酸、リン酸、グリコール酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸及び酢酸からなる群から選ばれる少なくとも1つの化合物を含有し、pHが2.5~4.5であることを特徴とする経口投与用液剤。 10

[2] さらに、グリシンを含有する、上記[1]記載の経口投与用液剤。

[3] 乳酸、リン酸、グリコール酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸及び酢酸からなる群から選ばれる少なくとも1つの化合物が、乳酸である、上記[1]または[2]記載の経口投与用液剤。

[4] さらに、少なくとも1つの風味向上及び/又はマスキング剤を含有する、上記[1]~[3]のいずれかに記載の経口投与用液剤。

[5] さらに、溶解補助剤を含有する、上記[1]~[4]のいずれかに記載の経口投与用液剤。 20

[6] 化合物(I)又はその塩、少なくとも1つの風味向上及び/又はマスキング剤及び乳酸、リン酸、グリコール酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸及び酢酸からなる群から選ばれる少なくとも1つの化合物を含有し、pHが2.5~4.5であることを特徴とする経口投与用液剤。

[7] 化合物(I)又はその塩、少なくとも1つの風味向上及び/又はマスキング剤及び乳酸、リン酸、グリコール酸、及びリンゴ酸からなる群から選ばれる少なくとも1つの化合物を含有し、pHが2.5~4.5であることを特徴とする経口投与用液剤。

[8] さらに溶解補助剤を含有する上記[6]又は[7]記載の経口投与用液剤。

[9] 少なくとも1つの風味向上及び/又はマスキング剤が、グリシンである、上記[6]又は[7]記載の経口投与用液剤。 30

ここで、本発明の経口投与用液剤は、水性液剤である。

【発明の効果】

【0007】

本発明によれば、化合物(I)及びその塩の溶解度を高めることができ、所望の濃度で化合物(I)又はその塩が液剤中に溶解した経口投与用液剤の提供が可能となる。また、グリシンを含有させた本発明の経口投与用液剤は、優れた緩衝能を有し、使用時に飲料水で希釈した場合でもpHの変動が少なく、その結果pHの変動に起因する化合物(I)又はその塩の析出を防ぐことができる。さらに、少なくとも1つの風味向上及び/又はマスキング剤を含有させた本発明の経口投与用液剤は、苦味が抑制され、風味がよく飲み易い。 40

【発明を実施するための形態】

【0008】

本発明の経口投与用液剤は、化合物(I)又はその塩を有効成分として含む。化合物(I)又はその塩は、特開2006-316052号公報に記載の方法、又はそれに準じた方法により製造することができる。

【0009】

本発明において用いられ得る化合物(I)の塩としては、薬理的に許容される塩であれば特に限定されないが、例えば、硫酸塩、硝酸塩、塩酸塩、リン酸塩、臭化水素酸塩等の無機酸塩、酢酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩等のスルホン酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸塩、

クエン酸塩、コハク酸塩、安息香酸塩等の有機酸塩が挙げられる。

【0010】

本発明の経口投与用液剤における、化合物(I)又はその塩の含有量は、化合物(I)として通常約0.01～約6mg/mL、好ましくは約0.1～約3mg/mL、より好ましくは約0.5～約1mg/mLである。

【0011】

本発明の経口投与用液剤は、乳酸、リン酸、グリコール酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸及び酢酸からなる群から選ばれる少なくとも1つの化合物を含有する。これらのなかでも、乳酸、リン酸、グリコール酸、リンゴ酸が好ましく、乳酸、リン酸がさらに好ましく、特に乳酸が好ましい。

乳酸は、D-乳酸、L-乳酸、L-乳酸とD-乳酸の混合物、L-乳酸とD-乳酸のラセミ体混合物のいずれであってもよい。

本発明の経口投与用液剤における、「乳酸、リン酸、グリコール酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸及び酢酸からなる群から選ばれる少なくとも1つの化合物」の含有量は、通常約0.5～約200mg/mL、好ましくは約1～約50mg/mL、より好ましくは約5～約20mg/mLである。

本発明の経口投与用液剤は、「乳酸、リン酸、グリコール酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸及び酢酸からなる群から選ばれる少なくとも1つの化合物」を含有することで、化合物(I)及びその塩の溶解度を高めることができ、所望の濃度で化合物(I)又はその塩が製剤中に溶解した経口投与用液剤の提供が可能となる。

【0012】

本発明の経口投与用液剤は、pHが2.5～4.5であることを特徴とする。

本発明の経口投与用液剤のpHは、好ましくは2.5～4.0、より好ましくは3.0～3.6、特に好ましくは3.0～3.4である。

本発明の経口投与用液剤は、pHが上記範囲であることで、化合物(I)及びその塩の溶解度を高めることができ、所望の濃度で化合物(I)又はその塩が液剤中に溶解した経口投与用液剤の提供が可能となる。

本発明の経口投与用液剤は、pHが上記範囲に緩衝化されていることが好ましい。本発明において、pHの調整方法及び緩衝化方法は特に限定されず、医薬製剤の分野において公知の方法(例えば緩衝剤、pH調節剤の添加)を用いればよい。

例えば、本発明の経口投与用液剤に、適量の酸、例えば乳酸、リン酸、グリコール酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸又は酢酸、及び適量の塩基、特に水酸化ナトリウムを含有させることでpHを上記範囲に調整し、緩衝化させることができる。本発明の経口投与用液剤は、緩衝化することにより、使用時に、中性、微酸性又は微塩基性の飲料で希釈した場合であっても、意図するpH範囲を保つことができる。

本発明において、必須成分である乳酸、リン酸、グリコール酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸又は酢酸を、pHを上記範囲に調整し、緩衝化させることができる量で含有する場合は、さらなる酸及び適量の塩基が含まれていなくてもよい。

【0013】

本発明の経口投与用液剤は、グリシンを含有することが好ましい。

本発明においては、グリシンを含有させることで、緩衝能を増強することができる。

ここで、患者の好みによっては、增量し飲みやすくする理由から、ミネラルウォーター、水道水等の飲料水で経口投与用液剤を希釈して服用する場合がある。本発明の経口投与用液剤においては、化合物(I)がpH依存的に溶解しているので、飲料水、特に硬水で希釈した場合は、経口投与用液剤のpHが変動して化合物(I)またはその塩が析出するおそれがある。

グリシンを含有した本発明の経口投与用液剤は、優れた緩衝能を有するので、飲料水、特に硬水で希釈した場合であっても、pHの変動が少なく、pHが上記した範囲に維持される結果、化合物(I)またはその塩の析出を防ぐことができる。

本発明の経口投与用液剤における、グリシンの含有量は、通常約0.5～約50mg/

10

20

30

40

50

m L、好ましくは約1～約30mg / mL、より好ましくは約5～約20mg / mLである。

本発明の経口投与用液剤において、グリシンと乳酸とを組合せて含有することが特に好ましい。グリシンと乳酸を併せて添加することにより該液剤の緩衝能が増強され、飲料水、特に硬水で希釀した場合であっても、pHの変動が少なく、pHが上記した範囲に維持される結果、化合物(I)またはその塩の析出を防ぐことができる。

本発明の経口投与用液剤において、グリシンと乳酸を含有する場合、グリシンと乳酸の重量比(グリシン:乳酸)は、通常約1:0.1～1.0、好ましくは約1:0.5～5、より好ましくは約1:0.5～2である。

【0014】

10

本発明の経口投与用液剤は、風味向上及び/又はマスキング剤を含有することが好ましい。

本発明に用いられる風味向上及び/又はマスキング剤としては、アラニン、トレオニン、プロリン、セリン等のアミノ酸、スクロース、フルクトース、デキストロース、マルトース、トレハロース、グルコース、ステビア及びグリセリン等の天然甘味剤、ラクチトール、マルチトール、キシリトール、ソルビトール及びマンニトール等の半合成甘味剤、スクラロース、サッカリン、アセスルファムカリウム及びアスパルテーム等の合成甘味剤、チェリー、オレンジ、ペパーミント、ストロベリー、アップル、パインアップル、アニス果実、ピーチ、ラズベリー及びオレンジクリーム等のフレーバーが挙げられ、なかでも、甘味剤としてスクラロース、ステビアが好ましく、フレーバーとしてオレンジフレーバーが好ましい。これらは1種又は2種以上を使用してもよい。

20

本発明の経口投与用液剤における、風味向上及び/又はマスキング剤の含有量は、通常約0.1～約800mg / mL、好ましくは約0.3～約100mg / mL、より好ましくは約0.5～約20mg / mLである。

ここで、グリシンは、甘味を有するので、風味向上及び/又はマスキング剤としても機能する。本発明の経口投与用液剤においてグリシンを含有する場合には、風味向上及び/又はマスキングの点からは、グリシンと他の風味向上及び/又はマスキング剤の含有量の合計が上記範囲であればよい。

【0015】

30

本発明の経口投与用液剤はさらに溶解補助剤を含むことが好ましい。

本発明に用いられる溶解補助剤としては、エタノール、グリセリン、プロピレングリコール、ソルビトール、ポリエチレングリコール(例えば、ポリエチレングリコール400)、ポリビニルピロリドン(ポピドン)及びベンジルアルコール等の水混和性溶媒、脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル(例えば、ポリソルベート80)、ポリオキシエチレンモノアルキルエーテル、硬化油、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油(例えば、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60)及びポロキサマー等の1.5以上の親水性-疎水性バランス(HLB)をもつ医療上許容される界面活性剤、シクロデキストリン、シクロデキストリン及びヒドロキシプロピルシクロデキストリン(HPCD)等の環状オリゴ糖等が挙げられる。なかでも、グリセリン、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール(例えば、ポリエチレングリコール400)、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル(例えば、ポリソルベート80)、HPCDが好ましく、グリセリン、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール(例えば、ポリエチレングリコール400)がより好ましい。これらは1種又は2種以上を使用してもよい。

40

本発明の経口投与用液剤における、溶解補助剤の含有量は、通常約10～約500mg / mL、好ましくは約50～約400mg / mL、より好ましくは約100～約300mg / mLである。

【0016】

50

本発明に用いられる溶解補助剤としては、プロピレングリコールとグリセリンとの組合せが特に好ましい。プロピレングリコールとグリセリンの重量比(プロピレングリコール

：グリセリン）は、好ましくは約 1 : 0 . 1 ~ 1 0 、より好ましくは約 1 : 1 ~ 5 、特に好ましくは約 1 : 3 である。

【 0 0 1 7 】

本発明の経口投与用液剤は、さらに安定化剤を含むことが好ましい。

安定化剤としては、エデト酸のナトリウム塩（エデト酸二ナトリウム（E D T A - 2 N a ）、エデト酸四ナトリウム（E D T A - 4 N a ）等）、酒石酸、リンゴ酸及びクエン酸等のキレート化剤、メタ重亜硫酸ナトリウム、重亜硫酸ナトリウム、没食子酸プロピル、アスコルビン酸ナトリウム及びアスコルビン酸等の抗酸化剤が挙げられ、なかでも E D T A - 2 N a が好ましい。これらは 1 種又は 2 種以上を使用してもよい。安定化剤（例えば、エデト酸のナトリウム塩、特に E D T A - 2 N a ）を含有することで、本発明の経口投与用液剤の長期間の保存安定化を達成し得る。 10

本発明の経口投与用液剤における、安定化剤の含有量は、通常約 0 . 0 0 1 ~ 約 2 m g / m L 、好ましくは約 0 . 0 1 ~ 約 1 m g / m L 、より好ましくは約 0 . 0 5 ~ 約 0 . 2 m g / m L である。

【 0 0 1 8 】

本発明の経口投与用液剤は、さらに保存剤を含むことが好ましい。

保存剤としては、安息香酸、安息香酸ナトリウム、メチルパラベン、エチルパラベン、プロピルパラベン、ブチルパラベン、ベンジルアルコール、ソルビン酸及びソルビン酸カリウム、パラオキシ安息香酸エステル類、デヒドロ酢酸、デヒドロ酢酸ナトリウム等が挙げられ、なかでもメチルパラベン、プロピルパラベンが好ましい。これらは 1 種又は 2 種以上を使用してもよい。 20

本発明の経口投与用液剤における、保存剤の含有量は、通常約 0 . 1 ~ 約 1 0 m g / m L 、好ましくは約 0 . 5 ~ 約 2 m g / m L である。

【 0 0 1 9 】

本発明に用いられる保存剤としては、メチルパラベンとプロピルパラベンとの組合せが特に好ましい。メチルパラベンとプロピルパラベンの重量比（メチルパラベン：プロピルパラベン）は、好ましくは約 1 : 0 . 0 1 ~ 0 . 5 、より好ましくは約 1 : 0 . 1 ~ 0 . 2 、特に好ましくは約 1 : 0 . 1 5 である。

【 0 0 2 0 】

本発明の経口投与用液剤は、上記した成分の他にも医薬製剤の分野で公知の添加剤を含有していてもよい。 30

【 0 0 2 1 】

本発明の経口投与用液剤の好ましい例としては、化合物（I）又はその塩、並びに、乳酸、リン酸、グリコール酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸及び酢酸からなる群から選ばれる少なくとも 1 つの化合物（特に、乳酸）を含有し、p H が 2 . 5 ~ 4 . 5 である経口投与用液剤が挙げられる。

また、上記経口投与用液剤において、さらに、グリシンを含有する、経口投与用液剤が挙げられる。

また、上記経口投与用液剤において、さらに、少なくとも 1 つの風味向上及び / 又はマスキング剤（例えば、スクラロース、ステビア、フレーバー）を含有する、経口投与用液剤が挙げられる。 40

また、上記経口投与用液剤において、さらに、溶解補助剤（例えば、グリセリン、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、H P C D 、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、特に、グリセリンとプロピレングリコールの組合せ）を含有する、経口投与用液剤が挙げられる。

また、上記経口投与用液剤において、さらに、保存剤（例えば、メチルパラベン、プロピルパラベン、特にメチルパラベンとプロピルパラベンの組合せ）及び / 又は安定化剤（例えば、エデト酸のナトリウム塩（特に、E D T A - 2 N a ））を含有する、経口投与用液剤が挙げられる。

【 0 0 2 2 】

本発明の経口投与用液剤の製法は特に限定されず、上記成分を、公知の方法により混合し、pH調整し、必要により濾過して製造することができる。

例えば、水中で、任意に添加してもよい溶解補助剤（例えば、グリセリン、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール）、乳酸、リン酸、グリコール酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸及び酢酸からなる群から選ばれる少なくとも1つの化合物、及び化合物（I）又はその塩を混合し、溶解して得られた溶液（a）と、水中で、任意に添加してもよい溶解補助剤（例えば、グリセリン、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール）、及び任意に添加してもよい添加剤（例えば、グリシン、風味向上及び／又はマスキング剤（例えば、スクラロース、ステビア、フレーバー）、保存剤（例えば、メチルパラベン、プロピルパラベン）、安定化剤（例えば、EDTA-2Na））を混合し、溶解して得られた溶液（b）とを混合し、pHを調整し、濾過して、本発明の経口投与用液剤を製造することができる。添加剤（例えば、グリシン、風味向上及び／又はマスキング剤（例えば、スクラロース、ステビア、フレーバー）、安定化剤（例えば、EDTA-2Na））は、溶液（a）および（b）の混合後に添加・混合してもよい。10

【0023】

上記溶液（a）を調製する工程において各成分の添加順序は特に限定されない。例えば、溶解補助剤と水との混合物に乳酸、リン酸、グリコール酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸及び酢酸からなる群から選ばれる少なくとも1つの化合物を加えて溶解後、化合物（I）又はその塩を溶解して溶液（a）を得ることができる。または、溶解補助剤と水との混合物に、化合物（I）又はその塩を分散させ、得られた分散液に、乳酸、リン酸、グリコール酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸及び酢酸からなる群から選ばれる少なくとも1つの化合物を加えて、上記化合物（I）又はその塩を溶解して、溶液（a）を得ることもできる。20

上記溶液（b）を調製する工程において各成分の添加順序は特に限定されない。例えば、溶解補助剤と水との混合物に添加剤（例えば、グリシン、風味向上及び／又はマスキング剤、保存剤、安定化剤）を溶解して、溶液（b）を得ることができる。または、保存剤としてパラベン（例えば、メチルパラベン、プロピルパラベン）を使用する場合、溶解補助剤（例えば、プロピレングリコール等）と水との混合物に、パラベンを溶解して得られた溶液（b）と、別に調製した、水に溶解補助剤（例えば、グリセリン等）、パラベン以外の添加剤（例えば、グリシン、風味向上及び／又はマスキング剤、パラベン以外の保存剤、安定化剤）を溶解して得られた溶液（b）を得ることもできる。これらの溶液（b）を直接溶液（a）と混合してもよい。30

溶解補助剤（例えば、プロピレングリコール）と水との混合物にパラベンを溶解させる温度は、通常45～70、好ましくは50～70である。

【0024】

本発明の化合物（I）又はその塩を含む経口投与用液剤は、ヒト患者における、統合失調症及び関連障害（例えば、双極性障害及び認知症）を治療するために使用することができる。本発明の経口投与用液剤の投与量は、1日あたり、通常0.1～6mL（化合物（I）として0.05～6mg）であり、好ましくは0.5～4mL（化合物（I）として0.5～4mg）である。40

本発明の経口投与用液剤は、直接あるいは希釈して服用することができる。

【実施例】

【0025】

以下に本発明の実施例を示し本発明をさらに具体的に説明するが、これらの実施例に本発明は限定されない。

実施例において、7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イル-ピペラジン-1-イル)ブトキシ]-1H-キノリン-2-オンを化合物（I）と記載する。

【0026】

実施例1-1

(1) ポリエチレングリコール400と精製水の一部（20～30%）を混合し、攪拌しながら

50

ら DL - 乳酸を加え溶解させた。この溶液に、化合物 (I) を加え、攪拌しながら溶解させた。

(2) プロピレングリコールと精製水の一部 (10 ~ 20 %) の混合物にメチルパラベンとプロピルパラベンを加えて混合し、温度を 45 ~ 55 に維持しながら溶解させた。容器温度を 40 ~ 50 に低下させた後、エデト酸二ナトリウム、スクラロース、ステビア及びグリシンを加えて混合し溶解させた後に、攪拌しながら溶液を 25 ~ 30 に冷却した。

(3) 上記 (1) の溶液に上記 (2) の溶液を攪拌しながら加え混合し、さらにフレーバーを加え混合した。

(4) 上記 (3) の溶液に水酸化ナトリウムの 1N 水溶液を加えて pH を 3.0 と 3.2 の間に調整し、さらに精製水で希釈して最終濃度となるように調整した後、ステンレススチールスクリーンを介して濾過し、表 1 の組成の経口投与用水性液剤を得た。 10

【0027】

【表 1】

成分	分量 (mg/mL)
化合物 (I)	1
ポリエチレングリコール 400	100
プロピレングリコール	50
DL-乳酸 *	15.01
メチルパラベン	1
プロピルパラベン	0.2
エデト酸二ナトリウム **	0.1
グリシン	10
スクラロース	0.75
ステビア	0.6
フレーバー	0.9
1N 水酸化ナトリウム 水溶液	適量
精製水	適量

* : DL-乳酸は含量 90.0 % のものを用いた。すなわち、含量 100 % の DL-乳酸に換算すると、約 13.5 mg/mL になる。以下の実施例および対照例についても同様である。 20

** : エデト酸二ナトリウムは二水和物 ($C_{10}H_{14}N_2Na_2O_8 \cdot 2H_2O$) を用いた。以下の実施例および対照例についても同様である。 30

【0028】

実施例 1 - 2

(1) ポリエチレングリコール 400 と精製水の一部 (20 ~ 30 %) を混合し、化合物 (I) を加え、攪拌しながら化合物 (I) を分散させた。この溶液に、攪拌しながら DL - 乳酸を加え化合物 (I) を溶解させた。 40

(2) プロピレングリコールと精製水の一部 (10 ~ 20 %) の混合物にメチルパラベンとプロピルパラベンを加えて混合し、温度を 50 ~ 70 に維持しながら溶解させた。攪拌しながら溶液を 25 ~ 30 に冷却した。

(3) 精製水の一部 (10 ~ 20 %) にエデト酸二ナトリウム、スクラロース、ステビア及びグリシンを加えて混合し溶解させた。

(4) 上記 (3) の溶液に、上記 (1) の溶液及び上記 (2) の溶液を攪拌しながら加え混合し、さらにフレーバーを加え混合した。

(5) 上記 (4) の溶液に水酸化ナトリウムの 1N 水溶液を加えて pH を 3.0 と 3.2 の間に調整し、さらに精製水で希釈して最終濃度となるように調整した後、ステンレススチールスクリーンを介して濾過し、表 1 の組成の経口投与用水性液剤を得た。 50

【0029】

実施例2

化合物(I)の添加量を半分にした以外は実施例1と同様にして、化合物(I)0.5mg/mLの経口投与用水性液剤を得た。

【0030】

実施例3-1

(1) グリセリンと精製水の一部(20~30%)を混合し、攪拌しながらDL-乳酸を加え溶解させた。この溶液に、化合物(I)を加え、攪拌しながら溶解させた。

(2) プロピレングリコールと精製水の一部(10~20%)の混合物にメチルパラベンとプロピルパラベンを加えて混合し、温度を45~55℃に維持しながら溶解させた。容器温度を40~50℃に低下させた後、エデト酸二ナトリウム、スクラロース及びグリシンを加えて混合し溶解させた後に、攪拌しながら溶液を25~30℃に冷却した。 10

(3) 上記(1)の溶液に上記(2)の溶液を攪拌しながら加え混合し、さらにフレーバーを加え混合した。

(4) 上記(3)の溶液に水酸化ナトリウムの1N水溶液を加えてpHを3.0と3.2の間に調整し、さらに精製水で希釈して最終濃度となるように調整した後、ステンレススチールスクリーンを介して濾過し、表2の組成の経口投与用水性液剤を得た。

【0031】

【表2】

成分	分量(mg/mL)
化合物(I)	1
グリセリン	150
プロピレングリコール	50
DL-乳酸	15.01
メチルパラベン	1
プロピルパラベン	0.15
エデト酸二ナトリウム	0.1
グリシン	10
スクラロース	0.75
フレーバー	0.9
1N水酸化ナトリウム水溶液	適量
精製水	適量

20

【0032】

実施例3-2

(1) 約半量のプロピレングリコールと精製水の一部(20~30%)を混合し、化合物(I)を加え、攪拌しながら化合物(I)を分散させた。この溶液に、攪拌しながらDL-乳酸を加え、化合物(I)を溶解させた。

(2) 残りのプロピレングリコールと精製水の一部(10~20%)の混合物にメチルパラベンとプロピルパラベンを加えて混合し、温度を50~70℃に維持しながら溶解させた。攪拌しながら溶液を25~30℃に冷却した。

(3) 精製水の一部(10~20%)に、グリセリン、エデト酸二ナトリウム、スクラロース及びグリシンを加えて混合し溶解させた。

(4) 上記(3)の溶液に、上記(1)及び上記(2)の溶液を攪拌しながら加え混合し、さらにフレーバーを加え混合した。

(5) 上記(4)の溶液に水酸化ナトリウムの1N水溶液を加えてpHを3.0と3.2の 40

30

50

間に調整し、さらに精製水で希釈して最終濃度となるように調整した後、ステンレススチールスクリーンを介して濾過し、表2の組成の経口投与用水性液剤を得た。

【0033】

実施例4

化合物(I)の添加量を半分にした以外は実施例3と同様にして、化合物(I)0.5mg/mLの経口投与用水性液剤を得た。

【0034】

実施例5～8

実施例1～4に準じた方法で、表3～6の組成を有する実施例5～8の経口投与用水性液剤が製造できる。

【0035】

【表3】

実施例5

成分	分量 (mg/mL)
化合物(I)	1
ポリソルベート80	50
プロピレングリコール	50
DL-乳酸	15.01
メチルパラベン	1
プロピルパラベン	0.15
エデト酸二ナトリウム	0.1
グリシン	10
スクロース	0.75
ステビア	0.6
フレーバー	0.9
1N 水酸化ナトリウム 水溶液	適量
精製水	適量

【0036】

【表4】

実施例6

成分	分量 (mg/mL)
化合物 (I)	1
HP β CD	50
プロピレングリコール	50
DL-乳酸	15.01
メチルパラベン	1
プロピルパラベン	0.15
エデト酸二ナトリウム	0.1
グリシン	10
スクロース	0.75
ステビア	0.6
フレーバー	0.9
1N 水酸化ナトリウム 水溶液	適量
精製水	適量

10

20

【0037】

【表5】

実施例7

成分	分量 (mg/mL)
化合物 (I)	1
ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 60	100
プロピレングリコール	50
DL-乳酸	15.01
メチルパラベン	1
プロピルパラベン	0.15
エデト酸二ナトリウム	0.1
グリシン	10
スクロース	0.75
ステビア	0.6
フレーバー	0.9
1N 水酸化ナトリウム 水溶液	適量
精製水	適量

30

40

【0038】

【表6】
実施例8

成分	分量 (mg/mL)
化合物 (I)	1
グリセリン	150
プロピレングリコール	50
DL-乳酸	15.01
安息香酸	2
エデト酸二ナトリウム	0.1
グリシン	10
スクロース	400
フルクトース	200
フレーバー	0.9
1N 水酸化ナトリウム 水溶液	適量
精製水	適量

10

20

【0039】

試験例1

経口投与用液剤を飲料水で希釈した際のpH変動を調べるために、下記に示す試験を行った。

<試験方法>

表7に示す組成の実施例9～12の液剤を下記の方法にて調製した。

(1) グリセリンと精製水の一部(20～30%)を混合し、化合物(I)を加え攪拌し、化合物(I)を分散させた。この溶液に、攪拌しながらDL-乳酸を加え化合物(I)を溶解させた。

30

(2) プロピレングリコールと精製水の一部(10～20%)の混合物にメチルパラベンとプロピルパラベンを加えて混合し、温度を50～70に維持しながら溶解させ、溶解させた後に、攪拌しながら溶液を25～30に冷却した。

(3) 上記(1)の溶液に上記(2)の溶液を攪拌しながら加え、さらに残りの添加剤、精製水の一部を加え攪拌しながら溶解させた。

(4) 上記(3)の溶液に必要に応じて水酸化ナトリウムの1N水溶液またはリン酸を加えてpHを3.0と3.2の間に調整し、さらに精製水で希釈して最終濃度となるように調整した。

化合物(I)を添加しない以外は上記と同様にして、表7に示す組成の対照例の液剤を調製した。

40

得られた対照例、実施例の液剤を、飲料水(クリスタルガイザー(硬度38mg/L)、軟水、クリスタルガイザー社製；輸入販売元大塚食品)、エビアン(硬度304mg/L)、硬水、ダノン社製；輸入販売元伊藤園)、コントレックス(硬度1468mg/L)、硬水、ネスレグループ製；輸入販売元サントリーフーズ)および水道水)および大塚蒸留水(株式会社大塚製薬工場製)を用いて50倍希釈し、希釈前後のpHの変動を測定した。

希釈は、対照例、実施例の液剤4mLをホールピペットを用いて50mLメスシリンドーヘ正確に量り取り、各飲料水で正確に50mLとした。この希釈試料をpH測定試料に供した。

希釈前の対照例、実施例の液剤のpH、各飲料水のpHおよび希釈試料のpHを表8に示した。

50

【0040】

【表7】

成分	配合目的	分量 (mg/mL)				
		対照例	実施例 9	実施例 10	実施例 11	実施例 12
化合物 (I)	主薬	—	1	1	1	1
グリセリン	溶解補助剤	150	150	150	150	150
プロピレングリコール	溶解補助剤	50	50	50	50	50
DL-乳酸	緩衝剤	15.01	15.01	15.01	8.51	8.51
メチルパラベン	保存剤	1	1	1	1	1
プロピルパラベン	保存剤	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15
エデト酸二ナトリウム	安定化剤	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
グリシン	緩衝剤	10	10	—	10	—
スクロース	風味向上及び/又はマスキング剤	0.75	0.75	0.75	0.75	0.75
フレーバー	風味向上及び/又はマスキング剤	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9
1N 水酸化ナトリウム水溶液	pH 調節剤	—	—	適量	—	適量
リン酸	緩衝剤	—	—	—	1.69 *	—
精製水	溶剤	適量	適量	適量	適量	適量

表中、「-」は無添加を示す。

* : リン酸は含量 8.5. 5% のものを用いた。すなわち、含量 100% のリン酸に換算すると、約 1.44 mg/mL になる。

【0041】

【表8】

希釀前後のpH

	飲料水 (希釀溶媒)	クリスタルガイザー (pH 7.26)	エビアン (pH 7.77)	コントレックス (pH 7.72)	水道水 (pH 7.84)	大塚蒸留水 (pH 7.65)
	希釀前 pH	希釀試料 pH				
対照例	3.10	3.26	3.85	3.84	3.18	3.13
実施例 9	3.11	3.27	3.88	3.87	3.20	3.14
実施例 10	3.06	3.38	4.19	4.19	3.27	3.19
実施例 11	3.13	3.33	4.30	4.34	3.23	3.15
実施例 12	3.08	3.54	5.55	5.59	3.42	3.27

【0042】

乳酸含有量が同じで、グリシンを含む実施例 9 とグリシンを含まない実施例 10 において、各飲料水での希釀後の pH を比較したところ、実施例 9 は、すべての飲料水において実施例 10 よりも pH の変動が緩やかであり、より緩衝能が強まっていることが示された。また、乳酸含有量が同じで、グリシンを含む実施例 11 とグリシンを含まない実施例 12 において、各飲料水での希釀後の pH を比較したところ、実施例 11 は、すべての試料水において実施例 12 よりも pH の変動が緩やかであり、より緩衝能が強まっていることが示された。

上記結果から、グリシンの添加により緩衝能が強まることが示された。

【産業上の利用可能性】

【0043】

10

20

30

40

50

本発明によれば、化合物(Ⅰ)又はその塩の経口投与に適した液剤を提供することができる。

【0044】

本出願は、米国仮特許出願No.61/548,859を基礎としており、その内容は本明細書にすべて包含されるものである。

フロントページの続き

		F I	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1
A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 4
A 6 1 P	25/18	(2006.01)	A 6 1 P 25/00
			A 6 1 P 25/18

(74)代理人 100163658
弁理士 小池 順造
(74)代理人 100174296
弁理士 當麻 博文
(72)発明者 岡本 紗子
大阪府大阪市中央区大手通3 - 2 - 27 大塚製薬株式会社内

審査官 長岡 真

(56)参考文献 特開2006-316052(JP, A)
特表2009-545515(JP, A)
特表2010-539173(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)
A 6 1 K 3 1 / 4 9 6
A 6 1 K 9 / 0 8
A 6 1 K 4 7 / 1 0
A 6 1 K 4 7 / 1 2
A 6 1 K 4 7 / 1 8
C A p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)
J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)