



(12) **BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ**

(19) **Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt nam (VN)**
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11) 
1-0019749

(51)⁷ **A61K 31/496**, 9/08, 31/185, 31/191,
31/194, 31/198, 31/661, 47/02, 47/12, 9/00,
25/00

(13) **B**

(21)	1-2014-01246	(22)	19.10.2012		
(86)	PCT/JP2012/077668	19.10.2012	(87)	WO2013/058411A1	25.04.2013
(30)	61/548,859	19.10.2011	US		
(45)	25.09.2018	366	(43)	25.07.2014	316
(73)	OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JP) 2-9, Kanda-Tsukasamachi, Chiyoda-ku, Tokyo 101-8535, Japan				
(72)	OKAMOTO, Ayako (JP)				
(74)	Công ty TNHH một thành viên Sở hữu trí tuệ VCCI (VCCI-IP CO.,LTD)				

(54) **DUNG DỊCH DÙNG QUA ĐƯỜNG MIỆNG**

(57) Sáng chế đề cập đến dung dịch thích hợp dùng qua đường miệng chứa 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-1-yl)butoxy]-1H-quinolin-2-on (hợp chất (I)) hoặc muối của nó. Dung dịch dùng qua đường miệng này chứa hợp chất (I) hoặc muối của nó, và ít nhất một hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm axit lactic, axit phosphoric, axit glycolic, axit malic, axit tartaric, axit citric, axit succinic và axit axetic và có độ pH = 2,5 - 4,5.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến dung dịch thích hợp dùng qua đường miệng chứa 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-1-yl)butoxy]-1H-quinolin-2-on hoặc muối của nó.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Đã biết rằng 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-1-yl)butoxy]-1H-quinolin-2-on (sau đây được gọi là hợp chất (I)) hoặc muối của nó có hoạt tính chủ vận một phần thụ thể dopamin D_2 , hoạt tính đối kháng thụ thể serotonin $5-HT_{2A}$ và hoạt tính đối kháng thụ thể adrenalin α_1 , và ngoài các hoạt tính này còn có hoạt tính ức chế hấp thu serotonin (hoặc hoạt tính ức chế tái hấp thu serotonin) (tài liệu sáng chế 1), và có phổ điều trị rộng đối với các bệnh về hệ thần kinh trung ương (cụ thể là bệnh tâm thần phân liệt).

Ngoài ra, hợp chất (I) hoặc muối của nó khó tan trong nước và có vị đắng.

Danh mục tài liệu

Tài liệu sáng chế

Tài liệu sáng chế 1: JP-A-2006-316052

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Dung dịch dược phẩm chứa hợp chất (I) hoặc muối của nó, thích hợp dùng qua đường miệng, đáp ứng nhu cầu đặc biệt cho các bệnh nhân mắc các bệnh về hệ thần kinh trung ương (cụ thể là, các bệnh nhân mắc các bệnh tâm thần như bệnh tâm thần phân liệt và bệnh tương tự) mà gặp khó khăn trong việc nuốt thuốc dạng rắn dùng qua đường miệng. Hơn nữa, dung dịch dùng qua đường miệng là thuận tiện cho việc bác sĩ xác định liều lượng và tương tự cho bệnh nhân.

Để bào chế dung dịch dùng qua đường miệng chứa hợp chất (I) hoặc muối của nó, thuốc kém tan trong nước nêu trên được mong muốn là hòa tan được. Ngoài ra, cũng mong muốn dung dịch ít đắng, dễ uống hơn.

Các tác giả sáng chế đã tiến hành các nghiên cứu khác nhau nhằm giải quyết các vấn đề nêu trên và nhận thấy rằng dung dịch dùng qua đường miệng chứa hợp chất (I) hoặc muối của nó, trong đó thuốc được hòa tan, có thể thu được bằng cách

bổ sung ít nhất một hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm axit lactic, axit phosphoric, axit glycolic, axit malic, axit tatric, axit xitric, axit succinic và axit axetic và điều chỉnh độ pH của dung dịch nằm trong khoảng từ 2,5 đến 4,5. Ngoài ra, các tác giả sáng chế đã nhận thấy rằng có thể đạt được khả năng đệm vượt trội bằng cách bổ sung glyxin vào dung dịch này. Hơn nữa, các tác giả sáng chế cũng thấy rằng có thể thu được dung dịch ít đắng hơn, dễ uống và đạt được hiệu quả nêu trên bằng cách bổ sung ít nhất một chất tăng cường và/hoặc giấu mùi vị vào dung dịch này. Sáng chế đã được hoàn thành dựa trên các phát hiện này.

Theo đó, nhằm mục đích khắc phục các vấn đề nêu trên, sáng chế đề xuất các giải pháp sau:

[1] Dung dịch dùng qua đường miệng chứa hợp chất (I) hoặc muối của nó, và ít nhất một hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm axit lactic, axit phosphoric, axit glycolic, axit malic, axit tatric, axit xitric, axit succinic và axit axetic, và có độ pH = 2,5 - 4,5.

[2] Dung dịch theo mục [1] nêu trên, trong đó dung dịch này còn chứa glyxin.

[3] Dung dịch theo mục [1] hoặc [2] nêu trên, trong đó ít nhất một hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm axit lactic, axit phosphoric, axit glycolic, axit malic, axit tatric, axit xitric, axit succinic và axit axetic là axit lactic.

[4] Dung dịch theo mục bất kỳ trong số các mục [1] - [3] nêu trên, trong đó dung dịch này còn chứa ít nhất một chất tăng cường và/hoặc giấu mùi vị.

[5] Dung dịch theo mục bất kỳ trong số các mục [1] - [4] nêu trên, trong đó dung dịch này còn chứa chất hòa tan.

[6] Dung dịch dùng qua đường miệng chứa hợp chất (I) hoặc muối của nó, ít nhất một chất tăng cường và/hoặc giấu mùi vị, và ít nhất một hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm axit lactic, axit phosphoric, axit glycolic, axit malic, axit tatric, axit xitric, axit succinic và axit axetic, và có độ pH = 2,5 - 4,5.

[7] Dung dịch dùng qua đường miệng chứa hợp chất (I) hoặc muối của nó, ít nhất một chất tăng cường và/hoặc giấu mùi vị, và ít nhất một hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm axit lactic, axit phosphoric, axit glycolic và axit malic, và có độ pH = 2,5 - 4,5.

[8] Dung dịch theo mục [6] hoặc [7] nêu trên, trong đó dung dịch này còn chứa chất hòa tan.

[9] Dung dịch theo mục [6] hoặc [7] nêu trên, trong đó ít nhất một chất tăng cường và/hoặc giấu mùi vị là glyxin.

Trong bản mô tả này, dung dịch dùng qua đường miệng theo sáng chế là dung dịch nước.

Hiệu quả của sáng chế

Theo sáng chế, khả năng hòa tan của hợp chất (I) và muối của nó có thể được gia tăng, dung dịch dùng qua đường miệng chứa hợp chất (I) hoặc muối của nó được hòa tan trong dung dịch này ở nồng độ mong muốn có thể được tạo ra. Ngoài ra, dung dịch dùng qua đường miệng theo sáng chế chứa glyxin có khả năng đệm vượt trội và, ngay cả khi được pha loãng với nước uống khi sử dụng, độ pH không thay đổi nhiều, nhờ đó ngăn chặn được sự kết tủa của hợp chất (I) hoặc muối của nó do sự thay đổi độ pH. Hơn nữa, dung dịch dùng qua đường miệng theo sáng chế chứa ít nhất là một chất tăng cường và/hoặc giấu mùi vị che được vị đắng và có mùi vị dễ chịu, và dễ uống.

Mô tả chi tiết sáng chế

Dung dịch dùng qua đường miệng theo sáng chế chứa hợp chất (I) hoặc muối của nó làm thành phần hoạt tính. Hợp chất (I) hoặc muối của nó có thể được điều chế theo phương pháp được mô tả trong tài liệu JP-A-2006-316052, hoặc phương pháp tương tự.

Muối của hợp chất (I) có thể dùng được trong sáng chế không bị giới hạn cụ thể miễn là nó là muối được dụng. Ví dụ, các muối axit vô cơ như sulfat, nitrat, hydroclorua, phosphat, hydrobromua và muối tương tự, các muối axit hữu cơ như axetat, sulfonat như p-toluensulfonat, metansulfonat, etansulfonat và muối tương tự, oxalat, maleat, fumarat, malat, tatrát, xitrat, succinat, benzoat và muối tương tự có thể được đề cập.

Hàm lượng của hợp chất (I) hoặc muối của nó trong dung dịch dùng qua đường miệng theo sáng chế thường nằm trong khoảng từ 0,01 đến 6mg/ml, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,1 đến 3mg/ml, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,5 đến 1mg/ml, tính theo hợp chất (I).

Dung dịch dùng qua đường miệng theo sáng chế chứa ít nhất một hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm axit lactic, axit phosphoric, axit glycolic, axit malic,

axit tatric, axit xitric, axit succinic và axit axetic. Trong số các hợp chất này, axit lactic, axit phosphoric, axit glycolic hoặc axit malic là được ưu tiên, axit lactic hoặc axit phosphoric là được ưu tiên hơn, axit lactic là được đặc biệt ưu tiên.

Axit lactic có thể là axit D-lactic, axit L-lactic, hỗn hợp của axit L-lactic và axit D-lactic, hoặc hỗn hợp triệt quang của axit L-lactic và axit D-lactic.

Trong dung dịch dùng qua đường miệng theo sáng chế, hàm lượng của “ít nhất một hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm axit lactic, axit phosphoric, axit glycolic, axit malic, axit tatric, axit xitric, axit succinic và axit axetic” thường nằm trong khoảng từ 0,5 đến 200mg/ml, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1 đến 50mg/ml, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 5 đến 20mg/ml.

Vì dung dịch dùng qua đường miệng theo sáng chế chứa “ít nhất một hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm axit lactic, axit phosphoric, axit glycolic, axit malic, axit tatric, axit xitric, axit succinic và axit axetic”, độ hòa tan của hợp chất (I) và muối của nó có thể được gia tăng, và dung dịch dùng qua đường miệng chứa hợp chất (I) hoặc muối của nó được hòa tan trong chế phẩm ở nồng độ mong muốn có thể được tạo ra.

Dung dịch dùng qua đường miệng theo sáng chế đặc trưng bởi độ pH = 2,5 - 4,5.

Tốt hơn là, độ pH của dung dịch dùng qua đường miệng theo sáng chế nằm trong khoảng từ 2,5 đến 4,0, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 3,0 đến 3,6, tốt nhất là nằm trong khoảng từ 3,0 đến 3,4.

Dung dịch dùng qua đường miệng theo sáng chế có độ pH nằm trong khoảng nêu trên có thể gia tăng độ hòa tan của hợp chất (I) và muối của nó, và dung dịch dùng qua đường miệng chứa hợp chất (I) hoặc muối của nó được hòa tan trong dung dịch ở nồng độ mong muốn có thể được tạo ra.

Tốt hơn là, dung dịch dùng qua đường miệng theo sáng chế có độ pH đệm nằm trong khoảng nêu trên. Theo sáng chế, phương pháp điều chỉnh độ pH và phương pháp đệm không bị giới hạn cụ thể, và phương pháp đã biết trong lĩnh vực bào chế được phẩm (ví dụ, bổ sung chất đệm, chất điều chỉnh độ pH) có thể được sử dụng.

Ví dụ, độ pH có thể được điều chỉnh đến khoảng nêu trên và được đệm bằng cách bổ sung lượng thích hợp của axit, ví dụ, axit lactic, axit phosphoric, axit glycolic, axit malic, axit tatric, axit xitric, axit succinic hoặc axit axetic, và lượng

thích hợp của bazơ, cụ thể là natri hydroxit, vào dung dịch dùng qua đường miệng theo sáng chế. Dung dịch dùng qua đường miệng theo sáng chế sau khi đậm có thể duy trì được khoảng pH mong muốn ngay cả khi được pha loãng với đồ uống trung tính, đồ uống có tính axit yếu hoặc đồ uống có tính bazơ yếu khi sử dụng.

Theo sáng chế, khi axit lactic, axit phosphoric, axit glycolic, axit malic, axit tatric, axit xitric, axit succinic hoặc axit axetic, là thành phần thiết yếu, có mặt với lượng có khả năng điều chỉnh độ pH đến khoảng nêu trên và đậm, thì có thể không cần chứa thêm axit khác và lượng thích hợp của bazơ.

Tốt hơn là, dung dịch dùng qua đường miệng theo sáng chế chứa glyxin.

Theo sáng chế, việc bổ sung glyxin có thể tạo ra khả năng đậm.

Tùy thuộc vào sở thích của bệnh nhân, dung dịch dùng qua đường miệng có thể được pha loãng với nước uống như nước khoáng, nước máy và tương tự trước khi dùng để làm tăng lượng cho dễ uống. Trong dung dịch dùng qua đường miệng theo sáng chế, hợp chất (I) được hòa tan theo cách phụ thuộc độ pH, và do đó, khi nó được pha loãng với nước uống, đặc biệt là nước cứng, độ pH của dung dịch dùng qua đường miệng có thể thay đổi dẫn đến sự kết tủa hợp chất (I) hoặc muối của nó.

Dung dịch dùng qua đường miệng theo sáng chế chứa glyxin có khả năng đậm vượt trội, và do đó, ngay cả khi nó được pha loãng với nước uống, đặc biệt là nước cứng, độ pH không thay đổi nhiều và được duy trì trong phạm vi nêu trên, nhờ vậy ngăn chặn được sự kết tủa hợp chất (I) hoặc muối của nó.

Hàm lượng của glyxin trong dung dịch dùng qua đường miệng theo sáng chế thường nằm trong khoảng từ 0,5 đến 50mg/ml, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1 đến 30mg/ml, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 5 đến 20mg/ml.

Trong dung dịch dùng qua đường miệng theo sáng chế, tốt nhất là kết hợp chứa glyxin và axit lactic. Bằng cách bổ sung kết hợp glyxin và axit lactic, khả năng đậm của dung dịch được gia tăng, và ngay cả khi được pha loãng với nước uống, đặc biệt là nước cứng, độ pH vẫn không thay đổi nhiều và được duy trì trong phạm vi nêu trên, nhờ đó ngăn chặn được sự kết tủa hợp chất (I) hoặc muối của nó.

Nếu dung dịch dùng qua đường miệng theo sáng chế chứa glyxin và axit lactic, tỷ lệ trọng lượng của glyxin và axit lactic (glyxin:axit lactic) thường nằm trong khoảng 1:0,1 đến 10, tốt hơn là khoảng 1:0,5 đến 5, tốt hơn nữa là khoảng

1:0,5 đến 2.

Tốt hơn là, dung dịch dùng qua đường miệng theo sáng chế tốt chứa chất tăng cường và/hoặc giấu mùi vị.

Về chất tăng cường và/hoặc giấu mùi vị được sử dụng trong sáng chế, có thể kể đến các axit amin như alanin, threonin, prolin, serin và chất tương tự, các chất tạo ngọt tự nhiên như sucroza, fructoza, dextroza, maltoza, trehaloza, glucoza, stevia và glyxerin và chất tương tự, các chất tạo ngọt bán tổng hợp như lactitol, maltitol, xylitol, sorbitol và manitol và chất tương tự, các chất tạo ngọt tổng hợp như sucraloza, sacarin, axesulfam kali và aspartam và chất tương tự, và hương liệu như sơ ri, cam, bạc hà, dâu tây, táo, dứa, quả hời, đào, mâm xôi và kem cam và chất tương tự. Trong số các chất này, sucraloza và stevia là được ưu tiên làm chất tạo ngọt. Về hương liệu, chất tạo hương cam là được ưu tiên. Một hoặc nhiều loại chất trong số các chất nêu trên có thể được sử dụng.

Trong dung dịch dùng qua đường miệng theo sáng chế, hàm lượng của chất tăng cường và/hoặc giấu mùi vị thường từ 0,1 đến 800mg/ml, tốt hơn là từ 0,3 đến 100mg/ml, tốt hơn nữa là từ 0,5 đến 20mg/ml.

Vì glyxin có tính ngọt, nó cũng được dùng làm chất tăng cường và/hoặc giấu mùi vị. Khi dung dịch dùng qua đường miệng theo sáng chế chứa glyxin, tổng hàm lượng của glyxin và chất tăng cường và/hoặc giấu mùi vị khác chỉ cần nằm trong khoảng nêu trên xét về khía cạnh gia tăng và/hoặc che dấu mùi vị.

Tốt hơn là, dung dịch dùng qua đường miệng theo sáng chế chứa chất hòa tan.

Về chất hòa tan được dùng trong sáng chế, có thể kể đến các dung môi có thể trộn lẫn với nước như etanol, glyxerin, propylen glycol, sorbitol, polyetylen glycol (ví dụ, polyetylen glycol 400), polyvinylpyrrolidon (povidon) và rượu benzyl và hợp chất tương tự, các chất hoạt động bề mặt được dùng có độ cân bằng ưa nước - kỵ nước (hydrophile - lipophile balance - HLB) không nhỏ hơn 15 như este của axit béo, polyoxyetylen este của axit béo, polyoxyetylen sorbitan este của axit béo (ví dụ, polysorbat 80), polyoxyetylen monoalkyl ete, dầu hydro hóa, dầu thầu dầu polyoxyetylen hydro hóa (ví dụ, dầu thầu dầu polyoxyetylen hydro hóa 60) và poloxame và chất tương tự, các oligosacarit vòng như α -xyclodextrin, β -xyclodextrin và hydroxypropyl β xyclodextrin (HP β CD) và chất tương tự, và tương tự. Trong số các hợp chất này, glyxerin, propylen glycol, polyetylen glycol (ví dụ,

polyetylen glycol 400), polyoxyetylen sorbitan este của axit béo (ví dụ, polysorbat 80) và HP β CD là được ưu tiên, và glyxerin, propylen glycol và polyetylen glycol (ví dụ, polyetylen glycol 400) là được ưu tiên hơn. Một hoặc nhiều loại hợp chất trong số các hợp chất này có thể được sử dụng.

Trong dung dịch dùng qua đường miệng theo sáng chế, hàm lượng của chất hòa tan thường là từ 10 đến 500mg/ml, tốt hơn là từ 50 đến 400mg/ml, tốt hơn nữa là từ 100 đến 300mg/ml.

Về chất hòa tan được sử dụng trong sáng chế, hỗn hợp của propylen glycol và glyxerin là được đặc biệt ưu tiên. Tốt hơn là, tỷ lệ trọng lượng của propylen glycol và glyxerin (propylen glycol:glyxerin) là khoảng 1:0,1 đến 10, tốt hơn nữa là khoảng 1:1 đến 5, tốt nhất là khoảng 1:3.

Tốt hơn là, dung dịch dùng qua đường miệng theo sáng chế chứa chất làm ổn định.

Về chất làm ổn định, có thể kể đến tác nhân chelat hóa như muối natri của axit edetic (dinatri edetat (EDTA-2Na), tetranatri edetat (EDTA-4Na), v.v.), axit tatric, axit malic và axit xitric và chất tương tự, chất chống oxy hóa như natri metabisulfit, natri bisulfit, propyl galat, natri ascorbat và axit ascorbic và chất tương tự. Trong số các hợp chất này, EDTA-2Na là được ưu tiên. Một hoặc nhiều loại trong số các hợp chất nêu trên có thể được sử dụng. Vì chất làm ổn định (ví dụ, muối natri của axit edetic, cụ thể là EDTA-2Na) được chứa, dung dịch dùng qua đường miệng theo sáng chế có thể đạt được độ ổn định bảo quản trong thời gian dài.

Trong dung dịch dùng qua đường miệng theo sáng chế, hàm lượng của chất làm ổn định thường là từ 0,001 đến 2mg/ml, tốt hơn là từ 0,01 đến 1mg/ml, tốt hơn nữa là từ 0,05 đến 0,2mg/ml.

Tốt hơn là, dung dịch dùng qua đường miệng theo sáng chế còn chứa chất bảo quản.

Về chất bảo quản, có thể kể đến axit benzoic, natri benzoat, metylparaben, etylparaben, propylparaben, butylparaben, rượu benzyl, axit sorbic và kali sorbat, các este parahydroxybenzoat, axit dehydroaxetic, natri dehydroaxetat và hợp chất tương tự, trong số các hợp chất này, metylparaben và propylparaben là được ưu tiên. Một hoặc nhiều loại trong số các hợp chất này có thể được sử dụng.

Trong dung dịch dùng qua đường miệng theo sáng chế, hàm lượng của chất bảo quản thường là từ 0,1 đến 10mg/ml, tốt hơn là từ 0,5 đến 2mg/ml.

Về chất bảo quản để sử dụng theo sáng chế, hỗn hợp của metylparaben và propylparaben là được đặc biệt ưu tiên. Tốt hơn là, tỷ lệ trọng lượng của metylparaben và propylparaben (metylparaben:propylparaben) là khoảng 1:0,01 đến 0,5, tốt hơn nữa là khoảng 1:0,1 đến 0,2, tốt nhất là khoảng 1:0,15.

Ngoài các thành phần nêu trên, dung dịch dùng qua đường miệng theo sáng chế có thể chứa chất phụ gia đã biết trong lĩnh vực bào chế dược phẩm.

Ví dụ ưu tiên về dung dịch dùng qua đường miệng theo sáng chế là dung dịch dùng qua đường miệng chứa hợp chất (I) hoặc muối của nó, và ít nhất một hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm axit lactic, axit phosphoric, axit glycolic, axit malic, axit tatric, axit xitric, axit succinic và axit axetic (đặc biệt là axit lactic) và có độ pH = 2,5 - 4,5.

Ngoài ra, trong dung dịch dùng qua đường miệng nêu trên, có thể kể đến dung dịch dùng qua đường miệng chứa glyxin.

Hơn nữa, trong dung dịch dùng qua đường miệng nêu trên, dung dịch dùng qua đường miệng còn chứa ít nhất một chất tăng cường và/hoặc giấu mùi vị (ví dụ, sucralose, stevia, hương liệu) có thể được đề cập.

Ngoài ra, trong dung dịch dùng qua đường miệng nêu trên, dung dịch dùng qua đường miệng chứa thêm chất hòa tan (ví dụ, glycerin, propylen glycol, polyetylen glycol, polyoxyetylen sorbitan este của axit béo, HP β CD, dầu thầu dầu polyoxyetylen hydro hóa, đặc biệt là hỗn hợp của glycerin và propylenglycol) có thể được đề cập.

Hơn nữa, trong dung dịch dùng qua đường miệng nêu trên, dung dịch dùng qua đường miệng còn chứa chất bảo quản (ví dụ, metylparaben, propylparaben, đặc biệt là hỗn hợp của metylparaben và propylparaben) và/hoặc chất làm ổn định (ví dụ, muối natri của axit edetic (cụ thể là, EDTA-2Na)) có thể được đề cập.

Phương pháp bào chế dung dịch dùng qua đường miệng theo sáng chế không bị giới hạn cụ thể, dung dịch này có thể được bào chế bằng cách trộn các thành phần nêu trên theo phương pháp đã biết, điều chỉnh độ pH và lọc, nếu cần.

Ví dụ, dung dịch (a) thu được bằng cách trộn và hòa tan chất hòa tan (ví dụ,

glyxerin, polyetylen glycol, propylen glycol) mà tùy ý được thêm vào, ít nhất một hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm axit lactic, axit phosphoric, axit glycolic, axit malic, axit tatric, axit xitric, axit succinic và axit axetic, và hợp chất (I) hoặc muối của nó trong nước, và dung dịch (b) thu được bằng cách trộn và hòa tan chất hòa tan (ví dụ, glyxerin, polyetylen glycol, propylen glycol) mà tùy ý được thêm vào, và chất phụ gia (ví dụ, glyxin, chất tăng cường và/hoặc giấu mùi vị (ví dụ, sucraloza, stevia, hương liệu), chất bảo quản (ví dụ, metylparaben, propylparaben), chất làm ổn định (ví dụ, EDTA-2Na)) mà tùy ý được thêm vào trong nước được trộn, độ pH được điều chỉnh và hỗn hợp này được lọc, bằng cách đó có thể bào chế được dung dịch dùng qua đường miệng theo sáng chế. Chất phụ gia (ví dụ, glyxin, chất tăng cường và/hoặc giấu mùi vị (ví dụ, sucraloza, stevia, hương liệu), và chất làm ổn định (ví dụ, EDTA-2Na)) có thể được thêm vào và trộn sau khi trộn các dung dịch (a) và (b).

Trong bước điều chế dung dịch (a) nêu trên, thứ tự bổ sung của từng thành phần không bị giới hạn cụ thể. Ví dụ, ít nhất một hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm axit lactic, axit phosphoric, axit glycolic, axit malic, axit tatric, axit xitric, axit succinic và axit axetic được hòa tan trong hỗn hợp gồm chất hòa tan và nước, và hợp chất (I) hoặc muối của nó được thêm vào và hòa tan trong hỗn hợp này để tạo ra dung dịch (a). Theo cách khác, hợp chất (I) hoặc muối của nó được phân tán trong hỗn hợp gồm chất hòa tan và nước, và ít nhất một hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm axit lactic, axit phosphoric, axit glycolic, axit malic, axit tatric, axit xitric, axit succinic và axit axetic được thêm vào để phân tán thu được để hòa tan hợp chất (I) nêu trên hoặc muối của nó để tạo ra dung dịch (a).

Trong bước điều chế dung dịch (b) nêu trên, thứ tự bổ sung của từng thành phần không bị giới hạn cụ thể. Ví dụ, chất phụ gia (ví dụ, glyxin, chất tăng cường và/hoặc giấu mùi vị, chất bảo quản, chất làm ổn định) được hòa tan trong hỗn hợp gồm chất hòa tan và nước để tạo ra dung dịch (b). Nếu paraben (ví dụ, metylparaben, propylparaben) được dùng làm chất bảo quản, thì dung dịch (b) cũng có thể thu được bằng cách hòa tan paraben trong hỗn hợp gồm chất hòa tan (ví dụ, propylenglycol v.v.) và nước, và dung dịch (b) khác cũng có thể thu được bằng cách hòa tan chất hòa tan (ví dụ, glyxerin v.v.) và chất phụ gia (ví dụ, glyxin, chất tăng cường và/hoặc giấu mùi vị, chất bảo quản không phải là paraben, chất làm ổn định) không phải là paraben trong nước. Các dung dịch (b) và dung dịch (a) này có thể

được trộn một cách trực tiếp.

Nhiệt độ ở đó paraben được hòa tan trong hỗn hợp của chất hòa tan (ví dụ, propylenglycol) và nước thường là từ 45 đến 70°C, tốt hơn là từ 50 đến 70°C.

Dung dịch dùng qua đường miệng chứa hợp chất (I) hoặc muối của nó theo sáng chế có thể được sử dụng để điều trị bệnh tâm thần phân liệt và các rối loạn liên quan (ví dụ, rối loạn lưỡng cực và chứng mất trí) ở người bệnh. Liều dùng hàng ngày của dung dịch dùng qua đường miệng theo sáng chế thường nằm trong khoảng từ 0,1 đến 6ml (từ 0,05 đến 6mg hợp chất (I)), tốt hơn là từ 0,5 đến 4ml (từ 0,5 đến 4mg hợp chất (I)).

Dung dịch dùng qua đường miệng theo sáng chế có thể được dùng trực tiếp hoặc sau khi pha loãng.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sau đây, sáng chế được giải thích chi tiết hơn dựa vào các ví dụ, sáng chế không bị giới hạn ở các ví dụ này.

Trong các ví dụ, 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)-piperazin-1-yl]butoxy]-1H-quinolin-2-on được gọi là hợp chất (I).

Ví dụ 1-1

(1) Trộn polyetylen glycol 400 và (20 - 30%) phần của nước tinh khiết, và hòa tan axit DL-lactic có kèm theo khuấy. Thêm hợp chất (I) vào dung dịch này và hòa tan bằng cách khuấy.

(2) Thêm methylparaben và propylparaben vào hỗn hợp của propylen glycol và (10 - 20%) phần của nước tinh khiết, chúng được trộn và hòa tan trong khi duy trì nhiệt độ ở 45 đến 55°C. Giảm nhiệt độ thùng chứa xuống 40 đến 50°C, dinatri edetat, sucraloza, stevia và glyxin được bổ sung, trộn và hòa tan, và làm nguội dung dịch xuống 25 đến 30°C có khuấy.

(3) Bổ sung dung dịch (2) nêu trên vào dung dịch (1) nêu trên có kèm theo khuấy, và chúng được trộn. Bổ sung tiếp hương liệu vào và trộn chúng.

(4) Thêm dung dịch nước natri hydroxit 1N vào dung dịch (3) nêu trên để điều chỉnh đến độ pH = 3,0 - 3,2, và pha loãng với nước tinh khiết đến nồng độ cuối cùng. Hỗn hợp này được lọc bằng màng làm bằng thép không gỉ để thu lấy dung dịch nước dùng đường miệng có thành phần được thể hiện ở bảng 1.

Bảng 1

Thành phần	Lượng (mg/ml)
Hợp chất (I)	1
Polyetylen glycol 400	100
Propylen glycol	50
Axit DL-lactic *	15,01
Metylparaben	1
Propylparaben	0,2
Dinatri edetat **	0,1
Glyxin	10
Sucraloza	0,75
Stevia	0,6
Hương liệu	0,9
Dung dịch nước natri hydroxit 1N	Lượng vừa đủ
Nước tinh khiết	Lượng vừa đủ

*: Axit DL-lactic được sử dụng với hàm lượng 90,0%, là vào khoảng 13,5mg/ml khi được chuyển hóa thành axit DL-lactic tính theo hàm lượng 100%. Khái niệm này được áp dụng cho các ví dụ và các ví dụ đối chứng dưới đây.

** : Dinatri edetat được sử dụng là dehydát ($C_{10}H_{14}N_2Na_2O_8 \cdot 2H_2O$). Thuật ngữ này được áp dụng cho các ví dụ và các ví dụ đối chứng dưới đây.

Ví dụ 1-2

(1) Polyetylen glycol 400 và (20 - 30%) phần của nước tinh khiết được trộn, hợp chất (I) được thêm vào và phân tán kèm theo khuấy. Thêm axit DL-lactic vào dung dịch này kèm theo khuấy để hòa tan hợp chất (I).

(2) Thêm metylparaben và propylparaben vào hỗn hợp gồm propylen glycol và (10 - 20%) phần của nước tinh khiết, chúng được trộn và hòa tan trong khi duy trì nhiệt độ ở 50 đến 70°C. Làm nguội dung dịch này xuống 25 đến 30°C kèm theo khuấy.

(3) Dinatri edetat, sucraloza, stevia và glyxin được trộn với (10 - 20%) phần của nước tinh khiết và hòa tan.

(4) Dung dịch (1) và dung dịch (2) nêu trên được bổ sung vào dung dịch (3) nêu trên kèm theo khuấy, và chúng được trộn. Thêm tiếp hương liệu vào và trộn chúng.

(5) Thêm dung dịch nước natri hydroxit 1N vào dung dịch (4) nêu trên để điều chỉnh đến độ pH = 3,0 - 3,2, và pha loãng với nước tinh khiết đến nồng độ cuối cùng. Lọc hỗn hợp này bằng màng làm bằng thép không gỉ để thu dung dịch nước dùng đường miệng có thành phần được thể hiện ở bảng 1.

Ví dụ 2

Theo cách thức giống như ở ví dụ 1, chỉ khác là lượng hợp chất (I) cần được bổ sung bị giảm đi một nửa, thu được dung dịch nước chứa hợp chất (I) (0,5mg/ml) dùng qua đường miệng.

Ví dụ 3-1

(1) Glyxerin và (20 - 30%) phần của nước tinh khiết được trộn, và axit DL-lactic được hòa tan kèm theo khuấy. Hợp chất (I) được thêm vào dung dịch này và được hòa tan bằng cách khuấy.

(2) Thêm metylparaben và propylparaben vào hỗn hợp gồm propylen glycol và (10 - 20%) phần của nước tinh khiết, chúng được trộn và hòa tan trong khi duy trì nhiệt độ ở 45 đến 55°C. Giảm nhiệt độ thùng chứa xuống 40 đến 50°C, dinatri edetat, sucraloza và glyxin được bổ sung, trộn và hòa tan, và làm nguội dung dịch này xuống 25 đến 30°C kèm theo khuấy.

(3) Cho dung dịch (2) nêu trên vào dung dịch (1) nêu trên kèm theo khuấy, và chúng được trộn. Thêm tiếp hương liệu vào và trộn chúng.

(4) Thêm dung dịch nước natri hydroxit 1N vào dung dịch (3) nêu trên để điều chỉnh đến độ pH = 3,0 - 3,2, và pha loãng với nước tinh khiết đến nồng độ cuối cùng. Lọc hỗn hợp này bằng màng làm bằng thép không gỉ để thu dung dịch nước dùng qua đường miệng có thành phần được thể hiện ở bảng 2.

Bảng 2

Thành phần	Lượng (mg/ml)
Hợp chất (I)	1
Glyxerin	150
Propylen glycol	50
Axit DL-lactic	15,01
Metylparaben	1
Propylparaben	0,15

Dinatri edetat	0,1
Glyxin	10
Sucraloza	0,75
Hương liệu	0,9
Dung dịch nước natri hydroxit 1N	Lượng vừa đủ
Nước tinh khiết	Lượng vừa đủ

Ví dụ 3-2

(1) Khoảng một nửa lượng propylen glycol và (20 - 30%) phần của nước tinh khiết được trộn, và hợp chất (I) được thêm vào và phân tán bằng cách khuấy. Thêm axit DL-lactic vào dung dịch này kèm theo khuấy để hòa tan hợp chất (I).

(2) Thêm metylparaben và propylparaben vào hỗn hợp gồm phần còn lại của propylen glycol và (10 - 20%) phần của nước tinh khiết, chúng được trộn và hòa tan trong khi duy trì nhiệt độ ở 50 đến 70°C. Làm nguội dung dịch này xuống 25 đến 30°C kèm theo khuấy.

(3) Thêm glyxerin, dinatri edetat, sucraloza và glyxin vào (10 - 20%) phần của nước tinh khiết, và hòa tan hỗn hợp này.

(4) Bổ sung dung dịch (1) và dung dịch (2) nêu trên vào dung dịch (3) nêu trên kèm theo khuấy, và chúng được trộn. Thêm tiếp hương liệu vào và trộn chúng.

(5) Thêm dung dịch nước natri hydroxit 1N vào dung dịch (4) nêu trên để điều chỉnh đến độ pH = 3,0 - 3,2, và pha loãng với nước tinh khiết đến nồng độ cuối cùng. Lọc hỗn hợp này bằng màng làm bằng thép không gỉ để thu dung dịch nước dùng qua đường miệng có thành phần được thể hiện ở bảng 2.

Ví dụ 4

Theo cách thức giống như ở ví dụ 3, chỉ khác là lượng hợp chất (I) cần được bổ sung bị giảm xuống một nửa, thu được dung dịch nước chứa hợp chất (I) (0,5mg/ml) dùng qua đường miệng.

Các ví dụ 5 - 8

Các dung dịch nước của các ví dụ 5 - 8 có các thành phần được thể hiện ở các bảng 3 - 6 dùng qua đường miệng có thể được điều chế theo các phương pháp tương tự như các ví dụ 1 - 4.

Bảng 3

Ví dụ 5

Thành phần	Lượng (mg/ml)
Hợp chất (I)	1
Polysorbat 80	50
Propylen glycol	50
Axit DL-lactic	15,01
Metylparaben	1
Propylparaben	0,15
Dinatri edetat	0,1
Glyxin	10
Sucraloza	0,75
Stevia	0,6
Hương liệu	0,9
Dung dịch nước natri hydroxit 1N	Lượng vừa đủ
Nước tinh khiết	Lượng vừa đủ

Bảng 4

Ví dụ 6

Thành phần	Lượng (mg/ml)
Hợp chất (I)	1
HP β CD	50
Propylen glycol	50
Axit DL-lactic	15,01
Metylparaben	1
Propylparaben	0,15
Dinatri edetat	0,1
Glyxin	10
Sucraloza	0,75
Stevia	0,6
Hương liệu	0,9
Dung dịch nước natri hydroxit 1N	Lượng vừa đủ
Nước tinh khiết	Lượng vừa đủ

Bảng 5

Ví dụ 7

Thành phần	Lượng (mg/ml)
Hợp chất (I)	1
Dầu mỡ polyoxyetylen hydro hóa 60	100
Propylen glycol	50
Axit DL-lactic	15,01
Metylparaben	1
Propylparaben	0,15
Dinatri edetat	0,1
Glyxin	10
Sucraloza	0,75
Stevia	0,6
Hương liệu	0,9
Dung dịch nước natri hydroxit 1N	Lượng vừa đủ
Nước tinh khiết	Lượng vừa đủ

Bảng 6

Ví dụ 8

Thành phần	Lượng (mg/ml)
Hợp chất (I)	1
Glyxerin	150
Propylen glycol	50
Axit DL-lactic	15,01
Axit benzoic	2
Dinatri edetat	0,1
Glyxin	10
Sucroza	400
Fructoza	200
Hương liệu	0,9
Dung dịch nước natri hydroxit 1N	Lượng vừa đủ
Nước tinh khiết	Lượng vừa đủ

Ví dụ thử nghiệm 1

Các sự thay đổi độ pH khi dung dịch dùng qua đường miệng được pha loãng với nước uống được kiểm nghiệm bằng các thử nghiệm sau.

Phương pháp thử nghiệm

Các dung dịch của các ví dụ 9 - 12 có thành phần như được thể hiện ở bảng 7 được điều chế theo phương pháp sau.

- (1) Glyxerin và (20 - 30%) phần của nước tinh khiết được trộn, hợp chất (I) được bổ sung và phân tán kèm theo khuấy. Thêm axit DL-lactic vào dung dịch này kèm theo khuấy để hòa tan hợp chất (I).
- (2) Thêm metylparaben và propylparaben vào hỗn hợp gồm propylen glycol và (10 - 20%) phần của nước tinh khiết, chúng được trộn và hòa tan trong khi duy trì nhiệt độ ở 50 đến 70°C. Làm nguội dung dịch này xuống 25 đến 30°C kèm theo khuấy.
- (3) Cho dung dịch (2) nêu trên vào dung dịch (1) nêu trên kèm theo khuấy, phần còn lại của chất phụ gia và một phần nước tinh khiết được bổ sung, và hỗn hợp này được hòa tan bằng cách khuấy.
- (4) Nếu cần, dung dịch nước natri hydroxit 1N hoặc axit phosphoric được bổ sung vào dung dịch (3) nêu trên để điều chỉnh đến độ pH = 3,0 - 3,2, và pha loãng với nước tinh khiết đến nồng độ cuối cùng.

Theo cách thức giống như ở trên, chỉ khác là hợp chất (I) không được bổ sung, dung dịch đối chứng có thành phần như được thể hiện ở bảng 7 được điều chế.

Các dung dịch thu được của ví dụ đối chứng và các ví dụ được pha loãng 50 lần với nước uống (Crystal Geyser (độ cứng 38mg/l, nước mềm, do Crystal Geyser Water Co. sản xuất; công ty nhập khẩu và phân phối: Otsuka Foods Co., Ltd.), Evian (độ cứng 304mg/L, nước cứng, do Danone sản xuất; công ty nhập khẩu và phân phối: ITO EN, LTD.), Contrex (độ cứng 1468mg/L, nước cứng, do Nestle Group sản xuất; công ty nhập khẩu và phân phối: Suntoryfoods Co., Ltd.) và nước máy) và nước cất Otsuka (do Otsuka Pharmaceutical Factory, Inc. sản xuất) và sự thay đổi độ pH trước và sau khi hòa tan được đo.

Về sự pha loãng, các dung dịch (4ml) của ví dụ đối chứng và các ví dụ được đo một cách chính xác và cho vào xi lanh đo có dung tích 50ml bằng pipet chuyên, và được điều chỉnh chính xác đến 50ml với từng mẫu nước uống. Các mẫu pha loãng được sử dụng làm mẫu đo độ pH.

Độ pH của các dung dịch của ví dụ đối chứng và các ví dụ trước khi pha loãng, độ pH của mỗi mẫu nước uống và độ pH của các mẫu đã pha loãng được thể hiện ở bảng 8.

Bảng 7

Thành phần	Chức năng	Lượng (mg/ml)				
		Ví dụ đối chứng	Ví dụ 9	Ví dụ 10	Ví dụ 11	Ví dụ 12
Hợp chất (I)	thành phần hoạt tính	-	1	1	1	1
Glyxerin	chất hòa tan	150	150	150	150	150
Propylen glycol	chất hòa tan	50	50	50	50	50
Axit DL-lactic	chất đệm	15,01	15,01	15,01	8,51	8,51
Metylparaben	chất bảo quản	1	1	1	1	1
Propylparaben	chất bảo quản	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15
Dinatri edetat	chất làm ổn định	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Glyxin	chất đệm	10	10	-	10	-
Sucraloza	chất tăng cường và/hoặc giấu mùi vị	0,75	0,75	0,75	0,75	0,75
Hương liệu	chất tăng cường và/hoặc giấu mùi vị	0,9	0,9	0,9	0,9	0,9
Dung dịch nước natri hydroxit 1N	chất điều chỉnh độ pH	-	-	lượng vừa đủ	-	lượng vừa đủ
Axit phosphoric	chất đệm	-	-	-	1,69 *	-
Nước tinh khiết	dung môi	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ

Trong bảng này, “-” có nghĩa là không bổ sung.

*: Axit phosphoric được sử dụng có hàm lượng 85,5%, là vào khoảng 1,44mg/ml khi được chuyển hóa thành axit phosphoric tính theo hàm lượng 100%.

Bảng 8

Độ pH trước và sau khi pha loãng

	Nước uống (dung môi pha loãng)	Crystal Geyser (độ pH = 7,26)	Evian (độ pH = 7,77)	Contrex (độ pH = 7,72)	Nước máy (độ pH = 7,84)	Nước cất Otsuka (độ pH = 7,65)
	Độ pH trước khi pha loãng	Độ pH của mẫu đã pha loãng				
Ví dụ đối chứng	3,10	3,26	3,85	3,84	3,18	3,13
Ví dụ 9	3,11	3,27	3,88	3,87	3,20	3,14

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

Độ pH sau khi pha loãng với từng loại nước uống được so sánh giữa ví dụ 9 có cùng hàm lượng axit lactic và chứa glyxin và ví dụ 10 có cùng hàm lượng axit lactic và không chứa glyxin. Kết quả là, sự thay đổi độ pH ở ví dụ 9 với loại nước uống bất kỳ là ít hơn so với ví dụ 10, như vậy thấy rằng khả năng đệm được gia tăng. Độ pH sau khi pha loãng với từng loại nước uống được so sánh giữa ví dụ 11 có cùng hàm lượng axit lactic và chứa glyxin và ví dụ 12 có cùng hàm lượng axit lactic và không chứa glyxin. Kết quả là, sự thay đổi độ pH ở ví dụ 11 với nước uống bất kỳ là ít hơn so với ví dụ 12, như vậy thấy rằng khả năng đệm được gia tăng.

Các kết quả trên chứng tỏ rằng việc bổ sung glyxin làm gia tăng khả năng đệm.

Khả năng ứng dụng trong công nghiệp

Theo sáng chế, dung dịch thích hợp để dùng qua đường miệng chứa hợp chất (I) hoặc muối của nó có thể được tạo ra.

Đơn này dựa trên đơn nộp tại Mỹ số 61/548,859, toàn bộ nội dung của nó được kết hợp trong bản mô tả này.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Dung dịch dùng qua đường miệng có độ pH = 2,5 - 4,5, dung dịch này chứa 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-1-yl)butoxy]-1H-quinolin-2-on hoặc muối của nó, và ít nhất một hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm axit lactic, axit phosphoric, axit glycolic, axit malic, axit tartaric, axit citric, axit succinic và axit axetic.
2. Dung dịch theo điểm 1, trong đó dung dịch này còn chứa glyxin.
3. Dung dịch theo điểm 1 hoặc 2, trong đó ít nhất một hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm axit lactic, axit phosphoric, axit glycolic, axit malic, axit tartaric, axit citric, axit succinic và axit axetic là axit lactic.
4. Dung dịch theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó dung dịch này còn chứa ít nhất một chất tăng cường và/hoặc giấu mùi vị.
5. Dung dịch theo điểm 4, trong đó chất tăng cường và/hoặc giấu mùi vị là sucraloza.
6. Dung dịch theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó dung dịch này còn chứa chất hòa tan.
7. Dung dịch theo điểm 6, trong đó chất hòa tan là propylen glycol và/hoặc glyxerin.
8. Dung dịch theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, trong đó dung dịch này còn chứa chất bảo quản và chất làm ổn định.
9. Dung dịch theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 2 đến 8, trong đó lượng glyxin nằm trong khoảng từ 5 đến 20mg/ml.
10. Dung dịch theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 3 đến 9, trong đó lượng axit lactic nằm trong khoảng từ 5 đến 20mg/ml.
11. Dung dịch theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 3 đến 9, trong đó tỷ lệ trọng lượng của glyxin : axit lactic là 1:0,5 đến 2.
12. Dung dịch theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 7 đến 11, trong đó chất hòa tan chứa propylen glycol và glyxerin ở tỷ lệ trọng lượng của propylen glycol : glyxerin là 1:3.
13. Dung dịch theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 12, trong đó độ pH nằm trong khoảng từ 3,0 đến 3,4.
14. Chế phẩm dùng qua đường miệng chứa 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-

piperazin-1-yl)butoxy]-1H-quinolin-2-on hoặc muối của nó, và ít nhất một hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm axit lactic, axit phosphoric, axit glycolic, axit malic, axit tartaric, axit citric, axit succinic và axit axetic, và có độ pH = 2,5 - 4,5 để điều trị các bệnh về hệ thần kinh trung ương.