

民國 86 年 11 月呈

申請日期	82 年 12 月 23 日
案 號	82110927
類 別	A61K 9/16

A4
C4

443935

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

一、發明 名稱	中 文	微流體化阿托維康粒子之製備方法及含有微流體化阿托維康粒子之醫藥組成物
	英 文	Method for preparing microfluidised perticles of atovaquone, and phaxmaceutical compositions comprising microfluidised particles of atovaquone
二、發明 創作人	姓 名	(1) 艾倫·迪恩 Dearn, Alan Roy
	國 籍	(1) 英國 (1) 英國肯特 DA1 5AH·達特福·聖殿丘 Temple Hill, Dartford, Kent DA1 5AH, England
三、申請人	住、居所	
	姓 名 (名稱)	(1) 威爾康基金股份有限公司 The Wellcome Foundation Limited
	國 籍	(1) 英國 (1) 英國米德薩斯格林福伯克萊大道格雷斯大廈 Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN, United Kingdom
	代 表 人 姓 名	(1) 賽門·畢克尼爾 Bicknell, Simon

裝

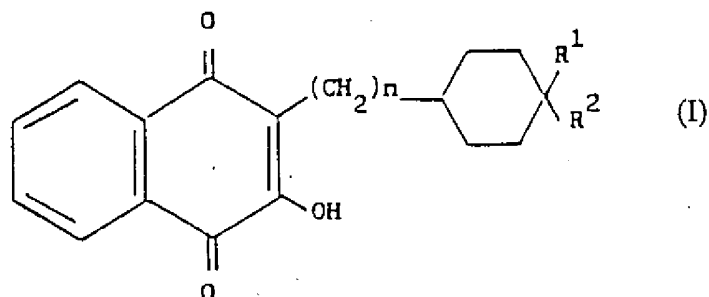
訂

線

五、發明說明 (1)

本發明是有關於 2 - [4 - (4 - 氯苯基) 環己基] - 3 - 羥基 - 1, 4 - 萘醌的微流體化粒子，以及有關其製備方法。本發明尤其是有關於含有 2 - [4 - (4 - 氯苯基) 環己基] - 3 - 羥基 - 1, 4 - 萘醌 (“阿托維康” , atovaquone) 的微流體化粒子藥用組成物，及其在治療上的用途。

之前已有人對阿托維康加以說明，比如參見歐洲專利號碼 0 1 2 3 2 3 8 和美國專利號碼 5 0 5 3 4 3 2 (在此納入參考文獻)，是有關於化學式 (I) 的 2 - 取代 - 3 - 羥基 - 1, 4 - 萘醌：



其中 R^1 為氫， R^2 選自 C_{1-6} 烷氧基、芳烷氧基、 C_{1-6} 烷基 - C_{1-6} 烷氧基、由一個或兩個選自鹵素和 C_{1-6} 烷基、鹵素和高鹵素 - C_{1-6} 烷基或取代的苯基， R^1 和 R^2 二者為 C_{1-6} 烷基或苯基，且 n 為 0 或 1，及其生理上可接受的鹽類。該化合物據說有抵抗原生動物的活性。明確的講， n 為 0 之化學式 (I) 的化合物據說具有抵抗人體瘧疾寄生 Plasmodium falciparum 的活性，並可抵抗像 E. tenella 和 E. acervulina 的 Eimeria 種 - 這是球蟲症 (coccidiosis) 的病媒，而 $n = 1$ 之分子式 (I) 的化合物據說具

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(2)

有抗泰蟲(Theileria)屬，尤其是 T.annulate 或 T. parva，原生動物的活性。在明確指明和所舉例的化合物，為 $n = 0$ 、 R^1 為氫且 R^2 為 4-氯苯基的化學式 (I) 化合物，比如阿托維康。

EP 0 3 6 2 9 9 6 說明阿托維康在治療和/或預防肺囊種 carinii 菌肺炎的用途。

阿托維康對毒漿體原蟲病弓蟲症 (Toxoplasmosis) 和隱孢子蟲症 (Cryptosporidiosis) 的另外用途分別在歐洲專利公布號碼 0 4 4 5 1 4 1 和 0 4 9 6 7 2 9 中有所說明。

阿托維康作治療劑的功效會受其生物可應用性限制。因此本發明的目的在提供有較多生物可應用形式的阿托維康。

如今吾人發現只要確保粒子大小為在某預定範圍內的小粒子即可增加阿托維康的生物可應用性。然而，吾人亦發現，使用減少阿托維康粒子大小的傳統方法來產製帶有改良之生物可應用性所需大小的粒子並未成功。

微流化器為 Microfluidics 公司自 1985 年開始行銷。其操作原則是根據浸入噴射技術。它主要被設計在食品和製藥工業上用作均一化裝置以製備像乳液和脂質體 (liposomal) 系統，稍後被使用在生物科技應用上作細胞一破裂用。

吾人很訝異的發現利用微流化器所製成的阿托維康微流體化粒子具有化合物之改良式生物可應用性。吾人確信

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(3)

這是因為微流體化阿托維康粒子的較小尺寸和窄的粒子範圍以致。

在操作微流化器時，以馬達將氣流供應至特殊設計的器室中，在此流體氣流會以非常高的速度和壓力來作用。在作用室中的固定微通道可提供密集渦流的特別集中反應帶，而可在空洞和剪力間引起能量的釋出。在不拘泥於理論下，吾人確信由於所有產物通過大小固定的能量釋出區域，使用微流體器會較傳統製造微細粒子的方法可達到較大的粒子均一性和較小的尺寸。

於是第一，本發明可提供阿托維康的小粒子。粒子較宜為微流體化粒子。適宜至少90%粒子的容積直徑在0.1-3微米間。較宜至少95%粒子的容積直徑在0.1-2微米間。

第二，本發明提供含有阿托維康粒子和一個或以上其可供製藥載體的藥用組成物，其中至少95%粒子的容積直徑在0.1-2微米間。粒子較宜為微流體化粒子。

載體必須是組成物中其他成份在相容性上可接受的，並且不會對其受體有害處。

第三點，本發明提供製備阿托維康微流體化粒子的方法，它包括使阿托維康和液體賦形劑(vehicle)混合來提供其中阿托維康的濃度少於450mg/mL的混合物，並使該混合物通過微流化器3次以提供粒子形式為至少90%粒子的容積直徑在0.1-3微米間的阿托維康。較宜為至少95%粒子的容積直徑在0.1-2微米間。

五、發明說明(4)

最後一點，本發明可提供一種製備藥用組成物的方法，它包括以下步驟：

a) 使阿托維康和液體賦形劑混合來提供阿托維康濃度少於 450 mg / mL 的混合物。

b) 使該混合物通過微流化器 3 次以提供粒子形式為至少 90 % 粒子的容積直徑在 0.1 - 3 微米間的阿托維康。

c) 使微流體化製備物和一個或以上其藥用可接受載體混合。

適宜使混合物通過微體器 10 - 50 次，比如通過 25 - 30 次。較宜使混合物通過微流體器 15 - 25 次。

在一個體系中，液體賦形劑為表面活性劑。液體賦形劑較宜為表面活性劑溶液。在一個特別適宜的體系中，表面活性劑為 Poloxamer 188 溶液。在另外一個較適宜體系中，藥用可接受載體包括懸浮劑。適用的懸浮劑包括甲基纖維素和黃原 (xanthan) 膠。懸浮劑較宜為黃原膠。

藥用組成物包括口服劑和針劑 (包含皮下、真皮、肌肉和靜脈注射)，以及鼻 (nasal) - 胃管。在本發明範圍內適用的組成物包括，舉例來說，像錠片的固體劑量形式和像懸浮液 - 較適宜的組成物 - 的液體劑量形式。組成物可在適合處方便以個別劑量單位存在，並可以製藥技術已知的方法來由微流體化粒子製備。

量測阿托維康在活體 (vivo) 上生物可應用性的試驗

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(5)

指出，和先前技術的組成物相較，微流體化阿托維康組成物有改良之生物可應用性。因此本發明進一步提供具有治療用途的微流體化阿托維康組成物，尤其是在原生動物寄生感染－比如瘧疾和住血原蟲症－以及受 *P. carinii* 感染等的治療和預防。

實施例 1阿托維康微流體化粒子的製備

阿托維康是以先前技術，比如美國專利號碼 5 0 5 3 4 3 2（在此納入參考文獻），來製備。製備 6 0 0 毫升含有 2 . 5 % w / v 阿托維康的 0 . 2 5 % w / v Celacol M 2 5 0 0 混合物，保留 1 0 0 毫升於玻璃廣口瓶中作控制組。使實驗室級 1 2 0 B 型微流化器和 9 0 psi 壓縮空氣供應源相接，並調整生成的流體壓力為 1 5 0 0 0 p s i。將機器底座、微流化器的作用室和管線浸入冷水浴中。將 5 0 0 毫升的混合物加入微流化器的大瓶中，並在回流到巨室的頂端和側面前先通過微流體器的作用室中。混合物持續流過反應室，並在 1 0、2 0、3 0、4 5 和 6 0 分鐘時取樣。計算各個樣品的流通數，並列在下面的附表 1 中。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明(6)

附表 1

樣品	微流體化時間 (分鐘)	樣品容積 (毫升)	流通次數
控制組	0	1 0 0	0
1	1 0	1 0 5	8
2	2 0	1 0 5	9 - 1 9
3	3 0	1 1 0	3 1 - 3 5
4	4 5	1 0 5	6 5 - 7 7
5	6 0	3 5	1 4 2 - 2 4 4

以 40X 放大倍率顯微鏡來觀察控制組和樣品，結果如下：

控制組 - 不同的形狀，平板，棒狀和 spheroid，通常為 5 × 5 微米，最大為 7.5 × 10 微米，鬆散聚集。

樣品 1 - 較成圓形的較小形狀，有些“大塊”晶體，許多 2.5 × 2.5 微米的小碎片，較分散。

樣品 2 - 較成圓形，較小的形狀，較多的碎片。

樣品 3 - 仍然較成圓形，較小的形狀，較多的碎片。

樣品 4 - 仍然較成圓形，較小的形狀，較多的碎片。

樣品 5 - 非常小的粒子，全部在 2.5 微米以下，全部成

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

分

五、發明說明7)

圓形，成單分散。

實施例 2

混合下列的成份來製備口服懸浮液成份物：

阿托維康的微流體化粒子	1 5 0 . 0 毫克
Poloxamer 1 8 8	5 . 0 毫克
苯 甲 醇	1 0 . 0 毫克
黃 原 膠	7 . 5 毫克
純 水	需 製 造 1 . 0 毫升

實施例 3

在一個隨機交叉研究中，九名健康、斷食男性自願者接受單一劑量為 5 m g / m L 的懸浮液，其中含有 2 5 0 毫克、平均大小為 3 微米的阿托維康懸浮液和 1 微米微流體化懸浮液。在最後一劑服完後，間隔最多兩週抽取血漿樣品，並以 H P L C 分析。結果列在下面的附表 2。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(8)

附表 2

3 微米懸浮液

1 微米懸浮液

平均(SD)AUC	95(62) μ g/mL.h	247(85) μ g/mL.h
平均(SD) C_{max}	1.2(0.7) μ g/mL	5.0(1.6) μ g/mL
中間 T_{max}	5小時	1小時

1 微米懸浮液的 AUC 相對於 3 微米懸浮液的平均 (95 % CI) 遞增為 2.6 倍 (1.9 - 3.5)，而 C_{max} 則為 4.1 倍 (2.5 - 6.6)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

四、中文發明摘要(發明之名稱：

)

微流體化阿托維康粒子之製備方法
及含有微流體化阿托維康粒子之醫
藥組成物

本發明是有關於阿托維康的微流體化粒子，以及有關於其製備方法。較特別的是，本發明是有關於帶有改良之生物可用性阿托維康的微流體化粒子的藥用組成物，及其在治療上的使用。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

英文發明摘要(發明之名稱：

)

ABSTRACT

METHOD FOR PREPARING MICROFLUIDIZED PARTICLES OF
ATOVAQUONE, AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS COMPRISING
MICROFLUIDIZED PARTICLES OF ATOVAQUONE

The invention relates to microfluidised particles of atovaquone and to a method of preparing them. More particularly, the invention is concerned with a pharmaceutical composition containing microfluidised particles of atovaquone which has improved bioavailability and its use in therapy.

訂

六、申請專利範圍

附件一 (A)

公告本

第 82110927 號 專利申請案

中文申請專利範圍修正本

民國 90 年 3 月 呈



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

1. 一種製備阿托維康微流體化粒子的方法，包括使阿托維康和液體賦形劑混合以提供一種其中阿托維康濃度低於 450 mg / mL 的混合物，稍後使該混合物通過微流化器至少三次，以使阿托維康粒子得以微流體化。

2. 一種製備呈懸浮液形式之醫藥組成物的方法，該方法包括以下步驟：

a) 使阿托維康和液體賦形劑混合來提供阿托維康濃度少於 450 mg / mL 的混合物，

b) 使該混合物通過微流化器至少 3 次以提供微流體化製劑，其中阿托維康係呈粒子形式，而且有至少 90 % 之粒子其容積直徑在 0.1 - 3 微米間，

c) 使微流體化製劑和一種或一種以上之藥用可接受載體混合。

3. 如申請專利範圍第 1 或 2 項的方法，其中使該混合物通過微流化器 10 至 50 次。

4. 如申請專利範圍第 3 項的方法，其中使該混合物通過微流化器 15 - 25 次。

5. 如申請專利範圍第 2 項的方法，其中該液體賦形劑為表面活性劑溶液。

六、申請專利範圍

6. 如申請專利範圍第5項的方法，其中該表面活性劑溶液為 Poloxamer 188 溶液。

7. 如申請專利範圍第5項的方法，其中該藥用可接受載體包括懸浮劑。

8. 如申請專利範圍第7項的方法，其中該懸浮劑為黃原膠。

9. 一種用於治療感染之醫藥組成物，係由申請專利範圍第2至8項中任一項之方法所製成的。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

民國 86 年 11 月呈

申請日期	82 年 12 月 23 日
案 號	82110927
類 別	A61K 9/16

A4
C4

443935

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

一、發明 名稱	中 文	微流體化阿托維康粒子之製備方法及含有微流體化阿托維康粒子之醫藥組成物
	英 文	Method for preparing microfluidised perticles of atovaquone, and phaxmaceutical compositions comprising microfluidised particles of atovaquone
二、發明 創作人	姓 名	(1) 艾倫·迪恩 Dearn, Alan Roy
	國 籍	(1) 英國 (1) 英國肯特 DA1 5AH·達特福·聖殿丘 Temple Hill, Dartford, Kent DA1 5AH, England
三、申請人	住、居所	
	姓 名 (名稱)	(1) 威爾康基金股份有限公司 The Wellcome Foundation Limited
	國 籍	(1) 英國 (1) 英國米德薩斯格林福伯克萊大道格雷斯大廈 Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN, United Kingdom
	住、居所 (事務所)	
	代 表 人 姓 名	(1) 賽門·畢克尼爾 Bicknell, Simon

裝

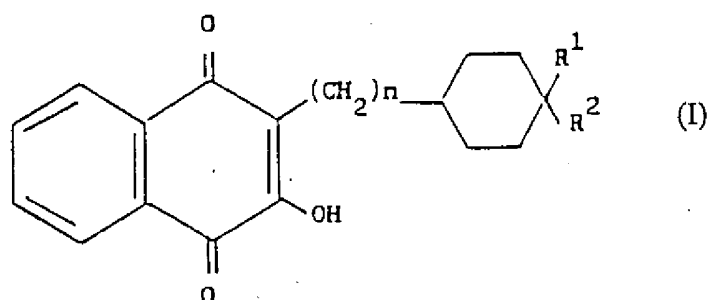
訂

線

五、發明說明 (1)

本發明是有關於 2 - [4 - (4 - 氯苯基) 環己基] - 3 - 羥基 - 1, 4 - 萘醌的微流體化粒子，以及有關其製備方法。本發明尤其是有關於含有 2 - [4 - (4 - 氯苯基) 環己基] - 3 - 羥基 - 1, 4 - 萘醌 (“阿托維康” , atovaquone) 的微流體化粒子藥用組成物，及其在治療上的用途。

之前已有人對阿托維康加以說明，比如參見歐洲專利號碼 0 1 2 3 2 3 8 和美國專利號碼 5 0 5 3 4 3 2 (在此納入參考文獻)，是有關於化學式 (I) 的 2 - 取代 - 3 - 羥基 - 1, 4 - 萘醌：



其中 R^1 為氫， R^2 選自 C_{1-6} 烷氧基、芳烷氧基、 C_{1-6} 烷基 - C_{1-6} 烷氧基、由一個或兩個選自鹵素和 C_{1-6} 烷基、鹵素和高鹵素 - C_{1-6} 烷基或取代的苯基， R^1 和 R^2 二者為 C_{1-6} 烷基或苯基，且 n 為 0 或 1，及其生理上可接受的鹽類。該化合物據說有抵抗原生動物的活性。明確的講， n 為 0 之化學式 (I) 的化合物據說具有抵抗人體瘧疾寄生 Plasmodium falciparum 的活性，並可抵抗像 E. tenella 和 E. acervulina 的 Eimeria 種 - 這是球蟲症 (coccidiosis) 的病媒，而 $n = 1$ 之分子式 (I) 的化合物據說具

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

四、中文發明摘要(發明之名稱：

)

微流體化阿托維康粒子之製備方法
及含有微流體化阿托維康粒子之醫
藥組成物

本發明是有關於阿托維康的微流體化粒子，以及有關於其製備方法。較特別的是，本發明是有關於帶有改良之生物可用性阿托維康的微流體化粒子的藥用組成物，及其在治療上的使用。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

英文發明摘要(發明之名稱：

)

ABSTRACT

METHOD FOR PREPARING MICROFLUIDIZED PARTICLES OF
ATOVAQUONE, AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS COMPRISING
MICROFLUIDIZED PARTICLES OF ATOVAQUONE

The invention relates to microfluidised particles of atovaquone and to a method of preparing them. More particularly, the invention is concerned with a pharmaceutical composition containing microfluidised particles of atovaquone which has improved bioavailability and its use in therapy.

訂

六、申請專利範圍

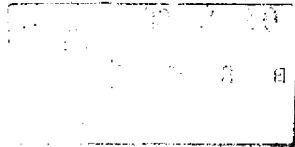
附件一 (A)

公告本

第 82110927 號 專利申請案

中文申請專利範圍修正本

民國 90 年 3 月呈



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

1. 一種製備阿托維康微流體化粒子的方法，包括使阿托維康和液體賦形劑混合以提供一種其中阿托維康濃度低於 $450 \text{ mg} / \text{mL}$ 的混合物，稍後使該混合物通過微流化器至少三次，以使阿托維康粒子得以微流體化。

2. 一種製備呈懸浮液形式之醫藥組成物的方法，該方法包括以下步驟：

a) 使阿托維康和液體賦形劑混合來提供阿托維康濃度少於 $450 \text{ mg} / \text{mL}$ 的混合物，

b) 使該混合物通過微流化器至少 3 次以提供微流體化製劑，其中阿托維康係呈粒子形式，而且有至少 90% 之粒子其容積直徑在 $0.1 - 3$ 微米間，

c) 使微流體化製劑和一種或一種以上之藥用可接受載體混合。

3. 如申請專利範圍第 1 或 2 項的方法，其中使該混合物通過微流化器 10 至 50 次。

4. 如申請專利範圍第 3 項的方法，其中使該混合物通過微流化器 15 - 25 次。

5. 如申請專利範圍第 2 項的方法，其中該液體賦形劑為表面活性劑溶液。