

# PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

## 289 701

(19)  
ČESKÁ  
REPUBLIKA



ÚŘAD  
PRŮMYSLVÉHO  
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: 1995 - 1451  
(22) Přihlášeno: 23.12.1993  
(30) Právo přednosti:  
24.12.1992 GB 1992/9226905  
(40) Zveřejněno: 18.10.1995  
(Věstník č. 10/1995)  
(47) Uděleno: 21.01.2002  
(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: 13.03.2002  
(Věstník č. 3/2002)  
(86) PCT číslo: PCT/GB93/02646  
(87) PCT číslo zveřejnění: WO 94/14426

(13) Druh dokumentu: B6

(51) Int. Cl.<sup>7</sup>:

A 61 K 31/122  
A 61 K 9/14

(73) Majitel patentu:

THE WELLCOME FOUNDATION LIMITED,  
Greenford, GB;

(72) Původce vynálezu:

Dearn Alan Roy, Dartford, GB;

(74) Zástupce:

Korejzová Zdeňka JUDr., Spálená 29, Praha 1,  
11000;

(54) Název vynálezu:

**Farmaceutický prostředek na bázi atovakvonu  
a způsob jeho výroby**

(57) Anotace:

Farmaceutický prostředek, který obsahuje částice atovakvonu a jednu nebo větší počet farmaceuticky přijatelných nosných látek, přičemž alespoň 95 % částic má objemový průměr v rozmezí od 0,1 do 2  $\mu$ m. Součástí řešení tvoří rovněž způsob výroby tohoto prostředku, při němž se a) atovakvon míchá s kapalnou pomocnou látkou k získání směsi, ve které koncentrace atovakvonu je menší než 450 mg/ml, b) směs podrobí nejméně třem průchodům mikrofluidizérem k získání mikrofluidizovaného přípravku, ve kterém je atovakvon ve formě částic a alespoň 95 % těchto částic má objemový průměr v rozmezí od 0,1 do 2  $\mu$ m a c) mikrofluidizovaný přípravek smíchá s jedním nebo větším počtem farmaceuticky přijatelných nosných látek.

CZ 289701 B6

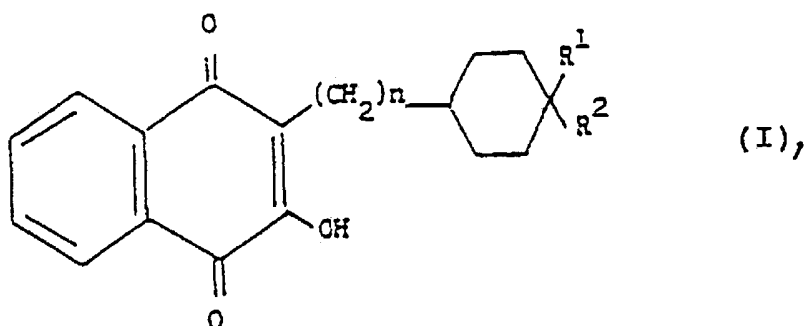
# Farmaceutický prostředek na bázi atovakvonu a způsob jeho výroby

## Oblast techniky

Tento vynález se týká farmaceutického prostředku, který obsahuje mikrofluidizované částice 2-/4-(4-chlorfenyl)cyklohexyl/-3-hydroxy-1,4-naftochinonu („atovakvonu“), a způsob jeho výroby.

## Dosavadní stav techniky

Atovakvon byl již dříve popsán, například v evropském patentovém spise EP 0 123 238 a patentu US 5 053 432 (zde se zahrnují do známého stavu techniky), které se týkají 2-substituovaných 3-hydroxy-1,4-naftochinonů obecného vzorce I



ve kterém

$R^1$  znamená atom vodíku a

$R^2$  je zvolen z alkoxy skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, arylalkoxy skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části a 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové části, fenylu substituovaného jednou nebo dvěma skupinami vybranými z atomu halogenu a alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, dále z atomu halogenu a perhalogenalkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku nebo

$R^1$  a  $R^2$  znamenají oba alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo fenyllovou skupinu a

$n$  znamená nulu nebo číslo 1

a jejich fyziologicky přijatelných solí. Tyto sloučeniny mají antiprotozoální aktivitu. Zvláště sloučenina obecného vzorce I, ve kterém  $n$  představuje nulu, je uvedena jako sloučenina aktivní proti parazitu způsobujícímu malárii u lidí, tedy proti Plasmodium falciparum, a také proti druhům Eimeria, jako je Eimeria tenella a Eimeria acervulina, které jsou organismy způsobujícími kokcidiózu. Dále sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém  $n$  představuje číslo 1, mají být aktivní proti protozoím kmene Theileria, zvláště Theileria annulata a Theileria parva. Mezi sloučeninami zvláště jmenovanými a doloženými v příkladech je sloučenina obecného vzorce I, ve kterém  $n$  představuje nulu,  $R^1$  znamená atom vodíku a  $R^2$  představuje 4-chlorfenyl, to znamená atovakvon.

Evropský patentový spis EP 0 362 996 uvádí použití atovakvonu při ošetřování a/nebo profylaxi pneumocystis carinii pneumonia.

Další použití atovakvonu proti toxoplazmóze a kryptosporidii je popsáno v evropských patentových přihláškách EP 0 445 141 a 0 496 729.

Účinnost atovakvonu jako terapeutického přípravku je omezena jeho biologickou dostupností. Proto předmětem tohoto vynálezu se týká atovakvonu ve formě, která má větší biologickou dostupnost.

Nyní bylo s překvapením nalezeno, že biologická dostupnost atovakvonu se může zvýšit, pokud se zajistí, že velikost částic je v určitém definovaném rozmezí malých částic. Bylo však zjištěno, že obvyklé způsoby pro snížení velikosti částic atovakvonu jsou nevhodné k výrobě částic o velikosti, která je vyžadována pro zlepšení biologické dostupnosti.

Mikrofluidizér zavedla na trh firma Microfluidics Corporation v roce 1985. Podstata provozu tohoto zařízení je založena na technologii ponořené trysky. Zařízení bylo původně stanoveno pro homogenizaci, k použití při výrobě potravin a ve farmaceutickém průmyslu, pro výrobu například emulzí a liposomálních systémů, a následně bylo používáno za účelem rozrušení buněk při biotechnologických aplikacích.

## 20 Podstata vynálezu

Podstata vynálezu tvoří farmaceutický prostředek, který obsahuje částice atovakvonu a jednu nebo větší počet farmaceuticky přijatelných nosných látek, přičemž alespoň 95 % částic má objemový průměr v rozmezí od 0,1 do 2  $\mu\text{m}$ .

Součástí podstaty vynálezu tvoří také způsob výroby farmaceutického prostředku. Postupuje se tak, že se

a) atovakvon míchá s kapalnou pomocnou látkou k získání směsi, ve které koncentrace atovakvonu je menší než 450 mg/ml,

b) směs podrobí nejméně třem průchodům mikrofluidizérem k získání mikrofluidizovaného přípravku, ve kterém je atovakvon ve formě částic a alespoň 95 % těchto částic má objemový průměr v rozmezí od 0,1 do 2  $\mu\text{m}$  a

c) mikrofluidizovaný přípravek smíchá s jedním nebo větším počtem farmaceuticky přijatelných nosných látek.

Během provozu mikrofluidizéru se dávkovaný proud čerpá do zvláště určené komory, ve které se tekutý proud podrobuje interakci při velmi vysoké rychlosti a tlaku. Fixované mikrokanálky, ve kterých interakční komora skrývá mimořádnou ohniskovou interakční zónu prudké turbulence, jsou příčinou uvolňování energie při tvorbě dutin a střihových sil. Aniž by bylo přáním vázat se na teoretické úvahy, předpokládá se, že vzhledem k tomu, že veškerý produkt prochází rozměrově stálou uvolňování energie, dosahuje se za použití mikrofluidizéru větší rozměrové stejnoměrnosti a menší velikosti spíše než při použití obvyklých způsobů pro výrobu jemných částic.

Účelně se směs podrobuje 10 až 50 průchodům mikrofluidizérem, například 25 až 30 průchodům. Výhodně se směs nechá projít 15krát až 25krát mikrofluidizérem.

Při jednom provedení je kapalnou pomocnou látkou povrchově aktivní látka. Výhodně je kapalným prostředím roztok povrchově aktivní látky. Při zvláště výhodném provedení je povrchově aktivní látkou roztok Poloxameru 188 ( $\alpha$ -hydro- $\omega$ -hydroxypoly(oxyethylen)poly(oxypropylen)-poly(oxyethylenový) sledový kopolymer s molekulou hmotností 7 680 až 9 510). Při jiném výhodném provedení farmaceuticky přijatelné nosné látky zahrnují suspenzační činidlo. Mezi

vhodná suspenzační činidla je zahrnuta methylcelulóza a xanthanová guma. Zvláště výhodným suspenzačním činidlem je xanthanová guma.

5 Farmaceutické prostředky zahrnují prostředky vhodné k orálnímu a parenterálnímu (včetně subkutánního, intradermálního, intramuskulárního a intravenózního) podání, stejně jako pro podání nasogastrickou trubicí. Vhodné prostředky v rozsahu tohoto vynálezu zahrnují například tuhé dávkové formy, jako jsou tablety, a kapalně dávkové formy, jako jsou suspenze, které jsou výhodným prostředkem. Pokud je to vhodné, prostředek může být běžně přítomen v oddělených dávkových jednotkách a může se vyrobit z mikrofluidizovaných částic způsoby známými v oblasti farmacie.

15 Testy měření biologické dostupnosti atovakvonu in vivo ukazují, že prostředky z mikrofluidizovaného atovakvonu mají zlepšenou biologickou dostupnost, ve srovnání s prostředky podle dosavadního stavu techniky. Z dalšího hlediska se proto tento vynález týká prostředků obsahujících mikrofluidizovaný atovakvon k použití k terapeutickým účelům, zvláště k ošetřování a profylaxi protozoálních parazitických infekcí, například malárie a toxoplazmózy, a infekcí způsobených *Pneumocystis carinii*.

## 20 Příklady provedení vynálezu

Vynález nyní bude blíže ilustrován dále uvedenými příklady, které nejsou jeho omezením.

### 25 Příklad 1

Způsob výroby mikrofluidizovaných částic atovakvonu

30 Atovakvon se vyrobí způsoby podle dosavadního stavu techniky, například podle patentu US 5 053 432 (uvádí se zde jako součást stavu techniky). Připraví se 600 ml směsi, která sestává z 2,5 % hmotnostně objemového atovakvonu v 0,25 % hmotnostně objemovém vodném Celacolu M2500 a 100 ml se uchovává v skleněné nádobě pro kontrolní účely. Mikrofluidizér, model 120 B pro laboratorní rozsah práce, se připojí k zařízení pro přivádění vzduchu o tlaku 618 kPa a upraví se pro dosažení tlaku tekutiny 103 MPa. Základ přístroje, komora pro interakci a potrubí mikrofluidizéru jsou ponořeny ve studené vodě jako v lázni. 500 ml směsi se vnese do nádoby mikrofluidizéru pro volně sypanou látku a vede interakční komorou mikrofluidizéru předtím, než se začne vracet v horní části ze strany do komory. Směs se nepřetržitě recirkuluje interakční komorou a vzorky se odebírají po 10, 20, 30, 45 a 60 minutách. Počet průchodů, kterému se podrobí každý ze vzorků, se vypočítá a je uveden v tabulce 1 dále.

40

Tabulka 1

| Vzorek           | Doba mikrofluidizace (minuty) | Objem vzorku | Počet průchodů |
|------------------|-------------------------------|--------------|----------------|
| Kontrolní vzorek | 0                             | 100          | 0              |
| 1                | 10                            | 105          | 8              |
| 2                | 20                            | 105          | 9 až 19        |
| 3                | 30                            | 110          | 31 až 35       |
| 4                | 45                            | 105          | 65 až 77       |
| 5                | 60                            | 35           | 142 až 244     |

45 Provede se mikroskopické pozorování kontrolního vzorku a ostatních vzorků při čtyřicetinásobném zvětšení a dostanou se tyto výsledky:

- kontrolní vzorek mění se tvar, destičky, tyčinky a sféroidy, okolo  $5 \times 5 \mu\text{m}$  obecně a až  $7,5 \times 10 \mu\text{m}$ , volně spojené ve shluky,
- 5 vzorek 1 kulatější tvar menších částic, poněkud „větší“ krystaly, mnoho malých fragmentů  $2,5 \times 2,5 \mu\text{m}$ , více disperzní,
- vzorek 2 kulatější, menší tvar, více fragmentů,
- 10 vzorek 3 ještě kulatější, menší tvar, více fragmentů,
- vzorek 4 ještě přece jen kulatější, menší tvar, více fragmentů,
- vzorek 5 velmi malé částice, všechny pod  $2,5 \mu\text{m}$ , všechny kulaté, monidisperze.

15

## Příklad 2

Farmaceutický prostředek

- 20 Prostředek tvořený orální suspenzí se vyrobí smícháním těchto složek:

|                                      |                      |
|--------------------------------------|----------------------|
| mikrofluidizované částice atovakvonu | 150,0 mg             |
| Poloxamer 188                        | 5,0 mg               |
| benzylalkohol                        | 10,0 mg              |
| xanthanová guma                      | 7,5 mg               |
| čistěná voda                         | k doplnění na 1,0 ml |

## 25 Příklad 3

## Biologický test

- Devět posticích se zdravých dobrovolníků, mužů, obdrží jedinou dávku  $5 \text{ mg/ml}$  suspenze, která obsahuje  $250 \text{ mg}$  atovakvonu, ve formě suspenze částic s průměrnou velikostí  $3 \mu\text{m}$ , a mikrofluidizované suspenze o velikosti částic  $1 \mu\text{m}$ , při studii s namátkovým přechodem. Vzorky plazmy se odebírají v intervalech až do 2 týdnů po poslední dávce a zkoušejí se vysoko účinnou kapalinovou chromatografií. Výsledky jsou uvedeny v tabulce 2 dále.

## 35 Tabulka 2

|                              | 3 $\mu\text{m}$ suspenze  | 1 $\mu\text{m}$ suspenze   |
|------------------------------|---------------------------|----------------------------|
| průměr (SD)AUC               | 95(62) $\mu\text{g/ml.h}$ | 247(85) $\mu\text{g/ml.h}$ |
| průměr (SD) $C_{\text{max}}$ | 1,2(0,7) $\mu\text{g/ml}$ | 5,0(1,6) $\mu\text{g/ml}$  |
| střed $T_{\text{max}}$       | 5 h                       | 1 h                        |

## Vysvětlivky:

- 40 AUC = plocha pod křivkou koncentrace v průběhu času, která udává množství vstřebané látky,  
SD = standardní odchylka,  
 $C_{\text{max}}$  = maximální zaznamenaná koncentrace,  
 $T_{\text{max}}$  = doba od začátku pokusu, v níž bylo zaznamenáno  $C_{\text{max}}$ ,  
95 % CI = 95 % meze spolehlivosti, to znamená pravděpodobnost 95 %, že daná hodnota leží  
45 mezi hodnotami uvedeného rozmezí.

Průměrné (95 % CI) zvýšení pro AUC u suspenze o velikosti částic 1  $\mu\text{m}$  vzhledem k suspenzi s průměrnou velikostí 3  $\mu\text{m}$  je 2,6násobné (1,9– až 3,5násobné) a pro  $C_{\text{max}}$  je 4,1násobné (2,5– až 6,6násobné).

## PATENTOVÉ NÁROKY

1. Farmaceutický prostředek na bázi atovakvonu, **vyznačující se tím**, že obsahuje částice atovakvonu a jednu nebo větší počet farmaceuticky přijatelných nosných látek, přičemž alespoň 95 % částic má objemový průměr v rozmezí od 0,1 do 2  $\mu\text{m}$ .
2. Farmaceutický prostředek podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že částicemi jsou mikrofluidizované částice.
3. Farmaceutický prostředek podle nároku 1 nebo 2, **vyznačující se tím**, že je ve formě suspenze.
4. Farmaceutický prostředek podle některého z nároků 1 až 3, **vyznačující se tím**, že farmaceuticky přijatelné nosné látky zahrnují suspenzační činidlo.
5. Farmaceutický prostředek podle nároku 4, **vyznačující se tím**, že suspenzačním činidlem je xanthanová guma.
6. Farmaceutický prostředek podle některého z nároků 1 až 5 k použití při ošetřování a/nebo profylaxi protozoálních parazitních infekcí způsobených *Pneumocystis carinii*.
7. Způsob výroby farmaceutického prostředku podle nároku 1. **vyznačující se tím**, že se
  - a) atovakvon míchá s kapalnou pomocnou látkou k získání směsi, ve které koncentrace atovakvonu je menší než 450 mg/ml,
  - b) směs podrobí nejméně třem průchodům mikrofluidizérem k získání mikrofluidizovaného přípravku, ve kterém je atovakvon ve formě částic a alespoň 95 % těchto částic má objemový průměr v rozmezí od 0,1 do 2  $\mu\text{m}$  a
  - c) mikrofluidizovaný přípravek smíchá s jedním nebo větším počtem farmaceuticky přijatelných nosných látek.
8. Způsob podle nároku 7, **vyznačující se tím**, že se směs podrobí 20 až 50 průchodům mikrofluidizérem.
9. Způsob podle nároku 8, **vyznačující se tím**, že se směs podrobí 15 až 25 průchodům mikrofluidizérem.
10. Způsob podle některého z nároků 7 až 9, **vyznačující se tím**, že kapalnou pomocnou látkou je roztok povrchově aktivní látky.
11. Způsob podle nároku 10, **vyznačující se tím**, že roztokem povrchově aktivní látky je roztok  $\alpha$ -hydro- $\omega$ -hydroxypoly(oxyethylen)poly(oxypropylen)poly(oxyethylenového) sledového kopolymeru s molekulovou hmotností 7 680 až 9 510.

12. Způsob podle nároku 11, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že farmaceuticky přijatelné nosné látky zahrnují suspenzační činidlo.

- 5 13. Způsob podle nároku 12, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že suspenzačním činidlem je xanthanová guma.

10

---

Konec dokumentu

---