

# PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

**2001 - 3646**

(19)  
ČESKÁ  
REPUBLIKA



ÚŘAD  
PRŮMYSLOVÉHO  
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **05.04.2000**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **09.04.1999**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1999/128672**

(33) Země priority: **US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **12.06.2002**  
(Věstník č. 6/2002)

(86) PCT číslo: **PCT/US00/09091**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO00/61133**

(13) Druh dokumentu: **A3**

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

**A 61 K 31/122**

**A 61 K 31/155**

**A 61 K 31/4706**

**A 61 P 33/06**

(71) Přihlašovatel:

**GLAXO GROUP LIMITED, Greenford, GB;**

(72) Původce:

**Chulay Jeffrey David, Research Triangle Park, NC, US;**

(74) Zástupce:

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

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Kombinační prostředek pro léčení malárie**

(57) Anotace:

Farmaceutický prostředek pro léčení a prevenci infekce malárie způsobené parazitem Plasmodium vivax, který obsahuje kombinaci atovakvonu, proguanilu a primachinu.

**CZ 2001 - 3646 A3**

## Kombinační prostředek pro léčení malárie

### Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká kombinací atovakvonu {atovaquon, 2-[4-(4-chlorfenyl)cyclohexyl]-3-hydroxy-1,4-naftochinon}, proguanilu  
5 {1-(4-chlorfenyl)-5-isopropylbiguanidhydrochlorid} a primachinu {primaquin, (RS)-8-(4-amino-1-methylbutylamino)-6-methoxychinolin-difosfát}, které mají účinky proti malárii. Vynález se týká zvláště použití těchto kombinací při léčení a prevenci malárie způsobené parazitem Plasmodium vivax.

10

### Dosavadní stav techniky

Kombinace atovakvonu a proguanilu pro léčení malárie byla již dříve popsána například v mezinárodní patentové přihlášce WO 9412164, jejíž celý obsah je tímto zařazen odkazem. Kombinace  
15 atovakvonu a proguanilu je komerčně dostupná pod názvem Malarone (registrovaná obchodní známka skupiny firem Glaxo Wellcome) jako kombinace s pevnou dávkou obsahující 250 mg atovakvonu a 100 mg proguanilu.

Aby bylo možno dosáhnout potlačení odolnosti proti léčivu  
20 a zlepšení antimalarického chemoterapeutického účinku, stává se standardní praxí používání kombinací více než jedné antimalaricky účinné látky, buď současně nebo postupně. Mnoho takových kombinací však má antatonistické účinky, což vede k menšímu účinku léčení a dávkovací režimy jsou často komplikované, což zvyšuje  
25 pravděpodobnost, že pacient nebude úplně správně léčen. Navíc existují čtyři druhy parazitů lidské malárie, z nichž každý může odlišně reagovat na jakoukoli kombinaci antimalarických léčiv. Konkrétně malárie způsobená P. vivax je obtížně léčitelná, protože latentní forma

tohoto parazita přetrvává po léčení většinou antimalarických léčiv v játrech.

Nyní bylo překvapivě zjištěno, že kombinací atovakvonu, proguanilu a primachinu se dosahuje zesílení antimalarického účinku.

5 Předkládaný vynález je zvláště vhodný pro léčení a/nebo prevenci malárie způsobené *P. vivax*.

### Podstata vynálezu

V prvním provedení poskytuje předkládaný vynález způsob

10 léčení a/nebo prevence malárie, zvláště malárie způsobené *P. vivax* u savců včetně člověka, který zahrnuje podávání terapeuticky účinného množství atovakvonu a současně nebo postupně podávání terapeuticky účinného množství proguanilu a současně nebo postupně podávání terapeuticky účinného množství primachinu.

15 V následujícím popisu a nárocích, pokud nebude ze souvislosti vyplývat jinak, má být slovo „zahrnovat“ a jeho obměny jako je „zahrnuje“ a „zahrnující“ chápáno tak, že znamená vložení uvedeného celku nebo kroku nebo skupiny celků, ale nikoli vyloučení jakéhokoli jiného celku nebo kroku nebo skupiny celků nebo kroků.

20 Atovakvon a proguanil se s výhodou podávají současně a primachin se podává potom. Je výhodnější, pokud se atovakvon a proguanil podávají současně v poměru 5 : 2 a potom následuje podání primachinu. Nejvýhodněji se atovakvon a proguanil podávají v pevné kombinaci dávek léku Malarone a následně se podá

25 primachin.

Ve výhodném provedení předkládaného vynálezu se tedy poskytuje způsob léčení a/nebo prevence malárie, zvláště malárie způsobené parazitem *P. vivax* u savců, včetně lidí, který zahrnuje současné podání terapeuticky účinného množství atovakvonu

a proguanilu v poměru 5 : 2 a následné podání terapeuticky účinného množství primachinu.

Ve druhém provedení poskytuje předkládaný vynález použití atovakvonu pro výrobu farmaceutického prostředku pro podávání buď  
5 postupně nebo současně s proguanilem a primachinem, pro léčení a/nebo prevenci malárie, zvláště malárie způsobené parazitem *P. vivax* u savců včetně člověka.

V dalším provedení poskytuje předkládaný vynález použití atovakvonu a proguanilu pro výrobu farmaceutického prostředku pro  
10 podávání postupně spolu s primachinem pro léčení a/nebo prevenci malárie, zvláště malárie způsobené parazitem *P. vivax* u savců včetně člověka.

Ve výhodném provedení tohoto provedení poskytuje předkládaný vynález použití atovakvonu a proguanilu v poměru 5 : 2  
15 pro výrobu farmaceutického prostředku pro podávání postupně s primachinem, pro léčení a/nebo prevenci malárie, zvláště malárie způsobené parazitem *P. vivax* u savců včetně člověka.

V dalším provedení poskytuje předkládaný vynález použití atovakvonu, proguanilu a primachinu pro výrobu farmaceutického  
20 prostředku pro léčení a/nebo prevenci malárie, zvláště malárie způsobené parazitem *P. vivax* u savců včetně člověka.

Atovakvon, proguanil a primachin se pohodlně podávají současně. S výhodou se atovakvon, proguanil a primachin podávají v poměru, při kterém se dosahuje zesílení účinku.

25 Podle dalšího provedení předkládaného vynálezu se tedy poskytuje kombinace atovakvonu, proguanilu a primachinu, ve které jsou atovakvon, proguanil a primachin přítomny v poměru, při kterém se dosahuje zesílení účinku.

30 Termín „při kterém se dosahuje zesílení účinku“ (potenciační poměr, potentiating ratio) se zde používá pro označení, že atovakvon,

proguanil a primachin jsou přítomny v takovém poměru, že antimalarické účinky této kombinace jsou vyšší než účinky buď atovakvonu, proguanilu nebo primachinu samostatně, nebo než aditivní účinky, které by mohly být předpovězeny pro tuto kombinaci na základě účinků jednotlivých složek. Jednotlivé složky tedy působí v poskytované kombinaci synergicky za předpokladu, že jsou přítomny v poměru, při kterém se dosahuje zesílení účinku.

Poměr, při kterém se dosahuje zesílení účinku, a který může být úspěšně použit při léčení malárie, zvláště malárie způsobené parazitem *P. vivax*, je v rozmezí 1 až 250 : 1 až 1000 : 1 mezi složkami proguanil : atovakvon : primachin. Poměr, při kterém se dosahuje zesílení účinku je vhodně v rozmezí 2 až 100 : 5 až 200 : 1. Zvláště výhodný poměr, při kterém se dosahuje zesílení účinku je v rozmezí 4 až 30 : 10 až 75 : 1.

Podle ještě dalšího provedení předkládaného vynálezu se poskytuje souprava (kit) obsahující ve spojení pro oddělené podávání atovakvon, proguanil a primachin. Tato souprava obsahuje s výhodou atovakvon a proguanil v poměru 5 : 2 a primachin. Nejvýhodněji obsahuje tato souprava léčivo Malarone a primachin.

Množství kombinace atovakvonu, proguanilu a primachinu, které je nutné pro dosažení účinnosti jako antimalarického prostředku, se bude samozřejmě měnit a konečné rozhodnutí bude na ošetřujícím lékaři nebo veterinárním lékaři. Faktory, které je třeba brát v úvahu, zahrnují způsob podávání a povahu farmaceutického prostředku, tělesnou hmotnost savce, věk a celkový stav a povahu a vážnost léčeného onemocnění. Obecně bude vhodná účinná dávka pro podávání člověku pro léčení malárie v rozmezí od 0,2 do 20 mg proguanilu na kg tělesné hmotnosti za den, 2,0 mg až 100 mg atovakvonu na kg tělesné hmotnosti za den a 0,05 až 10 mg primachinu na kg tělesné hmotnosti za den, například od 0,5 do 15 mg/kg/den proguanilu, 4 až 50 mg/kg/den atovakvonu a 0,1 mg až

5 mg/kg/den primachinu, zvláště 3 až 10 mg/kg/den proguanilu, 10 až 25 mg/kg/den atovakvonu a 0,2 až 2 mg/kg/den primachinu. S výhodou se atovakvon a proguanil současně podávají 3 dny a primachin se podává samostatně 14 dnů.

5 Vhodná účinná dávka pro podávání člověku pro prevenci malárie je v rozmezí od 0,05 do 20 mg proguanilu na kg tělesné hmotnosti za den, 0,2 až 50 mg atovakvonu na kg tělesné hmotnosti za den a 0,05 až 10 mg primachinu na kg tělesné hmotnosti za den, například od 0,1 do 10 mg/kg/den proguanilu, 0,5 až 20 mg/kg/den atovakvonu a 0,1 až 10 mg/kg/den primachinu, zvláště 0,5 až 5 mg/kg/den proguanilu, 1 až 10 mg/kg/den atovakvonu a 0,2 až 2 mg/kg/den primachinu. S výhodou se atovakvon a proguanil podávají současně při vystavení malárii a dalších 7 dnů po ukončení vystavení malárii, a primachin se podává 14 dnů po ukončení vystavení malárii.

15 Mělo by být zřejmé, že dávky uváděné výše jsou počítány z hlediska léčiv jako takových.

Pro použití podle předkládaného vynálezu se kombinace atovakvonu, proguanilu a primachinu s výhodou předkládá ve formě farmaceutického prostředku.

20 Farmaceutické prostředky obsahují účinné složky (tj. kombinaci atovakvonu, proguanilu a primachinu), spolu s jedním nebo více farmaceuticky přijatelnými nosiči těchto látek a popřípadě dalšími terapeutickými a/nebo profylaktickými složkami. Nosič nebo nosiče musí být přijatelné v tom smyslu, že jsou kompatibilní s jinými složkami formulace a nejsou škodlivé pro jejich příjemce.

25 Předkládaný vynález tedy poskytuje farmaceutický prostředek obsahující kombinaci atovakvonu, proguanilu a primachinu ve spojení s jedním nebo více farmaceuticky přijatelnými nosiči těchto látek. S výhodou jsou kombinace atovakvonu, proguanilu a primachinu v poměru, při kterém se dosahuje zesílení účinku.

Předkládaný vynález dále poskytuje způsob výroby farmaceutického prostředku, kde tento způsob zahrnuje přivedení do styku kombinace atovakvonu, proguanilu a primachinu s jedním nebo více farmaceuticky přijatelnými nosiči těchto látek.

5 Kombinace atovakvonu a proguanilu může být vhodně předkládána jako farmaceutický prostředek ve formě jednotové dávky. Vhodné prostředky ve formě jednotkové dávky obsahují účinné složky v množstvích od 5 mg do 3 g každé složky, například 25 mg až 2 g každé složky. Typické jednotkové dávky mohou obsahovat například  
10 500 mg atovakvonu, 200 mg proguanilu a 15 mg primachinu.

Farmaceutické formulace zahrnují prostředky vhodné pro orální, topické (včetně dermálního, bukalního a sublingválního), rektální a parenterální (včetně subkutánního, intradermálního, intramuskulárního a intravenózního) podávání stejně jako pro podávání  
15 nasogastrickou sondou. Prostředek může být tam, kde je to vhodné, předkládán v diskrétních dávkových jednotkách, a může být připraven jakýmkoli způsobem dobře známým v oboru farmacie. Tyto metody zahrnují krok přivedení do styku účinných složek s kapalnými nosiči nebo jemně mletými pevnými nosiči nebo oběma, a v případě potřeby  
20 následné tvarování produktu do požadovaného prostředku.

Farmaceutické prostředky vhodné pro orální podávání, kde nosičem je pevná látka, jsou nejvýhodněji předkládány jako prostředky s jednotkovou dávkou, jako jsou sousta, kapsle nebo tablety, vždy s obsahem předem určeného množství účinných složek. Tableta může  
25 být vyrobena lisováním nebo odléváním, popřípadě s jednou nebo více dalšími složkami. Lisované tablety mohou být připraveny lisováním účinných složek ve volně sypké formě jako je prášek nebo granule, popřípadě ve směsi s pojivem, kluznou látkou, inertním ředivem, lubrikačním prostředkem, povrchově účinnou látkou nebo  
30 dispergačním prostředkem, na vhodném stroji. Odlévané tablety mohou být vyráběny odléváním inertního kapalného řediva. Tablety

mohou být popřípadě potahované, a pokud nejsou potahované, mohou být popřípadě drážkované. Kapsle mohou být připraveny plněním účinných složek, buď samostatně nebo ve směsi s jednou nebo více doplňkovými složkami do částí kapslí a jejich uzavřením obvyklým způsobem. Škrobové tobolky jsou analogické kapslím, přičemž účinné složky spolu s popřípadě přítomnou další složkou nebo složkami se uzavírají do obálky z rýžového papíru. Kombinace atovakvonu, proguanilu a primachinu může být také formulována jako dispergovatelné granule, které mohou být například suspendovány před podáním ve vodě, nebo nastříkány na potravinu. Tyto granule mohou být baleny například v sáčku. Formulace vhodné pro orální podávání, kde nosič je kapalina, mohou být předkládány ve formě roztoku nebo suspenze ve vodné kapalině nebo nevodné kapalině, nebo ve formě kapalné emulze typu olej ve vodě.

Formulace pro orální podávání zahrnují dávkové formy s řízeným uvolňováním, například tablety, kde účinné složky jsou přítomny ve vhodné matrici řídící uvolňování, nebo jsou potaženy vhodným filmem řídícím uvolňování. Tyto formulace mohou být zvláště vhodné pro preventivní použití.

Účinné složky mohou být také formulovány jako roztok nebo suspenze vhodné pro podávání nasogastrickou sondou.

Farmaceutické prostředky vhodné pro rektální podávání, kde nosič je pevná látka, jsou nejvýhodněji předkládány jako čípky obsahující jednotkovou dávku. Mezi vhodné nosiče patří kakaové máslo a jiné materiály běžně používané v oboru. Čípky mohou být vhodně vytvořeny smícháním účinné kombinace se změkčeným nebo roztaveným nosičem nebo nosiči a následným ochlazením a vytvarováním ve formách.

Mezi farmaceutické prostředky vhodné pro parenterální podávání patří sterilní roztoky nebo suspenze účinné kombinace ve vodných nebo olejovitých vehikulech. Injekční preparáty mohou být

upraveny pro jednorázovou injekci nebo kontinuální infuzi. Tyto prostředky se vhodně předkládají v jednotkové dávce nebo zásobnících pro více dávek, které jsou uzavřeny po vložení formulace až do použití. Účinné složky mohou být alternativně ve formě prášku, který se před použitím rekonstruuje s vhodným vehikulem, jako je sterilní apyrogenní voda.

Kombinace atovakvonu a proguanilu může být také formulována jako dlouhodobě působící depotní preparát, který může být podáván intramuskulární injekcí nebo implantací, například subkutánně nebo intramuskulárně. Depotní preparáty mohou obsahovat například vhodné polymerní nebo hydrofobní materiály nebo iontoměničové pryskyřice. Tyto formulace s dlouhodobým účinkem jsou zvláště vhodné pro preventivní použití.

Je třeba rozumět, že navíc k výše uvedeným složkám nosičů mohou farmaceutické prostředky určené pro různé způsoby podávání popisované výše podle potřeby obsahovat jednu nebo více dalších nosných složek, jako jsou například řediva, pufry, ochucovací látky, pojiva, povrchově aktivní látky, zahušřovací látky, kluzné látky, ochranné látky (včetně antioxidantů) apod., a látky přidávané pro účely dosažení isotonického stavu prostředku s krví zamýšleného příjemce.

Mezi prostředky vhodné pro veterinární použití patří prostředky upravené pro orální, parenterální a intrarumenální (do bacheru) podávání.

Způsoby výroby atovakvonu se popisují v evropském patentu No. 123,238, jehož celý obsah se tímto zařazuje odkazem.

### Biologické údaje

Čtyřicet pět dospělých s akutními projevy malárie (například horečkou) a parazitemií asexuálního stadia *Plasmodium vivax* vyšší než 40 parazitů/ $\mu$ l bylo léčeno 1000 mg atovakvonu a 400 mg

hydrochloridu proguanilu tři za sebou následující dny a potom bylo podáváno po dobu 14 dnů 30 mg primachinu denně.

Třicet pět ze čtyřiceti pěti pacientů bylo sledováno po celých dvanáct týdnů. Třicet tři (94 %) měli odpovídající klinickou reakci.  
5 U dvou pacientů (6 %) došlo v den 56 k recidivě a byli hodnoceni ve smyslu selhání pozdního stadia léčení.

Střední doba vylučování parazita byla 88 hodin; střední doba odeznívání horečky byla 34 hodin.

Příhláška, jejíž částí je předkládaný popis a nároky, může být  
10 použita jako základ pro prioritu vzhledem k jakékoli následující přihlášce. Nároky této následující přihlášky mohou být zaměřeny na jakýkoli znak nebo kombinaci znaků popisovaných v předkládané přihlášce. Mohou mít formu nároků na výrobek, prostředek, způsob nebo použití a mohou například zahrnovat bez omezení jeden nebo  
15 více z následujících nároků.

**Zastupuje:**

## PATENTOVÉ NÁROKY

1. Použití atovakvonu pro výrobu farmaceutického prostředku pro podávání buď postupně nebo současně s proguanilem a primachinem, pro léčení a/nebo prevenci malárie, zvláště malárie způsobené parazitem *P. vivax*, u savců včetně lidí.  
5
2. Použití kombinace atovakvonu, proguanilu a primachinu pro výrobu farmaceutického prostředku pro léčení a/nebo prevenci malárie, zvláště malárie způsobené parazitem *P. vivax*, u savců včetně lidí.  
10
3. Kombinace atovakvonu, proguanilu a primachinu, v y z n a č u j í c í s e t í m , ž e atovakvon, proguanil a primachin jsou přítomny v poměru, při kterém se dosahuje zesílení účinku.  
15
4. Souprava v y z n a č u j í c í s e t í m , ž e obsahuje ve spojení pro oddělené podávání atovakvon, proguanil a primachin.  
20
5. Farmaceutický prostředek v y z n a č u j í c í s e t í m , ž e obsahuje kombinaci atovakvonu, proguanilu a primachinu spolu s jedním nebo více farmaceuticky přijatelnými nosiči těchto látek.  
25

**Zastupuje:**