



УКРАЇНА

(19) UA (11) 39879 (13) C2

(51) 7 A61K9/14, 31/122, 31/133,
A61P33/02, 33/06МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) АТОВАКОН У ФОРМІ ЧАСТИНОК, ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ, ЩО МІСТИТЬ ЧАСТИНКИ АТОВАКОНУ ТА СПОСІБ ЇЇ ОДЕРЖАННЯ, СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ МІКРОПСЕВДООЖИЖЕНИХ ЧАСТИНОК АТОВАКОНУ

(21) 95062971

(22) 23.12.1993

(24) 16.07.2001

(31) 9226905.9

(32) 24.12.1992

(33) GB

(86) PCT/GB93/02646, 23.12.1993

(46) 16.07.2001, Бюл. № 6, 2001 р.

(72) Дерн Алан Рой, GB

(73) Дзе Веллкам Фаундейшн Лімітед, GB

(56) WO, A, 91/05550, 2 May 1991.

WO, A, 91/04021, 4 April 1991.

EP, A, 0 362 996, 11 April 1990.

EP, A, 0 123 238, 31 October 1984

(57) 1. Атовакон в форме частиц, **отличающийся** тем, что по крайней мере 95% частиц имеют объемный диаметр в диапазоне 0,1-3 мкм.

2. Атовакон по п.1, **отличающийся** тем, что частицы атовакона являются микропсевдооживленными.

3. Атовакон по п. 2, **отличающийся** тем, что по крайней мере 90% микропсевдооживленных частиц атовакона имеют объемный диаметр в диапазоне 0,1-3 мкм.

4. Фармацевтическая композиция, содержащая частицы атовакона и один или несколько фармацевтически приемлемых носителей, **отличающаяся** тем, что по крайней мере 90% частиц имеют объемный диаметр в диапазоне 0,1-3 мкм.

5. Композиция по п. 4, **отличающаяся** тем, что частицы являются микропсевдооживленными частицами.

6. Композиция по п. 4 или 5, **отличающаяся** тем, что она находится в форме суспензии.

7. Композиция по любому из пп. 4-6, **отличающаяся** тем, что фармацевтически приемлемые носители включают суспендирующий агент.

8. Композиция по п. 7, **отличающаяся** тем, что суспендирующим агентом является ксантановая смола.

9. Способ получения микропсевдооживленных частиц атовакона, **отличающийся** тем, что атовакон смешивают с жидким наполнителем для получения смеси, в которой концентрация атовакона составляет менее 450 мг/мл, и подвергают указанную смесь, по крайней мере, 3 проходам через микропсевдооживжитель.

10. Способ получения фармацевтической композиции, **отличающийся** тем, что включает смешивание атовакона с жидким наполнителем для получения смеси, в которой концентрация атовакона составляет менее 450 мг/мл, подвержение смеси, по крайней мере, 3 проходам через микропсевдооживжитель для получения микропсевдооживленного состава, в котором атовакон находится в форме частиц, и по крайней мере 90% этих частиц имеют объемный диаметр в диапазоне 0,1-3 мкм, смешивание микропсевдооживленного состава с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми для него носителями.

11.Способ по п. 9 или п. 10, **отличающийся** тем, что смесь подвергают от 10 до 50 проходам через микропсевдооживжитель.

12.Способ по п. 11, **отличающийся** тем, что смесь подвергают 15-25 проходам через микропсевдооживжитель.

13. Способ по любому из пунктов 9-12, **отличающийся** тем, что жидкий наполнитель является раствором поверхностно-активного вещества.

14. Способ по п. 13, **отличающийся** тем, что раствор поверхностно-активного вещества представляет раствор Poloxamer 188.

15. Способ по п. 10, **отличающийся** тем, что фармацевтически приемлемые носители включают суспендирующий агент.

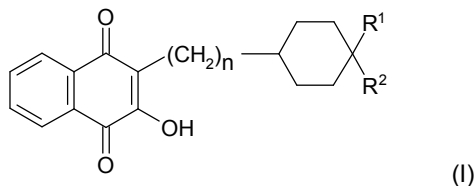
16. Способ по п. 15, **отличающийся** тем, что суспендирующим агентом является ксантановая смола.

Настоящее изобретение относится к микропсевдооживленным частицам 2-[4-(4-хлорфенил)-циклогексил]-3-гидрокси-1,4-нафтохинона и к способу их получения. В частности, изобретение ка-

сается лекарственного препарата, содержащего микро-псевдооживленные частицы 2-[4-(4-хлорфенил)циклогексил] - 3 - гидрокси- 1, 4 -нафтохинона ("атовакона"), и его применения в терапии.

(19) UA (11) 39879 (13) C2

Атовакон был ранее описан, например, в Европейском патенте № 0123238 и патенте США № 5053432 и относится к 2-замещенным -3-гидроксид-1,4-нафтохинонам формулы (I):



в которой R^1 является водородом и R^2 выбирают из C_{1-6} -алкокси, аралкокси, C_{1-6} -алкил- C_{1-6} -алкокси, фенила, замещенного одной или двумя группами, выбранными из галогена и C_{1-6} -алкила, галогена и пергал- C_{1-6} -алкила, или R^1 и R^2 оба являются алкилом или фенилом, и n равно 0 или 1, и их фармацевтически приемлемым солям. Полагают, что соединения обладают антипротозойной активностью. Более конкретно, считают, что соединения формулы (I), в которой n равно 0, являются активными против паразита *Plasmodium falciparum*, вызывающего малярию у человека, а также против разновидностей *Eimeria*, например, *E. tenella* и *E. acervulina*, которые являются патогенными микроорганизмами кокцидиоза, а соединения формулы (I), в которой n равно 1, считаются активными против простейших рода *Theileria*, в частности, против *T. annulata* или *T. parva*. Среди соединений, конкретно названных и приведенных в качестве примера, является соединение формулы (I), в которой n равно 0, R^1 является водородом и R^2 является 4-хлорфенилом, т.е. атоваконом.

В Европейской патенте № 0362996 описано применение атовакона при лечении и/или профилактики пневмонии *Pneumocystis carinii*.

Дополнительное применение атовакона против токсоплазмоза и криптоспориоза описано, соответственно, в Европейских заявках на патент № 0445141 и № 0496729.

Эффективность атовакона в качестве лекарственного средства ограничивается его биологической доступностью. Соответственно, целью настоящего изобретения является обеспечение атовакона в более биологически доступной форме.

Было найдено, что биологическая доступность атовакона может быть увеличена путем обеспечения того, чтобы размер частиц был конкретного определенного диапазона маленьких частиц. Однако было найдено, что обычные методы уменьшения размера частиц атовакона явились безуспешными при получении частиц размера, необходимого для улучшения биологической доступности.

С 1985 года компанией Microfluidics Corporation продается микропсевдооживитель. Принцип его работы основан на методике струйного впрыскивания. Сначала он был сконструирован в виде устройства для гомогенизации в пищевой и фармацевтической промышленности для получения, например, эмульсионных и липосомных систем и потом использован в целях разрыва клетки для применения в биотехнологии.

К удивлению было обнаружено, что микропсевдооживленные частицы атовакона, полученные с использованием микропсевдооживителя,

имели улучшенную биологическую доступность соединения. Полагают, что это происходило благодаря маленькому размеру и узкому диапазону размера микропсевдооживленных частиц атовакона.

Во время работы микропсевдооживителя поток поступающего материала нагнетают в специально сконструированную камеру, в которой потоки жидкости взаимодействуют при очень высоких скоростях и давлениях. Неподвижные микроканалы внутри камеры, в которой происходит взаимодействие, обеспечивают чрезвычайно сфокусированную зону взаимодействия интенсивной турбулентности, вызывая освобождение энергии во время кавитации и сдвигающие усилия. Без намерения быть связанным с теорией, полагают, что, поскольку весь продукт проходит через пространственно неподвижную площадь, в которой происходит выделение энергии, то повышенная однородность размера частиц и более маленькие размеры достигаются скорее при использовании микропсевдооживителя, чем при использовании традиционных методов получения тонкодисперсных частиц.

Таким образом, в первом аспекте настоящее изобретение обеспечивает маленькие частицы атовакона. Предпочтительно, частицы являются микропсевдооживленными частицами.

По крайней мере 90 % частиц имеют объемный диаметр в диапазоне 0,1-3 мкм. Предпочтительно, по крайней мере 95 % частиц имеют объемный диаметр в диапазоне 0,1-2 мкм.

По второму аспекту настоящее изобретение обеспечивает лекарственный препарат, содержащий частицы атовакона, и один или несколько фармацевтически приемлемых для него носителей, в котором по крайней мере 95 % частиц имеют объемный диаметр в диапазоне 0,1-2 мкм. Предпочтительно, частицы являются микропсевдооживленными частицами.

Носители должны быть приемлемыми в смысле совместимости с другими ингредиентами состава лекарственного средства и не должны быть вредными для реципиента.

Согласно третьему аспекту, настоящее изобретение обеспечивает способ получения микропсевдооживленных частиц атовакона, который включает смешивание атовакона с жидким наполнителем для обеспечения смеси, в которой концентрация атовакона составляет менее 450 мг/мл. Указанную смесь подвергают, по крайней мере, трем проходам через микропсевдооживитель для того, чтобы обеспечить атовакон в форме частиц, в котором по крайней мере 90 % частиц имеют объемный диаметр в диапазоне 0,1-3 мкм. Предпочтительно, по крайней мере 95 % частиц имеют объемный диаметр в диапазоне 0,1-2 мкм.

Еще одним аспектом настоящего изобретения является способ получения лекарственного препарата, включающий стадии:

а) смешивания атовакона с жидким наполнителем для обеспечения смеси, в которой концентрация атовакона составляет менее чем 450 мг/мл;

б) подвержения смеси, по крайней мере, трем проходам через микропсевдооживитель для обеспечения микропсевдооживленного состава, в кото-

ром атовакон находится в форме частиц, и, по крайней мере 95% этих частиц имеют объемный диаметр в диапазоне 0,1-2 мкм;

с) смешивания микропсевдооживленного состава с одним или несколькими приемлемыми для него носителями.

Смесь подвергают 10-50 проходам через микропсевдооживитель, например, 25–30 проходам. Смесь, предпочтительно, подвергают 15-25 проходам через микропсевдооживитель.

В одном варианте жидкий наполнитель является поверхностно-активным веществом. Предпочтительно жидкий наполнитель является раствором поверхностно-активного вещества. В особенно предпочтительном варианте поверхностно-активное вещество является раствором Poloxamer 188.

В другом предпочтительном варианте фармацевтически приемлемые носители включают суспендирующий агент. Подходящие суспендирующие агенты включают метилцеллюлозу и ксантановую смолу.

Предпочтительно, суспендирующим агентом является ксантановая смола.

Лекарственные препараты включают такие, которые являются подходящими для перорального и парентерального введения (включая подкожное, внутривенное, внутримышечное и внутривенное), а также для введения посредством носо-желудочной трубки. Подходящие составы лекарственного средства, входящие в область настоящего изобретения, включают, например, твердые лекарственные формы, например, таблетки, и жидкие лекарственные формы, например, суспензии, которые являются предпочтительными составами.

Состав может быть представлен в дискретных лекарственных формах и может быть получен из микропсевдооживленных частиц с использованием способов, известных в области фармации.

Испытания, в которых осуществляли измерение биологической доступности атовакона *in vivo*, показывают, что составы микропсевдооживленного атовакона имеют улучшенную биологическую доступность по сравнению с составами, известными из предшествующего уровня. Следовательно, согласно еще одному аспекту, изобретение обеспечивает препараты, содержащие микропсевдооживленный атовакон, для применения в терапии, в особенности, при лечении и профилактике паразитарных инфекций, вызванных простейшими, например, малярии и токсоплазмоза, и инфекций вызванных *P. carini*.

Изобретение проиллюстрировано посредством следующих примеров.

Пример 1.

Получение микропсевдооживленных частиц атовакона.

Атовакон получали в соответствии со способами, известными из предшествующего уровня, например, в соответствии с патентом США № 5053432. Приготовили 600 мл смеси, состоящей из 2,5 вес./об. % атовакона в 0,25 вес./об. % водного Celacola M 2500, и 100 мл сохранили в стеклянной банке в качестве контроля, лабораторный микро-

псевдооживитель со шкалой модели 120 В присоединили к пневматической подаче под давлением 6,3 кг/м² и отрегулировали для получения давления жидкости 104,5 кг/м². Машинную основу, камеру взаимодействия и трубопровод микропсевдооживителя погрузили в ванну с холодной водой. 500 мл смеси загрузили в объемный сосуд микропсевдооживителя и пропустили через камеру взаимодействия микропсевдооживителя перед возвращением в верхнюю часть и боковую часть камеры. Смесь непрерывно рециркулировали через камеру взаимодействия и через 10, 20, 30, 45 и 60 минут брали пробы. Количество проходов, которым подвергалась каждая из этих проб, подсчитали и представили ниже в таблице 1.

Таблица 1

Проба	Микропсевдооживление Время (минуты)	Объем пробы	Число проходов
Контроль	0	100	0
1	10	105	8
2	20	105	9-19
3	30	110	31-35
4	45	105	65-77
5	60	35	142-244

Осуществили микроскопическое наблюдение контроля и проб при 40-кратном увеличении, результаты были следующими:

Контроль - разнообразные формы, пластины, бруски и сфероиды, свободно агрегированные, обычно, размером от около 5 x 5 мкм до 7,5 x 10 мкм.

Проба 1 - более круглые, уменьшенные формы, некоторое количество "больших" кристаллов, большое количество маленьких фрагментов размером 2,5 x 2,5 мкм, более диспергированных.

Проба 2 - более круглые, уменьшенной формы, большее количество фрагментов.

Проба 3 - еще более круглые, уменьшенные формы, большее количество фрагментов.

Проба 4 - еще более круглые, уменьшенные формы, большее количество фрагментов.

Проба 5 - очень маленькие частицы, все - менее чем 2,5 мкм, все круглые, моносферные.

Пример 2.

Лекарственный препарат

Суспензию для перорального приема получали путем смешивания следующих ингредиентов:

Микропсевдооживленные	
частицы атовакона	150,0 мг
Poloxamer 188	5,0 мг
Бензиловый спирт	10,0 мг
Ксантановая смола	7,5 мг
Дистиллированная вода	для получения 1 мл

Пример 3.

Биологическое испытание.

Девять здоровых добровольцев мужского пола получили разовые дозы 5 мг/мл суспензий, содержащих 250 мг атовакона в виде суспензии со средним размером частицы 3 мкм и 1 мкм.

Микропсевдооживленную суспензию подвергали безвыборочному перекрестному исследованию.

Брали пробы плазмы с интервалами до двух недель после последней дозы и анализировали

посредством жидкостной хроматографии высокого давления (HP LC). Результаты представлены ниже в таблице 2.

Таблица 2

	3 мкм суспензия	1 мкм суспензия
Средний (SD) Атовакона	95(62) мкг/мл час	247(85) мкг/мл час
Средний (SD) C_{max}	1,2(0,7) мкг/мл	5,0(1,6) мкг/мл
Срединный T_{max}	5 часов	1 час

Среднее увеличение (95 % CI) для AUC 1 мкм суспензии относительно 3 мкм суспензии

было 2,5-кратным (1,9-3,5) и для C_{max} оно было 4,1-кратным (2,5-6,6).

ДП "Український інститут промислової власності" (Укрпатент)
Україна, 01133, Київ-133, бульв. Лесі Українки, 26
(044) 295-81-42, 295-61-97

Підписано до друку _____ 2001 р. Формат 60x84 1/8.
Обсяг _____ обл.-вид. арк. Тираж 50 прим. Зам. _____

УкрІНТЕІ, 03680, Київ-39 МСП, вул. Горького, 180.
(044) 268-25-22
