

PATENTOVÝ SPIS

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

- (21) Číslo přihlášky: **2002-4071**
(22) Přihlášeno: **30.08.2000**
(30) Právo přednosti: **31.05.2000 IN 2000/501**
(40) Zveřejněno: **16.04.2003**
(Věstník č. 4/2003)
(47) Uděleno: **30.05.2006**
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **12.07.2006**
(Věstník č. 7/2006)
(86) PCT číslo: **PCT/IN2000/000081**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 2001/091535**

(11) Číslo dokumentu:

296 875

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/4706 (2006.01)
A61K 31/341 (2006.01)
A61P 33/06 (2006.01)

(56) Relevantní dokumenty:

US 5219865; WO 93/15727; US 5270037.

K.Kar: Pharmacology of cp. CDRI 80/53; A potential new anti-relapse antimalarial agent, *IND J. of Parasitology*, 1988, 12(2): 259-262; A.Bell: Recent developments in the chemotherapy of malaria; *Current Opinion in Anti-infective Investigational Drugs*, (2000) 2/1 (63-70).

(73) Majitel patentu:

NICHOLAS PIRAMAL INDIA LIMITED, Parel, IN
COUNCIL OF SCIENTIFIC AND INDUSTRIAL
RESEARCH, NewDelhi, IN

způsobené P.vivax zahrnující: (i) podání tří tablet obsahujících 500 mg chlorochin-fosfátu v prvním dnu; (ii) podání jedné kapsle obsahující 25 mg sloučeniny vzorce I s tabletou obsahující 500 mg chlorochin-fosfátu v druhém až třetím dnu; a (iii) podání jedné kapsle obsahující 25 mg sloučeniny vzorce I ve čtvrtém dnu až šestém dnu.

(72) Původce:

Pinto Francis Joseph, Parel, IN
Piramal Swati Ajay, Parel, IN
Pratap Ram, Lucknow, IN
Bhaduri Amiya Prasad, Lucknow, IN
Thapliyal Harsh Pati, Lucknow, IN
Puri Sunil Kumar, Lucknow, IN
Dutta Guru Prasad, Lucknow, IN
Dwivedi Anil Kumar, Lucknow, IN
Singh Satyawan, Lucknow, IN
Srivastava Pratima, Lucknow, IN
Pandey Vikash Chandra, Lucknow, IN
Srivastava Sudhir, Lucknow, IN
Singh Shio Kumar, Lucknow, IN
Gupta Ram Chandra, Lucknow, IN
Srivastava Jagdishwar Sahai, Lucknow, IN
Asthana Omkar Prasad, Lucknow, IN

(74) Zástupce:

JUDr. Ing. Michal Guttmann, Nad Štolou 12, Praha 7,
17000

(54) Název vynálezu:

Kombinovaná souprava pro léčení malárie

(57) Anotace:

Kombinovaná souprava pro léčení malárie způsobené P.vivax, zahrnující: a) předem určenou dávku prvního antimalarika, tj. chlorochinu; b) předem určenou dávku druhého antimalarika, tj. 3-[1-[[4-[(6-methoxy-8-chinoliny)amino]-pentyl]amino]-ethyliden]-dihydro-2(3H)-furanonu, to je sloučeniny vzorce I; c) návod zahrnující instrukce pro podání těchto dvou antimalarik během doby léčení, přičemž antimalarika jsou určena pro podání po dobu 5 až 8 dnů; s výhodou jsou antimalarika určena pro podání po dobu 6 dnů následujícím způsobem: a) pět tablet obsahujících 500 mg chlorochin-fosfátu; b) pět kapslí obsahujících 25 mg 3-[1-[[4-[(6-methoxy-8-chinoliny)amino]pentyl]amino]-ethyliden]-dihydro-2(3H)furanonu vzorce I; c) návod obsahující instrukce pro podání dvou antimalarik při léčení malárie

CZ 296875 B6

Kombinovaná souprava pro léčení malárie

Oblast techniky

5

Předložený vynález se týká kombinované soupravy pro léčení malárie a způsobu její přípravy. Předložený vynález se zejména týká soupravy obsahující antimalarika, 3-[1-[[4-[(6-methoxy-8-chinoliny)amino]pentyl]amino]-ethyliden]-dihydro-2(3H)furanon a chlorochin. Dále se předložený vynález týká použití soupravy obsahující antimalarikum, 3-[1-[[4-[(6-methoxy-8-chinoliny)amino]pentyl]amino]-ethyliden]-dihydro-2(3H)furanon a chlorochin, proti relapsu (recidivě) malárie způsobené *Plasmodium vivax* a zaměřené na lepší compliance pacienta. Předložený vynález se dále týká způsobu ošetření malárie způsobené *P. vivax*.

15

Dosavadní stav techniky

Malárie způsobená parazitárním prvokem nazývaným *Plasmodium* je jedním z nejzávažnějších a nekomplexnějších tropických parazitárních onemocnění. Obecně je lidská malárie způsobená čtyřmi druhy malarických parazitů: *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium malariae*. Z této skupiny patří mezi nejrozšířenější *P. falciparum* a *P. vivax*, které mají rovněž největší úmrtnost a morbiditu.

Plasmodium prodělává část životního cyklu v samičce komára rodu *Anopheles*, která je přenáší na člověka kousnutím. Po kousnutí hostitele přechází určitý podíl sporozoitů do krve hostitele a systémovou cirkulací dosáhne jater, ve kterých se rozmnoží a do krve uvolní merozoity, jenž dále napadají erythrocyty. V případě infekcí způsobených *P. vivax* zůstávají paraziti v játrech latentní po většinu času. Toto stadium se nazývá hypnozoit. Hypnozoité jsou reaktivované a reiniciované krevní stadium parazitémie způsobující relaps. Doba od infekce *P. vivax* k projevu symptomů je velmi často delší. (Korean J. Intern Med, 1999 červen; 14 (2): 86 – 9).

30

K léčbě malárie bylo vyvinuto mnoho léčiv, ať už přírodního, nebo syntetického charakteru. Mezi nejběžněji používaná léčiva k léčení malárie patří chinin a artemisinin, které mají přírodní původ. Z literatury je známo mnoho antimalarik syntetického původu, např. chlorochin, meflochin, primachin, halofantrin, amodiachin, proguanil, maloprim. Ze všech syntetických antimalarik se déle než 60 let k léčení malárie všech typů nejvíc předepisoval chlorochin.

35

Chlorochin byl velmi dlouho účinným lékem pro malarickou infekci způsobenou *P. vivax*, nicméně některé kmeny *P. vivax* byly ke známým léčivům rezistentní (*Ann. Trop. Med. Parasitol.*, 1999 duben; 93(3): 225–230). V posledních letech se rezistentní malárie stala závažným problémem. Tato rezistence k lékům si vyžaduje použití léčiv, která jsou dražší a mohou mít vedlejší účinky. K překonání problémů souvisejících s rezistencí k lékům vzrůstá význam kombinovaných antimalarik. Z malarické chemoterapie je již známo velké množství kombinací antimalarik. Mezi známé terapie zaměřené na léčbu malárie způsobené *P. falciparum* patří například kombinace amodiachinu a tetracyklinu, kombinace sulfadoxinu a pyrimethaminu pod jménem fansidar. Proti kmenům *P. falciparum* s mnohačetnou rezistencí k lékům je používán fansimef, kombinace meflochinu s sulfadoxinem a pyrimethaminem.

45

Patent US 5 998 449 popisuje způsob léčby malárie zahrnující použití kombinace atovaquonu a proguanilu. V patentu US 5 834 505 se k profylaktickému a kurativnímu léčení malárie používá kombinace fenozanu s dalším antimalarikem vybranými z artemisininu, artesunatu sodného, chlorochinu, meflochinu.

50

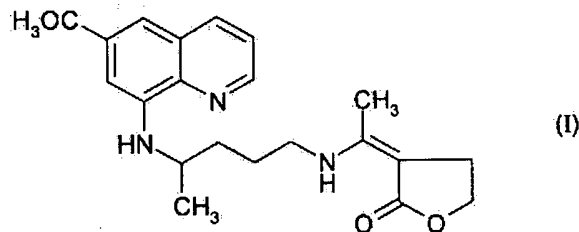
Všechny výše uvedené kombinace antimalarik publikované do této doby jsou běžně používány k léčení *P. falciparum*. Žádný z léčebných režimů zahrnujících standardní kombinace antimalarik není výhodný pro léčení malárie způsobené *P. vivax*, která je typem malárie s největším relap-

55

sem. Po dlouhou dobu byl k léčení infekcí způsobených *P. vivax* používán chlorochin, nicméně toto léčivo eradikuje (likviduje) pouze nepohlavní erythrocytová stádia *P. vivax* a neeliminuje hypnozy. Až nedávno začal být při léčbě relapsu malárie léčivem první volby primachin. Obecně se standardní terapie malarickou infekci způsobenou *P. vivax* sestává z postupné kombinace chlorochinu a primachinu, kde primachin je podáván 14 dnů po 3 denním ošetření chlorochinem. WHO (World Health Organisation – Světová zdravotnická organizace) také doporučuje 14-denní léčbu malarické infekce způsobené *P. vivax* primachem. Byla také zkoušena kratší doba léčebného režimu chlorochin–primachin, kde primachin byl podáván pouze po dobu 5 dnů po chlorochinu. Nicméně výsledek nebyl povzbudivý, poněvadž procentuální relaps byl vyšší než při 14-denním standardním léčebném režimu primachinu (Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg., 93 (6), 641 – 643). Primachin způsobuje hemolytickou anémii u lidí s nedostatkem enzymu glukóza-6-fosfát dehydrogenázy (G6PD) (Pharmacol Rev. 21: 73 – 103 (1969); Rev. Cubana Med trop, 1997; 49 (2): 136 – 8). Kromě toho methemoglobinová toxicita je další predikovatelný, s dávkou související nežádoucí účinek spojený s primachinem. Jakmile se v případě sekvenční kombinací terapie symptomy malárie zmírní, není nutné, aby pacient léčbu dokončil, i když se tím zvyšuje šance relapsu. Z tohoto důvodu není léčebný režim zahrnující chlorochin–primachin bezpečný s ohledem na toxicitu primachinu a má další limitující faktor spočívá v compliance pacienta v důsledku delší doby léčby.

Další agens proti relapsu, tafenochin, je publikován v patentu US 4 617 394. Ačkoliv je účinnější než primachin, jeho methemoglobinová toxicita je téměř trojnásobně vyšší než primachin (Fundam. Appl. Toxicol. 1988, 10 (2), 270 – 275), a tudíž z hlediska bezpečnosti má nevýhody.

Sloučenina, 3-[1-[[4-[(6-methoxy-8-chinoliny)amino]pentyl]amino]-ethyliden]-dihydro-2(3H)furanon je derivát primachinu. V indické přihlášce vynálezu 158111 byl popsán 6-methoxy-8-(4-N-(3'-aceto-4',5'-dihydro-2-furanyl-amino)-1-methylbutylamino)-chinolin, jehož korigovaná struktura vzorce (I) je uvedena níže. Jako korigovaná struktura je sloučenina označena jako 3-[1-[[4-[(6-methoxy-8-chinoliny)amino]pentyl]amino]-ethyliden]-dihydro-2(3H)furanon (dále označena jako sloučenina (I)). Korigovaná struktura je popsána v WHO Drug Information Vol. 13, No. 4, str. 268 (1999).



Sloučenina vzorce I je bezpečnější a méně toxická než mateřská sloučenina primachin (Am. J. Trop. Med. Hyg, 1989 prosinec, 41 (6): 635 – 637). Dále bylo zjištěno, že její antirelapsační aktivita je srovnatelná s primachinem.

V průběhu let se primachin stal jediným léčivem používaným k radikálnímu léčení malárie způsobené *P. vivax*. Použití primachinu doprovází velké množství vedlejších účinků, a tudíž je zde stálá potřeba vyvíjet agens, které jsou účinnější a/nebo méně toxické než primachin. Sloučenina vzorce (I) vykazuje antirelapsační aktivitu srovnatelnou s primachinem (Am. J. Trop. Med. Hyg., 41 (6): 633 – 637 (1989)). Nicméně způsobuje nižší tvorbu methemoglobinu (Am. J. Trop. Hyg., 41 (6): 638 – 642 (1989)) a také má menší účinek na antioxidační obranné enzymy než primachin (Biochem. Pharmacol 46 (10): 1859 – 1860 (1993)). Tudíž tento derivát primachinu (I) je méně toxický v porovnání s mateřským léčivem, primachinem.

Proto zde existuje potřeba praktičtějšího, účinnějšího, pro pacienta vyhovujícího a bezpečnějšího léku pro radikální léčbu malarické infekce způsobené *P. vivax*.

Podstata vynálezu

5 Vynálezci zjistili, že výše uvedená potřeba po léku může být splněna poskytnutím regulovaného použití chlorochinu a 3-[1-[[4-[(6-methoxy-8-chinoliny)amino]pentyl]amino]-ethyliden]-dihydro-2(3H)furanon vzorce I, přičemž léčebný režim probíhá po dobu 5 až 8 dnů.

10 Dále bylo zjištěno, že léčebný režim může být proveden nejefektivněji a vůči pacientovi přátelským způsobem poskytnutím kombinované soupravy, která se skládá ze dvou antimalarik, tzn. chlorochinu a 3-[1-[[4-[(6-methoxy-8-chinoliny)amino]pentyl]amino]-ethyliden]-dihydro-2(3H)furanon vzorce I, a návodu zahrnujícího instrukce pro podání dvou antimalarik během doby léčeni.

15 Předložený vynález tedy poskytuje kombinovanou soupravu pro léčení malárie způsobené *P. vivax*, která zahrnuje

- a) předem určenou dávku prvního antimalarika, tj. chlorochinu;
- 20 b) předem určenou dávku druhého antimalarika, tj. 3-[1-[[4-[(6-methoxy-8-chinoliny)amino]pentyl]amino]-ethyliden]-dihydro-2(3H)furanonu;
- c) návod zahrnující instrukce pro podání dvou antimalarik během doby léčení,

25 přičemž antimalarika jsou určeny pro podání po dobu 5 až 8 dnů,

s výhodou jsou antimalarika určeny pro podání po dobu 6 dnů následujícím způsobem:

- a) pět tablet obsahujících 500 mg chlorochin-fosfátu (ekvivalent k 300 mg báze)
- 30 b) pět kapslí obsahujících 25 mg 3-[1-[[4-[(6-methoxy-8-chinoliny)amino]pentyl]amino]-ethyliden]-dihydro-2(3H)furanonu vzorce (I);
- c) návod obsahující instrukce pro podání dvou antimalarik při léčení malárie způsobené *P. vivax* zahrnující:
 - 35 (i) podání tří tablet obsahujících 500 mg chlorochin-fosfátu (ekvivalent k 300 mg báze) v prvním dnu;
 - 40 (ii) podání jedné kapsle obsahující 25 mg sloučeniny vzorce I s tabletou obsahující 500 mg chlorochin-fosfátu (ekvivalent k 300 mg báze) v druhém až třetím dnu; a
 - (iii) podání jedné kapsle obsahující 25 mg sloučeniny vzorce I ve čtvrtém dnu až šestém dnu.

45 Kombinovaná souprava podle vynálezu s výhodou dále zahrnuje prostředky pro balení uvedených antimalarik. Uvedené prostředky pro zakotvení antimalarika jsou zahrnuty v jednom nebo více proužků.

50 Návod je buď ve formě letáčku uvnitř skládačky, nebo je vytištěn na skládačce nebo na proužku/proužcích.

Detailní popis vynálezu

Podle typického provedení poskytuje předložený vynález kombinovanou soupravu pro léčení malárie způsobené *P. vivax* po dobu šesti dnů zahrnující postup:

5

1. podání tří tablet obsahujících 500 mg chlorochin–fosfátu (ekvivalent k 300 mg báze) v první dnu;
- 10 2. podání jedné kapsle obsahující 25 mg sloučeniny vzorce I s tabletou obsahující 500 mg chlorochin–fosfátu (ekvivalent k 300 mg báze) v druhém až třetím dnu; a
3. podání jedné kapsle obsahující 25 mg sloučeniny vzorce I ve čtvrtém dnu až šestém dnu.

Souprava

15

Souprava používaná v předloženém vynálezu může být jeden nebo více proužků, ve kterých jsou antimalarika balena samostatně nebo v kombinaci. Souprava může dále zahrnovat chránící vrstvu ve formě malého obalu nebo něčeho jiného. Návod k použití je ve formě natištěného textu umístěného uvnitř obalu. Návod může být také vytištěn na obalu a/nebo na samotném proužku nebo 20 proužcích. Návod může být dále v angličtině a/nebo v jakémkoliv národním nebo regionálním jazyce. Ukázka návodu k 6–ti dennímu léčebnému režimu je uvedena v tabulce 1 níže, ačkoliv další formy návodu nejsou z rozsahu vynálezu vyloučeny. Souprava se připraví balením proužku/proužků do kartonu, ve kterém jsou již zahrnuty návody k podání antimalarik.

25

Tabulka 1

Návod k 6–ti dennímu léčení malárie způsobené *Plasmodium vivax*

tableta chlorochinu	den 1	den 2	den 3	den 4	den 5	den 6
začátek s 2 tabletami		1 tableta	1 tableta	X	X	X
1 tableta po 6 hodinách		+	+			
kapsle sloučeniny vzorce (I)	X	1 kapsle	1 kapsle	1 kapsle	1 kapsle	1 kapsle

30

Radikální kurativní antimalarická aktivita a toxicita sloučeniny vzorce (I) byla testována a srovnávána s primachinem. Kurativní aktivita sloučeniny vzorce (I) byla testována s *P. cynomolgi* (*Plasmodium* species, které je velmi podobné lidskému malarickému parazitu *P. vivax*) na makacích rhesus po dobu 7 dnů. Bylo zjištěno, že sloučenina je 100% kurativní při dávce v rozmezí 1,25 mg/kg až 4 mg/kg. Také během 100 dnů od ukončení léčby nebyl pozorován relaps.

35

Účinnost soupravy podle předloženého vynálezu obsahující sloučeninu vzorce (I) (25 mg) byla klinicky testována a srovnávána s primachinem (15 mg) používaným v kombinaci s chlorochinem ve skupině pacientů, kteří byly sledováni v průběhu jednoho roku. Celková studie potvrdila, že souprava podle předloženého vynálezu může být účinně využívána při malarické infekci způsobené *P. vivax*, a pokud se týče radikální kurativní aktivity, je sloučenina vzorce (I) stejně účinná 40 jako primachin.

Ačkoliv je sloučenina vzorce (I) ekvivalentní s primachinem, bylo zjištěno, že co se týče toxicity související s tvorbou methemoglobinu je bezpečnější než primachin. Při srovnávací studii sloučeniny vzorce (I) a primachinu prováděné na zdravých lidských dobrovolnících a zaměřené na toxicitu bylo zjištěno, že hladina methemoglobinu se zvýšila z 2,29 % na 3,02 % v případě sloučeniny vzorce (I) (25 mg denně po dobu 7 dnů) v porovnání s přírůstkem hladiny methemoglobinu z 3,97 % na 16,23 % v případě primachinu (při 15 mg denně po dobu 7 dnů). Studie zaměřená na methemoglobinovou toxicitu dokazuje, že sloučenina vzorce (I) je skutečně bezpečnější než primachin.

Vynález dále zahrnuje použití tohoto antirelapsačního agens, tzn. sloučeniny vzorce (I) s chlorochinem, ve formě soupravy pro radikální léčbu malárie způsobené *P. vivax*. Podle typického aspektu popsaného výše zahrnuje celková léčba, při které je sloučenina vzorce (I) podávána současně s chlorochinem, pouze 6 dnů, zatímco v případě léčebného režimu s chlorochin–primachinem čítá celková, účinná léčba 17 dnů.

Nová kombinovaná terapie podle předloženého vynálezu zahrnující použití sloučeniny vzorce (I) v kombinaci s chlorochinem má jasné výhody z hlediska bezpečnosti a zlepšené compliance pacienta v důsledku kratší doby léčení.

Tudíž použití soupravy podle předloženého vynálezu zahrnující chlorochin a sloučeninu vzorce (I) je z hlediska nízké toxicity velmi dobrou léčbou. Navíc souběžné podání léčiv a kratší doba ošetření může také zlepšit compliance pacienta.

Chlorochinové tablety a kapsle sloučeniny vzorce (I) mohou být získány komerčně nebo připraveny standardními způsoby. Kapsle obsahující sloučeninu vzorce (I) mohou být například připraveny nejprve smícháním příslušných množství sloučeniny vzorce (I) s excipienty, tzn. laktózou, koloidním oxidem křemičitým a stearátem hořečnatým v osmibokém míchacím přístroji, čímž se získá prášková směs a následným plněním do pevné želatinové kapsle s výslednou směsí. Kapsle jsou baleny v měkkém průhledném balení za použití předepsaného PVC filmu a hliníkové fólie.

Dávka léčiv závisí na konkrétní potřebě a dávkování popsané v předloženém vynálezu je určeno pro dospělé. Nicméně předložený vynález nikterak nelimituje dávkování kombinovaného režimu popsané soupravy, které může být různé v závislosti na lékaři. Tudíž specifické dávkování popsané v typickém provedení má pouze ilustrativní charakter a do rozsahu předloženého vynálezu také spadají nelimitující kombinované soupravy pro další dávkovací formy.

Termín relaps je používán v předloženém vynálezu k označení recidivy symptomů malárie.

Předložený vynález bude dále popsán v detailech na následujících nelimitujících příkladech.

Příklady provedení vynálezu

45

Příklad 1

Souprava sestávající se z tablet chlorochinu a kapslí 3-[1-[[4-[(6-methoxy-8-chinoliny)amino]pentyl]amino]-ethyliden]-dihydro-2(3H)furanu (I)

50

A. Každá tableta obsahuje 500 mg chlorochin–fosfátu ekvivalentního k 300 mg chlorochinové báze. Tableta obsahující chlorochin může být připravena standardními technikami.

55

B. Každá kapsle obsahuje 25 mg 3-[1-[[4-[(6-methoxy-8-chinoliny)amino]pentyl]amino]-ethyliden]-dihydro-2(3H)furanu vzorce (I).

Kapsle obsahující sloučeninu vzorce (I) může být připravena podle následujícího způsobu:

	sloučenina vzorce (I)	25 mg
5	laktóza	250 mg
	koloidní oxid křemičitý	2 mg
	stearát hořečnatý	10 mg

Způsob přípravy:

10

Sloučenina vzorce (I) (25 mg), laktóza (250 mg), koloidní oxid křemičitý (2 mg) jsou separátně filtrovány přes S.S. filtr č. 40 připevněný k vibračnímu filtru a převedeny do osmibokého míchacího přístroje. Obsah se míchá po dobu 40 až 45 minut. Poté se stearát hořečnatý (10 mg) filtruje přes S.S. filtr č. 40 připevněný k vibračnímu filtru a převede do osmibokého míchacího přístroje. 15 Obsahy se dále míchají po dobu 10 až 15 minut. Výsledná prášková směs se pak plní do dvojité uzavřených pouzder želatinových kapslí o velikosti '2', které se dále upravují na hladicím stroji.

C. Pacienti mohou být podrobena následující léčbě trvající 6 dnů.

20

Den 1: Tři tablety chlorochin–fosfátu 500 mg (ekvivalent k 300 mg báze).

Den 2: Jedna tableta chlorochin–fosfátu 500 mg (ekvivalent k 300 mg báze) a jedna kapsle obsahující 25 mg sloučeniny vzorce (I).

25

Den 3: Jedna tableta chlorochin–fosfátu 500 mg (ekvivalent k 300 mg báze) a jedna kapsle obsahující 25 mg sloučeniny vzorce (I).

Den 4: Jedna kapsle obsahující 25 mg sloučeniny vzorce (I).

30

Den 5: Jedna kapsle obsahující 25 mg sloučeniny vzorce (I).

Den 6: Jedna kapsle obsahující 25 mg sloučeniny vzorce (I).

35

Příklad 2

Kombinovaný režim chlorochinu a 3-[1-[[4-[(6-methoxy-8-chinoliny)amino]pentyl]amino]-ethyliden]-dihydro-2(3H)furanonu vzorce (I) testovaný na *P. cynomolgi* u makaka rhesus.

40

Terapeutický účinek kombinovaného režimu sestávající se z chlorochinu a 3-[1-[[4-[(6-methoxy-8-chinoliny)amino]pentyl]amino]-ethyliden]-dihydro-2(3H)furanonu vzorce (I) byl testován vůči *P. cynomolgi* u makaka rhesus. 3-[1-[[4-[(6-Methoxy-8-chinoliny)amino]pentyl]amino]-ethyliden]-dihydro-2(3H)furanonu vzorce (I) byl podáván v dávkách 4,00 mg/kg (pro 3 opice), 3,00 mg/kg (pro 3 opice), 2,50 mg/kg (pro 4 opice), 2,00 mg/kg (pro 3 opice) a 1,25 mg/kg (pro 9 opic) po dobu 7 dnů. Chlorochin byl podáván jako doprovodné léčivo v dávce 5 mg/kg (báze). Bylo zjištěno, že minimální kurativní dávka sloučeniny vzorce (I) u 9 opic činí 1,25 mg/kg. Bylo zjištěno, že také dávky vyšší než 1,25 mg/kg tj. 2,0 mg/kg (báze), 3,00 mg/kg (báze), 2,50 mg/kg (báze) a 4,00 mg/kg (báze) jsou kurativní u 3 opic, resp. u 3 opic, 4 opic a 3 opic. Po ukončení léčby byly všechny opice sledovány po dobu 100 dnů a všechny opice měly krevní nátěry negativní. 45 50

Příklad 3

Data ze studie toxicity

5 3-[1-[[4-[(6-Methoxy-8-chinolinyloxy)amino]pentyl]amino]-ethyliden]-dihydro-2(3H)furanon
vzorce (I) byl porovnáván s primachinem z hlediska toxicity spojené s tvorbou methemoglobinu
u lidí.

10 Methemoglobinová toxicita sloučeniny vzorce (I) byla porovnávána s primachinem na normál-
ních lidských dobrovolnících. V případě, kdy lidským subjektům bylo podáváno 25 mg sloučeni-
ny vzorce (I) denně po dobu 7 dnů, vzrostla hladina methemoglobinu z 2,29 % na 3,02 %
a v případě 15 mg/denně primachinu podávaného po dobu 7 dnů vzrostla z 3,97 % na 16,23 %.

15 Z těchto testů je evidentní, že sloučenina vzorce (I) je bezpečnější než primachin.

PATENTOVÉ NÁROKY

20 1. Kombinovaná souprava pro léčení malárie způsobené *P. vivax*, **v y z n a č u j í c í s e
t í m**, že zahrnuje:

- 25 a) předem určenou dávku prvního antimalarika, tj. chlorochinu;
- b) předem určenou dávku druhého antimalarika, tj. 3-[1-[[4-[(6-methoxy-8-chinolinyloxy)-
amino]pentyl]amino]-ethyliden]-dihydro-2(3H)furanonu, to je sloučeniny vzorce I;
- 30 c) návod zahrnující instrukce pro podání dvou antimalarik během doby léčení,
přičemž antimalarika jsou určena pro podání po dobu 5 až 8 dnů;
s výhodou jsou antimalarika určena pro podání po dobu 6 dnů následujícím způsobem:
- 35 a) pět tablet obsahujících 500 mg chlorochin-fosfátu (ekvivalent k 300 mg báze)
- b) pět kapslí obsahujících 25 mg 3-[1-[[4-[(6-methoxy-8-chinolinyloxy)amino]pentyl]amino]-
ethyliden]-dihydro-2(3H)furanonu vzorce I;
- 40 c) návod obsahující instrukce pro podání dvou antimalarik při léčení malárie způsobené
P. vivax zahrnující:
- (i) podání tří tablet obsahujících 500 mg chlorochin-fosfátu (ekvivalent k 300 mg báze)
- 45 v prvním dnu;
- (ii) podání jedné kapsle obsahující 25 mg sloučeniny vzorce I s tabletou obsahující 500 mg
chlorochin-fosfátu (ekvivalent k 300 mg báze) v druhém až třetím dnu; a
- 50 (iii) podání jedné kapsle obsahující 25 mg sloučeniny vzorce I ve čtvrtém dnu až šestém
dnu.

2. Kombinovaná souprava podle nároku 1, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že dále zahrnuje
prostředky pro balení uvedených antimalarik.

55

3. Kombinovaná souprava podle nároku 2, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že uvedené prostředky pro zakotvení antimalarika jsou zahrnuty v jednom nebo více proužků.

5 4. Kombinovaná souprava podle kteréhokoliv z výše uvedených nároků, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že návod je buď ve formě letáčku uvnitř skládačky, nebo je vytištěn na skládačce nebo na proužku/proužcích.

10

Konec dokumentu
