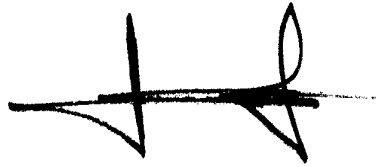


Memória descritiva referente à patente de invenção de HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT, alemã, industrial e comercial, com sede em D-6230 Frankfurt/Main 80, República Federal Alemã, (inventores: Dr. Dipak Kumar Chatterjee, Dr. Bindumadhavan Venugopalan, Dr. Bansi Lal e Dr. Noel John de Souza, residentes na Índia e Dr. Richard Helmut Rupp residente na Alemanha Ocidental), para:

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSIÇÕES FARMACEUTICAS COMBINADAS CONTENDO ARTEMISININA E/OU DERIVADOS DESTA E COMPOSTOS SELECIONADOS DO GRUPO CLOROQUINA, 10-O-METIL-FLOXACRINA, QUININA, MEFLOQUINA, AMODIAQUINA, PIRIMETAMINA, SULFADOXINA E PRIMAQUINA"

Memória Descritiva

A presente invenção refere-se a uma combinação dos terapeuticos anti-malária artemisinina e seus derivados, por exemplo dihidro-artemisinina, arteéter, arteéter ou artesunato, com um ou mais dos compostos anti-malária cloroquina, 10-O-metilfloxacrina, quinina,, mefloquina, amodiaquina, pirimetamina, sulfadoxina, primaquina e seus sais farmacologicamente utilizáveis para potenciação da sua eficácia, bem como de métodos de dosagem destas combinações de principios activos.

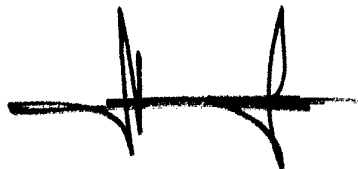


As designações genéricas aqui utilizadas, bem como outras partes do texto, foram retiradas do "Tropical Diseases Research, Seventh Programme Report", Capítulo 2; Malaria, UNDP/WORLD BANK/WHO, editado pela OMS em 1985; a 10-0-metilfloxacrina é um derivado do composto anti-malária floxacrina, e foi descrita na Patente alemã P 36 24 778.2.

A malária resistente aos medicamentos constitui um grave problema para a clínica e para a saúde pública. O parasita da malária, *Plasmodium falciparum*, desenvolveu uma capacidade multifacetada de escapar à acção de um medicamento, quer através de mecanismos genéticos, quer através de métodos não genéticos (adaptativos). Foi comprovado que a resistência do parasita da malária à cloroquina é uma propriedade estável, e determinada geneticamente (Warhurst, D.C. Pharmaceut. J. Nov. 23 (1985) 689-692). A expansão do *Plasmodium falciparum*, que é resistente à cloroquina e a outros medicamentos anti-malária, coloca o programa de saúde pública nos países tropicais e subtropicais perante um grave problema (Suphat et al., Trans. R. Soc. Trop. Med. and Hyg. (1983) 73 (3). 338-340).

A utilização de combinações de diferentes medicamentos anti-malária é conhecida na quimio-terapêutica da malária. Assim foi utilizada na clínica por exemplo uma combinação de amodiaquina e tetraciclina, e uma combinação de pirimetamina e sulfaxodina, que é conhecida sob a designação Fansidar^(R) (Suphat et al., idem). Recentemente foram encetados ensaios clínicos com uma outra combinação de medicamentos anti-malária, o Fansimef (mefloquina, pirimetamina e sulfadoxina) (OMS, idem),

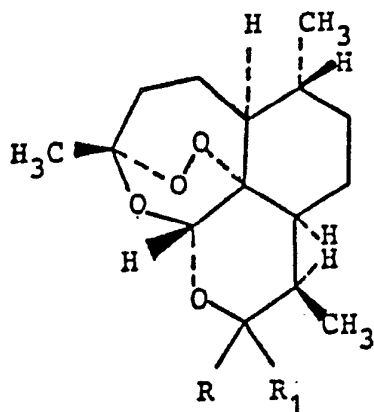
Num ensaio animal Peters (Peters et al., Ann. Trop. Med. and Parasit, 71 (1977). 407-418) referiu que o desenvolvimento de resistência pode ser retardado se for administrado um medicamento anti-malária em combinação com determinados outros medicamentos anti-malária. Peters



(W. Peters, Bull. W. H. O. 51 (1974). 379-383 e W. Peters, Handbook of Experimented Pharmacology 68/11 (1984) Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, Editor: W. Peters e W. H. G. Richards) salientou também a aplicação de combinações adequadas de medicamentos para o tratamento da malária no ser humano, que não só podem retardar o aparecimento de resistências, mas também melhorar o êxito terapeutico. Assim, foi por exemplo comprovado que uma combinação tripla de mefloquina, sulfadoxina e pirimetamina retardava o desenvolvimento de resistência no Plasmodium berghei (Merkli et al., Ann. Trop. Med. and Parasit. (1980). 4(1). 1-9).

A artemisinina e seus derivados são igualmente já conhecidos como medicamentos anti-malária. A artemisinina foi isolada da Artemisia annual L., mais tarde sintetizada e utilizada no tratamento da malária provocada pelo P. falciparum (H. P. Koch, Pharm. Int. (1981), 184-185; L. J. Bruce-Chwatt, British Med. J. 284 (1982), 767-768). Revelou-se igualmente eficaz contra estirpes de P. falciparum resistentes à cloroquinina no ser humano. A dihidro-artemisinina, artéeter, artemeter e artesunato por exemplo são derivados semi-sintéticos da artemisinina, cuja eficácia contra a malária foi descrita em diversos trabalhos (W. H. O. Report of the Scientific Workign Group on the Chemotherapy of Malária, PDR/Chemal 3rd Review, 85.3, Geneva, 3-5 de Junho de 1985, e referências bibliográficas aí citadas).

A artemisinina e seus derivados são representados pela fórmula geral I



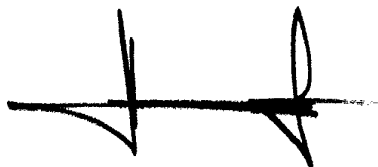
I

em que R e R1 representam em conjunto um átomo de oxigénio (artemisinina), ou R representa respectivamente um átomo de hidrogénio e R1 -OH (dihidro-artemisinina), -O-alquilo com C1-C6, -O-alcenilo com C1-C6, O-alcanoilo com C1-C6, ácido O-alcanoilo-carboxílico tendo o radical alcanoilo C1-C6, -O-ciclohexilcarbonilo, -O-benzoilo ou -O-naftoilo, bem como os respectivos sais fisiologicamente toleráveis.

O composto da fórmula I com R = H e R1 = -O-CH₃ é designado arteméter, com R = H e R1 = -O-C₂H₅ arteéter, com R = H e R1 = -O-COCH₂CH₂CO₂Na artesunato.

Surpreendentemente, descobriu-se agora que as combinações de artemisinina e/ou dos seus derivados acima referidos com os conhecidos medicamentos anti-malária cloroquina, 10-O-metilfoxacrina, quinina, mefloquina, amodiaquina, pirimetamina, sulfadoxina, primaquina e os seus sais farmacologicamente utilizáveis, possuem uma acção sinérgica.

A importância clínica da presente composição melhorada para tratamento da malária reflecte-se nos respectivos ensaios animais. Nos exemplos específicos que se seguem encontram-se protocolos de ensaio típicos, nos quais foi estudada a capacidade das composições a testar, de serem eficazes como medicamentos anti-malária mesmo contra estirpes de P. berghei resistentes aos medicamentos.

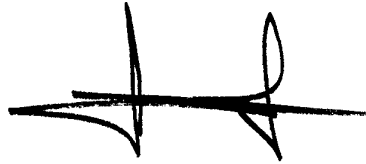


A presente combinação de medicamentos anti-malária, abaixo descrita em mais pormenor, possibilita o desejado tratamento da malária, tanto no que se refere à profilaxia como à terapêutica, e impede ou retarda o desenvolvimento de resistência.

A artemisinina ou um dos seus derivados acima citados foram administrados aos mamíferos em geral em concentrações entre 0,125-10 mg/kg x 5 dias, diariamente numa dose única. O outro medicamento anti-malária já anteriormente referido nesta especificação (i.e., cloroquina, 10-0-metilfloxacrina, quinina, pirimetamina, mefloquina, amodiaquina, sulfadoxina e primaquina) pode ser administrado em separado; neste caso, estes últimos são administrados numa dose situada dentro dos limites (na maior parte dos casos inferiores) posológicos e segundo os esquemas terapêuticos (frequência, forma de administração e composições), tais como são especificados para a sua utilização nas publicações anteriores, por exemplo nas fontes bibliográficas acima citadas ou noutras fontes bibliográficas referidas.

De preferência, e mais comodamente, a artemisinina ou um dos seus derivados e os outros medicamentos anti-malária da presente invenção são administrados numa única composição farmacêutica combinada. Esta pode ser uma formulação que seja adequada para administração parenteral, mas prefere-se no entanto uma formulação adequada para administração oral. A concentração de cada medicamento na formulação combinada proposta corresponde à concentração da dose total diária de cada medicamento quando este é administrado por si só. Os medicamentos combinados podem ser administrados em doses únicas ou individuais.

Na forma de administração preferida por via oral a dose de artemisinina para um doente adulto médio situar-se-á em geral entre 0,2-2 g, em combinação com 200-400 mg de cloroquina ou com 200-400 mg de 10-0-metilfloxacrina como dose de ataque inicial; a segunda dose pode ser



administrada 6 horas depois, sendo de 0,2-2 g de artemisinina em combinação com 100-200 mg de cloroquina ou com 100-200 mg de 10-0-metilfloxacrina. A dose administrada na segundo toma pode ser mantida durante mais 3 dias, sendo administrada diariamente uma dose única.

As combinações de artemisinina ou de um dos seus derivados com os outros medicamentos anti-malária do segundo grupo podem ser administradas de forma identica. Em geral pode administrar-se a um doente adulto uma combinação de dihidro-artemisinina (entre 0,2-1,5 g) com cloroquina (entre 200-400 mg) ou com 10-0-metilfloxacrina (entre 200-400 mg), sendo administrada 6 horas mais tarde uma segunda dose de 0,2-1,5 g de dihidro-artemisinina em combinação com 100-200 mg de cloroquina ou com 100-200 mg de 10-0-metilfloxacrina. A quantidade administrada como segunda dose pode em geral ser administrada durante mais 3 dias, diàriamente sob a forma de dose única.

A um doente adulto pode também administrar-se uma combinação de arteéter (entre 0,2-1,5 g) em combinação com cloroquina ou com 10-0-metilfloxacrina (entre 200-400 mg). A segunda dose pode ser administrada 6 horas depois da primeira dose e pode ser constituida por 0,2-1,5 g de arteéter mais 100-200 mg de cloroquina ou de 10-0-metilfloxacrina. A dose administrada como segunda toma pode em geral ser dada durante mais 3 dias, diàriamente sob a forma de dose única.

Os compostos combinados são administrados por si só numa outra combinação com excipientes farmacologicamente toleráveis, tanto por via oral como parenteral. Em caso de administração oral fazem parte dos excipientes farmaceuticos adequados os diluentes ou adjuvantes inertes utilizados para a preparação de comprimidos, pós, cápsulas e outros. Estas composições farmaceuticas pode, se desejado, conter outros componentes tais como aromatizantes, agentes

~~CONFIDENTIAL~~

aglomerantes, agentes correctores ou outros. São utilizados por exemplo comprimidos que contêm diferentes agentes correctores tais como citrato de sódio, em conjunto com diferentes compostos solúveis tais como amido, alginatos e determinados silicatos complexos e aglomerantes como polivinilpirrolidona, sacarose, gelatina e goma arábica. Para a preparação de comprimidos são também frequentemente indicados agentes lubrificantes tais como estearato de magnésio, laurilsulfato de sódio e talco. Composições sólidas deste tipo são também utilizadas como enchimento de cápsulas de gelatina mole e duras. Assim fazem-se parte dos materiais preferidos a lactose e polietileno-glicóis com elevado peso molecular.

A presente invenção é ilustrada pelos seguintes exemplos. Deve no entanto salientar-se que a presente invenção não se limita aos pormenores específicos dos exemplos.

EXEMPLO 1

Efeito de potenciação, isto é, efeito terapeutico sinérgico ou aditivo de doses subcurativas de arteéter em combinação com doses subcurativas de quinino contra a infecção por estirpes de *Plasmodium berghei* (NS) resistentes à cloroquina no ratinho suíço infectado.

A avaliação das actividades esquizotocidas no sangue realizou-se seguindo a maneira de proceder indicada na presente memória descritiva utilizando a estirpe resistente a cloroquina de P. berghei (NS) (A. N. Chawira et al. 1987, Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. 81:554-558).

A metodologia seguida no presente estudo foi adoptada a partir do "ensaio de supressão de 4 dias" (ref. W. Peters; 1987, Chemotherapy and Drug Resistance in Malaria, Vol. 1, págs. 111). Os dados experimentais foram analisados pelo Método da Tábua de Xadrez ("Chess

Board Method") sob a forma de um isobolograma (ref.: A. N. Chawira e D. C. Warhurst; 1987, J. Trop. Med. Hyg. 90: 1-8). Determinaram-se os valores de DE₅₀ e DE₉₀ usando um método de log-probit.

Metodologia Geral

Hospedeiros : ratinhos suíços (20-22 g)

Sexo : masculino

Parasita : *P. berghei* (MS) (resistente a cloroquina)

Via de infecção : intravenosa

Via de administração do fármaco : per os

Preparação do fármaco

Artéter : Adicionaram-se algumas gotas de óleo de Kardi e de Tween 80 a arteéter para fazer uma pasta, seguidas por solução de tiloze (carboximetil-celulose) a 0,5%. Preparou-se uma suspensão homogênea usando um homogeneizador de tecidos em tubos de vidro revestido com Teflon.

Sulfato de quinina: : Preparou-se uma solução em tilose a 0,5% usando um homogeneizador de tecidos.

Cloridrato de mefloquina : Preparou-se uma solução em tilose a 0,5% usando um homogeneizador de tecidos.

Fez-se engulir o arteéter usando tubo que penetra até ao estômago (0,5 ml), seguido ou por quinina (0,5 ml) ou por mefloquina (0,5 ml) conforme se queira.

O fármaco foi administrado da seguinte maneira: (+ 2H, 24 H, 48 H, 72 H) em cada dia numa dose durante 4 dias.

Preparação de lâminas para observação microscópica do sangue

Controlo - Ratos infectados não tratados

Preparam-se lâminas para observação microscópica de sangue de ratos individuais e coraram-se com Giemsa no dia D + 4. As lâminas foram examinadas com lentes de imersão em óleo e registou-se a parasitemia em 15 campos de observação escolhidos aleatoriamente. Determinou-se a média de eritrócitos infectados e não infectados para cada animal. Finalmente, determinou-se a parasitemia média do grupo completo e considerou-se como 100% para comparação com o grupo tratado.

Parasitemia do grupo tratado

Para determinar a parasitemia, examinaram-se pelo menos 5000 a 7500 eritrócitos aleatoriamente. Em certos casos, em que a parasitemia era extremamente pequena, examinaram-se 10 000 a 15 000 eritrócitos.

Resultados

Combinação de arteéter e quinina

Na Tabela 1, apresenta-se o resultado da terapia de combinação acima indicada.

Os valores de DE_{50} e de DE_{90} de arteéter foram calculados extrapolando as doses do composto na



mesma experiência (Tabela 2). Os dados experimentais deste estudo foram transformados no isoblograma representado na Figura 1.

Notas

O isoblograma representado na Figura 1 mostra claramente que o arteéter em combinação com quinino proporciona um forte efeito de potenciação.

A estirpe NS tem algumas características específicas biológicas únicas parecendo-se com P. fal-
ciparum e tem uma resistência moderada a cloroquina.

Tabela I

Combinação de arteéter e quinina contra a estirpe NS de P. berghei em ratinhos do sexo masculino

Quinina mg/kg x 4, p.o.		Arteéter mg/kg x 4, p.o.				
		0,25	0,5	1,0	2,0	DE ₅₀
		90	87	84	77	5,2
25	Controlo					
	100					
	± 5,04	±13,9	±6,93	±10,8	±1,27	(2,1-3,6) (4,0-6,7)
25	92	89	58	33	8,9	0,68
	±2,36	±1,86	±8,9	±5,85	±2,25	(0,61-0,75) (1,29-2,3)
37,5	85	53	43	11	0,8	1,1
	±5,8	±5,5	±5,88	±2,47	±0,25	(0,2-0,54) (0,66-1,8)

Tabela I (continuação)

Combinação de arteéter e quinina contra a estirpe NS de P.berghei em ratinhos do sexo masculino

Quinina mg/kg x 4, p.o.	Arteéter mg/kg x 4, p.o.				
	0,25	0,5	1,0	2,0	DE ₅₀ DE ₉₀
50					
70	36,5	24	0,8	0,13	
±11,8	±3,73	±2,27	±0,66		
75					
23	5,84	5,1	0,73	0°	
±10,9	±3,08	±1,95	±0,42		
61	40	34	0°	0°	
DE ₅₀ (43,33-85,34)	(33,6-47,5)	(29,5-39,1)			
110	66	68	0°	0°	
DE ₉₀ (78,1-154,8)	(55,1-78,3)	(59,0-78,3)			

A tabela contém os valores médios da parasitemia do grupo em relação ao controle, o erro padrão e os valores de DE₅₀ e DE₉₀ (linhas ajustadas a olho)

+ Curaram-se 100% dos ratinhos tratados.

Tabela II

Valores de DE₅₀ e de DE₉₀ de arteéter contra P. berghei NS
em ratinhos do sexo masculino

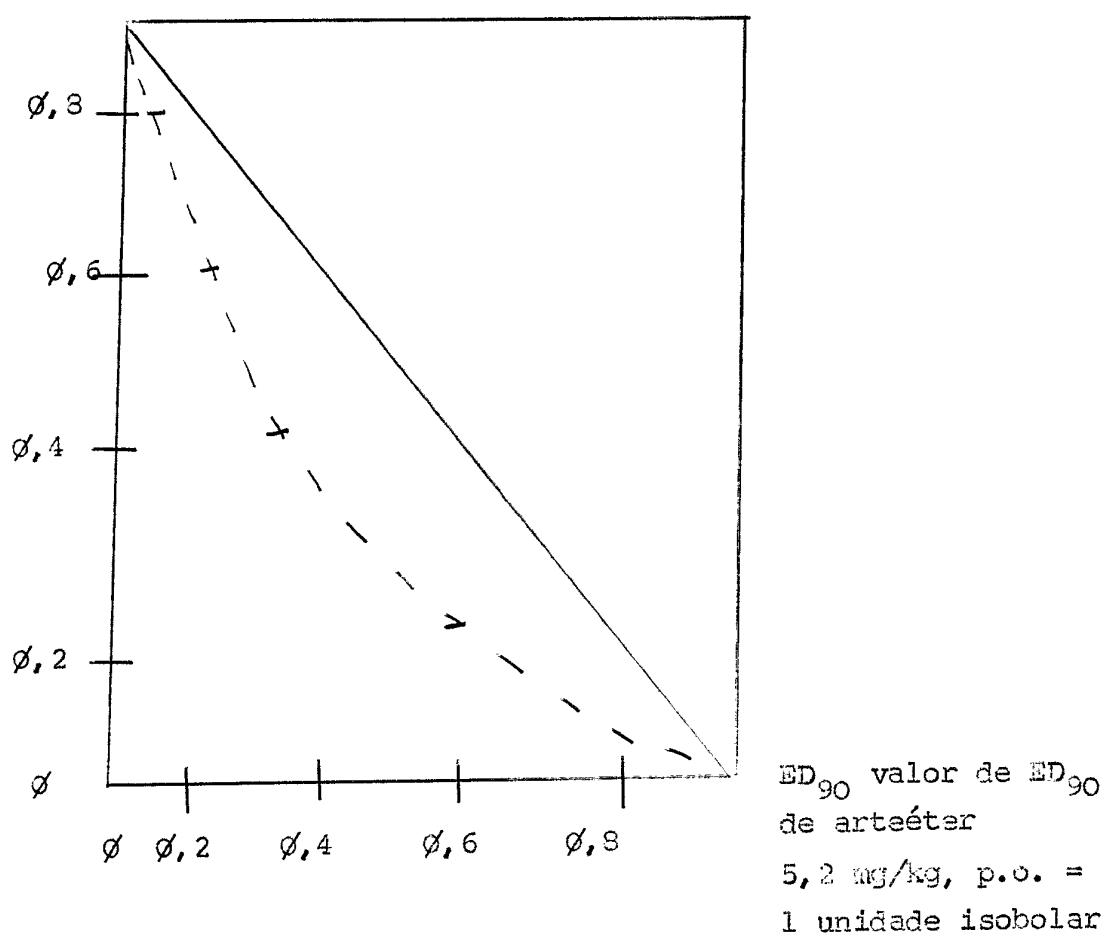
Dose mg/kg x 4	% parasitemia	DE ₅₀	DE ₉₀
2,0	82	2,8	5,2
3,0	57	(2,1-3,6)	(4,0-6,7)
4,0	15		
5,0	12		

Figura 1

Construção do isobolograma usando a técnica de diluição 1:2

Valor de ED_{90} de quinina

110 mg/kg, p.o. = 1.0 unidades isobolar



o isobolograma representado indica claramente que o arte-éter em combinação com quinina proporciona um intenso efeito de potenciação.

Valores de DE₅₀ e de DE₉₀ de mefloquina contra F. berghei, estirpe NS

Dose mg/kg x 4	% parasitemia	DE ₅₀	DE ₉₀
1,5	85		
2,0	73		
2,5	60	2,6	3,6
		(2,0 - 3,4)	(2,3 - 4,7)
3,0	21		
3,5	16		

Tabela III

Combinação de arteéter e mefloquina contra P. berghei, estirpe NS em ratinhos

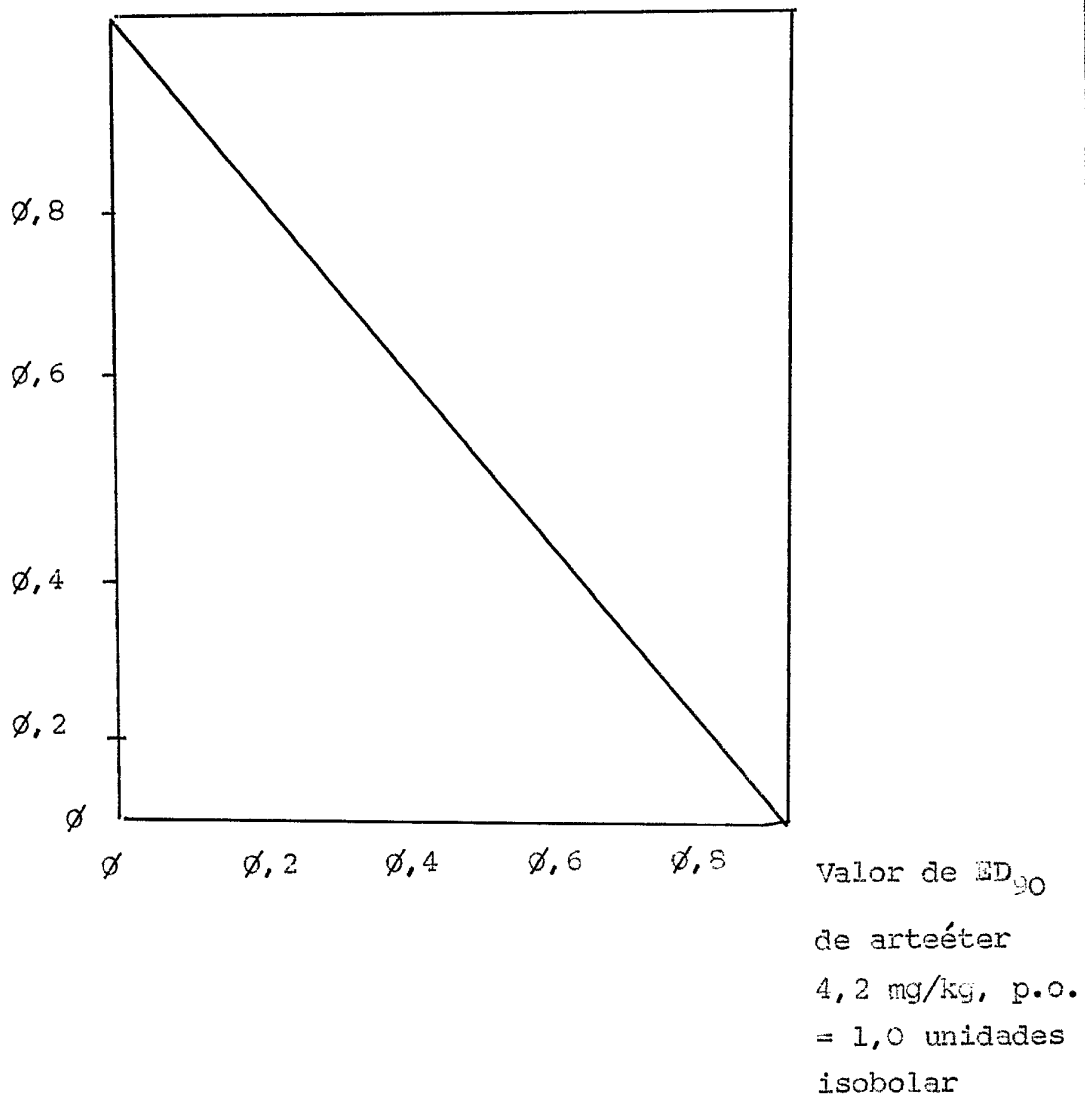
Mefloquina		Arteéter mg/kg x 4, p.o.					
mg/kg x 4 p.o.		0,5	1,0	1,5	2,0	DE ₅₀	DE ₉₀
Controlo							
	100	96	95	84	67	2,6	4,2
1,0	96	98	52	46	16	1,15	2,3
1,5	85	63	34	19	16	0,65	1,95
2,0	73	36	10	1,81	0,24	0,38	1,0
2,5	60	29	5,5	1,31	1,9		
DE ₅₀	1,9	1,1	0,9				
DE ₉₀	2,7	2,2	1,9				

Figura 2

Construção do isoblograma usando a técnica de diluição 1:2

Valor de
ED₅₀ de mefloquina

3,6 mg/kg, p.o. = 1,0 unidade isobolar



O isoblograma acima representado mostra claramente que o arteéter em combinação com mefloquina proporciona um efeito de potenciação.



EXEMPLO COMPARATIVO 1

Efeitos terapêuticos sinérgicos de doses subcurativos de artemisinina, de di-hidroartemisinina e arteéter em combinação com doses subcurativas de cloroquina, 10-O-metilfloxacrina, mefloquina ou pirimetamina contra a infecção por Plasmodium berghei sensível a cloroquina em ratinhos suíços.

Metodologia da avaliação biológica

Para fazer a avaliação biológica, utilizou-se a avaliação do efeito esquizotocida no sangue do "teste dos 28 dias" descrito por Raether e Frink (Am. Trop. Med. and Parasit., 73 (1979), 503-526).

Ratinhos: Todos os ensaios experimentais foram realizados com ratinhos do sexo masculino e do sexo feminino criados aleatoriamente que foram fornecidos pela organização de criação de Hoechst India, Ltd., de Mulemb, Bombaim. Os animais estavam isentos de *Eperythrozoon coccoides*. Os animais foram alimentados com alimentos secos e receberam água à vontade; foram mantidos a uma temperatura ambiente durante dentro do intervalo de 22-25°C.

Parasitas; A "Escola de Medicina de Higiene Tropical de Londres" ("London School of Hygiene and Tropical Medicines") forneceu a estirpe de *Plasmodium berghei* K-173 sensível a medicamentos e a estirpe *P. berghei* (NS) moderadamente resistente à cloroquina. Depois de terem sido inoculadas intraperitonealmente, as estirpes provocaram uma infecção mortal no caso de eritrócitos atacados com 1×10^7 parasitas por ratinho.

Administração dos compostos: Os compostos foram administrados por via oral ou subcutânea de acordo com os métodos descritos por Raether e Fink (2c.). A artemisinina, a

~~CONFIDENTIAL~~

di-hidro-artemisinina e o arteéter foram homogeneizados em óleo de milho duplamente refinado e utilizados sob a forma de suspensão para a inoculação subcutânea em ratinhos. Os medicamentos foram administrados durante 5 dias. A primeira administração realizou-se ao fim de 2 horas depois da infecção (D + 0), seguida de administração nos dias D+1, D+2, D+3 e D+4 (respectivamente, 1 dia de intervalo).

Observações dos ratinhos tratados:

A partir do dia D+4 preparam-se lame-las com amostras de sangue colhidas em intervalos de tempo diferentes até ao dia D+28. As amostras de sangue foram co-lhidas na extremidade posterior da cauda e foram coradas com solução de Giensa. Os ratinhos no dia D+28 estavam isen-tos de P. berghei e foram considerados como completamente curados. Por cada dosagem, foram ensaiados pelo menos 12 ratinhos.

O efeito terapeutico sinérgico de doses subcutativas de artemisinina, de di-hidro-artesiminina e de arte-éter, respectivamente em combinação com doses subcurativas de cloroquina, mefloquina, pirimetamina em 10-O-metil-floxacrina sobre os ratinhos infectados com P. berghei sensível à cloroquina é referida na Tabela III no caso da administração dos compostos por via oral e na Tabela IV no caso da administração dos compostos por via subcutâ-neia. Como estes valores mostram, doses subcurativas de artemisinina, de di-hidro-arteminina e de arteéter em com-binação com doses subcurativas de cloroquina de 10-O-metil-floxacrina ou de pirimetamina curam completamente ratinhos infectados com P. berghei sensível a cloroquina, se os com-postos forem administrados ou por via oral ou por via sub-cutânea

Tabela III

Composição

	Dose oral (mg/kgx5)	Ratinhos por grupo	% de animais infectados cu- rados
Cloroquina (dose curativa)	12,5	25	100
Cloroquina (dose subcurativa)	10	27	40
10-O-metilfloxacrina (dose curativa)	10	12	100
10-O-metilfloxacrina (dose subcurativa)	5	20	55
mefloquina (dose curativa)	7,5	20	100
mefloquina (dose subcurativa)	2,5	32	6
pirimetamina (dose curativa)	7,5	16	100
pirimetamina (dose subcurativa)	1,25	16	18
artemisinina (dose curativa)	200	12	100
artemisinina (dose subcurativa)	100	20	40
diidro-artemisinina (dose curativa)	100	12	100

Tabela II (continuação)

Composição	Dose oral (mg/kgx5)	Ratinhos por grupo	% de animais infectados curados
Dihidro-artemisinina (dose subcurativa)	50	12	50
arteéter (dose curativa)	100	12	91
arteéter (dose subcurativa)	50	15	40
artemisinina + cloroquina	10+10	12	100
dihidro-artemisinina + cloroquina	5+5	12	100
arteéter + cloroquina	7,5+5	12	100
artemisinina + 10-O-metilfoxacrina	20+5	12	100
arteéter + 10-O-metilfoxacrina	10+5	12	100
dihidro-artemisinina+10-O-metilfoxacrina	10+5	12	100
arteéter + mefloquina	10+2,5	32	100
arteéter + pirimetamina	10+1,25	21	100

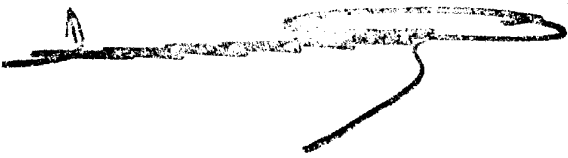
Tabela IV

Composição

	Dose subcu- tânea (mg/kgx5)	Ratinhos por grupo	% de animais infectados curados
cloroquina (dose curativa)	10	25	100
cloroquina (dose subcurativa)	5	24	25
10-O-metilfloxacrina (dose curativa)	5	19	100
10-O-metilfloxacrina (dose subcurativa)	2,5	13	84
pirimetamina (dose curativa)	6	15	100
pirimetamina (dose subcurativa)	2,5	15	66
artemisinina (dose curativa)	20	12	100
artemisinina (dose subcurativa)	1,0	12	25
diidro-artemisinina (dose curativa)	4	12	100
arteéter (dose curativa)	5,0	16	100
arteéter (dose subcurativa)	1,25	16	33
diidro-artemisinina (dose subcurativa)	2	12	100

Tabela IV (continuação)

Composição	dose sub cutânea (mg/kgx5)	Ratinhos por grupo	% de animais infectados curados
arteéter (dose curativa)	5	16	100
arteéter (dose subcurativa)	1, 25	16	33
artemisinina+cloroquina	5+5	12	100
dihidro-artemisinina+cloroquina	2, 5+5	12	100
arteéter + cloroquina	5+5	12	100
artemisinina + 10-O-metilfloxacrina	10+2, 5	12	100
dihidro-artemisinina+10-O-metilfloxacrina	2, 5+2, 5	12	100
arteéter+10-O-metilfloxacrina	5+2, 5	14	100
arteéter+pirimetamina	1, 25+1, 25	22	100



EXEMPLO COMPARATIVO 2

Efeito sinérgico de doses subcurativas de artemisinina ou de derivados de artemisinina em combinação com doses subcurativas de cloroquina, 10-O-metil-floxacrina ou pirimetamina contra estirpes de *Plasmodium berghei* resistentes à cloroquina (NS) em ratinhos suíços infectados.

A avaliação dos efeitos esquizontícticos no sangue faz-se de acordo com o processo descrito no Exemplo Comparativo 1, utilizando a estirpe de *P. berghei* resistente à cloroquina.

O efeito terapêutico sinérgico de doses subcurativas de artemisinina, di-hidro-artemisinina ou de arteéter em combinação com doses subcurativas de cloroquina ou de 10-O-metilfloxacrina ou de pirimetamina contra a infecção de ratinhos suíços por *Plasmodium berghei* (NS) é apresentada na Tabela V, no caso da administração por via oral e subcutânea. Tal como estes dados demonstram, os ratinhos infectados com *Plasmodium berghei* resistentes à cloroquina são completamente curados por doses subcurativas de artemisinina, di-hidro-artemisinina ou arteéter em combinação, se os compostos forem administrados por via oral ou subcutânea.

Tabela V

Composição	Via de administ.	Dose mg/kgx5	Ratinhos por grupo	% de animais infectados curados
Cloroquina	<u>oral</u>	40	24	50
(dose subcurativa)	s.c.	20	24	50
10-O-metilfoxacrina	<u>oral</u>	10	17	52
(dose subcurativa)	s.c.	2,5	15	73
pirimetamina	<u>oral</u>	5,0	16	100
(dose curativa)	s.c.	1.25	20	100
pirimetamina	<u>oral</u>	0,31	40	25
(dose subcurativa)	s.c.	1.25	16	50
artemisia	<u>oral</u>	200	12	50
(dose subcurativa)	s.c.	20	12	50
di-hidro-artemisinina)	<u>oral</u>	100	12	50
(dose subcurativa)	s.c.	5	12	50
arteéter	<u>oral</u>	100	12	50
(dose subcurativa)	s.c.	10	15	80

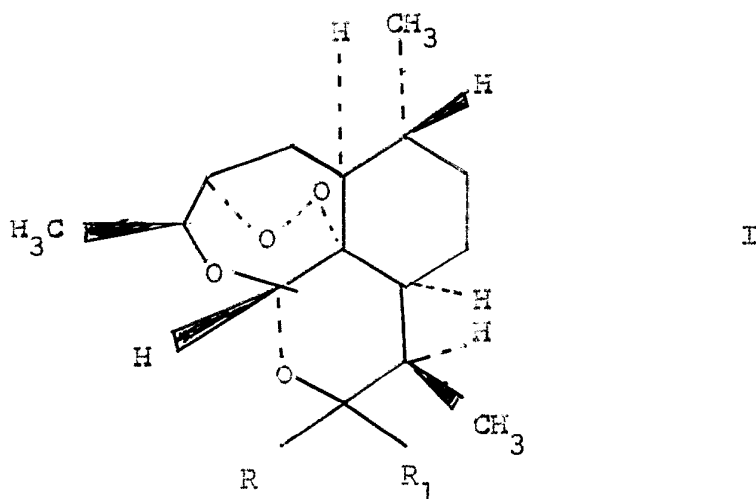
Tabela V

Composição	Via de administ.	Dose mg/kgx5	Ratinhos por grupo	% de animais infectados curados
artemisinina+cloroquina	<u>oral</u>	25+15	12	100
	s.c.	10+15	15	100
di-hidro-artemisinina+cloroquina	<u>oral</u>	15+15	12	100
	s.c.	5+15	15	100
arteéter+cloroquina	<u>oral</u>	10+15	12	100
	s.c.	5+15	15	100
artemisinina+10-O-metil-floxacrina	<u>oral</u>	15+5	16	100
	s.c.	10+2,5	16	100
di-hidro-artemisinina + 10-O-metilfloxacrina	<u>oral</u>	15+5	20	100
	s.c.	2,5+2,5	16	100
arteéter+10-O-metil floxacrina	<u>oral</u>	10+7,5	14	100
	s.c.	5+2,5	20	100
arteéter + pirimetamina	<u>oral</u>	20+0,31	22	100
	s.c.	5+0,31	22	100

REIVINDICAÇÕES

- 1ª -

Processo para a preparação de composições farmacêuticas combinadas com efeito sinérgico contra a malária, caracterizado por se incorporarem um ou mais compostos com a fórmula geral I



na qual R e R1 representam em conjunto um átomo de oxigênio, ou R representa respectivamente um átomo de hidrogênio e R1 representa -OH, -O-alquilo com C1-C6, -O-alcenilo com C1-C6, -O-alcanoilo com C1-C6, ácido -O-alcanoilo-carboxílico tendo o radical alcanoilo C1-C6, -O-ciclohexilcarbonilo -O-benzoil- ou -O-naftoilo, bem como dos seus sais farmacologicamente toleráveis (grupo 1) e um ou mais compostos do grupo (2) cloriquina, 10-O-metil-floxacrina, quinina, mefloquina, amodiaquina, pirimetamina, sulfadoxina, primaquina bem como os seus sais farmacologicamente eficazes, em conjunto com os adjuvantes e excipientes usuais, numa formulação galênica adequada, sendo os compostos do grupo 1 incorporados na gama de 34% a 96% em peso e os do grupo 2 na gama de 4 a 66% em peso.

- 2ª -

Processo para a preparação de composições farmacêuticas combinadas de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se utilizar um ou mais compostos de entre o grupo di-hidro- artemisinina, arteéter e artesunato e um ou mais compostos do grupo (2).

- 3ª -

Processo para preparação de composições farmacêuticas combinadas de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se utilizar respectivamente um composto do grupo (1) e um ou mais compostos do grupo (2).

- 4ª -

Processo para preparação de composições farmacêuticas combinadas de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se utilizar um composto do grupo (1) e um composto do grupo (2).

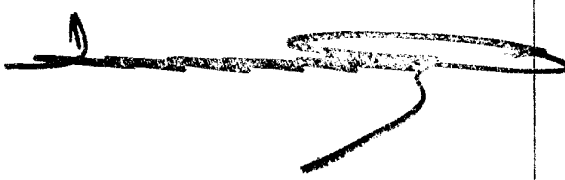
- 5ª -

Processo para preparação de composições farmacêuticas combinadas, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se utilizar arteéter e quinina.

- 6ª -

Processo para a preparação de composições farmacêuticas combinadas, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se utilizar arteéter e mefloquina.

- 28 -


- 7ª -

Processo para preparação de composições farmacêuticas combinadas, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se utilizar arteéter, quinina e mefloquina.

- 8ª -

Processo para preparação de composições farmacêuticas combinadas, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se utilizar dihidro-artemisinina e cloroquina.

- 9ª -

Processo para preparação de composições farmacêuticas combinadas de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se utilizar dihidro-artemisinina e 10-O-metilfloxacrina.

- 10ª -

Processo para preparação de composições farmacêuticas combinadas de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se utilizar dihidro-artemisinina e pirimetanina.

- 11ª -

Processo para preparação de composições farmacêuticas combinadas de acordo com a reivindicação 1, arteéter e cloroquina.

- 29 -

- 12ª -

Processo para preparação de composições farmacêuticas combinadas de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se utilizar arteéter e 10-O-metil-floxacrina.

- 13ª -

Processo para preparação de composições farmacêuticas combinadas de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se utilizar arteéter e pirimetamina.

A requerente declara que o primeiro pedido desta patente foi apresentado na República Federal Alemã em 8 de Maio de 1987, sob o nº F 37 15 378.1.

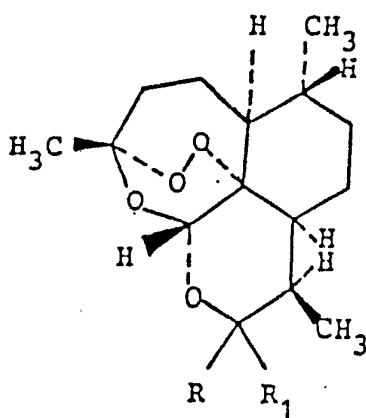
Lisboa, 6 de Maio de 1988

A handwritten signature in black ink, consisting of a series of loops and horizontal strokes, followed by a long horizontal line and a final upward stroke.

RESUMO

"PROCESSO PARA PREPARAÇÃO DE COMPOSIÇÕES FARMACEUTICAS COMBINADAS PARA A PROFILAXIA E TRATAMENTO DA MALÁRIA"

A invenção refere-se a um processo para preparação de composições farmaceuticas combinadas com efeito sinérgico contra a malária, que compreende incorporarem-se um ou mais compostos com a fórmula geral I



na qual R e R₁ representam em conjunto um átomo de oxigénio, ou R representa respectivamente um átomo de hidrogénio e R₁ representa -OH, -O-alquilo com Cl-C₆, -O-alcenilo com Cl-C₆, -O-alcanoilo com Cl-C₆, ácido -O-alcanoilo-carboxílico tendo o radical alcanoilo Cl-C₆, -O-ciclohexilcarbonilo, -O-benzoil- ou -O-naftoilo, bem como os seus sais farmacologicamente toleráveis (grupo 1) e um ou mais composto do grupo (2) cloroquina, 10-O-metil-floxacrina, quinina, mefloquina, amodiaquina, pirimetamina, sulfadoxina, primaquina bem como os seus sais farmacologicamente eficazes, em conjunto com os adjuvantes e excipientes usuais, numa formulação galénica adequada.