



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 89107701.4

[51] Int.Cl⁵

A61K 31/44

[43] 公开日 1990年5月2日

[22]申请日 89.10.6

[30]优先权

[32]88.10.7 [33]EP [31]88116605.2

[71]申请人 赫彻斯特股份公司

地址 联邦德国法兰克福

[72]发明人 迪派克·库玛·查特吉

宾都马哈凡·维努高帕兰

朱根·布拉姆白奇

苏布拉马尼·那特拉杰·埃耶

[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
代理部

代理人 唐 跃

// (A61K 31/44,31:35)

说明书页数: 15

附图页数:

[54]发明名称 奎尼丁、青蒿素及其衍生物的抗疟组
合物和治疗方法

[57]摘要

一个新的改进的抗疟组合物和治疗疟疾的方法被阐明,它是运用两方面药物的配合使用,一方面是用青蒿素、二氢青蒿素、蒿乙醚、蒿甲醚和青蒿酯钠的五个抗疟剂之一。另一方面是奎尼丁和甲氟奎或其治疗允许的盐类。

A
A
A

(BJ)第1456号

1. 对疟疾具有协同治疗作用的药物组合物的制备方法。在这里就是：从青蒿素、二氢青蒿素、蒿乙醚、蒿甲醚及青蒿酯钠这组化合物里选择一个或几个化合物。以及它们药理学上允许的盐类(1组),单独和奎宁。或奎宁与甲氟奎或其治疗允许的盐类与随意选择的一常用的辅料。载体转变成适于给药的剂型。

2. 权利要求1所要求的方法。其中(1)组的化合物是青蒿素、二氢青蒿素、蒿乙醚、蒿甲醚和青蒿酯钠。

3. 根据权利要求1要求的方法。其中奎尼丁和第一组里任一化合物合并用药。

4. 根据权利要求1要求的方法。其中青蒿素与奎尼丁合并用药。

5. 根据权利要求1要求的方法。其中二氢青蒿素与奎尼丁合并用药。

6. 根据权利要求1要求的方法。其中蒿乙醚与奎尼丁合并用药。

7. 根据权利要求1要求的方法。其中蒿甲醚与奎尼丁合并用药。

8. 根据权利要求1要求的方法。其中青蒿酯钠与奎尼丁合并用药。

9. 根据权利要求1要求的方法。其中蒿乙醚、青蒿素、二氢青蒿素、蒿甲醚或青蒿酯钠与甲氟奎及奎尼丁合并用药。

10. 治疗或预防疟疾的方法。其是服用根据权利要求1—9所要求的方法制备的药物制剂。

奎尼丁、青蒿素及其衍生物的抗疟
组合物和治疗方法

本发明涉及疟疾治疗改进的抗疟组合物和治疗方法。其运用两方面药物的配合使用。一方面是抗疟制剂青蒿素、二氢青蒿素、蒿乙醚、蒿甲醚、青蒿酯钠的其中之一。另一方面，抗疟制剂单一奎尼丁或奎尼丁与甲氟奎或者它们可作为治疗药物的盐类。

这里和下面别的地方使用的属名摘自“Tropical Diseases Research, Seventh Programme Report”, Chapter 2, Malaria. UNDP/WORLD BANK/WHO Published by WHO, 1985 奎尼丁的属名是摘自“Acta Leidensia”, 55, 21-27, 1987, (E. H. D. Smit (1987)) The sedesccovery of Cichonaalkaloids as antimalaria drugs Acta Leidensia, 55, 21-27)

耐受药物的疟疾是一个非常严重的临床和公共卫生问题。一种疟疾寄生虫即恶性疟原虫通过遗传控制或非遗传方式(适应)产生了各种各样的躲避药物发挥作用的能力。已表明，疟原虫对氯奎的耐受性是一个稳定的遗传决定因子(D. C. Warhurst (1985) Drug resistance, The Pharmaceutical Journal NO. 23, 689-692)。在热带和亚热带地区，恶性疟原虫

对氯奎和别的抗疟药的耐受性的传播是对卫生保健事业的主要挑战
(Suphat Noeypatimanond . et . al . . (1983)
Treatment of Plasmodium falciparum malaria
With a Combination of Amodiaquine and
Tetracycline in central Thailand . Trans .
R . Soc . Trop . Med and Hyg . 73 (3) . 338
— 340)

如上面所定义。以下将详细说明。此抗疟剂的配合使用通过推迟或阻止耐药发生可发挥理想的抗疟作用。

在动物研究中。Peters (W . Peters et al . (1977
The Chemotherapy of rodent malariaXXVII .
Studies on Mefloquine (WR 142490) . Ann
Trop . Med . and Parasit . . 75 . 407—418)
报告指出如果某一抗疟化合物和别的抗疟化合物联合给药的话。可推迟耐药的发生。Peters LW . Peters (1974) 通过对侵蚀性疟疾使用药物混合物可防止药物耐受。Bull . W . H . O . .
51 . 379—383 . W . Peters (1984) Drug
combination . Handbook of Experimental
Pharmacology . Vol . 68 / 11 . Antimalarial
drugs (ed . W . Peters and W . H . G .
Richards . P . P . Berlin . Heidelberg and New
York . Springer — Verlag) 也强调使用合理的药物组合物
来治疗疟疾具有较好的治疗价值。例如。实验表明。甲氟奎、周效磺
胺和恩疟定三者联合使用可推迟鼠疟原虫耐药性的发生 (B .

Merkli . et al . (1980) . The inhibitory effect of a drug combination on the development of mefloquine resistance in Plasmodium beryhei . Ann . Trop . Med . and Parasit . . 4 (1) , 1—9) .

已经知道各种不同的抗疟药物配合起来已用于抗疟化疗。例如。氯酚喹啉和四环素配合、患疟定和周效磺胺配合作为 Fansidar 已用于临床。[Suphat Noeypatimanond, et al . , (1983) . Treatment of Plasmodium falciparum malaria with a combination of Amodiaquine and Tetracycline in central Thailand . Trans . R. Soc . Trop . Med . and Hyg . 73 (3) , 338—340] 最近又一抗疟组合物 [Fansimef . Mefloquine . Pyrimethamine and Sulphadoxine] 正在进行临床鉴定 [Tropical Diseases Research . Seventh Programme Report “ Chapter 2 , Malaria . UNDP / WORLD BANK / WHO . Published by WHO . 1985]

青蒿素及其衍生物和别的抗疟化合物如奎宁的组合物的使用已在 The Indian Patent Application 26 / B O M / 87 和 the German Patent Application P37 15 378 中提出。而且已知道青蒿素和伯氨奎的组合物具有协同作用。(Wan Yaode . Cary Qizhony . Pharmacy Bulletin . Vol . 16 . NO . 1 . 1981)

据我们所知。以前还没有涉及青蒿素、二氢青蒿素、蒿甲醚、蒿乙醚或青蒿酯钠与奎尼丁及其它的可用于治疗盐类的联合使用的报道。

此发明涉及一个新的改进的抗疟组合物。它包括一个或多个化合物。以少于建议治疗量的青蒿素、二氢青蒿素、蒿甲醚、蒿乙醚或青蒿酯钠单独与少于治疗量的奎尼丁或与少于治疗量的奎尼丁和甲氟奎或其可用于治疗的盐类配合起来使用。

此发明也涉及包括人类在内的哺乳动物疟疾治疗改进的方法。它包括除了以少于建议治疗量的奎尼丁或奎尼丁与甲氟奎或其可用于治疗的盐类等抗疟剂治疗外、还加上少于治疗量的青蒿素、二氢青蒿素、蒿乙醚、蒿甲醚或青蒿酯钠来进行治疗。无论青蒿素还是二氢青蒿素、蒿乙醚、蒿甲醚或青蒿酯钠与甲氟奎和奎尼丁配合使用在鼠模型中对鼠疟原虫 已发现具有协同作用。这个三组合物对侵蚀性疟疾显示了特别的协同增效作用。

此发明的第一组抗疟剂青蒿素、二氢青蒿素、蒿甲醚、蒿乙醚和青蒿酯钠已属已知。青蒿素已被从黄花蒿中分离出来。而且随后又被合成。它已被用于治疗恶性疟。【H. P. Koch (1981) Qinghaosu, a potent antimalarial from plant origin. Pharmacy International (New Drugs), P. 184~185. Elsevier North Holland Holland Biomedical Press; L. J. Bruce — Chwatt (1982) Qinghaosu, a new antimalarial. British Med. J., 184, 767~768] 在1981年Koch报道了青蒿素活性的临床分析鉴定。在2069

例病人中有1511例是治疗间日疟的【H. P. Koch(1981) Qinghaosu, a potent antimalarial from plant origin. Pharmacy International (New Drugs), P. 184—185, Elsevier North Holland Biomedical Press】。实验表明它对于人体耐氯奎的恶性疟原虫株是有效的【J. B. Jiang et al. (1982) Antimalarial activity of Mefloquine and Qinghaosu. Lancet, ii, 8293. 285~287】二氢青蒿素、蒿乙醚、蒿甲醚和青蒿酯钠是青蒿素的半合成衍生物。它们的抗疟活性也分别在不同的WHO报告中报道了【W. H. O. Report of the Scientific Working Group on the Chemotherapy Malaria. TDR / Chemal 3rd Review. 85. 3. Geneva. 3—5 June 1985 and references contained therein】

抗疟剂奎尼丁和甲氧奎也可在文献中查阅到【W. H. Wernsdorfer (1987) (Quinidine in health care in the tropics. ACTA Leidensia. 55, 197—208. W. Peters (1987) Chemotherapy and drugresistance in malaria. Vol. 1. pp 240—242. Vol. 2. pp 790~91 Academic Press Ltd. London】

此抗疟治疗改进方案的临床价值可从相适应的动物实验研究中反映出来。典型的实验方案见于下面给定的例子中。在这些实验

中。这些被试化合物甚至对那些耐药的鼠疟原虫株也测定到其抗疟作用。

此发明很容易实施。(青蒿素 misinine)或其如上给定的任一衍生物。一般地在哺乳动物中的剂量范围是 $0.125 \sim 10 \text{ mg/Kg} \times 5$ 天。每天一次。第二类抗疟剂单用奎尼丁或奎尼丁与甲氟奎可被分开给予。在这种情况下。后者的使用将必须在一定的剂量范围之内(一般地是低剂量)。而且还必须根据先有技术中具体描述的方案(给药次数。给药途径和组成成分)例如。在上述参考文献中所述。

此发明中(青蒿素)或其任一衍生物和第二类抗疟药可较好地、方便地以单一剂型联合使用的方案给药。这可以适于非肠道的剂型给药。但更可取的还是以适于口服的剂型给药。按这一建议的联合给药方式。每一药物的比例是按照其单独使用时每天总剂量的比例。这些配合的药物将以单一剂型服用或分开服用。

这优先的口服给药途径。对一普通的成年病人来说。青蒿素的量一般是在 $0.2 \sim 2 \text{ g}$ 的剂量范围。配合使用 $200 \sim 600 \text{ mg}$ 的奎尼丁。在6小时以后可第二次给药。其剂量范围是青蒿素 $0.2 \sim 2 \text{ g}$ 配合使用 $100 \sim 300 \text{ mg}$ 奎尼丁。再继续服3天。每天一次。用相似的办法联合用药也适用于奎尼丁和第一组里别的青蒿素衍生物的抗疟剂。二氢青蒿素(剂量范围 $0.2 \sim 1.5 \text{ g}$)和奎尼丁(剂量范围 $200 \sim 600 \text{ g}$)的组合物。对成年人来说一般可以服用。6小时后 $0.2 \sim 1.5 \text{ g}$ 剂量范围的二氢青蒿素配合 $200 \sim 600 \text{ mg}$ 范围内的奎尼丁。可接着给予。一般地以第二次的剂量再继续给药三天。每天一次。

还有，蒿乙醚（剂量范围0.2~1.5g）配合奎尼丁。一般可作为首剂给予 成年病人，在第一次给药6小时后，可以蒿乙醚0.2~1.5g加200~600mg奎尼丁第二次给药。一般地，按第二次给药剂量再给药三天，每天一次。上面所述的奎尼丁也可以相同剂量的奎尼丁和甲氟奎的混合物代替。

无论是口服还是非肠道给药，这些配合使用的化合物可以单独服用，或再和治疗允许的载体或稀释剂合并一起使用。口服用药时，合适的药用载体包括惰性稀释剂或填料，由此制成了象片剂、粘剂、胶囊等诸如此类的剂型。如果需要的话，这些药物组份还可能含有诸如调味料、粘合剂、赋型剂等附加成份。

例如，片剂就含有各种崩解剂，如淀粉、藻酸 某一特定的复合硅酸盐，以及粘合剂如聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖、明胶和阿拉伯胶。此外，润滑剂如硬脂酸镁，硫酸月桂酯钠及滑石粉经常用于压片目的。在软的或硬的明胶胶囊中 相似类型的固体组份也被用作填料，因而其可取的材料中包括乳糖或奶糖及高分子量的聚乙二醇。

口服给药方案中，化合物的混合物可按明胶胶囊的形式给药。这种给药方式必须是以适用的。精制的食用油例如葵花籽油、玉米油、花生油、 子油或麻油作基础的。

此发明用以下例子来阐明。但是必须明白它决不是限于以下几个特殊的例子的。

例一

低于治疗量的青蒿素配合使用低于治疗量的奎尼丁对 氟奎尼敏感的感染了瑞士鼠的协同作用或相加治疗作用。

生物估价方法

下面是Raether 和 Fink [W. Raether and E. Fink (1979) Antimalarial activity of Floxacrine (HOE 991), I. Studies on blood Schizontocidal action of Floxacrine against P. berghei, P. vivax and P. cynomolgi. Ann. Trop. Med. and Parasit. 73: 503~526]描述的血液裂殖体杀灭活性估价。“28天试验”。

鼠：所有实验是在随便喂养的雌雄瑞士鼠上进行的。这些鼠来自The Hoechst breeding Rouse animal colony, Bombay。它们没有感染过球状附红细胞体。这些动物随便给予食和水并保持22—25℃的室温喂养。

寄生虫

药物敏感的鼠疟原虫K-173株和对氯奎中等抗药的鼠疟(NS)是得自London School of Hygiene and Tropical Medicine。每只鼠腹膜注射这株疟原虫。有 1×10^7 个寄生于红细胞就可以感染致死。

给药：

这些药物可以按照Raether 和 Fink [W. Raether and E. Fink (1979), Antimalarial activity of Floxacrine (Hoe 991), I. Studies on blood Schizontocidal action of Floxacrine against P. berghei, P. vivax and P. cynomolgi. Ann. Trop. Med.

and Agraoit 73; 503-526]。所述的方法口服或皮下给药。蒿甲醚、二氢蒿甲醚和蒿乙醚。在两次精制的玉米油中是均匀化的。此悬浮液可用来小鼠的皮下注射。给药五天，第一次给药是在感染后两小时内进行的（标记为 D + 0）以后继续四次 D + 1，D + 2，D + 3，D + 4。

对治疗小鼠的观察

血涂片是以 D + 4 开始到 D + 28。不同的时间间隔制作的。用尾巴末端的血来涂血涂片。且在吉姆萨染剂中染色。第 D + 28 个没有感染鼠疟原虫的，认为它是完全治愈。每一剂给药组至少要十二只小鼠。

表 I 表明。低于治疗量的青蒿素、二氢青蒿素或蒿乙醚。每个配合使用低于治疗量的奎尼丁。当它们口服或皮下注射给药时。对氯奎敏感的鼠疟原虫感染小鼠具有协同治疗作用或相加治疗作用。这些数据说明。低于治疗量的青蒿素、蒿乙醚、二氢青蒿素。每个配合使用低于治疗量的奎尼丁（当这些药物口服或皮下给药时）治愈了氯奎敏感的鼠疟原虫感染的小鼠。

例二

低于治疗量青蒿素配合使用低于治疗量的奎尼丁治疗感染了对氯奎耐药的鼠疟原虫株 [NS] 瑞士鼠的协同治疗作用或相加治疗作用。

血液裂殖体杀灭活性估价是仿照例 1 中的过程进行的。不过使用的是氯奎耐药的鼠疟原虫株。

表 I 表明。低于治疗量的青蒿素、二氢青蒿素、蒿乙醚。每个与低于治疗量的奎尼丁配合使用。当它们口服或皮下注射给药时。对奎

氯奎耐药的感染鼠疟原虫（NS）株的瑞士小鼠具有协同或相加治疗作用。这些数据表明，低于治疗量的青蒿素、蒿乙醚、二氢青蒿素，每个与低于治疗量的奎尼丁配合使用（当这些药物经口服或皮下注射给药时）完全治愈了氯奎耐药的鼠疟原虫（NT）株感染的小鼠。

例三

表Ⅲ表明，低于治疗量的青蒿素、蒿乙醚或二氢青蒿素，与低于治疗量的甲氟奎再加奎尼丁治疗感染了氯奎敏感的鼠疟原虫K-173瑞士小鼠（当这些药物无论口服或皮下注射给药时）具有协同或相加治疗作用。这些数据表明，低于治疗量的青蒿素、二氢青蒿素、蒿乙醚与低于治疗量的甲氟奎再加奎尼丁配合用药，当这些药物口服或皮下注射给药时彻底治愈了小鼠的疟疾感染。这些三组合物比它们每个药物单独使用更新颖、更有效。

在前面提到的组合物，当它们对氯奎耐药的鼠疟原虫（NS）株试验时，相似的给药途径也显示很高的活性强化作用。

表 I

青蒿素、二氢青蒿素或蒿乙醚与奎尼丁

合并用药治疗鼠疟原虫 K—173

处 方	给药途径	剂量 mg / Kg×5	每组鼠 数目	感染鼠治 愈率 %
青蒿素 (治疗量)	口服	200	12	100
	皮下注射	20	12	100
青蒿素 (低于治疗量)	口服	100	20	40
	皮下注射	1.0	12	25
二氢青蒿素 (治疗量)	口服	100	12	100
	皮下注射	4	12	100
二氢青蒿素 (低于治疗量)	口服	50	12	50
	皮下注射	2.5	12	50
蒿乙醚 (治疗量)	口服	50	12	100
	皮下注射	7.5	16	100
蒿乙醚 (低于治疗量)	口服	10	20	0
	皮下注射	5	16	68
奎尼丁 (治疗量)	口服	200	12	100
	皮下注射	50	12	100
奎尼丁 (低于治疗量)	口服	100	12	0
	皮下注射	25	12	40
青蒿素加奎尼丁	口服	25+100	12	83
	皮下注射	2.5+50	12	83

(续表 I)

二氢青蒿素加奎尼丁	口服	50+100	12	100
	皮下注射	1.25+50	12	100
蒿乙醚加奎尼丁	口服	10+75	20	100
	皮下注射	2.5+50	20	100

表 I

青蒿素、二氢青蒿素或蒿乙醚与奎尼丁合并用药治疗
鼠疟原虫 (NS) 株 (中等耐药对氯奎)

处 方	给药途径	剂量 mg / Kg × 5	每组鼠 数目	感染鼠 治愈率 %
青蒿素 (低于治疗量)	口服	200	12	50
	皮下注射	20	12	50
二氢青蒿素 (低于治疗量)	口服	100	12	50
	皮下注射	5	12	50
蒿乙醚 (低于治疗量)	口服	15	12	25
	皮下注射	5	12	33
奎尼丁 (低于治疗量)	口服	100	12	0
	皮下注射	25	12	33
青蒿素 + 奎尼丁	口服	100 + 100	12	83
	皮下注射	10 + 20	12	75
二氢青蒿素 + 奎尼丁	口服	50 + 100	12	100
	皮下注射	5 + 20	12	100
蒿乙醚 + 奎尼丁	口服	10 + 100	12	100
	皮下注射	2.5 + 20	12	83

表Ⅲ

青蒿素、二氢青蒿素或蒿乙醚与奎尼丁和甲氟奎
合并用药治疗鼠疟原虫K—173

处 方	给药途径	剂量 mg/ Kg × 5	每组鼠 数目	感染鼠 治愈率%
青蒿素（治疗量）	口服	200	12	100
	皮下注射	20	12	100
青蒿素（低于治疗量）	口服	100	20	40
	皮下注射	1.0	12	25
二氢青蒿素（治疗量）	口服	100	12	100
	皮下注射	4	12	100
蒿乙醚（治疗量）	口服	50	12	100
	皮下注射	7.5	16	100
蒿乙醚（低于治疗量）	口服	10	20	0
	皮下注射	5	16	68
奎尼丁（治疗量）	口服	200	12	100
	皮下注射	50	12	100
奎尼丁（低于治疗量）	口服	100	12	0
	皮下注射	25	12	40
甲氟奎（治疗量）	口服	7	12	100
	皮下注射	5	12	100

(续表Ⅲ)

甲氟奎(低于治疗量)	口服	4	12	50
	皮下注射	2.5	12	25
蒿乙醚+甲氟奎+奎尼丁	口服	7.5+2.5+75	16	100
	皮下注射	2.5+2.5+25	12	100
青蒿素+甲氟奎+奎尼丁	口服	25+2.5+75	8	100
	皮下注射	2.5+2.5+25	8	100
二氢青蒿素+甲氟奎+奎尼丁	口服	40+2.5+50	12	100
	皮下注射	2+2.5+25	12	100