

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2004-505017
(P2004-505017A)

(43) 公表日 平成16年2月19日(2004.2.19)

(51) Int. Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/4709	A 6 1 K 31/4709	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/4706	A 6 1 K 31/4706	
A 6 1 P 33/06	A 6 1 P 33/06	

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 37 頁)

(21) 出願番号	特願2001-587559 (P2001-587559)	(71) 出願人	502435661
(86) (22) 出願日	平成12年8月30日 (2000. 8. 30)		ニコラス・ピラマル・インディア・リミテッド
(85) 翻訳文提出日	平成14年12月2日 (2002. 12. 2)		NICHOLAS PIRAMAL IN DIA LIMITED
(86) 国際出願番号	PCT/IN2000/000081		インド400 012マハラシュトラ、ムンバイ、パレル、ドクター・アンベドカー・ロード、センターポイント100番
(87) 国際公開番号	W02001/091535		
(87) 国際公開日	平成13年12月6日 (2001. 12. 6)		
(31) 優先権主張番号	501/MUM/2000		
(32) 優先日	平成12年5月31日 (2000. 5. 31)		
(33) 優先権主張国	インド (IN)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 クロロキンおよび3- (1- ((4- ((6-メトキシ-8-キノリニル) アミノ) ペンチル) アミノ) -エチリデン) -ジヒドロ-2 (3H) フラノンを含むマラリア治療に使用され

(57) 【要約】

カプセル形態の個々の用量の抗 - マラリア剤 3 - [1 - [[4 - [(6 - メトキシ - 8 - キノリニル) アミノ] ペンチル] アミノ] - エチリデン] - ジヒドロ - 2 (3 H) フラノン (I) および錠剤形態の抗 - マラリア剤クロロキン、ならびに該 2 種の薬剤の投与のためのインストラクション材料を有する、 P l a s m o d i u m v i v a x (P . v i v a x) により引き起こされるマラリアの治療のための組み合わせキット。該組み合わせキットは、 6 日間の治療規則に特に適したものであり、該治療規則において、 5 0 0 m g のリン酸クロロキン (3 0 0 m g の塩基に相当) を含有する 5 個の錠剤 (1 日目に 3 錠、 2 日目および 3 日目にそれぞれ 1 錠)、および 2 5 m g の 3 - [1 - [[4 - [(6 - メトキシ - 8 - キノリニル) アミノ] ペンチル] アミノ] - エチリデン] - ジヒドロ - 2 (3 H) フラノン (I) を含有する 5 個のカプセル (2 日目から 6 日目にかけてそれぞれ 1 個ずつ) により治療が行なわれる。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

- a) 前もって決められた用量の第 1 の抗 - マラリア剤、すなわちクロロキン、
 b) 前もって決められた用量の第 2 の抗 - マラリア剤、すなわち 3 - [1 - [[4 - [(6 - メトキシ - 8 - キノリニル) アミノ] ペンチル] アミノ] - エチリデン] - ジヒドロ - 2 (3 H) フラノン、
 c) 治療期間中における該 2 種の抗 - マラリア剤投与に関する指示を含むインストラクション材料
 を含む、P . v i v a x マラリアの治療のための組み合わせキット。

【請求項 2】

10

抗 - マラリア剤が 5 ないし 8 日間の期間にわたり提供される請求項 1 記載のマラリア治療用組み合わせキット。

【請求項 3】

6 日の治療において抗 - マラリア剤が下記様式で提供される請求項 1 または 2 記載の組み合わせキット：

- (a) 5 0 0 m g のリン酸クロロキン (3 0 0 m g の塩基に相当) を含む 5 個の錠剤；
 (b) 2 5 m g の 3 - [1 - [[4 - [(6 - メトキシ - 8 - キノリニル) アミノ] ペンチル] アミノ] - エチリデン] - ジヒドロ - 2 (3 H) フラノンを含む 5 個のカプセル；
 (c) 下記要領：

(i) 1 日目に 5 0 0 m g のリン酸クロロキン (3 0 0 m g の塩基に相当) を含む 3 個の錠剤を投与すること； 20

(i i) 2 日目から 3 日目にかけて 5 0 0 m g のリン酸クロロキン (3 0 0 m g の塩基に相当) を含む 1 個の錠剤と同時に 2 5 m g の化合物 I を含む 1 個のカプセルを投与すること；

(i i i) 4 日目から 6 日目にかけて 2 5 m g の化合物 I を含む 1 個のカプセルを投与すること

で P . v i v a x マラリアの治療における該 2 種の抗 - マラリア剤の投与を指示するインストラクション材料。

【請求項 4】

該抗 - マラリア剤を収納するための手段をさらに含む請求項 1 または 2 記載の組み合わせキット。 30

【請求項 5】

抗 - マラリア剤を入れるための手段が 1 またはそれ以上の細片である請求項 4 記載の組み合わせキット。

【請求項 6】

インストラクションマニュアルがカートン内部のリーフレットとして、あるいはカートンまたは細片 / 細片 (複数) 上の印刷物の形態として提供される上記請求項のいずれか 1 項に記載の組み合わせキット。

【請求項 7】

5 ないし 8 日間の期間にわたり、前もって決められた用量、前もって決められた順序で、第 1 の抗 - マラリア剤クロロキンおよび第 2 の抗 - マラリア剤 3 - [1 - [[4 - [(6 - メトキシ - 8 - キノリニル) アミノ] ペンチル] アミノ] - エチリデン] - ジヒドロ - 2 (3 H) フラノン (I) を投与することを特徴とする、P . v i v a x により引き起こされるマラリアの治療方法。 40

【請求項 8】

(a) 1 日目に 5 0 0 m g のリン酸クロロキン (3 0 0 m g の塩基に相当) を含む 3 個の錠剤を投与すること；

(b) 2 日目から 3 日目にかけて 5 0 0 m g のリン酸クロロキン (3 0 0 m g の塩基に相当) を含む 1 個の錠剤と同時に 2 5 m g の化合物 I を含む 1 個のカプセルを投与すること；

50

(c) 4日目から6日目にかけて25mgの化合物Iを含む1個のカプセルを投与すること

を特徴とする、6日の治療期間の請求項7記載のP. vivaxマラリアの治療方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

発明の分野：

本発明は、マラリアの治療に使用される組み合わせキットおよびかかるキットの製造方法に関する。詳細には、本発明は、抗-マラリア剤、3-[1-[4-[(6-メトキシ-8-キノリニル)アミノ]ペンチル]アミノ]エチリデン]-ジヒドロ-2(3H)フラノンおよびクロロキンを含む組み合わせキットに関する。より詳細には、本発明は、P. vivaxにより引き起こされる回帰性マラリアに対する抗-マラリア剤、3-[1-[4-[(6-メトキシ-8-キノリニル)アミノ]ペンチル]アミノ]エチリデン]-ジヒドロ-2(3H)フラノンおよびクロロキンを含む組み合わせキットの、より良く患者が耐えられる使用に関する。さらに本発明は、P. vivaxにより引き起こされるマラリアの治療方法に関する。

【0002】

発明の背景：

Plasmodiumと呼ばれる寄生性原生動物により引き起こされるマラリアは、最も重症かつ複雑な熱帯性の寄生体症の1つである。一般的には、ヒトのマラリアは4種のマラリア寄生体により引き起こされ、それらはPlasmodium falciparum、Plasmodium vivax、Plasmodium ovaleおよびPlasmodium malaroaeである。これらのうち、Plasmodium falciparumおよびPlasmodium vivaxは最も広範に分布しており、これらのタイプの感染の死亡率および罹病率が最も高い。

【0003】

マラリア寄生体はヒト体内で複雑な生活環をたどり、その生活環は、感染性のメスのマダラカが噛むことにより開始される。蚊が宿主を噛む場合、いくつかのソポロゾイトが宿主血流に注入され、循環によりそれらは肝臓に至り、そこでそれらは増殖し、メロゾイトを血流中に放出し、その後それらは赤血球に侵入する。P. vivaxにより引き起こされる感染の場合、大部分の時間において寄生体は肝臓中で休止状態であり、その段階はヒプノゾイトと呼ばれる。ヒプノゾイトは再活性化され、血液の寄生体症段階を再び引き起こす。P. vivaxに感染した人々が、その最初の発病後、長期間にわたって徴候を表さないが、一定期間経過後に徴候を表すことが、しばしば観察される(Korean J. Intern Med, 1999 Jul; 14(2): 86-9)。

【0004】

天然起源から合成品までの多くの薬剤がマラリア治療のために開発されている。キニーネおよびアルテミシニンは広く知られた天然起源の薬剤であり、それらはマラリアの治療によく使用されている。クロロキン、メフロキン、プリマキン、ハロファントリン、アモジアキン、プログアニル、マロプリムのごとき多くの合成抗-マラリア剤が文献において知られている。すべての合成抗-マラリア剤のうち、クロロキンはこれまで60年以上にわたってすべてのタイプのマラリアの治療のために最も広く処方されている薬剤である。

【0005】

クロロキンはP. vivaxマラリア感染に関しては有効な治療薬であるが、P. vivaxのいくつかの株はこの良く知られた薬剤に耐性を示している(Ann. Trop. Med. Parasitol., 1999 Apr; 93(3): 225-230)。近年、薬剤耐性マラリアがマラリア抑制における最も重大な問題の1つとなっている。薬剤耐性は、より高価で危険な副作用を有する可能性のある薬剤の使用を必要とする。薬剤耐性に関する問題を克服するために、抗-マラリア剤の組み合わせを含む治療が行なわれている。多くの抗-マラリア剤の組み合わせがマラリア化学療法においてすでに知られている。例えば、アモジアキンおよびテトラサイクリンの組み合わせ、ファンシダーと

10

20

30

40

50

して知られるスルファドキシムおよびピリメタミンの組み合わせは *P. falciparum* の治療のための既知治療薬である。メフロキンとスルファドキシムの組み合わせであるファンシメフもまた、*P. falciparum* の多剤耐性株に対して使用されている。

【0006】

米国特許第5998449号には、アトバクオンおよびプログアニルの組み合わせをマラリアの治療に用いるマラリアの治療方法が記載されている。米国特許第5834505号には、フェノザンと、アルテミシニン、ナトリウムアルテスナート、クロロキン、メフロキンから選択される別の抗マラリア剤との組み合わせがマラリアの予防および治療用のものとして記載されている。

10

【0007】

これまで報告されているすべての上記抗マラリア剤の組み合わせは、一般的には、*P. falciparum* の治療に使用されている。標準的な抗マラリア剤の組み合わせは、最も再発性のあるタイプである *P. vivax* の治療に都合が良いことが見出されていない。非常に長い間、*P. vivax* により引き起こされる感染の治療にクロロキンが使用されてきたが、クロロキンは *P. vivax* の無性的な赤血球段階のみを根絶するものであり、ヒプノゾイトを除去するものではない。最近まで、プリマキンがマラリア再発の治療薬として選択されていた。一般的には、*P. vivax* マラリア感染に対する標準的な治療は継続的なクロロキン-プリマキン組み合わせ治療規則を含み、プリマキンはクロロキンの3日間投与に続いて14日間投与される。WHO (世界保健機関) も *P. vivax* マラリア感染にに対する14日間のプリマキン治療を推奨している。より短期間のクロロキン-プリマキン治療規則も試みられており、プリマキンはクロロキン投与の後5日間投与される。しかしながら、再発パーセンテージが標準的な14日間のプリマキン治療規則よりも高いので、治療結果は芳しくない (Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg., 93(6), 641-643)。また、プリマキンは、酵素グルコース6-リン酸デヒドロゲナーゼ (G6PD) を欠損した人において溶血性貧血を引き起こすことが知られている (Pharmacol Rev. 21:73-103 (1969); Rev. Cubana Med trop, 1997; 49(2):136-8)。そのうえ、メトヘモグロビン毒性はプリマキンに関連したもう1つの予測可能な用量関連副作用である。いったんマラリアの徴候が減じられた場合に、継続的組み合わせ治療の過程において患者が治療コースに耐えられないかもしれず、それゆえ、このことは再発の機会を増やす可能性がある。かくして、クロロキン-プリマキン治療規則はプリマキンの毒性に関して安全なものではなく、長期間の治療に患者が耐えるかどうかという観点からさらなる制限が加わる。

20

30

【0008】

もう1つの抗再発剤、すなわちタフェノキンは米国特許第4617394号に開示されている。その薬剤はプリマキンよりも有効であるが、プリマキンのほぼ3倍の頻度でメトヘモグロビン毒性を引き起こすことがわかっているので、安全性の面から欠点を有する。

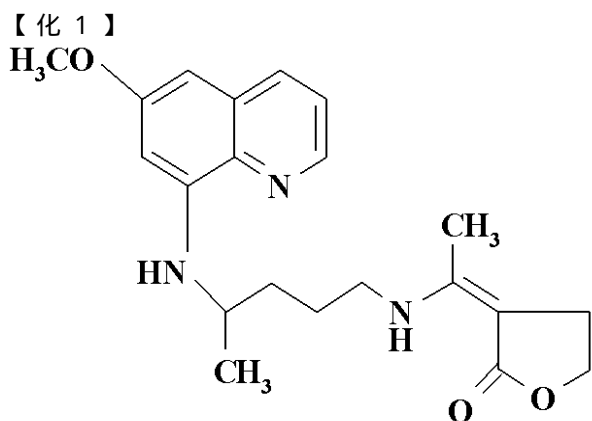
【0009】

化合物3-[1-[4-[(6-メトキシ-8-キノリニル)アミノ]ペンチル]アミノ]-エチリデン]-ジヒドロ-2(3H)フラノン誘導体はプリマキンの誘導体である。それはインド特許明細書第158111号に6-メトキシ-8-(4-N-(3'-アセト-4',5'-ジヒドロ-2-フランイルアミノ)-1-メチルブチルアミノ)キノリンとして記載されているが、その構造は下式Iにより示されるものに訂正された。訂正された構造によると、その化合物は3-[1-[4-[(6-メトキシ-8-キノリニル)アミノ]ペンチル]アミノ]-エチリデン]-ジヒドロ-2(3H)フラノン(以下、本明細書において化合物Iという)と命名される。訂正された構造はWHO Drug Information Vol. 13, No. 4, pg. 268 (1999)に記載されている。

40

【0010】

50



10

I

【0011】

式(I)の化合物は親化合物プリマキンよりも安全で毒性が低いことがわかっている(Am. J. Trop. Med. Hyg., 1989 Dec.; 41(6): 635-637)。その抗-再発活性はプリマキンに匹敵することがわかっている。

【0012】

これまで、プリマキンはP. vivaxにより引き起こされるマラリアを迅速に治療するために使用される唯一の薬剤であった。プリマキンは多くの重篤な副作用が伴っているので、プリマキンよりも有効で、そして/あるいは毒性が低い薬剤の開発が必要である。化合物Iはプリマキンに匹敵する抗-再発活性を有することがわかっている(Am. J. Trop. Med. Hyg., 41(6): 633-637 (1989))。しかしながら、この化合物はプリマキンよりもメトヘモグロビン生成を引き起こさないことがわかっており(Am. J. Trop. Med. Hyg., 41(6): 638-642 (1989))、抗酸化防御酵素に対する影響も少ない(Biochem Pharmacol. 46(10): 1859-1860 (1993))。よって、このプリマキン誘導体(I)は親化合物プリマキンと比較して毒性が低いことがわかる。

20

30

【0013】

それゆえ、P. vivaxマラリア感染の迅速治療のためのより実用的で、有効で、患者が耐えられる、安全な治療薬が長い間必要とされている。

【0014】

本発明者らは、5ないし8日の期間にわたりクロロキンおよび式Iの3-[1-[4-[6-メトキシ-8-キノリニル)アミノ]ペンチル]アミノ]-エチリデン]-ジヒドロ-2(3H)フラノンを経正しく使用することを特徴とする治療規則を提供することにより、長期にわたる必要性が満たされることを見出した。

【0015】

2種の抗-マラリア剤、すなわちクロロキンおよび3-[1-[4-[6-メトキシ-8-キノリニル)アミノ]ペンチル]アミノ]-エチリデン]-ジヒドロ-2(3H)フラノンならびに治療期間中における2種の抗-マラリア剤の投与に関する指示を含むインストラクションマニュアルを含む組み合わせキットを提供することにより、該治療規則が最も有効かつユーザーフレンドリーな様式で行なわれうることも見出された。

40

【0016】

かくして、本発明は、5ないし8日間の期間にわたるP. vivaxマラリアの治療のための組み合わせキットであって

- a) 前もって決められた用量の第1の抗-マラリア剤、すなわちクロロキン;
- b) 前もって決められた用量の第2の抗-マラリア剤、すなわち3-[1-[4-[6-メトキシ-8-キノリニル)アミノ]ペンチル]アミノ]-エチリデン]-ジヒドロ

50

- 2 (3 H) フラノン ;

c) 治療期間中における該 2 種の抗 - マラリア剤の投与に関する指示を含むインストラクションマニュアル

を含む組み合わせキットに関する。

【 0 0 1 7 】

また本発明は、

a) 前もって決められた用量の第 1 の抗 - マラリア剤、すなわちクロロキンを用意し ;

b) 前もって決められた用量の第 2 の抗 - マラリア剤、すなわち 3 - [1 - [[4 - [(6 - メトキシ - 8 - キノリニル) アミノ] ペンチル] アミノ] - エチリデン] - ジヒドロ - 2 (3 H) フラノンを用意し ;

c) 治療期間中における該 2 種の抗 - マラリア剤の投与に関する指示を含むインストラクションマニュアルを用意する

ことを特徴とする、5 ないし 8 日間の期間にわたる P . v i v a x マラリアの治療のための組み合わせキットの製造方法を提供する。

【 0 0 1 8 】

さらに本発明は、第 1 の抗 - マラリア剤、すなわちクロロキンおよび第 2 の抗 - マラリア剤、すなわち 3 - [1 - [[4 - [(6 - メトキシ - 8 - キノリニル) アミノ] ペンチル] アミノ] - エチリデン] - ジヒドロ - 2 (3 H) フラノンを、5 ないし 8 日間にわたり前もって決められた順序で前もって決められた用量で投与することを特徴とする、p . v i v a x により引き起こされるマラリアの治療方法に関する。

【 0 0 1 9 】

発明の詳細な説明

本発明の好ましい態様によれば、5 ないし 8 日間の期間にわたり P . v i v a x により引き起こされるマラリアを治療するための組み合わせキットが提供され、該キットは :

1 . 錠剤形態の個々の用量の抗 - マラリア剤であるクロロキン ; および

2 . カプセル形態の個々の用量の抗 - マラリア剤である 3 - [1 - [[4 - [(6 - メトキシ - 8 - キノリニル) アミノ] ペンチル] アミノ] - エチリデン] - ジヒドロ - 2 (3 H) フラノン ;

3 . 該 2 種の抗 - マラリア剤の投与に関するインストラクション材料を含む。

【 0 0 2 0 】

本発明の典型的な具体例によれば、P . v i v a x により引き起こされるマラリアの 6 日間の治療用の組み合わせキットが提供され、該キットは下記のもの :

a) 5 0 0 m g のリン酸クロロキン (3 0 0 m g の塩基に相当) を含む 5 個の錠剤 ;

b) 2 5 m g の 3 - [1 - [[4 - [(6 - メトキシ - 8 - キノリニル) アミノ] ペンチル] アミノ] - エチリデン] - ジヒドロ - 2 (3 H) フラノンを含む 5 個のカプセル ;

c) 下記要領 :

(i) 1 日目に 5 0 0 m g のリン酸クロロキン (3 0 0 m g の塩基に相当) を含む 3 個の錠剤を投与すること ;

(i i) 2 日目から 3 日目にかけて 5 0 0 m g のリン酸クロロキン (3 0 0 m g の塩基に相当) を含む 1 個の錠剤と同時に 2 5 m g の化合物 I を含む 1 個のカプセルを投与すること ;

(i i i) 4 日目から 6 日目にかけて 2 5 m g の化合物 I を含む 1 個のカプセルを投与すること

で治療薬を投与するための指示を有するインストラクション材料を含む。

【 0 0 2 1 】

本発明のさらなる典型的な具体例によれば、6 日の期間において P . v i v a x により引き起こされるマラリアを治療する方法が提供され、該方法は、

1 . 1 日目に 5 0 0 m g のリン酸クロロキン (3 0 0 m g の塩基に相当) を含む 3 個の錠

10

20

30

40

50

剤を投与すること；

2．2日目から3日目にかけて500mgのリン酸クロロキン（300mgの塩基に相当）を含む1個の錠剤と同時に25mgの化合物Iを含む1個のカプセルを投与すること；
次いで

3．4日目から6日目にかけて25mgの化合物Iを含む1個のカプセルを投与することを特徴とする。

【0022】

キット

本発明において使用されるキットは、抗-マラリア剤が別個にあるいは組み合わせられて収納されている1またはそれ以上の細片（strips）であってもよい。キットはさらに小さなカートンまたは他の形態の封入物を含んでいてもよい。インストラクションは、カートン内部に添付された印刷された説明書の形態である。インストラクションはカートン上および/または細片上または細片自体に印刷されていてもよい。説明書は英語および/またはいずれかの国または地域の原語であってもよい。6日間の治療規則に関するインストラクションマニュアルの解説を表1に示すが、他の形態のインストラクションマニュアルを本発明の範囲から排除するものではない。細片/細片（複数）を厚紙のパッケージに入れることにより組み合わせキットを製造し、抗-マラリア剤の投与に関するインストラクションをパッケージに付す。

10

【0023】

【表1】

20

Plasmodium vivax により引き起こされるマラリアの6日間の治療のためのインストラクションマニュアル

	1日目	2日目	3日目	4日目	5日目	6日目
クロロキン錠剤	2錠から始める	1錠	1錠	X	X	X
	6時間後に1錠	+	+			
式(I)の化合物のカプセル	X	1カプセル	1カプセル	1カプセル	1カプセル	1カプセル

30

【0024】

40

化合物Iの迅速な抗-マラリア治療活性および毒性を評価し、プリマキンによるものと比較した。アカゲザルにおいてP. cynomolgi（ヒトマラリア寄生体p. vivaxに酷似したPlasmodium種）に対する化合物Iの治療活性を7日間評価したところ、該化合物は1.25mg/kgないし4mg/kgの用量範囲において100%治療的であることがわかった。また、治療中止から100日目までに再発は観察されなかった。

【0025】

1年間の監視研究で患者群において、化合物I（25mg）を含有する本発明の組み合わせキットの有効性を臨床的に評価し、クロロキンと組み合わせ使用されたプリマキン（15mg）と比較した。総体的に研究は、P. vivaxマラリア感染に本発明の組み合

50

わせキットを有効に使用でき、迅速な治療活性に関して化合物 I がプリマキンと同様に有効であることを確認するものであった。

【0026】

化合物 I はプリマキンと同効であるが、化合物 I はメトヘモグロビン生成に関連した毒性に関してプリマキンよりも安全であることがわかっている。健康なヒトボランティアにおける化合物 I とプリマキンとの毒性についての比較研究において、化合物 I (1日に25 mg を7日間) の場合にはメトヘモグロビンレベルは2.29% から3.02% に上昇したが、プリマキン(1日に15 mg を7日間) の場合にはメトヘモグロビンレベルは3.97% から16.23% に上昇した。よって、メトヘモグロビン毒性に関する研究から、化合物 I がプリマキンよりも断然安全であることがわかる。

10

【0027】

よって、本発明は、P. vivax マラリアを迅速に治療するために、組み合わせキットの形態において、このより安全な抗-再発剤である化合物 I をクロロキンとともに使用することを包含する。上記の典型的な態様によれば、化合物 I がクロロキンと同時投与される全治療コースは6日間継続するが、クロロキン-プリマキン治療規則においては有効な治療の全コースは17日である。

【0028】

よって、化合物 I をクロロキンと組み合わせて使用することを特徴とする本発明の新規組み合わせ治療は、より短い治療期間であるため、安全性および患者耐性の改善の点から極めて有利である。

20

【0029】

それゆえ、クロロキンおよび化合物 I を含む本発明の組み合わせキットの使用は、低毒性の見地から非常に有用な治療となる。このことに加えて、薬剤の同時投与および短い治療期間は患者の耐性も改善しうる。

【0030】

クロロキン錠剤および化合物 I のカプセルを商業的に得てもよく、あるいは慣用的方法により製造してもよい。例えば、先ず、八角形ブレンダー(octagonal blender)にて適量の化合物 I を賦形剤であるラクトース、コロイド状二酸化ケイ素およびステアリン酸マグネシウムと混合して粉末混合物を得て、次いで、さらに、得られた混合物を硬ゼラチンカプセルに充填することにより、化合物 I を含有するカプセルを製造してもよい。承認されたPVCフィルムおよびアルミ箔を用いてカプセルをブリスターパックに入れてもよい。

30

【0031】

薬剤の用量は個体に応じたものであり、本明細書記載の用量は成人の用量である。しかしながら、本発明は、本明細書記載の組み合わせ用量に限定するものではなく、医学的アドバイスに応じて変更できる。したがって、典型的な具体例において記載された個々の投薬形態は単なる例示であり、他の投薬形態に関する非限定的な組み合わせキットも本発明の範囲に包含される。

【0032】

本明細書の再発なる用語は、マラリアの徴候は再発することを示す。

40

【0033】

以下の非限定的な実施例を参照して本発明をさらに詳細に説明する。

【0034】

実施例 1 :

クロロキン錠剤および3-[1-[4-[(6-メトキシ-8-キノリニル)アミノ]ペンチル]アミノ]-エチリデン]-ジヒドロ-2(3H)フラノン(I)のカプセルからなる組み合わせキット

A. 各錠剤は、300 mg の塩基に相当する500 mg のリン酸クロロキンを含有する。クロロキン含有錠剤を慣用的方法により製造してもよい。

B. 各カプセルは25 mg の3-[1-[4-[(6-メトキシ-8-キノリニル)ア

50

ミノ]ペンチル]アミノ]-エチリデン]-ジヒドロ-2(3H)フラノン(I)を含有する。

化合物I含有カプセルを、以下に説明する手順により下記処方に従って製造してもよい：

化合物I	25 mg
ラクトース	250 mg
コロイド状二酸化ケイ素	2 mg
ステアリン酸マグネシウム	10 mg

手順：

化合物I(25 mg)、ラクトース(250 mg)、コロイド状二酸化ケイ素(2 mg)を振動器上のS.S.ふるい(40番)に別個にかけ、八角形ブレンダーに移し、次いで、内容物を40~15分間混合する。その後、ステアリン酸マグネシウム(10 mg)を振動器上のS.S.ふるい(40番)にかけ、八角形ブレンダーに移す。内容物をさらに10~15分間混合する。次いで、得られた粉末混合物をサイズ'2'ダブルロックングゼラチンカプセル(size '2' double locking gelatine capsule)殻に充填し、カプセル研磨器を用いてそれをさらに研磨する。

C. 6日の期間にわたり患者に下記治療を施してもよい：

- 1日目：リン酸クロロキン500 mg(300 mgの塩基に相当)を3錠
- 2日目：リン酸クロロキン500 mg(300 mgの塩基に相当)を1錠および25 mgの化合物Iを含有するカプセル1個
- 3日目：リン酸クロロキン500 mg(300 mgの塩基に相当)を1錠および25 mgの化合物Iを含有するカプセル1個
- 4日目：25 mgの化合物Iを含有するカプセル1個
- 5日目：25 mgの化合物Iを含有するカプセル1個
- 6日目：25 mgの化合物Iを含有するカプセル1個

【0035】

実施例2：

アカゲザルにおいて試験されたP. cynomolgiに対するクロロキンおよび3-[1-[4-[(6-メトキシ-8-キノリニル)アミノ]ペンチル]アミノ]-エチリデン]-ジヒドロ-2(3H)フラノン(I)の組み合わせ治療規則

クロロキンおよび3-[1-[4-[(6-メトキシ-8-キノリニル)アミノ]ペンチル]アミノ]-エチリデン]-ジヒドロ-2(3H)フラノン(I)からなる組み合わせ治療規則の治療有効性を、アカゲザルにおいてP. cynomolgiに対して調べた。7日間にわたり、3-[1-[4-[(6-メトキシ-8-キノリニル)アミノ]ペンチル]アミノ]-エチリデン]-ジヒドロ-2(3H)フラノン(I)を4.00 mg/kg(3匹)、3.00 mg/kg(3匹)、2.50 mg/kg(4匹)、2.00 mg/kg(3匹)および1.25 mg/kg(9匹)の用量レベルで投与した。クロロキンを5 mg/kg(塩基)の用量で併用薬として投与した。9匹のサルにおいて化合物Iの最低治療用量は1.25 mg/kgであることがわかった。1.25 mg/kgよりも高用量、すなわち、2.00 mg/kg(塩基)、3.00 mg/kg(塩基)、2.50 mg/kg(塩基)および4.00 mg/kg(塩基)もまた、それぞれ3匹、3匹、4匹および3匹のサルにおいて治療的であることがわかった。治療中止後、すべてのサルを100日間観察したところ、すべてのサルにおいて血流は陰性のままであった。

【0036】

実施例3：

毒性研究データ

ヒトにおいて、メトヘモグロビン生成に関連した毒性に関して、3-[1-[4-[(6-メトキシ-8-キノリニル)アミノ]ペンチル]アミノ]-エチリデン]-ジヒドロ-2(3H)フラノン(I)を、プリマキンに対して比較した。

正常ヒトボランティアにおいて、化合物Iのメトヘモグロビン毒性をプリマキンのそれに対して比較した。ヒト対象に1日25 mgの化合物Iを7日間投与した場合、メトヘモグ

ロビンレベルは2.29%から3.02%に上昇し、1日15mgのプリマキンを7日間投与した場合、メトヘモグロビンレベルは3.97%から16.23%に上昇した。よって、上記データから、化合物Iはプリマキンよりも安全であることが明らかである。

【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
6 December 2001 (06.12.2001)

PCT

(10) International Publication Number
WO 01/91535 A2

(51) International Patent Classification: Not classified

(21) International Application Number: PCT/IN00/00081

(22) International Filing Date: 30 August 2000 (30.08.2000)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
501/MUM/2000 31 May 2000 (31.05.2000) IN(71) Applicants (for all designated States except US):
NICHOLAS PIRAMAL INDIA LIMITED [IN/IN];
100 Centrepoint, Dr. Ambedkar Road, Parel, Mumbai 400
012, Maharashtra (IN). COUNCIL OF SCIENTIFIC
AND INDUSTRIAL RESEARCH [IN/IN]; Anusandhan
Bhavan, 1, Rafi Marg, New Delhi 110 001 (IN).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): PINTO, Francis,
Joseph [IN/IN]; Nicholas Piramal India Ltd., 100 Cen-
trepoint, Dr. Ambedkar Road, Parel, Mumbai 400 012,
Maharashtra (IN). PIRAMAL, Swati, Ajay [IN/IN];
Nicholas Piramal India Ltd., 100 Centrepoint, Dr. Ambed-
kar Road, Parel, Mumbai 400 012, Maharashtra (IN).
PRATAP, Ram [IN/IN]; Central Drug Research Institute,
Chattar Manzil, Post Box 173, Lucknow 226 001, Uttar
Pradesh 226 001 (IN). BHADURI, Amiya, Prasad
[IN/IN]; Central Drug Research Institute, Chattar Manzil,
Post Box 173, Lucknow 226 001, Uttar Pradesh 226 001
(IN). THAPLIYAL, Harsh, Pati [IN/IN]; Central Drug
Research Institute, Chattar Manzil, Post Box 173, Luc-
know 226 001, Uttar Pradesh (IN). PURI, Sunil, Kumar
[IN/IN]; Central Drug Research Institute, Chattar Manzil,
Post Box 173, Lucknow 226 001, Uttar Pradesh (IN).
DUTTA, Guru, Prasad [IN/IN]; Central Drug Research
Institute, Chattar Manzil, Post Box 173, Lucknow 226 001,
Uttar Pradesh (IN). DWIVEDI, Anil, Kumar [IN/IN];
Central Drug Research Institute, Chattar Manzil, Post
Box 173, Lucknow 226 001, Uttar Pradesh (IN). SINGH,
Satyawan [IN/IN]; Central Drug Research Institute, Chat-
tar Manzil, Post Box 173, Lucknow 226 001, Uttar Pradesh(IN). SRIVASTAVA, Pratima [IN/IN]; Central Drug Re-
search Institute, Chattar Manzil, Post Box 173, Lucknow
226 001, Uttar Pradesh (IN). PANDEY, Vikash, Chandra
[IN/IN]; Central Drug Research Institute, Chattar Manzil,
Post Box 173, Lucknow 226 001, Uttar Pradesh (IN).
SRIVASTAVA, Sudhir [IN/IN]; Central Drug Research
Institute, Chattar Manzil, Post Box 173, Lucknow 226
001, Uttar Pradesh (IN). SINGH, Shio, Kumar [IN/IN];
Central Drug Research Institute, Chattar Manzil, Post
Box 173, Lucknow 226 001, Uttar Pradesh (IN). GUPTA,
Ram, Chandra [IN/IN]; Central Drug Research Institute,
Chattar Manzil, Post Box 173, Lucknow 226 001, Uttar
Pradesh (IN). SRIVASTAVA, Jagdishwar, Sahai [IN/IN];
Central Drug Research Institute, Chattar Manzil, Post Box
173, Lucknow 226 001, Uttar Pradesh (IN). ASTHANA,
Omkar, Prasad [IN/IN]; Central Drug Research Institute,
Chattar Manzil, Post Box 173, Lucknow 226 001, Uttar
Pradesh (IN).(74) Agents: MAJUMDAR, S. et al.; S. Majumdar & Co., 5
Harish Mukherjee Road, Calcutta 700 025 (IN).(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ,
DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR,
HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR,
LS, LI, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ,
NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM,
TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW.(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian
patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European
patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE,
IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BI, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— without international search report and to be republished
upon receipt of that reportFor two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 01/91535 A2

(54) Title: A COMBINATION KIT USED IN THE TREATMENT OF MALARIA

(57) Abstract: A combination kit for the treatment of malaria caused by *Plasmodium vivax* (*P. vivax*) having individual doses of an anti-malarial agent, 3-[1-[[4-(6-methoxy-8-quinoliny)amino]penty]amino]ethylidene]-dihydro-2(3H)-furanone (I) in the form of capsules; individual doses of the anti-malarial agent, chloroquine in the form of tablets; and instruction material for the administration of the two anti-malarial drugs. The combination kit is particularly suited for a 6 days treatment regimen where the treatment is rendered by five tablets containing 500 mg of chloroquine phosphate (equivalent to 300 mg base), three to be taken on day one and one each on days two and three; and five capsules containing 25 mg of 3-[1-[[4-(6-methoxy-8-quinoliny)amino]penty]amino]ethylidene]-dihydro-2(3H)-furanone (I), one each to be taken on days two to six.

A Combination Kit Used In The Treatment Of Malaria

FIELD OF INVENTION:

The present invention relates to a combination kit for use in the treatment of malaria and a method for producing such a kit. Particularly, the invention relates to a combination kit comprising anti-malarial agents, 3-[1-[[4-[[6-methoxy-8-quinoliny]amino]pentyl]amino]ethylidene]-dihydro-2(3H)furanone and chloroquine. More particularly, the present invention relates to the use of the combination kit containing an anti-malarial agent, 3-[1-[[4-[[6-methoxy-8-quinoliny]amino]pentyl]amino]ethylidene]-dihydro-2(3H)-furanone and chloroquine against relapsing malaria caused by *Plasmodium vivax* for better patient compliance. The present invention further relates to a method for the treatment of malaria caused by *P. vivax*.

BACKGROUND OF THE INVENTION:

Malaria, caused by a parasitic protozoan called *Plasmodium*, is one of the most serious and complex tropical parasitic diseases. Generally human malaria is caused by four species of malarial parasites which are *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale* and *Plasmodium malariae*. Of these *P. falciparum* and *P. vivax* are most widespread and cause most of the mortality and morbidity associated with these types of infections.

It is known that the malarial parasites undergo complex life cycle in humans, which is initiated through the bite of an infected female *Anopheles* mosquito. When the mosquito bites a host, some of the sporozoites are injected into the bloodstream of the host and through the circulation they reach the liver where they multiply and liberate merozoites into the bloodstream which then invade the erythrocytes. In case of infections caused by *P. vivax*, most of the time the parasites

WO 01/91535

PCT/IN00/00081

2

remain dormant in the liver which stage is termed hypnozoites. Hypnozoites are reactivated and reinitiate blood stage parasitemias causing relapse. It has often been observed that people infected with *P. vivax* do not experience any symptoms for a very long period after their initial illness but become symptomatic after certain period (Korean J. Intern Med, 1999 Jul; 14(2): 86-9).

A number of drugs ranging from those of natural origin to synthetic ones have been developed for the treatment of malaria. Quinine and artemisinin are the commonly known drugs of natural origin, which are mostly used for the treatment of malaria. A number of synthetic anti-malarial drugs such as chloroquine, mefloquine, primaquine, halofantrine, amodiaquine, proguanil, maloprim are known in the literature. Of all the synthetic anti-malarial agents chloroquine has been the most widely prescribed drug for the treatment of malaria of all the types, for more than last 60 years.

Chloroquine has been the effective treatment so far for the *P. vivax* malarial infections, however, some strains of *P. vivax* have shown resistance to this well known drug (*Ann. Trop. Med. Parasitol.*, 1999 Apr; 93(3): 225-230). In recent years drug resistant malaria has become one of the most serious problems in malaria control. Drug resistance necessitates the use of drugs which are more expensive and may have dangerous side effects. To overcome the problems associated with drug resistance, treatments comprising combinations of anti-malarial agents are on the rise. A number of anti-malarial combinations are already known in the malarial chemotherapy. For example, a combination of amodiaquine and tetracycline, a combination of sulfadoxine and pyrimethamine known as fansidar, are known therapies for the treatment of *P. falciparum*. Also fansimef, a combination of mefloquine with

WO 01/91535

PCT/IN00/00081

3

sulfadoxine and pyrimethamine is used against multidrug resistant strains of *P. falciparum*.

United States Patent No. 5 998 449 describes a method for the treatment of malaria wherein combination of atovaquone and proguanil is used for the treatment of malaria. In US Patent No. 5 834 505, combination of
5 feozan with another anti-malarial agent selected from artemisinin, sodium artesunate, chloroquine, mefloquine is described for the prophylactic and curative treatment of malaria.

All the aforementioned anti-malarial combinations reported heretofore are
10 generally used for the treatment of *P. falciparum*. None of the standard anti-malarial combination treatment regimens have been found to be favourable for the treatment of *P. vivax* malaria which is the most relapsing type of malaria. For a very long time chloroquine was used for the treatment of infections caused by *P. vivax*, however, chloroquine
15 eradicates only the asexual erythrocytic stages of *P. vivax* and does not eliminate the hypnozoites. Until recently primaquine has been the drug of choice for the treatment of malarial relapse. Generally the standard therapy for the *P. vivax* malarial infection comprises of a sequential chloroquine-primaquine combination treatment regimen wherein
20 primaquine is administered for 14 days following the 3 days course of chloroquine. WHO (World Health Organisation) also recommends a 14 days primaquine treatment for *P. vivax* malarial infection. A shorter duration of chloroquine-primaquine treatment regimen was also tried out wherein primaquine was administered only for 5 days following the
25 chloroquine course. However, the outcome of the treatment was not encouraging, since the percentage relapse was more than the standard 14 days primaquine treatment regimen (Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg., 93(6), 641-643). Also primaquine is known to cause hemolytic anemia in persons deficient in the enzyme glucose-6-phosphate dehydrogenase

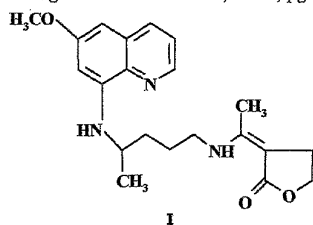
WO 01/91535

PCT/IN00/00081

4

- (G6PD) (Pharmacol Rev. 21: 73-103 (1969); Rev. Cubana Med trop, 1997; 49 (2):136-8). Moreover, methemoglobin toxicity is another predictable dose-related adverse effect associated with primaquine. Needless to say that in the case of sequential combination therapy the patient may not
- 5 complete the course once the symptoms of malaria are diminished, hence this may increase the chances of relapse. Thus, the chloroquine-primaquine treatment regimen is not safe with respect to toxicity of primaquine and has a further limitation from the standpoint of patient compliance due to longer duration of treatment.
- 10 Another anti-relapse agent namely tafenoquine is disclosed in United States Patent 4 617 394. Though more effective than primaquine, the drug was found to cause methemoglobin toxicity almost three times more than that of primaquine (Fundam. Appl. Toxicol. 1988, 10(2), 270-275), hence has drawbacks in terms of safety.
- 15 The compound, 3-[1-[[4-[[6-methoxy-8-quinoliny]amino]pentyl]amino]ethylidene]-dihydro-2(3H)furanone is a derivative of primaquine. It was described in Indian Patent Specification No. 158111 as 6-methoxy-8-(4-N-(3'-aceto-4',5'-dihydro-2-furanyl)amino)-1-methylbutylamino)quinoline , the structure of which was revised to that represented by the following
- 20 formula I. As per the revised structure, the compound is named 3-[1-[[4-[[6-methoxy-8-quinoliny]amino]pentyl]amino]ethylidene]-dihydro-2(3H)-furanone (hereinafter referred to as compound I). The revised structure is described in WHO Drug Information Vol. 13, No. 4, pg. 268 (1999).

25



WO 01/91535

PCT/IN00/00081

5

The compound of formula (I) has been found to be safer and less toxic than the parent compound primaquine (Am. J. Trop. Med. Hyg. 1989 Dec.; 41(6): 635-637). Its anti-relapse activity has been found to be comparable to primaquine.

5 Over the years primaquine was the only drug used for the radical cure of malaria caused by *P. vivax*. Primaquine is associated with a number of severe adverse effects, therefore there is a need to develop agents which are more effective and/or less toxic than primaquine. The compound I has been found to exhibit anti-relapse activity comparable to Primaquine
10 (Am. J. Trop. Med. Hyg., 41(6): 633-637 (1989)). However, this compound has been shown to cause less methemoglobin formation (Am. J. Trop Hyg., 41(6): 633-642 (1989)) and also has less effect on anti-oxidant defence enzymes than primaquine (Biochem Pharmacol. 46(10):1859-1860 (1993)). Thus, this primaquine derivative (I) is found to be less toxic
15 as compared to the parent drug, primaquine.

Therefore, there is a longfelt need for a more practical, effective, patient compliant and safe remedy for the radical cure of *P. vivax* malarial infection.

The inventors have found that the longfelt need may be fulfilled by
20 providing a treatment regimen consisting of regulated use of chloroquine and 3-[1-[[4-[[6-methoxy-8-quinoliny]amino]pentyl]amino]ethylidene]-dihydro-2(3H)furanone of formula I over a period of between 5 to 8 days.

It has also been found that the treatment regimen may be executed most effectively and in a user friendly manner by providing a combination kit
25 which comprises two anti-malarial agents, namely chloroquine and 3-[1-[[4-[[6-methoxy-8-quinoliny]amino]pentyl]amino]ethylidene]-dihydro-2(3H)furanone and an instruction material containing instructions for the administration of two anti-malarial agents during the period of treatment.

WO 01/91535

PCT/IN00/00081

6

Thus the present invention relates to a combination kit for the treatment of *P. vivax* malaria for a period of between 5 to 8 days which comprises

- a) a predetermined dose of a first anti-malarial agent namely chloroquine;
- 5 b) a predetermined dose of second anti-malarial agent namely 3-[1-[[4-[[6-methoxy-8-quinoliny]amino]pentyl]amino]-ethylidene]-dihydro-2(3H)furanone;
- c) an instruction manual containing instructions for administering the two anti-malarial agents during the treatment period.

10 The present invention also relates to a method for producing a combination kit for the treatment of *P. vivax* malaria for a period of between 5 to 8 days which comprises:

- a) providing a predetermined dose of a first anti-malarial agent namely chloroquine;
- 15 b) providing a predetermined dose of second anti-malarial agent namely 3-[1-[[4-[[6-methoxy-8-quinoliny]amino]pentyl]-amino]ethylidene]-dihydro-2(3H)furanone;
- c) providing an instruction manual containing instructions for administering the two anti-malarial agents during the treatment
- 20 period.

The present invention further relates to a method of treatment of malaria caused by *P. vivax* comprising administering a first anti-malarial agent, chloroquine and a second anti-malarial agent, 3-[1-[[4-[[6-methoxy-8-quinoliny]amino]pentyl]amino]ethylidene]-dihydro-2(3H)furanone in

25 predetermined doses and in a predetermined sequence for a period of between 5 to 8 days.

WO 01/91535

PCT/IN00/00081

7

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

According to a preferred aspect of the invention there is provided a combination kit for the treatment of malaria *caused by P. vivax* for a period of between 5 to 8 days comprising:

- 5 1. individual doses of the anti-malarial agent, chloroquine in the form of tablets and;
2. individual doses of the anti-malarial agent, 3-[1-[[4-[(6-methoxy-8-quinolinyl)amino]pentyl]amino]ethylidene]-dihydro-2(3H)-furanone (I) in the form of capsules
- 10 3. instruction material for the administration of the two anti-malarial drugs.

In accordance with a typical embodiment of the invention, there is provided a combination kit for 6 days treatment of malaria *caused by P. vivax* comprising:

- 15 a) five tablets containing 500 mg of chloroquine phosphate (equivalent to 300 mg base).
- b) five capsules containing 25 mg of 3-[1-[[4-[(6-methoxy-8-quinolinyl)amino]pentyl]amino]ethylidene]-dihydro-2(3H)-furanone;
- 20 c) instruction material having directions to administer treatment in the following manner:
 - (i) to administer three tablets containing 500 mg of chloroquine phosphate (equivalent to 300 mg base) on day one;
 - 25 (ii) to administer one capsule containing 25 mg of compound I concurrently with a tablet containing 500 mg of

WO 01/91535

PCT/IN00/00081

8

chloroquine phosphate (equivalent to 300 mg base)
from day two to three; and

(iii) to administer one capsule containing 25 mg of compound
I from day four to day six.

5 In accordance with a further typical embodiment of the invention, there is
provided a method for the treatment of malaria caused by *P. vivax* for a
period of six days comprising:

1. administering three tablets containing 500 mg of chloroquine
phosphate (equivalent to 300 mg base) on day one;
- 10 2. administering one capsule containing 25 mg of compound I
concurrently with a tablet containing 500 mg of chloroquine
phosphate (equivalent to 300 mg base) from day two to three; and
3. administering one capsule containing 25 mg of compound I from day
four to day six.

15 **THE KIT**

The kit used in the present invention may be one or more strips in which
the anti-malarial agents are packed individually or in combination. The
kit may further comprise an enclosure in the form of a small carton or
otherwise. The instruction is in the form of printed instructions provided
20 inside the carton. The instructions may also be printed on the carton
and/or on the strip or strips themselves. The instructions may be in
English and/or in any national or regional language. An illustration of an
instruction material for a 6 days treatment regimen is shown in Table 1
below, although other forms of instruction materials are not excluded
25 from the scope of the invention. The combination kit is prepared by
packing the strip/strips in a cardboard packaging on which the
instructions for the administration of the anti-malarial agents are
contained.

TABLE 1

INSTRUCTION MANUAL FOR 6 DAYS TREATMENT OF MALARIA
CAUSED BY *Plasmodium vivax*

	DAY 1	DAY 2	DAY 3	DAY 4	DAY 5	DAY 6
CHLOROQUINE TABLET	Start with 2 tablets	1 tablet	1 tablet	X	X	X
	1 tablet after 6 hours	+	+			
CAPSULE OF COMPOUND OF FORMULA (I)	X	1 capsule	1 capsule	1 capsule	1 capsule	1 capsule

5

The radical curative anti-malarial activity and toxicity of the compound I was evaluated and compared with that caused by primaquine. The curative activity of compound I was evaluated against *P. cynomolgi* (a *Plasmodium* species which closely resembles the human malarial parasite *P. vivax*), in rhesus monkeys for 7 days and the compound was found to be 100% curative in the dose range of 1.25 mg/kg to 4 mg/kg. Also there was no relapse observed up to 100 days after stopping the treatment.

The efficacy of the combination kit of the present invention, containing compound I (25 mg) was clinically evaluated and compared with primaquine (15 mg) used in combination with chloroquine in a group of

15

WO 01/91535

PCT/IN00/00081

10

patients over a one year surveillance study. The overall study confirmed that the combination kit of the present invention can be used effectively in *P. vivax* malarial infection and that the compound I is as effective as primaquine with respect to radical curative activity.

- 5 Although equipotent to primaquine, compound I has been found to be safer than primaquine with respect to the toxicity related to methemoglobin formation. In a comparative toxicity study of compound I with primaquine in healthy human volunteers, it was found that the methemoglobin level increased from 2.29 % to 3.02 % in case of
10 compound I (25 mg daily for 7 days) as against the increase in methemoglobin level from 3.97 % to 16.23% in case of primaquine (at 15 mg daily for 7 days). Thus, the methemoglobin toxicity study proves that the compound I is distinctly safer than primaquine.

- The invention thus includes the use of this safer anti-relapse agent,
15 compound I with chloroquine in the form of a combination kit for the radical cure of *P. vivax* malaria. According to a typical aspect described above, the total course of treatment wherein compound I is administered concurrently with chloroquine lasts for 6 days only whereas in the chloroquine-primaquine treatment regimen, the total course of the
20 effective treatment is 17 days.

Thus, the novel combination therapy of the present invention comprising the use of compound I in combination with chloroquine has distinct advantages in terms of safety and improved patient compliance due to shorter duration of treatment.

- 25 Hence, the use of the combination kit of the present invention containing chloroquine and the compound I becomes a very useful treatment from the standpoint of low toxicity. In addition to this, concurrent administration of the drugs and shorter duration of the treatment may also improve patient compliance.

WO 01/91535

PCT/IN00/00081

11

The chloroquine tablets and capsules of compound I may be obtained commercially or prepared by conventional methods. For instance, the capsules containing compound I may be prepared by first mixing appropriate quantities of compound I along with the excipients lactose, colloidal silicon dioxide and magnesium stearate in an octagonal blender to obtain a powdered mixture and further filling hard gelatine capsule shells with the resulting mixture. The capsules are blister packed using approved PVC film and aluminium foil.

The dosage of the drugs depends on the need of an individual and the dosages described herein are adult doses. However, this invention is not limited to the dosage of the combination regimen described herein and may be varied according to medical advice. Accordingly the specific dosage described in the typical embodiment is only illustrative and non-limiting combination kits for other dosage forms are also included in the scope of this invention.

The term relapse is used herein to indicate that the symptoms of malaria recur.

The invention will now be described in further details with respect to the following non-limiting examples:

20 Example 1:

Combination kit consisting of chloroquine tablets and capsules of 3-[1-[[4-[[6-methoxy-8-quinolinyl]amino]pentyl]amino]ethylidene]-dihydro-2-(3H)furanone (I)

25 A. Each tablet contains 500 mg of chloroquine phosphate equivalent to 300 mg chloroquine base. The tablet containing chloroquine may be prepared by conventional techniques.

WO 01/91535

PCT/IN00/00081

12

B. Each capsule contains 25 mg of 3-[1-[[4-[[6-methoxy-8-quinoliny]amino]penty]amino]ethylidene]-dihydro-2(3H)furanone (I).

The capsule containing compound I may be prepared according to the following formulation by the procedure as described:

5	Compound I	25 mg
	Lactose	250 mg
	Colloidal silicon dioxide	2 mg
	Magnesium stearate	10 mg

Procedure:

10 Compound I (25 mg), lactose (250 mg), colloidal silicon dioxide (2 mg) are separately sifted through an S. S. screen no. 40 fitted on a vibratory sifter and transferred to an octagonal blender and the contents are mixed for 40-45 minutes. Then magnesium stearate (10 mg) is sifted through a S. S. screen no. 40 fitted on a vibratory sifter
15 and transferred to the octagonal blender. The contents are further mixed for 10-15 minutes. The resulting powdered mixture is then filled in size '2' double locking gelatine capsule shells which are further polished using a capsule polishing machine.

C. The patients may be given the following treatment over a period of six
20 days.

Day 1 : Three tablets of chloroquine phosphate 500 mg (equivalent to 300 mg base).

Day 2 : One tablet of chloroquine phosphate 500 mg (equivalent to 300 mg base) and one capsule containing 25 mg of compound I.

25 Day 3 : One tablet of chloroquine phosphate 500 mg (equivalent to 300 mg base) and one capsule containing 25 mg of compound I.

WO 01/91535

PCT/IN00/00081

13

Day 4 : One capsule containing 25 mg of compound I.

Day 5 : One capsule containing 25 mg of compound I.

Day 6 : One capsule containing 25 mg of compound I.

Example 2 :

- 5 Combination regimen of chloroquine and 3-[1-[[4-[[6-methoxy-8-quinolinyl]amino]pentyl]amino]ethylidene]-dihydro-2(3H)furanone(I) tested against *P. cynomolgi* in rhesus monkeys.

The therapeutic effect of the combination regimen consisting of chloroquine and 3-[1-[[4-[[6-methoxy-8-quinolinyl]amino]ethylidene]-4,5-dihydro-2(3H)furanone (I) was tested against *P. cynomolgi* in rhesus monkeys. 3-[1-[[4-[[6-methoxy-8-quinolinyl]amino]pentyl]amino]ethylidene]-dihydro-2(3H)furanone(I) was administered in the dose level of 4.00 mg/kg (to 3 monkeys), 3.00 mg/kg (to 3 monkeys), 2.50 mg/kg (to 4 monkeys), 2.00 mg/kg (to 3 monkeys) and 1.25 mg/kg (to 9 monkeys) for 7 days. Chloroquine was administered as a companion drug at 5mg /kg (base) dose. Minimum curative dose of compound I was found 1.25 mg/kg in 9 monkeys. Doses higher than 1.25mg/kg i.e. 2.0 mg/kg (base), 3.00 mg/kg (base), 2.50 mg/kg (base), and 4.00 mg/kg (base) were also found to be curative in 3 monkeys, 3 monkeys, 4 monkeys and 3 monkeys respectively. After stopping the treatment all the monkeys were observed over a period of 100 days and the blood smears remained negative in all the monkeys.

Example 3:

Toxicity study data:

- 25 3-[1-[[4-[[6-methoxy-8-quinolinyl]amino]pentyl]amino]ethylidene]-dihydro-2(3H)furanone (I) was evaluated vis-à-vis primaquine for toxicity related to methemoglobin formation in human.

WO 01/91535

PCT/IN00/00081

14

The methemoglobin toxicity of compound I was evaluated vis-à-vis that of primaquine in normal human volunteers. It was found that when the human subjects were administered with 25 mg daily dose of compound I for 7 days the methemoglobin level rose from 2.29 % to 3.02 % and in
5 case of 15 mg daily dose of primaquine for 7 days the methemoglobin level rose from 3.97 % to 16.23 %.

It is thus evident from above data that the compound I is safer than primaquine.

WO 01/91535

PCT/IN00/00081

15

Claim

1. A combination kit for the treatment of malaria caused by *Plasmodium vivax* (*P. vivax*) which comprises:
 - a) a predetermined dose of a first anti-malarial agent namely chloroquine;
 - b) a predetermined dose of second anti-malarial agent namely 3-[1-[[[4-[[6-methoxy-8-quinoliny]amino]pentyl]amino]- ethylidene]-dihydro-2(3H)furanone];
 - c) an instruction manual containing instructions for administering the two anti-malarial agents during the treatment period.
2. A combination kit as claimed in claim 1, wherein there is provided:
 - 1) individual doses of an anti-malarial agent, 3-[1-[[[4-[[6-methoxy-8-quinoliny]amino]pentyl]amino]ethylidene]-dihydro-2(3H)-furanone (I) in the form of capsules and;
 - 2) individual doses of the anti-malarial agent, chloroquine in the form of tablets.
 - 3) instruction material for the administration of the two anti-malarial drugs.
3. A combination kit according to claim 1 or 2, wherein the anti-malarial agents are provided for 6 days treatment in the following manner:
 - a) five tablets containing 500 mg of chloroquine phosphate equivalent to 300 mg base);
 - b) five capsules containing 25 mg of 3-[1-[[[4-[[6-methoxy-8-quinoliny]amino]pentyl]amino]ethylidene]-dihydro-2(3H)-furanone (I);

WO 01/91535

PCT/IN00/00081

16

- c) instruction material having directions to administer treatment in the following manner:
- (i) to administer three tablets containing 500 mg of chloroquine phosphate (equivalent to 300 mg base) on day one;
 - 5 (ii) to administer one capsule containing 25 mg of compound 1 concurrently with a tablet containing 500 mg of chloroquine phosphate (equivalent to 300 mg base) from day two to three; and
 - 10 (iii) to administer one capsule containing 25 mg of compound 1 from day four to day six.
4. A combination kit as claimed in anyone of the preceding claims, which is in the form of one or more strips in which the anti-malarial agents are packed.
- 15 5. A combination kit as claimed in anyone of the preceding claims, which is in the form of a small carton or otherwise, in which the instruction is in the form of a printed instructions provided inside the carton.
6. A combination kit as claimed in any of claims 1 to 5, wherein the instructions are in the form of prints on the carton and/or on the strip or strips.
- 20 7. A method for producing the combination kit according to claim 1, comprising :
- a) providing a predetermined dose of a first anti-malarial agent namely chloroquine;
 - 25 b) providing a predetermined dose of a second anti-malarial agent namely 3-[1-[[4-[(6-methoxy-8-quinoliny)amino]penty]amino]ethylidene]-dihydro-2(3H)furanone (I); and

WO 01/91535

PCT/IN00/00081

17

- c) providing an instruction manual containing instructions for administering the two anti-malarial agents during the treatment period.
8. A method for producing a combination kit as claimed in claim 7,
5 wherein there is provided
- 1) individual doses of the anti-malarial agent chloroquine are provided in the form of tablets;
 - 2) individual doses of an anti-malarial agent namely 3-[1-[[4-[[6-methoxy-8-quinolinyl]amino]pentyl]amino]ethylidene]-
10 dihydro-2(3H)furanone(I)] are provided in the form of capsules;
 - 3) instruction material is provided for the administration of two anti-malarial drugs.
9. A method of treatment of malaria caused by *P. vivax* comprising
15 administration of a first anti-malarial agent, chloroquine and a second anti-malarial agent 3-[1-[[4-[[6-methoxy-8-quinolinyl]amino]pentyl]- amino]ethylidene]-dihydro-2(3H)furanone (I) in predetermined doses and a predetermined sequence over a period of between 5 to 8 days.
- 20 10. A method for the treatment of *P. vivax* malaria as claimed in claim 7, for a treatment period of 6 days comprising:
- 1) administering three tablets containing 500 mg of chloroquine phosphate (equivalent to 300 mg base) on day one;
 - 2) administering one capsule containing 25 mg of compound I
25 concurrently with a tablet containing 500 mg of chloroquine phosphate (equivalent to 300 mg base) from day two to three; and

WO 01/91535

PCT/IN00/00081

18

- 3] administering one capsule containing 25 mg of compound I from day four to day.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

【国際公開パンフレット(コレクトバージョン)】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
6 December 2001 (06.12.2001)

PCT

(10) International Publication Number
WO 01/091535 A3

(51) International Patent Classification: A61K 31/4706

(21) International Application Number: PCT/IN00/00081

(22) International Filing Date: 30 August 2000 (30.08.2000)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
501/MUM/2000 31 May 2000 (31.05.2000) IN(71) Applicants (for all designated States except US):
NICHOLAS PIRAMAL INDIA LIMITED [IN/IN];
100 Centrepoint, Dr. Ambedkar Road, Parel, Mumbai 400
012, Maharashtra (IN); COUNCIL OF SCIENTIFIC
AND INDUSTRIAL RESEARCH [IN/IN]; Anusandhan
Bhavan, I. Rafi Marg, New Delhi 110 001 (IN).

(72) Inventors: and

(75) Inventors/Applicants (for US only): PINTO, Francis,
Joseph [IN/IN]; Nicholas Piramal India Ltd., 100 Centre-
point, Dr. Ambedkar Road, Parel, Mumbai 400 012,
Maharashtra (IN). PIRAMAL, Swati, Ajay [IN/IN];
Nicholas Piramal India Ltd., 100 Centrepoint, Dr. Ambed-
kar Road, Parel, Mumbai 400 012, Maharashtra (IN).
PRATAP, Ram [IN/IN]; Central Drug Research Institute,
Chattar Manzil, Post Box 173, Lucknow 226 001, Uttar
Pradesh 226 001 (IN). BHADURI, Amiya, Prasad
[IN/IN]; Central Drug Research Institute, Chattar Manzil,
Post Box 173, Lucknow 226 001, Uttar Pradesh 226 001
(IN). THAPLIYAL, Harsh, Pati [IN/IN]; Central Drug
Research Institute, Chattar Manzil, Post Box 173, Luc-
know 226 001, Uttar Pradesh (IN). PURI, Sunil, Kumar
[IN/IN]; Central Drug Research Institute, Chattar Manzil,
Post Box 173, Lucknow 226 001, Uttar Pradesh (IN).
DUTTA, Gurur, Prasad [IN/IN]; Central Drug Research
Institute, Chattar Manzil, Post Box 173, Lucknow 226 001,
Uttar Pradesh (IN). DWIVEDI, Anil, Kumar [IN/IN];
Central Drug Research Institute, Chattar Manzil, Post
Box 173, Lucknow 226 001, Uttar Pradesh (IN). SINGH,
Satyawar [IN/IN]; Central Drug Research Institute, Chat-
tar Manzil, Post Box 173, Lucknow 226 001, Uttar Pradesh(IN). SRIVASTAVA, Pratima [IN/IN]; Central Drug Re-
search Institute, Chattar Manzil, Post Box 173, Lucknow
226 001, Uttar Pradesh (IN). PANDEY, Vikash, Chandra
[IN/IN]; Central Drug Research Institute, Chattar Manzil,
Post Box 173, Lucknow 226 001, Uttar Pradesh (IN).
SRIVASTAVA, Sudhir [IN/IN]; Central Drug Research
Institute, Chattar Manzil, Post Box 173, Lucknow 226
001, Uttar Pradesh (IN). SINGH, Shio, Kumar [IN/IN];
Central Drug Research Institute, Chattar Manzil, Post
Box 173, Lucknow 226 001, Uttar Pradesh (IN). GUPTA,
Ram, Chandra [IN/IN]; Central Drug Research Institute,
Chattar Manzil, Post Box 173, Lucknow 226 001, Uttar
Pradesh (IN). SRIVASTAVA, Jagdishwar, Sahai [IN/IN];
Central Drug Research Institute, Chattar Manzil, Post Box
173, Lucknow 226 001, Uttar Pradesh (IN). ASTHANA,
Omkar, Prasad [IN/IN]; Central Drug Research Institute,
Chattar Manzil, Post Box 173, Lucknow 226 001, Uttar
Pradesh (IN).(74) Agents: MAJUMDAR, S. et al.; S. Majumdar & Co., 5
Harish Mukherjee Road, Calcutta 700 025 (IN).(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ,
DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR,
HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR,
LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ,
NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM,
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian
patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European
patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE,
IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report

(88) Date of publication of the international search report:
4 July 2002For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 01/091535 A3

(54) Title: A COMBINATION KIT USED IN THE TREATMENT OF MALARIA CONTAINING CHLOROQUINE AND 3-[1-((4-(6-METHOXY-8-QUINOLINYL)AMINO)PENTYL)AMINO)-ETHYLIDENE]-DIHYDRO-2(3H)FURANONE ENTHALT

(57) Abstract: A combination kit for the treatment of malaria caused by *Plasmodium vivax* (*P. vivax*) having individual doses of an anti-malarial agent, 3-[1-[[4-(6-methoxy-8-quinolinylamino)pentyl]amino]ethylidene]-dihydro-2(3H)-furanone (I) in the form of capsules; individual doses of the anti-malarial agent, chloroquine in the form of tablets; and instruction material for the administration of the two anti-malarial drugs. The combination kit is particularly suited for a 6 days treatment regimen where the treatment is rendered by five tablets containing 500 mg of chloroquine phosphate (equivalent to 300 mg base), three to be taken on day one and one each on days two and three; and five capsules containing 25 mg of 3-[1-[[4-(6-methoxy-8-quinolinylamino)pentyl]amino]ethylidene]-dihydro-2(3H)-furanone (I), one each to be taken on days two to six.

【国際公開パンフレット(コレクトバージョン)】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
6 December 2001 (06.12.2001)

PCT

(10) International Publication Number
WO 01/091535 A3(51) International Patent Classification²: A61K 31/4706

(21) International Application Number: PCT/IN00/00081

(22) International Filing Date: 30 August 2000 (30.08.2000)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
501/MUM/2000 31 May 2000 (31.05.2000) IN(71) Applicants *for all designated States except US*:
NICHOLAS PIRAMAL INDIA LIMITED [IN/IN];
100 Centrepoint, Dr. Ambedkar Road, Parel, Mumbai 400 012,
Maharashtra (IN). PIRAMAL, Swati, Ajay [IN/IN];
Nicholas Piramal India Ltd., 100 Centrepoint, Dr. Ambedkar
Road, Parel, Mumbai 400 012, Maharashtra (IN).
PRATAP, Ram [IN/IN]; Central Drug Research Institute,
Chattar Manzil, Post Box 173, Lucknow 226 001, Uttar
Pradesh 226 001 (IN). BHADURI, Amiya, Prasad
[IN/IN]; Central Drug Research Institute, Chattar Manzil,
Post Box 173, Lucknow 226 001, Uttar Pradesh 226 001
(IN). THAPLIYAL, Harsh, Pati [IN/IN]; Central Drug
Research Institute, Chattar Manzil, Post Box 173, Lucknow
226 001, Uttar Pradesh (IN). PURI, Sunil, Kumar
[IN/IN]; Central Drug Research Institute, Chattar Manzil,
Post Box 173, Lucknow 226 001, Uttar Pradesh (IN).
DUTTA, Guru, Prasad [IN/IN]; Central Drug Research
Institute, Chattar Manzil, Post Box 173, Lucknow 226 001,
Uttar Pradesh (IN). DWIVEDI, Anil, Kumar [IN/IN];
Central Drug Research Institute, Chattar Manzil, Post
Box 173, Lucknow 226 001, Uttar Pradesh (IN). SINGH,
Satyawan [IN/IN]; Central Drug Research Institute, Chattar
Manzil, Post Box 173, Lucknow 226 001, Uttar Pradesh(IN). SRIVASTAVA, Pratima [IN/IN]; Central Drug Research
Institute, Chattar Manzil, Post Box 173, Lucknow
226 001, Uttar Pradesh (IN). PANDEY, Vikash, Chandra
[IN/IN]; Central Drug Research Institute, Chattar Manzil,
Post Box 173, Lucknow 226 001, Uttar Pradesh (IN).
SRIVASTAVA, Sudhir [IN/IN]; Central Drug Research
Institute, Chattar Manzil, Post Box 173, Lucknow 226
001, Uttar Pradesh (IN). SINGH, Shio, Kumar [IN/IN];
Central Drug Research Institute, Chattar Manzil, Post
Box 173, Lucknow 226 001, Uttar Pradesh (IN). GUPTA,
Ram, Chandra [IN/IN]; Central Drug Research Institute,
Chattar Manzil, Post Box 173, Lucknow 226 001, Uttar
Pradesh (IN). SRIVASTAVA, Jagdishwar, Sahai [IN/IN];
Central Drug Research Institute, Chattar Manzil, Post Box
173, Lucknow 226 001, Uttar Pradesh (IN). ASTHANA,
Omkar, Prasad [IN/IN]; Central Drug Research Institute,
Chattar Manzil, Post Box 173, Lucknow 226 001, Uttar
Pradesh (IN).(74) Agents: MAJUMDAR, S. et al.; S. Majumdar & Co., 5
Harish Mukherjee Road, Calcutta 700 025 (IN).

(72) Inventors: and

(75) Inventors/Applicants *for US only*: PINTO, Francis,
Joseph [IN/IN]; Nicholas Piramal India Ltd., 100 Centrepoint,
Dr. Ambedkar Road, Parel, Mumbai 400 012,
Maharashtra (IN). PIRAMAL, Swati, Ajay [IN/IN];
Nicholas Piramal India Ltd., 100 Centrepoint, Dr. Ambedkar
Road, Parel, Mumbai 400 012, Maharashtra (IN).
PRATAP, Ram [IN/IN]; Central Drug Research Institute,
Chattar Manzil, Post Box 173, Lucknow 226 001, Uttar
Pradesh 226 001 (IN). BHADURI, Amiya, Prasad
[IN/IN]; Central Drug Research Institute, Chattar Manzil,
Post Box 173, Lucknow 226 001, Uttar Pradesh 226 001
(IN). THAPLIYAL, Harsh, Pati [IN/IN]; Central Drug
Research Institute, Chattar Manzil, Post Box 173, Lucknow
226 001, Uttar Pradesh (IN). PURI, Sunil, Kumar
[IN/IN]; Central Drug Research Institute, Chattar Manzil,
Post Box 173, Lucknow 226 001, Uttar Pradesh (IN).
DUTTA, Guru, Prasad [IN/IN]; Central Drug Research
Institute, Chattar Manzil, Post Box 173, Lucknow 226 001,
Uttar Pradesh (IN). DWIVEDI, Anil, Kumar [IN/IN];
Central Drug Research Institute, Chattar Manzil, Post
Box 173, Lucknow 226 001, Uttar Pradesh (IN). SINGH,
Satyawan [IN/IN]; Central Drug Research Institute, Chattar
Manzil, Post Box 173, Lucknow 226 001, Uttar Pradesh(81) Designated States (*national*): AE, AG, AL, AM, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, ES, FI, GB, GR, HU, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.(84) Designated States (*regional*): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IL, IT, LU, MC, NL, PT, SI), OAPI patent (BF, BJ, CI, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).Published:
with international search report
with amended claims(88) Date of publication of the international search report:
4 July 2002

Date of publication of the amended claims: 31 October 2002

[Continued on next page]

WO 01/091535 A3

(54) Title: A COMBINATION KIT USED IN THE TREATMENT OF MALARIA CONTAINING CHLOROQUINE AND 3-[[4-[[[6-METHOXY-8-QUINOLINYL]AMINO]PENTYL]AMINO]ETHYLIDENE]-DIHYDRO-2(3H)FURANONE ENTHALT

(57) Abstract: A combination kit for the treatment of malaria caused by *Plasmodium vivax* (*P. vivax*) having individual doses of an anti-malarial agent, 3-[[4-[[[6-methoxy-8-quinolyl]amino]pentyl]amino]ethylidene]-dihydro-2(3H)-furanone (I) in the form of capsules; individual doses of the anti-malarial agent, chloroquine in the form of tablets; and instruction material for the administration of the two anti-malarial drugs. The combination kit is particularly suited for a 6 days treatment regimen where the treatment is rendered by five tablets containing 500 mg of chloroquine phosphate (equivalent to 300 mg base), three to be taken on day one and one each on days two and three; and five capsules containing 25 mg of 3-[[4-[[[6-methoxy-8-quinolyl]amino]pentyl]amino]ethylidene]-dihydro-2(3H)-furanone (I), one each to be taken on days two to six.

WO 01/091535 A3



For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		Int. Application No. PCT/IN 00/00081
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K31/4706		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) CHEM ABS Data, EMBASE, WPI Data, EPO-Internal, BIOSIS		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, Y	VALECHA, NEENA ET AL: "Comparative antirelapse efficacy of CDRI compound 80/53 (Bulaquine) vs. primaquine in double blind clinical trial" CURR. SCI. (2001), 80(4), 561-563, 2001, XP001037095 the whole document ---	1-10
Y	KAR, K. ET AL: "Pharmacology of compound CDRI 80/53; a potential new antirelapse antimalarial agent" INDIAN J. PARASITOL. (1988), 12, 259-62, 1988, XP001034143 abstract page 261, paragraph DISCUSSION --- -/--	1-10
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C <input type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents: *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed ** later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *Z* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 8 January 2002		Date of mailing of the international search report 27/02/2002
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 6818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Giacobbe, S

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/IN 00/00081

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	DUTTA, G. P. ET AL: "Radical curative activity of a new 8-aminoquinoline derivative (CDRI 80/53) against Plasmodium cynomolgi B in monkeys" AM. J. TROP. MED. HYG. (1989), 41(6), 635-7, 1989, XP001037488 cited in the application abstract page 636, column 2, last paragraph	1-10
Y	PURI, S. K. ET AL: "Methemoglobin toxicity and hematological studies on malaria anti-relapse compound CDRI 80/53 in dogs" AM. J. TROP. MED. HYG. (1989), 41(6), 638-42, 1989, XP001037486 cited in the application abstract	1-10
Y	SETHI, N. ET AL: "Long term toxicity studies with a synthetic anti-relapse antimalarial compound 80/53 in rats and monkeys" INDIAN J. PARASITOL. (1993), 17(1), 15-26, 1993, XP001034142 abstract page 15, paragraph 3 page 25, paragraph 2	1-10
Y	PALIWAL, JYOTI KUMAR ET AL: "Simultaneous determination of a new antimalarial agent, CDRI compound 80/53, and its metabolite primaquine in serum by high-performance liquid chromatography" J. CHROMATOGR., BIOMED. APPL. (1993), 616(1), 155-60, 1993, XP000955186 abstract page 155, column 1, paragraph 1	1-10
Y	NEWTON P. ET AL: "Malaria: New developments in treatment and prevention." ANNUAL REVIEW OF MEDICINE, (1999) 50/(179-192), XP001036946 page 188, paragraph 3	1-10
	-/--	

1

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/IN 00/00081

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	BELL A.: "Recent developments in the chemotherapy of malaria." CURRENT OPINION IN ANTI-INFECTIVE INVESTIGATIONAL DRUGS, (2000) 2/1 (63-70). XP001038054 table 1 figure 6 page 67, column 1, line 11 - line 13	1-10

1

Form PCT/ISA210 (continuation of second sheet) (July 1992)

フロントページの続き

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NO,NZ,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,S,I,SK,SL,TJ,TM,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VN,YU,ZA,ZW

- (71)出願人 596020691
カウンスィル オブ サイエンティフィック アンド インダストリアル リサーチ
COUNCIL OF SCIENTIFIC & INDUSTRIAL RESEARCH
インド国 110 001 ニューデリー ラフィ マルグ (番地なし)
- (74)代理人 100062144
弁理士 青山 葆
- (74)代理人 100086405
弁理士 河宮 治
- (74)代理人 100081422
弁理士 田中 光雄
- (72)発明者 フランシス・ジョゼフ・ピント
インド400 012マハラシュトラ、ムンバイ、パレル、ドクター・アンベドカー・ロード、セ
ンターポイント100番、ニコラス・ピラマル・インディア・リミテッド
- (72)発明者 スワティ・アジャイ・ピラマル
インド400 012マハラシュトラ、ムンバイ、パレル、ドクター・アンベドカー・ロード、セ
ンターポイント100番、ニコラス・ピラマル・インディア・リミテッド
- (72)発明者 ラム・プラタップ
インド226 001ウッター・プラデシュ、ラックナウ、ポスト・ボックス173、チャッター
・マンジル、セントラル・ドラッグ・リサーチ・インスティテュート
- (72)発明者 アミヤ・ブラサド・バドゥリ
インド226 001ウッター・プラデシュ、ラックナウ、ポスト・ボックス173、チャッター
・マンジル、セントラル・ドラッグ・リサーチ・インスティテュート
- (72)発明者 ハラシュ・パティ・タブリヤル
インド226 001ウッター・プラデシュ、ラックナウ、ポスト・ボックス173、チャッター
・マンジル、セントラル・ドラッグ・リサーチ・インスティテュート
- (72)発明者 スニル・クマー・プリ
インド226 001ウッター・プラデシュ、ラックナウ、ポスト・ボックス173、チャッター
・マンジル、セントラル・ドラッグ・リサーチ・インスティテュート
- (72)発明者 グル・ブラサド・ドゥッタ
インド226 001ウッター・プラデシュ、ラックナウ、ポスト・ボックス173、チャッター
・マンジル、セントラル・ドラッグ・リサーチ・インスティテュート
- (72)発明者 アニル・クマー・ドウィベディ
インド226 001ウッター・プラデシュ、ラックナウ、ポスト・ボックス173、チャッター
・マンジル、セントラル・ドラッグ・リサーチ・インスティテュート
- (72)発明者 サトヤワン・シン
インド226 001ウッター・プラデシュ、ラックナウ、ポスト・ボックス173、チャッター
・マンジル、セントラル・ドラッグ・リサーチ・インスティテュート
- (72)発明者 プラティマ・スリバスタバ
インド226 001ウッター・プラデシュ、ラックナウ、ポスト・ボックス173、チャッター
・マンジル、セントラル・ドラッグ・リサーチ・インスティテュート
- (72)発明者 ビカシュ・チャンドラ・パンデイ
インド226 001ウッター・プラデシュ、ラックナウ、ポスト・ボックス173、チャッター

- ・マンジル、セントラル・ドラッグ・リサーチ・インスティテュート
- (72)発明者 スドヒル・スリバスタバ
インド 2 2 6 0 0 1 ウッター・プラデシュ、ラックナウ、ポスト・ボックス 1 7 3、チャッター
・マンジル、セントラル・ドラッグ・リサーチ・インスティテュート
- (72)発明者 シオ・クマー・シン
インド 2 2 6 0 0 1 ウッター・プラデシュ、ラックナウ、ポスト・ボックス 1 7 3、チャッター
・マンジル、セントラル・ドラッグ・リサーチ・インスティテュート
- (72)発明者 ラム・チャンドラ・グプタ
インド 2 2 6 0 0 1 ウッター・プラデシュ、ラックナウ、ポスト・ボックス 1 7 3、チャッター
・マンジル、セントラル・ドラッグ・リサーチ・インスティテュート
- (72)発明者 ジャグディシュワル・サハイ・スリバスタバ
インド 2 2 6 0 0 1 ウッター・プラデシュ、ラックナウ、ポスト・ボックス 1 7 3、チャッター
・マンジル、セントラル・ドラッグ・リサーチ・インスティテュート
- (72)発明者 オムカー・ブラサド・アスタナ
インド 2 2 6 0 0 1 ウッター・プラデシュ、ラックナウ、ポスト・ボックス 1 7 3、チャッター
・マンジル、セントラル・ドラッグ・リサーチ・インスティテュート
- F ターム(参考) 4C086 AA01 AA02 BC28 GA02 GA07 MA02 MA04 NA05 ZB38

- (54)【発明の名称】クロロキンおよび 3 - (1 - ((4 - ((6 - メトキシ - 8 - キノリニル) アミノ) ペンチル) アミノ) - エチリデン) - ジヒドロ - 2 (3 H) フラノン を含有するマラリア治療に使用される組み合わせキット