

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 372 148**

51 Int. Cl.:
A61K 31/357 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **09721879 .6**
96 Fecha de presentación: **05.02.2009**
97 Número de publicación de la solicitud: **2252286**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **24.11.2010**

54 Título: **ASOCIACIÓN ENTRE UNA SAL DE BIS-TIAZOLIO O UNO DE SUS PRECURSORES Y ARTEMISININA O UNO DE SUS DERIVADOS PARA EL TRATAMIENTO DEL PALUDISMO SEVERO.**

30 Prioridad:
06.02.2008 FR 0800618

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.01.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.01.2012

73 Titular/es:
SANOFI
174, Avenue de France
75013 Paris, FR;
Centre National de la Recherche Scientifique
(CNRS) y
University of Montpellier II

72 Inventor/es:
FRAISSE, Laurent;
VIAL, Henri y
WEIN, Sharon Aurore

74 Agente: **de Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 372 148 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Asociación entre una sal de bis-tiazolio o uno de sus precursores y artemisinina o uno de sus derivados para el tratamiento del paludismo severo

5 La presente invención se refiere a una nueva asociación de principios activos antipalúdicos, a saber una sal de bis-tiazolio o uno de sus precursores y artemisinina o sus derivados, así como a una composición farmacéutica que comprende tal asociación, útil para el tratamiento y/o la prevención del paludismo severo.

El paludismo es una de las primeras causas infecciosas de mortalidad en el mundo y afecta anualmente a más de 500 millones de personas, de las cuales 1,5 a 3 millones mueren cada año. Esta epidemia afecta principalmente al África subsahariana, Sudeste Asiático y América Latina.

10 Cuatro tipos de parásitos del género *Plasmodium* (*P. falciparum*, *P. malariae*, *P. vivax* y *P. ovale*), vehículos para los mosquitos Anofeles, propagan el paludismo. El *Plasmodium falciparum*, ampliamente extendido en África, es el parásito más virulento entre ellos y es responsable de la mayor parte las formas mortales de la enfermedad.

15 La fuerte recrudescencia de la enfermedad observada desde hace algunos años se debe a varios factores, entre los que se encuentran las resistencia de numerosas cepas de *Plasmodium falciparum* a los medicamentos utilizados actualmente, tales como la cloroquina, mefloquina, amodiaquina o también los antifólicos y antifolínicos tales como pirimetamina y la sulfadoxina.

20 Muchos individuos que padecen paludismo presentan una infección aguda, con pocos signos físicos reveladores aparte de una anemia leve y un aumento de volumen del bazo (esplenomegalia). Los síntomas dependen de la variedad de paludismo. Sin embargo, los caracteres clínicos generales son : malestar, hipertermia (fiebre), cefalea, trastornos digestivos tales como náuseas, vómitos y/o dolores abdominales, diarrea, astenia, dolores de los músculos, artralgias (dolores de las articulaciones) e ictericia, particularmente.

25 El tratamiento se efectúa en general por administración de cloroquina (o hidrocloreuro básico de quinina en caso de resistencia a la cloroquina) hasta obtener una mejora y la desaparición de los parásitos en la sangre (entre 3 y 5 días habitualmente). El paciente toma generalmente a continuación un medicamento único constituido por 1,5 gramos de sulfadoxina y 75 mg de pirimetamina.

Son igualmente utilizados otros tratamientos a base de anti-fólicos y de anti-folínicos o también a base de malarona.

30 El paludismo severo a *Plasmodium falciparum* es un paludismo cerebral que asocia una elevación importante de la temperatura (40°C) y un coma de mal pronóstico a pesar del tratamiento y para el que la mortalidad se eleva a veces al 20 % en los adultos y 15 % en los niños. La aparición de un paludismo severo es o progresivo o brutal. Aparece después de convulsiones instantáneas y pasajeras de uno o varios músculos, seguidas de descontracciones. Se localizan o generalizadas en el conjunto del cuerpo. Esta variedad de paludismo se acompaña de un nistagmus (temblor de los ojos en el plano horizontal de forma incesante), en ocasiones de una rigidez del cuello y de una perturbación de los reflejos. El paludismo severo también se puede acompañar de hemorragias de la retina, de hipoglucemia, de edemas pulmonares, lesión de riñones, anemia y/o hematemesis (rechazo de sangre procedente de órganos lesionados y que es deglutida, a continuación reaparece en forma de un hemorragia acompañando el vómito).

En el caso de *Plasmodium falciparum* que causa un paludismo complicado o paludismo cerebral así como las otras manifestaciones severas, se trata de una urgencia médica cuando el 1% de los hematíes (glóbulos rojos) o más está parasitado en un sujeto que aún no se ha inmunizado contra esta enfermedad.

40 El tratamiento en el caso del paludismo severo tiene como prioridad hacer bajar de manera masiva y rápida (en las 24 a 48 horas después de asumir la responsabilidad) la parasitemia para apartarse del pronóstico letal. Una vez que se ha matizado la parasitemia y se ha confirmado el pronóstico vital, se puede administrar un tratamiento antipalúdico más clásico, tal como cloroquina o hidrocloreuro básico de quinina, por ejemplo.

45 El tratamiento del paludismo severo es difícilmente administrable por vía oral o rectal, padeciendo los pacientes a menudo vómitos acompañados de diarreas importantes.

Aislada en 1972 de la planta *Artemisia annua* (qinghaosu), utilizada desde hace siglos en China, la artemisinina presenta una potente actividad antipalúdica. También se comercializan derivados con propiedades farmacológicas mejoradas, tales como el arteméter, el arteéter y el artesunato.

50 La artemisinina y sus derivados, en particular el artesunato, forman parte hoy en día de los principios activos más eficaces contra *Plasmodium falciparum*. Sin embargo, estos compuestos conducen difícilmente a curaciones completas y se han observado numerosas recrudescencias. La utilización de artemisinina o de sus derivados en monoterapia podría por tanto ser un factor causal de selección de cepas parasitarias resistentes.

La comunidad científica preconiza ahora la utilización de asociaciones de principios activos, y en particular de asociaciones de la artemisinina o de sus derivados con otros principios activos antipalúdicos. Estas politerapias,

llamadas ACT (Artemisinin-based Combination Therapies), están recomendadas desde el año 2002 por la Organización Mundial de la Salud (OMS). Ofrecen múltiples ventajas: mejora de la eficacia terapéutica sobre las cepas resistentes, protección mutua de los dos principios activos contra la aparición de resistencia, reducción de la transmisión de la enfermedad y de la propagación de las resistencias.

5 Se conocen varias asociaciones de este tipo.

Ha sido propuesta, por ejemplo, la asociación entre el arteméter y la lumefantrina, comercializada con la denominación Coartem[®], así como la asociación entre el artesunato y la amodiaquina (Arsucam[®]).

La asociación de la ferroquina con un derivado de artemisinina se describe en el documento WO 2006/111647.

10 Sin embargo, el efecto benéfico de las politerapias ACT no es ni evidente ni previsible. Por ejemplo, en la publicación de C. Snyder et al., *Experimental Parasitology* 115 (2007), 296-300, se expone que la asociación de la piperquina con el compuesto OZ277 parece más prometedora que la asociación de la piperquina con un derivado de artemisinina tal como arteméter.

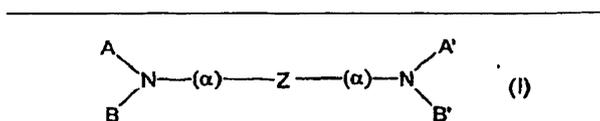
15 Igualmente, la asociación entre la cloroquina y el artesunato no alcanza niveles de eficacia satisfactorios (*Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 2003, 69(1), 19-25 y *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 2003, 97, 429-433) y puede conducir a la selección de cepas resistentes, particularmente a la cloroquina.

Así, incluso si la estrategia ACT es recomendada por la OMS, la búsqueda de nuevas asociaciones de principios activos antipalúdicos no es por lo tanto evidente y se debe perseguir.

20 La presente invención se refiere a una asociación entre una sal de bis-tiazolio, compuesto de fórmula (VI) o una de sus sales precursoras tal como se definen anteriormente y la artemisina o uno de sus derivados. Entre los derivados de artemisinina útiles en la presente invención se pueden citar por ejemplo artesunato, artemeter, arteeter, hidroartemisinina o dihidroartemisinina.

Tal asociación muestra una sinergia interesante y no previsible y, por consiguiente, es útil para la prevención y/o el tratamiento del paludismo severo.

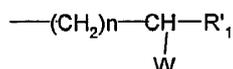
25 Los compuestos de fórmula (VI), así como sus precursores en el sentido de la presente invención, se describen en la patente publicada con el número EP 1 196 371. Los precursores de las sales de bis-tiazolio de fórmula (VI) en el sentido de la presente invención responden a las fórmulas (I), (II), (III), (IV) y (V) de EP 1 196 371. Esta patente describe en efecto precursores de fármacos con efecto anti-palúdico, caracterizados por que se trata de productos capaces de generar sales de bis-amonio cuaternario y que responden a la fórmula general (I) :



30 en la que

- A y A' son idénticos o diferentes entre sí y representan :

. bien, respectivamente, un grupo A₁ y A'₁ de fórmula :



35 donde n es un número entero de 2 a 4 ; R'₁ representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo de C1 a C5, opcionalmente sustituido con un radical arilo (particularmente un radical fenilo), un hidroxilo, un alcoxi, en el que el radical alquilo comprende de 1 a 5 átomos de carbono, o ariloxi (particularmente fenoxi) ;

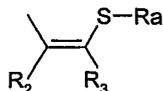
y W representa un átomo de halógeno elegido entre cloro, bromo o iodo, o un grupo nucleófilo como el radical tosilo CH₃-C₆H₄-SO₃, mesitilo CH₃-SO₃, CF₃-SO₃, NO₂-C₆H₄-SO₃,

. bien un grupo A₂ que representa un radical formilo -CHO, o acetilo -CO-CH₃,

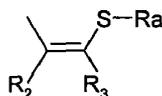
40 - B y B' son idénticos o diferentes entre sí y representan :

bien respectivamente los grupos B₁ y B'₁, si A y A' representan respectivamente A₁ y A'₁, representando B₁ y B'₁ un grupo R₁ que presenta la misma definición que R'₁ anterior, pero no puede ser un átomo de hidrógeno,

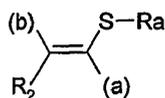
. bien respectivamente los grupos B_2 y B'_2 , si A y A' representan A_2 , B_2 o B'_2 siendo el grupo R_1 tal como se define anteriormente, o un grupo de fórmula :



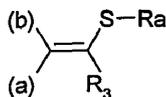
- 5 en el que -Ra representa un grupo RS- o RCO-, donde R es un radical alquilo de C1 a C6, particularmente de C1 a C5, lineal, ramificado o cíclico, en su caso sustituido con uno o varios grupos hidroxilo, alcoxi o ariloxi, o un grupo amino y/o un grupo -COOH o COOM, donde M es un alquilo de C1 a C3 ; un radical fenilo o bencilo, en el que el radical fenilo está en su caso sustituido con al menos un radical alquilo o alcoxi de C1 a C5, estando éstos opcionalmente sustituidos con un grupo amino, o con un heterociclo nitrogenado u oxigenado, un grupo -COOH o -COOM ; o un grupo -CH₂-heterociclo, de 5 o 6 elementos, nitrogenado y/o oxigenado ;
- 10 R_2 representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo de C1 a C5, o un grupo -CH₂-COO-alquilo(C1 a C5);
y R_3 representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo o alquenilo de C1 a C5, en su caso sustituido con -OH, un grupo fosfato, un radical alcoxi, en el que el radical alquilo es de C1 a C3, o ariloxi; o un grupo alquil (o aril)carboniloxi ;
- 15 o también R_2 y R_3 forma juntos un ciclo de 5 o 6 átomos de carbono ; R_2 y R_3 pueden estar unidos para formar un ciclo de 5 a 7 átomos (carbono, oxígeno, azufre)
- α representa :
- . bien un enlace sencillo, cuando A y A' representan A_1 y A'_1 : o cuando A y A' representan A_2 , es decir un grupo -CHO o -COCH₃, y B_2 y B'_2 representan :



- 20 . bien, cuando A y A' representan A_2 y B_2 y B'_2 representan R_1 , un grupo de fórmula :

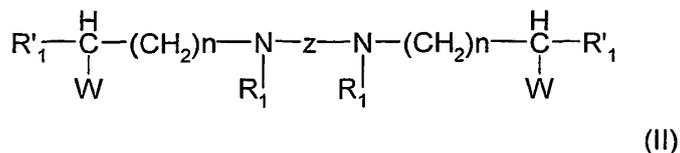


o un grupo de fórmula :



en los que (a) representa un enlace hacia Z y (b) un enlace hacia el átomo de nitrógeno,

- 25 - Z representa un radical alquilo de C6 a C21, particularmente de C12 o C13 a C21, en su caso con inserción de uno o de varios enlaces múltiples, y/o de uno o varios heteroátomos O y/o S, y/o de uno o de varios ciclos aromáticos, y las sales farmacéuticamente aceptables de estos compuestos, con la condición de que R'_1 no represente H o un radical alquilo de C1 o C2, cuando $n = 3$ o 4 , R_1 representa un radical alquilo de C1 a C4 y Z representa un radical alquilo de C6 a C10.
- 30 El documento EP 1 196 371 describe igualmente un subgrupo de compuestos precursores tales como los anteriormente descritos que responden a la fórmula general (II) :



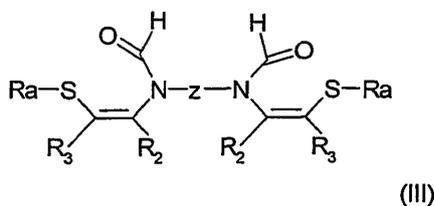
en la que R₁, R'₁, W, n y Z son tal como se definen anteriormente.

El documento EP 1 196 371 describe también otro subgrupo de compuestos precursores, constituido por los precursores tales como se han descrito anteriormente, para los que Z representa un radical alquilo de C13 a C21.

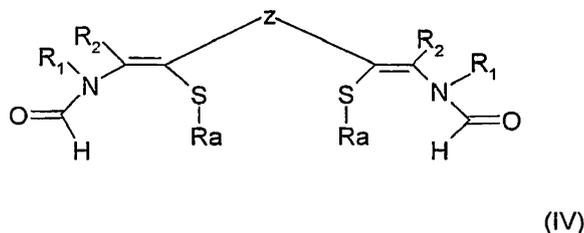
- 5 El documento EP 1 196 371 describe igualmente un subgrupo de compuestos precursores, constituido por los precursores tal como se describen en el subgrupo anterior, para los que Z representa un grupo -(CH₂)₁₆ -.

El documento EP 1 196 371 describe en particular los precursores elegidos entre dihidrocloruro de N, N'-dimetil-N,N'-(5-cloropentil)-1,16-hexadecanodiamina, o dihidrocloruro de N,N'-dimetil-N,N'-(4-cloropentil)-1,16-hexadecanodiamina.

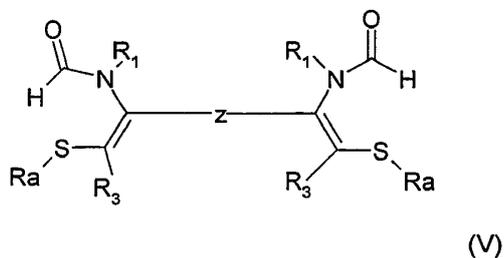
- 10 El documento EP 1 196 371 describe otro grupo de precursores, que responden a la fórmula general (III) :



o a la fórmula general (IV) :



o a la fórmula general (V) :



- 15 en la que Ra, R₁, R₂, R₃ y Z son tal como se definen anteriormente.
- El documento EP 1 196 371 describe en particular compuestos precursores de fórmula (III), (IV) y (V) tal como se describen anteriormente elegidos entre:

-N,N'-diformil-N,N'-di[1-metil-2-S-tiobenzoil-4-metoxi-1-enil]-1,12-diaminododecano (TE4c),

- 20 -N,N'-diformil-N,N'-di[1-metil-2-S-(p-dietilaminometilfenil-carboxi)tio-4-metoxibut-1-enil]-1,12-diaminododecano (TE4f),

-N,N'-diformil-N,N'-di[1-metil-2-S-(p-morfolino-metilfenil-carboxi)-tio-4-metoxibut-1-enil]-1,12-diaminododecano (TE4g),

-N,N'-diformil-N,N'-di[1-metil-2-S-tiobenzoil-4-metoxibut-1-enil]-1,16- diamino hexadecano (TE8),

-N,N'-diformil-N,N'-di[1(2-oxo-4,5-dihidro-1,3-oxatian-4-iliden)etil]1,12-diaminododecano (TE3) ;

5 o también entre :

-N,N'-diformil-N,N'-di[1-metil-2-tetrahidrofurfuril-metilditio-4-hidroxi-but-1-enil]-1,12-diaminododecano (TS3a),

-N,N'-diformil-N,N'-di[1-metil-2-propil-ditio-4-hidroxi-but-1-enil]-1,12-diaminododecano (TS3b),

-N,N'-diformil-N,N'-di[1-metil-2-bencil-ditio-4-hidroxi-but-1-enil]-1,12 diaminododecano (TS3c),

-N,N'-diformil-N,N'-di[1-metil-2-(2-hidroxi-etil)ditio-4-hidroxi-but-1-enil]-1,12-diaminododecano (TS3d),

10 -N,N'-diformil-N,N'-di[1-metil-2-propilditio-4-metoxibut-1-enil]-1,12-diaminododecano(TS3d), y

-N,N'-diformil-N,N'-di[1-metil-2-propilditio-etenil]-1,12-diaminododecano (TS6b),

o bien ;

- 2,17-(N,N'-diformil-N,N'-dimetil)diamino-3,16-S-tio-p-metoxibenzoil-6,13-dioxaoctadeca-2,16-dieno (TES),

- 2,17-(N,N'-diformil-N,N'-dibencil)amino-3,16-S-tio-p-metoxibenzoil-6,13-dioxaoctadeca-2,16-dieno (TE10),

15 - 3,18 (N,N'-diformil-N,N'-dimetildiamino-4,17-S-tiobenzoil-eicosa-3,17-diendioato de etilo (TE12),

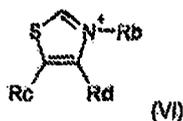
- 3,18-(N,N'-diformil-N,N'-dibencil)diamino-4,17-S-tiobenzoil-eicosa-3,17-diendioato de etilo (TE13),

o por último:

- 2,15-(N,N'-diformil-N,N'-dimetil)diamino-1,16-S-tiobenzoil-hexadeca-1,16-dieno (TE15),

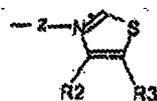
- 2,15-(N,N'-diformil-N,N'-dibencil)diamino-1,16-S-tio-benzoil-hexadeca-1,15-dieno (TE16),

20 El documento EP 1 196 371 describe además derivados ciclados generados a partir de los precursores de sales de tiazolio, que presentan una buena actividad anti-palúdica y que responden a la fórmula general (VI) :



en la que

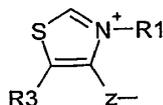
. Rb representa R₁ o T, representando T el grupo de fórmula :



25

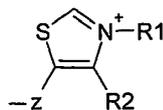
con la condición de que Z no represente un radical alquilo de C₆ a C₈, cuando R_c, R_d, R₂ y R₃ representan un radical metilo, o cuando R_c y R_d por una parte, y R₂ y R₃ por otra, forman juntos ciclos aromáticos de 6 átomos de carbono,

. R_d representa R₂ o P, representando P el grupo de fórmula :



30

. R_c representa R₃ o U, representando el grupo de fórmula



siendo R₁, R₂, R₃ y Z tal como se definen más arriba,

entendiéndose que R_b = T, si R_c = R₃ y R_d = R₂; R_d = P, si R_c = R₃ y R_b = R₁; y R_c = U, si R_b = R₁, y R_d = R₂.

5 Según la presente invención, los compuestos de fórmula (VI) pueden estar en forma de base libre, de sal, de hidrato o de solvato.

En particular, el documento EP 1 196 371 cita entre los derivados ciclados descritos anteriormente, los derivados elegidos entre:

- Dibromuro de 1,12- dodecametilen bis [4-metil-5-(2-hidroxietyl) tiazolio] (T3);
- Dioduro de 1,12-dodecametilen bis[4-metil-5-(2-metoxietyl)tiazolio] (T4);
- 10 -Dioduro de 1,12-dodecametilenbis(4-metiltiazolio) (T6);
- Dioduro de 1,16-hexadecametilenbis[4-metil-5-(2-metoxietyl)tiazolio] (T8);
- Dioduro de 3,10-dioxadodecametilenbis[5-(1,4-dimetil)tiazolio] (T9);
- Dibromuro de 3,10-dioxadodecametilenbis[5-(1-bencil,4-metil)-tiazolio] (T10);
- Dioduro de dodecametilenbis[5-(1-metil-4-etoxicarbonietyl)-tiazolio] (T12);
- 15 -Dibromuro de dodecametilenbis[5-(1-metil-4-etoxicarbonietyl)-tiazolio] (T13);
- Dioduro de dodecametilenbis[4-(1-metil)-tiazolio] (T15);
- Dibromuro de dodecametilenbis[4-(1-bencil)-tiazolio] (T16).

20 El documento EP 1 196 371 describe por último el procedimiento de obtención de las sales de bis-tiazolio y de sus precursores citados anteriormente, particularmente la síntesis de los compuestos de fórmula (VI) tal como T3, T4, T6, T8, T9, T10, T12, T13, T15 y T16. En particular, la síntesis de T3 se describe en la página 18 del documento EP 1 196 371. Igualmente, la actividad antipalúdica del compuesto T3 se describe en la tabla 13, página 28 de este mismo documento.

25 Así, la invención se refiere a una asociación que comprende, como principios activos, una sal de bis-tiazolio, compuesto de fórmula (VI) o uno de sus precursores, tal como se describen anteriormente, y artemisinina o uno de sus derivados.

Según un segundo objeto, la invención se refiere a una asociación entre una sal de bistiazolio, compuesto de fórmula (VI) o uno de sus precursores tal como se describe anteriormente y artesunato.

Según un tercer objeto, la invención se refiere a una asociación entre una sal bis-tiazolio, compuesto de fórmula (VI), elegido entre:

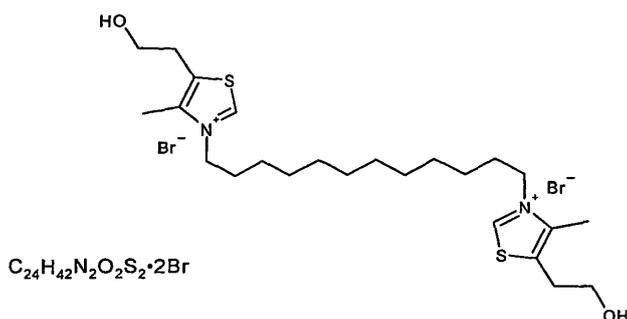
- 30 -Dibromuro de 1,12- dodecametilen bis [4-metil-5-(2-hidroxietyl) tiazolio] (T3);
- Dioduro de 1,12-dodecametilen bis[4-metil-5-(2-metoxietyl)tiazolio] (T4);
- Dioduro de 1,12-dodecametilenbis(4-metiltiazolio) (T6);
- Dioduro de 1, 16-hexadecametilenbis[4-metil-5-(2-metoxietyl)tiazolio] (T8);
- Dioduro de 3,10-dioxadodecametilenbis[5-(1,4-dimetil)tiazolio] (T9);
- 35 -Dibromuro de 3,10-dioxadodecametilenbis[5-(1-bencil,4-metil)-tiazolio] (T10);
- Dioduro de dodecametilenbis[5-(1-metil-4-etoxicarbonietyl)-tiazolio] (T12);
- Dibromuro de dodecametilenbis[5-(1-metil-4-etoxicarbonietyl)-tiazolio] (T13);
- Dioduro de dodecametilenbis[4-(1-metil)-tiazolio] (T15);
- Dibromuro de dodecametilenbis[4-(1-bencil)-tiazolio] (T16);

y artesunato.

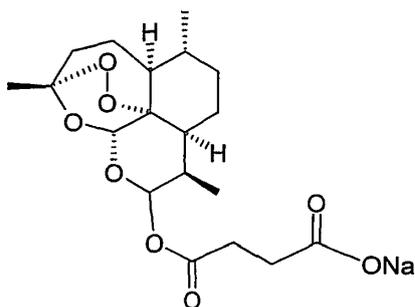
Según un cuarto objeto, la invención se refiere a una asociación entre una sal de bistiazolio de fórmula (VI), dibromuro de 1,12- dodecametilen bis [4-metil-5-(2-hidroxietyl) tiazolio] (T3) y artesunato.

- 5 En estos objetos, cada uno de los principios activos se utiliza a una concentración que refleja su potencia con respecto a curar la infección. En cada una de las asociaciones, las cantidades respectivas de los compuestos son función de estas dosis activas.

El dibromuro de 1,12- dodecametilen bis [4-metil-5-(2-hidroxietyl) tiazolio] (T3) presente en las asociaciones según la invención tiene la estructura que se indica a continuación :



- 10 El artesunato presente en las asociaciones según la invención tiene por fórmula :



La invención tiene también por objeto una composición farmacéutica que comprende como principio activo una asociación entre una sal bis-tiazolio de fórmula (VI) o uno de sus precursores, en particular T3, y la artemisinina o uno de sus derivados, en particular artesunato, tal como se define anteriormente.

- 15 Tal composición farmacéutica contiene dosis terapéuticamente eficaces de una sal de bis-tiazolio, compuesto de fórmula (VI) o uno de sus precursores, y de artemisinina o de sus derivados, así como al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. Dichos excipientes se eligen según la forma farmacéutica y el modo de administración deseado, entre los excipientes habituales que son conocidos por los expertos en la técnica. Los intervalos de proporciones de cada uno de los compuestos se definen en función de sus dosis que ejercen una actividad antimalárica en monoterapia y que reflejan su potencia respectiva para curar la infección.
- 20

- Las formas unitarias de administración apropiadas comprenden las formas por vía oral, tales como comprimidos, cápsulas blandas o duras, polvos, gránulos y soluciones o suspensiones orales, las formas de administración sublingual, bucal, intratraqueal, intraocular, intranasal, por inhalación, las formas de administración tópica, transdérmica, subcutánea, intramuscular o intravenosa (bolus o perfusión), las formas de administración rectal y los implantes. Para la aplicación tópica, se pueden utilizar los compuestos según la invención en cremas, geles, pomadas o lociones.
- 25

Las vías de administración contempladas son las vías oral, rectal y parenteral, en particular la vía muscular, intrarrectal e intravenosa, y particularmente la perfusión.

- 30 Para una administración parenteral, se utilizan suspensiones acuosas, disoluciones salinas isotónicas o disoluciones estériles e inyectables que contienen agentes de dispersión y/o humectantes farmacológicamente compatibles, por ejemplo propilenglicol o butilenglicol. Las suspensiones pueden contener igualmente, según se necesite, adyuvantes anti-oxidantes, o los principios activos según la invención pueden estar diluidos en disoluciones apropiadas tales como glucosa o NaCl para ser perfundidas posteriormente.

ES 2 372 148 T3

Por vía parenteral, y en particular en perfusión, las dosis diarias preferidas de cada uno de los dos principios activos de la asociación según la invención son como se indica más arriba :

-sal de bis-tiazolio de fórmula (VI), en particular T3 : entre 0,01 y 3 mg/kg;

-artemisinina o uno de sus derivados, en particular artesunato : entre 1 y 5 mg/kg

- 5 Puede haber casos particulares en los que sean apropiadas dosificaciones más altas o más bajas ; tales dosificaciones no salen del marco de la invención. Según la práctica habitual, la dosificación apropiada para cada paciente es determinada por el médico según el modo de administración, el peso y la respuesta de dicho paciente.

10 La asociación según la invención está destinada a ser administrada durante 1 a 4 días consecutivos, en una o varias tomas diarias de cada uno de los dos principios activos, de preferencia 1 a 3 tomas (orales o rectales) o bolus por día. Este tiempo de tratamiento limitado de preferencia de 4 días o menos es particularmente ventajoso para hacer disminuir de manera masiva y rápida la parasitemia y permite al paciente que una vez alejado su pronóstico letal ser tratado a continuación contra el paludismo propiamente dicho. Este tratamiento subsiguiente puede efectuarse mediante una monoterapia con derivados de artemisinina, con cualquier otro tratamiento conocido del paludismo, aunque igualmente con una administración de la asociación según la invención.

15 Un ejemplo de dosificación y de modo de administración puede ser de 2,4 mg/kg/día de artesunato y 1 mg/kg/día de T3 durante las primeras 24 horas después de hacerse cargo del paciente (J1) que presenta un paludismo severo, después de 1,2 mg/kg/día de artesunato y 0,8 mg/kg/día de T3 durante las 48 horas siguientes (J2 y J3), siendo administrados el artesunato y el T3 por perfusión, en una bolsa de perfusión única el D1 y en bolsas de perfusión separadas los días D2 y D3.

20 La administración de cada uno de los dos principios activos puede efectuarse de forma simultánea, o bien separada o escalonada en el tiempo (administración secuencial).

Cuando la administración se efectúa de forma simultánea, los dos principios activos pueden reunirse en el seno de una forma farmacéutica única (combinación fija), tal como en un comprimido o una cápsula blanda adaptadas a la administración oral, o en una misma bolsa de perfusión, o una formulación adaptada a la vía intrarrectal.

25 Los dos principios activos de la asociación según la invención pueden igualmente, sea su administración simultánea o no, estar presente en formas farmacéuticas distintas. A este efecto, las asociaciones según la invención se pueden presentar en forma de kit que comprende, por una parte, el compuesto de fórmula (VI) o uno de sus precursores, en particular T3 o una sal, hidrato o solvato, y, por otra, artemisinina o uno de sus derivados, en particular artesunato, estando dicho compuesto de fórmula (VI) tal como T3 y el artesunato en compartimentos distintos y estando
30 destinados a ser administrados de forma simultánea, separada o escalonada en el tiempo (administración secuencial).

Como ejemplo, una forma unitaria de administración de T3 en forma de comprimido puede comprender las siguientes composiciones :

T3	6 mg
Manitol	224 mg
Croscarmelosa sódica	6 mg
Almidón de maíz	15 mg
Hidroxipropil-metilcelulosa	2 mg
Estearato de magnesio	3 mg

35 Igualmente, a título de ejemplo, una forma unitaria de administración de artesunato en forma de comprimido puede comprender 50 o 100 mg de artesunato y excipientes usuales, por ejemplo lactosa, croscarmelosa, sílice coloidal anhidra, celulosa microcristalina y estearato de magnesio.

40 Igualmente, a título de ejemplo, una forma unitaria de administración que comprende una combinación de artesunato y de T3 puede comprender 1,5 mg de T3 y 50 mg de artesunato, así como excipientes habituales tales como los citados anteriormente, siendo alcanzada la dosis diaria para un adulto en 4 tomas de un comprimido o en una toma de 4 comprimidos.

Se utilizan las mismas dosificaciones de T3, de artesunato o de combinación T3 y artesunato para las formas unitarias de administración por vía rectal, con los excipientes conocidos del experto en la materia.

Para un modo de administración por inyección parenteral, una forma unitaria de administración de T3 pueden comprender 1 mg de T3 en una ampolla, por ejemplo, así como excipientes habituales bien conocidos del experto en la materia tales como glicerol y un tampón fosfato, estando prevista la ampolla para 10 kg de peso corporal.

5 Igualmente, a título de ejemplo, una forma unitaria de administración de artesunato y de T3 en una ampolla puede comprender 24 mg de artesunato y 1 mg de T3, así como excipientes habituales tales como los citados anteriormente, siendo administrada la ampolla a razón de una ampolla por 10 kg de peso corporal.

10 La presente invención tiene igualmente por objeto la asociación de una dosis terapéutica de al menos una sal de tiazolio, compuesto de fórmula (VI) o uno de sus precursores, en particular T3, y de una dosis terapéutica eficaz de artemisinina o de uno de sus derivados, en particular artesunato, siendo administradas dichas dosis de forma simultánea o bien secuencial a dicho paciente, como se ha descrito anteriormente, para la utilización en el tratamiento y/o la prevención del paludismo severo.

15 La invención tiene también por objeto una utilización de una asociación que comprende como principios activos una sal de bis-tiazolio, compuesto de fórmula (VI) o uno de sus precursores, tales como se describen anteriormente y artemisinina o uno de sus derivados, en particular artesunato, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento o a la prevención del paludismo severo.

La invención tiene por último por objeto

20 -un kit para la utilización en el tratamiento o la prevención del paludismo severo que comprende, por una parte, al menos una sal de bis-tiazolio, compuesto de fórmula (VI) o uno de sus precursores, y, por otra parte, al menos artemisinina o uno de sus derivados, en particular artesunato, estando dicho compuesto de fórmula (VI) / precursor y artemisinina / derivado en compartimentos o bolsas de perfusión distintas y estando destinadas a ser administradas de forma simultánea o secuencial, y

-un kit tal como se define anteriormente, caracterizado por que comprende, por una parte, al menos dibromuro de 1,12- dodecametilen bis [4-metil-5-(2-hidroxietyl) tiazolio], y, por otra, al menos artesunato.

25 La asociación según la invención ha realizado ensayos farmacológicos y bioquímicos *in vivo* en el ratón infectado por un plasmodium de tipo *Plasmodium falciparum* (cepa *Plasmodium vinckei petteri*), que permite poner en evidencia su eficacia y el efecto sinérgico que procura, para el tratamiento del paludismo severo.

Medida *in vivo* de la actividad anti-paludismo en el ratón infectado por *Plasmodium vinckei petteri*, de la asociación de dibromuro de 1,12- dodecametilen bis [4-metil-5-(2-hidroxietyl) tiazolio] (T3) con artesunato

Definiciones de los términos utilizados en este ensayo :

30 -ED₅₀ = Dosis en mg/kg/día que entraña una disminución del 50% de la parasitemia, observada en los ratones infectados,

-ED₉₀ = Dosis en mg/kg/día que entraña una disminución del 90% de la parasitemia, observada en los ratones infectados,

-ip = administración intra-peritoneal,

35 -iv = administración intra-venosa,

-ir = administración intra-rectal.

1. Descripción del ensayo *in vivo* utilizado

-Infección de los ratones

40 El día 0 (D0), se inocula a ratones hembra de tipo « Swiss » (OF1, 22-26g), (Charles River Laboratories France, 59 rue de la Paix, 76410 Saint-Aubin-les-Elbeuf), por vía iv en la vena caudal, 10⁸ eritrocitos parasitados suspendidos en 200 µl de NaCl (0,9%). Los parásitos utilizados son de tipo *Plasmodium vinckei petteri* (cepa 279 BY, proporcionada por el Dr. I Landau, Paris, Francia).

Los ratones previamente se aclimatan durante dos semanas. Se alimentan y dan de beber *ad libitum*.

45 La inyección de 10⁸ eritrocitos parasitados conduce, el día 1 (D1) a un nivel de parasitemia comprendido entre 5% y 10% (7,2% ± 0,2%). La cepa *Plasmodium vinckei petteri* se mantiene por infección semanal en el ratón con 10⁷ a 10⁸ eritrocitos parasitados suspendidos en un tampón fosfato salino (0,9%)(infección por vía intra-peritoneal).

- Preparación de las disoluciones de T3 y de artesunato

Los productos se disuelven en un tampón fosfato 0,3M (pH = 8,1). La concentración final de la disolución de T3 está comprendida entre 40 y 200 mg/l según la dosis. La concentración final de la disolución de artesunato está comprendida entre 100 y 500 mg/l según la dosis.

- 5 Los productos se administran por vía ip. El volumen de administración es del orden de 100µl, pero depende del peso del ratón.

- Tratamientos

- 10 Los ratones se tratan una vez por día durante 4 días los días D1, D2, D3 y D4 (Peters, W., J. H. Portus, y B. L. Robinson. 1975. The chemotherapy of rodent malaria. XXII. The value of drug-resistant strains of *P. berghei* in screening for blood schizonticidal activity. *Ann. Trop. Med. Parasitol.* 69:155-171 ; y: Ancelin ML, Calas M., Bonhoure A., Herbute S. y Vial H., In vivo antimalarial activity of mono and bis quaternary ammonium salts interfering with Plasmodium phospholipid metabolism. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2003, 47, 2598-2605). Se utilizan cuatro ratones por dosis.

Se administra al animal, por vía ip, según el caso, T3, artesunato o la mezcla de dos principios activos solubilizados.

15 Medida de la parasitemia

- El 5^o día, se extraen algunas gotas de sangre de la cola del ratón para determinar la parasitemia por FACS (Distribuidor Celular Activado por Fluorescencia, del inglés Fluorescence-activated cell sorter) y se realiza un frotis sanguíneo. La parasitemia se determina en primer lugar por FACS sobre 20000 células. Los glóbulos rojos extraídos para el FACS se fijan al glutaraldehído, después se marcan con un fluorocromo (YOYO1®) que marca el ADN y por ello únicamente las células parasitadas (Barkan, D., Ginsburg, H., and Golenser, J. 2000. Optimisation of flow cytometric measurement of parasitemia in plasmodium-infected mice. *Int. J. Parasitol.* 30: 649-653). Las parasitemias inferiores al 15% se recuentan a continuación sobre frotis. Los frotis se fijan en metanol, después se colorean con Giemsa. Se cuentan al microscopio el número de células sanguíneas parasitadas. La parasitemia se expresa en porcentaje de eritrocitos infectados presentes en la extracción sobre una muestra de 2000 células. Las ED₅₀ y ED₉₀ se determinan el D5. La parasitemia se determina del 1^{er} al 10^o día de tratamiento, después el 15^o, 22^o y 47^o día.

- 30 Los ratones para los que el frotis el D5 no ha revelado ninguna traza de parásitos serán controlados de nuevo durante al menos 1 mes después de la finalización del tratamiento, para detectar una posible recrudescencia de los parásitos. La dosis curativa es la dosis de producto que asegura que supervivencia del conjunto del lote de animales tratado después de un mes

Determinación de las ED₅₀

El 0% de inhibición corresponde a la media de las parasitemias observadas en los ratones infectados no tratados. El 100% de inhibición corresponde a una parasitemia muy débil o nula, inferior a 0,01%. Las ED₅₀ se determinan por interpolación lineal de la curva dosis respuesta representada en logaritmo de concentraciones.

35 2. Medida de la actividad anti-palúdica de T3 y de artesunato sobre una cepa de parásito *Plasmodium vinckei petteri* in vivo

- 40 Para permitir poner en evidencia un efecto sinérgico entre los dos compuestos es importante conocer su actividad cuando se administran solos, para asociarlos a dosis próximas a su ED50. El caso de su administración por vía parenteral corresponde a la situación clínica del paludismo severo. En este caso es importante hacer descender rápidamente la parasitemia durante los primeros días del tratamiento. A las dosis ensayadas el artesunato administrado solo no hace descender la parasitemia el primer día así como los días siguientes (figura 1). T3 hace descender eficazmente la parasitemia después de 4 días de tratamiento a la dosis de 1mg/kg/d pero no impide una subida de la parasitemia después del primer día de tratamiento (figura 2).

Las ED₅₀ obtenidas se presentan en la tabla I a continuación :

45

50

TABLA I

	ED ₅₀ (mg/kg/día)
T3	0,55
artesanato	>2,5

Cuanto más baja es la ED₅₀, mejor es la actividad. Así, T3 solo muestra una mejor actividad sobre la parasitemia (0,55 mg/kg/día) que el artesunato solo (>2,5 mg/kg/día). Además, T3 solo, a una dosis de 0,5 mg/kg/día, permite una curación total después de un mes (resultados no mostrado), mientras que el artesunato solo, a una dosis de 2,5 mg/kg/día no lo permite.

3. Medida de la actividad anti-palúdica de la asociación T3/ artesunato sobre una cepa de parásito *Plasmodium vinckei petteri* in vivo

Para este estudio en asociación, se ha elegido la dosis de 2,5 mg/kg/día de artesunato (ligeramente inferior pero más próxima a la ED 50), siendo la dosis de 0,5 mg/kg/d totalmente inactiva sobre la parasitemia a 4 días. T3 se ha evaluado en asociación a una dosis inferior, próxima y superior a la ED₅₀, ya sea 0,2, 0,5 y 1 mg/kg/d

De forma sorprendente, como se indica en las figuras 3, 4 y 5 la asociación que comprende T3 (a todas las dosis anteriormente mencionadas) con artesunato presente a una dosis de 2,5 mg/kg/día, permite disminuir significativamente el nivel de parasitemia, por comparación con la administración separada de T3 solo o de artesunato solo. Particularmente, es importante constatar que 24 horas después de la primera administración (día 2) y a cualquier dosis de T3 administrada se observa una disminución de la parasitemia de los ratones mientras que a este tiempo los productos administrados individualmente son inactivos. La tabla II (y las figuras 3,4,5) proporciona la media de las parasitemias reveladas este día 2 (4 animales por dosis). Se debe señalar que existe un efecto estadísticamente sinérgico 24 horas después de la primera administración (día 2) para el T3 a dosis de 0,2, 0,5 y 1 mg/kg en asociación con artesunato a una dosis de 2,5 mg/kg. Este efecto sinérgico muy significativo después del primer día de tratamiento es particularmente importante en el caso del tratamiento del paludismo severo, en el que el clínico busca justamente una reducción masiva y rápida de la parasitemia del paciente para alejar el pronóstico mortal.

Tabla II

Artesunato (mg/kg/d)	T3 (mg/kg/d)	parasitemia D1	parasitemia D2	parasitemia D5
0	0	7,20%	26,90%	muerte
2,5	0	7,00%	32,90%	58,20%
2,5	0,2	8,10%	5,70%	54,90%
2,5	0,5	8,30%	3,40%	15,10%
2,5	1	6,10%	5,10%	10,70%
0	0,2	6,60%	35,00%	55,20%
0	0,5	7,80%	34,00%	56,80%
0	1	7,20%	27,90%	19,40%

A partir de la dosis de T3 de 0,5 mg/kg/día asociada al artesunato 2,5mg/kg/día, la parasitemia se mantiene en su valor inicial antes del tratamiento durante toda la duración del tratamiento mientras que las administraciones individuales de productos no lo permiten (tabla II, figuras 3,4,5).

El compuesto T3 es responsable del efecto mayoritario sobre la cura total de los ratones después de un mes. La co-administración del artesunato a 2,5 mg/kg/día no mejora la dosis curativa obtenida con T3 solo.

La tabla III resume los resultados discutidos anteriormente.

Tabla III

				T3 (mg/kg/d)
		0	0,2	0,5 1
Artesunato (mg/kg/d)	0		reducción del crecimiento parasitario dependiente de la dosis de D3 a D5	reducción del crecimiento parasitario dependiente de la dosis de D3 a D5, dosis curativa
	2,5	reducción del crecimiento parasitario dependiente de la dosis de D3 a D5	reducción de la parasitemia con relación al D0, al D1	reducción de la parasitemia con relación al D0 durante toda la duración del tratamiento

5 Así, cuando los 2 principios activos se administran en combinación, la parasitemia disminuye de forma significativa durante los 4 primeros días de tratamiento. El efecto es claramente superior a dosis comparables, es decir, más bajas que las determinadas para la administración de cada uno de los dos principios activos tomados individualmente.

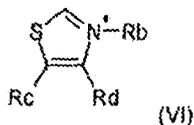
10 Particularmente, cuando T3 se administra en asociación con artesunato, estando presente el artesunato a una dosis de al menos 2,5 mg/kg/día, se observa un efecto benéfico sobre la disminución de la parasitemia. Se comprende por tanto que la asociación de los dos principios activos es particularmente eficaz en una ventana definida por la dosis mínima de uno de los compuestos y la proporción de uno de los compuestos con relación al otro, en el interior de esta ventana.

Los resultados obtenidos *in vivo* en el ratón infectado por *P. vinckei petteri* prueban que la asociación según la invención de artemisinina o uno de sus derivados (en particular artesunato) y de una sal de bis-tiazolio, compuesto de fórmula (VI), en particular T3 es ventajosa para el tratamiento del paludismo severo.

REIVINDICACIONES

1. Asociación, que comprende como principios activos

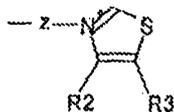
- una sal de bis-tiazolio, compuesto de fórmula (VI) :



en la que

. Rb representa :

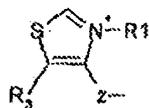
- un grupo R₁ que representa él mismo un átomo de hidrógeno, un radical alquilo de C1 a C5, opcionalmente sustituido con un radical arilo (particularmente un radical fenilo), un hidroxilo, un alcoxi, en el que el radical alquilo comprende de 1 a 5 átomos de carbono, o ariloxi (particularmente fenoxi) ;
- o bien un grupo T, representando T el grupo de fórmula :



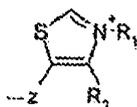
en la que:

- R₂ representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo de C1 a C5, o un grupo -CH₂-COO-alquilo(C1 a C5);
- R₃ representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo o alqueno de C1 a C5, en su caso sustituido con -OH, un grupo fosfato, un radical alcoxi, en el que el radical alquilo es de C1 a C3, o ariloxi; o un grupo alquil (o aril)carboniloxi ;
- o también R₂ y R₃ forman juntos un ciclo de 5 o 6 átomos de carbono ; R₂ y R₃ pueden estar unidos para formar un ciclo o un heterociclo de 5 a 7 eslabones que comprende opcionalmente uno o varios heteroátomos O y/o S.
- Z representa un radical alquilo de C6 a C21, particularmente de C12 o C13 a C21 en su caso con inserción de uno o de varios enlaces múltiples, y/o de uno o varios heteroátomos O y/o S, y/o de uno o de varios ciclos aromáticos, y las sales farmacéuticamente aceptables de estos compuestos, con la condición de que Z no represente un radical alquilo de C6 a C8, cuando Rc, Rd, R₂ y R₃ representan un radical metilo, o cuando Rc y Rd por una parte, y R₂ y R₃ por otra parte, forman juntos ciclos aromáticos de 6 átomos de carbono,

. Rd representa R₂ tal como se ha definido anteriormente o P, representando P el grupo de fórmula :

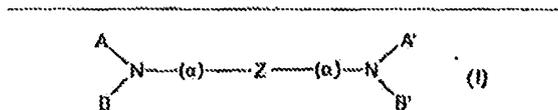


. Rc representa R₃ tal como se ha definido anteriormente o U, representando U el grupo de fórmula :



entendiéndose que Rb = T, si Rc = R₃ y Rd = R₂ ; Rd = P, si Rc = R₃ y Rb = R₁ ; y Rc = U, si Rb = R₁, y Rd = R₂, en forma de base libre, de sal, de hidrato o de solvato,

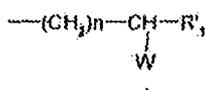
- o uno de sus precursores elegido entre los compuestos de fórmula (I) a (V),
- el compuesto (I) que responde a la fórmula :



en la que

• A y A' son idénticos o diferentes entre sí y representan :

. bien, respectivamente, un grupo A₁ y A'₁ de fórmula :



donde n es un número entero de 2 a 4 ; R'₁ representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo de C1 a C5, opcionalmente sustituido con un radical arilo (particularmente un radical fenilo), un hidroxilo, un alcoxi, en el que el radical alquilo comprende de 1 a 5 átomos de carbono, o ariloxi (particularmente fenoxi) ;

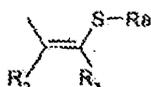
y W representa un átomo de halógeno elegido entre cloro, bromo o iodo, o un grupo nucleófilo como el radical tosilo CH₃-C₆H₄-SO₃, mesitilo CH₃-SO₃, CF₃-SO₃, NO₂-C₆H₄-SO₃,

. bien un grupo A₂ que representa un radical formilo -CHO, o acetilo -CO-CH₃,

- B y B' son idénticos o diferentes entre sí y representan :

. bien respectivamente los grupos B₁ y B'₁, si A y A' representan respectivamente A₁ y A'₁, representando B₁ y B'₁ un grupo R₁ que presenta la misma definición que R'₁ anterior, pero no puede ser un átomo de hidrógeno.

. bien respectivamente los grupos B₂ y B'₂, si A y A' representan A₂, B₂ o B'₂ siendo el grupo R₁ tal como se define anteriormente, o un grupo de fórmula :



en el que -Ra representa un grupo RS- o RCO-, donde R es un radical alquilo de C1 a C6, particularmente de C1 a C5, lineal, ramificado o cíclico, en su caso sustituido con uno o varios grupos hidroxilo, alcoxi o ariloxi, o un grupo amino y/o un grupo -COOH o COOM, donde M es un alquilo de C1 a C3 ; un radical fenilo o bencilo, en el que el radical fenilo está en su caso sustituido con al menos un radical alquilo o alcoxi de C1 a C5, estando éstos opcionalmente sustituidos con un grupo amino, o con un heterociclo nitrogenado u oxigenado, un grupo -COOH o -COOM ; o un grupo -CH₂-heterociclo, de 5 o 6 elementos, nitrogenado y/o oxigenado ;

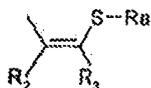
R₂ representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo de C1 a C5, o un grupo -CH₂-COO-alquilo(C1 a C5);

y R₃ representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo o alqueno de C1 a C5, en su caso sustituido con -OH, un grupo fosfato, un radical alcoxi, en el que el radical alquilo es de C1 a C3, o ariloxi; o un grupo alquil (o aril)carboniloxi ;

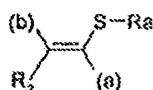
o también R₂ y R₃ forma juntos un ciclo de 5 o 6 átomos de carbono ; R₂ y R₃ pueden estar unidos para formar un ciclo de 5 a 7 átomos (carbono, oxígeno, azufre)

- o representa ;

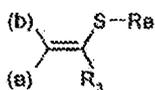
. bien un enlace sencillo, cuando A y A' representan A₁ y A'₁ ; o cuando A y A' representan A₂, es decir un grupo -CHO o -COCH₃, y B₂ y B'₂ representan :



. bien, cuando A y A' representan A₂ y B₂ y B'₂ representan R₁, un grupo de fórmula :



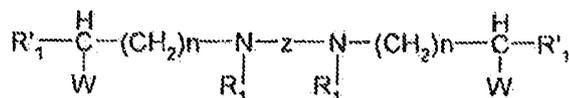
o un grupo de fórmula :



en los que (a) representa un enlace hacia Z y (b) un enlace hacia el átomo de nitrógeno,

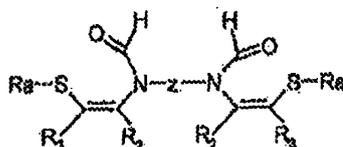
- Z representa un radical alquilo de C6 a C21, particularmente de C12 o C13 a C21, en su caso con inserción de uno o de varios enlaces múltiples, y/o de uno o varios heteroátomos O y/o S, y/o de uno o de varios ciclos aromáticos, y las sales farmacéuticamente aceptables de estos compuestos, con la condición de que R'1 no represente H o un radical alquilo de C1 o C2, cuando n = 3 o 4, R1 representa un radical alquilo de C1 a C4 y Z representa un radical alquilo de C6 a C10.

■ el compuesto (II) que responde a la fórmula:



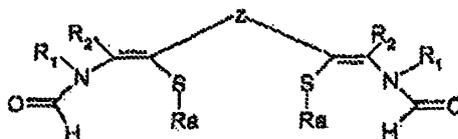
(II) ;

■ el compuesto (III) que responde a la fórmula :



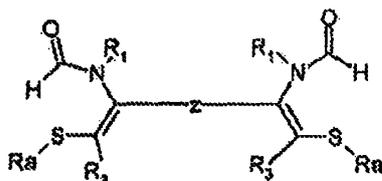
(III) ;

■ el compuesto (IV) que responde a la fórmula:



(IV) ;

■ el compuesto (V) que responde a la fórmula :



(V)

en las que Ra, R1, R'1, R2, R3, W, n y Z son tal como se definen anteriormente,

y

■ artemisinina o uno de sus derivados elegidos entre artesunato, artemeter, arteeter, hidroartemisinina o dihidroartemisinina,

para la utilización en el tratamiento y/o la prevención del paludismo severo.

2. Asociación para la utilización según la reivindicación 1, caracterizada por que la sal de bis-tiazolio, compuesto de fórmula (VI) se elige entre:
 - Dibromuro de 1,12- dodecametilen bis [4-metil-6-(2-hidroxietyl) tiazolio];
 - Diioduro de 1,12-dodecametilen bis[4-metil-5-(2-metoxietyl)tiazolio];
 - Diioduro de 1,12-dodecametilenbis(4-metiltiazolio) ;
 - Diioduro de 1,16-hexadecametilenbis[4-metil-5-(2-metoxietyl)tiazolio];
 - Diioduro de 3,10-dioxadodecametilenbis[5-(1,4-dimetil)tiazolio];
 - Dibromuro de 3,10-dioxadodecametilenbis[5-(1-bencil,4-metil)-tiazolio] ;
 - Diioduro de dodecametilenbis[5-(1-metil-4-etoxicarbonietyl)-tiazolio] ;
 - Dibromuro de dodecametilenbis[5-(1-metil-4-etoxicarbonietyl)-tiazolio] ;
 - Diioduro de dodecametilenbis[4-(1-metil)-tiazolio] ;
 - Dibromuro de dodecametilenbis[4-(1-bencil)-tiazolio].
3. Asociación para utilización según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, caracterizada por que cada uno de los principios activos está destinado a administrarse de forma simultánea o secuencial.
4. Composición farmacéutica que comprende dosis terapéuticamente eficaces de artemisinina o uno de sus derivados, y al menos una sal de bis-tiazolio, compuesto de fórmula (VI), o uno de sus precursores, tal como se definen en la reivindicación 1, así como al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, para la utilización en el tratamiento y/o la prevención del paludismo severo.
5. Composición farmacéutica para utilización según la reivindicación 4, caracterizada por que la sal de bis-tiazolio, compuesto de fórmula (VI) es el dibromuro de 1,12-dodecametilen bis [4-metil-5-(2-hidroxietyl) tiazolio].
6. Composición farmacéutica para utilización según la reivindicación 4 o la reivindicación 5, caracterizada por que el derivado de artemisinina es artesunato.
7. Composición farmacéutica para utilización según una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 6, caracterizada por que está adaptada para la administración oral, rectal o inyectable, y de preferencia adaptada para la inyección intravenosa, particularmente en forma de perfusión.
8. Utilización de una asociación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento o la prevención del paludismo severo.
9. Kit para la utilización en el tratamiento o la prevención del paludismo severo que comprende, por una parte, al menos una sal de bis-tiazolio, compuesto de fórmula (VI) o uno de sus precursores, y, por otra parte, al menos artemisinina o uno de sus derivados, tal como se definen en la reivindicación 1, estando dicho compuesto de fórmula (VI) o uno de sus precursores y la artemisinina o uno de sus derivados en compartimentos o bolsas de perfusión distintas y estando destinadas a ser administradas de forma simultánea o secuencial.
10. Kit para utilización según la reivindicación 10, caracterizado por que comprende, por una parte, al menos dibromuro de 1,12- dodecametilen bis [4-metil-5-(2-hidroxietyl) tiazolio], y, por otra, al menos artesunato.

Figura 1 - Evolución de la parasitemia durante y después de cuatro días de tratamiento ip con artesunato (AS)

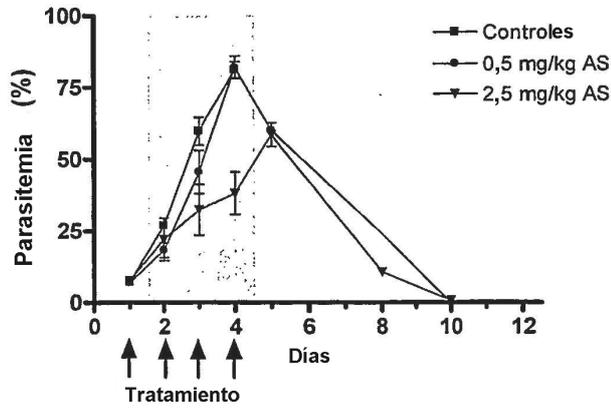


Figura 2 - Evolución de la parasitemia durante y después de cuatro días de tratamiento ip con T3

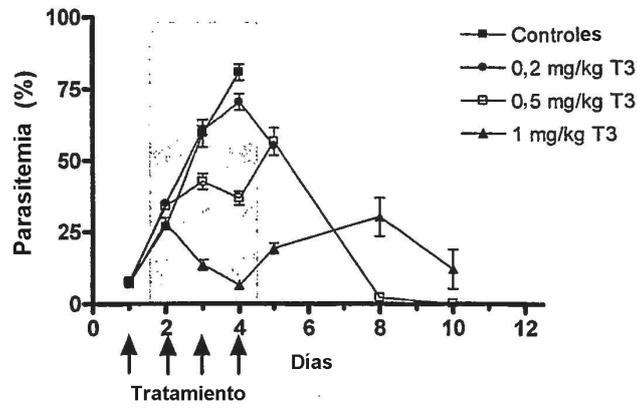


Figura 3 - Evolución de la parasitemia durante y después de cuatro días de tratamiento ip con T3 0,2mg/kg/j y artesunato (AS) 2,5 mg/kg/j

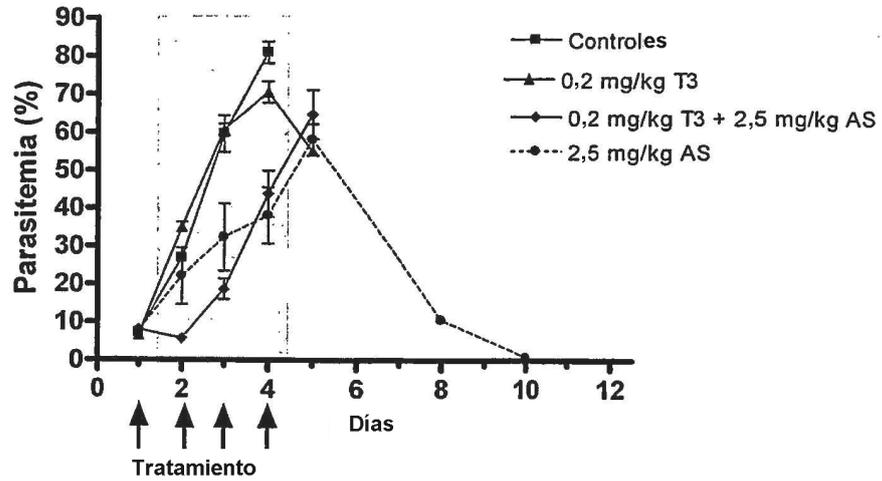


Figura 4 - Evolución de la parasitemia durante y después cuatro días de tratamiento ip con T3 0,5mg/kg/j y artesunato (AS) 2,5mg/kg/j

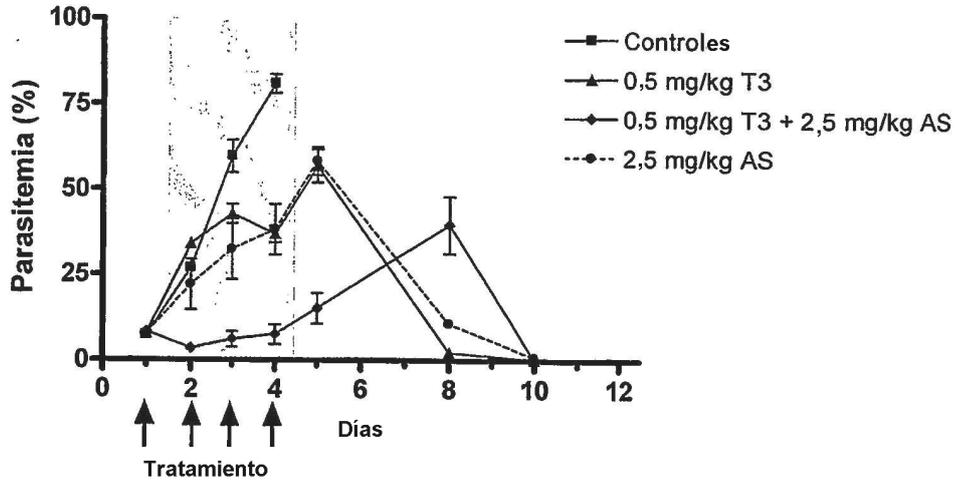


Figura 5 - Evolución de la parasitemia durante y después de cuatro días de tratamiento ip con T3 0,5mg/kg/j y artesunato (AS) 2,5mg/kg/j

