

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 380 634**

51 Int. Cl.:  
**A61P 33/06** (2006.01)  
**A61K 31/357** (2006.01)  
**A61K 31/366** (2006.01)  
**A61K 31/00** (2006.01)  
**A61K 31/505** (2006.01)  
**A61K 31/4965** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05795966 .0**  
96 Fecha de presentación: **09.09.2005**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1940519**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **09.07.2008**

54 Título: **Composición farmacéutica que comprende artesunato, sulfametoxipirazina y pirimetamina para uso en el tratamiento del paludismo en un día**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**17.05.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**17.05.2012**

73 Titular/es:  
**DAFRA PHARMA N.V.**  
**SLACHTHUISSTRAAT 30/7**  
**2300 TURNHOUT, BE**

72 Inventor/es:  
**PLATTEEUW, Johannes y**  
**JANSEN, Frans, Herwig**

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

ES 2 380 634 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

Composición farmacéutica que comprende artesunato, sulfametoxipirazina y pirimetamina para uso en el tratamiento del paludismo en un día

- 5 La presente invención se refiere a la utilización de una composición farmacéutica adecuada para el tratamiento del paludismo en un día.
- El paludismo resistente a medicamentos es un problema sanitario clínico y público grave. Una infección por el parásito *Plasmodium falciparum* provoca el paludismo. Este parásito ha desarrollado una capacidad versátil de evadir el efecto de muchos agentes antipalúdicos conocidos por métodos genéticos o no genéticos.
- 10 Se ha reconocido desde hace muchos años que la artemisinina, una lactona sesquiterpénica con un resto de peróxido, es un agente antipalúdico potente. La artemisinina se aísla normalmente de *Artemisia annua L* y se conocen muchos derivados de la artemisinina tales como arteméter, arteéter, dihidroartemisinina y artesunato con una actividad antipalúdica similar.
- 15 La monoterapia basada en artemisinina, terapia que utiliza un compuesto activo, se ha utilizado ampliamente en Asia y África en la batalla en desarrollo contra el paludismo desde el descubrimiento de la molécula como agente antipalúdico.
- Un tratamiento breve de tres días es suficiente para curar a un paciente pero la reincidencia en este caso es poco frecuente. Por lo tanto, se sugirió ampliar la terapia a 5 o incluso 7 días. Esto volvió a dar buenos resultados y un tratamiento de cinco días, si se completa totalmente, conduce a tasas de curación de más del 90% a poner en práctica durante 28 días.
- 20 Aunque la administración de artemisinina o sus derivados puede combatir eficazmente una infección por *Plasmodium falciparum*, uno de los inconvenientes de esta monoterapia es que dura un mínimo de 5 días. Otro inconveniente es que la artemisinina o sus derivados son la última línea de defensa contra el paludismo, haciendo que mucha gente cuide la posibilidad de desarrollo de resistencia contra estos agentes antipalúdicos.
- 25 Desde hace un par de años, para evitar el desarrollo de la resistencia al medicamento por el parásito del paludismo *Plasmodium falciparum*, la Organización Mundial de la Salud (OMS) y otras organizaciones como por ejemplo Médicos sin fronteras (MSF) han recomendado combinar una monoterapia de artemisinina con uno o más fármacos, normalmente además agentes antipalúdicos, con un modo diferente de actuación para disminuir o eliminar el desarrollo de la resistencia contra estos agentes antipalúdicos y además mejorar la observación por el paciente reduciendo la duración de la terapia.
- 30 Investigadores públicos así como de compañías han aceptado este reto y han encontrado varias combinaciones posibles. La politerapia existe en coblisters o en formulaciones de dosis fijas de artemisinina o sus derivados con numerosos otros compuestos antipalúdicos conocidos o desconocidos. Ejemplos específicos de éstos son las combinaciones de artesunato con amodiaquina, de arteméter con lumefantrina, de artesunato con nefloquina y se ha sugerido artesunato con clorproguanil/dapsona y dihidroartemisinina con piperquina.
- 35 Idealmente, estas combinaciones deberían ser económicas, fáciles de administrar, seguras para niños y mujeres embarazadas, y las vidas medias de eliminación de los fármacos deberían ajustarse para conservar la sinergia decidiéndose por el intervalo terapéutico completo y la formulación debería ser estable en condiciones tropicales.
- Una combinación prometedora parece ser una combinación de artemisinina y dos tipos de agentes antifolato tales como un inhibidor de dihidropteroato sintasa (DHPS) y un inhibidor de dihidrofolato reductasa (DHFR). Un inhibidor de DHPS actúa compitiendo con el ácido p-aminobenzoico por la zona reactiva en la enzima DHPS. Un inhibidor de DHFR bloquea completamente la enzima en la última etapa de la biosíntesis del ácido fólico.
- 40 Las sulfamidias, como sulfaxina, sulfametoxazol, sulfaleno y dapsona están comprendidas en la categoría de los inhibidores de DHPS, mientras que el grupo DHFR está normalmente representado por trimetoprim, pirimetamina y/o (clor)proguanil. Aunque técnicamente hablando la terapia antifolato es una politerapia en si misma, la visión general es que desde entonces la diana es la misma ruta metabólica.
- 45 La aplicación de la terapia antifolato al paludismo fue iniciada por Hoffman la Roche con la introducción de una combinación fija de sulfadoxina y pirimetamina, conocida mejor como Fansidar. Poco después que Farmitalia, introdujera Metaquelfin, que es una combinación de sulfametoxipirazina conocida también como sulfaleno (perteneciente al grupo DHPS) con pirimetamina (que pertenece al grupo DHFR). Sin embargo, como Fansidar fue el primer fármaco en esta clase de terapia y la presencia de Roche en el mercado era amplia, Metaquelfin nunca alcanzó el volumen de ventas esperado y Fansidar se convirtió en el fármaco antipalúdico predominante en el mercado.
- 50 El tratamiento con antifolatos ha demostrado eficacia reducida en los últimos años, a medida que se conoce que los parásitos del paludismo han desarrollado mutaciones genéticas puntuales que hacen que estos fármacos sean poco

eficaces. En la discusión acerca de la resistencia creciente de los parásitos del paludismo a las sulfamidas, la investigación en Fansidar se hizo instrumental. Desgraciadamente, esto ha dado como resultado muchas generalizaciones, que conducen finalmente a la mayoría de la gente a creer que todas las sulfamidas son iguales.

5 Las combinaciones anteriores de artemisinina o sus derivados con los dos tipos diferentes de inhibidores de foliato y específicamente artesunato con sulfadoxina y pirimetamina proporcionan un tratamiento eficaz del paludismo en tres días. Para esto, estos compuestos se administran normalmente en forma de comprimido que comprende artemisinina o sus derivados como por ejemplo artesunato durante tres días y los inhibidores de foliato sulfadoxina y pirimetamina se suministran en una sola dosis durante el 1<sup>er</sup> día de tratamiento.

10 Luxemburger *et al.* da a conocer la eficacia terapéutica y la toxicidad de una combinación de mefloquina a baja dosis (15 mg/kg) más artesunato 10 mg/kg (MA) al día en comparación con un régimen utilizado normalmente de mefloquina a alta dosis (25 mg/kg) (MQ) en 552 pacientes con paludismo de *falciparum* sin complicaciones en un área de resistencia al multifármaco en la frontera birmano-tailandesa. MA proporcionó unas respuestas clínicas y parasitológicas más rápidas y evitó pronto el fallo del tratamiento. Las proporciones totales de fallo el día 28 eran del 19% en el grupo con MA y 24% en el grupo con MQ. No hubo ningún efecto desfavorable evidente comunicado asociado al artesunato. Se llegó a la conclusión de que un tratamiento de un sólo día con artesunato aumenta la eficacia antipalúdica de la mefloquina.

20 Dao *et al.* compararon las concentraciones de mefloquina en la sangre después de la administración de artesunato (8 mg/kg) y mefloquina (15 mg/kg) en 12 h con una comida con poca grasa (aproximadamente 3 g de grasa) o mucha grasa (aproximadamente 30 g de grasa) para el tratamiento del paludismo de *Plasmodium falciparum* en 12 pacientes vietnamitas. Se comunicó que una comida grasa no parece aumentar la biodisponibilidad de mefloquina en pacientes de paludismo y no debería afectar la respuesta de las infecciones por paludismo al tratamiento.

25 Wijeyaratne *et al.* describen un estudio en el cruce de fronteras para determinar la eficacia terapéutica de fármacos antipalúdicos utilizados en dos Programas Nacionales para el paludismo de *falciparum* a lo largo de la frontera oriental indo-nepalí donde existe movimiento incontrolado de población a través de la frontera utilizando un protocolo de tratamiento de 28 días de la OMS. La eficacia de la cloroquina en la India y de la sulfadoxina-pirimetamina en Nepal se probó en pacientes con paludismo de *Plasmodium falciparum* confirmado en laboratorio. De los 89 pacientes que terminaron el estudio en la India, hubo 46 fallos de tratamiento. Los autores sacaron la conclusión de que, basándose en las directrices de la OMS, ambos países necesitaban revisar su política farmacéutica urgentemente y hacer cambios apropiados, teniendo en cuenta aspectos de colaboración en el cruce de fronteras en el control del paludismo resistente a medicamentos.

30 Un informe publicado en 2005 ([http://www.fightingmalaria.gov/countries/mops/assessments/uganda\\_assessment.pdf](http://www.fightingmalaria.gov/countries/mops/assessments/uganda_assessment.pdf)) sugiere, entre otras cosas, el tratamiento del paludismo utilizando comprimidos de artesunato y comprimidos de sulfametoxi-pirimetamina administrados durante un período de tres días consecutivos.

35 Biagini *et al.* proporciona una visión general del portafolio del desarrollo farmacéutico en 2005 para terapias antipalúdicas.

Sin embargo, todavía hay necesidad de reducir más el tiempo de tratamiento debido al menos a cuatro razones.

En primer lugar, con objeto de evitar la aparición de resistencia a los agentes antipalúdicos utilizados, el tiempo de tratamiento debería ser tan breve como fuera posible. Esto porque cuanto más rápido se eliminan los parásitos de *Plasmodium falciparum* del sistema, menos tiempo le queda al parásito para desarrollar resistencia al medicamento.

40 En segundo lugar, una duración más breve del tratamiento debería hacerle más fácil el finalizar completamente el tratamiento. Esto disminuye más el riesgo de desarrollar resistencia a los parásitos de *Plasmodium falciparum*.

En tercer lugar, un protocolo de tratamiento más breve que requiere menos días de tratamiento puede ser seguido más fácilmente por los médicos y enfermeras cualificados y además permite el tratamiento de más gente en una clínica local en un período más breve.

45 En cuarto lugar, en absoluto el protocolo de tratamiento más breve es más conveniente para el paciente porque el período de padecer la enfermedad se reduce.

La composición farmacéutica utilizada según la presente invención cumple los objetivos anteriores proporcionando un tratamiento del paludismo en un día.

50 Se describe una composición farmacéutica que comprende un agente antipalúdico seleccionado del grupo consistente en arteméter, arteéter, artemisinina, dihidroartemisinina y artesunato; sulfametoxipirazina (SM); y un inhibidor pirimetadina de dihidrofolato reductasa y que comprende además uno o más excipientes, vehículos y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

La sulfametoxipirazina es un fármaco de sulfonamida muy caracterizado que pertenece a la clase de inhibidores de dihidropteroato sintasa (DHPS) y químicamente es muy parecida a la sulfadoxina pero biológicamente muy distinto,

por ejemplo, con una vida media más breve y menos fijación a las proteínas del plasma.

En el pasado se ha demostrado la eficacia de la combinación de inhibidor sulfametoxipiricina-dihidrofolato reductasa, y específicamente de la pirimetamina, en el tratamiento del paludismo por *Plasmodium falciparum*, aunque no se ha utilizado ampliamente como antipalúdico durante más de 10 años. El principal problema es que la combinación no reduce el número de gametocitos. Esto conduce a tasas de transmisión mayores y también en 28 días del 10 al 20% de la gente padece una reinfección o recrudescimiento.

Sin embargo, en combinación con artemisinina, no solamente aumenta la eficacia del tratamiento, sino que, sorprendentemente, reduce el tiempo de tratamiento necesario a un día.

Según la presente invención el agente antipalúdico es artesunato. El artesunato es preferido debido a su estabilidad y precio.

Según la invención, el inhibidor de dihidrofolato reductasa en la composición farmacéutica es la pirimetamina que es el inhibidor de dihidrofolato reductasa más activo.

En la composición farmacéutica la relación preferida entre el agente antipalúdico y la sulfametoxipirazina es (50 a 150) : (200 a 300), más preferentemente alrededor de 100:250, como por ejemplo específicamente 100:250.

Además se prefiere una relación entre la sulfametoxipirazina y el inhibidor de dihidrofolato reductasa de (200 a 300) : (10 a 15). En este caso la relación más preferida es aproximadamente 250:12,5, como por ejemplo específicamente 250:12,5.

En cuanto a la relación entre el agente antipalúdico y el inhibidor de dihidrofolato reductasa en la composición farmacéutica la relación preferida es (50 a 150) : (10 a 15), más preferentemente alrededor de 100:12,5, como por ejemplo específicamente 100:12,5.

La composición farmacéutica puede administrarse utilizando las vías de administración corrientes tales como las vías de administración oral, rectal, parenteral o intramuscular, sin embargo la vía de administración preferida es la vía oral.

Además, la composición farmacéutica puede formularse en cualquier forma de dosis conocida en el campo farmacéutico como por ejemplo en comprimidos, solución inyectable, cápsulas, gránulos, supositorios, polvo, en partículas, en micropartículas o en jarabe, sin embargo, la formulación preferida es en comprimidos.

Aunque las cantidades específicas de ingredientes activos en la composición farmacéutica para obtener un tratamiento eficaz de paludismo depende, entre otros, del estado del paciente, de la edad del paciente, del estado de la enfermedad, etc., cuyas condiciones son tenidas en cuenta en general por un médico cualificado. Las cantidades de ingredientes activos normalmente son aproximadamente 50 mg, 100 mg y 200 mg de artesunato, aproximadamente 125 mg, 250 mg y 500 mg de sulfametoxipirazina y aproximadamente 6,1 mg, 12,5 mg y 25 mg de pirimetamina para niños, muchachos y adultos, respectivamente.

Se describe un kit con composición farmacéutica que comprende dos o tres formas farmacéuticas, en el que el kit con composición farmacéutica comprende el agente antipalúdico artesunato; sulfametoxipirazina y un inhibidor pirimetamina de dihidrofolato reductasa en combinación en las dos o tres formas farmacéuticas.

Este kit con la composición farmacéutica proporciona a los pacientes que padecen paludismo, los ingredientes activos en dos o tres formas farmacéuticas, como por ejemplo preferentemente comprimidos. En el caso de dos formas farmacéuticas, una forma farmacéutica puede comprender por ejemplo el agente antipalúdico y sulfametoxipirazina y la otra el inhibidor de dihidrofolato reductasa. Otro ejemplo es aquel en el que una forma farmacéutica comprende el agente antipalúdico y la otra forma farmacéutica comprende la sulfametoxipirazina y el inhibidor de dihidrofolato reductasa. Además puede preverse un kit con la composición farmacéutica que comprende dos formas farmacéuticas según las cuales una forma farmacéutica comprende el agente antipalúdico y el inhibidor de dihidrofolato reductasa y la otra forma farmacéutica comprende la sulfametoxipirazina. Desde luego, en el caso en que el kit de la composición farmacéutica comprende tres formas farmacéuticas, los constituyentes activos son el único ingrediente activo de la forma farmacéutica individual, de éste modo una forma farmacéutica que comprende un agente antipalúdico artesunato, una forma farmacéutica que comprende sulfametoxipirazina y una forma farmacéutica que comprende el inhibidor pirimetamina de dihidrofolato reductasa.

El kit con la composición farmacéutica puede comprender un comprimido que comprende artesunato y un comprimido que comprende la combinación sulfametoxipirazina y pirimetamina.

Dependiendo del protocolo de tratamiento, la composición anterior del kit, es decir, dos o tres formas farmacéuticas que comprenden los ingredientes activos pueden estar repetidas en el kit con la composición tal como por ejemplo un kit con la composición farmacéutica que comprende tres veces un comprimido que comprende artesunato y tres veces un comprimido que comprende sulfametoxipirazina y pirimetamina, proporcionando de este modo el tratamiento palúdico completo en un kit con la composición farmacéutica.

El kit con la composición farmacéutica puede suministrarse además con instrucciones para su uso, tal como por

ejemplo instrucciones para su uso en forma de pictogramas que describen el protocolo de tratamiento necesario o en forma escrita.

5 La composición farmacéutica como se describió anteriormente proporciona un tratamiento del paludismo en un día mediante sus constituyentes activos. La composición farmacéutica, o sus constituyentes activos, proporciona también la reincidencia de la enfermedad durante al menos un período de 28 días. Además, se previene también una reinfección con *Plasmodium falciparum* durante este periodo que proporciona además una profilaxis para el paludismo.

Por consiguiente, la presente invención se refiere a una combinación del agente antipalúdico artesunato; sulfametoxipirazina y el inhibidor pirimetamina de dihidrofolato reductasa o una composición farmacéutica tal como se describió anteriormente par su utilización en la profilaxis y/o el tratamiento del paludismo en un día.

10 Según la presente invención, el agente antipalúdico es el artesunato y el inhibidor de la hidrofolato reductasa es la pirimetamina.

Como se indicó anteriormente, la composición farmacéutica proporciona un tratamiento del paludismo en un día mediante sus constituyentes activos, de la reincidencia de la enfermedad durante al menos un periodo de 28 días y evita una reinfección con *Plasmodium falciparum* durante al menos este periodo.

15 Por consiguiente, la presente invención se refiere a la utilización de una combinación del agente antipalúdico artesunato; sulfametoxipirazina y el inhibidor de la dihidrofolato reductasa pirimetamina o a una composición farmacéutica como la descrita anteriormente para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o tratamiento del paludismo en un día.

20 Con respecto a la utilización anterior, el agente antipalúdico es el artesunato y el inhibidor de dihidrofolato reductasa es la pirimetamina.

25 Para un tratamiento eficaz utilizando la composición farmacéutica la utilización comprende la administración de una dosis terapéutica eficaz de la combinación o la composición farmacéutica en tres intervalos al día. Dicha dosis terapéutica eficaz se obtiene preferentemente administrando por vía oral tres veces 100 mg de artesunato, 250 mg de sulfametoxipirazina y 12,5 mg de pirimetamina según lo cual las administraciones son cada 12 horas, de este modo al comienzo del tratamiento, aproximadamente 12 horas después y 24 horas después.

30 Por ejemplo, empezando por la mañana, el protocolo del tratamiento puede comprender la administración de aproximadamente 50 mg, 100 mg y 200 mg de artesunato, aproximadamente 125 mg, 250 mg y 500 mg de sulfametoxipirazina y aproximadamente 6,1 mg, 12,5 mg y 25 mg de pirimetamina para niños, muchachos y adultos, respectivamente, administrando aproximadamente 50 mg, 100mg y 200 mg de artesunato, aproximadamente 125 mg, 250 mg y 500 mg de sulfametoxipirazina y aproximadamente 6,1 mg, 12,5 mg y 25 mg de pirimetamina para niños, muchachos y adultos, respectivamente cuando el paciente se va a acostar, y administrando aproximadamente 50 mg, 100mg y 200 mg de artesunato, aproximadamente 125 mg, 250 mg y 500 mg de sulfametoxipirazina y aproximadamente 6,1 mg, 12,5 mg y 25 mg de pirimetamina para niños, muchachos y adultos, respectivamente cuando el paciente se levanta de nuevo, completando de este modo la curación del paludismo.

35 Así, se describe un método para la profilaxis y/o el tratamiento del paludismo que comprende administrar a una persona una dosis terapéutica eficaz de una combinación de un agente antipalúdico sulfametoxipirazina y un inhibidor de la hidrofolato reductasa o una composición farmacéutica como se describió anteriormente, en la que el agente antipalúdico es artesunato y el inhibidor de hidrofolato reductasa es pirimetamina y la dosis terapéutica eficaz se administra en tres intervalos al día, proporcionando de este modo un tratamiento eficaz de una infección con *Plasmodium falciparum*.

40 La presente invención se ilustrará más en los siguientes ejemplos que demuestran de forma ilustrativa la eficacia de la invención.

**Ejemplos**

Ejemplo 1: Preparación de comprimidos que comprenden artesunato-sulfaleno-pirimetamina

**Tabla 1, composición de la dosis**

Denominación	Fórmula	Función
Sulfametoxipirazina	250 mg	Ingrediente activo
Pirimetamina	12,5 mg	Ingrediente activo
Artesunato	100 mg	Ingrediente activo
Maltodextrina	30 mg	Aglutinante, disgregador
Celulosa microcristalina	168,1 mg	Carga
Sílice coloidal anhidra	3,4 mg	Agente fluidificante
Estearato de magnesio	6 mg	Lubricante
Total por comprimido	600 mg	

## 5 Preparación

Se mezclaron en un granulador sulfametoxipirazina, pirimetamina y maltodextrina. La granulación se inició mediante la adición de 20% (p/p) de agua. Después de la granulación y del secado, el granulado se pasó a través de un tamiz de acero inoxidable. Se añadieron artesunato, celulosa microcristalina y sílice coloidal anhidra y se preparó una mezcla en un mezclador. Posteriormente, se añadió estearato de magnesio y se preparó una mezcla final. La mezcla de precompresión resultante se utilizó para preparación de comprimidos.

10

Ejemplo 2: Prueba clínica: comparación entre artesunato-sulfametoxipirazida-pirimetamina y arteméter-lumefantrina

En este ejemplo, se probó la eficacia y seguridad de la combinación artesunato-sulfametoxipirazina-pirimetamina frente a arteméter-lumefantrina para el tratamiento del paludismo de *Plasmodium falciparum*.

### Métodos

15 El estudio se llevó a cabo en un área periurbana de la capital de la nación africana, donde el paludismo es mesoendémico y muy estacional. Los pacientes con edades  $\geq$  6 meses con paludismo de *P. falciparum* se asignaron al azar al tratamiento con artesunato-sulfametoxipirazina-pirimetamina o arteméter-lumefantrina. Se evaluó la eficacia del tratamiento utilizando un protocolo de 2003 de la OMS de 28 días.

20 Se evaluó clínicamente la seguridad del tratamiento así como midiendo los índices hematológicos y las concentraciones de creatinina en el suero y transaminasa hepática. El tamaño de la muestra se calculó suponiendo una eficacia igual de los dos tratamientos, y 606 pacientes (303 en cada rama del tratamiento) se inscribieron en dos sesiones de transmisión del paludismo consecutivas.

### Resultados

25 Las características de referencia eran similares entre los dos grupos de tratamiento. No se observaron casos de fallo de tratamiento inicial. El índice de curación después de 28 días fue mayor para artesunato-sulfametoxipirazina-pirimetamina (98,7%) que para arteméter-lumefantrina (89,6%),  $p < 0,0001$ . Sin embargo, después de la corrección para los casos de reinfección, el índice de curación de 28 días fue del 100% para artesunato-sulfametoxipirazina-pirimetamina, en comparación con el 99,0% para arteméter-lumefantrina ( $p = 0,3$ ).

30 La eliminación de parásitos y de fiebre fue similar en los dos tratamientos excepto que después de 1 día, el 90,8% de éstos en el grupo de artesunato-sulfametoxipirazina-pirimetamina estaban sin fiebre frente al 77,6% en el grupo de arteméter-lumefantrina ( $p < 0,001$ ). Los índices de transporte de gametocitos fueron similares en ambos grupos de tratamiento.

35 El índice de anemia disminuyó de manera significativa en el grupo de artesunato-sulfametoxipirazina-pirimetamina después del tratamiento en comparación con antes del tratamiento (12,7 frente a 6,5;  $p=0,0003$ ). No ocurrieron episodios adversos graves o anomalías de laboratorio significativas.

En el grupo de artesunato-sulfametoxipirazina-pirimetamina, 2/82 (2,4%) y 1/87 (1,2%) en comparación con 0/72 y 1/76 (1,3%) en el grupo de arteméter-lumefantrina presenta una ligera y temporal elevación de transaminasas y

creatinina, respectivamente, el día 14 ( $p > 0,45$ ).

La anomalía de la transaminasa hepática y de la creatinina del suero para estos pacientes se resolvió espontáneamente en dos semanas, confirmando la seguridad de la composición farmacéutica según la presente invención.

5 Discusión

Administrado en una sola dosis, artesunato-sulfametoxipirazina-pirimetamina durante tres días es al menos bien tolerado y eficaz como arteméter-lumefantrina para el tratamiento del paludismo de *Plasmodium falciparum*.

10 Artesunato-sulfametoxipirazina-pirimetamina eliminó la fiebre más rápido que arteméter-lumefantrina el 1<sup>er</sup> día. Artesunato-sulfametoxipirazina-pirimetamina presentaba una ventaja adicional en la prevención de nuevas infecciones durante el periodo de 28 días después del tratamiento y redujo los índices de anemia en comparación con arteméter-lumefantrina.

Ejemplo 3: Prueba clínica: protocolo de tratamiento de 24 horas frente a protocolo de tratamiento de 72 horas utilizando artesunato-sulfametoxipirazina-pirimetamina

15 Se probó la eficacia de las composiciones farmacéuticas que contienen artesunato, sulfametoxipirazina y pirimetamina en dos regímenes de tratamiento diferentes.

20 Los pacientes de edades  $\geq 6$  meses con paludismo de *Plasmodium falciparum* se asignaron al azar a dos regímenes de tratamiento diferentes con artesunato-sulfametoxipirazina-pirimetamina. Una de las tres dosis durante 3 días o 3 dosis en 24 horas se administraron. Se evaluó la eficacia del tratamiento utilizando el protocolo 2003 de la OMS de 28 días. Se evaluó clínicamente la seguridad del tratamiento. El tamaño de la muestra se calculó suponiendo una eficacia igual de los dos tratamientos que conducen a 200 pacientes (100 en cada rama del estudio).

Resultados

**Tabla 2: Características de referencia del paciente**

	Protocolo de 24 horas	Protocolo de 72 horas
número	100	100
hombres/mujeres	59/41	49/51
edad (años)	8,6 (1-43)	9,6 (1-58)
peso (kg)	27,6 (8-79)	26,8 (6,5-78)
temperatura (°C)	39,0 (37,5-41,0)	38,7 (37,5-41,0)
Parasitemia	17.715 (2000-102640)	22934 (1200-154000)

25 Las características de referencia de ambos grupos eran similares. Solamente se incluyó la gente que pudo hacerse el seguimiento durante 28 días.

**Tabla 3: temperatura (°C) después del tratamiento**

	Protocolo de 24 horas	Protocolo de 72 horas
día 1	37,4 (36,7-39,1)	37,3 (34,4-38,5)
día 2	37,2 (36,6-38,2)	37,1 (34,2-38,0)
día 3	37,0 (36,5-37,9)	37,1 (36,5-37,7)
día 7	37,1 (36,6-37,8)	37,1 (36,5-39,0)
día 14	37,0 (36,6-37,6)	37,1 (36,5-38,0)
día 21	37,1 (36,6-39,5)	37,1 (36,6-38,7)
día 28	37,0 (34,6-37,5)	37,0 (36,5-37,6)

Tabla 4: Parasitemia

	Protocolo de 24 horas	Protocolo de 72 horas
<b>día 1</b>	0	11 (0-860)*
<b>día 2</b>	0	0
<b>día 3</b>	0	0
<b>día 7</b>	0	0
<b>día 14</b>	0	0
<b>día 21</b>	0	0
<b>día 28</b>	0	0
*sólo un paciente dio positivo para parásitos		

No se produjo ningún episodio adverso grave o anomalías de laboratorio significativas.

Discusión

- 5 Los datos obtenidos demuestran que la composición farmacéutica administrada en 24 horas, es como mínimo tan eficaz y segura como la composición farmacéutica administrada durante 3 días.



**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Composición farmacéutica que comprende artesunato; sulfametoxipirazina y pirimetamina y que comprende además uno o más excipientes, vehículos y/o diluyentes farmacéuticos aceptables para su utilización en la profilaxis y/o el tratamiento del paludismo, en la que la profilaxis y/o el tratamiento comprende administrar una dosis terapéuticamente eficaz de la composición farmacéutica en tres intervalos, preferentemente cada 12 horas al día.
2. Composición farmacéutica para su utilización en el tratamiento del paludismo según la reivindicación 1, en la que la relación preferida entre el agente antipalúdico y la sulfametoxipirazina es (50 a 150) : (200 a 300), preferentemente 100:250.
- 10 3. Composición farmacéutica para su utilización en el tratamiento del paludismo según la reivindicación 1 o 2, en la que la relación entre el agente la sulfametoxipirazina y la pirimetamina es (200 a 300) : (10 a 15), preferentemente 250:12,5.
4. Composición farmacéutica para su utilización en el tratamiento del paludismo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que la relación entre el artesunato y la pirimetamina es (50 a 150) : (10 a 15), preferentemente 100:12,5.
- 15 5. Composición farmacéutica para su utilización en el tratamiento del paludismo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para administración oral, rectal, parenteral o intramuscular.
6. Composición farmacéutica para su utilización en el tratamiento del paludismo según la reivindicación 5, en la que la composición está formulada en forma de comprimidos, solución inyectable, cápsulas, gránulos, supositorios, polvo, partículas, micropartículas o jarabe, preferentemente comprimidos.
- 20 7. Composición farmacéutica para su utilización en el tratamiento del paludismo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que la dosis terapéuticamente eficaz se obtiene tres veces por vía oral administrando 50 mg de artesunato, 125 mg de sulfametoxipirazina y 6,1 mg de pirimetamina para niños; 100 mg de artesunato, 250 mg de sulfametoxipirazina y 12,5 mg de pirimetamina para muchachos y 2000 mg de artesunato, 500 mg de sulfametoxipirazina y 25 mg de pirimetamina para adultos.