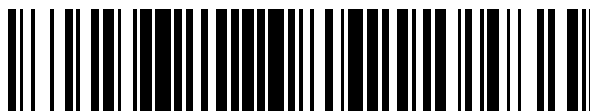


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 390 046**

51 Int. Cl.:
A61K 31/335 (2006.01)
A61K 9/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **10715337 .1**
96 Fecha de presentación: **23.04.2010**
97 Número de publicación de la solicitud: **2424523**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **07.03.2012**

54 Título: **Formulación de pulverización sublingual que comprende dihidroartemesinina**

30 Prioridad:
23.04.2009 GB 0906971
23.04.2009 WO PCT/GB2009/050415

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
06.11.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
06.11.2012

73 Titular/es:
LONDONPHARMA LTD. (100.0%)
Norwich Bioincubator Norwich Research Park
Colney Lane, Norwich NR4 7UH, GB

72 Inventor/es:
ROSS, CALVIN JOHN

74 Agente/Representante:
CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 390 046 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

Formulación de pulverización sublingual que comprende dihidroartemesinina

Campo de la invención

5 La invención se refiere a composiciones farmacéuticas, métodos de administración, dispositivos de administración y métodos para el tratamiento del cáncer. La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas, métodos de administración, dispositivos de administración y métodos para el tratamiento de infestaciones por trematodos y enfermedad de Lyme (borreliosis).

Antecedentes y técnica anterior conocidos por el solicitante

10 Se conocen las artemesininas, que pueden aislarse de la planta *Artemisia annua* para el tratamiento de la malaria, y también han demostrado ser eficaces para el tratamiento de una amplia variedad de cánceres, es decir neoplasmas y especialmente neoplasmas malignos. Entre los éxitos notificados están los siguientes:

Sing y Panwar (Integrative Cancer Therapies, 5(4): 2006, 391-394) notifican el tratamiento del adenoma hipofisiario con artemetero.

15 Singh y Verma (Archive of Oncology, 10(4): 2002, 279-280) notifican el tratamiento del carcinoma de células escamosas de la laringe con artesunato.

Singh y Lai (Life Sciences, 70(2001) 49-56) notifican la toxicidad selectiva de dihidroartemesinina y holotransferrina hacia células de cáncer de mama humanas.

20 Rowen (Townsend Letter for Doctors and Patients, Diciembre de 2002) proporciona un resumen del uso de las artemesininas para el tratamiento de diversos cánceres, incluyendo cáncer de mama, linfoma no Hodgkin, carcinoma de pulmón de células no pequeñas y múltiples cánceres de piel.

Efferth *et al* ("Anti-malaria drug is also active against cancer", Int. J. Oncology, 18; 767-773, 2001) notifican la actividad de las artemesininas frente a 55 líneas de cáncer.

25 Se cree que las artemesininas tienen este amplio efecto sobre una gran variedad de células cancerosas debido a su capacidad para reaccionar con hierro ferroso para formar radicales libres: y la mayoría de las células cancerosas tienen altas tasas de ingestión de hierro.

Además, las artemesininas han demostrado ser eficaces en el tratamiento de trematodos hepáticos, y en particular de la esquistosomiasis. Keiser y Morson (Exp. Parasitol., 118(2), 2008: 228-37) notifican la actividad del artesunato y del artemetero frente a la *Fasciola hepatica* por trematodo hepático.

30 Keiser *et al* (J. Antimicrobial Chemotherapy, 2006, 57, 1139-1145) también notifican que el artesunato y el artemetero son fasciolocidas eficaces.

Utzinger *et al* (Curr Opin Investig Drugs, Feb. de 2007 8(2), 105-16) notifican el uso de las artemesininas para el tratamiento de individuos infestados con *Plasmodium spp.* y *Schistosoma haematobium* con actividad prometedora o de las artemesininas frente a trematodos hepáticos e intestinales, así como frente a células cancerosas.

35 Observaciones recientes también han encontrado que las artemesininas son activas frente a bacterias del género *Borrelia*, el agente causante de la enfermedad de Lyme. *Borrelia burgdorferi* es la causa predominante de la enfermedad de Lyme en los Estados Unidos, siendo *Borrelia afzelii* y *Borrelia garinii* agentes más comunes en la mayoría de casos europeos.

40 Por consiguiente, entre los principios activos farmacéuticos de uso en el tratamiento de estos estados hay varios compuestos derivados de artemesinina, un sesquiterpeno-lactona-endoperóxido aislado originalmente de *Artemisia annua* (Woodrow *et al.* Postgrad. Med. J. 2005; 81:71-78). Estos compuestos incluyen los derivados semisintéticos artemimol, artesunato, artemetero y arteéter (artemotilo). La farmacopea internacional (Ph. Int., Organización Mundial de la Salud) enumera varios de éstos para el tratamiento de la malaria (frente a la que también son activos), concretamente: artemetero en forma de cápsulas, comprimidos o una formulación inyectable; artemesinina en forma de cápsulas o comprimidos; arteéter en una formulación inyectable; y tanto artemimol como artesunato en forma de comprimidos. Una vez que entran en el cuerpo, las artemesininas se convierten en dihidroartemesinina y así estos principios activos incluyen todos aquellos que suministran dihidroartemesinina *in vivo*.

45

Un problema particular con la administración de artemesininas es su baja biodisponibilidad y la presencia de un efecto de primer paso cuando se toma por vía oral, tal como se comentará a continuación. Además, para el tratamiento del cáncer a largo plazo, se prefiere particularmente que los pacientes puedan o bien autoadministrarse el medicamento o bien que el medicamento pueda administrarse por un auxiliar no cualificado, y particularmente en el propio domicilio. Esto permite que los pacientes permanezcan en su domicilio, y reduce la presión sobre el sistema sanitario. Además, los pacientes con cáncer a menudo están inmunocomprometidos, y por tanto es particularmente beneficioso mantenerlos fuera de por ejemplo un entorno hospitalario en el que las posibilidades de contraer infecciones son mayores. Por estos motivos al menos, las dosis orales de artemesininas no son eficaces, especialmente para el tratamiento a largo plazo tal como podría requerirse para el tratamiento contra el cáncer, para el tratamiento de infestaciones por trematodos o el tratamiento de la enfermedad de Lyme; los tratamientos inyectables son propensos al riesgo de infección, necesitan personal médicamente cualificado y no son estables durante el almacenamiento; la administración de supositorios tampoco es aceptable en muchas culturas y podría no absorberse repetidamente cuando los pacientes experimentan diarrea.

Puede observarse que todas estas formulaciones se enfrentan a las dificultades de administración descritas anteriormente. Por tanto, entre los objetos de la presente invención está tratar estos y otros asuntos.

Sumario de la invención

Por consiguiente, en un primer aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de una enfermedad neoplásica, comprendiendo dicha composición: artemisinina, artemetero, arteéter, artemimol o artesunato; y un excipiente farmacéuticamente aceptable seleccionado del grupo que consiste en: triglicéridos de longitud de cadena media; triglicéridos de cadena corta; triglicéridos marinos omega-3; y aceite de pescado rico en ácidos omega-3, formulándose dicha composición para dosificación nasal, bucal o sublingual transmucosa.

En un segundo aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de la infestación por trematodos, comprendiendo dicha composición: artemisinina, artemetero, arteéter, artemimol o artesunato; y un excipiente farmacéuticamente aceptable seleccionado del grupo que consiste en: triglicéridos de longitud de cadena media; triglicéridos de cadena corta; triglicéridos marinos omega-3; y aceite de pescado rico en ácidos omega-3, formulándose dicha composición para dosificación nasal, bucal o sublingual transmucosa.

En tercer aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de la enfermedad de Lyme (borreliosis), comprendiendo dicha composición: artemisinina, artemetero, arteéter, artemimol o artesunato; y un excipiente farmacéuticamente aceptable seleccionado del grupo que consiste en: triglicéridos de longitud de cadena media; triglicéridos de cadena corta; triglicéridos marinos omega-3; y aceite de pescado, rico en ácidos omega-3, formulándose dicha composición para dosificación nasal, bucal o sublingual transmucosa.

Los inventores han encontrado que las vías, sublingual transmucosa, bucal transmucosa y nasal transmucosa para la administración de artemetero o arteéter son eficaces para la administración del producto farmacéutico a la circulación sistémica por ejemplo para el tratamiento del cáncer e infestación por trematodos. Además, por primera vez, se proporciona una vía de administración que es aceptable para pacientes que requieren tratamiento, y que puede administrarse por personal médicamente no cualificado. Tiene una ventaja particular, por tanto, en el tratamiento de estos estados. La composición puede administrarse por ejemplo por vía sublingual como bolo líquido, o, más preferiblemente, como pulverización.

En la monografía 0868 de la Farmacopea Europea se definen los triglicéridos de longitud de cadena media, como:

Una mezcla de triglicéridos de ácidos grasos saturados, principalmente de ácido caprílico (ácido octanoico, $C_8H_{16}O_2$) y de ácido cáprico (ácido decanoico, $C_{10}H_{20}O_2$). Los triglicéridos de cadena media se obtienen del extracto de aceite de la fracción seca, dura del endospermo de *Cocos nucifera* L. o del endospermo seco de *Elaeis guineensis* Jacq. Cuando los triglicéridos de cadena media se preparan a partir del endospermo de *Cocos nucifera* L., puede usarse el título aceite de coco fraccionado. Los triglicéridos de longitud de cadena media tienen un mínimo del 95,0 por ciento de ácidos grasos saturados con 8 y 10 átomos de carbono. Las propiedades físicas y químicas adicionales se describen en la monografía 0868 de la Farmacopea Europea y documentos equivalentes.

Los triglicéridos de cadena corta son triglicéridos que tienen longitudes de cadena de menos de 6 átomos de carbono.

Los triglicéridos marinos omega-3 se definen en la monografía 0868 de la Farmacopea Europea como una mezcla de mono, di y triésteres de ácidos omega-3 con glicerol que contiene principalmente triésteres y se obtienen o bien mediante esterificación de ácidos omega-3 purificados y concentrados con glicerol o bien mediante transesterificación de los ésteres etílicos del ácido omega-3 con glicerol. El origen de los ácidos omega-3 es el aceite corporal de especies de pescado graso procedentes de familias como *Engraulidae*, *Carangidae*, *Clupeidae*,

5 *Osmeridae*, *Salmonidae* y *Scombridae*. Los ácidos omega-3 se identifican como los siguientes ácidos: ácido alfa linoleico (C18:3 n-3), ácido moróctico (C18:4 n-3), ácido eicosatetraenoico (C20:4 n-3), ácido timnodónico (eicosapentaenoico) (C20:5 n-3; EPA), ácido heneicosapentaenoico (C21:5 n-3), ácido clupanodónico (C22:5 n-3) y ácido cervónico (docosahexaenoico) (C22:6 n-3; DHA). La suma de los contenidos de los ácidos omega-3 EPA y DHA, expresados como triglicéridos es un mínimo del 45,0 por ciento y los ácidos omega-3 totales, expresados como triglicéridos es un mínimo del 60,0 por ciento. Puede añadirse tocoferol como antioxidante.

10 El aceite de pescado, rico en ácidos omega-3 también se define en la Farmacopea Europea como aceite graso purificado, frigelizado y desodorizado obtenido de pescado de las familias *Engraulidae*, *Carangidae*, *Clupeidae*, *Osmeridae*, *Scombridae* y *Ammodytidae*. Los ácidos omega-3 se definen como los siguientes ácidos: ácido alfa linoleico (C18:3 n-3), ácido moróctico (C 18:4 n-3), ácido eicosatetraenoico (C20:4 n-3), ácido timnodónico (eicosapentaenoico) (C20:5 n-3; EPA), ácido heneicosapentaenoico (C21:5 n-3), ácido clupanodónico (C22:5 n-3) y ácido cervónico (docosahexaenoico) (C22:6 n-3; DHA).

El contenido del aceite de pescado, rico en ácidos omega-3 es tal como sigue:

EPA, expresado como triglicéridos: un mínimo del 13,0 por ciento,

15 DHA, expresado como triglicéridos: un mínimo del 9,0 por ciento,

Ácidos omega-3 totales, expresados como triglicéridos: un mínimo del 28,0 por ciento.

Pueden añadirse antioxidantes autorizados en concentraciones que no superen los niveles especificados por las autoridades competentes.

20 Aunque estas definiciones sirven para definir composiciones particularmente preferidas de los excipientes citados, el destinatario experto apreciará que la composición de excipientes alternativos apropiados también puede desviarse de estos límites de composición exactos. Los excipientes de elección deben presentar propiedades químicas análogas tales como la capacidad para solubilizar artemetero o arteéter u otros compuestos que proporcionan dihidroartemesinina en la concentración requerida, no degradar los principios farmacéuticamente activos y no ser tóxicos. Los excipientes también deben tener propiedades físicas análogas tales como al menos ser líquidos a la temperatura corporal y tener preferiblemente una viscosidad adecuada para permitir que se use el excipiente en formulaciones de pulverización preferidas que se describen más adelante. La viscosidad para estas aplicaciones debe ser lo suficientemente baja como para poder atomizarse, tal como se describe más adelante, cuando se usan en un pulverizador con bomba.

30 Como ejemplo, las composiciones podrían consistir esencialmente en artemetero o arteéter y un excipiente farmacéuticamente aceptable que consiste esencialmente en un triglicérido, líquido a 37°C y triglicéridos de cadena media (tal como se define en el presente documento).

35 Las composiciones particularmente preferidas consisten esencialmente en: artemetero o arteéter; y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables seleccionados del grupo que consiste en: triglicéridos de longitud de cadena media; triglicéridos de cadena corta; y triglicéridos marinos omega-3, formulándose dicha composición para dosificación nasal, bucal o sublingual transmucosa. La exclusión de cantidades significativas de otros materiales (por ejemplo lípidos de peso molecular superior) la convierte en una composición que es adecuada idealmente para administración nasal, bucal y especialmente sublingual transmucosa.

40 Composiciones más preferidas comprenden: artemetero y un excipiente farmacéuticamente aceptable seleccionado del grupo que consiste en: triglicéridos de longitud de cadena media; triglicéridos de cadena corta; y triglicéridos marinos omega-3, formulándose dicha composición para dosificación nasal, bucal o sublingual transmucosa, y especialmente una composición que consiste esencialmente en: artemetero y un excipiente farmacéuticamente aceptable seleccionado del grupo que consiste en: triglicéridos de longitud de cadena media; triglicéridos de cadena corta; y triglicéridos marinos omega-3, formulándose dicha composición para dosificación nasal, bucal o sublingual transmucosa.

45 En cualquiera de estas composiciones, se prefiere especialmente que la composición esté sustancialmente libre de agua, ya que los inventores han encontrado, al contrario de la creencia aceptada, que el agua puede reducir significativamente el término de caducidad de las composiciones, especialmente cuando se almacena a temperaturas ambientales. Las composiciones preferidas tendrían menos del 1% (p/p) de agua, y más preferiblemente menos del 0,5% (p/p) de agua, y lo más preferiblemente menos del 0,1% (p/p) de agua.

50 Además, en cualquiera de estas composiciones, se prefiere especialmente que la composición esté sustancialmente libre de etanol. De nuevo, los inventores han encontrado que el etanol conduce a la degradación de los componentes farmacéuticamente activos. Las composiciones preferidas en particular tienen menos del 1% (p/p) de

etanol, y más preferiblemente menos del 0,5% (p/p) de etanol y lo más preferiblemente menos del 0,1% (p/p) de etanol.

Además, en cualquiera de estas composiciones, se prefiere que el artemetero o arteéter esté presente a una concentración de entre 2 y 250 miligramos por gramo de excipiente. Esta concentración proporciona un nivel apropiado para los volúmenes esperados usados para la administración transmucosa descrita. Más preferiblemente, la composición comprende: artemetero o arteéter, disueltos en el excipiente a una concentración de entre 2 y 200 miligramos por gramo de excipiente. Otras concentraciones preferidas son entre 2 y 100 miligramos por gramo; entre 2 y 50 miligramos por gramo. Las concentraciones inferiores proporcionan composiciones particularmente adecuadas para uso pediátrico, y también es más probable que garanticen que los componentes farmacéuticamente activos permanezcan en disolución a lo largo de un amplio intervalo de temperatura, en vez de tener alguna parte como por ejemplo una suspensión. Esto es particularmente importante para garantizar que la administración del fármaco sea mediante la mencionada vía transmucosa. Si cantidades significativas de los componentes activos no están en disolución, entonces existe una probabilidad aumentada de que se trague algo, reduciendo así los efectos beneficiosos de tal administración transmucosa descrita más adelante.

En composiciones especialmente preferidas, dicho excipiente comprende un triglicérido de cadena media, comprendiendo dicho triglicérido un mínimo del 95 por ciento de ácidos grasos saturados con entre 6 y 12 átomos de carbono. Más preferiblemente, dicho excipiente comprende un triglicérido de cadena media, comprendiendo dicho triglicérido un mínimo del 95 por ciento de ácidos grasos saturados con entre 8 y 10 átomos de carbono.

Además, en cualquiera de tales composiciones, también es particularmente preferido que la composición comprenda adicionalmente un aceite esencial tal como mentol, vainillina o aceite de naranja, aceite de limón, aceite de clavo, aceite de menta, aceite de menta verde. Las ventajas técnicas particulares de un aceite esencial de este tipo, especialmente del mentol, que actúa como agente solubilizante, se describen adicionalmente más adelante. Además de cualquier efecto solubilizante, tales aceites esenciales también actúan como aromatizantes, teniendo varios beneficios: los aromas enmascaran sabores desagradables del medicamento conduciendo así a un aumento del cumplimiento del paciente. Esto es particularmente importante para tales formulaciones de base esencialmente líquida que por su naturaleza no pueden encapsularse o "recubrirse con azúcar". Los aromas también proporcionan una autorregulación para el usuario o la persona que administra del medicamento de que el medicamento se ha administrado con éxito (el paciente puede saborearlo), y además que se ha administrado al lugar correcto.

En un aspecto adicional, la invención proporciona composiciones tal como se describe en el presente documento, para cualquiera de dichos usos, que están contenidas dentro de un dispositivo de administración de medicamentos, estando adaptado dicho dispositivo para administrar dosis individuales o sucesivas de dicha composición, teniendo cada dosis individual o sucesiva un volumen de menos de 100 microlitros. El uso de volúmenes de dosis pequeños reduce la probabilidad de que el paciente trague o escupa la composición. La probabilidad se reduce adicionalmente mediante el uso de volúmenes más pequeños (especialmente en el contexto pediátrico o para administración nasal) y así en realizaciones preferidas adicionales, cada dosis sucesiva tiene un volumen de menos de 600 microlitros; de menos de 400 microlitros; de menos de 200 microlitros; o incluso de menos de 100 microlitros. Se prefieren especialmente volúmenes más pequeños para uso pediátrico, o administración nasal.

En un aspecto adicional, la invención proporciona composiciones tal como se describe en el presente documento, para cualquiera de dichos usos, que están contenidas dentro de un dispositivo de administración de medicamentos, estando adaptado dicho dispositivo para administrar dosis individuales o sucesivas de dicha composición, conteniendo cada dosis individual o sucesiva no más de 100 mg, y preferiblemente no más de 80 mg de un compuesto que puede proporcionar dihidroartemesinina, tal como artemetero o arteéter. Tales dispositivos están preferiblemente adaptados para ayudar a la administración sublingual, especialmente por personal no formado médicamente. Limitar la cantidad de compuesto farmacéutico activo administrado con cada dosis es importante especialmente en el contexto de tratamiento por personal menos experto (por ejemplo autoadministración por un paciente en un entorno doméstico, lo que es probable para el tratamiento contra el cáncer a largo plazo) para garantizar que se evite la sobredosificación. Preferiblemente, dicho dispositivo y composición están adaptados para administrar dosis individuales o sucesivas de dicha composición, conteniendo cada dosis individual o sucesiva no más de 10 mg de un compuesto que puede proporcionar dihidroartemesinina, tal como artemetero o arteéter. Esto proporciona un dispositivo apropiado para uso pediátrico.

Preferiblemente, los dispositivos de administración según estos aspectos comprenden un pulverizador, y especialmente un pulverizador con bomba. El uso de un pulverizador con bomba aumenta la zona de mucosa a la que se aplica la composición, aumentando así la absorción y minimizando la probabilidad de que el medicamento se trague. Más preferiblemente, dicho dispositivo está adaptado para producir una pulverización de la composición que tiene un diámetro de gota medio superior a 20 micrómetros, o incluso superior a 50 micrómetros, o preferiblemente superior a 75 micrómetros. De esta manera, se evita o reduce la administración involuntaria del medicamento a los pulmones.

En otro aspecto, la invención también proporciona composiciones tal como se describe en el presente documento,

para cualquiera de dichos usos, que están contenidas dentro de un envase comprendido dentro de un dispositivo para proporcionar producto farmacéutico con medios de válvula dispuestos para transferir dosis de dicha composición farmacéutica al exterior del envase. Un dispositivo de este tipo puede unirse a por ejemplo un dispositivo de administración sublingual, nasal o bucal transmucosa separado, tal como un pulverizador.

- 5 En un aspecto final, la invención proporciona composiciones tal como se describe en el presente documento, para cualquiera de dichos usos, que están contenidas dentro de un kit que comprende instrucciones para administrar dicha composición a un paciente que la necesita por la vía nasal, bucal o sublingual transmucosa. Preferiblemente, dicho kit tiene instrucciones para administrar dicha composición a un paciente que la necesita por la vía sublingual.

10 Se prefiere particularmente que la composición también incluya una transferrina, tal como holotransferrina, ya que esto potencia la acción de la dihidroartemesinina.

Descripción y realizaciones preferidas de la invención

15 Uno de los aspectos más importantes de proporcionar un tratamiento clínicamente útil de enfermedades, infecciones o infestaciones que responden a dihidroartemesinina (producida *in vivo* por metabolitos de la artemesinina tales como artemetero, arteéter y artesunato) es proporcionar una formulación y una vía de administración del principio activo que pueda resistir los desafíos de aquellas comunidades en las que la enfermedad es un problema especialmente grave. Por ejemplo, cualquier formulación necesita ser estable durante largos periodos de tiempo, y a las temperaturas relativamente altas encontradas en países en los que por ejemplo la esquistosomiasis es endémica. El medicamento a menudo necesitará administrarse (sin demora) a individuos quienes están débiles, quizás desnutridos, y que posiblemente padecen vómitos y diarrea. En muchos casos, también puede ser necesario que el medicamento lo administre personal no formado médicamente. También es importante que cualquier principio activo tenga buena (y constante) biodisponibilidad, para garantizar que el fármaco alcance el sitio de acción sin efectos secundarios adversos.

20 Con el fin de tratar estos problemas, los inventores han encontrado que la vía de administración nasal, bucal o sublingual transmucosa de artemetero proporciona una probabilidad superior de niveles mayores y más reproducibles de biodisponibilidad que los demostrados mediante la vía oral (es decir tragado) o intramuscular. Navaratnam *et al* (Clin Pharmacokinet, 2000, Oct; 39(4): 255-270) notificaron que la biodisponibilidad de artemetero en animales mediante administración oral es de tan solo el 19-35%, y sólo del 54% cuando se administra mediante inyección intramuscular. En seres humanos, la biodisponibilidad de artemetero fue baja tanto en la vía intramuscular (25%) como la intrarrectal (35%), con variabilidad considerable en la absorción. Los autores notifican que "Estudios preliminares en niños con malaria cerebral indicaron que la biodisponibilidad de artemetero intramuscular es altamente variable y podría afectar potencialmente al desenlace del tratamiento en los pacientes más gravemente enfermos".

25 El uso de la vía de administración nasal, bucal o sublingual transmucosa evita el efecto de primer paso que se produce con la administración oral y rectal. Aunque los adultos podrían tolerar las grandes dosis orales de artemetero que se requieren para superar la baja biodisponibilidad del fármaco durante cortos periodos de tiempo, este no es el caso en niños, y por tanto las composiciones dadas a conocer en el presente documento son particularmente adecuadas para el tratamiento de enfermedades tales como el cáncer que podría requerir periodos prolongados de medicación, o que podría ser para uso pediátrico.

30 A continuación se presentan resultados preliminares de estudios de búsqueda de dosis, confidenciales, iniciales, que indican sorprendentemente una biodisponibilidad aumentada del fármaco cuando se administra mediante pulverización sublingual en comparación con administración oral mediante comprimido.

Los inventores también han encontrado que, al contrario de la creencia aceptada, el artemetero no es estable cuando se pone en contacto con agua, etanol o propelentes que podrían usarse para formulaciones en aerosol.

35 Las tablas 1 y 2 muestran impurezas presentes en el API artemetero y artemetero en tres sistemas de disolvente: 20% de etanol + 80% de propelente; 50% de etanol + 50% de propelente; 100% de etanol; y un triglicérido de cadena media, en este caso, el triglicérido vendido con la marca comercial registrada Miglyol® 810. El Miglyol® es un triglicérido de cadena media que contiene ácidos grasos saturados C8 y C10, normalmente entre el 65-80% de ácido caprílico (C8:0) y el 20-35% de ácido cáprico (C10:0).

40 El propelente usado en esta prueba fue 1,1,1,2-tetrafluoroetano, vendido con la marca comercial registrada Zephex® 134a. Se obtuvieron resultados similares para los propelentes butano, Zephex® 227 (1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano) y para una mezcla de butano y propano.

La tabla 1 muestra las impurezas (como porcentaje del área pico de un cromatograma de HPLC de artemetero) tras el almacenamiento de las composiciones a 30°C durante ocho semanas. La tabla 2 muestra las impurezas

ES 2 390 046 T3

correspondientes tras el almacenamiento durante ocho semanas a 40°C.

Tabla 1- Almacenamiento a 30°C

Tiempo de retención relativo:	0,35	0,68	0,73	0,87	0,91	1,17
% de artemetero						
API artemetero	0,4		0,1	0,2		
20% de EtOH, 80% de propelente	1,6	0,3	0,7	0,2	1,3	0,2
50% de EtOH, 50% de propelente	1,0	0,2	0,5	0,2	1,5	0,2
100% de EtOH	0,3	0,2	0,5	0,2		
Miglyol 810®	0,4		0,1	0,2		

Tabla 2 - Almacenamiento a 40°C

Tiempo de retención relativo:	0,35	0,68	0,73	0,87	0,91	1,17
% de artemetero						
API artemetero	0,4		0,1	0,2		
20% de EtOH, 80% de propelente	4,9	1,9	2,9	0,2	5,3	1,4
50% de EtOH, 50% de propelente	2,2	1,4	2,5	0,2	4,8	1,0
100% de EtOH	2,2	0,7	1,6	0,2	1,0	0,7
Miglyol 810®	0,6		0,1	0,2		

5

En la figura 13 se muestran cromatogramas representativos. Puede observarse que los niveles de impurezas en la formulación de Miglyol® 810 no son significativamente superiores a los observados en el API artemetero inicial. En todos los demás casos, las impurezas están a niveles que superan los permitidos según la directriz tripartita armonizada de la ICH para impurezas en productos farmacéuticos nuevos sin identificación específica o examen toxicológico adicional.

10

Una disolución en un triglicérido de cadena media, especialmente un triglicérido saturado tal como Miglyol® 810 por tanto constituye una formulación estable para el principio activo. Al ser un triglicérido saturado, se cree que esto le confiere estabilidad al artemetero. Dada su estructura química, es probable que la vía principal de degradación de artemetero sea por medio de mecanismos de reducción, lo que podría explicar la protección ofrecida por tales triglicéridos que contienen ácido graso saturado.

15

Cuando se usa en un sistema de administración por pulverización, por ejemplo en un pulverizador con bomba accionado manualmente, el triglicérido también actúa como lubricante de válvula y bomba, eliminando así la necesidad de añadir lubricantes adicionales a la formulación. El uso de tales triglicéridos de cadena media también produce una formulación de tensión superficial y viscosidad apropiadas para su uso en un sistema de administración por pulverizador con bomba.

20

También hay ventajas adicionales que proceden del uso de triglicéridos de cadena media: al ser hidrófobo, el triglicérido se adhiere a la mucosa de la boca, y así le da tiempo al artemetero para absorberse por vía transmucosa. La naturaleza hidrófoba de la composición resiste al lavado de la boca mediante la acción de la saliva, que de lo contrario haría que se tragara el principio activo.

En realizaciones especialmente preferidas de la invención, la disolución de artemetero-triglicérido se complementa con mentol, o alternativamente con aceite de naranja o vainilla. Los inventores han encontrado que esto tiene varios beneficios:

5 (1) Su función como agente enmascarante de sabor es particularmente importante en el contexto de administración de fármacos a niños o a pacientes que necesitan tomar el medicamento a lo largo de prolongados periodos de tiempo; cualquier mal sabor del fármaco experimentado por el paciente hace que el cumplimiento del paciente sea menos probable.

(2) El aceite esencial también actúa como potenciador de la penetración para mejorar la captación del componente farmacéutico a través de la mucosa de la boca.

10 (3) La adición de un aroma también permite que la persona que administra el fármaco compruebe en primer lugar que el fármaco se ha dispensado (el paciente puede saborearlo u olerlo) y en segundo lugar que se ha dispensado en el lugar correcto - si el fármaco por ejemplo se dispensara de manera accidental directamente en la garganta, no existiría sensación de sabor.

15 (4) Una característica sorprendente es que el aceite esencial (especialmente levomentol) también ayuda con la solubilización del artemetero. En un ensayo de solubilidad, la disolución de artemetero en Miglyol se produjo tras 4 minutos con 30 segundos cuando se añadió mentol antes del artemetero en comparación con 5 minutos con 55 segundos cuando se añadió artemetero antes de mentol.

20 Como ejemplo, en las tablas 3 y 4 se proporcionan formulaciones preferidas (para uso sublingual o bucal pediátrico). Para su uso en adultos, o para el tratamiento de algunas indicaciones, se prevén concentraciones superiores o inferiores que las facilitadas a modo de ejemplo. Se proporcionan dos concentraciones diferentes de dosis adecuadas para su uso en un sistema de administración por pulverización. Pueden administrarse varias pulverizaciones (es decir accionamientos de pulverizador individuales de 100 microlitros), dependiendo del peso del niño que va a tratarse:

Tabla 3: 3 mg de artemetero por accionamiento

Artículo de material de partida	Peso (g)	% p/p
IP artemetero	0,090	3,2
Levomentol Farm. Eur.	0,020	0,7
Miglyol® 810	2,690	96,1

25

Tabla 4: 6 mg de artemetero por accionamiento

Artículo de material de partida	Peso (g)	% p/p
IP Artemetero	0,180	6,4
Levomentol Farm. Eur.	0,020	0,7
Miglyol® 810	2,600	92,9

La tabla 5 explica resumidamente un ejemplo de un régimen de dosificación preferido para uso pediátrico. Se prevén regímenes alternativos, por ejemplo dosificando a 3 mg/kg de peso corporal.

30

Tabla 5: Régimen de dosificación pediátrico

Peso del niño (kg)	Número de dosis a 3 mg de dosis por accionamiento de pulverizador	Dosis administrada total mg/kg	Número de dosis a 6 mg de dosis por accionamiento de pulverizador	Dosis administrada total mg/kg
3	1	1,00		
4	1	0,75		
5	2	1,20		
6	2	1,00		
7	2	0,86		
8	3	1,13		
9	3	1,00		
10	3	0,90		
11	4	1,09		
12	4	1,00	2	1,00
13	4	0,92	2	0,92
14	5	1,07	2	0,86
15	5	1,00	3	1,20
16	5	0,94	3	1,13
17			3	1,06
18			3	1,00
19			3	0,95
20			3	0,90
21			3	0,86
22			4	1,09
23			4	1,04
24			4	1,00
25			4	0,96
26			4	0,92
27			4	0,89

(continuación)

Peso del niño (kg)	Número de dosis a 3 mg de dosis por accionamiento de pulverizador	Dosis administrada total mg/kg	Número de dosis a 6 mg de dosis por accionamiento de pulverizador	Dosis administrada total mg/kg
28			5	1,07
29			5	1,03
30			5	1,00

5 Las formulaciones para su uso en adultos pueden prepararse a concentraciones superiores de artemetero, tal como 150-200 mg/ml. Para su uso en adultos, los volúmenes de pulverización individuales pueden ser mayores que el ejemplo de 100 microlitros descrito aquí para uso pediátrico.

Biodisponibilidad de artemetero

10 El solicitante ha llevado a cabo ensayos confidenciales para evaluar la captación de las composiciones que contienen artemetero de la presente invención cuando se administran por vía sublingual, en comparación con la administración oral mediante comprimido.

Se llevaron a cabo ensayos en voluntarios humanos adultos masculinos sanos (16 sujetos por cohorte), y sometidos a aprobación ética normal. Se estudiaron tres regímenes de dosis única según la presente invención, y en comparación con un régimen que usaba comprimidos de administrados por vía oral, tal como sigue:

Regímenes de pulverización sublingual

15 Se prepararon formulaciones de pulverización de artemetero tal como se detalló anteriormente, y se administraron, en una única ocasión, a un grupo de voluntarios por vía sublingual. Se administraron varios accionamientos sucesivos del pulverizador, tal como se muestra en la tabla 6, a continuación.

Tabla 6 - Régimen de dosificación para formulación de pulverización sublingual del estudio de dosis única

Prueba	Formulación	Dosis por accionamiento (mg)	Número de accionamientos	Dosis total (mg)
T1	Como en la tabla 3	3	5	15
T2	Como en la tabla 3	3	10	30
T3	Como en la tabla 4	6	5	30

Dosis oral de referencia

20 Como referencia, se administró a un cuarto grupo de voluntarios comprimidos que contenían artemetero, en una única ocasión, tal como se muestra en la tabla 7, a continuación.

Tabla 7-Régimen de dosificación para formulación de comprimido oral del estudio de dosis única

Prueba	Formulación	Dosis por comprimido (mg)	Número de comprimidos	Dosis total (mg)
T4	Comprimido	10	3	30

25 Tras la administración de cada régimen de dosificación, se tomaron muestras de sangre de los sujetos, y se determinaron las concentraciones de artemetero plasmático y su metabolito inmediato dihidroartemesinina, con el fin de comparar la biodisponibilidad mediante las dos vías.

Las figuras 1-6 muestran la concentración media de artemetero plasmático tras dos regímenes de dosis de comparación. Las figuras 7-12 muestran la concentración media correspondiente de dihidroartemesinina plasmática.

Las figuras 1 y 7 comparan los regímenes T1 (cuadrados en blanco) y T4 (círculos en negro): 15 mg de artemetero por medio de 5 dosis de pulverización sublingual frente a 30 mg de artemetero por medio de comprimido.

- 5 Las figuras 2 y 8 comparan los regímenes T2 (cuadrados en blanco) y T4 (círculos en negro): 30 mg de artemetero por medio de 10 dosis de pulverización sublingual frente a 30 mg de artemetero por medio de comprimido.

Las figuras 3 y 9 comparan los regímenes T3 (cuadrados en blanco) y T4 (círculos en negro): 30 mg de artemetero por medio de 5 dosis de pulverización sublingual frente a 30 mg de artemetero por medio de comprimido.

- 10 Las figuras 4 y 10 comparan los regímenes T1 (cuadrados en blanco) y T2 (círculos en negro): 15 mg de artemetero por medio de 5 dosis de pulverización sublingual frente a 30 mg de artemetero por medio de 10 dosis de pulverización sublingual.

Las figuras 5 y 11 comparan los regímenes T2 (cuadrados en blanco) y T3 (círculos en negro): 30 mg de artemetero por medio de 10 dosis de pulverización sublingual frente a 30 mg de artemetero por medio de 5 dosis de pulverización sublingual.

- 15 Las figuras 6 y 12 comparan los regímenes T1 (cuadrados en blanco) y T3 (círculos en negro): 15 mg de artemetero por medio de 5 dosis de pulverización sublingual frente a 30 mg de artemetero por medio de 5 dosis de pulverización sublingual).

Se proporcionan datos farmacocinéticos para cada uno de los cuatro regímenes de dosificación en las tablas 8-11, a continuación:

20

Tabla 8:

Grupo de prueba T1. Administración sublingual única de pulverización sublingual de 15 mg de artemetero: 3 mg por accionamiento		
	Artemetero plasmático	Dihidroartemesinina plasmática
Parámetros farmacocinéticos*	(n=16) (media ± DE)	(n=16) (media ± DE)
AUC ₀₋₁₂ (ng.h/ml)	25,85 ± 13,88	29,63 ± 11,58
C _{máx} (ng/ml)	16,11 ± 8,69	18,29 ± 7,52
T _{máx} (h)	1,70 ± 0,68	1,83 ± 0,68
t _{1/2} (h)	0,72 ± 0,30	
λ _z (h ⁻¹)	1,11 ± 0,40	
CL/F (ng/h)	0,74 ± 0,46	0,54 ± 0,15
V/F (L)	0,68 ± 0,33	0,51 ± 0,16

(continuación)

Grupo de prueba T1. Administración sublingual única de pulverización sublingual de 15 mg de artemetero: 3 mg por accionamiento		
	Artemetero plasmático	Dihidroartemesinina plasmática
<p>*Clave:</p> <p>AUC₀₋₁₂ (ng.h/ml): Área bajo la curva de la concentración entre 0-12 h.</p> <p>C_{máx} (ng/ml): Concentración plasmática observada máxima</p> <p>T_{máx} (h): Tiempo de concentración plasmática máximo observado</p> <p>t_{1/2} (h): Semivida de eliminación</p> <p>λ_z (h⁻¹): Constante de velocidad de eliminación</p> <p>CL/F (ng/h): Velocidad de aclaramiento aparente</p> <p>V/F (L): Volumen aparente de distribución</p>		

Tabla 9: Grupo de prueba T2. Administración sublingual única de 30 mg de pulverización sublingual de artemetero: 3 mg por accionamiento

5

	Artemetero plasmático	Dihidroartemesinina plasmática
	(n=16)	(n=16)
Parámetros farmacocinéticos	(media ± DE)	(media ± DE)
AUC ₀₋₁₂ (ng.h/ml)	76,60 ± 43,12	99,51 ± 50,33
C _{máx} (ng/ml)	32,12 ± 16,39	44,11 ± 28,48
T _{máx} (h)	1,73 ± 0,82	2,10 ± 1,17
t _{1/2} (h)	1,39 ± 0,49	
λ _z (h ⁻¹)	0,56 ± 0,20	
CL/F(ng/h)	0,56 ± 0,37	0,36 ± 0,13
V/F (L)	1,00 ± 0,55	0,72 ± 0,36
Clave como en la tabla 8		

Tabla 10: Grupo de prueba T3. Administración sublingual única de 30 mg de pulverización sublingual de artemetero: 6 mg por accionamiento

	Artemetero plasmático	Dihidroartemesinina plasmática
	(n=16)	(n=16)
Parámetros farmacocinéticos	(media ± DE)	(media ± DE)
AUC ₀₋₁₂ (ng.h/ml)	71,11 ± 41,08	86,19 ± 27,68
C _{máx} (ng/ml)	35,24 ± 23,91	41,14 ± 16,45
T _{máx} (h)	1,67 ± 0,77	1,88 ± 0,74
t _{1/2} (h)	1,40 ± 0,59	
λ _z (h ⁻¹)	0,59 ± 0,25	
CL/F (ng/h)	0,63 ± 0,49	0,39 ± 0,15
V/F(L)	1,01 ± 0,49	0,91 ± 0,67
Clave como en la tabla 8		

5 Tabla 11: Grupo de prueba T4. Administración oral única de comprimidos de 30 mg de artemetero, 10 mg por comprimido

	Artemetero plasmático	Dihidroartemesinina plasmática
	(n=16)	(n=16)
Parámetros farmacocinéticos	(media ± DE)	(media ± DE)
AUC ₀₋₁₂ (ng.h/ml)	34,59 ± 21,01	38,49 ± 12,38
C _{máx} (ng/ml)	10,12 ± 7,19	10,99 ± 4,39
T _{máx} (h)	1,02 ± 0,86	1,39 ± 0,88
t _{1/2} (h)	3,44 ± 4,26	
λ _z (h ⁻¹)	0,31 ± 0,15	
CL/F (ng/h)	1,11 ± 1,01	0,76 ± 0,23
V/F (L)	3,90 ± 2,90	2,36 ± 1,26
Clave como en la tabla 8		

A partir de estos resultados preliminares, puede observarse que la comparación del área bajo la curva de la

concentración plasmática durante las 12 horas tras las dosis (AUC_{0-12}), una medida de absorción bien aceptada, muestra absorción significativa y sorprendentemente superior de artemetero cuando se administra por vía sublingual como formulación de pulverización tal como se da conocer en el presente documento en comparación con la dosificación por comprimido oral.

- 5 Para comparación de la biodisponibilidad de artemetero por medio de la vía de pulverización sublingual descrita en el presente documento con la administración por comprimidos orales, se han calculado los valores de F, usados comúnmente para comparar dos regímenes de dosis, generalmente A y B, para los datos de artemetero, tal como sigue:

$$F_{A-B} = \frac{AUC_A \text{ dosis}_B}{AUC_B \text{ dosis}_A}$$

- 10 Los resultados son tal como sigue:

$$F_{T1-T4} = 1,67 \pm 0,60 \text{ (D.E.)}$$

$$F_{T2-T4} = 2,24 \pm 0,92 \text{ (D.E.)}$$

$$F_{T3-T4} = 2,09 \pm 0,69 \text{ (D.E.)}$$

- 15 Esto indica que se absorbió aproximadamente entre 1,7 y 2,2 veces más de artemetero cuando se administró como una pulverización sublingual tal como se describe en el presente documento por comparación con la administración oral por comprimido, a pesar de que la dosis oral es dos veces mayor en el primer caso. La biodisponibilidad indicativa mediante la vía sublingual es por tanto al menos dos veces la obtenida mediante la vía oral para dosis equivalentes.

- 20 La inspección de los datos de las tablas 8-11 y las figuras 1-12 también confirma este hallazgo general para el metabolito activo primario de artemetero (dihidroartemesinina).

Evitación de autoinducción

- 25 Se sabe que tanto la administración oral como la rectal de artemisininas está asociada con la autoinducción del metabolismo del fármaco en los individuos (véanse por ejemplo Ashton M, Hai TN, Sy ND, Huong DX, Van Huong N, Nieu NT, Cong LD. "Artemisinin pharmacokinetics is time-dependent during repeated oral administration in healthy male adults", Drug Metab Dispos. 1998; 26:25-7, y "Retrospective analysis of artemisinin pharmacokinetics: application of a semiphysiological autoinduction model", Asimus y Gordi, Br. J Clin Pharmacol. Junio de 2007; 63(6): 758-762). Como resultado, la artemesinina que circula sistémicamente disminuye con cada dosis sucesiva, reduciendo así la eficacia de los regímenes de dosificación del fármaco.

- 30 En ensayos confidenciales, los inventores han encontrado que la administración de artemisininas por la vía sublingual transmucosa evita tal autoinducción, lo que conduce a captación constante y acumulación de concentración sistémica del metabolito del principio activo, dihidroartemesinina, proporcionando así una ventaja significativa en la administración mediante la vía sublingual. Se espera una evitación similar de autoinducción con la administración por la vía nasal o bucal transmucosa.

- 35 En ensayos confidenciales, los voluntarios siguieron el siguiente tratamiento: una administración única de pulverización sublingual de 30 mg de artemetero, 6 mg/accionamiento, en los días 1 y 5 tras un ayuno durante la noche, y administraciones diarias de dos veces de pulverización sublingual de 30 mg de artemetero, 3 mg/accionamiento, en los días 2, 3 y 4 tras una comida por la mañana o por la noche. Se recogieron muestras de sangre para el análisis farmacocinético en los siguientes puntos de tiempo:

Día 1: antes de la dosis, 0,25, 0,5, 0,75, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 4, 6, 8 y 12 h tras la dosificación.

- 40 Días 2, 3, y 4: antes de la dosis de la mañana y 0,5, 1, 2 y 4 h tras la dosis de la mañana y antes de la dosis de la noche y 1 hora tras la dosis de la noche.

Día 5: antes de la dosis, 0,25, 0,5, 0,75, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 4, 6, 8, 12 h y 24 h tras la dosificación. El análisis farmacocinético de dihidroartemesinina plasmática en los días 1 y 5 reveló una respuesta idéntica eficaz, lo que indica la falta de autoinducción. Se muestran las curvas de concentración plasmática en la figura 14.

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de una enfermedad neoplásica, comprendiendo dicha composición:

artemesinina, artemetero, arteéter, artemimol o artesunato; y

5 un excipiente farmacéuticamente aceptable seleccionado del grupo que consiste en:

triglicéridos de longitud de cadena media;

triglicéridos de cadena corta;

triglicéridos marinos omega-3; y

aceite de pescado, rico en ácidos omega-3

10 formulándose dicha composición para dosificación nasal, bucal o sublingual transmucosa.

2. Composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 1, en la que dicha enfermedad comprende un neoplasma maligno.

3. Composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 2, en la que dicha enfermedad se selecciona del grupo que consiste en:

15 adenoma hipofisiario;

carcinoma de células escamosas;

cáncer de mama;

linfoma no Hodgkin;

cáncer de piel;

20 cáncer de pulmón; y

carcinoma de pulmón de células no pequeñas.

4. Composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de la infestación por trematodos, comprendiendo dicha composición:

artemesinina, artemetero, arteéter, artemimol o artesunato; y

25 un excipiente farmacéuticamente aceptable seleccionado del grupo que consiste en:

triglicéridos de longitud de cadena media;

triglicéridos de cadena corta;

triglicéridos marinos omega-3; y

aceite de pescado, rico en ácidos omega-3

30 formulándose dicha composición para dosificación nasal, bucal o sublingual transmucosa.

5. Composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de la enfermedad de Lyme (borreliosis), comprendiendo dicha composición:

artemesinina, artemetero, arteéter, artemimol o artesunato; y

un excipiente farmacéuticamente aceptable seleccionado del grupo que consiste en:

triglicéridos de longitud de cadena media;

triglicéridos de cadena corta;

triglicéridos marinos omega-3; y

5 aceite de pescado, rico en ácidos omega-3

formulándose dicha composición para dosificación nasal, bucal o sublingual transmucosa.

6. Composición farmacéutica para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que dicha composición consiste esencialmente en:

artemesinina, artemetero, arteéter, artenimol o artesunato; y

10 un excipiente farmacéuticamente aceptable seleccionado del grupo que consiste en:

triglicéridos de longitud de cadena media;

triglicéridos de cadena corta;

triglicéridos marinos omega-3; y

aceite de pescado, rico en ácidos omega-3

15 formulándose dicha composición para dosificación nasal, bucal o sublingual transmucosa.

7. Composición farmacéutica para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que dicha composición consiste esencialmente en:

artemesinina, artemetero, arteéter, artenimol o artesunato; y

un excipiente farmacéuticamente aceptable que consiste esencialmente en:

20 un triglicérido, líquido a 37°C; y

triglicéridos de longitud de cadena media;

formulándose dicha composición para dosificación nasal, bucal o sublingual transmucosa.

8. Composición farmacéutica para su uso según cualquier reivindicación anterior, en la que dicha composición está sustancialmente libre de agua.

25 9. Composición farmacéutica para su uso según cualquier reivindicación anterior, en la que dicha composición está sustancialmente libre de etanol.

10. Composición farmacéutica para su uso según cualquier reivindicación anterior, en la que dicha composición comprende además un aceite esencial.

30 11. Composición farmacéutica para su uso según cualquier reivindicación anterior, en la que dicha composición se formula para administración sublingual.

12. Composición farmacéutica para su uso según cualquier reivindicación anterior, en la que dicha composición está contenida dentro de un dispositivo de administración de medicamentos, estando adaptado dicho dispositivo para administrar dosis individuales o sucesivas de dicha composición, teniendo cada dosis individual o sucesiva un volumen de menos de 1000 microlitros.

35 13. Composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 12, en la que dicho dispositivo comprende un pulverizador con bomba.

14. Composición farmacéutica para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en la que dicha composición está contenida dentro de un envase comprendido dentro de un dispositivo para proporcionar dosis farmacéuticas con medios de válvula dispuestos para transferir dosis de dicha composición farmacéutica al exterior del envase.
- 5 15. Composición farmacéutica para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en la que dicha composición está contenida dentro de un kit que comprende instrucciones para administrar dicha composición a un paciente que la necesita por la vía nasal, bucal o sublingual transmucosa.

Figura 1

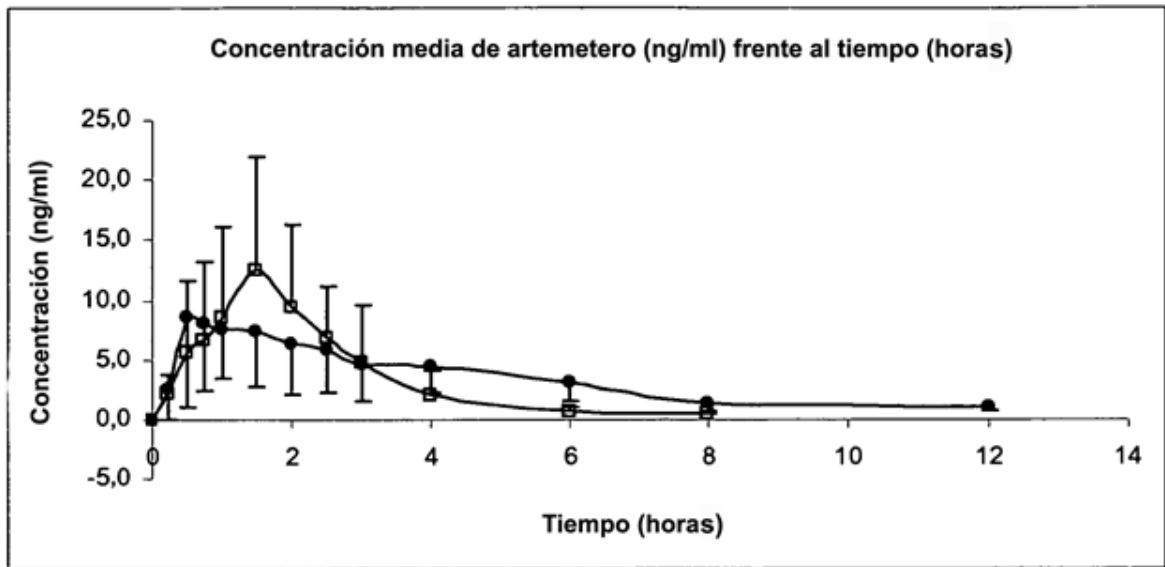


Figura 2

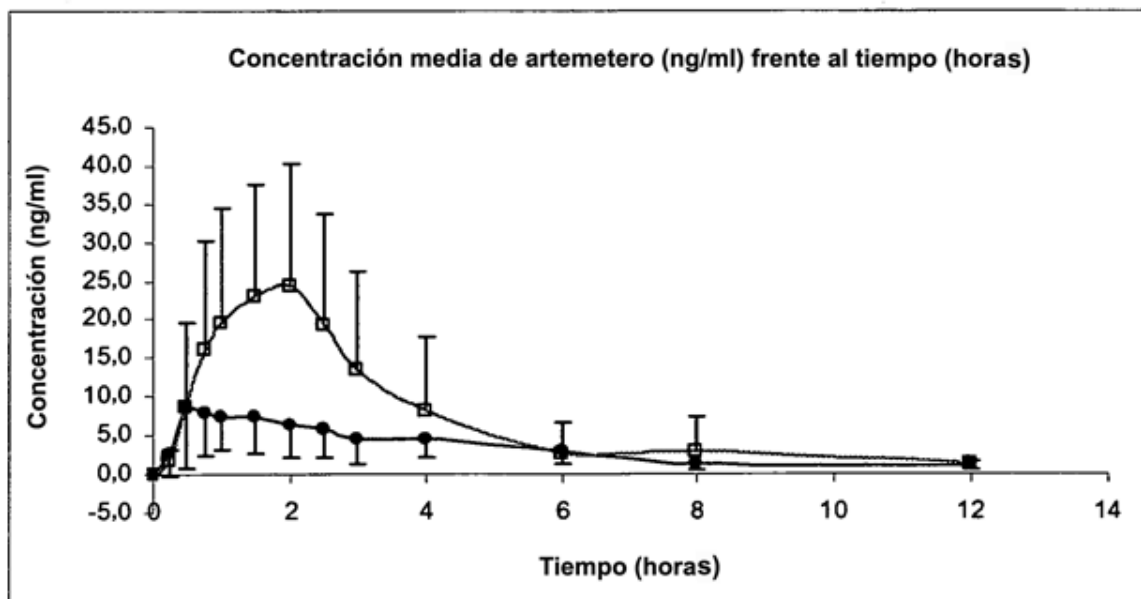


Figura 3

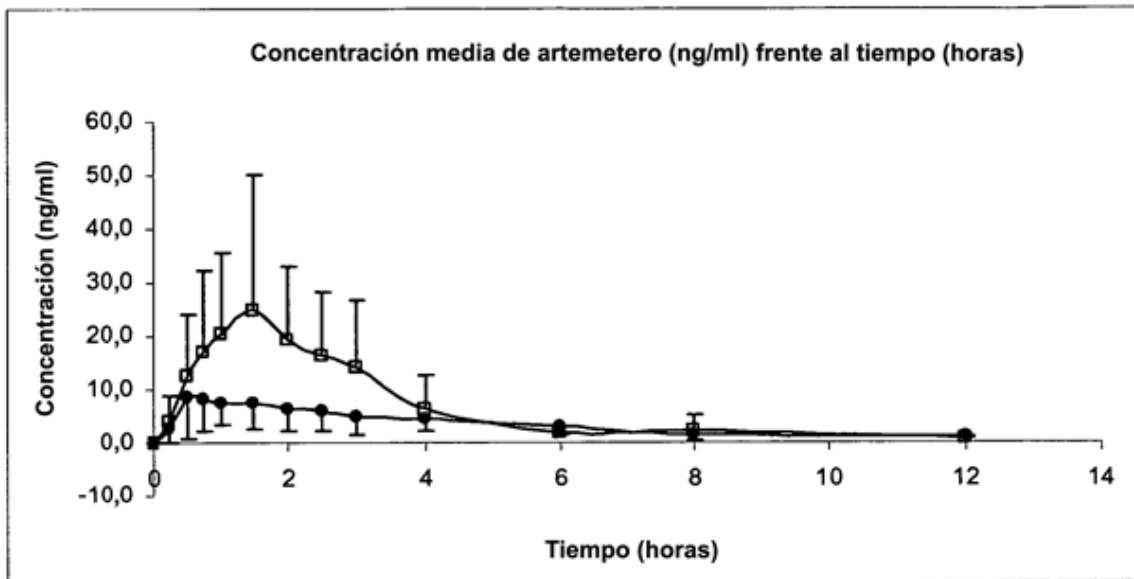


Figura 4

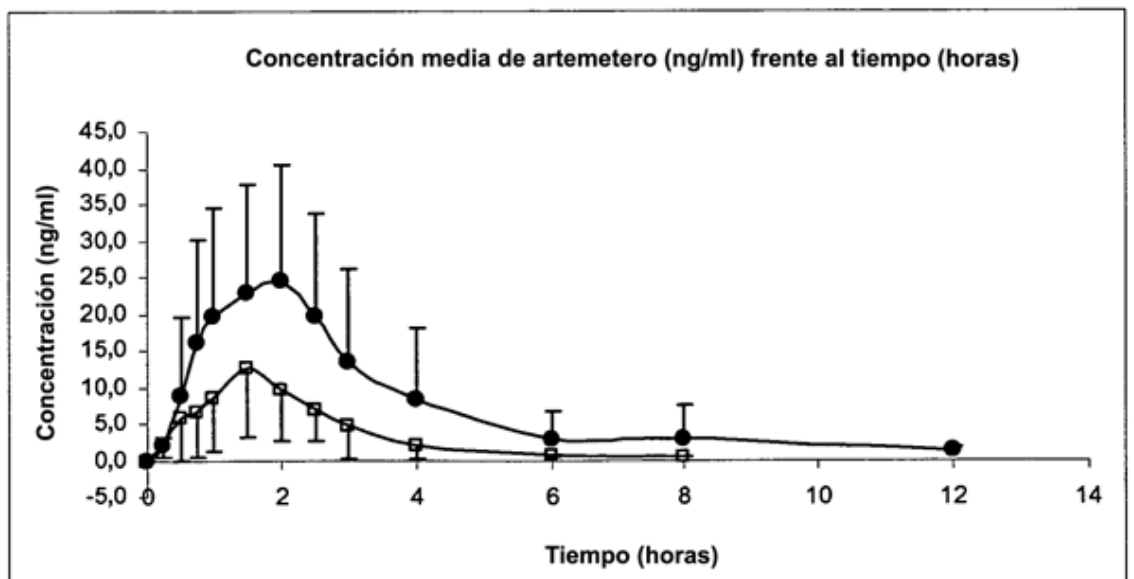


Figura 5

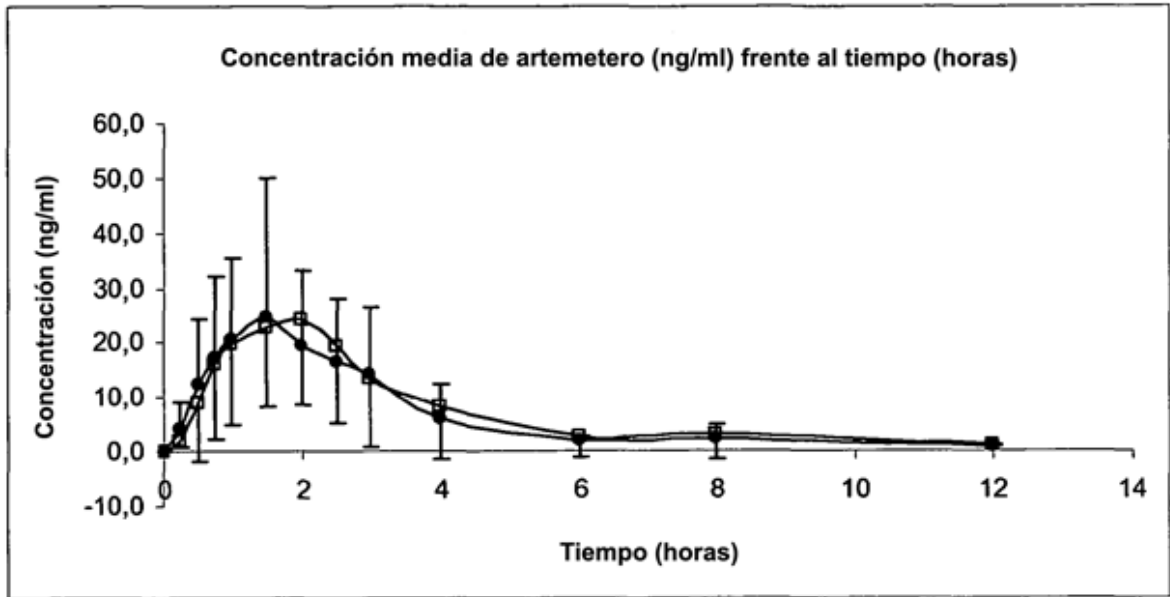


Figura 6

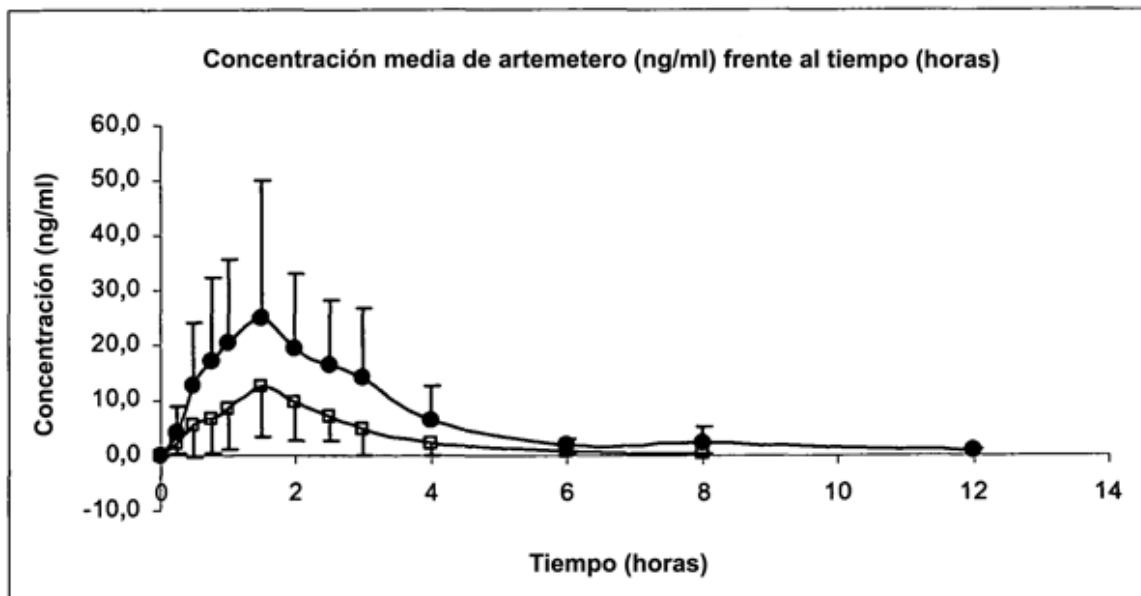


Figura 7

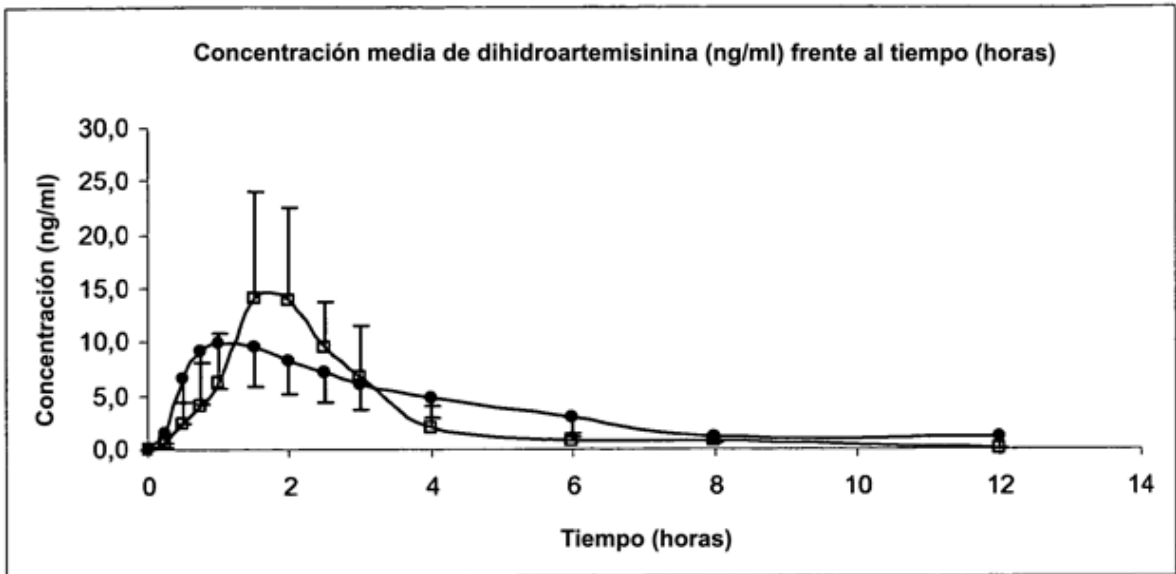


Figura 8

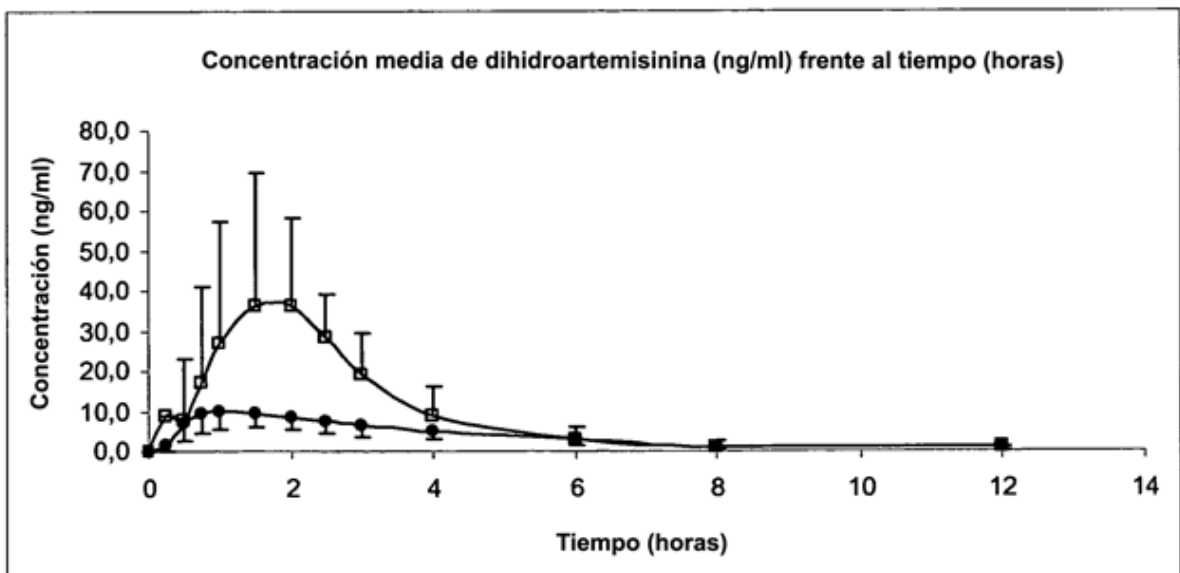


Figura 9

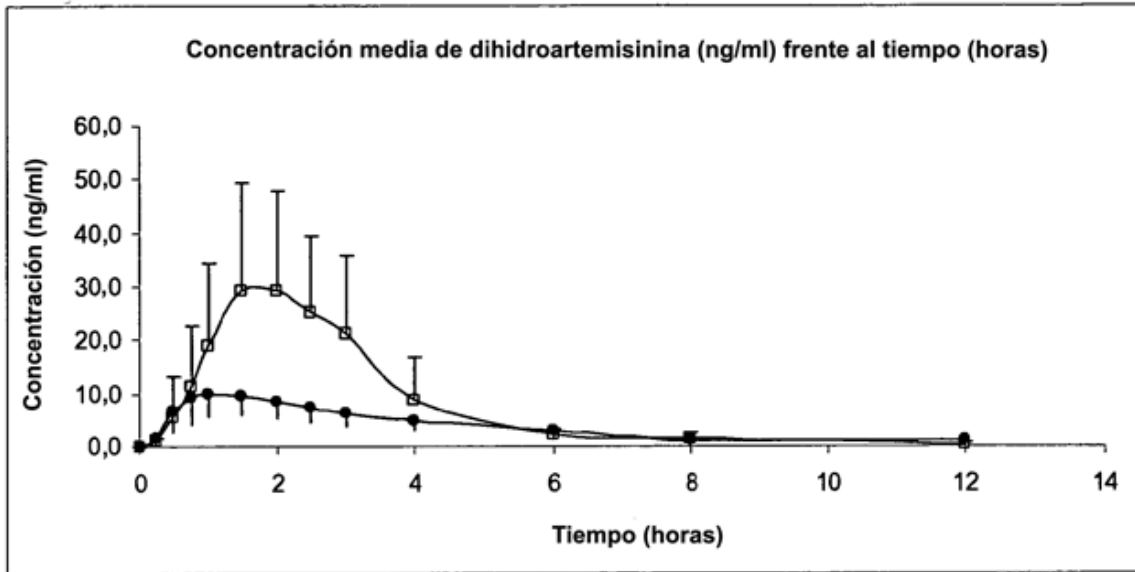


Figura 10

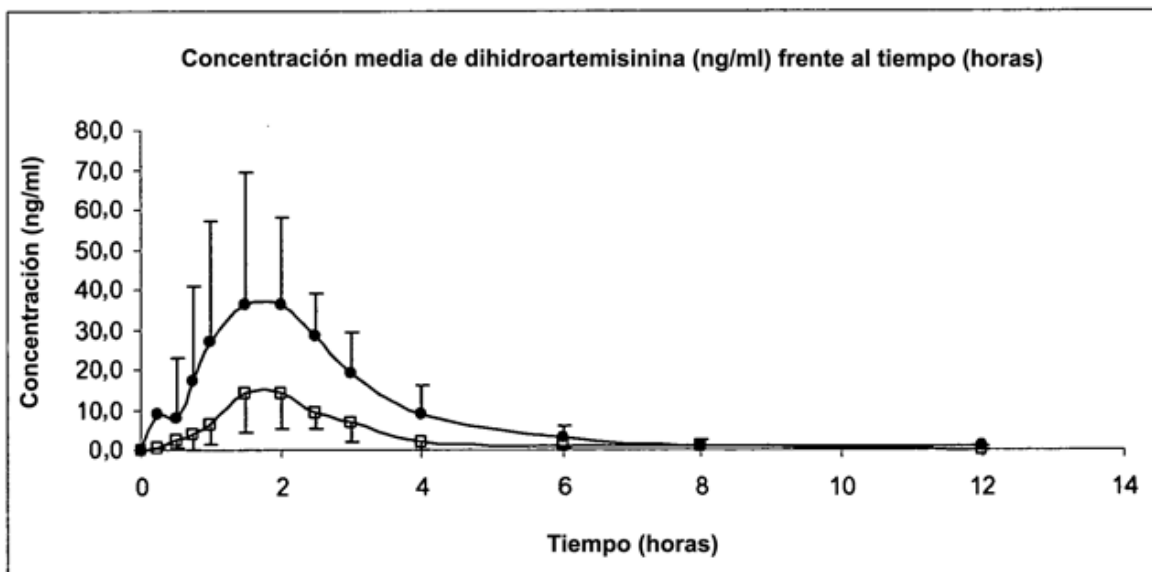


Figura 11

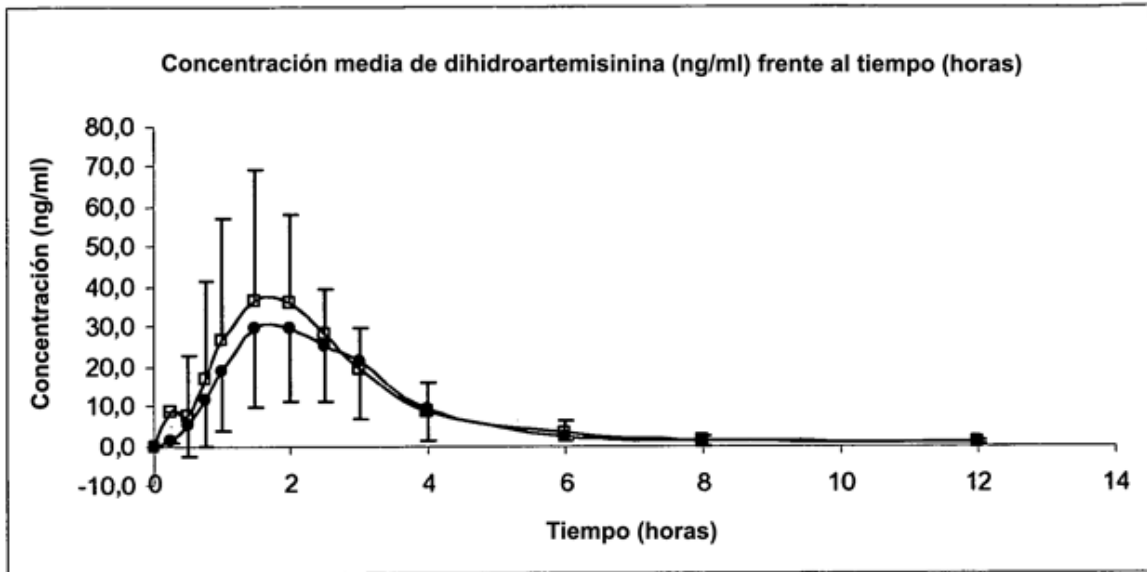


Figura 12

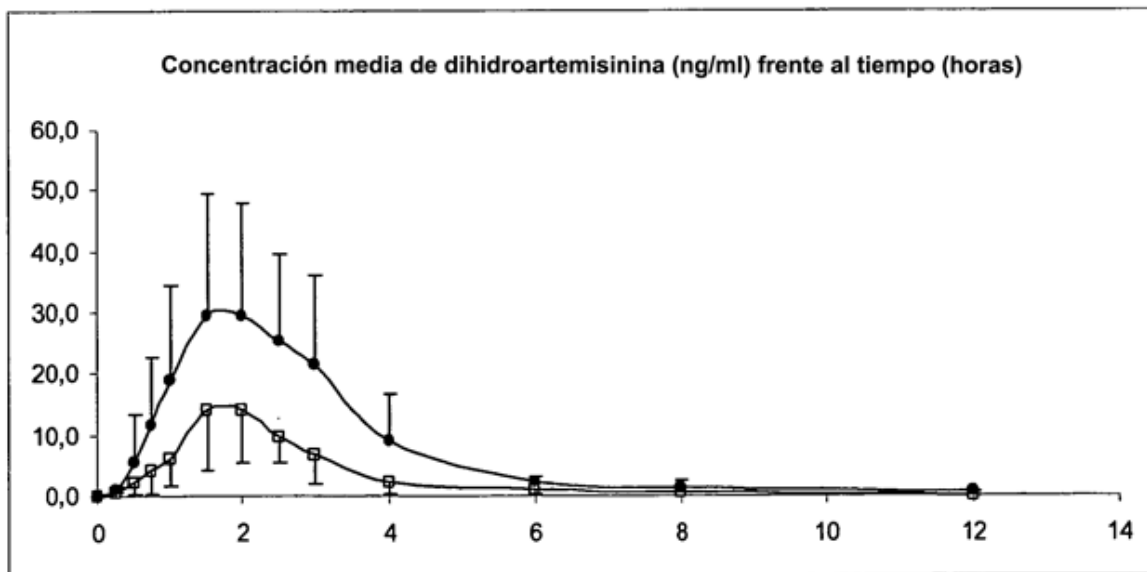
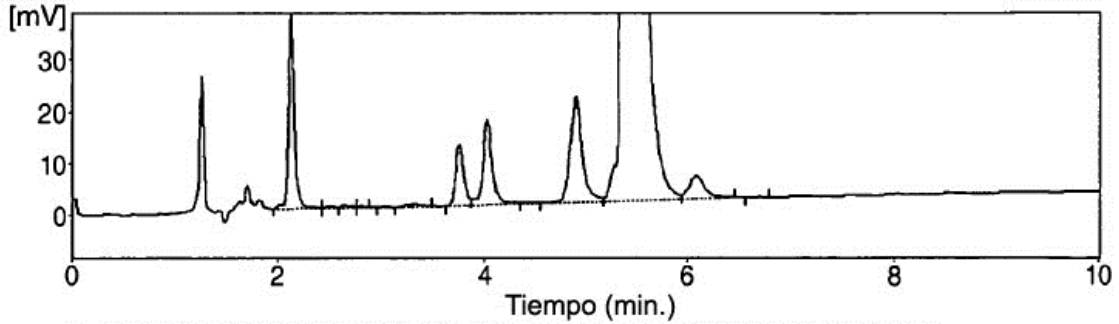
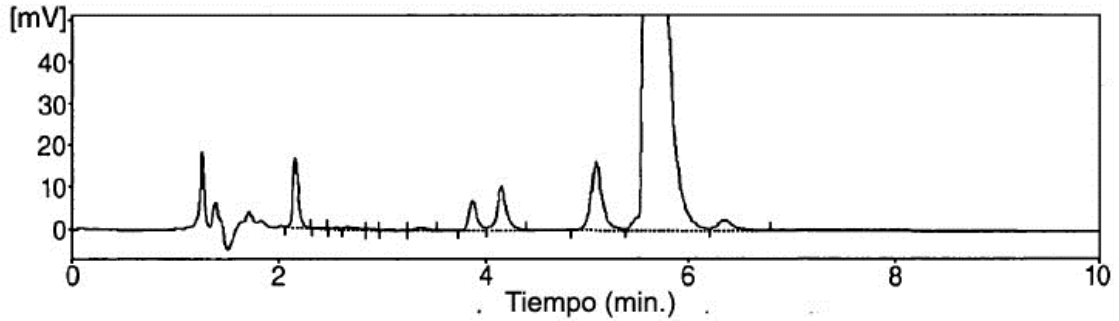


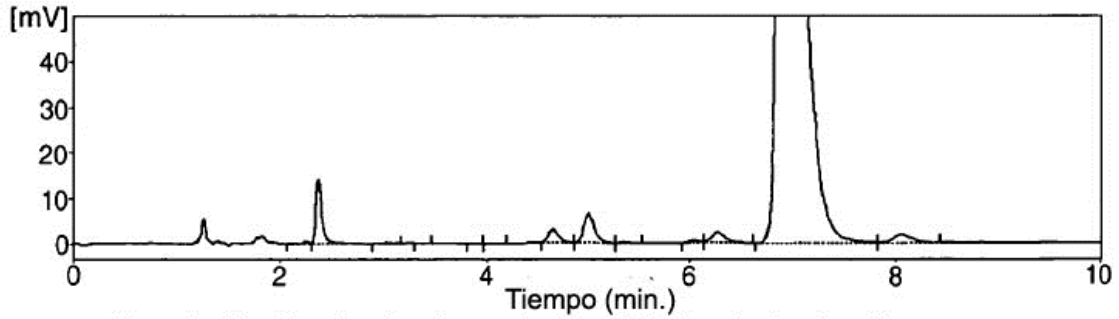
Figura 13: Cromatogramas representativos



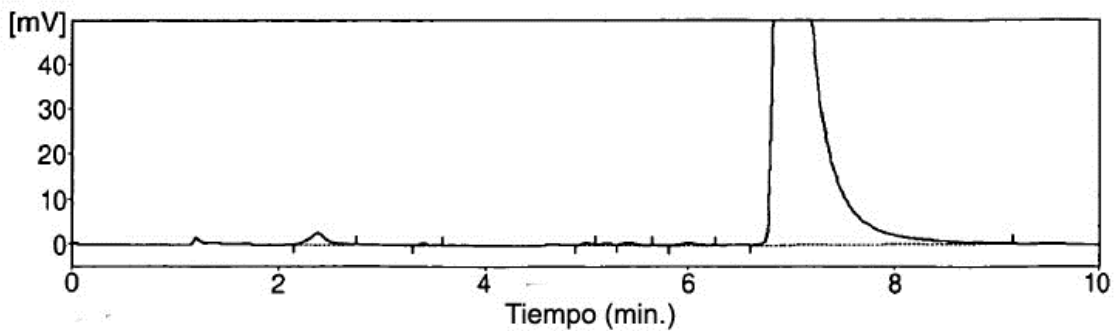
a. Formulación en aerosol (20% v/v de Etanol; 80% v/v de propelente)



b. Formulación en aerosol (50% v/v de Etanol; 50% v/v de propelente)



c. Formulación de pulverizador con bomba (Disolvente de etanol)



d. Formulación de pulverizador con bomba (Disolvente de Miglyol)

Figura 14

Concentración media de dihidroartemisinina (ng/ml) del día 1 frente al día 5 frente al tiempo para 3mg/accionamiento

