

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 494 340**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 31/357 (2006.01)

A61K 47/44 (2006.01)

A61P 33/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.10.2008 E 08806806 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.06.2014 EP 2209464**

54 Título: **Composición farmacéutica antipalúdica**

30 Prioridad:

25.10.2007 GB 0720967

10.04.2008 GB 0806510

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

15.09.2014

73 Titular/es:

**PROTOPHARMA LIMITED (100.0%)
Innovation Centre, Norwich Research Park,
Colney Lane, Norwich
Norfolk NR4 7GJ, GB**

72 Inventor/es:

**BOOLES, CLIVE;
ROSS, CALVIN y
SAMS, MARTIN**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 494 340 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 antipalúdica

5 Campo de la invención

La invención se refiere a composiciones farmacéuticas, métodos de administración, dispositivos de administración y métodos para el tratamiento de paludismo no complicado y complicado.

10 Antecedentes y técnica anterior conocida por el solicitante

El paludismo es una enfermedad infecciosa extendida en muchas regiones tropicales y subtropicales, causada por el parásito infeccioso *Plasmodium*, transmitido principalmente por el mosquito hembra del género *Anopheles*. El paludismo es la causa de entre uno y tres millones de muertes al año, la mayoría en el África subsahariana. De ellos, el 75% son niños de menos de cinco años de edad.

Se han desarrollado o sometido a ensayo muchos fármacos para el tratamiento o la prevención del paludismo tanto en niños como en adultos. Aunque existen agentes farmacéuticos útiles y el ciclo vital del mosquito portador del paludismo es bien conocido, hasta el momento las estrategias prácticas de intervención no han logrado controlar esta enfermedad. Al igual que con la mayoría de enfermedades infecciosas, siempre está presente la posibilidad de una resistencia farmacológica. Sin embargo, para el paludismo, entre otros factores de confusión se incluyen la dificultad de administrar los fármacos a los que los necesitan, especialmente niños. En las regiones más gravemente afectadas, los niños con frecuencia están desnutridos y sufren otras dolencias. Aparte de los síntomas causados por la infección palúdica mismo, no son infrecuentes los episodios de diarrea y vómitos en estos niños. En consecuencia, los niños no pueden tragar las medicinas en forma de tableta y resulta extremadamente difícil encontrar venas apropiadas en los niños para la administración por la vía intravenosa. Aunque ello resultase posible, en muchos casos no se dispone de personal médico cualificado para administrar los fármacos por vía intravenosa, especialmente en el caso de que se requiera un curso de medicación durante un periodo de días o semanas.

Entre los fármacos activos utilizados en el tratamiento del paludismo existen varios compuestos derivados de la artemisinina, un endoperoxido de lactona sesquiterpénica aislada originalmente a partir de *Artemisia annua* (Woodrow *et al.*, Postgrad. Med. J. 81:71-78, 2005). Entre dichos compuestos se incluyen los derivados semisintéticos arteminol, artesunato, arteméter y arteéter (artemotil). La Farmacopea internacional (*Ph. Int.*, Organización Mundial de la Salud) lista algunos de ellos para el tratamiento de la malaria, es decir: arteméter en forma de cápsulas, tabletas o una formulación inyectable; artemisinina en forma de cápsulas o tabletas; arteéter en una formulación inyectable, y tanto arteminol como artesunato en forma de tabletas.

El documento n° US 2004/0038933 A1 da a conocer formulaciones farmacéuticas que comprenden un polisacárido sulfatado y artemisinina para el tratamiento del paludismo. Toniton *et al.*, Int. J. Parasitology 36:1493 -1498, 2006, se refieren a la administración intranasal de dihidroartemisinina para el tratamiento del paludismo.

La patente US n° 6.306.896 describe composiciones farmacéuticamente activas que contienen artemisinina y/o derivados de artemisinina. Los ingredientes activos se formulan para la administración rectal, en forma de supositorios. La administración rectal de los terapéuticos antipalúdicos resulta particularmente problemática, por varios motivos: en primer lugar, muchas personas que sufren de paludismo experimentan diarrea, dificultando la administración. En segundo lugar, para la absorción eficaz por la mucosa rectal, los pacientes deben presentar un buen estado nutricional y una buena dieta, que contenga un contenido de grasas elevado, lo que es raramente el caso en el África subsahariana. En tercer lugar, en muchas comunidades afectadas por paludismo existen fuertes barreras culturales a la utilización y administración de supositorios.

Puede observarse que todas estas formulaciones se enfrentan a las dificultades de administración indicadas anteriormente. Por lo tanto, se encuentra entre los objetivos de la presente invención solucionar estas y otras cuestiones.

55 Descripción resumida de la invención

De acuerdo con lo anteriormente expuesto, la invención proporciona, en un primer aspecto, una composición farmacéutica que comprende: arteméter o arteéter, y un excipiente farmacéuticamente aceptable seleccionado de entre el grupo que consiste de: triglicéridos de longitud de cadena intermedia, triglicéridos de cadena corta, triglicéridos marinos de omega-3 y aceite de pescado, rico en ácidos omega-3, formulando dicha composición para la administración transmucosal sublingual, bucal o nasal.

Los inventores han encontrado que las vías de administración transmucosal sublingual, transmucosal bucal y transmucosal nasal del arteméter o el arteéter resultan eficaces para la administración del fármaco en la circulación sistémica, por ejemplo para el tratamiento del paludismo. Además, por primera vez, proporciona una vía de administración que resulta aceptable para niños que requieren tratamiento y puede ser administrado por personal no cualificado médicamente. Por lo tanto, resulta particularmente ventajoso en el contexto de aldeas más remotas, en donde, por ejemplo, los mayores del pueblo pueden ser capacitados en el diagnóstico del paludismo y la posterior administración del fármaco. La composición puede administrarse, por ejemplo, por vía sublingual en forma de bolo líquido, o, más preferentemente, en forma de un spray.

Los triglicéridos de longitud de cadena intermedia se definen en la monografía 0868 de la Farmacopea Europea, como:

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

Los triglicéridos de cadena corta son triglicéridos con longitudes de cadena inferiores a 6 átomos de carbono.

Los triglicéridos marinos de omega-3 se definen en la monografía 0868 de la Farmacopea Europea como una mezcla de mono-, di- y tri-ésteres de ácidos omega-3 con glicerol que contienen principalmente triésteres y que se obtienen mediante la esterificación de ácidos omega-3 concentrados y purificados con glicerol o mediante transesterificación de los etil-ésteres de ácido omega-3 con glicerol. El origen de los ácidos omega-3 es el aceite corporal de especies de peces grasos procedentes de familias como *Engraulidae*, *Carangidae*, *Clupeidae*, *Osmeridae*, *Salmonidae* y *Scombridae*. Los ácidos omega-3 se identifican como los ácidos siguientes: ácido alfa-linolénico ($C_{18:3}$ n-3), ácido moróctico ($C_{18:4}$ n-3), ácido eicosatetraenoico ($C_{20:4}$ n-3), ácido timnodónico (eicosapentaenoico) ($C_{20:5}$ n-3, EPA), ácido heneicosapentaenoico ($C_{21:5}$ n-3), ácido quipánodónico ($C_{22:5}$ n-3) y ácido cervónico (docosahexaenoico) ($C_{22:6}$ n-3, DHA). La suma del contenido de los ácidos omega-3 EPA y DHA, expresada como triglicéridos, se encuentra presente en un mínimo de 45,0 por ciento y el total de ácidos omega-3, expresado como triglicéridos, en un mínimo de 60,0 por ciento. Puede añadirse tocoferol a modo de antioxidante.

El aceite de pescado, rico en ácidos omega-3, también se define en la Farmacopea europea como ácido graso purificado, winterizado y desodorizado que se ha obtenido de peces de las familias *Engraulidae*, *Carangidae*, *Clupeidae*, *Osmeridae*, *Scombridae* y *Ammodytidae*. Los ácidos omega-3 se identifican como los ácidos siguientes: ácido alfa-linolénico ($C_{18:3}$ n-3), ácido moróctico ($C_{18:4}$ n-3), ácido eicosatetraenoico ($C_{20:4}$ n-3), ácido timnodónico (eicosapentaenoico) ($C_{20:5}$ n-3, EPA), ácido heneicosapentaenoico ($C_{21:5}$ n-3), ácido clupanodónico ($C_{22:5}$ n-3) y ácido cervónico (docosahexaenoico) ($C_{22:6}$ n-3, DHA).

El contenido de aceite de pescado, rico en ácidos omega-3, es el siguiente:

EPA, expresado como triglicéridos: mínimo de 13,0 por ciento,

DHA, expresado como triglicéridos: mínimo 9,0 por ciento; ácidos omega-3 totales, expresados como triglicéridos: mínimo de 28,0 por ciento.

Pueden añadirse antioxidantes autorizados a concentraciones que no excedan los niveles especificados por las autoridades competentes.

Aunque dichas definiciones sirven para definir composiciones particularmente preferentes de los excipientes citados, el experto destinatario apreciará que la composición de excipientes alternativos apropiados también puede apartarse de dichos límites exactos de composición. Los excipientes seleccionados deberían mostrar propiedades químicas análogas, tales como la capacidad de solubilizar el arteméter o el arteéter a la concentración requerida, aunque sin degradar los ingredientes farmacéuticamente activos, y ser no tóxicos. Los excipientes deberían presentar además propiedades físicas análogas, tales como por lo menos ser líquidos a la temperatura corporal, y preferentemente presentar una viscosidad adecuada para permitir que el excipiente pueda ser utilizado en las formulaciones de spray preferentes indicadas posteriormente. La viscosidad de dichas aplicaciones debe ser suficientemente baja para ser atomizado, tal como se indica posteriormente, al utilizarse en un spray de bomba.

A título de ejemplo, las composiciones pueden consistir esencialmente de arteméter o arteéter y un excipiente farmacéuticamente aceptable que consista esencialmente de un triglicérido, líquido a $37^{\circ}C$, y triglicéridos de cadena intermedia (tal como se definen en la presente memoria).

Las composiciones particularmente preferentes de la invención consisten esencialmente de: arteméter o arteéter, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables seleccionados de entre el grupo que consiste de: triglicéridos de longitud de cadena intermedia, triglicéridos de cadena corta, triglicéridos marinos de omega-3, formulando dicha composición para la administración transmucosal sublingual, bucal o nasal. La exclusión de cantidades significativas de otros materiales (por ejemplo lípidos de peso molecular más alto) proporciona una composición idónea para la administración transmucosal nasal, bucal y especialmente sublingual.

Las composiciones más preferentes comprenden: arteméter y un excipiente farmacéuticamente aceptable seleccionado de entre el grupo que consiste de: triglicéridos de longitud de cadena intermedia, triglicéridos de cadena corta y triglicéridos marinos de omega-3, formulando dicha composición para la administración transmucosal sublingual, bucal o nasal, y especialmente una composición que consiste esencialmente de: arteméter y un excipiente farmacéuticamente aceptable seleccionado de entre el grupo que consiste de: triglicéridos de longitud de cadena intermedia, triglicéridos de cadena corta y triglicéridos marinos de omega-3, formulando dicha composición para la administración transmucosal sublingual, bucal o nasal.

En cualquiera de dichas composiciones, resulta especialmente preferente que la composición se encuentre sustancialmente libre de agua, ya que los inventores han encontrado, en contra de la creencia popular, que el agua puede reducir significativamente la vida útil de las composiciones, especialmente en el caso de que se almacenen a temperaturas ambiente. Las composiciones preferentes presentarían menos de 1% (p/p) de agua, y más preferentemente menos de 0,5% (p/p) de agua, y todavía más preferentemente menos de 0,1% (p/p) de agua.

Además, en cualquiera de dichas composiciones resulta especialmente preferente que la composición se encuentre sustancialmente libre de etanol. Nuevamente, los inventores han encontrado que el etanol conduce a la degradación de los componentes farmacéuticamente activos. Las composiciones preferentes en particular presentan menos de 1% (p/p) de etanol, y más preferentemente menos de 0,5% (p/p) de etanol, y todavía más preferentemente menos de 0,1% (p/p) de etanol.

Además, en cualquiera de dichas composiciones resulta preferente que el arteméter o arteéter se encuentre presente a una concentración de entre 2 y 250 miligramos por cada gramo de excipiente. Esta concentración proporciona un nivel apropiado para los volúmenes esperados que se utilizan para la administración transmucosal descrita. Más preferentemente, la composición comprende: arteméter o arteéter, disuelto en el excipiente a una concentración de entre 2 y 200 miligramos por cada gramo de excipiente. Otras concentraciones preferentes son de entre 2 y 100 miligramos por gramo; entre 2 y 50 miligramos por gramo. Las concentraciones más bajas proporcionan composiciones particularmente adecuadas para el uso pediátrico, y también es más probable que garanticen que los componentes farmacéuticamente aceptables permanezcan en solución en un intervalo amplio de temperaturas y no que, por ejemplo, una parte se mantenga en solución. Lo anterior resulta particularmente importante para garantizar que la administración del fármaco se realiza por la vía transmucosal indicada. En el caso de que se encuentren cantidades significativas de los componentes activos en solución, existe una probabilidad incrementada de que una parte sea ingerida, reduciendo de esta manera los efectos beneficiosos de dicha administración transmucosal descrita posteriormente.

En composiciones especialmente preferentes, dicho excipiente comprende un triglicérido de cadena intermedia, comprendiendo dicho triglicérido un mínimo de 95 por ciento de ácidos grasos saturados con 6 a 12 átomos de carbono. Más preferentemente, dicho excipiente comprende un triglicérido de cadena intermedia, comprendiendo dicho triglicérido un mínimo de 95 por ciento de ácidos grasos saturados con 8 a 10 átomos de carbono.

Además, en cualquier composición de este tipo también resulta particularmente preferente que la composición comprenda además un aceite esencial, tal como mentol, vanillina o aceite de naranja, aceite de limón, aceite de clavo, aceite de hierbabuena y aceite de menta verde. Las ventajas técnicas particulares de dicho aceite esencial, especialmente el mentol, que actúa como agente solubilizador, se describen en mayor detalle posteriormente.

En un segundo aspecto, la invención proporciona un dispositivo de administración de medicamento que contiene una composición descrita en la presente memoria, estando adaptado dicho dispositivo para administrar dosis individuales o sucesivas de dicha composición, presentando cada dosis individual o sucesiva un volumen inferior a 1.000 microlitros. La utilización de volúmenes de dosis reducidos disminuye la probabilidad de que la composición sea ingerida, o escupida, por el paciente. La probabilidad se reduce adicionalmente mediante la utilización de volúmenes más pequeños (especialmente en el contexto pediátrico o para la administración nasal) y de esta manera en realizaciones preferentes adicionales, cada dosis sucesiva presenta un volumen inferior a 600 microlitros, inferior a 400 microlitros, inferior a 200 microlitros e incluso inferior a 100 microlitros. Los volúmenes más pequeños resultan especialmente preferentes para el uso pediátrico, o la administración nasal.

En un tercer aspecto, la invención proporciona un dispositivo de administración de medicamento que contiene una composición descrita en la presente memoria, estando adaptado dicho dispositivo para administrar dosis individuales

o sucesivas de dicha composición, presentando cada dosis individual o sucesiva una cantidad no superior a 80 mg de arteméter o arteéter. Dichos dispositivos preferentemente se adaptan para asistir en la administración sublingual, especialmente por personal no capacitado médicamente. La limitación de la cantidad de fármaco activo administrado con cada dosis resulta especialmente importante en el contexto del tratamiento del paludismo por personal menos experto con el fin de evitar el exceso de dosificación. Preferentemente, cada dosis individual o sucesiva contiene una cantidad no superior a 10 mg de arteméter o arteéter. Lo anterior proporciona un dispositivo apropiado para el uso pediátrico.

Preferentemente, los dispositivos de administración según dichos aspectos comprenden un spray, y especialmente un spray de bomba. La utilización de un spray de bomba incrementa el área de mucosa en el que se aplica la composición, incrementando de esta manera la absorción y minimizando la probabilidad de que el medicamento sea ingerido. Más preferentemente, dicho dispositivo se adapta para producir un spray de composición que presenta un diámetro de gota medio superior a 20 micrómetros, o incluso superior a 50 micrómetros, o preferentemente superior a 75 micrómetros. De esta manera, se evita o se reduce la administración involuntaria del medicamento en los pulmones.

En un cuarto aspecto, la invención proporciona además un dispositivo para proporcionar dosis farmacéuticas que comprenden un recipiente que contiene una composición farmacéutica descrita en la presente memoria, y medios de válvula dispuestos para transferir dosis de dicha composición farmacéutica al exterior del recipiente. Dicho dispositivo puede unirse a, por ejemplo, un dispositivo separado de administración transmucosal bucal, nasal o sublingual, tal como un spray.

Las composiciones o dispositivos farmacéuticos proporcionados por la presente invención resultan adecuados para, por ejemplo, la profilaxis, o especialmente el tratamiento, del paludismo.

En un quinto aspecto, la invención proporciona un kit para el tratamiento o la profilaxis del paludismo, que comprende una composición descrita en la presente memoria e instrucciones para administrar dicha composición en un paciente que lo necesita mediante la vía transmucosal sublingual, bucal o nasal. Preferentemente, dicho kit presenta instrucciones para administrar dicha composición en un paciente que lo requiere de la misma, mediante la vía sublingual.

Los inventores describen un método de tratamiento de una enfermedad sensible al arteméter o arteéter (y preferentemente arteméter) que comprende la administración en un paciente que lo requiere de una cantidad terapéuticamente eficaz de arteméter o arteéter por la vía transmucosal sublingual, bucal o nasal. Dicha administración puede ser por la vía sublingual, y la enfermedad puede ser el paludismo.

De esta manera, la invención proporciona además una composición de la invención para la utilización en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia, en la que en dicho tratamiento la composición se administra por la vía transmucosal sublingual, bucal o nasal.

Descripción y realizaciones preferentes de la invención

Uno de los aspectos más importantes de proporcionar un tratamiento clínicamente útil para el paludismo es proporcionar una formulación y una vía de administración para cualquier ingrediente activo que pueda resistir los retos de aquellas comunidades en las que el paludismo es un problema especialmente agudo, tal como en el África subsahariana. Por ejemplo, cualquier formulación debe ser estable durante periodos de tiempo prolongados y las temperaturas relativamente elevadas que se alcanzan en dicha región. El medicamento con frecuencia debe administrarse (sin retardo) en niños débiles, malnutridos y que es probable que sufran vómitos y diarrea. En muchos casos también puede ser necesario que el medicamento sea administrado por personal no capacitado médicamente. También resulta importante que cualquier ingrediente activo presente una buena (y consistente) biodisponibilidad, para garantizar que el fármaco alcanza el sitio de acción sin efectos secundarios adversos.

Con el fin de resolver estos problemas los inventores han encontrado que la vía de administración transmucosal sublingual, bucal o nasal de arteméter proporciona una probabilidad más elevada de niveles más altos y más reproducibles de biodisponibilidad que los demostrados en la vía oral (es decir ingerido) o intramuscular. Navaratnam *et al.* (Clin. Pharmacokinet. 39(4): 255-270, octubre de 2000) informan de que la biodisponibilidad del arteméter en animales por vía oral es de tan sólo 19-35%, y que sólo es de 54% al administrarlo mediante inyección intramuscular. En el ser humano, la biodisponibilidad del arteméter es baja tanto por la vía intramuscular (25%) como intrarrectal (35%), con considerable variabilidad de la absorción. Los autores informan de que "Los estudios preliminares en niños con paludismo cerebral indican que la biodisponibilidad del arteméter intramuscular es altamente variable y podría afectar potencialmente al resultado del tratamiento en los pacientes más gravemente enfermos".

La utilización de la vía de administración transmucosal sublingual, bucal o nasal evita el efecto de pase rápido que se produce con las vías de administración oral y rectal. Aunque el adulto podría ser capaz de tolerar la dosis orales elevadas de arteméter necesarias para superar la baja biodisponibilidad del fármaco, éste no es el caso en niños, y por lo tanto las composiciones dadas a conocer en la presente memoria resultan particularmente adecuadas para el tratamiento del paludismo en niños, es decir, para formulaciones pediátricas.

Los resultados preliminares de los estudios de un rango de dosis se presentan posteriormente, indicando una biodisponibilidad inesperadamente incrementada del fármaco al administrarlo mediante spray sublingual, en comparación con la administración oral con tableta.

Los inventores han encontrado además que, en contra de la creencia popular, el arteméter no es estable en contacto con agua, etanol o propelentes que podrían utilizarse para las formulaciones de aerosol.

Las Tablas 1 y 2 muestran impurezas presentes en Arteméter API, y en arteméter en tres sistemas de solventes: 20% de etanol + 80% de propelente; 50% de etanol + 50% de propelente; 100% de etanol; y un triglicérido de cadena intermedia, en este caso, el triglicérido comercializado bajo la marca comercial registrada Miglyol® 810. El Miglyol® es un triglicérido de cadena intermedia que contiene ácidos grasos C8 y C10 saturados, típicamente entre 65% y 80% de ácido caprílico (C8:0) y entre 20% y 35% de ácido cáprico (C10:0).

El propelente utilizado en estos ensayos era el 1,1,1,2-tetrafluoroetano, comercializado bajo la marca comercial registrada Zephex® 134a. Se obtuvieron resultados similares con los propelentes butano, Zephex® 227 (1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano) y con una mezcla de butano y propano.

La Tabla 1 muestra las impurezas (como porcentaje del área de pico de un cromatograma de HPLC del arteméter) tras el almacenamiento de las composiciones a 30°C durante ocho semanas. La Tabla 2 muestra las impurezas correspondientes tras el almacenamiento durante ocho semanas a 40°C.

Tabla 1 - Almacenamiento a 30°C

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

Tabla 2 - Almacenamiento a 40°C

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

En la figura 13 se muestran cromatogramas representativos. Puede observarse que los niveles de impurezas en la formulación de Miglyol® 810 no eran significativamente superiores a los observados en el Arteméter API inicial. En todos los demás casos, las impurezas se encontraban a niveles que excedían los permitidos en las Directrices Tripartitas Armonizadas ICH para impurezas en nuevos productos farmacológicos sin identificación específica o examen toxicológico posterior.

Una solución en un triglicérido de cadena intermedia, especialmente un triglicérido saturado tal como Miglyol® 810 constituye, por lo tanto, una formulación estable del ingrediente activo. Siendo un triglicérido saturado, se cree que confiere estabilidad al arteméter. Dada su estructura química, es probable que la vía principal de degradación del arteméter sea por mecanismos de reducción, lo que podría explicar la protección proporcionada por dichos triglicéridos que contienen ácidos grasos saturados.

Al utilizarlo en un sistema de administración de spray, por ejemplo en un spray de bomba accionado manualmente, el triglicérido actúa además como bomba y lubricante de válvulas, eliminando de esta manera la necesidad de añadir lubricantes adicionales a la formulación. La utilización de dichos triglicéridos de cadena intermedia también produce una formulación de viscosidad y tensión superficial apropiadas para la utilización en un sistema de administración de spray de bomba.

También se derivan ventajas adicionales de la utilización de triglicéridos de cadena intermedia: al ser hidrofóbicos, los triglicéridos se adhieren a la mucosa de la boca y de esta manera proporcionan tiempo al arteméter para que sea absorbido transmucosalmente. La naturaleza hidrofóbica de la composición resiste a su lavado de la boca por la acción de la saliva, que de otra manera provocaría que el ingrediente activo fuese ingerido.

En realizaciones especialmente preferentes de la invención, la solución de arteméter-triglicérido se complementa con mentol, o alternativamente con aceite de naranja o vainilla. Los inventores han encontrado que lo anterior presenta varias ventajas:

(1) Su función como agente enmascarador del sabor resulta particularmente importante en el contexto de la administración de fármacos antipalúdicos en niños; el fármaco con frecuencia se administra durante varios días, tal como un régimen de tres a cinco días, y cualquier mal sabor del fármaco experimentado por el niño en la primera dosis, dificulta la administración en dosis posteriores.

(2) El aceite esencial actúa además como intensificador de penetración para mejorar la incorporación del ingrediente farmacéutico a través de la mucosa de la boca.

(3) La adición de un saborizante permite además que la persona que administre el fármaco compruebe en primer lugar que el fármaco ha sido dispensado (el paciente puede notar el sabor u olerlo) y en segundo lugar que ha sido dispensado en el sitio correcto: en el caso de que el fármaco se dispensase accidentalmente por ejemplo directamente en la garganta, no se produciría ninguna sensación de sabor.

(4) Una característica inesperada es que el aceite esencial (especialmente el levomentol) también ayuda a la solubilización del arteméter. En un ensayo de solubilidad, la disolución de arteméter en migliol se produjo tras 4 minutos 30 segundos al añadir mentol antes del arteméter, comparado con 5 minutos 55 segundos al añadir el arteméter antes del mentol.

En las Tablas 3 y 4 se proporcionan las formulaciones preferentes (para el uso pediátrico sublingual o bucal). Se proporcionan dos concentraciones de dosis diferentes que resultan adecuadas para la utilización en un sistema de administración de spray. Pueden proporcionarse varios sprays (es decir, pulverizaciones individuales de spray de 100 microlitros), según el peso del niño que debe tratarse:

Tabla 3: 3 mg de arteméter por pulverización

Ítem de materia prima	Peso (g)	% p/p
Arteméter IP	0,090	3,2
Levomentol Ph. Eur.	0,020	0,7
Miglyol® 810	2,690	96,1

Tabla 4: 6mg de arteméter por pulverización

Ítem de materia prima	Peso (g)	% p/p
Arteméter IP	0,180	6,4
Levomentol Ph. Eur.	0,020	0,7
Miglyol® 810	2,600	92,9

La Tabla 5 indica de manera general un ejemplo de un régimen preferente de dosificación para la utilización pediátrica. Se encuentran contemplados regímenes alternativos, por ejemplo la dosificación a una dosis de 3 mg/kg de peso corporal.

Tabla 5: Régimen de dosificación pediátrica

Peso del niño (kg)	Número de dosis de 3 mg por pulverización de spray	Dosis total administrada (mg/kg)	Número de dosis de 6mg por pulverización de spray	Dosis total administrada (mg/kg)
3	1	1,00		
4	1	0,75		
	2	1,20		
6	2	1,00		
7	2	0,86		

8	3	1,13		
9	3	1,00		
	3	0,09		
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
	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
			3	0,90
21			3	0,86
22			4	1,09
23			4	1,04
24			4	1,00
			4	0,96
26			4	0,92
27			4	0,89
28			5	1,07
29			5	1,03
			5	1,00

Pueden prepararse formulaciones para la utilización en adultos a concentraciones más altas de arteméter, tales como 150 a 200 mg/ml. Para la utilización en adultos, los volúmenes individuales de spray pueden ser superiores a las del ejemplo de 100 microlitros que se describe en la presente memoria para la utilización pediátrica.

Biodisponibilidad del arteméter

El solicitante ha llevado a cabo ensayos confidenciales para evaluar la incorporación de las composiciones que contienen arteméter de la presente invención administradas por la vía sublingual, en comparación con la administración oral mediante tableta.

Se llevaron a cabo ensayos en voluntarios humanos adultos varones sanos (16 sujetos en cada cohorte) y se sometieron a la aprobación ética habitual. Se estudiaron tres regímenes de dosis única según la presente invención y se compararon con un régimen de utilización de tabletas de dosis oral, de la manera siguiente:

Regímenes de spray sublingual

Se prepararon formulaciones de spray de arteméter tal como se ha detallado anteriormente, y se administraron, en una única ocasión, en un grupo de voluntarios por la vía sublingual. Se administraron varias pulverizaciones sucesivas del spray, tal como se muestra en la Tabla 6, a continuación.

Tabla 6 - Régimen de dosificación para una formulación de spray sublingual de dosis única de estudio

Ensayo	Formulación	Dosis por pulverización (mg)	Número de pulverizaciones	Dosis total (mg)
T1	Ver Tabla 3	3	5	15
T2	Ver Tabla 3	3	10	30
T3	Ver Tabla 4	6	5	30

Dosis oral de referencia

A modo de referencia se administraron tabletas que contenían arteméter en un cuarto grupo de voluntarios, en una única ocasión, tal como se muestra en la Tabla 7, a continuación.

Tabla 7 - Régimen de dosificación para una formulación de tableta de dosis única de estudio

Ensayo	Formulación	Dosis por tableta (g)	Número de tabletas	Dosis total (mg)
T4	Tableta	10	3	30

Tras la administración de cada régimen de dosificación, se extrajeron muestras de sangre de los sujetos y se determinaron las concentraciones en plasma de arteméter y su metabolito inmediato, dihidroartemesinina, con el fin de comparar la biodisponibilidad por las dos vías.

Las figuras 1 a 6 muestran la concentración media en plasma de arteméter tras dos regímenes de dosificación de comparación. Las figuras 7 a 12 muestran la concentración media en plasma correspondiente de dihidroartemesinina.

Las figuras 1 y 7 comparan los regímenes T1 (cuadrados blancos) y T4 (círculos negros): 15 mg de arteméter en 5 dosis de spray sublingual frente a 30 mg de arteméter en tableta.

Las figuras 2 y 8 comparan los regímenes T2 (cuadrados blancos) y T4 (círculos negros): 30 mg de arteméter en 10 dosis de spray sublingual frente a 30 mg de arteméter en tableta.

Las figuras 3 y 9 comparan los regímenes T3 (cuadrados blancos) y T4 (círculos negros): 30 mg de arteméter en 5 dosis de spray sublingual frente a 30 mg de arteméter en tableta.

Las figuras 4 y 10 comparan los regímenes T1 (cuadrados blancos) y T2 (círculos negros): 15 mg de arteméter en 5 dosis de spray sublingual frente a 30 mg de arteméter mediante 10 dosis de spray sublingual.

Las figuras 5 y 11 comparan los regímenes T2 (cuadrados blancos) y T3 (círculos negros): 30 mg de arteméter en 10 dosis de spray sublingual frente a 30 mg de arteméter mediante 5 dosis de spray sublingual.

Las figuras 6 y 12 comparan los regímenes T1 (cuadrados blancos) y T3 (círculos negros): 15 mg de arteméter en 5 dosis de spray sublingual frente a 30 mg de arteméter mediante 5 dosis de spray sublingual.

Los datos farmacocinéticos de cada uno de los cuatro regímenes de dosificación se proporcionan en las Tablas 8 a 11, a continuación:

Tabla 8: grupo de ensayo T1

Administración sublingual única de 15 mg de arteméter mediante spray sublingual: 3 mg por pulverización		
	Arteméter en plasma	Dihidroartemesinina en plasma
Parámetros farmacocinéticos*	(n=16) (media ± SD)	(n=16) (media ± SD)
ABC ₀₋₁₂ (ng*h/ml)	25,85 ± 13,88	29,63 ± 11,58
C _{max} (ng/ml)	16,11 ± 8,69	18,29 ± 7,52
T _{max} (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
*Clave: ABC ₀₋₁₂ (ng*h/ml) Área bajo la curva de concentración entre 0 y 12 h. C _{max} (ng/ml) Concentración en plasma máxima observada T _{max} (h) Tiempo de concentración en plasma máxima observada t _{1/2} (h) Vida media de eliminación λ _z (h ⁻¹) Constante de tasa de eliminación CL/F (ng/h) Tasa de eliminación aparente V/F (L) Volumen de distribución aparente		

Tabla 9: grupo de ensayo T2

Administración sublingual única de 30mg de arteméter mediante spray sublingual: 3 mg por pulverización		
	Arteméter en plasma	Dihidroartemesinina en plasma
Parámetros farmacocinéticos	(n=16) (media ± SD)	(n=16) (media ± SD)

ABC ₀₋₁₂ (ng*h/ml)	76,60 ± 43,12	99,51 ± 50,33
C _{max} (ng/ml)	32,12 ± 16,39	44,11 ± 28,48
T _{max} (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 igual que para la Tabla 8		

Tabla 10: grupo de ensayo T3

Administración sublingual única de 30mg de arteméter mediante spray sublingual: 6mg por pulverización		
	Arteméter en plasma	Dihidroartemesinina en plasma
Parámetros farmacocinéticos	(n=16) (media ± SD)	(n=16) (media ± SD)
ABC ₀₋₁₂ (ng*h/ml)	71,11 ± 41,08	86,19 ± 27,68
C _{max} (ng/ml)	35,24 ± 23,91	41,14 ± 16,45
T _{max} (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 igual que para la Tabla 8		

5 Tabla 11: grupo de ensayo T4

Administración oral única de tabletas de 30 mg de arteméter; 10 mg por tableta		
	Arteméter en plasma	Dihidroartemesinina en plasma
Parámetros farmacocinéticos	(n=16) (media ± SD)	(n=16) (media ± SD)
ABC ₀₋₁₂ (ng*h/ml)	34,59 ± 21,01	38,49 ± 12,38
C _{max} (ng/ml)	10,12 ± 7,19	10,99 ± 4,39
T _{max} (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 igual que para la Tabla 8		

10 A partir de estos resultados preliminares puede observarse que la comparación entre el área bajo la curva de concentración en plasma durante las 12 horas de seguimiento de las dosis (ABC₀₋₁₂), una medida bien aceptada de absorción, demuestra una absorción significativa e inesperadamente superior del arteméter al administrarlo por vía sublingual en forma de formulación de spray tal como se da a conocer en la presente memoria, comparado con la dosificación mediante tableta oral.

15 Para la comparación de la biodisponibilidad del arteméter por la vía de spray sublingual descrita en la presente memoria con la administración mediante tabletas orales, los presentes inventores calcularon los valores F, utilizados comúnmente para comparar dos regímenes de dosificación, generalmente A y B, para los datos de arteméter, de la manera siguiente:

$$F_{A-B} = \frac{ABC_A \text{ dosis}_B}{ABC_B \text{ dosis}_A}$$

Los resultados fueron los siguientes:

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

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

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

Lo anterior indica que se absorbió aproximadamente 1,7 a 2,2 veces más arteméter al administrarlo en forma de spray sublingual tal como el descrito en la presente memoria que mediante administración oral utilizando tabletas, a pesar de que la dosis oral era dos veces superior inicialmente. Por lo tanto, la biodisponibilidad indicativa por la vía sublingual es por lo menos dos veces la de la vía oral para dosis equivalentes.

La inspección de los datos en las Tablas 8 a 11 y en las figuras 1 a 12 también confirma este resultado general para el metabolito activo primario del arteméter (dihidroartemesinina).

Evitación de la autoinducción

Es conocido que la administración tanto oral como rectal de las artemesininas se asocia a la autoinducción del metabolismo del fármaco en los individuos (ver, por ejemplo, Ashton M., Hai T.N., Sy N.D., Huong D.X., Van Huong N., Nieu N.T., Cong L.D., "Artemisinin pharmacokinetics is time-dependent during repeated oral administration in healthy male adults.", Drug Metab Dispos. 26:25-7, 1998, y "Retrospective analysis of artemisinin pharmacokinetics: application of a semiphysiological autoinduction model", Asimus y Gordi, Br. J. Clin. Pharmacol. 63(6): 758-762, junio de 2007). En consecuencia, la artemesinina circulante sistémica cae con cada dosis sucesiva, reduciendo de esta manera la eficacia de los regímenes de dosificación de fármaco.

En ensayos confidenciales, los inventores han encontrado que la administración de artemesininas por la vía transmucosal sublingual evita dicha autoinducción, conduciendo a una incorporación consistente y a una concentración sistémica creciente del metabolito activo del fármaco, la dihidroartemesinina, proporcionando de esta manera una ventaja significativa a la administración por la vía sublingual. Se prevé una evitación similar de la autoinducción con la administración mediante la vía transmucosal bucal o nasal.

En ensayos confidenciales, los voluntarios fueron sometidos al tratamiento siguiente: Una única administración de 30 mg de arteméter en spray sublingual, 6 mg/pulverización, los días 1 y 5 tras ayuno durante la noche, y administraciones de dos veces al día de 30 mg de arteméter en spray sublingual, 3 mg/pulverización, los días 2, 3 y 4 tras una comida matinal o vespertina. Se extrajeron muestras de sangre para el análisis farmacocinético en los puntos temporales siguientes:

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

Días 2, 3 y 4: predosis de mañana y 0,5, 1, 2 y 4 h después de la dosis de la mañana y dosis pre-tarde y 1 hora después de la dosis vespertina.

Día 5: Predosis, 0,25, 0,5, 0,75, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 4, 6, 8, 12 y 24 h después de la dosificación. El análisis farmacocinético de la dihidroartemesinina en plasma los días 1 y 5 reveló una respuesta efectivamente idéntica, indicando la falta de autoinducción. Se muestran las curvas de concentración en plasma en la figura 14.

Pies de figura

Figura 1: Gráfico de la concentración media en plasma de arteméter vs. tiempo con desviación estándar tras una única administración sublingual de una pulverización sublingual de 15 mg de arteméter, 3 mg/pulverización (T1), y una única administración oral de tabletas de 30 mg de arteméter, 10 mg/tableta (T4). Media $\pm$ SD (● = referencia, T4, □ = ensayo, T1)

Figura 2: Gráfico de la concentración media en plasma de arteméter vs. tiempo con desviación estándar tras una única administración sublingual de una pulverización sublingual de 30 mg de arteméter, 3 mg/pulverización (T2), y una única administración oral de tabletas de 30 mg de arteméter, 10 mg/tableta (T4). Media $\pm$ SD (● = referencia, T4, □ = ensayo, T2)

Figura 3: Gráfico de la concentración media en plasma de arteméter vs. tiempo con desviación estándar tras cuatro administraciones sublinguales individuales de una pulverización sublingual de 30 mg de arteméter, 6 mg/pulverización (T3) frente a una única administración oral de tabletas de 30 mg de arteméter, 10 mg/tableta (T4). Media $\pm$ SD (● = referencia, T4, □ = ensayo, T3)

Figura 4: Gráfico de la concentración media en plasma de arteméter vs. tiempo con desviación estándar tras una única administración sublingual de una pulverización sublingual de 15 mg de arteméter, 3 mg/pulverización (T1), y una única administración sublingual de spray sublingual de 30 mg de arteméter, 3 mg/pulverización (T2). Media $\pm$ SD (● = referencia, T2, □ = ensayo, T1)

Figura 5: Gráfico de la concentración media en plasma de arteméter vs. tiempo con desviación estándar tras una única administración sublingual de una pulverización sublingual de 30 mg de arteméter, 3 mg/pulverización (T2), y una única administración sublingual de spray sublingual de 30 mg de arteméter, 6 mg/pulverización (T3). Media $\pm$ SD (● = referencia, T3, □ = ensayo, T2)

Figura 6: Gráfico de la concentración media en plasma de arteméter vs. tiempo con desviación estándar tras una única administración sublingual de una pulverización sublingual de 15mg de arteméter, 3 mg/pulverización (T1), y una única administración sublingual de spray sublingual de 30 mg de arteméter, 6 mg/pulverización (T3). Media $\pm$ SD (● = referencia, T3, □ = ensayo, T1)

Figura 7: Gráfico de la concentración media en plasma de dihidroartemisinina vs. tiempo con desviación estándar tras una única administración sublingual de una pulverización sublingual de 15 mg de arteméter, 3 mg/pulverización (T1), y una única administración oral de tabletas de 30 mg de arteméter, 10 mg/tableta (T4). Media $\pm$ SD (● = referencia, T4, □ = ensayo, T1)

Figura 8: Gráfico de la concentración media en plasma de dihidroartemisinina vs. tiempo con desviación estándar tras una única administración sublingual de una pulverización sublingual de 30 mg de arteméter, 3 mg/pulverización (T2), y una única administración oral de tabletas de 30 mg de arteméter, 10 mg/tableta (T4). Media $\pm$ SD (● = referencia, T4, □ = ensayo, T2)

Figura 9: Gráfico de la concentración media en plasma de dihidroartemisinina vs. tiempo con desviación estándar tras una única administración sublingual de una pulverización sublingual de 30 mg de arteméter, 6mg/pulverización (T3), frente a una única administración oral de tabletas de 30 mg de arteméter, 10 mg/tableta (T4). Media $\pm$ SD (● = referencia, T4, □ = ensayo, T3)

Figura 10: Gráfico de la concentración media en plasma de dihidroartemisinina vs. tiempo con desviación estándar tras una única administración sublingual de una pulverización sublingual de 15mg de arteméter, 3 mg/pulverización (T1), y una única administración sublingual de spray sublingual de 30 mg de arteméter, 3 mg/pulverización (T2). Media $\pm$ SD (● = referencia, T2, □ = ensayo, T1)

Figura 11: Gráfico de la concentración media en plasma de dihidroartemisinina vs. tiempo con desviación estándar tras una única administración sublingual de una pulverización sublingual de 30 mg de arteméter, 3 mg/pulverización (T2) frente a una única administración sublingual de spray sublingual de 30 mg de arteméter, 6 mg/pulverización (T3). Media $\pm$ SD (● = referencia, T3, □ = ensayo, T2)

Figura 12: Gráfico de la concentración media en plasma de dihidroartemisinina vs. tiempo con desviación estándar tras una única administración sublingual de una pulverización sublingual de 15 mg de arteméter, 3 mg/pulverización (T1) frente a una única administración sublingual de spray sublingual de 30 mg de arteméter, 6 mg/pulverización (T3). Media $\pm$ SD (● = referencia, T3, □ = ensayo, T1)

REIVINDICACIONES

1.Composición farmacéutica, que comprende:

- 5 arteméter o arteéter, y un excipiente farmacéuticamente aceptable seleccionado de entre el grupo que consiste de:
 triglicéridos de longitud de cadena intermedia, triglicéridos de cadena corta,
 triglicéridos marinos de omega-3, y
 aceite de pescado, rico en ácidos omega-3
 10 formulando dicha composición para la dosificación transmucosal sublingual, bucal o nasal.

2. Composición según la reivindicación 1, que consiste esencialmente de:

- 15 arteméter o arteéter, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables seleccionados de entre el grupo que consiste de:
 triglicéridos de longitud de cadena intermedia,
 triglicéridos de cadena corta,
 triglicéridos marinos de omega-3, y
 20 aceite de pescado, rico en ácidos omega-3
 formulando dicha composición para la dosificación transmucosal sublingual, bucal o nasal.

3. Composición según la reivindicación 1, que consiste esencialmente de:

- 25 arteméter o arteéter, y un excipiente farmacéuticamente aceptable que consiste esencialmente de:
 un triglicérido, líquido a 37°C, y triglicéridos de longitud de cadena intermedia,
 formulando dicha composición para la dosificación transmucosal sublingual, bucal o nasal.

4.Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, sustancialmente libre de agua y/o etanol.

- 30 5.Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el arteméter o el arteéter se encuentra presente a una concentración de entre 2 y 250 miligramos por gramo de excipiente.

- 35 6.Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que dicho excipiente comprende un triglicérido de cadena intermedia, comprendiendo dicho triglicérido un mínimo de 95 por ciento de ácidos grasos saturados con 6 a 12 átomos de carbono.

- 40 7.Composición según la reivindicación 6, comprendiendo dicho triglicérido un mínimo de 95 por ciento de ácidos grasos saturados con 8 y 10 átomos de carbono.

8. Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además un aceite esencial, tal como mentol, vainillina o aceite de naranja, aceite de limón, aceite de clavo, aceite de hierbabuena o aceite de menta verde.

- 45 9.Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, formulada para la administración sublingual.

- 50 10.Dispositivo de administración de medicamento que contiene una composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, estando adaptado dicho dispositivo para administrar dosis individuales o sucesivas de dicha composición, presentando cada dosis individual o sucesiva un volumen inferior a 1.000 microlitros.

- 55 11.Dispositivo de administración de medicamento que contiene una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, estando adaptado dicho dispositivo para administrar dosis individuales o sucesivas de dicha composición, no conteniendo cada dosis individual o sucesiva más de 80 mg de arteméter o de arteéter, preferentemente no más de 10 mg de arteméter o arteéter.

- 12.Dispositivo de administración según la reivindicación 10 ó 11, en el que dicho dispositivo comprende un spray de bomba, preferentemente en el que dicho dispositivo está adaptado para producir un spray de composición que presenta un diámetro de gota medio superior a 20 micrómetros.

- 60 13.Dispositivo para proporcionar dosis farmacéuticas que comprenden un recipiente que contiene una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, y medios de válvula dispuestos para transferir dosis de dicha composición farmacéutica al exterior del recipiente.

14.Kit para el tratamiento o la profilaxis del paludismo, que comprende una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, e instrucciones para administrar dicha composición en un paciente que necesita de la misma mediante la vía transmucosal sublingual, bucal o nasal, preferentemente por la vía sublingual.

- 5 15.Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para la utilización en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia, en la que en dicho tratamiento la composición se administra por la vía transmucosal sublingual, bucal o nasal.

Figura 1

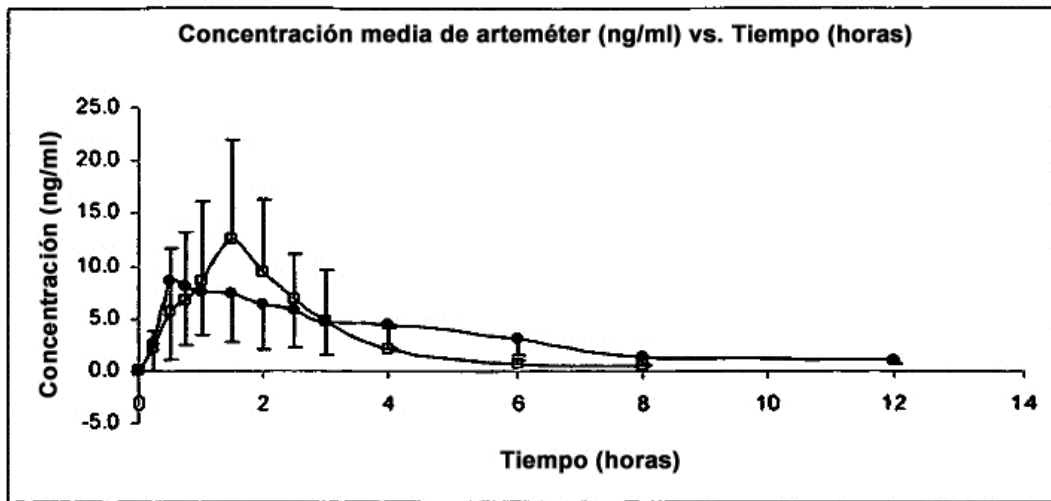


Figura 2

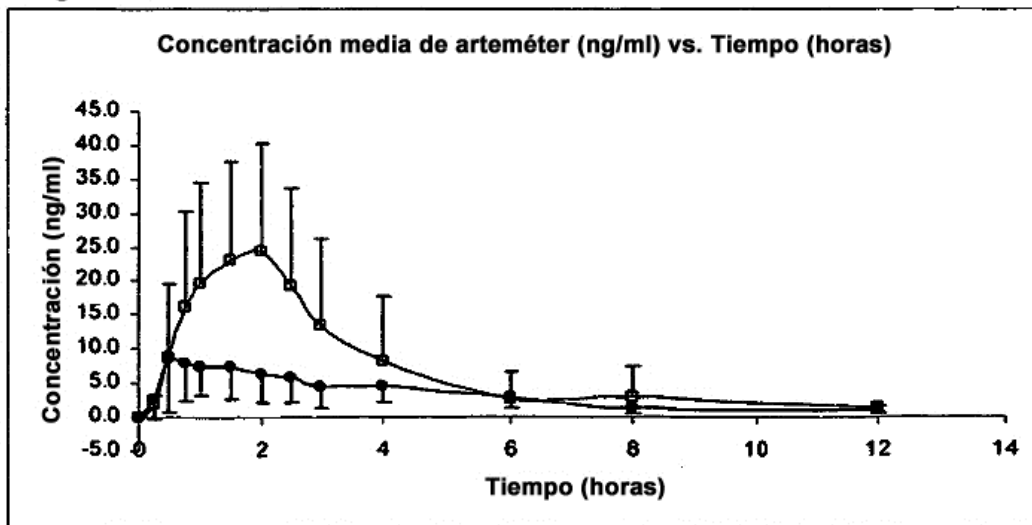


Figura 3

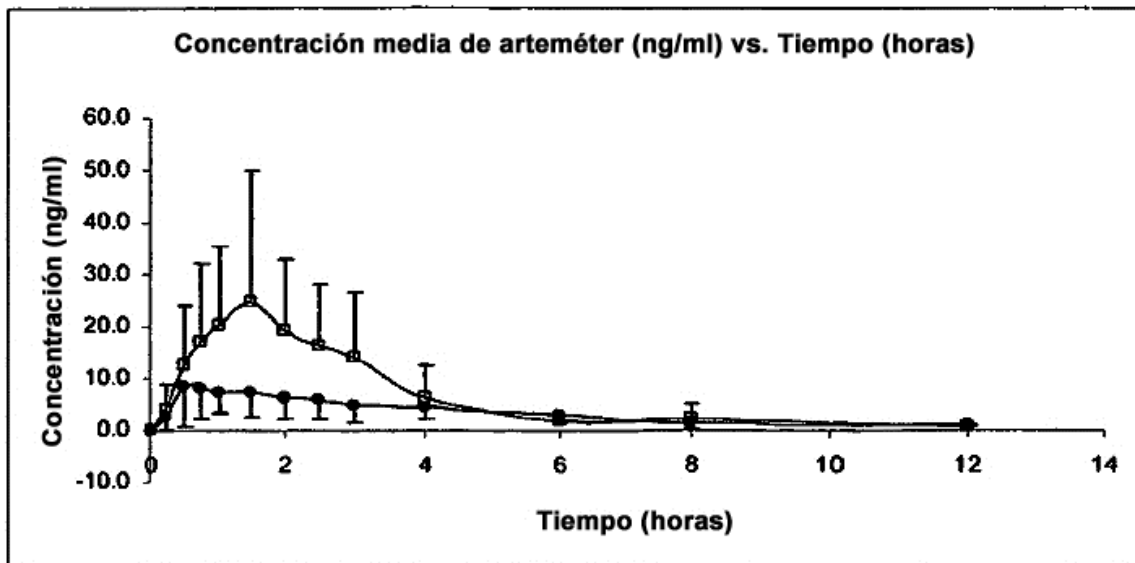


Figura 4

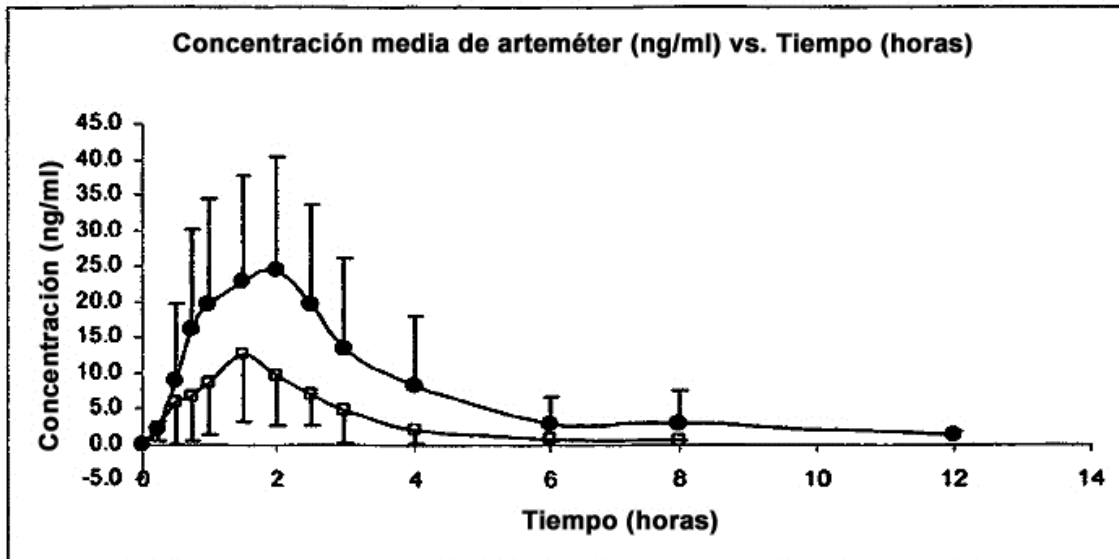


Figura 5

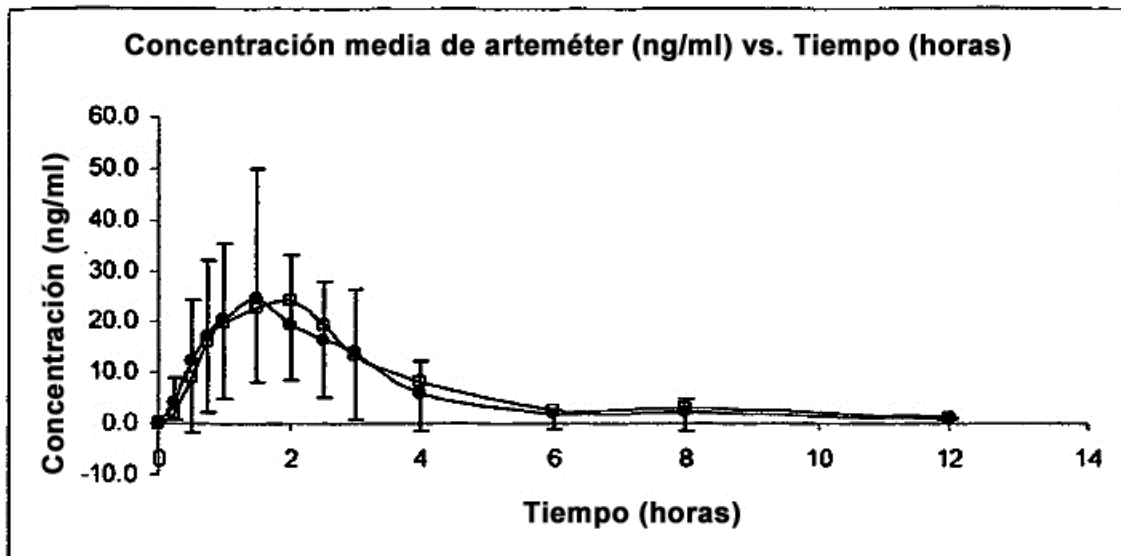


Figura 6

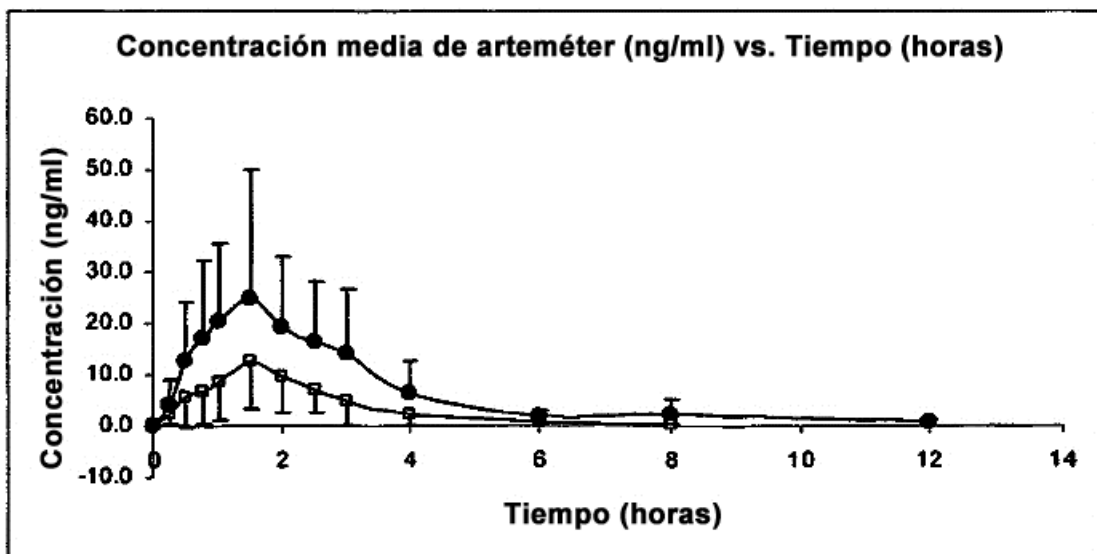


Figura 7

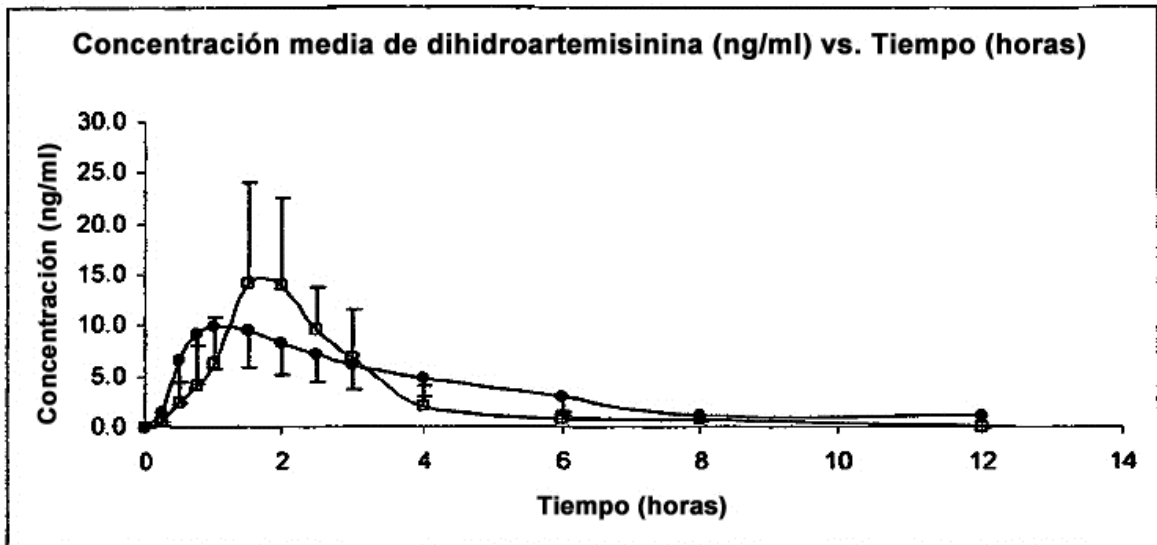


Figura 8

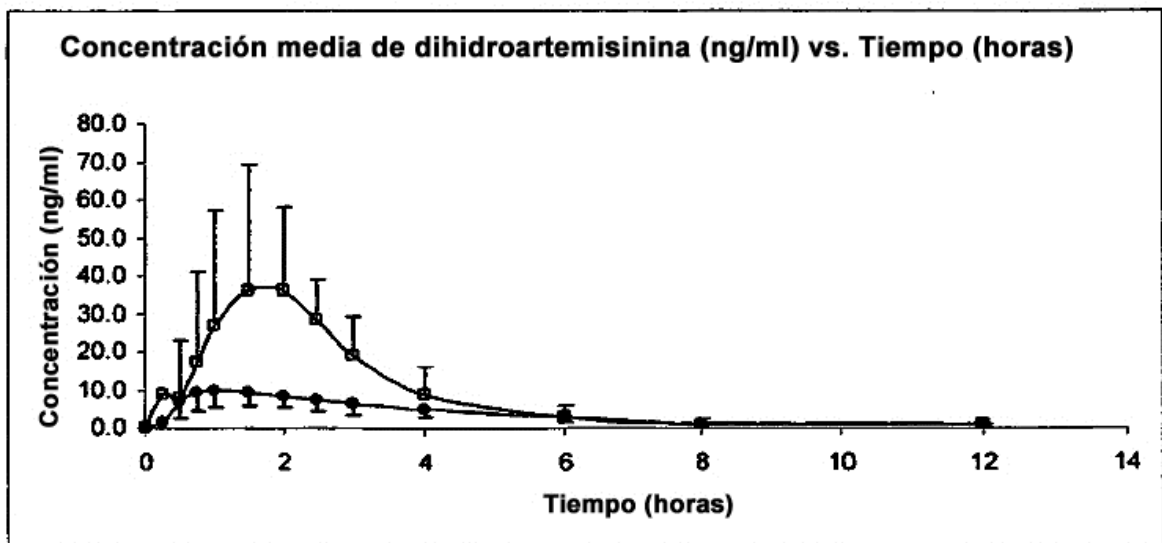


Figura 9

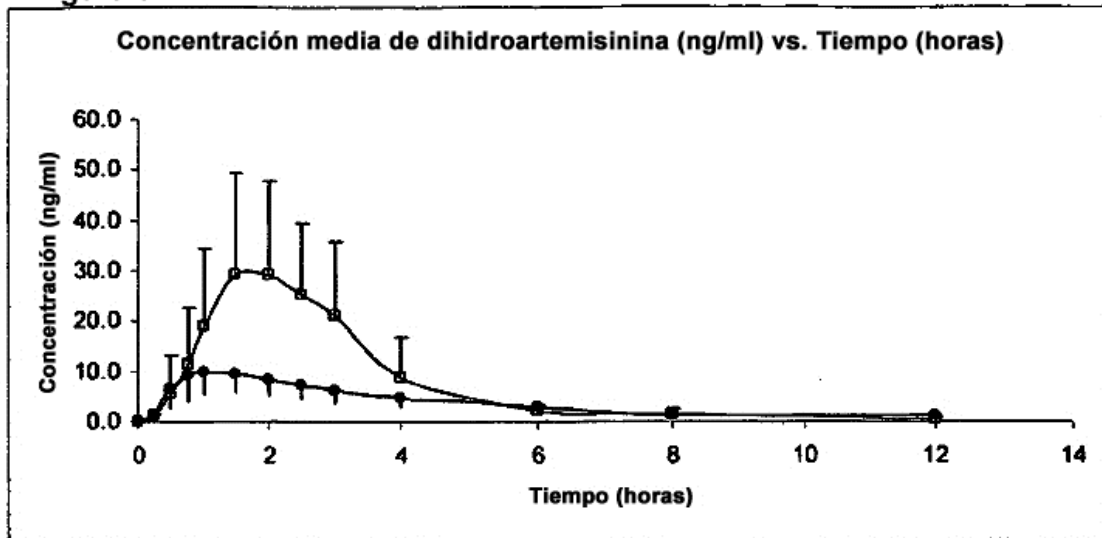


Figura 10

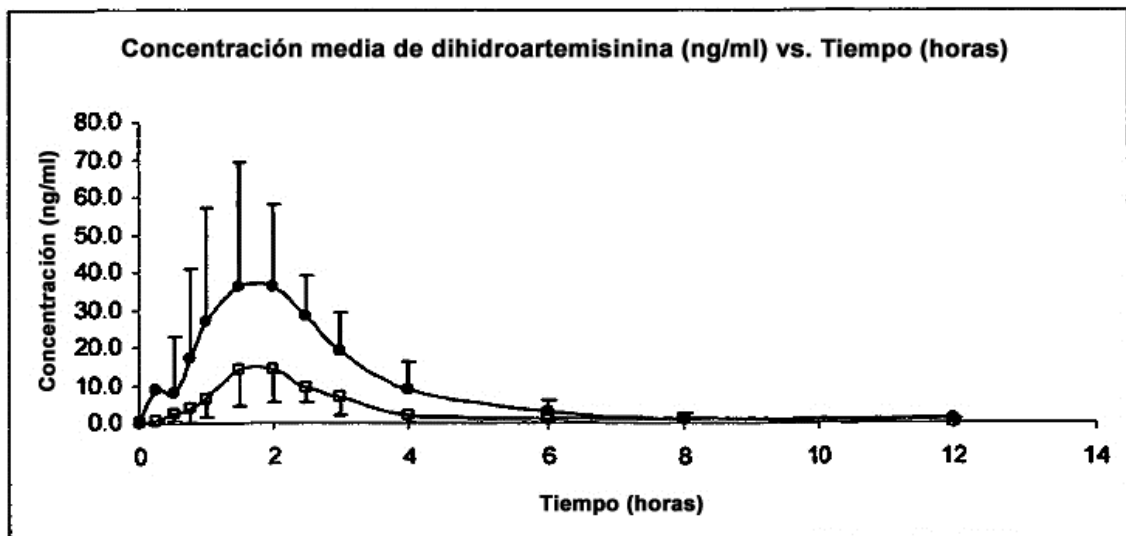


Figura 11

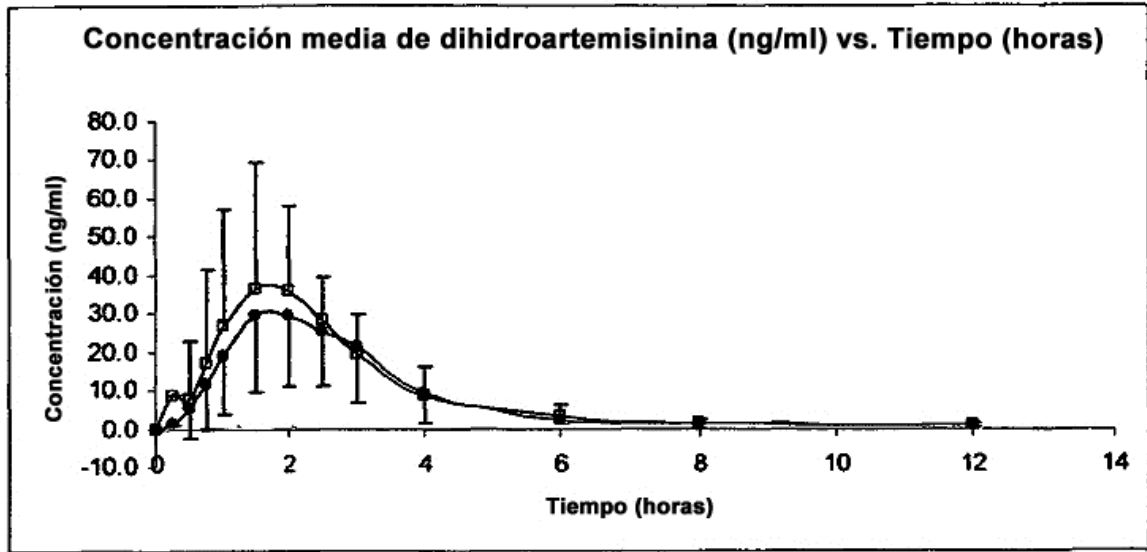


Figura 12

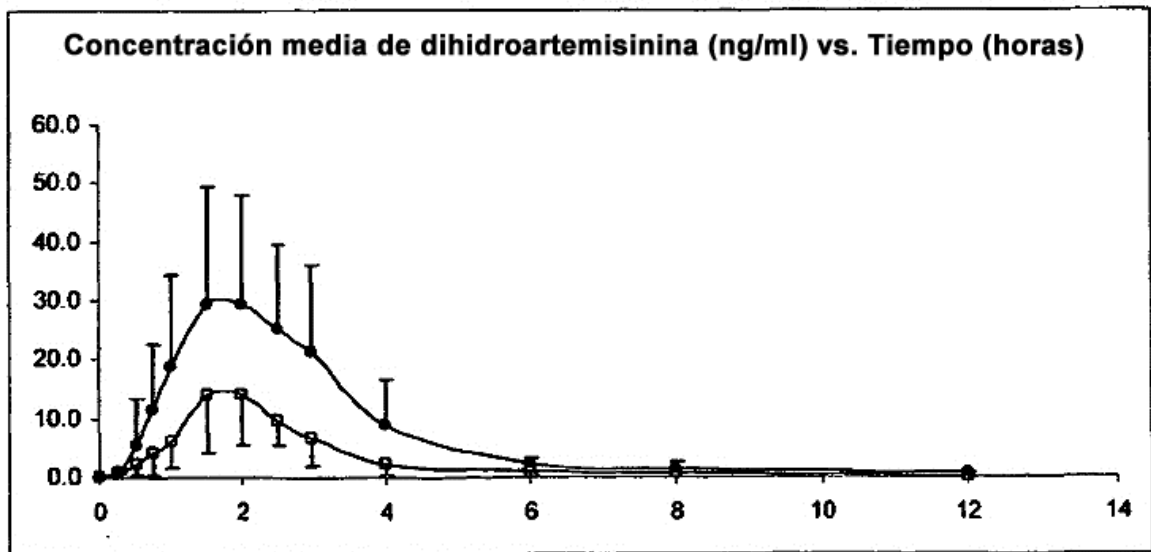
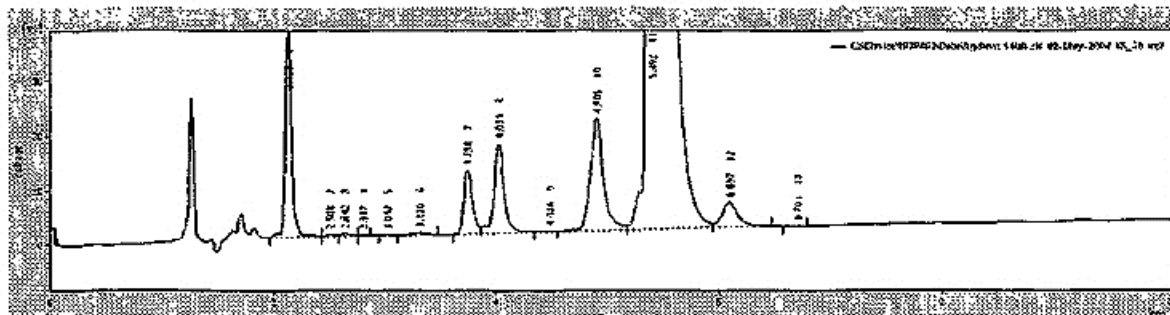
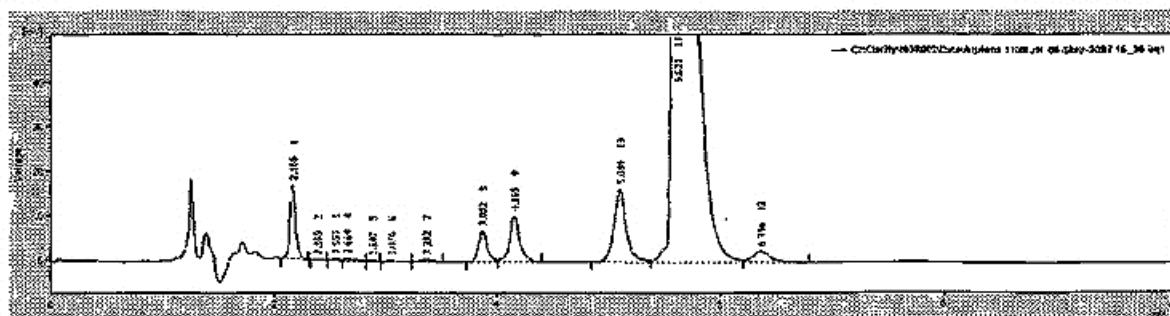


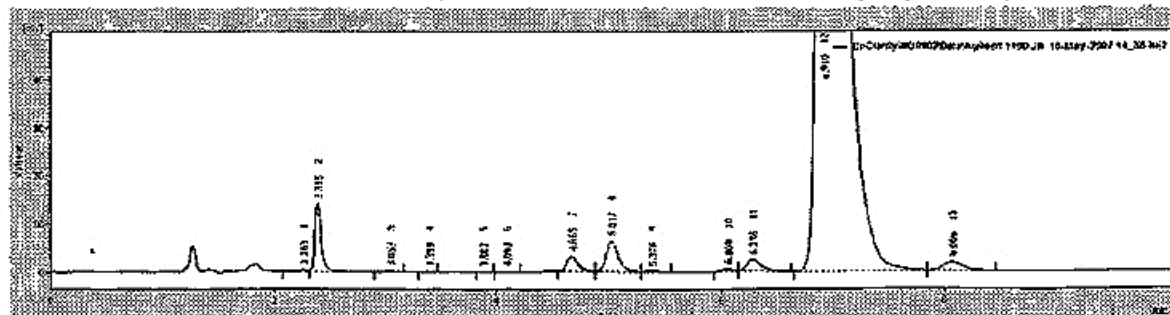
FIGURA 13: cromatogramas representativos



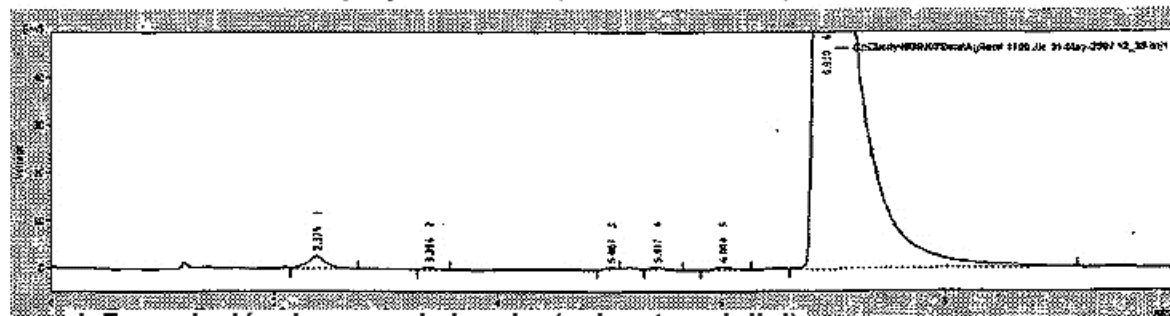
a. Formulación de aerosol (20% v/v de etanol; 80% v/v de propelente)



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



c. Formulación de spray de bomba (solvente: etanol)



d. Formulación de spray de bomba (solvente: migliol)

FIGURA 14

**Concentración media de dihidroartemisinina día 1 vs. día 5
(ng/ml) vs. Tiempo para 3 mg/pulverización**

