

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 540 727**

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 13176933 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.05.2015 EP 2653153**

54 Título: **Composición farmacéutica antimalárica**

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:

13.07.2015

73 Titular/es:

MALARIA RESEARCH COMPANY PTY. LTD.

(100.0%)

Unit 12, Level 1, 55 Howe Street

Osborne Park, WA 6017, AU

72 Inventor/es:

BOOLES, CLIVE;

ROSS, CALVIN y

SAMS, MARTIN

74 Agente/Representante:

VIGAND, Philippe

ES 2 540 727 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 antimalárica.

5 Campo de la Invención

La invención se refiere a composiciones farmacéuticas para su uso en métodos para el tratamiento de la malaria no complicada y complicada.

10 Antecedentes y Técnica Anterior conocida por el Solicitante

La malaria es una enfermedad infecciosa muy extendida en muchas regiones tropicales y subtropicales, causada por el parásito infeccioso *Plasmodium* transmitida principalmente por el mosquito hembra del género *Anopheles*. La malaria es la causa de entre uno y tres millones de muertes al año, la mayoría en el África subsahariana. De estas, el 75% son niños menores de cinco años.

Se han desarrollado o ensayado muchos productos farmacéuticos para el tratamiento o prevención de la malaria en niños y adultos. Aunque existen agentes farmacéuticos útiles, y se entiende bien el ciclo de vida del mosquito portador de la malaria, hasta ahora las estrategias de intervención prácticas no han podido tener esta enfermedad bajo control. Al igual que con las enfermedades más infecciosas, están siempre presentes problemas de resistencia al fármaco. Sin embargo, para la malaria, otros factores de confusión incluyen la dificultad de la administración de los fármacos a aquellos que lo necesiten, especialmente a los niños. En las regiones más afectadas, los niños a menudo padecen desnutrición y sufren otras enfermedades. Aparte de los síntomas causados por la propia infección de la malaria, no son infrecuentes episodios de diarrea y vómitos en tales niños. Como resultado, los niños son incapaces de tragar medicamentos en forma de comprimido y es extremadamente difícil encontrar venas adecuadas en los niños para la administración por vía intravenosa. Incluso si esto fuera posible, en muchos casos no hay personal médico capacitado para administrar los fármacos por vía intravenosa, especialmente cuando se requiere un ciclo de medicación durante un período de días o semanas.

Entre los productos farmacéuticos activos de uso en el tratamiento de la malaria se encuentran una serie de compuestos derivados de artemesina, un endoperóxido de lactona de sesquiterpeno aislado originalmente de *Artemisia annua* (Woodrow y col. Postgrad. Med. J. 2005; 81: 71-78). Estos compuestos incluyen los derivados semisintéticos arteminol, artesunato y arteméter y arteéter (artemotilo). La Farmacopea Internacional (*Ph. Int.*, World Health Organisation (Organización Mundial de la Salud) enumera varios de estos para el tratamiento de la malaria, a saber: Arteméter en forma de cápsulas, comprimidos o una formulación inyectable; Artemesina en forma de cápsulas o comprimidos; arteéter en una formulación inyectable; y tanto arteminol como artesunato en forma de comprimidos.

La Patente de Estados Unidos 6306896 describe composiciones farmacéuticamente activas que contienen artemisinina y/o derivados de artemisinina. Los principios activos se forman para administración rectal, en forma de supositorios. La administración rectal de productos terapéuticos antimaláricos es particularmente problemática, por varios motivos: En primer lugar, muchas personas que padecen malaria experimentan diarrea, dificultando la administración. En segundo lugar, para la eficaz absorción a través de la mucosa rectal, los pacientes han de tener un buen estado nutricional y una buena dieta, que contenga un alto contenido en grasas; éste es raramente el caso en el África subsahariana. En tercer lugar, en muchas comunidades afectadas por la malaria, existen fuertes barreras culturales para el uso y administración de supositorios.

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

Sumario de la Invención

Por consiguiente, la invención proporciona una composición farmacéutica para su uso en un método de prevención o tratamiento de la malaria, comprendiendo dicha composición: arteméter o arteéter; y un excipiente farmacéuticamente aceptable seleccionado entre el grupo que consiste en: triglicéridos de longitud de cadena media; triglicéridos de cadena corta; triglicéridos de omega 3 de origen marino y aceite de pescado, rico en ácidos omega 3, estando dicha composición formulada para su dosificación por vía transmucosa sublingual, bucal o nasal.

Los inventores han descubierto que la rutas transmucosa sublingual, transmucosa bucal y transmucosa nasal para la administración de arteméter o arteéter son eficaces para la administración del producto farmacéutico a la circulación sistémica, por ejemplo, para el tratamiento de la malaria. Además, por primera vez, proporciona una ruta de administración que es aceptable para niños que requieren tratamiento, y que puede administrarse por personal médicamente no cualificado. Por lo tanto, es particularmente ventajoso en las aldeas más remotas, donde, por ejemplo, los más ancianos de la aldea pueden formarse en el diagnóstico de la malaria, y la posterior administración del fármaco. La composición puede administrarse, por ejemplo, por vía sublingual en forma de un bolo líquido o, más preferiblemente, en forma de un aerosol.

10 Los triglicéridos de longitud de cadena media se definen en la monografía 0868 de la Farmacopea Europea 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

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

Los triglicéridos de omega 3 de origen marino 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*, *Osmeridae*, *Salmonidae* y *Scombridae*. 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). La suma del contenido 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.

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 como se indica a continuación:

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

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 arteméter o arteéter 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 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, como se describe más adelante, cuando se usan en un aerosol por bombeo.

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

5

Las composiciones particularmente preferidas para su uso en la invención consisten básicamente en: arteméter o arteéter; y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables seleccionados entre el grupo que consiste en: triglicéridos de longitud de cadena media; triglicéridos de cadena corta; y triglicéridos de omega 3 de origen marino, estando dicha composición formulada para su dosificación por vía transmucosa sublingual, bucal o nasal. La exclusión de cantidades significativas de otros materiales (por ejemplo lípidos de mayor peso molecular) la convierte en una composición que es adecuada idealmente para administración nasal, bucal y especialmente transmucosa sublingual.

Las composiciones más preferidas comprenden: arteméter y un excipiente farmacéuticamente aceptable seleccionado entre el grupo que consiste en: triglicéridos de longitud de cadena media; triglicéridos de cadena corta; y triglicéridos de omega 3 de origen marino, estando dicha composición formulada para su dosificación por vía transmucosa sublingual, bucal o nasal, y especialmente una composición que consiste básicamente en: arteméter y un excipiente farmacéuticamente aceptable seleccionado entre el grupo que consiste en: triglicéridos de longitud de cadena media; triglicéridos de cadena corta; y triglicéridos de omega 3 de origen marino, estando dicha composición formulada para su dosificación por vía transmucosa sublingual, bucal o nasal.

Esta composición está sustancialmente libre de agua, ya que los inventores han descubierto, al contrario de la creencia aceptada, que el agua puede reducir significativamente la semivida de las composiciones, especialmente cuando se almacenan a temperatura ambiente. Las composiciones preferidas tendrán menos del 1 % (p/p) de agua, y más preferiblemente menos del 0,5% (p/p) de agua, y mucho más preferiblemente menos del 0,1 % (p/p) de agua.

Además, en cualquiera de estas composiciones, se prefiere especialmente que la composición esté sustancialmente libre de etanol. De nuevo, los inventores han descubierto que el etanol conduce a la degradación de los componentes farmacéuticamente activos. Las composiciones preferidas en particular tienen menos 1 % (p/p) de etanol, y más preferiblemente menos del 0,5% (p/p) de etanol, y mucho más preferiblemente menos del 0,1 % (p/p) de etanol.

Además, en cualquiera de estas composiciones, se prefiere que arteméter o arteéter esté presente en 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: arteméter o arteéter, disueltos en el excipiente a una concentración de entre 2 y 200 miligramos por gramo de excipiente. Otras concentraciones preferidas están 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 solución, entonces existe una probabilidad aumentada de que se trague algo, reduciendo así los efectos beneficiosos de tal administración transmucosa que se describe a continuación.

45

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 8 y 10 átomos de carbono.

50

Además, en cualquiera de dichas composiciones, también se prefiere particularmente que la composición comprenda adicionalmente un aceite esencial, tal como mentol, vainilla o aceite de naranja, aceite de limón, aceite de clavo, aceite de hierbabuena, 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 a continuación.

55

También se describe un dispositivo de administración de medicamento que contiene una composición descrita en el presente documento, estando dicho dispositivo adaptado para administrar dosis individuales o sucesivas de dicha composición, teniendo cada dosis individual o sucesiva un volumen de menos de 1000 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 5 menos de 100 microlitros. Se prefieren especialmente volúmenes más pequeños para uso pediátrico, o administración nasal.

Se describe adicionalmente un dispositivo de administración de medicamento que contiene una composición descrita en el presente documento estando dicho dispositivo adaptado para dosis individuales o sucesivas de dicha 10 composición, conteniendo cada dosis individual o sucesiva no más de 80 mg de arteméter o arteéter. Dichos 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 del tratamiento de la malaria por personal menos experto para garantizar que se evite la sobredosis. Preferiblemente, dicho dispositivo y composición están adaptados para administrar dosis 15 individuales o sucesivas de dicha composición, conteniendo cada dosis individual o sucesiva no más de 10 mg de arteméter o arteéter. Esto proporciona un dispositivo apropiado para uso pediátrico.

Preferiblemente, los dispositivos de administración que se han mencionado anteriormente comprenden un aerosol, y especialmente un aerosol con bomba. El uso de un aerosol 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. 20 Más preferiblemente, dicho dispositivo está adaptado para producir un aerosol 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 se reduce, la administración involuntaria del medicamento a los pulmones.

Se describe adicionalmente un dispositivo para proporcionar dosis farmacéuticas que comprende un envase que contiene una composición farmacéutica descrita en el presente documento, y medios de válvula dispuestos para transferir dosis de dicha composición farmacéutica al exterior del envase. Un dispositivo de este tipo puede unirse, por ejemplo, a un dispositivo de administración transmucosa bucal, nasal o sublingual separado, tal como un 30 aerosol.

Se describe adicionalmente un kit para el tratamiento o profilaxis de la malaria que comprende una composición descrita en el presente documento e instrucciones para administrar dicha composición a un paciente que la necesita por la vía transmucosa sublingual, bucal o nasal. Preferiblemente, dicho kit tiene instrucciones para administrar dicha 35 composición a un paciente que la necesita por vía sublingual.

Se describe adicionalmente un método de tratamiento de una enfermedad que responde a arteméter o arteéter (y preferiblemente arteméter) que comprende la administración a un paciente que necesita el mismo de una cantidad terapéuticamente eficaz de arteméter o arteéter por la vía transmucosa sublingual, bucal o nasal. Más 40 preferiblemente, dicha administración es por la vía sublingual, y mucho más preferiblemente, dicha enfermedad es malaria.

Se describe adicionalmente un método de tratamiento de la malaria que comprende la administración a un paciente que necesita el mismo de una cantidad terapéuticamente eficaz de arteméter en forma de una composición como se describe en el presente documento por la vía transmucosa sublingual, bucal o nasal, preferiblemente en forma de un 45 aerosol.

Descripción y Realizaciones Preferidas de la Invención

50 Uno de los aspectos más importantes de proporcionar un tratamiento clínicamente útil para la malaria es proporcionar una formulación y una ruta de administración del principio activo que pueda resistir los desafíos de aquellas comunidades en las que la malaria es un problema especialmente grave, tal como en el África subsahariana. Por ejemplo, cualquier formulación necesita ser estable durante largos periodos de tiempo, y a las temperaturas relativamente altas encontradas aquí. El medicamento a menudo necesitara administrarse (sin demora) a individuos 55 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.

Con el fin de abordar estos problemas, los inventores han descubierto que la vía de administración transmucosa sublingual, bucal o nasal de arteméter 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 y col. (Clin Pharmacokinet, 2000, Oct; 39(4): 255-270) notificaron que la biodisponibilidad de arteméter en animales mediante administración oral es de tan sólo el 19-35 %, y sólo del 54 % cuando se administra mediante inyección intramuscular. En seres humanos, la biodisponibilidad de arteméter fue baja tanto en la vía intramuscular (25 %) como la intrarrectal (35 %), con una variabilidad considerable en la absorción. Los autores notifican que "Estudios preliminares en niños con malaria cerebral indicaron que la biodisponibilidad de arteméter intramuscular es altamente variable y podría afectar potencialmente al resultado del tratamiento en los pacientes más gravemente enfermos".

El uso de la vía de administración transmucosa sublingual, bucal o nasal 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 arteméter que se requieren para superar la baja biodisponibilidad del fármaco, éste no es el caso en niños, y por tanto, las composiciones desveladas en el presente documento son particularmente adecuadas para el tratamiento de la malaria en niños, es decir, para formulaciones pediátricas.

A continuación se presentan resultados preliminares de estudios de rango de dosis, confidenciales, iniciales, que indican sorprendentemente un aumento de la biodisponibilidad del fármaco cuando se administra mediante pulverización sublingual en comparación con la administración oral mediante comprimido.

Los inventores también han descubierto que, contrario a la creencia aceptada, arteméter no es estable cuando está en contacto con agua, etanol o propulsores que pueden usarse para formulaciones en aerosol.

Las Tablas 1 y 2 muestran impurezas presentes en Arteméter API, y arteméter en tres sistemas de disolvente: etanol al 20 % + propulsor al 80 %; etanol al 50 % + propulsor al 50 %; etanol al 100 %; y un triglicérido de cadena media, en este caso, el triglicérido vendido con el nombre comercial registrado Miglyol® 810. Miglyol® es un triglicérido de cadena media que contiene ácidos grasos saturados C8 y C10, típicamente entre el 65-80 % de ácido caprílico (C8:0) y el 20-35 % de ácido cáprico (C10:0).

El propulsor usado en estas pruebas fue 1,1,1,2 tetrafluoroetano, vendido bajo la marca comercial registrada Zephex® 134a. Se obtuvieron resultados similares para los propulsores 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 un porcentaje del área pico de un cromatograma de HPLC de arteméter) tras el almacenamiento de las composiciones a 30 °C durante ocho semanas. La Tabla 2 muestra las impurezas correspondientes después del 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 arteméter					
Arteméter API	0,4		0,1	0,2		
EtOH al 20 % Propulsor al 80 %	1,6	0,3	0,7	0,2	1,3	0,2
EtOH al 50 % Propulsor al 50 %	1,0	0,2	0,5	0,2	1,5	0,2
EtOH al 100 %	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 arteméter					
Arteméter API	0,4		0,1	0,2		
EtOH al 20 % Propulsor al 80 %	4,9	1,9	2,9	0,2	5,3	1,4
EtOH al 50 % Propulsor al 50 %	2,2	1,4	2,5	0,2	4,8	1,0
EtOH al 100 %	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 son significativamente superiores a los observados en el arteméter API inicial. En

todos los demás casos, las impurezas están a niveles que superan los permitidos según las Directrices Tripartita Armonizadas de la ICH para Impurezas en Productos Farmacéuticos Nuevos sin identificación específica o examen toxicológico adicional.

5 Una solución 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 confiere estabilidad al arteméter. Dada su estructura química, es probable que la ruta principal de degradación de arteméter sea por medio de mecanismos de reducción, lo que podría explicar la protección ofrecida por dichos triglicéridos que contienen ácido graso saturado.

10

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

15

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 arteméter 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.

20

En realizaciones especialmente preferidas de la invención, la solución de arteméter-triglicérido se complementa con mentol o, como alternativa, con aceite de naranja o vainilla. Los inventores han descubierto que esto tiene varios beneficios.

25

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

30

(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.

35

(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 - por ejemplo, si el fármaco se dispensara de manera accidental directamente en la garganta, no existiría sensación de sabor.

40

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

45 En las Tablas 3 y 4 se proporcionan formulaciones preferidas (para uso sublingual o bucal pediátrico). Se proporcionan dos concentraciones diferentes de dosis adecuadas para su uso en un sistema de administración por aerosol. Pueden administrarse varias pulverizaciones (es decir pulsaciones del aerosol individuales de 100 microlitros), dependiendo del peso del niño que se va a tratar:

Tabla 3: 3 mg de Arteméter por pulsación

Elemento 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

50

Tabla 4: 6 mg de Arteméter por pulsación

Elemento 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 describe un ejemplo de un régimen de dosificación preferido para uso pediátrico. Se prevén regímenes alternativos, por ejemplo dosificación a 3 mg/kg de peso corporal.

5

Tabla 5: Régimen de Dosificación Pediátrico

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

Las formulaciones para su uso en adultos pueden prepararse a concentraciones superiores de arteméter, 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.

10

Biodisponibilidad de Arteméter

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

15

Los ensayos se realizaron en voluntarios humanos adultos masculinos sanos (16 sujetos por cohorte), y sometidos a aprobación ética normal. Se estudiaron tres regímenes de dosis única de acuerdo con la presente invención, y en comparación con un régimen que usaba comprimidos administrados por vía oral, como se indica a continuación:

20

Regímenes de Pulverización Sublingual

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

Tabla 6 - Régimen de Dosificación para Formulación en Aerosol Sublingual del Estudio de Dosis Única

Prueba	Formulación	Dosis por Pulsación (mg)	Número de Pulsaciones	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

10

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

Tabla 7 - Régimen de Dosificación para Formulación en Comprimidos Orales del Estudio de Dosis Única

Prueba	Formulación	Dosis por Comprimido (mg)	Número de Comprimidos	Dosis Total (mg)
T4	Comprimido	10	3	30

15

Tras la administración de cada régimen de dosificación, se tomaron 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 rutas.

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

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

25

Las figuras 2 y 8 comparan los regímenes T2 (cuadrados en blanco) y T4 (círculos en negro): 30 mg de arteméter a través de 10 dosis en aerosol sublingual frente a 30 mg de arteméter a través de comprimido.

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

30

Las figuras 4 y 10 comparan los regímenes T1 (cuadrados en blanco) y T2 (círculos en negro): 15 mg de arteméter a través de 5 dosis en aerosol sublingual frente a 30 mg de arteméter a través de 10 dosis en aerosol sublingual.

35 Las figuras 5 y 11 comparan los regímenes T2 (cuadrados en blanco) y T3 (círculos en negro): 30 mg de arteméter a través de 10 dosis en aerosol sublingual frente a 30 mg de arteméter a través de 5 dosis en aerosol sublingual.

Las figuras 6 y 12 comparan los regímenes T1 (cuadrados en blanco) y T3 (círculos en negro): 15 mg de arteméter a través de 5 dosis en aerosol sublingual frente a 30 mg de arteméter a través de 5 dosis en aerosol sublingual).

40

A continuación, en las Tablas 8-11, se proporcionan datos farmacocinéticos para cada uno de los regímenes de dosificación:

Tabla 8: Grupo de Prueba T1

<i>Administración sublingual única de 15 mg de aerosol sublingual de Arteméter: 3 mg por Pulsación</i>		
Parámetros Farmacocinéticos*	Arteméter en Plasma	Dihidroartemesinina en Plasma
	(n = 16)	(n = 16)
	(media ± DE)	(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
*Clave: AUC ₀₋₁₂ (ng.h/ml) Área bajo la curva de concentración entre 0-12 h. C _{máx} (ng/ml) Concentración en plasma observada máxima T _{máx} (h) Tiempo de concentración en plasma máxima observada t _{1/2} (h) Semivida de eliminación λ_z (h^{-1}) Constante de velocidad de eliminación CL/F (ng/h) Velocidad de aclaramiento aparente V/F (l) Volumen aparente de distribución		

Tabla 9: Grupo de Prueba T2

Administración sublingual única de 30 mg de aerosol sublingual de Arteméter: 3 mg por pulsación		
	Arteméter en Plasma	Dihidroartemesinina en Plasma
Parámetros Farmacocinéticos*	(n = 16) (media ± DE)	(n = 16) (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 aerosol sublingual de Arteméter: 6 mg por pulsación		
	Arteméter en Plasma	Dihidroartemesinina en Plasma
Parámetros Farmacocinéticos*	(n = 16) (media ± DE)	(n = 16) (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 30 mg de Arteméter en Comprimidos de 10 mg por Comprimido		
	Arteméter en Plasma	Dihidroartemesinina en Plasma
Parámetros Farmacocinéticos*	(n = 16) (media ± DE)	(n = 16) (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 (AUC₀₋₁₂), una medida de absorción bien aceptada, muestra una absorción significativa y sorprendentemente superior de arteméter cuando se administra por vía sublingual como formulación en aerosol como se desvela en el presente documento en comparación con la dosificación por comprimido oral.

Para la comparación de la biodisponibilidad de arteméter 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 arteméter, como se indica a continuación:

$$F_{A-B} = \frac{AUC_A}{AUC_B} \frac{dosis_B}{dosis_A}$$

Los resultados son como se indica a continuación:

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

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

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

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

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 arteméter (dihidroartemesinina).

30 Evitación de la Autoinducción

Se sabe que tanto la administración oral como la rectal de artemisininas está relacionada con la autoinducción del metabolismo del fármaco en los individuos (véase, 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.

En ensayos confidenciales, los inventores han descubierto que la administración de artemisininas por la vía transmucosa sublingual evita tal autoinducción, lo que conduce a una captación constante y acumulación de la concentración sistémica del metabolito del fármaco 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 transmucosa nasal o bucal.

En ensayos confidenciales, los voluntarios siguieron el siguiente tratamiento: una administración única de pulverización sublingual de 30 mg de arteméter en aerosol sublingual de 6 mg/pulsación los días 1 y 5 tras un ayuno durante la noche, y administraciones diarias de dos veces de pulverización sublingual de 30 mg de arteméter en aerosol sublingual de 3 mg/pulsación 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: 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: Dosis de madrugada y 0,5, 1, 2 y 4 h después de la dosis de la mañana y dosis antes de la noche y 1 hora después de la dosis de la noche.

- 5 Día 5: Predosis, 0,25, 0,5, 0,75, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 4, 6, 8, 12 h y 24 h después de la dosificación. El análisis farmacocinético de la dihidroartemisinina en plasma los días 1 y 5 reveló una respuesta eficazmente idéntica, lo que indica la falta de autoinducción. Las curvas de concentración en plasma se muestran en la figura 14.

Pies de las Figuras

- 10 Figura 1: Representación de la concentración media en plasma de Arteméter frente al tiempo con desviación estándar tras una única administración sublingual de 15 mg de Arteméter en Aerosol Sublingual de 3 mg/pulsación (T1) y administración oral única de 30 mg de Arteméter en Comprimidos de 10 mg/comprimido (T4). Media \pm DE (* = referencia, T4, D = prueba, T1)
- 15 Figura 2: Representación de la concentración media en plasma de Arteméter frente al tiempo con desviación estándar tras una única administración sublingual de 30 mg de Arteméter en Aerosol Sublingual de 3 mg/pulsación (T2) y administración oral única de 30 mg de Arteméter en Comprimidos de 10 mg/comprimido (T4). Media \pm DE (* = referencia, T4, D = prueba, T2)
- 20 Figura 3: Representación de la concentración media en plasma de Arteméter frente al tiempo con desviación estándar tras una única administración sublingual de 30 mg de Arteméter en Aerosol Sublingual de 6 mg/pulsación (T3) frente a una administración oral única de 30 mg de Arteméter en Comprimidos de 10 mg/comprimido (T4). Media \pm DE (* = referencia, T4, D = prueba, T3)
- 25 Figura 4: Representación de la concentración media en plasma de arteméter frente al tiempo con desviación estándar tras una única administración sublingual de 15 mg de Arteméter en Aerosol Sublingual de 3 mg/pulsación (T1) frente a una única administración sublingual de 30 mg de Arteméter en Aerosol Sublingual de 3 mg/pulsación (T2). Media \pm DE (* = referencia, T2, D = prueba, T1)
- 30 Figura 5: Representación de la concentración media en plasma de Arteméter frente al tiempo con desviación estándar tras una única administración sublingual de 30 mg de Arteméter en Aerosol Sublingual de 3 mg/pulsación (T2) frente a una única administración sublingual de 30 mg de Arteméter en Aerosol Sublingual de 6 mg/pulsación (T3). Media \pm DE (* = referencia, T3, D = prueba, T2)
- 35 Figura 6: Representación de la concentración media en plasma de Arteméter frente al tiempo con desviación estándar tras una única administración sublingual de 15 mg de Arteméter en Aerosol Sublingual de 3 mg/pulsación (T1) frente a una única administración sublingual de 30 mg de Arteméter en Aerosol Sublingual de 6 mg/pulsación (T3). Media \pm DE (* = referencia, T3, D = prueba, T1)
- 40 Figura 7: Representación de la concentración media en plasma de Dihidroartemisinina frente al tiempo con desviación estándar tras una única administración sublingual de 15 mg de Arteméter en Aerosol Sublingual de 3 mg/pulsación (T1) y administración oral única de 30 mg de Arteméter en Comprimidos de 10 mg/comprimido (T4). Media \pm DE (* = referencia, T4, D = prueba, T1)
- 45 Figura 8: Representación de la concentración media en plasma de Dihidroartemisinina frente al tiempo con desviación estándar tras una única administración sublingual de 30 mg de Arteméter en Aerosol Sublingual de 3 mg/pulsación (T2) y administración oral única de 30 mg de Arteméter en Comprimidos de 10 mg/comprimido (T4). Media \pm DE (* = referencia, T4, D = prueba, T2)
- 50 Figura 9: Representación de la concentración media en plasma de Dihidroartemisinina frente al tiempo con desviación estándar tras una única administración sublingual de 30 mg de Arteméter en Aerosol Sublingual de 6 mg/pulsación (T3) frente a una administración oral única de 30 mg de Arteméter en Comprimidos de 10 mg/comprimido (T4). Media \pm DE (* = referencia, T4, D = prueba, T3)
- 55 Figura 10: Representación de la concentración media en plasma de Dihidroartemisinina frente al tiempo con desviación estándar tras una única administración sublingual de 15 mg de Arteméter en Aerosol Sublingual de 3 mg/pulsación (T1) frente a una única administración sublingual de 30 mg de Arteméter en Aerosol Sublingual de 3 mg/pulsación (T2). Media \pm DE (* = referencia, T2, D = prueba, T1)

5 Figura 11: Representación de la concentración media en plasma de Dihidroartemisinina frente al tiempo con desviación estándar tras una única administración sublingual de 30 mg de Arteméter en Aerosol Sublingual de 3 mg/pulsación (T2) frente a una única administración sublingual de 30 mg de Arteméter en Aerosol Sublingual de 6 mg/pulsación (T3). Media \pm DE (* = referencia, T3, D = prueba, T2)

10 Figura 12: Representación de la concentración media en plasma de Dihidroartemisinina frente al tiempo con desviación estándar tras una única administración sublingual de 15 mg de Arteméter en Aerosol Sublingual de 3 mg/pulsación (T1) frente a una única administración sublingual de 30 mg de Arteméter en Aerosol Sublingual de 6 mg/pulsación (T3). Media \pm DE (* = referencia, T3, D = prueba, T1)

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica para su uso en un método de prevención o tratamiento de la malaria, comprendiendo dicha composición:
- 5 arteméter o arteéter; y
un excipiente farmacéuticamente aceptable seleccionado entre el grupo que consiste en:
- 10 triglicéridos de longitud de cadena media;
triglicéridos de cadena corta;
triglicéridos de omega 3 de origen marino; y
aceite de pescado, rico en ácidos omega 3
- 15 estando dicha composición formulada para su dosificación por vía transmucosa sublingual, bucal o nasal; en la que dicha composición está sustancialmente libre de agua.
2. Una composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicha composición consiste básicamente en:
- 20 arteméter o arteéter; y
uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables seleccionados entre el grupo que consiste en:
- 25 triglicéridos de longitud de cadena media;
triglicéridos de cadena corta;
triglicéridos de omega 3 de origen marino; y
aceite de pescado, rico en ácidos omega 3
- 30 estando dicha composición formulada para su dosificación por vía transmucosa sublingual, bucal o nasal; en la que dicha composición está sustancialmente libre de agua.
3. Una composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicha composición consiste básicamente en:
- 35 arteméter o arteéter; y
un excipiente farmacéuticamente aceptable que consiste básicamente en:
- 40 un triglicérido, líquido a 37 °C; y
triglicéridos de longitud de cadena media;
- estando dicha composición formulada para su dosificación por vía transmucosa sublingual, bucal o nasal; en la que dicha composición está sustancialmente libre de agua.
4. Una composición para su uso de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en la que dicha composición está sustancialmente libre de etanol.
- 45 5. Una composición para su uso de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en la que en dicha composición arteméter o arteéter está presente en una concentración de entre 2 y 250 miligramos por gramo de excipiente.
- 50 6. Una composición para su uso de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en la que en dicha composición 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.
7. Una composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 6, en la que dicho excipiente comprende un triglicérido de cadena media, comprendiendo dicho triglicérido un mínimo del 95 por ciento de ácidos grasos saturados con 8 y 10 átomos de carbono.
8. Una composición para su uso de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en la que dicha composición comprende adicionalmente un aceite esencial, tal como mentol, vainilla o aceite de naranja, aceite de

limón, aceite de clavo, aceite de hierbabuena, aceite de menta verde.

9. Una composición para su uso de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en la que dicha composición se formula para su administración sublingual.

5

Figura 1

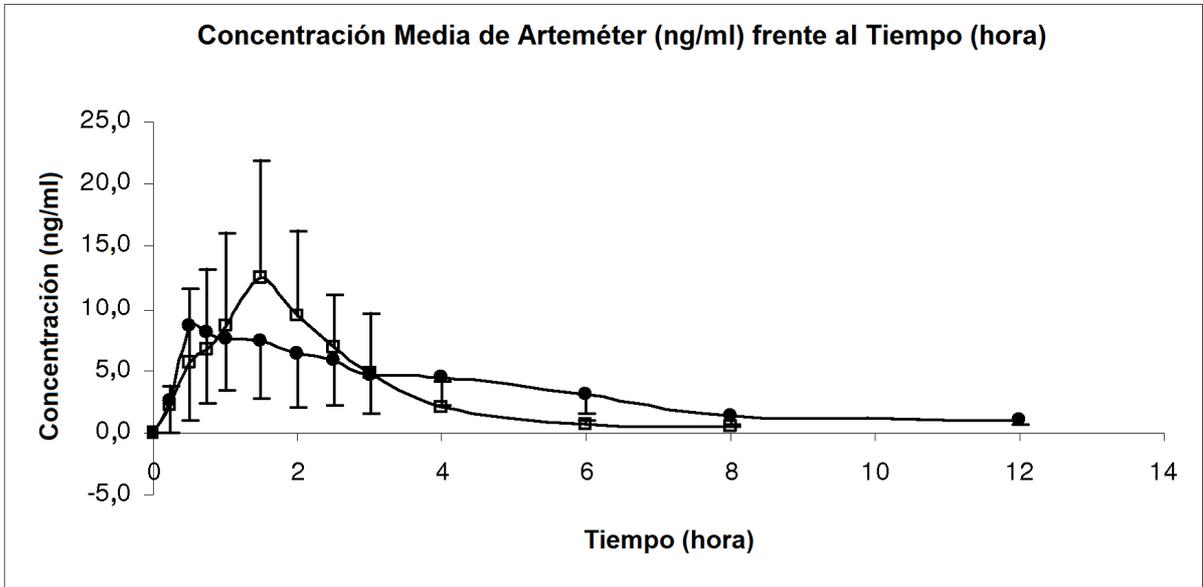


Figura 2

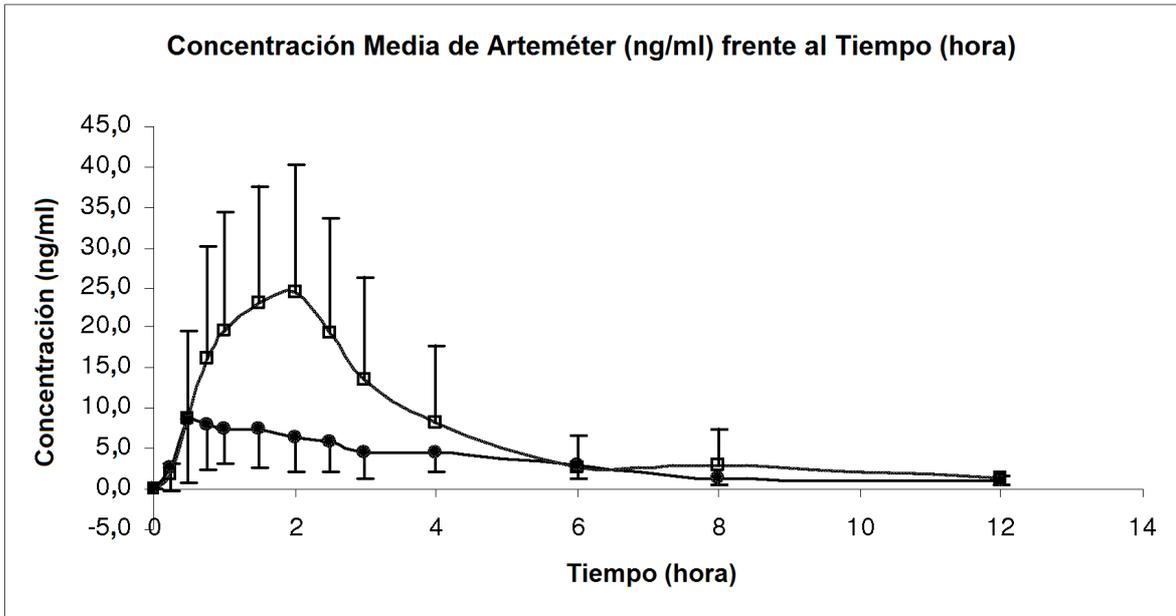


Figura 3

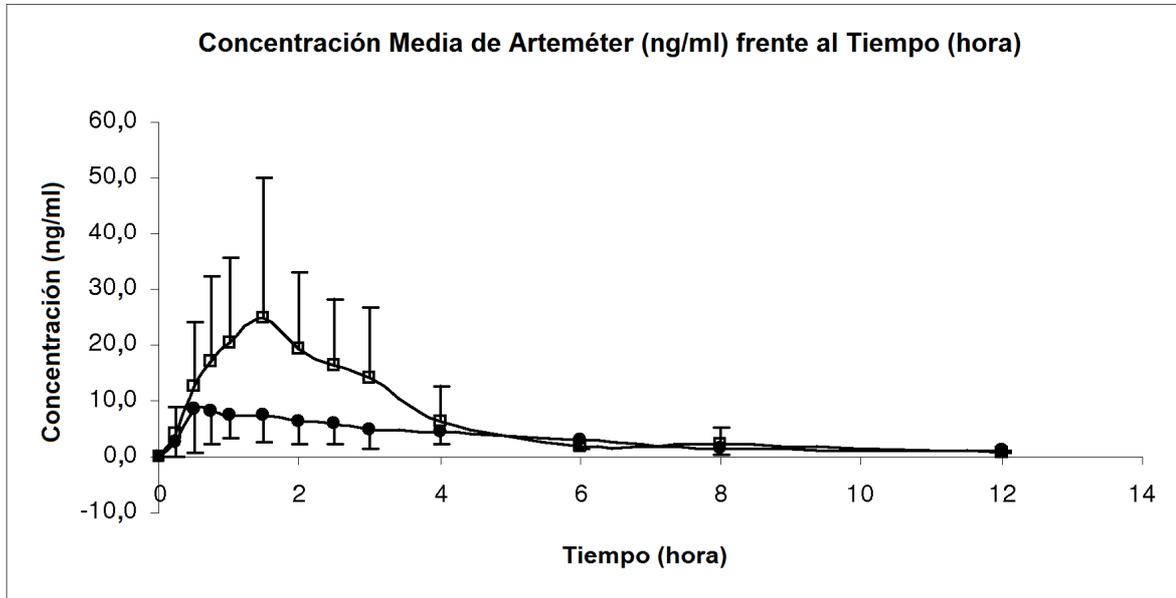


Figura 4

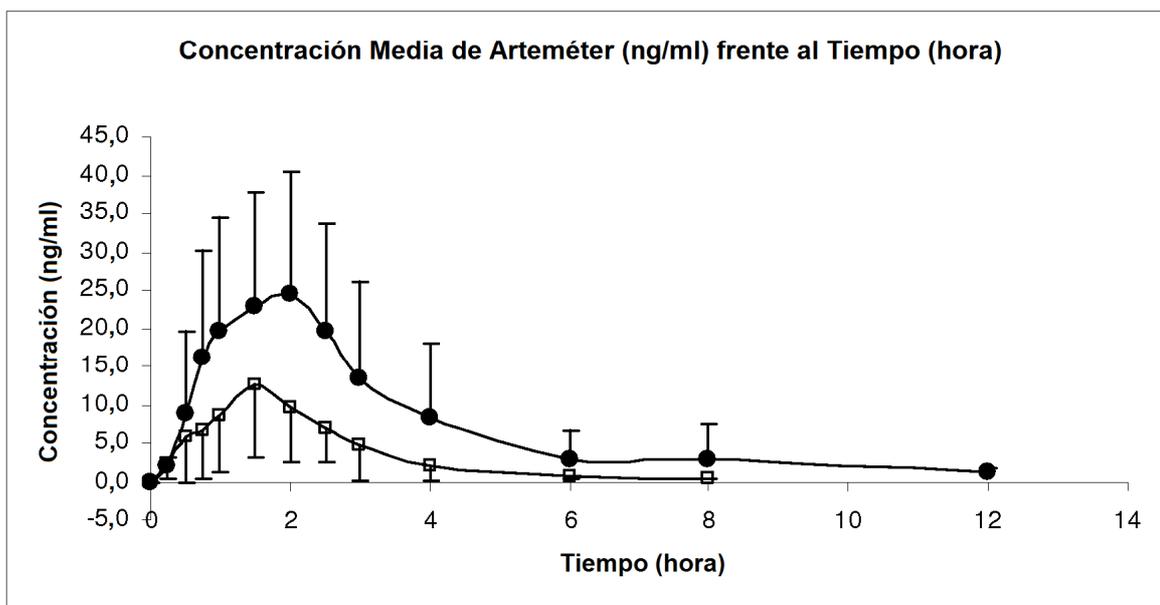


Figura 5

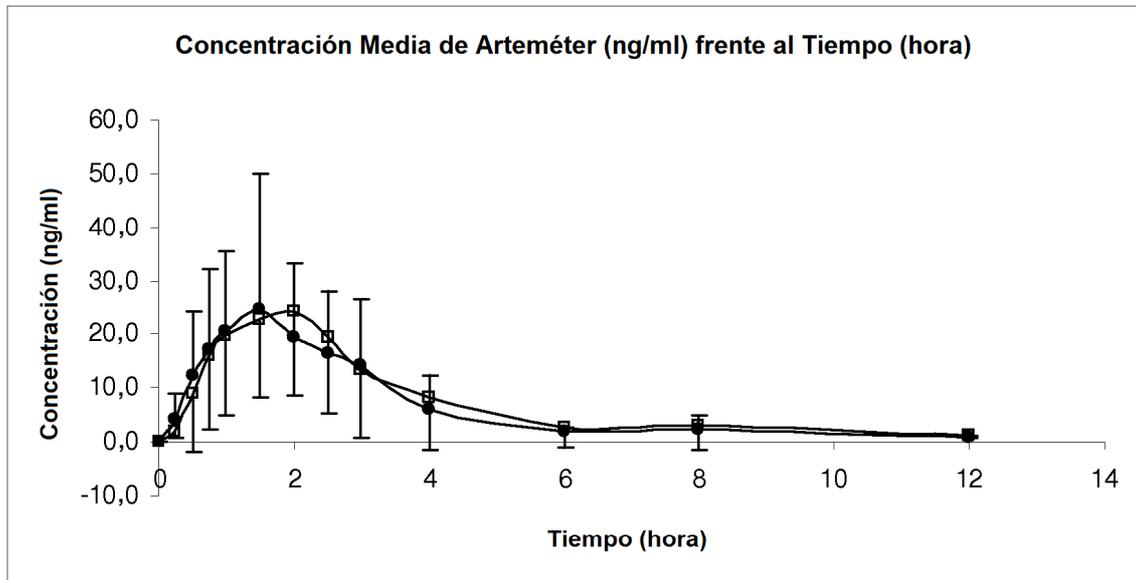


Figura 6

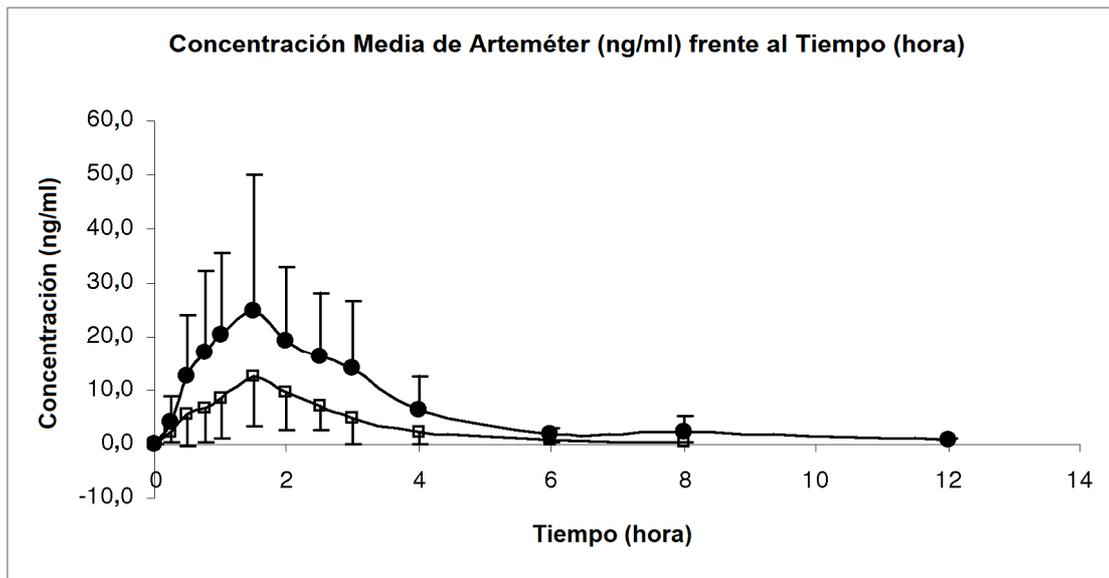


Figura 7

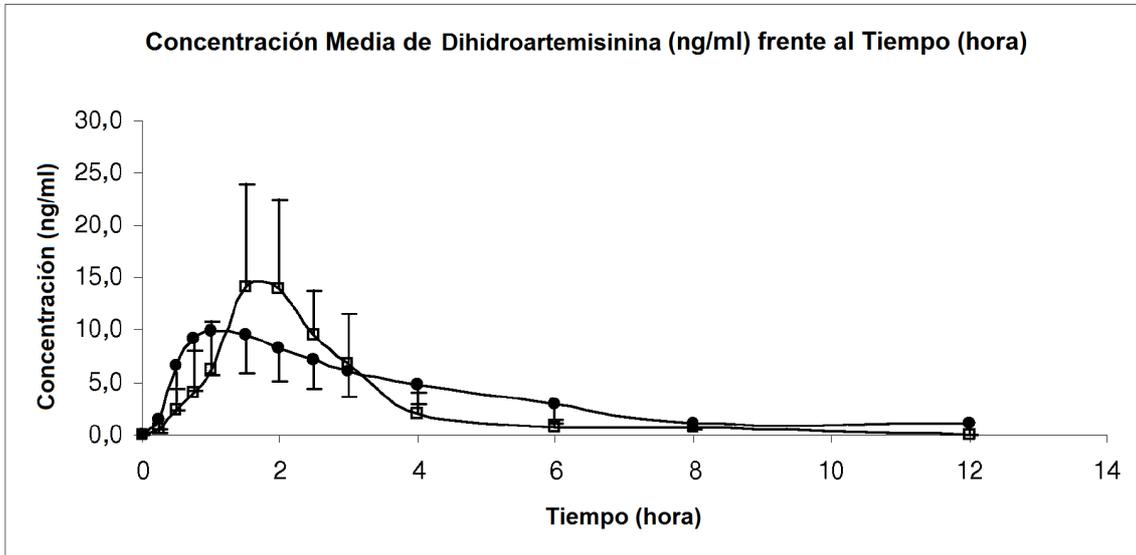


Figura 8

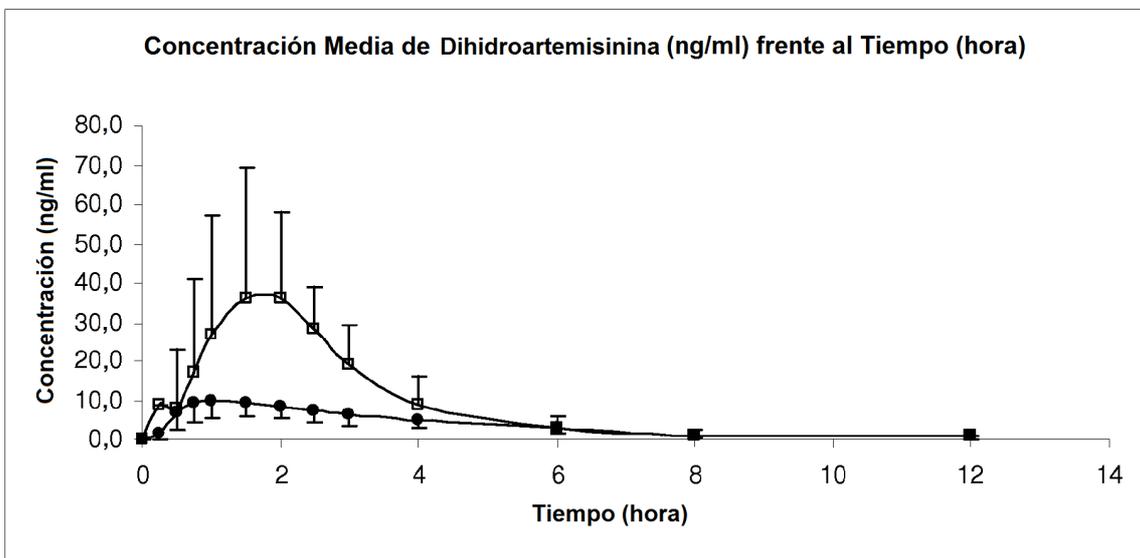


Figura 9

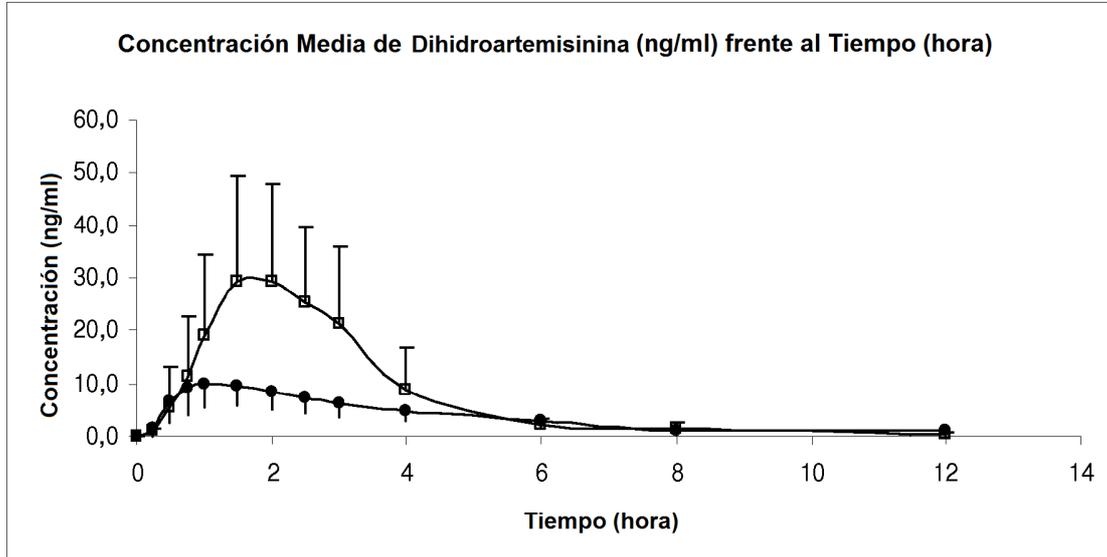


Figura 10

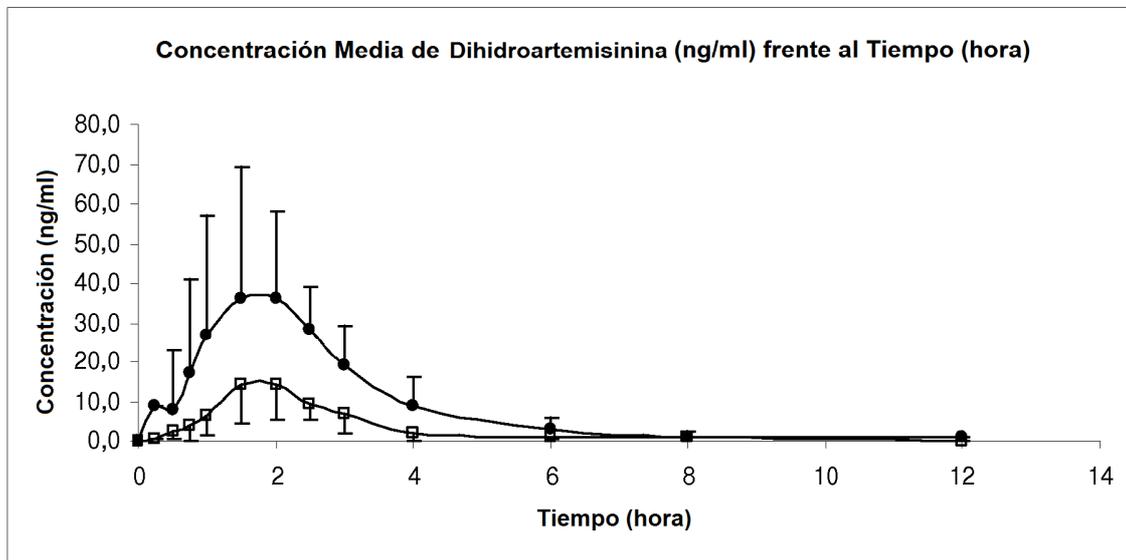


Figura 11

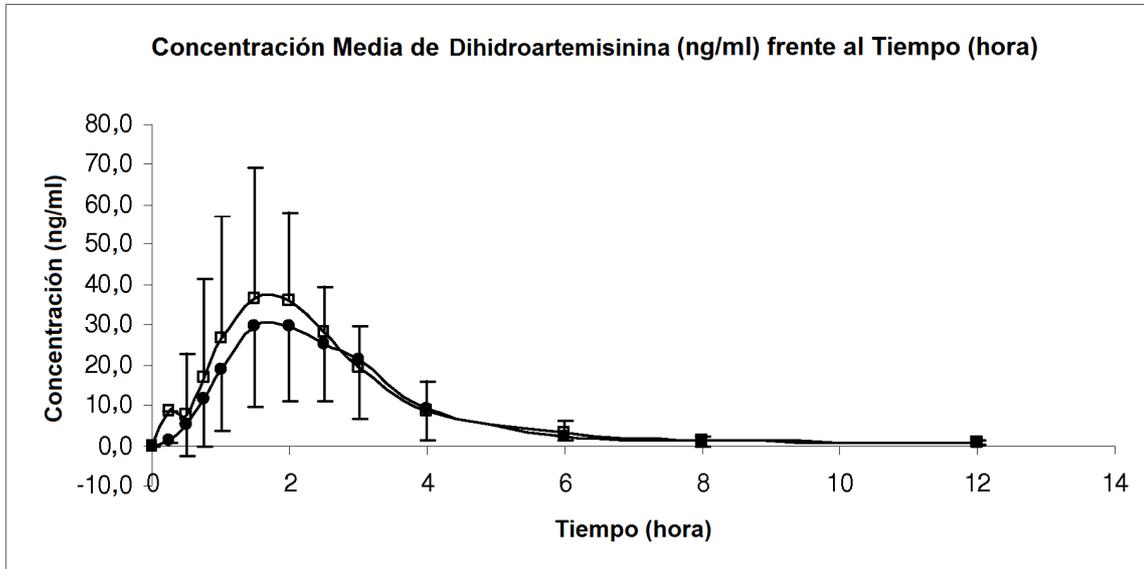


Figura 12

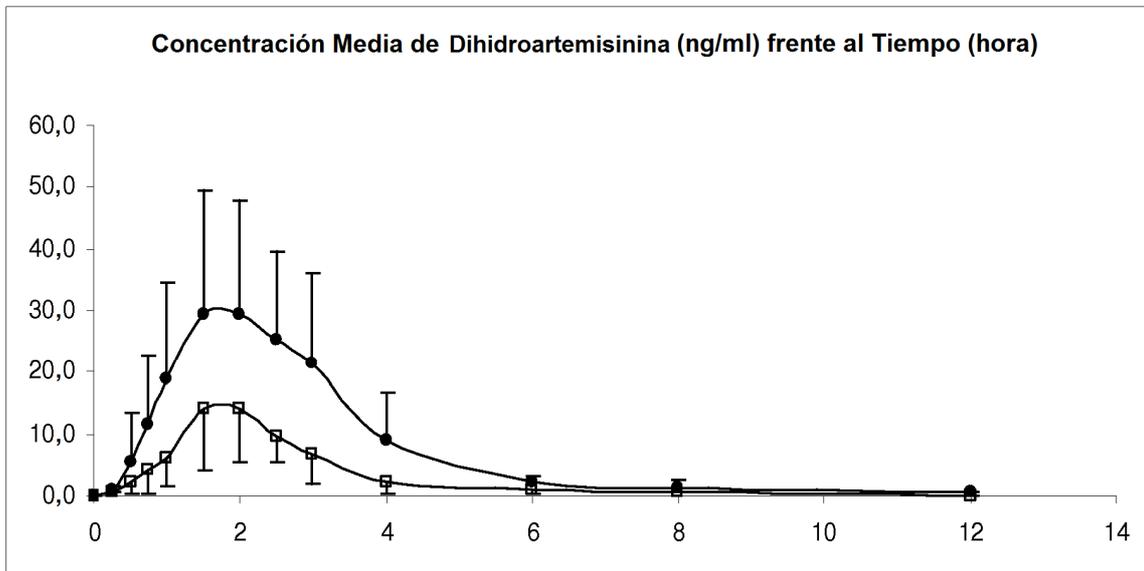
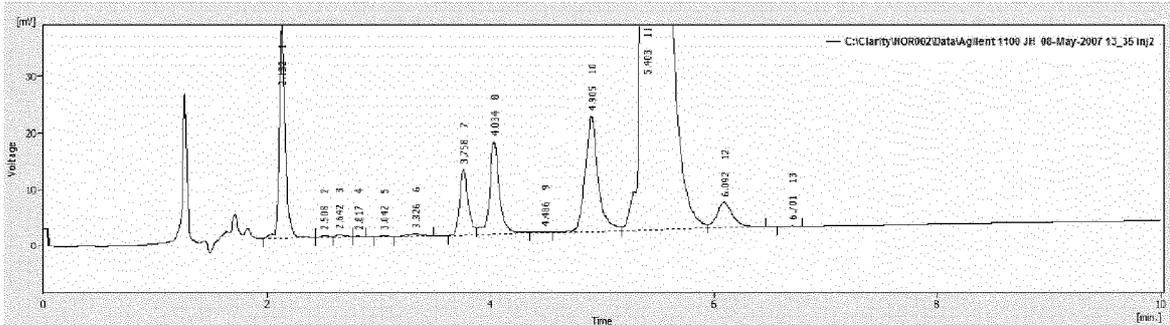
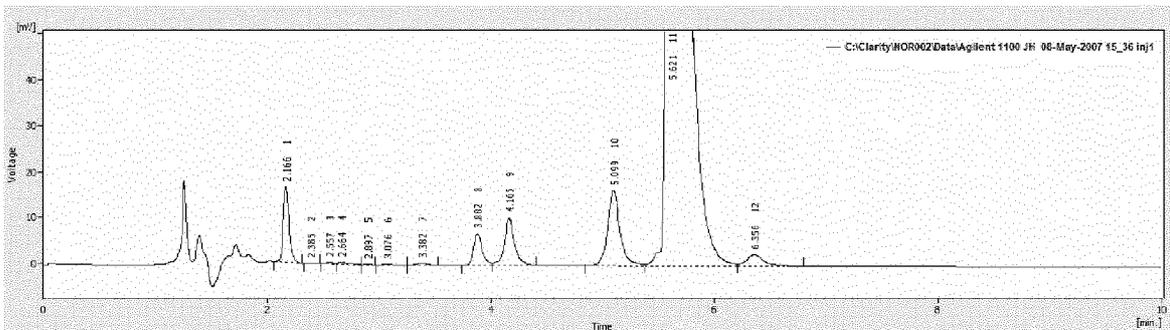


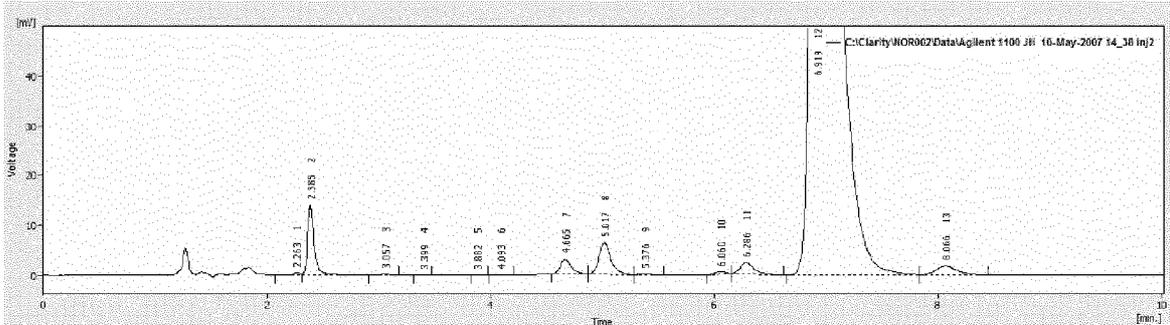
FIGURA 13: Cromatogramas representativos



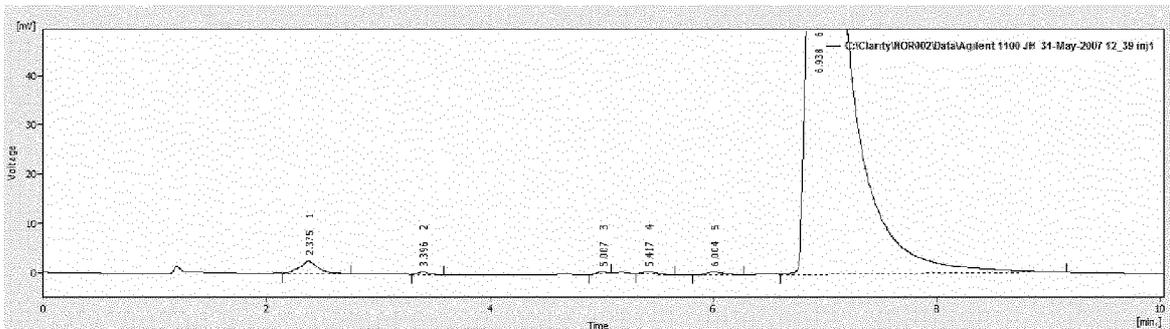
a. Formulación en Aerosol (Etanol al 20% v/v; propulsor al 80% v/v)



b. Formulación en Aerosol (Etanol al 50% v/v; propulsor al 50% v/v)



c. Formulación en Aerosol con Bomba (disolvente de Etanol)



d. Formulación en Aerosol con Bomba (disolvente de Miglyol)

FIGURA 14
Concentración Media de Dihydroartemisinina el Día 1 frente al Día 5
(ng/ml) frente al Tiempo para 3 mg/pulsación

