

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 643 182**

51 Int. Cl.:

A61K 31/52 (2006.01)
A61P 1/04 (2006.01)
A61P 1/18 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.06.2012** **PCT/EP2012/060929**

87 Fecha y número de publicación internacional: **13.12.2012** **WO12168450**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.06.2012** **E 12726622 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.08.2017** **EP 2717879**

54 Título: **Artemisinina y derivados para uso en el tratamiento de hemorragia por trauma**

30 Prioridad:

10.06.2011 GB 201109845
10.06.2011 GB 201109846
10.06.2011 GB 201109847

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
21.11.2017

73 Titular/es:

QUEEN MARY UNIVERSITY OF LONDON (100.0%)
Mile End Road London
Greater London E1 4NS, GB

72 Inventor/es:

THIEMERMANN, CHRISTOPHER

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 643 182 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

Artemisinina y derivados para uso en el tratamiento de hemorragia por trauma

- 5 La presente invención se relaciona con el tratamiento de la hemorragia por trauma utilizando el compuesto antipalúdico artemisinina y sus derivados.

10 La hemorragia por trauma ocurre cuando los pacientes pierden una cantidad considerable de su volumen de sangre, por ejemplo debido a sangrado interno u otra lesión. La disminución resultante en la perfusión (el proceso de la sangre que entra en los tejidos) de los órganos es insuficiente para satisfacer las necesidades metabólicas de las células. El flujo reducido ejerce una presión significativa sobre los órganos del paciente y puede conducir a hipoxemia (falta de oxígeno en la sangre arterial), fallo de múltiples órganos y, eventualmente, paro cardíaco y muerte.

15 Los tratamientos actuales para la hemorragia por trauma se basan en la sustitución del volumen sanguíneo perdido por medio de fluidos intravenosos y transfusiones de sangre para establecer la reperfusión de los órganos. Sin embargo, el daño causado a los órganos puede haber ocurrido ya en el momento en que la transfusión de sangre está disponible, en particular lesiones a los órganos inducidas por hemorragia por trauma o fallo de múltiples órganos. La hemorragia por trauma es un problema significativo y tiene numerosas causas, incluyendo una complicación postquirúrgica. Puede pasar desapercibido si es el resultado de sangrado interno sostenido.

20 Por lo tanto, la identificación y tratamiento tempranos son esenciales para la supervivencia y recuperación del paciente y queda en la técnica la necesidad de tratamientos eficaces para minimizar el daño causado como resultado del choque hemorrágico.

25 El artesunato es un fármaco antipalúdico y es un derivado de artemisinina (también conocido como qinghaosu), un compuesto originalmente aislado de la hierba china *Artemisia annua* L. Esta familia de compuestos son las lactonas sesquiterpénicas, y aunque se sabe que el artesunato da como resultado efectos secundarios (como bradicardia, anomalías del electrograma, trastornos gastrointestinales y fiebre), su uso en combinación con otros agentes farmacológicamente activos para el tratamiento de la malaria *falciparum* es estándar.

30 El documento US 2011/0077258 describe el tratamiento de la malaria usando derivados de artemisinina en combinación con un adyuvante que promueve la vasodilatación. El documento US 2008/0139642 describe derivados de artemisinina y su preparación y uso en inmunosupresión. El documento WO 2010/110747 describe el uso de derivados de artemisinina para el tratamiento del asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD). El documento US 2010/0137246 se relaciona con composiciones antiinflamatorias que modulan uno o más de los receptores tipo Toll, quinasas de la familia Src, moléculas NF- κ B, proteasas o proteasomas.

35 Sun et al. (2007), *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*, 32(15):1547-51 describen el efecto del pretratamiento con artemisinina sobre la lesión por isquemia/reperfusión del miocardio aislado de rata. Wang et al. (2011), *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 52(2):916-9 describen el efecto del artesunato sobre la uveítis inducida por endotoxina en ratas. Li et al. (2008), *Int Immunopharmacol*, 8(3):379-89 describen la capacidad del artesunato para proteger a los ratones modelo de sepsis frente a la exposición a *E. coli* muerto por calor disminuyendo las expresiones de ARNm de TLR9, TLR4 y la activación del factor de transcripción NF- κ B.

40 Sun et al., 2008 (Chemical abstracts, Vol. 148, no. 346525) se relaciona con el uso de artemisinina en el infarto agudo de miocardio cuando se administra en un corazón aislado como pretratamiento.

45 El documento WO2008/005276 se relaciona con el uso de un sistema de suministro de fármacos hidrogel y al uso de tales sistemas para el tratamiento de heridas, infecciones y otras condiciones. Los sistemas se basan en un hidrogel en el que un compuesto, tal como artesunato, se transfiere pasivamente a partir de una solución acuosa diluida. El documento WO2007/125397 se relaciona con el uso de compuestos que portan endoperóxidos, incluyendo el artesunato, ya sea solo o en combinación con otros fármacos para reducir la secreción de ácido gástrico.

50 El documento WO00/04026 se relaciona con un compuesto que contiene una fracción de trioxano, incluyendo artemisinina y sus derivados, para uso en el tratamiento del cáncer.

55 Los presentes inventores han encontrado sorprendentemente que la administración de artesunato y sus compuestos relacionados pueden proporcionar protección contra el daño de órganos causado por hemorragia por trauma. El objeto para el que se busca protección es como se define en las reivindicaciones.

60 En un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto seleccionado del grupo que consiste en artesunato, artemisinina, artemeter y dihidroartemisinina, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de los mismos, para uso en el tratamiento de la hemorragia por trauma.

65

En una realización, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto seleccionado del grupo que consiste en artesunato, artemisinina, artemeter y dihidroartemisinina, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de los mismos, y un excipiente farmacéuticamente aceptable para uso en el tratamiento de hemorragia por trauma.

En una realización, el compuesto o la composición farmacéutica es para uso en hemorragia por trauma en la que la hemorragia por trauma es insuficiencia de múltiples órganos inducida por hemorragia por trauma.

En una realización, la composición farmacéutica comprende además un agente farmacéuticamente activo adicional.

En un aspecto, la presente invención proporciona un kit de partes que comprende un compuesto seleccionado del grupo que consiste en artesunato, artemisinina, artemeter y dihidroartemisinina, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de los mismos, y uno o más agentes farmacéuticamente activos adicionales para la administración simultánea, separada o secuencial para uso en el tratamiento de la hemorragia por trauma.

En un aspecto, se proporciona una solución de reanimación o reperfusión para el tratamiento de la hemorragia por trauma que comprende un compuesto seleccionado del grupo que consiste en artesunato, artemisinina, artemeter y dihidroartemisinina, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de los mismos, y uno o más expansores de volumen, en donde el uno o más expansores de volumen es un coloide o un cristaloiide.

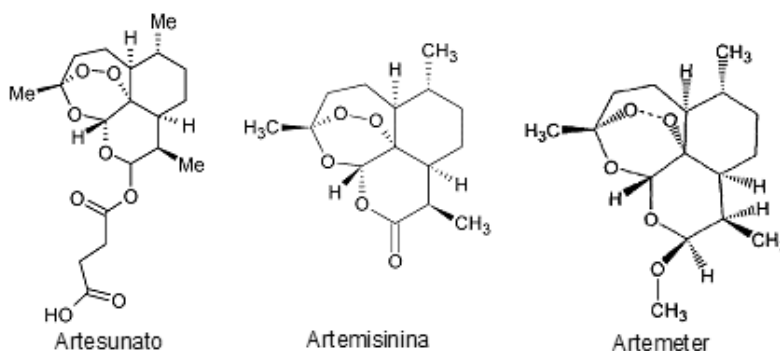
En un aspecto, se proporciona una unidad de sangre aislada para transfusión que comprende un compuesto seleccionado del grupo que consiste en artesunato, artemisinina, artemeter y dihidroartemisinina, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de los mismos.

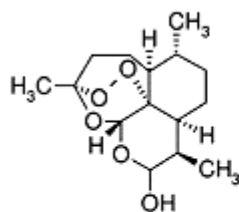
En una realización, la unidad de sangre aislada para transfusión se proporciona en una cantidad entre 300 y 700 ml.

En una realización, el compuesto para uso o la composición farmacéutica para uso es para administración intravenosa o intramuscular.

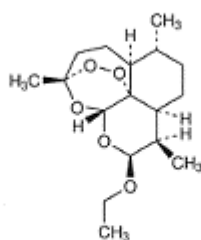
La hemorragia por trauma también se conoce como choque hemorrágico. Lesión de órgano inducida por hemorragia por trauma incluye pancreatitis inducida por hemorragia por trauma, lesión intestinal inducida por hemorragia por trauma, lesión cerebral inducida por hemorragia por trauma, lesión en la cabeza inducida por hemorragia por trauma, lesión pulmonar aguda inducida por hemorragia por trauma, lesión a la columna vertebral inducida por hemorragia por trauma o síndrome de dificultad respiratoria en adultos (ARDS) inducido por hemorragia por trauma. Las referencias a lesiones por quemaduras incluyen lesiones a órganos múltiples asociadas a quemaduras y lesiones a órganos inducidas por quemaduras, como disfunción renal inducida por quemadura o enfermedad/fallo renal.

La invención proporciona una composición que comprende un compuesto seleccionado del grupo que consiste en artesunato, artemisinina, artemeter y dihidroartemisinina.

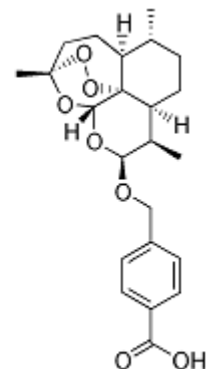




Dihidroartemisinina



Artemotil



Ácido artelinico

El nombre sistemático de la artemisinina (Unión Internacional de Química Pura y Aplicada, IUPAC) es (3R,5aS,6R,8aS,9R,12S,12aR)-octahidro-3,6,9-trimetil-3,12-epoxi-12H-pirano [4,3-j]-1,2-benzodioxepina-10 (3H)-ona. El nombre sistemático (IUPAC) de dihidroartemisinina es (3R, 5aS, 6R, 8aS, 9R, 12S, 12aR)-decahidro-3,6,9-trimetil-3,12-epoxi-12H-pirano[4,3-j]-1,2-benzodioxepina-10-ol. El nombre sistemático (IUPAC) del ácido artelinico es 4-[(3R,5aS,6R,8aS,9R,10S,12R,12aR)-decahidro-3,6,9-trimetil-3,12-epoxi-12H-pirano [4,3-j]-1,2-benzodioxepina-10-ili] oxi] ácido metilbenzóico.

Por consiguiente, en una realización de la invención se proporciona un compuesto seleccionado del grupo que consiste en artesunato, artemeter y dihidroartemisinina o un éster o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos para uso en el tratamiento de la hemorragia por trauma. Los compuestos utilizados en la presente invención pueden obtenerse por cualquier medio adecuado conocido por una persona experimentada en la técnica. Por ejemplo, Ro et al. (2006), Nature, 440(7086):940-3 describen la producción del ácido artemisinico, precursor antipalúdico, en levadura manipulada. Van Herpen et al. (2010), PLoS One, 5(12):e14222 describen una forma manipulada de Nicotiana benthamiana que puede utilizarse para producir ácido artemisinico. Alternativamente, la artemisinina puede obtenerse a partir de la planta Artemisia annua L. (Qinghao) por cualquier medio adecuado conocido por una persona experimentada en la técnica, por ejemplo como se describe en Kohler et al. (1997), J Chromatogr A, 785 (1-2):353-60. El documento US2008/0139642 también describe la preparación de derivados de artemisinina.

El artesunato también se puede preparar a partir de dihidroartemisinina (DHA, el metabolito activo de compuestos de artemisinina) haciéndolo reaccionar con anhídrido de ácido succínico en medio básico. Se puede usar piridina como base/disolvente, bicarbonato de sodio en cloroformo y catalizador DMAP (N,N-dimetilaminopiridina) y trietilamina en 1,2-dicloroetano, con rendimientos de hasta 100%. Un proceso a gran escala puede implicar el tratamiento de DHA en diclorometano con una mezcla de piridina, una cantidad catalítica de DMAP y anhídrido succínico. La mezcla de diclorometano se agita durante 6-9 horas para obtener artesunato con un rendimiento cuantitativo. El producto se puede volver a recristalizar a partir de diclorometano. Se forma usualmente alfa-Artesunato (punto de fusión 135-137 °C).

Otros medios para obtener artemisinina y sus derivados serán evidentes para una persona experimentada en la técnica. La artemisinina y sus derivados, tales como dihidroartemisinina, también están disponibles de proveedores tales como Sigma-Aldrich (Poole, Dorset, Reino Unido).

En realizaciones de la divulgación, el compuesto puede administrarse en combinación con uno o más agentes farmacéuticamente activos.

En un segundo aspecto de la divulgación se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto seleccionado del grupo que consiste en artesunato, artemisinina, artemeter y dihidroartemisinina, o una sal farmacéuticamente aceptable de éster del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable para uso en el tratamiento de hemorragia por trauma. Los excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen aglomerantes, agentes de relleno, recubrimientos, desintegrantes, solubilizantes y disolventes.

Los compuestos utilizados en la invención pueden estar presentes en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, por ejemplo clorhidrato (HCl), mesilato, maleato, cloruro, bromuro, citrato, tartrato, sulfato, fosfato, incluyendo cualquier catión adecuado (sodio, calcio, benzatrina, magnesio, amonio, zinc, potasio, etc.). Muchos de los compuestos de Fórmula I pueden incluir un grupo de ácido carboxílico; para tales compuestos, puede formarse una sal por desprotonación del ácido carboxílico para formar un carboxilato.

Las composiciones farmacéuticas pueden incluir uno o más agentes farmacéuticamente activos adicionales.

Las composiciones farmacéuticas pueden adaptarse para su administración por cualquier vía considerada adecuada para una persona experimentada en la técnica. Por ejemplo, la composición farmacéutica puede adaptarse para administración oral (incluyendo bucal o sublingual), parenteral, intravenosa, intramuscular, intratecal o intraperitoneal, o para administración por inhalación. Tales composiciones pueden prepararse por cualquier método conocido en la técnica farmacéutica, por ejemplo mezclando el ingrediente activo con el portador o portadores o excipiente o excipientes bajo condiciones estériles.

Las composiciones farmacéuticas adaptadas para administración oral pueden presentarse como unidades discretas tales como cápsulas o comprimidos; como polvos o gránulos; como soluciones, jarabes o suspensiones (en líquidos acuosos o no acuosos; o como espumas comestibles o batidos; o como emulsiones). La dihidroartemisinina (DHA) puede ser particularmente útil para la administración oral ya que es liposoluble.

Los excipientes adecuados para comprimidos o cápsulas de gelatina dura incluyen lactosa, almidón de maíz o sus derivados, ácido esteárico o sales de los mismos. Los excipientes adecuados para uso con cápsulas de gelatina blanda incluyen, por ejemplo, aceites vegetales, ceras, grasas, polioles semisólidos o líquidos, etc.

Para la preparación de soluciones y jarabes, los excipientes que se pueden usar incluyen, por ejemplo, agua, polioles y azúcares. Para la preparación de suspensiones pueden usarse aceites (por ejemplo, aceites vegetales) para proporcionar suspensiones de aceite en agua o agua en aceite.

Las composiciones farmacéuticas adaptadas para la administración por inhalación incluyen polvos de partículas finas o vapor que pueden generarse por medio de diversos tipos de aerosoles presurizados de dosis medidas, nebulizadores o insufladores.

Las composiciones farmacéuticas adaptadas para administración parenteral incluyen una solución de inyección estéril acuosa y no acuosa que puede contener antioxidantes, reguladores, bacteriostáticos y solutos que hacen que la formulación sea sustancialmente isotónica con la sangre del receptor previsto; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Los excipientes que se pueden usar para soluciones inyectables incluyen agua, alcoholes, polioles, glicerina y aceites vegetales, por ejemplo. Las composiciones pueden presentarse en recipientes de dosis unitaria o multidosis, por ejemplo ampollas selladas y viales, y pueden almacenarse en una condición liofilizada que requiere solamente la adición del líquido estéril transportado, por ejemplo agua para inyecciones, inmediatamente antes del uso. Las soluciones y suspensiones inyectables extemporáneas pueden prepararse a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles.

Las composiciones farmacéuticas pueden contener agentes conservantes, agentes solubilizantes, agentes estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, olorantes, sales (las sustancias de la presente invención pueden proporcionarse en forma de una sal farmacéuticamente aceptable), reguladores, agentes de recubrimiento o antioxidantes. También pueden contener agentes terapéuticamente activos además de la sustancia de la presente invención.

Cuando se prepara cualquier composición de la invención que comprende un compuesto de Fórmula I, una persona experimentada en la técnica puede adoptar cualesquiera pasos necesarios para aumentar la solubilidad de los compuestos de Fórmula I. Por ejemplo, los compuestos de Fórmula I pueden estar presentes en la forma de un complejo de inclusión, tal como un complejo de inclusión de ciclodextrina, como se describe en Ansari et al. (2009), Arch Pharm Res Vol., 32(1):155-65. De acuerdo con esto, un compuesto de Fórmula I puede estar presente en forma de un complejo de inclusión, por ejemplo un complejo de inclusión de ciclodextrina o un complejo de hidroxipropil- β -ciclodextrina. Otras técnicas para aumentar la solubilidad serían evidentes para una persona experimentada en la técnica, por ejemplo el uso de tensioactivos (tales como laurilsulfato sódico) y codisolventes (tales como etanol o DMSO).

Las dosificaciones de las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden variar entre amplios límites, dependiendo de la enfermedad o trastorno a tratar, de la edad y condición del individuo a tratar, etc. y un médico determinará en última instancia dosificaciones apropiadas para ser usadas. Por ejemplo, un compuesto tal como se utiliza en la invención, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede administrar en una cantidad de 0,1 a 50 mg/kg, o de 0,1 a 30 mg/kg, o entre 0,1 y 3 mg/kg, o entre 0,3 y 3 mg/kg. En algunas realizaciones, el artesunato se administra en una cantidad igual o inferior a 50, 30, 25, 20, 15, 10, 5 o 1 mg/kg. El compuesto tal como se utiliza en la invención, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede administrar a estas dosificaciones sólo una vez. Alternativamente, se puede administrar un compuesto como se usa en la invención, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, a estas dosificaciones una vez al día, dos veces al día, tres veces al día, cuatro veces al día cinco veces al día, en el que preferiblemente cada bolo es menor que las dosificaciones especificadas anteriormente (en lugar de una dosis acumulativa para todo el día). En algunas realizaciones, los compuestos se administran no más de tres veces al día, o no más de dos veces al día, o sólo una vez al día. En algunas realizaciones, las dosificaciones se dan al menos con 6 horas de separación, preferiblemente al menos 12 horas de separación. Los compuestos pueden administrarse en forma de bolo o, alternativamente, pueden administrarse durante un periodo de tiempo que se considere adecuado por una persona experimentada en la materia, por ejemplo por goteo intravenoso. En algunas realizaciones, los compuestos tal como se usan en la

invención, o sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables, se pueden administrar en una cantidad entre 0,1 y 5 mg/kg (o entre 0,1 y 3 mg/kg) en forma de una única dosis en bolo, o una vez al día, o dos veces al día, o tres veces al día, o más.

5 Dichas composiciones pueden formularse para humanos o para medicina veterinaria. Las presentes solicitudes deben ser interpretadas como aplicables tanto a los seres humanos como a los animales, a menos que el contexto claramente implique lo contrario.

10 En un cuarto aspecto de la invención se proporciona un kit de partes que comprende un compuesto como se utiliza en la invención, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más agentes farmacéuticamente activos adicionales para administración simultánea, separada o secuencial. El kit de partes puede incluir opcionalmente instrucciones de uso. El compuesto tal como se utiliza en la invención puede estar presente en una forma de dosificación unitaria.

15 En un quinto aspecto de la invención se proporciona una solución de reanimación (alternativamente una solución de reperfusión) que comprende un compuesto tal como se utiliza en la invención, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más expansores de volumen, en el que el expansor de volumen es un cristaloides o un coloide, o una combinación de un cristaloides y un coloide.

20 Un cristaloides es una solución acuosa de sales que comprende al menos dos iones seleccionados del grupo que consiste en iones de sodio, iones de cloruro, iones de lactato, iones de potasio e iones de calcio. En algunas realizaciones, el cristaloides es una solución acuosa que comprende al menos tres iones seleccionados del grupo que consiste en iones de sodio, iones de cloruro, iones de lactato, iones de potasio e iones de calcio. En algunas realizaciones, el cristaloides es una solución acuosa que comprende al menos cuatro iones seleccionados del grupo que consiste en iones de sodio, iones de cloruro, iones de lactato, iones de potasio e iones de calcio. En algunas realizaciones, el cristaloides es una solución acuosa que comprende iones de sodio, iones de cloruro, iones de lactato, iones de potasio e iones de calcio. El cristaloides puede comprender también iones de bicarbonato y/o glucosa.

30 Ejemplos de cristaloides incluyen soluciones acuosas de sales minerales (tales como solución salina, lactato de Ringer o solución de Hartmann) u otras moléculas solubles en agua. Un litro de solución de lactato de Ringer (también conocida como solución de Ringer con lactato o Lactato de Ringer) generalmente contiene:

- 35 - aproximadamente 130 mEq de iones de sodio = 130 mmol/L
- aproximadamente 109 mEq de iones de cloruro = 109 mmol/L
- aproximadamente 28 mEq de lactato = 28 mmol/L
- 40 - aproximadamente 4 mEq de iones de potasio = 4 mmol/L
- aproximadamente 3 mEq de iones de calcio = 1,5 mmol/L

45 Generalmente, el sodio, el cloruro, el potasio y el lactato provienen de NaCl (cloruro de sodio), $\text{NaC}_3\text{H}_5\text{O}_3$ (lactato de sodio), CaCl_2 (cloruro de calcio) y KCl (cloruro de potasio). Sin embargo, sería evidente para una persona experimentada en la técnica que podrían usarse otros componentes para alcanzar las concentraciones de iones deseadas. El pH del lactato de Ringer puede estar en el intervalo de 6 a 7, por ejemplo 6,5, aunque generalmente es una solución alcalinizante.

50 Un litro de solución de Hartmann (también conocido como lactato de sodio compuesto) puede contener:

- 131 mEq de iones de sodio = 131 mmol/L.
- 111 mEq de iones de cloruro = 111 mmol/L.
- 55 - 29 mEq de lactato = 29 mmol/L.
- 5 mEq de iones de potasio = 5 mmol/L.
- 60 - 4 mEq de iones de calcio = 2 mmol/L

65 Por consiguiente, en una realización de la invención, la solución de reanimación de la invención comprende un compuesto tal como se utiliza en la invención, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, y un expansor cristaloides de volumen, en el que el expansor cristaloides de volumen es una solución acuosa que comprende al menos tres iones seleccionados del grupo que consiste en iones de sodio, iones de cloruro, iones de lactato, iones de potasio e iones de calcio. En otra realización de la invención, la solución de resucitación de la

invención comprende un compuesto tal como se utiliza en la invención, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, y un expansor cristaloide de volumen, en el que el expansor cristaloide de volumen es una solución acuosa que comprende al menos cuatro iones seleccionados del grupo que consiste en iones de sodio, iones de cloruro, iones de lactato, iones de potasio e iones de calcio. En una realización adicional de la invención, la solución de resucitación de la invención comprende un compuesto tal como se utiliza en la invención, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, y un expansor cristaloide de volumen, en el que el expansor cristaloide de volumen es una solución acuosa que comprende iones de sodio, iones de cloruro, iones de lactato, iones de potasio e iones de calcio.

En estas realizaciones, los iones pueden estar presentes en cualquier concentración adecuada conocida por el experimentado en la técnica. Por ejemplo, los iones de sodio pueden estar presentes en una concentración de aproximadamente 100 mmol/L a aproximadamente 150 mmol/L. Los iones cloruro pueden estar presentes en una concentración de aproximadamente 90 mmol/L a aproximadamente 120 mmol/L. Los iones de lactato pueden estar presentes en una concentración de aproximadamente 20 mmol/L a aproximadamente 30 mmol/L. Los iones de potasio pueden estar presentes en una concentración de aproximadamente 2 mmol/L a aproximadamente 6 mmol/L. Los iones de calcio pueden estar presentes en una concentración de aproximadamente 1 mmol/L a aproximadamente 5 mmol/L. Los iones de bicarbonato (si están presentes) pueden estar presentes en una concentración de aproximadamente 10 mmol/L a aproximadamente 50 mmol/L. La glucosa (si está presente) puede estar presente a una concentración de aproximadamente 2% a aproximadamente 10% en peso, por ejemplo de aproximadamente 3% a aproximadamente 6% en peso.

Por consiguiente, en otra realización de la invención, la solución de reanimación de la invención comprende un compuesto tal como se utiliza en la invención, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, en una solución acuosa que comprende:

- aproximadamente 100 mmol/L a aproximadamente 150 mmol/L de iones de sodio
- aproximadamente 90 mmol/L a aproximadamente 120 mmol/L de iones de cloruro
- aproximadamente 20 mmol/L a aproximadamente 30 mmol/L de lactato
- aproximadamente 2 mmol/L a aproximadamente 6 mmol/L de iones de potasio
- aproximadamente 1 mmol/L a aproximadamente 5 mmol/L de iones de calcio

Como será evidente para la persona experimentada en la materia, la solución acuosa anterior es un ejemplo de un expansor cristaloide de volumen adecuado.

La solución de resucitación puede incluir alternativamente un expansor coloidal de volumen, o puede contener una mezcla del expansor cristaloide de volumen descrito anteriormente y un expansor coloidal de volumen. Ejemplos de coloides adecuados incluyen gelatina, gelatina succinilada, albúmina, dextrano (por ejemplo dextrano 40, dextrano 70 o dextrano 75), sangre o almidón eterificado (también conocido como almidón de hidroxietil, tetralmidón, hetalmidón o pentalmidón). Los coloides son generalmente soluciones acuosas que comprenden estos componentes. Por ejemplo, el coloide puede comprender al menos un componente seleccionado de los grupos que consisten en gelatina, gelatina succinilada, albúmina, dextrano, sangre y almidón eterificado.

Los coloides comercialmente disponibles incluyen Haemaccel® (Piramal, que contiene polipéptidos de gelatina degradados entrecruzados a través de puentes de urea), Gelofusine® (Braun, gelatina succinilada (gelatina fluida modificada, peso medio molecular 30.000), 40 g (4%), Na⁺ 154 mmol, Cl⁻ 120 mmol/litro), Gelopasma® (Fresenius Kabi, gelatina parcialmente hidrolizada y succinilada (gelatina líquida modificada) (como gelatina anhidra) 30 g (3%), Na⁺ 150 mmol, K⁺ 5 mmol, Mg²⁺ 1,5 mmol, Cl⁻ 100 mmol, lactato 30 mmol/litro), Isoplex® (Beacon, gelatina succinilada (gelatina fluida modificada, peso molecular medio 30.000) 40 g (4%), Na⁺ 145 mmol, K⁺ 4 mmol, Mg²⁺ 0,9 mmol, Cl⁻ 105 mmol, lactato 25 mmol/litro), Volplex® (Beacon, gelatina succinilada (gelatina fluida modificada, peso molecular medio 30.000), 40 g (4%), Na⁺ 154 mmol, Cl⁻ 125 mmol/litro) Voluven® (Fresenius Kabi, almidón hidroxietilo al 6% (peso molecular medio 130.000) en una inyección de cloruro de sodio al 0,9%), Volulyte® (Fresenius Kabi, hidroxietilo de almidón al 6%) (peso molecular medio 130.000) en infusión intravenosa de cloruro de sodio al 0,6%, conteniendo Na⁺ 137 mmol, K⁺ 4 mmol, Mg²⁺ 1,5 mmol, Cl⁻ 110 mmol, acetato 34 mmol/litro), Venofundin® (Braun, almidón hidroxietil al 6% (peso molecular medio 130.000) en una inyección de cloruro de sodio al 0,9%), Tetraspan® (Braun, almidón hidroxietil) (peso molecular medio 130.000) 6% o 10% en cloruro de sodio al 0,625%, conteniendo Na⁺ 140 mmol, K⁺ 4 mmol, Mg²⁺ 1 mmol, Cl⁻ 118 mmol, Ca²⁺ 2,5 mmol, acetato 24 mmol, malato 5 mmol/litro), HAES-steril® (Fresenius Kabi, pentalmidón (peso molecular medio 200.000) 10% en infusión intravenosa de cloruro de sodio al 0,9%), Hemohes® (Braun, 6% o 10% pentalmidón (peso molecular medio 200.000), en infusión intravenosa de cloruro de sodio al 0,9%), HyperHAES® (Fresenius Kabi, almidón hidroxietil (peso medio peso molecular 200.000) 6% en infusión intravenosa de cloruro de sodio al 7,2%) y RescueFlow® (Vitaline, dextran 70 infusión intravenosa al 6% en infusión intravenosa de cloruro de sodio al 7,5%).

Por consiguiente, en una realización de la invención, la solución de resucitación de la invención comprende un compuesto tal como se utiliza en la invención, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, y un expansor coloidal de volumen y/o un expansor cristaloides de volumen, en la que el expansor coloidal de volumen comprende uno o más componentes seleccionados del grupo que consiste en gelatina, gelatina succinilada, albúmina, dextrano, sangre y almidón eterificado, y en el que el expansor cristaloides de volumen es una solución acuosa que comprende al menos tres iones seleccionados del grupo que consiste en iones de sodio, iones de cloruro, iones de lactato, iones de potasio e iones de calcio.

En una realización adicional de la invención se proporciona una solución de reanimación que comprende un compuesto tal como se utiliza en la invención, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, y un expansor coloidal de volumen y/o un expansor cristaloides de volumen, en el que el expansor coloidal de volumen comprende uno o más componentes seleccionados del grupo que consiste en gelatina, gelatina succinilada, albúmina, dextrano, sangre y almidón eterificado, y en el que el expansor cristaloides de volumen comprende:

- aproximadamente 100 a 150 mmol/L de iones de sodio

- aproximadamente 90 a 120 mmol/L de iones de cloruro

- aproximadamente 20 a 30 mmol/L de lactato

- aproximadamente 2 a 6 mmol/L de iones de potasio

- aproximadamente 1 a 5 mmol/L de iones de calcio.

La cantidad de la solución de reanimación proporcionada a un paciente puede ser determinada por una persona experta en la técnica. Por ejemplo, se pueden proporcionar soluciones de reanimación que contienen expansores cristaloides de volumen en cantidades iguales a entre 2 y 4 veces el volumen perdido del paciente. Las soluciones de reanimación que contienen expansores coloidales de volumen pueden proporcionarse en una cantidad igual al volumen perdido por el paciente.

Las soluciones de reanimación de la invención son soluciones acuosas. Las concentraciones de cada uno de los componentes pueden determinarse por una persona experimentada en la técnica de acuerdo con los requisitos. Por ejemplo, la concentración de un compuesto tal como se utiliza en la invención (o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo) puede ser de 10^{-6} M a 10^{-2} M, por ejemplo 10^{-5} M a 3×10^{-3} M. En algunas realizaciones, el compuesto tal como se utiliza en la invención (o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo) está presente a una concentración igual o inferior a 10^{-2} M. En algunas realizaciones, el compuesto como se usa en la invención (o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo) está presente a una concentración igual o mayor que 10^{-6} M o 10^{-5} M.

Las soluciones de reanimación de la invención pueden ser hipotónicas, hipertónicas o isotónicas. En algunas realizaciones de la invención, el expansor de volumen (y/o solución de reanimación o reperfusión) es una solución acuosa isotónica. Por consiguiente, la presente invención también proporciona una solución acuosa isotónica que comprende un compuesto tal como se utiliza en la invención, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo.

Las soluciones de reanimación de la invención pueden incluir componentes adicionales que se consideren adecuados por una persona experimentada en la técnica. Por ejemplo, la solución de reanimación puede contener también uno o más componentes adicionales seleccionados del grupo que consiste en manitol, hemoglobina (por ejemplo en un intervalo de dosificación de 2 a 9 g/litro), hemoglobina pegilada (por ejemplo MP40X® (4 g/L de PEG-Hb en solución de lactato de electrolitos, Sangart)), carboxihemoglobina pegilada (por ejemplo, MP4CO® (43 mg/ml de carboxihemoglobina pegilada [$\geq 90\%$ de saturación de hemoglobina CO] en solución de electrolito fisiológico de acetato, Sangart)), plaquetas (por ejemplo una dosificación igual o superior a 50×10^8 /litro), fibrinógeno (por ejemplo en una dosificación de 50 mg/kg), agentes antifibrinolíticos, factor VII de coagulación activado recombinante (rFVIIa) y complejos de protrombina.

El tratamiento de la hemorragia por trauma se puede adaptar según las necesidades del paciente. Los esquemas de tratamiento de ejemplo se discuten en Rossaint et al. (2010), Critical Care, 14:R52.

Cuando se preparan soluciones acuosas de reanimación que comprenden un compuesto tal como se utiliza en la invención, una persona experimentada en la técnica puede tomar cualesquiera pasos necesarios para aumentar la solubilidad de los compuestos tal como se usan en la invención, como se ha discutido anteriormente.

Un compuesto como se usa en la invención, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede añadir a la sangre del donante antes de la transfusión para reducir el daño de órganos causado por la hemorragia. Por lo tanto, en un aspecto adicional de la invención se proporciona una muestra o unidad de sangre aislada que comprende un compuesto tal como se utiliza en la invención, o una sal o éster farmacéuticamente

- aceptable del mismo. La muestra o unidad de sangre aislada es para transfusión en un paciente que sufre hemorragia por trauma. La unidad de sangre aislada para transfusión puede no contener una muestra de sangre entera, pero generalmente comprende glóbulos rojos, plasma y plaquetas. La unidad de sangre aislada puede comprender además glóbulos blancos y/o factores de coagulación (tales como factor V o factor VIII). La unidad de sangre se proporciona generalmente en una forma de dosificación unitaria, por ejemplo una cantidad de 300 a 700 ml, adecuadamente de 400 a 600 ml. La sangre puede obtenerse de un paciente donante humano y puede almacenarse antes de su administración a los pacientes que sufren hemorragia por trauma.
- El tipo de sangre a administrar a un paciente será determinado por una persona experimentada. Por ejemplo, la sangre puede ser de tipo A, tipo B, tipo AB o tipo O, de acuerdo con las necesidades del paciente. La sangre puede ser tipo Rh positiva o negativa, según los requisitos del paciente.
- La concentración del compuesto tal como se utiliza en la invención (o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo) en la unidad de sangre aislada puede ser de 10^{-6} M a 10^{-2} M, por ejemplo 10^{-5} M a 3×10^{-3} M. En algunas realizaciones, el compuesto tal como se utiliza en la invención (o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo) está presente a una concentración igual o inferior a 10^{-2} M. En algunas realizaciones, el compuesto como se usa en la invención (o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo) está presente a una concentración igual o mayor que 10^{-6} M o 10^{-5} M.
- En un aspecto adicional de la invención se proporciona una solución de reanimación, una unidad de sangre aislada o una solución de reperfusión que comprende un compuesto tal como se utiliza en la invención para su uso en el tratamiento de la hemorragia por trauma.
- El compuesto, la composición farmacéutica, la solución de reanimación o la unidad de sangre se pueden administrar a un paciente después de sufrir una hemorragia por trauma. Alternativamente, o adicionalmente, puede administrarse antes de la cirugía para evitar complicaciones posquirúrgicas tales como daño a órganos debido a pérdida de sangre. Las vías de administración pueden ser cualquier ruta adecuada conocida por una persona experimentada en la técnica, por ejemplo administración oral (incluyendo bucal o sublingual), parenteral, intravenosa, intramuscular, intratecal o intraperitoneal, o administración por inhalación. La unidad de sangre de la invención aislada para transfusión se administra generalmente por vía intravenosa después de sufrir una hemorragia por trauma.
- En una realización de la invención, se proporciona artesunato para uso en el tratamiento de la hemorragia por trauma. El artesunato se administra a pacientes que sufren de pérdida de sangre para minimizar el daño de órganos. La solución se puede administrar por vía intravenosa a una dosis en el intervalo de 0,1 mg/kg a 10 mg/kg. La solución se puede administrar como una solución acuosa de resucitación que comprende un expansor coloidal o cristalino de volumen.
- En un aspecto adicional de la invención se proporciona un kit de partes que comprende un compuesto tal como se utiliza en la invención, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más agentes farmacéuticamente activos adicionales para administración simultánea, separada o secuencial. El kit de partes puede incluir opcionalmente instrucciones de uso. El compuesto tal como se utiliza en la invención puede estar presente en una forma de dosificación unitaria.
- En otro aspecto de la invención, se proporciona una solución de reperfusión que comprende un compuesto tal como se utiliza en la invención, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más expansores de volumen. Este aspecto de la invención se extiende al uso de un compuesto de Fórmula I, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de una solución de reperfusión. Las soluciones de reperfusión de la invención son esencialmente idénticas a las soluciones de resucitación de la invención descritas anteriormente. Por lo tanto, todos los componentes preferidos y opcionales de las soluciones de reanimación de la invención se aplican igualmente a las soluciones de reperfusión de la invención (por ejemplo, los expansores de volumen específicos, la presencia de iones particulares y otros componentes, así como los intervalos de concentración preferidos señalados anteriormente).
- Las características del primer aspecto de la invención se aplican al segundo y subsiguientes aspectos de la invención, mutatis mutandis.
- La invención se describirá a continuación con referencia a los siguientes Ejemplos, que se presentan con fines de referencia solamente. En los ejemplos, se hacen referencias a un número de figuras, en las que:
- La Figura 1 muestra alteraciones en MAP en ratas sometidas a (i) procedimiento quirúrgico solamente (simulación, n=4), o DMSO al 10% 1 ml/kg i.v., n=8), o isquemia miocárdica regional (25 minutos) y reperfusión (2 horas) y se trató con Artesunato (Artesunato, DMSO al 10%, 1, 3 o 10 mg/ml a 1 ml/kg i.v., n=8). * P < 0,05 vs. control.
- La Figura 9 muestra (A) el área de riesgo y (B) el tamaño del infarto de ratas sometidas a procedimiento quirúrgico solamente y tratadas con vehículo (simulación, bicarbonato de sodio al 5% 1 ml/kg i.v., n=6) o isquemia miocárdica

regional (25 minutos) y perfusión (2 horas) y tratados con vehículo (control, bicarbonato de sodio al 5% 1 ml/kg i.v., n=14) o isquemia miocárdica regional (25 minutos) y perfusión (2 horas) y tratados con artesunato, (0,3, 1 o 10 mg/kg i.v., n=2-10). * P <0,05 vs. control.

La Figura 10 muestra (A) el área en riesgo y (B) el tamaño del infarto de ratas sometidas a procedimiento quirúrgico solamente y tratadas con vehículo (simulación, DMSO al 10% 1 ml/kg i.v., n=6) o isquemia miocárdica regional (25 minutos) y perfusión (2 horas) y tratadas con vehículo (Control, DMSO al 10% 1 ml/kg i.v., n=14) o isquemia miocárdica regional (25 minutos) y perfusión (2 horas) y tratados con artesunato (1 mg/kg i.v., n=7), o isquemia miocárdica regional (25 minutos) y perfusión (2 horas) y tratados con dihidroartemisinina (DHA 0,1 mg/kg i.v., n=6).

* P <0,05 vs. control.

Ejemplos

Los protocolos de los animales seguidos en este estudio fueron aprobados por el Comité local de uso y cuidado de los animales de acuerdo con los derivados de la Oficina de Orientación para el Funcionamiento de Animales (Procedimientos Científicos) de 1986 Publicada por la Oficina Estacionaria de Su Majestad y la Guía para el Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio del Consejo Nacional de Investigación. El análisis estadístico se llevó a cabo generalmente utilizando GraphPad Prism 5,03 (GraphPad Software, San Diego, California, EE.UU.) y se consideró que un valor de P inferior a 0,05 era significativo. Todos los valores descritos en el texto y las cifras se expresan como media de error estándar $\pm$ de la media (SEM) para n observaciones.

1. Evaluación de los efectos del Artesunato sobre la lesión de órganos y la disfunción inducida por hemorragia por trauma en la rata

1.1 Procedimiento quirúrgico

Se anestesiaron treinta y cinco ratas Wistar macho (271 ± 5 g) con tiopentona de sodio (120 mg/kg i.p., LINK Pharmaceuticals Ltd., West Sussex, Reino Unido) y la anestesia se mantuvo mediante inyecciones suplementarias (~ 10 mg/kg i.v.) de tiopentona de sodio como y cuando fuera necesario. Los animales se colocaron sobre una estera térmica calentada termostáticamente (Harvard Apparatus Ltd., Kent, Reino Unido) y la temperatura corporal se mantuvo a $37^\circ \pm 1^\circ\text{C}$ mediante una sonda rectal unida a una manta homeotérmica. Se realizó una traqueotomía insertando en el lumen de la tráquea una pequeña longitud de tubo de polietileno [Diámetro Interno (ID) 1,67 mm, Portex, Kent, Reino Unido] para mantener la permeabilidad de las vías respiratorias y facilitar la respiración espontánea. La arteria femoral izquierda se canuló (ID 0,40 mm, Portex) y se conectó a un transductor de presión (sensor de presión sanguínea SP844, Memscap, EE.UU.) para la medición de la presión arterial media (MAP) y la derivación de la frecuencia cardíaca (HR) a partir de la forma de onda del pulso, ambas de las cuales se mostraron en un sistema de adquisición de datos (Powerlab 8SP, Gráfico v5.5.3, AD Instruments, Hastings, Reino Unido) instalado en un equipo con base en Intel con Windows XP por la duración del experimento. Se canuló la arteria carótida derecha (ID 0,58 mm, Portex) para facilitar la recolección de sangre usando una jeringa heparinizada. Se canuló la vena yugular derecha (ID 0,40 mm, Portex) para la administración de Lactato de Ringer (RL), pérdida de sangre, compuestos de prueba y/o vehículo. La vejiga también fue canulada (ID 0,76 mm, Portex) para la recolección de orina. Al término del procedimiento quirúrgico, se permitió que los parámetros cardiovasculares se estabilizaran durante un período de 15 minutos.

1.2 Hemorragia y Reanimación

Después del período de estabilización, se extrajo sangre a través de la cánula insertada en la arteria carótida derecha con el fin de lograr una caída del MAP a 35 ± 5 mmHg en 10 minutos. A partir de este momento, el MAP se mantuvo a 35 ± 5 mmHg durante un periodo de 90 minutos ya sea por extracción adicional de sangre durante la fase de compensación (MAP se eleva después de la extracción de sangre debido a respuesta simpática) o administración de Lactato de Ringer i.v. durante la fase de descompensación (los animales son incapaces de aumentar y mantener un MAP alto). El volumen medio de sangre extraída durante la hemorragia fue de $9,8 \pm 0,2$ ml (n=31, en todos los grupos con hemorragia). A los 90 minutos después del inicio de la hemorragia, se realizó la reanimación con 20 ml/kg de lactato de Ringer i.v. durante un periodo de 10 minutos y luego la mitad de la sangre derramada mezclada con 100 u/ml de solución salina heparinizada i.v. durante un periodo de 50 minutos. Al final de la reanimación de 1 hora, se inició una infusión i.v. de lactato de Ringer (1,5 ml/kg/h) como reemplazo de fluido y se mantuvo durante 3 horas más.

1.3 Cuantificación de lesión/disfunción del órgano

Cuatro horas después del inicio de la reanimación, se recolectaron 1,2 ml de sangre de la arteria carótida derecha y se decantaron en tubos de gel de suero (Sarstedt, Numbrecht, Alemania), después de lo cual se retiró el corazón para terminar el experimento. Las muestras se centrifugaron (9900 rpm durante 3 min) para separar suero del que se midió la urea, la creatinina, la aspartato aminotransferasa (AST), la alanina aminotransferasa (ALT) y la creatinina quinasa (CK) en 24 horas (Idexx Laboratories Ltd., West Yorkshire, Reino Unido). La orina recolectada durante las

últimas 3 horas del experimento se analizó en cuanto a los niveles de creatinina con el fin de estimar la eliminación de creatinina como un indicador de disfunción glomerular y se calculó de la siguiente manera:

$\begin{array}{ccc} \text{Eliminación de Creatinina} & & \text{creatinina en orina } (\mu\text{mol/l}) \times \text{flujo de orina (ml/min)} \\ \text{(ml/min)} & = & \hline & & \text{creatinina en suero } (\mu\text{mol/l}) \end{array}$

5

1.4 Diseño experimental

Las ratas se asignaron aleatoriamente a los siguientes grupos

10

(i) simulación (n=4)

(ii) Control HS (n=10)

15

(iii) HS + Artesunato 1 mg/kg (n=6)

(iv) HS + Artesunato 3 mg/kg (n=7)

(v) HS + Artesunato 10 mg/kg (n=8)

20

Las ratas sometidas a operación simulada se sometieron a procedimientos quirúrgicos idénticos pero sin hemorragia ni reanimación. Los animales recibieron DMSO al 10% (1 ml/kg i.v.) o artesunato (1, 3 o 10 mg/kg i.v.) durante la reanimación.

25

1.5 Materiales

A menos que se indique lo contrario, todos los compuestos se obtuvieron de Sigma-Aldrich Company Ltd (Poole, Dorset, Reino Unido). Todas las soluciones madre se prepararon en solución salina no pirogénica [NaCl al 0,9% (p/v): Baxter Healthcare Ltd., Thetford, Norfolk, Reino Unido]. El lactato de Ringer se obtuvo también de Baxter Healthcare Ltd. Se obtuvo tiopetona de sodio (Thiovet®) de Link Pharmaceuticals, Horsham, Reino Unido. Se obtuvo Multiparina (inyección de heparina B.P., 5.000 ui/ml) de National Veterinary Services, Stoke-on-Trent, Reino Unido, 0,1 ml de multiparina añadida a 4,9 ml de cloruro de sodio al 0,9% (p/v) para dar una concentración de 100 u/ml y se añadieron 5 ml de multiparina a 1 litro de cloruro de sodio al 0,9% (p/v) para dar una concentración de 25 u/ml. El artesunato también se obtuvo de Sigma-Aldrich Company Ltd (Poole, Dorset, Reino Unido).

35

1.6 Analistas estadísticos

Cada punto de datos representa las mediciones bioquímicas obtenidas de hasta 10 animales separados. Los datos sin mediciones repetidas se evaluaron mediante ANOVA de una vía seguido por la prueba post hoc de Dunnett. Los datos con mediciones repetidas se evaluaron mediante ANOVA bidireccional seguido por la prueba post hoc de Bonferroni.

40

1.7 Efecto del artesunato en la insuficiencia circulatoria causada por choque hemorrágico

En comparación con las ratas sometidas a operación simulada, las ratas HS tratadas con vehículo demostraron una reducción significativa en el MAP durante el período de reanimación ($P < 0,05$, Figura 1). La administración de artesunato (1, 3 o 10 mg/kg) en la reanimación no logró atenuar la disminución del MAP causada por hemorragia durante la fase de reanimación ($P > 0,05$, Figura 1).

45

1.8 Efecto del artesunato sobre la lesión del órgano y la disfunción inducida por el choque hemorrágico

50

En comparación con las ratas sometidas a operación simulada, las ratas HS tratadas con vehículo desarrollaron aumentos significativos de la urea en suero ($P < 0,001$, Figura 2A) y creatinina ($P < 0,001$, Figura 2B); la eliminación de creatinina se redujo significativamente en comparación con las ratas sometidas a operación simulada ($P < 0,005$, Figura 2C), lo que indica el desarrollo de disfunción renal y glomerular. El tratamiento de ratas HS con 3 mg/kg de artesunato atenuó significativamente los aumentos de la urea en suero ($P < 0,05$, Figura 2A) y la creatinina ($P < 0,005$, Figura 2B) en comparación con ratas HS; mientras que el tratamiento con 10 mg/kg de artesunato atenuó significativamente el aumento de la creatinina en suero ($P < 0,005$, Figura 2B) y la disminución de la eliminación de creatinina ($P < 0,005$, Figura 2C). El tratamiento de las ratas HS con 1 mg/kg de artesunato no tuvo efectos

55

significativos en el aumento de la urea en suero ($P > 0,05$, Figura 2A) y creatinina ($P > 0,05$, Figura 2B) ni en la disminución de la eliminación de creatinina ($P > 0,05$, Figura 2C).

- 5 En comparación con las ratas sometidas a operación simulada, las ratas HS tratadas con vehículo desarrollaron aumentos significativos en la AST en suero ($P < 0,005$, Figura 3A), ALT ($P < 0,005$, Figura 3B) y creatinina quinasa ($P < 0,05$, Figura 3C), indicando el desarrollo de lesiones hepáticas y lesiones del músculo esquelético. El tratamiento de ratas HS con artesunato (tanto 3 como 10 mg/kg) atenuó significativamente los aumentos en la AST en suero ($P < 0,05$, Figura 3A), ALT ($P < 0,005$, Figura 3B) y creatinina quinasa ($P < 0,05$, Figura 3C). El tratamiento con 1 mg/kg de artesunato no tuvo un efecto significativo en los aumentos de AST en suero ($P > 0,05$, Figura 3A), ALT ($P > 0,05$,
10 Figura 3B) o creatinina quinasa ($P > 0,05$, Figura 3C).

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en artesunato, artemisinina, artemeter y dihidroartemisinina, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de los mismos, para uso en el tratamiento de hemorragia por trauma.
- 10 2. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto seleccionado del grupo que consiste en artesunato, artemisinina, artemeter y dihidroartemisinina, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de los mismos, y un excipiente farmacéuticamente aceptable para uso en el tratamiento de hemorragia por trauma.
- 15 3. El compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 1, o la composición farmacéutica para uso de acuerdo con la reivindicación 2, en el que la hemorragia por trauma es una insuficiencia de múltiples órganos inducida por hemorragia por trauma.
- 20 4. La composición farmacéutica para uso como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 3, que comprende además un agente farmacéuticamente activo adicional.
- 25 5. Un kit de partes que comprende un compuesto seleccionado del grupo que consiste en artesunato, artemisinina, artemeter y dihidroartemisinina, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de los mismos, y uno o más agentes farmacéuticamente activos adicionales para administración simultánea, separada o secuencial para uso en el tratamiento de hemorragia por trauma.
- 30 6. Una solución de reanimación o reperfusión para el tratamiento de hemorragia por trauma que comprende un compuesto seleccionado del grupo que consiste en artesunato, artemisinina, artemeter y dihidroartemisinina, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de los mismos, y uno o más expansores de volumen, en donde el uno o más expansores de volumen es un coloide o un cristaloiide.
- 35 7. Una unidad de sangre aislada para transfusión que comprende un compuesto seleccionado del grupo que consiste en artesunato, artemisinina, artemeter y dihidroartemisinina, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de los mismos.
8. La unidad de sangre aislada para transfusión como se reivindica en la reivindicación 7, en la que la unidad de sangre se proporciona en una cantidad de entre 300 y 700 ml.
9. El compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 3, o la composición farmacéutica para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, en el que la composición o composición farmacéutica es para administración intravenosa o intramuscular.

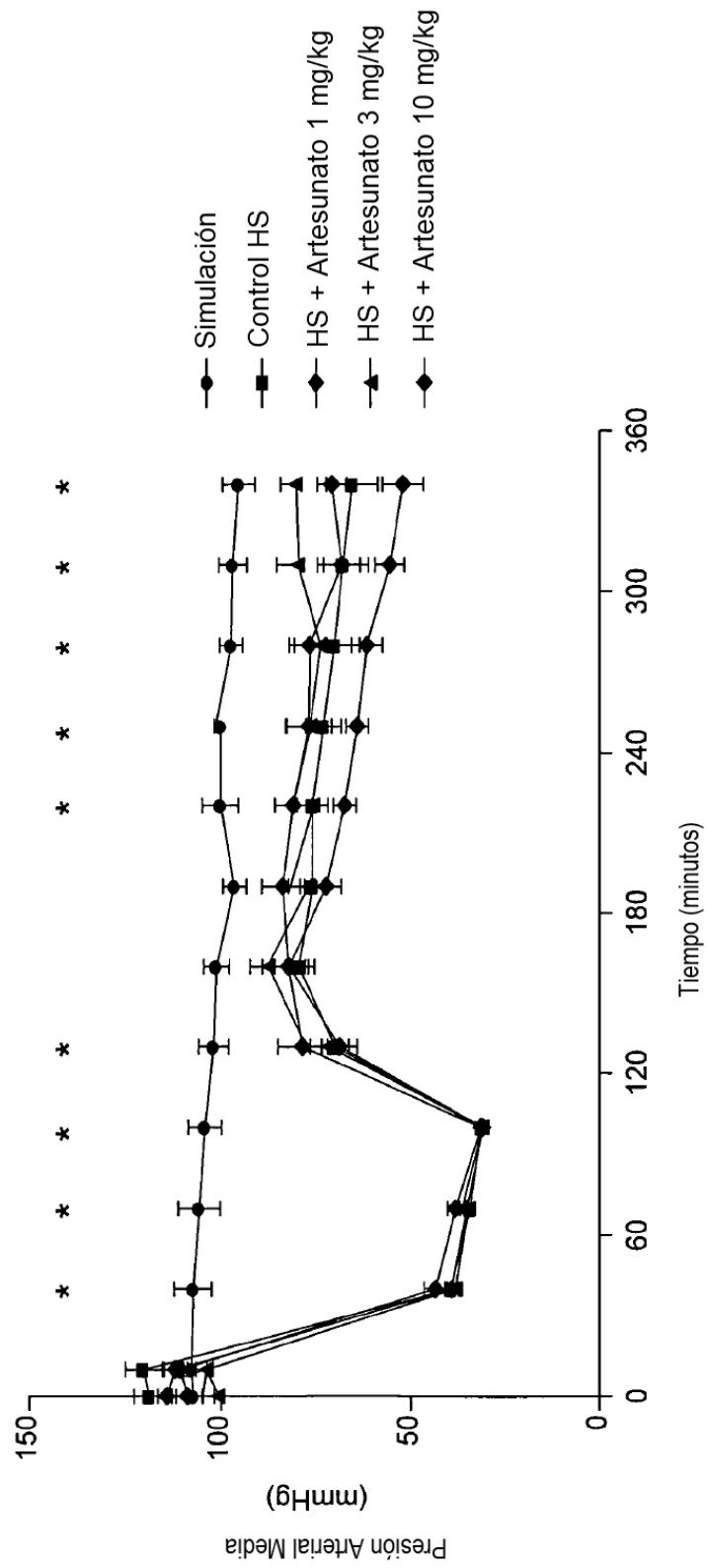


FIG. 1

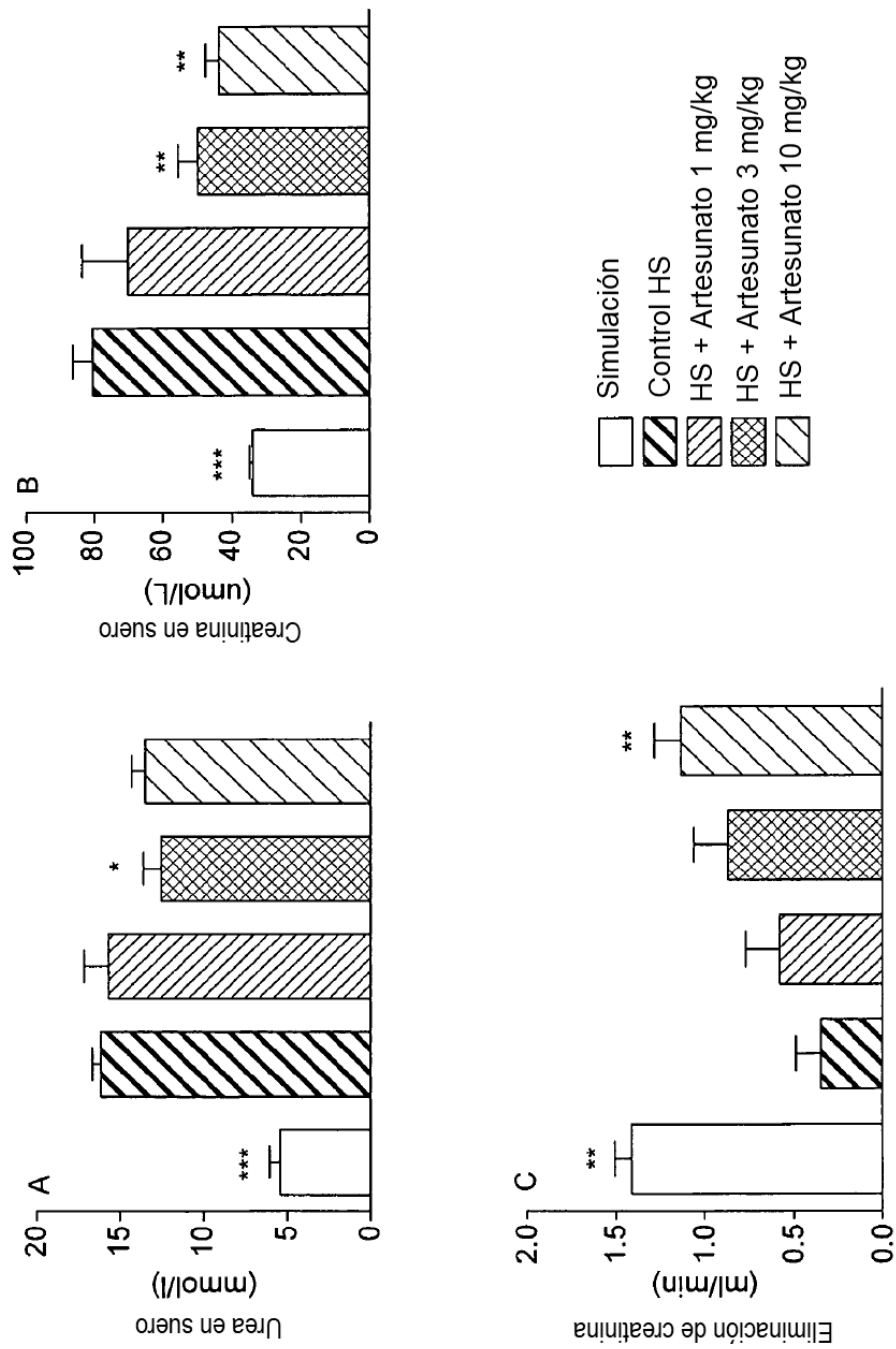


FIG. 2

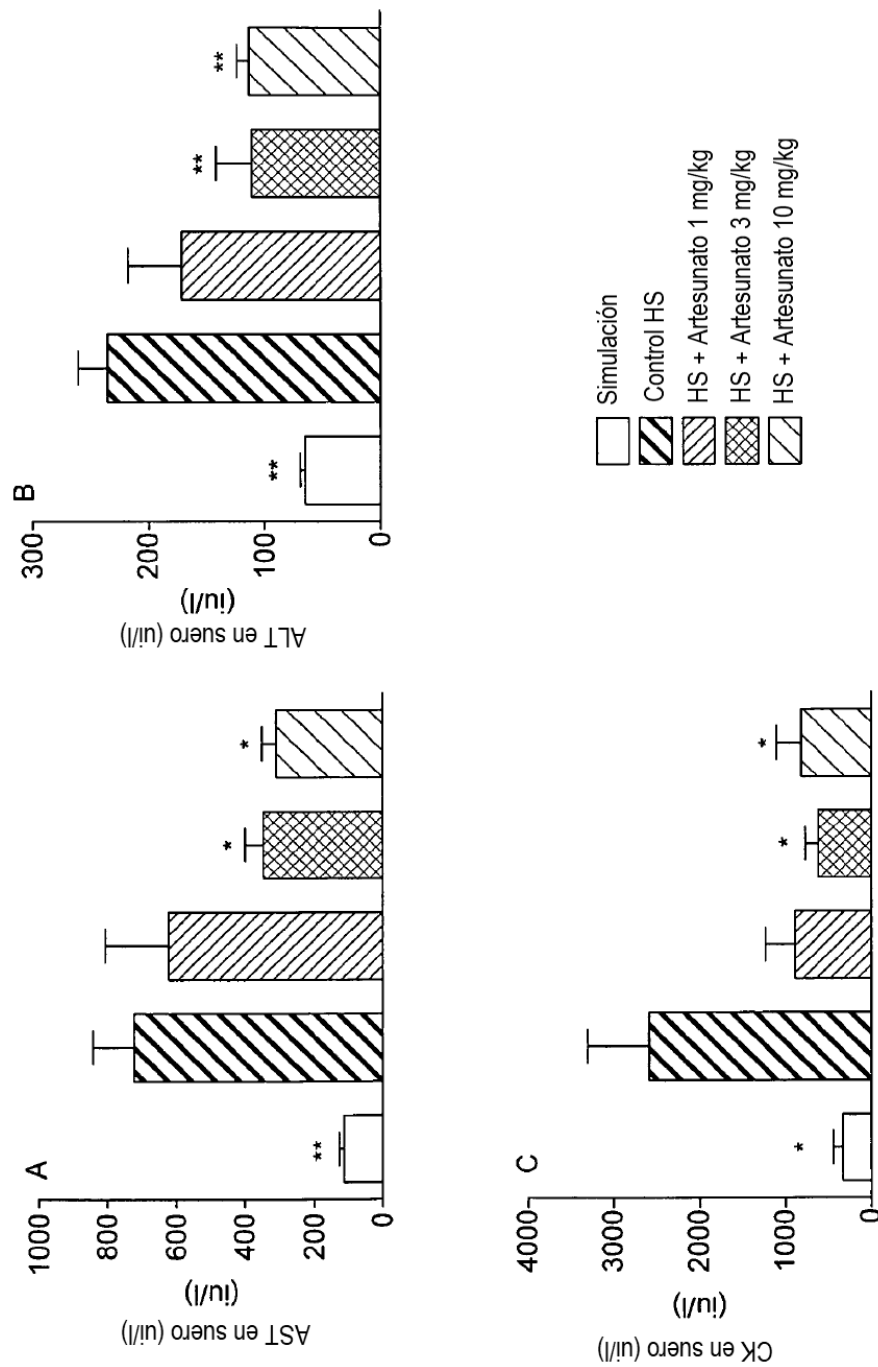


FIG. 3

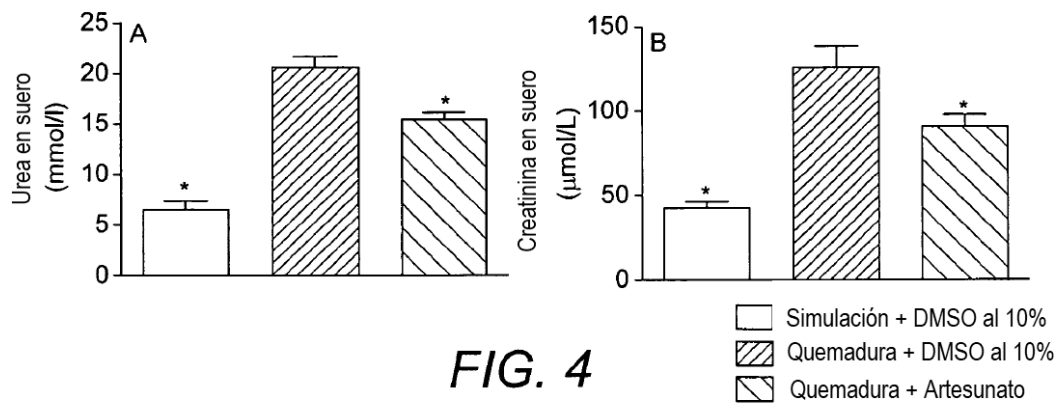


FIG. 4

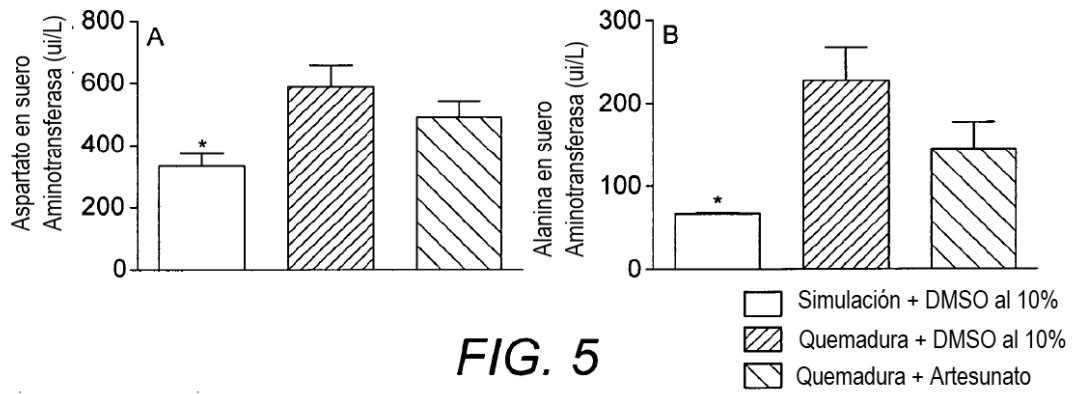


FIG. 5

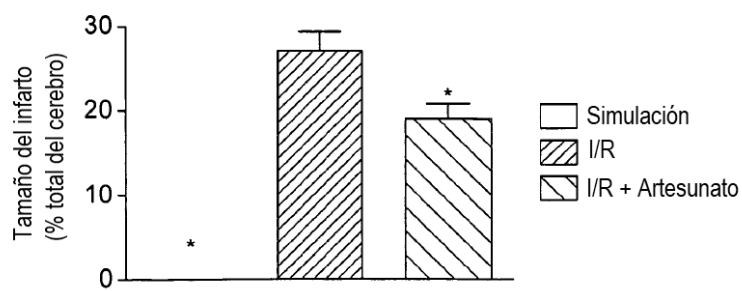


FIG. 6

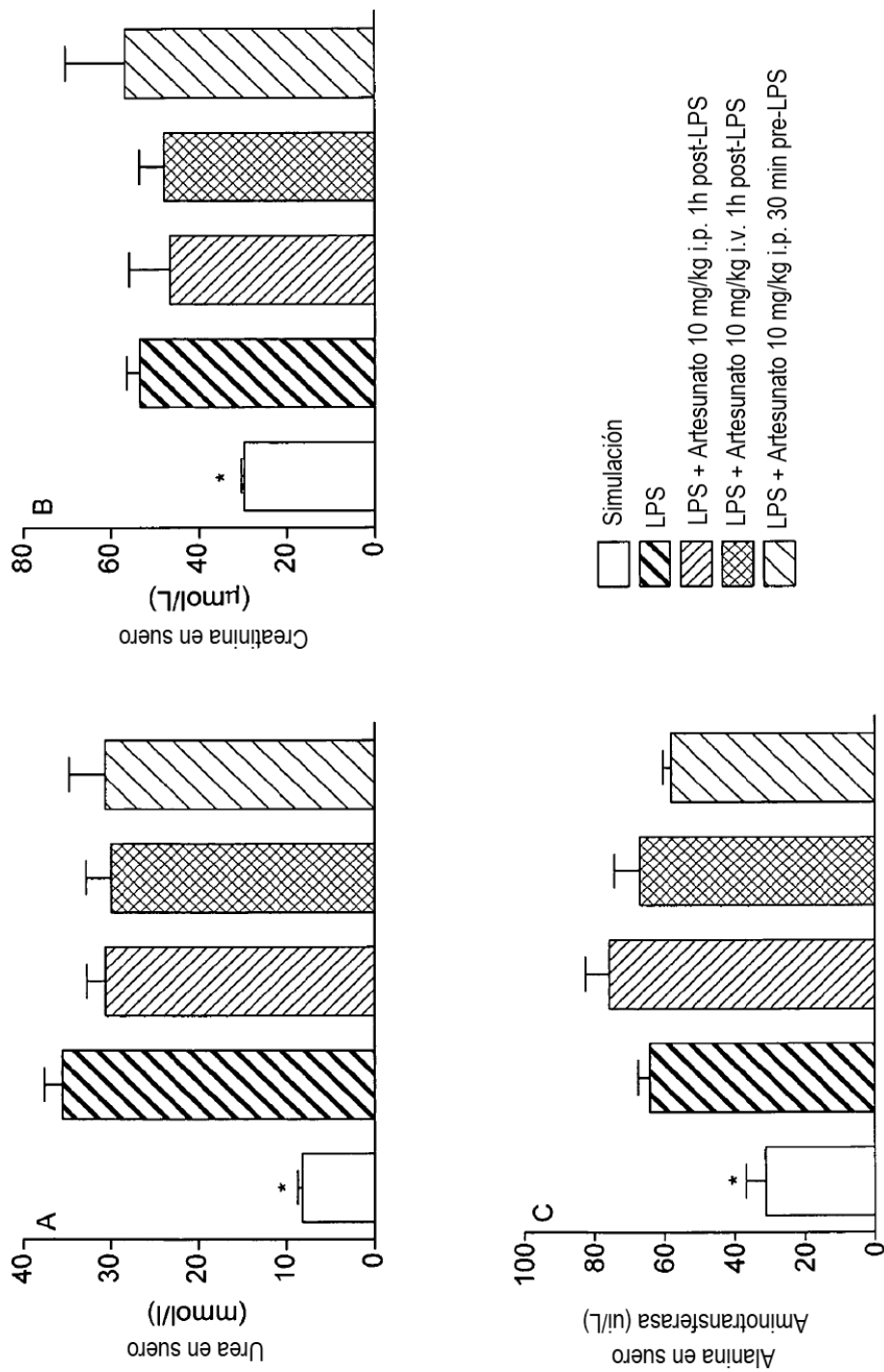


FIG. 7

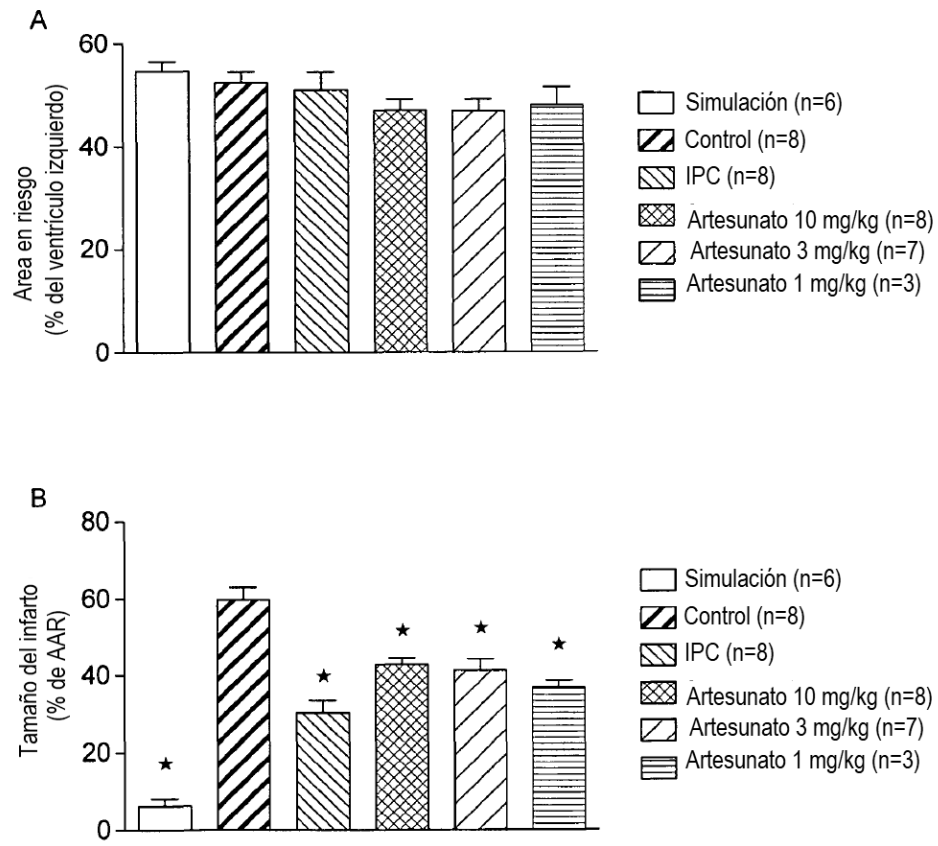


FIG. 8

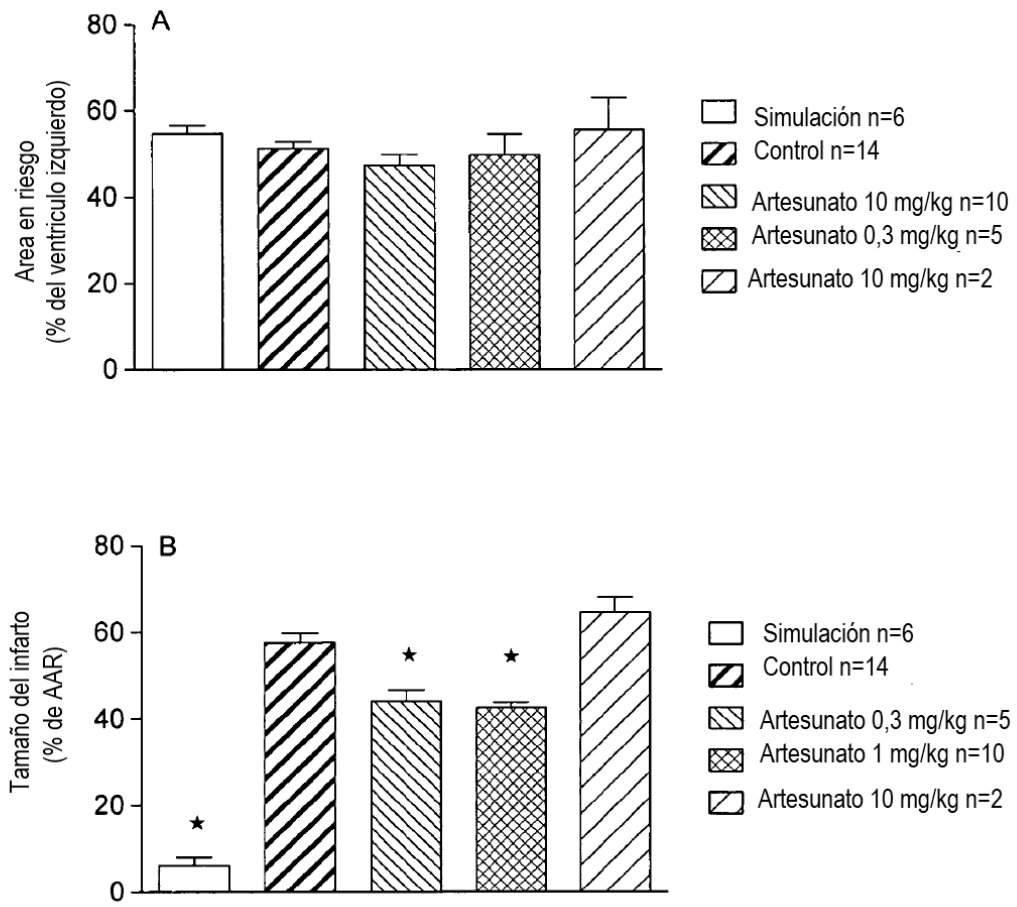


FIG. 9

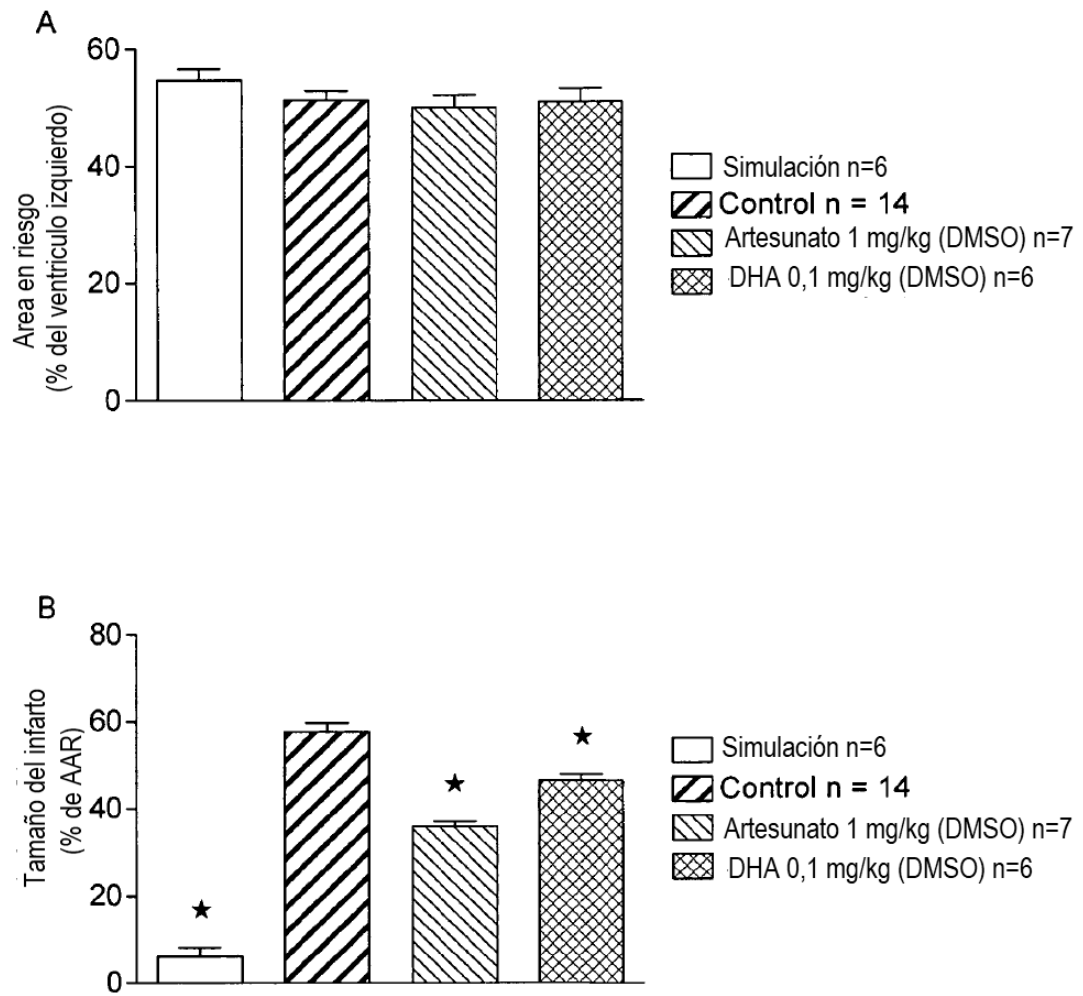


FIG. 10