

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 741 124**

51 Int. Cl.:

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.06.2007 PCT/EP2007/056561**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.01.2008 WO08006713**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.06.2007 E 07765733 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.05.2019 EP 2040677**

54 Título: **Mejoras con respecto a composiciones antiparasitarias**

30 Prioridad:

13.07.2006 GB 0613925

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

10.02.2020

73 Titular/es:

**THE UNIVERSITY OF LIVERPOOL (100.0%)
Foundation Building 765 Brownlow Hill
Liverpool, L69 7ZX, GB**

72 Inventor/es:

**DUNCALF, DAVID, JOHN;
ESSA, ASHA, HASSAN;
FOSTER, ALISON, JAYNE;
LONG, JAMES;
RANNARD, STEVEN, PAUL y
WANG, DONG**

74 Agente/Representante:

RIZZO , Sergio

ES 2 741 124 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

Mejoras con respecto a composiciones antiparasitarias

5 **Campo de la invención**

La presente invención hace referencia a mejoras con respecto a composiciones contra la malaria. En particular, hace referencia a composiciones farmacéuticamente activas y precursores de las mismas que contienen una sustancia activa contra parásitos de la malaria y que, en particular, presentan una actividad elevada contra líneas de parásitos de la malaria multirresistentes, en particular **Plasmodium falciparum**.

10

La presente invención hace referencia de forma adicional a una forma farmacéuticamente aceptable de artemisinina y/o un derivado de artemisinina, por ejemplo, arteéter, arteméter, artemisinina, dihidroartemisinina o artesunato, solos o en combinación con otro agente contra la malaria.

15 **Antecedentes de la invención**

La malaria es una enfermedad infecciosa que se transmite por vectores, de gran presencia en las regiones tropicales y subtropicales. Cada año, entre 300 y 500 millones de personas son infectadas y se producen entre uno y tres millones de muertes al año por esta causa, principalmente en niños jóvenes de África subsahariana. La enfermedad es provocada por protozoarios del género Plasmodium. Las formas más graves de la enfermedad son causadas por **P. falciparum** y **P. vivax**, pero otras especies relacionadas, **P. ovale**, **P. malariae** y **P. knowlesi**, también pueden infectar a los seres humanos. Este grupo de especies de *Plasmodium* patógenas para los seres humanos suele indicarse como *parásitos de la malaria*. En muchas áreas a nivel mundial existen actualmente cepas generalizadas de **P. falciparum** resistente a la cloroquina.

20

Desde hace varios años se conocen agentes eficaces para el tratamiento y la profilaxis de la malaria. No obstante, sigue existiendo el problema de que estos presentan una baja solubilidad en agua. Una solución muy conocida para dicho problema ha sido la disolución del agente contra la malaria en alcohol y su ingesta en solución. Por ello, se disolvía la quinina en ginebra (en el caso de los ingleses) y se utilizaba artemisinina en la elaboración de absenta (en el caso de los franceses). Si bien estos constituían tratamientos populares, no carecían de efectos secundarios, debido a los niveles de alcohol que se utilizaban y no eran aptos para quienes no consumían alcohol.

30

La artemisinina (qinghaosu) se obtiene de las hojas del arbusto **Artemisia annua** y es una lactona sesquiterpeno de origen natural con un grupo peróxido endo. Los herboristas chinos han utilizado la *Artemisia* desde hace más de mil años en el tratamiento de múltiples enfermedades, incluida la malaria. Sin embargo, no se comprende por completo su mecanismo de acción. También se cree que tiene eficacia en el tratamiento de otras infecciones parasitarias, incluidas las provocadas por gusanos y trematodos.

35

Las preparaciones de artemisinina se encuentran actualmente entre las sustancias que se consideran de acción más rápida contra los parásitos de la malaria. En particular, estas presentan una gran actividad contra las líneas multirresistentes de **Plasmodium falciparum**. Asimismo, al administrarse a seres humanos, se han observado únicamente unos pocos efectos secundarios y nada de toxicidad significativa, si bien sí se ha producido neurotoxicidad en animales.

40

No obstante, las propiedades físicas como una mala solubilidad en agua (en el caso de artemisinina, arteméter, arteéter, dihidroartemisinina), poca biodisponibilidad (en el caso de artemisinina, arteméter, arteéter) o mala estabilidad (en el caso de artesunato) suelen limitar su eficacia y aplicación, así como aumentar el costo debido a la necesidad de aumentar las dosificaciones o el uso de envases especiales. Por lo tanto, la artemisinina se presenta principalmente en forma de comprimido. Por ejemplo, las patentes estadounidenses n.º 6.326.023, 6.307.068, 6.306.896, 5.834.491, 5.677.331, 5.637.594, 5.486.535, 5.278.173, 5.270.037, 5.219.865, 5.021.426, 5.011.951 se dirigen únicamente a composiciones envasadas como sólidos para dosificación oral.

50

La artemisinina suele utilizarse en el tratamiento de la malaria y no así en su profilaxis. Es posible que los pacientes con malaria en etapa avanzada no tengan la capacidad de deglutir los comprimidos.

55

Por lo tanto, resulta deseable contar con fármacos contra la malaria que se encuentren disponibles en forma líquida, para brindar un medicamento inyectable o permitir la administración por vía rectal. Las formas líquidas del medicamento también permiten una variación continua de la dosificación y esto resulta especialmente útil en el tratamiento de niños, en cuyo caso se puede calcular la dosificación en función del peso corporal.

60

Se ha intentado mejorar la solubilidad de fármacos del tipo de la artemisinina menos solubles, a los efectos de permitir formas líquidas, pero estos pueden provocar efectos secundarios en el lugar de inyección o es posible

que la formulación introduzca materiales portadores no deseados (como DMSO). US 7084132 describe muchos de estos problemas y ofrece una solución en forma de mezcla de los fármacos con ciclodextrinas.

5 Por lo tanto, resulta deseable proporcionar fármacos del tipo de artemisinina en forma soluble. De forma beneficiosa, estos deberían formar soluciones fisiológicamente aceptables. También resulta beneficioso que los fármacos presenten una biodisponibilidad elevada.

10 La quinina y su estereoisómero quinidina son esquizonticidas dirigidos a las etapas eritrocíticas asexuadas de todos los parásitos de la malaria. Anteriormente, se utilizaba cloroquina en lugar de quinina, pero en la actualidad esta se ha convertido en la primera opción de tratamiento, debido a la resistencia de la cloroquina a la malaria.

15 La aplicación de una formulación contra la malaria debe ser específica para administración en regiones tropicales cálidas y húmedas, naturales para los parásitos de la malaria. Por lo tanto, resulta deseable contar con estabilidad química en condiciones ambientales drásticas. Por ende, otro beneficio sería estabilidad en el almacenamiento.

20 La actividad de la artemisinina y sus derivados tiene una corta duración en comparación con otros fármacos contra la malaria. La artemisinina y sus derivados presentan reducciones considerables en la eficacia tras una a dos horas y, por ende, se administran en combinación con fármacos contra la malaria con semivida prolongada, como lumefantrina, mefloquina o amodiaquina, etc., para el tratamiento de malaria *falciparum* sin complicación.

25 La lumefantrina tiene una semivida de aproximadamente 3 a 6 días. Este tratamiento se denomina ACT (terapia de combinación basada en artemisinina, por su sigla en inglés). Los ejemplos incluyen arteméter-lumefantrina, artesunato-mefloquina, artesunato-amodiaquina y artesunato-sulfadoxina/pirimetamina. Algunos ensayos han demostrado que la ACT tiene una eficacia superior al 90 %, con recuperación de la malaria tras tres días, en especial en el caso de *P. falciparum* resistente a cloroquina. De forma beneficiosa, la artemisinina debería presentarse en una forma que la haga adecuada para tratamientos de combinación.

30 Nuestra solicitud de patente internacional en tramitación con la presente PCT/GB03/03226 describe la formación de microesferas porosas, sólidas, con una red celular abierta y tridimensional de material polimérico soluble en agua. Estos suelen ser materiales «templados» que se forman retirando tanto el agua como una fase no acuosa dispersa de una emulsión de alto contenido de fase interna (HIPE, por su sigla en inglés), con un polímero disuelto en la fase acuosa. Las microesferas se forman mediante goteo de la emulsión HIPE en un fluido a baja temperatura, como nitrógeno líquido, y posterior secado por congelamiento de las partículas que se forman para eliminar el volumen de fase acuosa y fase dispersa. Esto brinda el polímero en forma de una estructura «de esqueleto». Las microesferas se disuelven rápidamente en agua y presentan la propiedad notable de que un componente insoluble en agua, disperso en la fase dispersa de la emulsión antes del congelamiento y el secado, también puede dispersarse en agua en la solución del esqueleto polimérico de las microesferas.

40 WO 2005/011636 describe un proceso de secado por aspersión no basado en emulsión para formar «dispersiones amorfas sólidas» de fármacos en polímeros. En este método, se disuelven un polímero y un fármaco de baja solubilidad en un solvente y se secan por aspersión para formar dispersiones en las cuales el fármaco se encuentra mayormente presente en una forma amorfa, en lugar de una forma cristalina.

45 Nuestras solicitudes en tramitación con la presente GB 0501835 y GB 0613925 (presentadas el 13 de julio de 2006) describen cómo pueden elaborarse materiales que formen una nanodispersión en agua, preferentemente mediante un proceso de secado por aspersión. En la primera de dichas solicitudes, los materiales insolubles en agua se disuelven en la fase de solvente de una emulsión. En la segunda, los materiales insolubles en agua se disuelven en un sistema de solventes mixto y coexisten en la misma fase que un agente de estructuración soluble en agua. En ambos casos, el líquido se seca por encima de temperatura ambiente (por encima de 20 Celsius), como mediante secado por aspersión, para producir partículas del agente de estructuración, como un portador, con los materiales insolubles en agua allí dispersos. Al colocar estas partículas en agua, se disuelven y forman una nanodispersión del material insoluble en agua con partículas que suelen encontrarse por debajo de los 300 nm. Este tamaño es similar al de las partículas virales. Asimismo, el material insoluble en agua se comporta como si se encontrara en solución.

55 En la presente solicitud, el término «temperatura ambiente» significa 20 grados Celsius y todos los porcentajes son porcentajes en peso, salvo que se indique lo contrario.

60 Nuestra solicitud GB 0501835 mostró que los materiales fluorescentes elaborados utilizando el método descrito presentaban un mejor rendimiento que los elaborados utilizando un método de secado por aspersión conocido.

Nuestra solicitud GB 0613925 establece claramente que una nanodispersión de Triclosán™ tiene el beneficio adicional de que en porcentaje en peso tiene una mayor eficacia que la prevista habitualmente para Triclosán™, incluso en concentraciones muy bajas.

65 **Breve descripción de la invención**

Hemos determinado que es posible utilizar tanto el método a base de emulsión como el de fase única para producir una forma de fármacos contra la malaria soluble en agua, en particular con respecto a los fármacos contra la malaria «tipo artemisinina» y «tipo quinina» con insolubilidad particularmente relativa.

- 5 Por consiguiente, un primer aspecto de la presente invención proporciona una composición que comprende al menos un fármaco contra la malaria insoluble en agua y el material portador soluble en agua, en donde el fármaco contra la malaria insoluble en agua se selecciona de entre artemisinina, arteéter, arteméter, dihidroartemisinina y artesunato, solos o en combinación con otro agente contra la malaria, o se selecciona de entre quinina y quinidina,
- 10 en donde dicho material portador soluble en agua comprende un polímero y un tensioactivo, con el polímero seleccionado de entre polivinilpirrolidona (PVP), hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) y mezclas de las mismas, con el tensioactivo seleccionado de entre no iónicos alcoxilados, fenoletoxilados, alquilsulfonatos, tensioactivos de éster, catiónicos y mezclas de los mismos,
- 15 en donde el fármaco contra la malaria insoluble en agua se encuentra disperso en el material portador en una forma nanodispersa, con un diámetro pico de la forma nanodispersa en la composición de 20 a 800 nm.

También se describe una preparación de fármaco contra la malaria que comprende al menos un fármaco contra la malaria insoluble en agua y un material portador soluble en agua, en donde el fármaco contra la malaria insoluble en agua se encuentra disperso en el material portador en forma nanodispersa, con un diámetro pico de la forma de nanodispersión de 20 a 800 nm.

El método preferido de determinación de tamaños de partícula para los productos dispersos de la presente invención utiliza un instrumento de dispersión de luz dinámica (Nano S, elaborado por Malvern Instruments, Reino Unido). De forma específica, el Nano S de Malvern Instruments utiliza un láser de helio-neón rojo (633 nm) de 4 mV para iluminar una cubeta UV estándar, de calidad óptica, con una suspensión de material. Los tamaños de partícula que se mencionan en la presente solicitud son los obtenidos con dicho aparato, utilizando el protocolo estándar. Los tamaños de partícula en productos sólidos son los tamaños de partícula que se derivan de la medición del tamaño de partícula obtenido mediante la solución del sólido en agua y la medición del tamaño de partícula.

El diámetro pico del fármaco contra la malaria insoluble en agua se encuentra por debajo de 800 nm. Más preferentemente, el diámetro pico del fármaco contra la malaria insoluble en agua se encuentra por debajo de 500 nm. En una realización particularmente preferida de la invención, el diámetro pico del fármaco contra la malaria insoluble en agua se encuentra por debajo de 200 nm, más preferentemente, por debajo de 100 nm.

Se cree que la reducción del tamaño de partícula en la nanodispersión eventual presenta beneficios considerables en la mejora de la disponibilidad del material que, de lo contrario, es insoluble en agua. Esto se considera particularmente beneficioso cuando se procura una mejor biodisponibilidad o en aplicaciones similares, en las que se deben evitar concentraciones locales elevadas del material. Adicionalmente, se cree que las nanodispersiones con un tamaño de partícula pequeño son más estables que las que tienen un mayor tamaño de partícula.

En el contexto de la presente invención, «insoluble en agua», según se aplica al agente contra la malaria, significa que su solubilidad en agua es inferior a 10 g/L.

Preferiblemente, el agente contra la malaria insoluble en agua tiene una solubilidad en agua a temperatura ambiente (20 Celsius) inferior a 5 g/L, preferentemente inferior a 1 g/L, de forma especialmente preferible inferior a 150 mg/L, incluso más preferentemente inferior a 100 mg/L. Este nivel de solubilidad brinda la interpretación deseada del significado de «insoluble en agua» en la presente memoria descriptiva.

Los fármacos «tipo artemisinina» que se utilizan según la presente invención se seleccionan del grupo que consiste en artemisinina (soluble a 84 mg/L), arteméter, arteéter, dihidroartemisinina y artesunato, así como mezclas de los mismos.

La artemisinina en sí misma es un fármaco contra la malaria, insoluble en agua, particularmente preferido para uso en la presente invención.

Las composiciones según la presente invención pueden comprender una combinación de determinados fármacos contra la malaria. Las combinaciones preferidas incluyen un fármaco «tipo artemisinina» insoluble en agua seleccionado de entre artemisinina, arteéter, arteméter, dihidroartemisinina y artesunato, así como al menos uno de entre lumefantrina, mefloquina, amodiaquina, sulfadoxina y pirimetamina.

Otro aspecto de la presente invención proporciona una dispersión acuosa de un fármaco contra la malaria insoluble en agua y un material portador soluble en agua que se pueden obtener combinando agua y la composición soluble en agua del primer aspecto de la presente invención, en donde el fármaco contra la malaria insoluble en agua se selecciona de entre artemisinina, arteéter, arteméter, dihidroartemisinina y artesunato, solos

o en combinación con otro agente contra la malaria, o se selecciona de entre quinina y quinidina, en donde dicho material portador soluble en agua comprende un polímero y un tensioactivo, con el polímero seleccionado de entre polivinilpirrolidona (PVP), hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) y mezclas de las mismas, con el tensioactivo seleccionado de entre no iónicos alcoxilados, fenoletoxilados, alquilsulfonatos, tensioactivos de éster, catiónicos y mezclas de los mismos, en donde el fármaco contra la malaria se encuentra en una forma nanodispersa con un diámetro pico de la forma nanodispersa inferior a 800 nm, más preferentemente inferior a 500 y especialmente inferior a 200 nm, más especialmente inferior a 100 nm. Los fármacos contra la malaria mencionados en lo precedente se prefieren en forma acuosa.

Un aspecto particularmente preferido de la invención es uno en donde el tamaño de partícula es inferior a 100 nm. En los ejemplos que se brindan posteriormente, se obtuvieron tamaños de partícula de tan solo 25 nm. Las distribuciones de partícula preferidas corresponden a tamaños que oscilen entre 20 y 800 nm, con un intervalo particularmente preferido de 20 a 200.

Otro aspecto de la presente invención proporciona un proceso para elaborar una composición contra la malaria que comprenda un agente contra la malaria insoluble en agua y un portador soluble en agua, lo cual comprende las etapas de:

a) formar una emulsión que comprenda:

- i) una solución del agente contra la malaria en un solvente no miscible en agua para este y
- ii) una solución acuosa del material portador y

b) secar la emulsión mediante aspersion para retirar el agua y el solvente no miscible en agua, a los efectos de obtener una nanodispersión sustancialmente libre de solvente del agente contra la malaria en el material portador.

Por motivos de practicidad, este tipo de método se indica en la presente como el método «de emulsión».

Otro aspecto de la presente invención proporciona un proceso para elaborar una composición contra la malaria que comprenda un agente contra la malaria insoluble en agua y un portador soluble en agua, lo cual comprende las etapas de:

a) proporcionar una mezcla que comprenda:

- i) al menos un solvente no acuoso y miscible en agua
- ii) opcionalmente, agua
- iii) un material portador soluble en agua que sea soluble en la mezcla de (i) y (ii) y
- iv) un agente contra la malaria insoluble en agua que sea soluble en la mezcla de (i) y (ii) y

b) secar la solución mediante aspersion para retirar el agua y el solvente miscible en agua, a los efectos de obtener una nanodispersión sustancialmente libre de solvente del agente contra la malaria en el material portador.

Por motivos de practicidad, este tipo de método se indica en la presente como el método «de fase única».

En el contexto de la presente invención, «sustancialmente libre de solvente» significa que el contenido de solvente libre del producto es inferior a 15 % en peso, preferentemente inferior a 10 % en peso y más preferentemente inferior a 5 % en peso.

En el contexto de la presente invención resulta esencial que tanto el material portador como el fármaco contra la malaria se encuentren esencialmente disueltos por completo en sus solventes respectivos antes de la etapa de secado. La indicación del secado de suspensiones no se encuentra dentro del ámbito de la presente memoria descriptiva. Para evitar cualquier duda, este es por lo tanto el caso con un contenido de sólidos en la emulsión o la mezcla tal que más del 90 % en peso, preferentemente más de 95 % y más preferentemente más del 98 % de los materiales solubles presentes se encuentran en solución antes de la etapa de secado.

En relación con los métodos antedichos, los fármacos contra la malaria preferidos y los materiales portadores preferidos son tal como se describió anteriormente y según la descripción más detallada posterior. De manera similar, las características físicas preferidas del material son tal como se describió anteriormente.

El método preferido es el de «de fase única», en el cual tanto el agente contra la malaria como el material portador se disuelven en una fase que comprende al menos un solvente no acuoso adicional (y, opcionalmente, agua). Se considera que esto es más eficaz para obtener un tamaño de partícula más pequeño del agente contra la malaria en nanodispersión. La etapa de secado retira de forma simultánea el agua y otros solventes y se logra mediante secado por aspersion, preferentemente por encima de temperatura ambiente.

Los productos que se pueden obtener utilizando los aspectos de procesos de la presente invención son adecuados para uso en la elaboración de medicamentos para el tratamiento o la profilaxis de la malaria.

5 Otro aspecto de la presente invención proporciona un método para elaborar un medicamento para uso en el tratamiento de malaria, el cual comprende la etapa de elaborar una composición según la presente invención.

Descripción detallada de la invención

A continuación se describen en forma más detallada diversas características y realizaciones preferidas de la presente invención.

10

Agentes contra la malaria

Tal como se indicó anteriormente, los fármacos contra la malaria insolubles en agua, para uso según la invención, se seleccionan del grupo que consiste en artemisinina, arteméter, arteéter, dihidroartemisinina y artesunato, así como mezclas de los mismos y quinina, quinidina y mezclas de las mismas. Estos pueden estar presentes como ingrediente farmacéuticamente activo único en composiciones según la presente invención o en conjunto con otros fármacos contra la malaria, a los efectos de proporcionar lo que se denomina una «terapia de combinación». Los agentes adecuados para terapias de combinación incluyen lumefantrina, mefloquina, amodiaquina, sulfadoxina y pirimetamina.

15

20 Forma del producto susceptible de dispersión en agua

La presente invención proporciona un método para obtener una forma susceptible de dispersión en agua de un material que de lo contrario sería insoluble en agua. Este se elabora mediante formación de una solución o emulsión intermedia, no completamente acuosa, en la cual se disuelven tanto el material portador soluble en agua como el agente contra la malaria insoluble en agua. Al retirar los solventes, el material contra la malaria insoluble queda disperso en todo el material portador soluble en agua. Los materiales portadores adecuados se describen con mayor detalle en lo sucesivo.

25

El secado por aspersión es particularmente eficaz para retirar tanto los componentes volátiles no acuosos como acuosos y conservar el portador y el material «con carga» en forma de polvo. La etapa de secado se describe con mayor detalle en lo sucesivo.

30

No se comprende completamente la estructura del material que se obtiene tras la etapa de secado. Se cree que los materiales secos resultantes no se encuentran encapsulados, dado que no hay cuerpos macroscópicos separados de los materiales insolubles en agua en el producto seco. Dichos materiales secos tampoco son «emulsiones secas», dado que tras la etapa de secado se conserva muy poco o nada del solvente volátil que comprende la fase «oleosa» de la emulsión. Al agregarle agua al producto seco, no se vuelve a forma la emulsión, tal como sucedería con una «emulsión seca». También se cree que las composiciones no son las denominadas «soluciones sólidas», ya que en la presente invención las proporciones de los componentes presentes pueden variar sin perder beneficios. Asimismo, en virtud de los estudios de DSC y rayos X, se considera que las composiciones de la invención no son soluciones sólidas, sino que comprenden mezclas con separación de fases, en nanoescala.

35

40

Preferentemente, las composiciones que se producen tras la etapa de secado comprenden el agente contra la malaria y el portador en una proporción en peso de 1:500 a 1:1 (como agente contra la malaria:portador), con preferencia, 1:100 a 1:1. Los niveles típicos de aproximadamente 10 a 30 % en peso de agente contra la malaria insoluble en agua y 90 a 70 % en peso de portador pueden obtenerse mediante secado por aspersión.

45

Método de elaboración «de emulsión»

En este método según la invención, el solvente del material contra la malaria insoluble en agua no es miscible en agua. Por lo tanto, al mezclarse con agua, este puede formar una emulsión.

50

Preferiblemente, la fase no acuosa comprende entre aproximadamente 10 % y aproximadamente 95 % v/v de la emulsión, más preferentemente entre aproximadamente 20 % y aproximadamente 68 % v/v.

55

Las emulsiones suelen elaborarse en condiciones conocidas por los expertos en la técnica, por ejemplo, utilizando una barra de agitación magnética, un homogeneizador o un agitador mecánico con rotación. No es necesario que las emulsiones sean particularmente estables, siempre que no experimentan una separación de fases excesiva antes del secado.

60

La homogeneización con un dispositivo de mezcla de alto cizallamiento es una forma particularmente preferida de realizar una emulsión en la cual la fase acuosa sea la fase continua. Se cree que evitar la emulsión gruesa y

la reducción del tamaño de las gotitas de la fase dispersa de la emulsión producen una mejor dispersión del material «con carga» en el producto seco.

5 En un método preferido según la invención, se elabora una emulsión continua acuosa con un tamaño de gotita en fase dispersa promedio (utilizando la intensidad pico en Malvern) de entre 500 nm y 5000 nm. Hemos descubierto que un homogeneizador de laboratorio de tipo «Ultra-Turrux» T25 (o equivalente) brinda una emulsión adecuada si se utiliza durante más de un minuto por encima de 10000 rpm.

10 Existe una relación direccional entre el tamaño de gotita de la emulsión y el tamaño de las partículas del material «con carga», que puede detectarse tras la dispersión de los materiales de la invención en solución acuosa. Hemos determinado que un aumento en la velocidad de homogeneización con respecto a las emulsiones precursoras puede disminuir el tamaño de partícula final tras la redisolución.

15 Se estima que el tamaño de partícula de redisolución puede reducirse a casi la mitad si se aumenta la velocidad de homogeneización de 13500 rpm a 21500 rpm. También se cree que el tiempo de homogeneización incide en el control del tamaño de partícula en redisolución. El tamaño de partícula también disminuye cuando se aumenta el tiempo de homogeneización y la distribución de tamaño de partícula se vuelve más amplia al mismo tiempo.

20 El tratamiento con ultrasonidos también constituye una forma particularmente preferida de reducir el tamaño de gotita en sistemas de emulsión. Hemos descubierto la adecuación de un Hert Systems Sonicator XL a nivel 10 durante dos minutos.

Se considera que las proporciones de los componentes que disminuyen la concentración relativa del material contra la malaria a los solventes y/o el portador brindan un tamaño de partícula más pequeño.

25

Método de elaboración «de fase única»

En un método alternativo según la presente invención, tanto el portador como el agente contra la malaria son solubles en un solvente no acuoso o una mezcla de dicho solvente y agua. En esta sección y en otras secciones de la memoria descriptiva, el solvente no acuoso puede ser una mezcla de solventes no acuosos.

30

En este caso, el material básico de la etapa de secado puede ser un material de fase única, en el cual se disuelven tanto el portador soluble en agua como el agente contra la malaria no soluble en agua. También es posible que este material básico sea una emulsión, siempre que tanto el portador como el agente se disuelvan en la misma fase.

35

En general, se cree que el método «de fase única» brinda una mejor nanodispersión, con un menor tamaño de partícula que el método de emulsión.

40

Se considera que las proporciones de los componentes que disminuyen la concentración relativa del material contra la malaria a los solventes y/o el portador brindan un tamaño de partícula más pequeño.

Secado

45 Los expertos en la técnica se encuentran familiarizados con el secado por aspersión. En el caso de la presente invención, es necesario tener cierto cuidado, debido a la presencia de un solvente no acuoso volátil en la emulsión que se debe secar. A los efectos de reducir el riesgo de explosión cuando se utilice el solvente inflamable, se puede emplear un gas inerte, por ejemplo, nitrógeno, como medio de secado en lo que se denomina un «sistema de secado por aspersión cerrado». Es posible recuperar y reutilizar el solvente.

50

Hemos descubierto la adecuación del aparato de secado por aspersión de laboratorio «Buchi», tipo B-290.

Es preferible que la temperatura del secado por aspersión sea igual o superior a 100 Celsius, preferentemente superior a 120 Celsius y más preferentemente superior a 140 Celsius. Se ha hallado que las temperaturas de secado elevadas brindan partículas más pequeñas en el material sometido a redisolución, en nanodispersión.

55

Material portador

60 El material portador es soluble en agua, lo cual incluye formación de fases acuosas estructuradas, así como solución verdaderamente iónica de especies de nanodispersión molecular. El material portador comprende un polímero y un tensioactivo. Según la invención, el polímero se selecciona de entre polivinilpirrolidona (PVP), hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) y mezclas de las mismas, mientras que el tensioactivo se selecciona de entre no iónicos alcoxlados, fenoletoxilados, alquilsulfonatos, tensioactivos de éster, catiónicos y mezclas de los mismos.

Además del polímero y el tensioactivo, el material portador también puede comprender un material inorgánico.

5 Asimismo, además del polímero y el tensioactivo, también se pueden utilizar como portador otros materiales solubles en agua, orgánicos y no poliméricos, como azúcares.

Se pueden utilizar mezclas de tensioactivos. En dichas mezclas, es posible que haya componentes individuales líquidos, siempre que el material portador general sea un sólido.

10 Los no iónicos alcoxilados (en especial, los materiales de PEG/PPG Pluronic™), fenol-etoxilatos (en especial, materiales TRITON™), alquilsulfonatos (en especial, SDS), tensioactivos de éster (preferentemente, ésteres de sorbitán de tipo Span™ y Tween™) y catiónicos (en especial, bromuro de cetiltrimetilamonio - CTAB) son materiales portadores de tensioactivos que se utilizan según la presente invención.

15 Materiales portadores inorgánicos adicionales y preferidos

Tal como se indicó anteriormente, el material portador puede comprender adicionalmente, además del polímero y el tensioactivo, un material inorgánico, soluble en agua, que no sea ni un tensioactivo ni un polímero. Se ha hallado que las sales inorgánicas simples son adecuadas cuando se mezclan con los materiales poliméricos y tensioactivos descritos en lo precedente. Las sales adecuadas incluyen carbonato, bicarbonatos, haluros, sulfatos, nitratos y acetatos, en particular sales solubles de sodio, potasio y magnesio. Los materiales preferidos incluyen carbonato de sodio, bicarbonato de sodio y sulfato de sodio. Estos materiales cuentan con la ventaja de ser económicos y fisiológicamente aceptables. Asimismo, son relativamente inertes, además de ser compatibles con muchos materiales presentes en los productos farmacéuticos.

25 Materiales portadores orgánicos adicionales y preferidos

Tal como se indicó anteriormente, el material portador puede comprender adicionalmente, además del polímero y el tensioactivo, un material orgánico, pequeño, soluble en agua, que no sea ni un tensioactivo ni un polímero ni un material portador inorgánico. Se ha hallado que los azúcares orgánicos simples son adecuados cuando se mezclan con los materiales poliméricos y tensioactivos descritos en lo precedente. Los materiales orgánicos pequeños adecuados incluyen manitol, polidextrosa, xilitol e inulina, etc.

Solvente no acuoso

Las composiciones de la invención comprenden un segundo solvente no acuoso y volátil. Este puede ser miscible con los otros solventes en una mezcla previa antes del secado o puede formar una emulsión junto con dichos solventes.

En una forma alternativa de la invención, se utiliza un único solvente no acuoso, en el cual se puede formar una fase única con agua en presencia del agente contra la malaria y el portador. Los solventes preferidos para estas realizaciones son solventes polares, próticos o apróticos. Los solventes que suelen preferirse cuentan con un momento dipolar superior a 1 y una constante dieléctrica superior a 4.5.

Los solventes particularmente preferidos se seleccionan del grupo que consiste en haloformas (preferentemente diclorometano, cloroformo), alcoholes inferiores (C1-C10) (preferentemente metanol, etanol, isopropanol, isobutanol), ácidos orgánicos (preferentemente ácido fórmico, ácido acético), amidas (preferentemente formamida, N,N-dimetilformamida), nitrilos (preferentemente acetonitrilo), ésteres (preferentemente acetato de etilo), aldehídos y cetonas (preferentemente metilacetona, acetona) y otras especies miscibles en agua que comprendan un enlace de heteroátomo con un dipolo de tamaño adecuado (preferentemente, tetrahidrofurano, dialquilsulfóxido).

50 Los solventes más preferidos son las haloformas, los alcoholes inferiores, las cetonas y los dialquilsulfóxidos.

En otra forma alternativa de la invención, el solvente no acuoso no es miscible con agua y forma una emulsión.

La fase no acuosa de la emulsión se selecciona preferentemente de uno o más del siguiente grupo de solventes orgánicos volátiles:

- alcanos, preferentemente heptano, n-hexano, isooctano, dodecano, decano,
- hidrocarburos cíclicos, preferentemente tolueno, xileno, ciclohexano,
- alcanos halogenados, preferentemente diclorometano, dicloroetano, triclorometano (cloroformo), fluorotriclorometano y tetracloroetano,
- 60 • ésteres, preferentemente acetato de etilo,

- cetonas, preferentemente 2-butanona,
- éteres, preferentemente éter dietílico,
- siliconas cíclicas volátiles, preferentemente lineales o ciclometiconas con entre 4 y 6 unidades de silicio. Los ejemplos adecuados incluyen DC245 y DC345, ambos disponibles a través de Dow Corning Inc.

5

Los solventes preferidos incluyen diclorometano, cloroformo, etanol, acetona y sulfóxido de dimetilo.

Los solventes no acuosos preferidos, ya sean miscibles o no, cuentan con un punto de ebullición inferior a 150 Celsius y, más preferentemente, tienen un punto de ebullición inferior a 100 Celsius, a los efectos de facilitar el secado, en particular, el secado por aspersión en condiciones prácticas y sin utilizar equipo especializado. Preferiblemente, estos no son inflamables o cuentan con un punto de evaporación por encima de las temperaturas habituales en el método de la invención.

10

Preferiblemente, el solvente no acuoso comprende entre aproximadamente 10 % y aproximadamente 95 % v/v de cualquier emulsión que se forme, más preferentemente entre aproximadamente 20 % y aproximadamente 80 % v/v. En el método de fase única, el nivel de solvente es de preferentemente 20 a 100 % v/v.

15

Los solventes particularmente preferidos son alcoholes, en particular, etanol y solventes halogenados, más preferiblemente solventes con cloro, más preferentemente solventes seleccionados de (di o triclorometano).

20

Cotensioactivo opcional

Además del solvente no acuoso, se puede utilizar un cotensioactivo opcional en la composición antes de la etapa de secado. Hemos determinado que la adición de una cantidad relativamente pequeña de un cotensioactivo volátil reduce el diámetro de partícula del material que se produce. Esto puede tener un impacto considerable en el volumen de partícula. Por ejemplo, una reducción de 297 nm a 252 nm corresponde a una reducción en el tamaño de partícula de aproximadamente el 40 %. Por lo tanto, la adición de una cantidad pequeña de cotensioactivo ofrece un método sencillo y económico de reducir el tamaño de partícula de materiales según la presente invención, sin cambiar la formulación del producto final.

25

Los cotensioactivos preferidos son alcoholes de cadena corta o amina con un punto de ebullición de <220 °C.

30

Los cotensioactivos preferidos son alcoholes lineales. Los cotensioactivos preferidos son alcoholes primarios y aminas. Los cotensioactivos particularmente preferidos se seleccionan del grupo que consiste en los alcoholes de 3 a 6 carbonos. Los cotensioactivos de alcohol adecuados incluyen n-propanol, n-butanol, n-pentanol, n-hexanol, hexilamina y mezclas de los mismos.

35

Preferiblemente, el cotensioactivo se encuentra presente en una cantidad (en volumen) inferior al solvente, preferentemente, la proporción en volumen entre el solvente y el cotensioactivo se encuentra en el intervalo de 100:40 a 100:2, más preferentemente, 100:30 a 100:5.

40

Materiales básicos preferidos para el secado por aspersión

Los materiales básicos típicos para el secado por aspersión comprenden:

- a) un tensioactivo,
- b) al menos un alcohol inferior,
- c) más de 0.1 % de al menos un agente contra la malaria, insoluble en agua, disuelto en el material básico,
- d) un polímero y
- e) agua opcional.

45

Los materiales básicos preferidos para el secado por aspersión comprenden:

- a) al menos un solvente no acuoso seleccionado de entre diclorometano, cloroformo, etanol, acetona y mezclas de los mismos,
- b) un tensioactivo seleccionado de entre no iónicos de copolímeros PEG (en especial, los materiales PEG/PPG Pluronic™), alquilsulfonatos (en especial, SDS), tensioactivos de éster (preferentemente, ésteres de sorbitán de los tipos Span™ y Tween™) y catiónicos (en especial, bromuro de cetiltrimetilamonio - CTAB) y mezclas de los mismos,
- c) más de 0.1 % de al menos un agente contra la malaria insoluble en agua seleccionado de entre artemisinina, arteéter, arteméter, dihidroartemisinina y artesunato, solos o en combinación con otro agente contra la malaria, o seleccionado de entre quinina y quinidina,
- d) un polímero seleccionado de entre polivinilpirrolidina (PVP), hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) y mezclas de los mismos y

50

55

60

e) opcionalmente, agua.

Las soluciones madre de secado que se utilizan en la presente invención son emulsiones o soluciones que no contienen preferentemente materia sólida y, en particular, no contienen preferentemente ningún agente contra la malaria no disuelto.

Se prefiere de forma particular que el nivel del agente contra la malaria en la composición sea tal que la carga en la composición seca sea inferior al 40 % en peso y, más preferentemente, inferior al 30 % en peso. Tal como se mencionó anteriormente, estas composiciones presentan la ventaja de un pequeño tamaño de partícula y una gran eficacia.

Forma de dispersión en agua

Al mezclar el material portador soluble en agua con agua, se disuelve el portador y se dispersa el agente contra la malaria insoluble en agua a través del agua, en una forma suficientemente fina que se comporta como un material soluble en muchos sentidos. Preferentemente, el tamaño de partícula de los materiales insolubles en agua en el producto seco es tal que, en la solución en agua, los materiales no solubles en agua cuentan con un tamaño de partícula inferior a 1 micrón, según se determina utilizando el método Malvern descrito anteriormente. Se cree que no existe una reducción significativa en el tamaño de partícula del agente contra la malaria en dispersión de la forma sólida en agua.

Al aplicar la presente invención, se pueden lograr niveles significativos de materiales «no solubles en agua» en un estado en gran medida equivalente a una solución real. Al disolver el producto seco en agua, es posible obtener soluciones ópticamente transparentes que comprendan más de 0.1 %, preferentemente más de 0.5 % y, más preferentemente, más de 1 % del material no soluble en agua.

Se prevé que la forma de solución sea una forma adecuada para administración a un paciente «tal como se encuentra» o tras una dilución adicional. En la alternativa, la forma de solución de las realizaciones de la invención puede combinarse con otros materiales activos, para brindar un medicamento adecuado para uso en terapia de combinación.

A los efectos de poder comprender la presente invención de forma adicional y llevarla a la práctica, esta se describe con mayor detalle en lo sucesivo en relación con ejemplos no taxativos.

Ejemplos:

Para cada muestra (salvo que se indique lo contrario), se volvieron a dispersar aproximadamente 10 mg de polvo en 10 ml de agua destilada a temperatura ambiente (21.5 °C), para brindar una nanodispersión de 1 mg/ml, para medición del tamaño de partícula.

Un método de determinación de tamaños de partícula para los productos dispersos de la presente invención que se utiliza en los siguientes ejemplos emplea un instrumento de dispersión de luz dinámica (Nano S, elaborado por Malvern Instruments, Reino Unido). De forma específica, el Nano S de Malvern Instruments utiliza un láser de helio-neón rojo (633 nm) de 4 mV para iluminar una cubeta UV estándar, de calidad óptica, con una suspensión de material.

Por motivos de practicidad, en la tabla posterior se resumen los resultados en los primeros doce ejemplos (algunos de los cuales son comparativos):

Ej.	Solvente	Portador	Método	Tamaño de partícula
1	etanol, agua	PEG, HPMC	Fase única (aspersión a 100 C)	695
2	etanol, agua	Pluronic, HPMC	Fase única (aspersión a 100 C)	770
3	etanol, agua	Pluronic, PVP	Fase única (aspersión a 100 C)	705
4	etanol, agua	ciclodextrina, HPMC	Fase única (aspersión a 100 C)	667
5	etanol, agua	PEG, HPMC	Fase única (aspersión a 150 C)	56
6	etanol, agua	Pluronic, HPMC	Fase única (aspersión a 150 C)	42
7	etanol, agua	lipoiide, HPMC	Fase única (aspersión a 150 C)	211
8	etanol, agua	Pluronic, HPMC, CTAB	Fase única (aspersión a 150 C)	25
9	etanol, agua	Pluronic, HPMC, SDS	Fase única (aspersión a 150 C)	39

Ej.	Solvente	Portador	Método	Tamaño de partícula
10	etanol, agua	Pluronic, HPMC, CTAB, SDS	Fase única (aspersión a 150 C)	331
11	Etanol	Pluronic, Span, Klucel	Fase única (aspersión a 150 C)	180 a 182
12	Etanol	Pluronic, Span, Klucel	Fase única (aspersión a 150 C)	183 a 207

Ejemplo comparativo 1:

Se disolvieron 0.10 g de artemisinina (99 %, proporcionado por Hunan Keyuan Biology Product Co. Ltd., China) y 0.05 g de polietilenglicol (PEG, pm 3000, Fluka) en 50 ml de etanol. Se agregaron 0.85 g de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC, 5 cps, Aldrich) a la solución de etanol con agitación intensa utilizando una barra magnética, para formar una suspensión uniforme de HPMC/EtOH. Luego se agregaron 50 ml de agua destilada a la suspensión y se obtuvo una suspensión transparente. La solución posteriormente se secó por aspersión (BUCHI Mini-290) a 100 °C con una velocidad de suministro de líquido de 2.5 ml/min. Se obtuvo un polvo blanco con 10 % en peso (teórico) de artemisinina y se recogió en un matraz de muestra para caracterización adicional.

El tamaño de partícula del material de redispersión (d, nm) fue de 695 +/- 15.

Ejemplo 2:

Se disolvieron 0.10 g de artemisinina y 0.10 g de pluronic F -68 (BASF, USP) en 50 ml de etanol. Luego se agregaron 0.80 g de HPMC a la solución de etanol con agitación intensa utilizando una barra magnética, para formar una suspensión uniforme de HPMC/EtOH. Luego se agregaron 50 ml de agua destilada a la suspensión y se obtuvo una suspensión transparente. La solución posteriormente se secó por aspersión a 100 °C con una velocidad de suministro de líquido de 2.5 ml/min. Se obtuvo un polvo blanco con 10 % en peso (teórico) de artemisinina y se recogió en un matraz de muestra para caracterización adicional.

El tamaño de partícula del material de redispersión (d, nm) fue de 770 +/- 27.

Ejemplo 3:

Se disolvieron 0.10 g de artemisinina y 0.10 g de pluronic F -68 en 50 ml de etanol. Luego se agregaron 0.80 g de polivinilpirrolidona (PVP k30, Aldrich) a la solución de etanol tras 50 ml de agua destilada y se obtuvo una solución transparente. La solución posteriormente se secó por aspersión a 100 °C con una velocidad de suministro de líquido de 2.5 ml/min. Se obtuvo un polvo blanco con 10 % en peso (teórico) de artemisinina y se recogió en un matraz de muestra para caracterización adicional.

El tamaño de partícula del material de redispersión (d, nm) fue de 705 +/- 64.

Ejemplo comparativo 4:

Se disolvieron 0.20 g de artemisinina en 50 ml de etanol. Se dispersaron 0.40 g de HPMC y 0.40 g de beta-ciclodextrina (Aldrich) en la solución de etanol con agitación utilizando una barra magnética, para formar una suspensión uniforme de HPMC/EtOH. Luego se agregaron 50 ml de agua destilada a la suspensión y se obtuvo una suspensión transparente. La solución posteriormente se secó por aspersión a 100 °C con una velocidad de suministro de líquido de 2.5 ml/min. Se obtuvo un polvo blanco con 20 % en peso (teórico) de artemisinina y se recogió en un matraz de muestra para caracterización adicional.

El tamaño de partícula del material de redispersión (d, nm) fue de 667 +/- 35.

Ejemplo comparativo 5:

Se disolvieron 0.10 g de artemisinina y 0.05 g de PEG (pm 6000, Fluka) en 50 ml de etanol. Luego se agregaron 0.85 g de HPMC (5 cps, Aldrich) a la solución de etanol con agitación intensa utilizando una barra magnética, para formar una suspensión uniforme de HPMC/EtOH. Luego se agregaron 50 ml de agua destilada a la suspensión y se obtuvo una suspensión transparente. La solución posteriormente se secó por aspersión a 150 °C con una velocidad de suministro de líquido de 2.5 ml/min. Se obtuvo un polvo blanco con 10 % en peso (teórico) de artemisinina y se recogió en un matraz de muestra para caracterización adicional.

El tamaño de partícula del material de redispersión (d, nm) fue de 56 +/- 3.

Ejemplo 6:

Se disolvieron 0.10 g de artemisinina y 0.10 g de Pluronic F -127 (Aldrich) en 50 ml de etanol. Luego se agregaron 0.80 g de HPMC (5 cps, Aldrich) a la solución de etanol con agitación intensa utilizando una barra magnética, para formar una suspensión uniforme de HPMC/EtOH. Luego se agregaron 50 ml de agua destilada a la suspensión y se obtuvo una suspensión transparente. La solución posteriormente se secó por aspersion a 150 °C con una velocidad de suministro de líquido de 2.5 ml/min. Se obtuvo un polvo blanco con 10 % en peso (teórico) de artemisinina y se recogió en un matraz de muestra para caracterización adicional.

El tamaño de partícula del material de redispersión (d, nm) fue de 42 +/- 14.

10 **Ejemplo 7:**

Se disolvieron 0.10 g de artemisinina y 0.10 g de lipoid S75 (Lipoid GmbH) en 50 ml de etanol. Luego se agregaron 0.80 g de HPMC (5 cps, Aldrich) a la solución de etanol con agitación intensa utilizando una barra magnética, para formar una suspensión uniforme de HPMC/EtOH. Luego se agregaron 50 ml de agua destilada a la suspensión y se obtuvo una suspensión transparente. La solución posteriormente se secó por aspersion a 150 °C con una velocidad de suministro de líquido de 2.5 ml/min. Se obtuvo un polvo blanco con 10 % en peso (teórico) de artemisinina y se recogió en un matraz de muestra para caracterización adicional.

El tamaño de partícula del material de redispersión (d, nm) fue de 211 +/- 5.

20 **Ejemplo 8:**

Se disolvieron 0.10 g de artemisinina y 0.09 g de Pluronic F -127 en 50 ml de etanol. Luego se agregaron 0.80 g de HPMC (5 cps, Aldrich) y 0.01 g de Cetrimida (bromuro de cetiltrimetilamonio, Aldrich) a la solución de etanol con agitación intensa utilizando una barra magnética, para formar una suspensión uniforme de HPMC/EtOH. Luego se agregaron 50 ml de agua destilada a la suspensión y se obtuvo una suspensión transparente. La solución posteriormente se secó por aspersion a 150 °C con una velocidad de suministro de líquido de 2.5 ml/min. Se obtuvo un polvo blanco con 10 % en peso (teórico) de artemisinina y se recogió en un matraz de muestra para caracterización adicional.

El tamaño de partícula del material de redispersión (d, nm) fue de 25 +/- 2.

30

Ejemplo 9:

Se disolvieron 0.10 g de artemisinina y 0.09 g de Pluronic F -127 en 50 ml de etanol. Luego se agregaron 0.80 g de HPMC (5 cps, Aldrich) y 0.01 g de SDS (Aldrich) a la solución de etanol con agitación intensa utilizando una barra magnética, para formar una suspensión uniforme de HPMC/EtOH. Luego se agregaron 50 ml de agua destilada a la suspensión y se obtuvo una suspensión transparente. La solución posteriormente se secó por aspersion a 150 °C con una velocidad de suministro de líquido de 2.5 ml/min. Se obtuvo un polvo blanco con 10 % en peso (teórico) de artemisinina y se recogió en un matraz de muestra para caracterización adicional.

El tamaño de partícula del material de redispersión (d, nm) fue de 39 +/- 9.

40

Ejemplo 10:

Se disolvieron 0.10 g de artemisinina y 0.09 g de Pluronic F -127 en 50 ml de etanol. Luego se agregaron 0.80 g de HPMC (5 cps, Aldrich), 0.005 g de Cetrimida y 0.005 g de SDS a la solución de etanol con agitación intensa utilizando una barra magnética, para formar una suspensión uniforme de HPMC/EtOH. Luego se agregaron 50 ml de agua destilada a la suspensión y se obtuvo una suspensión transparente. La solución posteriormente se secó por aspersion a 150 °C con una velocidad de suministro de líquido de 2.5 ml/min. Se obtuvo un polvo blanco con 10 % en peso (teórico) de artemisinina y se recogió en un matraz de muestra para caracterización adicional.

50 El tamaño de partícula del material de redispersión (d, nm) fue de 331 +/- 9.

Ejemplo 11:

Se disolvieron 0.20 g de artemisinina, 0.05 g de Pluronic F68, 0.05 g de Span 80 (Aldrich) y 0.70 g de Klucel EF (hidroxipropilcelulosa, pm 80000, Hercules Ltd.) en 70 ml de etanol. La solución posteriormente se secó por aspersion a 150 °C con una velocidad de suministro de líquido de 2.5 ml/min. Se obtuvo un polvo blanco con 20 % en peso (teórico) de artemisinina y se recogió en un matraz de muestra para caracterización adicional.

55

Se midió el tamaño de partícula del material de redispersión (d, nm) en 182 +/- 4 al dispersarse a 1 mg/ml y 180 +/- 2 al dispersarse a 2 mg/ml.

Ejemplo 12:

Se disolvieron 0.30 g de artemisinina, 0.08 g de Pluronic F68, 0.07 g de Span 80 (Aldrich) y 0.55 g de Klucel EF en 70 ml de etanol. La solución posteriormente se secó por aspersión a 150 °C con una velocidad de suministro de líquido de 2.5 ml/min. Se obtuvo un polvo blanco con 30 % en peso (teórico) de artemisinina y se recogió en un matraz de muestra para caracterización adicional.

Se midió el tamaño de partícula del material de redispersión (d, nm) en 183 +/- 2 al dispersarse a 1 mg/ml y 207 +/- 13 al dispersarse a 2 mg/ml.

Ejemplo comparativo 13:

Se elaboraron 0.1015 g de artemisinina con EtOH en un matraz volumétrico de 100 ml como una solución estándar. Se colocaron con pipetas seis alícuotas equivalentes a 0, 0.50, 1.00, 1.50, 2.00 y 3.00 ml de solución estándar en seis matraces volumétricos de 50 ml, respectivamente. Las soluciones luego se diluyeron hasta 5.00 ml con etanol utilizando una pipeta y se mezclaron con 20 ml de soluciones de NaOH al 0.2 % en peso, respectivamente. Posteriormente, se calentaron las mezclas en un baño de agua a 50 °C durante 40 min para obtener un nuevo producto químico, denominado Q292, el cual cuenta con absorción de UV a 292 nm. Tras enfriarse hasta temperatura ambiente en agua, se acidificaron las mezclas mediante adición de ácido acético 0.08 M para formar los volúmenes y se obtuvo un nuevo producto químico, denominado Q260, con absorción de UV a 260 nm. Esto sigue el método de G. Qian, Y. Yang, Q Ren, (*Determination of Artemisinin in Artemisia annua* L. by Reversed Phase HPLC, J. Liquid Chromatography & Related Technologies, 28, 2005). Las soluciones se analizaron posteriormente con UV para obtener una curva de calibración. Se utilizó el método para analizar un ejemplo con un nivel teórico de 15 %, para identificar el contenido de artemisinina en polvo sólido. En el análisis se halló que había un 13.88 % en peso de artemisinina en el polvo.

Ejemplos 14 a 17:

Se realizó una solución de los excipientes y el activo (para el ejemplo 14) disolviendo 0.1 g de quinina, 0.62 g de Klucel (Hercules Incorporated), 0.03 g de Span 80 (Sigma Aldrich), 0.2 g de Tween 80 (Croda) y 0.05 g de Cremophor ELP (n.º 35) (BASF Chem. Trade) (remitirse a la tabla posterior) en 80 ml de etanol y 40 ml de agua. Se colocó la solución en un agitador magnético durante 5 a 10 minutos para garantizar una dispersión completa de todos los excipientes y el activo.

La solución se secó por aspersión en un secador por aspersión Buchi B290 Mini, con una velocidad de bombeo del 10 % y una temperatura de ingreso de 140 °C. En todos los casos, se obtuvo un polvo de color blanco.

El contenido total de polvo en cada formulación se disolvió 1 g en 50 ml de etanol y 20 ml de agua desionizada. En caso de que la solución fuera turbia, se agregó etanol adicional hasta lograr la transparencia y se disolvieron todos los excipientes.

Ejemplo	Temp. de secado	Quinina	Klucel	HPMC	Span 80	Span 83	Tween 20	Tween 80	Cremophor ELP	Tamaño de partícula	Solubilidad en agua
14	140	0.1	0.62	-	0.03	-	-	0.2	0.05	64nm	Buena/bastante transparente
15	140	0.1	0.63	-	-	0.02	0.15	-	0.1	213nm	Buena transparente
16	140	0.15	0.2	0.37	-	0.03	0.25	-	0.05	225nm	Buena/bastante transparente
17	140	0.15	0.27	0.3	-	0.03	0.25	-	0.05	134nm	Buena/bastante transparente

Se realizaron pruebas de disolución en los ejemplos 14 y 15. Se llenó el recipiente de disolución con 1 L de agua desionizada previamente calentada, en un baño de agua previamente calentado a 37 °C. Se agregó cada polvo al recipiente con 1 L de agua con agitación constante, tal como se indica a continuación: ejemplo 14, 2000 mg de polvo (equivalente a 200 mg de quinina) y ejemplo 16, aproximadamente 2707 mg (equivalente a 271 mg de

quinina).

- 5 Se recogieron alícuotas de 2.5 a 5 ml utilizando una pipeta, en intervalos de tiempo determinados de 1, 5, 10 y 20 minutos. En cada prueba, se recogió una alícuota adicional a los 30 minutos, dado que no se disolvió todo el polvo, y se aumentó la velocidad de la paleta de agitación superior hasta 140 rpm para acelerar la disolución. Posteriormente, se recogió una alícuota final para uso como concentración en equilibrio al final de la prueba.

Las tablas posteriores muestran el % de disolución en relación con el tiempo:

10 **Ejemplo 14**

Tiempo (min)	% disuelto	Tiempo (min)	% de disolución
1	60.8	1	48.6
5	81.7	5	65.4
10	84.7	10	67.7
20	86.8	20	69.4
30	87.3	30	69.8
115	124.3	115	99.5

Ejemplo 16:

Tiempo (min)	% disuelto	Tiempo (min)	% de disolución
1	59.9	1	55.8
5	83.9	5	78.2
10	94	10	87.5
20	106.9	20	99.5
30	110.2	30	102.6

Ejemplos 18a-f:

15 **18a**

- Se disolvieron 0.2 g de artemisinina y 0.05 g de Span 80 en 20 ml de cloroformo. Se disolvieron 0.05 g de Pluronic F68, 0.65 g de Klucel EF y 0.05 g de alginato de sodio en 80 ml de agua destilada. Se agregó la fase oleosa por goteo en la fase acuosa con agitación superior a 600 rpm durante 2 min. La emulsión gruesa se trató adicionalmente con un homogeneizador (Yellowline DI25 Basic) a 13500 rpm durante 5 min. Luego, se secó la emulsión fina por aspersión a 150 °C con un secador por aspersión Buchi Mini B-290 y se midió el tamaño de gotitas de la emulsión con un Malvern Nano-S. Posteriormente, se dispersaron 10 mg de polvo seco en 10 ml de agua destilada y se midió el tamaño de las nanopartículas con el Malvern Nano-S.
- 20

18b

- 25 Utilizando la misma formulación que en el ejemplo 18a, la emulsión gruesa se trató adicionalmente con un homogeneizador a 20500 rpm durante 10 min. Luego, se secó la emulsión fina por aspersión a 150 °C con un secador por aspersión Buchi Mini B-290 y se midió el tamaño de gotitas de la emulsión con el Malvern Nano-S. Posteriormente, se dispersaron 10 mg de polvo seco en 10 ml de agua destilada y se midió el tamaño de las nanopartículas con el Malvern Nano-S.
- 30

18c

- 35 Utilizando la misma formulación que en el ejemplo 18a, la emulsión gruesa se trató adicionalmente con un homogeneizador a 24000 rpm durante 5 min. Luego, se secó la emulsión fina por aspersión a 150 °C con un secador por aspersión Buchi Mini B-290 y se midió el tamaño de gotitas de la emulsión con el Malvern Nano-S. Posteriormente, se dispersaron 10 mg de polvo seco en 10 ml de agua destilada y se midió el tamaño de las nanopartículas con el Malvern Nano-S.

18d

Utilizando la misma formulación que en el ejemplo 18a, la emulsión gruesa se trató adicionalmente con un homogeneizador a 24000 rpm durante 10 min. Luego, se secó la emulsión fina por aspersion a 150 °C con un secador por aspersion Buchi Mini B-290 y se midió el tamaño de gotitas de la emulsión con el Malvern Nano-S. Posteriormente, se dispersaron 10 mg de polvo seco en 10ml de agua destilada y se midió el tamaño de las nanopartículas con el Malvern Nano-S.

18e

Utilizando la misma formulación que en el ejemplo 18a, la emulsión gruesa se trató adicionalmente con una sonda ultrasónica (Sonicator®, procesador ultrasónico XL) durante 1 min. Luego, se secó la emulsión fina por aspersion a 150 °C con un secador por aspersion Buchi Mini B-290 y se midió el tamaño de gotitas de la emulsión con el Malvern Nano-S. Posteriormente, se dispersaron 10 mg de polvo seco en 10 ml de agua destilada y se midió el tamaño de las nanopartículas con el Malvern Nano-S.

15 18f

Utilizando la misma formulación que en el ejemplo 18a, la emulsión gruesa se trató adicionalmente con una sonda ultrasónica durante 3 min. Luego, se secó la emulsión fina por aspersion a 150 °C con un secador por aspersion Buchi Mini B-290 y se midió el tamaño de gotitas de la emulsión con el Malvern Nano-S. Posteriormente, se dispersaron 10 mg de polvo seco en 10 ml de agua destilada y se midió el tamaño de las nanopartículas con el Malvern Nano-S.

En la tabla se brinda más información referida a los experimentos.

Ejemplos	18a	18b	18c	18d	18e	18f
Tamaño de gotita de la emulsión, nm	3217	2928	2454	2293	1730	900
Tamaño de nanopartícula de artemisinina, nm	636	467	311	273	146	101

REIVINDICACIONES

1. Una composición soluble en agua y secada por aspersión que comprende al menos un fármaco contra la malaria insoluble en agua y el material portador soluble en agua,
 5 en donde el fármaco contra la malaria insoluble en agua se selecciona de entre artemisinina, arteéter, arteméter, dihidroartemisinina y artesunato, solos o en combinación con otro agente contra la malaria, o se selecciona de entre quinina y quinidina,
 en donde dicho material portador soluble en agua comprende un polímero y un tensioactivo,
 con el polímero seleccionado de entre polivinilpirrolidona (PVP), hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) y mezclas de las mismas, y con el tensioactivo seleccionado de entre no iónicos alcoxilados, fenol-
 10 etoxilados, alquilsulfonatos, tensioactivos de éster, catiónicos y mezclas de los mismos, y en donde el fármaco contra la malaria insoluble en agua se dispersa en el material portador soluble en agua en forma nanodispersa con un diámetro pico de la forma en nanodispersión en la composición de 20 a 800 nm, según la medición que se describe en la presente.
- 15 2. Una composición según la reivindicación 1, en donde el fármaco contra la malaria tiene una solubilidad en agua inferior a 5 g/L.
3. Una composición según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde el fármaco contra la malaria se selecciona de entre el grupo que comprende artemisinina, arteméter, arteéter, dihidroartemisinina y mezclas de
 20 los mismos.
4. Una dispersión acuosa de un fármaco contra la malaria insoluble en agua y un material portador soluble en agua que se puede obtener combinando agua y la composición soluble en agua de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3,
 25 en donde el fármaco contra la malaria insoluble en agua se selecciona de entre artemisinina, arteéter, arteméter, dihidroartemisinina y artesunato, solos o en combinación con otro agente contra la malaria, o se selecciona de entre quinina y quinidina,
 en donde dicho material portador soluble en agua comprende un polímero y un tensioactivo,
 con el polímero seleccionado de entre polivinilpirrolidona (PVP), hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) y mezclas de las mismas, y con el tensioactivo seleccionado de entre no iónicos alcoxilados,
 30 fenoletoxilados, alquilsulfonatos, tensioactivos de éster, catiónicos y mezclas de los mismos, en donde el fármaco contra la malaria se encuentra en forma nanodispersa, con un diámetro de partícula pico de 20 a 800 nm, medido como se describe en la presente.
- 35 5. Un proceso para elaborar una composición soluble en agua según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende las etapas de:
- a) proporcionar una emulsión que comprenda:
 i) una solución del fármaco contra la malaria insoluble en agua en un solvente no miscible en agua para
 40 este y
 ii) una solución acuosa del material portador soluble en agua y
 b) secar la emulsión mediante aspersión para retirar el agua y el solvente no miscible en agua, a los efectos de obtener una nanodispersión sustancialmente libre de solvente del fármaco contra la malaria en el material portador.
- 45 6. Un proceso para elaborar una composición soluble en agua según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende las etapas de:
- a) proporcionar una mezcla que comprenda:
 i) al menos un solvente no acuoso y miscible en agua
 ii) opcionalmente, agua
 50 iii) un material portador soluble en agua que sea soluble en la mezcla de (i) y (ii) y
 iv) un fármaco contra la malaria insoluble en agua que sea soluble en la mezcla de (i) y (ii), y
 b) secar la solución mediante aspersión para retirar el agua y el solvente miscible en agua, a los efectos de obtener una nanodispersión sustancialmente libre de solvente del fármaco contra la malaria en el material portador.
 55
7. Un proceso según la reivindicación 5 o la reivindicación 6, en donde el proceso de secado por aspersión se realiza a una temperatura superior a 120 Celsius.
8. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones 5-7, en donde el solvente no acuoso incluye al menos
 60 uno de entre diclorometano, cloroformo, etanol, acetona y sulfóxido de dimetilo.

9. Un proceso para elaborar un medicamento para uso en el tratamiento o la profilaxis de la malaria, que comprende la etapa de elaborar una composición soluble en agua según cualquiera de las reivindicaciones 1-3.