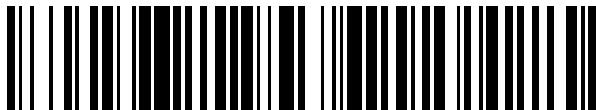


(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 382 756**

(51) Int. Cl.:

A61K 9/16 (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01)
A61K 31/00 (2006.01)
A61K 9/28 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 31/095 (2006.01)
A61K 31/66 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **07822468 .0**

(96) Fecha de presentación: **09.11.2007**

(97) Número de publicación de la solicitud: **2091520**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **26.08.2009**

(54) Título: **Forma de dosificación oral que comprende compuestos de glicerol trisustituido**

(30) Prioridad:

10.11.2006 US 858157 P

(73) Titular/es:

**ALPHAPTOSE GMBH
ALSTERCHAUSSEE 13
20149 HAMBURG, DE**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
13.06.2012

(72) Inventor/es:

**RICHTER, Wolfgang y
WEBER, Lutz**

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
13.06.2012

(74) Agente/Representante:

de Elzaburu Márquez, Alberto

ES 2 382 756 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

Forma de dosificación oral que comprende compuestos de glicerol trisustituido

La presente invención se refiere a formulaciones farmacéuticas sólidas para administración oral que comprenden un compuesto de glicerol trisustituido o una de sus sales farmacéuticamente aceptable en las que la formulación se selecciona del grupo que consiste en comprimidos, píldoras, cápsulas granulados, bolitas, polvos y grageas. La invención también se refiere a un método correspondiente para la preparación de dichas formulaciones, así como para su utilización como medicamentos para el tratamiento del cáncer y de enfermedades inmunitarias.

Los compuestos de glicerol trisustituido utilizados en la invención presente pertenecen a la clase de alquil-lisosofolípidos sintéticos unidos a éter. Dado que estos lípidos se sabe que tienen una actividad anticancerígena, también se denominan en conjunto "éter-lípidos antitumorales" (examinados, por ejemplo, por Arthur, G. y Bittman, R. (1998) *Biochim. Biophys. Acta* 1390, 85-102; Jendrossek, V. y Handrick, R. (2003) *Curr. Med. Chem. Anti-Canc. Agents* 3, 343-353; Mollinedo, F. et al. (2004) *Curr. Med. Chem.* 11, 3163-3184).

Aparte de su actividad antitumoral, se cree que estos éter-lípidos están involucrados en varios otros procesos fisiológicos como la inflamación, la respuesta inmunitaria o las reacciones alérgicas. Está demostrado en esta materia que estos éter-lípidos pueden utilizarse como medicamentos para el tratamiento de diversas enfermedades inmunitarias (véase, por ejemplo, las solicitudes de patente internacional WO 87/01257 y WO 90/14829, respectivamente).

La 1-O-octadecil-2-O-metil-glicero-3-fosfocolina (también denominado ET-18-OCH₃, AP-121 o edelfosina) se considera que es el prototipo de los éter-lípidos antitumorales. La 1-O-octadecil-2-O-metil-glicero-3-fosfocolina representa un análogo sintético del factor activador de plaquetas (FAP; 1-O-alquilarcetilo-sn-glicero-3-fosfocolina), un fosfolípido activador y mediador potente de muchas funciones de leucocitos, incluyendo la aglomeración de plaquetas, la inflamación y la anafilaxia. A diferencia de los fármacos quimioterapéuticos más convencionales, los éter-lípidos antitumorales no se dirigen directamente al ADN celular sino más bien afectan a la composición de lípidos de la membrana plasmática o interfieren con varias vías de transducción de señal. Hasta el momento se han identificado dos dianas celulares principales de 1-O-octadecil-2-O-metil-glicero-3-fosfocolina, a saber la CTP:fosfocolina citidilil-transferasa (CCT; CE 2.7.7.15) y el receptor de muerte Fas (también conocido como APO-1 o CD95). En un estudio reciente, se ha demostrado más que la 1-O-octadecil-2-O-metil-glicero-3-fosfocolina se dirige a dos estructuras subcelulares diferentes en función del tipo de células, es decir a aglomerados de lípidos de superficie celular en las células leucémicas y al retículo endoplásmico en las células de tumor sólido y para afectar a los procesos que tienen lugar en ambas estructuras que finalmente provocan la muerte de celular mediada por el aglomerado de lípidos y el retículo endoplásmico, respectivamente (Nieto-Miguel, T. et al. (2006) *J. Biol. Chem.* 281, 14833-14840).

La quimioterapia generalmente ayuda a ralentizar el crecimiento de las células cancerosas o a destruirlas, evitando a la vez daños colaterales alrededor de las células y tejidos. En consecuencia, los agentes anticancerígenos más eficaces son aquellos que son capaces de dirigirse selectivamente a las células cancerosas dejando sin afectar relativamente las células normales. Se ha demostrado que los éter-lípidos sintéticos son eficaces como agentes tumorales, por ejemplo, para disminuir o interrumpir la evolución tumoral, es decir, para estabilizar el "statu quo" de la enfermedad, o incluso para reducir el tamaño de los tumores en los mamíferos. Se ha descubierto que la 1-O-octadecil-2-O-metil-glicero-3-fosfocolina es especialmente adecuada para el tratamiento de diferentes tipos de tumores, como tumores cerebrales o carcinomas de mama (véase, por ejemplo, la patente alemana DE 2619686, así como las aplicaciones de patente internacionales WO 99/59599 y WO 00/01392, respectivamente).

Se han propuesto varios mecanismos de actuación para la toxicidad de los éter-lípidos para con las células cancerosas, incluyendo la falta de las células de las enzimas de escisión de alquilo. La incapacidad resultante que hidroliza los éter-lípidos conduce a su acumulación intracelular y el consiguiente perjuicio de organización de lípidos de la membrana celular. Otros posibles mecanismos de acción de éter-lípidos incluyen los efectos sobre los niveles de fosforilación de proteínas intracelulares y trastornos del metabolismo de los lípidos celulares. Las células normales suelen poseer medios para evitar o superar efectos potencialmente tóxicos de los éter-lípidos, mientras que las células cancerosas no.

La actividad antitumoral de estos éter-lípidos sintéticos se ha probado experimentalmente en varios modelos animales de tumor. Sin embargo, su utilización clínica está obstaculizada a menudo por los efectos citotóxicos generales incluyendo la hemólisis (observada particularmente en el aparato digestivo, pero también entre otros en el pulmón, hígado o riñón).

La 1-O-octadecil-2-O-metil-glicero-3-fosfocolina y otros éter-lípidos sintéticos pueden administrarse a los pacientes utilizando la vía intravenosa. En este contexto, se descubrió que la administración intravenosa de una formulación liposómica presenta ventajas para mejorar la eficacia terapéutica a la vez que reduce notablemente la toxicidad inespecífica *in vivo* (Véase, por ejemplo, Ahmad, I. et al. (1997) *Cancer Res.* 57, 1915-1921).

La Solicitud de Patente Internacional WO 91/09590 describe una preparación farmacéutica de la 1-O-octadecil-2-O-metil-glicero-3-fosfocolina para administración intravenosa que contiene una emulsión lipófila de aceite en agua de que se puede utilizar para administrar dosis elevadas del compuesto sin efectos secundarios adversos.

La solicitud de patente alemana DE 19822509 describe composiciones líquidas que comprenden octadecil-2-metil-sn-glicero-3-fosfocolina (edelfosina, forma L, forma D o razemat) para el tratamiento de cáncer cerebral.

La solicitud de patente internacional WO 9930690 se refiere a copos sólidos que se administran por vía oral para el tratamiento de cáncer, que comprenden un agente farmacéutico activo tal como edelfosina.

Sin embargo, se conoce también en esta materia que determinadas sales de éter fosfolípido y carbamoilo a la vez que presentan utilidad a un paciente como inhibidores competitivos de FAP o del crecimiento del tumor con inyecciones únicas o repetidas, producen efectos perjudiciales en la zona de la inyección. Estos efectos perjudiciales son evidentes como lisis de los glóbulos rojos de la sangre, edema grave, necrosis la inflamación en el lugar de la inyección. Estos efectos adversos también se conocen como efectos "detergente". Cuando se necesitan inyecciones repetidas, estos efectos perjudiciales son especialmente desaconsejables, ya que hacen inadecuados los sitios de administración y requieren zonas nuevas. Dado que el número de zonas adecuadas en un paciente es limitado, sería deseable en gran medida evitar dichos efectos perjudiciales asociados a la administración intravenosa de 1-O-octadecil-2-O-metil-glicero-3-fosfocolina.

Más recientemente, se ha demostrado que es también posible administrar 1-O-octadecil-2-O-metil-glicero-3-fosfocolina por vía oral junto con un vehículo líquido potable. En la Solicitud de Patente Internacional WO 99/59599, se describe que la 1-O-octadecil-2-O-metil-glicero-3-fosfocolina se puede administrar junto con vehículos a base de agua que contienen al menos 3% de grasa (p/p), y/o proteínas tales como sopas (especialmente papillas), ponche de huevo y otras bebidas convencionales. Son también adecuados los vehículos a base de leche, tales como leche, sucedáneo de leche sustituto, yogur, kéfir y similares. Es tentador especular que un enlace eficaz de la 1-O-octadecil-2-O-metil-glicero-3-fosfocolina a las proteínas y/u otros lípidos o de otro tipo "enmascara" el éter-lípido así resultante en una reducción de los efectos secundarios adversos.

No obstante, en el 10-20% de los pacientes tratados con este tipo de vehículos acuosos y/o lácteos se han observado importantes incompatibilidades gastrointestinales (que corresponden a los grados de toxicidad III y IV de la OMS, respectivamente) que están asociados a la pérdida de apetito, náuseas y/o vómitos, diarrea, estreñimiento o similares (véase, p. ej., Drings, P. et al. (1992) *Onkologie* 15, 375-382).

Por otra parte, a pesar del problema adicional de alergias a los alimentos (tal como, la incompatibilidad a la lactosa), no es tampoco conveniente que el paciente tome el medicamento con cantidades considerables de alimentos o bebidas varias veces al día. Además, es evidente que, p. ej., un medicamento a base de leche necesita ser preparado cada vez inmediatamente antes de la administración. Esto no sólo lleva tiempo y no es práctico, sino también puede ser un elemento de incertidumbre con respecto a la cantidad de dosis, ya que la preparación del medicamento requiere pesada precisa y mezcla intensa. Por último, también hay que garantizar que el paciente toma el medicamento completamente para asegurar la absorción de la cantidad de dosis completa.

Por lo tanto, todavía continúa habiendo necesidad de una forma farmacéutica oral alternativa que comprende la 1-O-octadecil-2-O-metil-glicero-3-fosfocolina o un compuesto relacionado con glicerol trisustituido que supera las limitaciones anteriores. En particular, hay necesidad de una forma farmacéutica, que está en forma sólida, permite una administración fácil y conveniente y proporciona la eficacia farmacéutica requerida con respecto al tratamiento del cáncer y otras enfermedades. Puesto que la absorción de la 1-O-octadecil-2-O-metil-glicero-3-fosfocolina o relacionados con trisustituidos compuestos de glicerol se lleva a cabo en el colon, lo más deseable sería tener una formulación farmacéutica entérica sólida que pase por el estómago sin disgregarse.

En consecuencia, un objetivo de la presente invención consiste en proporcionar dicha formulación farmacéutica sólida para administración oral.

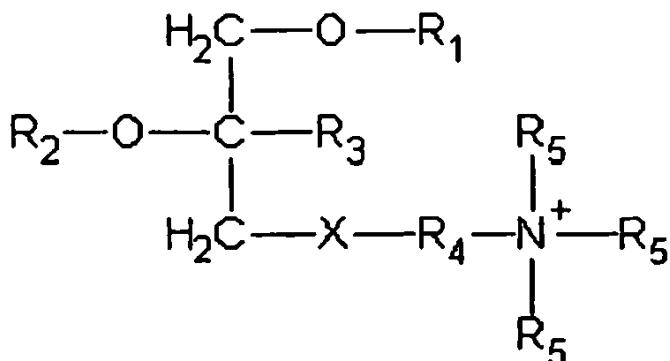
La formulación farmacéutica que tiene las características de la reivindicación 1 independiente consigue este objetivo. Algunas de las realizaciones preferidas de la presente invención se definen por la materia del asunto de las reivindicaciones dependientes.

Según la presente invención, se ha descubierto que es posible formular formas farmacéuticas orales sólidas seleccionadas del grupo que consiste en comprimidos, píldoras, cápsulas, granulados, bolitas, polvos y grageas que contienen compuestos de glicerol trisustituido tales como la 1-O-octadecil-2-O-metil-glicero-3-fosfocolina que son adecuadas para tratar el cáncer o las enfermedades inmunitarias, y que permiten una dosificación exacta y una toma conveniente del medicamento. La forma farmacéutica oral de la invención proporciona la eficacia deseada o la biodisponibilidad requerida del agente activo cuando se administra a los pacientes.

En el contexto de la presente invención cualquier valor numérico suele estar asociado normalmente a un intervalo de precisión que el experto en la materia sobreentenderá que garantiza todavía el efecto técnico de la propiedad en

cuestión. Como se utiliza en la presente memoria, la desviación del valor numérico indicado está comprendida en el intervalo de $\pm 10\%$, y preferentemente de $\pm 5\%$.

En un primer aspecto, la presente invención se refiere a formulaciones farmacéuticas sólidas para administración oral que comprenden un compuesto de glicerol trisustituido según la fórmula (I)



5

o un enantiómero o diastereómero o una de sus sales farmacéuticamente aceptable del mismo y por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, en la que

X se selecciona del grupo que consiste en fosfato y sulfato;

R₁ se selecciona del grupo formado por alquilo C₁₆- C₂₀;

10

R₂ se selecciona del grupo formado por alquilo C₁-C₃ e hidroxialquilo C₁-C₃;

R₃ se selecciona del grupo formado por hidrógeno y alquilo C₁-C₃;

R₄ se selecciona del grupo formado por alquilo C₁-C₃ y cicloalquilo C₃-C₆; y

R₅ se selecciona del grupo formado por hidrógeno y metilo, y en la que la forma farmacéutica se selecciona del grupo que consiste en comprimidos, píldoras, cápsulas, granulados, bolitas, polvos y grageas.

15

El compuesto de glicerol trisustituido puede estar presente en forma amorfía o cristalina. El término "amorfía", como se usa en la presente memoria, se refiere a un sólido en el que no hay orden de largo alcance de las posiciones de los átomos, es decir, un material no cristalino. En realizaciones preferidas de la invención, el compuesto de glicerol trisustituido está presente en forma cristalina.

20

Las expresiones "alquilo C_n", "hidroxialquilo C_n", y "cicloalquilo C_n", tal como se usa epm, indica un grupo alquilo, un grupo hidroxialquilo o un grupo cicloalquilo que tiene n átomos de carbono, respectivamente. Por ejemplo, el término "alquilo C18" se refiere a un grupo alquilo que tiene 18 átomos de carbono. Los grupos alquilo o los grupos hidroxialquilo según la invención puede ser lineales o ramificados.

25

Los compuestos de glicerol trisustituido de fórmula (I) tienen uno o más centros asimétricos y por tanto pueden existir como enantiómeros o diastereómeros. Por lo tanto, las formulaciones farmacéuticas sólidas según la presente invención pueden comprender ya sea uno o más isómeros individuales separados (tal como la forma L y la forma D) o mezclas de isómeros, preferentemente mezclas racémicas.

30

En algunas realizaciones de la invención, los compuestos de glicerol trisustituidos de fórmula (I) están presentes en la forma farmacéutica como sales farmacéuticamente aceptables. Dichas sales pueden comprender cualquier anión farmacéuticamente aceptable "que neutraliza" la carga positiva del nitrógeno (por ejemplo, cloruro, bromuro o yoduro) o cualquier catión farmacéuticamente aceptable "que neutraliza" la carga negativa del resto fosfato o sulfato (p. ej. cationes de sodio o potasio).

35

En una realización específica preferida de la presente invención, la formulación farmacéutica sólida comprende un compuesto de glicerol trisustituido según la fórmula (I), en la que X es el fosfato, R₁ es -(CH₂)₁₇-CH₃, R₂ es CH₃, R₃ es H, R₄ es -(CH₂)₂- y R₅ es CH₃.

Según la presente invención, se ha de entender que el compuesto de glicerol trisustituido está presente en la formulación farmacéutica sólida en cualquier cantidad que sea eficaz para conseguir el efecto farmacológico deseado tal como para detener la progresión del tumor o para provocar un efecto apoptótico en células tumorales cuando se administra a un paciente. Se eligen generalmente cantidades eficaces según una serie de factores, p. ej.,

la edad, el tamaño y estado general del paciente y la enfermedad que se está tratando, y se determina por varios medios, por ejemplo, los ensayos de clasificación de dosis, bien conocidos por, y puestos en práctica fácilmente por personas de experiencia ordinaria en la materia dadas las enseñanzas de la presente invención.

Por lo general, en la formulación farmacéutica según la presente invención, la cantidad de compuesto de glicerol trisustituido según la fórmula (I) es inferior a 400 mg, preferentemente está comprendida en el intervalo de 30 a 250 mg, y aún más preferentemente es en el intervalo de 50 a 150 mg. En realizaciones particularmente preferidas de la invención, la cantidad del compuesto de glicerol trisustituido según la fórmula (I) es de 75 mg y 100 mg, respectivamente.

La dosis diaria del compuesto de glicerol trisustituido administrada a un paciente es inferior a 1200 mg, por lo general menos de 900 mg, preferentemente en el intervalo de 30 a 600 mg, más preferentemente en el intervalo de 40 a 400 mg, y aún más preferentemente en el intervalo de 50 a 350 mg. En realizaciones específicas, la dosis diaria es de 75, 100, 150, 200, 225, y 300 mg. Preferentemente, la dosis diaria del compuesto de glicerol trisustituido se administra como una dosis única tal como en forma de un máximo de cuatro comprimidos o cápsulas. Sin embargo, también puede ser posible administrar el compuesto en dosis múltiples tales como dos o tres dosis individuales administradas durante el día, p. ej. en la mañana, a mediodía y por la noche.

Por lo general, la formulación farmacéutica sólida según la presente invención tiene un peso total de 1600 mg como máximo. Preferentemente, el peso total de la forma farmacéutica está comprendido en el intervalo de 200 a 1200 mg, más preferentemente en el intervalo de 250 a 1000 mg y aún más preferentemente en el intervalo de 300 a 800 mg. El diámetro de la forma farmacéutica sólida es por lo general como máximo de 17 mm. Preferentemente, el diámetro de la forma farmacéutica está en el intervalo de 9 a 15 mm, y en particular preferentemente en el intervalo de 11 a 12 mm.

El compuesto de glicerol trisustituido según la fórmula (I) puede estar presente en la formulación farmacéutica sólida como un ingrediente activo solo o en combinación con al menos otro ingrediente activo, tales como agentes quimioterapéuticos o anticuerpos monoclonales.

Además, es sabido que la absorción y la biodisponibilidad de cualquier agente terapéutico particular pueden estar afectadas por numerosos factores cuando se dosifica por vía oral. Dichos factores incluyen la presencia de alimentos en el aparato digestivo (GI) porque, en general, el tiempo de residencia gástrica de un fármaco suele ser significativamente mayor en presencia de alimentos que en ayunas. Si la biodisponibilidad de un fármaco es afectado más allá de un determinado punto debido a la presencia de alimentos en el aparato digestivo, se dice que el fármaco presenta un "efecto de alimento" o muestra una interacción fármaco/alimento. Este factor debe tenerse en cuenta al seleccionar la cantidad de dosis.

El término "excipiente farmacéuticamente aceptable" en el sentido de la presente invención puede ser cualquier sustancia utilizada para la preparación de formas farmacéuticas tales como materiales de revestimiento, materiales formadores de película, cargas, agentes disgregantes, materiales que modifican la liberación, materiales portadores, diluyentes, agentes aglutinantes y otros adyuvantes.

La expresión "formulación farmacéutica sólida para la aplicación oral", según la presente invención se refiere a comprimidos, píldoras, cápsulas, granulados, bolitas, polvos y grageas.

Todas estas formas de dosificación están muy probadas en la técnica (véase, p. ej., Gennaro, A.L. y Gennaro, A.R. (2000) Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 20^a Ed., Lippincott Williams & Wilkins, Filadelfia, PA; Ritschel, W.A. & Bauer-Brandl, A. (2002) *Die Tablette: Handbuch der Entwicklung, Herstellung und Qualitätssicherung*. Editio-Cantor-Verlag, Aulendorf, Alemania; Crowder, T.M. et al. (2003) *A Guide to Pharmaceutical Particulate Science*. Interpharm/CRC, Boca Raton, FL; Niazi, S.K. (2004) *Handbook of Pharmaceutical Manufacturing Formulations*, CRC Press, Boca Ratón, FL).

En las realizaciones preferidas de la invención, la formulación farmacéutica sólida se selecciona del grupo consistente en comprimidos, píldoras, cápsulas y gránulos, siendo particularmente preferidos los comprimidos.

En otra realización preferida de la invención, la forma farmacéutica sólida es una forma farmacéutica entérica, es decir, la forma farmacéutica se mantiene estable en el estómago, es decir, en un medio muy ácido. Esto puede conseguirse proporcionando una forma farmacéutica sólida que comprende un revestimiento de película.

Así, en otras realizaciones de la invención, la forma farmacéutica sólida comprende un revestimiento de película. Por ejemplo, la forma farmacéutica de la invención puede estar en forma de un denominado comprimido con película. La forma farmacéutica de la invención puede comprender dos o más capas de revestimiento de película. La forma farmacéutica correspondiente puede ser un comprimido de dos capas o multicapa. El revestimiento de película puede tener un espesor de aproximadamente 20 micras a aproximadamente 1200 micras.

Los métodos para la preparación de formas farmacéuticas revestidas de película están bien demostrados en la técnica (véase, por ejemplo, Gennaro, A.L. y Gennaro, A.R. (2000) de Remington: *The Science and Practice of*

Pharmacy, 20^a Ed., Lippincott Williams & Wilkins, Filadelfia, PA; Ritschel, W.A. & Bauer-Brandl, A. (2002) Die Tablette: Handbuch der Entwicklung, Herstellung und Qualitätssicherung. Editio-Cantor-Verlag, Aulendorf, Alemania; Crowder, T.M. et al. (2003) *A Guide to Pharmaceutical Particulate Science*. Interpharm/CRC, Boca Raton, FL; Niazi, S.K. (2004) *Handbook of Pharmaceutical Manufacturing Formulations*, CRC Press, Boca Ratón, FL).

- 5 También es bien conocido en la técnica cómo proporcionar revestimientos de película con propiedades específicas, como revestimientos entéricos, revestimiento con película que se disuelven en contacto con fluidos corporales, revestimientos de liberación controlada, revestimientos de enmascaramiento de sabor o revestimientos disgregantes. En una realización particularmente preferida, la forma farmacéutica sólida de la invención comprende un revestimiento entérico.
- 10 Normalmente, el revestimiento de película comprende al menos un material formador de película en una cantidad de hasta 85% (p/p), referido al peso total del revestimiento de película. En realizaciones preferidas, el material formador de película se selecciona del grupo que consiste en resinas acrílicas tales como polímeros Eudragit® (Röhm GmbH & Co. KG, Darmstadt, Alemania), derivados de polimetacrilato, gelatina, polividona, metilcelulosa, etilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetylcelulosa, acetato succinato de hidroxipropilmetylcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetylcelulosa, acetato ftalato de celulosa, y acetato ftalato de polivinilo o mezclas de los mismos, con acetato succinato de hidroxipropilmetylcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetylcelulosa, acetato ftalato de celulosa, resinas acrílicas de acetato ftalato de polivinilo y polímeros Eudragit® son particularmente preferidos. Los polímeros Eudragit® preferidos se seleccionan del grupo que consiste en Eudragit® L30 D-55, L100-55, L100, L12.5, S100, y S12.5.
- 15 20 El revestimiento con película o el material de revestimiento de película según la presente invención puede comprender al menos un plastificante. La cantidad de plastificante en el material de revestimiento de película está comprendido por lo general en el intervalo de aproximadamente 3% (p/p) al 30% (p/p), referido al peso total del revestimiento de película. Los plastificantes adecuados según la presente invención se seleccionan del grupo que comprende polietilenglicol, óxido de polietileno, y citrato de trietilo.
- 25 30 El revestimiento de película también puede comprender al menos un estabilizador. Por lo general, los estabilizadores son agentes humectantes tales como sorbitol, polietilenglicol, polividona o detergentes tal como el lauril sulfato sódico, p. ej., Texapon K12 (Cognis Deutschland GmbH & Co. KG, Düsseldorf, Alemania). El estabilizador está contenido por lo general en el material de revestimiento de película en una cantidad de aproximadamente 1% (p/p) al 5% (p/p), referido al peso total del revestimiento de película.
- 35 40 Además, el revestimiento de película también puede comprender al menos un agente de separación o antiadherente. Generalmente, los agentes de separación son compuestos inertes tales como silicato de magnesio/aluminio o jabones de metales, tales como talco y esteárate de magnesio. Generalmente, la cantidad de agente de separación en el material de revestimiento de película está en el intervalo de aproximadamente 1% (p/p) al 5% (p/p), referido al peso total del revestimiento de película.
- 45 50 Opcionalmente, el revestimiento de película puede comprender también pigmentos para la coloración, tales como óxido de titanio, óxido ferroso rojo u óxido ferroso amarillo. Por lo general, tales pigmentos están presentes en el material de revestimiento de película en una cantidad de hasta 1% (p/p), referido al peso total del revestimiento.
- En otra realización preferida de la presente invención, el revestimiento de película entérica de la formulación farmacéutica sólida es soluble a un pH ≥ 6,8, preferentemente a un pH ≥ 5,5. También se prefiere que la formulación farmacéutica sólida según la Farmacopea XXIX de EE.UU. se disagregue a un pH en el intervalo de ≥ 6,8 en un tiempo de contacto de al menos de 30 minutos (es decir, cuando está en contacto con el fluido intestinal), preferentemente en un tiempo de contacto de al menos de 15 minutos.
- 55 Se prefiere además que la formulación farmacéutica sólida según la Farmacopea XXIX de EE.UU. <701> no se desintegre a un pH en el intervalo de ≤ 2,5 en un tiempo de contacto de al menos 120 minutos (es decir, cuando está en contacto con fluido gástrico).
- Según la presente invención, la forma farmacéutica sólida puede comprender hasta 50% (p/p) de al menos un excipiente, en la que el excipiente comprende preferentemente al menos una carga, al menos un aglutinante, al menos un agente disgredor, al menos un agente controlador de la fluidez y al menos un lubricante.
- El término "carga", como se utiliza en la presente memoria, se refiere a compuestos inertes que pueden estar presentes en la formulación farmacéutica sólida de la invención en una cantidad de hasta 70% (p/p), referido al peso total de la forma farmacéutica. Ejemplos de carga adecuada incluyen entre otros lactosa, glucosa, fructosa, fosfato ácido de calcio (dihidratado), pectina, alginato, almidón (p. ej., almidón de maíz), celulosa microcristalina, así como mezclas 1:1 cada dos de lactosa, fosfato ácido de calcio, celulosa microcristalina, y almidón de maíz, respectivamente.
- 55 El término "aglutinante", como se utiliza en la presente memoria, se refiere a un excipiente, que es adecuado para unir otros componentes de unión entre sí. Los aglutinantes adecuados incluyen entre otros glucosa, dextrina, maltodextrina, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, silicato de magnesio aluminio, goma guar, polividona,

óxido de polietileno, gelatina, alginato de sodio y aceites vegetales hidrogenados. Tales aglutinantes pueden estar presentes en la forma farmacéutica de la invención en una cantidad de 1% (p/p) al 15% (p/p), referido al peso total de la forma farmacéutica.

Además, la forma farmacéutica de la invención también pueden contener uno o más lubricantes (fluidificantes), tales como estearato de magnesio, estearilfumarato sódico, ácido esteárico y palmitoestearato de glicerilo en una cantidad de hasta 1% (p/p), referido al peso total de la forma farmacéutica.

La forma farmacéutica puede comprender además al menos un agente disgregador tal como carboximetilcelulosa sódica (croscarmelosa sódica) reticulada, polividona reticulada, almidón de maíz, glicol almidón de sodio. Dichos agentes disgregadores pueden estar presentes en la forma farmacéutica en una cantidad en el intervalo de 0,5% (p/p) a 4% (p/p), referido al peso total de la forma farmacéutica.

La forma farmacéutica de la invención también puede comprender uno o más agentes controladores de fluidez. En las realizaciones preferidas de la invención, el agente de control de fluidez se selecciona del grupo que consiste en dispersar o dióxido de silicio coloidal tal como Aerosil™ 200 o Syloid™ 244 (ambos de Degussa AG, Düsseldorf, Alemania), estearato de magnesio, araquidato de calcio, alcohol cetílico, alcohol miristílico, y sus mezclas, siendo particularmente preferido el dióxido de silicio. Dichos agentes controladores de fluidez pueden estar presentes en la forma farmacéutica en una cantidad de hasta 1% (p/p), referido al peso total de la forma farmacéutica.

En realizaciones particularmente preferidas de la presente invención, la relación entre el compuesto de glicerol trisustituido y al menos un agente controlador de fluidez es de 1 parte en peso del compuesto de glicerol trisustituido a 0,01-0,1 partes en peso del agente controlador de fluidez.

Además, puede ser deseable proporcionar formas de dosificación de liberación controlada que liberan los compuestos de glicerol trisustituidos de la invención a una velocidad constante durante un período definido de tiempo. Una gama de polímeros naturales y sintéticos que forman la matriz está disponible para prolongar o modificar la liberación del fármaco, como por ejemplo, goma de xantano, polímeros de galactomanano, alginato, derivados de celulosa (metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetylcelulosa, etc.), copolímeros acrílico y metacrílico y combinaciones de los mismos. Esta gama de polímeros permite formuladores para obtener el perfil de liberación deseado.

Alternativamente, la forma farmacéutica de la invención puede contener uno o más excipientes que son adecuados para la regulación o modificación de la liberación de los compuestos de glicerol trisustituidos de la invención. Los excipientes adecuados para la regulación o modificación de la liberación de la forma de glicerol trisustituido son agentes hidrófobos controladores de la liberación y/o polímeros hidrófilos.

Los agentes hidrófobos controladores de la liberación puede seleccionarse preferentemente del grupo que comprende copolímeros de metacrilato amónico, copolímero de ácido metacrílico, poliacrilato, acetato de polivinilo, etilcelulosa, acetato de celulosa, propionato de celulosa, acetato propionato de celulosa, acetato butirato de celulosa, acetato ftalato de celulosa, triacetato de celulosa, poli(metacrilato de metilo), poli(metacrilato de etilo), poli(metacrilato de butilo), poli(metacrilato de isobutilo), poli(metacrilato de hexilo), poli(metacrilato de isodecilo), poli(metacrilato de laurilo), poli(metacrilato de fenilo), poli(acrilato de metilo), poli(acrilato de isopropilo), poli(acrilato de isobutilo), poli(acrilato de octadecilo), ceras, alcoholes grasos, ésteres de ácidos grasos y aceite de ricino hidrogenado.

La forma farmacéutica de la invención también puede contener una capa de polímero de liberación prolongada seleccionándose un polímero hidrófilo del grupo que comprende carboximetilcelulosa, goma guar, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetylcelulosa, metilcelulosa y povidona. Alternativamente, la forma farmacéutica puede contener una capa de polímero de liberación prolongada seleccionándose un material hidrófobo del grupo que consiste en cera de carnauba, etilcelulosa, palmitoestearato de glicerilo, aceite de ricino hidrogenado, aceite vegetal hidrogenado, cera microcristalina, polimetacrilato y ácido esteárico.

En una realización particularmente preferida de la presente invención, la forma farmacéutica sólida proporciona la liberación inmediata del compuesto de glicerol trisustituido al disolverse y/o disgregarse. Es deseable que la formulación farmacéutica de la invención proporcione un perfil definido, preferentemente de liberación rápida. Más exactamente, la forma farmacéutica de la invención pueden formularse de tal manera que al menos el 80%, preferentemente al menos 85%, de la cantidad total del compuesto de glicerol trisustituido comprendida en la forma farmacéutica se libera de la forma farmacéutica en 45 minutos, preferentemente en 30 minutos, cuando se mide en un aparato de disolución tipo 1 (paletas) según la Farmacopea EE.UU. XXIX <724> a $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ en estado de tampón a pH 6,8 y 75 revoluciones por minuto y/o se puede formular de tal manera que no más de 10% de la cantidad total del compuesto de glicerol trisustituido comprendida en la forma farmacéutica se libere de la forma farmacéutica en dos horas cuando se mide en un aparato de disolución tipo 1 (paletas) según la Farmacopea XXIX de EE.UU. <724> a $37^{\circ}\pm 0,5^{\circ}\text{C}$ en estado ácido a pH 1,2 y 75 revoluciones por minuto.

Según otro aspecto de la presente invención, el agente activo, el compuesto de glicerol trisustituido puede estar contenido o dispersado en una matriz que forma parte de la forma farmacéutica. La matriz de la forma farmacéutica

de la invención puede ser preferentemente una matriz de liberación inmediata, aunque también pueden utilizarse matrices de liberación normal o de liberación controlada que tienen un revestimiento que controla la liberación del fármaco.

Los materiales adecuados para una matriz o revestimiento de liberación controlada comprenden:

5 (i) polímeros hidrófilos, tales como gomas, éteres de celulosa, resinas acrílicas y materiales derivados de proteínas. De estos polímeros, los éteres de celulosa, especialmente hidroxialquilcelulosas y carboxialquilcelulosas, son los preferidos. La forma farmacéutica puede comprender entre el 1% y 80% (en peso) de al menos un polímero hidrófilo o hidrófobo.

10 (ii) Hidrocarburos digestible, de cadena, larga (C_8-C_{50} , especialmente $C_{12}-C_{40}$), sustituidos o no sustituidos, tales como ácidos grasos, alcoholes grasos, ésteres de glicerilo de ácidos grasos, aceites minerales y vegetales y ceras. Los hidrocarburos que tienen un punto de fusión de entre 25°C y 90°C son los preferidos. Son particularmente preferidos los alcoholes grasos (alifáticos). La forma farmacéutica puede comprender hasta 60% (en peso) de al menos un hidrocarburo digerible, de cadena larga.

15 (iii) Polialquilenglicos. La forma farmacéutica puede comprender hasta 60% (en peso) de polialquilenglicol al menos un polialquilenglicol.

Alternativamente, la forma farmacéutica de la invención puede comprender una matriz de liberación normal que tiene una capa que controla la liberación del compuesto de glicerol trisustituido. En algunas realizaciones de la invención, la forma farmacéutica puede comprender esferoides o gránulos recubiertos con película que comprenden el compuesto de glicerol trisustituido y un agente de esferoidización insoluble en agua. El término "esferoide" es conocido en la técnica farmacéutica y significa un gránulo esférico que tiene un diámetro entre 0,5 mm y 2,5 mm, especialmente entre 0,5 mm y 2 mm.

Según otro aspecto de la presente invención, la forma farmacéutica puede ser una formulación que contiene múltiples partículas. Las dosis unitarias de múltiples partículas entonces se puede incorporar en una formulación farmacéutica sólida, p. ej., por compresión o moldeado en comprimidos o colocando una cantidad requerida dentro de una cápsula de gelatina. Las formas farmacéuticas de partículas múltiples de dosificación pueden comprender micropartículas revestidas, como cristales, gránulos, bolitas o perlas.

En un segundo aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de glicerol trisustituido como se define en la presente memoria para su uso como una formulación farmacéutica sólida para administración oral.

25 En realizaciones preferidas, el compuesto de glicerol trisustituido es para el tratamiento de cáncer o para el tratamiento de enfermedades inmunitarias (véanse también las definiciones indicadas a continuación).

En un tercer aspecto, la presente invención se refiere a un método para preparar una formulación farmacéutica sólida como se define en la presente memoria, comprendiendo el método mezclar el compuesto de glicerol trisustituido con un excipiente al menos.

35 En una realización de la invención, el método comprende además el secado de la mezcla. En otra realización, el método comprende además la granulación de la mezcla obtenida.

En una realización preferida de la invención relacionada con la preparación de comprimidos, el método comprende además la compresión de la mezcla, opcionalmente granulada, utilizando una prensa de comprimidos adecuada. Se prefiere particularmente para realizar la compresión del granulado a una presión de 200 MPa como máximo.

40 Preferentemente, al menos un excipiente que comprende cargas, aglutinantes, agentes disgregadores agentes controladores de fluidez, lubricantes y/u otros aditivos están presentes en forma de pregranulada. Es bien sabido por una persona experta en la materia cómo preparar dichos aditivos pregranulados (véanse también las referencias citadas más adelante).

La preparación de las formas farmacéuticas sólidas se produce normalmente a una temperatura entre 15°C y 26°C, preferentemente entre 18°C y 22°C. La humedad relativa en las salas de producción es inferior al 55%, preferentemente inferior al 40%.

45 En otra realización preferida de la invención, la humedad residual de la mezcla final después del secado y/o de granulación es menor que 1,5% (p/p), con especial preferencia menos de 1,0% (p/p), más preferentemente menos de 0,5% (p/p), referido al peso total de la mezcla, respectivamente.

El método según la presente invención también se prefiere por comprender el revestimiento de la formulación farmacéutica obtenida con un material de revestimiento de película, con especial preferencia con un material de revestimiento de película entérica.

Los métodos para la preparación de formas farmacéuticas sólidas de dosificación según la presente invención son bien conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, Gennaro, A.L. y Gennaro, A.R. (2000) de Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 20^a Ed., Lippincott Williams & Wilkins, Filadelfia, PA; Ritschel, W.A. & Bauer-Brandl, A. (2002) *Die Tablette: Handbuch der Entwicklung, Herstellung und Qualitätssicherung*. Editio-Cantor-Verlag, Aulendorf, Alemania; Crowder, T.M. et al. (2003) *A Guide to Pharmaceutical Particulate Science*. Interpharm/CRC, Boca Raton, FL; Stricker, H. (2003) *Arzneiformenentwicklung*, Springer Verlag, Berlín, Alemania; Niazi, SK (2004) *Handbook of Pharmaceutical Manufacturing Formulations*, CRC Press, Boca Ratón, FL).

En un cuarto aspecto, la invención se refiere a la utilización de la formulación farmacéutica sólida, definida en la presente memoria, como un medicamento para el tratamiento del cáncer o el tratamiento de enfermedades inmunitarias.

El término "cáncer", como se utiliza en la presente memoria, se refiere a cualquier tipo o forma de crecimiento maligno de células o tejidos incluyendo entre otros el cáncer de mama, el cáncer colorrectal, cáncer de próstata, leucemia, linfomas, melanoma y el cáncer pulmonar. Dentro del alcance de la presente invención, el término "cáncer" se refiere a un grupo de enfermedades en las que las células son agresivas (es decir, crecen y se dividen independientemente de los límites normales), invasivas (es decir, invaden y destruyen los tejidos adyacentes) y metastásicas (es decir, se extienden a otros lugares en el cuerpo). Estas tres "propiedades malignas" de los cánceres se diferencian de los tumores benignos en que están autolimitados en su crecimiento y no invaden o se metastatizan (aunque algunos tipos de tumores benignos son capaces de transformarse en malignos).

El término "enfermedad inmunitaria", como se utiliza en la presente memoria, se refiere a cualquier trastorno del sistema inmunitario. Ejemplos de dichas enfermedades inmunitarias incluyen entre otras las inmunodeficiencias (es decir, enfermedades congénitas o adquiridas en las que se pone en riesgo la capacidad del sistema inmunitario para combatir las enfermedades infecciosas o está totalmente ausente como el SIDA o SCID), la hipersensibilidad (tales como las formas de alergias o asma) y enfermedades autoinmunitarias. La expresión "enfermedad autoinmunitaria" debe entenderse para referirse a cualquier trastorno que surge de una respuesta inmunitaria hiperactiva del cuerpo contra sustancias y tejidos endógenos, en la que el cuerpo ataca sus propias células. Ejemplos de enfermedades autoinmunitarias incluyen entre otras la esclerosis múltiple, la enfermedad de Crohn, el lupus eritematoso, la miastenia grave, la artritis reumatoide y la poliartritis.

La invención se describe además mediante las siguientes figuras y ejemplos, que son únicamente para ilustrar realizaciones específicas de la presente invención, y no han de considerarse de ninguna manera limitativos del alcance de la invención.

Los materiales utilizados en las pruebas siguientes están comercialmente disponibles o se preparan fácilmente a partir de materiales comercialmente disponibles por los expertos en la técnica.

Figuras

Figura 1 describe los resultados de los análisis la calorimetría diferencial de barrido (DCS, por sus siglas en inglés) para determinar la compatibilidad del excipiente utilizando un aparato Netzsch DSC 204 (Netzsch Gerätebau GmbH, Selb, Alemania) con un ritmo de calentamiento de 5 K/min hasta 300°C y un ritmo de enfriamiento de 1 K / min hasta -30°C (temperatura al comienzo a temperatura ambiente (aprox. 20°C)). Se probaron las muestras indicadas a continuación: 1-O-octadecil-2-O-metil-glicero-3-fosfocolina cristalina sola (curvas negras), los siguientes excipientes solos (curvas rojas): lactosa (Fig. 1A), crospovidona (Fig. 1B), almidón 1500 (Fig. 1C), dióxido de silicio (Fig. 1D), así como estearato de magnesio (Fig. 1E) y las mezclas binarias de 1-O-octadecil-2-O-metil-glicero-3-fosfocolina y cada excipiente (curvas verdes).

Figura 2 describe comprimidos que comprenden 1-O-octadecil-2-O-metil-glicero-3-fosfocolina según la presente invención. La Fig. 2A muestra comprimidos granulados preparados como se describe en el ejemplo 6. Los comprimidos se comprimieron en una prensa excéntrica Korsch EKO o XP1 (Korsch AG, Berlín, Alemania), en diferentes grados de dureza (es decir, fuerza de rotura), a saber, una dureza de 30 N (izquierda) y una dureza de 90 N (derecha). La cantidad de la 1-O-octadecil-2-O-metil-glicero-3-fosfocolina en los comprimidos es 20% (p/p), referido al peso total de los comprimidos. La Fig. 2B muestra comprimidos obtenidos por compresión directa como se describe en el ejemplo 4. La cantidad de 1-O-octadecil-2-O-metil-glicero-3-fosfocolina en los comprimidos es del 15% (p/p), referido al peso total de los comprimidos. Los comprimidos se comprimen en una prensa excéntrica Korsch EKO o XP1 (Korsch AG, Berlín, Alemania), en un grado de dureza de 90 N.

Figura 3 representa los efectos *in vitro* de la 1-O-octadecil-2-O-metil-glicero-3-fosfocolina (concentración final 10 mM), de la radiación (ionizante) (dosis absorbida de 5 unidades Gray; indicado como "RT") y de una combinación de las mismas en la muerte celular programada (apoptosis) y la tasa de supervivencia de las células humanas de adenocarcinoma de próstata sensibles al andrógeno LNCaP. La apoptosis se determinó utilizando el Ensayo Apo-ONE™ de la Caspasa-3/7 homogénea, Promega, Inc., Madison, WI, EE.UU. según las instrucciones del fabricante. El porcentaje de células cancerosas vivas se estimó por medio de exclusión con colorante azul de tripano como se ha descrito (Freshney, Rhode Island (1994) *Culture of Animal Cells: A Manual of Basic Technique*. 3^a ed. Wiley-Liss.

Nueva York. EE.UU.) Las células se expusieron a la radiación seis horas después (Fig. 3A), simultáneamente con (Fig. 3B), o seis horas antes de la administración de 1-O-octadecil-2-O-metil-glicero-3-fosfato-colina (Fig. 3C). El ensayo con caspasa se realizó 12 horas después de la exposición a la radiación. Los datos respectivos mostrados representan la media de dos experimentos independientes.

5 Figura 4 representa los efectos *in vivo* de la 1-O-octadecil-2-O-metil-glicero-3-fosfocolina (30 mg/kg de peso corporal/día administrada por vía intraperitoneal durante 15 días; Fig. 4A), de la radiación (ionizante) (dosis absorbida de 5 unidades Gray administrada el día 7; Fig. 4C) y una combinación de las mismas (Fig. 4B) En las células LNCaP cultivadas ortotópicamente en las próstatas de ratones lampíños (siete ratones por grupo). El crecimiento tumoral se evaluó determinando del nivel sérico de antígeno específico de la próstata (PSA, por sus siglas en inglés), utilizando un kit de ensayo disponible en el mercado, así como el volumen del tumor por medio de detección por la imagen por resonancia magnética.

Ejemplos

15 Los métodos para preparar las formulaciones farmacéuticas sólidas según la presente invención siguen métodos estándar establecidos bien conocidos en la técnica farmacéutica (véase, por ejemplo, los libros de texto siguientes: Gennaro, A.L. y Gennaro, A.R. (2000) de Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 20^a Ed., Lippincott Williams & Wilkins, Filadelfia, PA; Ritschel, W.A. & Bauer-Brandl, A. (2002) *Die Tablette: Handbuch der Entwicklung, Herstellung und Qualitätssicherung*. Editio-Cantor-Verlag, Aulendorf, Alemania; Crowder, T.M. et al. (2003) *A Guide to Pharmaceutical Particulate Science*. Interpharm/CRC, Boca Raton, FL; Stricker, H. (2003) *Arzneiformenentwicklung*, Springer Verlag, Berlín, Alemania; Niazi, S.K. (2004) *Handbook of Pharmaceutical Manufacturing Formulations*, CRC Press, Boca Ratón, FL).

Ejemplo 1: Preparación de un comprimido de la invención por compresión directa

Para la preparación de un comprimido de la invención por compresión directa se mezclaron los ingredientes siguientes (por forma farmacéutica):

	75,0 mg	1-O-octadecil-2-O-metil-glicero-3-fosfocolina
25	325,0 mg	lactosa
	20,0 mg	Kollidon™ VA 64 (BASF, Ludwigshafen, Alemania)
	4,0 mg	Aerosil™ 200 (Degussa, Düsseldorf, Alemania)
	2,4 mg	estearato de magnesio
	6,0 mg	ácido esteárico
30	4,0 mg	almidón de maíz

Posteriormente, la mezcla se comprimió directamente en una prensa de comprimidos.

Ejemplo 2: Preparación de un comprimido de la invención por compresión directa

Para la preparación de un comprimido de la invención por compresión directa se mezclaron los ingredientes siguientes (por forma farmacéutica):

	90,7 mg	1-O-octadecil-2-O-metil-glicero-3-fosfocolina
	1,4 mg	formaldehído caseína
	1,4 mg	almidón de patata
	1,4 mg	agente formador de gel de algas rojas
40	1,4 mg	celulosa glicolato sódico de
	3,2 mg	estearina de talco
	0,5 mg	Aerosil™ 200 (Degussa, Düsseldorf, Alemania)

Posteriormente, la mezcla se comprimió directamente en una prensa de comprimidos.

Ejemplo 3: Preparación de un comprimido de la invención por compresión directa

Para la preparación de un comprimido de la invención por compresión directa se mezclaron los ingredientes siguientes (por forma farmacéutica):

75,0 mg	1-O-octadecil-2-O-metil-glicero-3-fosfocolina
5 200,3 mg	fosfato ácido de calcio
200,3 mg	celulosa microcristalina
15,0 mg	Kollidon™ CL (BASF, Ludwigshafen, Alemania)
9,4 mg	estearato de magnesio

Posteriormente, la mezcla se comprimió directamente en una prensa de comprimidos.

Ejemplo 4: Preparación de un comprimido de la invención por compresión directa

Para la preparación de un comprimido de la invención por compresión directa se mezclaron los ingredientes siguientes (por forma farmacéutica):

75,0 mg	1-O-octadecil-2-O-metil-glicero-3-fosfocolina
196,3 mg	fosfato dicálcico
15 196,3 mg	Avicel™ PH-102 (FMC BioPolymer, Filadelfia, EE.UU.)
20 20,0 mg	Crospovidona™ (BASF, Ludwigshafen, Alemania)
12,4 mg	estearato de magnesio

1-O-octadecil-2-O-metil-glicero-3-fosfocolina, Avicel, y fosfato dicálcico se pasaron a través de un tamiz con un tamaño de poro de IV (aproximadamente 1 mm) y se mezcló a fondo. Crospovidona y estearato de magnesio se tamizaron y se mezclaron también. Posteriormente, los comprimidos se comprimieron en una prensa excéntrica Korsch EKO o XP1 (Korsch AG, Berlín, Alemania; las fuerzas de compresión utilizadas fueron entre 5 kN y 20 kN) en un grado de dureza (es decir, la resistencia a la rotura) de 90 N.

La cantidad de la 1-O-octadecil-2-O-metil-glicero-3-fosfocolina en los comprimidos es 15% (p/p) (es decir, 75 mg) referido al peso total de los comprimidos (es decir, 500 mg). Análogamente, se prepararon los comprimidos con un peso total, por ejemplo, de 300 mg, 350 mg, 375 mg, 400 mg y 450 mg (no mostrado). Los comprimidos tienen un diámetro medio de aproximadamente 12 mm y un espesor medio de aproximadamente 3 mm a aproximadamente 5 mm. Los comprimidos obtenidos se muestran en la Fig. 2B.

Ejemplo 5: Preparación de un comprimido granulado de la invención

Para la preparación de un comprimido granulado de la invención se mezclaron y se granularon los ingredientes siguientes (por forma farmacéutica):

75,0 mg	1-O-octadecil-2-O-metil-glicero-3-fosfocolina
357,7 mg	lactosa
40,0 mg	Polyplasdone™ XL (BASF, Ludwigshafen, Alemania)
2,4 mg	estearato de magnesio

Posteriormente, la mezcla se comprime en una prensa de comprimidos.

Ejemplo 6: Preparación de un comprimido granulado de la invención

Para la preparación de un comprimido granulado de la invención se mezclaron y se granularon los ingredientes siguientes (por forma farmacéutica):

75,0 mg	1-O-octadecil-2-O-metil-glicero-3-fosfocolina
40 249,5 mg	celulosa microcristalina
12,5 mg	Kollidon™ 25 (BASF, Ludwigshafen, Alemania)

30,0 mg	Crospovidona™ (BASF, Ludwigshafen, Alemania)
8,0 mg	estearato de magnesio

5 1-O-octadecil-2-O-metil-glicero-3-fosfocolina, y celulosa microcristalina se pasaron a través de un tamiz con un tamaño de poro de IV (aproximadamente 1 mm) y se mezcló a fondo. Se añadió Kollidon como una solución al 20% (p/v) en isopropanol y granulado. La mezcla granulada (que representa la fase interna del comprimido) se secó hasta una humedad residual inferior al 3% (p/p), referido al peso total de la mezcla (determinado utilizando el analizador de humedad Ohaus (Ohaus Corp., Pine Brook , NJ, EE.UU.).

10 Se añadieron Crospovidona y estearato de magnesio (que representan la fase externa del comprimido). Posteriormente, los comprimidos se comprimieron en una prensa excéntrica Korsch EKO o XP1 (Korsch AG, Berlín, Alemania; las fuerzas de compresión utilizadas estaban comprendidas entre 5 kN y 20 kN) en diferentes grados de dureza (es decir, la resistencia a la rotura), de 30 N (izquierda) y 90 N (derecha).

15 La cantidad de la 1-O-octadecil-2-O-metil-glicero-3-fosfocolina en los comprimidos es el 20% (p/p), referido al peso total de los comprimidos (es decir, 300-350 mg). Análogamente, se prepararon los comprimidos con un peso total, por ejemplo, de 400 mg, 450 mg, 500 mg, 600 mg, 700 mg y 750 mg (no mostrado). Los comprimidos tienen un diámetro medio de aproximadamente 12 mm y un espesor medio de aproximadamente 3 mm a aproximadamente 5 mm, dependiendo del grado de dureza. Los comprimidos obtenidos se muestran en la figura 2A.

Ejemplo 7: Preparación de un comprimido granulado de la invención

Para la preparación de un comprimido granulado de la invención se mezclaron y se granularon los siguientes ingredientes (por forma farmacéutica):

20	150,0 mg (30,0% p/p)	1-O-octadecil-2-O-metil-glicero-3-fosfocolina
	158,8 mg (31,5% p/p)	FlowLac™ 100 (Meggle Pharma, Wasserburg, Alemania) (lactosa monohidratada)
	158,8 mg (31,5% p/p)	Avicel™ PH-102 (FMC BioPolymer, Filadelfia, EE.UU.) (celulosa microcristalina)
25	20,0 mg (4,0% p/p)	Crospovidona™ (BASF, Ludwigshafen, Alemania)
	12,4 mg (3,0% p/p)	estearato de magnesio

30 Los comprimidos se prepararon de forma análoga al ejemplo 6. La cantidad de la 1-O-octadecil-2-O-metil-glicero-3-fosfocolina en los comprimidos es 30% (p/p), referido al peso total de los comprimidos (es decir, 500 mg). Los comprimidos tienen un grado de dureza media (es decir, la resistencia a la rotura) de aproximadamente 85 N, un diámetro medio de aproximadamente 12 mm y un espesor medio de aproximadamente 5,6 mm.

35 Para la preparación de un comprimido granulado alternativo de la invención se mezclaron y se granularon los siguientes ingredientes (por forma farmacéutica):

40	150,0 mg (25,0% p/p)	1-O-octadecil-2-O-metil-glicero-3-fosfocolina
	205,5 mg (34,0% p/p)	FlowLac™ 100 (Meggle Pharma, Wasserburg, Alemania) (lactosa monohidratada)
	205,5 mg (34,0% p/p)	Avicel™ PH-102 (FMC BioPolymer, Filadelfia, EE.UU.) (celulosa microcristalina)
	24,0 mg (4,0% p/p)	Crospovidona™ (BASF, Ludwigshafen, Alemania)
	15,0 mg	estearato de magnesio

(3,0% p/p)

Los comprimidos se prepararon de forma análoga al ejemplo 6. La cantidad de 1-O-octadecil-2-O-metil-glicero-3-fosfocolina en los comprimidos es del 25% (p/p), referido al peso total de los comprimidos (es decir, 600 mg). Los comprimidos tienen un grado de dureza media (es decir, resistencia a la rotura) de aproximadamente 86 N, un diámetro medio de aproximadamente 13 mm y un espesor medio de aproximadamente 6,1 mm.

Ejemplo 8: Preparación de un comprimido granulado de la invención

Para la preparación de un comprimido granulado de la invención se mezclaron y se granularon los siguientes ingredientes (por forma farmacéutica):

20,0% (p/p)	1-O-octadecil-2-O-metil-glicero-3-fosfocolina
10 hasta 100,0% (p/p)	lactosa
9,2% (p/p)	Avicel™ PH-101 (FMC BioPolymer, Filadelfia, EE.UU.)
15,0% (p/p)	sacarosa
cantidad adecuada	15% (p/v) de gelatina
0,5% (p/p)	estearato de magnesio
2,0% (p/p)	glicol almidón sódico

Posteriormente, la mezcla se comprime en una prensa de comprimidos.

Ejemplo 9: Preparación de un comprimido granulado de la invención

Para la preparación de un comprimido granulado de la invención se mezclaron y se granularon los siguientes ingredientes (por forma farmacéutica):

20 20,0% (p/p)	1-O-octadecil-2-O-metil-glicero-3-fosfocolina
hasta 100,0% (p/p)	lactosa
30,0% (p/p)	Avicel™ PH 101 (FMC BioPolymer, Filadelfia, EE.UU.)
10,0% (p/p)	almidón de maíz
cantidad adecuada	10% (p/v) de Kollidon™ 25 (BASF, Ludwigshafen, Alemania)
25 1,0% (p/p)	Kollidon CL™ (BASF, Ludwigshafen, Alemania)
2,0% (p/p)	estearato de magnesio

Posteriormente, la mezcla se comprime en una prensa de comprimidos.

Ejemplo 10: Preparación de un comprimido granulado de la invención

30 Para la preparación de un comprimido granulado de la invención se mezclaron y se granularon los siguientes ingredientes (por forma farmacéutica):

7 5,0 mg	1-O-octadecil-2-O-metil-glicero-3-fosfocolina
275,0 mg	lactosa
25,0 mg	almidón de maíz
35 cantidad adecuada	10% (p/v) de Kollidon™ 25 (BASF, Ludwigshafen, Alemania)
1,5 mg	Aerosil™ 200 (Degussa, Düsseldorf, Alemania)
3,0 mg	estearato de magnesio

Posteriormente, la mezcla se comprime en una prensa de comprimidos.

Ejemplo 11: Preparación de un comprimido granulado de la invención

Para la preparación de un comprimido granulado de la invención se mezclaron y se granularon los siguientes ingredientes (por forma farmacéutica):

75,0 mg	1-O-octadecil-2-O-metil-glicero-3-fosfocolina
5 250,0 mg	lactosa
25,0 mg	glicol almidón sódico
cantidad adecuada	10% (p/v) de Kollidon™ 25 (BASF, Ludwigshafen, Alemania)
0,5 mg	Aerosil™ 200 (Degussa, Düsseldorf, Alemania)
0,5 mg	estearato de magnesio

10 Posteriormente, la mezcla se comprime en una prensa de comprimidos.

Ejemplo 12: Preparación de gránulos entéricos según la invención

Para la preparación de gránulos entéricos se mezclaron y se granularon los siguientes ingredientes (por forma farmacéutica):

75,0 mg	1-O-octadecil-2-O-metil-glicero-3-fosfocolina
15 187,0 mg	Avicel™ PH 101 (FMC BioPolymer, Filadelfia, EE.UU.)
13,0 mg	GranuLac™ 140 (Meggle Pharma, Wasserburg, Alemania)
35,0 mg	Eugradit™ L30 D-55 (Röhm GmbH & Co. KG, Darmstadt, Alemania)
3,4 mg	citrato de trietilo
17,0 mg	estearato de magnesio

Ejemplo 13: Preparación de comprimidos entéricos según la invención

Los comprimidos preparados según los Ejemplos 1 a 9 se recubrieron con un revestimiento de película entérica utilizando métodos estándar establecidos bien conocidos en la técnica (véanse las referencias citadas anteriormente). Se utilizaron los revestimientos de película siguientes (las cantidades de los ingredientes respectivos se dan en mg para comprimidos que tienen un peso total de 300, 400, 500, 600, 700, y 800 mg, respectivamente):

25 Revestimiento 1:

Peso total del comprimido	300	400	500	600	700	800
Eudragit™ L30 D-55	12	16	20	24	28	32
Sicopharm™ Amarillo 10 (Degussa AG, Düsseldorf, Alemania)	1,75	2,3	2,95	3,5	3,95	4,6
Kollidon K90™	0,4	0,55	0,65	0,8	0,95	1,1

Revestimiento 2:

Peso total del comprimido	300	400	500	600	700	800
Eudragit L100™	12	16	20	24	28	32
Citratode trietilo	2,4	3,2	4,0	4,8	5,6	6,4

ES 2 382 756 T3

Revestimiento 3:

Peso total del comprimido	300	400	500	600	700	800
Eudragit L100™	12	16	20	24	28	32
Citrato de dietilo	2,4	3,2	4,0	4,8	5,6	6,4
Talco	2,95	3,9	4,9	5,9	6,9	7,85

Revestimiento 4:

Peso total del comprimido	300	400	500	600	700	800
Eudragit L100™	12	16	20	24	28	32
Citrato de trietilo	1,2	1,6	2,0	2,4	2,8	3,2
Talco	16,8	22,4	28	33,6	31,9	49,8
Estearato de magnesio	2,4	3,2	4,0	4,8	5,6	6,4
Dióxido de titanio	7,2	9,6	12	14,4	16,8	19,2
Pigmento amarillo E 104 (Degussa AG, Düsseldorf, Alemania)	7,2	9,6	12	14,4	16,8	19,2
PEG 6000	2,4	3,2	4,0	4,8	5,6	6,4

5 Revestimiento 5:

Peso total del comprimido	300	400	500	600	700	800
Eudragit™ L30 D-55	12	16	20	24	28	32
Talco	2,95	3,9	3,95	5,9	6,85	7,8
PEG 6000	1,2	1,6	2,0	2,4	2,8	3,2
Emulsión antiespumante	0,14	0,19	0,23	0,28	0,33	0,38

Revestimiento 6:

Peso total del comprimido	300	400	500	600	700	800
Ftalato de hidroxipropilmelcelulosa	12	16	20	24	28	32
Triacetina	1,7	2,35	2,85	3,45	4,0	4,55

Revestimiento 7:

Peso total del comprimido	300	400	500	600	700	800
Acetato ftalato de celulosa	12	16	20	24	28	32
Triacetina	2,4	3,2	4,0	4,8	5,6	6,4

Revestimiento 8:

Peso total del comprimido	300	400	500	600	700	800
Eudragit™ L30 D-55	12	16	20	24	28	32
Citrato de trietilo	1,2	1,6	2,0	2,4	2,8	3,2
Talco	6	8	9	12	14	16
Dióxido de titanio	1,2	1,6	2,0	2,4	2,8	3,2
NaOH 1 N	0,17	0,23	0,29	0,35	0,40	0,46
Pigmento amarillo E 104 (Degussa AG. Düsseldorf. Alemania)	0,34	0,45	0,59	0,69	0,80	0,91
PEG 6000	0,51	0,69	0,86	1,04	1,20	1,37

Ejemplo 14: Calorimetría diferencial de barrido (DCS)

5 Se realizaron análisis de calorimetría diferencial de barrido (DCS, por sus siglas en inglés) para determinar la compatibilidad de diferentes excipientes de la formulación de comprimidos según la presente invención.

10 La DSC es una técnica termoanalítica en la cual se mide la diferencia en la cantidad de calor necesaria para aumentar la temperatura de una muestra y la referencia se mide en función de la temperatura. Tanto la muestra como la referencia se mantienen a casi la misma temperatura durante todo el experimento. Generalmente, el programa de temperatura para un análisis DSC está diseñado de tal manera que la temperatura aumenta o disminuye linealmente en función del tiempo.

15 Los análisis se llevaron a cabo empleando un aparato Netzsch DSC 204 (Netzsch Gerätebau GmbH, Selb, Alemania). La velocidad de calentamiento utilizada fue de 5 K/min hasta una temperatura de 300°C y la velocidad de enfriamiento fue de 1 K/min hasta una temperatura de -30°C. La temperatura al comienzo se produjo a temperatura ambiente (aprox. 20°C).

20 Se ensayaron las muestras indicadas a continuación: 1-O-octadecil-2-O-metilglicero-3-fosfocolina cristalina sola (curvas negras), los siguientes excipientes solos (curvas rojas): lactosa (Fig. 1A), crospovidona (Fig. 1B), almidón 1500 (Fig. 1C), dióxido de silicio (Fig. 1D), así como estearato de magnesio (Fig. 1E), y las mezclas binarias de 1-O-octadecil-2-O-metil-glicero-3-fosfocolina y cada excipiente (curvas verdes).

25 Como puede verse, el dióxido de silicio no muestra ninguna interacción con 1-O-octadecil-2-O-metil-glicero-3-fosfocolina (es decir, representa un material inorgánico inerte), mientras que la lactosa, la crospovidona y el almidón muestran todos dichas interacciones. Las interacciones también se detectaron cuando se utilizaba celulosa microcristalina, fosfato de calcio, y croscarmelosa como excipientes (datos no presentados). Por otra parte, el estearato de magnesio y el estearilfumarato sódico dominan el termograma.

Ejemplo 15: Efectos de la 1-O-octadecil-2-O-metil-glicero-3-fosfocolina en el tratamiento del cáncer de próstata

30 El cáncer de próstata es un tipo de cáncer que se desarrolla en la próstata, una glándula del sistema reproductor masculino. El cáncer de próstata se descubre más frecuentemente por examen físico o por análisis de exploración en la sangre, tal como el análisis PSA (antígeno específico de la próstata). La prueba del PSA mide el nivel en sangre de antígeno específico de la próstata, una serina proteasa similar a la calicreína. Su función normal es la de

licuar el semen gelatinoso después de la eyaculación, lo que permite a los espermatozoides navegar más fácilmente a través del cuello uterino. Las concentraciones de PSA superiores aproximadamente a 4 ng/ml se consideran generalmente indicativas de un riesgo de desarrollar cáncer de próstata. Sin embargo, el PSA no es una prueba perfecta y por lo tanto debe ser corroborado por análisis adicionales, tales como la detección de células asociadas a ACC-3 mRNA en la orina.

Los dos tratamientos más frecuentes para el cáncer de próstata localmente avanzado o en situación de riesgo elevada son la radioterapia (RT) y la privación de andrógenos (AD, por sus siglas en inglés), que es la terapia hormonal. Se investigaron los efectos de la 1-O-octadecil-2-O-metil-glicero-3-fosfocolina sola y en combinación con RT, AD o RT+AD sobre el grado de muerte celular programada (apoptosis) y la supervivencia de las células de cáncer de próstata, respectivamente.

En primer lugar, se midieron los efectos *in vitro* de la 1-O-octadecil-2-O-metil-glicero-3-fosfocolina, radiación (ionizante), y una combinación de los mismos sobre la muerte celular programada (apoptosis) y la tasa de supervivencia de las células humanas de adenocarcinoma de próstata sensibles al andrógeno LNCaP. La estirpe celular LNCaP se creó a partir de una lesión metastásica del adenocarcinoma. Las células se trataron con una concentración final de 10 mM de 1-O-octadecil-2-O-metil-glicero-3-fosfocolina y radiación (ionizante) correspondiente a una dosis absorbida de 5 unidades Gray.

La apoptosis se determinó utilizando el Ensayo Apo-ONE™ de caspasa-3/7 homogénea, Promega, Inc., Madison, WI, EE.UU. según las instrucciones del fabricante. El porcentaje de células tumorales vivas se estimó mediante la exclusión con colorante azul de tripreno como se ha descrito (Freshney, Rhode Island. (1994) *Culture of Animal Cells: A Manual of Basic Technique*. 3^a ed. Wiley-Liss. Nueva York. EE.UU.).

Las células se expusieron a radiación seis horas después (Fig. 3A), simultáneamente con (Fig. 3B), o seis horas antes de la administración de la 1-O-octadecil-2-O-metil-glicero-3-fosfato-colina (Fig. 3C). El ensayo con caspasa se realizó 12 horas después de la exposición a la radiación. Los datos respectivos mostrados representan la media de dos experimentos independientes.

Cuando se administró 1-O-octadecil-2-O-metil-glicero-3-fosfocolina seis horas antes de exponer las células a la radiación, el tratamiento combinado dio como resultado una supervivencia de sólo aproximadamente 45% de las células tumorales en comparación con alrededor del 85% en las referencias no tratadas. Por consiguiente, en las células tratadas se observó un incremento significativo (> 2,5 veces) en la respuesta apoptótica (determinado por el ensayo con caspasa-3/7). El tratamiento individual con radiación o 1-O-octadecil-2-O-metil-glicero-3-fosfocolina dio como resultado tasas de supervivencia intermedias de aproximadamente 75% y aproximadamente 60%, respectivamente (Fig. 3A).

En caso de una administración simultánea de radiación y la 1-O-octadecil-2-O-metilglicero-3-fosfocolina a las células se determinó que la tasa de supervivencia era aproximadamente del 55%, que es del mismo orden que la observada para el tratamiento químico individual (alrededor de 50%). La exposición de las células sólo a la radiación dio como resultado una tasa de supervivencia de aproximadamente el 80%, que es comparable a las referencias no tratadas (alrededor del 86%). Sorprendentemente, los resultados de los ensayos con caspasa-3/7 fueron similares para el tratamiento individual y el combinado (Fig. 3B).

Cuando la 1-O-octadecil-2-O-metil-glicero-3-fosfocolina se administraba seis horas después de exponer las células a la radiación, el tratamiento combinado daba como resultado una supervivencia de aproximadamente el 40% de las células, que es del mismo orden del que se observa para el tratamiento químico individual (alrededor de 45%). La exposición de las células sólo a la radiación dio como resultado una tasa de supervivencia de aproximadamente el 70%. La extensión de la apoptosis observada fue aproximadamente 25% mayor en las células sólo expuestas al producto químico en comparación con las células expuestas al tratamiento combinado (Fig. 3C).

Basándose en los resultados anteriores, parece como si la administración de la 1-O-octadecil-2-O-metil-glicero-3-fosfocolina antes de exponer las células a la radiación da como resultado el efecto más significativo en las tasas de supervivencia celular y la respuesta apoptósica.

En otro enfoque, 1-O-octadecil-2-O-metil-glicero-3-fosfocolina 10 mM (concentración final; "CHEM") y radiación (ionizante) (5 unidades Gray; "RT") se administraron simultáneamente a las células LNCaP pero el período de incubación posterior se prolongó a 24 horas. La apoptosis se midió utilizando el ensayo Apo-ONE™ con caspasa-3/7 homogénea como se describió anteriormente y se expresó en unidades de fluorescencia relativa (UFLR). El porcentaje de células apoptóticas se determinó mediante análisis de citometría de flujo de células teñidas con anexina V-PE y negativas, teñidas con 7-AAD (7-amino Actinomicina D) (ambas adquiridas en BD Biosciences, San Jose, CA, EE.UU.), según protocolos normalizados establecidos. Los resultados se resumen en la tabla siguiente. Los datos representan las medias ± SEM de tres experimentos independientes.

Tratamiento	Células pos. a Anexina V-PE, %	Actividad de Caspasa-3/7 (RFLU)
Referencia	3,6 ± 0,2	193 ± 39
CHEM	18,6 ± 1,0	580 ± 207
RT	5,0 ± 0,6	242 ± 36
CHEM + RT	31,7 ± 1,0 *	1514 ± 102 *

La significación estadística de los resultados se calculó utilizando el ANOVA de una vía, prueba LSD. *p < 0,0001 en comparación con cada uno de los tratamientos individuales CHEM y RT, respectivamente.

5 Se observó también aumento de la apoptosis en las células tratadas con "CHEM + RT" en células LNCaP C4-2 y LNCaP-Res insensibles a andrógenos (datos no mostrados).

10 A continuación, se investigó la interacción de la administración de 1-O-octadecil-2-O-metil-glicero-3-fosfocolina ("CHEM") y la privación de andrógenos ("AD"). Las células LNCaP se privaron de andrógenos durante dos días por absorción de suero en carbón vegetal según procedimientos establecidos bien conocidos en la técnica. Se añadió CHEM en una concentración final de 5 µM y 10 µM, respectivamente. Además, se probó si la adición del andrógeno sintético R1881 ("R1881") dos días antes de la administración CHEM producía el efecto inverso.

15 Se midió la apoptosis utilizando el ensayo Apo-ONE™ con caspasa-3/7 homogénea como se describió anteriormente y se expresó en unidades de fluorescencia relativa (UFLR). Se determinó el porcentaje de células apoptóticas por tinción con anexina V-PE/7-AAD como se describió anteriormente. El ensayo con caspasa-3/7 y la tinción con anexina se llevaron a cabo 22 horas después del tratamiento con CHEM. Los resultados se resumen en la siguiente tabla.

Tratamiento	Células pos. a Anexina V-PE, %	Actividad de Caspasa-3/7 (RFLU)
Ref.	9,6	235
Ref. + CHEM 5 mM	13,0	380
Ref. + CHEM 10 mM	17,5	436
AD	12,6	81
AD + CHEM 5 mM	15,4	126
AD + 10 mM CHEM	27,4	115
AD + R1881	7,0	130
AD + R1881 + CHEM 5 mM	14,6	453
AD + R1881 + CHEM 10 mM	21,6	962

20 Así, la administración de la 1-O-octadecil-2-O-metil-glicero-3-fosfocolina a las células LNCaP privadas de andrógenos produjo un aumento significativo de la respuesta apoptótica en función de la dosis. Además, este efecto no se invirtió al añadir un andrógeno sintético al medio antes del tratamiento con 1-O-octadecil-2-O-metil-glicero-3-fosfocolina.

Además, en un estudio preliminar se investigaron los efectos *in vivo* de la 1-O-octadecil-2-O-Methylglycerol-3-fosfocolina, de la radiación (ionizante) y de una combinación de los mismos en las células LNCaP cultivadas ortotópicamente en la próstata de ratones lampíños (siete ratones/grupo).

Se administró por vía intraperitoneal 1-O-octadecil-2-O-metil-glicero-3-fosfocolina a una dosis de 30 mg de peso corporal/kg/día durante 15 días (Fig. 4A; se encuentran actualmente en curso estudios que utilizan diferentes vías de administración, tal como por vía oral o por sonda nasogástrica). La radiación (ionizante) corresponde a una dosis absorbida de 5 unidades Gray administradas el día 7 (Fig. 4B). En la figura. 4C se ilustra el tratamiento combinado.

5 El crecimiento tumoral se evaluó determinando la concentración de antígeno específico de la próstata (PSA)en el suero, utilizando un kit de ensayo disponible en el mercado, así como el volumen del tumor por medio de detección por la imagen por resonancia magnética.

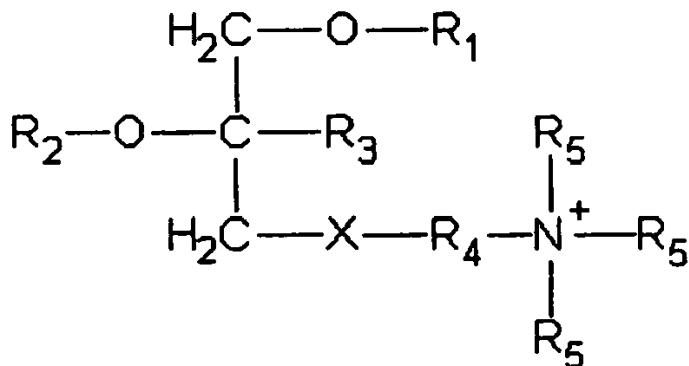
Como puede verse, el tratamiento combinado produjo una disminución significativa de las concentraciones de PSA
10 en el suero en comparación con cualquiera de los tratamientos individuales ("PBS" representa solución salina tamponada con fosfato) lo que demuestra que los resultados *in vitro* también se pueden transferir a un escenario *in vivo*.

La presente invención descrita de forma ilustrativa en la presente memoria puede ponerse en práctica convenientemente en ausencia de algún elemento o elementos, limitación o limitaciones, no específicamente descritos en la presente memoria. Así, por ejemplo, la terminología "que comprende", "incluyendo", "que contiene", etc. deberán leerse en sentido amplio y sin limitación. Además, los términos y expresiones empleados en este documento se han utilizado como términos de descripción y no de limitación, y no hay intención en el uso de dichos términos y expresiones de excluir ningún equivalente de las características mostradas y descritas o partes de ellos, pero se reconoce que son posibles varias modificaciones dentro del alcance de la invención reivindicada. Por lo tanto, se debe entender que aunque la presente invención se ha descrito específicamente por las realizaciones preferidas y las características, las modificaciones y variaciones opcionales de las invenciones incorporadas en este documento, descritas en la presente memoria pueden ser recurridas por los expertos en la materia, y que dichas modificaciones y variaciones se consideran que está dentro del alcance de esta invención.

Otras formas de realización están dentro de las reivindicaciones siguientes. Además, cuando las características o aspectos de la invención se describen en relación con los grupos Markush, los expertos en la materia reconocerán que la invención también está descrita por éstos en relación con cualquier miembro individual o subgrupo de miembros del grupo Markush.

REIVINDICACIONES

1. Formulación farmacéutica sólida para administración oral que comprende un compuesto de glicerol trisustituido según la fórmula (I)



5

o un enantiómero o diastereómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, en la que

X se selecciona del grupo formado por fosfato y sulfato;

R₁ se selecciona del grupo formado por alquiloC₁₆- C₂₀;

10

R₂ se selecciona del grupo formado por alquilo C₁-C₃ e hidroxialquilo C₁-C₃;

R₃ se selecciona del grupo formado por hidrógeno y alquiloC₁-C₃;

R₄ se selecciona del grupo formado por alquilo C₁-C₃ o cicloalquilo C₃-C₆;

R₅ se selecciona del grupo formado por hidrógeno y metilo,

15

y en la que la forma farmacéutica se selecciona del grupo que consiste en comprimidos, píldoras, cápsulas, granulados, pastillas, polvos y grageas.

2. La formulación farmacéutica sólida según la reivindicación 1, en la que X es fosfato, R₁ es -(CH₂)₁₇-CH₃, R₂ es CH₃, R₃ es H, R₄ es -(CH₂)₂-, y R₅ es CH₃.

20

3. La formulación farmacéutica sólida según la reivindicación 1 o 2, en la que el compuesto de glicerol trisustituido está presente en forma cristalina.

4. La formulación farmacéutica sólida según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que la cantidad del compuesto de glicerol trisustituido está comprendida en el intervalo de 30 a 250 mg, preferentemente en el intervalo de 50 a 150 mg.

25

5. La formulación farmacéutica sólida según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que la forma farmacéutica es una forma farmacéutica entérica.

6. La formulación farmacéutica sólida según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que la forma farmacéutica es soluble a un pH ≥ 5,5, preferentemente a un pH ≥ 6,8.

30

7. La formulación farmacéutica sólida según la reivindicación 6, en la que la forma farmacéutica según la Farmacopea XXIX de EE.UU. <701> se disgrega a un pH en el intervalo de ≥ 6,8 en un tiempo de contacto de al menos de 30 minutos, y preferentemente no se disgrega a un pH en el intervalo de ≤ 2,5 en un tiempo de contacto de al menos 120 minutos.

8. La formulación farmacéutica sólida según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que la forma farmacéutica comprende un revestimiento de película, preferentemente un revestimiento de película entérica.

35

9. La formulación farmacéutica sólida según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en la que al menos un excipiente comprende al menos un agente controlador de fluides, y en el que preferentemente la relación entre el

compuesto de glicerol trisustituido y al menos un agente controlador de fluidez es 1 parte en peso del compuesto de glicerol trisustituido a 0,01-0,1 partes en peso del agente controlador de fluidez.

10. La formulación farmacéutica sólida según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en la que la forma farmacéutica comprende al menos un agente controlador de liberación.

5 11. La formulación farmacéutica sólida según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en la que al menos 75% de la cantidad total de compuesto de glicerol trisustituido comprendido en la forma farmacéutica se libera de la forma farmacéutica en 45 minutos cuando se mide en un aparato de disolución tipo 1 (paletas) según la Farmacopea XXIX de EE.UU. <724> a $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ en estado tampón a pH 6,8 y 75 revoluciones por minuto, y en el que preferentemente no más de 10% de la cantidad total de compuesto de glicerol trisustituido comprendida en la forma farmacéutica se libera de la forma farmacéutica en 2 horas cuando se mide en un aparato de disolución tipo 1 (paletas) según la Farmacopea XXIX de EE.UU. <724>; a $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ en estado de acidez a pH 1,2 y 75 revoluciones por minuto.

12. Método para preparar una formulación farmacéutica sólida según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, que comprende:

15 (a) mezclar el compuesto de glicerol trisustituido al menos con un excipiente.

13. El método según la reivindicación 12, que comprende además:

(b) secar la mezcla obtenida en (a), y/o

(c) granular la mezcla obtenida en (a) o (b).

20 14. Método según la reivindicación 12 o 13, en el que la humedad residual de la mezcla después de realizar la etapa (a) y/o (b) y/o (c) es menor de 1,5% (p/p), referido al peso total del mezcla.

15. El método según cualquiera de las reivindicaciones 11 a 14, que comprende además:

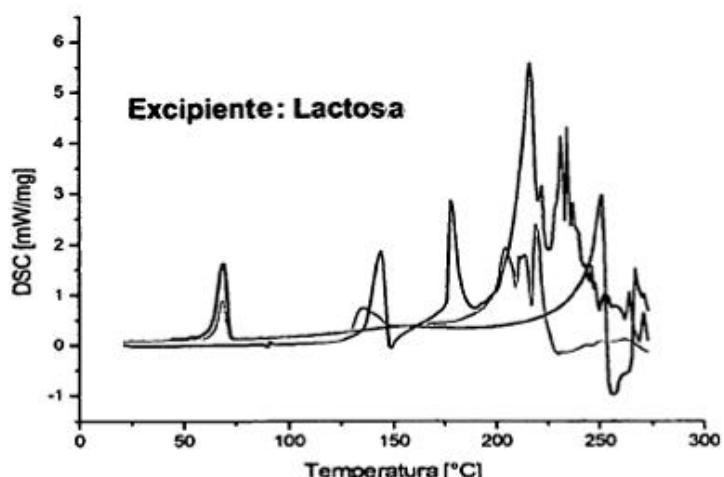
(d) comprimir la mezcla utilizando una prensa de comprimidos adecuada, en el que la compresión se realiza preferentemente a una presión de 200 MPa por lo menos, y/o

(e) recubrir la formulación farmacéutica obtenida con un material de revestimiento de película.

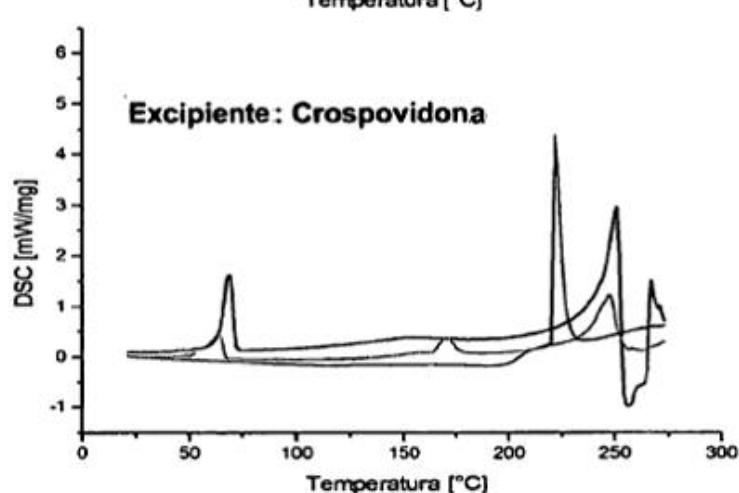
25 16. Utilización de una formulación farmacéutica sólida según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de cáncer o de enfermedades inmunitarias.

FIG. 1

A



B



C

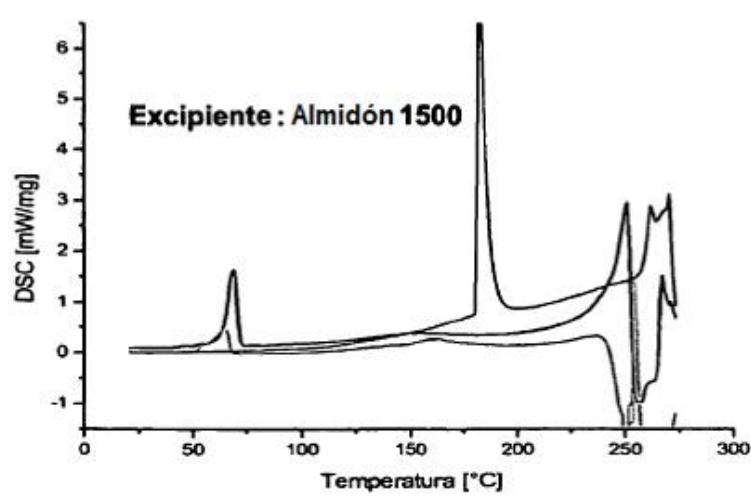
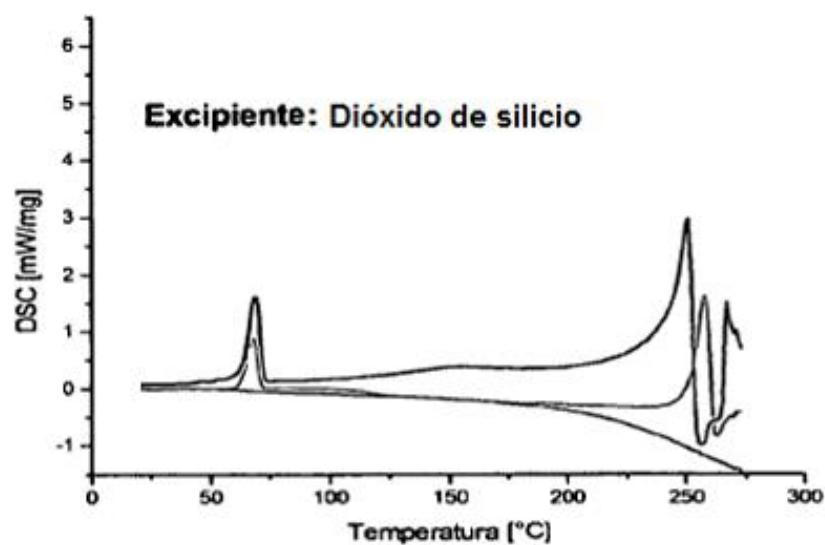


FIG. 1 (cont.)

D



E

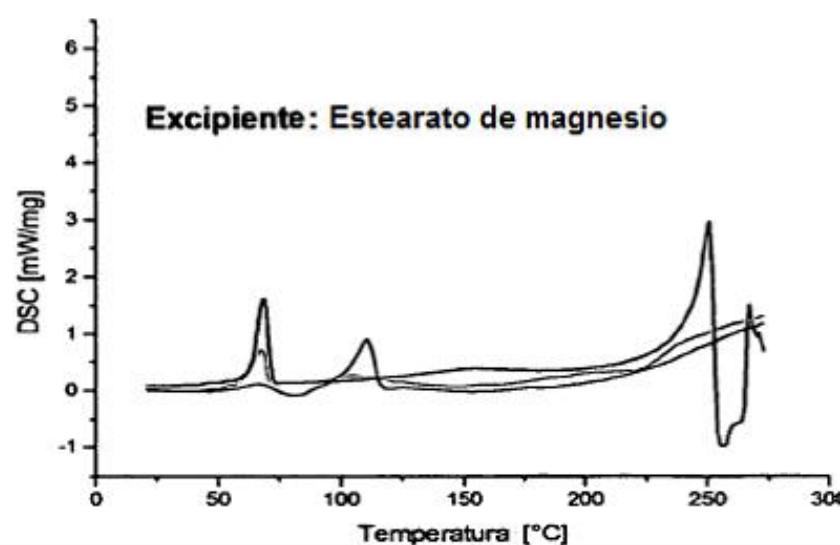
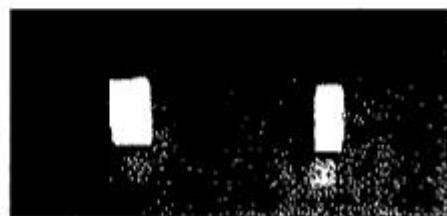


FIG. 2

A



B

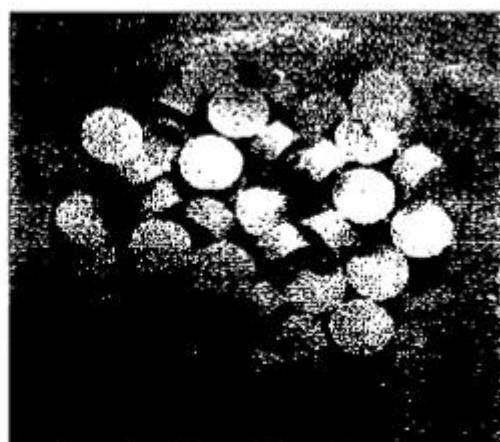


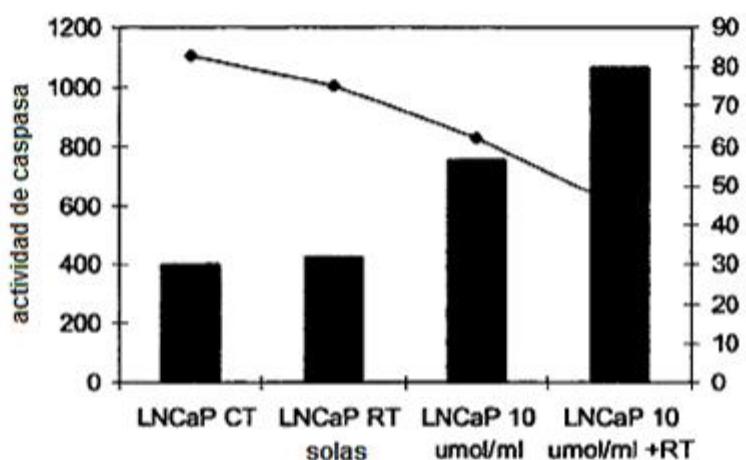
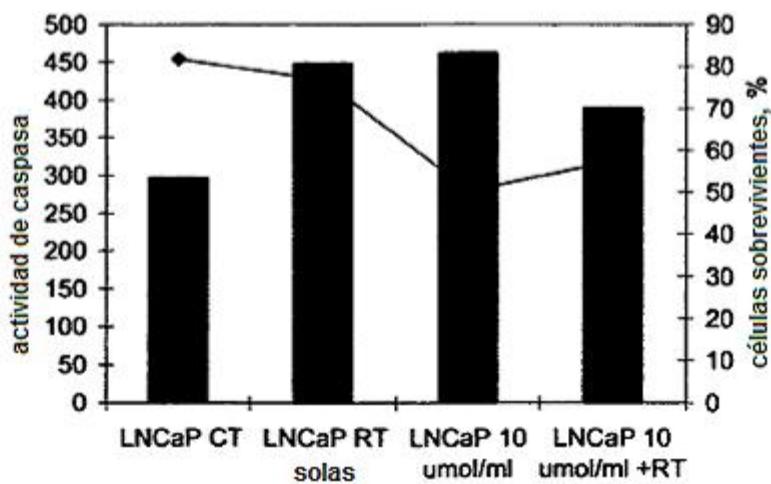
FIG. 3**A****B**

FIG. 3 (cont.)

C

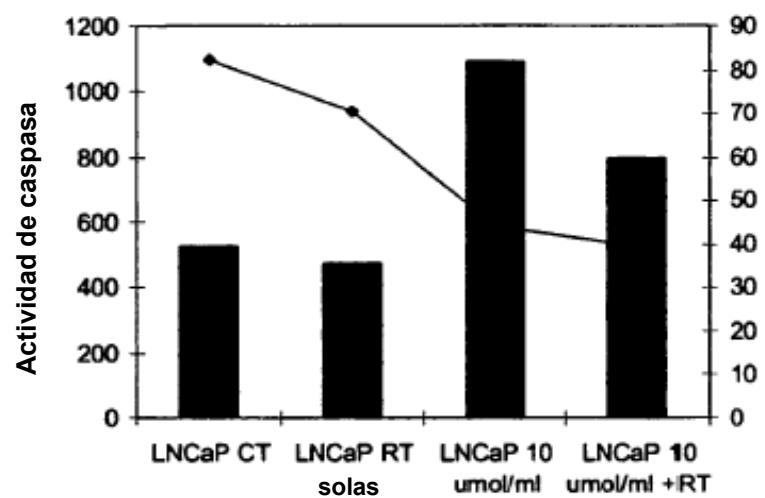
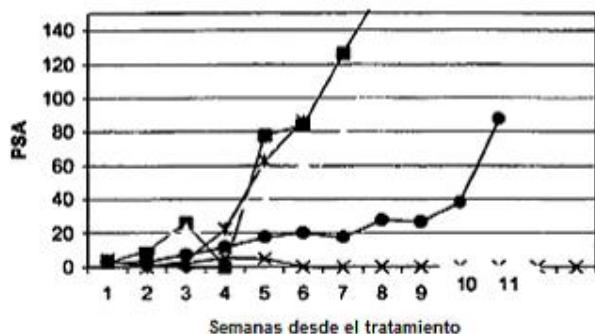


FIG. 4

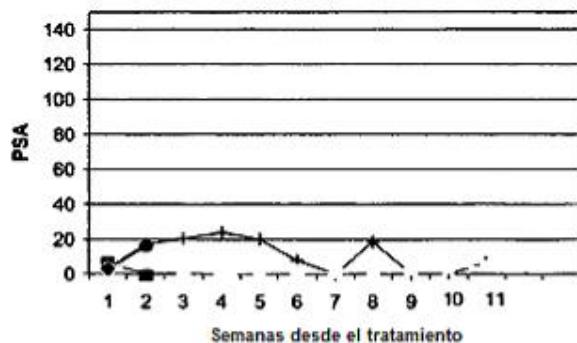
A

30 mg 1-O-octadecil-2-O-metil-glicero-3-fosfocolina



B

30 mg 1-O-octadecil-2-O-metil-glicero-3-fosfocolina
+ 5 Gy de radiación



C

PBS + 5 Gy de radiación

