

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 024 632**

51 Int. Cl.:

A61K 9/16	(2006.01)
A61K 9/20	(2006.01)
A61K 9/28	(2006.01)
A61K 31/685	(2006.01)
A61P 33/02	(2006.01)
A61K 9/48	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.10.2020 PCT/EP2020/078476**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **14.10.2021 WO21204409**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.10.2020 E 20788798 (5)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.03.2025 EP 4132472**

54 Título: **Granulados que contienen oleilfosfocolina**

30 Prioridad:
10.04.2020 WO PCT/EP2020/060324

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
04.06.2025

73 Titular/es:
**OBLITA THERAPEUTICS BVBA (100.00%)
Oostmallebaan 87
2980 Zoersel, BE**

72 Inventor/es:
JANSEN, CAROLINE

74 Agente/Representante:
TOMAS GIL, Tesifonte Enrique

ES 3 024 632 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

Granulados que contienen oleilfosfocolina

5 Campo de la invención

[0001] La presente invención se refiere a un proceso para la producción de granulados que contienen oleilfosfocolina (C18:1-PC u OIPC), a los granulados obtenibles mediante dicho proceso, a formas farmacéuticas que comprenden dichos granulados y al uso de dichas formas farmacéuticas en métodos terapéuticos y/o profilácticos de tratamiento.

Antecedentes de la invención

[0002] La miltefosina (MIL), una alquilfosfocolina, es un medicamento para el tratamiento de enfermedades parasitarias tales como la leishmaniasis, la enfermedad de Chagas y la malaria, y el cáncer en seres humanos y animales. Por lo general, se usa para el tratamiento de la leishmaniasis visceral (VL).

[0003] La principal ventaja de la miltefosina para el tratamiento de la leishmaniasis visceral es que puede administrarse por vía oral y que no se observa resistencia cruzada con ninguna otra terapia antileishmaniasis de primera y segunda línea. Sin embargo, todas las formulaciones farmacológicas disponibles en la actualidad que comprenden miltefosina sufren limitaciones asociadas con el coste, la toxicidad o la necesidad de administración parenteral. En la publicación de patente WO 99/37289 se describen y abordan algunos de los problemas asociados con las formulaciones de miltefosina.

[0004] Una alternativa a la miltefosina es la alquilfosfocolina oleilfosfocolina (C18:1-PC u OIPC) que proporciona, entre otros, un tratamiento más eficaz para enfermedades parasitarias tales como la leishmaniasis y la malaria tanto en seres humanos como en animales. Aunque se sugiere el uso de oleilfosfocolina para el tratamiento de varias enfermedades, las formulaciones de oleilfosfocolina disponibles en la actualidad suelen ser soluciones, suspensiones o emulsiones.

[0005] El desarrollo de formas farmacéuticas sólidas de oleilfosfocolina y, específicamente, el desarrollo de comprimidos, se complica por el bajo punto de fusión (56,3°C), la alta higroscopicidad (al absorber el 41,67 por ciento en peso de agua cuando se expone a un 90 % de HR a 25 °C) y el tamaño de partícula irregular y la forma de la oleilfosfocolina. Estas características dificultan la obtención de polvos secos y homogéneos para la formación de comprimidos.

[0006] Debido a estas características, se producen varios problemas si se usa una compresión directa estándar para preparar una forma farmacéutica en forma de comprimido. Como la oleilfosfocolina se aglomera durante el almacenamiento debido a su bajo punto de fusión y su alta higroscopicidad, tiene que tamizarse bien antes de la compresión. Esto requiere mucha energía y hace que los tamices se obstruyan, especialmente a las altas temperaturas que se producen debido a la fricción. Durante la compresión, la oleilfosfocolina tiende a pegarse a los punzones. Además, los comprimidos resultantes tienen un aspecto grasiento y están cubiertos de manchas no homogéneas.

[0007] En la publicación de patente WO 2012/069427 A1 se han abordado parcialmente estos problemas mediante la preparación de una forma farmacéutica sólida de oleilfosfocolina, más específicamente una forma farmacéutica en forma de comprimido, mediante un proceso de granulación húmeda modificado, en donde se disuelve OLPC en el líquido de granulación y la solución obtenida se usa para granular la mezcla de polvo seco preparada previamente. Esto permite una distribución homogénea del principio activo en la formulación y evita la segregación debido a su tamaño/forma irregular de partícula. La estabilidad de las formas farmacéuticas en comprimidos preparados mediante este proceso tal como se indica en el documento WO 2012/069427 A1 se probó solo durante un período de doce meses a una temperatura de 30 °C y una humedad relativa (HR) del 65 %. Dado que las áreas geográficas con alta incidencia de leishmaniasis son principalmente tropicales, esto puede no ser suficiente, en particular porque estudios de estabilidad anteriores han mostrado que la oleilfosfocolina es propensa a la degradación por exposición a altas temperaturas y humedades.

[0008] Por lo tanto, existe la necesidad en la técnica de formas farmacéuticas en comprimidos de oleilfosfocolina que sean estables en condiciones de calor (30 °C) y humedad (75 % de HR) durante un período de al menos 24 meses y que puedan prepararse mediante un proceso que no sufra los inconvenientes técnicos asociados con el bajo punto de fusión y la alta higroscopicidad de la oleilfosfocolina, tales como aglomeración, adherencia y obstrucción del tamiz.

Resumen de la invención

[0009] Teniendo en cuenta la necesidad en la técnica que se ha mencionado antes, la presente invención proporciona formas farmacéuticas en comprimidos de oleilfosfocolina que son estables en condiciones de calor y

humedad, preferiblemente tras el almacenamiento durante al menos 24 meses a 30 °C y 75 % de HR, y los procesos para su preparación, que no tienen los inconvenientes técnicos asociados con el bajo punto de fusión y la alta higroscopicidad de la oleilfosfocolina.

5 [0010] En un primer aspecto, la invención proporciona un proceso para preparar un granulado que contiene oleilfosfocolina (OIPC), donde dicho proceso comprende los pasos consecutivos de:

a) preparar una mezcla de oleilfosfocolina, un antioxidante, un material de relleno y, opcionalmente, un líquido de granulación y/o uno o más excipientes de granulación adicionales;

10 b) procesar la mezcla preparada en el paso a) para obtener un granulado seco; y

c) moler el granulado producido en el paso b).

[0011] En un aspecto adicional, la invención proporciona granulados que contienen OIPC preparados mediante el proceso presentado anteriormente.

15 [0012] En otros aspectos adicionales, la invención proporciona formas farmacéuticas que comprenden un granulado que contiene OLPC preparado mediante el proceso presentado anteriormente, sus usos como medicamento y sus usos en el tratamiento de enfermedades parasitarias, preferiblemente una enfermedad parasitaria seleccionada del grupo que consiste en leishmaniasis, enfermedad de Chagas y malaria, y del cáncer.

20 [0013] Los procesos de preparación del granulado que contiene OIPC según la invención se caracterizan por la presencia de un antioxidante en la mezcla de granulación.

25 [0014] Los procesos y productos de la invención no adolecen de ciertos inconvenientes técnicos asociados con las propiedades fisicoquímicas específicas de la oleilfosfocolina.

[0015] Sin desear ceñirse a la teoría, se cree que la selección de los excipientes de granulación específicos, tales como un material de relleno y/o antioxidante, y las formas específicas en las que se combinan para producir un granulado da como resultado una morfología favorable del gránulo, menos propensa a interacciones indeseables de la OLPC con otras moléculas de ingrediente farmacéutico activo, los excipientes, la humedad (ambiental), etc. Además, se cree que la inclusión del antioxidante en la mezcla de granulación inhibe la formación de productos de degradación de OLPC potencialmente tóxicos durante el proceso de granulación.

35 [0016] En una forma de realización especialmente ventajosa de la invención, el proceso de granulación se basa en la tecnología descrita en el documento WO 2012/069427. En otra forma de realización particularmente ventajosa, el proceso de granulación se basa en la tecnología descrita en la solicitud internacional n.º PCT/EP2020/060324 (todavía sin publicar).

40 [0017] Estos y otros aspectos de la invención resultarán evidentes para el experto en la materia, basándose en la siguiente descripción y ejemplos.

Descripción detallada de la invención

Definiciones

45 [0018] La formación de comprimidos es la preparación de un comprimido o forma farmacéutica en forma de comprimido a partir de los compuestos comprendidos en la misma, donde dichos compuestos pueden ser ingredientes farmacéuticos activos (API) o excipientes.

50 [0019] Los ingredientes farmacéuticos activos tienen una actividad farmacéutica en el campo de las enfermedades parasitarias, preferiblemente una enfermedad parasitaria seleccionada del grupo que consiste en leishmaniasis, enfermedad de Chagas, malaria y cáncer en el contexto de esta solicitud.

55 [0020] Una forma farmacéutica en forma de comprimido comprende un núcleo del comprimido, que comprende el o los ingredientes farmacéuticos activos y, opcionalmente, un recubrimiento del comprimido. La preparación del núcleo de un comprimido comprende al menos un paso de granulación, un paso de mezcla por compresión y un paso de compresión en el contexto de esta solicitud.

60 [0021] Un excipiente es cualquier compuesto comprendido en una forma farmacéutica en forma de comprimido que no es un ingrediente farmacéutico activo en el contexto de esta solicitud. Preferiblemente, un excipiente proporciona a dicha forma farmacéutica en forma de comprimido integridad estructural o una ventaja farmacocinética en comparación con una forma farmacéutica en forma de comprimido correspondiente en la que dicho excipiente no está presente. Por esta razón, los excipientes pueden clasificarse según su función. Una lista no limitativa de tipos de excipientes incluye aglutinantes, espaciadores, materiales de relleno, lubricantes, antioxidantes y disgregantes. Está claro que un excipiente puede pertenecer a varios tipos de excipientes. Por ejemplo, la celulosa microcristalina puede ser al menos un aglutinante, un material de relleno y un disgregante.

- [0022] Un aglutinante proporciona integridad estructural a una forma farmacéutica en forma de comprimido al mantener juntos los compuestos comprendidos en la misma.
- 5 [0023] Un espaciador evita la interacción física y/o química entre dos o más moléculas distintas en una forma farmacéutica en forma de comprimido.
- [0024] Un material de relleno aumenta el volumen de una forma farmacéutica en forma de comprimido.
- 10 [0025] Un lubricante aumenta la homogeneidad de los compuestos en una forma farmacéutica en forma de comprimido e impide que dicha forma farmacéutica en forma de comprimido se adhiera al equipo de procesamiento o al material de envasado.
- [0026] Un antioxidante evita la oxidación química de otros compuestos comprendidos en una forma farmacéutica en forma de comprimido.
- 15 [0027] Un disgregante hace que una forma farmacéutica en forma de comprimido se disgregue y libere los principios farmacéuticos activos comprendidos en la misma en el tubo digestivo.
- 20 [0028] Un disolvente se refiere a un disolvente acuoso u orgánico que puede añadirse durante la preparación de una forma farmacéutica en forma de comprimido.
- [0029] Por "granulado" se entienden generalmente los agregados de partículas, denominados a veces gránulos (Remington's Pharmaceutical Sciences 18^a ed. 1990, p. 1641).
- 25 [0030] El término "aglomeración" se refiere a procesos en los que los compuestos en forma de partículas o polvo ("partículas primarias") se procesan para producir un producto compuesto por partículas más grandes, denominadas aglomerados o gránulos. La aglomeración implica normalmente el uso de un líquido capaz de unir partículas primarias. La aglomeración por fusión es un proceso en el que se emplea un aglutinante que es típicamente sólido a temperatura ambiente y donde la aglomeración se efectúa a una temperatura aumentada, por encima del punto de fusión del aglutinante.
- 30 [0031] La granulación es el proceso de formación de granos o gránulos a partir de una mezcla de compuestos, preferiblemente en donde dichos granos o gránulos son homogéneos. Un proceso de granulación puede clasificarse como un proceso de granulación húmeda o seca, dependiendo de si se añaden o no disolventes durante el proceso.
- 35 [0032] Un excipiente de granulación es un excipiente que se ha añadido durante el proceso para la granulación de la preparación de una forma farmacéutica en forma de comprimido.
- 40 [0033] La compresión es el proceso de preparación del núcleo de un comprimido con esencialmente el mismo tamaño físico que la forma farmacéutica en forma de comprimido, mediante la compresión física de una mezcla de compresión. Dicho núcleo del comprimido puede ser la forma farmacéutica en forma de comprimido, o dicho núcleo del comprimido puede someterse a varios procesos de recubrimiento antes de que se forme una forma farmacéutica en forma de comprimido. Durante dichos procesos de recubrimiento, el tamaño físico del núcleo del comprimido (parcialmente recubierto) es esencialmente el mismo que el tamaño físico que la forma farmacéutica en forma de comprimido. Entre los ejemplos de dichos procesos de recubrimiento se incluyen el recubrimiento con azúcar y la coloración.
- 45 [0034] Un excipiente de compresión es un excipiente que se añade después del proceso para la granulación de la invención y durante el paso de mezcla por compresión y antes del paso de compresión del proceso para preparar una forma farmacéutica en forma de comprimido.
- 50 [0035] Siempre que se utilice el término excipiente en esta solicitud, se hace referencia tanto a excipientes de granulación como a excipientes de compresión, a menos que se indique lo contrario de manera expresa. Siempre que se utiliza granulación o compresión como complemento del nombre de un tipo específico de excipiente se hace referencia a un excipiente de granulación o compresión de ese tipo, respectivamente. Por ejemplo, un aglutinante de granulación debe interpretarse como un excipiente de granulación que es un aglutinante.
- 55 [0036] La estabilidad de una forma farmacéutica en forma de comprimido se refiere al cambio de la concentración de los principios activos farmacéuticos comprendidos en la misma a lo largo del tiempo. En un caso preferido, la estabilidad de una forma farmacéutica en forma de comprimido se refiere a la estabilidad de una forma farmacéutica en forma de comprimido en condiciones húmedas y calientes.
- 60
- 65

[0037] La degradación de los ingredientes farmacéuticos activos (en una forma farmacéutica en forma de comprimido) se refiere a la disminución de la concentración de los ingredientes farmacéuticos activos comprendidos en la forma farmacéutica en forma de comprimido a lo largo del tiempo.

5 [0038] La desintegración de una forma farmacéutica en forma de comprimido se refiere a la rotura de dicha forma farmacéutica en forma de comprimido en trozos cuando dicha forma farmacéutica en forma de comprimido se pone en contacto con un fluido. Preferiblemente, dicho fluido es una solución acuosa tamponada. Más preferiblemente, dicho fluido es una solución acuosa de HCl 0,1 N. La desintegración de una forma farmacéutica en forma de comprimido puede determinarse usando el ensayo de desintegración estándar de la Farmacopea Europea 2.9.1 (900 ml de HCl 0,1 N) o USP <701>.

10 [0039] La disolución de un ingrediente farmacéutico activo comprendido en una forma farmacéutica en forma de comprimido se refiere a la disolución de dicho ingrediente farmacéutico activo en un fluido, cuando dicha forma farmacéutica en forma de comprimido se pone en contacto con dicho fluido. Preferiblemente, dicho fluido es una solución acuosa tamponada. Por ejemplo, la disolución de oleilfosfocolina comprendida en una forma farmacéutica en forma de comprimido según la invención puede referirse a la disolución de oleilfosfocolina en los fluidos del tubo digestivo después de la ingestión de dicha forma farmacéutica en forma de comprimido. La disolución de un ingrediente farmacéutico activo comprendido en una forma farmacéutica en forma de comprimido puede determinarse usando el ensayo de disolución estándar de la Farmacopea Europea 2.9.3 y se expresa típicamente como la disminución del porcentaje en peso del ingrediente farmacéutico activo en dicha forma farmacéutica en forma de comprimido a lo largo del tiempo. El perfil de liberación de disolución se determina midiendo la disolución a lo largo del tiempo usando el ensayo de disolución estándar 2.9.3 de la Farmacopea Europea.

15 [0040] Un ingrediente farmacéutico activo comprendido en una forma farmacéutica en forma de comprimido tiene un perfil de liberación de disolución estable si el perfil de liberación de disolución de dicho ingrediente farmacéutico activo no cambia significativamente tras el almacenamiento en condiciones de calor y humedad. Preferiblemente, el perfil de liberación de disolución de oleilfosfocolina comprendido en una forma farmacéutica en forma de comprimido según la invención se considera estable si al menos el 60, 65, 70, 75 u 80 por ciento en peso de oleilfosfocolina se ha disuelto después de 60 minutos, preferiblemente al menos el 70 por ciento en peso de oleilfosfocolina, más preferiblemente al menos el 75 por ciento en peso de oleilfosfocolina, de la manera más preferible al menos el 80 por ciento en peso de oleilfosfocolina, según se determina mediante la prueba de disolución convencional de la Farmacopea Europea 2.9.3, para todas las formas farmacéuticas en comprimidos almacenadas hasta 24 meses en condiciones de calor y humedad. Preferiblemente, dichas condiciones de calor y humedad son 25 °C y 60 % de HR, 30 °C y 65 % de HR o 30 °C y 75 % de HR, más preferiblemente 30 °C y 75 % de HR.

20 [0041] Una forma farmacéutica en forma de comprimido particularmente estable (en condiciones de calor y humedad) en el contexto de esta invención es una forma farmacéutica en forma de comprimido, donde, si se almacena en condiciones de calor y humedad, preferiblemente durante al menos 24 meses a una temperatura de 30 °C y una humedad relativa del 75 %,

25 – la concentración de cada ingrediente farmacéutico activo en dicha forma farmacéutica en forma de comprimido no cambia en más del 5 por ciento en peso, preferiblemente en no más del 2,5 por ciento en peso, más preferiblemente en no más del 1 por ciento en peso; y

30 – cada ingrediente farmacéutico activo en dicha forma farmacéutica en forma de comprimido tiene un perfil de liberación de disolución estable.

35 [0042] El almacenamiento en condiciones de calor y humedad, en el contexto de esta solicitud, es el almacenamiento de una forma farmacéutica en forma de comprimido durante, en orden de preferencia creciente, 1, 2, 3, 6, 12, 18, 24 o 36 meses en un intervalo de temperatura de 20 °C a 60 °C y un intervalo de humedad relativa del 20 % al 100 %. Los intervalos de temperatura preferidos son, en orden de preferencia creciente, de 25 °C a 60 °C, de 30 °C a 60 °C, de 35 °C a 60 °C y de 40 °C a 60 °C. Los intervalos de humedad relativa preferidos son, en orden de preferencia creciente, del 50 % al 100 %, del 60 % al 100 %, del 65 % al 100 %, del 70 % al 100 %, y del 75 % al 100 %. Las condiciones de almacenamiento caliente y húmedo preferidas en este contexto son a 25 °C y un 60 % de HR o a 30 °C y un 65 % de HR o a 30 °C y un 75 % de HR o a 40 °C y un 75 % de HR durante 12 o 24 meses; incluso más preferiblemente a 25 °C y un 60 % de HR o a 30 °C y un 65 % de HR o a 30 °C y un 75 % de HR o a 40 °C y un 75 % de HR durante 24 meses; incluso más preferiblemente a 30 °C y un 75 % de HR o a 40 °C y un 75 % de HR durante 24 meses; incluso más preferiblemente a 30 °C y un 75 % de HR durante 24 meses.

40 [0043] La concentración de un tipo de excipiente en una mezcla es la suma de las concentraciones de los excipientes de granulación y los excipientes de compresión de ese tipo. Por ejemplo, la concentración del aglutinante en la mezcla de compresión en un proceso para preparar una forma farmacéutica en forma de

comprimido según la invención es la suma del peso del aglutinante de granulación y el peso del aglutinante de compresión, dividido por el peso de la mezcla de compresión.

Procesos para preparar un granulado que contiene OIPC

[0044] En un primer aspecto, la invención proporciona un proceso para preparar un granulado que contiene oleilfosfolina (OIPC), donde dicho proceso comprende los pasos consecutivos de:

- a) preparar una mezcla de oleilfosfolina, un antioxidante, un material de relleno y, opcionalmente, un líquido de granulación y/o uno o más excipientes de granulación adicionales;
- b) procesar la mezcla preparada en el paso a) para obtener un granulado seco; y
- c) moler el granulado seco producido en el paso b).

[0045] En una forma de realización, se proporciona un proceso para preparar un granulado que contiene OLPC como se define en el presente documento, donde el antioxidante se selecciona del grupo que consiste en alfa tocoferol, acetato de alfa tocoferol, vitamina E, vitamina E en forma de TPGS, malonato de dietilhexil siringilideno, malonato de diisopropil vanilideno, tetrahidrocurcumenoides, tocoferol, carotenoides, antocianidinas, monometil éter de hidroquinona, ácido ascórbico, butilhidroxianisol (BHA), butilhidroxitolueno (BHT), tert-butilhidroquinona (TBHQ), galato de propilo y etoxiquina (EMQ) y mezclas de los mismos. En una forma de realización particularmente preferida de la invención, el antioxidante se selecciona del grupo que consiste en alfa tocoferol, acetato de alfa tocoferol, vitamina E y vitamina E en forma de TPGS. En una forma de realización particularmente preferida de la invención, el antioxidante es vitamina E o alfa tocoferol.

[0046] En una forma de realización, se proporciona un proceso para preparar un granulado que contiene OLPC como se define en el presente documento, donde el material de relleno se selecciona del grupo que consiste en carbonato de calcio, fosfato de calcio (dibásico), fosfato de calcio (tribásico), sulfato de calcio, celulosa, celulosa microcristalina, celulosa microcristalina silicificada, celulosa en polvo, dextratos, dextrosa, fructosa, lactitol, lactosa monohidrato, carbonato de magnesio, maltitol, maltodextrina, maltosa, manitol, cloruro de sodio, sorbitol, almidón, almidón pregelatinizado, sacarosa, azúcar compresible, esferas de azúcar, talco, xilitol, dióxido de silicio, tal como dióxido de silicio coloidal (sílice coloidal), gel de sílice, sílice mesoporosa o sílice nanoporosa; y mezclas de los mismos. En una forma de realización particularmente preferida de la invención, el material de relleno se selecciona del grupo que consiste en celulosa, celulosa microcristalina, celulosa microcristalina silicificada, celulosa en polvo, dióxido de silicio, tal como dióxido de silicio coloidal (sílice coloidal), gel de sílice, sílice mesoporosa o sílice nanoporosa; y mezclas de los mismos.

[0047] En una forma de realización, se proporciona un proceso para preparar un granulado que contiene OLPC como se define en el presente documento, donde el paso b) comprende un proceso de aglomeración por fusión. La aglomeración en estado fundido da como resultado la aglomeración/unión de partículas primarias del excipiente de granulación y de la OIPC para producir gránulos. Este paso se lleva a cabo a una temperatura por encima de la temperatura de fusión de la OIPC, de modo que la OIPC esté presente (principalmente) en un estado líquido durante el proceso. Se pueden emplear diferentes técnicas de aglomeración (en húmedo) para lograr esto, tales como granulación por extrusión, granulación de alto cizallamiento, granulación de bajo cizallamiento o técnicas de granulación en lecho fluidizado. En una forma de realización particularmente preferida de la invención, el paso de aglomeración por fusión comprende extrusión por fusión en caliente. En formas de realización preferidas de la invención, la temperatura del paso de aglomeración en estado fundido está por encima de la temperatura de fusión de la OIPC y el aglutinante. En formas de realización preferidas de la invención, el paso de aglomeración por fusión, tal como el paso de extrusión por fusión en caliente, se lleva a cabo a una temperatura de al menos 50 °C, por ejemplo, a una temperatura de al menos 60 °C, al menos 65 °C, al menos 70 °C o al menos 75 °C. Preferiblemente, el paso de extrusión por fusión en caliente, se lleva a cabo a una temperatura por debajo de 120 °C, por ejemplo, a una temperatura por debajo de 100 °C, preferiblemente por debajo de 90 °C. Una forma de realización particularmente preferida de la invención se refiere a un proceso con un paso de aglomeración por fusión basada en la tecnología descrita en el documento PCT/EP2020/060324, que comprende calentar la mezcla producida en el paso a), típicamente a una temperatura por encima del punto de fusión de la OLPC y someter dicha mezcla calentada a una fuerza de cizallamiento mecánica. En una forma de realización preferida de la invención, el paso b) comprende un paso de extrusión de fusión en caliente, usando (por ejemplo) una extrusora de doble husillo, operada de manera que la temperatura de la mezcla de granulación se mantenga entre 40 °C y 60 °C. En una forma de realización, se proporciona un proceso para preparar un granulado que contiene OLPC como se define en el presente documento, donde no se añade disolvente durante ninguno de los pasos a), b) y c).

[0048] En una forma de realización, se proporciona un proceso para preparar un granulado que contiene OLPC como se define en el presente documento, donde el paso b) no comprende un proceso de extrusión de fusión en caliente en el que no se añade disolvente durante el proceso.

[0049] En otra forma de realización, se proporciona un proceso para preparar un granulado que contiene OLPC como se define en el presente documento, donde el paso b) comprende un proceso de granulación húmeda,

preferiblemente un proceso de granulación húmeda de alto cizallamiento. Una forma de realización particularmente preferida de la invención se refiere a un proceso que incluye un paso de granulación húmeda basado en la tecnología descrita en el documento WO 2012/069427. Por lo tanto, se proporciona un proceso para preparar un granulado que contiene OLPC como se define en el presente documento, donde el paso a) comprende la adición a la mezcla de un líquido de granulación. El líquido de granulación puede ser cualquier líquido capaz de disolver la OLPC, tal como agua o determinados disolventes orgánicos, en la medida adecuada para su uso en la fabricación farmacéutica, es decir, teniendo en cuenta la seguridad/toxicidad. Preferiblemente, un líquido de granulación seleccionado del grupo que consiste en alcohol isopropílico (IPA), acetona, etanol, diclorometano, cloroformo, agua y mezclas de los mismos. En una forma de realización particularmente preferida de la invención, el proceso comprende el paso de disolver OLPC en el líquido de granulación. En una forma de realización particularmente preferida de la invención, el antioxidante es vitamina E o alfa tocoferol y el antioxidante se añade también al líquido de granulación. La vitamina E/alfa tocoferol es un ingrediente que es bastante difícil de manipular y procesar debido a sus propiedades fisicoquímicas específicas, es decir, es una sustancia oleosa viscosa a temperatura ambiente. De hecho, como es el caso de la OLPC, es muy difícil producir una mezcla seca homogénea de los excipientes de granulación cuando se añade vitamina E/alfa tocoferol a los ingredientes secos. Por lo tanto, según lo divulgado por WO 2012/069427, estas dificultades pueden evitarse disolviendo el antioxidante en el líquido de granulación y utilizando la solución obtenida para granular la mezcla de polvo seco. Por lo tanto, en una forma de realización de la invención, el paso a) comprende: a1) proporcionar un(a) (mezcla de) polvo seco del material de relleno y otros excipientes de granulación opcionales; a2) preparar una solución de OLPC y antioxidante en el líquido de granulación; y añadir al/a la (mezcla de) polvo seco del paso a1) la solución preparada en el paso a2). En estos procesos, donde se usa un líquido de granulación, el paso b) comprende típicamente someter la mezcla a una operación mecánica, tal como granulación por extrusión, granulación de alto cizallamiento, granulación de bajo cizallamiento, o procesos de granulación en lecho fluidizado. En formas de realización particularmente preferidas de la invención, la mezcla o extrusión con cizalladura (alta) se lleva a cabo, por ejemplo, por medio de una mezcladora de cizalladura alta o una extrusora de doble husillo, y posteriormente secando el granulado obtenido. Así, según esta forma de realización, el paso b) comprende someter la mezcla a granulación por alto cizallamiento o granulación por extrusión, seguido de secado del granulado obtenido.

[0050] Todas los pasos de un proceso para la granulación según la invención o un proceso para preparar una forma farmacéutica en forma de comprimido según la invención se pueden llevar a cabo usando equipos y metodología estándar.

[0051] En formas de realización preferidas de la invención, el paso a) comprende combinar OIPC y el excipiente o excipientes de granulación en cualquier orden. En algunas formas de realización, se pueden preparar premezclas de diversas combinaciones de los componentes respectivos, donde dichas premezclas se combinan y se unifican a continuación. En formas de realización preferidas de la invención, el paso de unificación comprende la unificación total o mezcla de los OIPC y excipientes de granulación para producir una combinación o mezcla homogénea, empleando técnicas tales como mezcla con rodillos, mezcla en tambor, mezcla por cizallamiento, mezcla en seco, troceado, molienda, etc.

[0052] En formas de realización preferidas de la invención, el paso c) comprende enfriar dicho granulado, típicamente hasta por debajo de la temperatura de fusión de la OIPC, preferiblemente hasta temperatura ambiente. En formas de realización preferidas de la invención, el paso de molienda comprende moler dicho granulado enfriado mediante el corte del granulado en fragmentos usando técnicas y equipos de uso convencional en este campo.

[0053] En formas de realización preferidas de la invención, los excipientes de granulación adicionales comprenden uno, dos o todos de un espaciador, disgregantes, aglutinantes y lubricantes.

[0054] El espaciador que puede usarse como excipiente de granulación es preferiblemente polímeros hidrófilos, más preferiblemente seleccionados del grupo que consiste en polietilenglicol, ésteres de polietilenglicol, polipropilenglicol, ésteres de polipropilenglicol, polivinilpirrolidona (PVP), poli-(2-oxazolina)s (POX) y ácido poliacrílico (PAA) e hidroxipropilmetilcelulosa. En una forma de realización particularmente preferida de la invención, el espaciador es un polímero hidrófilo seleccionado del grupo que consiste en polietilenglicol 4000 (PEG 4000, macrogol 4000) y polietilenglicol 6000 (PEG 6000, macrogol 6000), polivinilpirrolidona (PVP), poli-(2-oxazolina)s (POX) y ácido poliacrílico (PAA). Más preferiblemente, el espaciador de granulación en un proceso para la aglomeración es polietilenglicol 4000 o polietilenglicol 6000, más preferiblemente polietilenglicol 6000. En algunas formas de realización de la invención, los productos que comprenden ésteres de PEG en combinación con otros componentes pueden usarse como espaciador, tales como los grados hidrófilos de Gelucire, por ejemplo, Gelucire 50/13, 44/14, 48/, 16, 55/18, 35/10 y 48/09, que se basan en mezclas de mono, di y triglicéridos con ésteres de PEG de ácidos grasos.

[0055] El disgregante que puede usarse como excipiente de granulación se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en almidón, celulosa microcristalina, ácido alginico, metilcelulosa, almidón glicolato sódico, croscarmelosa sódica, crospovidona, silicato cálcico y mezclas de los mismos.

[0056] El aglutinante que puede usarse como excipiente de granulación se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en mucilago de acacia, ácido alginico, carbómero, carboximetilcelulosa cálcica, carboximetilcelulosa sódica, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, etilcelulosa, gelatina, glucosa líquida, goma guar, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, hidroxipropilmetilcelulosa (hipromelosa), silicato de magnesio y aluminio, maltodextrina, metilcelulosa, povidona, óxido de polietileno, povidona, copovidona, alginato de sodio, pasta de almidón, almidón pregelatinizado, sacarosa (jarabe), dióxido de silicio y mezclas de los mismos. Preferiblemente, el dióxido de silicio es dióxido de silicio coloidal (silice coloidal), gel de sílice, sílice mesoporosa, sílice nanoporosa.

[0057] El lubricante que puede usarse como excipiente de granulación se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en estearato de calcio, ácido fumárico, behenato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo, aceite vegetal hidrogenado, laurilsulfato de magnesio, estearato de magnesio, laurilsulfato de sodio, estearilfumarato de sodio, almidón, ácido esteárico, talco, estearato de zinc y mezclas de los mismos. En una forma de realización específica se proporciona un proceso para la aglomeración según la invención donde el lubricante de granulación se selecciona de dicho grupo. En una forma de realización específica se proporciona un proceso para la granulación según la invención donde el lubricante de granulación se selecciona de dicho grupo. En otra forma de realización específica se proporciona un proceso para preparar una forma farmacéutica en forma de comprimido según la invención donde el lubricante de granulación y el lubricante de compresión se seleccionan independientemente de dicho grupo.

[0058] En una forma de realización, se proporciona un proceso para preparar un granulado que contiene OLPC como se define en el presente documento, donde:

- la concentración de oleilfosfolina en el granulado que contiene OIPC está entre el 10 y el 50 por ciento en peso, preferiblemente entre el 25 y el 35 por ciento en peso;
- la concentración del antioxidante en el granulado que contiene OIPC está entre el 0,05 y el 5 por ciento en peso, preferiblemente entre el 0,1 y el 1 por ciento en peso, preferiblemente donde dicho antioxidante se selecciona del grupo que consiste en alfa tocoferol, vitamina E, acetato de alfa tocoferol, ácido ascórbico, butilhidroxianisol (BHA), butilhidroxitolueno (BHT), tert-butilhidroquinona (TBHQ), galato de propilo y etoxiquina y mezclas de los mismos, de la manera más preferible donde dicho antioxidante es alfa tocoferol o vitamina E;
- si se añade un aglutinante como excipiente de granulación, la concentración del aglutinante en el granulado que contiene OIPC extruido está entre el 10 y el 50 por ciento en peso, preferiblemente entre el 25 y el 35 por ciento en peso, preferiblemente donde dicho aglutinante se selecciona del grupo que consiste en mucilago de acacia, ácido alginico, carbómero, carboximetilcelulosa de calcio, carboximetilcelulosa de sodio, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, etilcelulosa, gelatina, glucosa líquida, goma guar, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, hidroxipropilmetilcelulosa, silicato de magnesio y aluminio, maltodextrina, metilcelulosa, povidona, óxido de polietileno, povidona, copovidona, alginato de sodio, pasta de almidón, almidón pregelatinizado, sacarosa (jarabe) y mezclas de los mismos, de la manera más preferible donde dicho aglutinante es celulosa microcristalina;
- si se añade un espaciador como excipiente de granulación, la concentración del espaciador en el granulado que contiene OIPC está entre el 10 y el 50 por ciento en peso, preferiblemente entre el 25 y el 35 por ciento en peso, preferiblemente donde dicho espaciador se selecciona del grupo que consiste en polietilenglicol 4000, polietilenglicol 6000, polivinilpirrolidona, poli-(2-oxazolina)s y ácido poliacrílico y mezclas de los mismos, de la manera más preferible donde dicho espaciador es polietilenglicol 6000;
- si se añade un disgregante como excipiente de granulación, la concentración del disgregante en el granulado que contiene OIPC está entre el 1 y el 20 por ciento en peso, preferiblemente entre el 1 y el 10 por ciento en peso, preferiblemente donde dicho disgregante se selecciona del grupo que consiste en almidón, celulosa microcristalina, ácido alginico, metilcelulosa, almidón glicolato sódico, croscarmelosa sódica, crospovidona, silicato cálcico y mezclas de los mismos, de la manera más preferible donde dicho disgregante es croscarmelosa sódica; y
- si se añade un lubricante como excipiente de granulación, la concentración del lubricante en el granulado que contiene ICP está entre el 1 y el 20 por ciento en peso, preferiblemente entre el 1 y el 10 por ciento en peso, preferiblemente donde dicho lubricante se selecciona del grupo que consiste en estearato de calcio, ácido fumárico, behenato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo, aceite vegetal hidrogenado, laurilsulfato de magnesio, estearato de magnesio, laurilsulfato de sodio, estearilfumarato de sodio, almidón, ácido esteárico, talco, estearato de zinc y mezclas de los mismos, de la manera más preferible donde dicho lubricante se selecciona del grupo que consiste en estearato de magnesio y mezclas de los mismos.

[0059] Los porcentajes de los diversos constituyentes del granulado como se han dado anteriormente se basan en el peso del constituyente con respecto al peso total del granulado.

Granulado obtenido mediante los procesos de la presente invención y formas farmacéuticas que contienen dicho granulado

[0060] Un aspecto adicional de la invención se refiere a los granulados que contienen oleocolina (OIPC) obtenibles mediante los procesos tal como se definen en el presente documento.

[0061] Un aspecto adicional de la invención se refiere a formulaciones farmacéuticas que comprenden un granulado que contiene OLPC obtenible mediante los procesos tal como se definen en el presente documento. En una forma de realización preferida de la invención, dicha formulación farmacéutica se selecciona del grupo que consiste en un comprimido, una cápsula rellena y un polvo.

[0062] En una forma de realización preferida, se proporciona un proceso para preparar una forma farmacéutica en forma de comprimido que comprende:

- i. un proceso para fabricar un granulado que contiene OLPC según la invención;
- ii. preparar una mezcla de compresión mezclando un granulado que contiene OIPC preparado mediante el proceso según la invención con excipientes de compresión, en el presente documento dichos excipientes de compresión comprenden al menos un material de relleno y un lubricante, y opcionalmente un aglutinante y/o un disgregante;
- iii. comprimir la mezcla producida en el paso ii) en un comprimido; y, opcionalmente
- iv. recubrir el comprimido obtenido en el paso iii).

[0063] En una forma de realización, la invención proporciona un paso de recubrimiento iv), donde se aplica un recubrimiento de comprimido a la forma farmacéutica en forma de comprimido, que comprende los siguientes pasos consecutivos:

- sellado con un recubrimiento de sellado, donde el recubrimiento de sellado se selecciona del grupo que consiste en goma laca, óxido de zinc, acetato ftalato de celulosa, acetato ftalato de polivinilo, hidroxilpropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa o mezclas de los mismos;
- opcionalmente, subrecubrimiento con un subrecubrimiento que comprende un recubrimiento de azúcar y un polvo hasta que se consiguen la forma y consistencia deseadas, donde el recubrimiento de azúcar es una solución o jarabe a base de sacarosa y el polvo es talco, una mezcla de talco-calcio, carbonato de calcio o una mezcla de los mismos;
- opcionalmente, alisado de la formulación del comprimido para eliminar las características o áreas irregulares de la formulación del comprimido hasta obtener la dimensión requerida;
- opcionalmente, coloreado con un recubrimiento de color, donde el recubrimiento de color es un tinte o un pigmento; y
- opcionalmente, barnizado de la formulación del comprimido con una cera, donde la cera es Montanglycolwax, cera de abejas o cera de carnaúba.

[0064] Los materiales de relleno (o diluyentes) como excipientes de compresión se seleccionan preferiblemente del grupo que consiste en carbonato de calcio, fosfato de calcio (dibásico), fosfato de calcio (tribásico), sulfato de calcio, celulosa, celulosa microcristalina, celulosa microcristalina silicificada, celulosa en polvo, dextratos, dextrosa, fructosa, lactitol, lactosa monohidrato (lactosa), carbonato de magnesio, maltitol, maltodextrina, maltosa, manitol, cloruro de sodio, sorbitol, almidón, almidón pregelatinizado, sacarosa, azúcar compresible, esferas de azúcar, talco, xilitol, dióxido de silicio y mezclas de los mismos. Preferiblemente, el dióxido de silicio es dióxido de silicio coloidal (sílice coloidal), gel de sílice, sílice mesoporosa o sílice nanoporosa, más preferiblemente sílice mesoporosa. Más preferiblemente, el material de relleno de compresión en el proceso para preparar una forma farmacéutica en forma de comprimido según la invención es lactosa monohidrato.

[0065] Los aglutinantes como excipientes de compresión se seleccionan preferiblemente del grupo que consiste en mucílago de goma arábiga, ácido algínico, carbómero, carboximetilcelulosa de calcio, carboximetilcelulosa de sodio, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, etilcelulosa, gelatina, glucosa líquida, goma guar, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, hidroxipropilmetilcelulosa (hipromelosa), silicato de magnesio y aluminio, maltodextrina, metilcelulosa, povidona, óxido de polietileno, povidona, copovidona, alginato de sodio, pasta de almidón, almidón pregelatinizado, sacarosa (jarabe), dióxido de silicio, tal como dióxido de silicio coloidal, gel de sílice, sílice mesoporosa, sílice nanoporosa, más preferiblemente sílice mesoporosa, y mezclas de los mismos. En una forma de realización específica se proporciona un proceso para la granulación según la invención donde el aglutinante de granulación se selecciona de dicho grupo. En otra forma de realización específica se proporciona un proceso para preparar una forma farmacéutica en forma de comprimido según la invención donde el aglutinante de granulación y el aglutinante de compresión se seleccionan independientemente de dicho grupo.

[0066] Más preferiblemente, el aglutinante de compresión en el proceso para preparar una forma farmacéutica en forma de comprimido de acuerdo con la invención es celulosa microcristalina.

[0067] Los lubricantes como excipientes de compresión se seleccionan preferiblemente del grupo que consiste en estearato de calcio, ácido fumárico, behenato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo, aceite vegetal hidrogenado, laurilsulfato de magnesio, estearato de magnesio, laurilsulfato de sodio, estearilfumarato de sodio, almidón, ácido esteárico, talco, estearato de zinc y mezclas de los mismos.

5

[0068] Más preferiblemente, el lubricante de compresión en el proceso para preparar una forma farmacéutica en forma de comprimido de acuerdo con la invención es estearato de magnesio.

10

[0069] Los disgregantes como excipientes de compresión se seleccionan preferiblemente del grupo que consiste en almidón, celulosa microcristalina, ácido algínico, metilcelulosa, almidón glicolato sódico, croscarmelosa sódica, crospovidona, silicato cálcico y mezclas de los mismos.

15

[0070] Más preferiblemente, el disgregante de compresión en el proceso para preparar una forma farmacéutica en forma de comprimido según la invención es croscarmelosa sódica.

20

[0071] Los antioxidantes como excipientes de compresión se seleccionan preferiblemente del grupo que consiste en acetato de alfa tocoferol, vitamina E, vitamina E en forma de TPGS, malonato de dietilhexil siringilideno, malonato de diisopropil vanilideno, tetrahidrocurcumenoides, tocoferol, carotenoides, antocianidinas, monometil éter de hidroquinona, ácido ascórbico, butilhidroxianisol (BHA), butilhidroxitolueno (BHT), tert-butilhidroquinona (TBHQ), galato de propilo y etoxiquina (EMQ) y mezclas de los mismos.

25

[0072] En una forma de realización preferida, se proporciona un proceso para preparar una forma farmacéutica en forma de comprimido de acuerdo con la invención donde el material de relleno de compresión es lactosa monohidrato; donde el aglutinante de granulación y el aglutinante de compresión son celulosa microcristalina; donde el espaciador de granulación es polietilenglicol 6000; donde el lubricante de compresión es estearato de magnesio; donde el antioxidante de granulación es acetato de alfa tocoferol; y donde el disgregante de granulación y el disgregante de compresión son croscarmelosa sódica.

30

[0073] En una forma de realización preferida, se proporciona un proceso para preparar una forma farmacéutica en forma de comprimido de acuerdo con la invención:

35

- donde se añade entre el 30 y el 60 por ciento en peso de granulado que contiene OIPC durante el paso de mezcla por compresión;
- donde la concentración del material de relleno en la mezcla de compresión está entre el 10 y el 40 por ciento en peso, preferiblemente entre el 25 y el 35 por ciento en peso, preferiblemente donde dicho material de relleno se selecciona del grupo que consiste en carbonato de calcio, fosfato de calcio (dibásico), fosfato de calcio (tribásico), sulfato de calcio, celulosa, celulosa microcristalina, celulosa microcristalina silicificada, celulosa en polvo, dextratos, dextrosa, fructosa, lactitol, lactosa monohidrato, carbonato de magnesio, maltitol, maltodextrina, maltosa, manitol, cloruro de sodio, sorbitol, almidón, almidón pregelatinizado, sacarosa, azúcar compresible, esferas de azúcar, talco, xilitol y mezclas de los mismos, de la manera más preferible donde dicho material de relleno es lactosa monohidrato;
- donde la concentración del lubricante en la mezcla de compresión está entre el 10 y el 30 por ciento en peso, preferiblemente entre el 15 y el 25 por ciento en peso, preferiblemente donde dicho lubricante se selecciona del grupo que consiste en estearato de calcio, ácido fumárico, behenato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo, aceite vegetal hidrogenado, laurilsulfato de magnesio, estearato de magnesio, laurilsulfato de sodio, estearilfumarato de sodio, almidón, ácido esteárico, talco, estearato de zinc y mezclas de los mismos, de la manera más preferible donde dicho lubricante se selecciona del grupo que consiste en estearato de magnesio, y mezclas de los mismos;
- donde las concentraciones en esta forma de realización son relativas a la mezcla de compresión.

50

[0074] En una forma de realización de la invención se proporciona un proceso para preparar una forma farmacéutica en forma de comprimido como se define en el presente documento:

55

- donde la concentración de oleilfosfolina en la forma farmacéutica en forma de comprimido está entre el 5 y el 40 por ciento en peso, preferiblemente entre el 15 y el 30 por ciento en peso;
- donde la concentración del material de relleno en la forma farmacéutica en forma de comprimido está entre el 20 y el 70 por ciento en peso, preferiblemente entre el 30 y el 60 por ciento en peso, preferiblemente donde dicho material de relleno se selecciona del grupo que consiste en carbonato de calcio, fosfato de calcio (dibásico), fosfato de calcio (tribásico), sulfato de calcio, celulosa, celulosa microcristalina, celulosa microcristalina silicificada, celulosa en polvo, dextratos, dextrosa, fructosa, lactitol, lactosa, lactosa monohidrato, carbonato de magnesio, maltitol, maltodextrina, maltosa, manitol, cloruro de sodio, sorbitol, almidón, almidón pregelatinizado, sacarosa, azúcar compresible, esferas de azúcar, talco, xilitol, dióxido de silicio, tal como dióxido de silicio coloidal, gel de sílice, sílice mesoporosa o sílice nanoporosa, y mezclas de los mismos, de la manera más preferible donde dicho material de relleno es lactosa y dióxido de silicio coloidal;

65

- donde la concentración del aglutinante en la forma farmacéutica en forma de comprimido está entre el 10 y el 40 por ciento en peso, preferiblemente entre el 15 y el 30 por ciento en peso, preferiblemente donde dicho aglutinante se selecciona del grupo que consiste en mucílago de acacia, ácido alginico, carbómero, carboximetilcelulosa cálcica, carboximetilcelulosa sódica, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, etilcelulosa, gelatina, glucosa líquida, goma guar, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, hidroxipropilmetilcelulosa, silicato de magnesio y aluminio, maltodextrina, metilcelulosa, polidextrosa, óxido de polietileno, povidona, copovidona, alginato sódico, pasta de almidón, almidón pregelatinizado, sacarosa (jarabe) y mezclas de los mismos, de la manera más preferible donde dicho aglutinante es celulosa microcristalina e hidroxipropilmetilcelulosa;
- donde la concentración del disgregante en la forma farmacéutica en forma de comprimido está entre el 1 y el 5 por ciento en peso, preferiblemente entre el 2 y el 4 por ciento en peso, preferiblemente donde dicho disgregante se selecciona del grupo que consiste en almidón, celulosa microcristalina, ácido alginico, metilcelulosa, almidón glicolato sódico, croscarmelosa sódica, crospovidona, silicato cálcico y mezclas de los mismos, de la manera más preferible donde dicho disgregante es croscarmelosa sódica;
- donde la concentración del lubricante en la forma farmacéutica en forma de comprimido está entre el 0,1 y el 2 por ciento en peso, preferiblemente entre el 0,5 y el 1 por ciento en peso, preferiblemente donde dicho lubricante se selecciona del grupo que consiste en estearato de calcio, ácido fumárico, behenato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo, aceite vegetal hidrogenado, laurilsulfato de magnesio, estearato de magnesio, laurilsulfato de sodio, estearilfumarato de sodio, almidón, ácido esteárico, talco, estearato de zinc y mezclas de los mismos, de la manera más preferible donde dicho lubricante es estearato de magnesio;
- donde la concentración del antioxidante en la forma farmacéutica en forma de comprimido está entre el 0,1 y el 2 por ciento en peso, preferiblemente entre el 0,5 y el 1 por ciento en peso, preferiblemente donde dicho antioxidante se selecciona del grupo que consiste en acetato de alfa tocoferol, ácido ascórbico, butilhidroxianisol (BHA), butilhidroxitolueno (BHT), tert-butilhidroquinona (TBHQ), galato de propilo y etoxiquina y mezclas de los mismos, de la manera más preferible donde dicho antioxidante es vitamina E;
- donde las concentraciones en esta forma de realización son con respecto a la forma farmacéutica en forma de comprimido.

[0075] En una forma de realización preferida, se proporciona un proceso para preparar una forma farmacéutica en forma de comprimido de acuerdo con la invención, donde la forma farmacéutica en forma de comprimido comprende oleilfosocolina, lactosa, sílice coloidal, celulosa microcristalina, hidroxipropilmetilcelulosa, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio y vitamina E:

- donde la concentración de oleilfosocolina en la forma farmacéutica en forma de comprimido está entre el 5 y el 40 por ciento en peso, preferiblemente entre el 15 y el 30 por ciento en peso;
- donde la concentración de la lactosa en la forma farmacéutica en forma de comprimido está entre el 5 y el 25 %, preferiblemente entre el 10 y el 20 %;
- donde la concentración de la sílice coloidal en la forma farmacéutica en forma de comprimido está entre el 15 y el 45 %, preferiblemente entre el 20 y el 40 %;
- donde la concentración de la celulosa microcristalina en la forma farmacéutica en forma de comprimido está entre el 5 y el 25 por ciento en peso, preferiblemente entre el 10 y el 20 por ciento en peso;
- donde la concentración de la hidroxipropilmetilcelulosa en la forma farmacéutica en forma de comprimido está entre el 5 y el 15 por ciento en peso, preferiblemente entre el 5 y el 10 por ciento en peso;
- donde la concentración de la croscarmelosa sódica en la forma farmacéutica en forma de comprimido está entre el 1 y el 5 por ciento en peso, preferiblemente entre el 2 y el 4 por ciento en peso;
- donde la concentración del estearato de magnesio en la forma farmacéutica en forma de comprimido está entre el 0,1 y el 2 por ciento en peso, preferiblemente entre el 0,5 y el 1 por ciento en peso;
- donde la concentración de la vitamina E en la forma farmacéutica en forma de comprimido está entre el 0,1 y el 2 por ciento en peso, preferiblemente entre el 0,5 y el 1 por ciento en peso;
- donde las concentraciones en esta forma de realización son con respecto a la forma farmacéutica en forma de comprimido.

[0076] La presente invención también proporciona una forma farmacéutica en forma de comprimido que se puede obtener usando los procesos descritos anteriormente.

[0077] En una forma de realización preferida, se proporciona una forma farmacéutica en forma de comprimido de acuerdo con la invención:

- donde la concentración de oleilfosocolina en la forma farmacéutica en forma de comprimido está entre el 5 y el 30 por ciento en peso, preferiblemente entre el 5 y el 15 por ciento en peso;
- donde la concentración del material de relleno en la forma farmacéutica en forma de comprimido está entre 10 y 30 por ciento en peso, preferiblemente entre 15 y 25 por ciento en peso, preferiblemente donde dicho material de relleno se selecciona del grupo que consiste en carbonato de calcio, fosfato de

- 5 calcio (dibásico), fosfato de calcio (tribásico), sulfato de calcio, celulosa, celulosa microcristalina, celulosa microcristalina silicificada, celulosa en polvo, dextratos, dextrosa, fructosa, lactitol, lactosa monohidrato, carbonato de magnesio, maltitol, maltodextrina, maltosa, manitol, cloruro de sodio, sorbitol, almidón, almidón pregelatinizado, sacarosa, azúcar compresible, esferas de azúcar, talco, xilitol y mezclas de los mismos, de la manera más preferible donde dicho material de relleno es lactosa monohidrato;
- 10 – donde, si se añade un aglutinante durante el proceso para preparar dicha forma farmacéutica en forma de comprimido, la concentración del aglutinante en la forma farmacéutica en forma de comprimido es de entre el 10 y el 30 por ciento en peso, preferiblemente entre el 15 y el 25 por ciento en peso, preferiblemente donde dicho aglutinante se selecciona del grupo que consiste en mucílago de acacia, ácido alginico, carbómero, carboximetilcelulosa de calcio, carboximetilcelulosa de sodio, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, etilcelulosa, gelatina, glucosa líquida, goma guar, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, hidroxipropilmetilcelulosa, silicato de magnesio y aluminio, maltodextrina, metilcelulosa, polidextrosa, óxido de polietileno, povidona, copovidona, alginato de sodio, pasta de almidón, almidón pregelatinizado, sacarosa (jarabe) y mezclas de los mismos, de la manera más preferible donde dicho aglutinante es celulosa microcristalina;
- 15 – donde la concentración del espaciador en la forma farmacéutica en forma de comprimido está entre el 10 y el 30 por ciento en peso, preferiblemente entre el 15 y el 25 por ciento en peso, preferiblemente donde dicho espaciador se selecciona del grupo que consiste en polietilenglicol 4000, polietilenglicol 6000, polivinilpirrolidona, poli-(2-oxazolona)s y ácido poliacrílico y mezclas de los mismos, de la manera más preferible donde dicho espaciador es polietilenglicol 6000;
- 20 – donde la concentración del disgregante en la forma farmacéutica en forma de comprimido está entre el 1 y el 10 por ciento en peso, preferiblemente entre el 1 y el 5 por ciento en peso, preferiblemente donde dicho disgregante se selecciona del grupo que consiste en almidón, celulosa microcristalina, ácido alginico, metilcelulosa, almidón glicolato sódico, croscarmelosa sódica, crospovidona, silicato cálcico y mezclas de los mismos, de la manera más preferible donde dicho disgregante es croscarmelosa sódica;
- 25 – donde la concentración del lubricante en la forma farmacéutica en forma de comprimido está entre el 5 y el 20 por ciento en peso, preferiblemente entre el 5 y el 15 por ciento en peso, preferiblemente donde dicho lubricante se selecciona del grupo que consiste en estearato de calcio, ácido fumárico, behenato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo, aceite vegetal hidrogenado, Laurilsulfato de magnesio, estearato de magnesio, Laurilsulfato de sodio, estearilfumarato de sodio, almidón, ácido esteárico, talco, estearato de zinc y mezclas de los mismos, de la manera más preferible donde dicho lubricante se selecciona del grupo que consiste en estearato de magnesio, y mezclas de los mismos;
- 30 – donde la concentración del antioxidante en la forma farmacéutica en forma de comprimido está entre el 0,05 y el 5 por ciento en peso, preferiblemente entre el 0,1 y el 1 por ciento en peso, preferiblemente donde dicho antioxidante se selecciona del grupo que consiste en acetato de alfa tocoferol, ácido ascórbico, butilhidroxianisol (BHA), butilhidroxitolueno (BHT), tert-butilhidroquinona (TBHQ), galato de propilo y etoxiquina y mezclas de los mismos, de la manera más preferible donde dicho antioxidante es acetato de alfa tocoferol;
- 35 – donde las concentraciones en esta forma de realización son con respecto a la forma farmacéutica en forma de comprimido.
- 40

[0078] En una forma de realización preferida, se proporciona una forma farmacéutica en forma de comprimido de acuerdo con la invención:

- 45 – donde la concentración de oleilfosfolina en la forma farmacéutica en forma de comprimido está entre el 5 y el 40 por ciento en peso, preferiblemente entre el 15 y el 30 por ciento en peso;
- 50 – donde la concentración del material de relleno en la forma farmacéutica en forma de comprimido está entre el 20 y el 70 por ciento en peso, preferiblemente entre el 30 y el 60 por ciento en peso, preferiblemente donde dicho material de relleno se selecciona del grupo que consiste en carbonato de calcio, fosfato de calcio (dibásico), fosfato de calcio (tribásico), sulfato de calcio, celulosa, celulosa microcristalina, celulosa microcristalina silicificada, celulosa en polvo, dextratos, dextrosa, fructosa, lactitol, lactosa, lactosa monohidrato, carbonato de magnesio, maltitol, maltodextrina, maltosa, manitol, cloruro de sodio, sorbitol, almidón, almidón pregelatinizado, sacarosa, azúcar compresible, esferas de azúcar, talco, xilitol, dióxido de silicio, tal como dióxido de silicio coloidal, gel de sílice, sílice mesoporosa o sílice nanoporosa, y mezclas de los mismos, de la manera más preferible donde dicho material de relleno es lactosa y dióxido de silicio coloidal;
- 55 – donde, la concentración del aglutinante en la forma farmacéutica en forma de comprimido está entre el 10 y el 40 por ciento en peso, preferiblemente entre el 15 y el 30 por ciento en peso, preferiblemente donde dicho aglutinante se selecciona del grupo que consiste en mucílago de acacia, ácido alginico, carbómero, carboximetilcelulosa cálcica, carboximetilcelulosa sódica, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, etilcelulosa, gelatina, glucosa líquida, goma guar, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, hidroxipropilmetilcelulosa, silicato de magnesio y aluminio, maltodextrina, metilcelulosa, polidextrosa, óxido de polietileno, povidona, copovidona, alginato sódico, pasta de almidón, almidón pregelatinizado, sacarosa (jarabe) y mezclas de los mismos, de la manera más preferible donde dicho aglutinante es celulosa microcristalina e hidroxipropilmetilcelulosa;
- 60
- 65

- 5 – donde la concentración del disgregante en la forma farmacéutica en forma de comprimido está entre el 1 y el 5 por ciento en peso, preferiblemente entre el 2 y el 4 por ciento en peso, preferiblemente donde dicho disgregante se selecciona del grupo que consiste en almidón, celulosa microcristalina, ácido algínico, metilcelulosa, almidón glicolato sódico, croscarmelosa sódica, crospovidona, silicato cálcico y mezclas de los mismos, de la manera más preferible donde dicho disgregante es croscarmelosa sódica;
- 10 – donde la concentración del lubricante en la forma farmacéutica en forma de comprimido está entre el 0,1 y el 2 por ciento en peso, preferiblemente entre el 0,5 y el 1 por ciento en peso, preferiblemente donde dicho lubricante se selecciona del grupo que consiste en estearato de calcio, ácido fumárico, behenato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo, aceite vegetal hidrogenado, laurilsulfato de magnesio, estearato de magnesio, laurilsulfato de sodio, estearilfumarato de sodio, almidón, ácido esteárico, talco, estearato de zinc y mezclas de los mismos, de la manera más preferible donde dicho lubricante es estearato de magnesio;
- 15 – donde la concentración del antioxidante en la forma farmacéutica en forma de comprimido está entre el 0,1 y el 2 por ciento en peso, preferiblemente entre el 0,5 y el 1 por ciento en peso, preferiblemente donde dicho antioxidante se selecciona del grupo que consiste en acetato de alfa tocoferol, ácido ascórbico, butilhidroxianisol (BHA), butilhidroxitolueno (BHT), tert-butilhidroquinona (TBHQ), galato de propilo y etoxiquina y mezclas de los mismos, de la manera más preferible donde dicho antioxidante es vitamina E;
- 20 – donde las concentraciones en esta forma de realización son con respecto a la forma farmacéutica en forma de comprimido.

[0079] En una forma de realización, se proporciona una forma farmacéutica en forma de comprimido de acuerdo con la invención, donde la forma farmacéutica en forma de comprimido comprende oleilfosfolina, lactosa, sílice coloidal, celulosa microcristalina, hidroxipropilmetilcelulosa, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio y vitamina E:

- 25 – donde la concentración de oleilfosfolina en la forma farmacéutica en forma de comprimido está entre el 5 y el 40 por ciento en peso, preferiblemente entre el 15 y el 30 por ciento en peso;
- 30 – donde la concentración de la lactosa en la forma farmacéutica en forma de comprimido está entre el 5 y el 25 %, preferiblemente entre el 10 y el 20 %;
- donde la concentración de la sílice coloidal en la forma farmacéutica en forma de comprimido está entre el 15 y el 45 %, preferiblemente entre el 20 y el 40 %;
- donde la concentración de la celulosa microcristalina en la forma farmacéutica en forma de comprimido está entre el 5 y el 25 por ciento en peso, preferiblemente entre el 10 y el 20 por ciento en peso;
- 35 – donde la concentración de la hidroxipropilmetilcelulosa en la forma farmacéutica en forma de comprimido está entre el 5 y el 15 por ciento en peso, preferiblemente entre el 5 y el 10 por ciento en peso;
- donde la concentración de la croscarmelosa sódica en la forma farmacéutica en forma de comprimido está entre el 1 y el 5 por ciento en peso, preferiblemente entre el 2 y el 4 por ciento en peso;
- 40 – donde la concentración del estearato de magnesio en la forma farmacéutica en forma de comprimido está entre el 0,1 y el 2 por ciento en peso, preferiblemente entre el 0,5 y el 1 por ciento en peso;
- donde la concentración de la vitamina E en la forma farmacéutica en forma de comprimido está entre el 0,1 y el 2 por ciento en peso, preferiblemente entre el 0,5 y el 1 por ciento en peso;
- 45 – donde las concentraciones en esta forma de realización son con respecto a la forma farmacéutica en forma de comprimido.

[0080] En una forma de realización, la invención proporciona la forma farmacéutica en forma de comprimido como se define en el presente documento que comprende además un recubrimiento de comprimido, donde el recubrimiento de comprimido comprende un recubrimiento de sellado, un subrecubrimiento y un recubrimiento de color;

- 50 – donde el recubrimiento de sellado se selecciona del grupo que consiste en goma laca, óxido de zinc, acetato ftalato de celulosa, acetato ftalato de polivinilo, hidroxilpropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y mezclas de los mismos y donde la concentración del recubrimiento de sellado está entre el 1 y el 3 por ciento en peso;
- 55 – donde el subrecubrimiento comprende un recubrimiento de azúcar y un polvo, donde el recubrimiento de azúcar es una solución o jarabe a base de sacarosa, donde el polvo es talco, una mezcla de talco-calcio, carbonato de calcio o mezclas de los mismos y donde la concentración del subrecubrimiento está entre el 70 y el 80 por ciento en peso;
- 60 – donde el recubrimiento de color es un tinte o un pigmento y donde la concentración del recubrimiento de color está entre el 20 y el 30 por ciento en peso;
- donde la cera es Montanglycolwax, cera de abejas o cera de carnaúba y donde la concentración de la cera es inferior al 0,01 por ciento en peso;
- 65 – donde las concentraciones en esta forma de realización son con respecto al recubrimiento del comprimido.

[0081] La preparación y composición de las formas farmacéuticas en comprimidos de acuerdo con la invención se muestra en los Ejemplos 1 y 2.

[0082] La presente invención proporciona formas farmacéuticas en forma de comprimidos de oleilfosocolina que son particularmente estables. Específicamente, en una forma de realización de la presente invención se proporciona una forma farmacéutica en forma de comprimido de acuerdo con la invención donde, si se almacena en condiciones de calor y humedad,

- la concentración de cada ingrediente farmacéutico activo en dicha forma farmacéutica en forma de comprimido no cambia en más del 5 por ciento en peso, preferiblemente en no más del 2,5 por ciento en peso, más preferiblemente en no más del 1 por ciento en peso; y/o
- cada ingrediente farmacéutico activo en dicha forma farmacéutica en forma de comprimido tiene un perfil de liberación de disolución estable;
- donde el almacenamiento, en orden de preferencia creciente, es de 1, 2, 3, 6, 12, 18, 24 o 36 meses;
- en donde las condiciones de calentamiento corresponden a un intervalo de temperatura de 20 °C a 60 °C, en donde los intervalos de temperatura más preferidos son, en orden de preferencia creciente, de 25 °C a 60 °C, de 30 °C a 60 °C, de 35 °C a 60 °C, y de 40 °C a 60 °C,
- donde las condiciones húmedas corresponden a un intervalo de humedad relativa del 20 % al 100 %, donde los intervalos de humedad relativa más preferidos son, en orden de preferencia creciente, del 50 % al 100 %, del 60 % al 100 %, del 65 % al 100 %, del 70 % al 100 %, y del 75 % al 100 %,
- en donde, preferiblemente, las condiciones de calor y humedad corresponden a 25 °C y un 60 % de HR o 30 °C y un 65 % de HR o 30 °C y un 75 % de HR o 40 °C y un 75 % de HR durante 12 o 24 meses; más preferiblemente 25 °C y un 60 % de HR o 30 °C y un 65 % de HR o 30 °C y un 75 % de HR o 40 °C y un 75 % de HR durante 24 meses; más preferiblemente 30 °C y un 75 % de HR o 40 °C y un 75 % de HR durante 24 meses; de la manera más preferible 30 °C y un 75 % de HR durante 24 meses.

[0083] La estabilidad de las formas farmacéuticas en comprimidos de acuerdo con la invención, y el perfil de liberación de disolución estable de oleilfosocolina comprendida en dichos comprimidos, se demuestra en los Ejemplos 3 y 4, respectivamente.

[0084] Como se ha descrito anteriormente, una forma farmacéutica en forma de comprimido de acuerdo con la invención es más estable en condiciones de calor y humedad que las formas farmacéuticas en comprimidos preparadas mediante un proceso de compresión directa o de granulación húmeda y que no comprenden un espaciador y un antioxidante, como se encuentra en la técnica anterior.

[0085] Otra forma de realización preferida de la invención se refiere a un proceso para preparar una forma farmacéutica en forma de cápsula que contiene OLPC que comprende:

- I. un proceso para fabricar un granulado que contiene OIPC según cualquiera de las reivindicaciones 1-8;
- II. opcionalmente, mezclar el granulado que contiene OIPC con uno o más excipientes;
- III. rellenar cápsulas huecas con la mezcla producida en el paso II).

Usos médicos de las formas farmacéuticas

[0086] Se proporciona una forma farmacéutica en forma de comprimido de acuerdo con la invención para su uso como medicamento. En una forma de realización preferida, se proporciona una forma farmacéutica en forma de comprimido de acuerdo con la invención para su uso en el tratamiento de enfermedades parasitarias, preferiblemente una enfermedad parasitaria seleccionada del grupo que consiste en leishmaniasis, enfermedad de Chagas o malaria y cáncer.

Leyenda de las figuras

[0087] **Figura 1:** Proceso para preparar el núcleo del comprimido de la forma farmacéutica en forma de comprimido del Ejemplo 1.

Ejemplos

[0088] Los siguientes ejemplos se ofrecen únicamente con fines ilustrativos, y no pretenden limitar el alcance de la presente invención de ninguna manera.

Ejemplo 1: Granulado

[0089] En este ejemplo se produce un granulado de acuerdo con esta solicitud, usando extrusión de fusión en caliente. La composición de este producto extruido molido se da en la Tabla 1.

Tabla 1: Composición del producto extruido molido

		masa (mg por comprimido)	% en el producto extruido molido (157,730 mg de producto extruido molido por comprimido)
API	oleilfosfocolina	50,000	31,700
Excipiente de granulación	acetato de alfa tocoferol	1,000	0,634
	celulosa microcristalina	49,000	31,066
	macrogol 6000	50,000	31,700
	croscarmelosa sódica	7,730	4,901
Suma		157,730	100,000

Ejemplo 2: forma farmacéutica en forma de comprimido

5 [0090] En este ejemplo se proporciona una forma farmacéutica en forma de comprimido preparada mediante un proceso para preparar una forma farmacéutica en forma de comprimido de acuerdo con la invención. En este proceso, el producto extruido molido como se describe en el Ejemplo 1 era un intermedio.

10 [0091] La composición de la mezcla de compresión de este ejemplo, preparada como un intermedio durante el proceso para preparar una forma farmacéutica en forma de comprimido de acuerdo con la invención, se da en la Tabla 2.

15 [0092] La composición de la forma farmacéutica en forma de comprimido de este ejemplo se da en la Tabla 3. La composición del recubrimiento del comprimido de la forma farmacéutica en forma de comprimido en este ejemplo se proporciona en la Tabla 4.

[0093] El núcleo del comprimido de la forma farmacéutica en forma de comprimido de este ejemplo se preparó mediante los pasos del proceso como se describe en la Figura 1.

20

Tabla 2: Composición de la mezcla de compresión

		masa (mg por comprimido)
Excipiente de compresión	lactosa monohidrato	97,920
	celulosa microcristalina	47,250
	croscarmelosa sódica	9,350
	estearato de magnesio	3,150
Suma		157,670
Extrudado molido		157,730
Mezcla de compresión		315,400

Tabla 3: Composición de la forma farmacéutica en forma de comprimido

		masa (mg por comprimido)	% en la forma farmacéutica en forma de comprimido (557,700 mg por comprimido)
API	oleilfosfocolina	50,000	8,965
Excipiente	acetato de alfa tocoferol	1,000	0,180
	celulosa microcristalina	96,250	17,258
	macrogol 6000	50,000	8,965
	croscarmelosa sódica	17,080	3,062
	lactosa monohidrato monohidrato	97,920	17,558
	estearato de magnesio	3,150	0,565
Recubrimiento		242,300	43,446
Suma		557,700	100,00

Tabla 4: Composición del recubrimiento del comprimido

	masa (mg por comprimido)
Recubrimiento de sellado	3,976
Talco	0,904
Recubrimiento de azúcar	19,605
Mezcla talco-calcio	31,679
Recubrimiento de azúcar	129,870
Revestimiento de color	56,112

	masa (mg por comprimido)
Montanylglycolwax	0,160
Suma	234,600

Ejemplo 3: Estabilidad de a forma farmacéutica en forma de comprimido

5 [0094] El cambio de la concentración de oleilfosfocolina en la forma farmacéutica en forma de comprimido descrita en el ejemplo 2 tras el almacenamiento en diferentes condiciones puede encontrarse en la tabla 5.

Tabla 5: Cambio de la concentración de oleilfosfocolina

Condiciones		Concentración de OIPC en la forma farmacéutica en forma de comprimido (mg/comprimido) después de X meses de almacenamiento					
T	RH	X = 0	X = 3	X = 6	X = 18	X = 24	X = 36
25°C	60 %	50,2	48,1	48,1	49,15	47,10	50,14
30°C	75 %	50,2	47,5	49,7	50,17	47,46	49,30
40°C	75 %	50,2	48,9	49,9			

Ejemplo 4: Disolución de oleilfosfocolina

10

[0095] La disolución de oleilfosfocolina comprendida en la forma farmacéutica en forma de comprimido descrita en el ejemplo 2, que se ha almacenado durante diferentes periodos de tiempo (18 meses, 24 meses, 36 meses) en diferentes condiciones, se ha determinado mediante la prueba de disolución convencional de la Farmacopea Europea 2.9.3 después de 60 minutos. Los resultados se pueden encontrar en la Tabla 6.

15

Tabla 6: Disolución de la concentración de oleilfosfocolina

Condiciones		Porcentaje en peso disuelto de oleilfosfocolina después de 60 minutos, con respecto a la forma farmacéutica en forma de comprimido		
T	RH	almacenamiento de 18 meses	almacenamiento de 24 meses	almacenamiento de 36 meses
25 °C	60 %	78,4	83,2	96,4
30 °C	75 %	89,9	80,9	83,3

REIVINDICACIONES

- 5 1. Proceso para fabricar un granulado que contiene oleilfosfolina (OIPC), donde dicho proceso comprende los pasos consecutivos de:
- a) preparar una mezcla de oleilfosfolina, un antioxidante, un material de relleno y, opcionalmente, un líquido de granulación y/o uno o más excipientes de granulación adicionales;
 - b) procesar la mezcla preparada en el paso a) hasta obtener un granulado seco; y
 - c) moler el granulado producido en el paso b);
- 10 **caracterizado por el hecho de que** el antioxidante es la vitamina E, vitamina E en forma de TPGS, acetato de alfa-tocoferol y/o alfa-tocoferol.
- 15 2. Proceso según la reivindicación 1, donde el material de relleno se selecciona del grupo que consiste en carbonato de calcio, fosfato de calcio (dibásico), fosfato de calcio (tribásico), sulfato de calcio, celulosa, celulosa microcristalina, celulosa microcristalina silicificada, celulosa en polvo, dextratos, dextrosa, fructosa, lactitol, lactosa monohidrato, carbonato de magnesio, maltitol, maltodextrina, maltosa, manitol, cloruro de sodio, sorbitol, almidón, almidón pregelatinizado, sacarosa, azúcar compresible, esferas de azúcar, talco, xilitol, dióxido de silicio, y mezclas de los mismos.
- 20 3. Proceso según la reivindicación 1, donde el paso b) comprende un proceso de aglomeración por fusión, preferiblemente un proceso de extrusión por fusión en caliente.
- 25 4. Proceso según la reivindicación 3, donde no se añade disolvente durante ninguno de los pasos a), b) y c)
5. Proceso según la reivindicación 1, donde el paso b) comprende un proceso de granulación húmeda, preferiblemente un proceso de granulación húmeda de alto cizallamiento.
- 30 6. Proceso según la reivindicación 5, donde el paso a) comprende: a1) proporcionar un(a) (mezcla de) polvo seco del material de relleno y otros excipientes de granulación opcionales; a2) preparar una solución de OLPC y antioxidante en el líquido de granulación; y añadir al/a la (mezcla de) polvo seco del paso a1) la solución preparada en el paso a2).
- 35 7. Proceso según la reivindicación 1, donde el proceso b) no comprende un proceso de extrusión por fusión en caliente donde no se añade disolvente durante el proceso.
8. Granulado que contiene oleilfosfolina (OIPC) obtenible mediante un proceso como se define en cualquiera de las reivindicaciones anteriores.
- 40 9. Formulación farmacéutica, preferiblemente en forma de comprimido, cápsula rellena o polvo, que comprende el granulado que contiene OLPC de la reivindicación 8.
10. Proceso para preparar una forma farmacéutica en cápsula que contiene OLPC que comprende:
- 45 I. un proceso para fabricar un granulado que contiene OIPC según cualquiera de las reivindicaciones 1-7;
- II. opcionalmente, mezclar el granulado que contiene OIPC con uno o más excipientes;
- III. rellenar con la mezcla producida en el paso II) cápsulas huecas.
- 50 11. Forma farmacéutica en forma de cápsula obtenible mediante el proceso según la reivindicación 10.
12. Proceso para preparar una forma farmacéutica en forma de comprimido que comprende:
- 55 i. un proceso para fabricar un granulado que contiene OIPC según cualquiera de las reivindicaciones 1-7;
- ii. preparar una mezcla de compresión mezclando el granulado que contiene OIPC con excipientes de compresión,
- iii. donde dichos excipientes de compresión comprenden al menos un material de relleno y un lubricante, y opcionalmente un aglutinante y/o un disgregante;
- iv. comprimir la mezcla producida en el paso ii) hasta obtener un comprimido; y, opcionalmente
- v. recubrir el comprimido obtenido en el paso iii).
- 60 13. Forma farmacéutica en forma de comprimido obtenible mediante el proceso según la reivindicación 12.
14. Forma farmacéutica según las reivindicaciones 11 o 13, donde, si dicha forma farmacéutica se almacena durante al menos 24 meses a una temperatura de 30 °C y a una humedad relativa del 75 %,
- 65

- la concentración de cada ingrediente farmacéutico activo en dicha forma farmacéutica no cambia en más del 2,5 por ciento en peso, preferiblemente en no más del 1 por ciento en peso; y
- cada ingrediente farmacéutico activo en dicha forma farmacéutica tiene un perfil de liberación de disolución estable.

5

15. Forma farmacéutica según la reivindicación 11 o 13 para su uso como medicamento, preferiblemente para su uso como medicamento para el tratamiento de enfermedades parasitarias, preferiblemente una enfermedad parasitaria seleccionada del grupo que consiste en leishmaniasis, enfermedad de Chagas, malaria y cáncer.

Fig. 1

