

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 989 158**

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)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.04.2020 PCT/EP2020/060324**

87 Fecha y número de publicación internacional: **15.10.2020 WO20208230**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.04.2020 E 20719972 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.07.2024 EP 3965739**

54 Título: **Formulaciones de dosificación en comprimidos de oleil fosfocolina**

30 Prioridad:

12.04.2019 EP 19168885

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

25.11.2024

73 Titular/es:

OBLITA THERAPEUTICS BVBA (100.0%)

Oostmallebaan 87

2980 Zoersel, BE

72 Inventor/es:

PLATTEEUW, JOHANNES JAN

74 Agente/Representante:

TOMAS GIL, Tesifonte Enrique

ES 2 989 158 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

Formulaciones de dosificación en comprimidos de oleil fosfocolina

5 Campo de la invención

[0001] La presente invención se refiere a formulaciones de dosificación en comprimidos de oleil fosfocolina (C18:1-PC u OIPC) para la administración oral y a los métodos para su preparación.

10 Antecedentes de la invención

[0002] La miltefosina (MIL), una alquilfosfocolina, es un medicamento para el tratamiento de enfermedades parasitarias, como la leishmaniasis, la enfermedad de Chagas, la malaria y el cáncer en humanos y animales. Generalmente se utiliza para el tratamiento de la leishmaniasis visceral (LV).

15 [0003] La principal ventaja de la miltefosina para el tratamiento de la leishmaniasis visceral es que se puede administrar por vía oral y que no se observa resistencia cruzada con ninguna otra terapia antileishmaniasis de primera y segunda línea. Sin embargo, las formulaciones de fármacos disponibles actualmente que comprenden miltefosina sufren todas de limitaciones asociadas al coste, la toxicidad o la necesidad de administración parenteral. La publicación de patente WO 99/37289 describe y aborda algunos de los problemas asociados a las formulaciones de miltefosina.

20 [0004] Una alternativa a la miltefosina es la alquilfosfocolina oleil fosfocolina (C18:1-PC u OIPC) que proporciona, entre otros, un tratamiento más eficaz de enfermedades parasitarias, como la leishmaniasis y la malaria tanto en humanos como en animales. Aunque se sugiere el uso de oleil fosfocolina para el tratamiento de varias enfermedades, las formulaciones de oleil fosfocolina disponibles actualmente son, en general, soluciones, suspensiones o emulsiones.

25 [0005] El desarrollo de formulaciones de dosificación sólidas de oleil fosfocolina, y específicamente el desarrollo de comprimidos, se complica por el bajo punto de fusión (56,3 °C), la alta higroscopicidad (absorción del 41,67 por ciento en peso de agua cuando se expone a HR del 90 % a 25 °C) y el tamaño y la forma irregulares de la oleil fosfocolina. Estas características dificultan la obtención de polvos secos y homogéneos para la fabricación de comprimidos (tableteado).

30 [0006] Debido a estas características, se producen varios problemas si se utiliza una compresión directa estándar para preparar una formulación de dosificación en comprimidos. Como la oleil fosfocolina se aglomera durante el almacenamiento debido a su bajo punto de fusión y alta higroscopicidad, debe tamizarse bien antes de la compresión. Esto requiere mucha energía y provoca que los tamices se obstruyan, especialmente a las altas temperaturas que se generan debido a la fricción. Durante la compresión, la oleil fosfocolina tiende a pegarse a los punzones. Además, los comprimidos resultantes tienen un aspecto grasiento y están cubiertos de manchas no homogéneas.

35 [0007] La publicación de patente WO 2012/069427 A1 ha abordado parcialmente estos problemas mediante la preparación de una formulación de dosificación sólida de oleil fosfocolina, más específicamente una formulación de dosificación en comprimidos, mediante un proceso de granulación húmeda modificado. Sin embargo, la estabilidad de las formulaciones de dosificación en comprimidos preparadas mediante este proceso, como se proporciona en el documento WO 2012/069427 A1, solo se probó durante un periodo de doce meses a una temperatura de 30 °C y una humedad relativa (HR) del 65 %. Esto no es suficiente, ya que las áreas geográficas con alta incidencia de leishmaniasis son en su mayoría tropicales, en particular porque estudios de estabilidad anteriores han mostrado que la oleil fosfocolina es propensa a degradarse por exposición a altas temperaturas y humedades.

40 [0008] Por lo tanto, existe una necesidad en la técnica de formulaciones de dosificación en comprimidos de oleil fosfocolina que sean estables en condiciones cálidas (30 °C) y húmedas (HR 75 %) durante un periodo de al menos 24 meses y se pueden preparar mediante un proceso que no sufra inconvenientes técnicos asociados al bajo punto de fusión y la alta higroscopicidad de la oleil fosfocolina, como aglomeración, adherencia y obstrucción del tamiz.

60 Resumen de la invención

[0009] Considerando la necesidad en la técnica mencionada anteriormente, la presente invención proporciona formulaciones de dosificación en comprimidos de oleil fosfocolina que son estables en condiciones cálidas y húmedas, preferiblemente después de almacenamiento durante al menos 24 meses a 30° C y HR del 75 %, y los procesos para su preparación, que no sufren inconvenientes técnicos asociados al bajo punto de fusión y la alta higroscopicidad de la oleil fosfocolina.

[0010] En un primer aspecto, la invención proporciona un proceso para preparar un granulado que contiene oleil fosfocolina (OIPC), donde dicho proceso comprende un paso de mezcla, un paso de aglomeración por fusión y un paso de molienda,

- 5 - donde el paso de mezcla comprende preparar una mezcla de oleil fosfocolina y uno o más excipientes de granulación, preferiblemente al menos un relleno, un separador y/o un antioxidante;
- donde el paso de aglomeración por fusión comprende preparar un granulado calentando dicha mezcla y sometiendo dicha mezcla calentada a una fuerza de cizallamiento mecánico;
- 10 - donde el paso de molienda comprende preparar un granulado molido enfriando dicho granulado y moliendo dicho granulado enfriado;
- donde no se añade ningún solvente durante el proceso de granulación.

[0011] En una forma de realización preferida, el paso de aglomeración por fusión comprende extrusión por fusión en caliente, granulación por fusión (de alto cizallamiento) o granulación por fusión en lecho fluidificado.

[0012] En una forma de realización particularmente preferida, la invención proporciona un proceso, tal y como se ha definido anteriormente, que comprende un paso de mezcla de granulación, un paso de extrusión por fusión en caliente y un paso de molienda,

- 20 - donde el paso de mezcla de granulación comprende preparar una mezcla de granulación de oleil fosfocolina y excipientes de granulación, donde dichos excipientes de granulación comprenden al menos un separador, un antioxidante y un desintegrante y, opcionalmente, un aglutinante y/o un lubricante;
- donde el paso de extrusión por fusión en caliente comprende preparar un extruido calentando dicha mezcla de granulación y extruyendo dicha mezcla de granulación calentada;
- 25 - donde el paso de molienda comprende preparar un extruido molido enfriando dicho extruido y granulando dicho extruido enfriado;
- donde no se añade ningún solvente durante el proceso de granulación.

[0013] En un segundo aspecto, la invención proporciona un proceso para preparar una formulación de dosificación en comprimidos que comprende el proceso para preparar un granulado que contiene OIPC, tal y como se define en el presente documento, un paso de mezcla por compresión, un paso de compresión y, opcionalmente, un paso de recubrimiento,

- 35 - donde el paso de mezcla por compresión comprende preparar una mezcla de compresión mezclando dicho extruido molido con excipientes de compresión,
- donde dichos excipientes de compresión comprenden al menos un relleno y un lubricante y, opcionalmente, un aglutinante y/o desintegrante.

[0014] En otro aspecto, la invención proporciona granulados que contienen OIPC preparados mediante el proceso presentado anteriormente.

[0015] En otros aspectos adicionales, la invención proporciona formulaciones de dosificación en comprimidos preparadas 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, malaria, y cáncer.

[0016] Los procesos de preparación del granulado que contiene la OIPC según la invención (i) son procesos secos, ya que no se pueden añadir solventes durante el proceso de granulación, y (ii) comprenden normalmente la adición de excipientes de granulación específicos. Como resultado de estos dos aspectos del proceso, una formulación de dosificación en comprimidos según la invención es más estable en condiciones cálidas y húmedas que las formulaciones de dosificación en comprimidos preparadas mediante un proceso de compresión directa o de granulación húmeda, como se encuentra en el estado de la técnica. En concreto, una formulación de dosificación en comprimidos según la invención es estable tras un almacenamiento de al menos 24 meses a una temperatura de 30 °C y una humedad relativa del 75 %, lo que significa que el ingrediente farmacéutico activo en dicha formulación de dosificación en comprimidos no se degrada en dichas condiciones.

[0017] Además, como resultado de los dos aspectos del proceso de granulación según la invención mencionados anteriormente, ni el proceso de preparación del granulado según la invención ni el proceso de preparación de una formulación de dosificación en comprimidos según la invención sufre ningún inconveniente técnico asociado al bajo punto de fusión y la alta higroscopicidad de la oleil fosfocolina.

[0018] Sin querer limitarse a ninguna teoría, se cree que la interacción entre el ingrediente farmacéutico activo y los excipientes de granulación, como un relleno y/o un separador, durante el paso de aglomeración por fusión, como el paso de extrusión por fusión en caliente, conduce a una estructura molecular favorable de la OIPC, menos propensa a interacciones indeseables con otras moléculas de ingredientes farmacéuticos activos, excipientes, humedad (ambiente), etc.

[0019] Además, se cree que el uso de antioxidantes inhibe la oxidación del doble enlace carbono-carbono en la oleil fosfocolina, que es probable que esté asociada a la degradación del ingrediente farmacéutico activo.

5 [0020] En formas de realización preferidas de la invención, el uno o más excipientes de granulación comprende(n) al menos un separador, un antioxidante y un desintegrador y, opcionalmente, un aglutinante, un relleno y/o un lubricante.

Descripción detallada de la invención

10

Definiciones

[0021] El tableteado es la preparación de un comprimido o una formulación de dosificación en comprimidos a partir de los compuestos que lo componen, donde dichos compuestos pueden ser ingredientes farmacéuticos activos (IFA) o excipientes.

15

[0022] 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, chagas, malaria y cáncer en el contexto de esta solicitud.

20

[0023] Una formulación de dosificación en comprimidos comprende un núcleo de comprimido, que comprende el/los ingrediente(s) farmacéutico(s) activo(s) y, opcionalmente, un recubrimiento de comprimido. La preparación de un núcleo de comprimido comprende al menos un paso de granulación, un paso de mezcla por compresión y un paso en el contexto de esta solicitud.

25

[0024] Un excipiente es cualquier compuesto comprendido en una formulación de dosificación en comprimidos que no es un ingrediente farmacéutico activo en el contexto de esta solicitud. Preferiblemente, un excipiente proporciona a dicha formulación de dosificación en comprimidos integridad estructural o una ventaja de farmacocinética sobre una formulación de dosificación en comprimidos correspondiente donde está presente dicho excipiente. Por esta razón, los excipientes se pueden clasificar según su función. Una lista no limitativa de tipos de excipientes es: aglutinantes, separadores, rellenos, lubricantes, antioxidantes y desintegrantes. Está claro que un excipiente puede pertenecer a varios tipos de excipientes. Por ejemplo, la celulosa microcristalina puede ser al menos un aglutinante, un relleno y un desintegrante.

30

[0025] Un aglutinante proporciona a la formulación de dosificación en comprimidos integridad estructural al mantener unidos los compuestos que la componen.

35

[0026] Un separador evita la interacción física y/o química entre dos o más moléculas en una formulación de dosificación en comprimidos.

40

[0027] Un relleno aumenta el volumen de una formulación de dosificación en comprimidos.

[0028] Un lubricante aumenta la homogeneidad de los compuestos en una formulación de dosificación en comprimidos y evita que dicha formulación de dosificación en comprimidos se adhiera al equipo de procesamiento o al material de envasado.

45

[0029] Un antioxidante previene la oxidación química de otros compuestos comprendidos en una formulación de dosificación en comprimidos.

[0030] Un desintegrante hace que una formulación de dosificación en comprimidos se desintegre y libere los ingredientes farmacéuticos activos comprendidos en ella en el tracto digestivo.

50

[0031] Un solvente se refiere a un solvente acuoso u orgánico que se puede añadir durante la preparación de una formulación de dosificación en comprimidos.

55

[0032] La expresión "granulado" se entiende generalmente como una referencia a agregados de partículas, a veces denominados gránulos (*Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18ª ed. 1990, página 1641).

[0033] El término "aglomeración" se refiere a procesos donde los compuestos en forma de partículas o polvo ("partículas primarias") se procesan para producir un producto compuesto de partículas más grandes, llamadas aglomerados o gránulos. La aglomeración implica normalmente el uso de un líquido capaz de unir partículas primarias. La aglomeración por fusión es un proceso que emplea un aglutinante que normalmente es sólido a temperatura ambiente y donde la aglomeración se realiza a una temperatura mayor, por encima del punto de fusión del aglutinante.

60

65

[0034] La granulación es el proceso de formación de granos o gránulos a partir de una mezcla de compuestos, preferiblemente donde dichos granos o gránulos son homogéneos. Un proceso de granulación puede clasificarse como un proceso de granulación en húmedo o en seco, dependiendo de si se añaden o no solventes durante el proceso. En una forma de realización particularmente preferida de la invención, el "proceso de granulación" es un proceso de granulación en seco que comprende un paso de mezcla de granulación, un paso de extrusión por fusión en caliente y un paso de molienda. Los términos granulación y proceso de granulación se usan indistintamente en el contexto de esta solicitud.

[0035] Un excipiente de granulación es un excipiente que se ha añadido durante el proceso de granulación de la preparación de una formulación de dosificación en comprimidos.

[0036] La compresión es el proceso de preparación de un núcleo de comprimido con un tamaño físico esencialmente igual al de la formulación de dosificación en comprimidos, mediante la compresión física de una mezcla de compresión. Dicho núcleo de comprimido puede ser la formulación de dosificación en comprimidos, o dicho núcleo de comprimido puede someterse a varios procesos de recubrimiento antes de que se forme una formulación de dosificación en comprimidos. Durante dichos procesos de recubrimiento, el tamaño físico del núcleo de comprimido (parcialmente recubierto) es esencialmente el mismo que el tamaño físico de la formulación de dosificación en comprimidos. Los ejemplos de dichos procesos de recubrimiento incluyen recubrimiento de azúcar y coloración.

[0037] Un excipiente de compresión es un excipiente que se añade después del proceso de granulación de la invención y durante el paso de mezcla por compresión y antes del paso de compresión del proceso para preparar una formulación de dosificación en comprimidos.

[0038] Siempre que se utiliza el término excipiente en esta solicitud, se hace referencia tanto a excipientes de granulación como a excipientes de compresión, a menos que se indique explícitamente lo contrario. Siempre que se utilice granulación o compresión como modificador de sustantivo antes 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 debería interpretarse como un excipiente de granulación que es un aglutinante.

[0039] La estabilidad de una formulación de dosificación en comprimidos se refiere al cambio de la concentración de los ingredientes farmacéuticos activos comprendidos en la misma a lo largo del tiempo. En un caso preferido, la estabilidad de una formulación de dosificación en comprimidos se refiere a la estabilidad de una formulación de dosificación en comprimidos en condiciones húmedas y cálidas.

[0040] La degradación de los ingredientes farmacéuticos activos (en una formulación de dosificación en comprimidos) se refiere a la disminución de la concentración de los ingredientes farmacéuticos activos comprendidos en la formulación de dosificación en comprimidos a lo largo del tiempo.

[0041] La desintegración de una formulación de dosificación en comprimidos se refiere a la ruptura de dicha formulación de dosificación en comprimidos en partes separadas cuando dicha formulación de dosificación en comprimidos 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 formulación de dosificación en comprimidos se puede determinar usando la prueba de desintegración estándar (*standard disintegration test*) 2.9.1 de la Farmacopea Europea (900 ml HCl 0,1 N) o USP <701>.

[0042] La disolución de un ingrediente farmacéutico activo comprendido en una formulación de dosificación en comprimidos se refiere a la disolución de dicho ingrediente farmacéutico activo en un fluido, cuando dicha formulación de dosificación en comprimidos se pone en contacto con dicho fluido. Preferiblemente, dicho fluido es una solución acuosa tamponada. Por ejemplo, la disolución de oleil fosfocolina comprendida en una formulación de dosificación en comprimidos según la invención puede referirse a la disolución de oleil fosfocolina en los fluidos del tracto gastrointestinal después de la ingesta de dicha formulación de dosificación en comprimidos. La disolución de un ingrediente farmacéutico activo comprendido en una formulación de dosificación en comprimidos se puede determinar usando la prueba de disolución estándar 2.9.3 de la Farmacopea Europea y se expresa normalmente como la disminución del porcentaje en peso del ingrediente farmacéutico activo en dicha formulación de dosificación en comprimidos a lo largo del tiempo. El perfil de liberación por disolución se determina midiendo la disolución a lo largo del tiempo usando la prueba de disolución estándar 2.9.3 de la Farmacopea Europea.

[0043] Un ingrediente farmacéutico activo comprendido en una formulación de dosificación en comprimidos tiene un perfil de liberación por disolución estable si el perfil de liberación por disolución de dicho ingrediente farmacéutico activo no cambia significativamente durante el almacenamiento en condiciones cálidas y húmedas. Preferiblemente, el perfil de liberación por disolución de la oleil fosfocolina comprendido en una formulación de dosificación en comprimidos según la invención se considera estable si al menos el 60, 65, 70, 75 o 80 por ciento en peso de la oleil fosfocolina se ha disuelto después de 60 minutos, preferiblemente al menos el 70 por ciento en peso de la oleil fosfocolina, más preferiblemente al menos el 75 por ciento en peso de la oleil fosfocolina

fosfocolina, de la manera más preferible, al menos el 80 por ciento en peso de la oleil fosfocolina, según lo determinado por la prueba de disolución estándar 2.9.3 de la Farmacopea Europea, para todas las formulaciones de dosificación en comprimidos almacenadas hasta 24 meses en condiciones cálidas y húmedas. Preferiblemente, dichas condiciones de humedad y calientes son 25 °C y HR del 60 %, 30 °C y HR del 65 % o 30° C y HR del 75 %, más preferiblemente 30 °C y HR del 75 %.

[0044] Una formulación de dosificación en comprimidos particularmente estable (en condiciones cálidas y húmedas) en el contexto de esta invención es una formulación de dosificación en comprimidos, donde, si se almacena en condiciones cálidas y húmedas, preferiblemente durante al menos 24 meses a una temperatura de 30 °C y una humedad relativa del 75 %,

- la concentración de cada ingrediente farmacéutico activo en dicha formulación de dosificación en comprimidos 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
- cada ingrediente farmacéutico activo en dicha formulación de dosificación en comprimidos tiene un perfil de liberación por disolución estable.

[0045] El almacenamiento en condiciones cálidas y húmedas, en el contexto de esta solicitud, es el almacenamiento de una formulación de dosificación en comprimidos durante, en orden de preferencia creciente, 1, 2, 3, 6, 12, 18, 24 o 36 meses en un rango de temperatura de 20 °C a 60 °C y un rango de humedad relativa del 20 % al 100 %. Los rangos 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 rangos 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 cálidas y húmedas preferidas en este contexto son a 25 °C y HR del 60 % o a 30 °C y HR del 65 % o a 30 °C y HR del 75 % o a 40 °C y HR del 75 % durante 12 o 24 meses; aún más preferiblemente a 25 °C y HR del 60 % o a 30 °C y HR del 65 % o a 30 °C y HR del 75 % o a 40 °C y HR del 75 % durante 24 meses; aún más preferiblemente a 30 °C y HR del 75 % o a 40 °C y HR del 75 % durante 24 meses; aún más preferiblemente a 30 °C y HR del 75 % durante 24 meses.

[0046] 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 formulación de dosificación en comprimidos según la invención es la suma del peso del aglutinante de granulación y el peso del aglutinante de compresión, dividido entre el peso de la mezcla de compresión.

Procesos para preparar granulado que contiene OIPC

[0047] En un primer aspecto, la invención proporciona un proceso para preparar un granulado que contiene oleil fosfocolina (OIPC), donde dicho proceso comprende un paso de mezcla, un paso de aglomeración por fusión y un paso de molienda,

- donde el paso de mezcla comprende preparar una mezcla de oleil fosfocolina y uno o más excipientes de granulación, preferiblemente al menos un relleno, un separador y/o un antioxidante;
- donde el paso de aglomeración por fusión comprende preparar un granulado calentando dicha mezcla y sometiendo dicha mezcla calentada a fuerza de cizallamiento mecánico;
- donde el paso de molienda comprende preparar un granulado molido enfriando dicho granulado y moliendo dicho granulado enfriado;
- donde no se añade ningún solvente durante el proceso de granulación.

[0048] En una forma de realización preferida, el paso de aglomeración por fusión comprende extrusión por fusión en caliente, granulación por fusión (de alto cizallamiento) o granulación por fusión en caliente en lecho fluidizado. Según la invención, se prefiere particularmente la extrusión por fusión en caliente.

[0049] Por lo tanto, en una forma de realización preferida, se proporciona un proceso para fabricar un granulado que contiene OIPC, donde dicho proceso comprende un paso de mezcla de granulación, un paso de extrusión por fusión en caliente y un paso de molienda,

- donde el paso de mezcla de granulación comprende preparar una mezcla de granulación de oleil fosfocolina y los excipientes de granulación, donde dichos excipientes de granulación comprenden al menos un separador, un antioxidante, un desintegrante y, opcionalmente, un aglutinante y/o un lubricante;
- donde el paso de extrusión por fusión en caliente comprende preparar un extruido calentando dicha mezcla de granulación y extruyendo dicha mezcla de granulación calentada;
- donde el paso de molienda comprende preparar un extruido molido enfriando dicho extruido y granulando dicho extruido enfriado;
- donde no se añade ningún solvente durante el proceso de granulación.

[0050] Todos los pasos de un proceso de granulación según la invención o un proceso para preparar una formulación de dosificación en comprimidos según la invención pueden ejecutarse usando equipos y metodología estándar. Por ejemplo, durante el paso de extrusión por fusión en caliente se puede utilizar una extrusora de

5

[0051] En formas de realización preferidas de la invención, los excipientes de granulación comprenden uno, dos o todos de un separador, un antioxidante y un relleno. En formas de realización más preferidas de la invención, los excipientes de granulación comprenden un separador, un antioxidante, un relleno y, opcionalmente, uno o

10

[0052] En otras formas de realización preferidas de la invención, los excipientes de granulación comprenden uno o más excipientes seleccionados del grupo que consiste en separadores, antioxidantes, desintegrantes, rellenos, aglutinantes y lubricantes. En una forma de realización particularmente preferida de la invención, los excipientes de granulación comprenden un separador, un antioxidante, un desintegrante y, opcionalmente, un relleno, un aglutinante y/o un lubricante. En una forma de realización más preferida de la invención, los excipientes de granulación comprenden un separador, un antioxidante, un desintegrante y, opcionalmente, un aglutinante y/o un lubricante.

15

[0053] El separador que se va a usar 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-oxazolinas) (POX) y ácido poliacrílico (PAA) e hidroxipropilmetilcelulosa. En una forma de realización particularmente preferida de la invención, el separador 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-oxazolinas) (POX) y ácido poliacrílico (PAA). Más preferiblemente, el separador de granulación en un proceso para aglomeración es polietilenglicol 4000 o polietilenglicol 6000, más preferiblemente polietilenglicol 6000. En determinadas formas de realización de la invención, se pueden utilizar como separador productos que comprenden ésteres de PEG en combinación con otros componentes, 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.

20

25

30

[0054] El antioxidante que se va a usar como excipiente de granulación se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en acetato de alfa-tocoferol, vitamina E, vitamina E TPGS, malonato de dietilhexil siringilideno, malonato de diisopropil vanilideno, tetrahidrocurcumenoides, tocoferol, carotenoides, antocianidinas, éter monometílico de hidroquinona, ácido ascórbico, hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), terc-butilhidroquinona (TBHQ), galato de propilo y etoxiquina (EMQ) y mezclas de ellos. Más preferiblemente, el antioxidante de granulación es acetato de alfa-tocoferol.

35

[0055] El desintegrante que se va a usar como excipiente de granulación se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en almidón, celulosa microcristalina, ácido algínico, metilcelulosa, glicolato sódico de almidón, croscarmelosa sódica, crospovidona, silicato de calcio y mezclas de ellos.

40

[0056] El relleno (o diluyente) que se va a usar como excipiente de granulación se selecciona 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 comprimible, esferas de azúcar, talco, xilitol, dióxido de silicio, como dióxido de sílica coloidal (sílice coloidal), gel de sílice, sílice mesoporosa o sílice nanoporosa; y mezclas de ellos.

45

50

[0057] El aglutinante que se va a usar como excipiente de granulación se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en mucílago de acacia, ácido algínico, 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 ellos. Preferiblemente, el dióxido de silicio es dióxido de sílica coloidal (sílice coloidal), gel de sílice, sílice mesoporosa, sílice nanoporosa.

55

60

[0058] El lubricante que se va a usar 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, lauril sulfato de magnesio, estearato de magnesio, lauril sulfato de sodio, estearil fumarato de sodio, almidón, ácido esteárico, talco, estearato de zinc y mezclas de ellos. En una forma de realización específica, se proporciona un proceso de aglomeración según la invención donde el lubricante de granulación se selecciona de dicho grupo. En una forma de realización específica, se proporciona un proceso de granulación

65

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 formulación de dosificación en comprimidos según la invención donde el lubricante de granulación y el lubricante de compresión se seleccionan independientemente de dicho grupo.

5

[0059] En formas de realización preferidas de la invención, el paso de mezcla comprende combinar OIPC y el uno o más excipientes de granulación en cualquier orden. En determinadas formas de realización, se pueden realizar premezclas de varias combinaciones de los respectivos componentes, donde estas premezclas luego se combinan y mezclan. En formas de realización preferidas de la invención, el paso de mezcla comprende la mezcla íntima de la OIPC y los excipientes de granulación para producir una mezcla homogénea, utilizando técnicas, tales como mezcla con rodillos, mezcla con tambor, mezcla por cizallamiento, mezcla en seco, picado, molienda, etc.

10

[0060] Como ya se mencionó anteriormente en este documento, el proceso de producción del granulado que contiene OIPC comprende un paso de aglomeración por fusión que 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 superior a la temperatura de fusión de la OIPC, de modo que la OIPC está presente (principalmente) en un estado líquido durante el proceso. Se pueden emplear diferentes técnicas de aglomeración (en húmedo) para lograr esto, como granulación por extrusión, granulación de alto cizallamiento, granulación de bajo cizallamiento o técnicas de granulación en lecho fluidificado. En una forma de realización particularmente preferida de la invención, el paso de aglomeración por fusión comprende una extrusión por fusión en caliente. En formas de realización preferidas de la invención, la temperatura del paso de aglomeración por fusión es superior a la temperatura de fusión de la OIPC y el aglutinante. En formas de realización preferidas de la invención, el paso de aglomeración por fusión, 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 inferior a 120 °C, por ejemplo, a una temperatura inferior a 100 °C, preferiblemente inferior a 90 °C.

15

20

25

30

[0061] En formas de realización preferidas de la invención, el paso de molienda comprende enfriar dicho granulado, normalmente por debajo de la temperatura de fusión de la OIPC, preferiblemente a temperatura ambiente. En formas de realización preferidas de la invención, el paso de molienda comprende moler dicho granulado enfriado cortando el granulado en piezas usando técnicas y equipos utilizados convencionalmente en el campo.

35

Procesos para preparar formulaciones de dosificación en comprimidos

[0062] En una forma de realización preferida, se proporciona un proceso para preparar una formulación de dosificación en comprimidos que comprende un proceso de granulación según la invención, un paso de mezcla por compresión, un paso de compresión y, opcionalmente, un paso de recubrimiento,

40

- donde el paso de mezcla por compresión comprende preparar una mezcla de compresión mezclando un granulado que contiene OIPC preparado mediante el proceso según la invención con excipientes de compresión,
- donde dichos excipientes de compresión comprenden al menos un relleno y un lubricante y, opcionalmente, un aglutinante y/o un desintegrante.

45

[0063] Este proceso se denomina en lo sucesivo proceso para preparar una formulación de dosificación en comprimidos según o de la invención. Una formulación de dosificación en comprimidos preparada mediante un proceso de granulación según la invención, o mediante un proceso que comprende dicho proceso, como se describe en esta forma de realización, se denomina en lo sucesivo formulación de dosificación en comprimidos según o de la invención.

50

[0064] Una formulación de dosificación en comprimidos según la invención también puede denominarse formulación de dosificación en comprimidos de oleil fosfocolina (según la invención) en el contexto de esta solicitud. Por la presente se entiende que una formulación de dosificación en comprimidos según la invención o una formulación de dosificación en comprimidos de oleil fosfocolina puede comprender otros ingredientes farmacéuticos activos de la oleil fosfocolina.

55

[0065] En una forma de realización, la invención proporciona un paso de recubrimiento, donde se aplica un recubrimiento de comprimido a la formulación de dosificación en comprimidos que comprende los siguientes pasos consecutivos:

60

- sellar con un recubrimiento de sellado, donde el recubrimiento de sellado se selecciona del grupo que consiste en goma laca, óxido de zinc, ftalato de acetato de celulosa, ftalato de acetato de polivinilo, hidroxilpropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa o mezclas de ellos;

65

- opcionalmente, recubrir con un recubrimiento inferior que comprende un recubrimiento de azúcar y un polvo hasta lograr la forma y consistencia deseadas, donde el recubrimiento de azúcar es una solución o un jarabe a base de sacarosa y el polvo es talco, una mezcla de talco y calcio, carbonato de calcio o una mezcla de ellos;
- 5 - opcionalmente, alisar la formulación del comprimido para eliminar características o áreas irregulares de la formulación del comprimido hasta la dimensión requerida;
- opcionalmente, colorear con un recubrimiento de color, donde el recubrimiento de color es un tinte o un pigmento; y
- 10 - opcionalmente, pulir la formulación del comprimido con una cera, donde la cera es cera de montanglicol, cera de abejas o cera de carnauba

[0066] Los rellenos (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, 15 fructosa, lactitol, lactosa monohidrato (lactosa), carbonato de magnesio, maltitol, maltodextrina, maltosa, manitol, cloruro de sodio, sorbitol, almidón, almidón pregelatinizado, sacarosa, azúcar comprimible, esferas de azúcar, talco, xilitol, dióxido de silicio y mezclas de ellos. Preferiblemente, el dióxido de silicio es dióxido de silice coloidal (sílice coloidal), gel de sílice, sílice mesoporosa o sílice nanoporosa, más preferiblemente sílice mesoporosa. Más preferiblemente, el relleno de compresión en el proceso para preparar una formulación de 20 dosificación en comprimidos según la invención es lactosa monohidrato.

[0067] Los aglutinantes como excipientes de compresión se seleccionan preferiblemente del grupo que consiste en mucílago de acacia, ácido alginico, carbómero, carboximetilcelulosa cálcica, carboximetilcelulosa sódica, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, etilcelulosa, gelatina, glucosa líquida, 25 goma guar, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, hidroxipropilmetilcelulosa (hipromelosa), silicato de magnesio y aluminio, maltodextrina, metilcelulosa, polidextrosa, óxido de polietileno, povidona, copovidona, alginato de sodio, pasta de almidón, almidón pregelatinizado, sacarosa (jarabe), dióxido de silicio, como dióxido de silice coloidal, gel de sílice, sílice mesoporosa, sílice nanoporosa, más preferiblemente sílice mesoporosa, y mezclas de ellos. En una forma de 30 realización específica, se proporciona un proceso de 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 formulación de dosificación en comprimidos según la invención donde el aglutinante de granulación y el aglutinante de compresión se seleccionan independientemente de dicho grupo.

[0068] Más preferiblemente, el aglutinante de compresión en el proceso para preparar una formulación de dosificación en comprimidos según la invención es celulosa microcristalina.

[0069] 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 40 hidrogenado, lauril sulfato de magnesio, estearato de magnesio, lauril sulfato de sodio, estearil fumarato de sodio, almidón, ácido esteárico, talco, estearato de zinc y mezclas de ellos.

[0070] Más preferiblemente, el lubricante de compresión en el proceso para preparar una formulación de dosificación en comprimidos según la invención es estearato de magnesio.

[0071] Los desintegrantes como excipientes de compresión se seleccionan preferiblemente del grupo que consiste en almidón, celulosa microcristalina, ácido alginico, metilcelulosa, glicolato sódico de almidón, 45 croscarmelosa sódica, crospovidona, silicato de calcio y mezclas de ellos.

[0072] Más preferiblemente, el desintegrante de compresión en el proceso para preparar una formulación de dosificación en comprimidos según la invención es croscarmelosa sódica.

[0073] Los antioxidantes como excipientes de compresión se seleccionan preferiblemente del grupo que consiste en acetato de alfa-tocoferol, vitamina E, vitamina E TPGS, malonato de dietilhexil siringilideno, malonato de 55 diisopropil vainilideno, tetrahidrocurcumenoides, tocoferol, carotenoides, antocianidinas, éter monometílico de hidroquinona, ácido ascórbico, hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), terc-butilhidroquinona (TBHQ), galato de propilo y etoxiquina (EMQ) y mezclas de ellos.

[0074] En una forma de realización preferida, se proporciona un proceso para preparar una formulación de dosificación en comprimidos según la invención donde el relleno de compresión es lactosa monohidrato, donde el 60 aglutinante de granulación y el aglutinante de compresión son celulosa microcristalina; donde el separador 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 desintegrante de granulación y el desintegrante de compresión son croscarmelosa sódica.

65

Formas de realización preferidas específicas

[0075] En una forma de realización preferida, se proporciona un proceso de granulación según la invención:

- 5 - donde la concentración de oleil fosfocolina en el granulado que contiene OIPC está comprendida entre el 10 y el 50 por ciento en peso, preferiblemente entre el 25 y el 35 por ciento en peso;
- 10 - donde, si se añade un aglutinante como excipiente de granulación, la concentración del aglutinante en el granulado extruido que contiene OIPC está comprendida 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 consistente en mucílago de acacia, ácido algínico, 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, povidona, óxido de polietileno, povidona, copovidona, alginato de sodio, pasta de almidón, almidón pregelatinizado, sacarosa (jarabe) y mezclas de ellos, de la manera más preferible, donde dicho aglutinante es celulosa microcristalina;
- 15 - donde la concentración del separador en el granulado que contiene OIPC está comprendida entre el 10 y el 50 por ciento en peso, preferiblemente entre el 25 y el 35 por ciento en peso, preferiblemente donde dicho separador se selecciona del grupo que consiste en polietilenglicol 4000, polietilenglicol 6000, polivinilpirrolidona, poli-(2-oxazolinona)s y ácido poliacrílico y mezclas de ellos, de la manera más preferible, donde dicho separador es polietilenglicol 6000;
- 20 - donde la concentración del desintegrante en el granulado que contiene OIPC está comprendida entre el 1 y el 20 por ciento en peso, preferiblemente entre el 1 y el 10 por ciento en peso, preferiblemente donde dicho desintegrante se selecciona del grupo que consiste en almidón, celulosa microcristalina, ácido algínico, metilcelulosa, glicolato sódico de almidón, croscarmelosa sódica, crospovidona, silicato de calcio y mezclas de ellos, de la manera más preferible, donde dicho desintegrante es croscarmelosa sódica;
- 25 - donde, si se añade un lubricante como excipiente de granulación, la concentración del lubricante en el granulado que contiene OIPC está comprendida 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, lauril sulfato de magnesio, estearato de magnesio, lauril sulfato de sodio, estearil fumarato de sodio, almidón, ácido esteárico, talco, estearato de zinc y mezclas de ellos, de la manera más preferible, donde dicho lubricante se selecciona del grupo que consiste en estearato de magnesio y mezclas de él;
- 30 - donde la concentración del antioxidante en el granulado que contiene OIPC está comprendida 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, hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), terc-butilhidroquinona (TBHQ), galato de propilo y etoxiquina y mezclas de ellos, de la manera más preferible, donde dicho antioxidante es acetato de alfa-tocoferol;
- 35 - donde las concentraciones en esta forma de realización son relativas al granulado que contiene OIPC.

[0076] En una forma de realización preferida, se proporciona un proceso para preparar una formulación de dosificación en comprimidos según la invención: donde entre el 30 y el 60 por ciento en peso del granulado que contiene OIPC se añade durante el paso de mezcla por compresión;

- 45 - donde la concentración del relleno en la mezcla de compresión está comprendida entre el 10 y el 40 por ciento en peso, preferiblemente entre el 25 y el 35 por ciento en peso, preferiblemente donde dicho 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 comprimible, esferas de azúcar, talco, xilitol y mezclas de ellos, de la manera más preferible, donde dicho relleno es lactosa monohidrato;
- 50 - donde la concentración del lubricante en la mezcla de compresión está comprendida 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, lauril sulfato de magnesio, estearato de magnesio, lauril sulfato de sodio, estearil fumarato de sodio, almidón, ácido esteárico, talco, estearato de zinc y mezclas de ellos, de la manera más preferible, donde dicho lubricante se selecciona del grupo que consiste en estearato de magnesio, y mezclas de él;
- 55 - donde las concentraciones en esta forma de realización son relativas a la mezcla de compresión.
- 60 - donde las concentraciones en esta forma de realización son relativas a la mezcla de compresión.

[0077] En una forma de realización de la invención, se proporciona un proceso para preparar una formulación de dosificación en comprimidos, tal y como se define en el presente documento:

- 65 - donde la concentración de oleil fosfocolina en la formulación de dosificación en comprimidos está comprendida 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 relleno en la formulación de dosificación en comprimidos está comprendida entre el 20 y el 70 por ciento en peso, preferiblemente entre el 30 y el 60 por ciento en peso, preferiblemente donde dicho 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 comprimible, esferas de azúcar, talco, xilitol, dióxido de silicio, como dióxido de silicona coloidal, gel de sílice, sílice mesoporosa o sílice nanoporosa, y mezclas de ellos, de la manera más preferible, donde dicho relleno es lactosa y dióxido de silicona coloidal;
 - donde la concentración del aglutinante en la formulación de dosificación en comprimidos está comprendida 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 de sodio, pasta de almidón, almidón pregelatinizado, sacarosa (jarabe) y mezclas de ellos, de la manera más preferible, donde dicho aglutinante es celulosa microcristalina e hidroxipropilmetilcelulosa;
 - donde la concentración del desintegrante en la formulación de dosificación en comprimidos está comprendida entre el 1 y el 5 por ciento en peso, preferiblemente entre el 2 y el 4 por ciento en peso, preferiblemente donde dicho desintegrante se selecciona del grupo que consiste en almidón, celulosa microcristalina, ácido alginico, metilcelulosa, glicolato de almidón de sodio, croscarmelosa sódica, crospovidona, silicato de calcio y mezclas de ellos, de la manera más preferible, donde dicho desintegrante es croscarmelosa sódica;
 - donde la concentración del lubricante en la formulación de dosificación en comprimidos está comprendida 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, lauril sulfato de magnesio, estearato de magnesio, lauril sulfato de sodio, estearil fumarato de sodio, almidón, ácido esteárico, talco, estearato de zinc y mezclas de ellos, de la manera más preferible, donde dicho lubricante es estearato de magnesio;
 - donde la concentración del antioxidante en la formulación de dosificación en comprimidos está comprendida 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, hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), terc-butilhidroquinona (TBHQ), galato de propilo y etoxiquina y mezclas de ellos, de la manera más preferible, donde dicho antioxidante es vitamina E;
 - donde las concentraciones en esta forma de realización son relativas a la formulación de dosificación en comprimidos.
- [0078] En una forma de realización preferida, se proporciona un proceso para preparar una formulación de dosificación en comprimidos según la invención, donde la formulación de dosificación en comprimidos comprende oleil fosfocolina, lactosa, sílice coloidal, celulosa microcristalina, hidroxipropilmetilcelulosa, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio y vitamina E:
- donde la concentración de oleil fosfocolina en la formulación de dosificación en comprimidos está comprendida 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 formulación de dosificación en comprimidos está comprendida entre el 5 y el 25 %, preferiblemente entre el 10 y el 20 %;
 - donde la concentración de la sílice coloidal en la formulación de dosificación en comprimidos está comprendida entre el 15 y el 45 %, preferiblemente entre el 20 y el 40 %;
 - donde la concentración de la celulosa microcristalina en la formulación de dosificación en comprimidos está comprendida 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 formulación de dosificación en comprimidos está comprendida 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 formulación de dosificación en comprimidos está comprendida 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 formulación de dosificación en comprimidos está comprendida 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 formulación de dosificación en comprimidos está comprendida 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 relativas a la formulación de dosificación en comprimidos.

65 **Formulaciones de dosificación en comprimidos**

[0079] La presente invención proporciona una formulación de dosificación en comprimidos preparada mediante un proceso de granulación según la invención, o mediante un proceso que comprende dicho proceso, como un proceso para preparar una formulación de dosificación en comprimidos según la invención. Como se ha explicado anteriormente, dicha formulación de dosificación en comprimidos se denomina formulación de dosificación en comprimidos según la invención, y puede comprender otros ingredientes farmacéuticos activos además de la oleil fosfocolina.

[0080] En una forma de realización preferida, se proporciona una formulación de dosificación en comprimidos según la invención:

- donde la concentración de oleil fosfocolina en la formulación de dosificación en comprimidos está comprendida entre el 5 y el 20 por ciento en peso, preferiblemente entre el 5 y el 15 por ciento en peso;
- donde la concentración del relleno en la formulación de dosificación en comprimidos está comprendida entre el 10 y el 30 por ciento en peso, preferiblemente entre el 15 y el 25 por ciento en peso, preferiblemente donde dicho 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 comprimible, esferas de azúcar, talco, xilitol y mezclas de ellos, de la manera más preferible, donde dicho relleno es lactosa monohidrato;
- donde, si se añade un aglutinante durante el proceso para preparar dicha formulación de dosificación en comprimidos la concentración del aglutinante en la formulación de dosificación en comprimidos está comprendida 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 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, 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 ellos, de la manera más preferible, donde dicho aglutinante es celulosa microcristalina;
- donde la concentración del separador en la formulación de dosificación en comprimidos está comprendida entre el 10 y el 30 por ciento en peso, preferiblemente entre el 15 y el 25 por ciento en peso, preferiblemente donde dicho separador se selecciona del grupo que consiste en polietilenglicol 4000, polietilenglicol 6000, polivinilpirrolidona, poli-(2-oxazolinas) y ácido poliacrílico y mezclas de ellos, de la manera más preferible, donde dicho separador es polietilenglicol 6000;
- donde la concentración del desintegrante en la formulación de dosificación en comprimidos está comprendida entre el 1 y el 10 por ciento en peso, preferiblemente entre el 1 y el 5 por ciento en peso, preferiblemente donde dicho desintegrante se selecciona del grupo que consiste en almidón, celulosa microcristalina, ácido alginico, metilcelulosa, glicolato de almidón de sodio, croscarmelosa sódica, crospovidona, silicato de calcio y mezclas de ellos, de la manera más preferible, donde dicho desintegrante es croscarmelosa sódica;
- donde la concentración del lubricante en la formulación de dosificación en comprimidos está comprendida 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, lauril sulfato de magnesio, estearato de magnesio, lauril sulfato de sodio, estearil fumarato de sodio, almidón, ácido esteárico, talco, estearato de zinc y mezclas de ellos, de la manera más preferible, donde dicho lubricante se selecciona del grupo que consiste en estearato de magnesio, y mezclas de ellos;
- donde la concentración del antioxidante en la formulación de dosificación en comprimidos está comprendida 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, hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), terc-butilhidroquinona (TBHQ), galato de propilo y etoxiquina y mezclas de ellos, de la manera más preferible, donde dicho antioxidante es acetato de alfa-tocoferol;
- donde las concentraciones en esta forma de realización son relativas a la formulación de dosificación en comprimidos.

[0081] En una forma de realización preferida, se proporciona una formulación de dosificación en comprimidos según la invención:

- donde la concentración de oleil fosfocolina en la formulación de dosificación en comprimidos está comprendida 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 relleno en la formulación de dosificación en comprimidos está comprendida entre el 20 y el 70 por ciento en peso, preferiblemente entre el 30 y el 60 por ciento en peso, preferiblemente donde dicho 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 comprimible, esferas de azúcar, talco, xilitol, dióxido de silicio, como dióxido de silicona coloidal, gel de sílice, sílice mesoporosa o sílice nanoporosa, y mezclas de ellos, de la manera más preferible, donde dicho relleno es lactosa y dióxido de silicona coloidal;

- donde la concentración del aglutinante en la formulación de dosificación en comprimidos está comprendida 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 de sodio, pasta de almidón, almidón pregelatinizado, sacarosa (jarabe) y mezclas de ellos, de la manera más preferible, donde dicho aglutinante es celulosa microcristalina e hidroxipropilmetilcelulosa;
- donde la concentración del desintegrante en la formulación de dosificación en comprimidos está comprendida entre el 1 y el 5 por ciento en peso, preferiblemente entre el 2 y el 4 por ciento en peso, preferiblemente donde dicho desintegrante se selecciona del grupo que consiste en almidón, celulosa microcristalina, ácido alginico, metilcelulosa, glicolato de almidón de sodio, croscarmelosa sódica, crospovidona, silicato de calcio y mezclas de ellos, de la manera más preferible, donde dicho desintegrante es croscarmelosa sódica;
- donde la concentración del lubricante en la formulación de dosificación en comprimidos está comprendida 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, lauril sulfato de magnesio, estearato de magnesio, lauril sulfato de sodio, estearil fumarato de sodio, almidón, ácido esteárico, talco, estearato de zinc y mezclas de ellos, de la manera más preferible, donde dicho lubricante es estearato de magnesio;
- donde la concentración del antioxidante en la formulación de dosificación en comprimidos está comprendida 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, hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), terc-butilhidroquinona (TBHQ), galato de propilo y etoxiquina y mezclas de ellos, de la manera más preferible, donde dicho antioxidante es vitamina E;
- donde las concentraciones en esta forma de realización son relativas a la formulación de dosificación en comprimidos.

[0082] En una forma de realización, se proporciona una formulación de dosificación en comprimidos según la invención, donde la formulación de dosificación en comprimidos comprende oleil fosfocolina, lactosa, sílice coloidal, celulosa microcristalina, hidroxipropilmetilcelulosa, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio y vitamina E:

- donde la concentración de oleil fosfocolina en la formulación de dosificación en comprimidos está comprendida 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 formulación de dosificación en comprimidos está comprendida entre el 5 y el 25 %, preferiblemente entre el 10 y el 20 %;
- donde la concentración de la sílice coloidal en la formulación de dosificación en comprimidos está comprendida entre el 15 y el 45 %, preferiblemente entre el 20 y el 40 %;
- donde la concentración de la celulosa microcristalina en la formulación de dosificación en comprimidos está comprendida 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 formulación de dosificación en comprimidos está comprendida 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 formulación de dosificación en comprimidos está comprendida 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 formulación de dosificación en comprimidos está comprendida 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 formulación de dosificación en comprimidos está comprendida 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 relativas a la formulación de dosificación en comprimidos.

[0083] En una forma de realización, la invención proporciona la formulación de dosificación en comprimidos, tal y 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 recubrimiento inferior y un recubrimiento de color;

- donde el recubrimiento de sellado se selecciona del grupo que consiste en goma laca, óxido de zinc, ftalato de acetato de celulosa, ftalato de acetato de polivinilo, hidroxilpropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y mezclas de ellos y donde la concentración del recubrimiento de sellado está comprendida entre el 1 y el 3 por ciento en peso;
- 5 - donde el recubrimiento inferior comprende un recubrimiento de azúcar y un polvo, donde el recubrimiento de azúcar es una solución o un jarabe a base de sacarosa, donde el polvo es talco, mezcla de talco y calcio, carbonato de calcio o mezclas de ellos y donde la concentración del recubrimiento inferior está comprendida entre el 70 y el 80 por ciento en peso;
- 10 - donde el recubrimiento de color es un tinte o un pigmento y donde la concentración del recubrimiento de color está comprendida entre el 20 y el 30 por ciento en peso;
- donde la cera es cera de montanglicol, cera de abejas o cera carnauba y donde la concentración de la cera es inferior al 0,01 por ciento en peso;
- donde las concentraciones en esta forma de realización son relativas al recubrimiento del comprimido.

15 [0084] La preparación y composición de formulaciones de dosificación en comprimidos según la invención se muestra en los ejemplos 1 y 2.

[0085] La presente invención proporciona formulaciones de dosificación en comprimidos de oleil fosfocolina que son particularmente estables. Específicamente, en una forma de realización de la presente invención, se proporciona una formulación de dosificación en comprimidos según la invención donde, si se almacena en condiciones cálidas y húmedas,

- la concentración de cada ingrediente farmacéutico activo en dicha formulación de dosificación en comprimidos 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
- 25 - cada ingrediente farmacéutico activo en dicha formulación de dosificación en comprimidos tiene un perfil de liberación por disolución estable;
- donde el almacenamiento, en orden de preferencia creciente, es de 1, 2, 3, 6, 12, 18, 24 o 36 meses;
- 30 - donde las condiciones cálidas corresponden a un rango de temperatura de 20 °C a 60 °C, donde los rangos 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 rango de humedad relativa del 20 % al 100 %, donde los rangos de humedad relativa más preferido son, en orden de preferencia creciente, son del 50 % al 100 %, del 60 % al 100 %, del 65 % al 100 %, del 70 % al 100 % y del 75 % al 100 %,
- 35 - preferiblemente donde las condiciones cálidas y húmedas corresponden a 25 °C y HR del 60 % o 30 °C y HR del 65 % o 30 °C y HR del 75 % o 40 °C y HR del 75 % durante 12 o 24 meses; más preferiblemente 25 °C y HR del 60 % o 30 °C y HR del 65 % o 30 °C y HR del 75 % o 40 °C y HR del 75 % durante 24 meses; más preferiblemente 30 °C y HR del 75 % o 40 °C y HR del 75 % durante 24 meses; de la manera más preferible, 30 °C y HR del 75 % durante 24 meses.

40 [0086] La estabilidad de las formulaciones de dosificación en comprimidos según la invención, y el perfil de liberación por disolución estable de oleil fosfocolina comprendida en dichos comprimidos, se demuestra en los ejemplos 3 y 4, respectivamente.

45 [0087] Como se ha mencionado anteriormente, una formulación de dosificación en comprimidos según la invención es más estable en condiciones cálidas y húmedas que una formulación de dosificación en comprimidos preparada mediante un proceso de compresión directa o de granulación húmeda y que no comprende ningún separador ni antioxidante, como se encuentra en el estado de la técnica.

50 **Usos médicos de las formulaciones de dosificación en comprimidos**

[0088] Se proporciona una formulación de dosificación en comprimidos según la invención para su uso como medicamento. En una forma de realización preferida, se proporciona una formulación de dosificación en comprimidos según 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

60 [0089] **Figura 1:** Proceso para preparar el núcleo de comprimido de la formulación de dosificación en comprimidos en el ejemplo 1.

Ejemplos

65 [0090] Los siguientes ejemplos se ofrecen únicamente con fines ilustrativos y no pretenden limitar el alcance de la presente invención de ninguna manera.

Ejemplo 1: Extruido molido

5 [0091] En este ejemplo se proporciona un extruido molido, como se describe en esta solicitud. La composición de este extruido molido se proporciona en la tabla 1.

Tabla 1: Composición del extruido molido

		masa (mg por comprimido)	% en el extruido molido (157,730 mg de extruido molido por comprimido)
IFA	oleil fosfocolina	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: Formulación de dosificación en comprimidos

10 [0092] En este ejemplo se proporciona una formulación de dosificación en comprimidos preparada mediante un proceso para preparar una formulación de dosificación en comprimidos según la invención. En este proceso, el extruido molido, como se describe en el ejemplo 1, fue un intermedio.

15 [0093] La composición de la mezcla de compresión en este ejemplo, preparada como un intermedio durante el proceso para preparar una formulación de dosificación en comprimidos según la invención, se proporciona en la tabla 2.

20 [0094] La composición de la formulación de dosificación en comprimidos en este ejemplo se proporciona en la tabla 3. La composición del recubrimiento del comprimido de la formulación de dosificación en comprimidos en este ejemplo se proporciona en la tabla 4.

25 [0095] El núcleo de comprimido de la formulación de dosificación en comprimidos en este ejemplo se preparó mediante los pasos del proceso, como se describe en la figura 1.

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
Extruido molido		157,730
Mezcla de compresión		315,400

Tabla 3: Composición de la formulación de dosificación en comprimidos

		masa (mg por comprimido)	% en la formulación de dosificación en comprimidos (557,700 mg por comprimido)
IFA	oleil fosfocolina	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	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 de talco y calcio	31,679
Recubrimiento de azúcar	129,870
Recubrimiento de color	56,112
Cera de montanglicol	0,160
Suma	234,600

Ejemplo 3: Estabilidad de una formulación de dosificación en comprimidos

5

[0096] El cambio de la concentración de oleil fosfocolina en la formulación de dosificación en comprimidos descrita en el ejemplo 2 tras el almacenamiento en diferentes condiciones se puede encontrar en la tabla 5.

Tabla 5: Cambio de la concentración de oleil fosfocolina

Condiciones		Concentración de OIPC en la formulación de dosificación en comprimidos (mg/comprimido) después de X meses de almacenamiento					
T	HR	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			

10

Ejemplo 4: Disolución de la oleil fosfocolina

[0097] La disolución de la oleil fosfocolina comprendida en la formulación de dosificación en comprimidos 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 por la prueba de disolución estándar 2.9.3 de la Farmacopea Europea después de 60 minutos. Los resultados se pueden encontrar en la tabla 6.

15

Tabla 6: Disolución de la concentración de oleil fosfocolina

Condiciones		Porcentaje en peso de la oleil fosfocolina después de 60 minutos, en relación con la formulación de dosificación en comprimidos		
T	HR	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

1. Proceso para fabricar un granulado que contiene oleil fosfocolina (OIPC), donde dicho proceso comprende un paso de mezcla, un paso de aglomeración por fusión y un paso de molienda,

5

- donde el paso de mezcla comprende preparar una mezcla de oleil fosfocolina y uno o más excipientes de granulación;
- donde el paso de aglomeración por fusión comprende preparar un granulado calentando dicha mezcla y sometiendo dicha mezcla calentada a fuerza de cizallamiento mecánico;
- donde el paso de molienda comprende preparar un granulado molido enfriando dicho granulado y moliendo dicho granulado enfriado; y
- donde no se añade ningún solvente durante el proceso de granulación.

10

2. Proceso según la reivindicación 1, donde el paso de mezcla comprende preparar una mezcla de oleil fosfocolina, un separador, un antioxidante, un relleno y, opcionalmente, uno o más excipientes de granulación adicionales.

15

3. Proceso según la reivindicación 1 o 2, donde la mezcla comprende:

20

- un separador seleccionado del grupo que consiste en polietilenglicol, ésteres de polietilenglicol, polipropilenglicol, ésteres de polipropilenglicol, polivinilpirrolidona (PVP), poli-(2-oxazolina)s (POX), ácido poliacrílico (PAA), hidroxipropilmetilcelulosa y mezclas de ellos; y/o
- un antioxidante seleccionado del grupo que consiste en acetato de alfa-tocoferol, vitamina E, vitamina E TPGS, malonato de dietilhexil siringilideno, malonato de diisopropil vainilideno, tetrahidrocurcumenoides, tocoferol, carotenoides, antocianidinas, éter monometílico de hidroquinona, ácido ascórbico, hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), terc-butilhidroquinona (TBHQ), galato de propilo y etoxiquina (EMQ) y mezclas de ellos; y/o
- un relleno seleccionado 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 comprimible, esferas de azúcar, talco, xilitol, dióxido de silicio y mezclas de ellos.

25

30

4. Proceso según la reivindicación 1, donde el proceso de aglomeración por fusión comprende un paso de extrusión por fusión en caliente.

35

5. Proceso según la reivindicación 1, que comprende un paso de mezcla de granulación, un paso de extrusión por fusión en caliente y un paso de molienda,

40

- donde el paso de mezcla de granulación comprende preparar una mezcla de granulación de oleil fosfocolina y los excipientes de granulación, donde dichos excipientes de granulación comprenden al menos un separador, un antioxidante, un desintegrante y, opcionalmente, un aglutinante y/o un lubricante;
- donde el paso de extrusión por fusión en caliente comprende preparar un extruido calentando dicha mezcla de granulación extruyendo dicha mezcla de granulación calentada;
- donde el paso de molienda comprende preparar un extruido molido enfriando dicho extruido y granulando dicho extruido enfriado;
- donde no se añade ningún solvente durante el proceso de granulación.

45

6. Proceso de granulación según la reivindicación 5,

50

- donde la concentración de oleil fosfocolina en el extruido molido está comprendida entre el 10 y el 50 por ciento en peso, preferiblemente entre el 25 y el 35 por ciento en peso;
- donde, si se añade un aglutinante como excipiente de granulación, la concentración del aglutinante en el extruido molido está comprendida entre el 10 y el 50 por ciento en peso, preferiblemente entre el 25 y el 35 por ciento en peso;
- donde, si se añade un lubricante como excipiente de granulación, la concentración del lubricante en el extruido molido está comprendida entre el 1 y el 20 por ciento en peso, preferiblemente entre el 1 y el 10 por ciento en peso;
- donde la concentración del antioxidante en el extruido molido está comprendida entre el 0,05 y el 5 por ciento en peso, preferiblemente entre el 0,1 y el 1 por ciento en peso;
- donde la concentración del desintegrante en el extruido molido está comprendida entre el 1 y el 20 por ciento en peso, preferiblemente entre el 1 y el 10 por ciento en peso;
- donde la concentración del separador en el extruido molido está comprendida entre el 10 y el 50 por ciento en peso, preferiblemente entre el 25 y el 35 por ciento en peso;
- donde las concentraciones son relativas al extruido molido.

55

60

65

7. Granulado que contiene oleil fosfocolina (OIPC), que se puede obtener mediante un proceso, tal y como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-6.

8. Proceso para preparar una formulación de dosificación en comprimidos que comprende un proceso para fabricar un granulado que contiene OIPC según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, un paso de mezcla, un paso de compresión y, opcionalmente, un paso de recubrimiento,

- donde el paso de mezcla comprende preparar una mezcla de compresión mezclando el granulado que contiene OIPC con excipientes de compresión,
- donde dichos excipientes de compresión comprenden al menos un relleno y un lubricante y, opcionalmente, un aglutinante y/o un desintegrante, y preferiblemente, además,
- donde entre el 30 y el 60 por ciento en peso del granulado que contiene OIPC se añade durante el paso de mezcla;
- donde la concentración del relleno en la mezcla de compresión está comprendida entre el 10 y el 40 por ciento en peso, preferiblemente entre el 25 y el 35 por ciento en peso;
- donde la concentración del lubricante en la mezcla de compresión está comprendida entre el 10 y el 30 por ciento en peso, preferiblemente entre el 15 y el 25 por ciento en peso;
- donde las concentraciones son relativas a la mezcla de compresión.

9. Proceso para preparar una formulación de dosificación en comprimidos según la reivindicación 8, donde la formulación de dosificación en comprimidos comprende oleil fosfocolina, lactosa, sílice coloidal, celulosa microcristalina, hidroxipropilmetilcelulosa, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio y vitamina E:

- donde la concentración de oleil fosfocolina en la formulación de dosificación en comprimidos está comprendida 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 formulación de dosificación en comprimidos está comprendida entre el 5 y el 25 %, preferiblemente entre el 10 y el 20 %;
- donde la concentración de la sílice coloidal en la formulación de dosificación en comprimidos está comprendida entre el 15 y el 45 %, preferiblemente entre el 20 y el 40 %;
- donde la concentración de la celulosa microcristalina en la formulación de dosificación en comprimidos está comprendida 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 formulación de dosificación en comprimidos está comprendida 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 formulación de dosificación en comprimidos está comprendida 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 formulación de dosificación en comprimidos está comprendida 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 formulación de dosificación en comprimidos está comprendida 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 son relativas a la mezcla de compresión.

10. Formulación de dosificación en comprimidos que se puede obtener mediante el proceso según cualquiera de las reivindicaciones 7-9.

11. Formulación de dosificación en comprimidos según la reivindicación 10,

- donde la concentración de oleil fosfocolina en la formulación de dosificación en comprimidos está comprendida entre el 5 y el 20 por ciento en peso, preferiblemente entre el 5 y el 15 por ciento en peso;
- donde la concentración del relleno en la formulación de dosificación en comprimidos está comprendida entre el 10 y el 30 por ciento en peso, preferiblemente entre el 15 y el 25 por ciento en peso;
- donde la concentración del aglutinante en la formulación de dosificación en comprimidos está comprendida entre el 10 y el 30 por ciento en peso, preferiblemente entre el 15 y el 25 por ciento en peso;
- donde la concentración del desintegrante en la formulación de dosificación en comprimidos está comprendida entre el 1 y el 10 por ciento en peso, preferiblemente entre el 1 y el 5 por ciento en peso;
- donde la concentración del lubricante en la formulación de dosificación en comprimidos está comprendida entre el 5 y el 20 por ciento en peso, preferiblemente entre el 5 y el 15 por ciento en peso;
- donde la concentración del antioxidante en la formulación de dosificación en comprimidos está comprendida entre el 0,05 y el 5 por ciento en peso, preferiblemente entre el 0,1 y el 1 por ciento en peso;
- donde la concentración del separador en la formulación de dosificación en comprimidos está comprendida entre el 5 y el 20 por ciento en peso, preferiblemente entre el 5 y el 15 por ciento en peso;
- donde las concentraciones son relativas a la formulación de dosificación en comprimidos.

12. Formulación de dosificación en comprimidos según la reivindicación 10, donde la formulación de dosificación en comprimidos comprende oleil fosfocolina, lactosa, sílice coloidal, celulosa microcristalina, hidroxipropilmetilcelulosa, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio y vitamina E:

- donde la concentración de oleil fosfocolina en la formulación de dosificación en comprimidos está comprendida 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 formulación de dosificación en comprimidos está comprendida entre el 5 y el 25 %, preferiblemente entre el 10 y el 20 %;
 - donde la concentración de la sílice coloidal en la formulación de dosificación en comprimidos está comprendida entre el 15 y el 45 %, preferiblemente entre el 20 y el 40 %;
 - donde la concentración de la celulosa microcristalina en la formulación de dosificación en comprimidos está comprendida 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 formulación de dosificación en comprimidos está comprendida 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 formulación de dosificación en comprimidos está comprendida 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 formulación de dosificación en comprimidos está comprendida 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 formulación de dosificación en comprimidos está comprendida 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 son relativas a la mezcla de compresión.
13. Formulación de dosificación en comprimidos según cualquiera de las reivindicaciones 10-12, que comprende, además, un recubrimiento de comprimido, donde el recubrimiento de comprimido comprende un recubrimiento de sellado, un recubrimiento inferior y un recubrimiento de color;
- donde el recubrimiento de sellado se selecciona del grupo que consiste en goma laca, óxido de zinc, ftalato de acetato de celulosa, ftalato de acetato de polivinilo, hidroxilpropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y mezclas de ellos y donde la concentración del recubrimiento de sellado está comprendida entre el 1 y el 3 por ciento en peso;
 - donde el recubrimiento inferior comprende un recubrimiento de azúcar y un polvo, donde el recubrimiento de azúcar es una solución o un jarabe a base de sacarosa, donde el polvo es talco, mezcla de talco y calcio, carbonato de calcio o mezclas de ellos y donde la concentración del recubrimiento inferior está comprendida entre el 70 y el 80 por ciento en peso;
 - donde el recubrimiento de color es un tinte o un pigmento y donde la concentración del recubrimiento de color está comprendida entre el 20 y el 30 por ciento en peso;
 - donde la cera es cera de montanglicol, cera de abejas o cera carnauba y donde la concentración de la cera es inferior al 0,01 por ciento en peso;
 - donde las concentraciones en esta forma de realización son relativas al recubrimiento del comprimido.
14. Formulación de dosificación en comprimidos según cualquiera de las reivindicaciones 10-13 donde, si dicha formulación de dosificación en comprimidos se almacena durante al menos 24 meses a una temperatura de 30 °C y en una humedad relativa del 75 %,
- la concentración de cada ingrediente farmacéutico activo en dicha formulación de dosificación en comprimidos 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 formulación de dosificación en comprimidos tiene un perfil de liberación por disolución estable.
15. Formulación de dosificación en comprimidos según cualquiera de las reivindicaciones 10-14 para su uso como medicamento, preferiblemente para su uso en el tratamiento de enfermedades parasitarias, preferiblemente una enfermedad parasitaria seleccionada del grupo que consiste en leishmaniasis, enfermedad de Chagas, malaria y cáncer.

Fig. 1

