

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 533 046**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/685** (2006.01)  
**A61K 45/06** (2006.01)  
**A61P 31/04** (2006.01)  
**A61P 31/10** (2006.01)  
**A61P 33/02** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)  
**A61P 25/28** (2006.01)  
**A61P 27/02** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.03.2008 E 08734781 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.12.2014 EP 2136816**

54 Título: **Oleil-fosfocolina**

30 Prioridad:

**26.03.2007 DE 102007014375**

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

**07.04.2015**

73 Titular/es:

**MAX-PLANCK-GESELLSCHAFT ZUR  
FÖRDERUNG DER WISSENSCHAFTEN E.V.  
(100.0%)  
Hofgartenstrasse 8  
80539 München, DE**

72 Inventor/es:

**EIBL, HANSJÖRG**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

Observaciones :

**Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

**ES 2 533 046 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

Oleil-fosfocolina

El presente invento se refiere a la utilización de la oleil-fosfocolina para la producción de un medicamento que está destinado al tratamiento de una leishmaniosis en el caso de perros.

5 Las enfermedades parasitarias tales como una malaria y una leishmaniosis constituyen un gran problema en los países del tercer mundo, pero lo están constituyendo crecientemente también en los países industriales occidentales. La causa de ello son el turismo creciente, pero también unos peligros, que deben de ser puestos en vinculación con el calentamiento global. En particular, una leishmaniosis - una enfermedad parasitaria que con frecuencia tiene un desenlace mortal - se ha aproximado en este contexto al punto central del interés tanto en la  
10 medicina humana como también en la medicina veterinaria.

Tal como se ha descrito en el documento de patente europea EP 534 445, con la hexadecil-fosfocolina se ha conseguido por primera vez poner a disposición una eficaz terapia por vía oral para el tratamiento de una leishmaniosis.

15 La hexadecil-fosfocolina es una representante de la clase de sustancias de las alquil-fosfocolinas que tienen pronunciadas propiedades antiproliferativas. Las alquil-fosfocolinas con una calidad de sustancia activa son unas sustancias muy sencillas desde el punto de vista químico, es decir unos ésteres de fosfocolina de unos alcoholes de cadena larga que contienen de 14 a 24 átomos de carbono..

20 En principio, las alquil-fosfocolinas con una calidad de sustancia activa contra una leishmaniosis, un cáncer, una ehrlichiosis y una psoriasis se clasifican en dos **conjuntos** según la longitud de la cadena de sus cadenas de alquilo. El primer conjunto contiene unas cadenas de alquilo con 16 a 20 átomos de carbono que, a causa de sus propiedades líticas, se pueden emplear solamente por vía oral o tópica. Los efectos colaterales en el caso de una aplicación por vía subcutánea o intravenosa son una hemolisis, una citólisis, una tromboflebitis etc. Las alquil-fosfocolinas, después de una toma por vía oral se enriquecen en todos líquidos corporales y también en un tejido corporal, pero no en el órgano corazón. Tiene una gran importancia el hecho de que la barrera hematoencefálica es permeable para las alquil-fosfocolinas. El cerebro asimila unas cantidades relativamente grandes de alquil-fosfocolinas, sin que aparezcan unos efectos colaterales visibles. No obstante, cuanto más cortas son las cadenas de alquilo, tanto más pequeña se hace la actividad de los compuestos a causa de la elevada solubilidad en agua,

25 El segundo conjunto comprende unas cadenas de alquilo con 22 a 24 átomos de carbono, que como alquil-fosfocolinas se pueden aplicar solamente por vía parenteral, puesto que la resorción de estas sustancias desde el tracto gastrointestinal es pequeña (< 10 %). También estas moléculas pasan a través de la barrera hematoencefálica y se enriquecen en el cerebro en unas cantidades considerables.

30 Es sorprendente la posición especial de la hexadecil-fosfocolina (C<sub>16</sub>-PC) dentro de la serie homóloga de los compuestos alquílicos C<sub>14</sub>-PC, C<sub>16</sub>-PC y C<sub>18</sub>-PC. Solamente la hexadecil-fosfocolina posee un efecto antitumoral bueno y aprovechable, tal como también se desprende a partir de la solicitud de patente EP 248 047 (en ensayos con animales en ratas). Estas experiencias fueron confirmadas en el caso de enfermedades causadas por protozoos tales como p.ej. una leishmaniosis. De nuevo se ha hecho manifiesta la posición especial de la hexadecil-fosfocolina dentro de la serie homóloga de las alquil-fosfocolinas, tal como se desprende del documento EP 534 445 (ensayos con animales en ratones).

35 Después los favorables resultados que se obtuvieron con la hexadecil-fosfocolina en ensayos con animales también se pudieron conseguir unos buenos éxitos en el caso del tratamiento de una leishmaniosis humana. El tratamiento con hexadecil-fosfocolina (con el nombre comercial Miltefosin® o Impavido®) se efectúa con unas cápsulas (de 1,5 a 2,5 mg de sustancia activa por kg de peso corporal y por día) durante un período de tiempo de 28 días. Unos efectos colaterales muy frecuentes son náuseas, diarrea, ganas de vomitar, aumento de las enzimas hepáticas y elevación de la creatinina. Unos pacientes con un sistema inmunitario debilitado no deben de ser tratados.

40 Los desagradables efectos colaterales que se producen con la hexadecil-fosfocolina se hicieron especialmente manifiestos en el caso del tratamiento de una leishmaniosis canina. Una leishmaniosis canina se ha convertido en un problema creciente por causa de la importación de perros desde países sureños. La actividad de la hexadecil-fosfocolina contra una leishmaniosis canina se iniciaba tan sólo con 3 mg por kg de KGW y por día. No se toleraban unas dosis más altas, y unas dosis más pequeñas apenas eran eficaces. Por consiguiente, un uso práctico de la hexadecil-fosfocolina en la salud de los animales para el tratamiento de una leishmaniosis canina no era efectivo  
45 como consecuencia de unos desagradables efectos colaterales tales como náuseas, ganas de vomitar y una fuerte restricción de la función renal en las condiciones de la terapia. Resultaban problemáticas, además de ello, unas propiedades hemolíticas y citolíticas cuando se apartaba de una aplicación por vía oral y se usaban unas administraciones por vía subcutánea o intravenosa.

Con ayuda de unas formulaciones liposomales se pudieron superar entonces las mencionadas dificultades. Mediante la incorporación de la hexadecil-fosfocolina en unas envolturas liposomales, que se habían obtenido con la adición de colesterol, se pudieron reprimir las propiedades hemolíticas y citolíticas. El efecto terapéutico de la hexadecil-fosfocolina apenas se mejoró mediante su incorporación en liposomas. No obstante, los efectos colaterales se habían reducido manifiestamente.

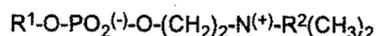
Una decisiva mejoría se consiguió tan solo mediante una variación de la estructura química. Al realizar una comparación de los efectos terapéuticos de tres alquil-fosfocolinas que tenían la misma longitud de cadena en un experimento con animales - C<sub>18</sub>-PC (octadecil), C<sub>18:1(trans)</sub>-PC y C<sub>18:1(cis)</sub>-PC (oleíl) - la oleíl-fosfocolina se manifestó como claramente superior a las otras alquil-fosfocolinas que tenían la misma longitud de cadena. En particular llama la atención el hecho de que la pequeña toxicidad en el experimento con animales conduce a una gran amplitud terapéutica. Según las experiencias anteriores obtenidas con la hexadecil-fosfocolina y el favorable efecto, que allí se había observado, de las formulaciones liposomales sobre la compatibilidad, la oleíl-fosfocolina se empleaba asimismo en una forma liposomal.

De las diferentes formulaciones liposomales con oleíl-fosfocolina se ha de mencionar en particular el documento de solicitud de patente alemana DE 10 2004 055 284. Esta formulación se compone de una sencilla composición lipídica - oleíl-fosfocolina, colesterol y ácido oleico - en una formulación liposomal, que se puede filtrar en condiciones estériles, esterilizar por calor y almacenar sin problemas a 4 hasta 8° C durante 3 años. Estos liposomas de oleíl-fosfocolina se pueden producir de una manera sencilla. Ellos constituyen una forma medicamentosa muy importante, con el fin de tratar unas enfermedades crónicas muy tenaces, en cuyos casos posiblemente una administración por vía oral no es conveniente, a causa de unos trastornos del comportamiento de resorción en el tracto gastrointestinal.

La presión de los gastos en nuestra economía sanitaria exige imperativamente desarrollar unas sustancias activas y unas formas de tratamiento que puedan curar o controlar unas enfermedades graves. En lo posible, estos medicamentos deben de ser puestos a disposición a un precio barato para el paciente y para nuestro sistema sanitario. Dentro de estos puntos de vista siempre es desventajosa una formulación liposomal.

Una misión del presente invento es, por lo tanto, por un lado poner a disposición un medicamento que se pueda producir de una manera sencilla y tenga un precio barato, pero que por otro lado haga posible el tratamiento de unas enfermedades graves.

El problema planteado por esta misión se ha resuelto conforme al invento mediante la utilización de la oleíl-fosfocolina, es decir de un compuesto de la fórmula (I)



en la que

R<sup>1</sup> es un radical oleílo y

R<sup>2</sup> significa CH<sub>3</sub>,

para la producción de un medicamento destinado al tratamiento de leishmaniosis en el caso de perros, habiéndose de administrar la oleíl-fosfocolina en una cantidad de 0,1 a 0,9 mg/kg de peso corporal/día.

De modo sorprendente se comprobó que los compuestos de la fórmula (I) y en particular la oleíl-fosfocolina presentan por un lado una toxicidad disminuida, y por otro lado ya son eficaces en unas dosificaciones muy pequeñas. Esto hace posible emplear estas sustancias activas como medicamentos, sin que se observen unos indeseados efectos colaterales. Por lo demás, ya no se necesitan unas formulaciones especiales, por ejemplo unas formulaciones liposomales. De manera preferida, los compuestos, por lo tanto, se emplean conforme al invento en una forma no liposomal. Más bien, es posible una sencilla administración por vía oral de la sustancia aditiva y, a causa de las pequeñas dosificaciones que se necesitan, no aparecen ningunas ganas de vomitar ni ningunas náuseas en el caso de los pacientes. Por lo demás, una administración por vía subcutánea, de nuevo a causa de la pequeña cantidad que es necesaria de sustancia activa, también es posible sin ninguna irritación. A causa de la alta actividad y de la pequeña cantidad activa que se necesita por estas razones, son posibles también unos tratamientos a largo plazo o/y permanentes, en particular, unos tratamientos a lo largo de un periodo de tiempo de más que 2 semanas, en particular de más que 4 semanas, pero también de más que 2 meses, en particular de más que 6 meses.

Después de las favorables experiencias obtenidas con la oleíl-fosfocolina en liposomas en vinculación con la amplitud terapéutica grande que allí se observa, hemos comprobado de modo sorprendente que la oleíl-fosfocolina se puede emplear en unas dosis terapéuticamente eficaces también sin un envolvimiento liposomal: En todas las formas de aplicación desde la vía oral pasando por la subcutánea hasta la intravenosa. De modo sorprendente en unas dosis terapéuticamente eficaces no aparecen los efectos colaterales que se habían observado en el caso de la hexadecil-fosfocolina. Incluso en el caso de unos usos a largo plazo durante varios meses, no se observa ningún empeoramiento de los valores de los riñones (aumento de la creatinina) - muy al contrario: los valores de los riñones se normalizan con mucha rapidez al estar sometido a una terapia. Estos resultados confirman la posición especial

sobresaliente de la oleil-fosfocolina en la serie de las alquil-fosfocolinas. La oleil-fosfocolina es la primera alquil-fosfocolina que se puede emplear por vía oral y por vía intravenosa.

5 Tiene por lo demás una gran importancia para un uso práctico el hecho de que se puede garantizar durante un prolongado período de tiempo la estabilidad de la oleil-fosfocolina en soluciones para inyección o infusión o también en forma de tabletas incluso a 30 °C. Para el empleo en la medicina veterinaria se aconseja además que se empleen unas mezclas de oleil-fosfocolina (90 %) y hexadecil-fosfocolina (10 %) y se pueden hacer accesibles a un precio extremadamente barato a partir del aceite de oliva.

10 Conforme al invento la hexadecil-fosfocolina se mejoró mediante una variación de la estructura química y en particular se disminuyó la toxicidad. Esto se ha conseguido sobresalientemente con la prolongación de la cadena de alquilo por dos grupos CH<sub>2</sub> y la utilización de un doble enlace en posición cis. El producto es la oleil-fosfocolina. Del conjunto de las alquil-fosfocolinas ésta es una molécula con propiedades terapéuticas especiales y sobresalientes. De manera especialmente preferida se emplea conforme al invento, por lo tanto, la oleil-fosfocolina.

15 Por lo demás se comprobó, que unos compuestos con un grupo CH<sub>2</sub> adicional situado junto al nitrógeno (por lo tanto unos compuestos de N,N-dimetil-N-etil-etanolamina) en comparación con unos compuestos de colina presentan un aumento de la amplitud terapéutica. Por lo tanto, de modo adicional a la oleil-fosfocolina también se ha de mencionar especialmente todavía el oleil-fosfo-(N,N.-dimetil-N-etil)-etil-amonio. El grupo CH<sub>2</sub> adicional situado junto al nitrógeno conduce a un aumento de la amplitud terapéutica de aproximadamente 25 % en comparación con la oleil-fosfocolina.

20 De modo sorprendente se encontró que la oleil-fosfocolina ya actúa en cantidades muy pequeñas y por lo tanto también se pudo aplicar en forma de una solución fisiológica en cloruro de sodio por vía subcutánea, intravenosa e intramuscular sin que aparezcan efectos colaterales. Una formulación en la forma de un liposoma no es necesaria. También es posible la toma por las vías oral y tópica. La experiencia anterior, de que las alquil-fosfocolinas con 16 a 20 átomos de carbono, a causa de los fuertes efectos colaterales tales como una hemólisis, una citólisis y una tromboflebitis ya no se pueden emplear en forma libre como una solución micelar, no se refiere sorprendentemente a la oleil-fosfocolina. El motivo de ello es que la oleil-fosfocolina, en el caso de perros y seres humanos, actúa bien en 25 unas dosis diarias pequeñas p.ej. de 0,15 a 1,5 mg/kg de KGW (acrónimo de peso corporal) mientras que la hexadecil-fosfocolina en estas dosificaciones permanece sin efecto contra una leishmaniosis. Por lo tanto es posible una utilización directa de la sustancia activa libre. En el medicamento que se ha producido conforme al invento la sustancia activa no se presenta en particular en una forma liposomal.

30 Los compuestos conformes al invento son eficaces ya en muy pequeñas dosificaciones. Unas unidades de dosificación típicas son las de 0,1 a 0,9 mg, en particular de 0,2 a 0,9 mg y de manera todavía más preferida de 0,3 a 0,9 mg por KGW por día. El tratamiento se puede llevar a cabo por lo tanto con unas cantidades extremadamente pequeñas. Son suficientes unas dosis diarias de 0,1 a 0,9 mg/kg de KGW.

35 Las pequeñas dosis abren una amplia ventana para nuevos usos, en particular para unas aplicaciones a largo plazo o/y unas aplicaciones permanentes. Esto no era posible hasta ahora con la hexadecil-fosfocolina a causa de los mencionados efectos colaterales, en particular de la toxicidad renal.

Se prefieren unas dosis diarias por kilogramo de peso corporal del paciente (pudiendo ser el paciente un ser humano o un animal) de 0,1 a 0,9 mg, en particular de 0,15 a 0,9 mg y de manera preferida de 0,2 a 0,9 mg, de manera más preferida de 0,3 a 0,9 mg y de manera todavía más preferida de 0,5 a 0,8 mg.

40 Unas apropiadas formas de presentación son por ejemplo unas usuales soluciones fisiológicas, en particular una solución fisiológica de sal común, unas tabletas o unos aerosoles.

Conforme al invento, los compuestos de la fórmula (I) se emplean para el tratamiento de perros.

45 Las sustancias activas de la fórmula (I) son apropiadas en particular con el fin de curar unas enfermedades amenazadoras de la vida, tales como una leishmaniosis. Precisamente nuestra experiencia con el tratamiento a largo plazo o incluso permanente de perros con la oleil-fosfocolina han mostrado que estos animales se aprovechan a largo plazo y pueden alcanzar en un estado de salud excelente el final de su vida normal.

50 Los compuestos de la fórmula (I) se pueden emplear en particular para el tratamiento o/y la profilaxia de enfermedades protozoarias. Ellos tienen unas sobresalientes actividades contra los protozoos y las enfermedades provocadas por ellos. Ellos son en particular eficaces contra plasmodios y por consiguiente apropiados para el tratamiento o la profilaxia de la enfermedad del sueño, contra las amebas, p.ej. las endamebas y acantamebas, para el tratamiento o la profilaxia de una disentería amebiana y de una encefalitis. Conforme al invento, la oleil-fosfocolina se emplea contra una leishmaniosis. Conforme al invento, las formulaciones medicamentosas se emplean

ventajosamente en el caso de una leishmaniosis en perros. Conforme al invento, los compuestos de la fórmula (I) se emplean para el tratamiento de una leishmaniosis.

5 Por lo demás se ha mostrado que los compuestos de la fórmula (I) constituyen unos sobresalientes agentes antitumorales. Por consiguiente, ellos se pueden emplear para el tratamiento o/y la profilaxia de un cáncer, en particular de una leucemia y de unos tumores sólidos. También en el caso del tratamiento de un cáncer en perros, las sustancias se han acreditado por completo. De esta manera se pudieron tratar con un buen éxito p.ej. la enfermedad de Cushin (Morbus Cushin) y unos tumores vesiculares.

Además de esto ellos se pueden emplear para la estimulación de la leucopoyesis así como para el tratamiento de unas enfermedades que son causadas por artrópodos y de una acarinosis.

10 De manera sorprendente se ha comprobado que los compuestos de la fórmula (I) poseen también una buena actividad contra una acarinosis, en particular una sarna y contra unas enfermedades causadas por artrópodos así como por ascáridos, tales como por ejemplo por ácaros o garrapatas.

15 Por lo demás los compuestos de la fórmula (I) muestran también una sobresaliente actividad contra enfermedades bacterianas. Por lo tanto, ellos se pueden emplear también para el tratamiento o/y la profilaxia de enfermedades bacterianas, en particular para el tratamiento o/y la profilaxia de una ehrlichiosis. Una ehrlichiosis es una enfermedad bacteriana, que es transmitida por las garrapatas. En el caso del tratamiento de perros no solamente se comprobó una manifiesta reducción del título de ehrlichiosis sino que se alcanzó una curación.

20 También se pueden tratar con éxito o respectivamente evitar unas enfermedades oculares que van acompañadas por proliferaciones celulares tales como p.ej. una retinopatía vítrea proliferativa o unos desprendimientos de la retina en el ojo, que de un modo quirúrgico se pueden tratar solamente con dificultades y asimismo con frecuencia van acompañadas por unas células que proliferan muy intensamente.

25 El tratamiento de las mencionadas enfermedades se puede llevar a cabo prácticamente sin efectos colaterales. De modo sorprendente, el empleo de los compuestos de la fórmula (I) no conduce a la supresión inmunitaria que es temida al realizar las quimioterapias sino que conduce incluso a una estimulación de la leucopoyesis. Con una duración creciente de la terapia también se normaliza el cuadro sanguíneo. Con otras palabras, los compuestos de la fórmula (I) que aquí se describen son muy apropiados como una sustancia activa para terapias a largo plazo y en el caso de unas dosis terapéuticamente eficaces hacen posible un tratamiento exento de efectos colaterales.

30 Unos compuestos de la fórmula (I) son los que contienen por lo menos un doble enlace en posición cis en la molécula, es decir la oleil-fosfocolina. Unas alquil-fosfocolinas con dobles enlaces en posición cis se distinguen por una amplitud terapéutica esencialmente más grande, es decir que se pueden aplicar unas dosis manifiestamente más altas que en el caso de unas alquil-fosfocolinas saturadas. Esto es especialmente ventajoso cuando la terapia es combinada con una radioterapia. Unas células tumorales que están dopadas con la oleil-fosfocolina son sensibilizadas y son especialmente susceptibles frente a una radioterapia.

35 Se comprobó, de modo sorprendente, que los compuestos de la fórmula (I) son sobresalientemente apropiados también para el tratamiento o/y la profilaxia en animales, en particular en el caso de los perros. De un modo correspondiente, los compuestos de la fórmula (I) se emplean de manera preferente en la medicina veterinaria y allí en particular para el tratamiento de enfermedades tumorales y protozoarias. En particular en el caso de los perros, en los que han fracasado con frecuencia unos agentes que son apropiados para los seres humanos, se pudieron conseguir en el presente contexto unos sobresalientes resultados. Así, con los compuestos de la fórmula (I) se pueden tratar con éxito por ejemplo las leishmaniosis y las ehrlichiosis en animales y en particular en perros. De 40 manera especialmente preferida se emplea en este caso la oleil-fosfocolina como sustancia activa.

Por lo demás, se comprobó que con los compuestos de la fórmula (I) se pueden tratar con éxito también unas enfermedades oculares, en particular unas enfermedades oculares que van acompañadas por unos procesos celulares incontrolados.

45 Los compuestos de la fórmula (I), en particular en una forma libre (es decir no como liposomas) son por consiguiente especialmente apropiados para el tratamiento o/y la profilaxia de un cáncer, de unas enfermedades protozoarias, tales como las leishmaniosis y enfermedades causadas por amebas, de las acariasis y de unas enfermedades que son causadas por artrópodos así como de unas enfermedades bacterianas, tales como p.ej. las ehrlichiosis. También se puede influir favorablemente sobre unas enfermedades oculares que van acompañadas por unos procesos celulares incontrolados. 50

Los compuestos de la fórmula (I) tienen también un pronunciado efecto contra enfermedades micóticas, en particular enfermedades micóticas sistémicas. Los compuestos se pueden emplear adicionalmente, por lo tanto, también en la protección de las plantas.

La posibilidad del tratamiento a largo plazo o permanente abre unos campos de terapia totalmente nuevos. De esta manera se puede influir positivamente de un modo duradero también sobre unas enfermedades crónicas tales como una esclerosis múltiple, y se puede inhibir el progreso de la enfermedad.

5 Por lo demás, unas interesantes posibilidades de uso se encuentran en el caso de unas enfermedades que van acompañadas por reacciones alérgicas así como unas enfermedades que implican reacciones inflamatorias. En este caso, la causa común es siempre el hecho de que los compuestos de la fórmula (I) inhiben el crecimiento celular incontrolado, es decir la proliferación de células.

10 Con los compuestos poco tóxicos de la fórmula (I), que ahora están a disposición, se pueden actualizar de nuevo unas anteriores experiencias adquiridas en el caso del tratamiento de una psoriasis. Los favorables efectos que ya se han conseguido con anterioridad deberían ser mejorados todavía manifiestamente con la oleíl-fosfocolina.

## **EJEMPLOS**

### **Ejemplo 1**

15 A continuación se indican unos intervalos de dosificación para la hexadecil-fosfocolina así como para la oleíl-fosfocolina, indicando la primera cifra un efecto incipiente y la segunda cifra una toxicidad incipiente (véase la Tabla 1). La hexadecil-fosfocolina es un medicamento autorizado y la oleíl-fosfocolina es un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con el presente invento. Para el uso de la oleíl-fosfocolina en un ser humano se pueden indicar por lo tanto al pronto solamente unos valores estimados, que de modo correspondiente son provistos con el índice "g" (véase la Tabla 1).

<u>Tabla 1</u>	
HePC	(P.M. 407,57)
Rata	20 - 70 $\mu\text{mol}$ = 8,0 - 30,0 mg
Perro	7 $\mu\text{mol}$ = 3,0 mg
Ser humano	4 - 6 $\mu\text{mol}$ ) = 1,5 - 2,5 mg
OIPC	(P.M. 433,61)
Rata	10 - 150 $\mu\text{mol}$ = 4,0 - 65,0 mg
Perro	0,6 - 10 $\mu\text{mol}$ = 0,3 - 4,5 mg
Ser humano	0,6 - 10 $\mu\text{mol}$ = 0,3 - 4,5 mg (valores estimados)

### 20 **Ejemplo 2**

La preparación de los compuestos de la fórmula (I) se efectúa de una manera análoga al modo de proceder que se ha descrito en el documento DE 4132344 A1.

**REIVINDICACIONES**

1. Utilización de la oleíl-fosfocolina para la producción de un medicamento destinado al tratamiento de una leishmaniosis en el caso de perros, pudiendo administrarse la oleíl-fosfocolina en una cantidad de 0,1 a 0,9 mg/kg de peso corporal/día.
- 5 2. Utilización de acuerdo con una de las precedentes reivindicaciones, caracterizado por que la oleíl-fosfocolina ha de administrarse en una cantidad de 0,5 a 0,8 mg/kg de peso corporal/día.
3. Utilización de acuerdo con una de las precedentes reivindicaciones, caracterizado por que el compuesto de fórmula I se presenta en una forma libre, no liposomal.
- 10 4. Utilización de acuerdo con una de las precedentes reivindicaciones, caracterizado por que la sustancia activa se presenta en una solución fisiológica o en tabletas.
5. Utilización de acuerdo con una de las precedentes reivindicaciones, caracterizado por que el medicamento está previsto para la administración por vía oral o subcutánea.
6. Utilización de acuerdo con una de las precedentes reivindicaciones, caracterizado por que se utilizan otras sustancias activas para la producción del medicamento.
- 15 7. Oleíl-fosfocolina destinada a su utilización para el tratamiento de una leishmaniosis en el caso de perros, habiéndose de administrar la oleíl-fosfocolina en una cantidad de 0,1 a 0,9 mg/kg de peso corporal/día.