

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 948 805**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/00** (2006.01)  
**A61K 9/20** (2006.01)  
**A61K 45/06** (2006.01)  
**A61K 31/47** (2006.01)  
**A61P 31/06** (2006.01)  
**A61P 43/00** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.01.2016 PCT/EP2016/051545**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **04.08.2016 WO16120258**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.01.2016 E 16701516 (3)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.04.2023 EP 3250182**

54 Título: **Composiciones dispersables**

30 Prioridad:

**27.01.2015 IN 264MU2015**

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

**19.09.2023**

73 Titular/es:

**JANSSEN PHARMACEUTICA NV (100.0%)  
Turnhoutseweg 30  
2340 Beerse, BE**

72 Inventor/es:

**GUPTA, MANISH, KUMAR;  
MARATHE, SHRIPAD, WASUDEO;  
TAMBWEKAR, KAUSTUBH, RAMESH y  
NAIR, SHREEDEVI, VELAYUDHAN**

74 Agente/Representante:

**DEL VALLE VALIENTE, Sonia**

**ES 2 948 805 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).

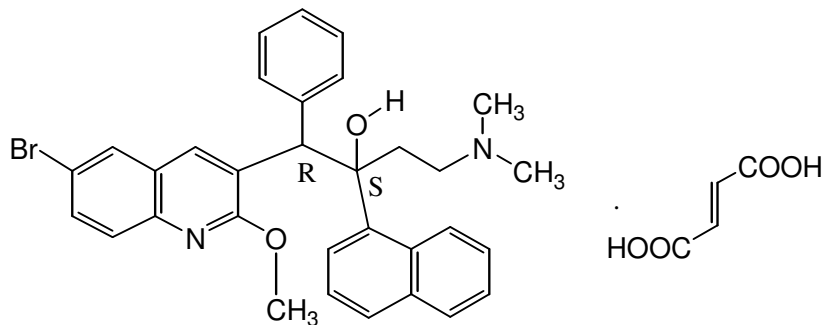
## DESCRIPCIÓN

Composiciones dispersables

5 La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que contiene un determinado producto antibacteriano, fumarato de bedaquilina, como ingrediente activo. Más específicamente, la invención se refiere a un comprimido dispersable, o disgregable, a un proceso para prepararlo, así como a su uso en el tratamiento de enfermedades antibacterianas tales como la tuberculosis. Dichas novedosas composiciones son particularmente adecuadas para la población pediátrica. También pueden adaptarse a la población geriátrica.

10 El ingrediente activo en este caso es bedaquilina en forma de sal fumarato: (alfa S, beta R)-6-bromo-alfa-[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi-alfa-1-naftalenil-beta-fenil-3-quinolinaetanol, en particular (2E)-2-butenodioato de (alfa S, beta R)-6-bromo-alfa-[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi-alfa-1-naftalenil-beta-fenil-3-quinolinaetanol (1:1) y puede representarse por la siguiente fórmula:

15



20

La sal fumarato de la presente invención puede prepararse haciendo reaccionar la base libre correspondiente con ácido fumárico en presencia de un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, isopropanol.

Este producto, Sirturo™, que contiene el ingrediente activo, ya ha recibido la aprobación de comercialización en algunos territorios, los Estados Unidos, Rusia, la UE, Sudáfrica y la República de Corea.

25 La utilidad de la invención surge del hecho de que se sabe que el ingrediente activo, y sal del mismo, muestran actividad contra *Mycobacteria*, incluyendo cepas farmacorresistentes, en particular *Mycobacterium tuberculosis*, *M. bovis*, *M. avium*, *M. leprae* y *M. marinum*, especialmente contra *Mycobacterium tuberculosis*, incluyendo cepas de *M. tuberculosis* farmacorresistentes. El ingrediente activo, incluyendo la sal del mismo, muestra actividad contra cepas de *Mycobacteria* activas, sensibles y susceptibles y cepas de *Mycobacteria* latentes, durmientes y persistentes.

30 La solicitud de patente internacional WO 2004/011436 describió por primera vez la actividad de la base libre de bedaquilina contra *Mycobacteria*. Documentos posteriores tales como las solicitudes de patente internacional WO 2005/117875 y WO 2006/067048 describen los usos adicionales en el tratamiento, entre otros, de la tuberculosis farmacorresistente y la tuberculosis latente. La solicitud de patente internacional WO 2008/068231 describió por primera vez la idoneidad de la sal fumarato como medicamento, indicando su aceptable biodisponibilidad. La sal fumarato de bedaquilina se describe como no higroscópica y estable. Este documento también describe la preparación de determinadas formulaciones y comprimidos que contienen fumarato de bedaquilina.

35

40 En particular, el documento WO 2008/068231 describe la preparación de una formulación farmacológica que comprende sal fumarato de bedaquilina, donde se obtiene una mezcla en polvo y se comprime en comprimidos. Dicha formulación no tiene propiedades de dispersabilidad/disgregación adecuadas.

45 *Mycobacterium tuberculosis* provoca más de 2 millones de muertes al año y es la causa principal de mortalidad en personas infectadas por el VIH. A pesar de décadas de programas de control de la tuberculosis (TB), aproximadamente 2 mil millones de personas están infectadas por *M. tuberculosis*, aunque de forma asintomática. Aproximadamente el 10 % de estos individuos están en riesgo de desarrollar la TB activa a lo largo de su vida. Por lo tanto, existe una gran necesidad de medicamentos para tratar la TB activa.

50 La epidemia mundial de TB se ve alimentada por la infección con TB de pacientes con VIH y por el aumento de cepas de TB multirresistentes (MDR-TB). La reactivación de la TB latente es un factor de alto riesgo para el desarrollo de la enfermedad y es responsable del 32 % de las muertes en personas infectadas por el VIH. Para controlar la epidemia de TB, es necesario descubrir nuevos fármacos que también puedan matar los bacilos latentes o durmientes. La TB latente puede reactivarse y causar la enfermedad por varios factores, como la supresión de la inmunidad del huésped mediante el uso de agentes inmunosupresores, como anticuerpos contra el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  o interferón- $\gamma$ . En el caso de pacientes seropositivos, el único tratamiento profiláctico disponible para la TB latente son dos regímenes de tres meses de rifampicina y pirazinamida. La eficacia del régimen de tratamiento aún no está clara y,

55

además, la duración de los tratamientos es una limitación importante en entornos con recursos limitados. Por lo tanto, existe una necesidad drástica de identificar nuevos fármacos que puedan actuar como agentes quimioprolácticos para individuos que albergan bacilos latentes de TB.

5 Los bacilos tuberculosos entran en los individuos sanos por inhalación; son fagocitados por los macrófagos alveolares de los pulmones. Esto conduce a una potente respuesta inmunitaria y a la formación de granulomas, que consisten en macrófagos infectados con *M. tuberculosis* rodeados de linfocitos T. Después de un periodo de 6-8 semanas, la respuesta inmunitaria del huésped provoca la muerte de las células infectadas por necrosis y acumulación de material caseoso con determinados bacilos extracelulares, rodeados de macrófagos, células epiteloideas y capas de tejido linfóide en la periferia. En el caso de individuos sanos, la mayoría de las micobacterias mueren en estos entornos, pero una pequeña proporción de bacilos aún sobreviven y se cree que existen en un estado hipometabólico no replicativo y son tolerantes a la muerte por fármacos anti-TB como la isoniazida. Estos bacilos pueden permanecer en los entornos fisiológicos alterados incluso durante toda la vida del individuo sin mostrar ningún síntoma clínico de enfermedad. Sin embargo, en el 10 % de los casos, estos bacilos latentes pueden reactivarse y causar la enfermedad. Una de las hipótesis sobre el desarrollo de estas bacterias persistentes es el entorno fisiopatológico en las lesiones humanas, especialmente tensión de oxígeno reducida, limitación de nutrientes y pH ácido. Se ha postulado que estos factores hacen que estas bacterias sean fenotípicamente tolerantes a los principales fármacos antimicobacterianos.

20 Aunque se han desarrollado formulaciones farmacéuticas de fumarato de bedaquilina para la población adulta, hasta la fecha no se ha desarrollado y perseguido ninguna formulación pediátrica. Existen muchos enfoques para desarrollar formulaciones de fármacos, como la compresión directa, la granulación en seco y la granulación en húmedo. Cada enfoque sigue planteando retos individuales y también depende del fármaco que se vaya a formular. Además, para la población pediátrica, puede ser deseable disponer de un comprimido dispersable, lo que también puede plantear retos adicionales. Esto es particularmente cierto desde el punto de vista del diseño de comprimidos que tengan un tiempo de dispersión adecuadamente rápido.

Entre las técnicas utilizadas para preparar comprimidos, la compresión directa es la más sencilla, ya que sólo implica mezclado y compresión. Esto tiene la ventaja de la velocidad de producción, ya que requiere menos operaciones unitarias, menos maquinaria y, por consiguiente, es más eficiente.

30 La compresión directa va seguida de otros procesos de fabricación, como la granulación en seco o en húmedo.

Se proporciona ahora una composición dispersable (p. ej., un comprimido) que comprende fumarato de bedaquilina como ingrediente activo, como se describe en las reivindicaciones. Puede denominarse en la presente memoria “el comprimido (dispersable) de la invención”.

40 Por “dispersable” se entiende una composición (p. ej., comprimido) que se disgrega en medios apropiados, por ejemplo, medios acuosos (agua) u otros medios o vehículos adecuados para la administración (p. ej., leche, zumo o incluso vehículos de tipo semisólido tales como yogur o salsa de manzana). Más particularmente, se entiende que el comprimido se disgrega a un bajo volumen de agua, de forma que se dispersa (por ejemplo, de forma uniforme y/o rápidamente) removiendo ligeramente. Por ejemplo, una composición de comprimido de 100 mg puede dispersarse de forma uniforme en 90 segundos en aproximadamente 50 ml de agua. Por lo tanto, un equivalente de 1 mg de peso de la composición de comprimido en 0,5 ml de agua puede dispersarse de forma uniforme en 90 segundos. Más preferiblemente, un equivalente de 1 mg de peso de la composición de comprimido en 0,5 ml de agua puede dispersarse de forma uniforme en 60 segundos, más preferiblemente en 45 segundos. En particular, puede dispersarse en aproximadamente (p. ej., dentro de) 30 segundos. Dichos tiempos/proporciones de dispersión son aplicables en particular para pesos de composiciones comprendidos entre 20 mg y 400 mg (especialmente entre aproximadamente 50 mg y aproximadamente 200 mg), como se muestra en los ejemplos a continuación en la memoria. Por lo tanto, en particular, una composición de comprimido de 100 mg puede dispersarse de forma uniforme en 50 ml de agua aproximadamente (o dentro de) 30 segundos. Dicha dispersión puede pasar a través de una pantalla de tamiz con una apertura de malla nominal de 710 µm.

55 Sin embargo, aunque en el contexto de la dispersión se haga referencia a un equivalente de 1 mg de peso de la composición (p. ej., la composición de comprimido) en 0,5 ml de agua, la clave son las propiedades intrínsecas de la formulación de comprimido. Por ejemplo, la dispersión puede ocurrir en un volumen mucho menor de fluido, por ejemplo, una composición de 100 mg también puede dispersarse en una cantidad mucho menor de agua, por ejemplo tan baja como de 1 ml a 5 ml (es decir, un equivalente de 1 mg de composición de comprimido por 0,01 ml a 0,005 ml de agua). En este caso, la mezcla resultante puede describirse como una dispersión, pero también como una masa blanda. Para dicha masa blanda, ésta puede no pasar a través de la pantalla de tamiz mencionada anteriormente (dado el bajo volumen de agua con que se mezcla) pero, sin embargo, puede ser adecuada para su administración, es decir, esa masa blanda puede administrarse adecuadamente con una cuchara. Igualmente, la composición puede administrarse mezclándola con otro medio o vehículo adecuado para la administración (como se ha descrito anteriormente), que puede ser una dispersión, una masa blanda (si, p. ej., la composición solo se mezcla con un volumen relativamente pequeño de agua) u otra mezcla (p. ej., la composición con un semisólido).

65

5 Por el contrario, la formulación descrita en los Ejemplos del documento WO 2008/068231 no tiene propiedades de dispersabilidad/disgregación comparables. En particular, dichas formulaciones anteriores pueden no tener propiedades de dispersabilidad comparables, y más particularmente pueden (p. ej., una composición de 100 mg en 50 ml de agua, o composiciones equivalentes en peso a volumen) dispersarse en un tiempo de más de 90 segundos, p. ej., de más de 120 segundos (y pueden dispersarse en más de 180 segundos, p. ej., aproximadamente 240 segundos o incluso más). Estos tiempos de dispersión relativamente largos pueden ser inconvenientes y pueden no ser deseables.

10 Por “dispersarse de forma uniforme” se entiende que la composición (p. ej., composición de comprimido) se disgrega rápidamente en agua en partículas físicamente más pequeñas que se reparten (o dispersan) por el agua. Esto da como resultado que cualquier porción igual del agua contenga cantidades aproximadamente iguales de partículas (en peso) de la composición (p. ej., composición de comprimido), con lo que se quiere decir dentro de una desviación de  $\pm 25\%$ , preferiblemente  $\pm 15\%$  y especialmente  $\pm 10\%$  (o menos, p. ej., dentro de  $\pm 5\%$ ). Por lo tanto, si se dispersa una composición de comprimido de 100 mg en 50 ml de agua, entonces cada porción de 25 ml de agua (cuando se divide) debe contener aproximadamente 50 mg de peso de la composición de comprimido, pero con una posible desviación de  $\pm 25\%$  (es decir,  $\pm 12,5$  mg), preferiblemente  $\pm 15\%$  (es decir,  $\pm 7,5$  mg) y especialmente  $\pm 10\%$  (es decir,  $\pm 5$  mg) – lo más preferiblemente la desviación será  $\pm 5\%$  (es decir,  $\pm 2,5$  mg). Por lo tanto, la composición de comprimido es físicamente uniforme u homogénea por todo el medio acuoso en el que se coloca (después del tiempo necesario para la dispersión; véase arriba). Se entenderá que cuanto mayor sea el volumen de agua por mg de composición de comprimido, menor será la desviación en términos de dispersión.

25 Cuando se indica que la composición dispersable en agua (p. ej., composición de comprimido) puede pasar a través de un tamiz de  $710\ \mu\text{m}$ , es para que la composición dispersable (p. ej., comprimido) cumpla ciertos umbrales/requisitos de calidad, por ejemplo, los de las ediciones actuales (o futuras) de la Farmacopea Británica y la Farmacopea Europea. De ahí la importancia de la calidad de la dispersión (paso a través del tamiz), así como del tiempo de dispersión (lo más preferiblemente dispersión en 30 segundos). Aunque estas propiedades son importantes para una dispersión real en medios acuosos, se entenderá que no es necesario preparar una dispersión (p. ej., en agua), pero el comprimido dispersable se puede administrar de formas alternativas. Por ejemplo, el comprimido dispersable se puede mezclar con determinados alimentos (tal cual o formando una masa blanda mezclando la composición de comprimido con una pequeña cantidad/volumen de agua como se ha descrito anteriormente). Esto se desarrolla a continuación.

30 La composición dispersable (p. ej., comprimido) de la invención se describirá ahora con más detalle. Claramente, tiene propiedades intrínsecas que permiten las propiedades de dispersabilidad (o disgregación).

35 Por lo tanto, en un aspecto de la invención se proporciona una composición dispersable (p. ej., comprimido) que comprende fumarato de bedaquilina como ingrediente activo y en donde el comprimido comprende una capa intragranular y extragranular en las que la capa intragranular comprende un excipiente/diluyente no soluble y se caracteriza por que la capa intragranular carece de un excipiente/diluyente soluble que es almidón (y en la realización más preferida la capa intragranular carece de cualquier excipiente/diluyente soluble). Por ejemplo, la capa intragranular puede comprender manitol como excipiente/diluyente (que se clasifica como excipiente/diluyente soluble) pero puede no contener almidón. En la realización preferida, la capa intragranular carece de manitol y almidón (y también carece de cualquier otro excipiente/diluyente soluble).

45 En un aspecto alternativo de la invención, la capa intragranular comprende un excipiente/diluyente no soluble que es celulosa microcristalina, pero dicha capa no necesariamente carece de un excipiente/diluyente soluble.

50 En una realización, cuando se emplea un excipiente/diluyente soluble, entonces preferiblemente no es almidón. Esto se debe a que el almidón puede hincharse en agua (p. ej., en aproximadamente un 5-10 %) a  $37\ ^\circ\text{C}$  (puede volverse soluble en agua caliente a temperaturas por encima de la temperatura de gelatinización).

Es preferible que la capa intragranular comprenda un excipiente/diluyente no soluble que sea celulosa microcristalina y esa capa también carezca de cualquier excipiente/diluyente soluble.

55 Cuando se hace referencia a celulosa microcristalina, se pretende incluir celulosa microcristalina silicificada. Este excipiente/diluyente no soluble en la porción intragranular del comprimido de la invención es clave para sus propiedades intrínsecas de dispersabilidad/disgregación.

60 Por “que carece de”, en el contexto del excipiente/diluyente soluble, se entiende que la composición (p. ej., composición de comprimido) contiene una cantidad insignificante de dicho ingrediente (p. ej., en este caso excipiente/diluyente soluble), por lo que se entiende menos del 5 %, en peso, basándose en el peso total de la composición, más preferiblemente menos del 2,5 % en peso, p. ej., menos del 1 %. Más preferiblemente, esto significa que el ingrediente está completamente ausente, es decir, hay un 0 % o casi un 0 % de ese ingrediente (en peso) – es decir, una cantidad insignificante.

65 A menudo, los comprimidos dispersables se fabrican con excipientes/diluyentes solubles, por ejemplo, excipientes a base de azúcar tales como xilitol, fructosa, lactosa y similares. Sin embargo, en este caso se encontró que los

excipientes solubles eran desventajosos para las propiedades de dispersabilidad/disgregación (como se indica en un ejemplo de referencia a continuación en la memoria), por ejemplo, debido al hecho de que pueden absorber agua y formar una capa saturada que impide una mayor difusión del soluto desde la capa estancada saturada (según la teoría de la capa de difusión de Noyes Whitney) – este fenómeno puede ser la causa del impacto adverso sobre el tiempo de dispersión deseado. También puede ser que los excipientes solubles sean más propensos a absorber humedad ambiental. Esto también puede ocurrir si se utilizan excipientes solubles junto con excipientes parcialmente solubles o insolubles. En cualquier caso, estaba claro que el uso de un excipiente no soluble, en particular celulosa microcristalina, especialmente dentro de la parte intragranular de la formulación de comprimido, era clave para obtener un comprimido dispersable con las propiedades deseadas.

Por lo tanto, en un aspecto de la invención se proporciona una composición dispersable (p. ej., composición de comprimido) que comprende (p. ej., que consiste en), en peso, basándose en el peso total de la composición:

del 5 al 50 % (p. ej., del 10 al 30 %) de ingrediente activo  
 del 35 % al 90 % (p. ej., del 50 al 70 %) de un excipiente/diluyente no soluble  
 del 2 % al 10 % (p. ej., del 4 al 8 %) de un disgregante

del 0,1 al 5 % (p. ej., 1,5 to 3,5 %) de un agente deslizante  
 del 0,01 al 5 % (p. ej., del 0,1 al 1 %) de un agente humectante o tensioactivo  
 del 0 al 10 % (p. ej., del 2 al 5 %) de un aglutinante o polímero

del 0 al 5 % (p. ej., del 1 a 3 %) de un lubricante  
 disolvente (c.s.), p. ej., agua

que también se puede denominar una composición de la invención.

En el caso de la composición anterior, cuando el excipiente no soluble es celulosa microcristalina (tal como celulosa microcristalina silicificada), entonces la cantidad en peso puede estar entre el 20 % y el 90 %, con las cantidades restantes de la composición según se define en la presente memoria.

Las composiciones de la invención mencionadas en la presente memoria pueden caracterizarse por la ausencia de un excipiente/diluyente soluble.

Por ejemplo, lo más preferiblemente, la composición (p. ej., composición de comprimido) consiste en, en peso, basándose en el peso total de la composición:

el 24,18 % (o aproximadamente el 25 %) de ingrediente activo  
 el 62,12 % (o aproximadamente el 60 %) excipiente/diluyente no soluble (p. ej., celulosa microcristalina, tal como celulosa microcristalina silicificada)

el 6 % (o aproximadamente el 6 %) de disgregante (p. ej., crospovidona, tal como Polyplasdone XL)  
 el 2,5 % (o aproximadamente el 2,5 %) de agente deslizante (p. ej., dióxido de silicio coloidal, Aerosil 200)

el 0,2 % (o aproximadamente el 0,2 %) de agente humectante o tensioactivo (p. ej., polisorbato 20, es decir, Tween 20)

el 3 % (o aproximadamente el 3 %) de aglutinante o polímero (p. ej., hipromelosa 5 cps, es decir, Methocel E 5 LV)

el 2 % (o aproximadamente el 2 %) de lubricante (p. ej., estearil fumarato de sodio (Pruv))

Disolvente (c.s.), p. ej., agua – si es necesario (es decir, solo la cantidad necesaria, en su caso)

En otro aspecto, se proporciona una composición (p. ej., composición de comprimido) en donde las diferentes partes de la composición, específicamente la fracción intragranular y extragranular y la porción aglutinante, comprenden (p. ej., consiste en) los siguientes ingredientes, en peso, basándose en el peso total de la composición:

Fracción intragranular  
 del 5 al 50 % (p. ej., del 10 al 30 %) de ingrediente activo

## ES 2 948 805 T3

del 10 al 50 % (p. ej., del 20 al 40 %) de excipiente/diluyente no soluble (p. ej., celulosa microcristalina, tal como celulosa microcristalina silicificada)

5 del 1 al 5 % (p. ej., del 2 al 4 %) de disgregante (p. ej., crospovidona, tal como Polyplasdone XL)

del 0,1 al 5 % (p. ej., del 0,5 al 4 %, tal como 1 a 3 %) de agente deslizante (p. ej., dióxido de silicio coloidal, Aerosil 200)

10 Aglutinante

del 1 al 10 % (p. ej., del 2 al 5 %) de aglutinante o polímero al 3 % (p. ej., hipromelosa 5 cps, es decir, Methocel E 5 LV)

15 del 0,01 al 5 % (p. ej., del 0,1 al 1 %) de agente humectante o tensioactivo (p. ej., polisorbato 20, es decir, Tween 20)

Disolvente (c.s.), p. ej., agua – si es necesario (es decir, solo la cantidad necesaria, en su caso)

Fracción extragranular

20 del 10 al 50 % (p. ej., del 20 al 40 %) de excipiente/diluyente (preferiblemente un excipiente/diluyente no soluble, p. ej., celulosa microcristalina, tal como celulosa microcristalina silicificada)

25 del 1 al 5 % (p. ej., del 2 al 4 %) de disgregante (p. ej., crospovidona, tal como Polyplasdone XL)

del 0 al 3 % (p. ej., del 0,1 al 1 %) de agente deslizante (p. ej., dióxido de silicio coloidal, Aerosil 200)

del 0 al 5 % (p. ej., 1 a 3 %) de lubricante (p. ej., estearil fumarato de sodio (Pruv))

30 Las composiciones (p. ej., composiciones de comprimido) de la invención mencionadas en la presente memoria pueden caracterizarse por que, específicamente, la capa intragranular carece de cualquier excipiente/diluyente soluble. Por lo tanto, no es necesario que la fracción extragranular carezca de cualquier excipiente/diluyente soluble, aunque, preferiblemente, se da el caso de que la fracción extragranular también carezca de cualquier excipiente/diluyente soluble.

35 Por ejemplo, lo más preferiblemente, la composición consiste en las siguientes composiciones de fracción intragranular, aglutinante y fracción extragranular, en peso, basándose en el peso total de la composición:

Fracción intragranular

40 el 24,18 % (o aproximadamente el 25 %) de ingrediente activo

el 29,82 % (o aproximadamente el 30 %) de excipiente/diluyente no soluble (p. ej., celulosa microcristalina, tal como celulosa microcristalina silicificada)

45 el 3 % (o aproximadamente el 3 %) de disgregante (p. ej., crospovidona, tal como Polyplasdone XL)

el 2 % (o aproximadamente el 2 %) de agente deslizante (p. ej., dióxido de silicio coloidal, Aerosil 200)

50 Aglutinante

el 3 % (o aproximadamente el 3 %) de aglutinante o polímero (p. ej., hipromelosa 5 cps, es decir, Methocel E 5 LV)

55 el 0,2 % (o aproximadamente el 0,2 %) de agente humectante o tensioactivo (p. ej., polisorbato 20, es decir, Tween 20)

Disolvente (c.s.), p. ej., agua – si es necesario (es decir, solo la cantidad necesaria, en su caso)

Fracción extragranular

60 el 32,3 % (o aproximadamente el 30 %) de excipiente/diluyente (preferiblemente un excipiente/diluyente no soluble, p. ej., celulosa microcristalina, tal como celulosa microcristalina silicificada)

el 3 % (o aproximadamente el 3 %) de disgregante (p. ej., crospovidona, tal como Polyplasdone XL)

65 el 0,5 % (o aproximadamente el 0,5 %) de agente deslizante (p. ej., dióxido de silicio coloidal, Aerosil 200)

el 2 % (o aproximadamente el 2 %) de lubricante (p. ej., estearil fumarato de sodio (Pruv))

5 La fracción (o porción) intragranular puede comprender hasta el 75 % en peso del peso total de la composición (p. ej., comprimido) y preferiblemente comprende entre el 40 y el 70 % (p. ej., entre el 50 y el 65 %) en peso de la composición (o comprimido). Más preferiblemente, la fracción (o porción) intragranular de la composición (p. ej., composición de comprimido) comprende aproximadamente el 60 % del peso total de la composición. La fracción (o porción, o elemento) aglutinante puede comprender hasta el 20 % en peso del peso total de la composición (p. ej., composición de comprimido), por ejemplo, del 0,5 al 10 % en peso y preferiblemente entre el 1 y el 8 % en peso (p. ej., aproximadamente el 3 % en peso). La capa extragranular puede comprender hasta el 60 % en peso del peso total de la composición (p. ej., comprimido) y preferiblemente comprende entre el 20 y el 50 % (p. ej., entre el 30 y el 45 %) en peso de la composición (o comprimido). Más preferiblemente, la fracción (o porción) extragranular de la composición (p. ej., composición de comprimido) comprende aproximadamente el 37,5 % del peso total de la composición.

15 En el contexto de las composiciones (p. ej., composiciones de comprimido) descritas en la presente memoria, los aspectos de la composición pueden describirse como que comprenden una fracción intragranular y extragranular y una porción (o fracción) aglutinante. Dichas fracciones o porciones de la composición se entremezclan finalmente entre sí. Sin embargo, se apreciará (por ejemplo, con referencia al proceso para preparar dichas composiciones) que la distinción de estas fracciones (o porciones) da lugar a distintas propiedades para las composiciones resultantes.

20 Las composiciones de la invención descritas en la presente memoria pueden ser una mezcla de, o una combinación de, las fracciones (o porciones) intragranular y extragranular y la porción aglutinante y también pueden, después de someterse a una técnica de compresión adecuada, adoptar una forma farmacéutica (unitaria) tal como un comprimido.

25 En aspectos de la invención descritos en la presente memoria, particularmente las composiciones dispersables descritas anteriormente, el peso total del comprimido puede ser de aproximadamente 100 mg (y, por lo tanto, el ingrediente activo presente puede estar entre 5 y 50 mg, tal como entre aproximadamente 10 mg y 30 mg, p. ej., aproximadamente 20 mg). De esta manera, se puede proporcionar una formulación pediátrica (o geriátrica) en la que haya aproximadamente 20 mg de ingrediente activo. En otros aspectos, particularmente los que se describen a continuación, el peso total del comprimido puede ser mayor (pero puede seguir suministrando la misma cantidad de ingrediente activo), por ejemplo, se puede proporcionar una formulación dispersable de 200 mg para suministrar también aproximadamente 20 mg de ingrediente activo, por ejemplo, en los aspectos y porcentajes que se pueden describir a continuación.

35 En otro aspecto de la invención, también pueden proporcionarse composiciones dispersables con las siguientes características, que se aplican en particular a composiciones de la invención en las que el peso total del comprimido es relativamente alto (por ejemplo, mayor de 100 mg, p. ej., un peso total del comprimido de 200 mg):

40 - se proporciona una composición dispersable (p. ej., composición de comprimido) que comprende (p. ej., que consiste en), en peso, basándose en el peso total de la composición: del 5 al 50 % (p. ej., del 5 al 20 % o del 10 al 15 %) de ingrediente activo, del 35 % al 90 % (p. ej., del 60 al 80 % o del 70 al 75 %) de un excipiente/diluyente no soluble, del 2 % al 10 % (p. ej., del 4 al 8 %) de un disgregante

45 del 0,1 al 5 % (p. ej., 1,5 to 3,5 %) de un agente deslizante

del 0,01 al 5 % (p. ej., del 0,1 al 1 %) de un agente humectante o tensioactivo

del 0 al 10 % (p. ej., del 2 al 5 %) de un aglutinante o polímero

50 del 0 al 5 % (p. ej., del 1 a 3 %) de un lubricante

disolvente (c.s.), p. ej., agua

55 - se proporciona una composición dispersable (p. ej., composición de comprimido) que comprende (p. ej., que consiste en), en peso, basándose en el peso total de la composición:

el 12,09 % (o aproximadamente el 12 %) de ingrediente activo

60 el 73,71 % (o aproximadamente el 70 %) excipiente/diluyente no soluble (p. ej., celulosa microcristalina, tal como celulosa microcristalina silicificada)

el 6 % (o aproximadamente el 6 %) de disgregante (p. ej., crospovidona, tal como Polyplasdone XL)

65 el 2,5 % (o aproximadamente el 2,5 %) de agente deslizante (p. ej., dióxido de silicio coloidal, Aerosil 200)

## ES 2 948 805 T3

- el 0,2 % (o aproximadamente el 0,2 %) de agente humectante o tensioactivo (p. ej., polisorbato 20, es decir, Tween 20)
- 5 el 3 % (o aproximadamente el 3 %) de aglutinante o polímero (p. ej., hipromelosa 5 cps, es decir, Methocel E 5 LV)
- el 2 % (o aproximadamente el 2 %) de lubricante (p. ej., estearil fumarato de sodio (Pruv))
- Disolvente (c.s.), p. ej., agua – si es necesario (es decir, solo la cantidad necesaria, en su caso)
- 10 En otro aspecto, en particular para aquellas composiciones de la invención donde el peso total del comprimido es relativamente alto (p. ej., 200 mg):
- se proporciona una composición (p. ej., composición de comprimido) en donde las diferentes partes de la composición, específicamente la fracción intragranular y extragranular y la porción aglutinante, comprenden (p. ej., consisten en) los siguientes ingredientes, en peso, basándose en el peso total de la composición:
- 15 Fracción intragranular
- del 5 al 50 % (p. ej., del 5 al 20 % o del 10 al 15 %) de ingrediente activo
- 20 del 10 al 50 % (p. ej., del 30 al 50 % o del 35 al 45 %) de excipiente/diluyente no soluble (p. ej., celulosa microcristalina, tal como celulosa microcristalina silicificada)
- del 1 al 5 % (p. ej., del 2 al 4 %) de disgregante (p. ej., crospovidona, tal como Polyplasdone XL)
- 25 del 0,1 al 5 % (p. ej., del 0,5 al 4 %, tal como 1 a 3 %) de agente deslizante (p. ej., dióxido de silicio coloidal, Aerosil 200)
- Aglutinante
- 30 del 1 al 10 % (p. ej., del 2 al 5 %) de aglutinante o polímero al 3 % (p. ej., hipromelosa 5 cps, es decir, Methocel E 5 LV)
- del 0,01 al 5 % (p. ej., del 0,1 al 1 %) de agente humectante o tensioactivo (p. ej., polisorbato 20, es decir, Tween 20)
- 35 Disolvente (c.s.), p. ej., agua – si es necesario (es decir, solo la cantidad necesaria, en su caso)
- Fracción extragranular
- 40 del 10 al 50 % (p. ej., del 20 al 40 %) de excipiente/diluyente (preferiblemente un excipiente/diluyente no soluble, p. ej., celulosa microcristalina, tal como celulosa microcristalina silicificada)
- del 1 al 5 % (p. ej., del 2 al 4 %) de disgregante (p. ej., crospovidona, tal como Polyplasdone XL)
- 45 del 0 al 3 % (p. ej., del 0,1 al 1 %) de agente deslizante (p. ej., dióxido de silicio coloidal, Aerosil 200)
- del 0 al 5 % (p. ej., 1 a 3 %) de lubricante (p. ej., estearil fumarato de sodio (Pruv))
- se proporciona una composición (p. ej., composición de comprimido) en donde las diferentes partes de la composición, específicamente la fracción intragranular y extragranular y la porción aglutinante, comprenden (p. ej., consisten en) los siguientes ingredientes, en peso, basándose en el peso total de la composición:
- 50 Fracción intragranular
- 55 el 12,09 % (o aproximadamente el 12 %) de ingrediente activo
- el 41,41 % (o aproximadamente el 40 %) de excipiente/diluyente no soluble (p. ej., celulosa microcristalina, tal como celulosa microcristalina silicificada)
- 60 el 3 % (o aproximadamente el 3 %) de disgregante (p. ej., crospovidona, tal como Polyplasdone XL)
- el 2 % (o aproximadamente el 2 %) de agente deslizante (p. ej., dióxido de silicio coloidal, Aerosil 200)
- Aglutinante
- 65 el 3 % (o aproximadamente el 3 %) de aglutinante o polímero (p. ej., hipromelosa 5 cps, es decir, Methocel E 5 LV)

el 0,2 % (o aproximadamente el 0,2 %) de agente humectante o tensioactivo (p. ej., polisorbato 20, es decir, Tween 20)

5 Disolvente (c.s.), p. ej., agua – si es necesario (es decir, solo la cantidad necesaria, en su caso)

Fracción extragranular

10 el 32,3 % (o aproximadamente el 30 %) de excipiente/diluyente (preferiblemente un excipiente/diluyente no soluble, p. ej., celulosa microcristalina, tal como celulosa microcristalina silicificada)

el 3 % (o aproximadamente el 3 %) de disgregante (p. ej., crospovidona, tal como Polyplasdone XL)

15 el 0,5 % (o aproximadamente el 0,5 %) de agente deslizante (p. ej., dióxido de silicio coloidal, Aerosil 200)

el 2 % (o aproximadamente el 2 %) de lubricante (p. ej., estearil fumarato de sodio (Pruv))

20 Se describe que las composiciones de la invención tienen determinados componentes o ingredientes, que se detallan a continuación.

Por “ingrediente activo” se entiende fumarato de bedaquilina, es decir, la forma de sal fumarato de bedaquilina. Esta es la forma que es una parte de la composición para adultos que ha recibido la aprobación reglamentaria en algunos territorios.

25 Se indica en la presente memoria que las composiciones (p. ej., composiciones de comprimido) de la invención contienen un excipiente/diluyente no soluble. A menos que ese excipiente ya esté especificado, dicho excipiente/diluyente puede ser almidón, celulosa en polvo, celulosa microcristalina (tal como celulosa microcristalina silicificada), fosfatos de calcio (p. ej., fosfato de calcio dibásico, fosfato de calcio dibásico dihidrato, fosfato de calcio tribásico), carbonato de calcio, sulfato de calcio o similares (o combinaciones de los mismos, es decir, excipientes no solubles coprocesados; otros que pueden considerarse incluyen aceites hidrogenados de tipo cera y similares). Se entiende que el excipiente/diluyente no soluble más preferido es celulosa microcristalina (por ejemplo, celulosa microcristalina silicificada), ya que así se obtienen composiciones con propiedades intrínsecas ventajosas. Cuando se menciona que no es necesario que el excipiente/diluyente sea soluble, entonces también pueden considerarse azúcares y polioles, por ejemplo, también pueden considerarse los siguientes excipientes/diluyentes: dextratos, dextrina, excipiente de dextrosa, fructosa, caolín, lactitol, lactosa anhidra, lactosa monohidrato, manitol, sorbitol, cloruro de sodio, sacarosa, azúcar compresible, azúcar en polvo, una mezcla liofilizada de lactosa monohidrato y celulosa microcristalina (75:25), comercializada como Microcelac®, una mezcla liofilizada y coprocesada de celulosa microcristalina y dióxido de silicio coloidal (98:2), comercializada como Prosolv® (cuyas posibilidades incluyen azúcares y otros excipientes/diluyentes solubles).

40 Se indica en la presente memoria que las composiciones (p. ej., composiciones de comprimido) de la invención contienen un disgregante. Los posibles disgregantes incluyen disgregantes farmacéuticamente aceptables que comprenden almidón, resinas de intercambio iónico, p. ej., Amberlite, polivinilpirrolidona reticulada, goma de celulosa modificada, p. ej., croscarmelosa sódica (p. ej., Ac-di-Sol®), almidón glicolato sódico, carboximetilcelulosa sódica, dodecil sulfato sódico, almidón de maíz modificado, celulosa microcristalina, silicato de magnesio y aluminio, ácido algínico, alginato, celulosa en polvo, crospovidona (tal como Polyplasdone XL). Otros disgregantes que pueden considerarse incluyen L-HPC, goma xantano, goma gelana, polisacárido de soja y similares. El disgregante más preferido es crospovidona, preferiblemente una crospovidona de grado grueso (tal como Polyplasdone XL).

50 Se indica en la presente memoria que las composiciones (p. ej., composiciones de comprimido) de la invención contienen un agente deslizante. Los posibles agentes deslizantes incluyen agentes deslizantes farmacéuticamente aceptables que comprenden talco, dióxido de silicio coloidal, almidón, estearato de magnesio. Se prefiere dióxido de silicio coloidal (Aerosil 200)

55 Se indica en la presente memoria que las composiciones (p. ej., composiciones de comprimido) de la invención contienen un agente humectante o tensioactivo. Dicho agente humectante (o tensioactivo) puede ser cualquiera de los agentes humectantes fisiológicamente tolerables adecuados para su uso en una composición farmacéutica.

60 Es bien conocido en la técnica que un agente humectante es un compuesto anfílico; contiene restos hidrófilos polares así como restos hidrófobos no polares.

Los términos “hidrófilo” o “hidrófobo” son términos relativos.

65 La hidrofiliidad o hidrofobicidad relativa de un agente humectante puede expresarse por su valor de balance hidrófilo-lipófilo (“valor HLB”). Los agentes humectantes con un valor HLB más bajo se clasifican como agentes humectantes “hidrófobos” mientras que los agentes humectantes con un valor HLB más alto se clasifican como agentes

humectantes “hidrófilos”. Como regla general, los agentes humectantes que tienen un valor HLB mayor de aproximadamente 10 se consideran generalmente agentes humectantes hidrófilos; los agentes humectantes que tienen un valor HLB menor de aproximadamente 10 se consideran generalmente agentes humectantes hidrófobos.

5 Las presentes composiciones comprenden preferiblemente un agente humectante hidrófilo.

Debe apreciarse que el valor HLB de un agente humectante solo es una guía aproximada para indicar la hidrofiliidad/hidrofobicidad de un agente humectante. El valor HLB de un agente humectante particular puede variar dependiendo del método usado para determinar el valor HLB; puede variar dependiendo de su fuente comercial; está  
10 sujeto a variabilidad de un lote a otro. Una persona experta en la técnica puede identificar fácilmente agentes humectantes hidrófilos adecuados para su uso en las composiciones farmacéuticas de la presente invención.

El agente humectante de la presente invención puede ser un agente humectante aniónico, catiónico o de ion híbrido, siendo este último el preferido. El agente humectante de la presente invención también puede ser una mezcla de dos  
15 o más agentes humectantes.

A continuación, se enumeran agentes humectantes adecuados para su uso en las composiciones de la presente invención. Cabe destacar que dicha enumeración de agentes humectantes es únicamente ilustrativa, representativa y no exhaustiva. Por lo tanto, la invención no está limitada a los agentes humectantes enumerados a continuación. En  
20 las presentes composiciones, también pueden usarse mezclas de agentes humectantes.

Los agentes humectantes adecuados que pueden usarse en la presente invención comprenden:

a) Monoésteres de ácidos grasos de polietilenglicol que comprenden ésteres de ácido láurico, ácido oleico, ácido esteárico, ácido ricinoico y similares con PEG 6, 7, 8, 9, 10, 12, 15, 20, 25, 30, 32, 40, 45, 50, 55, 100, 200, 300, 400, 600 y similares, por ejemplo laurato o estearato de PEG-6, oleato o laurato de PEG-7, laurato, oleato o estearato de PEG-8, oleato o estearato de PEG-9, laurato, oleato o estearato de PEG-10, laurato, oleato, estearato o ricinoleato de PEG-12, estearato u oleato de PEG-15, laurato, oleato o estearato de PEG-20, estearato de PEG-25, laurato, oleato o estearato de PEG-32, estearato de PEG-30, laurato, oleato o estearato de PEG-40, estearato de PEG-45, estearato de PEG-50, estearato de PEG-55, oleato o estearato de PEG-100, oleato de PEG-200, oleato de PEG-400, oleato de PEG-600; (los agentes humectantes que pertenecen a este grupo se conocen, por ejemplo, como Cithrol, Algon, Kessco, Lauridac, Mapeg, Cremophor, Emulgante, Nikkol, Myrj, Crodet, Albunol, Lactomul)  
25  
30

b) Diésteres de ácidos grasos de polietilenglicol que comprenden diésteres de ácido láurico, ácido esteárico, ácido palmítico, ácido oleico y similares con PEG-8, 10, 12, 20, 32, 40 y similares, por ejemplo dilaurato o diestearato de PEG-8, dipalmitato de PEG-10, dilaurato, diestearato o dioleato de PEG-12, dilaurato, diestearato o dioleato de PEG-20, dilaurato, diestearato o dioleato de PEG-32, dioleato o diestearato de PEG-400; (los agentes humectantes que pertenecen a este grupo se conocen, por ejemplo, como Mapeg, Polyalso, Kessco, Cithrol)  
35

c) Mezclas de mono y diésteres de ácidos grasos de polietilenglicol tales como, por ejemplo, mono y dilaurato de PEG 4-150, mono y dioleato de PEG 4-150, mono y diestearato de PEG 4-150 y similares; (los agentes humectantes que pertenecen a este grupo se conocen, por ejemplo, como Kessco)  
40

d) Ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol y glicerol tales como, por ejemplo, gliceril laurato, gliceril estearato o gliceril oleato de PEG-20, gliceril laurato o gliceril oleato de PEG-30, gliceril laurato de PEG-15, gliceril laurato de PEG-40 y similares; (los agentes humectantes que pertenecen a este grupo se conocen, por ejemplo, como Tagat, Glycerox L, Capmul),  
45

e) Productos de transesterificación alcohol-aceite que comprenden ésteres de alcoholes o polialcoholes tales como glicerol, propilenglicol, etilenglicol, polietilenglicol, sorbitol, pentaeritritol y similares con aceites naturales y/o hidrogenados o vitaminas solubles en aceite tales como aceite de ricino, aceite de ricino hidrogenado, vitamina A, vitamina D, vitamina E, vitamina K, un aceite vegetal comestible, p. ej., aceite de maíz, aceite de oliva, aceite de cacahuete, aceite de semilla de palma, aceite de semilla de albaricoque, aceite de almendra y similares, tal como aceite de ricino o aceite de ricino hidrogenado o glicéridos de maíz o glicéridos de almendra de PEG-20, aceite de ricino de PEG-23, aceite de ricino hidrogenado o trioleato de PEG-25, aceite de ricino de PEG-35, aceite de ricino o aceite de ricino hidrogenado de PEG-30, aceite de ricino de PEG-38, aceite de ricino o aceite de ricino hidrogenado o aceite de semilla de palma de PEG-40, aceite de ricino hidrogenado de PEG-45, aceite de ricino o aceite de ricino hidrogenado de PEG-50, aceite de ricino de PEG-56, aceite de ricino o aceite de ricino hidrogenado o glicéridos de maíz o glicéridos de almendra de PEG-60, aceite de ricino hidrogenado PEG-80, aceite de ricino o aceite de ricino hidrogenado de PEG-100, aceite de ricino de PEG-200, glicéridos caprílicos/cápricos de PEG-8, glicéridos caprílicos/cápricos de PEG-6, glicérido de lauroil macrogol-32, glicérido de estearoil macrogol, succinato de tocoferilo PEG-1000 (TPGS); (los agentes humectantes que pertenecen a este grupo se conocen, por ejemplo, como Emalex, Cremophor, Emulgante, Eumulgin, Nikkol, Thornley, Simulsol, Cerex, Crovol, Labrasol, Softigen, Gelucire, Vitamina E TPGS),  
50  
55  
60  
65

- 5 f) Ácidos grasos poliglicerizados que comprenden ésteres de poliglicerol de ácidos grasos tales como, por ejemplo, laurato, oleato o estearato de poligliceril-10, mono y dioleato de poligliceril-10, polirricinoleato de poliglicerilo y similares; (los agentes humectantes que pertenecen a este grupo se conocen, por ejemplo, como Nikkol Decaglyn, Caprol o Polymuls)
- g) Derivados de esteroles que comprenden derivados de polietilenglicol de esteroles tales como éster de colesterol de PEG-24, colestanol de PEG-30, fitoesterol de PEG-25, esteroles de soja de PEG-30 y similares; (los agentes humectantes que pertenecen a este grupo se conocen, por ejemplo, como Solulan™ o Nikkol BPSH)
- 10 h) Ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol sorbitán tales como, por ejemplo, laurato de sorbitán de PEG-10, monolaurato de sorbitán o triestearato de sorbitán o monooleato de sorbitán o trioleato de sorbitán o monoisoestearato de sorbitán o monopalmitato de sorbitán o monoestearato de sorbitán de PEG-20, monolaurato de sorbitán de PEG-4, monooleato de sorbitán de PEG-5, monooleato de sorbitán o monolaurato de sorbitán o monoestearato de sorbitán de PEG-6, monoestearato de sorbitán de PEG-8, tetraoleato de sorbitán de PEG-30, oleato de sorbitán o tetraoleato de sorbitán de PEG-40, tetraestearato de sorbitán de PEG-60, monolaurato de sorbitán de PEG-80, hexaoleato de sorbitol de PEG (Atlas G-1086) y similares; (los agentes humectantes que pertenecen a este grupo se conocen, por ejemplo, como Liposorb, Tween, Dacol MSS, Nikkol, Emalex, Atlas)
- 15 i) Alquil éteres de polietilenglicol tales como, por ejemplo, oleil éter o etil éter o estearil éter de PEG-10, oleil éter o cetil éter o estearil éter de PEG-20, lauril éter de PEG-9, lauril éter de PEG-23 (laureth-23), estearil éter de PEG-100 y similares; (los agentes humectantes que pertenecen a este grupo se conocen, por ejemplo, como Volpo, Brij)
- 20 j) Ésteres de azúcar tales como, por ejemplo, diestearato/monoestearato de sacarosa, monoestearato o monopalmitato o monolaurato de sacarosa y similares; (los agentes humectantes que pertenecen a este grupo se conocen, por ejemplo, como Sucroéster, Crodesta, Monolaurato de sacarosa)
- 25 k) Alquil fenoles de polietilenglicol tales como, por ejemplo, PEG-10-100 nonil fenol (Triton X series), ocil fenol éter de PEG-15-100 (serie Triton N) y similares;
- 30 l) Copolímeros de bloque (poloxámeros) de polioxietileno-polioxipropileno tales como, por ejemplo, poloxámero 108, poloxámero 188, poloxámero 237, poloxámero 288 y similares; (los agentes humectantes que pertenecen a este grupo se conocen, por ejemplo, como Synperonic PE, Pluronic, Emkalyx, Lutrol™, Supronic, Monolan, Pluracare, Pluradac)
- 35 m) agentes humectantes iónicos incluyendo tensioactivos catiónicos, aniónicos y de ion híbrido tales como sales de ácidos grasos, p. ej., oleato de sodio, lauril sulfato de sodio, lauril sarcosinato de sodio, dioctil sulfosuccinato de sodio, miristato de sodio, palmitato de sodio, estato de sodio, ricinoleato de sodio y similares; tales como sales biliares, p. ej., colato de sodio, taurocolato de sodio, glicocolato de sodio y similares; tales como fosfolípidos, p. ej., lecitina de huevo/soja, lecitina hidroxilada, lisofosfatidilcolina, fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina, fosfatidil glicerol, fosfatidilserina y similares; tales como ésteres de ácido fosfórico, p. ej., fosfato de dietanolamonio polioxietileno-10 oleil éter, productos de esterificación de alcoholes grasos o etoxilados de alcoholes grasos con ácido o anhídrido fosfórico; tales como carboxilatos, p. ej., monoglicéridos succinilados, estearil fumarato de sodio, hidrogenosuccinato de estearoil propilenglicol, ésteres de ácido tartárico mono/diacetilado de mono- y diglicéridos, ésteres de ácido cítrico de mono- y diglicéridos, gliceril-lacto ésteres de ácidos grasos, ésteres lácticos de ácidos grasos, estearoil-2-lactilato de calcio/sodio, estearoil lactilato de calcio/sodio, sales alginato, alginato de propilenglicol, éter carboxilatos y similares; tales como sulfatos y sulfonatos, p. ej., alquil sulfatos etoxilados, alquil benceno sulfatos, sulfonatos de alfa-olefina, isetionatos de acilo, tauratos de acilo, alquil gliceril éter sulfonatos, sulfosuccinato de octilo disódico, undecileneamido-MEA-sulfosuccinato disódico y similares; tales como agentes humectantes catiónicos, p. ej., bromuro de hexadecil triamonio, bromuro de decil trimetil amonio, bromuro de cetil trimetil amonio, cloruro de dodecil amonio, sales de alquil bencildimetilamonio, sales de diisobutil fenoxietoxidimetil bencilamonio, sales de alquilpiridinio, betaínas (lauril betaína), aminas etoxiladas (amina de coco con polioxietileno-15) y similares.

55 Cuando en la enumeración anterior de agentes humectantes adecuados se enumeran diferentes posibilidades, tales como, por ejemplo, oleil éter o cetil éter o estearil éter de PEG-20, esto significa que se prevén oleil éter de PEG-20 y cetil éter de PEG-20 y estearil éter de PEG-20. Por lo tanto, por ejemplo, aceite de ricino o aceite de ricino hidrogenado o glicéridos de maíz o glicéridos de almendra de PEG-20 debe leerse como aceite de ricino de PEG-20 y aceite de ricino hidrogenado de PEG-20 y glicéridos de maíz PEG-20 y glicéridos de almendra PEG-20.

60 Los agentes humectantes preferidos en las presentes composiciones son aquellos agentes que pertenecen al grupo de los ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol sorbitán, tales como agentes humectantes conocidos como Tween, p. ej., Tween 20, 60, 80. Más preferiblemente, el agente humectante es Tween 20 (polisorbato 20).

65 La cantidad preferida de agente humectante (o tensioactivo) se describe en la presente memoria, pero, sin embargo, se aprecia que, cuando se usa en las presentes composiciones, puede depender de la cantidad de ingrediente activo presente en la composición o del tamaño de partícula del ingrediente activo. Una cantidad mayor o un tamaño de partícula más pequeño pueden requerir más agente humectante.

Se indica en la presente memoria que las composiciones (p. ej., composiciones de comprimido) de la invención contienen un aglutinante o polímero (por ejemplo, para la fracción aglutinante de las composiciones de la invención). Dicho aglutinante o polímero puede ser un polímero orgánico.

5 El polímero orgánico usado en las composiciones (p. ej., comprimidos) de la invención puede ser cualquiera de los polímeros orgánicos sintéticos, semisintéticos o no sintéticos solubles en agua fisiológicamente tolerables.

10 Por lo tanto, por ejemplo, el polímero puede ser un polímero natural tal como un polisacárido o polipéptido o un derivado de los mismos, o un polímero sintético tal como un óxido de polialquileno (p. ej., PEG), poliacrilato, polivinilpirrolidona, etc. Por supuesto, también se usan polímeros mixtos, p. ej., copolímero de bloque y glicopéptidos.

15 Convenientemente, el polímero tiene un peso molecular en el intervalo de 500 D a 2 MD, y convenientemente tiene una viscosidad aparente de 1 a 15.000 mPa.s cuando está en solución acuosa al 2 % a 20 °C. Por ejemplo, el polímero soluble en agua puede seleccionarse del grupo que comprende

- alquilcelulosas tales como metilcelulosa,
- hidroxialquilcelulosas tales como hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa e hidroxibutilcelulosa,
- hidroxialquil alquilcelulosas tales como hidroxietil metilcelulosa e hidroxipropil metilcelulosa,
- carboxialquilcelulosas tales como carboximetilcelulosa,
- sales de metales alcalinos de carboxialquilcelulosas tales como carboximetilcelulosa de sodio,
- carboxialquialquilcelulosas tales como carboximetilcelulosa,
- ésteres de carboxialquilcelulosa,
- almidones,
- pectinas tales como carboximetilamilopectina de sodio,
- derivados de quitina tales como quitosana,
- heparina y heparinoides,
- polisacáridos tales como ácido alginico, sales de amonio y de metales alcalinos de los mismos, carragenanos, galactomananos, tragacanto, agar-agar, goma arábiga, goma guar y goma xantano,
- ácidos poliacrílicos y las sales de los mismos,
- ácidos polimetacrílicos y las sales de los mismos, copolímeros de metacrilato,
- alcohol polivinílico,
- polivinilpirrolidona, copolímeros de polivinilpirrolidona con acetato de vinilo,
- óxidos de polialquileno tales como óxido de polietileno y óxido de polipropileno y copolímeros de óxido de etileno y óxido de propileno, p. ej., poloxámeros y poloxaminas.

55 Otros polímeros no enumerados que son farmacéuticamente aceptables y tienen propiedades fisicoquímicas apropiadas como se ha definido anteriormente son igualmente adecuados en la presente memoria para preparar composiciones según la presente invención.

60 Preferiblemente, el polímero orgánico es almidón, polivinilpirrolidona o un éter de celulosa, p. ej., PVP K29-32, PVP K90, metil celulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxietil metilcelulosa o hidroxipropil metilcelulosa (HPMC).

65 Dicha HPMC contiene suficientes grupos hidroxipropilo y metoxi para volverla soluble en agua. Las HPMC que tienen un grado de sustitución de metoxi de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 2,5 y un grado de sustitución molar de hidroxipropilo de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 3,0 generalmente son solubles en agua. El grado de sustitución de metoxi se refiere al número medio de grupos éter metílico presentes por unidad de anhidroglucosa de la molécula de celulosa. La sustitución molar de hidroxipropilo se refiere al número medio de moles de óxido de propileno que han reaccionado con cada unidad de anhidroglucosa de la molécula de celulosa. Una HPMC preferida

es hipromelosa 2910 15 mPa.s o hipromelosa 2910 5 mPa.s, especialmente hipromelosa 2910 15 mPa.s. Hidroxipropil metilcelulosa es el nombre adoptado en los Estados Unidos para la hipromelosa (véase Martindale, The Extra Pharmacopoeia, 29ª edición, página 1435). En el número de cuatro dígitos “2910”, los dos primeros dígitos representan el porcentaje aproximado de grupos metoxilo y el tercer y cuarto dígitos la composición porcentual aproximada de grupos hidroxipropoxilo; 15 mPa.s o 5 mPa.s es un valor indicativo de la viscosidad aparente de una solución acuosa al 2 % a 20 °C.

Lo más preferido es que el aglutinante o polímero de las composiciones de la invención sea hipromelosa 5 cps (es decir, Methocel E 5 LV).

Se indica en la presente memoria que las composiciones (p. ej., composiciones de comprimido) de la invención contienen un lubricante. Dicho lubricante pueden ser lubricantes farmacéuticamente aceptables tales como estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico, talco, polietilenglicol, lauril sulfato de sodio, lauril sulfato de magnesio. Lo más preferido es que el lubricante sea estearil fumarato de sodio (Pruv).

Las composiciones de la invención pueden hacer uso de un ingrediente activo que tenga un tamaño de partícula de:

-  $d^{10}$  menos de 50  $\mu\text{m}$  (preferiblemente menos de 25  $\mu\text{m}$ , por ejemplo, menos de 15  $\mu\text{m}$ , p. ej., aproximadamente 9  $\mu\text{m}$  (o incluso menos)

-  $d^{50}$  menos de 100  $\mu\text{m}$  (preferiblemente menos de 50  $\mu\text{m}$ , por ejemplo, menos de 25  $\mu\text{m}$ , p. ej., aproximadamente 22  $\mu\text{m}$  (o incluso menos)

-  $d^{90}$  menos de 200  $\mu\text{m}$  (preferiblemente menos de 100  $\mu\text{m}$ , por ejemplo, menos de 50  $\mu\text{m}$ , p. ej., aproximadamente 48  $\mu\text{m}$  (o incluso menos)

Como se usa en la presente memoria, el término  $d^{50}$  tiene su significado convencional conocido por el experto en la técnica y puede medirse por técnicas de medición de tamaño de partícula conocidas en la técnica tales como, por ejemplo, fraccionamiento de flujo de campo de sedimentación, espectroscopía de correlación de fotones, difracción láser o centrifugación de disco. El  $d^{50}$  mencionado en la presente memoria puede estar relacionado con las distribuciones de volumen de las partículas. En ese caso, por “un  $d^{50}$  de 22  $\mu\text{m}$ ” se entiende que al menos el 50 % del volumen de las partículas tienen un tamaño de partícula de menos de 22  $\mu\text{m}$ . Esto mismo se aplica a los otros tamaños de partícula mencionados y  $d^{10}$  y  $d^{90}$  tienen significados análogos. Normalmente, la distribución de volumen y peso da como resultado el mismo o aproximadamente el mismo valor para el tamaño de partícula promedio.

El tamaño de partícula puede ser un factor importante que determina la velocidad de formación de comprimidos, en particular la fluidez y, por lo tanto, la capacidad de fabricación a gran escala de una forma farmacéutica o formulación particular, y la cantidad del producto final. Por ejemplo, para cápsulas, el tamaño de partícula puede variar preferiblemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 300  $\mu\text{m}$  ( $d^{50}$ ); para comprimidos, el tamaño de partícula es preferiblemente de menos de 250  $\mu\text{m}$ , más preferiblemente menos de 100  $\mu\text{m}$  (p. ej., menos de 50  $\mu\text{m}$ ) ( $d^{50}$ ). Partículas demasiado pequeñas pueden provocar que se peguen a los punzones de los comprimidos y problemas de capacidad de fabricación. El tamaño de partícula influye en las propiedades intrínsecas de las composiciones de la invención.

Las composiciones que se describen en la presente memoria pueden también comprender uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables tales como, por ejemplo, plastificantes, aromatizantes, edulcorantes, colorantes, conservantes y similares (con la condición de que dichos excipientes adicionales no comprendan excipientes/diluyentes solubles, cuando ya se haya especificado que la composición o fracción de esa composición, según sea apropiado, no comprende dichos componentes solubles). En un aspecto de la invención, las composiciones de la invención no contienen un plastificante u otro excipiente opcional aquí mencionado. Especialmente en el caso de la preparación por extrusión con fusión por calor, dichos excipientes no deberían ser sensibles al calor, en otras palabras, no deberían mostrar ninguna degradación o descomposición apreciable a la temperatura de trabajo de la extrusora de fusión.

La ventaja de las presentes combinaciones de la invención, y específicamente las propiedades de dispersabilidad/disgregación, puede provenir de la presencia del excipiente no soluble (p. ej., celulosa microcristalina, tal como celulosa microcristalina silicificada) que puede tener la capacidad de absorber agua rápidamente en el medio de dispersión, es decir, puede tener una acción de absorción por capilaridad que da como resultado ventajosamente una mejora de las propiedades de dispersabilidad/disgregación. En vista de esto, ventajosamente, las composiciones de la invención consiguen una dispersabilidad o acción de disgregación favorable, por ejemplo, en comparación con composiciones conocidas previamente o en comparación con otras composiciones que se pueden describir en la presente memoria. Como se ha indicado, la acción de absorción por capilaridad puede conducir a una dispersión más rápida y puede eludir el proceso de solubilización (por ejemplo, el líquido puede ser arrastrado o “absorbido” en estas rutas a través de la acción capilar y la ruptura de enlaces entre partículas, causando que el comprimido/composición se rompa), lo que podría ser ventajoso. Además, los excipientes/diluyentes no solubles pueden resuspenderse

fácilmente incluso después de un largo periodo de tiempo (p. ej., 6 horas) – esto puede tener la ventaja de que las composiciones de la invención no requieran un agente de suspensión para redispersar los gránulos/partículas.

5 La invención también se refiere un proceso para preparar las composiciones de la invención (p. ej., las composiciones de comprimido) y, por lo tanto, se proporciona:

- Un proceso (p. ej., como se describe a continuación en la presente memoria) para la preparación de una composición (p. ej., comprimido) de la invención

10 - Un producto (p. ej., composición de la invención, p. ej., un comprimido dispersable como se describe en la presente memoria) que puede obtenerse por un proceso de la invención (p. ej., como se describe a continuación en la presente memoria)

15 Como se ha indicado anteriormente, las composiciones de la invención comprenden preferiblemente fracciones/porciones diferentes, una fracción intragranular, una porción aglutinante y una porción extragranular.

Por lo tanto, se proporciona un proceso para la preparación de un proceso de la invención, que comprende:

20 (a) obtener una fracción intragranular usando los componentes de fracción intragranular mencionados en la presente memoria;

(b) preparar una fracción aglutinante, usando los componentes de fracción aglutinante mencionados en la presente memoria;

25 (c) obtener una fracción extragranular usando los componentes de fracción extragranular mencionados en la presente memoria,

y usar esas fracciones para preparar una composición de la invención.

30 Más específicamente, la fracción intragranular (según se define en la presente memoria) puede prepararse mezclando o combinando los componentes pertinentes.

35 Puede emplearse compresión directa, pero ésta puede tener la desventaja de que la mezcla tenga malas propiedades de fluidez y/o puede adherirse a la superficie de los punzones. Por lo tanto, la compresión directa se siguió de granulación. La granulación en seco puede tener desventajas con respecto a las propiedades de fluidez (o compresión) y puede persistir el fenómeno de adherencia/*picking* (imperfecciones en el grabado de los comprimidos) mencionado anteriormente. Por lo tanto, para las composiciones de la invención, se prefiere emplear un proceso de granulación en húmedo.

40 Más específicamente, por lo tanto, la fracción/porción aglutinante puede prepararse poniendo en contacto o mezclando los ingredientes pertinentes (es decir, el aglutinante o polímero y agente humectante y, si es necesario, un vehículo que puede ser acuoso o no acuoso, o una combinación; el vehículo es preferiblemente agua (c.s.), preferiblemente agua purificada (c.s.)), y esa fracción/porción aglutinante puede experimentar una granulación en húmedo con la fracción intragranular. Dicho proceso de granulación en húmedo es preferiblemente un proceso de granulación de bajo cizallamiento (o granulación en lecho fluido por pulverización superior) y, en la fracción aglutinante, se emplea un polímero soluble de baja viscosidad (preferiblemente una viscosidad de 5 cps o inferior). Después, el granulado obtenido puede secarse y dimensionarse (o tamizarse) después de lo cual se mezcla o combina con los componentes de la fracción extragranular (según se define en la presente memoria). Dicha combinación también implica inherentemente lubricación, si la capa extragranular también incluye un lubricante.

50 Una vez que se ha preparado una composición de la invención, por ejemplo como se ha indicado anteriormente, incluyendo el mezclado de las fracciones intragranular, extragranular y aglutinante, dicha composición puede convertirse, opcional y preferiblemente, en formas de comprimido. En un aspecto preferido del proceso de la invención, las composiciones preparadas de esta manera preferiblemente se comprimen en forma de comprimidos, permitiendo de esta manera la preparación de un comprimido dispersable de la invención. Dicho comprimido puede ser de cualquier dosis adecuada, pero cada unidad puede contener entre 5 y 200 mg de ingrediente activo (en este caso, significa la sustancia bedaquilina sin tener en cuenta el componente de sal fumarato). La unidad puede contener 55 100 mg de bedaquilina (más el peso correspondiente de la porción de sal fumarato) o, si la forma unitaria es para la población pediátrica, entonces preferiblemente 20 mg de bedaquilina (correspondientes a 24,18 mg de fumarato de bedaquilina).

60 El proceso de formación de comprimidos en sí mismo es estándar y se practica fácilmente formando un comprimido a partir de una combinación o mezcla deseada de ingredientes en la forma apropiada usando una prensa de comprimidos convencional.

65

Los comprimidos de la presente invención pueden también estar revestidos con película para mejorar su sabor, facilitar la deglución y proporcionar un aspecto elegante. En la técnica se conocen muchos materiales poliméricos de recubrimiento de película adecuados. Un material de recubrimiento de película preferido es hidroxipropil metilcelulosa HPMC, especialmente HPMC 2910 5 mPa.s. También pueden usarse otros polímeros formadores de película adecuados en la presente memoria, incluyendo hidroxipropilcelulosa y copolímeros de acrilato-metacrilato. Además de un polímero formador de película, el recubrimiento de película puede también comprender un plastificante (p. ej., propilenglicol) y opcionalmente un pigmento (p. ej., dióxido de titanio). La suspensión de recubrimiento de película también puede contener talco como antiadhesivo. En comprimidos de liberación inmediata según la invención, el recubrimiento de película es pequeño y, en términos de peso, representa menos del 3 % (p/p) del peso total del comprimido. En una realización de la invención (p. ej., en una realización preferida), los comprimidos de la invención no están recubiertos con película.

Como se ha indicado anteriormente, la utilidad de la invención surge del hecho de que se sabe que el ingrediente activo, y sal del mismo, muestran actividad contra *Mycobacteria*, incluyendo cepas farmacorresistentes, en particular *Mycobacterium tuberculosis*, *M. bovis*, *M. avium*, *M. leprae* y *M. marinum*, especialmente contra *Mycobacterium tuberculosis*, incluyendo cepas de *M. tuberculosis* farmacorresistentes. El ingrediente activo, incluyendo la sal del mismo, muestra actividad contra cepas de *Mycobacteria* activas, sensibles y susceptibles y cepas de *Mycobacteria* latentes, durmientes y persistentes.

Por lo tanto, en un aspecto de la invención, se proporcionan composiciones (p. ej., comprimidos) según la invención, que son adecuadas para el tratamiento de una infección bacteriana, incluyendo una infección micobacteriana, particularmente aquellas enfermedades causadas por micobacterias patógenas tales como *Mycobacterium tuberculosis* (incluyendo la forma latente y farmacorresistente de la misma), *M. bovis*, *M. leprae*, *M. avium*, *M. leprae* y *M. marinum*.

Además, la presente invención también se refiere al uso de una composición (p. ej., comprimido) de la invención, las sales farmacéuticamente de la misma, los solvatos de la misma o las formas de *N*-óxido de la misma, así como cualquiera de las composiciones farmacéuticas de la misma como se describe a continuación en la memoria para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una infección bacteriana, incluyendo una infección micobacteriana.

Por consiguiente, en otro aspecto, la invención proporciona un método para tratar a un paciente que padece, o está en riesgo de padecer, una infección bacteriana, incluyendo una infección micobacteriana, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica (p. ej., comprimido) según la invención.

Las composiciones de la invención pueden combinarse con otros agentes terapéuticos que son conocidos por ser útiles en el tratamiento de una infección bacteriana según se define en la presente memoria (y particularmente para el tratamiento de una infección micobacteriana, tuberculosis según se define en la presente memoria). Dichos otros agentes antibacterianos comprenden antibióticos del grupo de las  $\beta$ -lactamas tales como penicilinas naturales, penicilinas semisintéticas, cefalosporinas naturales, cefalosporinas semisintéticas, cefamicinas, 1-oxacefémicos, ácidos clavulánicos, penémicos, carbapenémicos, nocardinas, monobactámicos; tetraciclinas, anhidrotetraciclinas, antracilinas; aminoglucósidos; nucleósidos tales como *N*-nucleósidos, nucleósidos carbocíclicos, blasticidina S; macrólidos tales como macrólidos de anillo de 12 miembros, macrólidos de anillo de 14 miembros, macrólidos de anillo de 16 miembros; ansamicinas; péptidos tales como bleomicinas, gramicidas, polimixinas, bacitracinas, antibióticos de péptidos de anillo grande que contienen enlaces lactónicos, actinomicinas, anfomicina, capreomicina, distamicina, enduracinas, micamicina, neocarzinostatina, estendomicina, viomicina, virginiamicina; cicloheximida; cicloserina; variotina; sarcomicina A; novobiocina; griseofulvina; cloranfenicol; mitomicinas; fumagilina; monensinas; pirrolnitrina; fosfomicina; ácido fusídico; D-(*p*-hidroxifenil)glicina; D-fenilglicina; enodíinas.

Son anticuerpos específicos que pueden combinarse con las presentes composiciones de la invención, por ejemplo, bencilpenicilina (potasio, procaína, benzatina), fenoximetilpenicilina (potasio), feneticilina potasio, propicilina, carbenicilina (disodio, fenil sodio, indanil sodio), sulbenicilina, ticarcilina disódica, meticilina sódica, oxacilina sódica, cloxacilina sódica, dicloxacilina, flucloxacilina, ampicilina, mezlocilina, piperacilina sódica, amoxicilina, ciclacilina, hectacilina, subbactam sódico, clorhidrato de talampicilina, clorhidrato de bacampicilina, pivmecillinam, cefalexina, cefaclor, cefaloglicina, cefadroxilo, cefradina, cefroxadina, cefapirina sódica, cefalotina sódica, cefacetilro sódico, cefsulodina sódica, cefaloridina, cefatrizina, cefoperazona sódica, cefamandol, clorhidrato de vefotiam, cefazolina sódica, ceftizoxima sódica, cefotaxima sódica, clorhidrato de cefmenoxima, cefuroxima, ceftriaxona sódica, ceftazidima, ceftioxima, cefmetazol, cefotetán, latamoxef, ácido clavulánico, imipenem, aztreonam, tetraciclina, clorhidrato de clortetraciclina, demetilclortetraciclina, oxitetraciclina, metaciclina, doxiciclina, rolitetraciclina, minociclina, clorhidrato de daunorrubicina, doxorubicina, aclarrubicina, sulfato de kanamicina, bekanamicina, tobramicina, sulfato de gentamicina, dibekacina, amikacina, micronomicina, ribostamicina, sulfato de neomicina, sulfato de paromomicina, sulfato de estreptomomicina, dihidroestreptomomicina, destomicina A, higromicina B, apramicina, sisomicina, sulfato de netilmicina, clorhidrato de espectinomomicina, sulfato de astromomicina, validamicina, kasugamicina, polioxina, blasticidina S, eritromicina, estolato de eritromicina, fosfato de oleandomicina, tracetiloleandomicina, kitasamicina, josamicina, espiramicina, tilosina, ivermectina, midecamomicina, sulfato de bleomicina, sulfato de

peplomicina, gramicidina S, polimixina B, bacitracina, sulfato de colistina, colistinmetanosulfonato sódico, enramicina, mikamicina, virginiamicina, sulfato de capreomicina, viomicina, enviomicina, vancomicina, actinomicina D, neocarzinostatina, bestatina, pepstatina, monensina, lasalocid, salinomicina, anfotericina B, nistatina, natamicina, tricomicina, mitramicina, lincomicina, clindamicina, clorhidrato de palmitato de clindamicina, flavofosfolipol, cicloserina, pecilocina, griseofulvina, cloranfenicol, palmitato de cloranfenicol, mitomicina C, pirrolnitrina, fosfomicina, ácido fusídico, bicozamicina, tiamulina, siccanina.

Otros agentes micobacterianos que pueden combinarse con las composiciones de la invención son, por ejemplo, rifampicina (=rifampina); isoniazida; pirazinamida; amikacina; etionamida; etambutol; estreptomina; ácido para-aminosalicílico; cicloserina; capreomicina; kanamicina; tioacetazona; PA-824; quinolonas/fluoroquinolonas tales como, por ejemplo, moxifloxacina, gatifloxacina, ofloxacina, ciprofloxacina, esparfloxacina; macrólidos tales como, por ejemplo, claritromicina, clofazimina, amoxicilina con ácido clavulánico; rifamicinas; rifabutina; rifapentina.

El término “aproximadamente” como se usa en la presente descripción en relación con un valor numérico tiene su significado habitual en el contexto del valor numérico. Cuando es necesario, la palabra “aproximadamente” puede reemplazarse por el valor numérico  $\pm 10\%$ , o  $\pm 5\%$ , o  $\pm 2\%$ , o  $\pm 1\%$ .

Los siguientes ejemplos pretenden ilustrar la presente invención.

Parte experimental

El ingrediente activo, fumarato de bedaquilina, puede prepararse, por ejemplo, según los procedimientos descritos en la solicitud de patente internacional WO 2008/068231. Como se observa en la Tabla 1 a continuación, TMC207 se refiere a fumarato de bedaquilina.

**Ejemplos**

1) Efecto de la carga intragranular

Ingrediente			
Parte intragranular			
TMC207	24,18	24,18	24,18
Celulosa microcristalina silicificada	<b>14,91</b>	.....	<b>29,82</b>
Manitol	.....	<b>29,82</b>	.....
Glucosa monohidrato	<b>14,91</b>	.....	.....
Crospovidona	3,0	3,0	3,0
Dióxido de silicio coloidal	2,0	2,0	2,0
Hipromelosa 5 cps	3,0	3,0	3,0
Polisorbato 20	0,2	0,2	0,2
Parte extragranular			
Celulosa microcristalina silicificada	32,3	32,3	32,3
Crospovidona	3,0	3,0	3,0
Dióxido de silicio coloidal	0,5	0,5	0,5
Estearil fumarato de sodio	2,0	2,0	2,0
Total (mg)	100	100	100
<b>Tiempo de dispersión*(seg.)</b>	<b>30-70</b>	<b>40-70</b>	<b>40-50</b>
Dureza (N)	20-31	24-31	25-40

El excipiente soluble en la parte intragranular no mostró ninguna mejora adicional en el tiempo de dispersión. Se observó que el tiempo necesario para la dispersión del comprimido se veía afectado negativamente por la adición intragranular de excipientes solubles. Por lo tanto, se decidió continuar con la MCC silicificada.

2) Efecto de la carga extragranular

Ingredientes		
Parte intragranular		
TMC207	24,18	24,18
Celulosa microcristalina silicificada	29,82	29,82
Crospovidona	3,0	3,0

## ES 2 948 805 T3

Ingredientes		
Parte intragranular		
Dióxido de silicio coloidal	2,0	2,0
Hipromelosa 5 cps	3,0	3,0
Polisorbato 20	0,2	0,2
Parte extragranular		
Manitol	<b>32,3</b>	.....
Celulosa microcristalina silicificada	.....	<b>32,3</b>
Crospovidona	3,0	3,0
Dióxido de silicio coloidal	0,5	0,5
Estearil fumarato de sodio	2,0	2,0
Total	100	100
<b>Tiempo de dispersión*(seg.)</b>	<b>60</b>	<b>45</b>
Dureza (N)	19-25	20-27

El excipiente soluble en la parte extragranular no mostró ninguna mejora adicional. Se observó que el tiempo necesario para la dispersión del comprimido se veía afectado negativamente por la adición de excipientes solubles. Por lo tanto, se decidió continuar con la MCC silicificada.

5

### 3) Efecto del grado de crospovidona

Ingredientes		
Parte intragranular		
TMC207	24,18	24,18
Celulosa microcristalina silicificada	29,82	29,82
Crospovidona (Polyplasdone XL 10)	3,0	3,0
Dióxido de silicio coloidal	2,0	2,0
Hipromelosa 5 cps	3,0	3,0
Polisorbato 20	0,2	0,2
Parte extragranular		
Celulosa microcristalina silicificada	32,3	32,3
Crospovidona (Polyplasdone XL)	.....	<b>3,0</b>
Crospovidona (Polyplasdone XL 10)	<b>3,0</b>	.....
Dióxido de silicio coloidal	0,5	0,5
Estearil fumarato de sodio	2,0	2,0
Total (mg)	100	100
<b>Tiempo de dispersión*(seg.)</b>	<b>90-100</b>	<b>55-75</b>
Dureza (N)	25-34	25-34

10 La Crospovidona (Polyplasdone XL) de grado más grueso mostró un mejor patrón de dispersión y comportamiento en comparación con la Crospovidona de partículas finas (Polyplasdone XL 10), por lo que se decidió continuar con el grado de Polyplasdone XL tanto intragranular como extragranularmente.

Otros ejemplos

15 La siguiente composición de la invención se preparó según las técnicas descritas en la presente memoria:

Tabla 1: Composición actual de comprimido dispersable TMC 207

Ingrediente	Función	Cantidad de comprimido (mg)	Cantidad de comprimido (%)
FUMARATO DE BEDAQUILINA (TMC 207)	API	24,18	24,18
Celulosa microcristalina silicificada (Prosolv HD 90)	Carga	29,82	29,82

## ES 2 948 805 T3

Crospovidona (Polyplasdone XL)	Disgregante	3,0	3,0
Dióxido de silicio coloidal (Aerosil 200)	Agente deslizante	2,0	2,0
Hipromelosa 5 cps (Methocel E 5 LV)	Aglutinante	3,0	3,0
Agua purificada <sup>(1)</sup>	Disolvente	c.s.	c.s.
Polisorbato 20 (Tween 20)	Tensioactivo	0,2	0,2
Celulosa microcristalina silicificada (Prosolv HD 90)		32,3	32,3
Crospovidona (Polyplasdone XL)	Disgregante	3,0	3,0
Dióxido de silicio coloidal (Aerosil 200)	Agente deslizante	0,5	0,5
Estearil fumarato de sodio (Pruv)	Lubricante	2,0	2,0
<b>Peso del comprimido</b>		100 mg	100 %

(1) Este material es un auxiliar del proceso y se elimina durante el procesamiento

Datos de estabilidad:

Apariencia, Ensayo y Pureza Cromatográfica

5

Parámetro	Apariencia	Contenido % de agua de en % p/p	% de ensayo de fumarato de bedaquilina	Compuestos de degradación ≥0,05 % (%)			
Método de ensayo	Examen visual	KF-00 131-V1	HPLC-00129-V1				
Condición de almacenamiento	Tiempo de almacenamiento (Meses)	Resultado	% p/p	Fumarato de bedaquilina (%)	Cualquier producto de degradación no especificado (%)	Productos de degradación totales (%)	
				U_RRT_0,74	U_RRT_1,04		
25 °C/60 % de HR	Inicial	Apto	4,4	98,1	<0,05	<0,05	<0,05
	1	Apto	5,2	98,7	<0,05	0,05	0,05
	3	Apto	4,9	98,0	<0,05	<0,05	<0,05
	6	Apto	4,6	99,1	<0,05	<0,05	<0,05
30 °C/75 % de HR	1	Apto	5,0	99,2	<0,05	<0,05	<0,05
	3	Apto	5,1	97,8	<0,05	<0,05	<0,05
	6	Apto	5,3	99,0	<0,05	<0,05	<0,05
40 °C/75 % de HR	1	Apto	4,8	99,1	<0,05	<0,05	<0,05
	3	Apto	5,2	98,0	<0,05	0,05	0,05
	6	Apto	5,4	99,1	<0,05	<0,05	<0,05
50 °C	1	Apto	4,2	98,5	<0,05	<0,05	<0,05
	3	Apto	4,1	98,2	0,08	0,06	0,14
Luz ICH	8 horas	Apto	5,3	98,4	<0,05	<0,05	<0,05

Nota: Luz ICH: CIE85-ID65 700W/m<sup>2</sup> (Estudio de luz realizado sobre comprimidos envasados en recipiente)

10 Cuando se indica "cualquier producto de degradación especificado", éste puede ser una impureza en el API (por ejemplo, una que surja del proceso).

Se encontró que la composición de la invención era estable en condiciones de ICH.

15 Estabilidad en uso:

Se evaluó la estabilidad para la dispersión del comprimido en agua considerando el lapso de tiempo entre la preparación y la dosificación de la dispersión.

20

## ES 2 948 805 T3

Método:

Como la composición de la invención (es decir, el comprimido dispersable descrito anteriormente) era estable hasta 6 h, puede administrarse hasta 6 h después de su preparación.

- 5 Se dispersaron 5 comprimidos equivalentes a una dosis de 100 mg en 50 ml de agua y posteriormente se analizaron en un matraz de vidrio transparente en condiciones ambientales para determinar las sustancias de ensayo y relacionadas después de 0, 2, 4 y 6 h.

N.º de Sr.	Tiempo	Una impureza conocida del proceso en %	Fumarato de bedaquilina en %
1	0 h	0,50	98,30
2	2 h	0,50	97,99
3	4 h	0,51	98,44
4	6 h	0,50	98,09

- 10 Se encontró que el producto era estable en forma de dispersión en agua durante 6 h. Además, también era estable en un recipiente de vidrio transparente, lo que indica que no era fotosensible.

Perfil de disolución comparativo de formulación para adultos frente a formulación pediátrica mediante dos métodos diferentes:

Formulación	Adulto	Adulto	Pediátrica	Pediátrica
Lote N.º	136695	136695	HG-121019	HG-121019
Resistencia	100 mg	100 mg	5 x 20 mg	5 x 20 mg
ID del conjunto de resultados	81938	82584	83398	83598
Medios de Disol.	HCl 0,01 N	HCl 0,01 N	HCl 0,01 N	HCl 0,01 N
N.º de unidades	6	6	6	6
Condición	RT_6M	RT_6M	TA_1,5 Años	TA_1,5 Años
Volumen	900 ml	900 ml	900 ml	900 ml
Aparato	Cesto	Pala	Cesto	Pala
RPM	150	75	150	75
5	55,97	32,61	63,37	73,43
10	77,26	59,06	72,46	93,39
15	85,95	68,12	81,56	97,96
20	90,02	71,97	89,10	100,07
30	93,49	77,76	95,91	101,27
45	95,60	85,76	98,36	102,15
60	96,45	92,63	98,38	101,93
90	97,43	97,24	100,14	102,03
F2			66,6**	27,7*

\*con respecto a comprimido para adultos; pala 75 rpm

\*\*con respecto a comprimido para adultos; cesto 150 rpm

TA = temperatura ambiente; 6M = 6 meses

F2: La FDA y la EMEA definen el factor de similitud como una "transformación logarítmica recíproca de la raíz cuadrada de uno más la media al cuadrado (la suma media de los cuadrados) de las diferencias del porcentaje de fármaco disuelto entre los productos de ensayo y de referencia". Si F2 >50, los productos son similares y, si es de menos de 50, entonces son diferentes.

- 15 El perfil de disolución de la formulación pediátrica fue más rápido en comparación con la formulación para adultos en ambos métodos de disolución.

Efecto sobre la biodisponibilidad:

- 20 1) El efecto de los alimentos sobre la biodisponibilidad se redujo en comparación con el comprimido para adultos

	Desayuno normal	Yogur
Comprimido para adultos	91 %	32 %
Comprimido dispersable en agua	82 %	17 %

2) Tanto la formulación para adultos como la pediátrica ensayadas con desayuno normal y yogur mostraron que ambas formulaciones son bioequivalentes a pesar de que los comprimidos dispersables muestran un perfil de disolución más rápido *in vitro*.

5

Panel 1 (desayuno convencional)

Comprimido dispersable en agua	Relación (%)	90 % de CI
C <sub>máx</sub>	106,58	96,11 - 118,18
AUC <sub>72h</sub>	98,43	91,85 - 105,47

Panel 2 (yogur)

10

Comprimido dispersable en agua	Relación (%)	90 % de CI
C <sub>máx</sub>	111,93	104,26 - 120,16
AUC <sub>72h</sub>	112,95	105,94 - 120,42

Por lo tanto, se encontró que la composición de la invención es bioequivalente a la formulación de comprimidos convencionales para adultos cuando se ensayó en población adulta en ayunas, alimentada y con yogur. El producto (invención) disminuyó el efecto de los alimentos en un 9 % y en un 15 % cuando se dosificó con yogur en comparación con la formulación de comprimidos para adultos.

15

Ejemplos adicionales

El desarrollo adicional de la formulación tenía como objetivo satisfacer la necesidad clínica de incrementos de dosis de 10 mg. Esto se consiguió con el desarrollo de una formulación de 20 mg con una línea de corte que permitiera la dosificación en incrementos de dosis de 10 mg en caso necesario.

20

Para lograrlo, se realizaron los siguientes cambios en la formulación anterior que se ensayó en el estudio de bioequivalencia.

25

<b>Parámetro</b>	<b>Comprimido dispersable de fumarato de bedaquilina de 20 mg (Formulación descrita anteriormente)</b>	<b>Comprimido dispersable de fumarato de bedaquilina de 20 mg (Formulación adicional)</b>
Peso	100 mg	200 mg
Forma del comprimido	Circular	Alargado
Superficie del comprimido	Lisa a ambos lados	Línea de corte a ambos lados
Grabado del comprimido	Ninguno	“2” y “0” separados por una línea de corte a un lado y una línea de corte al otro lado
Dureza	20-40 N	70-120N
Dosis (cubierta)	20 mg	10 mg y 20 mg
Tiempo de dispersión	Aproximadamente 30 segundos (en 50 ml)	Aproximadamente 60 segundos (en 50 ml) - se puede dispersar en 5 ml de agua
Porcentaje de MCC (Avicel PH 102)-excipiente/diluyente insoluble	62,12 %	73,71 %
Porcentaje de API	24,18 %	12,09 %

Composición de la formulación adicional:

<b>Ingredientes</b>	<b>Comprimido dispersable de fumarato de bedaquilina de 20 mg (Formulación con un peso de 100 mg descrita anteriormente)</b>		<b>Comprimido dispersable de fumarato de bedaquilina de 20 mg (Formulación adicional con un peso de 200 mg)</b>	
	mg/unidad	Porcentaje p/p	mg/unidad	Porcentaje p/p

ES 2 948 805 T3

Porción intragranular				
Fumarato de bedaquilina	24,18	24,18	24,18	12,09
Celulosa microcristalina silicificada	29,32	29,32	82,82	41,41
Crospovidona	3,00	3	6	3
Dióxido de silicio coloidal	2,0	2	4	2
Hipromelosa 5 cps	3,5	3,5	7	3,5
Polisorbato 20	0,2	0,2	0,4	0,2
Total (Porción intragranular)	62,2	62,2	124,4	62,2
Porción extragranular				
Estearil fumarato de sodio	2,0	2	4	2
Microcristalina silicificada	32,3	32,3	64,6	32,3
Crospovidona	3,0	3	6	3
Dióxido de silicio coloidal	0,5	0,5	1	0,5
Total (Porción extragranular)	37,8	37,8	75,6	37,8
Peso del comprimido (mg)	<b>100,0</b>	<b>100</b>	<b>200</b>	<b>100</b>

Ensayos de formulación para estudiar diversos factores en la formulación

1) Efecto de la carga intragranular frente a la carga extragranular

<u>Ingredientes</u>	Ejemplo 1	Ejemplo 2
Porción intragranular		
Fumarato de bedaquilina	24,18	24,18
Celulosa microcristalina silicificada (Prosolv SMCC HD90)	82,82	115,12
Crospovidona (Polyplasdone XL)	6,00	6,00
Dióxido de silicio coloidal (Aerosil 200Pharma)	4,00	4,00
Hipromelosa 5 cps (Methocel E5 LV)	7,00	7,00
Polisorbato 20 (Tween 20 HP)	0,40	0,40
Agua purificada*	-	-
Peso de la intragranular	124,4	156,7
Porción extragranular		
Estearil fumarato de sodio (Pruv)	4,00	4,00
Celulosa microcristalina silicificada (Prosolv SMCC HD90)	64,60	32,30
Crospovidona (Polyplasdone XL)	6,00	6,00
Dióxido de silicio coloidal (Aerosil 200 Pharma)	1,00	1,00
Tiempo de dispersión	75 seg. (5 ml) 50-55 seg. (50 ml)	70-75 seg. (5 ml)
Dureza	93-100 N (95N)	92-107 N (96N)
Peso del comprimido (mg)	200,00	200,00
<b>Conclusión:</b> - La carga intragranular (MCC silicificada) cuando variaba entre el 41 % y el 58 % no mostró ningún impacto sobre los atributos críticos de calidad (CQA) del producto. Este cambio afecta directamente a la concentración de carga extragranular que, cuando varía entre el 32 % y el 16 %, no afecta a los CQA.		

Efecto de la cantidad de crospovidona

ES 2 948 805 T3

<b>Ingredientes</b>	Ejemplo 1	Ejemplo 2
Porción intragranular		
Fumarato de bedaquilina	24,18	24,18
Celulosa microcristalina silicificada (Prosolv SMCC HD90)	82,82	85,82
Crospovidona (Polyplasdone XL)	6,00	3,00
Dióxido de silicio coloidal (Aerosil 200Pharma)	4,00	4,00
Hipromelosa 5 cps (Methocel E5 LV)	7,00	7,00
Polisorbato 20 (Tween 20 HP)	0,40	0,40
Agua purificada*	-	-
Peso de la intragranular	124,4	124,4
Porción extragranular		
Estearil fumarato de sodio (Pruv)	4,00	4,00
Celulosa microcristalina silicificada (Prosolv SMCC HD90)	64,60	67,60
Crospovidona (Polyplasdone XL)	6,00	3,00
Dióxido de silicio coloidal (Aerosil 200 Pharma)	1,00	1,00
Tiempo de dispersión	75 seg. (5 ml) 50-55 seg. (50 ml)	85-90 seg. (5 ml)
Dureza	93-100 N (95N)	87-105 N (95N)
Peso del comprimido (mg)	200,00	200,00
<b>Conclusión:</b> - Las concentraciones de disgregante (Crospovidona) se estudiaron entre rangos del 3 % y el 6 % en la formulación. Esto no afecta a los CQA pero el tiempo de dispersión con crospovidona al 6 % es ligeramente mejor que con el 3 %		

2) Efecto del aumento de la cantidad de aglutinante

<b>Ingredientes</b>	Ejemplo 1	Ejemplo 2
Porción intragranular		
Fumarato de bedaquilina	24,18	24,18
Celulosa microcristalina silicificada (Prosolv SMCC HD90)	82,82	79,32
Crospovidona (Polyplasdone XL)	6,00	6,00
Dióxido de silicio coloidal (Aerosil 200Pharma)	4,00	4,00
Hipromelosa 5 cps (Methocel E5 LV)	7,00	10,50
Polisorbato 20 (Tween 20 HP)	0,40	0,40
Agua purificada*	-	-
Peso de la intragranular	124,4	124,4
Porción extragranular		
Estearil fumarato de sodio (Pruv)	4,00	4,00
Celulosa microcristalina silicificada (Prosolv SMCC HD90)	64,60	64,60
Crospovidona (Polyplasdone XL)	6,00	6,00
Dióxido de silicio coloidal (Aerosil 200 Pharma)	1,00	1,00
Tiempo de dispersión	75 seg. (5 ml) 50-55 seg. (50 ml)	135-145 seg. (5 ml)
Dureza	93-100 N (95N)	89-104 N (95N)
Peso del comprimido (mg)	200,00	200,00
<b>Conclusión:-</b> Se estudió la concentración de aglutinante (HPMC) entre el 3,5 % y el 5,25 %. A mayor concentración de aglutinante, mayor tiempo de dispersión.		

Datos iniciales y de estabilidad de la formulación de comprimidos dispersables adicional:

ES 2 948 805 T3

Formulación adicional (de 200 mg de peso del comprimido)	Ensayo (%)	RS (%)	Agua por KF (%)
Muestra inicial	99,45	<UN	5,0
Frasco de HDPE 1M 40 °C/75 % de HR	99,74	<UN	4,1
Frasco de HDPE 2M a 40 °C/75 % de HR	98,30	<UN	4,0
Frasco de HDPE 3M a 40 °C/75 % de HR	99,30	0,05	3,1
Frasco de HDPE 6M a 40 °C/75 % de HR	100,6	0,15	3,2
UN: Umbral de notificación La formulación mostró una estabilidad satisfactoria hasta 6 meses en frascos de HDPE.			

Perfil de disolución (HCl 0,01 N) - Comparación de formulación de comprimidos dispersables de 100 mg frente a formulación de comprimidos dispersables de 200 mg

Tiempo en minutos	Formulación de comprimidos de 100 mg	Formulación de comprimidos de 200 mg
	% de liberación	
5	80	78
10	98	93
15	101	95
20	101	96
30	102	97
45	103	97
El perfil de disolución de los comprimidos de 100 mg y 200 mg es comparable.		

Datos de comprimidos divididos:

1 - Pérdida de peso de comprimidos divididos

Peso intacto del comprimido (mg)	Fracción 1	Fracción 2	Pérdida de peso (%)
202,9	100,8	102,2	-0,05
203,6	100,4	103	0,10
203	105,3	97,8	-0,05
201,5	103,4	97,3	0,40
201,5	102,6	99	-0,05
202,1	103,4	98,7	0,00
201,6	102,2	99,3	0,05
202,8	103,3	99,4	0,05
202,1	102,7	99,3	0,05
203,1	101,8	101,1	0,10
202,1	101,6	100,5	0,00
203,8	105	98,9	-0,05
201	101,2	99,5	0,15
202	101,5	100,3	0,10
202,6	103,1	99,4	0,05
202,9	100,8	102,2	-0,05
SD (para el peso de los comprimidos divididos, n=30): 2,04			
RSD (para el peso de los comprimidos divididos, n=30): 2,02 %			
Friabilidad de los comprimidos divididos (100 revoluciones): 0,06 %			
Friabilidad de los comprimidos divididos (400 revoluciones): 0,16 %			

**REIVINDICACIONES**

1. Un comprimido que comprende fumarato de bedaquilina como ingrediente activo y en donde el comprimido comprende una capa intragranular y extragranular en la que:  
 5 la capa intragranular comprende un excipiente/diluyente no soluble y está **caracterizada por que** la capa intragranular carece de un excipiente/diluyente soluble que es almidón; y
- la capa extragranular comprende un excipiente/diluyente no soluble.
- 10 2. Un comprimido según la reivindicación 1, en donde la capa intragranular carece de cualquier excipiente/diluyente soluble.
3. Un comprimido según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde el excipiente/diluyente no soluble en la capa intragranular es celulosa microcristalina.
- 15 4. Un comprimido que comprende fumarato de bedaquilina como ingrediente activo y en donde el comprimido comprende una capa intragranular y extragranular en el que la capa intragranular comprende un excipiente/diluyente no soluble que es celulosa microcristalina y la capa extragranular comprende un excipiente/diluyente no soluble que es celulosa microcristalina.
- 20 5. Un comprimido según la reivindicación 4, en donde la capa intragranular carece de un excipiente/diluyente soluble.
- 25 6. Una composición de comprimido en donde las diferentes partes de la composición, específicamente la fracción intragranular y extragranular y la porción aglutinante, comprenden los siguientes ingredientes, en peso, basándose en el peso total de la composición:

Fracción intragranular

- 30 del 5 al 50 % de ingrediente activo fumarato de bedaquilina  
 del 10 al 50 % de excipiente/diluyente no soluble  
 del 1 al 5 % de disgregante  
 del 0,1 al 5 % de agente deslizante

Aglutinante

- 35 del 1 al 10 % de aglutinante o polímero  
 del 0,01 al 5 % de agente humectante o tensioactivo  
 Disolvente (c.s.), p. ej., agua - si es necesario (es decir, solo la cantidad necesaria, en su caso)
- 40

Fracción extragranular

- 45 del 10 al 50 % de un excipiente/diluyente no soluble  
 del 1 al 5 % de disgregante  
 del 0 al 3 % de agente deslizante  
 del 0 al 5 % de lubricante

- 50 7. Una composición de comprimido según la reivindicación 6, en donde la capa intragranular carece de cualquier excipiente/diluyente soluble; y/u, opcionalmente, la fracción extragranular también carece de cualquier excipiente/diluyente soluble.

- 55 8. Una composición de comprimido según la reivindicación 6 o la reivindicación 7, que consiste en las siguientes composiciones de fracción intragranular, aglutinante y fracción extragranular, en peso, basándose en el peso total de la composición:

Fracción intragranular

- 60 el 24,18 % (o aproximadamente el 25 %) de ingrediente activo fumarato de bedaquilina  
 el 29,82 % (o aproximadamente el 30 %) de excipiente/diluyente no soluble  
 el 3 % (o aproximadamente el 3 %) de disgregante  
 el 2 % (o aproximadamente el 2 %) de agente deslizante

Aglutinante

- 65 el 3 % (o aproximadamente el 3 %) de aglutinante o polímero

el 0,2 % (o aproximadamente el 0,2 %) de agente humectante o tensioactivo  
Disolvente (c.s.), p. ej., agua - si es necesario (es decir, solo la cantidad necesaria, en su caso)

5

Fracción extragranular

el 32,3 % (o aproximadamente el 30 %) de excipiente/diluyente  
el 3 % (o aproximadamente el 3 %) de disgregante  
el 0,5 % (o aproximadamente el 0,5 %) de agente deslizante  
el 2 % (o aproximadamente el 2 %) de lubricante

10

9. Una composición de comprimido según la reivindicación 6 o la reivindicación 7, que consiste en las siguientes composiciones de fracción intragranular, aglutinante y fracción extragranular, en peso, basándose en el peso total de la composición:

15

Fracción intragranular

el 12,09 % of ingrediente activo fumarato de bedaquilina  
el 41,41 % de excipiente/diluyente no soluble (celulosa microcristalina silicificada)  
el 3 % de disgregante (crospovidona)  
el 2 % de agente deslizante (dióxido de silicio coloidal)

20

Aglutinante

el 3,5 % de aglutinante o polímero (hipromelosa 5 cps)  
el 0,2 % de agente humectante o tensioactivo (polisorbato 20)  
Disolvente (c.s.), p. ej., agua - si es necesario (es decir, solo la cantidad necesaria, en su caso)

25

30

Fracción extragranular

el 32,3 % de excipiente/diluyente (celulosa microcristalina silicificada)  
el 3 % de disgregante (crospovidona)  
el 0,5 % de agente deslizante (dióxido de silicio coloidal)  
el 2 % de lubricante (estearil fumarato de sodio)

35

10. Una composición de comprimido según la reivindicación 8, que consiste en lo siguiente:

40

Fracción intragranular

24,18 mg de fumarato de bedaquilina  
29,82 mg de celulosa microcristalina silicificada  
3 mg de crospovidona  
2 mg de dióxido de silicio coloidal  
3 mg de hipromelosa 5 cps  
0,2 mg de polisorbato 20

45

Agua purificada c.s.  
Fracción extragranular

50

32,3 mg de celulosa microcristalina silicificada  
3 mg de crospovidona  
0,5 mg de dióxido de silicio coloidal  
2 mg de estearil fumarato de sodio

55

11. Una composición de comprimido según la reivindicación 9, que consiste en lo siguiente:

60

Fracción intragranular

24,18 mg de fumarato de bedaquilina  
82,82 mg de celulosa microcristalina silicificada  
6 mg de crospovidona  
4 mg de dióxido de silicio coloidal  
7 mg de hipromelosa 5 cps  
0,4 de mg polisorbato 20

65

Fracción extragranular

- 5  
64,6 mg de celulosa microcristalina silicificada  
6 mg de crospovidona  
1 mg de dióxido de silicio coloidal  
4 mg de estearil fumarato de sodio

12. Una composición de comprimido en donde las diferentes partes de la composición, específicamente la fracción intragranular y extragranular y la porción aglutinante, comprenden los siguientes ingredientes, en peso, basándose en el peso total de la composición:

Fracción intragranular

- 15  
del 10 al 30 % de ingrediente activo fumarato de bedaquilina  
del 20 al 40 % de excipiente/diluyente no soluble celulosa microcristalina  
del 2 al 4 % de disgregante crospovidona  
del 0,5 al 4 % de agente deslizante dióxido de silicio coloidal

20 Aglutinante

- 25  
del 2 al 5 % de aglutinante o polímero hipromelosa 5 cps  
del 0,1 al 1 % de agente humectante o tensioactivo polisorbato 20  
Disolvente (c.s.), p. ej., agua - si es necesario (es decir, solo la cantidad necesaria, en su caso)

Fracción extragranular

- 30  
del 20 al 40 % de excipiente/diluyente celulosa microcristalina  
del 2 al 4 % de disgregante crospovidona  
del 0 al 1 % de agente deslizante dióxido de silicio coloidal  
del 1 al 3 % de lubricante estearil fumarato de sodio

35 13. Un comprimido o composición de comprimido según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores para su uso en el tratamiento de tuberculosis.

14. Un comprimido o composición de comprimido para usar según la reivindicación 13, para su uso en población pediátrica y/o geriátrica.

40 15. Un comprimido o composición de comprimido según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores para su uso en el tratamiento de la tuberculosis junto con uno o más de otro(s) agente(s) terapéutico(s) útil(es) en el tratamiento de la tuberculosis.

45 16. Una combinación para su uso en el tratamiento de la tuberculosis que comprende un comprimido o composición de comprimido según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 y uno o más de otros agentes terapéuticos útiles en el tratamiento de la tuberculosis.

50 17. Un proceso para preparar una composición de comprimido según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 que comprende:

- (a) obtener una fracción intragranular usando los componentes de fracción intragranular mencionados en una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 12;  
(b) preparar una fracción aglutinante, usando los componentes de fracción aglutinante mencionados en una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 12;  
(c) obtener una fracción extragranular usando los componentes de fracción extragranular mencionados en una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 12,

y usar esas fracciones para preparar una composición.

60 18. Una composición de comprimido obtenible por el proceso como se define en la reivindicación 17.