

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 986 373**

51 Int. Cl.:

A61K 31/437 (2006.01)

A61K 9/28 (2006.01)

A61K 47/38 (2006.01)

A61K 47/32 (2006.01)

A61K 47/26 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.12.2020** **PCT/EP2020/086772**

87 Fecha y número de publicación internacional: **24.06.2021** **WO21122996**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.12.2020** **E 20839277 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.05.2024** **EP 4076453**

54 Título: **Una forma farmacéutica de administración oral de q203**

30 Prioridad:

20.12.2019 US 201962951393 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
11.11.2024

73 Titular/es:

QURIENT CO. LTD. (100.0%)
C-801, 242, Pangyo-ro, Bundang-gu
Seongnam-si, Gyeonggi-do 13487, KR

72 Inventor/es:

NAM, KIYEAN;
KIM, JAESEUNG;
JUNG, CHUNWON y
LEE, SAEYEON

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 986 373 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

Una forma farmacéutica de administración oral de q203

- 5 La presente invención se refiere a nuevas formas farmacéuticas de administración de ditosilato de 6-cloro-2-etil-N-(4-(4-(4-(trifluorometoxi)fenil)piperidina-1-il)bencil)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida, como se define adicionalmente en las reivindicaciones.

10 La tuberculosis como enfermedad sigue causando millones de muertes al año. El uso inadecuado de la quimioterapia ha llevado a un número creciente de casos resistentes a fármacos. Es probable que esta situación empeore con la aparición de cepas extremadamente resistentes a todos los fármacos conocidos actualmente. La quimioterapia actual consiste en compuestos que se dirigen directamente a *Mycobacterium tuberculosis*, ya sea neutralizando las vías de información generales y los procesos críticos tales como la polimerización de ARN y la inhibición de la síntesis de proteínas o interfiriendo con la síntesis de la envoltura celular específica de las

15 micobacterias. Los fármacos antituberculosos especializados más utilizados isoniazida, etionamida y pirazina amida son profármacos que primero requieren activación. Se administran a un paciente durante el transcurso de varios meses. Los pacientes infectados con cepas de *M. tuberculosis* multirresistentes pueden tener que someterse a terapias combinadas durante periodos de tiempo prolongados.

20 El documento WO 2011/113606 describe diversos compuestos antituberculosos y su uso en el tratamiento de infecciones bacterianas, incluyendo el compuesto "Q203" que químicamente es 6-cloro-2-etil-N-(4-(4-(4-(trifluorometoxi)fenil)piperidina-1-il)bencil)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida. El documento WO 2018/158280 divulga ciertas terapias combinadas que incluyen Q203. En una publicación de Pethe et al. (Nature Medicine, 19, 1157-1160 (2013)), se informa que este compuesto es activo contra la tuberculosis al interferir con el metabolismo

25 energético bacteriano, inhibiendo la actividad del citocromo bc1, que es un componente esencial de la cadena de transporte de electrones requerida para la síntesis de ATP.

Si bien el compuesto se muestra prometedor para la terapia futura de la tuberculosis e infecciones relacionadas, su administración se ha visto obstaculizada por su más bien baja solubilidad en soluciones acuosas. Esto también ha

30 dificultado la fabricación de formas farmacéuticas de administración adecuadas de este compuesto. Varios intentos de formular esto en una forma de administración oral apropiada no han tenido éxito.

En consecuencia, existe la necesidad en la técnica de idear y proporcionar una forma farmacéutica de administración que sea adecuada para el consumo oral y que permita administrar el fármaco por ingestión.

35

La presente invención aborda estas necesidades y otras relacionadas.

En un primer aspecto, la presente invención se refiere a una forma farmacéutica de administración oral de ditosilato de 6-cloro-2-etil-N-(4-(4-(4-(trifluorometoxi)fenil)piperidina-1-il)bencil)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida, comprendiendo dicha forma de administración una mezcla de:

40

- a) gránulos que comprenden ditosilato de 6-cloro-2-etil-N-(4-(4-(4-(trifluorometoxi)fenil)piperidina-1-il)bencil)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida, al menos un excipiente intragranular farmacéuticamente aceptable y un solubilizante, en donde dichos gránulos no contienen ni un lubricante ni un disgregante o superdisgregante;
- 45 b) una mezcla que rodea dichos gránulos y que comprende al menos un aglutinante, al menos un lubricante y al menos un disgregante y, opcionalmente, una carga.

En una realización, dicho al menos un excipiente intragranular farmacéuticamente aceptable se selecciona de un aglutinante, una carga y una combinación de los dos.

50

En una realización, dichos gránulos (a) consisten en ditosilato de 6-cloro-2-etil-N-(4-(4-(4-(trifluorometoxi)fenil)piperidina-1-il)bencil)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida, un aglutinante, una carga y un solubilizante.

55 Como se ha explicado anteriormente, dichos gránulos a) no contienen ni un lubricante ni un disgregante o superdisgregante.

En una realización, dicho aglutinante en dichos gránulos a) se selecciona de goma arábiga, goma tragacanto, gelatina, sacarosa y polivinilpirrolidona (PVP) no reticulada, preferiblemente polivinilpirrolidona (PVP) no reticulada.

60

En una realización, dicho aglutinante en dichos gránulos a) está presente en dicha forma farmacéutica de administración en una cantidad de aproximadamente el 0,1 % en peso al 5 % en peso, preferiblemente de aproximadamente el 0,2 % en peso al 3,5 % en peso, más preferiblemente de aproximadamente el 0,3 % en peso al 3 % en peso.

65

En una realización, dicha carga en dichos gránulos a) se selecciona de manitol, dextrosa, dextrina, lactosa, sorbitol,

sacarosa, inositol, y es preferiblemente manitol.

En una realización, dicha carga en dichos gránulos a) está presente en dicha forma farmacéutica de administración en una cantidad de aproximadamente el 1,5 % en peso al 25 % en peso, preferiblemente de aproximadamente el 1,75 % en peso al 22,5 % en peso, más preferiblemente de aproximadamente el 1,9 % en peso al 20 % en peso.

En una realización, dicho solubilizante en dichos gránulos a) se selecciona de succinato de D- α -tocoferol polietilenglicol (vitamina E-TPGS), monooleato de sorbitán polioxietilenado (Tween®), bromuro de cetiltrimetilamonio (CTAB), aminoácidos tales como glicina, polietilenglicol, y es preferiblemente succinato de D- α -tocoferol polietilenglicol (vitamina E-TPGS).

En una realización, dicho solubilizante en dichos gránulos a) está presente en dicha forma farmacéutica de administración en una cantidad de aproximadamente el 0,5 % en peso al 8 % en peso, preferiblemente de aproximadamente el 0,6 % en peso al 7,5 % en peso, más preferiblemente de aproximadamente el 0,68 % en peso al 6,8 % en peso.

La forma farmacéutica de administración oral de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde dichos gránulos comprenden, preferiblemente consisten en, ditosilato de 6-cloro-2-etil-N-(4-(4-(trifluorometoxi)fenil)piperidina-1-il)bencil)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida, un aglutinante que es polivinilpirrolidona (PVP) no reticulada, una carga que es manitol y un solubilizante que es succinato de D- α -tocoferol polietilenglicol (vitamina E-TPGS).

En una realización, dicho al menos un aglutinante en dicha mezcla que rodea dichos gránulos (b) se selecciona de almidón, celulosa microcristalina, povidona, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y combinaciones de los mismos, y es preferiblemente un aglutinante que también tiene una cualidad disgregante, y más preferiblemente es celulosa microcristalina.

En una realización, dicho al menos un aglutinante en dicha mezcla que rodea dichos gránulos (b) está presente en dicha forma farmacéutica de administración en una cantidad de aproximadamente el 25 % en peso al 50 % en peso, preferiblemente de aproximadamente el 28 % en peso al 45 % en peso, más preferiblemente de aproximadamente el 30 % en peso al 43 % en peso.

En una realización, dicho al menos un lubricante en dicha mezcla que rodea dichos gránulos (b) se selecciona de estearato de magnesio, estearato de calcio, PEG6000, estearilestearato de sodio, laurilsulfato de sodio, dióxido de silicio coloidal y combinaciones de los mismos, en donde, preferiblemente dicho al menos un lubricante en dicha mezcla que rodea dichos gránulos (b) es una combinación de dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio.

En una realización, dicho al menos un lubricante en dicha mezcla que rodea dichos gránulos (b) está presente en dicha forma farmacéutica de administración en una cantidad de aproximadamente el 1 % en peso al 5 % en peso, preferiblemente de aproximadamente el 0,5 % en peso al 4 % en peso, más preferiblemente de aproximadamente el 0,75 % en peso al 3,5 % en peso, en donde, cuando dicho al menos un lubricante en dicha mezcla que rodea dichos gránulos (b) es una combinación de dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio, dicho dióxido de silicio coloidal está presente en dicha forma farmacéutica de administración en una cantidad de aproximadamente el 0,5 % en peso al 3,5 % en peso, preferiblemente de aproximadamente el 1 % en peso al 2,5 % en peso, más preferiblemente aproximadamente el 2 % en peso, y en donde, en dicha combinación, dicho estearato de magnesio está presente en dicha forma farmacéutica de administración en una cantidad de aproximadamente el 0,1 % en peso al 2 % en peso, preferiblemente de aproximadamente el 0,5 % en peso al 1,5 % en peso, más preferentemente aproximadamente el 0,8 % en peso.

En una realización, dicho al menos un disgregante en dicha mezcla que rodea dichos gránulos (b) se selecciona de almidón reticulado, almidón glicolato, por ejemplo, almidón glicolato de sodio, celulosa microcristalina, celulosa reticulada, polivinilpirrolidona reticulada (crospovidona), ácido algínico reticulado, croscarmelosa, por ejemplo, croscarmelosa de sodio o croscarmelosa de calcio, polisacárido de soja y silicato de calcio.

En una realización, dicho al menos un disgregante en dicha mezcla que rodea dichos gránulos (b) está presente en dicha forma farmacéutica de administración en una cantidad de aproximadamente el 5 % en peso al 12 % en peso, preferiblemente de aproximadamente el 7,5 % en peso al 10 % en peso, más preferiblemente de aproximadamente el 8 % en peso al 8,5 % en peso.

En una realización, dicha mezcla que rodea dichos gránulos comprende una carga, que preferiblemente es la misma carga que la carga comprendida en dichos gránulos.

En una realización, dicha carga en dicha mezcla que rodea dichos gránulos está presente en dicha forma farmacéutica de administración en una cantidad de aproximadamente el 25 % en peso al 50 % en peso, preferiblemente de aproximadamente el 27,5 % en peso al 45 % en peso, más preferiblemente de aproximadamente el 31 % en peso al 43 % en peso.

En una realización, dicho ditosilato de 6-cloro-2-etil-N-(4-(4-(4-(trifluorometoxi)fenil)piperidina-1-il)bencil)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida está presente en dicha forma farmacéutica de administración en una cantidad de aproximadamente el 1 % en peso al 35 % en peso, preferiblemente de aproximadamente el 2 % en peso al 30 % en peso, más preferiblemente de aproximadamente el 2,7 % en peso al 27,5 % en peso.

En una realización, la forma farmacéutica de administración oral comprende una mezcla de:

a) gránulos que comprenden ditosilato de 6-cloro-2-etil-N-(4-(4-(4-(trifluorometoxi)fenil)piperidina-1-il)bencil)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida en una cantidad de aproximadamente el 23 - 30 % en peso de la forma de administración, manitol en una cantidad de aproximadamente el 15 - 25 % en peso de la forma de administración, polivinilpirrolidona en una cantidad de aproximadamente el 1 - 5 % en peso de la forma de administración, succinato de D- α -tocoferol polietilenglicol (vitamina E-TPGS) en una cantidad de aproximadamente el 5 - 8 % en peso de la forma de administración; y

b) mezcla que rodea dichos gránulos que rodea dichos gránulos y que comprende celulosa microcristalina en una cantidad de aproximadamente el 30 - 34 % en peso de la forma de administración, dióxido de silicio coloidal en una cantidad de aproximadamente el 1 - 3 % en peso de la forma de administración, estearato de magnesio en una cantidad de aproximadamente el 0,5 - 1,5 % en peso de la forma de administración, y croscarmelosa de sodio en una cantidad de aproximadamente el 7 - 10 % en peso de la forma de administración;

c) gránulos que comprenden ditosilato de 6-cloro-2-etil-N-(4-(4-(4-(trifluorometoxi)fenil)piperidina-1-il)bencil)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida en una cantidad de aproximadamente el 12 - 15 % en peso de la forma de administración, manitol en una cantidad de aproximadamente el 8 - 12 % en peso de la forma de administración, polivinilpirrolidona en una cantidad del 1 - 2 % en peso de la forma de administración, succinato de D- α -tocoferol polietilenglicol (vitamina E-TPGS) en una cantidad de aproximadamente el 2 - 5 % en peso de la forma de administración; y

d) mezcla que rodea dichos gránulos que rodean dichos gránulos y que comprende celulosa microcristalina en una cantidad de aproximadamente el 30 - 33 % en peso de la forma de administración, manitol en una cantidad de aproximadamente el 30 - 33 % en peso de la forma de administración, estearato de magnesio en una cantidad de aproximadamente el 0,5 - 1,5 % en peso de la forma de administración, y croscarmelosa de sodio en una cantidad de aproximadamente el 7 - 10 % en peso de la forma de administración;

e) gránulos que comprenden ditosilato de 6-cloro-2-etil-N-(4-(4-(4-(trifluorometoxi)fenil)piperidina-1-il)bencil)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida en una cantidad de aproximadamente el 1 - 5 % en peso de la forma de administración, manitol en una cantidad de aproximadamente el 1 - 3 % en peso de la forma de administración, polivinilpirrolidona en una cantidad de aproximadamente el 0,1 - 0,5 % en peso de la forma de administración, succinato de D- α -tocoferol polietilenglicol (vitamina E-TPGS) en una cantidad de aproximadamente el 0,5 - 0,8 % en peso de la forma de administración; y

f) mezcla que rodea dichos gránulos que rodean dichos gránulos y que comprende celulosa microcristalina en una cantidad de aproximadamente el 40 - 45 % en peso de la forma de administración, manitol en una cantidad de aproximadamente el 40 - 45 % en peso de la forma de administración, estearato de magnesio en una cantidad de aproximadamente el 0,5 - 1,5 % en peso de la forma de administración, y croscarmelosa de sodio en una cantidad de aproximadamente el 7 - 10 % en peso de la forma de administración.

En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a un proceso para preparar una forma farmacéutica de administración oral como se ha definido anteriormente, en donde dicho proceso comprende:

i. Granular ditosilato de 6-cloro-2-etil-N-(4-(4-(4-(trifluorometoxi)fenil)piperidina-1-il)bencil)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida y los componentes de dichos gránulos a), como se ha definido anteriormente, mediante un proceso de granulación adecuado; seleccionándose dicho proceso de granulación adecuado preferiblemente de granulación en lecho fluido,

granulación de alto cizallamiento, secado por lecho fluido, secado por pulverización en lecho fluidizado, granulación en un solo recipiente, granulación de vapor, granulación por adhesión térmica, granulación neumática en seco, granulación en seco activada por humedad, granulación en estado fundido, granulación por congelación y granulación por espuma;

ii. Mezclar los gránulos obtenidos en la etapa i. con los componentes de dicha mezcla, como se ha definido anteriormente;

iii. Prensar la mezcla obtenida en la etapa ii. en una forma farmacéutica de administración, preferiblemente un comprimido; y, opcionalmente

iv. Recubrir la forma de administración obtenida en la etapa iii.

En un aspecto adicional más, la presente invención se refiere a una forma farmacéutica de administración oral obtenible mediante un proceso como se ha definido anteriormente.

En otro aspecto más, la presente invención se refiere a una forma farmacéutica de administración oral de acuerdo con la presente invención para su uso en el tratamiento de una infección bacteriana, preferiblemente tuberculosis o

úlceras de Buruli.

Los presentes inventores han descubierto sorprendentemente que es posible formular ditosilato de 6-cloro-2-etil-N-(4-(4-(4-(trifluorometoxi)fenil)piperidina-1-il)bencil)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida (Q203) en una forma farmacéutica de administración oral. Esta forma de administración se puede producir mediante un proceso de fabricación robusto que proporciona una alta uniformidad de administración. Además, la forma farmacéutica de administración de acuerdo con las realizaciones de la invención puede diseñarse para lograr una disgregación y/o disolución altamente reproducible en soluciones acuosas.

La invención se describe ahora adicionalmente haciendo referencia a la siguiente figura que se proporciona para ilustrar la presente invención.

Más específicamente, la figura 1 muestra una comparación de los perfiles de disolución de Q203 de diversas formulaciones de comprimidos que se muestran a continuación.

La invención se describe ahora adicionalmente haciendo referencia a los siguientes ejemplos que se proporcionan para ilustrar la presente invención.

Ejemplos

Se fabricó una formulación ilustrativa que contenía Q203 como principio activo. Para confirmar la factibilidad de fabricación de muestras para diversas resistencias, se produjeron comprimidos de baja, media y alta concentración de Q203 y se prepararon de acuerdo con el siguiente procedimiento general: granulación, combinación, compresión y recubrimiento.

Ejemplo 1 (referencia)

Composición de las formulaciones

Ingredientes	% de nivel
Q203	28,1
Manitol	20,7
Celulosa microcristalina	25,7
Croscarmelosa de sodio	3,4
PVP K29/32	4,3
Dióxido de silicio coloidal	1,4
Vitamina E TPGS	7,1
Croscarmelosa de sodio	8,4
Estearato de magnesio	0,9
Total:	100

Proceso de preparación de las formulaciones

1. Tamizar Q203, Manitol, Celulosa Microcristalina, Croscarmelosa de sodio, Dióxido de silicio coloidal y PVP K29/32.
2. Añadir polvo n.º 1 al granulador y mezclar.
3. Añadir vitamina E-TPGS en agua.
4. Mezclar y secar.
5. Descargar y tamizar los gránulos
6. Cargar la mezcladora con los gránulos, Dióxido de silicio coloidal, Croscarmelosa de sodio y Estearato de magnesio.
7. Mezclar durante más de 15 minutos.
8. Descargar y prensar los comprimidos.

Ejemplo 2 (referencia)

Composición de las formulaciones

Ingredientes	% de nivel
Q203	28,1
Manitol	20,7
Celulosa microcristalina	12,8
Croscarmelosa de sodio	3,4
PVP K29/32	4,3

(continuación)

Ingredientes	% de nivel
Dióxido de silicio coloidal	1,4
Vitamina E TPGS	7,1
Celulosa microcristalina	12,9
Croscarmelosa de sodio	8,4
Estearato de magnesio	0,9
Total:	100

Proceso de preparación de las formulaciones

- 5 1. Tamizar Q203, Manitol, Celulosa Microcristalina, Croscarmelosa de sodio, Dióxido de silicio coloidal y PVP K29/32.
 2. Añadir polvo n.º 1 al granulador y mezclar.
 3. Añadir vitamina E-TPGS en agua.
 4. Mezclar y secar.
- 10 5. Descargar y tamizar los gránulos
 6. Cargar la mezcladora con los gránulos, Celulosa Microcristalina, Dióxido de silicio coloidal, Croscarmelosa de sodio y Estearato de magnesio.
 7. Mezclar durante más de 15 minutos.
 8. Descargar y prensar los comprimidos.

Ejemplo 3Composición de las formulaciones

Ingredientes	% de nivel
Q203	13,6 %
Manitol	10,0 %
PVP K29/32	1,5 %
Vitamina E TPGS	3,4
Celulosa microcristalina	31,3
Manitol	31,3
Croscarmelosa de sodio	8,2
Estearato de magnesio	0,8
Total:	100

- 20 Proceso de preparación de las formulaciones
1. Tamizar Q203, Manitol y PVP K29/32.
 2. Añadir polvo n.º 1 al granulador y mezclar.
 25 3. Añadir vitamina E-TPGS en agua.
 4. Mezclar y secar.
 5. Descargar y tamizar los gránulos
 6. Cargar la mezcladora con los gránulos, Celulosa Microcristalina, Manitol, Croscarmelosa de sodio y Estearato de magnesio.
 30 7. Mezclar durante más de 15 minutos.
 8. Descargar y prensar los comprimidos.

Ejemplo 4 (referencia)Composición de las formulaciones

Ingredientes	% de nivel
Q203	2,8
Manitol	2,1
Celulosa microcristalina	1,3
Croscarmelosa de sodio	0,3
PVP K29/32	0,4
Dióxido de silicio coloidal	0,1
Vitamina E TPGS	0,7
Manitol	41,3
Celulosa microcristalina	41,3

(continuación)

Ingredientes	% de nivel
Croscarmelosa de sodio	8,4
Estearato de magnesio	1,2
Total:	100

Proceso de preparación de las formulaciones

- 5 1. Tamizar Q203, Manitol, Celulosa Microcristalina, Croscarmelosa de sodio, Dióxido de silicio coloidal y PVP K29/32.
 2. Añadir polvo n.º 1 al granulador y mezclar.
 3. Añadir vitamina E-TPGS en agua.
 4. Mezclar y secar.
- 10 5. Descargar y tamizar los gránulos
 6. Cargar la mezcladora con los gránulos, Manitol, Celulosa Microcristalina, Croscarmelosa de sodio y Estearato de magnesio.
 7. Mezclar durante más de 15 minutos.
 8. Descargar y prensar los comprimidos.

Ejemplo 5Comparación de perfiles de disolución de Q203

- 20 Se usó un ensayo de liberación de fármaco que utiliza el Aparato 2 de la USP a 75 rpm con 900 ml de HCl 0,1 N para estudiar la liberación *in vitro* a $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$. En la guía sobre ensayos de disolución de formas de administración orales sólidas de liberación inmediata, para productos de clase 2 de BCS que son fármacos de disolución lenta o poco solubles en agua, se recomendaba caracterizar la calidad del producto para garantizar una disolución del 85 %. Los comprimidos de Q203 fabricados de acuerdo con los ejemplos 2, 3 y 4 mostraron disolverse rápidamente; y se observa una disolución completa ($> 90\%$) a los 15 min para los tres lotes. Por lo tanto, esas formulaciones son formulaciones apropiadas y logran una disgregación y/o disolución altamente reproducible. Los resultados se muestran en la siguiente tabla y en la figura 1. (Cabe señalar que una disolución $> 100\%$ significa que dicha disolución es mayor que la disolución de la respectiva formulación de control usada en el ensayo de disolución).

30

Tiempo (min)	Ejemplo 2 [% de disolución]	Ejemplo 3 [% de disolución]	Ejemplo 4 [% de disolución]
0	0	0	0
15	93,9	90,6	94,6
30	100,6	96,5	96
45	101,9	96,9	96,2
60	101,6	96,8	95,8
75	102,5	96,8	96

REIVINDICACIONES

1. Una forma farmacéutica de administración oral de ditosilato de 6-cloro-2-etil-N-(4-(4-(4-(trifluorometoxi)fenil)piperidina-1-il)bencil)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida, comprendiendo dicha forma de administración una mezcla de:

- a) gránulos que comprenden ditosilato de 6-cloro-2-etil-N-(4-(4-(4-(trifluorometoxi)fenil)piperidina-1-il)bencil)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida, al menos un excipiente intragranular farmacéuticamente aceptable y un solubilizante, en donde dichos gránulos no contienen ni un lubricante ni un disgregante o superdisgregante;
- b) una mezcla que rodea dichos gránulos y que comprende al menos un aglutinante, al menos un lubricante y al menos un disgregante y, opcionalmente, una carga.

2. La forma farmacéutica de administración oral de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho al menos un excipiente intragranular farmacéuticamente aceptable se selecciona de un aglutinante, una carga y una combinación de los dos.

3. La forma farmacéutica de administración oral de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, en donde dichos gránulos (a)) consisten en ditosilato de 6-cloro-2-etil-N-(4-(4-(4-(trifluorometoxi)fenil)piperidina-1-il)bencil)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida, un aglutinante, una carga y un solubilizante.

4. La forma farmacéutica de administración oral de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 - 3, en donde dicho aglutinante en dichos gránulos a) se selecciona de goma arábiga, goma tragacanto, gelatina, sacarosa y polivinilpirrolidona (PVP) no reticulada, preferiblemente polivinilpirrolidona (PVP) no reticulada; en donde, preferiblemente, dicho aglutinante en dichos gránulos a) está presente en dicha forma farmacéutica de administración en una cantidad de aproximadamente el 0,1 % en peso al 5 % en peso, preferiblemente de aproximadamente el 0,2 % en peso al 3,5 % en peso, más preferiblemente de aproximadamente el 0,3 % en peso al 3 % en peso.

5. La forma farmacéutica de administración oral de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 - 4, en donde dicha carga en dichos gránulos a) se selecciona de manitol, dextrosa, dextrina, lactosa, sorbitol, sacarosa, inositol, y es preferiblemente manitol; en donde, preferiblemente, dicha carga en dichos gránulos a) está presente en dicha forma farmacéutica de administración en una cantidad de aproximadamente el 1,5 % en peso al 25 % en peso, preferiblemente de aproximadamente el 1,75 % en peso al 22,5 % en peso, más preferiblemente de aproximadamente el 1,9 % en peso al 20 % en peso.

6. La forma farmacéutica de administración oral de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde dicho solubilizante en dichos gránulos a) se selecciona de succinato de D- α -tocoferol polietilenglicol (vitamina E-TPGS), laurilsulfato de sodio (SLS), monooleato de sorbitán polioxietilenado (Tween®), bromuro de cetiltrimetilamonio (CTAB), aminoácidos tales como glicina, polietilenglicol, y es preferiblemente succinato de D- α -tocoferol polietilenglicol (vitamina E-TPGS) en donde, preferiblemente, dicho solubilizante en dichos gránulos a) está presente en dicha forma farmacéutica de administración en una cantidad de aproximadamente el 0,5 % en peso al 8 % en peso, preferiblemente de aproximadamente el 0,6 % en peso al 7,5 % en peso, más preferiblemente de aproximadamente el 0,68 % en peso al 6,8 % en peso.

7. La forma farmacéutica de administración oral de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde dichos gránulos comprenden, preferiblemente consisten en, ditosilato de 6-cloro-2-etil-N-(4-(4-(4-(trifluorometoxi)fenil)piperidina-1-il)bencil)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida, un aglutinante que es polivinilpirrolidona (PVP) no reticulada, una carga que es manitol y un solubilizante que es succinato de D- α -tocoferol polietilenglicol (vitamina E-TPGS).

8. La forma farmacéutica de administración oral de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde dicho al menos un aglutinante en dicha mezcla que rodea dichos gránulos (b)) se selecciona de almidón, celulosa microcristalina, povidona, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y combinaciones de los mismos, y es preferiblemente un aglutinante que también tiene una cualidad disgregante, y más preferiblemente es celulosa microcristalina; en donde, preferiblemente, dicho al menos un aglutinante en dicha mezcla que rodea dichos gránulos (b)) está presente en dicha forma farmacéutica de administración en una cantidad de aproximadamente el 25 % en peso al 50 % en peso, preferiblemente de aproximadamente el 28 % en peso al 45 % en peso, más preferiblemente de aproximadamente el 30 % en peso al 43 % en peso.

9. La forma farmacéutica de administración oral de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde dicho al menos un lubricante en dicha mezcla que rodea dichos gránulos (b)) se selecciona de estearato de magnesio, estearato de calcio, PEG6000, estearilestearato de sodio, laurilsulfato de sodio, dióxido de silicio coloidal y combinaciones de los mismos, en donde preferiblemente dicho al menos un lubricante en dicha mezcla que rodea dichos gránulos (b)) es una combinación de dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio;

en donde, preferiblemente, dicho al menos un lubricante en dicha mezcla que rodea dichos gránulos (b)) está presente en dicha forma farmacéutica de administración en una cantidad de aproximadamente el 1 % en peso al 5 % en peso, preferiblemente de aproximadamente el 0,5 % en peso al 4 % en peso, más preferiblemente de aproximadamente el 0,75 % en peso al 3,5 % en peso, en donde, cuando dicho al menos un lubricante en dicha mezcla que rodea dichos gránulos (b)) es una combinación de dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio, dicho dióxido de silicio coloidal está presente en dicha forma farmacéutica de administración en una cantidad de aproximadamente el 0,5 % en peso al 3,5 % en peso, preferiblemente de aproximadamente el 1 % en peso al 2,5 % en peso, más preferiblemente aproximadamente el 2 % en peso, y en donde, en dicha combinación, dicho estearato de magnesio está presente en dicha forma farmacéutica de administración en una cantidad de aproximadamente el 0,1 % en peso al 2 % en peso, preferiblemente de aproximadamente el 0,5 % en peso al 1,5 % en peso, más preferentemente aproximadamente el 0,8 % en peso.

10. La forma farmacéutica de administración oral de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde dicho al menos un disgregante en dicha mezcla que rodea dichos gránulos (b)) se selecciona de almidón reticulado, almidón glicolato, por ejemplo, almidón glicolato de sodio, celulosa microcristalina, celulosa reticulada, polivinilpirrolidona reticulada (crospovidona), ácido algínico reticulado, croscarmelosa, por ejemplo, croscarmelosa de sodio o croscarmelosa de calcio, polisacárido de soja y silicato de calcio; en donde, preferiblemente, dicho al menos un disgregante en dicha mezcla que rodea dichos gránulos (b)) está presente en dicha forma farmacéutica de administración en una cantidad de aproximadamente el 5 % en peso al 12 % en peso, preferiblemente de aproximadamente el 7,5 % en peso al 10 % en peso, más preferiblemente de aproximadamente el 8 % en peso al 8,5 % en peso.

11. La forma farmacéutica de administración oral de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 - 10, en donde dicha mezcla que rodea dichos gránulos comprende una carga, que preferiblemente es la misma carga que la carga comprendida en dichos gránulos; en donde, preferiblemente, dicha carga en dicha mezcla que rodea dichos gránulos está presente en dicha forma farmacéutica de administración en una cantidad de aproximadamente el 25 % en peso al 50 % en peso, preferiblemente de aproximadamente el 27,5 % en peso al 45 % en peso, más preferiblemente de aproximadamente el 31 % en peso al 43 % en peso.

12. La forma farmacéutica de administración oral de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde dicho ditosilato de 6-cloro-2-etil-*N*-(4-(4-(4-(trifluorometoxi)fenil)piperidina-1-il)bencil)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida está presente en dicha forma farmacéutica de administración en una cantidad de aproximadamente el 1 % en peso al 35 % en peso, preferiblemente de aproximadamente el 2 % en peso al 30 % en peso, más preferiblemente de aproximadamente el 2,7 % en peso al 27,5 % en peso.

13. La forma farmacéutica de administración oral de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende una mezcla de:

- a) gránulos que comprenden ditosilato de 6-cloro-2-etil-*N*-(4-(4-(4-(trifluorometoxi)fenil)piperidina-1-il)bencil)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida en una cantidad de aproximadamente el 23 - 30 % en peso de la forma de administración, manitol en una cantidad de aproximadamente el 15 - 25 % en peso de la forma de administración, polivinilpirrolidona en una cantidad de aproximadamente el 1 - 5 % en peso de la forma de administración, succinato de D- α -tocoferol polietilenglicol (vitamina E-TPGS) en una cantidad de aproximadamente el 5 - 8 % en peso de la forma de administración; y
- b) una mezcla que rodea dichos gránulos y que comprende celulosa microcristalina en una cantidad de aproximadamente el 30 - 34 % en peso de la forma de administración, dióxido de silicio coloidal en una cantidad de aproximadamente el 1 - 3 % en peso de la forma de administración, estearato de magnesio en una cantidad de aproximadamente el 0,5 - 1,5 % en peso de la forma de administración, y croscarmelosa de sodio en una cantidad de aproximadamente el 7 - 10 % en peso de la forma de administración; o
- c) gránulos que comprenden ditosilato de 6-cloro-2-etil-*N*-(4-(4-(4-(trifluorometoxi)fenil)piperidina-1-il)bencil)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida en una cantidad de aproximadamente el 12 - 15 % en peso de la forma de administración, manitol en una cantidad de aproximadamente el 8 - 12 % en peso de la forma de administración, polivinilpirrolidona en una cantidad del 1 - 2 % en peso de la forma de administración, succinato de D- α -tocoferol polietilenglicol (vitamina E-TPGS) en una cantidad de aproximadamente el 2 - 5 % en peso de la forma de administración; y
- d) una mezcla que rodea dichos gránulos y que comprende celulosa microcristalina en una cantidad de aproximadamente el 30 - 33 % en peso de la forma de administración, manitol en una cantidad de aproximadamente el 30 - 33 % en peso de la forma de administración, estearato de magnesio en una cantidad de aproximadamente el 0,5 - 1,5 % en peso de la forma de administración, y croscarmelosa de sodio en una cantidad de aproximadamente el 7 - 10 % en peso de la forma de administración; o
- e) gránulos que comprenden ditosilato de 6-cloro-2-etil-*N*-(4-(4-(4-(trifluorometoxi)fenil)piperidina-1-il)bencil)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida en una cantidad de aproximadamente el 1 - 5 % en peso de la forma de administración, manitol en una cantidad de aproximadamente el 1 - 3 % en peso de la forma de administración, polivinilpirrolidona en una cantidad de aproximadamente el 0,1 - 0,5 % en peso de la forma de administración, succinato de D- α -tocoferol polietilenglicol (vitamina E-TPGS) en una cantidad de

aproximadamente el 0,5 - 0,8 % en peso de la forma de administración; y

f) una mezcla que rodea dichos gránulos y que comprende celulosa microcristalina en una cantidad de aproximadamente el 40 - 45 % en peso de la forma de administración, manitol en una cantidad de aproximadamente el 40 - 45 % en peso de la forma de administración, estearato de magnesio en una cantidad de aproximadamente el 0,5 - 1,5 % en peso de la forma de administración, y croscarmelosa de sodio en una cantidad de aproximadamente el 7 - 10 % en peso de la forma de administración.

14. Un proceso para preparar una forma farmacéutica de administración oral como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 - 13, en donde dicho proceso comprende:

i. Granular ditosilato de 6-cloro-2-etil-*N*-(4-(4-(4-(trifluorometoxi)fenil)piperidina-1-il)bencil)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida y los componentes de dichos gránulos a), como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 - 13, mediante un proceso de granulación adecuado; seleccionándose dicho proceso de granulación adecuado preferiblemente de granulación en lecho fluido, granulación de alto cizallamiento, secado por lecho fluido, secado por pulverización en lecho fluidizado, granulación en un solo recipiente, granulación de vapor, granulación por adhesión térmica, granulación neumática en seco, granulación en seco activada por humedad, granulación en estado fundido, granulación por congelación y granulación por espuma;

ii. Mezclar los gránulos obtenidos en la etapa i. con los componentes de dicha mezcla, como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 - 13;

iii. Prensar la mezcla obtenida en la etapa ii. en una forma farmacéutica de administración, preferiblemente un comprimido; y, opcionalmente

iv. Recubrir la forma de administración obtenida en la etapa iii.

15. Una forma farmacéutica de administración oral obtenible mediante un proceso de acuerdo con la reivindicación 14.

16. Una forma farmacéutica de administración oral de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 13 o 15 para su uso en el tratamiento de una infección bacteriana.

17. La forma farmacéutica de administración oral para su uso de acuerdo con la reivindicación 16, en donde la infección bacteriana es tuberculosis o úlcera de Buruli.

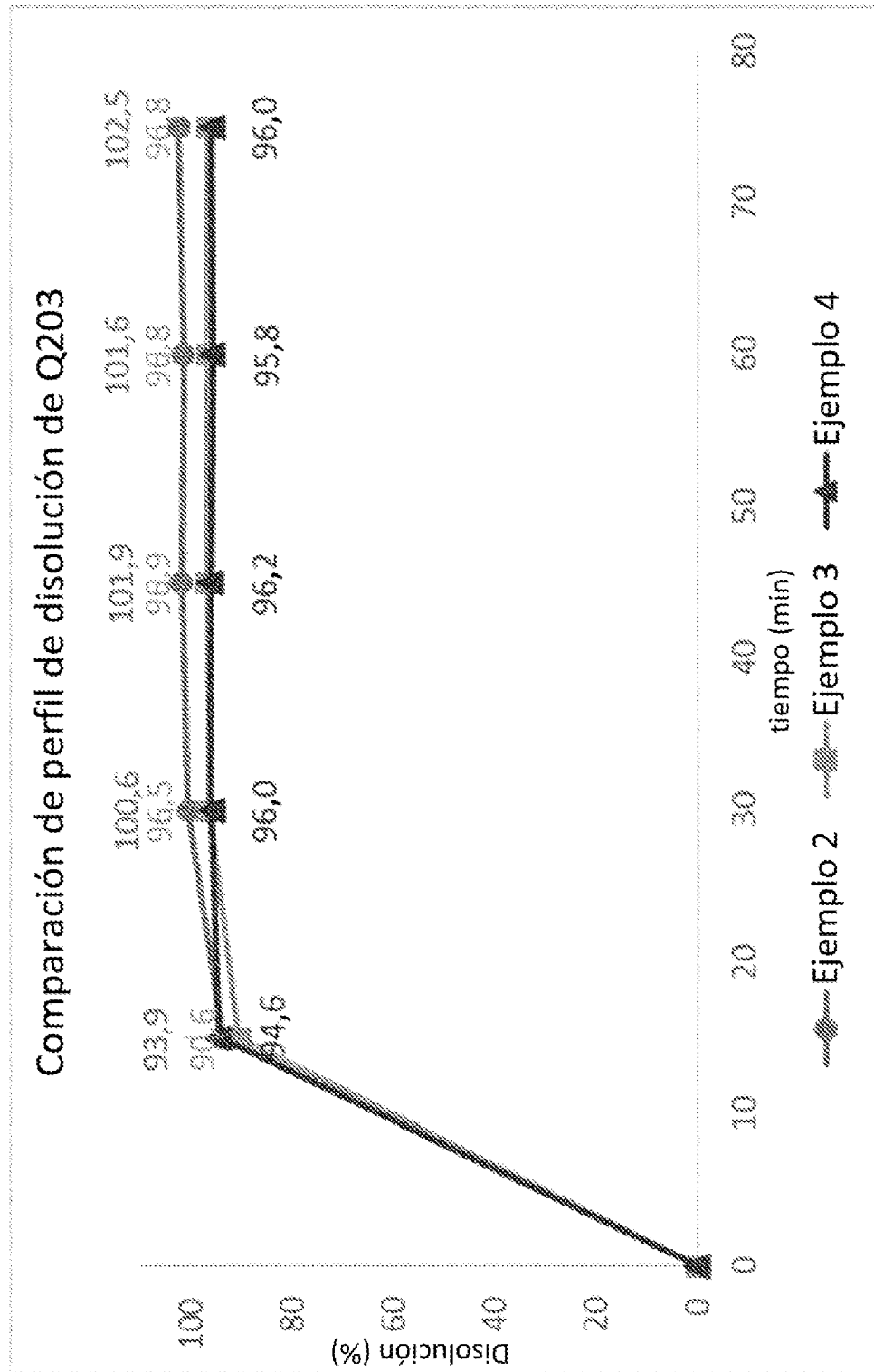


Figura 1