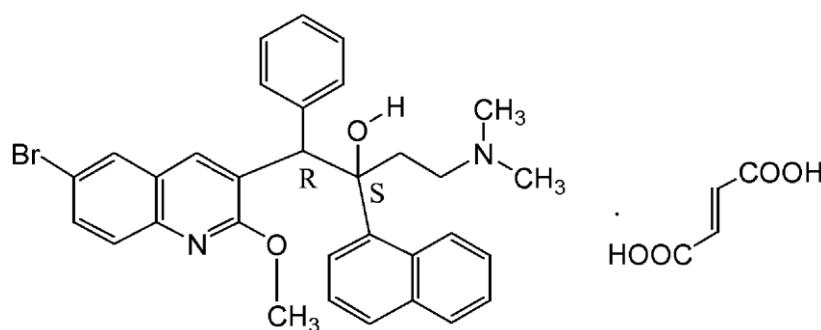


Prezenta invenție se referă la o compoziție farmaceutică ce conține un anumit produs antibacterian, fumarat de bedaquilină, ca ingredient activ. Mai precis, invenția se referă la un comprimat dispersabil sau care se dezintegrează, un proces de preparare a acesteia, precum și la utilizarea în tratamentul bolilor cauzate de bacterii, cum ar fi tuberculoza. Astfel de noi compoziții sunt în special adecvate pentru copii și adolescenți. Poate fi adecvată și pentru persoanele în vârstă.

Ingredientul activ în acest caz este bedaquilina, sub formă de sare fumarat: (alfa S, beta R)-6-brom-alfa-[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi-alfa-1-naftalenil-beta-δ-fenil-3-cvinolinetanol, în special (alfa S, beta R)-6-brom-alfa-[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi-alfa-1-naftalenil-beta-fenil-3-cvinolinetanol (2E)-2-butendioat (1:1) și poate fi reprezentat prin următoarea formulă:



Sarea fumarat din prezenta invenție poate fi preparată prin reacția bazei libere corespunzătoare cu acidul fumaric în prezența unui solvent adecvat, cum ar fi, de exemplu, izopropanolul.

Acest produs Sirturo™ care conține ingredientul activ a primit deja aprobarea de punere pe piață în unele teritorii, inclusiv SUA, Rusia, UE, Africa de Sud și Republica Coreea.

Utilitatea invenției reiese din ingredientul activ și sarea acestuia, fiind cunoscute ca prezentând activitate împotriva *Micobacteriilor*, inclusiv a tulpinilor rezistente la medicamente, în special *Mycobacterium tuberculosis*, *M. bovis*, *M. avium*, *M. leprae* și *M. marinum*, mai ales împotriva *Mycobacterium tuberculosis*, inclusiv tulpinile de *M. tuberculosis* rezistente la medicamente. Ingredientul activ, inclusiv sarea acestuia, prezintă activitate împotriva tulpinilor de *Micobacterii*

active, sensibile, susceptibile și tulpinilor de *Micobacterii* latente, inactive, persistente.

Cererea internațională de brevet WO 2004/011436 a dezvăluit mai întâi activitatea bazei libere a bedaquilinei împotriva *Micobacteriilor*. Documentele ulterioare, cum ar fi cererile internaționale de brevet WO 2005/117875 și WO 2006/067048, dezvăluie utilizări ulterioare în tratamentul, *printre altele*, al tuberculozei rezistente la medicamente și al tuberculozei latente. Cererea internațională de brevet WO 2008/068231 a descris mai întâi caracterul adecvat al sării fumarat ca produs medicamentos, indicând biodisponibilitatea sa acceptabilă. Sarea fumarat a bedaquilinei este descrisă ca nehigroscopică și stabilă. Acest document dezvăluie, de asemenea, prepararea anumitor forme și comprimate care conțin fumarat de bedaquilină.

În special, WO 2008/068231 dezvăluie prepararea unei formule medicamentoase care cuprinde sare fumarat de bedaquilină, în care se obține un amestec de pulbere și este comprimat în tablete. O astfel de formă nu are proprietăți adecvate de dispersabilitate/dezintegrare.

Mycobacterium tuberculosis duce la peste 2 milioane de decese pe an și este principala cauză de mortalitate la persoanele infectate cu HIV. În pofida deceniilor de programe de control al tuberculozei (TBC), aproximativ 2 miliarde de oameni sunt infectați cu *M. tuberculosis*, deși asimptomatic. Aproximativ 10 % dintre acești indivizi sunt supuși riscului de a dezvolta TBC activă în timpul vieții. Astfel, există o nevoie crescută de medicamente pentru tratarea tuberculozei active.

Epidemia globală de TBC este alimentată de infectarea cu TBC a pacienților cu HIV și de creșterea tulpinilor de TBC rezistente la mai multe medicamente (TBC-MDR). Reactivarea tuberculozei latente este un factor de risc ridicat pentru dezvoltarea bolii și reprezintă 32 % din decese la persoanele infectate cu HIV. Pentru a controla epidemia de TBC, este nevoie să se descopere noi medicamente care pot ucide, de asemenea, bacilii în stare latentă sau inactivă. TBC inactivă poate fi reactivată, cauzând boala, de mai mulți factori, cum ar fi suprimarea imunității gazdei prin utilizarea agenților imunosupresori, cum ar fi

anticorpii împotriva factorului de necroză tumorală α sau interferon- γ . În cazul pacienților HIV pozitivi, singurul tratament profilactic disponibil pentru tuberculoza latentă este reprezentat de schemele terapeutice de două-trei luni cu rifampicină, pirazinamidă. Eficacitatea schemei terapeutice nu este clară încă și, în plus, durata tratamentelor este o constrângere importantă în mediile cu resurse limitate. Prin urmare, există o nevoie drastică de a identifica noi medicamente, care să poată acționa ca agenți chimioprofilatici pentru persoanele cu bacili tuberculoși în stare latentă.

Bacili tuberculoși pătrund în indivizii sănătoși prin inhalare; sunt supuși fagocitozei de către macrofagele alveolare ale plămânilor. Aceasta duce la un răspuns imun puternic și la formarea de granuloame, care constau din macrofage infectate cu *M. tuberculosis* înconjurată de celule T. După o perioadă de 6-8 săptămâni răspunsul imun al gazdei provoacă moartea celulelor infectate prin necroză și acumulare de material cazeos cu anumiți bacili extracelulari, înconjurat de celule macrofage, epiteloide și straturi de țesut limfoid la periferie. În cazul indivizilor sănătoși, cele mai multe dintre micobacterii sunt ucise în aceste medii, dar un mic procent de bacili încă supraviețuiesc, despre care se consideră că există într-o stare hipometabolică, latentă și sunt rezistenți la distrugere de către medicamentele anti-TBC, cum ar fi izoniazida. Acești bacili pot rămâne în mediile fiziologice modificate chiar și pe toată durata vieții individului fără a prezenta simptome clinice de boală. Cu toate acestea, în 10 % din cazuri acești bacili latenti se pot reactiva cauzând boala. Una dintre ipotezele despre dezvoltarea acestor bacterii persistente este mediul fiziopatologic al leziunilor umane și anume, tensiunea redusă a oxigenului, limitarea nutrienților și pH-ul acid. S-a postulat că acești factori determină toleranța fenotipică a acestor bacterii la principalele medicamente antimicobacteriene.

Deși au fost dezvoltate forme farmaceutice de fumarat de bedaquilină pentru populația adultă, până în prezent nu a fost dezvoltată și urmărită nicio formă pentru copii și adolescenți. Există multe abordări pentru dezvoltarea formulelor medicamentoase, inclusiv comprimarea directă, granulara uscată și granulara umedă. Însă, rămân provocări individuale pentru fiecare abordare, depinzând și de medicamentul care urmează să fie formulat. Mai mult, pentru populația pediatrică se poate dori o tabletă dispersabilă și acest lucru poate

presupune, la rândul său, provocări suplimentare. Aceasta mai ales din perspectiva conceperii unor astfel de comprimate care au un timp de dispersie suficient de rapid.

Dintre tehnicile folosite pentru prepararea comprimatelor, comprimarea directă este cea mai simplă, implicând doar amestecarea și compresia. Are avantajul vitezei de producție deoarece necesită mai puține operațiuni unitare, mai puține utilaje și este, drept urmare, mai eficientă.

Comprimarea directă este urmată de alte procese de fabricație, cum ar fi granularea uscată sau umedă.

Acum este furnizată o compoziție dispersabilă (de ex., comprimat) care conține fumarat de bedaquilină ca ingredient activ, așa cum este descris în revendicări. Acesta poate fi denumit în continuare „comprimat (dispersabil) conform invenției”.

Prin „dispersabil”, înțelegem o compoziție (de ex., comprimat) care se dezintegrează în medii adecvate, de exemplu medii apoase (apă) sau alte medii sau vehicule adecvate pentru administrare (de ex., lapte, suc sau chiar vehicule semi-solide, cum ar fi iaurtul, sosul de mere). Mai specific, ne referim la faptul că acest comprimat se dezintegrează într-un volum mic de apă, astfel încât se dispersează (de exemplu uniform și/sau rapid) prin turbionare ușoară. De exemplu, compoziția unui comprimat de 100 mg poate fi dispersată uniform în 90 de secunde în aproximativ 50 ml de apă. Prin urmare, echivalentul la 1 mg greutate compoziție comprimat în 0,5 ml apă poate fi dispersat uniform în 90 de secunde. Mai preferabil, echivalentul la 1 mg greutate a compoziției comprimatului în 0,5 ml apă poate fi dispersat uniform în 60 de secunde, mai preferabil în 45 de secunde. În special, poate fi dispersat în aproximativ (de ex., în) 30 de secunde. Astfel de timpi/rapoarte de dispersie sunt aplicabile în special pentru greutatea de compoziție cuprinse între 20 mg și 400 mg (în special între aproximativ 50 mg și aproximativ 200 mg), așa cum se arată în exemplele de mai jos. Prin urmare, în special o compoziție a unui comprimat de 100 mg poate fi dispersată uniform în 50 ml apă în aproximativ (sau în) 30 de secunde. O astfel de dispersie poate trece printr-o sită cu o deschidere nominală a ochiurilor de 710 μm .

Cu toate acestea, chiar dacă în contextul dispersiei se face referire la echivalentul la 1 mg greutate a compoziției (de ex., compoziția tabletei) în 0,5 ml apă, proprietățile intrinseci ale formulei comprimatului sunt cheia. De exemplu, dispersia se poate produce într-un volum mult mai mic de lichid, de exemplu, o compoziție de 100 mg poate fi, de asemenea, dispersată într-o cantitate mult mai mică de apă, de exemplu, de la 1 ml până la 5 ml (adică echivalentul la 1 mg de compoziție a comprimatului pe 0,01 ml până la 0,005 ml apă). În acest caz, amestecul rezultat poate fi descris ca dispersie, dar și ca masă moale. O astfel de masă moale poate să nu treacă prin sita menționată mai sus (având în vedere volumul scăzut de apă cu care este amestecată), dar poate fi totuși adecvată pentru administrare, adică acea masă moale poate fi administrată în mod adecvat cu lingura. Deopotrivă, compoziția poate fi administrată prin amestecarea cu un alt mediu sau vehicul adecvat pentru administrare (așa cum este descris mai sus), care poate fi o dispersie, o masă moale (dacă, de ex., compoziția este amestecată doar cu un volum relativ mic de apă) sau un alt amestec (de ex., compoziția cu un semisolid).

În schimb, formula dezvăluită în Exemplele din WO 2008/068231 nu are proprietăți de dispersabilitate/ dezintegrare comparabile. În special, astfel de formule anterioare pot să nu aibă proprietăți de dispersabilitate comparabile și, mai ales, ele (de ex., o compoziție de 100 mg în 50 ml de apă, sau compoziții echivalente în greutate/volum) se pot dispersa într-un timp mai mare de 90 de secunde, de ex. mai mare de 120 de secunde (și se pot dispersa în mai mult de 180 de secunde, de ex., în jur de 240 de secunde sau chiar mai mult). Astfel de timpi de dispersie relativ lungi pot fi dezavantajoși și pot să nu fie de dorit.

Prin „dispersat uniform”, ne referim la faptul că acea compoziție (de ex., compoziția comprimatului) se dezintegrează rapid în apă în particule fizic mai mici care sunt răspândite (sau dispersate) în apă. Aceasta are ca rezultat orice parte egală de apă care conține cantități aproximativ egale de particule din compoziție (de ex., compoziția comprimatului) (din greutate), prin care ne referim la o abatere de $\pm 25\%$, de preferință $\pm 15\%$ și în special $\pm 10\%$ (sau mai puțin, de exemplu, de $\pm 5\%$). Prin urmare, dacă o compoziție a comprimatului de 100 mg este dispersată în 50 ml de apă, atunci fiecare parte de 25 ml de apă (atunci când este împărțită) ar trebui să conțină aproximativ 50 mg din greutatea compoziției comprimatului,

dar cu o posibilă abatere de $\pm 25\%$ (adică $\pm 12,5$ mg), preferabil de $\pm 15\%$ (adică $\pm 7,5$ mg) și în special $\pm 10\%$ (adică ± 5 mg) - cel mai preferabil, abaterea va fi $\pm 5\%$ (adică $\pm 2,5$ mg). Prin urmare, compoziția comprimatului este uniformă fizic sau omogenă în întregul mediu de apă în care este plasat (după timpul necesar pentru dispersie; a se vedea mai sus). Se va înțelege că, cu cât este mai mare volumul de apă pe mg de compoziție a comprimatului, cu atât abaterea poate fi mai mică în ceea ce privește dispersia.

Acolo unde se indică faptul că o compoziție dispersabilă în apă (de ex., compoziția comprimatului) poate trece printr-o sită cu ochiuri de $710\ \mu\text{m}$, compoziția dispersabilă (de ex., comprimatul) îndeplinește anumite praguri/cerințe de calitate, de exemplu cele din edițiile curente (sau viitoare) ale Farmacopeei Britanice și Farmacopeei Europene. De aceea este importantă calitatea dispersiei (trecerea prin sită), precum și timpul de dispersie (cel mai preferabil dispersia în 30 de secunde). Deși aceste proprietăți sunt importante pentru o dispersie efectivă în medii apoase, se va înțelege că o dispersie (de ex., în apă) nu trebuie preparată, dar comprimatul dispersabil poate fi administrat în moduri alternative. De exemplu, comprimatul dispersabil poate fi amestecat cu anumite alimente (ca atare sau prin formarea unei mase moi prin amestecarea compoziției comprimatului cu o cantitate/volum mic de apă, așa cum este descris mai sus). Aceasta se detaliază mai jos.

Compoziția dispersabilă (de ex., comprimatul) conform invenției va fi acum descrisă în detaliu. În mod clar, are proprietăți intrinseci care permit proprietăți de dispersabilitate (sau dezintegrare).

Prin urmare, într-un într-o formă de realizare a invenției, este furnizată o compoziție dispersabilă (de ex., comprimat) care conține fumarat de bedaquilină ca ingredient activ și în care tableta include un strat intra-granular și extra-granular în care stratul intra-granular include un excipient/diluant insolubil și este caracterizat prin faptul că stratul intra-granular nu conține un excipient/diluant solubil care este amidonul (și în cea mai preferată variantă de realizare stratul intra-granular nu conține niciun excipient/diluant solubil). De exemplu, stratul intra-granular poate conține manitol ca excipient/diluant (care este clasificat ca excipient/diluant solubil), dar poate să nu conțină amidon. În varianta de realizare

preferată, stratul intra-granular nu conține manitol și amidon (și, de asemenea, niciun alt excipient/diluant solubil).

Într-o formă de realizare alternativă a invenției, stratul intra-granular include un excipient/diluant insolubil care este celuloza microcristalină, dar într-un astfel de strat un excipient/diluant solubil nu este neapărat absent.

Într-o variantă de realizare, atunci când este folosit un excipient/diluant solubil, atunci, preferabil, acesta nu este amidonul. Aceasta se datorează faptului că amidonul se poate umfla în apă (de ex. cu aproximativ 5-10 %) la 37 °C (poate deveni solubil în apă fierbinte la temperaturi peste temperatura de gelatinizare).

Se preferă ca stratul intra-granular să includă un excipient/diluant insolubil care este celuloza microcristalină și ca acel strat, de asemenea, să nu conțină niciun excipient/diluant solubil.

Când se face referire la celuloza microcristalină, se intenționează includerea celulozei microcristaline silicifiate. Acest excipient/diluant insolubil în partea intra-granulară a comprimatului conform invenției este cheia proprietăților sale intrinseci de dispersabilitate/dezintegrare.

Prin „absent”, în contextul excipientului/diluantului solubil, înțelegem că o compoziție (de ex., compoziția comprimatului) conține o cantitate nesemnificativă de astfel de ingredient (de ex., în acest caz de excipient/diluant solubil), prin care ne referim la mai puțin de 5 % din greutate, raportat la greutatea totală a compoziției, mai preferabil, mai puțin de 2,5 % din greutate, de ex. mai puțin de 1 %. Cel mai preferabil, înseamnă că ingredientul este complet absent, adică există 0 % sau aproape 0 % din acel ingredient (din greutate) - adică o cantitate neglijabilă din acesta.

Deseori, comprimatele dispersabile sunt fabricate cu excipienți/diluanți solubili, de exemplu excipienți pe bază de zahăr, cum ar fi xilitol, fructoză, lactoză și altele asemenea. Cu toate acestea, în acest caz, s-a constatat că excipienții solubili nu erau favorabili proprietăților de dispersabilitate/dezintegrare (așa cum este indicat într-un exemplu de referință de mai jos), de exemplu, datorită faptului că pot absorbi apa și pot forma un strat saturat care împiedică difuzia ulterioară a substanței dizolvate din

stratul saturat stagnant (conform teoriei stratului de difuziune a lui Noyes Whitney) – acest fenomen poate fi cauza impactului negativ asupra timpului de dispersie dorit. Se poate, de asemenea, ca excipienții solubili să fie mai predispuși la absorbția umidității din mediu. Aceasta se poate produce și dacă excipienții solubili sunt utilizați în combinație cu excipienți parțial solubili sau insolubili. În orice caz, a fost clar că utilizarea unui excipient insolubil, în special celuloza microcristalină, în special în partea intra-granulară a formulei comprimatului a fost cheia în obținerea unui comprimat dispersabil cu proprietățile dorite.

Prin urmare, într-o formă de realizare a invenției, este furnizată o compoziție dispersabilă (de ex., compoziția comprimatului) care include (de ex., constă din) din greutate pe baza greutății totale a compoziției:

5 până la 50 % (de ex., 10 până la 30 %) din ingredientul activ

35 % până la 90 % (de ex., 50 până la 70 %) dintr-un excipient/diluant insolubil

2 % până la 10 % (de ex., 4 până la 8 %) dintr-un agent de dezintegrare

0,1 până la 5 % (de ex., 1,5 până la 3,5 %) dintr-un agent de alunecare

0,01 până la 5 % (de ex., 0,1 până la 1 %) dintr-un agent de umectare sau agent tensioactiv

0 până la 10 % (de ex., 2 până la 5 %) dintr-un liant sau polimer

0 până la 5 % (de ex., 1 până la 3 %) dintr-un lubrifiant

solvent (cantitate suficientă) de ex. apă

la care se poate face referire drept compoziția conform invenției.

În cazul compoziției de mai sus, în care excipientul insolubil este celuloza microcristalină (cum ar fi celuloza microcristalină silicifiată), atunci cantitatea din greutate poate fi între 20 % și 90 %, cu cantitățile rămase din compoziție așa cum sunt definite aici.

Compozițiile conform invenției menționate aici pot fi caracterizate prin aceea că le lipsește excipientul/diluantul solubil.

De exemplu, cel mai preferabil compoziția (de ex., compoziția comprimatului) constă, din greutate, pe baza greutății totale a compoziției:

24,18 % (sau aproximativ 25 %) din ingredientul activ

62,12 % (sau aproximativ 60 %) excipient/diluant insolubil (de ex., celuloză microcristalină, cum ar fi celuloza microcristalină silicifiată)

6 % (sau aproximativ 6 %) agent de dezintegrare (de ex., crospovidonă, cum ar fi Polyplasdone XL)

2,5 % (sau aproximativ 2,5 %) agent de alunecare (de ex., dioxid de siliciu coloidal, Aerosil 200)

0,2 % (sau aproximativ 0,2 %) agent de umectare sau agent tensioactiv (de ex., polisorbato 20, adică Tween 20)

3 % (sau aproximativ 3 %) liant sau polimer (de exemplu, hipromeloză 5 cps, adică Methocel E 5 LV)

2 % (sau aproximativ 2 %) lubrifiant (de exemplu, stearil fumarat de sodiu (Pruv))

Solvent (cantitate suficientă), de ex. apă – dacă este necesar (adică doar cantitatea necesară, dacă este cazul)

Într-o altă formă de realizare, este furnizată o compoziție (de ex., compoziția comprimatului) în care diferitele părți ale compoziției, în special fracția intra-granulară și extra-granulară și porțiunea de liant, includ (de ex., constau din) următoarele ingrediente din greutate pe baza greutății totale a compoziției:

Fracția intra-granulară

5 până la 50 % (de ex., 10 până la 30 %) din ingredientul activ

10 până la 50 % (de ex., 20 până la 40 %) din excipient/diluant insolubil (de ex., celuloză microcristalină, cum ar fi celuloza microcristalină silicifiată)

1 până la 5 % (de ex., 2 până la 4 %) agent de dezintegrare (de ex., crospovidonă, cum ar fi Polyplasdone XL)

0,1 până la 5 % (de ex., 0,5 până la 4 %, cum ar fi 1 până la 3 %) agent de alunecare (de ex., dioxid de siliciu coloidal, Aerosil 200)

Liant

1 până la 10 % (de ex. 2 până la 5 %) 3 % liant sau polimer (de exemplu, hipromeloză 5 cps, adică Methocel E 5 LV)

0,01 până la 5 % (de ex. 0,1 până la 1 %) agent de umectare sau agent tensioactiv (de ex. polisorbat 20, adică Tween 20)

Solvent (cantitate suficientă), de ex. apă – dacă este necesar (adică doar cantitatea necesară, dacă este cazul)

Frakția extra-granulară

10 până la 50 % (de ex., 20 până la 40 %) din excipient/diluant insolubil (preferabil un excipient/diluant insolubil, de ex., celuloză microcristalină, cum ar fi celuloza microcristalină silicifiată)

1 până la 5 % (de ex., 2 până la 4 %) agent de dezintegrare (de ex., crospovidonă, cum ar fi Polyplasdone XL)

0 până la 3 % (de ex., 0,1 până la 1 %) agent de alunecare (de ex., dioxid de siliciu coloidal, Aerosil 200)

0 până la 5 % (de ex., 1 până la 3 %) lubrifiant (de exemplu, stearil fumarat de sodiu (Pruv))

Compozițiile (de ex., compozițiile comprimatului) conform invenției menționate aici pot fi caracterizate prin aceea că, în mod specific, stratul intra-granular nu conține excipient/diluant solubil. Prin urmare, nu este necesar să

lipsească excipientul/diluantul solubil din fracția extra-granulară, deși, de preferință, excipientul/diluantul solubil lipsește și din fracția extra-granulară.

De exemplu, cel mai preferabil compoziția constă din următoarele compoziții de fracție intra-granulară, liant și fracție extra-granulară, din greutate pe baza greutății totale a compoziției:

Fracția intra-granulară

24,18 % (sau aproximativ 25 %) din ingredientul activ

29,82 % (sau aproximativ 30 %) din excipient/diluant insolubil (de ex., celuloză microcristalină, cum ar fi celuloza microcristalină silicifiată)

3 % (sau aproximativ 3 %) agent de dezintegrare (de ex., crospovidonă, cum ar fi Polyplasdone XL)

2 % (sau aproximativ 2 %) agent de alunecare (de ex., dioxid de siliciu coloidal, Aerosil 200)

Liant

3 % (sau aproximativ 3 %) liant sau polimer (de exemplu, hipromeloză 5 cps, adică Methocel E 5 LV)

0,2 % (sau aproximativ 0,2 %) agent de umectare sau agent tensioactiv (de ex., polisorbit 20, adică Tween 20)

Solvent (cantitate suficientă), de ex. apă – dacă este necesar (adică doar cantitatea necesară, dacă este cazul)

Fracția extra-granulară

32,3 % (sau aproximativ 30 %) din excipient/diluant insolubil (preferabil un excipient/diluant insolubil, de ex., celuloză microcristalină, cum ar fi celuloza microcristalină silicifiată)

3 % (sau aproximativ 3 %) agent de dezintegrare (de ex., crospovidonă, cum ar fi Polyplasdone XL)

0,5 % (sau aproximativ 0,5 %) agent de alunecare (de ex., dioxid de siliciu coloidal, Aerosil 200)

2 % (sau aproximativ 2 %) lubrifiant (de exemplu, stearil fumarat de sodiu (Pruv))

Fracția (sau partea) intra-granulară poate cuprinde până la 75 % din greutate din greutatea totală a compoziției (de ex., comprimat) și, de preferință, cuprinde între 40 și 70 % (de ex., între 50 și 65 %) din greutate din compoziție (sau comprimat). Cel mai preferabil, fracția (sau partea) intra-granulară a compoziției (de ex., compoziția comprimatului) include aproximativ 60 % din greutatea totală a compoziției. Fracția de liant (sau partea, sau elementul) poate cuprinde până la 20 % din greutate din greutatea totală a compoziției (de ex., compoziția comprimatului), de exemplu de la 0,5 la 10 % din greutate și de preferință între 1 și 8 % din greutate (de ex., aproximativ 3 % din greutate). Stratul extra-granular poate cuprinde până la 60 % din greutate din greutatea totală a compoziției (de ex., comprimat) și, de preferință, cuprinde între 20 și 50 % (de ex., între 30 și 45 %) din greutate din compoziție (sau comprimat). Cel mai preferabil, fracția (sau partea) extra-granulară a compoziției (de ex., compoziția comprimatului) include aproximativ 37,5 % din greutatea totală a compoziției.

În contextul compozițiilor (de ex., compozițiile comprimatului) descrise aici, formele de realizare ale compoziției pot fi descrise ca incluzând o fracție intra-granulară și extra-granulară și o parte (sau fracție) de liant. Astfel de fracții sau părți ale compoziției sunt în cele din urmă amestecate între ele. Cu toate acestea, se va aprecia (de exemplu, cu referire la procedeul de preparare a unor astfel de compoziții) că distincția acestor fracții (sau părți) are ca rezultat proprietăți distincte pentru compozițiile rezultate.

Compozițiile conform invenției descrise aici pot fi un amestec sau o combinație de fracții (sau părți) intra-granulare și extra-granulare și părți de liant și pot, de asemenea, după ce au fost supuse unei tehnici de comprimare adecvate, să ia o formă de dozare (unitară), cum ar fi comprimatul.

În formele de realizare ale invenției descrise aici, în special compozițiile dispersabile de mai sus, greutatea totală a comprimatului poate fi de aproximativ

100 mg (și, prin urmare, ingredientul activ prezent poate fi între 5 și 50 mg, cum ar fi între aproximativ 10 mg și 30 mg, de ex., aproximativ 20 mg). Astfel, poate fi furnizată o formulă pentru copii și adolescenți (sau persoanele în vârstă) în care există aproximativ 20 mg de ingredient activ. În alte forme de realizare, în special cele descrise mai jos, greutatea totală a comprimatului poate fi mai mare (dar poate furniza în continuare aceeași cantitate de ingredient activ), de exemplu, poate fi furnizată o formulă dispersabilă de 200 mg care să livreze aproximativ 20 mg de ingredient activ, de exemplu în formele de realizare și procentele care pot fi descrise mai jos.

Într-o altă formă de realizare a invenției, pot fi furnizate, de asemenea, compoziții dispersabile cu următoarele caracteristici, care se aplică în special compozițiilor conform invenției în care greutatea totală a comprimatului este relativ mare (de exemplu, mai mare de 100 mg, de ex., o greutate totală a comprimatului de 200 mg):

- este furnizată o compoziție dispersabilă (de ex., compoziția comprimatului) care include (de ex., constă din) din greutate pe baza greutății totale a compoziției: 5 până la 50 % (de ex., 5 până la 20 % sau 10 până la 15 %) din ingredientul activ 35 % până la 90 % (de ex., 60 până la 80 % sau 70 până la 75 %) dintr-un excipient/diluant insolubil 2 % până la 10 % (de ex., 4 până la 8 %) dintr-un agent de dezintegrare

0,1 până la 5 % (de ex., 1,5 până la 3,5 %) dintr-un agent de alunecare

0,01 până la 5 % (de ex., 0,1 până la 1 %) dintr-un agent de umectare sau agent tensioactiv

0 până la 10 % (de ex., 2 până la 5 %) dintr-un liant sau polimer

0 până la 5 % (de ex., 1 până la 3 %) dintr-un lubrifiant

solvent (cantitate suficientă) de ex. apă

- este furnizată o compoziție dispersabilă (de ex., compoziția comprimatului) care include (de ex., constă din) din greutate pe baza greutății totale a compoziției:

12,09 % (sau aproximativ 12 %) din ingredientul activ

73,71 % (sau aproximativ 70 %) excipient/diluant insolubil (de ex., celuloză microcristalină, cum ar fi celuloza microcristalină silicifiată)

6 % (sau aproximativ 6 %) agent de dezintegrare (de ex., crospovidonă, cum ar fi Polyplasdone XL)

2,5 % (sau aproximativ 2,5 %) agent de alunecare (de ex., dioxid de siliciu coloidal, Aerosil 200)

0,2 % (sau aproximativ 0,2 %) agent de umectare sau agent tensioactiv (de ex., polisorbato 20, adică Tween 20)

3 % (sau aproximativ 3 %) liant sau polimer (de exemplu, hipromeloză 5 cps, adică Methocel E 5 LV)

2 % (sau aproximativ 2 %) lubrifiant (de exemplu, stearil fumarat de sodiu (Pruv))

Solvent (cantitate suficientă), de ex. apă – dacă este necesar (adică doar cantitatea necesară, dacă este cazul)

Într-o altă formă de realizare, în special la acele compoziții conform invenției în care greutatea totală a comprimatului este relativ mare (de exemplu, 200 mg):

- este furnizată o compoziție (de ex., compoziția comprimatului) în care diferitele părți ale compoziției, în special fracția intra-granulară și extra-granulară și porțiunea de liant, includ (de ex., constau din) următoarele ingrediente din greutate pe baza greutății totale a compoziției:

Fracția intra-granulară

5 până la 50 % (de ex., 5 până la 20 % sau 10 până la 15 %) din ingredientul activ

10 până la 50 % (de ex., 30 până la 50 % sau 35 până la 45 %) din excipient/diluant insolubil (de ex., celuloză microcristalină, cum ar fi celuloza microcristalină silicifiată)

1 până la 5 % (de ex., 2 până la 4 %) agent de dezintegrare (de ex., crospovidonă, cum ar fi Polyplasdone XL)

0,1 până la 5 % (de ex., 0,5 până la 4 %, cum ar fi 1 până la 3 %) agent de alunecare (de ex., dioxid de siliciu coloidal, Aerosil 200)

Liant

1 până la 10 % (de ex. 2 până la 5 %) 3 % liant sau polimer (de exemplu, hipromeloză 5 cps, adică Methocel E 5 LV)

0,01 până la 5 % (de ex. 0,1 până la 1 %) agent de umectare sau agent tensioactiv (de ex. polisorbato 20, adică Tween 20)

Solvent (cantitate suficientă), de ex. apă – dacă este necesar (adică doar cantitatea necesară, dacă este cazul)

Fracția extra-granulară

10 până la 50 % (de ex., 20 până la 40 %) din excipient/diluant insolubil (preferabil un excipient/diluant insolubil, de ex., celuloză microcristalină, cum ar fi celuloza microcristalină silicifiată)

1 până la 5 % (de ex., 2 până la 4 %) agent de dezintegrare (de ex., crospovidonă, cum ar fi Polyplasdone XL)

0 până la 3 % (de ex., 0,1 până la 1 %) agent de alunecare (de ex., dioxid de siliciu coloidal, Aerosil 200)

0 până la 5 % (de ex., 1 până la 3 %) lubrifiant (de exemplu, stearil fumarat de sodiu (Pruv))

- este furnizată o compoziție (de ex., compoziția comprimatului) în care diferitele părți ale compoziției, în special fracția intra-granulară și extra-granulară și porțiunea de liant, includ (de ex., constau din) următoarele ingrediente din greutate pe baza greutății totale a compoziției:

Fracția intra-granulară

12,09 % (sau aproximativ 12 %) din ingredientul activ

41,41 % (sau aproximativ 40 %) din excipient/diluant insolubil (de ex., celuloză microcristalină, cum ar fi celuloza microcristalină silicifiată)

3 % (sau aproximativ 3 %) agent de dezintegrare (de ex., crospovidonă, cum ar fi Polyplasdone XL)

2 % (sau aproximativ 2 %) agent de alunecare (de ex., dioxid de siliciu coloidal, Aerosil 200)

Liant

3 % (sau aproximativ 3 %) liant sau polimer (de exemplu, hipromeloză 5 cps, adică Methocel E 5 LV)

0,2 % (sau aproximativ 0,2 %) agent de umectare sau agent tensioactiv (de ex., polisorbat 20, adică Tween 20)

Solvent (cantitate suficientă), de ex. apă – dacă este necesar (adică doar cantitatea necesară, dacă este cazul)

Fracția extra-granulară

32,3 % (sau aproximativ 30 %) din excipient/diluant insolubil (preferabil un excipient/diluant insolubil, de ex., celuloză microcristalină, cum ar fi celuloza microcristalină silicifiată)

3 % (sau aproximativ 3 %) agent de dezintegrare (de ex., crospovidonă, cum ar fi Polyplasdone XL)

0,5 % (sau aproximativ 0,5 %) agent de alunecare (de ex., dioxid de siliciu coloidal, Aerosil 200)

2 % (sau aproximativ 2 %) lubrifiant (de exemplu, stearil fumarat de sodiu (Pruv))

Compozițiile conform invenției sunt descrise ca având anumite componente sau ingrediente, prezentat pe larg mai jos.

Prin „ingredient activ” ne referim la fumarat de bedaquilină, adică forma de sare fumarat de bedaquilină. Aceasta este forma care face parte din compoziția pentru adulți care a primit aprobarea de reglementare în anumite regiuni.

Se indică aici că aceste compoziții (de ex., compozițiile comprimatului) conform invenției conțin un excipient/diluant insolubil. Cu excepția cazului în care acel excipient este deja specificat, un astfel de excipient/diluant poate fi amidon, pulbere de celuloză, celuloză microcristalină (cum ar fi celuloza microcristalină silicifiată), fosfați de calciu (de exemplu, fosfat de calciu dibazic, fosfat de calciu dibazic dihidrat, fosfat de calciu tribazic), carbonat de calciu, sulfat de calciu sau altele asemenea (sau combinații ale acestora, adică excipienți insolubili co-prelucrați; mai pot fi luate în considerare uleiurile hidrogenate asemănătoare cerii și altele asemenea). Se înțelege că excipientul/diluantul insolubil cel mai preferat este celuloza microcristalină (de ex. celuloza microcristalină silicifiată), deoarece aceasta are ca rezultat compoziții cu proprietăți intrinseci care sunt avantajoase. Acolo unde se menționează că excipientul/diluantul nu trebuie să fie insolubil, pot fi luate în considerare și zaharurile și poliolii, de exemplu următorii excipienți/diluanți pot fi de asemenea luați în considerare: dextrați, dextrină, dextroză excipient, fructoză, caolin, lactitol, lactoză anhidră, lactoză monohidrat, manitol, sorbitol, clorură de sodiu, zaharoză, zahăr compresibil, zahăr pudră, un amestec uscat prin pulverizare de lactoză monohidrat și celuloză microcristalină (75:25), disponibil comercial ca Microcelac®, un amestec co-prelucrat uscat prin pulverizare de celuloză microcristalină și dioxid de siliciu coloidal (98:2), disponibil comercial ca Prosolv® (posibilitățile includ zaharuri și alți excipienți/diluanți solubili).

Se indică aici că aceste compoziții (de ex., compozițiile comprimatului) conform invenției conțin un agent de dezintegrare. Agenții de dezintegrare posibili includ agenți acceptabili din punct de vedere farmaceutic cuprinzând amidon, rășini schimbătoare de ioni, de ex. Amberlit, polivinilpirolidonă reticulată, gumă de celuloză modificată, de ex. croscarmeloză de sodiu (de exemplu, Ac-di-Sol®), amidon glicolat de sodiu, carboximetilceluloză de sodiu, dodecil sulfat de sodiu, amidon de porumb modificat, celuloză microcristalină, aluminiu silicat de magneziu, acid alginic, alginat, pulbere de celuloză, crospovidonă (cum ar fi Polyplasdone XL). Alți agenți de dezintegrare care pot fi luați în considerare includ

L-HPC, guma xantan, guma gellan, polizaharidele din soia și altele asemenea. Agentul de dezintegrare cel mai preferat este crospovidonă, de preferință o crospovidonă grosieră (cum ar fi Polyplasdone XL).

Se indică aici că aceste compoziții (de ex., compozițiile comprimatului) conform invenției conțin un agent de alunecare. Posibili agenți de alunecare includ agenți de alunecare acceptabili din punct de vedere farmaceutic cuprinzând talc, dioxid de siliciu coloidal, amidon, stearat de magneziu. Se preferă dioxidul de siliciu coloidal (Aerosil 200)

Se indică aici că aceste compoziții (de ex., compozițiile comprimatului) conform invenției conțin un agent de umectare sau un agent tensioactiv. Un astfel de agent de umectare (sau agent tensioactiv) poate fi oricare dintre agenții de umectare tolerabili fiziologic adecvați pentru utilizare într-o compoziție farmaceutică.

Este bine cunoscut în domeniu că un agent de umectare este un compus amfipatic; conține fracții polare, hidrofile, precum și fracții nepolare, hidrofobe.

Termenii „hidrofil” sau „hidrofob” sunt termeni relativi.

Caracterul hidrofil sau hidrofob relativ al unui agent de umectare poate fi exprimat prin valoarea balanței hidrofil-lipofile („valoarea HLB”). Agenții de umectare cu o valoare HLB mai mică sunt clasificați ca fiind agenți de umectare „hidrofobi”, în timp ce agenții de umectare cu o valoare HLB mai mare sunt clasificați ca fiind agenți de umectare „hidrofili”. Ca regulă generală, agenții de umectare cu o valoare HLB mai mare de aproximativ 10 sunt în general considerați ca fiind agenți de umectare hidrofil; agenții de umectare cu o valoare HLB mai mică de aproximativ 10 sunt în general considerați ca fiind agenți de umectare hidrofobi.

Prezentele compoziții cuprind de preferință un agent de umectare hidrofil.

Trebuie apreciat că valoarea HLB a unui agent de umectare este doar un ghid aproximativ pentru a indica caracterul hidrofil/hidrofob al unui agent de umectare. Valoarea HLB a unui anumit agent de umectare poate varia în funcție de metoda utilizată pentru a determina valoarea HLB; poate varia în funcție de

sursa sa comercială; este supusă variabilității lot la lot. O persoană cu experiență în domeniu poate identifica cu ușurință agenții de umectare hidrofilii adecvați pentru utilizare în compozițiile farmaceutice ale prezentei invenții.

Agentul de umectare conform prezentei invenții poate fi un agent de umectare anionic, cationic, amfion sau neionic, acesta din urmă fiind cel preferat. Agentul de umectare al prezentei invenții poate fi, de asemenea, un amestec de doi sau mai mulți agenți de umectare.

Agenții de umectare adecvați pentru utilizare în compozițiile prezentei invenții sunt enumerați mai jos. Trebuie subliniat că lista respectivă de agenți de umectare este doar ilustrativă, reprezentativă și nu exhaustivă. Astfel, invenția nu se limitează la agenții de umectare enumerați mai jos. În prezentele compoziții, pot fi utilizate și amestecuri de agenți de umectare.

Agenții de umectare adecvați care pot fi utilizați în prezenta invenție cuprind:

a) Monoesteri ai acizilor grași polietilenglicol cuprinzând esteri ai acidului lauric, acidului oleic, acidului stearic, acidului ricinolic și altele asemenea cu PEG 6, 7, 8, 9, 10, 12, 15, 20, 25, 30, 32, 40, 45, 50, 55, 100, 200, 300, 400, 600 și altele asemenea, de exemplu PEG-6 laurat sau stearat, PEG-7 oleat sau laurat, PEG-8 laurat sau oleat sau stearat, PEG-9 oleat sau stearat, PEG-10 laurat sau oleat sau stearat, PEG-12 laurat sau oleat sau stearat sau ricinoleat, PEG-15 stearat sau oleat, PEG-20 laurat sau oleat sau stearat, PEG-25 stearat, PEG-32 laurat sau oleat sau stearat, PEG-30 stearat, PEG-40 laurat sau oleat sau stearat, PEG-45 stearat, PEG-50 stearat, PEG-55 stearat, PEG-100 oleat sau stearat, PEG-200 oleat, PEG-400 oleat, PEG-600 oleat; (agenții de umectare aparținând acestui grup sunt, de exemplu, cunoscuți ca Cithrol, Algon, Kessco, Lauridac, Mapeg, Cremophor, Emulgante, Nikkol, Myrj, Crodet, Albunol, Lactomul)

b) Diesteri ai acizilor grași pe bază de polietilenglicol cuprinzând diesteri ai acidului lauric, acid stearic, acid palmitic, acid oleic și altele asemenea, cu PEG-8, 10, 12, 20, 32, 400 și altele asemenea, de exemplu PEG-8 dilaurat sau distearat, PEG-10 dipalmitat, PEG-12 dilaurat sau distearat sau dioleat, PEG-20 dilaurat sau distearat sau dioleat, PEG-32 dilaurat sau distearat sau dioleat, PEG-

400 dioleat sau distearat; (agenții de umectare aparținând acestui grup sunt, de exemplu, cunoscuți ca Mapeg, Polyalso, Kessco, Cithrol)

c) Amestecuri de mono- și diesteri ai acizilor grași pe bază de polietilenglicol, cum ar fi de exemplu PEG 4-150 mono și dilaurat, PEG 4-150 mono și dioleat, PEG 4-150 mono și distearat și altele asemenea; (agenții de umectare aparținând acestui grup sunt, de exemplu, cunoscuți ca Kessco)

d) Esteri ai acizilor grași pe bază de polietilenglicol glicerol, cum ar fi, de exemplu, PEG-20 gliceril laurat sau gliceril stearat sau gliceril oleat, PEG-30 gliceril laurat sau gliceril oleat, PEG-15 gliceril laurat, PEG-40 gliceril laurat și altele asemenea; (agenții de umectare aparținând acestui grup sunt, de exemplu, cunoscuți ca Tagat, Glycerox L, Capmul),

e) Produse de transesterificare alcool-ulei cuprinzând esteri ai alcoolilor sau polialcoolilor cum ar fi glicerol, propilenglicol, etilenglicol, polietilenglicol, sorbitol, pentaeritritol și altele asemenea, cu uleiuri naturale și/sau hidrogenate sau vitamine solubile în ulei precum uleiul de ricin, ulei de ricin hidrogenat, vitamina A, vitamina D, vitamina E, vitamina K, un ulei vegetal comestibil de ex. ulei de porumb, ulei de măsline, ulei de arahide, ulei de sămburi de palmier, ulei de sămburi de caise, ulei de migdale și altele asemenea, cum ar fi ulei de ricin PEG-20 sau ulei de ricin hidrogenat sau gliceride de porumb sau gliceride de migdale, ulei de ricin PEG-23, ulei de ricin hidrogenat PEG-25 sau trioleat, ulei de ricin PEG-35, ulei de ricin PEG-30 sau ulei de ricin hidrogenat, ulei de ricin PEG-38, ulei de ricin PEG-40 sau ulei de ricin hidrogenat sau ulei de sămburi de palmier, ulei de ricin hidrogenat PEG-45, ulei de ricin PEG-50 sau ulei de ricin hidrogenat, ulei de ricin PEG-56, ulei de ricin PEG-60 sau ulei de ricin hidrogenat sau gliceride de porumb sau gliceride de migdale, ulei de ricin hidrogenat PEG-80, ulei de ricin PEG-100 sau ulei de ricin hidrogenat, ulei de ricin PEG-200, gliceride de acid caprilic/capric PEG-8, gliceride de acid caprilic/capric PEG-6, gliceridă lauroyl macrogol-32, gliceridă stearyl macrogol, succinat de tocoferil PEG-1000 (TPGS); (agenții de umectare aparținând acestui grup sunt, de exemplu, cunoscuți ca Emalex, Cremophor, Emulgante, Eumulgin, Nikkol, Thornley, Simulsol, Cerex, Crovol, Labrasol, Softigen, Gelucire, Vitamina E TPGS),

f) acizi grași poliglicerizați cuprinzând esteri poliglicerici ai acizilor grași cum ar fi, de exemplu, poligliceril-10 laurat sau oleat sau stearat, poligliceril-10 mono și dioleat, poliricinoleat de poliglicerol și altele asemenea; (agenții de umectare aparținând acestui grup sunt, de exemplu, cunoscuți ca Nikkol Decaglyn, Caprol sau Polymuls)

g) Derivați de sterol cuprinzând derivați de polietilenglicol ai sterolului cum ar fi colesterol eter PEG-24, colestanol PEG-30, fitosterol PEG-25, sterol de soia PEG-30 și altele asemenea; (agenții de umectare aparținând acestui grup sunt, de exemplu, cunoscuți ca Solulan™ sau Nikkol BPSH)

h) Esteri ai acizilor grași pe bază de polietilenglicol sorbitan, cum ar fi, de exemplu, laurat sorbitan PEG-10, monolaurat de sorbitan PEG-20 sau tristearat de sorbitan sau monooleat de sorbitan sau trioleat de sorbitan sau mono-izostearat de sorbitan sau monopalmitat de sorbitan sau monostearat de sorbitan, monolaurat de sorbitan PEG-4, monooleat de sorbitan PEG-5, monooleat de sorbitan sau monolaurat de sorbitan sau monostearat de sorbitan PEG-6, monostearat de sorbitan PEG-8, tetraoleat de sorbitan PEG-30, oleat de sorbitan sau tetraoleat de sorbitan PEG-40, tetrastearat de sorbitan PEG-60, monolaurat de sorbitan PEG-80, hexaoleat de sorbitol PEG (Atlas G-1086) și altele asemenea; (agenții de umectare aparținând acestui grup sunt, de exemplu, cunoscuți ca Liposorb, Tween, Dacol MSS, Nikkol, Emalex, Atlas)

i) Alchil eteri de polietilenglicol, cum ar fi, de exemplu, oleil eter sau cetil eter sau stearil eter PEG-10, oleil eter sau cetil eter sau stearil eter PEG-20, lauril eter PEG-9, lauril eter (laureth-23) PEG-23, stearil eter PEG-100 și altele asemenea; (agenții de umectare aparținând acestui grup sunt, de exemplu, cunoscuți ca Volpo, Brij)

j) Esteri de zahăr, cum ar fi, de exemplu, distearat/monostearat de zaharoză, monostearat sau monopalmitat sau monolaurat de zaharoză și altele asemenea; (agenții de umectare aparținând acestui grup sunt, de exemplu, cunoscuți ca Sucro ester, Crodesta, Saccharose monolaurate)

k) Alchil fenoli de polietilenglicol cum ar fi, de exemplu, nonil fenol (seria Triton X) PEG-10-100, ocil fenol eter (seria Triton N) PEG-15-100 și altele asemenea;

l) bloc copolimeri polioxietilenă-polioxipropilenă (poloxameri), cum ar fi, de exemplu, poloxamer 108, poloxamer 188, poloxamer 237, poloxamer 288 și altele asemenea; (agenții de umectare aparținând acestui grup sunt, de exemplu, cunoscuți ca Synperonic PE, Pluronic, Emkalyx, Lutrol™, Supronic, Monolan, Pluracare, Plurodac)

m) agenți de umectare ionici incluzând agenți tensioactivi cationici, anionici și amfioni, cum ar fi sărurile acizilor grași, de ex. oleat de sodiu, lauril-sulfat de sodiu, lauril sarcosinat de sodiu, dioctil sulfosuccinat de sodiu, miristat de sodiu, palmitat de sodiu, sare de sodiu, ricinoleat de sodiu și altele asemenea; cum ar fi sărurile biliare de ex. colat de sodiu, taurocolat de sodiu, glicocolat de sodiu și altele asemenea; cum ar fi fosfolipidele de ex. lecitină de ou/soia, lecitină hidroxilată, lizofosfatidilcolină, fosfatidilcolină, fosfatidil etanolamină, fosfatidil glicerol, fosfatidil serină și altele asemenea; cum ar fi esterii acidului fosforic de ex. dietanolamoniu polioxietilen-10 oleil eter fosfat, produși de esterificare ai alcoolilor grași sau etoxilaților de alcool grași cu acid fosforic sau anhidridă; cum ar fi carboxilații de ex. monogliceride succinilizate, stearil fumarat de sodiu, hidrogen succinat de stearoil propilenglicol, esterii mono/diacetilați ai acidului tartaric ai mono și digliceridelor, esterii ai acidului citric ai mono și digliceridelor, esterii gliceril-lacto ai acizilor grași, esterii lactici ai acizilor grași, stearoil-2-lactilat de calciu/sodiu, stearoil lactilat de calciu/sodiu, săruri alginat, alginat de propilenglicol, eter carboxilați și altele asemenea; cum ar fi sulfați și sulfonați de ex. alchil sulfați etoxilați, alchil benzen sulfonic, alfa-olefin sulfonați, acil istehionat, acil taurați, alchil sulfonați gliceril eter, octil sulfosuccinat disodic, undecileneamido-MEA-sulfosuccinat disodic și altele asemenea; cum ar fi agenți de umectare cationici de ex. bromură de hexadecil triamoni, bromură de decil trimetil amoni, bromură de cetil trimetil amoni, clorură de dodecil amoni, săruri de alchil benzil-dimetil-amoni, săruri de di-izobutil fenoxi-etoxi-dimetil benzil-amoni, săruri de alchil-piridiniu, betaine (lauril betaină), amine etoxilate (cocamină polioxietilen-15) și altele asemenea.

Când în lista de mai sus a agenților de umectare adecvați, sunt enumerate diferite posibilități, cum ar fi, de exemplu, oleil eter sau cetil eter sau stearil eter PEG-20, aceasta înseamnă că sunt vizate oleil eter PEG-20 și cetil eter PEG-20 și stearil eter PEG-20. Astfel, de exemplu, uleiul de ricin sau uleiul de ricin hidrogenat sau gliceridele de porumb sau gliceridele de migdale PEG-20 trebuie citite ca ulei de ricin PEG-20 și ulei de ricin hidrogenat PEG-20 și gliceride de porumb PEG-20 și gliceride de migdale PEG-20.

Agenții de umectare preferați în compozițiile prezente sunt acei agenți care aparțin grupului de esteri ai acizilor grași cu sorbitan pe bază de polietilenglicol, cum ar fi agenții de umectare cunoscuți ca Tween, de ex. Tween 20, 60, 80. Cel mai preferabil, agentul de umectare este Tween 20 (polisorbat 20).

Cantitatea preferată de agent de umectare (sau agent tensioactiv) este descrisă aici, dar se apreciază totuși că atunci când este utilizată în prezentele compoziții, aceasta poate depinde de cantitatea de ingredient activ prezentă în compoziție sau de dimensiunea particulelor ingredientului activ. O cantitate mai mare sau o dimensiune mai mică a particulelor poate necesita mai mult agent de umectare.

Este indicat aici că aceste compoziții (de exemplu, compozițiile comprimatelor) conform invenției conțin un liant sau polimer (de exemplu pentru fracția de liant a compozițiilor conform invenției). Un astfel de liant sau polimer poate fi un polimer organic.

Polimerul organic utilizat în compozițiile (de exemplu, comprimate) conform invenției poate fi oricare dintre polimerii organici sintetici, semisintetici sau nesintetici, solubili în apă, tolerabili fiziologic.

Astfel, de exemplu, polimerul poate fi un polimer natural, cum ar fi o polizaharidă sau polipeptidă sau un derivat al acesteia, sau un polimer sintetic, cum ar fi un oxid de polialchilen (de ex., PEG), poliacrilat, polivinilpirolidonă, etc. Polimerii amestecați, de ex. copolimeri în bloc și glicopeptide pot fi, desigur, utilizați.

Polimerul are în mod convenabil o greutate moleculară în intervalul 500 D până la 2 MD și are în mod convenabil o vâscozitate aparentă de 1 până la 15.000 mPa.s când este într-o soluție apoasă 2 % la 20 °C. De exemplu, polimerul solubil în apă poate fi selectat din grupul care cuprinde

- alchilceluloze precum metilceluloza,
- hidroxi-alchilceluloze precum hidroxi-metilceluloza, hidroxi-etilceluloza, hidroxi-propilceluloza și hidroxi-butilceluloza,
- hidroxi-alchil alchilceluloze precum hidroxi-etil metilceluloza și hidroxi-propil metilceluloza,
- carboxi-alchilceluloze precum carboxi-metilceluloza,
- săruri ale metalelor alcaline ale carboxi-alchilcelulozei, cum ar fi carboxi-metilceluloza de sodiu,
- carboxi-alchil-alchilceluloze precum carboxi-metil-etilceluloza,
- esterii carboxi-alchilcelulozei,
- amidon,
- pectine precum carboximetil amilopectina de sodiu,
- derivați de chitină, cum ar fi chitosan,
- heparină și heparinoide,
- polizaharide precum acid alginic, săruri ale metalelor alcaline și de amoniu ale acestora, caragenani, galactomanani, tragacant, agar-agar, gumă arabică, gumă de guar și gumă xantan;
- acizi poliacrilici și sărurile acestora;
- acizi polimetacrilici și sărurile acestora, copolimer metacrilat,
- alcool polivinil,

- polivinilpirolidonă, copolimeri de polivinilpirolidonă cu acetat de vinil,
- oxizi de polialchilen cum ar fi oxidul de polietilenă și oxidul de polipropilenă și copolimeri de oxid de etilenă și oxid de propilenă, de ex. poloxameri și poloxamine.

Polimerii ne-enunerați care sunt acceptabili din punct de vedere farmaceutic și au proprietăți fizico-chimice adecvate, așa cum au fost definite mai sus, sunt la fel de adecvați pentru prepararea compozițiilor conform prezentei invenții.

Preferabil, polymerul organic este amidonul, polivinilpirolidona sau un eter de celuloză, de ex. PVP K29-32, PVP K90, metil celuloză, hidroxi-propilceluloză, hidroxi-etil metilceluloză sau hidroxi-propil metilceluloză (HPMC).

HPMC menționată conține suficiente grupări hidroxi-propil și metoxi- pentru a o face solubilă în apă. HPMC cu un grad metoxi- de substituție de la aproximativ 0,8 până la aproximativ 2,5 și o substituție molară hidroxi-propil de la aproximativ 0,05 până la aproximativ 3,0 sunt în general solubile în apă. Gradul de substituție metoxi se referă la numărul mediu de grupări metil eter prezente pe unitate de anhidroglucoză a moleculei de celuloză. Substituția molară hidroxi-propil se referă la numărul mediu de moli de oxid de propilenă care au reacționat cu fiecare unitate de anhidroglucoză a moleculei de celuloză. O HPMC preferată este hipromeloza 2910 15 mPa.s sau hipromeloza 2910 5 mPa.s, în special hipromeloza 2910 15 mPa.s. Hidroxi-propil metilceluloza este denumirea adoptată în Statele Unite ale Americii pentru hipromeloză (a se vedea Martindale, The Extra Pharmacopeia, ediția a 29-a, pagina 1435). În numărul din patru cifre „2910”, primele două cifre reprezintă procentul aproximativ de grupări metoxil, iar a treia și a patra cifră compoziția procentuală aproximativă a grupărilor hidroxi-propoxil; 15 mPa.s sau 5 mPa.s este o valoare care indică vâscozitatea aparentă a unei soluții apoase de 2 % la 20 °C.

Cel mai de preferat este ca liantul sau polymerul compozițiilor conform invenției să fie hipromeloză 5 cps (adică Methocel E 5 LV).

Se indică aici că aceste compoziții (de ex., compozițiile comprimatului) conform invenției conțin un lubrifiant. Un astfel de lubrifiant poate fi reprezentat de lubrifianți acceptabili din punct de vedere farmaceutic, cum ar fi stearat de magneziu, stearat de calciu, acid stearic, talc, polietilenglicol, lauril sulfat de sodiu, lauril sulfat de magneziu. Cel mai de preferat este ca lubrifiantul să fie stearil fumarat de sodiu (Pruv).

Compozițiile conform invenției pot utiliza ingredientul activ cu o dimensiune a particulei de:

- d^{10} mai puțin de 50 μm (de preferință mai puțin de 25 μm , de ex., mai puțin de 15 μm , de ex., în jur de 9 μm (sau chiar mai puțin)
- d^{50} mai puțin de 100 μm (de preferință mai puțin de 50 μm , de ex., mai puțin de 25 μm , de ex., în jur de 22 μm (sau chiar mai puțin)
- d^{90} mai puțin de 200 μm (de preferință mai puțin de 100 μm , de ex., mai puțin de 50 μm , de ex., în jur de 48 μm (sau chiar mai puțin)

Așa cum este utilizat aici, termenul d^{50} are semnificația convențională așa cum este cunoscut de specialistul din domeniu și poate fi măsurat prin tehnici de măsurare a dimensiunii particulelor cunoscute în domeniu, cum ar fi, de exemplu, fracționarea fluxului câmpului de sedimentare, spectroscopie de corelație fonică, difracție laser sau centrifugare pe disc. d^{50} menționat aici poate fi legat de distribuțiile de volum ale particulelor. În acest caz, prin „ d^{50} de 22 μm ” se înțelege că cel puțin 50 % din volumul particulelor are o dimensiune a particulei mai mică de 22 μm . Același lucru este valabil și pentru celelalte dimensiuni ale particulelor menționate și d^{10} și d^{90} au semnificații analoge. De obicei, distribuția de volum și greutate are ca rezultat aceeași valoare sau aproximativ aceeași valoare pentru dimensiunea medie a particulelor.

Mărimea particulelor poate fi un factor important care determină viteza de comprimare, în special fluiditatea și, prin urmare, posibilitatea de producție la scară largă a unei anumite forme de dozare sau formulă și calitatea produsului final. De exemplu, pentru capsule, dimensiunea particulelor poate varia de preferință de la aproximativ 5 până la aproximativ 300 μm (d^{50}); pentru

comprimate, dimensiunea particulelor este de preferință mai mică de 250 μm , mai preferabil mai mică de 100 μm (de ex., mai mică de 50 μm) (d^{50}). Particulele prea mici pot cauza lipirea de perforațiile comprimatului și probleme de fabricație.

Dimensiunea particulelor are un efect asupra proprietăților intrinseci ale compozițiilor conform invenției.

Compozițiile descrise aici mai pot cuprinde unul sau mai mulți excipienți acceptabili din punct de vedere farmaceutic, cum ar fi, de exemplu, plastifianți, arome, îndulcitori, coloranți, conservanți și altele asemenea (cu condiția ca astfel de excipienți suplimentari să nu includă excipienți/diluanți solubili, având în vedere că este deja precizat faptul că acea compoziție sau fracția acelei compoziții, după caz, nu include astfel de componente solubile). Într-o formă de realizare a invenției, compozițiile conform invenției nu conțin un plastifiant sau un alt astfel de excipient opțional menționat aici. În special în cazul preparării prin extrudare cu topire fierbinte, excipienții menționați nu trebuie să fie sensibili la căldură, cu alte cuvinte, nu trebuie să prezinte nicio degradare sau descompunere apreciabilă la temperatura de lucru a utilajului de extrudare cu topire.

Avantajul prezentelor combinații conform invenției, și în special proprietățile de dispersabilitate/dezintegrare, pot proveni din prezența excipientului insolubil (de exemplu celuloza microcristalină, cum ar fi celuloza microcristalină silicifiată) care poate avea capacitatea de a absorbi rapid apă în mediul de dispersie, adică poate avea o acțiune de absorbție care are ca rezultat proprietăți de dispersabilitate/dezintegrare îmbunătățite. Având în vedere acest lucru, în mod avantajos, compozițiile conform invenției realizează o acțiune favorabilă de dispersie sau dezintegrare, de exemplu în comparație cu compozițiile cunoscute anterior sau în comparație cu alte compoziții așa cum pot fi descrise aici. După cum s-a indicat, acțiunea de absorbție poate duce la o dispersie mai rapidă și poate ocoli procesul de solubilizare (de exemplu, lichidul poate fi aspirat sau „absorbit” în aceste căi prin acțiune capilară și ruperea legăturilor dintre particule, determinând dezintegrarea comprimatului/compoziției), ceea ce ar putea fi avantajos. În plus, excipienții/diluanții insolubili pot fi resuspendați cu ușurință chiar și după o perioadă lungă de timp (de exemplu, 6 ore) - acest lucru poate avea avantajul că aceste compoziții conform invenției nu necesită un agent de suspendare pentru a re-dispersa granulele/particulele.

Invenția se referă, de asemenea, la procedeul de preparare a compozițiilor conform invenției (de exemplu, compozițiile comprimatului) și, prin urmare, se furnizează:

- Un proces (de ex., așa cum este descris mai jos) pentru prepararea compoziției (de ex., comprimatul) conform invenției
- Un produs (de ex., compoziție conform invenției, de ex., un comprimat dispersabil așa cum este descris aici) care poate fi obținut printr-un proces conform invenției (de ex., așa cum este descris mai jos)

Așa cum s-a indicat mai sus, compozițiile conform invenției cuprind, de preferință, diferite fracții/părți, o fracție intra-granulară, o parte de liant și o fracție extra-granulară.

Prin urmare, este furnizat un proces pentru prepararea unui proces conform invenției, care cuprinde:

(a) obținerea unei fracții intra-granulare folosind componentele fracției intra-granulare menționate aici;

(b) prepararea unei fracții de liant, folosind componentele fracției de liant menționate aici;

(c) obținerea unei fracții extra-granulare folosind componentele fracției extra-granulare menționate aici,

și utilizarea acelor fracții pentru a prepara o compoziție conform invenției.

Mai precis, fracția intra-granulară (așa cum este definită aici) poate fi preparată prin amestecarea sau combinarea componentelor relevante.

Poate fi folosită comprimarea directă, dar aceasta poate avea dezavantajul că amestecul are proprietăți de curgere slabe și/sau se poate lipi pe suprafața perforațiilor. Prin urmare, comprimarea directă a fost urmată de granulare. Granularea uscată poate avea dezavantaje în raport cu proprietățile de curgere (sau comprimare) și fenomenul de lipire menționat mai sus se poate păstra. Prin

urmare, pentru compozițiile conform invenției, este de preferat să se folosească un procedeu de granulare umedă.

Mai precis, prin urmare, fracția/parte de liant poate fi preparată prin punerea în contact sau amestecarea ingredientelor relevante (adică liantul sau polimerul și agentul de umectare și, dacă este necesar, un vehicul care poate fi apos sau neapos, sau o combinație; vehiculul este, de preferință, apă (în cantitate suficientă), de preferință apă purificată (în cantitate suficientă)), și acea fracție/parte de liant poate trece printr-o granulare umedă cu fracția intra-granulară. Un astfel de proces de granulare umedă este de preferință un proces de granulare cu forfecare scăzută (sau granulare în pat fluidizat prin pulverizare superioară) și, în fracția de liant, este folosit un polimer solubil cu vâscozitate redusă (de preferință cu vâscozitate 5 cps sau mai mică). Granulatul obținut poate fi apoi uscat și dimensionat (sau cernut) după care este amestecat sau combinat cu componentele fracției extra-granulare (așa cum sunt definite aici). O astfel de amestecare implică în mod inerent lubrifierea, dacă stratul extra-granular include și un lubrifiant.

Odată ce a fost preparată o compoziție conform invenției, de exemplu așa cum a fost prezentat mai sus, incluzând amestecarea fracțiilor intra-granulare, extra-granulare și de liant, o astfel de compoziție poate fi opțional, și preferabil, convertită sub formă de comprimat. Într-o formă de realizare preferată a procesului conform invenției, compozițiile astfel preparate sunt de preferință comprimate sub formă de comprimat, permițând astfel prepararea unui comprimat dispersabil conform invenției. Un astfel de comprimat poate fi în orice doză adecvată, dar fiecare unitate poate conține între 5 și 200 mg de ingredient activ (în acest caz, însemnând substanța activă bedaquilină fără a lua în considerare componenta de sare fumarat). Unitatea poate conține 100 mg de bedaquilină (plus greutatea corespunzătoare a părții de sare fumarat) sau, dacă forma unitară este pentru populația pediatrică, atunci este preferabil de 20 mg de bedaquilină (corespunzând la 24,18 mg de fumarat de bedaquilină).

Procesul de comprimare în sine este de altfel standard și ușor de practicat prin formarea unui comprimat din amestecul dorit sau amestecul de ingrediente în forma corespunzătoare folosind o presă convențională pentru comprimate.

Comprimatele conform prezentei invenții pot fi filmate pentru a îmbunătăți gustul, pentru ușurință la înghițire și un aspect elegant. În domeniu sunt cunoscute multe materiale polimerice adecvate de acoperire cu film. Un material de acoperire cu film preferat este hidroxipropil metilceluloza HPMC, în special HPMC 2910 5 mPa.s. Alți polimeri adecvați pentru acoperirea cu film pot fi utilizați aici, incluzând hidroxipropilceluloza și copolimerii acrilat-metacrilat. Pe lângă un polimer pentru acoperirea cu film, filmul mai poate cuprinde un plastifiant (de ex., propilenglicol) și opțional un pigment (de exemplu, dioxid de titan). Suspensia de acoperire cu film poate conține, de asemenea, talc ca anti-adeziv. La comprimatele cu eliberare imediată conform invenției, filmul este subțire și în termeni de greutate reprezintă mai puțin de aproximativ 3 % (g/g) din greutatea totală a comprimatului. Într-o variantă de realizare a invenției (de ex., într-o variantă preferată), comprimatele conform invenției nu sunt acoperite cu film.

După cum este indicat mai sus, utilitatea invenției reiese din ingredientul activ și sarea acestuia, fiind cunoscute ca prezentând activitate împotriva *Micobacteriilor*, inclusiv a tulpinilor rezistente la medicamente, în special *Mycobacterium tuberculosis*, *M. bovis*, *M. avium*, *M. leprae* și *M. marinum*, mai ales împotriva *Mycobacterium tuberculosis*, inclusiv tulpinile de *M. tuberculosis* rezistente la medicamente. Ingredientul activ, inclusiv sarea acestuia, prezintă activitate împotriva tulpinilor de *Micobacterii* active, sensibile, susceptibile și tulpinilor de *Micobacterii* latente, inactive, persistente.

Prin urmare, într-o formă de realizare a invenției, sunt furnizate compoziții (de exemplu, comprimate) conform invenției, care sunt adecvate pentru tratamentul unei infecții bacteriene incluzând o infecție micobacteriană, în special pentru acele boli cauzate de micobacterii patogene, cum ar fi *Mycobacterium tuberculosis* (inclusiv forma latentă și rezistentă la medicamente a acestuia), *M. bovis*, *M. leprae*, *M. avium*, *M. leprae* și *M. marinum*.

În plus, prezenta invenție se referă, de asemenea, la utilizarea unei compoziții (de ex., comprimat) conform invenției, sărurile acceptabile din punct de vedere farmaceutic ale acesteia, solvații acesteia sau formele N-oxid ale acesteia, precum și oricare dintre compozițiile farmaceutice ale acesteia, așa cum este

descriș mai jos, pentru fabricarea unui medicament pentru tratamentul unei infecții bacteriene incluzând o infecție micobacteriană.

În consecință, într-o altă formă de realizare, invenția furnizează o metodă de tratare a unui pacient care suferă de sau riscă să sufere de o infecție bacteriană, inclusiv o infecție micobacteriană, care cuprinde administrarea unei cantități eficiente terapeutică dintr-o compoziție farmaceutică (de exemplu, comprimat) conform invenției.

Compozițiile conform invenției pot fi combinate cu alți agenți terapeutici care sunt cunoscuți ca fiind utili în tratamentul unei infecții bacteriene așa cum este definit aici (și în special pentru tratamentul unei infecții micobacteriene, tuberculoza, așa cum este definit aici). Astfel de alți agenți antibacterieni cuprind antibiotice din grupa β -lactaminelor, cum ar fi peniciline naturale, peniciline semisintetice, cefalosporine naturale, cefalosporine semisintetice, cefamicine, 1-oxacefeme, acizi clavulanici, peneme, carbapeneme, nocardicine, monobactame; tetraciline, anhidrotetraciline, antracicline; aminoglicozide; nucleozide cum ar fi *N*-nucleozide, *C*-nucleozide, nucleozide carbociclice, blasticidin-S; macrolide cum ar fi macrolide cu 12 inele, macrolide cu 14 inele, macrolide cu 16 inele; ansamicine; peptide cum ar fi bleomicine, gramicidine, polimixine, bacitracine, antibiotice cu peptide cu inele ciclice mari cu legături cu lactonă, actinomicine, amfomicină, capreomicină, distamicină, enduracididine, mikamicină, neocarzinostatin, stendomicină, viomicina, virginiamicină; cicloheximidă; cicloserină; variotina; sarcomicina A; novobiocina; griseofulvina; cloramfenicol; mitomicine; fumagilina; monensine; pirolnitrină; fosfomicină; acid fusidic; D-(*p*-hidroxifenil)glicină; D-fenilglicină; enedine.

Antibioticele specifice care pot fi combinate cu prezentele compoziții ale invenției sunt, de exemplu, benzilpenicilina (potasiu, procaină, benzatină), fenoximetilpenicilină (potasiu), feneticilină potasică, propicilină, carbenicilină (disodiu, fenil sodiu, indanil sodiu), sulbenicilină, ticarcilină disodică, meticilină de sodiu, oxacilină de sodiu, cloxacilină de sodiu, dicloxacilină, flucloxacilină, ampicilină, mezlocilină, piperacilină de sodiu, amoxicilină, ciclacilină, hectacilină, sulbactam de sodiu, talampicilină clorhidrat, bacampicilină clorhidrat, pivemcilină, cefalexin, cefaclor, cefaloglicină, cefadroxil, cefradină, cefroxadină, cefapirină de

sodiu, cefalotină de sodiu, cefacetril de sodiu, cefsulodin de sodiu, cefaloridină, cefatrizină, cefoperazonă de sodiu, cefamandol, vefotiam clorhidrat, cefazolin de sodiu, ceftizoximă de sodiu, cefotaximă de sodiu, cefmenoximă clorhidrat, cefuroximă, ceftraxion de sodiu, ceftazidimă, cefoxitină, defmetazol, cefotetan, latamoxef, acid clavulanic, imipenem, aztreonam, tetraciclină, clortetraciclină clorhidrat, demetilclortetraciclină, oxitetraciclină, metaciclină, doxiciclină, rolitetraciclină, minociclină, daunorubicină clorhidrat, doxorubicină, aclarubicină, sulfat de kanamicină, bekanamicină, tobramicină, sulfat de gentamicină, dibekacină, amikacină, micronomicin, ribostamicină, sulfat de neomicină, sulfat de paromomicină, sulfat de streptomicină, dihidrostreptomicină, destomicină A, higromicină B, apramicină, sisomicină, sulfat de netilmicină, clorhidrat de spectinomycină, sulfat de astromicină, validamicină, kasugamicină, polioxină, blasticidin S, eritromicină, estolat de eritromicină, fosfat de oleandomicină, tracetiloleandomicină, kitasamicină, josamicină, spiramicină, tilozină, ivermectină, midecamicină, sulfat de bleomicină, sulfat de peplomicină, gramicidină S, polimixină B, bacitracină, sulfat de colistină, colistin metansulfonat de sodiu, enramicină, mikamicină, virginiamicină, sulfat de capreomicină, viomicină, enviomicină, vancomicină, actinomicină D, neocarzinostatină, bestatină, pepstatină, monensin, lasalocid, salinomicină, amfotericină B, nistatină, natamicină, tricomycină, mitramicină, lincomycină, clindamicină, palmitat clorhidrat de clindamicină, flavofosfolipol, cicloserină, pecilocină, griseofulvină, cloramfenicol, cloramfenicol palmitat, mitomicină C, pirolnitrină, fosfomicină, acid fusidic, bicozamicină, tiamulină, siccanin.

Alți agenți micobacterieni care pot fi combinați cu compozițiile conform invenției sunt de exemplu rifampicină (=rifampină); isoniazidă; pirazinamidă; amikacină; etionamidă; etambutol; streptomicină; acid para-aminosalicilic; cicloserină; capreomicină; kanamicină; tioacetazonă; PA-824; chinolone/fluorochinolone cum ar fi de exemplu moxifloxacină, gatifloxacină, ofloxacină, ciprofloxacină, sparfloxacină; macrolide cum ar fi, de exemplu, claritromicină, clofazimină, amoxicilină cu acid clavulanic; rifamicine; rifabutină; rifapentină.

Termenul „aproximativ” așa cum este utilizat aici în legătură cu o valoare numerică este menit să aibă sensul său obișnuit în contextul valorii numerice.

Acolo unde este necesar, cuvântul „aproximativ” poate fi înlocuit cu valoarea numerică $\pm 10\%$, sau $\pm 5\%$, sau $\pm 2\%$, sau $\pm 1\%$.

Următoarele exemple sunt destinate să ilustreze prezenta invenție.

Partea experimentală

Ingredientul activ, fumarat de bedaquilină, poate fi preparat, de exemplu, în conformitate cu procedurile descrise în cererea internațională de brevet WO 2008/068231. După cum se poate observa în Tabelul 1 de mai jos, TMC207 se referă la Fumarat de Bedaquilină.

Exemple

1) Efectul materialului de umplere intra-granular

Ingredient			
Partea intra-granulară			
TMC207	24,18	24,18	24,18
Celuloză microcristalină silicifiată	14,91		29,82
Manitol		29,82	
Glucoză monohidrat	14,91		
Crospovidonă	3,0	3,0	3,0
Dioxid de siliciu coloidal	2,0	2,0	2,0
Hipromeloză 5 cps	3,0	3,0	3,0
Polisorbat 20	0,2	0,2	0,2
Partea extra-granulară			
Celuloză microcristalină silicifiată	32,3	32,3	32,3
Crospovidonă	3,0	3,0	3,0
Dioxid de siliciu coloidal	0,5	0,5	0,5
Fumarat stearil de sodiu	2,0	2,0	2,0
Total (mg)	100	100	100

Timp de dispersie* (sec)	30-70	40-70	40-50
Duritate (N)	20-31	24-31	25-40

Excipientul solubil în partea intra-granulară nu a prezentat nicio îmbunătățire suplimentară a timpului de dispersie. S-a observat că timpul necesar pentru dispersia comprimatului a fost afectat negativ de adăugarea de excipienți solubili intra-granular. Astfel, s-a decis continuarea cu MCC silicifiată.

2) Efectul materialului de umplere extra-granular

Ingrediente		
Partea intra-granulară		
TMC207	24,18	24,18
Celuloză microcristalină silicifiată	29,82	29,82
Crospovidonă	3,0	3,0
Dioxid de siliciu coloidal	2,0	2,0
Hipromeloză 5 cps	3,0	3,0
Polisorbat 20	0,2	0,2
Partea extra-granulară		
Manitol	32,3	
Celuloză microcristalină silicifiată		32,3
Crospovidonă	3,0	3,0
Dioxid de siliciu coloidal	0,5	0,5
Fumarat stearil de sodiu	2,0	2,0
Total	100	100
Timp de dispersie* (sec)	60	45
Duritate (N)	19-25	20-27

Excipientul solubil în partea extra-granulară nu a prezentat nicio îmbunătățire suplimentară. S-a observat că timpul necesar pentru dispersia

comprimatului a fost afectat negativ de adăugarea de excipienți solubili. Astfel, s-a decis continuarea cu MCC silicifiată.

3) Efectul gradului de Crospovidonă

Ingrediente		
Partea intra-granulară		
TMC207	24,18	24,18
Celuloză microcristalină silicifiată	29,82	29,82
Crospovidonă (Polyplasdone XL 10)	3,0	3,0
Dioxid de siliciu coloidal	2,0	2,0
Hipromeloză 5 cps	3,0	3,0
Polisorbat 20	0,2	0,2
Partea extra-granulară		
Celuloză microcristalină silicifiată	32,3	32,3
Crospovidonă (Polyplasdone XL)		3,0
Crospovidonă (Polyplasdone XL 10)	3,0	
Dioxid de siliciu coloidal	0,5	0,5
Fumarat stearil de sodiu	2,0	2,0
Total (mg)	100	100
Timp de dispersie* (sec)	90-100	55-75
Duritate (N)	25-34	25-34

Crospovidonă (Polyplasdone XL) mai grosieră a demonstrat un model de dispersie și un comportament mai bun în comparație cu Crospovidonă cu particule fine (Polyplasdone XL 10), astfel că s-a decis să se continue cu Polyplasdone XL atât intra-granular, cât și extra-granular.

Alte exemple

Următoarea compoziție conform invenției a fost preparată în conformitate cu tehnicile descrise aici:

Tabelul 1: Compoziția actuală a comprimatului dispersabil TMC 207

Ingredient	Funcție	Cantitate comprimat (mg)	Cantitate comprimat (%)
FUMARAT DE BEDAQUILINĂ (TMC 207)	API	24,18	24,18
Celuloză microcristalină silicifiată (Prosolv HD 90)	Material de umplere	29,82	29,82
Crospovidonă (Polyplasdone XL)	Agent de dezintegrare	3,0	3,0
Dioxid de siliciu coloidal (Aerosil 200)	Agent de alunecare	2,0	2,0
Hipromeloză 5 cps (Methocel E 5 LV)	Liant	3,0	3,0
Apă purificată ⁽¹⁾	Solvent	Cantitate suficientă	Cantitate suficientă
Polisorbat 20 (Tween 20)	Agent tensioactiv	0,2	0,2
Celuloză microcristalină silicifiată (Prosolv HD 90)		32,3	32,3
Crospovidonă (Polyplasdone XL)	Agent de dezintegrare	3,0	3,0
Dioxid de siliciu coloidal (Aerosil 200)	Agent de alunecare	0,5	0,5
Fumarat stearil de sodiu (Pruv)	Lubrifiant	2,0	2,0
Greutatea comprimatului		100 mg	100 %
(1) Acest material este un ajutor de proces și este îndepărtat în timpul procesării			

Date privind stabilitatea:

Aspect, test și puritate cromatografică

Parametru	Asp	Co	%	Compuși de degradare
ect	ntinut de	test	≥0,05 % (%)	
	apă în %	fumarat de		
	g/g	bedaquilin		
		ă		
Metoda de	Exa	KF	HPLC-00129-V1	
testare	minare	-00131-V1		
	vizuală			
C	D	Rez	%	Fu
ondii de	urata	g/g	%	degradare
depozitar	depozitar		marat de	Orice produs de
e	ii (luni)		bedaquilin	degradare nespecificat (%)
			ă (%)	U_RR
				T_0.74
				T_1.04
				U_RR
				total produse de degradare (%)
				T
	inițial	Adm	4,4 1	98,
				<0,05
				<0,05
				0,05
25	1	Adm		98,
°C/	is			<0,05
60 %RH			5,2 7	0,05
	3	Adm		98,
	is		4,9 0	<0,05
				<0,05
				0,05
	6	Adm		99,
	is		4,6 1	<0,05
				<0,05
				0,05
30	1	Adm		99,
°C/	is			<0,05
75 %RH			5,0 2	0,05
	3	Adm		97,
	is		5,1 8	<0,05
				<0,05
				0,05
	6	Adm		99,
	is		5,3 0	<0,05
				<0,05
				0,05
40	1	Adm		99,
°C/	is			<0,05
75 %RH			4,8 1	0,05
	3	Adm		98,
	is		5,2 0	<0,05
				0,05
	6	Adm		99,
	is		5,4 1	<0,05
				<0,05
				0,05
50	1	Adm		98,
°C	is		4,2 5	<0,05
				<0,05
				0,05
	3	Adm		98,
	is		4,1 2	0,08
				0,06
				,14
Lu	8	Adm		98,
mină ICH ore	is		5,3 4	<0,05
				<0,05
				0,05

Observație: Lumină ICH: CIE85-ID65 700W/m² (Studiu de lumină efectuat pe comprimate ambalate în recipient) Acolo unde este indicat „orice produs de

degradare specificat”, acesta poate fi o impuritate în API (de exemplu, una care rezultă din proces).

S-a constatat că această compoziție conform invenției este stabilă în condiții ICH.

Stabilitate în utilizare:

Stabilitatea pentru dispersia comprimatului în apă a fost evaluată luând în considerare timpul de întârziere dintre prepararea și dozarea dispersiei.

Metodă:

Deoarece compoziția conform invenției (adică comprimatul dispersabil descris mai sus) a fost stabilă până la 6 ore, ea poate fi administrată până la 6 ore după preparare.

5 comprimate echivalent pentru doza de 100 mg au fost dispersate în 50 ml apă și analizate în continuare pentru testare și substanțe aferente după 0, 2, 4 și 6 ore într-un balon de sticlă limpede în condiții ambientale.

Nr.	Sr.	Timp	Impuritate de proces cunoscută în %	Fumarat de bedaquilină în %
	1	0 ore	0,50	98,30
	2	2 ore	0,50	97,99
	3	4 ore	0,51	98,44
	4	6 ore	0,50	98,09

S-a constatat că produsul este stabil sub formă de dispersie apoasă timp de 6 ore. În plus, era stabil și în recipient de sticlă transparentă, ceea ce indică faptul că nu era sensibil la lumină.

Profilul de dizolvare comparativ al formulei pentru adulți comparativ cu formula pentru copii și adulți prin două metode diferite:

Formulă	Adult	Adult	Copii și adolescenți	Copii și adolescenți
Lot nr.	1366 95	1366 95	HG- 121019	HG- 121019
Concentrație	100 mg	100 mg	5 x 20 mg	5 x 20 mg
ID set rezultate	8193 8	8258 4	83398	83598
Mediu de dizolvare	0,01 N HCL	0,01 N HCL	0,01N HCL	0,01N HCL
Nr. de unități	6	6	6	6
Condiție	RT_6 M	RT_6 M	RT_1.5 Yrs	RT_1.5 Yrs
Volum	900 ml	900 ml	900 ml	900 ml
Aparat	Coș	Paletă	Coș	Paletă
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*
*wrt comprimat adulți; paletă 75 rpm **wrt comprimat adulți; coș 150 rpm RT=temperatura camerei; 6M=6 luni F2: FDA și EMEA definesc factorul de similaritate ca o „transformarea reciprocii logaritmului rădăcinii pătrate de unu plus diferențele pătrate medii (suma medie a pătratelor) ale procentului de medicament dizolvat între produsele de testare și cele de referință”. Dacă F2 >50, produsele sunt similare, iar dacă sunt mai mici de 50, atunci sunt diferite.				

Profilul de dizolvare al formei pentru copii și adolescenți a fost mai rapid în comparație cu forma pentru adulți în ambele metode de dizolvare.

Efect asupra biodisponibilității:

1) Efectul alimentelor asupra biodisponibilității a fost redus în comparație cu comprimatul pentru adulți

	Mic dejun obișnuit	Iaurt
Comprimat pentru adulți	91 %	32 %
Comprimat dispersabil în apă	82 %	17 %

2) Ambele forme pentru adulți și copii testate cu micul dejun obișnuit și iaurt au arătat că ambele sunt bioechivalente, în pofida faptului că comprimatele dispersabile prezintă un profil de dizolvare mai rapid in vitro.

Panelul 1 (mic dejun standard)

Comprimat dispersabil în apă	Raport (%)	IÎ 90 %
C _{max}	106,58	96,11 - 118,18
AUC _{72h}	98,43	91,85 - 105,47

Panelul 2 (iaurt)

Comprimat dispersabil în apă	Raport (%)	IÎ 90 %
C _{max}	111,93	104,26 - 120,16

AUC _{72h}	112,95	105,94 - 120,42
--------------------	--------	--------------------

Prin urmare, compoziția conform invenției s-a dovedit a fi bioechivalentă cu forma comprimatelor convenționale pentru adulți atunci când a fost testată la populație adultă a jeun, după masă și cu iaurt. Produsul (invenția) a scăzut efectul alimentar cu 9 % și cu 15 % atunci când a fost dozat cu iaurt, în comparație cu forma comprimatelor pentru adulți.

Exemple suplimentare

Dezvoltarea ulterioară a formei a avut ca scop satisfacerea nevoii clinice de creșteri ale dozei de 10 mg. Acest lucru a fost realizat prin dezvoltarea unei forme de 20 mg cu o linie de întrerupere pentru a permite dozarea în trepte de 10 mg dacă este necesar.

Pentru a realiza acest lucru, au fost efectuate următoarele modificări în forma anterioară care a fost testată în studiul de bioechivalență.

Parametru	Tabletă dispersabilă de 20 mg de fumarat de bedaquilină (formula descrisă mai sus)	Tabletă dispersabilă de 20 mg de fumarat de bedaquilină (formula ulterioară)
Greutate	100 mg	200 mg
Forma comprimatului	circulară	pilulă
Suprafața comprimatului	Simplă pe ambele laturi	Linie de întrerupere pe ambele laturi
Ștanțare comprimat	niciuna	„2” și „0” separate printr-o linie de întrerupere pe o parte și simplă cu linia de întrerupere sau cealaltă parte
Duritate	20-40 N	70-120 N
Doză (acoperită)	20 mg	10 mg și 20 mg
Timp dispersie	Aproximativ 30 sec (în 50 ml)	Aproximativ 60 sec (în 50 ml) - poate fi dispersat în 5 ml apă

Procent de MCC (Avicel PH 102) - excipient/diluant insolubil	62,12 %	73,71 %
Procent de API	24,18 %	12,09 %

Compoziția formulei ulterioare:

Ingrediente	Tabletă dispersabilă de 20 mg de fumarat de bedaquilină (formula de greutate 100 mg descrișă mai sus)		Tabletă dispersabilă de 20 mg de fumarat de bedaquilină (formula ulterioară de greutate 200 mg)	
	mg/ unitate	Proc ent g/g	mg/ unitate	Proc ent g/g
Fracția intra-granulară				
Fumarat de bedaquilină	24,1 8	24,1 8	24, 18	12,0 9
Celuloză microcristalină silicifiată	29,3 2	29,3 2	82, 82	41,4 1
Crospovidonă	3,00	3	6	3
Dioxid de siliciu coloidal	2,0	2	4	2
Hipromeloză 5 cps	3,5	3,5	7	3,5
Polisorbat 20	0,2	0,2	0,4	0,2
Total (fracțiunea intra-granulară)	62,2	62,2	124 ,4	62,2
Fracția extra-granulară				
Fumarat stearil de sodiu	2,0	2	4	2
Celuloză microcristalină silicifiată	32,3	32,3	64, 6	32,3
Crospovidonă	3,0	3	6	3
Dioxid de siliciu coloidal	0,5	0,5	1	0,5
Total (fracțiunea extra-granulară)	37,8	37,8	75, 6	37,8

Total greutate (mg)	100, 0	100	200	100
---------------------	-----------	-----	-----	-----

Încercări de formulă pentru studiul diversilor factori din formulă

1) Efectul materialului de umplere intra-granular vs. extra-granular

<u>Ingrediente</u>	Exemplul 1	Exemplul 2
Fracția intra-granulară		
Fumarat de bedaquilină	24,18	24,18
Celuloză microcristalină silicifiată (Prosolv SMCC HD90)	82,82	115,12
Crospovidonă (Polyplasdone XL)	6,00	6,00
Dioxid de siliciu coloidal (Aerosil 200Pharma)	4,00	4,00
Hipromeloză 5 cps (Methocel E5 LV)	7,00	7,00
Polisorbat 20 (Tween 20 HP)	0,40	0,40
Apă purificată*	-	-
Greutate intra-granular	124,4	156,7
Fracția extra-granulară		
Fumarat stearil de sodiu (Pruv)	4,00	4,00
Celuloză microcristalină silicifiată (Prosolv SMCC HD90)	64,60	32,30
Crospovidonă (Polyplasdone XL)	6,00	6,00
Dioxid de siliciu coloidal (Aerosil 200 Pharma)	1,00	1,00
Timp dispersie	75 sec (5 ml) 50-55 sec (50 ml)	70-75 sec (5 ml)
Duritate	93-100 N (95 N)	92-107 N (96 N)
Total greutate (mg)	200,00	200,00

Concluzie: Materialul de umplere intra-granular (MCC silicifiată) atunci când a variat între 41 % și 58 % nu a prezentat niciun impact asupra atributelor critice de calitate (CQA) ale produsului. Această modificare are un impact direct asupra concentrației materialului de umplere extra-granular care, atunci când variază între 32 % și 16 %, nu afectează CQA.

Efectul cantității de crospovidonă

<u>Ingrediente</u>	Exemplul 1	Exemplul 2
Frația intra-granulară		
Fumarat de bedaquilină	24,18	24,18
Celuloză microcristalină silicifiată (Prosolv SMCC HD90)	82,82	85,82
Crospovidonă (Polyplasdone XL)	6,00	3,00
Dioxid de siliciu coloidal (Aerosil 200Pharma)	4,00	4,00
Hipromeloză 5 cps (Methocel E5 LV)	7,00	7,00
Polisorbat 20 (Tween 20 HP)	0,40	0,40
Apă purificată*	-	-
Greutate intra-granular	124,4	124,4
Frația extra-granulară		
Fumarat stearil de sodiu (Pruv)	4,00	4,00
Celuloză microcristalină silicifiată (Prosolv SMCC HD90)	64,60	67,60
Crospovidonă (Polyplasdone XL)	6,00	3,00
Dioxid de siliciu coloidal (Aerosil 200 Pharma)	1,00	1,00
Timp dispersie	75 sec (5 ml) 50-55 sec (50 ml)	85-90 sec (5 ml)
Duritate	93-100 N (95 N)	87-105 N (95 N)

Total greutate (mg)	200,00	200,00
Concluzie: - Concentrațiile de agent de dezintegrare (Crospovidonă) au fost studiate între intervale de 3 % până la 6 % în formulă. Acest lucru nu afectează CQA, dar timpul de dispersie cu 6 % Crospovidonă este puțin mai bun decât cu 3 %		

2) Efectul cantității crescute de liant

<u>Ingrediente</u>	Exemplul 1	Exemplul 2
Frația intra-granulară		
Fumarat de bedaquilină	24,18	24,18
Celuloză microcristalină silicifiată (Prosolv SMCC HD90)	82,82	79,32
Crospovidonă (Polyplasdone XL)	6,00	6,00
Dioxid de siliciu coloidal (Aerosil 200Pharma)	4,00	4,00
Hipromeloză 5 cps (Methocel E5 LV)	7,00	10,50
Polisorbat 20 (Tween 20 HP)	0,40	0,40
Apă purificată*	-	-
Greutate intra-granular	124,4	124,4
Frația extra-granulară		
Fumarat stearil de sodiu (Pruv)	4,00	4,00
Celuloză microcristalină silicifiată (Prosolv SMCC HD90)	64,60	64,60
Crospovidonă (Polyplasdone XL)	6,00	6,00
Dioxid de siliciu coloidal (Aerosil 200 Pharma)	1,00	1,00
Timp dispersie	75 sec (5 ml) 50-55 sec (50 ml)	135-145 sec (5 ml)
Duritate	93-100 N (95 N)	89-104 N (95 N)
Total greutate (mg)	200,00	200,00
Concluzie: - Concentrația de liant (HPMC) a fost studiată între 3,5 % și 5,25 %. O concentrație mai mare de liant a arătat un timp de dispersie mai mare.		

Date inițiale și de stabilitate ale formulei suplimentare de comprimate dispersabile:

Formulă ulterioară (cu greutatea comprimatului de 200 mg)	Test (%)	RS (%)	Apă cu KF (%)
Proba inițială	99,45	<RT	5,0
Flacon HDPE 1M 40 °C/75 % RH	99,74	<RT	4,1
Flacon HDPE 2M 40 °C/75 % RH	98,30	<RT	4,0
Flacon HDPE 3M 40 °C/75 % RH	99,30	0,05	3,1
Flacon HDPE 6M 40 °C/75 % RH	100,6	0,15	3,2
RT: Prag de raportare Formula a prezentat o stabilitate satisfăcătoare până la 6 luni în flacoane HDPE.			

Profil de dizolvare (HCl 0,01 N) - Comparatie între comprimatul dispersabil de 100 mg cu comprimatul dispersabil de 200 mg

Timp în minute	Comprimate de 100 mg	Comprimate de 200 mg
	% eliberare	
5	80	78
10	98	93
15	101	95
20	101	96
30	102	97
45	103	97
Profilul de dizolvare al 100 mg și 200 mg este comparabil.		

Date privind divizarea comprimatului:

1 - Pierderea în greutate a comprimatelor divizate

Greutate intactă a comprimatului (mg)	Fracția-1	Fracția-2	Pierdere în greutate (%)
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 (pentru greutatea comprimatului divizat, n=30): 2,04			
RSD (pentru greutatea comprimatului divizat, n=30): 2,02 %			
Friabilitatea comprimatului divizat (100 revoluții): 0,06 %			
Friabilitatea comprimatului divizat (400 revoluții): 0,16 %			