

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 387 923**

(51) Int. Cl.:

C07D 215/22 (2006.01)

A61K 31/47 (2006.01)

A61P 31/06 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **07847697 .5**

(96) Fecha de presentación: **03.12.2007**

(97) Número de publicación de la solicitud: **2086940**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **12.08.2009**

(54) Título: **Sal fumarato de (alfaS,betaR)-6-bromo-alfa-[2-(dimetilamino)ethyl]-2-metoxi-alfa-1-naftalenil-beta-fenil-3-quinolinetanol**

(30) Prioridad:

05.12.2006 EP 06125443

(73) Titular/es:

**JANSSEN PHARMACEUTICA NV
TURNHOUTSEWEG 30
2340 BEERSE, BE**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
04.10.2012

(72) Inventor/es:

**HEGYI, Jean François Alexandre Lucas;
AELTERMAN, Wim Albert Alex;
LANG, Yolande Lydia;
STOKBROEKX, Sigrid Carl Maria;
LEYS, Carina;
VAN REMOORTERE, Peter Jozef Maria y
FAURE, Anne**

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
04.10.2012

(74) Agente/Representante:

Pérez Barquín, Eliana

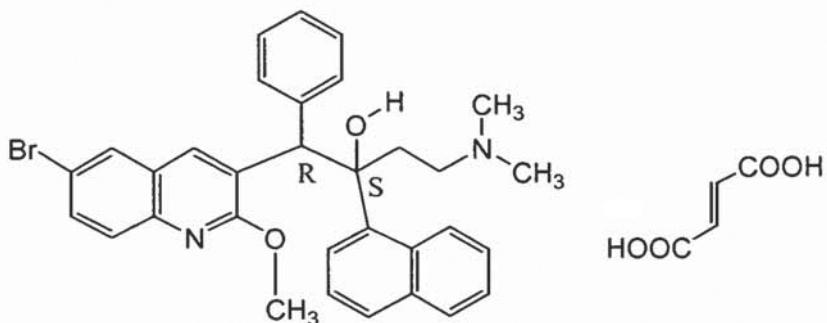
ES 2 387 923 T3

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

Sal fumarato de (alfaS,betaR)-6-bromo-alfa-[2-(dimetilamino)ethyl]-2-metoxi-alfa-1-naftalenil-beta-fenil-3-quinolinetanol

- 5 La presente invención se refiere a la sal fumarato de ($\alpha S, \beta R$)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)ethyl]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinetanol, en particular al ($2E$)-2-butanodioato de ($\alpha S, \beta R$)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)ethyl]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinetanol (1:1); a composiciones farmacéuticas que comprenden dicha sal fumarato, a la preparación de la sal y las composiciones farmacéuticas.
- 10 El 6-bromo- α -[2-(dimetilamino)ethyl]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinetanol y formas estereoisoméricas del mismo se dan a conocer en el documento WO 2004/011436 como agentes antibacterianos útiles para el tratamiento de enfermedades micobacterianas, particularmente aquellas enfermedades causadas por micobacterias patogénicas tales como *Mycobacterium (M.) tuberculosis*, *M. bovis*, *M. avium* y *M. marinum*.
- 15 El enantiómero ($\alpha S, \beta R$)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)ethyl]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinetanol corresponde al compuesto 12 (o al enantiómero A1) del documento WO 2004/011436 y es un compuesto preferido para tratar enfermedades micobacterianas, en particular tuberculosis.
- 20 Se ha encontrado que la sal fumarato de ($\alpha S, \beta R$)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)ethyl]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinetanol es no higroscópica y estable. Debido a su solubilidad en agua y a su velocidad de disolución, una composición farmacéutica que comprenda dicha sal puede obtenerse con una biodisponibilidad aceptable.
- 25 Por tanto, la presente invención se refiere a la sal fumarato de ($\alpha S, \beta R$)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)ethyl]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinetanol, en particular ($2E$)-2-butenodioato de ($\alpha S, \beta R$)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)ethyl]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinetanol (1:1), representado por la siguiente fórmula:



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

- La presente sal muestra actividad contra micobacterias incluyendo cepas resistentes a fármacos, en particular *Mycobacterium tuberculosis*, *M. bovis*, *M. avium*, *M. leprae* y *M. marinum*, especialmente contra *Mycobacterium tuberculosis*, incluyendo cepas de *M. tuberculosis* resistentes a fármacos. La sal muestra actividad contra cepas de micobacterias activas, sensibles y susceptibles y cepas de micobacterias latentes, durmientes y persistentes.

- 40 El término "resistente a fármacos", como se usa anteriormente en la presente memoria o más adelante en la presente memoria, es un término bien entendido por los especialistas en la microbiología. Una micobacteria resistente a fármacos es una micobacteria que ya no es susceptible a al menos un fármaco anteriormente eficaz o que ha desarrollado la capacidad de soportar el ataque antibiótico de al menos un fármaco anteriormente eficaz. Una cepa resistente a fármacos puede transferir esa capacidad de resistencia a su progenie. Dicha resistencia puede deberse a mutaciones genéticas aleatorias en la célula bacteriana que alteran su sensibilidad a un fármaco individual o a diferentes fármacos. La tuberculosis MDR es una forma específica de tuberculosis resistente a fármacos debida a una bacteria resistente al menos a isoniazida y rifampicina (con o sin resistencia a otros fármacos), que son actualmente los dos fármacos anti-TB más potentes. Por tanto, siempre que se use anteriormente en la presente memoria o en adelante en la presente memoria, "resistente a fármacos" incluye multirresistente a fármacos.

- 50 El *Mycobacterium tuberculosis* da como resultado más de 2 millones de muertes al año y es la causa principal de mortalidad en personas infectadas por VIH. A pesar de décadas de programas de control de la tuberculosis (TB), aproximadamente 2.000 millones de personas están infectadas por *M. tuberculosis*, aunque asintomáticamente. Aproximadamente un 10 % de estos individuos están en riesgo de desarrollar TB activa durante su vida. Existe por tanto una gran necesidad de fármacos para tratar la TB activa. La epidemia global de TB está alimentada por la

infección de pacientes de VIH con TB y el aumento de cepas de TB multirresistentes a fármacos (MDR-TB). La reactivación de TB latente es un alto factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad y da cuenta de un 32 % de las muertes de individuos infectados por VIH. Para controlar la epidemia de TB, existe la necesidad de descubrir nuevos fármacos que puedan eliminar también los bacilos durmientes o latentes. La TB durmiente puede reactivarse para causar la enfermedad por varios factores como la supresión de la inmunidad del hospedador mediante el uso de agentes inmunosupresores como anticuerpos contra factor de necrosis tumoral α o interferón γ . En el caso de pacientes positivos de VIH, el único tratamiento profiláctico disponible para TB latente es un régimen de dos a tres meses de rifampicina y pirazinamida. La eficacia del régimen de tratamiento aún no está clara y además la duración de los tratamientos es una limitación importante en entornos de recursos limitados. Por ello, existe la necesidad dramática de identificar nuevos fármacos que puedan actuar como agentes quimioprofilácticos para individuos que albergan bacilos de TB latentes. Los bacilos tuberculosos entran en individuos sanos por inhalación y son fagocitados por los macrófagos alveolares de los pulmones. Esto conduce a una potente respuesta inmunitaria y a la formación de granulomas, que consisten en macrófagos infectados por *M. tuberculosis* rodeados por linfocitos T. Despues de un periodo de 6-8 semanas, la respuesta inmunitaria del hospedador causa la muerte de las células infectadas por necrosis y la acumulación de material caseoso con ciertos bacilos extracelulares, rodeado por macrófagos, células epiteloides y capas de tejido linfoide en la periferia. En el caso de individuos sanos, la mayoría de las micobacterias se eliminan en estos entornos, pero una pequeña proporción de bacilos sobrevive y se cree que existen en estado hipometabólico no replicante y que son tolerantes a la eliminación por fármacos anti-TB como isoniazida. Estos bacilos pueden permanecer en entornos fisiológicos alterados incluso durante toda la vida del individuo sin mostrar síntomas clínicos de enfermedad. Sin embargo, en el 10 % de los casos, estos bacilos latentes pueden reactivarse causando la enfermedad. Una de las hipótesis sobre el desarrollo de estas bacterias persistentes es el entorno fisiopatológico de las lesiones humanas, a saber, una tensión de oxígeno reducida, limitación de nutrientes y pH ácido. Estos factores se han postulado para volver a estas bacterias fenotípicamente tolerantes a los fármacos antimicobacterianos principales.

La actividad antimicobacteriana de la base libre se describe en el documento WO 2004/011436.

Debido a la actividad antimicobacteriana, el presente compuesto es útil en el tratamiento de una infección micobacteriana. En general, el compuesto de la presente invención puede ser útil en el tratamiento de animales de sangre caliente infectados por micobacterias. Por lo tanto, el presente compuesto puede usarse como medicamento. En particular, el compuesto de la presente invención puede usarse como medicamento para tratar o prevenir una infección micobacteriana. Dicho uso como medicamento o método de tratamiento comprende la administración a sujetos infectados por micobacterias, en particular por *Mycobacterium tuberculosis*, de una cantidad eficaz para combatir la infección micobacteriana. En particular, el presente compuesto puede usarse en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una infección micobacteriana, preferiblemente para el tratamiento de una infección por *Mycobacterium tuberculosis*.

En vista de la utilidad del presente compuesto, se proporciona también un método de tratamiento de mamíferos, incluyendo seres humanos, o un método de prevención de mamíferos de sangre caliente, incluyendo seres humanos, que padecen una infección micobacteriana, especialmente una infección por *Mycobacterium tuberculosis*. Dicho método comprende la administración, preferiblemente la administración oral, de una cantidad eficaz de una sal de la presente invención a mamíferos, incluyendo seres humanos.

Por lo tanto, la presente invención se refiere también a una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y como ingrediente activo una cantidad terapéuticamente eficaz de la sal fumarato de (α S, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)ethyl]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinetanol, en particular (2E)-2-butenodioato de (α S, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)ethyl]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinetanol (1:1).

El presente compuesto puede formularse en diversas composiciones farmacéuticas con fines de administración. Como composiciones apropiadas, pueden citarse todas las composiciones empleadas habitualmente para administrar sistémicamente fármacos. Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, se combina una cantidad eficaz de la presente sal como ingrediente activo en mezcla íntima con un portador farmacéuticamente aceptable, pudiendo tomar dicho portador una variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para administración. Estas composiciones farmacéuticas son deseables en forma de dosificación unitaria adecuada, particularmente, para administración oral. Por ejemplo, al preparar las composiciones en forma de dosificación oral, puede emplearse cualquiera de los medios farmacéuticos habituales tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcohol y similares en el caso de preparaciones líquidas orales tales como suspensiones, jarabes, elixires, emulsiones y disoluciones; o portadores sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, diluyentes, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares en el caso de polvos, píldoras, cápsulas y comprimidos. Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y cápsulas representan las formas de dosificación unitaria oral más ventajosas, en cuyo caso se emplean obviamente portadores farmacéuticos sólidos. Para composiciones parenterales, el portador comprenderá habitualmente agua estéril, al menos en gran medida, aunque pueden incluirse otros ingredientes, por ejemplo, para ayudar a la solubilidad. Pueden prepararse, por ejemplo, disoluciones inyectables, en que el portador comprende disolución salina, disolución de glucosa o una mezcla de disolución salina y disolución de glucosa. Pueden prepararse también suspensiones inyectables, en cuyo caso pueden emplearse portadores líquidos, agentes de suspensión y similares apropiados. Se incluyen también preparaciones en forma

- sólida que se pretende convertir, justo antes del uso, en preparaciones en forma líquida. En las composiciones adecuadas para administración percutánea, el portador comprende opcionalmente un agente potenciador de la penetración y/o un agente humectante adecuado, opcionalmente combinado con aditivos adecuados de cualquier naturaleza en proporciones menores, no induciendo dichos aditivos un efecto nocivo significativo sobre la piel.
- 5 Dichos aditivos pueden facilitar la administración a la piel y/o pueden ser de ayuda para preparar las composiciones deseadas. Estas composiciones pueden administrarse de diversos modos, por ejemplo, como parche transdérmico, como vertido en la cruz o como pomada. La sal de la presente invención puede administrarse también mediante inhalación o insuflación mediante métodos y formulaciones empleados en la materia para la administración de este modo. Por tanto, en general, la sal de la presente invención puede administrarse a los pulmones en forma de una disolución, una suspensión o un polvo seco. Cualquier sistema desarrollado para el suministro de disoluciones, suspensiones o polvos secos por inhalación o insuflación oral o nasal es adecuado para la administración del presente compuesto.
- 10 Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas anteriormente mencionadas en formas de dosificación unitaria por la facilidad de administración y uniformidad de dosificación. La forma de dosificación unitaria como se usa en la presente memoria designa unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de ingrediente activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado junto con el portador farmacéutico requerido. Son ejemplos de dichas formas de dosificación unitaria comprimidos (incluyendo comprimidos ranurados o recubiertos), cápsulas, píldoras, paquetes en polvo, obleas, supositorios, disoluciones o suspensiones inyectables y similares, y múltiples segregados de las mismas.
- 15 La dosificación y frecuencia de administración exactas dependen de la afección particular que se esté tratando, la gravedad de la afección que se esté tratando, la edad, peso, sexo, extensión del trastorno y estado físico general del paciente particular, así como otra medicación que pueda estar tomando el individuo, como es bien conocido por los especialistas en la materia. Además, resulta evidente que dicha cantidad diaria eficaz puede reducirse o aumentarse dependiendo de la respuesta del sujeto tratado y/o dependiendo de la evaluación del médico que prescribe los compuestos de la presente invención.
- 20 Preferiblemente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención contienen aquellas cantidades de la presente sal fumarato equivalentes a aproximadamente 1 mg a aproximadamente 1000 mg de la correspondiente base libre, más preferiblemente de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 750 mg de la correspondiente base libre, aún más preferiblemente de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 500 mg de la correspondiente base libre, lo más preferiblemente las presentes composiciones farmacéuticas contienen aproximadamente 100 mg de la correspondiente base libre (base equivalente).
- 25 Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica comprenderá preferiblemente de 0,05 a 99 % en peso, más preferiblemente de 0,1 a 70 % en peso, aún más preferiblemente de 0,1 a 50 % en peso del ingrediente activo y de 1 a 99,95 % en peso, más preferiblemente de 30 a 99,9 % en peso, aún más preferiblemente de 50 a 99,9 % en peso de un portador farmacéuticamente aceptable, estando basados todos los porcentajes en el peso total de la composición.
- 30 Una realización interesante de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica oral, concretamente, una composición farmacéutica adecuada para administración oral, que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y como ingrediente activo una cantidad terapéuticamente eficaz de la presente sal. En particular, la composición farmacéutica oral es una composición farmacéutica oral sólida, más en particular un comprimido o una cápsula, aún más en particular un comprimido. Se ha encontrado que la administración oral de la presente sal en una forma de dosificación sólida a sujetos alimentados daba como resultado una mayor biodisponibilidad cuando se comparaba con la administración a sujetos en ayunas. En condiciones de alimentación, la biodisponibilidad oral de una forma de dosificación sólida era comparable con la biodisponibilidad de una disolución oral. Por lo tanto, la forma de dosificación sólida oral se administra preferiblemente a sujetos alimentados.
- 35 Como se usa anteriormente en la presente memoria o en adelante en la presente memoria, el término "aproximadamente" con relación a un valor numérico x significa, por ejemplo, $x \pm 10\%$.
- 40 El tamaño de partícula de la presente sal fumarato es preferiblemente menor de 200 μm .
- 45 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden preferiblemente un agente humectante.
- 50 En cuanto al agente humectante en las composiciones de la invención, puede usarse cualquiera de los agentes humectantes fisiológicamente tolerables adecuados para uso en una composición farmacéutica.
- 55 Es bien conocido en la materia que un agente humectante es un compuesto anfífilo, contiene restos polares hidrófilos así como restos no polares hidrófobos.
- 60 Los términos "hidrófilo" o "hidrófobo" son términos relativos.

- La hidrofilidad o hidrofobidad relativas de un agente humectante pueden expresarse por su equilibrio hidrófilo-lipófilo ("valor de EHL"). Los agentes humectantes con un menor valor de EHL se clasifican como agentes humectantes "hidrófobos", mientras que los agentes humectantes con un mayor valor de EHL se clasifican como agentes humectantes "hidrófilos". Como regla general, los agentes humectantes que tienen un valor de EHL mayor de aproximadamente 10 se consideran generalmente agentes humectantes hidrófilos; los agentes humectantes que tienen un valor de EHL menor de aproximadamente 10 se consideran generalmente agentes humectantes hidrófobos.
- 5 Las presentes composiciones comprenden preferiblemente un agente humectante hidrófilo. Debería apreciarse que el valor de EHL de un agente humectante es solo una guía aproximada para indicar la hidrofilia/hidrofobia de un agente humectante. El valor de EHL de un agente humectante particular puede variar dependiendo del método usado para determinar el valor de EHL; puede variar dependiendo de su fuente comercial y está sujeto a variabilidad de lote a lote. Un especialista en la materia puede identificar fácilmente los agentes humectantes hidrófilos adecuados para uso en las composiciones farmacéuticas de la presente invención.
- 10 El agente humectante de la presente invención puede ser un agente humectante aniónico, catiónico o dipolar o no iónico, prefiriéndose lo último. El agente humectante de la presente invención puede ser también una mezcla de dos o más agentes humectantes.
- 15 20 Los agentes humectantes adecuados para uso en las composiciones de la presente invención se enumeran a continuación. Debería destacarse que dicha lista de agentes humectantes es solo ilustrativa y representativa y no exhaustiva. Por tanto, la invención no está limitada a los agentes humectantes enumerados a continuación. En las presentes composiciones, pueden usarse también mezclas de agentes humectantes.
- 25 25 Los agentes humectantes adecuados que pueden usarse en la presente invención comprenden:
- a) monoésteres de ácido graso de polietilenglicol, que comprenden ésteres de ácido láurico, ácido oleico, ácido esteárico, ácido ricinoico y similares con PEG 6, 7, 8, 9, 10, 12, 15, 20, 25, 30, 32, 40, 45, 50, 55, 100, 200, 300, 400, 30 600 y similares, por ejemplo, laurato o estearato de PEG-6, oleato o laurato de PEG-7, laurato u oleato o estearato de PEG-8, oleato o estearato de PEG-9, laurato u oleato o estearato de PEG-10, laurato u oleato o estearato o ricinoleato de PEG-12, estearato u oleato de PEG-15, laurato u oleato u estearato de PEG-20, estearato de PEG-25, laurato u oleato o estearato de PEG-32, estearato de PEG-30, laurato u oleato o estearato de PEG-40, estearato de PEG-45, estearato de PEG-50, estearato de PEG-55, oleato o estearato de PEG-100, oleato de PEG-200, oleato de PEG-400, oleato de PEG-600; (los agentes humectantes pertenecientes a este grupo son conocidos, por ejemplo, como Cithrol, Algon, Kessco, Lauridac, Mapeg, Cremophor, Emulgante, Nikkol, Myrj, Crodet, Albunol o Lactomul);
- b) diésteres de ácido graso de polietilenglicol, que comprenden diésteres de ácido láurico, ácido esteárico, ácido palmítico, ácido oleico y similares con PEG-8, 10, 12, 20, 32, 400 y similares, por ejemplo, dilaurato o diestearato de PEG-8, dipalmitato de PEG-10, dilaurato o diestearato o dioleato de PEG-12, dilaurato o diestearato o dioleato de PEG-20; dilaurato o diestearato o dioleato de PEG-32, dioleato o diestearato de PEG-400; (los agentes humectantes pertenecientes a este grupo son conocidos, por ejemplo, como Mapeg, Polyalso, Kessco o Cithrol);
- c) mezclas de monoésteres y diésteres de ácido graso de polietilenglicol tales como, por ejemplo, mono- y dilaurato de PEG 4-150, mono- y dioleato de PEG 4-150, mono- y diestearato de PEG 4-150 y similares; (los agentes humectantes pertenecientes a este grupo son conocidos, por ejemplo, como Kessco);
- d) ésteres de ácido graso de polietilenglicol y glicerol tales como, por ejemplo, laurato de PEG-20 y glicerilo o estearato de PEG-20 glicerilo u oleato de PEG-20 y glicerilo, laurato de PEG-30 y glicerilo u oleato de PEG-30 y glicerilo, laurato de PEG-15 y glicerilo, laurato de PEG-40 y glicerilo y similares; (los agentes humectantes pertenecientes a este grupo son conocidos, por ejemplo, como Tagat, Glycerol L o Capmul);
- e) productos de transesterificación de alcohol-aceite que comprenden ésteres de alcoholes o polialcoholes tales como glicerol, propilenglicol, etilenglicol, polietilenglicol, sorbitol, pentaeritritol y similares con aceites naturales y/o hidrogenados o vitaminas liposolubles tales como aceite de ricino, aceite de ricino hidrogenado, vitamina A, vitamina D, vitamina E, vitamina K, un aceite vegetal comestible, por ejemplo, aceite de maíz, aceite de oliva, aceite de cacahuate, aceite de semilla de palma, aceite de semilla de albaricoque, aceite de almendra y similares, tales como aceite de ricino o aceite de ricino hidrogenado o glicéridos de maíz o glicéridos de almendra-PEG-20, aceite de ricino-PEG-23, aceite de ricino hidrogenado o trioleato-PEG-25, aceite de ricino-PEG-35, aceite de ricino o aceite de ricino hidrogenado-PEG-30, aceite de ricino-PEG-38, aceite de ricino o aceite de ricino hidrogenado o aceite de semilla de palma-PEG-40, aceite de ricino hidrogenado-PEG-45, aceite de ricino o aceite de ricino hidrogenado-PEG-50, aceite de ricino-PEG-56, aceite de ricino o aceite de ricino hidrogenado o glicéridos de maíz o glicéridos de almendra-PEG-60, aceite de ricino hidrogenado-PEG-80, aceite de ricino o aceite de ricino hidrogenado-PEG-100, aceite de ricino-PEG-200, glicéridos caprílicos/cápricos-PEG-8, glicéridos caprílicos/cápricos-PEG-6, glicérido de lauroilmacrogol 32, glicérido de estearoilmacrogol, succinato de tocoferil-PEG-1000 (TPGS); (los agentes humectantes pertenecientes a este grupo son conocidos, por ejemplo, como Emalex, Cremophor, Emulgante,

Eumulgin, Nikkol, Thornley, Simulsol, Cerex, Crovol, Labrasol, Softigen, Gelucire o Vitamin E TPGS);

f) ácidos grasos de poliglicéridos que comprenden ésteres de poliglicerol de ácidos grasos tales como, por ejemplo, laurato u oleato o estearato de poliglicerol-10, mono- y dioleato de poliglicerol-10, polirricinoleato de poliglicerilo y similares; (los agentes humectantes pertenecientes a este grupo se conocen, por ejemplo, como Nikkol Decaglyn, Caprol o Polymuls);

g) derivados de esterol que comprenden derivados de polietilenglicol de esterol tales como PEG-24-colesteroléter, PEG-30-colestanol, PEG-25-fitoesterol, PEG-30-esterol de soja y similares; (los agentes humectantes pertenecientes a este grupo se conocen, por ejemplo, como SolulanTM o Nikkol BPSH);

h) ésteres de ácido graso de polietilenglicol y sorbitán tales como, por ejemplo, laurato de PEG-10-sorbitán, monolaurato de PEG-20-sorbitán o triestearato de PEG-20-sorbitán o monooleato de PEG-20-sorbitán o trioleato de PEG-20-sorbitán o monoisoestearato de PEG-20-sorbitán o monopalmitato de PEG-20-sorbitán o monoestearato de PEG-20-sorbitán, monolaurato de PEG-4-sorbitán, monooleato de PEG-5-sorbitán, monooleato de PEG-6-sorbitán o monolaurato de PEG-6-sorbitán o monoestearato de PEG-6-sorbitán, monoestearato de PEG-8-sorbitán, tetraoleato de PEG-30-sorbitán, oleato de PEG-40-sorbitán o tetraoleato de PEG-40-sorbitán, tetraestearato de PEG-60-sorbitán, monolaurato de PEG-80-sorbitán, hexaoleato de PEG-sorbitol (Atlas G-1086) y similares; (los agentes humectantes pertenecientes a este grupo son conocidos, por ejemplo, como Liposorb, Tween, Dacol MSS, Nikkol, Emalex, Atlas);

i) polietilenglicolalquiléteres tales como, por ejemplo, PEG-10-oleiléter o -cetiléter o -esteariléter, PEG-20-oleiléter o -cetiléter o -esteariléter, PEG-9-lauriléter, PEG-23-lauriléter (laureth-23), PEG-100-esteariléter y similares; (los agentes humectantes pertenecientes a este grupo se conocen, por ejemplo, como Volpo o Brij);

j) ésteres de azúcar tales como, por ejemplo, diestearato/monoestearato de sacarosa, monoestearato o monopalmitato o monolaurato de sacarosa y similares; (los agentes humectantes pertenecientes a este grupo se conocen, por ejemplo, como éster Sucro, Crodesta o monolaurato de sacarosa);

k) polietilenglicolalquilfenoles tales como, por ejemplo, PEG-10-100-nonilfenol (serie Triton X), PEG-15-100-octilfenoléter (serie Triton N) y similares;

l) copolímeros en bloque de polioxietileno-polioxipropileno (poloxámeros) tales como, por ejemplo, poloxámero 108, poloxámero 188, poloxámero 237, poloxámero 288 y similares; (los agentes humectantes pertenecientes a este grupo se conocen, por ejemplo, como Synperonic PE, Pluronic, Emkalyx, LutrolTM, Supronic, Monolan, Pluracare o Plurodac);

m) agentes humectantes iónicos que incluyen tensioactivos catiónicos, aniónicos y dipolares tales como sales de ácido graso, por ejemplo, oleato de sodio, laurilsulfato de sodio, laurilsarcosinato de sodio, dioctilsulfosuccinato de sodio, miristato de sodio, palmitato de sodio, estearato de sodio, ricinoleato de sodio y similares; tales como sales biliares, por ejemplo, colato de sodio, taurocolato de sodio, glicocolato de sodio y similares; tales como fosfolípidos, por ejemplo, lecitina de huevo/soja, lecitina hidroxilada, lisofosfatidilcolina, fosfatidilcolina, fosfatidiletanamina, fosfatidiglicerol, fosfatidilserina y similares; tales como ésteres de ácido fosfórico, por ejemplo, polioxietilen-10-oleileterfosfato de dietanolamonio, productos de esterificación de alcoholes grasos o etoxilatos de alcohol graso con ácido o anhídrido fosfórico; tales como carboxilatos, por ejemplo, monoglicéridos succinilados, estearilfumarato de sodio, hidrogenosuccinato de estearoilpropilenglicol, ésteres de ácido tartárico mono/diacetilados de mono- y diglicéridos, ésteres de ácido cítrico de mono- y diglicéridos, glicerillactoésteres de ácidos grasos, ésteres lácticos de ácidos grasos, estearil-2-lactato de calcio/sodio, estearoil-lactato de calcio/sodio, sales alginato, alginato de propilenglicol, etercarboxilatos y similares; tales como sulfatos y sulfonatos, por ejemplo, sulfatos de alquilo etoxilados, sulfatos de alquilbenceno, sulfonatos de α -olefina, isetonatos de acilo, tauratos de acilo, etersulfonatos de alquiglycerilo, octilsulfosuccinato de disodio, undecilenamido-MEA-sulfosuccinato de disodio y similares; tales como agentes humectantes catiónicos, por ejemplo, bromuro de hexadeciltiamonio, bromuro de deciltrimetilamonio, bromuro de cetiltrimetilamonio, cloruro de dodecilamonio, sales de alquilbencildimetilamonio, sales de diisobutilfenoxietoxidimetilbencilamonio, sales de alquiltricloro, betaínas (laurilbetaína), aminas etoxiladas (polioxietilen-15-amina de coco) y similares.

Cuando en la lista anterior de agentes humectantes adecuados se enumeran diferentes posibilidades tales como, por ejemplo, PEG-20-oleiléter o -cetiléter o -esteariléter, esto significa que se pretenden PEG-20-oleiléter y PEG-20-cetiléter y PEG-20-esteariléter. Por tanto, por ejemplo, aceite de ricino o aceite de ricino hidrogenado o glicéridos de maíz o glicéridos de almendra-PEG-20 tienen que leerse como aceite de ricino-PEG-20 y aceite de ricino hidrogenado-PEG-20 y glicéridos de maíz-PEG-20 y glicéridos de almendra-PEG-20.

Los agentes humectantes preferidos en las presentes composiciones son aquellos agentes que pertenecen al grupo de los ésteres de ácido graso de polietilenglicol y sorbitán, tales como los agentes humectantes conocidos como Tween, por ejemplo Tween 20, 60, 80. Lo más preferiblemente, el agente humectante es Tween 20.

- En las composiciones de la invención, el agente humectante está preferiblemente presente a una concentración de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 5 % en peso respecto al peso total de la composición, preferiblemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 3 % en peso, más preferiblemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1 % en peso. La cantidad de agente humectante usada en las presentes composiciones puede depender de la cantidad de compuesto presente en la composición o del tamaño de partícula del compuesto. Una mayor cantidad o un menor tamaño de partícula pueden requerir más agente humectante.
- En el caso de una composición farmacéutica oral sólida según la presente invención, tal como un comprimido o una cápsula, la composición puede contener adicionalmente un polímero orgánico.
- El polímero orgánico puede usarse como aglutinante durante la fabricación de la composición.
- El polímero orgánico usado en las composiciones de la invención puede ser cualquiera de los polímeros orgánicos fisiológicamente tolerables hidrosolubles sintéticos, semisintéticos o no sintéticos.
- Por tanto, por ejemplo, el polímero puede ser un polímero natural tal como un polisacárido o polipéptido o derivado del mismo, o un polímero sintético tal como un polí(óxido de alquileno) (por ejemplo, PEG), poliacrilato, polivinilpirrolidona, etc. Pueden usarse también por supuesto polímeros mixtos, por ejemplo, copolímeros en bloque y glucopéptidos.
- El polímero tiene convenientemente un peso molecular en el intervalo de 500 Da a 2 MDa, y tiene convenientemente una viscosidad aparente de 1 a 15.000 mPa.s cuando está en disolución acuosa al 2 % a 20 °C. Por ejemplo, el polímero hidrosoluble puede seleccionarse del grupo que comprende:
- alquilcelulosas tales como metilcelulosa,
 - hidroxialquilcelulosas tales como hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa e hidroxibutilcelulosa,
 - hidroxialquilalquilcelulosas tales como hidroxietilmethylcelulosa e hidroxipropilmethylcelulosa,
 - carboxialquilcelulosas tales como carboximetilcelulosa,
 - sales de metales alcalinos de carboxialquilcelulosas tales como carboximetilcelulosa de sodio,
 - carboxialquilalquilcelulosas como carboximetiletilcelulosa,
 - ésteres de carboxialquilcelulosa,
 - almidones,
 - pectinas tales como carboximetilamilopectina de sodio,
 - derivados de quitina tales como quitosán,
 - heparina y heparinoides,
 - polisacáridos tales como ácido algínico, sales de metales alcalinos y amonio del mismo, carragenanos, galactomananos, tragacanto, agar-agar, goma arábiga, goma guar y goma xantana,
 - polí(ácidos acrílicos) y las sales de los mismos,
 - polí(ácidos metacrílicos) y las sales de los mismos, copolímeros de metacrilato,
 - polivinilalcohol,
 - polivinilpirrolidona, copolímeros de polivinilpirrolidona con acetato de vinilo,
 - polí(óxidos de alquileno) tales como polí(óxido de etileno) y polí(óxido de propileno) y copolímeros de óxido de etileno y óxido de propileno, por ejemplo, poloxámeros y poloxaminas.
- Los polímeros no enumerados que sean farmacéuticamente aceptables y tengan propiedades fisicoquímicas apropiadas como se definen anteriormente en la presente memoria son igualmente adecuados para preparar composiciones según la presente invención.
- Preferiblemente, el polímero orgánico es almidón, polivinilpirrolidona o un éter de celulosa, por ejemplo, PVP K29-32, PVP K90, metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxietilmethylcelulosa o

hidroxipropilmetylcelulosa (HPMC).

Dicha HPMC contiene suficientes grupos hidroxipropilo y metoxilo para volverla hidrosoluble. Las HPMC que tienen un grado de sustitución de metoxilo de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 2,5 y una sustitución molar de hidroxipropilo de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 3,0 son generalmente hidrosolubles. El grado de sustitución metoxilo designa el número medio de grupos metiléter presentes por unidad de anhidroglucosa de la molécula de celulosa. La sustitución molar de hidroxipropilo designa el número medio de moles de óxido de propileno que han reaccionado con cada unidad de anhidroglucosa de la molécula de celulosa. Es una HPMC preferida la hipromelosa 2910 de 15 mPa.s o la hipromelosa 2910 de 5 mPa.s, especialmente la hipromelosa 2910

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

En las composiciones de la invención, el polímero orgánico puede estar convenientemente presente hasta aproximadamente un 10 % en peso, preferiblemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5 %, más preferiblemente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 3 % en peso (respecto al peso total de la composición).

En caso de una composición farmacéutica oral sólida según la presente invención, tal como un comprimido o cápsula, la composición puede contener adicionalmente un diluyente y/o un deslizante.

Los diluyentes farmacéuticamente aceptables comprenden carbonato de calcio, fosfato de calcio dibásico, fosfato de calcio dibásico dihidratado, fosfato de calcio tribásico, sulfato de calcio, celulosa microcristalina, incluyendo celulosa microcristalina silicificada, celulosa en polvo, dextratos, dextrina, excipiente de dextrosa, fructosa, caolín, lactitol, lactosa anhidra, lactosa monohidratada, manitol, sorbitol, almidón, almidón pregelatinizado, cloruro de sodio, sacarosa, azúcar comprimible, azúcar de panadería, una mezcla secada por pulverización de lactosa monohidratada y celulosa microcristalina (75:25), comercialmente disponible como Microcelac®, una mezcla secada por pulverización coprocesada de celulosa microcristalina y dióxido de silicio coloidal (98:2), comercialmente disponible como Prosolv®. Se prefiere la lactosa monohidratada, especialmente de malla 200, celulosa microcristalina o almidón de maíz.

Los deslizantes farmacéuticamente aceptables comprenden talco, dióxido de silicio coloidal, almidón y estearato de magnesio. Se prefiere el dióxido de silicio coloidal.

En caso de un comprimido, la composición puede comprender adicionalmente un disgregante y un lubricante.

Los disgregantes farmacéuticamente aceptables comprenden almidón, resinas de intercambio iónico, por ejemplo, Amberlite, polivinilpirrolidona reticulada, goma de celulosa modificada, por ejemplo, croscarmelosa de sodio (por ejemplo, Ac-di-Sol®), almidón glicolato de sodio, carboximetilcelulosa de sodio, dodecilsulfato de sodio, almidón de maíz modificado, celulosa microcristalina, silicato de magnesio y aluminio, ácido algínico, alginato y celulosa en polvo.

Los lubricantes farmacéuticamente aceptables comprenden estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico, talco, polietilenglicol, laurilsulfato de sodio y laurilsulfato de magnesio.

Los comprimidos de la presente invención pueden incluir además otros excipientes opcionales, por ejemplo, aromas, edulcorantes y colorantes.

Las composiciones farmacéuticas sólidas según la presente invención pueden comprender, en peso basado en el peso total de la composición:

(a) de 5 a 50 % de la presente sal fumarato;

(b) de 0,01 a 5 % de un agente humectante;

(c) de 40 a 92 % de un diluyente;

(d) de 0,1 a 5 % de un deslizante.

Los comprimidos según la presente invención pueden comprender, en peso basado en el peso total del núcleo del comprimido:

(a) de 5 a 50 % de la presente sal fumarato;

(b) de 0,01 a 5 % de un agente humectante;

(c) de 40 a 92 % de un diluyente;

5 (d) de 0 a 10 % de un polímero;

(e) de 2 a 10 % de un disgregante;

(f) de 0,1 a 5 % de un deslizante;

10 (g) de 0,1 a 1,5 % de un lubricante.

Los comprimidos de la presente invención pueden estar opcionalmente recubiertos con película siguiendo métodos de recubrimiento conocidos en la materia. Los comprimidos recubiertos con película son más fáciles de tragar que los núcleos de comprimido no recubiertos, y habitualmente más fáciles de distinguir de otros comprimidos, en particular cuando el recubrimiento de película contiene un tinte o pigmento; pueden tener una pegajosidad reducida y pueden tener además una estabilidad mejorada (semivida aumentada), por ejemplo, debido a que el recubrimiento puede proteger al ingrediente activo de la influencia de la luz. Preferiblemente, la película de recubrimiento es un recubrimiento de liberación inmediata. Los recubrimientos de película pueden comprender un polímero formador de película y opcionalmente un plastificante o pigmento. Es un ejemplo de polímero formador de película adecuado la hidroxipropilmelcelulosa, y es un ejemplo de plastificante adecuado el polietilenglicol, por ejemplo, macrogol 3000 o 6000, o triacetina. Los recubrimientos adecuados comercialmente disponibles para comprimidos farmacéuticos con bien conocidos por los especialistas en la materia. Preferiblemente, el recubrimiento de película es un recubrimiento de película no transparente. Es un ejemplo de recubrimiento adecuado Opadry[®], en particular el recubrimiento en polvo Opadry[®] II White.

Los comprimidos de la presente invención pueden prepararse mediante compresión directa o granulación en húmedo.

30 Por lo tanto, la presente invención se refiere también a un proceso de preparación de un comprimido que comprende la presente sal fumarato que comprende las etapas de:

(i) combinación en seco del ingrediente activo, el disgregante y el deslizante opcional con el diluyente;

35 (ii) mezclado opcional del lubricante con la mezcla obtenida en la etapa (i);

(iii) compresión de la mezcla obtenida en la etapa (i) o en la etapa (ii) en estado seco hasta un comprimido y

40 (iv) recubrimiento opcional con película del comprimido obtenido en la etapa (iii).

La presente invención se refiere también a un proceso de preparación de un comprimido que comprende la presente sal fumarato que comprende las etapas de:

45 (i) combinación en seco del ingrediente activo y parte del diluyente;

(ii) preparación de una disolución de granulación que contiene opcionalmente el aglutinante y el agente humectante;

(iii) pulverización de la disolución de granulación obtenida en la etapa (ii) sobre la mezcla obtenida en la etapa (i);

50 (iv) secado del granulado húmedo obtenido en la etapa (iii) seguido de tamizado y opcional mezclado;

(v) mezclado de la parte restante del diluyente, el disgregante, el deslizante opcional y opcionalmente el aglutinante y el agente humectante con la mezcla obtenida en la etapa (iv);

55 (vi) adición opcional del lubricante a la mezcla obtenida en la etapa (v);

(vii) compresión de la mezcla obtenida en la etapa (vi) hasta un comprimido;

(viii) recubrimiento opcional con película del comprimido obtenido en la etapa (vii).

60 La presente invención se refiere también a un proceso de preparación de un comprimido que comprende la presente sal fumarato que comprende las etapas de:

(i) mezclado en seco del ingrediente activo y parte del diluyente;

65 (ii) preparación de una disolución aglutinante disolviendo el aglutinante y el agente humectante en el disolvente de la

disolución aglutinante;

(iii) pulverización de la disolución aglutinante obtenida en la etapa (ii) sobre la mezcla obtenida en la etapa (i);

5 (iv) secado del granulado húmedo obtenido en la etapa (iii) seguido de tamizado y opcionalmente mezclado;

(v) mezclado de la parte restante del diluyente, el disgregante y el deslizante opcional con la mezcla obtenida en la etapa (iv);

10 (vi) adición opcional del lubricante a la mezcla obtenida en la etapa (v);

(vii) compresión de la mezcla obtenida en la etapa (vi) hasta un comprimido;

(viii) recubrimiento opcional con película del comprimido obtenido en la etapa (vii).

15 Un especialista en la materia reconocerá el equipo más apropiado para usar para los procesos anteriormente descritos.

20 La ruta general anterior de preparación de comprimidos de la presente invención puede modificarse por un especialista en la materia, por ejemplo, añadiendo ciertos ingredientes en otras etapas de las indicadas anteriormente.

Parte experimental

25 A. Síntesis de la sal fumarato de (α S, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinetanol

30 Se suspendieron 10 g (0,018 mol) de (α S, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinetanol y 2,13 g (0,018 mol) de ácido fumárico en 185 ml de isopropanol. Se añadieron Dicalite (0,25 g) y carbón (0,25 g) a la suspensión. Se calentó a reflujo la mezcla durante 1 hora, se enfrió la mezcla de reacción a 70 °C y se filtró en caliente. Se lavó la torta de filtrado con 10 ml de isopropanol. Se enfriaron lentamente las aguas madre a 50 °C y se agitaron durante 1 hora a esa temperatura. Se enfrió adicionalmente la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. Se separaron los cristales por filtración y se lavaron con 20 ml de isopropanol. Se secó la torta húmeda a 50 °C durante 16 horas.

35 Rendimiento: 10 g de (2E)-2-butenodioato de (α S, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinetanol (1:1) (sólido blanco) (82 %).

B. Formulación de comprimido

40 Composición de comprimido que ilustra la presente invención:

Presente sal fumarato	120,89 mg (es decir, 100 mg de base equivalente)
-----------------------	--

Lactosa monohidratada (malla 200)	152,91 mg
-----------------------------------	-----------

Almidón de maíz	66 mg
-----------------	-------

Hipromelosa 2910 de 15 mPa.s	8 mg
------------------------------	------

Polisorbato 20	1 mg
----------------	------

Celulosa microcristalina	82,2 mg
--------------------------	---------

Croscarmelosa de sodio	23 mg
------------------------	-------

Dióxido de silicio coloidal	1,4 mg
-----------------------------	--------

Estarato de magnesio	4,6 mg
----------------------	--------

45 Se prepararon los comprimidos anteriores disolviendo hipromelosa y polisorbato 20 en agua purificada (c.s.) seguido de pulverización de dicha disolución sobre polvo fluidificado consistente en una mezcla de la sal fumarato, lactosa monohidratada y almidón de maíz. Se secó el granulado obtenido, se tamizó y se mezcló con celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio y dióxido de silicio coloidal. Después de añadir estearato de magnesio, se comprimió la mezcla en polvo hasta comprimidos.

50 Adicionalmente, dichos comprimidos pueden recubrirse con película opcionalmente con una suspensión de recubrimiento en polvo Opadry® II White en agua purificada.

ES 2 387 923 T3

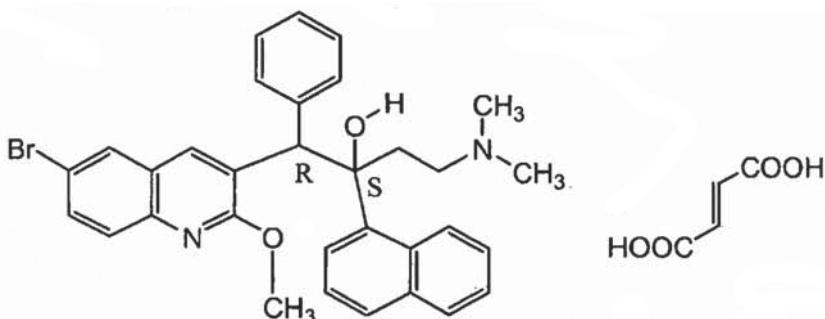
C. Formación de cápsula

Presente sal fumarato	60,445 mg
Lactosa monohidratada (malla 200)	298,555 mg
Polisorbato 20	1 mg
Agua purificada	9 µl*
Tamaño de cápsula 0 con tapa roja y cuerpo rojo	1 PC

* = Disolvente usado durante la fabricación de la mezcla en polvo pero eliminado al final del proceso, así que no está presente en las cápsulas.

REIVINDICACIONES

1. Sal fumarato de (α S, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)ethyl]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinetanol.
- 5 2. ($2E$)-2-butenodioato de (α S, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)ethyl]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinetanol (1:1).
3. Un compuesto que tiene la siguiente estructura:



- 10 4. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para uso como medicamento.
- 15 5. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para uso como medicamento para tratar o prevenir una infección micobacteriana.
6. Una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y como ingrediente activo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.
- 20 7. Una composición farmacéutica según la reivindicación 6, en la que la composición es adecuada para administración oral.
8. Una composición farmacéutica según la reivindicación 6 o 7, en la que la composición es una composición sólida.
- 25 9. Una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, que comprende adicionalmente un agente humectante.
10. Una composición farmacéutica según la reivindicación 9, en la que el agente humectante es un éster de ácido graso de polietilenglicol y sorbitán.
- 30 11. Una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 10, que comprende, en peso basado en el peso total de la composición:
- (a) de 5 a 50 % de ingrediente activo;
- 35 (b) de 0,01 a 5 % de un agente humectante;
- (c) de 40 a 92 % de un diluyente;
- 40 (d) de 0,1 a 5 % de un deslizante.
12. Una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 11, en la que la composición está en forma de comprimido.
- 45 13. Una composición farmacéutica según la reivindicación 12, que comprende, en peso basado en el peso total del núcleo del comprimido:
- (a) de 5 a 50 % de ingrediente activo;
- 50 (b) de 0,01 a 5 % de un agente humectante;
- (c) de 40 a 92 % de un diluyente;
- (d) de 0 a 10 % de un polímero;

(e) de 2 a 10 % de un disgregante;

(f) de 0,1 a 5 % de un deslizante;

5 (g) de 0,1 a 1,5 % de un lubricante.

14. Una composición farmacéutica según la reivindicación 12 o 13, que tiene la siguiente composición:

ingrediente activo	120,89 mg (es decir, 100 mg de base equivalente)
lactosa monohidratada (malla 200)	152,91 mg
almidón de maíz	66 mg
hipromelosa 2910 de 15 mPa.s	8 mg
polisorbato 20	1 mg
celulosa microcristalina	82,2 mg
croscarmelosa de sodio	23 mg
dióxido de silicio coloidal	1,4 mg
estearato de magnesio	4,6 mg

10 15. Una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 12 a 14, que está recubierta con película.

15 16. Un proceso para la preparación de una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 12 a 15, que comprende las siguientes etapas:

(i) combinación en seco del ingrediente activo y parte del diluyente;

20 (ii) preparación de una disolución aglutinante disolviendo el aglutinante y el agente humectante en el disolvente de la disolución aglutinante;

(iii) pulverización de la disolución aglutinante obtenida en la etapa (ii) sobre la mezcla obtenida en la etapa (i);

25 (iv) secado del polvo húmedo obtenido en la etapa (iii) seguido de tamizado y opcional mezclado;

(v) mezclado de la parte restante del diluyente, el disgregante y el deslizante opcional con la mezcla obtenida en la etapa (iv);

30 (vi) adición opcional del lubricante a la mezcla obtenida en la etapa (v);

(vii) compresión de la mezcla obtenida en la etapa (vi) hasta un comprimido;

(viii) recubrimiento opcional con película del comprimido obtenido en la etapa (vii).

35 17. Un proceso para la preparación de una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 12 a 15, que comprende las siguientes etapas:

(i) combinación en seco del ingrediente activo y parte del diluyente;

40 (ii) preparación de una disolución de granulación que contiene opcionalmente el aglutinante y el agente humectante;

(iii) pulverización de la disolución de granulación obtenida en la etapa (ii) sobre la mezcla obtenida en la etapa (i);

(iv) secado del granulado húmedo obtenido en la etapa (iii) seguido de tamizado y opcional mezclado;

45 (v) mezclado de la parte restante del diluyente, el disgregante, el deslizante opcional y opcionalmente el aglutinante y el agente humectante con la mezcla obtenida en la etapa (iv);

(vi) adición opcional del lubricante a la mezcla obtenida en la etapa (v);

50 (vii) compresión de la mezcla obtenida en la etapa (vi) hasta un comprimido;

(viii) recubrimiento opcional con película del comprimido obtenido en la etapa (vii).

18. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una infección micobacteriana.

5 19. Uso de un compuesto según la reivindicación 18, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una infección micobacteriana.

10 20. Uso de un compuesto según la reivindicación 18 o 19, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una infección micobacteriana, en el que el medicamento se administra a un sujeto alimentado.

15 21. Proceso para la preparación de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque se hace reaccionar la correspondiente base libre con ácido fumárico en presencia de un disolvente adecuado.

22. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 18 a 20, en el que la infección micobacteriana es una infección por *Mycobacterium tuberculosis*.