



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 970 801**

⑮ Int. Cl.:

A61K 9/10 (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01)
A61K 31/47 (2006.01)
A61P 31/06 (2006.01)
A61P 31/08 (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑯ Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.07.2018 E 21178526 (6)**

⑯ Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.11.2023 EP 3943070**

⑮ Título: **Formulaciones de acción prolongada de bedaquilina**

⑯ Prioridad:

14.07.2017 EP 17181354
16.04.2018 EP 18167463

⑯ Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
30.05.2024

⑯ Titular/es:

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

⑯ Inventor/es:

ANDRIES, KOENRAAD, JOZEF, LODEWIJK,
MARCEL;
BASSTANIE, ESTHER, DINA, GUIDO y
BERNINI, MARISTELLA

⑯ Agente/Representante:

DEL VALLE VALIENTE, Sonia

ES 2 970 801 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

Formulaciones de acción prolongada de bedaquilina

5 **Campo de la invención**

Esta invención se refiere a composiciones farmacéuticas para administración mediante inyección intramuscular o subcutánea, que comprende micropartículas o nanopartículas del compuesto inhibidor de ATP sintasa, bedaquilina (comercializada como Sirturo®, donde la bedaquilina está en forma de su sal de fumarato), suspendida en un portador acuoso farmacéuticamente aceptable, y el uso de tales composiciones farmacéuticas en el tratamiento de infecciones bacterianas, p. ej. tuberculosis y similares.

10 **Antecedentes de la invención**

15 La bedaquilina es un fármaco antituberculoso conocido utilizado en diversas combinaciones. Puede formularse en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, tal como en la forma de fumarato de bedaquilina, comercializado como Sirturo®. Se cree que actúa como un inhibidor de ATP sintasa, que posee un índice de selectividad de más de 20000 para la ATP sintasa micobacteriana frente a la ATP sintasa mitocondrial eucariota.

20 La bedaquilina ya se ha mencionado como útil en el tratamiento de infecciones micobacterianas, así como también es útil para matar micobacterias persistentes, latentes, persistentes, en particular *Mycobacterium tuberculosis*, y, por consiguiente, puede utilizarse para tratar la TB latente. Dicho uso de bedaquilina se ha descrito en varias publicaciones que incluyen las patentes internacionales WO 2004/011436 y WO 2006/067048. También se sabe que la bedaquilina es bactericida contra la *leprybacillus leprae*, por ejemplo, como se describe en "Bacterial Activities of R207910 and other Antimicrobial Agents against *Mycobacterium leprae* in Mice", Antimicrobial agents and Chemotherapy, abril de 2006, pág.1558, y "The Diarylquinolone R207910 is Bactericidal against *Mycobacterium leprae* in mice and at Low Dose Administered Intermittently", Antimicrobial agents and Chemotherapy, septiembre de 2009, pág. 3989.

25 El objetivo de las formulaciones de acción prolongada puede ser reducir la carga de fármacos. Esto es particularmente útil para regímenes de tratamiento que pueden durar varios meses.

30 El número y/o volumen de formas de dosificación que deben administrarse comúnmente reciben el nombre de "carga de pastillas". Una alta carga de pastillas no es deseable por muchas razones, tal como la frecuencia de ingesta, a menudo combinada con el inconveniente de tener que tragar grandes formas de dosificación, así como la necesidad de almacenar y transportar un gran número o volumen de pastillas. Una alta carga de pastillas aumenta el riesgo de que los pacientes no tomen su dosis completa, lo que no cumple con el régimen de dosificación prescrita. Además de reducir la efectividad del tratamiento, esto también puede conducir a la aparición de resistencia (p. ej., en el caso de bedaquilina, resistencia bacteriana).

35 40 Sería atractivo proporcionar terapia que implique la administración de formas de dosificación a intervalos de tiempo prolongados tales como una semana o más, o aun un mes o más.

45 Se conocen varias formulaciones en la técnica, que incluyen las de acción prolongada. Por ejemplo, se conoce la tecnología de microsuspensión y nanosuspensión para lograr formulaciones de acción prolongada en el campo de los fármacos anti-VIH, por ejemplo, como se describe en las solicitudes de patentes internacionales WO 2007/147882 y WO 2012/140220. Además, las nanopartículas conocidas en la técnica anterior se han descrito, por ejemplo, en la patente EP-A-0 499 299. Dichas partículas tienen un tamaño de partícula promedio en el intervalo submicrónico y consisten en partículas de una sustancia farmacéutica cristalina que tiene un modificador de superficie adsorbido en su superficie. También se han utilizado nanopartículas para formular ingredientes activos poco solubles en agua.

50 55 Ahora se describen formulaciones de acción prolongada del fármaco antituberculoso bedaquilina. Ahora se ha descubierto que el compuesto de la bedaquilina se puede formular en micropartículas o nanopartículas y que dichas formulaciones se pueden utilizar como formulaciones de acción prolongada (o depósito), que pueden encontrar uso en el tratamiento de diversas infecciones bacterianas, que incluyen, p. ej., la tuberculosis.

60 65 Se habría pensado que las dificultades para dichas formulaciones existen basadas en las propiedades farmacocinéticas (PK) de los fármacos de la tuberculosis, incluyendo la bedaquilina, y la necesidad de mantener los niveles plasmáticos por encima de un nivel mínimo teniendo en cuenta esas propiedades PK. La semivida media de eliminación terminal de la bedaquilina y el metabolito N-monodesmetil (también conocido como metabolito M2) es de aproximadamente 5,5 meses. Esta fase de eliminación terminal larga probablemente refleja la liberación lenta de la bedaquilina y M2 de los tejidos periféricos. En octubre de 2016, en la conferencia de UNION en Liverpool, Susan Swindells del Centro Médico de la Universidad de Nebraska habló sobre "La experiencia desde el desarrollo de fármacos del VIH de acción prolongada", donde se resumió que los fármacos existentes de la tuberculosis no eran candidatos ideales (para la acción prolongada) y que se carecía de modelos farmacodinámicos fiables.

La invención se refiere además a la administración intermitente de estas formulaciones de micropartículas o nanopartículas a intervalos de tiempo de una semana o más que dan como resultado niveles plasmáticos que pueden ser suficientes para suprimir el crecimiento de la infección por micobacterias. De este modo, esto permite que un número reducido de administraciones sea ventajoso en términos de carga de pastillas y de cumplimiento del fármaco del paciente. Por lo tanto, 5 las formulaciones de micropartículas o nanopartículas de la bedaquilina de la invención pueden ser útiles en el tratamiento a largo plazo de infecciones micobacterianas (p. ej., la tuberculosis, que incluyen la tuberculosis latente y la lepra).

La administración intermitente de formulaciones de micropartículas o nanopartículas de bedaquilina a intervalos de 10 tiempo de una semana o más, da como resultado además niveles plasmáticos que pueden ser suficientes para proporcionar la prevención contra la transmisión de infección por micobacterias. También en este caso, se requiere un número reducido de administraciones, lo que nuevamente es ventajoso en términos de carga de píldoras y del cumplimiento del fármaco del individuo en riesgo de infectarse.

Resumen de la invención

15 La presente invención se refiere a una composición farmacéutica para la administración por inyección intramuscular o subcutánea, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de bedaquilina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en forma de una suspensión de micropartículas o nanopartículas que comprende:

20 (a) bedaquilina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en forma de micropartícula o nanopartícula, y un modificador de superficie; y

25 (b) un portador acuoso farmacéuticamente aceptable,

en donde dicha composición puede recibir el nombre en la presente memoria de “composición(es) de la invención”.

La composición de la invención es una suspensión, mediante la cual se entiende que el ingrediente activo de bedaquilina se suspende en el portador acuoso farmacéuticamente aceptable.

30 La composición de la invención (es decir, la suspensión) contiene un modificador de superficie, que puede adsorberse sobre la superficie del ingrediente activo bedaquilina.

35 En una realización, la presente invención puede referirse, por lo tanto, a una composición farmacéutica para la administración mediante inyección intramuscular o subcutánea, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de bedaquilina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en forma de una suspensión de micropartículas o nanopartículas que comprende:

40 (a) la bedaquilina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en forma de micropartícula o nanopartícula, que tiene un modificador de superficie adsorbido en la superficie del mismo; y

(b) un portador acuoso farmacéuticamente aceptable; en donde se suspende el ingrediente activo de la bedaquilina.

45 La invención se refiere además a un método para tratar a un sujeto infectado con micobacterias patógenas, tales como *Mycobacterium tuberculosis*, *M. bovis*, *M. leprae*, *M. avium* y *M. marinum*. En una realización, las micobacterias son la *Mycobacterium tuberculosis* (que incluye la forma latente) o la *Mycobacterium leprae*. Las composiciones de la invención pueden ser particularmente adecuadas para el tratamiento de la *Mycobacterium leprae* y la forma latente de la *Mycobacterium tuberculosis*. Esto se debe a que para tratar estas infecciones específicas, una concentración más baja de bedaquilina en el plasma puede ser eficaz contra dicha infección, por ejemplo, como se describe en *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, septiembre de 2009, págs. 3989-3991 por Robert Gelber, Koen Andries y col. (en donde, esencialmente, se menciona que la dosificación baja e intermitente con bedaquilina es prometedora para los pacientes; mientras que la dosis mínima destructora del 99 % de los bacilos para la *M. tuberculosis* es de 30 mg/kg/semana, para la *M. lepra* es <5,0 mg/kg/semana y, por lo tanto, la dosificación una vez al mes puede ser tan eficiente como 5 días a la semana; otras publicaciones del efecto de la bedaquilina en *Mycobacterium leprae* en ratones incluyen *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, abril de 2006, págs. 1558-1560 por Baohong Ji, Koen Andries y col.).

55 Por lo tanto, las composiciones de la invención pueden ser particularmente adecuadas en un método de tratamiento de un sujeto infectado con *Mycobacterium leprae* o la forma latente de *Mycobacterium tuberculosis*. Dichos métodos de tratamiento de un sujeto infectado con micobacterias patógenas comprenden la administración, por inyección intramuscular o subcutánea, de una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica como se especifica anteriormente o a continuación. O, alternativamente, la invención se refiere al uso de una composición farmacéutica como se especifica anteriormente o a continuación, para la fabricación de un medicamento para tratar la infección micobacteriana patógena (o para utilizar dicho medicamento en un régimen de tratamiento particular como se describe en la presente memoria). En una realización, la composición es para el tratamiento a largo plazo de la infección micobacteriana patógena. En una realización, la infección micobacteriana patógena puede tal como se ha descrito anteriormente o a continuación en la memoria, tal como una infección que requiere un tratamiento a largo plazo (en una realización adicional, una infección que se puede tratar

además a niveles de concentración en plasma relativamente bajos de bedaquilina o su metabolito activo, por ejemplo *Mycobacterium tuberculosis* latente o, en una realización particular, *Mycobacterium leprae*).

- 5 En otro aspecto, se proporciona un método para el tratamiento a largo plazo de un sujeto infectado con micobacterias patógenas tales como *Mycobacterium tuberculosis*, *M. bovis*, *M. leprae*, *M. avium* y *M. marinum*, comprendiendo dicho método la administración de una cantidad eficaz de una composición farmacéutica como se especifica anteriormente o a continuación, para la administración por inyección intramuscular o subcutánea; en donde la composición se administra o se administrará intermitentemente en un intervalo de tiempo que está en el intervalo de una semana a un año, o una semana a dos años. O, alternativamente, la invención se refiere al uso de una composición farmacéutica como se especifica anteriormente o a continuación, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento a largo plazo de un sujeto infectado con micobacterias patógenas tales como *Mycobacterium tuberculosis*, *M. bovis*, *M. leprae*, *M. avium* y *M. marinum*, para la administración por inyección intramuscular o subcutánea, en donde la composición se administra o se administrará intermitentemente en un intervalo de tiempo que está en el intervalo de una semana a un año, o una semana a dos años. Por lo tanto, se entenderá que el término “tratamiento a largo plazo” se refiere al tratamiento donde una dosis o una administración (por ejemplo, mediante inyección intramuscular o subcutánea) tendrá un efecto terapéutico persistente durante un período de tiempo, como se describe en la presente memoria, por ejemplo, un efecto terapéutico persistente durante varias horas, semanas o meses (p. ej., en una realización, durante un período de al menos o hasta un mes, tres meses o seis meses); véanse los ejemplos. Dicho de otra manera, el tratamiento a largo plazo puede referirse a, donde hay más de una dosis/administración, el largo período de tiempo (como se describe en la presente memoria) entre las dosis/administraciones, es decir, los intervalos son un largo período de tiempo como se describe en la presente memoria.
- 10 En otro aspecto, se proporciona un método para el tratamiento a largo plazo de un sujeto infectado con micobacterias patógenas (p. ej., de cualquiera de los tipos descritos aquí), como se describe en la presente memoria (p. ej., anteriormente) en donde se proporciona/requiere una dosis o administración (p. ej., de la cantidad descrita en la presente memoria, p. ej., de aquí en adelante) (y tiene un efecto persistente, p. ej., durante un período de tiempo descrito en la presente memoria). En otro aspecto, se proporciona un régimen de tratamiento de larga duración, donde se proporciona/requieren dos dichas dosis o administraciones, dosis/administraciones que se dan a intervalos, en donde el período de tiempo de intervalo es el que se describe en la presente memoria, por ejemplo, un período de al menos o hasta un mes, tres meses o seis meses, por ejemplo, durante un período de tiempo en el que dura el efecto terapéutico persistente). En una realización adicional, se proporciona un régimen de tratamiento de larga duración, en el que se proporcionan/requieren tres dichas dosis o administraciones a dichos intervalos como se describe en la presente memoria. En otra realización más, se proporciona un régimen de tratamiento a largo plazo como se describe en la presente memoria pero que está precedido por una fase de tratamiento inicial (que no es un régimen de tratamiento a largo plazo, p. ej., un recorrido de administración una vez al día, que dura durante una semana, dos semanas, tres semanas o un mes).
- 15 35 La invención se refiere además a un método para la prevención de una infección micobacteriana patógena en un sujeto en riesgo de infectarse por una infección micobacteriana patógena, comprendiendo dicho método administrar una cantidad, eficaz para prevenir una infección micobacteriana patógena, de una composición farmacéutica como se especifica anteriormente o como se especifica adicionalmente a continuación, a dicho sujeto. O alternativamente, la invención se refiere al uso de una composición farmacéutica como se especifica anteriormente o como se especifica adicionalmente a continuación para la fabricación de un medicamento para la prevención de una infección micobacteriana patógena en un sujeto en riesgo de infectarse por una infección micobacteriana patógena.
- 20 40 En otro aspecto, la invención se refiere a un método para la prevención a largo plazo de una infección micobacteriana patógena en un sujeto en riesgo de infectarse por una infección micobacteriana patógena, comprendiendo dicho método administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz de una composición farmacéutica como se especifica anteriormente o como se especifica adicionalmente a continuación, en donde la composición se administra o se administrará intermitentemente en un intervalo de tiempo que está en el intervalo de una semana a un año, o una semana a dos años.
- 25 45 En otra realización, la invención se refiere a un uso o un método como se especifica en la presente memoria, en donde la composición farmacéutica se administra o se administrará en un intervalo de tiempo que está en el intervalo de una semana a un mes, o en el intervalo de un mes a tres meses, o en el intervalo de tres meses a seis meses, o en el intervalo de seis meses a doce meses, o en el intervalo de 12 meses a 24 meses.
- 30 50 La presente invención se refiere además al uso de una composición farmacéutica como se especifica anteriormente o como se especifica adicionalmente a continuación, para la fabricación de un medicamento para la prevención a largo plazo para la prevención a largo plazo de una infección micobacteriana patógena en un sujeto en riesgo de infectarse por una infección micobacteriana patógena, en donde la composición se administra o se administrará intermitentemente en un intervalo de tiempo que está en el intervalo de una semana a un año o una semana a dos años.
- 35 55 En otra realización, la invención se refiere a un uso o un método como se especifica en la presente memoria, en donde la composición farmacéutica se administra o se administrará una vez cada dos semanas, o una vez cada mes, o una vez cada tres meses.
- 40 60

Otras composiciones farmacéuticas, métodos de tratamiento o prevención, así como usos para la fabricación de medicamentos basados en estas composiciones se describirán a continuación y pretenden ser parte de la presente invención.

5 La invención también se describe con referencia a las siguientes figuras:

Figura 1: “Cinética de Plasma de TMC207 (bedaquilina; BDQ) y M2 (metabolito de bedaquilina; ver en la presente memoria) en ratón, después de una dosis única de 30 mg/kg”

10 **Figura 2:** “Cinética plasmática de TMC207 en ratones cuando se administra IM o SC con formulaciones de 200 mg/ml (específicamente formulaciones de los Ejemplos 1A y 1B, es decir, la nanosuspensión y la microsuspensión, respectivamente) a una dosis de 160 mg/kg” (TMC207 recibe el nombre en la Figura de “UD”)

15 **Figura 3:** “Cinética plasmática de M2 en ratones cuando se administra IM o SC con formulaciones de 200 mg/ml (específicamente formulaciones de los Ejemplos 1A y 1B, es decir, la nanosuspensión y la microsuspensión, respectivamente) a una dosis de 160 mg/kg” (M2 recibe el nombre en la Figura de “met”)

20 **Figura 4:** “Cinética plasmática de TMC207 en ratones cuando se administra IM o SC con formulaciones de 100 mg/ml (específicamente formulaciones de los Ejemplos 1C y 1D, es decir, la nanosuspensión y la microsuspensión, respectivamente) a una dosis de 80 mg/kg” (TMC207 recibe el nombre en la Figura de “UD”)

25 **Figura 5:** “Cinética plasmática de M2 en ratones cuando se administra IM o SC con formulaciones de 100 mg/ml (específicamente formulaciones de los Ejemplos 1C y 1D, es decir, la nano y la microsuspensión, respectivamente) a una dosis de 80 mg/kg” (M2 recibe el nombre en la Figura de “met”)

30 **Figura 6:** “Cinética plasmática de TMC207 en ratas macho cuando se administra IM o SC con microformulación de 200 mg/ml (ver el ejemplo 1, Formulación 1B es decir, la microsuspensión) a una dosis de 40 mg/kg” y “cinética de Plasma de TMC207 en ratas macho cuando se administra IM o SC con nanoformulación de 200 mg/ml (ver el Ejemplo 1, Formulación 1A, es decir, la nanosuspensión) a una dosis de 40 mg/kg”

35 **Figura 7:** “Cinética plasmática de TMC207 en perros beagle macho cuando se administra IM o SC con microformulación de 200 mg/ml (ver el ejemplo 1, Formulación 1B) a una dosis de 40 mg/kg” y “Cinética de Plasma de TMC207 en perros beagle macho cuando se administra IM o SC con nano-formulación de 200 mg/ml (ver el ejemplo 1, Formulación 1A) a una dosis de 40 mg/kg”

35 Descripción detallada de la invención

El compuesto utilizado en la invención es el compuesto TMC207, que también recibe el nombre de bedaquilina.

40 La bedaquilina se puede utilizar en su forma no salina o como una forma de sal farmacéuticamente aceptable adecuada, tal como una forma de sal de adición de ácido o una forma de sal de adición de base. En una realización, la bedaquilina está en su forma no salina en las composiciones de la invención.

45 Las sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables se definen para comprender las formas de sales de adición ácida no tóxicas terapéuticamente activas que la bedaquilina es capaz de formar. Dichas sales de adición de ácido se pueden obtener tratando la forma libre de bedaquilina con ácidos apropiados, por ejemplo ácidos inorgánicos, por ejemplo ácido clorhídrico, en particular ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico; ácidos orgánicos, por ejemplo ácido acético, ácido hidroxiacético, ácido propanoico, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido cicloálmico, ácido salicílico, ácido p-aminosalicílico y ácido pamoico. En particular, se considera la sal de fumarato, dado que esta es la forma empleada en el ya producto comercializado Sirturo®.

55 Las posibles formas de sal de adición de base no tóxicas terapéuticamente activas pueden prepararse mediante tratamiento con bases orgánicas e inorgánicas apropiadas. Las formas apropiadas de sales con bases comprenden, por ejemplo, las sales de amonio, las sales de metales alcalinos y alcalinos terreos, en particular las sales de litio, sodio, potasio, magnesio y calcio, las sales con bases orgánicas, por ejemplo las sales de benzatina, N-metil-D-glucamina, hibramina, y las sales con aminoácidos, por ejemplo la arginina y la lisina.

60 Por el contrario, dichas formas de sal de adición de ácido o base pueden convertirse en las formas libres mediante tratamiento con una base o ácido apropiado.

65 El término sal de adición como se utiliza en el marco de esta solicitud también comprende los solvatos que portan bedaquilina, así como las sales de los mismos, son capaces de formar. Dichos solvatos son, por ejemplo, hidratos y alcoholatos.

Siempre que se emplee la referencia a la bedaquilina (o TMC207) en la presente memoria, se hace referencia a la única forma estereoisomérica que se emplea en el producto comercializado Sirturo® y que se describe en la patente WO2004/011436 como un agente antimicobacteriano.

5 Se ha descubierto que las propiedades fisicoquímicas de la bedaquilina permiten la fabricación de suspensiones de micropartículas o nanopartículas que tienen propiedades farmacocinéticas únicas en que pueden utilizarse para el tratamiento a largo plazo de una infección micobacteriana patógena, así como en la prevención a largo plazo de una infección micobacteriana patógena y con este fin solo se requiere un número limitado de administraciones de fármacos. Esto es beneficioso en términos de carga de pastillas, así como que del cumplimiento del paciente del régimen de dosis prescrito.

10 Como se utiliza en la presente memoria, el término “tratamiento de una infección micobacteriana patógena” se refiere al tratamiento de un sujeto que está infectado con una infección micobacteriana patógena.

15 El término “prevención de una infección micobacteriana patógena” se refiere a la prevención o evitación de un sujeto que se infecta con una infección micobacteriana patógena. La fuente de infección puede ser diversa, por ejemplo, un material que contiene una infección micobacteriana patógena.

20 Los términos “cantidad terapéuticamente eficaz”, “una cantidad, eficaz en la prevención de una infección micobacteriana patógena”, y términos similares, se refieren a cantidades o concentraciones, de las composiciones de la invención (o cantidades/concentraciones de ingrediente activo bedaquilina dentro de dichas composiciones) que dan como resultado niveles plasmáticos eficaces. Con “niveles plasmáticos eficaces” se entiende aquellos niveles plasmáticos de bedaquilina que proporcionan un tratamiento eficaz o una prevención eficaz de una infección micobacteriana patógena. Esto se debe a que la cantidad/dosificación/administración dada puede unirse a los niveles de exposición deseados o los niveles plasmáticos deseados para el tratamiento/prevención eficaz, por ejemplo, como se describe en la presente memoria (véanse, p. ej., los ejemplos).

25 El término “sujeto” en particular se refiere a un ser humano.

30 El término “micropartículas o nanopartículas” se refiere a partículas en el intervalo de micrómetros o nanómetros. El tamaño de las partículas debe estar por debajo de un tamaño máximo por encima del cual la administración por inyección subcutánea o intramuscular se ve afectada o ya no es posible. Dicho tamaño máximo depende, por ejemplo, de las limitaciones impuestas por el diámetro de la aguja o por reacciones adversas del cuerpo a partículas grandes, o ambas. En una realización, las composiciones farmacéuticas de la invención comprenden bedaquilina en forma de micropartículas. En otra realización, las composiciones farmacéuticas de la invención comprenden bedaquilina en forma de nanopartículas.

35 El tamaño eficaz promedio de partícula de las micropartículas o nanopartículas de la presente invención puede estar por debajo de aproximadamente 50 µm, o por debajo de aproximadamente 20 µm, o por debajo de aproximadamente 10 µm, o por debajo de aproximadamente 1000 nm, o por debajo de aproximadamente 500 nm, o por debajo de aproximadamente 400 nm, o por debajo de aproximadamente 300 nm, o por debajo de aproximadamente 200 nm. El límite inferior del tamaño eficaz promedio de partícula puede ser bajo, p. ej., tan bajo como aproximadamente 100 nm o tan bajo como aproximadamente 50 nm. En una realización, el tamaño eficaz promedio de partícula está en el intervalo de aproximadamente 50 nm a aproximadamente 50 µm, o de aproximadamente 50 nm a aproximadamente 20 µm, o de aproximadamente 50 nm a aproximadamente 10 µm, o de aproximadamente 50 nm a aproximadamente 1000 nm, de aproximadamente 50 nm a aproximadamente 500 nm, o de aproximadamente 50 nm a aproximadamente 400 nm, o de aproximadamente 50 nm a aproximadamente 300 nm, o de aproximadamente 50 nm a aproximadamente 250 nm, o de aproximadamente 100 nm a aproximadamente 250 nm, o de aproximadamente 150 nm a aproximadamente 220 nm, o de 100 a 200 nm, o de aproximadamente 150 nm a aproximadamente 200 nm, por ejemplo, de aproximadamente 130 nm, o de aproximadamente 150 nm. Por ejemplo, tanto después de la preparación como después de un período de tiempo de hasta 3 meses (p. ej., cuando se almacena a temperaturas de aproximadamente 5 °C, 25 °C y 40 °C) generalmente:

50 - las microsuspensiones pueden tener, en una realización, un D90 de entre aproximadamente 3 y 10 µm (p. ej., aproximadamente 3,5, 4 o 5 µm) y un D50 de entre aproximadamente 2 y 4 µm (p. ej., aproximadamente 3 µm)

55 - las nanosuspensiones pueden tener, en una realización, un D90 de entre aproximadamente 0,5 y 1,5 µm (p. ej., aproximadamente, o menos de 1 µm o aproximadamente, o menos de aproximadamente 1000 nm) y un D50 de entre aproximadamente 0,1 y 0,5 µm (p. ej., aproximadamente, o menos de, aproximadamente 0,3 µm, o menos de aproximadamente 300 nm).

60 En una realización, las micropartículas se emplean, en donde el tamaño eficaz promedio de partícula, medido por D10, D50 y/o D90 (en una realización tal como se mide por D50) está por debajo de aproximadamente 50 µm, o por debajo de aproximadamente 20 µm, y por encima de aproximadamente 0,1 µm (100 nm). En una realización, el intervalo para dichas micropartículas empleadas en las composiciones de la invención está entre aproximadamente 20 µm y aproximadamente 0,1 µm (en una realización adicional entre aproximadamente 15 µm y por encima de aproximadamente 0,2 µm (200 nm) y en una realización adicional entre aproximadamente 10 µm y por encima de 0,5 µm (500 nm), por ejemplo entre aproximadamente 10 µm y por encima de 1 µm o por debajo de aproximadamente 1000 nm, o por debajo de aproximadamente 500 nm, o por debajo de aproximadamente 400 nm, o por debajo de

aproximadamente 300 nm, o por debajo de aproximadamente 200 nm. Los valores anteriores se refieren a mediciones después de la preparación. Sin embargo, también pueden referirse a mediciones después de un período de tiempo de hasta 3 meses (p. ej., después de 5 días, una semana, dos semanas, un mes, dos meses o tres meses) y almacenarse a diversas temperaturas (por ejemplo, a temperaturas de aproximadamente 5 °C, 25 °C y 40 °C).

5 Como se utiliza en la presente memoria, el término tamaño eficaz promedio de partícula tiene su significado convencional conocido por el experto en la técnica y puede medirse por técnicas de medición de tamaño de partícula conocidas en la técnica tales como, por ejemplo, fraccionamiento de flujo de campo de sedimentación, espectroscopía de correlación de fotones, difracción láser o centrifugación de disco. Los tamaños eficaces medios de las partículas mencionados en la presente memoria pueden referirse a las distribuciones de volumen de las partículas. En ese caso, por "un tamaño eficaz de partícula promedio de menos de aproximadamente 50 µm" se entiende que al menos el 50 % del volumen de las partículas tiene un tamaño eficaz de partícula menor que el promedio de 50 µm, y lo mismo se aplica a los otros tamaños eficaces de partícula mencionados. De una manera similar, los tamaños eficaces promedio de partícula pueden estar relacionados con las distribuciones de peso de las partículas, pero normalmente esto dará como resultado el mismo o aproximadamente el mismo valor para el tamaño eficaz promedio de partícula.

10 15 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención proporcionan la liberación del ingrediente activo bedaquilina durante un período de tiempo prolongado y, por lo tanto, también pueden recibir el nombre de composiciones de liberación sostenida o retardada. Después de la administración, las composiciones de la invención permanecen en el cuerpo y liberan constantemente la bedaquilina, manteniendo dichos niveles de este ingrediente activo en el sistema del paciente durante un período de tiempo prolongado, proporcionando así, durante dicho período, el tratamiento o prevención apropiados de una infección micobacteriana patógena. Debido al hecho de que las composiciones farmacéuticas de la invención permanecen en el cuerpo y liberan constantemente la bedaquilina (y su metabolito activo, que recibe el nombre de M2 en la presente memoria; ver de aquí en adelante, el metabolito sustituido con metilo), pueden recibir el nombre de composiciones farmacéuticas adecuadas como formulaciones de acción prolongada (o depósito).

20 25 30 Como se utiliza en la presente memoria con el término "período de tiempo prolongado", se entiende un término (o período de tiempo) que puede estar en el intervalo de una semana hasta un año o hasta dos años, o un término en el intervalo de una a dos semanas, o de dos a tres semanas, o de tres a cuatro semanas, o un término en el intervalo de uno a dos meses, o de dos a tres meses, o de tres a cuatro meses, o de tres a seis meses, o de seis meses a 12 meses, o de 12 meses a 24 meses, o un término que está en el intervalo de varios días, por ejemplo, 7, 10 o 12 días, o varias semanas, por ejemplo, 2, 3 o 4 semanas, o un mes, o varios meses, por ejemplo, 2, 3, 4, 5 o seis meses o aun más, p. ej., 7, 8, 9 o 12 meses.

35 40 45 Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden aplicarse en el tratamiento a largo plazo o la prevención a largo plazo de una infección micobacteriana patógena, o con otras palabras pueden utilizarse en el tratamiento de una infección micobacteriana patógena, o en la prevención de una infección micobacteriana patógena, durante un período de tiempo prolongado. Las composiciones de la invención son eficaces en el tratamiento o prevención de una infección micobacteriana patógena durante un período de tiempo prolongado, por ejemplo, durante al menos aproximadamente una semana o más, o durante aproximadamente 1 mes o más. Por la expresión "eficaz durante al menos aproximadamente una semana o más", se entiende que el nivel plasmático del ingrediente activo, la bedaquilina (y/o su metabolito activo M2) debe estar por encima de un valor umbral. En caso de aplicación terapéutica, dicho valor umbral es el nivel de plasma más bajo en el que la bedaquilina (y/o su metabolito activo M2) proporciona un tratamiento eficaz de una infección micobacteriana patógena. En caso de aplicación en la prevención de una infección micobacteriana patógena, dicho valor umbral es el nivel de plasma más bajo en el que la bedaquilina (y/o su metabolito activo M2) es eficaz para prevenir la transmisión de una infección micobacteriana patógena.

50 55 Con "larga duración", por ejemplo, como se utiliza referido a la "prevención a largo plazo de una infección micobacteriana patógena" o "tratamiento a largo plazo de una infección micobacteriana patógena", o terminología similar, se entiende que son términos que pueden estar en el intervalo de una semana hasta un año o hasta dos años, o más, tal como cinco o 10 años. En particular, en el caso del tratamiento de una infección micobacteriana patógena, dichos términos serán largos, en el orden de uno a varios meses, un año o más. Dichos términos también pueden ser relativamente cortos, en particular en el caso de la prevención. Los términos más cortos son los de varios días, por ejemplo, 7, 10 o 12 días, o varias semanas, por ejemplo, 2, 3 o 4 semanas, o un mes, o varios meses, por ejemplo, 2, 3, 4, 5 o seis meses o incluso más, por ejemplo, 7, 8, 9 o 12 meses. En una realización, los métodos y usos según la presente invención son para la prevención de una infección micobacteriana patógena durante un mes, o varios meses, por ejemplo, 2, 3, 4, 5 o seis meses o incluso más, por ejemplo, 7, 8, 9 o 12 meses.

60 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden administrarse en diversos intervalos de tiempo. Cuando se utilizan en la prevención de una infección micobacteriana patógena, las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden administrarse solo una vez o un número limitado de veces tal como dos, tres, cuatro, cinco o seis veces, o más. Esto puede ser recomendable cuando se requiere prevención durante un período de tiempo limitado, tal como el período durante el cual existe un riesgo de infección.

65 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden administrarse en los intervalos de tiempo mencionados anteriormente, tales como en un intervalo de tiempo que está en el intervalo de una semana a un mes, o en el intervalo de un mes a tres meses, o en el intervalo de tres meses a seis meses, o en el intervalo de

seis meses a doce meses. En una realización, la composición farmacéutica se puede administrar una vez cada dos semanas, o una vez cada mes, o una vez cada tres meses. En otra realización, el intervalo de tiempo está en el intervalo de una a dos semanas, o de dos a tres semanas, o de tres a cuatro semanas, o el intervalo de tiempo está en el intervalo de uno a dos meses, o de dos a tres meses, o de tres a cuatro meses, o de tres a seis meses, o de seis meses a 12 meses, o de 12 meses a 24 meses. El intervalo de tiempo puede ser al menos una semana, pero también puede ser varias semanas, por ejemplo, 2, 3, 4, 5 o 6 semanas, o en intervalos de tiempo de un mes, o de varios meses, por ejemplo, 2, 3, 4, 5 o 6 meses o incluso más, por ejemplo, 7, 8, 9 o 12 meses. En una realización, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se administran en un intervalo de tiempo de uno, dos o tres meses. Estos períodos más largos entre cada administración de las composiciones farmacéuticas de la invención proporcionan mejoras adicionales en términos de carga y cumplimiento de las píldoras. Para mejorar aún más el cumplimiento, los pacientes pueden ser instruidos para tomar su medicación en un cierto día de la semana, donde la composición se administra en un horario semanal o en un cierto día del mes en caso de un horario mensual.

La longitud de los intervalos de tiempo entre cada administración de una composición de la presente invención puede variar. Por ejemplo, dichos intervalos de tiempo pueden seleccionarse en función de los niveles plasmáticos. Los intervalos pueden ser más cortos donde los niveles plasmáticos de bedaquilina (y/o su metabolito activo M2) se consideran demasiado bajos, p. ej., cuando estos se acercan al nivel mínimo de plasma especificado de aquí en adelante. Los intervalos pueden ser más largos donde los niveles plasmáticos de bedaquilina (y/o su metabolito activo M2) se consideran demasiado altos. En una realización, las composiciones de la invención se administran a intervalos de tiempo iguales. Las composiciones pueden administrarse sin ninguna administración adicional interyacente, o en otras palabras, las composiciones pueden administrarse en momentos particulares separados entre sí por un período de tiempo de variación o igual, p. ej., un período de tiempo de al menos una semana, o cualquier otro período de tiempo especificado en la presente memoria, durante el cual no se administra bedaquilina adicional. Tener intervalos de tiempo de la misma longitud tiene la ventaja de que el programa de administración es simple, por ejemplo, la administración tiene lugar el mismo día en la semana o el mismo día en el mes. Por lo tanto, tal programa de administración implica una "carga de pastillas" limitada contribuyendo de este modo de forma ventajosa al cumplimiento del paciente del régimen de dosificación prescrito.

La concentración (o "C") de la bedaquilina (y/o su metabolito activo M2) en el plasma de un sujeto tratado con él generalmente se expresa como masa por unidad de volumen, típicamente nanogramos por mililitro (ng/ml). Por conveniencia, esta concentración puede denominarse en la presente memoria "concentración de fármaco en plasma" o "concentración plasmática".

La dosis (o cantidad) de bedaquilina administrada, depende de la cantidad de bedaquilina en las composiciones farmacéuticas de la invención, o en la cantidad de una composición dada que se administra. Cuando se desean niveles en plasma más altos, se pueden administrar cualquiera o ambas de una composición de la concentración de bedaquilina superior o mayor de una composición dada. Esto se aplica a la inversa si se desean niveles plasmáticos más bajos. También se puede seleccionar una combinación de intervalos de tiempo variables y dosificación variable para alcanzar ciertos niveles plasmáticos deseados.

La dosis (o cantidad) de la bedaquilina administrada también depende de la frecuencia de las administraciones (es decir, el intervalo de tiempo entre cada administración). Por lo general, la dosis será mayor cuando las administraciones sean menos frecuentes. Todos estos parámetros pueden utilizarse para dirigir los niveles de plasma a los valores deseados.

El régimen de dosificación también depende de si se contempla la prevención o el tratamiento de la infección micobacteriana patógena. En caso de terapia, la dosis de bedaquilina administrada o la frecuencia de dosificación, o ambas, se seleccionan de manera que la concentración en plasma de bedaquilina se mantiene por encima de un nivel de plasma mínimo. El término "nivel mínimo de plasma" (o C_{min}) en este contexto se refiere al nivel plasmático de bedaquilina (y/o su metabolito activo M2) que proporciona un tratamiento eficaz de la infección micobacteriana patógena. En particular, el nivel plasmático de bedaquilina (y/o su metabolito activo M2) se mantiene a un nivel por encima de un nivel de plasma mínimo de aproximadamente 10 ng/ml, o por encima de aproximadamente 15 ng/ml, o por encima de aproximadamente 20 ng/ml, o por encima de aproximadamente 40 ng/ml. El nivel plasmático de bedaquilina (y/o su metabolito activo M2) puede mantenerse por encima de un nivel de plasma mínimo que es mayor, por ejemplo, por encima de aproximadamente 50 ng/ml, o por encima de aproximadamente 90 ng/ml, o por encima de aproximadamente 270 ng/ml, o por encima de aproximadamente 540 ng/ml. En una realización, el nivel plasmático de bedaquilina (y/o su metabolito activo M2) se mantiene por encima de un nivel de aproximadamente 13,5 ng/ml, o se mantiene por encima de un nivel de aproximadamente 20 ng/ml. O el nivel plasmático de bedaquilina (y/o su metabolito activo M2) puede mantenerse dentro de ciertos intervalos, en particular intervalos que comienzan desde un nivel de plasma mínimo seleccionado de los mencionados anteriormente y que terminan en niveles plasmáticos más altos seleccionados de los mencionados anteriormente y seleccionados de 500 ng/ml y 1000 ng/ml (p. ej., de 10 a 15, 10 a 20, 10 a 40, etc., o de 15 a 20, o de 15 a 40, o de 15 a 90, etc., o de 20 a 40, de 20 a 90, o de 20 a 270, etc., o de 40 a 90, de 40 a 270 o de 40-540, etc., cada vez de aproximadamente el valor indicado en ng/ml). En una realización, dicho intervalo es de aproximadamente 10 a aproximadamente 20, de aproximadamente 20 a aproximadamente 90, de 90 a 270, de 270 a 540, de 540 a 1000, cada vez de aproximadamente el valor indicado en ng/ml a aproximadamente el valor indicado en ng/ml.

Los niveles plasmáticos de bedaquilina (y/o su metabolito activo M2) deben mantenerse por encima de los niveles plasmáticos mínimos mencionados anteriormente porque en niveles más bajos la bacteria ya no puede suprimirse suficientemente para que pueda multiplicarse con el riesgo adicional de aparición de mutaciones.

- 5 En el caso de la prevención, el término “nivel mínimo de plasma” (o C_{\min}) se refiere al nivel de plasma más bajo de bedaquilina (y/o su metabolito activo M2) que proporciona un tratamiento/prevención eficaz de la infección.

En particular, en el caso de la prevención, el nivel plasmático de bedaquilina (y/o su metabolito activo M2) puede mantenerse a un nivel por encima de un nivel de plasma mínimo mencionado anteriormente en relación con la terapia. Sin embargo, en la prevención del nivel plasmático de bedaquilina (y/o su metabolito activo M2) se puede mantener a un nivel más bajo, por ejemplo, a un nivel por encima de aproximadamente 4 ng/ml, o aproximadamente 5 ng/ml, o aproximadamente 8 ng/ml. Los niveles plasmáticos de bedaquilina (y/o su metabolito activo M2) deben mantenerse preferiblemente por encima de estos niveles plasmáticos mínimos porque a niveles más bajos el fármaco ya no puede ser eficaz, aumentando así el riesgo de transmisión de infección. Los niveles plasmáticos de bedaquilina (y/o su metabolito activo M2) pueden mantenerse a niveles algo más altos para tener un margen de seguridad. Tales niveles más altos comienzan desde aproximadamente 50 ng/ml o más. El nivel plasmático de bedaquilina (y/o su metabolito activo M2) puede mantenerse a un nivel que está en los intervalos mencionados anteriormente en relación con la terapia, pero donde los límites inferiores incluyen los niveles plasmáticos de aproximadamente 4 ng/ml, o aproximadamente 5 ng/ml, o aproximadamente 8 ng/ml.

20 Una ventaja de la bedaquilina (y/o su metabolito activo M2) es que puede utilizarse hasta niveles de plasma relativamente altos sin ningún efecto secundario significativo. Las concentraciones plasmáticas de bedaquilina (y/o su metabolito activo M2) pueden alcanzar niveles relativamente altos, pero como con cualquier fármaco no debe exceder un nivel máximo de plasma (o C_{\max}), que es el nivel de plasma donde la bedaquilina (y/o su metabolito activo M2) causa efectos secundarios significativos. Además, la liberación del compuesto del tejido también debe tenerse en cuenta, lo que no se cuenta en los niveles de plasma. Como se utiliza en la presente memoria, el término “efectos secundarios significativos” significa que los efectos secundarios están presentes en una población de pacientes relevante a una extensión que los efectos secundarios afectan al funcionamiento normal del paciente. En una realización, la cantidad y la frecuencia de administraciones de bedaquilina (y/o su metabolito activo M2) a administrar se seleccionan de manera que las concentraciones en plasma se mantengan durante un largo plazo a un nivel comprendido entre un nivel máximo de plasma (o C_{\max} como se ha especificado anteriormente) y un nivel de plasma mínimo (o C_{\min} como se ha especificado anteriormente).

35 En ciertos casos, puede ser deseable mantener los niveles plasmáticos de bedaquilina (y/o su metabolito activo M2) a niveles relativamente bajos, por ejemplo, lo más cerca posible de los niveles plasmáticos mínimos especificados en la presente memoria. Esto permitirá reducir la frecuencia de las administraciones y/o la cantidad de bedaquilina (y/o su metabolito activo M2) administrada con cada administración. También permitirá evitar efectos secundarios indeseables, que contribuirán a la aceptación de las formas de dosificación en la mayoría de los grupos de población objetivo que son personas sanas con riesgo de infectarse y, por lo tanto, están menos inclinadas a tolerar efectos secundarios. Los niveles plasmáticos de bedaquilina (y/o su metabolito activo M2) pueden mantenerse a niveles relativamente bajos en el caso de la prevención. Una realización se refiere a usos o métodos para la prevención de la infección, como se especifica anteriormente o de aquí en adelante, en donde el nivel mínimo de agua de bedaquilina (y/o su metabolito activo M2) es como se especifica en la presente memoria y el nivel máximo de plasma es aproximadamente igual al nivel de plasma más bajo que hace que el ingrediente activo actúe terapéuticamente, también como se especifica en la presente memoria.

40 En otras realizaciones, el nivel plasmático de bedaquilina (y/o su metabolito activo M2) se mantiene a un nivel por debajo de un nivel máximo de plasma más bajo de aproximadamente 10 ng/ml, más en particular aproximadamente 15 ng/ml, más en particular aproximadamente 20 ng/ml, aún más en particular aproximadamente 40 ng/ml. En una realización particular, el nivel plasmático de bedaquilina (y/o su metabolito activo M2) se mantiene por debajo de un nivel de aproximadamente 13,5 ng/ml. En una realización, el nivel plasmático de bedaquilina (y/o su metabolito activo M2) se mantiene en un intervalo del nivel máximo de sangre más bajo especificado anteriormente, y los niveles plasmáticos mínimos mencionados en relación con la prevención. Por ejemplo, los niveles plasmáticos de bedaquilina (y/o su metabolito activo M2) se mantienen por debajo de aproximadamente 10 ng/ml y por encima de un nivel mínimo de aproximadamente 4 ng/ml.

45 En otros casos, puede ser deseable mantener los niveles plasmáticos de bedaquilina (y/o su metabolito activo M2) a niveles relativamente más altos, por ejemplo, donde existe un alto riesgo de infección y dosis más frecuentes y/o más altas no son un problema. En estos casos, el nivel de plasma mínimo puede ser igual al nivel de plasma más bajo de la bedaquilina (y/o su metabolito activo M2) que proporciona un tratamiento eficaz de una infección micobacteriana patógena, tal como los niveles específicos mencionados en la presente memoria.

50 En el caso de la prevención, la dosis a administrar debe calcularse sobre una base de aproximadamente 0,2 mg/día a aproximadamente 50 mg/día, o 0,5 mg/día a aproximadamente 50 mg/día, o de aproximadamente 1 mg/día a aproximadamente 10 mg/día, o aproximadamente 2 mg/día a aproximadamente 5 mg/día, por ejemplo, aproximadamente 3 mg/día. Esto corresponde a una dosis semanal de aproximadamente 1,5 mg a aproximadamente 350 mg, en particular de aproximadamente 3,5 mg a aproximadamente 350 mg, en particular de aproximadamente 7 mg a aproximadamente 70 mg, o de aproximadamente 14 mg a aproximadamente 35 mg, por ejemplo aproximadamente 35 mg, o a una dosis mensual de 6 mg a aproximadamente 3000 mg, en particular de aproximadamente 15 mg a aproximadamente 1500 mg, más en particular de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 300 mg, o de aproximadamente 60 mg a aproximadamente

150 mg, por ejemplo aproximadamente 150 mg. Dosis para otros regímenes de dosificación pueden calcularse fácilmente multiplicando la dosis diaria con el número de días entre cada administración.

5 En el caso de la terapia, la dosis a administrar debería ser algo mayor y debe calcularse sobre una base de aproximadamente 1 mg/día a aproximadamente 150 mg/día, o de aproximadamente 2 mg/día a aproximadamente 100 mg/día, o de aproximadamente 5 mg/día a aproximadamente 50 mg/día, o aproximadamente 10 mg/día a aproximadamente 25 mg/día, por ejemplo, aproximadamente 15 mg/día. Las dosis semanales o mensuales correspondientes pueden calcularse como se establece anteriormente. Para aplicaciones en la prevención, las dosis pueden ser inferiores aunque se puede utilizar la misma dosificación que para aplicaciones terapéuticas. En una 10 realización, la dosis/administración se administra a intervalos mensuales o intervalos de tres meses o seis meses, siendo la duración total del tratamiento tres, seis o 12 meses. En los casos donde la dosis/administración es mensual, cada tres meses o seis meses, en una realización, la dosis administrada (por ejemplo, en sujetos humanos) se calcula basada en una dosis diaria de 400 mg administrada durante 2 semanas. Por lo tanto, la cantidad total de bedaquilina dada por dosis 15 puede ser de aproximadamente 5600 mg (p. ej., en el intervalo de 3000 y 8000 mg), pero puede ser hasta un quinto de tal cantidad (p. ej., en el intervalo de 500 y 2000 mg, p. ej., entre aproximadamente 1000 y 1500 mg).

En otra realización, en el caso de la prevención o en particular terapia, las dosis también pueden expresarse en mg/kg. Por ejemplo, en los ejemplos, se pueden administrar determinadas dosis basadas en el peso (p. ej., los mamíferos, y como se muestra en los ejemplos aquí, los ratones) y, por lo tanto, se pueden emplear dosis entre 1 mg/kg y 1000 mg/kg (por ejemplo, 40 mg/kg, 80 mg/kg, 160 mg/kg, 320 mg/kg o 480 mg/kg) y tales dosis pueden permanecer eficaces durante un período de 4 semanas, 8 semanas o 12 semanas (por ejemplo, como se muestra en los ejemplos). Por ejemplo, se puede tomar una dosis cada 4 semanas (se observa eficazmente como un régimen de tratamiento de 12 semanas, es decir, se pueden tomar tres dosis en total) o se puede tomar una sola dosis, lo que proporciona eficazmente un tratamiento suficiente (p. ej., como se define por la reducción en las CFU, véanse los ejemplos) como se puede evidenciar mediante la monitorización durante un período de 12 semanas. Por lo tanto, en un aspecto, para tratar la infección micobacteriana, se puede tomar una dosis (p. ej., entre 1 mg/kg y 1000 mg/kg, por ejemplo entre 2 mg/kg y 500 mg/kg) o una de tales dosis se puede tomar cada 4 semanas (p. ej., se pueden tomar dos o tres de dichas dosis). Dicha dosis depende de la infección micobacteriana a tratar. Por ejemplo, en el tratamiento de tuberculosis latente o lepra, pueden requerirse dosis más bajas (en comparación con, p. ej., tuberculosis resistente a múltiples fármacos) dado que se requiere una menor cantidad de bedaquilina para controlar las bacterias. Un ejemplo de esto se describe de aquí en adelante en la presente memoria (Ejemplo 3), en donde se indica que en ratones una dosis de 160 mg/kg puede reducir suficientemente las CFU en el modelo de ratón de infección de tuberculosis latente- también se observó que dos o tres dosis de 160 mg/kg (la segunda y tercera dosis administradas a las 4 y 8 semanas, respectivamente) también fueron eficaces en ese modelo.

35 Se ha descubierto que, una vez administrada, los niveles plasmáticos de bedaquilina (y/o su metabolito activo M2) son más o menos estables, es decir, fluctúan dentro de márgenes limitados. Se ha descubierto que los niveles de plasma se acercan más o menos a un modo de estado estacionario o se aproximan más o menos a una velocidad de liberación de orden cero durante un período de tiempo prolongado. Por "estado estacionario" se entiende la condición en la que la cantidad de fármaco presente en el plasma de un sujeto permanece en más o menos el mismo nivel durante un período de tiempo prolongado. Los niveles plasmáticos de bedaquilina (y/o su metabolito activo M2) generalmente no muestran ninguna caída por debajo del nivel mínimo de plasma en el que el fármaco es eficaz. El término "permanece en más o menos el mismo nivel" no excluye que pueda haber pequeñas fluctuaciones de las concentraciones en plasma dentro de un intervalo aceptable, por ejemplo, fluctuaciones dentro de un intervalo de aproximadamente $\pm 30\%$, o aproximadamente $\pm 20\%$, o aproximadamente $\pm 10\%$, o aproximadamente $\pm 10\%$.

45 En algunos casos, puede haber un pico de concentración de plasma inicial después de la administración, después de lo cual los niveles de plasma alcanzan un "estado estacionario", como se menciona de aquí en adelante.

50 Las composiciones de la invención muestran una buena tolerancia local y facilidad de administración. Una buena tolerancia local se refiere a una irritación e inflamación mínima en el sitio de inyección; la facilidad de administración se refiere al tamaño de la aguja y el período de tiempo requerido para administrar una dosis de una formulación de un fármaco particular. Además, las composiciones de la invención muestran una buena estabilidad y tienen una vida útil aceptable.

55 Las micropartículas o nanopartículas de la presente invención tienen un modificador de superficie adsorbido en su superficie. La función del modificador de superficie debe actuar como un agente humectante así como un estabilizador de la suspensión coloidal.

En una realización, las micropartículas o nanopartículas en las composiciones de la invención comprenden principalmente bedaquilina cristalina o una sal del mismo; y un modificador de superficie, cuya cantidad combinada puede comprender al menos aproximadamente 50 %, o al menos aproximadamente 80 %, o al menos aproximadamente 90 %, o al menos aproximadamente 95 %, o al menos aproximadamente 99 % de las micropartículas o nanopartículas. Como se indica en la presente memoria, en una realización, la bedaquilina está en su forma no salina (o en su "forma libre") y en una realización adicional está en una forma cristalina no salina (o libre). A este respecto, como se menciona en la presente memoria, la bedaquilina se puede preparar como tal utilizando los procedimientos descritos en la solicitud de patente internacional WO 2004/011436 (o en la patente WO 2006/125769, que describe una resolución óptica con un reactivo quirial). Después de tal procedimiento, la bedaquilina se obtiene por precipitación a partir de tolueno/etanol y se indica que el producto cristaliza.

Dicha forma de bedaquilina se puede utilizar en la preparación de las composiciones de la invención y, además, tal forma puede ser un polimorfo cristalino individual con las siguientes características de caracterización:

5 (i) una endotermia de fusión a 181,5 °C (inicio de endotermia) y una curva DSC que muestra la fusión del producto a aproximadamente 182,5 °C (inmediatamente seguido de la descomposición; medido por calorimetría diferencial de barido (DSC) mediante la transferencia de aproximadamente 3 mg de compuesto en una cubeta de muestra de aluminio estándar TA-Instrument, la cubeta de muestras cerrada con la cubierta apropiada y DSC registrada en un TA-Instruments Q2000 MTDSC equipado con una unidad de refrigeración RCS, utilizando los siguientes parámetros - temperatura inicial 25 °C; intervalo de calentamiento 10 °C/min; temperatura final 300 °C, flujo de nitrógeno 50 ml/min);

10 15 (ii) picos de espectro infrarrojo (IR) en, *entre otros*, de aproximadamente 1600 cm⁻¹, de aproximadamente 1450 cm⁻¹, de aproximadamente 1400 cm⁻¹, de aproximadamente 1340 cm⁻¹, y de aproximadamente 1250 cm⁻¹ (donde una muestra se analiza utilizando un accesorio microATR adecuado que despliega 32 escaneos, resolución de 1 cm⁻¹, espectrómetro FTIR Thermo Nexus 670, un DTGS con detector de ventanas de KBr, divisor de haces de Ge sobre KBr y un accesorio micro ATR (Harrick Split Pea con cristal de Si); y/o

20 25 (iii) difracción de rayos X en polvo (XRPD) con picos característicos a aproximadamente 11,25° 2-Theta, aproximadamente 18° 2-Theta, aproximadamente 18,5° 2-Theta, aproximadamente 19° 2-Theta, aproximadamente 20,25 °C-Theta, aproximadamente 21,25 °C-Theta, aproximadamente 22,25 °C-Theta, aproximadamente 24,5° 2-Theta y aproximadamente 27° 2-Theta, que muestra picos de difracción sin la presencia de un halo que indica la cristalinidad del producto (donde el análisis se llevó a cabo en un difractómetro PANalytical (Philips) X'PertPRO MPD, y el instrumento está equipado con un tubo de rayos X Cu LFF y el compuesto se esparció en un soporte de fondo cero; los parámetros del instrumento fueron: voltaje generador - 45 kV; amperaje generador - 40 mA; geometría - Bragg-Brentano; etapa - etapa de hilador; modo de escaneo - continuo; rango de escaneo de 3 a 50° 2θ; tamaño de etapa 0,02°/etapa; tiempo de conteo 30 seg/etapa; tiempo de revolución de hilador - 1 s; tipo de radiación CuKα).

30 Por lo tanto, en una realización, la bedaquilina empleada en un proceso para preparar composiciones de la invención (es decir, antes de la conversión a micro/nanopartículas) es una forma cristalina (p. ej., de la forma específica caracterizada anteriormente). En una realización adicional de la invención, la bedaquilina empleada en las 35 composiciones de la invención (es decir, después de la conversión a micro/nanopartículas, por ejemplo mediante molienda) también está en una forma cristalina (p. ej., de la forma específica caracterizada anteriormente).

En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica para la administración por 35 inyección intramuscular o subcutánea, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de bedaquilina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en forma de una suspensión de partículas que consiste esencialmente en:

40 (1) la bedaquilina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en forma de micro o nanopartícula, que tiene un modificador de superficie adsorbido en la superficie de la misma; y

45 (2) un portador acuoso farmacéuticamente aceptable; en donde el ingrediente activo está suspendido.

Los modificadores de la superficie adecuados pueden seleccionarse de excipientes farmacéuticos orgánicos e inorgánicos conocidos, que incluyen diversos polímeros, oligómeros de bajo peso molecular, productos naturales y surfactantes. Los modificadores de la superficie particulares incluyen surfactante no iónicos y aniónicos. Los ejemplos representativos de 45 modificadores de superficie incluyen gelatina, caseína, lecitina, sales de fosfolípidos cargados negativamente o la forma ácida de los mismos (tales como fosfatidil glicerol, fosfatidilinosita, fosfatidil serina, ácido fosfaico y sus sales tales como sales de metales alcalinos, por ejemplo, sus sales de sodio, por ejemplo, fosfatidilglicerol de huevo sodio, tal como el producto disponible bajo el nombre comercial Lipoïd™ EPG), goma arábiga, ácido esteárico, cloruro de benzalconio, alquilo éteres de polioxietileno, p. ej., éteres de macrogol tales como cetinomacrogol 1000, derivados de aceite de ricino polioxietileno; estearatos de polioxietileno, dióxido de silicio coloidal, dodecilsulfato de sodio, carboximetilcelulosa, sales biliares tales como taurocolato de sodio, desoxitaurato de sodio, desoxicolato de sodio; metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetylcelulosa, silicato de aluminato de magnesio, alcohol polivinílico (PVA), poloxámeros, tales como Pluronic™ F68, F 108 y F 127 que son copolímeros de bloque de óxido de etileno y óxido de propileno; tiloxapol; 50 Vitamina E-TGPS (succinato de α-tocoferilo polietilenglicol, en particular, α-tocoferilo polietilenglicol 1000 succinato); poloxáminas, tales como Tetronic™ 908 (T908) que es un copolímero de bloques tetrafuncional derivado de la adición secuencial de óxido de etileno y óxido de propileno a etilendiamina; dextrano; lecitina; éster dioctil de ácido sulfosuccínico sódico, tal como los productos comercializados con el nombre comercial Aerosol OT™ (AOT); laurilsulfato de sodio (Duponol™ P); alquil aril poliéster sulfonato comercializado con el nombre comercial Tritón™ X-200; ésteres de ácidos grasos de polioxietilen sorbitán (Tweens™ 20, 40, 60 y 80); ésteres de sorbitán de ácidos grasos (Span™ 20, 40, 60 y 80 o Arlacel™ 20, 40, 60 y 80); polietilenglicoles (tales como los comercializados con el nombre comercial Carbowax™ 3550 y 934); estearato de sacarosa y mezclas de diestearato de sacarosa tales como el producto disponible con el nombre comercial Crodesta™ F 110 o Crodesta™ SL-40; cloruro de hexildecil trimetilamonio (CTAC); polivinilpirrolidona (PVP). Si se desea, se pueden utilizar dos o más modificadores de la superficie en combinación.

65 Los modificadores de superficie particulares se seleccionan de poloxámeros, succinatos de α-tocoferilo polietilenglicol, ésteres de ácido graso de polioxietilen sorbitán y sales de fosfolípidos cargados negativamente o la

- 5 forma ácida de los mismos. Más en particular, los modificadores de la superficie se seleccionan de Pluronic™ F108, vitamina E TGPS, Tween™ 80 y Lipoid™ EPG (y, en una realización particular, es vitamina E TPGS). Se pueden utilizar uno o más de estos modificadores de superficie. El Pluronic™ F108 corresponde al poloxámero 338 y es el copolímero en bloque de polioxietileno y polioxipropileno que se adapta generalmente a la fórmula $\text{HO-[CH}_2\text{CH}_2\text{O]}_x\text{[CH(CH}_3\text{)CH}_2\text{O]}_y\text{[CH}_2\text{CH}_2\text{O]}_z\text{H}$ en el que los valores promedio de x, y z son, respectivamente, 128, 54 y 128. Otros nombres comerciales del poloxámero 338 son de Hodag Nonionic™ 1108-F y Syneronic™ PE/F108. En una realización, el modificador de superficie comprende una combinación de un éster de ácido graso de polioxietileno sorbitán y una sal de fosfatidilglicerol (en particular fosfatidilglicerol de huevo de sodio).
- 10 10 La cantidad relativa óptima de bedaquilina en relación con el modificador de superficie depende del modificador de superficie seleccionado, el área de superficie específica de la suspensión de bedaquilina que se determina por el tamaño eficaz de partícula promedio y la concentración de bedaquilina, la concentración micelar crítica del modificador de superficie si forma micelas, etc. La cantidad relativa (p/p) de bedaquilina al modificador de superficie preferiblemente está en el intervalo de 1: 2 a aproximadamente 20: 1, en particular en el intervalo de 1: 1 a aproximadamente 10: 1, p. ej., aproximadamente 4: 1.
- 15 15 Las partículas de esta invención pueden prepararse por medio de una reducción/nanoionización de micronización/partícula por medios mecánicos y mediante precipitación controlada a partir de una solución supersaturada, o mediante el uso de fluidos supercríticos tales como en la técnica GAS (“antidisolvente de gas”), o cualquier combinación de dichas técnicas. En una realización, se utiliza un método que comprende las etapas de dispersar la bedaquilina en un medio de dispersión líquido y aplicar medios mecánicos en presencia de medios de trituración para reducir el tamaño de partícula de la bedaquilina a un tamaño eficaz promedio de partícula de menos de aproximadamente 50 μm , en particular menos de aproximadamente 1000 nm. Las partículas pueden reducirse de tamaño en presencia de un modificador de superficie.
- 20 20 Un procedimiento general para preparar las partículas de esta invención comprende
- 25 25 (a) obtener bedaquilina en forma micronizada;
- 30 30 (b) añadir la bedaquilina micronizada a un medio líquido para formar una premezcla/predispersión; y
- 35 35 (c) someter la premezcla a medios mecánicos en la presencia de un medio de molido para reducir el tamaño eficaz promedio de partícula.
- 40 40 La bedaquilina en forma micronizada se prepara utilizando técnicas conocidas en la técnica. Se prefiere que el tamaño eficaz promedio de partícula del agente activo de bedaquilina en la predispersión sea inferior a aproximadamente 100 μm según se determina mediante análisis de tamiz. Cuando el tamaño eficaz promedio de partícula de la bedaquilina micronizada es mayor que aproximadamente 100 μm , se prefiere que las partículas del compuesto de bedaquilina se reduzcan en tamaño a menos de 100 μm (por ejemplo, a un tamaño o intervalo de tamaño como se describe en la presente memoria).
- 45 45 A continuación, se puede añadir la bedaquilina micronizada a un medio líquido en el que es prácticamente insoluble para formar una predispersión. La concentración de bedaquilina en el medio líquido (peso en porcentaje en peso) puede variar ampliamente y depende del modificador de superficie seleccionado y de otros factores. Las concentraciones adecuadas de bedaquilina en composiciones varían entre aproximadamente 0,1 % y aproximadamente 60 %, o entre aproximadamente 1 % y aproximadamente 60 %, o entre aproximadamente 10 % y aproximadamente 50 %, o entre aproximadamente 10 % y aproximadamente 30 %, por ejemplo, aproximadamente 10 %, 20 % o 30 % (cada % en este párrafo en relación a/p/v).
- 50 50 La premezcla se puede utilizar directamente sometiéndola a medios mecánicos para reducir el tamaño eficaz de partícula en la dispersión a menos de 2000 nm. Se prefiere que la premezcla se utilice directamente cuando se usa un molino de bolas para desgaste. Alternativamente, la bedaquilina y, opcionalmente, el modificador de superficie, se pueden dispersar en el medio líquido utilizando la agitación adecuada tal como, por ejemplo, un molino de rodillos, hasta que se logra una dispersión homogénea.
- 55 55 Los medios mecánicos aplicados para reducir el tamaño eficaz de partícula de la bedaquilina pueden tomar convenientemente la forma de un molino de dispersión. Los molinos de dispersión adecuados incluyen un molino de bolas, un molino desgastador/de desgaste, un molino vibratorio, un molino planetario, molinos de medios, tales como un molino de arena y un molino de bolillas. Se prefiere un molino de medios debido al tiempo de molienda relativamente más corto requerido para proporcionar la reducción deseada en el tamaño de partícula. Las bolillas preferiblemente son bolillas de ZrO_2 . Por ejemplo, para las nanopartículas, el tamaño ideal de las bolillas es de aproximadamente 0,5 mm y, para las micropartículas, el tamaño ideal de las bolillas es de aproximadamente 2 mm.
- 60 60 Los medios de molido para la etapa de reducción del tamaño de partícula pueden seleccionarse de medios rígidos preferiblemente esféricos o particulados en forma de un tamaño promedio inferior a 3 mm y, más preferiblemente, inferior a 1 mm (tan bajo como bolillas de 200 μm). Dichos medios pueden proporcionar deseablemente las partículas de la invención con tiempos de procesamiento más cortos y transmitir menos desgaste al equipo de molienda. Los ejemplos de medios de molido son el ZrO_2 , tal como un 95 % de ZrO_2 estabilizado con magnesia o estabilizado con ítrio, silicato de zirconio, medio de trituración de vidrio, bolillas poliméricas, acero inoxidable, titania, alúmina y similares. Los medios de molido preferidos tienen una densidad superior a 2,5 g/cm³ e incluyen un 95 % de ZrO_2 estabilizado con magnesia y bolillas poliméricas.

El tiempo de desgaste puede variar ampliamente y depende principalmente de los medios mecánicos particulares y las condiciones de procesamiento seleccionadas. Para los molinos de rodillo, pueden ser necesarios tiempos de procesamiento de hasta dos días o más.

- 5 Las partículas deben reducirse de tamaño a una temperatura que no degrade significativamente el compuesto de bedaquilina. Normalmente se prefieren las temperaturas de procesamiento de menos de 30 a 40 °C. Si se desea, el equipo de procesamiento puede enfriarse con equipos de enfriamiento convencionales. El método se lleva a cabo convenientemente en condiciones de temperatura ambiente y a presiones de procesamiento, que son seguras y eficaces para el proceso de molienda.
- 10 Las composiciones farmacéuticas según la presente invención contienen un portador acuoso que preferiblemente es farmacéuticamente aceptable. Dicho portador acuoso comprende agua estéril opcionalmente mezclada con otros ingredientes farmacéuticamente aceptables. Estos últimos comprenden cualquier ingrediente para usar en formulaciones inyectables. Dichos ingredientes son opcionales. Estos ingredientes pueden seleccionarse de uno o más de un agente de suspensión, un regulador, un agente de ajuste del pH, un conservante, un agente isotonizante y los ingredientes similares. En una realización, dichos ingredientes se seleccionan de uno o más de un agente de suspensión, un regulador, un agente de ajuste del pH y, opcionalmente, un conservante y un agente isotonizante. Los ingredientes particulares pueden funcionar como dos o más de estos agentes simultáneamente, p. ej. comportarse como un conservante y un regulador, o comportarse como un regulador y un agente isotonizante.
- 15
- 20
- 25
- 30
- 35
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65
- Deben utilizarse agentes reguladores y agentes de ajuste del pH opcionales en una cantidad suficiente para hacer que la dispersión de neutral sea muy ligeramente básica (hasta un pH de 8,5), preferiblemente en el intervalo del pH de 7 a 7,5. Los reguladores particulares son las sales de los ácidos débiles. Los agentes reguladores y el ajuste del pH que pueden añadirse pueden seleccionarse de ácido tartárico, ácido maleico, glicina, lactato de sodio/ácido láctico, ácido ascórbico, citrato/ácido cítrico de sodio, acetato de sodio/ácido acético, bicarbonato de sodio; ácido carbónico, succinato de sodio/ácido succínico, benzo/ácido benzoico de sodio, fosfatos de sodio, tris (hidroximetil) aminometano, bicarbonato de sodio/carbonato de sodio, hidróxido de amonio, ácido bencenosulfónico, sodio/ácido, dietanolamina, gluconio delta, ácido clorhídrico, bromuro de hidrógeno, lisina, ácido metanosulfónico, monoetanolamina, ácido clorhídrico, trometamina tetraacético (EDTA), trietanolamina, incluyendo mezclas de los mismos. En una realización, las composiciones de la invención no contienen un agente regulador.
- Los conservantes adecuados opcionales comprenden antimicrobianos y antioxidantes que pueden seleccionarse del grupo que consiste en ácido benzoico, alcohol bencílico, hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), clorbutol, un galato, un hidroxibenzoato, EDTA, fenol, clorocresol, metacresol, cloruro de bencetonio, cloruro de miristil- γ -picolinio, acetato fenilmercúrico y timerosal. Los eliminadores de radicales incluyen BHA, BHT, vitamina E y palmitato de ascorbilo, y mezclas de los mismos. Los eliminadores de oxígeno incluyen ascorbato de sodio, sulfito de sodio, L-cisteína, acetilcisteína, metionina, tioglicerol, bisulfito de acetona, bisulfito de sodio, ácido isoacobórico, hidroxipropil ciclodextrina. Los agentes quelantes incluyen citrato de sodio, EDTA de sodio y ácido málico. En una realización de la invención, las composiciones de la invención no contienen un conservante.
- Un agente isotonizante o isotonificador puede estar presente para asegurar la isotonicidad de las composiciones farmacéuticas de la presente invención, e incluye azúcares como glucosa, dextrosa, sacarosa, fructosa, trehalosa, lactosa; alcoholes de azúcar polihídricos, preferiblemente alcoholes de azúcar trihídricos o superiores, tales como glicerina, eritritol, arabitol, xilitol, sorbitol y manitol. Alternativamente, se puede utilizar cloruro de sodio, sulfato de sodio u otras sales inorgánicas apropiadas para hacer que las soluciones sean isotónicas. Estos isotonificadores pueden utilizarse solos o en combinación. Las suspensiones comprenden convenientemente de 0 a 10 % (p/v), en particular de 0 a 6 % de agente isotonizante. Son de interés los isotonificadores no iónicos, p. ej., la glucosa, ya que los electrolitos pueden afectar la estabilidad coloidal. En una realización de la invención, las composiciones de la invención contienen un agente isotonizante o isotonificador, que, en una realización adicional es un isotonificador no iónico, tal como un azúcar adecuado tal como manitol.
- Una característica deseable para una composición farmacéutica de la invención se refiere a la facilidad de administración. La viscosidad de las composiciones farmacéuticas de la invención debe ser lo suficientemente baja como para permitir la administración mediante inyección. En particular, deben diseñarse de manera que puedan ser absorbidas fácilmente en una jeringa (p. ej., de un vial), inyectadas a través de una aguja fina (p. ej., una aguja de 20 G 1½, 21 G 1½, 22 G 2 o 22 G 1 %) no demasiado larga. En una realización, la viscosidad de las composiciones de la invención es inferior a aproximadamente 75 mPa·s o inferior a 60 mPa·s. Las suspensiones acuosas de dicha viscosidad o inferior usualmente cumplen los criterios mencionados anteriormente.
- Idealmente, las suspensiones acuosas según la presente invención comprenderán tanto bedaquilina (o sal farmacéuticamente aceptable de la misma) como se puede tolerar para mantener el volumen inyectado a un mínimo, en particular del 3 al 70 % (p/v), o del 3 al 60 % (p/v), o del 3 al 40 % (p/v), o del 10 al 40 % (p/v), de la bedaquilina (o sal farmacéuticamente aceptable del mismo). En una realización, las suspensiones acuosas de la invención contienen aproximadamente 50 % - 70 % (p/v) de bedaquilina (o sal farmacéuticamente aceptable de la misma), o

aproximadamente 40 % - 60 % (p/v) de bedaquilina (o sal farmacéuticamente aceptable de la misma), o aproximadamente 30 % - 50 % (p/v) de bedaquilina (o sal farmacéuticamente aceptable de la misma).

En una realización, las suspensiones acuosas pueden comprender en peso, basadas en el volumen total de la composición:

5 (a) del 10 % al 70 % (p/v), o del 20 % al 60 % (p/v), o del 20 % al 50 % (p/v), o del 20 % al 40 % (p/v) de la bedaquilina (o sal farmacéuticamente aceptable de la misma);

10 (b) de 0,5 % a 20 %, o de 2 % a 15 % o 20 % (p/v), o de 5 % a 15 % (p/v) de un agente humectante;

15 (c) de 0 % a 10 %, o de 0 % a 5 %, o de 0 % a 2 %, o de 0 % a 1 % de uno o más agentes reguladores;

(d) de 0 % a 20 %, o de 2 % a 15 % o 20 % (p/v), o de 5 % a 15 % (p/v) de un agente isotonizante

15 (e) de 0 % a 2 % (p/v) de conservantes; y

(f) agua para inyección q.s. al 100 %.

En una realización, las suspensiones acuosas pueden comprender en peso, basadas en el volumen total de la composición:

20 (a) del 3 % al 50 % (p/v), o del 10 % al 40 % (p/v), o del 10 % al 30 % (p/v), de la bedaquilina (o sal farmacéuticamente aceptable de la misma);

25 (b) de 0,5 % a 10 %, o de 0,5 % a 2 % (p/v) de un agente humectante;

(c) de 0 % a 10 %, o de 0 % a 5 %, o de 0 % a 2 %, o de 0 % a 1 % de uno o más agentes reguladores;

(d) de 0 % a 10 %, o de 0 % a 6 % (p/v) de un agente de isotonización

30 (e) de 0 % a 2 % (p/v) de conservantes; y

(f) agua para inyección q.s. al 100 %.

35 Opcionalmente, a las suspensiones se le puede añadir una cantidad de ácido o base para llevar el pH a un valor de aproximadamente pH 7. Los ácidos o bases adecuados son cualquiera de los que son fisiológicamente aceptables, p. ej., HCl, HBr, ácido sulfúrico, hidróxidos de metales alcalinos tales como NaOH. En una realización, no es necesario añadir tal ácido o base a las composiciones de la invención.

40 La administración de bedaquilina (o sal farmacéuticamente aceptable de la misma) como en la presente invención puede ser suficiente para tratar una infección micobacteriana patógena aunque en un número de casos puede ser recomendable coadministrar otros fármacos anti-TB.

45 En ciertos casos, el tratamiento de una infección micobacteriana patógena puede limitarse solo a la administración de una composición de bedaquilina (y/o su metabolito) según esta invención, es decir, como monoterapia sin coadministración de fármacos anti-TB adicionales. Esta opción puede recomendarse, por ejemplo, para ciertas infecciones micobacterianas donde una baja concentración del ingrediente activo puede tratar las bacterias (p. ej., para TB latente o para *Mycobacterium leprae*).

50 En un aspecto adicional, la presente invención se refiere al uso de una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de bedaquilina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, según la presente invención, para la fabricación de un medicamento para la terapia de mantenimiento de un sujeto que está infectado con una infección micobacteriana patógena, en donde la composición se administra o se administrará intermitentemente en un intervalo de tiempo que está en el intervalo de una semana a un año, o una semana a dos años.

55 Por lo tanto, en un aspecto adicional, la presente invención proporciona un método para el tratamiento a largo plazo de un paciente que está infectado con una infección micobacteriana patógena, comprendiendo dicho método

(i) el tratamiento de dicho paciente con una combinación de fármacos anti-B; seguido de

60 (ii) la administración intermitente de una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de bedaquilina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, según la presente invención, en donde la composición se administra en un intervalo de tiempo de al menos una semana.

65 Donde el tratamiento se dirige hacia la *Mycobacterium leprae*, después, nuevamente, el régimen de tratamiento podría darse como monoterapia o en combinación con fármacos existentes útiles para el tratamiento de la *Mycobacterium leprae* (p. ej., rifapentina). La composición de la invención podría administrarse mediante

inyección una vez, o hasta tres veces, p. ej., como intervalos mensuales. Las ventajas están asociadas con el cumplimiento, sin resistencia al evitar la dapsona, sin estigma al evitar la clofazimina.

5 La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica como se ha descrito anteriormente para usar como medicamento en el tratamiento o profilaxis de una infección micobacteriana patógena.

Además, la presente invención se refiere al uso de una composición farmacéutica como se describe en la presente memoria para la preparación de un medicamento para la profilaxis o el tratamiento de una infección micobacteriana patógena.

10 La presente invención se refiere además a un método para tratar a un sujeto infectado con una infección micobacteriana patógena, comprendiendo dicho método la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica como se describe en la presente memoria. Como se utiliza en la presente memoria, la palabra "prácticamente" no excluye "completamente", p. ej., una composición que está "prácticamente exenta" de Y puede estar completamente libre de Y. Cuando sea necesario, la palabra "prácticamente" puede omitirse de la definición de la invención. El término "aproximadamente", como se utiliza en la presente memoria en relación con un valor numérico, tiene su significado habitual en el contexto del valor numérico. Cuando es necesario, la palabra "aproximadamente" puede reemplazarse por el valor numérico $\pm 10\%$, o $\pm 5\%$, o $\pm 2\%$, o $\pm 1\%$.

20 Los siguientes ejemplos pretenden ilustrar la presente invención y no deben interpretarse como limitantes de la invención a la misma.

Ejemplo 1: preparación de microsuspensiones y nanosuspensiones

25 El ingrediente activo bedaquilina puede utilizarse como tal o puede convertirse en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como una sal de fumarato (por ejemplo, la forma utilizada en el producto comercializado Sirturo®). Donde se hace referencia en la presente memoria, la bedaquilina se utiliza en su forma no salina salvo que se indique lo contrario.

El prototipo de la formulación de la bedaquilina es el siguiente:

30 Preparación de 200 y 100 mg/ml de nanosuspensiones y microsuspensiones.

Materiales utilizados:

35 Bolillas de circonio de 0,5 mm (para ayudar al proceso)

Agua estéril para inyección (Viaflo)

Bedaquilina (no molida/molida)

40 Succinato de tocoferilo PEG 1000 - un excipiente

Bolillas de circonio 2 mm (para ayudar al proceso)

45 Manitol (parenteral) - un excipiente

50 Botellas de vidrio y bolillas de ZrO_2 (ya sea 0,5 mm o 2 mm, dependiendo de las nanosuspensiones o microsuspensiones deseadas), utilizadas como medio de molienda, se esterilizaron en un autoclave. La sustancia farmacológica (cantidad dependiendo de la formulación que se va a preparar; ver, p. ej., la formulación/suspensión siguiente) en la botella de vidrio, así como una solución de succinato de tocoferilo PEG 1000 en agua (cantidad dependiendo de la concentración requerida/deseada; ver, p. ej., formulación/suspensión a continuación) para inyección. Se añadieron bolillas de ZrO_2 con un tamaño de partícula promedio de 500 μm o 2 mm (dependiendo de si se requiere/desea una microsuspensión o nanosuspensión). El frasco se colocó en un molino de rodillos. La suspensión se micronizó/hanonizó a 100 rpm durante un período de tiempo de hasta 72 horas. Por ejemplo, se puede realizar micronización a 100 rpm durante un período de 3 horas (o hasta 3 horas) y se puede realizar una nanonización a 100 rpm durante un período de hasta 46 horas (p. ej., aproximadamente de 40 horas). Al final del proceso de molienda, se retiró la microsuspensión o nanosuspensión concentrada con una jeringa y se llenó en viales. Las formulaciones resultantes (basadas en la nanosuspensión y la microsuspensión) se describen en las siguientes tablas. La determinación de la concentración se realizó mediante HPLC/UV. Si fue necesario, se realizó una dilución hasta una concentración final de 200 mg/ml de ingrediente activo de bedaquilina. La suspensión resultante estaba protegida de la luz. También se realizaron y probaron otras concentraciones, incluyendo nanoformulaciones y microformulaciones de 300 mg/ml y 100 mg/ml.

55 Dichas formulaciones fueron (y serán) dosis intramusculares y subcutáneas en animales para el estudio PK para investigar un posible efecto de acción prolongada (p. ej., en el tratamiento de la lepra). Se realizará el seguimiento a la estabilidad física de las suspensiones midiendo el tamaño de partícula después de diferentes condiciones de almacenamiento.

60 Determinadas realizaciones de la(s) formulación(es) tienen las siguientes características:

- Microsuspensión mediante el uso de bolillas de Zr de 2 mm
- Molienda a 200 mg/ml (de cualquier otra manera la concentración puede ser demasiado alta, p. ej., con 300 mg/ml)
- Molienda más larga, resultante en nanosuspensión
- Un modificador de superficie adecuado, por ejemplo seleccionado basado en la estabilidad física, p. ej., en una realización, es TPGS, y, en otra realización, es Tween

Ejemplos de microsuspensiones y nanosuspensiones de bedaquilina

200 mg/ml de nanosuspensión y microsuspensión que reciben el nombre en la presente memoria de Ejemplo 1A (nanosuspensión) y Ejemplo 1B (microsuspensión)

	mg/ml
Bedaquilina	200
TPGS	50
Manitol	50
Agua estéril para inyección	q.s.

100 mg/ml de nanosuspensión y microsuspensión que reciben el nombre en la presente memoria de Ejemplo 1C (nano) y Ejemplo 1D (micro)

	mg/ml
Bedaquilina	100
TPGS	25
Manitol	50
Agua estéril para inyección	q.s.

Distribución del tamaño de partículas (PSD) de las formulaciones anteriores

35 Donde corresponda, ND = no determinado

PSD para microsuspensión de 200 mg/ml (Ejemplo 1B)

Temperatura de almacenamiento (°C)	Tiempo de almacenamiento	D10 (μm)	D50 (μm)	D90 (μm)
Después de la preparación		1,316	3,283	9,623
5	3 días	1,256	2,539	5,991
	14 días	1,142	2,582	7,386
	1 mes	1,157	2,423	5,850
	3 meses	1,065	2,225	5,141
25	3 días	1,150	2,348	5,447
	14 días	1,073	2,308	5,824
	1 mes	1,098	2,322	5,665
	3 meses	1,178	2,452	5,826
40	3 días	1,110	2,227	4,913
	14 días	1,054	2,211	5,115
	1 mes	1,182	2,254	4,626
	3 meses	0,998	1,89	3,734

PSD para nanosuspensión de 200 mg/ml (Ejemplo 1A)

Temperatura de almacenamiento (°C)	Tiempo de almacenamiento	D10 (μm)	D50 (μm)	D90 (μm)
Después de la preparación		0,074	0,175	1,693
5	3 días	0,076	0,185	1,920
	14 días	0,081	0,219	8,995

5	Temperatura de almacenamiento (°C)	Tiempo de almacenamiento	D10 (μm)	D50 (μm)	D90 (μm)
10	25	1 mes	0,075	0,176	1,281
		3 meses	0,076	0,183	1,884
15	40	3 días	0,111	41,364	226,147
		14 días	ND	ND	ND
		1 mes	ND	ND	ND
		3 meses	ND	ND	ND

PSD para microsuspensión de 100 mg/ml (Ejemplo 1D)

20	Temperatura de almacenamiento (°C)	Tiempo de almacenamiento	D10 (μm)	D50 (μm)	D90 (μm)
	Después de la preparación		1,267	2,557	6,236
25	5	3 días	1,157	2,376	5,506
		14 días	0,125	0,320	0,993
		1 mes	1,1	2,337	5,625
		3 meses	1,048	2,236	5,269
30	25	3 días	0,697	1,906	4,324
		14 días	0,151	1,770	4,351
		1 mes	0,171	1,797	4,253
		3 meses	1,104	2,266	5,142
35	40	3 días	0,547	1,657	3,502
		14 días	0,203	1,709	3,881
		1 mes	1,016	1,996	4,199
		3 meses	1,025	1,936	3,867

PSD para nanosuspensión de 100 mg/ml (Ejemplo 1C)

40	Temperatura de almacenamiento (°C)	Tiempo de almacenamiento	D10 (μm)	D50 (μm)	D90 (μm)
	Después de la preparación		0,072	0,159	0,576
45	5	3 días	0,074	0,173	0,765
		14 días	0,080	0,213	7,889
		1 mes	0,075	0,177	0,780
		3 meses	0,074	0,172	0,919
50	25	3 días	0,076	0,181	0,872
		14 días	0,080	0,202	1,351
		1 mes	0,080	0,203	1,673
		3 meses	0,083	0,222	1,691
55	40	3 días	0,077	0,187	1,017
		14 días	0,082	0,226	2,893
		1 mes	0,084	0,235	2,356
		3 meses	0,084	0,239	2,472

Ejemplo 2: estudios farmacocinéticos

60

Estudio A - Perfil farmacocinético en ratones

65

Se administró una dosis única de bedaquilina al ratón por vía oral y la cinética de plasma de la bedaquilina en sí misma (también denominada “TMC207”) y su metabolito principal, N-monodesmetilo (que también recibe el nombre de “M2”), se midieron durante un período de 168 horas. M2 parece ser un metabolito activo y su formación, tras la

administración de bedaquilina (TMC207), se observa en al menos las siguientes especies: ratón, rata/perro y humano (su formación es la más en ratones y menos en seres humanos).

5 Los resultados son como se describen en la Figura 1: "Cinética plasmática de TMC207 y M2 en ratón, después de una dosis única de 30 mg/kg"

10 Se pudo observar que:

- Las cinéticas de plasma de TMC207 y M2 son lentas; la formación de M2 también es lenta
- La exposición al plasma M2 (AUC) es mayor que la exposición de TMC207
- Las concentraciones pulmonares de M2 son mucho mayores que las concentraciones pulmonares de TMC207
- 15 - Despues de un período de 168 horas, la concentración de TMC207 en el plasma es de aproximadamente 0,01 µg/ml y de M2 es de aproximadamente 0,1 µg/ml

20 Como se describe en el Ejemplo 1, las microsuspensiones y nanosuspensiones de 200 mg/ml y 100 mg/ml (Ejemplos 1A, 1B, 1C y 1D) se probaron en ratones, donde los ratones recibieron:

- una dosis de 80 mg/kg (en cuyo caso se utilizaron las suspensiones de 100 mg/ml, es decir, los Ejemplos 1C y 1D) o 160 mg/kg (en cuyo caso se utilizaron las suspensiones de 200 mg/ml, es decir, los Ejemplos 1A y 1B)
- se dosificaron por vía intramuscular (IM) o subcutánea (SM)

25 Cada una de las formulaciones 1A, 1B, 1C y 1D se probaron en un ensayo de API de suspensión antes de administrarlas en los ratones, y se determinó que el API estaba en el intervalo de 75-142 % (un intervalo inusualmente amplio). Sin embargo, en los ratones, los niveles plasmáticos de bedaquilina y su metabolito aún podrían medirse y evaluarse después de administrar tales formulaciones.

30 Fase 1 de los resultados - hasta 672 horas

35 Figura 2 "Cinética del plasma de TMC207 en ratones cuando se administra IM o SC con formulaciones de 200 mg/ml (específicamente formulaciones de los Ejemplos 1A y 1B, es decir, la nanosuspensión y la microsuspensión, respectivamente) a una dosis de 160 mg/kg" (TMC207 recibe el nombre en la Figura de "UD")

40 Figura 3 "Cinética del plasma de M2 en ratones cuando se administra IM o SC con formulaciones de 200 mg/ml (específicamente formulaciones de los Ejemplos 1A y 1B, es decir, la nanosuspensión y la microsuspensión, respectivamente) a una dosis de 160 mg/kg" (M2 recibe el nombre en la Figura de "met")

45 En general, se puede observar que:

- para las concentraciones de TMC207 la $C_{\text{máx}}$ oscila entre aproximadamente 3000 ng/ml (la más alta para la microsuspensión dosificada IM) a aproximadamente 100 ng/ml (siendo la más baja para el SC dosificado en microsuspensión)
- a las 672 horas, todavía hubo una concentración medible de TMC207 que varía de aproximadamente 200 ng/ml (la más alta para la microsuspensión dosificada IM) a aproximadamente 50 ng/ml (la más baja para el SC dosificado en microsuspensión)
- 50 - para las concentraciones de M2, la $C_{\text{máx}}$ oscila entre aproximadamente 3000 ng/ml (la más alta para la microsuspensión dosificada IM) a aproximadamente 300 ng/ml (la más baja para el SC dosificado en microsuspensión)
- a las 672 horas, todavía hubo una concentración medible de M2 que varía de aproximadamente 1000 ng/ml (la más alta para la microsuspensión dosificada IM) a aproximadamente 200 ng/ml (la más baja para el SC dosificado en microsuspensión)

60 Figura 4 "Cinética de plasma de TMC207 en ratones cuando se administra IM o SC con formulaciones de 100 mg/ml (específicamente formulaciones de los Ejemplos 1C y 1D, es decir, la nanosuspensión y la microsuspensión, respectivamente) a una dosis de 80 mg/kg" (TMC207 recibe el nombre en la Figura de "UD")

65 Figura 5 "Cinética de plasma de M2 en ratones cuando se administra IM o SC con formulaciones de 100 mg/ml (específicamente formulaciones de los Ejemplos 1C y 1D, es decir, la nanosuspensión y la microsuspensión, respectivamente) a una dosis de 80 mg/kg" (M2 recibe el nombre en la Figura de "met")

En general, se puede observar que:

- para las concentraciones de TMC207, $C_{\text{máx}}$ oscila entre aproximadamente 2000 ng/ml (la más alta para la nanosuspensión dosificada IM) a aproximadamente 400 ng/ml (siendo la más baja para el SC dosificado en nanosuspensión y microsuspensión)

5 - a las 672 horas, todavía hubo una concentración medible de TMC207 que varía de aproximadamente 100 ng/ml (la más alta para la microsuspensión dosificada IM) a aproximadamente 30 ng/ml (para el SC dosificado en microsuspensión)

10 - para las concentraciones de M2, la $C_{\text{máx}}$ varía de entre aproximadamente 2000 ng/ml (la más alta para la nanosuspensión dosificada IM) a aproximadamente 300 ng/ml (la más baja para la dosis de microsuspensión SC)

15 - a las 672 horas, todavía hubo una concentración medible de M2 que varía de aproximadamente 500 ng/ml (la más alta para la microsuspensión dosificada IM) a aproximadamente 100 ng/ml (la más baja para el SC dosificado en microsuspensión)

15 Fase 2 de los resultados - hasta 2184 horas

Los ratones de estos estudios se monitorizaron adicionalmente hasta 2184 horas, dando los siguientes resultados:

20 - para la Formulación 1A, es decir, la nano-suspensión de 200 mg/ml de concentración, y se dosificó SC a 160 mg/kg (DE = desviación estándar) e IM a 160 mg/kg

Tiempo (h)	Concentración plasmática de bedaquilina (BDQ) o su metabolito (M2)							
	SC a 160 mg/kg				IM a 160 mg/kg			
	BDQ	Desviación estándar	M2	Desviación estándar	BDQ	Desviación estándar	M2	Desviación estándar
1	493	305	59,3	49,6	1517	710	171	71
4	676	384	284	188	1588	662	708	332
7	728	269	484	312	1408	519	1063	456
24	726	53	956	289	1022	299	2071	828
168	239	28	1240	475	219	63	1399	557
336	138	66	759	282	99,0	33,2	597	301
504	122	53	503	178	66,1	26,1	418	209
672	109	22	383	136	79,0	34,8	405	211
840	100,8	42,5	196,0	76,5	69,6	58,5	119,2	60,3
1176	70,3	31,0	117,8	50,0	34,7	13,8	65,7	30,9
1512	58,5	20,1	91,2	42,5	23,4	8,4	40,3	18,1
1848	40,6	16,6	86,3	41,7	17,4	7,3	29,7	15,8
2184	35,2	21,4	65,1	36,6	14,5	6,7	27,3	13,2
T máx (h)	4-24		168		1-4		24	
C máx (ng/ml)	862	202	1240	475	1723	764	2071	828
t1/2 (h)	910	442	1024	573	964	572	794	403
AUC último (ng*h/ml)	247.783	54.315	702.286	173.934	207.109	69.394	696.089	302.612
AUCinf (ng*h/ml)	301.991	107.533	815.741	282.889	231.176	89.366	728.091	318.248

55 - para la Formulación 1C, es decir, la nanosuspensión de 100 mg/ml de concentración, y dosificarse SC a 80 mg/kg e IM a 80 mg/kg

Tiempo (h)	Concentración plasmática de bedaquilina (BDQ) o su metabolito (M2)							
	SC a 80 mg/kg				IM a 80 mg/kg			
	BDQ	Desviación estándar	M2	Desviación estándar	BDQ	Desviación estándar	M2	Desviación estándar
1	261	66	22,0	3,5	1515	568	177	51
4	538	288	222	88	1572	470	684	239
7	480	281	342	108	1458	314	1049	256
24	205	109	545	185	1114	299	2186	834

Tiempo (h)	Concentración plasmática de bedaquilina (BDQ) o su metabolito (M2)								
	SC a 80 mg/kg				IM a 80 mg/kg				
	BDQ	Desviación estándar	M2	Desviación estándar	BDQ	Desviación estándar	M2	Desviación estándar	
5	168	65,6	30,9	298	130	186	46	1393	744
10	336	42,5	21,5	192	122	89,0	23,1	609	342
15	504	46,3	38,3	178	165	54,9	15,0	400	198
20	672	41,9	36,9	145	136	57,2	27,3	285	121
25	840	33,9	20,3	70,5	59,2	52,6	40,5	107	54
	1176	25,4	15,9	47,2	37,5	28,2	17,8	50,4	29,9
	1512	22,2	12,5	43,8	31,7	17,0	11,0	33,8	21,8
	1848	14,1	7,3	28,8	18,8	12,6	9,1	23,2	17,4
	2184	12,9	6,8	24,1	14,3	7,28		18,3	14,2
	T máx (h)	4-7		24		1-7		24	
	C máx (ng/ml)	557	265	545	185	1806	473	2186	834
	t1/2 (h)	1051	390	796	147	581	159	650	122
	AUC último (ng*h/ml)	84.121	43.933	238.239	136.814	186.882	61.016	669.899	325.833
	AUCinf (ng*h/ml)	102.985	47.867	264.292	149.139	196.358	68.907	688.601	344.341

- para la Formulación 1B, es decir, la microsuspensión de 200 mg/ml de concentración, y dosificarse SC a 160 mg/kg (DE = desviación estándar) e IM a 160 mg/kg

Tiempo (h)	Concentración plasmática de bedaquilina (BDQ) o su metabolito (M2)								
	SC a 160 mg/kg				IM a 160 mg/kg				
	BDQ	Desviación estándar	M2	Desviación estándar	BDQ	Desviación estándar	M2	Desviación estándar	
30	1	71,1	15,1	6,53	2,02	1737	1752	206	247
35	4	101	7	37,5	7,1	2258	1229	908	734
40	7	102	12	55,3	17,7	1764	1103	1474	795
45	24	130	19	186	36	1306	407	2926	1143
50	168	78,7	5,3	276	61	391	137	2643	1087
55	336	53,8	3,5	226	45	293	131	1693	798
60	504	51,1	8,3	196	37	222	101	1526	773
	672	67,4	12,8	266	52	231	115	1202	680
	840	65,7	28,9	114,3	36,6	163,5	74,1	387,8	198,0
	1176	55,1	36,2	104,6	51,3	121,9	48,7	255,0	137,4
	1512	38,2	13,6	95,6	34,4	94,0	60,7	165,2	91,2
	1848	36,9	11,0	66,7	22,8	65,6	23,3	146,4	80,8
	2184	30,7	10,4	60,9	21,9	51,5	26,1	112	62
	T máx (h)	24		168-672		1-4		24-168	
	C máx (ng/ml)	130	19	309	30	2364	1447	3002	1139
	t1/2 (h)	1545	253	1294	383	719	70	848	273
	AUC último (ng*h/ml)	117.569	30.034	300.334	63.219	447.361	174.979	1.689.422	755.169
	AUCinf (ng*h/ml)	188.153	60.663	412.456	107.222	500.850	201.928	1.823.672	836.740

- para la Formulación 1D, es decir, la microsuspensión de 100 mg/ml de concentración, y dosificarse SC a 80 mg/kg (DE = desviación estándar) e IM a 80 mg/kg

Tiempo (h)	Concentración plasmática de bedaquilina (BDQ) o su metabolito (M2)							
	SC a 80 mg/kg				IM a 80 mg/kg			
	BDQ	Desviación estándar	M2	Desviación estándar	BDQ	Desviación estándar	M2	Desviación estándar
5	133	114	6,70		463	186	29,7	12,1
10	415	533	130	175	873	221	264	41
15	350	412	232	310	850	200	459	60
20	162	47	360	364	709	228	1101	341
25	53,2	18,3	226	112	209	44	1050	405
30	336	28,7	6,8	107	35	112	12	547
	504	28,2	0,8	109	27	71,8	17,5	398
	672	28,6	5,8	105	33	87,0	17,0	444
	840	25,9	6,8	56,3	22,9	70,9	19,6	130
	1176	25,3	4,5	42,9	15,8	41,5	8,4	91,2
	1512	20,2	6,9	42,1	16,4	31,1	9,5	68,8
	1848	19,6	8,0	31,5	14,7	24,0	7,0	43,7
	2184	15,2	5,4	32,7	16,1	26,3	14,2	42,2
	T máx (h)	4-24		24-168		4-7		24-168
35	C máx (ng/ml)	433	517	383	348	925	192	1139
40	t1/2 (h)	1423	535	1082	437	916	337	734
45	AUC último (ng*h/ml)	69.275	7996	175.236	48.413	192.325	36.480	586.546
50	AUCinf (ng*h/ml)	103.115	29.066	226.669	50.867	225.966	51.489	632.846
55								193.499

Estudio B - Perfil farmacocinético en ratas y perros beagle

Las formulaciones de concentraciones 200 mg/ml se utilizaron en este estudio, tanto la nanosuspensión (Formulación 1A) como la microsuspensión (Formulación 1B), como se ha representado anteriormente en el Ejemplo 1 (es decir, utilizando, además de la concentración de 200 mg/ml de micropartículas y nanopartículas (de la bedaquilina activa), TPGS (bedaquilina 4:1: TPGS) y 50 mg/ml de manitol en WFI (agua para inyección)).

Estos estudios demuestran que las formulaciones descritas en el Ejemplo 1 (específicamente las nanoformulaciones y las microformulaciones 1A y 1B) dan como resultado niveles de plasma estables durante un período de tiempo prolongado en ratas macho y perros beagle macho, cuando se administran por vía subcutánea (SC) e intramuscular (IM).

Ratas macho

El primer experimento se realizó en ratas macho, donde cada nanosuspensión de 200 mg/ml relevante y la microemulsión a la que se hace referencia anteriormente se administraron por vía subcutánea (SC) e intramuscular (IM) a una concentración de 40 mg/kg (0,2 ml/kg). Se realizó un análisis provisional a los 3 meses y se realizó seguimiento de los resultados a los 6 meses.

Se utilizaron doce ratas en el estudio. Se dosificaron seis ratas por vía intramuscular (IM), tres de esas ratas con nanopartículas de 200 mg/ml (ver el Ejemplo 1, Formulación 1A anterior) y las otras tres con la microsuspensión de 200 mg/ml (ver el Ejemplo 1, Formulación 1B anterior). Se dosificaron seis ratas por vía subcutánea (SC), tres de esas ratas con nanopartículas de 200 mg/ml (ver la Formulación 1A anterior) y las otras tres con la microsuspensión de 200 mg/ml (ver la Formulación 1B anterior).

Fase 1 de los resultados - hasta 2200 horas

Figura 6 “Cinética de Plasma de TMC207 en ratas macho cuando se administra IM o SC con microformulación de 200 mg/ml (ver el ejemplo 1, Formulación 1B es decir, la microsuspensión) a una dosis de 40 mg/kg” y “Cinética de plasma de TMC207 en ratas macho cuando se administra IM o SC con nanoformulación de 200 mg/ml (ver el Ejemplo 1, Formulación 1A, es decir, la nanosuspensión) a una dosis de 40 mg/kg”

Los siguientes parámetros se calcularon para TMC207 (ver la Figura 6):

	Microsuspensión (Forma 1B) SC	Microsuspensión (Forma 1B) IM	Nanosuspensión (Forma 1A) SC	Nanosuspensión (Forma 1A) IM
n	3	3	3	3
$C_{\text{máx}}$ (ng/ml)	68,1 ± 17,6	215 ± 66,7	337 ± 57,0	505 ± 96,6
$T_{\text{máx}}^a$ (h)	24 (24,00 - 24,00)	18 (7,00 - 24,00)	24 (24,00 - 24,00)	16 (1,00 - 24,00)
$T_{\text{último}}^a$ = alrededor de 3 meses (h)	2184 (2184 - 2184)	2184 (2184 - 2184)	2184 (2184 - 2184)	2184 (2184 - 2184)
$AUC_{0-2184 \text{ h}}^b$ (3 meses) (ngh/ml)	34.700 ± 1770	91.500 ± 13.200	75.400 ± 5070	77.900 ± 8930

donde se dan los valores medios aplicables (con mín → máx entre paréntesis)

En general, se puede observar que:

- después de la administración de la microsuspensión, AUC más alta (2,6 veces) después de IM frente a SC. Despues de la administración de nanosuspensión, AUC similar despues de SC o IM

- en términos de biodisponibilidad (comparación con 5 mg/kg IV), para la más baja (microsuspensión SC) = 56 %, para las otras 3 > 100 %

- M2, que no se especifica en los gráficos de la Figura 6, tiene los mismos perfiles que TMC207 excepto que la $t_{\text{máx}}$ es más tardía, AUC de M2 es de 1,5 a 2 veces menor que TMC207; en general, esta relación es comparable a la ruta de PO

También se realizó una comparación con administración oral (PO) en ratas, que también se puede considerar un estudio de toxicidad de 13 semanas, donde se observó el siguiente resultado:

• Las exposiciones ($C_{\text{máx}}$ y AUC) a los 3 meses después de un solo IM o SC para ambas formulaciones son mucho más bajas que la exposición total después de la administración de PO en la dosis superior de 13 semanas de estudio: IM/SC 34500-91500 ng.h/ml frente a PO una exposición total = 2 385 383 ng.h/ml durante el mismo período de tiempo (3 meses)

• ver anteriormente con respecto a M2

Perros beagle macho

El segundo experimento se realizó en perros beagle macho, donde cada nanosuspensión de 200 mg/ml relevante y la microemulsión a la que se hace referencia anteriormente se administraron por vía subcutánea (SC) e intramuscular (IM) a una concentración de 40 mg/kg (0,2 ml/kg). Se realizó un análisis provisional a los 3 meses y se realizó seguimiento de los resultados a los 6 meses. Se utilizaron (12) perros beagle machos sanos con pesos corporales que variaban de 8 a 16 kg al comienzo del estudio. Cada perro se identificó por un número de tatuaje en la orejeta. Se dosificó a seis perros por vía intramuscular (IM) en el bíceps femoral izquierdo y derecho, tres de ellos con la nanosuspensión de 200 mg/ml (ver el Ejemplo 1, Formulación 1A anterior) y los otros tres con la microsuspensión de 200 mg/ml (ver el Ejemplo 1, Formulación 1B). Se dosificó a seis perros por vía subcutánea (SC) en la región torácica izquierda y derecha, tres de esos perros con nanopartículas de 200 mg/ml (ver la Formulación 1A anterior) y los otros tres con la microsuspensión de 200 mg/ml (ver la Formulación 1B anterior).

Se tomaron muestras de sangre de 3 ml de la vena yugular izquierda de todos los perros el día 0 a las 0 h (dosis previa), 20 min, 1 h, 3 h, 8 h y 24 h después de la dosis y además los días 2, 3, 6, 8, 10, 13, 16, 20, 23, 27, 29, 36, 43, 50, 57, 64, 71, 78, 85 y 92 a aproximadamente las 8:00 h. Se colocaron muestras de sangre en EDTA, EDTA Vacutette Greiner, cat. n.º 454086, Greiner Labortechnik N.V.). A las 2 h del muestreo de sangre, las muestras se centrifugaron a temperatura ambiente a aproximadamente 1900 x g durante 10 minutos para permitir la separación del plasma. El plasma se transfirió inmediatamente a un segundo tubo y se almacenó en el congelador en 2 horas después del inicio de la centrifugación. Las muestras del plasma se analizaron individualmente para TMC207, y para su metabolito M2, por medio de un método LC-MS/MS validado.

Figura 7 “Cinética de plasma de TMC207 en perros beagle macho cuando se administra IM o SC con microformulación de 200 mg/ml (ver el ejemplo 1, Formulación 1B) a una dosis de 40 mg/kg” y “Cinética de plasma de TMC207 en perros beagle macho cuando se administra IM o SC con nanoformulación de 200 mg/ml (ver el Ejemplo 1, Formulación 1A) a una dosis de 40 mg/kg”

Se calcularon los siguientes parámetros para TMC207 (ver la Figura 7):

	Microsuspensión (Forma 1B) SC	Microsuspensión (Forma 1B) IM	Nanosuspensión (Forma 1A) SC	Nanosuspensión (Forma 1B) IM
n	3	3	3	3
$C_{\text{máx}}$ (ng/ml)	219 ± 237	822 ± 211	692 ± 217	4150 ± 1290
$T_{\text{máx}}^a$ (h)	620 (168,00 - 840,00)	3,0 (1,00 - 7,00)	168 (168,00 - 168,00)	2,0 (1,00 - 4,00)
$T_{\text{último}}^a$ = alrededor de 3 meses (h)	2184 (2184 - 2184)	2184 (2184 - 2184)	2184 (2184 - 2184)	2184 (2184 - 2184)
AUC _{último} (ng.h/ml)	268.000 ± 250.000	519.000 ± 64.300	483.000 ± 65.300	549.000 ± 26.200

donde se dan los valores medios aplicables (con mín → máx entre paréntesis)

En general, se puede observar que:

- después de la administración de la microsuspensión, AUC más alta (2 veces) después de IM frente a SC
- después de la administración de la nanosuspensión, AUC similar después de SC o IM
- en términos de $C_{\text{máx}}$ superior después de IM versus SC para ambas formulaciones
- en términos de biodisponibilidad (comparación con IV 1 mg/kg) > 100 %
- M2 tiene los mismos perfiles que TMC207 excepto que $t_{\text{máx}}$ es más tarde, el AUC es de 3 a 4 veces menor que el TMC207; en general, esta relación es comparable a la ruta de PO

También se realizó una comparación con la administración oral (PO) en ratas, que se puede considerar como un estudio de toxicidad de 13 semanas, donde se observó el siguiente resultado:

- La $C_{\text{máx}}$ más alta después de una nanosuspensión de IM similar a la $C_{\text{máx}}$ después de PO a 18 mg/kg; en términos de exposición mucho mayor de exposición total después de PO frente a IM/SC: IM/SC 268000-549000 ng.h/ml frente a PO una exposición total = 13 988 520 ng.h/ml durante el mismo período
- Ver anteriormente para M2

Basado en los resultados provisionales de 3 meses, tenemos las siguientes conclusiones: Despues de la nanosuspensión/microsuspensión:

- En ratas, AUC: IM micro > SC nano ≈ IM nano (declive más rápido) > SC micro
- En perros, AUC: IM micro > SC nano ≈ IM nano > SC micro (declive similar para los 4 perfiles)

A 40 mg/kg tras nanosuspensión/microsuspensión IM/SC, la $C_{\text{máx}}$ y el AUC de TMC207/M2 están cubiertos por los estudios de toxicidad oral en ambas especies, excepto para la $C_{\text{máx}}$ de TMC207 en perros tras nanosuspensión IM, que es similar entre PO e IM

Fase 2 de los resultados - hasta 4400 horas

En todos los casos, la concentración plasmática de BDQ o M2 se calcula como la media de los tres animales (ratas o perros) del estudio relevante.

Estudio en ratas: para la Formulación 1B, es decir, la microemulsión de 200 mg/ml de concentración, y se dosificó SC a 40 mg/kg (DE = desviación estándar) e IM a 40 mg/kg

Tiempo (h)	Concentración plasmática de bedaquilina (BDQ) o su metabolito (M2)							
	SC a 40 mg/kg				IM a 40 mg/kg			
	BDQ	Desviación estándar	M2	Desviación estándar	BDQ	Desviación estándar	M2	Desviación estándar
1	22,1	5,36	0,589	NC	139	33,2	5,11	2,24
4	36,9	7,42	6,62	1,69	172	47,2	18,8	5,98
7	40,7	6,27	8,59	1,46	185	24,2	28,7	7,57
24	68,1	17,6	24,0	1,14	212	70,6	77,3	23,5
168	16,5	4,84	9,03	1,81	98,0	19,1	91,5	33,1
336	18,1	3,30	9,28	2,10	69,7	10,2	54,9	16,8
504	22,8	3,96	9,68	2,85	52,2	4,05	37,9	16,5

672	14,7	0,964	7,32	1,34	42,6	6,85	29,5	14,8
840	15,1	1,74	7,40	2,46	33,6	6,39	22,3	10,6
1008	14,7	3,47	6,82	2,06	28,5	6,24	20,2	11,2
1176	13,2	2,99	5,96	1,76	24,1	7,04	16,6	9,37

5

Tiempo (h)		Concentración plasmática de bedaquilina (BDQ) o su metabolito (M2)							
		SC a 40 mg/kg				IM a 40 mg/kg			
		BDQ	Desviación estándar	M2	Desviación estándar	BDQ	Desviación estándar	M2	Desviación estándar
1344		12,4	2,34	6,10	1,79	20,7	3,07	14,1	8,88
1512		12,0	0,917	5,81	1,81	19,7	5,98	13,4	7,16
1680		12,3	1,95	5,42	2,01	18,4	3,30	11,5	5,77
1848		10,6	0,83	5,18	1,51	14,3	1,35	11,4	6,39
2016		9,83	2,06	4,30	2,03	14,9	1,75	9,86	3,75
2184		10,2	2,42	4,55	1,36	12,6	0,755	8,87	3,37
2520		9,45	2,16	5,54	1,82	11,6	2,06	9,27	3,53
2856		8,26	0,737	4,78	1,61	10,5	2,65	7,49	3,02
3192		6,82	1,38	4,04	1,02	8,67	2,71	6,28	2,52
3528		6,83	2,27	4,02	1,05	6,92	2,09	5,68	2,79
3864		6,69	0,794	3,95	0,866	5,90	2,21	5,00	2,53
4200		6,41	1,72	3,49	0,987	4,41	2,04	3,74	2,03
≈ CV %		8-29		NC - 47		6 - 46		26 - 63	
T máx (h)	24		24			18		120	83
C máx (ng/ml)	68,1	17,6	24,0	1,14	215	66,7	94,2	33,3	
T último (h)	4200		4200			4200		4200	
AUC último (ng*h/ml)	50.200	4240	24.800	5520	109.000	12.300	75.200	28.700	
AUC ₀₋₂₈₅₆ (ng*h/ml)	41.000	2880	19.300	4150	99.200	13.200	67.600	26.100	
AUCinf (ng*h/ml)	NC		NC		121.000	11.400	85.500	28.800	

10

15

20

25

30

35

Tiempo (h)		Concentración plasmática de bedaquilina (BDQ) o su metabolito (M2)							
		SC a 40 mg/kg				IM a 40 mg/kg			
		BDQ	Desviación estándar	M2	Desviación estándar	BDQ	Desviación estándar	M2	Desviación estándar
1		42,1	11,4	BOL ^a	NC	329	256	12,0	5,77
4		81,5	17,0	11,7	3,50	365	176	39,5	16,7
7		98,7	25,2	20,3	4,15	385	124	68,6	30,4
24		337	57,0	127	20,8	436	41,2	217	36,3
168		92,4	33,6	100	17,7	94,9	25,1	89,9	21,8
336		62,7	5,61	62,9	25,3	53,0	13,0	48,6	21,2
504		42,1	6,21	45,8	30,7	36,2	7,49	26,6	12,0
672		28,4	1,04	32,4	22,5	22,4	3,35	15,8	5,31
840		20,8	3,67	21,1	13,4	25,9	2,48	11,1	2,50
1008		16,5	4,56	16,2	12,0	12,0	1,55	8,13	1,82
1176		12,7	4,58	12,7	10,0	9,05	1,23	5,74	1,07
1344		12,0	7,04	10,1	9,35	7,33	0,739	4,20	1,18
1512		7,02	2,77	7,61	6,32	4,69	0,384	3,05	0,640
1680		6,05	2,79	6,02	NC	4,57	0,378	2,63	0,242
1848		4,95	2,56	5,35	5,22	4,05	0,192	1,56	NC
2016		4,36	2,12	4,08	NC	3,21	0,646	1,92	0,246
2184		3,77	1,94	3,49	NC	2,50	0,0231	1,80	0,102
2520		2,72	1,67	2,97	2,62	2,27	0,437	1,45	0,121
2856		2,51	0,880	2,50	2,16	1,56	0,335	0,926	0,0759
3192		1,51	0,892	2,14	NC	1,26	0,275	0,841	0,0826
3528		1,50	NC	1,28	NC	1,37	NC	BOL ^a	NC
3864		0,887	NC	BOL ^a	NC	BOL ^a	NC	BOL ^a	NC
4200		0,753	NC	BOL ^a	NC	BOL ^a	NC	BOL ^a	NC
≈ CV %		NC - 61		NC - 90		1 - 78		NC - 48	

5 10 15	Concentración plasmática de bedaquilina (BDQ) o su metabolito (M2)							
	SC a 40 mg/kg				IM a 40 mg/kg			
	BDQ	Desviación estándar	M2	Desviación estándar	BDQ	Desviación estándar	M2	Desviación estándar
T máx (h)	24		24		16		24	
C máx (ng/ml)	337	57,0	127	20,8	505	96,6	217	36,3
T último (h)	3900	580	3500	670	3500	340	3300	190
AUC último (ng*h/ml)	79.100	3100	67.200	33.600	80.400	8260	53.400	10.700
AUC ₀₋₂₈₅₆ (ng*h/ml)	77.300	4240	65.400	31.200	79.400	8800	53.000	10.700
AUC _{inf} (ng*h/ml)	80.100	2890	68.600	34.500	81.200	8230	54.000	10.700
NC = no calculado								
BOL ^a = por debajo del límite de cuantificación (0,75 ng/ml o 1,5 ng/ml)								

Estudio en perros: para la Formulación 1B, es decir, la microsuspensión de 200 mg/ml de concentración, y se dosificó SC a 40 mg/kg (DE = desviación estándar) e IM a 40 mg/kg.

20 25 30 35 40 45 50 55	Concentración plasmática de bedaquilina (BDQ) o su metabolito (M2)							
	SC a 40 mg/kg				IM a 40 mg/kg			
	BDQ	Desviación estándar	M2	Desviación estándar	BDQ	Desviación estándar	M2	Desviación estándar
1	1,55	0,0794	BOL^a	NC	765	136	BOL^a	NC
4	5,43	1,48	BOL^a	NC	703	292	14,9	5,87
7	8,80	2,48	BOL^a	NC	735	274	21,2	8,72
24	21,9	13,0	BOL^a	NC	349	28,3	27,7	9,76
168	192	261	32,9	40,1	351	65,6	69,8	11,6
336	160	173	47,1	46,9	355	30,2	94,2	7,02
504	149	151	50,4	51,5	338	30,0	93,8	13,2
672	123	109	46,2	43,1	284	37,8	90,6	16,9
840	161	138	53,1	48,2	315	30,1	96,2	3,24
1008	125	104	50,1	40,1	227	25,2	80,7	4,11
1176	116	96,4	42,8	34,9	187	45,1	60,8	13,0
1344	110	96,2	40,4	31,9	172	38,7	52,8	11,1
1512	108	93,5	41,0	35,7	171	34,4	62,1	14,2
1680	136	107	39,7	31,9	183	37,6	51,8	6,85
1848	93,0	75,4	37,4	30,4	135	43,4	46,9	9,40
2016	89,5	71,4	35,9	26,0	121	31,1	41,2	7,86
2184	82,0	59,8	28,6	23,4	108	28,4	37,1	9,31
2520	83,1	58,8	29,8	24,3	88,0	28,4	29,2	7,60
2856	75,3	53,5	28,8	23,2	74,3	23,5	26,4	5,30
3192	60,3	36,1	23,8	15,4	58,7	17,6	22,1	5,17
3528	59,1	34,3	20,3	13,4	54,0	17,2	18,9	6,60
3864	52,8	26,0	20,1	11,0	45,4	15,8	16,4	5,17
4200	51,7	30,2	20,4	13,2	40,9	14,6	15,6	4,63
« CV %	5 - 136		NC - 122		8 - 42		3 - 41	
T máx (h)	620	390	780	260	3,0		620	260
C máx (ng/ml)	219	237	55,3	47,7	822	211	103	6,58
T último (h)	4200		4200		4200		4200	
AUC último (ng*h/ml)	402.000	335.000	138.000	114.000	652.000	105.000	193.000	27.900
AUC _{inf} (ng*h/ml)	NC		NC	NC	690.000	NC	NC	NC
NC = No calculado								
BOL ^a = por debajo del límite de cuantificación (3,75 ng/ml)								

60 Estudio en perros: para la Formulación 1A, es decir, la nanosuspensión de 200 mg/ml de concentración, y se dosificó SC a 40 mg/kg (DE = desviación estándar) e IM a 40 mg/kg (en este caso, un pequeño tamaño de muestra aplicado al cálculo de la variable de resumen).

Tiempo (h)	Concentración plasmática de bedaquilina (BDQ) o su metabolito (M2)							
	SC a 40 mg/kg				IM a 40 mg/kg			
	BDQ	Desviación estándar	M2	Desviación estándar	BDQ	Desviación estándar	M2	Desviación estándar
1	274	466	BOL ^a	NC	4000	1510	11,1	1,35
4	194	197	BOL ^a	NC	3570	620	41,7	7,25
7	157	134	4,94	NC	2690	842	51,5	10,6
24	167	52,6	8,68	6,84	742	82,3	62,6	17,2
10	692	217	127	54,6	568	142	108	27,1
168	386	55,4	132	29,0	412	19,2	112	24,4
336	318	76,8	110	7,77	321	13,1	98,4	21,0
504	244	28,4	93,8	14,9	240	29,6	84,1	25,0
672	255	29,7	93,0	5,84	254	12,7	89,4	24,5
840	197	40,6	74,8	2,20	172	23,4	63,7	16,2
1008	158	21,4	59,5	4,92	149	10,0	58,7	13,0
1176	133	19,5	47,3	2,10	139	13,2	47,1	12,8
1344	124	25,4	46,4	5,82	120	8,62	41,6	10,6
1512	136	24,0	43,6	3,40	126	17,0	44,5	11,7
1680	89,6	23,8	33,8	3,53	95,2	2,14	32,7	4,60
1848	84,5	18,8	31,6	3,04	89,9	16,7	31,7	7,72
2016	80,5	25,4	27,9	3,52	78,4	5,66	24,5	6,07
2184	59,7	14,8	21,1	2,04	57,4	4,47	19,4	3,07
2520	53,9	18,0	19,6	4,25	54,8	3,04	18,7	2,77
2856	45,2	16,7	16,4	4,19	42,9	4,32	14,5	2,80
3192	40,0	12,3	14,9	3,55	36,1	1,40	12,4	2,06
3528	34,5	13,1	12,8	3,20	32,3	2,42	11,5	1,82
3864	31,1	14,1	12,1	4,02	25,4	1,37	9,49	1,42
4200	≈ CV %	12 - 170	NC - 79		2 - 38		12 - 30	
30	T máx (h)	168	280	97	3	2,0	280	97
	C máx (ng/ml)	692	217	140	42,8	4150	1290	121
	T último (h)	4200		4200		4200		4200
35	AUC último (ng*h/ml)	580.000	82.500	186.000	8740	641.000	27.700	174.000
	AUCinf (ng*h/ml)	NC	NC	215.000	NC	677.000	24.800	193.000
	NC = no calculado							
	BOL ^a = por debajo del límite de cuantificación (0,75 ng/ml)							

40 Ejemplo 3

Evaluación de una formulación inyectable de bedaquilina de acción prolongada en el modelo de ratón paucibacilar de infección de tuberculosis latente

45 El objetivo de este estudio fue utilizar el modelo de ratón paucibacilar de la infección de tuberculosis latente (LTBI) para comparar la actividad bactericida de una formulación de bedaquilina de acción prolongada (B_{LA}) administrada cada 4 semanas durante un total de 1, 2 o 3 dosis con la actividad de la dosificación oral diaria (5 días por semana) de B a la dosis estándar de 25 mg/kg o dosis inferiores que coincidan con las dosis totales de fármaco administradas como B_{LA}. El esquema de estudio original se presenta en la **Tabla 1**. El B_{LA} utilizado para este estudio es el descrito anteriormente en el Ejemplo 1B, es decir, la microsuspensión a una concentración de 200 mg/ml). El resultado primario fue la disminución de los recuentos de CFU pulmonares de *Mycobacterium tuberculosis* durante el tratamiento.

55 Tabla 1. Esquema original del estudio para evaluar la actividad bactericida de B_{LA} en un modelo de ratón paucibacilar de LTBI.

Regulación del tratamiento LTBI*	Número de ratones sacrificados para los recuentos de CFU pulmonar en los siguientes puntos de tiempo:						Ratones totales	Dosis total B durante 12 semanas (mg/kg)		
	Inmunización con BCG	Provocación de la <i>M. tb.</i>	Inicio del tratamiento	Durante el tratamiento						
				Semana -12	Semana -6	Día 0				
Sin tratar	5	5	5	5	5	5	30	na		
R ₁₀ (5/7)				5	5	5	15	na		
P ₁₅ H ₅₀ (1/7)				5	5	5	15	na		
B ₂₅ (5/7)				5	5	5	15	1500		

5	Regulación del tratamiento LTBI*	Número de ratones sacrificados para los recuentos de CFU pulmonar en los siguientes puntos de tiempo:						Ratones totales	Dosis total B durante 12 semanas (mg/kg)		
		Inmunización con BCG	Provocación de la <i>M. tb</i> .	Inicio del tratamiento	Durante el tratamiento						
		Semana -12	Semana -6	Día 0	Semana 4	Semana 8	Semana 12				
10	B _a (5/7)				5	5	5	15	480		
	B _{5,33} (5/7)				5	5	5	15	320		
	B _{2,67} (5/7)				5	5	5	15	160		
	B _{LA-160} (1/28) x 3						5	5	480		
	B _{LA-160} (1/28) x 2					5	5	10	320		
	B _{LA-160} (1/28) x 1				5	5	5	15	160		
15	Ratones totales	5	5	5	40	45	50	150			

*R, rifampicina; P, rifapentina; H, isoniazida; B, bedaquilina; B_{LA}, formulación de bedaquilina de acción prolongada.
Todas las dosis de fármacos en mg/kg indicadas por el subíndice. Las fracciones entre paréntesis indican la frecuencia de dosificación, en días. B_{LA} se administra mediante inyección intramuscular; todos los demás fármacos se administran por sonda.

Justificación de los regímenes

- 20 ○ Los ratones sin tratar se utilizaron para determinar el nivel y la estabilidad de la infección paucibacilar.
- 25 ○ R₁₀ (5/7) es un régimen alternativo para el tratamiento de LTBI en Estados Unidos y Canadá, administrado durante 4 meses. Aquí se utilizó como control para calificar el modelo.
- 30 ○ P_{15H50} (1/7) es un régimen alternativo para el tratamiento de LTBI en Estados Unidos, administrado una vez por semana durante 3 meses (12 dosis). Demostró ser al menos tan eficaz como 9 meses de isoniazida. Es el más intermitente de regímenes actualmente recomendados y sirve como un segundo control.
- 35 ○ B₂₅ (5/7) es la B diaria a la dosis equivalente humana previamente estudiada en el modelo paucibacilar. Proporciona una dosis total de 500 mg/kg cada 28 días.
- 40 ○ B₈ (5/7) es la B diaria a una dosis que se reduce para proporcionar la misma dosis total (480 mg/kg) como la dosis B_{LA} de formulación (es decir, 160 mg/kg) administrada cada 28 días x 3 dosis.
- 45 ○ B_{5,33} (5/7) es la B diaria a una dosis que se reduce para proporcionar la misma dosis total (320 mg/kg) como la dosis B_{LA} de formulación (es decir, 160 mg/kg) administrada cada 28 días x 2 dosis.
- 50 ○ B_{2,67} (5/7) es la B diaria a una dosis que se reduce para proporcionar la misma dosis total (160 mg/kg) como la dosis B_{LA} de formulación (es decir, 160 mg/kg) administrada una vez.
- 55 ○ B_{LA-160} (1/28) x 3 es la formulación de B_{LA} administrada como 160 mg/kg cada 28 días para un total de 3 dosis. Por lo tanto, la dosis total de B coincidirá con la del grupo B₈ (5/7) en cada intervalo de 28 días.
- 60 ○ B_{LA-160} (1/28) x 2 es la formulación B_{LA} administrada como 160 mg/kg cada 28 días para un total de 2 dosis, comenzando el Día 0. Por lo tanto, la dosis total de B administrada antes de la semana 12 (320 mg/kg) será la misma que la del grupo B_{5,33} (5/7).
- 65 ○ B_{LA-160} (1/28) x 1 es la formulación de B_{LA} administrada como 160 mg/kg justo una vez en el día 0. Por lo tanto, la dosis total de B administrada por la semana 12 (160 mg/kg) será la misma que en el grupo B_{2,67} (5/7).

Resultados finales

55 Todos los datos de recuento de CFU se finalizan y se presentan a continuación en la **Tabla 2**. Debido a los retrasos en la finalización de los acuerdos institucionales y en la obtención del suministro de B_{LA}, el tratamiento no se inició hasta aproximadamente 13 semanas después de la infección provocada por la *M. tuberculosis*, y la línea temporal de la **Tabla 2** se ha ajustado en consecuencia. Para la comparación entre los distintos grupos de tratamiento, la significación estadística se evaluó mediante ANOVA unidireccional ajustado con la prueba de comparaciones múltiples de Bonferroni.

60

65

Tabla 2. Datos finales del recuento de CFU pulmonares de la *M. tuberculosis*.

Regulación del tratamiento LTBI*	Media (DE) \log_{10} <i>M. tuberculosis</i> CFU/pulmón en los siguientes puntos de tiempo:						Dosis total B durante 12 semanas (mg/kg)			
	Inmunización con BCG	Provocación de la <i>M. tb</i> .	Inicio del tratamiento	Durante el tratamiento						
				Semana -19	Semana -13	Día 0	Semana 4	Semana 8	Semana 12	
Sin tratar	na	2,11 (0,09)		4,75 (0,27)		4,71 (0,48)	4,60 (0,27)	4,94 (0,29)		na
R ₁₀ (5/7)						3,39 (0,46)	2,74 (0,62)	1,27 (0,85)		na
P ₁₅ H ₅₀ (1/7)						2,67 (0,25)	0,79 (0,80)	0,28 (0,41)		na
B ₂₅ (5/7)						3,01 (0,45)	0,82 (0,49)	0,07 (0,09)		1500
B ₈ (5/7)						3,30 (0,12)	2,42 (0,26)	0,69 (0,43)		480
B _{5,33} (5/7)						3,83 (0,25)	3,15 (0,47)	1,98 (0,17)		320
B _{2,67} (5/7)						3,96 (0,35)	3,52 (0,38)	3,16 (0,24)		160
B _{LA-160} (1/28) x 3									1,23 (0,16)	480
B _{LA-160} (1/28) x 2								2,31 (0,40)	1,63 (0,40)	320
B _{LA-160} (1/28) x 1						3,55 (0,32)	3,31 (0,38)	1,83 (0,34)		160

*R, rifampicina; P, rifapentina; H, isoniazida; B, bedaquilina, B_{LA}, formulación de bedaquilina de acción prolongada.

Todas las dosis de fármacos en mg/kg indicadas por el subíndice. Las fracciones entre paréntesis indican la frecuencia de dosificación, en días. DE, desviación estándar, na, no aplicable.

Inmunización con BCG. Se infectaron ciento cincuenta ratones BALB/c hembra por aerosol con *M. bovis* rBCG30. Una suspensión de cultivo con un OD₆₀₀ de 1,03 se diluyó 10 veces y después se usó para infección por aerosol. La concentración de la suspensión bacteriana fue de 6,88 log₁₀ CFU/ml, lo que dio como resultado una implantación media de 3,05 (DE 0,10) log₁₀ CFU/pulmón. Seis semanas más tarde, en el momento de la infección por exposición a la *M. tuberculosis*, la carga de BCG media en los pulmones del ratón fue de 4,95 (DE 0,11) log₁₀ CFU. En el día 0, la carga de BCG había disminuido y estabilizado en 3,27 (DE 0,45) log₁₀ CFU/pulmón, con cargas pulmonares similares observadas en los ratones sin tratar en las semanas 4, 8 y 12. Por lo tanto, se estableció una infección de BCG estable a nivel bajo en los pulmones de estos ratones como se esperaba.

Provocación de la *M. tuberculosis*. Seis semanas después de la inmunización con BCG, los ratones se infectaron por aerosol con *M. tuberculosis* H37Rv. Una suspensión de cultivo con un OD₆₀₀ de 0,850 se diluyó ~100 veces y después se usó para la infección por aerosol. La concentración de la suspensión bacteriana fue de 4,73 log₁₀ CFU/ml, lo que dio como resultado una implantación media de 2,11 (DE 0,09) log₁₀ CFU/pulmón. Esta implantación fue de aproximadamente 1 log₁₀ CFU más alto de lo previsto. En el día 0, la carga de la *M. tuberculosis* se había estabilizado en torno a 4,8 CFU/pulmón, con cargas pulmonares similares observadas en los ratones sin tratar en las semanas 4, 8 y 12. Por lo tanto, a pesar de la mayor implantación, se estableció una infección de *M. tuberculosis* estable en los pulmones de estos ratones, con la carga de CFU de pulmón estabilizada correspondientemente casi 1 log₁₀ CFU más alta que la observada en experimentos anteriores (1-3).

Evaluación de la actividad bactericida (Tabla 2). En comparación con los recuentos de CFU de *M. tuberculosis* en los pulmones de ratones no tratados, el régimen de control R₁₀ (5/7) redujo el recuento medio de CFU en aproximadamente 1, 2 y 3 log₁₀ CFU/pulmón tras 4, 8 y 12 semanas de tratamiento, respectivamente. El régimen de control P₁₅H₅₀ (1/7) dio como resultado reducciones de aproximadamente 2, 3 y 4,5 log₁₀ CFU después de 4, 8 y 12 semanas de tratamiento, respectivamente. Las magnitudes relativas de la disminución en los recuentos de CFU pulmonar para ambos regímenes de control son como se esperaba basados en estudios previos (1,2). B₂₅ (5/7) dio como resultado una reducción de aproximadamente 1,7, 4,0 y 4,9 log₁₀ CFU/pulmón después de 4, 8 y 12 semanas de tratamiento, los resultados que también se esperaba basados en estudios previos (1-2). Por lo tanto, los recuentos de la mayor implantación y el día 0 de CFU no afectaron a la actividad relativa de los fármacos contra esta población bacteriana estabilizada en los pulmones del ratón.

Para todos los regímenes de la prueba B, hubo una actividad creciente con una dosis creciente observada en las semanas 4, 8 y 12. Para los ratones que recibieron una o dos dosis de B_{LA-160} (1/28), la disminución en los recuentos de CFU pulmonar en relación con los ratones no tratados fue equivalente a la disminución en los ratones que recibieron la misma dosis total administrada como un régimen oral diario, B₈ (5/7), durante 4 u 8 semanas, respectivamente ($p > 0,05$ en ambos puntos temporales). Una dosis de B_{LA-160}, que suministró 160 mg/kg en el día 0, dio como resultado una disminución de aproximadamente 1,3 log₁₀ CFU/pulmón y cuatro semanas de B₈ (5/7) dio como resultado una disminución de aproximadamente 1,5 log₁₀ CFU/pulmón. Después de dos dosis de B_{LA-160} (1/28) u 8 semanas de B₈ (5/7), los recuentos de CFU en los pulmones disminuyeron por un 1 log₁₀ adicional en ratones que recibieron cualquiera de estos regímenes. Después de 12 semanas de tratamiento, los recuentos de CFU en los pulmones fueron inferiores en ratones que habían recibido una dosis de B_{LA-160} que en los ratones que recibieron la misma dosis total de bedaquilina (160 mg/kg) mediante dosificación diaria con B_{2,67} (5/7) ($p = 0,0002$), con el régimen anterior dando como resultado una disminución de aproximadamente 3 log₁₀ CFU/pulmón y este último da como resultado una disminución de 1,7 log₁₀ CFU/pulmón, en comparación con los recuentos de pulmón en los ratones de control no tratados. En ratones que recibieron una dosis total de bedaquilina de 320 mg/kg, ya sea a través de dos dosis de B_{LA-160} o mediante una dosificación diaria de B_{5,33} (5/7), la disminución en los recuentos de CFU pulmonar fue la misma a aproximadamente 3 log₁₀ CFU/pulmón ($p > 0,05$). Para los ratones que recibieron una dosis total de bedaquilina de 480 mg/kg a través de

tres dosis de B_{LA-160} (1/28), los recuentos de CFU pulmonar fueron mayores que en ratones que recibieron la dosis total equivalente a través de la dosificación diaria con B_8 (5/7), aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa.

Después de 12 semanas de tratamiento, casi todos los regímenes de prueba tenían actividad bactericida equivalente como el régimen de control R_{10} (5/7), con solo el régimen $B_{2,67}$ (5/7) siendo significativamente menos bactericida que este control ($p < 0,0001$). El régimen de prueba B_8 (5/7) demostró actividad bactericida equivalente tanto para los regímenes de control $P_{15}H_{50}$ (1/7) como B_{25} (5/7), mientras que todos los demás regímenes de prueba fueron significativamente menos bactericidas que cualquiera de estos regímenes de control en la semana 12. Sin embargo, los datos de CFU registrados en el punto temporal de la semana 12 pueden no reflejar la eficacia general de los regímenes de bedaquilina de acción prolongada. En ratones que recibieron una dosis única de B_{LA-160} en el día 0, la muerte bacteriana todavía se observó 12 semanas después de la administración. Por lo tanto, es concebible que la carga bacteriana en los pulmones de los ratones que recibieron 2 y 3 dosis de B_{LA-160} disminuiría aún más, durante al menos 12 semanas después de la administración de la última dosis (si no más). También es de interés que la dosis única de B_{LA-160} pareció ejercer mayor actividad bactericida a partir de las semanas 1 a 4 y de las semanas 9 a 12, en comparación con las semanas 5 a 8 después de la administración, lo que sugiere la posibilidad de cinética de liberación B bifásica del vehículo de acción prolongada.

Conclusiones

- A pesar de una mayor implantación bacteriana de la prevista, se estableció una infección de *M. tuberculosis* estable en ratones BALB/c que fue adecuada para la evaluación de regímenes de tratamiento de LTBI.
- Despues de 12 semanas de tratamiento, una dosificación una vez al mes con B_{LA-160} demostró una actividad bactericida superior o equivalente en comparación con la dosificación diaria para dosis totales de bedaquilina de 160 o 320 y 480 mg/kg, respectivamente.
- La actividad bactericida observada a partir de una dosis única de B_{LA-160} fue evidente durante al menos 12 semanas después de la administración, y probablemente los recuentos de CFU continuarán disminuyendo en los pulmones de los ratones que recibieron 2 y 3 dosis. Tomados conjuntamente con la carga bacteriana inicial más alta esperada en este experimento, estos hallazgos sugieren que la cura después de 2 o 3 inyecciones puede ser posible. Por lo tanto, será fundamental evaluar la actividad esterilizante de estos regímenes B_{LA} durante períodos de tiempo más largos para comprender realmente su potencial para usar en el tratamiento de LTBI.

Referencias

- 35 1) Zhang, T., Li, S., Williams, K., Andries, K., Nuermberger, E. 2011. Short-course chemotherapy with TMC207 and rifapentine in a murine model of latent tuberculosis infection. Am. J Respir. Crit. Care Med. 184:732-737.
- 2) Lanoix, J.P., Betoudji, F., Nuermberger, E. 2014. Novel regimens identified in mice for treatment of latent tuberculosis infection in contacts of multi drug-resistant tuberculosis cases. Antimicrob. Agents Chemother. 58:2316-2321.
- 40 3) Zhang, T., M. Zhang, I. M. Rosenthal, J. H. Grosset y E. L. Nuermberger. 2009. Short-course therapy with daily rifapentine in a murine model of latent tuberculosis infection. Am.J Respir.Crit Care Med. 180:1151-1157.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica para administración por inyección intramuscular o subcutánea, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de bedaquilina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en forma de una suspensión de micropartículas o nanopartículas que comprende:
 - (a)bedaquilina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en forma de micropartículas o nanopartículas, que tiene un modificador de superficie adsorbido en la superficie de la misma, y
 - (b)un portador acuoso farmacéuticamente aceptable, en donde se suspende el ingrediente activo de bedaquilina.
2. Una composición según la reivindicación 1, en donde el modificador de superficie se selecciona del grupo de poloxámeros, succinatos de α -tocoferol polietilenglicol, ésteres de ácido graso de polioxietilen sorbitán y sales de fosfolípidos cargados negativamente.
3. Una composición según las reivindicaciones 1 o 2, en donde la bedaquilina está en su forma no salina o libre o en la forma de una sal de fumarato.
4. Una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el modificador de superficie se selecciona de poloxámero Pluronic™ F108, vitamina E TGPS, éster de ácido graso de polioxietileno sorbitán Tween™ 80 y sodio de fosfatidil glicerol de huevo Lipoid™ EPG.
5. Una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el tamaño promedio de partícula eficaz de la bedaquilina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, micropartículas o nanopartículas es por debajo de aproximadamente 50 μ m, en particular por debajo de aproximadamente 200 nm.
6. Una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el tamaño promedio de partícula eficaz de la bedaquilina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, micropartículas o nanopartículas es de aproximadamente 130 nm.
7. Una composición según las reivindicaciones 1 o 2, que comprende en peso basado en el volumen total de la composición:
 - (a)del 10 % al 70 % (p/v), o del 20 % al 60 % (p/v), o del 20 % al 50 % (p/v), o del 20 % al 40 % (p/v) de bedaquilina (o sal farmacéuticamente aceptable de la misma, pero donde el p/v se calcula sobre la base de su forma no salina);
 - (b)de 0,5 % a 20 %, o de 2 % a 15 % o 20 % (p/v), o de 5 % a 15 % (p/v) de un agente humectante;
 - (c)de 0 % a 10 %, o de 0 % a 5 %, o de 0 % a 2 %, o de 0 % a 1 % de uno o más agentes reguladores;
 - (d)de 0 % a 20 %, o de 2 % a 15 % o 20 % (p/v), o de 5 % a 15 % (p/v) de un agente isotonizante
 - (e)de 0 % a 2 % (p/v) de conservantes; y
 - (f)agua para inyección q.s. al 100 %.
8. Una composición farmacéutica como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para usar como un medicamento.
9. Una composición farmacéutica como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para usar en el tratamiento de una infección micobacteriana patógena.
10. La composición para el uso de la reivindicación 9, en donde es un tratamiento a largo plazo de *Mycobacterium tuberculosis* o *Mycobacterium leprae*.
11. La composición para usar según la reivindicación 9, en donde es para la administración por inyección intramuscular o subcutánea; en donde la composición se administra intermitentemente en un intervalo de tiempo de una semana a dos años.
12. La composición para usar según la reivindicación 9, en donde la composición farmacéutica se administra en un intervalo de al menos un mes a un año.
13. La composición para usar según la reivindicación 8, en donde la composición farmacéutica se administra en un intervalo de tiempo que está en el intervalo de una semana a un mes, o en el intervalo de un mes a tres meses, o en el intervalo de tres meses a seis meses, o en el intervalo de seis meses a doce meses, o en el intervalo de 12 meses a 24 meses.
14. La composición para usar según la reivindicación 9, en donde la composición farmacéutica se administra una vez cada dos semanas, o una vez cada mes, o una vez cada tres meses.

15. Un proceso para preparar una composición farmacéutica como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que comprende

 - (a)obtener bedaquilina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en forma micronizada;
 - (b)añadir la bedaquilina micronizada, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, a un medio líquido para formar una premezcla/predispersión; y
 - (c)someter la premezcla a medios mecánicos en la presencia de un medio de molido para reducir el tamaño eficaz promedio de partícula.

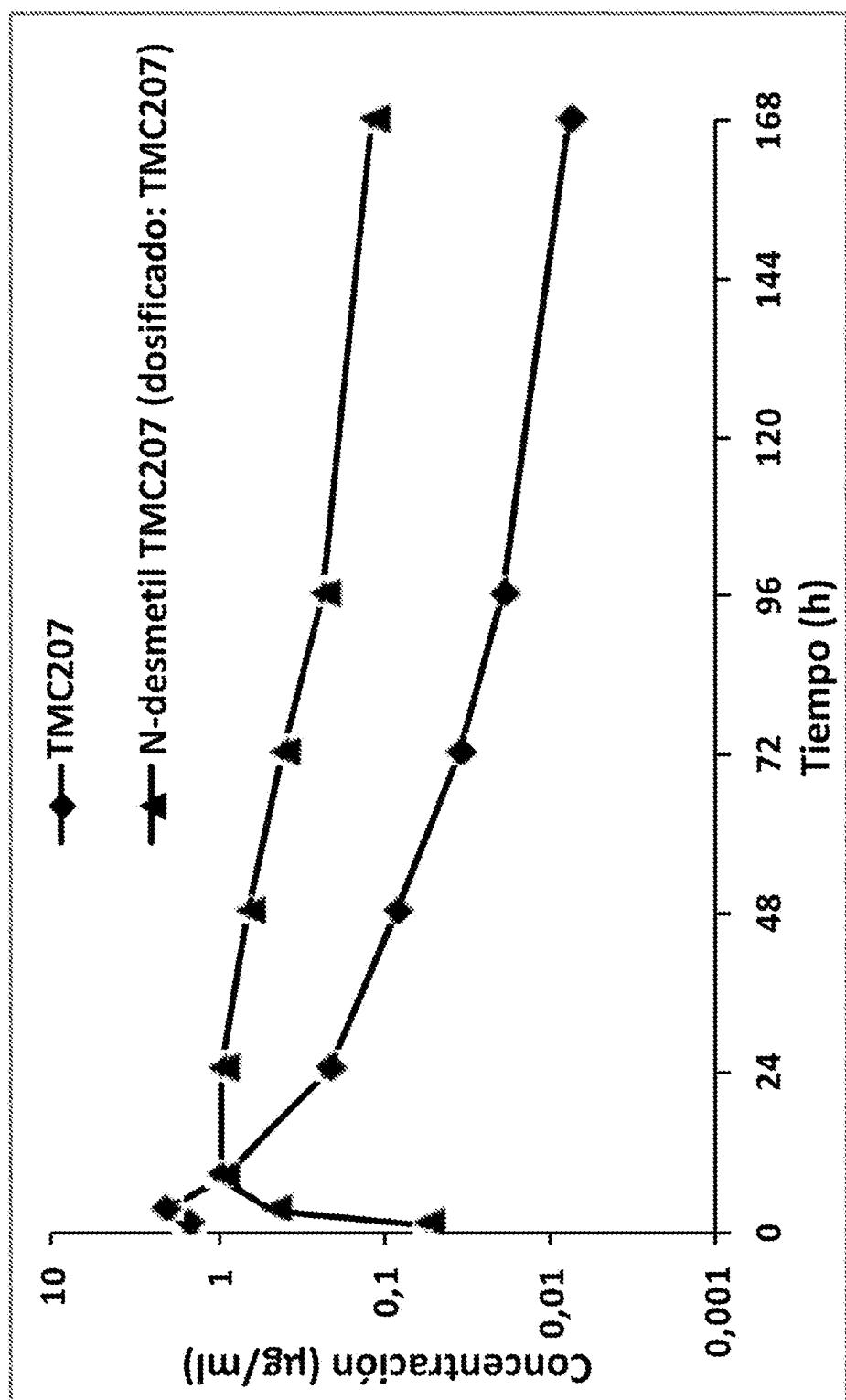


Figura 1

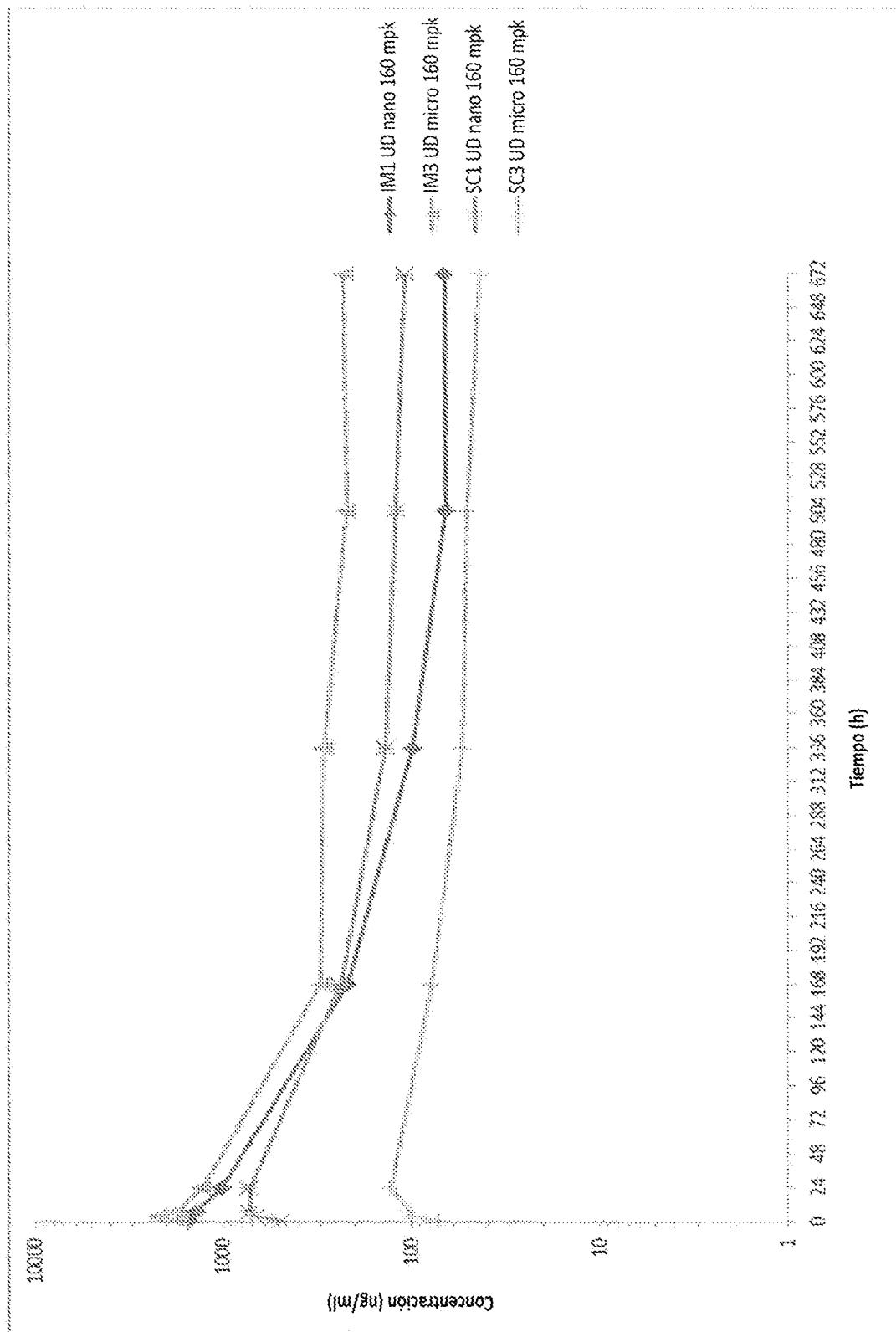


Figura 2

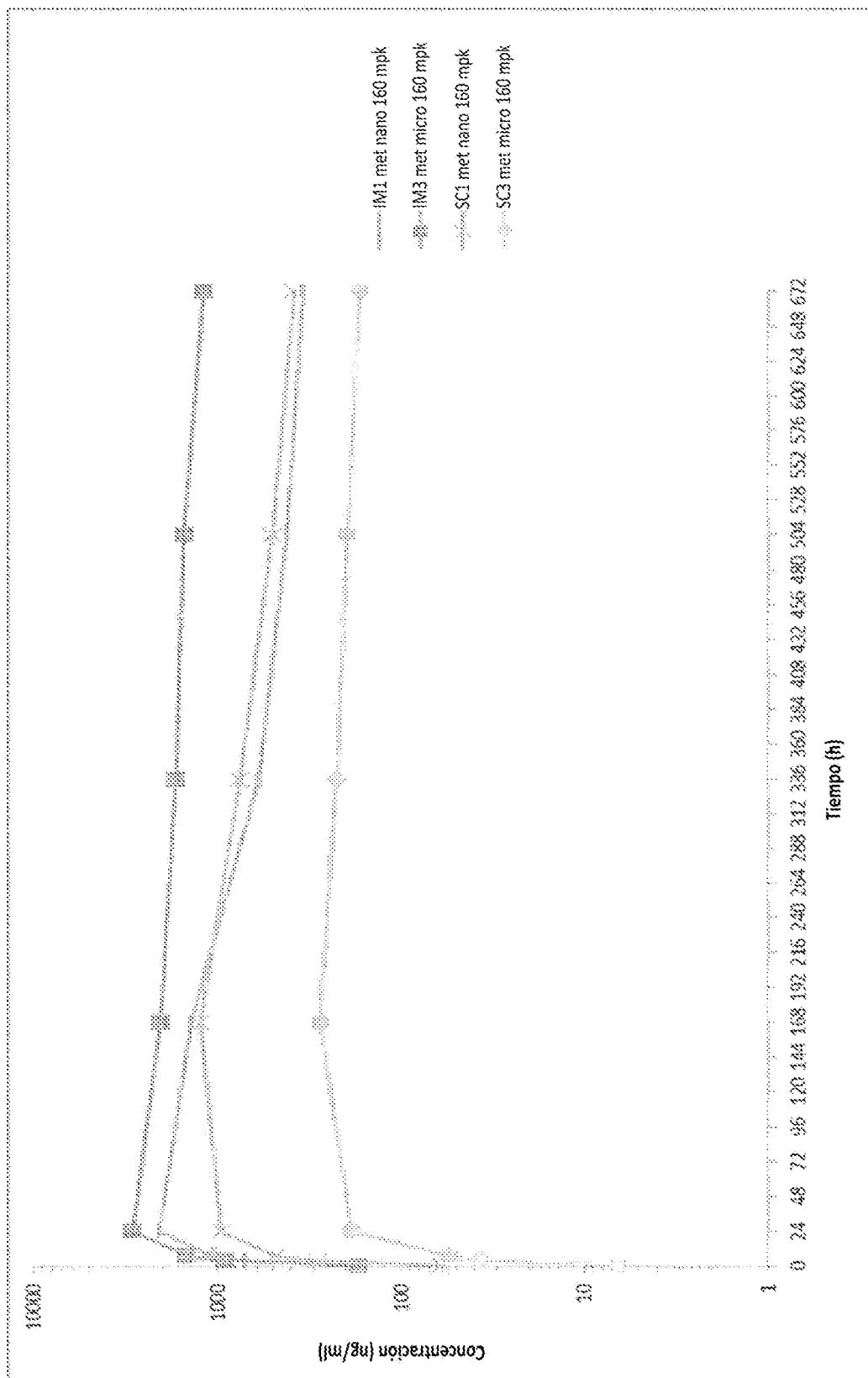


Figura 3

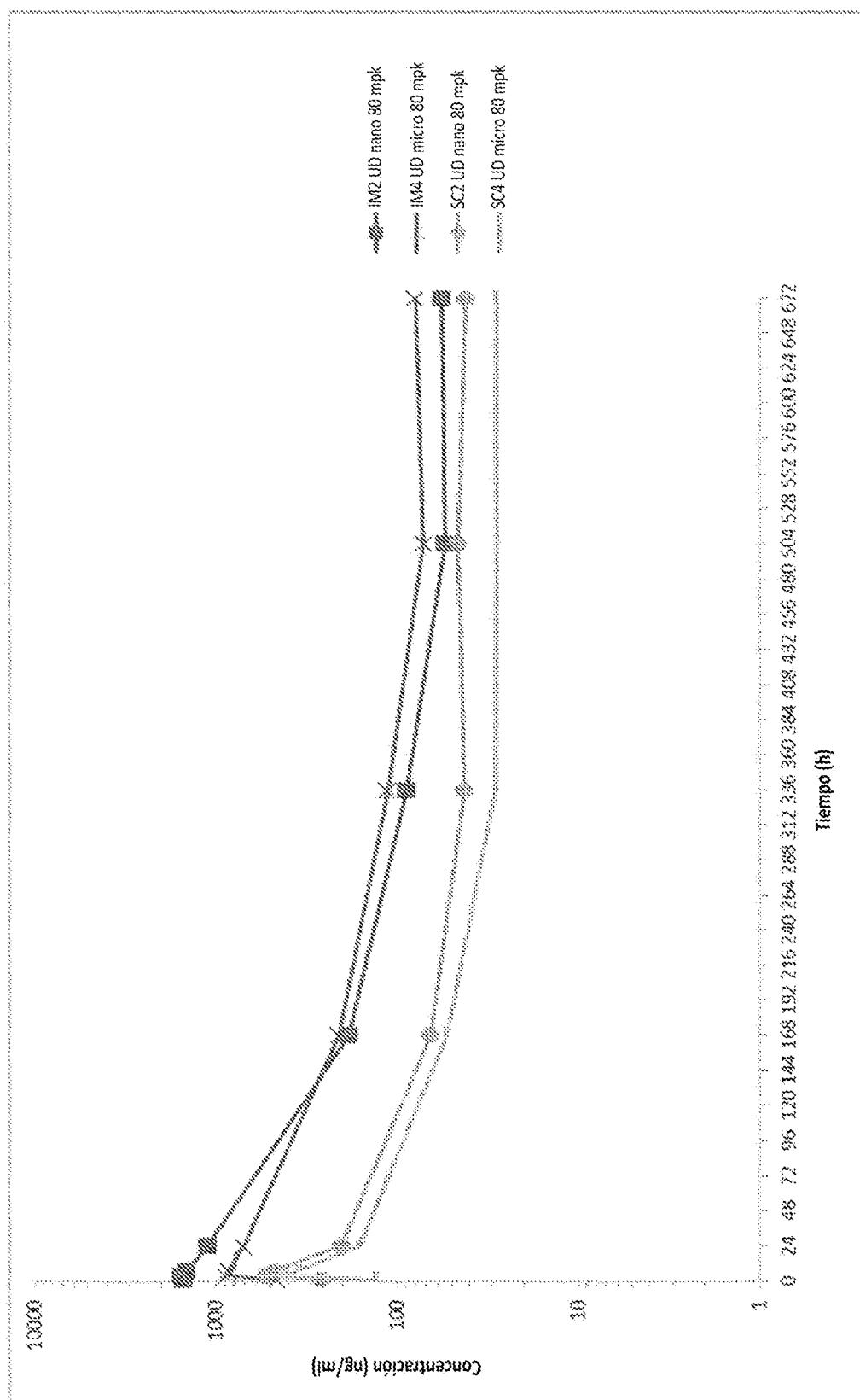


Figura 4

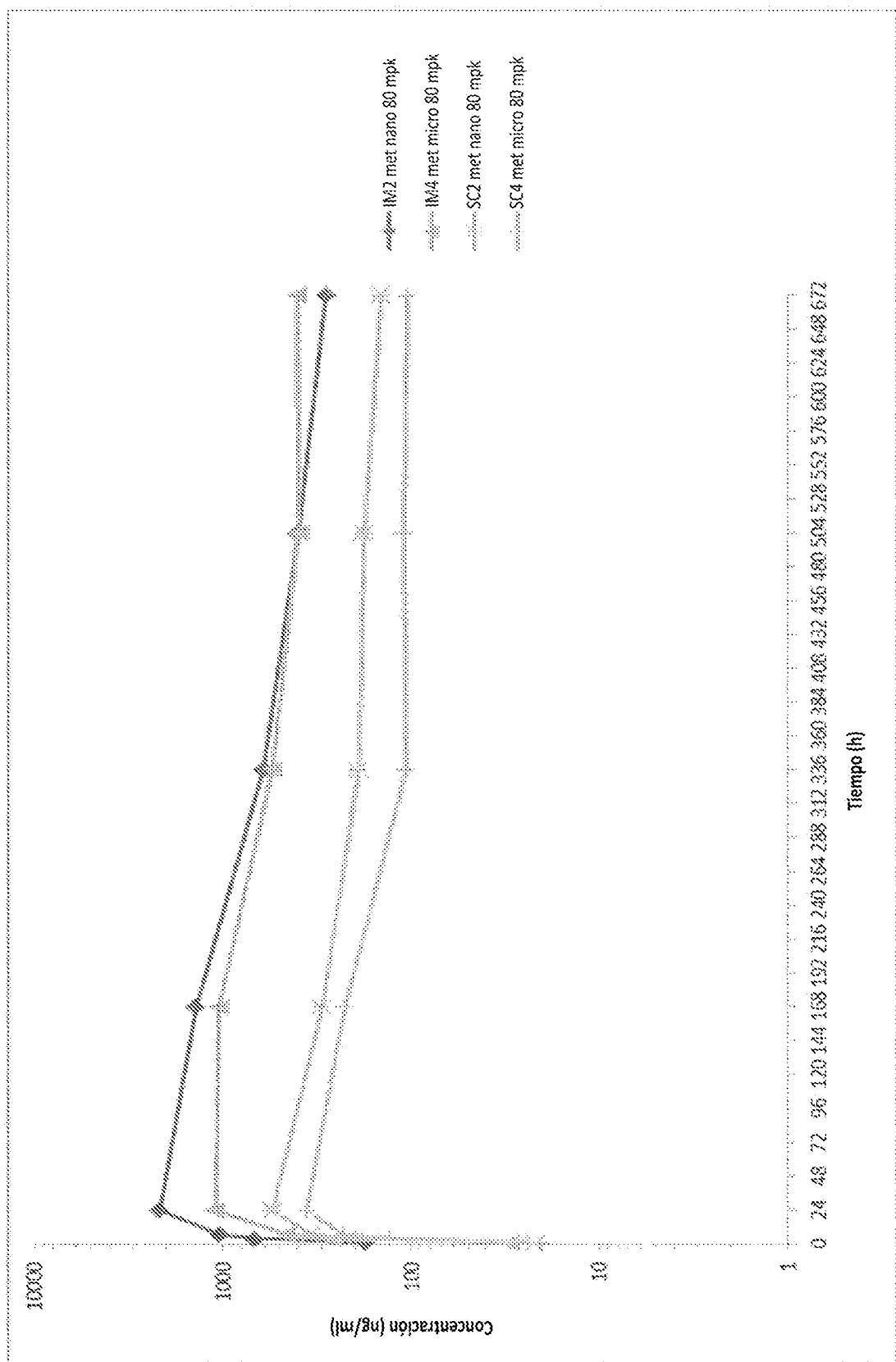


Figura 5

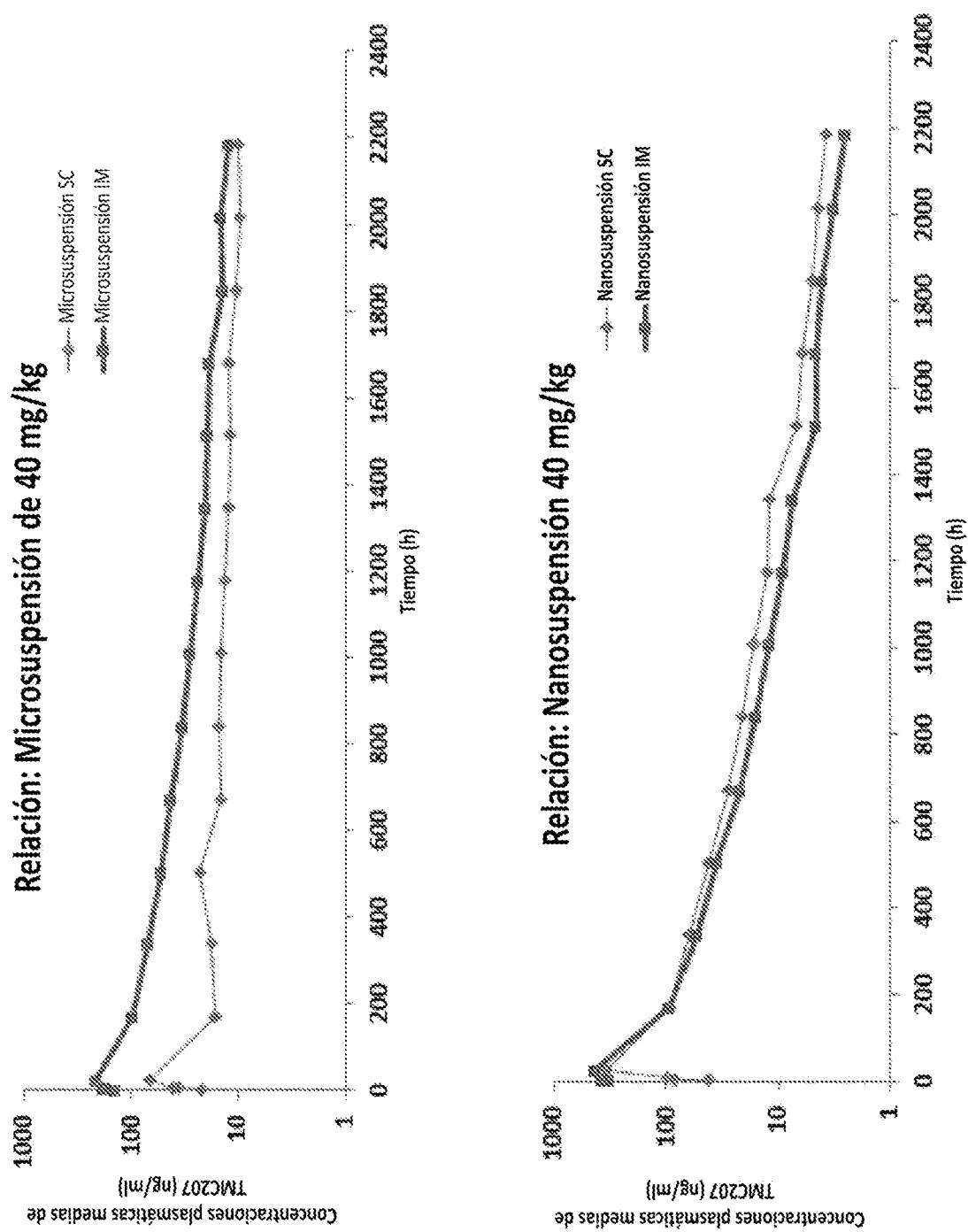


Figura 6

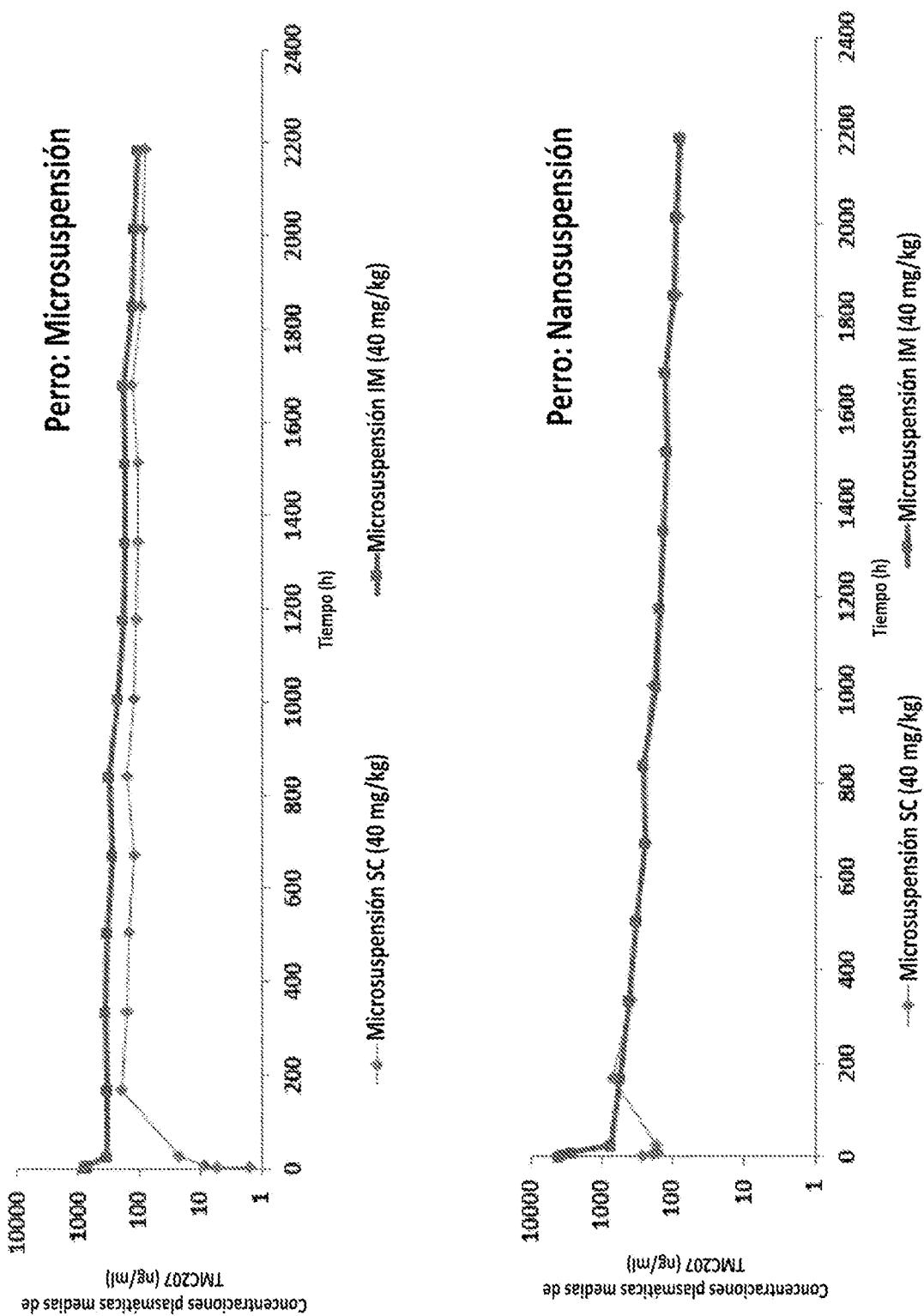


Figura 7