



MD/EP 3651736 T2 2021.12.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) MD/EP 3651736 (13) T2

(51) Int. Cl.: A61K 9/10 (2006.01.01)
A61K 31/47 (2006.01.01)
A61K 47/26 (2006.01.01)
A61P 31/06 (2006.01.01)
A61P 31/08 (2006.01.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE EUROPEAN VALIDAT

(21) Numărul de depozit: e 2020 0530 (22) Data de depozit: 2018.07.13 (96) Numărul cererii și data de depozit a cererii de brevet european: 18739856.5, 2018.07.13 (97) Numărul de publicare și data publicării de către OEB a cererii de brevet european: 3651736, 2020.05.20 (31) Numărul cererii prioritare: 17181354; 18167463 (32) Data de depozit a cererii prioritare: 2017.07.14; 2018.04.16 (33) Țara cererii prioritare: EP; EP	(49) Data publicării traducerii fasciculului de brevet european validat: BOPI nr. 12/2021, 2021.12.31 (80) Data publicării mențiunii acordării de către OEB: EPB nr. 25/2021, 2021.06.23 (82) Data publicării solicitării de validare a brevetului european: BOPI nr. 06/2020, 2020.06.30
(71) Solicitant: JANSSEN PHARMACEUTICA NV, BE (72) Inventatori: ANDRIES Koenraad Jozef Lodewijk Marcel, BE; BERNINI Maristella, BE; BASSTANIE Esther Dina Guido, BE (73) Titular: JANSSEN PHARMACEUTICA NV, BE (74) Mandatar autorizat: CORCODEL Angela	

(54) Formulări cu acțiune prelungită

(57) Rezumat:

1

Prezenta invenție se referă la compoziții farmaceutice pentru administrare prin injecție intramusculară sau subcutanată, cuprinzând micro- sau nanoparticule ale compusului anti-TB bedaquilină, suspendate într-un purtător apos acceptabil farmaceutic, și utilizarea unor

2

astfel de compoziții farmaceutice în tratamentul și profilaxia unei infecții micobacteriale patogene.

Revendicări: 14

Figuri: 7

MD/EP 3651736 T2 2021.12.31

(54) Long-acting formulations**(57) Abstract:**

1

This invention concerns pharmaceutical compositions for administration via intramuscular or subcutaneous injection, comprising micro- or nanoparticles of the anti-TB compound bedaquiline, suspended in an aqueous pharmaceutically acceptable carrier,

2

and the use of such pharmaceutical compositions in the treatment and prophylaxis of a pathogenic mycobacterial infection.

Claims: 14

Fig.: 7

Descriere:**(Descrierea se publică în varianta redactată de solicitant)****Domeniul invenției**

Această invenție se referă la compoziții farmaceutice pentru administrare prin injecție intramusculară sau subcutanată, cuprinzând micro- sau nanoparticule ale compusului inhibitor de ATP sintază, bedaquilina (comercializată ca Sirturo®, în care bedaquilina este sub forma sării sale fumarat), suspendată într-o soluție apoasă acceptabilă farmaceutic, purtător și utilizarea unor astfel de compoziții farmaceutice în tratamentul infecțiilor bacteriene, de exemplu tuberculoza și altele asemenea.

Contextul invenției

Bedaquilina este un medicament cunoscut anti-tuberculoză utilizat în diferite combinații. Poate fi formulat sub formă de sare acceptabilă farmaceutic, cum ar fi sub formă de fumarat de bedaquilină, comercializat ca Sirturo®. Se crede că acționează ca un inhibitor al ATP sintazei, având un indice de selectivitate de peste 20000 pentru ATP sintaza micobacteriană versus ATP sintaza mitocondrială eucariotă.

Bedaquilina a fost deja raportată ca fiind utilă în tratamentul infecțiilor micobacteriene, precum și ca fiind utilă în eliminarea micobacteriilor inactive, latente și persistente, în special *Mycobacterium tuberculosis*, și, în consecință, poate fi utilizat pentru a trata TBC latentă. O astfel de utilizare a bedaquilinei a fost descrisă în mai multe publicații, inclusiv documentele internaționale de brevet WO 2004/011436 și WO 2006/067048. Se știe, de asemenea, că bedaquilina este bactericidă împotriva *mycobacterium leprae*, de exemplu așa cum este descris în „Activități bacteriene ale R207910 și alți agenți antimicrobieni împotriva *Mycobacterium leprae* la șoareci”, agenți antimicrobieni și chimioterapie, aprilie 2006, p. 1558, și "The Diarylquinolone R207910 is Bactericidal against *Mycobacterium leprae* in mice and at Low Dose Administered Intermittently", Agenți antimicrobieni și chimioterapie, septembrie 2009, p. 3989. Jary și colab. descrie nanoparticulele lipidice încărcate cu bedaquilină cu citotoxicitate redusă (URL: http://winterhalter.user.jacobs-university.de/wp-content/uploads/2016/05/talk_Jary.pdf).

Scopul formulărilor cu acțiune îndelungată poate fi reducerea încărcării medicamentelor. Acest lucru este deosebit de util pentru regimurile de tratament care pot dura câteva luni.

Numărul și/sau volumul formelor de dozare care trebuie administrate sunt denumite în mod obișnuit „încărcarea pilulei”. O încărcare ridicată a pilulelor este nedorită din mai multe motive, cum ar fi frecvența aportului, adesea combinată cu inconvenientul de a înghiți forme de dozare mari, precum și necesitatea de a păstra și transporta un număr sau un volum mare de pastile. O încărcare mare a pilulelor crește riscul ca pacienții să nu ia întreaga doză, nerespectând astfel regimul de dozare prescris. Pe lângă reducerea eficacității tratamentului, acest lucru poate duce și la apariția rezistenței (de ex., în cazul bedaquilinei, rezistenței bacteriene).

Ar fi atractiv să se asigure o terapie care implică administrarea de forme de dozare la intervale lungi de timp, cum ar fi o săptămână sau mai mult, sau chiar o lună sau mai mult.

Diverse formulări sunt cunoscute în domeniu, inclusiv cele cu acțiune îndelungată. De exemplu, tehnologia de micro și nanosuspensie este cunoscută pentru realizarea unor formulări cu acțiune îndelungată în domeniul medicamentelor anti-HIV, de exemplu așa cum este descris în cererile internaționale de brevet de invenție WO 2007/147882 și WO 2012/140220. Mai mult, nanoparticulele cunoscute în stadiul tehnicii au fost descrise, de exemplu, în EP-A-0 499 299. Astfel de particule au o dimensiune medie a particulelor în domeniul de submicroni și constau din particule dintr-o substanță medicamentoasă cristalină având un modifikator de suprafață adsorbit pe suprafața lor. Nanoparticulele au fost, de asemenea, utilizate pentru a formula ingrediente active slab solubile în apă.

Sunt descrise acum formulări cu acțiune îndelungată a medicamentului anti-tuberculoză bedaquilina. S-a constatat acum că compusul bedaquilină poate fi formulat în micro- sau nanoparticule și că astfel de formulări pot fi utilizate ca formulări cu acțiune îndelungată (sau depozit), care pot fi utilizate în tratamentul diferitelor infecții bacteriene, inclusiv de exemplu tuberculoza.

S-ar fi crezut că provocările pentru astfel de formulări există pe baza proprietăților farmacocinetice (PK) ale medicamentelor pentru tuberculoză, inclusiv a bedaquilinei și a necesității de a menține nivelurile plasmatice peste un nivel minim, ținând cont de aceste proprietăți PK. Timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare a bedaquilinei și al metabolitului N-monodesmetil (cunoscut și sub numele de metabolit M2) este de aproximativ 5,5 luni. Această fază lungă de eliminare terminală reflectă eliberarea lentă a bedaquilinei și M2 din țesuturile periferice. În octombrie 2016, la conferința UNION din Liverpool, Susan Swindells de la Centrul Medical al Universității din Nebraska a prezentat "Experience from Long-Acting HIV Drug Development", unde s-a rezumat că medicamentele existente pentru tuberculoză nu erau candidați ideali (pentru acțiune îndelungată) și modelele fiabile farmacodinamice lipseau.

Invenția se referă, de asemenea, la administrarea intermitentă a acestor formulări de micro- sau nanoparticule la intervale de timp de o săptămână sau mai mult, care duc la niveluri plasmatică care pot fi suficiente pentru a suprima creșterea infecției micobacteriene. Acest lucru permite un număr redus de administrări, fiind astfel benefic în ceea ce privește încărcarea pilulelor și respectarea medicamentelor pentru pacient. Prin urmare, formulările de micro- sau nanoparticule ale bedaquilinei conform invenției pot fi utile în tratamentul pe termen lung al infecțiilor micobacteriene (de ex., tuberculoză, inclusiv tuberculoză latentă și lepra).

Administrarea intermitentă a formulărilor de micro- sau nanoparticule de bedaquilină la intervale de timp de o săptămână sau mai mult are ca rezultat niveluri plasmatică care pot fi suficiente pentru a preveni transmiterea infecției micobacteriene. De asemenea, în acest caz, este necesar un număr redus de administrări, ceea ce este din nou avantajos în ceea ce privește încărcarea pilulelor și conformitatea cu medicamentele persoanei cu risc de infectare.

Sumarul invenției

Prezenta invenție se referă la o compoziție farmaceutică pentru administrare prin injecție intramusculară sau subcutanată, cuprinzând o cantitate eficientă terapeutic de bedaquilină sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, sub forma unei suspensii de micro- sau nanoparticule care cuprinde:

(a) bedaquilina, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, sub formă de micro- sau nanoparticule, și un modulator de suprafață; și

(b) un purtător apos acceptabil farmaceutic,

în care o astfel de compoziție poate fi denumită aici ca „compoziție(i) conform invenției”.

Compoziția invenției este o suspensie, prin care înțelegem că ingredientul activ bedaquilină este suspendat în purtătorul apos acceptabil farmaceutic.

Compoziția invenției (adică suspensia) conține un modulator de suprafață, care poate fi adsorbit pe suprafața ingredientului activ bedaquilină.

Intr-un exemplu de realizare, prezenta invenție se poate referi, așadar, la o compoziție farmaceutică pentru administrare prin injecție intramusculară sau subcutanată, cuprinzând o cantitate eficientă terapeutic de bedaquilină sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, sub forma unei suspensii de micro- sau nanoparticule care cuprinde:

(a) bedaquilina sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, sub formă de micro- sau nanoparticule, având un modulator de suprafață adsorbit la suprafața acesteia; și

(b) un purtător apos acceptabil farmaceutic; în care ingredientul activ bedaquilină este suspendat.

Invenția se referă în plus la o metodă de tratare a unui subiect infectat cu micobacterii patogene, cum ar fi *Mycobacterium tuberculosis*, *M. bovis*, *M. leprae*, *M. avium* and *M. marinum*. Intr-o intruchipare, micobacteria este *Mycobacterium tuberculosis* (inclusiv forma latentă sau latentă) sau *Mycobacterium leprae*. Compozițiile conform invenției pot fi deosebit de potrivite pentru tratamentul *Mycobacterium leprae* și forma inactivă sau latentă a *Mycobacterium tuberculosis*. Acest lucru se datorează faptului că pentru tratarea acestor infecții specifice, o concentrație mai mică de bedaquilină în plasmă poate fi eficientă împotriva unei astfel de infecții, de exemplu așa cum este descris în Antimicrobial Agents and Chemotherapy, septembrie 2009, p. 3989-3991 de Robert Gelber, Koen Andries și colab. (în care, în esență, se raportează că dozarea redusă și intermitentă cu bedaquilină este promițătoare pentru pacienții cu lepră; în timp ce doza minimă omooară 99% din bacili pentru *M. tuberculosis* este de 30 mg/kg/săptămână, pentru *M. lepra* este <5,0 mg/kg/săptămână și, prin urmare, administrarea o dată pe lună poate fi la fel de eficientă ca 5 zile pe săptămână; alte publicații ale efectului bedaquilinei asupra *Mycobacterium leprae* la șoareci includ Antimicrobial Agents and Chemotherapy, aprilie 2006, p. 1558-1560 de Baohong Ji, Koen Andries și colab.) Prin urmare, compozițiile invenției pot fi deosebit de potrivite într-o metodă de tratare a unui subiect infectat cu *Mycobacterium leprae* sau forma inactivă/ latentă a *Mycobacterium tuberculosis*. Astfel de metode de tratare a unui subiect infectat cu micobacterii patogene cuprind administrarea, prin injecție intramusculară sau subcutanată, a unei cantități eficiente terapeutic dintr-o compoziție farmaceutică așa cum este specificat mai sus sau în cele ce urmează. Sau, în mod alternativ, invenția se referă la utilizarea unei compoziții farmaceutice așa cum este specificat mai sus sau în cele ce urmează, pentru fabricarea unui medicament pentru tratarea infecției cu micobacterii patogene (sau pentru utilizarea unui astfel de medicament într-un regim de tratament particular, așa cum este descris aici). Într-un exemplu de realizare, compoziția este pentru tratamentul pe termen lung al infecției cu micobacterii patogene. Într-o variantă de realizare, infecția micobacteriană patogenă poate fi descrisă mai sus sau în continuare, cum ar fi o infecție care necesită tratament pe termen lung (intr-o altă variantă de realizare, o infecție care poate fi tratată în continuare la concentrații plasmatică relativ scăzute de bedaquilină sau metabolit, de exemplu *Mycobacterium tuberculosis* inactiv/ latent sau, într-o concretizare particulară, *Mycobacterium leprae*).

Intr-un alt aspect, există o metodă pentru tratamentul pe termen lung al unui subiect infectat cu micobacterii patogene, cum ar fi *Mycobacterium tuberculosis*, *M. bovis*, *M. leprae*, *M. avium* și *M. marinum*, respectiva metodă cuprinzând administrarea unei cantități eficiente dintr-o compoziție

farmaceutică așa cum este specificat mai sus sau în cele ce urmează, pentru administrare prin injecție intramusculară sau subcutanată; în care compoziția este administrată sau urmează să fie administrată intermitent la un interval de timp care este în intervalul de la o săptămână la un an sau de la o săptămână la doi ani. Sau, alternativ, invenția se referă la utilizarea unei compoziții farmaceutice așa cum este specificat mai sus sau în continuare, pentru fabricarea unui medicament pentru tratamentul pe termen lung al unui subiect infectat cu micobacterii patogene, cum ar fi *Mycobacterium tuberculosis*, *M. bovis*, *M. leprae*, *M. avium* și *M. marinum*, pentru administrare prin injecție intramusculară sau subcutanată, în care compoziția este administrată sau urmează să fie administrată intermitent la un interval de timp care este în intervalul de la o săptămână la un an sau de la o săptămână la doi ani. Prin urmare, se va înțelege că termenul "tratament pe termen lung"; se referă la tratament în care o doză sau o singură administrare (de ex., prin injecție intramusculară sau subcutanată) va avea un efect terapeutic persistent pe o perioadă de timp, așa cum este descris aici, de exemplu, un efect terapeutic persistent pe parcursul mai multor ore, săptămâni sau luni (de ex., într-un exemplu de realizare, pe o perioadă de cel puțin sau până la o lună, trei luni sau șase luni); vezi exemple. Altfel spus, tratamentul pe termen lung se poate referi la, acolo unde există mai multe doze/administrare, perioada lungă de timp (așa cum este descris aici) între doze/administrări, adică intervalele sunt o perioadă lungă de timp, așa cum este descris aici.

Intr-un alt aspect, este furnizată o metodă pentru tratamentul pe termen lung al unui subiect infectat cu micobacterii patogene (de ex., din oricare dintre tipurile descrise aici), așa cum este descris aici (de ex., mai sus) în care o doză sau administrare (de ex., din cantitatea descrisă aici, de ex. în continuare) este furnizat/necesar (și are un efect persistent, de ex., într-o perioadă de timp descrisă aici). Intr-un alt aspect, este prevăzut un astfel de regim de tratament pe termen lung, în care sunt furnizate/necesare două astfel de doze sau administrări, care doze/administrări sunt date la intervale, în care perioada de timp a intervalului este cea descrisă aici, de exemplu o perioadă de la cel puțin sau până la o lună, trei luni sau șase luni - de exemplu pentru o perioadă de timp în care durează efectul terapeutic persistent). Intr-o altă variantă de realizare, este prevăzut un regim de tratament pe termen lung, în care sunt furnizate/necesare trei astfel de doze sau administrări la astfel de intervale descrise aici. Într-o altă variantă de realizare, există un regim de tratament pe termen lung, așa cum este descris aici, dar care este precedat de o fază de tratament de conducere (care nu este un regim de tratament pe termen lung, de ex., un curs de administrare o dată pe zi, care durează o săptămână, două săptămâni, trei săptămâni sau o lună).

Invenția se referă în plus la o metodă de prevenire a unei infecții micobacteriene patogene la un subiect cu risc de a fi infectat de o infecție micobacteriană patogenă, respectiva metodă cuprinzând administrarea unei cantități, eficientă în prevenirea unei infecții micobacteriene patogene, a unei compoziții farmaceutice, așa cum este specificat mai sus sau după cum se specifică în continuare, la subiectul menționat. Sau, alternativ, invenția se referă la utilizarea unei compoziții farmaceutice așa cum este specificat mai sus sau așa cum este specificat în continuare pentru fabricarea unui medicament pentru prevenirea unei infecții micobacteriene patogene la un subiect cu riscul de a fi infectat de o infecție micobacteriană patogenă.

Intr-un alt aspect, invenția se referă la o metodă pentru prevenirea pe termen lung a unei infecții micobacteriene patogene la un subiect cu riscul de a fi infectat de o infecție micobacteriană patogenă, respectiva metodă cuprinzând administrarea la acest subiect a unei cantități eficiente dintr-o compoziție farmaceutică, așa cum este specificat mai sus, sau după cum se specifică în continuare, în care compoziția este administrată sau urmează să fie administrată intermitent la un interval de timp care este în intervalul de la o săptămână la un an sau de la o săptămână la doi ani.

Prezenta invenție se referă, de asemenea, la utilizarea unei compoziții farmaceutice așa cum este specificat mai sus sau așa cum este specificat în continuare, pentru fabricarea unui medicament pentru prevenirea pe termen lung pentru prevenirea pe termen lung a unei infecții micobacteriene patogene la un subiect cu risc de infectare de o infecție micobacteriană patogenă, în care compoziția este administrată sau urmează să fie administrată intermitent la un interval de timp care este în intervalul de la o săptămână la un an sau de la o săptămână la doi ani.

Intr-un exemplu de realizare, invenția se referă la o utilizare sau o metodă așa cum este specificată aici, în care compoziția farmaceutică este administrată sau urmează să fie administrată la un interval de timp care este în intervalul de o săptămână la o lună sau în intervalul de o lună până la trei luni, sau în intervalul de trei luni până la șase luni, sau în intervalul de șase luni până la doisprezece luni, sau în intervalul de 12 luni până la 24 de luni.

Intr-un alt exemplu de realizare, invenția se referă la o utilizare sau o metodă așa cum este specificată aici, în care compoziția farmaceutică este administrată sau urmează să fie administrată o dată la două săptămâni, sau o dată pe lună, sau o dată la trei luni.

Alte compoziții farmaceutice, metode de tratament sau prevenire, precum și utilizări pentru fabricarea medicamentelor pe baza acestor compoziții vor fi descrise în cele ce urmează și vor face parte din prezenta invenție.

Invenția este, de asemenea, descrisă cu referire la următoarele figuri:

Figura 1: „Cinetica plasmatică a TMC207 (bedaquilină; BDQ) și M2 (metabolitul bedaquilinei; vezi aici) la șoarece, după o doză unică de 30 mg/kg”

Figura 2: „Cinetica plasmatică a TMC207 la șoarece atunci când i se administrează IM sau SC cu formulări de 200 mg/ml (în mod specific formulări din Exemplele 1A și 1B, adică nano- și respectiv micro-suspensie) la o doză de 160 mg/kg” (TMC207 este denumit în Figură ca „UD”)

Figura 3: „Cinetica plasmatică a M2 la șoarece atunci când i se administrează IM sau SC cu formulări de 200 mg/ml (în mod specific formulări din Exemplele 1A și 1B, adică nano- și, respectiv, micro-suspensie) la o doză de 160 mg/kg” (M2 este denumit în figură „îndeplinit”)

Figura 4: „Cinetica plasmatică a TMC207 la șoarece atunci când i se administrează IM sau SC cu formulări de 100 mg/ml (în mod specific formulări din Exemplele 1C și 1D, adică nano- și respectiv micro-suspensie) la o doză de 80 mg/kg” (TMC207 este denumit în Figură ca „UD”)

Figura 5: „Cinetica plasmatică a M2 la șoarece atunci când i se administrează IM sau SC cu formulări de 100 mg/ml (în mod specific formulări din Exemplele 1C și 1D, adică nano- și, respectiv, micro-suspensie) la o doză de 80 mg/kg” (M2 este denumit în figură „îndeplinit”)

Figura 6: „Cinetica plasmatică a TMC207 la șobolani masculi atunci când este administrată IM sau SC cu 200 mg/ml micro-formulare (vezi Exemplul 1, Formularea 1B, adică micro-suspensia) la o doză de 40 mg/kg” și „Cinetica plasmatică a TMC207 în șobolani masculi când li se administrează IM sau SC cu nanoformulare de 200 mg/ml (vezi Exemplul 1, Formularea 1A, adică nanosuspensia) la o doză de 40 mg/kg”

Figura 7: „Cinetica plasmatică a TMC207 la câinii beagle masculi când li se administrează IM sau SC cu 200 mg/ml microformulare (vezi Exemplul 1, Formularea 1B) la o doză de 40 mg/kg” și „Cinetica plasmatică a TMC207 la câinii beagle masculi când e administrată nanoformulare IM sau SC de 200 mg/ml (vezi Exemplul 1, Formularea 1A) la o doză de 40 mg/kg ”

Descrierea detaliată a invenției

Compusul utilizat în invenție este compusul TMC207, denumit și bedaquilină.

Bedaquilina poate fi utilizată sub forma sa non-sare sau ca formă adecvată de sare acceptabilă farmaceutic, cum ar fi o formă de sare de adiție acidă sau formă de sare de adaos de bază. Într-un exemplu de realizare, bedaquilina este sub forma sa non-sare în compozițiile invenției.

Sărurile de adiție acidă acceptabile farmaceutic sunt definite pentru a cuprinde formele de sare de adiție acidă non-toxică active terapeutic pe care bedaquilina este capabilă să le formeze. Aceste săruri de adiție acidă pot fi obținute prin tratarea formeii libere de bedaquilină cu acizi corespunzători, de exemplu acizi anorganici, de exemplu acid hidroxigenat, în special acid clorhidric, acid bromhidric, acid sulfuric, acid azotic și acid fosforic; acizi organici, de exemplu acid acetic, acid hidroxiacetic, acid propanoic, acid lactic, acid piruvic, acid oxalic, acid malonic, acid succinic, acid maleic, acid fumaric, acid malic, acid tartric, acid citric, acid metansulfonic, acid etansulfonic, acid benzensulfonic, acid p-toluensulfonic, acid ciclamic, acid salicilic, acid p-aminosalicilic și acid pamoic. În special, se ia în considerare sarea fumarat, având în vedere că aceasta este forma utilizată în produsul deja comercializat Sirturo®.

Formele posibile de sare de adăugare a bazelor netoxice active terapeutic pot fi preparate prin tratament cu baze organice și anorganice adecvate. Formele adecvate de săruri de bază cuprind, de exemplu, sărurile de amoniu, sărurile alcaline și ale metalelor alcaline pământoase, în special sărurile de litiu, sodiu, potasiu, magneziu și calciu, sărurile cu baze organice, de ex. benzatina, *N*-metil-D-glucamină, săruri de hibramină și săruri cu aminoacizi, de exemplu arginină și lizină.

Invers, formele de sare de adiție acidă sau bazică menționate pot fi convertite în formele libere prin tratarea cu o bază sau acid adecvat.

Termenul sare de adiție, așa cum este utilizat în cadrul acestei cereri, cuprinde, de asemenea, solvații pe care bedaquilina, precum și sărurile acestora, sunt capabile să se formeze. Astfel de solvații sunt, de exemplu, hidrați și alcoolați.

Ori de câte ori este referirea la bedaquilină (sau TMC207), utilizată aici, ne referim la forma stereoizomerică unică utilizată în produsul comercializat Sirturo® și care este dezvăluită în WO2004/011436 ca agent antimicobacterian.

S-a constatat că proprietățile fizico-chimice ale bedaquilinei permit fabricarea suspensiilor de micro sau nanoparticule care au proprietăți farmacocinetice unice, deoarece pot fi utilizate pentru tratamentul pe termen lung al unei infecții micobacteriene patogene, precum și pe termen lung, prevenirea unei infecții micobacteriene patogene și în acest scop este necesar doar un număr limitat de administrări de medicamente. Acest lucru este benefic în ceea ce privește încărcarea pilulelor, precum și respectarea de către pacient a regimului de dozare prescris.

Așa cum este utilizat aici, termenul „tratamentul unei infecții micobacteriene patogene”; se referă la tratamentul unui subiect infectat cu o infecție micobacteriană patogenă.

Termenul „prevenirea unei infecții micobacteriene patogene” se referă la prevenirea sau evitarea infectării unui subiect cu o infecție micobacteriană patogenă. Sursa infecției poate fi diferită, de exemplu un material care conține o infecție micobacteriană patogenă.

Termenii „cantitate eficientă terapeutică”, „o cantitate, eficientă în prevenirea unei infecții micobacteriene patogene” și termeni similari, se referă la cantități sau concentrații ale compozițiilor conform invenției (sau cantități/concentrații de ingredient activ bedaquilină în astfel de compoziții) care duc la niveluri plasmatiche eficiente. Prin „niveluri plasmatiche eficiente” se înțeleg acele niveluri plasmatiche de bedaquilină care asigură un tratament eficient sau prevenirea eficientă a unei infecții micobacteriene patogene. Acest lucru se datorează faptului că cantitatea/doza/administrarea dată poate fi legată de nivelurile de expunere dorite sau de nivelurile plasmatiche dorite pentru un tratament eficient/prevenire, de exemplu așa cum este descris aici (vezi de ex., exemplele).

Termenul „subiect” se referă în special la o ființă umană.

Termenul „micro- sau nanoparticule” se referă la particulele din domeniu micrometru sau nanometru. Dimensiunea particulelor ar trebui să fie sub o dimensiune maximă peste care administrarea prin injecție subcutanată sau intramusculară devine afectată sau chiar nu mai este posibilă. Mărimea maximă menționată depinde, de exemplu, de limitările impuse de diametrul acului sau de reacțiile adverse ale corpului la particulele mari sau de ambele. Într-un exemplu de realizare, compozițiile farmaceutice conform invenției cuprind bedaquilină sub formă de microparticule. Într-o altă realizare, compozițiile farmaceutice conform invenției cuprind bedaquilină sub formă de nanoparticule.

Dimensiunea medie efectivă a particulelor a micro- sau nanoparticulelor conform prezentei invenții poate fi sub aproximativ 50 μm , sau sub aproximativ 20 μm , sau sub aproximativ 10 μm , sau sub aproximativ 1000 nm, sau sub aproximativ 500 nm, sau sub aproximativ 400 nm, sau sub aproximativ 300 nm, sau sub aproximativ 200 nm. Limita inferioară a mărimii medii efective a particulelor poate fi scăzută, de ex., la aproximativ 100 nm sau la aproximativ 50 nm. Într-o variantă de realizare, dimensiunea medie efectivă a particulelor este în intervalul de la aproximativ 50 nm la aproximativ 50 μm sau aproximativ 50 nm la aproximativ 20 μm sau aproximativ 50 nm la aproximativ 10 μm sau aproximativ 50 nm la aproximativ 1000 nm, aproximativ 50 nm la aproximativ 500 nm, sau aproximativ 50 nm la aproximativ 400 nm, sau aproximativ 50 nm la aproximativ 300 nm, sau aproximativ 50 nm la aproximativ 250 nm, sau aproximativ 100 nm la aproximativ 250 nm, sau aproximativ 150 nm la aproximativ 220 nm, sau 100 la 200 nm, sau aproximativ 150 nm la aproximativ 200 nm, de exemplu, aproximativ 130 nm, sau aproximativ 150 nm. De exemplu, atât după preparare, cât și după o perioadă de timp de până la 3 luni (de ex., atunci când se păstrează la temperaturi de aproximativ 5°C, 25°C și 40°C) în general:

- micro-suspensiile pot avea, într-un exemplu de realizare, un D90 cuprins între aproximativ 3 și 10 μm (de ex., aproximativ 3,5, 4 sau 5 μm) și un D50 între aproximativ 2 și 4 μm (de ex., aproximativ 3 μm)
- nanosuspensiile pot avea, într-o variantă de realizare, un D90 cuprins între aproximativ 0,5 și 1,5 μm (de ex., aproximativ sau mai puțin de 1 μm sau aproximativ sau mai puțin de aproximativ 1000 nm) și un D50 între aproximativ 0,1 și 0,5 μm (de ex., aproximativ, sau mai puțin de, aproximativ 0,3 μm , sau mai puțin de aproximativ 300 nm).

Într-o variantă de realizare, sunt utilizate micro-particulele, în care dimensiunea medie efectivă a particulelor, măsurată prin D10, D50 și/sau D90 (într-o variantă de realizare măsurată prin D50) este sub aproximativ 50 μm sau sub aproximativ 20 μm și peste aproximativ 0,1 μm (100 nm). Într-o variantă, domeniul pentru astfel de micro-particule utilizate în compozițiile invenției este între aproximativ 20 μm și aproximativ 0,1 μm (într-o altă variantă între aproximativ 15 μm și peste aproximativ 0,2 μm (200 nm) și într-o altă variantă de realizare între aproximativ 10 μm și peste 0,5 μm (500 nm), de exemplu între aproximativ 10 μm și peste 1 μm sau sub aproximativ 1000 nm sau sub aproximativ 500 nm sau sub aproximativ 400 nm sau sub aproximativ 300 nm sau sub aproximativ 200 nm. Valorile de mai sus se referă la măsurători după preparare. Totuși, ele pot face referire la măsurători după o perioadă de timp de până la 3 luni (de ex., după 5 zile, o săptămână, două săptămâni, o lună, două luni sau trei luni) și depozitate la diferite temperaturi (de ex. la temperaturi de aproximativ 5 °C, 25 °C și 40 °C).

Așa cum este utilizat aici, termenul de dimensiune medie efectivă a particulelor are semnificația convențională așa cum este cunoscut de către specialiștii în domeniu și poate fi măsurat prin tehnici de măsurare a dimensiunii particulelor cunoscute în domeniu, cum ar fi, de exemplu, fracționarea fluxului campului de sedimentare, spectroscopia de corelație a fotonilor, difracția laser sau centrifugarea discului. Dimensiunile medii efective ale particulelor menționate aici pot fi legate de distribuția volumului particulelor. În acest caz, prin „o dimensiune medie eficientă a particulelor mai mică de aproximativ 50 μm ” se înțelege că cel puțin 50% din volumul particulelor are o dimensiune a particulei mai mică decât media efectivă de 50 μm și același lucru se aplică la celelalte dimensiuni de particule eficiente menționate. Într-o manieră similară, dimensiunile medii efective ale particulelor pot fi legate de

distribuția în greutate a particulelor, dar de obicei aceasta va avea ca rezultat aceeași sau aproximativ aceeași valoare pentru dimensiunea medie efectivă a particulelor.

Compozițiile farmaceutice conform prezentei invenții asigură eliberarea ingredientului activ bedaquilină pe o perioadă prelungită de timp și, prin urmare, pot fi denumite și compoziții cu eliberare susținută sau întârziată. După administrare, compozițiile conform invenției rămân în corp și eliberează constant bedaquilină, menținând astfel de niveluri ale acestui ingredient activ în sistemul pacientului pentru o perioadă prelungită de timp, asigurând astfel, în perioada menționată, tratamentul adecvat sau prevenirea unui agent patogen. infecție micobacteriană. Datorită faptului că compozițiile farmaceutice conform invenției rămân în organism și eliberează constant bedaquilina (și metabolitul său activ, denumit M2 aici; a se vedea în continuare, metabolitul substituit cu metil), pot fi denumite compoziții farmaceutice adecvate ca formulări cu acțiune îndelungată (sau depozit).

Așa cum este utilizat aici cu termenul „perioadă prelungită de timp”, se înțelege un termen (sau o perioadă de timp) care poate fi în intervalul de o săptămână până la un an sau până la doi ani sau un termen în intervalul de un până la două săptămâni, sau două până la trei săptămâni, sau trei până la patru săptămâni, sau un termen cuprins între una sau două luni, sau două până la trei luni, sau trei până la patru luni, sau trei până la șase luni, sau șase luni până la 12 luni, sau 12 luni până la 24 luni, sau un termen care este în intervalul de câteva zile, de exemplu 7, 10 sau 12 zile, sau câteva săptămâni, de exemplu, 2, 3 sau 4 săptămâni, sau o lună, sau câteva luni, de exemplu 2, 3, 4, 5 sau șase luni sau chiar mai mult, de exemplu 7, 8, 9 sau 12 luni.

Compozițiile farmaceutice ale acestei invenții pot fi aplicate în tratamentul pe termen lung sau în prevenirea pe termen lung a unei infecții micobacteriene patogene, sau cu alte cuvinte pot fi utilizate în tratamentul unei infecții micobacteriene patogene sau în prevenirea unei infecții micobacteriene patogene, pe o perioadă prelungită de timp. Compozițiile invenției sunt eficiente în tratamentul sau prevenirea unei infecții micobacteriene patogene pentru o perioadă prelungită de timp, de exemplu pentru cel puțin aproximativ o săptămână sau mai mult, sau pentru aproximativ 1 lună sau mai mult. Prin expresia „timp eficient de cel puțin aproximativ o săptămână sau mai mult”, ce înseamnă că nivelul plasmatic al ingredientului activ, bedaquilina (și/sau metabolitul său activ M2), ar trebui să fie peste o valoare de prag. În cazul aplicării terapeutice, valoarea de prag menționată este cel mai scăzut nivel plasmatic la care bedaquilina (și/sau metabolitul său activ M2) asigură tratamentul eficient al unei infecții micobacteriene patogene. În cazul aplicării în prevenirea unei infecții micobacteriene patogene, respectiva valoare de prag este cel mai scăzut nivel plasmatic la care bedaquilina (și/sau metabolitul său activ M2) este eficientă în prevenirea transmiterii unei infecții micobacteriene patogene.

Cu „termen lung”, de exemplu, utilizat în legătură cu „prevenirea pe termen lung a unei infecții micobacteriene patogene” sau „tratamentul pe termen lung al unei infecții micobacteriene patogene” sau o terminologie similară, se înțeleg termene care pot fi în intervalul de o săptămână până la un an sau până la doi ani sau mai mult, cum ar fi cinci sau 10 ani. În special în cazul tratamentului unei infecții micobacteriene patogene, astfel de termeni vor fi lungi, în ordine de la una până la câteva luni, un an sau mai mult. Astfel de termeni pot fi, de asemenea, relativ scurți, în special în cazul prevenirii. Termene mai scurte sunt cele de câteva zile, de ex. 7, 10 sau 12 zile, sau câteva săptămâni, de ex. 2, 3 sau 4 săptămâni, sau o lună, sau câteva luni, de ex. 2, 3, 4, 5 sau șase luni sau chiar mai mult, de ex., 7, 8, 9 sau 12 luni. Într-o realizare metodele și utilizările în conformitate cu prezenta invenție, sunt pentru prevenirea unei infecții cu micobacterii patogene timp de o lună sau mai multe luni, de ex. 2, 3, 4, 5 sau șase luni sau chiar mai mult, de ex., 7, 8, 9 sau 12 luni.

Compozițiile farmaceutice conform prezentei invenții pot fi administrate la diferite intervale de timp. Atunci când sunt utilizate în prevenirea unei infecții micobacteriene patogene, compozițiile farmaceutice ale acestei invenții pot fi administrate o singură dată sau un număr limitat de ori, cum ar fi de două ori, trei, patru, cinci sau șase ori sau mai multe. Acest lucru poate fi recomandabil atunci când prevenirea este necesară pe o perioadă limitată de timp, cum ar fi perioada în care există riscul de infecție.

Compozițiile farmaceutice conform prezentei invenții pot fi administrate la intervalele de timp menționate mai sus, cum ar fi la un interval de timp care este în intervalul de la o săptămână la o lună, sau în intervalul de la o lună la trei luni, sau în intervalul de timp de la trei luni la șase luni sau între șase luni și doisprezece luni. Într-un exemplu de realizare, compoziția farmaceutică poate fi administrată o dată la două săptămâni, sau o dată pe lună, sau o dată la trei luni. Într-o altă formă de realizare, intervalul de timp este în intervalul de una până la două săptămâni, sau două până la trei săptămâni, sau trei până la patru săptămâni, sau intervalul de timp este în intervalul de una până la două luni, sau două până la trei luni, sau trei la patru luni, sau trei la șase luni, sau șase luni la 12 luni, sau 12 luni la 24 de luni. Intervalul de timp poate fi de cel puțin o săptămână, dar poate fi, de asemenea, de câteva săptămâni, de exemplu 2, 3, 4, 5 sau 6 săptămâni, sau la intervale de timp de o lună sau de câteva luni, de ex. 2, 3, 4, 5 sau 6 luni sau chiar mai mult, de ex. 7, 8, 9 sau 12 luni. Într-un exemplu de realizare, compozițiile farmaceutice ale prezentei invenții sunt administrate la un interval de timp de una, două sau trei luni. Aceste perioade mai lungi între fiecare administrare a compozițiilor farmaceutice conform invenției oferă îmbunătățiri suplimentare în

ceea ce privește încărcarea pilulei și conformitatea. Pentru a îmbunătăți în continuare complianța, pacienții pot fi instruiți să își ia medicamentele într-o anumită zi a săptămânii, în care compoziția este administrată într-un program săptămânal sau într-o anumită zi a lunii, în cazul unui program lunar.

Lungimea intervalelor de timp dintre fiecare administrare a unei compoziții conform prezentei invenții poate varia. De exemplu, respectivele intervale de timp pot fi selectate în funcție de nivelurile plasmatic. Intervalele pot fi mai scurte în care nivelurile plasmatic ale bedaquilinei (și/sau ale metabolitului său activ M2) sunt considerate prea scăzute, de ex. atunci când acestea se apropie de nivelul minim plasmatic specificat în continuare. Intervalele pot fi mai lungi în care nivelurile plasmatic de bedaquilină (și/sau metabolitului său activ M2) sunt considerate prea mari. Într-o variantă, compozițiile invenției sunt administrate la intervale de timp egale. Compozițiile pot fi administrate fără administrări suplimentare interjacent sau, cu alte cuvinte, compozițiile pot fi administrate în anumite momente de timp separate una de cealaltă printr-o perioadă de timp de lungime variabilă sau egală, de ex. o perioadă de timp de cel puțin o săptămână, sau orice altă perioadă de timp specificată aici, în timpul căreia nu se administrează nicio altă bedaquilină. Având intervale de timp de aceeași lungime are avantajul că programul de administrare este simplu, de ex. administrarea are loc în aceeași zi a săptămânii sau în aceeași zi a lunii. Un astfel de program de administrare implică, prin urmare, o „încărcare a pilulelor” limitată, contribuind astfel în mod benefic la respectarea de către pacient a regimului de dozare prescris.

Concentrația (sau "C") de bedaquilină (și/sau metabolitului său activ M2) în plasma unui subiect tratat cu aceasta este în general exprimată ca masă pe unitate de volum, de obicei nanograme pe mililitru (ng/ml). Pentru comoditate, această concentrație poate fi denumită aici "concentrație plasmatică a medicamentului"; sau "concentrație plasmatică".

Doza (sau cantitatea) de bedaquilină administrată depinde de cantitatea de bedaquilină din compozițiile farmaceutice conform invenției sau de cantitatea unei compoziții date care este administrată. Acolo unde se doresc niveluri plasmatic mai ridicate, pot fi administrate una sau ambele compoziții cu concentrație mai mare de bedaquilină sau mai mult dintr-o compoziție dată. Acest lucru se aplică invers dacă se doresc niveluri plasmatic mai mici. De asemenea, poate fi selectată o combinație de intervale de timp variate și dozare variabilă pentru a atinge anumite niveluri plasmatic dorite.

Doza (sau cantitatea) de bedaquilină administrată depinde și de frecvența administrărilor (adică a intervalului de timp dintre fiecare administrare). De obicei, doza va fi mai mare acolo unde administrările sunt mai puțin frecvente. Toți acești parametri pot fi folosiți pentru a direcționa nivelurile plasmatic către valorile dorite

Regimul de dozare depinde, de asemenea, de prevenirea sau tratamentul infecției micobacteriene patogene. În cazul terapiei, doza de bedaquilină administrată sau frecvența dozări, sau ambele sunt selectate astfel încât concentrația plasmatică a bedaquilinei să fie menținută peste un nivel plasmatic minim. Termenul „nivel minim de plasmă” (sau C_{min}) în acest context se referă la nivelul plasmatic al bedaquilinei (și/sau al metabolitului său activ M2) care asigură tratamentul eficient al infecției micobacteriene patogene. În special, nivelul plasmatic al bedaquilinei (și/sau metabolitului său activ M2) se menține la un nivel peste un nivel plasmatic minim de aproximativ 10 ng/ml sau peste aproximativ 15 ng/ml sau peste aproximativ 20 ng/ml, sau peste aproximativ 40 ng/ml. Nivelul plasmatic al bedaquilinei (și/sau metabolitului său activ M2) poate fi menținut peste un nivel plasmatic minim mai mare, de exemplu peste aproximativ 50 ng/ml sau peste aproximativ 90 ng/ml sau peste aproximativ 270 ng/ml, sau peste aproximativ 540 ng/ml. Într-un exemplu de realizare, nivelul plasmatic al bedaquilinei (și/sau metabolitului său activ M2) este menținut peste un nivel de aproximativ 13,5 ng/ml sau este menținut peste un nivel de aproximativ 20 ng/ml. Sau nivelul plasmatic al bedaquilinei (și/sau metabolitului său activ M2) poate fi menținut în anumite intervale, în special intervale începând de la un nivel plasmatic minim selectat dintre cele menționate mai sus și terminând la un nivel plasmatic mai mare selectat dintre cele menționate mai sus și selectate din 500 ng/ml și 1000 ng/ml (de ex., de la 10 la 15, 10 la 20, 10 la 40, etc., sau de la 15 la 20, sau 15 la 40, sau 15 la 90, etc., sau 20 la 40, 20 la 90, sau 20 la 270, etc., sau 40 la 90, 40 la 270, sau 40 -540, etc., de fiecare dată de la aproximativ valoarea indicată în ng/ml până la aproximativ valoarea indicată în ng/ml). Într-o formă de realizare, intervalul menționat este de la aproximativ 10 la aproximativ 20, de la aproximativ 20 la aproximativ 90, de la 90 la 270, de la 270 la 540, de la 540 la 1000, de fiecare dată de la aproximativ valoarea indicată în ng/ml până la aproximativ valoarea indicată în ng/ml.

Nivelurile plasmatic ale bedaquilinei (și/sau metabolitului său activ M2) trebuie menținute peste nivelurile minime plasmatic menționate mai sus, deoarece la niveluri mai mici bacteriile nu mai pot fi suficient suprimate astfel încât să se poată înmulți cu riscul suplimentar de apariție de mutații.

În cazul prevenirii, termenul „nivel minim de plasmă” (sau C_{min}) se referă la cel mai scăzut nivel plasmatic de bedaquilină (și/sau metabolitului său activ M2) care asigură un tratament eficient/prevenirea infecției.

În special, în cazul prevenirii, nivelul plasmatic al bedaquilinei (și/sau metabolitului său activ M2) poate fi menținut la un nivel peste nivelul minim plasmatic menționat mai sus în legătură cu terapia. Cu toate acestea, în prevenție, nivelul plasmatic al bedaquilinei (și/sau metabolitului său activ M2) poate fi

menținut la un nivel inferior, de exemplu la un nivel peste aproximativ 4 ng/ml sau aproximativ 5 ng/ml sau aproximativ 8 ng/ml. Nivelurile plasmatice ale bedaquilinei (și/sau metabolitului său activ M2) trebuie menținute, de preferință, peste aceste niveluri plasmatice minime, deoarece la niveluri mai mici medicamentul nu mai poate fi eficient, crescând astfel riscul de transmitere a infecției. Nivelurile plasmatice de bedaquilină (și/sau metabolitul său activ M2) pot fi menținute la niveluri ceva mai ridicate pentru a avea o marjă de siguranță. Astfel de niveluri mai ridicate încep de la aproximativ 50 ng/ml sau mai mult. Nivelul plasmatic al bedaquilinei (și/sau metabolitul său activ M2) poate fi menținut la un nivel care se află în intervalele menționate mai sus în raport cu terapia, dar în care limitele inferioare includ nivelurile plasmatice de aproximativ 4 ng/ml sau aproximativ 5 ng/ml, sau aproximativ 8 ng/ml.

Un avantaj al bedaquilinei (și/sau al metabolitului său activ M2) este că poate fi utilizat până la niveluri plasmatice relativ ridicate, fără efecte secundare semnificative. Concentrațiile plasmatice de bedaquilină (și/sau metabolitul său activ M2) pot atinge niveluri relativ ridicate, dar, ca în cazul oricărui medicament, nu trebuie să depășească un nivel plasmatic maxim (sau C_{max}), care este nivelul plasmatic în care bedaquilina (și/sau metabolitul său activ M2) provoacă efecte secundare semnificative. În plus, ar trebui luată în considerare și eliberarea compusului din țesut, care nu este luată în considerare în cadrul nivelurilor plasmatice. Așa cum este utilizat aici, termenul „efecte secundare semnificative” înseamnă că efectele secundare sunt prezente într-o populație relevantă de pacienți, în măsura în care efectele secundare afectează funcționarea normală a pacienților. Într-un exemplu de realizare, cantitatea și frecvența administrărilor de bedaquilină (și/sau metabolitul său activ M2) care trebuie administrate sunt selectate astfel încât concentrațiile plasmatice să fie menținute pe termen lung la un nivel cuprins între un nivel plasmatic maxim (sau C_{max} conform specificațiilor de mai sus) și un nivel minim de plasmă (sau C_{min} după cum s-a specificat mai sus).

În anumite cazuri, poate fi de dorit să se mențină nivelurile plasmatice de bedaquilină (și/sau metabolitul său activ M2) la niveluri relativ scăzute, de exemplu cât mai aproape posibil de nivelurile minime plasmatice specificate aici. Acest lucru va permite reducerea frecvenței administrărilor și/sau a cantității de bedaquilină (și/sau a metabolitului său activ M2) administrată cu fiecare administrare. De asemenea, va permite evitarea efectelor secundare nedorite, care vor contribui la acceptarea formelor de dozare în majoritatea grupurilor de populație vizate, care sunt persoane sănătoase, cu risc de infectare și, prin urmare, sunt mai puțin înclinați să tolereze reacțiile adverse. Nivelurile plasmatice de bedaquilină (și/sau metabolitul său activ M2) pot fi menținute la niveluri relativ scăzute în cazul prevenirii. Un exemplu de realizare se referă la utilizări sau metode pentru prevenirea infecției, așa cum este specificat mai sus sau în cele ce urmează, în care nivelul plasmatic minim de bedaquilină (și/sau metabolitul său activ M2) este cel specificat aici și nivelul maxim plasmatic este aproximativ egal cu cel mai scăzut nivel plasmatic care face ca ingredientul activ să acționeze terapeutic, de asemenea așa cum este specificat aici.

În alte variante, nivelul plasmatic al bedaquilinei (și/sau metabolitul său activ M2) este menținut la un nivel sub un nivel plasmatic maxim mai scăzut de aproximativ 10 ng/ml, mai ales aproximativ 15 ng/ml, în special aproximativ 20 ng/ml, încă mai mult în special aproximativ 40 ng/ml. Într-o concretizare particulară, nivelul plasmatic al bedaquilinei (și/sau metabolitul său activ M2) este menținut sub un nivel de aproximativ 13,5 ng/ml. Într-o variantă de realizare, nivelul plasmatic al bedaquilinei (și/sau metabolitul său activ M2) este menținut într-un interval al nivelului sanguin maxim mai scăzut specificat mai sus și al nivelurilor plasmatice minime menționate în legătură cu prevenirea. De exemplu, nivelurile plasmatice de bedaquilină (și/sau metabolitul său activ M2) sunt menținute sub aproximativ 10 ng/ml și peste un nivel minim de aproximativ 4 ng/ml.

În alte cazuri, poate fi de dorit să mențineți concentrațiile plasmatice de bedaquilină (și/sau metabolitul său activ M2) la niveluri relativ mai ridicate, de exemplu, în cazul în care există un risc ridicat de infecție și doze mai frecvente și/sau mai mari nu sunt o problemă. În aceste cazuri, nivelul plasmatic minim poate fi egal cu cel mai scăzut nivel plasmatic de bedaquilină (și/sau metabolitul său activ M2) care asigură tratamentul eficient al unei infecții micobacteriene patogene, cum ar fi nivelurile specifice menționate aici.

În cazul prevenirii, doza care trebuie administrată trebuie calculată pe o bază de aproximativ 0,2 mg/zi până la aproximativ 50 mg/zi, sau 0,5 mg/zi până la aproximativ 50 mg/zi, sau de aproximativ 1 mg/zi până la aproximativ 10 mg/zi sau aproximativ 2 mg/zi până la aproximativ 5 mg/zi, de ex. aproximativ 3 mg/zi. Aceasta corespunde unei doze săptămânale de aproximativ 1,5 mg până la aproximativ 350 mg, în special de aproximativ 3,5 mg până la aproximativ 350 mg, în special de aproximativ 7 mg până la aproximativ 70 mg, sau de aproximativ 14 mg până la aproximativ 35 mg, de ex., aproximativ 35 mg, sau la o doză lunară de la 6 mg la aproximativ 3000 mg, în special de la aproximativ 15 mg la aproximativ 1500 mg, mai ales de la aproximativ 30 mg la aproximativ 300 mg, sau de la aproximativ 60 mg la aproximativ 150 mg, de ex., aproximativ 150 mg. Dozele pentru alte regimuri de dozare pot fi ușor calculate prin înmulțirea dozei zilnice cu numărul de zile dintre fiecare administrare.

În cazul terapiei, doza care trebuie administrată trebuie să fie oarecum mai mare și trebuie calculată pe o bază de aproximativ 1 mg/zi până la aproximativ 150 mg/zi sau de aproximativ 2 mg/zi

până la aproximativ 100 mg/zi sau de aproximativ 5 mg/zi până la aproximativ 50 mg/zi, sau aproximativ 10 mg/zi până la aproximativ 25 mg/zi, de ex. aproximativ 15 mg/zi. Dozele săptămânale sau lunare corespunzătoare pot fi calculate după cum se arată mai sus. Pentru aplicații de prevenire, dozele pot fi mai mici, deși poate fi utilizată aceeași dozare ca și pentru aplicații terapeutice. Într-un exemplu de realizare, doza/administrarea este dată la intervale lunare sau la intervale de trei luni sau șase luni, durata totală a tratamentului fiind de trei, șase sau 12 luni. În cazurile în care doza/administrarea este lunară, trei luni sau șase luni, într-un exemplu de realizare, doza administrată (de ex. la subiecți umani) este calculată pe baza unei doze zilnice de 400 mg administrate timp de 2 săptămâni. Prin urmare, cantitatea totală de bedaquilină administrată pe doză poate fi de aproximativ 5600 mg (de ex., în intervalul 3000 și 8000 mg), dar poate fi până la o cincime dintr-o astfel de cantitate (de ex., în intervalul 500 și 2000 mg, de ex. între aproximativ 1000 și 1500 mg).

Intr-un alt exemplu de realizare, în cazul prevenirii sau în special terapiei, dozele pot fi exprimate și în mg/kg. De exemplu, în exemple, anumite doze pot fi administrate în funcție de greutate (de ex., la mamifer și așa cum se arată în exemplele de aici, la șoarece) și, prin urmare, pot fi utilizate doze între 1 mg/kg și 1000 mg/kg (de ex., 40 mg/kg, 80 mg/kg, 160 mg/kg, 320 mg/kg sau 480 mg/kg pot fi utilizate) și astfel de doze pot rămâne eficiente pentru o perioadă de 4 săptămâni, 8 săptămâni sau 12 săptămâni (de ex. ca prezentate în exemple). De exemplu, se poate lua o doză la fiecare 4 săptămâni (considerată efectivă ca un regim de tratament de 12 săptămâni, adică trei doze în total) sau se poate lua o singură doză, care oferă în mod eficient un tratament suficient (de ex., așa cum este definit prin reducerea UFC, vezi exemple) după cum se poate demonstra prin monitorizarea pe o perioadă de 12 săptămâni. Prin urmare, într-un aspect, pentru a trata infecția bacteriană se poate lua o doză (de ex. între 1 mg/kg și 1000 mg/kg, de exemplu între 2 mg/kg și 500 mg/kg) sau o astfel de doză poate fi administrată la fiecare 4 săptămâni (de ex., pot fi administrate două sau trei astfel de doze). O astfel de doză depinde de infecția bacteriană care trebuie tratată. De exemplu, în tratamentul tuberculozei latente sau al leprei, pot fi necesare doze mai mici (comparativ cu tuberculoza multirezistentă), având în vedere că este necesară o cantitate mai mică de bedaquilină pentru controlul bacteriilor. Un exemplu în acest sens este descris în continuare (Exemplul 3), în care se indică faptul că la șoareci o doză de 160 mg/kg poate reduce suficient CFU-urile în modelul de șoarece al infecției latente cu tuberculoză - s-a văzut, de asemenea, că două sau trei doze de 160 mg/kg (a doua și a treia doză administrate la 4 și respectiv 8 săptămâni) au fost, de asemenea, eficiente în acel model.

S-a constatat că, după administrare, nivelurile plasmatice ale bedaquilinei (și/sau ale metabolitului său activ M2) sunt mai mult sau mai puțin stabile, adică fluctuează în marje limitate. Nivelurile plasmatice s-au dovedit a se apropia mai mult sau mai puțin de un mod de staționare sau pentru a aproxima mai mult sau mai puțin o rată de eliberare de ordine zero pe o perioadă prelungită de timp. Prin „stare de echilibru” se înțelege starea în care cantitatea de medicament prezentă în plasma unui subiect rămâne mai mult sau mai puțin la același nivel pe o perioadă prelungită de timp. Nivelurile plasmatice ale bedaquilinei (și/sau metabolitul său activ M2) nu prezintă, în general, picături sub nivelul minim plasmatic la care medicamentul este eficient. Termenul „rămâne mai mult sau mai puțin la același nivel” nu exclude faptul că pot exista mici fluctuații ale concentrațiilor plasmatice într-un interval acceptabil, de ex., fluctuații în intervalul de aproximativ $\pm 30\%$ sau aproximativ $\pm 20\%$ sau aproximativ $\pm 10\%$, sau aproximativ $\pm 10\%$.

În unele cazuri, poate exista un varf de concentrație plasmatică inițială după administrare, după care nivelurile plasmatice ating o „stare de echilibru”, așa cum se menționează în cele ce urmează.

Compozițiile conform invenției prezintă o bună toleranță locală și ușurință în administrare. O bună toleranță locală se referă la iritații și inflamații minime la locul injectării; ușurința de administrare se referă la mărirea acului și la durata de timp necesară pentru administrarea unei doze dintr-o anumită formulare de medicament. În plus, compozițiile conform invenției prezintă o bună stabilitate și au o durată de valabilitate acceptabilă.

Micro- sau nanoparticulele prezentei invenții au un modificador de suprafață adsorbit pe suprafața acestuia. Funcția modificadorului de suprafață este de a acționa ca agent de umectare, precum și ca stabilizator al suspensiei coloidale.

Intr-o variantă de realizare, micro- sau nanoparticulele din compozițiile invenției cuprind în principal bedaquilină cristalină sau o sare a acesteia; și un modificador de suprafață, a cărui cantitate combinată poate cuprinde cel puțin 50%, sau cel puțin aproximativ 80%, sau cel puțin aproximativ 90%, sau cel puțin aproximativ 95%, sau cel puțin aproximativ 99% din micro- sau nano particule. Așa cum este indicat aici, într-o variantă de realizare, bedaquilina este sub formă sa fără sare (sau în „forma sa liberă”) și într-o altă variantă de realizare este sub o formă cristalină fără sare (sau liberă). În acest sens, așa cum s-a menționat aici, bedaquilina poate fi preparată ca atare utilizând procedurile descrise în cererea de brevet internațional WO 2004/011436 (sau în WO 2006/125769 , care descrie o rezoluție optică cu un reactiv chiral). După o astfel de procedură, bedaquilina se obține prin precipitare din toluen/etanol și se indică faptul că produsul cristalizează. O astfel de formă de bedaquilină poate fi

utilizată la prepararea compozițiilor conform invenției și, în plus, o astfel de formă poate fi un singur polimorf cristalin cu următoarele caracteristici caracteristice:

(i) o endotermă de topire la 181,5°C (debut endoterm) și curbă DSC care arată topirea produsului la aproximativ 182,5°C (urmată imediat de descompunere; măsurată prin calorimetrie de scanare diferențială (DSC) prin transfer de aproximativ 3 mg de compus în o tavă de probă standard din aluminiu pe TA-Instrument, tavă de probă închisă cu strângere corespunzătoare și curba DSC înregistrată pe un TA-Instruments Q2000 MTDSC echipat cu o unitate de răcire RCS utilizând următorii parametri - temperatura inițială 25°C; interval de încălzire 10 °C/min; temperatura finală 300°C, debit de azot 50 ml/min);

(ii) varfurile spectrului în infraroșu (IR) la *printre altele* aproximativ 1600 cm⁻¹, aproximativ 1450 cm⁻¹, aproximativ 1400 cm⁻¹, aproximativ 1340 cm⁻¹, și aproximativ 1250 cm⁻¹ (în cazul în care un eșantion este analizat folosind un accesoriu microATR adecvat implementând 32 de scanări, 1 cm⁻¹ rezoluție, spectrometru Thermo Nexus 670 FTIR, un DTGS cu detector de ferestre KBr, Ge on KBr splitter și un accesoriu micro ATR (Harrick Split Pea cu cristal de Si); și/sau

(iii) Difractie cu raze X în pulbere (XRPD) cu varfuri caracteristice la aproximativ 11,25° 2-Theta, aproximativ 18° 2-Theta, aproximativ 18,5° 2-Theta, aproximativ 19° 2-Theta, aproximativ 20,25° 2-Theta, aproximativ 21,25° 2-Theta, aproximativ 22,25° 2-Theta, aproximativ 24,5° 2-Theta și aproximativ 27° 2-Theta, prezentând varfuri de difracție fără prezența unui halou care să indice cristalinitatea produsului (unde s-a efectuat analiza pe un difractometru PANalytical (Philips) X'PertPRO MPD, iar instrumentul este echipat cu un tub cu raze X Cu LFF și compusul a fost împrăștiat pe un suport de probă de fond zero; Parametrii instrumentului au fost: tensiunea generatorului - 45 kV; amperajul generatorului - 40 mA; geometrie - Bragg-Brentano; stadiu - etapă filare; mod scanare - continuu; interval de scanare 3 până la 50° 2θ; dimensiune pas 0,02°/pas; timp de numărare 30 sec/pas; timp de revoluție a spinnerului - 1 sec; tip de radiație CuKα).

Prin urmare, într-un exemplu de realizare, bedaquilina utilizată într-un proces pentru prepararea compozițiilor conform invenției (adică înainte de conversia în micro/nano-particule) este o formă cristalină (de ex., a formei specifice caracterizate mai sus). Într-o altă variantă de realizare a invenției, bedaquilina utilizată în compozițiile invenției (adică după conversia în micro/nano-particule, de exemplu prin măcinare) este, de asemenea, într-o formă cristalină (de ex., în forma specifică caracterizată mai sus).

Intr-un alt aspect, prezenta invenție se referă la o compoziție farmaceutică pentru administrare prin injecție intramusculară sau subcutanată, cuprinzând o cantitate eficientă terapeutic de bedaquilină, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, sub forma unei suspensii de particule constând în esență din: (1) bedaquilina sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia sub formă de micro- sau nanoparticule, având un modulator de suprafață adsorbit la suprafața acesteia; și

(2) un purtător apos acceptabil farmaceutic; în care ingredientul activ este suspendat.

Modificatori de suprafață potriviți pot fi selectați dintre excipienții farmaceutici organici și anorganici cunoscuți, incluzând diverși polimeri, oligomeri cu greutate moleculară mică, produse naturale și agenți tensioactivi. Modificatorii de suprafață particulari includ surfactanți neionici și anionici. Exemple reprezentative de modificatori de suprafață includ gelatină, cazeină, lecitină, săruri de fosfolipide încărcate negativ sau forma acidă a acestora (cum ar fi fosfatidil glicerol, fosfatidil inozit, fosfatidil serină, acid fosfatidic și sărurile lor, cum ar fi sărurile metalelor alcaline, de exemplu sărurile lor de sodiu, de exemplu fosfatidil glicerol de ou, cum ar fi produsul disponibil sub denumirea comercială Lipoid™ EPG), gumă acacia, acid stearic, clorură de benzalconiu, polioxietilen alchil eteri, de exemplu, eteri de macrogol cum ar fi cetomacrogol 1000, derivați de ulei de ricin din polioxietilenă; stearat de polioxietilenă, dioxid de siliciu coloidal, dodecilsulfat de sodiu, carboximetilceluloză sodică, săruri biliare cum ar fi taurocolat de sodiu, dezoxitaurocolat de sodiu, dezoxicolat de sodiu; metilceluloză, hidroxietilceluloză, hidroxipropilceluloză, hidroxipropilmetilceluloză, silicat de aluminat de magneziu, alcool polivinilic (PVA), poloxameri, precum Pluronic™ F68, F108 și F127 care sunt copolimeri bloc de oxid de etilenă și oxid de propilenă; tiloxapol; Vitamina E-TGPS (succinat de α-tocoferil polietilenglicol, în special succinat de α-tocoferil polietilenglicol 1000); poloxamine, cum ar fi Tetronic™ 908 (T908) care este un copolimer bloc tetrafuncțional derivat din adăugarea secvențială de oxid de etilenă și oxid de propilenă la etilendiamină; dextran; lecitină; ester dioctilic al acidului sulfosuccinic de sodiu, cum ar fi produsele vândute sub denumirea comercială Aerosol OT™ (AOT); laurilsulfat de sodiu (Duponol™ P); alchilaril polier sulfonat disponibil sub denumirea comercială Triton™ X-200; esteri ai acizilor grași polioxietilen sorbitan (Tweens™ 20, 40, 60 și 80); esteri de sorbitan ai acizilor grași (Span™ 20, 40, 60 și 80 sau Arlacel™ 20, 40, 60 și 80); polietilenglicoli (cum ar fi cei comercializați sub numele comercial Carbowax™ 3550 și 934); amestecuri de stearat de zaharoză și distearat de zaharoză, cum ar fi produsul disponibil sub denumirea comercială Crodesta™ F110 sau Crodesta™ SL-40; clorură de hexildecil trimetil amoniu (CTAC); polivinilpirolidona (PVP). Dacă se dorește, pot fi folosiți doi sau mai mulți modificatori de suprafață în combinație.

Modificatorii de suprafață particulari sunt selectați dintre poloxameri, succinați de α -tocoferil polietilen glicol, esteri ai acizilor grași polioxietilen sorbitan și sărurile fosfolipidelor încărcate negativ sau forma acidă a acestora. Mai ales modificatorii de suprafață sunt selectați dintre Pluronic™ F108, Vitamina E TGPS, Tween™ 80 și Lipoid™ EPG (și, într-o variantă particulară, este Vitamina E TPGS). Se pot utiliza unul sau mai mulți dintre acești modificatori de suprafață. Pluronic™ F108 corespunde poloxamerului 338 și este copolimerul polioxietilenic, polioxipropilenic care se conformează în general cu formula $\text{HO}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_x-(\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{O})_y-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_z-\text{H}$ în care valorile medii ale lui x , y și z sunt respectiv 128, 54 și 128. Alte denumiri comerciale ale poloxamerului 338 sunt Hodag Nonionic™ 1108-F și Synperonic™ PE/F108. Într-un exemplu de realizare, modificatorul de suprafață cuprinde o combinație dintr-un ester al acidului gras polioxietilen sorbitan și o sare fosfatidil glicerol (în special fosfatidil glicerol sodic din ou).

Cantitatea relativ optimă de bedaquilină în raport cu modificatorul de suprafață depinde de modificatorul de suprafață selectat, de suprafața specifică a suspensiei de bedaquilină care este determinată de dimensiunea medie efectivă a particulelor și de concentrația de bedaquilină, de concentrația critică de micle a modificatorului de suprafață dacă formează micle etc. Cantitatea relativă (g/g) de bedaquilină la modificatorul de suprafață este de preferință în intervalul 1: 2 până la aproximativ 20: 1, în special în intervalul 1: 1 până la aproximativ 10: 1, de ex. aproximativ 4: 1.

Particulele acestei invenții pot fi preparate prin intermediul micronizării/reducerii mărimii particulelor/nanonizării prin mijloace mecanice și prin precipitări controlate dintr-o soluție suprasaturată sau utilizând fluide supercritice, cum ar fi în tehnica GAS („gaz anti-solvent”), sau orice combinație de astfel de tehnici. Într-o variantă de realizare este utilizată o metodă care cuprinde etapele de dispersare a bedaquilinei într-un mediu de dispersie lichid și aplicarea mijloacelor mecanice în prezența mediilor de măcinare pentru a reduce dimensiunea particulelor de bedaquiline la o dimensiune medie eficientă a particulelor mai mică de aproximativ 50 μm , în special mai puțin de aproximativ 1.000 nm. Particulele pot fi reduse ca mărime în prezența unui modificator de suprafață.

O procedură generală pentru prepararea particulelor din această invenție cuprinde

- (a) obținerea bedaquilinei sub formă micronizată;
- (b) adăugarea bedaquilinei micronizate la un mediu lichid pentru a forma un premix/predispersie; și
- (c) supunerea premixului la mijloace mecanice în prezența unui mediu de măcinare pentru a reduce dimensiunea medie efectivă a particulelor.

Bedaquilina sub formă micronizată este preparată utilizând tehnici cunoscute în domeniu. Se preferă ca dimensiunea medie efectivă a particulelor agentului activ de bedaquilină în predispersie să fie mai mică de aproximativ 100 pm, determinată prin analiza în sită. Acolo unde dimensiunea medie efectivă a particulei bedaquilinei micronizate este mai mare de aproximativ 100 μm , este de preferat ca particulele compusului de bedaquilină să fie reduse în dimensiune la mai puțin de 100 μm (de exemplu la o dimensiune sau un interval de mărime descris aici).

Bedaquilina micronizată poate fi apoi adăugată la un mediu lichid în care este esențial insolubilă pentru a forma o predispersie. Concentrația de bedaquilină în mediul lichid (procentul greutate în greutate) poate varia foarte mult și depinde de modificatorul de suprafață selectat și de alți factori. Concentrațiile adecvate de bedaquilină în compoziții variază între aproximativ 0,1% până la aproximativ 60%, sau între aproximativ 1% până la aproximativ 60%, sau între aproximativ 10% până la aproximativ 50%, sau între aproximativ 10% până la aproximativ 30%, de ex., aproximativ 10% , 20% sau 30% (fiecare % din acest paragraf se referă la g/v).

Premixul poate fi utilizat direct prin supunerea acestuia la mijloace mecanice pentru a reduce dimensiunea medie efectivă efectivă a particulelor în dispersie la mai puțin de 2.000 nm. Este de preferat ca premixul să fie utilizat direct atunci când se folosește o moară cu bile pentru abraziune. Alternativ, bedaquilina și, opțional, modificatorul de suprafață, pot fi dispersate în mediul lichid folosind o agitare adecvată, cum ar fi, de exemplu, o moară cu role, până când se obține o dispersie omogenă.

Mijloacele mecanice aplicate pentru a reduce dimensiunea medie efectivă a particulelor de bedaquilină pot lua în mod convenabil forma unei mori de dispersie. Morile de dispersie adecvate includ o moară cu bile, o moară de uzură/de abraziune, o moară vibratorie, o moară planetară, mori de mediu, cum ar fi o moară de nisip și o moară de perle. Este preferată o moară pentru medii datorită timpului de măcinare relativ mai scurt necesar pentru a asigura reducerea dorită a dimensiunii particulelor. Perlele sunt de preferință perle de ZrO_2 . De exemplu, pentru nanoparticule, dimensiunea ideală a perlei este de aproximativ 0,5 mm și, pentru microparticule, dimensiunea ideală a perlei este de aproximativ 2 mm.

Mediile de măcinare pentru etapa de reducere a dimensiunii particulelor pot fi selectate dintre medii rigide, de preferință sferice sau sub formă de particule, având o dimensiune medie mai mică de 3 mm și, mai preferabil, mai mică de 1 mm (până la 200 μm perle). Un astfel de mediu poate oferi, în mod dorit, particulele din invenție cu timpi de procesare mai scurți și conferă o uzură mai mică echipamentului de măcinat. Exemple de medii de măcinare sunt ZrO_2 precum 95% ZrO_2 stabilizat cu magnezie sau stabilizat cu itriu, silicat de zirconiu, mediu de măcinat sticlă, margele polimerice, oțel inoxidabil, titanie,

alumină și altele asemenea. Mediile de măcinare preferate au o densitate mai mare de 2,5 g/cm³ și includ 95% ZrO₂ stabilizat cu magnezie și mărgelă polimerice.

5 Timpul de abraziune poate varia foarte mult și depinde în primul rând de mijloacele mecanice specifice și de condițiile de procesare selectate. Pentru laminoare, pot fi necesare timpuri de procesare de până la două zile sau mai mult.

10 Particulele ar trebui să fie reduse ca mărime la o temperatură care să nu degradeze semnificativ compusul bedaquilină. Temperaturile de procesare mai mici de 30 până la 40°C sunt de obicei preferate. Dacă se dorește, echipamentul de procesare poate fi răcit cu echipament de răcire convențional. Metoda este realizată în mod convenabil în condiții de temperatură ambientală și la presiuni de prelucrare, care sunt sigure și eficiente pentru procesul de măcinare.

15 Compozițiile farmaceutice conform prezentei invenții conțin un purtător apos care este preferabil acceptabil farmaceutic. Respectivul purtător apos cuprinde apă sterilă opțional în amestec cu alte ingrediente acceptabile farmaceutic. Acestea din urmă cuprind orice ingrediente pentru utilizare în formulări injectabile. Astfel de ingrediente sunt opționale. Aceste ingrediente pot fi selectate dintre unul sau mai mulți dintre un agent de suspendare, un tampon, un agent de ajustare a pH-ului, un conservant, un agent de izotonizare și ingrediente similare. Într-o variantă de realizare, ingredientele menționate sunt selectate dintre unul sau mai mulți dintre un agent de suspendare, un tampon, un agent de ajustare a pH-ului și opțional, un conservant și un agent izotonizant. Ingredientele particulare pot funcționa ca doi sau mai mulți dintre acești agenți simultan, de ex., se comportă ca un conservant și un tampon, sau se comportă ca un tampon și un agent izotonizant.

20 Opțional, agenții tampon potriviți și agenții de ajustare a pH-ului ar trebui utilizați în cantitate suficientă pentru a face dispersia neutră până la foarte ușor bazică (până la pH 8,5), de preferință în domeniul pH-ului de la 7 la 7,5. Tamponurile particulare sunt sărurile acizilor slabi. Agenții tampon și de ajustare a pH-ului care pot fi adăugați pot fi selectați dintre acid tartric, acid maleic, glicină, lactat de sodiu/acid lactic, acid ascorbic, citrați de sodiu/acid citric, acetat de sodiu/acid acetic, bicarbonat de sodiu/acid carbonic, succinat de sodiu/acid succinic, benzoat de sodiu/acid benzoic, fosfați de sodiu, tris (hidroximetil) aminometan, bicarbonat de sodiu/carbonat de sodiu, hidroxid de amoniu, acid benzen sulfonic, benzoat de sodiu/acid, dietanolamină, glucono delta lactonă, acid clorhidric, acid bromic, lizină, acid metansulfonic, monoetanolamină, hidroxid de sodiu, trometamină, gluconic, glicerol, glutamic, glutamic, etilen diamină tetraacetică (EDTA), trietanolamină, inclusiv amestecuri ale acestora. Într-un exemplu de realizare, compozițiile invenției nu conțin un agent tampon.

25 Conservanții opționali potriviți cuprind antimicrobieni și antioxidanți care pot fi selectați din grupul constând din acid benzoic, alcool benzilic, hidroxianisol butilat (BHA), hidroxitoluen butilat (BHT), clorbutol, un galat, un hidroxibenzoat, EDTA, fenol, clorocrezol, metacrezol, clorură de benzetoni, clorură de miristil-γ-picoliniu, acetat fenilmercuric și timerosal. Captatori de radicali includ BHA, BHT, vitamina E și ascorbil palmitat și amestecuri ale acestora. Captatorii de oxigen includ ascorbat de sodiu, sulfit de sodiu, L-cisteină, acetilcisteină, metionină, tioglicerol, acetonă bisulfit de sodiu, acid izoascorbic, hidroxipropil ciclodextrină. Agenții chelatori includ citrat de sodiu, EDTA sodic și acid malic. Într-o realizare a invenției, compozițiile invenției nu conțin un conservant.

30 Un agent izotonizant sau izotonificator poate fi prezent pentru a asigura izotonicitatea compozițiilor farmaceutice conform prezentei invenții și include zaharuri precum glucoză, dextroză, zaharoză, fructoză, trehaloză, lactoză; alcoolii de zaharici polihidrici, de preferință alcoolii zaharici trihidrici sau superiori, cum ar fi glicerol, eritritol, arabitol, xilitol, sorbitol și manitol. Alternativ, clorura de sodiu, sulfatul de sodiu sau alte săruri anorganice adecvate pot fi utilizate pentru a face soluțiile izotonice. Acești izotonificatori pot fi folosiți singuri sau în combinație. Suspensiile cuprind convenabil de la 0 la 10% (greutate/volum), în special 0 la 6% agent izotonizant. De interes sunt izotonificatorii neionici, de exemplu glucoza, deoarece electroliții pot afecta stabilitatea coloidală. Într-o realizare a invenției, compozițiile invenției conțin un agent izotonizant sau izotonificator, care, într-o altă variantă de realizare este un izotonificator neionic, cum ar fi un zaharid adecvat, cum ar fi manitol.

35 40 O caracteristică dorită pentru o compoziție farmaceutică conform invenției se referă la ușurința administrării. Vâscozitatea compozițiilor farmaceutice conform invenției ar trebui să fie suficient de scăzută pentru a permite administrarea prin injecție. În special, acestea trebuie proiectate astfel încât să poată fi preluate cu ușurință într-o seringă (de ex., dintr-un flacon), injectate printr-un ac fin (de ex., un ac de 20 G 1?, 21 G 1?, 22 G 2 sau 22 G 1?) în nu prea mult timp. Într-o variantă, vâscozitatea compozițiilor conform invenției este sub aproximativ 75 mPa • s sau sub 60 mPa • s. Suspensiile apoase cu o astfel de vâscozitate sau mai mică îndeplinesc de obicei criteriile menționate mai sus.

45 50 În mod ideal, suspensiile apoase conform prezentei invenții vor cuprinde atât de multă bedaquilină (sau sare acceptabilă farmaceutică a acesteia) cât poate fi tolerată astfel încât să mențină volumul injectat la un nivel minim, în special de la 3 la 70% (greutate/volum), sau de la 3 la 60% (greutate/volum), sau de la 3 la 40% (greutate/volum), sau de la 10 la 40% (greutate/volum), de bedaquilină (sau sare acceptabilă farmaceutică a acesteia). Într-un exemplu de realizare, suspensiile apoase

conform invenției conțin aproximativ 50% - 70% (greutate/volum) de bedaquilină (sau sare acceptabilă farmaceutic a acesteia) sau aproximativ 40% - 60% (greutate/volum) de bedaquilină (sau sare acceptabilă farmaceutic a acesteia), sau aproximativ 30% - 50% (greutate/volum) de bedaquilină (sau sare acceptabilă farmaceutic a acesteia).

5 Intr-o variantă de realizare, suspensiile apoase pot cuprinde în greutate, pe baza volumului total al compoziției:

(a) de la 10% până la 70% (g/v), sau de la 20% până la 60% (g/v), sau de la 20% până la 50% (g/v), sau de la 20% până la 40% (g/v) de bedaquilină (sau sare acceptabilă farmaceutic a acesteia);

10 (b) de la 0,5% până la 20%, sau de la 2% până la 15% sau 20% (greutate/volum), sau de la 5% până la 15% (greutate/volum) de agent de umectare;

(c) de la 0% până la 10% sau de la 0% până la 5% sau de la 0% la 2% sau de la 0% până la 1% din unul sau mai mulți agenți de tamponare;

(d) de la 0% la 20%, sau de la 2% până la 15% sau 20% (greutate/volum), sau de la 5% până la 15% (greutate/volum) dintr-un agent izotonizant

15 (e) de la 0% până la 2% (g/v) conservanți; și

(f) apă pentru injecție qs ad 100%.

Intr-o variantă de realizare, suspensiile apoase pot cuprinde în greutate, pe baza volumului total al compoziției:

20 (a) de la 3% până la 50% (greutate/volum), sau de la 10% până la 40% (greutate/volum), sau de la 10% până la 30% (greutate/volum), de bedaquilină (sau sare acceptabilă farmaceutic a acesteia);

(b) de la 0,5% până la 10% sau de la 0,5% până la 2% (greutate/volum) de agent de umectare;

(c) de la 0% până la 10% sau de la 0% până la 5% sau de la 0% la 2% sau de la 0% până la 1% din unul sau mai mulți agenți de tamponare;

(d) de la 0% până la 10% sau de la 0% până la 6% (greutate/volum) dintr-un agent izotonizant

25 (e) de la 0% până la 2% (g/v) conservanți; și

(f) apă pentru injecție qs ad 100%.

La suspensii se poate adăuga opțional o cantitate de acid sau bază pentru a aduce pH-ul la o valoare de aproximativ pH 7. Acizii sau bazele adecvate sunt oricare dintre aceia care sunt acceptabili fiziologic, de ex. HCl, HBr, acid sulfuric, hidroxizi ai metalelor alcaline, cum ar fi NaOH. Intr-un exemplu de realizare, un astfel de acid sau bază nu trebuie adăugat la compozițiile invenției.

30 Administrarea de bedaquilină (sau sare acceptabilă farmaceutic a acesteia) ca în prezenta invenție poate fi suficientă pentru tratarea unei infecții micobacteriene patogene, deși în mai multe cazuri poate fi recomandabil să co-administrați alte medicamente anti-TB.

35 În anumite cazuri, tratamentul unei infecții micobacteriene patogene poate fi limitat doar la administrarea unei compoziții de bedaquilină (și/sau a metabolitului acesteia) în conformitate cu această invenție, adică ca monoterapie fără administrarea concomitentă de alte medicamente anti-TB. Această opțiune poate fi recomandată, de exemplu, pentru anumite infecții micobacteriene în care o concentrație scăzută a ingredientului activ poate trata bacteriile (de ex., pentru tuberculoză latentă /inactivă sau pentru *Mycobacterium leprae*).

40 Intr-un alt aspect, prezenta invenție se referă la utilizarea unei compoziții farmaceutice care cuprinde o cantitate eficientă de bedaquilină sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, în conformitate cu prezenta invenție, pentru fabricarea unui medicament pentru terapia de întreținere a unui subiect infectat cu o infecție micobacteriană patogenă, în care compoziția este administrată sau urmează să fie administrată intermitent la un interval de timp care este în intervalul de la o săptămână la un an sau de la o săptămână la doi ani.

45 Astfel, într-un alt aspect, prezenta invenție oferă o metodă pentru tratamentul pe termen lung al unui pacient infectat cu o infecție micobacteriană patogenă, metoda menționată cuprinzând

(i) tratamentul respectivului pacient cu o combinație de medicamente anti-TB; urmată de

50 (ii) administrarea intermitentă a unei compoziții farmaceutice cuprinzând o cantitate eficientă de bedaquilină sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, în conformitate cu prezenta invenție, în care compoziția este administrată la un interval de timp de cel puțin o săptămână.

Unde, tratamentul este îndreptat către *Mycobacterium leprae*, apoi, din nou, regimul de tratament ar putea fi administrat ca monoterapie sau în combinație cu medicamentele existente utile pentru tratamentul *Mycobacterium leprae* (de ex., rifapentina). Compoziția conform invenției poate fi administrată prin injecție o dată sau de până la trei ori, de ex. ca intervale lunare. Avantajele sunt asociate cu complianța, fără rezistență prin evitarea dapsonei, fără stigmat prin evitarea clofaziminei.

Prezenta invenție se referă, de asemenea, la o compoziție farmaceutică așa cum este descrisă mai înainte pentru utilizare ca medicament în tratamentul sau profilaxia unei infecții micobacteriene patogene.

60 În plus, prezenta invenție se referă la utilizarea unei compoziții farmaceutice descrise aici pentru prepararea unui medicament pentru profilaxia sau tratamentul unei infecții micobacteriene patogene.

Prezenta invenție se referă în plus la o metodă de tratare a unui subiect infectat cu o infecție micobacteriană patogenă, respectiva metodă cuprinzând administrarea unei cantități eficiente terapeutic dintr-o compoziție farmaceutică așa cum este descris aici.

Așa cum este utilizat aici, cuvântul „in mod substanțial” nu exclude „complet” *de ex.* o compoziție care este „substanțial liberă” de Y poate fi complet liberă de Y. Acolo unde este necesar, cuvântul „substanțial” poate fi omis din definiția invenției. Termenul „despre” în legătură cu o valoare numerică este menit să aibă semnificația sa obișnuită în contextul valorii numerice. Dacă este necesar, cuvântul „aproximativ” poate fi înlocuit cu valoarea numerică $\pm 10\%$ sau $\pm 5\%$ sau $\pm 2\%$ sau $\pm 1\%$.

Următoarele exemple sunt destinate să ilustreze prezenta invenție și nu trebuie interpretate ca limitând invenția la acestea.

Exemplul 1: prepararea micro- și nanosuspensiilor

Ingredientul activ bedaquilina poate fi utilizat ca atare sau poate fi transformat într-o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, cum ar fi o sare fumarat (de exemplu forma utilizată în produsul comercializat Sirturo®). Acolo unde se face referire aici, bedaquilina este utilizată sub forma sa non-sare, cu excepția cazului în care se specifică altfel.

Prototipul formulării de bedaquilină este după cum urmează:

Prepararea a 200 și 100 mg/ml nano- și micro-suspensii.

Materialele folosite:

Perle de zirconiu 0,5 mm (pentru a ajuta procesul)

Apă sterilă pentru injecție (Viaflo)

Bedaquilina (nemăcinată/ măcinată)

Sucinat de tocoferil PEG 1000 - un excipient

Perle de zirconiu 2 mm (pentru a ajuta procesul)

Manitol (parenteral) - un excipient

Sticle de sticlă și ZrO_2 margele (fie 0,5 mm, fie 2 mm, în funcție de nano- sau micro-suspensii dorite), utilizate ca mediu de frezare, au fost sterilizate într-o autoclavă. Substanța medicamentoasă (cantitatea în funcție de formularea care trebuie preparată; vezi de ex. formularea/suspensia de mai jos) a fost introdusă în sticla de sticlă, precum și o soluție de succinat de tocoferil PEG 1000 în apă (cantitate în funcție de concentrația necesară/dorită; vezi de ex. formulare/suspensie de mai jos) pentru injecție. ZrO_2 - s-au adăugat margele cu o dimensiune medie a particulelor de 500 μm sau 2 mm (în funcție de necesitatea/dorința unei micro- sau nano-suspensii). Sticla a fost așezată pe o moară cu role. Suspensia a fost micronizată/nanonizată la 100 rpm pentru o perioadă de timp de până la 72 ore. De exemplu, micronizarea poate fi efectuată la 100 rpm pentru o perioadă de 3 ore (sau până la 3 ore) și nanonizarea poate fi efectuată la 100 rpm pentru o perioadă de până la 46 de ore (de ex., aproximativ 40 de ore). La sfârșitul procesului de măcinare, micro- sau nano-suspensia concentrată a fost îndepărtată cu o seringă și umplută în flacoane. Formulările rezultate (bazate pe nanosuspensie și micro-suspensie) sunt descrise în tabelele următoare. Determinarea concentrației s-a făcut prin HPLC/UV. Dacă este necesar, s-a făcut o diluare până la o concentrație finală de 200 mg/ml de ingredient activ bedaquilină. Suspensia rezultată a fost protejată de lumină. Au fost făcute și testate și alte concentrații, inclusiv nano-formulări de 300 mg/ml și 100 mg/ml.

Astfel de formulări au fost (și vor fi) dozate intramuscular și subcutanat la animale pentru studiul PK pentru a investiga un posibil efect cu acțiune îndelungată (de ex., în tratamentul leprei). Stabilitatea fizică a suspensiilor va fi urmărită prin măsurarea dimensiunii particulelor după diferite condiții de depozitare.

Anumite variante de realizare ale formulării(lor) au următoarele caracteristici:

- Microsuspensie folosind perle de Zr de 2 mm
- Măcinare la 200 mg/ml (altfel concentrația poate fi prea mare, de ex. cu 300 mg/ml)
- Frezare mai lungă, rezultând nanosuspensie
- Un modulator de suprafață adecvat, de exemplu selectat pe baza stabilității fizice, de exemplu într-o variantă este TPGS și, într-o altă variantă este Tween

Exemple de micro- și nano-suspensii de bedaquilină

200 mg/ml nano- și micro-suspensie menționate aici ca Exemplul 1A (nano) și Exemplul 1B (micro)

	mg/ml
Bedaquilina	200
TPGS	50
Manitol	50
Apă sterilă pentru injecție	q.s.

100 mg/ml nano- și micro-suspensie referită aici ca Exemplul 1C (nano) și Exemplul 1D (micro)

	mg/ml
Bedaquilină	100
TPGS	25
Manitol	50
Apă sterilă pentru injecție	q.s.

5 Distribuția dimensiunii particulelor (PSD) formulărilor de mai sus

Unde este cazul, ND = nedeterminat

PSD pentru 200 mg/ml micro-suspensie (Exemplul 1B)

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

10 PSD pentru 200 mg/ml micro-suspensie (Exemplul 1A)

Temperatura de depozitare (°C)	Perioada de depozitare	D10 (μm)	D50 (μm)	D90 (μm)
După preparare		0,074	0,175	1,693
5	3 zile	0,076	0,185	1,920
	14 zile	0,081	0,219	8,995
	1 lună	0,075	0,176	1,281
	3 luni	0,076	0,183	1,884
25	3 zile	0,111	41,364	226,147
	14 zile	ND	ND	ND
	1 lună	ND	ND	ND
	3 luni	ND	ND	ND
40	3 zile	0,097	0,483	168,316
	14 zile	0,1	0,642	240,375
	1 lună	0,089	0,294	63,986

Temperatura de depozitare (°C)	Perioada de depozitare	D10 (µm)	D50 (µm)	D90 (µm)
	3 luni	0,088	0,274	4,279

PSD pentru 100 mg/ml micro-suspensie (Exemplul 1D)

Temperatura de depozitare (°C)	Perioada de depozitare	D10 (µm)	D50 (µm)	D90 (µm)
După preparare		1,267	2,557	6,236
5	3 zile	1,157	2,376	5,506
	14 zile	0,125	0,320	0,993
	1 lună	1,1	2,337	5,625
	3 luni	1,048	2,236	5,269
25	3 zile	0,697	1,906	4,324
	14 zile	0,151	1,770	4,351
	1 lună	0,171	1,797	4,253
	3 luni	1,104	2,266	5,142
40	3 zile	0,547	1,657	3,502
	14 zile	0,203	1,709	3,881
	1 lună	1,016	1,996	4,199
	3 luni	1,025	1,936	3,867

5 PSD pentru 100 mg/ml micro-suspensie (Exemplul 1C)

Temperatura de depozitare (°C)	Perioada de depozitare	D10 (µm)	D50 (µm)	D90 (µm)
După preparare		0,072	0,159	0,576
5	3 zile	0,074	0,173	0,765
	14 zile	0,080	0,213	7,889
	1 lună	0,075	0,177	0,780
	3 luni	0,074	0,172	0,919
25	3 zile	0,076	0,181	0,872
	14 zile	0,080	0,202	1,351
	1 lună	0,080	0,203	1,673
	3 luni	0,083	0,222	1,691
40	3 zile	0,077	0,187	1,017
	14 zile	0,082	0,226	2,893
	1 lună	0,084	0,235	2,356
	3 luni	0,084	0,239	2,472

Exemplul 2: studii farmacocinetice**Studiul A - profilul farmacocinetic la șoareci**

10

O doză unică de bedaquilină a fost administrată la șoarece pe cale orală și cinetica plasmatică a bedaquilinei in sine (denumită și "TMC207") și principalul său metabolit, N-monodesmetil (denumit și "M2"), au fost măsurate pe o perioadă de 168 ore. M2 pare a fi un metabolit activ, iar formarea sa, la administrarea de bedaquilină (TMC207), este văzută la cel puțin următoarele specii: șoarece, șobolan/câine și om (formarea sa fiind cea mai mare la șoareci și mai puțin la om).

Rezultatele sunt cele descrise în Figura 1: „Cinetica plasmatică a TMC207 și M2 la șoarece, după o doză unică de 30 mg/kg”

S-a putut vedea că:

- Cinetica plasmatică TMC207 și M2 este lentă; formarea M2 este, de asemenea, lentă
- Expunerea la plasmă M2 (ASC) este mai mare decât expunerea la TMC207
- Concentrațiile pulmonare M2 sunt mult mai mari decât concentrațiile pulmonare TMC207
- După o perioadă de 168 ore, concentrația de TMC207 în plasmă este de aproximativ 0,01 μg/ml și de M2 este de aproximativ 0,1 μg/ml

Așa cum este descris în Exemplul 1, suspensiile micro și nano de 200 mg/ml și 100 mg/ml (Exemplele 1A, 1B, 1C și 1D) au fost testate pe șoareci, unde șoarecii au primit:

- o doză de 80 mg/kg (caz în care au fost utilizate suspensiile de 100 mg/ml, adică Exemplul 1C și 1D) sau 160 mg/kg (caz în care au fost utilizate suspensiile de 200 mg/ml, adică Exemplul 1A și 1B)
- au fost dozate intramuscular (IM) sau subcutanat (SC)

Fiecare dintre formulările 1A, 1B, 1C și 1D au fost testate într-un test API de suspensie înainte de administrare la șoareci și s-a determinat că API a fost în intervalul de 75-142% (un interval neobișnuit de larg). Cu toate acestea, la șoareci, nivelurile plasmatice ale bedaquilinei și ale metabolitului acesteia ar putea fi încă măsurate și evaluate după administrarea unor astfel de formulări.

Faza 1 a rezultatelor - până la 672 de ore

Figura 2 „Cinetica plasmatică a TMC207 la șoarece atunci când i se administrează IM sau SC cu formulări de 200 mg/ml (în mod specific formulări din Exemplele 1A și 1B, adică nano- și, respectiv, micro-suspensie) la o doză de 160 mg/kg” (TMC207 este denumit în figura „UD”)

Figura 3 „Cinetica plasmatică a M2 la șoarece atunci când i se administrează IM sau SC cu formulări de 200 mg/ml (în mod specific formulări din exemplele 1A și 1B, adică nano- și, respectiv, micro-suspensie) la o doză de 160 mg/kg” (M2 este denumit în figură „îndeplinit”)

În general, se poate observa că:

- pentru concentrațiile TMC207, C_{max} variază între aproximativ 3000 ng/ml (cea mai mare pentru micro-suspensia dozată IM) la aproximativ 100 ng/ml (cea mai mică fiind pentru micro-suspensia dozată SC)
- la 672 ore, a existat încă o concentrație măsurabilă de TMC207 variind de la aproximativ 200 ng/ml (cea mai mare pentru micro-suspensia dozată IM) la aproximativ 50 ng/ml (pentru cea mai mică pentru micro-suspensia dozată SC)
- pentru concentrațiile de M2, C_{max} variază între aproximativ 3000 ng/ml (cea mai mare pentru micro-suspensia dozată IM) la aproximativ 300 ng/ml (cea mai mică pentru micro-suspensia dozată SC)
- la 672 ore, exista încă o concentrație măsurabilă de M2 variind de la aproximativ 1000 ng/ml (cea mai mare pentru micro-suspensia dozată IM) la aproximativ 200 ng/ml (cea mai mică pentru micro-suspensia dozată SC)

Figura 4 „Cinetica plasmatică a TMC207 la șoarece atunci când i se administrează IM sau SC cu formulări de 100 mg/ml (în mod specific formulări din exemplele 1C și 1D, adică nano- și, respectiv, micro-suspensie) la o doză de 80 mg/kg” (TMC207 este denumit în figura „UD”)

Figura 5 „Cinetica plasmatică a M2 la șoarece atunci când i se administrează IM sau SC cu formulări de 100 mg/ml (în mod specific formulări din exemplele 1C și 1D, adică nano- și, respectiv, micro-suspensie) la o doză de 80 mg/kg” (M2 este denumit în figură „îndeplinit”)

În general, se poate observa că:

- pentru concentrațiile TMC207, C_{max} variază între aproximativ 2000 ng/ml (cea mai mare pentru nano-suspensia dozată IM) la aproximativ 400 ng/ml (cea mai mică fiind pentru nano- și micro-suspensia SC dozată)
- la 672 ore, a existat încă o concentrație măsurabilă de TMC207 variind de la aproximativ 100 ng/ml (cea mai mare pentru micro-suspensia dozată IM) la aproximativ 30 ng/ml (pentru cea mai mică pentru micro-suspensia dozată SC)
- pentru concentrațiile de M2, C_{max} variază de la aproximativ 2000 ng/ml (cea mai mare pentru nano-suspensia dozată IM) la aproximativ 300 ng/ml (cea mai mică pentru micro-suspensia dozată SC)
- la 672 ore, exista încă o concentrație măsurabilă de M2 variind de la aproximativ 500 ng/ml (cea mai mare pentru micro-suspensia dozată IM) la aproximativ 100 ng/ml (cea mai mică pentru micro-suspensia dozată SC)

Faza 2 a rezultatelor - până la 2184 de ore

Șoarecii acestor studii au fost monitorizați în continuare până la 2184 ore, oferind următoarele rezultate:

- pentru Formularea 1A, adică nanosuspensia cu concentrație de 200 mg/ml și dozată SC la 160 mg/kg (StDev = deviație standard) și IM la 160 mg/kg

Timp (h)	Concentrația în plasmă de bedaquilină (BDQ) sau metabolitul său (M2)							
	SC la 160 mg/kg				IM la 160 mg/kg			
	BDQ	StDev	M2	StDev	BDQ	StDev	M2	StDev
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 max (h)	4-24		168		1-4		24	
Cmax (ng/ml)	862	202	1240	475	1723	764	2071	828
tl/2 (h)	910	442	1024	573	964	572	794	403
AUCultim (ng*h/ml)	247783	54315	702286	173934	207109	69394	696089	302612
AUCinf (ng*h/ml)	301991	107533	815741	282889	231176	89366	728091	318248

- pentru formularea 1C, adică nano-suspensie de 100 mg/ml concentrație, și SC dozat la 80 mg/kg și IM la 80 mg/kg

Timp (h)	Concentrația în plasmă de bedaquilină (BDQ) sau metabolitul său (M2)							
	SC la 80 mg/kg				IM la 80 mg/kg			
	BDQ	StDev	M2	StDev	BDQ	StDev	M2	StDev
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
168	65,6	30,9	298	130	186	46	1393	744
336	42,5	21,5	192	122	89,0	23,1	609	342
504	46,3	38,3	178	165	54,9	15,0	400	198
672	41,9	36,9	145	136	57,2	27,3	285	121
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

Timp (h)	Concentrația în plasmă de bedaquilină (BDQ) sau metabolitul său (M2)							
	SC la 80 mg/kg				IM la 80 mg/kg			
	BDQ	StDev	M2	StDev	BDQ	StDev	M2	StDev
2184	12,9	6,8	24,1	14,3	7,28		18,3	14,2
T max (h)	4-7		24		1-7		24	
Cmax (ng/ml)	557	265	545	185	1806	473	2186	834
tl/2 (h)	1051	390	796	147	581	159	650	122
AUCultim (ng*h/ml)	84121	43933	238239	136814	186882	61016	669899	325833
AUCinf (ng*h/ml)	102985	47867	264292	149139	196358	68907	688601	344341

- pentru formularea 1B, adică nano-suspensie de 200 mg/ml concentrație, și SC dozat la 160 mg/kg (StDev = deviație standard) și IM la 160 mg/kg

Timp (h)	Concentrația în plasmă de bedaquilină (BDQ) sau metabolitul său (M2)							
	SC la 160 mg/kg				IM la 160 mg/kg			
	BDQ	StDev	M2	StDev	BDQ	StDev	M2	StDev
1	71,1	15,1	6,53	2,02	1737	1752	206	247
4	101	7	37,5	7,1	2258	1229	908	734
7	102	12	55,3	17,7	1764	1103	1474	795
24	130	19	186	36	1306	407	2926	1143
168	78,7	5,3	276	61	391	137	2643	1087
336	53,8	3,5	226	45	293	131	1693	798
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 max (h)	24		168-672		1-4		24-168	
Cmax (ng/ml)	130	19	309	30	2364	1447	3002	1139
tl/2 (h)	1545	253	1294	383	719	70	848	273
AUCultim (ng*h/ml)	117569	30034	300334	63219	447361	174979	1689422	755169
AUCinf (ng*h/ml)	188153	60663	412456	107222	500850	201928	1823672	836740

- 5 - pentru formularea 1D, adică nano-suspensie de 100 mg/ml concentrație, și SC dozat la 80 mg/kg (StDev = deviație standard) și IM la 80 mg/kg

Timp (h)	Concentrația în plasmă de bedaquilină (BDQ) sau metabolitul său (M2)							
	SC la 80 mg/kg				IM la 80 mg/kg			
	BDQ	StDev	M2	StDev	BDQ	StDev	M2	StDev
1	133	114	6,70		463	186	29,7	12,1
4	415	533	130	175	873	221	264	41
7	350	412	232	310	850	200	459	60
24	162	47	360	364	709	228	1101	341
168	53,2	18,3	226	112	209	44	1050	405
336	28,7	6,8	107	35	112	12	547	150
504	28,2	0,8	109	27	71,8	17,5	398	121
672	28,6	5,8	105	33	87,0	17,0	444	127
840	25,9	6,8	56,3	22,9	70,9	19,6	130	36
1176	25,3	4,5	42,9	15,8	41,5	8,4	91,2	27,4
1512	20,2	6,9	42,1	16,4	31,1	9,5	68,8	26,8
1848	19,6	8,0	31,5	14,7	24,0	7,0	43,7	15,2
2184	15,2	5,4	32,7	16,1	26,3	14,2	42,2	16,7
T max (h)	4-24		24-168		4-7		24-168	
Cmax (ng/ml)	433	517	383	348	925	192	1139	366
t1/2 (h)	1423	535	1082	437	916	337	734	322
AUCultim (ng*h/ml)	69275	7996	175236	48413	192325	36480	586546	165428
AUCinf (ng*h/ml)	103115	29066	226669	50867	225966	51489	632846	193499

Studiul B - profilul farmacocinetic la șobolani și câini beagle

Formulări de concentrații de 200 mg/ml au fost utilizate în acest studiu, atât nano-suspensia (Formulara 1A), cât și micro-suspensia (Formulara 1B), așa cum este descris mai sus în Exemplul 1 (adică folosind, în plus față de 200 mg/ml concentrația de micro- și nano-particule (a bedaquilinei active), TPGS (4: 1 bedaquiline: TPGS) și 50 mg/ml manitol în WFI (apă pentru injecție)).

Aceste studii demonstrează că formulările descrise în exemplul 1 (în special nano- și micro-formulările 1A și 1B) au ca rezultat niveluri plasmatice stabile pe o perioadă prelungită de timp la șobolani masculi și câini beagle masculi, atunci când sunt administrați subcutanat (SC) și intramuscular (SUNT).

Sobolani masculi

Primul experiment a fost efectuat pe șobolani masculi, unde fiecare nanosuspensie și micro-suspensie relevante de 200 mg/ml menționate mai sus au fost administrate subcutanat (SC) și intramuscular (IM) la o concentrație de 40 mg/kg (0,2 ml/kg). O analiză intermediară a fost efectuată la 3 luni, iar rezultatele au fost urmărite la 6 luni. Doisprezece șobolani au fost folosiți în studiu. Șase șobolani au fost dozați intramuscular (IM), trei dintre acești șobolani cu nanosuspensia de 200 mg/ml (a se vedea Exemplul 1, Formulara 1A de mai sus) și ceilalți trei cu micro-suspensia de 200 mg/ml (a se vedea Exemplul 1, Formulara 1B de mai sus). Șase șobolani au fost dozați subcutanat (SC), trei dintre acești șobolani cu nano-suspensie de 200 mg/ml (a se vedea Formulara 1A de mai sus) și ceilalți trei cu micro-suspensie de 200 mg/ml (a se vedea Formulara 1B de mai sus).

Faza 1 a rezultatelor - până la 2200 de ore

Figura 6 „Cinetica plasmatică a TMC207 la șobolani masculi atunci când este administrată IM sau SC cu micro-formulare 200 mg/ml (vezi Exemplul 1, Formulara 1B adică micro-suspensia) la o doză de 40 mg/kg” și „Cinetica plasmatică a TMC207 la șobolani masculi când li se administrează IM sau SC

cu nanoformulare de 200 mg/ml (vezi Exemplul 1, Formularea 1A, adică nanosuspensia) la o doză de 40 mg/kg”

S-au calculat următorii parametri pentru TMC207 (a se vedea Figura 6):

	Microsuspensie (Forma IB) SC	Microsuspensie (Forma IB) IM	Nanosuspensie (Forma 1A) SC	Nanosuspensie (Forma 1A) IM
n	3	3	3	3
C _{max} (ng/ml)	68,1 ± 17,6	215 ± 66,7	337 ± 57,0	505 ± 96,6
T _{max} ^a (h)	24 (24,00 - 24,00)	18 (7,00 - 24,00)	24 (24,00 - 24,00)	16 (1,00 - 24,00)
T _{last} ^a = aproximativ luni (h)	3 2184 (2184 - 2184)	2184 (2184 - 2184)	2184 (2184 - 2184)	2184 (2184 - 2184)
AUC _{0-2184h} (3 luni) (ng.h/ml)	34700 ± 1770	91500 ± 13200	75400 ± 5070	77900 ± 8930

unde se aplică valorile medii (cu min → max între paranteze)

5 În general, se poate observa că:

- după administrarea microsuspensiunii, ASC mai mare (de 2,6 ori) după IM versus SC. După administrarea nanosuspensiei, ASC similară după SC sau IM
- in termeni de biodisponibilitate (comparație cu IV 5 mg/kg), pentru cea mai mică (microsuspensie SC) = 56%, pentru celelalte 3 > 100%

10 • M2, care nu este specificat pe graficele din Figura 6, are aceleași profiluri ca TMC207, cu excepția faptului că t_{max} este mai târziu, ASC de M2 este de 1,5 până la 2 ori mai mică decât TMC207; în general acest raport este comparabil cu ruta PO

De asemenea, a fost efectuată o comparație cu administrarea orală (PO) la șobolani, care poate fi, de asemenea, considerat un studiu de toxicitate de 13 săptămâni, în care a fost observat următorul

15 rezultat:

- Expuneri le (C_{max} și ASC) la 3 luni după IM sau SC unice pentru ambele formulări sunt mult mai mici decât expunerea totală după administrarea PO la doza maximă a studiului de 13 săptămâni: IM/SC 34500-91500 ng.h/mL versus PO o expunere totală = 2 385 383 ng.h/mL în aceeași perioadă de timp (3 luni)

20 • vezi mai sus cu privire la M2

Caini Beagle de sex masculin

Al doilea experiment a fost efectuat pe caini beagle masculi, unde fiecare nanosuspensie și micro-suspensie relevante de 200 mg/ml menționate mai sus au fost administrate subcutanat (SC) și intramuscular (IM) la o concentrație de 40 mg/kg (0,2 ml/kg). O analiză intermediară a fost efectuată la 3

25 luni, iar rezultatele au fost urmărite la 6 luni. La începutul studiului au fost folosiți doisprezece (12) câini beagle sănătoși, cu greutate corporale cuprinse între 8 și 16 kg. Fiecare câine a fost identificat printr-un număr de tatuaj al urechii. Șase câini au fost dozați intramuscular (IM) în stânga și dreapta m. biceps femoral, trei dintre acei caini cu nanosuspensia de 200 mg/ml (vezi Exemplul 1, Formularea 1A de mai sus) și ceilalți trei cu micro-suspensia de 200 mg/ml (vezi Exemplul 1, Formularea 1B). Șase câini au fost

30 dozați subcutanat (SC) în regiunea toracală stângă și dreaptă, trei dintre acei câini cu nanosuspensia de 200 mg/ml (vezi Formularea 1A de mai sus) și ceilalți trei cu micro-suspensia de 200 mg/ml (vezi Formularea 1B de mai sus).

Probele de sânge de 3 ml au fost prelevate din vena jugulară stângă de la toți câinii în ziua 0 la 0 h (predoză), 20 min, 1 h, 3 h, 8 h și 24 h după doză și mai departe în zilele 2, 3, 6, 8, 10, 13, 16, 20, 23,

35 27, 29, 36, 43, 50, 57, 64, 71, 78, 85 și 92 la aproximativ 8 dimineața.

Probele de sange au fost plasate pe EDTA, EDTA Vacuette Greiner, Cat. Nr. 454086, Greiner Labortechnik NV). In decurs de 2 ore de la prelevarea de sange, probele au fost centrifugate la temperatura camerei la aproximativ 1900x g timp de 10 minute pentru a permite separarea plasmiei. Plasma a fost imediat transferată într-un al doilea tub și depozitată în congelator în decurs de 2 ore după

40 începerea centrifugării. Probele de plasmă au fost analizate individual pentru TMC207 și pentru metabolitul său M2, prin intermediul unei metode validate LC-MS/MS.

Figura 7 „Cinetica plasmatică a TMC207 la câinii de sex masculin beagle când li se administrează IM sau SC cu micro-formulare 200 mg/ml (vezi Exemplul 1, Formularea 1B) la o doză de 40 mg/kg” și „Cinetica plasmatică a TMC207 la beagle masculin câini când li se administrează IM sau

45 SC cu nanoformulare de 200 mg/ml (vezi Exemplul 1, Formularea 1A) la o doză de 40 mg/kg”

S-au calculat următorii parametri pentru TMC207 (a se vedea Figura 7):

	Microsuspensie (Forma 1B) SC	Microsuspensie (Forma 1B) IM	Nanosuspensie (Forma 1A) SC	Nanosuspensie (Forma 1B) IM
n	3	3	3	3
C _{max} (ng/ml)	219 ± 237	822 ± 211	692 ± 217	4150 ± 1290
T _{max} ^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 _{last} ^a = aproximativ 3 luni (h)	2184 (2184 - 2184)	2184 (2184 - 2184)	2184 (2184 - 2184)	2184 (2184 - 2184)
AUC _{last} (ng.h/ml)	268000 ± 250000	519000 ± 64300	483000 ± 65300	549000 ± 26200

unde se aplică valorile medii (cu min → max între paranteze)

În general, se poate observa că:

- după administrarea microsuspensiunii, ASC mai mare (de 2 ori) după IM versus SC
- după administrarea nanosuspensiunii, ASC similară după SC sau IM
- în termeni de C_{max} mai mare după IM versus SC pentru ambele formulări
- în termeni de biodisponibilitate (comparație cu IV 1 mg/kg) > 100%
- M2 are aceleași profiluri ca și TMC207, cu excepția faptului că t_{max} este mai tarziu, ASC este de 3 până la 4 ori mai mică decât TMC207; în general acest raport este comparabil cu ruta PO

De asemenea, a fost efectuată o comparație cu administrarea orală (PO) la șobolani, care poate fi considerată un studiu de toxicitate de 13 săptămâni, în care a fost observat următorul rezultat:

- Cel mai înalt C_{max} după nanosuspensiunea IM similară cu C_{max} după PO la 18 mg/kg; în termeni de expunere expunere totală mult mai mare după PO versus după IM/SC: IM/SC 268000-549000 ng.h/mL versus PO o expunere totală = 13 988 520 ng.h/mL pentru aceeași perioadă
- Vezi mai sus pentru M2

Pe baza rezultatelor intermediare de 3 luni, avem următoarele concluzii:

După nanosuspensie/microsuspensie IM/SC:

- La șobolani, AUC: IM micro > SCnano □ = IM nano (declin mai rapid) > SC micro
- La câini, AUC: IM micro > SCnano □ = IM nano > SC micro (declin similar pentru cele 4 profiluri)

La 40 mg/kg după IM/SC nanosuspensie/microsuspensie, C_{max} și AUC ale TMC207/M2 sunt acoperite de studii toxice orale la ambele specii, cu excepția C_{max} de TMC207 la câini după nanosuspensie IM care este similară între PO și IM

Faza 2 a rezultatelor - până la 4400 de ore

În toate cazurile, concentrația plasmatică de BDQ sau M2 este calculată ca medie a celor trei animale (șobolani sau câini) în studiul relevant.

Studiu la șobolani: pentru Formularea 1B, adică micro-suspensia de concentrație de 200 mg/ml și dozată SC la 40 mg/kg (StDev = deviație standard) și IM la 40 mg/kg

Timp (h)	Concentrația în plasmă de bedaquilină (BDQ) sau metabolitul său (M2)							
	SC la 40 mg/kg				IM la 40 mg/kg			
	BDQ	StDev	M2	StDev	BDQ	StDev	M2	StDev
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

Timp (h)	Concentrația în plasmă de bedaquilină (BDQ) sau metabolitul său (M2)							
	SC la 40 mg/kg				IM la 40 mg/kg			
	BDQ	StDev	M2	StDev	BDQ	StDev	M2	StDev
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 max (h)	24		24		18		120	83
Cmax (ng/ml)	68,1	17,6	24,0	1,14	215	66,7	94,2	33,3
T last (h)	4200		4200		4200		4200	
AUC _{ultim} (ng*h/ml)	50200	4240	24800	5520	109000	12300	75200	28700
AUC ₀₋₂₈₅₆ (ng*h/ml)	41000	2880	19300	4150	99200	13200	67600	26100
AUC _{inf} (ng*h/ml)	NC		NC		121000	11400	85500	28800

Studiu la șobolani: pentru Formularea 1A, adică nanosuspensia de concentrație de 200 mg/ml și SC dozată la 40 mg/kg (StDev = deviație standard) și IM la 40 mg/kg (în acest caz, se aplică o dimensiune mică a eșantionului la calculul sumărului variabilei)

Timp (h)	Concentrația în plasmă de bedaquilină (BDQ) sau metabolitul său (M2)							
	SC la 40 mg/kg				IM la 40 mg/kg			
	BDQ	StDev	M2	StDev	BDQ	StDev	M2	StDev
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

Timp (h)	Concentrația în plasmă de bedaquilină (BDQ) sau metabolitul său (M2)							
	SC la 40 mg/kg				IM la 40 mg/kg			
	BDQ	StDev	M2	StDev	BDQ	StDev	M2	StDev
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	
T max (h)	24		24		16		24	
Cmax (ng/ml)	337	57,0	127	20,8	505	96,6	217	36,3
T last (h)	3900	580	3500	670	3500	340	3300	190
AUCultim (ng*h/ml)	79100	3100	67200	33600	80400	8260	53400	10700
AUC ₀₋₂₈₅₆ (ng*h/ml)	77300	4240	65400	31200	79400	8800	53000	10700
AUCinf (ng*h/ml)	80100	2890	68600	34500	81200	8230	54000	10700
NC = necalculat								
BOL ^a = sub limita de cuantificare (0,75 ng/ml sau 1,5 ng/ml)								

Studiu la câini: pentru Formularea 1B, adică micro-suspensia de concentrație de 200 mg/ml și SC dozată la 40 mg/kg (StDev = deviație standard) și IM la 40 mg/kg.

Timp (h)	Concentrația în plasmă de bedaquilină (BDQ) sau metabolitul său (M2)							
	SC la 40 mg/kg				IM la 40 mg/kg			
	BDQ	StDev	M2	StDev	BDQ	StDev	M2	StDev
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

Timp (h)	Concentrația în plasmă de bedaquilină (BDQ) sau metabolitul său (M2)							
	SC la 40 mg/kg				IM la 40 mg/kg			
	BDQ	StDev	M2	StDev	BDQ	StDev	M2	StDev
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 max (h)	620	390	780	260	3,0		620	260
Cmax (ng/ml)	219	237	55,3	47,7	822	211	103	6,58
T last (h)	4200		4200		4200		4200	
AUCultim (ng*h/ml)	402000	335000	138000	114000	652000	105000	193000	27900
AUCinf (ng*h/ml)	NC		NC	NC	690000	NC	NC	NC
NC = necalculat								
BOL ^a = sub limita de cuantificare (3,75 ng/ml)								

Studiu pe câini: pentru Formularea 1A, adică nanosuspensia de concentrație de 200 mg/ml și SC dozată la 40 mg/kg (StDev = deviație standard) și IM la 40 mg/kg (în acest caz, se aplică o dimensiune mică a eșantionului la calculul sumărului variabilei)

Timp (h)	Concentrația în plasmă de bedaquilină (BDQ) sau metabolitul său (M2)							
	SC la 40 mg/kg				IM la 40 mg/kg			
	BDQ	StDev	M2	StDev	BDQ	StDev	M2	StDev
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
168	692	217	127	54,6	568	142	108	27,1
336	386	55,4	132	29,0	412	19,2	112	24,4
504	318	76,8	110	7,77	321	13,1	98,4	21,0

Timp (h)	Concentrația în plasmă de bedaquilină (BDQ) sau metabolitul său (M2)							
	SC la 40 mg/kg				IM la 40 mg/kg			
	BDQ	StDev	M2	StDev	BDQ	StDev	M2	StDev
672	244	28,4	93,8	14,9	240	29,6	84,1	25,0
840	255	29,7	93,0	5,84	254	12,7	89,4	24,5
1008	197	40,6	74,8	2,20	172	23,4	63,7	16,2
1176	158	21,4	59,5	4,92	149	10,0	58,7	13,0
1344	133	19,5	47,3	2,10	139	13,2	47,1	12,8
1512	124	25,4	46,4	5,82	120	8,62	41,6	10,6
1680	136	24,0	43,6	3,40	126	17,0	44,5	11,7
1848	89,6	23,8	33,8	3,53	95,2	2,14	32,7	4,60
2016	84,5	18,8	31,6	3,04	89,9	16,7	31,7	7,72
2184	80,5	25,4	27,9	3,52	78,4	5,66	24,5	6,07
2520	59,7	14,8	21,1	2,04	57,4	4,47	19,4	3,07
2856	53,9	18,0	19,6	4,25	54,8	3,04	18,7	2,77
3192	45,2	16,7	16,4	4,19	42,9	4,32	14,5	2,80
3528	40,0	12,3	14,9	3,55	36,1	1,40	12,4	2,06
3864	34,5	13,1	12,8	3,20	32,3	2,42	11,5	1,82
4200	31,1	14,1	12,1	4,02	25,4	1,37	9,49	1,42
≈ CV%	12 - 170		NC - 79		2 - 38		12 - 30	
T max (h)	168		280	97	3	2,0	280	97
Cmax (ng/ml)	692	217	140	42,8	4150	1290	121	21,7
T last (h)	4200		4200		4200		4200	
AUCultim (ng*h/ml)	580000	82500	186000	8740	641000	27700	174000	32900
AUCinf (ng*h/ml)	NC	NC	215000	NC	677000	24800	193000	32200
NC = necalculat								
BOL ^a = sub limita de cuantificare (0,75 ng/ml)								

Exemplul 3**Evaluarea unei formulări injectabile, cu acțiune îndelungată de bedaquilină în modelul de șoarece paucibacilar al infecției cu tuberculoză latentă**

Obiectivul acestui studiu a fost de a utiliza modelul de șoarece paucibacilar al infecției cu tuberculoză latentă (LTBI) pentru a compara activitatea bactericidă a unei bedaquiline cu acțiune îndelungată (B_{LA}) formulare administrată la fiecare 4 săptămâni pentru un total de 1, 2 sau 3 doze la activitatea de administrare orală zilnică (5 zile pe săptămână) de doză orală de B la doza standard de 25 mg/kg sau doze mai mici care se potrivesc cu dozele totale de medicament administrate ca B_{LA}. Schema de studiu original este prezentată în **Tabelul 1**. B_{LA} utilizat pentru acest studiu este cel descris mai sus în Exemplul 1B, adică microsuspensiunea la o concentrație de 200 mg/ml). Rezultatul principal a fost declinul în numărul de *Mycobacterium tuberculosis* UFC pulmonar în timpul tratamentului.

Tabelul 1. Schema de studiu originală pentru a evalua activitatea bactericidă a B_{LA} într-un model de șoarece de LTBI paucibacilar.

LTBI Schema de tratament*	Numărul de șoareci sacrificați pentru CFU pulmonar se numără în următoarele momente de timp:						Total șoareci	Doză totală de B în 12 săptămâni (mg/kg)
	Imunizare BCG	Provocare <i>M.tb.</i>	Inițiere tratament	Durata tratament				
	Săptămâna -12	Săptămâna -6	Ziua 0	Săptămâna 4	Săptămâna 8	Săptămâna 12		
Netratat	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
B ₈ (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
Total șoareci	5	5	5	40	45	50	150	
*R, rifampin; P, rifapentină; H, izoniazidă; B, bedaquilină; B _{LA} , formulare de bedaquilină cu acțiune prelungită. Toate dozele de medicament în mg/kg sunt indicate prin subscript. Frațiile dintre paranteze indică frecvența dozării, în zile. B _{LA} se administrează prin injecție intramusculară; toate celelalte medicamente sunt administrate prin gavaj. na, nu se aplică.								

Justificarea regimurilor

- 5
 - Șoareci netratați au fost folosiți pentru a determina nivelul și stabilitatea infecției paucibacilare.
 - R₁₀ (5/7) este un regim alternativ pentru tratamentul LTBI în SUA și Canada, administrat timp de 4 luni. A fost folosit aici ca control pentru a califica modelul.
- 10
 - P₁₅H₅₀ (1/7) este un regim alternativ pentru tratamentul LTBI în SUA, administrat o dată pe săptămână timp de 3 luni (12 doze). S-a dovedit cel puțin la fel de eficient ca 9 luni de izoniazidă. Este cel mai intermitent dintre regimurile recomandate în prezent și servește ca al doilea control.
- 15
 - B₂₅ (5/7) este zilnic B la doza echivalentă umană studiată anterior în modelul paucibacilar. Oferă o doză totală de 500 mg/kg la fiecare 28 de zile.
 - B₈ (5/7) este zilnic B la o doză care este redusă pentru a furniza aceeași doză totală (480 mg/kg) ca doza de formulare B_{LA} (adică, 160 mg/kg) administrată la fiecare 28 de zile × 3 doze.
- 20
 - B_{5,33} (5/7) este zilnic B la o doză care este redusă pentru a furniza aceeași doză totală (320 mg/kg) ca doza de formulare B_{LA} (adică, 160 mg/kg) administrată la fiecare 28 de zile × 2 doze.
 - B_{2,67} (5/7) este zilnic B la o doză care este redusă pentru a furniza aceeași doză totală (160 mg/kg) ca doza de formulare B_{LA} (adică 160 mg/kg) administrată o dată.
 - B_{LA-160} (1/28) ? 3 este formulare B_{LA} administrată ca 160 mg/kg la fiecare 28 de zile pentru un total de 3 doze. Astfel, doza totală de B se va potrivi cu cea a grupului B₈ (5/7) la fiecare interval de 28 de zile.
 - B_{LA-160} (1/28) ? 2 este formulare B_{LA} administrată ca 160 mg/kg la fiecare 28 de zile pentru un total de 2 doze, începând cu Ziua 0. Astfel, doza totală de B administrată până în săptămâna 12 (320 mg/kg) va fi aceeași cu cea a grupului B_{5,33} (5/7).
- 25
 - B_{LA-160} (1/28) ? 1 este formulare B_{LA} administrată ca 160 mg/kg o singură dată în ziua 0. Astfel, doza totală de B administrată până în săptămâna 12 (160 mg/kg) va fi aceeași cu cea din grupul B_{2,67} (5/7).

REZULTATE FINALE

Toate datele de numărare CFU sunt finalizate și prezentate mai jos în **Tabelul 2**. Din cauza intarzierilor in finalizarea acordurilor instituționale și obținerea administrării B_{LA}, tratamentul nu a fost inițiat decât la aproximativ 13 săptămâni după provocarea infecției cu *M. tuberculosis*, și linia de timp în **Tabelul 2** a fost ajustat în consecință. Pentru comparație între diferite grupuri de tratament, semnificația statistică a fost evaluată folosind ANOVA unidirecțional ajustat cu testul de comparație multiplă al lui Bonferroni.

Tabelul 2. Date despre numărul de CFU pulmonar cu *M. tuberculosis* final.

LTBI Schemă de tratament*	Media (SD) log ₁₀ <i>M. tuberculosis</i> CFU/pulmonar la următoarele momentele de timp:						Doză totală de B în 12 săptămâni (mg/kg)
	Imunizare BCG	Provocare <i>M.tb.</i>	Inițiațiere tratament	Durata tratament			
	Săptămâna -19	Săptămâna -13	Ziua 0	Săptămâna 4	Săptămâna 8	Săptămâna 12	
Netratat	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, rifampin; P, rifapentină; H, izoniazidă; B, bedaquilină; B _{LA} , formulare de bedaquilină cu acțiune prelungită. Toate dozele de medicament în mg/kg sunt indicate prin subscript. Frațiile dintre paranteze indică frecvența dozării, în zile. SD, deviație standard. na, neaplicabil.							

Imunizare BCG. O sută cincizeci de șoareci femele BALB/c au fost infectați cu aerosoli cu *M. bovis* rBCG30. O suspensie de cultură cu OD₆₀₀ din 1,03 a fost diluată de 10 ori și apoi utilizată pentru infecția cu aerosoli. Concentrația suspensiei bacteriene a fost de 6,88 log₁₀ CFU/ml, care a dus la o implantare medie de 3,05 (SD 0,10) log₁₀ UFC/plămân. Șase săptămâni mai târziu, la momentul provocării infecției *M. tuberculosis*, sarcina medie a BCG în plămânii de șoarece a fost de 4,95 (SD 0,11) log₁₀ CFU. În ziua 0, sarcina BCG scăzuse și se stabilizase la 3,27 (SD 0,45) log₁₀ UFC/plămân, cu sarcini pulmonare similare observate la șoarecii netratați în săptămânile 4, 8 și 12. Astfel, o infecție BCG stabilă, de nivel scăzut, a fost stabilită în plămânii acestor șoareci așa cum era de așteptat.

Provocarea *M. tuberculosis*. La șase săptămâni după imunizarea BCG, șoarecii au fost infectați cu aerosoli cu *M. tuberculosis* H37Rv. O suspensie de cultură cu OD₆₀₀ de 0,850 a fost diluată de aproximativ 100 de ori și apoi utilizată pentru infecția cu aerosoli. Concentrația suspensiei bacteriene a fost de 4,73 log₁₀ CFU/ml, care a dus la o implantare medie de 2,11 (SD 0,09) log₁₀ UFC/plămân. Această implantare a fost de aproximativ 1 log₁₀ CFU mai mare decât era prevăzut. În ziua 0, sarcina *M. tuberculosis* s-a stabilizat la aproximativ 4,8 log₁₀ UFC/plămân, cu sarcini pulmonare similare observate la șoarecii netratați în săptămânile 4, 8 și 12. Astfel, în ciuda implantării mai mari, infecția cu *M. tuberculosis* stabilă a fost stabilită în plămânii acestor șoareci, cu sarcina CFU pulmonară stabilizată corespunzător de aproape 1 log₁₀ CFU mai mare decât observat în experimentele anterioare (1-3).

Evaluarea activității bactericide (Tabelul 2). Comparativ cu *M. tuberculosis* CFU ce se numără în plămânii șoarecilor netratați, regimul de control R₁₀ (5/7) a redus numărul mediu de CFU cu aproximativ 1, 2 și 3 log₁₀ CFU/plămân după 4, 8 și, respectiv, 12 săptămâni de tratament. P₁₅H₅₀ (1/7) regimul de control a dus la reduceri de aproximativ 2, 3 și 4,5 log₁₀ CFU după 4, 8 și, respectiv, 12

săptămâni de tratament. Mărimile relative ale scăderii numărului de CFU pulmonare pentru ambele regimuri de control sunt cele așteptate pe baza studiilor anterioare (1,2). B₂₅ (5/7) rezultat a dus la o reducere de aproximativ 1,7, 4,0 și 4,9 log₁₀ CFU/plămân după 4, 8 și 12 săptămâni de tratament, rezultate care au fost, de asemenea, așteptate pe baza studiilor anterioare (1-2). Astfel, implantarea mai mare și numărul de CFU din ziua 0 nu au afectat activitatea relativă a medicamentelor împotriva acestei populații bacteriene stabilizate în plămânii de șoarece.

Pentru toate regimurile de testare B, a existat o activitate crescândă, cu creșterea dozei observate în săptămânile 4, 8 și 12. Pentru șoarecii care au primit una sau două doze de B_{LA-160} (1/28), scăderea numărului de CFU pulmonare în raport cu șoarecii netratați a fost echivalentă cu scăderea în șoarecii care au primit aceeași doză totală administrată ca un regim oral zilnic, B₈ (5/7), timp de 4 sau 8 săptămâni, respectiv ($p > 0,05$ în ambele puncte de timp). O doză de B_{LA-160}, livrand 160 mg/kg în ziua 0, a dus la un declin de aproximativ 1,3 log₁₀ UFC/plămân și patru săptămâni de B₈ (5/7) a dus la un declin de aproximativ 1,5 log₁₀ UFC/plămân. După două doze de B_{LA-160} (1/28) sau 8 săptămâni de B₈ (5/7), numărul de CFU în plămâni a scăzut cu încă 1 log₁₀ la șoareci care au primit oricare dintre aceste regimuri. După 12 săptămâni de tratament, numărul de CFU în plămâni a fost mai mic la șoarecii care au primit o doză de B_{LA-160} decât la șoarecii care au primit aceeași doză totală de bedaquilină (160 mg/kg) prin dozare zilnică cu B_{2,67} (5/7) ($p = 0,0002$), cu fostul regim rezultând un declin de aproximativ 3 log₁₀ UFC/plămân și din urmă rezultând un declin de 1,7 log₁₀ UFC/plămân, în comparație cu numărul pulmonar la șoarecii martor netratați. La șoarecii care au primit o doză totală de bedaquilină de 320 mg/kg, fie prin două doze de B_{LA-160} sau prin dozarea zilnică a B_{5,33} (5/7), scăderea numărului de CFU pulmonare a fost aceeași la aproximativ 3 log₁₀ UFC/plămân ($p > 0,05$). Pentru șoarecii care au primit o doză totală de bedaquilină de 480 mg/kg prin intermediul a trei doze de B_{LA-160} (1/28), numărul de CFU pulmonare a fost mai mare decât la șoarecii care au primit doza totală echivalentă prin administrarea zilnică cu B₈ (5/7), deși diferența nu a fost semnificativă statistic.

După 12 săptămâni de tratament, aproape toate regimurile de testare au avut o activitate bactericidă echivalentă cu R₁₀ (5/7) regim de control, doar cu B_{2,67} (5/7) regimul fiind semnificativ mai puțin bactericid decât acest control ($p < 0,0001$). Regimul de testare B₈ (5/7) a demonstrat activitate bactericidă echivalentă atât cu P₁₅H₅₀ (1/7) și B₂₅ (5/7) regimuri de control, în timp ce toate celelalte regimuri de test au fost semnificativ mai puțin bactericide decât oricare dintre aceste regimuri de control în săptămâna 12. Cu toate acestea, datele CFU înregistrate la momentul săptămânii 12 pot să nu reflecte eficacitatea generală a schemelor cu bedaquilină cu acțiune îndelungată. La șoarecii care au primit o singură doză de B_{LA-160} în ziua 0, uciderea bacteriană a fost încă observată la 12 săptămâni după administrare. Astfel, este de conceput ca sarcina bacteriană din plămânii șoarecilor care au primit 2 și 3 doze de B_{LA-160} ar scădea în continuare timp de cel puțin 12 săptămâni după administrarea ultimei doze (dacă nu mai mult). De asemenea, este de interes faptul că doza unică de B_{LA-160} părea să exercite o activitate bactericidă mai mare de la săptămânile 1 la 4 și de la săptămânile 9 la 12, comparativ cu săptămânile 5 până la 8 după administrare, sugerând posibilitatea unei cinici de eliberare B bifazică de la vehiculul cu acțiune îndelungată.

CONCLUZII

În ciuda unei implantări bacteriene mai mari decât se anticipase, o infecție *M. tuberculosis* stabilă a fost stabilită la șoareci BALB/c care a fost adecvată pentru evaluarea regimurilor de tratament LTBI.

- După 12 săptămâni de tratament, doza o dată pe lună cu B_{LA-160} a demonstrat activitate bactericidă superioară sau echivalentă în comparație cu dozarea zilnică pentru dozele totale de bedaquilină de 160 sau 320 și respectiv 480 mg/kg.
- Activitatea bactericidă observată dintr-o singură doză de B_{LA-160} a fost evidentă timp de cel puțin 12 săptămâni după administrare și numărul probabil de CFU ar continua să scadă în plămânii șoarecilor care au primit 2 și 3 doze. Luate împreună cu sarcina bacteriană de bază mai mare decât se aștepta în acest experiment, aceste descoperiri sugerează că vindecarea după 2 sau 3 injecții poate fi posibilă. Astfel, va fi esențial să se evalueze activitatea de sterilizare a acestor regimuri B_{LA} pe perioade mai lungi de timp pentru a înțelege cu adevărat potențialul lor de utilizare în tratamentul LTBI.

REFERINȚE

- 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 multidrug-resistant tuberculosis cases. *Antimicrob. Agents Chemother.* 58:2316-2321.
- 3) Zhang, T., M. Zhang, I. M. Rosenthal, J. H. Grosset, and 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.

(56) Referințe bibliografice citate în raportul de documentare:

- JAGDEEP SINGH ET AL: "Advances in nanotechnology-based carrier systems for targeted delivery of bioactive drug molecules with special emphasis on immunotherapy in drug resistant tuberculosis - a critical review", *DRUG DELIVERY.*, vol. 23, no. 5, 12 June 2016 (2016-06-12), pages 1676-1698, XP055418518, US ISSN: 1071-7544, DOI: 10.3109/10717544.2015.1074765
- WO-A1-2016/120258
- MOHAMMAD NASIRUDDIN ET AL: "Nanotechnology-Based Approach in Tuberculosis Treatment", *TUBERCULOSIS RESEARCH AND TREATMENT*, vol. 2017, 1 January 2017 (2017-01-01), pages 1-12, XP055418525, ISSN: 2090-150X, DOI: 10.1155/2017/4920209
- D Jary ET AL: "Bedaquiline loaded lipid nanoparticles: formulation, optimisation and in vitro assays", , 1 May 2016 (2016-05-01), XP055418511, Retrieved from the Internet: URL:http://winterhalter.user.jacobs-university.de/wp-content/uploads/2016/05/talk_Jary.pdf [retrieved on 2017-10-24]
- Erica Lessem ET AL: "An Activist's Guide to BEDAQUILINE (Sirturo)", , 1 February 2013 (2013-02-01), pages 1-8, XP055251839, Retrieved from the Internet: URL:<http://www.treatmentactiongroup.org/sites/g/files/g450272/f/201303/Bedaquiline.pdf> [retrieved on 2016-02-19]

(57) Revendicări:

1. Compoziție farmaceutică pentru administrare prin injecție intramusculară sau subcutanată, cuprinzând o cantitate eficientă terapeutică de bedaquilină sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, sub forma unei suspensii de micro- sau nanoparticule care cuprinde:

- (a) bedaquilina, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, sub formă de micro- sau nanoparticule, și un modifikator de suprafață; și
- (b) un purtător apos acceptabil farmaceutic.

2. Compoziție conform revendicării 1, în care modifikatorul de suprafață este selectat din grupul de poloxameri, succinați de α -tocoferil polietilenglicol, esteri ai acizilor grași polioxietilen sorbitan și săruri de fosfolipide încărcate negativ.

3. Compoziție conform revendicărilor 1 sau 2, în care bedaquilina este sub forma sa fără sare sau liberă sau sub formă de sare fumarat.

4. Compoziție conform oricăreia dintre revendicările de la 1 până la 4, în care modifikatorul de suprafață este selectat dintre poloxamer Pluronic™ F108, Vitamina E TGPS, ester de acid gras polioxietilen sorbitan Tween™ 80 și fosfatidil glicerol Lipoid™ EPG.

5. Compoziție conform oricăreia dintre revendicările de la 1 până la 4, în care dimensiunea medie efectivă a particulei de bedaquilină sau a unei sări acceptabile farmaceutic a acesteia, micro- sau nanoparticule este sub 50 μ m, în special sub 200 nm.

6. Compoziție conform oricăreia dintre revendicările de la 1 până la 4, în care dimensiunea medie efectivă a particulei de bedaquilină sau a unei sări acceptabile farmaceutic a acesteia, micro- sau nanoparticule este de 130 nm.

7. Compoziție conform revendicărilor 1 sau 2, cuprinzând în greutate pe baza volumului total al compoziției:

- (a) de la 10% până la 70% (g/v), sau de la 20% până la 60% (g/v), sau de la 20% până la 50% (g/v), sau de la 20% până la 40% (g/v) de bedaquilină (sau sare acceptabilă farmaceutic a acesteia; dar în care g/v este calculată pe baza formei sale non-sare);

- (b) de la 0,5% până la 20%, sau de la 2% până la 15% sau 20% (g/ v), sau de la 5% până la 15% (g/ v) de agent de umectare;
- (c) de la 0% până la 10%, sau de la 0% până la 5% sau de la 0% până la 2%, sau de la 0% până la 1% din unul sau mai mulți agenți de tamponare;
- (d) de la 0% până la 20%, sau de la 2% până la 15% sau 20% (g/ v), sau de la 5% până la 15% (g/ v) dintr-un agent izotonizant
- (e) de la 0% până la 2% (g/v) conservanți; și
- (f) apă pentru injecție q.s. la 100%.
8. Compoziție farmaceutică definită în oricare dintre revendicările 1 până la 7, pentru utilizare în tratamentul unei infecții micobacteriene patogene.
9. Compoziție pentru utilizare conform revendicării 8, în care este tratamentul pe termen lung al *Mycobacterium tuberculosis* sau *Mycobacterium leprae*.
10. Compoziție pentru utilizare conform revendicării 8, care este pentru administrare prin injecție intramusculară sau subcutanată; în care compoziția este administrată intermitent la un interval de timp de o săptămână până la doi ani.
11. Compoziție pentru utilizare conform revendicării 8, în care compoziția farmaceutică este administrată la un interval de cel puțin o lună până la un an.
12. Compoziție pentru utilizare conform revendicării 8, în care compoziția farmaceutică este administrată la un interval de timp care este în intervalul de o săptămână la o lună, sau în intervalul de la o lună la trei luni, sau în intervalul de trei luni până la șase luni sau între șase luni și doisprezece luni sau între 12 luni și 24 de luni.
13. Compoziție pentru utilizare conform revendicării 8, în care compoziția farmaceutică este administrată o dată la două săptămâni, sau o dată pe lună, sau o dată la trei luni.
14. Procedeu de preparare a unei compoziții farmaceutice definite în oricare dintre revendicările 1 până la 7, cuprinzând
- (a) obținerea bedaquilinei sau a unei sări acceptabile farmaceutic a acesteia, sub formă micronizată;
- (b) adăugarea bedaquilinei micronizate sau a unei sări acceptabile farmaceutic a acesteia la un mediu lichid pentru a forma un premix/predispersie; și
- (c) supunerea premixului la mijloace mecanice în prezența unui mediu de măcinare pentru a reduce dimensiunea medie efectivă a particulelor.

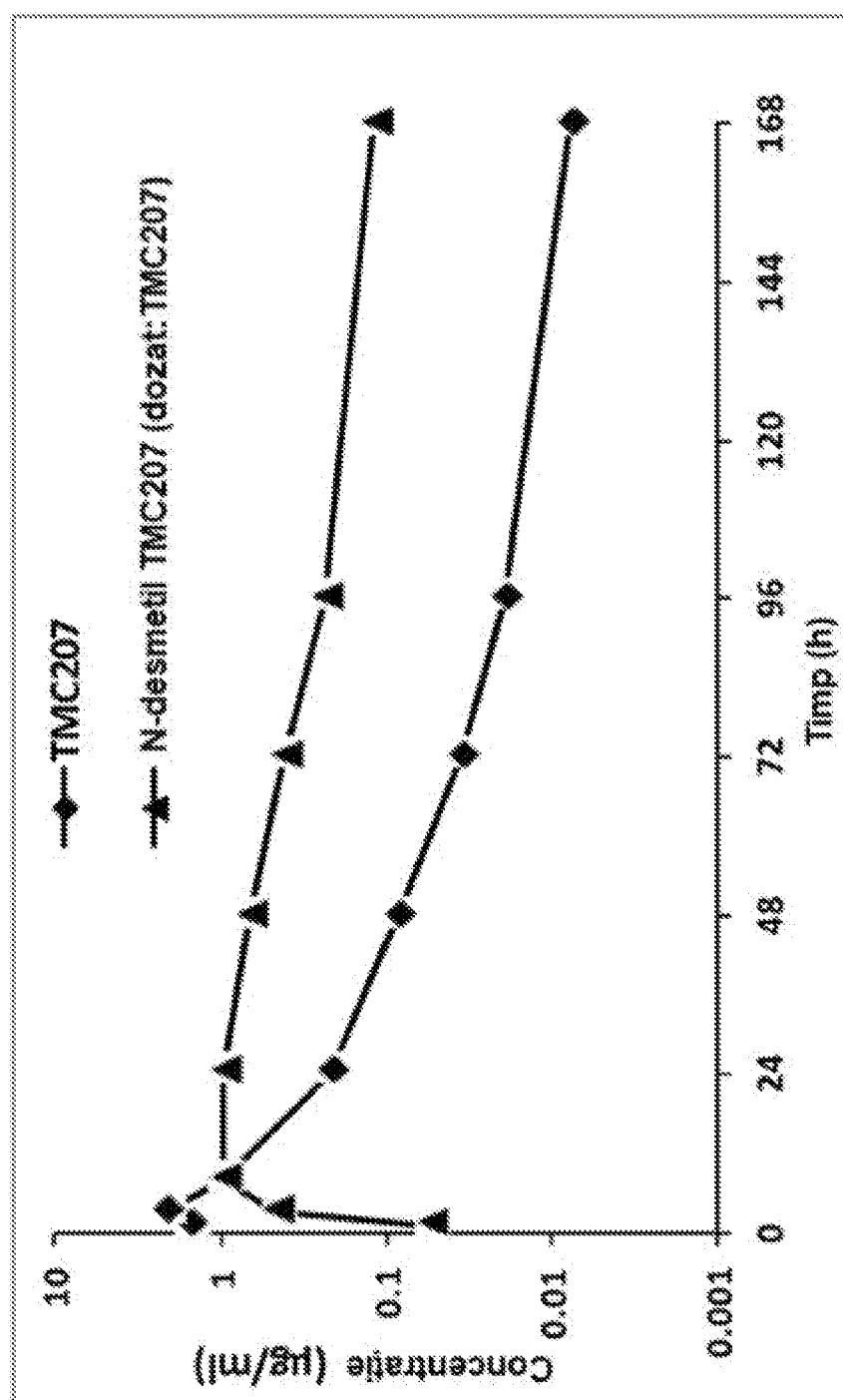


Figura 1

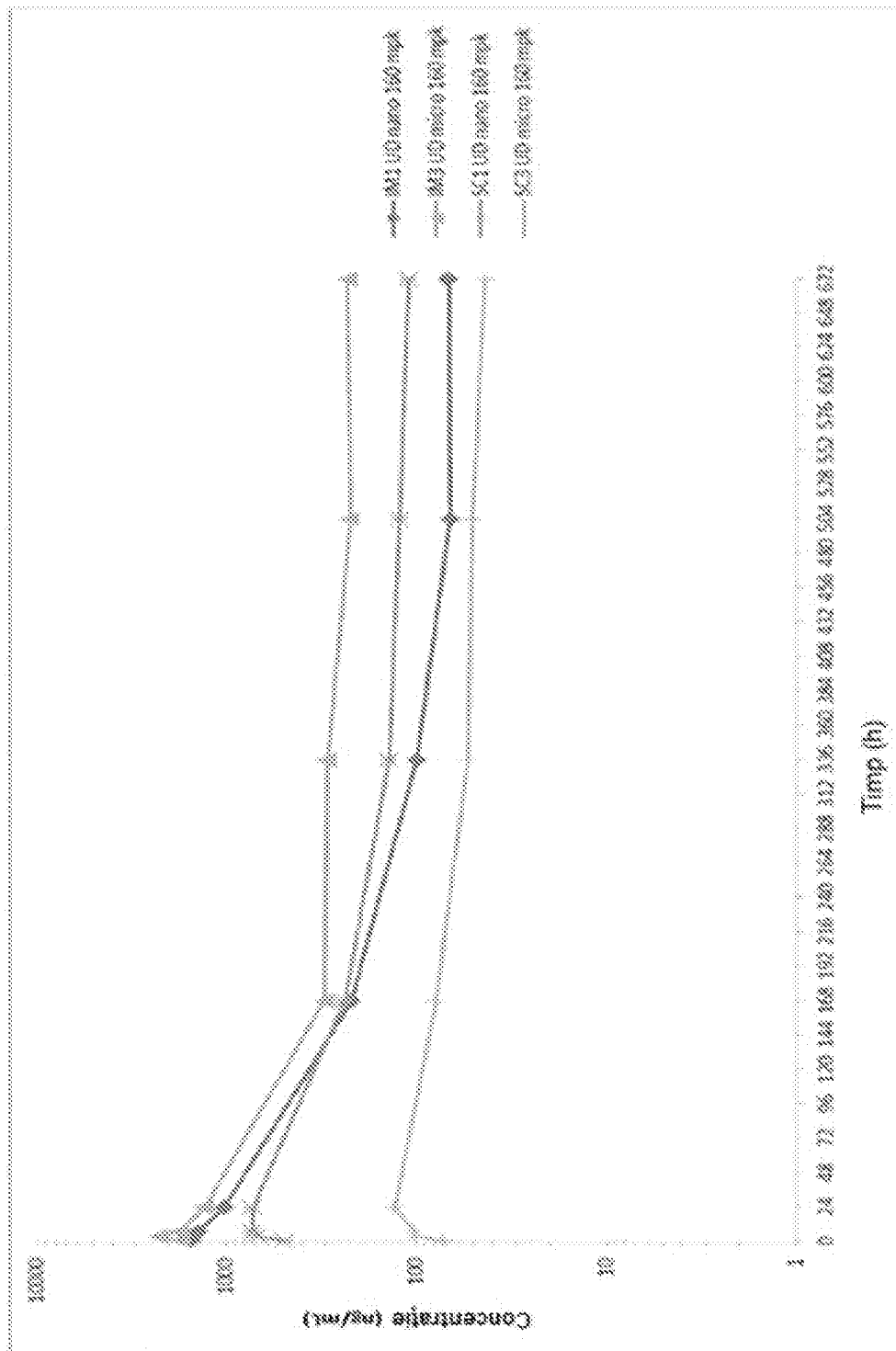


Figure 2

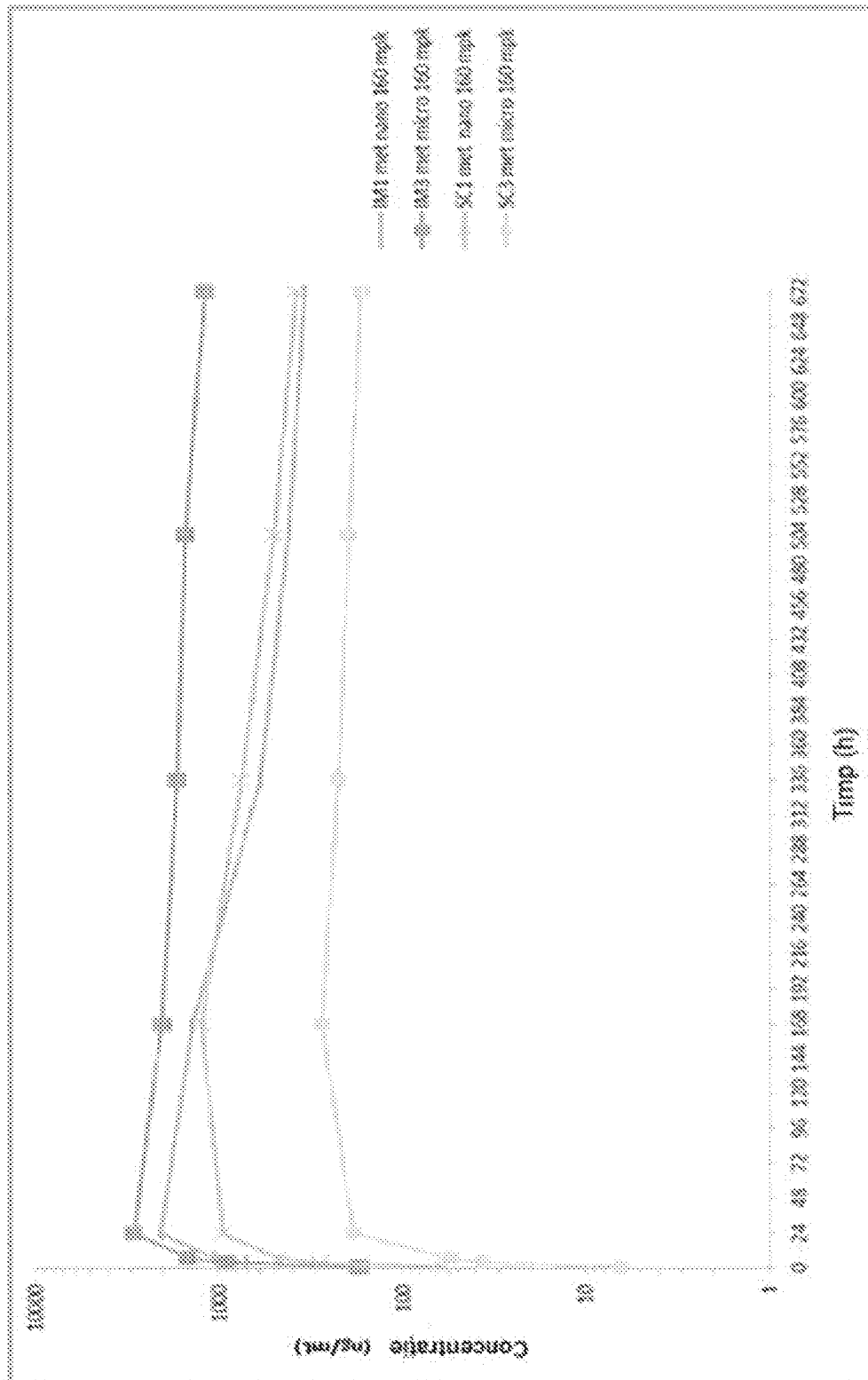


Figura 3

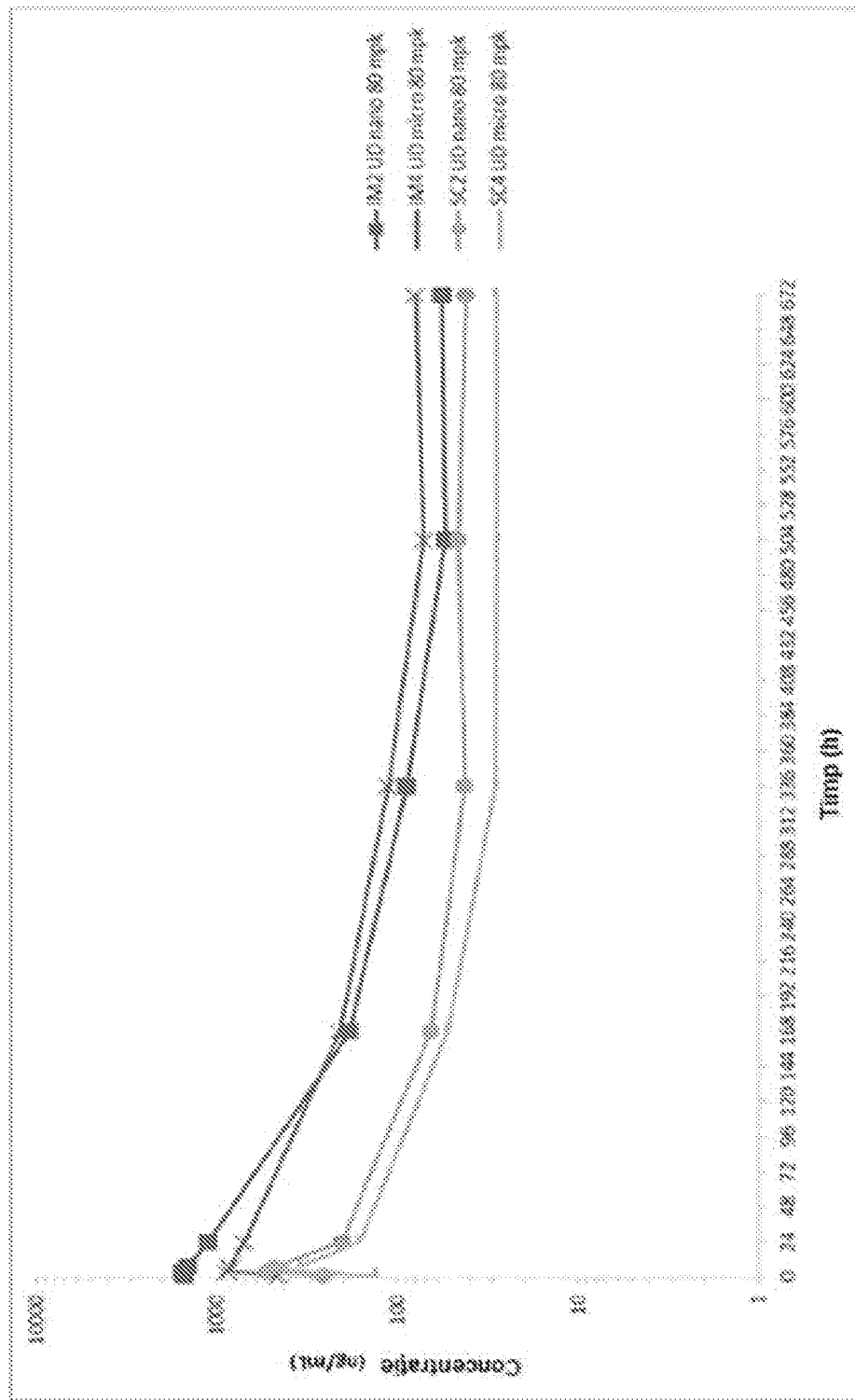


Figura 4

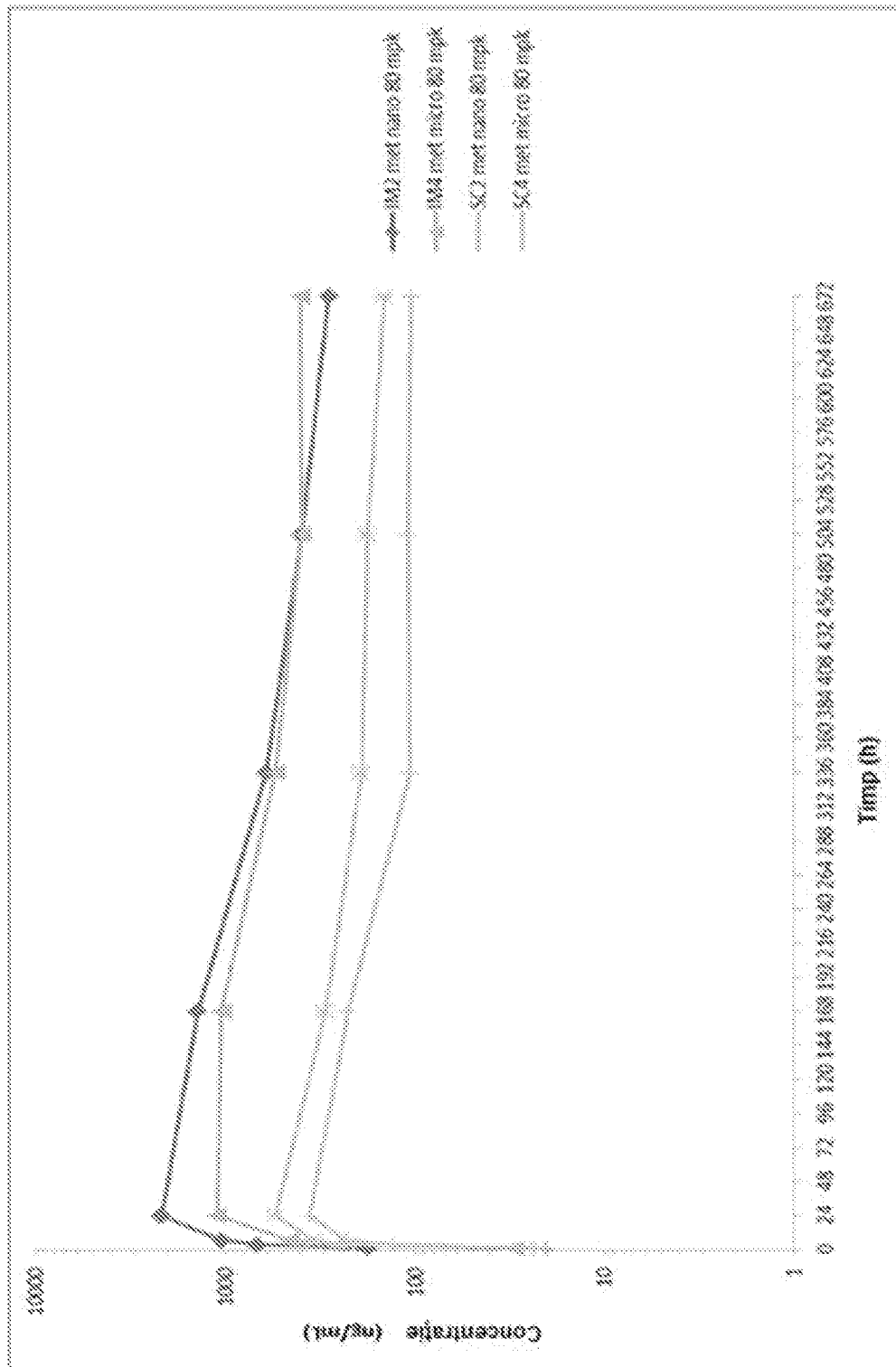


Figura 5

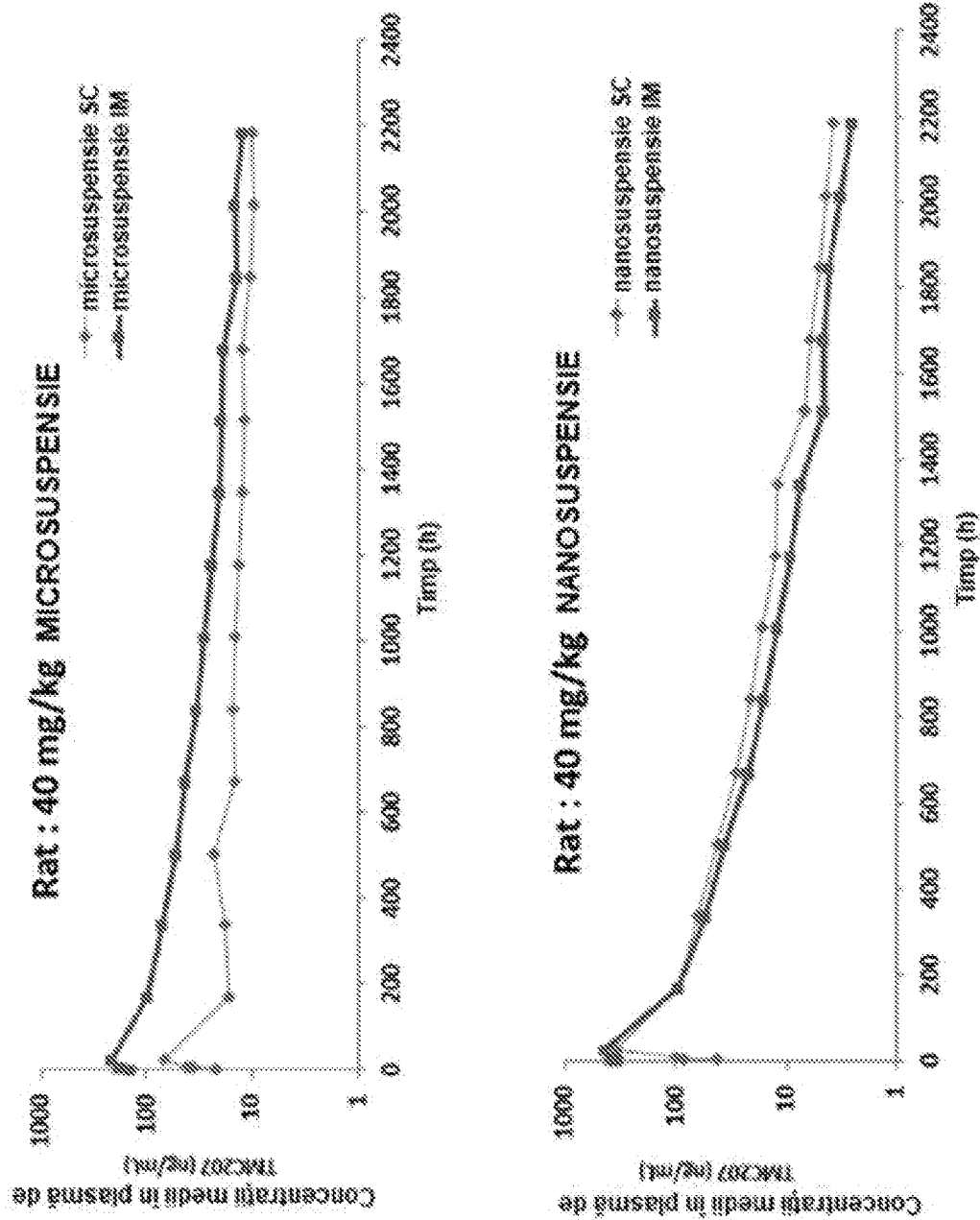


Figura 6

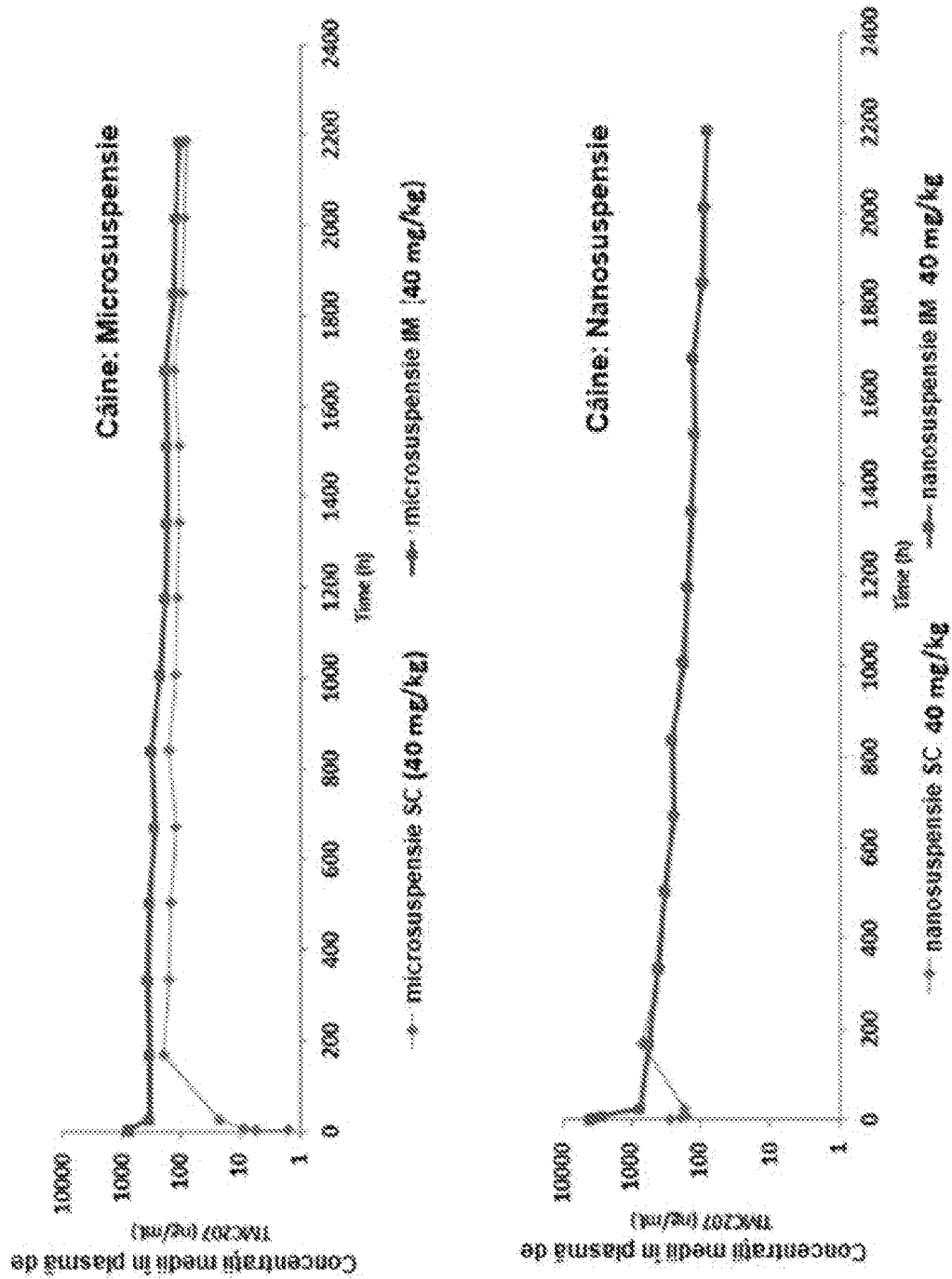


Figura 7