(19) Евразийское патентное ведомство

(11) 042188 (13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.01.23

(21) Номер заявки
202090287

(22) Дата подачи заявки
2018.07.13

(51) Int. Cl. ***A61K 9/10*** (2006.01)
A61K 31/47 (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01)
A61P 31/06 (2006.01)
A61P 31/08 (2006.01)

(54) СОСТАВ ПРОЛОНГИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ

(31) **17181354.6; 18167463.1**
(32) **2017.07.14; 2018.04.16**
(33) **EP**
(43) **2020.05.12**
(86) **PCT/EP2018/069066**
(87) **WO 2019/012100 2019.01.17**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ЯНССЕН ФАРМАЦЕВТИКА НВ (BE)

(72) Изобретатель:
Андрис Кунрад Йозеф Лодевейк Марсель, Бернини Маристелла, Басстани Эстер Дина Гвидо (BE)

(74) Представитель:
Веселицкий М.Б., Кузенкова Н.В., Каксис Р.А., Белоусов Ю.В., Куликов А.В., Кузнецова Е.В., Кузнецова Т.В., Соколов Р.А. (RU)

(56) 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, page 1680, page 1684, page 1686; tables 3,5

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, paragraphs [0012], [0014], [0015]

D Jary ET AL.: "Bedaqui1ine 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] the whole document

WO-A1-2016120258

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/Bedaqui1ine.pdf [retrieved on 2016-02-19] the whole document

(57) Данное изобретение относится к фармацевтическим композициям для введения посредством внутримышечной или подкожной инъекции, содержащим микро- или наночастицы соединения бедаквилина против ТВ, суспендированные в водном фармацевтически приемлемом носителе, и применению таких фармацевтических композиций в лечении и профилактике патогенной микобактериальной инфекции.

042188 B1

042188 B1

Область техники, к которой относится изобретение

Данное изобретение относится к фармацевтическим композициям для введения посредством внутримышечной или подкожной инъекции, содержащим микро- или наночастицы соединения, представляющего собой ингибитор АТФ-синтазы, бедаквилина (представленного на рынке в виде Sirturo®, где бедаквилин находится в форме его фумаратной соли), суспендированного в водном фармацевтически приемлемом носителе, и применению таких фармацевтических композиций в лечении бактериальных инфекций, например туберкулеза и т.п.

Предпосылки к созданию изобретения

Бедаквилин представляет собой известное лекарственное средство против туберкулеза, применяемое в различных комбинациях. Он может быть составлен в форме фармацевтически приемлемой соли, например, в форме бедаквилина фумарата, представленного на рынке как Sirturo®. Считается, что он действует как ингибитор АТФ-синтазы, обладающий индексом селективности, составляющим более 20000 для микобактериальной АТФ-синтазы по сравнению с эукариотической митохондриальной АТФ-синтазой.

Уже сообщалось, что бедаквилин применим в лечении микобактериальных инфекций, а также применим в уничтожении дремлющих, латентных, персистирующих микобактерий, в частности, Mycobacterium tuberculosis и, следовательно, может быть применен для лечения латентной формы ТВ. Такое применение бедаквилина было описано в нескольких публикациях, включая международные патентные документы WO 2004/011436 и WO 2006/067048. Также известно, что бедаквилин обладает бактерицидным действием против микобактерий лепры, например, как описано в "Bacterial Activities of R207910 and other Antimicrobial Agents against Mycobacterium leprae in Mice", Antimicrobial agents and Chemotherapy, April 2006, p 1558, и "The Diarylquinolone R207910 is Bactericidal against Mycobacterium leprae in mice and at Low Dose Administered Intermittently", Antimicrobial agents and Chemotherapy, Sept 2009, p3989.

Целью составов пролонгированного действия может быть снижение нагрузки лекарственного средства. Это особенно применимо для схем лечения, которые могут длиться несколько месяцев.

Количество и/или объем лекарственных форм, которые необходимо ввести, обычно называют "количеством принимаемых единиц дозы". Большое количество принимаемых единиц дозы нежелательно по многим причинам, таким как частота приема, зачастую сочетающаяся с неудобством, заключающимся в необходимости глотания большого количества лекарственных форм, а также необходимость хранения и транспортировки большого количества или объема пилюль. Большое количество принимаемых единиц дозы повышает риск того, что пациенты не будут принимать их полную дозу и в связи с этим будут не в состоянии соблюдать предписанный режим приема препарата. Помимо снижения эффективности лечения, это также приводит к появлению устойчивости (например, в случае бедаквилина, к бактериальной устойчивости).

Заманчиво было бы обеспечить терапию, включающую введение лекарственных форм с длительными интервалами времени, такими как одна неделя или дольше, или даже один месяц или дольше.

В уровне техники известны различные составы, включая составы пролонгированного действия. Например, известна технология получения микро- и наносуспензии для получения составов пролонгированного действия в области лекарственных средств против ВИЧ, например, как описано в международных заявках на патенты WO 2007/147882 и WO 2012/140220. Кроме того, наночастицы, известные из предшествующего уровня техники, были описаны, например, в EP-A-0499299. Такие частицы имеют средний размер частиц в субмикронном диапазоне и состоят из частиц кристаллического лекарственного вещества, имеющего модификатор поверхности, адсорбированный на их поверхности. Наночастицы также использовались для составления слаборастворимых в воде активных ингредиентов.

В настоящее время описаны составы пролонгированного действия на основе лекарственного средства против туберкулеза бедаквилина. В настоящее время было обнаружено, что соединение бедаквилина может быть составлено в виде микро- или наночастиц и что такие составы могут использоваться в качестве составов пролонгированного действия (или депо), которые могут найти применение в лечении различных бактериальных инфекций, включая, например, туберкулез.

Считалось бы, что существуют проблемы для таких составов, основанные на фармакокинетических (PK) свойствах лекарственных средств против туберкулеза, включая бедаквилин, и необходимо поддерживать уровни в плазме крови выше минимального уровня, учитывая эти свойства PK. Средний конечный период полувыведения бедаквилина и метаболита N-монодесметила (также известного как метаболит M2) составляет примерно 5,5 месяца. Эта длинная конечная фаза выведения, вероятно, отражает медленное высвобождение бедаквилина и M2 из периферических тканей. В октябре 2016 года на конференции UNION в Ливерпуле Сьюзан Суинделлс из медицинского центра университета Небраски представила доклад "Experience from Long-Acting HIV Drug Development", где было кратко изложено, что существующие лекарственные средства от туберкулеза не являются идеальными кандидатами (для пролонгированного действия) и надежные фармакодинамические модели отсутствуют.

Настоящее изобретение, кроме того, относится к дробному введению таких составов на основе микро- или наночастиц с временными интервалами, составляющими одну неделю или больше, что при-

водит к уровням в плазме крови, которые могут быть достаточными для подавления роста микобактериальной инфекции. Этим предусматривается сниженное число введений, что, таким образом, является благоприятным с точки зрения количества принимаемых пациентом единиц дозы и соблюдения пациентом схемы приема лекарственных средств. Следовательно, составы на основе микро- или наночастиц бедаквилина по настоящему изобретению могут быть применимы при длительном лечении микобактериальных инфекций (например, туберкулеза, включая латентную форму туберкулеза и лепру).

Дробное введение составов на основе микро- или наночастиц бедаквилина с временными интервалами в одну неделю или больше, кроме того, приводит к уровням в плазме крови, которые могут быть достаточными для обеспечения предотвращения передачи микобактериальной инфекции. Также в этом случае требуется сниженное число введений, что опять-таки является выгодным с точки зрения количества принимаемых пациентом единиц дозы и соблюдения индивидуумом, подверженным риску инфицирования, схемы приема лекарственных средств.

Краткое описание изобретения

Настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции для введения посредством внутримышечной или подкожной инъекции, содержащей терапевтически эффективное количество бедаквилина или его фармацевтически приемлемой соли, в форме суспензии микро- или наночастиц, содержащей

(a) бедаквилин или его фармацевтически приемлемую соль в форме микро- или наночастиц и модификатор поверхности; и

(b) фармацевтически приемлемый водный носитель,

при этом такая композиция может называться в данном документе "композицией(композициями) по настоящему изобретению".

Композиция по настоящему изобретению представляет собой суспензию, под этим авторы настоящего изобретения подразумевают, что активный ингредиент бедаквилин суспендирован в фармацевтически приемлемом водном носителе.

Композиция по настоящему изобретению (т.е. суспензия) содержит модификатор поверхности, который может адсорбироваться на поверхности активного ингредиента бедаквилина.

Следовательно, в одном варианте осуществления настоящее изобретение может относиться к фармацевтической композиции для введения посредством внутримышечной или подкожной инъекции, содержащей терапевтически эффективное количество бедаквилина или его фармацевтически приемлемой соли в форме суспензии микро- или наночастиц, содержащей

(a) бедаквилин или его фармацевтически приемлемую соль в форме микро- или наночастиц и модификатор поверхности, адсорбированный на его поверхности; и

(b) фармацевтически приемлемый водный носитель; где активный ингредиент бедаквилин является суспендированным.

Настоящее изобретение дополнительный относится к способу лечения субъекта, инфицированного патогенной микобактерией, такой как Mycobacterium tuberculosis, M. bovis, M. leprae, M. avium и M. marinum. В одном варианте осуществления микобактерия является Mycobacterium tuberculosis (включая латентную или спящую форму) или Mycobacterium leprae. Композиции по настоящему изобретению могут быть особенно подходящими для лечения Mycobacterium leprae и латентной или спящей формы Mycobacterium tuberculosis. Это связано с тем, что для лечения этих конкретных инфекций более низкая концентрация бедаквилина в плазме крови может быть эффективна против такой инфекции, например, как описано в Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Sept 2009, p. 3989-3991 авторства Robert Gelber, Koen Andries et al (содержание которого включено в данный документ посредством ссылки и где, по сути, описано, что введение низкой и дробной дозы бедаквилина является перспективным для пациентов с лепрой; при этом минимальная доза, уничтожающая 99% бацилл в случае M. tuberculosis составляет 30 мг/кг/нед., в случае M. lepra она составляет <5,0 мг/кг/нед., и, следовательно, введение дозы один раз в месяц может быть так же эффективно, как 5 дней в неделю; другие публикации о влиянии бедаквилина на Mycobacterium leprae у мышей включают Antimicrobial Agents and Chemotherapy, April 2006, p. 1558-1560 авторства Baohong Ji, Koen Andries et al - содержание которого также включено в данный документ посредством ссылки). Следовательно, композиции по настоящему изобретению могут быть особенно подходящими в соответствии со способом лечения субъекта, инфицированного Mycobacterium leprae или латентной/спящей формой Mycobacterium tuberculosis. Такие способы лечения субъекта, инфицированного патогенной микобактерией, включают введение посредством внутримышечной или подкожной инъекции терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, как указано выше или далее в данном документе. Или, в качестве альтернативы, настоящее изобретение относится к применению фармацевтической композиции, как определено в данном документе выше или ниже, для изготовления лекарственного препарата, предназначенного для лечения патогенной микобактериальной инфекции (или для применения этого лекарственного препарата в конкретном режиме лечения, как описано в данном документе). В одном варианте осуществления композиция предназначена для длительного лечения патогенной микобактериальной инфекции. В одном варианте осуществления патогенная микобактериальная инфекция может быть такой, как описана выше или далее в данном документе, такой как ин-

фекция, которая требует длительного лечения (в дополнительном варианте осуществления инфекция, которая дополнительно может быть подвергнута лечению при относительно низких уровнях концентрации бедаквилина или его активного метаболита в плазме крови, например, латентной/спящей Mycobacterium tuberculosis или, в конкретном варианте осуществления, Mycobacterium leprae).

В другом аспекте предусматривается способ длительного лечения субъекта, инфицированного патогенной микобактерией, такой как Mycobacterium tuberculosis, M. bovis, M. leprae, M. avium и M. marinum, при этом указанный способ включает введение эффективного количества фармацевтической композиции, как указано выше или далее в данном документе, для введения посредством внутримышечной или подкожной инъекции; где композицию вводят, или она подлежит введению периодически с интервалом времени, который находится в диапазоне от одной недели до одного года или от одной недели до двух лет. Или, в качестве альтернативы, настоящее изобретение относится к применению фармацевтической композиции, как определено в данном документе выше или ниже, для изготовления лекарственного препарата, предназначенного для длительного лечения субъекта, инфицированного патогенной микобактерией, такой как Mycobacterium tuberculosis, M. bovis, M. leprae, M. avium и M. marinum, для введения посредством внутримышечной или подкожной инъекции, где композицию вводят, или она подлежит введению периодически с интервалом времени, который находится в диапазоне от одной недели до одного года или от одной недели до двух лет. Следовательно, будет понятно, что термин "длительное лечение" относится к лечению, где одна доза или одно введение (например посредством внутримышечной или подкожной инъекции) будет оказывать стойкий терапевтический эффект в течение периода времени, как описано в данном документе, например, стойкий терапевтический эффект в течение нескольких часов, недель или месяцев (например, в одном варианте осуществления в течение периода по меньшей мере или не более одного месяца, трех месяцев или шести месяцев); см. примеры. Другими словами, длительное лечение может означать, когда имеет место больше одной дозы/введения, длительный период времени (как описано в данном документе) между дозами/введениями, т.е. интервалы представляют собой длительный период времени, как описано в данном документе.

В другом аспекте представлен способ длительного лечения субъекта, инфицированного патогенной микобактерией (например, любого из типов, как описано в данном документе), как описано в данном документе (например, выше), где предусмотрена/требуется (и имеет стойкий эффект, например в течение периода времени, описанного в данном документе) одна доза или введение (например, в количестве, описанном в данном документе, например, далее в данном документе). В другом аспекте представлен такой режим длительного лечения, при котором предусмотрены/необходимы две такие дозы или введения, при этом дозы/введения предоставляются с интервалами, где интервал времени такой, как описан в данном документе, например, период, составляющий по меньшей мере или не более одного месяца, трех месяцев или шести месяцев - например, в течение периода времени, при котором длится стойкий терапевтический эффект). В дополнительном варианте осуществления предусмотрен такой режим длительного лечения, при котором предусмотрены/необходимы три такие дозы или введения с такими интервалами, которые описаны в данном документе. В еще одном дополнительном варианте осуществления предусмотрен режим длительного лечения, описанный в данном документе, но которому предшествует начальная фаза лечения (которая не является режимом длительного лечения, например, курсом введения один раз в день, который длится в течение одной недели, двух недель, трех недель или одного месяца).

Настоящее изобретение дополнительно относится к способу предупреждения патогенной микобактериальной инфекции у субъекта, подверженного риску инфицирования патогенной микобактериальной инфекцией, при этом указанный способ включает введение указанному субъекту эффективного для предупреждения патогенной микобактериальной инфекции количества фармацевтической композиции, как указано выше или как дополнительно указано далее в данном документе. Или, альтернативно, настоящее изобретение относится к применению фармацевтической композиции, как определено в данном документе выше или как дополнительно указано далее в данном документе, для изготовления лекарственного препарата, предназначенного для предупреждения патогенной микобактериальной инфекции у субъекта, подверженного риску инфицирования патогенной микобактериальной инфекцией.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу длительного предупреждения патогенной микобактериальной инфекции у субъекта, подверженного риску инфицирования патогенной микобактериальной инфекцией, при этом указанный способ включает введение указанному субъекту эффективного количества фармацевтической композиции, как указано выше или как дополнительно указано далее в данном документе, где композицию вводят, или она подлежит введению периодически с интервалом времени, который находится в диапазоне от одной недели до одного года или от одной недели до двух лет.

Настоящее изобретение, кроме того, относится к применению фармацевтической композиции, как указано выше или как дополнительно указано далее в данном документе, для изготовления лекарственного препарата, предназначенного для длительного предупреждения патогенной микобактериальной инфекции у субъекта, подверженного риску инфицирования патогенной микобактериальной инфекцией, где композицию вводят, или она подлежит введению периодически с интервалом времени, который находится в диапазоне от одной недели до одного года или от одной недели до двух лет.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению или способу, как определено в данном документе, где фармацевтическую композицию вводят, или она подлежит введению с интервалом времени, который находится в диапазоне от одной недели до одного месяца, или в диапазоне от одного месяца до трех месяцев, или в диапазоне от трех месяцев до шести месяцев, или в диапазоне от шести месяцев до двенадцати месяцев, или в диапазоне от 12 месяцев до 24 месяцев.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению или способу, как определено в данном документе, где фармацевтическую композицию вводят, или она подлежит введению один раз в две недели, или один раз в месяц, или один раз в три месяца.

Дополнительные фармацевтические композиции, способы лечения или предупреждения, а также пути применения для изготовления лекарственных препаратов на основе таких композиций будут описаны в данном документе ниже и являются частью настоящего изобретения.

Настоящее изобретение также описано с помощью ссылки на следующие фигуры.

Фиг. 1. "Кинетика TMC207 в плазме крови (бедаквилин; BDQ) и M2 (метаболит бедаквилина; см. в данном документе) у мыши после однократной дозы, составляющей 30 мг/кг".

Фиг. 2. "Кинетика TMC207 в плазме крови у мыши при введении IM или SC с помощью составов 200 мг/мл (конкретно составы из примеров 1A и 1B, т.е. нано- и микросуспензия соответственно) в дозе, составляющей 160 мг/кг" (TMC207 обозначен на фигуре как "UD").

Фиг. 3. "Кинетика M2 в плазме крови у мыши при введении IM или SC с помощью составов 200 мг/мл (конкретно составы из примеров 1A и 1B, т.е. нано- и микросуспензия соответственно) в дозе, составляющей 160 мг/кг" (M2 обозначен на фигуре как "met").

Фиг. 4. "Кинетика TMC207 в плазме крови у мыши при введении IM или SC с помощью составов 100 мг/мл (конкретно составы из примеров 1C и 1D, т.е. нано- и микросуспензия соответственно) в дозе, составляющей 80 мг/кг" (TMC207 обозначен на фигуре как "UD").

Фиг. 5. "Кинетика M2 в плазме крови у мыши при введении IM или SC с помощью составов 100 мг/мл (конкретно составы из примеров 1C и 1D, т.е. нано- и микросуспензия соответственно) в дозе, составляющей 80 мг/кг" (M2 обозначен на фигуре как "met").

Фиг. 6. "Кинетика TMC207 в плазме крови у самцов крыс при введении IM или SC с помощью микросостава 200 мг/мл (см. пример 1, состав 1B, т.е. микросуспензия) в дозе, составляющей 40 мг/кг" и "Кинетика TMC207 в плазме крови у самцов крыс при введении IM или SC с помощью наносостава 200 мг/мл (см. пример 1, состав 1A, т.е. наносуспензия) в дозе, составляющей 40 мг/кг".

Фиг. 7. "Кинетика TMC207 в плазме крови у кобелей собак породы бигль при введении IM или SC с помощью микросостава 200 мг/мл (см. пример 1, состав 1B) в дозе, составляющей 40 мг/кг" и "Кинетика в плазме крови TMC207 у кобелей собак породы бигль при введении IM или SC с помощью наносостава 200 мг/мл (см. пример 1, состав 1 A) в дозе, составляющей 40 мг/кг".

Подробное описание изобретения

Соединение, применяемое в настоящем изобретении, представляет собой соединение TMC207, также называемое бедаквилин.

Бедаквилин может применяться в своей несолевой форме или в виде формы подходящей фармацевтически приемлемой соли, такой как форма соли присоединения кислоты или форма соли присоединения основания. В одном варианте осуществления бедаквилин находится в своей несолевой форме в композициях по настоящему изобретению.

Фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты определены как содержащие терапевтически активные нетоксичные формы солей присоединения кислоты, которые способен образовывать бедаквилин. Упомянутые соли присоединения кислоты можно получить путем обработки свободной формы бедаквилина подходящими кислотами, например, неорганическими кислотами, например, галогенводородной кислотой, в частности, хлористоводородной кислотой, бромистоводородной кислотой, серной кислотой, азотной кислотой и фосфорной кислотой; органическими кислотами, например, уксусной кислотой, гидроксиуксусной кислотой, пропионовой кислотой, молочной кислотой, пировиноградной кислотой, щавелевой кислотой, малоновой кислотой, янтарной кислотой, малеиновой кислотой, фумаровой кислотой, яблочной кислотой, винной кислотой, лимонной кислотой, метансульфокислотой, этансульфокислотой, бензолсульфокислотой, п-толуолсульфокислотой, цикламиновой кислотой, салициловой кислотой, п-аминосалициловой кислотой и памовой кислотой. В частности, рассматривается фумаратная соль, при условии, что именно эта форма используется в уже представленном на рынке продукте Sirturo®.

Возможные терапевтически активные нетоксичные формы соли присоединения основания могут быть получены путем обработки подходящими органическими и неорганическими основаниями. Приемлемые основные формы соли включают в себя, например, аммониевые соли, соли щелочных и щелочноземельных металлов, в частности, соли лития, натрия, калия, магния и кальция, соли органических оснований, например, бензатиновую, N-метил-D-глюкаминовую, гидрабаминовую соли, и соли с аминокислотами, например, аргинином и лизином.

И наоборот, упомянутые формы солей присоединения кислоты и основания можно превратить в свободные формы путем обработки соответствующим основанием или кислотой.

Термин соль присоединения, используемый в рамках данной заявки, также охватывает сольваты, которые способен образовывать бедаквилин, а также его соли. Такими сольватами являются, например, гидраты и алкоголяты.

Всякий раз, когда в данном документе упоминается бедаквилин (или TMC207), он относится к одной стереоизомерной форме, которая используется в представленном на рынке продукте Sirturo® и которая раскрыта в WO 2004/011436 в качестве антимикобактериального средства.

Было обнаружено, что физико-химические свойства бедаквилина дают возможность для изготовления суспензий на основе микро- или наночастиц, которые обладают уникальными фармакокинетическими свойствами, так что наносуспензии могут применяться для длительного лечения патогенной микобактериальной инфекции, а также для длительного предупреждения патогенной микобактериальной инфекции, при этом для этой цели требуется всего лишь небольшое число введений лекарственного средства. Это является благоприятным с точки зрения "количества принимаемых пациентом единиц дозы", а также соблюдения пациентом предписанной схемы приема препарата.

Применяемый в данном документе термин "лечение патогенной микобактериальной инфекции" относится к лечению субъекта, инфицированного патогенной микобактериальной инфекцией.

Термин "предупреждение патогенной микобактериальной инфекции" относится к предупреждению или предотвращению инфицирования патогенной микобактериальной инфекцией субъекта. Источник инфекции может быть различным, например, материал, содержащий патогенную микобактериальную инфекцию.

Термины "терапевтически эффективное количество", "количество, эффективное для предупреждения патогенной микобактериальной инфекции", и подобные термины относятся к количествам или концентрациям композиций по настоящему изобретению (или количествам/концентрациям активного ингредиента бедаквилина в таких композициях), которые приводят к эффективным уровням в плазме крови. Под "эффективными уровнями в плазме крови" подразумеваются такие уровни бедаквилина в плазме крови, которые обеспечивают эффективное лечение или эффективное предупреждение патогенной микобактериальной инфекции. Это связано с тем, что предоставленное количество/доза/введение может быть связано с необходимыми уровнями воздействия или необходимыми уровнями в плазме крови для эффективного лечения/предупреждения, например, как описано в данном документе (см., например, примеры).

Термин "субъект", в частности, относится к человеку.

Термин "микро- или наночастицы" относится к частицам в микрометровом или нанометровом диапазоне. Размер частиц должен быть ниже максимального размера, выше которого введение посредством подкожной или внутримышечной инъекции становится затрудненным или даже невозможным. Указанный максимальный размер зависит, например, от ограничения, налагаемого диаметром иглы, или от неблагоприятных реакций организма на большие частицы, или того и другого. В одном варианте осуществления фармацевтические композиции по настоящему изобретению содержат бедаквилин в форме микрочастицы. В другом варианте осуществления фармацевтические композиции по настоящему изобретению содержат бедаквилин в форме наночастицы.

Средний эффективный размер частиц для микро- или наночастиц по настоящему изобретению может быть менее приблизительно 50 мкм, или менее приблизительно 20 мкм, или менее приблизительно 10 мкм, или менее приблизительно 1000 нм, или менее приблизительно 500 нм, или менее приблизительно 400 нм, или менее приблизительно 300 нм, или менее приблизительно 200 нм. Нижний предел среднего эффективного размера частицы может быть низким, например, всего лишь приблизительно 100 нм или всего лишь приблизительно 50 нм. В одном варианте осуществления средний эффективный размер частицы находится в диапазоне от приблизительно 50 нм до приблизительно 50 мкм, или от приблизительно 50 нм до приблизительно 20 мкм, или от приблизительно 50 нм до приблизительно 10 мкм, или от приблизительно 50 нм до приблизительно 1000 нм, от приблизительно 50 нм до приблизительно 500 нм, или от приблизительно 50 нм до приблизительно 400 нм, или от приблизительно 50 нм до приблизительно 300 нм, или от приблизительно 50 нм до приблизительно 250 нм, или от приблизительно 100 нм до приблизительно 250 нм, или от приблизительно 150 нм до приблизительно 220 нм, или от 100 до 200 нм, или от приблизительно 150 нм до приблизительно 200 нм, например, приблизительно 130 нм или приблизительно 150 нм. Например, как после получения, так и после периода времени, составляющего не более 3 месяцев (например, при хранении при температурах, составляющих приблизительно 5°C, 25°C и 40°C) в общем:

микросуспензии могут характеризоваться, в одном варианте осуществления, D90, составляющим от приблизительно 3 до 10 мкм (например, приблизительно 3,5, 4 или 5 мкм), и D50, составляющим от приблизительно 2 до 4 мкм (например, приблизительно 3 мкм),

наносуспензии могут характеризоваться, в одном варианте осуществления, D90, составляющим от приблизительно 0,5 до 1,5 мкм (например, приблизительно или менее 1 мкм или приблизительно или менее чем приблизительно 1000 нм), и D50, составляющим от приблизительно 0,1 до 0,5 мкм (например, приблизительно или менее чем приблизительно 0,3 мкм или менее чем приблизительно 300 нм).

В одном варианте осуществления применяют микрочастицы, где средний эффективный размер частицы, измеренный с помощью D10, D50 и/или D90 (в одном варианте осуществления измеренный с по-

мощью D50) составляет менее чем приблизительно 50 мкм или менее чем приблизительно 20 мкм и более чем приблизительно 0,1 мкм (100 нм). В одном варианте осуществления диапазон для таких микрочастиц, применяемых в композиции по настоящему изобретению, составляет от приблизительно 20 мкм до приблизительно 0,1 мкм (в дополнительном варианте осуществления от приблизительно 15 мкм до более чем приблизительно 0,2 мкм (200 нм), а в дополнительном варианте осуществления от приблизительно 10 мкм до более 0,5 мкм (500 нм), например, от приблизительно 10 мкм до более 1 мкм, или менее чем приблизительно 1000 нм, или менее чем приблизительно 500 нм, или менее чем приблизительно 400 нм, или менее чем приблизительно 300 нм, или менее чем приблизительно 200 нм. Вышеуказанные значения относятся к измерениям после получения. Однако в одном варианте осуществления они могут также относиться к измерениям после периода времени не более 3 месяцев (например, через 5 дней, одну неделю, две недели, один месяц, два месяца или три месяца) и храниться при различных температурах (например при температурах, составляющих приблизительно 5°C, 25°C и 40°C).

Применяемое в настоящем документе выражение средний эффективный размер частиц имеет общепринятое значение, известное специалисту в данной области, и его можно измерять с помощью известных в данной области техники методик измерения размера частиц, таких как, например, седиментационное проточное фракционирование в силовом поле, фотон-корреляционная спектроскопия, лазерная дифракция или центрифугирование на дисковой центрифуге. Средние эффективные размеры частиц, упомянутые в данном документе, могут быть связаны с объемными распределениями частиц. В таком случае под "средним эффективным размером частиц менее приблизительно 50 мкм" подразумевается, что по меньшей мере 50% частиц по объему имеют размер частицы меньше эффективного среднего размера, составляющего 50 мкм, и то же самое относится к другим упомянутым эффективным размерам частиц. Аналогично, средние эффективные размеры частиц могут быть связаны с распределением частиц по весу, но обычно это будет приводить в результате к тем же или приблизительно тем же значениям среднего эффективного размера частиц.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению обеспечивают высвобождение активного ингредиента бедаквилина в течение продолжительного периода времени и поэтому они также могут называться композициями с замедленным или отсроченным высвобождением. После введения композиции по настоящему изобретению остаются в организме и обеспечивают непрерывное высвобождение бедаквилина, при этом поддерживая такие уровни этого активного ингредиента в системе пациента в течение продолжительного периода времени, что обеспечивает лечение или предупреждение патогенной микобактериальной инфекции. В связи с тем, что фармацевтические композиции по настоящему изобретению остаются в организме и обеспечивают непрерывное высвобождение бедаквилина (и его активного метаболита, называемого в данном документе M2; см. далее в данном документе метилзамещенный метаболит), их можно рассматривать как фармацевтические композиции, пригодные в качестве составов пролонгированного действия (или депо).

Под используемым в данном документе выражением "продолжительный период времени" подразумевают срок (или период времени), который может находиться в диапазоне от одной недели до одного года или до двух лет, или срок в диапазоне от одной до двух недель, или от двух до трех недель, или от трех до четырех недель, или срок в диапазоне от одного до двух месяцев, или от двух до трех месяцев, или от трех до четырех месяцев, или от трех до шести месяцев, или от шести месяцев до 12 месяцев, или от 12 месяцев до 24 месяцев, или срок, который находится в пределах нескольких дней, например, 7, 10 или 12 дней, или нескольких недель, например, 2, 3 или 4 недель, или одного месяца, или нескольких месяцев, например, 2, 3, 4, 5 или шести месяцев, или даже дольше, например, 7, 8, 9 или 12 месяцев.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению можно применять при длительном лечении или длительном предупреждении патогенной микобактериальной инфекции или, другими словами, их можно применять при лечении патогенной микобактериальной инфекции или при предупреждении патогенной микобактериальной инфекции в течение продолжительного периода времени. Композиции по настоящему изобретению эффективны в лечении или предупреждении патогенной микобактериальной инфекции в течение продолжительного периода времени, например, в течение по меньшей мере приблизительно одной недели или дольше или в течение приблизительно 1 месяца или дольше. Под фразой "эффективный в течение по меньшей мере приблизительно одной недели или дольше" подразумевается, что уровень в плазме крови активного ингредиента бедаквилина (и/или его активного метаболита M2) должен быть выше пороговой величины. В случае терапевтического применения указанная пороговая величина представляет собой самый низкий уровень в плазме крови, при котором бедаквилин (и/или его активный метаболит M2) обеспечивает эффективное лечение патогенной микобактериальной инфекции. В случае применения в предупреждении патогенной микобактериальной инфекции указанная пороговая величина представляет собой самый низкий уровень в плазме крови, при котором бедаквилин (и/или его активный метаболит M2) эффективен в предупреждении передачи патогенной микобактериальной инфекции.

Под "длительным" например, как используется в отношении "длительного предупреждения патогенной микобактериальной инфекции" или "длительного лечения патогенной микобактериальной инфекции", или подобной терминологии, подразумевают сроки, которые могут находиться в диапазоне от

одной недели до одного года, или до двух лет, или дольше, например, до пяти или 10 лет. В частности, в случае лечения патогенной микобактериальной инфекции такие сроки будут длительными, порядка одного или нескольких месяцев, одного года или больше. Такие сроки также могут быть относительно короткими, в частности, в случае предупреждения. Более короткими сроками являются такие, которые составляют несколько дней, например, 7, 10 или 12 дней, или несколько недель, например, 2, 3 или 4 недели, или один месяц, или несколько месяцев, например, 2, 3, 4, 5 или шесть месяцев или даже дольше, например, 7, 8, 9 или 12 месяцев. В одном варианте осуществления способы и пути применения в соответствии с настоящим изобретением предназначены для предупреждения патогенной микобактериальной инфекции в течение одного месяца или нескольких месяцев, например, 2, 3, 4, 5 или шести месяцев, или даже дольше, например, 7, 8, 9 или 12 месяцев.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению можно вводить с различными интервалами времени. При применении в предупреждении патогенной микобактериальной инфекции фармацевтические композиции по настоящему изобретению можно вводить всего один раз или ограниченное число раз, как, например, два раза, три, четыре, пять или шесть раз или больше. Это может быть рекомендовано в тех случаях, когда предупреждение необходимо в течение ограниченного периода времени, такого как период, в течение которого существует риск инфицирования.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению можно вводить с упомянутыми выше интервалами времени, такими как интервал времени, который находится в диапазоне от одной недели до одного месяца, или в диапазоне от одного месяца до трех месяцев, или в диапазоне от трех месяцев до шести месяцев, или в диапазоне от шести месяцев до двенадцати месяцев. В одном варианте осуществления фармацевтическую композицию можно вводить один раз в две недели, или один раз в месяц, или один раз в три месяца. В другом варианте осуществления интервал времени находится в диапазоне от одной до двух недель, или от двух до трех недель, или от трех до четырех недель, или интервал времени находится в диапазоне от одного до двух месяцев, или от двух до трех месяцев, или от трех до четырех месяцев, или от трех до шести месяцев, или от шести месяцев до 12 месяцев, или от 12 месяцев до 24 месяцев. Интервал времени может составлять по меньшей мере одну неделю, но также может составлять несколько недель, например, 2, 3, 4, 5 или 6 недель, или интервалы времени, составляющие один месяц или несколько месяцев, например, 2, 3, 4, 5 или 6 месяцев или даже дольше, например, 7, 8, 9 или 12 месяцев. В одном варианте осуществления фармацевтические композиции по настоящему изобретению вводят с интервалом времени, составляющим один, два или три месяца. Такие более длительные периоды между каждым введением фармацевтических композиций по настоящему изобретению обеспечивают дополнительные улучшения с точки зрения количества принимаемых пациентом единиц дозы и соблюдения терапевтических рекомендаций. Для дополнительного улучшения соблюдения терапевтических рекомендаций пациентам следует давать указания принимать медикамент в определенный день недели, если композицию вводят по еженедельному графику, или в определенный день месяца в случае ежемесячного графика.

Длительность интервалов времени между каждым введением композиции по настоящему изобретению может меняться. Например, указанные интервалы времени можно выбирать в зависимости от уровней в плазме крови. Интервалы могут быть короче, если уровни бедаквилина (и/или его активного метаболита M2) в плазме крови признают слишком низкими, например, если они приближаются к минимальному уровню в плазме крови, установленному в данном документе ниже. Интервалы могут быть более длительными, если уровни бедаквилина (и/или его активного метаболита M2) в плазме крови признают слишком высокими. В одном варианте осуществления композиции по настоящему изобретению вводят с равными интервалами времени. Композиции можно вводить без каких-либо промежуточных дополнительных введений или, другими словами, композиции можно вводить в конкретные моменты времени, отделенные друг от друга периодом времени варьирующей или равной длины, например, периодом времени, составляющим по меньшей мере одну неделю, или любым другим периодом времени, установленным в настоящем документе, во время которого дополнительный бедаквилин не вводят. При интервалах времени одинаковой продолжительности преимущество заключается в том, что график введения является простым, например, введение происходит в один и тот же день недели или один и тот же день месяца. Следовательно, такой график введения предполагает ограниченное "количество принимаемых пациентом единиц дозы", тем самым благотворно влияя на соблюдение пациентом предписанной схемы приема препарата.

Концентрацию (или "C") бедаквилина (и/или его активного метаболита M2) в плазме крови субъекта, подвергаемого лечению с помощью него, как правило, выражают в виде массы на единицу объема, как правило, в нанограммах на миллилитр (нг/мл). Для удобства, эту концентрацию в настоящем документе можно называть "концентрацией лекарственного средства в плазме крови" или "концентрацией в плазме крови".

Доза (или количество) вводимого бедаквилина зависит от количества бедаквилина в фармацевтических композициях по настоящему изобретению или от количества указанной композиции, которое вводится. Если требуются более высокие уровни в плазме крови, можно либо вводить композицию с более высокой концентрацией бедаквилина, либо вводить большее количество указанной композиции, или же

применять и то и другое. Противоположно действуют, если в плазме крови требуются более низкие уровни. Также, чтобы добиться определенных требуемых уровней в плазме крови, можно выбирать комбинацию из варьирующихся интервалов времени и варьирующихся дозировок.

Доза (или количество) вводимого бедаквилина также зависит от частоты введений (т.е. интервала времени между каждым введением). Обычно доза будет более высокой при менее частых введениях. Все эти параметры можно применять для того, чтобы уровни в плазме крови достигали требуемых значений.

Режим введения дозы также зависит от того, предусматривается предупреждение или лечение патогенной микобактериальной инфекции. В случае терапии дозу вводимого бедаквилина или частоту введения дозы, или и то и другое выбирают так, чтобы поддерживать концентрацию бедаквилина в плазме крови выше минимального уровня в плазме крови. Термин "минимальный уровень в плазме крови" (или C_{min}) в данном случае относится к уровню бедаквилина в плазме крови (и/или его активного метаболита M2), который обеспечивает эффективное лечение патогенной микобактериальной инфекции. В частности, уровень бедаквилина в плазме крови (и/или его активного метаболита M2) поддерживают на уровне выше минимального уровня в плазме крови, составляющего приблизительно 10 нг/мг, или выше приблизительно 15 нг/мл, или выше приблизительно 20 нг/мл, или выше приблизительно 40 нг/мл. Уровень бедаквилина в плазме крови (и/или его активного метаболита M2) можно поддерживать выше минимального уровня в плазме, который выше, например, выше чем приблизительно 50 нг/мл, или выше чем приблизительно 90 нг/мл, или выше чем приблизительно 270 нг/мл, или выше чем приблизительно 540 нг/мл. В одном варианте осуществления уровень бедаквилина в плазме крови (и/или его активного метаболита M2) поддерживают выше уровня, составляющего приблизительно 13,5 нг/мл, или поддерживают выше уровня, составляющего приблизительно 20 нг/мл. Или же уровень бедаквилина (и/или его активного метаболита M2) в плазме крови можно поддерживать в определенных диапазонах, в частности, диапазонах, начинающихся от минимального уровня в плазме крови, выбранного из упомянутых выше уровней, и заканчивающихся на более высоких уровнях в плазме крови, выбранных из упомянутых выше уровней и выбранных из 500 нг/мл и 1000 нг/мл (например, от 10 до 15, от 10 до 20, от 10 до 40 и т.д., или от 15 до 20, или от 15 до 40, или от 15 до 90 и т.д., или от 20 до 40, от 20 до 90, или от 20 до 270 и т.д., или от 40 до 90, от 40 до 270, или от 40 до 540 и т.д., причем каждый раз от приблизительно указанной величины в нг/мл до приблизительно указанной величины в нг/мл). В одном варианте осуществления указанный диапазон составляет от приблизительно 10 до приблизительно 20, от приблизительно 20 до приблизительно 90, от 90 до 270, от 270 до 540, от 540 до 1000, причем каждый раз от приблизительно указанной величины в нг/мл до приблизительно указанной величины в нг/мл.

Уровни бедаквилина (и/или его активного метаболита M2) в плазме крови следует поддерживать выше вышеупомянутых минимальных уровней в плазме крови, поскольку при более низких уровнях бактерии более не могут подавляться на достаточном уровне, так что они могут размножаться с дополнительным риском возникновения мутаций.

В случае предупреждения термин "минимальный уровень в плазме крови" (или C_{min}) в данном случае относится к наиболее низкому эффективному уровню бедаквилина (и/или его активному метаболиту M2) в плазме крови, который обеспечивает эффективное лечение/предупреждение инфекции.

В частности, в случае предупреждения уровень бедаквилина (и/или его активного метаболита M2) в плазме крови можно поддерживать на уровне выше упомянутого ранее минимального уровня в плазме крови относительно терапии. Однако при предупреждении уровень бедаквилина (и/или его активного метаболита M2) в плазме крови можно поддерживать на более низком уровне, например, на уровне выше приблизительно 4 нг/мл, или приблизительно 5 нг/мл, или приблизительно 8 нг/мл. Уровни бедаквилина (и/или его активного метаболита M2) в плазме крови предпочтительно следует поддерживать выше таких минимальных уровней в плазме крови, поскольку при более низких уровнях лекарственное средство может больше не быть эффективным, что тем самым увеличивает риск передачи инфекции. Уровни бедаквилина (и/или его активного метаболита M2) в плазме крови можно поддерживать при несколько более высоких уровнях, чтобы иметь резерв безопасности. Такие более высокие уровни начинаются от приблизительно 50 нг/мл или больше. Уровень бедаквилина (и/или его активного метаболита M2) в плазме крови можно поддерживать на уровне, который находится в диапазонах, указанных выше в отношении терапии, но при этом нижние пределы включают уровни в плазме крови приблизительно 4 нг/мл, или приблизительно 5 нг/мл, или приблизительно 8 нг/мл.

Преимуществом бедаквилина (и/или его активного метаболита M2) является то, что его можно применять до относительно высоких уровней в плазме крови без каких-либо значительных побочных эффектов. Концентрации бедаквилина (и/или его активного метаболита M2) в плазме крови могут достигать относительно высоких уровней, но как и в случае любого лекарственного средства, не должны превышать максимальный уровень в плазме крови (или C_{max}), который представляет собой уровень в плазме крови, при котором бедаквилин (и/или его активный метаболит M2) вызывает значительные побочные эффекты. Кроме того, следует принимать во внимание высвобождение соединения из ткани, которое не учитывается в отношении уровней в плазме крови. Используемое в настоящем документе выражение "значительные побочные эффекты" означает, что в соответствующей группе пациентов наблюдаются побочные эффекты в таком масштабе, что побочные эффекты влияют на нормальное функционирование

организма пациентов. В одном варианте осуществления количество и частота введений бедаквилина (и/или его активного метаболита M2), подлежащего введению, выбраны так, чтобы концентрации в плазме крови поддерживались в течение длительного времени на уровне в пределах от максимального уровня в плазме крови (или C_{max}, как указано выше) до минимального уровня в плазме крови (или C_{min}, как указано выше).

В некоторых случаях может быть необходимым поддерживать уровни бедаквилина (и/или его активного метаболита M2) в плазме крови при относительно низких уровнях, например, как можно ближе к минимальным уровням в плазме крови, указанным в данном документе. Это будет давать возможность снижать частоту введений и/или количество вводимого бедаквилина (и/или его активного метаболита M2) при каждом введении. Это также позволит избежать нежелательных побочных эффектов, что будет способствовать приемлемости лекарственных форм для большинства целевых групп популяции, которые являются здоровыми людьми, подверженными риску инфицирования и, следовательно, менее расположены переносить побочные эффекты. Уровни бедаквилина (и/или его активного метаболита M2) в плазме крови можно поддерживаться при относительно низких уровнях в случае предупреждения. Один вариант осуществления относится к путям применения или способам предупреждения инфекции, как указано выше или ниже в настоящем документе, где минимальный уровень бедаквилина (и/или его активного метаболита M2) в плазме крови является таким, как указано в настоящем документе, а максимальный уровень в плазме крови является приблизительно равным самому низкому уровню в плазме крови, который обеспечивает терапевтическое действие активного ингредиента, как так же указано в настоящем документе.

В других вариантах осуществления уровень бедаквилина (и/или его активного метаболита M2) в плазме крови поддерживают на уровне ниже максимального нижнего уровня в плазме крови, составляющего приблизительно 10 нг/мл, более конкретно приблизительно 15 нг/мл, еще конкретнее приблизительно 20 нг/мл, еще более конкретно приблизительно 40 нг/мл. В конкретном варианте осуществления уровень бедаквилина (и/или его активного метаболита M2) в плазме крови поддерживают ниже уровня, составляющего приблизительно 13,5 нг/мл. В одном варианте осуществления уровень бедаквилина (и/или его активного метаболита M2) в плазме крови поддерживают в интервале от нижнего максимального уровня в крови, установленного выше, до минимальных уровней в плазме крови, упомянутых в отношении предупреждения. Например, уровни бедаквилина (и/или его активного метаболита M2) в плазме крови поддерживаю ниже приблизительно 10 нг/мл и выше минимального уровня, составляющего приблизительно 4 нг/мл.

В других случаях может быть целесообразно поддерживать уровни бедаквилина (и/или его активного метаболита M2) в плазме крови при относительно более высоких уровнях, например, если существует высокий риск инфекции, а более частые и/или более высокие дозы не представляют собой проблему. В таких случаях минимальный уровень в плазме крови может быть равен самому низкому уровню бедаквилина (и/или его активного метаболита M2) в плазме крови, который обеспечивает эффективное лечение патогенной микобактериальной инфекции, такому как конкретные уровни, упомянутые в настоящем документе.

В случае предупреждения дозу, подлежащую введению, следует рассчитывать исходя из дозы от приблизительно 0,2 мг/сутки до приблизительно 50 мг/сутки, или 0,5 мг/сутки до приблизительно 50 мг/сутки, или от приблизительно 1 мг/сутки до приблизительно 10 мг/сутки, или от приблизительно 2 мг/сутки до приблизительно 5 мг/сутки, например, приблизительно 3 мг/сутки. Это соответствует еженедельной дозе от приблизительно 1,5 мг до приблизительно 350 мг, в частности, от приблизительно 3,5 мг до приблизительно 350 мг, в частности, от приблизительно 7 мг до приблизительно 70 мг, или приблизительно 14 мг до приблизительно 35 мг, например, приблизительно 35 мг, или ежемесячной дозе от 6 мг до приблизительно 3000 мг, в частности, приблизительно от 15 мг до приблизительно 1500 мг, более конкретно от приблизительно 30 мг до приблизительно 300 мг, или от приблизительно 60 мг до приблизительно 150 мг, например, приблизительно 150 мг. Дозы для других режимов введения дозы можно легко рассчитать путем умножения ежедневной дозы на число дней между каждым введением.

В случае терапии дозу, подлежащую введению, следует рассчитывать исходя из дозы приблизительно 1 мг/сутки до приблизительно 150 мг/сутки, или от приблизительно 2 мг/сутки до приблизительно 100 мг/сутки, или от приблизительно 5 мг/сутки до приблизительно 50 мг/сутки или приблизительно 10 мг/сутки до приблизительно 25 мг/сутки, например, приблизительно 15 мг/сутки. Соответствующие еженедельные или ежемесячные дозы можно рассчитывать, как изложено выше. В случае способов применения в предупреждении дозы могут быть ниже, хотя можно применять такие же дозы, что и для терапевтических путей применения. В одном варианте осуществления доза/введение предоставлено с месячными интервалами или интервалами в три месяца или шесть месяцев, при этом общая продолжительность лечения составляет три, шесть или 12 месяцев. В случаях если доза/введение предоставлено ежемесячно, один раз в три месяца или один раз в шесть месяцев, в одном варианте осуществления предоставленную дозу (например, субъектам-людям) рассчитывают исходя из суточной дозы 400 мг, вводимой в течение 2 недель. Следовательно, общее количество бедаквилина, предоставленного на дозу, может составлять приблизительно 5600 мг (например, в диапазоне от 3000 до 8000 мг), но оно может составлять

не более одной пятой от такого количества (например, в диапазоне от 500 до 2000 мг, например, от приблизительно 1000 до 1500 мг).

В другом варианте осуществления в случае предупреждения или, в частности, терапии, дозы также могут быть выражены в мг/кг. Например, в примерах определенные дозы можно вводить на основе веса (например, млекопитающего и, как показано в примерах в данном документе, мыши) и, следовательно, можно применять дозы от 1 мг/кг до 1000 мг/кг (например, можно применять дозы 40, 80, 160 мг/кг, 320 или 480 мг/кг), и такие дозы могут оставаться эффективными в течение периода, составляющего 4 недели, 8 недель или 12 недель (например, как показано в примерах). Например, одну дозу можно принимать один раз в 4 недели (фактически рассматривается как 12 недельная схема лечения, т.е. всего три дозы) или можно принимать одну однократную дозу, которая эффективно обеспечивает достаточное лечение (например, как определяется по снижению количества КОЕ, см. примеры), что может быть подтверждено контролем в течение периода, составляющего 12 недель. Следовательно, в одном аспекте с целью лечения бактериальной инфекции можно принимать одну дозу (например, от 1 до 1000 мг/кг, например, от 2 до 500 мг/кг) или одну такую дозу можно принимать один раз в 4 недели (например, можно принимать две или три такие дозы). Такая доза зависит от бактериальной инфекции, подлежащей лечению. Например, при лечении латентной стадии туберкулеза или лепры могут быть необходимы более низкие дозы (по сравнению, например, с туберкулезом со множественной лекарственной устойчивостью), учитывая, что более низкое количество бедаквилина необходимо для контроля бактерий. Такой пример описан в данном документе ниже (пример 3), где указано, что для мышей одна доза, составляющая 160 мг/кг, может достаточно снизить количество КОЕ в мышиной модели латентной туберкулезной инфекции - также было видно, что две или три дозы, составляющие 160 мг/кг (вторая и третья дозы, введенные на 4 и 8 неделях соответственно), были также эффективны в данной модели.

Было обнаружено, что при однократном введении уровни бедаквилина (и/или его активного метаболита M2) в плазме крови являются более или менее стабильными, т.е. они колеблются в пределах ограниченных пределов. Как было обнаружено, уровни в плазме крови достигают более или менее стабильного состояния или приближаются к более или менее скорости высвобождения нулевого порядка в течение продолжительного периода времени. Под "стабильным состоянием" подразумевают такую ситуацию, при которой количество лекарственного средства, присутствующего в плазме крови субъекта, остается на более или менее одинаковом уровне в течение продолжительного периода времени. Для уровней бедаквилина (и/или его активного метаболита M2) в плазме крови, как правило, не показаны какие-либо падения ниже минимального уровня в плазме крови, при котором лекарственное средство является эффективным. Термин "остается на более или менее одинаковом уровне" не исключает того, что могут быть небольшие отклонения концентраций в плазме крови в пределах приемлемого диапазона, например, отклонения в диапазоне приблизительно ±30%, или приблизительно ±20%, или приблизительно ±10%, или приблизительно ±10%.

В некоторых случаях после введения может наблюдаться первоначальная пиковая концентрация в плазме крови, после чего уровни в плазме крови достигают "стабильного состояния", как упоминается ниже в данном документе.

Композиции по настоящему изобретению демонстрируют хорошую местную переносимость и легкость введения. Хорошая местная переносимость относится к минимальному раздражению и воспалению в месте инъекции; легкость введения относится к размеру иглы и промежутку времени, необходимому для введения дозы конкретного лекарственного состава. Кроме того, композиции по настоящему изобретению проявляют хорошую стабильность и характеризуются приемлемым сроком хранения.

Микро- или наночастицы по настоящему изобретению имеют модификатор поверхности, адсорбированный на их поверхности. Функция модификатора поверхности состоит в том, чтобы действовать как смачивающее средство, а также как стабилизатор коллоидной суспензии.

В одном варианте осуществления микро- или наночастицы в композиции по настоящему изобретению в основном содержат кристаллический бедаквилин или его соль; и модификатор поверхности, совокупное количество которого может составлять по меньшей мере приблизительно 50%, или по меньшей мере приблизительно 80%, или по меньшей мере приблизительно 90%, или по меньшей мере приблизительно 95%, или по меньшей мере приблизительно 99% микро- или наночастиц. Как определено в данном документе, в одном варианте осуществления бедаквилин находится в несолевой форме (или в своей "свободной форме"), а в дополнительном варианте осуществления он находится в кристаллической несолевой (или свободной) форме. В данном отношении, как указано в данном документе, бедаквилин может быть получен как таковой с применением процедур, описанных в международной заявке на патент WO 2004/011436 (или в WO 2006/125769, в которой описано оптическое разделение с помощью хирального реагента). Согласно такой процедуре бедаквилин получают путем осаждения из толуола/этанола, что указывает на то, что продукт кристаллизуется. Такая форма бедаквилина может применяться для получения композиций по настоящему изобретению и, кроме того, такая форма может представлять собой монокристаллический полиморф со следующими характерными признаками:

(i) эндотерма плавления при 181,5°C (начало эндотермы) и кривая DSC, указывающая на плавление

продукта при приблизительно 182,5°C (с последующим немедленным разложением; измерено путем дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) посредством переноса приблизительно 3 мг соединения в стандартную алюминиевую кювету для образцов TA-Instrument, кювету для образцов закрывали подходящей крышкой и записывали кривую DSC на TA-Instruments Q2000 MTDSC, оснащенный охлаждающим устройством RCS с применением следующих параметров: исходная температура 25°C; диапазон нагрева 10°C/мин.; конечная температура 300°C, поток азота 50 мл/мин.);

(ii) пики инфракрасного (ИК) спектра, среди прочего, приблизительно 1600 $см^{-1}$, приблизительно 1450 $см^{-1}$, приблизительно 1400 $см^{-1}$, приблизительно 1340 $см^{-1}$ и приблизительно 1250 $см^{-1}$ (где образец анализировали с применением подходящего приспособления microATR с задействованием 32 сканограмм, разделения 1 $см^{-1}$, спектрометра Thermo Nexus 670 FTIR, DTGS с детектором окон KBr, Ge на светоделителе KBr и приспособления microATR (Harrick Split Pea с кристаллом Si); и/или

(iii) порошковая рентгеновская дифракция (XRPD) с характеристическими пиками приблизительно 11,25° 2-тета, приблизительно 18° 2-тета, приблизительно 18,5° 2-тета, приблизительно 19° 2-тета, приблизительно 20,25° 2-тета, приблизительно 21,25° 2-тета, приблизительно 22,25° 2-тета, приблизительно 24,5° 2-тета и приблизительно 27° 2-тета, характеризуется дифракционными пиками без присутствия галогена, что указывает на кристалличность продукта (где анализ проводили на дифрактометре PANalytical (Philips) X'PertPRO MPD, и прибор оснащен рентгеновской трубкой Cu LFF, и соединение распределяли в держатель образца с нулевым фоном; параметры прибора были следующими: напряжение генератора - 45 кВ; ток генератора - 40 мА; геометрия - Брэгг-Брентано; ступень - ступень вращения; режим сканирования - непрерывный; диапазон сканирования 3-50° 2θ; величина шага 0,02°/шаг; время счета 30 с/шаг; время одного оборота вращателя - 1 с; тип излучения CuKα).

Следовательно, в одном варианте осуществления бедаквилин, применяемый согласно способу получения композиций по настоящему изобретению (т.е. до превращения в микро-/наночастицы), представляет собой кристаллическую форму (например, конкретную форму, охарактеризованную выше). В дополнительном варианте осуществления настоящего изобретения бедаквилин, применяемый в композициях по настоящему изобретению (т.е. после превращения в микро-/наночастицы, например, путем размалывания), также представляет собой кристаллическую форму (например, конкретную форму, охарактеризованную выше).

В дополнительном аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции для введения посредством внутримышечной или подкожной инъекции, содержащей терапевтически эффективное количество бедаквилина или его фармацевтически приемлемой соли в форме суспензии частиц, по сути состоящей из

(1) бедаквилина или его фармацевтически приемлемой соли форме микро- или наночастиц и модификатора поверхности, адсорбированного на его поверхности; и

(2) фармацевтически приемлемого водного носителя, где активный ингредиент является суспендированным.

Подходящие модификаторы поверхности могут быть выбраны из известных органических и неорганических фармацевтических вспомогательных веществ, включающих различные полимеры, низкомолекулярные олигомеры, природные продукты и поверхностно-активные вещества. Конкретные модификаторы поверхности включают неионные и анионные поверхностно-активные вещества. Иллюстративные примеры модификаторов поверхности включают желатин, казеин, лецитин, соли отрицательно заряженных фосфолипидов или их кислотную форму (такую как фосфатидилглицерин, фосфатидилинозит, фосфатидилсерин, фосфорсодержащая кислота и их соли, такие как соли щелочных металлов, например, их натриевые соли, например, яичный фосфатидилглицерин натрия, такой как продукт, доступный под торговым наименованием Lipoid™ EPG), гуммиарабик, стеариновая кислота, хлорид бензалкония, полиоксиэтиленалкиловые эфиры, например, макроголовые эфиры, такие как цетомакрогол 1000, производные полиоксиэтилена касторового масла; полиоксиэтиленстеараты, коллоидный диоксид кремния, додецилсульфат натрия, натрийкарбоксиметилцеллюлоза, соли желчных кислот, такие как таурохолат натрия, дезокситаурохолат натрия, дезоксихолат натрия; метилцеллюлоза, гидроксиэтилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, алюмосиликат магния, поливиниловый спирт (PVA), полоксамеры, такие как Pluronic™ F68, F108 и F127, которые являются блок сополимерами этиленоксида и пропиленоксида; тилоксапол; витамин E-TGPS (α-токоферилполиэтиленгликоль сукцинат, в частности, сукцинат α-токоферилполиэтиленгликоля 1000); полоксамины, такие как Tetronic™ 908 (T908), который представляет собой тетрафункциональный блоксополимер, полученный из последовательного добавления этиленоксида и пропиленоксида к этилендиамину; декстран; лецитин; диоктиловый сложный эфир сульфосукциновой кислоты натрия, такие как продукты, которые продают под торговым наименованием Aerosol OT™ (AOT); лаурилсульфат натрия (Duponol™ P); алкиларилполиэфирсульфонат, доступный под торговым наименованием Triton™ X-200; сложные эфиры полиоксиэтиленсорбитана жирной кислоты (Tweens™ 20, 40, 60 и 80); сложные эфиры сорбитана жирных кислот (Span™ 20, 40, 60 и 80 или Arlacel™ 20, 40, 60 и 80); полиэтиленгликоли (такие как продаваемые под торговым наименованием Carbowax™ 3550 и 934); смеси стеарата сахарозы и дистеарата сахарозы, такие как продукт, дос-

тупный под торговым наименованием Crodesta™ F110 или Crodesta™ SL-40; гексилдецилтриметиламмоний хлорид (CTAC); поливинилпирролидон (PVP). При необходимости два или более модификаторов поверхности могут использоваться в комбинации.

Конкретно модификаторы поверхности выбраны из полоксамеров, сукцинатов α-токоферилполиэтиленгликоля, сложных эфиров полиоксиэтиленсорбитана жирных кислот и солей отрицательно заряженных фосфолипидов или их кислотной формы. Более конкретно, модификаторы поверхности выбраны из Pluronic™ F108, витамина E TGPS, Tween™ 80 и Lipoid™ EPG (и в конкретном варианте осуществления он представляет собой витамин E TPGS). Могут использоваться один или несколько таких модификаторов поверхности. Pluronic™ F108 соответствует полоксамеру 338 и представляет собой полиоксиэтилен, полиоксипропиленовый блок сополимер, который в целом соответствует формуле $HO-[CH_2CH_2O]_x-[CH(CH_3)CH_2O]_y-[CH_2CH_2O]_z-H$, в которой средние значения x, y и z представляют собой соответственно 128, 54 и 128. Другими коммерческими названиями полоксамера 338 являются Hodag Nonionic 1108-F и Synperonic PE/F108. В одном варианте осуществления модификатор поверхности содержит комбинацию сложного эфира полиоксиэтиленсорбитана и жирной кислоты и соли фосфатидилглицерина (в частности, яичного фосфатидилглицерина натрия).

Оптимальное относительное количество бедаквилина по отношению модификатору поверхности зависит от выбранного модификатора поверхности, удельной площади поверхности суспензии бедаквилина, которая определяется средним эффективным размером частицы и концентрацией бедаквилина, критической концентрацией мицелл модификатора поверхности, если он образует мицеллы и т.д. Относительное количество (вес./вес.) бедаквилина по отношению к модификатору поверхности предпочтительно находится в диапазоне от 1:2 до приблизительно 20:1, в частности в диапазоне от 1:1 до приблизительно 10:1, например приблизительно 4:1.

Частицы по данному изобретения могут быть получены с помощью микронизации/уменыпения размера частиц/наноионизации механическими средствами и посредством контролируемого осаждения из перенасыщенного раствора или с использованием сверхкритических жидкостей, таких как в методике GAS ("газ антирастворитель") или любой комбинации таких методик. В одном варианте осуществления применяют способ, включающий стадии диспергирования бедаквилина в жидкой дисперсионной среде и применения механических средств в присутствии абразивного материала с уменьшением размера частицы бедаквилина до среднего эффективного размера частиц, составляющего менее чем приблизительно 50 мкм, в частности менее чем приблизительно 1000 нм. Размер частиц может быть уменьшен в присутствии модификатора поверхности.

Общая процедура получения частиц по данному изобретению включает

(a) получение бедаквилина в микронизированной форме;

(b) добавление микронизированного бедаквилина к жидкой среде с образованием предварительной смеси/предварительной дисперсии и

(c) обработку предварительной смеси механическими средствами в присутствии абразивного материала с уменьшением среднего эффективного размера частиц.

Бедаквилин в микронизированной форме получают с применением методик, известных в уровне техники. Предпочтительно, чтобы средний эффективный размер частиц активного средства бедаквилина в предварительной дисперсии составлял менее чем приблизительно 100 мкм, как определено гранулометрическим анализом. Когда средний эффективный размер частиц микронизированного бедаквилина составляет более чем приблизительно 100 мкм, предпочтительно, чтобы частицы соединения бедаквилина были уменьшены в размере до менее 100 мкм (например, до размера или диапазона размеров, описанных в данном документе).

Микронизированный бедаквилин затем можно добавлять к жидкой среде, в которой он практически нерастворим, для образования предварительной дисперсии. Концентрация бедаквилина в жидкой среде (процент вес./вес.) может широко варьироваться и зависит от выбранного модификатора поверхности и других факторов. Подходящие концентрации бедаквилина в композициях варьируются от приблизительно 0,1% до приблизительно 60%, или от приблизительно 1% до приблизительно 60%, или от приблизительно 10% до приблизительно 50%, или от приблизительно 10% до приблизительно 30%, например приблизительно 10%, 20% или 30% (каждый % в данном абзаце относится к вес./об.).

Предварительную смесь можно использовать непосредственно путем подвергания ее механическим средствам для уменьшения эффективного среднего размера частиц в дисперсии до менее чем 2000 нм. Предпочтительно, чтобы предварительную смесь использовали непосредственно, когда применяют шаровую мельницу для истирания. В качестве альтернативы, бедаквилин и необязательно модификатор поверхности могут быть диспергированы в жидкой среде с применением подходящего перемешивания, такого как, например, с помощью валковой мельницы, до достижения однородной дисперсии.

Механические средства, применяемые для уменьшения эффективного среднего размера частиц бедаквилина, в целях удобства могут применяться в форме дисперсионной мельницы. Подходящие дисперсионные мельницы включают шаровую мельницу, размельчитель/дисковую мельницу, вибрационную мельницу, планетарную мельницу, мельницы с абразивом, такие как песочная мельница и бисерная

мельница. Мельница с абразивом является предпочтительной вследствие относительно более короткого времени размалывания, требуемого для обеспечения необходимого уменьшения размера частиц. Гранулы предпочтительно являются гранулами ZrO_2. Например, для наночастиц идеальный размер гранул составляет приблизительно 0,5 мм, а для микрочастиц идеальный размер гранул составляет приблизительно 2 мм.

Абразивный материал для стадии уменьшения размера частиц может быть выбран из жесткого материала, предпочтительно в виде сфер или частиц в форме, имеющей средний размер менее 3 мм и более предпочтительно менее 1 мм (гранулы не более 200 мкм). Желательно, чтобы такой материал мог обеспечивать частицы по настоящему изобретению с более короткими периодами времени обработки и наносить меньший износ размольному оборудованию. Примеры абразивного материала представляют собой ZrO_2, такой как 95% ZrO_2, стабилизированный оксидом магния или стабилизированный иттрием, силикат циркония, абразивный материал на основе стекла, полимерные гранулы, нержавеющая сталь, диоксид титана, оксид алюминия и т.п. Предпочтительно абразивный материал характеризуется плотностью более 2,5 г/см^3 и содержит 95% ZrO_2, стабилизированный оксидом магния, и полимерные гранулы.

Время истирания может широко варьироваться и зависит в основном от конкретных механических средств и выбранных условий обработки. Для прокатных станов могут потребоваться периоды времени обработки до двух дней или больше.

Размер частиц должен быть уменьшен при температуре, которая не приводит к значительной степени разложения соединения бедаквилина. Обычно предпочтительными являются температуры обработки менее 30-40°C. При необходимости оборудование для обработки может быть охлаждено с помощью традиционного оборудования для охлаждения. Способ удобно осуществлять при условиях температуры окружающей среды и при значениях давления при обработке, которые являются безопасными и эффективными для способа размалывания.

Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению содержат водный носитель, который предпочтительно является фармацевтически приемлемым. Указанный водный носитель включает стерильную воду, необязательно в смеси с другими фармацевтически приемлемыми ингредиентами. Последние включают любые ингредиенты для применения в инъекционных составах. Такие ингредиенты являются необязательными. Такие ингредиенты могут быть выбраны из одного или нескольких из суспендирующего средства, буфера, средства, регулирующего pH, консерванта, изотонирующего средства и подобных ингредиентов. В одном варианте осуществления указанные ингредиенты выбраны из одного или нескольких из суспендирующего средства, буфера, средства, регулирующего pH, и необязательно консерванта и изотонирующего средства. Конкретные ингредиенты могут действовать в качестве двух или более из этих средств одновременно, например, ведут себя подобно консерванту и буферу или ведут себя подобно буферу и изотонирующему средству.

Подходящие необязательные буферные средства и средства, регулирующие pH, следует применять в количестве, достаточном для обеспечения уровня кислотности дисперсии от нейтрального до очень слабощелочного (до pH 8,5), предпочтительно в диапазоне pH 7-7,5. Конкретные буферы представляют собой соли слабых кислот. Буферные средства и средства, регулирующие pH, которые можно добавлять, могут быть выбраны из винной кислоты, малеиновой кислоты, глицина, лактата натрия/молочной кислоты, аскорбиновой кислоты, цитратов натрия/лимонной кислоты, ацетата натрия/уксусной кислоты, бикарбоната натрия/угольной кислоты, сукцината натрия/янтарной кислоты, бензоата натрия/бензойной кислоты, фосфатов натрия, трис(гидроксиметил)аминометана, бикарбоната натрия/карбоната натрия, гидроксида аммония, бензолсульфоновой кислоты, бензоата натрия/кислоты, диэтаноламина, глюконодельта-лактона, хлористоводородной кислоты, бромистого водорода, лизина, метансульфоновой кислоты, моноэтаноламина, гидроксида натрия, трометамина, глюконовой, глицериновой, глутаровой, глутаминовой, этилендиаминтетрауксусной (EDTA), триэтаноламина, в том числе их смесей. В одном варианте осуществления композиции по настоящему изобретению не содержат буферное средство.

Подходящие необязательные консерванты включают противомикробные средства и антиоксиданты, которые можно выбирать из группы, состоящей из бензойной кислоты, бензилового спирта, бутилированного оксианизола (BHA), бутилированного гидрокситолуола (BHT), хлорбутола, галлата, гидроксибензоата, EDTA, фенола, хлоркрезола, метакрезола, хлорида бензетония, хлорида миристил-γ-пиколиния, фенилмеркурацетата и тимеросала. Акцепторы радикалов включают BHA, BHT, витамин E и аскорбилпальмитат, а также их смеси. Поглотители кислорода включают аскорбат натрия, сульфит натрия, L-цистеин, ацетилцистеин, метионин, тиоглицерин, ацетонбисульфит натрия, изоаскорбиновую кислоту, гидроксипропилциклодекстрин. Хелатирующие средства включают цитрат натрия, EDTA натрия и яблочную кислоту. В одном варианте осуществления настоящего изобретения композиции по настоящему изобретению не содержат консерванта.

Изотонирующее средство или изотонирующая добавка могут присутствовать для обеспечения изотоничности фармацевтических композиций по настоящему изобретению, и они включают сахара, такие как глюкоза, декстроза, сахароза, фруктоза, трегалоза, лактоза; многоатомные сахарные спирты, предпочтительно трехатомные сахарные спирты или спирты с большим количеством гидроксильных групп, такие как глицерин, эритритол, арабит, ксилит, сорбит и маннит. Альтернативно, для обеспечения изото-

ничности растворов можно применять хлорид натрия, сульфат натрия или другие подходящие неорганические соли. Эти изотонирующие добавки можно применять по отдельности или в комбинации. Для удобства суспензии содержат от 0 до 10% (вес./об.), в частности, от 0 до 6% изотонирующего средства. Интерес представляют неионные изотонирующие добавки, например, глюкоза, поскольку электролиты могут влиять на стабильность коллоида. В одном варианте осуществления настоящего изобретения композиции по настоящему изобретению содержат изотонирующее средство или изотонирующую добавку, которая, в дополнительном варианте осуществления, представляет собой неионогенную изотонирующую добавку, такую как подходящий сахар, например, маннит.

Необходимым признаком для фармацевтической композиции по настоящему изобретению является легкость введения. Вязкость фармацевтических композиций по настоящему изобретению должна быть достаточно низкой, чтобы обеспечить введение путем инъекции. В частности, их следует разрабатывать таким образом, чтобы их можно было легко набирать в шприц (например, из флакона), инъецировать через тонкую иглу (например, через иглу 20 G 1/4, 21 G 1/4, 22 G 2 или 22 G $1^1/_4$) в течение не слишком длительного промежутка времени. В одном варианте осуществления вязкость композиций по настоящему изобретению составляет менее чем приблизительно 75 мПа·с или менее 60 мПа·с. Водные суспензии такой вязкости или ниже обычно соответствуют вышеуказанным критериям.

В идеальном случае водные суспензии в соответствии с настоящим изобретением будут содержать столько бедаквилина (или его фармацевтически приемлемой соли), насколько это допустимо, чтобы свести инъецируемый объем к минимуму, в частности, от 3 до 70% (вес./об.), или от 3 до 60% (вес./об.), или от 3 до 40% (вес./об.), или от 10 до 40% (вес./об.) бедаквилина (или его фармацевтически приемлемой соли). В одном варианте осуществления водные суспензии по настоящему изобретению содержат приблизительно 50-70% (вес./об.) бедаквилина (или его фармацевтически приемлемой соли), или приблизительно 40-60% (вес./об.) бедаквилина (или его фармацевтически приемлемой соли), или приблизительно 30-50% (вес./об.) бедаквилина (или его фармацевтически приемлемой соли).

В одном варианте осуществления водные суспензии могут содержать по весу в перерасчете на общий объем композиции

(a) от 10 до 70% (вес./об.), или от 20 до 60% (вес./об.), или от 20 до 50% (вес./об.), или от 20 до 40% (вес./об.) бедаквилина (или его фармацевтически приемлемой соли);

(b) от 0,5 до 20%, или от 2 до 15% или 20% (вес./об.), или от 5 до 15% (вес./об.) смачивающего средства;

(c) от 0 до 10%, или от 0 до 5%, или от 0 до 2%, или от 0 до 1% одного или нескольких буферных средств;

(d) от 0 до 20%, или от 2 до 15% или 20% (вес./об.), или от 5 до 15% (вес./об.) изотонирующего средства;

(e) от 0 до 2% (вес./об.) консервантов и

(f) воду для инъекции в достаточном количестве до 100%.

В одном варианте осуществления водные суспензии могут содержать по весу в перерасчете на общий объем композиции

(a) от 3 до 50% (вес./об.), или от 10 до 40% (вес./об.), или от 10 до 30% (вес./об.) бедаквилина (или его фармацевтически приемлемой соли);

(b) от 0,5 до 10% или от 0,5 до 2% (вес./об.) смачивающего средства;

(c) от 0 до 10%, или от 0 до 5%, или от 0 до 2%, или от 0 до 1% одного или нескольких буферных средств;

(d) от 0 до 10% или от 0 до 6% (вес./об.) изотонирующего средства;

(e) от 0% до 2% (вес/об.) консервантов и

(f) воду для инъекции в достаточном количестве до 100%.

В суспензии необязательно можно добавлять некоторое количество кислоты или основания, чтобы довести pH до величины pH приблизительно 7. Подходящими кислотами или основаниями являются любые из физиологически приемлемых, например, HCl, HBr, серная кислота, гидроксиды щелочных металлов, такие как NaOH. В одном варианте осуществления такую кислоту или основание не нужно добавлять в композиции по настоящему изобретению.

Введение бедаквилина (или его фармацевтически приемлемой соли), как в настоящем изобретении, может быть достаточным для лечения патогенной микобактериальной инфекции, хотя в ряде случаев может быть рекомендовано совместное введение других лекарственных средств против ТВ.

В некоторых случаях лечение патогенной микобактериальной инфекции может ограничиваться только введением композиции бедаквилина (и/или его метаболита) в соответствии с настоящим изобретением, т.е. в виде монотерапии без совместного введения дополнительных лекарственных средств против ТВ. Этот вариант может быть рекомендован, например, в случае некоторых микобактериальных инфекций, когда низкая концентрация активного ингредиента может обеспечивать лечение против бактерий (например, для латентного/спящего ТВ или в случае Mycobacterium leprae).

В дополнительном аспекте настоящее изобретение относится к применению фармацевтической композиции, содержащей эффективное количество бедаквилина или его фармацевтически приемлемой

соли, в соответствии с настоящим изобретением для изготовления лекарственного препарата, предназначенного для поддерживающей терапии субъекта, инфицированного патогенной микобактериальной инфекцией, где композиция вводится или она подлежит введению периодически с интервалом времени, который находится в диапазоне от одной недели до одного года или от одной недели до двух лет.

Таким образом, в дополнительном аспекте настоящее изобретение предусматривает способ длительного лечения пациента, инфицированного патогенной микобактериальной инфекцией, при этом указанный способ включает

(i) осуществление лечения указанного пациента с помощью комбинации лекарственных средств против ТВ с последующим

(ii) дробным введением фармацевтической композиции, содержащей эффективное количество бедаквилина или его фармацевтически приемлемой соли, в соответствии с настоящим изобретением, где композицию вводят с интервалом времени, составляющим по меньшей мере в одну неделю.

Если лечение направлено на Mycobacterium leprae, то режим лечения опять может быть предоставлен в виде монотерапии или в комбинации с существующими лекарственными средствами, применимыми для лечения Mycobacterium leprae (например, рифапентином). Композицию по настоящему изобретению можно вводить путем инъекции однократно или не более трех раз, например, с месячными интервалами. Преимущества связаны с принятием, отсутствием сопротивления в связи с отказом от дапсона, отсутствием предрассудков в связи с отказом от клофазимина.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции, описанной в данном документе выше, для применения в качестве лекарственного препарата при лечении или предупреждении патогенной микобактериальной инфекции.

Кроме того, настоящее изобретение относится к применению фармацевтической композиции, как описано в данном документе, для получения лекарственного препарата для предупреждения или лечения патогенной микобактериальной инфекции.

Настоящее изобретение дополнительно относится к способу лечения субъекта, инфицированного патогенной микобактериальной инфекцией, при этом указанный способ включает введение терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, описанной в данном документе.

Используемое в данном документе слово "по сути" не исключает "полностью", например, композиция, которая "по сути не содержащая" Y, может быть полностью не содержащей Y. При необходимости слово "по сути" может быть опущено из определения по настоящему изобретению. Подразумевается, что выражение "приблизительно" в связи с числовым значением имеет его обычное значение в отношении числового значения. При необходимости слово "приблизительно" можно заменять числовым значением ±10%, или ±5%, или ±2%, или ±1%.

Все документы, упомянутые в данном документе, включены посредством ссылки во всей своей полноте.

Следующие примеры предназначены для иллюстрации настоящего изобретения и не должны истолковываться как ограничивающие настоящее изобретение.

Пример 1. Получение микро- и наносуспензий.

Активный ингредиент бедаквилин может применяться как таковой или может быть превращен в его фармацевтически приемлемую соль, такую как фумаратная соль (например, форма, используемая в представленном на рынке продукте Sirturo®). При упоминании в данном документе бедаквилин применяют в его несолевой форме, если не указано иное.

Прототип состава на основе бедаквилина представляет собой следующее.

Получение 200 и 100 мг/мл нано- и микросуспензий.

Используемые материалы:

циркониевые гранулы 0,5 мм (для облегчения процесса),

стерильная вода для инъекций (Viaflo),

бедаквилин (не размолотый/размолотый),

сукцинат токоферила PEG 1000 - вспомогательное вещество,

циркониевые гранулы 2 мм (для облегчения процесса),

маннит (парентеральный) - вспомогательное вещество.

Стеклянные флаконы и гранулы ZrO_2 (или 0,5 мм, или 2 мм, в зависимости от желаемых нано- или микросуспензий), применяемые в качестве абразивного материала, стерилизовали в автоклаве. Лекарственное вещество (количество в зависимости от состава, который необходимо получить; см., например, состав/суспензию ниже) помещали в стеклянный флакон, а также раствор сукцината токоферила PEG 1000 в воде (количество в зависимости от требуемой/необходимой концентрации; см., например, состав/суспензию ниже) для инъекции. Добавляли гранулы ZrO_2 со средним размером частиц, составляющим 500 мкм или 2 мм (в зависимости от того, требуется/необходима микро-или наносуспензия). Флакон помещали на валковую мельницу. Суспензию микронизировали/нанонизировали при 100 об/мин в течение периода времени не более 72 ч. Например, микронизирование могли проводить при 100 об/мин в течение периода времени 3 ч (или не более 3 ч), а нанонизирование могли проводить при 100 об/мин в

течение периода времени не более 46 ч (например, приблизительно 40 ч). В конце процесса размалывания концентрированную микро- или наносуспензию удаляли с помощью шприца и заливали во флаконы. Полученные составы (на основе наносуспензии и микросуспензии) описаны в следующих таблицах. Определение концентрации проводили с помощью HPLC/UV. При необходимости производили разбавление до конечной концентрации, составляющей 200 мг/мл активного ингредиента бедаквилина. Полученную суспензию защищали от света. Другие концентрации также получали и тестировали, включая 300 мг/мл и 100 мг/мл нано- и микросоставы.

Такие составы были (и будут) введены внутримышечно и подкожно животным для исследования РК, чтобы исследовать возможный пролонгированный эффект (например, в лечении лепры).

После измерения физической стабильности суспензии будет следовать измерение размера частиц после хранения при различных условиях.

Некоторые варианты осуществления состава(составов) имеют следующие признаки:

микросуспензия с применением 2 мм гранул Zr;

размалывание при 200 мг/мл (в противном случае концентрация может быть слишком высокой, например, 300 мг/мл);

более длительное размалывание, что приводит к наносуспензии;

подходящий модификатор поверхности, например, выбранный на основе физической стабильности, например, в одном варианте осуществления он представляет собой TPGS, а в другом варианте осуществления он представляет собой Tween.

Примеры микро- и наносуспензий на основе бедаквилина

200 мг/мл нано- и микросуспензии, упомянутые в данном документе как пример 1A (нано) и пример 1B (микро)

	мг/мл
Бедаквилин	200
TPGS	50
Маннит	50
Стерильная вода для инъекций	В достаточном количестве

100 мг/мл нано- и микросуспензии, упомянутые в данном документе как пример 1C (нано) и пример 1D (микро)

	мг/мл
Бедаквилин	100
TPGS	25
Маннит	50
Стерильная вода для инъекций	В достаточном количестве

Распределение по размерам частиц (PSD) указанных выше составов

Где это применимо, н.о. = не определено.

PSD для 200 мг/мл микросуспензии (пример 1B)

Температура хранения (°C)	**Время хранения**	**D10 (мкм)**	**D50 (мкм)**	**D90 (мкм)**
После получения		1,316	3,283	9,623
5	3 дня	1,256	2,539	5,991
	14 дней	1,142	2,582	7,386
	1 месяц	1,157	2,423	5,850
	3 месяца	1,065	2,225	5,141
25	3 дня	1,150	2,348	5,447
	14 дней	1,073	2,308	5,824
	1 месяц	1,098	2,322	5,665
	3 месяца	1,178	2,452	5,826
40	3 дня	1,110	2,227	4,913
	14 дней	1,054	2,211	5,115
	1 месяц	1,182	2,254	4,626
	3 месяца	0,998	1,89	3,734

PSD для 200 мг/мл наносуспензии (пример 1A)

Температура хранения (°C)	Время хранения	D10 (мкм)	D50 (мкм)	D90 (мкм)
После получения		0,074	0,175	1,693
5	3 дня	0,076	0,185	1,920
	14 дней	0,081	0,219	8,995
	1 месяц	0,075	0,176	1,281
	3 месяца	0,076	0,183	1,884
25	3 дня	0,111	41,364	226,147
	14 дней	Н. о.	Н. о.	Н. о.
	1 месяц	Н. о.	Н. о.	Н. о.
	3 месяца	Н. о.	Н. о.	Н. о.
40	3 дня	0,097	0,483	168,316
	14 дней	0,1	0,642	240,375
	1 месяц	0,089	0,294	63,986
	3 месяца	0,088	0,274	4,279

PSD для 100 мг/мл микросуспензии (пример ID)

Температура хранения (°C)	Время хранения	D10 (мкм)	D50 (мкм)	D90 (мкм)
После получения		1,267	2,557	6,236
5	3 дня	1,157	2,376	5,506
	14 дней	0,125	0,320	0,993
	1 месяц	1,1	2,337	5,625
	3 месяца	1,048	2,236	5,269
25	3 дня	0,697	1,906	4,324
	14 дней	0,151	1,770	4,351
	1 месяц	0,171	1,797	4,253
	3 месяца	1,104	2,266	5,142
40	3 дня	0,547	1,657	3,502
	14 дней	0,203	1,709	3,881
	1 месяц	1,016	1,996	4,199
	3 месяца	1,025	1,936	3,867

PSD для 100 мг/мл наносуспензии (пример 1C)

Температура хранения (°C)	Время хранения	D10 (мкм)	D50 (мкм)	D90 (мкм)
После получения		0,072	0,159	0,576
5	3 дня	0,074	0,173	0,765
	14 дней	0,080	0,213	7,889
	1 месяц	0,075	0,177	0,780
	3 месяца	0,074	0,172	0,919
25	3 дня	0,076	0,181	0,872
	14 дней	0,080	0,202	1,351
	1 месяц	0,080	0,203	1,673
	3 месяца	0,083	0,222	1,691
40	3 дня	0,077	0,187	1,017
	14 дней	0,082	0,226	2,893
	1 месяц	0,084	0,235	2,356
	3 месяца	0,084	0,239	2,472

Пример 2. Фармакокинетические исследования.

Исследование A - фармакокинетический профиль у мышей.

Однократную дозу бедаквилина вводили мыши перорально, а кинетику самого бедаквилина (также называемого "TMC207") и его основного метаболита, N-монодесметила (также называемого "M2"), в плазме крови измеряли в течение периода, составляющего 168 часов. M2, по видимому, является активным метаболитом, и его образование после введения бедаквилина (TMC207) наблюдается у по меньшей мере следующих видов: мышь, крыса/собака и человек (его образование является наибольшим у мыши и наименьшим у людей).

Результаты описаны на фиг. 1: "Кинетика TMC207 и M2 в плазме крови мыши после однократной дозы, составляющей 30 мг/кг".

Видно, что

кинетические показатели TMC207 и M2 в плазме крови медленные; образование M2 также медленное;

воздействие M2 в плазме крови (AUC) является большим, чем воздействие TMC207;

концентрация M2 в легких намного выше, чем концентрация TMC207 в легких;

после периода 168 часов концентрация TMC207 в плазме крови составляет приблизительно 0,01 мкг/мл, а M2 составляет приблизительно 0,1 мкг/мл.

Как описано в примере 1, 200 мг/мл и 100 мг/мл микро- и наносуспензии (примеры 1 A, 1B, 1C и 1D) тестировали на мышах, где мыши также получали:

дозу, составляющую 80 мг/кг (в этом случае использовали суспензии 100 мг/мл, т.е. примеры 1C и 1D) или 160 мг/кг (в этом случае использовали суспензии 200 мг/мл, т.е. примеры 1A и 1B);

вводили дозу внутримышечно (IM) или подкожно (SM).

Каждый из составов 1A, 1B, 1C и 1D тестировали в виде суспензии с помощью анализа API перед введением мыши и определили, что API находится в диапазоне 75-142% (необычно широкий диапазон). Однако у мышей уровни бедаквилина и его метаболита в плазме крови все еще можно было измерить и оценить после введения таких составов.

Фаза 1 результатов - до 672 ч.

Фиг. 2. "Кинетика TMC207 в плазме крови у мыши при введении IM или SC с помощью составов 200 мг/мл (конкретно составы примеров 1A и 1B, т.е. нано- и микросуспензия соответственно) в дозе, составляющей 160 мг/кг" (TMC207 обозначен на фигуре как "UD").

Фиг. 3. "Кинетика M2 в плазме крови у мыши при введении IM или SC с помощью составов 200 мг/мл (конкретно составы примеров 1A и 1B, т.е. нано- и микросуспензия соответственно) в дозе, составляющей 160 мг/кг" (M2 обозначен на фигуре как "met").

В общем, можно видеть, что

в случае концентраций TMC207 C_{max} находится в диапазоне от приблизительно 3000 нг/мл (самое высокое значение при введении микросуспензии IM) до приблизительно 100 нг/мл (самое низкое значение при введении микросуспензии SC);

через 672 ч все еще сохранялась измеряемая концентрация TMC207, находящаяся в диапазоне от приблизительно 200 нг/мл (самое высокое значение при введении микросуспензии IM) до приблизительно 50 нг/мл (самое низкое значение при введении микросуспензии SC);

в случае концентраций M2 C_{max} находится в диапазоне от приблизительно 3000 нг/мл (самое высо-

кое значение при введении микросуспензии IM) до приблизительно 300 нг/мл (самое низкое значение при введении микросуспензии SC);

через 672 ч все еще сохранялась измеряемая концентрация M2, находящаяся в диапазоне от приблизительно 1000 нг/мл (самое высокое значение при введении микросуспензии IM) до приблизительно 200 нг/мл (самое низкое значение при введении микросуспензии SC).

Фиг. 4. "Кинетика TMC207 в плазме крови у мыши при введении IM или SC с помощью составов 100 мг/мл (конкретно составы примеров 1C и 1D, т.е. нано- и микросуспензия соответственно) в дозе, составляющей 80 мг/кг" (TMC207 обозначен на фигуре как "UD").

Фиг. 5. "Кинетика M2 в плазме крови у мыши при введении IM или SC с помощью составов 100 мг/мл (конкретно составы примеров 1C и 1D, т.е. нано- и микросуспензия соответственно) в дозе, составляющей 80 мг/кг" (M2 обозначен на фигуре как "met").

В общем, можно видеть, что

в случае концентраций TMC207 C_{max} находится в диапазоне от приблизительно 2000 нг/мл (самое высокое значение при введении наносуспензии IM) до приблизительно 400 нг/мл (самое низкое значение при введении нано- и микросуспензии SC);

через 672 ч все еще сохранялась измеряемая концентрация TMC207, находящаяся в диапазоне от приблизительно 100 нг/мл (самое высокое значение при введении микросуспензии IM) до приблизительно 30 нг/мл (самое низкое значение при введении микросуспензии SC);

в случае концентраций M2 C_{max} находится в диапазоне от приблизительно 2000 нг/мл (самое высокое значение при введении наносуспензии IM) до приблизительно 300 нг/мл (самое низкое значение при введении микросуспензии SC);

через 672 ч все еще сохранялась измеряемая концентрация M2, находящаяся в диапазоне от приблизительно 500 нг/мл (самое высокое значение при введении микросуспензии IM) до приблизительно 100 нг/мл (самое низкое значение при введении микросуспензии SC).

Фаза 2 результатов - до 2184 ч.

Мышей в этих исследованиях дополнительно контролировали до 2184 часов, что дало следующие результаты:

в случае состава 1A, т.е. наносуспензии с концентрацией 200 мг/мл, и введении SC при 160 мг/кг (StDev=стандартное отклонение) и IM при 160 мг/кг

Время (ч.)	Концентрация бедаквилина (BDQ) или его метаболита (M2) в плазме крови							
	SC при 160 мг/кг				IM при 160 мг/кг			
	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 (ч.)	**4-24**		**168**		**1-4**		**24**	
Cmax	**862**	**202**	**1240**	**475**	**1723**	**764**	**2071**	**828**

Время (ч.)	Концентрация бедаквилина (BDQ) или его метаболита (M2) в плазме крови							
	SC при 160 мг/кг				IM при 160 мг/кг			
	BDQ	StDev	M2	StDev	BDQ	StDev	M2	StDev
(нг/мл)								
t1/2 (ч.)	**910**	**442**	**1024**	**573**	**964**	**572**	**794**	**403**
AUClast (нг*ч./мл)	**247783**	**54315**	**702286**	**173934**	**207109**	**69394**	**696089**	**302612**
AUCinf (нг*ч./мл)	**301991**	**107533**	**815741**	**282889**	**231176**	**89366**	**728091**	**318248**

в случае состава 1C, т.е. наносуспензии с концентрацией 100 мг/мл, и введения SC при 80 мг/кг и IM при 80 мг/кг

Время (ч.)	Концентрация бедаквилина (BDQ) или его метаболита (M2) в плазме крови							
	SC при 80 мг/кг				IM при 80 мг/кг			
	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**
2184	**12,9**	**6,8**	**24,1**	**14,3**	**7,28**		**18,3**	**14,2**
T max (ч.)	**4-7**		**24**		**1-7**		**24**	
Cmax (нг/мл)	**557**	**265**	**545**	**185**	**1806**	**473**	**2186**	**834**
t1/2 (ч.)	**1051**	**390**	**796**	**147**	**581**	**159**	**650**	**122**
AUClast (нг*ч./мл)	**84121**	**43933**	**238239**	**136814**	**186882**	**61016**	**669899**	**325833**
AUCinf (нг*ч./мл)	**102985**	**47867**	**264292**	**149139**	**196358**	**68907**	**688601**	**344341**

в случае состава 1B, т.е. микросуспензии с концентрацией 200 мг/мл, и введения SC при 160 мг/кг (StDev=стандартное отклонение) и IM при 160 мг/кг

Время (ч.)	Концентрация бедаквилина (BDQ) или его метаболита (M2) в плазме крови							
	SC при 160 мг/кг				IM при 160 мг/кг			
	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 (ч.)	**24**		**168-672**		**1-4**		**24-168**	
Cmax (нг/мл)	**130**	**19**	**309**	**30**	**2364**	**1447**	**3002**	**1139**
t1/2 (ч.)	**1545**	**253**	**1294**	**383**	**719**	**70**	**848**	**273**
AUClast (нг*ч./мл)	**117569**	**30034**	**300334**	**63219**	**447361**	**174979**	**1689422**	**755169**
AUCinf (нг*ч./мл)	**188153**	**60663**	**412456**	**107222**	**500850**	**201928**	**1823672**	**836740**

в случае состава 1D, т.е. микросуспензии с концентрацией 100 мг/мл, и введения SC при 80 мг/кг (StDev=стандартное отклонение) и IM при 80 мг/кг

Время (ч.)	Концентрация бедаквилина (BDQ) или его метаболита (M2) в плазме крови							
	SC при 80 мг/кг				IM при 80 мг/кг			
	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 (ч.)	**4-24**		**24-168**		**4-7**		**24-168**	
Cmax (нг/мл)	**433**	**517**	**383**	**348**	**925**	**192**	**1139**	**366**
t1/2 (ч.)	**1423**	**535**	**1082**	**437**	**916**	**337**	**734**	**322**
AUClast (нг*ч./мл)	**69275**	**7996**	**175236**	**48413**	**192325**	**36480**	**586546**	**165428**
AUCinf (нг*ч./мл)	**103115**	**29066**	**226669**	**50867**	**225966**	**51489**	**632846**	**193499**

Исследование B - фармакокинетический профиль у крыс и собак породы бигль.

В данном исследовании использовали составы с концентрацией 200 мг/мл, как наносуспензию (состав 1A), так и микросуспензию (состав 1B), как показано выше в примере 1 (т.е. с использованием в дополнение к микро- и наночастицам (активного бедаквилина) с концентрацией 200 мг/мл, TPGS (4:1 бедаквилин : TPGS) и 50 мг/мл маннита в WFI (вода для инъекций)).

Такие исследования демонстрируют, что составы, описанные в примере 1 (конкретно нано- и микросоставы 1A и 1B), приводят к устойчивым уровням в плазме крови в течение длительного периода времени у самцов крыс и у кобелей собак породы бигль при введении подкожно (SC) и внутримышечно (IM).

Самцы крыс.

Первый эксперимент проводили на самцах крыс, где каждую подходящую 200 мг/мл наносуспензию и микросуспензию, упомянутые выше, вводили подкожно (SC) и внутримышечно (IM) при концентрации 40 мг/кг (0,2 мл/кг). Промежуточный анализ проводили через 3 месяца, а результаты отслеживали через 6 месяцев. В исследовании использовали двенадцать крыс. Шести крысам вводили внутримышечно (IM), трем из этих крыс вводили наносуспензию 200 мг/мл (см. пример 1, состав 1A выше), а другим трем крысам водили микросуспензию 200 мг/мл (см. пример 1, состав 1B выше). Шести крысам вводили подкожно (SC), трем из этих крыс вводили наносуспензию 200 мг/мл (см. состав 1A выше), а другим трем крысам водили микросуспензию 200 мг/мл (см. состав 1B выше).

Фаза 1 результатов - до 2200 ч.

Фиг. 6. "Кинетика TMC207 в плазме крови у самцов крыс при введении IM или SC с помощью микросостава 200 мг/мл (см. пример 1, состав 1B, т.е. микросуспензию) в дозе, составляющей 40 мг/кг" и "Кинетика TMC207 в плазме крови у самцов крыс при введении IM или SC с помощью наносостава 200 мг/мл (см. пример 1, состав 1A, т.е. наносуспензию) в дозе, составляющей 40 мг/кг".

Следующие параметры рассчитывали для TMC207 (см. фиг. 6).

	Микросуспензия (форма IB) SC	**Микросуспензия (форма IB) IM**	**Наносуспензия (форма 1A) SC**	**Наносуспензия (форма 1A) IM**
n	3	3	3	3
C_{max} (нг/мл)	68,1 ± 17,6	215 ± 66,7	337 ± 57,0	505 ± 96,6
T_{max} [a] (ч.)	24 (24,00-24,00)	18 (7,00-24,00)	24 (24,00-24,00)	16 (1,00-24,00)
T_{last}[a]=около 3 мес. (ч.)	2184 (2184-2184)	2184 (2184-2184)	2184 (2184-2184)	2184 (2184-2184)
AUC_{0-2184} ч (3 мес.) (нг.ч./мл)	34700 ± 1770	91500 ± 13200	75400 ± 5070	77900 ± 8930

Средние значения представлены там, где это применимо (с min □ max значениями в скобках).

В общем, можно видеть, что

после введения микросуспензии AUC более высокая (в 2,6 раза) после IM, чем после SC. После введения наносуспензии значения AUC были сходны после SC или IM;

с точки зрения биологической доступности (сравнивая с IV 5 мг/кг), в случае самой низкой (микросуспензия SC) = 56%, в случае 3 других >100%;

M2, который не указан на графиках на фиг. 6, имеет те же профили, что и TMC207, за исключением того, что t_{max} позднее, AUC M2 в 1,5-2 раза ниже, чем TMC207; в целом данное соотношение сравнимо с путем введения PO.

Также проводили сравнение с пероральным (PO) введением у крыс, которое также можно рассматривать как 13 недельное исследование токсичности, при этом наблюдали следующий результат.

Показатели воздействия (C_{max} и AUC) через 3 месяца после однократного IM или SC для обоих составов гораздо ниже, чем общий показатель воздействия после введения PO при наивысшей дозе 13 недельного исследования: IM/SC 34500-91500 нг.ч./мл по сравнению с общим показателем воздействия PO=2385383 нг.ч./мл в течение того же периода времени (3 месяца), см. выше относительно M2.

Кобели собак породы бигль.

Второй эксперимент проводили на кобелях собак породы бигль, где каждую подходящую 200 мг/мл наносуспензию и микросуспензию, упомянутые выше, вводили подкожно (SC) и внутримышечно (IM) при концентрации 40 мг/кг (0,2 мл/кг). Промежуточный анализ проводили через 3 месяца, а результаты отслеживали через 6 месяцев. Использовали двенадцать (12) здоровых кобелей собак породы бигль с показателями веса тела, находящимися в диапазоне от 8 до 16 кг в начале исследования. Каждую собаку идентифицировали по тату с номером на ушах. Шести собакам вводили внутримышечно (IM) в левую и правую m. biceps femoris, трем из этих собак вводили наносуспензию 200 мг/мл (см. пример 1, состав 1A выше), а другим трем водили микросуспензию 200 мг/мл (см. пример 1, состав 1B выше). Шести собакам вводили подкожно (SC) в левую и правую сторону грудной области, трем из этих собак вводили наносуспензию 200 мг/мл (см. состав 1A выше), а другим трем водили микросуспензию 200 мг/мл (см. состав 1B выше).

Образцы крови объемом 3 мл брали из левой яремной вены у всех собак в день 0 в 0 ч. (до введения), через 20 мин., 1 ч., 3 ч., 8 ч. и 24 ч. после введения и дополнительно в дни 2, 3, 6, 8, 10, 13, 16, 20, 23, 27, 29, 36, 43, 50, 57, 64, 71, 78, 85 и 92 в примерно 8 утра. Образцы крови помещали в EDTA, EDTA Vacuette Greiner, кат. № 454086, Greiner Labortechnik N.V.). В течение 2 ч после забора крови образцы центрифугировали при комнатной температуре при приблизительно 1900x g в течение 10 минут до достижения разделения плазмы. Плазму крови немедленно переносили во вторую пробирку и хранили в морозильной камере в течение 2 часов после начала центрифугирования. Образцы плазмы крови анализировали по отдельности в отношении TMC207 и в отношении его метаболита M2 с помощью утвержденного способа LC-MS/MS.

Фиг. 7. "Кинетика TMC207 в плазме крови у кобелей собак породы бигль при введении IM или SC с помощью микросостава 200 мг/мл (см. пример 1, состав 1B) в дозе, составляющей 40 мг/кг" и "Кинетика плазмы TMC207 у кобелей собак породы бигль при введении IM или SC с помощью наносостава 200 мг/мл (см. пример 1, состав 1A) в дозе, составляющей 40 мг/кг".

Следующие параметры рассчитывали для TMC207 (см. фиг. 7).

	Микросуспензия (форма 1B) SC	**Микросуспензия (форма 1B) IM**	**Наносуспензия (форма 1A) SC**	**Наносуспензия (форма 1B) IM**
n	3	3	3	3
C_{max} (нг/мл)	219 ± 237	822 ± 211	692 ± 217	4150 ± 1290
T_{max} [a] (ч.)	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]=около 3 мес. (ч.)	2184 (2184-2184)	2184 (2184-2184)	2184 (2184-2184)	2184 (2184-2184)
AUC_{last} (нг.ч./мл)	268000 ± 250000	519000 ± 64300	483000 ± 65300	549000 ± 26200

Средние значения представлены там, где это применимо (с min max значениями в скобках).

В общем, можно видеть, что

после введения микросуспензии AUC более высокая (в 2 раза) после IM, чем после SC;

после введения наносуспензии значения AUC были сходны после SC или IM;

с точки зрения C_{max} его значения были более высокие после IM, чем после SC для обоих составов;

с точки зрения биологической доступности (по сравнению с IV 1 мг/кг) >100%;

M2 имеет те же профили, что и TMC207, за исключением того, что t_{max} позднее, AUC в 3-4 раза ниже, чем TMC207; в целом данное соотношение сравнимо с путем введения PO.

Также проводили сравнение с пероральным (PO) введением у крыс, которое можно рассматривать как 13 недельное исследование токсичности, при этом наблюдали следующий результат:

самое высокое значение C_{max} после IM введения наносуспензии аналогично значению C_{max} после PO при 18 мг/кг; с точки зрения воздействия гораздо более высокое воздействие после PO по сравнению с IM/SC: IM/SC 268000-549000 нг.ч./мл по сравнению с общим показателем воздействия PO=13988520 нг.ч./мл за тот же период времени;

см. выше в отношении M2.

На основе промежуточных результатов за 3 месяца имеются следующие выводы. После IM/SC введения наносуспензии/микросуспензии:

у крыс, AUC: IM микро> SC нано ~= IM нано (более быстрое снижение)>SC микро;

у собак, AUC: IM микро>SC нано ~= IM нано> SC микро (сходное снижение для 4 профилей).

При 40 мг/кг после IM/SC введения наносуспензии/микросуспензии C_{max} и AUC TMC207/M2 охватываются исследованиями токсичности при пероральном применении у обоих видов, кроме C_{max} TMC207 у собак после IM введения наносуспензии, которое аналогично PO и IM.

Фаза 2 результатов - до 4400 ч.

Во всех случаях концентрация BDQ или M2 в плазме крови рассчитывается как среднее значение для трех животных (крыс или собак) в соответствующем исследовании.

Исследование на крысах: для состава 1B, т.е. микросуспензия с концентрацией 200 мг/мл и введение SC при 40 мг/кг (StDev=стандартное отклонение) и IM при 40 мг/кг.

Время (ч.)	Концентрация бедаквилина (BDQ) или его метаболита (M2) в плазме крови							
	SC при 40 мг/кг				IM при 40 мг/кг			
	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**
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 (ч.)	**24**		**24**		**18**		**120**	83
Cmax (нг/мл)	**68,1**	**17,6**	**24,0**	**1,14**	**215**	**66,7**	**94,2**	**33,3**
T last (ч.)	**4200**		**4200**		**4200**		**4200**	
AUClast (нг*ч./мл)	**50200**	**4240**	**24800**	**5520**	**109000**	**12300**	**75200**	**28700**
AUC_{0-2856} (нг*ч./мл)	**41000**	**2880**	**19300**	**4150**	**99200**	**13200**	**67600**	**26100**
AUCinf (нг*ч./мл)	**NC**		**NC**		**121000**	**11400**	**85500**	**28800**

Исследование на крысах: для состава 1A, т.е. наносуспензия с концентрацией 200 мг/мл и введение SC при 40 мг/кг (StDev=стандартное отклонение) и IM при 40 мг/кг (в данном случае применяют образец небольшого размера для расчета итоговой переменной).

Время (ч.)	Концентрация бедаквилина (BDQ) или его метаболита (M2) в плазме крови							
	SC при 40 мг/кг				IM при 40 мг/кг			
	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**
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 (ч.)	**24**		**24**		**16**		**24**	
Cmax (нг/мл)	**337**	**57,0**	**127**	**20,8**	**505**	**96,6**	**217**	**36,3**
T last (ч.)	**3900**	**580**	**3500**	**670**	**3500**	**340**	**3300**	**190**
AUClast (нг*ч./мл)	**79100**	**3100**	**67200**	**33600**	**80400**	**8260**	**53400**	**10700**
AUC_{0-2856} (нг*ч./мл)	**77300**	**4240**	**65400**	**31200**	**79400**	**8800**	**53000**	**10700**
AUCinf (нг*ч./мл)	**80100**	**2890**	**68600**	**34500**	**81200**	**8230**	**54000**	**10700**

NC=не рассчитано

BOL[a] = ниже предела количественного определения (0,75 нг/мл или 1,5 нг/мл) Исследование на собаках: для состава 1B, т.е. микросуспензия с концентрацией 200 мг/мл и введение SC при 40 мг/кг (StDev=стандартное отклонение) и IM при 40 мг/кг.

Время (ч.)	Концентрация бедаквилина (BDQ) или его метаболита (M2) в плазме крови							
	SC при 40 мг/кг				IM при 40 мг/кг			
	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**
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 (ч.)	**620**	**390**	**780**	**260**	**3,0**		**620**	**260**
Cmax (нг/мл)	**219**	**237**	**55,3**	**47,7**	**822**	**211**	**103**	**6,58**
T last (ч.)	**4200**		**4200**		**4200**		**4200**	
AUClast (нг*ч./мл)	**402000**	**335000**	**138000**	**114000**	**652000**	**105000**	**193000**	**27900**
AUCinf (нг*ч./мл)	**NC**		**NC**	**NC**	**690000**	**NC**	**NC**	**NC**

NC=не рассчитано

BOL[a]=ниже предела количественного определения (3,75 нг/мл) Исследование на собаках: для состава 1A, т.е. наносуспензия с концентрацией 200 мг/мл и введение SC при 40 мг/кг (StDev=стандартное отклонение) и IM при 40 мг/кг (в данном случае применяют образец небольшого размера для расчета итоговой переменной).

Время (ч.)	Концентрация бедаквилина (BDQ) или его метаболита (M2) в плазме крови							
	SC при 40 мг/кг				IM при 40 мг/кг			
	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**
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 (ч.)	**168**		**280**	**97**	**3**	**2,0**	**280**	**97**
Cmax (нг/мл)	**692**	**217**	**140**	**42,8**	**4150**	**1290**	**121**	**21,7**
T last (ч.)	**4200**		**4200**		**4200**		**4200**	
AUClast (нг*ч./мл)	**580000**	**82500**	**186000**	**8740**	**641000**	**27700**	**174000**	**32900**
AUCinf (нг*ч./мл)	**NC**	**NC**	**215000**	**NC**	**677000**	**24800**	**193000**	**32200**

NC=не рассчитано

BOL[a]=ниже предела количественного определения (0,75 нг/мл)

Пример 3.

Оценка инъекционного состава на основе бедаквилина пролонгированного действия на мышиной модели олигобациллярной формы латентной туберкулезной инфекции.

Целью данного исследования было применение мышиной модели олигобациллярной формы латентной туберкулезной инфекции (LTBI) для сравнения бактерицидной активности состава на основе бедаквилина пролонгированного действия (B_{LA}), вводимого каждые 4 недели в общей сложности в виде 1, 2 или 3 доз, с активностью ежедневного (5 дней в неделю) перорального введения дозы B в стандартной дозе 25 мг/кг или в более низких дозах, соответствующих общим дозам лекарственного средства, вводимого как B_{LA}. Оригинальная схема исследования представлена в табл. 1. B_{LA}, используемый для данного исследования, является таким, как описано выше в примере 1B, т.е. микросуспензия с концентрацией 200 мг/мл). Первичным результатом является снижение количества КОЕ Mycobacterium tuberculosis в легких во время лечения.

Таблица 1

Оригинальная схема исследования для оценки бактерицидной активности B_{LA} в мышиной модели олигобациллярной формы LTBI

Схема лечения LTBI*	Количество мышей, которых умерщвляли для подсчета КОЕ в легких в следующие моменты времени:						Общее количество мышей	Общая доза B в течение 12 недель (мг/кг)
	Иммунизация BCG	Заражение M.tb.	Начало лечения	Во время лечения				
	Неделя -12	Неделя -6	День 0	Неделя 4	Неделя 8	Неделя 12		
Без обработки	5	5	5	5	5	5	30	Н. д.
R_{10} (5/7)				5	5	5	15	Н. д.
$P_{15}H_{50}$ (1/7)				5	5	5	15	Н. д.
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
Общее количество мышей	5	5	5	40	45	50	150	

*R, рифампицин, P, рифапентин, H, изониазид, B, бедаквилин, B_{LA}, состав бедаквилина пролонгированного действия

Все дозы лекарственного средства в мг/кг указаны построчным индексом

Дроби в скобках указывают частоту введения в днях B_{LA} вводили путем внутримышечной инъекции, все другие лекарственные средства вводили с помощью зонда

Н.д. -нет данных

Обоснование режимов.

Необработанных мышей использовали для определения уровня и стабильности олигобациллярной инфекции.

R_{10} (5/7) представляет собой альтернативный режим лечения LTBI в США и Канаде, осуществляемый в течение 4 месяцев Его применяли в данном документе в качестве контроля, чтобы квалифицировать модель.

$P_{15}H_{50}$ (1/7) представляет собой альтернативный режим лечения LTBI в США, осуществляемый один раз в неделю в течение 3 месяцев (12 доз) Он оказался по меньшей мере таким же эффективным, как и 9 месячное лечение изониазидом Он является наиболее дробным из рекомендуемых в настоящее время режимов и служит в качестве второго контроля.

B_{25} (5/7) является B ежедневно в эквивалентной дозе для человека, ранее изученной на олигобациллярной модели Он предполагает общую дозу, составляющую 500 мг/кг каждые 28 дней.

B_8 (5/7) является B ежедневно в дозе, которая снижается для обеспечения такой же общей дозы (480 мг/кг), что и доза состава B_{LA} (т.е. 160 мг/кг), вводимая каждые 28 дней × 3 дозы.

$B_{5,33}$ (5/7) является B ежедневно в дозе, которая снижается для обеспечения такой же общей дозы (320 мг/кг), что и доза состава B_{LA} (т.е 160 мг/кг), вводимая каждые 28 дней × 2 дозы.

$B_{2,67}$ (5/7) является B ежедневно в дозе, которая снижается для обеспечения такой же общей дозы

(160 мг/кг), что и доза состава B_{LA} (т.е 160 мг/кг), вводимая однократно.

B_{LA-160} (1/28) × 3 является составом B_{LA}, вводимым в дозе 160 мг/кг каждые 28 дней, всего 3 дозы Таким образом, общая доза B будет соответствовать группе B_8 (5/7) в каждом 28-дневном интервале.

B_{LA-160} (1/28) × 2 является составом B_{LA}, вводимым в дозе 160 мг/кг каждые 28 дней, всего 2 дозы, начиная с дня 0 Таким образом, общая доза B, вводимая на 12 неделе (320 мг/кг), будет такой же, как и в группе $B_{5,33}$ (5/7).

B_{LA-160} (1/28) × 1 является составом B_{LA}, вводимым в дозе 160 мг/кг только один раз в день 0. Таким образом, общая доза B, вводимая на 12 неделе (160 мг/кг), будет такой же, как и в группе $B_{2,67}$ (5/7).

Конечные результаты

Все данные подсчета количества КОЕ окончательно утверждены и представлены ниже в табл. 2. Вследствие задержек утверждения правовых соглашений и получения поставок B_{LA} лечение не начинали до приблизительно 13 недели после заражения инфекцией M. tuberculosis, и график времени в табл. 2 был соответственно откорректирован. Для сравнения между различными группами лечения статистическую значимость оценивали с применением однофакторного ANOVA, корректированного с помощью поправки на множественную проверку гипотез Бонферрони.

Таблица 2

Конечные данные количества КОЕ M. tuberculosis в легком

Схема лечения LTBI*	Среднее (SD) log_{10} M. tuberculosis КОЕ/легкое в следующие моменты времени:						Общая доза B в течение 12 недель (мг/кг)
	Иммунизация BCG	Заражение M.tb.	Начало лечения	Во время лечения			
	Неделя -19	Неделя -13	День 0	Неделя 4	Неделя 8	Неделя 12	
Без обработки	Н. д.	2,11 (0,09)	4,75 (0,27)	4,71 (0,48)	4,60 (0,27)	4,94 (0,29)	Н. д.
R_{10} (5/7)				3,39 (0,46)	2,74 (0,62)	1,27 (0,85)	Н. д.
$P_{15}H_{50}$ (1/7)				2,67 (0,25)	0,79 (0,80)	0,28 (0,41)	Н. д.
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, рифампицин; P, рифапентин; H, изониазид; B, бедаквилин, B_{LA}, состав бедаквилина пролонгированного действия

Все дозы лекарственного средства в мг/кг указаны построчным индексом

Дроби в скобках указывают частоту введения в днях. SD, стандартное отклонение

Н.д. - нет данных

Иммунизация BCG. Сто пятьдесят самок мышей BALB/c инфицировали путем аэрозольного распыления M. bovis rBCG30. Культуральную суспензию с OD_{600} 1,03 разбавляли в 10 раз, а затем использовали для инфицирования аэрозолем. Концентрация бактериальной суспензии составляла 6,88 log_{10} КОЕ/мл,

что привело к средней имплантации 3,05 (SD 0,10) log_{10} КОЕ/легкое. Шесть недель спустя, во время заражения инфекцией M. tuberculosis, средняя нагрузка BCG в легких мышей составляла 4,95 (SD 0,11) logio КОЕ. К 0 дню нагрузка BCG уменьшилась и стабилизировалась на уровне 3,27 (SD 0,45) log_{10} КОЕ/легкое, с аналогичными нагрузками в легком, наблюдаемыми у необработанных мышей на 4, 8 и 12 неделе. Таким образом, в легких этих мышей, как и ожидалось, был обнаружен низкий уровень стабильной инфекции BCG.

Заражение M. tuberculosis. Шесть недель спустя иммунизации BCG мышей инфицировали с помощью аэрозольного распыления M. tuberculosis H37Rv. Культуральную суспензию с OD_{600} 0,850 разбавляли в ~100 раз, а затем использовали для инфицирования аэрозолем. Концентрация бактериальной суспензии составляла 4,73 log_{10} КОЕ/мл, что привело к средней имплантации 2,11 (SD 0,09) log_{10} КОЕ/легкое. Данная имплантация была приблизительно на 1 log_{10} КОЕ выше, чем предполагалось. К 0 дню нагрузка M. tuberculosis стабилизировалась на уровне около 4,8 log_{10} КОЕ/легкое, с аналогичными нагрузками в легком, наблюдаемыми у необработанных мышей на 4, 8 и 12 неделе. Таким образом, несмотря на более высокую имплантацию, в легких этих мышей была установлена устойчивая инфекция M. tuberculosis, при этом стабилизированная нагрузка КОЕ, соответственно, почти на 1 log_{10} КОЕ выше, чем наблюдалось в предыдущих экспериментах (1-3).

Оценка бактерицидной активности (табл. 2). По сравнению с количествами КОЕ M. tuberculosis в легких необработанных мышей, контрольный режим R_{10} (5/7) обеспечивал снижение среднего количества КОЕ на примерно 1, 2 и 3 logio КОЕ/легкое через 4, 8 и 12 недель лечения соответственно. Контрольный режим $P_{15}H_{50}$ (1/7) приводил к снижению на приблизительно 2, 3 и 4,5 log_{10} КОЕ после 4, 8 и 12 недель лечения соответственно. Относительные величины снижения количества КОЕ в легком для обоих контрольных режимов соответствует ожиданиям на основе предыдущего исследования (1,2). B_{25} (5/7) приводит к снижению на приблизительно 1,7, 4,0 и 4,9 log_{10} КОЕ/легкое после 4, 8 и 12 недель лечения, результаты, которые также ожидались на основе предыдущего исследования (1-2). Таким образом, более высокие значения имплантации и КОЕ в день 0 не влияли на относительную активность лекарственных средств против этой стабилизированной бактериальной популяции в легких мышей.

Для всех исследуемых режимов лечения с помощью B активность возрастала с возрастанием дозы, что наблюдалось на 4, 8 и 12 неделе. Для мышей, которые получают одну или две дозы B_{LA-160} (1/28), уменьшенное количество КОЕ в легком по сравнению с необработанными мышами было эквивалентно уменьшению у мышей, которые получали такую же общую дозу, вводимую в пероральном режиме, B_8 (5/7) в течение 4 или 8 недель соответственно ($p>0,05$ в оба момента времени). Одна доза B_{LA-160}, обеспечивающая доставку 160 мг/кг в день 0, приводила к снижению на приблизительно 1,3 log_{10} КОЕ/легкое, а четыре недели применения B_8 (5/7) приводили к снижению на приблизительно 1,5 log_{10} КОЕ/легкое. После двух доз B_{LA-160} (1/28) или 8 недель B_8 (5/7) количество КОЕ в легких дополнительно уменьшилось на 1 log_{10} у мышей, которые также получали лечение в соответствии с одним из этих режимов. Через 12 недель лечения количество КОЕ в легких было ниже у мышей, которые получали одну дозу B_{LA-160}, чем у мышей, которые получали такую же общую дозу бедаквилина (160 мг/кг) при ежедневном введении дозы $B_{2,67}$ (5/7) ($p=0,0002$), причем первый режим приводил к снижению на приблизительно 3 log_{10} КОЕ/легкое, а последний режим приводил к снижению на 1,7 log_{10} КОЕ/легкое по сравнению с количеством в легких у необработанных контрольных мышей. У мышей, получавших общую дозу бедаквилина, составляющую 320 мг/кг, либо после двух доз B_{LA-160}, либо после ежедневного введения $B_{5,33}$ (5/7), снижение количества КОЕ в легком было одинаковым, приблизительно 3 log_{10} КОЕ/легкое ($p>0,05$). Для мышей, которые получали общую дозу бедаквилина, составляющую 480 мг/кг, тремя дозами B_{LA-160} (1/28) количество КОЕ в легких было выше, чем у мышей, которые получали эквивалентную общую дозу с ежедневным введением B_8 (5/7), хотя отличие не было статистически значимым.

После 12 недель лечения почти все исследуемые режимы характеризовались эквивалентной режиму лечения R_{10} (5/7) бактерицидной активностью, при этом только режим $B_{2,67}$ (5/7) был в значительной степени менее бактерицидным, чем данный контроль ($p<0,0001$). Исследуемый режим B_8 (5/7) демонстрировал эквивалентную бактерицидную активность для режимов лечения как $P_{15}H_{50}$ (1/7), так и для B_{25} (5/7), в то время как все другие исследуемые режимы обеспечивали в значительной степени меньшую бактерицидность, чем любой из этих контрольных режимов на 12 неделе. Однако зарегистрированные данные КОЕ в момент времени 12 недель могут не отражать общую эффективность режимов на основе бедаквилина пролонгированного действия. У мышей, которые получали однократную дозу B_{LA-160} b день 0, уничтожение бактерий все еще наблюдалось через 12 недель после введения. Таким образом, можно предположить, что бактериальная нагрузка в легких мышей, которые получали 2 и 3 дозы B_{LA-160}, все еще будет дополнительно уменьшаться в течение по меньшей мере 12 недель после введения последней дозы (если не дольше). Также представляет интерес то, что однократная доза B_{LA-160}, видимо, проявляет большую бактерицидную активность с 1 по 4 неделю и с 9 по 12 неделю по сравнению с промежутком с 5 до 8 недели после введения, что указывает на возможность кинетики двухфазного высвобождения B из среды-носителя пролонгированного действия.

Выводы.

Несмотря на более высокую бактериальную имплантацию, чем предполагалось, устанавливали ус-

тойчивую инфекцию M. tuberculosis у мышей BALB/c, которые подходили для оценки режимов лечения LTBI.

Через 12 недель лечения дозировка один раз в месяц B_{LA-160} демонстрировала превосходящую или эквивалентную бактерицидную активность по сравнению с ежедневным введением общей дозы бедаквилина, составляющей 160 или 320 и 480 мг/кг соответственно.

Бактерицидная активность, наблюдаемая при однократной дозе B_{LA-160}, была выражена в течение по меньшей мере 12 недель после введения и, вероятно, количество КОЕ продолжало снижаться в легких мышей, которые получали 2 и 3 дозы. Взятые в совокупности с более высокой, чем ожидалось, исходной бактериальной нагрузкой в данном эксперименте, эти результаты указывают на то, что излечение после 2 или 3 инъекций может быть возможным. Таким образом, будет необходимо оценить стерилизующую активность таких режимов на основе B_{LA} в течение более длительных периодов времени, чтобы действительно понять их потенциал для применения в лечении LTBI.

Литературные источники.

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.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция для введения посредством внутримышечной или подкожной инъекции, содержащая терапевтически эффективное количество бедаквилина или его фармацевтически приемлемой соли в форме суспензии микро- или наночастиц, содержащая

(a) бедаквилин или его фармацевтически приемлемую соль в форме микро- или наночастиц и модификатор поверхности; и

(b) фармацевтически приемлемый водный носитель.

2. Композиция по п.1, где модификатор поверхности выбран из группы полоксамеров, сукцинатов α-токоферилполиэтиленгликоля, сложных эфиров полиоксиэтиленсорбитана и жирных кислот и солей отрицательно заряженных фосфолипидов.

3. Композиция по п.1 или 2, где бедаквилин находится в своей несолевой форме, или в свободной форме, или в форме фумаратной соли.

4. Композиция по любому из пп.1-3, где модификатор поверхности выбран из полоксамера 338 Pluronic™ F108, α-токоферилполиэтиленгликоля сукцината витамина E TGPS, сложного эфира полиоксиэтиленсорбитана Tween™ 80 и яичного фосфатидилглицерина натрия Lipoid™ EPG.

5. Композиция по любому из пп.1-4, где средний эффективный размер частиц микро- или наночастиц бедаквилина или его фармацевтически приемлемой соли составляет менее чем приблизительно 50 мкм, в частности менее чем приблизительно 200 нм.

6. Композиция по любому из пп.1-4, где средний эффективный размер частиц микро- или наночастиц бедаквилина или его фармацевтически приемлемой соли составляет приблизительно 130 нм.

7. Композиция по п.1 или 2, содержащая по весу в перерасчете на общий объем композиции:

(a) от 10 до 70% вес./об., или от 20 до 60% вес./об., или от 20 до 50% вес./об., или от 20 до 40% вес./об. бедаквилина или его фармацевтически приемлемой соли; но при этом доля вес./об. рассчитана исходя из его несолевой формы;

(b) от 0,5 до 20%, или от 2 до 15% или 20% вес./об., или от 5 до 15% вес./об. смачивающего средства;

(c) от 0 до 10%, или от 0 до 5%, или от 0 до 2%, или от 0 до 1% одного или нескольких буферных средств;

(d) от 0 до 20%, или от 2 до 15% или 20% вес./об., или от 5 до 15% вес./об. изотонирующего средства;

(e) от 0 до 2% вес./об. консервантов и

(f) воду для инъекции в достаточном количестве до 100%.

8. Применение фармацевтической композиции по любому из пп.1-7 для изготовления лекарственного препарата, предназначенного для лечения патогенной микобактериальной инфекции.

9. Применение по п.8, где лекарственный препарат предназначен для длительного лечения Mycobacterium tuberculosis или Mycobacterium leprae.

10. Применение по п.8, где лекарственный препарат предназначен для введения путем внутримышечной или подкожной инъекции; при этом композиция вводится периодически с интервалом времени от одной недели до двух лет.

11. Применение по п.8, где фармацевтическая композиция вводится с интервалом по меньшей мере

от одного месяца до одного года.

12. Применение по п.8, где фармацевтическая композиция вводится с интервалом времени, который находится в диапазоне от одной недели до одного месяца, или в диапазоне от одного месяца до трех месяцев, или в диапазоне от трех месяцев до шести месяцев, или в диапазоне от шести месяцев до двенадцати месяцев, или в диапазоне от 12 месяцев до 24 месяцев.

13. Применение по п.8, где фармацевтическая композиция вводится один раз в две недели, или один раз в месяц, или один раз в три месяца.

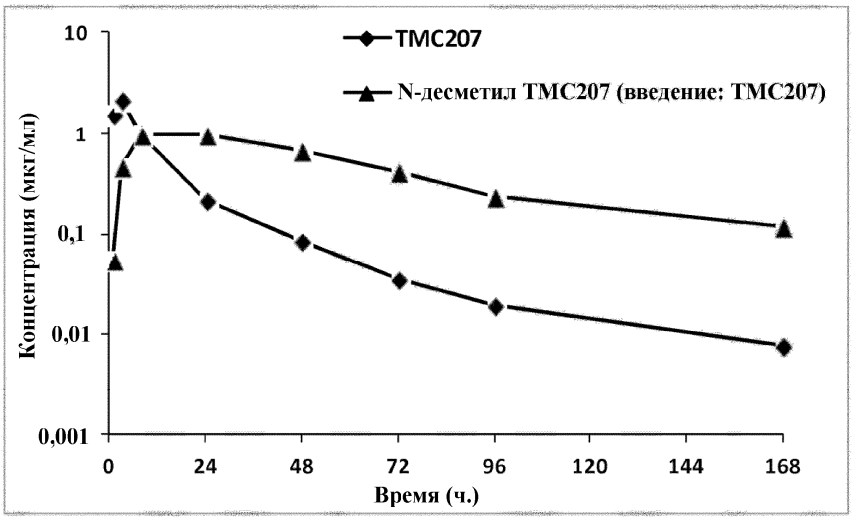
14. Применение по п.8, где лекарственный препарат предназначен для длительного лечения Mycobacterium tuberculosis в латентной/спящей форме.

15. Способ получения фармацевтической композиции по любому из пп.1-7, включающий

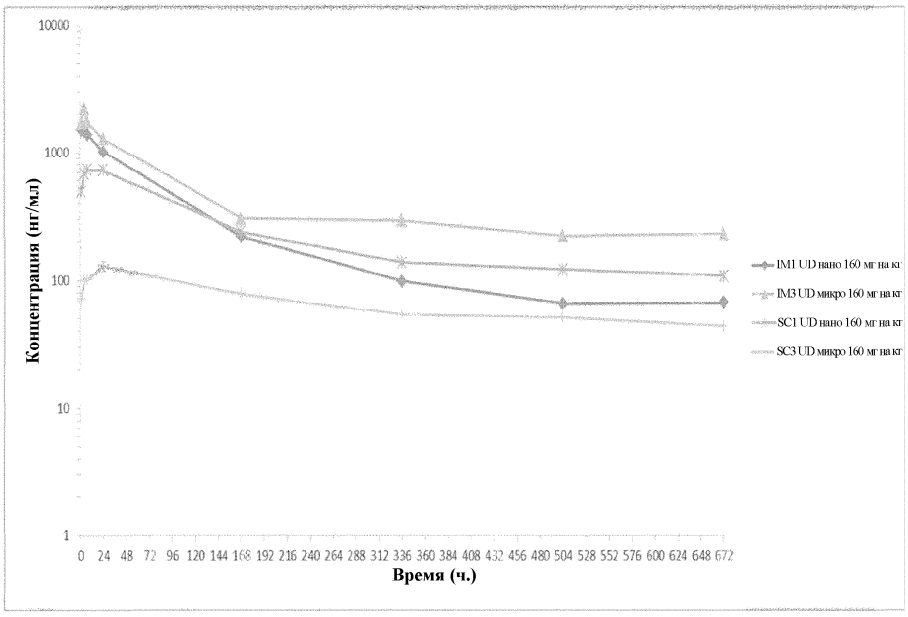
(a) получение бедаквилина или его фармацевтически приемлемой соли в микронизированной форме;

(b) добавление микронизированного бедаквилина или его фармацевтически приемлемой соли к жидкой среде с образованием предварительной смеси/предварительной дисперсии и

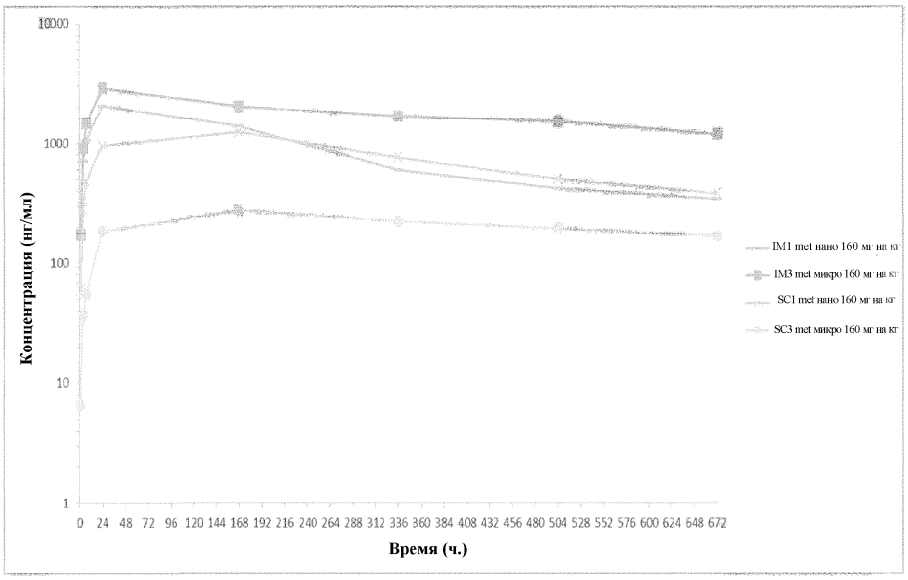
(c) обработку предварительной смеси механическими средствами в присутствии абразивного материала с уменьшением среднего эффективного размера частиц.



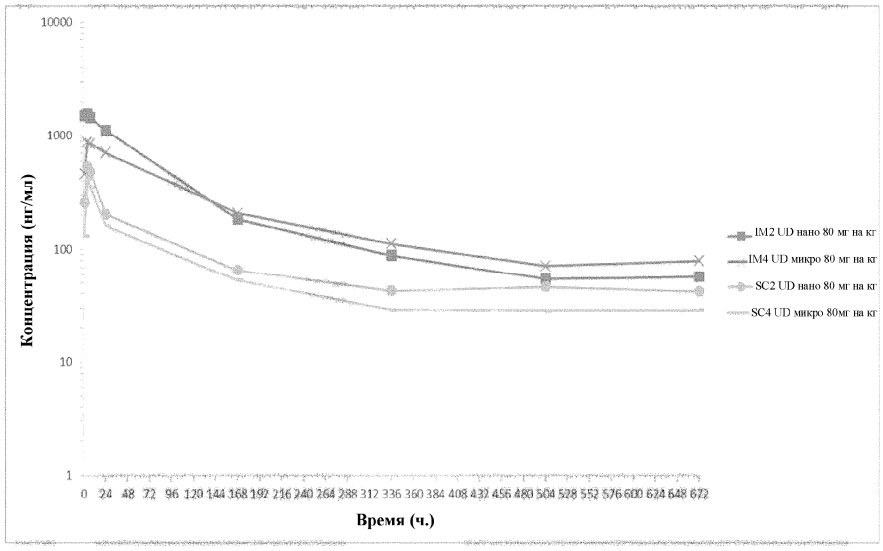
Фиг. 1



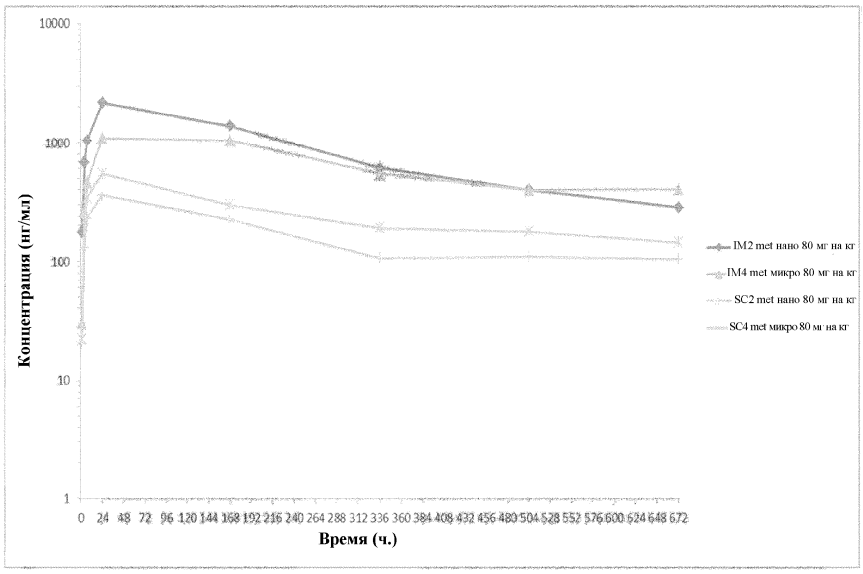
Фиг. 2



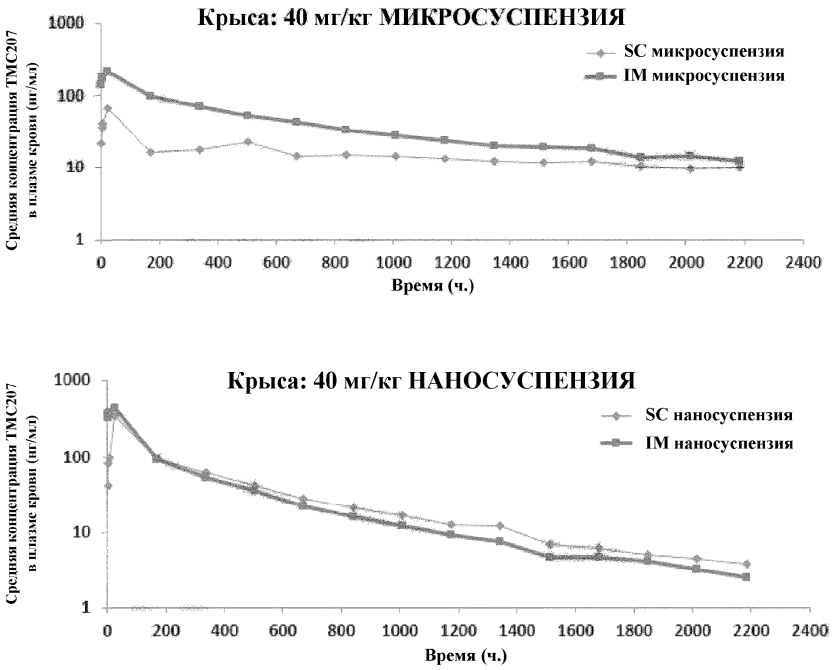
Фиг. 3



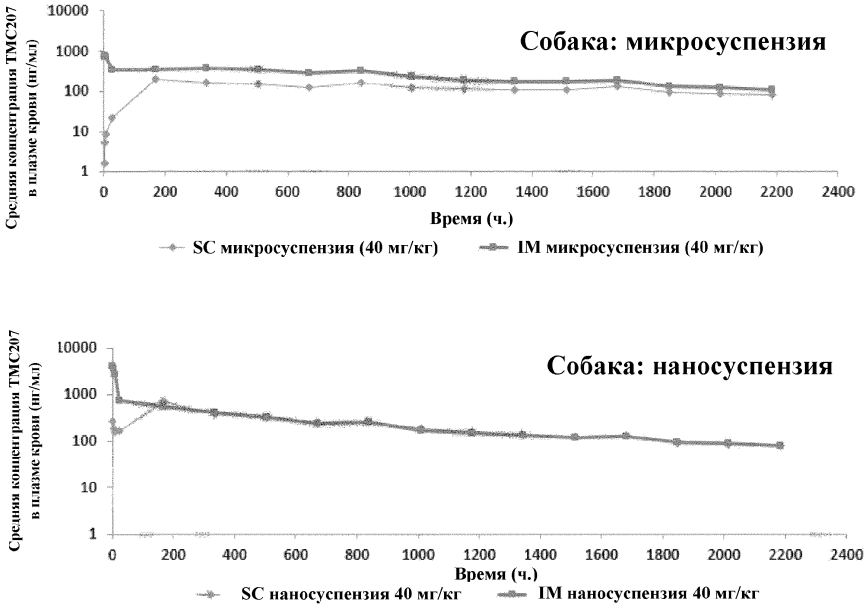
Фиг. 4



Фиг. 5


Крыса: 40 мг/кг МИКРОСУСПЕНЗИЯ
SC микросуспензия
IM микросуспензия
Средняя концентрация TMC207 в плазме крови (нг/мл)
Время (ч.)
Крыса: 40 мг/кг НАНОСУСПЕНЗИЯ
SC наносуспензия
IM наносуспензия
Средняя концентрация TMC207 в плазме крови (нг/мл)
Время (ч.)

Фиг. 6


Собака: микросуспензия
Средняя концентрация TMC207 в плазме крови (нг/мл)
Время (ч.)
SC микросуспензия (40 мг/кг)
IM микросуспензия (40 мг/кг)
Собака: наносуспензия
Средняя концентрация TMC207 в плазме крови (нг/мл)
Время (ч.)
SC наносуспензия 40 мг/кг
IM наносуспензия 40 мг/кг

Фиг. 7