

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202390258 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.04.18

(22) Дата подачи заявки
2021.07.08

(51) Int. Cl. A61K 9/14 (2006.01)
A61K 9/10 (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01)
A61K 31/47 (2006.01)
A61P 31/06 (2006.01)
A61P 31/08 (2006.01)

(54) СОСТАВЫ ПРОЛОНГИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ

(31) 20185105.2

(32) 2020.07.09

(33) EP

(86) PCT/EP2021/068956

(87) WO 2022/008643 2022.01.13

(71) Заявитель:
ЯНССЕН ФАРМАЦЕВТИКА НВ (BE)

(72) Изобретатель:

Хольм Рене, Верворт Иван
Каролина Ф., Дун Вэньюй, Коломбо
Мириам (BE)

(74) Представитель:

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

(57) 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 содержащих PEG4000 в качестве модификатора поверхности, и к применению таких фармацевтических композиций в лечении и профилактике патогенной микобактериальной инфекции.

A1

202390258

202390258

A1

СОСТАВЫ ПРОЛОНГИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ

5 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

15 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

20 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

25 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 *Mycobacterium leprae*, например, как описано в

30 "Bacterial Activities of R207910 and other Antimicrobial Agents against *Mycobacterium leprae* in Mice", Antimicrobial agents and Chemotherapy, April 2006, с. 1558, и "The Diarylquinolone R207910 is Bactericidal against *Mycobacterium leprae* in mice and at Low Dose Administered Intermittently", Antimicrobial agents and Chemotherapy, Sept 2009, с. 3989.

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

5

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).

15

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.

20

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.

25

30

Составы пролонгированного действия на основе лекарственного средства против туберкулеза бедаквилина также описаны в международной заявке на патент WO 2019/012100.

5 Важность составов пролонгированного действия относится к дробному введению таких составов на основе микро- или наночастиц с временными интервалами, составляющими одну неделю или больше, что приводит к уровням в плазме крови, которые могут быть достаточными для подавления роста микобактериальной инфекции. Этим предусматривается сниженное число введений, что, таким образом,
10 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 могут быть пригодными при длительном лечении микобактериальных инфекций (например, туберкулеза, в том числе латентной формы туберкулеза, и лепры).

15 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
20 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.

Проблема, связанная с изготовлением и пригодностью таких препаратов длительного действия, связана с тем фактом, что их необходимо стерилизовать (что важно для инъекционных препаратов, например, если они предназначены для введения внутривенно, внутримышечно или подкожно). Существует несколько разных способов стерилизации таких препаратов длительного действия, в том числе стерилизация путем нагревания, стерилизация в автоклаве и стерилизация с помощью гамма-излучения (γ -излучения). Примеры некоторых способов описаны, например, в патентах/заявках на патент США US 5298262, US 5346702 и US 2010/255102. Для стерилизации путем нагревания и автоклавирования важно иметь возможность выбирать вспомогательные вещества (например, модификаторы поверхности или поверхностно-активные вещества), которые являются автоклавируемыми, например, без их разрушения. После

такой стерилизации возникают дополнительные проблемы, которые связаны с желательной стабильностью состава длительного действия, нежелательной агрегацией частиц активного фармацевтического ингредиента (API) в этом составе и желательной ресуспендируемостью состава (после стерилизации, например, автоклавирования). В патентах США US 5298262 и US 5346702 раскрывается применение модификаторов температуры помутнения для избегания агрегации частиц во время стерилизации. Температура помутнения представляет собой температуру, выше которой поверхностно-активное вещество (или модификатор поверхности) разделяется на фазы и осаждается из раствора. Стерилизация путем нагревания и автоклавирования суспензии должны выполняться ниже температуры помутнения поверхностно-активного вещества/модификатора поверхности, так как в ином случае они будут разделяться на фазы и осаждаться при нагревании выше температуры помутнения вследствие изменения растворимости. Это бы привело к освобождению поверхности частицы (активного фармацевтического ингредиента), и в результате частицы бы агрегировали. Идея модификатора температуры помутнения (или стимулятора) состоит в том, чтобы обеспечивать возможность более высокой температуры процесса стерилизации или автоклавирования и таким образом предотвращать или ограничивать агрегацию частиц. Модификаторы температуры помутнения, упомянутые в US 5298262 и US 5346702, включают ионогенные и неионогенные модификаторы температуры помутнения, такие как додецилсульфат натрия, бромид додецилтриметиламмония, полиэтиленгликоль и пропиленгликоль. Полиэтиленгликоли, указанные в качестве модификаторов температуры помутнения, включают PEG300, PEG400, PEG1000 и PEG2000, при этом PEG400 указан как предпочтительный, и в примерах было показано, что конкретно PEG400 и PEG1000 повышают температуру помутнения (в случае Tetronic 908). Другие модификаторы или усилители температуры помутнения также описаны в ряде других документов.

Далее описаны дополнительные альтернативные и/или улучшенные составы длительного действия, и настоящее изобретение относится к таким составам.

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

5 (b) фармацевтически приемлемый водный носитель, который характеризуется тем, что модификатор поверхности предусматривает PEG4000 или подобный, при этом такая композиция может называться в данном документе "композицией(композициями) по настоящему изобретению".

10

PEG4000 или полиэтиленгликоль 4000 представляет собой известный высокомолекулярный полимер, где число 4000 означает приблизительную среднюю молекулярную массу в дальтонах. PEG4000 является коммерчески доступным из таких источников, как Sigma-Aldrich и, следовательно, он применяется как таковой. Однако, в

15 пределах объема настоящего изобретения (например, если используют термин "PEG4000" или "PEG4000 или подобный") существуют другие высокомолекулярные полиэтиленгликоли, например, таковые более 1000 и не более 8000 (например, PEG1000 – PEG8000, например, PEG2000 – PEG6000), несмотря на то, что в конкретном варианте осуществления группа PEG, упоминаемая в данном документе в

20 контексте настоящего изобретения, представляет собой PEG3000 – PEG5000 (например, PEG3500 – PEG4500). Как указано в данном документе, число после PEG представляет собой среднюю молекулярную массу в дальтонах, при этом известно, что большинство PEG включают молекулы с распределением по молекулярной массе, т. е. они являются полидисперсными.

25

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

30

Композиция по настоящему изобретению (т. е. суспензия) содержит модификатор поверхности, который может адсорбироваться на поверхности активного ингредиента бедаквилина. Как указано, модификатор поверхности содержит PEG4000 или подобный (и может также содержать другие модификаторы поверхности, такие как описанные далее в данном документе).

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

(a) бедаквлин 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 бедаквлин является суспендированным, и где модификатор поверхности содержит PEG4000 или подобный.

Настоящее изобретение дополнительно 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 бедаквила 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 бедаквила 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 бедаквила 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
5 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
10 патогенной микобактериальной инфекции. В одном варианте осуществления патогенная микобактериальная инфекция может быть такой, как описана выше или далее в данном документе, такой как инфекция, которая требует длительного лечения (в дополнительном варианте осуществления инфекция, которая дополнительно может быть подвергнута лечению при относительно низких уровнях концентрации
15 бедаквилина или его активного метаболита в плазме крови, например, латентной/спящей *Mycobacterium tuberculosis* или, в конкретном варианте осуществления, *Mycobacterium leprae*).

Настоящее изобретение дополнительно относится к способу лечения субъекта, инфицированного патогенной микобактерией, такой как *Mycobacterium tuberculosis*, в
20 том числе туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью. Термин "устойчивый к лекарственным средствам" (DR), представляет собой термин, достаточно понятным специалисту в области микробиологии. *Mycobacterium* с лекарственной устойчивостью представляет собой *Mycobacterium*, которая больше не
25 является чувствительной к по меньшей мере одному ранее эффективному лекарственному средству; у которой развилась способность противостоять антибиотическому воздействию по меньшей мере одного ранее эффективного лекарственного средства. Штамм с лекарственной устойчивостью может передавать эту способность к противостоянию своему потомству. Указанная устойчивость может быть
30 результатом случайных генетических мутаций в бактериальной клетке, которые изменяют ее чувствительность к одному лекарственному средству или различным лекарственным средствам. Туберкулез с множественной устойчивостью к лекарственным средствам (MDR) представляет собой особую форму туберкулеза с лекарственной устойчивостью, обусловленную устойчивостью бактерий к по меньшей

мере изониазиду и рифампицину (с устойчивостью к другим лекарственным средствам или без таковой), которые являются в настоящее время двумя самыми мощными лекарственными средствами против ТБ. Таким образом, при использовании выше и ниже в данном документе "устойчивый к лекарственным средствам" включает

5 множественную лекарственную устойчивость. Соединения по настоящему изобретению также являются пригодными для лечения MDR-TB.

В другом аспекте предусматривается способ длительного лечения субъекта, инфицированного патогенной микобактерией, такой как *Mycobacterium tuberculosis*, *M.*

10 *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

15 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, указанной в данном документе выше или ниже, для изготовления лекарственного препарата для

20 длительного лечения субъекта, инфицированного патогенными микобактериями, такими как *Mycobacterium tuberculosis*, *M. bovis*, *M. leprae*, *M. avium* и *M. marinum*, и для введения путем внутримышечной или подкожной инъекции, где лекарственный препарат вводят, или он подлежит введению

25 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" означает лечение, при котором одна доза или одно

30 введение (например, путем внутримышечной или подкожной инъекции) будет оказывать стойкий терапевтический эффект в течение периода времени, описанного в данном документе, например, стойкий терапевтический эффект в течение нескольких часов, недель или месяцев (например, в одном варианте осуществления в течение периода, составляющего 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 графические материалы.

Фиг. 1. Измерения PSD для эталонного примера А в нулевой момент времени и через 1 месяц, где "подход 7" означает эталонный пример А.

Фиг. 2. Измерения PSD для эталонных примеров В и С при различных условиях (в том числе после автоклавирования), где подход 3 означает эталонный пример В, а подход 4 означает эталонный пример С.

Фиг. 3. PSD микросуспензии из примера 1 до и после автоклавирования.

Фиг. 4. PSD микросуспензии из примера 1 при различных условиях, в том числе после автоклавирования и спустя некоторое время (и при различных значениях температуры).

Фиг. 5. PSD микросуспензии из примера 1 при различных условиях, в том числе не более 3 месяцев при 60°C.

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) при 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) при дозе, составляющей 40 мг/кг".

Фиг. 7. Зависимость концентрации от времени в плазме крови подкожно введенной микросуспензии бедаквилина LAI, содержащей различные поверхностно-активные вещества (PEG 4000 в комбинации с TPGS, и отдельно TPGS), у крыс; данные представляют собой средние значения с SD.

Фиг. 8. Зависимость концентрации от времени в плазме крови метаболита бедаквилина (BDQ) после подкожного введения микросуспензий BDQ LAI, содержащих разные поверхностно-активные вещества (PEG 4000 в сочетании с TPGS, и отдельно TPGS) у крыс; данные представляют собой средние значения с SD.

Фиг. 9. Зависимость концентрации от времени в плазме крови внутримышечно введенной микросуспензии бедаквилина LAI, содержащей различные поверхностно-активные вещества (PEG 4000 в комбинации с TPGS, и отдельно TPGS), у крыс; данные представляют собой средние значения с SD.

Фиг. 10. Зависимость концентрации от времени в плазме крови метаболита бедаквилина (BDQ) после внутримышечного введения микросуспензий BDQ LAI, содержащих разные поверхностно-активные вещества (PEG 4000 в сочетании с TPGS, и отдельно TPGS) у крыс; данные представляют собой средние значения с SD.

Подробное описание изобретения

Соединение, применяемое в настоящем изобретении, представляет собой соединение ТМС207, также называемое бедаквилин.

5

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.

10

Фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты определены как содержащие терапевтически активные нетоксичные формы солей присоединения кислоты, которые способен образовывать бедаквилин. Упомянутые соли присоединения кислоты можно получать 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, метансульфоновой кислотой, этансульфоновой кислотой, бензолсульфоновой кислотой, п-толуолсульфоновой кислотой, цикламовой 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®.

15

20

25

30

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 щелочно-земельных металлов, в частности, соли лития, натрия, калия, магния и кальция, соли органических оснований,

например, бензатиновую, *N*-метил-*D*-глюкаминую, гидрабаминовую соли, и соли с аминокислотами, например, аргинином и лизином.

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

10 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.

15 Всякий раз, когда в данном документе упоминается бедаквилин (или ТМС207), он относится к одной стереоизомерной форме, которая используется в представленном на рынке продукте Sirturo® и которая раскрыта в WO2004/011436 в качестве антимикобактериального средства.

20 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

25 препарата.

30 При использовании в данном документе термин "лечение патогенной микобактериальной инфекции" означает лечение субъекта, инфицированного патогенной микобактериальной инфекцией. Такая микобактериальной инфекцией может представлять собой микобактерию туберкулеза или микобактерию туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью.

Термин "предупреждение патогенной микобактериальной инфекции" означает предупреждение или предотвращение инфицирования субъекта патогенной

микобактериальной инфекцией. Источник инфекции может быть различным, например, материал, содержащий патогенную микобактериальную инфекцию.

5 Термины "терапевтически эффективное количество", "количество, эффективное для предупреждения патогенной микобактериальной инфекции", и подобные термины означают количества или значения концентрации композиций по настоящему изобретению (или количества/значения концентрации активного ингредиента бедаквилина в таких композициях), которые приводят к эффективным уровням в плазме крови. Под "эффективными уровнями в плазме крови" подразумеваются такие
10 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
15 (см., например, примеры).

Термин "субъект" означает, в частности, человека.

20 Термин "микро- или наночастицы" означает частицы 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
25 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.

30 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 чем 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 помощью 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 чем 0,5 мкм (500 нм), например, от приблизительно 10 мкм до более чем 1 мкм, или более чем приблизительно 1000 нм, или более чем приблизительно 500 нм, или

более чем приблизительно 400 нм, или более чем приблизительно 300 нм, или более 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
5 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,
15 упомянутые в данном документе, могут быть связаны с объемными распределениями частиц. В таком случае под "средним эффективным размером частиц, составляющим менее чем приблизительно 50 мкм" подразумевается, что по меньшей мере 50% частиц по объему характеризуются размером частицы меньше эффективного среднего размера, составляющего 50 мкм, и то же самое относится к другим упомянутым эффективным
20 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.

25 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
30 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).

5 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
10 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.

15 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
20 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
25 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
30 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, при использовании 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 не более одного года, или не более двух лет, или дольше, например, 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.

- 5 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
- 10 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
- 15 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
- 20 можно выбирать в зависимости от уровней в плазме крови. Интервалы могут быть короче, если уровни бедаквила (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
- 25 быть более длительными, если уровни бедаквила (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,
- 30 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 бедаквлин 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" и тем самым благотворно влияет на соблюдение пациентом предписанной схемы приема препарата.

5

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 данном документе можно называть "концентрацией лекарственного средства в плазме крови" или "концентрацией в плазме крови".

10

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.

15

20

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.

25

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 означает уровень 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

30

метаболита M2) поддерживают на уровне выше минимального уровня в плазме крови, составляющего приблизительно 10 нг/мл, или выше чем приблизительно 15 нг/мл, или выше чем приблизительно 20 нг/мл, или выше чем приблизительно 40 нг/мл. Уровень бедаквилина в плазме крови (и/или его активного метаболита M2) можно поддерживать

5 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

10 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

15 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

20 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.

25 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.

30 В случае предупреждения термин "минимальный уровень в плазме крови" (или $C_{\min}$) в данном случае означает наиболее низкий эффективный уровень бедаквилина (и/или его активного метаболита M2) в плазме крови, который обеспечивает эффективное лечение/предупреждение инфекции.

В частности, в случае предупреждения уровень бедаквилина (и/или его активного метаболита М2) в плазме крови можно поддерживать на уровне выше упомянутого ранее минимального уровня в плазме крови относительно терапии. Однако при

5 предупреждении уровень бедаквилина (и/или его активного метаболита М2) 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 М2) в плазме крови предпочтительно следует поддерживать выше таких минимальных уровней в плазме

10 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 М2) 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

15 бедаквилина (и/или его активного метаболита М2) 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.

20 Преимуществом бедаквилина (и/или его активного метаболита М2) 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 М2) в плазме крови могут достигать относительно высоких уровней, но как и в случае любого лекарственного средства, не должны превышать максимальный

25 уровень в плазме крови (или $C_{\max}$), который представляет собой уровень в плазме крови, при котором бедаквилин (и/или его активный метаболит М2) вызывает значительные побочные эффекты. Кроме того, следует принимать во внимание высвобождение соединения из ткани, которое не учитывается в отношении уровней в плазме крови. При использовании в данном документе выражение "значительные

30 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 М2), 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).

5 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
10 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
15 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
20 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
25 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
30 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 от 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, от приблизительно 15 мг до приблизительно 1,500 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 доза, подлежащая введению, должна быть немного выше, и ее следует рассчитывать, исходя из дозы от 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
5 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, вводимого за дозу, может составлять приблизительно 5600 мг (например, в диапазоне от 3000 до 8000 мг), но оно
10 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
15 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 мг/кг, 80 мг/кг, 160 мг/кг, 320 мг/кг 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).
20 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.
25 Следовательно, в одном аспекте с целью лечения бактериальной инфекции можно принимать одну дозу (например, от 1 мг/кг до 1000 мг/кг, например, от 2 мг/кг 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
30 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 может быть описан в данном документе ниже, где указано, что для мышей одна доза, составляющая 160 мг/кг, может достаточно снизить количество КОЕ в мышьюной

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.

5 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
10 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
такое состояние, при котором количество лекарственного средства, присутствующего в
плазме крови субъекта, остается на более или менее одинаковом уровне в течение
15 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 значений концентрации в плазме крови в
пределах приемлемого диапазона, например, отклонения в диапазоне, составляющем
20 приблизительно $\pm 30\%$, или приблизительно $\pm 20\%$, или приблизительно $\pm 10\%$, или
приблизительно $\pm 10\%$.

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.

25 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
30 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.

5

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:

10

15

20

25

30

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 с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) путем 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, оснащенном 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.);

пики инфракрасного (ИК) спектра, среди прочего, при 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, разрешения 1 см^{-1} , спектрометра Thermo Nexus 670 FTIR, DTGS с детектором на основе окон KBr, Ge на светоделителе KBr и приспособления microATR (Harrick Split Pea с кристаллом Si);
 5 и/или

порошковая рентгеновская дифракция (XRPD) с характеристическими пиками при приблизительно $11,25^\circ$ 2-тета, приблизительно 18° 2-тета, приблизительно $18,5^\circ$ 2-тета, приблизительно 19° 2-тета, приблизительно $20,25^\circ$ 2-тета, приблизительно $21,25^\circ$ 2-тета, приблизительно $22,25^\circ$ 2-тета, приблизительно $24,5^\circ$ 2-тета и приблизительно 27°
 10 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 на держатель образца с нулевым фоном; параметры прибора были следующими: напряжение генератора – 45 кВ; ток генератора – 40 мА;
 15 геометрия – Брэгг-Брентано; ступень – ступень вращения; режим сканирования – непрерывный; диапазон сканирования $3\text{--}50^\circ$ 2θ ; величина шага $0,02^\circ/\text{шаг}$; время счета $30\text{ с}/\text{шаг}$; время одного оборота вращателя – 1 с; тип излучения $\text{CuK}\alpha$).

Следовательно, в одном варианте осуществления бедаквилин, применяемый согласно способу получения композиций по настоящему изобретению (т. е. до превращения в
 20 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,
 25 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
 30 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,

которая отличается тем, что модификатор поверхности содержит PEG4000 или подобный.

5 Указано, что составы по настоящему изобретению содержат PEG4000 (или подобный), и во избежание сомнений он может быть в сочетании с другим подходящим модификатором поверхности.

10 Подходящие модификаторы поверхности (которые можно применять в сочетании с PEG4000 или подобным) могут быть выбраны из известных органических и неорганических фармацевтических вспомогательных веществ, в том числе различных полимеров, низкомолекулярных олигомеров, природных продуктов и поверхностно-активных веществ. Конкретные модификаторы поверхности включают неионные и анионные поверхностно-активные вещества. Иллюстративные примеры модификаторов поверхности включают желатин, казеин, лецитин, соли отрицательно
15 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 названием LipoidTM EPG), аравийская камедь, стеариновая кислота, хлорид бензалкония, полиоксиэтиленалкиловые эфиры, например, макрогловые эфиры, такие как
20 цетомакрогол 1000, полиоксиэтиленовые производные касторового масла; полиоксиэтиленстеараты, коллоидный диоксид кремния, додецилсульфат натрия, карбоксиметилцеллюлоза натрия, соли желчных кислот, такие как таурохолат натрия, дезокситаурохолат натрия, дезоксихолат натрия; метилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, алюминосиликат магния, поливиниловый спирт (PVA), полуксамеры, такие как PluronicTM F68, F108 и F127, которые являются блок-сополимерами этиленоксида и пропиленоксида; тилоксапол; витамин E-TGPS (α -токоферилполиэтиленгликоль-сукцинат, в частности, сукцинат α -токоферилполиэтиленгликоля 1000); полуксамины, такие как TetronicTM 908 (T908), который представляет собой тетрафункциональный
30 блок-сополимер, полученный в результате последовательного добавления этиленоксида и пропиленоксида к этилендиамину; декстран; лецитин; диоктиловый сложный эфир сульфоянтарной кислоты натрия, такие как продукты, доступные на рынке под торговым названием Aerosol OTTM (AOT); лаурилсульфат натрия (DuponolTM P);

алкиларилполиэфирсульфонат, доступный под торговым названием TritonTM X-200; сложные эфиры полиоксиэтиленсорбитана и жирной кислоты (TweenTM 20, 40, 60 и 80); сложные эфиры сорбитана и жирных кислот (SpanTM 20, 40, 60 и 80 или ArlacelTM 20, 40, 60 и 80); смеси стеарата сахарозы и дистеарата сахарозы, такие как продукт, доступный под торговым названием CrodestaTM F110 или CrodestaTM SL-40; гексилдецилтриметиламмония хлорид (СТАС); поливинилпирролидон (PVP). При необходимости два или более модификаторов поверхности можно применять в комбинации (с PEG4000 или подобным).

- 10 Конкретные модификаторы поверхности, которые можно использовать в сочетании с PEG4000 (или подобным), выбраны из полуксамеров, сукцинатов α -токоферилполиэтиленгликоля, сложных эфиров полиоксиэтиленсорбитана и жирных кислот и солей отрицательно заряженных фосфолипидов или их кислотной формы. Более конкретно, модификаторы поверхности выбраны из PluronicTM F108, витамина Е
- 15 TGPS, TweenTM 80 и LipoidTM EPG (и в конкретном варианте осуществления он представляет собой витамин Е TPGS). Могут использоваться один или несколько таких модификаторов поверхности. PluronicTM F108 соответствует полуксамеру 338 и представляет собой полиоксиэтилен, полиоксипропиленовый блок сополимер, который в целом соответствует формуле $\text{HO}-[\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}]_x-[\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{O}]_y-[\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}]_z-\text{H}$, в
- 20 которой средние значения x , y и z представляют собой соответственно 128, 54 и 128. Другими коммерческими названиями полуксамера 338 являются Hodag NonionicTM 1108-F и SynperonicTM PE/F108. В одном варианте осуществления модификатор поверхности содержит комбинацию сложного эфира полиоксиэтиленсорбитана и жирной кислоты и соли фосфатидилглицерина (в частности яичного
- 25 фосфатидилглицерина натрия).

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

Как определено, модификатор поверхности содержит PEG4000, но может также
 5 содержать дополнительный модификатор поверхности (например, указанный в данном документе выше модификатор поверхности). В различных вариантах осуществления настоящего изобретения композиции по настоящему изобретению содержат модификатор поверхности, который содержит PEG4000 и один или несколько других модификаторов поверхности со следующими соотношениями вес/вес:

10 по меньшей мере 1 : 10 PEG4000 : один или несколько других модификаторов поверхности,

от 1 : 10 до 100 : 1 (например, от приблизительно 1 : 10 до 20 : 1) PEG4000 : один или несколько других модификаторов поверхности,

приблизительно 10 : 1 PEG4000 : один или несколько других модификаторов
 15 поверхности.

Следовательно, если модификатор поверхности в составе композиции по настоящему изобретению предусматривает соотношение по меньшей мере 1 : 10 PEG4000 (или подобного) : один или несколько других модификаторов поверхности, то она может
 20 содержать 5 мг/мл PEG4000 и 50 мг/мл одного или нескольких других модификаторов поверхности (например витамина Е TPGS, также называемого в данном документе как "TPGS"). В одном варианте осуществления, при условии, что количество бедаквилина относительно модификатора поверхности может составлять от 1 : 1 до 10 : 1 (например, приблизительно 4 : 1), то в таких случаях бедаквлин может присутствовать в
 25 количестве приблизительно 200 мг/мл (что может образовывать конкретный инъекционный состав или дозу). При этом композиции по настоящему изобретению отличаются тем, что они содержат PEG4000 (или подобный), который может содержаться в относительно небольшом количестве, в одном варианте осуществления модификатор поверхности содержит по меньшей мере 25% по весу, например, по
 30 меньшей мере 50% по весу PEG4000 или подобного (при этом остальная часть представляет собой один или несколько других подходящих модификаторов поверхности, описанных в данном документе, например, витамин Е TPGS). Например, в одном варианте осуществления модификатор поверхности содержится в композициях по настоящему изобретению при соотношении по меньшей мере 1 : 1 вес/вес PEG4000

или подобный: один или несколько других модификаторов поверхности. В дополнительном варианте осуществления модификатор поверхности содержит по меньшей мере 75% по весу PEG4000 или подобного (при этом остальная часть представляет собой один или несколько других подходящих модификаторов поверхности, описанных в данном документе, например, витамин Е TPGS).

5 Следовательно, в одном варианте осуществления модификатор поверхности содержится в композиции по настоящему изобретению при соотношении по меньшей мере 3: 1 вес/вес PEG4000 или подобный: один или несколько других модификаторов поверхности. В еще одних дополнительных вариантах осуществления модификатор

10 поверхности в составе композиций по настоящему изобретению содержит по меньшей мере 85% по весу PEG4000 или подобного, или от приблизительно 85% до приблизительно 95% PEG4000 или подобного (и в каждом случае, остальная часть представляет собой один или несколько других подходящих модификаторов поверхности, описанных в данном документе, например, витамин Е TPGS).

15 Следовательно, в одном варианте осуществления модификатор поверхности в составе композиций по настоящему изобретению предусматривает соотношение по меньшей мере 8: 1 вес/вес PEG4000 или подобный : один или несколько других модификаторов поверхности (например, соотношение от 8: 1 до 12 : 1 вес/вес PEG4000 или подобный : один или несколько других модификаторов поверхности).

20 Соотношения PEG4000 (и подобного) и одного или нескольких других модификаторов поверхности также могут зависеть от других применяемых модификаторов поверхности; например, если один или несколько других модификаторов поверхности предусматривают витамин Е TPGS и/или Tween (полиоксиэтиленполиэфирсульфонат),

25 то могут быть применимыми соотношения, приведенные выше в данном документе, и, например, модификатор поверхности содержит по меньшей мере 60% по весу PEG4000 и в одном варианте осуществления – по меньшей мере 75%; в случае, где один или несколько других модификаторов поверхности содержат полоксамер, соотношение может быть от 1:10 до 10:1 (PEG : один или несколько других модификаторов

30 поверхности), например от 1:5 до 5:1 и в одном варианте осуществления – от 1:2 до 2:1, и в одном варианте осуществления модификатор поверхности в этом случае содержит по меньшей мере 30% PEG4000, например, по меньшей мере 40% (и в конкретном варианте осуществления – приблизительно 50%). В некоторых случаях необходимо по меньшей мере 10% PEG4000, но верхний предел может составлять 60% (например,

если один или несколько других модификаторов поверхности представляют собой поллоксамер).

Как указано, композиции по настоящему изобретению включают модификатор поверхности, который содержит PEG4000 или подобный. В одном варианте осуществления, модификатор поверхности может состоять, главным образом, из PEG4000 или подобного. Однако, в альтернативном варианте осуществления модификатор поверхности также содержит другой подходящий модификатор поверхности, описанный в данном документе.

Если один или несколько других модификаторов поверхности используются в композиции по настоящему изобретению, то те другие модификаторы поверхности могут быть выбраны, в конкретном варианте осуществления, из витамина Е TPGS или поллоксамера. Например, другой модификатор поверхности может представлять собой витамин Е TPGS. Следовательно, как указано в данном документе, весовое соотношение бедаквилина и модификатора поверхности может быть в диапазоне от 2:1 до 10:1 (например, приблизительно 4:1) и, следовательно, если используют бедаквлин 200 мг/мл (например, для разовой инъекционной дозы), то он может содержать от 100 мг/мл до 20 мг/мл модификатора поверхности. В этом случае, и так же как указано, количество модификатора поверхности может содержать PEG4000 (или подобный) и один или несколько других подходящих модификаторов поверхности при соотношении, например, по меньшей мере 3: 1 (или по меньшей мере 75% по весу PEG4000). Следовательно, если присутствует 100 мг/мл модификатора поверхности, то может содержаться по меньшей мере 75 мг/мл PEG4000 или подобного, при этом любая оставшаяся часть состоит из одного или нескольких других подходящих модификаторов поверхности (например, витамина Е TPGS), и если присутствует 20 мг/мл модификатора поверхности, то может содержаться по меньшей мере 15 мг/мл PEG4000 или подобного, при этом любая оставшаяся часть состоит из одного или нескольких других подходящих модификаторов поверхности. Поскольку в данном документе ранее указано, что соотношение бедаквилина и модификатора поверхности может составлять приблизительно 4: 1, то если присутствует 200 мг/мл бедаквилина (например, в виде разовой инъекционной дозы), то дозировка модификатора поверхности может составлять от приблизительно 35 мг/мл до 60 мг/мл (например, приблизительно 55 мг/мл, и в этом случае модификатор поверхности может содержать

приблизительно 50 мг/мл PEG4000 или подобного и приблизительно 5 мг/мл одного или нескольких других модификаторов поверхности, например, витамина Е TPGS).

Для композиций по настоящему изобретению может требоваться стерильность, чтобы их можно было вводить пациентам. Получение стерильных композиций можно осуществлять несколькими способами, в том числе путем изготовления таких композиций стерильным способом или в стерильном окружении. Однако такой способ характеризуется рядом недостатков, проблем и связан с более высокими затратами. Предпочтительной альтернативой является проведение стерилизации без необходимости в организации полностью стерильного способа, и этого можно достигнуть с помощью стадий стерилизации, представляющих собой стерилизацию путем нагревания, автоклавирования и гамма-излучение. Преимущественно композиции по настоящему изобретению являются автоклавируемыми, т. е. выдерживают автоклавирование, и это может осуществлять без значительных деградации или разложения композиций.

После стерилизации возникают дополнительные проблемы, которые связаны с желательной стабильностью состава длительного действия, нежелательной агрегацией частиц активного фармацевтического ингредиента (API) в этом составе и желательной ресуспендируемостью состава (после стерилизации, например, автоклавирования).

В данном случае композиции по настоящему изобретению можно стерилизовать, например, посредством стерилизации путем нагревания, автоклавирования и гамма-излучения (в одном варианте осуществления, стерилизацию проводят в автоклаве), несмотря на то, что температура помутнения может быть ниже температуры, при которой осуществлялась стерилизация в автоклаве. Преимущественно композиции по настоящему изобретению можно легко ресуспендировать после стерилизации (даже если точка помутнения была превышена во время способа стерилизации, в частности, способа автоклавирования).

Следовательно, в дополнительном аспекте настоящего изобретения предусматривается:

- (а) способ стерилизации композиций по настоящему изобретению (например, автоклавирования композиций);

(b) после которого следует ресуспендирование таких композиций по настоящему изобретению,

при этом способ может упоминаться как "способ по настоящему изобретению". Примеры демонстрируют, что PEG4000 может быть ключевым в ресуспендировании.

5 Будет понятно, что после стерилизации (например, стерилизации путем нагревания или автоклавирования) может происходить в некоторой степени агрегация частиц (особенно если способ стерилизации проводят при температуре выше температуры помутнения), например, из-за разделения фаз. Учитывая, что композиции по настоящему изобретению по сути должны представлять собой суспензии, может быть
10 необходимой стадия ресуспендирования (такую стадию ресуспендирования также можно проводить в более поздний момент времени, например, когда суспензию готовят к ее конечному применению). Композиции по настоящему изобретению изначально представлены в виде суспензии с суспендированными частицами бедаквилина в фармацевтически приемлемом носителе, и модификатор поверхности (т. е. содержащий
15 PEG4000 модификатор поверхности, указанный выше в данном документе) можно адсорбировать на поверхности бедаквилина – после автоклавирования может происходить диссоциация между модификатором поверхности (также указанным в данном документе как смачивающее средство) и бедаквилином и/или агрегированными частицами бедаквилина. Следовательно, ресуспендирование до исходной суспензии
20 является необходимым и может быть осуществлено путем создания вихревого потока или встряхиванием композиции по настоящему изобретению (после стерилизации, например, автоклавирования). Ресуспендирование (бедаквилина в носителе) может происходить путем обеспечения адсорбции модификатора поверхности (например, PEG4000 и одного или нескольких других подходящих модификаторов поверхности) на
25 поверхности бедаквилина.

Как указано, возможность ресуспендирования после стерилизации (например, автоклавирования) может быть связана с присутствием PEG4000. Дополнительно или в качестве альтернативы, применение PEG4000 в качестве модификатора поверхности
30 может быть преимущественным, поскольку он может заменить модификатор поверхности, который может быть таким же эффективным (например, с аналогичными свойствами, обеспечивающими суспендирование и/или возможность ресуспендирования после стерилизации), но если заменяемый модификатор поверхности может быть непереносимым (например у людей) выше определенной дозы

или количества (например, в виде инъекций). Например, другие модификаторы поверхности, такие как витамин Е TPGS, могут быть непереносимы выше определенной дозы в качестве инъекционных препаратов для людей, и, следовательно, их необходимо либо полностью заменять, либо уменьшать дозу/количество.

5

Микро- или наносуспензию (не содержащую PEG4000) можно стерилизовать путем автоклавирования, и она может быть в достаточной степени ресуспендируемой (например, ресуспендируемой в условиях, определенных в данном документе, особенно путем создания вихревого потока в течение менее 40 секунд), и в этом случае PEG4000 может не требоваться. Однако, в одном варианте осуществления, где способность к ресуспендированию является недостаточной (например, занимает более 40 секунд), применение PEG4000 или подобного в такой микро- или наносуспензии может способствовать улучшению способности к ресуспендированию (т. е. облегчать ее, в том числе уменьшать занимаемое время до менее чем 40 секунд), например, после автоклавирования. В фармакопее США указано, что суспензии должны быть повторно диспергируемыми в случае, если они оседают при хранении и т. д., и цель состоит в том, чтобы в целом получать суспензию, для которой требуется как можно меньше времени для повторного суспендирования; в этом отношении и в аспекте настоящего изобретения, таким образом, может помочь PEG4000 (или подобный).

20

Следовательно, с учетом вышеизложенного, в дополнительных вариантах осуществления изобретения предусматриваются:

- PEG4000 или подобный для применения в качестве модификатора поверхности в фармацевтической композиции, предназначенной для введения в виде внутримышечной или подкожной инъекции, где указанная композиция содержит активный фармацевтический ингредиент (например, бедаквилин), или его фармацевтически приемлемую соль в форме суспензии микро- или наночастиц, где PEG4000 способствует ресуспендированию указанной композиции, например, после стерилизации (например, автоклавирования);
- PEG4000 или подобный для ресуспендирования фармацевтической композиции, содержащей активный фармацевтический ингредиент (например, бедаквилин) или его фармацевтически приемлемую соль, в форме суспензии микро- или наночастиц, например, где указанная композиция подвергалась стерилизации (например, автоклавированию);

25

30

- PEG4000 или подобный для применения в качестве вспомогательного средства для ресуспендирования фармацевтической композиции, содержащей активный фармацевтический ингредиент (например, бедаквилин) или его фармацевтически приемлемую соль, в форме суспензии микро- или наночастиц, например, где указанная композиция подвергалась стерилизации (например, автоклавированию);
- PEG4000 или подобный для повышения (или улучшения) ресуспендируемости фармацевтической композиции, содержащей активный фармацевтический ингредиент (например, бедаквилин) или его фармацевтически приемлемую соль, в форме суспензии микро- или наночастиц, например, где указанная композиция подвергалась стерилизации (например, автоклавированию).

Во всех вышеприведенных случаях PEG4000 или подобный, может применяться в фармацевтических композициях, описанных в данном документе. Ресуспендируемость при определенных обстоятельствах можно сравнивать с фармацевтической композицией без PEG4000.

В альтернативных дополнительных вариантах осуществления предусматриваются:

- применение PEG4000 или подобного в качестве модификатора поверхности в фармацевтической композиции, содержащей активный фармацевтический ингредиент (например, бедаквилин), или его фармацевтически приемлемую соль в форме суспензии микро- или наночастиц, где PEG4000 способствует ресуспендированию указанной композиции, например, после стерилизации (например, автоклавирования);
- применение PEG4000 или подобного для ресуспендирования фармацевтической композиции, содержащей активный фармацевтический ингредиент (например, бедаквилин) или его фармацевтически приемлемую соль, в форме суспензии микро- или наночастиц, например, где указанная композиция подвергалась стерилизации (например, автоклавированию).
- Применение PEG4000 или подобного в качестве вспомогательного средства для ресуспендирования фармацевтической композиции, содержащей активный фармацевтический ингредиент (например, бедаквилин) или его фармацевтически приемлемую соль, в форме суспензии микро- или наночастиц, например, где указанная композиция подвергалась стерилизации (например, автоклавированию).

- Применение PEG4000 или подобного для повышения (или улучшения) ресуспендируемости фармацевтической композиции, содержащей активный фармацевтический ингредиент (например, бедаквилин) или его фармацевтически приемлемую соль, в форме суспензии микро- или наночастиц, например, где указанная композиция подвергалась стерилизации (например, автоклавированию).

Во всех вышеприведенных случаях применение PEG4000 или подобного может иметь место в фармацевтических композициях, описанных в данном документе. К тому же, ресуспендируемость при определенных обстоятельствах можно сравнить с фармацевтической композицией без PEG4000.

Частицы в соответствии с настоящим изобретением могут быть получены путем микронизации/уменьшения размера частиц/нанонизации механическими средствами и посредством контролируемого осаждения из перенасыщенного раствора или с применением сверхкритических жидкостей, таких как в методике GAS ("газообразный антирастворитель") или любой комбинации таких методик. В одном варианте осуществления применяют способ, предусматривающий стадии диспергирования бедаквилина в жидкой дисперсионной среде и применения механических средств в присутствии абразивного материала для уменьшения 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) воздействие на предварительную смесь механическими средствами в присутствии абразивного материала с уменьшением среднего эффективного размера частиц.

В конкретном варианте осуществления предусматривается способ получения фармацевтической композиции, предусматривающий

(a) получение активного фармацевтического ингредиента (например, бедаквилина) или его фармацевтически приемлемой соли в микронизированной форме;

(b) добавление микронизированного активного ингредиента (например, бедаквилина) или его фармацевтически приемлемой соли в жидкую среду с образованием предварительной смеси/предварительной дисперсии, характеризующейся тем, что жидкая среда содержит модификатор поверхности, содержащий PEG4000 или подобный по любому из п. 1, п. 2, п. 3 или п. 4;

(c) воздействие на предварительную смесь механическими средствами в присутствии абразивного материала с уменьшением среднего эффективного размера частиц;

(d) стерилизацию (например, автоклавирование) и

(e) ресуспендирование (например, при необходимости).

В таких случаях ресуспендирование можно осуществлять путем создания вихревого потока в течение менее чем 40 секунд. В конкретном варианте осуществления предусмотрено применение PEG4000 в таком(таких) способе(способах).

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. Если средний эффективный размер частиц микронизированного бедаквилина составляет более чем приблизительно 100 мкм, предпочтительным является, чтобы частицы соединения бедаквилина были уменьшены в размере до менее чем 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 $2,5 \text{ г/см}^3$ 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 станков могут потребоваться периоды времени обработки до двух дней или больше.

- 5 Размер частиц должен быть уменьшен при температуре, которая не приводит к значительной степени разложения соединения бедаквила. 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
- 10 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.
- 15 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,
- 20 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
- 25 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
- 30 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, глюконо-дельта-лактона, хлористоводородной кислоты, бромистого водорода, лизина, метансульфоновой кислоты, моноэтаноламина, гидроксида натрия, трометамина, глюконовой, глицериновой, глutarовой, глутаминовой, этилендиаминтетрауксусной (EDTA), триэтаноламина, в том числе их смесей. В одном варианте осуществления композиции по настоящему изобретению не содержат буферное средство. В одном варианте осуществления, особенно при снижении pH, композиции по настоящему изобретению содержат буфер, например, цитрат-фосфатный буфер.

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 Е 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 изотоничности 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, такой как маннит. Количество изотонирующего средства описано выше в данном документе, но его также можно добавлять при определенном соотношении по сравнению с бедаквилином, например, соотношение вес/вес бедаквилина и изотонирующего средства (например, маннита) может составлять от 1: 1 до 10 : 1, например, от приблизительно 2 : 1 до 8 : 1, в частности, от приблизительно 3 : 1 до 6 : 1 (например, приблизительно 4 : 1).

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 1½, 21 G 1½, 22 G 2 или 22 G 1¼) 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), сколько будет 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% (вес/об.), или от 2% до 15% или 20% (вес/об.), или от 5% до 15% (вес/об.) смачивающего средства (также называемого в данном документе модификатором поверхности);
- (c) от 0% до 10% (вес/об.), или от 0% до 5% (вес/об.), или от 0% до 2% (вес/об.), или от 0% до 1% (вес/об.) одного или нескольких буферных средств;
- (d) от 0% до 20% (вес/об.), 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%.

15

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% (вес/об.) или от 0,5% до 2% (вес/об.) смачивающего средства;
- (c) от 0% до 10% (вес/об.), или от 0% до 5% (вес/об.), или от 0% до 2% (вес/об.), или от 0% до 1% (вес/об.) одного или нескольких буферных средств;
- (d) от 0% до 10% (вес/об.) 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%.

25

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.

30

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.

5

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
10 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*).

15

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
20 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.

25

Таким образом, в дополнительном аспекте в настоящем изобретении предусматривается способ длительного лечения пациента, инфицированного патогенной микобактериальной инфекцией (например, устойчивой к лекарственным
30 средствам или латентной/спящей микобактерией), при этом указанный способ предусматривает

30

- (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 аналогично режим лечения может быть предоставлен в виде монотерапии или в комбинации с существующими лекарственными средствами, пригодными 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 $\pm 10\%$, или $\pm 5\%$, или $\pm 2\%$, или $\pm 1\%$.

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.

ПРИМЕРЫ

Пример осуществления способа: 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.
- 10 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),
- 15 стерильная вода для инъекций (Viaflo),
- бедаквилин (не размолотый/размолотый),
- модификатор поверхности, в том числе PEG4000 (или подобный) и один или несколько других подходящих модификаторов поверхности (например сукцинат токоферола PEG 1000) – вспомогательное(вспомогательные) вещество(вещества),
- 20 циркониевые гранулы 2 мм (для облегчения процесса),
- маннит (парентеральный) – вспомогательное вещество.
- Буфер (в случае необходимости), например, цитрат-фосфатный буфер
- Стеклянные флаконы и гранулы ZrO_2 (или 0,5 мм, или 2 мм в зависимости от желаемых
- 25 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 вместе с раствором модификатора поверхности (например, PEG 4000 и сукцината токоферола PEG 1000) в воде (количество в
- 30 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,

составляющего не более 72 часов. Например, микронизирование могли проводить при 100 об./мин. в течение периода времени 3 часа (или не более 3 часов), а нанонизирование могли проводить при 100 об./мин. в течение периода времени не более 46 часов (например, приблизительно 40 часов). В конце процесса размалывания концентрированную микро- или наносуспensionю удаляли с помощью шприца и заливали во флаконы. Полученные составы (на основе наносуспensionии и микросуспensionии) 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:

- микросуспensionия с применением гранул Zr 2 мм;
- размалывание при 200 мг/мл (в противном случае концентрация может быть слишком высокой, например, при 300 мг/мл);
- более длительное размалывание, что приводит к получению наносуспensionии;
- подходящий модификатор поверхности, например, выбранный на основе физической стабильности, например, модификатор поверхности или смачивающее средство, описанные в данном документе.

Эталонный пример микросуспensionий бедаквилина

Микросуспensionия 200 мг/мл, указанная в данном документе как эталонный пример А (без буфера) и эталонные примеры В и С (с буфером)

Эталонный пример А

	мг/мл
Бедаквалин	200
TPGS	50
Маннит	50

Стерильная вода для инъекций	В достаточном количестве
------------------------------	--------------------------

Распределение частиц по размеру (PSD)

Время хранения	Температура хранения (°C)	D10 (μm)	D50 (μm)	D90 (μm)
0		0,820	1,99	4,96
1 месяц	25°C	0,704	1,59	3,64

Измерения PSD через 1 месяц показывают, что состав остается относительно устойчивым, а объемная плотность в % также показана на фиг. 1 (где "подход 7" означает эталонный пример А).

Испытание на устойчивость с применением HPLC:

Метод испытания HPLC применяли для определения устойчивости инъекционного состава длительного действия из эталонного примера А. Цель заключалась в измерении количества бедаквилина по отношению к двум известным продуктам разложения через определенные отрезки времени при комнатной температуре.

Процедура HPLC: Колонка – ProntoSIL 120-3-C18 SH, длина 100 мм × внутренний диаметр 3,0 мм, размер частиц 3 мкм или эквивалент; температура колонки 35°C; температура автоматического дозатора 5°C; скорость потока 0,5 мл/мин.; обнаружение УФ; длина волны 230 нм; время сбора данных 50 минут; время выполнения анализа 60 минут; объем вводимой пробы 10 мкл; подвижная фаза А представляет собой 0,03 М раствор хлористоводородной кислоты в воде; подвижная фаза В представляет собой метанол/ацетонитрил/2-пропанол – 45/45/10 (об./об./об.).

Время (при комнатной температуре)	Продукт разложения А (% вес/вес)	Продукт разложения В (% вес/вес)	Бедаквилин (% вес/вес)
Нулевой момент	0,49	0,05	102,5
3 месяца	0,50	0,06	102,3
6 месяца	0,50	0,08	103,2

Анализ на содержание примесей с помощью HPLC показывает, что состав эталонного примера А является относительно устойчивым в течение длительного периода времени (учитывая, что относительные количества продуктов разложения и бедаквилина остаются устойчивыми).

Эталонные примеры В и С

	Эталонный пример В мг/мл (где применимо)	Эталонный пример С мг/мл (где применимо)
Бедаквилин	200	200
TPGS	50	50
Буфер – цитратно-фосфатный	0,01 н. (pH 6)	0,05 н. (pH 6)
Маннит	50	50
Стерильная вода для инъекций	В достаточном количестве	В достаточном количестве

Распределение частиц по размеру (PSD)

Эталонный пример	Условия	D10 (μм)	D50 (μм)	D90 (μм)
В	После 3 часов размалывания	0,856	2,28	5,38
С	После 3 часов размалывания	0,969	2,54	6,29
В	После автоклавирования	1,13	2,29	4,72
С	После автоклавирования	1,15	2,37	5,10
В	После 1 месяца при 25°C	1,13	2,29	4,68
С	После 1 месяца при 25°C	1,16	2,36	4,96
В	После автоклавирования и 1 месяца при 5°C	1,12	2,27	4,65
С	После автоклавирования и 1 месяца при 5°C	1,15	2,35	4,98

- 5 PSD для этих составов в различных условиях (в том числе после автоклавирования) указывает на то, что составы остаются относительно устойчивыми. Это показано на фиг. 2, где подход 3 означает эталонный пример В, а подход 4 означает эталонный пример С.

10 **Пример 1. Микросуспензия по настоящему изобретению**

Все суспензии эталонных примеров содержат витамин Е TPGS, который может быть непереносимым при парентеральном введении, т. е. внутримышечно, в частности, в указанных количествах (например, 50 мг/мл). Суспензии по настоящему изобретению преимущественно снижают количество витамина Е TPGS (в качестве модификатора

- 15

поверхности), хотя его не обязательно полностью заменять (например, поскольку 5 мг/мл могут быть допустимы при парентеральном введении). Применяют PEG4000 (или полиэтиленгликоль 4000), который может быть приобретен у Clariant GmbH. PEG4000 является гидрофильным средством, которое можно применять для увеличения вязкости суспендирующего носителя, и которое может действовать в качестве суспендирующего средства.

Состав примера 1

	мг/мл
Бедаквилин	200
PEG4000	50
TPGS	5
Буфер – цитратно-фосфатный	0,01 н. (pH 6)
Маннит	50
Стерильная вода для инъекций	В достаточном количестве

В данном случае буфер добавляли, чтобы избежать падения pH.

Распределение частиц по размеру (PSD)

Условия	D10 (µm)	D50 (µm)	D90 (µm)
Перед автоклавированием	1,27	3,29	10,4
После автоклавирования	1,22	2,74	6,72

PSD микросуспензии из примера 1 показывает, что состав остается относительно устойчивым после автоклавирования. Это показано на фиг. 3.

Приблизительная температура помутнения состава из примера 1 составляет приблизительно 105–110°C.

Автоклавирование микросуспензии из примера 1 проводили в автоклаве Systec (серия VX/VE), при этом параметры были следующими:

Температура стерилизации: 121°C (выше расчетной температуры помутнения)

Время стерилизации: 15 минут

Температура выгрузки: 80°C

Типичный цикл автоклавирования – парогенератор создает необходимое давление пара, и пар поступает в камеру стерилизации, после достижения температуры стерилизации температура остается постоянной в течение всего периода стерилизации, а после этого

периода циклы с дополнительным встроенным охлаждающим аппаратом охлаждаются до тех пор, пока не будет достигнута температура выгрузки.

- Учитывая, что температура автоклавирования является выше, чем измеренная температура помутнения, можно ожидать, что будет наблюдаться агрегация частиц, например, из-за фазового разделения.

Дополнительные данные о микросуспензии из примера 1.

- 10 Распределение частиц по размеру (PSD) после подвергания суспензии определенным условиям

Условия (все после автоклавирования)	D10 (μм)	D50 (μм)	D90 (μм)	Ресуспендируемость
18 дней при 5°C	1,132	2,399	5,510	Не тестировали
1 месяц при 5°C	1,116	2,384	5,488	30 секунд
1 месяц при 25°C	1,116	2,406	5,700	30 секунд
1 месяц при 40°C	1,114	2,384	5,474	30 секунд
1 месяц при 60°C	1,142	2,430	5,624	30 секунд

- Вышеприведенные данные в отношении PSD также показывают, что микросуспензия из примера 1 остается относительно устойчивой после автоклавирования и после дополнительного времени (и при разных значениях температуры), что также отмечено на фиг. 4.

- Ресуспендируемость: после автоклавирования на дне сосуда видны частицы, по этой причине сосуд необходимо встряхивать. Преимущественно было замечено, что при тестировании состав из примера 1 может быть легко ресуспендирован после встряхивания.

Дополнительные данные о микросуспензии из примера 1.

- 25 Распределение частиц по размеру (PSD) после подвергания суспензии определенным дополнительным условиям

Условия	D10 (μм)	D50 (μм)	D90 (μм)
После 4 часов размалывания, перед автоклавированием	1,10	3,40	10,6

После автоклавирования, 18 дней при 5°C	1,13	2,4	5,51
1 месяц при 25°C	1,12	2,41	5,70
3 месяца при 25°C	1,12	2,40	5,55
3 месяца при 60°C	1,20	2,52	5,82

Можно видеть, что даже после автоклавирования наблюдается устойчивое PSD даже до 3 месяцев при 60°C, что отмечено на фиг. 5.

- 5 Метод испытания HPLC выше применяли для определения устойчивости инъекционного состава длительного действия из примера 1. Аналогично, цель заключалась в измерении количества бедаквилина относительно известных продуктов разложения/примесей после определенных временных отрезков при комнатной температуре, и оно обеспечивало следующие результаты:

Условия (все после автоклавирования)	RRT 0,15 (% (%, вес/вес))	Продукт разложения А (% (%, вес/вес))	Бедаквилин (% (%, вес/вес))	RRT 1,24 (% (%, вес/вес))	Продукт разложения В (% (%, вес/вес))	RRT1,64 (% (%, вес/вес))
Нулевой момент времени, 5С	<0,05%	0,13%	73,0%	<0,05%	0,14%	<0,05%
14 дней при 5°C	<0,05%	0,13%	72,8%	<0,05%	0,13%	<0,05%
14 дней при 40°C	<0,05%	0,13%	72,8%	<0,05%	0,13%	<0,05%
14 дней при 60°C	<0,05%	0,13%	72,6%	<0,05%	0,16%	<0,05%
1 месяц при 5°C	<0,05%	0,12%	72,0%	<0,05%	0,14%	<0,05%
1 месяц при 40°C	<0,05%	0,12%	72,5%	<0,05%	0,14%	<0,05%
1 месяц при 60°C	<0,05%	0,12%	72,6%	<0,05%	0,17%	<0,05%
3 месяца при 5°C	<0,05%	0,12%	72,06%	<0,05%	0,13%	<0,05%
3 месяца при 40°C	<0,05%	0,12%	71,76%	<0,05%	0,13%	<0,05%
3 месяца при 60°C	<0,05%	0,11%	71,43%	<0,05%	0,24%	<0,05%

Выводы

Ключевым выводом является то, что суспензии из эталонного примера и примера 1 являются устойчивыми, как определено с помощью PSD и определения содержания примесей в тестовом методе HPLC, даже после автоклавирования, после хранения в течение определенного периода времени и при высоких значениях температуры.

Еще один ключевой вывод заключался в том, что суспензии из примера 1 легко ресуспендировались после автоклавирования, даже после хранения в течение определенного периода времени и при высоких значениях температуры.

Дополнительные данные о ресуспендируемости

Композиция	PEG4000, мг/мл	Автокла-вирована	Темпера-тура хранения	Ресуспендируе-мость
200 мг/мл бедаквилина; 10 мг/мл TPGS; 50 мг/мл маннита, 0,01 н. цитратно-фосфатного буфера, pH 6,0	0	Да	25°C	Тяжело
200 мг/мл бедаквилина; 10 мг/мл TPGS; 45 мг/мл маннита, 0,01 н. цитратно-фосфатного буфера, pH 6,0	50	Да	25°C	Легко
200 мг/мл бедаквилина; 5 мг/мл TPGS, 50 мг/мл маннита, 0,01 н. цитратно-фосфатного буфера, pH 6,0	50	Да	25°C	Легко

Ресуспендируемость указанных выше композиций объективно тестировали после автоклавирования в приведенных выше примерах путем создания вихревого потока в соответствующей композиции. Было обнаружено, что композицию без PEG4000 было тяжело ресуспендировать (в данном случае для повторного суспендирования было необходимо более 40 секунд и требовалось создание вихревого потока и встряхивание), тогда как композиции с PEG4000 ресуспендировались относительно легко (в данном случае для повторного суспендирования было необходимо менее 40 секунд и требовалось создание небольшого вихревого потока)

Пример 1А (микросуспензия)

	Пример 1А мг/мл (где применимо)
Бедаквилин	200
TPGS	10
PEG4000	50
Маннит	В достаточном количестве
Буфер – цитратно-фосфатный	0,05 М (pH 6)

Распределение частиц по размеру (PSD) и ресуспендируемость (пример 1А)

	Температура хранения	Момент времени	PSD			Ресуспендируемость
			Dv(10)	Dv(50)	Dv(90)	
Перед автоклавированием		T0	0,953	2,351	5,069	Высокая (<10 с встряхивания)
	40°C	3 мес.	1,120	2,546	5,782	Высокая (<10 с встряхивания)
После автоклавирования		T0	1,093	2,375	5,196	Высокая (<10 с встряхивания)
	25°C	6 мес.	1,121	2,384	5,112	Высокая (<10 с встряхивания)
	40°C	1 мес.	1,159	2,450	5,640	Высокая (<10 с встряхивания)

	40°C	3 мес.	1,104	2,378	4,832	Высокая (<10 с встряхивания)
	40°C	6 мес.	1,139	2,403	4,962	Высокая (<10 с встряхивания)
	50°C	1 мес.	1,180	2,491	5,800	Высокая (<10 с встряхивания)

Пример 1В (микросуспензия)

	Пример 1В мг/мл (где применимо)
Бедаквилин	200
TPGS	20
PEG4000	50
Маннит	В достаточном количестве
Буфер – цитратно-фосфатный	0,05 М (pH 6)

Распределение частиц по размеру (PSD) и ресуспендируемость (пример 1В)

			PSD			Ресуспендируемость
	Температура хранения	Момент времени	Dv(10)	Dv(50)	Dv(90)	
Перед авто-клавиrowанием						Высокая (<10 с встряхивания)
	40°C	3 мес.	0,849	2,238	4,915	Высокая (<10 с встряхивания)
После авто-клавиrowания		T0	0,895	2,117	4,716	Высокая (<10 с встряхивания)
	25°C	6 мес.	0,882	2,074	4,376	Высокая (<10 с встряхивания)
	40°C	1 мес.	0,920	2,120	4,713	Высокая (<10 с встряхивания)
	40°C	3 мес.	0,867	2,098	4,784	Высокая (<10 с встряхивания)
	40°C	6 мес.	0,889	2,072	4,254	Высокая (<10 с встряхивания)
	50°C	1 мес.	0,940	2,144	4,856	Высокая (<10 с встряхивания)

5

Пример 1С (микросуспензия)

	Пример 1С мг/мл (где применимо)
Бедаквилин	200
TPGS	10
PEG4000	25
Маннит	В достаточном количестве
Буфер – цитратно-фосфатный	0,05 М (pH 6)

Распределение частиц по размеру (PSD) и ресуспендируемость (пример 1С)

			PSD	Ресуспендируемость
--	--	--	------------	---------------------------

	Температура хранения	Момент времени	Dv(10)	Dv(50)	Dv(90)	
Перед автоклавированием		T0	0,889	2,216	4,490	Высокая (<10 с встряхивания)
После автоклавирования		T0	1,027	2,240	4,804	Высокая (<10 с встряхивания)
	25°C	6 мес.	1,031	2,210	4,529	Высокая (<10 с встряхивания)
	40°C	1 мес.	1,075	2,276	4,993	Высокая (<10 с встряхивания)
	40°C	3 мес.	1,025	2,253	4,721	Высокая (<10 с встряхивания)
	40°C	6 мес.	1,058	2,247	4,540	Высокая (<10 с встряхивания)
	50°C	1 мес.	1,084	2,276	4,796	Высокая (<10 с встряхивания)

Пример 1D (микросуспензия)

	Пример 1D мг/мл (где применимо)
Бедаквилин	200
Полоксамер 338	50
PEG4000	50
Маннит	В достаточном количестве
Буфер – цитратно-фосфатный	0,05 М (pH 6)

Распределение частиц по размеру (PSD) и ресуспендируемость (пример 1D)

			PSD			Ресуспендируемость
	Температура хранения	Момент времени	Dv(10)	Dv(50)	Dv(90)	
Перед автоклавированием		T0	1,155	2,733	6,537	Высокая (<10 с встряхивания)
После автоклавирования		T0	1,438	3,067	7,269	Высокая (<10 с встряхивания)
	25°C	6 мес.	1,456	3,027	6,319	Высокая (<10 с встряхивания)
	40°C	6 мес.	1,493	3,137	7,005	Высокая (<10 с встряхивания)

5

Пример 1E (микросуспензия)

	Пример 1E мг/мл (где применимо)
Бедаквилин	200
TPGS	5
Tween 20	5
PEG4000	50
Маннит	В достаточном количестве
Буфер – цитратно-фосфатный	0,05 М (pH 6)

Распределение частиц по размеру (PSD) и ресуспендируемость (пример 1E)

			PSD			Ресуспендируемость
	Температура хранения	Момент времени	Dv(10)	Dv(50)	Dv(90)	
Перед автоклавированием		T0	0,867	2,002	4,406	Высокая (<10 с встряхивания)

После автоклавирования		T0	0,978	2,035	4,319	Высокая (<10 с встряхивания)
	25°C	6 мес.	0,985	2,006	3,961	Высокая (<10 с встряхивания)
	40°C	6 мес.	1,007	2,022	3,928	Высокая (<10 с встряхивания)

Эталонный пример 1F (микросуспензия)

	Пример 1F мг/мл (где применимо)
Бедаквилин	200
TPGS	20
PEG4000	50
Хлорид натрия	В достаточном количестве
Буфер – цитратно-фосфатный	0,05 М (pH 6)

Распределение частиц по размеру (PSD) и ресуспендируемость (пример 1F)

	Температура хранения	Момент времени	PSD			Ресуспендируемость
			Dv(10)	Dv(50)	Dv(90)	
Перед автоклавированием		T0	0,766	1,976	4,275	Высокая (<10 с встряхивания)
	40°C	3 мес.	0,898	2,119	4,363	Высокая (<10 с встряхивания)
После автоклавирования		T0	0,912	2,011	4,230	Высокая (<10 с встряхивания)
	25°C	6 мес.	0,923	2,013	4,207	Высокая (<10 с встряхивания)
	40°C	1 мес.	0,961	2,039	4,200	Высокая (<10 с встряхивания)
	40°C	3 мес.	0,911	2,028	4,221	Высокая (<10 с встряхивания)
	40°C	6 мес.	0,938	2,033	4,201	Высокая (<10 с встряхивания)
	50°C	1 мес.	0,967	2,038	4,134	Высокая (<10 с встряхивания)

5

Пример 2: фармакокинетические исследования

Фармакокинетические исследования на мышах, крысах и собаках породы бигль

Ряд исследований на мышах, крысах и собаках породы бигль описан в международной заявке на патент WO 2019/012100, и они в целом демонстрируют, что устойчивая концентрация бедаквилина и/или его активного метаболита M2 в плазме крови наблюдалась в течение определенных периодов времени (в том числе 1 месяца, 3 месяцев и 6 месяцев) с применением, например, состава из эталонного примера А.

Фармакокинетический профиль у крыс

В данном исследовании применяли составы с концентрацией 200 мг/мл и микросуспензию из эталонного примера А, т.е. с применением в дополнение к микрочастицам (активного бедаквилина) с концентрацией 200 мг/мл, TPGS (4:1

15

бедаквилин : TPGS) и 50 мг/мл маннита в WFI (воды для инъекций) без буфера. Бедаквилин также называют TMC207.

5 Такие исследования демонстрируют, что эталонный пример А приводил к устойчивым уровням в плазме в течение длительного периода времени у самцов крыс при введении подкожно (SC) и внутримышечно (IM).

Самцы крыс

10 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. Трем крысам внутримышечно (IM) вводили микросуспензию 200 мг/мл (см. эталонный пример А). Трем крысам подкожно (SC)
15 вводили микросуспензию 200 мг/мл (см. эталонный пример А).

Фаза 1 результатов – до 2200 часов

Фиг. 6 "Кинетика TMC207 в плазме крови у самцов крыс при введении IM или SC 200 мг/мл микросостава (см. эталонный пример А) при дозе 40 мг/кг"

20

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

	Микросуспензия SC	Микросуспензия IM
n	3	3
$C_{\max}$ (нг/мл)	$68,1 \pm 17,6$	$215 \pm 66,7$
$T_{\max}^a$ (ч.)	24 (24,00-24,00)	18 (7,00-24,00)
$T_{\text{конечн.}}^a = \text{около 3 мес.}$ (ч.)	2184 (2184-2184)	2184 (2184-2184)
$AUC_{0-2184 \text{ ч.}}$ (3 мес.) (нг·ч./мл)	34700 ± 1770	91500 ± 13200

где это применимо, представлены средние значения (со значениями min → max в скобках)

Фаза 2 результатов – до 4400 часов

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

Исследование на крысах: для состава из эталонного примера А, 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 бедаквила (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	
Tmax (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 конечн. (ч.)	4200		4200		4200		4200	
AUC конечн. (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
AUC безконечн. (нг·ч./мл)	NC		NC		121000	11400	85500	28800

5 Зависимость концентрации в плазме крови от времени – профили для эталонного примера А и примера 1

На следующих графических материалах показано, что профили зависимости концентрации в плазме крови от времени для эталонного примера А (обозначенного F4) и примера 1 (обозначенного F1) изучали на крысах после подкожной инъекции 40 мг/кг. Измеряли концентрацию бедаквила и его активного метаболита M2.

Устойчивые концентрации исходного соединения в плазме выше LLOQ (нижнего предела количественного определения) наблюдались у всех животных во всех группах

на протяжении всего исследования. В течение первых 28 дней после подкожного введения наблюдали 2 пика концентрации исходного соединения в плазме крови ($C_{\max}$) для обоих составов F1 и F4. Через 28 дней для обоих составов произошло общее сближение концентрации лекарственного средства в плазме крови к сходным профилям и значениям концентрации с течением времени.

Фиг. 7 показывает зависимость концентрации от времени в плазме крови подкожно введенной микросуспензии бедаквилина LAI, содержащей различные поверхностно-активные вещества (PEG 4000 в сочетании с TPGS, и отдельно TPGS), на крысах.

Что касается зависимости концентрации метаболита M2 в плазме от времени, у всех животных как в случае F1, так и в случае F4 снова наблюдались устойчивые значения концентрации M2 в плазме крови выше LLOQ.

Фиг. 8 показывает зависимость концентрации от времени в плазме крови метаболита бедаквилина (BDQ) после подкожного введения микросуспензий BDQ LAI, содержащих разные поверхностно-активные вещества (PEG 4000 в сочетании с TPGS, и отдельно TPGS), на крысах.

После внутримышечного введения снова наблюдались устойчивые концентрации исходного вещества в плазме выше LLOQ у всех животных для составов F1 и F4 на протяжении всего исследования.

Фиг. 9 показывает зависимость концентрации от времени в плазме крови внутримышечно введенной микросуспензии бедаквилина LAI, содержащей различные поверхностно-активные вещества (PEG 4000 в сочетании с TPGS, и отдельно TPGS), на крысах.

Подобным образом, устойчивые концентрации в плазме были достигнуты для метаболита после внутримышечного введения.

Фиг. 10 показывает зависимость концентрации от времени в плазме крови метаболита бедаквилина (BDQ) после внутримышечного введения микросуспензий BDQ LAI, содержащих разные поверхностно-активные вещества (PEG 4000 в сочетании с TPGS, и отдельно TPGS), на крысах.

Вывод: оба состава из эталонного примера А (F4) и примера 1 (F1) являются по-своему эффективными в достижении замедленного высвобождения как лекарственного средства, так и активного метаболита (M2) и, следовательно, оба считаются подходящими для этой цели.

Пример 3

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

- 5 Целью данного исследования было применение мышинной 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
- 10 ежедневного (5 дней в неделю) перорального введения дозы В 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
- 15 **таблице 1.** B_{LA} , применяемый для данного исследования, описан выше в эталонном примере А, т. е. представляет собой микросуспензию 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 мышинной 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 В в течение 12 недель (мг/кг)
	Иммунизация BCG	Заражение <i>M.tb.</i>	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) ×3						5	5	480
B _{LA-160} (1/28) ×2					5	5	10	320
B _{LA-160} (1/28) ×1				5	5	5	15	160
Общее количество мышей	5	5	5	40	45	50	150	

- 20 *R, рифампицин; P, рифапентин; H, изониазид; B, бедаквилин; B_{LA} , состав бедаквилина пролонгированного действия. Все дозы лекарственного средства в мг/кг указаны построчным индексом. Дробь в скобках указывает 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 применяли для определения уровня и стабильности олигобациллярной инфекции.

5 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.

10 $P_{15}H_{50}$ (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) представляет собой В ежедневно в эквивалентной дозе для человека, ранее изученной на олигобациллярной модели. Он предполагает общую дозу, составляющую 500 мг/кг каждые 28 дней.

15 B_8 (5/7) представляет собой В ежедневно в дозе, которая является сниженной для обеспечения такой же общей дозы (480 мг/кг), что и доза состава B_{LA} (т. е. 160 мг/кг), вводимая каждые 28 дней $\times 3$ дозы.

20 $B_{5,33}$ (5/7) представляет собой В ежедневно в дозе, которая является сниженной для обеспечения такой же общей дозы (320 мг/кг), что и доза состава B_{LA} (т. е. 160 мг/кг), вводимая каждые 28 дней $\times 2$ дозы.

$B_{2,67}$ (5/7) представляет собой В ежедневно в дозе, которая является сниженной для обеспечения такой же общей дозы (160 мг/кг), что и доза состава B_{LA} (т. е. 160 мг/кг), вводимая однократно.

25 B_{LA-160} (1/28) $\times 3$ представляет собой состав B_{LA} , вводимый в дозе 160 мг/кг каждые 28 дней, всего 3 дозы. Таким образом, общая доза В будет соответствовать группе B_8 (5/7) в каждом 28-дневном интервале.

B_{LA-160} (1/28) $\times 2$ представляет собой состав B_{LA} , вводимый в дозе 160 мг/кг каждые 28 дней, всего 2 дозы, начиная с дня 0. Таким образом, общая доза В, вводимая на 12 неделе (320 мг/кг), будет такой же, как и в группе $B_{5,33}$ (5/7).

30 B_{LA-160} (1/28) $\times 1$ представляет собой состав B_{LA} , вводимый в дозе 160 мг/кг только один раз в день 0. Таким образом, общая доза В, 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 **таблице 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 **таблице 2** был соответственно откорректирован. Для сравнения между различными группами лечения статистическую значимость оценивали с применением однофакторного ANOVA, скорректированного с помощью поправки на множественную проверку гипотез Бонферрони.

Таблица 2. Конечные данные количества КОЕ *M. tuberculosis* в легком.

Схема лечения LTBI*	Среднее (SD) $\log_{10}$ <i>M. tuberculosis</i> КОЕ/легкое в следующие моменты времени:						Общая доза В в течение 12 недель (мг/кг)
	Иммунизация BCG	Заражение <i>M.tb.</i>	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) ×3						1,23 (0,16)	480
B _{LA-160} (1/28) ×2					2,31 (0,40)	1,63 (0,40)	320
B _{LA-160} (1/28) ×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. Дробь 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 OD₆₀₀ 1,03 разбавляли в 10 раз, а затем использовали для инфицирования аэрозолю. 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) $\log_{10}$ 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.

5 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.

10 Культуральную суспензию с OD₆₀₀ 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 показателями нагрузки 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, была почти на 1 $\log_{10}$ КОЕ выше, чем наблюдалось в предыдущих экспериментах (1-3).

20 **Оценка бактерицидной активности (таблица 2).** По сравнению с количествами КОЕ *M. tuberculosis* в легких необработанных мышей, контрольный режим R₁₀ (5/7) обеспечивал снижение среднего количества КОЕ на примерно 1, 2 и 3 $\log_{10}$ КОЕ/легкое через 4, 8 и 12 недель лечения соответственно. Контрольный режим P₁₅H₅₀ (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). В₂₅ (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 ожидалось 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 В активность возрастала с возрастанием дозы, что наблюдалось на 4, 8 и 12 неделе. Для мышей, которые получают одну или две дозы V_{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 V_{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 V_{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 V_{LA-160} , чем у мышей, которые получали такую же общую дозу бедаквила (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 бедаквила, составляющую 320 мг/кг, либо после двух доз V_{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 бедаквила, составляющую 480 мг/кг, тремя дозами V_{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 бедаквила пролонгированного

действия. У мышей, которые получали однократную дозу V_{LA-160} в 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 V_{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 V_{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 В из среды-носителя пролонгированного действия.

ВЫВОДЫ

Несмотря на более высокую бактериальную имплантацию, чем предполагалось, устанавливали устойчивую инфекцию *M. tuberculosis* у мышей BALB/c, которые подходили для оценки режимов лечения LTBI.

Через 12 недель лечения дозировка один раз в месяц V_{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 V_{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 V_{LA} в течение более длительных периодов времени, чтобы действительно понять их потенциал для применения в лечении LTBI.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ

- 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.
- 5 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.
- 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*
- 10 *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:
- 5 бедаквилин или его фармацевтически приемлемую соль в форме микро- или наночастиц и модификатор поверхности; и
- (b) фармацевтически приемлемый водный носитель,
- 10 которая отличается тем, что модификатор поверхности содержит PEG4000 или подобный.
2. Композиция по п. 1, где модификатор поверхности содержит по меньшей мере 75% по весу PEG4000 или подобного, и остальная часть представляет собой один или
- 15 несколько других подходящих модификаторов поверхности.
3. Композиция по п. 2, где один или несколько других подходящих модификаторов поверхности выбраны из группы полоксамеров, сукцинатов α -токоферилполиэтиленгликоля, сложных эфиров полиоксиэтиленсорбитана и жирных
- 20 кислот и солей отрицательно заряженных фосфолипидов.
4. Композиция по п. 3, где другие модификаторы поверхности представлены одним модификатором поверхности, представляющим собой сукцинат α -токоферилполиэтиленгликоля (TPGS).
- 25
5. Композиция по любому из пп. 1-4, где бедаквилин находится в своей несолевой форме, или в свободной форме, или в форме фумаратной соли.
6. Композиция по любому из пп. 1-5, 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
- 30 200 нм.

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

(а) 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 в пересчете на его несолевою форму);

(b) от 0,5% до 20 % (вес/об.), или от 2% до 15% или 20% (вес/об.), или от 5% до 15% (вес/об.) смачивающего средства (или модификатора поверхности, т. е. содержащего PEG4000 или подобный);

(с) от 0% до 10% (вес/об.), или от 0% до 5% (вес/об.), или от 0% до 2% (вес/об.), или от 0% до 1% (вес/об.) одного или нескольких буферных средств;

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

(е) 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* (такой как устойчивая к лекарственным средствам или латентная/спящая форма) 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 от по меньшей мере 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.

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

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

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

15 (c) воздействие на предварительную смесь механическими средствами в присутствии абразивного материала с уменьшением среднего эффективного размера частиц.

20 15. Способ по п. 14, после которого следует стерилизация, например, автоклавирование.

16. Способ по п. 15, после которого следует ресуспендирование.

25 17. Способ по п. 16, где ресуспендирование заключается в создании вихревого потока в композиции после стерилизации в течение менее чем 40 секунд.

30 18. PEG4000 или подобный для применения в качестве модификатора поверхности в фармацевтической композиции, предназначенной для введения путем внутримышечной или подкожной инъекции, где указанная композиция содержит активный фармацевтический ингредиент (например, бедаквлин), или его фармацевтически приемлемую соль в форме суспензии микро- или наночастиц, где PEG4000 способствует ресуспендированию указанной композиции после стерилизации (например, автоклавирования).

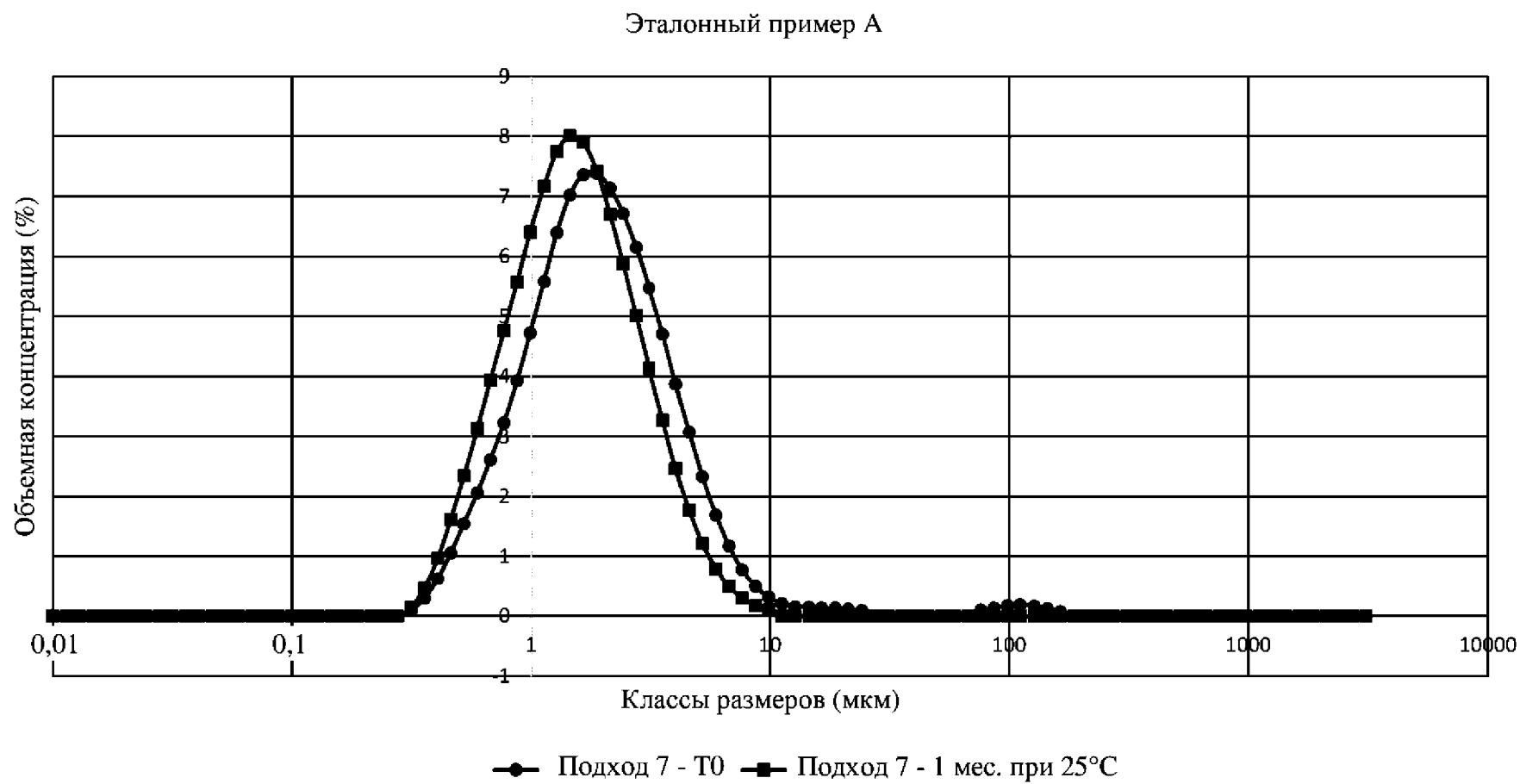
19. PEG4000 или подобный для применения в ресуспендировании фармацевтической композиции, содержащей активный фармацевтический ингредиент (например, бедаквилин) или его фармацевтически приемлемую соль, в форме суспензии микро- или наночастиц, где указанная композиция подвергалась стерилизации (например, автоклавированию).
20. PEG4000 или подобный для применения по п. 18 или п. 19, где фармацевтическая композиция представляет собой композицию по любому из пп. 1-7.
21. Применение PEG4000 или подобного в качестве модификатора поверхности в фармацевтической композиции, содержащей активный фармацевтический ингредиент (например, бедаквилин), или его фармацевтически приемлемую соль в форме суспензии микро- или наночастиц, где PEG4000 способствует ресуспендированию указанной композиции после стерилизации (например, автоклавирования).
22. Применение PEG4000 или подобного для ресуспендирования фармацевтической композиции, содержащей активный фармацевтический ингредиент (например, бедаквилин) или его фармацевтически приемлемую соль, в форме суспензии микро- или наночастиц, где указанная композиция подвергалась стерилизации (например, автоклавированию).
23. Применение по п. 21 или п. 22, где фармацевтическая композиция представляет собой таковую по любому из пп. 1-7.
24. Способ получения фармацевтической композиции, предусматривающий
- (а) получение активного фармацевтического ингредиента (например, бедаквилина) или его фармацевтически приемлемой соли в микронизированной форме;
- (б) добавление микронизированного активного ингредиента (например, бедаквилина) или его фармацевтически приемлемой соли в жидкую среду с образованием предварительной смеси/предварительной дисперсии, характеризующейся тем, что жидкая среда содержит модификатор поверхности, содержащий PEG4000 или подобный по любому из п. 1, п. 2, п. 3 или п. 4;

- (с) воздействие на предварительную смесь механическими средствами в присутствии абразивного материала с уменьшением среднего эффективного размера частиц;
- (d) стерилизацию (например, автоклавирование) и
- 5 (е) ресуспендирование (при необходимости).

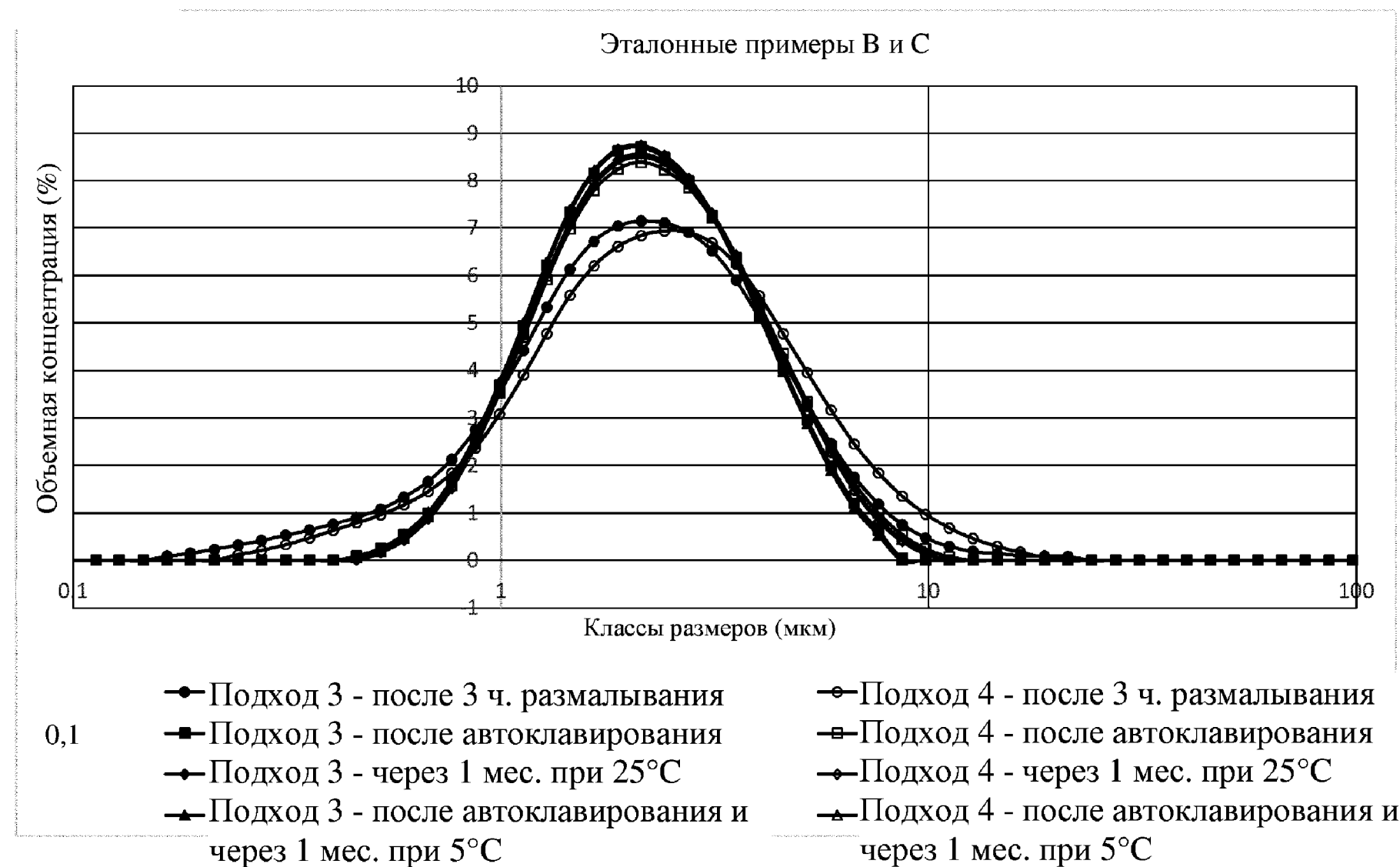
25. Способ по п. 24, где ресуспендирование проводят путем создания вихревого потока в течение менее чем 40 секунд.

- 10 26. Применение PEG4000 в способе по п. 24 или п. 25.

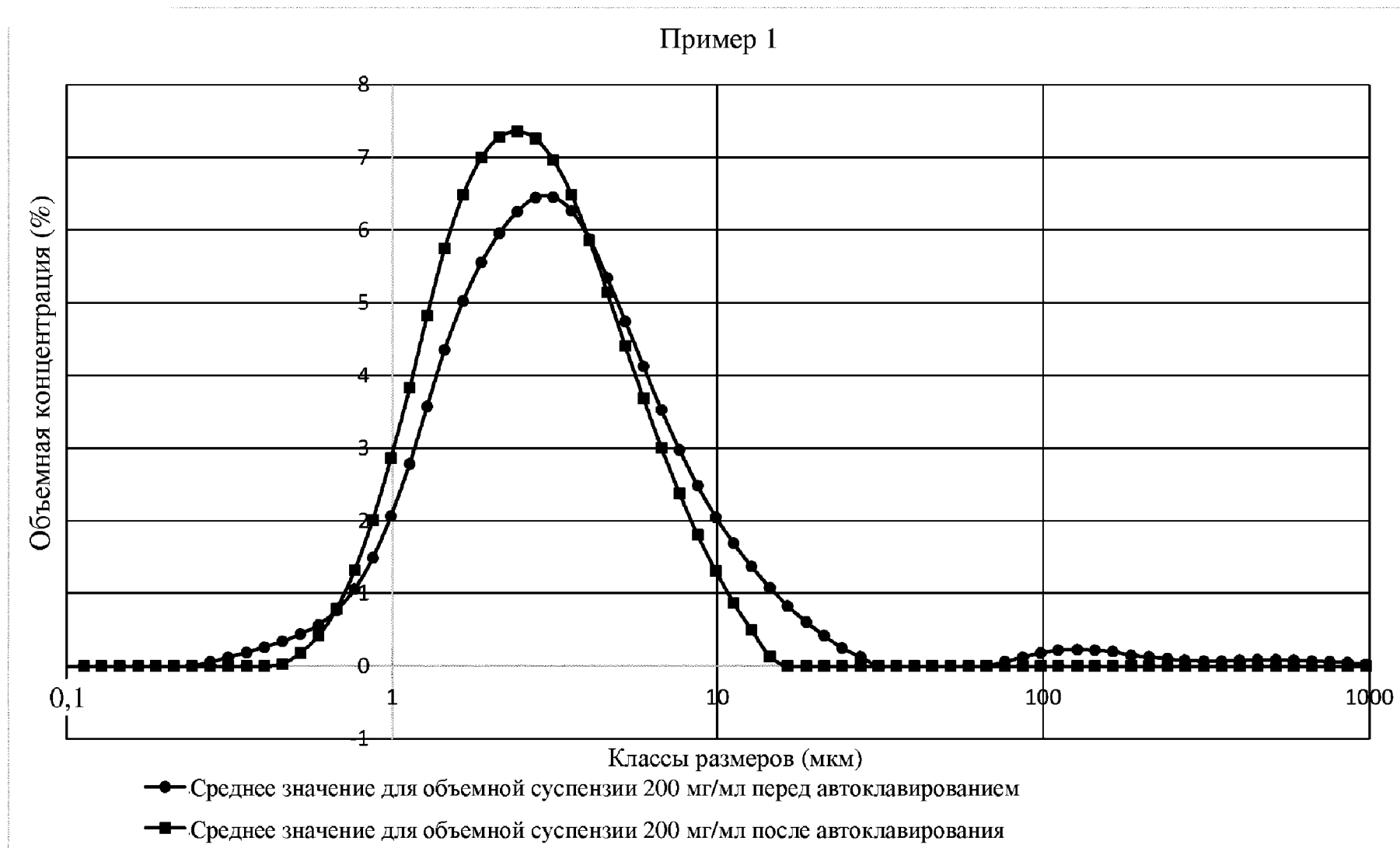
Фиг. 1



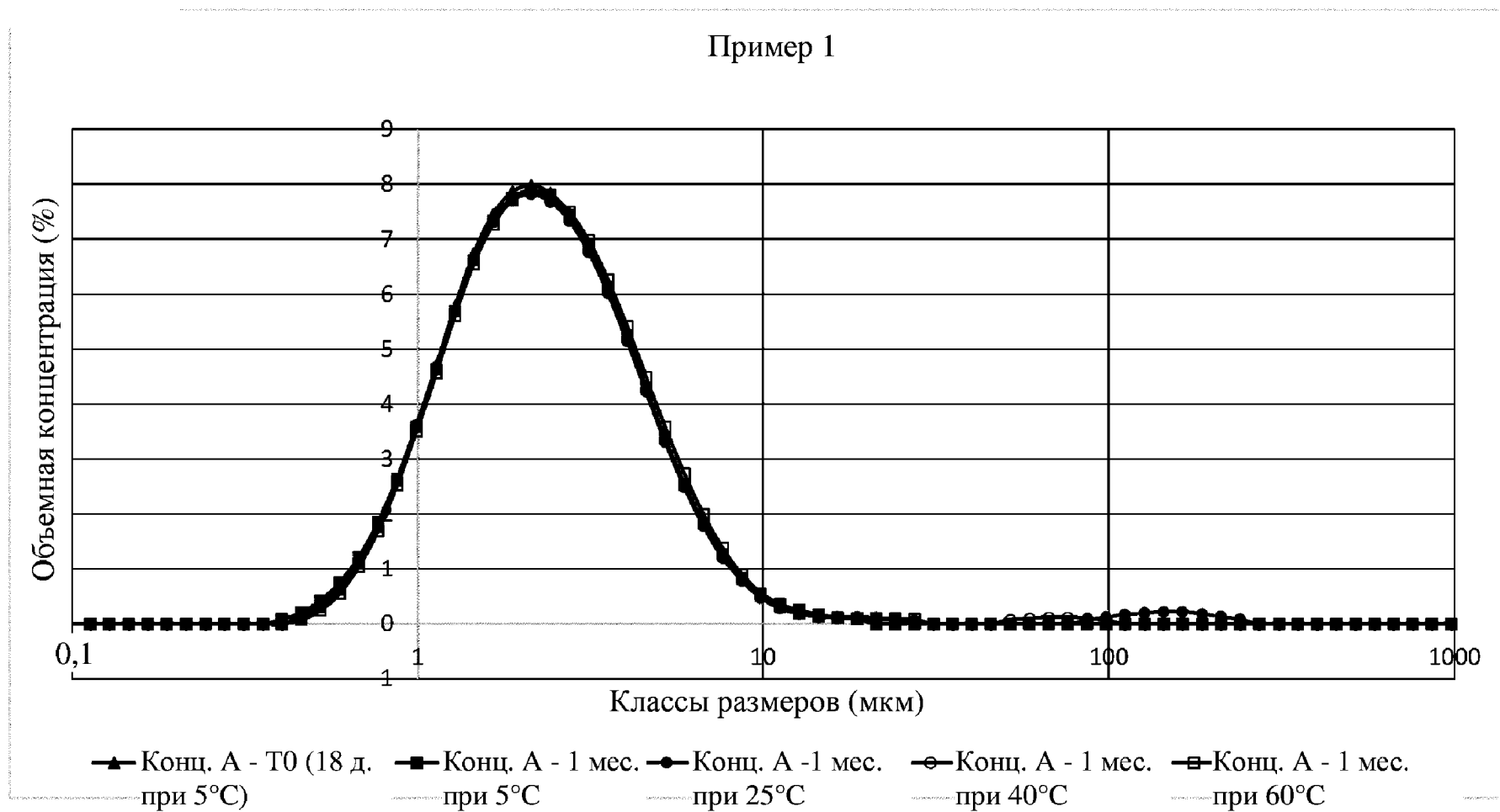
Фиг. 2



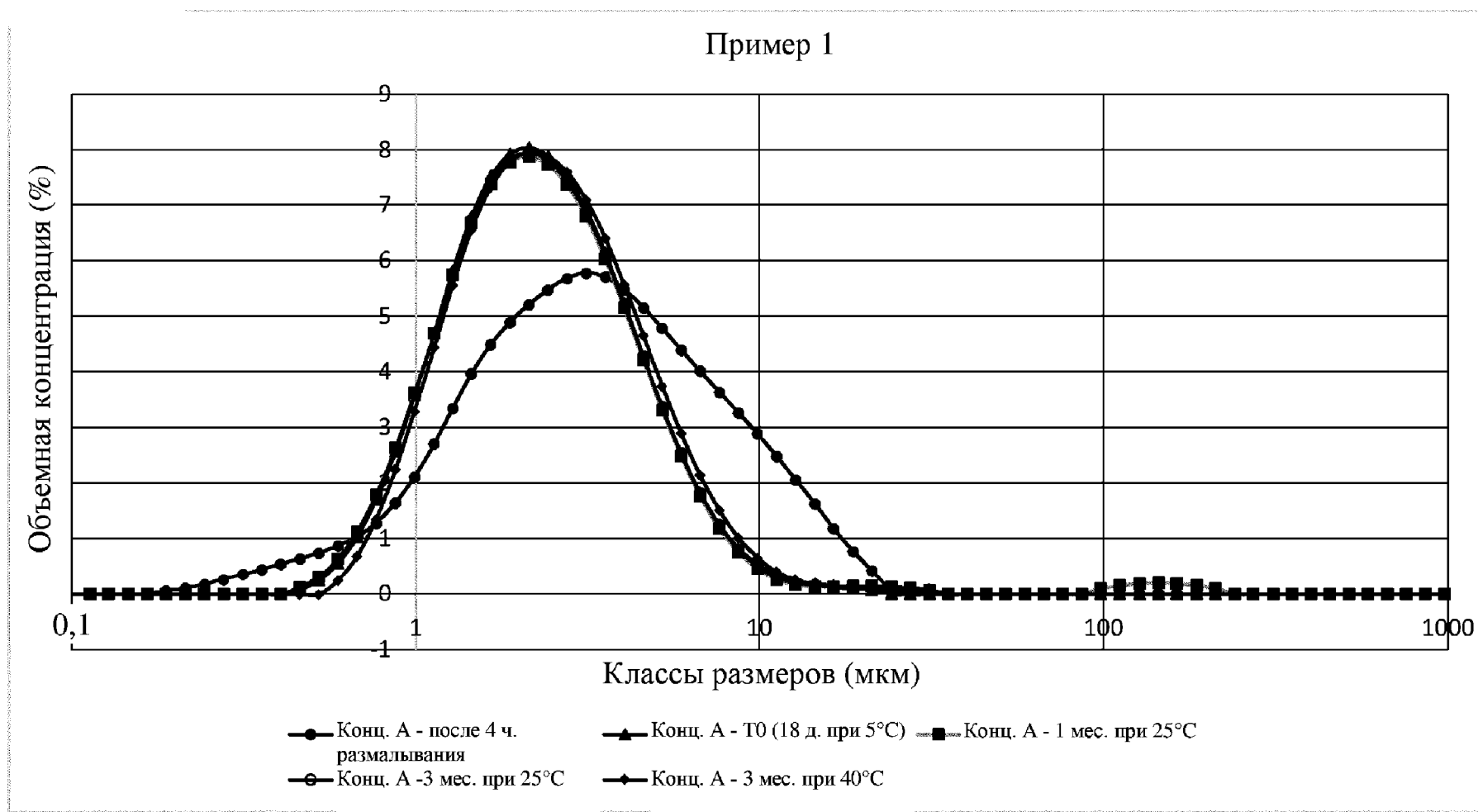
Фиг. 3



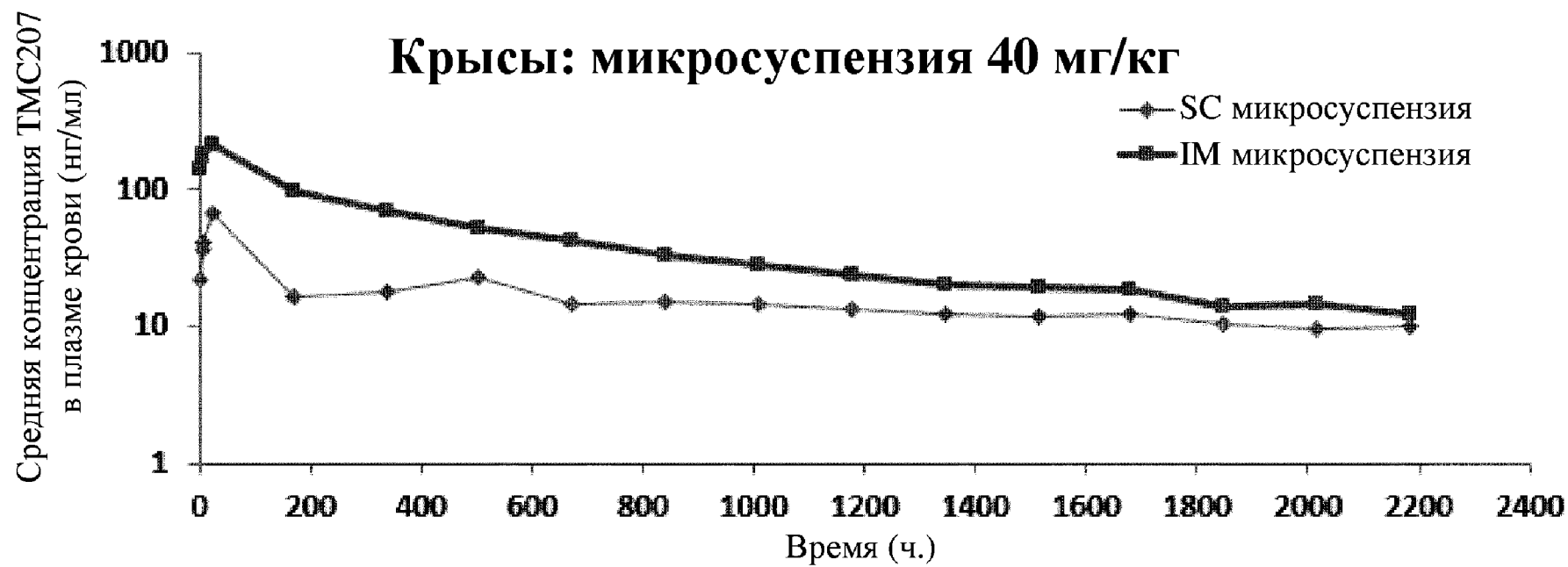
Фиг. 4



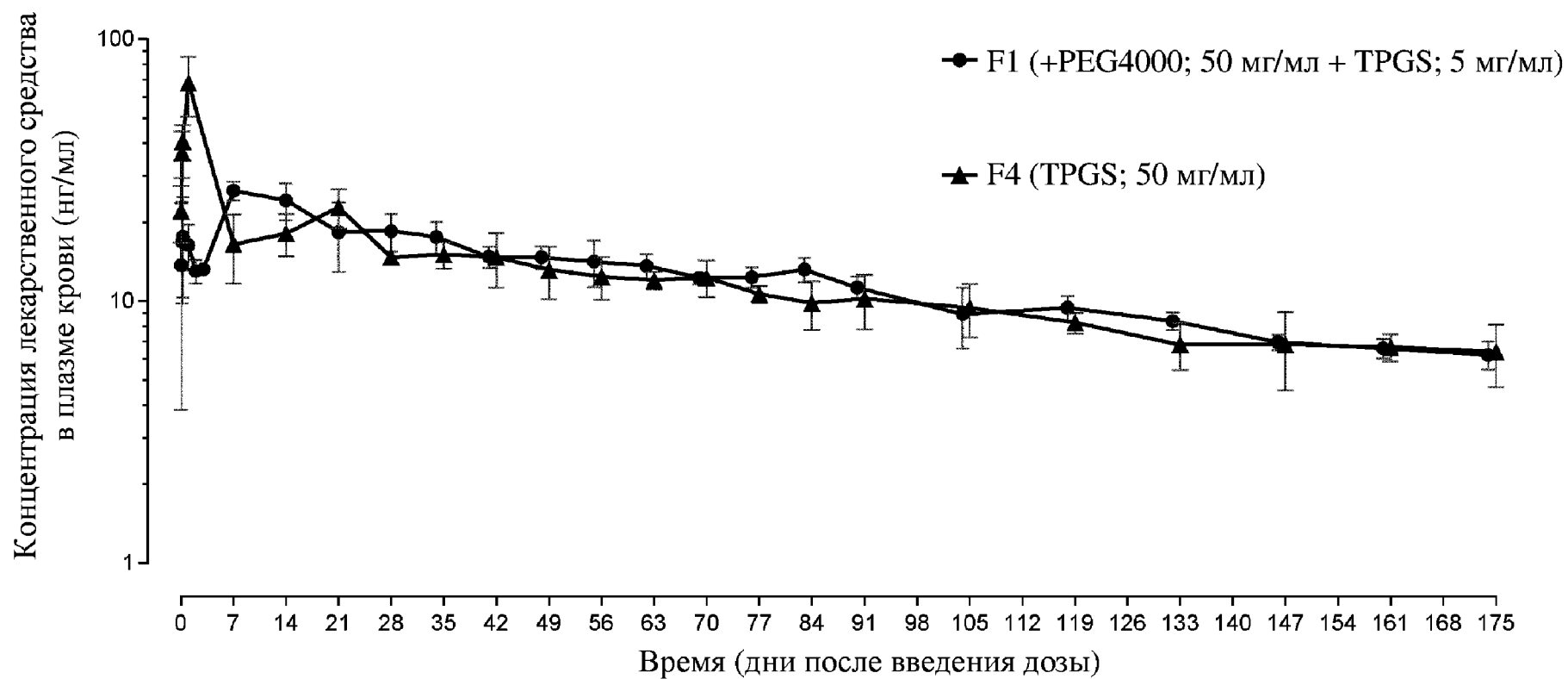
Фиг. 5



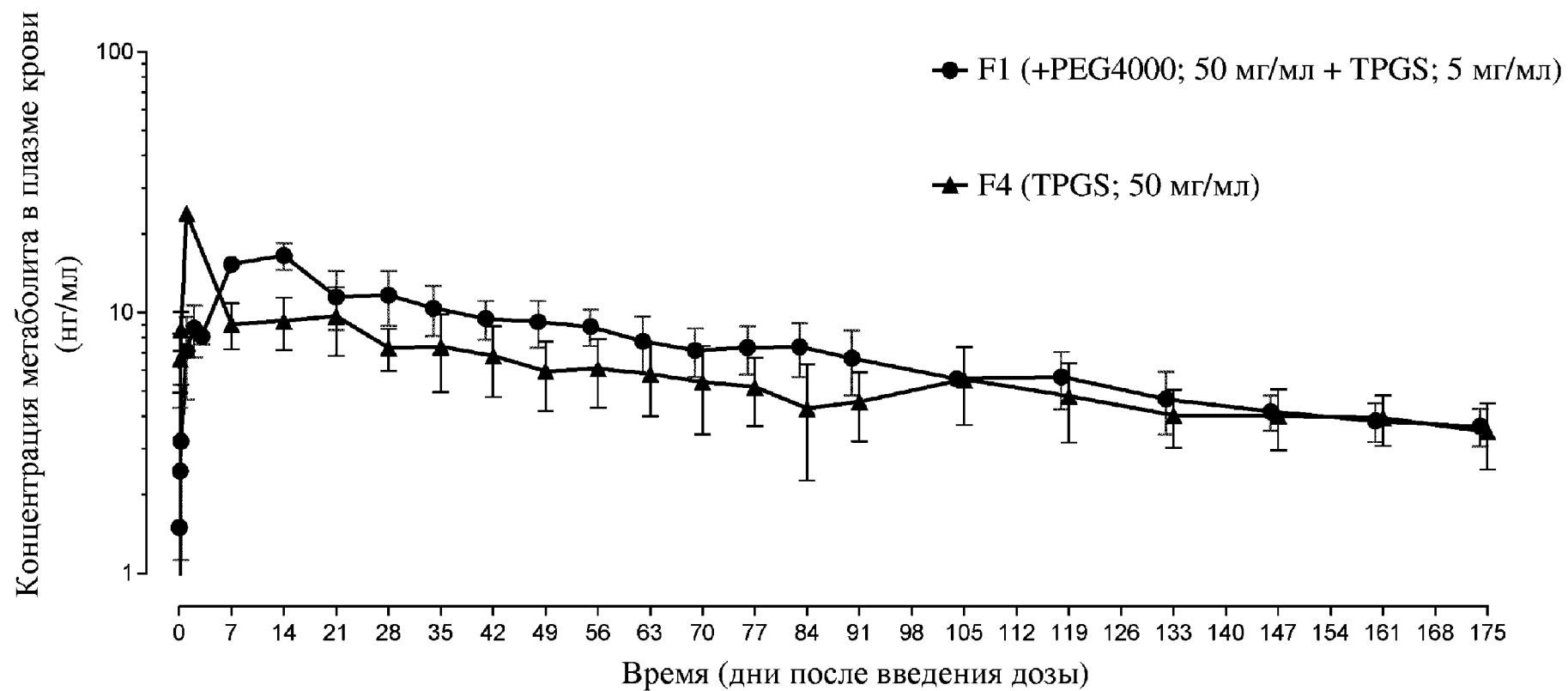
Фиг. 6



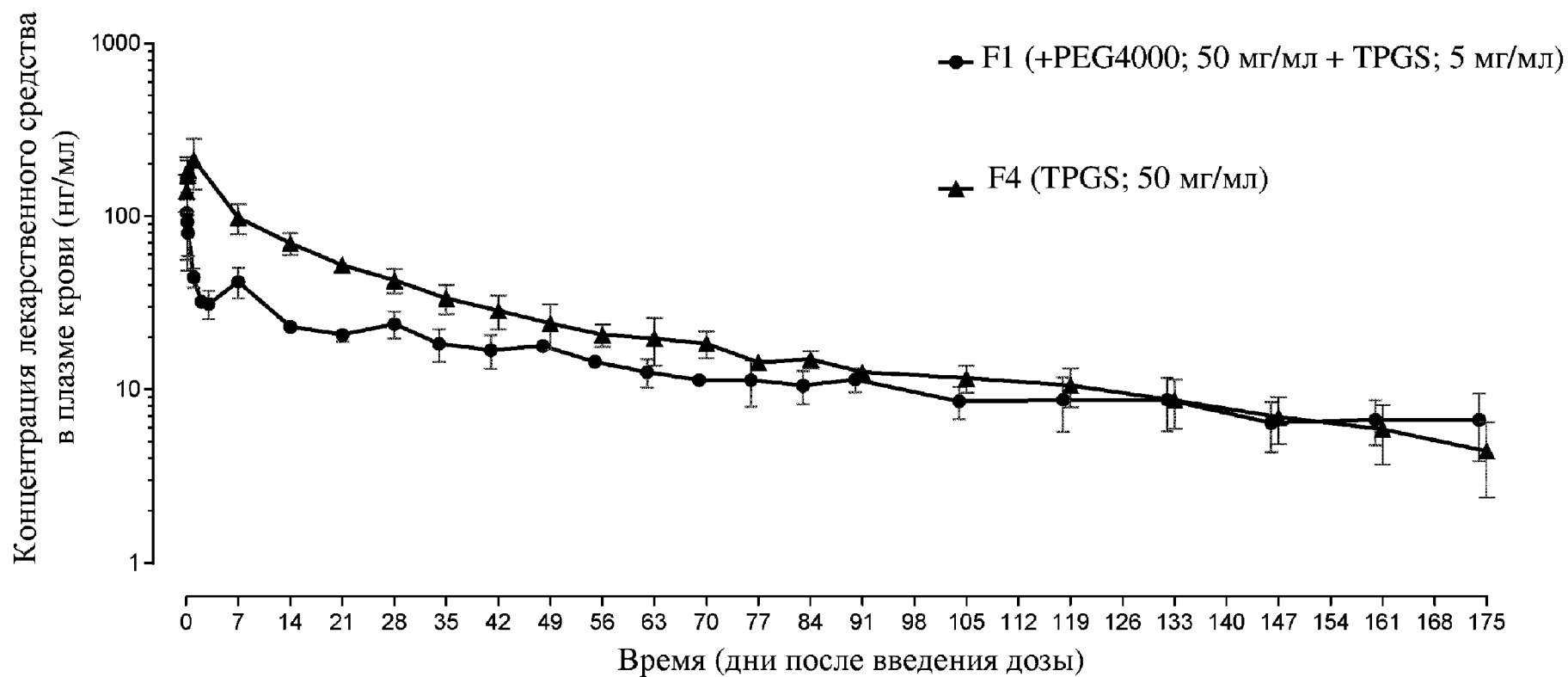
Фиг. 7



Фиг. 8



Фиг. 9



Фиг. 10

