



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11)



1-0035137

(51)^{2019.01} A61K 9/10; A61K 47/26; A61P 31/08; (13) B
A61P 31/06; A61K 31/47

-
- (21) 1-2020-00675 (22) 13/07/2018
(86) PCT/EP2018/069066 13/07/2018 (87) WO 2019/012100 17/01/2019
(30) 17181354.6 14/07/2017 EP; 18167463.1 16/04/2018 EP
(45) 27/03/2023 420 (43) 25/06/2020 387ASC
(73) JANSSEN PHARMACEUTICA NV (BE)
Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse, Belgium
(72) ANDRIES, Koenraad, Jozef, Lodewijk, Marcel (BE); BERNINI, Maristella (BE);
BASSTANIE, Esther, Dina, Guido (BE).
(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)
-

(54) DƯỢC PHẨM CHỨA BEDAQUILIN VÀ QUY TRÌNH BẢO CHẾ DƯỢC PHẨM NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến dược phẩm để sử dụng bằng cách tiêm trong cơ hoặc dưới da, chứa vi hạt hoặc hạt nano của hợp chất kháng TB, bedaquilin, được tạo huyền phù trong chất mang dược dụng chứa nước, và mô tả việc dược phẩm này được sử dụng trong việc điều trị và phòng ngừa sự lây nhiễm Mycobacteria gây bệnh. Sáng chế cũng đề cập đến quy trình bào chế dược phẩm này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến được phẩm để sử dụng bằng cách tiêm trong cơ hoặc dưới da, chứa vi hạt hoặc hạt nano của hợp chất ức chế ATP syntaza, bedaquilin (được bán trên thị trường dưới tên Sirturo®, trong đó bedaquilin ở dạng muối fumarat của nó), được tạo huyền phù trong chất mang được dụng chứa nước, và được phẩm này để sử dụng trong điều trị bệnh lây nhiễm do vi khuẩn, ví dụ bệnh lao và các bệnh tương tự.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Bedaquilin là thuốc kháng bệnh lao đã biết được sử dụng trong nhiều tổ hợp khác nhau. Nó có thể được bào chế ở dạng muối được dụng, như ở dạng bedaquilin fumarat, được bán trên thị trường dưới tên Sirturo®. Hợp chất này được cho là tác dụng làm chất ức chế ATP syntaza, có chỉ số độ chọn lọc lớn hơn 20000 đối với ATP syntaza của *Mycobacteria* so với ATP syntaza ty thể của sinh vật có nhân điển hình.

Bedaquilin đã được báo cáo là hữu dụng trong điều trị bệnh lây nhiễm *Mycobacteria*, cũng như hữu dụng trong việc tiêu diệt *Mycobacteria* dạng ngủ im, tiềm tàng, dai dẳng, cụ thể là *Mycobacterium tuberculosis*, và do đó có thể được sử dụng để điều trị TB tiềm tàng. Ứng dụng này của bedaquilin đã được mô tả trong một số tài liệu công bố bao gồm công bố đơn quốc tế số WO 2004/011436 và WO 2006/067048. Cũng đã biết rằng bedaquilin có hoạt tính diệt khuẩn chống lại *mycobacterium leprae*, ví dụ như được mô tả trong “Bacterial Activities of R207910 and other Antimicrobial Agents against *Mycobacterium leprae* in Mice”, Antimicrobial agents and Chemotherapy, April 2006, p 1558, và “The Diarylquinolone R207910 is Bactericidal against *Mycobacterium leprae* in mice and at Low Dose Administered Intermittently”, Antimicrobial agents and Chemotherapy, Sept 2009, p3989.

Mục đích của chế phẩm tác dụng lâu dài có thể là nhằm làm giảm gánh nặng thuốc. Điều này đặc biệt hữu dụng cho chế độ điều trị mà có thể kéo dài vài tháng.

Số lượng và/hoặc thể tích của các dạng liều lượng cần được sử dụng thường được gọi là “gánh nặng thuốc”. Gánh nặng thuốc cao là điều không mong muốn vì nhiều lý do, như tần suất hấp thụ, thường đi kèm với sự bất tiện là phải nuốt dạng liều

lượng lớn, cũng như cần phải bảo quản và vận chuyển số lượng hoặc thể tích thuốc lớn. Gánh nặng thuốc cao làm tăng nguy cơ là bệnh nhân không dùng toàn bộ liều của họ, do đó không tuân thủ chế độ liều lượng đã được kê đơn. Điều này cũng có thể dẫn đến xuất hiện tính kháng thuốc (ví dụ trong trường hợp của bedaquilin, tính kháng của vi khuẩn) cũng như làm giảm hiệu quả điều trị.

Cần phải có trị liệu liên quan đến việc sử dụng các dạng liều lượng tại các khoảng thời gian dài như một tuần hoặc lâu hơn, hoặc thậm chí một tháng hoặc lâu hơn.

Các chế phẩm khác nhau đã được biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, bao gồm các chế phẩm tác dụng kéo dài. Ví dụ, kỹ thuật vi huyền phù và huyền phù nano đã được biết để đạt được chế phẩm tác dụng lâu dài trong lĩnh vực thuốc kháng HIV, ví dụ như được mô tả trong công bố đơn quốc tế số WO 2007/147882 và WO 2012/140220. Ngoài ra, các hạt nano đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này được mô tả, ví dụ, trong EP-A-0 499 299. Các hạt này có cỡ hạt trung bình trong khoảng siêu hiển vi và gồm các hạt của hợp chất thuốc kết tinh có chất cải biến bề mặt được hấp phụ trên bề mặt của chúng. Các hạt nano cũng đã được sử dụng để tạo chế phẩm các thành phần hoạt tính hòa tan kém trong nước.

Chế phẩm tác dụng lâu dài của thuốc kháng bệnh lao, bedaquilin, hiện nay đã được mô tả. Đã phát hiện ra rằng hợp chất bedaquilin có thể được bào chế thành vi hạt hoặc hạt nano và chế phẩm này có thể được sử dụng làm chế phẩm tác dụng lâu dài (hoặc depot), có thể sử dụng trong điều trị các bệnh lây nhiễm do vi khuẩn khác nhau, bao gồm ví dụ bệnh lao.

Các thách thức đối với chế phẩm như vậy được cho là tồn tại dựa trên các tính chất dược động học (PK) của thuốc kháng bệnh lao, bao gồm bedaquilin, và để giữ mức trong huyết tương trên mức tối thiểu thì cần phải lưu ý các tính chất PK này. Thời gian bán hủy thải bỏ cuối cùng trung bình của bedaquilin và chất chuyển hóa N-monodesmethyl (còn được biết là chất chuyển hóa M2) là khoảng 5,5 tháng. Pha thải bỏ cuối cùng lâu dài này dường như phản ánh sự giải phóng chậm của bedaquilin và M2 từ các mô ngoại vi. Vào tháng 10 năm 2016 ở hội nghị UNION ở Liverpool, Susan Swindells từ trường đại học University of Nebraska Medical Center đã trình bày về đề tài “Kinh nghiệm từ việc phát triển thuốc HIV tác dụng lâu dài” (“Experience from

Long-Acting HIV Drug Development”), trong đó tác giả này đã tóm tắt rằng các thuốc kháng bệnh lao hiện có không phải là ứng viên lý tưởng (để tác dụng lâu dài) và không có các mô hình thử nghiệm dược lực học đáng tin cậy.

Ngoài ra, sáng chế còn đề cập đến việc sử dụng không liên tục các chế phẩm vi hạt hoặc hạt nano này tại các khoảng thời gian một tuần hoặc lâu hơn mà tạo ra mức trong huyết tương có thể đủ để ngăn chặn sự phát triển của bệnh lây nhiễm Mycobacteria. Điều này cho phép làm giảm số lần sử dụng, nhờ đó có lợi khi xét về gánh nặng thuốc và sự tuân thủ dùng thuốc của bệnh nhân. Chế phẩm vi hạt hoặc hạt nano của bedaquilin theo sáng chế do đó có thể hữu dụng trong điều trị lâu dài bệnh lây nhiễm Mycobacteria (ví dụ bệnh lao, bao gồm bệnh lao tiềm tàng, và bệnh hủi).

Ngoài ra, việc sử dụng không liên tục chế phẩm vi hạt hoặc hạt nano của bedaquilin tại các khoảng thời gian một tuần hoặc lâu hơn còn tạo ra mức trong huyết tương có thể đủ để tạo ra sự ngăn ngừa chống lại sự truyền bệnh lây nhiễm Mycobacteria. Ngoài ra, trong trường hợp này, cần số lần sử dụng giảm đi, điều này lại có lợi khi xét về gánh nặng thuốc và sự tuân thủ dùng thuốc của cá thể có nguy cơ bị lây nhiễm.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề cập đến dược phẩm để sử dụng bằng cách tiêm trong cơ hoặc dưới da, chứa lượng hữu hiệu để điều trị của bedaquilin, hoặc muối dược dụng của nó, ở dạng huyền phù của vi hạt hoặc hạt nano chứa:

(a) bedaquilin, hoặc muối dược dụng của nó, ở dạng vi hạt hoặc hạt nano, và chất cải biến bề mặt; và

(b) chất mang dược dụng chứa nước,

trong đó dược phẩm này có thể được đề cập đến trong bản mô tả này là “(các) dược phẩm theo sáng chế”.

Dược phẩm theo sáng chế là huyền phù, tức là thành phần hoạt tính bedaquilin được tạo huyền phù trong chất mang dược dụng chứa nước.

Dược phẩm theo sáng chế (tức là huyền phù) chứa chất cải biến bề mặt, mà có thể được hấp phụ bên trên bề mặt của thành phần hoạt tính bedaquilin.

Do đó, theo một phương án, sáng chế có thể liên quan đến dược phẩm để sử dụng bằng cách tiêm trong cơ hoặc dưới da, chứa lượng hữu hiệu để điều trị của bedaquilin, hoặc muối dược dụng của nó, ở dạng huyền phù của vi hạt hoặc hạt nano chứa:

(a) bedaquilin, hoặc muối dược dụng của nó, ở dạng vi hạt hoặc hạt nano, có chất cải biến bề mặt được hấp phụ bên trên bề mặt của nó; và

(b) chất mang dược dụng chứa nước; trong đó thành phần hoạt tính bedaquilin được tạo huyền phù.

Sáng chế còn đề cập đến phương pháp điều trị đối tượng bị lây nhiễm Mycobacteria gây bệnh như *Mycobacterium tuberculosis*, *M. bovis*, *M. leprae*, *M. avium* và *M. marinum*. Theo một phương án, Mycobacteria là *Mycobacterium tuberculosis* (bao gồm dạng tiềm tàng hoặc ngủ im) hoặc *Mycobacterium leprae*. Các dược phẩm theo sáng chế có thể đặc biệt thích hợp để điều trị *Mycobacterium leprae* và dạng tiềm tàng hoặc ngủ im của *Mycobacterium tuberculosis*. Đó là vì để điều trị các bệnh lây nhiễm đặc trưng này, nồng độ thấp hơn của bedaquilin trong huyết tương có thể hữu hiệu chống lại sự lây nhiễm này, ví dụ như được mô tả trong Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Sept 2009, p. 3989-3991 bởi Robert Gelber, Koen Andries *et al* (nội dung của các tài liệu này được đưa vào bản mô tả này bằng cách viện dẫn, và trong đó, về cơ bản, đã báo cáo rằng việc định liều thấp và không liên tục với bedaquilin là có triển vọng đối với bệnh nhân bị bệnh hủi; trong khi đó liều tối thiểu tiêu diệt 99% khuẩn hình que đối với *M. tuberculosis* là 30 mg/kg/tuần, đối với *M. lepra* liều tối thiểu này < 5,0 mg/kg/tuần, và do đó việc định liều một tháng một lần có thể hiệu quả như 5 ngày một tuần; các tài liệu công bố khác về ảnh hưởng của bedaquilin đến *Mycobacterium leprae* ở chuột nhắt bao gồm Antimicrobial Agents and Chemotherapy, April 2006, p. 1558-1560 bởi Baohong Ji, Koen Andries *et al* – nội dung của tài liệu này cũng được đưa vào bản mô tả này bằng cách viện dẫn). Do đó, các dược phẩm theo sáng chế có thể đặc biệt thích hợp trong phương pháp điều trị đối tượng bị lây nhiễm *Mycobacterium leprae* hoặc dạng tiềm tàng/ngủ im của *Mycobacterium tuberculosis*. Phương pháp điều trị đối tượng bị lây nhiễm Mycobacteria gây bệnh này bao gồm việc sử dụng, bằng cách tiêm trong cơ hoặc dưới da, lượng hữu hiệu để điều trị của dược phẩm như được nêu trên đây hoặc sau đây trong bản mô tả này. Hoặc, theo cách khác, sáng chế liên quan đến việc sử dụng dược

phẩm như được nêu trên đây hoặc sau đây trong bản mô tả này, để sản xuất thuốc để điều trị sự lây nhiễm *Mycobacteria* gây bệnh (hoặc để sử dụng thuốc này trong chế độ điều trị cụ thể như được mô tả trong bản mô tả này). Theo một phương án, dược phẩm này là để điều trị lâu dài sự lây nhiễm *Mycobacteria* gây bệnh. Theo một phương án, sự lây nhiễm *Mycobacteria* gây bệnh có thể là như được mô tả trên đây hoặc sau đây trong bản mô tả này, như bệnh lây nhiễm đòi hỏi việc điều trị lâu dài (theo phương án khác, bệnh lây nhiễm mà còn có thể được điều trị ở mức nồng độ trong huyết tương tương đối thấp của bedaquilin hoặc chất chuyển hóa có hoạt tính của nó, ví dụ *Mycobacterium tuberculosis* tiềm tàng/ngủ im hoặc, theo phương án cụ thể, *Mycobacterium leprae*).

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị lâu dài đối tượng bị lây nhiễm *Mycobacteria* gây bệnh như *Mycobacterium tuberculosis*, *M. bovis*, *M. leprae*, *M. avium* và *M. marinum*, phương pháp này bao gồm việc sử dụng lượng có hiệu quả của dược phẩm như được nêu trên đây hoặc sau đây trong bản mô tả này, để sử dụng bằng cách tiêm trong cơ hoặc dưới da; trong đó dược phẩm này được sử dụng hoặc cần được sử dụng không liên tục ở khoảng thời gian nằm trong khoảng một tuần đến một năm, hoặc một tuần đến hai năm. Hoặc, theo cách khác, sáng chế liên quan đến việc sử dụng dược phẩm như được nêu trên đây hoặc sau đây trong bản mô tả này, để sản xuất thuốc để điều trị lâu dài đối tượng bị lây nhiễm *Mycobacteria* gây bệnh như *Mycobacterium tuberculosis*, *M. bovis*, *M. leprae*, *M. avium* và *M. marinum*, để sử dụng bằng cách tiêm trong cơ hoặc dưới da, trong đó dược phẩm này được sử dụng hoặc cần được sử dụng không liên tục ở khoảng thời gian nằm trong khoảng một tuần đến một năm, hoặc một tuần đến hai năm. Do đó, cần phải hiểu rằng thuật ngữ “điều trị lâu dài” chỉ việc điều trị trong đó một liều hoặc một lần sử dụng (ví dụ bằng cách tiêm trong cơ hoặc dưới da) sẽ có tác dụng trị liệu lâu bền trong một khoảng thời gian, như được mô tả trong bản mô tả này, ví dụ tác dụng trị liệu lâu bền trong vài giờ, vài tuần hoặc vài tháng (ví dụ, theo một phương án, trong khoảng thời gian ít nhất hoặc lên đến một tháng, ba tháng hoặc sáu tháng); xem phần Ví dụ. Theo cách khác, việc điều trị lâu dài có thể đề cập đến trường hợp trong đó có nhiều hơn một liều/lần sử dụng, khoảng thời gian dài (như được mô tả trong bản mô tả này) giữa các liều/các lần sử dụng, tức là các khoảng thời gian này là khoảng thời gian dài như được mô tả trong bản mô tả này.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị lâu dài đối tượng bị lây nhiễm *Mycobacteria* gây bệnh (ví dụ thuộc loại bất kỳ trong số các loại như được mô tả trong bản mô tả này), như được mô tả trong bản mô tả này (ví dụ trên đây) trong đó một liều hoặc một lần sử dụng (ví dụ, của lượng được mô tả trong bản mô tả này, ví dụ, được mô tả sau đây trong bản mô tả này) được cung cấp/yêu cầu (và có tác dụng lâu bền, ví dụ, trong một khoảng thời gian được mô tả trong bản mô tả này). Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất chế độ điều trị lâu dài như vậy, trong đó hai liều hoặc hai lần sử dụng như vậy được cung cấp/yêu cầu, các liều/các lần sử dụng này được đưa ra tại các khoảng thời gian, trong đó khoảng thời gian là như được mô tả trong bản mô tả này, ví dụ khoảng thời gian ít nhất hoặc lên đến một tháng, ba tháng hoặc sáu tháng – ví dụ trong khoảng thời gian trong đó tác dụng trị liệu lâu bền kéo dài). Theo phương án khác, sáng chế đề xuất chế độ điều trị lâu dài như vậy, trong đó ba liều hoặc ba lần sử dụng như vậy được cung cấp/yêu cầu ở các khoảng thời gian như được mô tả trong bản mô tả này. Theo một phương án, khác nữa, sáng chế đề xuất chế độ điều trị lâu dài như được mô tả trong bản mô tả này nhưng được bắt đầu trước bằng pha điều trị đầu vào (mà không phải là chế độ điều trị lâu dài, ví dụ quá trình sử dụng một lần một ngày, kéo dài trong một tuần, hai tuần, ba tuần hoặc một tháng).

Sáng chế còn đề cập đến phương pháp ngăn ngừa sự lây nhiễm *Mycobacteria* gây bệnh ở đối tượng có nguy cơ bị lây nhiễm *Mycobacteria* gây bệnh, phương pháp này bao gồm việc dùng lượng, hữu hiệu để ngăn ngừa sự lây nhiễm *Mycobacteria* gây bệnh, của dược phẩm như được nêu trên đây hoặc như còn được nêu sau đây trong bản mô tả này, cho đối tượng. Hoặc theo cách khác, sáng chế liên quan đến việc sử dụng dược phẩm như được nêu trên đây hoặc như còn được nêu sau đây trong bản mô tả này để sản xuất thuốc để ngăn ngừa sự lây nhiễm *Mycobacteria* gây bệnh ở đối tượng có nguy cơ bị lây nhiễm *Mycobacteria* gây bệnh.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến phương pháp ngăn ngừa lâu dài sự lây nhiễm *Mycobacteria* gây bệnh ở đối tượng có nguy cơ bị lây nhiễm *Mycobacteria* gây bệnh, phương pháp này bao gồm việc cho đối tượng này dùng lượng có hiệu quả của dược phẩm như được nêu trên đây hoặc như còn được nêu sau đây trong bản mô tả này, trong đó dược phẩm này được sử dụng hoặc cần được sử dụng không liên tục ở khoảng thời gian nằm trong khoảng một tuần đến một năm, hoặc một tuần đến hai năm.

Sáng chế còn đề cập đến việc sử dụng dược phẩm như được nêu trên đây hoặc như còn được nêu sau đây trong bản mô tả này, để sản xuất thuốc để ngăn ngừa lâu dài để ngăn ngừa lâu dài sự lây nhiễm Mycobacteria gây bệnh ở đối tượng có nguy cơ bị lây nhiễm Mycobacteria gây bệnh, trong đó dược phẩm này được sử dụng hoặc cần được sử dụng không liên tục ở khoảng thời gian nằm trong khoảng một tuần đến một năm hoặc một tuần đến hai năm.

Theo một phương án, sáng chế liên quan đến việc sử dụng hoặc phương pháp như được nêu trong bản mô tả này, trong đó dược phẩm được sử dụng hoặc cần được sử dụng ở khoảng thời gian nằm trong khoảng một tuần đến một tháng, hoặc trong khoảng một tháng đến ba tháng, hoặc trong khoảng ba tháng đến sáu tháng, hoặc trong khoảng sáu tháng đến mười hai tháng, hoặc trong khoảng 12 tháng đến 24 tháng.

Theo một phương án, khác, sáng chế liên quan đến việc sử dụng hoặc phương pháp như được nêu trong bản mô tả này, trong đó dược phẩm được sử dụng hoặc cần được sử dụng mỗi hai tuần một lần, hoặc mỗi tháng một lần, hoặc mỗi ba tháng một lần.

Các dược phẩm, phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa khác, cũng như các ứng dụng để sản xuất thuốc dựa trên các dược phẩm này sẽ được mô tả sau đây trong bản mô tả này và được dự định là một phần của sáng chế.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Sáng chế cũng được mô tả dựa vào các hình vẽ sau:

Fig. 1: “Động học huyết tương của TMC207 (bedaquilin; BDQ) và M2 (chất chuyển hóa của bedaquilin; xem trong bản mô tả này) ở chuột nhắt, sau liều đơn 30 mg/kg”

Fig. 2: “Động học huyết tương của TMC207 ở chuột nhắt khi được sử dụng IM hoặc SC với chế phẩm 200 mg/ml (cụ thể là chế phẩm của các Ví dụ 1A và 1B, tức là huyền phù nano và vi huyền phù, một cách tương ứng) ở liều 160 mg/kg” (TMC207 được đề cập trên hình vẽ này là “UD”)

Fig. 3: “Động học huyết tương của M2 ở chuột nhắt khi được sử dụng IM hoặc SC với chế phẩm 200 mg/ml (cụ thể là chế phẩm của các Ví dụ 1A và 1B, tức là huyền

phù nano và vi huyền phù, một cách tương ứng) ở liều 160 mg/kg” (M2 được đề cập đến trên hình vẽ này là “met”)

Fig. 4: “Động học huyết tương của TMC207 ở chuột nhắt khi được sử dụng IM hoặc SC với chế phẩm 100 mg/ml (cụ thể là chế phẩm của các Ví dụ 1C và 1D, tức là huyền phù nano và vi huyền phù, một cách tương ứng) ở liều 80 mg/kg” (TMC207 được đề cập đến trên hình vẽ này là “UD”)

Fig. 5: “Động học huyết tương của M2 ở chuột nhắt khi được sử dụng IM hoặc SC với chế phẩm 100 mg/ml (cụ thể là chế phẩm của các Ví dụ 1C và 1D, tức là huyền phù nano và vi huyền phù, một cách tương ứng) ở liều 80 mg/kg” (M2 được đề cập đến trên hình vẽ này là “met”)

Fig. 6: “Động học huyết tương của TMC207 ở chuột cống đực khi được sử dụng IM hoặc SC với vi chế phẩm 200 mg/ml (xem Ví dụ 1, Chế phẩm 1B tức là vi huyền phù) ở liều 40 mg/kg” và “Động học huyết tương của TMC207 ở chuột cống đực khi được sử dụng IM hoặc SC với chế phẩm nano 200 mg/ml (xem Ví dụ 1, Chế phẩm 1A, tức là huyền phù nano) ở liều 40 mg/kg”

Fig. 7: “Động học huyết tương của TMC207 ở chó săn đực khi được sử dụng IM hoặc SC với vi chế phẩm 200 mg/ml (xem Ví dụ 1, Chế phẩm 1B) ở liều 40 mg/kg” và “Động học huyết tương của TMC207 ở chó săn đực khi được sử dụng IM hoặc SC với chế phẩm nano 200 mg/ml (xem Ví dụ 1, Chế phẩm 1A) ở liều 40 mg/kg”

Mô tả chi tiết sáng chế

Hợp chất được sử dụng theo sáng chế là hợp chất TMC207, còn được gọi là bedaquilin.

Bedaquilin có thể được sử dụng ở dạng không phải muối của nó hoặc ở dạng muối được chọn thích hợp, như dạng muối cộng axit hoặc dạng muối cộng bazơ. Theo một phương án, bedaquilin ở dạng không phải muối của nó trong chế phẩm theo sáng chế.

Muối cộng axit được định nghĩa là bao gồm dạng muối cộng axit không độc có hoạt tính trị liệu mà bedaquilin có thể tạo thành. Muối cộng axit này có thể thu được bằng cách xử lý dạng tự do của bedaquilin bằng axit thích hợp, ví dụ axit

vô cơ, ví dụ axit hydrohalic, cụ thể là axit clohydric, axit bromhydric, axit sulfuric, axit nitric và axit phosphoric; axit hữu cơ, ví dụ axit axetic, axit hydroxyaxetic, axit propanoic, axit lactic, axit pyruvic, axit oxalic, axit malonic, axit succinic, axit maleic, axit fumaric, axit malic, axit tartaric, axit citric, axit metansulfonic, axit etansulfonic, axit benzensulfonic, axit p-toluensulfonic, axit xyclamic, axit salixylic, axit p-aminosalixylic và axit pamoic. Cụ thể là, muối fumarat được xem xét, do đây là dạng được sử dụng trong sản phẩm đã bán trên thị trường Sirturo®.

Dạng muối cộng bazơ không độc có hoạt tính trị liệu có thể có thể được điều chế bằng cách xử lý bằng bazơ hữu cơ và vô cơ thích hợp. Dạng muối bazơ thích hợp bao gồm, ví dụ, muối amoni, muối kim loại kiềm và kiềm thổ, cụ thể là muối lithi, natri, kali, magie và canxi, muối với bazơ hữu cơ, ví dụ muối benzathin, *N*-metyl-D-glucamin, hybramin, và muối với axit amin, ví dụ arginin và lysin.

Ngược lại, dạng muối cộng axit hoặc bazơ này có thể được biến đổi thành dạng tự do bằng cách xử lý bằng bazơ hoặc axit thích hợp.

Thuật ngữ muối cộng như được sử dụng trong bản mô tả này cũng bao gồm các solvat mà bedaquilin cũng như muối của nó, có thể tạo thành. Các solvat này là, ví dụ, hydrat và alcoholat.

Bất cứ khi nào viện dẫn đến bedaquilin (hoặc TMC207) được sử dụng trong bản mô tả này, tức là đề cập đến dạng đồng phân lập thể đơn mà được sử dụng trong sản phẩm bán trên thị trường Sirturo®, và được bộc lộ trong WO2004/011436 dưới dạng chất kháng Mycobacteria.

Đã phát hiện ra rằng các tính chất lý-hóa của bedaquilin cho phép sản xuất huyền phù vi hạt hoặc hạt nano có các tính chất dược động học đơn nhất ở chỗ chúng có thể được sử dụng để điều trị lâu dài sự lây nhiễm Mycobacteria gây bệnh cũng như để ngăn ngừa lâu dài sự lây nhiễm Mycobacteria gây bệnh và cho mục đích này chỉ cần số lần dùng thuốc hạn chế. Điều này có lợi khi xét về gánh nặng thuốc cũng như sự tuân thủ của bệnh nhân với chế độ liều đã được kê đơn.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “điều trị sự lây nhiễm Mycobacteria gây bệnh” đề cập đến việc điều trị đối tượng bị lây nhiễm Mycobacteria gây bệnh.

Thuật ngữ “ngăn ngừa sự lây nhiễm Mycobacteria gây bệnh” đề cập đến việc ngăn ngừa hoặc tránh cho đối tượng không bị lây nhiễm Mycobacteria gây bệnh. Nguồn lây nhiễm có thể khác nhau, ví dụ, vật liệu chứa Mycobacteria gây bệnh.

Thuật ngữ “lượng hữu hiệu để điều trị”, “lượng, hữu hiệu để ngăn ngừa sự lây nhiễm Mycobacteria gây bệnh”, và các thuật ngữ tương tự, chỉ lượng, hoặc nồng độ, của các dược phẩm theo sáng chế (hoặc các lượng/nồng độ của thành phần hoạt tính bedaquilin trong các dược phẩm này) mà tạo ra mức hiệu quả trong huyết tương. “Mức hiệu quả trong huyết tương” nghĩa là mức bedaquilin trong huyết tương tạo ra sự điều trị hiệu quả hoặc ngăn ngừa hiệu quả sự lây nhiễm Mycobacteria gây bệnh. Điều này là vì lượng/liều/việc sử dụng được đưa ra có thể liên quan đến mức tiếp xúc mong muốn hoặc mức mong muốn trong huyết tương để điều trị/ngăn ngừa hiệu quả, ví dụ như được mô tả trong bản mô tả này (chẳng hạn, xem các ví dụ).

Thuật ngữ “đối tượng” cụ thể là đề cập đến người.

Thuật ngữ “vi hạt hoặc hạt nano” chỉ hạt có kích cỡ trong khoảng micromet hoặc nanomet. Kích cỡ của các hạt phải dưới kích cỡ tối đa mà lớn hơn kích cỡ này, việc sử dụng bằng cách tiêm dưới da hoặc trong cơ trở nên bị giảm hoặc thậm chí không còn thực hiện được. Kích cỡ tối đa này phụ thuộc, ví dụ, vào các giới hạn áp đặt bởi đường kính kim hoặc bởi các phản ứng bất lợi của cơ thể đối với các hạt lớn, hoặc cả hai. Theo một phương án, dược phẩm theo sáng chế chứa bedaquilin ở dạng vi hạt. Theo một phương án khác, dược phẩm theo sáng chế chứa bedaquilin ở dạng hạt nano.

Cỡ hạt trung bình có hiệu quả của vi hạt hoặc hạt nano theo sáng chế có thể dưới khoảng 50 μm , hoặc dưới khoảng 20 μm , hoặc dưới khoảng 10 μm , hoặc dưới khoảng 1000 nm, hoặc dưới khoảng 500 nm, hoặc dưới khoảng 400 nm, hoặc dưới khoảng 300 nm, hoặc dưới khoảng 200 nm. Giới hạn dưới của cỡ hạt trung bình có hiệu quả có thể thấp, ví dụ thấp khoảng 100 nm hoặc thấp khoảng 50 nm. Theo một phương án, cỡ hạt trung bình có hiệu quả nằm trong khoảng từ khoảng 50 nm đến khoảng 50 μm , hoặc khoảng 50 nm đến khoảng 20 μm , hoặc khoảng 50 nm đến khoảng 10 μm , hoặc khoảng 50 nm đến khoảng 1000 nm, khoảng 50 nm đến khoảng 500 nm, hoặc khoảng 50 nm đến khoảng 400 nm, hoặc khoảng 50 nm đến khoảng 300 nm, hoặc khoảng 50 nm đến khoảng 250 nm, hoặc khoảng 100 nm đến khoảng 250 nm, hoặc khoảng 150 nm đến khoảng 220 nm, hoặc từ 100 đến 200 nm, hoặc

khoảng 150 nm đến khoảng 200 nm, ví dụ khoảng 130 nm, hoặc khoảng 150 nm. Ví dụ, cả sau khi bào chế và sau khoảng thời gian lên đến 3 tháng (ví dụ khi được bảo quản ở nhiệt độ khoảng 5°C, 25°C và 40°C) nhìn chung:

- các vi huyền phù có thể có, theo một phương án, D90 nằm trong khoảng từ khoảng 3 đến 10 μm (ví dụ khoảng 3,5, 4 hoặc 5 μm) và D50 nằm trong khoảng từ khoảng 2 đến 4 μm (ví dụ khoảng 3 μm)
- các huyền phù nano có thể có, theo một phương án, D90 nằm trong khoảng từ khoảng 0,5 đến 1,5 μm (ví dụ khoảng, hoặc nhỏ hơn 1 μm hoặc khoảng, hoặc nhỏ hơn khoảng 1000 nm) và D50 nằm trong khoảng từ khoảng 0,1 đến 0,5 μm (ví dụ khoảng, hoặc nhỏ hơn, khoảng 0,3 μm , hoặc nhỏ hơn khoảng 300 nm).

Theo một phương án, vi hạt được sử dụng, trong đó cỡ hạt trung bình có hiệu quả, như được xác định bởi D10, D50 và/hoặc D90 (theo một phương án, như được xác định bởi D50) là dưới khoảng 50 μm , hoặc dưới khoảng 20 μm , và lớn hơn khoảng 0,1 μm (100 nm). Theo một phương án, khoảng cho các vi hạt này được sử dụng trong các chế phẩm theo sáng chế nằm trong khoảng từ khoảng 20 μm đến khoảng 0,1 μm (theo phương án khác nằm trong khoảng từ khoảng 15 μm , và lớn hơn khoảng 0,2 μm (200 nm) và theo phương án khác nằm trong khoảng từ khoảng 10 μm , và lớn hơn 0,5 μm (500 nm), ví dụ nằm trong khoảng từ khoảng 10 μm , và lớn hơn 1 μm hoặc dưới khoảng 1000 nm, hoặc dưới khoảng 500 nm, hoặc dưới khoảng 400 nm, hoặc dưới khoảng 300 nm, hoặc dưới khoảng 200 nm. Các giá trị nêu trên là đề cập đến việc xác định sau khi bào chế. Tuy nhiên, theo một phương án, chúng cũng có thể đề cập đến việc xác định sau khoảng thời gian lên đến 3 tháng (ví dụ sau 5 ngày, một tuần, hai tuần, một tháng, hai tháng hoặc ba tháng) và được bảo quản ở các nhiệt độ khác nhau (ví dụ ở nhiệt độ khoảng 5°C, 25°C và 40°C).

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ cỡ hạt trung bình có hiệu quả có nghĩa thông thường của nó như đã được biết với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này và có thể được xác định bởi các kỹ thuật xác định cỡ hạt đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật như, ví dụ, phân đoạn dòng chảy nhờ từ trường lắng, quang phổ tương quan photon, nhiễu xạ laze hoặc ly tâm đĩa. Cỡ hạt trung bình có hiệu quả đề cập trong bản mô tả này có thể liên quan đến sự phân bố theo thể tích của các hạt. Trong trường hợp đó, thuật ngữ "cỡ hạt trung bình có hiệu quả nhỏ hơn khoảng

50 μm " có nghĩa là ít nhất 50% thể tích của các hạt có cỡ hạt nhỏ hơn giá trị trung bình có hiệu quả là 50 μm , và áp dụng tương tự cho các cỡ hạt có hiệu quả khác đã được đề cập. Theo cách tương tự, cỡ hạt trung bình có hiệu quả có thể liên quan đến sự phân bố theo khối lượng của các hạt nhưng thường thì điều này sẽ dẫn đến giá trị giống hoặc gần giống với cỡ hạt trung bình có hiệu quả.

Dược phẩm theo sáng chế tạo ra sự giải phóng thành phần hoạt tính bedaquilin trong khoảng thời gian kéo dài và do đó, chúng cũng có thể được gọi là chế phẩm giải phóng chậm hoặc kéo dài. Sau khi sử dụng, các chế phẩm theo sáng chế lưu lại trong cơ thể và giải phóng đều đặn bedaquilin, giữ cho thành phần hoạt tính ở mức như vậy trong hệ thống của bệnh nhân trong khoảng thời gian kéo dài, nhờ đó tạo ra, trong khoảng thời gian này, việc điều trị hoặc ngăn ngừa thích hợp sự lây nhiễm Mycobacteria gây bệnh. Vì dược phẩm theo sáng chế lưu lại trong cơ thể và giải phóng đều đặn bedaquilin (và chất chuyển hóa có hoạt tính của nó, được gọi là M2 trong bản mô tả này; xem phần sau đây trong bản mô tả này, chất chuyển hóa được thể metyl), chúng có thể được gọi là dược phẩm thích hợp làm chế phẩm tác dụng lâu dài (hoặc depot).

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "khoảng thời gian kéo dài", nghĩa là một thời hạn (hoặc một khoảng thời gian) có thể nằm trong khoảng một tuần lên đến một năm hoặc lên đến hai năm, hoặc một thời hạn trong khoảng một đến hai tuần, hoặc hai đến ba tuần, hoặc ba đến bốn tuần, hoặc một thời hạn nằm trong khoảng một đến hai tháng, hoặc hai đến ba tháng, hoặc ba đến bốn tháng, hoặc ba đến sáu tháng, hoặc sáu tháng đến 12 tháng, hoặc 12 tháng đến 24 tháng, hoặc một thời hạn trong khoảng vài ngày, ví dụ 7, 10 hoặc 12 ngày, hoặc vài tuần, ví dụ 2, 3 hoặc 4 tuần, hoặc một tháng, hoặc vài tháng, ví dụ 2, 3, 4, 5 hoặc sáu tháng hoặc thậm chí lâu hơn, ví dụ 7, 8, 9 hoặc 12 tháng.

Dược phẩm theo sáng chế có thể được áp dụng trong điều trị lâu dài hoặc ngăn ngừa lâu dài sự lây nhiễm Mycobacteria gây bệnh, hoặc nói cách khác chúng có thể được sử dụng trong điều trị sự lây nhiễm Mycobacteria gây bệnh, hoặc trong việc ngăn ngừa sự lây nhiễm Mycobacteria gây bệnh, trong khoảng thời gian kéo dài. Dược phẩm theo sáng chế có hiệu quả trong điều trị hoặc ngăn ngừa sự lây nhiễm Mycobacteria gây bệnh trong khoảng thời gian kéo dài, ví dụ trong ít nhất khoảng một tuần hoặc lâu hơn, hoặc trong khoảng 1 tháng hoặc lâu hơn. Thuật ngữ "hiệu quả trong

ít nhất khoảng một tuần hoặc lâu hơn", nghĩa là mức trong huyết tương của thành phần hoạt tính, bedaquilin (và/hoặc chất chuyển hóa có hoạt tính của nó - M2), phải lớn hơn giá trị ngưỡng. Trong trường hợp ứng dụng trị liệu, giá trị ngưỡng nêu trên là mức thấp nhất trong huyết tương tại đó bedaquilin (và/hoặc chất chuyển hóa có hoạt tính của nó - M2) tạo ra sự điều trị hiệu quả sự lây nhiễm Mycobacteria gây bệnh. Trong trường hợp ứng dụng trong việc ngăn ngừa sự lây nhiễm Mycobacteria gây bệnh, giá trị ngưỡng nêu trên là mức thấp nhất trong huyết tương tại đó bedaquilin (và/hoặc chất chuyển hóa có hoạt tính của nó - M2) có hiệu quả trong việc ngăn ngừa sự truyền Mycobacteria gây bệnh.

Thuật ngữ “lâu dài” ví dụ như được sử dụng liên quan đến “ngăn ngừa lâu dài sự lây nhiễm Mycobacteria gây bệnh” hoặc “điều trị lâu dài sự lây nhiễm Mycobacteria gây bệnh”, hoặc thuật ngữ tương tự, nghĩa là khoảng thời gian có thể nằm trong khoảng một tuần lên đến một năm hoặc lên đến hai năm, hoặc lâu hơn, như năm hoặc mười năm. Cụ thể là trong trường hợp điều trị sự lây nhiễm Mycobacteria gây bệnh, các thời hạn này sẽ là dài, theo thứ tự một đến vài tháng, một năm hoặc lâu hơn. Các thời hạn này cũng có thể tương đối ngắn, cụ thể là trong trường hợp ngăn ngừa. Các thời hạn ngắn hơn là vài ngày, ví dụ 7, 10 hoặc 12 ngày, hoặc vài tuần, ví dụ 2, 3 hoặc 4 tuần, hoặc một tháng, hoặc vài tháng, ví dụ 2, 3, 4, 5 hoặc sáu tháng hoặc thậm chí lâu hơn, ví dụ 7, 8, 9 hoặc 12 tháng. Theo một phương án, các phương pháp và ứng dụng theo sáng chế là để ngăn ngừa sự lây nhiễm Mycobacteria gây bệnh trong một tháng, hoặc vài tháng, ví dụ 2, 3, 4, 5 hoặc sáu tháng hoặc thậm chí lâu hơn, ví dụ 7, 8, 9 hoặc 12 tháng.

Dược phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng ở các khoảng thời gian khác nhau. Khi được sử dụng trong việc ngăn ngừa sự lây nhiễm Mycobacteria gây bệnh, dược phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng một lần duy nhất hoặc số lần giới hạn như hai, ba, bốn, năm hoặc sáu lần, hoặc nhiều hơn. Điều này có thể được khuyến nghị khi việc ngăn ngừa được yêu cầu trong khoảng thời gian giới hạn, như khoảng thời gian trong đó có nguy cơ lây nhiễm.

Dược phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng ở các khoảng thời gian đề cập trên đây, như ở khoảng thời gian nằm trong khoảng một tuần đến một tháng, hoặc trong khoảng một tháng đến ba tháng, hoặc trong khoảng ba tháng đến sáu tháng, hoặc trong khoảng sáu tháng đến mười hai tháng. Theo một phương án, dược phẩm có thể

được sử dụng mỗi hai tuần một lần, hoặc mỗi tháng một lần, hoặc mỗi ba tháng một lần. Theo một phương án, khác, khoảng thời gian này là trong khoảng một đến hai tuần, hoặc hai đến ba tuần, hoặc ba đến bốn tuần, hoặc khoảng thời gian này là trong khoảng một đến hai tháng, hoặc hai đến ba tháng, hoặc ba đến bốn tháng, hoặc ba đến sáu tháng, hoặc sáu tháng đến 12 tháng, hoặc 12 tháng đến 24 tháng. Khoảng thời gian này có thể là ít nhất một tuần, nhưng cũng có thể là vài tuần, ví dụ 2, 3, 4, 5 hoặc 6 tuần, hoặc tại các khoảng thời gian một tháng, hoặc vài tháng, ví dụ 2, 3, 4, 5 hoặc 6 tháng hoặc thậm chí lâu hơn, ví dụ 7, 8, 9 hoặc 12 tháng. Theo một phương án, được phẩm theo sáng chế được sử dụng ở khoảng thời gian một, hai hoặc ba tháng. Các khoảng thời gian dài hơn này giữa mỗi lần sử dụng được phẩm theo sáng chế tạo ra sự cải thiện thêm xét về gánh nặng thuốc và mức độ tuân thủ. Để cải thiện thêm mức độ tuân thủ, các bệnh nhân có thể được chỉ dẫn dùng thuốc vào ngày nhất định trong tuần, trong đó được phẩm được sử dụng theo kế hoạch hằng tuần, hoặc vào ngày nhất định trong tháng trong trường hợp sử dụng theo kế hoạch hằng tháng.

Chiều dài của các khoảng thời gian giữa mỗi lần sử dụng được phẩm theo sáng chế có thể thay đổi. Ví dụ, các khoảng thời gian này có thể được chọn theo hàm của mức trong huyết tương. Các khoảng thời gian này có thể ngắn hơn trong đó mức trong huyết tương của bedaquilin (và/hoặc chất chuyển hóa có hoạt tính của nó - M2) dường như quá thấp, ví dụ khi các khoảng thời gian này tiến gần mức tối thiểu trong huyết tương được nêu sau đây trong bản mô tả này. Các khoảng thời gian này có thể dài hơn trong đó mức trong huyết tương của bedaquilin (và/hoặc chất chuyển hóa có hoạt tính của nó - M2) dường như quá cao. Theo một phương án, các được phẩm theo sáng chế được sử dụng ở các khoảng thời gian bằng nhau. Các được phẩm này có thể được sử dụng mà không có các lần sử dụng bổ sung xen giữa bất kỳ, hoặc nói cách khác, các được phẩm này có thể được sử dụng ở các thời điểm cụ thể cách nhau khoảng thời gian có chiều dài thay đổi hoặc bằng nhau, ví dụ khoảng thời gian ít nhất một tuần, hoặc khoảng thời gian bất kỳ khác được nêu trong bản mô tả này, trong đó bedaquilin không được sử dụng thêm nữa. Các khoảng thời gian có cùng chiều dài có ưu điểm là kế hoạch sử dụng đơn giản, ví dụ việc sử dụng diễn ra cùng ngày trong tuần, hoặc cùng ngày trong tháng. Kế hoạch sử dụng này do đó liên quan đến “gánh nặng thuốc” giới hạn, nhờ đó có lợi đối với mức độ tuân thủ của bệnh nhân đối với chế độ liều lượng đã được kê đơn.

Nồng độ (hoặc “C”) của bedaquilin (và/hoặc chất chuyển hóa có hoạt tính của nó - M2) trong huyết tương của đối tượng được điều trị bằng hợp chất này nhìn chung được biểu thị dưới dạng khối lượng cho mỗi đơn vị thể tích, thường là nano gam cho mỗi mililit (ng/ml). Để thuận tiện, nồng độ này có thể được đề cập đến trong bản mô tả này là “nồng độ thuốc trong huyết tương” hoặc “nồng độ trong huyết tương”.

Liều (hoặc lượng) của bedaquilin được sử dụng, phụ thuộc vào lượng bedaquilin trong dược phẩm theo sáng chế, hoặc vào lượng chế phẩm đã cho được sử dụng. Khi mong muốn mức cao hơn trong huyết tương, một hoặc cả hai liều chế phẩm có nồng độ bedaquilin cao hơn, hoặc nhiều liều của chế phẩm đã cho, có thể được sử dụng. Điều này áp dụng ngược lại nếu mong muốn mức thấp hơn trong huyết tương. Ngoài ra, sự kết hợp của các khoảng thời gian thay đổi và định liều thay đổi có thể được chọn để thu được mức trong huyết tương mong muốn nhất định.

Liều (hoặc lượng) của bedaquilin được sử dụng cũng phụ thuộc vào tần suất sử dụng (tức là khoảng thời gian giữa mỗi lần sử dụng). Thông thường, liều này sẽ cao hơn khi số lần sử dụng ít hơn. Tất cả các thông số này có thể được sử dụng để hướng mức trong huyết tương đến giá trị mong muốn.

Chế độ liều lượng cũng phụ thuộc vào việc ngăn ngừa hay điều trị sự lây nhiễm Mycobacteria gây bệnh được dự tính. Trong trường hợp trị liệu, liều bedaquilin được sử dụng hoặc tần suất định liều, hoặc cả hai, được chọn sao cho nồng độ trong huyết tương của bedaquilin được giữ trên mức tối thiểu trong huyết tương. Thuật ngữ “mức tối thiểu trong huyết tương” (hoặc C_{min}) trong ngữ cảnh này chỉ mức trong huyết tương của bedaquilin (và/hoặc chất chuyển hóa có hoạt tính của nó - M2) mà tạo ra việc điều trị hiệu quả sự lây nhiễm Mycobacteria gây bệnh. Cụ thể là, mức trong huyết tương của bedaquilin (và/hoặc chất chuyển hóa có hoạt tính của nó - M2) được giữ ở mức trên mức tối thiểu trong huyết tương khoảng 10 ng/ml, hoặc lớn hơn khoảng 15 ng/ml, hoặc lớn hơn khoảng 20 ng/ml, hoặc lớn hơn khoảng 40 ng/ml. Mức trong huyết tương của bedaquilin (và/hoặc chất chuyển hóa có hoạt tính của nó - M2) có thể được giữ trên mức tối thiểu trong huyết tương mà cao hơn, ví dụ lớn hơn khoảng 50 ng/ml, hoặc lớn hơn khoảng 90 ng/ml, hoặc lớn hơn khoảng 270 ng/ml, hoặc lớn hơn khoảng 540 ng/ml. Theo một phương án, mức trong huyết tương của bedaquilin (và/hoặc chất chuyển hóa có hoạt tính của nó - M2) được giữ trên mức khoảng 13,5 ng/ml, hoặc được giữ trên mức khoảng 20 ng/ml. Hoặc mức trong huyết tương của bedaquilin

(và/hoặc chất chuyển hóa có hoạt tính của nó - M2) có thể được giữ trong khoảng nhất định, cụ thể là các khoảng bắt đầu từ mức tối thiểu trong huyết tương được chọn từ các mức đề cập trên đây và kết thúc ở mức cao hơn trong huyết tương được chọn từ các mức đề cập trên đây và được chọn từ 500 ng/ml và 1000 ng/ml (ví dụ từ 10 đến 15, từ 10 đến 20, từ 10 đến 40, v.v., hoặc từ 15 đến 20, hoặc từ 15 đến 40, hoặc từ 15 đến 90, v.v., hoặc từ 20 đến 40, từ 20 đến 90, hoặc từ 20 đến 270, v.v., hoặc từ 40 đến 90, từ 40 đến 270, hoặc 40 -540, v.v., mỗi lần từ khoảng giá trị đã nêu tính bằng ng/ml đến khoảng giá trị đã nêu tính bằng ng/ml). Theo một phương án, khoảng này là từ khoảng 10 đến khoảng 20, từ khoảng 20 đến khoảng 90, từ 90 đến 270, từ 270 đến 540, từ 540 đến 1000, mỗi lần từ khoảng giá trị đã nêu tính bằng ng/ml đến khoảng giá trị đã nêu tính bằng ng/ml.

Mức trong huyết tương của bedaquilin (và/hoặc chất chuyển hóa có hoạt tính của nó - M2) phải được giữ trên mức tối thiểu trong huyết tương đã đề cập trên đây vì mức thấp hơn có thể không ngăn chặn được vi khuẩn một cách đầy đủ, do đó, chúng có thể nhân lên với nguy cơ xuất hiện các đột biến bổ sung.

Trong trường hợp để ngăn ngừa, thuật ngữ “mức tối thiểu trong huyết tương” (hoặc C_{min}) chỉ mức thấp nhất trong huyết tương của bedaquilin (và/hoặc chất chuyển hóa có hoạt tính của nó - M2) mà tạo ra sự điều trị/ngăn ngừa hiệu quả sự lây nhiễm.

Cụ thể là, trong trường hợp để ngăn ngừa, mức trong huyết tương của bedaquilin (và/hoặc chất chuyển hóa có hoạt tính của nó - M2) có thể được giữ ở mức trên mức tối thiểu trong huyết tương đề cập trên đây liên quan đến trị liệu. Tuy nhiên, trong trường hợp để ngăn ngừa, mức trong huyết tương của bedaquilin (và/hoặc chất chuyển hóa có hoạt tính của nó - M2) có thể được giữ ở mức thấp hơn, ví dụ ở mức lớn hơn khoảng 4 ng/ml, hoặc khoảng 5 ng/ml, hoặc khoảng 8 ng/ml. Mức trong huyết tương của bedaquilin (và/hoặc chất chuyển hóa có hoạt tính của nó - M2) tốt hơn là phải được giữ trên các mức tối thiểu trong huyết tương này vì ở mức thấp hơn, thuốc có thể không còn hiệu quả, do đó, làm tăng nguy cơ lan truyền sự lây nhiễm. Mức trong huyết tương của bedaquilin (và/hoặc chất chuyển hóa có hoạt tính của nó - M2) có thể được giữ ở mức cao hơn một chút để có ngưỡng an toàn. Các mức cao hơn như vậy bắt đầu từ khoảng 50 ng/ml hoặc nhiều hơn. Mức trong huyết tương của bedaquilin (và/hoặc chất chuyển hóa có hoạt tính của nó - M2) có thể được giữ ở mức

nằm trong khoảng đề cập trên đây liên quan đến trị liệu, nhưng trong đó giới hạn dưới bao gồm mức trong huyết tương khoảng 4 ng/ml, hoặc khoảng 5 ng/ml, hoặc khoảng 8 ng/ml.

Ưu điểm của bedaquilin (và/hoặc chất chuyển hóa có hoạt tính của nó - M2) là ở chỗ nó có thể được sử dụng lên đến mức tương đối cao trong huyết tương mà không có tác dụng phụ đáng kể bất kỳ. Nồng độ trong huyết tương của bedaquilin (và/hoặc chất chuyển hóa có hoạt tính của nó - M2) có thể đạt đến mức tương đối cao, nhưng, như đối với thuốc bất kỳ, phải không vượt quá mức tối đa trong huyết tương (hoặc $C_{\max}$), mà là mức trong huyết tương ở đó bedaquilin (và/hoặc chất chuyển hóa có hoạt tính của nó - M2) gây ra tác dụng phụ đáng kể. Ngoài ra, sự giải phóng hợp chất khỏi mô cũng phải được tính đến, sự giải phóng này không được tính đến đối với mức trong huyết tương. Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “tác dụng phụ đáng kể” nghĩa là tác dụng phụ có mặt trong quần thể bệnh nhân có liên quan đến mức mà tác dụng phụ này ảnh hưởng đến việc thực hiện chức năng bình thường của bệnh nhân. Theo một phương án, lượng và tần suất sử dụng của bedaquilin (và/hoặc chất chuyển hóa có hoạt tính của nó - M2) được sử dụng được chọn sao cho nồng độ trong huyết tương được giữ trong khoảng thời gian dài ở mức được bao gồm giữa mức tối đa trong huyết tương (hoặc $C_{\max}$ như được nêu trên đây) và mức tối thiểu trong huyết tương (hoặc $C_{\min}$ như được nêu trên đây).

Trong một số trường hợp nhất định, có thể mong muốn giữ mức trong huyết tương của bedaquilin (và/hoặc chất chuyển hóa có hoạt tính của nó - M2) ở mức tương đối thấp, ví dụ gần nhất có thể với mức tối thiểu trong huyết tương được nêu trong bản mô tả này. Điều này sẽ cho phép làm giảm tần suất sử dụng và/hoặc lượng bedaquilin (và/hoặc chất chuyển hóa có hoạt tính của nó - M2) được sử dụng với mỗi lần sử dụng. Nó cũng cho phép tránh được các tác dụng phụ không mong muốn, điều này sẽ góp phần làm tăng mức độ chấp nhận các dạng liều lượng ở hầu hết các nhóm quần thể mục tiêu – là những người khỏe mạnh có nguy cơ bị lây nhiễm và do đó ít có xu hướng dung nạp các tác dụng phụ hơn. Mức trong huyết tương của bedaquilin (và/hoặc chất chuyển hóa có hoạt tính của nó - M2) có thể được giữ ở mức tương đối thấp trong trường hợp dùng để ngăn ngừa. Một phương án liên quan đến các ứng dụng hoặc phương pháp ngăn ngừa sự lây nhiễm, như được nêu trên đây hoặc sau đây trong bản mô tả này, trong đó mức tối thiểu trong huyết tương của bedaquilin (và/hoặc chất

chuyển hóa có hoạt tính của nó - M2) là như được nêu trong bản mô tả này và mức tối đa trong huyết tương là gần bằng với mức thấp nhất trong huyết tương mà làm cho thành phần hoạt tính tác dụng để trị liệu, như cũng được nêu trong bản mô tả này.

Theo các phương án khác, mức trong huyết tương của bedaquilin (và/hoặc chất chuyển hóa có hoạt tính của nó - M2) được giữ ở mức dưới mức tối đa thấp hơn trong huyết tương khoảng 10 ng/ml, cụ thể hơn là khoảng 15 ng/ml, ngoài ra, cụ thể là khoảng 20 ng/ml, vẫn cụ thể hơn là khoảng 40 ng/ml. Theo phương án cụ thể, mức trong huyết tương của bedaquilin (và/hoặc chất chuyển hóa có hoạt tính của nó - M2) được giữ dưới mức khoảng 13,5 ng/ml. Theo một phương án, mức trong huyết tương của bedaquilin (và/hoặc chất chuyển hóa có hoạt tính của nó - M2) được giữ trong khoảng mức tối đa thấp hơn trong máu được nêu trên đây, và mức tối thiểu trong huyết tương được đề cập cho trường hợp ngăn ngừa. Ví dụ, mức trong huyết tương của bedaquilin (và/hoặc chất chuyển hóa có hoạt tính của nó - M2) được giữ dưới khoảng 10 ng/ml và trên mức tối thiểu khoảng 4 ng/ml.

Trong các trường hợp khác, có thể mong muốn giữ mức trong huyết tương của bedaquilin (và/hoặc chất chuyển hóa có hoạt tính của nó - M2) ở mức tương đối cao hơn, ví dụ, khi có nguy cơ lây nhiễm cao và các liệu thường xuyên hơn và/hoặc cao hơn không phải là vấn đề. Trong các trường hợp này, mức tối thiểu trong huyết tương có thể bằng mức thấp nhất trong huyết tương của bedaquilin (và/hoặc chất chuyển hóa có hoạt tính của nó - M2) mà tạo ra sự điều trị hiệu quả sự lây nhiễm Mycobacteria gây bệnh, như các mức cụ thể đề cập trong bản mô tả này.

Trong trường hợp để ngăn ngừa, liều được sử dụng phải được tính toán trên cơ sở khoảng 0,2 mg/ngày đến khoảng 50 mg/ngày, hoặc 0,5 mg/ngày đến khoảng 50 mg/ngày, hoặc khoảng 1 mg/ngày đến khoảng 10 mg/ngày, hoặc khoảng 2 mg/ngày đến khoảng 5 mg/ngày, ví dụ khoảng 3 mg/ngày. Điều này tương ứng với liều hàng tuần khoảng 1,5 mg đến khoảng 350 mg, cụ thể là khoảng 3,5 mg đến khoảng 350 mg, cụ thể là khoảng 7 mg đến khoảng 70 mg, hoặc khoảng 14 mg đến khoảng 35 mg, ví dụ khoảng 35 mg, hoặc với liều hàng tháng từ 6 mg đến khoảng 3000 mg, cụ thể là khoảng 15 mg đến khoảng 1,500 mg, cụ thể hơn là khoảng 30 mg đến khoảng 300 mg, hoặc khoảng 60 mg đến khoảng 150 mg, ví dụ khoảng 150 mg. Các liều đối với các chế độ định liều khác có thể được tính toán một cách dễ dàng bằng cách nhân liều hàng ngày với số ngày giữa mỗi lần sử dụng.

Trong trường hợp trị liệu, liều được sử dụng đôi khi phải cao hơn và phải được tính toán trên cơ sở khoảng 1 mg/ngày đến khoảng 150 mg/ngày, hoặc khoảng 2 mg/ngày đến khoảng 100 mg/ngày, hoặc khoảng 5 mg/ngày đến khoảng 50 mg/ngày, hoặc khoảng 10 mg/ngày đến khoảng 25 mg/ngày, ví dụ khoảng 15 mg/ngày. Các liều hằng tuần hoặc hằng tháng tương ứng có thể được tính toán như được nêu trên đây. Đối với các ứng dụng để ngăn ngừa, các liều có thể thấp hơn mặc dù có thể sử dụng liều giống như đối với các ứng dụng trị liệu. Theo một phương án, liều/lần sử dụng được đưa ra ở các khoảng thời gian hằng tháng hoặc các khoảng thời gian ba tháng hoặc sáu tháng, với khoảng thời gian điều trị tổng cộng là ba, sáu hoặc 12 tháng. Trong các trường hợp trong đó liều/lần sử dụng là hằng tháng, ba tháng hoặc sáu tháng, theo một phương án, liều được đưa ra (ví dụ ở đối tượng là người) được tính toán trên cơ sở liều hằng ngày 400 mg được đưa ra trong 2 tuần. Do đó, tổng lượng của bedaquilin được đưa ra cho mỗi liều có thể là khoảng 5600 mg (ví dụ trong khoảng 3000 đến 8000 mg), nhưng có thể lên đến một phần năm của lượng này (ví dụ trong khoảng 500 đến 2000 mg, ví dụ nằm trong khoảng từ khoảng 1000 đến 1500 mg).

Theo một phương án, khác, trong trường hợp ngăn ngừa hoặc cụ thể là trị liệu, các liều cũng có thể được biểu thị bằng mg/kg. Chẳng hạn, trong phần ví dụ, một số liều nhất định có thể được sử dụng dựa trên trọng lượng (của động vật có vú chẳng hạn, và như được thể hiện trong phần ví dụ trong bản mô tả này, ở chuột nhất) và do đó các liều nằm trong khoảng từ 1 mg/kg đến 1000 mg/kg có thể được sử dụng (ví dụ 40 mg/kg, 80 mg/kg, 160 mg/kg, 320 mg/kg hoặc 480 mg/kg có thể được sử dụng) và các liều này có thể vẫn hiệu quả trong khoảng thời gian 4 tuần, 8 tuần hoặc 12 tuần (chẳng hạn như được thể hiện trong phần ví dụ). Ví dụ, một liều có thể được dùng 4 tuần một lần (được thấy là hiệu quả như chế độ điều trị 12 tuần, tức là tổng cộng ba liều) hoặc một liều đơn có thể được dùng, mà tạo ra sự điều trị đầy đủ một cách hiệu quả (ví dụ như được xác định bởi sự giảm CFU, xem phần ví dụ) như có thể được chứng tỏ bằng cách theo dõi trong khoảng thời gian 12 tuần. Do đó, theo một khía cạnh, để điều trị bệnh lây nhiễm do vi khuẩn, một liều có thể được dùng (ví dụ từ 1 mg/kg đến 1000 mg/kg, ví dụ từ 2 mg/kg đến 500 mg/kg) hoặc một liều như vậy có thể được dùng 4 tuần một lần (ví dụ hai hoặc ba liều này có thể được dùng). Liều như vậy phụ thuộc vào bệnh lây nhiễm do vi khuẩn cần được điều trị. Ví dụ, trong điều trị bệnh lao tiềm tàng hoặc bệnh hủi, các liều thấp hơn có thể được yêu cầu (so với bệnh lao

kháng đa thuốc chẳng hạn) dựa vào việc lượng thấp hơn của bedaquilin được yêu cầu để kiểm soát vi khuẩn. Ví dụ về liều lượng này được mô tả sau đây trong bản mô tả này (Ví dụ 3), ví dụ này đưa ra rằng ở chuột nhất một liều 160 mg/kg có thể đủ làm giảm CFU trong mô hình thử nghiệm ở chuột nhất về sự lây nhiễm bệnh lao tiềm tàng – cũng đã quan sát thấy rằng hai hoặc ba liều 160 mg/kg (liều thứ hai và liều thứ ba được sử dụng tại thời điểm 4 và 8 tuần, một cách tương ứng) cũng có hiệu quả trong mô hình đó.

Đã phát hiện ra rằng, ngay khi được sử dụng, mức trong huyết tương của bedaquilin (và/hoặc chất chuyển hóa có hoạt tính của nó - M2) hầu như ổn định, tức là chúng dao động trong khoảng giới hạn. Mức trong huyết tương đã được thấy là hầu như đạt đến kiểu trạng thái ổn định hoặc gần bằng tốc độ giải phóng bậc zero trong khoảng thời gian kéo dài. Thuật ngữ “trạng thái ổn định” nghĩa là điều kiện trong đó lượng thuốc có mặt trong huyết tương của đối tượng hầu như giữ ở cùng mức trong khoảng thời gian kéo dài. Mức trong huyết tương của bedaquilin (và/hoặc chất chuyển hóa có hoạt tính của nó - M2) nhìn chung không thể hiện sự giảm bất kỳ dưới mức tối thiểu trong huyết tương tại đó thuốc có hiệu quả. Thuật ngữ “hầu như giữ ở cùng mức” không loại trừ rằng có thể có sự dao động nhỏ của nồng độ trong huyết tương trong khoảng chấp nhận được, ví dụ dao động trong khoảng khoảng $\pm 30\%$, hoặc khoảng $\pm 20\%$, hoặc khoảng $\pm 10\%$, hoặc khoảng $\pm 10\%$.

Trong một số trường hợp, có thể có đỉnh nồng độ ban đầu trong huyết tương sau khi sử dụng, sau đó mức trong huyết tương đạt được “trạng thái ổn định”, như được đề cập sau đây trong bản mô tả này.

Các dược phẩm theo sáng chế thể hiện độ dung nạp cục bộ tốt và dễ sử dụng. Độ dung nạp cục bộ tốt liên quan đến trạng thái viêm và kích thích tối thiểu ở vị trí tiêm; dễ sử dụng liên quan đến kích thước của kim và khoảng thời gian cần để sử dụng liều chế phẩm thuốc cụ thể. Ngoài ra, các dược phẩm theo sáng chế thể hiện độ ổn định tốt và có thời hạn sử dụng chấp nhận được.

Vi hạt hoặc hạt nano theo sáng chế có chất cải biến bề mặt được hấp phụ trên bề mặt của nó. Chức năng của chất cải biến bề mặt là tác dụng như chất thấm ướt cũng như chất làm ổn định của huyền phù dạng keo.

Theo một phương án, vi hạt hoặc hạt nano trong các dược phẩm theo sáng chế chủ yếu bao gồm bedaquilin tinh thể hoặc muối của nó; và chất cải biến bề mặt, lượng kết hợp của chúng có thể ít nhất bao gồm khoảng 50%, hoặc ít nhất khoảng 80%, hoặc ít nhất khoảng 90%, hoặc ít nhất khoảng 95%, hoặc ít nhất khoảng 99% của vi hạt hoặc hạt nano. Như được nêu trong bản mô tả này, theo một phương án, bedaquilin ở dạng không phải muối của nó (hoặc ở “dạng tự do” của nó) và theo phương án khác, nó ở dạng không phải muối (hoặc dạng tự do) kết tinh. Theo khía cạnh này, như được đề cập trong bản mô tả này, bedaquilin có thể được điều chế như vậy bằng cách sử dụng các quy trình được mô tả trong công bố đơn quốc tế số WO 2004/011436 (hoặc trong WO 2006/125769, tài liệu này mô tả sự phân giải quang học với thuốc thử không đối xứng). Theo quy trình này, bedaquilin thu được bằng cách kết tủa từ toluen/etanol và cho thấy rằng sản phẩm này kết tinh. Dạng bedaquilin này có thể được sử dụng để bào chế các dược phẩm theo sáng chế và, ngoài ra, dạng này có thể là dạng đa hình tinh thể đơn với các đặc điểm đặc trưng sau đây:

(i) đường thu nhiệt nóng chảy ở nhiệt độ 181,5°C (bắt đầu thu nhiệt) và đường cong DSC cho thấy sự nóng chảy của sản phẩm ở nhiệt độ khoảng 182,5°C (ngay sau đó là phân hủy; được xác định bởi phép đo nhiệt lượng quét vi sai (DSC) bằng cách chuyển khoảng 3 mg hợp chất vào chảo mẫu TA-Instrument nhôm chuẩn, chảo mẫu được đóng kín bằng nắp thích hợp và đường cong DSC được ghi trên TA-Instruments Q2000 MTDSC được trang bị thiết bị làm lạnh RCS sử dụng các thông số sau – nhiệt độ ban đầu 25°C; khoảng gia nhiệt 10°C/phút; nhiệt độ cuối cùng 300°C, dòng nitơ 50 ml/phút);

(ii) đỉnh phổ hồng ngoại (IR), không kể những giá trị khác, ở khoảng 1600 cm^{-1} , khoảng 1450 cm^{-1} , khoảng 1400 cm^{-1} , khoảng 1340 cm^{-1} , và khoảng 1250 cm^{-1} (trong đó mẫu được phân tích bằng cách sử dụng thiết bị microATR thích hợp triển khai 32 lần quét, độ phân giải 1 cm^{-1} , phổ kế Thermo Nexus 670 FTIR, DTGS với bộ dò cửa sổ KBr, Ge trên bộ tách chùm tia KBr và thiết bị micro ATR (Harrick Split Pea với tinh thể Si); và/hoặc

(iii) Nhiễu xạ bột tia X (XRPD) với các đỉnh đặc trưng ở khoảng 11,25° 2-Theta, khoảng 18° 2-Theta, khoảng 18,5° 2-Theta, khoảng 19° 2-Theta, khoảng 20,25° 2-Theta, khoảng 21,25° 2-Theta, khoảng 22,25° 2-Theta, khoảng 24,5° 2-Theta và khoảng 27° 2-Theta, thể hiện các đỉnh nhiễu xạ không có halo biểu thị mức độ kết

ting của sản phẩm (trong đó phân tích được tiến hành trên nhiễu xạ kế PANalytical (Philips) X'PertPRO MPD, và thiết bị được trang bị ống tia X Cu LFF và hợp chất được rải lên thiết bị giữ mẫu nền zero; các thông số của thiết bị là: điện áp bộ phát điện – 45 kV; cường độ dòng điện máy phát điện – 40 mA; hình học – Bragg-Brentano; bộ – bộ máy quay; kiểu quét – liên tục; khoảng quét 3 đến 50° 2 θ ; kích thước bước 0,02°/bước; thời gian đếm 30 giây/bước; thời gian quay máy quay – 1 giây; loại chiếu xạ CuK α).

Do đó, theo một phương án, bedaquilin được sử dụng trong quy trình bào chế dược phẩm theo sáng chế (tức là trước khi biến đổi thành vi hạt/hạt nano) là dạng tinh thể (ví dụ, dạng cụ thể được xác định đặc điểm trên đây). Theo phương án khác của sáng chế, bedaquilin được sử dụng trong các dược phẩm theo sáng chế (tức là sau khi biến đổi thành vi hạt/hạt nano, ví dụ bằng cách nghiền) cũng ở dạng tinh thể (ví dụ, dạng cụ thể được xác định đặc điểm trên đây).

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến dược phẩm để sử dụng bằng cách tiêm trong cơ hoặc dưới da, chứa lượng hữu hiệu để điều trị của bedaquilin, hoặc muối dược dụng của nó, ở dạng huyền phù của các hạt chủ yếu gồm:

- (1) bedaquilin, hoặc muối dược dụng của nó ở dạng vi hạt hoặc hạt nano, có chất cải biến bề mặt được hấp phụ bên trên bề mặt của nó; và
- (2) chất mang dược dụng chứa nước; trong đó thành phần hoạt tính được tạo huyền phù.

Chất cải biến bề mặt thích hợp có thể được chọn từ các tá dược vô cơ và hữu cơ đã biết trong ngành dược, bao gồm các polyme khác nhau, oligome phân tử lượng thấp, các sản phẩm tự nhiên và các chất hoạt động bề mặt. Các chất cải biến bề mặt cụ thể bao gồm chất hoạt động bề mặt không ion và anion. Ví dụ đại diện về chất cải biến bề mặt bao gồm gelatin, casein, lecithin, muối của phospholipid tích điện âm hoặc dạng axit của nó (như phosphatidyl glycerol, phosphatidyl inosit, phosphatidyl serin, axit phosphatic, và muối của chúng như muối kim loại kiềm, ví dụ muối natri của chúng, ví dụ phosphatidyl glycerol natri của trứng, như sản phẩm có sẵn dưới tên LipoidTM EPG), gồm acacia, axit stearic, benzalkoni clorua, polyoxyetylen alkyl ete, ví dụ, macrogol ete như xetomacrogol 1000, dẫn xuất dầu thầu dầu polyoxyetylen; polyoxyetylen stearat, silic dioxit dạng keo, natri dodecylsulfat,

carboxymethylxenluloza natri, muối mật như natri taurocholat, natri desoxytaurocholat, natri desoxycholat; metylxenluloza, hydroxyetylxenluloza, hydroxypropylxenluloza, hydroxypropylmetylxenluloza, magie aluminat silicat, rượu polivinylic (PVA), poloxame, như PluronicTM F68, F108 và F127 mà là copolyme khối của etylen oxit và propylen oxit; tyloxapol; Vitamin E-TGPS (α -tocopheryl polyetylen glycol succinat, cụ thể là α -tocopheryl polyetylen glycol 1000 succinat); poloxamin, như TetronicTM 908 (T908) mà là copolyme khối bốn chức có nguồn gốc từ việc cộng lần lượt etylen oxit và propylen oxit vào etylendiamin; dextran; lexithin; dioctyl este của natri sulfo succinic axit như sản phẩm được bán dưới tên Aerosol OTTM (AOT); natri lauryl sulfat (DuponolTM P); alkyl aryl polyete sulfonat có sẵn dưới tên TritonTM X-200; este của axit béo polyoxyetylen sorbitan (TweensTM 20, 40, 60 và 80); sorbitan este của axit béo (SpanTM 20, 40, 60 và 80 hoặc ArlacelTM 20, 40, 60 và 80); polyetylen glycol (như hợp chất được bán dưới tên CarbowaxTM 3550 và 934); hỗn hợp sucroza stearat và sucroza distearat như sản phẩm có sẵn dưới tên CrodestaTM F110 hoặc CrodestaTM SL-40; hexyldexyl trimetyl amoni clorua (CTAC); polyvinylpyrrolidon (PVP). Nếu muốn, hai hoặc nhiều chất cải biến bề mặt có thể được sử dụng kết hợp.

Các chất cải biến bề mặt cụ thể được chọn từ poloxame, α -tocopheryl polyetylen glycol succinat, este của axit béo polyoxyetylen sorbitan, và muối của phospholipit tích điện âm hoặc dạng axit của nó. Cụ thể hơn, chất cải biến bề mặt được chọn từ PluronicTM F108, Vitamin E TGPS, TweenTM 80, và LipoidTM EPG (và, theo phương án cụ thể, chất cải biến bề mặt là Vitamin E TPGS). Một hoặc nhiều trong số các chất cải biến bề mặt này có thể được sử dụng. PluronicTM F108 tương ứng với poloxame 338 và là copolyme khối polyoxyetylen, polyoxypropylen mà nhìn chung tương ứng với công thức $\text{HO}-[\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}]_x-[\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{O}]_y-[\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}]_z-\text{H}$ trong đó các giá trị trung bình của x, y và z lần lượt là 128, 54 và 128. Các tên thương mại khác của poloxame 338 là Hodag NonionicTM 1108-F và SynperonicTM PE/F108. Theo một phương án, chất cải biến bề mặt bao gồm hỗn hợp của este của axit béo polyoxyetylen sorbitan và muối phosphatidyl glyxerol (cụ thể là phosphatidyl glyxerol natri của trứng).

Lượng tương đối tối ưu của bedaquilin so với chất cải biến bề mặt phụ thuộc vào chất cải biến bề mặt được chọn, diện tích bề mặt riêng của huyền phù bedaquilin mà được xác định bởi cỡ hạt trung bình có hiệu quả và nồng độ bedaquilin, nồng độ

mixen tới hạn của chất cải biến bề mặt nếu nó tạo thành các mixen, v.v.. Lượng tương đối (theo khối lượng) của bedaquilin so với chất cải biến bề mặt tốt hơn là trong khoảng 1 : 2 đến khoảng 20 : 1, cụ thể là trong khoảng 1 : 1 đến khoảng 10 : 1, ví dụ khoảng 4 : 1.

Các hạt theo sáng chế có thể được điều chế bằng biện pháp micron hóa/giảm cỡ hạt/nano hóa bằng các biện pháp cơ học và bằng việc kết tủa có kiểm soát từ dung dịch siêu bão hòa, hoặc bằng cách sử dụng chất lỏng siêu tới hạn như trong kỹ thuật GAS (“gas anti-solvent”), hoặc sự kết hợp bất kỳ của các kỹ thuật này. Theo một phương án, phương pháp được sử dụng bao gồm các bước phân tán bedaquilin trong môi trường phân tán lỏng và áp dụng các biện pháp cơ học trong sự có mặt của môi trường nghiền để làm giảm cỡ hạt của bedaquilin xuống cỡ hạt trung bình có hiệu quả nhỏ hơn khoảng 50 μm , cụ thể là nhỏ hơn khoảng 1000 nm. Các hạt có thể được làm giảm kích thước trong sự có mặt của chất cải biến bề mặt.

Quy trình chung để điều chế các hạt theo sáng chế bao gồm:

- (a) thu được bedaquilin ở dạng được micron hóa;
- (b) bổ sung bedaquilin đã được micron hóa vào môi trường lỏng để tạo thành hỗn hợp trộn sơ bộ/thể phân tán sơ bộ; và
- (c) xử lý hỗn hợp trộn sơ bộ bằng biện pháp cơ học trong sự có mặt của môi trường nghiền để làm giảm cỡ hạt trung bình có hiệu quả.

Bedaquilin ở dạng được micron hóa được điều chế bằng cách sử dụng các kỹ thuật đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Được ưu tiên nếu cỡ hạt trung bình có hiệu quả của thành phần hoạt tính bedaquilin trong thể phân tán sơ bộ nhỏ hơn khoảng 100 μm như được xác định bằng phân tích cỡ hạt qua sàng. Khi cỡ hạt trung bình có hiệu quả của bedaquilin đã được micron hóa lớn hơn khoảng 100 μm , được ưu tiên nếu các hạt của hợp chất bedaquilin được làm giảm cỡ hạt xuống nhỏ hơn 100 μm (ví dụ xuống cỡ hạt hoặc khoảng cỡ hạt như được mô tả trong bản mô tả này).

Sau đó, bedaquilin đã được micron hóa có thể được bổ sung vào môi trường lỏng trong đó nó về cơ bản không tan để tạo thành thể phân tán sơ bộ. Nồng độ của bedaquilin trong môi trường lỏng (phần trăm khối lượng) có thể thay đổi trong phạm vi rộng và phụ thuộc vào chất cải biến bề mặt đã chọn và các yếu tố khác. Nồng độ

thích hợp của bedaquilin trong các chế phẩm thay đổi nằm trong khoảng từ khoảng 0,1% đến khoảng 60%, hoặc từ khoảng 1% đến khoảng 60%, hoặc từ khoảng 10% đến khoảng 50%, hoặc từ khoảng 10% đến khoảng 30%, ví dụ khoảng 10%, 20% hoặc 30% (mỗi % trong đoạn này liên quan đến khối lượng/thể tích).

Hỗn hợp trộn sơ bộ có thể được sử dụng trực tiếp bằng cách xử lý hỗn hợp này bằng biện pháp cơ học để làm giảm cỡ hạt trung bình có hiệu quả trong thể phân tán xuống nhỏ hơn 2000 nm. Được ưu tiên nếu hỗn hợp trộn sơ bộ được sử dụng trực tiếp khi máy nghiền bi được sử dụng để nghiền. Theo cách khác, bedaquilin và, tùy ý, chất cải biến bề mặt, có thể được phân tán trong môi trường lỏng sử dụng biện pháp khuấy thích hợp như, ví dụ, máy nghiền kiểu trục lăn, cho đến khi đạt được thể phân tán đồng nhất.

Biện pháp cơ học được áp dụng để làm giảm cỡ hạt trung bình có hiệu quả của bedaquilin một cách thuận tiện có thể ở dạng máy nghiền thể phân tán. Máy nghiền thể phân tán thích hợp bao gồm máy nghiền bi, máy nghiền dùng đĩa, máy nghiền rung, máy nghiền hành tinh, máy nghiền môi trường, như máy nghiền cát và máy nghiền hạt. Máy nghiền môi trường được ưu tiên do cần thời gian nghiền tương đối ngắn hơn để tạo ra sự giảm cỡ hạt mong muốn. Các hạt tốt hơn là hạt ZrO_2 . Ví dụ, đối với hạt nano, cỡ hạt lý tưởng khoảng 0,5 mm và, đối với vi hạt, cỡ hạt lý tưởng khoảng 2 mm.

Môi trường nghiền đối với bước giảm cỡ hạt có thể được chọn từ môi trường cứng tốt hơn là hình cầu hoặc hạt ở dạng có kích cỡ trung bình nhỏ hơn 3 mm và, tốt hơn nữa là, nhỏ hơn 1 mm (các hạt có kích cỡ thấp như 200 μm). Môi trường này được mong muốn là có thể tạo ra các hạt theo sáng chế với thời gian xử lý ngắn hơn và gây ít mài mòn hơn cho thiết bị nghiền. Ví dụ về môi trường nghiền là ZrO_2 như ZrO_2 95% được làm ổn định bằng magie oxit hoặc được làm ổn định bằng yttri, ziriconi silicat, môi trường nghiền thủy tinh, hạt polyme, thép không gỉ, titan oxit, nhôm oxit và các môi trường tương tự. Môi trường nghiền được ưu tiên có tỷ trọng lớn hơn 2,5 g/cm³ và bao gồm ZrO_2 95% được làm ổn định bằng magie oxit và hạt polyme.

Thời gian nghiền có thể thay đổi trong phạm vi rộng và phụ thuộc chủ yếu vào biện pháp cơ học cụ thể và điều kiện xử lý được chọn. Đối với máy cán, thời gian xử lý lên đến hai ngày hoặc lâu hơn có thể được yêu cầu.

Các hạt phải được làm giảm kích cỡ ở nhiệt độ mà không làm phân hủy một cách đáng kể hợp chất bedaquilin. Nhiệt độ xử lý nhỏ hơn 30 đến 40°C thường được ưu tiên. Nếu muốn, thiết bị xử lý có thể được làm mát bằng thiết bị làm mát thông thường. Phương pháp này được tiến hành một cách thuận tiện trong điều kiện nhiệt độ môi trường và ở áp suất xử lý, mà an toàn và hiệu quả cho quy trình nghiên cứu.

Dược phẩm theo sáng chế chứa chất mang chứa nước mà tốt hơn là dược dụng. Chất mang chứa nước này chứa nước vô trùng tùy ý trong hỗn hợp với các thành phần dược dụng khác. Các thành phần dược dụng khác có thể bao gồm thành phần bất kỳ để sử dụng trong chế phẩm tiêm được. Các thành phần này là tùy ý. Các thành phần này có thể được chọn từ một hoặc nhiều trong số chất tạo huyền phù, chất đệm, chất điều chỉnh độ pH, chất bảo quản, chất tạo đẳng trương, và các thành phần tương tự. Theo một phương án, các thành phần này được chọn từ một hoặc nhiều trong số chất tạo huyền phù, chất đệm, chất điều chỉnh độ pH, và tùy ý, chất bảo quản và chất tạo đẳng trương. Các thành phần cụ thể có thể thực hiện chức năng dưới dạng hai hoặc nhiều chất này đồng thời, ví dụ hoạt động như chất bảo quản và chất đệm, hoặc hoạt động như chất đệm và chất tạo đẳng trương.

Chất đệm và chất điều chỉnh độ pH tùy ý thích hợp phải được sử dụng với lượng đủ để làm cho thể phân tán từ trung tính đến độ bazơ rất ít (lên đến pH 8,5), tốt hơn là trong khoảng độ pH nằm trong khoảng từ 7 đến 7,5. Chất đệm cụ thể là muối của axit yếu. Chất đệm và chất điều chỉnh độ pH có thể được bổ sung có thể được chọn từ axit tartric, axit maleic, glyxin, natri lactat/axit lactic, axit ascorbic, natri xitrat/axit xitric, natri axetat/axit axetic, natri bicacbonat/axit cacbonic, natri succinat/axit succinic, natri benzoat/axit benzoic, natri phosphat, tris(hydroxymetyl)aminometan, natri bicacbonat/natri cacbonat, amoni hydroxit, axit benzen sulfonic, benzoat natri/axit, dietanolamin, glucono delta lacton, axit clohydric, hydro bromua, lysin, axit metansulfonic, monoetanolamin, natri hydroxit, tromethamin, gluconic, glyxeric, gluratic, glutamic, etylen diamin tetraaxetic (EDTA), trietanolamin, kể cả hỗn hợp của chúng. Theo một phương án, các chế phẩm theo sáng chế không chứa chất đệm.

Chất bảo quản tùy ý thích hợp chứa chất kháng khuẩn và chất chống oxy hóa mà có thể được chọn từ nhóm bao gồm axit benzoic, rượu benzylic, hydroxyanisol được butyl hóa (BHA), hydroxytoluen được butyl hóa (BHT), chlorbutol, galat,

hydroxybenzoat, EDTA, phenol, chlorocresol, metacresol, benzethoni clorua, myristyl- γ -piccolini clorua, phenylmercuric axetat và thimerosal. Chất chống muối dạng gốc bao gồm BHA, BHT, Vitamin E và ascorbyl palmitat, và hỗn hợp của chúng. Chất chống muối oxy bao gồm natri ascorbat, natri sulfit, L-xystein, axetyl-xystein, methionin, thioglyxerol, axeton natri bisulfit, axit isoacorbic, hydroxypropyl xyclodextrin. Chất tạo chelat bao gồm natri xitrat, natri EDTA và axit malic. Theo một phương án của sáng chế, các chế phẩm theo sáng chế không chứa chất bảo quản.

Chất tạo đẳng trương hoặc chất đẳng trương hóa có thể có mặt để đảm bảo tính trương của dược phẩm theo sáng chế, và bao gồm đường như glucoza, dextroza, sucroza, fructoza, trehaloza, lactoza; rượu đường polyhydric, tốt hơn là trihydric hoặc rượu đường bậc cao, như glyxerin, erythritol, arabitol, xylitol, sorbitol và manitol. Theo cách khác, natri clorua, natri sulfat, hoặc các muối vô cơ thích hợp khác có thể được sử dụng để làm cho dung dịch đẳng trương. Các chất đẳng trương hóa này có thể được sử dụng một mình hoặc kết hợp. Một cách thuận tiện, huyền phù chứa từ 0 đến 10% (khối lượng/thể tích), cụ thể là từ 0 đến 6% chất tạo đẳng trương. Được quan tâm là chất đẳng trương hóa không ion, ví dụ glucoza, vì chất điện giải có thể ảnh hưởng đến độ ổn định keo. Theo một phương án của sáng chế, các chế phẩm theo sáng chế chứa chất tạo đẳng trương hoặc chất đẳng trương hóa, mà, theo phương án khác là chất đẳng trương hóa không ion, ví dụ, đường thích hợp như manitol.

Đặc điểm mong muốn đối với dược phẩm theo sáng chế liên quan đến việc dễ sử dụng. Độ nhớt của dược phẩm theo sáng chế phải đủ thấp để cho phép sử dụng bằng cách tiêm. Cụ thể, chúng phải được thiết kế sao cho chúng có thể được hút dễ dàng trong bơm tiêm (ví dụ từ lọ nhỏ), được tiêm bằng kim mảnh (ví dụ kim 20 G 1½, 21 G 1½, 22 G 2 hoặc 22 G 1¼) trong khoảng thời gian không quá dài. Theo một phương án, độ nhớt của các chế phẩm theo sáng chế là dưới khoảng 75 mPa·giây, hoặc dưới 60 mPa·giây. Huyền phù chứa nước có độ nhớt như vậy hoặc độ nhớt thấp hơn thường thỏa mãn các tiêu chuẩn đã nêu trên đây.

Một cách lý tưởng, huyền phù chứa nước theo sáng chế sẽ chứa bedaquilin (hoặc muối dược dụng của nó) với lượng nhiều như có thể dung nạp được để giữ cho thể tích được tiêm ở mức tối thiểu, cụ thể là từ 3 đến 70% (khối lượng/thể tích), hoặc từ 3 đến 60% (khối lượng/thể tích), hoặc từ 3 đến 40% (khối lượng/thể tích), hoặc từ 10 đến 40% (khối lượng/thể tích), bedaquilin (hoặc muối dược dụng của nó). Theo

một phương án, huyền phù chứa nước theo sáng chế chứa khoảng 50% - 70% (khối lượng/thể tích) bedaquilin (hoặc muối được dụng của nó), hoặc khoảng 40% - 60% (khối lượng/thể tích) bedaquilin (hoặc muối được dụng của nó), hoặc khoảng 30% - 50% (khối lượng/thể tích) bedaquilin (hoặc muối được dụng của nó).

Theo một phương án, huyền phù chứa nước có thể chứa theo khối lượng, tính theo tổng thể tích của chế phẩm:

- (a) từ 10% đến 70% (khối lượng/thể tích), hoặc từ 20% đến 60% (khối lượng/thể tích), hoặc từ 20% đến 50% (khối lượng/thể tích), hoặc từ 20% đến 40% (khối lượng/thể tích) bedaquilin (hoặc muối được dụng của nó);
- (b) từ 0,5% đến 20 %, hoặc từ 2% đến 15% hoặc 20% (khối lượng/thể tích), hoặc từ 5% đến 15% (khối lượng/thể tích) chất thấm ướt;
- (c) từ 0% đến 10%, hoặc từ 0% đến 5%, hoặc từ 0% đến 2%, hoặc từ 0% đến 1% một hoặc nhiều chất đệm;
- (d) từ 0% đến 20 %, hoặc từ 2% đến 15% hoặc 20% (khối lượng/thể tích), hoặc từ 5% đến 15% (khối lượng/thể tích) chất tạo đẳng trương
- (e) từ 0% đến 2% (khối lượng/thể tích) chất bảo quản; và
- (f) nước để tiêm bổ sung vừa đủ 100%.

Theo một phương án, huyền phù chứa nước có thể chứa theo khối lượng, tính theo tổng thể tích của chế phẩm:

- (a) từ 3% đến 50% (khối lượng/thể tích), hoặc từ 10% đến 40% (khối lượng/thể tích), hoặc từ 10% đến 30% (khối lượng/thể tích), bedaquilin (hoặc muối được dụng của nó);
- (b) từ 0,5% đến 10 %, hoặc từ 0,5% đến 2% (khối lượng/thể tích) chất thấm ướt;
- (c) từ 0% đến 10%, hoặc từ 0% đến 5%, hoặc từ 0% đến 2%, hoặc từ 0% đến 1% một hoặc nhiều chất đệm;
- (d) từ 0% đến 10 %, hoặc từ 0% đến 6% (khối lượng/thể tích) chất tạo đẳng trương
- (e) từ 0% đến 2% (khối lượng/thể tích) chất bảo quản; và

(f) nước để tiêm bổ sung vừa đủ 100%.

Có thể tùy ý bổ sung lượng axit hoặc bazơ vào huyền phù để đưa độ pH đến giá trị khoảng pH 7. Axit hoặc bazơ thích hợp là bất kỳ trong số các axit hoặc bazơ chấp nhận được về mặt sinh lý, ví dụ HCl, HBr, axit sulfuric, hydroxit kim loại kiềm như NaOH. Theo một phương án, axit hoặc bazơ này không cần được bổ sung vào các chế phẩm theo sáng chế.

Việc sử dụng bedaquilin (hoặc muối được dụng của nó) như theo sáng chế có thể đủ để điều trị sự lây nhiễm *Mycobacteria* gây bệnh mặc dù trong nhiều trường hợp có thể khuyến nghị đồng sử dụng các thuốc kháng TB khác.

Trong một số trường hợp nhất định, điều trị sự lây nhiễm *Mycobacteria* gây bệnh có thể được giới hạn ở chỉ sử dụng chế phẩm của bedaquilin (và/hoặc chất chuyển hóa của nó) theo sáng chế, tức là dưới dạng đơn trị liệu mà không đồng sử dụng các thuốc kháng TB khác. Tùy chọn này có thể được đề xuất, ví dụ, cho một số bệnh lây nhiễm *Mycobacteria* nhất định trong đó nồng độ thấp của thành phần hoạt tính có thể xử lý được vi khuẩn (ví dụ cho TB tiềm tàng/ngủ im hoặc cho *Mycobacterium leprae*).

Theo khía cạnh khác, sáng chế liên quan đến việc sử dụng dược phẩm chứa lượng có hiệu quả của bedaquilin hoặc muối được dụng của nó, theo sáng chế, để sản xuất thuốc để trị liệu duy trì đối tượng bị lây nhiễm *Mycobacteria* gây bệnh, trong đó dược phẩm này được sử dụng hoặc cần được sử dụng không liên tục ở khoảng thời gian từ một tuần đến một năm, hoặc một tuần đến hai năm.

Do đó, theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị lâu dài bệnh nhân bị lây nhiễm *Mycobacteria* gây bệnh, phương pháp này bao gồm:

(i) điều trị bệnh nhân bằng hỗn hợp của các thuốc kháng TB; sau đó là

(ii) sử dụng không liên tục dược phẩm chứa lượng có hiệu quả của bedaquilin hoặc muối được dụng của nó, theo sáng chế, trong đó dược phẩm này được sử dụng ở khoảng thời gian ít nhất một tuần.

Khi điều trị chống lại *Mycobacterium leprae*, thì chế độ điều trị này có thể lại được đưa ra dưới dạng đơn trị liệu hoặc kết hợp với các thuốc hiện có hữu ích để điều trị *Mycobacterium leprae* (ví dụ rifapentin). Chế phẩm theo sáng chế có thể được sử

dụng bằng cách tiêm một lần, hoặc lên đến ba lần, ví dụ dưới dạng các khoảng thời gian hằng tháng. Các ưu điểm đi kèm là mức độ tuân thủ, không có tính kháng nhờ tránh sử dụng dapson, không có vết đốm nhờ tránh sử dụng clofazimin.

Sáng chế cũng đề xuất được phẩm như được mô tả trước đây trong bản mô tả này để sử dụng làm thuốc trong điều trị hoặc phòng ngừa bệnh lây nhiễm Mycobacteria gây bệnh.

Ngoài ra, sáng chế liên quan đến việc sử dụng được phẩm như được mô tả trong bản mô tả này để bào chế thuốc để phòng ngừa hoặc điều trị sự lây nhiễm Mycobacteria gây bệnh.

Sáng chế còn liên quan đến phương pháp điều trị đối tượng bị lây nhiễm Mycobacteria gây bệnh, phương pháp này bao gồm việc sử dụng lượng hữu hiệu để điều trị của được phẩm như được mô tả trong bản mô tả này.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "về cơ bản" không loại trừ "hoàn toàn" ví dụ chế phẩm "về cơ bản không có" Y có thể hoàn toàn không có Y. Khi cần, thuật ngữ "về cơ bản" có thể được bỏ qua từ định nghĩa của sáng chế. Thuật ngữ "khoảng" liên quan đến giá trị bằng số được dự định có nghĩa thông thường của nó trong ngữ cảnh giá trị bằng số. Khi cần, thuật ngữ "khoảng" có thể được thay thế bằng giá trị bằng số $\pm 10\%$, hoặc $\pm 5\%$, hoặc $\pm 2\%$, hoặc $\pm 1\%$.

Tất cả các tài liệu được trích dẫn trong bản mô tả này đều được đưa vào bản mô tả này bằng cách viện dẫn.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ sau được dự định để minh họa sáng chế và không nên được hiểu là làm giới hạn sáng chế ở các ví dụ này.

Ví dụ 1: Bào chế vi huyền phù và huyền phù nano

Thành phần hoạt tính bedaquilin có thể được sử dụng như vậy hoặc có thể được biến đổi thành muối được dụng của nó, như muối fumarat (ví dụ dạng được sử dụng trong sản phẩm bán trên thị trường Sirturo®). Khi được đề cập đến trong bản mô tả này, bedaquilin được sử dụng ở dạng không phải muối của nó, trừ khi được nêu khác đi.

Nguyên mẫu của chế phẩm bedaquilin là như sau:

Bào chế huyền phù nano và vi huyền phù 200 và 100 mg/mL.

Nguyên liệu được sử dụng:

Hạt ziriconi 0,5 mm (để hỗ trợ xử lý)

Nước vô trùng để tiêm (Viaflo)

Bedaquilin (không được nghiền/được nghiền)

Tocopheryl PEG 1000 succinat – tá dược

Hạt ziriconi 2 mm (để hỗ trợ xử lý)

Manitol (ngoài đường tiêu hóa) – tá dược

Chai thủy tinh và hạt ZrO_2 (0,5 mm hoặc 2 mm, tùy thuộc vào huyền phù nano hoặc vi huyền phù mong muốn), được sử dụng làm môi trường nghiền, được vô trùng trong nồi hấp. Hợp chất thuốc (lượng phụ thuộc vào chế phẩm cần được bào chế; xem, ví dụ, chế phẩm/huyền phù dưới đây) được đặt vào chai thủy tinh cũng như dung dịch chứa Tocopheryl PEG 1000 succinat trong nước (lượng phụ thuộc vào nồng độ yêu cầu/mong muốn; xem, ví dụ, chế phẩm/huyền phù dưới đây) để tiêm. Hạt ZrO_2 với cỡ hạt trung bình bằng 500 μm hoặc 2 mm (tùy thuộc vào việc vi huyền phù hoặc huyền phù nano được yêu cầu/mong muốn) được bổ sung. Chai được đặt trên máy nghiền kiểu trục lăn. Huyền phù được micron hóa/nano hóa ở tốc độ 100 vòng/phút trong khoảng thời gian lên đến 72 giờ. Ví dụ, micron hóa có thể được thực hiện ở tốc độ 100 vòng/phút trong khoảng thời gian 3 giờ (hoặc lên đến 3 giờ) và nano hóa có thể được thực hiện ở tốc độ 100 vòng/phút trong khoảng thời gian lên đến 46 giờ (ví dụ khoảng 40 giờ). Vào cuối quy trình nghiền, vi huyền phù hoặc huyền phù nano đã được cô được lấy ra bằng bơm tiêm và được nạp vào các lọ. Chế phẩm thu được (dựa trên huyền phù nano và vi huyền phù) được mô tả trong bảng sau. Việc xác định nồng độ được tiến hành bằng HPLC/UV. Nếu cần, tiến hành pha loãng đến nồng độ cuối cùng bằng 200 mg/ml thành phần hoạt tính bedaquilin. Huyền phù thu được được chấn sáng. Các nồng độ khác cũng được tiến hành và thử nghiệm, bao gồm chế phẩm nano và vi chế phẩm 300 mg/ml và 100 mg/ml.

Các chế phẩm này được (và sẽ được) định liều trong cơ và dưới da ở động vật đối với nghiên cứu PK để nghiên cứu tác dụng lâu dài có thể có (ví dụ trong điều trị

bệnh hủi). Độ ổn định vật lý của huyền phù sẽ được theo dõi bằng cách xác định cỡ hạt sau các điều kiện bảo quản khác nhau.

Một số phương án nhất định của (các) chế phẩm có các đặc điểm sau:

- Vi huyền phù bằng cách sử dụng hạt Zr 2 mm
- Nghiền ở 200 mg/mL (theo cách khác, nồng độ có thể quá cao, ví dụ 300 mg/ml)
- Nghiền lâu hơn, dẫn đến huyền phù nano
- Chất cải biến bề mặt thích hợp, ví dụ được chọn dựa trên độ ổn định vật lý, ví dụ theo một phương án, chất cải biến bề mặt là TPGS, và, theo phương án khác, chất cải biến bề mặt là Tween.

Ví dụ về vi huyền phù và huyền phù nano bedaquilin

Huyền phù nano và vi huyền phù 200 mg/ml được đề cập trong bản mô tả này là Ví dụ 1A (nano) và Ví dụ 1B (micro)

	mg/ml
Bedaquilin	200
TPGS	50
Manitol	50
Nước vô trùng để tiêm	lượng vừa đủ

Huyền phù nano và vi huyền phù 100 mg/ml được đề cập trong bản mô tả này là Ví dụ 1C (nano) và Ví dụ 1D (micro)

	mg/ml
Bedaquilin	100
TPGS	25
Manitol	50
Nước vô trùng để tiêm	lượng vừa đủ

Phân bố cỡ hạt (PSD) của các chế phẩm nêu trên

Khi thích hợp, ND = không được xác định

PSD đối với vi huyền phù 200 mg/ml (Ví dụ 1B)

Nhiệt độ bảo quản (°C)	Thời gian bảo quản	D10 (µm)	D50 (µm)	D90 (µm)
------------------------	--------------------	----------	----------	----------

Nhiệt độ bảo quản (°C)	Thời gian bảo quản	D10 (µm)	D50 (µm)	D90 (µm)
Sau khi bào chế		1,316	3,283	9,623
5	3 ngày	1,256	2,539	5,991
	14 ngày	1,142	2,582	7,386
	1 tháng	1,157	2,423	5,850
	3 tháng	1,065	2,225	5,141
25	3 ngày	1,150	2,348	5,447
	14 ngày	1,073	2,308	5,824
	1 tháng	1,098	2,322	5,665
	3 tháng	1,178	2,452	5,826
40	3 ngày	1,110	2,227	4,913
	14 ngày	1,054	2,211	5,115
	1 tháng	1,182	2,254	4,626
	3 tháng	0,998	1,89	3,734

PSD đối với huyền phù nano 200 mg/ml (Ví dụ 1A)

Nhiệt độ bảo quản (°C)	Thời gian bảo quản	D10 (µm)	D50 (µm)	D90 (µm)
Sau khi bào chế		0,074	0,175	1,693
5	3 ngày	0,076	0,185	1,920
	14 ngày	0,081	0,219	8,995
	1 tháng	0,075	0,176	1,281
	3 tháng	0,076	0,183	1,884
25	3 ngày	0,111	41,364	226,147
	14 ngày	ND	ND	ND
	1 tháng	ND	ND	ND
	3 tháng	ND	ND	ND
40	3 ngày	0,097	0,483	168,316
	14 ngày	0,1	0,642	240,375
	1 tháng	0,089	0,294	63,986
	3 tháng	0,088	0,274	4,279

PSD đối với vi huyền phù 100 mg/ml (Ví dụ 1D)

Nhiệt độ bảo quản (°C)	Thời gian bảo quản	D10 (µm)	D50 (µm)	D90 (µm)
Sau khi bào chế		1,267	2,557	6,236
5	3 ngày	1,157	2,376	5,506
	14 ngày	0,125	0,320	0,993
	1 tháng	1,1	2,337	5,625
	3 tháng	1,048	2,236	5,269
25	3 ngày	0,697	1,906	4,324
	14 ngày	0,151	1,770	4,351
	1 tháng	0,171	1,797	4,253

Nhiệt độ bảo quản (°C)	Thời gian bảo quản	D10 (µm)	D50 (µm)	D90 (µm)
	3 tháng	1,104	2,266	5,142
40	3 ngày	0,547	1,657	3,502
	14 ngày	0,203	1,709	3,881
	1 tháng	1,016	1,996	4,199
	3 tháng	1,025	1,936	3,867

PSD đối với huyền phù nano 100 mg/ml (Ví dụ 1C)

Nhiệt độ bảo quản (°C)	Thời gian bảo quản	D10 (µm)	D50 (µm)	D90 (µm)
Sau khi bào chế		0,072	0,159	0,576
5	3 ngày	0,074	0,173	0,765
	14 ngày	0,080	0,213	7,889
	1 tháng	0,075	0,177	0,780
	3 tháng	0,074	0,172	0,919
25	3 ngày	0,076	0,181	0,872
	14 ngày	0,080	0,202	1,351
	1 tháng	0,080	0,203	1,673
	3 tháng	0,083	0,222	1,691
40	3 ngày	0,077	0,187	1,017
	14 ngày	0,082	0,226	2,893
	1 tháng	0,084	0,235	2,356
	3 tháng	0,084	0,239	2,472

Ví dụ 2: nghiên cứu dược động học

Nghiên cứu A – profin dược động học ở chuột nhắt

Liều đơn của bedaquilin được sử dụng cho chuột nhắt qua đường miệng và động học huyết tương của chính bedaquilin (còn được gọi là “TMC207”) và chất chuyển hóa chính của nó, N-monodesmetyl (còn được gọi là “M2”), được xác định trong khoảng thời gian 168 giờ. M2 dường như là chất chuyển hóa có hoạt tính và sự tạo thành của nó, trong quá trình sử dụng bedaquilin (TMC207), được quan sát thấy ở ít nhất các loài sau: chuột nhắt, chuột cống/chó và người (được tạo thành nhiều nhất ở chuột nhắt và ít nhất ở người).

Các kết quả là như được mô tả trên Fig. 1: “Động học huyết tương của TMC207 và M2 ở chuột nhắt, sau liều đơn 30 mg/kg”

Có thể thấy rằng:

- Động học huyết tương của TMC207 và M2 là chậm; sự tạo thành M2 cũng chậm

- Sự tiếp xúc của M2 trong huyết tương (AUC) lớn hơn sự tiếp xúc TMC207

- Nồng độ M2 trong phổi lớn hơn nhiều nồng độ TMC207 trong phổi

- Sau khoảng thời gian 168 giờ, nồng độ của TMC207 trong huyết tương là khoảng 0,01 µg/ml và của M2 là khoảng 0,1 µg/ml

Như được mô tả trong Ví dụ 1, vi huyền phù và huyền phù nano 200 mg/ml và 100 mg/ml (Ví dụ 1A, 1B, 1C và 1D) được thử nghiệm trên chuột nhắt, trong đó chuột nhắt nhận được:

- liều 80 mg/kg (trong trường hợp này, huyền phù 100 mg/ml được sử dụng, tức là Ví dụ 1C và 1D) hoặc 160 mg/kg (trong trường hợp này huyền phù 200 mg/ml được sử dụng, tức là Ví dụ 1A và 1B)

- được định liều trong cơ (IM) hoặc dưới da (SM)

Mỗi trong số các chế phẩm 1A, 1B, 1C và 1D được thử nghiệm trong thử nghiệm API huyền phù trước khi sử dụng ở chuột nhắt, và đã xác định được rằng API là trong khoảng 75-142% (khoảng rộng khác thường). Tuy nhiên, ở chuột nhắt, mức trong huyết tương của bedaquilin và chất chuyển hóa của nó vẫn có thể được xác định và đánh giá sau khi sử dụng chế phẩm này.

Pha 1 của các kết quả – lên đến 672 giờ

Fig. 2 “Động học huyết tương của TMC207 ở chuột nhắt khi được sử dụng IM hoặc SC với chế phẩm 200 mg/ml (cụ thể là chế phẩm của các Ví dụ 1A và 1B, tức là huyền phù nano và vi huyền phù, một cách tương ứng) ở liều 160 mg/kg” (TMC207 được đề cập đến trên hình vẽ này là “UD”)

Fig. 3 “Động học huyết tương của M2 ở chuột nhắt khi được sử dụng IM hoặc SC với chế phẩm 200 mg/ml (cụ thể là chế phẩm của các Ví dụ 1A và 1B, tức là huyền phù nano và vi huyền phù, một cách tương ứng) ở liều 160 mg/kg” (M2 được đề cập đến trên hình vẽ này là “met”)

Nhìn chung, có thể thấy rằng:

- đối với nồng độ TMC207, khoảng $C_{\max}$ nằm trong khoảng từ khoảng 3000 ng/ml (cao nhất đối với vi huyền phù được định liều IM) đến khoảng 100 ng/ml (thấp nhất là đối với vi huyền phù được định liều SC)
- tại thời điểm 672 giờ, vẫn có nồng độ xác định được của TMC207 nằm trong khoảng từ khoảng 200 ng/ml (cao nhất đối với vi huyền phù được định liều IM) đến khoảng 50 ng/ml (thấp nhất đối với vi huyền phù được định liều SC)
- đối với nồng độ M2, khoảng $C_{\max}$ nằm trong khoảng từ khoảng 3000 ng/ml (cao nhất đối với vi huyền phù được định liều IM) đến khoảng 300 ng/ml (thấp nhất đối với vi huyền phù được định liều SC)
- tại thời điểm 672 giờ, vẫn có nồng độ xác định được của M2 nằm trong khoảng từ khoảng 1000 ng/ml (cao nhất đối với vi huyền phù được định liều IM) đến khoảng 200 ng/ml (thấp nhất đối với vi huyền phù được định liều SC)

Fig. 4 “Động học huyết tương của TMC207 ở chuột nhắt khi được sử dụng IM hoặc SC với chế phẩm 100 mg/ml (cụ thể là chế phẩm của các Ví dụ 1C và 1D, tức là huyền phù nano và vi huyền phù, một cách tương ứng) ở liều 80 mg/kg” (TMC207 được đề cập đến trên hình vẽ này là “UD”)

Fig. 5 “Động học huyết tương của M2 ở chuột nhắt khi được sử dụng IM hoặc SC với chế phẩm 100 mg/ml (cụ thể là chế phẩm của các Ví dụ 1C và 1D, tức là huyền phù nano và vi huyền phù, một cách tương ứng) ở liều 80 mg/kg” (M2 được đề cập đến trên hình vẽ này là “met”)

Nhìn chung, có thể thấy rằng:

- đối với nồng độ TMC207, khoảng C_{max} nằm trong khoảng từ khoảng 2000 ng/ml (cao nhất đối với huyền phù nano được định liều IM) đến khoảng 400 ng/ml (thấp nhất đối với huyền phù nano và vi huyền phù được định liều SC)

- tại thời điểm 672 giờ, vẫn có nồng độ xác định được của TMC207 nằm trong khoảng từ khoảng 100 ng/ml (cao nhất đối với vi huyền phù được định liều IM) đến khoảng 30 ng/ml (thấp nhất đối với vi huyền phù được định liều SC)

- đối với nồng độ M2, khoảng C_{max} nằm trong khoảng từ khoảng 2000 ng/ml (cao nhất đối với huyền phù nano được định liều IM) đến khoảng 300 ng/ml (thấp nhất đối với vi huyền phù được định liều SC)

- tại thời điểm 672 giờ, vẫn có nồng độ xác định được của M2 nằm trong khoảng từ khoảng 500 ng/ml (cao nhất đối với vi huyền phù được định liều IM) đến khoảng 100 ng/ml (thấp nhất đối với vi huyền phù được định liều SC)

Pha 2 của các kết quả – lên đến 2184 giờ

Các con chuột nhất của các nghiên cứu này được theo dõi tiếp lên đến 2184 giờ, thu được các kết quả sau:

- đối với Chế phẩm 1A, tức là huyền phù nano có nồng độ 200 mg/ml, và được định liều SC ở 160 mg/kg (StDev = độ lệch chuẩn) và IM ở 160 mg/kg

Thời gian (giờ)	Nồng độ trong huyết tương của bedaquilin (BDQ) hoặc chất chuyển hóa của nó (M2)							
	SC ở 160 mg/kg				IM ở 160 mg/kg			
	BDQ	StDev	M2	StDev	BDQ	StDev	M2	StDev
1	493	305	59,3	49,6	1517	710	171	71
4	676	384	284	188	1588	662	708	332
7	728	269	484	312	1408	519	1063	456
24	726	53	956	289	1022	299	2071	828
168	239	28	1240	475	219	63	1399	557
336	138	66	759	282	99,0	33,2	597	301
504	122	53	503	178	66,1	26,1	418	209
672	109	22	383	136	79,0	34,8	405	211
840	100,8	42,5	196,0	76,5	69,6	58,5	119,2	60,3
1176	70,3	31,0	117,8	50,0	34,7	13,8	65,7	30,9
1512	58,5	20,1	91,2	42,5	23,4	8,4	40,3	18,1
1848	40,6	16,6	86,3	41,7	17,4	7,3	29,7	15,8
2184	35,2	21,4	65,1	36,6	14,5	6,7	27,3	13,2
T max (giờ)	4-24		168		1-4		24	

Thời gian (giờ)	Nồng độ trong huyết tương của bedaquilin (BDQ) hoặc chất chuyển hóa của nó (M2)							
	SC ở 160 mg/kg				IM ở 160 mg/kg			
	BDQ	StDev	M2	StDev	BDQ	StDev	M2	StDev
C _{max} (ng/mL)	862	202	1240	475	1723	764	2071	828
t _{1/2} (giờ)	910	442	1024	573	964	572	794	403
AUC _{last} (ng*giờ/mL)	247783	54315	702286	173934	207109	69394	696089	302612
AUC _{inf} (ng*giờ/mL)	301991	107533	815741	282889	231176	89366	728091	318248

- đối với Chế phẩm 1C, tức là huyền phù nano có nồng độ 100 mg/ml, và được định liều SC ở 80 mg/kg và IM ở 80 mg/kg

Thời gian (giờ)	Nồng độ trong huyết tương của bedaquilin (BDQ) hoặc chất chuyển hóa của nó (M2)							
	SC ở 80 mg/kg				IM ở 80 mg/kg			
	BDQ	StDev	M2	StDev	BDQ	StDev	M2	StDev
1	261	66	22,0	3,5	1515	568	177	51
4	538	288	222	88	1572	470	684	239
7	480	281	342	108	1458	314	1049	256
24	205	109	545	185	1114	299	2186	834
168	65,6	30,9	298	130	186	46	1393	744
336	42,5	21,5	192	122	89,0	23,1	609	342
504	46,3	38,3	178	165	54,9	15,0	400	198
672	41,9	36,9	145	136	57,2	27,3	285	121
840	33,9	20,3	70,5	59,2	52,6	40,5	107	54
1176	25,4	15,9	47,2	37,5	28,2	17,8	50,4	29,9
1512	22,2	12,5	43,8	31,7	17,0	11,0	33,8	21,8
1848	14,1	7,3	28,8	18,8	12,6	9,1	23,2	17,4
2184	12,9	6,8	24,1	14,3	7,28		18,3	14,2
T max (giờ)	4-7		24		1-7		24	
C _{max} (ng/mL)	557	265	545	185	1806	473	2186	834
t _{1/2} (giờ)	1051	390	796	147	581	159	650	122
AUC _{last} (ng*giờ/mL)	84121	43933	238239	136814	186882	61016	669899	325833
AUC _{inf} (ng*giờ/mL)	102985	47867	264292	149139	196358	68907	688601	344341

- đối với Chế phẩm 1B, tức là vi huyền phù có nồng độ 200 mg/ml, và được định liều SC ở 160 mg/kg (StDev = độ lệch chuẩn) và IM ở 160 mg/kg

Thời gian (giờ)	Nồng độ trong huyết tương của bedaquilin (BDQ) hoặc chất chuyển hóa của nó (M2)							
	SC ở 160 mg/kg				IM ở 160 mg/kg			
	BDQ	StDev	M2	StDev	BDQ	StDev	M2	StDev
1	71,1	15,1	6,53	2,02	1737	1752	206	247
4	101	7	37,5	7,1	2258	1229	908	734
7	102	12	55,3	17,7	1764	1103	1474	795
24	130	19	186	36	1306	407	2926	1143
168	78,7	5,3	276	61	391	137	2643	1087
336	53,8	3,5	226	45	293	131	1693	798
504	51,1	8,3	196	37	222	101	1526	773
672	67,4	12,8	266	52	231	115	1202	680
840	65,7	28,9	114,3	36,6	163,5	74,1	387,8	198,0
1176	55,1	36,2	104,6	51,3	121,9	48,7	255,0	137,4
1512	38,2	13,6	95,6	34,4	94,0	60,7	165,2	91,2
1848	36,9	11,0	66,7	22,8	65,6	23,3	146,4	80,8
2184	30,7	10,4	60,9	21,9	51,5	26,1	112	62
T max (giờ)	24		168-672		1-4		24-168	
Cmax (ng/mL)	130	19	309	30	2364	1447	3002	1139
t1/2 (giờ)	1545	253	1294	383	719	70	848	273
AUClast (ng*giờ/mL)	117569	30034	300334	63219	447361	174979	1689422	755169
AUCinf (ng*giờ/mL)	188153	60663	412456	107222	500850	201928	1823672	836740

- đối với Chế phẩm 1D, tức là vi huyền phù có nồng độ 100 mg/ml, và được định liều SC ở 80 mg/kg (StDev = độ lệch chuẩn) và IM ở 80 mg/kg

Thời gian (giờ)	Nồng độ trong huyết tương của bedaquilin (BDQ) hoặc chất chuyển hóa của nó (M2)							
	SC ở 80 mg/kg				IM ở 80 mg/kg			
	BDQ	StDev	M2	StDev	BDQ	StDev	M2	StDev
1	133	114	6,70		463	186	29,7	12,1
4	415	533	130	175	873	221	264	41
7	350	412	232	310	850	200	459	60
24	162	47	360	364	709	228	1101	341
168	53,2	18,3	226	112	209	44	1050	405
336	28,7	6,8	107	35	112	12	547	150
504	28,2	0,8	109	27	71,8	17,5	398	121
672	28,6	5,8	105	33	87,0	17,0	444	127
840	25,9	6,8	56,3	22,9	70,9	19,6	130	36
1176	25,3	4,5	42,9	15,8	41,5	8,4	91,2	27,4

1512	20,2	6,9	42,1	16,4	31,1	9,5	68,8	26,8
1848	19,6	8,0	31,5	14,7	24,0	7,0	43,7	15,2
2184	15,2	5,4	32,7	16,1	26,3	14,2	42,2	16,7
T max (giờ)	4-24		24-168		4-7		24-168	
Cmax (ng/mL)	433	517	383	348	925	192	1139	366
t1/2 (giờ)	1423	535	1082	437	916	337	734	322
AUClast (ng*giờ/mL)	69275	7996	175236	48413	192325	36480	586546	165428
AUCinf (ng*giờ/mL)	103115	29066	226669	50867	225966	51489	632846	193499

Nghiên cứu B – profin được động học ở chuột cống và chó săn

Chế phẩm có nồng độ 200 mg/mL được sử dụng trong nghiên cứu này, cả huyền phù nano (Chế phẩm 1A) và vi huyền phù (Chế phẩm 1B), như được mô tả trên đây trong Ví dụ 1 (tức là sử dụng, ngoài nồng độ 200 mg/ml của vi hạt và hạt nano (của bedaquilin có hoạt tính), TPGS (4:1 bedaquilin : TPGS) và 50 mg/ml Manitol trong WFI (nước để tiêm)).

Các nghiên cứu này chứng tỏ rằng các chế phẩm được mô tả trong Ví dụ 1 (cụ thể là chế phẩm nano và chế phẩm micro 1A và 1B) tạo ra mức ổn định trong huyết tương trong khoảng thời gian kéo dài ở chuột cống đực và chó săn đực, khi được sử dụng dưới da (SC) và trong cơ (IM).

Chuột cống đực

Thử nghiệm thứ nhất được thực hiện trên chuột cống đực, trong đó mỗi huyền phù nano và vi huyền phù 200 mg/ml liên quan đề cập đến trên đây được sử dụng dưới da dưới da (SC) và trong cơ (IM) ở nồng độ bằng 40 mg/kg (0,2 mL/kg). Phân tích tạm thời được thực hiện tại thời điểm 3 tháng và các kết quả được theo dõi tại thời điểm 6 tháng. 12 chuột cống đực được sử dụng trong nghiên cứu. Sáu chuột cống đực định liều trong cơ (IM), ba con chuột trong số này với huyền phù nano 200 mg/ml (xem Ví dụ 1, Chế phẩm 1A trên đây) và ba con chuột khác với vi huyền phù 200 mg/ml (xem Ví dụ 1, Chế phẩm 1B trên đây). Sáu chuột cống đực định liều dưới da (SC), ba con chuột trong số này với huyền phù nano 200 mg/ml (xem Chế phẩm 1A trên đây) và ba con chuột khác với vi huyền phù 200 mg/ml (xem Chế phẩm 1B trên đây).

Pha 1 của các kết quả – lên đến 2200 giờ

Fig. 6 “Động học huyết tương của TMC207 ở chuột cống đực khi được sử dụng IM hoặc SC với vi chế phẩm 200 mg/ml (xem Ví dụ 1, Chế phẩm 1B tức là vi huyền phù) ở liều 40 mg/kg” và “Động học huyết tương của TMC207 ở chuột cống đực khi được sử dụng IM hoặc SC với chế phẩm nano 200 mg/ml (xem Ví dụ 1, Chế phẩm 1A, tức là huyền phù nano) ở liều 40 mg/kg”

Các thông số sau được tính toán đối với TMC207 (xem Fig. 6):

	Vi huyền phù (Dạng IB) SC	Vi huyền phù (Dạng IB) IM	Huyền phù nano (Dạng 1A) SC	Huyền phù nano (Dạng 1A) IM
n	3	3	3	3
$C_{\max}$ (ng/ml)	$68,1 \pm 17,6$	$215 \pm 66,7$	$337 \pm 57,0$	$505 \pm 96,6$
$T_{\max}^a$ (giờ)	24 (24,00 - 24,00)	18 (7,00 - 24,00)	24 (24,00 - 24,00)	16 (1,00 - 24,00)
$T_{\text{last}}^a =$ khoảng 3 tháng (giờ)	2184 (2184 - 2184)	2184 (2184 - 2184)	2184 (2184 - 2184)	2184 (2184 - 2184)
AUC_{0-2184} giờ (3 tháng) (ng.giờ/ml)	34700 ± 1770	91500 ± 13200	75400 ± 5070	77900 ± 8930

khi thích hợp, giá trị trung bình được đưa ra (với min $\rightarrow$ max trong dấu ngoặc đơn)

Nhìn chung, có thể thấy rằng:

- sau khi sử dụng vi huyền phù, AUC cao hơn (2,6 lần) sau khi IM so với SC. Sau khi sử dụng huyền phù nano, AUC tương tự sau khi SC hoặc IM
- đối với độ sinh khả dụng (so với IV 5 mg/kg), thấp nhất (vi huyền phù SC) = 56%, đối với 3 chế phẩm còn lại > 100 %
- M2, mà không được nêu cụ thể trên đồ thị của Fig. 6, có cùng profin như TMC207 ngoại trừ rằng $t_{\max}$ muộn hơn, AUC của M2 thấp hơn từ 1,5 đến 2 lần so với TMC207; nhìn chung tỷ lệ này là tương đương với dùng đường PO

Việc so sánh cũng được thực hiện với việc sử dụng qua đường miệng (PO) ở chuột cống, mà cũng có thể được xem là nghiên cứu độc tính 13 tuần, trong đó kết quả sau được quan sát thấy:

- Sự tiếp xúc (C_{max} và AUC) tại thời điểm 3 tháng sau khi IM hoặc SC đơn đối với cả hai chế phẩm là thấp hơn nhiều so với sự tiếp xúc tổng cộng sau khi sử dụng PO ở liều cao nhất của nghiên cứu 13 tuần: IM/SC 34500-91500 ng.giờ/ml so với PO sự tiếp xúc tổng cộng = 2 385 383 ng.giờ/ml trong cùng khoảng thời gian (3 tháng)
- xem trên đây đối với M2

Chó săn đực

Thử nghiệm thứ hai được thực hiện trên chó săn đực, trong đó mỗi huyền phù nano và vi huyền phù 200 mg/ml liên quan đề cập đến trên đây được sử dụng dưới da dưới da (SC) và trong cơ (IM) ở nồng độ bằng 40 mg/kg (0,2 mL/kg). Phân tích tạm thời được thực hiện tại thời điểm 3 tháng và các kết quả được theo dõi tại thời điểm 6 tháng. Sử dụng mười hai (12) chó săn đực khỏe mạnh với cân nặng nằm trong khoảng từ 8 đến 16 kg vào lúc bắt đầu nghiên cứu. Mỗi con chó được nhận diện bằng con số xăm trên tai. Sáu con chó được định liều trong cơ (IM) trong cơ hai đầu đùi trái và đùi phải, ba con chó với huyền phù nano 200 mg/ml (xem Ví dụ 1, Chế phẩm 1A trên đây) và ba con chó khác với vi huyền phù 200 mg/ml (xem Ví dụ 1, Chế phẩm 1B). Sáu con chó được định liều dưới da (SC) trong vùng ngực trái và ngực phải, ba con chó với huyền phù nano 200 mg/ml (xem Chế phẩm 1A trên đây) và ba con chó khác với vi huyền phù 200 mg/ml (xem Chế phẩm 1B trên đây).

Các mẫu máu 3 ml được lấy từ tĩnh mạch cánh trái từ tất cả các con chó vào ngày 0 tại thời điểm 0 giờ (liều sơ bộ), 20 phút, 1 giờ, 3 giờ, 8 giờ và 24 giờ sau khi dùng liều và tiếp vào ngày 2, 3, 6, 8, 10, 13, 16, 20, 23, 27, 29, 36, 43, 50, 57, 64, 71, 78, 85 và 92 vào khoảng 8 giờ sáng. Các mẫu máu được đặt trên EDTA, EDTA Vacuette Greiner, Cat. No. 454086, Greiner Labortechnik N.V.). Trong 2 giờ lấy mẫu máu, các mẫu được ly tâm ở nhiệt độ trong phòng ở khoảng 1900x g trong 10 phút để cho phép phân tách huyết tương. Huyết tương được chuyển ngay vào ống thứ hai và được bảo quản trong máy kết đông trong 2 giờ sau khi bắt đầu ly tâm. Các mẫu huyết tương được phân tích riêng rẽ đối với TMC207, và đối với chất chuyển hóa của nó M2, bằng phương pháp LC-MS/MS đã được thừa nhận.

Fig. 7 “Động học huyết tương của TMC207 ở chó săn đực khi được sử dụng IM hoặc SC với vi chế phẩm 200 mg/ml (xem Ví dụ 1, Chế phẩm 1B) ở liều 40 mg/kg” và

“Động học huyết tương của TMC207 ở chó săn đực khi được sử dụng IM hoặc SC với chế phẩm nano 200 mg/ml (xem Ví dụ 1, Chế phẩm 1A) ở liều 40 mg/kg”

Các thông số sau được tính toán đối với TMC207 (xem Fig. 7):

	Vi huyền phù (Dạng 1B) SC	Vi huyền phù (Dạng 1B) IM	Huyền phù nano (Dạng 1A) SC	Huyền phù nano (Dạng 1B) IM
n	3	3	3	3
$C_{\max}$ (ng/ml)	219 ± 237	822 ± 211	692 ± 217	4150 ± 1290
$T_{\max}^a$ (giờ)	620 (168,00 - 840,00)	3,0 (1,00 - 7,00)	168 (168,00 - 168,00)	2,0 (1,00 - 4,00)
$T_{\text{last}}^a =$ khoảng 3 tháng (giờ)	2184 (2184 - 2184)	2184 (2184 - 2184)	2184 (2184 - 2184)	2184 (2184 - 2184)
AUC_{last} (ng.giờ/ml)	268000 ± 250000	519000 ± 64300	483000 ± 65300	549000 ± 26200

khi thích hợp, giá trị trung bình được đưa ra (với min → max trong dấu ngoặc đơn)

Nhìn chung, có thể thấy rằng:

- sau khi sử dụng vi huyền phù, AUC cao hơn (2 lần) sau khi IM so với SC
- sau khi sử dụng huyền phù nano, AUC tương tự sau khi SC hoặc IM
- $C_{\max}$ cao hơn sau khi IM so với SC đối với cả hai chế phẩm
- độ sinh khả dụng (so với IV 1 mg/kg) > 100 %
- M2 có cùng profin như TMC207 ngoại trừ rằng tmax muộn hơn, AUC thấp hơn 3 đến 4 lần so với TMC207; nhìn chung tỷ lệ này là tương đương với đường dùng PO

Việc so sánh cũng được thực hiện với việc sử dụng qua đường miệng (PO) ở chuột cống, mà có thể được xem là nghiên cứu độc tính 13 tuần, trong đó kết quả sau được quan sát thấy:

- $C_{\max}$ cao nhất sau IM huyền phù nano tương tự với $C_{\max}$ sau PO ở 18 mg/kg; đối với sự tiếp xúc, sự tiếp xúc tổng cộng cao hơn nhiều sau PO so với sau

IM/SC: IM/SC 268000-549000 ng.giờ/ml so với PO sự tiếp xúc tổng cộng = 13 988 520 ng.giờ/ml trong cùng khoảng thời gian

- Xem trên đây đối với M2

Dựa trên kết quả tạm thời 3 tháng, các tác giả sáng chế có các kết luận sau:

Sau IM/SC huyền phù nano/vi huyền phù:

- Ở chuột cống, AUC: IM micro > SCnano ≈ IM nano (giảm nhanh hơn) > SC micro
- Ở chó, AUC: IM micro > SCnano ≈ IM nano > SC micro (giảm tương tự đối với 4 profin)

Ở 40 mg/kg sau IM/SC huyền phù nano/vi huyền phù, C_{max} và AUC của TMC207/M2 được bao gồm bởi nghiên cứu tính độc qua đường miệng ở cả hai loài ngoại trừ đối với C_{max} của TMC207 ở chó sau IM huyền phù nano mà tương tự giữa PO và IM

Pha 2 của các kết quả – lên đến 4400 giờ

Trong tất cả các trường hợp, nồng độ trong huyết tương của BDQ hoặc M2 được tính toán dưới dạng giá trị trung bình của ba động vật (chuột cống hoặc chó) trong nghiên cứu liên quan.

Nghiên cứu ở chuột cống: đối với Chế phẩm 1B, tức là vi huyền phù có nồng độ 200 mg/ml, và được định liều SC ở 40 mg/kg (StDev = độ lệch chuẩn) và IM ở 40 mg/kg

Thời gian (giờ)	Nồng độ trong huyết tương của bedaquilin (BDQ) hoặc chất chuyển hóa của nó (M2)							
	SC ở 40 mg/kg				IM ở 40 mg/kg			
	BDQ	StDev	M2	StDev	BDQ	StDev	M2	StDev
1	22,1	5,36	0,589	NC	139	33,2	5,11	2,24
4	36,9	7,42	6,62	1,69	172	47,2	18,8	5,98
7	40,7	6,27	8,59	1,46	185	24,2	28,7	7,57
24	68,1	17,6	24,0	1,14	212	70,6	77,3	23,5
168	16,5	4,84	9,03	1,81	98,0	19,1	91,5	33,1
336	18,1	3,30	9,28	2,10	69,7	10,2	54,9	16,8
504	22,8	3,96	9,68	2,85	52,2	4,05	37,9	16,5
672	14,7	0,964	7,32	1,34	42,6	6,85	29,5	14,8
840	15,1	1,74	7,40	2,46	33,6	6,39	22,3	10,6
1008	14,7	3,47	6,82	2,06	28,5	6,24	20,2	11,2

Thời gian (giờ)	Nồng độ trong huyết tương của bedaquilin (BDQ) hoặc chất chuyển hóa của nó (M2)							
	SC ở 40 mg/kg				IM ở 40 mg/kg			
	BDQ	StDev	M2	StDev	BDQ	StDev	M2	StDev
1176	13,2	2,99	5,96	1,76	24,1	7,04	16,6	9,37
1344	12,4	2,34	6,10	1,79	20,7	3,07	14,1	8,88
1512	12,0	0,917	5,81	1,81	19,7	5,98	13,4	7,16
1680	12,3	1,95	5,42	2,01	18,4	3,30	11,5	5,77
1848	10,6	0,83	5,18	1,51	14,3	1,35	11,4	6,39
2016	9,83	2,06	4,30	2,03	14,9	1,75	9,86	3,75
2184	10,2	2,42	4,55	1,36	12,6	0,755	8,87	3,37
2520	9,45	2,16	5,54	1,82	11,6	2,06	9,27	3,53
2856	8,26	0,737	4,78	1,61	10,5	2,65	7,49	3,02
3192	6,82	1,38	4,04	1,02	8,67	2,71	6,28	2,52
3528	6,83	2,27	4,02	1,05	6,92	2,09	5,68	2,79
3864	6,69	0,794	3,95	0,866	5,90	2,21	5,00	2,53
4200	6,41	1,72	3,49	0,987	4,41	2,04	3,74	2,03
≈ CV%	8 – 29		NC – 47		6 – 46		26 – 63	
T max (giờ)	24		24		18		120	
Cmax (ng/mL)	68,1		24,0		215		94,2	
T last (giờ)	4200		4200		4200		4200	
AUClast (ng*giờ/mL)	50200		24800		109000		75200	
AUC ₀₋₂₈₅₆ (ng*giờ/mL)	41000		19300		99200		67600	
AUCinf (ng*giờ/mL)	NC		NC		121000		85500	

Nghiên cứu ở chuột cống: đối với Chế phẩm 1A, tức là huyền phù nano có nồng độ 200 mg/ml, và được định liều SC ở 40 mg/kg (StDev = độ lệch chuẩn) và IM ở 40 mg/kg (trong trường hợp này, cỡ mẫu nhỏ được áp dụng để tính toán giá trị biến thiên tổng)

Thời gian (giờ)	Nồng độ trong huyết tương của bedaquilin (BDQ) hoặc chất chuyển hóa của nó (M2)							
	SC ở 40 mg/kg				IM ở 40 mg/kg			
	BDQ	StDev	M2	StDev	BDQ	StDev	M2	StDev
1	42,1	11,4	BOL ^a	NC	329	256	12,0	5,77
4	81,5	17,0	11,7	3,50	365	176	39,5	16,7
7	98,7	25,2	20,3	4,15	385	124	68,6	30,4
24	337	57,0	127	20,8	436	41,2	217	36,3
168	92,4	33,6	100	17,7	94,9	25,1	89,9	21,8
336	62,7	5,61	62,9	25,3	53,0	13,0	48,6	21,2

Thời gian (giờ)	Nồng độ trong huyết tương của bedaquilin (BDQ) hoặc chất chuyển hóa của nó (M2)							
	SC ở 40 mg/kg				IM ở 40 mg/kg			
	BDQ	StDev	M2	StDev	BDQ	StDev	M2	StDev
504	42,1	6,21	45,8	30,7	36,2	7,49	26,6	12,0
672	28,4	1,04	32,4	22,5	22,4	3,35	15,8	5,31
840	20,8	3,67	21,1	13,4	25,9	2,48	11,1	2,50
1008	16,5	4,56	16,2	12,0	12,0	1,55	8,13	1,82
1176	12,7	4,58	12,7	10,0	9,05	1,23	5,74	1,07
1344	12,0	7,04	10,1	9,35	7,33	0,739	4,20	1,18
1512	7,02	2,77	7,61	6,32	4,69	0,384	3,05	0,640
1680	6,05	2,79	6,02	NC	4,57	0,378	2,63	0,242
1848	4,95	2,56	5,35	5,22	4,05	0,192	1,56	NC
2016	4,36	2,12	4,08	NC	3,21	0,646	1,92	0,246
2184	3,77	1,94	3,49	NC	2,50	0,0231	1,80	0,102
2520	2,72	1,67	2,97	2,62	2,27	0,437	1,45	0,121
2856	2,51	0,880	2,50	2,16	1,56	0,335	0,926	0,0759
3192	1,51	0,892	2,14	NC	1,26	0,275	0,841	0,0826
3528	1,50	NC	1,28	NC	1,37	NC	BOL ^a	NC
3864	0,887	NC	BOL ^a	NC	BOL ^a	NC	BOL ^a	NC
4200	0,753	NC	BOL ^a	NC	BOL ^a	NC	BOL ^a	NC
≈ CV%	NC – 61		NC – 90		1 – 78		NC – 48	
T max (giờ)	24		24		16		24	
Cmax (ng/mL)	337	57,0	127	20,8	505	96,6	217	36,3
T last (giờ)	3900	580	3500	670	3500	340	3300	190
AUClast (ng*giờ/mL)	79100	3100	67200	33600	80400	8260	53400	10700
AUC ₀₋₂₈₅₆ (ng*giờ/mL)	77300	4240	65400	31200	79400	8800	53000	10700
AUCinf (ng*giờ/mL)	80100	2890	68600	34500	81200	8230	54000	10700

NC = không được tính toán

BOL^a = giới hạn dưới của phép định lượng (0,75 ng/mL hoặc 1,5 ng/mL)

Nghiên cứu ở chó: đối với Chế phẩm 1B, tức là vi huyền phù có nồng độ 200 mg/ml, và được định liều SC ở 40 mg/kg (StDev = độ lệch chuẩn) và IM ở 40 mg/kg.

Thời gian (giờ)	Nồng độ trong huyết tương của bedaquilin (BDQ) hoặc chất chuyển hóa của nó (M2)							
	SC ở 40 mg/kg				IM ở 40 mg/kg			
	BDQ	StDev	M2	StDev	BDQ	StDev	M2	StDev
1	1,55	0,0794	BOL ^a	NC	765	136	BOL ^a	NC
4	5,43	1,48	BOL ^a	NC	703	292	14,9	5,87

Thời gian (giờ)	Nồng độ trong huyết tương của bedaquilin (BDQ) hoặc chất chuyển hóa của nó (M2)							
	SC ở 40 mg/kg				IM ở 40 mg/kg			
	BDQ	StDev	M2	StDev	BDQ	StDev	M2	StDev
7	8,80	2,48	BOL ^a	NC	735	274	21,2	8,72
24	21,9	13,0	BOL ^a	NC	349	28,3	27,7	9,76
168	192	261	32,9	40,1	351	65,6	69,8	11,6
336	160	173	47,1	46,9	355	30,2	94,2	7,02
504	149	151	50,4	51,5	338	30,0	93,8	13,2
672	123	109	46,2	43,1	284	37,8	90,6	16,9
840	161	138	53,1	48,2	315	30,1	96,2	3,24
1008	125	104	50,1	40,1	227	25,2	80,7	4,11
1176	116	96,4	42,8	34,9	187	45,1	60,8	13,0
1344	110	96,2	40,4	31,9	172	38,7	52,8	11,1
1512	108	93,5	41,0	35,7	171	34,4	62,1	14,2
1680	136	107	39,7	31,9	183	37,6	51,8	6,85
1848	93,0	75,4	37,4	30,4	135	43,4	46,9	9,40
2016	89,5	71,4	35,9	26,0	121	31,1	41,2	7,86
2184	82,0	59,8	28,6	23,4	108	28,4	37,1	9,31
2520	83,1	58,8	29,8	24,3	88,0	28,4	29,2	7,60
2856	75,3	53,5	28,8	23,2	74,3	23,5	26,4	5,30
3192	60,3	36,1	23,8	15,4	58,7	17,6	22,1	5,17
3528	59,1	34,3	20,3	13,4	54,0	17,2	18,9	6,60
3864	52,8	26,0	20,1	11,0	45,4	15,8	16,4	5,17
4200	51,7	30,2	20,4	13,2	40,9	14,6	15,6	4,63
≈ CV%	5 – 136		NC – 122		8 – 42		3 – 41	
T max (giờ)	620	390	780	260	3,0		620	260
Cmax (ng/mL)	219	237	55,3	47,7	822	211	103	6,58
T last (giờ)	4200		4200		4200		4200	
AUClast (ng*giờ/mL)	402000	335000	138000	114000	652000	105000	193000	27900
AUCinf (ng*giờ/mL)	NC		NC	NC	690000	NC	NC	NC

NC = không được tính toán

BOL^a = giới hạn dưới của phép định lượng (3,75 ng/mL)

Nghiên cứu ở chó: đối với Chế phẩm 1A, tức là huyền phù nano có nồng độ 200 mg/ml, và được định liều SC ở 40 mg/kg (StDev = độ lệch chuẩn) và IM ở 40 mg/kg (trong trường hợp này, cỡ mẫu nhỏ được áp dụng để tính toán giá trị biến thiên tổng)

Thời gian (giờ)	Nồng độ trong huyết tương của bedaquilin (BDQ) hoặc chất chuyển hóa của nó (M2)							
	SC ở 40 mg/kg				IM ở 40 mg/kg			
	BDQ	StDev	M2	StDev	BDQ	StDev	M2	StDev
1	274	466	BOL ^a	NC	4000	1510	11,1	1,35
4	194	197	BOL ^a	NC	3570	620	41,7	7,25
7	157	134	4,94	NC	2690	842	51,5	10,6
24	167	52,6	8,68	6,84	742	82,3	62,6	17,2
168	692	217	127	54,6	568	142	108	27,1
336	386	55,4	132	29,0	412	19,2	112	24,4
504	318	76,8	110	7,77	321	13,1	98,4	21,0
672	244	28,4	93,8	14,9	240	29,6	84,1	25,0
840	255	29,7	93,0	5,84	254	12,7	89,4	24,5
1008	197	40,6	74,8	2,20	172	23,4	63,7	16,2
1176	158	21,4	59,5	4,92	149	10,0	58,7	13,0
1344	133	19,5	47,3	2,10	139	13,2	47,1	12,8
1512	124	25,4	46,4	5,82	120	8,62	41,6	10,6
1680	136	24,0	43,6	3,40	126	17,0	44,5	11,7
1848	89,6	23,8	33,8	3,53	95,2	2,14	32,7	4,60
2016	84,5	18,8	31,6	3,04	89,9	16,7	31,7	7,72
2184	80,5	25,4	27,9	3,52	78,4	5,66	24,5	6,07
2520	59,7	14,8	21,1	2,04	57,4	4,47	19,4	3,07
2856	53,9	18,0	19,6	4,25	54,8	3,04	18,7	2,77
3192	45,2	16,7	16,4	4,19	42,9	4,32	14,5	2,80
3528	40,0	12,3	14,9	3,55	36,1	1,40	12,4	2,06
3864	34,5	13,1	12,8	3,20	32,3	2,42	11,5	1,82
4200	31,1	14,1	12,1	4,02	25,4	1,37	9,49	1,42
≈ CV%	12 – 170		NC – 79		2 – 38		12 – 30	

Thời gian (giờ)	Nồng độ trong huyết tương của bedaquilin (BDQ) hoặc chất chuyển hóa của nó (M2)							
	SC ở 40 mg/kg				IM ở 40 mg/kg			
	BDQ	StDev	M2	StDev	BDQ	StDev	M2	StDev
T max (giờ)	168		280	97	3	2,0	280	97
Cmax (ng/mL)	692	217	140	42,8	4150	1290	121	21,7
T last (giờ)	4200		4200		4200		4200	
AUClast (ng*giờ/mL)	580000	82500	186000	8740	641000	27700	174000	32900
AUCinf (ng*giờ/mL)	NC	NC	215000	NC	677000	24800	193000	32200

NC = không được tính toán

BOL^a = giới hạn dưới của phép định lượng (0,75 ng/mL)

Ví dụ 3

Đánh giá chế phẩm bedaquilin tiêm được, tác dụng lâu dài trong mô hình thử nghiệm ở chuột nhất ít trực khuẩn bị lây nhiễm bệnh lao tiềm tàng

Mục đích của nghiên cứu này là sử dụng mô hình thử nghiệm ở chuột nhất ít trực khuẩn bị lây nhiễm bệnh lao tiềm tàng (LTBI) để so sánh hoạt tính diệt khuẩn của chế phẩm bedaquilin (B_{LA}) tác dụng lâu dài được sử dụng 4 tuần một lần cho tổng cộng 1, 2, hoặc 3 liều với hoạt tính khi định liều B qua đường miệng hằng ngày (5 ngày mỗi tuần) ở liều chuẩn 25 mg/kg hoặc các liều thấp hơn phù hợp với các liều thuốc tổng cộng được sử dụng dưới dạng B_{LA}. Sơ đồ nghiên cứu ban đầu được đưa ra trong Bảng 1. B_{LA} được sử dụng cho nghiên cứu này là B_{LA} được mô tả trên đây trong Ví dụ 1B, tức là vi huyền phù ở nồng độ bằng 200 mg/ml). Kết quả chủ yếu là sự giảm số đếm CFU của *Mycobacterium tuberculosis* trong phổi trong quá trình điều trị.

Bảng 1. Sơ đồ nghiên cứu ban đầu để đánh giá hoạt tính diệt khuẩn của B_{LA} trong mô hình thử nghiệm ở chuột nhất ít trực khuẩn LTBI.

Chế độ điều trị LTBI*	Số lượng chuột nhất bị giết để đếm CFU ở phổi ở các thời điểm sau:						Tổng số con chuột	Liều tổng cộng B trong 12 tuần (mg/kg)
	Gây miễn dịch BCG	Thử thách <i>M.tb.</i>	Bắt đầu điều trị	Trong quá trình điều trị				
	Tuần 12	Tuần 6	Ngày 0	Tuần 4	Tuần 8	Tuần 12		
Không	5	5	5	5	5	5	30	na

được điều trị								
R ₁₀ (5/7)				5	5	5	15	na
P ₁₅ H ₅₀ (1/7)				5	5	5	15	na
B ₂₅ (5/7)				5	5	5	15	1500
B ₈ (5/7)				5	5	5	15	480
B _{5,33} (5/7)				5	5	5	15	320
B _{2,67} (5/7)				5	5	5	15	160
B _{LA-160} (1/28) x 3						5	5	480
B _{LA-160} (1/28) x 2					5	5	10	320
B _{LA-160} (1/28) x 1				5	5	5	15	160
Tổng số con chuột	5	5	5	40	45	50	150	

*R, rifampin; P, rifapentin; H, isoniazid; B, bedaquilin; B_{LA}, chế phẩm bedaquilin tác dụng lâu dài. Tất cả các liều thuốc tính bằng mg/kg được biểu thị bởi chỉ số dưới. Các phân đoạn trong dấu ngoặc đơn biểu thị tần suất định liều, tính bằng ngày. B_{LA} được sử dụng bằng cách tiêm trong cơ; tất cả các thuốc khác được sử dụng nhờ ống thông. na, không áp dụng được.

Điều chỉnh chế độ

- Các con chuột không được điều trị được sử dụng để xác định mức và độ ổn định của sự lây nhiễm ít trực khuẩn.
- R10 (5/7) là chế độ điều trị LTBI thay thế ở Mỹ và Canada, được sử dụng trong 4 tháng. Chế độ này được sử dụng ở đây làm đối chứng để xác định tính chất của mô hình.
- P15H50 (1/7) là chế độ điều trị LTBI thay thế ở Mỹ, được sử dụng một lần một tuần trong 3 tháng (12 liều). Chế độ này chứng tỏ ít nhất là hiệu quả như 9 tháng dùng isoniazid. Đây là chế độ gián đoạn nhất trong số các chế độ được khuyến dùng hiện nay và đóng vai trò làm đối chứng thứ hai.

- B₂₅ (5/7) là B hằng ngày ở liều tương đương của người được nghiên cứu trước đây trong mô hình thử nghiệm ít trực khuẩn. Nó đưa ra liều tổng cộng là 500 mg/kg mỗi 28 ngày.
- B₈ (5/7) là B hằng ngày ở liều được làm giảm để tạo ra liều tổng cộng (480 mg/kg) giống như liều chế phẩm BLA (tức là, 160 mg/kg) được sử dụng mỗi 28 ngày $\times$ 3 liều.
- B_{5,33} (5/7) là B hằng ngày ở liều được làm giảm để tạo ra liều tổng cộng (320 mg/kg) giống như liều chế phẩm BLA (tức là, 160 mg/kg) được sử dụng mỗi 28 ngày $\times$ 2 liều.
- B_{2,67} (5/7) là B hằng ngày ở liều được làm giảm để tạo ra liều tổng cộng (160 mg/kg) giống như liều chế phẩm BLA (tức là, 160 mg/kg) được sử dụng một lần.
- B_{LA-160} (1/28) $\times$ 3 là chế phẩm B_{LA} được sử dụng dưới dạng 160 mg/kg mỗi 28 ngày trong tổng cộng 3 liều. Do đó, liều B tổng cộng sẽ phù hợp với liều B tổng cộng của nhóm B₈ (5/7) ở khoảng thời gian mỗi 28 ngày.
- B_{LA-160} (1/28) $\times$ 2 là chế phẩm B_{LA} được sử dụng dưới dạng 160 mg/kg mỗi 28 ngày đối với tổng cộng 2 liều, bắt đầu vào ngày 0. Do đó, liều B tổng cộng được sử dụng vào Tuần 12 (320 mg/kg) sẽ giống với liều B tổng cộng của nhóm B_{5,33} (5/7).
- B_{LA-160} (1/28) $\times$ 1 là chế phẩm B_{LA} được sử dụng dưới dạng 160 mg/kg chỉ một lần vào ngày 0. Do đó, liều B tổng cộng được sử dụng vào Tuần 12 (160 mg/kg) sẽ giống với liều B tổng cộng của nhóm B_{2,67} (5/7).

Kết quả cuối cùng

Tất cả dữ liệu số đếm CFU được hoàn tất và được nêu dưới đây trong Bảng 2. Do chậm trễ trong việc hoàn tất hợp đồng cơ quan và thu được nguồn cung cấp B_{LA}, việc điều trị không được bắt đầu cho đến khoảng 13 tuần sau khi lây nhiễm thử thách *M. tuberculosis*, và trình tự thời gian trong Bảng 2 được điều chỉnh một cách phù hợp. Để so sánh giữa các nhóm điều trị khác nhau, mức ý nghĩa thống kê được đánh giá bằng cách sử dụng ANOVA một chiều được điều chỉnh bằng kiểm định đa so sánh Bonferroni.

Bảng 2. Dữ liệu số đếm CFU *M. tuberculosis* cuối cùng ở phổi.

Chế độ điều trị	log ₁₀ trung bình (SD) CFU <i>M. tuberculosis</i> /phổi ở các thời điểm sau:	Liều B tổng
-----------------	---	-------------

LTBI*	Gây miễn dịch BCG	Thử thách <i>M.tb.</i>	Bắt đầu điều trị	Trong quá trình điều trị			cộng trong 12 tuần (mg/kg)
	Tuần 19	Tuần 13	Ngày 0	Tuần 4	Tuần 8	Tuần 12	
Không được điều trị	na	2,11 (0,09)	4,75 (0,27)	4,71 (0,48)	4,60 (0,27)	4,94 (0,29)	na
R ₁₀ (5/7)				3,39 (0,46)	2,74 (0,62)	1,27 (0,85)	na
P ₁₅ H ₅₀ (1/7)				2,67 (0,25)	0,79 (0,80)	0,28 (0,41)	na
B ₂₅ (5/7)				3,01 (0,45)	0,82 (0,49)	0,07 (0,09)	1500
B ₈ (5/7)				3,30 (0,12)	2,42 (0,26)	0,69 (0,43)	480
B _{5,33} (5/7)				3,83 (0,25)	3,15 (0,47)	1,98 (0,17)	320
B _{2,67} (5/7)				3,96 (0,35)	3,52 (0,38)	3,16 (0,24)	160
B _{LA-160} (1/28) x 3						1,23 (0,16)	480
B _{LA-160} (1/28) x 2					2,31 (0,40)	1,63 (0,40)	320
B _{LA-160} (1/28) x 1				3,55 (0,32)	3,31 (0,38)	1,83 (0,34)	160

*R, rifampin; P, rifapentin; H, isoniazid; B, bedaquilin, B_{LA}, chế phẩm bedaquilin tác dụng lâu dài. Tất cả các liều thuốc tính bằng mg/kg được biểu thị bởi chỉ số dưới. Các phân đoạn trong dấu ngoặc đơn biểu thị tần suất định liều, tính bằng ngày. SD, độ lệch chuẩn. na, không áp dụng được.

Gây miễn dịch BCG. 150 chuột nhắt BALB/c cái được lây nhiễm bằng sol khí với *M. bovis* rBCG30. Huyền phù nuôi cấy với OD₆₀₀ bằng 1,03 được pha loãng 10 lần và sau đó được sử dụng để lây nhiễm sol khí. Nồng độ của huyền phù vi khuẩn là 6,88 log₁₀ CFU/mL, nồng độ này tạo ra giá trị cấy trung bình 3,05 (SD 0,10) log₁₀ CFU/phổi. Sáu tuần sau, tại thời điểm lây nhiễm thử thách *M. tuberculosis*, lượng tải BCG trung bình ở phổi của chuột nhắt là 4,95 (SD 0,11) log₁₀ CFU. Vào ngày 0, lượng tải BCG giảm và ổn định ở 3,27 (SD 0,45) log₁₀ CFU/phổi, với lượng tải tương tự ở phổi được quan sát thấy ở các con chuột không được điều trị tại thời điểm Tuần 4, 8,

và 12. Do đó, sự lây nhiễm BCG mức thấp, ổn định được thiết lập trong phổi của các con chuột này như mong đợi.

Thử thách *M. tuberculosis*. Sáu tuần sau gây miễn dịch BCG, các con chuột nhất được lây nhiễm bằng sol khí với *M. tuberculosis* H37Rv. Huyền phù nuôi cấy với OD₆₀₀ bằng 0,850 được pha loãng ~100 lần và sau đó được sử dụng để lây nhiễm sol khí. Nồng độ của huyền phù vi khuẩn là 4,73 log₁₀ CFU/mL, nồng độ này tạo ra lượng cấy trung bình 2,11 (SD 0,09) log₁₀ CFU/phổi. Lượng cấy này cao hơn khoảng 1 log₁₀ CFU so với dự định. Vào ngày 0, lượng tải *M. tuberculosis* đã ổn định ở khoảng 4,8 log₁₀ CFU/phổi, với lượng tải tương tự ở phổi được quan sát thấy ở các con chuột không được điều trị tại thời điểm Tuần 4, 8, và 12. Do đó, mặc dù giá trị cấy cao hơn, sự lây nhiễm ổn định *M. tuberculosis* được thiết lập trong phổi của các con chuột này, với lượng tải CFU ở phổi được làm ổn định, cao hơn gần 1 log₁₀ CFU so với được quan sát thấy trong các thử nghiệm trước đây (1-3).

Đánh giá hoạt tính diệt khuẩn (Bảng 2). So với số đếm CFU *M. tuberculosis* ở phổi của các con chuột không được điều trị, chế độ đối chứng R₁₀ (5/7) làm giảm số đếm CFU trung bình khoảng 1, 2 và 3 log₁₀ CFU/phổi sau 4, 8, và 12 tuần điều trị, một cách tương ứng. Chế độ đối chứng P₁₅H₅₀ (1/7) dẫn đến sự giảm khoảng 2, 3, và 4,5 log₁₀ CFU sau 4, 8, và 12 tuần điều trị, một cách tương ứng. Độ lớn tương đối của sự giảm số đếm CFU ở phổi đối với cả hai chế độ đối chứng là như được mong đợi dựa trên các nghiên cứu trước đây (1,2). B₂₅ (5/7) dẫn đến sự giảm khoảng 1,7, 4,0, và 4,9 log₁₀ CFU/phổi sau 4, 8, và 12 tuần điều trị, các kết quả này cũng được mong đợi dựa trên các nghiên cứu trước đây (1-2). Do đó, giá trị cấy cao hơn và số đếm CFU Ngày 0 không ảnh hưởng đến hoạt tính tương đối của thuốc chống lại quần thể vi khuẩn đã được làm ổn định này ở phổi của chuột nhất.

Đối với tất cả các chế độ thử nghiệm B, có hoạt tính tăng dần theo liều tăng dần được quan sát thấy tại thời điểm Tuần 4, 8, và 12. Đối với chuột nhất nhận được một hoặc hai liều B_{LA-160} (1/28), sự giảm số đếm CFU ở phổi so với các con chuột nhất không được điều trị là tương đương với sự giảm ở chuột nhất nhận được cùng liều tổng cộng được sử dụng dưới dạng chế độ hằng ngày qua đường miệng, B₈ (5/7), trong 4 hoặc 8 tuần, một cách tương ứng ($p > 0,05$ ở cả hai thời điểm). Một liều B_{LA-160}, phân phối 160 mg/kg vào Ngày 0, dẫn đến sự giảm khoảng 1,3 log₁₀ CFU/phổi, và bốn

tuần B₈ (5/7) dẫn đến sự giảm khoảng 1,5 log₁₀ CFU/phổi. Sau hai liều B_{LA-160} (1/28) hoặc 8 tuần B₈ (5/7), số đếm CFU ở phổi giảm 1 log₁₀ nữa ở chuột nhận được một trong hai chế độ này. Sau 12 tuần điều trị, số đếm CFU ở phổi là thấp hơn ở chuột nhận được một liều B_{LA-160} so với ở chuột nhất nhận được cùng liều tổng cộng của bedaquilin (160 mg/kg) thông qua sự định liều hằng ngày với B_{2,67} (5/7) ($p = 0,0002$), trong đó chế độ trước dẫn đến sự giảm khoảng 3 log₁₀ CFU/phổi và chế độ sau dẫn đến sự giảm 1,7 log₁₀ CFU/phổi, so với số đếm ở phổi ở chuột đối chứng không được điều trị. Ở chuột nhận được liều bedaquilin tổng cộng bằng 320 mg/kg, thông qua hai liều B_{LA-160} hoặc thông qua định liều hằng ngày với B_{5,33} (5/7), sự giảm số đếm CFU ở phổi là giống như ở khoảng 3 log₁₀ CFU/phổi ($p > 0,05$). Đối với chuột nhất nhận được liều bedaquilin tổng cộng 480 mg/kg thông qua ba liều B_{LA-160} (1/28), số đếm CFU ở phổi là cao hơn so với ở chuột nhận được liều tổng cộng tương đương thông qua định liều hằng ngày với B₈ (5/7), mặc dù sự khác biệt là không có ý nghĩa về mặt thống kê.

Sau 12 tuần điều trị, gần như tất cả các chế độ thử nghiệm đều có hoạt tính diệt khuẩn tương đương như chế độ đối chứng R₁₀ (5/7), trong đó chỉ có chế độ B_{2,67} (5/7) có hoạt tính diệt khuẩn ít hơn một cách đáng kể so với đối chứng này ($p < 0,0001$). Chế độ thử nghiệm B₈ (5/7) chứng tỏ hoạt tính diệt khuẩn tương đương với cả hai chế độ đối chứng P₁₅H₅₀ (1/7) và B₂₅ (5/7), trong khi tất cả các chế độ thử nghiệm khác đều có hoạt tính diệt khuẩn ít hơn một cách đáng kể so với một trong số các chế độ đối chứng này tại thời điểm Tuần 12. Tuy nhiên, dữ liệu CFU được ghi tại thời điểm Tuần 12 có thể không ảnh hưởng đến hiệu quả tổng cộng của các chế độ bedaquilin tác dụng lâu dài. Ở chuột nhất nhận được liều đơn của B_{LA-160} vào Ngày 0, sự tiêu diệt vi khuẩn vẫn được quan sát thấy 12 tuần sau khi sử dụng. Do đó, có thể hiểu được rằng lượng tải vi khuẩn ở phổi của chuột nhận được 2 và 3 liều B_{LA-160} sẽ vẫn giảm thêm trong ít nhất 12 tuần sau khi sử dụng liều cuối cùng (nếu không nói là lâu hơn). Cũng được quan tâm là liều đơn của B_{LA-160} dường như gợi ra hoạt tính diệt khuẩn lớn hơn từ tuần 1 đến 4 và từ tuần 9 đến 12, so với tuần 5 đến 8 sau khi sử dụng, gợi ý khả năng về động học giải phóng B hai pha từ chất dẫn thuốc tác dụng lâu dài.

Kết luận

- Mặc dù giá trị cấy vi khuẩn cao hơn so với dự đoán, sự lây nhiễm *M. tuberculosis* ổn định được thiết lập ở chuột BALB/c mà thích hợp để đánh giá chế độ điều trị LTBI.

- Sau 12 tuần điều trị, sự định liều một tháng một lần với B_{LA}-160 chứng tỏ hoạt tính diệt khuẩn tốt hơn hoặc tương đương với sự định liều hằng ngày đối với các liều bedaquilin tổng cộng bằng 160 hoặc 320 và 480 mg/kg, một cách tương ứng.
- Hoạt tính diệt khuẩn được quan sát thấy từ liều đơn của BLA-160 là rõ ràng trong ít nhất 12 tuần sau khi sử dụng, và có khả năng là số đếm CFU sẽ tiếp tục giảm ở phổi của chuột nhận được 2 và 3 liều. Cùng với lượng tải vi khuẩn đường cơ sở cao hơn mong đợi trong thử nghiệm này, các phát hiện này gợi ý rằng việc chữa trị sau 2 hoặc 3 lần tiêm là điều có thể xảy ra. Do đó, quan trọng là đánh giá hoạt tính khử trùng của các chế độ BLA này trong khoảng thời gian lâu hơn để thực sự hiệu khả năng sử dụng chúng trong điều trị LTBI.

Tài liệu tham khảo

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

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Dược phẩm để sử dụng bằng cách tiêm trong cơ hoặc dưới da, chứa lượng hữu hiệu để điều trị của bedaquilin, hoặc muối dược dụng của nó, ở dạng huyền phù của các vi hạt hoặc hạt nano chứa:

(a) bedaquilin, hoặc muối dược dụng của nó, ở dạng vi hạt hoặc hạt nano, và chất cải biến bề mặt; và

(b) chất mang dược dụng chứa nước.

2. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó chất cải biến bề mặt được chọn từ nhóm bao gồm poloxame, α -tocopheryl polyetylen glycol succinat, este của axit béo polyoxyetylen sorbitan, và muối của phospholipit tích điện âm.

3. Dược phẩm theo điểm 1 hoặc 2, trong đó bedaquilin là ở dạng không phải muối hoặc dạng tự do hoặc ở dạng muối fumarat.

4. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó chất cải biến bề mặt được chọn từ PluronicTM F108, Vitamin E TGPS, TweenTM 80, và LipoidTM EPG.

5. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó cỡ hạt trung bình có hiệu quả của vi hạt hoặc hạt nano bedaquilin, hoặc muối dược dụng của nó là dưới khoảng 50 μm , cụ thể là dưới khoảng 200 nm.

6. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó cỡ hạt trung bình có hiệu quả của vi hạt hoặc hạt nano bedaquilin, hoặc muối dược dụng của nó là khoảng 130 nm.

7. Dược phẩm theo điểm 1 hoặc 2, trong đó dược phẩm này chứa theo khối lượng tính theo tổng thể tích của dược phẩm này:

(a) bedaquilin với lượng nằm trong khoảng từ 10% đến 70% (khối lượng/thể tích), hoặc từ 20% đến 60% (khối lượng/thể tích), hoặc từ 20% đến 50% (khối lượng/thể tích), hoặc từ 20% đến 40% (khối lượng/thể tích) (hoặc muối dược dụng của nó; nhưng trong đó khối lượng/thể tích được tính toán trên cơ sở dạng không phải muối của nó);

(b) chất thấm ướt với lượng nằm trong khoảng từ 0,5% đến 20 %, hoặc từ 2% đến 15% hoặc 20% (khối lượng/thể tích), hoặc từ 5% đến 15% (khối lượng/thể tích);

(c) một hoặc nhiều chất đệm với lượng nằm trong khoảng từ 0% đến 10%, hoặc từ 0% đến 5%, hoặc từ 0% đến 2%, hoặc từ 0% đến 1%;

(d) chất tạo đẳng trương với lượng nằm trong khoảng từ 0% đến 20 %, hoặc từ 2% đến 15% hoặc 20% (khối lượng/thể tích), hoặc từ 5% đến 15% (khối lượng/thể tích);

(e) chất bảo quản với lượng nằm trong khoảng từ 0% đến 2% (khối lượng/thể tích); và

(f) nước để tiêm bổ sung vừa đủ 100%.

8. Quy trình bào chế dược phẩm như được xác định theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, trong đó quy trình này bao gồm các bước:

(a) thu được bedaquilin, hoặc muối dược dụng của nó, ở dạng được micron hóa;

(b) bổ sung bedaquilin đã được micron hóa, hoặc muối dược dụng của nó, vào môi trường lỏng để tạo thành hỗn hợp trộn sơ bộ/thể phân tán sơ bộ; và

(c) xử lý hỗn hợp trộn sơ bộ bằng biện pháp cơ học trong sự có mặt của môi trường nghiền để làm giảm cỡ hạt trung bình có hiệu quả.

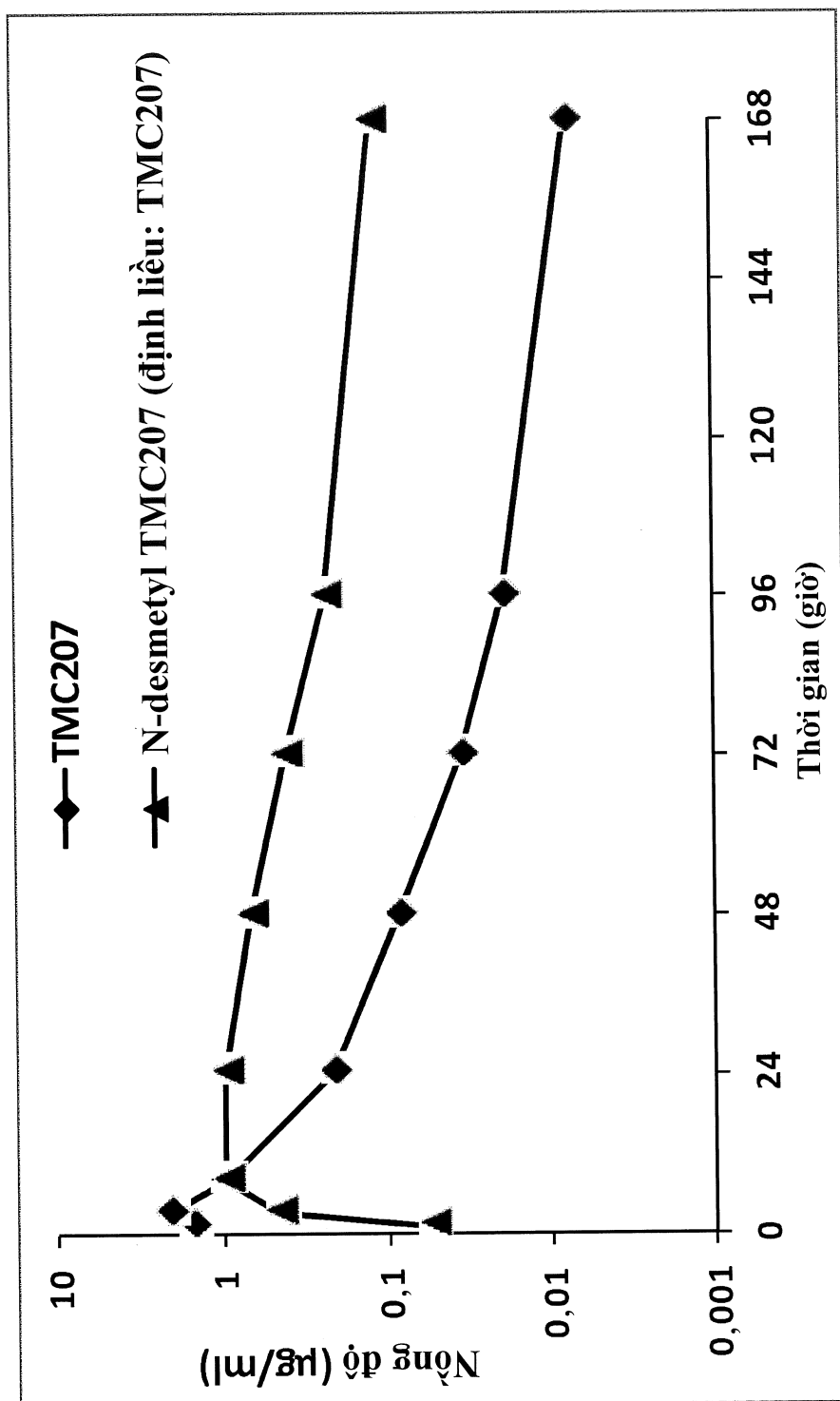


Fig. 1

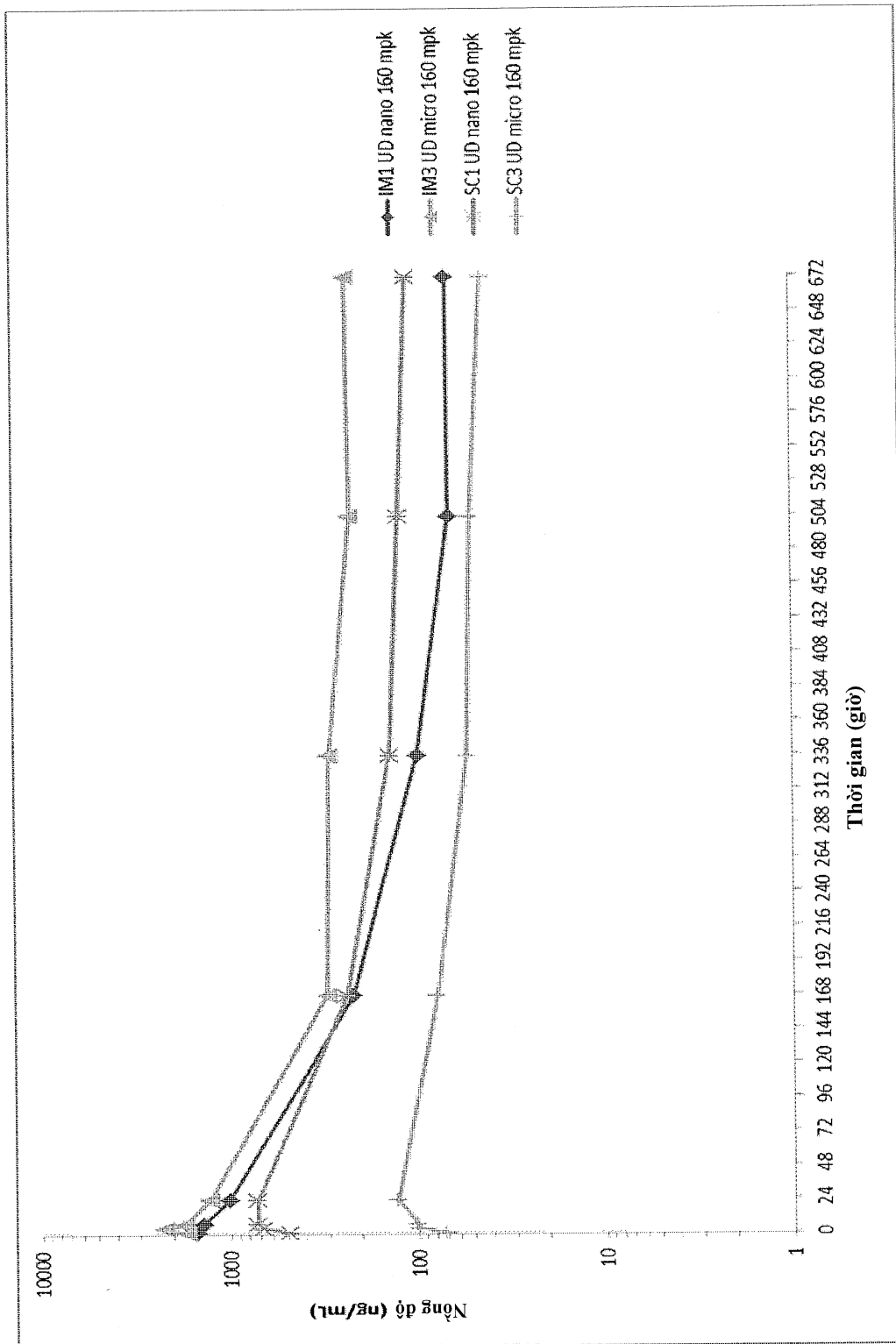


Fig. 2

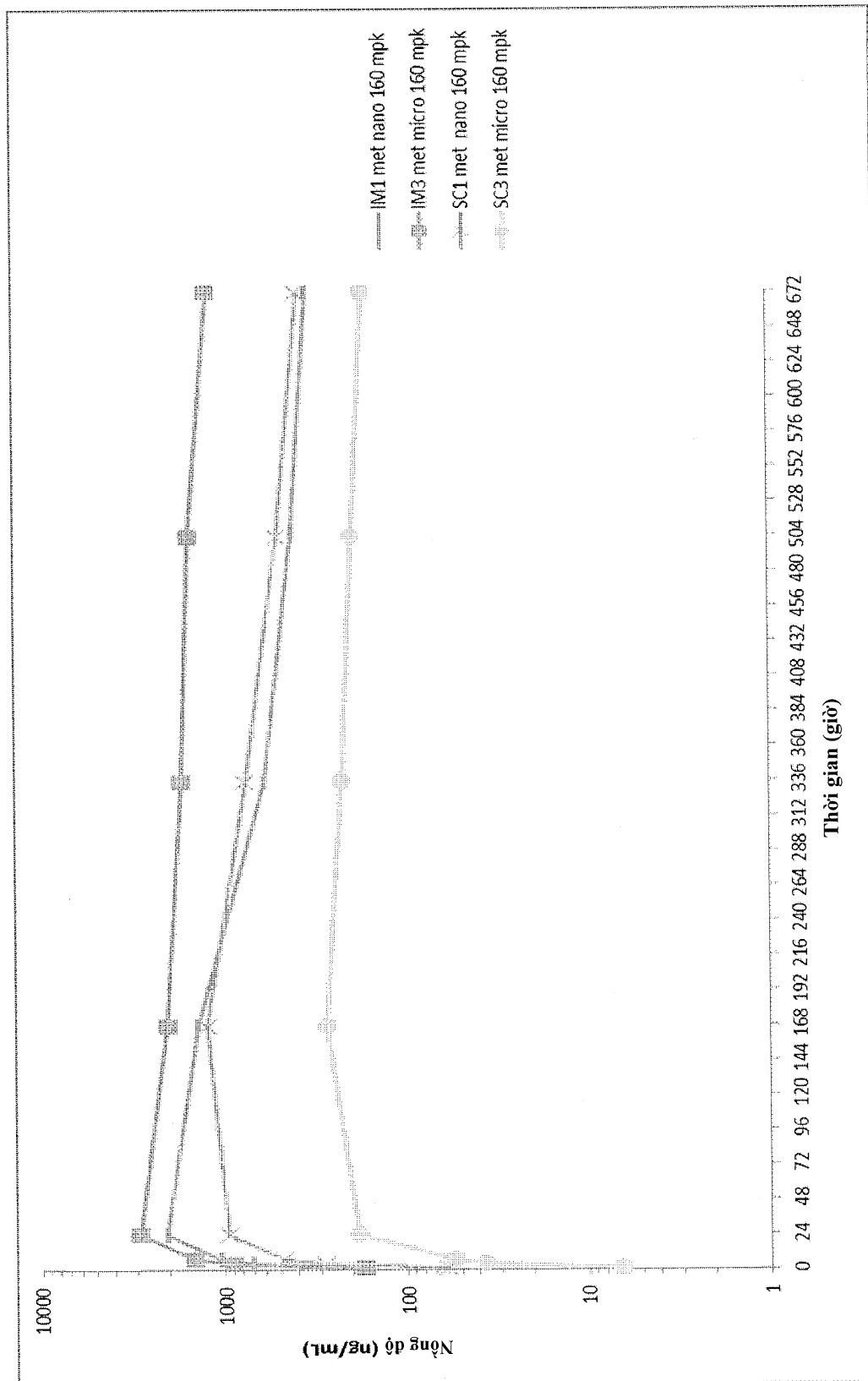


Fig. 3

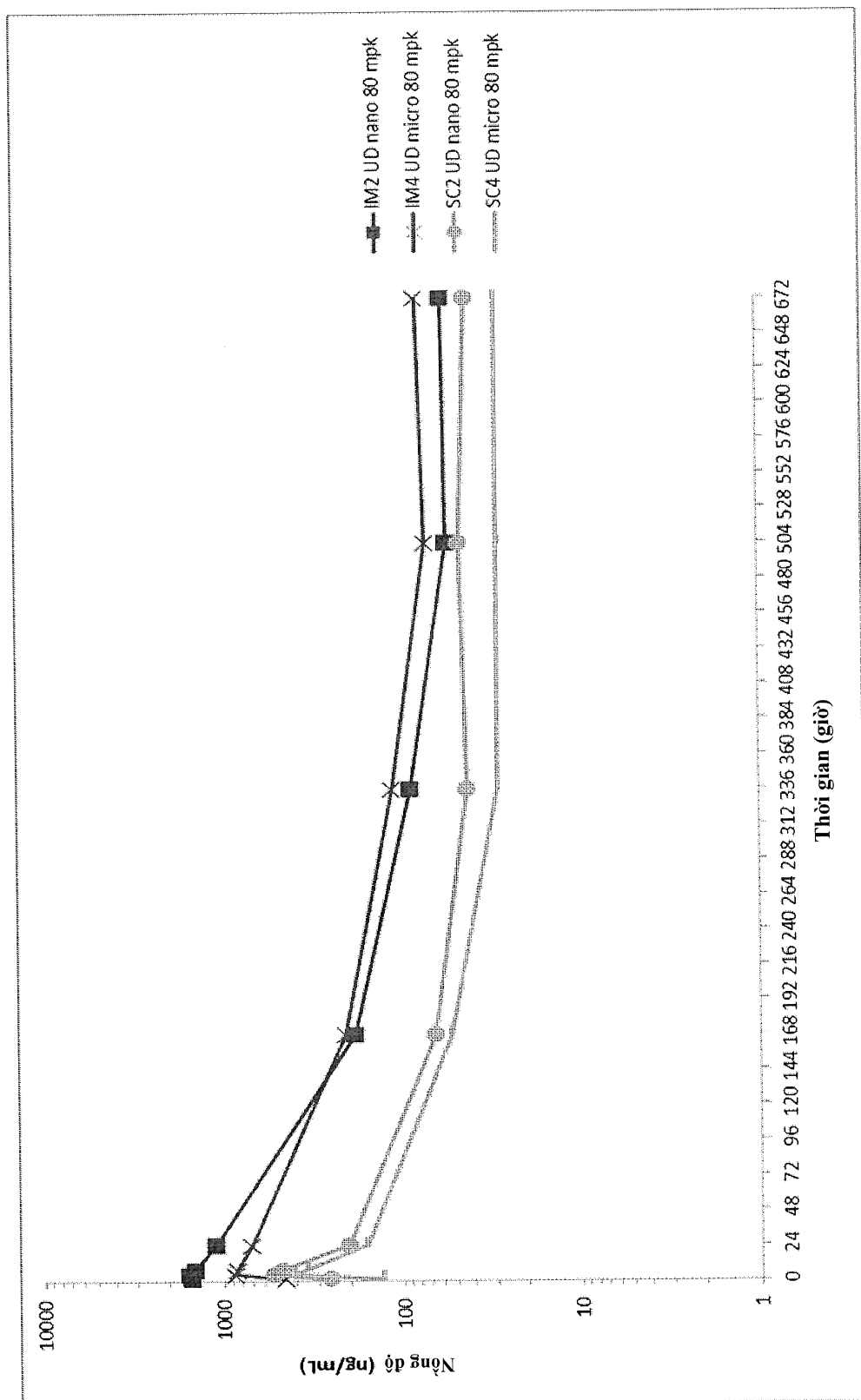


Fig. 4

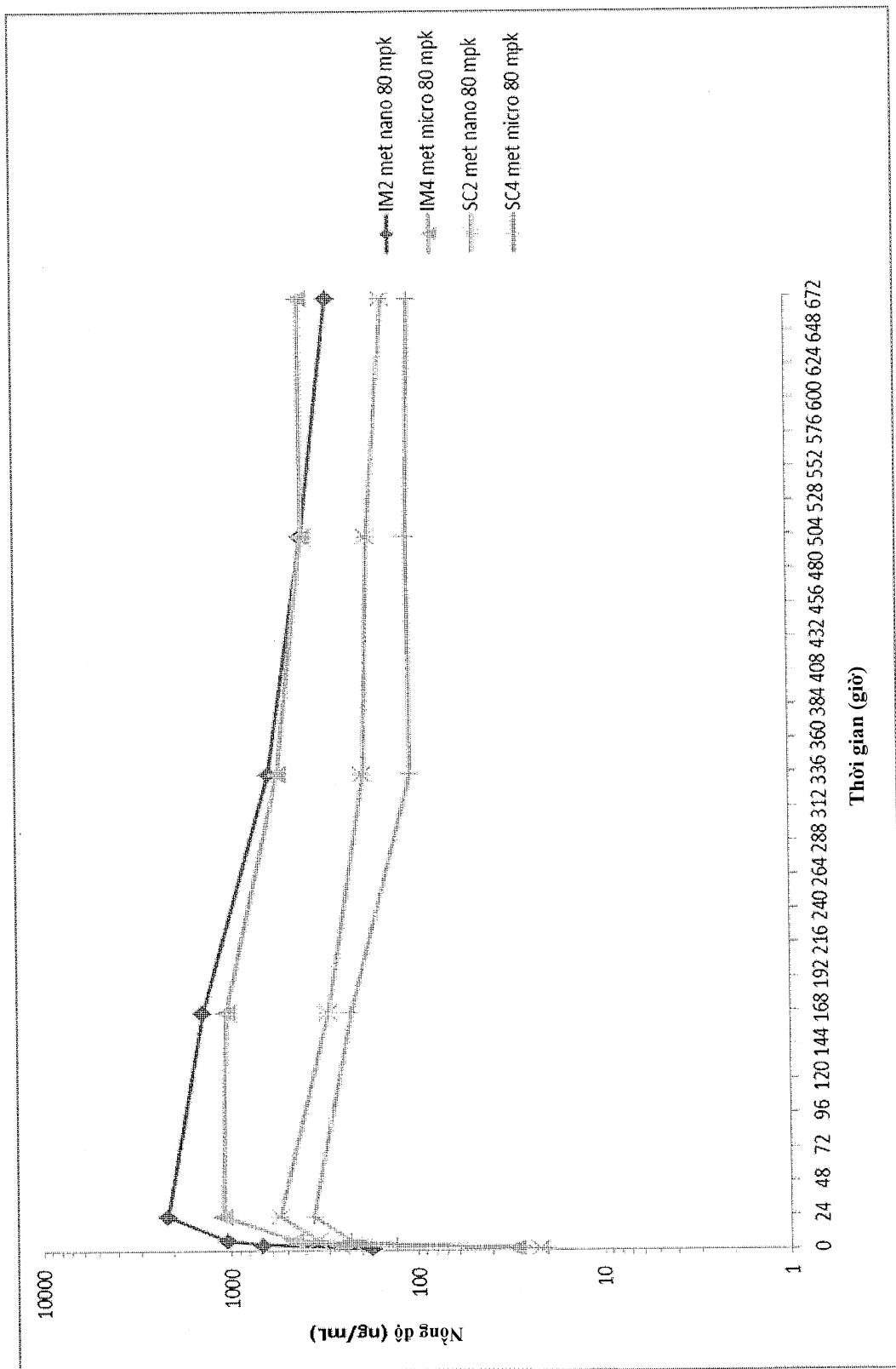


Fig. 5

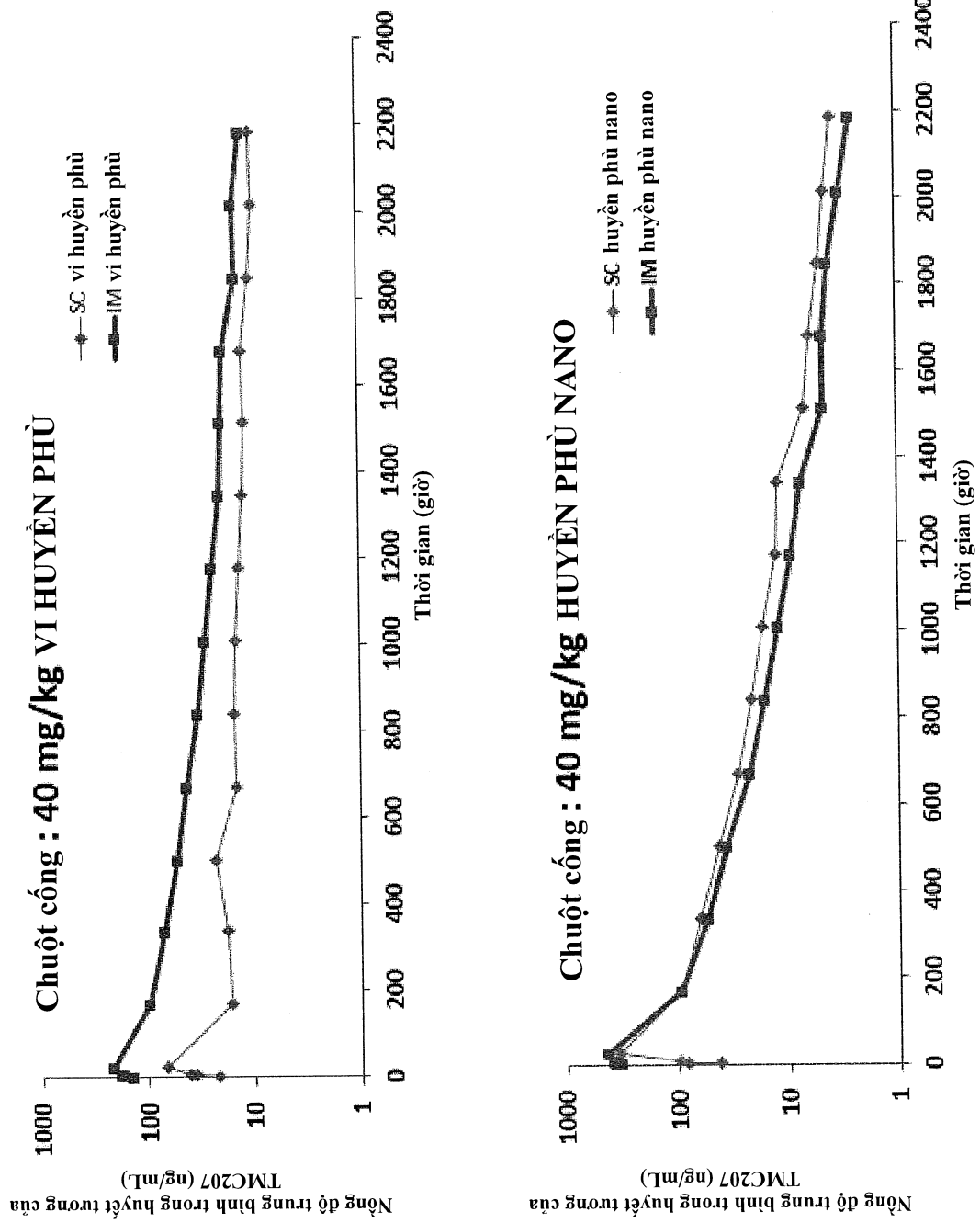


Fig. 6

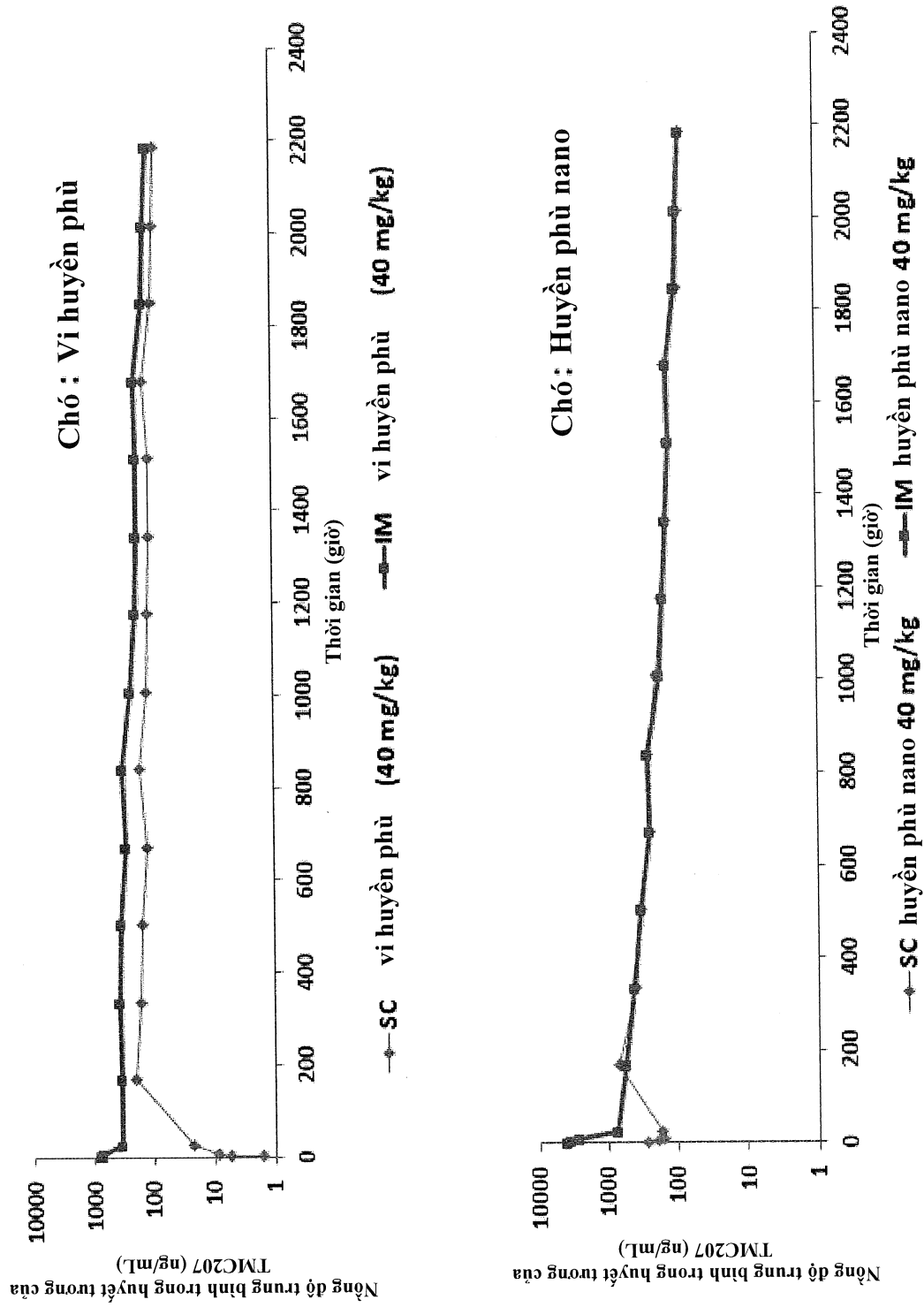


Fig. 7