

(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 49557 B1**
- (43) Date de publication : **30.06.2022**
- (51) Cl. internationale : **A61K 31/47; A61K 47/26; A61P 31/08; A61P 31/06; A61K 9/10**
-
- (21) N° Dépôt : **49557**
- (22) Date de Dépôt : **13.07.2018**
- (30) Données de Priorité : **14.07.2017 EP 17181354**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/EP2018/069066 13.07.2018**
- (71) Demandeur(s) : **Janssen Pharmaceutica NV, Turnhoutseweg 30 2340 Beerse (BE)**
- (72) Inventeur(s) : **BERNINI, Maristella ; ANDRIES, Koenraad, Jozef, Lodewijk, Marcel ; BASSTANIE, Esther, Dina, Guido**
- (74) Mandataire : **ATLAS INTELLECTUAL PROPERTY**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation: **EP18739856.5**
-
- (54) Titre : **FORMULATIONS À ACTION PROLONGÉE**
- (57) Abrégé : La présente invention concerne des compositions pharmaceutiques destinées à être administrées par injection intramusculaire ou sous-cutanée, comprenant des micro- ou nanoparticules du composé anti-TB bédaquiline, en suspension dans un véhicule aqueux pharmaceutiquement acceptable, et l'utilisation de telles compositions pharmaceutiques dans le traitement et la prévention d'une infection mycobactérienne pathogène.

Revendications

1. Composition pharmaceutique pour une administration par injection intramusculaire ou sous-cutanée, comprenant une quantité thérapeutiquement efficace de bédacuiline, ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable correspondant, sous la forme d'une suspension de microparticules ou nanoparticules comprenant :
 - (a) de la bédacuiline, ou un sel pharmaceutiquement acceptable correspondant, sous forme de microparticule ou de nanoparticule, et un modificateur de surface ; et
 - (b) un support aqueux pharmaceutiquement acceptable.
2. Composition selon la revendication 1, le modificateur de surface étant choisi dans le groupe des poloxamères, des polyéthylèneglycol succinates d' α -tocophéryle, des esters d'acides gras de polyoxyéthylène sorbitane, et des sels de phospholipides chargés négativement.
3. Composition selon la revendication 1 ou 2, la bédacuiline étant sous sa forme non saline ou libre ou sous la forme d'un sel de fumarate.
4. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, le modificateur de surface étant choisi parmi le poloxamère Pluronic™ F108, la Vitamine E TGPS, l'ester d'acide gras de polyoxyéthylène sorbitane Tween™ 80, et le glycérol phosphatidyle d'œuf Lipoid™ EPG.
5. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, la taille moyenne efficace de particule des microparticules ou nanoparticules de bédacuiline, ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable correspondant, étant inférieure à 50 μm , en particulier inférieure à 200 nm.
6. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, la taille moyenne efficace de particule des microparticules ou nanoparticules de bédacuiline, ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable correspondant, étant de 130 nm.
7. Composition selon la revendication 1 ou 2, comprenant en poids sur la base du volume total de la composition :
 - (a) de 10 % à 70 % (p/v), ou de 20 % à 60 % (p/v), ou de 20 % à 50 % (p/v), ou de 20 % à 40 % (p/v) de bédacuiline (ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable correspondant ; mais où le p/v est calculé sur la base de sa forme non saline) ;
 - (b) de 0,5 % à 20 %, ou de 2 % à 15 % ou 20 % (p/v), ou de 5 % à 15 % (p/v) d'un agent mouillant ;
 - (c) de 0 % à 10 %, ou de 0 % à 5 %, ou de 0 % à 2 %, ou de 0 % à 1 % d'un ou plusieurs agents tampons ;
 - (d) de 0 % à 20 %, ou de 2 % à 15 % ou 20 % (p/v), ou de 5 % à 15 % (p/v) d'un agent isotonisant
 - (e) de 0 % à 2 % (p/v) de conservateurs ; et
 - (f) de l'eau pour injection q.s. à 100 %.

- 8.** Composition pharmaceutique telle que définie dans l'une quelconque des revendications 1 à 7, pour une utilisation dans le traitement d'une infection mycobactérienne pathogène.
- 9.** Composition pour une utilisation selon la revendication 8, qui est un traitement à long terme de *Mycobacterium tuberculosis* ou *Mycobacterium leprae*.
- 10.** Composition pour une utilisation selon la revendication 8, qui est pour une administration par injection intramusculaire ou sous-cutanée ; la composition étant administrée de manière intermittente à raison d'un intervalle de temps d'une semaine à deux ans.
- 11.** Composition pour une utilisation selon la revendication 8, la composition pharmaceutique étant administrée à raison d'un intervalle d'au moins un mois à une année.
- 12.** Composition pour une utilisation selon la revendication 8, la composition pharmaceutique étant administrée à raison d'un intervalle de temps qui est dans la plage d'une semaine à un mois, ou dans la plage d'un mois à trois mois, ou dans la plage de trois mois à six mois, ou dans la plage de six mois à douze mois, ou dans la plage de 12 mois à 24 mois.
- 13.** Composition pour une utilisation selon la revendication 8, la composition pharmaceutique étant administrée une fois toutes les deux semaines, ou une fois par mois, ou une fois tous les trois mois.
- 14.** Procédé pour la préparation d'une composition pharmaceutique telle que définie dans l'une quelconque des revendications 1 à 7, comprenant
- (a) l'obtention de bédaquiline, ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable correspondant, sous forme micronisée ;
 - (b) l'ajout de la bédaquiline micronisée, ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable correspondant, à un milieu liquide pour former un prémélange/une prédispersion ; et
 - (c) la soumission du prémélange à des moyens mécaniques en la présence d'un milieu de broyage pour réduire la taille moyenne efficace de particule.