

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 755 941**

51 Int. Cl.:

A61K 31/7036 (2006.01)

A61K 9/127 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.05.2015 PCT/US2015/031079**

87 Fecha y número de publicación internacional: **19.11.2015 WO15175939**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.05.2015 E 15791964 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.07.2019 EP 3142643**

54 Título: **Métodos para tratar infecciones pulmonares micobacterianas no tuberculosas**

30 Prioridad:

15.05.2014 US 201461993439 P

26.08.2014 US 201462042126 P

09.09.2014 US 201462048068 P

26.09.2014 US 201462056296 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

24.04.2020

73 Titular/es:

INSMED INCORPORATED (100.0%)

10 Finderne Ave, Building 10

Bridgewater, NJ 08807-3365, US

72 Inventor/es:

EAGLE, GINA y

GUPTA, RENU

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 755 941 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Métodos para tratar infecciones pulmonares micobacterianas no tuberculosas

Antecedentes

- 5 Ciertas tecnologías adecuadas para la administración por inhalación emplean liposomas y complejos lipídicos que proporcionan un efecto terapéutico prolongado del fármaco en el pulmón. Estas tecnologías proporcionan también el fármaco con actividades sostenidas y la capacidad de dirigir y mejorar la absorción del fármaco en los sitios de la enfermedad.
- 10 La administración por inhalación de liposomas es complicada por su sensibilidad al estrés inducido por el cizallamiento durante la nebulización, lo que puede llevar a cambiar las características físicas (p. ej., atrapamiento, tamaño). Sin embargo, siempre que los cambios en las características sean reproducibles y cumplan los criterios de aceptabilidad, no tienen por qué ser prohibitivos para el desarrollo farmacéutico.
- 15 La infección pulmonar con micobacterias no tuberculosas (NTM) en el hospedante predispuesto puede llevar a una morbilidad potencialmente grave e incluso a mortalidad entre los afectados. A medida que aumentan las tasas de infección, la enfermedad pulmonar micobacteriana no tuberculosa (PNTM) representa un problema emergente de salud pública en los Estados Unidos. Las micobacterias no tuberculosas son ubicuas en el medio ambiente. Más del 80 % de las infecciones pulmonares por micobacterias no tuberculosas (PNTM) en los Estados Unidos son debidas a *Mycobacterium avium complex* (MAC). Además se aíslan regularmente, *M. Kansasii*, *M. abscessus* y *M. fortuitum*.
- 20 La prevalencia de infecciones pulmonares por micobacterias no tuberculosas en los Estados Unidos se ha más que duplicado en los últimos 15 años. Las ATS/IDSA (American Thoracic Society)/(Infectious Diseases Society of America) informaron sobre las PNTM que la prevalencia de infecciones pulmonares por micobacterias no tuberculosas en un período de 2 años es de 8,6/100.000 personas. La prevalencia de infecciones pulmonares por micobacterias no tuberculosas aumenta con la edad con 20,4/100.000 en los que tienen al menos 50 años de edad y es especialmente prevalente en las mujeres (edad media: 66 años; mujeres: 59 %).
- 25 En el individuo predispuesto, las infecciones pulmonares por micobacterias no tuberculosas pueden ser graves o potencialmente mortales. Las terapias disponibles pueden ser mal toleradas y pueden tener efectos adversos importantes. La presente invención aborda esta y otras necesidades proporcionando métodos para tratar las infecciones pulmonares por micobacterias no tuberculosas en pacientes que lo necesiten.
- 30 N. Duzgunes et al: "Treatment of intracellular Mycobacterium avium complex infection by free and liposome-encapsulated sparfloxacin", Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1 November 1996 (1996-11-01), pages 2618-2621, XP0554529313, investiga si la fluoroquinolona esparfloxacino es eficaz o no en el tratamiento de las infecciones por MAC en la línea celular murina tipo macrófago J774.
- 35 Sasha J. Rose et al: "Delivery of Aerosolized Liposomal Amikacin as a Novel Approach for the Treatment of Nontuberculous Mycobacteria in an Experimental Model of Pulmonary Infection", PLOS ONE, vol. 9, no. 9, 29 Septiembre 2014 (2014-09-29) página c108703, XP055205825, DOI: 10.1371/journal.pone.0108703 investiga la actividad de la amikacina liposomal para inhalación (LAI) contra las micobacterias no tuberculosas *in vitro* así como en un modelo murino de infección respiratoria.
- El documento US5756121A describe una formulación liposomal de aminoglucósido que comprende un lípido neutro, un lípido cargado negativamente y un esteroil.
- 40 El documento US 2007/077290A1 describe un método de preparación de formulaciones de fármacos con base lipídica con bajas relaciones de lípido/fármaco que utiliza técnicas de coacervación.
- Los documentos US 2009/104256A1 y US 2013/136788A1 describen métodos de tratamiento de trastornos pulmonares que comprenden administrar al paciente una dosis eficaz de una formulación liposomal de amikacina nebulizada durante al menos un ciclo de tratamiento.
- 45 El documento US 2004/142026A1 describe un método de tratamiento o mejora de una infección pulmonar en un paciente con fibrosis quística que comprende la administración pulmonar de una cantidad eficaz de un antiinfeccioso complejo/liposomal al paciente.
- El documento US 4952405A describe un método para mejorar selectivamente la eficacia de la gentamicina cuando se utiliza en el tratamiento de Mycobacterium avium Complex (MAC) por administración intravenosa del fármaco en forma liposomal.
- 50 El documento US 2013/330400A1 describe un sistema para tratar a un sujeto con infección pulmonar, por ejemplo, una infección pulmonar micobacteriana no tuberculosa, una infección pulmonar de Burkholderia, una infección pulmonar asociada con bronquiectasia, o una infección pulmonar por Pseudomonas.
- El documento US 2012/192861A1 describe formulaciones de compuestos análogos de pifenedona o pirdona para

aerosolización y uso de tales formulaciones para administración en aerosol de compuestos análogos de pirfenidona o piridona para prevención o tratamiento de varias enfermedades fibróticas e inflamatorias.

Sumario

5 La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende de 450 mg a 650 mg de amikacina, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, encapsulada en una pluralidad de liposomas, en donde el componente lipídico de la pluralidad de liposomas consiste en dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC) y colesterol, para uso en el tratamiento o profilaxis frente a una infección pulmonar por *Mycobacterium avium complex* (MAC) en un paciente que necesite tratamiento o profilaxis, en donde la composición se administra a los pulmones del paciente, una vez al día en una única sesión de administración, durante un período de administración de al menos tres meses mediante la aerosolización de la composición farmacéutica a través de un nebulizador para proporcionar una composición farmacéutica en aerosol que comprende una mezcla de amikacina libre, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y amikacina complejada liposomal o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde durante el período de administración o posteriormente al período de administración el paciente experimenta una conversión a negativo del cultivo de MAC. Otras realizaciones de la invención se especifican en las reivindicaciones dependientes. Los aspectos y realizaciones descritos en la presente memoria que no entran dentro del alcance de las reivindicaciones no forman parte de la invención.

10 La divulgación proporciona métodos para tratamiento o profilaxis contra una infección micobacteriana no tuberculosa (NTM) (infección pulmonar causada o debida a una o más micobacterias no tuberculosas), mediante la administración por inhalación de una cantidad eficaz de una composición que comprende un aminoglucósido complejo liposomal, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un paciente que lo necesite. El paciente que necesita tratamiento, en una realización, es un paciente con fibrosis quística, un paciente con bronquiectasia, que sufre de asma o que sufre un trastorno pulmonar obstructivo crónico (EPOC).

25 En una realización de la divulgación, la infección por NTM es una infección pulmonar por NTM seleccionada de infección por *M. avium*, *M. avium* subsp. *hominissuis* (MAH), *M. abscessus*, *M. chelonae*, *M. bolletii*, *M. kansasii*, *M. ulcerans*, *M. avium*, *M. avium* complex (MAC) (*M. avium* y *M. intracellulare*), *M. conspicuum*, *M. kansasii*, *M. peregrinum*, *M. immunogenum*, *M. xenopi*, *M. marinum*, *M. malmoense*, *M. marinum*, *M. mucogenicum*, *M. nonchromogenicum*, *M. scrofulaceum*, *M. simiae*, *M. smegmatis*, *M. szulgai*, *M. terrae*, *M. terrae* complex, *M. haemophilum*, *M. genavense*, *M. gordonae*, *M. ulcerans*, *M. fortuitum*, *M. fortuitum* complex (*M. fortuitum* y *M. chelonae*) o una combinación de los mismos. En una realización adicional, la infección por NTM es una infección por *M. avium* complex (MAC) (*M. avium* y *M. intracellulare*). En una realización, la infección por NTM es una infección pulmonar recalcitrante por NTM.

30 En una realización, la composición que comprende el aminoglucósido complejo liposomal es una dispersión (por ejemplo, una solución o suspensión liposomal). La porción liposomal de la composición comprende un componente lipídico que incluye lípidos eléctricamente neutros. En realizaciones adicionales, los lípidos eléctricamente neutros comprenden una fosfatidilcolina y un esteroles (por ejemplo, dipalmitoilfosfatidilcolina y colesterol). En las realizaciones de la invención, el aminoglucósido es amikacina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. Incluso en otra realización, el aminoglucósido es sulfato de amikacina.

35 En una realización, el método para tratar o proporcionar profilaxis contra una infección por micobacterias no tuberculosas comprende administrar una composición farmacéutica en aerosol a los pulmones del paciente que lo necesite; en donde la composición farmacéutica en aerosol comprende una mezcla de aminoglucósido libre y aminoglucósido complejo liposomal, y el componente lipídico del liposoma consiste en lípidos eléctricamente neutros. En otras realizaciones, los lípidos eléctricamente neutros comprenden una fosfatidilcolina y un esteroles (por ejemplo, dipalmitoilfosfatidilcolina y colesterol). En las realizaciones de la invención, el aminoglucósido es amikacina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. Incluso en una realización adicional, el aminoglucósido es sulfato de amikacina.

40 Los métodos proporcionados en la presente memoria producen un cambio desde la línea base en la escala semicuantitativa para el cultivo de micobacterias para un paciente tratado, y/o la conversión a negativo del cultivo de micobacterias no tuberculosas durante o después del período de administración. Por ejemplo, en una realización, el método proporcionado en la presente memoria da como resultado que el paciente tenga una conversión a negativo del cultivo de NTM después de un período de administración.

45 En una realización de la divulgación, el aminoglucósido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es amikacina, apramicina, arbekacina, astromicina, capreomicina, dibekacina, frameticina, gentamicina, higromicina B, isepamicina, kanamicina, neomicina, netilmicina, paromomicina, rodestreptomina, ribostamicina, sisomicina, espectinomina, estreptomina, tobramicina, verdamicina, una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas, o una combinación de las mismas. En realizaciones de la invención, el aminoglucósido es amikacina. En otra realización de la divulgación, el aminoglucósido se selecciona de un aminoglucósido presentado en la Tabla 1, a continuación, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una combinación de los mismos.

AC4437	dibekacina	K-4619	sisomicina
amikacina	dactimicina	isepamicina	rodestreptomicina
apramicina	etimicina	KA-5685	sorbistina
arbakacina	framiketina	kanamicina	espectinomina
astromicina	gentamicina	neomicina	esporaricina
bekanamicina	H107	netilmicina	estreptomicina
boholmicina	higromicina	paromomicina	tobramicina
brulamicina	higromicina B	plazomicina	verdamicina
capreomicina	inosamicina	ribostamicina	vertilmicina

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria en una realización son dispersiones de liposomas (es decir, dispersiones liposomales o dispersiones acuosas liposomales que pueden ser soluciones liposomales o suspensiones liposomales). En una realización de la divulgación, el componente lipídico de los liposomas consiste esencialmente en uno o más lípidos eléctricamente neutros. En una realización adicional de la divulgación, el lípido eléctricamente neutro comprende un fosfolípido y un estero. En una realización adicional de la divulgación, el fosfolípido es dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC) y el estero es colesterol.

En una realización, la relación en peso de lípido a aminoglucósido en la composición farmacéutica de aminoglucósido (solución o suspensión liposomal de aminoglucósido) es aproximadamente 2:1, aproximadamente 2:1 o menos, aproximadamente 1:1, aproximadamente 1:1 o menos, aproximadamente 0,75:1 o menos, o aproximadamente 0,7:1. En otra realización, la relación en peso de lípido a aminoglucósido en la composición es de aproximadamente 0,10:1 a aproximadamente 1,25:1, de aproximadamente 0,10:1 a aproximadamente 1,0:1, de aproximadamente 0,25:1 a aproximadamente 1,25:1, de aproximadamente 0,5:1 a aproximadamente 1:1.

Los métodos proporcionados en la presente memoria comprenden la administración de la composición liposomal de aminoglucósido a través de nebulización o aerosolización. Por lo tanto, el método en estas realizaciones implica la generación de una composición de aminoglucósido en aerosol. En una realización, tras la nebulización, la composición en aerosol tiene un tamaño de gotitas en aerosol de aproximadamente 1 µm a aproximadamente 3,8 µm, de aproximadamente 1,0 µm a 4,8 µm, de aproximadamente 3,8 µm a aproximadamente 4,8 µm, o de aproximadamente 4,0 µm a aproximadamente 4,5 µm. En realizaciones de la invención, el aminoglucósido es amikacina. Incluso en una realización adicional, la amikacina es sulfato de amikacina.

En una realización, de aproximadamente 70 % a aproximadamente 100 % del aminoglucósido presente en la composición está complejado en liposomas, por ejemplo, encapsulado en una pluralidad de liposomas, antes de la administración al paciente que necesita tratamiento. En una realización de la divulgación, el aminoglucósido se selecciona de un aminoglucósido proporcionado en la Tabla 1. En realizaciones de la invención, el aminoglucósido es una amikacina (por ejemplo, como sulfato de amikacina). Incluso en una realización adicional, de aproximadamente 80 % a aproximadamente 100 % de la amikacina está complejada con liposomas, o de aproximadamente 80 % a aproximadamente 100 % de la amikacina está encapsulada en una pluralidad de liposomas, antes de la administración al paciente que necesita tratamiento. En otra realización, antes de la administración al paciente que necesita tratamiento (esto es, antes de la nebulización), de aproximadamente 80 % a aproximadamente 100 %, de aproximadamente 80 % a aproximadamente 99 %, de aproximadamente 90 % a aproximadamente 100 %, de 90 % a aproximadamente 99 %, o de aproximadamente 95 % a aproximadamente 99 % del aminoglucósido presente en la composición está complejado en liposomas.

En una realización, el porcentaje de aminoglucósido complejado en liposomas (también denominado en la presente memoria "asociado a liposomas") post-nebulización es de aproximadamente 50 % a aproximadamente 80 %, de aproximadamente 50 % a aproximadamente 75 %, de aproximadamente 50 % a aproximadamente 70 %, de aproximadamente 55 % a aproximadamente 75 %, o de aproximadamente 60 % a aproximadamente 70 %. En una realización adicional de la divulgación, el aminoglucósido se selecciona de un aminoglucósido proporcionado en la Tabla 1. En realizaciones de la invención, el aminoglucósido es amikacina. En una realización, la amikacina es sulfato de amikacina. En una realización, la composición en aerosol (es decir, post-nebulización) comprende de aproximadamente 65 % a aproximadamente 75 % de aminoglucósido complejado en liposomas y de aproximadamente 25 % a aproximadamente 35 % de aminoglucósido libre. En realizaciones de la invención, el aminoglucósido es amikacina. En una realización, la amikacina es sulfato de amikacina.

En una realización de la divulgación, la infección pulmonar tratada por los métodos proporcionados en la presente memoria es una infección pulmonar por *Mycobacterium abscessus* o una infección pulmonar por *Mycobacterium avium complex*. En una o más de las realizaciones precedentes, el paciente es un paciente con fibrosis quística, un paciente con bronquiectasia, un paciente con asma o un paciente con EPOC.

En una realización, un paciente con fibrosis quística es tratado de una infección pulmonar con una de las composiciones o sistemas proporcionados en la presente memoria. En una realización adicional de la divulgación, la infección pulmonar es causada por *Mycobacterium abscessus* o *Mycobacterium avium complex*.

5 En una realización, la concentración del aminoglucósido en la composición liposomal de aminoglucósido es aproximadamente 50 mg/mL o superior. En una realización adicional, la concentración del aminoglucósido en el aminoglucósido complejo liposomal es aproximadamente 60 mg/mL o superior. En una realización adicional, la concentración del aminoglucósido en el aminoglucósido complejo liposomal es aproximadamente 70 mg/mL o superior, por ejemplo de aproximadamente 70 mg/mL a aproximadamente 75 mg/mL. En una realización adicional, el aminoglucósido se selecciona de un aminoglucósido proporcionado en la Tabla 1. En realizaciones de la invención, el aminoglucósido es amikacina (por ejemplo, sulfato de amikacina).

Breve descripción de las figuras

La Figura 1 muestra el diseño de estudio para un estudio aleatorio, doble ciego, controlado con placebo de amikacina compleja liposomal en pacientes con infección pulmonar micobacteriana no tuberculosa (NTM) recalcitrante, descrita en el Ejemplo 1.

15 La Figura 2 muestra la distribución de pacientes para el estudio aleatorio, doble ciego, controlado con placebo de amikacina compleja liposomal en pacientes con infección pulmonar micobacteriana no tuberculosa recalcitrante, descrita en el Ejemplo 1.

La Figura 3 muestra el número de pacientes en cada grupo de tratamiento con NTM.

20 La Figura 4 muestra el cambio medio en escala logarítmica (LS) desde la línea base en la escala semicuantitativa completa para el cultivo de micobacterias para la intención modificada de tratamiento (mITT) de la población de pacientes en función del día de estudio tanto para la fase doble ciego como para la fase abierta del estudio expuesto en el Ejemplo 1.

25 La Figura 5 (parte superior) es un gráfico de barras que muestra la proporción de pacientes con conversión de cultivo NTM a negativo en varios puntos de tiempo durante el estudio aleatorio, doble ciego, controlado con placebo (intención modificada para tratar a la población). La Figura 5 (parte inferior) es un gráfico de barras que muestra la proporción de pacientes con MAC con conversión de cultivo NTM a negativo en varios puntos de tiempo.

La Figura 6 muestra los pacientes con al menos 1 resultado negativo de cultivo NTM en varios puntos de tiempo durante el estudio aleatorio, doble ciego, controlado con placebo.

30 La Figura 7 (parte superior) es un gráfico que muestra el cambio desde la línea base en el test de la marcha de seis minutos el día 84 y el día 168 (población mITT) y la Figura 7 (parte inferior) es un gráfico del cambio medio desde la línea base en la distancia recorrida (metros) en el 6MWT en pacientes que reciben LAI versus placebo el día 84 (última observación realizada, intención modificada de tratar a la población).

35 La Figura 8 (parte superior) es un gráfico que muestra la media de metros recorridos en el test de la marcha de seis minutos el día 84 y el día 168 (todos los pacientes). La Figura 8 (parte inferior) es un gráfico que muestra el cambio medio desde la línea base hasta los días 84 y 168 en la distancia recorrida (metros) en el 6MWT en pacientes con conversión de cultivo a negativo (≥ 3 cultivos negativos) frente aquellos sin conversión de cultivo a negativo (última observación realizada con intención modificada de tratar a la población).

40 La Figura 9 muestra el diseño del estudio para un estudio aleatorio, controlado con placebo de amikacina encapsulada en liposomas (ARIKAYCE o LAI) en pacientes con infección pulmonar por *M. avium complex* (MAC) y sin fibrosis quística (non-CF), descrita en el Ejemplo 2.

Descripción detallada

En la presente memoria se describen métodos para tratar una infección pulmonar en un paciente que lo necesite, por ejemplo, administrando una composición farmacéutica de aminoglucósido a los pulmones del paciente, por ejemplo, mediante nebulización.

45 El término "aproximadamente", como se usa en la presente memoria, se refiere a más o menos diez por ciento del objeto que es modificado por "aproximadamente".

50 El término "tratar" incluye: (1) prevenir o retrasar la aparición de síntomas clínicos del estado, trastorno o afección que se desarrolla en el sujeto que puede estar afectado con o predispuesto al estado, trastorno o afección pero que aún no experimenta o muestra síntomas clínicos o subclínicos del estado, trastorno o afección; (2) inhibir el estado, trastorno o afección (es decir, detener, reducir o retrasar el desarrollo de la enfermedad, o una recaída de la misma en caso de tratamiento de mantenimiento, de al menos un síntoma clínico o subclínico de la misma); y/o (3) aliviar la afección (es decir, causar una regresión del estado, trastorno o afección o al menos de uno de sus síntomas clínicos o subclínicos). El beneficio para un sujeto a ser tratado es o bien estadísticamente significativo o al menos perceptible para el sujeto o para el médico.

"Profilaxis", como se usa en la presente memoria, puede significar la prevención completa de una infección o enfermedad, o la prevención del desarrollo de síntomas de esa infección o enfermedad; un retraso en el inicio de una infección o enfermedad o de sus síntomas; o una disminución en la gravedad de una infección o enfermedad desarrollada posteriormente o de sus síntomas.

- 5 El término "antibacteriano" está reconocido en la técnica y se refiere a la capacidad de los compuestos para prevenir, inhibir o destruir el crecimiento de los microbios bacterias. Ejemplos de bacterias se han proporcionado antes.

10 El término "antimicrobiano" es reconocido en la técnica y se refiere a la capacidad de los compuestos aminoglucósidos para prevenir, inhibir, retrasar o destruir el crecimiento de microbios tales como bacterias, hongos, protozoos y virus.

15 "Cantidad eficaz" significa una cantidad de un aminoglucósido (por ejemplo, amikacina) suficiente para producir la respuesta terapéutica deseada. La cantidad eficaz de la composición proporcionada en la presente memoria comprende tanto aminoglucósido libre como aminoglucósido complejo liposomal. Por ejemplo, el aminoglucósido complejo liposomal, en realizaciones de la invención, comprende aminoglucósido encapsulado en un liposoma, o complejo con un liposoma, o una combinación de ellos.

"Dispersión liposomal" se refiere a una solución o suspensión que comprende una pluralidad de liposomas.

Un "aerosol", como se usa en la presente memoria, es una suspensión gaseosa de partículas líquidas. El aerosol proporcionado en la presente memoria comprende partículas de la dispersión liposomal.

20 Un "nebulizador" o un "generador de aerosol" es un dispositivo que convierte un líquido en un aerosol de un tamaño que puede ser inhalado en el tracto respiratorio. Los nebulizadores neumónicos, ultrasónicos y electrónicos, por ejemplo, nebulizadores pasivos de malla electrónica, nebulizadores activos de malla electrónica y nebulizadores de malla vibratoria, se pueden utilizar con la invención si el nebulizador particular emite un aerosol con las propiedades requeridas y a la velocidad de salida requerida.

25 El proceso de convertir neumáticamente un líquido a granel en pequeñas gotitas se denomina atomización. La operación de un nebulizador neumónico requiere un suministro de gas a presión como la fuerza impulsora para la atomización de líquidos. Los nebulizadores ultrasónicos utilizan electricidad introducida por un elemento piezoeléctrico en el depósito de líquido para convertir un líquido en gotitas respirables. Varios tipos de nebulizadores están descritos en Respiratory Care, Vol. 45, No. 6, pp. 609-622 (2000). Los términos "nebulizador" y "generador de aerosol" se usan indistintamente a lo largo de toda la memoria descriptiva. "Dispositivo de inhalación", "sistema de inhalación" y "atomizador" también se usan en la literatura de manera intercambiable con los términos "nebulizador" y "generador de aerosol".

30

El "diámetro mediano de masa" o "MMD" se determina mediante difracción de láser o medidas de impactador, y es el diámetro medio de partícula en masa.

35 El "diámetro aerodinámico mediano de masa" o "MMAD" se normaliza con respecto a la separación aerodinámica de las gotas de agua en aerosol y se determina por las medidas de un impactador, por ejemplo, el impactador de cascada Anderson (ACI) o el impactador de próxima generación (NGI). El caudal de gas, en una realización, es de 28 litros por minuto por el impactador en cascada Anderson (ACI) y de 15 litros por minuto por el impactador de próxima generación (NGI). La "desviación estándar geométrica" o "GSD" es una medida de la dispersión de una distribución de tamaño de partícula aerodinámica.

40 Las micobacterias no tuberculosas son organismos que se encuentran en el suelo y en el agua que pueden causar enfermedades pulmonares graves en individuos predispuestos, para las cuales actualmente hay tratamientos eficaces limitados y no hay terapias aprobadas. Se ha informado que la prevalencia de la enfermedad por NTM está aumentando, y según los informes de la American Thoracic Society se cree que es mayor que la de la tuberculosis en los Estados Unidos. Según el National Center for Biotechnology Information, los estudios epidemiológicos demuestran que la presencia de infección por NTM está aumentando en los países en desarrollo, quizás debido a la implementación del agua corriente. Se cree que las mujeres con fenotipo característico tienen un mayor riesgo de contraer infección por NTM junto con los pacientes con defectos en los reguladores de conductancia transmembrana de la fibrosis quística. En general, los grupos de alto riesgo con enfermedad pulmonar por NTM por aumento de la morbilidad y mortalidad son aquellos con lesiones cavitarias, bajo índice de masa corporal (BMI), edad avanzada y un alto índice de comorbilidad.

45

50

La enfermedad pulmonar por micobacterias no tuberculosas es a menudo una afección crónica que puede llevar a inflamación progresiva y daño pulmonar, y se caracteriza por bronquiectasias y enfermedad cavitaria. Las infecciones por NTM a menudo requieren largas estancias en el hospital para control médico. El tratamiento usualmente implica regímenes de múltiples fármacos que pueden ser mal tolerados y tienen una eficacia limitada, especialmente en pacientes con enfermedad grave o en aquellos en los que han fallado los intentos previos de tratamiento. Según un estudio de historia clínica de pacientes patrocinado por la compañía realizado por Clarity Pharma Research, aproximadamente 50.000 pacientes que padecen enfermedad pulmonar por NTM visitaron

55

consultorios médicos en los Estados Unidos durante 2011.

El control de la enfermedad pulmonar causada por la infección de micobacterias no tuberculosas (NTM) incluye regímenes prolongados de múltiples fármacos, que a menudo se asocian con toxicidad de los fármacos y resultados subóptimos. Alcanzar la negatividad del cultivo de NTM es uno de los objetivos del tratamiento y representa el criterio de valoración microbiológico más importante clínicamente en pacientes con infección pulmonar por NTM.

En la presente memoria se describen métodos para tratar una infección pulmonar por micobacterias no tuberculosas (NTM) en un paciente que lo necesite. El método en una realización comprende la administración al paciente de una composición que comprende un aminoglucósido complejo liposomal, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo durante un período de administración. El aminoglucósido complejo liposomal, en una realización, comprende el aminoglucósido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo encapsulado en una pluralidad de liposomas. La pluralidad de liposomas en una realización incluye un componente lipídico que consiste en lípidos neutros. En realizaciones de la invención, los lípidos neutros comprenden un fosfolípido y un esteroles. En una realización, el fosfolípido es una fosfatidilcolina. En una realización, la fosfatidilcolina es dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC). En una realización, el esteroles es colesterol. En una realización, la infección pulmonar micobacteriana no tuberculosa es una infección pulmonar micobacteriana no tuberculosa recalcitrante. El paciente, en una realización, exhibe un aumento del número de metros recorridos en el 6MWT, en comparación con antes del tratamiento y/o una conversión de cultivo de NTM a negativo, durante el período de administración o después del período de administración.

La respuesta terapéutica puede ser cualquier respuesta que un usuario (por ejemplo, un médico) puede reconocer como una respuesta eficaz a la terapia. La respuesta terapéutica generalmente será una reducción, inhibición, retraso o prevención en el crecimiento o la reproducción de una o más NTM, o la muerte de una o más NTM. Una respuesta terapéutica se puede reflejar también en una mejora de la función pulmonar, por ejemplo, el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁). En una realización, cuando un paciente es tratado por una infección pulmonar de NTM, la respuesta terapéutica se mide como el cambio desde la línea base en la escala semicuantitativa completa para el cultivo de micobacterias o una mejora en la distancia recorrida en el test de la marcha de 6 minutos (6MWT). Los expertos en la técnica podrán determinar además la duración apropiada del tratamiento, las dosis apropiadas y los posibles tratamientos de combinación, en base a una evaluación de la respuesta terapéutica.

La infección pulmonar por NTM tratable por los métodos y composiciones descritos en la presente memoria, en una realización de la divulgación, es *M. avium*, *M. avium* subsp. *hominissuis* (MAH), *M. abscessus*, *M. chelonae*, *M. bolletii*, *M. kansasii*, *M. ulcerans*, *M. avium*, *M. avium* complex (MAC) (*M. avium* y *M. intracellulare*), *M. conspicuum*, *M. kansasii*, *M. peregrinum*, *M. immunogenum*, *M. xenopi*, *M. marinum*, *M. malmoense*, *M. marinum*, *M. mucogenicum*, *M. nonchromogenicum*, *M. scrofulaceum*, *M. simiae*, *M. smegmatis*, *M. szulgai*, *M. terrae*, *M. terrae* complex, *M. haemophilum*, *M. genavense*, *M. asiaticum*, *M. shimoidei*, *M. gordonae*, *M. nonchromogenicum*, *M. triplex*, *M. lentiflavum*, *M. celatum*, *M. fortuitum*, *M. fortuitum* complex (*M. fortuitum* y *M. chelonae*) o una combinación de los mismos. En realizaciones adicionales, la infección pulmonar por micobacterias no tuberculosas es *M. avium* complex (MAC) (*M. avium* y *M. intracellulare*), *M. abscessus* o *M. avium*. En una realización adicional, la infección por *M. avium* es *M. avium* subsp. *Hominissuis*. En realizaciones de la invención, la infección pulmonar micobacteriana no tuberculosa es *M. avium* complex (MAC) (*M. avium* y *M. intracellulare*). En otra realización, la infección pulmonar por NTM es una infección pulmonar micobacteriana no tuberculosa recalcitrante.

Como se describe a lo largo de toda la memoria, las composiciones y sistemas descritos en la presente memoria se utilizan para tratar una infección causada por una micobacteria no tuberculosa (NTM). En una realización de la divulgación, las composiciones y sistemas descritos en la presente memoria se utilizan para tratar una infección causada por *Mycobacterium abscessus*, *Mycobacterium avium* o *M. avium* complex. Incluso en una realización adicional, la infección por *Mycobacterium avium* es *Mycobacterium avium* subsp. *Hominissuis*.

En una realización de la divulgación, un paciente es tratado de una infección pulmonar por *Mycobacterium abscessus*, *M. kansasii*, *M. abscessus*, *M. fortuitum*, *Mycobacterium avium* o *M. avium* complex (MAC) mediante la administración por inhalación de una composición liposomal de aminoglucósido. En una realización adicional, el aminoglucósido es sulfato de amikacina y se administra una vez al día en una única sesión de administración. En realizaciones de la invención, la infección pulmonar por NTM es MAC.

La infección pulmonar por NTM, en una realización, está asociada con lesiones cavitarias. En una realización, la infección pulmonar de NTM es una infección nodular. En una realización adicional, la infección pulmonar de NTM es una infección nodular con lesiones cavitarias mínimas.

En una realización de la divulgación, el aminoglucósido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, administrado por los métodos descritos en la presente memoria, se selecciona de amikacina, apramicina, arbekacina, astromicina, capreomicina, dibekacina, framicitina, gentamicina, higromicina B, isepamicina, kanamicina, neomicina, netilmicina, paromomicina, rodestreptomina, ribostamicina, sisomicina, espectinomicina, estreptomina, tobramicina, verdamicina o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas. En realizaciones de la invención, el aminoglucósido es amikacina. Incluso en una realización adicional, la amikacina es sulfato de amikacina. En otra realización de la divulgación, el aminoglucósido se selecciona de un aminoglucósido indicado en

la Tabla 2, a continuación, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una combinación de ellos. Por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable tal como una sal sulfato de uno o más de los aminoglucósidos indicados en la Tabla 2 se puede formular en una composición liposomal y administrar a un paciente que necesite tratamiento de NTM, por ejemplo, mediante administración pulmonar por un nebulizador.

Tabla 2. Aminoglucósidos para usar con la presente divulgación

AC4437	dibekacina	K-4619	sisomicina
amikacina	dactimicina	isepamicina	rodestreptomina
arbakacina	etimicina	KA-5685	sorbistina
apramicina	framicitina	kanamicina	espectinomina
astromicina	gentamicina	neomicina	esporamicina
bekanamicina	H107	netilmicina	estreptomina
boholmicina	higromicina	paromomicina	tobramicina
brulamicina	higromicina B	plazomicina	verdamicina
capreomicina	inosamicina	ribostamicina	vertilmicina

5

En una realización, una composición farmacéutica comprende una combinación de aminoglucósidos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, por ejemplo, una combinación de dos o más aminoglucósidos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, como se indica en la Tabla 2. En una realización, la composición que comprende el aminoglucósido complejo liposomal comprende de 1 a aproximadamente 5 aminoglucósidos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. En otra realización, la composición que comprende el aminoglucósido complejo liposomal comprende al menos 1, al menos 2, al menos 3, al menos 4, al menos 5, o al menos 6, de los aminoglucósidos indicados en la tabla 2 (o sales farmacéuticamente aceptables de los aminoglucósidos). En otra realización de la divulgación, una composición farmacéutica comprende entre 1 y 4 aminoglucósidos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. En realizaciones de la invención, la combinación comprende amikacina, por ejemplo, como sulfato de amikacina.

10

15

En una realización, el aminoglucósido es un aminoglucósido base libre, o su sal, solvato u otro derivado no covalente. En realizaciones de la invención, el aminoglucósido es amikacina. Se incluyen como aminoglucósidos adecuados utilizados en las composiciones farmacológicas las sales de adición y complejos de fármacos farmacéuticamente aceptables. En los casos en que los compuestos pueden tener uno o más centros quirales, a menos que se especifique, la presente invención comprende cada compuesto racémico único, así como cada compuesto no racémico único. En los casos en que los agentes activos tienen dobles enlaces carbono-carbono insaturados, tanto los isómeros cis (Z) como los trans (E) están dentro del alcance de esta invención. En los casos en que los agentes activos existen en formas tautoméricas, tales como los tautómeros ceto-enol, cada forma tautomérica se contempla como incluida dentro de la invención. La amikacina, en una realización, está presente en la composición farmacéutica como amikacina base, o sal de amikacina, por ejemplo, sulfato de amikacina o disulfato de amikacina. En una realización, se usa una combinación de uno o más de los aminoglucósidos anteriores en las composiciones, sistemas y métodos descritos en la presente memoria.

20

25

En la presente memoria se describe, en un aspecto, un método para tratar o proporcionar profilaxis contra una infección pulmonar por NTM. El tratamiento se logra mediante la administración de una composición que comprende una composición liposomal de aminoglucósido por inhalación mediante nebulización de la composición. En una realización, la composición comprende un aminoglucósido encapsulado en una pluralidad de liposomas, por ejemplo, un aminoglucósido seleccionado de uno o más de los aminoglucósidos de las Tablas 1 y/o 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30

La composición farmacéutica, como se proporciona en la presente memoria, es una dispersión liposomal que comprende un aminoglucósido complejo a un liposoma, por ejemplo, un aminoglucósido encapsulado en una pluralidad de liposomas. La composición farmacéutica es una dispersión que comprende un "aminoglucósido complejo liposomal" o un "aminoglucósido encapsulado en un liposoma". Un "aminoglucósido complejo liposomal" incluye realizaciones donde el aminoglucósido (o combinación de aminoglucósidos) está encapsulado en un liposoma, e incluye cualquier forma de composición de aminoglucósidos donde al menos aproximadamente 1 % en peso del aminoglucósido está asociado con el liposoma ya sea como parte de un complejo con un liposoma, o ya sea como un liposoma donde el aminoglucósido puede estar en la fase acuosa o en la fase bicapa hidrófoba o en la región interfacial del grupo de cabeza de la bicapa liposomal.

35

40

En una realización, el componente lipídico del liposoma o pluralidad de liposomas comprende lípidos eléctricamente neutros, lípidos cargados positivamente, lípidos cargados negativamente, o una combinación de los mismos. En otra realización, el componente lipídico comprende lípidos eléctricamente neutros. En una realización adicional, el componente lipídico consiste esencialmente en lípidos eléctricamente neutros. En una realización adicional, los lípidos eléctricamente neutros comprenden un esteroles y un fosfolípido. En otra realización, el esteroles es colesterol y

45

el fosfolípido es una fosfatidilcolina neutra. En realizaciones de la invención, la fosfatidilcolina es dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC).

Como se ha indicado antes, en realizaciones descritas en la presente memoria, el aminoglucósido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo está encapsulado en una pluralidad de liposomas. Además, el aminoglucósido complejo liposomal describe cualquier composición, solución o suspensión donde al menos aproximadamente 1 % en peso del aminoglucósido está asociado con el lípido ya sea como parte de un complejo con el liposoma, o como un liposoma donde el aminoglucósido puede estar en la fase acuosa o la fase de bicapa hidrófoba o en la región interfacial del grupo de cabeza de la bicapa liposomal. En una realización, antes de la nebulización, al menos aproximadamente 5 %, al menos aproximadamente 10 %, al menos aproximadamente 20 %, al menos aproximadamente 25 %, al menos aproximadamente 50 %, al menos aproximadamente 75 %, al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 % o al menos aproximadamente 95 % del aminoglucósido en la composición está asociado de esta manera. La asociación, en una realización, se mide mediante separación a través de un filtro donde se retienen el lípido y el fármaco asociado al lípido (esto es, en el retenido) y el fármaco libre está en el filtrado.

Los métodos proporcionados en la presente memoria comprenden administrar a un paciente que lo necesite una composición que comprende un aminoglucósido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo encapsulado en una pluralidad de liposomas. Se pueden usar uno o más lípidos para formar la pluralidad de liposomas. En una realización, el uno o más lípidos son sintéticos, semisintéticos o un lípido natural, incluyendo un fosfolípido, tocoferol, esterol, ácido graso, lípido cargado negativamente, lípido catiónico o una combinación de los mismos. En una realización, el componente lipídico de la pluralidad de liposomas consiste en lípidos eléctricamente neutros. En una realización adicional, el componente lipídico comprende DPPC y colesterol.

En una realización, en la pluralidad de liposomas está presente al menos un fosfolípido. El fosfolípido, en una realización, es eléctricamente neutro neto. En una realización, el fosfolípido es una fosfatidilcolina (PC), fosfatidilglicerol (PG), fosfatidilinositol (PI), fosfatidilserina (PS), fosfatidiletanolamina (PE) y ácido fosfatídico (PA); los homólogos de soja, fosfatidilcolina de soja (SPC); SPG, SPS, SPI, SPE y SPA; los homólogos de huevo y soja hidrogenados (p. ej., HEPC, HSPC), fosfolípidos formados por enlaces éster de ácidos grasos en las posiciones 2 y 3 de glicerol que contienen cadenas de 12 a 26 átomos de carbono y diferentes grupos de cabeza en la posición 1 de glicerol que incluyen colina, glicerol, inositol, serina, etanolamina, así como los ácidos fosfatídicos correspondientes. Las cadenas de carbono en estos ácidos grasos pueden ser saturadas o insaturadas, y el fosfolípido puede estar compuesto de ácidos grasos de diferentes longitudes de cadena y diferentes grados de insaturación.

En una realización, el componente lipídico de la pluralidad de liposomas incluye dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC), un constituyente principal del tensioactivo pulmonar natural. En una realización, el componente lipídico de la pluralidad de liposomas comprende DPPC y colesterol, o consiste esencialmente en DPPC y colesterol, o consiste en DPPC y colesterol. En una realización, el DPPC y el colesterol tienen una relación molar en el intervalo de aproximadamente 19:1 a aproximadamente 1:1, o de aproximadamente 9:1 a aproximadamente 1:1, o de aproximadamente 4:1 a aproximadamente 1:1, o de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 1:1, o de aproximadamente 1,86:1 a aproximadamente 1:1. Incluso en otra realización de la divulgación, el DPPC y el colesterol tienen una relación molar de aproximadamente 2:1 o aproximadamente 1:1.

Otros ejemplos de lípidos para usar con los métodos y composiciones descritos en la presente memoria incluyen, pero no se limitan a, dimiristoilfosfatidilcolina (DMPC), dimiristoilfosfatidilglicerol (DMPG), dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC), dipalmitoilfosfatidilglicerol (DPPG), diestearoilfosfatidilcolina (DSPC), diestearoilfosfatidilglicerol (DSPG), dioleilfosfatidil-etanolamina (DOPE), fosfolípidos mixtos tales como palmitoilstearoilfosfatidilcolina (PSPC) y fosfolípidos acilados simples, por ejemplo, mono-oleoil-fosfatidiletanolamina (MOPE).

En una realización, el componente lipídico de la pluralidad de liposomas comprende un esterol. En una realización adicional, el al menos un componente lipídico comprende un esterol y un fosfolípido, o consiste esencialmente en un esterol y un fosfolípido, o consiste en un esterol y un fosfolípido (por ejemplo, una fosfatidilcolina neutra tal como DPPC). Los esteroides para uso con la divulgación incluyen, pero no se limitan a, colesterol, ésteres de colesterol incluyendo hemi-succinato de colesterol, sales de colesterol incluyendo hidrogenosulfato de colesterol y sulfato de colesterol, ergosterol, ésteres de ergosterol incluyendo hemi-succinato de ergosterol, sales de ergosterol incluidos el hidrogenosulfato de ergosterol y el sulfato de ergosterol, lanosterol, ésteres de lanosterol incluyendo hemi-succinato de lanosterol, sales de lanosterol incluyendo hidrogenosulfato de lanosterol, sulfato de lanosterol y tocoferoles. Los tocoferoles pueden incluir tocoferoles, ésteres de tocoferoles incluyendo hemi-succinatos de tocoferol, sales de tocoferoles incluyendo hidrogenosulfatos de tocoferol y sulfatos de tocoferol. El término "compuesto de esteroides" incluye esteroides, tocoferoles y similares.

En una realización, se proporciona al menos un lípido catiónico (lípido cargado positivamente) en el componente lipídico de la pluralidad de liposomas, presente en las composiciones de aminoglucósido liposomal descritas en la presente memoria, para uso en el método de tratamiento de una infección pulmonar por NTM en un paciente que lo necesite. Los lípidos catiónicos incluyen, pero no se limitan a sales de amonio de ácidos grasos, fosfolípidos y glicéridos. Los ácidos grasos incluyen ácidos grasos de longitudes de cadena carbonada de 12 a 26 átomos de

5 carbono que son saturados o insaturados. Algunos ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, miristilamina, palmitilamina, laurilamina y estearilamina, dilauroil etilfosfocolina (DLEP), dimiristoil etilfosfocolina (DMEP), dipalmitoil etilfosfocolina (DPEP) y diestearoil etilfosfocolina (DSEP), cloruro de N-(2,3-di-(9-(Z)-octadeceniloxi)-prop-1-il-N,N,N-trimetilamonio (DOTMA), 1,2-bis(oleoiloxi)-3-(trimetilamonio)propano (DOTAP), y combinaciones de los mismos.

10 En una realización, se proporciona al menos un lípido aniónico (lípido cargado negativamente) en el componente lipídico de la pluralidad de liposomas, presente en las composiciones de aminoglucósido liposomal descritas en la presente memoria, para uso en el método de tratamiento de una infección pulmonar por NTM en un paciente que lo necesite. Los lípidos cargados negativamente que se pueden usar incluyen fosfatidilgliceroles (PG), ácidos fosfatídicos (PA), fosfatidilinositoles (PI) y las fosfatidil serinas (PS). Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a DMPG, DPPG, DSPG, DMPA, DPPA, DSPA, DMPI, DPPI, DSPI, DMPS, DPPS, DSPS y combinaciones de los mismos.

15 Sin querer limitarse a la teoría, las fosfatidilcolinas, tales como DPPC, ayudan a la absorción del agente aminoglucósido por las células en el pulmón (por ejemplo, los macrófagos alveolares) y ayudan a mantener al agente aminoglucósido en el pulmón. Se cree que los lípidos cargados negativamente, tales como los PG, PA, PS y PI, además de reducir la agregación de partículas, desempeñan un papel en las características de actividad sostenida de la composición de inhalación, así como en el transporte de la composición a través del pulmón (transcitos) para la absorción sistémica. Sin querer limitarse a la teoría, se cree que los compuestos de esteroides afectan a las características de liberación de la composición.

20 Los liposomas son membranas bicapa lipídicas completamente cerradas que contienen un volumen acuoso atrapado. Los liposomas pueden ser vesículas unilamelares (que tienen una bicapa de membrana única) o vesículas multilamelares (estructuras en forma de cebolla caracterizadas por múltiples bicapas de membrana, cada una separada de la siguiente por una capa acuosa) o una combinación de las mismas. La bicapa está compuesta por dos monocapas lipídicas que tienen una región de "cola" hidrófoba y una región de "cabeza" hidrófila. La estructura de la bicapa de membrana es tal que las "colas" hidrófobas (no polares) de las monocapas lipídicas se orientan hacia el centro de la bicapa mientras que las "cabezas" hidrófilas se orientan hacia la fase acuosa.

25 La relación en peso de lípido a aminoglucósido (las relaciones de peso se indican también en la presente memoria como "lípido:aminoglucósido") en la composición farmacéutica proporcionada en la presente memoria, en una realización, es 3:1 o menos, 2,5:1,0 o menos, 2:1 o menos, 1,5:1 o menos, 1:1 o menos o 0,75:1 o menos. En una realización, la relación en peso de lípido:aminoglucósido en la composición proporcionada en la presente memoria es 0,7:1,0 o aproximadamente 0,7:1,0 en peso. En otra realización, la relación L:D (lípido:fármaco) en los liposomas proporcionados aquí es 0,75:1 o menos (en peso). En una realización, la relación en peso de lípido:aminoglucósido (relación en peso de lípido a aminoglucósido) es de aproximadamente 0,10:1,0 a aproximadamente 1,25:1,0, de aproximadamente 0,25:1,0 a aproximadamente 1,25:1,0, de aproximadamente 0,50:1,0 a aproximadamente 1,25:1,0 o de aproximadamente 0,6:1 a aproximadamente 1,25:1,0. En otra realización, la relación en peso de lípido a aminoglucósido es de aproximadamente 0,1:1,0 a aproximadamente 1,0:1,0, o de aproximadamente 0,25:1,0 a aproximadamente 1,0:1,0 o de aproximadamente 0,5:1 a 1:1,0.

30 La relación en peso de lípido a aminoglucósido en la composición proporcionada en la presente memoria en otra realización, es menos de 3:1, menos de 2,5:1,0, menos de 2,0:1,0, menos de 1,5:1,0 o menos de 1,0:1,0. En una realización adicional, la relación en peso de lípido a aminoglucósido es aproximadamente 0,7:1,0 o menos o aproximadamente 0,7:1,0. En otra realización más, la relación en peso de lípido a aminoglucósido es de aproximadamente 0,5:1,0 a aproximadamente 0,8:1,0.

35 Para minimizar el volumen de la dosis y reducir el tiempo de administración al paciente, en una realización, es importante que el atrapamiento liposomal del aminoglucósido (p. ej., el aminoglucósido amikacina) sea altamente eficiente y que la relación en peso de lípido a aminoglucósido esté en un valor tan bajo como sea posible y/o práctico mientras se mantienen los liposomas lo suficientemente pequeños para penetrar la mucosidad y biopelículas del paciente. En una realización, la relación en peso de lípido a aminoglucósido en la composición proporcionada en la presente memoria, es decir, la composición que comprende un aminoglucósido encapsulado en una pluralidad de liposomas es 0,7:1,0, aproximadamente 0,7:1,0, de aproximadamente 0,5:1,0 a aproximadamente 0,8:1,0 o de aproximadamente 0,6:1,0 a aproximadamente 0,8:1,0. En una realización adicional, los liposomas proporcionados en la presente memoria son suficientemente pequeños para penetrar eficazmente una biopelícula bacteriana. Incluso en una realización adicional, el diámetro medio de la pluralidad de liposomas, medido por dispersión de la luz es de aproximadamente 200 nm a aproximadamente 400 nm, o de aproximadamente 250 nm a aproximadamente 400 nm, o de aproximadamente 250 nm a aproximadamente 300 nm, o de aproximadamente 200 nm a aproximadamente 300 nm. Incluso en una realización adicional, el diámetro medio de la pluralidad de liposomas, medido por dispersión de la luz es de aproximadamente 260 a aproximadamente 280 nm.

40 En una realización, las composiciones liposomales descritas en la presente memoria se fabrican por uno de los métodos indicados en la Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos nº 2013/0330400 o en la Patente de Estados Unidos nº 7.718.189. Los liposomas se pueden producir por una variedad de métodos (véase, por ejemplo, Cullis et al. (1987)). En una realización, uno o más de los métodos descritos en la Publicación de Solicitud de

Patente de los Estados Unidos N°. 2008/0089927 se usan en la presente memoria para producir las composiciones lipídicas con aminoglucósido encapsulado (dispersión liposomal). Por ejemplo, en una realización, al menos un lípido y un aminoglucósido se mezclan con un coacervato (es decir, una fase líquida separada) para formar la composición de liposomas. El coacervato se puede formar antes de la mezcla con el lípido, durante la mezcla con el lípido o después de la mezcla con el lípido. Adicionalmente, el coacervato puede ser un coacervato del agente activo.

En una realización, la dispersión liposomal se forma disolviendo uno o más lípidos en un disolvente orgánico formando una solución lipídica, y el coacervato de aminoglucósido se forma a partir de una mezcla de una solución acuosa del aminoglucósido con la solución lipídica. En una realización adicional, el disolvente orgánico es etanol. En realizaciones de la invención, la solución lipídica comprende un fosfolípido y un esterol, por ejemplo, DPPC y colesterol.

En una realización, los liposomas se producen por un método de sonicación, extrusión, homogeneización, hinchamiento, electroformación, emulsión invertida o evaporación inversa. El procedimiento de Bangham (J. Mol. Biol. (1965)) produce vesículas multilamelares (MLV) ordinarias. Lenk et al. (Patentes de los Estados Unidos Nos. 4.522.803, 5.030.453 y 5.169.637), Fountain et al. (Patente de los Estados Unidos N°. 4.588.578) y Cullis et al. (Patente de los Estados Unidos N°. 4.975.282) describen métodos para producir liposomas multilamelares que tienen una distribución de soluto interlamelar sustancialmente igual en cada uno de sus compartimentos acuosos. Paphadjopoulos et al., Patente de Estados Unidos 4.235.871, describe la preparación de liposomas oligolamelares por evaporación de fase inversa. Cada uno de los métodos se pueden utilizar con la presente invención.

Las vesículas unilamelares se pueden producir a partir de MLV por una serie de técnicas, por ejemplo, las técnicas de extrusión de la Patente de Estados Unidos N°. 5.008.050 y la Patente de Estados Unidos N°. 5.059.421. La sonicación y la homogeneización se pueden utilizar así para producir liposomas unilamelares más pequeños a partir de liposomas más grandes (véase, por ejemplo, Paphadjopoulos et al. (1968); Deamer and Uster (1983); y Chapman et al. (1968)).

La preparación de liposomas de Bangham et al. (J. Mol. Biol. 13, 1965, pp. 238-252) implica la suspensión de fosfolípidos en un disolvente orgánico que después se evapora a sequedad dejando una película de fosfolípidos en el recipiente de reacción. A continuación, se añade una cantidad apropiada de fase acuosa, la mezcla 60 se deja "hinchar" y los liposomas resultantes que consisten en vesículas multilamelares (MLV) se dispersan por medios mecánicos. Esta preparación proporciona la base para el desarrollo de las pequeñas vesículas unilamelares sonicadas descritas por Papahadjopoulos et al. (Biochim. Biophys. Acta. 135, 1967, pp. 624-638), y las grandes vesículas unilamelares.

Para producir liposomas para uso en las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria, se pueden usar técnicas para producir vesículas unilamelares grandes (LUV), tales como la evaporación de fase inversa, procedimientos de perfusión y dilución de detergente. Una revisión de estos y otros métodos para producir liposomas se pueden encontrar en el texto Liposomes, Marc Ostro, ed., Marcel Dekker, Inc., New York, 1983, Chapter 1. Véase también Szoka, Jr. et al., (Ann. Rev. Biophys. Bioeng. 9, 1980, p. 467).

Otras técnicas para fabricar liposomas incluyen aquellas que forman vesículas de evaporación de fase inversa (REV), Patente de Estados Unidos N°. 4.235.871. Otra clase de liposomas que se pueden usar se caracteriza por tener una distribución del soluto lamelar sustancialmente igual. Esta clase de liposomas se denomina vesículas plurilamelares estables (SPLV) como se define en la Patente de Estados Unidos N°. 4.522.803, e incluye vesículas monofásicas como se describe en la Patente de Estados Unidos N°. 4.588.578, y vesículas multilamelares congeladas y descongeladas (FATMLV) como se ha descrito antes.

Para formar liposomas se han utilizado una variedad de esteroides y sus derivados solubles en agua tales como hemisuccinato de colesterol; véase, por ejemplo, la Patente de Estados Unidos N°. 4.721.612. Mayhew et al., Publicación PCT N°. WO 85/00968, describió un método para reducir la toxicidad de los fármacos encapsulándolos en liposomas que comprenden alfa-tocoferol y ciertos derivados del mismo. También, se han utilizado para formar liposomas una variedad de tocoferoles y sus derivados solubles en agua, véase la publicación PCT No. 87/02219.

La composición farmacéutica, en una realización, pre-nebulización, comprende liposomas con un diámetro medio, que se mide por un método de dispersión de la luz, de aproximadamente 0,01 micras a aproximadamente 3,0 micras, por ejemplo, en el intervalo de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 1,0 micras. En una realización, el diámetro medio de los liposomas en la composición es de aproximadamente 200 nm a aproximadamente 300 nm, de aproximadamente 210 nm a aproximadamente 290 nm, de aproximadamente 220 nm a aproximadamente 280 nm, de aproximadamente 230 nm a aproximadamente 280 nm, de aproximadamente 240 nm a aproximadamente 280 nm, de aproximadamente 250 nm a aproximadamente 280 nm o de aproximadamente 260 nm a aproximadamente 280 nm. El perfil de actividad sostenida del producto liposomal se puede regular por la naturaleza de la membrana lipídica y por inclusión de otros excipientes en la composición.

En una realización, el método descrito en la presente memoria comprende administrar una composición de aminoglucósido complejo liposomal, por ejemplo, una composición de amikacina complejada con liposomas (por ejemplo, sulfato de amikacina) a un paciente que lo necesite por inhalación, por ejemplo, a través de un nebulizador.

En una realización, la cantidad de aminoglucósido proporcionada en la composición es aproximadamente 450 mg, aproximadamente 500 mg, aproximadamente 550 mg, aproximadamente 560 mg, aproximadamente 570 mg, aproximadamente 580 mg, aproximadamente 590 mg, aproximadamente 600 mg o aproximadamente 610 mg. En otra realización, la cantidad de aminoglucósido proporcionada en la composición es de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 600 mg, o de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 650 mg, o de aproximadamente 525 mg a aproximadamente 625 mg, o de aproximadamente 550 mg a aproximadamente 600 mg. En una realización, la cantidad de aminoglucósido administrado al sujeto es aproximadamente 560 mg y se proporciona en una composición de 8 mL. En una realización, la cantidad de aminoglucósido administrado al sujeto es aproximadamente 590 mg y se proporciona en una composición de 8 mL. En una realización, la cantidad de aminoglucósido administrado al sujeto es aproximadamente 600 mg y se proporciona en una composición de 8 mL. En una realización, el aminoglucósido es amikacina y la cantidad de amikacina proporcionada en la composición es aproximadamente 450 mg, aproximadamente 500 mg, aproximadamente 550 mg, aproximadamente 560 mg, aproximadamente 570 mg, aproximadamente 580 mg, aproximadamente 590 mg, aproximadamente 600 mg o aproximadamente 610 mg. En otra realización, el aminoglucósido es amikacina y la cantidad de amikacina proporcionada en la composición es de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 650 mg, o de aproximadamente 525 mg a aproximadamente 625 mg, o de aproximadamente 550 mg a aproximadamente 600 mg. En una realización, el aminoglucósido es amikacina y la cantidad de amikacina administrada al sujeto es aproximadamente 560 mg, y se proporciona en una composición de 8 mL. En una realización, el aminoglucósido es amikacina y la cantidad de amikacina administrada al sujeto es aproximadamente 590 mg, y se proporciona en una composición de 8 mL. En una realización, el aminoglucósido es amikacina y la cantidad de aminoglucósido administrada al sujeto es aproximadamente 600 mg y se proporciona en una composición de 8 mL.

En una realización, los métodos descritos en la presente memoria se llevan a cabo mediante el uso de un sistema que comprende una composición de aminoglucósido complejo liposomal, por ejemplo, una composición de amikacina encapsulada en liposomas (por ejemplo, sulfato de amikacina) y un nebulizador. En una realización, la composición de aminoglucósido liposomal proporcionada en la presente memoria comprende aproximadamente 60 mg/mL de aminoglucósido, aproximadamente 65 mg/mL de aminoglucósido, aproximadamente 70 mg/mL de aminoglucósido, aproximadamente 75 mg/mL de aminoglucósido, aproximadamente 80 mg/mL de aminoglucósido, aproximadamente 85 mg/mL de aminoglucósido, o aproximadamente 90 mg/mL de aminoglucósido. En realizaciones de la invención, el aminoglucósido es amikacina, por ejemplo, sulfato de amikacina.

En realizaciones de los métodos de tratamiento de NTM descritos en la presente memoria, la composición de aminoglucósido liposomal se administra a un paciente que lo necesite una vez al día en una única sesión de administración. En una realización adicional, la composición se administra como un aerosol a través de un nebulizador. En otras realizaciones, el método comprende administrar a un paciente que lo necesite una de las composiciones de aminoglucósido descritas en la presente memoria en días alternos o cada tres días. En otra realización más, el método comprende administrar a un paciente que lo necesite una de las composiciones de aminoglucósido descritas en la presente memoria dos veces al día.

Los métodos proporcionados en la presente memoria, en realizaciones de la divulgación, comprenden administrar a un paciente que lo necesite una de las composiciones descritas en la presente memoria (por ejemplo, a través de un nebulizador) durante un período de administración que comprende al menos 1 mes, 2 meses, 3 meses, 4 meses, 5 meses o 6 meses. En una realización, un período de administración es seguido por un período en el que no se administra ninguna composición (denominado "período de reposo"), que es seguido por otro período de administración. El período de reposo, en una realización, es de aproximadamente 1 mes, aproximadamente 2 meses, aproximadamente 3 meses, aproximadamente cuatro meses, aproximadamente cinco meses o aproximadamente 6 meses.

En una realización de la divulgación, el período de administración es de aproximadamente 15 días a aproximadamente 400 días, por ejemplo, de aproximadamente 45 días a aproximadamente 300 días, o de aproximadamente 45 días a aproximadamente 270 días, o de aproximadamente 80 días a aproximadamente 200 días. En una realización, el período de administración comprende la administración de la composición a un paciente que lo necesite en una sesión de administración una vez al día.

En otra realización, el método de tratamiento de NTM descrito en la presente memoria comprende la administración de una composición de aminoglucósido complejo liposomal a un paciente que lo necesite a través de una sesión de administración una vez al día durante un período de administración. En realizaciones de la divulgación, el período de administración es de aproximadamente 15 a aproximadamente 275 días, o de aproximadamente 20 a aproximadamente 235 días, o de aproximadamente 28 días a aproximadamente 150 días. Por ejemplo, los métodos proporcionados en la presente memoria comprenden administrar a un paciente que lo necesite una composición de aminoglucósido una vez al día en una única sesión de administración durante un período de administración de aproximadamente 15 a aproximadamente 300 días, o de aproximadamente 15 a aproximadamente 250 días, o de aproximadamente 15 a aproximadamente 200 días, o de aproximadamente 15 a aproximadamente 150 días, o de aproximadamente 15 a aproximadamente 125 días o de aproximadamente 15 a aproximadamente 100 días. En otra realización de la divulgación, el período de administración es de aproximadamente 50 días a aproximadamente 200 días. Durante el período de administración, en una realización de la divulgación, se administra al paciente que lo necesite la composición de aminoglucósido por nebulización, y se administran de aproximadamente 500 mg a

aproximadamente 1000 mg de aminoglucósido diariamente en una única sesión de administración, por ejemplo, de aproximadamente 500 mg de aminoglucósido a aproximadamente 700 mg de aminoglucósido (p. ej., aproximadamente 590 mg de aminoglucósido).

5 En una realización, un período de administración va seguido por un período de reposo de aproximadamente 15 a aproximadamente 200 días, por ejemplo, de aproximadamente 15 días a aproximadamente 150 días, o de aproximadamente 15 días a aproximadamente 75 días, de aproximadamente 15 días a aproximadamente 35 días, o de aproximadamente 20 días a aproximadamente 35 días, o de aproximadamente 25 días a aproximadamente 75 días, o de aproximadamente 35 días a aproximadamente 75 días o de aproximadamente 45 días a aproximadamente 75 días. En otra realización, el período de reposo es de aproximadamente 28 días o
10 aproximadamente 56 días. En otras realizaciones, el período de reposo es de aproximadamente 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59 o 60 días, mientras que en otras realizaciones, el período de reposo es de aproximadamente 56 días.

15 En una realización, se administra al paciente que lo necesite la composición de aminoglucósido complejo liposomal en un ciclo de tratamiento que comprende un período de administración y un período de reposo. En una realización adicional, el ciclo de tratamiento se implementa al menos una vez. En una realización adicional, el ciclo de tratamiento se repite al menos dos veces, por ejemplo, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve o diez veces. En otra realización, el ciclo de tratamiento se repite al menos tres veces, por ejemplo, al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco o al menos seis veces.

20 En la Tabla 3, a continuación, se proporcionan varios ciclos de tratamiento para pacientes con infecciones pulmonares por NTM. Sin embargo, en otra realización, el método proporcionado en la presente memoria no comprende un período de reposo y en su lugar incluye sólo un período de administración. En una realización de la divulgación, en el método proporcionado en la presente memoria se utiliza uno de los períodos de administración indicados en la Tabla 3. En una realización adicional, se administra al paciente la composición de aminoglucósido liposomal una vez al día durante el período de administración en una única sesión de administración.

Período de administración	Período de reposo	Ciclos de tratamiento	Composición
15 a 500 días	15 a 75 días	Al menos una vez	Amikacina (500 mg-600 mg), DPPC, colesterol, (relación en peso de lípido a aminoglucósido 0,75:1 o menos, p. ej., de 0,1:1,0 a aproximadamente 1,25:1,0)
15 a 450 días	15 a 75 días	Al menos una vez	Amikacina (500 mg-600 mg), DPPC, colesterol, (relación en peso de lípido a aminoglucósido 0,75:1 o menos, p. ej., de 0,1:1,0 a aproximadamente 1,25:1,0)
15 a 400 días	15 a 75 días	Al menos una vez	Amikacina (500 mg-600 mg), DPPC, colesterol, (relación en peso de lípido a aminoglucósido 0,75:1 o menos, p. ej., de 0,1:1,0 a aproximadamente 1,25:1,0)
15 a 350 días	15 a 75 días	Al menos una vez	Amikacina (500 mg-600 mg), DPPC, colesterol, (relación en peso de lípido a aminoglucósido 0,75:1 o menos, p. ej., de 0,1:1,0 a aproximadamente 1,25:1,0)
15 a 325 días	15 a 75 días	Al menos una vez	Amikacina (500 mg-600 mg), DPPC, colesterol, (relación en peso de lípido a aminoglucósido 0,75:1 o menos, p. ej., de 0,1:1,0 a aproximadamente 1,25:1,0)
15 a 300 días	15 a 75 días	Al menos una vez	Amikacina (500 mg-600 mg), DPPC, colesterol, (relación en peso de lípido a aminoglucósido 0,75:1 o menos, p. ej., de 0,1:1,0 a aproximadamente 1,25:1,0)
15 a 275 días	15 a 75 días	Al menos una vez	Amikacina (500 mg-600 mg), DPPC, colesterol, (relación en peso de lípido a aminoglucósido 0,75:1 o menos, p. ej., de 0,1:1,0 a aproximadamente 1,25:1,0)
15 a 255 días	15 a 75 días	Al menos una vez	Amikacina (500 mg-600 mg), DPPC, colesterol, (relación en peso de lípido a aminoglucósido 0,75:1 o menos, p. ej., de 0,1:1,0 a aproximadamente 1,25:1,0)
15 a 225 días	15 a 75 días	Al menos una vez	Amikacina (500 mg-600 mg), DPPC, colesterol, (relación en peso de lípido a aminoglucósido 0,75:1 o menos, p. ej., de 0,1:1,0 a aproximadamente 1,25:1,0)
15 a 200 días	15 a 75 días	Al menos una vez	Amikacina (500 mg-600 mg), DPPC, colesterol, (relación en peso de lípido a aminoglucósido 0,75:1 o menos, p. ej., de 0,1:1,0 a aproximadamente 1,25:1,0)

Período de administración	Período de reposo	Ciclos de tratamiento	Composición
15 a 175 días	15 a 75 días	Al menos una vez	Amikacina (500 mg-600 mg), DPPC, colesterol, (relación en peso de lípido a aminoglucósido 0,75:1 o menos, p. ej., de 0,1:1,0 a aproximadamente 1,25:1,0)
15 a 150 días	15 a 75 días	Al menos una vez	Amikacina (500 mg-600 mg), DPPC, colesterol, (relación en peso de lípido a aminoglucósido 0,75:1 o menos, p. ej., de 0,1:1,0 a aproximadamente 1,25:1,0)
15 a 125 días	15 a 75 días	Al menos una vez	Amikacina (500 mg-600 mg), DPPC, colesterol, (relación en peso de lípido a aminoglucósido 0,75:1 o menos, p. ej., de 0,1:1,0 a aproximadamente 1,25:1,0)
15 a 100 días	15 a 75 días	Al menos una vez	Amikacina (aproximadamente 590 mg), DPPC, colesterol, (L:D en peso de aproximadamente 0,7:1)
15 a 75 días	15 a 75 días	Al menos una vez	Amikacina (aproximadamente 590 mg), DPPC, colesterol, (L:D en peso de aproximadamente 0,7:1)
15 a 50 días	15 a 75 días	Al menos una vez	Amikacina (aproximadamente 590 mg), DPPC, colesterol, (L:D en peso de aproximadamente 0,7:1)
20 a 100 días	15 a 75 días	Al menos una vez	Amikacina (aproximadamente 590 mg), DPPC, colesterol, (L:D en peso de aproximadamente 0,7:1)

5 En una realización, el sistema proporcionado en la presente memoria comprende aproximadamente 8 mL de una composición de amikacina liposomal y un nebulizador. En una realización, la densidad de la composición de amikacina liposomal es de aproximadamente 1,05 gramos/mL; y en una realización, aproximadamente 8,4 gramos de la composición de amikacina liposomal por dosis están presentes en la composición. En una realización adicional, el volumen completo de la composición se administra a un sujeto que lo necesite.

10 En una realización, la composición farmacéutica proporcionada en la presente memoria comprende al menos un aminoglucósido, al menos un fosfolípido y un estero. En una realización adicional, la composición farmacéutica comprende un aminoglucósido, DPPC y colesterol. En una realización, la composición farmacéutica es la composición proporcionada en la Tabla 4, a continuación.

Composición A (pH 6,0-7,0)		Composición D (pH ~ 6,5)	
Componente	Concentración	Componente	Concentración
Aminoglucósido	60-80 mg/mL	Aminoglucósido	~ 70 mg/mL
Fosfolípido	30-40 mg/mL	Fosfolípido	~ 32-35 mg/mL
Esterol	10-20 mg/mL	Esterol	~ 16-17 mg/mL
Sal	0,5 % -5,0 %	Sal	~ 1,5 %
Composición B (pH 6,0-7,0)		Composición E (pH ~ 6,5)	
Sulfato de amikacina	60-80 mg/mL	Sulfato de amikacina	~ 70 mg/mL
DPPC	30-40 mg/mL	DPPC	~ 32-35 mg/mL
Colesterol	10-20 mg/mL	Colesterol	~ 16-17 mg/mL
NaCl	0,5 % -5,0 %	NaCl	~ 1,5 %
Composición C (pH 6,0-7,0)		Composición F (pH ~ 6,5)	
Sulfato de amikacina	70-80 mg/mL	Sulfato de amikacina	~ 70 mg/mL
DPPC	35-40 mg/mL	DPPC	~ 30-35 mg/mL
Colesterol	15-20 mg/mL	Colesterol	~ 15-17 mg/mL
NaCl	0,5 % -5,0 %	NaCl	~ 1,5 %

Cabe señalar que el aumento de la concentración de aminoglucósido por sí solo puede no resultar en un tiempo de administración reducido. Por ejemplo, en una realización, la proporción de lípido a fármaco es fija, y a medida que aumenta la concentración de amikacina (y, por lo tanto, aumenta la concentración de lípido, ya que la proporción de

los dos es fija, por ejemplo a ~ 0,7:1 en peso), la viscosidad de la solución aumenta también, lo que ralentiza el tiempo de nebulización.

Como se proporciona a lo largo de toda la memoria, los métodos descritos en la presente memoria comprenden administrar a un paciente que necesite tratamiento de una infección pulmonar por NTM, una cantidad eficaz de una composición de aminoglucósido liposomal por inhalación. En una realización, la administración por inhalación se realiza a través de un nebulizador. El nebulizador proporciona una neblina de aerosol de la composición para administración a los pulmones del paciente.

En una realización, el sistema proporcionado en la presente memoria comprende un nebulizador seleccionado de un nebulizador de malla electrónica, nebulizador neumónico (de chorro), nebulizador ultrasónico, nebulizador potenciado por la respiración y nebulizador accionado por la respiración. En una realización, el nebulizador es portátil.

En una realización, el método para tratar una infección por NTM se lleva a cabo mediante la administración de una composición de aminoglucósido complejo liposomal a un paciente que lo necesite mediante un nebulizador en sesiones de administración una vez al día. En realizaciones de la invención, el aminoglucósido es amikacina, por ejemplo, sulfato de amikacina. En realizaciones de la invención, el componente lipídico de los liposomas consiste en DPPC y colesterol. En una realización, el nebulizador es uno de los nebulizadores descritos en la Publicación de Solicitud de Patente de los Estados Unidos N° 2013/0330400.

El principio de operación de un nebulizador neumónico es generalmente conocido por los expertos en la técnica y está descrito, por ejemplo, en *Respiratory Care*, vol. 45, No. 6, pp. 609-622 (2000). Brevemente, en un nebulizador neumónico se utiliza un suministro de gas a presión como la fuerza impulsora para la atomización de líquido. Se administra el gas comprimido, lo que provoca una región de presión negativa. La solución a ser aerosolizada se administra después a la corriente de gas y se cizalla en una película líquida. Esta película es inestable y se rompe en gotitas debido a las fuerzas de tensión superficial. Entonces se pueden formar partículas más pequeñas, es decir, partículas con las propiedades MMAD y FPF descritas anteriormente, colocando un deflector en la corriente de aerosol. En una realización del nebulizador neumónico, el gas y la solución se mezclan antes de dejar el puerto de salida (boquilla) y de interactuar con el deflector. En otra realización, la mezcla no tiene lugar hasta que el líquido y el gas dejan el puerto de salida (boquilla). En una realización, el gas es aire, O₂ y/o CO₂.

En una realización, el tamaño de la gotita y la velocidad de salida se pueden adaptar en un nebulizador neumónico. Sin embargo, se debe tener en cuenta la composición a ser nebulizada y si las propiedades de la composición (p. ej., % de aminoglucósido asociado) se alteran o no debido a la modificación del nebulizador. Por ejemplo, en una realización, la velocidad del gas y/o la velocidad de la composición farmacéutica se modifica para alcanzar la velocidad de salida y los tamaños de las gotitas. Adicional o alternativamente, el caudal del gas y/o de la solución se puede adaptar para alcanzar el tamaño de gota y la velocidad de salida. Por ejemplo, un aumento en la velocidad del gas, en una realización, disminuyó el tamaño de la gota. En una realización, la relación de flujo de la composición farmacéutica a flujo de gas se adapta para alcanzar el tamaño de la gota y la velocidad de salida. En una realización, un aumento en la relación de flujo de líquido a gas aumenta el tamaño de partícula.

En una realización, se aumenta la velocidad de salida del nebulizador neumónico aumentando el volumen de llenado en el depósito de líquido. Sin querer limitarse a la teoría, el aumento en la tasa de salida puede ser debido a una reducción del volumen muerto en el nebulizador. El tiempo de nebulización, en una realización, se reduce aumentando el flujo para alimentar el nebulizador. Véase, por ejemplo, Clay et al. (1983) *Lancet* 2, pp. 592-594 y Hess et al. (1996) *Chest* 110, pp. 498-505.

En una realización, se usa una bolsa de depósito para capturar el aerosol durante el procedimiento de nebulización, y posteriormente se proporciona el aerosol al sujeto a través de la inhalación. En otra realización, el nebulizador proporcionado en la presente memoria incluye un diseño de ventilación abierta con válvula. En esta realización, cuando el paciente inhala a través del nebulizador, se aumenta la salida del nebulizador. Durante la fase espiratoria, una válvula unidireccional desvía el flujo del paciente fuera de la cámara del nebulizador.

En una realización, el nebulizador proporcionado en la presente memoria es un nebulizador continuo. En otras palabras, no es necesario rellenar el nebulizador con la composición farmacéutica mientras se administra una dosis. Por el contrario, el nebulizador tiene al menos una capacidad de 8 mL o al menos una capacidad de 10 mL.

En una realización, el nebulizador proporcionado en la presente memoria no utiliza un compresor de aire y, por lo tanto, no genera un flujo de aire. En una realización, el aerosol es producido por la cabeza del aerosol que entra en la cámara de mezcla del dispositivo. Cuando el paciente inhala, el aire entra en la cámara de mezcla a través de válvulas de inhalación unidireccionales en la parte posterior de la cámara de mezcla y lleva el aerosol a través de la boquilla hasta el paciente. En la exhalación, la respiración del paciente fluye a través de la válvula de exhalación unidireccional en la boquilla del dispositivo. En una realización, el nebulizador continúa generando aerosol en la cámara de mezcla que después es atraído por el sujeto en la siguiente respiración, y este ciclo continúa hasta que el depósito de la medicación del nebulizador esté vacío.

En una realización, el tiempo de nebulización de una cantidad eficaz de una composición de aminoglucósido

- proporcionada en la presente memoria es inferior a 20 minutos, inferior a 18 minutos, inferior a 16 minutos o inferior a 15 minutos. En una realización, el tiempo de nebulización de una cantidad eficaz de una composición de aminoglucósido proporcionada en la presente memoria es inferior a 15 minutos o inferior a 13 minutos. En una realización, el tiempo de nebulización de una cantidad eficaz de una composición de aminoglucósido proporcionada en la presente memoria es de aproximadamente 13 minutos.
- 5 En una realización, la composición descrita en la presente memoria se administra una vez al día a un paciente que lo necesite.
- 10 En otra realización, un paciente es tratado de una infección pulmonar por NTM con uno de los métodos y/o composiciones proporcionados en la presente memoria. En realizaciones de la invención, la composición comprende una composición de amikacina liposomal. En una realización adicional, la composición comprende de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 600 mg de amikacina, DPPC y colesterol, y la relación en peso de lípido a aminoglucósido de la composición es 0,75:1,0 o menos, por ejemplo, aproximadamente 0,7:1,0 o de aproximadamente 0,5:1,0 a aproximadamente 0,8:1,0.
- 15 En una realización, el paciente sometido a uno de los métodos de tratamiento proporcionados en la presente memoria es un paciente que previamente no había respondido a un tratamiento diferente de NTM. En una realización de la divulgación, la composición administrada al paciente que necesita tratamiento es una de las composiciones indicadas en la Tabla 4 anterior.
- 20 En una realización, antes de la nebulización de la composición de aminoglucósido, de aproximadamente 70 % a aproximadamente 100 % del aminoglucósido presente en la composición es complejo liposomal. En realizaciones de la invención, el aminoglucósido es amikacina. En una realización, antes de la nebulización, de aproximadamente 80 % a aproximadamente 99 %, o de aproximadamente 85 % a aproximadamente 99 %, o de aproximadamente 90 % a aproximadamente 99 % o de aproximadamente 95 % a aproximadamente 99 % o de aproximadamente 96 % a aproximadamente 99 % del aminoglucósido presente en la composición es complejo liposomal. En una realización de la divulgación, el aminoglucósido es amikacina o tobramicina. En realizaciones de la invención, el aminoglucósido es amikacina. En una realización, antes de la nebulización, aproximadamente el 98 % del aminoglucósido presente en la composición es complejo liposomal. En una realización de la divulgación, el aminoglucósido es amikacina o tobramicina. En realizaciones de la invención, el aminoglucósido es amikacina (por ejemplo, como sulfato de amikacina).
- 25 En una realización, tras la nebulización, se libera de aproximadamente 20 % a aproximadamente 50 % del agente aminoglucósido complejo liposomal, debido al estrés por cizallamiento en los liposomas. En realizaciones de la invención, el agente aminoglucósido es una amikacina. En una realización, tras la nebulización, de aproximadamente 25 % a aproximadamente 45 %, o de aproximadamente 30 % a aproximadamente 40 % del agente aminoglucósido complejo liposomal se libera del complejo liposomal, debido al estrés por cizallamiento en los liposomas. En realizaciones de la invención, el agente aminoglucósido es amikacina. En una realización, la amikacina es sulfato de amikacina.
- 30 Tras la nebulización de la composición descrita en la presente memoria, es decir, para la administración a un paciente que necesite tratamiento de una infección por NTM, se forma una composición en aerosol, y en una realización, el diámetro aerodinámico mediano de masa (MMAD) de la composición en aerosol es de aproximadamente 1,0 μm a aproximadamente 4,2 μm medido por el impactador de cascada Anderson (ACI). En una realización, el MMAD de la composición en aerosol es de aproximadamente 3,2 μm a aproximadamente 4,2 μm medido por el ACI. En una realización, el MMAD de la composición en aerosol es de aproximadamente 1,0 μm a aproximadamente 4,9 μm , medido por el Impactador de próxima generación (NGI). En una realización adicional, el MMAD de la composición en aerosol es de aproximadamente 4,4 μm a aproximadamente 4,9 μm , medido por el NGI.
- 35 La fracción de partículas finas (FPF) de la composición en aerosol, en una realización, es mayor o igual a aproximadamente 64 %, según lo medido por el impactador de cascada Anderson (ACI), o mayor o igual a aproximadamente 51 %, según lo medido por el impactador de próxima generación (NGI). En una realización, realización, la FPF de la composición en aerosol es mayor que o igual a aproximadamente 70 %, medido por el ACI, mayor que o igual a aproximadamente 51 %, medido por el NGI, o mayor que o igual a aproximadamente 60 %, medido por el NGI.
- 40 Tras la nebulización, los liposomas en la composición farmacéutica pierden fármaco. En una realización, la cantidad de aminoglucósido complejo liposomal después de la nebulización es de aproximadamente 45 % a aproximadamente 85 %, o de aproximadamente 50 % a aproximadamente 80 % o de aproximadamente 51 % a aproximadamente 77 %. Estos porcentajes también se denominan en la presente memoria "tanto por ciento de aminoglucósido asociado post-nebulización". Como se proporciona en la presente memoria, en realizaciones de la invención, los liposomas comprenden un aminoglucósido, por ejemplo, amikacina. En una realización, el tanto por ciento de aminoglucósido asociado post-nebulización es de aproximadamente 60 % a aproximadamente 70 %. En realizaciones de la invención, el aminoglucósido es amikacina. En una realización, el tanto por ciento de aminoglucósido asociado post-nebulización es aproximadamente 67 %, o de aproximadamente 65 % a
- 45
- 50
- 55

aproximadamente 70 %. En realizaciones de la invención, el aminoglucósido es amikacina. En una realización, la amikacina es sulfato de amikacina.

5 En una realización, el tanto por ciento de aminoglucósido asociado post-nebulización se mide recuperando el aerosol del aire por condensación en una trampa fría, y posteriormente se valora el líquido en cuanto a aminoglucósido libre y encapsulado (aminoglucósido asociado).

En otra realización, el paciente es un paciente con fibrosis quística. En una realización de la divulgación, la composición administrada al paciente que necesita tratamiento es una de las composiciones indicadas en la Tabla 4 anterior.

10 En una realización, el paciente que necesita tratamiento de la infección pulmonar por NTM es un paciente con bronquiectasia. En una realización, la bronquiectasia es bronquiectasia sin fibrosis quística (non-CF). En otra realización, la bronquiectasia está asociada con la CF en un paciente que necesita tratamiento.

15 En otra realización, el paciente que necesita tratamiento de la infección pulmonar por NTM es un paciente con EPOC. En otra realización más, el paciente que necesita tratamiento de la infección pulmonar por NTM es un paciente con asma. En una realización de la divulgación, la composición administrada al paciente que necesita tratamiento es una de las composiciones indicadas en la Tabla 4 anterior.

20 En una realización, un paciente que necesita tratamiento con uno de los métodos descritos en la presente memoria es un paciente con fibrosis quística, un paciente con bronquiectasia, un paciente con discinesia ciliar, un fumador crónico, un paciente con trastorno pulmonar obstructivo crónico (EPOC) o un paciente que no ha respondido previamente a tratamiento. En otra realización, un paciente con fibrosis quística es tratado de una infección pulmonar por NTM con uno de los métodos proporcionados en la presente memoria. En otra realización más, el paciente es un paciente con bronquiectasia, un paciente con EPOC o un paciente con asma. La infección pulmonar por NTM, en una realización de la divulgación, es MAC, *M. kansasii*, *M. abscessus* o *M. fortuitum*. En realizaciones de la invención, la infección pulmonar por NTM es una infección por MAC.

25 Un paciente sometido a los métodos descritos en la presente memoria, en una realización, tiene una afección comórbida. Por ejemplo, en una realización, el paciente que necesita tratamiento con uno de los métodos descritos en la presente memoria tiene diabetes, trastorno de la válvula mitral (por ejemplo, prolapso de la válvula mitral), bronquitis aguda, hipertensión pulmonar, neumonía, asma, cáncer de tráquea, cáncer de bronquios, cáncer de pulmón, fibrosis quística, fibrosis pulmonar, una anomalía laríngea, una anomalía de la tráquea, una anomalía bronquial, aspergilosis, VIH o bronquiectasias, además de la infección pulmonar por NTM.

30 En una realización, un paciente sometido a uno de los métodos para NTM descritos en la presente memoria presenta una conversión de cultivo de NTM a negativo durante el período de administración de la composición de aminoglucósido liposomal, o una vez que el período de administración ha concluido. El tiempo de conversión, en una realización, es de aproximadamente 10 días, o aproximadamente 20 días o aproximadamente 30 días o aproximadamente 40 días, o aproximadamente 50 días, o aproximadamente 60 días, o aproximadamente 70 días, o aproximadamente 80 días, o aproximadamente 90 días, o aproximadamente 100 días o aproximadamente 110 días.
35 En otra realización, el tiempo de conversión es de aproximadamente 20 días a aproximadamente 200 días, de aproximadamente 20 días a aproximadamente 190 días, de aproximadamente 20 días a aproximadamente 180 días, de aproximadamente 20 días a aproximadamente 160 días, de aproximadamente 20 días a aproximadamente 150 días, de aproximadamente 20 días a aproximadamente 140 días, de aproximadamente 20 días a aproximadamente 130 días, de aproximadamente 20 días a aproximadamente 120 días, de aproximadamente 20 días a aproximadamente 110 días, de aproximadamente 30 días a aproximadamente 110 días, o de aproximadamente 30 días a aproximadamente 100 días.

45 En algunas realizaciones, el paciente experimenta una mejora en la función pulmonar durante al menos 15 días después de que finaliza el período de administración, en comparación con el FEV₁ (volumen espiratorio forzado en el primer segundo) del paciente antes del tratamiento. Por ejemplo, el paciente puede experimentar un aumento en el FEV₁, un aumento en la saturación de oxígeno en sangre, o ambos. En algunas realizaciones, el paciente tiene un FEV₁ (después del período de administración o ciclo de tratamiento) que se incrementa en al menos un 5 % sobre el FEV₁ anterior al período de administración. En otras realizaciones, el FEV₁ aumenta de 5 a 50 % sobre el FEV₁ antes del período de administración. En otras realizaciones, el FEV₁ se incrementa en 25 a 500 mL sobre el FEV₁ antes del período de administración. En algunas realizaciones, la saturación de oxígeno en sangre aumenta en al menos un 1 % sobre la saturación de oxígeno antes del período de administración.
50

55 En una realización, el test de la marcha de 6 minutos (6MWT) se utiliza para evaluar la eficacia de los métodos de tratamiento proporcionados en la presente memoria. El 6MWT se utiliza para la evaluación objetiva de la capacidad de ejercicio funcional y es un test práctico y sencillo que mide la distancia que un paciente puede caminar en un período de 6 minutos (véase American Thoracic Society. (2002). Am J Respir Crit Care Med 166, pp. 111-117).

En una realización, un paciente sometido a uno de los métodos para NTM descritos en la presente memoria presenta un aumento del número de metros recorridos en el 6MWT, en comparación con antes de someterse al método de tratamiento. El aumento del número de metros recorridos en el 6MWT, en una realización, es de

aproximadamente 5 metros, aproximadamente 10 metros, aproximadamente 15 metros, aproximadamente 20 metros, aproximadamente 25 metros, aproximadamente 30 metros, aproximadamente 35 metros, aproximadamente 40 metros, aproximadamente 45 metros, o aproximadamente 50 metros. En otra realización, el aumento del número de metros recorridos en el 6MWT es de al menos aproximadamente 5 metros, al menos aproximadamente 10 metros, al menos aproximadamente 15 metros, al menos aproximadamente 20 metros, al menos aproximadamente 25 metros, al menos aproximadamente 30 metros, al menos aproximadamente 35 metros, al menos aproximadamente 40 metros, al menos aproximadamente 45 metros o al menos aproximadamente 50 metros. En otra realización más, el aumento del número de metros recorridos en el 6MWT es de aproximadamente 5 metros a aproximadamente 50 metros, o de aproximadamente 5 metros a aproximadamente 40 metros, o de aproximadamente 5 metros a aproximadamente 30 metros o de aproximadamente 5 metros a aproximadamente 25 metros

En otra realización, un paciente sometido a uno de los métodos para NTM descritos en la presente memoria presenta un número mayor de metros recorridos en el 6MWT, en comparación con un paciente sometido a un tratamiento con aminoglucósido no liposomal. El mayor número de metros recorridos en el 6MWT, en comparación con un paciente sometido a un tratamiento con aminoglucósido no liposomal, en una realización, es de aproximadamente 5 metros, aproximadamente 10 metros, aproximadamente 15 metros, aproximadamente 20 metros, aproximadamente 25 metros, aproximadamente 30 metros, aproximadamente 35 metros, aproximadamente 40 metros, aproximadamente 45 metros, aproximadamente 50 metros, aproximadamente 60 metros, aproximadamente 70 metros o aproximadamente 80 metros. En otra realización, el número mayor de metros recorridos en el 6MWT es de al menos aproximadamente 5 metros, al menos aproximadamente 10 metros, al menos aproximadamente 15 metros, al menos aproximadamente 20 metros, al menos aproximadamente 25 metros, al menos aproximadamente 30 metros, al menos aproximadamente 35 metros, al menos aproximadamente 40 metros, al menos aproximadamente 45 metros o al menos aproximadamente 50 metros. En otra realización más, el mayor número de metros recorridos en el 6MWT es de aproximadamente 5 metros a aproximadamente 80 metros, o de aproximadamente 5 metros a aproximadamente 70 metros, o de aproximadamente 5 metros a aproximadamente 60 metros o de aproximadamente 5 metros a aproximadamente 50 metros

En una realización, la composición de aminoglucósido liposomal proporcionada en la presente memoria se administra a un paciente que necesita tratamiento de una enfermedad pulmonar por NTM con una terapia adicional.

En una realización, la composición de aminoglucósido liposomal proporcionada en la presente memoria se administra a un paciente que necesita tratamiento de una enfermedad pulmonar por NTM con uno o más agentes terapéuticos adicionales. El uno o más agentes terapéuticos adicionales en una realización de la divulgación, se administra por vía oral. En otra realización de la divulgación, el uno o más agentes terapéuticos adicionales en una realización, se administra por vía intravenosa. En otra realización, el uno o más agentes terapéuticos adicionales, se administra por inhalación.

El uno o más agentes terapéuticos adicionales en una realización, es un antibiótico macrólido. En una realización adicional, el antibiótico macrólido es azitromicina, claritromicina, eritromicina, carbomicina A, josamicina, kitamicina, midecamicina, oleandomicina, solitromicina, espiramicina, troleandomicina, tilosina, roxitromicina o una combinación de las mismas. En una realización adicional, el antibiótico macrólido se administra por vía oral.

En una realización, el uno o más agentes terapéuticos adicionales es el antibiótico macrólido azitromicina, claritromicina, eritromicina o una combinación de los mismos. En una realización adicional, el antibiótico macrólido se administra por vía oral.

En otra realización, la composición de aminoglucósido liposomal proporcionada en la presente memoria se administra a un paciente que necesita tratamiento de una enfermedad pulmonar por NTM con uno o más agentes terapéuticos adicionales, y el uno o más agentes terapéuticos adicionales es un compuesto de rifamicina. En una realización adicional, la rifamicina es rifamicina. En otra realización, la rifamicina es rifabutina, rifapentina, rifaximina o una combinación de las mismas.

En una realización más, el uno o más agentes terapéuticos adicionales es una quinolona. En una realización adicional, la quinolona es una fluoroquinolona. En otra realización, la quinolona es ciprofloxacino, levofloxacino, gatifloxacino, enoxacino, levofloxacino, ofloxacino, moxifloxacino, trovafloxacino o una combinación de los mismos.

En una realización, se administra un segundo agente terapéutico al paciente que necesita tratamiento de NTM, y el segundo agente terapéutico es un segundo aminoglucósido. En una realización adicional, el segundo aminoglucósido es amikacina, apramicina, arbekacina, astromicina, bekanamicina, boholmicina, brulamycin, capreomicina, dibekacina, dactimicina, etimicina, framicitina, gentamicina, H107, higromicina, higromicina B, K-4619, isepamicina, KA-5685, kanamicina, neomicina, netilmicina, paromomicina, plazomicina, ribostamicina, sisomicina, rodestreptomycin, sorbistina, espectinomycin, esporaricina, estreptomycin, tobramicina, verdamicina, vertilmicina, una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas, o una combinación de las mismas. En una realización adicional, el segundo aminoglucósido se administra por vía intravenosa o por inhalación. En una realización, el segundo aminoglucósido es estreptomycin.

En otra realización, la composición de aminoglucósido liposomal proporcionada en la presente memoria se administra a un paciente que necesita tratamiento de una enfermedad pulmonar por NTM con uno o más agentes terapéuticos adicionales, y el uno o más agentes terapéuticos adicionales son etambutol, isoniacida, cefoxitina o imipenem.

5 **Ejemplos**

La presente invención se ilustra adicionalmente por referencia a los siguientes ejemplos. Sin embargo, se debe observar que estos ejemplos, igual que las realizaciones descritas anteriormente, son ilustrativos y no se deben interpretar de ninguna manera como restrictivos del alcance de la invención.

10 Ejemplo 1: Estudio aleatorio doble ciego de amikacina liposomal para inhalación (LAI) en pacientes con enfermedad pulmonar (LD) por micobacterias no tuberculosas (NTM)

15 La creciente prevalencia de enfermedad pulmonar por micobacterias no tuberculosas (NTM-LD) es un problema de salud pública y su control, particularmente en pacientes con fibrosis quística, es complicado por el uso prolongado de regímenes de múltiples fármacos, la toxicidad de los fármacos y las bajas tasas de respuesta. La amikacina liposomal para inhalación (LAI) (también denominada en la presente memoria "Arikayce™" o "ARIKAYCE™") es una composición lipídica de liberación sostenida de amikacina en desarrollo para el tratamiento de pacientes con enfermedad pulmonar por NTM recalcitrante. Este estudio evaluó la eficacia, seguridad y tolerabilidad de LAI en estos pacientes en un estudio aleatorio, doble ciego (DB), realizado en 19 centros en Norteamérica. La Figura 1 es un diagrama de flujo que muestra el diseño del estudio y la Figura 2 muestra la distribución de pacientes para el estudio.

20 La composición de LAI tenía los siguientes componentes:

Composición LAI	
Sulfato de amikacina	~ 70 mg/mL
DPPC	~ 30-35 mg/mL
Colesterol	~ 15-17 mg/mL
NaCl	~ 1,5 %

25 Los pacientes con NTM elegibles en un régimen farmacológico estable se estratificaron en base a la presencia o ausencia de fibrosis quística (CF) y enfermedad pulmonar por *Mycobacterium avium complex (MAC) versus Mycobacterium abscessus (M. abscessus)*, y se aleatorizaron 1:1 para recibir una vez al día 590 mg de LAI o placebo a través del sistema de nebulizador eFlow® (PARI Pharma GmbH) durante 84 días añadidos a su régimen estable de fármacos en curso. La Figura 3 muestra el número de pacientes en cada grupo (aleatorizados por estratos). Los pacientes eran elegibles para su inscripción si tenían una infección pulmonar por NTM refractaria a la terapia basada en las guías de la American Thoracic Society/Infectious Disease Society of America (ATS/IDSA) durante 6 meses antes de la selección.

30 Después de completar la fase de doble ciego (DB), los pacientes que aceptaron la fase abierta (OL) recibieron 590 mg de LAI una vez al día, durante 84 días más (Figuras 1 y 2).

De 136 pacientes seleccionados, 90 fueron aleatorizados (19 % CF; 81 % non-CF; 64 % con MAC y 36 % con *M. abscessus*). El 54 % de los pacientes tenían > 60 años de edad; 31 % tenían > 40-60 años y 14 % tenían 18-40 años. La edad media en la línea base fue de 58,5 años (desviación estándar, 15,83 años).

35 El estudio es completo, con 80 y 59 pacientes que han completado las fases DB y OL, respectivamente. La demografía y las características basales de la población MITT se proporcionan a continuación en la Tabla 5.

	LAI (n = 44)	Placebo (n = 45)	Global (n - 89)
Sexo, n (%)			
Hombre	6 (13,6)	5 (11,1)	11 (12,4)
Mujer	38 (86,4)	40 (88,9)	78 (87,6)
Raza/Etnia, n (%)			
Caucásico (no de origen hispano)	42 (95,5)	40 (88,9)	82 (92,1)
Hispano	0	2 (4,4)	2 (2,2)
Africano	0	1 (2,2)	1 (1,1)

Tabla 5. Demografía y características basales de la población mITT			
	LAI (n = 44)	Placebo (n = 45)	Global (n = 89)
Asiático	2 (4,5)	2 (4,4)	4 (4,5)
Otro	0	0	0
Edad basal, años			
n	44	45	89
Media (SD)	58,0 (16,61)	59,1 (15,20)	58,5 (15,83)
Mediana	61,5	63,0	63,0
Mín, Máx	18,85	19,80	18,85
Porcentaje basal de FEV1 previsto			
n	44	45	89
Media (SD)	65,56 (21,339)	62,56 (17,168)	63,06 (19,239)
Mediana	61,25	61,00	61,00
Mín, Máx	30,2, 114,9	34,4, 101,6	30,2, 114,9

La muestra de población inscrita en el estudio mITT presentaba lo siguiente: (1) enfermedad pulmonar comórbida, teniendo 17 de los pacientes fibrosis quística; (2) una edad media de 59 años, incluidos los pacientes más jóvenes con fibrosis quística; (3) anomalías pulmonares que incluyen 68 pacientes con lesiones cavitarias y 21 pacientes con enfermedad nodular que incluye además enfermedad cavitaria mínima; (4) un índice de masa corporal (BMI) medio de 21,98, mientras que los datos comparables de los CDC recopilados entre 2007 y 2010 revelan que el BMI medio en Estados Unidos de hombres adultos es de 28,6 y de mujeres adultas de 28,7; y (5) una línea base media de ~ 441 m para todos los pacientes, teniendo ambos grupos aproximadamente la misma línea base media de la distancia de la marcha de seis minutos.

- 5 Se evaluaron cada 28 días el esputo para cultivo semicuantitativo de micobacterias, en frotis, los signos/síntomas de aparición de exacerbación pulmonar, los fármacos antimicobacterianos de rescate, la distancia de la marcha de seis minutos (6MWD), la tomografía computarizada del tórax, la espirometría, los parámetros de seguridad clínicos/de laboratorio y las medidas de calidad de vida. El principal criterio de evaluación fue el cambio desde la línea base en la escala semicuantitativa para el cultivo de micobacterias; un criterio de evaluación secundario fue la proporción de pacientes con conversión de cultivo de NTM a negativo para LAI frente a placebo el día 84. Todos los pacientes tuvieron una visita de seguimiento de seguridad 28 días después de la última dosis del fármaco del estudio, hasta el día 196 para aquellos en la fase abierta (OL).

10 La Figura 4 es un gráfico que muestra el cambio medio desde la línea base en la escala semicuantitativa completa para el cultivo de micobacterias (población mITT) como una función del día de estudio tanto en la fase doble ciego como en la fase abierta del estudio. Como se muestra en la figura, los pacientes tratados con LAI mostraron al menos una reducción de una etapa en el grupo de tratamiento frente al grupo de placebo en la fase doble ciego.

15 La proporción de pacientes con cultivos de esputo negativos para NTM en cada subgrupo por grupo de tratamiento el día 84 y el día 168 (población mITT) se resumen en las Tablas 6-8. El día 84, se observaron diferencias estadísticamente significativas entre grupos en los pacientes que lograron cultivos de esputo negativos para NTM, en favor de LAI frente a placebo, en pacientes con infección non-CF (P = 0,01), infección MAC (P = 0,017), mujeres (P = 0,004), caucásicos (P = 0,031) y pacientes < 63 años (P = 0,041) (Tabla 6).

20 El día 168, de modo estadísticamente significativo hubo más pacientes con infección por MAC en el grupo LAI anterior frente al grupo placebo anterior que tuvieron cultivos de esputo negativos para NTM (P = 0,026) (Tabla 6). En los análisis de subgrupos (Tabla 7 y Tabla 8) de pacientes con infección pulmonar por NTM refractaria a la terapia basada en pautas, LAI parecía superior al placebo con respecto a los cultivos de esputo negativos para NTM en los pacientes con enfermedad pulmonar subyacente non-CF e infección por MAC. El subgrupo de pacientes con infección MAC non-CF demostró un resultado de eficacia positivo dentro del marco de tiempo del estudio (es decir, fase doble ciego de 12 semanas y fase abierta de 12 semanas)

25 El tiempo para la conversión del cultivo mostró una proporción estadísticamente significativamente mayor de pacientes en el grupo de LAI que se volvieron de cultivo negativo en todas las visitas en la fase doble ciego (días 28, 56 y 84) (Figura 5 parte superior). Específicamente, LAI alcanzó significación estadística en conseguir un cultivo negativo el día 84, con 11 de 44 pacientes con LAI versus 3 de 45 pacientes con placebo (P = 0,01) (Figura 5 parte superior). En comparación con el placebo, LAI demostró significación estadística con respecto a la proporción de

pacientes con infecciones MAC que alcanzaron la negatividad del cultivo el día 56 (LAI, 10/29 pacientes versus placebo, 2/28 pacientes; P = 0,0144) y el día 84 (LAI, 10/29 pacientes versus placebo, 3/28 pacientes; P = 0,0273) (Figura 5 parte inferior).

5 En pacientes refractarios a los regímenes para NTM durante al menos 6 meses, LAI, una composición de amikacina inhalada lleva a una conversión de cultivo significativamente mayor en comparación con el placebo en 84 días. Los pacientes con al menos un resultado de cultivo negativo de NTM se proporcionan en la Figura 6.

Tabla 6. Proporción de pacientes con cultivos de esputo negativos para NTM en cada subgrupo por grupo de tratamiento los días 84 y 168 (población mITT) ^a						
Subgrupos, n/n (%)	Día 84 (fase doble ciego)			Día 168 (fase abierta) ^c		
	LAI (n = 44)	Placebo (n = 45)	Valor P ^b	LAI anterior ^c (n = 35)	Placebo anterior (n = 43)	Valor P ^b
Tipo de infección						
MAC	10/27 (37,0)	3/28 (10,7)	0,017	12/24 (50,0)	6/27 (22,2)	0,026
MAB	1/14 (7,1)	0/17	0,317	1/11 (9,1)	2/14 (14,3)	0,691
CF	0/7	0/9	NA	1/6 (16,7)	0/7	0,221
Non-CF	11/34 (32,4)	3/36 (8,3)	0,01	12/29 (41,4)	8/34 (23,5)	0,122
Sexo						
Mujeres	11/36 (30,60)	2/40 (5,0)	0,004	12/31 (38,7)	8/36 (22,2)	0,137
Hombres	0/5	1/5 (20,0)	0,414	1/4 (25,0)	0/5	0,480
Etnia						
Caucásicos	10/39 (25,6)	3/40 (7,5)	0,031	13/33 (39,4)	8/37 (21,6)	0,107
No caucásicos	1/2 (50,0)	0/5	NA	0/2	0/4	N/A
Edad						
< 63 años	7/21 (33,3)	2/22 (9,1)	0,041	7/19 (36,8)	3/20 (15,0)	0,098
> 63 años	4/20 (20,0)	1/23 (4,3)	0,108	6/16 (37,5)	5/21 (23,8)	0,367

CF, fibrosis quística; LAI, amikacina liposomal para inhalación; MAB, *Mycobacterium avium complex*; mITT, intención modificada de tratar; NTM, micobacterias no tuberculosas; NA, no disponible.

^a Los valores perdidos están excluidos bajo la suposición de que faltan al azar, para lo cual se excluyen los valores de la línea base o posteriores a la línea base que faltan, pero se incluyen todos los datos que no faltan (es decir, la exclusión no es a nivel de sujeto sino más bien a nivel de punto de tiempo)

^b Para las comparaciones por pares del grupo LAI con el grupo placebo, se utilizó un test estratificado de Cochran-Mantel-Haenszel del grupo de tratamiento ajustando para los estratos de aleatorización.

^c Todos los pacientes recibieron LAI en la fase abierta.

Tabla 7. Análisis de subgrupos de pacientes con infección por MAC que lograron cultivos de esputo negativos para NTM en cada subgrupo por grupo de tratamiento los días 84 y 168 (población mITT) ^a						
Subgrupos, n/n (%)	Día 84 (fase doble ciego)			Día 168 (fase abierta)		
	LAI (n = 29)	Placebo (n = 28)	Valor P ^b	LAI anterior ^c (n = 24)	Placebo anterior ^c (n = 28)	Valor P ^b
Tipo de infección						
CF	0/2	0/1	NA	0/2	0/1	N/A
Non-CF	10/25 (40,0)	3/27 (11,1)	0,025	12/22 (54,6)	6/26 (23,1)	0,037
Enfermedad cavitaria	5/17 (29,4)	2/20 (10,0)	0,212	5/14 (35,7)	2/19 (10,5)	0,106
Enfermedad no cavitaria	5/10 (50,0)	1/8 (12,5)	0,152	7/10 (70,0)	4,8 (50,0)	0,631
Sexo						
Mujeres	10/25 (40,0)	2/25 (8,0)	0,018	12/22 (54,6)	6/24 (25,0)	0,069
Hombres	0/2	1/3 (33,3)	1,000	0/2	0/3	N/A

Tabla 7. Análisis de subgrupos de pacientes con infección por MAC que lograron cultivos de esputo negativos para NTM en cada subgrupo por grupo de tratamiento los días 84 y 168 (población mITT) ^a						
	Día 84 (fase doble ciego)			Día 168 (fase abierta)		
Subgrupos, n/n (%)	LAI (n = 29)	Placebo (n = 28)	Valor P ^b	LAI anterior ^c (n = 24)	Placebo anterior ^c (n = 28)	Valor P ^b
Etnia						
Caucásicos	10/27 (37,0)	3/25 (12,0)	0,055	12/24 (50,0)	6/24 (25,0)	0,135
No caucásicos	0/0	0/3	NA	0/0	0/3	NA
Edad						
< 63 años	6/13 (46,2)	2/11 (18,2)	0,211	6/13 (46,2)	2/11 (18,2)	0,211
> 63 años	4/14 (28,6)	1/17 (5,9)	0,148	6/11 (54,6)	4/16 (25,0)	0,224

CF, fibrosis quística; LAI, amikacina liposomal para inhalación; MAC, *Mycobacterium avium complex*; mITT, intención modificada de tratar; NTM, micobacterias no tuberculosas; NA, no disponible.

^a Los valores perdidos están excluidos bajo la suposición de que faltan al azar, para lo cual se excluyen los valores de la línea base o posteriores a la línea base que faltan, pero se incluyen todos los datos que no faltan (es decir, la exclusión no es a nivel de sujeto sino más bien a nivel de punto de tiempo)

^b Las comparaciones por pares del grupo LAI con el grupo placebo se basaron en el test exacto de Fisher.

^c Todos los pacientes recibieron LAI en la fase abierta.

Tabla 8. Análisis de subgrupos de pacientes con infección por <i>M. abscessus</i> (MAB) que lograron cultivos de esputo negativos para NTM en cada subgrupo por grupo de tratamiento los días 84 y 168 (población mITT) ^a						
	Día 84 (fase doble ciego)			Día 168 (fase abierta)		
Subgrupos, n/n (%)	LAI (n = 15)	Placebo (n = 17)	Valor P ^b	LAI anterior ^c (n = 11)	Placebo anterior ^c (n = 15)	Valor P ^b
Tipo de infección						
CF	0/5	0/8	NA	1/4 (25,0)	0/6	400
Non-CF	1/9 (11,1)	0/9	1,000	0/7	2/8 (25,0)	0,467
Enfermedad cavitaria	1/13 (7,7)	0/15	0,464	1/10 (10,0)	2/12 (16,7)	1,000
Enfermedad no cavitaria	0/1	0/2	NA	0/1	0/2	N/A
Sexo						
Mujeres	1/11 (9,1)	0/15	0,423	0/9	2/12 (16,7)	0,486
Hombres	0/3	0/2	NA	1/2 (50,0)	0/2	1,000
Etnia						
Caucásicos	0/12	0/15	NA	1/9 (11,1)	2/13 (15,4)	1,000
No caucásicos	1/2 (50,0)	0/2	1,000	0/2	0/1	NA
Edad						
< 63 años	1/8 (12,5)	0/11	0,421	1/6 (16,7)	1/9 (11,1)	1,000
> 63 años	0,6	0/6	NA	0/5	1/5 (20,0)	1,000

CF, fibrosis quística; LAI, amikacina liposomal para inhalación; MAC, *Mycobacterium avium complex*; mITT, intención modificada de tratar; NTM, micobacterias no tuberculosas; NA, no disponible.

^a Los valores perdidos están excluidos bajo la suposición de que faltan al azar, para lo cual se excluyen los valores de la línea base o posteriores a la línea base que faltan, pero se incluyen todos los datos que no faltan (es decir, la exclusión no es a nivel de sujeto sino más bien a nivel de punto de tiempo)

^b Las comparaciones por pares del grupo LAI con el grupo placebo se basaron en el test exacto de Fisher.

^c Todos los pacientes recibieron LAI en la fase abierta.

El test de la marcha de seis minutos (6MWT) evaluó el impacto de LAI en la función o capacidad física general. Los

5 resultados para el criterio de evaluación del 6MWT (cambio desde la línea base del día 1 al día 84 al final del estudio
 10 doble ciego) se proporcionan en la Figura 7 y Figura 8. LAI demostró significación estadística en el 6MWT en la fase
 15 doble ciego (LAI vs placebo: 23,895 vs -25,032 metros, P = 0,009). El cambio medio desde la línea base hasta el día
 20 84 en la distancia recorrida (metros) en el 6MWT fue significativamente mayor para los pacientes que recibieron LAI
 25 frente a placebo (20,64 m frente a -25,03 m) (Figura 7 parte inferior). En la fase abierta, los pacientes del grupo LAI
 30 continuaron mejorando en el 6MWT y los pacientes en el grupo de placebo que comenzaron LAI mostraron una
 35 disminución importante en la tasa de deterioro (Figuras 7 y 8). Además, se observó una diferencia significativa en el
 cambio medio desde la línea base hasta el día 168 en la puntuación de 6MWT para los pacientes con estado
 negativo de cultivo sostenido al final de la fase abierta frente a aquellos sin estado negativo de cultivo sostenido
 (55,75 m vs -13,42 m) (Figura 8 parte inferior).

Los pacientes con infecciones pulmonares por NTM refractarias al tratamiento mostraron una mejoría en la distancia
 recorrida en el 6MWT cuando se añadió LAI a su terapia de fondo basada en pautas. Los pacientes con un estado
 de cultivo negativo sostenido durante el estudio alcanzaron una mejor capacidad física funcional según lo evaluado
 por el 6MWT.

15 La población de muestra inscrita en el estudio mITT presentó lo siguiente, antes del día 168, con respecto a la
 20 conversión de cultivo, medida como tres cultivos consecutivos de esputo negativos: (1) un total de 16 pacientes
 25 demostraron conversión de cultivo, todos los cuales eran sin fibrosis quística; (2) 15 pacientes tenían MAC y 1 tenía
 30 *M. abscessus*; (3) 8 pacientes no mostraron éxito en el tratamiento a pesar de más de 24 meses de métodos de
 35 tratamiento sin LAI, 4 pacientes no mostraron éxito en el tratamiento a pesar de 12 a 24 meses de métodos de
 tratamiento sin LAI, y 4 pacientes no mostraron éxito en el tratamiento a pesar de 6 a 12 meses de métodos de
 tratamiento sin LAI; (4) 7 pacientes presentaron enfermedad nodular, 2 pacientes exhibieron enfermedad nodular y
 lesiones cavitarias mínimas, y 7 pacientes presentaron lesiones cavitarias; (5) 11 pacientes comenzaron a
 convertirse el día 56 o antes del día 56 después de comenzar los métodos de tratamiento LAI, 2 pacientes se
 convirtieron el día 84 después de comenzar los métodos de tratamiento con LAI y 3 pacientes se convirtieron el día
 112 después de comenzar los métodos de tratamiento con LAI; y (6) el 6MWT para convertidores (n = 16) vs. no
 convertidores (n = 43) el día 168 fue de 89,34 metros (convertidores) vs. 3,85 metros (no convertidores), con un
 valor p de 0,0034.

No se encontraron diferencias entre los grupos en pacientes con hemoptisis, tinnitus y pérdida auditiva.

30 Por otra parte, se encontró que los pacientes que entraban a la fase abierta desde LAI en la fase doble ciego (véase
 35 la Figura 1 para el diseño del estudio) continuaron mejorando. Adicionalmente, los pacientes que entraban a la fase
 abierta desde el placebo demuestran una disminución importante en su tasa de empeoramiento. La mayor parte de
 los sucesos adversos emergentes del tratamiento (TEAE) fueron de gravedad leve o moderada, y la mayor parte de
 los TEAE fueron de naturaleza respiratoria (Tabla 9). Los sucesos locales y la exacerbación infecciosa de la
 enfermedad pulmonar subyacente fueron los sucesos adversos emergentes del tratamiento más comunes. Pocos
 pacientes discontinuaron el fármaco del estudio debido a estos sucesos.

Tabla 9. Revisión de sucesos adversos hasta el final de la fase abierta (población de seguridad)

	Fase doble ciego ^a		Fase abierta ^b	
	LAI (n = 44)	Placebo (n = 45)	LAI (n = 35)	Placebo (n = 43)
Sujetos con tratamiento-sucesos adversos emergentes (TEAEs), n (%) TEAEs, n	41 (93,2) 240	40 (88,9) 140	31 (88,6) 107	42 (97,7) 160
Sujetos con TEAEs por gravedad máxima, n (%)				
Grado 1: Leve	12 (27,3)	25 (55,6)	16 (45,7)	10 (23,3)
Grado 2: Moderado	24 (54,5)	10 (22,2)	10 (28,6)	24 (55,8)
Grado 3: Grave	4 (9,1)	5 (11,1)	4 (11,4)	8 (18,6)
Grado 4: Potencialmente mortal o incapacitante	0	0	0	0
Grado 5: Muerte ^d	1 (2,3)	0	1 (2,9)	0
Sujetos con TEAEs por gravedad, n (%)				
Grave	8 (18,2)	4 (8,9)	5 (14,3)	5 (11,6)
No grave	33 (75,0)	36 (80,0)	26 (74,3)	37 (86,0)
Tratamiento-sucesos adversos graves emergentes, n	12	5	10	5
Sujetos con TEAEs por relación con el fármaco de estudio n (%)				

Tabla 9. Revisión de sucesos adversos hasta el final de la fase abierta (población de seguridad)

	Fase doble ciego ^a		Fase abierta ^b	
	LAI (n = 44)	Placebo (n = 45)	LAI (n = 35)	Placebo (n = 43)
Relacionados	3 (6,8)	0	17 (48,6)	26 (60,5)
No relacionados	5 (11,4)	4 (8,9)	14 (40,0)	16 (37,2)
Sujetos con tratamiento-sucesos adversos audiovestibulares emergentes, n (%)	5 (11,4)	5 (11,1)	2 (5,7)	2 (4,7)
Sujetos con tratamiento-sucesos adversos renales emergentes, n (%)	1 (2,3)	0	1 (2,9)	0
Sujetos con sucesos adversos que llevan a la discontinuación del fármaco de estudio, n (%)	8 (18,2)	0	6 (17,1)	12 (27,9)

Ejemplo 2: Estudio de la amikacina liposomal para inhalación (LAI) en pacientes con infección pulmonar non-CF por *M. avium* complex (MAC)

5 La LAI (también denominada en la presente memoria "Arikayce™" o "ARIKAYCE™") es una composición lipídica de liberación sostenida de amikacina en desarrollo para el tratamiento de pacientes con enfermedad pulmonar por NTM recalcitrante. En este estudio, la eficacia, seguridad y tolerabilidad de LAI se evalúa en pacientes sin fibrosis quística que tienen infección pulmonar por *M. avium* complex (MAC). La Figura 9 es un diagrama de flujo que muestra el diseño del estudio.

La composición LAI tiene los siguientes componentes:

Composición LAI	
Sulfato de amikacina	~ 70 mg/mL
DPPC	~ 30-35 mg/mL
Colesterol	~ 15-17 mg/mL
NaCl	~ 1,5 %

10

La Tabla 10 proporciona los criterios de inclusión para el estudio.

Tabla 10. Criterios de inclusión para el estudio
• Edad ≥18 años ≤ 85 años
• Diagnóstico de enfermedad pulmonar MAC por NTM pulmonar
• Tratamiento previo fallido
• Régimen de multi-fármacos durante al menos 6 meses; última dosis en los 12 meses anteriores

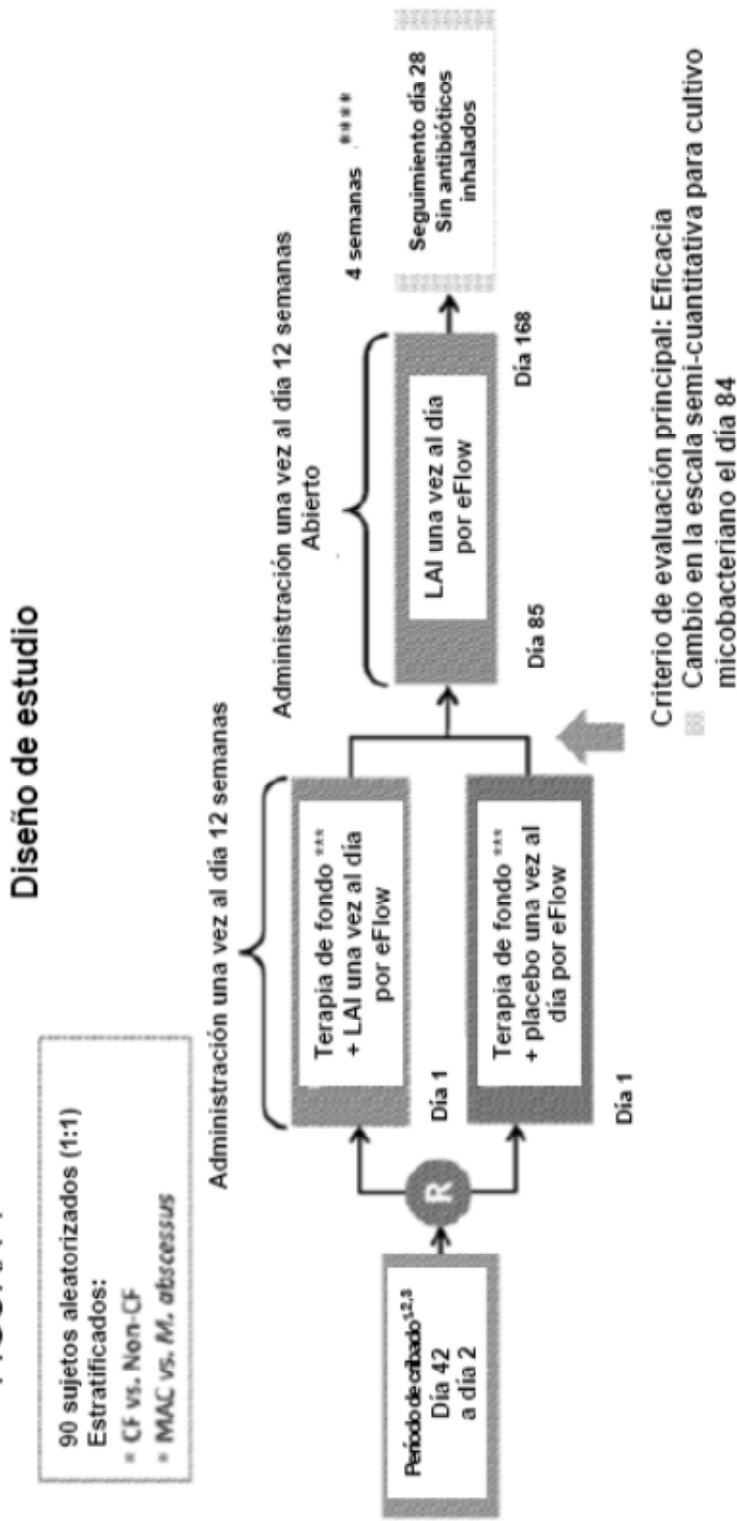
15 Los pacientes se distribuyen aleatoriamente 2:1 en dos grupos: (i) 590 mg LAI + terapia de fondo y (ii) terapia de fondo solamente). Cada grupo de pacientes se somete a una administración diaria durante 8 meses. La conversión del cultivo primario se evalúa a los 6 meses. También se lleva a cabo el 6MWT para cada paciente a los 6 meses.

Los convertidores de cultivo continúan el tratamiento durante 12 meses después de la conversión.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición farmacéutica que comprende de 450 mg a 650 mg de amikacina, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, encapsulada en una pluralidad de liposomas, en donde el componente lipídico de la pluralidad de liposomas consiste en dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC) y colesterol, para uso en, el tratamiento o profilaxis frente a una infección pulmonar por *Mycobacterium avium complex* (MAC) en un paciente que necesite tratamiento o profilaxis,
- 10 en donde la composición se administra a los pulmones del paciente, una vez al día en una única sesión de administración, durante un período de administración de al menos tres meses mediante la aerosolización de la composición farmacéutica a través de un nebulizador para proporcionar una composición farmacéutica en aerosol que comprende una mezcla de amikacina libre, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y amikacina complejada liposomal o una de sus sales farmacéuticamente aceptables,
- en donde durante el período de administración o posteriormente al período de administración el paciente experimenta una conversión a negativo del cultivo de MAC.
- 15 2. La composición farmacéutica para uso de la reivindicación 1, en donde durante el período de administración o después del período de administración el paciente presenta un aumento en el número de metros recorridos en el test de la marcha de 6 minutos (6MWT), en comparación con el número de metros recorridos por el paciente antes de someterse al método de tratamiento
- 20 3. La composición farmacéutica para uso de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde el paciente experimenta una mejora en el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁) durante al menos 15 días después de que finaliza el período de administración, en comparación con el FEV₁ del paciente antes del tratamiento.
- 25 4. La composición farmacéutica para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde la amikacina o su sal farmacéuticamente aceptable es sulfato de amikacina
5. La composición farmacéutica para uso de la reivindicación 4, en donde el liposoma comprende vesículas unilamelares, vesículas multilamelares o una mezcla de las mismas.
- 30 6. La composición farmacéutica para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde el volumen de la composición farmacéutica administrada al paciente es de aproximadamente 8 mL a aproximadamente 10 mL.
7. La composición farmacéutica para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde durante la sesión de administración única, la composición farmacéutica en aerosol se administra en menos de aproximadamente 15 minutos, menos de aproximadamente 14 minutos, menos de aproximadamente 13 minutos, menos de aproximadamente 12 minutos, o menos de aproximadamente 11 minutos.
- 35 8. La composición farmacéutica para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde el paciente que necesita tratamiento o profilaxis no había respondido previamente a la terapia de MAC.
9. La composición farmacéutica para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde el aumento del número de metros recorridos en el 6MWT, es de al menos aproximadamente 5 metros.
- 40 10. La composición farmacéutica para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 3-9, en donde la mejora en el FEV₁ del paciente es de al menos 5 % sobre el FEV₁ del paciente antes del tratamiento.
11. La composición farmacéutica para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde la composición farmacéutica comprende de aproximadamente 550 mg a aproximadamente 625 mg de amikacina, o de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 45 12. La composición farmacéutica para uso de la reivindicación 11, en donde la composición farmacéutica comprende de aproximadamente 550 mg a aproximadamente 600 mg de amikacina, o de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
13. La composición farmacéutica para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en donde el paciente experimenta una mejora en la saturación de oxígeno en sangre durante al menos 15 días después de que finaliza el período de administración, en comparación con la saturación de oxígeno en sangre del paciente antes del período de administración.
- 50 14. La composición farmacéutica para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en donde el período de administración es de al menos aproximadamente 6 meses.

FIGURA 1



* Amikacina liposomal para inhalación (LAI)

¹ Criterios de ATS/IDSA 2007 con evidencia de bronquiectasia nodular y/o enfermedad fibrocavitaria por CT de tórax

² Al menos 2 cultivos positivos documentados en los 2 años anteriores, de los cuales al menos uno se obtuvo en los 6 meses previos al cribado

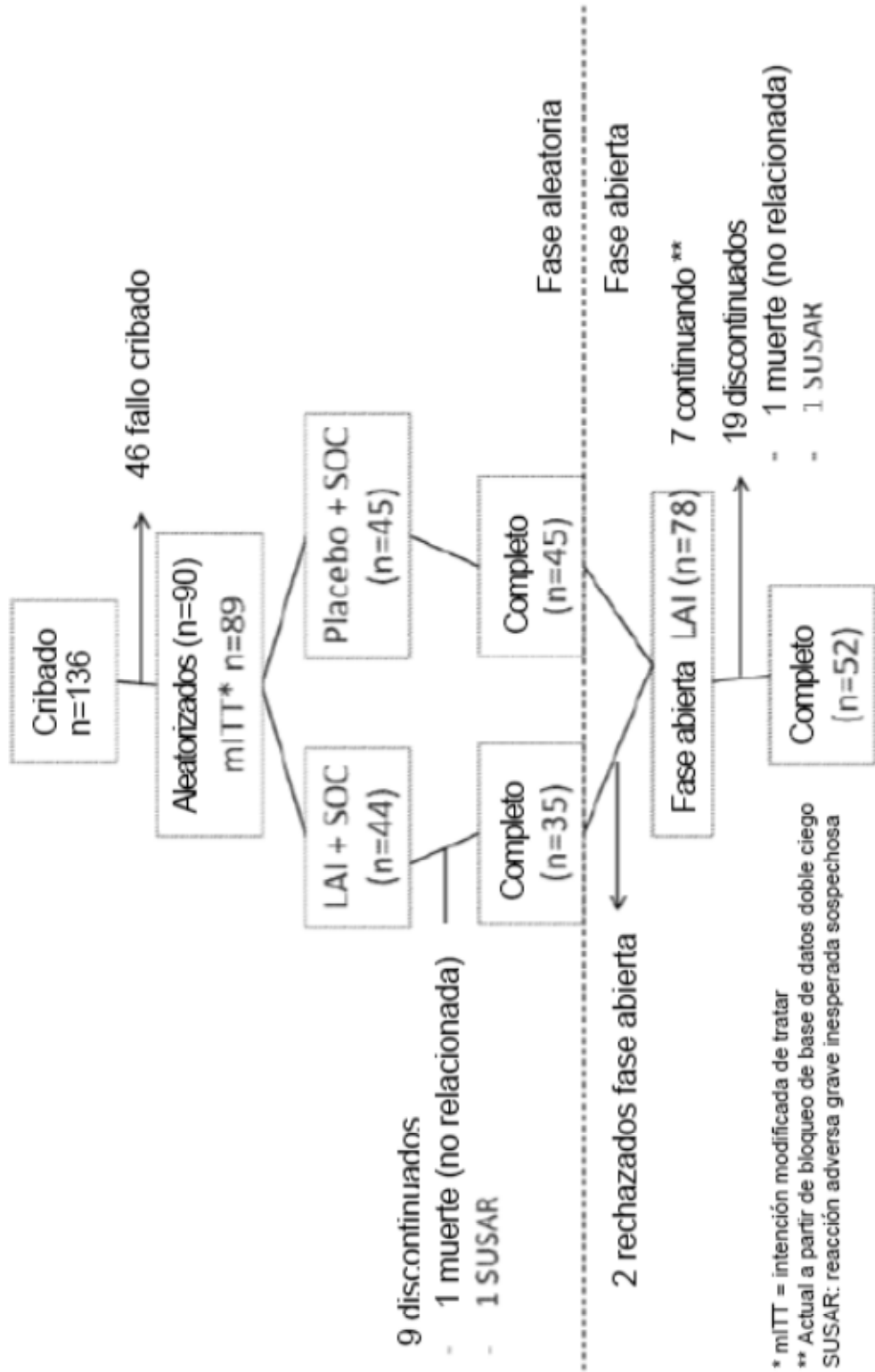
³ Recibiendo tratamiento basado en las guías de ATS/IDSA durante al menos 6 meses antes del cribado con cultivos positivos persistentes

**** Continuando la terapia basada en las guías de ATS/IDSA

***** Opcional, seguimiento de seguridad del tratamiento a los 12 y 24 meses

FIGURA 2

Distribución de pacientes



* mITT = intención modificada de tratar
 ** Actual a partir de bloqueo de base de datos doble ciego
 SUSAR: reacción adversa grave inesperada sospechosa

FIGURA 3

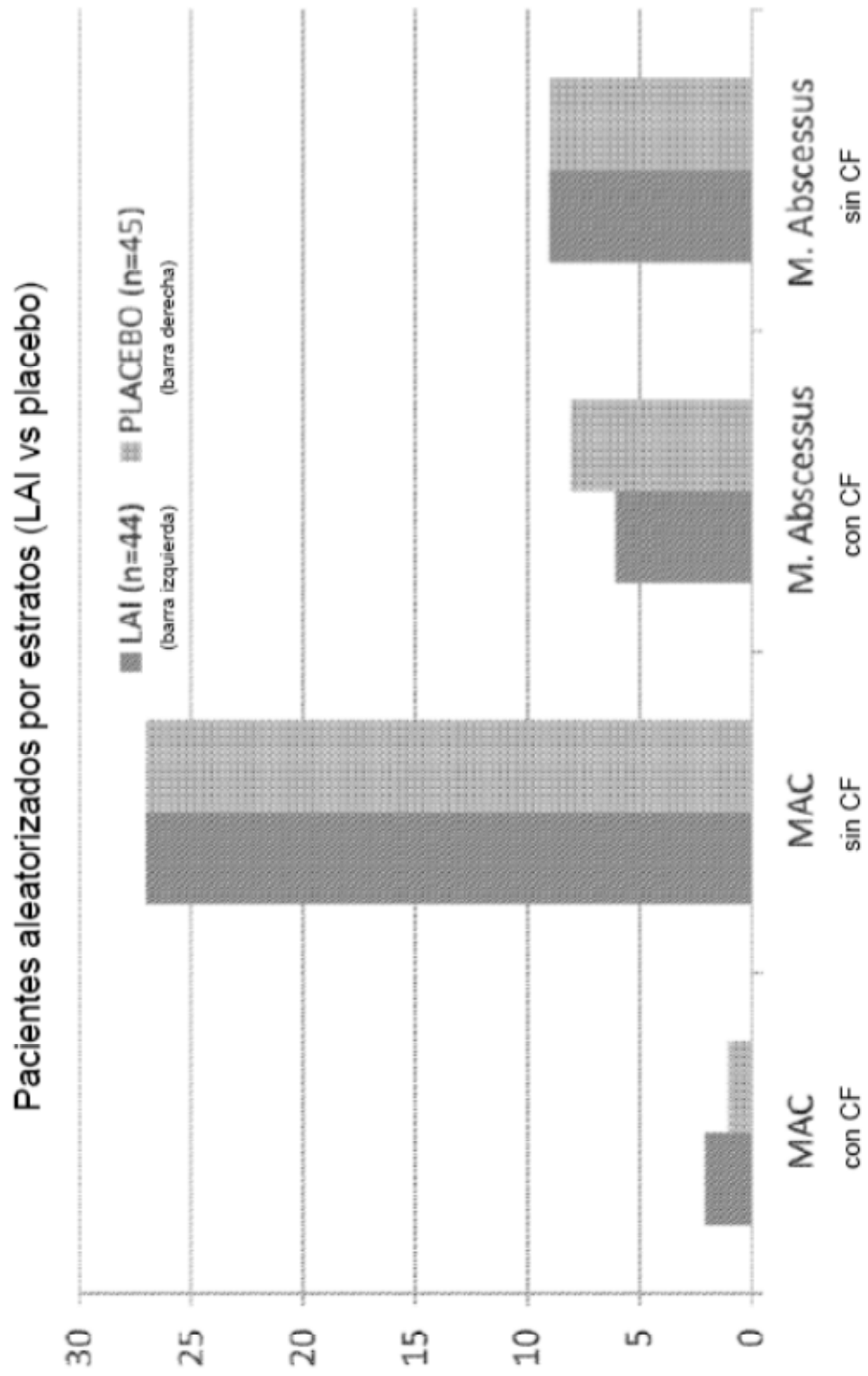
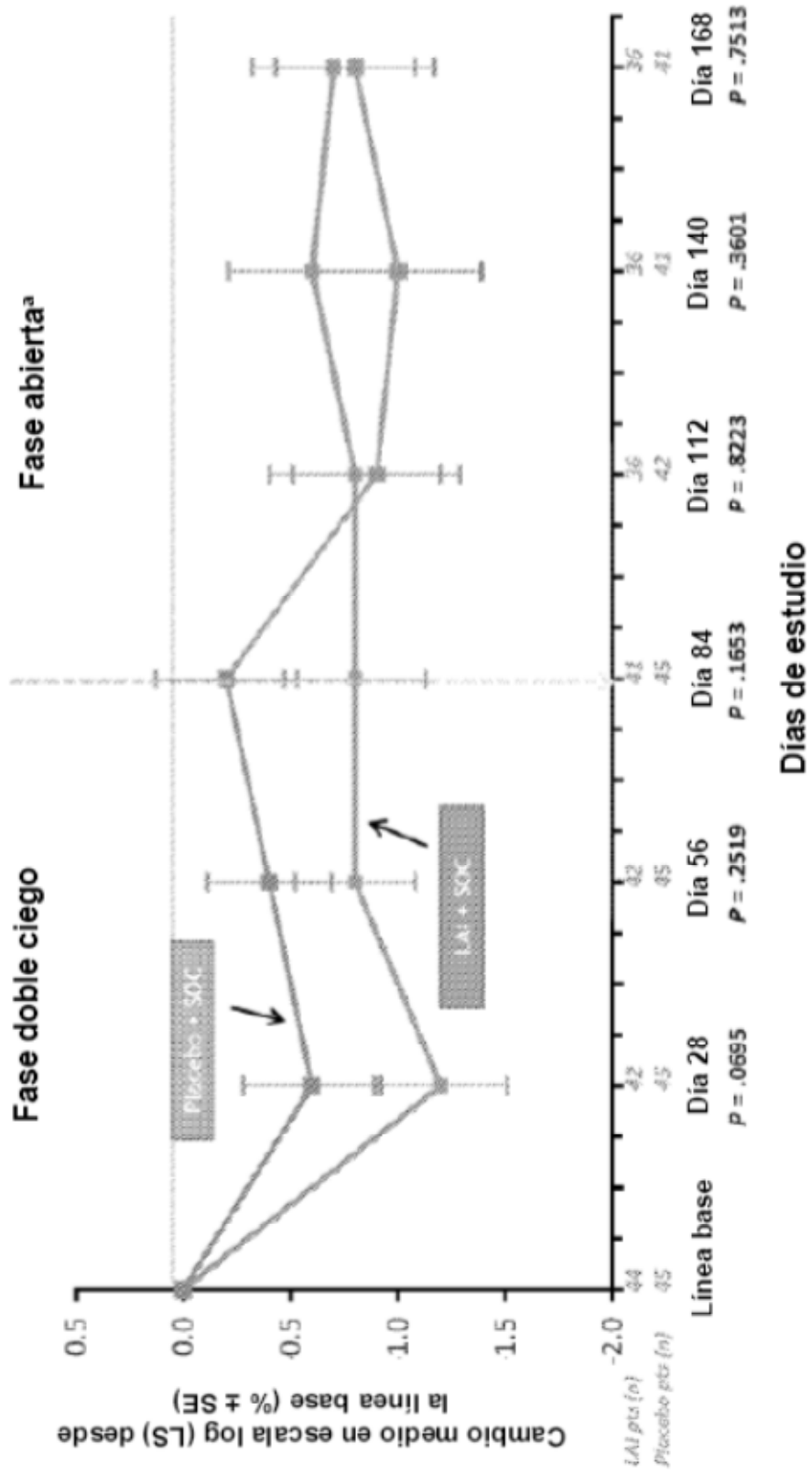


FIGURA 4

Cambio desde la línea base en escala completa semicuantitativa para cultivo micobacteriano (población mITT)

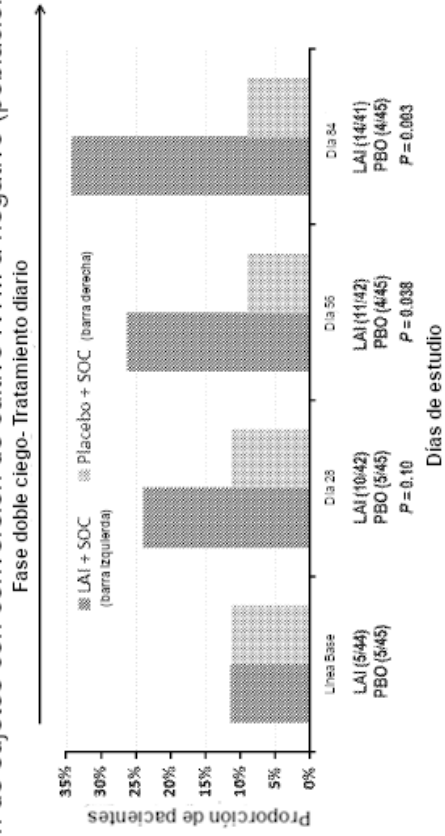


LAI: amikacina liposomal para inhalación; mITT: intención modificada para tratar; SOC: estándar de cuidado

³Todos los pacientes en la fase abierta recibieron LAI

FIGURA 5

Proporción de sujetos con conversión de cultivo NTM a negativo (población mITT)



Proporción de sujetos con conversión de cultivo NTM a negativo (población MAC)

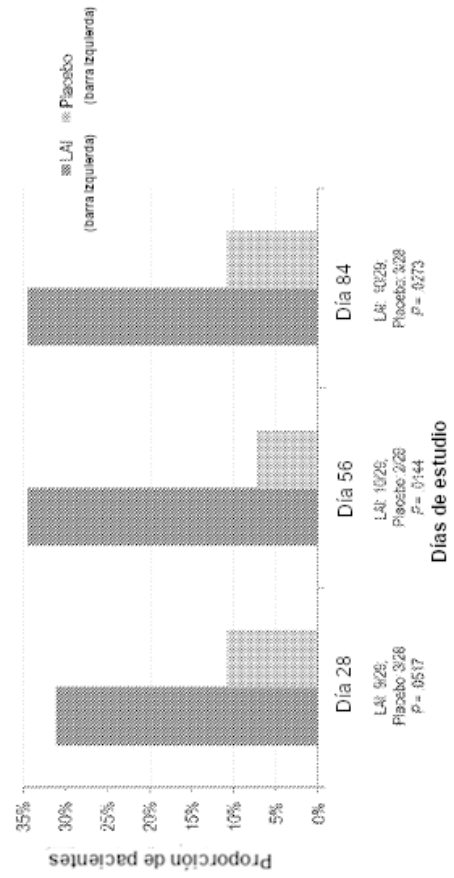


FIGURA 6

Grupo de Tratamiento	Paciente CF	Organismo NTM	Duración previa al inicio (meses)	Previo a uso amikacina	SQS encribado	Línea Base	Día 28	Día 56	Día 84	Día 112	Día 140	Día 168	Seguimiento día 28						
LAI	Non-CF	MAC	>24		2														
			>24		5														
			>24		5														
			>24		6														
			>12 - 24		2														
			>12 - 24		2														
				>12 - 24		2													
				>12 - 24	INH	3													
				>12 - 24		3													
				6 - 12		3													
				6 - 12		3													
				6 - 12		4													
PBO	Paciente Non-CF	MAC	>12 - 24	IV	5														
			>12 - 24	INH	3														
			>24	INH	3														
			>24	INH	6														
			>24		4														
			>24	INH	3														
				>12 - 24		4													
				>12 - 24		3													
				>12 - 24		4													
				>12 - 24		2													
				>12 - 24		3													
				>12 - 24		3													
			6 - 12	INH	2														
			>24	INH	2														
			>24		3														
Número de pacientes con cultivo negativo mientras están siendo tratados con LAI + SOC													10	10	11	19	19	19	21
Número de pacientes con cultivo negativo mientras están siendo tratados con PBO + SOC													4	3	3	NA	NA	NA	NA

= Cultivo negativo (LAI)
 = Cultivo negativo (PBO)
 = Cultivo negativo (fuera de tratamiento)

Nota: Todos los cultivos negativos confirmados con ausencia de crecimiento en medio líquido
 CF: fibrosis quística; INH: inhalação; LAI: amikacina liposomal para inhalação;
 MAC; *Mycobacterium avium complex*; NA: no applicable; NTM: micobacterias no tuberculosis;
 PBO: placebo; SOC: estándar de cuidados; SQS: escala semicualitativa

FIGURA 7

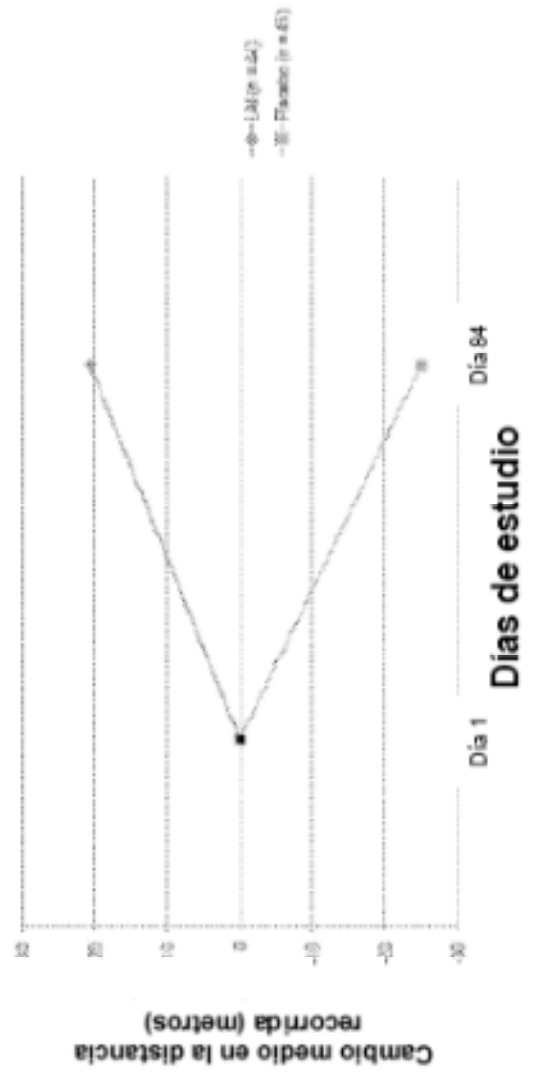
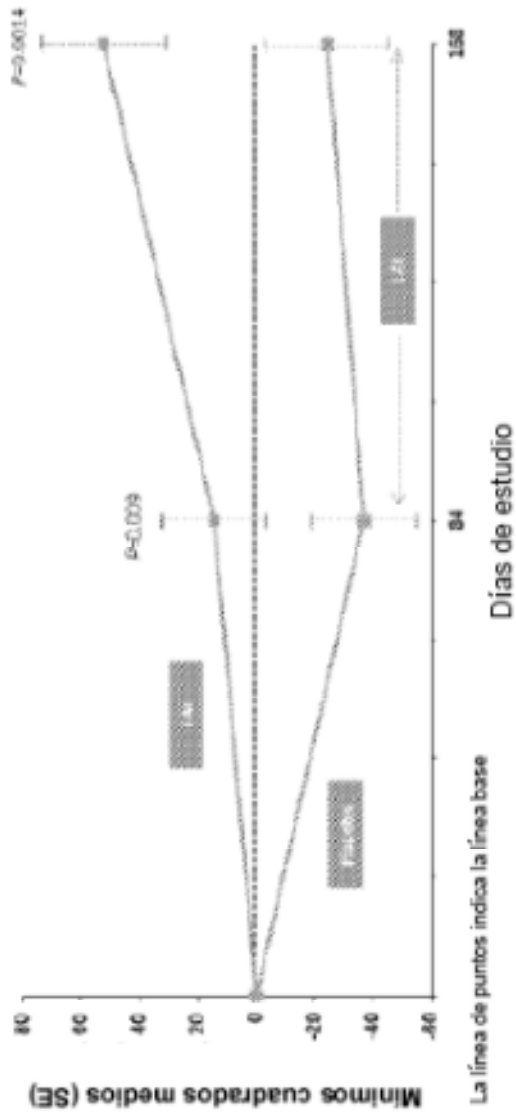


FIGURA 8

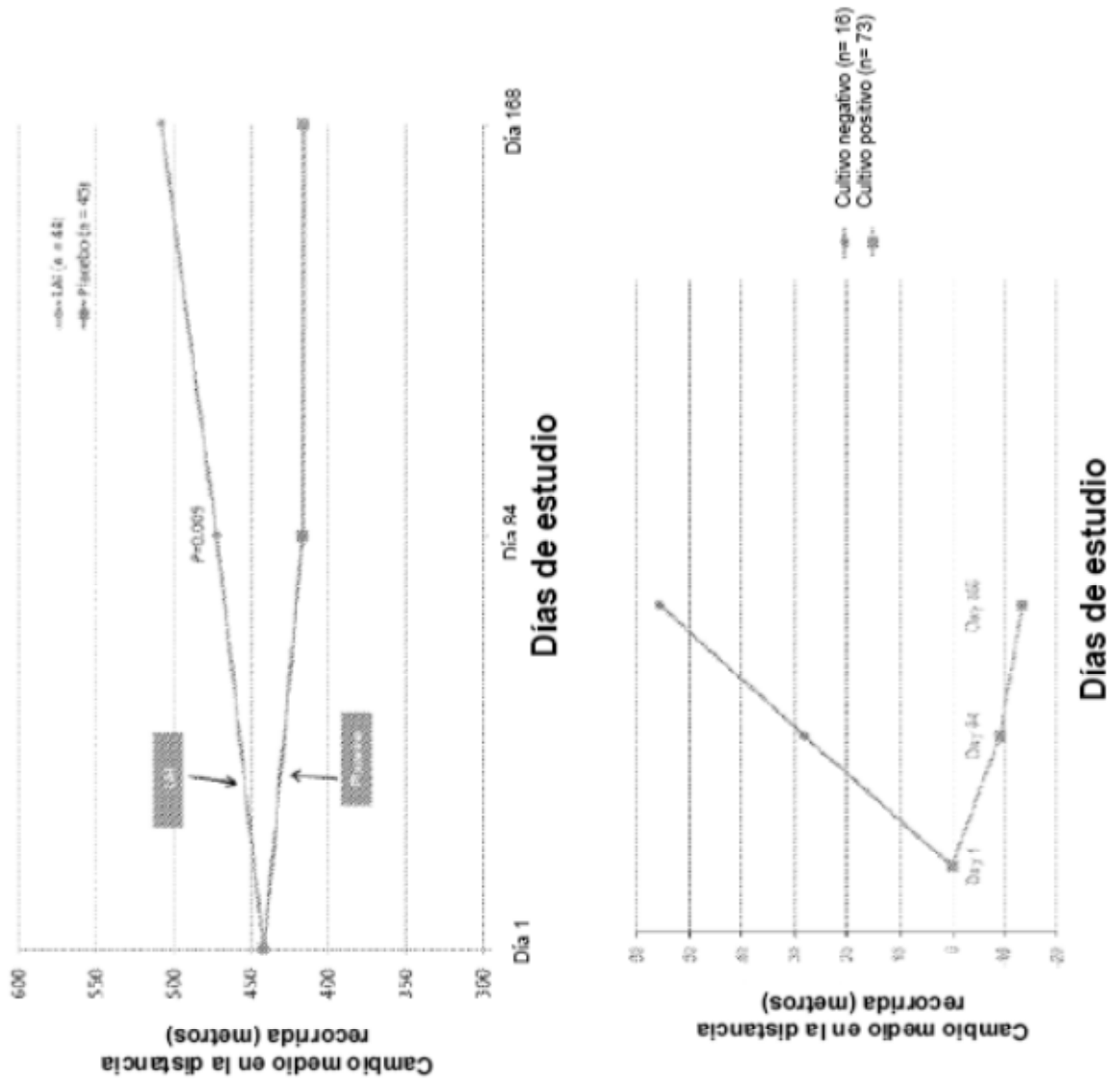


FIGURA 9

