

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 820 226**

51 Int. Cl.:

A61K 31/7036 (2006.01)

A61K 9/127 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.05.2015** **E 18203799 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.07.2020** **EP 3466432**

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:

20.04.2021

73 Titular/es:

INSMED INCORPORATED (100.0%)

700 US Highway 202/206

Bridgewater, NJ 08807-1704, US

72 Inventor/es:

EAGLE, GINA y

GUPTA, RENU

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

Observaciones:

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

ES 2 820 226 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

Determinadas tecnologías adecuadas para la administración por inhalación emplean liposomas y complejos de lípidos suministran un efecto terapéutico prolongado de fármaco en el pulmón. Estas tecnologías también proporcionan al fármaco actividades sostenidas y la capacidad de fijar como objetivo y mejorar la absorción del fármaco en los sitios de la enfermedad.

El suministro por inhalación de liposomas es complicado por su sensibilidad a estrés inducido por cizallamiento durante la nebulización, que puede conducir a un cambio en 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 es necesario que sean prohibitivos para el desarrollo farmacéutico.

La infección pulmonar por micobacterias no tuberculosas (NTM) en el huésped susceptible puede conducir a la morbilidad potencialmente grave e incluso la mortalidad entre los afectados. A medida que aumentan las tasas de infección, la enfermedad micobacteriana pulmonar no tuberculosa (PNTM) representa un problema de salud pública emergente en los Estados Unidos. Las NTM son omnipresentes en el medio ambiente. Más del 80% de las infecciones pulmonares por NTM (PNTM) en los EE. UU. se deben al complejo de *Mycobacterium avium* (MAC). Además, regularmente se aíslan *M. Kansasii*, *M. abscessus* y *M. fortuitum*.

La prevalencia de infecciones pulmonares por NTM en Estados Unidos se ha más que duplicado en los últimos 15 años. La ATS/IDSA PNTM informó que la prevalencia de un periodo de 2 años de infecciones pulmonares por NTM es de 8,6/100.000 personas. La prevalencia de infecciones pulmonares por NTM aumenta con la edad con 20,4/100.000 en aquellas que tienen al menos 50 años de edad y es especialmente prevalente en mujeres (mediana de edad: 66 años; mujeres: 59%).

En el individuo susceptible, infecciones pulmonares por NTM pueden ser graves o pueden poner en peligro la vida. Las terapias disponibles pueden ser mal toleradas y pueden tener efectos adversos importantes. La presente invención aborda esta y otras necesidades, proporcionando composiciones farmacéuticas para uso en el tratamiento del complejo pulmonar de *Mycobacterium avium* (MAC).

SUMARIO

La presente invención, en un aspecto, está dirigida a una composición farmacéutica que comprende de 500 mg a 650 mg de amikacina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, 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 de una infección pulmonar por el complejo de *Mycobacterium avium* (MAC) en un paciente que previamente no respondía a la terapia con MAC; en donde el tratamiento comprende administrar la composición farmacéutica a los pulmones del paciente durante un periodo de administración de al menos 3 meses, administrar al paciente uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados de un antibiótico macrólido, rifamicina y etambutol; en donde la administración a los pulmones del paciente comprende aplicar mediante aerosol la composición farmacéutica para proporcionar una composición farmacéutica aerosolizada que comprende una mezcla de amikacina libre o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y amikacina complejada con liposomas o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y administrar la composición farmacéutica aerosolizada mediante un nebulizador a los pulmones del paciente una vez al día en una única sesión de dosificación durante el periodo de administración, en donde el paciente experimenta la conversión del cultivo de MAC a negativo durante o después del periodo de administración. El tratamiento, en una realización, comprende administrar al paciente una terapia con MAC basada en las directrices de la Sociedad Torácica Estadounidense (ATS)/Sociedad de Enfermedades Infecciosas Estadounidense (IDSA). El antibiótico macrólido, en una realización, es azitromicina, claritromicina, eritromicina, carbomicina A, josamicina, kitamicina, midecamicina, oleandomicina, solitromicina, espiramicina, troleandomicina, tilosina, roxitromicina o una combinación de las mismas. En otra realización, el antibiótico macrólido es azitromicina o el antibiótico macrólido es claritromicina. Realizaciones adicionales de la invención se especifican en las reivindicaciones dependientes. Aspectos y realizaciones descritos en esta memoria que no caen dentro del alcance de las reivindicaciones no forman parte de la invención.

La presente divulgación, en un aspecto, proporciona métodos para tratar o proporcionar profilaxis contra una infección por micobacterias no tuberculosas (NTM) (infección pulmonar provocada o debida a una o más micobacterias no tuberculosas), a través de la administración por inhalación de una cantidad eficaz de una composición que comprende un aminoglicósido complejado con liposomas, 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 bronquiectasias, que padece asma o padece un trastorno pulmonar obstructivo crónico (COPD).

En una realización, la infección por NTM es una infección pulmonar por NTM seleccionada de una *M. avium*, *M. avium* subsp. *hominissuis* (MAH), *M. abscessus*, *M. chelonae*, *M. bolletii*, *M. kansasii*, *M. ulcerans*, *M. avium*, complejo de *M. avium* (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*, complejo de *M. terrae*, *M. haemophilum*, *M. genavense*, *M. gordonae*, *M. ulcerans*, *M. fortuitum*, complejo de *M. fortuitum* (*M. fortuitum* y *M. chelonae*) o una combinación de las mismas. En una realización adicional, la infección por NTM es una infección por complejo de *M. avium* (MAC) (*M. avium* y *M. intracellulare*). En una realización, la infección por NTM es una infección por NTM pulmonar recalcitrante.

En una realización, la composición que comprende el aminoglicósido complejado con liposomas es una dispersión (*p. ej.*, una solución o suspensión liposomal). La porción liposomal de la composición comprende un componente lipídico que incluye lípidos eléctricamente neutros. En una realización adicional, los lípidos eléctricamente neutros comprenden una fosfatidilcolina y un esteroide (*p. ej.*, dipalmitoilfosfatidilcolina y colesterol). En una realización adicional, el aminoglicósido es amikacina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. En una realización adicional más, el aminoglicósido es sulfato de amikacina.

En una realización, el método para tratar o proporcionar profilaxis frente a una infección por NTM 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 aminoglicósido libre y aminoglicósido complejado con liposomas, y el componente lipídico del liposoma consiste en lípidos eléctricamente neutros. En una realización adicional, los lípidos eléctricamente neutros comprenden una fosfatidilcolina y un esteroide (*p. ej.*, dipalmitoilfosfatidilcolina y colesterol). En una realización adicional, el aminoglicósido es amikacina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. Incluso en una realización adicional, el aminoglicósido es sulfato de amikacina.

Los métodos proporcionados en esta memoria dan como resultado un cambio desde el valor de referencia en la escala semi-cuantitativa para el cultivo de micobacterias para un paciente tratado, y/o conversión del cultivo de NTM a negativo durante o después del periodo de administración. Por ejemplo, en una realización, el método proporcionado en esta memoria da como resultado que el paciente tenga una conversión del cultivo de NTM a negativo después de un periodo de administración.

En una realización, el aminoglicósido o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo es amikacina, apramicina, arbekacina, astromicina, capreomicina, dibekacina, framicitina, gentamicina, higromicina B, isepamicina, kanamicina, neomicina, netilmicina, paromomicina, rodestreptomina, ribostamicina, sisomicina, espectinomicina, estreptomina, tobramicina, verdamicina, una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas o una combinación de las mismas. Incluso en una realización adicional, el aminoglicósido es amikacina. En otra realización, el aminoglicósido se selecciona de un aminoglicósido indicado en la Tabla 1 que figura a continuación, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una combinación de los mismos.

Tabla 1. Aminoglicósidos para uso con las composiciones y los métodos proporcionados en esta memoria			
AC4437	Dibekacina	K-4619	Sisomicina
amikacina	Dactimicina	isepamicina	Rodestreptomina
apramicina	Etimicina	KA-5685	Sorbistina
arbekacina	Framicitina	kanamicina	Espectinomicina
astromicina	Gentamicina	neomicina	Esporaricina
bekanamicina	H107	netilmicina	Estreptomina
boholmicina	Higromicina	paromomicina	Tobramicina
brulamicina	higromicina B	plazomicina	Verdamicina
capreomicina	Inosamicina	ribostamicina	Vertilmicina

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

En una realización, la relación ponderal de lípidos a aminoglicósidos en la composición farmacéutica de aminoglicósido (solución o suspensión liposomal de aminoglicósido) es de aproximadamente 2:1, de aproximadamente 2:1 o menos,

de aproximadamente 1:1, de aproximadamente 1:1 o menos, de aproximadamente 0,75:1 o menos, o de aproximadamente 0,7:1. En otra realización, la relación ponderal de lípidos a aminoglicósidos 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.

5 En una realización, los métodos proporcionados en esta memoria comprenden la administración de la composición liposomal de aminoglicósidos a través de nebulización o mediante aerosol. Por lo tanto, el método en esta realización implica la generación de una composición de aminoglicósidos en aerosol. En una realización, tras la nebulización, la composición en aerosol tiene un tamaño de gotita de 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
10 aproximadamente 4,0 µm a aproximadamente 4,5 µm. En una realización adicional, el aminoglicósido es amikacina. Incluso en una realización adicional, la amikacina es sulfato de amikacina.

En una realización, de aproximadamente 70% a aproximadamente 100% del aminoglicósido presente en la composición está complejado de forma liposomal, p. ej., encapsulado en una pluralidad de liposomas, antes de la administración al paciente en necesidad de tratamiento. En una realización adicional, el aminoglicósido se selecciona
15 de un aminoglicósido proporcionado en la Tabla 1. En una realización adicional, el aminoglicósido es una amikacina (p. ej., como sulfato de amikacina). En incluso una realización adicional, de aproximadamente 80% a aproximadamente 100% de la amikacina está complejado 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 (es decir, antes de la
20 nebulización), de aproximadamente 80% a aproximadamente 100%, de aproximadamente 80% a aproximadamente 99%, de aproximadamente 90% a aproximadamente 100%, 90% a aproximadamente 99% o de aproximadamente 95% a aproximadamente 99% del aminoglicósido presente en la composición está complejado con liposomas.

En una realización, el porcentaje de aminoglicósido complejado con liposomas (al que también se alude en esta memoria como "asociado con liposomas") post-nebulización es de aproximadamente 50% a aproximadamente 80%,
25 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, el aminoglicósido se selecciona de un aminoglicósido proporcionado en la Tabla 1. En una realización adicional, el aminoglicósido es amikacina. En incluso en una realización adicional, la amikacina es sulfato de amikacina. En una realización, la composición en aerosol (es decir, después de la nebulización) comprende
30 de aproximadamente 65% a aproximadamente 75% de aminoglicósido complejado con liposomas y de aproximadamente 25% a aproximadamente 35% de aminoglicósido libre. En una realización adicional, el aminoglicósido es amikacina. En incluso en una realización adicional, la amikacina es sulfato de amikacina.

En una realización, la infección pulmonar tratada por los métodos proporcionados en esta memoria es una infección pulmonar por *Mycobacterium abscessus* o una infección pulmonar por complejo de *Mycobacterium avium*. En una o
35 más de las realizaciones precedentes, el paciente es un paciente con fibrosis quística, un paciente con bronquiectasias, un paciente con asma o un paciente con COPD.

En una realización, un paciente con fibrosis quística es tratado de una infección pulmonar con una de las composiciones o sistemas proporcionados en esta memoria. En una realización adicional, la infección pulmonar es provocada por *Mycobacterium abscessus* o el complejo de *Mycobacterium avium*.

40 En una realización, la concentración del aminoglicósido en la composición liposomal de aminoglicósidos es de aproximadamente 50 mg/mL o mayor. En una realización adicional, la concentración del aminoglicósido en el aminoglicósido complejado con liposomas es aproximadamente 60 mg/mL o más. En una realización adicional, la concentración del aminoglicósido en el aminoglicósido complejado con liposomas es de aproximadamente 70 mg/mL o más, por ejemplo, de aproximadamente 70 mg/mL a aproximadamente 75 mg/mL. En una realización adicional, el
45 aminoglicósido se selecciona de un aminoglicósido proporcionado en la Tabla 1. En Incluso en una realización adicional, el aminoglicósido es amikacina (p. ej., sulfato de amikacina).

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La **Figura 1** muestra el diseño del estudio para un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de amikacina complejada con liposomas en pacientes con infección pulmonar recalcitrante por micobacterias no
50 tuberculosas (NTM), descrita en el Ejemplo 1.

La **Figura 2** muestra la distribución de pacientes para el estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de amikacina complejada con liposomas en pacientes con infección pulmonar recalcitrante por micobacterias no tuberculosas, descrita en el Ejemplo 1.

La **Figura 3** muestra el número de pacientes en cada uno de los grupos de tratamiento con NTM.

55 La **Figura 4** muestra el cambio medio de la escala logarítmica (LS) desde el valor de referencia en la escala semi-cuantitativa completa para el cultivo de micobacterias para el intento modificado para tratar la población de pacientes

(mITT) en función del día de estudio, tanto para la fase doble ciego como para la fase de marcador abierto del estudio recogido en el Ejemplo 1.

La **Figura 5 (parte superior)** es un gráfico de barras que muestra la proporción de pacientes con conversión de cultivo de NTM a negativo en diversos momentos durante el estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo (intento modificado para tratar la población). La **Figura 5 (parte inferior)** es un gráfico de barras que muestra la proporción de pacientes con MAC con conversión de cultivo de NTM a negativo en diversos momentos.

La **Figura 6** muestra pacientes con al menos 1 resultado negativo de cultivo de NTM en diversos momentos durante el estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo.

La **Figura 7 (parte superior)** es un gráfico que muestra el cambio desde el valor de referencia en el ensayo de la marcha durante seis minutos el día 84 y el día 168 (población mITT) y la **Figura 7 (parte inferior)** es un gráfico del cambio medio desde el valor de referencia en la distancia caminada (metros) en la M6M en pacientes que recibieron LAI frente a placebo el día 84 (última observación trasladada, intento modificado para tratar la población).

La **Figura 8 (parte superior)** es un gráfico que muestra el promedio de metros caminado en el ensayo de la marcha durante 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 el valor de referencia hasta los Días 84 y 168 en la distancia caminada (metros) en la M6M en pacientes con conversión de cultivo a negativo (≥ 3 cultivos negativos) frente a aquellos sin conversión de cultivo a negativo (última observación llevada adelante - intento modificado para tratar la población).

La **Figura 9** muestra el diseño del estudio para un estudio aleatorizado, controlado con placebo, de amikacina encapsulada en liposomas (ARIKAYCE o LAI) en pacientes con infección pulmonar por el complejo de *M. avium* (MAC) con fibrosis no quística (no CF), descrito en el Ejemplo 2.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

La presente divulgación se refiere, en parte, a métodos para tratar una infección pulmonar en un paciente en necesidad de los mismos, p. ej., la administración de una composición farmacéutica de aminoglicósidos a los pulmones del paciente, por ejemplo, a través de nebulización.

El término "aproximadamente", tal como se utiliza en esta memoria, se refiere a más o menos diez por ciento del objeto que "aproximadamente" modifica.

El término "tratar" incluye: (1) prevenir o retrasar la aparición de síntomas clínicos del estado, trastorno o afección en desarrollo en el sujeto que puede estar afligido con o predispuesto al estado, trastorno o afección, pero que todavía 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, provocar la regresión del estado, trastorno o afección o al menos uno de sus síntomas clínicos o subclínicos). El beneficio para un sujeto a tratar es estadísticamente significativo o al menos perceptible para el sujeto o para el médico.

"Profilaxis", tal como se utiliza en esta 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 la aparición de una infección o enfermedad o sus síntomas; o una disminución de la gravedad de una infección o enfermedad desarrollada posteriormente o de sus síntomas.

El término "antibacteriano" es reconocido en la técnica y se refiere a la capacidad de los compuestos de la divulgación para prevenir, inhibir o destruir el crecimiento de microbios de bacterias. Arriba se proporcionan ejemplos de bacterias.

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

"Cantidad eficaz" significa una cantidad de un aminoglicósido (p. ej., amikacina) utilizado en la divulgación suficiente para dar como resultado la respuesta terapéutica deseada. La cantidad eficaz de la composición proporcionada en este documento comprende aminoglicósidos tanto libres como complejados con liposomas. Por ejemplo, el aminoglicósido complejado con liposomas, en una realización, comprende un aminoglicósido encapsulado en un liposoma, o complejado con un liposoma, o una combinación de los mismos.

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

Un "aerosol", tal como se utiliza en esta memoria, es una suspensión gaseosa de partículas de líquido. El aerosol proporcionado en esta memoria comprende partículas de la dispersión liposomal.

Un "nebulizador" o un "aerosol generador" es un dispositivo que convierte un líquido en un aerosol de un tamaño que puede ser inhalado en el tracto respiratorio. Nebulizadores neumáticos, ultrasónicos, electrónicos, p. ej., nebulizadores

de malla electrónicos pasivos, nebulizadores de malla electrónicos activos y nebulizadores de malla vibratorios son aptos para su uso con los métodos y las composiciones proporcionados en esta memoria si el nebulizador particular emite un aerosol con las propiedades requeridas y en la velocidad de salida requerida.

El proceso de convertir neumáticamente un líquido a granel en pequeñas gotitas se denomina atomización. El funcionamiento de un nebulizador neumático requiere un suministro de gas presurizado como fuerza motriz para la atomización del líquido. Los nebulizadores ultrasónicos utilizan electricidad introducida por un elemento piezoeléctrico en el depósito de líquido para convertir un líquido en gotitas respirables. Diversos tipos de nebulizadores se describen en *Respiratory Care*, vol. 45, N.º 6, págs. 609-622 (2000). El término "nebulizador" y la expresión "generador de aerosol" se utilizan indistintamente a lo largo de la memoria descriptiva. "Dispositivo de inhalación", "sistema de inhalación" y "atomizador" también se utilizan en la bibliografía de manera indistinta con el término "nebulizador" y la expresión "generador de aerosol".

El "diámetro mediano de la masa" o "MMD" se determina mediante difracción láser o mediciones del impactor, y es el diámetro medio de partícula en masa.

El "diámetro aerodinámico mediano de masa" o "MMAD" se normaliza con respecto a la separación aerodinámica de las gotitas de aerosol de agua y se determinan las medidas del impactor, p. ej., el impactor en cascada de Anderson (ACI) o el impactor de próxima generación (NGI). El caudal de gas, en una realización, es de 28 litros por minuto por el impactor en cascada de Anderson (ACI) y de 15 litros por minuto por el impactor de próxima generación (NGI). La "desviación estándar geométrica" o "GSD" es una medida de la difusión de una distribución aerodinámica del tamaño de partículas.

Las micobacterias no tuberculosas son organismos que se encuentran en el suelo y el agua que pueden provocar enfermedades pulmonares graves en individuos susceptibles, para los que actualmente existen tratamientos efectivos limitados y no hay terapias aprobadas. Se informa que la prevalencia de la enfermedad por NTM está aumentando y, de acuerdo con los informes de la American Thoracic Society, se cree que es mayor que la de la tuberculosis en los EE. UU. De acuerdo con el Centro Nacional de Información Biotecnológica, los estudios epidemiológicos demuestran que la presencia de la infección por NTM está aumentando en los países en desarrollo, quizás debido a la implementación del agua del grifo. Se cree que las mujeres con fenotipo característico tienen un mayor riesgo de contraer una infección por NTM junto con los pacientes con defectos en los reguladores de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística. Generalmente, los grupos de alto riesgo con enfermedad pulmonar por NTM de morbilidad y mortalidad incrementadas son aquellos con lesiones cavitarias, IMC bajo, edad avanzada y un índice de comorbilidad alto.

La enfermedad pulmonar por NTM es a menudo una afección crónica que puede conducir a una inflamación progresiva y al daño pulmonar, y se caracteriza por bronquiectasias y enfermedad cavitaria. Las infecciones por NTM requieren a menudo estancias prolongadas en el hospital para el tratamiento médico. El tratamiento generalmente implica regímenes de múltiples fármacos que pueden tolerarse mal y tienen una eficacia limitada, especialmente en pacientes con enfermedad grave o en aquellos que han fracasado en intentos de tratamiento anteriores. De acuerdo con un estudio de historial clínico de pacientes patrocinado por la compañía realizado por Clarity Pharma Research, aproximadamente 50.000 pacientes que padecían enfermedad pulmonar por NTM visitaron consultorios médicos en los EE. UU. durante 2011.

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

La presente invención, en un aspecto, está dirigida a una composición farmacéutica que comprende de 500 mg a 650 mg de amikacina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, 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 de una infección pulmonar por el complejo de *Mycobacterium avium* (MAC) en un paciente que previamente no respondía a la terapia por MAC; en donde el tratamiento comprende administrar la composición farmacéutica a los pulmones del paciente durante un período de administración de al menos 3 meses, administrar al paciente uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados de un antibiótico macrólido, rifamicina y etambutol; en donde la administración a los pulmones del paciente comprende aplicar con aerosol la composición farmacéutica para proporcionar una composición farmacéutica aplicada por aerosol que comprende una mezcla de amikacina libre o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y amikacina complejada con liposomas o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y administrar la composición farmacéutica aplicada por aerosol mediante un nebulizador a los pulmones del paciente una vez al día en una única sesión de dosificación durante el período de administración, en donde el paciente experimenta la conversión del cultivo de MAC a negativo durante o después del período de administración. En un aspecto, la presente divulgación proporciona métodos para tratar una infección pulmonar por micobacterias no tuberculosas (NTM) en un paciente que lo necesita. El método, en una realización, comprende la administración al paciente de una composición que comprende un aminoglicósido complejoado con liposomas, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo durante un período de administración.

- El aminoglicósido complejo con liposomas, en una realización, comprende el aminoglicósido 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 una realización, los lípidos neutros comprenden un fosfolípido y un estero. En una realización adicional, el fosfolípido es una fosfatidilcolina. Incluso en una realización adicional, la fosfatidilcolina es dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC). Incluso en una realización adicional, el estero es colesterol. En una realización, la infección pulmonar por micobacterias no tuberculosas es una infección pulmonar recalcitrante por micobacterias no tuberculosas. El paciente, en una realización, exhibe un número incrementado de metros caminados en la M6M, en comparación con antes del tratamiento y/o una conversión del 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 (p. ej., un médico) reconocerá como una respuesta eficaz a la terapia. La respuesta terapéutica será generalmente una reducción, inhibición, retraso o prevención en el crecimiento o reproducción de una o más NTM, o la destrucción de una o más NTM. Una respuesta terapéutica también puede reflejarse en una mejora en la función pulmonar, por ejemplo, volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV1). En una realización, en los casos en los que se trata a un paciente por una infección pulmonar por NTM, la respuesta terapéutica se mide como el cambio desde el valor de referencia en la escala semicuantitativa completa para el cultivo de micobacterias o una mejora en la distancia recorrida en el ensayo de marcha durante 6 minutos (M6M). Además, está dentro de la experiencia de un experto ordinario en la técnica determinar la duración apropiada del tratamiento, las dosis apropiadas y cualquier posible combinación de tratamientos, basándose en una evaluación de la respuesta terapéutica.
- La infección pulmonar por NTM tratable mediante los métodos y composiciones descritos en esta memoria, en una realización, es *M. avium*, *M. avium* subsp. *hominissuis* (MAH), *M. abscessus*, *M. chelonae*, *M. bolletii*, *M. kansasii*, *M. ulcerans*, *M. avium*, complejo de *M. avium* (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*, complejo de *M. terrae*, *M. haemophilum*, *M. genavense*, *M. asiaticum*, *M. shimoidei*, *M. gordonae*, *M. nonchromogenicum*, *M. triplex*, *M. lentiflavum*, *M. celatum*, *M. fortuitum*, complejo de *M. fortuitum* (*M. fortuitum* y *M. chelonae*) o una combinación de los mismos. En una realización adicional, la infección pulmonar por micobacterias no tuberculosas es el complejo de *M. avium* (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 una realización, la infección pulmonar por micobacterias no tuberculosas es el complejo de *M. avium* (MAC) (*M. avium* y *M. intracellulare*). En otra realización, la infección pulmonar por NTM es una infección pulmonar recalcitrante por micobacterias no tuberculosas.
- Tal como se describe a lo largo de esta memoria, las composiciones y los sistemas descritos en esta memoria se utilizan para tratar una infección provocada por una micobacteria no tuberculosa (NTM). En una realización, las composiciones y los sistemas descritos en esta memoria se utilizan para tratar una infección provocada por *Mycobacterium abscessus*, *Mycobacterium avium* o complejo de *M. avium*. En incluso una realización adicional, la infección por *Mycobacterium avium* es *Mycobacterium avium* subsp. *hominissuis*.
- En una realización, un paciente es tratado por una infección pulmonar por *Mycobacterium abscessus*, *M. kansasii*, *M. abscessus*, *M. fortuitum*, *Mycobacterium avium* o un complejo de *M. avium* (MAC) a través del suministro por inhalación de una composición liposomal de aminoglicósidos. En una realización adicional, el aminoglicósido es sulfato de amikacina y se administra una vez al día en una única sesión de dosificación. Incluso en una realización adicional, la infección pulmonar por NTM es MAC.
- La infección pulmonar por NTM, en una realización, se asocia con lesiones cavitarias. En una realización, la infección pulmonar por NTM es una infección nodular. En una realización adicional, la infección pulmonar por NTM es una infección nodular con lesiones cavitarias mínimas.
- En una realización, el aminoglicósido o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, administrado a través de los métodos descritos en esta memoria, se selecciona de amikacina, apramicina, arbekacina, astromicina, capreomicina, dibekacina, frameticina, gentamicina, higromicina B, isepamicina, kanamicina, neomicina, netilmicina, paromomicina, rodestreptomina, ribostamicina, sisomicina, espectinomina, estreptomina, tobramicina, verdamicina o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas. En una realización adicional, el aminoglicósido es amikacina. Incluso en una realización adicional, la amikacina es sulfato de amikacina. En otra realización, el aminoglicósido se selecciona de un aminoglicósido recogido en la Tabla 2, que figura a continuación, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una combinación de los mismos. Por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable, tal como una sal sulfato de uno o más de los aminoglicósidos recogidos en la Tabla 2 se pueden formular en una composición liposomal y administrarse a un paciente en necesidad de tratamiento por NTM, p. ej., a través de la administración pulmonar mediante un nebulizador.

Tabla 2. Aminoglicósidos para uso con las composiciones y métodos proporcionados en esta memoria			
AC4437	Dibekacina	K-4619	sisomicina

Tabla 2. Aminoglicósidos para uso con las composiciones y métodos proporcionados en esta memoria			
amikacina	Dactimicina	isepamicina	rodestreptomicina
arbakacina	Etimicina	KA-5685	sorbistina
apramicina	Framicetina	kanamicina	espectinomina
astromicina	Gentamicina	neomicina	esporaricina
bekanamicina	H107	netilmicina	estreptomicina
boholmicina	Higromicina	paromomicina	tobramicina
brulamicina	higromicina B	plazomicina	verdamicina
capreomicina	Inosamicina	ribostamicina	vertilmicina

En una realización, una composición farmacéutica comprende una combinación de aminoglicósidos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, p. ej., una combinación de dos o más aminoglicósidos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos tal como se recoge en la Tabla 2. En una realización, la composición que comprende el aminoglicósido complejoado con liposomas comprende de 1 a aproximadamente 5 aminoglicósidos, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo. En otra realización, la composición que comprende el aminoglicósido complejoado con liposomas comprende al menos 1, al menos 2, al menos 3, al menos 4, al menos 5 o al menos 6 de los aminoglicósidos recogidos en la tabla 2 (o sales farmacéuticamente aceptables de los aminoglicósidos). En otra realización, una composición farmacéutica comprende entre 1 y 4 aminoglicósidos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. En una realización adicional, la combinación comprende amikacina, p. ej., como sulfato de amikacina.

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

La presente descripción proporciona, en un aspecto, un método para tratar o proporcionar profilaxis contra una infección pulmonar por NTM. El tratamiento se logra mediante el suministro de una composición que comprende una composición liposomal de aminoglicósidos mediante inhalación a través de nebulización de la composición. En una realización, la composición comprende un aminoglicósido encapsulado en una pluralidad de liposomas, p. ej., un aminoglicósido seleccionado de uno o más de los aminoglicósidos de las Tablas 1 y/o 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La composición farmacéutica, tal como se proporciona en esta memoria, es una dispersión liposomal que comprende un aminoglicósido complejoado con un liposoma, p. ej., un aminoglicósido encapsulado en una pluralidad de liposomas. La composición farmacéutica es una dispersión que comprende un "aminoglicósido complejoado con liposomas" o un "aminoglicósido encapsulado en un liposoma". Un "aminoglicósido complejoado con liposomas" incluye realizaciones en las que el aminoglicósido (o la combinación de aminoglicósidos) está encapsulado en un liposoma, e incluye cualquier forma de composición de aminoglicósidos en la que al menos aproximadamente 1% en peso del aminoglicósido está asociado con el liposoma como parte de un complejo con un liposoma, o como un liposoma en que el aminoglicósido puede estar en la fase acuosa o la fase de bicapa hidrofóbica o en la región del grupo de cabeza interfacial de la bicapa liposomal.

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 incluso una realización adicional, los lípidos eléctricamente neutros comprenden un esteroles y un fosfolípido. En incluso una realización adicional, el

esterol es colesterol y el fosfolípido es una fosfatidilcolina neutra. En una realización, la fosfatidilcolina es dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC).

Como se proporcionó arriba, realizaciones de aminoglicósidos complejados con liposomas incluyen realizaciones en las que el aminoglicósido o sal farmacéuticamente aceptable del mismo se encapsula en una pluralidad de liposomas. Además, el aminoglicósido complejado con liposomas describe cualquier composición, solución o suspensión en la que al menos aproximadamente 1% en peso del aminoglicósido está asociado con el lípido, ya sea como parte de un complejo con el liposoma o como un liposoma en donde el aminoglicósido puede estar en la fase acuosa o la fase de bicapa hidrofóbica o en la región del grupo de cabeza interfacial de la bicapa liposomal. En una realización, antes de la nebulización, al menos aproximadamente el 5%, al menos aproximadamente el 10%, al menos aproximadamente el 20%, al menos aproximadamente el 25%, al menos aproximadamente el 50%, al menos aproximadamente el 75%, al menos aproximadamente el 80%, al menos aproximadamente el 85%, al menos aproximadamente el 90% o al menos aproximadamente el 95% del aminoglicósido en la composición está asociado de esta manera. La asociación, en una realización, se mide por separación a través de un filtro en donde queda retenido lípido y fármaco asociado a lípidos (es decir, en el retenido) y fármaco libre está en el filtrado.

Los métodos proporcionados en esta memoria comprenden administrar a un paciente en necesidad del mismo una composición que comprende un aminoglicósido o sal farmacéuticamente aceptable del mismo encapsulado en una pluralidad de liposomas. Se pueden utilizar uno o más lípidos para formar la pluralidad de liposomas. En una realización, el uno o más lípidos es un lípido sintético, semisintético o que se produce de forma, que incluye un fosfolípido, tocoferol, esteroles, 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, al menos un fosfolípido está presente en la pluralidad de liposomas. El fosfolípido, en una realización, es eléctricamente neto neutro. En una realización, el fosfolípido es una fosfatidilcolina (PC), fosfatidilglicerol (PG), fosfatidilinositol (PI), fosfatidilserina (PS), fosfatidiletanolamina (PE) y ácido fosfatídico (PA); los equivalentes de soja, fosfatidilcolina de soja (SPC); SPG, SPS, SPI, SPE y SPA; los equivalentes hidrogenados de huevo y soja (p. ej., HEPC, HSPC), fosfolípidos formados por enlaces éster de ácidos grasos en las posiciones 2 y 3 del 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 correspondientes ácidos fosfatídicos. Las cadenas de carbono en estos ácidos grasos pueden estar saturadas o insaturadas, y el fosfolípido puede estar formado por 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 que se produce de forma natural de agente tensioactivo pulmonar. 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 adicional, el DPPC y el colesterol tienen una relación molar en el intervalo de aproximadamente 19:1 a aproximadamente 1:1, o aproximadamente 9:1 a aproximadamente 1:1, o aproximadamente 4:1 a aproximadamente 1:1, o aproximadamente 2:1 a aproximadamente 1:1, o aproximadamente 1,86:1 a aproximadamente 1:1. Incluso en una realización adicional, el DPPC y el colesterol tienen una relación molar de aproximadamente 2:1 o aproximadamente 1:1.

Otros ejemplos de lípidos para su utilización con los métodos y las composiciones descritos en esta 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 palmitoilstearoilfosfatidil-colina (PSPC) y fosfolípidos acilados simples, por ejemplo, mono-oleoil-fosfatidiletanolamina (MOPE).

En una realización, el componente lipídico de la pluralidad de liposomas comprende un esteroles. En una realización adicional, el al menos un componente lipídico comprende un esteroles y un fosfolípido, o consiste esencialmente en un esteroles y un fosfolípido, o consiste en un esteroles y un fosfolípido (p. ej., una fosfatidilcolina neutra tal como DPPC). Esteroles para uso con la divulgación incluyen, pero no se limitan a colesterol, ésteres de colesterol, que incluyen hemi-succinato de colesterol, sales de colesterol, que incluyen hidrógeno-sulfato de colesterol y sulfato de colesterol, ergosterol, ésteres de ergosterol, que incluyen hemisuccinato de ergosterol, sales de ergosterol, que incluyen hidrógeno-sulfato de ergosterol y sulfato de ergosterol, lanosterol, ésteres de lanosterol, que incluyen hemi-succinato de lanosterol, sales de lanosterol, que incluyen hidrógeno-sulfato de lanosterol, sulfato de lanosterol y tocoferoles. Los tocoferoles pueden incluir tocoferoles, ésteres de tocoferoles que incluyen hemi-succinatos de tocoferol, sales de tocoferoles que incluyen hidrógeno-sulfatos de tocoferol y sulfatos de tocoferol. La expresión "compuesto de esteroles" 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 liposomales de aminoglicósidos descritas en esta memoria, para su uso en el método de tratamiento de una infección pulmonar NTM en un paciente que lo necesita. Lípidos catiónicos modificables para uso con la presente divulgación incluyen, pero no se limitan a sales de amonio de ácidos grasos, fosfolípidos y glicéridos. Los ácidos grasos incluyen ácidos grasos con longitudes de cadenas de carbono de 12 a 26 átomos de carbono que están 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)-octadeceniloxy)-prop-1-il-N,N,N-trimetilamonio (DOTMA), 1,2-bis(oleoiloxi)-3-(trimetilamonio)propano (DOTAP), y combinaciones de los mismos.

- 5 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 liposomales de aminoglicósidos descritas en esta memoria, para su uso en el método de tratamiento de una infección pulmonar por NTM en un paciente que lo necesita. Los lípidos cargados negativamente que se pueden utilizar incluyen fosfatidil-gliceroles (PG), ácidos fosfatídicos (PA), fosfatidilinositoles (PI) y las fosfatidil serinas (PS). Ejemplos incluyen, pero no se limitan a DMPG, DPPG, DSPG, DMPA, DPPA, DSPA, DMPI, DPPI, DSPI, DMPS, DPPS, DSPS y combinaciones de los mismos.

10 Sin pretender estar ligados por teoría alguna, las fosfatidilcolinas, tales como DPPC, ayudan en la captación del agente aminoglicósido por las células en el pulmón (p. ej., los macrófagos alveolares) y ayudan a mantener el agente aminoglicósido en el pulmón. Se cree que los lípidos cargados negativamente, tales como los PG, los PA, los PS y los 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 (transcitosis) para la captación sistémica. Se cree que los compuestos de esteroides, sin desear estar ligados por la teoría, afectan a las características de liberación de la composición.

15 Los liposomas son membranas bicapa lipídicas completamente cerradas que contienen un volumen acuoso atrapado. Los liposomas pueden ser vesículas unilamelares (que poseen una única bicapa de membrana) o vesículas multilaminares (estructuras similares a cebollas 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 de lípidos que tienen una región de "cola" hidrofóbica y una región de "cabeza" hidrofílica. La estructura de la bicapa de la membrana es tal que las "colas" hidrofóbicas (no polares) de las monocapas lipídicas se orientan hacia el centro de la bicapa, mientras que las "cabezas" hidrofílicas se orientan hacia la fase acuosa.

20 La relación de lípido a aminoglicósido en peso (a las relaciones ponderales también se las alude en esta memoria como "lípido:aminoglicósido") en la composición farmacéutica proporcionada en esta memoria, en una realización, es de 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 ponderal de lípido:aminoglicósido en la composición proporcionada en esta memoria es 0,7:1,0 o aproximadamente 0,7:1,0 en peso. En otra realización, la relación L:D en los liposomas proporcionados en esta memoria es de 0,75:1 o menos (en peso). En una realización, la relación ponderal de lípido:aminoglicósido (relación ponderal de lípido a aminoglicósido) 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 ponderal de lípido a aminoglicósido 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 aproximadamente 0,5:1 a 1:1,0.

30 La relación ponderal de lípido a aminoglicósido en la composición proporcionada en esta memoria en otra realización es menor que 3:1, menor que 2,5:1,0, menor que 2,0:1,0, menor que 1,5:1,0, o menor que 1,0:1,0. En una realización adicional, la relación ponderal de lípido a aminoglicósido es aproximadamente 0,7:1,0 o menor que o aproximadamente 0,7:1,0. En aún otra realización, la relación ponderal de lípido a aminoglicósido es de aproximadamente 0,5:1,0 a aproximadamente 0,8:1,0.

35 Con el fin de minimizar el volumen de la dosis y reducir el tiempo de dosificación al paciente, en una realización, es importante que el atrapamiento liposomal del aminoglicósido (p. ej., el aminoglicósido amikacina) sea altamente eficiente y que la relación ponderal de lípido a aminoglicósido esté en un valor lo más bajo y/o práctico posible, manteniendo los liposomas lo suficientemente pequeños como para penetrar en el moco y las biopelículas del paciente. En una realización, la relación ponderal de L aminoglicósido en la composición proporcionada en esta memoria, es decir, la composición que comprende un aminoglicósido encapsulado en una pluralidad de liposomas es de 0,7:1,0, de 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 esta memoria son lo suficientemente pequeños como para penetrar eficazmente en una biopelícula bacteriana. Incluso en una realización adicional, el diámetro medio de la pluralidad de liposomas, medido por la 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. En incluso una realización adicional, el diámetro medio de la pluralidad de liposomas, medido por la dispersión de la luz, es de aproximadamente 260 a aproximadamente 280 nm.

45 En una realización, las composiciones liposomales descritas en esta memoria son fabricadas por uno de los métodos establecidos en la Publicación de Solicitud de Patente de EE. UU. N.º 2013/0330400 o la Patente de EE. UU. N.º 7.718.189. Los liposomas se pueden producir mediante una diversidad de métodos (véase, p. ej., Cullis et al. (1987)). En una realización, uno o más de los métodos descritos en la Publicación de Solicitud de Patente de EE. UU. N.º 2008/0089927 se utilizan en esta memoria para producir las composiciones lipídicas (dispersión liposomal) encapsuladas con aminoglicósidos. Por ejemplo, en una realización, al menos un lípido y un aminoglicósido se

mezclan con un coacervado (es decir, una fase líquida separada) para formar la composición de liposomas. El coacervado se puede formar antes de mezclarlo con el lípido, durante la mezclado con el lípido o después de mezclarlo con el lípido. Además, el coacervado puede ser un coacervado del agente activo.

En una realización, la dispersión liposomal se forma disolviendo uno o más lípidos en un disolvente orgánico que forma una solución lipídica, y el aminoglicósido coacervado se forma a partir de mezclar una solución acuosa del aminoglicósido con la solución lipídica. En una realización adicional, el disolvente orgánico es etanol. Incluso en una realización adicional, la solución lipídica comprende un fosfolípido y un estero, p. ej., DPPC y colesterol.

En una realización, los liposomas se producen por tratamiento con ultrasonidos, extrusión, homogeneización, hinchazón, electroformación, emulsión invertida o un método de evaporación inversa. El procedimiento de Bangham (J. Mol. Biol. (1965)) produce vesículas multilaminares ordinarias (MLV). Lenk et al. (Patentes de EE. UU. N.º 4.522.803, 5.030.453 y 5.169.637), Fountain et al. (Patente de EE. UU. N.º 4.588.578) y Cullis et al. (Patente de EE. UU. N.º 4.975.282) describen métodos para producir liposomas multilaminares que tienen una distribución de soluto interlamelar sustancialmente igual en cada uno de sus compartimentos acuosos. Paphadjopoulos et al., Patente de EE. UU. N.º 4.235.871, describe la preparación de liposomas oligolaminares mediante evaporación en fase inversa. Cada uno de los métodos puede utilizarse con la presente divulgación.

Vesículas unilaminares pueden producirse a partir de MLV por un cierto número de técnicas, por ejemplo, las técnicas de extrusión de la Patente de EE. UU. N.º 5.008.050 y la Patente de EE. UU. N.º 5.059.421. El tratamiento con ultrasonidos y la homogeneización pueden utilizarse para producir liposomas unilaminares más pequeños a partir de liposomas más grandes (véase, por ejemplo, Paphadjopoulos et al. (1968); Deamer y Uster (1983); y Chapman et al. (1968)).

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

Técnicas para producir grandes vesículas unilaminares (LUV), tales como la evaporación en fase inversa, procedimientos de infusión y la dilución del detergente, pueden utilizarse para producir liposomas para uso en las composiciones farmacéuticas proporcionadas en esta memoria. Se puede encontrar una revisión de estos y otros métodos para producir liposomas en el texto Liposomes, Marc Ostro, ed., Marcel Dekker, Inc., Nueva York, 1983, Capítulo 1. Véase también Szoka, Jr. et al., (Ann. Rev. Biophys. Bioeng. 9, 1980, pág. 467).

Otras técnicas para hacer liposomas incluyen las que forman vesículas de evaporación en fase inversa (REV), Patente de EE. UU. N.º 4.235.871. Otra clase de liposomas que puede utilizarse se caracteriza por tener una distribución de soluto lamelar sustancialmente igual. Esta clase de liposomas se denomina vesículas plurilaminares estables (SPLV) tal como se define en la Patente de EE. UU. N.º 4.522.803, e incluye vesículas monofásicas tal como se describe en la Patente de EE. UU. N.º 4.588.578 y vesículas multilaminares congeladas y descongeladas (FATMLV) tal como se describe arriba.

Una diversidad de esteroides y sus derivados hidrosolubles, tales como el hemisuccinato de colesterol se han utilizado para formar liposomas; véase, p. ej., la Patente de EE. UU. N.º 4.721.612. Mayhew et al., Publicación PCT N.º WO 85/00968, describieron un método para reducir la toxicidad de fármacos encapsulándolos en liposomas que comprenden alfa-tocoferol y determinados derivados del mismo. Además, se ha utilizado una diversidad de tocoferoles y sus derivados hidrosolubles para formar liposomas, véase la Publicación PCT N.º 87/02219.

La composición farmacéutica, en una realización, antes de la 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 puede regularse por la naturaleza de la membrana lipídica y por la inclusión de otros excipientes en la composición.

En una realización, el método descrito en esta memoria comprende administrar una composición de aminoglicósidos complejados con liposomas, p. ej., una composición de amikacina complejada con liposomas (p. ej., sulfato de amikacina) a un paciente que lo necesite mediante inhalación, por ejemplo, a través de un nebulizador. En una realización, la cantidad de aminoglicósido proporcionada en la composición es de aproximadamente 450 mg, de aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 550 mg, de aproximadamente 560 mg, de aproximadamente 570 mg, de aproximadamente 580 mg, de aproximadamente 590 mg, de aproximadamente 600 mg o de aproximadamente 610

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

En una realización, los métodos descritos en esta memoria se llevan a cabo a través del uso de un sistema que comprende una composición de aminoglicósidos complejados con liposomas, por ejemplo, una composición de amikacina encapsulada con liposomas (*p. ej.*, sulfato de amikacina) y un nebulizador. En una realización, la composición liposomal de aminoglicósidos proporcionada en esta memoria comprende aproximadamente 60 mg/mL de aminoglicósido, aproximadamente 65 mg/mL de aminoglicósido, aproximadamente 70 mg/mL de aminoglicósido, aproximadamente 75 mg/mL de aminoglicósido, aproximadamente 80 mg/mL de aminoglicósido, aproximadamente 85 mg/mL de aminoglicósido o aproximadamente 90 mg/mL de aminoglicósido. En una realización adicional, el aminoglicósido es amikacina, por ejemplo, en forma de sulfato de amikacina.

En una realización de los métodos de tratamiento por NTM descritos en esta memoria, la composición liposomal de aminoglicósidos se administra a un paciente que lo necesite una vez al día en una sola sesión de dosificación. En una realización adicional, la composición se administra en forma de un aerosol mediante un nebulizador. En otra realización, el método comprende administrar a un paciente que lo necesite una de las composiciones de aminoglicósidos descritas en esta memoria cada dos días o cada tres días. En aún otra realización, el método comprende administrar a un paciente que lo necesite una de las composiciones de aminoglicósidos descritas en esta memoria dos veces al día.

Los métodos proporcionados en esta memoria, en una realización, comprenden administrar a un paciente que lo necesite una de las composiciones descritas en esta memoria (*p. ej.*, a través de un nebulizador) durante un período de administración que comprende al menos un 1 mes, 2 meses, 3 meses, 4 meses, 5 meses o 6 meses. En una realización, un período de administración va seguido de un período en el que no se administra composición alguna (al que se alude como "período de inactividad"), que va seguido de otro período de administración. El período de inactividad, 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, el periodo de administración es de aproximadamente 15 días a aproximadamente 400 días, *p. ej.*, 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 dosificación de una vez al día.

En otra realización, el método de tratamiento por NTM descrito en esta memoria comprende la administración de una composición de aminoglicósidos complejados con liposomas a un paciente que lo necesite a través de una sesión de dosificación diaria de una vez durante un periodo de administración. En una realización adicional, 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 esta memoria comprenden administrar a un paciente que lo necesite una composición de aminoglicósidos una vez al día en una única sesión de dosificación 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, el período de administración es de aproximadamente 50 días a aproximadamente 200 días. Durante el período de administración, en una realización, al paciente que lo necesite se le administra la composición de aminoglicósidos mediante nebulización, y se administran diariamente de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 1000 mg de aminoglicósido en una sola sesión de dosificación, por ejemplo, aproximadamente 500 mg de aminoglicósido a aproximadamente 700 mg de aminoglicósido (*p. ej.*, aproximadamente 590 mg de aminoglicósido).

- En una realización, un periodo de administración es seguido por un período de inactividad 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 inactividad es de aproximadamente 28 días o de aproximadamente 56 días. En otras realizaciones, el período de inactividad es de aproximadamente 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59 o 60 días, mientras que, en otras realizaciones, el período de inactividad es de aproximadamente 56 días.
- En una realización, al paciente que lo necesite se le administra la composición de aminoglicósidos complejados con liposomas en un ciclo de tratamiento que comprende un periodo de administración y un período de inactividad. 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.
- En la Tabla 3 que figura a continuación se proporcionan diversos ciclos de tratamiento para pacientes con infecciones pulmonares por NTM. Sin embargo, en otra realización, el método proporcionado en esta memoria no comprende un período de inactividad y en su lugar incluye solo un período de administración. En una realización adicional, uno de los períodos de administración establecidos en la Tabla 3 se utiliza en el método proporcionado en esta memoria. En una realización adicional, al paciente se le administra la composición liposomal de aminoglicósidos una vez al día durante el período de administración en una única sesión de dosificación.

Tabla 3. Ciclos de tratamiento de la presente divulgación			
Período de administración	Periodo de inactividad	Ciclo(s) de tratamiento	Composición
15 a 500 días	15 a 75 días	Al menos una vez	Amikacina (500 mg-600 mg), DPPC, colesterol (relación de lípidos a aminoglicósidos en peso de 0,75:1 o menos, p. ej., 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 de lípidos a aminoglicósidos en peso de 0,75:1 o menos, p. ej., 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 de lípidos a aminoglicósidos en peso de 0,75:1 o menos, p. ej., 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 de lípidos a aminoglicósidos en peso de 0,75:1 o menos, p. ej., 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 de lípidos a aminoglicósidos en peso de 0,75:1 o menos, p. ej., 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 de lípidos a aminoglicósidos en peso de 0,75:1 o menos, p. ej., 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 de lípidos a aminoglicósidos en peso de 0,75:1 o menos, p. ej., 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 de lípidos a aminoglicósidos en peso de 0,75:1 o menos, p. ej., 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 de lípidos a aminoglicósidos en peso de 0,75:1 o menos, p. ej., 0,1:1,0 a aproximadamente 1,25:1,0)

Tabla 3. Ciclos de tratamiento de la presente divulgación			
Período de administración	Periodo de inactividad	Ciclo(s) de tratamiento	Composición
15 a 200 días	15 a 75 días	Al menos una vez	Amikacina (500 mg-600 mg), DPPC, colesterol (relación de lípidos a aminoglicósidos en peso de 0,75:1 o menos, p. ej., 0,1:1,0 a aproximadamente 1,25:1,0)
15 a 175 días	15 a 75 días	Al menos una vez	Amikacina (500 mg-600 mg), DPPC, colesterol (relación de lípidos a aminoglicósidos en peso de 0,75:1 o menos, p. ej., 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 de lípidos a aminoglicósidos en peso de 0,75:1 o menos, p. ej., 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 de lípidos a aminoglicósidos en peso de 0,75:1 o menos, p. ej., 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)

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

En una realización, la composición farmacéutica proporcionada en esta memoria comprende al menos un aminoglicósido, al menos un fosfolípido y un estero. En una realización adicional, la composición farmacéutica comprende un aminoglicósido, DPPC y colesterol. En una realización, la composición farmacéutica es la composición proporcionada en la Tabla 4 que figura a continuación.

Tabla 4. Composiciones farmacéuticas			
<u>Composición A (pH 6,0-7,0)</u>		<u>Composición D (pH ~ 6,5)</u>	
<u>Componente</u>	<u>Concentración</u>	<u>Componente</u>	<u>Concentración</u>
Aminoglicósido	60-80 mg/mL	Aminoglicósido	~ 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%
<u>Composición B (pH 6,0-7,0)</u>		<u>Composición E (pH ~ 6,5)</u>	
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%
<u>Composición C (pH 6,0-7,0)</u>		<u>Composición F (pH ~ 6,5)</u>	
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%

Se debe señalar que el aumento de la concentración de aminoglicósidos solos puede no resultar en un tiempo de dosificación reducido. Por ejemplo, en una realización, la relación de lípido a fármaco es fija y, a medida que aumenta la concentración de amikacina (y, por lo tanto, aumenta la concentración de lípidos, ya que la relación de los dos se fija, por ejemplo, en ~ 0,7:1 en peso), la viscosidad de la solución también aumenta, lo que ralentiza el tiempo de nebulización.

Tal como se proporciona a lo largo de esta memoria, los métodos descritos en esta memoria comprenden administrar a un paciente en necesidad de tratamiento de una infección pulmonar por NTM, una cantidad eficaz de una composición liposomal de aminoglicósidos mediante inhalación. En una realización, el suministro por inhalación se realiza mediante un nebulizador. El nebulizador proporciona una niebla de aerosol de la composición para su suministro a los pulmones del paciente.

En una realización, el sistema proporcionado en esta memoria comprende un nebulizador seleccionado de un nebulizador de malla electrónico, nebulizador neumónico (chorro), nebulizador ultrasónico, nebulizador de respiración potenciada 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 aminoglicósidos complejada con liposomas a un paciente que lo necesite a través de un nebulizador en sesiones de dosificación de una vez al día. En una realización adicional, el aminoglicósido es amikacina, p. ej., sulfato de amikacina. En una realización adicional, el componente lipídico de los liposomas comprende DPPC y colesterol. Incluso en una realización adicional, el nebulizador es uno de los nebulizadores descritos en la Publicación de Solicitud de Patente de EE. UU. N.º 2013/0330400.

El principio de funcionamiento de un nebulizador neumónico es generalmente conocido por los expertos ordinarios en la técnica y se describe, p. ej., en Respiratory Care, Vol. 45, N.º 6, págs. 609 - 622 (2000). En resumen, se utiliza un suministro de gas presurizado como fuerza motriz para la atomización de líquido en un nebulizador neumático. Se suministra gas comprimido, lo que provoca una región de presión negativa. La solución que se ha de aerosolizar se suministra luego a la corriente de gas y se cizalla para formar una película líquida. Esta película es inestable y se rompe en gotitas debido a las fuerzas de tensión superficial. Las partículas más pequeñas, es decir, partículas con las propiedades de MMAD y FPF arriba descritas, pueden formarse colocando un deflector en la corriente de aerosol. En una realización de nebulizador neumático, el gas y la solución se mezclan antes de salir de la lumbrera de salida (boquilla) e interactúan con el deflector. En otra realización, la mezcla no tiene lugar hasta que el líquido y el gas abandonan la lumbrera de salida (boquilla). En una realización, el gas es aire, O₂ y/o CO₂.

En una realización, el tamaño de las gotitas y la velocidad de salida se pueden adaptar en un nebulizador neumónico. Sin embargo, debe tenerse en cuenta la composición que se nebuliza y si las propiedades de la composición (p. ej., % de aminoglicósido asociado) se alteran debido a la modificación del nebulizador. Por ejemplo, en una realización, la velocidad del gas y/o la velocidad de la composición farmacéutica se modifican para lograr la tasa de salida y el tamaño de las gotitas. Adicional o alternativamente, el caudal del gas y/o de la solución se puede adaptar para lograr el tamaño de la gotita y el caudal. Por ejemplo, un aumento en la velocidad del gas, en una realización, disminuyó el tamaño de las gotitas. En una realización, la relación entre el flujo de la composición farmacéutica y el flujo de gas se adapta para lograr el tamaño de la gotita y la tasa de salida. En una realización, un aumento en la relación del flujo de líquido a gas aumenta el tamaño de partícula.

En una realización, una tasa de salida del nebulizador neumónico se incrementa al aumentar el volumen de llenado en el depósito de líquido. Sin desear estar ligado por la teoría, el aumento en la tasa de salida puede deberse 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, p. ej., Clay et al. (1983). Lancet 2, págs. 592-594 y Hess et al. (1996). Chest 110, págs. 498-505.

En una realización, una bolsa de reserva se utiliza para la captura del aerosol durante el proceso de nebulización, y el aerosol es proporcionado posteriormente al sujeto mediante inhalación. En otra realización, el nebulizador proporcionado en esta memoria incluye una válvula de diseño de ventilación abierta. En esta realización, cuando el

paciente inhala a través del nebulizador, aumenta la salida del nebulizador. Durante la fase espiratoria, una válvula de una vía desvía el flujo del paciente lejos de la cámara del nebulizador.

En una realización, el nebulizador proporcionado en esta memoria es un nebulizador continuo. En otras palabras, no es necesario rellenar el nebulizador con la composición farmacéutica al tiempo que se administra una dosis. Más bien, 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 esta 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 el cabezal de aerosol que penetra en la cámara de mezcla del dispositivo. Cuando el paciente inhala, el aire penetra en la cámara de mezcla a través de válvulas de inhalación de una vía en la parte posterior de la cámara de mezcla y lleva el aerosol a través de la boquilla hasta el paciente. Al exhalar, la respiración del paciente fluye a través de la válvula de exhalación de una vía en la boquilla del dispositivo. En una realización, el nebulizador continúa generando aerosol en la cámara de mezcla que luego es aspirado por el sujeto en la siguiente respiración -- y este ciclo continúa hasta que el depósito de medicación del nebulizador está vacío.

En una realización, el tiempo de nebulización de una cantidad eficaz de una composición de aminoglicósido proporcionada en esta memoria es de menos de 20 minutos, menos de 18 minutos, menos de 16 minutos o menos de 15 minutos. En una realización, el tiempo de nebulización de una cantidad eficaz de una composición de aminoglicósidos proporcionada en esta memoria es menos de 15 minutos o menos de 13 minutos. En una realización, el tiempo de nebulización de una cantidad eficaz de una composición de aminoglicósidos proporcionada en esta memoria es de aproximadamente 13 minutos.

En una realización, la composición descrita en esta memoria se administra una vez al día a un paciente que lo necesite.

En otra realización, un paciente es tratado por una infección pulmonar por NTM con uno de los métodos y/o composiciones proporcionados en esta memoria. En una realización adicional, la composición comprende una composición de amikacina liposomal. Incluso en una realización adicional, la composición comprende de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 600 mg de amikacina, DPPC y colesterol, y la relación ponderal de lípidos a aminoglicósidos de la composición es 0,75:1,0 o menos, *p. ej.*, aproximadamente 0,7:1,0 o aproximadamente 0,5:1,0 a aproximadamente 0,8:1,0.

En una realización, el paciente sometido a uno de los métodos de tratamiento proporcionados en esta memoria es un paciente que previamente no respondía a un tratamiento por NTM diferente. En una realización adicional, la composición administrada al paciente que necesita tratamiento es una de las composiciones recogidas en la Tabla 4 anterior.

En una realización, antes de la nebulización de la composición de aminoglicósido, aproximadamente 70% a aproximadamente 100% del aminoglicósido presente en la composición está complejado con liposomas. En una realización adicional, el aminoglicósido es un aminoglicósido. Incluso en una realización adicional, el aminoglicósido es amikacina. En otra realización, antes de la nebulización, aproximadamente 80% a aproximadamente 99%, o aproximadamente 85% a aproximadamente 99%, o aproximadamente 90% a aproximadamente 99% o aproximadamente 95% a aproximadamente 99% o aproximadamente 96% a aproximadamente 99% del aminoglicósido presente en la composición está complejado con liposomas. En una realización adicional, el aminoglicósido es amikacina o tobramicina. Incluso en una realización adicional, el aminoglicósido es amikacina. En otra realización, antes de la nebulización, aproximadamente el 98% del aminoglicósido presente en la composición está complejado con liposomas. En una realización adicional, el aminoglicósido es amikacina o tobramicina. Incluso en una realización adicional, el aminoglicósido es amikacina (*p. ej.*, en forma de sulfato de amikacina).

En una realización, tras la nebulización, aproximadamente 20% a aproximadamente 50% del agente aminoglicósido complejado con liposomas es liberado, debido a la tensión de cizallamiento en los liposomas. En una realización adicional, el agente aminoglicósido es una amikacina. En otra realización, tras la nebulización, aproximadamente 25% a aproximadamente 45%, o aproximadamente 30% a aproximadamente 40% del agente aminoglicósido complejado con liposomas es liberado del complejo liposómico, debido al esfuerzo de cizallamiento en los liposomas. En una realización adicional, el agente aminoglicósido es amikacina. Incluso en una realización adicional, la amikacina es sulfato de amikacina.

Tras la nebulización de la composición descrita en esta memoria, es decir, para la administración a un paciente en necesidad de tratamiento de una infección por NTM, se forma una composición aerosolizada, y en una realización, el diámetro aerodinámico mediano de masa (MMAD) de la composición aerosolizada es de aproximadamente 1,0 μm a aproximadamente 4,2 μm según se mide por el Impactor en Cascada de Anderson (ACI). En una realización, el MMAD de la composición aerosolizada es de aproximadamente 3,2 μm a aproximadamente 4,2 μm según se mide por el ACI. En una realización, el MMAD de la composición aerosolizada es de aproximadamente 1,0 μm a aproximadamente 4,9 μm según lo medido por el Impactor de Próxima Generación (NGI). En una realización adicional, el MMAD de la composición aerosolizada es de aproximadamente 4,4 μm a aproximadamente 4,9 μm según lo medido por el NGI.

La fracción de partículas finas (FPF) de la composición aerosolizada, en una realización, es mayor que o igual a aproximadamente 64%, según se mide por el Impactor en Cascada de Anderson (ACI), o mayor que o igual a

aproximadamente 51%, según lo medido por el Impactor de Próxima Generación (NGI). En una realización, realización, la FPF de la composición aerosolizada es mayor o igual a aproximadamente 70%, según se mide por el ACI, mayor que o igual a aproximadamente 51%, según se mide por el NGI, o mayor o igual a aproximadamente 60%, según se mide por el NGI.

5 Tras la nebulización, los liposomas en la composición farmacéutica rezuman fármaco. En una realización, la cantidad de aminoglicósido complejo con liposomas 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%. A estos porcentajes también se les alude en esta memoria como "porcentaje post-nebulización de aminoglicósido asociado". Tal como se proporciona en esta memoria, en una realización, los liposomas
10 comprenden un aminoglicósido, p. ej., amikacina. En una realización, el porcentaje de aminoglicósido asociado post-nebulización es de aproximadamente 60% a aproximadamente 70%. En una realización adicional, el aminoglicósido es amikacina. En otra realización, el porcentaje de aminoglicósido asociado post-nebulización es de aproximadamente 67%, o de aproximadamente 65% a aproximadamente 70%. En una realización adicional, el aminoglicósido es amikacina. Incluso en una realización adicional, la amikacina es sulfato de amikacina.

15 En una realización, el porcentaje de aminoglicósido asociado post-nebulización se mide mediante la recuperación del aerosol del aire por condensación en una trampa fría, y el líquido se analiza posteriormente para aminoglicósido libre y encapsulado (aminoglicósido asociado).

En otra realización, los métodos proporcionados en esta memoria se implementan para el tratamiento o la profilaxis de una o más infecciones pulmonares por NTM en un paciente con fibrosis quística. En una realización adicional, la
20 composición administrada al paciente que necesita tratamiento es una de las composiciones recogidas en la Tabla 4 anterior.

En una realización, el paciente en necesidad de tratamiento de la infección pulmonar NTM es un paciente con bronquiectasia. En una realización, la bronquiectasia es bronquiectasia no fibrosis quística (CF). En otra realización, la bronquiectasia está asociada con la CF en un paciente que necesita tratamiento.

25 En otra realización, el paciente que necesita tratamiento de la infección pulmonar por NTM es un paciente con COPD. En aún otra realización, el paciente que necesita tratamiento de la infección pulmonar por NTM es un paciente de asma. En una realización adicional, la composición administrada al paciente que necesita tratamiento es una de las composiciones indicadas en la Tabla 4 anterior.

En una realización, un paciente en necesidad de tratamiento con uno de los métodos descritos en esta memoria es
30 un paciente de la fibrosis quística, un paciente con bronquiectasia, un paciente con disquinesia ciliar, un fumador crónico, un paciente con trastorno pulmonar obstructivo crónico (COPD), o un paciente que previamente no ha respondido al tratamiento. En otra realización, un paciente con fibrosis quística es tratado por una infección pulmonar por NTM con uno de los métodos proporcionados en esta memoria. En aún otra realización, el paciente es un paciente con bronquiectasia, un paciente con COPD o un paciente con asma. La infección pulmonar por NTM, en una
35 realización, es MAC, *M. kansasii*, *M. abscessus*, o *M. fortuitum*. En una realización adicional, la infección pulmonar por NTM es una infección por MAC.

Un paciente sometido a los métodos descritos en esta 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 este documento
40 tiene diabetes, trastorno de la válvula mitral (p. ej., prolapso de la válvula mitral), bronquitis aguda, hipertensión pulmonar, neumonía, asma, cáncer de tráquea, cáncer de bronquio, cáncer de pulmón, fibrosis quística, fibrosis pulmonar, una anomalía de la laringe, una anomalía de la tráquea, una anomalía de los bronquios, aspergilosis, VIH o bronquiectasia, además de la infección pulmonar por NTM.

En una realización, un paciente sometido a uno de los métodos de NTM descritos en esta memoria exhibe una conversión del cultivo de NTM a negativo durante el período de administración de la composición liposomal de
45 aminoglicósidos, o después de que ha concluido el período de administración. El tiempo de conversión, en una realización, es de aproximadamente 10 días, o de aproximadamente 20 días o de aproximadamente 30 días o de aproximadamente 40 días o de aproximadamente 50 días o de aproximadamente 60 días o de aproximadamente 70 días, o aproximadamente 80 días o de aproximadamente 90 días o de aproximadamente 100 días o de
50 aproximadamente 110 días. 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
55 o 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.

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 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% con respecto al FEV₁ antes del período de administración. En otras realizaciones, el FEV₁ aumenta en un 5 a un 50% con respecto al FEV₁ antes del período de administración. En otras realizaciones, el FEV₁ aumenta en 25 a 500 mL con respecto al FEV₁ antes del período de administración. En algunas realizaciones, la saturación de oxígeno en sangre aumenta en al menos un 1% con respecto a la saturación de oxígeno antes del período de administración.

En una realización, el ensayo de la marcha durante 6 minutos (M6M) se utiliza para evaluar la eficacia de los métodos de tratamiento proporcionados en esta memoria. El M6M se utiliza para la evaluación objetiva de la capacidad de ejercicio funcional y es un ensayo 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, págs.111-117).

En una realización, un paciente sometido a uno de los métodos de NTM descritos en esta memoria exhibe un número incrementado de metros caminado en el M6M, en comparación con antes de someterse al método de tratamiento. El número incrementado de metros caminados en el M6M, 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 número incrementado de metros caminados en el M6M 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 aún otra realización, el número incrementado de metros caminados en el M6M 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 de NTM descritos en esta memoria exhibe un número mayor de metros caminados en el M6M, en comparación con un paciente sometido a un tratamiento con aminoglicósidos no liposomal. El mayor número de metros caminados en el M6M, en comparación con un paciente sometido a un tratamiento con aminoglicósidos 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 mayor número de metros caminados en el M6M 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 aún otra realización, el mayor número de metros caminados en el M6M 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 liposomal de aminoglicósidos proporcionada en esta memoria se administra a un paciente en necesidad de tratamiento de una enfermedad pulmonar por NTM con una terapia adicional.

En una realización, la composición liposomal de aminoglicósidos proporcionada en esta memoria se administra a un paciente en necesidad de tratamiento de una enfermedad pulmonar por NTM con uno o más agentes terapéuticos adicionales. El uno o más agentes terapéuticos adicionales en una realización se administra por vía oral. En otra realización, el uno o más agentes terapéuticos adicionales en una realización se administra por vía intravenosa. En aún otra realización, el uno o más agentes terapéuticos adicionales en una realización 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, espiamicina, troleandomicina, tilosina, roxitromicina o una combinación de los mismos. 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 liposomal de aminoglicósidos proporcionada en esta memoria se administra a un paciente en necesidad de 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 rifampicina. En otra realización, la rifamicina es rifabutina, rifapentina, rifaximina o una combinación de las mismas.

En aún una realización, 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 ciprofloxacina, levofloxacina, gatifloxacina, enoxacina, levofloxacina, ofloxacina, moxifloxacina, trovafloxacina o una combinación de las mismas.

En una realización, un segundo agente terapéutico se administra al paciente en necesidad de tratamiento por NTM, y el segundo agente terapéutico es un segundo aminoglicósido. En una realización adicional, el segundo aminoglicósido es amikacina, apramicina, arbekacina, astromicina, bekanamicina, boholmicina, brulamicina, capreomicina, dibekacina, dactimicina, etimicina, framcicetina, gentamicina, H107, higromicina, higromicina B, inosamicina, K-4619, isepamicina, KA-5685, kanamicina, neomicina, netilmicina, paromomicina, plazomicina, ribostamicina, sisomicina, rodestreptomina, sorbistina, espectinomicina, esporaricina, estreptomina, tobramicina, verdamicina, vertilmicina, una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas, o una combinación de las mismas. En una realización adicional, el segundo aminoglicósido se administra por vía intravenosa o por inhalación. En una realización, el segundo aminoglicósido es estreptomina.

En otra realización, la composición liposomal de aminoglicósidos proporcionada en esta memoria se administra a un paciente en necesidad de tratamiento de una enfermedad pulmonar por NTM con uno o más agentes terapéuticos adicionales, y el uno o más agentes terapéuticos adicionales es etambutol, isoniazida, cefoxitina o imipenem.

Ejemplos

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

La creciente prevalencia de la NTM-LD es un problema de salud pública y su gestión, particularmente en pacientes con fibrosis quística, se complica por el uso prolongado de regímenes con múltiples fármacos, la toxicidad del fármaco, y las tasas de respuesta deficientes. LAI (a la que también se alude en esta memoria como "Arikayce™" o "ARIKAYCE™") es una composición lipídica de liberación sostenida de amikacina en desarrollo para el tratamiento de pacientes con enfermedad pulmonar recalcitrante por NTM. Este estudio evaluó la eficacia, seguridad y tolerabilidad de LAI en estos pacientes en un estudio aleatorizado, doble ciego (DB), realizado en 19 centros en América del Norte. 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.

La composición de LAI tenía los siguientes componentes:

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

Pacientes de NTM elegibles en un régimen de fármacos estable fueron estratificados sobre la base de presencia o ausencia de fibrosis quística (CF), y enfermedad pulmonar por *Mycobacterium avium* y complejo de *Mycobacterium* (MAC) frente a *Mycobacterium abscessus* (*M. abscessus*), y asignaron al azar 1:1 para recibir una vez al día 590 mg de LAI o placebo a través del sistema nebulizador eFlow® (PARI Pharma GmbH) durante 84 días añadido a su régimen de medicamentos estable en curso. La **Figura 3** muestra el número de pacientes en cada uno de los grupos (aleatorizados por estratos). Los pacientes eran elegibles para la inscripción si tenían una infección pulmonar refractaria por NTM a la terapia basada en las directrices de Sociedad Torácica Estadounidense/ Sociedad de Enfermedades Infecciosas Estadounidense (ATS/IDSA) durante ≥ 6 meses antes del rastreo.

Después de completar la fase de doble ciego (DB), los pacientes que dieron su consentimiento para la fase no enmascarada (OL) recibieron LAI 590 mg una vez al día, durante 84 días más (**Figuras 1 y 2**).

De los 136 pacientes examinados, 90 se asignaron al azar (19% CF; 81% no CF; 64% con MAC y 36% con *M. abscessus*). El 54% de los pacientes tenía > 60 años; el 31% tenía > 40-60 años y el 14%, 18-40 años. La edad media de referencia fue de 58,5 años (desviación estándar, 15,83 años).

El estudio se ha completado, con 80 y 59 pacientes que han completado las fases de DB y OL, respectivamente. Las características demográficas y basales de la población mITT se proporcionan a continuación en la Tabla 5.

Tabla 5. Características Demográficas y Basales de la Población mITT			
	LAI (n = 44)	Placebo (n = 45)	Global (n = 89)

Sexo, n (%)			
Varón	6 (13,6)	5 (11,1)	11 (12,4)
Hembra	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)
Asiático	2 (4,5)	2 (4,4)	4 (4,5)
Otro	0	0	0
Edad basal, años			
n	44	45	89
Media (DE)	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 previsto del FEV ₁ basal			
n	44	45	89
Media (DE)	65,56 (21,339)	62,56 (17,168)	63,06 (19,239)
Mediana	61,25	61,00	61,00
Mínimo máximo	30,2, 114,9	34,4,101,6	30,2, 114,9

La población de muestra inscrita en el estudio mITT exhibió lo siguiente: (1) enfermedad pulmonar co-mórbida, con 17 de los pacientes con fibrosis quística; (2) una edad media de 59 años, incluyendo los pacientes más jóvenes con fibrosis quística; (3) anomalías pulmonares, incluyendo 68 pacientes con lesiones cavitarias y 21 pacientes con enfermedad nodular que, además, incluye enfermedad cavitaria mínima; (4) un índice de masa corporal (IMC) medio de 21,98, mientras que datos equiparables de los CDC recopilados entre 2007 y 2010 revelan que la IMC promedio de los varones adultos en los EE. UU. es 28,6 y de mujeres adultas 28,7; y (5) un valor de referencia promedio de ~ 441 m para todos los pacientes, teniendo ambos brazos aproximadamente la misma distancia de marcha de seis minutos de referencia.

Esputo para cultivo semi-cuantitativo de micobacterias, el estado de frotis, signos/síntomas, ocurrencia de exacerbación pulmonar, rescate antimicobacteriano de fármacos, distancia de marcha de seis minutos (DM6M), tomografía computarizada de tórax, espirometría, parámetros de seguridad clínicos/de laboratorio, y las medidas de calidad de vida se evaluaron cada 28 días. El criterio principal de valoración fue el cambio desde el valor de referencia en la escala semicuantitativa para el cultivo de micobacterias; un criterio de valoración secundario fue la proporción de pacientes con conversión del cultivo de NTM a negativo para LAI frente a placebo en el Día 84. Todos los pacientes tuvieron una visita de seguimiento de seguridad 28 días después de la última dosis del fármaco en estudio, hasta el Día 196 para aquellos en la fase OL.

La **Figura 4** es un gráfico que muestra el cambio medio desde el valor de referencia en la escala semicuantitativa completa para el cultivo de micobacterias (población mITT) en función del día del estudio, tanto en la fase de doble ciego como en la fase no enmascarada del estudio. Como se muestra en la figura, los pacientes tratados con LAI mostraron al menos una reducción de un paso en el brazo de tratamiento frente al brazo de placebo en la fase doble ciego.

La proporción de pacientes con cultivos de esputo negativos para NTM en cada uno de los subgrupos por brazo 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 los grupos en pacientes que lograron cultivos de esputo negativos para NTM, a favor de LAI frente a placebo, en pacientes con infección sin CF ($P = 0,01$), infección por MAC ($P = 0,017$), mujeres ($P = 0,004$), Caucásicos ($P = 0,031$) y pacientes < 63 años ($P = 0,041$) (Tabla 6).

El día 168, estadísticamente significativamente más pacientes con infección por MAC en el brazo LAI antes frente a brazo de placebo antes tenía 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 refractaria por NTM a la terapia basada en las directrices, LAI pareció superior al placebo con respecto a los cultivos de esputo negativos para NTM en pacientes con enfermedad pulmonar subyacente sin CF e infección por MAC. El subgrupo de pacientes con infección por MAC sin CF demostró un resultado de eficacia positivo dentro del período de tiempo del estudio (es decir, fase doble ciego de 12 semanas y fase abierta de 12 semanas).

El tiempo de conversión del cultivo mostró una proporción estadísticamente significativa mayor de pacientes en el brazo de LAI que se volvieron negativos para el cultivo en todas las visitas en la fase doble ciego (Días 28, 56 y 84) (**Figura 5 parte superior**). Específicamente, LAI alcanzó una significancia estadística al lograr un cultivo negativo el Día 84, con 11 de 44 pacientes en LAI frente a 3 de 45 pacientes en placebo ($P = 0,01$) (**Figura 5 parte superior**). En comparación con el placebo, LAI demostró una significancia estadística con respecto a la proporción de pacientes con infecciones por MAC que alcanzaron la negatividad del cultivo el Día 56 (LAI, 10/29 pacientes frente a placebo, 2/28 pacientes; $P = 0,0144$) y el Día 84 (LAI, 10/29 pacientes frente a placebo, 3/28 pacientes; $P = 0,0273$) (**Figura 5, parte inferior**).

En pacientes refractarios a regímenes de NTM durante al menos 6 meses, LAI, una composición de amikacina inhalada, condujo a una conversión del cultivo significativamente mayor en comparación con el placebo en el espacio de 84 días. Los pacientes con al menos un resultado de cultivo de NTM negativo se muestran en la **Figura 6**.

Tabla 6. Proporción de Pacientes con cultivos de esputo negativos para NTM en cada uno de los subgrupos por brazo de tratamiento los días 84 y 168 (población mITT)^a

Subgrupos, n/n (%)	Día 84 (fase doble ciego)			Día 168 (fase no enmascarada)		
	LAI (n = 44)	Placebo (n = 45)	Valor p^b	LAI ^c previo (n = 35)	Placebo previo ^c (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	N/D	1/6 (16,7)	0/7	0,221
Sin CF	11/34 (32,4)	3/36 (8,3)	0,01	12/29 (41,4)	8/34 (23,5)	0,122
Género						
	11/36					
Hembra	(30,60)	2/40 (5,0)	0,004	12/31 (38,7)	8/36 (22,2)	0,137
Varón	0/5	1/5 (20,0)	0,414	1/4 (25,0)	0/5	0,480
Etnia						
Caucásico	10/39 (25,6)	3/40 (7,5)	0,031	13/33 (39,4)	8/37 (21,6)	0,107
No Caucásico	1/2 (50,0)	0/5	N/D	0/2	0/4	N/D
Edad						
< 63 años	21/7 (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, complejo de *Mycobacterium avium*; mITT, intención de tratar modificada; NTM, micobacterias no tuberculosas; ND, no disponible.

^a Los valores que faltan se excluyen bajo el supuesto de que faltan al azar, para lo cual se excluyen los valores de referencia o post-referencia a los 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 momento).

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

^c Todos los pacientes recibieron LAI en la fase no enmascarada.

Tabla 7. Análisis de subgrupos de pacientes con infección por MAC que obtuvieron cultivos de esputo negativos para NTM por brazo de tratamiento los días 84 y 168 168 (población mITT)^a

Subgrupos, n/n (%)	Día 84 (fase doble ciego)		Valor <i>p</i> ^b	Día 168 (fase no enmascarada)		Valor <i>p</i> ^b
	LAI (n = 29)	Placebo (n = 28)		LAI ^c previo (n = 24)	Placebo previo ^c (n = 28)	
Tipo de infección						
CF	0/2	0/1	ND	0/2	0/1	N/D
Sin-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 (10,4)	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
Género						
Hembra	10,25 (40,0)	2/25 (8,0)	0,018	12/22 (54,6)	6/24 (25,0)	0,069
Varón	0/2	1/3 (33,3)	1,000	0/2	0/3	N/D
Etnia						
Caucásico	10/27 (37,0)	3/25 (12,0)	0,055	12/24 (50,0)	6/24 (25,0)	0,135
No Caucásico	0/0	0/3	N/D	0/0	0/3	N/D
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;

10 MAC, complejo de *Mycobacterium avium*; mITT, intención de tratar modificada; ND, no disponible.

^a Los valores que faltan se excluyen bajo el supuesto de que faltan al azar, para lo cual se excluyen los valores de referencia o post-referencia a los 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 momento).

^b Comparaciones por pares del brazo de LAI con el brazo de placebo se basaron en un Test Exacto de Fisher.

15 ^c Todos los pacientes recibieron LAI en la fase no enmascarada.

Tabla 8. Análisis de subgrupos de pacientes con infección por *M. abscessus* (MAB) que lograron cultivos de esputo negativos para NTM por brazo de tratamiento en los días 84 y 168 168 (población mITT)^a

Subgrupos, n/n (%)	Día 84 (fase doble ciego)		Valor <i>p</i> ^b	Día 168 (fase no enmascarada)		Valor <i>p</i> ^b
	LAI (n = 15)	Placebo (n = 17)		LAI ^c previo (n = 11)	Placebo previo ^c (n = 15)	
Tipo de infección						
CF	0/5	0/8	ND	1/4 (25,0)	0/6	400
Sin-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	ND	0/1	0/2	N/D
Género						
Hembra	1/11 (9,1)	0/15	0,423	0/9	2/12 (16,7)	0,486
Varón	0/3	0/2	ND	1/2 (50,0)	0/2	1,000
Etnia						
Caucásico	0/12	0/15	ND	1/9 (11,1)	2/13 (15,4)	1,000
No Caucásico	1/2 (50,0)	0/2	1,000	0/2	0/1	ND
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	ND	0/5	1/5 (20,0)	1,000

CF, fibrosis quística; LAI, amikacina liposomal para inhalación;

MAB, *Mycobacterium abscessus* ; MiTT , intención de tratar modificada; ND, no disponible.

^a Los valores que faltan se excluyen bajo el supuesto de que faltan al azar, para lo cual se excluyen los valores de referencia o post-referencia a los 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 momento).

^b Comparaciones por pares del brazo de LAI con el brazo de placebo se basaron en un Test Exacto de Fisher.

^c Todos los pacientes recibieron LAI en la fase no enmascarada.

El test de la marcha de seis minutos (M6M) evaluó el impacto de LAI en la función física o la capacidad global. Los resultados para el criterio de valoración de M6M (cambio desde el valor de referencia desde el Día 1 al Día 84 al final del estudio doble ciego) se proporcionan en la **Figura 7 y la Figura 8**. La LAI demostró una significancia estadística en el M6M en la fase doble ciego (LAI frente a placebo: 23,895 frente a -25,032 metros, $P = 0,009$). El cambio medio desde el valor de referencia hasta el Día 84 en la distancia caminada (metros) en el M6M fue significativamente mayor para los pacientes que recibieron LAI frente a placebo (20,64 m frente a -25,03 m) (**Figura 7, parte inferior**). En la fase no enmascarada, los pacientes en el brazo de LAI continuaron mejorando en el M6M y los pacientes del grupo de placebo que iniciaron la LAI mostraron una disminución drástica en la tasa de deterioro (**Figuras 7 y 8**). Además, se observó una diferencia significativa en el cambio medio desde el valor de referencia hasta el Día 168 en la puntuación de M6M para los pacientes con estado negativo de cultivo sostenido hasta el final de la fase no enmascarada frente a aquellos sin estado negativo de cultivo sostenido (55,75 m frente a -13,42 m) (**Figura 8 inferior**).

Los pacientes con infecciones pulmonares refractarias por NTM al tratamiento mostraron una mejora en la distancia caminada en el M6M cuando se añadió LAI a su fondo de la terapia basada en las directrices. Los pacientes con cultivo negativo sostenido durante el estudio lograron una mejor capacidad funcional física según la evaluación del M6M.

La población de la muestra inscrita en el estudio MiTT exhibió lo siguiente, antes del día 168, en relación con la conversión del cultivo, medida como tres cultivos consecutivos de esputo negativo: (1) un total de 16 pacientes demostró la conversión del cultivo, todos los cuales eran fibrosis no quística; (2) 15 pacientes tenían MAC y 1 *M. abscessus*; (3) 8 pacientes no mostraron éxito en el tratamiento a pesar de más de 24 meses de métodos de 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 exhibieron una enfermedad nodular, 2 pacientes exhibieron enfermedad nodular y lesiones cavitarias mínimas y 7 pacientes exhibieron lesiones cavitarias; (5) 11 pacientes comenzaron a convertirse el o antes del día 56 después de comenzar con los métodos de tratamiento con LAI, 2 pacientes se convirtieron el día 84 después de comenzar con los métodos de tratamiento con LAI y 3 pacientes se convirtieron el día 112 después de comenzar con los métodos de tratamiento con LAI; y (6) M6M para convertidores ($n = 16$) frente a no convertidores ($n = 43$) el día 168 fue de 89,34 metros (convertidores) frente a 3,85 metros (no convertidores), con un valor p de 0,0034.

No se encontraron diferencias entre los brazos en pacientes con hemoptisis, tinnitus y pérdida de audición.

Además de ello, se encontró que los pacientes que entran en la fase no enmascarada de LAI en la fase de doble ciego (véase la **Figura 1** para el diseño del estudio) siguió mejorando. Adicionalmente, los pacientes que ingresan en la fase no enmascarada con placebo demuestran una disminución drástica en su tasa de disminución. La mayoría de los eventos adversos emergentes del tratamiento (TEAE) fueron de gravedad leve o moderada, y la mayoría de los TEAE fueron de naturaleza respiratoria (**Tabla 9**). Los eventos locales y la exacerbación infecciosa de la enfermedad

pulmonar subyacente fueron los TEAE más comunes. Pocos pacientes interrumpieron el fármaco de estudio debido a estos eventos.

Tabla 9. Resumen de Eventos Adversos Hasta el Final de la Fase No enmascarada (Población de Seguridad)				
	Fase Doble Ciego ^a		Fase No Enmascarada ^b	
	LAI (n = 44)	Placebo (n = 45)	LAI ^c (n = 35)	Placebo ^c (n = 43)
Sujetos con eventos adversos emergentes del tratamiento (TEAE), n (%) TEAE, n	41 (93,2) 240	40 (88,9) 140	31 (88,6) 107	42 (97,7) 160
Sujetos con TEAE por gravedad máxima, n (%)				
Grado 1: Suave	12 (27,3)	25 (55,6)	16 (45,7)	10 (23,3)
Grado 2: Moderada	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 discapacitante	0	0	0	0
Grado 5: Muerte ^d	1 (2,3)	0	1 (2,9)	0
Sujetos con TEAEs por gravedad, n (%)				
Graves	8 (18,2)	4 (8,9)	5 (14,3)	5 (11,6)
No graves	33 (75,0)	36 (80,0)	26 (74,3)	37 (86,0)
Tratamiento-eventos adversos graves emergentes, n	12	5	10	5
Sujetos con TEAE por relación con el fármaco del estudio, n (%)				
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-eventos adversos audiovestibulares emergentes, n (%)	5 (11,4)	5 (11,1)	2 (5,7)	2 (4,7)
Sujetos con tratamiento-eventos adversos renales emergentes, n (%)	1(2,3)	0	1 (2,9)	0
Sujetos con efectos adversos que conducen a la interrupción del fármaco de estudio, n (%)	8 (18,2)	0	6 (17,1)	12 (27,9)

Ejemplo 2: Estudio de Amikacina Liposomal para Inhalación (LAI) en Pacientes con Infección Pulmonar por el complejo *M. avium* (MAC) Sin CF

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

La composición de la 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%

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 la enfermedad pulmonar por NTM MAC
• Tratamiento previo fallido
• Régimen de múltiples fármacos durante al menos 6 meses; última dosis dentro de los 12 meses anteriores

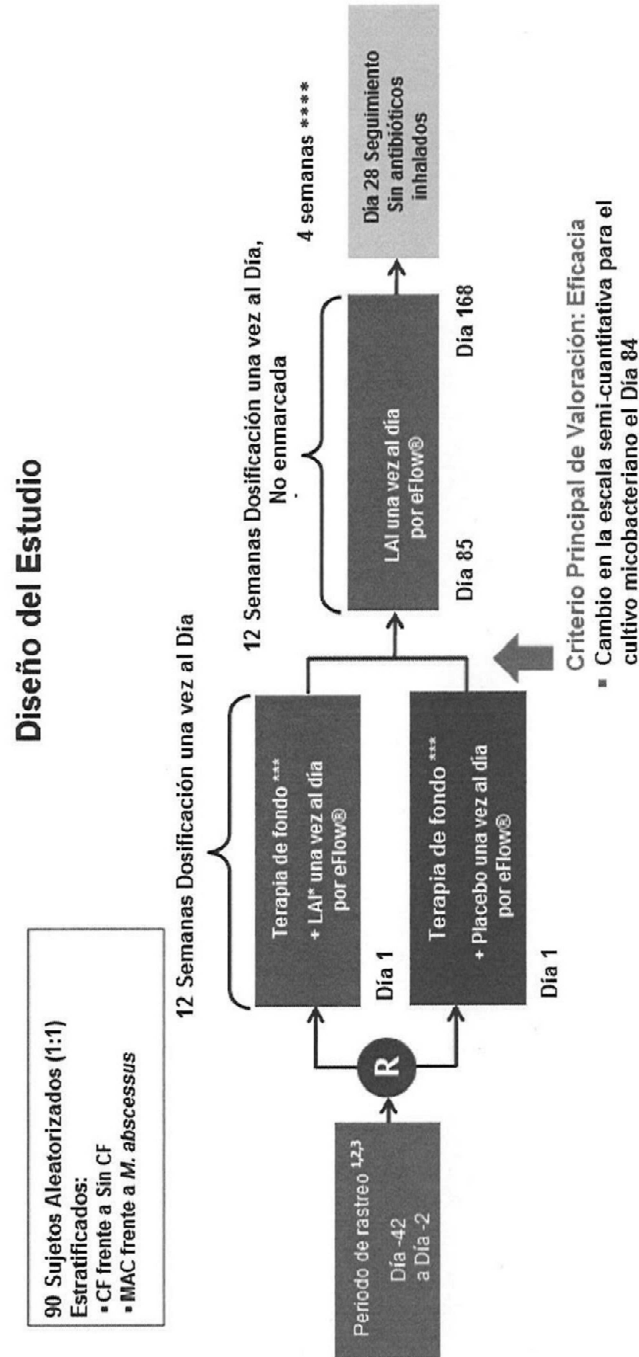
10 Los pacientes se asignaron al azar 2:1 en dos grupos: (i) 590 mg de LAI + terapia de fondo y (ii) terapia de fondo solamente). Cada uno de los grupos de pacientes se somete a una dosificación diaria durante 8 meses. La conversión del cultivo primario se evalúa a los 6 meses. También se realiza un M6M para cada uno de los pacientes a los 6 meses.

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

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende de 500 mg a 650 mg de amikacina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, 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 de una infección pulmonar por complejo de *Mycobacterium avium* (MAC) en un paciente que previamente no respondió a la terapia con MAC, comprendiendo el tratamiento:
5
administrar la composición farmacéutica a los pulmones del paciente durante un período de administración de al menos 3 meses,
10
administrar al paciente uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados de un antibiótico macrólido, rifamicina y etambutol,
en donde la administración a los pulmones del paciente comprende aerosolizar la composición farmacéutica para proporcionar una composición farmacéutica aerosolizada que comprende una mezcla de amikacina libre o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y amikacina complejada con liposomas o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y administrar la composición farmacéutica aerosolizada mediante un nebulizador a los
15
pulmones del paciente una vez al día en una única sesión de dosificación durante el período de administración, en donde el paciente experimenta la conversión del cultivo de MAC a negativo durante o después del período de administración.
2. La composición farmacéutica para uso de la reivindicación 1, en donde el tratamiento comprende administrar al
20
paciente una terapia con MAC basada en las directrices de la Sociedad Torácica Estadounidense (ATS)/Sociedad de Enfermedades Infecciosas Estadounidense (IDSA).
3. La composición farmacéutica para uso de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde la amikacina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma es sulfato de amikacina.
4. La composición farmacéutica para uso de cualquier reivindicación precedente, en donde la pluralidad de liposomas comprende vesículas unilamelares, vesículas multilamelares o una mezcla de las mismas.
- 25
5. La composición farmacéutica para uso de cualquier reivindicación precedente, en donde durante la sesión de dosificación única, la composición farmacéutica en aerosol se administra en menos de aproximadamente 15 minutos.
6. La composición farmacéutica para uso de la reivindicación 5, en donde la composición farmacéutica en aerosol se administra en de aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 14 minutos.
- 30
7. La composición farmacéutica para uso de la reivindicación 1, en donde el antibiótico macrólido es azitromicina, claritromicina, eritromicina, carbomicina A, josamicina, kitamicina, midecamicina, oleandomicina, solitromicina, espiramicina, troleandomicina, tilosina, roxitromicina o una combinación de las mismas.
8. La composición farmacéutica para uso de la reivindicación 1, en donde a) el antibiótico macrólido es azitromicina o (b) el antibiótico macrólido es claritromicina.

FIGURA 1



* Amikacina Liposomal para Inhalación (LAI)

¹ Criterios de ATSIDSA de 2007 con evidencia de broncoectasia nodular y/o enfermedad fibrocavitaria por CT torácica.

² Al menos 2 cultivos positivos documentados en los 2 años anteriores, de los cuales al menos uno se obtuvo en los 6 meses antes del rastreo

³ Recibe tratamiento basado en directriz de ATSIDSA durante al menos 6 meses antes del rastreo con cultivos persistentemente positivos

*** Continuar con la terapia basada en directriz de ATSIDSA

**** Seguimiento opcional de seguridad durante 12 y 24 meses de tratamiento

FIGURA 2

Distribución de Pacientes

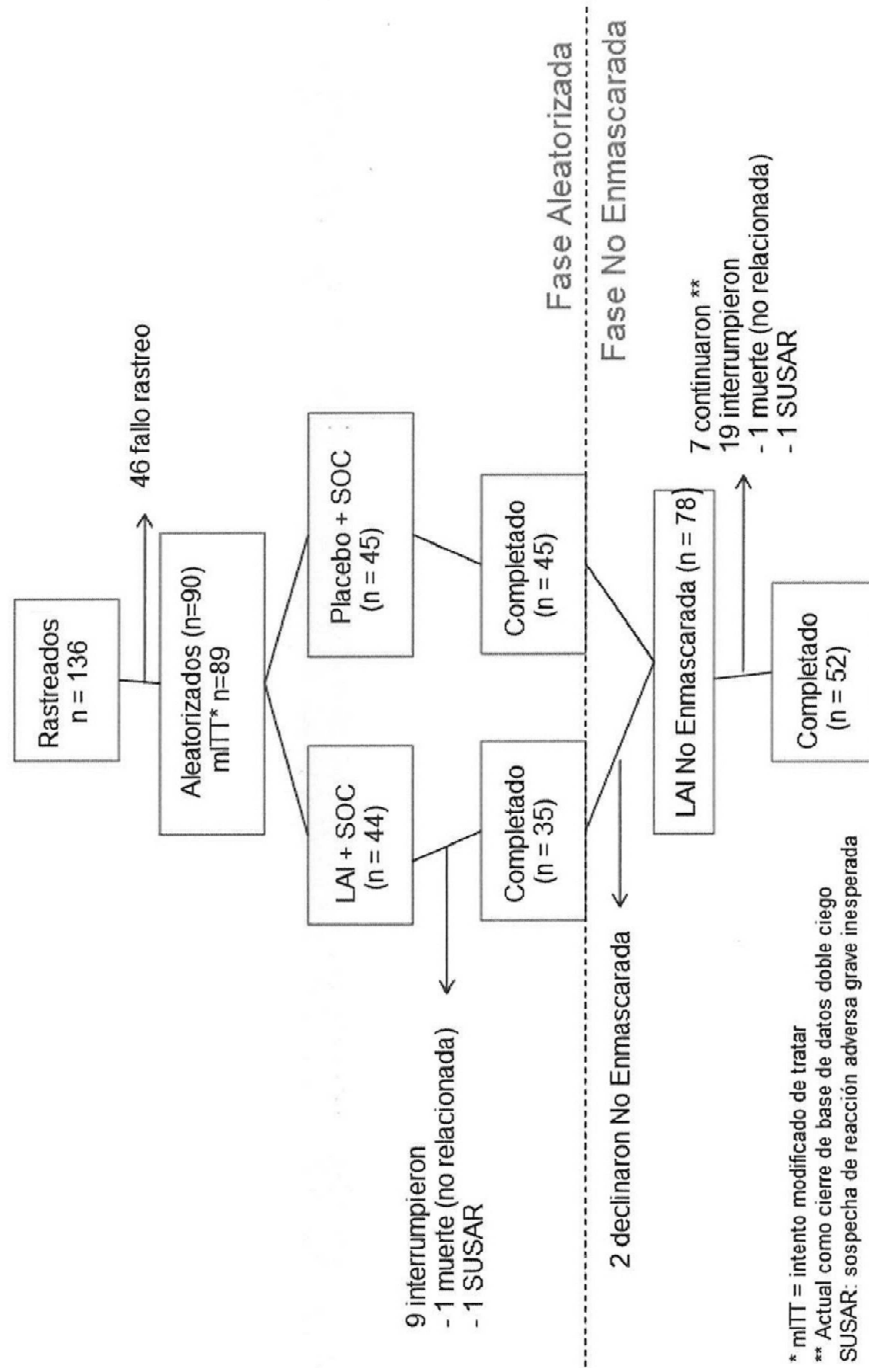


FIGURA 3

Pacientes Aleatorizados por Estrato (LAI frente a Placebo)

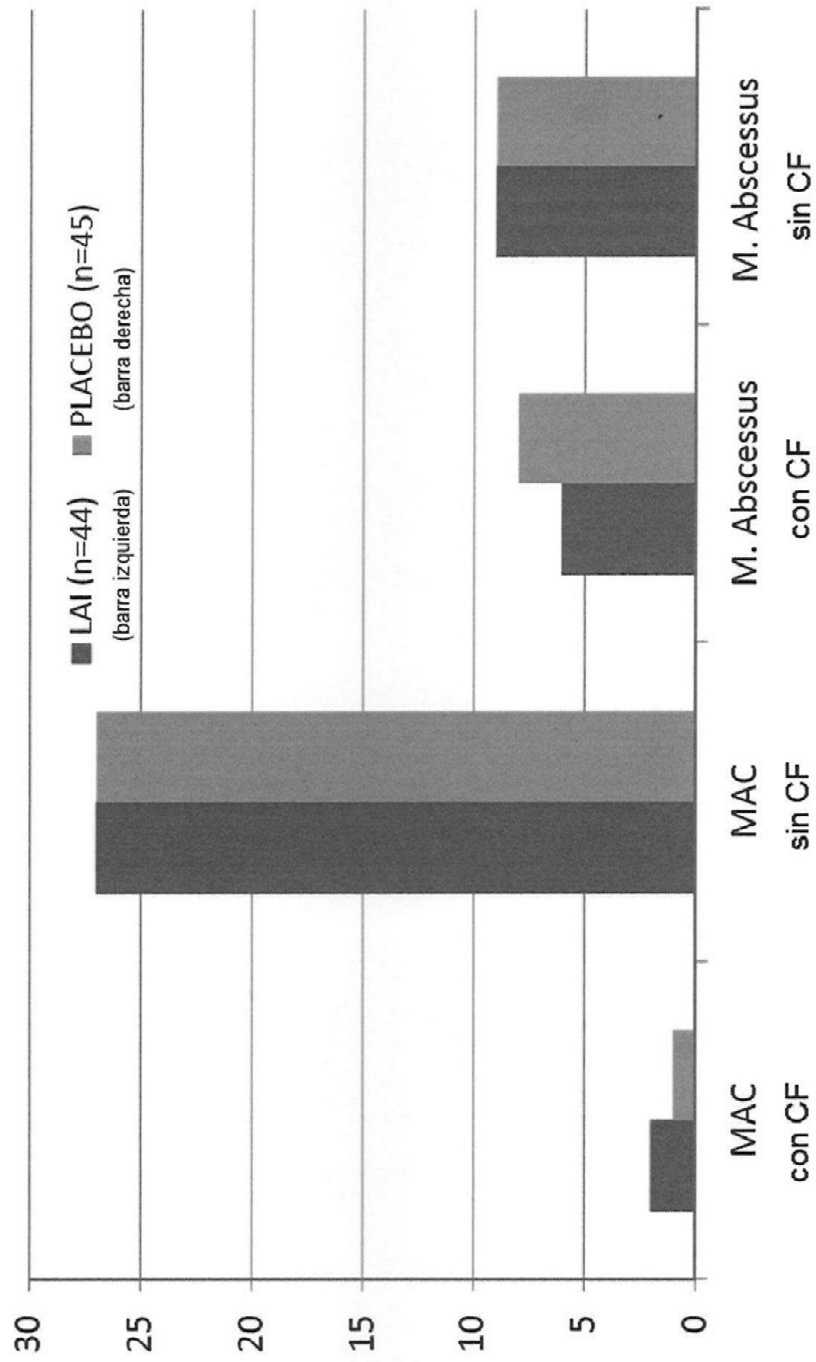
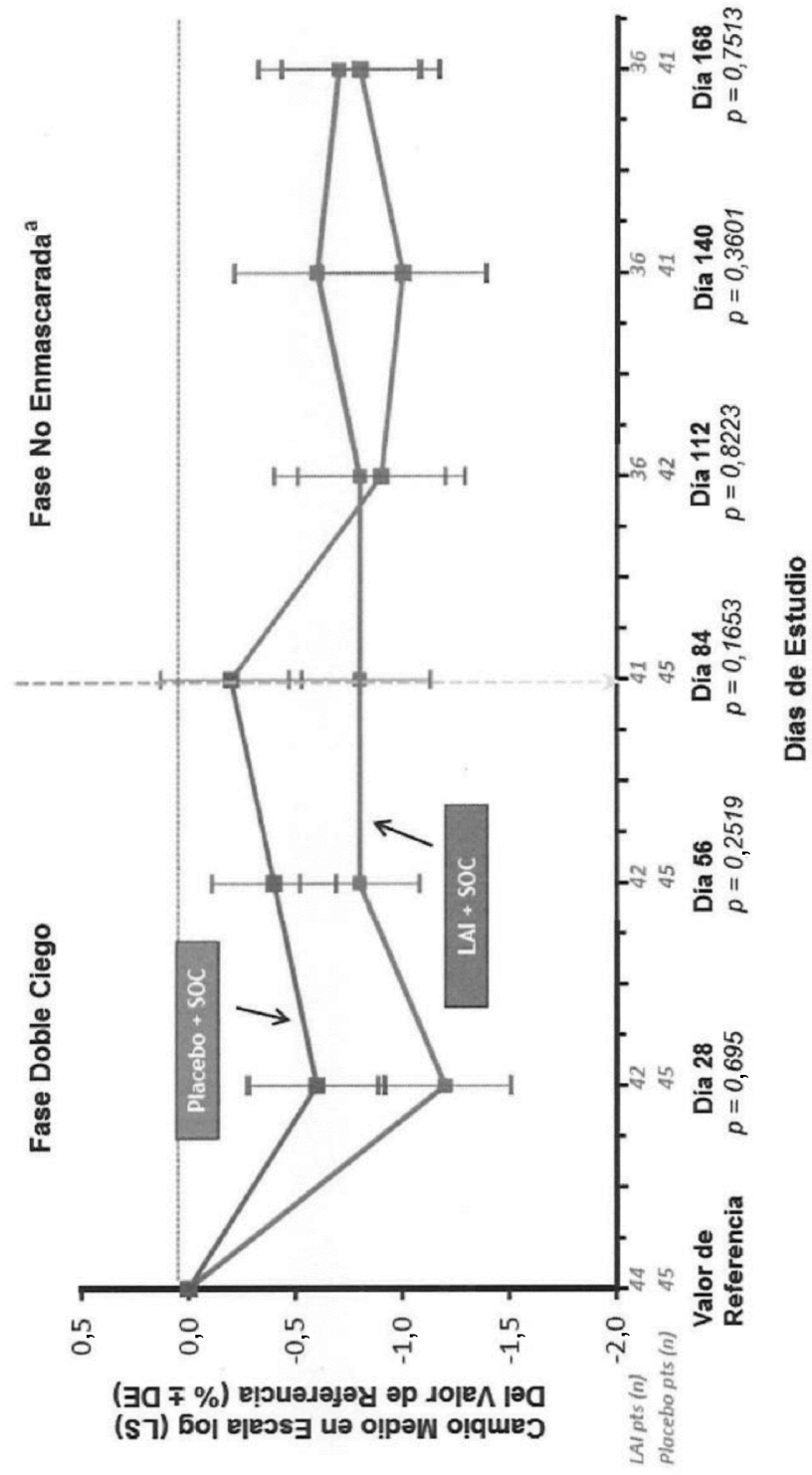


FIGURA 4

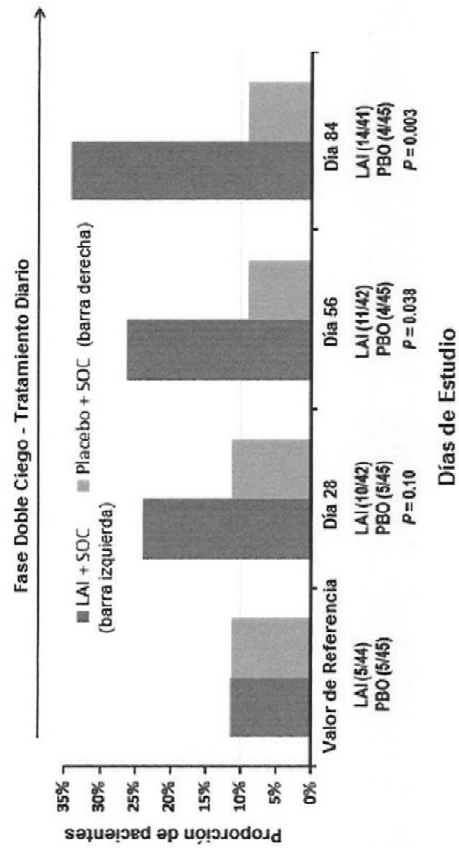
Cambio de Valor de Referencia en la Escala Semi-Cuantitativa Completa para Cultivo de Micobacterias (Población mITT)



LAI, amikacina liposomal para inhalación; mITT, intento para tratar modificado; SOC, patrón de cuidado.
^a Todos los pacientes en la fase no enmascarada recibieron LAI.

FIGURA 5

Proporción de Sujetos con Conversión de Cultivo de NTM a Negativo (Población mITT)



Proporción de Sujetos con Conversión de Cultivo de NTM a Negativo (Población MAC)

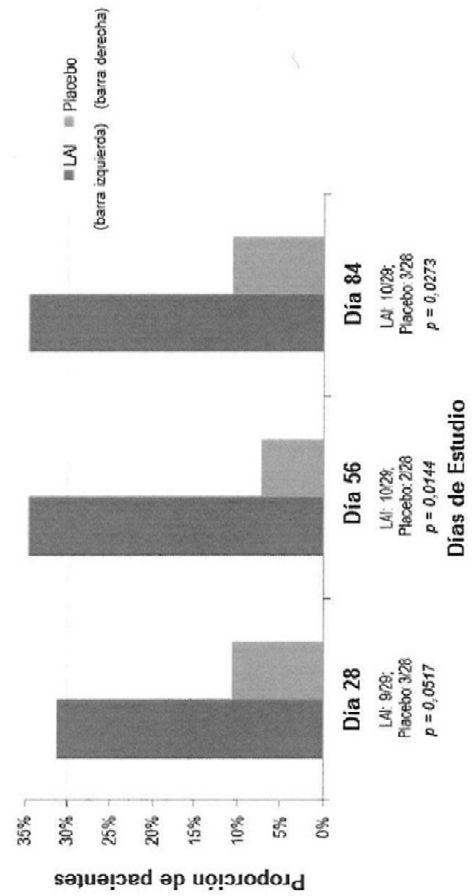


FIGURA 6

Pacientes con al menos 1 Resultado Negativo del Cultivo de NTM

Brazo Tratamiento	Paciente CF	Organismo NTM	Longitud de NTM Antes de Valor de Referencia (Meses)	Antes de Uso de Amikacina	SOS en rastreo	Valor de Referencia	Día 28	Día 56	Día 84	Día 112	Día 140	Día 168	Seguimiento 28 Días
LAI	Sin CF	MAC	>24		2								
			>24		5								
			>24		5								
			>24		6								
			>24		2								
			>12 - 24		2								
			>12 - 24		2								
			>12 - 24	INH	3								
			>12 - 24		3								
			>12 - 24		3								
			6 - 12		3								
			6 - 12		4								
PBO	Paciente Sin CF	MAC	6 - 12		3								
			>12 - 24	IV	5								
			>12 - 24	INH	3								
			>24	INH	3								
			6 - 12	INH	6								
			>24		4								
			>24	INH	3								
			>24		3								
			>12 - 24		4								
			>12 - 24		2								
			>12 - 24		3								
			>12 - 24		3								
PBO	Paciente Sin CF	M. abscessus	6 - 12		2								
			6 - 12	INH	2								
			>24	INH	2								
			>24		3								
			Número de pacientes con cultivo negativo al ser tratados con LAI + SOC				10	10	11	19	19	21	
			Número de pacientes con cultivo negativo al ser tratados con PBO + SOC				4	3	3	NA	NA	NA	

Nota: Todos los cultivos negativos confirmaron ningún crecimiento en medio líquido CF, fibrosis química; INH, inhalación; IV, intravenosa; LAI, amikacina liposomal para inhalación; MAC, complejo de *Mycobacterium avium*; NA, no aplicable; NTM, micobacterias no tuberculosas; PBO, placebo; SOC, patrón de cuidado; SOS, Escala Semi-Cualitativa.

■ = cultivo negativo (LAI)
■ = cultivo negativo (PBO)
■ = cultivo negativo (fuera de tratamiento)

FIGURA 7

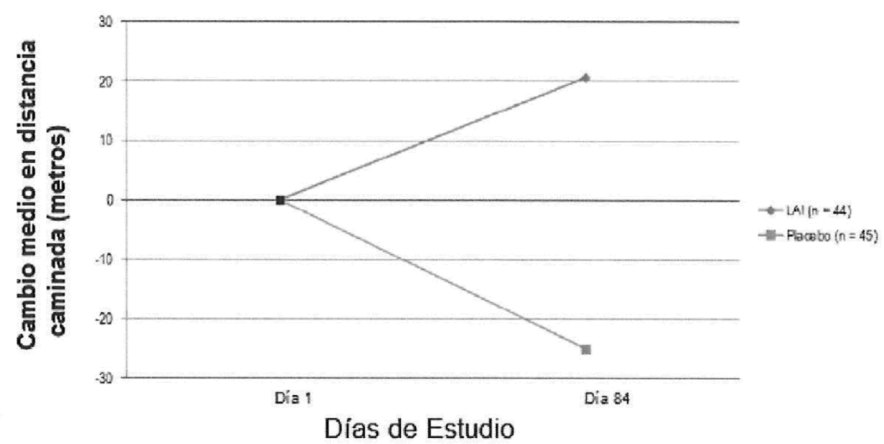
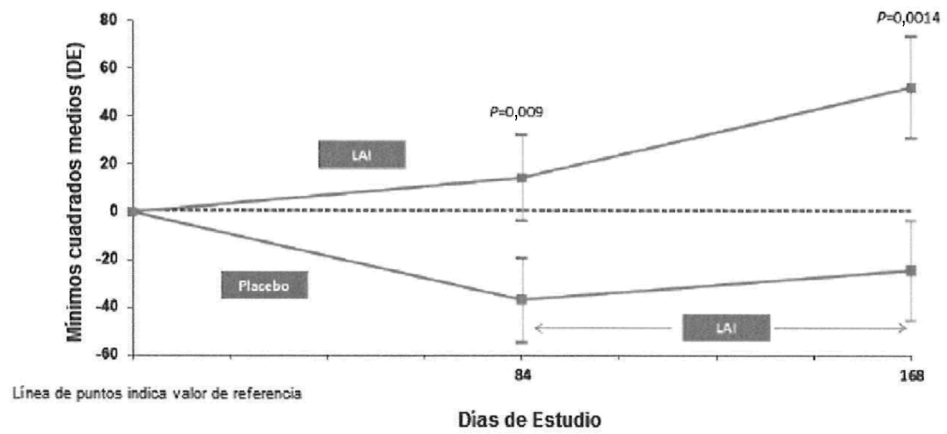


FIGURA 8

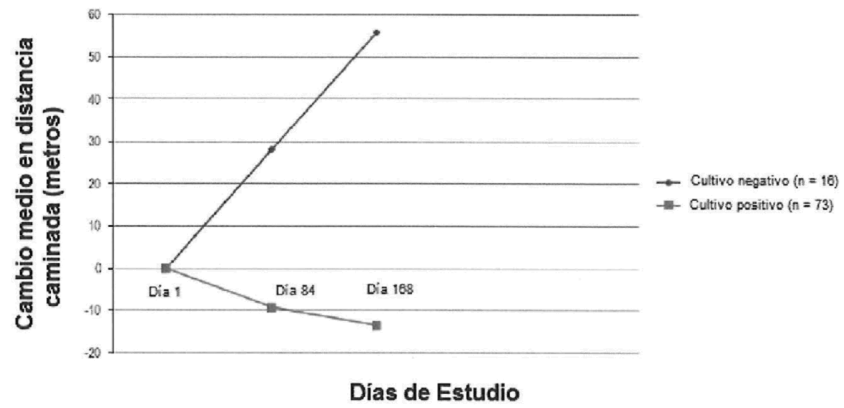
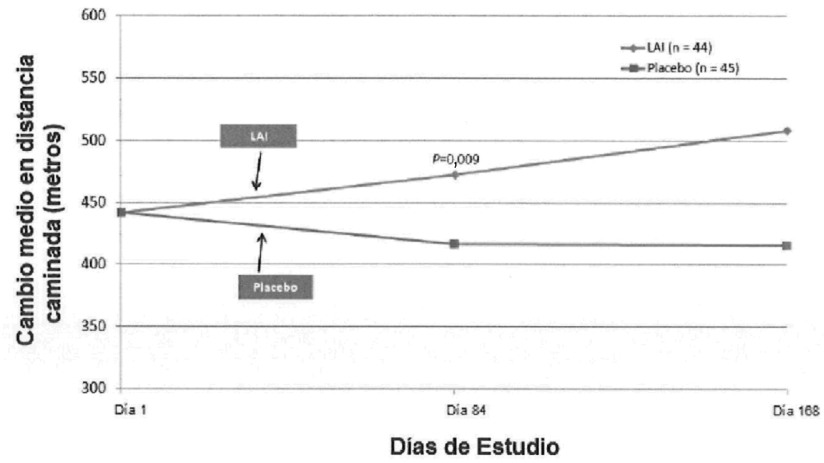


FIGURA 9

