



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2022년09월23일

(11) 등록번호 10-2447412

(24) 등록일자 2022년09월21일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 9/127 (2006.01) A61K 31/7036 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01) A61K 9/00 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61K 9/127 (2013.01)

A61K 31/7036 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2016-7035068

(22) 출원일자(국제) 2015년05월15일

심사청구일자 2020년05월15일

(85) 번역문제출일자 2016년12월14일

(65) 공개번호 10-2017-0005104

(43) 공개일자 2017년01월11일

(86) 국제출원번호 PCT/US2015/031079

(87) 국제공개번호 WO 2015/175939

국제공개일자 2015년11월19일

(30) 우선권주장

61/993,439 2014년05월15일 미국(US)

(뒷면에 계속)

(56) 선행기술조사문헌

US20090104256 A1

(73) 특허권자

인스메드 인코포레이티드

미국 뉴저지 (우편번호 08807) 브릿지워터 700 루트 202/206

(72) 발명자

이글, 지나

미국 07960 뉴저지 모리스타운 글렌 알파인 로드 11

굽타, 레누

미국 08057 뉴저지 모어스타운 살렘 크로싱 로드 412

(74) 대리인

특허법인 남앤남

전체 청구항 수 : 총 28 항

심사관 : 신영신

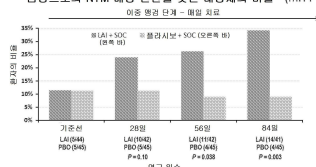
(54) 발명의 명칭 폐의 비-결핵성 마이코박테리아 감염을 치료하기 위한 방법

(57) 요약

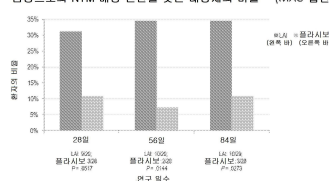
치료가 필요한 환자에서 적어도 한 치료 사이클 동안 폐 감염, 예를 들어, 비결핵성 마이코박테리아 폐 감염을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 상기 방법은 전기적 중성 지질을 포함하는 지질 성분 및 아미노글리코사이드를 포함하는 리포솜 복합체화된 아미노글리코사이드를 포함하는 약학적 조성물을 환자의 폐에 투여하는 것을 포함한다. 투여는 약학적 조성물을 에어로졸화시켜 유리 아미노글리코사이드 및 리포솜 복합체화된 아미노글리코사이드의 혼합물을 포함하는 에어로졸화된 약학적 조성물을 제공하고, 에어로졸화된 약학적 조성물을 네블라이저를 통해 환자의 폐에 투여하는 것을 포함한다. 본원에 제공된 방법은 치료된 환자의 경우 마이코박테리아 배양에 대해 반-정량적 척도에 대한 기준선으로부터의 변화, 및/또는 투여 기간 동안 또는 후에 음성으로의 NTM 배양 전환을 발생시킨다.

대표도

음성으로의 NTM 배양 전환을 갖는 대상체의 비율 (mITT 집단)



음성으로의 NTM 배양 전환을 갖는 대상체의 비율 (MAC 집단)



(52) CPC특허분류

A61K 45/06 (2013.01)

A61K 9/0078 (2013.01)

(30) 우선권주장

62/042,126 2014년08월26일 미국(US)

62/048,068 2014년09월09일 미국(US)

62/056,296 2014년09월26일 미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

환자에서 마이코박테리움 아비움 복합체 (MAC) 폐 감염에 의해 야기된 폐병을 치료하기 위한, 복수의 리포솜에 캡슐화된, 500 mg 내지 650 mg의 아미카신 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 약학적 조성물로서, 마이코박테리움 아비움 복합체 (MAC)는 마이코박테리움 아비움 (*M. avium*) 및 마이코박테리움 인트라셀룰라레 (*M. intracellulare*)를 포함하고,

환자는 마이코박테리움 아비움 복합체 (MAC) 요법에 불응성이었던 환자이고,

여기서 복수의 리포솜의 지질 성분이 디팔미토일포스파티딜콜린(DPPC) 및 콜레스테롤로 구성되며,

약학적 조성물은 매크롤라이드 항생제, 리파마이신 화합물, 및 에탐부톨로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 추가적인 치료 작용제와 함께 적어도 3개월의 투여 기간동안 환자에게 투여되고,

약학적 조성물은 유리 아미카신 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 리포솜 복합체화된 아미카신 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 혼합물을 포함하는 에어로졸화된 약학적 조성물을 제공하기 위해 네블라이저를 통해 약학적 조성물을 에어로졸화함으로써, 적어도 3개월의 투여 기간동안 단일 투여 세션으로 매일 1회 환자의 폐에 투여되고,

투여 기간 동안 또는 투여 기간 후에, 환자가 음성 MAC 객담 배양을 나타내는, 약학적 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 환자가 음성으로의 MAC 객담 배양 전환을 나타내고, 음성으로의 MAC 객담 배양 전환은 세 번의 연속적인 음성 객담 배양으로 규정되는 약학적 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서, 하나 이상의 추가적인 치료 작용제가 매크롤라이드 항생제 및 에탐부톨을 포함하는 약학적 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서, 하나 이상의 추가적인 치료 작용제가 매크롤라이드 항생제 및 리파마이신 화합물을 포함하는 약학적 조성물.

청구항 5

제3항에 있어서, 하나 이상의 추가적인 치료 작용제가 리파마이신 화합물을 추가로 포함하는 약학적 조성물.

청구항 6

제1항에 있어서, 리파마이신 화합물이 리팜핀인 약학적 조성물.

청구항 7

제1항에 있어서, 리파마이신 화합물이 리파부틴인 약학적 조성물.

청구항 8

제4항에 있어서, 리파마이신 화합물이 리팜핀인 약학적 조성물.

청구항 9

제4항에 있어서, 리파마이신 화합물이 리파부틴인 약학적 조성물.

청구항 10

제5항에 있어서, 리파마이신 화합물이 리팜핀인 약학적 조성물.

청구항 11

제5항에 있어서, 리파마이신 화합물이 리파부틴인 약학적 조성물.

청구항 12

제1항에 있어서, 아미카신 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 아미카신 설페이트인 약학적 조성물.

청구항 13

제1항에 있어서, 복수의 리포솜이 단층 소포, 중층 소포, 또는 이의 혼합물을 포함하는 약학적 조성물.

청구항 14

제1항에 있어서, 550 mg 내지 625 mg의 아미카신 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 약학적 조성물.

청구항 15

제1항에 있어서, 550 mg 내지 600 mg의 아미카신 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 약학적 조성물.

청구항 16

제1항에 있어서, 70 내지 75 mg/mL 아미카신 또는 이의 약학적으로 허용되는 염; 32 내지 35 mg/mL DPPC; 및 16 내지 17 mg/mL 콜레스테롤을 포함하는 약학적 조성물.

청구항 17

제1항에 있어서, 70 mg/mL 아미카신 설페이트; 30 내지 35 mg/mL DPPC; 및 15 내지 17 mg/mL 콜레스테롤을 포함하는 약학적 조성물.

청구항 18

제17항에 있어서, 1.5% NaCl을 추가로 포함하는 약학적 조성물.

청구항 19

제1항에 있어서, 단일 투여 세션 동안, 에어로졸화된 약학적 조성물이 15분 미만, 14분 미만, 13분 미만, 12분 미만, 또는 11분 미만으로 투여되는 약학적 조성물.

청구항 20

제1항에 있어서, 단일 투여 세션 동안, 에어로졸화된 약학적 조성물이 10분 내지 14분, 10분 내지 13분, 10분 내지 12분, 10분 내지 11분, 11분 내지 15분, 12분 내지 15분, 13분 내지 15분, 또는 14분 내지 15분으로 투여되는 약학적 조성물.

청구항 21

제1항에 있어서, 상기 환자는 비-낭성 섬유증 기본 폐병(non-cystic fibrosis underlying lung disease)을 갖는 환자인 약학적 조성물.

청구항 22

제1항에 있어서, 환자가 기관지확장증을 갖는 약학적 조성물.

청구항 23

제1항에 있어서, 투여 기간이 적어도 6개월인 약학적 조성물.

청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 매크롤라이드 항생제가 아지트로마이신, 클라리트로마이신, 에리트로마이신, 카르보마이신 A, 조사마이신, 키타마이신, 미데카마이신, 올레안도마이신, 솔리트로마이신, 스피라마이신, 트롤레안도마이신, 타일로신, 록시트로마이신, 또는 이의 조합물인 약학적 조성물.

청구항 25

제24항에 있어서, 매크롤라이드 항생제가 클라리트로마이신인 약학적 조성물.

청구항 26

제24항에 있어서, 매크롤라이드 항생제가 아지트로마이신인 약학적 조성물.

청구항 27

제 24항에 있어서, 매크롤라이드 항생제가 에리트로마이신인 약학적 조성물.

청구항 28

제 1항 내지 제 23항 중 어느 한 항에 있어서, 약학적 조성물이 수성 분산액인 약학적 조성물.

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

청구항 65

삭제

청구항 66

삭제

청구항 67

삭제

청구항 68

삭제

청구항 69

삭제

청구항 70

삭제

청구항 71

삭제

청구항 72

삭제

청구항 73

삭제

청구항 74

삭제

청구항 75

삭제

청구항 76

삭제

청구항 77

삭제

청구항 78

삭제

청구항 79

삭제

청구항 80

삭제

청구항 81

삭제

청구항 82

삭제

청구항 83

삭제

청구항 84

삭제

청구항 85

삭제

청구항 86

삭제

청구항 87

삭제

청구항 88

삭제

청구항 89

삭제

발명의 설명

발명의 내용

[0001] 관련 출원의 전후 참조

[0002] 본 출원은 2014년 5월 15일 출원된 미국 가특허출원 일련 번호 61/993,439; 2014년 8월 26일 출원된 62/042,126; 2014년 9월 9일 출원된 62/048,068; 및 2014년 9월 26일 출원된 62/056,296의 우선권을 주장하며, 각각의 기재는 모든 목적을 위해 그 전문이 참조로서 포함된다.

[0003] 발명의 배경

[0004] 흡입에 의한 투여에 적합한 특정 기법은 리포솜을 이용하며 지질 복합체는 폐에서 약물의 장기적인 치료 효과를 제공한다. 이러한 기법은 또한 지속된 활성, 및 약물을 질병 부위로 표적화하고 이의 흡수를 향상시키는 능력을 지닌 약물을 제공한다.

[0005] 리포솜의 흡입 전달은 분무화 동안 전단-유도 응력에 대한 이들의 민감성에 의해 복잡해지고, 이는 물리적 특성 (예컨대, 포집, 크기)에서의 변화로 이어질 수 있다. 그러나, 특성에서의 변화가 재현가능하고 수용 기준을 충족하는 한, 이들이 약학적 개발에 금지될 필요는 없다.

[0006] 민감한 숙주에서 비-결핵성 마이코박테리아(NTM)에 의한 폐 감염은 잠재적으로 심각한 이환율 및 심지어 영향을 받은 이들 중에 사망을 초래할 수 있다. 감염율이 증가함에 따라, 폐 비결핵성 마이코박테리아 질병 (PNTM)은 미국에서 대두되는 공중 보건상의 우려가 되고 있다. NTM은 환경에 아주 흔하다. 미국의 폐 NTM (PNTM) 감염의 80% 이상은 마이코박테리움 아비움 복합체 (MAC)에 의한 것이다. 또한, M. 칸사시이, M. 아브세수스, 및 M. 포르투이툼은 자주 분리된다.

[0007] 미국에서 폐 NTM 감염의 유병률은 지난 15년간 두 배 이상 증가하였다. 폐 NTM 감염의 ATS/IDSA PNTM 보고된 2년 기간의 유병률은 8.6/100,000명이다. 폐 NTM 감염의 유병률은 50세 이상에서 20.4/100,000으로 연령에 따라 증가하고 여성에서 특히 일반적이다 (중간 연령: 66세; 여성: 59%).

[0008] 민감한 개체에서, 폐 NTM 감염은 심각하거나 생명을 위협할 수 있다. 이용가능한 요법은 충분히 관용되지 않을 수 있고, 현저한 부작용이 있을 수 있다. 본 발명은 이를 필요로 하는 환자에서 폐 NTM 감염을 치료하는 방법을 제공함에 의해 이러한 및 기타 요구를 해소한다.

[0009] 발명의 개요

[0010] 본 발명은, 한 양태에서, 리포솜 복합체화된 아미노글리코사이드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 유효량의 조성물을 이를 필요로 하는 환자에 흡입 투여함에 의해, 비결핵성 마이코박테리아 (NTM) 감염 (하나 이상의 비결핵성 마이코박테리아에 의해 야기되거나 이로 인한 폐 감염)을 치료하거나 이에 대한 예방을 제공하기 위한 방법을 제공한다. 치료가 필요한 환자는, 한 구체예에서, 남성 섬유증 환자, 기관지확장증 환자이거나, 천식으로 고통받거나 만성폐쇄폐병 (COPD)으로 고통받는다.

[0011] 한 구체예에서, NTM 감염은 M. 아비움(*M. avium*), M. 아비움 아종 호미니수이스(*M. avium* subsp. *hominissuis*) (MAH), M. 아브세수스(*M. abscessus*), M. 첼로네(*M. chelonae*), M. 볼레티이(*M. bolletii*), M. 칸사시이(*M. kansasii*), M. 울세란스, M. 아비움, M. 아비움 복합체 (MAC) (M. 아비움 및 M. 인트라셀룰라레(*M. intracellulare*)), M. 콘스피쿠움(*M. conspicuum*), M. 칸사시이, M. 페레그리눔(*M. peregrinum*), M. 이뮤노게눔(*M. immunogenum*), M. 세노피(*M. xenopi*), M. 마리눔(*M. marinum*), M. 말모엔세(*M. malmoense*), M. 마리눔, M. 뮤코게니쿰(*M. mucogenicum*), M. 논크로모게니쿰(*M. nonchromogenicum*), M. 스크로풀라세움(*M. scrofulaceum*), M. 시미애(*M. simiae*), M. 스메그마티스(*M. smegmatis*), M. 스줄가이(*M. szulgai*), M. 테라에

(*M. terrae*), *M. 테라에* 복합체, *M. 헤모필룸*(*M. haemophilum*), *M. 게나벤스*(*M. genavense*), *M. 고르도내*(*M. gordonae*), *M. 울세란스*, *M. 포르투이툼*(*M. fortuitum*), *M. 포르투이툼* 복합체 (*M. 포르투이툼* 및 *M. 첼로내*) 감염 또는 이의 조합물로부터 선택되는 폐 NTM 감염이다. 추가 구체예에서, NTM 감염은 *M. 아비움* 복합체 (MAC) (*M. 아비움* 및 *M. 인트라셀룰라레*) 감염이다. 한 구체예에서, NTM 감염은 폐 난치성 NTM 감염이다.

[0012] 한 구체예에서, 리포솜 복합체화된 아미노글리코사이드를 포함하는 조성물은 분산액 (예컨대, 리포솜 용액 또는 현탁액)이다. 조성물의 리포솜 부분은 전기적 중성 지질을 포함하는 지질 성분을 포함한다. 추가 구체예에서, 전기적 중성 지질은 포스파티딜콜린 및 스테롤 (예컨대, 디팔미토일포스파티딜콜린 및 콜레스테롤)을 포함한다. 추가 구체예에서, 아미노글리코사이드는 아미카신 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다. 또한 추가 구체예에서, 아미노글리코사이드는 아미카신 설페이트이다.

[0013] 한 구체예에서, NTM 감염을 치료하거나 이에 대한 예방을 제공하는 방법은 에어로졸화된 약학적 조성물을 이룰 필요로 하는 환자의 폐에 투여하는 것을 포함하고; 이 때 에어로졸화된 약학적 조성물은 유리 아미노글리코사이드 및 리포솜 복합체화된 아미노글리코사이드의 혼합물을 포함하고, 리포솜의 지질 성분은 전기적 중성 지질로 구성된다. 추가 구체예에서, 전기적 중성 지질은 포스파티딜콜린 및 스테롤 (예컨대, 디팔미토일포스파티딜콜린 및 콜레스테롤)을 포함한다. 추가 구체예에서, 아미노글리코사이드는 아미카신 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다. 또한 추가 구체예에서, 아미노글리코사이드는 아미카신 설페이트이다.

[0014] 본원에 제공된 방법은 치료된 환자에 대해 마이코박테리아 배양액에 대한 반-정량적 척도에서의 기준선으로부터의 변화, 및/또는 투여 기간 동안 또는 이후에 음성으로의 NTM 배양 전환을 발생시킨다. 예를 들어, 한 구체예에서, 본원에 제공된 방법은 투여 기간 후 음성으로의 NTM 배양 전환을 지닌 환자를 발생시킨다.

[0015] 한 구체예에서, 아미노글리코사이드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 아미카신, 아프라마이신, 아르베카신, 아스트로마이신, 카프레오마이신, 디베카신, 프라마이세틴, 젠타마이신, 하이그로마이신 B, 이세파마이신, 카나마이신, 네오마이신, 네틸마이신, 파로모마이신, 로테스트렙토마이신, 리보스타마이신, 시소마이신, 스펙티노마이신, 스트렙토마이신, 토브라마이신, 베르다마이신, 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 조합물이다. 또한 추가 구체예에서, 아미노글리코사이드는 아미카신이다. 또 다른 구체예에서, 아미노글리코사이드는 하기 표 1에 개시된 아미노글리코사이드, 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 조합물로부터 선택된다.

표 1. 본 발명에 사용되는 아미노글리코사이드			
AC4437	디베카신	K-4619	시소마이신
아미카신	닥티마이신	이세파마이신	로테스트렙토마이신
아프라마이신	에티마이신	KA-5685	소르비스틴
아르베카신	프라마이세틴	카나마이신	스펙티노마이신
아스트로마이신	젠타마이신	네오마이신	스포라라이신
베카나마이신	H107	네틸마이신	스트렙토마이신
보홀마이신	하이그로마이신	파로모마이신	토브라마이신
브롤라마이신	하이그로마이신 B	플라조마이신	베르다마이신
카프레오마이신	이노사마이신	리보스타마이신	베르틸마이신

[0016]

[0017] 본원에 제공된 약학적 조성물은 한 구체예에서 리포솜의 분산액이다 (즉, 리포솜 용액 또는 리포솜 현탁액이 될 수 있는 리포솜 분산액 또는 수성 리포솜 분산액). 한 구체예에서, 리포솜의 지질 성분은 본질적으로 하나 이상의 전기적 중성 지질로 구성된다. 추가 구체예에서, 전기적 중성 지질은 인지질 및 스테롤을 포함한다. 추가 구체예에서, 인지질은 디팔미토일포스파티딜콜린 (DPPC)이고 스테롤은 콜레스테롤이다.

[0018] 한 구체예에서, 아미노글리코사이드 약학적 조성물 (글리코사이드 리포솜 용액 또는 현탁액) 중 지질 대 아미노글리코사이드 중량 비는 약 2:1, 약 2:1 이하, 약 1:1, 약 1:1 이하, 약 0.75:1 이하, 또는 약 0.7:1이다. 또 다른 구체예에서, 조성물 중 지질 대 아미노글리코사이드 중량 비는 약 0.10:1 내지 약 1.25:1, 약 0.10:1 내지 약 1.0:1, 약 0.25:1 내지 약 1.25:1, 약 0.5:1 내지 약 1:1이다.

[0019] 한 구체예에서, 본원에 제공된 방법은 분무화 또는 에어로졸화를 통한 리포솜 아미노글리코사이드 조성물의 투여를 포함한다. 따라서 이 구체예의 방법은 에어로졸화된 아미노글리코사이드 조성물의 생성을 수반한다. 한 구

체에에서, 분무화시, 에어로졸화된 조성물은 약 1 μm 내지 약 3.8 μm , 약 1.0 μm 내지 4.8 μm , 약 3.8 μm 내지 약 4.8 μm , 또는 약 4.0 μm 내지 약 4.5 μm 의 에어로졸 소적 크기를 지닌다. 추가 구체예에서, 아미노글리코사이드는 아미카신이다. 또한 추가 구체예에서, 아미카신은 아미카신 설페이트이다.

[0020] 한 구체예에서, 조성물에 존재하는 아미노글리코사이드의 약 70% 내지 약 100%는 치료가 필요한 환자에 투여하기 전에 리포솜 복합체화되고, 예컨대, 복수의 리포솜에 캡슐화된다. 추가 구체예에서, 아미노글리코사이드는 표 1에 제공된 아미노글리코사이드로부터 선택된다. 추가 구체예에서, 아미노글리코사이드는 아미카신 (예컨대, 아미카신 설페이트로서)이다. 또한 추가 구체예에서, 치료가 필요한 환자에 투여하기 전에, 아미카신의 약 80% 내지 약 100%는 리포솜 복합체화되거나, 아미카신의 약 80% 내지 약 100%는 복수의 리포솜에 캡슐화된다. 또 다른 구체예에서, 치료가 필요한 환자에 투여하기 전에 (즉, 분무화 전), 조성물에 존재하는 아미노글리코사이드의 약 80% 내지 약 100%, 약 80% 내지 약 99%, 약 90% 내지 약 100%, 90% 내지 약 99%, 또는 약 95% 내지 약 99%는 리포솜 복합체화된다.

[0021] 한 구체예에서, 분무화 후 리포솜 복합체화된 (본원에서 "리포솜 결합된" 것으로도 언급됨) 아미노글리코사이드 퍼센트는 약 50% 내지 약 80%, 약 50% 내지 약 75%, 약 50% 내지 약 70%, 약 55% 내지 약 75%, 또는 약 60% 내지 약 70%이다. 추가 구체예에서, 아미노글리코사이드는 표 1에 제공된 아미노글리코사이드로부터 선택된다. 추가 구체예에서, 아미노글리코사이드는 아미카신이다. 또한 추가 구체예에서, 아미카신은 아미카신 설페이트이다. 한 구체예에서, 에어로졸화된 조성물 (즉, 분무화 후)은 약 65% 내지 약 75% 리포솜 복합체화된 아미노글리코사이드 및 약 25% 내지 약 35% 유리 아미노글리코사이드를 포함한다. 추가 구체예에서, 아미노글리코사이드는 아미카신이다. 또한 추가 구체예에서, 아미카신은 아미카신 설페이트이다.

[0022] 한 구체예에서, 본원에 제공된 방법에 의해 치료되는 폐 감염은 마이코박테리움 아브세투스 폐 감염 또는 마이코박테리움 아비움 복합체 폐 감염이다. 하나 이상의 전술한 구체예에서, 환자는 만성 섬유증 환자, 기관지확장증 환자, 천식 환자 또는 COPD 환자이다.

[0023] 한 구체예에서, 만성 섬유증을 지닌 환자는 본원에 제공된 조성물 또는 시스템 중 하나에 의해 폐 감염에 대해 치료된다. 추가 구체예에서, 폐 감염은 마이코박테리움 아브세투스 또는 마이코박테리움 아비움 복합체에 의해 초래된다.

[0024] 한 구체예에서, 리포솜 아미노글리코사이드 조성물 중 아미노글리코사이드의 농도는 약 50 mg/mL 이상이다. 추가 구체예에서, 리포솜 복합체화된 아미노글리코사이드 중 아미노글리코사이드의 농도는 약 60 mg/mL 이상이다. 추가 구체예에서, 리포솜 복합체화된 아미노글리코사이드 중 아미노글리코사이드의 농도는 약 70 mg/mL 이상, 예를 들어 약 70 mg/mL 내지 약 75 mg/mL이다. 추가 구체예에서, 아미노글리코사이드는 표 1에 제공된 아미노글리코사이드로부터 선택된다. 또한 추가 구체예에서, 아미노글리코사이드는 아미카신 (예컨대, 아미카신 설페이트)이다.

도면의 간단한 설명

[0025] 도 1은 실시예 1에 기재된 난치성 비결핵성 마이코박테리아 (NTM) 폐 감염을 지닌 환자에서 리포솜 복합체화된 아미카신의 무작위화, 이중 맹검, 플라시보 제어된 연구에 대한 연구 설계를 도시한다.

도 2는 실시예 1에 기재된 난치성 비결핵성 마이코박테리아 폐 감염을 지닌 환자에서 리포솜 복합체화된 아미카신의 무작위화, 이중 맹검, 플라시보 제어된 연구에 대한 환자 분포를 도시한다.

도 3은 각 NTM 치료 그룹의 환자 수를 도시한다.

도 4는 실시예 1에 개시된 연구의 이중-맹검 단계 및 오픈-라벨 단계 둘 모두에 대해 연구 일수의 함수로서 환자를 치료할 의도로 변형된 (mITT) 집단에 대한 마이코박테리아 배양에 대한 완전한 반 정량적 척도에서의 기준선으로부터의 로그 스케일(LS) 평균 변화를 도시한다.

도 5 (상부)는 무작위화, 이중 맹검, 플라시보 제어된 연구 (집단을 치료하기 위해 변형됨) 동안 다양한 시점에 음성으로 NTM 배양 전환된 환자의 비율을 도시하는 막대 그래프이다. 도 5 (하부)는 다양한 시점에 음성으로 NTM 배양 전환된 MAC 환자의 비율을 도시하는 막대 그래프이다.

도 6은 무작위화, 이중 맹검, 플라시보 제어된 연구 동안 다양한 시점에 적어도 하나의 NTM 배양 음성 결과를 지닌 환자를 도시한다.

도 7 (상부)은 84일 및 168일 (mITT 집단)에 6분 보행 시험에서 기준선으로부터의 변화를 도시하는 그래프이고

도 7 (하부)은 84일 (마지막 관찰이 장래 수행됨, 집단을 치료하기 위해 변형됨)에 LAI vs. 플라시보를 수용한 환자에서 6MWT에서의 보행 거리(미터)의 기준선으로부터 평균 변화의 그래프이다.

도 8 (상부)은 84일 및 168일 (모든 환자)에 6분 보행 시험에서 보행한 평균 미터를 도시하는 그래프이다. **도 8 (하부)**은 음성으로 배양 전환된 환자 (≥ 3 음성 배양) vs. 음성으로 배양 전환되지 않은 환자 (마지막 관찰이 장래 수행됨-집단을 치료하기 위해 변형됨)에서 6MWT에서의 보행 거리(미터)에 있어서 기준선으로부터 84일 및 168일까지의 평균 변화를 도시하는 그래프이다.

도 9는 실시예 2에 기재된 비-낭성 섬유증 (비-CF) M. 아비움 복합체 (MAC) 폐 감염을 지닌 환자에서 리포솜 캡슐화된 아미카신 (ARIKAYCE 또는 LAI)의 무작위화, 플라시보 제어된 연구에 대한 연구 설계를 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

발명의 상세한 설명

본원에 기재된 발명은, 부분적으로, 예컨대, 아미노글리코사이드 약학적 조성물을, 예를 들어, 분무화를 통해 환자의 폐에 투여하는, 이를 필요로 하는 환자에서 폐 감염을 치료하기 위한 방법에 관한 것이다.

본원에서 사용되는 용어 "약"은 "약"이 수식하는 대상의 플러스 또는 마이너스 10 퍼센트를 나타낸다.

용어 "치료하는"은 (1) 상태, 질병 또는 병태로 고통받거나 취약할 수 있으나 아직 그 상태, 질병 또는 병태의 임상적 또는 준임상적 증상을 경험하거나 나타내지 않은 대상체에서 발생하는 상태, 질병 또는 병태의 임상적 증상의 출현의 예방 또는 지연; (2) 상태, 질병 또는 병태의 억제 (즉, 질병 발생, 또는 이의 적어도 하나의 임상적 또는 준임상적 증상의 유지 치료의 경우 이의 재발의 억제, 감소 또는 지연); 및/또는 (3) 병태의 완화 (즉, 상태, 질병 또는 병태 또는 이의 적어도 하나의 임상적 또는 준임상적 증상의 퇴행 야기)를 포함한다. 치료되는 대상체의 이익은 통계적으로 유의하거나 적어도 대상체 또는 의사가 인지할 수 있다.

본원에서 사용되는 "예방"은 감염 또는 질환의 완전한 예방, 또는 그 감염 또는 질환의 증상 발생의 예방; 감염 또는 질환의 발병 또는 그 증상의 지연; 또는 후속하여 발생한 감염 또는 질환 또는 그 증상의 중증도에서의 감소를 의미할 수 있다.

용어 "항균성"은 당 분야-인지되어 있고 박테리아의 미생물 성장을 방지, 억제 또는 파괴하는 본 발명의 화합물의 능력을 나타낸다. 박테리아의 예는 상기 제공되어 있다.

용어 "항미생물성"은 당 분야-인지되어 있고 박테리아, 진균, 원생동물 및 바이러스와 같은 미생물 성장을 방지, 억제, 지연 또는 파괴하는 본 발명의 아미노글리코사이드 화합물의 능력을 나타낸다.

"유효량"은 요망되는 치료적 반응을 발생하기에 충분한 본 발명에 이용된 아미노글리코사이드 (예컨대, 아미카신)의 양을 의미한다. 본원에 제공된 조성물의 유효량은 유리 및 리포솜 복합체화된 아미노글리코사이드 둘 모두를 포함한다. 예를 들어, 리포솜 복합체화된 아미노글리코사이드는, 한 구체예에서, 리포솜에 캡슐화되거나, 리포솜으로 복합체화된 아미노글리코사이드, 또는 이의 조합물을 포함한다.

"리포솜 분산액"은 복수의 리포솜을 포함하는 용액 또는 현탁액을 나타낸다.

본원에서 사용된 "에어로졸"은 액체 입자의 기체상 현탁액이다. 본원에 제공된 에어로졸은 리포솜 분산액의 입자를 포함한다.

"네블라이저" 또는 "에어로졸 생성기"는 액체를 기도로 흡입될 수 있는 크기의 에어로졸로 전환시키는 장치이다. 특정 네블라이저가 요구되는 특성을 지닌 에어로졸을 필요한 출력율로 방출한다면, 폐(pneumonic), 초음파, 전자 네블라이저, 예컨대, 수동 전자 메쉬 네블라이저, 능동 전자 메쉬 네블라이저 및 진동 메쉬 네블라이저가 본 발명에 사용될 수 있다.

벌크 액체를 공압적으로 작은 소적으로 전환시키는 공정을 원자화라고 한다. 공압 네블라이저의 동작은 액체 원자화의 구동력으로서 압축 기체 공급원을 필요로 한다. 초음파 네블라이저는 액체를 호흡가능한 소적으로 전환시키기 위해 액체 저장소에 압전 소자에 의해 도입된 전력을 이용한다. 다양한 유형의 네블라이저가 문헌 [Respiratory Care, Vol. 45, No. 6, pp. 609-622 (2000)]에 기재되어 있고, 이의 설명은 그 전문이 본원에 참조로서 포함된다. 용어 "네블라이저" 및 "에어로졸 생성기"는 명세서를 통틀어 상호교환적으로 사용된다. "흡입 장치", "흡입 시스템" 및 "애토마이저"도 문헌에서 용어 "네블라이저" 및 "에어로졸 생성기"와 상호교환적으로 사용된다.

- [0038] "질량 중간 직경" 또는 "MMD"는 레이저 회절 또는 임팩터 측정에 의해 결정되고, 질량에 의한 평균 입자 직경이다.
- [0039] "공기역학적 질량 중간 직경" 또는 "MMAD"는 수성 에어로졸 소적의 공기역학적 분리에 대해 표준화되고 임팩터 측정, 예컨대, Anderson Cascade 임팩터(ACI) 또는 차세대 임팩터(NGI)로 결정된다. 기체 유량은, 한 구체예에서, Anderson Cascade 임팩터(ACI)에 의해 분 당 28 리터 및 차세대 임팩터(NGI)에 의해 분 당 15 리터이다. "기하 표준 편차" 또는 "GSD"는 공기역학적 입자 크기 분포 확산의 척도이다.
- [0040] 비결핵성 마이코박테리아는 민감한 개체에서 심각한 폐병을 일으킬 수 있는 토양 및 물에서 발견되는 유기체이고, 이에 대해 현재 제한된 유효한 치료제가 있고 승인된 요법은 없다. NTM 질병의 유병률은 증가하고 있는 것으로 보고되고, American Thoracic Society로부터의 보고서에 따르면 미국에서 결핵의 유병률보다 더 큰 것으로 여겨진다. National Center for Biotechnology Information에 따르면, 역학적 연구는 NTM 감염의 존재가 아마도 수돗물의 이행으로 인해 개발도상국에서 증가하고 있음을 보여준다. 특징적인 표현형을 지닌 여성은 남성 섬유증 막형단 진도도 조절제에 결함이 있는 환자와 함께 NTM 감염 위험이 높다고 여겨진다. 일반적으로, 증가된 이환율 및 사망률에 대해 NTM 폐병에 높은 위험 그룹은 공동성 병변, 낮은 BMI, 고령, 및 높은 동반이환 지수를 갖는 그룹이다.
- [0041] NTM 폐병은 흔히 진행성 염증 및 폐 손상으로 이어질 수 있는 만성 병태이고, 기관지확장증 및 공동성 질병을 특징으로 한다. NTM 감염은 종종 의료 관리를 위해 오랜 병원 체류를 필요로 한다. 치료는 일반적으로, 특히 중증 질환을 가진 환자 또는 이전 치료 시도에 실패한 환자에서, 충분히 관용되지 않고 제한된 유효성을 지닐 수 있는 다중-약물 요법을 수반한다. Clarity Pharma Research에 의해 수행된 회사-후원 환자 차트 연구에 따르면, 2011년 동안 미국에서 NTM 폐병으로 고통받는 약 50,000명 환자가 병원을 방문하였다.
- [0042] 비결핵성 마이코박테리아 (NTM) 감염에 의해 야기된 폐병의 관리는 오랜 다중약물 요법을 포함하고, 이는 종종 약물 독성 및 준최적 결과와 연관된다. NTM 배양 음성성을 달성하는 것이 치료 목적 중 하나이고, 이는 NTM 폐 감염을 가진 환자에서 임상적으로 가장 중요한 미생물학적 종말점을 나타낸다.
- [0043] 한 양태에서, 본 발명은 이를 필요로 하는 환자에서 폐 비결핵성 마이코박테리아 (NTM) 감염을 치료하기 위한 방법을 제공한다. 상기 방법은, 한 구체예에서, 리포솜 복합체화된 아미노글리코사이드, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 조성물을 투여 기간 동안 환자에 투여하는 것을 포함한다. 리포솜 복합체화된 아미노글리코사이드는, 한 구체예에서, 복수의 리포솜에 캡슐화된 아미노글리코사이드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함한다. 복수의 리포솜은, 한 구체예에서, 중성 지질로 구성된 지질 성분을 포함한다. 한 구체예에서, 중성 지질은 인지질 및 스테롤을 포함한다. 추가 구체예에서, 인지질은 포스파티딜콜린이다. 또한 추가 구체예에서, 포스파티딜콜린은 디팔미토일포스파티딜콜린 (DPPC)이다. 또한 추가 구체예에서, 스테롤은 콜레스테롤이다. 한 구체예에서, 비결핵성 마이코박테리아 폐 감염은 난치성 비결핵성 마이코박테리아 폐 감염이다. 환자는, 한 구체예에서, 투여 기간 동안 또는 투여 기간 후에, 치료 전에 비해, 6MWT에서의 증가된 보행 미터 수 및/또는 음성으로의 NTM 배양 전환을 나타낸다.
- [0044] 치료적 반응은 사용자 (예컨대, 임상의)가 요법에 대한 효과적인 반응으로서 인지할 임의의 반응일 수 있다. 치료적 반응은 일반적으로 하나 이상의 NTM의 성장 또는 재생에서의 감소, 억제, 지연 또는 방지, 또는 하나 이상의 NTM의 사멸일 것이다. 치료적 반응은 또한 폐 기능에서의 개선, 예를 들어 1초에 강제 호기량(FEV₁)에 반영될 수 있다. 한 구체예에서, 환자가 NTM 폐 감염에 대해 치료되는 경우, 치료적 반응은 마이코박테리아 배양에 대한 완전한 반 정량적 척도에 대한 기준선으로부터의 변화 또는 6분 보행 시험(6MWT)에서 보행 거리의 개선으로서 측정된다. 추가로, 치료적 반응의 평가에 기반하여, 적절한 치료 기간, 적절한 용량, 및 임의의 잠재적인 조합 치료를 결정하는 것은 당업자의 기술 범위 내에 있다.
- [0045] 본원에 기재된 방법 및 조성물에 의해 치료될 수 있는 NTM 폐 감염은, 한 구체예에서, M. 아비움, M. 아비움 아종 호미니수이스 (MAH), M. 아브세수스, M. 첼로네, M. 볼레티이, M. 칸사시이, M. 울세란스, M. 아비움, M. 아비움 복합체 (MAC) (M. 아비움 및 M. 인트라셀룰라레), M. 콘스피쿠움, M. 칸사시이, M. 페레그리눔, M. 이뮤노게눔, M. 세노피, M. 마리눔, M. 말모엔세, M. 마리눔, M. 뮤코게니쿰, M. 논크로모게니쿰, M. 스크로폴라세움, M. 시미애, M. 스메그마티스, M. 스줄가이, M. 테라에, M. 테라에 복합체, M. 헤모필럼, M. 게나벤스, M. 아시아티쿰(*M. asiaticum*), M. 시모이데이(*M. shimoidei*), M. 고르도네, M. 논크로모게니쿰, M. 트리플렉스(*M. triplex*), M. 렌티플라뵐(*M. lentiflavum*), M. 셀라툼(*M. celatum*), M. 포르투이툼, M. 포르투이툼 복합체 (M. 포르투이툼 및 M. 첼로네) 또는 이의 조합물이다. 추가 구체예에서, 비결핵성 마이코박테리아 폐 감염은 M. 아

비움 복합체 (MAC) (M. 아비움 및 M. 인트라셀룰라레), M. 아브세수스 또는 M. 아비움이다. 추가 구체예에서, M. 아비움 감염은 M. 아비움 아종 호미니수이스이다. 한 구체예에서, 비결핵성 마이코박테리아 폐 감염은 M. 아비움 복합체 (MAC) (M. 아비움 및 M. 인트라셀룰라레)이다. 또 다른 구체예에서, NTM 폐 감염은 난치성 비결핵성 마이코박테리아 폐 감염이다.

[0046] 통틀어 기재된 대로, 본원에 기재된 조성물 및 시스템은 비결핵성 마이코박테리움 (NTM)에 의해 초래된 감염을 치료하는데 이용된다. 한 구체예에서, 본원에 기재된 조성물 및 시스템은 마이코박테리움 아브세수스, 마이코박테리움 아비움 또는 M. 아비움 복합체에 의해 초래된 감염을 치료하는데 이용된다. 또한 추가 구체예에서, 마이코박테리움 아비움 감염은 마이코박테리움 아비움 아종 호미니수이스이다.

[0047] 한 구체예에서, 환자는 리포솜 아미노글리코사이드 조성물의 흡입 전달을 통해 마이코박테리움 아브세수스, M. 칸사시, M. 아브세수스, M. 포르투이툼, 마이코박테리움 아비움 또는 M. 아비움 복합체 (MAC) 폐 감염에 대해 치료된다. 추가 구체예에서, 아미노글리코사이드는 아미카신 설페이트이고, 단일 투여 세션으로 1일 1회 투여된다. 또한 추가 구체예에서, NTM 폐 감염은 MAC이다.

[0048] NTM 폐 감염은, 한 구체예에서, 공동성 병변과 관련된다. 한 구체예에서, NTM 폐 감염은 결절성 감염이다. 추가 구체예에서, NTM 폐 감염은 최소 공동성 병변을 갖는 결절성 감염이다.

[0049] 한 구체예에서, 본원에 기재된 방법을 통해 투여되는 아미노글리코사이드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 아미카신, 아프라마이신, 아르베카신, 아스트로마이신, 카프레오마이신, 디베카신, 프라마이세틴, 젠타마이신, 하이그로마이신 B, 이세파마이신, 카나마이신, 네오마이신, 네틸마이신, 파로모마이신, 로데스트렙토마이신, 리보스타마이신, 시소마이신, 스펙티노마이신, 스트렙토마이신, 토브라마이신, 베르다마이신, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로부터 선택된다. 추가 구체예에서, 아미노글리코사이드는 아미카신이다. 또한 추가 구체예에서, 아미카신은 아미카신 설페이트이다. 또 다른 구체예에서, 아미노글리코사이드는 하기 표 2에 개시된 아미노글리코사이드, 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 조합물로부터 선택된다. 예를 들어, 표 2에 개시된 아미노글리코사이드 중 하나 이상의 설페이트 염과 같은 약학적으로 허용되는 염은 리포솜 조성물로 제형화되고, 예컨대, 네블라이저에 의한 폐 전달을 통해, NTM 치료를 필요로 하는 환자에 투여될 수 있다.

표 2. 본 발명에 사용되는 아미노글리코사이드			
AC4437	디베카신	K-4619	시소마이신
아미카신	탁티마이신	이세파마이신	로데스트렙토마이신
아르베카신	에티마이신	KA-5685	소르비스틴
아프라마이신	프라마이세틴	카나마이신	스펙티노마이신
아스트로마이신	젠타마이신	네오마이신	스포라라이신
베카나마이신	H107	네틸마이신	스트렙토마이신
보홀마이신	하이그로마이신	파로모마이신	토브라마이신
브롤라마이신	하이그로마이신 B	플라조마이신	베르다마이신
카프레오마이신	이노사마이신	리보스타마이신	베르틸마이신

[0050]

[0051] 한 구체예에서, 약학적 조성물은 아미노글리코사이드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 조합물, 예컨대, 표 2에 개시된 2개 이상의 아미노글리코사이드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 조합물을 포함한다. 한 구체예에서, 리포솜 복합체화된 아미노글리코사이드를 포함하는 조성물은 1 내지 약 5개의 아미노글리코사이드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함한다. 또 다른 구체예에서, 리포솜 복합체화된 아미노글리코사이드를 포함하는 조성물은 표 2에 개시된 적어도 1개, 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개, 또는 적어도 6개의 아미노글리코사이드 (또는 아미노글리코사이드의 약학적으로 허용되는 염)를 포함한다. 또 다른 구체예에서, 약학적 조성물은 1 내지 4개의 아미노글리코사이드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함한다. 추가 구체예에서, 조합물은, 예컨대, 아미카신 설페이트로서 아미카신을 포함한다.

[0052] 한 구체예에서, 아미노글리코사이드는 아미노글리코사이드 유리 염기, 또는 이의 염, 용매화물, 또는 다른 비공유 유도체이다. 추가 구체예에서, 아미노글리코사이드는 아미카신이다. 본 발명의 약물 조성물에 사용되는 적합한 아미노글리코사이드로서 약물의 약학적으로 허용되는 부가염 및 복합체가 포함된다. 화합물이 하나 이상

의 키랄 중심을 지닐 수 있는 경우, 달리 명시되지 않는 한, 본 발명은 각각의 고유한 라세미 화합물, 뿐만 아니라 각각의 고유한 비라세미 화합물을 포함한다. 활성 작용제가 불포화된 탄소-탄소 이중 결합을 지니는 경우, 시스(Z) 및 트랜스(E) 이성질체 둘 모두는 본 발명의 범위 내에 있다. 활성 작용제가 케토-에놀 호변이성질체와 같은 호변이성질체 형태로 존재하는 경우, 각각의 호변이성질체 형태는 본 발명 내에 포함되는 것으로 고려된다. 아미카신은, 한 구체예에서, 아미카신 염기, 또는 아미카신 염, 예를 들어, 아미카신 설페이트 또는 아미카신 디설페이트로서 약학적 조성물에 존재한다. 한 구체예에서, 상기 아미노글리코사이드 중 하나 이상의 조합물이 본원에 기재된 조성물, 시스템 및 방법에 이용된다.

[0053] 본 발명은, 한 양태에서, 폐 NTM 감염을 치료하거나 이에 대한 예방을 제공하기 위한 방법을 제공한다. 치료는 조성물의 분무화를 통한 흡입에 의해 리포솜 아미노글리코사이드 조성물을 포함하는 조성물의 전달을 통해 달성된다. 한 구체예에서, 조성물은 복수의 리포솜에 캡슐화된 아미노글리코사이드, 예컨대, 표 1 및/또는 2의 아미노글리코사이드 중 하나 이상으로부터 선택되는 아미노글리코사이드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함한다.

[0054] 본원에 제공된 약학적 조성물은 리포솜에 복합체화된 아미노글리코사이드, 예컨대, 복수의 리포솜에 캡슐화된 아미노글리코사이드를 포함하는 리포솜 분산액이다. 약학적 조성물은 "리포솜 복합체화된 아미노글리코사이드" 또는 "리포솜에 캡슐화된 글리코사이드"를 포함하는 분산액이다. "리포솜 복합체화된 아미노글리코사이드"는 아미노글리코사이드 (또는 아미노글리코사이드의 조합물)가 리포솜에 캡슐화되어 있는 구체예를 포함하고, 아미노글리코사이드의 적어도 약 1중량%가, 리포솜에 의한 복합체의 일부로서, 또는 아미노글리코사이드가 수성상 또는 소수성 이중층 상에 또는 리포솜 이중층의 계면 헤드그룹 영역에 있을 수 있는 리포솜으로서, 리포솜과 결합된 아미노글리코사이드 조성물의 임의의 형태를 포함한다.

[0055] 한 구체예에서, 리포솜 또는 복수의 리포솜의 지질 성분은 전기적 중성 지질, 양으로 하전된 지질, 음으로 하전된 지질, 또는 이의 조합물을 포함한다. 또 다른 구체예에서, 지질 성분은 전기적 중성 지질을 포함한다. 추가 구체예에서, 지질 성분은 본질적으로 전기적 중성 지질로 구성된다. 또한 추가 구체예에서, 전기적 중성 지질은 스테롤 및 인지질을 포함한다. 또한 추가 구체예에서, 스테롤은 콜레스테롤이고 인지질은 중성 포스파티딜콜린이다. 한 구체예에서, 포스파티딜콜린은 디팔미토일포스파티딜콜린 (DPPC)이다.

[0056] 상기 제공된 대로, 리포솜 복합체화된 아미노글리코사이드 구체예는 아미노글리코사이드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 복수의 리포솜에 캡슐화되어 있는 구체예를 포함한다. 또한, 리포솜 복합체화된 아미노글리코사이드는 아미노글리코사이드의 적어도 약 1중량%가, 리포솜에 의한 복합체의 일부로서, 또는 아미노글리코사이드가 수성상 또는 소수성 이중층 상에 또는 리포솜 이중층의 계면 헤드그룹 영역에 있을 수 있는 리포솜으로서, 지질과 결합된 임의의 조성물, 용액 또는 현탁액을 기재한다. 한 구체예에서, 분무화 전에, 조성물 중 아미노글리코사이드의 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 50%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90% 또는 적어도 약 95%가 그렇게 결합된다. 결합은, 한 구체예에서, 지질 및 지질-결합된 약물은 유지되고 (즉, 잔류물에) 유리 약물은 여과액에 있는 필터를 통한 분리에 의해 측정된다.

[0057] 본원에 제공된 방법은 복수의 리포솜에 캡슐화된 아미노글리코사이드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 조성물을 이를 필요로 하는 환자에 투여하는 것을 포함한다. 하나 이상의 지질은 복수의 리포솜을 형성하는데 이용될 수 있다. 한 구체예에서, 하나 이상의 지질은 인지질, 토크페롤, 스테롤, 지방산, 음으로-하전된 지질, 양이온성 지질 또는 이의 조합물을 포함하는, 합성, 반합성 또는 천연 발생 지질이다. 한 구체예에서, 복수의 리포솜의 지질 성분은 전기적 중성 지질로 구성된다. 추가 구체예에서, 지질 성분은 DPPC 및 콜레스테롤을 포함한다.

[0058] 한 구체예에서, 적어도 하나의 인지질은 복수의 리포솜에 존재한다. 인지질은, 한 구체예에서, 전기적으로 순(net) 중성이다. 한 구체예에서, 인지질은 포스파티딜콜린 (PC), 포스파티딜글리세롤 (PG), 포스파티딜이노시톨 (PI), 포스파티딜세린 (PS), 포스파티딜에탄올아민 (PE), 및 포스파티드산 (PA); 콩 대응물, 콩 포스파티딜콜린 (SPC); SPG, SPS, SPI, SPE, 및 SPA; 수소화된 난(egg) 및 콩 대응물(예컨대, HEPC, HSPC), 콜린, 글리세롤, 이노시톨, 세린, 에탄올아민을 포함하는 글리세롤의 1 위치에 상이한 헤드 그룹 및 12 내지 26개 탄소 원자의 사슬을 함유하는 글리세롤 위치 2 및 3에서의 지방산의 에스테르 결합으로 구성된 인지질, 뿐만 아니라 상응하는 포스파티드산이다. 이러한 지방산의 탄소 사슬은 포화되거나 불포화될 수 있고, 인지질은 상이한 사슬 길이 및 상이한 불포화도의 지방산으로 구성될 수 있다.

[0059] 한 구체예에서, 복수의 리포솜의 지질 성분은 천연 발생 폐 계면활성제의 주요 구성요소인 디팔미토일포스파티

딜콜린 (DPPC)을 포함한다. 한 구체예에서, 복수의 리포솜의 지질 성분은 DPPC 및 콜레스테롤을 포함하거나, 본질적으로 DPPC 및 콜레스테롤로 구성되거나, DPPC 및 콜레스테롤로 구성된다. 추가 구체예에서, DPPC 및 콜레스테롤은 약 19:1 내지 약 1:1, 또는 약 9:1 내지 약 1:1, 또는 약 4:1 내지 약 1:1, 또는 약 2:1 내지 약 1:1, 또는 약 1.86:1 내지 약 1:1 범위의 몰 비를 갖는다. 또한 추가 구체예에서, DPPC 및 콜레스테롤은 약 2:1 또는 약 1:1의 몰 비를 갖는다.

[0060] 본원에 기재된 방법 및 조성물에 사용하기 위한 지질의 다른 예는 디미리스토일포스파티딜콜린 (DMPC), 디미리스토일포스파티딜글리세롤 (DMPG), 디팔미토일포스파티딜콜린 (DPPC), 디팔미토일포스파티딜글리세롤 (DPPG), 디스테아로일포스파티딜콜린 (DSPC), 디스테아로일포스파티딜글리세롤 (DSPG), 디올레일포스파티딜-에탄올아민 (DOPE), 혼합된 인지질, 예컨대 팔미토일스테아로일포스파티딜-콜린 (PSPC), 및 단일 아실화된 인지질, 예를 들어, 모노-올레오일-포스파티딜에탄올아민 (MOPE)을 포함하지만 이로 제한되는 것은 아니다.

[0061] 한 구체예에서, 복수의 리포솜의 지질 성분은 스테롤을 포함한다. 추가 구체예에서, 적어도 하나의 지질 성분은 스테롤 및 인지질을 포함하거나, 본질적으로 스테롤 및 인지질로 구성되거나, 스테롤 및 인지질 (예컨대, 중성 포스파티딜콜린, 예컨대 DPPC)로 구성된다. 본 발명에 사용하기 위한 스테롤은 콜레스테롤, 콜레스테롤 헤미-석시네이트를 포함하는 콜레스테롤의 에스테르, 콜레스테롤 하이드로겐 설페이트 및 콜레스테롤 설페이트를 포함하는 콜레스테롤의 염, 에르고스테롤, 에르고스테롤 헤미-석시네이트를 포함하는 에르고스테롤의 에스테르, 에르고스테롤 하이드로겐 설페이트 및 에르고스테롤 설페이트를 포함하는 에르고스테롤의 염, 라노스테롤, 라노스테롤 헤미-석시네이트를 포함하는 라노스테롤의 에스테르, 라노스테롤 하이드로겐 설페이트를 포함하는 라노스테롤의 염, 라노스테롤 설페이트 및 토코페롤을 포함하지만 이로 제한되는 것은 아니다. 토코페롤은 토코페롤, 토코페롤 헤미-석시네이트를 포함하는 토코페롤의 에스테르, 토코페롤 하이드로겐 설페이트 및 토코페롤 설페이트를 포함하는 토코페롤의 염을 포함할 수 있다. 용어 "스테롤 화합물"은 스테롤, 토코페롤 등을 포함한다.

[0062] 한 구체예에서, 적어도 하나의 양이온성 지질 (양으로 하전된 지질)은 이를 필요로 하는 환자에서 NTM 폐 감염을 치료하는 방법에 사용하기 위해 본원에 기재된 리포솜 아미노글리코사이드 조성물에 존재하는 복수의 리포솜의 지질 성분으로 제공된다. 본 발명에 사용될 수 있는 양이온성 지질은 지방산, 인지질 및 글리세라이드의 암모늄 염을 포함하지만 이로 제한되는 것은 아니다. 지방산은 포화되거나 불포화된 12 내지 26개의 탄소 원자의 탄소 사슬 길이의 지방산을 포함한다. 일부 특수한 예는 미리스틸아민, 팔미틸아민, 라우릴아민 및 스테아릴아민, 디라우로일 에틸포스포콜린 (DLEP), 디미리스토일 에틸포스포콜린 (DMEP), 디팔미토일 에틸포스포콜린 (DPEP) 및 디스테아로일 에틸포스포콜린 (DSEP), N-(2,3-디-(9-(Z)-옥타데세닐옥시)-프로프-1-일-N,N,N-트리메틸암모늄 클로라이드 (DOTMA), 1,2-비스(올레오일옥시)-3-(트리메틸암모니오)프로판 (DOTAP), 및 이의 조합물을 포함하지만 이로 제한되는 것은 아니다.

[0063] 한 구체예에서, 적어도 하나의 음이온성 지질 (음으로 하전된 지질)은 이를 필요로 하는 환자에서 NTM 폐 감염을 치료하는 방법에 사용하기 위해 본원에 기재된 리포솜 아미노글리코사이드 조성물에 존재하는 복수의 리포솜의 지질 성분으로 제공된다. 이용될 수 있는 음으로-하전된 지질은 포스파티딜-글리세롤 (PG), 포스파티드산 (PA), 포스파티딜이노시톨 (PI) 및 포스파티딜 세린 (PS)을 포함한다. 예는 DMPG, DPPG, DSPG, DMPA, DPPA, DSPA, DMPI, DPPI, DSPI, DMPS, DPPS, DSPS 및 이의 조합물을 포함하지만 이로 제한되는 것은 아니다.

[0064] 이론에 얽매지 않을 원치 않으며, 포스파티딜콜린, 예컨대 DPPC는 폐의 세포(예컨대, 폐포 대식세포)에 의한 아미노글리코사이드 작용제의 흡수를 돕고 폐에 아미노글리코사이드 작용제를 유지하는데 도움이 된다. 음으로 하전된 지질, 예컨대 PG, PA, PS 및 PI는, 입자 응집을 감소시키는 것 외에, 흡입 조성물의 지속적인 활성 특징 뿐만 아니라 전신 흡수를 위해 폐를 가로지르는 조성물의 수송(세포통과(transcytosis))에 역할을 담당하는 것으로 여겨진다. 이론에 얽매지 않을 원치 않으며, 스테롤 화합물은 조성물의 방출 특징에 영향으로 주는 것으로 생각된다.

[0065] 리포솜은 포획된 수성 부피를 함유하는 완전히 밀폐된 지질 이중층 막이다. 리포솜은 단층 소포 (단일 막 이중층을 지님) 또는 중층 소포 (다중 막 이중층을 특징으로 하는 양파-같은 구조, 각각은 수성층에 의해 다음과 분리됨) 또는 이의 조합일 수 있다. 이중층은 소수성 "테일" 영역 및 친수성 "헤드" 영역을 갖는 2개의 지질 단층으로 구성된다. 막 이중층의 구조는 지질 단층의 소수성 (비극성) "테일"이 이중층의 중심을 향해 배향되는 한편 친수성 "헤드"가 수성상을 향해 배향되도록 한다.

[0066] 본원에 제공된 약학적 조성물 중 지질 대 아미노글리코사이드 비는 중량 기준으로 (중량 비는 본원에서 "지질:아미노글리코사이드"로도 언급됨), 한 구체예에서, 3:1 이하, 2.5:1.0 이하, 2:1 이하, 1.5:1 이하, 1:1 이하 또는 0.75:1 이하이다. 한 구체예에서, 본원에 제공된 조성물 중 지질:아미노글리코사이드 중량 비는 중량 기준

으로 0.7:1.0 또는 약 0.7:1.0이다. 또 다른 구체예에서, 본원에 제공된 리포솜 중 L:D 비는 0.75:1 이하이다 (중량 기준으로). 한 구체예에서, 지질:아미노글리코사이드 중량 비 (지질 대 아미노글리코사이드 중량 비)는 약 0.10:1.0 내지 약 1.25:1.0, 약 0.25:1.0 내지 약 1.25:1.0, 약 0.50:1.0 내지 약 1.25:1.0 또는 약 0.6:1 내지 약 1.25:1.0이다. 또 다른 구체예에서, 지질 대 아미노글리코사이드 중량 비는 약 0.1:1.0 내지 약 1.0:1.0, 또는 약 0.25:1.0 내지 약 1.0:1.0 또는 약 0.5:1 내지 1:1.0이다.

[0067] 본원에 제공된 조성물 중 지질 대 아미노글리코사이드 중량 비는, 또 다른 구체예에서, 3:1 미만, 2.5:1.0 미만, 2.0:1.0 미만, 1.5:1.0 미만, 또는 1.0:1.0 미만이다. 추가 구체예에서, 지질 대 아미노글리코사이드 중량 비는 약 0.7:1.0 이하 또는 약 0.7:1.0이다. 또한 다른 구체예에서, 지질 대 아미노글리코사이드 중량 비는 약 0.5:1.0 내지 약 0.8:1.0이다.

[0068] 용량 부피를 최소화하고 환자 투여 시간을 줄이기 위해, 한 구체예에서, 아미노글리코사이드 (예컨대, 아미노글리코사이드 아미카신)의 리포솜 포획이 고도로 효율적이고 지질 대 아미노글리코사이드 중량 비가 가능한 한 낮은 값이고/거나 리포솜이 환자 점액 및 생물막에 침투하기에 충분히 작게 유지되는 한편 실용적인 것이 중요하다. 한 구체예에서, 본원에 제공된 조성물, 즉 복수의 리포솜에 캡슐화된 아미노글리코사이드를 포함하는 조성물 중 L 아미노글리코사이드 중량 비는 0.7:1.0, 약 0.7:1.0 약 0.5:1.0 내지 약 0.8:1.0 또는 약 0.6:1.0 내지 약 0.8:1.0이다. 추가 구체예에서, 본원에 제공된 리포솜은 박테리아 생물막에 효과적으로 침투할 수 있을 정도로 충분히 작다. 또한 추가 구체예에서, 광 산란에 의해 측정된 복수의 리포솜의 평균 직경은 약 200 nm 내지 약 400 nm, 또는 약 250 nm 내지 약 400 nm, 또는 약 250 nm 내지 약 300 nm, 또는 약 200 nm 내지 약 300 nm이다. 또한 추가 구체예에서, 광 산란에 의해 측정된 복수의 리포솜의 평균 직경은 약 260 내지 약 280 nm이다.

[0069] 한 구체예에서, 본원에 기재된 리포솜 조성물은 미국 특허 출원 공개 2013/0330400호 또는 미국 특허 7,718,189호에 개시된 방법 중 하나에 의해 제조되며, 이들 각각은 모든 목적을 위해 그 전문이 참조로서 포함된다. 리포솜은 다양한 방법에 의해 생산될 수 있다 (예컨대, 문헌[Cullis et al. (1987)]을 참조하라). 한 구체예에서, 미국 특허 출원 공개 2008/0089927호에 기재된 방법 중 하나 이상이 아미노글리코사이드 캡슐화된 지질 조성물 (리포솜 분산액)을 생산하기 위해 본원에서 이용된다. 미국 특허 출원 공개 2008/0089927호의 기재는 모든 목적을 위해 그 전문이 참조로서 포함된다. 예를 들어, 한 구체예에서, 적어도 하나의 지질 및 아미노글리코사이드는 코아세르베이트 (즉, 분리된 액체상)로 혼합되어 리포솜 조성물을 형성한다. 코아세르베이트는 지질과 혼합하기 전, 지질과 혼합하는 동안 또는 지질과 혼합한 후에 형성될 수 있다. 추가로, 코아세르베이트는 활성 작용제의 코아세르베이트일 수 있다.

[0070] 한 구체예에서, 리포솜 분산액은 하나 이상의 지질을 유기 용매에 용해시켜 지질 용액을 형성함에 의해 형성되고, 아미노글리코사이드 코아세르베이트는 아미노글리코사이드의 수용액을 지질 용액과 혼합시켜 형성된다. 추가 구체예에서, 유기 용매는 에탄올이다. 또한 추가 구체예에서, 지질 용액은 인지질 및 스테롤, 예컨대, DPPC 및 콜레스테롤을 포함한다.

[0071] 한 구체예에서, 리포솜은 음파처리, 압출, 균질화, 팽윤, 전기성형, 인버티드 에멀전(inverted emulsion) 또는 역증발 방법에 의해 생성된다. 뱅엄(Bangham's) 절차 (J. Mol. Biol. (1965))는 보통 중층 소포 (MLV)를 생성한다. 문헌[Lenk et al. (미국 특허 4,522,803호, 5,030,453호 및 5,169,637호), Fountain et al. (미국 특허 4,588,578호) 및 Cullis et al. (미국 특허 4,975,282호)]은 각각의 수용성 구획에 실질적으로 동일한 층간 용질 분포를 갖는 중층 리포솜을 생산하는 방법을 기재한다. 문헌[Paphadjopoulos et al., 미국 특허 4,235,871호]은 역상 증발에 의한 소수층(oligolamellar) 리포솜의 제조를 기재한다. 각각의 방법은 본 발명에 사용될 수 있다.

[0072] 단층 소포는 다수의 기법, 예를 들어, 미국 특허 5,008,050호 및 미국 특허 5,059,421호의 압출 기법에 의해 MLV로부터 생산될 수 있다. 더 큰 리포솜으로부터 작은 단층 리포솜을 생산하는데 음파처리 및 균질화가 또한 이용될 수 있다 (예를 들어, 문헌[Paphadjopoulos et al. (1968); Deamer and Uster (1983); and Chapman et al. (1968)]을 참조하라).

[0073] 문헌[Bangham et al. (J. Mol. Biol. 13, 1965, pp. 238-252)]의 리포솜 제조는 인지질을 유기 용매에 현탁시킨 다음, 증발 건조시켜 반응 용기 상에 인지질 필름을 남기는 것을 포함한다. 이어서, 적절한 양의 수성상을 첨가하고, "팽윤"을 위해 60회 혼합을 허용하고, 중층 소포 (MLV)로 구성된 생성된 리포솜을 기계적 수단에 의해 분산시킨다. 이러한 제조는 문헌[Paphadjopoulos et al. (Biochim. Biophys. Acta. 135, 1967, pp. 624-638)]에 기재된 음파처리된 작은 단층 소포, 및 큰 단층 소포의 개발을 위한 기초를 제공한다.

- [0074] 큰 단층 소포 (LUV)를 생산하기 위한 기법, 예컨대, 역상 증발, 인퓨전 절차, 및 세척제 회석을 이용하여 본원에 제공된 약학적 조성물에 사용되는 리포솜을 생성할 수 있다. 리포솜을 생성하기 위한 이러한 및 다른 방법의 검토는 참조로서 본원에 포함되는 문헌[Liposomes, Marc Ostro, ed., Marcel Dekker, Inc., New York, 1983, Chapter 1]에서 찾아볼 수 있다. 또한 문헌[Szoka, Jr. et al., (Ann. Rev. Biophys. Bioeng. 9, 1980, p. 467)]을 참조하며, 이는 또한 모든 목적을 위해 그 전문이 본원에 참조로서 포함된다.
- [0075] 리포솜을 제조하기 위한 다른 기법은 역상 증발 소포 (REV)를 형성하는 기법을 포함한다 (미국 특허 4,235,871). 이용될 수 있는 또 다른 부류의 리포솜은 실질적으로 동일한 층의 용질 분포를 갖는 것을 특징으로 한다. 이러한 부류의 리포솜은 미국 특허 4,522,803호에 정의된 대로 안정한 다수층(plurilamellar) 소포(SPLV)로서 명명되고 미국 특허 4,588,578호에 기재된 대로 상기 기재된 대로, 동결되고 해동된 중층 소포 (FATMLV) 단상성 소포를 포함한다.
- [0076] 다양한 스테롤 및 이들의 수용성 유도체, 예컨대 콜레스테롤 헤미석시네이트는 리포솜을 형성하는데 이용되어 왔다; 예컨대, 미국 특허 4,721,612호를 참조하라. 문헌[Mayhew et al., PCT 공개 WO 85/00968호]은 약물을 알파-토코페롤 및 이의 특정 유도체를 포함하는 리포솜에 캡슐화시킴에 의해 약물의 독성을 감소시키는 방법을 기재하였다. 또한, 다양한 토코페롤 및 이들의 수용성 유도체가 리포솜을 형성하는데 이용되어 왔고, PCT 공개 87/02219호를 참조하라.
- [0077] 약학적 조성물은, 한 구체예에서, 분무화 전에, 광 산란 방법에 의해 측정시, 약 0.01 마이크로미터 내지 약 3.0 마이크로미터, 예를 들어, 약 0.2 내지 약 1.0 마이크로미터 범위의 평균 직경을 갖는 리포솜을 포함한다. 한 구체예에서, 조성물 중 리포솜의 평균 직경은 약 200 nm 내지 약 300 nm, 약 210 nm 내지 약 290 nm, 약 220 nm 내지 약 280 nm, 약 230 nm 내지 약 280 nm, 약 240 nm 내지 약 280 nm, 약 250 nm 내지 약 280 nm 또는 약 260 nm 내지 약 280 nm이다. 리포솜 생성물의 지속적인 활성 프로파일은 지질 막의 특성에 의해 그리고 조성물 중 다른 부형제의 포함에 의해 조절될 수 있다.
- [0078] 한 구체예에서, 본원에 기재된 방법은 리포솜 복합체화된 아미노글리코사이드 조성물, 예컨대, 리포솜 복합체화된 아미카신 (예컨대, 아미카신 설페이트) 조성물을 이를 필요로 하는 환자에 흡입을 통해, 예를 들어, 네블라이저를 통해 투여하는 것을 포함한다. 한 구체예에서, 조성물에 제공된 아미노글리코사이드의 양은 약 450 mg, 약 500 mg, 약 550 mg, 약 560 mg, 약 570 mg, 약 580 mg, 약 590 mg, 약 600 mg 또는 약 610 mg이다. 또 다른 구체예에서, 조성물에 제공된 아미노글리코사이드의 양은 약 500 mg 내지 약 600 mg, 또는 약 500 mg 내지 약 650 mg, 또는 약 525 mg 내지 약 625 mg, 또는 약 550 mg 내지 약 600 mg이다. 한 구체예에서, 대상체에 투여된 아미노글리코사이드의 양은 약 560 mg이고 8 mL 조성물로 제공된다. 한 구체예에서, 대상체에 투여된 아미노글리코사이드의 양은 약 590 mg이고 8 mL 조성물로 제공된다. 한 구체예에서, 대상체에 투여된 아미노글리코사이드의 양은 약 600 mg이고 8 mL 조성물로 제공된다. 한 구체예에서, 아미노글리코사이드는 아미카신이고 조성물에 제공된 아미카신의 양은 약 450 mg, 약 500 mg, 약 550 mg, 약 560 mg, 약 570 mg, 약 580 mg, 약 590 mg, 약 600 mg 또는 약 610 mg이다. 또 다른 구체예에서, 아미노글리코사이드는 아미카신이고 조성물에 제공된 아미카신의 양은 약 500 mg 내지 약 650 mg, 또는 약 525 mg 내지 약 625 mg, 또는 약 550 mg 내지 약 600 mg이다. 한 구체예에서, 아미노글리코사이드는 아미카신이고 대상체에 투여된 아미카신의 양은 약 560 mg이며 8 mL 조성물로 제공된다. 한 구체예에서, 아미노글리코사이드는 아미카신이고 대상체에 투여된 아미카신의 양은 약 590 mg이며 8 mL 조성물로 제공된다. 한 구체예에서, 아미노글리코사이드는 아미카신이고 대상체에 투여된 아미노글리코사이드의 양은 약 600 mg이며 8 mL 조성물로 제공된다.
- [0079] 한 구체예에서, 본원에 기재된 방법은 리포솜 복합체화된 아미노글리코사이드 조성물, 예를 들어, 리포솜 캡슐화된 아미카신 조성물 (예컨대, 아미카신 설페이트) 및 네블라이저를 포함하는 시스템의 이용을 통해 수행된다. 한 구체예에서, 본원에 제공된 리포솜 아미노글리코사이드 조성물은 약 60 mg/mL 아미노글리코사이드, 약 65 mg/mL 아미노글리코사이드, 약 70 mg/mL 아미노글리코사이드, 약 75 mg/mL 아미노글리코사이드, 약 80 mg/mL 아미노글리코사이드, 약 85 mg/mL 아미노글리코사이드, 또는 약 90 mg/mL 아미노글리코사이드를 포함한다. 추가 구체예에서, 아미노글리코사이드는, 예를 들어, 아미카신 설페이트로서의 아미카신이다.
- [0080] 본원에 기재된 NTM 치료 방법의 한 구체예에서, 리포솜 아미노글리코사이드 조성물은 이를 필요로 하는 환자에 단일 투여 세션으로 1일 1회 투여된다. 추가 구체예에서, 조성물은 네블라이저를 통해 에어로졸로서 투여된다. 또 다른 구체예에서, 상기 방법은 본원에 기재된 아미노글리코사이드 조성물 중 하나를 이를 필요로 하는 환자에 2일마다 또는 3일마다 투여하는 것을 포함한다. 또한 다른 구체예에서, 상기 방법은 본원에 기재된 아미노글리코사이드 조성물 중 하나를 이를 필요로 하는 환자에 1일 2회 투여하는 것을 포함한다.

- [0081] 본원에 제공된 방법은, 한 구체예에서, 본원에 기재된 조성물 중 하나를 (예컨대, 네블라이저를 통해) 이를 필요로 하는 환자에 적어도 하나의 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월 또는 6개월을 포함하는 투여 기간 동안 투여하는 것을 포함한다. 한 구체예에서, 투여 기간 후에 조성물이 투여되지 않는 기간 ("오프 기간"으로서 언급됨)이 오고, 그 후 또 다른 투여 기간이 이어진다. 오프 기간은, 한 구체예에서, 약 1개월, 약 2개월, 약 3개월, 약 4개월, 약 5개월 또는 약 6개월이다.
- [0082] 한 구체예에서, 투여 기간은 약 15일 내지 약 400일, 예컨대, 약 45일 내지 약 300일, 또는 약 45일 내지 약 270일, 또는 약 80일 내지 약 200일이다. 한 구체예에서, 투여 기간은 조성물을 이를 필요로 하는 환자에 1일 1회 투여 세션으로 투여하는 것을 포함한다.
- [0083] 또 다른 구체예에서, 본원에 기재된 NTM 치료 방법은 리포솜 복합체화된 아미노글리코사이드 조성물을 이를 필요로 하는 환자에 투여 기간 동안 1일 1회 투여 세션으로 투여하는 것을 포함한다. 추가 구체예에서, 투여 기간은 약 15 내지 약 275일, 또는 약 20 내지 약 235일, 또는 약 28일 내지 약 150일이다. 예를 들어, 본원에 제공된 방법은 아미노글리코사이드 조성물을 이를 필요로 하는 환자에 약 15 내지 약 300일, 또는 약 15 내지 약 250일, 또는 약 15 내지 약 200일, 또는 약 15 내지 약 150일, 또는 약 15 내지 약 125일 또는 약 15 내지 약 100일의 투여 기간 동안 1일 1회 단일 투여 세션으로 투여하는 것을 포함한다. 또 다른 구체예에서, 투여 기간은 약 50일 내지 약 200일이다. 투여 기간 동안, 한 구체예에서, 이를 필요로 하는 환자에 아미노글리코사이드 조성물을 분무화를 통해 투여하고, 약 500 mg 내지 약 1000 mg의 아미노글리코사이드, 예를 들어, 약 500 mg의 아미노글리코사이드 내지 약 700 mg의 아미노글리코사이드 (예컨대, 약 590 mg의 아미노글리코사이드)가 단일 투여 세션으로 매일 투여된다.
- [0084] 한 구체예에서, 투여 기간 이후에 약 15 내지 약 200일, 예를 들어, 약 15일 내지 약 150일, 또는 약 15일 내지 약 75일, 약 15일 내지 약 35일, 또는 약 20일 내지 약 35일, 또는 약 25일 내지 약 75일, 또는 약 35일 내지 약 75일 또는 약 45일 내지 약 75일의 오프 기간이 온다. 또 다른 구체예에서, 오프 기간은 약 28일 또는 약 56일이다. 다른 구체예에서, 오프 기간은 약 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59 또는 60일인 한편, 다른 구체예에서, 오프 기간은 약 56일이다.
- [0085] 한 구체예에서, 이를 필요로 하는 환자에 투여 기간 및 오프 기간을 포함하는 치료 사이클로 리포솜 복합체화된 아미노글리코사이드 조성물을 투여한다. 추가 구체예에서, 치료 사이클은 적어도 1회 구현된다. 추가 구체예에서, 치료 사이클은 적어도 2회, 예를 들어, 2회, 3회, 4회, 5회, 6회, 7회, 8회, 9회 또는 10회 반복된다. 또 다른 구체예에서, 치료 사이클은 적어도 3회, 예를 들어, 적어도 3회, 적어도 4회, 적어도 5회 또는 적어도 6회 반복된다.
- [0086] NTM 폐 감염을 지닌 환자에 대한 다양한 치료 사이클은 하기 표 3에 제공된다. 그러나, 또 다른 구체예에서, 본원에 제공된 방법은 오프 기간을 포함하지 않는 대신 투여 기간만을 포함한다. 추가 구체예에서, 표 3에 개시된 투여 기간 중 하나가 본원에 제공된 방법에 이용된다. 추가 구체예에서, 환자에 리포솜 아미노글리코사이드 조성물을 단일 투여 세션으로 투여 기간 동안 1일 1회 투여한다.

표 3. 본 발명의 치료 사이클			
투여 기간	오프 기간	치료 사이클(들)	조성물
15 내지 500 일	15 내지 75 일	적어도 1 회	아미카신 (500 mg-600 mg), DPPC, 콜레스테롤, (지질 대 아미노글리코사이드 중량 비 0.75:1 이하, 예컨대, 0.1:1.0 내지 약 1.25:1.0)
15 내지 450 일	15 내지 75 일	적어도 1 회	아미카신 (500 mg-600 mg), DPPC, 콜레스테롤, (지질 대 아미노글리코사이드 중량 비 0.75:1 이하, 예컨대, 0.1:1.0 내지 약 1.25:1.0)
15 내지 400 일	15 내지 75 일	적어도 1 회	아미카신 (500 mg-600 mg), DPPC, 콜레스테롤, (지질 대 아미노글리코사이드 중량 비 0.75:1 이하, 예컨대, 0.1:1.0 내지 약 1.25:1.0)
15 내지 350 일	15 내지 75 일	적어도 1 회	아미카신 (500 mg-600 mg), DPPC, 콜레스테롤, (지질 대 아미노글리코사이드 중량 비 0.75:1 이하, 예컨대, 0.1:1.0 내지 약 1.25:1.0)
15 내지 325 일	15 내지 75 일	적어도 1 회	아미카신 (500 mg-600 mg), DPPC, 콜레스테롤, (지질 대 아미노글리코사이드 중량 비 0.75:1 이하, 예컨대, 0.1:1.0 내지 약 1.25:1.0)
15 내지 300 일	15 내지 75 일	적어도 1 회	아미카신 (500 mg-600 mg), DPPC, 콜레스테롤, (지질 대 아미노글리코사이드 중량 비 0.75:1 이하, 예컨대, 0.1:1.0 내지 약 1.25:1.0)
15 내지 275 일	15 내지 75 일	적어도 1 회	아미카신 (500 mg-600 mg), DPPC, 콜레스테롤, (지질 대 아미노글리코사이드 중량 비 0.75:1 이하, 예컨대, 0.1:1.0 내지 약 1.25:1.0)
15 내지 255 일	15 내지 75 일	적어도 1 회	아미카신 (500 mg-600 mg), DPPC, 콜레스테롤, (지질 대 아미노글리코사이드 중량 비 0.75:1 이하, 예컨대, 0.1:1.0 내지 약 1.25:1.0)
15 내지 225 일	15 내지 75 일	적어도 1 회	아미카신 (500 mg-600 mg), DPPC, 콜레스테롤, (지질 대 아미노글리코사이드 중량 비 0.75:1 이하, 예컨대, 0.1:1.0 내지 약 1.25:1.0)
15 내지	15 내지	적어도 1 회	아미카신 (500 mg-600 mg), DPPC, 콜레스테롤, (지질 대 아미노글리코사이드 중량 비 0.75:1 이하,

[0087]

표 3. 본 발명의 치료 사이클			
투여 기간	오프 기간	치료 사이클(들)	조성물
200 일	75 일		예컨대, 0.1:1.0 내지 약 1.25:1.0)
15 내지 175 일	15 내지 75 일	적어도 1 회	아미카신 (500 mg-600 mg), DPPC, 콜레스테롤, (지질 대 아미노글리코사이드 중량 비 0.75:1 이하, 예컨대, 0.1:1.0 내지 약 1.25:1.0)
15 내지 150 일	15 내지 75 일	적어도 1 회	아미카신 (500 mg-600 mg), DPPC, 콜레스테롤, (지질 대 아미노글리코사이드 중량 비 0.75:1 이하, 예컨대, 0.1:1.0 내지 약 1.25:1.0)
15 내지 125 일	15 내지 75 일	적어도 1 회	아미카신 (500 mg-600 mg), DPPC, 콜레스테롤, (지질 대 아미노글리코사이드 중량 비 0.75:1 이하, 예컨대, 0.1:1.0 내지 약 1.25:1.0)
15 내지 100 일	15 내지 75 일	적어도 1 회	아미카신 (약 590 mg), DPPC, 콜레스테롤, (L:D 중량 기준으로 약 0.7:1)
15 내지 75 일	15 내지 75 일	적어도 1 회	아미카신 (약 590 mg), DPPC, 콜레스테롤, (L:D 중량 기준으로 약 0.7:1)
15 내지 50 일	15 내지 75 일	적어도 1 회	아미카신 (약 590 mg), DPPC, 콜레스테롤, (L:D 중량 기준으로 약 0.7:1)
20 내지 100 일	15 내지 75 일	적어도 1 회	아미카신 (약 590 mg), DPPC, 콜레스테롤, (L:D 중량 기준으로 약 0.7:1)

[0088]

[0089]

한 구체예에서, 본원에 제공된 시스템은 약 8 mL의 리포솜 아미카신 조성물 및 네블라이저를 포함한다. 한 구체예에서, 리포솜 아미카신 조성물의 밀도는 약 1.05 그램/mL이고; 한 구체예에서, 용량 당 약 8.4 그램의 리포솜 아미카신 조성물이 본 발명의 조성물에 존재한다. 추가 구체예에서, 조성물의 전체 부피가 이를 필요로 하는 대상체에 투여된다.

[0090]

한 구체예에서, 본원에 제공된 약학적 조성물은 적어도 하나의 아미노글리코사이드, 적어도 하나의 인지질 및 스테롤을 포함한다. 추가 구체예에서, 약학적 조성물은 아미노글리코사이드, DPPC 및 콜레스테롤을 포함한다. 한 구체예에서, 약학적 조성물은 하기 표 4에 제공된 조성물이다.

표 4. 약학적 조성물			
조성물 A (pH 6.0-7.0)		조성물 D (pH ~6.5)	
성분	농도	성분	농도
글리코사이드	60-80 mg/mL	글리코사이드	~ 70 mg/mL
인지질	30-40 mg/mL	인지질	~ 32-35 mg/mL
스테롤	10-20 mg/mL	스테롤	~ 16-17 mg/mL
염	0.5%-5.0%	염	~ 1.5%
조성물 B (pH 6.0-7.0)		조성물 E (pH ~6.5)	
아미카신 설페이트	60-80 mg/mL	아미카신 설페이트	~ 70 mg/mL
DPPC	30-40 mg/mL	DPPC	~ 32-35 mg/mL
콜레스테롤	10-20 mg/mL	콜레스테롤	~ 16-17 mg/mL
NaCl	0.5%-5.0%	NaCl	~ 1.5%
조성물 C (pH 6.0-7.0)		조성물 F (pH ~6.5)	
아미카신 설페이트	70-80 mg/mL	아미카신 설페이트	~ 70 mg/mL
DPPC	35-40 mg/mL	DPPC	~ 30-35 mg/mL
콜레스테롤	15-20 mg/mL	콜레스테롤	~ 15-17 mg/mL
NaCl	0.5%-5.0%	NaCl	~ 1.5%

[0091]

[0092]

아미노글리코사이드 농도를 증가시키는 것만으로는 투여 시간을 감소시킬 수 없음에 주목해야 한다. 예를 들어, 한 구체예에서, 지질 대 약물 비는 고정되고, 아미카신 농도가 증가함에 따라 (따라서, 2개의 비는, 예를 들어 중량 기준으로 약 0.7:1로 고정되어 있으므로, 지질 농도가 증가함), 용액의 점도도 증가하고, 이는 분무화 시간을 늦춘다.

[0093]

통틀어 제공된 대로, 본원에 제공된 방법은 유효량의 리포솜 아미노글리코사이드 조성물을 NTM 폐 감염의 치료가 필요한 환자에 흡입을 통해 투여하는 것을 포함한다. 한 구체예에서, 흡입 전달은 네블라이저를 통해 수행된다. 네블라이저는 환자 폐로의 전달을 위해 조성물의 에어로졸 미스트를 제공한다.

[0094]

한 구체예에서, 본원에 제공된 시스템은 전자 메쉬 네블라이저, 폐 (제트) 네블라이저, 초음파 네블라이저, 호흡-강화 네블라이저 및 호흡-작동 네블라이저로부터 선택되는 네블라이저를 포함한다. 한 구체예에서, 네블라이저는 휴대용이다.

[0095]

한 구체예에서, NTM 감염을 치료하는 방법은 리포솜 복합체화된 아미노글리코사이드 조성물을 이를 필요로 하는 환자에 네블라이저를 통해 1일 1회 투여 세션으로 투여함에 의해 수행된다. 추가 구체예에서, 아미노글리코사이드는 아미카신, 예컨대, 아미카신 설페이트이다. 추가 구체예에서, 리포솜의 지질 성분은 DPPC 및 콜레스테롤을 포함한다. 또한 추가 구체예에서, 네블라이저는 모든 목적을 위해 전문가 본원에 참고로서 포함된 미국 특허 출원 공개 2013/0330400호에 기재된 네블라이저 중 하나이다.

[0096]

폐 네블라이저의 작동 원리는 당업자에게 일반적으로 공지되어 있고, 예컨대, 문헌[Respiratory Care, Vol. 45, No. 6, pp. 609-622 (2000)]에 기재되어 있다. 간단히 말해, 공압 네블라이저에서 액체 원자화를 위한 구동력으로서 압축 가스 공급원이 사용된다. 압축 가스가 전달되어, 부압의 영역을 야기한다. 그 후 에어로졸화된 용액이 기체 스트림에 전달되고 액체 필름으로 전달된다. 이러한 필름은 불안정하여 표면 장력으로 인해 소적으로 부서진다. 에어로졸 스트림에 배플을 설치함에 의해 소 입자, 즉 상기 기재된 MMAD 및 FPF 특성을 지닌 입자가 그 후 형성될 수 있다. 하나의 폐 네블라이저 구체예에서, 기체 및 용액은 혼합된 후에 출구 포트(노즐)를 떠나 배플과 상호작용한다. 또 다른 구체예에서, 혼합은 액체 및 기체가 출구 포트(노즐)를 떠날 때까지 일어나지 않는다. 한 구체예에서, 기체는 공기, O₂ 및/또는 CO₂이다.

[0097]

한 구체예에서, 소적 크기 및 출력율은 폐 네블라이저에서 조정될 수 있다. 그러나, 조성물의 특성 (예컨대, 결합된 아미노글리코사이드 %)이 네블라이저의 수정에 의해 변동되었는지 간에 조성물이 분무되는지에 대한 고려가 수반되어야 한다. 예를 들어, 한 구체예에서, 기체 속도 및/또는 약학적 조성물 속도는 본 발명의 출력율 및

소적 크기를 달성하도록 수정된다. 추가로 또는 대안적으로, 기체 및/또는 용액의 유량은 본 발명의 소적 크기 및 출력율을 달성하도록 조정될 수 있다. 예를 들어, 기체 속도의 증가는, 한 구체예에서, 소적 크기를 감소시켰다. 한 구체예에서, 약학적 조성물의 흐름 대 기체 흐름의 비는 본 발명의 소적 크기 및 출력율을 달성하도록 조정된다. 한 구체예에서, 액체 대 기체 흐름의 비에서의 증가는 입자 크기를 증가시킨다.

[0098] 한 구체예에서, 폐 네블라이저 출력율은 액체 저장소의 충전 부피를 증가시킴에 의해 증가한다. 이론에 얽매지 않더라도, 출력율의 증가는 네블라이저의 무용 부피의 감소 때문일 수 있다. 분무화 시간은, 한 구체예에서, 네블라이저에 힘을 가하는 흐름을 증가시킴에 의해 감소한다. 예컨대, 문헌[Clay et al. (1983). Lancet 2, pp. 592-594 and Hess et al. (1996). Chest 110, pp. 498-505]을 참조하라.

[0099] 한 구체예에서, 저장소 백은 분무화 공정 동안 에어로졸을 포획하는데 사용되고, 에어로졸은 후속하여 흡입을 통해 대상체에 제공된다. 또 다른 구체예에서, 본원에 제공된 네블라이저는 밸브식 개폐구(valved open-vent) 설계를 포함한다. 이러한 구체예에서, 환자가 네블라이저를 통해 흡입할 때, 네블라이저 출력은 증가한다. 호기상 동안, 일방향 밸브는 환자 흐름을 네블라이저 챔버로부터 우회시킨다.

[0100] 한 구체예에서, 본원에 제공된 네블라이저는 연속 네블라이저이다. 다시 말해, 용량을 투여하는 동안 네블라이저를 약학적 조성물로 재충전할 필요가 없다. 오히려, 네블라이저는 적어도 8 mL 용량 또는 적어도 10 mL 용량을 갖는다.

[0101] 한 구체예에서, 본원에 제공된 네블라이저는 공기 압축기를 사용하지 않으므로 공기 흐름을 생성하지 않는다. 한 구체예에서, 에어로졸은 장치의 혼합 챔버로 들어가는 에어로졸 헤드에 의해 생성된다. 환자가 흡입할 때, 공기는 혼합 챔버의 뒤쪽에서 일방향 흡입 밸브를 통해 혼합 챔버로 들어가고 에어로졸을 마우스피스에 의해 환자에게 운반한다. 호기시, 환자의 호흡은 장치의 마우스피스 상의 일방향 호기 밸브를 통해 흐른다. 한 구체예에서, 네블라이저는 혼합 챔버로 에어로졸을 계속하여 생성하고 그 후 대상체는 다음 호흡에서 이를 들이마신다 -- 그리고 이 사이클은 네블라이저 투약 저장소가 빌 때까지 계속된다.

[0102] 한 구체예에서, 유효량의 본원에 제공된 아미노글리코사이드 조성물의 분무화 시간은 20분 미만, 18분 미만, 16분 미만 또는 15분 미만이다. 한 구체예에서, 유효량의 본원에 제공된 아미노글리코사이드 조성물의 분무화 시간은 15분 미만 또는 13분 미만이다. 한 구체예에서, 유효량의 본원에 제공된 아미노글리코사이드 조성물의 분무화 시간은 약 13분이다.

[0103] 한 구체예에서, 본원에 기재된 조성물은 이를 필요로 하는 환자에 1일 1회 투여된다.

[0104] 또 다른 구체예에서, 환자는 본원에 제공된 방법 및/또는 조성물 중 하나에 의해 NTM 폐 감염에 대해 치료된다. 추가 구체예에서, 조성물은 리포솜 아미카신 조성물을 포함한다. 또한 추가 구체예에서, 조성물은 약 500 mg 내지 약 600 mg의 아미카신, DPPC 및 콜레스테롤을 포함하고, 조성물의 지질 대 아미노글리코사이드 중량 비는 0.75:1.0 이하, 예컨대, 약 0.7:1.0 또는 약 0.5:1.0 내지 약 0.8:1.0이다.

[0105] 한 구체예에서, 본원에 제공된 치료 방법 중 하나가 적용된 환자는 상이한 NTM 치료에 이전에 비-반응성이었던 환자이다. 추가 구체예에서, 치료가 필요한 환자에 투여되는 조성물은 상기 표 4에 개시된 조성물 중 하나이다.

[0106] 한 구체예에서, 아미노글리코사이드 조성물의 분무화 전에, 조성물에 존재하는 아미노글리코사이드의 약 70% 내지 약 100%는 리포솜 복합체화된다. 추가 구체예에서, 아미노글리코사이드는 아미노글리코사이드이다. 또한 추가 구체예에서, 아미노글리코사이드는 아미카신이다. 또 다른 구체예에서, 분무화 전에, 조성물에 존재하는 아미노글리코사이드의 약 80% 내지 약 99%, 또는 약 85% 내지 약 99%, 또는 약 90% 내지 약 99% 또는 약 95% 내지 약 99% 또는 약 96% 내지 약 99%는 리포솜 복합체화된다. 추가 구체예에서, 아미노글리코사이드는 아미카신 또는 토브라마이신이다. 또한 추가 구체예에서, 아미노글리코사이드는 아미카신이다. 또 다른 구체예에서, 분무화 전에, 조성물에 존재하는 아미노글리코사이드의 약 98%는 리포솜 복합체화된다. 추가 구체예에서, 아미노글리코사이드는 아미카신 또는 토브라마이신이다. 또한 추가 구체예에서, 아미노글리코사이드는 아미카신 (예컨대, 아미카신 설페이트로서)이다.

[0107] 한 구체예에서, 분무화시, 리포솜 복합체화된 아미노글리코사이드 작용제의 약 20% 내지 약 50%는 리포솜에 대한 전단 응력으로 인해 방출된다. 추가 구체예에서, 아미노글리코사이드 작용제는 아미카신이다. 또 다른 구체예에서, 분무화시, 리포솜 복합체화된 아미노글리코사이드 작용제의 약 25% 내지 약 45%, 또는 약 30% 내지 약 40%는 리포솜에 대한 전단 응력으로 인해 리포솜 복합체로부터 방출된다. 추가 구체예에서, 아미노글리코사이드 작용제는 아미카신이다. 또한 추가 구체예에서, 아미카신은 아미카신 설페이트이다.

- [0108] 즉, NTM 감염의 치료를 필요로 하는 환자에 투여하기 위해, 본원에 기재된 조성물의 분무화시, 에어로졸화된 조성물이 형성되고, 한 구체예에서, 에어로졸화된 조성물의 공기역학적 질량 중간 직경 (MMAD)은 Anderson Cascade 임팩터 (ACI)에 의해 측정시 약 1.0 μm 내지 약 4.2 μm 이다. 한 구체예에서, 에어로졸화된 조성물의 MMAD는 ACI에 의해 측정시 약 3.2 μm 내지 약 4.2 μm 이다. 한 구체예에서, 에어로졸화된 조성물의 MMAD는 차세대 임팩터 (NGI)에 의해 측정시 약 1.0 μm 내지 약 4.9 μm 이다. 추가 구체예에서, 에어로졸화된 조성물의 MMAD는 NGI에 의해 측정시 약 4.4 μm 내지 약 4.9 μm 이다.
- [0109] 에어로졸화된 조성물의 미세 입자 분획 (FPF)은, 한 구체예에서, Anderson Cascade 임팩터 (ACI)에 의해 측정시 약 64%이거나 그 초과, 또는 차세대 임팩터 (NGI)에 의해 측정시 약 51%이거나 그 초과이다. 한 구체예에서, 에어로졸화된 조성물의 FPF는 ACI에 의해 측정시 약 70%이거나 그 초과, NGI에 의해 측정시 약 51%이거나 그 초과, 또는 NGI에 의해 측정시 약 60%이거나 그 초과이다.
- [0110] 분무화시, 약학적 조성물의 리포솜은 약물을 누출시킨다. 한 구체예에서, 분무화 후 리포솜 복합체화된 아미노글리코사이드의 양은 약 45% 내지 약 85%, 또는 약 50% 내지 약 80% 또는 약 51% 내지 약 77%이다. 이러한 백분율은 본원에서 "분무화 후 결합된 아미노글리코사이드 퍼센트"로도 지칭된다. 본원에서 제공된 대로, 한 구체예에서, 리포솜은 아미노글리코사이드, 예컨대, 아미카신을 포함한다. 한 구체예에서, 분무화 후 결합된 아미노글리코사이드 퍼센트는 약 60% 내지 약 70%이다. 추가 구체예에서, 아미노글리코사이드는 아미카신이다. 또 다른 구체예에서, 분무화 후 결합된 아미노글리코사이드 퍼센트는 약 67%, 또는 약 65% 내지 약 70%이다. 추가 구체예에서, 아미노글리코사이드는 아미카신이다. 또한 추가 구체예에서, 아미카신은 아미카신 설페이트이다.
- [0111] 한 구체예에서, 분무화 후 결합된 아미노글리코사이드 퍼센트는 콜드-트랩(cold-trap)에서의 응축에 의해 공기로부터 에어로졸을 회수함에 의해 측정되고, 액체는 후속하여 유리 및 캡슐화된 아미노글리코사이드 (결합된 아미노글리코사이드)에 대해 검정된다.
- [0112] 또 다른 구체예에서, 본원에 제공된 방법은 남성 섬유증 환자에서 하나 이상의 NTM 폐 감염의 치료 또는 예방을 위해 구현된다. 추가 구체예에서, 치료가 필요한 환자에 투여된 조성물은 상기 표 4에 개시된 조성물 중 하나이다.
- [0113] 한 구체예에서, NTM 폐 감염의 치료가 필요한 환자는 기관지확장증 환자이다. 한 구체예에서, 기관지확장증은 비-낭성 섬유증 (CF) 기관지확장증이다. 또 다른 구체예에서, 기관지확장증은 치료가 필요한 환자에서 CF와 연관된다.
- [0114] 또 다른 구체예에서, NTM 폐 감염의 치료가 필요한 환자는 COPD 환자이다. 또한 다른 구체예에서, NTM 폐 감염의 치료가 필요한 환자는 천식 환자이다. 추가 구체예에서, 치료가 필요한 환자에 투여된 조성물은 상기 표 4에 개시된 조성물 중 하나이다.
- [0115] 한 구체예에서, 본원에 기재된 방법 중 하나에 의한 치료가 필요한 환자는 남성 섬유증 환자, 기관지확장증 환자, 심모 이상운동증 환자, 만성 흡연자, 만성폐쇄폐병 (COPD) 환자, 또는 이전 치료에 비-반응성이었던 환자이다. 또 다른 구체예에서, 남성 섬유증 환자는 본원에 제공된 방법 중 하나에 의해 NTM 폐 감염에 대해 치료된다. 또한 다른 구체예에서, 환자는 기관지확장증 환자, COPD 환자 또는 천식 환자이다. 폐 NTM 감염은, 한 구체예에서, MAC, M. 칸사시, M. 아브세수스, 또는 M. 포르투이툼 감염이다. 추가 구체예에서, 폐 NTM 감염은 MAC 감염이다.
- [0116] 본원에 기재된 방법이 적용된 환자는, 한 구체예에서, 동반이환 병태를 갖는다. 예를 들어, 한 구체예에서, 본원에 기재된 방법 중 하나에 의한 치료가 필요한 환자는 폐 NTM 감염 외에 당뇨병, 승모관 장애 (예컨대, 승모관 탈출증), 급성 기관지염, 폐 고혈압, 폐렴, 천식, 기도암, 기관지암, 폐암, 남성 섬유증, 폐 섬유증, 후두 기형, 기도 기형, 기관지 기형, 아스퍼길루스증, HIV 또는 기관지확장증을 갖는다.
- [0117] 한 구체예에서, 본원에 기재된 NTM 방법 중 하나가 적용된 환자는 리포솜 아미노글리코사이드 조성물의 투여 기간 동안, 또는 투여 기간이 끝난 후에 음성으로의 NTM 배양 전환을 나타낸다. 전환까지의 시간은, 한 구체예에서, 약 10일, 또는 약 20일 또는 약 30일 또는 약 40일, 또는 약 50일, 또는 약 60일, 또는 약 70일, 또는 약 80일, 또는 약 90일, 또는 약 100일 또는 약 110일이다. 또 다른 구체예에서, 전환까지의 시간은 약 20일 내지 약 200일, 약 20일 내지 약 190일, 약 20일 내지 약 180일, 약 20일 내지 약 160일, 약 20일 내지 약 150일, 약 20일 내지 약 140일, 약 20일 내지 약 130일, 약 20일 내지 약 120일, 약 20일 내지 약 110일, 약 30일 내지 약 110일, 또는 약 30일 내지 약 100일이다.

- [0118] 일부 구체예에서, 환자는 투여 기간 종료 후 적어도 15일 동안, 치료 전 환자의 FEV₁에 비해, 폐 기능에서의 개선을 경험한다. 예를 들어, 환자는 FEV₁의 증가, 혈중 산소 포화도의 증가, 또는 둘 모두를 경험할 수 있다. 일부 구체예에서, 환자는 투여 기간 전의 FEV₁에 비해 적어도 5%만큼 증가한 FEV₁ (투여 기간 또는 치료 사이클 후)을 갖는다. 다른 구체예에서, FEV₁은 투여 기간 전의 FEV₁에 비해 5 내지 50%만큼 증가한다. 다른 구체예에서, FEV₁은 투여 기간 전의 FEV₁에 비해 25 내지 500 mL만큼 증가한다. 일부 구체예에서, 혈중 산소 포화도는 투여 기간 전의 산소 포화도에 비해 적어도 1%만큼 증가한다.
- [0119] 한 구체예에서, 본원에 제공된 치료 방법의 유효성을 평가하기 위해 6분 보행 시험(6MWT)을 이용한다. 6MWT는 기능적 운동 능력의 객관적 평가에 이용되며, 6분의 기간 동안 환자가 걸을 수 있는 거리를 측정하는 실용적이고 단순한 시험이다 (모든 목적을 위해 전문이 본원에서 참조로서 포함되는 문헌[American Thoracic Society. (2002). Am J Respir Crit Care Med. 166, pp. 111-117]을 참조하라).
- [0120] 한 구체예에서, 본원에 기재된 NTM 방법 중 하나가 적용된 환자는 치료 방법을 받기 전에 비해, 6MWT에서 증가된 보행 미터 수를 나타낸다. 6MWT에서 증가된 보행 미터 수는, 한 구체예에서, 약 5미터, 약 10미터, 약 15미터, 약 20미터, 약 25미터, 약 30미터, 약 35미터, 약 40미터, 약 45미터, 또는 약 50미터이다. 또 다른 구체예에서, 6MWT에서 증가된 보행 미터 수는 적어도 약 5미터, 적어도 약 10미터, 적어도 약 15미터, 적어도 약 20미터, 적어도 약 25미터, 적어도 약 30미터, 적어도 약 35미터, 적어도 약 40미터, 적어도 약 45미터, 또는 적어도 약 50미터이다. 또한 다른 구체예에서, 6MWT에서 증가된 보행 미터 수는 약 5미터 내지 약 50미터, 또는 약 5미터 내지 약 40미터, 또는 약 5미터 내지 약 30미터 또는 약 5미터 내지 약 25미터이다.
- [0121] 또 다른 구체예에서, 본원에 기재된 NTM 방법 중 하나가 적용된 환자는 비-리포솜 아미노글리코사이드 치료를 받은 환자에 비해, 6MWT에서 더 큰 보행 미터 수를 나타낸다. 6MWT에서 더 큰 보행 미터 수는, 비-리포솜 아미노글리코사이드 치료를 받은 환자에 비해, 한 구체예에서, 약 5미터, 약 10미터, 약 15미터, 약 20미터, 약 25미터, 약 30미터, 약 35미터, 약 40미터, 약 45미터, 약 50미터, 약 60미터, 약 70미터 또는 약 80미터이다. 또 다른 구체예에서, 6MWT에서 더 큰 보행 미터 수는 적어도 약 5미터, 적어도 약 10미터, 적어도 약 15미터, 적어도 약 20미터, 적어도 약 25미터, 적어도 약 30미터, 적어도 약 35미터, 적어도 약 40미터, 적어도 약 45미터, 또는 적어도 약 50미터이다. 또한 다른 구체예에서, 6MWT에서 더 큰 보행 미터 수는 약 5미터 내지 약 80미터, 또는 약 5미터 내지 약 70미터, 또는 약 5미터 내지 약 60미터 또는 약 5미터 내지 약 50미터이다.
- [0122] 한 구체예에서, 본원에 제공된 리포솜 아미노글리코사이드 조성물은 추가적인 요법과 함께 NTM 폐병의 치료가 필요한 환자에 투여된다.
- [0123] 한 구체예에서, 본원에 제공된 리포솜 아미노글리코사이드 조성물은 하나 이상의 추가적인 치료 작용제와 함께 NTM 폐병의 치료가 필요한 환자에 투여된다. 하나 이상의 추가적인 치료 작용제는, 한 구체예에서, 경구 투여된다. 또 다른 구체예에서, 하나 이상의 추가적인 치료 작용제는, 한 구체예에서, 정맥내 투여된다. 또한 다른 구체예에서, 하나 이상의 추가적인 치료 작용제는, 한 구체예에서, 흡입을 통해 투여된다.
- [0124] 하나 이상의 추가적인 치료 작용제는, 한 구체예에서, 매크롤라이드 항생제이다. 추가 구체예에서, 매크롤라이드 항생제는 아지트로마이신, 클라리트로마이신, 에리트로마이신, 카르보마이신 A, 조사마이신, 키타마이신, 미데카마이신, 올레안도마이신, 솔리트로마이신, 스피라마이신, 트롤레안도마이신, 타일로신, 록시트로마이신, 또는 이의 조합물이다. 추가 구체예에서, 매크롤라이드 항생제는 경구 투여된다.
- [0125] 한 구체예에서, 하나 이상의 추가적인 치료 작용제는 매크롤라이드 항생제 아지트로마이신, 클라리트로마이신, 에리트로마이신, 또는 이의 조합물이다. 추가 구체예에서, 매크롤라이드 항생제는 경구 투여된다.
- [0126] 또 다른 구체예에서, 본원에 제공된 리포솜 아미노글리코사이드 조성물은 하나 이상의 추가적인 치료 작용제와 함께 NTM 폐병의 치료가 필요한 환자에 투여되고, 하나 이상의 추가적인 치료 작용제는 리파마이신 화합물이다. 추가 구체예에서, 리파마이신은 리팜핀이다. 또 다른 구체예에서, 리파마이신은 리파부틴, 리파펜틴, 리팍시민, 또는 이의 조합물이다.
- [0127] 다른 구체예에서, 하나 이상의 추가적인 치료 작용제는 퀴놀론이다. 추가 구체예에서, 퀴놀론은 플루오로퀴놀론이다. 또 다른 구체예에서, 퀴놀론은 시프로플록사신, 레보플록사신, 가티플록사신, 에녹사신, 레보플록사신, 오플록사신, 목시플록사신, 트로바플록사신, 또는 이의 조합물이다.
- [0128] 한 구체예에서, 제2 치료 작용제는 NTM 치료가 필요한 환자에 투여되고, 제2 치료 작용제는 제2 아미노글리코사

이드이다. 추가 구체예에서, 제2 아미노글리코사이드는 아미카신, 아프라마이신, 아르베카신, 아스트로마이신, 베카나마이신, 보홀마이신, 브롤라마이신, 카프레오마이신, 디베카신, 닥티마이신, 에티마이신, 프라마이세틴, 젠타마이신, H107, 하이그로마이신, 하이그로마이신 B, 이노사마이신, K-4619, 이세파마이신, KA-5685, 카나마이신, 네오마이신, 네틸마이신, 파로모마이신, 플라조마이신, 리보스타마이신, 시소마이신, 로테스트랩토마이신, 소르비스틴, 스펙티노마이신, 스포라라이신, 스트랩토마이신, 토브라마이신, 베르다마이신, 베르틸마이신, 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 조합물이다. 추가 구체예에서, 제2 아미노글리코사이드는 정맥내 또는 흡입을 통해 투여된다. 한 구체예에서, 제2 아미노글리코사이드는 스트랩토마이신이다.

[0129] 또 다른 구체예에서, 본원에 제공된 리포솜 아미노글리코사이드 조성물은 하나 이상의 추가적인 치료 작용제와 함께 NTM 폐병의 치료가 필요한 환자에 투여되고, 하나 이상의 추가적인 치료 작용제는 에탐부톨, 이소니아지드, 세콕시틴 또는 이미페넴이다.

[0130] **실시예**

[0131] 본 발명은 하기 실시예를 참조하여 추가로 예시된다. 그러나, 상기 기재된 구체예와 같은 이러한 실시예는 예시적인 것이며, 어떠한 방식으로든 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 해석되어서는 안된다는 것에 주목해야 한다.

[0132] **실시예 1: 비-결핵성 마이코박테리움 (NTM) 폐병 (LD)을 갖는 환자에서 흡입용 리포솜 아미카신 (LAI)의 무작위화-이중 맹검 연구**

[0133] NTM-LD의 증가하는 유병률은 공정 보건의 문제이고, 특히 남성 섬유증 환자에서 이의 관리는 다중 약물 요법의 장기간 사용, 약물 독성, 및 불충분한 반응률에 의해 복잡해진다. LAI (본원에서 "Arikayce™" 또는 "ARIKAYCE™"로도 언급됨)는 난치성 NTM 폐병을 갖는 환자의 치료를 위해 개발된 아미카신의 지속적인-방출 지질 조성물이다. 이 연구는 북미의 19개 센터에서 수행된 무작위화, 이중 맹검(DB) 연구에서 이들 환자에서의 LAI의 효능, 안전성, 및 관용성을 평가하였다. 도 1은 연구 설계를 도시하는 흐름도이고 도 2는 연구에 대한 환자 분포를 나타낸다.

[0134] LAI 조성물은 다음 성분들을 갖는다:

LAI 조성물	
아미카신 설페이트	~ 70 mg/mL
DPPC	~ 30-35 mg/mL
콜레스테롤	~ 15-17 mg/mL
NaCl	~ 1.5%

[0135]

[0136] 안정한 약물 요법에 적당한 NTM 환자는 남성 섬유증 (CF)의 존재 유무, 및 마이코박테리움 아비움 복합체 (MAC) 대 마이코박테리움 아브세수스 (M. 아브세수스) 폐병에 기반하여 계층화되었고, 진행 중인 이들의 안정한 약물 요법에 추가하여 84일 동안 eFlow® 네블라이저 시스템 (PARI Pharma GmbH)을 통해 1일 1회 590 mg LAI 또는 플라시보를 수용하도록 1:1로 무작위화하였다. 도 3은 각 그룹의 환자 수를 나타낸다 (계층별 무작위화). 환자는 이들이 스크리닝 전 ≥6개월 동안 미국 흉부 학회/미국 전염병 협회 (ATS/IDSA) 가이드라인-기반 요법에 불응성인 폐 NTM 감염을 갖는 경우 등록 자격이 있었다.

[0137] 이중 맹검(DB) 단계의 종료 후에, 오픈-라벨(OL) 단계에 동의한 환자에게 84일 더 LAI 590 mg을 1일 1회 수용시켰다 (도 1 및 2).

[0138] 스크리닝된 136명 환자 중에서, 90명이 무작위화되었다 (19% CF; 81% 비-CF; 64%는 MAC을 지니고 36%는 M 아브세수스를 지님). 환자의 54%는 60세가 넘었고; 31%는 40세 초과-60세였고, 14%는 18-40세였다. 기준선 평균 연령은 58.5세였다 (표준 편차, 15.83세).

[0139] 연구는 완료되었고, 각각 80명 및 59명 환자가 DB 및 OL 단계를 완료하였다. mITT 집단의 인구통계 및 기준선 특징이 표 5에 하기 제공되어 있다.

표 5. mITT 집단의 인구통계 및 기준선 특징			
	LAI (n=44)	플라시보 (n = 45)	전체 (n = 89)
성별, n (%)			
남성	6 (13.6)	5 (11.1)	11 (12.4)
여성	38 (86.4)	40 (88.9)	78 (87.6)
인종/민족성, n (%)			
백인 (히스패닉 혈통 아님)	42 (95.5)	40 (88.9)	82 (92.1)
히스패닉	0	2 (4.4)	2 (2.2)
아프리카인	0	1 (2.2)	1 (1.1)
아시아인	2 (4.5)	2 (4.4)	4 (4.5)
기타	0	0	0
기준선 연령, 세			
n	44	45	89
평균 (SD)	58.0 (16.61)	59.1 (15.20)	58.5 (15.83)
중간값	61.5	63.0	63.0
최소, 최대	18, 85	19, 80	18, 85
예측된 기준선 FEV ₁ 퍼센트			
n	44	45	89
평균 (SD)	65.56 (21.339)	62.56 (17.168)	63.06 (19.239)
중간값	61.25	61.00	61.00
최소, 최대	30.2, 114.9	34.4, 101.6	30.2, 114.9

[0140]

[0141]

mITT 연구에 등록된 샘플 집단은 다음을 나타내었다: (1) 동반이환 폐병, 환자 중 17명이 남성 섬유증을 지님; (2) 젊은 남성 섬유증 환자 포함하여, 59세의 평균 연령; (3) 공동성 병변을 갖는 68명 환자, 및 최소 공동성 질환을 추가로 포함하는 결절성 질환을 갖는 21명 환자를 포함하여, 폐 이상; (4) 21.98의 평균 체질량 지수 (BMI), 반면 2007년에서 2010년까지 수집된 비교가능한 CDC 데이터는 성인 남성에서 28.6 및 성인 여성에서 28.7의 미국 평균 BMI를 나타냄; 및 (5) 모든 환자에 대해 약 441 m의 평균 기준선, 둘 모두의 아암은 대략 동일한 평균 기준선 6분 보행 거리를 지님.

[0142]

반-정량적 마이코박테리아 배양을 위한 객담, 도말 상태, 징후/증상, 폐 악화 발생, 항마이코박테리아 약물 구제, 6분 보행 거리 (6MWD), 흉부의 컴퓨터 단층촬영, 폐활량측정, 임상/실험실 안전성 파라미터, 및 삶의 질 척도를 28일마다 평가하였다. 일차 종말점은 마이코박테리아 배양에 대한 반-정량적 척도에서의 기준선으로부터 변화였고; 이차 종말점은 84일에 LAI vs 플라시보에 대한 음성으로 NTM 배양 전환된 환자의 비율이었다. 모든 환자는 연구 약물의 마지막 용량 28일 후 안전성 추적 방문이 있었고, OL 단계의 환자에 대해서는 196일까지였다.

[0143]

도 4는 연구의 이중-맹검 단계 및 오픈-라벨 단계 둘 모두에서 연구 일수의 함수로서 마이코박테리아 배양에 대한 (mITT 집단) 완전한 반 정량적 척도에서의 기준선으로부터의 평균 변화를 도시하는 그래프이다. 도면에 도시된 대로, LAI로 치료된 환자는 이중-맹검 단계에서 치료 아암 대 플라시보 아암에서 적어도 1-단계 감소를 보여주었다.

[0144]

84일 및 168일에 치료 아암에 의해 각 서브그룹에서 NTM에 음성 객담 배양을 갖는 환자의 비율 (mITT 집단)을 표 6-8에 요약한다. 84일에, LAI vs. 플라시보에 대하여, NTM에 음성 객담 배양을 달성한 환자에서의 통계적으

로 유의한 그룹간 차이가 비-CF 감염을 갖는 환자 ($P = .01$), MAC 감염을 갖는 환자 ($P = .017$), 여성 ($P = .004$), 백인 ($P = .031$), 및 63세가 넘는 환자 ($P = .041$) (표 6)에서 관찰되었다.

[0145] 168일에, 이전 플라시보 아암에 비해 이전 LAI 아암에서 MAC 감염을 갖는 통계적으로 유의하게 더 많은 환자가 NTM에 음성 객담 배양을 지녔다 ($P = .026$) (표 6). 가이드라인-기반 요법에 불응성인 NTM 폐 감염을 갖는 환자의 서브그룹 분석 (표 7 및 표 8)에서, LAI는 비-CF 기본 폐병 및 MAC 감염을 갖는 환자에서 NTM에 대한 음성 객담 배양에 관해 플라시보보다 양호한 것으로 나타났다. 비-CF MAC 감염을 갖는 환자의 서브그룹은 연구의 시간틀 내에서 긍정적인 효능 결과를 입증하였다 (즉, 12주 이중-맹검 단계 및 12주 오픈-라벨 단계)

[0146] 배양 전환까지의 시간은 이중 맹검 단계의 모든 방문 (28일, 56일, 및 84일)에서 배양 음성이 된 LAI 아암에서 통계적으로 유의하게 더 큰 비율의 환자를 나타내었다 (도 5 상부). 특히, LAI는 84일에 음성 배양을 달성함에 있어서 통계적 유의성을 얻었고, LAI의 경우 44명 환자 중 11명 대 플라시보의 경우 45명 환자 중 3명이었다 ($P = .01$) (도 5 상부). 플라시보에 비해, LAI는 56일 (LAI, 10/29 환자 vs. 플라시보, 2/28 환자; $P = .0144$) 및 84일 (LAI, 10/29 환자 vs. 플라시보, 3/28 환자; $P = .0273$)에 배양 음성성을 달성한 MAC 감염을 갖는 환자의 비율에 관해 통계적 유의성을 입증하였다 (도 5 하부).

[0147] 적어도 6개월 동안 NTM-요법에 불응성인 환자에서, 흡입된 아미카신 조성물인 LAI는 84일 내에 플라시보에 비해 현저하게 더 큰 배양 전환을 발생시켰다. 적어도 하나의 NTM 배양 음성 결과를 지닌 환자를 도 6에 제공한다.

표 6. 84 일 및 168 일에 치료 아암에 의해 각 서브그룹에서 NTM에 대한 음성 객담 배양을 갖는 환자의 비율 (mITT 집단)^a

서브그룹, n/n (%)	84 일 (이중-맹검 단계)			168 일 (오픈-라벨 단계)		
	LAI (n = 44)	플라시보 (n = 45)	P 값 ^b	이전 LAI ^c (n = 35)	이전 플라시보 ^c (n = 43)	P 값 ^b
감염 유형						
MAC	10/27 (37.0)	3/28 (10.7)	.017	12/24 (50.0)	6/27 (22.2)	.026
MAB	1/14 (7.1)	0/17	.317	1/11 (9.1)	2/14 (14.3)	.691
CF	0/7	0/9	NA	1/6 (16.7)	0/7	.221
비-CF	11/34 (32.4)	3/36 (8.3)	.01	12/29 (41.4)	8/34 (23.5)	.122
성별						
여성	11/36 (30.60)	2/40 (5.0)	.004	12/31 (38.7)	8/36 (22.2)	.137
남성	0/5	1/5 (20.0)	.414	1/4 (25.0)	0/5	.480
민족성						
백인	10/39 (25.6)	3/40 (7.5)	.031	13/33 (39.4)	8/37 (21.6)	.107
비-백인	1/2 (50.0)	0/5	NA	0/2	0/4	N/A
연령						
<63 세	7/21 (33.3)	2/22 (9.1)	.041	7/19 (36.8)	3/20 (15.0)	.098
>63 세	4/20 (20.0)	1/23 (4.3)	.108	6/16 (37.5)	5/21 (23.8)	.367

[0148]

[0149] CF, 낭성 섬유증; LAI, 흡입용 리포솜 아미카신; MAB, 마이코박테리움 아비움 복합체; mITT, 치료할 의도로 변형됨; NTM, 비결핵성 마이코박테리아; NA, 이용불가능.

[0150] ^a누락 값은 무작위로 누락된 것으로 가정하여 제외되며, 이에 대해 누락 기준선 또는 기준선-후 값은 제외되지만 모든 비-누락 데이터가 포함된다 (즉, 제외는 대상체-수준에서가 아니라, 오히려 시점-수준이다).

[0151] ^bLAI 아암과 플라시보 아암의 쌍 비교를 위해, 무작위 계층에 대해 조정하는 치료 아암의 계층화 Cochran-Mantel-Haenszel 시험이 이용되었다.

[0152] ^c모든 환자는 오픈-라벨 단계에서 LAI를 수용하였다.

표 7. 84 일 및 168 일에 치료 아암에 의해 NTM 에 대한 음성 객담 배양을 달성한 MAC 감염을 갖는 환자의 서브그룹 분석 (mITT 집단)^a

서브그룹, n/n (%)	84 일 (이중-맹검 단계)			168 일 (오픈-라벨 단계)		
	LAI (n = 29)	플라시보 (n = 28)	P 값 ^b	이전 LAI ^c (n = 24)	이전 플라시보 ^c (n = 28)	P 값 ^b
감염 유형						
CF	0/2	0/1	NA	0/2	0/1	N/A
비-CF	10/25 (40.0)	3/27 (11.1)	.025	12/22 (54.6)	6/26 (23.1)	.037
공동성 질환	5/17 (29.4)	2/20 (10.0)	.212	5/14 (35.7)	2/19 (10.5)	.106
비-공동성 질환	5/10 (50.0)	1/8 (12.5)	.152	7/10 (70.0)	4.8 (50.0)	.631
성별						
여성	10/25 (40.0)	2/25 (8.0)	.018	12/22 (54.6)	6/24 (25.0)	.069
남성	0/2	1/3 (33.3)	1.000	0/2	0/3	N/A
민족성						
백인	10/27 (37.0)	3/25 (12.0)	.055	12/24 (50.0)	6/24 (25.0)	.135
비-백인	0/0	0/3	NA	0/0	0/3	NA
연령						
<63 세	6/13 (46.2)	2/11 (18.2)	.211	6/13 (46.2)	2/11 (18.2)	.211
>63 세	4/14 (28.6)	1/17 (5.9)	.148	6/11 (54.6)	4/16 (25.0)	.224

[0153]

[0154] CF, 낭성 섬유증; LAI, 흡입용 리포솜 아미카신; MAC, 마이코박테리움 아비움 복합체; mITT, 치료할 의도로 변형됨; NA, 이용불가능.

[0155] ^a누락 값은 무작위로 누락된 것으로 가정하여 제외되며, 이에 대해 누락 기준선 또는 기준선-후 값은 제외되지만 모든 비-누락 데이터가 포함된다 (즉, 제외는 대상체-수준에서가 아니라, 오히려 시점-수준이다).

[0156] ^bLAI 아암과 플라시보 아암의 쌍 비교는 피셔 정확성 시험에 기반하였다.

[0157] ^c모든 환자는 오픈-라벨 단계에서 LAI를 수용하였다.

표 8. 84 일 및 168 일에 치료 아암에 의해 NTM 에 대한 음성 객담 배양을 달성한 M. 아브세수스 (MAB) 감염을 갖는 환자의 서브그룹 분석 (mITT 집단)^a

서브그룹, n/n (%)	84 일 (이중-맹검 단계)			168 일 (오픈-라벨 단계)		
	LAI (n = 15)	플라시보 (n = 17)	P 값 ^b	이전 LAI ^c (n = 11)	이전 플라시보 ^c (n = 15)	P 값 ^b
감염 유형						
CF	0/5	0/8	NA	1/4 (25.0)	0/6	.400
비-CF	1/9 (11.1)	0/9	1.000	0/7	2/8 (25.0)	.467
공동성 질환	1/13 (7.7)	0/15	.464	1/10 (10.0)	2/12 (16.7)	1.000
비-공동성 질환	0/1	0/2	NA	0/1	0/2	N/A
성별						
여성	1/11 (9.1)	0/15	.423	0/9	2/12 (16.7)	.486
남성	0/3	0/2	NA	1/2 (50.0)	0/2	1.000
민족성						
백인	0/12	0/15	NA	1/9 (11.1)	2/13 (15.4)	1.000
비-백인	1/2 (50.0)	0/2	1.000	0/2	0/1	NA
연령						
<63 세	1/8 (12.5)	0/11	.421	1/6 (16.7)	1/9 (11.1)	1.000
>63 세	0.6	0/6	NA	0/5	1/5 (20.0)	1.000

[0158]

[0159] CF, 낭성 섬유증; LAI, 흡입용 리포솜 아미카신; MAB, 마이코박테리움 아부세수스 복합체; mITT, 치료할 의도로 변형됨; NA, 이용불가능.

- [0160] ^a누락 값은 무작위로 누락된 것으로 가정하여 제외되며, 이에 대해 누락 기준선 또는 기준선-후 값은 제외되지만 모든 비-누락 데이터가 포함된다 (즉, 제외는 대상체-수준에서가 아니라, 오히려 시점-수준이다).
- [0161] ^bLAI 아암과 플라시보 아암의 쌍 비교는 피서 정확성 시험에 기반하였다.
- [0162] ^c모든 환자는 오픈-라벨 단계에서 LAI를 수용하였다.
- [0163] 6분 보행 시험(6MWT)은 전반적인 신체 기능 또는 능력에 대한 LAI의 영향을 평가하였다. 6MWT 종말점에 대한 결과 (이중 맹검 연구의 끝에 1일부터 84일까지 기준선으로부터의 변화)는 **도 7 및 도 8**에 제공된다. LAI는 이중-맹검 단계에서 6MWT에서의 통계적 유의성을 입증하였다 (LAI vs 플라시보: 23.895 vs -25.032미터, P=0.009). 6MWT에서 보행한 거리(미터)에 있어서 84일까지 기준선으로부터의 평균 변화는 플라시보에 비해 LAI를 수용한 환자에서 현저하게 더 높았다 (20.64 m vs. -25.03 m)(**도 7 하부**). 오픈-라벨 단계에서, LAI 아암의 환자는 6MWT에서 계속하여 개선되었고 LAI를 시작한 플라시보 그룹의 환자는 악화 속도에 있어서 급격한 감소를 보여주었다 (**도 7 및 8**). 추가로, 오픈-라벨 단계의 끝까지 지속적인 배양-음성 상태를 갖는 환자 vs. 지속적인 배양-음성 상태를 갖지 않는 환자에 대한 6MWT 점수에서 168일까지 기준선으로부터의 평균 변화는 현저하게 상이하였다 (55.75 m vs. -13.42 m) (**도 8 하부**).
- [0164] 치료에 불응성인 NTM 폐 감염을 갖는 환자는 LAI가 그 가이드라인-기반 요법의 배경에 추가되었을 때 6MWT에서 보행한 거리에서의 개선을 나타내었다. 연구 동안 지속적인 배양-음성 상태를 갖는 환자는 6MWT에 의해 평가시 더 나은 신체적 기능 능력을 달성하였다.
- [0165] mITT 연구에 등록된 샘플 집단은 168일 전에, 배양 전환에 관해, 세 번의 연속적인 음성 객담 배양으로 측정된 다음 결과를 나타내었다: (1) 총 16명의 환자는 배양 전환을 입증하였고, 모두는 비-낭성 섬유증이었다; (2) 15명의 환자는 MAC를 지녔고 1명은 M. 아브세수스를 지녔다; (3) 8명의 환자는 24개월이 넘는 비-LAI 치료 방법에도 불구하고 치료 성공을 나타내지 않았고, 4명의 환자는 12 내지 24개월의 비-LAI 치료 방법에도 불구하고 치료 성공을 나타내지 않았으며, 4명의 환자는 6 내지 12개월의 비-LAI 치료 방법에도 불구하고 치료 성공을 나타내지 않았다; (4) 7명의 환자는 결절성 질환을 나타내었고, 2명의 환자는 결절성 질환 및 최소 공동성 병변을 나타내었고, 7명의 환자는 공동성 병변을 나타내었다; (5) 11명의 환자는 LAI 치료 방법을 개시한 지 56일 후 또는 그 이전에 전환되기 시작했고, 2명의 환자는 LAI 치료 방법을 개시한 지 84일 후에 전환되었고, 3명의 환자는 LAI 치료 방법을 개시한 지 112일 후에 전환되었다; 그리고 (6) 168일에 전환자 (n=16) vs. 비전환자 (n=43)에 대한 6MWT는 89.34미터 (전환자) vs. 3.85미터 (비전환자)였고, p-값은 0.0034이다.
- [0166] 객혈, 이명, 및 청력 손실을 갖는 환자에서는 아암 간에 차이가 발견되지 않았다.
- [0167] 더욱이, 이중 맹검 단계의 LAI로부터 오픈 라벨 단계에 들어간 환자 (연구 설계에 대해서는 **도 1**을 참조하라)는 계속하여 개선된 것이 관찰되었다. 추가로, 플라시보로부터 오픈 라벨 단계에 들어간 환자는 그 저하율에 있어서 급격한 감소를 나타낸다. 대부분의 치료 응급 부작용(TEAE)은 중증도에 있어서 경증이거나 보통이었고, TEAE의 대다수는 사실상 호흡기였다 (**표 9**). 국소 부작용 및 기본 폐병의 감염성 악화가 가장 일반적인 TEAE였다. 이러한 부작용으로 인해 소수의 환자가 연구 약물을 중단하였다.

표 9. 오픈-라벨 단계의 끝까지 부작용의 개관 (안전성 집단)				
	이중 맹검 단계 ^a		오픈-라벨 단계 ^b	
	LAI (n = 44)	플라시보 (n = 45)	LAI ^c (n = 35)	플라시보 ^c (n = 43)
치료 용급 부작용(TEAE)을 갖는 대상체, n(%) TEAE, n	41 (93.2) 240	40 (88.9) 140	31 (88.6) 107	42 (97.7) 160
최대 중증도로 TEAE 를 갖는 대상체, n (%)				
등급 1:경증	12 (27.3)	25 (55.6)	16 (45.7)	10 (23.3)
등급 2: 보통	24 (54.5)	10 (22.2)	10 (28.6)	24 (55.8)
등급 3:중증	4 (9.1)	5 (11.1)	4 (11.4)	8 (18.6)
등급 4:생명-위협 또는 장애	0	0	0	0
등급 5:사망 ^d	1 (2.3)	0	1 (2.9)	0
심각도로 TEAE 를 갖는 대상체, n (%)				
심각	8 (18.2)	4 (8.9)	5 (14.3)	5 (11.6)
심각하지 않음	33 (75.0)	36 (80.0)	26 (74.3)	37 (86.0)
치료 용급 심각한 부작용, n	12	5	10	5
연구 약물에 대한 관련성으로 TEAE 를 갖는 대상체, n (%)				
관련됨	3 (6.8)	0	17 (48.6)	26 (60.5)
관련되지 않음	5 (11.4)	4 (8.9)	14 (40.0)	16 (37.2)
치료 용급 청각전정 부작용을 갖는 대상체, n (%)	5 (11.4)	5 (11.1)	2 (5.7)	2 (4.7)
치료 용급 신장 부작용을 갖는 대상체, n(%)	1(2.3)	0	1 (2.9)	0
연구 약물 중단을 발생시키는 부작용을 갖는 대상체, n (%)	8 (18.2)	0	6 (17.1)	12 (27.9)

[0168]

[0169]

[0170]

실시예 2: 비-CF M. 아비움 복합체 (MAC) 폐 감염을 갖는 환자에서 흡입용 리포솜 아미카신(LAI)의 연구

LAI (본원에서 "Arikayce™" 또는 "ARIKAYCE™"로도 언급됨)는 난치성 NTM 폐병을 갖는 환자의 치료를 위해 개발된 아미카신의 지속적-방출 지질 조성물이다. 이 연구에서, LAI의 효능, 안전성, 및 관용성을 M. 아비움 복합체 (MAC) 폐 감염을 갖는 비-낭성 섬유증 환자에서 평가한다. 도 9는 연구 설계를 도시하는 흐름도이다.

[0171]

LAI 조성물은 다음 성분들을 갖는다:

LAI 조성물	
아미카신 설페이트	~ 70 mg/mL
DPPC	~ 30-35 mg/mL
콜레스테롤	~ 15-17 mg/mL
NaCl	~ 1.5%

[0172]

[0173]

표 10은 연구를 위한 포함 기준을 제공한다.

표 10. 연구를 위한 포함 기준
• 연령 ≥ 18 세 ≤85 세
• 폐 NTM MAC 폐병의 진단
• 이전 치료에 실패
• 적어도 6 개월 동안 다중-약물 요법; 지난 12 개월 내에 마지막 투여

[0174]

[0175]

환자는 두 그룹으로 2:1 무작위화되었다: (i) 590 mg LAI + 배경 요법 및 (ii) 배경 요법 단독. 각 환자 그룹에 8개월 동안 매일 투여하였다. 일차 배양 전환을 6개월에 평가하였다. 6개월에 각 환자에 대한 6MWT를 또한 수행

하였다.

[0176] 배양 전환자는 전환 후 12개월 동안 치료를 계속하였다.

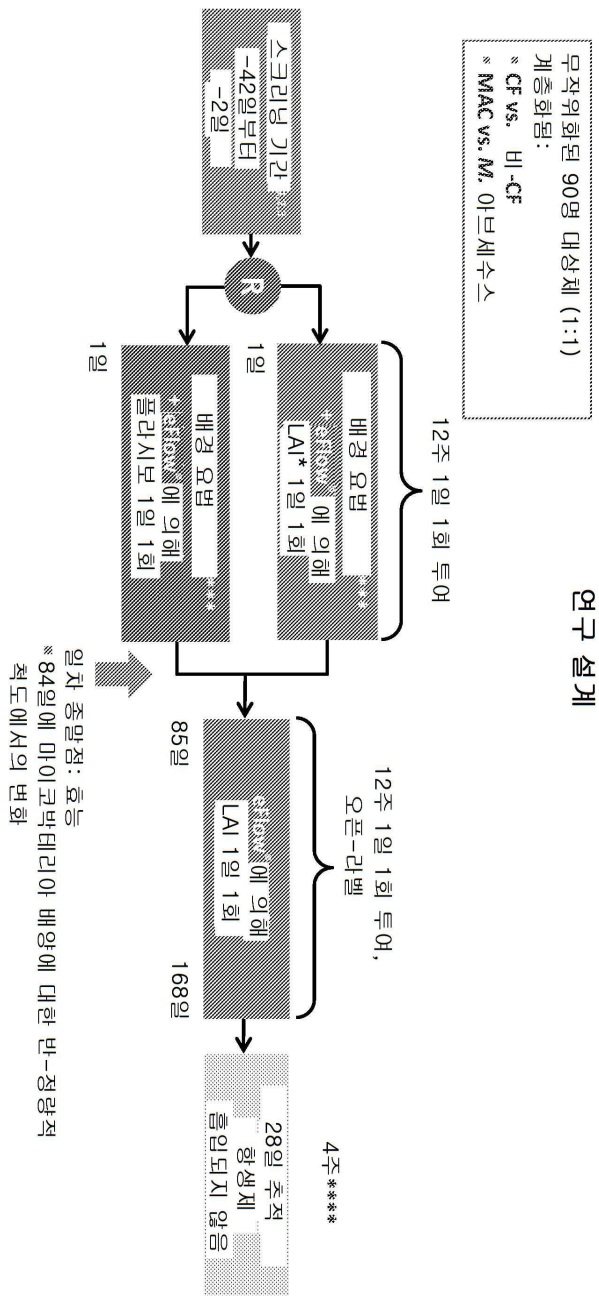
[0177] * * * * *

[0178] 본 출원을 통틀어 인용된 모든 문서, 특허, 특허 출원, 간행물, 제품 설명, 및 프로토콜은 모든 목적을 위해 그 전문이 참조로서 본원에 포함된다.

[0179] 본 명세서에 예시되고 논의된 구체예는 본 발명을 만들고 이용하기 위해 발명자들에게 공지된 최고의 방법을 단지 당업자에게 교시하기 위한 것이다. 상기 기재된 본 발명의 구체예의 변형 및 변경은 상기 교시에 비추어 당업자에게 이해되는 바와 같이 본 발명을 벗어남이 없이 가능하다. 따라서, 청구범위 및 그 등가물의 범위 내에서, 본 발명은 구체적으로 기술된 것과 다르게 실시될 수 있는 것으로 이해된다. 이에 따라, 상기 설명 및 도면은 단지 예일 뿐이며 본 개시는 이하 청구범위에 의해 상세하게 설명된다.

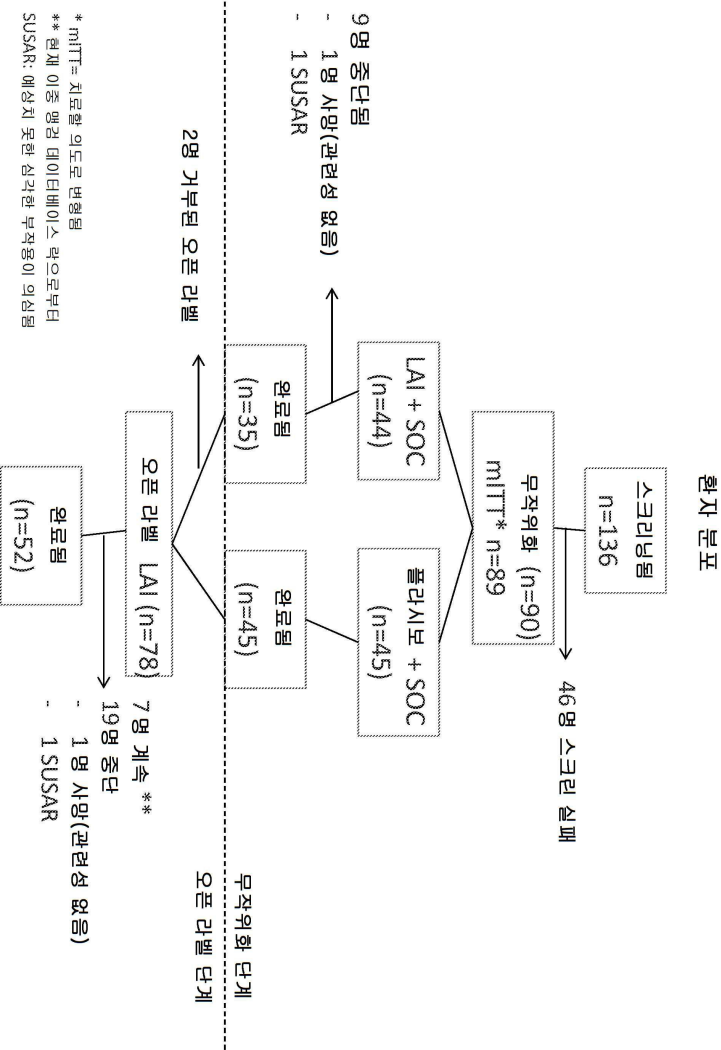
도면

도면1

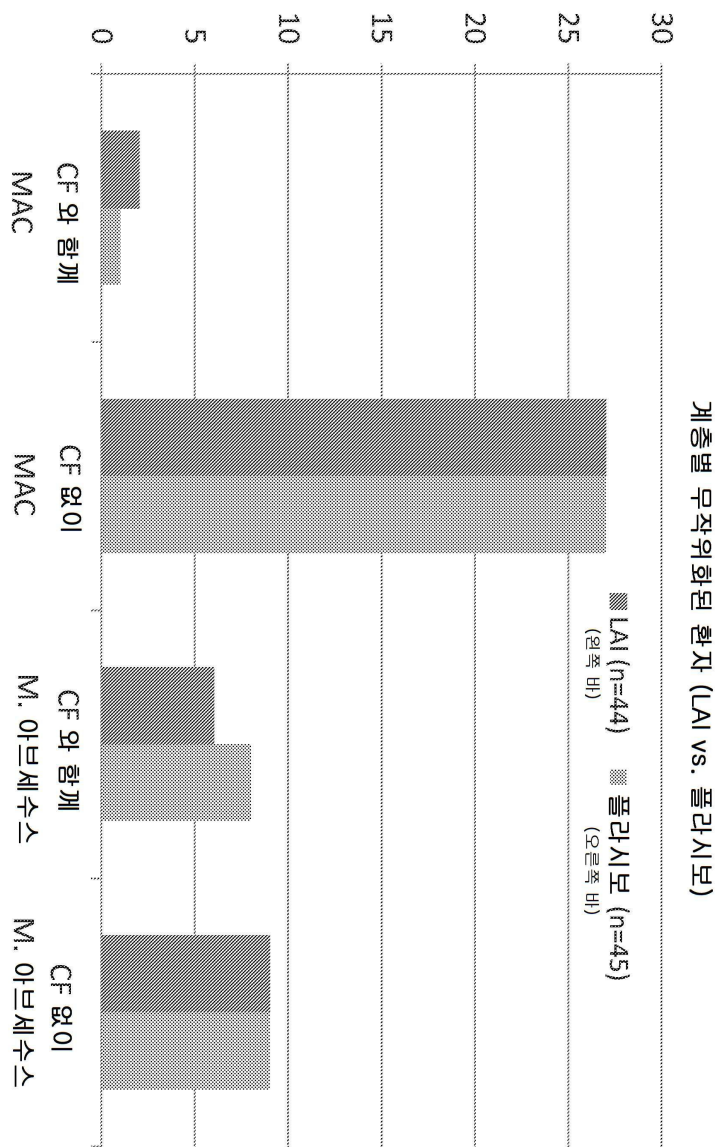


* 흡입용 리포솜 아미카신 (LAI)
1 총부 CT에 의해 결정성 기관지확장증 및/또는 섬유성동성 질환의 증상을 지니는 2007 ATS/IDSA 기준
2 지난 2년간 적어도 2회 양성 배양으로 기록되고, 이 중 적어도 1회는 스크리닝 6개월 전에 수득된 것임.
3 지속적으로 양성 배양인 스크리닝 전 적어도 6개월 동안 ATS/IDSA 가이드라인 기반 치료를 받음
**** ATS/IDSA 가이드라인 기반 요법이 계속됨
**** 임의의 12 및 24개월 안전성 추적 오프 치료

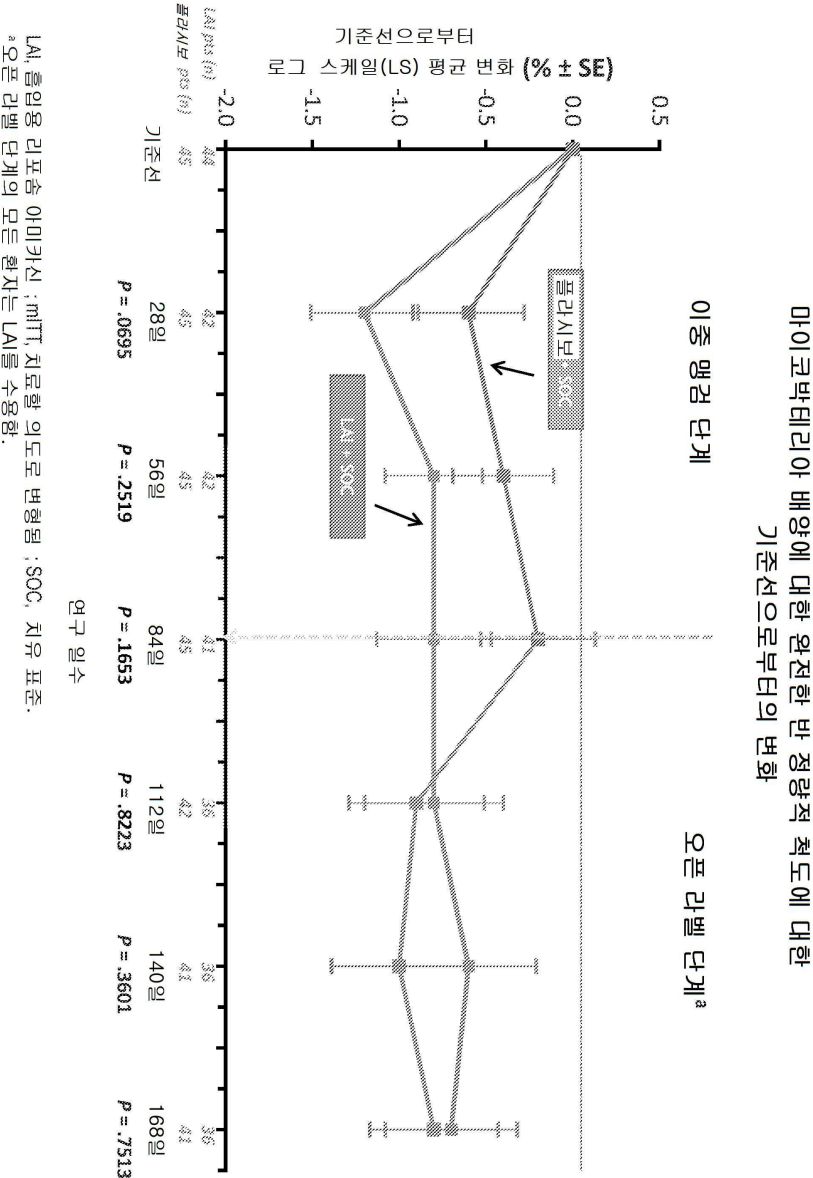
도면2



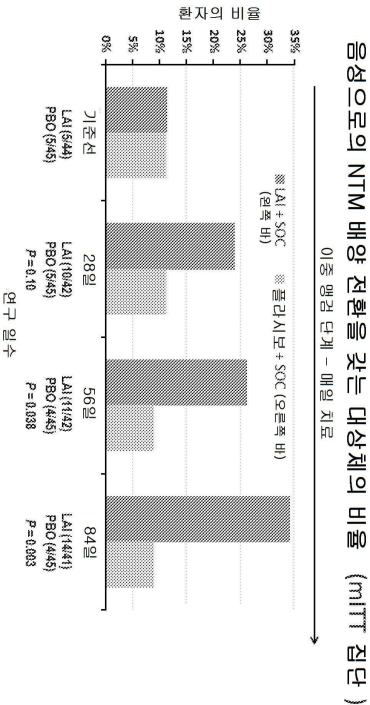
도면3



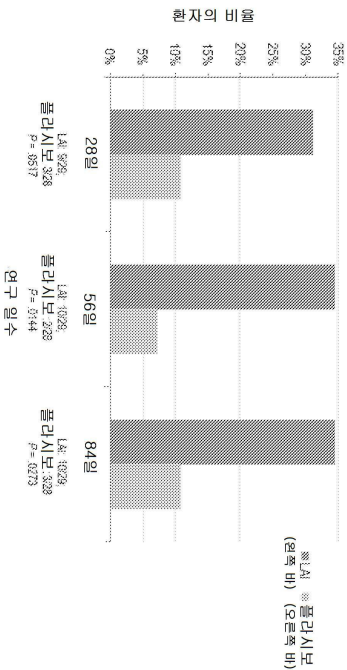
도면4



도면5



음성으로의 NTM 배양 전환을 갖는 대상체의 비율 (MAC 집단)



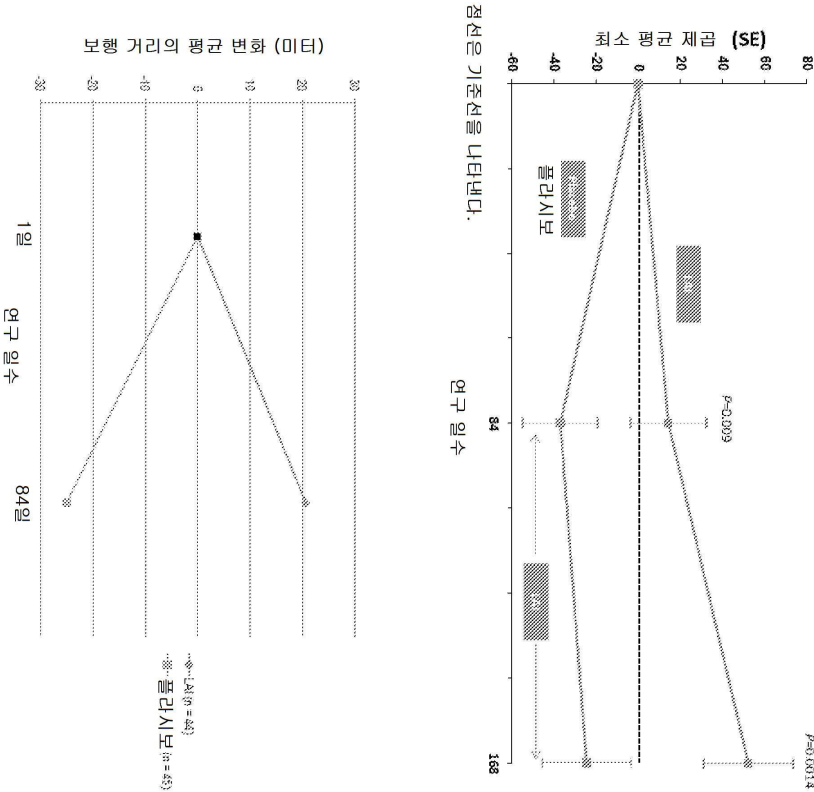
적어도 하나의 NTM 배양 음성 결과를 갖는 환자

치루 아암	CF 환자	NTM 유기체	기준선 전 NTM의 기간 (개월)	아미카신 사용 전	스크리닝시 SOS	기준선	28일	56일	84일	112일	140일	168일	28일 추적
LAI	비-CF	MAC	>24		2								
			>24		5								
			>24		5								
			>24		6								
			>24		2								조기 종료
			>12 - 24		2								
			>12 - 24		2								
			>12 - 24		3								
			>12 - 24	INH	3								
			>12 - 24		3								
			6 - 12		3								
			6 - 12		4								
	CF	MAC	>12 - 24	IV	5								
			>12 - 24	INH	3								조기 종료
			>24	INH	3								
			>24	INH	3								
			6 - 12	INH	6								
			>24		4								
			>24	INH	3								
			>24		3								
			>12 - 24		3								
			>12 - 24		3								
			6 - 12		3								
			6 - 12		4								
PBO	비-CF 환자	MAC	>12 - 24		2								
			>12 - 24		2								
			>12 - 24		3								
			>12 - 24		3								
			>12 - 24		3								
			>12 - 24		3								
			>12 - 24		3								
			>12 - 24		3								
			>12 - 24		3								
			>12 - 24		3								
			>12 - 24		3								
			>12 - 24		3								
	LAI+SOC로 치료하는 동안 음성 배양을 지닌 환자의 수	M. 아브세투스	>24		3								
			>24		3								
			>24		3								
			>24		3								
			>24		3								
			>24		3								
			>24		3								
			>24		3								
			>24		3								
			>24		3								
			>24		3								
			>24		3								
	PBO+SOC로 치료하는 동안 음성 배양을 지닌 환자의 수	M. 아브세투스	>24		3								
			>24		3								
			>24		3								
			>24		3								
			>24		3								
			>24		3								
			>24		3								
			>24		3								
			>24		3								
			>24		3								
			>24		3								
			>24		3								

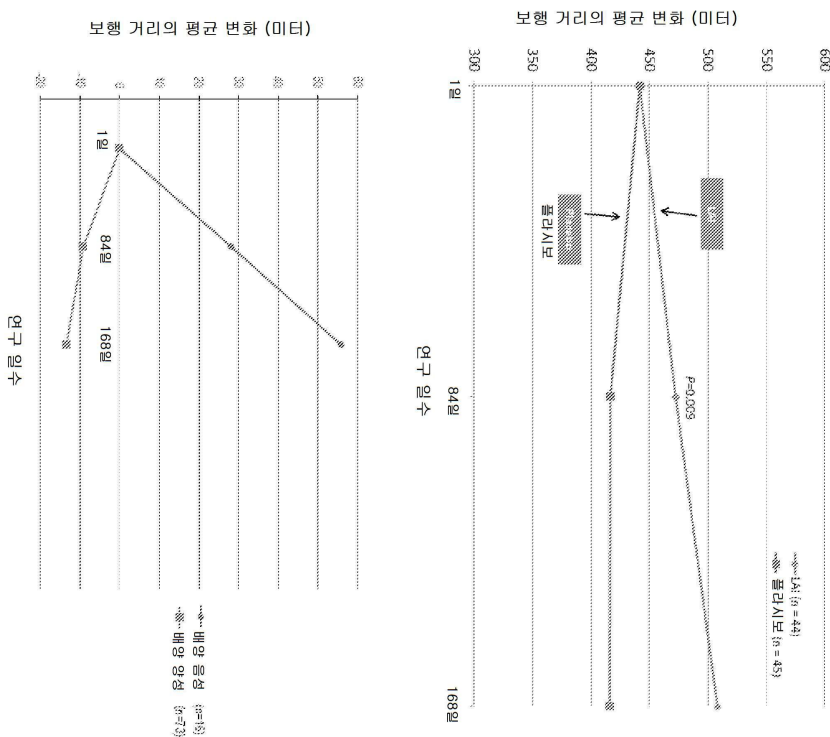
각주: 모든 음성 배양액은 액체 배지에서 성장이 없음이 확인되었다.
CF: 낭성 섬유증; INH: 이소니아지드; IV: 정맥내; LAI: 틀림용 리포솜 아미카신; MAC: 마이코박테리움
아비움 복합체; NA: 적용할 수 없음; NTM: 비결핵성 마이코박테리아; PBO: 플라시보; SOC,
치유 표준; SOS, 반-정량적 척도

■ = 배양 음성 (LAI)
■ = 배양 음성 (PBO)
■ = 배양 음성 (오프 치료)

도면7



도면8



도면9

