



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) BR 112016026699-4 B1



(22) Data do Depósito: 15/05/2015

(45) Data de Concessão: 13/09/2022

(54) Título: USO DE UMA COMPOSIÇÃO FARMACEUTICA DE AMICACINA OU DE UM SAL FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL DESTA

(51) Int.Cl.: A61K 9/127; A01N 43/04.

(30) Prioridade Unionista: 09/09/2014 US 62/048,068; 15/05/2014 US 61/993,439; 26/08/2014 US 62/042,126; 26/09/2014 US 62/056,296.

(73) Titular(es): INSMED INCORPORATED.

(72) Inventor(es): GINA EAGLE; RENU GUPTA.

(86) Pedido PCT: PCT US2015031079 de 15/05/2015

(87) Publicação PCT: WO 2015/175939 de 19/11/2015

(85) Data do Início da Fase Nacional: 14/11/2016

(57) Resumo: MÉTODOS PARA TRATAR INFECÇÕES PULMONARES MICOBACTERIANAS NÃO TUBERCULOSAS São aqui proporcionados métodos para tratar uma infecção pulmonar num doente em necessidade, por exemplo, uma infecção pulmonar micobacteriana não tuberculosa para pelo menos um ciclo de tratamento. O método compreende administrar aos pulmões do doente uma composição farmacêutica compreendendo um aminoglicósido complexo lipossomal compreendendo um componente lipídico compreendendo lípidos electricamente neutros e um aminoglicósido. A administração compreende a formação de aerossol da composição farmacêutica para proporcionar uma composição farmacêutica aerossolizada compreendendo uma mistura de aminoglicósido livre e aminoglicosido complexo lipossomal e administrar a composição farmacêutica aerossolizada através de um nebulizador para os pulmões do doente. Os métodos aqui proporcionados resultam numa alteração da linha de base na escala semiquantitativa para cultura de micobactérias para um paciente tratado e/ou conversão da cultura de NTM para negativo durante ou após o período de administração.

**USO DE UMA COMPOSIÇÃO FARMACEUTICA DE AMICACINA OU DE UM
SAL FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL DESTA
REFERÊNCIA CRUZADA A APLICAÇÕES RELACIONADAS**

[001] Este pedido reivindica prioridade dos Pedidos Provisórios com os números de série US 61/993.439, depositado em 15 de maio de 2014; 62/042.126, depositado em 26 de agosto de 2014; 62/048.068, depositado em 9 de setembro de 2014; e 62/056.296, depositado em 26 de setembro de 2014, cujas divulgações de cada uma deles são incorporadas por referência na sua totalidade para todos os fins.

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

[002] Certas tecnologias adequadas para administração por inalação empregam lipossomas e complexos de lipídios proporcionam um efeito terapêutico prolongado do fármaco no pulmão. Estas tecnologias também proporcionam o fármaco com atividades sustentadas e a capacidade de direcionar e aumentar a captação do fármaco em sítios da doença.

[003] A liberação por inalação de lipossomas é complicada pela sua sensibilidade ao estresse induzido por cisalhamento durante a nebulização, o que pode levar a alterações nas características físicas (por exemplo, aprisionamento, tamanho). No entanto, desde que as alterações nas características sejam reprodutíveis e cumpram critérios de aceitabilidade, não precisam ser proibitivas para o desenvolvimento farmacêutico.

[004] A infecção pulmonar micobacteriana não tuberculosa (NTM) no hospedeiro susceptível pode levar a morbidade potencialmente grave e até mesmo mortalidade

entre os afetados. À medida que as taxas de infecção estão aumentando, a doença pulmonar por micobactéria não tuberculosa (PNTM) representa uma preocupação emergente de saúde pública nos Estados Unidos. NTM são onipresentes no ambiente. Mais de 80% das infecções pulmonares por NTM (PNTM) nos EUA são devidas ao complexo *Mycobacterium avium* (MAC). Além disso, *M. Kansasii*, *M. abscessus* e *M. fortuitum* são regularmente isolados.

[005] A prevalência de infecções pulmonares por NTM nos Estados Unidos mais do que duplicou nos últimos 15 anos. A prevalência no período de 2 anos relatada para PNTM ATS/IDSA de infecções pulmonares NTM é 8,6/100.000 pessoas. A prevalência de infecções pulmonares por NTM aumenta com a idade, com 20,4/100.000 naqueles com pelo menos 50 anos de idade e é especialmente prevalente em mulheres (idade mediana: 66 anos, mulheres: 59%).

[006] No indivíduo susceptível, as infecções NTM pulmonares podem ser graves ou fatais. As terapias disponíveis podem ser mal toleradas e podem ter efeitos adversos significativos. A presente invenção aborda esta e outras necessidades fornecendo métodos para o tratamento de infecções pulmonares por NTM em pacientes que delas necessitem.

SUMARIO DA INVENÇÃO

[007] A presente invenção, num aspecto, proporciona métodos para tratar ou proporcionar profilaxia contra uma infecção por micobactérias não tuberculosas (NTM) (infecção pulmonar causada ou devido a uma ou mais micobactérias não tuberculosas), via administração de inalação de uma quantidade eficaz de uma composição

compreendendo um aminoglicosídeo do complexo lipossomal, ou um sal farmacologicamente aceitável deste, a um paciente que dele necessite. O paciente que necessita de tratamento, em uma modalidade, é um paciente de fibrose cística, um paciente de bronquiectasias, sofre de asma ou sofre de doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD).

[008] Numa modalidade, a infecção por NTM é uma infecção pulmonar por NTM selecionada de um *M. avium*, *M. avium* subespécie. *hominissuis* (MAH), *M. abscessus*, *M. chelonae*, *M. bolletii*, *M. kansasii*, *M. ulcerans*, *M. avium*, complexo de *M. avium* (MAC) (*M. avium* e *M. intracellulare*), *M. conspicuum*, *M. kansasii*, *M. peregrinum*, *M. immunogenum*, *M. xenopi*, *M. marinum*, *M. malmoense*, *M. marinum*, *M. mucogenicum*, *M. nonchromogenicum*, *M. scrofulaceum*, *M. simiae*, *M. smegmatis*, *M. szulgai*, *M. terrae*, *M. terrae* complex, *M. haemophilum*, *M. genavense*, *M. gordonae*, *M. ulcerans*, *M. fortuitum*, complexo de *M. fortuitum* (*M. fortuitum* e *M. chelonae*) ou uma combinação destes. Numa outra modalidade, a infecção por NTM é uma infecção com complexo de *M. avium* (MAC) (*M. avium* e *M. intracellulare*). Numa modalidade, a infecção por NTM é uma infecção pulmonar recalcitrante por NTM.

[009] Numa modalidade, a composição compreendendo o aminoglicosídeo do complexo lipossomal é uma dispersão (por exemplo, uma solução ou suspensão lipossomal). A porção lipossomal da composição compreende um componente lipídico que inclui lipídios eletricamente neutros. Numa outra modalidade, os lipídios eletricamente neutros compreendem uma fosfatidilcolina e um esterol (por exemplo, dipalmitoilfosfatidilcolina e colesterol), numa outra

modalidade, o aminoglicosídeo é amicacina ou um sal farmacêuticamente aceitável deste. Ainda noutra modalidade, o aminoglicosídeo é o sulfato de amicacina.

[0010] Numa modalidade, o método para tratar ou proporcionar profilaxia contra uma infecção por NTM compreende administrar uma composição farmacêutica aerossolizada aos pulmões do paciente que dela necessite; em que a composição farmacêutica aerossolizada compreende uma mistura de aminoglicosídeo livre e aminoglicosídeo do complexo lipossomal, e o componente lipídico do lipossoma consiste em lipídios eletricamente neutros. Numa outra modalidade, os lipídios eletricamente neutros compreendem uma fosfatidilcolina e um esteroide (por exemplo, dipalmitoilfosfatidilcolina e colesterol). Numa outra modalidade, o aminoglicosídeo é amicacina ou um sal farmacêuticamente aceitável deste. Ainda noutra modalidade, o aminoglicosídeo é o sulfato de amicacina.

[0011] Os métodos aqui fornecidos resultam numa alteração a partir da linha base na escala semi-quantitativa para cultura de micobactérias para um paciente tratado e/ou conversão da cultura de NTM para negativo durante ou após o período de administração. Por exemplo, numa modalidade, o método aqui proporcionado resulta no paciente que tem uma conversão de cultura NTM para negativo após um período de administração.

[0012] Numa modalidade, o aminoglicosídeo ou sal farmacêuticamente aceitável deste é amicacina, apramicina, arbecacina, astromicina, capreomicina, dibecacina, frameticina, gentamicina, higromicina B, isepamicina, canamicina, neomicina, netilmicina, paromomicina,

rodestreptomicina, ribostamicina, sisomicina, espectinomomicina, estreptomicina, tobramicina, verdamicina, um sal farmacêuticamente aceitável deste ou uma combinação desta. Ainda noutra modalidade, o aminoglicosídeo é amicacina. Noutra modalidade, o aminoglicosídeo é selecionado a partir de um aminoglicosídeo apresentado na Tabela 1, abaixo, um sal farmacêuticamente aceitável deste, ou uma combinação dos mesmos.

Tabela 1. Aminoglicosídeos para uso com a presente invenção			
AC4437	dibecacina	K-4619	sisomicina
amicacina	dactimicina	isepamicina	rodestreptomicina
apramicina	etimicina	KA-5685	sorbistina
arbecacina	framacetina	canamicina	espectinomomicina
astromicina	gentamicina	neomicina	esporaricina
becanamicina	H107	netilmicina	estreptomicina
boholmicina	higromicina	paromomicina	tobramicina
brulamicina	higromicina B	plazomicina	verdamicina
capreomicina	inosamicina	ribostamicina	vertilmicina

[0013] As composições farmacêuticas aqui proporcionadas numa modalidade são dispersões de lipossomas (isto é, dispersões lipossomais ou dispersões lipossomais aquosas que podem ser soluções lipossomais ou suspensões lipossomais). Numa modalidade, o componente lipídico dos lipossomas consiste essencialmente em um ou mais lipídios eletricamente neutros. Numa outra modalidade, o lipídio eletricamente neutro compreende um fosfolipídio e um esterol. Numa outra modalidade, o fosfolipídio é dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC) e o esterol é colesterol.

[0014] Numa modalidade, a razão em peso de lipídio

para aminoglicosídeo na composição farmacêutica de aminoglicosídeo (solução ou suspensão lipossomal de aminoglicosídeo) é de cerca de 2:1, cerca de 2:1 ou menos, cerca de 1:1, cerca de 1:1 ou menos, cerca de 0,75:1 ou menos, ou cerca de 0,7:1. Numa outra modalidade, a razão em peso de lipídio para aminoglicosídeo na composição é de cerca de 0,10:1 a cerca de 0,25:1, de cerca de 0,10:1 a cerca de 1,0:1, de cerca de 0,25:1 até cerca de 1,25:1, de cerca de 0,5:1 até cerca de 1:1.

[0015] Numa modalidade, os métodos aqui fornecidos compreendem a administração da composição lipossomal de aminoglicosídeo via nebulização ou aerossolização. O método nesta modalidade, portanto, implica a geração de uma composição aerossolizada de aminoglicosídeo. Numa modalidade, após nebulização, a composição aerossolizada tem um tamanho de gotícula de aerossol de cerca de 1 µm a cerca de 3,8 µm, cerca de 1,0 µm a 4,8 µm, cerca de 3,8 µm a cerca de 4,8 µm, ou cerca de 4,0 µm a cerca de 4,5 µm. Numa outra modalidade, o aminoglicosídeo é a amicacina. Ainda numa outra modalidade, a amicacina é o sulfato de amicacina.

[0016] Numa modalidade, cerca de 70% a cerca de 100% do aminoglicosídeo presente na composição é complexo lipossomal, por exemplo, encapsulado numa pluralidade de lipossomas, antes da administração ao paciente que necessita de tratamento. Numa outra modalidade, o aminoglicosídeo é selecionado a partir de um aminoglicosídeo proporcionado na Tabela 1. Numa outra modalidade, o aminoglicosídeo é uma amicacina (por exemplo, como sulfato de amicacina). Mesmo numa outra modalidade,

cerca de 80% a cerca de 100% da amicacina é encapsulada em um complexo lipossomal, ou cerca de 80% a cerca de 100% da amicacina é encapsulada numa pluralidade de lipossomas, antes da administração ao paciente que necessita de tratamento. Em outra modalidade, antes da administração ao paciente que necessita de tratamento (isto é, antes da nebulização), cerca de 80% a cerca de 100%, cerca de 80% a cerca de 99%, cerca de 90% a cerca de 100%, 90% a cerca de 99%, ou cerca de 95% a cerca de 99% do aminoglicosídeo presente na composição é complexo lipossomal.

[0017] Numa modalidade, a percentagem de aminoglicosídeo (também referido aqui como "associado a lipossomal") do complexo lipossomal pós-nebulização é de cerca de 50% a cerca de 80%, de cerca de 50% a cerca de 75%, de cerca de 50% a Cerca de 70%, de cerca de 55% até cerca de 75%, ou de cerca de 60% até cerca de 70%. Numa outra modalidade, o aminoglicosídeo é selecionado a partir de um aminoglicosídeo proporcionado na Tabela 1. Numa outra modalidade, o aminoglicosídeo é amicacina. Ainda numa outra modalidade, a amicacina é o sulfato de amicacina. Numa modalidade, a composição aerossolizada (isto é, pós nebulização) compreende de cerca de 65% a cerca de 75% de aminoglicosídeo do complexo lipossomal e de cerca de 25% a cerca de 35% de aminoglicosídeo livre. Numa outra modalidade, o aminoglicosídeo é amicacina. Mesmo ainda numa outra modalidade, a amicacina é o sulfato de amicacina.

[0018] Numa modalidade, a infecção pulmonar tratada pelos métodos aqui fornecidos é uma infecção pulmonar por *Mycobacterium abscessus* ou uma infecção pulmonar por complexo de *Mycobacterium avium*. Numa ou mais das

modalidades anteriores, o paciente é um paciente de fibrose cística, um paciente de bronquiectasia, um paciente de asma ou um paciente de COPD.

[0019] Numa modalidade, um paciente com fibrose cística é tratado para uma infecção pulmonar com uma das composições ou sistemas aqui proporcionados, numa modalidade adicional, a infecção pulmonar é causada pelo *Mycobacterium abscessus* ou pelo complexo de *Mycobacterium avium*.

[0020] Numa modalidade, a concentração do aminoglicosídeo na composição lipossomal de aminoglicosídeo é de cerca de 50 mg/mL ou superior. Numa outra modalidade, a concentração do aminoglicosídeo no aminoglicosídeo do complexo lipossomal é de cerca de 60 mg/mL ou superior. Numa outra modalidade, a concentração do aminoglicosídeo no aminoglicosídeo do complexo lipossomal é de cerca de 70 mg/mL ou superior, por exemplo, de cerca de 70 mg/mL até cerca de 75 mg/mL. Numa outra modalidade, o aminoglicosídeo é selecionado a partir de um aminoglicosídeo fornecido na Tabela 1. Ainda numa modalidade adicional, o aminoglicosídeo é a amicacina (por exemplo, sulfato de amicacina).

BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

[0021] **A Figura 1** mostra o desenho do estudo para um estudo controlado com placebo, duplo-cego, aleatório, de amicacina do complexo lipossomal em pacientes com infecção pulmonar não tuberculosa recalcitrante (NTM), descrita no Exemplo 1.

[0022] **A Figura 2** mostra a distribuição do paciente para o estudo controlado com placebo duplo-cego, aleatório,

de amicacina do complexo lipossomal em pacientes com infecção pulmonar micobacteriana não tuberculosa recalcitrante, descrita no Exemplo 1.

[0023] **A Figura 3** mostra o número de pacientes em cada grupo de tratamento com NTM.

[0024] **A Figura 4** mostra a alteração média da escala logarítmica (LS) a partir da linha base na escala semi-quantitativa completa para cultura de micobactérias para a intenção modificada para tratar a população de paciente (mITT) em função do dia de estudo para a fase dupla-cega e a fase aberta do estudo apresentado no Exemplo 1.

[0025] **A Figura 5 (topo)** é um gráfico de barras que mostra a proporção de pacientes com conversão de cultura NTM para negativo em vários pontos de tempo durante o estudo controlado com placebo, duplo-cego, aleatório (intenção modificada para tratar a população). **A Figura 5 (fundo)** é um gráfico de barras que mostra a proporção de pacientes de MAC com conversão de cultura de NTM para negativos em vários pontos do tempo.

[0026] **A Figura 6** mostra pacientes com pelo menos 1 resultado negativo de cultura de NTM em vários pontos de tempo durante o estudo controlado com placebo, duplo-cego, aleatório.

[0027] **A Figura 7 (topo)** é um gráfico que mostra a alteração da referência no teste de caminhada de seis minutos nos dias 84 e 168 (população de mITT) e a **Figura 7 (fundo)** é um gráfico da variação média a partir da referência na distância percorrida (metros) no 6MWT nos pacientes recebendo LAI versus placebo no dia 84 (última

observação realizada, intenção modificada para tratar a população).

[0028] **A Figura 8 (topo)** é um gráfico que mostra os metros médios percorridos no teste de caminhada de seis minutos nos dias 84 e 168 (todos os pacientes). **A Figura 8 (fundo)** é um gráfico que mostra a mudança média da referência para os Dias 84 e 168 na distância percorrida (metros) no 6MWT em pacientes com conversão de culturas negativas (≥ 3 culturas negativas) vs. aquela sem conversão de cultura para negativo (última observação realizada - intenção modificada para tratar a população).

[0029] **A Figura 9** mostra o *design* do estudo para um estudo controlado com placebo, aleatório de amicacina encapsulada em lipossomal (ARIKAYCE ou LAI) em pacientes com infecção pulmonar por complexo de *M. avium* (MAC) Fibrose não Cística (não-CF), descrita no Exemplo 2.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

[0030] A invenção aqui descrita é direcionada, em parte, aos métodos para tratar uma infecção pulmonar num paciente em necessidade destes, por exemplo, administrar uma composição farmacêutica de aminoglicosídeo aos pulmões do paciente, por exemplo, via nebulização.

[0031] O termo "cerca de", tal como aqui utilizado, refere-se a mais ou menos dez por cento do objeto que "cerca" modifica.

[0032] O termo "tratar" inclui: (1) impedir ou retardar o aparecimento de sintomas clínicos do estado, distúrbio ou condição que se desenvolve no indivíduo que pode ser afligido ou predisposto ao estado, distúrbio ou condição, mas ainda não experimenta ou apresenta sintomas

clínicos ou subclínicos do estado, distúrbio ou condição; (2) inibir o estado, distúrbio ou condição (isto é, parar, reduzir ou retardar o desenvolvimento da doença, ou uma recaída deste no caso de tratamento de manutenção, de pelo menos um sintoma clínico ou subclínico); e/ou (3) aliviar a condição (isto é, causar regressão do estado, distúrbio ou estado ou pelo menos um dos seus sintomas clínicos ou subclínicos). O benefício para um indivíduo a ser tratado é ou estatisticamente significativo ou pelo menos perceptível para o indivíduo ou para o médico.

[0033] "Profilaxia", tal como aqui utilizado, pode significar a prevenção completa de uma infecção ou doença, ou a prevenção do desenvolvimento de sintomas dessa infecção ou doença; um atraso no aparecimento de uma infecção ou doença ou dos seus sintomas; ou uma diminuição na gravidade de uma infecção ou doença subsequentemente desenvolvida ou dos seus sintomas.

[0034] O termo "antibacteriano" é reconhecido na técnica e refere-se à capacidade dos compostos da presente invenção para prevenir, inibir ou destruir o crescimento de micróbios de bactérias. Exemplos de bactérias são proporcionados acima.

[0035] O termo "antimicrobiano" é reconhecido na técnica e refere-se à capacidade dos compostos aminoglicosídeos da presente invenção para prevenir, inibir, retardar ou destruir o crescimento de micróbios, tais como bactérias, fungos, protozoários e vírus.

[0036] "Quantidade efetiva" significa uma quantidade de um aminoglicosídeo (por exemplo, amicacina) utilizada na presente invenção suficiente para resultar na

resposta terapêutica desejada. A quantidade eficaz da composição aqui proporcionada compreende aminoglicosídeo tanto do complexo lipossomal quanto livre. Por exemplo, o aminoglicosídeo do complexo lipossomal, numa modalidade, compreende aminoglicosídeo encapsulado num lipossoma, ou complexado com um lipossoma, ou uma combinação destes.

[0037] "Dispersão lipossomal" refere-se a uma solução ou suspensão compreendendo uma pluralidade de lipossomas.

[0038] Um "aerossol", como aqui utilizado, é uma suspensão gasosa de partículas líquidas. O aerossol aqui proporcionado compreende partículas da dispersão lipossomal.

[0039] Um "nebulizador" ou um "gerador de aerossol" é um dispositivo que converte um líquido num aerossol de um tamanho que pode ser inalado no trato respiratório. Nebulizadores eletrônicos, ultrassônicos, pneumáticos, por exemplo, nebulizadores de malha eletrônica passiva, nebulizadores de malha eletrônica ativa e nebulizadores de malha vibratória podem ser utilizados com a invenção se o nebulizador particular emite um aerossol com as propriedades requeridas e na taxa de produção requerida.

[0040] O processo de conversão pneumática de um líquido a granel em pequenas gotas é designado por atomização. O funcionamento de um nebulizador pneumático requer um fornecimento de gás pressurizado como força motriz para a atomização do líquido. Os nebulizadores ultrassônicos usam eletricidade introduzida por um elemento piezoelétrico no reservatório líquido para converter, um líquido em gotículas respiráveis. Vários tipos de

nebulizadores estão descritos em *Respiratory Care*, Vol. 45, No. 6, pp. 609-622 (2000), cuja descrição é aqui incorporada por referência na sua totalidade. Os termos "nebulizador" e "gerador de aerossol" são utilizados alternativamente ao longo do relatório descritivo, "Dispositivo de inalação", "sistema de inalação" e "atomizador" são também utilizados na literatura alternativamente com os termos "nebulizador" e "gerador de aerossol".

[0041] O "diâmetro mediano de massa" ou "MMD" é determinado por difração a laser ou medições de impactador, e é o diâmetro médio de partícula em massa.

[0042] "Diâmetro aerodinâmico mediano de massa" ou "MMAD" é padronizado referente à separação aerodinâmica de gotículas aquosas de aerossol e é determinada medições de impactadores, por exemplo, o Impactador de Cascata Anderson (ACI) ou o Impactador da Próxima Geração (NGI). A taxa de fluxo de gás, numa modalidade, é de 28 litros por minuto pelo Impactador de Cascata de Anderson (ACI) e 15 litros por minuto para o Impactador de Próxima Geração (NGI). "Desvio padrão geométrico" ou "GSD" é uma medida da propagação de uma distribuição de tamanho de partícula aerodinâmica.

[0043] As micobactérias não tuberculosas são organismos encontrados no solo e na água que podem causar doença pulmonar grave em indivíduos susceptíveis, para os quais existem atualmente tratamentos eficazes limitados e sem terapias aprovadas. A prevalência da doença de NTM é relatada aumentar, e de acordo com relatórios da Sociedade Torácica americana- American Thoracic Society - acredita-se

ser maior do que a da tuberculose nos EUA. De acordo com o centro nacional para a informação de Biotecnologia - National Center for Biotechnology Information, os estudos epidemiológicos mostram que a presença da infecção NTM está aumentando nos países em desenvolvimento, talvez por causa da implementação da água da torneira. Acredita-se que as mulheres com fenótipo característico estejam em maior risco de adquirir infecção por MTN, juntamente com pacientes com defeitos em reguladores de condutância de transmembrana de fibrose cística. Geralmente, os grupos de alto risco com doença pulmonar por NTM para aumento da morbidade e mortalidade são aqueles com lesões cavitárias, baixo BMI, idade avançada e alto índice de co-morbidade.

[0044] A doença pulmonar por NTM é frequentemente uma condição crônica que pode conduzir a inflamação progressiva e dano pulmonar, e é caracterizada por bronquiectasias e doença cavitária. Infecções por NTM, frequentemente, exigem longas estadias hospitalares para a gestão médica. O tratamento, geralmente, envolve regimes múltiplos fármacos que podem ser mal tolerados e têm eficácia limitada, especialmente, em pacientes com doença grave ou naqueles que falharam em tentativas de tratamento prévio. De acordo com um estudo patrocinado pela empresa, realizado pela Clarity Pharma Research, cerca de 50.000 pacientes que sofrem de doença pulmonar por NTM visitaram consultórios médicos nos Estados Unidos durante 2011.

[0045] O tratamento da doença pulmonar causada por infecção por micobactérias não tuberculosas (NTM) inclui longos regimes de múltiplos fármacos, que são frequentemente associados à toxicidade de fármacos e

resultados sub-ótimos. Atingir negatividade da cultura NTM é um dos objetivos de tratamento e representa a mais clinicamente importante meta microbiológica em pacientes com infecção pulmonar por NTM.

[0046] Num aspecto, a presente invenção proporciona métodos para o tratamento de uma infecção por micobactérias pulmonares não tuberculosas (NTM) num paciente que dela necessite. O método numa modalidade compreende a administração ao paciente de uma composição compreendendo um aminoglicosídeo do complexo lipossomal, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste durante um período de administração. O aminoglicosídeo do complexo lipossomal, numa modalidade, compreende o aminoglicosídeo ou um sal farmaceuticamente aceitável deste encapsulado numa pluralidade de lipossomas. A pluralidade de lipossomas, numa modalidade, inclui um componente lipídico que consiste em lipídios neutros. Numa modalidade, os lipídios neutros compreendem um fosfolipídio e um esterol. Numa outra modalidade, o fosfolipídio é uma fosfatidilcolina. Mesmo numa modalidade adicional, a fosfatidilcolina é dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC). Ainda noutra modalidade, o esterol é colesterol. Numa modalidade, a infecção pulmonar micobacteriana não tuberculosa é uma infecção pulmonar micobacteriana não tuberculosa recalcitrante. O paciente, numa modalidade, exibe um número aumentado de metros percorridos no 6MWT, em comparação com antes do tratamento e/ou uma conversão de cultura NTM para negativo, durante o período de administração ou após o período de administração.

[0047] A resposta terapêutica pode ser qualquer

resposta que um usuário (por exemplo, um médico) reconheça como uma resposta eficaz à terapia. A resposta terapêutica será, geralmente, uma redução, inibição, atraso ou prevenção no crescimento ou reprodução de uma ou mais NTM, ou a morte de uma ou mais NTM. Uma resposta terapêutica pode também refletir numa melhoria da função pulmonar, por exemplo, volume expiratório forçado num segundo (FEV₁). Numa modalidade, em que um paciente é tratado para uma infecção pulmonar por NTM, a resposta terapêutica é medida como a alteração da linha base na escala semi-quantitativa completa para cultura de micobactérias ou uma melhoria na distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos (6MWT). É ainda da competência de um perito na técnica determinar a duração do tratamento apropriado, as doses apropriadas, e quaisquer tratamentos de combinação potenciais, com base numa avaliação da resposta terapêutica.

[0048] A infecção pulmonar de NTM tratável pelos métodos e composições aqui descritos, numa modalidade, é *M. avium*, *M. avium* subespécie *hominissuis* (MAH), *M. abscessus*, *M. chelonae*, *M. bolletii*, *M. kansasii*, *M. ulcerans*, *M. avium*, complexo de *M. avium* (MAC) (*M. avium* e *M. intracellulare*), *M. conspicuum*, *M. kansasii*, *M. peregrinum*, *M. immunogenum*, *M. xenopi*, *M. marinum*, *M. malmoense*, *M. marinum*, *M. mucogenicum*, *M. nonchromogenicum*, *M. scrofulaceum*, *M. simiae*, *M. smegmatis*, *M. szulgai*, *M. terrae*, *M. terrae* complex, *M. haemophilum*, *M. genavense*, *M. asiaticum*, *M. shimoidei*, *M. gordonae*, *M. nonchromogenicum*, *M. triplex*, *M. lentiflavum*, *M. celatum*, *M. fortuitum*, complexo de *M. fortuitum* (*M. fortuitum* e *M. chelonae*) ou

uma combinação desta. Numa outra modalidade, a infecção pulmonar micobacteriana não tuberculosa é o complexo de *M. avium* (MAC) (*M. avium* e *M. intracellulare*), *M. abscessus* ou *M. avium*. Numa outra modalidade, a infecção por *M. avium* é *M. avium* subespécie *hominissuis*. Numa modalidade, a infecção pulmonar micobacteriana não tuberculosa é o complexo de *M. avium* (MAC) (*M. avium* e *M. intracellulare*). Noutra modalidade, a infecção pulmonar de NTM é uma infecção pulmonar micobacteriana não tuberculosa recalcitrante.

[0049] Conforme descrito ao longo de todo processo, as composições e sistemas aqui descritos são utilizados para tratar uma infecção causada por uma micobactéria não tuberculosa (NTM). Numa modalidade, as composições e sistemas aqui descritos são utilizados para tratar uma infecção causada por *Mycobacterium abscessus*, *Mycobacterium avium* ou complexo de *M. avium*. Ainda numa outra modalidade, a infecção por *Mycobacterium avium* é *Mycobacterium avium* subespécie *hominissuis*.

[0050] Numa modalidade, um paciente é tratado para uma infecção por *Mycobacterium abscessus*, *M. kansasii*, *M. abscessus*, *M. fortuitum*, *Mycobacterium avium* ou complexo de *M. avium* (MAC) por via inalatória de uma composição lipossomal de aminoglicosídeo. Numa outra modalidade, o aminoglicosídeo é sulfato de amicacina e é administrado uma vez por dia durante uma única sessão de dosagem. Ainda noutra modalidade, a infecção pulmonar por NTM é MAC.

[0051] A infecção pulmonar por NTM, numa modalidade, está associada a lesões cavitárias. Numa modalidade, a infecção pulmonar de NTM é uma infecção

nodular. Numa outra modalidade, a infecção pulmonar por NTM é uma infecção nodular com lesões cavitárias mínimas.

[0052] Numa modalidade, o aminoglicosídeo ou um sal farmacologicamente aceitável deste, administrado através dos métodos aqui descritos, é selecionado entre amicacina, apramicina, arbecacina, astromicina, capreomicina, dibecacina, frameticina, gentamicina, higromicina B, isepamicina, canamicina, neomicina, netilmicina, paromomicina, rodestreptomina, ribostamicina, sisomicina, espectinomicina, estreptomicina, tobramicina, verdamicina ou um sal farmacologicamente aceitável deste. Numa outra modalidade, o aminoglicosídeo é amicacina. Ainda numa outra modalidade, a amicacina é o sulfato de amicacina. Noutra modalidade, o aminoglicosídeo é selecionado a partir de um aminoglicosídeo apresentado na Tabela 2, abaixo, um sal farmacologicamente aceitável deste, ou uma combinação dos mesmos. Por exemplo, um sal farmacologicamente aceitável tal como um sal de sulfato de um ou mais dos aminoglicosídeos apresentados na Tabela 2 pode ser formulado numa composição lipossômica e administrado a um paciente que necessite de tratamento com NTM, por exemplo, via administração pulmonar através de um nebulizador.

Tabela 2. Aminoglicosídeos para uso com a presente invenção			
AC4437	dibecacina	K-4619	sisomicina
amicacina	dactimicina	isepamicina	rodestreptomina
arbecacina	etimicina	KA-5685	sorbistina
apramicina	frameticina	canamicina	espectinomicina
astromicina	gentamicina	neomicina	esporaricina
becanamicina	H107	netilmicina	estreptomicina

Tabela 2. Aminoglicosídeos para uso com a presente invenção			
boholmicina	higromicina	Paromomicina	tobramicina
brulamicina	higromicina B	plazomicina	verdamicina
capreomicina	inosamicina	ribostamicina	vertilmicina

[0053] Numa modalidade, uma composição farmacêutica compreende uma combinação de aminoglicosídeos, ou sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, por exemplo, uma combinação de dois ou mais aminoglicosídeos, ou sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos como apresentado na Tabela 2. Numa modalidade, a composição compreendendo o aminoglicosídeo do complexo lipossomal compreende de 1 a cerca de 5 aminoglicosídeos, ou sais farmaceuticamente aceitáveis destes. Numa outra modalidade, a composição compreendendo o aminoglicosídeo do complexo lipossomal compreende pelo menos 1, pelo menos 2, pelo menos 3, pelo menos 4, pelo menos 5 ou pelo menos 6, dos aminoglicosídeos apresentados na Tabela 2 (ou sais farmaceuticamente aceitáveis dos aminoglicosídeos). Numa outra modalidade, uma composição farmacêutica compreende entre 1 e 4 aminoglicosídeos, ou os sais farmaceuticamente aceitáveis destes. Em uma ainda modalidade, a combinação compreende amicacina, por exemplo, sulfato de amicacina.

[0054] Numa modalidade, o aminoglicosídeo é uma base livre de aminoglicosídeo, ou seu sal, solvato ou outro derivado não covalente. Numa outra modalidade, o aminoglicosídeo é amicacina. Incluídos como aminoglicosídeos adequados utilizados nas composições de fármacos da presente invenção são sais de adição farmaceuticamente aceitáveis e complexos de fármacos. Nos casos em que os compostos podem ter um ou mais centros

quirais, a menos que especificado, a presente invenção compreende cada composto racêmico único, bem como cada composto não racêmico único. Nos casos em que os agentes ativos têm ligações duplas carbono-carbono insaturadas, ambos os isômeros cis (Z) e trans (E) estão dentro do escopo desta invenção. Nos casos em que os agentes ativos existem em formas tautoméricas, tais como tautômeros de ceto-enol, cada forma tautomérica é contemplada como incluída na invenção. A amicacina, numa modalidade, está presente na composição farmacêutica como base de amicacina, ou sal de amicacina, por exemplo, sulfato de amicacina ou dissulfato de amicacina. Numa modalidade, é utilizada uma combinação de um ou mais dos aminoglicosídeos acima nas composições, sistemas e métodos aqui descritos.

[0055] A presente invenção proporciona num aspecto, um método para tratar ou proporcionar profilaxia contra uma infecção pulmonar por NTM. O tratamento é conseguido através da distribuição de uma composição compreendendo uma composição de aminoglicosídeo lipossomal por inalação via nebulização da composição. Numa modalidade, a composição compreende um aminoglicosídeo encapsulado numa pluralidade de lipossomas, por exemplo, um aminoglicosídeo selecionado de um ou mais dos aminoglicosídeos das Tabelas 1 e/ou 2, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

[0056] A composição farmacêutica, tal como aqui proporcionada, é uma dispersão lipossômica compreendendo um aminoglicosídeo complexado com um lipossoma, por exemplo, um aminoglicosídeo encapsulado numa pluralidade de lipossomas. A composição farmacêutica é uma dispersão compreendendo um "aminoglicosídeo do complexo lipossomal"

ou um "aminoglicosídeo encapsulado num lipossoma". Um "aminoglicosídeo do complexo lipossomal" inclui modalidades em que o aminoglicosídeo (ou combinação de aminoglicosídeos) está encapsulado num lipossoma e inclui qualquer forma de composição de aminoglicosídeo, em que pelo menos cerca de 1% em peso do aminoglicosídeo está associado ao lipossoma ou como parte de um complexo com um lipossoma, ou como um lipossoma, em que o aminoglicosídeo pode estar na fase aquosa ou na fase bicamada hidrofóbica ou na região do grupo da cabeça da bicamada lipossômica.

[0057] Numa modalidade, o componente lipídico do lipossoma ou pluralidade de lipossomas compreende lipídios eletricamente neutros, lipídios carregados positivamente, lipídios carregados negativamente, ou uma combinação destes. Noutra modalidade, o componente lipídico compreende lipídios eletricamente neutros. Numa outra modalidade, o componente lipídico consiste essencialmente em lipídios eletricamente neutros. Ainda noutra modalidade, os lipídios eletricamente neutros compreendem um esterol e um fosfolipídio. Ainda numa outra modalidade, o esterol é colesterol e o fosfolipídio é uma fosfatidilcolina neutra. Numa modalidade, a fosfatidilcolina é dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC).

[0058] Conforme previsto acima, as modalidades de aminoglicosídeo do complexo lipossomal incluem modalidades em que o aminoglicosídeo ou um sal farmacêuticamente aceitável deste é encapsulado numa pluralidade de lipossomas. Além disso, o aminoglicosídeo do complexo lipossomal descreve qualquer composição, solução ou suspensão em que pelo menos cerca de 1% em peso do

aminoglicosídeo está associado com o lipídio ou como parte de um complexo com o lipossoma, ou como lipossoma, em que o aminoglicosídeo pode estar na fase aquosa ou na fase de bicamada hidrofóbica ou na região do grupo da cabeça da interface da bicamada lipossômica. Numa modalidade, antes da nebulização, pelo menos cerca de 5%, pelo menos cerca de 10%, pelo menos cerca de 20%, pelo menos cerca de 25%, pelo menos cerca de 50%, pelo menos cerca de 75%, pelo menos cerca de 80% Pelo menos cerca de 85%, pelo menos cerca de 90% ou pelo menos cerca de 95% do aminoglicosídeo na composição é assim associado. A associação, numa modalidade, é medida por separação através de um filtro onde o lipídio e o fármaco associado aos lipídios são retidos (isto é, no material retido) e o fármaco livre está no filtrado.

[0059] Os métodos aqui fornecidos compreendem administrar a um paciente que dele necessite uma composição compreendendo um aminoglicosídeo ou um sal farmaceuticamente aceitável deste encapsulado numa pluralidade de lipossomas. Um ou mais lipídios podem ser utilizados para formar a pluralidade de lipossomas. Numa modalidade, um ou mais lipídios são lipídios sintéticos, semissintéticos ou naturais, incluindo um fosfolipídio, tocoferol, esterol, ácido graxo, lipídio carregado negativamente, lipídio catiônico ou uma combinação destes. Numa modalidade, o componente lipídico da pluralidade de lipossomas consiste em lipídios eletricamente neutros. Numa outra modalidade, o componente lipídico compreende DPPC e colesterol.

[0060] Numa modalidade, pelo menos um fosfolipídio

está presente na pluralidade de lipossomas. O fosfolipídio, numa modalidade, é eletricamente neutro em rede. Numa modalidade, o fosfolipídio é uma fosfatidilcolina (PC), fosfatidilglicerol (PG), fosfatidilinositol (PI), fosfatidilserina (PS), fosfatidiletanolamina (PE) e ácido fosfatídico (PA); os equivalentes de soja, fosfatidilcolina de soja (SPC); SPG, SPS, SPI, SPE e SPA; os homólogos hidrogenados de ovo e de soja (por exemplo, HEPC, HSPC), fosfolipídios constituídos por ligações de éster de ácidos graxos nas posições 2 e 3 de glicerol contendo cadeias de 12 a 26 átomos de carbono e grupos da cabeça diferentes na posição 1 de glicerol que incluem colina, glicerol, inositol, serina, etanolamina, assim como os ácidos fosfatídicos correspondentes. As cadeias de carbono destes ácidos graxos podem ser saturadas ou insaturadas e o fosfolipídio pode ser constituído por ácidos graxos de diferentes comprimentos de cadeia e diferentes graus de insaturação.

[0061] Numa modalidade, o componente lipídico da pluralidade de lipossomas inclui dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC), um constituinte principal de tensoativo de pulmão de ocorrência natural. Numa modalidade, o componente lipídico da pluralidade de lipossomas compreende DPPC e colesterol, ou consiste essencialmente em DPPC e colesterol, ou consiste em DPPC e colesterol. Numa outra modalidade, o DPPC e o colesterol têm uma razão molar na faixa de cerca de 19:1 a cerca de 1:1, ou cerca de 9:1 a cerca de 1:1, ou cerca de 4:1 a cerca de 1:1, ou cerca de 2:1 a cerca de 1:1, ou cerca de 1,86: 1 a cerca de 1:1. Ainda numa outra modalidade, o DPPC

e o colesterol têm uma razão molar de cerca de 2:1 ou cerca de 1:1.

[0062] Outros exemplos de lipídios para utilização com os métodos e as composições aqui descritas incluem, mas não estão limitadas a, dimiristoilfosfatidilcolina (DMPC), dimiristoilfosfatidilglicerol (DMPG), dipalmitoilfosfatilcolina (DPPC), dipalmitoilfosfatilglicerol (DPPG), diestearoilfosfatidilcolina (DSPC), distearoilfosfatidilglicerol (DSPG), dioleilfosfatidiletanolamina (DOPE), fosfolipídios misturados, tais como palmitoilestearoilfosfatidilcolina (PSPC) e fosfolipídios acilados individuais, por exemplo, mono-oleoilfosfatidiletanolamina (MOPE).

[0063] Numa modalidade, o componente lipídico da pluralidade de lipossomas compreende um esterol. Numa outra modalidade, o pelo menos um componente lipídico compreende um esterol e um fosfolipídio, ou consiste essencialmente em um esterol e um fosfolipídio, ou consiste num esterol e um fosfolipídio (por exemplo, uma fosfatidilcolina neutra, como DPPC). Os esteróis para utilização com a invenção incluem, mas não estão limitados a, colesterol, ésteres de colesterol incluindo colesterol hemi-succinato, sais de colesterol incluindo colesterol sulfato de hidrogênio e colesterol sulfato, ergosterol, ésteres de ergosterol incluindo ergosterol hemi-succinato, sais de ergosterol incluindo hidrogênio sulfato de ergosterol e sulfato de ergosterol, lanosterol, ésteres de lanosterol incluindo hemi-succinato de lanosterol, sais de lanosterol incluindo lanosterol sulfato de hidrogênio, sulfato de lanosterol e

tocoferóis. Os tocoferóis podem incluir tocoferóis, ésteres de tocoferóis incluindo hemi-succinatos de tocoferol, sais de tocoferóis incluindo sulfatos de tocoferol e sulfatos de tocoferol. O termo "composto esteroide" inclui esteróides, tocoferóis e semelhantes.

[0064] Numa modalidade, pelo menos um lipídio catiônico (lipídio carregado positivamente) é proporcionado no componente lipídico da pluralidade de lipossomas, presente nas composições lipossomais de aminoglicosídeos aqui descritos, para utilização no método de tratamento de uma infecção pulmonar por NTM em um paciente em necessidade deste. Os lipídios catiônicos modificáveis para utilização com a presente invenção incluem mas não estão limitados a sais de amônio de ácidos graxos, fosfolipídios e glicerídeos. Os ácidos graxos incluem ácidos graxos de cadeia de carbono de comprimento de 12 a 26 átomos de carbono que são saturados ou não saturados. Alguns exemplos específicos incluem, mas não estão limitados a, miristilamina, palmitilamina, laurilamina e estearilamina, etilfosfocolina de dilauroil (DLEP), etilfosfocolina de dimiristoil (DMEP), etilfosfocolina de dipalmitoil (DPEP) e etilfosfocolina de distearoil (DSEP), cloreto de N-(2,3-di-(9-(Z)-octadeceniloxi)-prop-1-il-N,N,N-trimetilamônio (DOTMA), 1,2-bis(oleoiloxi)-3-(trimetilamônio)propano (DOTAP), e suas combinações.

[0065] Numa modalidade, pelo menos um lipídio aniônico (lipídio carregado negativamente) é proporcionado no componente lipídico da pluralidade de lipossomas, presente nas composições lipossomais de aminoglicosídeos aqui descritos, para utilização no método de tratamento de

uma infecção pulmonar por NTM em um paciente com necessidade disso. Os lipídios carregados negativamente que podem ser utilizados incluem fosfatidil-gliceróis (PGs), ácidos fosfatídicos (PAs), fosfatidiodiolinositóis (PIs) e fosfatidil serinas (PSs). Exemplos incluem, mas não estão limitados a DMPG, DPPG, DSPG, DMPA, DPPA, DSPA, DMPI, DPPL DSPI, DMPS, DPPS, DSPS e suas combinações.

[0066] Sem querer estar vinculado à teoria, as fosfatidilcolinas, tais como a DPPC, ajudam na captação do agente aminoglicosídeo pelas células nos pulmões (por exemplo, os macrófagos alveolares) e ajudam a manter o agente aminoglicosídeo no pulmão. Considera-se que os lipídios negativamente carregados tais como as PGs, PAs, PSs e PIs, além de reduzir a agregação de partículas, desempenham um papel nas características de atividade sustentada da composição de inalação assim como no transporte da composição através do pulmão (Transcitose) para a absorção sistêmica. Pensa-se que os compostos de esterol, sem querer estar vinculado à teoria, afetam as características de liberação da composição.

[0067] Os lipossomas são membranas de bicamadas lipídicas completamente fechadas contendo um volume aquoso aprisionado. Os lipossomas podem ser vesículas unilamelares (possuindo uma bicamada de membrana única) ou vesículas multilamelares (estruturas do tipo cebola caracterizadas por múltiplas bicamadas de membrana, cada uma separada da seguinte por uma camada aquosa) ou uma combinação dos mesmos. A bicamada é composta por duas monocamadas lipídicas possuindo uma região de "cauda" hidrofóbica e uma região da "cabeça" hidrofílica. A estrutura da bicamada de

membrana é tal que as "caudas" hidrofóbicas (não polares) das monocamadas lipídicas orientam-se para o centro da bicamada enquanto as "cabeças" hidrofílicas se orientam para a fase aquosa.

[0068] A razão em peso de lipídio para aminoglicosídeo (as razões em peso também são referidas aqui como "lipídio:aminoglicosídeo") na composição farmacêutica aqui fornecida, numa modalidade, é 3:1 ou menos, 2,5:1,0 ou menos, 2:1 ou menos, 1,5:1 ou menos, 1:1 ou menos ou 0,75:1 ou menos. Numa modalidade, a razão em peso de lipídio:aminoglicosídeo na composição aqui proporcionada é 0,7:1,0 ou cerca de 0,7:1,0 em peso. Noutra modalidade, a razão L:D nos lipossomas aqui proporcionados é 0,75:1 ou menos (em peso). Numa modalidade, a razão em peso de lipídio:aminoglicosídeo (razão em peso de lipídio para aminoglicosídeo) é de cerca de 0,10:1,0 a cerca de 1,25:1,0, de cerca de 0,25:1,0 a cerca de 0,25:1,0, de cerca de 0,50:1,0 a cerca de 1,25:1,0 ou de cerca de 0,6:1 a cerca de 1,25: 1,0. Noutra modalidade, a razão em peso de lipídio para aminoglicosídeo é de cerca de 0,1:1,0 a cerca de 1,0:1,0, ou de cerca de 0,25:1,0 a cerca de 1,0:1,0 ou cerca de 0,5:1 a 1:1,0.

[0069] A razão em peso de lipídio para aminoglicosídeo na composição aqui proporcionada noutra modalidade é inferior a 3:1, inferior a 2,5:1,0, inferior a 2,0:1,0, inferior a 1,5:1,0 ou inferior a 1,0:1,0. Numa modalidade adicional, a razão em peso de lipídio para aminoglicosídeo é de cerca de 0,7:1,0 ou menos ou cerca de 0,7:1,0. Ainda noutra modalidade, a razão em peso de lipídio para aminoglicosídeo é de cerca de 0,5:1,0 a cerca

de 0,8:1,0.

[0070] Para minimizar o volume de dose e reduzir o tempo de dosagem do paciente, numa modalidade, é importante que o aprisionamento lipossômico do aminoglicosídeo (por exemplo, o aminoglicosídeo amicacina) seja altamente eficiente e que a razão em peso de lipídio para aminoglicosídeo seja tão baixa um valor possível e/ou prático mantendo os lipossomas suficientemente pequenos para penetrar no muco do paciente e nos biofilmes. Numa modalidade, a razão em peso de aminoglicosídeo L na composição aqui proporcionada, isto é, a composição compreendendo um aminoglicosídeo encapsulado numa pluralidade de lipossomas é 0,7:1,0, cerca de 0,7:1,0 de cerca de 0,5:1,0 até cerca de 0,8:1,0 ou de cerca de 0,6:1,0 a cerca de 0,8:1,0. Numa outra modalidade, os lipossomas aqui proporcionados são suficientemente pequenos para penetrar eficazmente num biofilme bacteriano. Numa outra modalidade, o diâmetro médio da pluralidade de lipossomas, como medido por dispersão de luz, é de cerca de 200 nm a cerca de 400 nm, ou de cerca de 250 nm a cerca de 400 nm, ou de cerca de 250 nm a cerca de 300 nm, ou de cerca de 200 nm a cerca de 300 nm. Ainda noutra modalidade, o diâmetro médio da pluralidade de lipossomas, como medido por dispersão de luz, é de cerca de 260 a cerca de 280 nm.

[0071] Numa modalidade, as composições lipossômicas aqui descritas são fabricadas por um dos métodos estabelecidos na Publicação de Pedido de Patente US No. 2013/0330400 ou na Patente US No. 7.718.189, cada uma das quais é incorporada por referência na sua totalidade para todos os fins. Os lipossomas podem ser produzidos por uma

variedade de métodos (vide, por exemplo, Cullis et al., (1987)). Numa modalidade, um ou mais dos métodos descritos na Publicação do Pedido de Patente US No. 2008/0089927 são aqui utilizados para produzir as composições lipídicas encapsuladas com aminoglicosídeos (dispersão lipossômica). A divulgação da Publicação de Pedido de Patente US No. 2008/0089927 é incorporada por referência na sua totalidade para todos os fins. Por exemplo, numa modalidade, pelo menos um lipídio e um aminoglicosídeo são misturados com um coacervado (isto é, uma fase líquida separada) para formar a composição de lipossomas. O coacervado pode ser formado antes da mistura com o lipídio, durante a mistura com o lipídio ou após mistura com o lipídio. Adicionalmente, o coacervado pode ser um coacervado do agente ativo.

[0072] Numa modalidade, a dispersão lipossômica é formada por dissolução de um ou mais lipídios num solvente orgânico formando uma solução lipídica, e o aminoglicosídeo coacervado se forma a partir da mistura de uma solução aquosa do aminoglicosídeo com a solução lipídica. Numa outra modalidade, o solvente orgânico é etanol. Ainda noutra modalidade, a solução lipídica compreende um fosfolipídio e um esteroide, por exemplo, DPPC e colesterol.

[0073] Numa modalidade, os lipossomas são produzidos por sonicação, extrusão, homogeneização, inchaço, eletroformação, emulsão invertida ou um método de evaporação inversa. O procedimento de Bangham (J. Mol. Biol. (1965)) produz vesículas multilamelares comuns (MLVs). Lenk et al. (Patentes US Nos. 4.522.803, 5.030.453 e 5.169.637), Fountain et al., (Patente US No. 4.588.578) e Cullis et al. (Patente US No. 4.975.282) descrevem métodos

para a produção de lipossomas multilamelares possuindo uma distribuição de soluto interlamelar substancialmente igual em cada um dos seus compartimentos aquosos. Paphadjopoulos et al., Patente US No. 4.235.871, descreve a preparação de lipossomas oligolamelares por evaporação em fase reversa. Cada um dos métodos é passível de ser utilizado com a presente invenção.

[0074] As vesículas unilamelares podem ser produzidas a partir de MLVs por várias técnicas, por exemplo, as técnicas de extrusão da Patente US No. 5.008.050 e da Patente US No. 5.059.421. A sonicação e a homogeneização podem ser utilizadas para produzir lipossomas unilamelares menores a partir de lipossomas maiores (ver, por exemplo, Paphadjopoulos et al (1968), Deamer e Uster (1983) e Chapman et al. (1968)).

[0075] A preparação de lipossomas de Bangham et al. (J. Mol., Biol. 13, 1965, pp. 238-252) envolve a suspensão de fosfolipídios num solvente orgânico que é, então, evaporado até à secura deixando uma película de fosfolipídio no recipiente de reação. A seguir, adiciona-se uma quantidade apropriada de fase aquosa, deixa-se que a mistura "inche" e os lipossomas resultantes que consistem em vesículas multilamelares (MLV) sejam dispersos por meios mecânicos. Esta preparação proporciona a base para o desenvolvimento das pequenas vesículas unilamelares sonicadas descritas por Papahadjopoulos et al. (Biochim. Biophys. Acta. 135, 1967, pp. 624-638) e grandes vesículas unilamelares.

[0076] As técnicas para a produção de grandes vesículas unilamelares (LUVs), tais como, evaporação em

fase reversa, procedimentos de infusão e diluição de detergente, podem ser utilizadas para produzir lipossomas para utilização nas composições farmacêuticas aqui proporcionadas. Uma revisão destes e de outros métodos para a produção de lipossomas pode ser encontrada no texto *Liposomes*, Marc Ostro, ed., Marcel Dekker, Inc., New York, 1983, Chapter 1, que é aqui incorporado por referência. Ver também Szoka, Jr. et al., (Ann. Rev. Biophys., Bioeng. 9, 1980, p.467), que também é aqui incorporado por referência na sua totalidade para todos os fins.

[0077] Outras técnicas para a preparação de lipossomas incluem as que formam vesículas de evaporação de fase reversa (REV), Patente US No. 4.235.871. Outra classe de lipossomas que podem ser utilizados é caracterizada por ter distribuição de soluto lamelar substancialmente igual. Esta classe de lipossomas é denominada vesículas plurilamelares estáveis (SPLV) como definido na Patente US No. 4.522.803 e inclui vesículas monofásicas como descritas na Patente US No. 4.588.578 e vesículas multilamelares congeladas e descongeladas (FATMLV), como descrito acima.

[0078] Foi utilizada uma variedade de esteróis e os seus derivados solúveis em água, tais como hemisuccinato de colesterol para formar lipossomas; ver, por exemplo, Patente US No. 4.721.612. Mayhew et al., Publicação PCT No. WO 85/00968, descreveram um método para reduzir a toxicidade de fármacos encapsulando-os em lipossomas compreendendo alfa-tocoferol e certos derivados destes. Também, uma variedade de tocoferóis e seus derivados solúveis em água têm sido utilizados para formar lipossomas, vide Publicação PCT No. 87/02219.

[0079] A composição farmacêutica, numa modalidade, pré-nebulização, compreende lipossomas com um diâmetro médio, que é medido por um método de dispersão de luz, de aproximadamente 0,01 microns a aproximadamente 3,0 microns, por exemplo, na faixa de cerca de 0,2 a cerca de 1,0 microns. Numa modalidade, o diâmetro médio dos lipossomas na composição é de cerca de 200 nm a cerca de 300 nm, cerca de 210 nm a cerca de 290 nm, cerca de 220 nm a cerca de 280 nm, cerca de 230 nm a cerca de 280 nm, cerca de 240 nm a cerca de 280 nm, cerca de 250 nm a cerca de 280 nm ou cerca de 260 nm a cerca de 280 nm. O perfil de atividade sustentada do produto lipossomal pode ser regulado pela natureza da membrana lipídica e pela inclusão de outros excipientes na composição.

[0080] Numa modalidade, o método aqui descrito compreende a administração de uma composição de aminoglicosídeo do complexo lipossomal, por exemplo, uma composição do complexo lipossomal de amicacina (por exemplo, sulfato de amicacina) a um paciente em necessidade por inalação, por exemplo, através de um nebulizador. Numa modalidade, a quantidade de aminoglicosídeo proporcionada na composição é de cerca de 450 mg, cerca de 500 mg, cerca de 550 mg, cerca de 560 mg, cerca de 570 mg, cerca de 580 mg, cerca de 590 mg, cerca de 600 mg ou cerca de 610 mg. Noutra modalidade, a quantidade de aminoglicosídeo proporcionada na composição é de cerca de 500 mg a cerca de 600 mg, ou de cerca de 500 mg a cerca de 650 mg, ou de cerca de 525 mg a cerca de 625 mg, ou de cerca de 550 mg a cerca de 600 mg. Numa modalidade, a quantidade de aminoglicosídeo administrada ao indivíduo é de cerca de 560

mg e é proporcionada numa composição de 8 mL. Numa modalidade, a quantidade de aminoglicosídeo administrada ao indivíduo é de cerca de 590 mg e é proporcionada numa composição de 8 mL. Numa modalidade, a quantidade de aminoglicosídeo administrada ao indivíduo é de cerca de 600 mg e é fornecida numa composição de 8 mL. Numa modalidade, o aminoglicosídeo é amicacina e a quantidade de amicacina proporcionada na composição é de cerca de 450 mg, cerca de 500 mg, cerca de 550 mg, cerca de 560 mg, cerca de 570 mg, cerca de 580 mg, cerca de 590 mg, cerca de 600 mg ou cerca de 610 mg. Noutra modalidade, o aminoglicosídeo é amicacina e a quantidade de amicacina proporcionada na composição é de cerca de 500 mg a cerca de 650 mg, ou de cerca de 525 mg a cerca de 625 mg, ou de cerca de 550 mg a cerca de 600 mg. Numa modalidade, o aminoglicosídeo é amicacina e a quantidade de amicacina administrada ao indivíduo é de cerca de 560 mg e é proporcionada numa composição de 8 mL. Numa modalidade, o aminoglicosídeo é amicacina e a quantidade de amicacina administrada ao indivíduo é de cerca de 590 mg e é fornecida numa composição de 8 mL. Numa modalidade, o aminoglicosídeo é amicacina e a quantidade de aminoglicosídeo administrada ao indivíduo é de cerca de 600 mg e é fornecida numa composição de 8 mL.

[0081] Numa modalidade, os métodos aqui descritos são realizados através da utilização de um sistema compreendendo uma composição de aminoglicosídeo do complexo lipossomal, por exemplo, uma composição de amicacina encapsulada lipossomal (por exemplo, sulfato de amicacina) e um nebulizador. Numa modalidade, a composição lipossomal de aminoglicosídeo aqui fornecida compreende cerca de 60

mg/mL de aminoglicosídeo, cerca de 65 mg/mL de aminoglicosídeo, cerca de 70 mg/mL de aminoglicosídeo, cerca de 75 mg/mL de aminoglicosídeo, cerca de 80 mg/mL de aminoglicosídeo, cerca de 85 mg/mL de aminoglicosídeo ou cerca de 90 mg/mL de aminoglicosídeo. Numa outra modalidade, o aminoglicosídeo é amicacina, por exemplo, como sulfato de amicacina.

[0082] Numa modalidade dos métodos de tratamento NTM aqui descritos, a composição lipossomal de aminoglicosídeo administrada a um paciente necessitado do mesmo uma vez por dia numa seção de dosagem. Numa outra modalidade, a composição é administrada como um aerossol através de um nebulizador. Noutra modalidade, o método compreende administrar a um paciente necessitado uma das composições de aminoglicosídeo aqui descritas sempre em dias alternados a cada três dias. Ainda noutra modalidade, o método compreende administrar a um paciente em necessidade das composições de aminoglicosídeo descritas aqui duas vezes por dia.

[0083] Os métodos aqui fornecidos, numa modalidade, compreendem administrar a um paciente que dela necessite uma das composições aqui descritas (por exemplo, através de um nebulizador) durante um período de administração que compreende pelo menos um mês, dois meses, três meses, 4 meses, 5 meses ou 6 meses. Numa modalidade, um período de administração é seguido por um período em que não é administrado qualquer composição (referido como "período de interrupção"), que é seguido por outro período de administração. O período de interrupção, numa modalidade, é de cerca de 1 mês, cerca de 2 meses, cerca de 3 meses,

cerca de quatro meses, cerca de cinco meses ou cerca de 6 meses.

[0084] Numa modalidade, o período de administração é de cerca de 15 dias a cerca de 400 dias, por exemplo, de cerca de 45 dias a cerca de 300 dias, ou de cerca de 45 dias a cerca de 270 dias, ou de cerca de 80 dias a cerca de 200 dias. Numa modalidade, o período de administração compreende a administração da composição a um paciente que dela necessite numa sessão de dosagem diária.

[0085] Noutra modalidade, o método de tratamento de NTM aqui descrito compreende a administração de uma composição de aminoglicosídeo do complexo lipossomal a um paciente que dela necessite através de uma sessão de dosagem diária para um período de administração. Numa outra modalidade, o período de administração é de cerca de 15 a cerca de 275 dias, ou de cerca de 20 a cerca de 235 dias, ou de cerca de 28 dias a cerca de 150 dias. Por exemplo, os métodos aqui fornecidos compreendem administrar a um paciente em necessidade uma composição de aminoglicosídeo uma vez por dia numa única sessão de dosagem durante um período de administração de cerca de 15 a cerca de 300 dias, ou de cerca de 15 a cerca de 250 dias, ou de cerca de 15 a cerca de 200 dias, ou de cerca de 15 a cerca de 150 dias, ou de cerca de 15 a cerca de 125 dias ou de cerca de 15 a cerca de 100 dias. Noutra modalidade, o período de administração é de cerca de 50 dias a cerca de 200 dias. Durante o período de administração, numa modalidade, o paciente que dela necessita é administrada composição de aminoglicosídeo via nebulização e cerca de 500 mg a cerca de 1000 mg de aminoglicosídeo é administrado diariamente

numa única sessão de dosagem, por exemplo, cerca de 500 mg de aminoglicosídeo a cerca de 700 mg de aminoglicosídeo (por exemplo, cerca de 590 mg de aminoglicosídeo).

[0086] Numa modalidade, um período de administração é seguido por um período de desativação de cerca de 15 a cerca de 200 dias, por exemplo, de cerca de 15 dias a cerca de 150 dias, ou de cerca de 15 dias a cerca de 75 dias, de cerca de 15 dias a Cerca de 35 dias, ou de cerca de 20 dias a cerca de 35 dias, ou de cerca de 25 dias a cerca de 75 dias, ou de cerca de 35 dias a cerca de 75 dias ou de cerca de 45 dias a cerca de 75 dias. Noutra modalidade, o período de desativação é de cerca de 28 dias ou cerca de 56 dias. Noutras modalidades, o período de desativação é de cerca de 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59 ou 60 dias, enquanto que noutras modalidades, o período de desativação é de cerca de 56 dias.

[0087] Numa modalidade, o paciente em necessidade desta é administrada a composição de aminoglicosídeo do complexo lipossomal num ciclo de tratamento compreendendo um período de administração e um período de desativação. Numa outra modalidade, o ciclo de tratamento é implementado pelo menos uma vez. Numa outra modalidade, o ciclo de tratamento é repetido pelo menos duas vezes, por exemplo, dois, três, quatro, cinco, seis, sete, oito, nove ou dez vezes. Noutra modalidade, o ciclo de tratamento é repetido pelo menos três vezes, por exemplo, pelo menos três, pelo menos quatro, pelo menos cinco ou pelo menos seis vezes.

[0088] Vários ciclos de tratamento para pacientes com infecções pulmonares por NTM são apresentados na Tabela 3, abaixo. Contudo, noutra modalidade, o método aqui

proporcionado não compreende um período de interrupção e, em vez disso, inclui apenas um período de administração. Numa outra modalidade, um dos períodos de administração estabelecidos na Tabela 3 é utilizado no método aqui proporcionado. Numa outra modalidade, o paciente é administrada a composição de aminoglicosídeo lipossomal uma vez por dia durante o período de administração numa única sessão de dosagem.

Tabela 3. Ciclos de Tratamento da presente invenção			
Período de Administração	Período de Interrupção	Ciclo(s) de Tratamento	Composição
15 a 500 dias	15 para 75 dias	Pelo menos uma vez	Amicacina (500 mg-600 mg), DPPC, colesterol, (razão em peso de lipídio para aminoglicosídeo de 0,75:1 ou menos que, por exemplo, 0,1:1,0 para cerca de 1,25:1,0)
15 para 450 dias	15 para 75 dias	Pelo menos uma vez	Amicacina (500 mg-600 mg), DPPC, colesterol, (razão em peso de lipídio para aminoglicosídeo de 0,75:1 ou menos que, por exemplo, 0,1:1,0 para cerca de 1,25:1,0)
15 para 400	15 para 75	Pelo menos	Amicacina (500 mg-600

Tabela 3. Ciclos de Tratamento da presente invenção			
Período de Administração	Período de Interrupção	Ciclo(s) de Tratamento	Composição
dias	dias	uma vez	mg), DPPC, colesterol, (razão em peso de lipídio para aminoglicosídeo de 0,75:1 ou menos que, por exemplo, 0,1:1,0 para cerca de 1,25:1,0)
15 para 350 dias	15 para 75 dias	Pelo menos uma vez	Amicacina (500 mg-600 mg), DPPC, colesterol, (razão em peso de lipídio para aminoglicosídeo de 0,75:1 ou menos que, por exemplo, 0,1:1,0 para cerca de 1,25:1,0)
15 para 325 dias	15 para 75 dias	Pelo menos uma vez	Amicacina (500 mg-600 mg), DPPC, colesterol, (razão em peso de lipídio para aminoglicosídeo de 0,75:1 ou menos que, por exemplo, 0,1:1,0 para cerca de 1,25:1,0)
15 para 300	15 para 75	Pelo menos	Amicacina (500 mg-600

Tabela 3. Ciclos de Tratamento da presente invenção			
Período de Administração	Período de Interrupção	Ciclo(s) de Tratamento	Composição
dias	dias	uma vez	mg), DPPC, colesterol, (razão em peso de lipídio para aminoglicosídeo de 0,75:1 ou menos que, por exemplo, 0,1:1,0 para cerca de 1,25:1,0)
15 para 275 dias	15 para 75 dias	Pelo menos uma vez	Amicacina (500 mg-600 mg), DPPC, colesterol, (razão em peso de lipídio para aminoglicosídeo de 0,75:1 ou menos que, por exemplo, 0,1:1,0 para cerca de 1,25:1,0)
15 para 255 dias	15 para 75 dias	Pelo menos uma vez	Amicacina (500 mg-600 mg), DPPC, colesterol, (razão em peso de lipídio para aminoglicosídeo de 0,75:1 ou menos que, por exemplo, 0,1:1,0 para cerca de 1,25:1,0)
15 para 225	15 para 75	Pelo menos	Amicacina (500 mg-600

Tabela 3. Ciclos de Tratamento da presente invenção			
Período de Administração	Período de Interrupção	Ciclo(s) de Tratamento	Composição
dias	dias	uma vez	mg), DPPC, colesterol, (razão em peso de lipídio para aminoglicosídeo de 0,75:1 ou menos que, por exemplo, 0,1:1,0 para cerca de 1,25:1,0)
15 para 200 dias	15 para 75 dias	Pelo menos uma vez	Amicacina (500 mg-600 mg), DPPC, colesterol, (razão em peso de lipídio para aminoglicosídeo de 0,75:1 ou menos que, por exemplo, 0,1:1,0 para cerca de 1,25:1,0)
15 para 175 dias	15 para 75 dias	Pelo menos uma vez	Amicacina (500 mg-600 mg), DPPC, colesterol, (razão em peso de lipídio para aminoglicosídeo de 0,75:1 ou menos que, por exemplo, 0,1:1,0 para cerca de 1,25:1,0)
15 para 150	15 para 75	Pelo menos	Amicacina (500 mg-600

Tabela 3. Ciclos de Tratamento da presente invenção			
Período de Administração	Período de Interrupção	Ciclo(s) de Tratamento	Composição
dias	dias	uma vez	mg), DPPC, colesterol, (razão em peso de lipídio para aminoglicosídeo de 0,75:1 ou menos que, por exemplo, 0,1:1,0 para cerca de 1,25:1,0)
15 para 125 dias	15 para 75 dias	Pelo menos uma vez	Amicacina (500 mg-600 mg), DPPC, colesterol, (razão em peso de lipídio para aminoglicosídeo de 0,75:1 ou menos que, por exemplo, 0,1:1,0 para cerca de 1,25:1,0)
15 para 100 dias	15 para 75 dias	Pelo menos uma vez	Amicacina (cerca de 590 mg), DPPC, colesterol, (L:D em peso de cerca de 0,7:1)
15 para 75 dias	15 para 75 dias	Pelo menos uma vez	Amicacina (cerca de 590 mg), DPPC, colesterol, (L:D em peso de cerca de 0,7:1)

Tabela 3. Ciclos de Tratamento da presente invenção			
Período de Administração	Período de Interrupção	Ciclo(s) de Tratamento	Composição
15 para 50 dias	15 para 75 dias	Pelo menos uma vez	Amicacina (cerca de 590 mg), DPPC, colesterol, (L:D em peso de cerca de 0,7:1)
20 para 100 dias	15 para 75 dias	Pelo menos uma vez	Amicacina (cerca de 590 mg), DPPC, colesterol, (L:D em peso de cerca de 0,7:1)

[0089] Numa modalidade, o sistema aqui proporcionado compreende cerca de 8 mL da composição lipossomal de amicacina e um nebulizador. Numa modalidade, a densidade da composição lipossomal de amicacina é de cerca de 1,05 grama/mL; e numa modalidade, aproximadamente 8,4 gramas da composição lipossomal de amicacina por dose está presente na composição da invenção. Numa outra modalidade, o volume total da composição é administrado a um indivíduo que dela necessite.

[0090] Numa modalidade, a composição farmacêutica aqui fornecida compreende pelo menos um aminoglicosídeo, pelo menos um fosfolipídio e um esterol. Numa outra modalidade, a composição farmacêutica compreende um aminoglicosídeo, DPPC e colesterol. Numa modalidade, a composição farmacêutica é a composição apresentada na Tabela 4, abaixo.

Tabela 4. Composições Farmacêuticas			
<u>Composição A (pH 6,0-7,0)</u>		<u>Composição D (pH ~6,5)</u>	
<u>Componente</u>	<u>Concentração</u>	<u>Componente</u>	<u>Concentração</u>
Aminoglicosídeo	60-80 mg/mL	Aminoglicosídeo	~ 70 mg/mL
Fosfolipídio	30-40 mg/mL	Fosfolipídio	~ 32-35 mg/mL
Esterol	10-20 mg/mL	Esterol	~ 16-17 mg/mL
Sal	0,5%-5,0%	Sal	~ 1,5%
<u>Composição B (pH 6,0-7,0)</u>		<u>Composição E (pH ~6,5)</u>	
Sulfato de Amicacina	60-80 mg/mL	Sulfato de Amicacina	~ 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>Composição C (pH 6,0-7,0)</u>		<u>Composição F (pH ~6,5)</u>	
Sulfato de Amicacina	70-80 mg/mL	Sulfato de Amicacina	~ 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%

[0091] Deve ser notado que o aumento da concentração de aminoglicosídeos isoladamente não pode resultar num tempo de dosagem reduzido. Por exemplo, numa modalidade, a razão de lipídio para fármaco é fixa e à medida que a concentração de amicacina aumenta (e, por conseguinte, a concentração de lipídios é aumentada, uma

vez que a razão dos dois é fixa, por exemplo, em ~0,7:1 em peso) A viscosidade da solução também aumenta, o que retarda o tempo de nebulização.

[0092] Conforme proporcionado ao longo deste, os métodos aqui descritos compreendem administrar a um paciente com necessidade de tratamento de uma infecção pulmonar por NTM, uma quantidade eficaz de uma composição de aminoglicosídeo lipossomal por via de inalação. Numa modalidade, a distribuição por inalação é conduzida através de um nebulizador. O nebulizador proporciona uma névoa de aerossol da composição para administração aos pulmões do paciente.

[0093] Numa modalidade, o sistema aqui proporcionado compreende um nebulizador selecionado a partir de um nebulizador eletrônico de malha, nebulizador (jato) pneumônico, nebulizador ultrassônico, nebulizador de respiração aprimorada e nebulizador acionado por respiração. Numa modalidade, o nebulizador é portátil.

[0094] Numa modalidade, o método para tratar uma infecção por NTM é realizado por via da administração de uma composição lipossomal de aminoglicosídeo a um paciente necessitado por via de um nebulizador em sessões de dosagem diárias. Numa outra modalidade, o aminoglicosídeo é amicacina, por exemplo, sulfato de amicacina. Numa outra modalidade, o componente lipídico dos lipossomas compreende DPPC e colesterol. Ainda noutra modalidade, o nebulizador é um dos nebulizadores descritos na Publicação do Pedido de Patente U.S. No. 2013/0330400, aqui incorporado por referência na sua totalidade para todos os fins.

[0095] O princípio de funcionamento de um

nebulizador pneumônico é, geralmente, conhecido dos peritos na técnica e é descrito, por exemplo, em *Respiratory Care*, Vol. 45, No. 6, pp. 609-622 (2000). Resumidamente, é utilizado um fornecimento de gás pressurizado como a força motriz para a atomização de líquido num nebulizador pneumático. É fornecido gás comprimido, o que provoca uma região de pressão negativa. A solução a ser aerossolizada é, então, introduzida na corrente de gás e é cisalhada numa película líquida. Esta película é instável e quebra em gotas por causa das forças de tensão superficial. As partículas mais pequenas, isto é, partículas com as propriedades MMAD e FPF descritas acima, podem, então, ser formadas colocando um defletor na corrente de aerossol. Numa modalidade do nebulizador pneumônico, o gás e a solução são misturados antes de deixar a porta de saída (bocal) e interagir com o defletor. Noutra modalidade, a mistura não ocorre até que o líquido e o gás deixem a porta de saída (bocal). Numa modalidade, o gás é ar, O₂ e/ou CO₂.

[0096] Numa modalidade, o tamanho de gotícula e a taxa de produção podem ser adaptados num nebulizador pneumônico. No entanto, deve ser considerada a composição que está a ser nebulizada e se as propriedades da composição (por exemplo, % de aminoglicosídeo associado) são alteradas devido à modificação do nebulizador. Por exemplo, numa modalidade, a velocidade do gás e/ou a velocidade da composição farmacêutica são modificadas para atingir a taxa de produção e os tamanhos de gotículas da presente invenção. Adicionalmente ou alternativamente, a taxa de fluxo do gás e/ou da solução pode ser ajustada para se obter o tamanho de gotícula e taxa de produção da

invenção. Por exemplo, um aumento na velocidade do gás, numa modalidade, diminuiu o tamanho das gotículas. Numa modalidade, a razão de fluxo de composição farmacêutica para fluxo de gás é adaptada para se obter o tamanho de gotícula e taxa de produção da invenção. Numa modalidade, um aumento na razão de líquido para fluxo de gás aumenta o tamanho de partícula.

[0097] Numa modalidade, uma taxa de produção do nebulizador pneumônico é aumentada aumentando o volume de carga no reservatório de líquido. Sem pretender ficar limitado pela teoria, o aumento da taxa de produção pode ser devido a uma redução do volume morto no nebulizador. O tempo de nebulização, numa modalidade, é reduzido aumentando o fluxo para alimentar o nebulizador. Vide, por exemplo, Clay et al. (1983). Lancet 2, pp. 592-594 e Hess et al. (1996). Chest 110, pp. 498-505.

[0098] Numa modalidade, é utilizado um saco de reservatório para capturar aerossol durante o processo de nebulização, e o aerossol é, subsequentemente, fornecido ao indivíduo por inalação. Noutra modalidade, o nebulizador aqui proporcionado inclui uma estrutura de respiração aberta com válvula. Nesta modalidade, quando o paciente inala através do nebulizador, a produção do nebulizador é aumentada. Durante a fase expiratória, uma válvula unidirecional desvia o fluxo do paciente para fora da câmara do nebulizador.

[0099] Numa modalidade, o nebulizador aqui proporcionado é um nebulizador contínuo. Por outras palavras, não é necessário recarregar o nebulizador com a composição farmacêutica, enquanto se administra uma dose.

Em vez disso, o nebulizador tem pelo menos uma capacidade de 8 mL ou pelo menos uma capacidade de 10 mL.

[00100] Numa modalidade, o nebulizador aqui proporcionado não utiliza um compressor de ar e, portanto, não gera um fluxo de ar. Numa modalidade, o aerossol é produzido pela cabeça de aerossol que entra na câmara de mistura do dispositivo. Quando o paciente inala, o ar entra na câmara de mistura através de válvulas de inalação unidirecionais na parte de trás da câmara de mistura e transporta o aerossol através do bocal para o paciente. Na exalação, a respiração do paciente flui através da válvula de exalação unidirecional no bocal do dispositivo. Numa modalidade, o nebulizador continua a gerar aerossol para dentro da câmara de mistura que é, então, aspirado pelo indivíduo na respiração seguinte e este ciclo continua até que o reservatório de medicação do nebulizador esteja vazio.

[00101] Numa modalidade, o tempo de nebulização de uma quantidade eficaz de uma composição de aminoglicosídeo aqui fornecida é inferior a 20 minutos, inferior a 18 minutos, inferior a 16 minutos ou inferior a 15 minutos. Numa modalidade, o tempo de nebulização de uma quantidade eficaz de uma composição de aminoglicosídeo aqui fornecida é inferior a 15 minutos ou inferior a 13 minutos. Numa modalidade, o tempo de nebulização de uma quantidade eficaz de uma composição de aminoglicosídeo aqui fornecida é de cerca de 13 minutos.

[00102] Numa modalidade, a composição aqui descrita é administrada uma vez por dia a um paciente que dela necessita.

[00103] Noutra modalidade, um paciente é tratado para uma infecção pulmonar por NTM com um dos métodos e/ou composições aqui proporcionados. Numa outra modalidade, a composição compreende uma composição lipossomal de amicacina. Ainda noutra modalidade, a composição compreende de cerca de 500 mg até cerca de 600 mg de amicacina, DPPC e colesterol, e a razão em peso de lipídio para aminoglicosídeo da composição é 0,75:1,0 ou inferior, por exemplo, cerca de 0,7:1,0 ou cerca de 0,5:1,0 a cerca de 0,8:1,0.

[00104] Numa modalidade, o paciente submetido a um dos métodos de tratamento aqui proporcionados é um paciente que era anteriormente não responsivo a um tratamento por NTM diferente. Numa outra modalidade, a composição administrada ao paciente que necessita de tratamento é uma das composições apresentadas na Tabela 4, acima.

[00105] Numa modalidade, antes da nebulização da composição de aminoglicosídeo, cerca de 70% a cerca de 100% do aminoglicosídeo presente na composição é complexo lipossomal. Numa outra modalidade, o aminoglicosídeo é um aminoglicosídeo. Ainda noutra modalidade, o aminoglicosídeo é amicacina. Noutra modalidade, antes da nebulização, cerca de 80% a cerca de 99%, ou cerca de 85% a cerca de 99%, ou cerca de 90% a cerca de 99% ou cerca de 95% a cerca de 99% ou cerca de 96% a cerca de 99% do aminoglicosídeo presente na composição é complexo lipossomal. Numa outra modalidade, o aminoglicosídeo é amicacina ou tobramicina. Ainda noutra modalidade, o aminoglicosídeo é amicacina. Noutra modalidade, antes da nebulização, cerca de 98% do aminoglicosídeo presente na composição é complexo

lipossomal. Numa outra modalidade, o aminoglicosídeo é amicacina ou tobramicina. Ainda noutra modalidade, o aminoglicosídeo é amicacina (por exemplo, como sulfato de amicacina).

[00106] Numa modalidade, após nebulização, cerca de 20% a cerca de 50% do agente aminoglicosídeo do complexo lipossomal é liberado, devido ao esforço de cisalhamento nos lipossomas. Numa outra modalidade, o agente aminoglicosídeo é uma amicacina. Numa outra modalidade, após nebulização, cerca de 25% a cerca de 45%, ou cerca de 30% a cerca de 40% do agente aminoglicosídeo do complexo lipossomal é liberado do complexo lipossomal, devido ao esforço de cisalhamento nos lipossomas. Numa outra modalidade, o agente aminoglicosídeo é amicacina. Ainda numa outra modalidade, a amicacina é o sulfato de amicacina.

[00107] Após nebulização da composição aqui descrita, isto é, para administração a um paciente com necessidade de tratamento de uma infecção por NTM, é formada uma composição aerossolizada e, numa modalidade, o diâmetro aerodinâmico médio em massa (MMAD) da composição aerossolizada é de cerca de 1,0 μm a cerca de 4,2 μm como medido pelo Impactador Cascata de Anderson (ACI). Numa modalidade, o MMAD da composição aerossolizada é de cerca de 3,2 μm a cerca de 4,2 μm medida pelo ACI. Numa modalidade, o MMAD da composição aerossolizada é de cerca de 1,0 μm a cerca de 4,9 μm , conforme medido pelo Impactador de Próxima Geração (NGI). Numa outra modalidade, o MMAD da composição aerossolizada é de cerca de 4,4 μm a cerca de 4,9 μm medida pelo NGI.

[00108] A fração de partículas finas (FPF) da composição aerossolizada, numa modalidade, é maior ou igual a cerca de 64%, medida pelo Impactador em Cascata de Anderson (ACI) ou maior ou igual a cerca de 51%, conforme medido pelo Impactador de Próxima Geração (NGI). Numa modalidade, a FPF da composição aerossolizada é maior do que ou igual a cerca de 70%, medido pelo ACI, maior ou igual a cerca de 51%, medido pelo NGI, ou maior ou igual a cerca de 60%, conforme medido pelo NGI.

[00109] Após nebulização, os lipossomas na composição farmacêutica derramam fármaco. Numa modalidade, a quantidade de aminoglicosídeo do complexo lipossomal pós-nebulização é de cerca de 45% a cerca de 85%, ou cerca de 50% a cerca de 80% ou cerca de 51% a cerca de 77%. Estas percentagens são também referidas aqui como "percentagem associada de aminoglicosídeo pós-nebulização". Tal como aqui proporcionado, numa modalidade, os lipossomas compreendem um aminoglicosídeo, por exemplo, amicacina. Numa modalidade, a percentagem de aminoglicosídeo associada pós-nebulização é de cerca de 60% a cerca de 70%. Numa outra modalidade, o aminoglicosídeo é amicacina. Noutra modalidade, a percentagem de aminoglicosídeo associada pós-nebulização é de cerca de 67%, ou cerca de 65% a cerca de 70%. Numa outra modalidade, o aminoglicosídeo é amicacina. Ainda numa outra modalidade, a amicacina é o sulfato de amicacina.

[00110] Numa modalidade, a percentagem de aminoglicosídeo associada pós-nebulização é medida recuperando o aerossol do ar por condensação num contentor a frio, e o líquido é subsequentemente testado para

aminoglicosídeo livre e encapsulado (aminoglicosídeo associado).

[00111] Noutra modalidade, os métodos aqui fornecidos são implementados para o tratamento ou profilaxia de uma ou mais infecções pulmonares por NTM num paciente de fibrose cística. Numa outra modalidade, a composição administrada ao paciente que necessita de tratamento é uma das composições apresentadas na Tabela 4, acima.

[00112] Numa modalidade, o paciente que necessita de tratamento da infecção pulmonar por NTM é um paciente de bronquiectasia. Numa modalidade, a bronquiectasia é a bronquiectasia de Fibrose não-Cística (CF). Noutra modalidade, a bronquiectasia está associada com CF num paciente com necessidade de tratamento.

[00113] Noutra modalidade, o paciente que necessita de tratamento da infecção pulmonar por NTM é um paciente de DPOC. Ainda noutra modalidade, o paciente que necessita de tratamento da infecção pulmonar por NTM é um paciente de asma. Numa outra modalidade, a composição administrada ao paciente que necessita de tratamento é uma das composições apresentadas na Tabela 4, acima.

[00114] Numa modalidade, um paciente com necessidade de tratamento com um dos métodos aqui descritos é um paciente de Fibrose Cística, um paciente de bronquiectasia, um paciente de discinesia ciliar, um fumante crônico, um paciente com doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD) ou um paciente que anteriormente não foi capaz de responder ao tratamento. Noutra modalidade, um paciente de fibrose cística é tratado para uma infecção pulmonar por NTM com um

dos métodos aqui fornecidos, ainda noutra modalidade, o paciente é um paciente de bronquiectasia, um paciente de COPD ou um paciente de asma. A infecção pulmonar por NTM, numa modalidade, é MAC, *M. kansasii*, *M. abscessus* ou *M. fortuitum*. Numa outra modalidade, a infecção pulmonar por NTM é uma infecção por MAC.

[00115] Um paciente submetido aos métodos aqui descritos, numa modalidade, tem uma condição co-mórbida. Por exemplo, numa modalidade, o paciente que necessita de tratamento com um dos métodos aqui descritos tem diabetes, distúrbio da válvula mitral (por exemplo, prolapso da válvula mitral), bronquite aguda, hipertensão pulmonar, pneumonia, asma, câncer da traqueia, Câncer de pulmão, fibrose cística, fibrose pulmonar, anomalia da laringe, anomalia de traqueia, anomalia de brônquios, aspergilose, HIV ou bronquiectasias, além da infecção pulmonar por NTM.

[00116] Em uma modalidade, um paciente submetido a um dos métodos de NTM aqui descritos exibe uma conversão de cultura de NTM para negativa durante o período de administração da composição lipossomal de aminoglicosídeo, ou após o período de administração ter sido concluído. O tempo de conversão, numa modalidade, é de cerca de 10 dias, ou cerca de 20 dias ou cerca de 30 dias ou cerca de 40 dias, ou cerca de 50 dias, ou cerca de 60 dias, ou cerca de 70 dias, ou cerca de 80 dias, ou cerca de 90 dias, ou cerca de 100 dias ou cerca de 110 dias. Noutra modalidade, o tempo de conversão é de cerca de 20 dias a cerca de 200 dias, de cerca de 20 dias a cerca de 190 dias, de cerca de 20 dias a cerca de 180 dias, de cerca de 20 dias a cerca de 160 dias, de cerca de 20 dias até cerca de 150 dias, de

cerca de 20 dias a cerca de 140 dias, de cerca de 20 dias a cerca de 130 dias, de cerca de 20 dias a cerca de 120 dias, de cerca de 20 dias a cerca de 110 dias, de cerca de 30 dias a cerca de 110 dias, ou de cerca de 30 dias a cerca de 100 dias.

[00117] Em algumas modalidades, o paciente experimenta uma melhoria na função pulmonar durante pelo menos 15 dias após o fim do período de administração, em comparação com o FEV₁ do paciente antes do tratamento. Por exemplo, o paciente pode sofrer um aumento de FEV₁, um aumento na saturação de oxigênio no sangue, ou ambos. Em algumas modalidades, o paciente tem um FEV₁ (após o período de administração ou ciclo de tratamento) que é aumentado pelo menos 5% sobre o FEV₁ antes do período de administração. Noutras modalidades, o FEV₁ é aumentado em 5 a 50% em relação ao FEV₁ antes do período de administração. Noutras modalidades, o FEV₁ é aumentado em 25 a 500 mL em relação ao FEV₁ antes do período de administração, em algumas modalidades, a saturação de oxigênio no sangue é aumentada em pelo menos 1% em relação à saturação de oxigênio antes do período de administração.

[00118] Numa modalidade, o teste de caminhada de 6 min (6 MWT) é utilizado para avaliar a eficácia dos métodos de tratamento aqui proporcionados. O 6MWT é utilizado para a avaliação objetiva da capacidade de exercício funcional e é um teste prático e simples que mede a distância que um paciente pode percorrer em um período de 6 minutos (ver American Thoracic Society. (2002). *Am J Respir Crit Care Med.*, 166, p. 111-117, aqui incorporado por referência na sua totalidade para todos os fins).

[00119] Numa modalidade, um paciente submetido a um dos métodos NTM aqui descritos apresenta um número aumentado de metros percorridos no 6MWT, em comparação com antes de sofrer o método de tratamento. O aumento do número de metros percorridos no 6MWT, em uma modalidade, é de cerca de 5 metros, cerca de 10 metros, cerca de 15 metros, cerca de 20 metros, cerca de 25 metros, cerca de 30 metros, cerca de 35 metros, cerca de 40 metros, cerca de 45 metros, ou cerca de 50 metros. Noutra modalidade, o número aumentado de metros percorridos no 6MWT é pelo menos cerca de 5 metros, pelo menos cerca de 10 metros, pelo menos cerca de 15 metros, pelo menos cerca de 20 metros, pelo menos cerca de 25 metros, pelo menos cerca de 30 metros, pelo menos cerca de 35 metros, pelo menos cerca de 40 metros, pelo menos cerca de 45 metros, ou pelo menos cerca de 50 metros. Ainda noutra modalidade, o aumento do número de metros percorridos no 6MWT é de cerca de 5 metros a cerca de 50 metros, ou de cerca de 5 metros a cerca de 40 metros, ou de cerca de 5 metros a cerca de 30 metros ou de cerca de 5 metros a cerca de 25 metros.

[00120] Numa outra modalidade, um paciente submetido a um dos métodos de NTM aqui descritos apresenta um maior número de metros percorridos no 6MWT, em comparação com um paciente submetido a um tratamento com aminoglicosídeo não lipossômico. O maior número de metros percorridos no 6MWT, em comparação com um paciente submetido a um tratamento com aminoglicosídeo não lipossômico, numa modalidade, é de cerca de 5 metros, cerca de 10 metros, cerca de 15 metros, cerca de 20 metros, cerca de 25 metros, cerca de 30 Metros, cerca de 35 metros, cerca de 40 metros, cerca de 45 metros,

cerca de 50 metros, cerca de 60 metros, cerca de 70 metros ou cerca de 80 metros. Numa outra modalidade, o maior número de metros percorridos no 6MWT é pelo menos cerca de 5 metros, pelo menos cerca de 10 metros, pelo menos cerca de 15 metros, pelo menos cerca de 20 metros, pelo menos cerca de 25 metros, pelo menos cerca de 30 metros, pelo menos cerca de 35 metros, pelo menos cerca de 40 metros, pelo menos cerca de 45 metros, ou pelo menos cerca de 50 metros. Ainda noutra modalidade, o maior número de metros percorridos no 6MWT é de cerca de 5 metros a cerca de 80 metros, ou de cerca de 5 metros a cerca de 70 metros, ou de cerca de 5 metros a cerca de 60 metros ou de cerca de 5 metros a cerca de 50 metros.

[00121] Numa modalidade, a composição de aminoglicosídeo lipossomal aqui fornecida é administrada a um paciente necessitado de tratamento de uma doença de pulmão por NTM com uma terapia adicional.

[00122] Numa modalidade, a composição lipossomal de aminoglicosídeo aqui fornecida é administrada a um paciente com necessidade de tratamento de uma doença pulmonar por NTM com um ou mais agentes terapêuticos adicionais. O um ou mais agentes terapêuticos adicionais numa modalidade, são administrados oralmente. Noutra modalidade, o um ou os agentes terapêuticos adicionais numa modalidade, são administrados por via intravenosa. Ainda noutra modalidade, o um ou mais agentes terapêuticos adicionais numa modalidade, é administrado por inalação.

[00123] O um ou mais agentes terapêuticos adicionais numa modalidade, é um antibiótico macrolídeo. Numa outra modalidade, o antibiótico macrolídeo é a azitromicina, a

claritromicina, a eritromicina, a carbornicina A, a josamicina, a quitamicina, a midecamicina, a oleandomicina, a solitromicina, a espiramicina, a troleandomicina, a tilosina, a roxitromicina ou uma combinação desta. Numa outra modalidade, o antibiótico macrolídeo é administrado oralmente.

[00124] Numa modalidade, um ou mais agentes terapêuticos adicionais é o antibiótico macrolídeo azitromicina, claritromicina, eritromicina, ou uma combinação destas. Numa outra modalidade, o antibiótico macrolídeo é administrado oralmente.

[00125] Noutra modalidade, a composição lipossomal de aminoglicosídeo aqui fornecida é administrada a um paciente com necessidade de tratamento de uma doença pulmonar por NTM com um ou mais agentes terapêuticos adicionais, e o um ou mais agentes terapêuticos adicionais é um composto de rifamicina. Numa outra modalidade, a rifamicina é a rifampina. Noutra modalidade, a rifamicina é rifabutina, rifapentina, rifaximina, ou uma combinação destas.

[00126] Ainda na modalidade, um ou mais agentes terapêuticos adicionais é uma quinolona. Numa outra modalidade, a quinolona é uma fluoroquinolona. Noutra modalidade, a quinolona é ciprofloxacina, levofloxacina, gatifloxacina, enoxacina, levofloxacina, ofloxacina, moxifloxacina, trovafloxacina, ou uma combinação destas.

[00127] Numa modalidade, é administrado um segundo agente terapêutico ao paciente que necessita de tratamento por NTM, e o segundo agente terapêutico é um segundo aminoglicosídeo. Numa outra modalidade, o segundo

aminoglicosídeo é amicacina, apramicina, arbecacina, astromicina, becanamicina, boholimicina, brulamicina, capreomicina, dibecacina, dactimicina, etimicina, framiketina, gentamicina, H107, higromicina, higromicina B, inosamicina, K-4619, isepamicina, KA-5685, canamicina, neomicina, netilmicina, paromomicina, plazomicina, ribostamicina, sisomicina, rodestreptomina, sorbistina, espectinornicina, esporarina, estreptomina, tobramicina, verdamicina, vertilmicina, um sal farmaceuticamente aceitável deste ou uma combinação destas. Numa outra modalidade, o segundo aminoglicosídeo é administrado por via intravenosa ou por inalação. Numa modalidade, o segundo aminoglicosídeo é a estreptomina.

[00128] Noutra modalidade, a composição lipossomal de aminoglicosídeo aqui fornecida é administrada a um paciente com necessidade de tratamento de uma doença pulmonar por NTM com um ou mais agentes terapêuticos adicionais, e um ou mais agentes terapêuticos adicionais é etambutol, isorsiazida, cefoxitina ou imipenem.

EXEMPLOS

[00129] A presente invenção é ainda ilustrada por referência aos Exemplos seguintes. No entanto, deve ser notado que estes Exemplos, como as modalidades descritas acima, são ilustrativas e não devem ser interpretadas como restringindo o escopo da invenção de qualquer forma.

Exemplo 1: Estudo duplo cego aleatório de amicacina lipossomal para inalação (LAI) em pacientes com doença pulmonar (LD) por micobactéria não-tuberculosa (NTM)

[00130] A crescente prevalência de NTM-LD é um problema de saúde pública e sua gestão, particularmente, em

pacientes com fibrose cística, é complicada pelo uso prolongado de regimes de múltiplos fármacos, toxicidade de fármaco e taxas de resposta insuficiente. A LAI (também aqui referida como "Arikayce™" ou "ARIKAYCE™") é uma composição de lipídios de liberação sustentada de amicacina em desenvolvimento para o tratamento de pacientes com doença pulmonar por NTM recalcitrante. Este estudo avaliou a eficácia, segurança e tolerabilidade de LAI nestes pacientes em um estudo duplo-cego (DB) aleatório, realizado em 19 centros na América do Norte. **A Figura 1** é um fluxograma mostrando o esboço do estudo e a **Figura 2** mostra a distribuição do paciente para o estudo.

[00131] A composição LAI tinha os seguintes componentes:

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

[00132] Os pacientes com NTM elegíveis em regime de fármaco estável foram classificados com base na presença ou ausência de fibrose cística (CF) e no complexo de *Mycobacterium avium* (MAC) versus *Mycobacterium abscessus* (*M. abscessus*), e aleatoriamente 1:1 para receber ou uma vez por dia 590 mg de LAI ou placebo através do sistema de nebulização eFlow® (PARI Pharnia GmbH) durante 84 dias adicionados ao seu regime de fármaco estável em curso. **Figura 3** mostra o número de pacientes em cada grupo

(aleatoriamente por camadas). Os pacientes eram elegíveis para a inscrição se tivessem infecção pulmonar por NTM refratária para a terapia com base na orientação de American Thoracic Society/Infectious Disease Society of America (ATS/IDSA) durante ≥ 6 meses antes da triagem.

[00133] Após completar a fase de estudo duplo cego (DB), os pacientes que aceitaram a fase aberta (OL) receberam 590 mg de LAI uma vez por dia, durante 84 dias (**Figuras 1 e 2**).

[00134] Dos 136 pacientes selecionados na triagem, 90 foram aleatórios (19% CF, 81% não-CF, 64% com MAC e 36% com *M. abscessus*). 54% dos pacientes tinham > 60 anos de idade; 31% eram > 40 -60 anos, e 14% eram 18-40 anos. A idade média de referência foi de 58,5 anos (desvio padrão, 15,83 anos).

[00135] O estudo está completo, com 80 e 59 pacientes tendo completado as fases DB e OL, respectivamente. As características demográficas e de referência da população de mITT são apresentadas abaixo na Tabela 5.

Tabela 5. As características demográficas e de referência da população de mITT			
	LAI (n=44)	Placebo (n = 45)	total (n = 89)
Gênero, n (%)			
Macho	6 (13,6)	5 (11,1)	11 (12,4)
Fêmea	38 (86,4)	40 (88,9)	78 (87,6)

Tabela 5. As características demográficas e de referência da população de mITT			
Raça/Etnia, n (%)			
Caucasiano (Não de origem Hispânica)	42 (95,5)	40 (88,9)	82 (92,1)
Hispânico	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)
Outros	0	0	0
Idade de referência, anos			
n	44	45	89
Média (SD)	58,0 (16,61)	59,1 (15,20)	58,5 (15,83)
Intermediário	61,5	63,0	63,0
Mín, Máx	18, 85	19, 80	18, 85
Porcentagem de referência FEV ₁ Prevista			
n	44	45	89
Média (SD)	65,56 (21,339)	62,56 (17,168)	63,06 (19,239)

Tabela 5. As características demográficas e de referência da população de mITT			
Intermediário	61,25	61,00	61,00
Mín, Máx	30,2, 114,9	34,4, 101,6	30,2, 114,9

[00136] A população de amostra inscrita no estudo mITT exibiu o seguinte; (1) doença pulmonar co-mórbida, com 17 dos pacientes tendo fibrose cística; (2) idade média de 59 anos, incluindo os pacientes com fibrose cística mais jovens; (3) anomalias pulmonares incluindo 68 pacientes com lesões cavitárias e 21 pacientes com doença nodular que inclui ainda doença cavitária mínima; (4) um índice de massa corpórea médio (IMC) de 21,98, enquanto que os dados CDC comparáveis coletados entre 2007 e 2010 revelam que o IMC médio dos homens adultos dos EUA é de 28,6 e o das mulheres adultas é de 28,7; e (5) uma referência média de ~441 m para todos os pacientes, com ambos os grupos tendo aproximadamente a mesma distância de caminhada de seis minutos de referência média.

[00137] Expectoração para cultura de micobactérias semi-quantitativas, estado de esfregaço, sinais/sintomas, ocorrência de exacerbação pulmonar, resgate por fármaco de antimicobacterianos, distância de caminhada de seis minutos (6MWD), tomografia computadorizada do tórax, espirometria, parâmetros clínicos/laboratoriais de segurança e as medidas de qualidade de vida foram avaliadas a cada 28 dias. A meta primária foi a alteração da linha base na escala semi-quantitativa para cultura de micobactérias; uma meta secundária foi a proporção de pacientes com conversão de cultura NTM para negativos para LAI versus placebo no Dia

84. Todos os pacientes tiveram uma visita de acompanhamento de segurança de 28 dias após a última dose de fármaco do estudo, até Dia 196 para aqueles na fase OL.

[00138] A **Figura 4** é um gráfico mostrando a alteração média a partir da linha base na escala semi-quantitativa completa para cultura de micobactérias (população de mITT) como uma função do dia de estudo tanto na fase de estudo duplo cego como na fase aberta do estudo. Conforme mostrado na figura, os pacientes tratados com LAI apresentaram pelo menos uma redução de uma etapa no grupo de tratamento versus o grupo de placebo na fase do estudo duplo cego.

[00139] A proporção de pacientes com culturas de expectoração negativas para NTM em cada subgrupo por grupo de tratamento no Dia 84 e Dia 168 (população de mITT) está resumida nas Tabelas 6-8. No dia 84, verificaram-se diferenças estatisticamente significativas entre os grupos em pacientes que obtiveram culturas de expectoração negativas para NTM, a favor de LAI versus placebo, em pacientes com infecção não-CF ($P = 0,01$), infecção por MAC ($P = 0,017$), fêmeas ($P = 0,004$), caucasianos ($P = 0,031$) e pacientes com idade < 63 anos ($p = 0,041$) (Tabela 6).

[00140] No Dia 168, significativamente estatisticamente mais pacientes com infecção por MAC no grupo anterior de LAI versus grupo anterior de placebo tiveram culturas de expectoração negativas para NTM ($P = 0,026$) (Tabela 6). Nas análises de subgrupos (Tabela 7 e Tabela 8) de pacientes com tratamento refrator da infecção para terapia pulmonar por NTM, a LAI pareceu superior ao placebo no que se refere às culturas negativas de

expectoração para MTN em pacientes com doença pulmonar com base não-CF e infecção MAC. O subgrupo de pacientes com infecção por MAC não-CF demonstraram um resultado de eficácia positivo dentro do período de tempo do estudo (isto é, fase do estudo duplo cego de 12 semanas e fase aberta de 12 semanas).

[00141] O tempo de conversão da cultura mostrou significativamente maior proporção de pacientes no grupo de LAI tornando-se cultura negativa em todas as visitas na fase do estudo duplo cego (Dias 28, 56 e 84) (**Figura 5 topo**). Especificamente, LAI obteve significância estatística na obtenção de uma cultura negativa no Dia 84, com 11 de 44 pacientes em LAI versus 3 de 45 pacientes em placebo ($P = 0,01$) (**Figura 5 topo**). Comparado com o placebo, a LAI demonstrou significância estatística com relação à proporção de pacientes com infecções por MAC que atingiram a negatividade da cultura no Dia 56 (LAI, 10/29 pacientes versus placebo, 2/28 pacientes, $P = 0,0144$) e no Dia 84 (LAI, 10/29 pacientes versus placebo, 3/28 pacientes, $P = 0,0273$) (**Figura 5, fundo**).

[00142] Nos pacientes refratários aos regimes de NTM durante pelo menos 6 meses, LAI, uma composição de amicacina inalada, conduziu a uma conversão de cultura significativamente maior em comparação com o placebo no prazo de 84 dias. Os pacientes com pelo menos um resultado negativo de cultura NTM são apresentados na **Figura 6**.

Tabela 6. Proporção de Pacientes com culturas negativas de expectoração para NTM em cada subgrupo por grupo de tratamento nos dias 84 e 168 (população mITT)^a

Subgrupos,	Dia 84 (Fase de estudo duplo-	Dia 168 (Fase de estudo aberto)
------------	-------------------------------	---------------------------------

	n/n (%)		cego)			
					Anterior	Anterior
	LAI	Placebo	Valor	LAI ^c	placebo ^c	Valor
	(n = 44)	(n = 45)	P ^b	(n = 35)	(n = 43)	P ^b
Tipo de infecção						
		3/28		12/24	6/27	
MAC	10/27 (37,0)	(10,7)	0,017	(50,0)	(22,2)	0,026
					2/14	
MAB	1/14 (7,1)	0/17	0,317	1/11 (9,1)	(14,3)	0,691
CF	0/7	0/9	NA	1/6 (16,7)	0/7	0,221
		3/36		12/29	8/34	
Não-CF	11/34 (32,4)	(8,3)	0,01	(41,4)	(23,5)	0,122
Gênero						
	11/36	2/40		12/31	8/36	
Fêmea	(30,60)	(5,0)	0,004	(38,7)	(22,2)	0,137
		1/5				
Macho	0/5	(20,0)	0,414	1/4 (25,0)	0/5	0,480
Etnia						
		3/40		13/33	8/37	
Caucasiano	10/39 (25,6)	(7,5)	0,031	(39,4)	(21,6)	0,107
Não-						
Caucasiano	1/2 (50,0)	0/5	NA	0/2	0/4	N/A
Idade						
		2/22		7/19	3/20	
<63 anos	7/21 (33,3)	(9,1)	0,041	(36,8)	(15,0)	0,098
		1/23		6/16	5/21	
>63 anos	4/20 (20,0)	(4,3)	0,108	(37,5)	(23,8)	0,367

CF, fibrose cística; LAI, amicacina lipossomal para inalação; MAB, complexo de *Mycobacterium avium*; mITT, intenção-para-tratar modificada; NTM, micobactéria não-tuberculosa; NA, não disponível.

^a Os valores ausentes são excluídos sob o pressuposto de ausência aleatória, para os quais os valores de referência ou pós-referência ausentes são excluídos, mas todos os dados não ausentes são incluídos (ou seja, a exclusão não está no nível do indivíduo, mas no nível do período).

^b Para as comparações por pares do grupo de LAI com o grupo de placebo, utilizou-se um teste Estratificado Cochran-Mantel-Haenszel do grupo de tratamento ajustando para os estratos de aleatorização.

^c Todos os pacientes receberam LAI na fase de estudo aberto.

Tabela 7. Análise de Subgrupo de pacientes com infecção MAC que alcançou culturas negativas de expectoração para NTM pelo grupo de tratamento nos dias 84 e 168 (população mITT) ^a

Dia 84 (Fase de estudo duplo-cego)				Dia 168 (Fase de estudo aberto)		
Subgrupos, n/n (%)	LAI	Placebo	Valor <i>P</i> ^b	Anterior	Anterior	Valor <i>P</i> ^b
				LAI ^c	placebo ^c	
	(n = 29)	(n = 28)		(n = 24)	(n = 28)	
Infecção tipo						
CF	0/2	0/1	NA	0/2	0/1	N/A
		3/27		12/22	6/26	
Não-CF	10/25 (40,0)	(11,1)	0,025	(54,6)	(23,1)	0,037

Doença		2/20		5/14	2/19	
Cavitária	5/17 (29,4)	(10,0)	0,212	(35,7)	(10,5)	0,106
Doença						
Não		1/8		7/10		
Cavitária	5/10 (50,0)	(12,5)	0,152	(70,0)	4,8 (50,0)	0,631
Gênero						
		2/25		12/22	6/24	
Fêmea	10/25 (40,0)	(8,0)	0,018	(54,6)	(25,0)	0,069
		1/3				
Macho	0/2	(33,3)	1,000	0/2	0/3	N/A
Etnia						
		3/25		12/24	6/24	
Caucasiano	10/27 (37,0)	(12,0)	0,055	(50,0)	(25,0)	0,135
Não-						
Caucasiano	0/0	0/3	NA	0/0	0/3	NA
Idade						
		2/11		6/13	2/11	
<63 anos	6/13 (46,2)	(18,2)	0,211	(46,2)	(18,2)	0,211
		1/17		6/11	4/16	
>63 anos	4/14 (28,6)	(5,9)	0,148	(54,6)	(25,0)	0,224

CF, fibrose cística; LAI, amicacina lipossomal para inalação; MAB, complexo de *Mycobacterium avium*; mITT, intenção-para-tratar modificada; NA, não disponível.

^a Os valores ausentes são excluídos sob o pressuposto de ausência aleatória, para os quais os valores de referência ou pós-referência ausentes são excluídos, mas todos os dados não ausentes são incluídos (ou seja, a exclusão não está no nível do indivíduo, particularmente, no nível do

período).

^b Para as comparações por pares do grupo de LAI com o grupo de placebo foram baseados em Teste Exato de Fisher.

^c Todos os pacientes receberam LAI na fase de estudo aberto.

Tabela 8. Análise de Subgrupo de pacientes com infecção *M. abscessus* (MAB) que alcançou culturas negativas de expectoração para NTM pelo grupo de tratamento nos dias 84 e 168 (população mITT)^a

	Dia 84 (Fase de estudo duplo-cego)			Dia 168 (Fase de estudo aberto)		
	LAI	Placebo	Valor	Anterior LAI ^c	Anterior placebo ^c	Valor
Subgrupos, n/n (%)	(n = 15)	(n = 17)	P ^b	(n = 11)	(n = 15)	P ^b
Infecção tipo						
				1/4		
CF	0/5	0/8	NA	(25,0)	0/6	400
	1/9				2/8	
Não-CF	(11,1)	0/9	1,000	0/7	(25,0)	0,467
Doença	1/13			1/10	2/12	
Cavitária	(7,7)	0/15	0,464	(10,0)	(16,7)	1,000
Doença						
Não-						
Cavitária	0/1	0/2	NA	0/1	0/2	N/A
Gênero						
	1/11				2/12	
Fêmea	(9,1)	0/15	0,423	0/9	(16,7)	0,486
Macho	0/3	0/2	NA	1/2	0/2	1,000

(50,0)

Etnia

				1/9	2/13	
Caucasiano	0/12	0/15	NA	(11,1)	(15,4)	1,000
Não-	1/2					
Caucasiano	(50,0)	0/2	1,000	0/2	0/1	NA

Idade

	1/8			1/6	1/9	
<63 anos	(12,5)	0/11	0,421	(16,7)	(11,1)	1,000
					1/5	
>63 anos	0,6	0/6	NA	0/5	(20,0)	1,000

CF, fibrose cística; LAI, amicacina lipossomal para inalação; MAB, *Mycobacterium abscessus*; mITT, intenção-para-tratar modificada; NA, não disponível.

^a Os valores ausentes são excluídos sob o pressuposto de ausência aleatória, para os quais os valores de referência ou pós-referência ausentes são excluídos, mas todos os dados não ausentes são incluídos (ou seja, a exclusão não está no nível do indivíduo, particularmente, no nível do período).

^b Para as comparações por pares do grupo de LAI com o grupo de placebo foram baseados em Teste Exato de Fisher.

^c Todos os pacientes receberam LAI na fase de estudo aberto.

[00143] O teste de caminhada de seis minutos (6MWT) avaliou o impacto de LAI sobre a função ou capacidade física total. Os resultados para a meta de 6MWT (mudança da referência do Dia 1 para o Dia 84 no final do estudo duplo

cego) são apresentados na **Figura 7** e na **Figura 8**. LAI demonstrou significância estatística no 6MWT na fase de estudo duplo cego (LAI versus placebo: 23,895 Versus -25,032 metros, $P = 0,009$). A mudança média desde a referência para o Dia 84 na distância percorrida (metros) no teste 6MWT foi significativamente maior para os pacientes que receberam LAI versus placebo (20,64 m versus -25,03 m) (**Figura 7 fundo**). Na fase do estudo aberto, os pacientes no grupo LAI continuaram a melhorar no 6MWT e os pacientes no grupo placebo que iniciaram LAI apresentaram um declínio dramático na taxa de deterioração (**Figuras 7 e 8**). Além disso, verificou-se uma diferença significativa na alteração média da referência para o Dia 168 na pontuação de 6MWT para pacientes com estado negativo de cultura sustentada para o fim da fase de estudo aberto versus aqueles sem estado negativo da cultura sustentada (55,75 mg vs -13,42 m) (**Figura 8 fundo**).

[00144] Pacientes com infecções pulmonares por NTM refratárias ao tratamento mostraram melhora na distância percorrida no teste 6MWT quando LAI foi adicionado à sua base com terapia à base de orientação. Pacientes com estado negativo de cultura sustentado durante o estudo alcançaram melhor capacidade funcional física avaliada pelo 6MWT.

[00145] A população de amostra inscrita no estudo mITT exibiu o seguinte, antes do dia 168, no que diz respeito à conversão de cultura, medido como três culturas de expectoração negativo consecutivas: (1) um total de 16 pacientes demonstraram conversão de cultura, todos os quais foram Fibrose não cística; (2) 15 pacientes tinham MAC e 1 tinha *M. abscessus*; (3) 8 pacientes não exibiram sucesso no

tratamento apesar de mais de 24 meses de métodos de tratamento não LAI, 4 pacientes não exibiram sucesso no tratamento apesar de 12 a 24 meses de métodos de tratamento não-LAI e 4 pacientes não exibiram sucesso no tratamento apesar de 6 a 12 meses de métodos de tratamento não-LAI; (4) 7 pacientes exibiram doença nodular, 2 pacientes exibiram doença nodular e lesões cavitárias mínimas e 7 pacientes exibiram lesões cavitárias; (5) 11 pacientes começaram a se converter no ou antes do dia 56 após o início dos métodos de tratamento LAI, 2 pacientes convertidos no dia 84 após o início dos métodos de tratamento LAI e 3 pacientes convertidos ao dia 112 após o início dos métodos de tratamento LAI; e (6) 6MWT para conversores (n = 6) vs. não conversores (n = 43) no dia 168 foi de 89,34 metros (conversores) vs. 3,85 metros (não conversores), com um valor $p=0,0034$.

[00146] Não foi encontrada diferença entre os grupos em pacientes com hemoptise, zumbido e perda auditiva.

[00147] Além disso, verificou-se que os pacientes entrando na fase de estudo aberto de LAI na fase de estudo duplo cego (ver **Figura 1** para o esboço do estudo) continuaram a melhorar. Adicionalmente, os pacientes que entram na fase de estudo aberto a partir de placebo demonstram uma diminuição dramática na sua taxa de declínio. A maioria dos eventos adversos emergentes do tratamento (TEAEs) foi de gravidade ligeira ou moderada, e a maioria dos TEAEs foi de natureza respiratória (**Tabela 9**). Eventos locais e exacerbação infecciosa da doença pulmonar de base foram os TEAE mais comuns. Poucos pacientes descontinuaram o fármaco do estudo devido a estes

eventos.

Tabela 9. Panorama de Eventos Adversos Através do Final da Fase de estudo aberto (População Segura)				
	Fase de estudo de Duplo Cego^a		Fase de estudo aberto^b	
	LAI (n = 44)	Placebo (n = 45)	LAI^c (n = 35)	Placebo^c (n = 43)
Indivíduos eventos adversos com tratamento-emergente (TEAEs), n(%) TEAEs, n	41 (93,2) 240	40 (88,9) 140	31 (88,6) 107	42 (97,7) 160
Indivíduos com TEAEs por gravidade máxima, n (%)				
Grau 1:Leve	12 (27,3)	25 (55,6)	16 (45,7)	10 (23,3)
Grau 2: Moderado	24 (54,5)	10 (22,2)	10 (28,6)	24 (55,8)
Grau 3:Severo	4 (9,1)	5 (11,1)	4 (11,4)	8 (18,6)
Grau 4:Fatal ou Incapacitante	0	0	0	0
Grau 5:Morte ^d	1 (2,3)	0	1 (2,9)	0
Indivíduo com TEAEs por gravidade, n (%)				
Grave	8	4 (8,9)	5 (14,3)	5 (11,6)

	(18,2)			
Não grave	33 (75,0)	36 (80,0)	26 (74,3)	37 (86,0)
Tratamento-eventos adversos graves emergentes, n	12	5	10	5
Indivíduos com TEAEs por vínculo ao fármaco de estudo, n (%)				
Relacionado	3 (6,8)	0	17 (48,6)	26 (60,5)
Não Relacionado	5 (11,4)	4 (8,9)	14 (40,0)	16 (37,2)
Indivíduos com tratamento- eventos adversos emergente audiovestibular, n (%)	5 (11,4)	5 (11,1)	2 (5,7)	2 (4,7)
Indivíduos com tratamento- eventos adversos renais emergente, n (%)	1 (2,3)	0	1 (2,9)	0
Indivíduos com eventos adversos levando à descontinuação do estudo do fármaco, n	8 (18,2)	0	6 (17,1)	12 (27,9)

(%)				
-----	--	--	--	--

Exemplo 2: Estudo da Amicacina Lipossomal para Inalação (LAI) em Pacientes com Infecção Pulmonar por complexo de *M. avium* Não-FC (MAC)

[00148] LAI (também aqui referido como "Arikayce™" ou "ARIKAYCE™") é uma composição lipídica de liberação sustentada de amicacina em desenvolvimento para o tratamento de pacientes com doença pulmonar por NTM recalcitrante, neste estudo, a eficácia, segurança, e a tolerabilidade da LAI é avaliada em pacientes com fibrose não cística tendo infecção pulmonar por complexo de *M. avium* (MAC). A **Figura 9** é um fluxograma mostrando o desenho do estudo.

[00149] A composição LAI tem os seguintes componentes:

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

[00150] A Tabela 10 fornece os critérios de inclusão para o estudo.

Tabela 10. Critério de Inclusão para Estudo
• Idade ≥ 18 anos ≤ 85 anos
• Diagnóstico de doença de pulmão por NTM MAC pulmonar
• Falha no tratamento anterior
• Regime Multi-fármaco durante pelo menos 6 meses;

Tabela 10. Critério de Inclusão para Estudo
--

última dose dentro dos 12 meses anteriores
--

[00151] Os pacientes são aleatórios 2:1 em dois grupos: (i) 590 mg LAI + terapia de base e (ii) terapia de base apenas). Cada grupo de pacientes é submetido à dosagem diária durante 8 meses. A conversão da cultura primária é avaliada aos 6 meses. 6MWT também é realizado para cada paciente aos 6 meses.

[00152] Os conversores de cultura continuam o tratamento durante 12 meses após a conversão.

[00153] Todos, documentos, patentes, pedidos de patentes, publicações, descrições de produtos e protocolos que são citados ao longo deste pedido são aqui incorporados por referência na sua totalidade para todas as finalidades.

[00154] As modalidades ilustradas e discutidas neste relatório destinam-se apenas a ensinar aos peritos na técnica a melhor maneira conhecida pelos inventores para fazer e utilizar a invenção. Modificações e variação das modalidades acima descritas da invenção são possíveis sem se afastarem da invenção, tal como apreciada pelos peritos na técnica à luz dos ensinamentos acima. Por conseguinte, entende-se que, dentro do âmbito das reivindicações e dos seus equivalentes, a invenção pode ser praticada de modo diferente do descrito especificamente. Consequentemente, o relatório e desenhos precedentes são apenas a título de exemplo e o relatório é descrita em pormenor pelas reivindicações que se seguem.

REIVINDICAÇÕES

1. Uso de uma composição farmacêutica compreendendo de 500 mg a 650 mg de amicacina, ou de um sal farmaceuticamente aceitável desta, encapsulada em uma pluralidade de lipossomas, em que o componente lipídico da pluralidade de lipossomas consiste em dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC) e colesterol, caracterizado pelo fato de ser na preparação de um medicamento para tratar uma infecção pulmonar de complexo de *Mycobacterium avium* (MAC) em um paciente previamente não responsivo a terapia MAC, em que o tratamento compreende:

administrar a composição farmacêutica aos pulmões do paciente durante um período de administração de pelo menos 3 meses,

administrar ao paciente um ou mais agentes terapêuticos selecionados de antibióticos macrolídeos, rifamicina e etambutol,

em que a administração aos pulmões do paciente compreende a aerossolização da composição farmacêutica para fornecer uma composição farmacêutica aerossolizada compreendendo uma mistura de amicacina livre, ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma, e amicacina do complexo lipossomal, ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma, e administrar a composição farmacêutica aerossolizada através de um nebulizador para os pulmões do paciente uma vez ao dia em uma única sessão de dosagem, durante um período de administração, e

em que o paciente experimenta a conversão de cultura de expectoração de MAC para negativa durante ou subsequente ao período de administração.

2. Uso, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o tratamento compreende a administração ao paciente de terapia MAC baseada nas diretrizes da *American Thoracic Society* (ATS)/*Infectious Diseases Society of America* (IDSA).

3. Uso, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que a amicacina ou sal farmaceuticamente aceitável desta é sulfato de amicacina.

4. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que a pluralidade de lipossomas compreende vesículas unilamelares, vesículas multilamelares ou uma mistura destas.

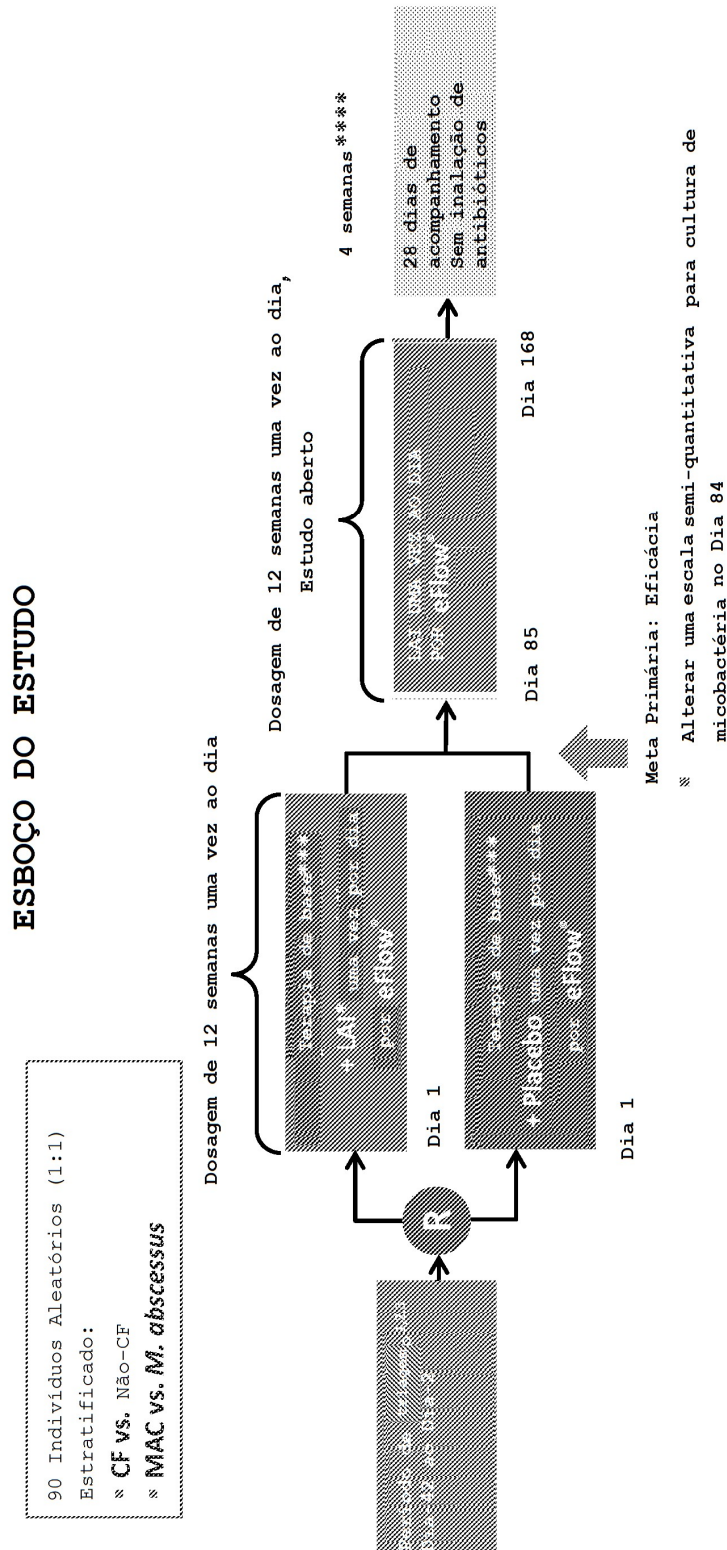
5. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que durante a sessão de dosagem única a composição farmacêutica aerossolizada é administrada em menos do que cerca de 15 minutos.

6. Uso, de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que durante a sessão de dosagem única a composição farmacêutica aerossolizada é administrada em cerca de 10 minutos a cerca de 14 minutos.

7. Uso, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o antibiótico macrolídeo é azitromicina, claritromicina, eritromicina, carbomicina A, josamicina, citamicina, midecamicina, oleandomicina, solitromicina, espiramicina, troleandomicina, tilosina, roxitromicina ou uma combinação dos mesmos.

8. Uso, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a) o antibiótico macrolídeo é azitromicina ou (b) o antibiótico macrolídeo é claritromicina.

FIGURA 1



* Amicacina Lipossomal para Inalação (LAI)

1 Critério 2007 ATS/DSA com evidência de bronquiectasia nodular e/ou doença fibrocavitária por tórax CT.

² pelo menos 2 culturas positivas documentadas nos 2 anos anteriores, em que pelo menos uma foi obtida no 6 mês antes da triagem.

3 Receber orientação ATS/DSA com base no tratamento durante pelo menos 6 meses antes da triagem com culturas persistentemente positivas.

*** Continuar a orientação ATS/DSA com base na terapia.

***** Tratamento de acompanhamento seguro por 12 e 24 meses opcionais.

FIGURA 2 DISTRIBUIÇÃO DE PACIENTE

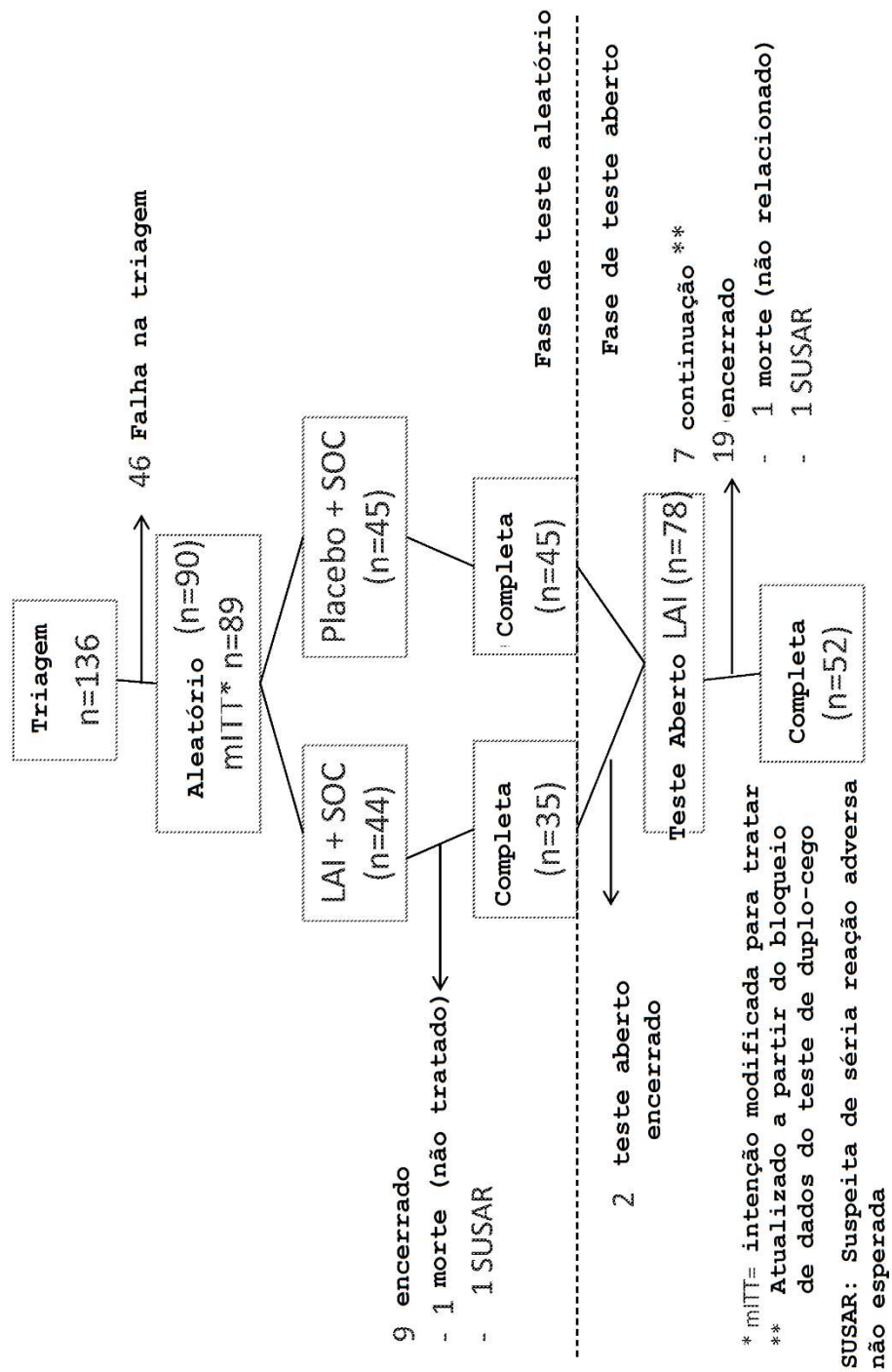


FIGURA 3

PACIENTES ALEATÓRIOS POR ESTRATO POR CAMADAS (LAI vs. Placebo)

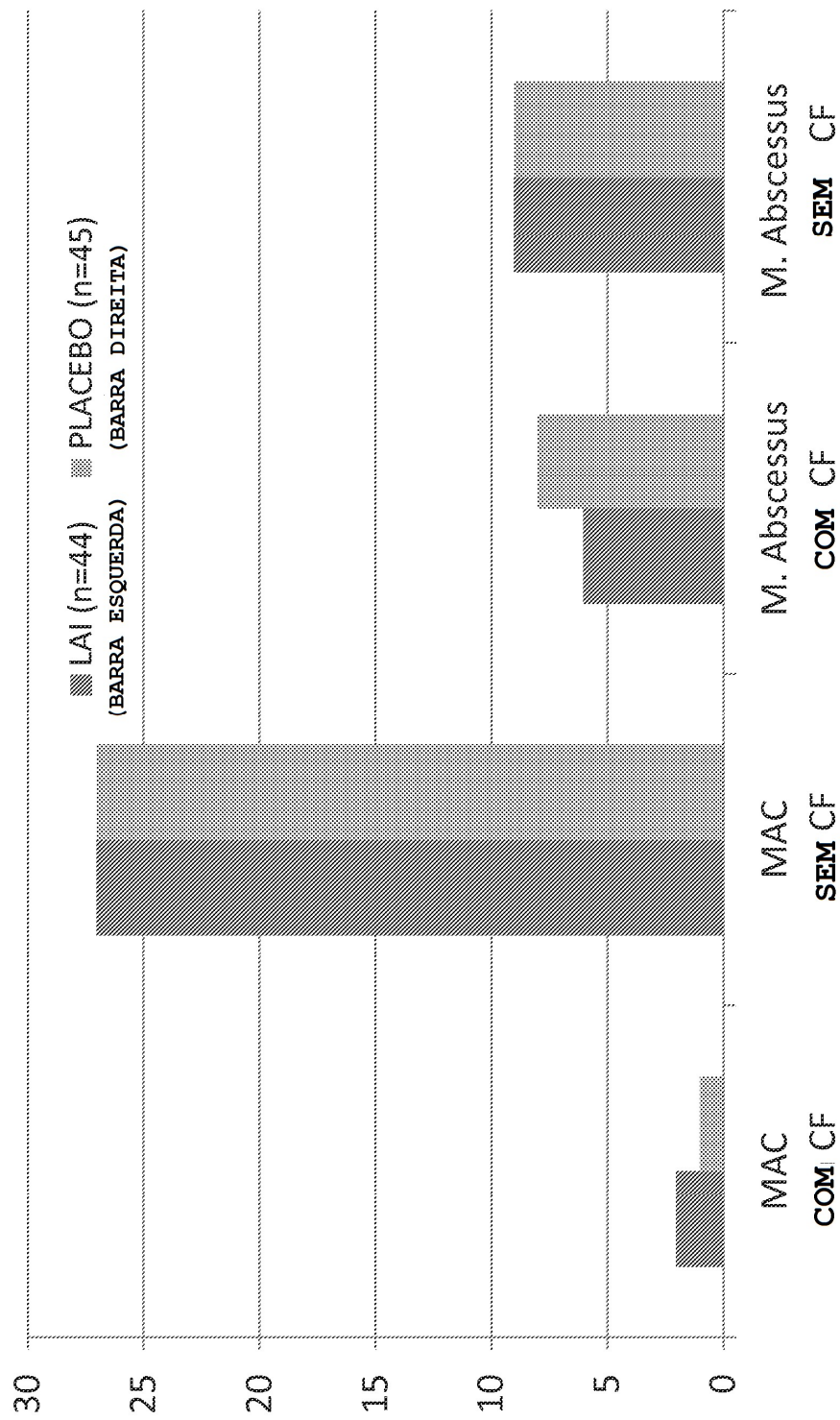
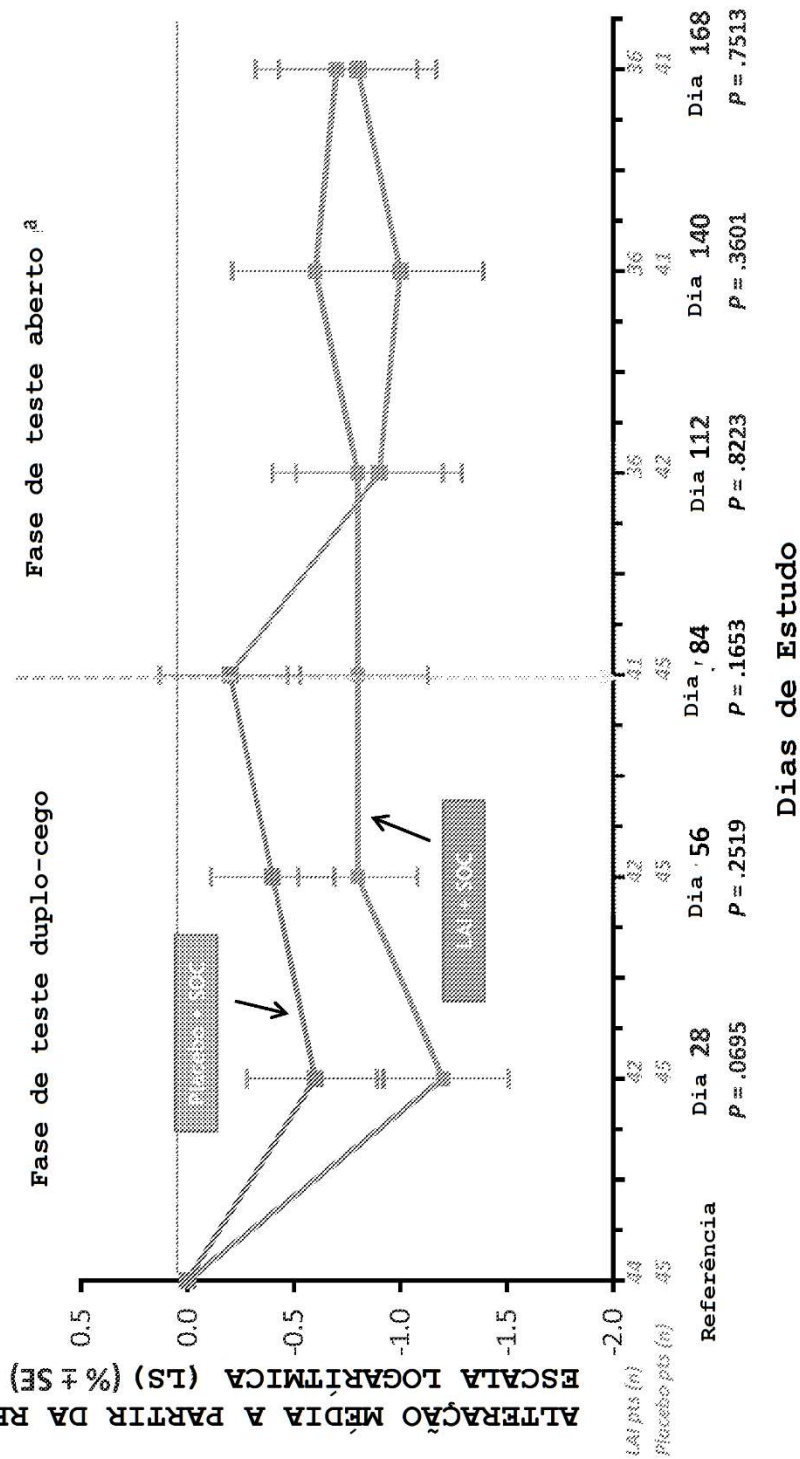


FIGURA 4 Alteração a partir da referência na Escala Semi-quantitativa para Cultura Micobatéria (População mITT)



LAI, amicacina lipossomal para Inalação ;mITT, intenção para tratar modificada ;SOC Padrão de Cuidado.

^a Todos os pacientes na Fase de teste aberto receberam LAI.

FIGURA 5 **Proporção de Indivíduos com Conversão de Cultura NTM negativa (população mITT)**

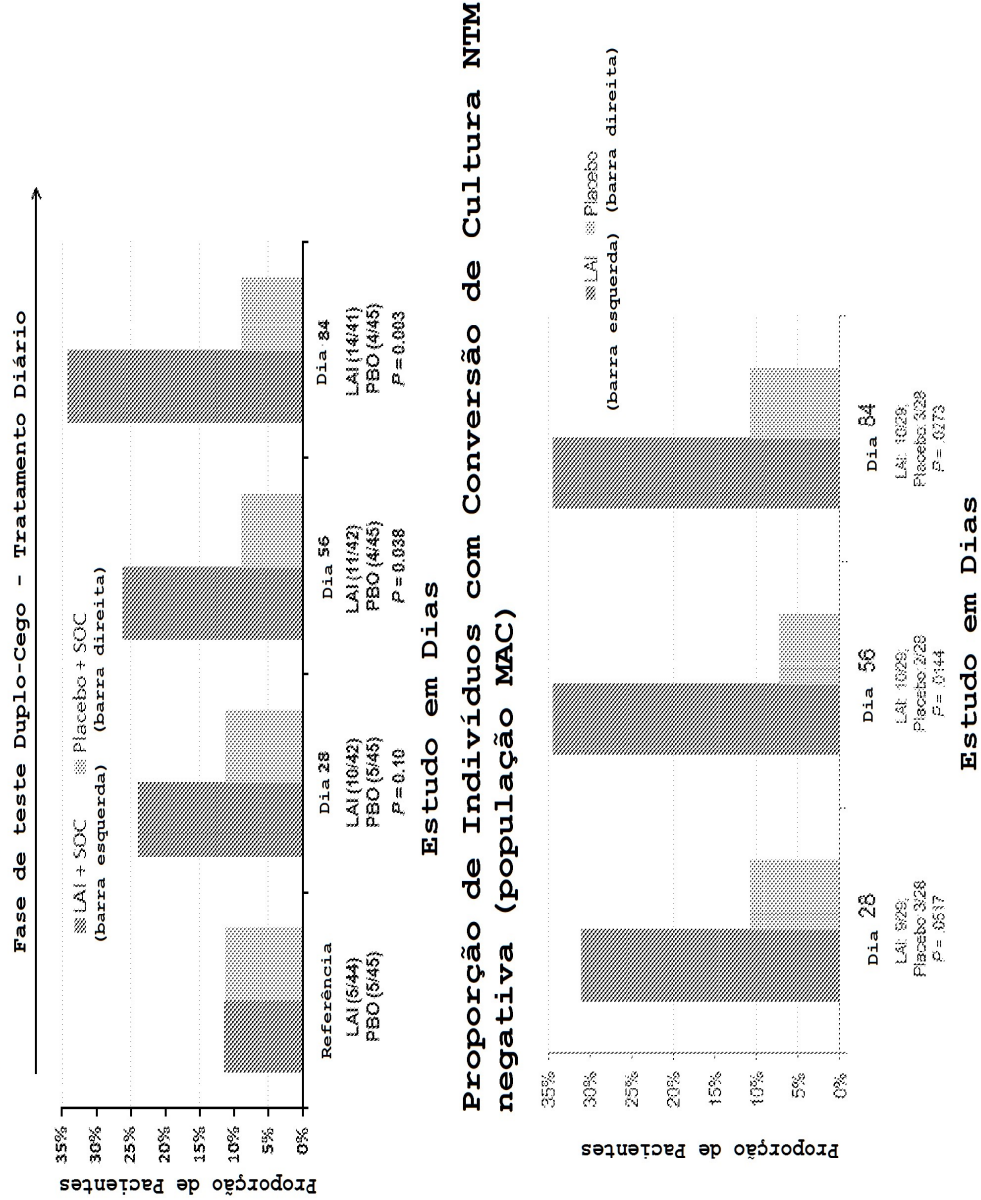


FIGURA 6 PACIENTES COM PELO MENOS COM 1 RESULTADO DE CULTURA NTM NEGATIVO

Grupo de tratamento	Paciente CF	NTM/Organismo	Comprimento de NTM anterior a referência (meses)	Uso de Amicacina Anterior	SQS em triagem	Referência	Dia 28	Dia 56	Dia 84	Dia 112	Dia 140	Dia 168	28 Dias de acompanhamento		
LAI	Nao-CF	MAC	>24		2										
			>24		5										
			>24		5										
			>24		6										
			>24		2										
			>12 - 24		2								Período Ant-		
			>12 - 24		2										
			>12 - 24	INH	3										
			>12 - 24		3										
			>12 - 24		3										
			6 - 12		3										
			6 - 12		4										
PBO	Paciente Nao-CF	<i>M. abscessus</i>	6 - 12		3										
		MAC	>12 - 24	IV	5								Período Ant-		
			>12 - 24	INH	3										
		<i>M. abscessus</i>	>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 Nao-CF	<i>M. abscessus</i>	6 - 12		2								Período Ant-		
			6 - 12	INH	2										
			>24	INH	2										
			>24		3										
			Número de paciente com cultura negativa enquanto tratado com LAI + SOC						10	10	11	19	19	21	
			Número de paciente com cultura negativa enquanto tratado com PBO + SOC						4	3	3	NA	NA	NA	

Nota: Todas as culturas negativas confirmadas com nenhum crescimento no meio líquido.
 CF, Fibrose Cística; INH, Inalação; IV, Intravenosa; LAI, Amicacina Lipossomal para Inalação;
 MAC, complexo *Mycobacterium avium*; NA, Não aplicável; NTM, Micobactéria Não tuberculosa; PBO, Placebo; SOC, Padrão de Cuidado; SQS, Escala Semi-quantitativa.

 = Cultura Negativa (LAI)
 = Cultura Negativa (PBO)
 = Cultura Negativa (Término do Tratamento)

