



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2011119018/15, 13.10.2009

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
13.10.2009

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
13.10.2008 US 12/250,412

(43) Дата публикации заявки: 20.11.2012 Бюл. № 32

(45) Опубликовано: 27.12.2014 Бюл. № 36

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: US2006073198 A1, 06.04.2006 .
US2007267010 A1, 22.11.2007. MEERS P. et al.
Biofilm penetration, triggered release and in vivo activity of inhaled liposomal amikacin in chronic Pseudomonas aeruginosa lung infections.//J Antimicrob Chemother. 2008 Apr; 61(4):859-68.doi: 10.1093/jac/dkn059.Epub2008 Feb 27. Найдено из Интенета [он-лайн] 13.01.2014 на сайте <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18305202>

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: 13.05.2011

(86) Заявка РСТ:
US 2009/060468 (13.10.2009)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2010/045209 (22.04.2010)

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул.Б.Спасская, 25, строение 3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры", А.В.Миц

(72) Автор(ы):

ГУПТА Рену (US)

(73) Патентообладатель(и):

ИНСМЕД ИНКОРПОРЕЙТЕД (US)

(54) СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ ЛЕГОЧНЫХ НАРУШЕНИЙ СОСТАВАМИ ЛИПОСОМАЛЬНОГО АМИКАЦИНА

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, а именно к пульмонологии, и может быть использовано для лечения легочного нарушения у больного. Для этого пациенту вводят эффективную дозу распыленного состава липосомального амикацина от 100 до 2500 мг ежедневно в течение

цикла лечения, который включает период введения от 15 до 75 дней и последующий период отмены в течение от 15 до 75 дней. При этом цикл лечения повторяется, по меньшей мере, дважды. Изобретение обеспечивает улучшение функции легких, которое поддерживается в течение, по

меньшей мере, 15 дней после окончания лечения,
и увеличение объема форсированного выдоха в

одну секунду (FEV₁). 27 з.п. ф-лы, 16 табл., 11 ил.,
3 пр.

R U 2 5 3 7 2 3 8 C 2

R U 2 5 3 7 2 3 8 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

A61K 31/7036 (2006.01)*A61K 47/44* (2006.01)*A61K 9/127* (2006.01)*A61P 11/00* (2006.01)(12) **ABSTRACT OF INVENTION**(21)(22) Application: **2011119018/15, 13.10.2009**(24) Effective date for property rights:
13.10.2009

Priority:

(30) Convention priority:
13.10.2008 US 12/250,412(43) Application published: **20.11.2012 Bull. № 32**(45) Date of publication: **27.12.2014 Bull. № 36**(85) Commencement of national phase: **13.05.2011**(86) PCT application:
US 2009/060468 (13.10.2009)(87) PCT publication:
WO 2010/045209 (22.04.2010)

Mail address:

**129090, Moskva, ul.B.Spaskaja, 25, stroenie 3, OOO
"Juridicheskaja firma Gorodisskij i Partnery",
A.V.Mits**

(72) Inventor(s):

GUPTA Renu (US)

(73) Proprietor(s):

INSMED INKORPOREJTED (US)(54) **METHOD OF TREATING PULMONARY DISEASES WITH LIPOSOMAL AMIKACIN FORMULATIONS**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: inventions refers to medicine, namely to pulmonology, and can be used for treating a pulmonary disorder in a patient. That is ensured by administering an effective dose of the nebulised liposomal amikacin formulation of 100 to 2,500 mg daily within the cycle of treatment, which involves the period of administration from 15 to 75 days and the

following withdrawal period from 15 to 75 days. The cycle of treatment repeats at least twice.

EFFECT: invention provides improving the pulmonary function, which is supported for at least 15 days after the termination of treatment, and increasing the one-second forced expiratory volume (FEV₁).

28 cl, 16 tbl, 11 dwg, 3 ex

По настоящей заявке испрашивается предварительный приоритет заявки США No. 12/250412, поданной 13 октября 2008 г., содержание которой включено тем самым в качестве ссылки в полном объеме.

Известный уровень техники

5 Кистозный фиброз (CF), также называемый муковисцидозом, представляет собой аутосомное, рецессивное, наследственное заболевание экзокринных желез. Оно поражает легкие, потовые железы и пищеварительную систему, вызывая хронические нарушения дыхательной и пищеварительной систем. Оно вызывается в результате мутаций белка трансмембранного регулятора проводимости кистозного фиброза (CFTR). Это наиболее
10 обычное летальное, аутосомное, рецессивное заболевание среди белой расы.

Первой манифестацией CF иногда является мекониевая непроходимость кишечника у 16% младенцев, у которых развивается CF. Другие симптомы CF проявляются в период раннего детства. Оба легких и поджелудочная железа продуцируют аномально вязкую
15 слизь. Эта слизь начинает наращаться и начинает забивать проходы в поджелудочную железу и легкие. Легочные проблемы начинаются с постоянного присутствия густой, вязкой слизи и представляют собой одно из наиболее серьезных осложнений CF. Слизь в легких может становиться ростовой средой для бактерий, приводя к хроническим респираторным инфекциям и конечному постоянному повреждению легочной ткани. В течение конечной стадии CF больной испытывает повышенный застой в грудной
20 клетке, непереносимость активности, повышенные хрипы и усиленный кашель, выделения от которого часто содержит мокроту, смешанную с кровью (кровохарканье), обусловленную кровотечением из легочных артерий бронхиол. Хронический кашель и кашель со стреляющими звуками обычны у людей с CF. Эти густые секреты также вызывают обструкцию поджелудочной железы, препятствуя поступлению в кишечник
25 пищеварительных ферментов, способствующих перевариванию и всасыванию пищи. Учащенный стул с неприятным запахом часто является ранним признаком CF наряду с жирными маслами, которые видны в стуле. Это может нарушать рост и питание в целом, если подходящее лечение для поддержки пищеварения не используется в ранний период жизни. Так как легочная функция ухудшается, у больных CF может развиваться
30 легочная гипертензия, хронический бронхит и хроническая дилатация бронхиол (бронхоэктазия). Весьма обычным является абсцесс легких. Смерть обычно наступает от тяжелой инфекции, пневмонии или сердечной недостаточности.

Кистозный фиброз является исключительно наследуемым, так как оба родителя должны нести рецессивные гены, чтобы ребенок приобрел заболевание. На генетическом
35 уровне кистозный фиброз наиболее часто является результатом делеции в рамке трех пар оснований в ДНК. Кистозный фиброз возникает в результате продукции аномальной формы белка, называемого трансмембранным регулятором проводимости кистозного фиброза (CFTR). CFTR участвует в транспорте хлоридных ионов через эпителиальные клетки, найденные в легком и кишечном тракте. У больных CF CFTR работает
40 неадекватно, вызывая аккумуляцию ионов в эпителиальных клетках. Так как вода следует за ионами в результате осмотического процесса, это ведет к истощению воды и вязкой слизи на поверхности альвеол. Наиболее общей аномалией белка CFTR является мутация, обозначаемая как $\Delta F508$, которая характеризуется делецией 3 п.о. в последовательности пар оснований ДНК с локализацией в хромосоме 7q31.1-31.2,
45 которая кодирует аминокислоту фенилаланин.

В дополнение к легочным инфекциям большинство людей с CF также страдают от проблем с пищеварением, особенно перевариванием жиров. Это ведет к нарушению всасывания и трудностям в прибавлении и поддержании массы, что в свою очередь

влияет на здоровье в целом. Это обусловлено аномально вязкой слизью, которая блокирует высвобождение пищеварительных ферментов из поджелудочной железы. Недостаточность поджелудочной железы лечат дополнительными ферментами. Обычно необходимы смешиваемые с водой формы жирорастворимых витаминов А, D, Е и К, так как пониженное всасывание жиров может вести к дефициту этих витаминов.

Больные CF также характеризуются повышенной заболеваемостью сахарным диабетом из-за блокады поджелудочной железы. Хроническая блокада вызывает с течением времени деградацию островков Лангерганса и снижение продукции инсулина, являющееся причиной гипергликемии. Существует также доказательство того, что больные CF становятся более устойчивыми к продуцируемому инсулину, что может инициироваться инфекциями или лечением кортикостероидами. Диабет у больных CF обычно обозначается как CFRD, диабет, связанный с кистозным фиброзом. Обычная диета для диабетиков не возможна и, следовательно, дозы инсулина вместо этого подгоняют к типичной высококалорийной/высокожировой диете CF.

У многих больных CF происходит расширение до некоторой степени кончиков их пальцев, известное как «барабанные палочки». Состояние влияет на пальцы рук и ног и ведет к округлению и увеличению кончиков пальцев. Это может также наблюдаться у людей с COPD или тяжелым заболеванием сердца. Так как люди с CF склонны к плохому всасыванию питательных веществ, остеопороз может возникнуть раннем периоде полового созревания из-за низкой плотности костей. Для людей с CF важно регулярно проходить сканирования с помощью измерения поглощения рентгеновских лучей двух разных энергий (DEXA) для измерения плотности костей и начала лечения, если это необходимо. При ранней диагностике лечение может помочь предотвратить более серьезные осложнения.

Некоторые больные CF характеризуются потерей слуха в результате побочного эффекта длительного использования лекарств группы -мицин/-мицин, таких как тобрамицин, который используют для борьбы с легочными инфекциями. Хотя этот побочный эффект хорошо известен и понятен, эти конкретные антибиотики крайне ценны для лечения больных CF, и часто потеря слуха может рассматриваться как необходимый компромисс для сохранения жизни и здоровья. CF возникает в первую очередь у индивидуумов, происходящих из центральной и западной Европы. В Соединенных Штатах медиана возраста наступления смерти повысилась с возраста 8,4 лет в 1969 г. до возраста 14,3 лет в 1998 г. Средний возраст наступления смерти повысился с 14 лет в 1969 г. до возраста 32, 4 года в 2003 г. (Фонд кистозного фиброза). Основным вкладом в существенное увеличение ожидаемой продолжительности жизни является усовершенствованное лечение антибиотиками хронических инфекций дыхательных путей у индивидуумов с CF (Goss and Rosenfeld 2004), а также улучшенное питание и более ранняя диагностика.

Главным фактором здоровья дыхательных путей у индивидуумов с CF является восприимчивость к хроническому инфицированию *Pseudomonas aeruginosa*. Скорость инфицирования *P. aeruginosa* повышается с возрастом и в возрасте 18 лет 80% индивидуумов с CF в США являются инфицированными. Трудности лечения этой инфекции являются мультифакторными, включая слабое проникновение антибиотиков в места инфицирования, включая мукозные пробки, инактивацию антибиотиков мокротой при CF, рост бактерий в биопленке, изменения фенотипа, включая превращение в мукоидную форму *P. Aeruginosa*, и появление множественной устойчивости к лекарствам (Chmiel and Davis 2003; Gibson, Burns et al. 2003). Краеугольным камнем лечения легких является оптимизация лечения *P. Aeruginosa*, так

как инфицирование этим патогеном связано с плохим клиническим исходом (Doring, Conway et al. 2000; Chmiel and Davis 2003; Gibson, Burns et al. 2003; Gibson, Emerson et al. 2003).

Один из современных подходов к управлению хроническим инфицированием *P. Aeruginosa* у человека с CF включает использование супрессорной терапии с помощью ингалируемого тобрамицина (TOBI®). Ингалируемый тобрамицин, 300 мг, вводимый дважды в день с циклами по 28 дней с последующим 28-дневным перерывом приема лекарства, как показано, снижает количество колоний *P. Aeruginosa*, повышает предсказанный % FEV₁, снижает госпитализации и снижает использование антибиотиков (Ramsey, Pepe et al. 1999). Тем не менее, больные должны получать дозу два раза в день при приблизительно 15-20 минутных периодах ингаляции на дозу.

Ежедневная физиотерапия грудной клетки и лечение вдыханием аэрозоля весьма обычно предписывается больным CF. Обычная физиотерапия включает ручное постукивание (поколачивание) грудной клетки, способы и устройства избыточного давления или возможное использование устройства, такого как ThAIRapy Vest или внутрилегочный перкуссионный вентилятор (IPV) для достижения того же эффекта: высвобождения вязкой слизи. Обычно даваемые аэрозольные медицинские препараты включают альбутерол, ипратропия бромид и пульмозим для высвобождения секретов и снижения воспаления. Обнаружено, что те больные CF, которые переходили с одного на другое, были более здоровыми; в последующем в некоторых больницах использовали распыленный 6%-10% солевой раствор у тех больных CF, которые не имели астмы, для высвобождения секретов. Для борьбы с инфекциями иногда дают ингалируемые аминогликозидные антибиотики. Используется ряд фармакологических агентов, которые помогают в выведении слизи. N-ацетилцистеин, который солубилизует мукозный гликопротеин, однако, не был одобрен как высокоэффективный. Рекомбинантная ДНК аза человека снижает вязкость мокроты путем разрушения концентрированного количества ДНК в мокроте больных CF. Лечение ДНКазой выгодно для увеличения проходимости дыхательных путей при кратковременном использовании и также продлевает интервал между эпизодами легочных обострений.

Больные CF обычно госпитализируются до некоторой степени регулярно, часто каждые 6 месяцев в зависимости от тяжести случая. Больные часто получают внутривенные антибиотики через катетеры линии PICC, центральной линии или Port-a-Caths.

Кистозный фиброз может также приводить к бронхоэктазии. Бронхоэктазия представляет собой аномальное растяжение и расширение дыхательных путей, обусловленное блокадой слизью. Когда организм не способен избавиться от слизи, слизь становится прилипшей и аккумулируется в дыхательных путях. Блокада и сопровождаемая инфекция вызывают воспаление, ведущее к ослаблению и расширению путей. Ослабленные пути могут покрываться рубцами и деформироваться, что позволяет слизи и бактериям аккумулироваться в большей степени, приводя к циклированию инфекции и блокаде дыхательных путей. Бронхоэктазия представляет собой заболевание, которое вызывает локализованное необратимое расширение части бронхиального дерева. Вовлеченные бронхи расширяются, воспаляются и легко сминаются, приводя к обструкции проходимости дыхательных путей и нарушению выведения секретов. Бронхоэктазия связана с широким спектром нарушений, но она обычно возникает в результате некротизирующих бактериальных инфекций, таких как инфекции, вызываемые штаммами *Staphylococcus* или *Klebsiella*, или *Bordetella pertussis*.

Бронхоэктазия является одним из хронических обструктивных заболеваний легких

(COPD) и она может осложняться эмфиземой и бронхитом. Заболевание обычно неверно диагностируется как астма или пневмония. Бронхоэктазия может развиваться в любом возрасте, наиболее часто начинается в детстве, но симптомы могут быть не очевидными еще долгое время. Бронхоэктазия может возникать как часть врожденного дефекта, такого как первичная цилиарная дискинезия или кистозный фиброз. Приблизительно 50% всех случаев бронхоэктазии в США возникает из-за кистозного фиброза. Она может также развиваться после рождения как результат травмы или других заболеваний, таких как туберкулез, пневмония и грипп.

Расширение бронхиальных стенок ведет к обструкции проходимости дыхательных путей и нарушенному выведению секретов, потому что расширенные области препятствуют нормальному давлению воздуха в бронхиолах, вызывая застой мокроты в расширенных областях вместо того, чтобы выталкивать ее вверх. Застойная мокрота создает среду, ведущую к росту инфекционных патогенов, и эти области легких становятся, таким образом, очень чувствительными к инфекции. Чем больше инфекций испытывают легкие, тем больше становятся поврежденными легочная ткань и альвеолы. Когда это случается, бронхиолы становятся более неэластичными и расширенными, что создает бесконечный деструктивный цикл этого заболевания.

Существует три типа бронхоэктазии, варьирующих по степени тяжести.

Веретенообразная (цилиндрическая) бронхоэктазия (наиболее обычный тип) относится к умеренно воспаленным бронхам, которые теряют способность сужаться дистально. При варикозной бронхоэктазии бронхиальные стенки выглядят четкообразными, так как области расширения перемежаются областями констрикции. Мешковидная (кистозная) бронхоэктазия характеризуется тяжелым необратимым вздутием периферических бронхов с или без уровней воздуха-жидкости. Заметен хронический продуктивный кашель, возникающий у до 90% больных бронхоэктазией. Мокрота продуцируется ежедневно у 76% больных.

В дополнение к CF другие генетические причины или факторы, вносящие вклад в бронхоэктазию, включают синдром Картагенера, синдром Юнга, недостаточность альфа-1-антитрипсина и варианты первичного иммунодефицита. Приобретенная бронхоэктазия возникает более часто, причем одной из наиболее значимых причин является туберкулез. Особенно типичной причиной заболевания у детей является синдром приобретенного иммунодефицита, возникающий в результате действия вируса иммунодефицита человека. Другие причины бронхоэктазии включают инфекции дыхательных путей, обструкции, вдыхание и аспирация аммиака и других токсических газов, легочная аспирация, алкоголизм, употребление героина и аллергии. Курение сигарет тоже может вносить вклад в бронхоэктазию.

Диагноз бронхоэктазии основывается на изучении истории болезни и характерных паттернов данных КТ сканирования с высоким разрешением. Такие паттерны включают аномалии «деревя с почками» и кисты с определяемыми границами. Бронхоэктазия может также диагностироваться без подтверждения КТ сканированием, если в истории болезни ясно обнаруживаются частые инфекции дыхательных путей, а также есть подтверждение лежащей в основе проблемы с помощью анализа крови и культивирования образцов мокроты.

Симптомы включают кашель (ухудшающийся при переходе в горизонтальное положение), одышку, аномальные звуки в грудной клетке, слабость, потерю массы и утомляемость. При инфекциях слизь может быть обесцвеченной, с неприятным запахом и может содержать кровь. Тяжесть симптомов широко варьируется от больного к больному и время от времени, до бессимптомного больного.

Целью лечения бронхоэктазии является контролирование инфекций и бронхиальной секреции, снятие обструкции дыхательных путей и предотвращение осложнений. Это включает продолжительное использование антибиотиков для предотвращения пагубных инфекций, а также удаление аккумулировавшейся жидкости с помощью постурального дренажа и физиотерапии грудной клетки. Может быть также использовано хирургическое вмешательство для лечения локальной бронхоэктазии, с удалением обструктивных участков, которые могут вызвать прогрессию заболевания.

Ингаляционная стероидная терапия, которой стойко придерживаются для возможности снижения продукции мокроты и снижения констрикции дыхательных путей, в течение периода времени должна предотвращать прогрессию бронхоэктазии. Одним из обычно используемых вариантов лечения является беклометазона дипропионат, также используемый при лечении астмы. Использование ингаляторов, таких как альбутерол (сальбутамол), флутиказон (фловент/фликсотид) и ипратропий (атровент), может способствовать снижению вероятности инфицирования путем очистки дыхательных путей и снижения воспаления.

Ингаляционный сухой порошок маннита под названием бронхитол одобрен FDA для использования у больных кистозным фиброзом с бронхоэктазией. Исходное показание для орфанного лекарства, одобренное в феврале 2005 г., позволяло его использование для лечения бронхоэктазии. Исходное одобрение основывалось на результатах фазы 2 клинических испытаний, продемонстрировавшей, что продукт является безопасным, хорошо переносимым и эффективным для стимуляции гидратирования/удаления слизи, тем самым улучшая качество жизни у больных с хроническими обструктивными заболеваниями легких, такими как бронхоэктазия. Продолжали развиваться длительные исследования до 2007 г. с гарантией безопасности и эффективности лечения.

Больным бронхоэктазией часто дают антибиотики для борьбы с инфекцией и бронходилататоры для открытия путей. Иногда антибиотики предписываются в течение длительного периода для предотвращения возвратных инфекций, особенно у людей, которые страдают кистозным фиброзом. Существуют также способы физиотерапии для помощи в удалении слизи. Трансплантация легких также является альтернативой в тяжелых случаях. Летальный исход не является обычным, но может возникать из-за массивной геморагии. Если легочные инфекции подвергаются лечению немедленно, существует меньшая вероятность развития бронхоэктазии.

Пневмония представляет собой заболевание легких и дыхательной системы, при котором альвеолы (микроскопические заполненные воздухом мешочки легкого, ответственные за поглощение кислорода из атмосферы) воспаляются и заполняются жидкостью. Пневмония может возникать в результате различных причин, включая инфицирование бактериями, вирусами, грибами или паразитами и химическое или физическое повреждение легких. Типичные симптомы, связанные с пневмонией, включают кашель, боль в грудной клетке, лихорадку и затрудненность дыхания. Диагностические средства включают рентген и исследование мокроты.

Следовательно, существует потребность в лекарствах для лечения легочных нарушений, включая CF, легочные инфекции, COPD, бронхоэктазию и другие. Кроме того, существует потребность в улучшении легочной функции у больных, имеющих такие нарушения.

Краткое изложение сущности изобретения

Настоящее изобретение частично относится к способу лечения легочного нарушения у больного, включающему введение больному эффективной дозы распыленного состава

липосомального амикацина в течение, по меньшей мере, одного цикла лечения, где:
цикл лечения включает период введения от 15 до 75 дней, с последующим периодом отмены в течение от 15 до 75 дней;

и эффективная доза включает от 100 до 2500 мг амикацина ежедневно в течение периода введения.

В некоторых вариантах осуществления цикл лечения с введением больному повторяется, по меньшей мере, дважды. В некоторых вариантах осуществления период введения составляет от 15 до 35 дней или от 20 до 35 дней. В других вариантах осуществления период введения составляет 28 дней. В некоторых вариантах осуществления период отмены составляет от 15 до 35 дней или от 20 до 35 дней. В других вариантах осуществления период отмены составляет 28 дней. В еще одних вариантах осуществления период отмены составляет от 25 до 75 дней, от 35 до 75 дней или от 45 до 75 дней. В других вариантах осуществления период отмены составляет приблизительно 56 дней.

В некоторых вариантах осуществления период введения составляет приблизительно 28 дней, и период отмены составляет приблизительно 28 дней, тогда как в других вариантах осуществления период введения составляет приблизительно 28 дней и период отмены составляет приблизительно 56 дней.

В некоторых вариантах осуществления эффективная доза включает от 250 до 1500 мг амикацина, от 250 до 1000 мг амикацина или от приблизительно 280 до приблизительно 560 мг амикацина. В других вариантах осуществления эффективная доза составляет приблизительно 280 или приблизительно 560 мг амикацина.

В некоторых вариантах осуществления легочное нарушение выбрано из группы, состоящей из хронической обструктивной болезни легких, бронхоэктазии, легочной инфекции, кистозного фиброза, недостаточности фермента альфа-1-антитрипсина и их сочетания. В других вариантах осуществления состояние легких представляет собой бактериальную инфекцию легких, такую как инфицирование *P. aeruginosa*. В некоторых вариантах осуществления состояние легких представляет собой бронхоэктазию.

В некоторых вариантах осуществления больной имеет $C_{\max}$ амикацина в сыворотке менее приблизительно 10 мкг/мл в течение периода введения. В других вариантах осуществления больной имеет $C_{\max}$ амикацина в мокроте, по меньшей мере, 1000 мкг на грамм мокроты либо в течение введения, либо в течение, по меньшей мере, 15 дней после введения.

В некоторых вариантах осуществления больной характеризуется снижением $\log_{10}$ КОЕ бактериальной инфекции в легких, по меньшей мере, на 0,5 в течение, по меньшей мере, 15 дней после окончания периода введения. В других вариантах осуществления снижение $\log_{10}$ КОЕ составляет, по меньшей мере, 1,0.

В некоторых вариантах осуществления больной испытывает улучшение функции легких в течение, по меньшей мере, 15 дней после окончания периода введения. Например, больной может испытывать увеличение FEV_1 , рост насыщения крови кислородом или оба эффекта. В некоторых вариантах осуществления больной имеет FEV_1 , который повысился, по меньшей мере, на 5% над FEV_1 до цикла лечения. В других вариантах осуществления FEV_1 повышается на от 5 до 50%. В других вариантах осуществления FEV_1 повышается на от 25 до 500 мл над FEV_1 до цикла лечения. В некоторых вариантах осуществления насыщение крови кислородом повышается, по меньшей мере, на 1% над насыщением кислородом до цикла лечения.

В некоторых вариантах осуществления длительность времени до обострения легочного заболевания составляет, по меньшей мере, 20 дней от последнего дня введения. В других вариантах осуществления длительность времени до избавляющего лечения составляет, по меньшей мере, 25 дней от последнего дня введения.

В некоторых вариантах осуществления состав липосомального амикацина включает липид, выбранный из группы, состоящей из фосфатидилхолина яйца (EPC), фосфатидилглицерина яйца (EPG), фосфатидилинозитола яйца (EPI), фосфатидилсерина яйца (EPS), фосфатидилэтаноламина (EPE), фосфатидной кислоты (EPA), фосфатидилхолина сои (SPC), фосфатидилглицерина сои (SPG), фосфатидилсерина сои (SPS), фосфатидилинозитола сои (SPI), фосфатидилэтаноламина сои (SPE), фосфатидной кислоты сои (SPA), гидрогенизированного фосфатидилхолина яйца (HEPC), гидрогенизированного фосфатидилглицерина яйца (HEPG), гидрогенизированного фосфатидилинозитола яйца (HEPI), гидрогенизированного фосфатидилсерина яйца (HEPS), гидрогенизированного фосфатидилэтаноламина (HEPE), гидрогенизированной фосфатидной кислоты (HEPA), гидрогенизированного фосфатидилхолина сои (HSPC), гидрогенизированного фосфатидилглицерина сои (HSPG), гидрогенизированного фосфатидилсерина сои (HSPS), гидрогенизированного фосфатидилинозитола сои (HSPI), гидрогенизированного фосфатидилэтаноламина сои (HSPE), гидрогенизированной фосфатидной кислоты сои (HSPA), дипальмитоилфосфатидилхолина (DPPC), димиристоилфосфатидилхолина (DMPC), димиристоилфосфатидилглицерина (DMPG), дипальмитоилфосфатидилглицерина (DPPG), дистеароилфосфатидилхолина (DSPC), дистеароилфосфатидилглицерина (DSPG), диолеилфосфатидилэтаноламина (DOPE), пальмитоилстеароилфосфатидилхолина (PSPC), пальмитоилстеароилфосфатидилглицерина (PSPG), моноолеилфосфатидилэтаноламина (MOPE), холестерина, эргостерина, ланостерина, токоферола, аммонийных солей жирных кислот, аммонийных солей фосфолипидов, аммонийных солей глицеридов, миристиламина, пальмитиламина, лауриламина, стеариламина, дилауроилэтилфосфохолина (DLEP), димиристоилэтилфосфохолина (DMEP), дипальмитоилэтилфосфохолина (DPEP) и дистеароилэтилфосфохолина (DSEP), N-(2,3-ди-(9-(Z)-октадеценилокси))-проп-1-ил-N,N,N-триметиламмония хлорида (DOTMA), 1,2-бис(олеилокси)-3-(триметиламмоний)пропана (DOTAP), фосфатидилглицеринов (PGs), фосфатидных кислот (PAs), фосфатидилинозитолов (PIs), фосфатидилсеринов (PSs), дистеароилфосфатидилглицерина (DSPG), димиристоилфосфатидиловой кислоты (DMPA), дипальмитоилфосфатидиловой кислоты (DPPA), дистеароилфосфатидиловой кислоты (DSPA), димиристоилфосфатидилинозитола (DMPI), дипальмитоилфосфатидилинозитола (DPPI), дистеароилфосфатидилинозитола (DSPI), димиристоилфосфатидилсерина (DMPS), дипальмитоилфосфатидилсерина (DPPS), дистеароилфосфатидилсерина (DSPS) и их смесей. В других вариантах осуществления состав липосомального амикацина включает фосфолипид и стерин, такой как DPPC и холестерин. В других вариантах осуществления состав липосомального амикацина включает DPPC и холестерин в отношении приблизительно 2 к 1 по массе. В некоторых вариантах осуществления состав липосомального амикацина обладает отношением липида к лекарству от приблизительно 0,5 до приблизительно 1,0, от приблизительно 0,5 до 0,7 или приблизительно 0,6 по массе.

Краткое описание фигур

На фигуре 1 изображено распределение масс распыленных частиц липосомального амикацина, собранных ступенчато импактором, в виде функции ограничения диаметра. Использовали три лота липосомального амикацина из подписи к таблице 15

(обозначенные как 1, 2 и 3) с небулайзером eFlow и системой ACI (закрашенные символы) или с небулайзером LDC Star и системой NGI (незакрашенные символы).

На фигуре 2 изображено снижение $\text{Log}_{10}\text{КОЕ/легкие}$ у крыс после ингаляции липосомального амикацина 75 мг/мл или тобрамицина. Символы представляют собой $\text{Log}_{10}\text{КОЕ/легкие}$ у каждой крысы через 18 дней после капельного введения PA3064 в агаровых шариках и через 3 дня после последней сессии ингаляции физиологического раствора или одного из указанных выше антибиотиков. Величины $2,0 \text{ Log}_{10} \text{КОЕ}$ представляют собой нижний предел метода определения бактерий в легком. Отрезки представляют собой среднее в каждой группе. Результаты по средним и стандартным отклонениям и двустороннему t-критерию рассчитывали с использованием программы Excel от Microsoft.

На фигуре 3 изображено снижение $\text{Log}_{10}\text{КОЕ/легкие}$ у крыс после ингаляции липосомального амикацина и тобрамицина в течение 28 дней. Эквивалентные дозы указанных выше антибиотиков давали с помощью ингаляционной терапии, но по различным схемам. Тобрамицин давали два раза в день ежедневно суммарно в течение 104 мин в день в течение 28 дней. Липосомальный амикацин давали один раз в день в течение 80 мин в течение 28 дней (Q1Dx28), также как и физиологический раствор. Липосомальный амикацин давали также один раз в день в течение 160 мин каждый следующий день в течение 28 дней (Q2Dx14), также как и физиологический раствор или один раз в день в течение 160 мин 14 последовательных дней (Q1DX14), затем объективно наблюдали до тех пор, пока крыс не подвергали эвтаназии. Символы представляют собой $\text{Log}_{10}\text{КОЕ/легкие}$ у каждой крысы через 35 дней после капельного введения P. aeruginosa 3064 в агаровых шариках. Средние и стандартные отклонения, а также двусторонний t-критерий рассчитывали с использованием программы Excel от Microsoft.

На фигуре 4 изображены схемы исследования для исследования 4, где больные получали липосомальный амикацин ежедневно в течение 28 дней с последующим мониторингом в течение 28-дневного периода после последнего дня введения.

На фигуре 5 изображен график, показывающий процентное увеличение насыщения кислородом над исходной линией у больных детей, получающих дозу 280 мг амикацина по сравнению с плацебо.

На фигуре 6 изображен график, показывающий насыщение кислородом у больных детей, получающих дозу 560 мг амикацина по сравнению с плацебо.

На фигуре 7а изображен график изменения функции легких с возрастом по измерению FEV1 в группе с плацебо. Данные по плацебо для вариантов как для 280, так и для 560 мг амикацина, объединяли и разделяли по возрасту. Также данные для Arikase™ для вариантов 280 и 560 мг амикацина объединяли и разделяли по возрасту.

На фигуре 7b изображено изменение функции легких с возрастом у больных, получавших ингалируемый липосомальный амикацин.

На фигуре 8 изображен график, сравнивающий изменение FEV1 (измеренный в мл) у групп с 560 мг и 280 мг амикацина и группы плацебо.

На фигуре 9 изображен график изменения FEV1 в виде процента по отношению к исходной линии у групп с 560 мг амикацина, 280 мг амикацина и плацебо.

На фигуре 10 изображен график изменения Log KOE у всех больных.

На фигуре 11 изображен график изменения Log KOE для мукоидных штаммов.

Подробное описание изобретения

I. Определения

Для удобства перед дальнейшим описанием настоящего изобретения в настоящем

разделе собраны определенные термины, применяемые в описании, примерах и прилагаемой формуле изобретения. Эти описания должны быть прочитаны в свете оставшейся части раскрытия и быть понятны специалисту в данной области техники. Если не указано иначе, все методические и научные термины, используемые в настоящем описании, имеют то же самое значение, что и обычно понимаемое специалистом в данной области техники.

Термин «легочное нарушение» относится к любому заболеванию, недомоганию или другому болезненному состоянию, относящемуся к дыхательным путям индивидуума, особенно к легким индивидуума. Обычно патологическое состояние легких ведет к затрудненности дыхания.

Термин «лечение» известен в данной области техники и относится к лечению, а также к облегчению, по меньшей мере, одного симптома любого состояния или заболевания.

Термин «профилактическое» или «терапевтическое» лечение известен в данной области техники и относится к введению реципиенту одной или более надлежащих композиций. Если она вводится перед клинической манифестацией нежелательного состояния (например, заболевания или другого нежелательного состояния животного-реципиента), то лечение является профилактическим, т.е. оно предохраняет реципиента от развития нежелательного состояния, тогда как, если она вводится после манифестации нежелательного состояния, то лечение является терапевтическим (т.е. оно предназначено для снижения, облегчения или удержания нежелательного состояния или его побочных эффектов).

Термины «терапевтически эффективная доза» и «терапевтически эффективное количество» относятся к количеству соединения, которое ведет к предотвращению или облегчению симптомов у больного или желаемому биологическому исходу, например, улучшению клинических признаков, отставленному наступлению заболевания, сниженным уровням бактерий и т.д.

Термин «FEV₁» хорошо известен в данной области техники как критерий функции легких и обозначает объем форсированного выдоха в одну секунду. Величины FEV₁, используемые в настоящем описании, измеряются в мл, а также в виде процентного изменения от исходного уровня, например, изменения от величин до начала лечения.

«Больной», «индивидуум» или «реципиент», подвергаемые лечению с помощью представленного способа, могут обозначать либо человека, либо животного, не являющегося человеком.

Термин «млекопитающее» хорошо известен в данной области техники и примеры млекопитающих включают человека, приматов, коров, свиней, собак, кошек и грызунов (например, мышей и крыс).

Термин «биологически доступный» известен в данной области техники и относится к форме данного изобретения, которая принимает во внимание, что вводимое количество или его часть должна всасываться, включаться или другим образом быть физиологически доступной для того индивидуума или больного, которому оно вводится.

Термин «фармацевтически приемлемые соли» известен в данной области техники и относится к относительно нетоксичным, аддитивным солям соединений с неорганическими и органическими кислотами, включая, например, соли, содержащиеся в композициях настоящего изобретения.

Термин «фармацевтически приемлемый носитель» известен в данной области техники и относится к фармацевтически приемлемому веществу, композиции или наполнителю, такому как жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, формообразующий агент, растворитель или инкапсулирующее вещество, вовлеченные в перенос или

транспортировку любой данной композиции или ее компонента из одного органа или части тела к другому органу или части тела. Каждый носитель должен быть «приемлемым» в смысле быть совместимым с данной композицией и ее компонентами и не приносить вреда больному. Некоторые примеры веществ, которые могут служить в качестве фармацевтически приемлемых носителей, включают: (1) сахара, такие как лактоза, глюкоза и сахароза; (2) крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал; (3) целлюлозу и ее производные, такие как натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы, этилцеллюлоза и ацетат целлюлозы; (4) порошковый трагакант; (5) солод; (6) желатин; (7) тальк; (8) наполнители, такие как масло какао и парафины суппозиторий; (9) масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло, сафлоровое масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло; (10) гликоли, такие как пропиленгликоль; (11) полиолы, такие как глицерин, сорбит, манит и полиэтиленгликоль; (12) сложные эфиры, такие как этилолеат и этиллаурат; (13) агар; (14) забуферивающие агенты, такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия; (15) альгиновая кислота; (16) апирогенная вода; (17) изотонический физиологический раствор; (18) раствор Рингера; (19) этиловый спирт; (20) растворы фосфатного буфера; и (21) другие нетоксичные совместимые вещества, применяемые в фармацевтических составах.

II. Липосомальный амикацин

Составы липосомального амикацина, пригодные в способах, раскрытых в настоящем описании, могут быть получены, как описано, например, в публикации США No. 20060073198 или 20080089927, обе из которых включены в настоящее описание в качестве ссылки. Обычно амикацин используется в форме фармацевтически приемлемой соли, например, сульфатной соли амикацина.

Липиды, используемые в композициях настоящего изобретения, могут быть синтетическими, полусинтетическими или природными липидами, включая фосфолипиды, токоферолы, стероиды, жирные кислоты, гликопротеиды, такие как альбумин, анионные липиды и катионные липиды. Липиды могут быть анионными, катионными или нейтральными. В одном варианте осуществления липидный состав по существу свободен от анионных липидов, по существу свободен от катионных липидов или от обоих. В одном варианте осуществления липидный состав включает только нейтральные липиды. В другом варианте осуществления липидный состав свободен от анионных липидов или катионных липидов или от обоих. В другом варианте осуществления липид представляет собой фосфолипид. Фосфолипиды включают фосфатидилхолин яйца (EPC), фосфатидилглицерин яйца (EPG), фосфатидилинозитол яйца (EPI), фосфатидилсерин яйца (EPS), фосфатидилэтаноламин (EPE) и фосфатидную кислоту яйца (EPA); дубликаты сои, фосфатидилхолин сои (SPC); SPG, SPS, SPI, SPE и SPA; гидрогенизированные дубликаты яйца и сои (например, HEPG, HSPC), другие фосфолипиды, искусственно созданные с помощью эфирных связей жирных кислот в положениях 2 и 3 глицерина, содержащие цепи из от 12 до 26 углеродных атомов и различные головные группы в положении 1 глицерина, которые включают холин, глицерин, инозитол, серин, этаноламин, а также соответствующие фосфатидные кислоты. Цепи у этих жирных кислот могут быть насыщенными или ненасыщенными, и фосфолипид может создаваться из жирных кислот с различными длинами цепей и различной степенью насыщенности. В частности, композиции составов могут включать дипальмитоилфосфатидилхолин (DPPC), главное составляющее природного сурфактанта легких, а также диолеилфосфатидилхолин (DOPC). Другие примеры включают димиристоилфосфатидилхолин (DMPC) и димиристоилфосфатидилглицерин (DMPG),

дипальмитоилфосфатидилхолин (DPPC) и дипальмитоилфосфатидилглицерин (DPPG), дистеароилфосфатидилхолин (DSPC) и дистеароилфосфатидилглицерин (DSPG), диолеилфосфатидилэтаноламин (DOPE) и смешанные фосфолипиды, такие как пальмитоилстеароилфосфатидилхолин (PSPC) и

5 пальмитоилстеароилфосфатидилглицерин (PSPG), триацилглицерин, диацилглицерин, церанид, сфингозин, сфингомиелин и моноацилированные фосфолипиды, такие как моноолеилфосфатидилэтаноламин (MOPE).

Используемые липиды могут включать аммонийные соли жирных кислот фосфолипидов и глицеридов, фосфатидилглицеринов (PGs), фосфатидных кислот (PAs),

10 фосфатидилхолинов (PCs), фосфатидилинозитолов (PIs) и фосфатидилсеринов (PSs). Жирные кислоты включают жирные кислоты с длинами углеродных цепей от 12 до 26 углеродных атомов, которые являются либо насыщенными, либо ненасыщенными. Некоторые конкретные примеры включают: миристиламин, пальмитиламин, лауриламмин и стеариламин, дилауроилэтилфосфохолин (DLEP), димиристоилэтилфосфохолин

15 (DMEP), дипальмитоилэтилфосфохолин (DPEP) и дистеароилэтилфосфохолин (DSEP), N-(2,3-ди-(9(Z)-октадеценилокси))-проп-1-ил-N,N,N-триметиламмония хлорид (DOTMA) и 1,2-бис(олеилокси)-3-(триметиламмоний)пропан (DOTAP). Примеры PGs, PAs, PIs, PCs и PSs включают DMPG, DPPG, DSPG, DMPA, DPPA, DSPA, DMPI, DPPI, DSPI, DMPS, DPPS and DSPS, DSPC, DPPG, DMPC, DOPC, PC яйца.

20 В другом варианте осуществления липосома включает липид, выбранный из группы, состоящей из фосфатидилхолинов (PCs), фосфатидилглицеринов (PGs), фосфатидных кислот (PAs), фосфатидилинозитолов (PIs) и фосфатидилсеринов (PSs).

В другом варианте осуществления липид выбран из группы, состоящей из: фосфатидилхолина яйца (EPC), фосфатидилглицерина яйца (EPG), фосфатидилинозитола

25 яйца (EPI), фосфатидилсерина яйца (EPS), фосфатидилэтаноламина (EPE), фосфатидной кислоты (EPA), фосфатидилхолина сои (SPC), фосфатидилглицерина сои (SPG), фосфатидилсерина сои (SPS), фосфатидилинозитола сои (SPI), фосфатидилэтаноламина сои (SPE), фосфатидной кислоты сои (SPA), гидрогенизированного фосфатидилхолина яйца (HEPC), гидрогенизированного фосфатидилглицерина яйца (HEPG),

30 гидрогенизированного фосфатидилинозитола яйца (HEPI), гидрогенизированного фосфатидилсерина яйца (HEPS), гидрогенизированного фосфатидилэтаноламина (HEPE), гидрогенизированной фосфатидной кислоты (HEPA), гидрогенизированного фосфатидилхолина сои (HSPC), гидрогенизированного фосфатидилглицерина сои (HSPG), гидрогенизированного фосфатидилсерина сои (HSPS), гидрогенизированного

35 фосфатидилинозитола сои (HSPI), гидрогенизированного фосфатидилэтаноламина сои (HSPE), гидрогенизированной фосфатидной кислоты сои (HSPA), дипальмитоилфосфатидилхолина (DPPC), димиристоилфосфатидилхолина (DMPC), димиристоилфосфатидилглицерина (DMPG), дипальмитоилфосфатидилглицерина (DPPG), дистеароилфосфатидилхолина (DSPC), дистеароилфосфатидилглицерина (DSPG),

40 диолеилфосфатидилэтаноламина (DOPE), пальмитоилстеароилфосфатидилхолина (PSPC), пальмитоилстеароилфосфатидилглицерина (PSPG), моноолеилфосфатидилэтаноламина (MOPE), токоферола, аммонийных солей жирных кислот, аммонийных солей фосфолипидов, аммонийных солей глицеридов, миристиламина, пальмитиламина, лауриламина, стеариламина,

45 дилауроилэтилфосфохолина (DLEP), димиристоилэтилфосфохолина (DMEP), дипальмитоилэтилфосфохолина (DPEP) и дистеароилэтилфосфохолина (DSEP), N-(2,3-ди-(9(Z)-октадеценилокси))-проп-1-ил-N,N,N-триметиламмония хлорида (DOTMA), 1,2-бис(олеилокси)-3-(триметиламмоний)пропана (DOTAP),

дистеароилфосфатидилглицерина (DSPG), димиристоилфосфатидиловой кислоты (DMPA), дипальмитоилфосфатидиловой кислоты (DPPA), дистеароилфосфатидиловой кислоты (DSPA), димиристоилфосфатидилинозитола (DMPI),
 5 дипальмитоилфосфатидилинозитола (DPPI), дистеароилфосфатидилинозитола (DSPI), димиристоилфосфатидилсерина (DMPS), дипальмитоилфосфатидилсерина (DPPS), дистеароилфосфатидилсерина (DSPS) и их смесей.

В другом варианте осуществления липосома включает липид, выбранный из группы, состоящей из фосфатидилхолина. Фосфатидилхолин может быть ненасыщенным, таким как DOPC или POPC, или насыщенным, таким как DPPC. В другом варианте
 10 осуществления липосома не включает стерин. В одном варианте осуществления липосома по существу состоит из фосфатидилхолина и стерина. В другом варианте осуществления липосома по существу состоит из DPPC и холестерина.

Липосомы или липидные антиинфекционные составы, состоящие из фосфатидилхолинов, таких как DPPC, способствуют захвату клетками легкого, такими
 15 как альвеолярные макрофаги, и помогают поддерживать высвобождение антиинфекционного агента в легком (Gonzales-Rothi et al. (1991)). Отрицательно заряженные липиды, такие как PGs, PAs, PSs и PIs, в дополнение к снижению агрегации частиц, могут играть роль в параметрах поддерживаемого высвобождения ингалируемого состава, а также в транспорте состава через легкое (в транцитозе) для
 20 системного поступления.

Не ограничиваясь какой-либо конкретной теорией, считают, что когда липид включает нейтральный липид и не включает отрицательно заряженный или положительно заряженный фосфолипид, липосомальный состав характеризуется
 25 улучшенным захватом легкими. Например, липосома может обладать улучшенной проницаемостью в биопленку или в слой слизи, когда липид включает только нейтральные липиды. Примеры нейтральных липидов включают указанные выше фосфатидилхолины, такие как DPPC и стерин, такие как холестерин.

IV. Способы лечения

Настоящее изобретение направлено на способы лечения состояния легких у
 30 нуждающегося в этом индивидуума, включающие введение индивидууму эффективного количества любого из указанных выше составов липосомальных антибиотиков. В некоторых вариантах осуществления состояние легких представляет собой бактериальную инфекцию. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нуждающемуся в этом больному эффективного количества состава
 35 липосомального амикацина (также обозначаемого в настоящем описании как «липосомальный амикацин») с помощью ежедневной ингаляции. В некоторых вариантах осуществления введение с помощью ингаляции включает распыление липосомального состава.

В некоторых вариантах осуществления состав липосомального амикацина вводят
 40 ежедневно в течение периода времени с последующим периодом времени (периодом отмены), во время которого липосомальный состав не вводится. Например, в некоторых вариантах осуществления способ лечения легочного нарушения включает введение больному эффективной дозы распыленного состава липосомального амикацина в течение, по меньшей мере, одного цикла лечения, где:

45 цикл лечения включает период введения от 15 до 75 дней с последующим периодом отмены в течение от 15 до 75 дней;

и эффективная доза включает от 100 до 2500 мг амикацина ежедневно в течение периода введения.

В некоторых вариантах осуществления указанный выше цикл лечения с введением больному проводят, по меньшей мере, дважды. В других вариантах осуществления цикл лечения с введением больному может быть проведен 3, 4, 5, 6 или более раз.

В течение периода введения липосомальный амикацин вводится ежедневно. В некоторых вариантах осуществления липосомальный амикацин может быть введен каждый следующий день или каждый третий день в течение периода введения. Как проиллюстрировано выше, период введения может составлять от 15 до 75 дней. В некоторых вариантах осуществления период введения составляет от 15 до 35 дней или от 20 до 35 дней. В других вариантах осуществления период введения составляет от 20 до 30 дней, от 25 до 35 дней или от 25 до 35 дней. В других вариантах осуществления период введения составляет приблизительно 25, 26, 27, 28, 29 или 30 дней. В других вариантах осуществления период введения составляет приблизительно 28 дней.

В течение периода отмены состав липосомального амикацина не вводят больному. В некоторых вариантах осуществления период отмены составляет 15 дней или более, например, от 15 до 75 дней, от 15 до 35 дней или от 20 до 35 дней. В других вариантах осуществления период отмены составляет от 20 до 30 дней, от 25 до 35 дней или от 25 до 30 дней. В других вариантах осуществления период отмены составляет приблизительно 25, 26, 27, 28, 29 или 30 дней. В других вариантах осуществления период отмены составляет приблизительно 28 дней, тогда как в еще одних вариантах осуществления период отмены составляет, по меньшей мере, 29 дней.

В некоторых вариантах осуществления период отмены составляет от 25 до 75 дней, от 35 до 75 дней или от 45 до 75 дней. В других вариантах осуществления период отмены составляет от 50 до 75 дней, от 50 до 70 дней, от 50 до 65 дней или от 50 до 60 дней. В других вариантах осуществления период отмены составляет приблизительно 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59 или 60 дней, тогда как в других вариантах осуществления период отмены составляет приблизительно 56 дней.

В некоторых вариантах осуществления период введения составляет приблизительно 28 дней, и период отмены составляет приблизительно 28 дней, тогда как в других вариантах осуществления период введения составляет приблизительно 28 дней и период отмены составляет приблизительно 56 дней.

В некоторых вариантах осуществления эффективная доза включает от 250 до 1500 мг амикацина, от 250 до 1000 мг амикацина, от 250 до 750 мг амикацина или от 250 до 700 мг амикацина каждый день периода введения. В других вариантах осуществления эффективная доза составляет от приблизительно 280 до приблизительно 560 мг амикацина. В других вариантах осуществления эффективная доза составляет от приблизительно 230 до приблизительно 330 мг или от приблизительно 510 до приблизительно 610 мг. В других вариантах осуществления эффективная доза амикацина составляет приблизительно 280 или приблизительно 560 мг амикацина.

В некоторых вариантах осуществления период введения составляет приблизительно 28 дней, и доза составляет от приблизительно 280 до приблизительно 560 мг амикацина. В других вариантах осуществления период введения составляет приблизительно 28 дней, и период отмены составляет приблизительно 28 дней, а доза составляет от приблизительно 280 до приблизительно 560 мг. В других вариантах осуществления период введения составляет приблизительно 28 дней, и период отмены составляет приблизительно 56 дней, а доза составляет от приблизительно 280 до приблизительно 560 мг.

В некоторых вариантах осуществления легочное нарушение выбрано из группы, состоящей из хронической обструктивной болезни легких, бронхоэктазии, легочной

инфекции, кистозного фиброза, недостаточности фермента альфа-1-антитрипсина и их сочетания. В некоторых вариантах осуществления состояние легких представляет собой кистозный фиброз. В других вариантах осуществления состояние легких представляет собой бактериальную легочную инфекцию *Pseudomonas* (например, *P. aeruginosa*, *P. 5* *paucimobilis*, *P. putida*, *P. fluorescens* и *P. acidovorans*), стафилококковую, устойчивую к метициллину *Staphylococcus aureus* (MRSA), стрептококковую (включая *Streptococcus pneumoniae*), *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Haemophilus*, *Yersinia pestis*, *Burkholderia pseudomallei*, *B. cepacia*, *B. gladioli*, *B. multivorans*, *B. vietnamiensis*, *Mycobacterium tuberculosis*, *M. avium* complex (MAC) (*M. avium* и *M. intracellulare*), *M. 10* *kansasii*, *M. xenopi*, *M. marinum*, *M. ulcerans* или *M. fortuitum* complex (*M. fortuitum* и *M. chelonae*) инфекции. В некоторых вариантах осуществления инфицирование представляет собой инфицирование *P. aeruginosa*, тогда как в других вариантах осуществления инфицирование не является туберкулезным микобактериальным инфицированием. Легочная инфекция может быть связана или может быть не связана с кистозным 15 фиброзом. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления состояние легких представляет собой как кистозный фиброз, так и легочные инфекции, такие как инфицирование *P. aeruginosa*. В других вариантах осуществления состояния легких представляют собой бронхоэктазию. Бронхоэктазия может быть связана или не связана с кистозным фиброзом.

В представленном способе предлагаются выгодные уровни амикацина в месте легочного нарушения при ограниченной системной экспозиции с лекарством и также предлагается устойчивое преимущество для индивидуума в течение неожиданно 20 продолжительных периодов времени. Без связи с какой-либо конкретной теорией считается, что введение липосомального амикацина в соответствии с методами, описанными в настоящем изобретении, ведет к эффекту «депо» в легких индивидуума. 25 Конкретно, считается, что липосомальные частицы являются достаточно маленькими и содержат подходящий липидный состав для проникновения и диффузии через мокроту CF и в бактериальную биопленку. Липосомы защищают захваченный катионный амикацин в нейтральных липосомах, сводя к минимуму электростатическое 30 взаимодействие с отрицательно заряженной мокротой/биопленкой, что в обратном случае должно было бы снижать его биодоступность. Кроме того, существуют происходящие от *P. aeruginosa* вирулентные факторы (рамнолипиды) (Davey et al. 2003), которые высвобождают амикацин из липосом. Следовательно, предполагается, что относительно высокие концентрации лекарства могут быть доставлены локально в 35 окружающие бактериальные макроколони.

Кроме того, считается, что ингаляция липосомального амикацина ведет к дозозависимому вовлечению макрофагов в качестве адаптивного ответа на ингаляцию состава лекарство/липид. Присутствие альвеолярных макрофагов (которые, как 40 показано, являются функционально нормальными у крыс, получавших липосомальный амикацин) может быть особенно благоприятным у больных CF. Больные CF, как известно, имеют в своих легких пониженный уровень макрофагов и, возможно, с плохой функциональной активностью, что может вносить вклад в хроническое инфицирование легких *P. aeruginosa* и в более сильное преобладание нетуберкулезной микобактериальной инфекции у этой популяции. Дозозависимое вовлечение макрофагов может также 45 вносить вклад в поддержание эффектов, наблюдаемых при использовании методов настоящего изобретения. Конкретно, макрофаги в легком могут захватывать липосомальный амикацин и затем оставаться в легком в течение определенного периода времени с последующим высвобождением липосомального амикацина макрофагами.

Клиническое исследование (описанное в примерах ниже) липосомального амикацина у больных CF, хронически инфицированных *P. aeruginosa*, продемонстрировало безопасность, переносимость и дозозависимое улучшение функции легких и дыхательных симптомов; и снижение плотности бактерий в мокроте в конце 28-дневного лечения.

Это улучшение функции легких поддерживалось в течение, по меньшей мере, 28 дней после завершения лечения (56-ой день) дозой 560 мг липосомального амикацина, что указывает на поддерживаемый эффект лечения.

Таким образом, способы настоящего изобретения в некоторых вариантах осуществления обеспечивают выгодные уровни амикацина в крови и в мокроте.

Например, способы обеспечивают относительно низкую системную экспозицию с амикацином, в то же время, доставляя высокие поддерживаемые уровни амикацина в место легочного нарушения. Например, в некоторых вариантах осуществления $C_{\max}$ амикацина в сыворотке больного составляет менее приблизительно 25 мкг/мл в течение периода введения. В других вариантах осуществления $C_{\max}$ сыворотки составляет менее 20, 15, 10, 5 или 2 мкг/мл в течение периода введения.

В некоторых вариантах осуществления $C_{\max}$ амикацина в мокроте больного составляет, по меньшей мере, приблизительно 500 мкг на грамм мокроты либо в течение введения, либо в течение продолжительного периода времени, такого как, по меньшей мере, 15 дней после введения. В других вариантах осуществления $C_{\max}$ амикацина мокроты составляет, по меньшей мере, 750, 1000, 1500, 2000, 2500, 3000 или 3500 мкг на грамм мокроты.

Когда легочное нарушение включает легочную инфекцию, в настоящем изобретении предлагается также уменьшение колониеобразующих единиц бактерий в легком в течение продолжительного периода времени. Например, КОЕ уменьшаются по сравнению с величиной исходного уровня. В некоторых вариантах осуществления больной характеризуется снижением $\log_{10}$ КОЕ бактериальной инфекции в легких, по меньшей мере, приблизительно на 0,5 в течение, по меньшей мере, 15 дней после окончания периода введения. В других вариантах осуществления снижение $\log_{10}$ КОЕ составляет, по меньшей мере, 1,0, 1,5, 2,0 или 2,5. При инфицировании *Pseudomonas*, в частности, могут образовываться большие колонии, известные как «мукоидные» *Pseudomonas*, особенно у больных кистозным фиброзом. В некоторых вариантах осуществления КОЕ уменьшаются, как описано выше, в мукоидном штамме при инфицировании *Pseudomonas*.

В некоторых вариантах осуществления больной испытывает улучшение функции легких в течение, по меньшей мере, 15 дней после окончания периода введения. Например, больной может испытывать увеличение объема форсированного выдоха в одну секунду (FEV_1), рост насыщения крови кислородом или оба эффекта. В некоторых вариантах осуществления больной имеет FEV_1 , который повысился, по меньшей мере, на 5% или, по меньшей мере, на 10% над FEV_1 до цикла лечения. В других вариантах осуществления FEV_1 повышается на от 5 до 50%, от 5 до 25% или от 5 до 20%. В других вариантах осуществления FEV_1 повышается на от 5 до 15% или от 5 до 10%. В других вариантах осуществления FEV_1 повышается на от 10 до 50%, от 10 до 40% от 10 до 30% или от 10 до 20%. FEV_1 часто измеряют в мл. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления FEV_1 повышается, по меньшей мере, на 25 мл по сравнению с FEV_1 до лечения. В некоторых вариантах осуществления FEV_1 повышается на от 25 до 500 мл,

от 25 до 400, от 25 до 300 или от 25 до мл. В других вариантах осуществления FEV_1 повышается на от 50 до 500 мл, от 50 до 400 мл, от 50 до 300 мл, от 50 до 200 мл или от 50 до 100 мл.

В некоторых вариантах осуществления насыщение крови кислородом повышается у индивидуума по сравнению с уровнями насыщения крови кислородом до введения. В некоторых вариантах осуществления насыщение крови кислородом повышается, по меньшей мере, на 1% или, по меньшей мере, на 2% в течение, по меньшей мере, 15 дней после периода введения. В других вариантах осуществления уровни насыщения крови кислородом повышаются на приблизительно от 1 до 50%, от 1 до 25%, от 1 до 15%, от 1 до 10% или от 1 до 5%. В других вариантах осуществления уровни насыщения крови кислородом повышаются на приблизительно от 2 до 10% или от 2 до 5%.

Указанные выше продолжительные периоды времени могут составлять, по меньшей мере, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70 или 75 дней после периода введения. В других вариантах осуществления продолжительный период времени составляет, по меньшей мере, 28, 35, 42, 48 или 56 дней после периода введения. В других вариантах осуществления продолжительный период составляет от 15 до 75 дней, от 15 до 35 дней или от 20 до 35 дней. В других вариантах осуществления продолжительный период времени составляет от 20 до 30 дней, от 25 до 35 дней или от 25 до 30 дней. В других вариантах осуществления продолжительный период времени составляет приблизительно 25, приблизительно 26, приблизительно 27, приблизительно 28, приблизительно 29 или приблизительно 30 дней или приблизительно 28 дней или, по меньшей мере, 29 дней. В других вариантах осуществления продолжительный период времени продолжается в течение от 25 до 75 дней, от 35 до 75 дней или от 45 до 75 дней. В других вариантах осуществления продолжительный период составляет от 50 до 75 дней, от 50 до 70 дней, от 50 до 65 дней или от 50 до 60 дней. В других вариантах осуществления продолжительный период составляет приблизительно 50, приблизительно 51, приблизительно 52, приблизительно 53, приблизительно 54, приблизительно 55, приблизительно 56, приблизительно 57, приблизительно 58, приблизительно 59 или приблизительно 60 дней, тогда как в других вариантах осуществления продолжительный период составляет приблизительно 56 дней.

В некоторых вариантах осуществления указанные выше способы выгодно обеспечивают понижение случаев легочных обострений у больного. Способ также выгодно повышает продолжительность времени до легочного обострения. Например, в некоторых вариантах осуществления продолжительность времени до легочного обострения составляет, по меньшей мере, приблизительно 20 дней. В других вариантах осуществления продолжительность времени составляет от 20 до 100 дней. В других вариантах осуществления продолжительность времени составляет от 25 до 100 дней, от 30 до 100 дней, от 35 до 100 дней или от 40 до 100 дней. В других вариантах осуществления продолжительность времени составляет от 25 до 75 дней, от 30 до 75 дней, от 35 до 75 дней или от 40 до 75 дней. В других вариантах осуществления продолжительность времени составляет от 30 до 60 дней.

В некоторых вариантах осуществления снижена степень избавляющего лечения. В других вариантах осуществления снижена продолжительность времени избавляющего лечения, например, когда больной имеет легочную инфекцию, снижено время антиинфекционного избавляющего лечения. В некоторых вариантах осуществления продолжительность времени составляет от 20 до 100 дней. В других вариантах осуществления продолжительность времени составляет от 25 до 100 дней, от 30 до 100 дней, от 35 до 100 дней или от 40 до 100 дней. В других вариантах осуществления

продолжительность времени составляет от 25 до 75 дней, от 30 до 75 дней, от 35 до 75 дней или от 40 до 75 дней. В других вариантах осуществления продолжительность времени составляет от 30 до 60 дней.

В некоторых вариантах осуществления состав липосомального амикацина, используемый в указанных выше способах, включает амикацин и любой из липидов, описанных выше. В некоторых вариантах осуществления состав липосомального амикацина включает фосфолипид и стерин, такой как DPPC и холестерин. В других вариантах осуществления состав липосомального амикацина включает DPPC и холестерин в отношении приблизительно 2 к 1 по массе. В некоторых вариантах осуществления состав липосомального амикацина обладает отношением липида к лекарству от приблизительно 0,5 до приблизительно 1,0, от приблизительно 0,5 до 0,7 или приблизительно 0,6 по массе. В других вариантах осуществления состав липосомального амикацина обладает отношением липида к лекарству от приблизительно 0,3 до приблизительно 1,0 по массе, тогда как в других вариантах осуществления отношение липида к лекарству составляет от приблизительно 0,5 до приблизительно 0,7 или приблизительно 0,65 по массе. Липосомы в составе могут иметь уточненный диаметр от 100 до 1000 нм, от 100 до 500 нм, от 200 до 500 нм или приблизительно 300 нм. В некоторых вариантах осуществления суммарная концентрация амикацина в составе липосомального амикацина составляет от приблизительно 20 до 100 мг/мл, от 20 до 90 мг/мл, от 30 до 90 мг/мл, от 30 до 80 мг/мл или от 40 до 80 мг/мл. В других вариантах осуществления концентрация составляет приблизительно 30, 40, 50, 60, 70, 80 или 90 мг/мл.

В некоторых вариантах осуществления указанный выше способ включает: введение больному эффективной дозы распыленного состава липосомального амикацина в течение, по меньшей мере, одного цикла лечения, где: цикл лечения включает период введения в течение приблизительно 28 дней с последующим периодом отмены в течение приблизительно 28 дней; эффективная доза включает от приблизительно 280 до приблизительно 560 мг амикацина ежедневно в течение периода введения; и состав липосомального амикацина включает DPPC и холестерин в отношении приблизительно 2:1 и отношение липида к амикацину составляет от приблизительно 0,5 до приблизительно 0,7.

В других вариантах осуществления способ включает: введение больному эффективной дозы распыленного состава липосомального амикацина в течение, по меньшей мере, одного цикла лечения, где: цикл лечения включает период введения в течение приблизительно 28 дней с последующим периодом отмены в течение приблизительно 56 дней; эффективная доза включает от приблизительно 280 до приблизительно 560 мг амикацина ежедневно в течение периода введения; и состав липосомального амикацина включает DPPC и холестерин в отношении приблизительно 2:1 и отношение липида к амикацину составляет от приблизительно 0,5 до приблизительно 0,7.

В других вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу обеспечения продолжительным эффектом лечения у индивидуума, включающему: введение больному эффективной дозы распыленного состава липосомального амикацина в течение, по меньшей мере, одного цикла лечения, где: цикл лечения включает период введения от 15 до 75 дней с последующим периодом отмены в течение от 15 до 75 дней; и эффективная доза включает от 100 до 2500 мг амикацина ежедневно в течение периода

введения.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу улучшения уровней насыщения крови кислородом у больного с легочным состоянием, включающему: введение больному эффективной дозы распыленного состава липосомального амикацина в течение, по меньшей мере, одного цикла лечения, где: цикл лечения включает период введения от 15 до 75 дней с последующим периодом отмены в течение от 15 до 75 дней; и эффективная доза включает от 100 до 2500 мг амикацина ежедневно в течение периода введения.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу улучшения FEV₁ у больного с легочным состоянием, включающему: введение больному эффективной дозы распыленного состава липосомального амикацина в течение, по меньшей мере, одного цикла лечения, где: цикл лечения включает период введения от 15 до 75 дней с последующим периодом отмены в течение от 15 до 75 дней; и эффективная доза включает от 100 до 2500 мг амикацина ежедневно в течение периода введения.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу снижения бактериальной плотности в легком или мокроте у больного с бактериальной легочной инфекцией, включающему: введение больному эффективной дозы распыленного состава липосомального амикацина в течение, по меньшей мере, одного цикла лечения, где: цикл лечения включает период введения от 15 до 75 дней с последующим периодом отмены в течение от 15 до 75 дней; и эффективная доза включает от 100 до 2500 мг амикацина ежедневно в течение периода введения, и где бактериальная плотность остается сниженной в течение, по меньшей мере, 15 дней после последнего дня введения.

Примеры

Введение к материалам и методам

Составы для ингаляции основанные на липидах или липосомального аминогликозида, такого как амикацин, представляют собой составы аминогликозидов с непрерывным высвобождением, заключенные внутри липосомальных носителей нано-диапазона, сконструированных для введения путем ингаляции. Направление высоких концентраций амикацина при непрерывном высвобождении в легкие и свойства этих составов проникать через биопленки создают ряд преимуществ по сравнению с ингаляцией «свободного» антибиотика, например, ингалируемого тобрамицина. Амикацин может быть заключен в липосомы, состоящие из дипальмитоилфосфатидилхолина (DPPC) и холестерина при целевом соотношении липидов к лекарству приблизительно 0,6-0,7:1 (масс./масс.). Пример состава с ~70 мг/мл липосомального амикацина, пригодного в вышеупомянутых методах, представлен ниже:

Компонент	Концентрация
Амикацин ¹	~70 мг/мл
Дипальмитоилфосфатидилхолин (DPPC)	~30 мг/мл
Холестерин	~15 мг/мл
1,5% NaCl	QS
¹ Добавлен к составу в виде амикацина сульфата, USP.	

Эти составы могут быть получены в соответствии с методами, описанными в публикациях США 20060073198 или 20080089927, обе из которых тем самым включены в качестве ссылки.

Эти составы имеют ряд преимуществ в лечении легочных заболеваний, например, индивидуумов CF с хронической инфекцией, вызванной *P. aeruginosa*, включая:

1. Возможность достижения пролонгированного антибиотического действия амикацина в легком путем достижения высоких концентраций и удлинённой полужизни благодаря непрерывному высвобождению.

2. Способность направлять и повышать эффективную концентрацию амикацина в легком при низком системном уровне аминокгликозида.

3. Возможность лучшей направленности против роста бактерий в биопленке вследствие уникальных свойств основанных на липидах или липосомальных аминокгликозидов.

4. Дополнительное высвобождение лекарства в месте инфекции в легких больных CF благодаря направленному действию секретируемой фосфолипазы C и рамнолипидов из бактерий и/или фосфолипазы A2 или дефенсинов из активированных полиморфоядерных лейкоцитов.

5. Амикацин представляет собой полусинтетический аминокгликозид с уникальной устойчивостью к ферментам, инактивирующим аминокгликозиды. Следовательно, некоторые штаммы *P. aeruginosa*, которые резистентны к тобрамицину, по-видимому, должны оставаться чувствительными к амикацину.

6. Амикацин обладает меньшим сродством по сравнению с другими аминокгликозидами к мегалину, транспортеру, ответственному за аккумуляцию аминокгликозидов в коре почки, и таким образом обладает заведомо более низкой нефротоксичностью.

7. И увеличенный период полужизни, и увеличенная площадь под кривой концентрации (AUC) основанного на липидах или липосомального аминокгликозида наряду с проникновением через биопленку должны обеспечивать менее частое введение, повышенную бактерицидную активность и пониженную возможность селекции резистентных организмов.

Доклиническая фармакокинетика показала, что AUC (0-48 час) амикацина в легких крыс, получавших дозу 60 мг/кг аэрозоля липосомального амикацина, была в 5 раз выше AUC тобрамицина в легких крыс, которые получали равную дозу тобрамицина путем ингаляции. В целом 10% введенного антибиотика остается в легких крыс. И наоборот, AUC лекарства в почках крыс, которые получали равную дозу тобрамицина, была значительно выше, чем AUC в почках крыс, получавших аэрозоли липосомального амикацина. Кроме того, данные токсикологического исследования 30-дневной ингаляции у крыс и собак позволяют предполагать, что опасных фармакологических последствий при ингаляции липосомального амикацина не должно быть.

В исследованиях на модели крыс с 14-дневной инфекцией *pseudomonas* было отмечено, что 60 мг/кг липосомального амикацина (75 мг/мл), вводимого через день в течение 14 дней (Q2Dx7), которое эффективно доставляет половину суммарной дозы аминокгликозида по сравнению с другими группами, были столь же эффективны, как и 60 мг/кг липосомального амикацина, вводимого раз в день, и тобрамицин, вводимый дважды в день ежедневно в течение 14 дней. В этой модели с 28-дневным введением дозы наблюдалось эквивалентное снижение КОЕ у животных, получавших липосомальный амикацин при ежедневной дозе ~60 мг/кг или в дозе ~120 мг/кг через день. Липосомальный амикацин, вводимый ежедневно в дозе 120 мг/кг в течение 14 дней, был столь же эффективен, как и тобрамицин в дозе 60 мг/кг/день (вводимый дважды в день) в течение 28 дней, что позволяет предполагать большую AUC и, возможно, пролонгированный постантибиотический эффект липосомального амикацина в дозе 120 мг/кг раз в день (см. пример 3).

Введение липосомального амикацина посредством ингаляции в животной модели

приводило к превышению легочной (AUC) по отношению к MIC бактерий и продемонстрировало продолжительное терапевтическое действие при пониженной частоте и длительности введения дозы по сравнению с тобрамицином. Важно, что доклинические данные для липосомального амикацина, по-видимому, подкрепляют гипотезу о том, что этот конкретный состав может иметь преимущества по отношению к другим продуктам для ингаляции, действие которых затруднено быстрым удалением из ткани легкого, что требует частого введения дозы (Geller, Pitlick et al. 2002), обременительного для больных и способного ограничить податливость больных.

Кроме того, клинический опыт показал, что распыленный липосомальный амикацин 50 мг/мл, вводимый один раз в день в дозе 500 мг в течение 14 дней, хорошо переносится, оказывает клинически значимое действие на функцию легких и снижает плотность *P. aeruginosa* у больных CF. Кроме того, оценка данных PK показывает, что системная экспозиция с липосомальным амикацином, даже в дозе 500 мг, очень низка. По величинам C_{max} или AUC или мг аминокгликозида, выявляемого в моче, наблюдаемая системная экспозиция с амикацином, связанным с липосомальным амикацином, вводимым путем ингаляции, составляет приблизительно от 1/5 до 1/4 от экспозиции, наблюдаемой при 600 мг/день TОВI и менее 1/200 по сравнению с обычными парентеральными дозами амикацина. Данные, кроме того, показывают достижение высокого уровня амикацина в мокроте. Медианные значения AUC для мокроты были в 290 и 980 раз выше медианных значений AUC для сыворотки на 1 и 14 дни, соответственно.

Ингалируемый липосомальный амикацин поддерживает пролонгированную направленную на легкие экспозицию и повышает поступление лекарства в место инфекции. По данным клинического испытания Phase 1b/1a на людях, в котором больные CF, хронически инфицированные *P. aeruginosa*, получали множество доз липосомального амикацина 50 мг/мл, цели анализа, представленного в настоящем описании, были тройными: (1) использование моделирования популяционной фармакокинетики (PK) для характеристики системной экспозиции с амикацином, включающей приблизительную системную биодоступность; (2) для характеристики содержания липосомального амикацина в мокроте; и (3) для характеристики фармакокинетической-фармакодинамической (PK-PD) связи между изменением объема форсированного выдоха за одну секунду (FEV₁), изменением процента предсказанного объема форсированного выдоха за одну секунду (FEV₁ % предсказанного), потоком форсированного выдоха между 25-75% форсированной жизненной способности (FEF_{25-75%}) и форсированной жизненной способностью (FVC), колониеобразующими единицами (КОЕ) *P. aeruginosa* относительно исходного уровня на 7 и 14 дни экспозиции с амикацином.

Доклинические исследования с липосомальным амикацином

Было проведено несколько доклинических исследований с составами 20 и 50 мг/мл. На моделях *in vitro* и *in vivo* была продемонстрирована активность липосомального амикацина против *Pseudomonas*. Кроме того, исследования подтвердили, что факторы вирулентности, секретируемые *Pseudomonas*, облегчают дальнейшее высвобождение амикацина из липосом и охарактеризовали накопление и непрерывное высвобождение амикацина в легких крыс и собак. Была также установлена безопасность 30-дневного введения липосомального амикацина у двух видов.

Неклиническая фармакокинетика показала, что AUC (0-48 час) амикацина в легких крыс, которые получали липосомальный амикацин в дозе 60 мг/кг посредством распыления, была в пять раз выше, чем AUC тобрамицина в легких крыс, которые

получали равную дозу тобрамицина путем ингаляции. Высокий уровень амикацина поддерживался в легких (>250 мкг/мл на протяжении 150 час), что предполагает наличие эффекта депонирования. Напротив, тобрамицин в легких находился на неизмеримом уровне в пределах 6 часов после прекращения введения. И наоборот, АУС лекарства в почках крыс, которые получали равную дозу тобрамицина, была значительно выше, чем АУС крыс, которые получали аэрозоли липосомального амикацина. Не было значительных различий в АУС аминогликозидов в сыворотке и моче животных; после 24 час уровень в сыворотке был неизмерим. Этот профиль подтверждает желаемое непрерывное высвобождение и эффект депонирования амикацина в легких после введения распыленного липосомального амикацина, потенциально представляя профиль с повышенной эффективностью. Эти данные для липосомального амикацина, по-видимому, подтверждают гипотезу о том, что этот конкретный состав может иметь преимущества по сравнению с другими продуктами для ингаляции, которым мешает быстрый клиренс из ткани легких, что делает необходимым частое введение дозы (Geller, Pitlick et al. 2002) и обременяет больных. Кроме того, токсикокинетические данные токсикологических исследований 30-дневной ингаляции GLP у крыс и собак показали, что у собак имеется 15-кратное повышение накопления амикацина в легких по сравнению с группой, лечившейся свободным амикацином, при сопоставимых уровнях в плазме и моче, что указывает на высокую концентрацию в легких при низкой системной экспозиции.

Фармакодинамическое действие липосомального амикацина оценивали *in vivo* на крысиной модели хронической легочной инфекции *Pseudomonas* (Cash, Woods et al. 1979). В модели 14-дневной инфекции *Pseudomonas* 60 мг/кг липосомального амикацина (75 мг/мл) вводили через день в течение 14 дней (Q2Dx7). Этот режим был столь же эффективен, как и 60 мг/кг липосомального амикацина (вводимого раз в день в течение 14 дней) и тобрамицин (вводимый дважды в день в течение 14 дней). При продлении введения дозы до 28 дней имелось эквивалентное снижение КОЕ у животных, получавших липосомальный амикацин при ежедневной дозе ~60 мг/кг или дозе через день ~120 мг/кг. Кроме того, в этом эксперименте липосомальный амикацин, вводимый в дозе 120 мг/кг раз в день в течение 14 дней, был столь же эффективен, как и тобрамицин в дозе 60 мг/кг/день (вводимый дважды в день) в течение 28 дней. Это указывало на более высокую АУС и пролонгированный постантибиотический эффект липосомального амикацина в дозе 120 мг/кг раз в день. Доклинические фармакодинамические данные, таким образом, соответствовали поддерживаемому противомикробному преимуществу, усиливаемому сайт-специфичной доставкой лекарства в легкие посредством ингаляции.

Таким образом, введение липосомального амикацина посредством ингаляции приводило к повышенной концентрации (АУС) в легких, в несколько раз превышающей МІС бактерий, потенциально обеспечивающей продолжительное терапевтическое действие при сниженной частоте и длительности введения дозы, особенно по сравнению с тобрамицином.

Пример 1

Исследование фазы 1b/2a

Данные, использованные для этого популяционного анализа РК, были получены в двух клинических испытаниях фазы 1b/2a на человеке, в которых больным СФ, хронически инфицированным *P. aeruginosa*, вводили в общей сложности 500 мг липосомального амикацина ежедневно (в виде двух 2-минутных сеансов с 5-минутным периодом отдыха между ними) в течение 14 дней.

Образцы сыворотки с амикацином получали перед введением дозы и через 1, 2, 4, 6,

8, 12 и 24 часа после введения дозы на 1 и 14 дни, а образцы мочи собирали на протяжении 6-часовых интервалов на 1 и 14 дни в течение 24-часового периода. Также собирали образцы мокроты на 1 и 14 дни вскоре после введения дозы, между 4 и 6 часами после введения дозы и перед введением дозы на следующий день, а также на 14, 21 и 28 дни. Образцы сыворотки, мокроты и мочи анализировали на амикацин с помощью жидкостной хроматографии-масс-спектрометрии/масс-спектрометрии (ЖХ-МС/МС).

Тесты легочной функции (PFT) проводили во время скрининга с -14 по 0 день и в исходный момент (т.е., перед введением дозы на 1 день) и на 1, 7, 14, 21, 28, 35 и 42 день. В исходный момент в каждый из этих дней собирали также образцы мокроты для микробиологического анализа. Дополнительные PFTs проводили через 1,5 часа и 3 часа после введения дозы на 1 день и 14 день.

Фармакокинетический анализ

Данные подгоняли с помощью кандидатных моделей PK, используя параметрическую максимизацию ожидания Монте-Карло (MC-PEM), обеспечиваемую программой S-ADAPT 1.53, сначала подгоняя концентрацию в плазме, а затем совместно моделируя данные для сыворотки и мочи. Дискриминация модели основывалась на подгонке данных и изменении целевой функции. 24-часовую площадь под кривой (AUC) при стационарном состоянии для величин амикацина в сыворотке рассчитывали с помощью данных для параметра вторичного теста из конечной популяционной модели PK. Ковариантные отношения между демографическими и индивидуальными параметрами вторичного теста для больного оценивали сначала графически, а затем посредством статистических моделей, созданных с помощью SYSTAT® 11 (SYSTAT Software, Inc., Richmond, CA). Величины AUC мокроты с 0 по 24 час на 1 день и 14 день получали с использованием формулы линейных трапеций.

Зависимые переменные для анализа PK-PD включали изменение величин PFT для FEV₁, FEV₁ % предсказанного, FEF_{25-75%} и FVC на 7 и 14 дни относительно исходного уровня (до введения дозы на 1 день) и изменение log₁₀ КОЕ в каждый из этих дней относительно исходного уровня. Оцениваемые независимые переменные включали отношение средней 24-часовой AUC для сыворотки и мокроты к исходной минимальной ингибирующей концентрации (MIC), отношение AUC:MIC для *P. aeruginosa*. Среднюю 24-часовую AUC для сыворотки и мокроты рассчитывали, используя средние величины AUC на 1 день и 14 день.

Используя t-тест для одного образца, производили оценку статистической значимости средних отклонений от исходного уровня для каждой из описанных выше зависимых переменных. Используя ранговую корреляцию Спирмена (r_s), производили оценку направления и силы связи между каждой из зависимых переменных и отношением AUC:MIC для сыворотки и мокроты. Также оценивали направление и силу связи между отклонением каждой из величин PFT от исходного уровня и отклонением log₁₀ КОЕ от исходного уровня.

Результаты

В общей сложности 24 больных завершили два исследования с 13 больными в испытании 1 и 11 больными в испытании 2. Медиана (min, Max) возраста всех больных составила 23, 7 (14, 38) лет с медианой (диапазоном) клиренса креатинина (CrCL) в исходный момент 126 (76,8, 173) мл/мин/1,73 м².

Наилучшая подгонка для данных по концентрации в сыворотке была получена при использовании двухкомпарментной модели (один сайт всасывания, легкое, и

центральный компартмент) при нулевом порядке вхождения лекарства в легкие первом порядке поступления из легких в центральный компартмент и линейной элиминации. Допущение межслучайной вариации для кажущегося суммарного клиренса (CL_t/F) и кажущегося центрального объема распределения (V_c/F) между 1 днем и 14 днем статистически улучшило целевую функцию. Данные для мочи моделировали путем подгонки количества амикацина, выявленного в интервалы сбора, как функции концентрации в сыворотке и почечного клиренса (CL_r). В таблице 1 суммированы величины подогнанных параметров РК.

Параметр	Популяционное среднее		Межиндивидуальная изменчивость (%CV)	
	Конечная оценка		Конечная оценка	
	%SE		%SE	
CL_t/F 1 день (л/час)	68,4	10,3	48,7	29,9
V_c/F 1 день (л)	286	12,3	59,0	29,7
k_a (час ⁻¹)	3,34	32,5	99,8	50,5
CL_r (л/час)	3,40	15,4	63,9	36,7
CL_t/F 14 день (л/час)	45,2	8,01	37,1	30,7
V_c/F 14 день (л)	250	8,51	27,0	30,8
$SD_{int_{Сыворотка}}$	0,05	6,02		
$SD_{slp_{Моча}}$	0,70	9,16		
$SD_{int_{Моча}}$	0,03			
Минимальная величина целевой функции=-258,6				

Качество подгонки для наблюдаемых против байесовских вторичных тестов для индивидуальных подогнанных данных по концентрации в сыворотке было замечательным с общим r^2 0,98.

Величины AUC для данных по сыворотке и мокроте показаны в таблицах 2 и 3, соответственно. Медианные величины AUC для мокроты были в 286 и 978 раз выше медианных величин AUC для сыворотки на 1 день и 14 день, соответственно. Судя по большим величинам CV%, в мокроте была очевидная большая изменчивость (117% на 1 день и 91,2% на 14 день) по сравнению с величинами AUC сыворотки (51,9% на 1 день и 42,4% на 14 день).

Таблица 2						
Сводка величин AUC сыворотки ¹ - все больные						
День исследования	N	Среднее	SD	Min	Медиана	Max
1 День	24	8,27	4,29	3,67	6,88	20,1
14 День	24	12,0	5,08	5,65	10,8	30,1
¹ Величины AUC в мкг/мл•час						

Таблица 3						
Сводка величин AUC мокроты ¹ - все больные						
День исследования	N	Среднее	SD	Min	Медиана	Max
1 День	20	3830	4500	78,70	1970	17200
14 День	19	12500	11400	1740	10578	50000
¹ Величины AUC в мкг/мл•час						

Концентрации в сыворотке ($r^2=0,98$) и моче ($r^2=0,38$) были, соответственно, хорошо и умеренно подогнаны моделью. На 7, 14 и 21 дни наблюдаемое изменение для $FEF_{25-75\%}$ составляло 0,49 ($p<0,001$), 0,42 ($p=0,02$) и 0,34 ($p=0,04$), соответственно. На 7 и 14

дни наблюдаемое изменение для FEV_1 было 0,24 ($p=0,002$) и 0,13 л ($p=0,10$), соответственно, и составляло 7,49 ($p<0,001$) и 4,38 ($p=0,03$) для FEV_1 % предсказанного. Были выявлены значимые связи ($p\leq 0,05$) между $\log_{10}$ КОЕ и отношением AUC/MIC в сыворотке и между изменениями $\log_{10}$ КОЕ и FEV_1 , FEV_1 % предсказанного и FVC.

Имелись данные PFT для исходного уровня и на 14 день для всех 24 больных и PFTs, проведенных на 7 и 21 дни у 23 больных. Данные микробиологического анализа имелись для всех 24 больных. Поскольку величины MIC, собранные до введения дозы на 1 день для исследования 2, не сообщались, в качестве исходных величин использовали скрининг величин MIC и значений КОЕ.

Используя t-тест для одного образца, производили оценку статистической значимости средних отклонений от исходного уровня для каждой из описанных выше зависимых переменных. Используя ранговую корреляцию Спирмена (r_s), производили оценку направления и силы связи между каждой из зависимых переменных и отношением AUC:MIC для сыворотки и мокроты.

Средние изменения величин PFT на 7 день относительно исходного уровня были статистически значимы для всех конечных точек PFT. Также статистически значимыми были средние изменения FEV_1 % предсказанного и $FEF_{25-75\%}$ на 14 день относительно исходного уровня ($p=0,029$ и $p=0,016$, соответственно). К 21 дню среднее изменение $FEF_{25-75\%}$ относительно исходного уровня было единственным PFT, которое оставалось статистически значимым ($p=0,036$). Независимо от рассматриваемого дня исследования, среднее отклонение $\log_{10}$ КОЕ от исходного уровня не было статистически значимым.

Как показано в таблице 4, корреляции между изменением величин PFT относительно исходного уровня и отношением AUC/MIC либо в мокроте, либо в сыворотке не были статистически значимыми, независимо от того, оценивались ли изменения на 7 и 14 дни. Как показано в таблице 5, корреляция между отклонением $\log_{10}$ КОЕ от исходного уровня и отношением AUC/MIC в сыворотке была статистически значимой и на 7, и на 14 дни. Повышение отношения AUC/MIC в сыворотке было связано большим снижением $\log_{10}$ КОЕ на 7 ($r_s = -0,46$, $p=0,048$) и 14 день ($r_s = -0,45$, $p=0,048$) относительно исходного уровня.

Корреляции между изменениями обеих величин PFT и $\log_{10}$ КОЕ на 7 и 14 дни относительно исходного уровня были статистически значимыми для FEV_1 , FEV_1 % предсказанного и FVC ($p<0,05$).

Таблица 4 Связь между отклонением величин тестирования легочной функции от исходного уровня и отношением AUC:MIC для сыворотки и мокроты - все больные					
День исследования AUC:MIC	Ранговая корреляция Спирмена	Отклонение величин PFT от исходного уровня			
		FEV_1	FEV_1 % предсказанный	$FEF_{25-75\%}$	FVC
7 день сыворотка	r_s^2	0,072	0,0066	<0,0001	0,021
	величина p	0,21	0,71	0,97	0,51
14 день сыворотка	r_s^2	0,046	0,0073	0,00018	0,0012
	величина p	0,31	0,69	0,95	0,87
7 день мокрота	r_s^2	0,033	0,040	0,0085	0,19
	величина p	0,46	0,41	0,71	0,06
14 день мокрота	r_s^2	0,025	0,052	0,0053	0,06
	величина p	0,51	0,35	0,77	0,31

Таблица 5 Связь между изменением $\log_{10}$ КОЕ и отношением AUC:MIC для сыворотки и мокроты - все больные		
День исследования AUC:MIC	Ранговая корреляция Спирмена	$\log_{10}$ КОЕ
7 день сыворотка	r_s^2	0,21
	величина p	0,048
14 день сыворотка	r_s^2	0,20
	величина p	0,048
7 день мокрота	r_s^2	0,017
	величина p	0,64
14 день мокрота	r_s^2	0,0031
	величина p	0,84

Хотя среднее отклонение $\log_{10}$ КОЕ от исходного уровня на 7 и 14 день не было статистически значимым, корреляция между отклонением $\log_{10}$ КОЕ от исходного уровня в обе эти временные точки и отношением AUC:MIC сыворотки была статистически значимой; Повышение отношения AUC:MIC сыворотки было связано со снижением $\log_{10}$ КОЕ. Напротив, эта связь с AUC:MIC мокроты не поддерживалась, что подтверждает значительную изменчивость кинетики липосомального амикацина в мокроте, что было показано также с TOBI (Geller, Pitlick et al. 2002).

Наличие значимых связей между изменениями $\log_{10}$ КОЕ и отношением AUC:MIC сыворотки и между изменениями величин PFT и $\log_{10}$ КОЕ и отсутствие значимого снижения $\log_{10}$ КОЕ *P. aeruginosa* на протяжении двух недель лечения липосомальным амикацином для ингаляции позволяют предположить, что могут потребоваться более высокие дозы для более надежного эффекта на большой популяции больных.

Сводка испытания фазы 1a/2b

Было произведено два испытания фазы 1a/2b с использованием липосомального амикацина 50 мг/мл. Два испытания были сходны по дизайну. В общей сложности 24 больных CF (с $FEV_1 \geq 40\%$ от предсказанного) получали 500 мг липосомального амикацина ежедневно в течение 14 дней. Лекарство вводили с помощью распылителя PARI LC Star на протяжении периода из двух 20-минутных сеансов с 5-минутным промежутком для отдыха между сеансами. Имелось 13 больных, включенных в испытание 1, и 11 больных - в испытание 2. Демографические данные больных были сходными, за исключением исходных уровней *Pseudomonas* MICs. В испытании 1 среднее значение MIC (мкг/мл) составляло 8 (диапазон 1,5-16), а в испытании 2 среднее значение MIC составляло 41 мкг/мл (диапазон 8-192). У больных, включенных в испытание 2, имелся предшествующий опыт ингаляции антибиотиков, и по протоколу им разрешалось возобновить лечение TOBI®/Colistin после 28 дня испытания. Больные испытания 1 не имели опыта ингаляции антибиотиков и не получали дополнительной ингаляции антибиотиков во время срока наблюдения. Доза 500 мг липосомального амикацина (50 мг/мл) хорошо переносилась и у отдельных больных улучшала легочную функцию и снижала плотность *P. aeruginosa* в мокроте. Подробности демографических данных больных для испытаний 1 и 2 (объединенные) показаны в таблице 6.

Таблица 6 Демографические данные больных в испытаниях 1 и 2					
Переменная	Среднее	SD	Медиана	Min	Max
Возраст	23,7	6,96	22,5	14,0	38,0
Масса (кг)	59,1	13,0	58,6	43,4	99,6
Рост (см)	168	8,10	168	155	194

ИМТ (кг)	61,4	8,99	60,0	47,9	87,7
CrCL (мл/мин)	125	20,9	126	76,8	173

Все исследования эффективности в этих клинических испытаниях фазы 1b/2a были исследовательскими по своей природе. Конечные точки эффективности включали:

Отклонение от исходного уровня плотности *P. aeruginosa* ($\log_{10}$ КОЕ/г) в мокроте;

Отклонение от исходного уровня тестов легочной функции (FEV_1 , FEV_1 % предсказанного, FVC и $FEF_{25-75\%}$).

Изменения в плотности *P. aeruginosa* в мокроте, FEV_1 и FEV_1 % предсказанного на 14 день были выявлены в качестве главных конечных точек эффективности.

Было произведено количественное культивирование образцов мокроты и последующее тестирование чувствительности к амикацину для каждого морфологически отличного *P. aeruginosa*. Была зафиксирована МИС амикацина для изолятов с наибольшей МИС, культивированных из каждого индивидуума, при скрининге и на 14 день. Плотность (КОЕ на грамм мокроты) *P. aeruginosa* в мокроте рассчитывали в виде величины $\log_{10}$ для суммы всех морфотипов.

Сводка исходных характеристик для объединенной популяции (n=24) представлена в таблице 7.

Таблица 7 Исходные измерения для больных в испытаниях 1 и 2					
Переменная	Среднее	SD	Медиана	Min	Max
FEV_1 (л)	2,38	1,07	2,18	1,15	6,10
Предсказанный FEV_1 % (л/с)	65,5	18,9	62,5	40,0	119
FEF_{25-75} (л/с)	1,71	1,26	1,49	0,55	5,50
FVC (л)	3,32	0,92	3,27	1,67	5,28
Показатель $\log_{10}$ КОЕ	7,05	1,3	7,3	3,51	8,98
МИС (мкг/мл)	35	56	10	2	192

Испытание 1: В это испытание были включены больные CF, инфицированные изолятами *P. aeruginosa*, чувствительными к амикацину (МИС амикацина < 64 мкг/мл), и индивидуумы, не имевшие опыта ингаляции антибиотиков. Введение липосомального амикацина 500 мг раз в день в течение 2 недель вызвало среднее отклонение $\log$ суммарного количества *P. aeruginosa* от исходного уровня на 14 день, равное 1,09 (n=13, 95% доверительный интервал от 2,09 до 0,09). Снижение количества наблюдалось у 9 из 13 индивидуумов. Лечение липосомальным амикацином не приводило к отбору устойчивых штаммов *P. aeruginosa*. Средняя МИС амикацина в отношении *P. aeruginosa* составляла 8,04 мкг/мл на 0 день и 30,79 мкг/мл на 14 день. На 14 день лишь один изолят от одного индивидуума имел нечувствительную МИС (> 256 мкг/мл); все остальные изоляты на 14 день были чувствительны к амикацину. Ни один человек не был госпитализирован или получал внутривенно антибиотики против *Pseudomonas*. Кроме того, наблюдалось улучшение легочной функции по повышению измеренного по отношению к исходному уровню на 14 день на +260 мл (n=13; 95% доверительный интервал от +30 мл до 500 мл). Соответствующее изменение FEV_1 % предсказанного по отношению к исходному уровню на 14 день составило +7,2%. Повышение FEV_1 наблюдалось у 9 из 13 индивидуумов. Также было замечено повышение $FEF_{(25-75\%)}$ (среднее: 570 мл) и FVC (среднее: 180 мл).

Испытание 2: Испытание 2 проводили на популяции больных CF, которые были инфицированы *P. aeruginosa* и имели опыт лечения ингаляцией антибиотика. У этих больных введение липосомального амикацина 500 мг раз в день в течение 2 недель не

вызвало какого-либо значимого изменения плотности *P. aeruginosa* на протяжении испытания (величины $p \geq 0,297$ для изменений относительно 1 дня). Доля больных с мукоидным *P. aeruginosa* оставалась постоянной на протяжении испытания. Не наблюдалось статистически значимых изменений FEV₁, FEV₁ % предсказанного, FVC и FEF_(25-75%) после введения липосомального амикацина 500 мг. Тем не менее, наблюдалась тенденция к улучшению FEV₁ % предсказанного, FVC и FEF_(25-75%) на 7 день, 14 день (конец лечения) и 15 день.

Сводка по суммарной эффективности: испытания 1 и 2

Данные для объединенной популяции из 24 больных в испытаниях 1 и 2 суммированы ниже в таблицах 8, 9, 10 и 11. Микробиологическая конечная точка изменения КОЕ *P. aeruginosa* показала снижение плотности бактерий в объединенной популяции, но оно не достигало статистической значимости. Однако при анализе данных для больных, не имевших опыта ингаляции антибиотика (испытание 1), в конце испытания наблюдалось снижение КОЕ. Факторами, которые могли бы объяснить этот эффект, являются присущая образцам мокроты изменчивость, межлабораторная вариабельность методологии и составления отчетов в количественной микробиологии и включение больных с большими MICs (включая устойчивые изоляты) в испытание 2. Все указанное выше дополнительно сочетается с малым размером выборки каждого испытания.

Оценка клинического преимущества путем измерений в тестах легочной функции показала значительное улучшение легочной функции, измеренной по повышению FEV₁ относительно исходного уровня на 7 день на +240 мл (n=23; величина p 0,0024). Эффект на 14 день представлял повышение на 126 мл по отношению к исходному уровню FEV₁, которое не было статистически значимым. Соответствующее статистически значимое повышение FEV₁ % предсказанного относительно исходного уровня на 7 день составляло +7,49% (n=24; величина p 0,0002) и +4,37% на 14 день (n=24; величина p 0,0285). Улучшение легочной функции было также отмечено при оценке малых воздушных путей измерением FEF_(25-75%), которая увеличилась на 7 день на +494 мл (n=23, величина p 0,001) и на 14 день на +423 мл (n=24, величина p 0,0162). Эти данные подтверждают клинически значимое улучшение легочной функции у больных CF с хронической инфекцией *Pseudomonas*, которые получали 14-дневный курс лечения липосомальным амикацином.

Таблица 8 Изменение FEV относительно исходного уровня через разные промежутки времени у всех больных				
Временная точка	N	Среднее	CV	Величина p
7 день (перед дозой)	23	0,24	1,4	0,0024
14 день (перед дозой)	24	0,126	2,86	0,1006
21 день	23	0,073	4,91	0,3397

Таблица 9 Изменение % предсказанного FEV относительно исходного уровня через разные промежутки времени у всех больных				
Временная точка	N	Среднее	CV	Величина p
7 день (перед дозой)	23	7,491	1,09	0,0002
14 день (перед дозой)	24	4,379	2,10	0,0285
21 день	23	2,713	3,25	0,1544

Таблица 10 Изменение FEF ₂₅₋₇₅ относительно исходного уровня через разные промежутки времени у всех больных				
Временная точка	N	Среднее	CV	Величина p
7 день (перед дозой)	23	0,494	1,26	0,001
14 день (перед дозой)	24	0,423	1,89	0,0162

21 день	23	0,338	2,15	0,0361
---------	----	-------	------	--------

Таблица 11
Изменение КОЕ относительно исходного уровня через разные промежутки времени у всех больных

Временная точка	N	Среднее	CV	Величина p
7 день	19	-0,154	-7,37	0,5616
14 день	20	-0,315	-4,42	0,3242
21 день	20	0,24	5,4	0,4182

Пример 2

Клиническое испытание фазы 1

Было проведено два клинических испытания фазы 1 с однократной дозой для составов 20 и 20 мг/мл липосомального амикацина на здоровых добровольцах и больных CF, соответственно. Шесть здоровых добровольцев получили однократную дозу 120 мг липосомального амикацина, перенесли ее хорошо и проявили продолжительную задержку радиоактивно меченых липосом в легких с измеренной полужизнью 46 часов.

Липосомальный амикацин вводили индивидуумам с CF с хронической инфекцией *P. aeruginosa* в клиническом испытании фазы 1 на человеке (испытание 3). Однократные дозы 90 мг (n=6), 270 мг (n=6) или 500 мг (n=4) были введены индивидуумам с CF для оценки безопасности, переносимости и фармакокинетики липосомального амикацина для ингаляции. В общей сложности были оценены 24 сеанса введения дозы больным с введением однократной дозы липосомального амикацина или плацебо путем ингаляции с помощью распылителя Pari LC Star. Было сообщено о двух серьезных неблагоприятных событиях (оба имели место в группе плацебо). Оба события были преодолены без осложнений. Во время испытания в 17 из 24 сеансов введения дозы больным (71%) было отмечено в общей сложности 41 неблагоприятных события (АЕ). Из сообщавшихся АЕ 10 из 16 больных (62,5%), которые сообщили о неблагоприятных событиях, находились в активной группе и 7 из 8 больных (87,5%) находились в группе плацебо. Самым распространенным АЕ была головная боль в активной группе, и ни один больной не был исключен из исследования из-за АЕ. Липосомальный амикацин хорошо переносился и был безопасен вплоть до однократной дозы 500 мг, вводимой посредством ингаляции.

Кроме того, данные РК подтверждают минимальный системный уровень лекарства и высокий уровень лекарства в мокроте, а фармакодинамическое моделирование установило длительную полужизнь элиминации, предположительно благодаря медленному высвобождению из липосом.

Пример 3

Клиническое испытание фазы 2

Дизайн испытания суммирован на фигуре 4. Больные, включенные в испытание, были больными CF в возрасте шести лет и старше с хроническими инфекциями *P. aeruginosa*. Больным отменяли ингаляцию антибиотиков за 28 до начала испытания. Больных разделяли по исходному уровню FEV1 (% пред.) и рандомизировали 2:1 для ArikaseTM или плацебо (1,5% NaCl). Группа 1 получала 280 мг, а группа 2-560 мг активного лекарства или плацебо в течение 28 дней путем ингаляции с помощью распылителя PARIEFlow® и отслеживались на протяжении 28 дней, в течение которых ингалируемые антибиотики не вводились. Ежедневно на протяжении 56-дневного периода испытания оценивались безопасность, фармакокинетика, плотность Ра в мокроте, качество жизни (CFQ-R) и скорость обострения.

Вкратце, ежедневное введение 280 мг и 560 мг липосомального амикацина в течение 28 дней выглядело безопасным и хорошо переносимым. Введение липосомального

амикацина 280 мг и 560 мг в течение 28 дней вызывает зависимое от дозы улучшение легочной функции, которое сохраняется, по меньшей мере, в течение 28 дней после завершения введения дозы. Больные, получавшие липосомальный амикацин, реже испытывали обострение (7,14%) по сравнению с получавшими плацебо (18,18%). Кроме того, период времени до обострения удлинялся в группе амикацина (41 день) по сравнению с плацебо (19 дней). Группы, получавшие амикацин, не испытывали легочных обострений на протяжении 28-дневного периода лечения. Больные, получавшие липосомальный амикацин, проявляли большее клиническое преимущество по сравнению с группой плацебо, измеренное по улучшению качества жизни по респираторной шкале CFQR.

На фигурах 5 и 6 представлены графики, показывающие изменение насыщения кислородом относительно исходного уровня у больных детей (в возрасте от 6 до 12) по сравнению с плацебо. Результаты показывают начало улучшения насыщения кислородом в течение 28-дневного периода лечения и продолжение за пределами периода лечения. Сходное улучшение насыщения кислородом наблюдалось также у больных старше 12.

На фигурах 7a и 7b показано изменение легочной функции, измеренной по объему форсированного выдоха (FEV_1) в группе плацебо и группе амикацина, соответственно, разделенных на возрастные группы. Больные в группе плацебо проявляют общее снижение FEV_1 к 56 дню, тогда как больные, получающие липосомальный амикацин, единообразно показали повышение FEV_1 и во время лечения, и до 28 дня после лечения. В группе плацебо имелись следующие изменения в величинах легочной функции (измеренных в мл):

Таблица 12
Изменения FEV_1 в группе плацебо

возраст	7 день	14 день	21 день	28 день	35 день	56 день
6-12	-79	-88 (117)	26	0 (61)	-6	-4
13-18	87	2 (80)	25	26 (149)	25	-65
18+	102	-22 (150)	46	36 (135)	-24	-56

В группе амикацина имелись следующие изменения в величинах легочной функции (мл):

Таблица 13
Изменения FEV_1 в группе с лечением амикацином

возраст	7 день	14 день	21 день	28 день	35 день	56 день
6-12	173	232 (117)	138	154 (165)	110	178
13-18	136	133 (157)	143	158 (153)	79	44
18+	103	94 (107)	68	46 (95)	29	55

Сравнение изменений FEV_1 (измеренного в мл) относительно исходного уровня для всех больных в группах 560 мг, 280 мг и плацебо представлено на фигуре 8. И вновь данные показывают продолжительное действие, продолжающееся и на 56 день у больных, получавших липосомальный амикацин, причем эффект в группе 560 мг даже более выражен, чем в группе 280 мг. На фигуре 9 представлено изменение относительно исходного уровня в процентах. FEV_1 значительно увеличивался в группе 560 мг с сохраняющимся лечебным действием в виде повышения на 224 мл (17,6%) по сравнению с плацебо на 56 день.

Данные испытания также показали значительное снижение КОЕ у больных, получавших липосомальный амикацин по сравнению с плацебо, и это снижение

сохранялось, по меньшей мере, до 35 дня. Снижение КОЕ было более выраженным в группе, получавшей 560 мг амикацина, по сравнению с группой 280 мг, как видно на фигуре 10. На фигуре 11 показано изменение $\log$ КОЕ для мукоидных штаммов. Эти результаты демонстрируют, что плотность *P. aeruginosa* по данным измерений $\log$ КОЕ была снижена в группах, получавших липосомальный амикацин, по сравнению с плацебо, и этот эффект сохранялся, по меньшей мере, до 35 дня испытания. Больные с мукоидными штаммами *P. aeruginosa* также были чувствительны к лечению липосомальным амикацином. В группе 280 мг наблюдалось снижение 1,2 $\log$ КОЕ, а в группе 560 мг снижение составляло 2,0 $\log$. Снижение сохранялось на 35 день в группе 560 мг с уменьшением 1,8 $\log$ КОЕ, тогда как снижение в группе 280 мг сохранялось при уменьшении $\log$ 0,4 КОЕ.

Фармакокинетические данные выявили высокий уровень амикацина в мокроте больных, получавших липосомальный амикацин, со средней C_{max} (CV) 3496 (0,973) мкг/г. Средняя величина площади под кривой (AUC) равнялась 13120 (1,63) мкг/г*час для группы 280 мг, тогда как средняя AUC составляла 22445 (0,831) мкг/г*час. С другой стороны, фармакокинетические данные для сыворотки показали низкую системную экспозицию с амикацином со средней C_{max} (SD) 2,27 (1,58) мкг/мл.

У больных, получавших липосомальный амикацин, наблюдалась также сниженная частота и время до наступления легочного обострения. Таблица 14:

Таблица 14 Легочные обострения		
	Arikace	Плацебо
Больные	3/42 (7,1%)	3/22 (13,6%)
Время до обострения (дни)	40,6*	19,3
*Отсутствие обострения в период лечения		

Как видно из таблицы 14, процент обострений у больных, лечившихся липосомальным амикацином (включая группы и 280 мг, и 560 мг), был ниже по сравнению с группой плацебо. Более того, время до наступления обострения у больных, получавших липосомальный амикацин, было значительно продолжительнее (40,6 дней) по сравнению с 19,3 днями в группе плацебо.

Избавляющее лечение против *Pseudomonas* было также сокращено у больных, получавших липосомальный амикацин, по сравнению с группой плацебо, как видно из таблицы 15.

Таблица 15 Избавляющее лечение против <i>Pseudomonas</i>		
	Arikace	Плацебо
Больные	4/42 (9,5%)	3/22 (13,6%)
Время до обострения (дни)	43,0*	21,3
*Отсутствие избавления в период лечения		

Как видно из таблицы 15, меньший процент больных, получавших ингалируемый липосомальный амикацин, нуждался в избавляющем лечении против *Pseudomonas* по сравнению с группой плацебо. Кроме того, время до потребности в избавляющем лечении было снижено у больных с липосомальным амикацином (43,0 дней) по сравнению с группой плацебо (21,3 дня).

Пример 4

Распыление липосомального амикацина

Аэрозольные свойства липосомального амикацина, полученного из eFlow 40L, показаны в таблице 15. При сравнении с распылением из LC Star величины взвешенной

медианы аэродинамического диаметра (MMAD) для eFlow ~ на 0,5 мкм больше. Действительные зависимые от размера распределения масс и из ACI (с eFlow), и из NGI (с LC Star) каскадных импакторов для распыленного липосомального амикацина показаны на фигуре 1. Измерения аэрозоля из eFlow/ACI были слегка сужены по размеру распределения по сравнению с аэрозолем из LC Star/NGI. Это различие отражается в меньшем среднегеометрическом стандартном отклонении (GSD) (1,66 против 1,99), которое служит мерой ширины распределения вокруг MMAD, см. величины в таблице 16. Это более узкое распределение компенсирует любой потенциальный эффект большего MMAD и, следовательно, количество распыленного лекарства во вдыхаемом диапазоне (размер капелек <5 мкм) сопоставимо для eFlow и LC Star.

Таблица 16 Свойства липосомального амикацина, распыленного с помощью распылителей eFlow и LC Star						
Распы-литель	Свойства аэрозольных капелек				Процент ассоциированного амикацина	
	Используемый каскад-ный импактор	MMAD (мкм)	GSD (безраз-мер-ный)	Вдыхаемая фрак-ция*	Перед распы-лени-ем	После распы-ле-ния
EFlow	Andersen	3,68±0,26	1,66±0,07	72,9±5,5	96,3±2,1%	66,3±5,8%
LC Star	NGI	3,18±0,18	1,99±0,05	74,5±2,6	96,3±2,1%	62,1±7,4%

Каскадный импактор Andersen использовали при скорости потока 28,3 л/мин, 18еС и 50% влажности. Импактор NGI использовали при скорости потока 15 л/мин и 5еС для достижения >60% влажности. *Процент массы номинальной дозы лекарства с диаметром менее 5 мкм.

Пример 3

Действие липосомального амикацина на легочные инфекции *P. Aeruginosa* у крыс

Эффективность липосомального амикацина для ингаляции исследовали с помощью модели хронической легочной инфекции (Cash, Woods et al. 1979), в которой *P. aeruginosa*, заключенный в матрикс агарозных шариков, прививали в трахею крыс. Эта животная модель мукоидного *Pseudomonas* была разработана для воспроизведения хронических инфекций *Pseudomonas*, наблюдаемых у больных CF (Cantin and Woods 1999). Легкие крыс инокулировали 10^4 КОЕ мукоидного штамма *P. Aeruginosa* (мукоидный штамм 3064), исходно выделенного из больного CF. Через три дня вводили 60 мг/кг липосомального амикацина (75 мг/мл) путем ингаляции раз в день в количестве 14 доз (Q1Dx14) или через день в количестве 7 доз (Q2Dx7) (6 мг/кг на дозу). Для сравнения вводили тобрамицин путем ингаляции BID в течение 14 дней (30 мг/кг на дозу для получения в общей сложности 60 мг/кг ежедневно). Во всех трех группах лечения наблюдалось значительное снижение плотности бактерий по сравнению с контролем с физиологическим раствором (см. фигуру 2). Между тремя группами лечения крыс не было значимых различий в снижении $\log_{10}$ КОЕ/легкое. Следует отметить, что в этой модели липосомальный амикацин (75 мг/мл), вводимый через день в течение 14 дней (Q2Dx7), который эффективно доставлял половинную кумулятивную дозу аминогликозида, был столь же эффективен, как и режим ежедневного введения дозы.

Как показано на фигуре 3, когда в этой модели введение дозы превышало 28 дней, наблюдалось эквивалентное снижение КОЕ у животных, получавших липосомальный амикацин, вводимый ежедневно в дозе ~60 мг/кг или через день в дозе ~120 мг/кг. Тем не менее, это было статистически значимым только для последней группы при сравнении с животными, которые получали 1,5% солевой раствор при тех же схемах ($p=0,24$ и $0,03$, соответственно). В обоих случаях в контрольных группах с солевым раствором было значительное количество животных, у которых также наблюдалось 2 $\log$ снижение КОЕ. Более продолжительное (после 14 дней) лечение ингаляцией солевым раствором,

видимо, повышает спонтанную способность крыс очищать свои легкие от инфекции и, предположительно, от шариков, которые могут поддерживать условия для хронической инфекции. Крыс, которые получали липосомальный амикацин ~120 мг/кг ежедневно в течение 14 дней, наблюдали еще в течение 14 дней и затем умерщвляли на 35 день. Легкие этих животных содержали бактерии ниже порога чувствительности, как и в случае группы, которая получала тобрамицин 60 мг/кг (вводимый дважды в день) ежедневно в течение 8 дней и затем умерщвленной. Данные показывают, что в этом эксперименте липосомальный амикацин, вводимый в дозе 120 мг/кг раз в день в течение 14 дней, был столь же эффективен, как и тобрамицин 60 мг/кг/день (вводимый дважды в день) в течение 28 дней. Этот результат позволяет предполагать наличие большей AUC и, возможно, более продолжительного эффекта после введения антибиотика липосомального амикацина при 10 мг/кг.

Ссылки

1. Cash, H. A., D. E. Woods, et al. (1979). "A rat model of chronic respiratory infection with *Pseudomonas aeruginosa*." *Am Rev Respir Dis* 119(3): 453-9.
2. Challoner, P. B., M. G. Flora, et al. (2001). Gamma Scintigraphy Lung Deposition Comparison of TOBI in the PARI LC PLUS Nebulizer and the Aerodose Inhaler. American Thoracic Society 97th International Conference, San Francisco, California, Aerogen, Inc.
3. Chmiel, J. F. and P. B. Davis (2003). "State of the art: why do the lungs of patients with cystic fibrosis become infected and why can't they clear the infection?" *Respir Res* 4: 8.
4. Cow, G. D. (2007a). Exploratory 28 Day Inhalation Toxicity Study of SLIT™ Amikacin in Rats, Charles River Laboratories: 259.
5. Cow, G. D. and A. Morgan (2007c). 30 Day Inhalation Toxicity Study of SLIT™ Amikacin in Rats with a 30 day Recovery Period, Charles River Laboratories: 870.
6. Cow, G. D. and A. Morgan (2007d). 30 Day Inhalation Toxicity Study of SLIT™ Amikacin in Dogs with a 30 Day Recovery Period, Charles River Laboratories: 777.
7. Doring, G., S. P. Conway, et al. (2000). "Antibiotic therapy against *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis: a European consensus." *Eur Respir J* 16(4): 749-67.
8. Geller, D. E., W. H. Pitlick, et al. (2002). "Pharmacokinetics and bioavailability of aerosolized tobramycin in cystic fibrosis." *Chest* 122(1): 219-26.
9. Gibson, R. L., J. L. Burns, et al. (2003). "Pathophysiology and management of pulmonary infections in cystic fibrosis." *Am J Respir Crit Care Med* 168(8): 918-51.
10. Gibson, R. L., J. Emerson, et al. (2003). "Significant microbiological effect of inhaled tobramycin in young children with cystic fibrosis." *Am J Respir Crit Care Med* 167(6): 841-9.
11. Gilbert, B. E., C. Knight, et al. (1997). "Tolerance of volunteers to cyclosporine A-dilauroylphosphatidylcholine liposome aerosol." *Am J Respir Crit Care Med* 156(6): 1789-93.
12. Goss, C. H. and M. Rosenfeld (2004). "Update on cystic fibrosis epidemiology." *Curr Opin Pulm Med* 10(6): 510-4.
13. Gunther, A., C. Ruppert, et al. (2001). "Surfactant alteration and replacement in acute respiratory distress syndrome." *Respir Res* 2(6): 353-64.
14. Hug, M. (2007a). Characterization of the PARI eFlow® (40L to 50L) and Liposomal Amikacin™ (48 to 79 mg/ml⁽¹⁾) PARI GmbH, Aerosol Research Institute: 10.
15. Hug, M. (2007b). Aerosol Characterization of the PARI eFlow® 40L an Transave Liposomal Amikacin™ for Inhalation (70 mg/ml⁽¹⁾), PARI GmbH, Aerosol Research Institute: 12.
16. Hung, O. R., S. C. Whynot, et al. (1995). "Pharmacokinetics of inhaled liposome-encapsulated fentanyl." *Anesthesiology* 83(2): 277-84.
17. Landyshev Iu, S., A. A. Grigorenko, et al. (2002). "[Clinico-experimental aspects of

liposomal therapy of bronchial asthma patients with hydrocortisone therapy]." *Ter Arkh*74(8): 45-8.

18. Lass, J. S., A. Sant, et al. (2006). "New advances in aerosolised drug delivery: vibrating membrane nebuliser technology." *Expert Opin Drug Deliv*3(5): 693-702.

19. Li, Z. (2007). Droplet Size of Liposomal Amikacin™: Comparison of Nebulizate for the eflow Electronic Nebulizer and the PARI LC STAR Jet Nebulizer. Monmouth Junction, Transave Inc.: 20.

20. Martini, W. Z., D. L. Chinkes, et al. (1999). "Lung surfactant kinetics in conscious pigs." *Am J Physiol* 277(1 Pt 1): E187-95.

21. Myers, M. A., D. A. Thomas, et al. (1993). "Pulmonary effects of chronic exposure to liposome aerosols in mice." *Exp Lung Res*19(1): 1-19.

22. Niven, R. W., T. M. Carvajal, et al. (1992). "Nebulization of liposomes. III. The effects of operating conditions and local environment." *Pharm Res*9(4): 515-20.

23. Niven, R. W. and H. Schreier (1990). "Nebulization of liposomes. I. Effects of lipid composition." *Pharm Res* 7(11): 1127-33.

24. Niven, R. W., M. Speer, et al. (1991). "Nebulization of liposomes. II. The effects of size and modeling of solute release profiles." *Pharm Res*8(2): 217-21.

25. Ramsey, B. W., M. S. Pepe, et al. (1999). "Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. Cystic Fibrosis Inhaled Tobramycin Study Group." *N Engl J Med*340(1): 23-30.

26. Skubitz, K. M. and P. M. Anderson (2000). "Inhalational interleukin-2 liposomes for pulmonary metastases: a phase I clinical trial." *Anticancer Drugs*11(7): 555-63.

27. Taylor, K. M., G. Taylor, et al. (1989). "The influence of liposomal encapsulation on sodium cromoglycate pharmacokinetics in man." *Pharm Res*6(7): 633-6.

28. Ten, R. M., P. M. Anderson, et al. (2002). "Interleukin-2 liposomes for primary immune deficiency using the aerosol route." *Int Immunopharmacol*2(2-3): 333-44.

29. Thomas, D. A., M. A. Myers, et al. (1991). "Acute effects of liposome aerosol inhalation on pulmonary function in healthy human volunteers." *Chest*99(5): 1268-70.

30. Vecellio, L. (2006). "The Mesh Nebuliser: A Recent Technical Innovation for Aerosol Delivery." *Breath*2(3): 253-260.

31. Vidgren, M. T., J. C Waldrep, et al. (1994). "A study of ^{99m}technetium-labelled beclomethasone dipropionate dilauroylphosphatidylcholine liposome aerosol in normal volunteers." *Int J Pharm*: 8.

32. Wenker, A. (2006). In vitro characterization of nebulized Amikacin, Activaero GmbH: 28.

33. Wolff, R. K. and M. A. Dorato (1993). "Toxicologic testing of inhaled pharmaceutical aerosols." *Crit Rev Toxicol*23(4): 343-69.

Включение в качестве ссылки

Все цитированные в настоящем описании патенты США и опубликованные заявки на патент США включены таким образом в качестве ссылки.

Эквиваленты

Специалисты в данной области техники должны понимать или быть способны убедиться при минимальном экспериментировании, что имеются многие эквиваленты конкретных осуществлений изобретения, описанных в настоящем описании.

Подразумевается, что такие эквиваленты охватываются следующей формулой изобретения.

Формула изобретения

1. Способ лечения легочного нарушения у больного, включающий введение больному

эффективной дозы распыленного состава липосомального амикацина в течение цикла лечения, включающего период введения от 15 до 75 дней с последующим периодом отмены в течение от 15 до 75 дней;

- 5 где цикл лечения повторяется, по меньшей мере, дважды и эффективная доза включает от 100 до 2500 мг амикацина ежедневно в течение периода введения, при этом улучшение функции легких поддерживается в течение, по меньшей мере, 15 дней после окончания периода введения и улучшение функции легких включает увеличение объема форсированного выдоха в одну секунду (FEV₁).
- 10 2. Способ по п. 1, где период введения составляет от 15 до 35 дней.
3. Способ по п. 1, где период введения составляет от 20 до 35 дней.
4. Способ по п. 1, где период отмены составляет от 15 до 35 дней.
5. Способ по п. 1, где период отмены составляет от 25 до 75 дней.
6. Способ по п. 1, где период введения составляет приблизительно 28 дней и период отмены составляет приблизительно 28 дней.
- 15 7. Способ по п. 1, где период введения составляет приблизительно 28 дней и период отмены составляет приблизительно 56 дней.
8. Способ по п. 1, где эффективная доза включает от 250 до 1500 мг амикацина.
9. Способ по п. 1, где эффективная доза составляет от приблизительно 280 до приблизительно 560 мг амикацина.
- 20 10. Способ по п. 1, где эффективная доза составляет приблизительно 280 или приблизительно 560 мг амикацина.
11. Способ по п. 1, где легочное нарушение представляет собой инфекцию *P. aeruginosa*.
12. Способ по п. 1, где легочное нарушение представляет собой бронхоэктазию.
13. Способ по п. 1, где C_{max} амикацина в сыворотке больного составляет менее
- 25 приблизительно 10 мкг/мл в течение периода введения.
14. Способ по п. 1, где C_{max} амикацина в мокроте больного составляет, по меньшей мере, 1000 мкг на 1 г мокроты в течение введения.
15. Способ по п. 1, где C_{max} амикацина в мокроте составляет, по меньшей мере, 1000
- 30 мкг на 1 г мокроты в течение, по меньшей мере, 15 дней после введения.
16. Способ по п. 1, где больной характеризуется снижением log₁₀ КОЕ бактериальной инфекции в легких, по меньшей мере, на 0,5 в течение, по меньшей мере, 15 дней после окончания периода введения.
17. Способ по п. 16, где снижение log₁₀ КОЕ составляет, по меньшей мере, 1,0.
- 35 18. Способ по п. 1, где улучшение включает рост насыщения крови кислородом.
19. Способ по п. 1, где больной имеет FEV₁, который повысился, по меньшей мере, на 5% над FEV₁ до цикла лечения.
20. Способ по п. 19, где FEV₁ повышается от приблизительно 5 до приблизительно
- 40 50%.
21. Способ по п. 18, где насыщение крови кислородом повышается, по меньшей мере, на 1% над насыщением кислородом до цикла лечения.
22. Способ по п. 1, где время до обострения легочного заболевания у больного составляет приблизительно 20 дней или более.
- 45 23. Способ по п. 1, где состав липосомального амикацина включает липид и амикацин, и отношение липида к амикацину составляет от приблизительно 0,3 до приблизительно 1,0 по массе.
24. Способ по п. 1, где состав липосомального амикацина включает липид, выбранный

из группы, состоящей из фосфатидилхолина яйца (EPC), фосфатидилглицерина яйца (EPG), фосфатидилинозитола яйца (EPI), фосфатидилсерина яйца (EPS), фосфатидилэтаноламина (EPE), фосфатидной кислоты (EPA), фосфатидилхолина сои (SPC), фосфатидилглицерина сои (SPG), фосфатидилсерина сои (SPS),

5 фосфатидилинозитола сои (SPI), фосфатидилэтаноламина сои (SPE), фосфатидной кислоты сои (SPA), гидрогенизированного фосфатидилхолина яйца (HEPC), гидрогенизированного фосфатидилглицерина яйца (HEPG), гидрогенизированного фосфатидилинозитола яйца (HEPI), гидрогенизированного фосфатидилсерина яйца (HEPS), гидрогенизированного фосфатидилэтаноламина (HEPE), гидрогенизированной

10 фосфатидной кислоты (HEPA), гидрогенизированного фосфатидилхолина сои (HSPC), гидрогенизированного фосфатидилглицерина сои (HSPG), гидрогенизированного фосфатидилсерина сои (HSPS), гидрогенизированного фосфатидилинозитола сои (HSPI), гидрогенизированного фосфатидилэтаноламина сои (HSPE), гидрогенизированной фосфатидной кислоты сои (HSPA), дипальмитоилфосфатидилхолина (DPPC),

15 димиристоилфосфатидилхолина (DMPC), димиристоилфосфатидилглицерина (DMPG), дипальмитоилфосфатидилглицерина (DPPG), дистеароилфосфатидилхолина (DSPC), дистеароилфосфатидилглицерина (DSPG), диолеилфосфатидилэтаноламина (DOPE), пальмитоилстеароилфосфатидилхолина (PSPC), пальмитоилстеароилфосфатидилглицерина (PSPG), моноолеилфосфатидилэтаноламина

20 (MOPE), холестерина, эргостерина, ланостерина, токоферола, аммонийных солей жирных кислот, аммонийных солей фосфолипидов, аммонийных солей глицеридов, миристиламина, пальмитиламина, лауриламина, стеариламина, дилауроилэтилфосфохолина (DLEP), димиристоилэтилфосфохолина (DMEP), дипальмитоилэтилфосфохолина (DPEP) и дистеароилэтилфосфохолина (DSEP), N-(2,3-

25 ди-(9-(Z)-октадеценилокси))-проп-1-ил-N,N,N-триметиламмония хлорида (DOTMA), 1,2-бис(олеилокси)-3-(триметиламмоний)пропана (DOTAP), фосфатидилглицеринов (PGs), фосфатидных кислот (PAs), фосфатидилинозитолов (PIs), фосфатидилсеринов (PSs), дистеароилфосфатидилглицерина (DSPG), димиристоилфосфатидиловой кислоты (DMPA), дипальмитоилфосфатидиловой кислоты (DPPA), дистеароилфосфатидиловой

30 кислоты (DSPA), димиристоилфосфатидилинозитола (DMPI), дипальмитоилфосфатидилинозитола (DPPI), дистеароилфосфатидилинозитола (DSPI), димиристоилфосфатидилсерина (DMPS), дипальмитоилфосфатидилсерина (DPPS), дистеароилфосфатидилсерина (DSPS) и их смесей.

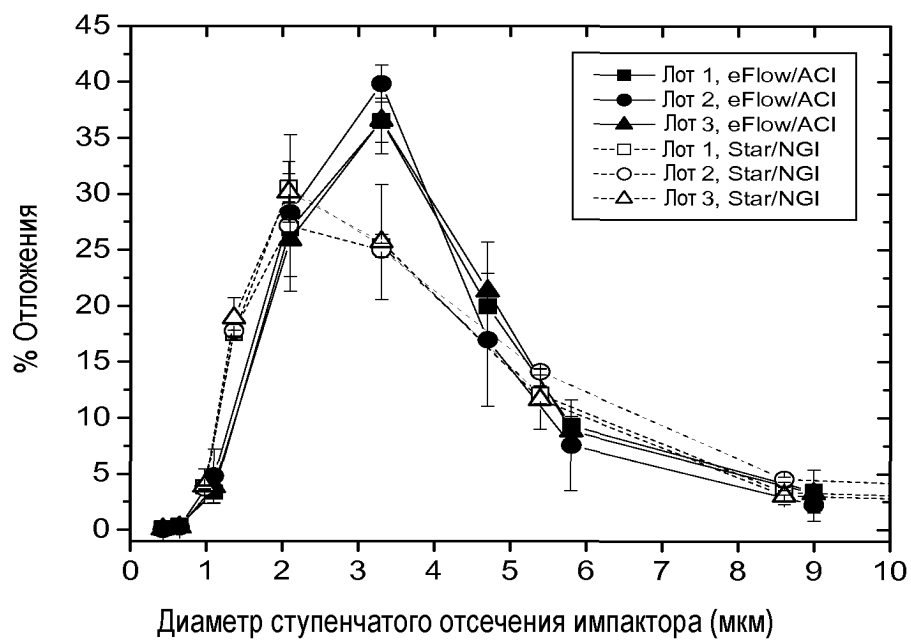
25. Способ по п. 1, где состав липосомального амикацина включает фосфолипид и

35 стерин.

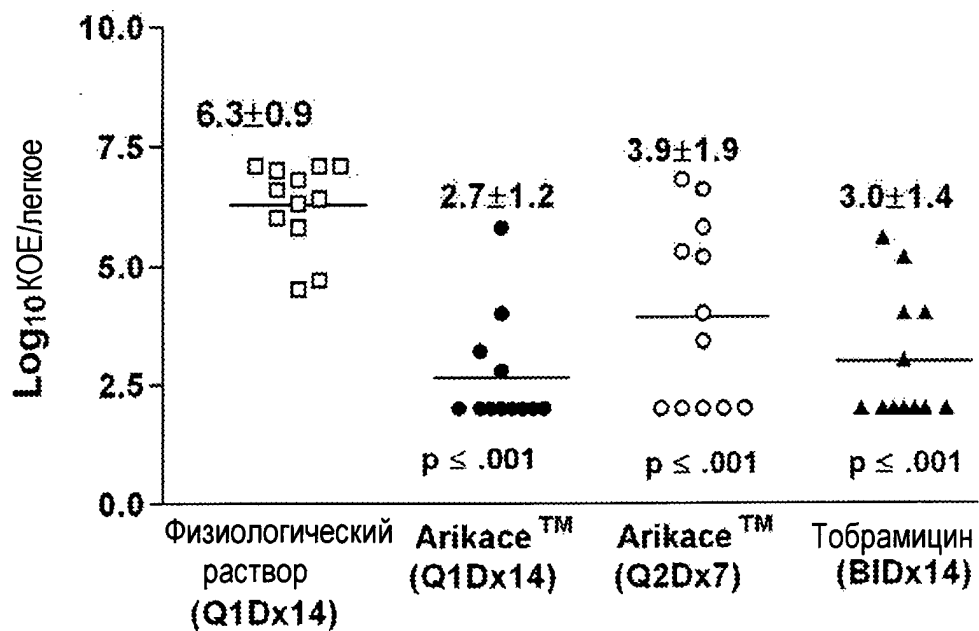
26. Способ по п. 1, где состав липосомального амикацина включает DPPC и холестерин.

27. Способ по п. 26, где состав липосомального амикацина включает DPPC и холестерин в отношении приблизительно 2 к 1 по массе.

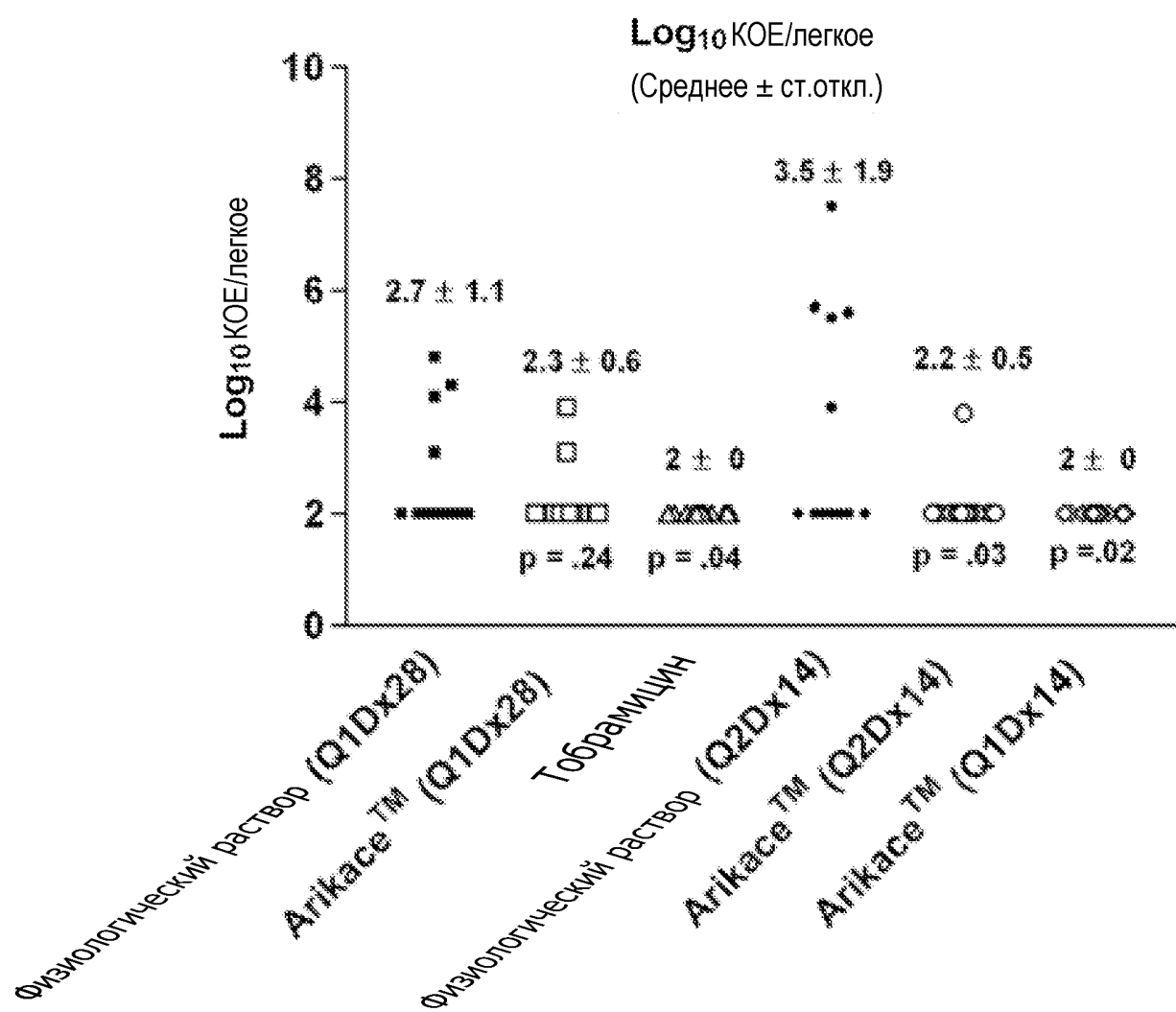
40 28. Способ по п. 27, где состав липосомального амикацина обладает отношением липида к лекарству от приблизительно 0,3 до приблизительно 1,0 по массе.



Фиг. 1

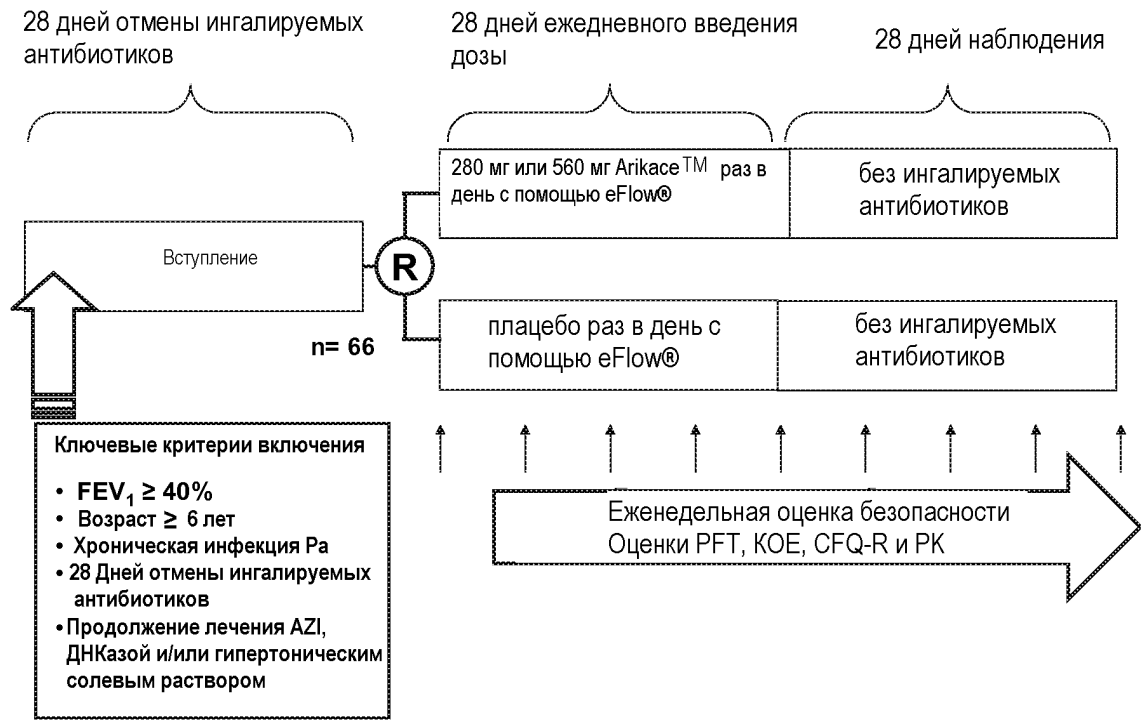


Фиг. 2

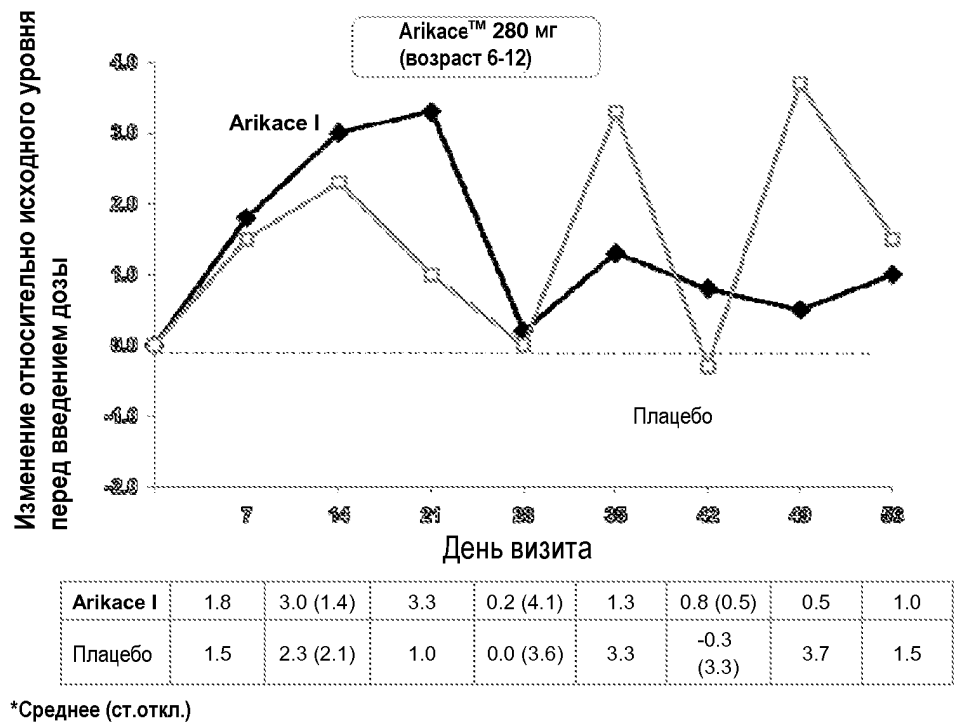


Препараты для ингаляции

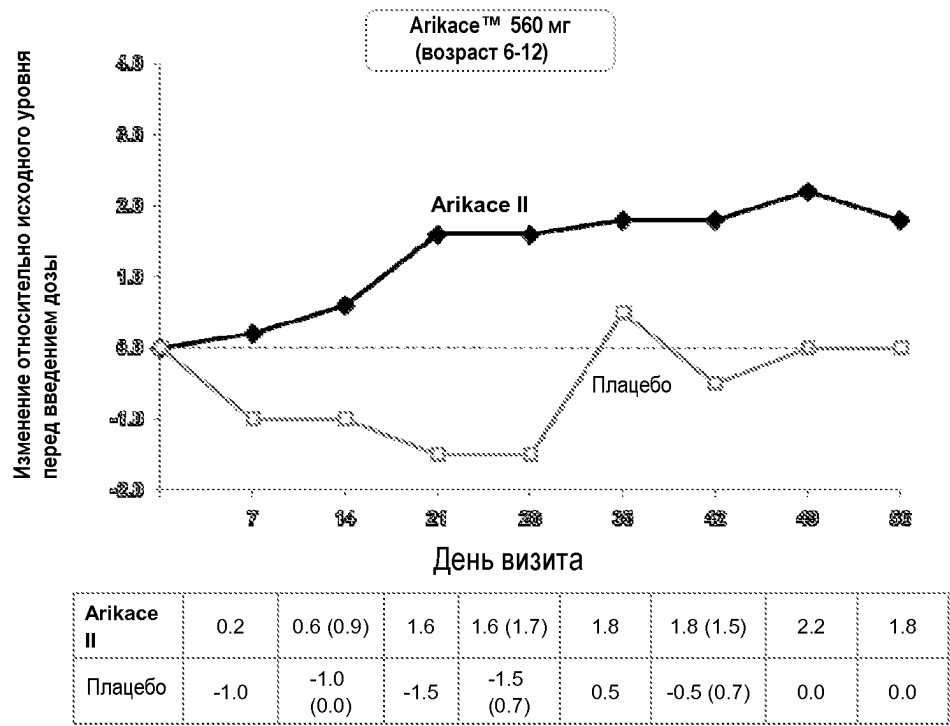
Фиг. 3



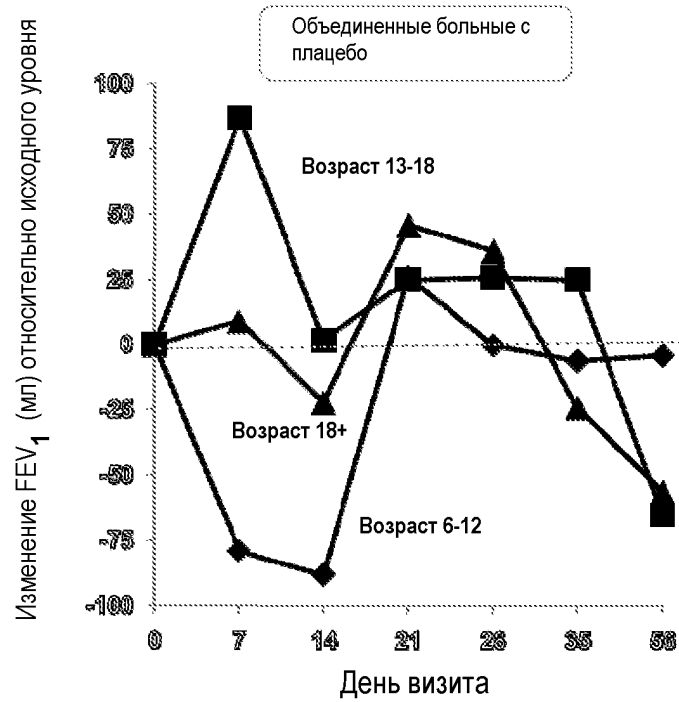
Фиг. 4



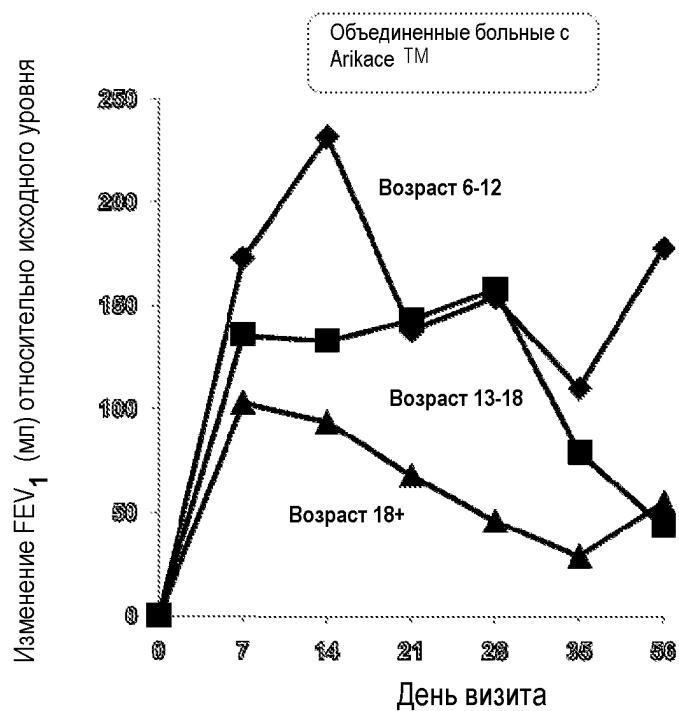
Фиг. 5



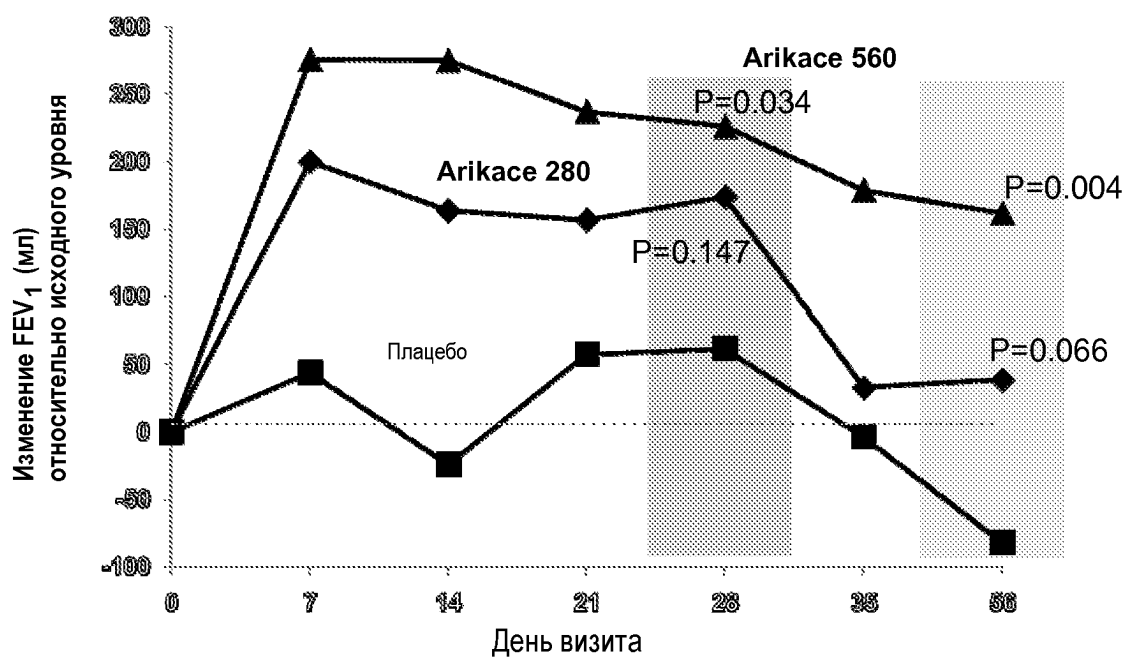
Фиг. 6



Фиг. 7а



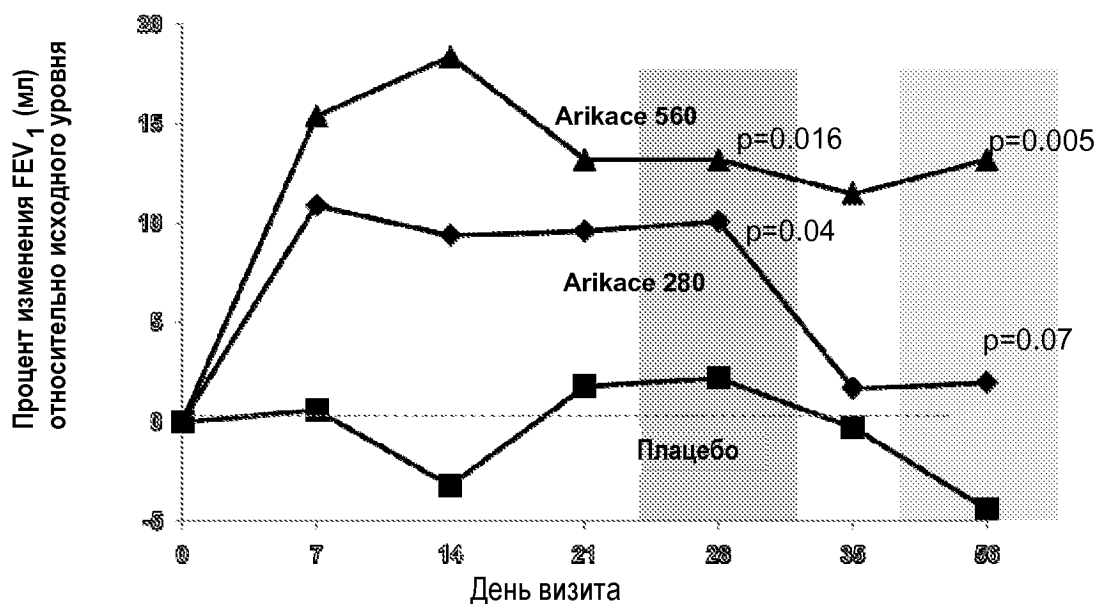
Фиг. 7b



Аrikace 560 *	276 (317)	275 (261)	237 (243)	226 (229)	179 (245)	162 (292)
Аrikace 280 *	200 (220)	164 (240)	157 (222)	174 (235)	33 (176)	39 (176)
Плацебо *	44 (201)	-24 (218)	58 (224)	62 (253)	-3 (238)	-82 (229)

*Среднее (ст.откл.)

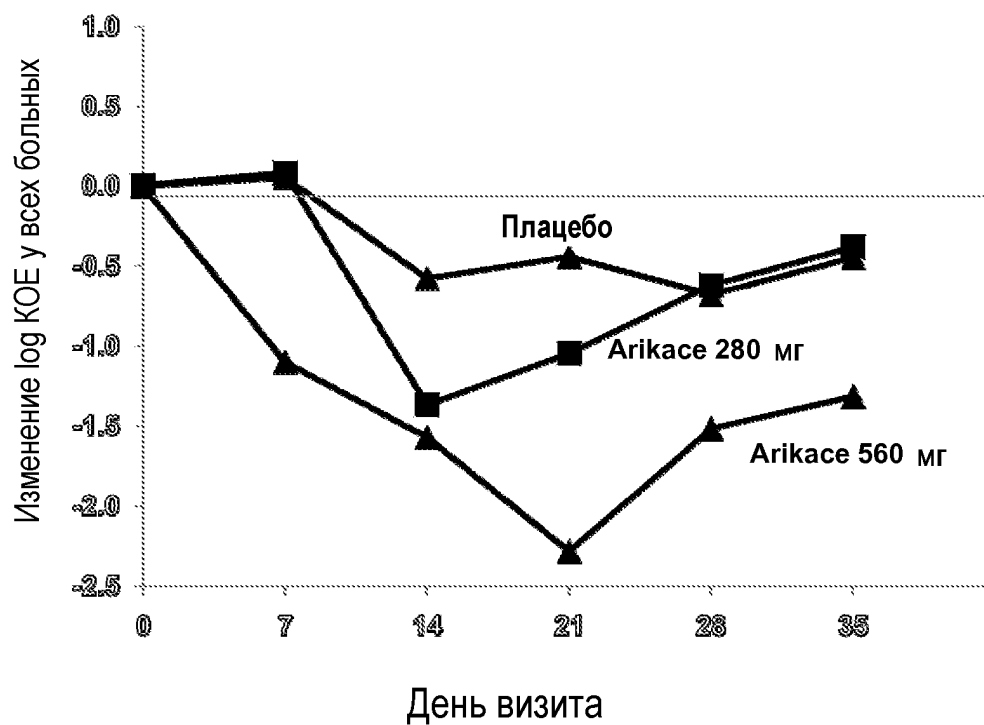
Фиг. 8



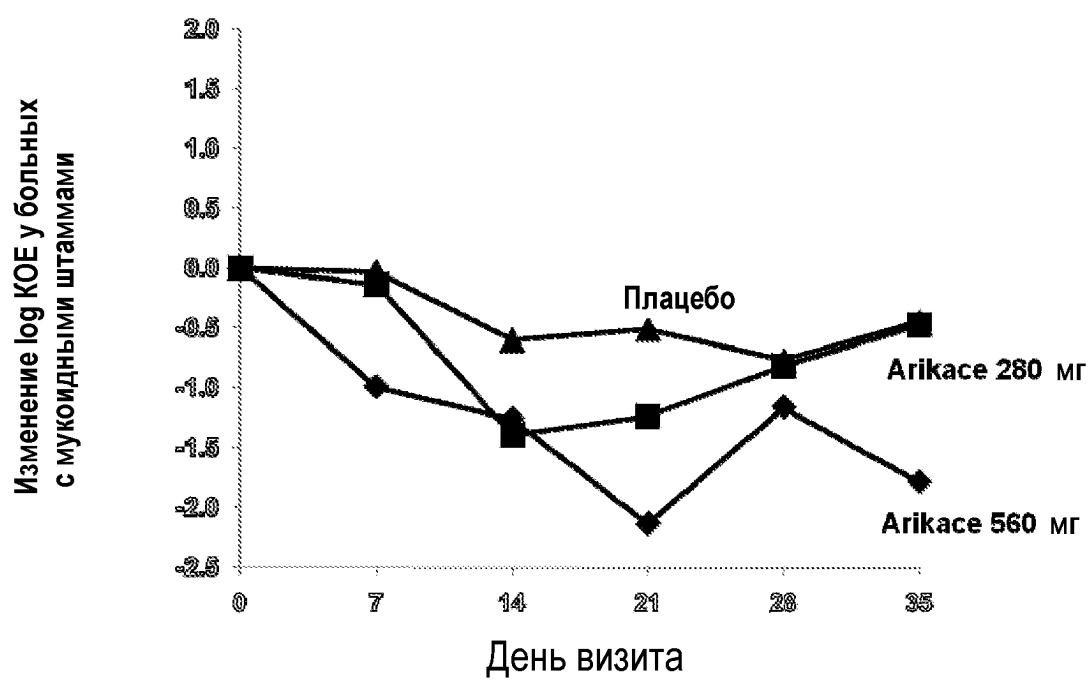
Arikace 560 *	15.4% (16.5)	18.4% (21.3)	13.2% (15.3)	13.2% (16.2)	11.5% (16.4)	13.2% (24.3)
Arikace 280 *	10.9% (10.6)	9.4% (12.6)	9.6% (12.5)	10.1% (12.8)	1.7% (9.0)	2.0% (8.6)
Плацебо *	0.6% (11.7)	-3.2% (12.2)	1.8% (10.9)	2.2% (11.9)	-0.3% (12.0)	-4.4% (13.0)

*Среднее (ст.откл.)

Фиг. 9



Фиг. 10



280 мг Arikace	-0.141	-1.391	-1.236	-0.816	-0.480
560 мг Arikace	-0.993	-1.263	-2.138	-1.163	-1.788
Плацебо	-0.033	-0.600	-0.510	-0.772	-0.449

Фиг. 11