



(12) PATENT

(19) NO

(11) 338799

(13) B1

NORGE

(51) Int Cl.

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 31/70 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20070253	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2005.06.20 PCT/US2005/21952
(22)	Inng.dag	2007.01.15	(85)	Videreføringsdag	2007.01.15
(24)	Løpedag	2005.06.20	(30)	Prioritet	2004.06.18, US, 60/580,848
(41)	Alm.tilgj	2007.03.13			
(45)	Meddelt	2016.10.24			
(73)	Innehaver	Novartis AG, Lichtstrasse 35, CH-4056 BASEL, Sveits			
(72)	Oppfinner	Thomas E Tarara, 1233 Paloma Avenue, US-CA94010 BURLINGAME, USA Peter Challoner, c/o Novartis Vaccines and Diagnostics Inc, 4560 Horton Street, US-CA94608-2916 EMERYVILLE, USA Carlos Rodriguez, c/o Novartis Vaccines and Diagnostics Inc, 4560 Horton Street, US-CA94608-2916 EMERYVILLE, USA John D Lord, 326 Belmont Avenue, US-CA94061 REDWOOD CITY, USA Emil Samara, 30 Stanton Court, US-CA94506 DANVILLE, USA			
(74)	Fullmektig	Bryn Aarflot AS, Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO, Norge			
(54)	Benevnelse	Tørrpulver aerosolsammensetning og tobramycin for behandling av endobronkiale infeksjoner			
(56)	Anførte publikasjoner	US 5508269 A WO 00/35461 A GELLER DAVID E ET AL:"Pharmacokinetics and bioavailability of aerosolized tobramycin in cystic fibrosis."CHEST JUL 2002, VOL. 122, NO. 1, July 2002, Side 219-226 US 6387886 B1			
(57)	Sammendrag				

Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer fremgangsmåter for behandling av en endobronkial infeksjon hos en pasient ved administrering til det endobronkiale systemet hos pasienten en aerosolsammensetning av tørt pulver omfattende fra 90 til 130 mg av et aminoglykosidantibiotikum én til tre ganger daglig for en første behandlingsperiode på 20 til 36 dager.

OPPFINNELSENS OMRÅDE

Foreliggende oppfinnelse angår tørrpulver aerosolsammensetning og tobramycin for behandling av endobronkiale infeksjoner hos pasienter.

BAKGRUNN FOR OPPFINNELSEN

Cystisk fibrose (CF) er den vanligste livsforkortende genetiske sykdommen i USA og Nord-Europa, som affiserer ca. 30.000 individer i USA (Cunningham, J. C. et al., "A Introduction to Cystic Fibrosis for Patients and Families," 5. utg., Bethesda: Cystic Fibrosis Foundation (2003)) og et lignende antall individer i Vest-Europa. Den genetiske defekten i denne autosomale recessive sykdommen er en mutasjon i CF-transmembrant konduktansregulator (CFTR)-genet, som koder for et kloridkanalprotein (Collins, F. S., "Cystic Fibrosis Molecular Biology and Therapeutic Implications," Science 256:774-779 (1992)). Personer med CF lider typisk av kroniske endobronkiale infeksjoner, sinusitt og malabsorpsjon som skyldes pankreasinsuffisiens, økt salttap i svette, obstruktiv hepatobiliær sykdom og redusert fertilitet (FitzSimmons, S. C., "The Changing Epidemiology of Cystic Fibrosis," J Pediatr 122:1-9 (1993)). Respiratorisk sykdom er en hovedårsak til sykkelighet og svarer for 90 % dødelighet hos personer med CF (Cystic Fibrosis Foundation, Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry 2003 Annual Data Report, Bethesda, MD: Cystic Fibrosis Foundation, (2004); Davis, P. B. et al., "Cystic fibrosis," Amer J Respir Crit Care Med 154(5):1229-56 (1996)). Lungefunksjon (målt som forsert ekspirasjonsvolum på 1 sekund (FEV_1 % predikert) er en viktig prediktor for overlevelse i CF. To års overlevelse for en gitt populasjon av personer med CF blir redusert 2-fold med hver 10 % reduksjon i FEV_1 % predikert, og personer med FEV_1 under 30 % av predikert har en 2-års overlevelse under 50 % (Kerem, E, et al., "Prediction of Mortality in Patients with Cystic Fibrosis," N Engl J Med 326:1187-1191 (1992)). Tapsrater for lungefunksjon varierer både mellom individer og over tid for et gitt individ. Retrospektive longitudinelle analyser viser reduksjonsrater i området fra mindre enn 2 % av FEV_1 % predikert per år til mer enn 9 % FEV_1 % predikert per år, med total reduksjonsrate sterkt assosiert

med alder ved død (Corey, M. et al., "Longitudinal Analysis of Pulmonary Function Decline in Patients with Cystic Fibrosis," J Pediatr 131(6):809-1 (1997)).

US 5508269 A beskriver aminoglukosidformulering for aerosolisering.

WO 00/35461 A beskriver metode for behandling av alvorlig kronisk bronkitt med et aerosolantibiotikum.

GELLER DAVID E ET AL., CHEST JUL 2002, VOL. 122, NO. 1, July 2002, side 219-226 beskriver farmakokinetikk og biotilgjengelighet av aerosolisert tobramycin i cystisk fibrose.

US 6387886 B1 beskriver metode for behandling av alvorlig kronisk bronkitt med et aerosolantibiotikum.

CF-pasienter lider av tykt slim forårsaket av forstyrret epitelial ionetransport som svekker lungevertsforvar, som resulterer i økt mottakelighet for tidlige endobronkiale infeksjoner med *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* og *P. aeruginosa*. I oppvektsten har en majoritet av personer med CF *P. aeruginosa* foreliggende i deres sputum (Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry 2003 Annual Data Report (2004)). Kroniske endobronkiale infeksjoner, spesielt med *P. aeruginosa*, fremkaller en vedvarende inflammatorisk respons i luftveiene som akselererer progressiv obstruktiv sykdom karakterisert ved diffus bronkiektasi (Davis, P. B. et al. (1996), *supra*; Winnie, G. B. et al., "Respiratory Tract Colonization with *Pseudomonas aeruginosa* in Cystic Fibrosis: Correlations Between Anti-*Pseudomonas aeruginosa* Antibody Levels And Pulmonary Function," Pediatr Pulmonol 10:92-100 (1991); Ballman, M. et al., "Long Term Follow Up of Changes in FEV₁ and Treatment Intensity During *Pseudomonas Aeruginosa* Colonisation in Patients with Cystic Fibrosis," Thorax 53:732-737 (1998); Pamukcu, A. et al., "Effects of *Pseudomonas aeruginosa* Colonization on Lung Function and Anthropometric Variables in Children with Cystic Fibrosis," Pediatr Pulmonol 19:10-15 (1995)). En kobling mellom ervervelse av kronisk endobronkial *P. aeruginosa*-infeksjon, lungeinflammasjon, tap av lungefunksjon og til slutt død er indikert ved signifikant redusert overlevelse assosiert med kronisk *P. aeruginosa*-infeksjon (Henry, R. L. et al., "Mucoid *Pseudomonas aeruginosa* is a Marker of Poor Survival in Cystic Fibrosis," Pediatr Pulmonol 12(3):158-61 (1992)) og ved signifikant assosiering av tidlig ervervelse av kronisk *P. aeruginosa*-infeksjon og barnedødelighet (Demko, C. A. et al., "Gender Differences in Cystic

Fibrosis: *Pseudomonas aeruginosa* Infection," J Clin Epidemiol 48:1041-1049 (1995)). Kroniske terapier som enten undertrykker bakteriemengder i lungene (MacLusky, I. B. et al., "Long-term Effects of Inhaled Tobramycin in Patients with Cystic Fibrosis Colonized with *Pseudomonas aeruginosa*," Pediatr Pulmonol 7(1):42-8 (1989)) eller undertrykker resulterende inflammasjon (Konstan, M. W. et al., "Effect of high-dose Ibuprofen in Patients with Cystic Fibrosis," N Engl J Med 332(13):848-54 (1995)) er vist å redusere reduksjonsrater for lungefunksjon hos infiserte pasienter.

Historisk var standardterapien for endobronkiale *P. aeruginosa*-infeksjoner 14 til 21 dager med parenterale antipseudomonale antibiotika, typisk omfattende et aminoglykosid. Imidlertid penetrerer parenterale aminoglykosider, som sterkt polare midler, dårlig inn i det endobronkiale rommet. For å oppnå adekvate medikamentkonsentrasjoner på infeksjonsstedet med parenteral administrering, er serumnivåer som nærmer seg de assosiert med nefro-, vestibulær- og ototoksisitet nødvendig ("American Academy of Otolaryngology. Guide for the evaluation of hearing handicap," JAMA 241(19):2055-9 (1979); Brummett, R. E., "Drug-induced ototoxicity," Drugs 19:412-28 (1980)).

Administrering ved inhalasjon av aminoglykosider tilveiebringer et attraktivt alternativ, som leverer høye konsentrasjoner av antibiotika direkte til infeksjonsstedet i det endobronkiale rommet mens systemisk biotilgjengelighet blir minimalisert (Touw, D. J. et al., "Inhalation of Antibiotics in Cystic Fibrosis," Eur Respir J 8:1594-604 (1995); Rosenfeld, M. et al., "Aerosolized Antibiotics for Bacterial Lower Airway Infections: Principles, Efficacy, and Pitfalls," Clinical Pulmonary Medicine 4(2):101-12 (1997)).

Den nåværende standard for behandling av *P. aeruginosa*-infeksjoner i CF-pasienter er TOBI® tobramycinløsning for inhalasjon, en konserveringsmiddelfri, stabil og passende formulering av tobramycin (60 mg/ml tobramycin i 5 ml av 1/4 normal saltløsning) for administrering via nebulisator, utviklet av PathoGenesis Corporation, Seattle, Washington (nå Chiron Corporation, Emeryville, California). Kombinasjonen av en 5 ml BID TOBI-dose (300 mg tobramycin) og PARI LC PLUS/PulmoAide-kompressorleveringssystem ble godkjent av FDA under NDA 50-753, desember 1997, som en kronisk intermitterende terapi for behandling av *P. aeruginosa* hos CF-pasienter og forblir industristandarden for dette formålet.

Proessen for inhalasjon av den kommersielt tilgjengelige 300 mg TOBI-dosen kan ta 20 minutter per dose med ytterligere tid nødvendig for montering og nebulisatorvasking. Aerosoladministrering av en 5 ml dose av en formulering inneholdende 300 mg tobramycin i fjerdepart normal saltløsning for suppresjon av *P. aeruginosa* i det endobronkiale rommet hos en pasient er også beskrevet i US pat. nr. 5.508.269, der beskrivelsen av denne er inntatt her i sin helhet med denne referansen.

Tobramycin er et aminoglykosidantibiotikum produsert av aktinomyceten *Streptomyces tenebrarius*. Lave konsentrasjoner av tobramycin (< 4 µg/ml) er effektive til å hemme veksten av mange gramnegative bakterier og kan under visse betingelser være baktericide (Neu, H. C., "Tobramycin: an overview," J Infect Dis 134: Suppl: S3-19 (1976)). Tobramycin blir dårlig absorbert over mukosale overflater, hvilket konvensjonelt nødvendiggjør parenteral administrering. I tillegg blir tobramycinaktivitet hemmet av purulent sputum: høye konsentrasjoner av divalente kationer, sure betingelser, økt ionestyrke og makromolekyler som binder medikamentet hemmer alle tobramycin i dette miljøet. Det er estimert at 5 til 10 ganger høyere konsentrasjoner av tobramycin er nødvendig i sputum for å overvinne disse hemmende effektene (Levy, J. et al., "Bioactivity of Gentamicin in Purulent Sputum from Patients with Cystic Fibrosis or Bronchiectasis: Comparison with Activity in Serum," J Infect Dis 148(6):1069-76 (1983)).

Leveringseffektiviteten av det dårlig absorberte antibiotikumet tobramycin til luftveiene ved aerosol vei hos cystisk fibrose (CF)-pasienter er godt dokumentert. Mye av dette arbeidet er gjort mot behandling av kroniske lungeinfeksjoner med *P. aeruginosa* hos cystisk fibrose (CF)-pasienter. For eksempel demonstrerte en multisenter, dobbeltblind, placebokontrollert, studie med overkrysning av 600 mg *tid* av aerosolisert tobramycin for endobronkiale infeksjoner som skyldes *P. aeruginosa* hos 71 CF-pasienter, en signifikant reduksjon i sputumtetthet av dette patogenet, så vel som forbedret spirometri i behandlingsgruppen. Tilsynekomst av *P. aeruginosa*-stammer sterkt resistente for tobramycin (definert som MIC ≥ 128 µg/ml) var sammenlignbar i placebo- og behandlingsgruppene. Tilstedeværelse i sputum av gramnegative organismer forskjellig fra *P. aeruginosa* intrinsisk resistent for tobramycin forekom med lik frekvens i løpet av administrering av tobramycin eller placebo (Ramsey, B. et al., "Response to Letter to the Editor:

Aerosolized Tobramycin in Patients with Cystic Fibrosis," N Engl J Med 329:1660 (1993)).

Selv om dette regimet ble funnet å være både trygt og effektivt, er det kostbart og besværlig. En kartlegging av MIC'ene for *P. aeruginosa*-isolater fra initielle sputumkulturer for pasienter ved Children's Hospital CF Center, Seattle, Washington, i 1993, fant at 90 % isolater hadde MIC'er ≤ 16 $\mu\text{g/ml}$ og 98 % av alle isolater hadde MIC'er ≤ 128 $\mu\text{g/ml}$. Denne kartleggingen indikerte at oppnåelse av en tobramycinkonsentrasjon i sputum på 128 $\mu\text{g/ml}$ bør behandle endobronkiale infeksjoner hos CF-pasienter effektivt (Levy, J. et al., "Bioactivity of Gentamicin in Purulent Sputum from Patients with Cystic Fibrosis or Bronchiectasis: Comparison with Activity in Serum," J Infect Dis 148(6):1069-76 (1983)).

En randomisert studie med overkrysning sammenlignet evnen flere nebulisatorer har til å levere tobramycin ved å måle maksimale tobramycinkonsentrasjoner i sputum i prøver oppsamlet ti minutter etter fullføring av aerosoldosen. Denne studien administrerte TOBI® tobramycinløsning for inhalasjon, PathoGenesis Corporation, Seattle, Washington (nå Chiron Corporation, Emeryville, California), inneholdende 60 mg/ml tobramycin i 5 ml én fjerdepart (1/4) normal saltløsning, ved anvendelse av PARI® LC-nebulisatoren, PARI Respiratory Equipment, Inc., Richmond, Va. Dette leveringssystemet ble vist å levere en gjennomsnittlig maksimal tobramycinkonsentrasjon i sputum på 678,8 $\mu\text{g/g}$ (s.d. 661,0 $\mu\text{g/g}$) og en median maksimumkonsentrasjon i sputum på 433,0 $\mu\text{g/g}$. Kun 13 % pasienter hadde sputumnivåer ≤ 128 $\mu\text{g/g}$; 87 % pasienter oppnådde sputumnivåer på ≥ 128 $\mu\text{g/g}$ (Eisenberg, J. et al., "A Comparison of Peak Sputum Tobramycin Concentration in Patients With Cystic Fibrosis Using Jet and Ultrasonic Nebulizer Systems. Aerosolized Tobramycin Study Group," Chest 111(4):955-962 (1997)). Nylig ble PARI® LC-nebulisator modifisert med tilsetning av enveis gjennomstrømningsventiler og omdøpt til PARI® LC PLUS. Enveisventilene i PARI® LC PLUS er beskrevet å tillate levering av mer medikament enn PARI® LC-nebulisatoren, mens potensialet for tilfeldig søl reduseres og anvendelse av et ekspirasjonsfilter er tillatt. Erfaring har vist at gjennomsnittlige maksimale tobramycinkonsentrasjoner i sputum oppnådd ved anvendelse av PARI LC PLUS-nebulisator er signifikant høyere enn de ved

anvendelse av PARI® LC-nebulisatoren, som beskrevet i Eisenberg et al. (1997), *supra*.

I tillegg til det foregående ble to placebokontrollerte-, multisenter-, randomiserte-, dobbeltblinde kliniske studier av intermitterende administrering av inhalert flytende aerosoltobramycin i cystisk fibrose-pasienter med *P. aeruginosa*-infeksjon rapportert i Ramsey, B. W. et al., "Intermittent Administration of Inhaled Tobramycin in Patients with Cystic Fibrosis. Cystic Fibrosis Inhaled Tobramycin Study Group." N. Engl. J. Med 340(1):23-30 (1999). I disse studiene ble 520 individer randomisert for å motta enten 300 mg inhalert tobramycin eller placebo to ganger daglig i 28 dager fulgt av 28 dager uten ("av") studiemedikament. Individer fortsatte med behandling eller placebo i tre "på-av" sykluser i totalt 24 uker.

Effektivitetsvariabler omfattet tetthet av *P. aeruginosa* i sputum.

Tobramycinbehandlede pasienter hadde en gjennomsnittlig 0,8 log₁₀ reduksjon i *P. aeruginosa*-tetthet fra uke 0 til uke 20, sammenlignet med en 0,3 log₁₀ økning i placebobehandlede pasienter (P<0,001). Tobramycinbehandlede pasienter hadde en gjennomsnittlig 1,9 log₁₀ reduksjon i *P. aeruginosa*-tetthet fra uke 0 til uke 4, sammenlignet med ingen forandring i placebobehandlede pasienter (P<0,001).

US patent nr. 6.890.907 og US publisert patentsøknad 2003/0143162 A1 beskriver at pasienter som lider av en endobronkial infeksjon kan behandles effektivt ved administrering til pasienten for inhalasjon en dose på 4,0 ml eller mindre av en nebulisert flytende aerosolformulering omfattende fra ca. 60 til ca. 200 mg/ml av et aminoglykosidantibiotikum, slik som tobramycin, i en fysiologisk akseptabel bærer, for en tidsperiode på mindre enn ca. 10 minutter. Den mer effektive administreringen av aminoglykosidformuleringen muliggjør vesentlig mindre volumer av flytende aminoglykosid enn det konvensjonelle administreringsregimet som skal administreres i vesentlig kortere tidsperioder, hvilket dermed reduserer kostnadene ved administrering og medikamentavfall. Videre ble formuleringene vist å inneholde en minimal fortsatt effektiv mengde av aminoglykosid formulert i et relativt lite volum av en fysiologisk akseptabel løsning, hvilket dermed reduserer irritasjon av lungene etter inhalasjon av aminoglykosidformuleringen.

I tillegg til inhalerte antibiotika slik som det kommersielt tilgjengelige TOBI® produktet, blir mange andre kroniske terapier rutinemessig foreskrevet for å

redusere de destruktive syklusene med obstruksjon, infeksjon og inflammasjon i CF-lungen. Aggressiv luftveisclearanceterapi (Reisman, J. J. et al., "Role of conventional physiotherapy in cystic fibrosis," J Pediatr 113(4):632-6 (1988)), inhalerte bronkodilatorer (Konig P et al., "Short-term and Long-term Effects of Albuterol Aerosol Therapy in Cystic Fibrosis: A Preliminary Report," Pediatr Pulmonol 20(4):205-14 (1995)) og mukolytiske midler slik som rekombinant human dornase alfa (rhDNase; Fuchs, H. J. et al., "Effect of Aerosolized Recombinant Human DNase on Exacerbations of Respiratory Symptoms and on Pulmonary Function in Patients with Cystic Fibrosis. The Pulmozyme Study Group," N Engl J Med 331(10):637-42 (1994)) blir alle foreskrevet kronisk, hvilket skaper et potensial for signifikant behandlingsbelastning for personer med CF. Det er vist at "adherence" til terapier er et betydelig problem for personer med CF (Conway, S. P. et al., "Compliance with treatment in adult patients with cystic fibrosis," Thorax 51(1):29-33 (1996)) og at mangel på etterlevelse ("compliance") kan variere med spesifikk behandling (Abbott J et al., "Treatment Compliance in Adults with Cystic Fibrosis," Thorax 49(2):115-20 (1994)).

Som beskrevet ovenfor, har kommersielt tilgjengelig TOBI® flytende aerosoltobramycinløsning for inhalasjon vist seg å være svært effektiv i behandling av *P. aeruginosa*-infeksjoner hos CF-pasienter. Gitt behandlingsbelastning og "adherence"-utfordringer assosiert med bevaring av lungefunksjon hos personer med CF, forbedringer i eksisterende terapier som reduserer behandlingsadministreringstid eller øker bekvemmeligheten av behandling for pasienter vil lette pasient-"adherence" og resulterende terapeutisk effektivitet. Følgelig er det et behov for nye og forbedrede fremgangsmåter og anordninger for levering av aminoglykosidantibiotikaforbindelser til en pasient ved inhalasjon for å redusere administreringskostnader, øke pasientetterlevelse og øke total effektivitet av inhalasjonsterapien.

OPPSUMMERING AV OPPFINNELSEN

Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer tørrpulver aerosolsammensetning og tobramycin for behandling av endobronkiale infeksjoner. Behandlingen av endobronkiale infeksjoner hos en pasient, kan omfatte administrering til det

endobronkiale systemet hos pasienten en aerosolsammensetning av tørt pulver omfattende fra 90 til 130 mg av et aminoglykosidantibiotikum én til tre ganger daglig for en første behandlingsperiode på 20 til 36 dager. Den første behandlingsperioden kan følges av en andre ikke-behandlingsperiode der ikke noe aminoglykosidantibiotikum blir administrert til det endobronkiale systemet hos pasienten. For behandling av virulente infeksjoner kan syklusen av den første behandlingsperioden med aminoglykosidbehandling etterfulgt av den andre ikke-behandlingsperioden, der ikke noe aminoglykosidantibiotika blir administrert til det endobronkiale systemet hos pasienten, repeteres to eller flere ganger inntil den ønskede antibakterielle effekten blir oppnådd. I tilfellet av kroniske infeksjoner, slik som infeksjoner forekommende hos cystisk fibrose-pasienter, kan første og andre behandlingsperiode repeteres mange ganger i løpet av den medisinske behandlingen av pasienten.

Foreliggende oppfinnelse omfatter følgelig tørrpulver aerosolsammensetning omfattende fra 100 til 130 mg tobramycin per dosering for anvendelse ved behandling av en endobronkial infeksjon i en cystisk fibrose pasient, hvor sammensetningen blir administrert til det endobronkiale systemet til pasienten og en dosering av sammensetningen skal administreres en til tre ganger per dag i en første behandlingsperiode på 20 til 36 dager.

Foreliggende oppfinnelse omfatter videre tobramycin for anvendelse for behandling av en *Pseudomonas aeruginosa* endobronkial infeksjon i en pasient med cystisk fibrose, hvor tobramycin er i form av en tørrpulver aerosolsammensetning omfattende fra 110 til 115 mg tobramycin per dosering, idet sammensetningen er formulert for administrering til det endobronkiale systemet til pasienten og en dosering av sammensetningen blir administrert to ganger per dag i en første behandlingsperiode på 28 dager etterfulgt av en andre ikke-behandlingsperiode på fra 26 til 30 dager hvor ikke noe tobramycin antibiotikum blir administrert til det endobronkiale systemet til pasienten, og deretter repetering av de første og andre behandlingsperiodene.

Behandling av hvilken som helst endobronkial infeksjon som er mottakelig for et aminoglykosidantibiotikum, slik som en pseudomonal endobronkial infeksjon assosiert med cystisk fibrose kan følgelig foretas.

KORT BESKRIVELSE AV FIGURENE

De foregående aspektene og mange av de tilstedeværende fordelene ifølge foreliggende oppfinnelse vil bli lettere vurdert ettersom samme blir bedre forstått ved henvisning til den følgende detaljerte beskrivelsen, når tatt i forbindelse med de medfølgende figurene, der:

Figur 1 viser gjennomsnittlig serumkonsentrasjon av tobramycin hos individer på ulike tidspunkter etter administrering av en definert dosering av TPI og TOBI.

Figur 2 viser et doseringsplott av tobramycinpulver for inhalasjon (TPI) og tobramycinløsning for inhalasjon (TOBI) versus areal under kurven (AUC) (0,12).

Figur 3 viser et doseringsplott av TPI og TOBI versus AUC (0,∞).

Figur 4 viser gjennomsnittskonsentrasjonen av tobramycin i sputum hos individer som hadde mottatt en definert dosering av TOBI eller TPI.

DETALJERT BESKRIVELSE AV DEN FORETRUKNE UTFØRELSESFORMEN

Med mindre definert spesifikt her, har alle betegnelser anvendt her samme betydning som de ville ha for en fagperson på området for foreliggende oppfinnelse. Følgende forkortelser blir anvendt her:

Forkortelse	Betydning
AE	uønsket medisinsk hendelse
ALT	alaninaminotransferase
AUC	Areal under kurven
BID	to ganger daglig
BUN	blodureanitrogen
CaCl ₂	kalsiumklorid
CF	cystisk fibrose
CFC	klorfluorkarbon
C _{maks}	maksimal konsentrasjon
CFTR	cystisk fibrose transmembran konduktansregulator
DPI	tørrpulver-inhalator

DSPC	1, 2 distearoyl-sn-glysero-3-fosfokolin
FDA	De amerikanske legemiddelmyndighetene
FEV ₁	forsert ekspirasjonsvolum på 1 sekund
FVC	forsert vitalkapasitet
FEF ₂₅₋₇₅	forsert ekspiratorisk luftstrøms hastighet mellom 25 % og 75 %
HPMC	2-hydroksypropylmetylcellulose
IRB	kontrollsystemet rundt kliniske utprøvnings (Institutional Review Board)
IVRS	interaktivt taleresponssystem
MedDRA	medisinsk ordbok for regulatoriske aktiviteter
MIC	minste hemmende konsentrasjon
<i>P.</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>aeruginosa</i>	
PFOB	perfluoroktylbromid
QPIT	kvantitativ pilokarpiniontoforesetest
SAE	alvorlig uønsket medisinsk hendelse
<i>t</i> _{maks}	tid til maksimal konsentrasjon
TOBI®	300 mg tobramycinløsning for inhalasjon, Chiron Corporation, Emeryville, CA
TIP	Tobramycininhalasjonspulver

Behandling av endobronkiale infeksjoner hos en pasient er følgelig mulig og omfatter administrering til det endobronkiale systemet hos pasienten av en aerosolsammensetning av tørt pulver omfattende fra 90 til 130 mg av et aminoglykosidantibiotikum én til tre ganger daglig for en første behandlingsperiode på 20 til 36 dager. I utførelse av oppfinnelsen kan den første behandlingsperioden følges av en andre ikke-behandlingsperiode der ikke noe aminoglykosidantibiotikum blir administrert til det endobronkiale systemet hos pasienten. For behandling av virulente infeksjoner kan syklusen av den første behandlingsperioden med aminoglykosidbehandling etterfulgt av den andre ikke-behandlingsperioden, der ikke noe aminoglykosidantibiotikum blir administrert til det endobronkiale systemet hos pasienten, repeteres to eller flere ganger inntil den ønskede antibakterielle effekten blir oppnådd. I tilfellet av kroniske infeksjoner,

slik som infeksjoner forekommende hos cystisk fibrose-pasienter, kan første og andre behandlingsperiode repeteres mange ganger i løpet av den medisinske behandlingen av pasienten.

Et aminoglykosidantibiotikum kan anvendes for fremstilling av et medikament for behandling av endobronkiale infeksjoner hos en pasient ved administrering til det endobronkiale systemet hos pasienten i en første behandlingsperiode en aerosolsammensetning av tørt pulver omfattende fra 90 til 130 mg av et aminoglykosidantibiotikum én til tre ganger daglig for en første behandlingsperiode på 20 til 36 dager. Den første behandlingsperioden kan på liknende måte følges av en andre ikke-behandlingsperiode der ikke noe aminoglykosidantibiotikum blir administrert til det endobronkiale systemet hos pasienten, og første og andre behandlingsperiode kan repeteres, hovedsakelig som beskrevet her.

Fremgangsmåtene i dette aspektet omfatter hver trinnet med administrering, ved inhalasjon, til et menneske eller dyr, med behov for slik administrering, av en terapeutisk effektiv mengde av et aerosolpulver omfattende 20 vektprosent til 90 vektprosent av et aminoglykosidantibiotikum og en fysiologisk akseptabel bærer, der pulveret omfatter partikler, og der minst 50 % av partiklene har en aerodynamisk diameter i området fra 1 μm til 5 μm .

Betegnelsen "endobronkial infeksjon" henviser til en bakteriell infeksjon lokalisert i en bronkie til lungene. Eksempler på endobronkiale infeksjoner som kan behandles omfatter infeksjoner med gramnegative organismer, slik som *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia* og *Alcaligenes xiloxidans*. Fremgangsmåtene i dette aspektet kan anvendes for eksempel for å behandle mennesker som lider av en endobronkial infeksjon assosiert med cystisk fibrose, slik som f.eks. en *Pseudomonas aeruginosa*-infeksjon.

Aminoglykosidantibiotika anvendelige i utførelsen av foreliggende oppfinnelse omfatter for eksempel gentamicin, amikacin, kanamycin, streptomycin, neomycin, netilmicin, paramecin og tobramycin. Et nåværende foretrukket aminoglykosidantibiotikum for anvendelse i utførelsen av foreliggende oppfinnelse er tobramycin. Aminoglykosidantibiotikumet blir typisk administrert i form av et

farmasøytisk akseptabelt salt (f.eks. sulfat, sitrat, askorbat, glukonat, karbonat, tartarat, suksinat, acetat eller fosfat) eller ester.

I utførelse av oppfinnelsen blir aerosolpulveret inhalert av mennesket eller dyret og kommer dermed ned i lungene til mennesket eller dyret. Aerosolpulveret omfatter partikler som omfatter aminoglykosidantibiotikumet. Det er funnet at aerosolpulvere (omfattende et aminoglykosidantibiotikum) der minst 50 % av partiklene har en aerodynamisk diameter i området fra 1 μm til 5 μm penetrerer effektivt inn i lungene til mennesket eller dyret og dermed leverer aminoglykosidantibiotikumet effektivt til lungene til individet. Som et eksempel omfatter noen aerosolpulvere (omfattende et aminoglykosidantibiotikum) anvendelig i utførelsen av foreliggende oppfinnelse partikler der minst 60 % av partiklene eller minst 70 % av partiklene eller minst 80 % av partiklene eller minst 90 % av partiklene eller minst 95 % av partiklene har en aerodynamisk diameter i området fra 1 μm til 5 μm .

Betegnelsen "aerodynamisk diameter" henviser til diameteren til en enhet-tetthet sfære som har samme terminale fallhastighet som den aktuelle partikkelen (se f.eks. "Aerosol Measurement: Principles, Techniques and Applications". Redigert ved Klaus Willeke og Paul A. Baron. Van Nostrand Reinhold, New York, 1993). Aerodynamisk diameter blir for eksempel anvendt til å forutsi hvor slike partikler vil bli avsatt i luftveiene.

"Masseaerodynamisk diameter" (forkortet MMAD) er et mål på den aerodynamiske størrelsen til en dispergert partikkel. Den aerodynamiske størrelsesfordelingen definerer hvordan en aerosol deponeres i løpet av inhalasjon og er diameteren på en enhet-tetthet kule som har samme fallhastighet, generelt i luft, som partikkelen. Den aerodynamiske diameteren omfatter partikkelform, tetthet og fysisk størrelse til en partikkel. Når det er en log-normal fordeling, kan den aerodynamiske størrelsesfordelingen karakteriseres ved masseaerodynamisk diameter (MMAD). Slik det er anvendt her, henviser MMAD til midtpunktet eller medianen av den aerodynamiske partikkelstørrelsesfordelingen av et aerosolisert pulver bestemt ved Anderson kaskadeimpaktor.

Kort fortalt omfatter kaskadeimpaktoranordninger en serie filtre med avtagende porestørrelse. Filtrene fanger partikler i en bevegende stråle som passerer gjennom impaktoren. Mengde partikkelmateriale (som har

partikkelstørrelser innenfor et definert størrelsesområde) som blir fanget på hvert filter kan bestemmes ved å vaske filteret og måle mengden av eluert materiale. Eksempler på kaskadeimpaktorer og deres anvendelse er beskrevet i kapittel 601 (Aerosols) av den amerikanske farmakopéen (26. reviderte utgave).

Pulveriserte aminoglykosidantibiotikumformuleringer anvendelige i utførelsen av foreliggende oppfinnelse inneholder typisk mindre enn 15 vektprosent fuktighet, vanligvis under ca. 11 vektprosent og fortrinnsvis under ca. 8 vektprosent.

I utførelsene heri blir en terapeutisk effektiv mengde av et aerosolpulver omfattende et aminoglykosidantibiotikum administrert ved inhalasjon til en pasient som lider av en endobronkial infeksjon. En terapeutisk effektiv mengde av et aerosolpulver inneholder tilstrekkelig aminoglykosidantibiotikum til fullstendig eller delvis å hemme veksten av mottakelige bakterier i lungene til pasienten. Som et representativt eksempel blir terapeutisk effektive mengder for aminoglykosidet tobramycin oppnådd ved administrering til en pasient fra én gang daglig til tre ganger daglig, og i foretrukne aspekter av foreliggende oppfinnelse to ganger daglig, en aerosolpulversammensetning omfattende en dosering fra ca. 90 mg til ca. 130 mg, mer foretrukket fra ca. 100 mg til ca. 120 mg og mest foretrukket fra ca. 110 mg til ca. 115 mg tobramycin (bestemt som fri base-vekt som utelukker vekten av mot-ion(er) som kan foreligge).

Doseringen av administrert aminoglykosid, slik som tobramycin, kan administreres fra en enkel beholder som en enkel enhetsdose eller den kan fordeles i flere beholdere eller enhetsdoser for sekvensiell administrering, avhengig av inhalasjonsanordningen anvendt for levering av antibiotikumet. For eksempel kan den administrerte doseringen av aminoglykosidantibiotikum deles opp i to til seks enhetsdoser, mer foretrukket tre til fem enhetsdoser og enda mer foretrukket fire enhetsdoser. I én representativ utførelsesform blir en dosering for administrering av 112 mg tobramycin (bestemt som fri base-vekt som utelukker vekten av mot-ion(er) som kan foreligge) fylt i fire separate #2 HPMC-kapsler ved fyllvekter på 27 mg tobramycin som fri base per kapsel.

Aerosolsammensetningene av tørt pulver ifølge foreliggende oppfinnelse blir administrert til en pasient for en første behandlingsperiode på fra 20 til 36 dager, mer foretrukket fra 26 til 30 dager og enda mer foretrukket for ca. 28 dager.

Denne første behandlingsperioden blir fulgt av en andre ikke-behandlingsperiode der ikke noe aminoglykosidantibiotikum blir administrert til det endobronkiale systemet hos pasienten. I ett aspekt vil den andre ikke-behandlingsperioden vare i ca. 20 til 36 dager, mer foretrukket fra ca. 26 til ca. 30 dager og mest foretrukket i ca. 28 dager.

I én representativ utførelsesform kan cystisk fibrose-pasienter behandles for kroniske *Pseudomonas aeruginosa*-infeksjoner. I dette aspektet kontempleres behandling av en cystisk fibrose-pasient som lider av en endobronkial infeksjon, som omfatter administrering til det endobronkiale systemet hos pasienten av en aerosolsammensetning av tørt pulver omfattende fra 110 til 115 mg tobramycinantibiotikum to ganger daglig for en første behandlingsperiode på 28 dager, gitt en andre ikke-behandlingsperiode på fra 26 til 30 dager der ikke noe tobramycinantibiotikum blir administrert til det endobronkiale systemet hos pasienten, og deretter repetisjon av første og andre behandlingsperiode. I dette aspektet kan 110 til 115 mg doseringen av tobramycin deles opp i tre til fem enhetsdoser, fortrinnsvis fire enhetsdoser, for sekvensiell administrering. Siden cystisk fibrose-pasienter har en tendens til å være kronisk infisert med *P. aeruginosa*, vil behandlingssyklusen for den første behandlingsperioden etterfulgt av den andre ikke-behandlingsperioden typisk bli gjentatt et flertall eller mangfoldige ganger og kan fortsette i det uendelige for langtidsbehandling av endobronkiale infeksjoner hos pasienten med cystisk fibrose.

Aerosolpulveret omfatter typisk fra 20 % (ved vekt) til 90 % (ved vekt) av aminoglykosidantibiotikum. Derfor, i noen utførelsesformer ifølge foreliggende oppfinnelse, omfatter aerosolpulveret fra 30 % (ved vekt) til 80 % (ved vekt) av et aminoglykosidantibiotikum. I noen utførelsesformer ifølge foreliggende oppfinnelse omfatter aerosolpulveret fra 40 % (ved vekt) til 70 % (ved vekt) av et aminoglykosidantibiotikum. I denne konteksten henviser prosent (ved vekt) av aminoglykosidantibiotikumet til mengden av det frie antibiotikumet, som utelukker vekten av mot-ion(er) som kan foreligge.

Aerosolpulvere ifølge foreliggende oppfinnelse omfatter typisk, men ikke nødvendigvis, minst én fysiologisk akseptabel bærer. For eksempel kan aerosolpulveret omfatte ett eller flere hjelpestoffer og/eller hvilken som helst annen komponent som forbedrer effektiviteten til aminoglykosidantibiotikumet. Slike

hjelpestoffer kan simpelthen fungere som fyllmidler når det er ønskelig å redusere konsentrasjonen av det aktive stoffet i pulveret som blir levert til en pasient. Slike hjelpestoffer kan også tjene til å bedre dispergering av pulveret i en pulverdispersjonsanordning for å gi mer effektiv og reproducerbar levering av det aktive stoffet og for å bedre håndteringskarakteristikaene til det aktive stoffet (f.eks. strømningssevne og konsistens) for å lette produksjon og pulverfylling. Spesielt kan hjelpestoffmaterialene ofte tjene til å bedre fysisk og kjemisk stabilitet av aminoglykosidet, å begrense gjenværende fuktighetsinnhold og hindre fuktighetsopptak og å øke partikkelstørrelse, grad av aggregering, overflateegenskaper (f.eks. rynket), letthet for inhalasjon og målstyring av de resulterende partiklene til den dype lungene.

Farmasøytiske hjelpestoffer og additiver anvendelige i aminoglykosidsammensetningene anvendelige i utførelsen av foreliggende oppfinnelse omfatter, men er ikke begrenset til, proteiner, peptider, aminosyrer, lipider, polymerer og karbohydrater (f.eks. sukkere, omfattende monosakkarider, di-, tri-, tetra- og oligosakkarider; derivatiserte sukkere slik som alditoler, aldonsyrer, esterifiserte sukkere; og polysakkarider eller sukkerpolymerer), som kan foreligge enkeltvis eller i kombinasjon. Eksempler på proteinhjelpestoffer omfatter serumalbumin slik som humant serumalbumin (HSA), rekombinant humant albumin (rHA), gelatin og kasein. Representative aminosyre/polypeptid komponenter, som også kan fungere i en bufferkapasitet, omfatter alanin, glysin, arginin, betain, histidin, glutaminsyre, asparaginsyre, cystein, lysin, leucin, prolin, isoleucin, valin, metionin, fenylalanin og aspartam, selv om arginin er mindre foretrukket. Polyaminsyrer av de representative aminosyrene slik som di-leucin og tri-leucin er også egnet for anvendelse med foreliggende oppfinnelse.

Karbohydrathjelpestoffer egnet for anvendelse i oppfinnelsen omfatter for eksempel monosakkarider slik som fruktose, maltose, galaktose, glukose, D-mannose og sorbose; disakkarider, slik som laktose, sukrose, trehalose, cellobiose; polysakkarider, slik som raffinose, melezitose, maltodekstriner, dekstraner og stivelser; og alditoler, slik som mannitol, xylitol, maltitol, laktitol, xylitolsorbitol (glucitol) og myoinositol.

Aminoglykosidsammensetningene kan også omfatte en buffer eller et pH-justerende middel; bufferen er typisk et salt fremstilt fra en organisk syre eller

base. Representative buffere omfatter organiske syresalter slik som salter av sitronsyre, askorbinsyre, glukonsyre, karbonsyre, vinsyre, ravsyre, eddiksyre eller ftalsyre; Tris, trometaminhydroklorid eller fosfatbuffere.

I tillegg kan aminoglykosidsammensetningene anvendelige i utførelsen av foreliggende oppfinnelse omfatte polymere hjelpestoffer/additiver slik som polyvinylpyrrolidoner, hydroksypropylmetylcellulose, metylcellulose, etylcellulose, Ficolls (et polymert sukker), dekstran, dekstrater (f.eks. cyclodekstriner slik som 2-hydroksypropyl- β -cyclodekstrin, hydroksyetylstivelse), polyetylglykoler, pektin, salter (f.eks. natriumklorid), antioksidanter, antistatiske midler, overflateaktive midler (f.eks. polysorbater slik som "TWEEN 20" og "TWEEN 80", lecitin, oleinsyre, benzalkoniumklorid og sorbitanestere), lipider (f.eks. fosfolipider, fettsyrer), steroider (f.eks. kolesterol) og chelaterende midler (f.eks. EDTA). Andre eksempler på farmasøytiske hjelpestoffer og/eller additiver egnet for anvendelse i aminoglykosidsammensetningene er nevnt i "Remington: The Science & Practice of Pharmacy", 19. utg., Williams & Williams, (1995) og i "Physician's Desk Reference", 52. utg., Medical Economics, Montvale, NJ (1998).

En nåværende foretrukket kombinasjon av hjelpestoffer er lecitin og kalsiumklorid. Lecitin er et medlem av fosfatidylkologruppen med naturlig forekommende fosfolipider som virker som overflateaktive midler i pattedyr (inkludert menneske) lunger.

Aminoglykosidsammensetningene anvendelige i utførelsen av foreliggende oppfinnelse kan omfatte et dispersjonsmiddel for å bedre de intrinsiske dispergeringsegenskapene til aminoglykosidpulverne. Egnede midler er beskrevet i PCT-søknader WO 95/31479, WO 96/32096 og WO 96/32149. Som beskrevet deri omfatter egnede midler vannløselige polypeptider og hydrofobe aminosyrer slik som tryptofan, leucin, fenylalanin og glysin. Leucin og tri-leucin er spesielt foretrukket for anvendelse i henhold til foreliggende oppfinnelse.

Den faste matriksen dannet av aminoglykosidet og hjelpestoffet gir et stabiliserende miljø for aminoglykosidet. Den stabiliserende matriksen kan være krystallinsk, et amorft glass eller en blanding av begge former. Mest egnet er formuleringer av tørt pulver som er en blanding av begge former. For formuleringer av tørt aminoglykosidpulver som hovedsakelig er amorfe, er de formuleringer foretrukket som har glasstransisjonstemperaturer (T_g) over ca. 35 °C, fortrinnsvis

over ca. 45 °C og mer foretrukket over ca. 55 °C. Fortrinnsvis er T_g minst 20 °C over lagringstemperaturen. I henhold til en foretrukket utførelsesform omfatter aminoglykosidsammensetningene et fosfolipid som den faste matriksen som beskrevet i WO 99/16419 og WO 01/85136.

Sammensetninger av tørt aminoglykosidpulver kan fremstilles ved spraytørking under betingelser som resulterer i et hovedsakelig amorph glassaktig eller et hovedsakelig krystallinsk bioaktivt pulver som beskrevet ovenfor. Spraytørking av aminoglykosidløsningsformuleringene blir for eksempel utført som beskrevet generelt i "Spray Drying Handbook," 5. utg., K. Masters, John Wiley & Sons, Inc., NY, NY (1991) og i WO 97/41833.

For å fremstille en aminoglykosidløsning for spraytørking i henhold til én utførelsesform av foreliggende oppfinnelse, blir et aminoglykosid generelt løst i et fysiologisk akseptabelt løsningsmiddel slik som vann. pH-området for løsninger som skal spraytørkes blir generelt opprettholdt mellom ca. 3 og 10, fortrinnsvis 5 til 8, der nær nøytrale pH-verdier er foretrukket, siden slike pH-verdier kan medvirke i opprettholdelse av den fysiologiske kompatibiliteten til pulveret etter oppløsning av pulver i lungene. Den vandige formuleringen kan eventuelt inneholde ekstra vann-blandbare løsningsmidler, slik som alkoholer, aceton og lignende. Representative alkoholer er lavere alkoholer slik som metanol, etanol, propanol, isopropanol og lignende. Aminoglykosidløsninger vil generelt inneholde aminoglykosid løst ved en konsentrasjon fra 0,05 % (vekt/volum) til ca. 20 % (vekt/volum), vanligvis fra 0,4 % til 5,0 % (vekt/volum).

De aminoglykosidinneholdende løsningene blir deretter spraytørket i en konvensjonell spraytørker, slik som de tilgjengelig fra kommersielle leverandører slik som Niro A/S (Danmark), Buchi (Sveits) og lignende, som resulterer i et stabilt, tørt aminoglykosidpulver. Optimale betingelser for spraytørking av aminoglykosidløsningene vil variere avhengig av formuleringskomponentene og blir generelt bestemt eksperimentelt. Gassen anvendt til å spraye tørt materialet er typisk luft, selv om inerte gasser slik som nitrogen eller argon også er egnet. Videre er både inngangs- og utgangstemperaturen til gassen anvendt til å tørke det sprayede materialet slik at den ikke forårsaker deaktivering av aminoglykosid i det sprayede materialet. Slike temperaturer blir typisk bestemt eksperimentelt, selv

om inngangstemperaturen generelt vil være fra ca. 50 °C til ca. 200 °C, mens utgangstemperaturen vil være fra ca. 30 °C til ca. 150 °C.

Tørre aminoglykosidpulvere kan også fremstilles ved lyofilisering, vakuamtørking, sprayfrysetørking, superkritisk fluidprosessering eller andre former for fordampningstørking eller ved blanding, knusing eller jetmøllemikronisering av formuleringskomponenter i form av tørt pulver. I noen tilfeller kan det være ønskelig å tilveiebringe formuleringen av tørt aminoglykosidpulver i en form som har forbedrede håndterings-/prosesseringskarakteristika, f.eks. redusert statisk, bedre strømmingsevne, lav kakedannelse og lignende, ved fremstilling av sammensetninger sammensatt av fine partikkelaggregater, dvs. aggregater eller agglomerater av de ovenfor beskrevne partiklene av tørt aminoglykosidpulver, der aggregatene lett blir nedbrutt tilbake til de fine pulverkomponentene for pulmonal levering, som beskrevet f.eks. i US patent nr. 5.654.007. Alternativt kan aminoglykosidpulverne fremstilles ved agglomerering av pulverkomponentene, sikting av materialene for å oppnå agglomeratene, sfæronisering for å tilveiebringe et mer sfærisk agglomerat og "sizing" for å oppnå et produkt med ensartet størrelse, som beskrevet f.eks. i WO 95/09616. De tørre aminoglykosidpulverne blir fortrinnsvis opprettholdt under tørre (dvs. relativt lav fuktighet) betingelser i løpet av produksjon, prosessering og lagring.

I henhold til én utførelsesform kan et eksempel på pulverisert tobramycinformulering anvendelig i utførelsen av foreliggende oppfinnelse fremstilles i henhold til emulgerings-/spraytørkingsprosessen beskrevet i WO 99/16419 og WO 01/85136 sitert ovenfor. Formuleringer i henhold til slike utførelsesformer blir modifisert til å omfatte partikler av tørt pulver omfattende minst 75 % vekt/vekt tobramycin, fortrinnsvis minst 85 % vekt/vekt tobramycin, 2-25 % vekt/vekt av et fosfolipid, fortrinnsvis 8-18 % vekt/vekt og 0-5 % vekt/vekt av et metallion slik som kalsiumklorid. Partiklene ifølge denne utførelsesformen har generelt en MMAD på fra 1 µm til 5 µm og en bulk tetthet på mer enn 0,08 g/cm³, fortrinnsvis mer enn 0,12 g/cm³.

Et annet eksempel på pulverisert tobramycinformulering anvendelig i utførelsen av foreliggende oppfinnelse kan produseres ved å lage en emulsjon inneholdende aktiv tobramycin, 1,2-distearoyl-sn-glysero-3-fosfokolin (DSPC), CaCl₂ og perfluoroktylbromid (PFOB). Denne råmateriale ("feedstock")-emulsjonen

blir deretter sprayet gjennom et forstøvermunnstykke, hvilket resulterer i fine, små dråper. Ettersom de små dråpene tørker, fordampes vann og PFOB, hvilket gir fosfolipidbaserte sfæriske partikler med porøs struktur. Disse sfærene har lav tetthet og viser således fordelaktige aerodynamiske karakteristika (f.eks. har de sfæriske partiklene en aerodynamisk diameter i området fra 1 μm til 5 μm). Deres høye overflateporøsitet reduserer også partikkel-til-partikkel kontakt, hvilket reduserer energien nødvendig for aerosolsuspensjon.

Aerosolpulveret (omfattende et aminoglykosidantibiotikum) kan administreres ved anvendelse av en tørrpulver-inhalator som anvender en pasients (f.eks. menneskets eller dyrets) inhalerte luft for å levere den pulveriserte formuleringen av aminoglykosidantibiotikum til lungene. Et eksempel på en anvendelig tørrpulver-inhalator er modellen T-326 inhalator (Nektar Therapeutics, 150 Industrial Road, San Carlos, CA 94070, USA). Andre eksempler på anvendelige tørrpulver-inhalasjonsanordninger er beskrevet i US pat. nr. 5.458.135, 5.740.794, 5.775.320 og 5.785.049. Når administrert ved anvendelse av en anordning av denne typen, blir det pulveriserte medikamentet inneholdt i en beholder som har et lokk som kan punkteres eller annen adgangsoverflate, fortrinnsvis en blisterpakke eller patron, der beholderen kan inneholde en enkel doseringsenhet eller multiple doseringsenheter. Eksempler på fremgangsmåter for fylling av stort antall kaviteter med oppmålte doser av tørt pulvermedikament er beskrevet i US pat. nr. 5.826.633.

Også egnet for levering av aminoglykosidpulverne beskrevet her er tørrpulver-inhalatorer av typen beskrevet for eksempel i US pat. nr. 3.906.950, 4.013.075, 4.069.819 og 4.995.385, der en forhåndsoppmålt dose av tørt aminoglykosidpulver for levering til et individ er inneholdt i en kapsel, slik som en hard gelatinkapsel. Størrelsen på kapselen, slik som 00, 0, nr. 1 eller nr. 3 størrelseskapsler, avhenger blant annet på inhalasjonsanordningen anvendt til å administrere pulverne.

Andre tørrpulver-dispersjonsanordninger for pulmonal administrering av tørre aminoglykosidpulvere omfatter de beskrevet for eksempel i EP 129985, EP 472598, EP 467172 og US pat. nr. 5.522.385. Også egnet for levering av tørre aminoglykosidpulvere ifølge foreliggende oppfinnelse er inhalasjonsanordninger

slik som Astra-Draco "TURBUHALER". Denne type anordning er beskrevet i detalj i US pat. nr. 4.668.218, 4.667.668 og 4.805.811.

Også egnet er anordninger som utnytter anvendelse av et stempel for å tilveiebringe luft for enten å trekke med seg pulverisert medikament, løfte medikament fra et bærerfilter ved å føre luft gjennom filteret eller blande luft med pulvermedikament i et blandekammer med påfølgende innføring av pulveret til pasienten gjennom munnstykket til anordningen, slik som beskrevet i US pat. nr. 5.388.572.

Med henblikk på det foregående, vil det forstås at en terapeutisk effektiv mengde av et aerosolpulver (omfattende et aminoglykosidantibiotikum) kan administreres fra en enkel beholder eller fra mer enn én beholder plassert i en tørrpulver-inhalasjonsanordning. For eksempel kan en tørrpulver-inhalasjonsanordning fylles med en enkel beholder inneholdende en terapeutisk effektiv mengde av et aerosolpulver (omfattende et aminoglykosidantibiotikum), og innholdet av beholderen blir inhalert av et menneske eller dyr. Igjen som et eksempel, kan en tørrpulver-inhalator fylles med multiple enhetsdosebeholdere (f.eks. 2, 3 eller 4 beholdere), slik som #2 HPMC-kapsler, som separat inneholder mindre enn en terapeutisk effektiv mengde av et aerosolpulver (omfattende et aminoglykosidantibiotikum), men som til sammen inneholder en terapeutisk effektiv mengde av aerosolpulveret. Tørrpulver-inhalatoren frigir innholdet av alle beholderne plassert deri, og gir dermed brukeren en terapeutisk effektiv mengde av aerosolpulveret.

Aminoglykosidbehandlingsregimet heri kan anvendes alene eller i kombinasjon med ett eller flere ekstra midler for behandling av endobronkiale infeksjoner, spesielt infeksjoner ved *P. aeruginosa*. I dette aspektet kan det ene eller flere ekstra midlene for behandling av endobronkiale infeksjoner administreres i løpet av den første behandlingsperioden med aminoglykosidbehandling, i løpet av den andre ikke-behandlingsperioden der ikke noe aminoglykosidantibiotikum blir administrert til det endobronkiale systemet hos pasienten eller i løpet av både første og andre behandlingsperiode. I én utførelsesform av dette aspektet blir det ene eller flere ekstra midlene for behandling av endobronkiale infeksjoner administrert i løpet av den andre ikke-behandlingsperioden der ikke noe aminoglykosidantibiotikum blir administrert til

det endobronkiale systemet hos pasienten. Egnede ytterligere midler for behandling av endobronkiale infeksjoner omfatter for eksempel ikke-aminoglykosid antiinfektive midler, slik som monobaktam, β -laktam, makrolid, fluorkinolon og/eller glykopeptidantibiotikumforbindelser. For eksempel kan det ikke-aminoglykosid antiinfektive midlet være aztreonam.

Den avgitte dosen ("emitted dose"; ED) av de pulveriserte aminoglykosidantibiotikumformuleringene vil generelt være større enn 50 %. Mer foretrukket er ED av de pulveriserte aminoglykosidantibiotikumformuleringene anvendelige i utførelsen av foreliggende oppfinnelse større enn 70 % og er ofte større enn 80 %. Slik den er anvendt her, henviser betegnelsen "avgitt dose" eller "ED" til en indikasjon på levering av tørt pulver fra en egnet inhalatoranordning etter en utløsnings- eller dispersjonshendelse fra en pulverenhet, kapsel eller beholder. ED er definert som forholdet mellom dosen levert av en inhalatoranordning og den nominelle dosen (dvs. massen av pulver per enhetsdose plassert i en egnet inhalatoranordning før utløsning). ED er en eksperimentelt bestemt mengde og blir typisk bestemt ved anvendelse av et *in vitro*-anordningsoppsett som etterlikner pasientdosering. For å bestemme en ED-verdi, blir en nominell dose av tørt pulver (som definert ovenfor) plassert i en egnet tørrpulver-inhalator, som deretter blir utløst, hvilket fører til dispersjon av pulveret. Den resulterende aerosolskyen blir deretter sugd med vakuum fra anordningen, der den blir fanget på et veid filter festet til anordningsmunnstykket. Mengde pulver som når filteret utgjør den leverte dosen. For eksempel for en 50 mg, tørt pulver inneholdende #2 kapsel plassert i en inhalasjonsanordning, hvis dispersjon av pulveret resulterer i gjenvinning av 40 mg pulver på et veid filter som beskrevet ovenfor, så er ED for sammensetningen av tørt pulver: $40 \text{ mg (levert dose)}/50 \text{ mg (nominell dose)} \times 100 = 80 \%$.

Testsett for anvendelse i behandling av endobronkiale infeksjoner hos en pasient kan omfatte én eller flere doser på fra 90 til 130 mg av et tørt pulver av aminoglykosidantibiotikum sammen med instruksjoner for administrering av en dosering til det endobronkiale systemet hos pasienten ved anvendelse av en tørrpulver-inhalasjonsanordning én til tre ganger daglig for en første behandlingsperiode på 20 til 36 dager. I dette aspektet kan instruksjonene videre sørge for at den første behandlingsperioden kan følges av en andre ikke-

behandlingsperiode der ikke noe aminoglykosidantibiotikum blir administrert til det endobronkiale systemet hos pasienten, og at syklusen av den første behandlingsperioden med aminoglykosidbehandling etterfulgt av den andre ikke-behandlingsperioden der ikke noe aminoglykosidantibiotikum blir administrert til det endobronkiale systemet hos pasienten kan repeteres to eller flere ganger inntil den ønskede antibakterielle effekten blir oppnådd, hovedsakelig som beskrevet her. I testsettene kan den ene eller flere dosene være inneholdt i en enkel beholder som en enkel enhetsdose eller den kan deles opp i flere beholdere eller enhetsdoser for sekvensiell administrering, avhengig av inhalasjonsanordningen anvendt for levering av antibiotikumet. For eksempel kan den administrerte doseringen av aminoglykosidantibiotikum deles opp i to til seks enhetsdoser, mer foretrukket tre til fem enhetsdoser og enda mer foretrukket fire enhetsdoser. I én representativ utførelsesform inneholder testsettene doseringer for administrering av 112 mg tobramycin (bestemt som fri base-vekt som utelukker vekten av mot-ion(er) som kan foreligge) fylt inn i fire separate #2 HPMC-kapsler ved fyllvekter på 27 mg tobramycin som fri base per kapsel.

EKSEMPEL 1

Fremstilling av tobramycinpulver for inhalasjon (TPI)

Sammensetning av tørt tobramycinsulfatpulver blir fremstilt i henhold til følgende prosedyre. Sterilt vann for irrigasjon (SWFI) blir varmet over gelen til flytende krystall-temperatur (ca. 80 °C) av disteoylfosfatidylkolin (DSPC). DSPC og kalsiumkloriddihydrat settes deretter til det oppvarmede vannet. Resulterende lipiddispersjon blir blandet i en UltraTurrax T-50 (IKA Labortechnik) ved 8.000 rpm i 5 min. Perfluoroktylbromid (PFOB) blir deretter tilsatt dråpevis (15 ml/min) til lipiddispersjonen under blanding. Etter at tilsetningen er ferdig blir resulterende PFOB-i-vann emulsjon blandet i ytterligere 10 min ved 10.000 rpm. Emulgering i UltraTurrax lager dråper i mikrometer-størrelsesområdet. Tobramycinsulfat blir deretter løst i den kontinuerlige fasen av emulsjonen og den resulterende dispersjonen blir anvendt som råmateriale for spraytørrking. Råmateriale blir deretter spraytørket for å oppnå en tørrpulver-formulering med sammensetningen angitt i Tabell 1 nedenfor.

Tabell 1. TPI-formulering.

Komponent	Mengde
Tobramycin	63,1 % vekt/vekt
Sulfat	21,9 % vekt/vekt
DSPC	14,02 % vekt/vekt
CaCl ₂	0,98 vekt/vekt

Pulveret blir plassert i en kapselfyllingsstasjon ved en relativ fuktighet på 10 til 15 % og fikk ekvilibrere i 10 minutter og deretter fylt i #2 HPMC-kapsler ved en fyllvekt på 50 mg (27 mg tobramycin som fri base) per kapsel.

EKSEMPEL 2

Dette eksempelet beskriver en klinisk studie som viser at enkeltdoseadministrering av en sammensetning av tørt tobramycinpulver ifølge foreliggende oppfinnelse resulterer i en mer effektiv levering av tobramycin enn administrering av en tobramycinløsning, mens lignende tobramycinfarmakokinetikk opprettholdes.

Samlet studiedesign og plan

Studien ble utformet som en randomisert, åpen, kohortsekvensiell, aktivt kontrollert, enkeltdose doseeskaleringsstudie. I hver sekvensielle kohort ble individer randomisert i et 3:1 forhold til å motta enten en enkel dose av tobramycinpulver for inhalasjon (TPI) administrert ved anvendelse av en T-326 inhalator (Nektar Therapeutics, San Carlos, CA, USA), i henhold til doseringsplanen vist nedenfor, eller en enkel dose på 300 mg tobramycinløsning for inhalasjon (TOBI), aerosolisert ved en PARI LC PLUS™ nebulisator med en DeVilbiss PulmoAide™ kompressor. Individer fikk bare delta i én kohort.

Eskalering til neste TPI-behandlingskohort fortsatte etter gjennomgåelse ved en datamonitoreringskomité (DMC) av alle behandlingsemergente uønskede medisinske hendelser (AE'er) og andre sikkerhetsresultater for den fullførte kohorten og hvis ingen av følgende kriterier ble oppfylt: Tre eller flere individer i en

kohort behandlet med TPI erfarer minst en 20 % relativ reduksjon i FEV₁ i løpet av 30 minutter etter doseringsslutt; hvilket som helst TPI-dosert individ erfarte en studiemedikamentrelatert alvorlig uønsket medisinsk hendelse (SAE).

Eksperimentell behandling

En enkel dose av TPI ble administrert ved anvendelse av T-326 inhalatoren:

- Kohort 1: To kapsler av TPI (14 mg dosestyrke av tobramycin som fri base per kapsel ("dosestyrke"))
- Kohort 2: Fire kapsler av TPI (14 mg dosestyrke)
- Kohort 3: To kapsler av TPI (28 mg dosestyrke)
- Kohort 4: Fire kapsler av TPI (28 mg dosestyrke)
- Kohort 5: Tre kapsler av TPI (28 mg dosestyrke)

Kontrollbehandling

En enkeltdose av TOBI på 300 mg/5 ml [60 mg/ml tobramycin fritt for konserveringsmiddel (hjelpestoff 5 ml av 1/4 normal saltløsning justert til en pH på 6,0 ± 0,5)] aerosolisert ved en PARI LC PLUS-nebulisator med en DeVilbiss PulmoAide-kompressor.

Opp til 80 individer som er minst 6 år gamle med en bekreftet diagnose av cystisk fibrose (CF) ble randomisert og behandlet i studien. Hver kohort randomiserte 12 individer til TPI-armen og 4 individer til TOBI-armen for totalt 16 individer per kohort.

Individer ble screenet for kvalifikasjon 7 til 9 dager før studiemedikamentadministrering. Individer ble evaluert for sikkerhet og for sputum- og serumtobramycinkonsentrasjoner ved predose, etter 30 minutter og ved 1, 2, 4, 8 og 12 timer etter at enkeltdosen av studiemedikament ble administrert under tilsyn. Et oppfølgingsbesøk på dag 7 (± 2 dager) ble utført.

Diskusjon av studiedesign, inkludert valg av kontrollgruppe

Det primære resultatmålet for denne studien var den generelle sikkerheten og toleransen for den eksperimentelle behandlingen. For å vurdere dette resultatet bedre, ble et 3:1 randomiseringsskjema valgt for å maksimalisere innrulling i den eksperimentelle behandlingsarmen.

Den aktive, samtidige kontrollen for denne studien var 300 mg/5 ml TOBI levert av en PARI LC PLUS-nebulisator drevet av en DeVilbiss PulmoAide-kompressor. TOBI er angitt for behandling av cystisk fibrose-pasienter med *P. aeruginosa*.

Inklusjonskriterier for seleksjon av studiepopulasjon

Individer var kvalifiserte til å delta i studien hvis de oppfylte alle de følgende inklusjonskriteriene.

- Tilveiebringe skriftlig informert samtykke og HIPAA-autorisasjon før utførelse av enhver studierelatert prosedyre.
- Hann- og hunnindivider ≥ 6 år gamle på screeningstidspunktet.
- Cystisk fibrose (CF)-diagnose med dokumentert svetteklorid ≥ 60 mmol/l ved kvantitativ pilokarpinointoforesetest (QPIT) og/eller genotype med to identifiserbare mutasjoner i overensstemmelse med CF, ledsaget av én eller flere kliniske egenskaper som stemmer overens med CF.
- For jenter som er ≥ 11 år gamle eller som har nådd menarche: En negativ serumsvangerskapstest. Seksuelt aktive kvinner i i fødealder må samtykke i å anvende prevensjon i løpet av studieperioden.
- I stand til å ekspektore sputumprøver på kommando.
- $FEV_1 \geq 40$ % av predikert verdi (beregnet ved anvendelse av Knudson-likninger basert på kjønn, alder og høyde).
- I stand til å etterkomme alle protokollkrav.
- Klinisk stabil ut i fra forskerens vurdering.

Eksklusjonskriterier for seleksjon av studieindivider

Individer ble ekskludert fra å delta i studien hvis de oppfylte hvilket som helst av følgende eksklusjonskriterier.

- Administrering av inhalerte eller intravenøse aminoglykosider i løpet av 14 dager før administrering av studiemedikament og i løpet av studieperioden.
- Administrering av hvilken som helst forskningsbehandling i løpet av 14 dager før administrering av studiemedikament og i løpet av studieperioden.

- Administrering av loop-diuretika i løpet av 7 dager før administrering av studiemedikament og i løpet av studieperioden.
- Hemoptyse mer enn 60 ml på hvilket som helst tidspunkt i løpet av 30 dager før studiemedikamentadministrering.
- Kjent lokal eller systemisk hypersensitivitet til aminoglykosider eller inhalerte antibiotika.
- Serumkreatinin 2 mg/dl eller mer, BUN 40 mg/dl eller mer eller en unormal urinanalyse definert som 2+ eller mer proteinuri.

Fjerning av individer fra terapi eller vurdering

Individer eller deres foreldre eller lovlige formyndere kunne tilbakekalle deres samtykke til å delta i studien på hvilket som helst tidspunkt uten fordom. Forskeren kan fjerne et individ hvis det utifra hans eller hennes kliniske vurdering var til det beste for individet eller hvis individet ikke kan etterkomme protokollen. Når det var mulig, ble testene og evalueringene listet opp for det avsluttende besøket utført.

Hvis et individ ikke klarte å returnere for de nødvendige besøkene, måtte det gjøres et forsøk på å bestemme årsaken(e). Denne informasjonen ble registrert på passende forsøkspersonskjema (CRF).

Randomiserte individer som ble fjernet fra studien uten å være dosert ble erstattet. Et hvilket som helst randomisert individ som ble fjernet etter dosering ble ikke erstattet. Årsaken til ekskludering og datoen for ekskludering ble notert på CRF. Årsakene for ekskludering ble klassifisert som følger:

- Uønsket medisinsk hendelse;
- Protokollbrudd;
- Tap av oppfølging;
- Tilbakekalling av samtykke;
- Død;
- Upassende innrulling;
- Administrativ årsak;
- Annet, ikke spesifisert ovenfor.

Behandlinger administrert

Opp til 80 individer ble randomisert og behandlet. Hvert individ mottok en enkel dose av enten kontrollbehandlingen eller den eksperimentelle behandlingen som nevnt nedenfor.

Eksperimentell behandling: Administrert ved anvendelse av T-326

inhalatoren

Kohort 1:	To kapsler av TPI (14 mg dosestyrke)
Kohort 2:	Fire kapsler av TPI (14 mg dosestyrke)
Kohort 3:	To kapsler av TPI (28 mg dosestyrke)
Kohort 4:	Fire kapsler av TPI (28 mg dosestyrke)
Kohort 5:	Tre kapsler av TPI (28 mg dosestyrke)

Kontrollbehandling

TOBI ved 300 mg/5 ml [60 mg/ml tobramycin fritt for konserveringsmiddel (hjelpstoff 5 ml av 1/4 normal saltløsning justert til en pH på $6,0 \pm 0,5$)] aerosolisert ved en PARI LC PLUS-nebulisator med en DeVilbiss PulmoAide-kompressor.

Karakteristika for forskningsprodukt

TPI anvendt i denne studien er en tørrpulver-formulering av tobramycin og to hjelpestoffer: 1,2 distearoyl-sn-glysero-3-fosfokolin (DSPC) og kalsiumklorid (CaCl_2). TPI ble fylt inn i individuell størrelse av 2-hydroksypropylmetylcellulose (HPMC) kapsler inneholdende enten 25 mg eller 50 mg pulver. To dosestyrker av tobramycinpulver ble anvendt i den foreliggende studien: 14 mg tobramycin per kapsel og 28 mg tobramycin per kapsel.

TOBI® tobramycinløsning for inhalasjon (300 mg/5 ml) er et sterilt, ikke-pyrogent antibiotikum fritt for konserveringsmiddel fremstilt for aerosolisering. Hver ml av studiemedikament inneholder 60 mg tobramycin og 2,25 mg natriumklorid i sterilt vann for injeksjon, pH $6,0 \pm 0,5$.

Retningslinjer for administrering

Individer randomisert til kontrollbehandlingen mottok 300 mg av TOBI® tobramycinløsning for inhalasjon ved 60 mg/ml. TOBI® tobramycinløsning for

inhalasjon ble administrert til individer via en PARI LC PLUS-nebulisator og DeVilbiss PulmoAide-kompressor. 300 mg dose av TOBI® tobramycinløsning for inhalasjon ble fremskaffet som en kommersiell ampulle med TOBI® tobramycinløsning for inhalasjon. To 5 ml ampuller med studiemedikament ble fremskaffet i en foliepose. Selv om dette var en enkeltdosestudie, ble en foliepose inneholdende to 5 ml ampuller med studiemedikament gitt til individer i tilfelle det ble tilfeldig søl av studiemedisineringen i løpet av preparering og montering av nebulisator og leveringssystemet.

Individer randomisert til den eksperimentelle behandlingen mottok en enkel dose av TPI bestående av to eller fire kapsler med 14 mg dosestyrke eller to, tre eller fire kapsler med 28 mg dosestyrke. TPI ble administrert til individer via en T-326 inhalator. TPI-kapsler ble forseglet i en dobbelfoliepakket, fuktighetstett beholder og skulle administreres i løpet av 30 minutter etter åpning av beholderen. For kohort 1, 2 og 3 måtte bare én T-326 inhalatoranordning anvendes for å fullføre enkeltdoseadministreringen. For kohort 4 og 5 måtte T-326 inhalatoranordningen byttes ut etter at den andre kapselen ble administrert; derfor måtte to T-326 inhalatorer anvendes for å fullføre enkeltdoseadministreringen for disse kohortene.

Detaljerte instruksjoner for fremstilling og anvendelse av både kontroll- og eksperimentell behandling ble fremskaffet til forskningspersonalet på studiestedene.

Fremgangsmåte for anvisning av individer til behandlingsgrupper

Kvalifiserte individer ble tilfeldig anvist i et 3:1 forhold til enten den eksperimentelle- eller kontrollbehandlingsgruppen. Med en gang forskeren eller forskningskoordinatoren bekreftet at individet oppfylte kvalifikasjonskriterier, fyllte personalet ut et randomiseringsarbeidsark for individet og mottok et individnummer og behandlingsanvisning via et interaktivt taleresponssystem (IVRS).

På starten av studien ble opp til 80 individer i fem kohorter forventet å bli randomisert, 60 til den eksperimentelle behandlingen (12 individer i hver kohort) og 20 til kontrollbehandlingen (4 individer i hver kohort).

Seleksjon av doser anvendt i studien

Dosen for kontrollbehandlingen var den FDA-godkjente dosen på 300 mg TOBI for behandling av *P. aeruginosa* hos 6 år gamle og eldre CF-pasienter. Ved å anvende PK-modellering ble systemisk biotilgjengelighet av 300 mg dosen av TOBI levert via PARI LC PLUS-nebulisator/DeVilbiss PulmoAide-kompressor estimert å være 11,7 % av den nebuliserte dosen. Gjennomsnitt og standardavvik for serumkonsentrasjonen til 300 mg TOBI-dosen, én time etter inhalasjon, var $1,0 \pm 0,58$ µg/ml, hvilket indikerer et bredt område for deponering.

Dosen for den eksperimentelle behandlingen var to eller fire TPI-kapsler inneholdende 14 mg tobramycin/kapsel; eller to, tre eller fire TPI-kapsler inneholdende 28 mg tobramycin/kapsel.

Seleksjon og timing av dose for hvert individ

Individer ble gitt en enkel dose av enten 300 mg TOBI® tobramycinløsning for inhalasjon ved 60 mg/ml eller en enkel dose av TPI bestående av to eller fire kapsler på 14 mg dosestyrke eller to, tre eller fire kapsler på 28 mg dosestyrke. Det var ingen restriksjon for timing av dosering i forhold til måltider.

Blinding

Studien var en åpen klinisk undersøkelse. Anvendelse av to ulike leveringssystemer gjør blinding av behandlingsidentiteten upraktisk.

Kjent og konkomitant terapi

Ytterligere støttende terapi ble administrert i henhold til standard praksis på hvert studiested. Medikamenter nevnt i eksklusjonskriteriene ble ikke administrert til individet fra screeningstidspunktet til og med oppfølgingsbesøket.

Individer fikk anvende bronkodilatorer før de tok studiemedikamentet. Bronkodilatorer ble bare administrert til individer som rutinemessig brukte bronkodilatorer for klinisk terapi. Rutinemessig bruk er definert som én eller flere ganger daglig i to uker før screening. Individer på korttidsvirkende bronkodilatorer ble administrert medisineren 15 til 60 minutter før initieringen av studiemedikamentet. Individer på langtidsvirkende bronkodilatorer tok medisineren som foreskrevet i de foregående 24 timene.

Anvendelse av følgende medikamenter var forbudt: Hvilken som helst form av aminoglykosider eller hvilken som helst forskningsbehandling i løpet av 14 dager før administrering av studiemedikament og i løpet av studieperioden; loop-diuretika i løpet av sju dager før administrering av studiemedikament og i løpet av studieperioden.

Behandlingsetterlevelse

Individet selvadministrerte enkeltdosen av studiemedikament i nærvær av forskeren eller forskningskoordinatoren. Årsaker til enhver prematur terminering, avbrytelse eller forsinkelse i administrering av studiemedikament ble registrert på kildedokumentasjonen og CRF. Total administreringstid av studiemedikament ble notert på kildedokumentasjonen og CRF.

Hvert individ (eller forelder/lovlig formynder hvis passende) adressert til forskeren ga skriftlig informert samtykke, omfattende HIPAA-autorisasjon, og individet samtykket (hvis passende) å delta i studien før noen studierelaterte prosedyrer ble utført. Forskere screenet individer på besøk 1, sju til ni dager før dag 1 (besøk 2)-studiemedikamentadministrering, for å bestemme kvalifisering for innrulling. Forskere gjennomgikk og registrerte individers relevante medisinske historie, inkludert historie med nåværende sykdom og annen relevant respiratorisk historie, tegn og symptomer før start av behandlingen ("baseline"), bruk av inhalert tørt pulver og inhalert antibiotikum i løpet av 6 måneder før screening og nåværende medisineringsregime og terapier pågående ved screening.

Forskere utførte en screenende fysisk undersøkelse av individer, omfattende målinger av høyde, kroppsvekt og vitale tegn. Vitale tegn omfattet hjerterefrekvens, respirasjonsrate, munntemperatur og sittende arterielt blodtrykk. Hjerterefrekvens og respirasjonsrate ble tatt i 1 minutt etter at individet hadde hvilt i minst 10 minutter. Blodtrykk ble målt mens individet satt etter hvile i minst 10 minutter.

Alle individer hvis regelmessige medisineringsregime omfattet rutinebruk av korttidsvirkende bronkodilatorer for klinisk terapi minst én eller flere ganger daglig i to uker før screening ble administrert en bronkodilator 15 til 30 minutter før en screeningsspirometritest og 15 til 60 minutter før studiemedikamentadministrering.

Individer på langtidsvirkende bronkodilatorer tok medisineringsen som foreskrevet i løpet av 24 timer før studiemedikament.

Individer fullførte en spirometrirutinetest i henhold til retningslinjene fra 1994 American Thoracic Society for å måle forsert ekspirasjonsvolum i 1 sekund (FEV_1), forsert vitalkapasitet (FVC) og midt-ekspiratorisk forsert luftstrømhastighet (FEF_{25-75}), for å dokumentere deres evne til å pålitelig utføre spirometri og for å sikre at de oppfylte inklusjonskravet om at FEV_1 er lik eller overstiger 40 % av den predikerte verdien, beregnet ved anvendelse av Knudson-likninger basert på kjønn, alder og høyde.

Individer ga en blodprøve for screening av kjemi- og hematologitester og en urinprøve for evaluering av stiks for proteinuri. Jenter som var 11 år eller eldre eller som hadde nådd menarche ga en urinprøve for graviditetstesting.

Individer som tilfredsstilte alle inklusjons- og eksklusjonskrav var kvalifisert til å delta i studien og ble randomisert til behandlinger som beskrevet i protokollen. Randomiserte individer måtte returnere til klinikken 7 til 9 dager senere (besøk 2) for å motta studiebehandling og behandlingsrelaterte prosedyrer.

På besøk 2, før administrering av dag 1-studiebehandlinger, fullførte alle randomiserte individer predoseprosedyrer, som omfattet vurderinger av forandring i symptomer før start av behandling, forandring i konkomitante terapier og måling av vitale tegn. Forskere utførte en gjentatt fysisk undersøkelse hvis noen av kroppssystemene var unormale og klinisk signifikante ved screening eller hvis individet hadde noen klinisk signifikant forandring i helsestatus fra screeningstidspunktet. Urinstikstesten for proteinuri måtte repeteres før dosering, hvis spor eller 1+ ved screening; serumkjemi og hematologi måtte også repeteres hvis unormal ved screening. Forskere utførte en predosespirometritest (15 til 30 minutter etter individers vanlige korttidsvirkende bronkodilator, hvis anvendelig) og samlet opp serum- og sputumprøver for predose tobramycinanalyser.

Før administrering av studiebehandlinger kunne TPI-individer som for tiden anvendte en korttidsvirkende bronkodilator enten regelmessig eller etter behov forhåndsbehandles med deres korttidsvirkende bronkodilator etter forskerens skjønn. Individer som ikke anvendte en korttidsvirkende bronkodilator kunne forhåndsbehandles med en hvis de hadde en 10 % eller større relativ reduksjon i

FEV₁ mellom screenings- og predose lungefunksjonstestene. Relativ prosent forandring fra screening i FEV₁ ble beregnet som følger.

- Relativ % FEV₁ forandring fra screening
- $= [(predose\ FEV_1 - screening\ FEV_1) / screening\ FEV_1] \times 100$

En enkel dose av studiebehandlinger ble administrert i løpet av 60 minutter etter predose bronkodilatoradministrering, hvis egnet, eller spirometri, og individer ble evaluert for aerosollevering og sikkerhetsformål ifølge protokollen som beskrevet i følgende avsnitt. Ved doseringstidspunktet ble individer instruert til å sitte opprett, puste normalt og anvende neseclammer under inhalasjon av studiebehandling. Forskningskoordinatoren registrerte start- og stopptider for administrering av studiebehandling. Hvis individet erfarte forlenget hoste (mer enn 10 sekunder), stoppet forskningskoordinatoren klokken og restartet den når individet gjenopptok behandling. For TPI-individer noterte forskeren og/eller forskningskoordinatoren hvorvidt en raslende lyd som kom fra inhalatoren ble hørt på den andre inhalasjonen av studiemedikamentet. Umiddelbart etter fullføring av administrering av studiemedikament skylte individer munnen med 30 ml normal saltløsning, gurglet i 5 til 10 sekunder og spyttet ut; denne skylleprosedyren ble utført tre ganger.

Individer forble på klinikken for å fullføre sikkerhetsvurderinger i 12 timer etter administreringsstart av studiebehandlinger. Individer ble deretter dimittert fra klinikken og skulle returnere til klinikken for besøk 3-oppfølging på dag 8 (± 2 dager). Fleksibel planlegging av oppfølgingsbesøk pga. individbegrensninger (oppfølgingsbesøket blir betegnet som "dag 8" i dette eksempelet) var tillatt. Ubetydelige avvik fra protokollplanen ble betraktet å ha minimal eller ingen effekt på evalueringen av studieformål.

I løpet av dag 8-oppfølgingsbesøket vurderte forskningskoordinatoren enhver endring i individers medisinske historie, omfattende samtidige sykdommer, nye eller forverrede uønskede medisinske hendelser, CF-assosierte symptomer, nåværende medisiner og doseringer og reseptfrie ("over-the-counter"; OTC) medisiner. Individer med klinisk signifikante, studiemedikamentrelaterte uønskede medisinske hendelser (AE'er) ble fulgt med gjentatte evalueringer (enten via telefon eller ved klinikkbesøk) inntil tilfredsstillende beslutning.

Forskeren utførte en fysisk undersøkelse av individet, målte høyde, vekt, vitale tegn og spirometriresultater og samlet opp blod- og urinprøver for kjemi, hematologi og proteinuristikstester.

Primær aerosolleveringsvariabel/-variabler

Estimering av den sammenlignbare dosen av TPI til TOBI 300 mg/5 ml var basert på evaluering av aerosolleveringskarakteristikaene for test- og kontrollbehandlingen. Karakteristika for aerosollevering for test- og kontrollbehandlinger ble bestemt på grunnlag av serum- og sputumtobramycinkonsentrasjoner over tid, beregning av visse serum- og sputumfarmakokinetiske parametre som beskrevet i dette eksempelet, måling av behandlingsadministreringstid og evaluering av T-326 inhalatoranordning og kapselytelse.

Tobramycinkonsentrasjoner i serum

Blodprøver ble tatt ved predose og 0,5, 1, 2, 4, 8 og 12 timer etter start av første innpust i løpet av inhalasjon av studiebehandling. Prøver måtte samles opp så nært spesifiserte tidspunkter som mulig og ble betraktet å ha blitt tappet på tiden hvis samlet opp i løpet av ± 2 minutter av den planlagte 0,5-times postbehandlingsoppsamlingstiden og i løpet av ± 10 minutter i forhold til planlagte tidspunkter for de påfølgende postbehandlingsoppsamlingene. Prøver samlet opp utenfor disse intervallene ble betraktet som protokollavvik.

Serum ble høstet og lagret ved -20°C eller lavere inntil analysering. Konsentrasjoner av tobramycin i serum ble analysert med en modifisert fluorescenspolariseringimmunanalyse (FPIA)-metode ved anvendelse av Abbott TDx[®]/TDxFLx[®]-systemet. Prøver ble satt direkte til fortynningsbrønnen av prøvepatronen. Netto polarisering ble oppnådd med TDx/TDxFLx-apparatet. En vektet fire-parameter logistisk likning ble anvendt for å beregne konsentrasjonene av tobramycin. Konsentrasjonene av tobramycin ble rapportert i form av fri base-ekvivalenter.

For analysering av individprøvene ifølge studien ble kalibreringsstandarder (0,05, 0,10, 0,40, 0,80 og 0,90 $\mu\text{g/ml}$) og kvalitetskontrollprøver (0,10, 0,40 og 0,80 $\mu\text{g/ml}$) fremstilt. Analysen ble fullført med 6 kjøringer.

Den nedre kvantifiseringsgrensen var 0,05 µg/ml. Presisjonen til analysen, som reflektert ved CV til kvalitetskontrollprøvene, var 4,9 %, 5,7 % og 5,6 % for henholdsvis 0,10, 0,40 og 0,80 µg/ml prøvene. Nøyaktigheten til fremgangsmåten, reflektert ved gjennomsnittlige interanalysegjenvinnings av kvalitetskontrollprøvene var 103 %, 103 % og 101 % for henholdsvis 0,10, 0,40 og 0,80 µg/ml prøvene. Totalt oppviste denne fremgangsmåten egnet nøyaktighet og presisjon for farmakokinetisk analyse.

Beregning av serumfarmakokinetiske parametre og estimering av den sammenlignbare dosen av TPI er beskrevet i dette eksempelet.

Tobramycinkonsentrasjoner i sputum

Sputumprøver ble ekspektoreret av individer fra en dyp hoste og oppsamlet før dag 1-dosering (predose) og 0,5, 1, 2, 4, 8 og 12 timer etter start av første innpust i løpet av inhalasjon av studiebehandling. Sputumprøver ble oppsamlet så nært som mulig spesifiserte tidspunkter og innenfor samme tidsvinduer som serumoppsamlingene. Prøver samlet opp utenfor disse intervallene ble betraktet som protokollavvik.

En sputumprøve (minimum 100 mg) ble samlet opp før enkeltdosen av studiebehandling for å bestemme tobramycinkonsentrasjonen før start av behandling.

Sputumprøver ble lagret ved -70°C eller lavere inntil analysering. Konsentrasjonen av tobramycin ble analysert ved anvendelse av en validert, reversfase, høytrykksvæskekromatografi (HPLC)-metode med ultrafiolett deteksjon.

Sputumprøver ble først gjort flytende med 1/5 normalt natriumhydroksyd og fortynnet med Tris-buffer (20,0 g Trizma-base/l). Sputumstandardprøver ble fremstilt ved å sette tobramycin til fortynnet, sammenslått sputum fra CF-individer til endelige konsentrasjoner på 0, 20, 40, 100, 200, 400 og 1000 µg/g sputum. Analysekontrollprøver ble fremstilt ved å la fortynnet, sammenslått sputum inneholde 40, 300 og 800 µg/g. Intern standard sisomycin (100 µl, 0,15 mg/ml i Tris-buffer) ble satt til 100 µl av hver standard, kontroll og individprøve, fulgt av 400 µl acetonitril og 50 µl 2,4-dinitrofluorbenzen (0,17 g/ml). Prøvereaksjonsblandinger ble varmet i en tørrblokk-varmer i 1 time ved 80 °C.

Etter tilsetning av 600 µl av 60/40 acetonitril/vann (v/v) ble 50 µl analysert ved HPLC.

Prøver ble injisert over på en Waters Nova-Pak® C-18, 3,9 x 150 mm, 4 µm kolonne koblet til en Waters HPLC med 600E-pumpe, 486 eller 2487 ultrafiolett detektor ($\lambda_{\text{maks}} = 360 \text{ nm}$) og 717 Plus-autosampler. Den mobile fasen bestod av 0,2 % eddiksyre i acetonitril (39/61, v/v), pumpet med en hastighet på 1,5 ml/min i 5 min, 2,0 ml/min i ytterligere 9 eller 10 min, avhengig av lengden på kjøringen. Waters Millennium-32 C/S LC programvare (versjon 3,20) ble anvendt til å betjene Waters HPLC-instrumentene så vel som å samle rådata, bearbeide, beregne og rapportere de analytiske resultatene. Forholdet mellom maksimal høyde av tobramycin og den interne standarden sisomycin (PHR) ble beregnet. Analysen ble fullført på 17 kjøringer.

Retensjonstidområder på 3,8 til 4,1 min og 10,0 til 10,6 min ble observert for henholdsvis tobramycin og sisomycin. Et lineært forhold eksisterte mellom PHR og konsentrasjon fra 20 til 1000 µg/g for sputum. Regresjonsmodellen var $\text{PHR} = Bx + A$ ($x = \text{tobramycinkonsentrasjon}$), vektet $1/x$. Den nedre kvantifiseringsgrensen var 20 µg/g. Konsentrasjonene til standardprøvene var innenfor 97 til 102 % av den nominelle konsentrasjonen, med variasjonskoeffisienter (CV) ikke høyere enn 5,2 %. Presisjonen til analysen, som reflektert ved CV til kvalitetskontrollprøvene, var 5,2 %, 3,9 % og 2,0 % for henholdsvis 40, 300 og 800 µg/g prøvene. Nøyaktigheten til fremgangsmåten, reflektert ved interanalysejenvinninger av kvalitetskontrollprøvene, var 107 %, 99 % og 97 % for henholdsvis 40, 300 og 800 µg/g kvalitetskontrollprøvene. Totalt oppviste denne fremgangsmåten egnet nøyaktighet og presisjon for farmakokinetisk analyse.

Behandlingsadministreringstid

Behandlingsadministreringstid ble definert som tidslengden fra start av individets første inhalasjon til fullføring av behandlingsadministrering.

Behandlingsadministrering var fullført når T-326 testinhalatoren begynte å rasle og når PARI LC PLUS-kontrollnebulisatoren begynte å spytte. Forskeren registrerte, for TPI-kapsler, hvorvidt rasling ble hørt på det andre pustet til individet, en indikasjon på at kapselen hadde blitt tømt.

Hvis behandlingsadministrering av en eller annen grunn ble avbrutt, måtte tiden med avbrytelse og start- og stopptider med fortsatt administrering noteres. Hvis dosering ble avbrutt, skulle ikke total behandlingsadministreringstid omfatte varigheten av avbrytelsen. Hvis dosering ble avbrutt og enten stopptiden for avbrytelsen eller doserestarttiden manglet, ble ikke behandlingsadministreringstid betraktet å være beregnbart.

Inspeksjon og residual tobramycin-analyser av anvendte T-326 inhalatoranordninger og TPI-kapsler

Selv om det ikke er spesifisert i studieprotokollen, ble anvendte T-326 inhalatoranordninger og anvendte TPI-kapsler analysert etter bruk for ytelsesevaluering.

Uønskede medisinske hendelser

En uønsket medisinsk hendelse (AE) er definert som hvilken som helst ubehagelig medisinsk forekomst i et klinisk forskningsindivid administrert et farmasøytisk produkt, ved enhver dose, som ikke nødvendigvis må ha et kausalt forhold med denne behandlingen. En AE kan derfor være hvilket som helst ugunstig og utilsiktet tegn (omfattende unormale laboratoriefunn), symptom eller sykdom tidsmessig assosiert med anvendelse av et medisinsk produkt, hvorvidt eller ikke betraktet som relatert til det medisinske produktet. Denne definisjonen omfatter sykdommer eller skader som kommer mellom og eksaserbasjon av preeksisterende tilstander. En uventet AE er en hendelse der type eller alvorlighetsgrad av denne ikke er sammenfallende med den anvendelige produktinformasjonen.

AE'er kan ha kommet spontant fra individet eller oppdaget som et resultat av generell eksaminasjon ved forskeren eller forskningskoordinatoren.

Alle AE'er måtte monitoreres inntil beslutning eller, hvis AE ble bestemt å være kronisk, en årsak ble identifisert. Hvis en AE forble ubestemt ved avslutning av studien, måtte en klinisk vurdering bli gjort av forskeren og den medisinske koordinatoren hvorvidt fortsatt oppfølging av AE var berettiget.

Alvorlighetsgraden av hendelser rapportert på AE CRF ble bestemt ved forskeren som følger:

Mild: Ingen begrensning av vanlige aktiviteter.

Moderat: Noe begrensning av vanlige aktiviteter.

Alvorlig: Manglende evne til å utføre vanlige aktiviteter.

Forholdet mellom studiebehandlingen og en AE ble bestemt av forskeren basert på følgende definisjoner:

Ikke relatert: Eksponering for forskningsproduktet forekom ikke, eller forekomsten av AE er ikke rimelig relatert i tid eller AE blir betraktet usannsynlig å være relatert til forskningsproduktet.

Mulig relatert: Studieproduktadministreringen og AE var rimelig relatert i tid og AE kunne forklares like godt av årsaker forskjellig fra eksponering for forskningsproduktet.

Sannsynlig relatert: Studiebehandlingen og AE var rimelig relatert i tid og AE var mer trolig forklart ved eksponering for studieproduktet enn av andre årsaker eller forskningsproduktet var den mest sannsynlige årsaken til AE.

Alvorlige uønskede medisinske hendelser (SAE'er)

Ingen SAE'er ble rapportert i denne studien.

Kliniske laboratorietester

Laboratorietester for å måle baselinehematologi, serumkjemi og proteinuri ble utført på screeningstidspunktet og på oppfølgingsbesøket på dag 8. Ved doseringsbesøket på dag 1 ble blodureanitrogen (BUN) og serumkreatinin målt 12 timer etter start av studiemedikamentadministrering. I tillegg ble urinstikstesten for proteinuri repetert før dosering, hvis spor eller 1+ ved screening; serumkjemi og hematologi ble også repetert hvis unormal ved screening.

Hematologitester utført for denne studien omfattet telling av hvite blodceller (WBC), telling av røde blodceller (RBC), hemoglobin, hematokritt, differensial og telling av blodplater.

Utførte serumkjemitester omfattet natrium, kalium, klorid, bikarbonat, BUN, kreatinin, glukose, kalsium, fosfor, gammaglutamyltransferase (GGT), alanintransaminase (ALT eller SGPT), aspartattransaminase (AST eller SGOT), alkalisk fosfatase, melkesyredehydrogenase (LDH), total bilirubin, direkte bilirubin,

indirekte bilirubin, totalt protein, albumin og serum humant choriongonadotropin (HCG).

Bronkospasme og spirometri

Spirometritesting (forsert ekspirasjonsvolum på ett sekund [FEV_1 i liter], forsert vitalkapasitet [FVC i liter] og forsert ekspiratorisk strømningshastighet i løpet av midterste to fjerdedeler av forsert vitalkapasitet [FEF_{25-75}]) ble utført før dag 1-enkeltdosen og 30 minutter etter fullføring av dosering for å vurdere luftveirespons til studiebehandlinger. En spirometritestet ble også utført på dag 8-oppfølgingsbesøket.

Studieprotokollen definerte prospektivt bronkospasme som en relativ reduksjon på 20 % eller mer i FEV_1 % predikert fra predose til 30 minutter etter doseringsslutt. Individuer med en relativ reduksjon på 10 % eller mer i FEV_1 % predikert ble også registrert.

Ved 30 minutter etter dosering, hvis relativ % FEV_1 reduksjon var 20 % eller mer, måtte spirometri (FEV_1 , FVC og FEF_{25-75}) målinger repeteres i henhold til en plan definert av forskeren inntil FEV_1 -reduksjonen var mindre enn 10 % (dette ble ikke gjort for individ 12/317, det eneste individet som erfarte en 20 % eller større reduksjon i FEV_1 prosent predikert). Alle tilfeller av reduksjon i FEV_1 % predikert på 20 % eller mer måtte registreres som AE'er (dette ble ikke gjort for individ 12/317). Behandling med passende medisiner og videre oppfølging var etter forskerens skjønn.

Vitale tegn

Vitale tegn ble målt før dag 1-dosen og ved 30 minutter og 1, 4, 8 og 12 timer etter start av dosering og omfattet sittende arterielt blodtrykk, hjerterefrekvens og respirasjonsrate tatt etter 10 minutter hvile og kroppstemperatur. Vitale tegn ble også målt på dag 8-oppfølgingsbesøket.

Fysiske undersøkelser

Fysisk undersøkelse av individer ble utført på dag 8-oppfølgingsbesøket og bestod av legevurdering av individers generelle utseende, hud, lymfeknuter, HEENT,

lunger, kardiovaskulær, abdomen, ekstremiteter, muskelskjelett, nevrologisk og urogenitalt (valgfritt) kroppssystem.

Målingers egnethet

Målingene for effektivitet anvendt i denne studien er standard, dvs. mye anvendt og generelt anerkjent som troverdige, nøyaktige, relevante og diskriminerende mellom effektive og ineffektive midler. Målingene for sikkerhet anvendt i denne studien er standard kliniske- og laboratorieprosedyrer.

Farmakokinetikk

Konsentrasjon (C) versus tid (t) data fra tobramycinanalyser i sputum og serum ble analysert ved modelluavhengige metoder for å oppnå farmakokinetiske parametre. Maksimal konsentrasjon (C_{maks}) og tiden til maksimal konsentrasjon (t_{maks}) ble fremskaffet ved inspeksjon. Terminale hastighetskonstanter (λ_z) ble bestemt ved log-lineær regresjon av terminal fase. Halveringstid ble beregnet som $t_{1/2} = \ln(2)/\lambda_z$. Konsentrasjoner under nedre kvantifiseringsgrense ble behandlet som null for alle beregninger. Arealer under sputum og serum konsentrasjon-tid kurvene fra tid null (predose) til 12 timer, $AUC(0,12)$, ble beregnet med den trapesoide regelen. AUC til uendelig, $AUC(0,\infty)$, ble beregnet som $AUC(0,12) + C(12)/\lambda_z$, der $C(12)$ er konsentrasjonen 12 t etter doseringsstart.

Alle farmakokinetiske parametre ble uttrykt som gjennomsnitt $\pm$ SD. En harmonisk halveringstid ble estimert som:

$$\overline{t_{1/2}} = \ln(2) / \overline{\lambda_z},$$

der $\overline{\lambda_z}$ er det aritmetiske gjennomsnittet av de terminale hastighetskonstantene ved hver dose. Standardavviket til harmonisk gjennomsnittlig halveringstid,

$SD(\overline{t_{1/2}})$, ble fremskaffet som:

$$SD(\overline{t_{1/2}}) = \frac{\ln(2)}{\overline{\lambda_z}} \times \frac{SD(\overline{\lambda_z})}{\overline{\lambda_z}},$$

der $SD(\bar{\lambda}_z)$ er standardfeilen til gjennomsnittlig terminal hastighetskonstant på hver dose.

Estimering av sammenlignbar dose av TPI til TOBI

En lineær regresjonsmodell ble tilpasset for log AUC(0,12) vs. log (TPI-dose) av TPI-serumkonsentrasjonsdata fra alle kohorter for å estimere den sammenlignbare dosen av TPI til TOBI. Den sammenlignbare dosen og 95 % konfidensintervallet ble bestemt ved å ta invers av tilpasset regresjonslinje og øvre og nedre 95 % konfidensbånd ved gjennomsnittlig log AUC(0,12) av TOBI-data.

Monitorering

Studien ble utført i henhold til prinsippene for god klinisk praksis (GCP).

Databehandling

Forsøkspersonskjemadata ble lagt i duplikater inn i en Clintrial® database.

Datakvalitetskontroll ble utført ved anvendelse av PL/SQL ("Procedural Language/Sequential Query Language") og SAS® programvare versjon 8,2 eller høyere (SAS Institute, Cary, NC). Analyse ble utført ved anvendelse av SAS® programvare versjon 8,2 eller høyere, basert på en forhåndsdefinert analyseplan. Estimert total databasefeilrate var 0,022 % med en øvre 95 % konfidensgrense på 0,157 % (avrundet). Denne øvre konfidensgrensen er under den valgte standarden på 0,5 %.

Statistiske metoder og bestemmelse av prøvestørrelse

Formålet med denne fase 1-studien var å vurdere sikkerheten til test TPI- og kontroll TOBI-behandlinger og å estimere dosen av TPI som ville produsere en sammenlignbar farmakokinetisk profil som den til TOBI 300 mg/5 ml. Det var ikke definert noe effektivitetsformål for denne studien. Alle planlagte sammendrag og analyser var eksplorerende. Det var ingen planlagte statistiske sammenligninger mellom TPI- og TOBI-behandlingsgrupper og ingen planlagte statistisk hypotese-tester for forskjeller mellom de to behandlingene. På grunn av det lave antallet individer tilgjengelig for innrulling på hvert senter, spesifiserte analyseplanen for

studien prospektivt at resultater måtte slå sammen på tvers av sentre for analyser.

Alle sammendrag og analyser ble produsert for hver av de seks behandlingsgruppene. Hvis ikke annet var spesifisert, ble frekvenser og prosentager beregnet for kategoriske variabler, og antallet ikke-manglende verdier, gjennomsnitt, standardavvik, minimum, median og maksimum ble beregnet for kontinuerlige variabler. Alle data registrert i CRF'er ble presentert i individuelle individdatalister.

Tre individpopulasjoner ble definert.

- Hel-innrullert populasjon: Individer som var innrullert og randomisert i studien.
- Sikkerhet-evaluerbar populasjon: Individer som var randomisert og tok alt eller del av det foreskrevne studiemedikamentet.
- Farmakokinetikk-evaluerbar populasjon: Individer som var randomisert og tok alt det foreskrevne studiemedikamentet.

Baseline og demografiske karakteristika ble oppsummert for den hel-innrullerte individpopulasjonen. Vurderinger av farmakokinetikk for tobramycin ble utført ved anvendelse av den farmakokinetikk-evaluerbare populasjonen. Estimering av TPI-dosen som sørget for systemisk tobramycineksponering som var sammenlignbar med TOBI ble gjennomført på den TPI-sammenlignbare dose-evaluerbare populasjonen. Analyser av alle andre variabler ble gjennomført ved anvendelse av den sikkerhet-evaluerbare populasjonen.

SAS versjon 8,2 ble anvendt for alle analyser. Microsoft Excel ble anvendt for grafisk presentasjon av studieresultater.

Aerosolleveringsanalyse og estimering av sammenlignbar TPI-dose

Alle individer som mottok enkeltdosebehandlingen ble inkludert i analysen og evalueringen av aerosolleveringskarakteristika, som ble karakterisert på grunnlag av tobramycinkonsentrasjoner i sputum og serum, estimerte serumfarmakokinetiske parametre og behandlingsadministreringstid.

Serum AUC(0,12) ble anvendt til å estimere den sammenlignbare TPI-dosen til TOBI. En lineær regresjonsanalyse med log AUC(0,12) som den

avhengige variabelen og log (TPI-dose) som den uavhengige variabelen ble utført ved anvendelse av dataene fra alle TPI-grupper. Den sammenlignbare dosen av TPI ble bestemt ved å ta invers av tilpasset regresjonslinje på gjennomsnittlig log AUC(0,12) av TOBI-serumtobramycinkonsentrasjoner fra de fem kombinerte TOBI-kohortene.

Sekundære aerosolleveringsanalyser

Studieprotokollen identifiserte ingen sekundære aerosolleveringsvariabler.

Sikkerhetsanalyser

Alle individer som mottok en dose av studiebehandling var evaluerbare for sikkerhet basert på AE'er, forandring i lungefunksjon, kliniske laboratorieresultater, vitale tegn og fysiske undersøkelser.

Evaluering av uønskede medisinske hendelser

Symptomer før behandlingen startet og behandlingsemergente uønskede medisinske hendelser (AE) ble kodet ved anvendelse av MedDRA-ordboken. Total forekomst av individuelle behandlingsemergente AE'er (prosent individer som erfarte hendelsen minst én gang i løpet av eller etter studiebehandling) ble evaluert deskriptivt for hvilken som helst forskjell det er verd å legge merke til mellom TPI- og TOBI-behandlinger. Ingen statistiske tester var planlagt. AE'er ble også oppsummert ved alvorlighetsgrad (mild, moderat, alvorlig) og medikamentforhold (urelatert, mulig relatert) for test- og kontrollbehandlinger. For medikamentforholdevalueringer omfattet klassifiseringen "mulig relaterte" individuelle AE'er som ble vurdert å være sannsynlig relatert, mulig relatert og av ukjent forhold til studiebehandling ved forskeren.

Forandring i lungefunksjon

Normalverdier er utviklet for FEV₁, FVC og FEF₂₅₋₇₅ (spirometrimålinger) hvis individer er frie for pulmonal sykdom. Disse normene er mye anvendt i studier av individer med pulmonal sykdom. Spirometrimålinger ble omdannet til normativ prosent-predikerte verdier ved anvendelse av Knudson-likninger, som beskrevet

nedenfor. For hvert individ er Knudson normativ verdi for FEV₁, FVC eller FEF₂₅₋₇₅ en lineær kombinasjon av individets alder (år) og høyde (cm) ved anvendelse av følgende formel:

$$\text{Knudson normativ verdi} = C_0 + C_1 \times \text{høyde} + C_2 \times \text{alder}$$

der koeffisientene C₀, C₁ og C₂ blir bestemt basert på individets kjønn og aldersgruppe.

Gitt en observert råverdi fra spirometrimålinger og Knudson normativ verdi, blir prosent (%) predikert verdi beregnet ved:

$$\% \text{ predikert verdi} = (\text{observert råverdi} / \text{Knudson normativ verdi}) \times 100$$

Forandring og relativ forandring i FEV₁ % predikert (FEV₁ %) fra predose til 30 minutter postdose etter slutten av dosering ble beregnet ved anvendelse av følgende formel:

$$\text{Forandring} = \text{postdose FEV}_1 \% - \text{predose FEV}_1 \%$$

$$\text{Relativ forandring} = [(\text{postdose FEV}_1 \% - \text{predose FEV}_1 \%) \div \text{predose FEV}_1 \%] \times 100$$

Et individ ble definert å oppleve bronkospasme når den relative forandringen fra baseline var en reduksjon på ≥ 20 %.

Forandring og relativ forandring og forekomst av bronkospasme ble sammenlignet deskriptivt mellom behandlingsgrupper. I tillegg ble følgende variabler utledet og oppsummert på liknende måte:

- forekomst av individer med en relativ reduksjon på 10 % eller mer i FEV₁ % predikert fra predose til 30 minutter etter doseringsslutt.
- forandringer og relative forandringer i FVC % predikert og FEF₂₅₋₇₅ % predikert fra predose til 30 minutter etter doseringsslutt.
- forandringer og relative forandringer i FEV₁ % predikert, FVC % predikert og FEF₂₅₋₇₅ % predikert fra predose til dag 8-oppfølgingsbesøket.

Andre sikkerhetsvariabler

Andre sikkerhetsvariabler omfattende kliniske laboratorieresultater, vitale tegn, konkomitante medisinerings, medisinske prosedyrer og fysiske undersøkelser ble oppsummert deskriptivt. I tillegg ble endringer fra før behandlingen startet (baseline) til studieslutt beregnet og oppsummert for laboratorieresultater, vitale tegn og spirometrimålinger; i disse beregningene var baselineverdien den siste

tilgjengelige vurderingen før studiedosering. Forandringer i forekomst av laboratorieresultater som var under og over de respektive normalområdene ble også evaluert.

Bestemmelse av prøvestørrelse

Prøvestørrelse og valg av parallell design ble bestemt på grunnlag av kliniske- og praktiske- heller enn statistisk styrke-betraktninger. Alle analyser ble betraktet som eksplorerende og ble gjennomført ved anvendelse av deskriptive metoder. Ingen inferensielle statistiske analyser ble planlagt for denne studien.

Interimanalyser

På slutten av hver studiekohort ble sammendrag av viktige sikkerhetsvariabler laget og gitt til den datamonitorerende komitéen (DMC) for vurdering og bestemmelse av doseeskalerings. Følgende resultater ble listet ved individ og oppsummert ved behandling etter fullføring av hver kohort for å støtte overveielser til DMC:

- individ-demografi;
- FEV₁ prosent predikert før og etter dosering og prosent forandring;
- alvorlige uønskede medisinske hendelser;
- behandlingsemergente AE'er;
- respiratorisk system behandlingsemergente AE'er.

Denne interimanalyseprosedyren ble utformet kun for å støtte gjennomgåelse av sikkerhet og avgjørelse om doseeskalerings ved DMC. Ingen statistiske tester av studiedata ble planlagt og ingen statistiske alfa-nivå justeringer var nødvendig som et resultat av interimsikkerhet og doseeskaleringsgjennomganger.

Screening, innrulling og randomisering av individer

Totalt 97 individer ble screenet for studien av 15 forskere.

Nitti av de 97 screenede individene oppfylte inngangskriterier og ble innrullet (Tabell 2) og randomisert til én av de seks behandlingene. Sju av de 97 screenede individene oppfylte ikke studieinngangskriterier og ble ikke innrullet.

Tabell 2. Innrulling og randomisering etter sted og behandling

Sted	TPI-doseringsregimer					TOBI 300 mg	Totale individer pr. sted
	2x14 mg	4x14 mg	2x28 mg	3x28 mg	4x28 mg		
01	3	1		2	1	3	10
02	3	2m	1	1		1	8
03	3		2			1	6
04		2		3	1	3	9
05		2	1	2	2	1	8
06		2	2	1	1		6
07			1	1	2	1	5
08					2	1	3
09		1	1	1	2	3	8
10		1		1		1	3
11			1	1	2		4
12	1		1	1		1	4
13			2			3	5
16	2	3	2	1	1	1	10
17			1				1
Totalt	12	14	15	15	14	20	90

innrullert og
randomisert

Ekskludering av individer før behandling

Tre av de 90 innrullerte individene ble ekskludert før behandling pga. predose AE'er og mottok ikke enkeltdosen av studiebehandling (Tabell 2). Åttisju av de 90 individene ble dosert med studiebehandling.

Tabell 3. Individuer innrullert, men ekskludert før studiebehandling

Behandling	Resultat	Årsak til at individ ikke mottok studiebehandling
4x14 mg	Ekskludert før dose	Predose AE: hvesing
2x28 mg	Ekskludert før dose	Predose AE: hoste forverret
4x28 mg	Ekskludert før dose	Predose AE'er: hoste forverret, laryngitt NOS, pyreksi.

Studiefullføring

Åttiseks av 87 individer som ble dosert med studiebehandling fullførte studien. Ett av de 87 doserte individene ble ekskludert fra studien pga. behandlingsemergente AE'er.

Ett av de 86 fullførende individene ble dosert, men evaluering av returnerte kapsler etter studien avslørte at kapslene ikke hadde blitt gjennomført av T-326 inhalatoren. Tobramycinkonsentrasjoner i serum hos dette individet var under kvantifiserbare grenser (BQL), hvilket bekreftet at individet ikke mottok studiebehandling.

Datasett analysert for aerosolleveringsevaluering

Åttiseks av de 90 innrullerte individene ble randomisert, fikk administrert en enkel dose av studiebehandling og var evaluerbare for sikkerhetsformål ifølge protokollen. Tre av de 90 individene ble ekskludert fra studien pga. AE'er før de mottok studiebehandling og ble ekskludert fra sikkerhetsevalueringer. Ytterligere ett individ mottok ikke noen studiebehandling pga. feil hos T-326 inhalatoren til å gjennomføre behandlingskapslene og ble ekskludert fra sikkerhetsevalueringer.

Tabell 4. Individer ikke evaluerbare for sikkerhetsevalueringer

Behandling	Individ-resultat	Årsak til at individ ikke er evaluerbart for sikkerhetsformål
2 x14 mg	Fullført	Individ mottok ingen studiebehandling: kapsel ble ikke gjennomført, og tobramycin ble ikke detektert i serum.
4x14 mg	Ekskludert før dose	Predose AE: hvesing.
2x28 mg	Ekskludert før dose	Predose AE: hoste forverret.
4x28 mg	Ekskludert før dose	Predose AE'er: hoste forverret, laryngitt NOS, pyreksi

Åttifire av de 86 individene som mottok studiebehandling var evaluerbare for farmakokinetikkformål og estimering av TPI-dosen betraktet å være farmakokinetisk sammenlignbar med TOBI-dosen. To av de behandlede individene ble ekskludert fra farmakokinetiske og sammenlignbare doseevalueringer.

Tabell 5. Doserte individer ikke evaluerbare for farmakokinetiske evalueringer

Behandling	Individ-resultat	Årsak til at individ ikke er evaluerbart for farmakokinetiske formål
2x28 mg	Fullført	Mottok ikke full dose pga. tekniske komplikasjoner med T-326 inhalator; én full kapsel ble returnert til sponsor.
4x28 mg	Ekskludert	Mottok ikke full dose pga. AE halvveis i dosering, som førte til tilbakekalling av samtykke og ekskludering fra studien; utilstrekkelig antall serumprøver.

Individer som ikke mottok noen studiebehandling var også ikke evaluerbare for farmakokinetiske evalueringer.

Demografiske karakteristika

Førtitre hann- og 47 hunnindivider, 7 til 50 år gamle, diagnostisert med cystisk fibrose, ble innrullert i studien. Gjennomsnittsalder var lik mellom behandlingsgruppene, i området fra 19,5 år i TOBI-gruppen til 24,1 år i TPI 2x14 mg gruppen. Femten individer var 7 til 12 år gamle, 22 individer var 13 til 17 år og 53 individer var 18 til 50 år gamle.

Syttini individer var kaukasiske, fem individer var spansktalende, tre individer var sorte og tre individer var av annen opprinnelse. Kjønn- og rasefordeling var lik mellom TPI- og TOBI-behandlingsgrupper, selv om en liten kjønnsforskjell ble registrert mellom TPI 4x14 mg og TOBI-grupper (TPI: 11 hunner, 3 hanner; TOBI: 8 hunner, 12 hanner). Effekten av denne ubalansen på studieresultater er usikker.

I gjennomsnitt var TPI- og TOBI-individer sammenlignbare i høyde og vekt ved screening.

Andre baselinekarakteristika

Innrullerte individer hadde dokumentert laboratorie (svetteklorid ≥ 60 mmol/l ved kvantitativ pilokarpiniontoforesetest (QPIT) og/eller genotype med to identifiserbare mutasjoner) og kliniske holdepunkter sammenfallende med en diagnose av klinisk stabil cystisk fibrose. Medisinske historiefunn og tegn og symptomer foreliggende før studiestart var lik mellom behandlingsgruppene.

Andre inklusjons- og eksklusjonskriterier ble tilfredsstilt. Av betydning erfarte fire individer mild til moderat, vedvarende haemoptyse som var til stede før dag 1-dosering. Alle individer oppfylte inklusjonskriteriet for screening av FEV₁ som er 40 % eller høyere av den predikerte verdien basert på kjønn, alder og høyde. Median FEV₁ prosent predikert var lik for individer i de seks behandlingsgruppene (fra 58,51 % i TPI 2x14 mg gruppen til 82,40 % i TPI 3x28 mg gruppen og 67,95 % i TOBI-gruppen). Alle bortsett fra tre individer oppfylte inngangskravet til å ha et urinproteinstiksresultat på mindre enn 2+; tre individer tilveiebrakte ikke en urinprøve ved screening.

Trettini av 90 innrullerte individer hadde mottatt tørt pulver via inhalasjon i løpet av 6 måneder før screening, i området fra 25 % til 60 % individer per

behandlingsgruppe. Sekstisju av 90 individer hadde mottatt TOBI (mellom 40 % og 100 % individer per behandlingsgruppe), ingen av individene hadde mottatt andre inhalerte aminoglykosider, og 10 av de 90 individene hadde mottatt andre inhalerte antibiotika i løpet av de tidligere 6 månedene.

Trettiseks av de 90 innrullerte individene (dvs. både TPI- og TOBI-individer) brukte en korttidsvirkende bronkodilator som en del av deres standard CF-behandling i løpet av 15 til 60 minutter før studiebehandling. I to tilfeller var bronkodilatorbruk mer enn 60 minutter før administrering av studiebehandling.

Målinger av behandlingsetterlevelse

Etterlevelse med administreringskravene for enkeltdosebehandling ifølge protokollen var akseptabel, ettersom 86 av 90 innrullerte individer mottok studiebehandling (tre individer ble ekskludert før dosering pga. symptomer før start av behandling, og ett individ ble dosert, men mottok ingen behandling, fordi T-326 anordningen ikke punkterte behandlingskapslene). Ytterligere fire individer hadde ikke-etterlevelse doseringshendelser som nevnt i Tabell 6.

Tabell 6. Individer med ikke-etterlevelse doseringshendelser

Behandling	Resultat	Ikke-etterlevelse doseringshendelser
2x28 mg	Fullført	Kapsel forkastet; individ tok ikke inhalasjoner fra 1. kapsel
4x28 mg	Fullført	Sted anvendte én T-326 inhalator, i stedet for to inhalatorer, for 4x28 mg kapsler. Høyt nivå (>45 %) av residualt TPI funnet i T-326 inhalator pga. feilaktig dosering.
	Fullført	Sted anvendte én T-326 inhalator, i stedet for to inhalatorer, for 4x28 mg kapsler.
	Fullført	Individ ble instruert til å ta ett fullstendig pust fra 1. TPI-kapsel, i stedet for to pust.

Tobramycinkonsentrasjoner og farmakokinetiske parametre i serum

Som vist i Figur 1, indikerer gjennomsnittlig serumkonsentrasjon-tid profiler av tobramycin etter administrering av TPI og TOBI at medikamentet blir absorbert raskt: median t_{maks} var 1 time i alle behandlinger. Distribusjon av medikamentet synes å være veldig rask, og nivåene avtok på en monoeksponentiell måte, med gjennomsnittlige terminale halveringstider som ligger mellom 2,8 og 3,5 t. Verdiene av de farmakokinetiske parametrene av tobramycin etter TOBI-administrering er sammenfallende med tidligere studier.

Økninger i dosen av TPI førte til økninger i eksponering for tobramycin, som bevisst ved de økende verdiene av $AUC(0,\infty)$, $AUC(0,12)$ og C_{maks} (Tabell 8). Disse økningene var noe mindre enn proporsjonal med dose).

Fire individer erfarte hoste, hvilket forårsaket en avbrytelse i dosering. Avbrytelsene ble sett ved TPI-doser 4x14 mg, 3x28 mg og 4x28 mg. I alle evaluerbare individer med hoste var verdiene av $AUC(0,\infty)$, $AUC(0,12)$ og C_{maks} innenfor området til andre individer i deres doseringsgruppe som fullførte dosering uten avbrytelse.

Ingen forskjeller i eksponering for tobramycin, som målt ved AUC og C_{maks} , ble detektert mellom individer som mottar 4x14 mg manuelt fylte kapsler vs. 2x28 mg automatisk fylte kapsler ($P > .5$). Derfor var biotilgjengeligheten av de hånd- og automatisk fylte kapslene sammenlignbare, og disse to gruppene ble konsolidert.

Generelt var det en svak negativ korrelasjon mellom prosent gjenværende pulver i anordningen og $AUC(0,\infty)$ ($r = -0,22$, $P = .0771$), $AUC(0,12)$ ($r = -0,23$, $P = .0707$) og C_{maks} ($r = -0,22$, $P = .0838$). Lavere eksponeringer ble assosiert med høyere gjenværende mengder av TPI i anordningen. Ett av individene i 4x28 mg TPI-doseringsgruppen (individ 04/409) hadde mer enn 45 % gjenværende pulver i anordningen og hadde tobramycineksponeringer som var blant det laveste i hans behandlingsgruppe.

Det var ingen signifikante korrelasjoner mellom forandring fra baseline i FEV_1 og serum AUC og C_{maks} [for TPI-individer: $AUC(0,\infty)$ ($P = .9838$), $AUC(0,12)$ ($P = .9990$) og C_{maks} ($P = .9110$); for TOBI-individer: $AUC(0,\infty)$ ($P = .5216$), $AUC(0,12)$ ($P = .4337$) og C_{maks} ($P = .3878$)].

Tabell 7. Selekterte farmakokinetiske parametre av tobramycin i serum etter administrering av TOBI (300 mg) og TPI (28 mg, 56 mg, 84 mg og 112 mg)

Parameter	TOBI 300 mg	TPI 2x14 mg	TPI 4x14 mg	TPI 2x28 mg	TPI 3x28 mg	TPI 4x28 mg
AUC(0,∞) (µg t/ml)	5,3 ± 2,6	1,7 ± 0,6	3,1 ± 0,8	2,9 ± 1,2	4,1 ± 1,5	5,1 ± 2,0
AUC(0,12) (µg t/ml)	4,8 ± 2,5	1,3 ± 0,6	2,8 ± 0,9	2,5 ± 1,2	3,5 ± 1,3	4,6 ± 2,0
C _{maks} (µg/ml)	1,04 ± 0,58	0,33 ± 0,09	0,56 ± 0,23	0,50 ± 0,21	0,70 ± 0,33	1,02 ± 0,53
t _{maks} ^a (t)	1 (0,5-2)	1 (0,5-2)	1 (0,5-1)	1 (0,5-2)	1 (1-2)	1 (0,5-2)
t _{1/2} (t)	3,0 ± 0,8	2,8 ± 1,1	3,5 ± 0,8	3,3 ± 0,8	3,4 ± 1,0	3,1 ± 0,4
n PK	20	11	13	13	15	12
n total	20	12	13	14	15	13

^amedian (område). Unntatt antall individer i siste to rader, er andre tall gjennomsnitt ± standardavvik.

Sammenlignbar doseanalyse av TPI og TOBI

Eksponeringene oppnådd etter administrering av TOBI 300 mg var veldig lik det observert etter administrering av 4x28 mg kapsler av TPI (Figur 2 og 3). Når AUC(0,12) dataene fra alle kohorter ble undersøkt som en funksjon av dose (Figur 2), indikerer resultatene at en dose på 115 mg TPI vil produsere et gjennomsnittlig AUC(0,12) lignende TOBI. Når AUC(0,∞) ble vurdert (Figur 3), ville en dose på 112 mg forventes å oppnå en lignende AUC(0,∞) til TOBI. Basert på disse resultatene synes det at fire kapsler av 28 mg TPI (total dose på 112 mg) vil produsere systemisk eksponering veldig nær den til TOBI.

Tobramycinkonsentrasjoner og farmakokinetiske parametre i sputum

Etter administrering av TPI og TOBI ble maksimale konsentrasjoner i sputum oppnådd gjennomsnittlig på 30 min (Figur 4), deretter avtagende med en gjennomsnittlig halveringstid på 0,8 til 2,2 t (Tabell 8).

Variabilitet i farmakokinetiske parametre var høyere i sputum sammenlignet med serum. I tillegg til den naturlige variabiliteten i sputumavledede farmakokinetiske parametre, var noen individer ikke i stand til å produsere sputum etter behov (ikke mer enn tre individer per gruppe med en savnet sputumprøve på ethvert tidspunkt). Dette vil ha en innvirkning på beregningen av eksponeringsmålinger: AUC(0,∞), AUC(0,12) og C_{maks}. Som en konsekvens, mens

det er en tendens med økende eksponering i sputum med økninger i dose, kunne ikke doseproporsjonalitet basert på sputumnivåer bli bekreftet.

Tabell 8. Selekterte farmakokinetiske parametre av tobramycin i sputum etter administrering av TOBI (300 mg) og TPI (28 mg, 56 mg og 112 mg)

Parameter	TOBI 300 mg	TPI 2x14 mg	TPI 4x14 mg	TPI 2x28 mg	TPI 3x28 mg	TPI 4x28 mg
AUC(0,∞) (µg t/g)	1302 ± 1127	390 ± 139	1714 ± 1173	855 ± 469	2044 ± 1334	1740 ± 809
AUC(0,12) (µg t/g)	974 ± 1143	261 ± 168	1195 ± 1224	652 ± 421	1340 ± 1320	1307 ± 978
C _{maks} (µg/g)	737 ± 1028	258 ± 194	515 ± 421	574 ± 527	1092 ± 1052	1048 ± 1080
t _{maks} ^a (t)	0,5 (0,5-2,0)	0,5 (0,5-0,5)	0,5 (0,5-1,0)	0,5 (0,5-4,0)	0,5 (0,5-2,0)	0,5 (0,5-1,0)
t _{1/2} (t)	1,7 ± 1,6	0,9 ± 0,8	1,8 ± 0,9	1,3 ± 1,5	0,8 ± 0,8	2,2 ± 1,7
n PK ^b	20	11	12	13	15	11
n total	20	12	13	14	15	13

^a median (område). Bortsett fra antall individer i siste to rader, er andre tall gjennomsnitt ± standardavvik.

^b n kan være forskjellig for ulike parametre. Det maksimale antallet individer anvendt i enhver enkel analyse er nevnt.

Administreringstid av studiemedikament

Medikamentadministreringstid var gjennomsnittlig nesten 16 minutter i TOBI-individer (Tabell 9). Til sammenligning var administreringstid for to kapsler av TPI gjennomsnittlig 1,7 og 2,5 minutter for henholdsvis 2x14 mg og 2x28 mg dosene. Administreringstid var gjennomsnittlig 4,2, 4,5 og 4,9 minutter for TPI 4x14 mg, 3x28 mg og 4x28 mg doser, men i disse kohortene ble en andre anordning pakket ut og anvendt for dosering av henholdsvis de tredje og fjerde kapslene. Derfor økte TPI-administreringstid primært ettersom antall kapsler økte og sekundært ettersom doseringsstyrken økte.

Tabell 9. Administreringstid av studiemedikament

Parameter	TOBI 300 mg (N = 20)	TPI 2x14 mg (N = 11)	TPI 4x14 mg (N = 13)	TPI 2x28 mg (N = 14)	TPI 3x28 mg (N = 15)	TPI 4x28 mg (N = 13)
Inhalasjons- tid (min): Gj.snitt ± SD	15,8 ± 4,0	1,7 ± 0,6	4,2 ± 1,4	2,5 ± 1,1	4,5 ± 1,1	4,9 ± 1,8

Evaluering av T-326 inhalator og TPI-kapselytelse

Alle bortsett fra to TPI-kapsler ble administrert som nødvendig (unntak: 3. og 4. kapsel for ett individ i TPI 4x28 mg gruppen). Rasling ble hørt på det andre pustet i 85 % eller mer av kapslene.

Det ble ikke rapportert om noen anordningsmangler ved stedene eller ved inspeksjon av Nektar-analytikerene. Summen av gjenværende tobramycin i individenes inhalator(er) og kapsler var gjennomsnittlig 10,5 % av den nominelle dosen. Denne analysen omfattet individ 04/409, som hadde mer enn 45 % gjenværende pulver i anordningen pga. feilaktig dosering, så mer enn sannsynlig var den faktiske mengden av gjenværende pulver i anordningen mindre.

Håndtering av "dropouts" eller manglende data

I løpet av studien ble tre randomiserte individer ekskludert før de mottok studiebehandling pga. predose AE'er. Et annet randomisert individ fullførte studien, men ble senere funnet å ikke ha inhalert studiebehandling, fordi begge TPI-kapsler ikke var gjennomført. Screening og innrulling fortsatte inntil disse individene ble erstattet; erstatningsindivider ble tildelt det neste tilgjengelige individnummeret i randomiseringskoden.

Ett individ ble ekskludert prematurt fra studien. Ingen LRCF ("last-result-carried-forward") strategi ble anvendt i analysene for å gjøre greie for den tidlige ekskluderingen.

Tobramycinkonsentrasjoner under det nedre kvantifiseringsgrensen ble behandlet som null for alle beregninger.

Anvendelse av en "aerosolleveringsundergruppe" av individer

Protokollen indikerte at individer som ble randomisert og som tok hele dosen av studiebehandling var evaluerbare for farmakokinetikk. Ettersom studien skred frem førte uventet dosering og TPI-kapselstatusspørsmål til revidering av evaluasjonskriteriene for farmakokinetikk. Totalt seks individer ble ekskludert fra farmakokinetiske- og sammenlignbare doseanalyser (fire individer mottok ingen studiebehandling og to individer mottok ikke hele dosen av studiebehandling). Åttifire individer var evaluerbare for farmakokinetiske- og sammenlignbare doseevalueringer.

Alle 86 innrullerte individer som fikk administrert studiebehandlinger ved inhalasjon ble inkludert i evaluering av administreringstid for studiebehandling og i evaluering av gjenværende tobramycin i kapsler og T-326 inhalatorer.

Aktiv kontroll-studier tilsiktet å vise ekvivalens

Studien var ikke utformet eller styrket til å vise klinisk eller farmakokinetisk ekvivalens mellom testproduktet og kontrollen.

Undersøkelse av undergrupper

Følgende undergruppeanalyser ble utført på dose-normalisert serumeksponering ($AUC(0,12)$, $AUC(0,\infty)$ og C_{maks}) av tobramycin etter administrering av TPI:

- individer yngre enn 12 år vs. individer 12 og eldre ($P > .4$);
- tidligere brukere av tørt pulver vs. ikke-brukere ($P > .8$);
- hann- og hunnkjønn ($P > .1$);
- kroppsvekt ($P > .2$).

Ingen av disse variablene syntes å påvirke eksponeringen av tobramycin.

Eksponering av tobramycin, som målt ved AUC og C_{maks} , i TPI-individer ($N = 27$) ved anvendelse av bronkodilatorer fra 15 til 60 minutter etter dosering var litt høyere enn hos individer som ikke bruker dem ($N = 37$). $AUC(0,\infty)$, $AUC(0,12)$ og C_{maks} -verdier var 19 % ($P = .0685$), 27 % ($P = .0240$) og 38 % ($P = .0038$) høyere. Bronkodilatorbruk kan øke mengden av tobramycin som til slutt når systemisk sirkulasjon, muligens ved en økning i mengden avsatt i lungene.

Oppsummering av aerosollevering

Gjennomsnittlig serumkonsentrasjon-tid profiler av tobramycin etter administrering av TPI og TOBI indikerer at medikamentet blir absorbert raskt: t_{maks} var 1 time i alle behandlinger. Distribusjonen av medikamentet synes å være veldig rask, og nivåene avtok på en monoeksponentiell måte med gjennomsnittlige terminale halveringstider som varierer mellom 2,8 og 3,5 timer. Verdiene til de farmakokinetiske parametrene av tobramycin etter TOBI-administrering er sammenfallende med tidligere studier.

Økninger i dosen av TPI førte til økninger i eksponeringen for tobramycin, som vist med de økende verdiene av $AUC(0,\infty)$, $AUC(0,12)$ og C_{maks} . Disse økningene var noe mindre enn proporsjonal med dose. Ingen forskjeller i eksponering for tobramycin ble detektert mellom individer som mottar 4x14 mg manuelt fylte kapsler vs. 2x28 mg automatisk fylte kapsler. Derfor ble disse to gruppene konsolidert for de sammenlignbare doseanalysene. Generelt var det en svak negativ korrelasjon mellom prosent pulver gjenværende i anordningen og $AUC(0,\infty)$ ($P = .0707$), $AUC(0,12)$ ($P = .0771$) og C_{maks} ($P = .0838$). Det var ingen signifikante korrelasjoner mellom endringer i FEV_1 fra baseline og $AUC(0,\infty)$ ($P = .9838$), $AUC(0,12)$ ($P = .9990$) og C_{maks} ($P = .9110$).

Eksponeringene oppnådd etter administrering av TOBI 300 mg var mellom eksponeringene observert etter administrering av 3x28 mg og 4x28 mg kapsler av TPI. Basert på resultatene synes det at fire kapsler av 28 mg TPI (total dose på 112 mg) produserer den nærmeste systemiske eksponeringen for TOBI.

Undergruppeanalyser i TPI-individer viste at alder, tidligere bruk av tørt pulver, kjønn og kroppsvekt ikke påvirket eksponeringen for tobramycin i TPI, hvilket antyder at farmakokinetikk for tobramycin er lik i disse TPI-undergruppene. Eksponeringen for tobramycin i TPI-individer som bruker bronkodilatorer ($N = 27$) var gjennomsnittlig noe høyere enn i TPI-individer som ikke mottar bronkodilatorer ($N = 37$).

Etter administrering av TPI og TOBI ble maksimale konsentrasjoner i sputum oppnådd gjennomsnittlig etter 30 min, og gjennomsnittlige estimer av halveringstid varierte fra 0,8 til 2,2 timer.

Variabiliteten i farmakokinetiske parametre var høyere i sputum enn i serum.

Medikamentadministreringstid var gjennomsnittlig nesten 16 minutter i TOBI-individer. Til sammenligning var administreringstid for to kapsler av TPI gjennomsnittlig 1,7 og 2,5 minutter for henholdsvis 2x14 mg og 2x28 mg dosene; administreringstid var gjennomsnittlig 4,2, 4,5 og 4,9 minutter for TPI 4x14 mg, 3x28 mg og 4x28 mg doser. Derfor økte TPI-administreringstid primært ettersom antall kapsler økte og, sekundært, ettersom doseringsstyrken økte.

Grad av eksponering

Åttiseks av 90 innrullerte individer mottok en enkel dose av studiebehandlinger, som oppsummert nedenfor.

- 12 individer mottok opp til 28 mg TPI i en 2x14 mg enkel dose
- 13 individer mottok opp til 56 mg TPI i en 4x14 mg enkel dose
- 14 individer mottok opp til 56 mg TPI i en 2x28 mg enkel dose
- 15 individer mottok opp til 84 mg TPI i en 3x28 mg enkel dose.
- 13 individer mottok opp til 112 mg TPI i en 4x28 mg enkel dose.
- 20 individer mottok opp til 300 mg TOBI i 5 ml enkel dose av en 60 mg/ml løsning

Kort oppsummering av uønskede medisinske hendelser

Flere TPI-individer (40 av 66 individer, 60,6 %) enn TOBI-individer (6 av 20, 30,0 %) erfarte behandlingsemergente AE'er i løpet av eller etter administrering av enkeltdosestudiebehandlinger. Prosent individer med noen AE var lik mellom TPI-dosenivåene (TPI 2x14 mg = 45 %; 4x14 mg = 54 %, 2x28 mg = 64 %, 3x28 mg = 67 %, 4x28 mg = 69 %); prøvestørrelser var for små til å bestemme hvorvidt en tendens var til stede for økning av enhver AE-forekomst med økende TPI-dose. Alle behandlingsemergente AE'er var milde eller moderate i intensitet.

Ett TPI 4x28 mg individ erfarte moderat hoste og sputum økte på dag 2, som varte og førte til sykehusinnleggelse på den åttende dagen etter at enkeltdosestudiebehandlingen ble administrert. Derfor, på dag 8 etter at individet fullførte studien, ble disse AE'ene bestemt å være SAE'er. Ingen av disse SAE'ene, som forekom i samme individ, ble betraktet å være relatert til TPI-behandling. Et annet TPI 4x28 mg individ erfarte ikke-alvorlige AE'er av moderat, sannsynlig relatert forverret hoste, dysgeusi og økt lakrimasjon som førte til at

administrering av studiemedikament ble avbrutt og deretter stoppet; individet tilbakekalte deretter samtykke og ble ekskludert fra studien. Fire individer erfarte ikke-alvorlige AE'er med hosting i løpet av inhalasjon av TPI, som førte til en modifisering, avbrytelse eller forsinkelse i dosering (ett individ hver på TPI 4x14 mg og 4x28 mg og to individer på 3x28 mg); hver AE ble betraktet av forskeren å være sannsynlig relatert til TPI-behandling.

AE'er erfart av det største antallet TPI-individer var hoste eller forverret hoste (13 av 66 individer = 19,7 %; 12 av de 13 TPI-individene rapporterte tidligere hoste som et baselinesymptom før start av studiebehandling); dysgeusi (11 individer, 16,7 %); faryngitt, haemoptyse og rhinoré (4 individer, 6,1 % hver); sputum økte, lunge-knatrelyd, lakrimasjon økte, smerter i øvre abdomen, svimmelhet, hodepine NOS og halsirritasjon (3 individer, 4,5 % hver). Forekomst av hoste, forverret hoste og dysgeusi økte noe med økende TPI-dose, men ingen konklusiv tendens i forekomst av noen individuell AE ble observert i dataene. Til sammenligning erfarte ikke flere enn ett TOBI-individ noen AE. TOBI-individer erfarte ingen hoste, forverret hoste eller dysgeusi. Imidlertid mottok de fleste individer dosert med TOBI (17 av 20, 85 %) TOBI som del av deres vanlige terapi.

Forskerne betraktet de fleste tilfeller av hoste og forverret hoste, alle tilfeller av dysgeusi og de fleste tilfeller av haemoptyse og halsirritasjon til å være mulig eller sannsynlig relatert til TPI-behandling. Til sammenligning ble enkelttilfeller av brysttetthet, herpes simplex, økt antall eosinofiler, tørr hals, faryngitt, økt sputum og økt sputumviskositet betraktet relatert til TOBI-behandling.

Behandlingsemergente uønskede medisinske hendelser: Alle tilfeller

Førti av 66 TPI-individer og seks av 20 TOBI-individer erfarte behandlingsemergente AE'er i løpet av eller etter behandling. Prosent individer med noen AE var lik mellom TPI-dosenivåene. Alle behandlingsemergente AE'er var milde eller moderate i intensitet.

AE'er erfart av det største antallet TPI-individer var hoste eller forverret hoste (13 av 66 individer = 19,7 %); dysgeusi (11 individer, 16,7 %); faryngitt, haemoptyse og rhinoré (4 individer, 6,1 % hver); økt sputum, lunge-knatrelyd, økt lakrimasjon, smerter i øvre abdomen, svimmelhet, hodepine NOS og halsirritasjon (3 individer, 4,5 % hver).

Ikke mer enn ett TOBI-individ erfarte noen AE. TOBI-individer erfarte ingen hoste, forverret hoste eller dysgeusi.

Behandlingsemergente uønskede medisinske hendelser betraktet å være relatert til behandlinger

Tjuefire av 66 TPI-individer (36,4 %) og 2 av 20 TOBI-individer (10 %) hadde AE'er som ble betraktet av forskerne å være mulig eller sannsynlig relatert til behandlinger (Tabell 12). Forskerne betraktet de fleste tilfeller av hoste og forverret hoste (10 av 66 TPI-individer = 15,2 %) og alle tilfeller av dysgeusi (16,7 %) å være mulig eller sannsynlig relatert til TPI-behandling (Tabell 11).

Haemoptyse og halsirritasjon (både 4,5 %) og økt lakrimasjon (3,0 %) ble også betraktet å være relatert til TPI-behandling. Til sammenligning ble enkelttilfeller av brysttetthet, herpes simplex, økt antall eosinofiler, tørr hals, faryngitt, økt sputum og økt sputumviskositet betraktet å være relatert til TOBI-behandling.

Andre alvorlige uønskede medisinske hendelser

Ett TPI 4x28 mg individ erfarte SAE'er på dag 2 (moderat hoste og økt sputum) som førte til sykehusinnleggelse for eksaserbasjon av CF-lungesykdom på den åttende dagen etter enkeltdosestudiebehandlingen. Ingen av disse SAE'ene, som forekom i samme individ, ble betraktet å være relatert til TPI-behandling.

Ekskludering av individer fra studien på grunn av behandlingsrelaterte uønskede medisinske hendelser

Ett TPI 4x28 mg individ erfarte moderat forverret hoste, dysgeusi og økt lakrimasjon som førte til at administrering av studiemedikament ble avbrutt og deretter stoppet, og individet ble ekskludert fra studien. Hver AE ble betraktet av forskeren å være sannsynlig relatert til TPI-behandling.

Doseintervensjoner på grunn av behandlingsrelaterte uønskede medisinske hendelser

Fire individer erfarte hoste som førte til en modifisering, avbrytelse eller forsinkelse i dosering (ett individ hver på TPI 4x14 mg og 4x28 mg og to individer på 3x28

mg). Hver AE ble betraktet av forskeren å være sannsynlig relatert til TPI-behandling.

Tabell 10. Doseintervensjoner på grunn av uønskede medisinske hendelser

Behandling (kjønn/alder) ^b	Studiedag av AE ^a	AE ^a	Dose- avbrytelse ^a	SAE ^a	Individ ekskludert ^c	Medikament- relatert ^a
TPI 4x14 mg (F/11)	1	Forverret hoste	Modifisert	Nei	Nei	Sannsynlig
TPI 3x28 mg (F/13)	1	Hoste	Modifisert	Nei	Nei	Sannsynlig
(F/25)	1	Hoste	Modifisert	Nei	Nei	Sannsynlig
TPI 4x28 mg (F/22)	1	Forverret hoste, halsirritasjon	Modifisert	Nei	Nei	Sannsynlig

Analyse og diskusjon av dødsfall, andre alvorlige uønskede medisinske hendelser og andre signifikante uønskede medisinske hendelser

Ingen dødsfall ble rapportert i denne studien. De eneste SAE'ene var moderat hoste og økt sputum rapportert av et enkelt individ på dag 2, som førte til sykehusinnleggelse på dag 8 etter at individet fullførte studien; disse hendelsene ble betraktet å ikke være relatert til studiebehandling. Fem TPI-individer utviklet moderat hoste eller forverret hoste i løpet av minutter etter inhalasjon av TPI, som førte til at ett individ (som også hadde dysgeusi og økt lakrimasjon) ble ekskludert fra studien og fire individer til å avbryte dosering. Alle individer rapporterte respiratoriske symptomer før behandlingen startet, og av de som rapporterte hoste som en AE, oppga alle bortsatt fra én også det som et symptom før behandlingen startet. Disse AE'ene avtok i løpet av 5 til 35 minutter med ingen eller minimal intervensjon. De fire siste individene restartet og fullførte dosering vellykket i løpet av minutter etter de første avbrytelsene. Disse AE'ene var sannsynlig relatert til underliggende bronkial irritasjon som ofte følger cystisk fibrose, selv om forskeren betraktet hver hendelse til å være sannsynlig relatert til administrering av studiemedikament. Derfor, i denne studien, ble TPI på hvert dosenivå og TOBI 300 mg/5 ml tolerert bra.

Hematologi

Ingen merkbare gjennomsnittlige endringer fra før behandlingen startet til oppfølgingshematologieresultater ble observert i TOBI- eller TPI-behandlingsgrupper. Det var ingen viktige forskjeller mellom TOBI- og TPI-grupper i gjennomsnittlig forandring fra før behandlingen startet og ingen mønstre av økende gjennomsnittlig forandring med økende dose av TPI for noen hematologitest.

Ingen merkbare økninger fra før behandlingen startet til oppfølging ble observert for TOBI- eller TPI-grupper i frekvensene av over- eller under-normale hematologieresultater. Det var ingen viktige forskjeller mellom TOBI- og TPI-grupper og ingen mønstre av økende frekvenser av avvikende hematologieresultater med økende dose av TPI.

Ett TOBI-individ hadde et klinisk signifikant oppfølgings-eosinofiltall som ble registrert som en AE.

Serumkjemi

Ingen merkbare gjennomsnittlige endringer fra før behandlingen startet til oppfølging av serumkjemieresultater ble observert i TOBI- eller TPI-behandlingsgrupper. Det var ingen viktige forskjeller mellom TOBI- og TPI-grupper i gjennomsnittlig forandring fra før behandlingen startet og ingen mønstre av økende gjennomsnittlig forandring med økende dose av TPI for noen kjemitest.

Ingen merkbare økninger fra før behandlingen startet til oppfølging ble observert for TOBI- eller TPI-grupper i frekvensene av over- eller under-normale serumkjemieresultater. Det var ingen viktige forskjeller mellom TOBI- og TPI-grupper og ingen mønstre av økende frekvenser av avvikende kjemieresultater med økende dose av TPI.

Ett individ hadde et klinisk signifikant oppfølgingsglukoseresultat; dette resultatet ble tillagt CF-relatert diabetes, ble ikke registrert som en AE og ble ikke tillagt TPI-behandling.

Urinproteinstiks

Kvantitative endringer fra før behandlingen startet til oppfølgingsresultater ble ikke beregnet, siden stikstesten av urinprotein er en kvalitativ test. Ingen merkbare

økninger fra før behandlingen startet til oppfølging ble observert for TOBI- eller TPI-grupper i frekvensen av stiksresultater for urinprotein på positivt 2+ eller større.

Et enkelt positivt 3+ resultat ble angitt i et individ som mottok TPI 4x28 mg dose.

Individuelle hematologiabnormaliteter

Med ett unntak ble ingen klinisk signifikante hematologiresultater observert i løpet av studien. TOBI-individ 12/405 hadde et klinisk signifikant oppfølgingseosinofilresultat på 9,0 % (normalområde, 0 til 6 %) som ble registrert som en AE og ble betraktet av forskeren mulig relatert til TOBI-behandling. Individets eosinofilresultat før behandlingen startet (baseline) var ved den øvre grensen av normal (5,9 %), men individet hadde økte eosinofiltall 8 dager før baselineresultatet. Den kliniske viktigheten av det endelige eosinofilresultatet på 9,0 % er usikker.

Serumkjemi

Med ett unntak ble ingen klinisk signifikante serumkjemiresultater observert i løpet av studien. Ett individ (TPI 3x28 mg) hadde et klinisk signifikant oppfølgingsglukoseresultat; dette resultatet ble tillagt CF-relatert diabetes.

Urinproteinstiks

Med ett unntak ble ingen klinisk signifikante stiksresultater for urinprotein observert i løpet av studien. Ett individ (TPI 4x28 mg) hadde et positivt 3+ resultat på dag 6-oppfølging; individet hadde et positivt 1+ resultat ved screening og på en uplanlagt repetisjonstest på doseringsdagen. Studiekoordinatoren følte at 3+ urinproteinresultatet var sammenfallende med SAE'er (hoste og økt sputum) som begynner på dag 2 som førte til sykehusinnleggelse av individet.

Bronkospasme og akutt reduksjon i lungefunksjon

Et enkelttilfelle av asymptomatisk bronkospasme (20,9 % reduksjon i FEV₁ prosent predikert i løpet av 30 minutter etter at individet inhalerte en enkel dose av TPI 2x28 mg; (Tabell 11)) ble observert i løpet av en spirometriprosedyre som ikke ble

utført i henhold til American Thoracic Society (ATS)-spesifiseringer. Hvis prosedyren hadde blitt utført ifølge spesifiseringen, kunne FEV₁-reduksjonen ha blitt mindre (11 %). En lignende asymptomatisk reduksjon i FEV₁ prosent predikert ble også observert i et TOBI-individ (19,1 % reduksjon).

Ett annet TOBI-individ og seks andre TPI-individer erfarte en reduksjon på mer enn 10 %, men mindre enn 20 % i FEV₁ prosent predikert (Tabell 11). Tre av de seks TPI-individene (individ 02/507 på TPI 3x28 mg dosen og individer 01/415 og 08/406 på TPI 4x28 mg dosen) erfarte hoste eller forverret hoste i løpet av minutter etter dosering.

Tabell 11. Individer med akutte reduksjoner i lungefunksjon

Behandling	30		Prosent forandring i FEV ₁ % predikert	Assosierte AE'er (spesielt hoste, hvesing eller dyspné før/under spirometri?)
	Predose FEV ₁ % predikert	minutter postdose FEV ₁ % predikert		
TPI 4x14 mg	52,3	44,3	-15,3 ^a	Nei
TPI 2x28 mg	69,9	55,3	-20,9 ^b	Nei
TPI 3x28 mg	54,3	47,6	-12,3 ^a	Nei
	87,4	77,1	-11,8 ^a	Hoste på tidspunktet for spirometri
TPI 4x28 mg	73,3	64,0	-12,7 ^a	Forverret hoste, økt lakrimasjon på tidspunktet for spirometri
	77,2	67,8	-12,1 ^a	Nei
	67,8	60,0	-11,4 ^a	Forverret hoste, svimmelhet som blir borte ca. 30 minutter før spirometri
TOBI 300 mg	39,3	34,1	-13,2 ^a	Nei
	104,3	84,3	-19,1 ^a	Nei

^a Reduksjon i FEV₁ % predikert er 10 % eller mer, men mindre enn 20 %.

^b Reduksjon i FEV₁ % predikert er 20 % eller mer.

Kvantitative forandringer i lungefunksjon

Gjennomsnittlige endringer i FEV₁ prosent predikert, FVC prosent predikert og FEF₂₅₋₇₅ prosent predikert i TOBI og alle TPI-grupper var relativt stabile fra screening til før dag 1-dosering og fra predose dag 1 til dag 8-oppfølgning. Det var ingen åpenbare forskjeller mellom TOBI- og TPI-grupper og ingen åpenbare doserelaterte forskjeller mellom TPI-grupper, i gjennomsnittlige endringer i FEV₁, FVC eller FEF₂₅₋₇₅ prosent predikert fra før 30 minutter etter dosering.

Vitale tegn

Det var ingen store eller konsistente forskjeller mellom TPI- og TOBI-grupper i vitale tegn eller endringer i vitale tegn i løpet av studien.

Konkomitante medisinerings

Trettiåtte av 90 individer tok konkomitante medisinerings og terapier etter dosering. Ingen forskjeller var tydelige i frekvensene eller typer av konkomitante medisinerings og terapier.

Sikkerhetskonklusjoner

Flere TPI-individer (60,6 %) enn TOBI-individer (30,0 %) erfarte behandlingsemergente AE'er i løpet av eller etter behandling. Prosent individer med noen AE var lik blant TPI-dosenivåene (45 % til 69 %); prøvestørrelser var for små til å bestemme hvorvidt en tendens var til stede for økning av noen AE-forekomst med økende TPI-dose. Alle behandlingsemergente AE'er var milde eller moderate i intensitet.

Ett TPI 4x28 mg individ erfarte to SAE'er (moderat hoste og økt sputum indikativt for en eksaserbasjon av CF-lungesykdom) som førte til sykehusinnleggelse på den åttende dagen etter enkeltdosestudiebehandlingen ble administrert; ingen av disse SAE'ene ble betraktet å være relatert til TPI-behandling. Et annet TPI 4x28 mg individ erfarte moderat, sannsynlig relatert forverret hoste, dysgeusi og økt lakrimasjon som førte til at administrering av

studiemedikament ble avbrutt og deretter stoppet; individet tilbakekalte deretter samtykke og ble ekskludert fra studien. Fire individer erfarte hosting under inhalasjon av TPI som førte til en modifisering, avbrytelse eller forsinkelse i dosering (ett individ hver på TPI 4x14 mg og 4x28 mg og to individer på 3x28 mg); hver AE ble betraktet av forskeren å være sannsynlig relatert til TPI-behandling. Imidlertid, i alle fire tilfeller, ble dosering bare kort avbrutt og individene gjenopptok og fullførte dosering uten uheldig episode. Alle individer i denne studien rapporterte respiratoriske symptomer før behandlingen startet, der 90 % i hver kohort rapporterte hoste. Videre er ikke rapportering om mild hoste uventet fra den første administreringen fra en tørrpulver-inhalator, spesielt når luftveisirritasjon allerede foreligger.

AE'er erfart av det største antallet TPI-individer var hoste eller forverret hoste (13 av 66 individer = 19,7 %); dysgeusi (11 individer, 16,7 %); faryngitt, haemoptyse og rhinoré (4 individer, 6,1 % hver); økt sputum, lunge-knatrelyd, økt lakrimasjon, smerter i øvre abdomen, svimmelhet, hodepine NOS og halsirritasjon (3 individer, 4,5 % hver). Forekomsten av hoste, forverret hoste og dysgeusi økte noe med økende TPI-dose. Ikke mer enn ett TOBI-individ erfarte noen AE. TOBI-individer erfarte ingen hoste, forverret hoste eller dysgeusi, men 85 % av TOBI-mottakerne var kroniske TOBI-brukere.

Forskerne betraktet de fleste tilfeller av hoste og forverret hoste, alle tilfeller av dysgeusi og de fleste tilfeller av haemoptyse og halsirritasjon å være mulig eller sannsynlig relatert til TPI-behandling. Til sammenligning ble enkelttilfeller av brysttetthet, herpes simplex, økt antall eosinofiler, tørr hals, faryngitt, økt sputum og økt sputumviskositet betraktet å være relatert til TOBI-behandling.

Et enkelttilfelle av asymptomatisk bronkospasme (20,9 % reduksjon i FEV₁) ble registrert, lignende en asymptomatisk 19,1 % reduksjon i et TOBI-individ.

Det var ingen merkbare endringer i kliniske laboratorieresultater fra baseline, ingen mønstre av økende forandring med økende dose av TPI, ingen økninger i frekvensen av over- eller under-normale resultater og ingen åpenbare TPI- vs. TOBI-forskjeller. I et enkelt TOBI-individ ble et økt eosinofiltall registrert som en AE.

Diskusjon og samlede konklusjoner

Enkeltdoseadministrering av TPI resulterer i en mer effektiv levering av tobramycin enn TOBI® tobramycinløsning for inhalasjon, mens den opprettholder lignende tobramycinfarmakokinetikk. Systemiske eksponeringer oppnådd etter administrering av TOBI® tobramycinløsning for inhalasjon var veldig lik det observert etter administrering av 4x28 mg kapsler av TPI, med en ekvivalent doseberegning på 115 mg TPI. Derfor bør fire kapsler av 28 mg TPI (112 mg totalt) produsere systemiske eksponeringer som er sammenlignbare med 300 mg av TOBI® tobramycinløsning for inhalasjon.

Minimale doseringsavbrytelser (kortvarige i alle bortsett fra ett tilfelle) som skyldes hoste ble observert og synes ikke å forandre enkeltdosefarmakokinetikk av tobramycin i serum etter administrering av TPI.

Omtrent 20 % individer rapporterte hoste med TPI, i de fleste tilfeller mild, leilighetsvis forårsakende kort doseavbrytelse og som generelt avtok raskt. Hoste er en forventet AE med all inhalert tørrpulver-terapi og var til stede i majoriteten av individer før behandlingen startet. Mens forekomst av AE'er var høyere i TPI-behandlede enn TOBI-behandlede individer, mottok majoriteten av individer i de fleste kohorter kronisk sykklisk TOBI® tobramycinløsning for inhalasjon.

I ett tilfelle glemte et ungt individ å ta sin vanlige medisiner (bestående av en langtidsvirkende bronkodilator) og opplevde moderat hoste etter dosering, som førte til ekskludering av han. Tapet av vanlig bronkobeskyttelse er trolig årsaken til denne reaksjonen.

Administrering av enkle doser av TPI i totale doser på 28 mg til 112 mg ble bra tolerert av CF-individer i løpet av studien. Ett hundre og tolv milligram TPI-pulver resulterer i en nær systemisk eksponering for tobramycin til det fra TOBI® tobramycinløsning for inhalasjon.

Denne studien demonstrerte at inhalasjon ved anvendelse av metodene ifølge foreliggende oppfinnelse med en enkel inhalatoranordning er mye raskere og effektiv enn standarddosen til TOBI® tobramycinløsning for inhalasjon ved nebulisering. Bivirkningene av økt hoste og halsirritasjon etter inhalasjon av TPI var ikke uventet, gitt mengden av pulver inneholdt i hver dose. I de fleste tilfellene var imidlertid effektene milde, og individene ga uttrykk for en verdsetting for hvor rask og enkel doseringen var for TPI. Mangel på klage om hoste og dårlig smak

fra gruppen med TOBI® tobramycinløsning for inhalasjon kan være relatert til det faktum at 85 % av de individene hadde tatt TOBI® tobramycinløsning for inhalasjon på rutinebasis før studien. Disse individene kan ha akklimatisert til effektene av den våte aerosolformen av tobramycin.

Derfor resulterte enkeltdoseadministrering av tørt tobramycinpulver i en mer effektiv levering av tobramycin enn TOBI® tobramycinløsning for inhalasjon, mens den opprettholder lignende tobramycinfarmakokinetikk. Systemiske eksponeringer oppnådd etter administrering av TOBI® tobramycinløsning for inhalasjon var veldig lik det sett etter administrering av 4x28 mg kapsler av TIP, med en ekvivalent doseberegning på 115 mg TIP. Derfor bør fire kapsler av 28 mg TIP (112 mg totalt) produsere systemiske eksponeringer som er sammenlignbare med 300 mg av TOBI® tobramycinløsning for inhalasjon.

Patentkrav

1. Tørrpulver aerosolsammensetning omfattende fra 100 til 130 mg tobramycin per dosering for anvendelse ved behandling av en endobronkial infeksjon i en cystisk fibrose pasient, hvor sammensetningen blir administrert til det endobronkiale systemet til pasienten og en dosering av sammensetningen skal administreres en til tre ganger per dag i en første behandlingsperiode på 20 til 36 dager.
2. Tørrpulver aerosolsammensetning for anvendelse ifølge krav 1, hvor den første behandlingsperioden blir etterfulgt av en andre ikke-behandlingsperiode hvor ikke noe aminoglykosidantibiotikum blir administrert til det endobronkiale systemet til pasienten.
3. Tørrpulver aerosolsammensetning for anvendelse ifølge krav 1, hvor en dosering av tørrpulver aerosolsammensetningen omfatter fra 100 til 120 mg tobramycin.
4. Tørrpulver aerosolsammensetning for anvendelse ifølge krav 3, hvor en dosering av tørrpulver aerosolsammensetningen omfatter fra 110 til 115 mg tobramycin.
5. Tørrpulver aerosolsammensetning for anvendelse ifølge krav 1, hvor en dosering av tørrpulver aerosolsammensetningen er delt opp i to til seks enhetsdoser, fortrinnsvis i tre til fem enhetsdoser, og mest foretrukket i fire enhetsdoser.
6. Tørrpulver aerosolsammensetning for anvendelse ifølge krav 2, hvor den andre ikke-behandlingsperioden er fra 20 til 36 dager, fortrinnsvis fra 26 til 30 dager.
7. Tørrpulver aerosolsammensetning for anvendelse ifølge krav 2 eller krav 6 hvor den første behandlingsperioden er fra 26 til 30 dager, fortrinnsvis i 28 dager.

8. Tørrpulver aerosolsammensetning for anvendelse ifølge krav 2, hvor behandlingsregimet til den første behandlingsperioden etterfulgt av den andre ikke-behandlingsperioden blir gjentatt mange ganger.
9. Tørrpulver aerosolsammensetning for anvendelse ifølge krav 1, hvor tørrpulver aerosolsammensetningen omfatter partikler hvor minst 50% derav har en aerodynamisk diameter i området på fra 1 μm til 5 μm .
10. Tørrpulver aerosolsammensetning for anvendelse ifølge krav 1, hvor pulveret blir preparert ved spray-tørrking.
11. Tørrpulver aerosolsammensetning for anvendelse ifølge krav 1, hvor pulveret omfatter fra 30 vekt-% til 80 vekt-% av tobramycin.
12. Tørrpulver aerosolsammensetning for anvendelse ifølge krav 1, hvor pulveret omfatter fra 40 vekt-% til 70 vekt-% av tobramycin.
13. Tørrpulver aerosolsammensetning for anvendelse ifølge krav 1, hvor pulveret blir dannet fra en emulsjon omfattende tobramycin, 1,2-distearoyl-sn-glycero-3-fosfocholin, kalsiumklorid og perfluoroktylbromid.
14. Tørrpulver aerosolsammensetning for anvendelse ifølge krav 13, hvor pulveret omfatter fosfolipid-baserte sfæriske partikler med porøse strukturer omfattende tobramycin, 1,2-distearoyl-sn-glycero-3-fosfocholin og kalsiumklorid.
15. Tørrpulver aerosolsammensetning for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvor cystisk fibrose pasienten lider av en *Pseudomonas aeruginosa* endobronkial infeksjon.
16. Tørrpulver aerosolsammensetning for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene hvor tørrpulver aerosolsammensetningen er formulert for administrering til pasienten ved anvendelse av en tørrpulverinhalator.

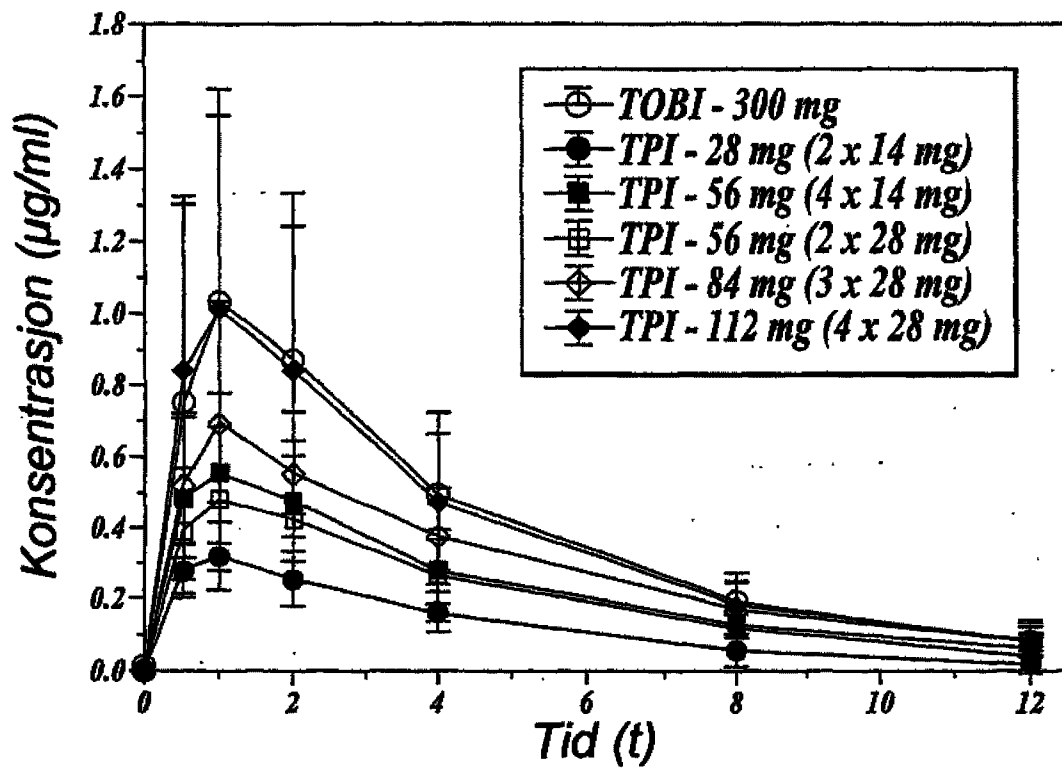
17. Tørrpulver aerosolsammensetning for anvendelse ifølge krav 1, hvor tørrpulver aerosolsammensetningen er tilstede enten innenfor en enkelt beholder eller innenfor flere beholdere i tørrpulver inhalatoren, og aerosolpulveret blir levert fra beholderen inn i lungene til pasienter med cystisk fibrose fra inhalatoren.

18. Tobramycin for anvendelse for behandling av en *Pseudomonas aeruginosa* endobronkial infeksjon i en pasient med cystisk fibrose, hvor tobramycin er i form av en tørrpulver aerosolsammensetning omfattende fra 110 til 115 mg tobramycin per dosering, idet sammensetningen er formulert for administrering til det endobronkiale systemet til pasienten og en dosering av sammensetningen blir administrert to ganger per dag i en første behandlingsperiode på 28 dager etterfulgt av en andre ikke-behandlingsperiode på fra 26 til 30 dager hvor ikke noe tobramycin antibiotikum blir administrert til det endobronkiale systemet til pasienten, og deretter repetering av de første og andre behandlingsperiodene.

19. Tobramycin for anvendelse ifølge krav 18, hvor en dosering av tørrpulver aerosolsammensetningen omfattende fra 110 til 115 mg tobramycin blir delt inn i tre til fem enhetsdoser, fortrinnsvis i fire enhetsdoser.

20. Tobramycin for anvendelse ifølge krav 19, hvor de første og andre behandlingsperiodene blir gjentatt mange ganger.

1/4

*Fig.1.*

2/4

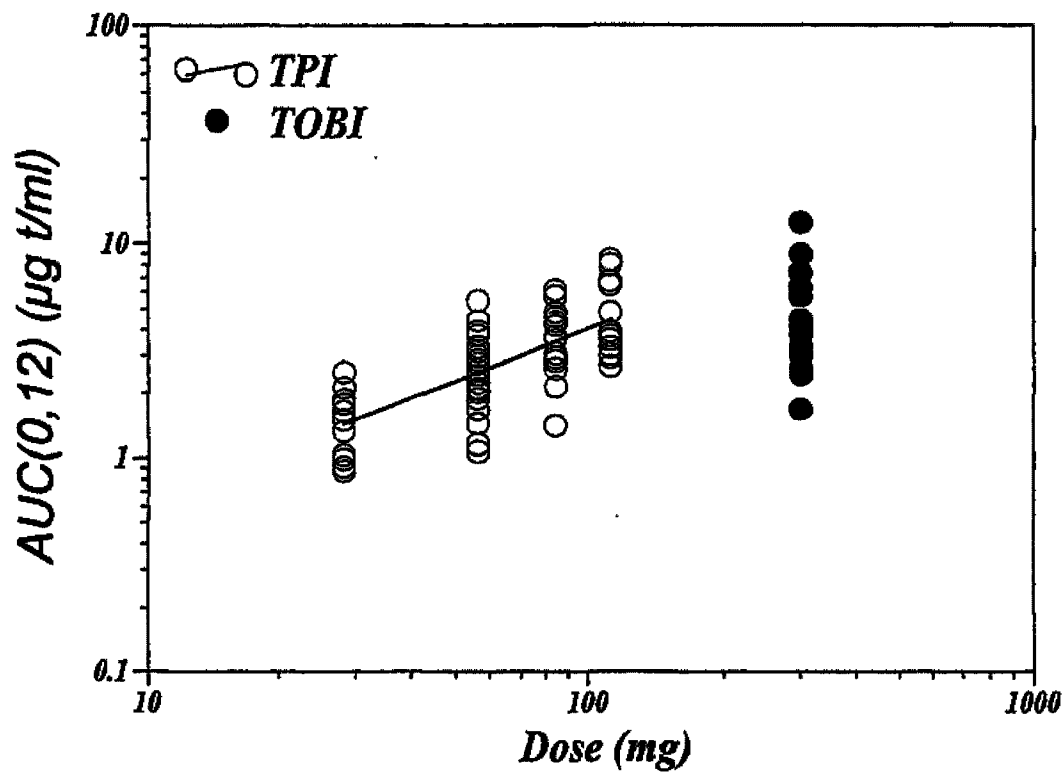
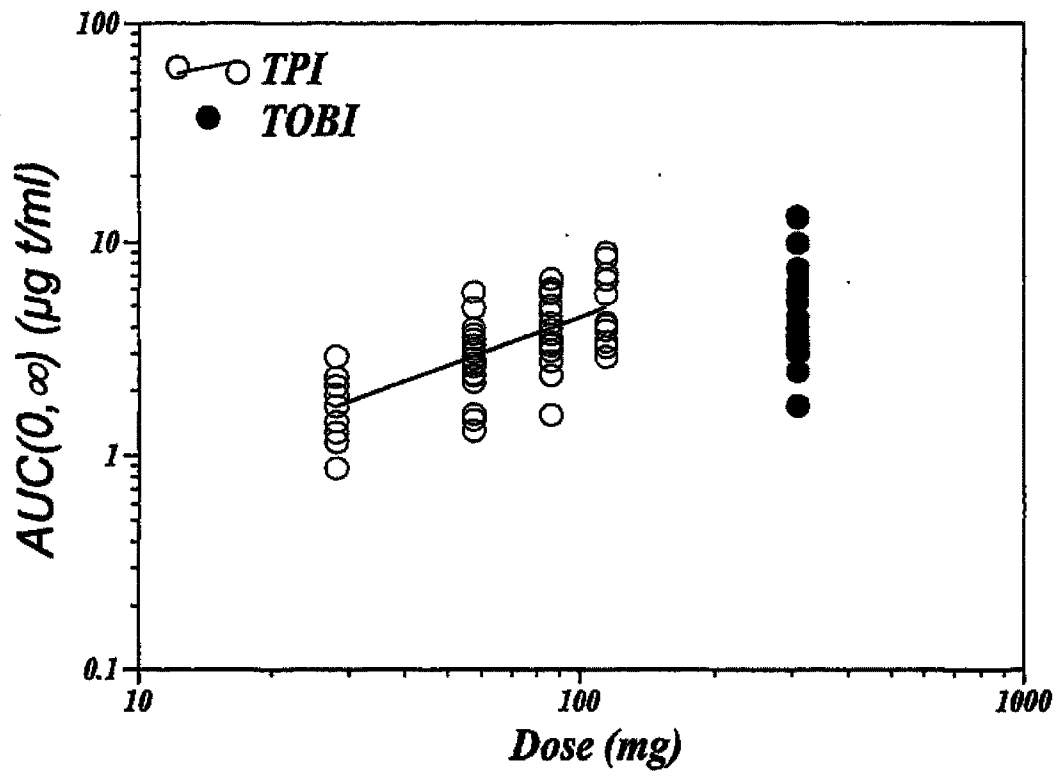
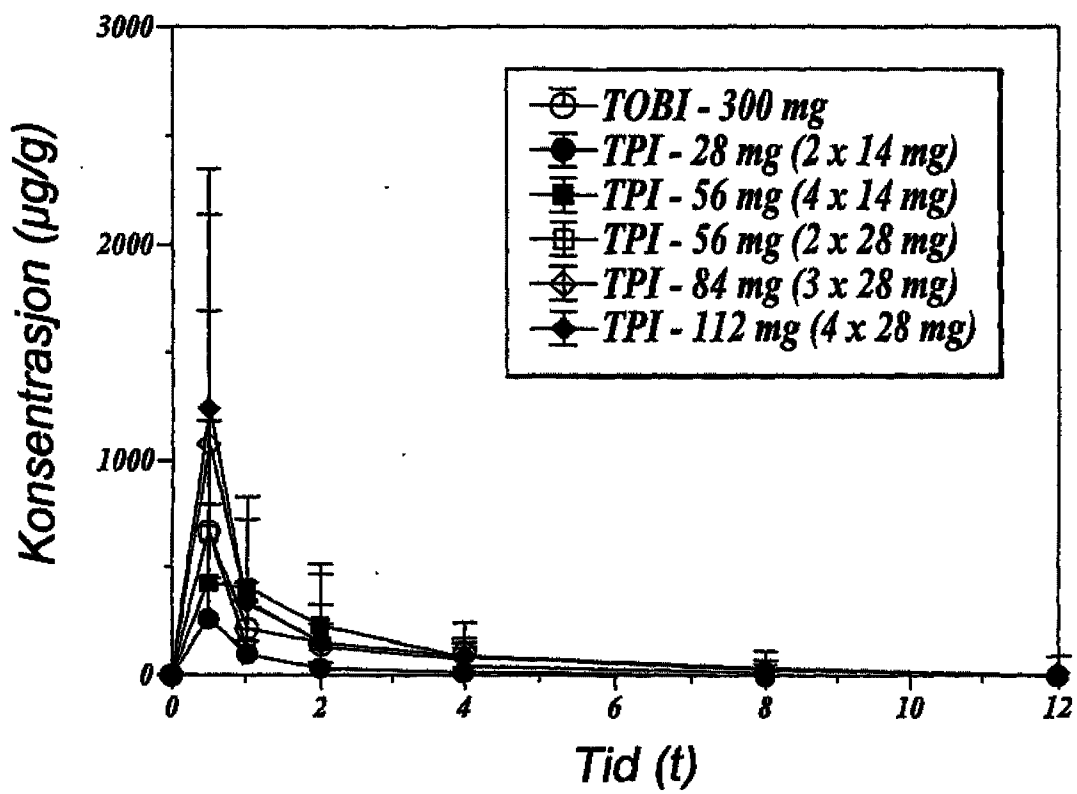


Fig.2.

3/4

*Fig.3.*

4/4

*Fig.4.*