

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 981 634**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/7036 (2006.01) **A61K 31/7048** (2006.01)
A61K 9/127 (2006.01) **A61K 31/7052** (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01) **A61K 9/00** (2006.01)
A61K 31/407 (2006.01) **A61K 31/133** (2006.01)
A61K 31/4375 (2006.01) **A61K 31/4709** (2006.01)
A61K 31/4409 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61K 31/5383 (2006.01)
A61K 31/546 (2006.01)
A61K 31/65 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.05.2015 E 22182229 (9)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.03.2024 EP 4122470**

(54) Título: **Métodos para tratar infecciones micobacterianas pulmonares no tuberculosas**

(30) Prioridad:

15.05.2014 US 201461993439 P
26.08.2014 US 201462042126 P
09.09.2014 US 201462048068 P
26.09.2014 US 201462056296 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
09.10.2024

(73) Titular/es:

INSMED INCORPORATED (100.0%)
700 US Highway 202/206
Bridgewater, NJ 08807-1704, US

(72) Inventor/es:

**EAGLE, GINA y
GUPTA, RENU**

(74) Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 981 634 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Métodos para tratar infecciones micobacterianas pulmonares no tuberculosas

5 ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

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

El suministro por inhalación de liposomas se complica por su sensibilidad al estrés inducido por cizallamiento durante la nebulización, lo que puede conducir a cambios en las características físicas (p. ej., atrapamiento, tamaño). Sin embargo, siempre que los cambios en las características sean reproducibles y cumplan con los criterios de aceptabilidad, no tienen por qué ser prohibitivos para el desarrollo farmacéutico.

La infección pulmonar con *mycobacterium* no tuberculoso (NTM, por sus siglas en inglés) en el huésped susceptible puede conducir a una morbilidad potencialmente grave e incluso a la mortalidad entre los afectados. A medida que aumentan las tasas de infección, la enfermedad pulmonar causada por micobacterias no tuberculosas (PNTM, por sus siglas en inglés) representa un problema de salud pública emergente en los Estados Unidos. Los NTM están omnipresentes en el medio ambiente. Más del 80% de las infecciones pulmonares por NTM (PNTM) en los EE.UU. se deben al complejo de *Mycobacterium avium* (MAC, por sus siglas en inglés). Además, se aislan periódicamente *M. Kansasii*, *M. abscessus* y *M. fortuitum*.

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

30 En el individuo susceptible, las infecciones pulmonares por NTM pueden ser graves o ponen en peligro la vida. Las terapias disponibles pueden ser mal toleradas y pueden tener eventos adversos importantes. Los documentos US 2013/136788 y US 2009/104256 describen cada uno métodos para tratar trastornos pulmonares con formulaciones de amikacina liposomal. La presente invención aborda esta y otras necesidades, proporcionando una composición farmacéutica para uso en el tratamiento de una infección pulmonar por complejo de *Mycobacterium avium* (MAC).

35 SUMARIO DE LA INVENCIÓN

40 La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende 500 mg a 650 mg de amikacina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, encapsulada en una pluralidad de liposomas, en donde el componente lipídico de la pluralidad de liposomas consiste en dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC) y colesterol para uso en el tratamiento de un Infección pulmonar por complejo de *Mycobacterium avium* (MAC), comprendiendo el tratamiento: administrar la composición farmacéutica a los pulmones del paciente durante un período de administración de al menos 3 meses, en donde administrar la composición farmacéutica a los pulmones del paciente comprende aerosolizar la composición farmacéutica para proporcionar una composición farmacéutica en aerosol que comprende una mezcla de amikacina libre o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y amikacina complejada liposomal o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y administrar la composición farmacéutica en aerosol a través de un nebulizador a los pulmones del paciente una vez al día en una sesión de dosificación única durante el período de administración, administrar al paciente uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados de un antibiótico macrólido, una rifamicina y etambutol, y en donde el paciente logra un cultivo de esputo MAC negativo durante o después del período de administración. Realizaciones adicionales de la invención se especifican en las reivindicaciones dependientes. Los aspectos y las realizaciones descritos en esta memoria que no caen dentro del alcance de las reivindicaciones no forman parte de la invención.

55 BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

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

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

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

La **Figura 4** muestra el cambio medio en la escala logarítmica (LS) desde el inicio en la escala semi-quantitativa completa para el cultivo de micobacterias para la población de pacientes con intención para tratar modificada (mITT, por sus siglas en inglés) en función del día del estudio tanto para la fase doble ciego como para la fase abierta del estudio recogido en el Ejemplo 1.

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

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

15 La **Figura 7 (parte superior)** es un gráfico que muestra el cambio desde el inicio en la prueba de caminata de seis minutos en el día 84 y el día 168 (población mITT) y la **Figura 7 (parte inferior)** es un gráfico del cambio medio desde el inicio en la distancia caminada (metros) en el 6MWT en pacientes que recibieron LAI frente a placebo el día 84 (última observación llevada a cabo, población con intención para tratar modificada).

20 La **Figura 8 (parte superior)** es un gráfico que muestra los metros promedio caminados en la prueba de caminata de seis minutos el día 84 y el día 168 (todos los pacientes). La **Figura 8 (parte inferior)** es un gráfico que muestra el cambio medio desde el inicio hasta los Días 84 y 168 en la distancia caminada (metros) en el 6MWT (siglas inglesas de prueba de caminata de seis minutos) en pacientes con conversión del cultivo a negativo (≥ 3 cultivos negativos) frente a aquellos sin conversión del cultivo a negativo (última observación llevada adelante - intención modificada para tratar a la población).

25 La **Figura 9** muestra el diseño del estudio para un estudio aleatorizado, controlado con placebo de amikacina encapsulada liposomal (ARIKAYCE o LAI) en pacientes con infección pulmonar por complejo *M. avium* (MAC) sin fibrosis quística (sin CF), descrita en el Ejemplo 2.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

30 La divulgación descrita en esta memoria se dirige, en parte, a métodos para tratar una infección pulmonar en un paciente que lo necesita, p. ej., administrar una composición farmacéutica de aminoglucósidos a los pulmones del paciente, por ejemplo, mediante nebulización. Las referencias a métodos de tratamiento en esta descripción deben interpretarse como referencias a composiciones farmacéuticas de la presente divulgación para su uso en esos métodos.

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

40 El término "tratar" incluye: (1) prevenir o retrasar la aparición de síntomas clínicos del estado, trastorno o condición que se desarrolla en el sujeto que puede estar afectado o predisposto al estado, trastorno o afección, pero que aún no experimenta o muestra síntomas clínicos o subclínicos del estado, trastorno o afección; (2) inhibir el estado, trastorno o afección (es decir, detener, reducir o retrasar el desarrollo de la enfermedad, o una recaída de la misma en caso de tratamiento de mantenimiento, de al menos un síntoma clínico o subclínico de la misma); y/o (3) aliviar la afección (es decir, provocar la regresión del estado, trastorno o afección o al menos uno de sus síntomas clínicos o subclínicos). El beneficio para un sujeto a tratar es estadísticamente significativo o al menos perceptible para el sujeto o para el médico.

45 50 "Profilaxis", tal como se utiliza en esta memoria, puede significar la prevención completa de una infección o enfermedad, o la prevención del desarrollo de síntomas de esa infección o enfermedad; un retraso en la aparición de una infección o enfermedad o sus síntomas; o una disminución en la gravedad de una infección o enfermedad desarrollada posteriormente o sus síntomas.

55 55 El término "antibacteriano" está reconocido en la técnica y se refiere a la capacidad de los compuestos de prevenir, inhibir o destruir el crecimiento de microbios de bacterias. Arriba se proporcionan ejemplos de bacterias.

60 El término "antimicrobiano" está reconocido en la técnica y se refiere a la capacidad de los compuestos de prevenir, inhibir o destruir el crecimiento de microbios de bacterias, hongos, protozoos y virus.

65 "Cantidad eficaz" significa una cantidad de un aminoglucósido (p. ej., amikacina) suficiente para dar como resultado la respuesta terapéutica deseada. La cantidad eficaz de la composición proporcionada en esta memoria comprende aminoglucósido tanto libre como liposomal complejado. Por ejemplo, el aminoglucósido liposomal complejado, en una realización, comprende aminoglucósido encapsulado en un liposoma, o formando complejo con un liposoma, o una combinación de los mismos.

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

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

10 Un "nebulizador" o un "generador de aerosol" es un dispositivo que convierte un líquido en un aerosol de un tamaño que puede inhalarse en el tracto respiratorio. Los nebulizadores neumáticos, ultrasónicos y electrónicos, p. ej., nebulizadores de malla electrónicos pasivos, nebulizadores de malla electrónicos activos y nebulizadores de malla vibrantes, son susceptibles de uso con la invención si el nebulizador particular emite un aerosol con las propiedades requeridas y a la velocidad de salida requerida.

15 El proceso de convertir neumáticamente un líquido a granel en pequeñas gotitas se denomina atomización. El funcionamiento de un nebulizador neumático requiere un suministro de gas presurizado como fuerza impulsora para la atomización del líquido. Los nebulizadores ultrasónicos utilizan electricidad introducida por un elemento piezoelectrónico en el depósito de líquido para convertir un líquido en gotitas respirables. Se describen diversos tipos de nebulizadores en Respiratory Care, Vol. 45, Nº 6, pp. 609-622 (2000). El término "nebulizador" y la expresión "generador de aerosol" se utilizan indistintamente en toda la memoria descriptiva. "Dispositivo de inhalación", "sistema de inhalación" y "atomizador" también se utilizan en la bibliografía de manera indistinta con el término "nebulizador" y la expresión "generador de aerosol".

20 El "diámetro medio de masa" o "MMD" (por sus siglas en inglés) se determina mediante difracción láser o mediciones con impactador, y es el diámetro promedio de partícula en masa.

25 El "diámetro aerodinámico mediano de masa" o "MMAD" (por sus siglas en inglés) se normaliza en relación con la separación aerodinámica de gotitas de agua en aerosol y se determina por mediciones del impactador, p. ej., el impactador de cascada Anderson (ACI) o el impactador de próxima generación (NGI). El caudal de gas, en una realización, es de 28 litros por minuto mediante el impactador de cascada Anderson (ACI) y de 15 litros por minuto mediante el impactador de próxima generación (NGI). La "desviación estándar geométrica" o "GSD" (por sus siglas en inglés) es una medida de la dispersión de una distribución del tamaño de partículas aerodinámicas.

30 Las micobacterias no tuberculosas son organismos que se encuentran en el suelo y el agua y que pueden provocar enfermedades pulmonares graves en individuos susceptibles, para los cuales actualmente existen tratamientos efectivos limitados y no hay terapias aprobadas. Se informa que la prevalencia de la enfermedad NTM está aumentando y, según informes de la Sociedad Torácica Estadounidense, se cree que es mayor que la de la tuberculosis en los EE.UU. De acuerdo con el National Center for Biotechnology Information, los estudios epidemiológicos demuestran que la presencia de infección por NTM está aumentando en los países en desarrollo, tal vez debido a la implementación del agua del grifo. Se cree que las mujeres con fenotipo característico tienen un mayor riesgo de contraer infección por NTM junto con los pacientes con defectos en los reguladores de conductancia transmembrana de la fibrosis quística. Generalmente, los grupos de alto riesgo con enfermedad pulmonar por NTM de mayor morbilidad y mortalidad son aquellos con lesiones cavitadas, IMC bajo, edad avanzada y un índice de comorbilidad alto.

35 40 45 50 La enfermedad pulmonar por NTM es a menudo una afección crónica que puede conducir a una inflamación progresiva y daño pulmonar, y se caracteriza por bronquiectasias y enfermedad cavitaria. Las infecciones por NTM requieren a menudo estancias hospitalarias prolongadas para su tratamiento médico. El tratamiento implica habitualmente regímenes de múltiples fármacos que pueden ser mal tolerados y tener una eficacia limitada, especialmente en pacientes con enfermedad grave o en aquellos en los que han fracasado intentos de tratamiento anteriores. De acuerdo con un estudio de historias clínicas de pacientes patrocinado por la compañía y realizado por Clarity Pharma Research, aproximadamente 50.000 pacientes que padecían enfermedad pulmonar por NTM visitaron consultorios médicos en los EE.UU. durante 2011.

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

60 65 En esta memoria se describen métodos para tratar una infección pulmonar por micobacterias no tuberculosas (NTM) en un paciente que lo necesita. El método, en un ejemplo, comprende la administración al paciente de una composición que comprende un aminoglucósido complejado liposomal, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, durante un período de administración. El aminoglucósido liposomal complejado, en un ejemplo, comprende el aminoglucósido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo encapsulado en una pluralidad de liposomas. La pluralidad de liposomas en un ejemplo incluye un componente lipídico que consiste en lípidos neutros. En un ejemplo, los lípidos neutros comprenden un fosfolípido y un esterol. En un ejemplo adicional, el fosfolípido es una fosfatidilcolina. En realizaciones de la invención, la fosfatidilcolina es dipalmitofosfatidilcolina (DPPC). En realizaciones de la invención, el esterol es colesterol. En un ejemplo, la infección pulmonar por micobacterias no

tuberculosas es una infección pulmonar recalcitrante por micobacterias no tuberculosas. El paciente, en un ejemplo, exhibe un número incrementado de metros caminados en el 6MWT, en comparación con antes del tratamiento y/o una conversión del cultivo de NTM a negativo, durante el período de administración o después del período de administración.

- 5 La respuesta terapéutica puede ser cualquier respuesta que un usuario (p. ej., un médico) reconozca como una respuesta eficaz a la terapia. La respuesta terapéutica generalmente será una reducción, inhibición, retraso o prevención en el crecimiento o la reproducción de una o más NTM, o el exterminio de una o más NTM. Una respuesta terapéutica también puede reflejarse en una mejora de la función pulmonar, por ejemplo, el volumen inspiratorio forzado en un segundo (FEVi, por sus siglas en inglés). En un ejemplo, cuando un paciente es tratado por una infección pulmonar por NTM, la respuesta terapéutica se mide como el cambio desde el inicio en la escala semi-cuantitativa completa para el cultivo de micobacterias o una mejora en la distancia caminada en la prueba de caminata de 6 minutos (6MWT). Además, está dentro de la habilidad de un experto ordinario en la técnica determinar la duración apropiada del tratamiento, las dosis apropiadas y cualquier tratamiento combinado potencial, basándose en una evaluación de la respuesta terapéutica.

10 La infección pulmonar por NTM tratable mediante los métodos y las composiciones descritos en esta memoria, en un ejemplo, es *M. avium*, *M. avium* subsp. *hominissuis* (MAH), *M. abscessus*, *M. chelonae*, *M. bolletii*, *M. kansasii*, *M. ulcerans*, *M. avium*, *M. avium complex* (MAC) (*M. avium* y *M. intracellulare*), *M. conspicuum*, *M. kansasii*, *M. peregrinum*, *M. immunogenum*, *M. xenopi*, *M. marinum*, *M. malmoense*, *M. marinum*, *M. mucogenicum*, *M. nonchromogenicum*, *M. scrofulaceum*, *M. simiae*, *M. smegmatis*, *M. szulgai*, *M. terrae*, *M. terrae* complex, *M. haemophilum*, *M. genavense*, *M. asiaticum*, *M. shimoidei*, *M. gordoneae*, *M. nonchromogenicum*, *M. triplex*, *M. lentiflavum*, *M. celatum*, *M. fortuitum*, *M. fortuitum* complex (*M. fortuitum* and *M. chelonae*) o una combinación de los mismos. En un ejemplo adicional, la infección pulmonar por micobacterias no tuberculosas es el complejo *M. avium* (MAC) (*M. avium* y *M. intracellulare*), *M. abscessus* o *M. avium*. En un ejemplo adicional, la infección por *M. avium* es *M. avium* subsp. *hominissuis*. En realizaciones de la invención, la infección pulmonar por micobacterias no tuberculosas es el complejo *M. avium* (MAC) (*M. avium* y *M. intracellulare*). En una realización, la infección pulmonar por NTM es una infección pulmonar recalcitrante por micobacterias no tuberculosas.

15 20 25 30 Como se describe en toda esta memoria, las composiciones y los sistemas descritos en esta memoria se utilizan para tratar una infección provocada por una micobacteria no tuberculosa (NTM). En un ejemplo, las composiciones y los sistemas descritos en esta memoria se utilizan para tratar una infección provocada por complejo de *Mycobacterium abscessus*, *Mycobacterium avium* o *M. avium*. Incluso en un ejemplo adicional, la infección por *Mycobacterium avium* es *Mycobacterium avium* subsp. *hominissuis*.

35 40 En un ejemplo, se trata a un paciente por una infección pulmonar por *Mycobacterium abscessus*, *M. kansasii*, *M. abscessus*, *M. fortuitum*, *Mycobacterium avium* o un complejo de *M. avium* (MAC) mediante la administración por inhalación de una composición de aminoglucósido liposomal. En una realización adicional, el aminoglucósido es sulfato de amikacina y se administra una vez al día en una sesión de dosificación única. En realizaciones de la invención, la infección pulmonar por NTM es MAC.

45 En un ejemplo, la infección pulmonar por NTM está asociada con lesiones cavitarias. En un ejemplo, la infección pulmonar por NTM es una infección nodular. En un ejemplo adicional, la infección pulmonar por NTM es una infección nodular con lesiones cavitarias mínimas.

50 55 En un ejemplo, el aminoglucósido o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, administrado mediante los métodos descritos en esta memoria, se selecciona de amikacina, apramicina, arbekacina, astromicina, capreomicina, dibekacina, framicetina, gentamicina, higromicina B, isepamicina, kanamicina, neomicina, netilmicina, paromomicina, rodestreptomicina, ribostamicina, sisomicina, espectinomicina, estreptomicina, tobramicina, verdamicina o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. En realizaciones de la invención, el aminoglucósido es amikacina. En una realización, la amikacina es sulfato de amikacina. En otro ejemplo, el aminoglucósido se selecciona de un aminoglucósido recogido en la Tabla 2 que figura más adelante, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una combinación de los mismos. Por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable tal como una sal sulfato de uno o más de los aminoglucósidos recogidos en la Tabla 2 puede formularse en una composición liposomal y administrarse a un paciente que necesita tratamiento con NTM, p. ej., mediante administración pulmonar mediante un nebulizador.

Tabla 2. Aminoglucósidos para uso con la presente divulgación

AC4437	dibekacina	K-4619	sisomicina
amikacina	dactimicina	isepamicina	rodestreptomicina
arbekacina	etimicina	KA-5685	sorbitina
apramicina	framicetina	kanamicina	espectinomicina
astromicina	gentamicina	neomicina	esporaricina

Tabla 2. Aminoglucósidos para uso con la presente divulgación

bekanamicina	H107	netilmicina	estreptomicina
boholmicina	higromicina	paromomicina	tobramicina
brulamicina	higromicina B	plazomicina	verdamicina
capreomicina	inosamicina	ribostamicina	vertilmicina

En un ejemplo, una composición farmacéutica comprende una combinación de aminoglucósidos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, p. ej., una combinación de dos o más aminoglucósidos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, como se recoge en la Tabla 2. En un ejemplo, la composición que comprende el aminoglucósido liposomal complejado comprende de 1 a aproximadamente 5 aminoglucósidos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

5 En otro ejemplo, la composición que comprende el aminoglucósido liposomal complejado comprende al menos 1, al menos 2, al menos 3, al menos 4, al menos 5 o al menos 6 de los aminoglucósidos recogidos en la Tabla 2 (o sales farmacéuticamente aceptables de los aminoglucósidos). En otro ejemplo, una composición farmacéutica comprende entre 1 y 4 aminoglucósidos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. En un ejemplo adicional, la combinación comprende amikacina, p. ej., como sulfato de amikacina.

10 En una realización, el aminoglucósido es una base libre de aminoglucósido, o su sal, solvato u otro derivado no covalente. En realizaciones de la invención, el aminoglucósido es amikacina. Como aminoglucósidos adecuados utilizados en las composiciones de fármacos se incluyen sales por adición y complejos de fármacos farmacéuticamente aceptables. En los casos en los que los compuestos pueden tener uno o más centros quirales, a menos que se especifique, la presente divulgación comprende cada uno de los compuestos racémicos únicos, así como cada uno de los compuestos no racémicos únicos. En los casos en los que los agentes activos tienen dobles enlaces carbono-carbono insaturados, tanto los isómeros cis (Z) como trans (E) están dentro del alcance de la presente divulgación.

15 20 En los casos en los que los agentes activos existen en formas tautómeras, tales como tautómeros ceto-enol, se contempla que cada una de las formas tautómeras esté incluida en la presente divulgación. Amikacina, en una realización, está presente en la composición farmacéutica como base de amikacina o sal de amikacina, por ejemplo, sulfato de amikacina o disulfato de amikacina. En un ejemplo, se utiliza una combinación de uno o más de los aminoglucósidos anteriores en las composiciones, los sistemas y métodos descritos en esta memoria.

25 En esta memoria se describe un método para tratar o proporcionar profilaxis contra una infección pulmonar por NTM. El tratamiento se logra mediante la administración de una composición que comprende una composición de aminoglucósido liposomal mediante inhalación vía nebulización de la composición. En un ejemplo, la composición comprende un aminoglucósido encapsulado en una pluralidad de liposomas, p. ej., un aminoglucósido seleccionado de uno o más de los aminoglucósidos de las Tablas 1 y/o 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

35 40 En un ejemplo, el componente lipídico del liposoma o la pluralidad de liposomas comprende lípidos eléctricamente neutros, lípidos cargados positivamente, lípidos cargados negativamente o una combinación de los mismos. En otro ejemplo, el componente lipídico comprende lípidos eléctricamente neutros. En un ejemplo adicional, el componente lipídico consiste esencialmente en lípidos eléctricamente neutros. Incluso en un ejemplo adicional, los lípidos eléctricamente neutros comprenden un esterol y un fosfolípido. Incluso en un ejemplo adicional, el esterol es colesterol y el fosfolípido es una fosfatidilcolina neutra. En realizaciones de la invención, la fosfatidilcolina es dipalmitofosfatidilcolina (DPPC).

45 50 55 Como se proporciona arriba, realizaciones de aminoglucósido liposomal complejado, incluyen realizaciones en las que el aminoglucósido o sal farmacéuticamente aceptable del mismo está encapsulado en una pluralidad de liposomas. Además, el aminoglucósido complejado liposomal describe cualquier composición, solución o suspensión en la que al menos aproximadamente el 1 % en peso del aminoglucósido está asociado con el lípido ya sea como parte de un complejo con el liposoma, o como un liposoma en el que el aminoglucósido puede estar en la fase acuosa o en la fase de bicapa hidrófoba o en la región del grupo de cabeza interfacial de la bicapa liposomal. En una realización, antes de la nebulización, al menos aproximadamente un 5 %, al menos aproximadamente un 10 %, al menos aproximadamente un 20 %, al menos aproximadamente un 25 %, al menos aproximadamente un 50 %, al menos aproximadamente un 75 %, al menos aproximadamente un 80 %, al menos aproximadamente un 85 %, al menos aproximadamente un 90

% o al menos aproximadamente un 95 % del aminoglucósido en la composición está asociado de esta manera. La asociación, en una realización, se mide mediante separación a través de un filtro en el que se retienen los lípidos y el fármaco asociado a lípidos (*es decir*, en el retenido) y el fármaco libre está en el filtrado.

- 5 Los métodos proporcionados en esta memoria comprenden administrar a un paciente que lo necesita una composición que comprende un aminoglucósido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo encapsulado en una pluralidad de liposomas. Se pueden utilizar uno o más lípidos para formar la pluralidad de liposomas. En un ejemplo, el uno o más lípidos es un lípido sintético, semi-sintético o un lípido que se produce de forma natural, incluyendo un fosfolípido, tocopherol, esterol, ácido graso, lípido cargado negativamente, lípido catiónico o una combinación de los mismos. En 10 un ejemplo, el componente lipídico de la pluralidad de liposomas consiste en lípidos eléctricamente neutros. En realizaciones de la invención, el componente lipídico comprende DPPC y colesterol.

En un ejemplo, al menos un fosfolípido está presente en la pluralidad de liposomas. El fosfolípido, en un ejemplo, es eléctricamente neutro. En un ejemplo, el fosfolípido es una fosfatidilcolina (PC), fosfatidilglicerol (PG), fosfatidilinositol (PI), fosfatidilsérina (PS), fosfatidiletanolamina (PE) y ácido fosfatídico (PA); los homólogos de soja, fosfatidilcolina de soja (SPC); SPG, SPS, SPI, SPE y SPA; los homólogos hidrogenados de huevo y soja (p. ej., HEPC, HSPC), fosfolípidos formados por enlaces éster de ácidos grasos en las posiciones 2 y 3 del glicerol que contienen cadenas de 12 a 26 átomos de carbono y diferentes grupos de cabeza en la posición 1 del glicerol que incluyen colina, glicerol, inositol, serina, etanolamina, así como los correspondientes ácidos fosfatídicos. Las cadenas de carbono de estos 20 ácidos grasos pueden estar saturadas o insaturadas, y el fosfolípido puede estar formado por ácidos grasos de diferentes longitudes de cadena y diferentes grados de insaturación.

En realizaciones de la invención, el componente lipídico de la pluralidad de liposomas incluye dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC), un constituyente principal del tensioactivo pulmonar que se produce de forma natural. En un ejemplo, el componente lipídico de la pluralidad de liposomas comprende DPPC y colesterol, o consiste esencialmente en DPPC y colesterol. En realizaciones de la invención, el componente lipídico de la pluralidad de liposomas consiste en DPPC y colesterol. En una realización adicional, la DPPC y el colesterol tienen una relación molar en el intervalo de aproximadamente 19:1 a aproximadamente 1:1, o de aproximadamente 9:1 a aproximadamente 1:1, o de 30 aproximadamente 4:1 a aproximadamente 1:1, o de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 1:1, o de aproximadamente 1,86:1 a aproximadamente 1:1. Incluso en una realización adicional, la DPPC y el colesterol tienen una relación molar de aproximadamente 2:1 o aproximadamente 1:1.

Otros ejemplos de lípidos para uso con los métodos y las composiciones descritos en esta memoria incluyen, pero no se limitan a dimiristoilfosfatidilcolina (DMPC), dimiristoilfosfatidilglicerol (DMPG), dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC), dipalmitoilfosfatidilglicerol (DPPG), diestearoilfosfatidilcolina (DSPC), diestearoilfosfatidilglicerol (DSPG), dioleoilfosfatidil-etanolamina (DOPE), fosfolípidos mixtos tales como palmitoilestearoilfosfatidil-colina (PSPC) y fosfolípidos acilados sencillos, por ejemplo, mono-oleoil-fosfatidiletanolamina (MOPE).

En un ejemplo, el componente lipídico de la pluralidad de liposomas comprende un esterol. En un ejemplo adicional, el al menos un componente lipídico comprende un esterol y un fosfolípido, o consiste esencialmente en un esterol y un fosfolípido, o consiste en un esterol y un fosfolípido (p. ej., una fosfatidilcolina neutra tal como DPPC). Esteroles para uso con la divulgación incluyen, pero no se limitan a colesterol, ésteres de colesterol, incluyendo hemi-succinato de colesterol, sales de colesterol, incluyendo hidrógeno-sulfato de colesterol y sulfato de colesterol, ergosterol, ésteres de ergosterol, incluyendo hemi-succinato de ergosterol, sales de ergosterol, incluyendo hidrógeno-sulfato de ergosterol y sulfato de ergosterol, lanosterol, ésteres de lanosterol, incluyendo hemi-succinato de lanosterol, sales de lanosterol, incluyendo hidrógeno-sulfato de lanosterol, sulfato de lanosterol y tocoferoles. Los tocoferoles pueden incluir tocoferoles, ésteres de tocoferoles que incluyen hemi-succinatos de tocoferol, sales de tocoferoles, incluyendo hidrógeno-sulfatos de tocoferol y sulfatos de tocoferol. La expresión "compuesto de esterol" incluye esteroles, tocoferoles y similares.

50 En un ejemplo, al menos un lípido catiónico (lípido cargado positivamente) está previsto en el componente lipídico de la pluralidad de liposomas, presente en las composiciones de aminoglucósidos liposomales descritas en esta memoria, para uso en el método de tratamiento de una infección pulmonar por NTM en un paciente que lo necesita. Lípidos catiónicos incluyen, pero no se limitan a sales de amonio de ácidos grasos, fosfólidos y glicéridos. Los ácidos grasos incluyen ácidos grasos con longitudes de cadena de carbono de 12 a 26 átomos de carbono que están saturados o insaturados. Algunos ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a miristilamina, palmitilamina, laurilamina y estearylamina, dilauroiletílfosfocolina (DLEP), dimiristoiletílfosfocolina (DMEP), dipalmitoiletílfosfocolina (DPEP) y distearoiletílfosfocolina (DSEP), cloruro de N-(2,3-di-(9-(Z)-octadeceniloxy)-prop-1-il-N,N,N-trimetilamonio (DOTMA), 1,2-bis(oleoiloxi)-3-(trimetilamonio)propano (DOTAP) y combinaciones de los mismos.

60 En un ejemplo, al menos un lípido aniónico (lípido cargado negativamente) está previsto en el componente lipídico de la pluralidad de liposomas, presente en las composiciones de aminoglucósidos liposomales descritas en esta memoria, para uso en el método de tratamiento de una infección pulmonar por NTM en un paciente que lo necesita. Los lípidos cargados negativamente que pueden utilizarse incluyen fosfatidil-gliceroles (PGs), ácidos fosfatídicos (PAs), fosfatidilinositoles (PIs) y fosfatidil serinas (PSs). Ejemplos incluyen, pero no se limitan a DMPG, DPPG, DSPG, DMPA, DPPA, DSPA, DMPI, DPPI, DSPI, DMPS, DPPS, DSPS y combinaciones de los mismos.

- Sin desear limitarse a teoría alguna, las fosfatidilcolinas, tales como DPPC, ayudan en la absorción del agente aminoglucósido por parte de las células en el pulmón (p. ej., los macrófagos alveolares) y ayudan a mantener el agente aminoglucósido en el pulmón. Se cree que los lípidos cargados negativamente, tales como los PGs, PAs, las PSs y los PIs, además de reducir la agregación de partículas, desempeñan un papel en las características de actividad sostenida de la composición para inhalación, así como en el transporte de la composición a través del pulmón (transcitosis) para la captación sistémica. Se cree que los compuestos de esterol, sin desear estar ligados a teoría alguna, afectan las características de liberación de la composición.
- 5
- 10 Los liposomas son membranas bicapa lipídicas completamente cerradas que contienen un volumen acuoso atrapado. Los liposomas pueden ser vesículas unilaminares (que poseen una única bicapa de membrana) o vesículas multilaminares (estructuras similares a cebollas caracterizadas por múltiples bicapas de membrana, cada una separada de la siguiente por una capa acuosa) o una combinación de las mismas. La bicapa está compuesta por dos monocapas lipídicas que tienen una región de "cola" hidrófoba y una región de "cabeza" hidrófila. La estructura de la bicapa de membrana es tal que las "colas" hidrófobas (no polares) de las monocapas lipídicas se orientan hacia el centro de la bicapa, mientras que las "cabezas" hidrófilas se orientan hacia la fase acuosa.
- 15
- 20 La relación en peso de lípido a aminoglucósido (las relaciones en peso también se denominan en esta memoria "lípido : aminoglucósido") en la composición farmacéutica proporcionada en esta memoria, en una realización, es 3:1 o menos, 2,5:1,0 o menos, 2:1 o menos, 1,5:1 o menos, 1:1 o menos o 0,75:1 o menos. En una realización, la relación ponderal de lípido : aminoglucósido en la composición proporcionada en esta memoria es 0,7:1,0 o aproximadamente 0,7:1,0 en peso. En otra realización, la relación L:D en los liposomas proporcionados en esta memoria es 0,75:1 o menos (en peso). En una realización, la relación ponderal de lípido:aminoglucósido (relación ponderal de lípido a aminoglucósido) es de aproximadamente 0,10:1,0 a aproximadamente 1,25:1,0, de aproximadamente 0,25:1,0 a aproximadamente 1,25:1,0, de aproximadamente 0,50:1,0 a aproximadamente 1,25:1,0 o de aproximadamente 0,6:1 a aproximadamente 1,25:1,0. En otra realización, la relación ponderal de lípido a aminoglucósido es de aproximadamente 0,1:1,0 a aproximadamente 1,0:1,0 o de aproximadamente 0,25:1,0 a aproximadamente 1,0:1,0 o de aproximadamente 0,5:1 a aproximadamente 1:1,0.
- 25
- 30 La relación ponderal de lípido a aminoglucósido proporcionada en esta memoria en otra realización es inferior a 3:1, inferior a 2,5:1,0, inferior a 2,0:1,0, inferior a 1,5:1,0 o inferior a 1,0:1,0 . En una realización adicional, la relación ponderal de lípido a aminoglucósido es aproximadamente 0,7:1,0 o menos o aproximadamente 0,7:1,0. En aún otra realización, la relación en peso de lípido a aminoglucósido es de aproximadamente 0,5:1,0 a aproximadamente 0,8:1,0.
- 35
- 40 Con el fin de minimizar el volumen de dosis y reducir el tiempo de dosificación al paciente, en una realización, es importante que el atrapamiento liposomal del aminoglucósido (p. ej., el aminoglucósido amikacina) sea altamente eficiente y que la relación ponderal de lípido a aminoglucósido sea un valor lo más bajo posible y/o práctico, al tiempo que manteniendo los liposomas lo suficientemente pequeños como para penetrar en la mucosidad y las biopelículas del paciente. En una realización, la relación ponderal de L aminoglucósido en la composición proporcionada en esta memoria, es decir, la composición que comprende un aminoglucósido encapsulado en una pluralidad de liposomas es 0,7:1,0, aproximadamente 0,7:1,0 de aproximadamente 0,5:1,0 a aproximadamente 0,8:1,0 o de aproximadamente 0,6:1,0 a aproximadamente 0,8:1,0. En una realización adicional, los liposomas proporcionados en esta memoria son lo suficientemente pequeños como para penetrar eficazmente en una biopelícula bacteriana. Incluso en una realización adicional, el diámetro medio de la pluralidad de liposomas, medido por dispersión de la luz, es de aproximadamente 200 nm a aproximadamente 400 nm, o de aproximadamente 250 nm a aproximadamente 400 nm, o de aproximadamente 250 nm a aproximadamente 300 nm o de aproximadamente 200 nm a aproximadamente 300 nm. Incluso en una realización adicional, el diámetro medio de la pluralidad de liposomas, medido por dispersión de la luz, es de aproximadamente 260 a aproximadamente 280 nm.
- 45
- 50 En un ejemplo, las composiciones liposomales descritas en esta memoria se fabrican mediante uno de los métodos recogidos en la Publicación de Solicitud de Patente de EE.UU. Nº 2013/0330400 o la Patente de EE.UU. Nº 7.718.189. Los liposomas pueden producirse mediante una diversidad de métodos (véase, p. ej., Cullis et al. (1987)). En un ejemplo, uno o más de los métodos descritos en la Publicación de Solicitud de Patente de EE.UU. Nº 2008/0089927 se utilizan en esta memoria para producir las composiciones lipídicas encapsuladas con aminoglucósidos (dispersión liposomal). Por ejemplo, en un ejemplo, al menos un lípido y un aminoglucósido se mezclan con un coacervado (es decir, una fase líquida separada) para formar la composición de liposomas. El coacervado se puede formar antes de mezclar con el lípido, durante la mezcladura con el lípido o después de mezclar con el lípido. Además, el coacervado puede ser un coacervado del agente activo.
- 55
- 60 En un ejemplo, la dispersión liposomal se forma disolviendo uno o más lípidos en un disolvente orgánico formando una solución lipídica, y el coacervado de aminoglucósido se forma mezclando una solución acuosa del aminoglucósido con la solución lipídica. En un ejemplo adicional, el disolvente orgánico es etanol. Incluso en un ejemplo adicional, la solución lipídica comprende un fosfolípido y un esterol, p. ej., DPPC y colesterol.
- 65
- En un ejemplo, los liposomas se producen mediante tratamiento con ultrasonidos, extrusión, homogeneización, hinchamiento, electroformación, emulsión invertida o un método de evaporación inversa. El procedimiento de

Bangham (J. Mol. Biol. (1965)) produce vesículas multilaminares ordinarias (MLVs, por sus siglas en inglés). Lenk et al. (Patentes de EE.UU. N°s 4.522.803, 5.030.453 y 5.169.637), Fountain et al. (Patente de EE.UU. N° 4.588.578) y Cullis et al. (Patente de EE.UU. N° 4.975.282) describen métodos para producir liposomas multilamelares que tienen una distribución de solutos interlaminares sustancialmente igual en cada uno de sus compartimientos acuosos.

5 Paphadjopoulos et al., Patente de EE.UU. N° 4.235.871, describe la preparación de liposomas oligolamelares mediante evaporación en fase inversa. Cada uno de los métodos se puede utilizar con la presente invención.

Las vesículas unilaminares se pueden producir a partir de MLVs mediante un cierto número de técnicas, por ejemplo, las técnicas de extrusión de la Patente de EE.UU. N° 5.008.050 y la Patente de EE.UU. N° 5.059.421. El tratamiento 10 con ultrasonidos y la homogeneización pueden utilizarse para producir liposomas unilaminares más pequeños a partir de liposomas más grandes (véanse, por ejemplo, Paphadjopoulos et al. (1968); Deamer y Uster (1983); y Chapman et al. (1968)).

15 La preparación de liposomas de Bangham et al. (J. Mol. Biol. 13, 1965, pp. 238-252) implica suspender fosfolípidos en un disolvente orgánico que luego se evapora hasta sequedad dejando una película de fosfolípidos en el recipiente de reacción. A continuación, se añade una cantidad apropiada de fase acuosa, se deja que la mezcla se "hinche" y los liposomas resultantes que consisten en vesículas multilamelares (MLVs) se dispersan por medios mecánicos. Esta preparación proporciona la base para el desarrollo de las pequeñas vesículas unilaminares tratadas por 20 ultrasonidos descritas por Papahadjopoulos et al. (Biochim. Biophys. Acta. 135, 1967, pp. 624-638), y grandes vesículas unilaminares.

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

30 Otras técnicas para preparar liposomas incluyen las que forman vesículas de evaporación de fase inversa (REV), Patente de EE.UU. N° 4.235.871. Otra clase de liposomas que pueden utilizarse se caracteriza por tener una distribución laminar de soluto sustancialmente igual. Esta clase de liposomas se denomina vesículas plurilamelares estables (SPLV, por sus siglas en inglés) como se define en la Patente de EE.UU. N° 4.522.803, e incluye vesículas monofásicas como se describe en la Patente de EE.UU. N° 4.588.578, y vesículas multilaminares congeladas y descongeladas (FATMLV, por sus siglas en inglés) como se describe arriba.

35 40 Se han utilizado diversos esteroles y sus derivados hidrosolubles tales como hemisuccinato de colesterol para formar liposomas; véase, p. ej., la Patente de EE.UU. N° 4.721.612. Mayhew et al., Publicación PCT N° WO 85/00968, describieron un método para reducir la toxicidad de fármacos encapsulándolos en liposomas que comprenden alfa-tocoferol y determinados derivados del mismo. Además, se han utilizado diversos tocoferoles y sus derivados hidrosolubles para formar liposomas, véase la Publicación PCT N° 87/02219.

45 50 La composición farmacéutica, en una realización, pre-nebulización, comprende liposomas con un diámetro medio, que se mide mediante un método de dispersión de la luz, de aproximadamente 0,01 micras a aproximadamente 3,0 micras, por ejemplo, en el intervalo de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 1,0 micras. En una realización, el diámetro medio de los liposomas en la composición es de aproximadamente 200 nm a aproximadamente 300 nm, de aproximadamente 210 nm a aproximadamente 290 nm, de aproximadamente 220 nm a aproximadamente 280 nm, de aproximadamente 230 nm a aproximadamente 280 nm, de aproximadamente 240 nm a aproximadamente 280 nm, aproximadamente 250 nm a aproximadamente 280 nm o aproximadamente 260 nm a aproximadamente 280 nm. El perfil de actividad sostenida del producto liposomal puede regularse por la naturaleza de la membrana lípida y por la inclusión de otros excipientes en la composición.

55 60 65 En un ejemplo, el método descrito en esta memoria comprende administrar una composición de aminoglucósido complejado liposomal, p. ej., una composición de amikacina complejada liposomal (p. ej., sulfato de amikacina) a un paciente que lo necesita mediante inhalación, por ejemplo, mediante un nebulizador. En un ejemplo, la cantidad de aminoglucósido proporcionada en la composición es aproximadamente 450 mg, aproximadamente 500 mg, aproximadamente 550 mg, aproximadamente 560 mg, aproximadamente 570 mg, aproximadamente 580 mg, aproximadamente 590 mg, aproximadamente 600 mg o aproximadamente 610 mg. En otro ejemplo, la cantidad de aminoglucósido proporcionada en la composición es de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 600 mg, o de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 650 mg, o de aproximadamente 525 mg a aproximadamente 625 mg, o de aproximadamente 550 mg a aproximadamente 600 mg. En un ejemplo, la cantidad de aminoglucósido administrado al sujeto es de aproximadamente 560 mg y se proporciona en una composición de 8 mL. En un ejemplo, la cantidad de aminoglucósido administrada al sujeto es de aproximadamente 590 mg y se proporciona en una composición de 8 mL. En un ejemplo, la cantidad de aminoglucósido administrada al sujeto es de aproximadamente 600 mg y se proporciona en una composición de 8 mL. En un ejemplo, el aminoglucósido es amikacina y la cantidad de amikacina proporcionada en la composición es aproximadamente 450 mg, aproximadamente 500 mg, aproximadamente 550 mg, aproximadamente 560 mg, aproximadamente 570 mg, aproximadamente 580 mg, aproximadamente 590 mg, aproximadamente 600 mg o aproximadamente 610 mg. En una realización, el

- aminoglucósido es amikacina y la cantidad de amikacina proporcionada en la composición es de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 650 mg, o de aproximadamente 525 mg a aproximadamente 625 mg, o de aproximadamente 550 mg a aproximadamente 600 mg. En una realización, el aminoglucósido es amikacina y la cantidad de amikacina administrada al sujeto es aproximadamente 560 mg y se proporciona en una composición de 8 mL. En una realización, el aminoglucósido es amikacina y la cantidad de amikacina administrada al sujeto es aproximadamente 590 mg y se proporciona en una composición de 8 mL. En una realización, el aminoglucósido es amikacina y la cantidad de amikacina administrada al sujeto es aproximadamente 600 mg y se proporciona en una composición de 8 mL.
- En un ejemplo, los métodos descritos en esta memoria se llevan a cabo mediante el uso de un sistema que comprende una composición de aminoglucósido complejado liposomal, por ejemplo, una composición de amikacina encapsulada liposomal (*p. ej.*, sulfato de amikacina) y un nebulizador. En un ejemplo, la composición de aminoglucósido liposomal proporcionada en esta memoria comprende aproximadamente 60 mg/mL de aminoglucósido, aproximadamente 65 mg/mL de aminoglucósido, aproximadamente 70 mg/mL de aminoglucósido, aproximadamente 75 mg/mL de aminoglucósido, aproximadamente 80 mg/mL de aminoglucósido, aproximadamente 85 mg/mL de aminoglucósido o aproximadamente 90 mg/mL de aminoglucósido. En realizaciones de la invención, el aminoglucósido es amikacina, por ejemplo, sulfato de amikacina.
- En un ejemplo de los métodos de tratamiento de NTM descritos en esta memoria, la composición de aminoglucósido liposomal se administra a un paciente que lo necesita una vez al día en una única sesión de dosificación. En un ejemplo adicional, la composición se administra en forma de aerosol mediante un nebulizador. En otro ejemplo, el método comprende administrar a un paciente que lo necesita una de las composiciones de aminoglucósidos descritas en esta memoria cada dos días o cada tres días. En aún otro ejemplo, el método comprende administrar a un paciente que lo necesita una de las composiciones de aminoglucósidos descritas en esta memoria dos veces al día.
- Los métodos proporcionados en esta memoria, en un ejemplo, comprenden administrar a un paciente que lo necesita una de las composiciones descritas en esta memoria durante un período de administración que comprende al menos 3 meses, 4 meses, 5 meses o 6 meses. En un ejemplo, a un período de administración le sigue un período en el que no se administra composición alguna (denominado "período inactivo"), al que le sigue otro período de administración. El período inactivo, en un ejemplo, es aproximadamente 1 mes, aproximadamente 2 meses, aproximadamente 3 meses, aproximadamente cuatro meses, aproximadamente cinco meses o aproximadamente 6 meses.
- En un ejemplo, el período de administración es de aproximadamente 15 días a aproximadamente 400 días, *p. ej.*, de aproximadamente 45 días a aproximadamente 300 días, o de aproximadamente 45 días a aproximadamente 270 días, o de aproximadamente 80 días a aproximadamente 200 días. En realizaciones de la invención, el período de administración comprende la administración de la composición a un paciente que la necesita en una sesión de dosificación una vez al día.
- En otro ejemplo, el método de tratamiento de NTM descrito en esta memoria comprende la administración de una composición de aminoglucósidos complejada liposomal a un paciente que lo necesita a través de una sesión de dosificación una vez al día durante un período de administración. En un ejemplo adicional, el período de administración es de aproximadamente 15 a aproximadamente 275 días, o de aproximadamente 20 a aproximadamente 235 días, o de aproximadamente 28 días a aproximadamente 150 días. Por ejemplo, los métodos proporcionados en esta memoria comprenden administrar a un paciente que lo necesita una composición de aminoglucósidos una vez al día en una única sesión de dosificación durante un período de administración de aproximadamente 15 a aproximadamente 300 días, o de aproximadamente 15 a aproximadamente 250 días, o de aproximadamente 15 a aproximadamente 200 días, o de aproximadamente 15 a aproximadamente 150 días, o de aproximadamente 15 a aproximadamente 125 días o de aproximadamente 15 a aproximadamente 100 días. En otro ejemplo, el período de administración es de aproximadamente 50 días a aproximadamente 200 días. Durante el período de administración, en un ejemplo, al paciente que lo necesita se le administra la composición de aminoglucósidos mediante nebulización, y se administran diariamente de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 1000 mg de aminoglucósido en una única sesión de dosificación, por ejemplo, de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 590 mg de aminoglucósido a aproximadamente 700 mg de aminoglucósido (*p. ej.*, aproximadamente 590 mg de aminoglucósido).
- En una realización, un período de administración va seguido de un período inactivo de aproximadamente 15 a aproximadamente 200 días, por ejemplo, de aproximadamente 15 días a aproximadamente 150 días, o de aproximadamente 15 días a aproximadamente 75 días, de aproximadamente 15 días a aproximadamente 35 días, o de aproximadamente 20 días a aproximadamente 35 días, o de aproximadamente 25 días a aproximadamente 75 días, o de aproximadamente 35 días a aproximadamente 75 días o de aproximadamente 45 días a aproximadamente 75 días. En otra realización, el período inactivo es de aproximadamente 28 días a aproximadamente 56 días. En otras realizaciones, el período inactivo es de aproximadamente 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59 o 60 días, mientras que en otras realizaciones, el período inactivo es de aproximadamente 56 días.
- En una realización, al paciente que lo necesita se le administra la composición de aminoglucósidos complejada liposomal en un ciclo de tratamiento que comprende un período de administración y un período inactivo. En una

realización adicional, el ciclo de tratamiento se implementa al menos una vez. En una realización adicional, el ciclo de tratamiento se repite al menos dos veces, por ejemplo, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve o diez veces. En otra realización, el ciclo de tratamiento se repite al menos tres veces, por ejemplo, al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco o al menos seis veces.

- 5 En la Tabla 3 que figura más adelante se proporcionan diversos ciclos de tratamiento para pacientes con infecciones pulmonares por NTM. Sin embargo, en otra realización, el método proporcionado en esta memoria no comprende un período inactivo y en su lugar incluye solo un período de administración. En un ejemplo, uno de los períodos de administración recogidos en la Tabla 3 se utiliza en el método proporcionado en esta memoria. En una realización adicional, al paciente se le administra la composición de aminoglucósidos liposomal una vez al día durante el período de administración en una única sesión de dosificación.
- 10

Tabla 3. Ciclos de tratamiento de la presente divulgación			
Periodo de administración	Periodo inactivo	Ciclo(s) de tratamiento	Composición
15 a 500 días	15 a 75 días	Al menos una vez	Amikacina (500 mg-600 mg), DPPC, colesterol, (relación ponderal de lípido a aminoglucósido de 0,75: 1 o menos, p. ej., 0,1:1,0 a aproximadamente 1,25: 1,0)
15 a 450 días	15 a 75 días	Al menos una vez	Amikacina (500 mg-600 mg), DPPC, colesterol, (relación ponderal de lípido a aminoglucósido de 0,75: 1 o menos, p. ej., 0,1:1,0 a aproximadamente 1,25: 1,0)
15 a 400 días	15 a 75 días	Al menos una vez	Amikacina (500 mg-600 mg), DPPC, colesterol, (relación ponderal de lípido a aminoglucósido de 0,75: 1 o menos, p. ej., 0,1:1,0 a aproximadamente 1,25: 1,0)
15 a 350 días	15 a 75 días	Al menos una vez	Amikacina (500 mg-600 mg), DPPC, colesterol, (relación ponderal de lípido a aminoglucósido de 0,75: 1 o menos, p. ej., 0,1:1,0 a aproximadamente 1,25: 1,0)
15 a 325 días	15 a 75 días	Al menos una vez	Amikacina (500 mg-600 mg), DPPC, colesterol, (relación ponderal de lípido a aminoglucósido de 0,75: 1 o menos, p. ej., 0,1:1,0 a aproximadamente 1,25: 1,0)
15 a 300 días	15 a 75 días	Al menos una vez	Amikacina (500 mg-600 mg), DPPC, colesterol, (relación ponderal de lípido a aminoglucósido de 0,75: 1 o menos, p. ej., 0,1:1,0 a aproximadamente 1,25: 1,0)
15 a 275 días	15 a 75 días	Al menos una vez	Amikacina (500 mg-600 mg), DPPC, colesterol, (relación ponderal de lípido a aminoglucósido de 0,75: 1 o menos, p. ej., 0,1:1,0 a aproximadamente 1,25: 1,0)
15 a 255 días	15 a 75 días	Al menos una vez	Amikacina (500 mg-600 mg), DPPC, colesterol, (relación ponderal de lípido a aminoglucósido de 0,75: 1 o menos, p. ej., 0,1:1,0 a aproximadamente 1,25: 1,0)
15 a 225 días	15 a 75 días	Al menos una vez	Amikacina (500 mg-600 mg), DPPC, colesterol, (relación ponderal de lípido a aminoglucósido de 0,75: 1 o menos, p. ej., 0,1:1,0 a aproximadamente 1,25: 1,0)
15 a 200 días	15 a 75 días	Al menos una vez	Amikacina (500 mg-600 mg), DPPC, colesterol, (relación ponderal de lípido a aminoglucósido de 0,75: 1 o menos, p. ej., 0,1:1,0 a aproximadamente 1,25: 1,0)
15 a 175 días	15 a 75 días	Al menos una vez	Amikacina (500 mg-600 mg), DPPC, colesterol, (relación ponderal de lípido a aminoglucósido de 0,75: 1 o menos, p. ej., 0,1:1,0 a aproximadamente 1,25: 1,0)

Tabla 3. Ciclos de tratamiento de la presente divulgación			
Periodo de administración	Periodo inactivo	Ciclo(s) de tratamiento	Composición
15 a 150 días	15 a 75 días	Al menos una vez	Amikacina (500 mg-600 mg), DPPC, colesterol, (relación ponderal de lípido a aminoglucósido de 0,75: 1 o menos, p. ej., 0,1:1,0 a aproximadamente 1,25: 1,0)
15 a 125 días	15 a 75 días	Al menos una vez	Amikacina (500 mg-600 mg), DPPC, colesterol, (relación ponderal de lípido a aminoglucósido de 0,75: 1 o menos, p. ej., 0,1:1,0 a aproximadamente 1,25: 1,0)
15 a 100 días	15 a 75 días	Al menos una vez	Amikacina (aproximadamente 590 mg), DPPC, colesterol, (L:D en peso de aproximadamente 0,7:1)
15 a 75 días	15 a 75 días	Al menos una vez	Amikacina (aproximadamente 590 mg), DPPC, colesterol, (L:D en peso de aproximadamente 0,7:1)
15 a 50 días	15 a 75 días	Al menos una vez	Amikacina (aproximadamente 590 mg), DPPC, colesterol, (L:D en peso de aproximadamente 0,7:1)
20 a 100 días	15 a 75 días	Al menos una vez	Amikacina (aproximadamente 590 mg), DPPC, colesterol, (L:D en peso de aproximadamente 0,7:1)

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

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

Tabla 4. Composiciones Farmacéuticas			
Composición A (pH 6,0-7,0)		Composición D (pH ~6,5)	
Componente	Concentración	Componente	Concentración
Aminoglucósido	60-80 mg/mL	Aminoglucósido	~ 70 mg/mL
Fosfolípido	30-40 mg/mL	Fosfolípido	~ 32-35 mg/mL
Esterol	10-20 mg/mL	Esterol	~ 16-17 mg/mL
Sal	0,5 %-5,0 %	Sal	~ 1,5 %
Composición B (pH 6,0-7,0)		Composición E (pH ~6,5)	
Sulfato de Amikacina	60-80 mg/mL	Sulfato de Amikacina	~ 70 mg/mL
Tabla 4. Composiciones Farmacéuticas			
DPPC	30-40 mg/mL	DPPC	~ 32-35 mg/mL
Colesterol	10-20 mg/mL	Colesterol	~ 16-17 mg/mL
NaCl	0,5 %-5,0 %	NaCl	~ 1,5 %
Composición C (pH 6,0-7,0)		Composición F (pH ~6,5)	
Sulfato de Amikacina	70-80 mg/mL	Sulfato de Amikacina	~ 70 mg/mL
DPPC	35-40 mg/mL	DPPC	~ 30-35 mg/mL
Colesterol	15-20 mg/mL	Colesterol	~ 15-17 mg/mL

Tabla 4. Composiciones Farmacéuticas

Composición A (pH 6.0-7.0)		Composición D (pH ~6.5)	
Componente	Concentración	Componente	Concentración
NaCl	0,5 %-5,0 %	NaCl	~ 1,5 %

Cabe señalar que el aumento de la concentración de aminoglucósido por sí solo puede no dar como resultado un tiempo de dosificación reducido. Por ejemplo, en una realización, la relación de lípido a fármaco es fija, y a medida que aumenta la concentración de amikacina (y, por lo tanto, aumenta la concentración de lípidos, ya que la proporción de los dos es fija, por ejemplo en -0,7:1 en peso), la viscosidad de la solución también aumenta, lo que ralentiza el tiempo de nebulización.

Como se proporciona en todo momento, los métodos descritos en esta memoria comprenden administrar a un paciente que necesita tratamiento de una infección pulmonar por NTM, una cantidad eficaz de una composición de aminoglucósidos liposomal mediante inhalación. En realizaciones de la invención, la administración por inhalación se realiza mediante un nebulizador. El nebulizador proporciona una niebla de aerosol de la composición para su administración a los pulmones del paciente.

En una realización, el sistema proporcionado en esta memoria comprende un nebulizador seleccionado de un nebulizador de malla electrónica, un nebulizador neumónico (de chorro), un nebulizador ultrasónico, un nebulizador de respiración mejorada y un nebulizador accionado por la respiración. En una realización, el nebulizador es portátil.

En un ejemplo, el método para tratar una infección por NTM se lleva a cabo mediante la administración de una composición de aminoglucósido liposomal complejado a un paciente que lo necesita a través de un nebulizador en sesiones de dosificación una vez al día. En realizaciones de la invención, el aminoglucósido es amikacina, p. ej., sulfato de amikacina. En realizaciones de la invención, el componente lipídico de los liposomas comprende DPPC y colesterol. Incluso en una realización adicional, el nebulizador es uno de los nebulizadores descritos en la Publicación de Solicitud de Patente de EE.UU. Nº 2013/0330400.

El principio de funcionamiento de un nebulizador neumónico es generalmente conocido por los expertos ordinarios en la técnica y se describe, p. ej., en Respiratory Care, Vol. 45, Nº 6, pp. 609-622 (2000). Brevemente, se utiliza un suministro de gas presurizado como fuerza impulsora para la atomización de líquidos en un nebulizador neumático. Se suministra gas comprimido, lo que provoca una región de presión negativa. Luego, la solución que se ha de aerosolar se introduce en la corriente de gas y se cizalla formando una película líquida. Esta película es inestable y se rompe en gotas debido a las fuerzas de tensión superficial. Luego se pueden formar partículas más pequeñas, es decir, partículas con las propiedades MMAD y FPF arriba descritas, colocando un deflector en la corriente de aerosol. En una realización de nebulizador neumónico, el gas y la solución se mezclan antes de abandonar la lumbre de salida (boquilla) e interactuar con el deflector. En otra realización, la mezcladura no tiene lugar hasta que el líquido y el gas abandonan la lumbre de salida (boquilla). En una realización, el gas es aire, Oz y/o COz.

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

En una realización, la velocidad de salida del nebulizador neumónico se incrementa aumentando el volumen de llenado en el depósito de líquido. Sin querer limitarse a teoría alguna, el aumento en la velocidad de salida puede deberse a una reducción del volumen muerto en el nebulizador. El tiempo de nebulización, en una realización, se reduce aumentando el flujo para alimentar el nebulizador. Véase, p. ej., Clay et al. (1983). Lancet 2, pp. 592-594 y Hess et al. (1996). Chest 110, pp. 498-505.

En una realización, se utiliza una bolsa de depósito para capturar el aerosol durante el proceso de nebulización, y posteriormente el aerosol se proporciona al sujeto mediante inhalación. En otra realización, el nebulizador proporcionado en esta memoria incluye un diseño de ventilación abierta con válvula. En esta realización, cuando el paciente inhala a través del nebulizador, aumenta la salida del nebulizador. Durante la fase espiratoria, una válvula unidireccional desvía el flujo del paciente fuera de la cámara del nebulizador.

En una realización, el nebulizador proporcionado en esta memoria es un nebulizador continuo. En otras palabras, no es necesario rellenar el nebulizador con la composición farmacéutica mientras se administra una dosis. Más bien, el nebulizador tiene al menos una capacidad de 8 mL o al menos 10 mL.

- En una realización, el nebulizador proporcionado en esta memoria no utiliza un compresor de aire y, por lo tanto, no genera un flujo de aire. En una realización, el aerosol se produce mediante el cabezal de aerosol que penetra en la cámara de mezcla del dispositivo. Cuando el paciente inhala, el aire penetra en la cámara de mezcla a través de válvulas de inhalación unidireccionales en la parte posterior de la cámara de mezcla y transporta el aerosol a través de la boquilla hasta el paciente. Al exhalar, el aliento del paciente fluye a través de la válvula de exhalación unidireccional situada en la boquilla del dispositivo. En una realización, el nebulizador continúa generando aerosol en la cámara de mezcla que luego el sujeto aspira en la siguiente respiración - y este ciclo continúa hasta que el depósito de medicación del nebulizador está vacío.
- En una realización, el tiempo de nebulización de una cantidad eficaz de una composición de aminoglucósido proporcionada en esta memoria es menos de 20 minutos, menos de 18 minutos, menos de 16 minutos o menos de 15 minutos. En una realización, el tiempo de nebulización de una cantidad eficaz de una composición de aminoglucósido proporcionada en esta memoria es menos de 15 minutos o menos de 13 minutos. En una realización, el tiempo de nebulización de una cantidad eficaz de una composición de aminoglucósido proporcionada en esta memoria es aproximadamente de 13 minutos.
- En realizaciones de la invención, la composición descrita en esta memoria se administra una vez al día a un paciente que lo necesita.
- En otro ejemplo, se trata a un paciente por una infección pulmonar por NTM con uno de los métodos y/o las composiciones proporcionados en esta memoria. En realizaciones de la invención, la composición comprende una composición de amikacina liposomal. En una realización, la composición comprende de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 600 mg de amikacina, DPPC y colesterol, y la relación ponderal de lípido a aminoglucósido de la composición es 0,75:1,0 o menos, *p. ej.*, aproximadamente 0,7:1,0 o aproximadamente 0,5:1,0, a aproximadamente 0,8:1,0.
- En un ejemplo, el paciente sometido a uno de los métodos de tratamiento proporcionados en esta memoria es un paciente que previamente no respondió a un tratamiento de NTM diferente. En un ejemplo adicional, la composición administrada al paciente que necesita tratamiento es una de las composiciones recogidas en la Tabla 4 anterior.
- En un ejemplo, antes de la nebulización de la composición de aminoglucósido, aproximadamente del 70 % a aproximadamente el 100 % del aminoglucósido presente en la composición está formando complejos liposomales. En realizaciones de la invención, el aminoglucósido es amikacina. En otro ejemplo, antes de la nebulización, aproximadamente 80 % a aproximadamente 99 %, o aproximadamente 85 % a aproximadamente 99 %, o aproximadamente 90 % a aproximadamente 99 % o aproximadamente 95 % a aproximadamente 99 % o aproximadamente 96 % a aproximadamente 99 % del aminoglucósido en la composición está formando complejos liposomales. En otro ejemplo, antes de la nebulización, aproximadamente el 98 % del aminoglucósido presente en la composición está formando complejos liposomales. En realizaciones de la invención, el aminoglucósido es amikacina (*p. ej.*, como sulfato de amikacina).
- En una realización, tras la nebulización, se libera aproximadamente 20 % a aproximadamente 50 % del agente aminoglucósido complejado liposomal, debido a la tensión de cizallamiento en los liposomas. En realizaciones de la invención, el agente aminoglucósido es amikacina. En otra realización, tras la nebulización, se libera del complejo liposomal aproximadamente 25 % a aproximadamente 45 % o aproximadamente 30 % a aproximadamente 40 % del agente aminoglucósido complejado liposomal, debido a la tensión de cizallamiento en los liposomas. En realizaciones de la invención, el agente aminoglucósido es amikacina. En una realización, la amikacina es sulfato de amikacina.
- Tras la nebulización de la composición descrita en esta memoria, es decir, para la administración a un paciente que necesita tratamiento de una infección por NTM, se forma una composición en aerosol. En una realización, el diámetro aerodinámico mediano de masa (MMAD) de la composición en aerosol es de aproximadamente 1,0 µm a aproximadamente 4,2 µm medido por el impactador de cascada Anderson (ACI). En una realización, el MMAD de la composición en aerosol es de aproximadamente 3,2 µm a aproximadamente 4,2 µm medido por el ACI. En una realización, el MMAD de la composición en aerosol es de aproximadamente 1,0 µm a aproximadamente 4,9 µm medido por el impactador de próxima generación (NGI). En una realización adicional, el MMAD de la composición en aerosol es de aproximadamente 4,4 µm a aproximadamente 4,9 µm medido por el NGI.
- La fracción de partículas finas (FPF) de la composición en aerosol, en una realización, es mayor que o igual a aproximadamente el 64 %, medida por el impactador de cascada Anderson (ACI), o mayor que o igual a aproximadamente el 51 %, medida por el impactador de próxima generación (NGI). En una realización, el FPF de la composición en aerosol es mayor que o igual a aproximadamente el 70 %, medido por el ACI, mayor que o igual a aproximadamente el 51 %, medido por el NGI, o mayor que o igual a aproximadamente 60%, medido por el NGI.
- Tras la nebulización, los liposomas en la composición farmacéutica pierden fármaco. En una realización, la cantidad de aminoglucósido complejado liposomal post-nebulización es aproximadamente 45 % a aproximadamente 85 %, o aproximadamente 50 % a aproximadamente 80 % o aproximadamente 51 % a aproximadamente 77 %. Estos

porcentajes también se denominan en esta memoria "porcentaje de aminoglucósidos asociados post-nebulización". Como se proporciona en esta memoria, en realizaciones de la invención, los liposomas comprenden el aminoglucósido amikacina. En una realización, el porcentaje de aminoglucósidos asociados post-nebulización es de aproximadamente 60 % a aproximadamente 70 %. En realizaciones de la invención, el aminoglucósido es amikacina.

5 En otra realización, el porcentaje de aminoglucósidos asociados post-nebulización es aproximadamente 67 %, o aproximadamente 65 % a aproximadamente 70 %. En realizaciones de la invención, el aminoglucósido es amikacina. En una realización, la amikacina es sulfato de amikacina.

10 En una realización, el porcentaje de aminoglucósido asociado post-nebulización se mide recuperando el aerosol del aire mediante condensación en una trampa de frío, y posteriormente se analiza el líquido para detectar aminoglucósido libre y encapsulado (aminoglucósido asociado).

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

20 En un ejemplo, el paciente que necesita tratamiento de la infección pulmonar por NTM es un paciente con bronquiectasias. En un ejemplo, la bronquiectasia es una bronquiectasia no relacionada con la fibrosis quística (CF, por sus siglas en inglés). En otro ejemplo, las bronquiectasias se asocian con CF en un paciente que necesita tratamiento.

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

30 En un ejemplo, un paciente que necesita tratamiento con uno de los métodos descritos en esta memoria es un paciente con fibrosis quística, un paciente con bronquiectasia, un paciente con discinesia ciliar, un fumador crónico, un paciente con trastorno pulmonar obstructivo crónico (COPD, por sus siglas en inglés), o un paciente que previamente no ha respondido al tratamiento. En otro ejemplo, un paciente con fibrosis quística es tratado por una infección pulmonar por NTM con uno de los métodos proporcionados en esta memoria. En aún otro ejemplo, el paciente es un paciente con bronquiectasia, un paciente con COPD o un paciente con asma. La infección pulmonar por NTM, en un ejemplo, es MAC, *M. kansasi*, *M. abscessus* o *M. fortuitum*. En realizaciones de la invención, la infección pulmonar por NTM es una infección por MAC.

35 Un paciente sometido a los métodos descritos en esta memoria, en una realización, tiene una condición comórbida. Por ejemplo, en una realización, el paciente que necesita tratamiento con uno de los métodos descritos en esta memoria tiene diabetes, trastorno de la válvula mitral (*p. ej.*, prolapsio de la válvula mitral), bronquitis aguda, 40 hipertensión pulmonar, neumonía, asma, cáncer de tráquea, cáncer de bronquios, cáncer de pulmón, fibrosis quística, fibrosis pulmonar, anomalía de la laringe, anomalía de la tráquea, anomalía de los bronquios, aspergilosis, VIH o bronquiectasia, además de la infección pulmonar por NTM.

45 En un ejemplo, un paciente sometido a uno de los métodos de NTM descritos en esta memoria exhibe una conversión del cultivo de NTM a negativo durante el período de administración de la composición de aminoglucósido liposomal, o después de que el período de administración haya concluido. El tiempo hasta la conversión, en una realización, es aproximadamente 10 días, o aproximadamente 20 días o aproximadamente 30 días o aproximadamente 40 días, o aproximadamente 50 días, o aproximadamente 60 días, o aproximadamente 70 días, o aproximadamente 80 días, o aproximadamente 90 días, o aproximadamente 100 días o aproximadamente 110 días. En otra realización, el tiempo hasta la conversión es de aproximadamente 20 días a aproximadamente 200 días, de aproximadamente 20 días a aproximadamente 190 días, de aproximadamente 20 días a aproximadamente 180 días, de aproximadamente 20 días a aproximadamente 160 días, de aproximadamente 20 días a aproximadamente 150 días, de aproximadamente 20 días a aproximadamente 140 días, de aproximadamente 20 días a aproximadamente 130 días, de aproximadamente 20 días a aproximadamente 120 días, de aproximadamente 20 días a aproximadamente 110 días, de aproximadamente 30 días a aproximadamente 110 días o de aproximadamente 30 días a aproximadamente 100 días.

55 En algunas realizaciones, el paciente experimenta una mejora en la función pulmonar durante al menos 15 días después de que termina el período de administración, en comparación con el FEV₁ del paciente antes del tratamiento. Por ejemplo, el paciente puede experimentar un aumento del FEV₁, un aumento de la saturación de oxígeno en sangre, o ambos. En algunas realizaciones, el paciente tiene un FEV₁ (después del período de administración o ciclo de tratamiento) que aumenta al menos un 5 % con respecto al FEV₁ antes del período de administración. En otras realizaciones, el FEV₁ aumenta entre un 5 y un 50 % con respecto al FEV₁ antes del período de administración. En otras realizaciones, el FEV₁ aumenta en 25 a 500 mL con respecto al FEV₁ antes del período de administración. En algunas realizaciones, la saturación de oxígeno en sangre aumenta al menos un 1 % con respecto a la saturación de oxígeno antes del período de administración.

- En una realización, la prueba de caminata de 6 minutos (6MWT) se utiliza para evaluar la efectividad de los métodos de tratamiento proporcionados en esta memoria. La 6MWT se utiliza para la evaluación objetiva de la capacidad de ejercicio funcional y es una prueba práctica y sencilla que mide la distancia que un paciente puede caminar en un período de 6 minutos (véase American Thoracic Society. (2002). Am J Respir Crit Care Med. 166, pp. 111-117).
- 5 En una realización, un paciente sometido a uno de los métodos NTM descritos en esta memoria exhibe un mayor número de metros caminados en la 6MWT, en comparación con antes de someterse al método de tratamiento. El mayor número de metros caminados en la 6MWT, en una realización, es aproximadamente 5 metros, aproximadamente 10 metros, aproximadamente 15 metros, aproximadamente 20 metros, aproximadamente 25 metros, aproximadamente 30 metros, aproximadamente 35 metros, aproximadamente 40 metros, aproximadamente 45 metros o aproximadamente 50 metros. En otra realización, el mayor número de metros caminados en la 6MWT es al menos aproximadamente 5 metros, al menos aproximadamente 10 metros, al menos aproximadamente 15 metros, al menos aproximadamente 20 metros, al menos aproximadamente 25 metros, al menos aproximadamente 30 metros, al menos aproximadamente 35 metros, al menos aproximadamente 40 metros, al menos aproximadamente 45 metros o al menos aproximadamente 50 metros. En aún otra realización, el mayor número de metros caminados en la 6MWT es de aproximadamente 5 metros a aproximadamente 50 metros, o de aproximadamente 5 metros a aproximadamente 40 metros, o de aproximadamente 5 metros a aproximadamente 30 metros o de aproximadamente 5 metros a aproximadamente 25 metros.
- 10 20 En otra realización, un paciente sometido a uno de los métodos NTM descritos en esta memoria exhibe un mayor número de metros caminados en la 6MWT, en comparación con un paciente sometido a un tratamiento con aminoglucósidos no liposomales. El mayor número de metros caminados en la 6MWT, en comparación con un paciente sometido a un tratamiento con aminoglucósidos no liposomales, en una realización, es aproximadamente 5 metros, aproximadamente 10 metros, aproximadamente 15 metros, aproximadamente 20 metros, aproximadamente 25 metros, aproximadamente 30 metros, aproximadamente 35 metros, aproximadamente 40 metros, aproximadamente 45 metros, aproximadamente 50 metros, aproximadamente 60 metros, aproximadamente 70 metros o aproximadamente 80 metros. En otra realización, el mayor número de metros caminados en la 6MWT es al menos aproximadamente 5 metros, al menos aproximadamente 10 metros, al menos aproximadamente 15 metros, al menos aproximadamente 20 metros, al menos aproximadamente 25 metros, al menos aproximadamente 30 metros, al menos aproximadamente 35 metros, al menos aproximadamente 40 metros, al menos aproximadamente 45 metros o al menos aproximadamente 50 metros. En aún otra realización, el mayor número de metros caminados en la 6MWT es de aproximadamente 5 metros a aproximadamente 80 metros, o de aproximadamente 5 metros a aproximadamente 70 metros, o de aproximadamente 5 metros a aproximadamente 60 metros o de aproximadamente 5 metros a aproximadamente 50 metros.
- 15 30 35 En un ejemplo, la composición de aminoglucósido liposomal proporcionada en esta memoria se administra a un paciente que necesita tratamiento de una enfermedad pulmonar por NTM con una terapia adicional.
- 25 40 45 En realizaciones de la invención, la composición de aminoglucósido liposomal proporcionada en esta memoria se administra a un paciente que necesita tratamiento de una enfermedad pulmonar por NTM con uno o más agentes terapéuticos adicionales. El uno o más agentes terapéuticos adicionales en una realización se administran por vía oral. En otra realización, el uno o más agentes terapéuticos adicionales en una realización se administran por vía intravenosa. En aún otra realización, el uno o más agentes terapéuticos adicionales en una realización se administran mediante inhalación.
- 50 55 60 65 El uno o más agentes terapéuticos adicionales en una realización es un antibiótico macrólido. En una realización adicional, el antibiótico macrólido es azitromicina, claritromicina, eritromicina, carbomicina A, josamicina, kitamicina, midecamicina, oleandomicina, solitromicina, espiramicina, troleandomicina, tilosina, roxitromicina o una combinación de los mismos. En una realización adicional, el antibiótico macrólido se administra por vía oral. En una realización, el uno o más agentes terapéuticos adicionales es el antibiótico macrólido azitromicina, claritromicina, eritromicina o una combinación de los mismos. En una realización adicional, el antibiótico macrólido se administra por vía oral. En otra realización de la invención, la composición de aminoglucósido liposomal proporcionada en esta memoria se administra a un paciente que necesita tratamiento de una enfermedad pulmonar por NTM con uno o más agentes terapéuticos adicionales, y el uno o más agentes terapéuticos adicionales es un compuesto de rifamicina. En una realización adicional, la rifamicina es rifampina. En otra realización, la rifamicina es rifabutina, rifapentina, rifaximina o una combinación de las mismas. En un ejemplo, el uno o más agentes terapéuticos adicionales es una quinolona. En un ejemplo adicional, la quinolona es una fluoroquinolona. En otro ejemplo, la quinolona es ciprofloxacina, levofloxacina, gatifloxacina, enoxacina, levofloxacina, ofloxacina, moxifloxacina, trovafloxacina o una combinación de las mismas. En un ejemplo, se administra un segundo agente terapéutico al paciente que necesita tratamiento con NTM, y el segundo agente terapéutico es un segundo aminoglucósido. En un ejemplo adicional, el segundo aminoglucósido es

5 amikacina, apramicina, arbekacina, astromicina, bekanamicina, boholmicina, brulamicina, capreomicina, dibekacina, dactimicina, etimicina, framicetina, gentamicina, H107, higromicina, higromicina B, inosamicina, K-4619, isepamicina, KA-5685, kanamicina, neomicina, netilmicina, paromomicina, plazomicina, ribostamicina, sisomicina, rodestreptomicina, sorbitina, espectinomicina, esporaricina, estreptomicina, tobramicina, verdamicina, vertilmicina, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o una combinación de los mismos. En un ejemplo adicional, el segundo aminoglucósido se administra por vía intravenosa o por inhalación. En un ejemplo, el segundo aminoglucósido es estreptomicina.

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

15 **EJEMPLOS**

La presente invención se ilustra adicionalmente con referencia a los siguientes Ejemplos.

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

25 La creciente prevalencia de NTM-LD es un problema de salud pública y su tratamiento, particularmente en pacientes con fibrosis quística, se complica por el uso prolongado de regímenes de múltiples fármacos, la toxicidad de los fármacos y las bajas tasas de respuesta. LAI (a la que también se alude en esta memoria como "Arikayce™" o "ARIKAYCE™") es una composición lipídica de amikacina de liberación sostenida en desarrollo para el tratamiento de pacientes con enfermedad pulmonar por NTM recalcitrante. Este estudio evaluó la eficacia, seguridad y tolerabilidad de LAI en estos pacientes en un estudio aleatorizado, doble ciego (DB), realizado en 19 centros de América del Norte. La Figura 1 es un diagrama de flujo que muestra el diseño del estudio y la Figura 2 muestra la distribución de pacientes para el estudio.

30 La composición de LAI tenía los siguientes componentes:

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

35 Los pacientes con NTM elegibles en un régimen farmacológico estable se estratificaron en base a la presencia o ausencia de fibrosis quística (CF) y enfermedad pulmonar del complejo de *Mycobacterium avium* (MAC) frente a *Mycobacterium abscessus* (*M. abscessus*), y se aleatorizaron 1:1 para recibir ya sea una vez al día 590 mg de LAI o placebo a través del sistema nebulizador eFlow® (PARI Pharma GmbH) durante 84 días añadidos a su régimen de fármaco estable en curso. La Figura 3 muestra el número de pacientes en cada uno de los grupos (aleatorizados por estrato). Los pacientes eran elegibles para la inscripción si tenían una infección refractaria pulmonar por NTM a la terapia basada en las pautas de la American Thoracic Society / Infectious Disease Society of America (ATS/IDSA) durante ≥ 6 meses antes de la selección.

40 Después de completar la fase de doble ciego (DB), los pacientes que dieron su consentimiento para la fase abierta (OL) recibieron 590 mg de LAI una vez al día durante 84 días más (Figuras 1 y 2).

45 De 136 pacientes seleccionados, 90 fueron aleatorizados (19 % con CF; 81 % sin CF; 64 % con MAC y 36 % con *M. abscessus*). El 54% de los pacientes tenían > 60 años; el 31% tenía > 40-60 años y el 14% tenía entre 18-40 años. La edad media inicial fue de 58,5 años (desviación estándar, 15,83 años).

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

Tabla 5. Características Demográficas y de Referencia de Población mITT

	LAI (n = 44)	Placebo (n = 45)	Global (n= 89)
Sexo, n (%)			
Varón	6 (13,6)	5 (11,1)	11 (12,4)
Hembra	38 (86,4)	40 (88,9)	78 (87,6)
Raza/Etnia, n (%)			
Caucasiana (no de Origen Hispánico)	42 (95,5)	40 (88,9)	82 (92,1)
Hispánica	0	2 (4,4)	2 (2,2)
Africana	0	1 (2,2)	1 (1,1)
Asiática	2 (4,5)	2 (4,4)	4 (4,5)
Otras	0	0	0
Edad de referencia, años			
n	44	45	89
Media (DE)	58,0 (16,61)	59,1 (15,20)	58,5 (15,83)
Mediana	61,5	63,0	63,0
Mín, Máx	18, 85	19, 80	18, 85
Porcentaje Predicho de FEV ₁ de Referencia			
n	44	45	89
Media (DE)	65,56 (21,339)	62,56 (17,168)	63,06 (19,239)
Mediana	61,25	61,00	61,00
Mín, Máx	30,2, 114,9	34,4, 101,6	30,2, 114,9

- 5 La población de muestra inscrita en el estudio mITT exhibió lo siguiente: (1) enfermedad pulmonar comórbida, teniendo 17 de los pacientes fibrosis quística; (2) una edad media de 59 años, incluyendo los pacientes más jóvenes con fibrosis quística; (3) anomalías pulmonares, incluyendo 68 pacientes con lesiones cavitarias y 21 pacientes con enfermedad nodular que además incluye enfermedad cavitaria mínima; (4) un índice de masa corporal (IMC) medio de 21,98, mientras que datos comparables de los CDC recopilados entre 2007 y 2010 revelan que el IMC promedio de los hombres adultos en los Estados Unidos es 28,6 y el de las mujeres adultas es 28,7; y (5) una referencia promedio de ~441 m para todos los pacientes, teniendo ambos brazos aproximadamente la misma distancia promedio de caminata de seis minutos de referencia.
- 10
- 15 Esputo para cultivo semi-cuantitativo de micobacterias, estado de frotis, signos/síntomas, aparición de exacerbación pulmonar, rescate de fármacos antimicobacterianos, distancia de caminata de seis minutos (6MWD), tomografía computarizada del tórax, espirometría, parámetros de seguridad clínicos/de laboratorio y medidas de calidad de vida se evaluaron cada 28 días. El criterio de valoración principal fue el cambio desde el inicio en la escala semi-cuantitativa para el cultivo de micobacterias; un criterio de valoración secundario fue la proporción de pacientes con conversión del cultivo de NTM a negativo para LAI frente a placebo el día 84. Todos los pacientes tuvieron una visita de seguimiento de seguridad 28 días después de la última dosis del fármaco del estudio, hasta el día 196 para aquellos en la fase OL.
- 20
- 25 La **Figura 4** es una gráfica que muestra el cambio medio desde el inicio en la escala semi-cuantitativa completa para el cultivo de micobacterias (población mITT) en función del día del estudio tanto para la fase doble ciego como para la fase abierta del estudio. Como se muestra en la figura, los pacientes tratados con LAI mostraron al menos una reducción de un paso en el brazo de tratamiento frente al brazo de placebo en la fase doble ciego.

La proporción de pacientes con cultivos de esputo negativos para NTM en cada uno de los subgrupos por brazo de tratamiento el Día 84 y el Día 168 (población mITT) se resumen en las Tablas 6-8. El Día 84, se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en pacientes que lograron cultivos de esputo negativos para NTM, a

favor de LAI frente a placebo, en pacientes con infección sin CF ($P = 0,01$), infección por MAC ($P = 0,017$), mujeres ($P = 0,004$), caucásicos ($P = 0,031$) y pacientes < 63 años ($P = 0,041$) (Tabla 6).

El Día 168, un número estadísticamente significativo de pacientes con infección por MAC en el brazo de LAI anterior frente al brazo de placebo anterior tuvieron cultivos de esputo negativos para NTM ($P = 0,026$) (Tabla 6). En los análisis de subgrupos (Tabla 7 y Tabla 8) de pacientes con infección refractaria pulmonar por NTM a la terapia basada en las directrices, LAI pareció superior al placebo con respecto a los cultivos de esputo negativos para NTM en pacientes con enfermedad pulmonar subyacente no relacionada con CF e infección por MAC. El subgrupo de pacientes con infección por MAC sin CF demostró un resultado de eficacia positivo dentro del plazo del estudio (es decir, fase doble ciego de 12 semanas y fase abierta de 12 semanas).

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

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

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

Subgrupos, n/n (%)	Día 84 (fase doble ciego)			Día 168 (fase abierta)		
	LAI (n = 44)	Placebo (n = 45)	valor P ^b	LAI anterior ^c (n = 35)	Placebo anterior ^c (n = 43)	valor P ^b
Tipo de infección						
MAC	10/27 (37,0)	3/28 (10,7)	0,017	12/24 (50,0)	6/27 (22,2)	0,026
MAB	1/14 (7,1)	0/17	0,317	1/11 (9,1)	2/14 (14,3)	0,691
CF	0/7	0/9	ND	1/6 (16,7)	0/7	0,221
Sin CF	11/34 (32,4)	3/36 (8,3)	0,01	12/29 (41,4)	8/34 (23,5)	0,122
Sexo						
Hembra	11/36 (30,60)	2/40 (5,0)	0,004	12/31 (38,7)	8/36 (22,2)	0,137
Varón	0/5	1/5 (20,0)	0,414	1/4 (25,0)	0/5	0,480
Etnia						
Caucasiana	10/39 (25,6)	3/40 (7,5)	0,031	13/33 (39,4)	8/37 (21,6)	0,107
No Caucasiana	112 (50,0)	0/5	ND	0/2	0/4	N/D
Edad						
< 63 años	7/21 (33,3)	2/22 (9,1)	0,041	7/19 (36,8)	3/20 (15,0)	0,098
> 63 años	4/20 (20,0)	1/23 (4,3)	0,108	6/16 (37,5)	5/21 (23,8)	0,367

CF, fibrosis quística; LAI, amikacina liposomal para inhalación; MAB, complejo de *Mycobacterium avium*; mITT, intención para tratar modificada; NTM, micobacterias no tuberculosas; ND, no disponible.

^a Los valores que faltan se excluyen bajo el supuesto de que faltan al azar, para lo cual se excluyen los valores iniciales o posteriores al inicio que faltan, pero se incluyen todos los datos que no faltan (es decir, la exclusión no es a nivel de sujeto sino, más bien, a nivel de momento).

^b Para las comparaciones por pares del brazo LAI con el brazo placebo se utilizó una prueba estratificada de Cochran-Mantel-Haenszel ajustada para los estratos de aleatorización.

^c Todos los pacientes recibieron LAI en la fase abierta.

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

	Día 84 (fase doble ciego)			Día 168 (fase abierta)		
Subgrupos, n/n (%)	LAI (n = 29)	Placebo (n = 28)	valor P ^b	LAI anterior ^c (n = 24)	Placebo anterior ^c (n = 28)	valor P ^b
Tipo de infección						
CF	0/2 (0,0)	0/1	ND	0/2	0/1	N/D
Sin CF	(40,0)	3/27 (11,1)	0,025	12/22 (54,6)	6/26 (23,1)	0,037
Enfermedad cavitaria	5/17 (29,4)	2/20 (10,0)	0,212	5/14 (35,7)	2/19 (10,5)	0,106
Enfermedad no cavitaria	5/10 (50,0)	1/8 (12,5)	0,152	7/10 (70,0)	4/8 (50,0)	0,631
Sexo						
Hembra	10/25 (40,0)	2/25 (8,0)	0,018	12/22 (54,6)	6/24 (25,0)	0,069
Varón	0/2	1/3 (33,3)	1,000	0/2	0/3	N/D
Etnia						
Caucasiana	10/27 (37,0)	3/25 (12,0)	0,055	12/24 (50,0)	6/24 (25,0)	0,135
No Caucasiana	0/0	0/3	ND	0/0	0/3	N/D
Edad						
< 63 años	6/13 (46,2)	2/11 (18,2)	0,211	6/13 (46,2)	2/11 (18,2)	0,211
> 63 años	4/14 (28,6)	1/17 (5,9)	0,148	6/11 (54,6)	4/16 (25,0)	0,224

CF, fibrosis quística; LAI, amikacina liposomal para inhalación; MAC, complejo de *Mycobacterium avium*; mITT, intención para tratar modificada; ND, no disponible.

^a Los valores que faltan se excluyen bajo el supuesto de que faltan al azar, para lo cual se excluyen los valores iniciales o posteriores al inicio que faltan, pero se incluyen todos los datos que no faltan (es decir, la exclusión no es a nivel de sujeto sino, más bien, a nivel de momento).

^b Las comparaciones por pares del brazo LAI con el brazo placebo se basaron en una Prueba Exacta de Fisher.

^c Todos los pacientes recibieron LAI en la fase abierta.

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

	Día 84 (fase doble ciego)			Día 168 (fase abierta)		
Subgrupos, n/n (%)	LAI (n = 15)	Placebo (n = 17)	valor P ^b	LAI anterior ^c (n = 11)	Placebo anterior ^c (n = 15)	valor P ^b
Tipo de infección						
CF	0/5	0/8	ND	1/4 (25,0)	0/6	400
Sin CF	1/9 (11,1)	0/9	1,000	0/7	2/8 (25,0)	0,467
Enfermedad cavitaria	1/13 (7,7)	0/15	0,464	1/10 (10,0)	2/12 (16,7)	1,000
Enfermedad no cavitaria	0/1	0/2	ND	0/1	0/2	N/D
Sexo						
Hembra	1/11 (9,1)	0/15	0,423	0/9	2/12 (16,7)	0,486
Varón	0/3	0/2	ND	1/2 (50,0)	0/2	1,000
Etnia						
Caucasiana	0/12	0/15	ND	1/9 (11,1)	2/13 (15,4)	1,000

Subgrupos, n/n (%)	Día 84 (fase doble ciego)			Día 168 (fase abierta)		
	LAI (n = 15)	Placebo (n = 17)	valor P ^b	LAI anterior ^c (n = 11)	Placebo anterior ^c (n = 15)	valor P ^b
No Caucásiana	1/2 (50,0)	0/2	1,000	0/2	0/1	ND
Edad						
< 63 años	1/8 (12,5)	0/11	0,421	1/6 (16,7)	1/9 (11,1)	1,000
> 63 años	0,6	0/6	ND	0/5	1/5 (20,0)	1,000

CF, fibrosis quística; LAI, amikacina liposomal para inhalación; MAB, *Mycobacterium avium*; mITT, intención para tratar modificada; ND, no disponible.

^a Los valores que faltan se excluyen bajo el supuesto de que faltan al azar, para lo cual se excluyen los valores iniciales o posteriores al inicio que faltan, pero se incluyen todos los datos que no faltan (es decir, la exclusión no es a nivel de sujeto sino, más bien, a nivel de momento).

^b Las comparaciones por pares del brazo LAI con el brazo placebo se basaron en una Prueba Exacta de Fisher.

^c Todos los pacientes recibieron LAI en la fase abierta.

La prueba de caminata de seis minutos (6MWT) evaluó el impacto de LAI en la función o capacidad física general. Los resultados para el criterio de valoración del 6MWT (cambio desde el valor inicial del Día 1 al Día 84 al final del estudio doble ciego) se proporcionan en la **Figura 7** y la **Figura 8**. LAI demostró significancia estadística en la 6MWT en la fase doble ciego (LAI frente a placebo: 23,895 frente a -25,032 metros, P = 0,009). El cambio medio desde el inicio hasta el Día 84 en la distancia recorrida (metros) en la 6MWT fue significativamente mayor para los pacientes que recibieron LAI frente a placebo (20,64 m versus -25,03 m) (**Figura 7 parte inferior**). En la fase abierta, los pacientes en el brazo de LAI continuaron mejorando en la 6MWT y los pacientes en el grupo de placebo que comenzaron con LAI mostraron una disminución drástica en la tasa de deterioro (**Figuras 7 y 8**). Además, se observó una diferencia significativa en el cambio medio desde el inicio hasta el Día 168 en la puntuación de la 6MWT para los pacientes con un estado de cultivo negativo sostenido hasta el final de la fase abierta frente a aquellos sin un estado de cultivo negativo sostenido (55,75 m frente a -13,42 m) (**Figura 8 parte inferior**).

Pacientes con infecciones pulmonares por NTM refractarias al tratamiento mostraron una mejora en la distancia caminada en la 6MWT cuando se añadió LAI a su historial de terapia basada en directrices. Los pacientes con un estado de cultivo negativo sostenido durante el estudio lograron una mejor capacidad funcional física según lo evaluado por la 6MWT.

La población de muestra inscrita en el estudio mITT mostró lo siguiente, antes del día 168, con respecto a la conversión del cultivo, medida como tres cultivos de espuma negativos consecutivos: (1) un total de 16 pacientes demostraron conversión del cultivo, todos los cuales tuvieron fibrosis no quística; (2) 15 pacientes tenían MAC y 1 tenía *M. abscessus*; (3) 8 pacientes no exhibieron éxito en el tratamiento a pesar de más de 24 meses de métodos de tratamiento sin LAI, 4 pacientes no exhibieron éxito en el tratamiento a pesar de 12 a 24 meses de métodos de tratamiento sin LAI y 4 pacientes no exhibieron éxito en el tratamiento a pesar de 6 a 12 meses de métodos de tratamiento distintos de LAI; (4) 7 pacientes exhibieron enfermedad nodular, 2 pacientes exhibieron enfermedad nodular y lesiones cavitarias mínimas y 7 pacientes exhibieron lesiones cavitarias; (5) 11 pacientes comenzaron la conversión el día 56 o antes después de comenzar los métodos de tratamiento con LAI, 2 pacientes se convirtieron el día 84 después de comenzar los métodos de tratamiento con LAI y 3 pacientes se convirtieron el día 112 después de comenzar los métodos de tratamiento con LAI; y (6) 6MWT para los convertidores (n = 16) frente a los no convertidores (n = 43) el día 168 fue de 89,34 metros (convertidores) frente a 3,85 metros (no convertidores), con un valor p de 0,0034.

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

Además, se encontró que los pacientes que ingresaban en la fase abierta de LAI en la fase doble ciego (véase la **Figura 1** para el diseño del estudio) continuaron mejorando. Además, los pacientes que ingresan en la fase abierta desde el placebo demuestran una disminución drástica en su tasa de deterioro. La mayoría de los eventos adversos emergentes del tratamiento (TEAEs, por sus siglas en inglés) fueron de gravedad leve o moderada, y la mayoría de los TEAEs fueron de naturaleza respiratoria (**Tabla 9**). Los eventos locales y la exacerbación infecciosa de la enfermedad pulmonar subyacente fueron los TEAEs más comunes. Pocos pacientes suspendieron el fármaco del estudio debido a estos eventos.

Tabla 9. Resumen de Eventos Adversos Hasta el Final de la Fase Abierta (Población de Seguridad)

	Fase doble ciego ^a		Fase abierta ^b	
	LAI (n = 44)	Placebo (n = 45)	LAI ^c (n = 35)	Placebo ^c (n = 43)
Sujetos con eventos adversos emergentes del tratamiento (TEAEs), n (%) TEAEs, n	41 (93,2) 240	40 (88,9) 140	31 (88,6) 107	42 (97,7) 160
Sujetos con TEAEs por gravedad máxima, n (%)				
Grado 1: Suave	12 (27,3)	25 (55,6)	16 (45,7)	10 (23,3)
Grado 2: Moderada	24 (54,5)	10 (22,2)	10 (28,6)	24 (55,8)
Grado 3: Grave	4 (9,1)	5 (11,1)	4 (11,4)	8 (18,6)
Grado 4: mortal o incapacitante	0	0	0	0
Grado 5: Muerte ^d	1 (2,3)	0	1 (2,9)	0
Sujetos con TEAEs por gravedad, n (%)				
Graves	8 (18,2)	4 (8,9)	5 (14,3)	5 (11,6)
No graves	33 (75,0)	36 (80,0)	26 (74,3)	37 (86,0)
Eventos graves surgidos durante el tratamiento, n	12	5	10	5
Sujetos con TEAEs por relación con el fármaco del estudio, n (%)				
Relacionados	3 (6,8)	0	17 (48,6)	26 (60,5)
No relacionados	5 (11,4)	4 (8,9)	14 (40,0)	16 (37,2)
Sujetos con eventos adversos audiovestibulares emergentes del tratamiento, n (%)	5 (11,4)	5 (11,1)	2 (5,7)	2 (4,7)
Sujetos con eventos adversos renales emergentes del tratamiento, n (%)	1 (2,3)	0	1 (2,9)	0
Sujetos con eventos adversos que condujeron a la interrupción del fármaco del estudio, n (%)	8 (18,2)	0	6 (17,1)	12 (27,9)

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

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

10

La composición de LAI tiene los siguientes componentes:

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

La Tabla 10 proporciona los criterios de inclusión para el estudio.

15

Tabla 10. Criterios de Inclusión para el Estudio	
• Edad ≥ 18 años ≤ 85 años	
• Diagnóstico de la enfermedad pulmonar por MAC NTM pulmonar	
• Tratamiento previo fallido	

Tabla 10. Criterios de Inclusión para el Estudio

- Régimen multi-fármacos durante al menos 6 meses; última dosis dentro de los 12 meses anteriores

Los pacientes se aleatorizan 2:1 en dos grupos: (i) 590 mg de LAI + terapia de base y (ii) terapia de base únicamente. Cada uno de los grupos de pacientes se somete a una dosificación diaria durante 8 meses. La conversión del cultivo primario se evalúa a los 6 meses. También se lleva a cabo una 6MWT para cada uno de los pacientes a los 6 meses.

5

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

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende 500 mg a 650 mg de amikacina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, encapsulada en una pluralidad de liposomas, en donde el componente lipídico de la pluralidad de liposomas consiste en dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC) y colesterol para uso en el tratamiento de una Infección pulmonar por complejo de *Mycobacterium avium* (MAC), comprendiendo el tratamiento:
 5 administrar la composición farmacéutica a los pulmones de un paciente durante un período de administración de al menos 3 meses,
 10 en donde administrar la composición farmacéutica a los pulmones del paciente comprende aerosolizar la composición farmacéutica para proporcionar una composición farmacéutica en aerosol que comprende una mezcla de amikacina libre o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y amikacina complejada liposomal o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y administrar la composición farmacéutica en aerosol a través de un nebulizador a los pulmones del paciente una vez al día en una única sesión de dosificación durante el período de administración,
 15 administrar al paciente uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados de un antibiótico macrólido, una rifamicina y etambutol, y
 en donde el paciente logra un cultivo de esputo MAC negativo durante o después del período de administración.
2. La composición farmacéutica para uso de la reivindicación 1, en donde el tratamiento comprende administrar al paciente terapia MAC basada en las directrices de la Sociedad Torácica Americana (ATS)/Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América (IDSA).
3. La composición farmacéutica para uso de la reivindicación 1 o 2, en donde la amikacina o sal farmacéuticamente aceptable de la misma es sulfato de amikacina.
4. La composición farmacéutica para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde la pluralidad de liposomas comprende vesículas unilaminares, vesículas multilaminares o una mezcla de las mismas.
5. La composición farmacéutica para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde durante la sesión de dosificación única, la composición farmacéutica en aerosol se administra en menos de aproximadamente 15 minutos.
6. La composición farmacéutica para uso de la reivindicación 5, en donde la composición farmacéutica en aerosol se administra en 10 minutos a 14 minutos.
7. La composición farmacéutica para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde el antibiótico macrólido es azitromicina, claritromicina, eritromicina, carbomicina A, josamicina, kitamicina, midecamicina, oleandomicina, solitromicina, espiramicina, troleandomicina, tilosina, roxitromicina o una combinación de los mismos.
8. La composición farmacéutica para uso de la reivindicación 7, en donde el antibiótico macrólido es azitromicina.
9. La composición farmacéutica para uso de la reivindicación 7, en donde el antibiótico macrólido es claritromicina.
10. La composición farmacéutica para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde la composición farmacéutica comprende de 550 mg a 625 mg de amikacina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
11. La composición farmacéutica para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde la composición farmacéutica comprende de 550 mg a 600 mg de amikacina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
12. La composición farmacéutica para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en donde el paciente previamente no responde a la terapia MAC.
13. La composición farmacéutica para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en donde el período de administración es de al menos 6 meses.
14. La composición farmacéutica para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en donde la rifamicina es rifampina.
15. La composición farmacéutica para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en donde la rifamicina es rifabutina, rifapentina, rifaximina o una combinación de las mismas.

三

Diseño del Estudio

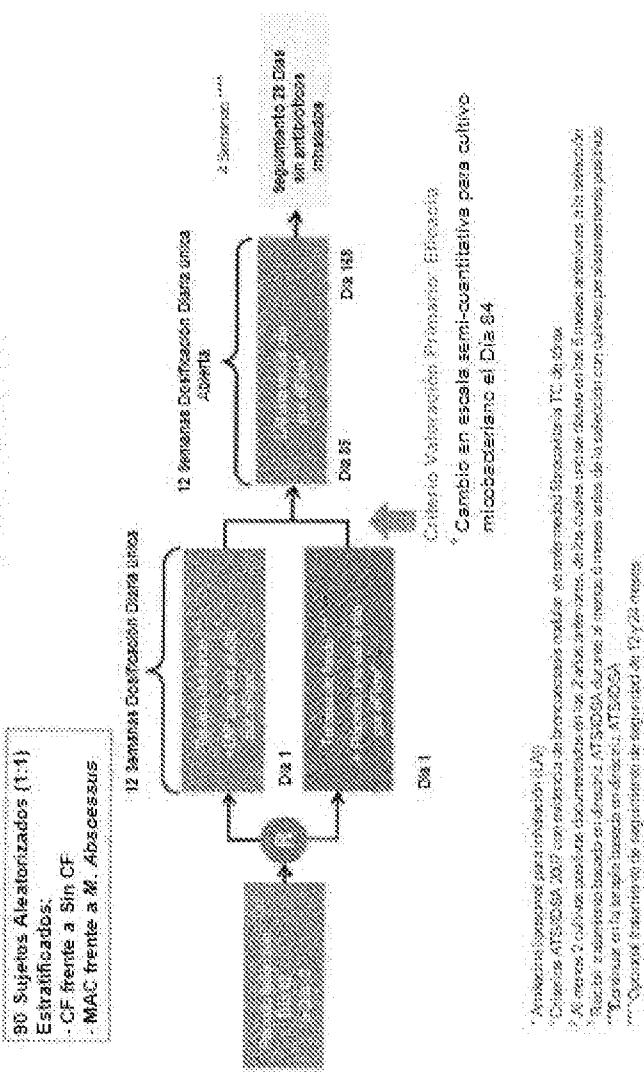
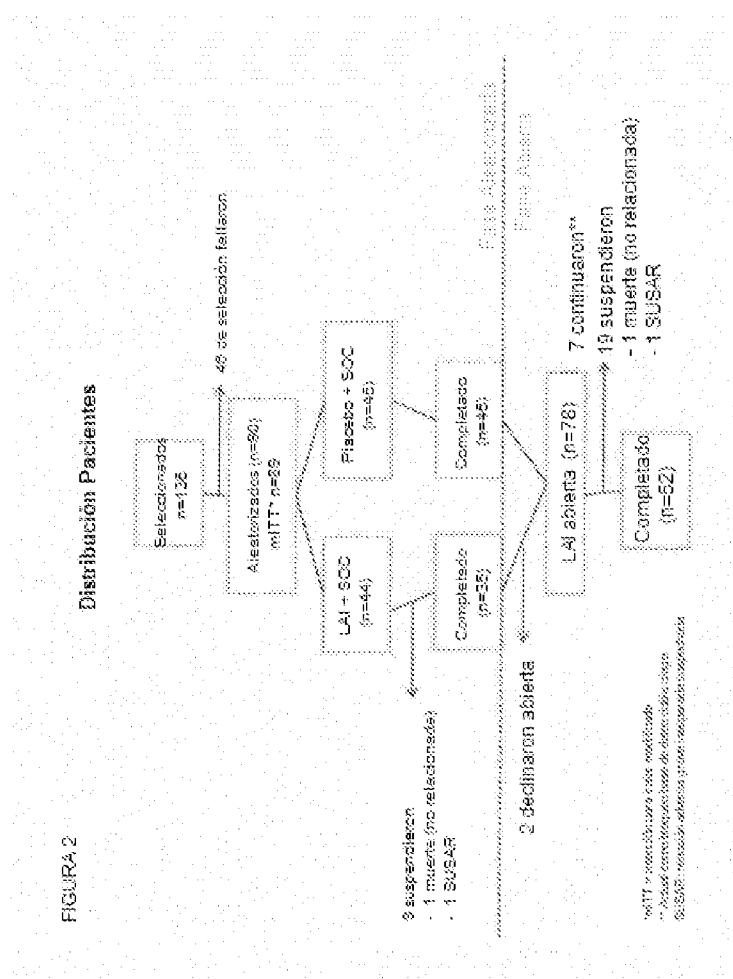
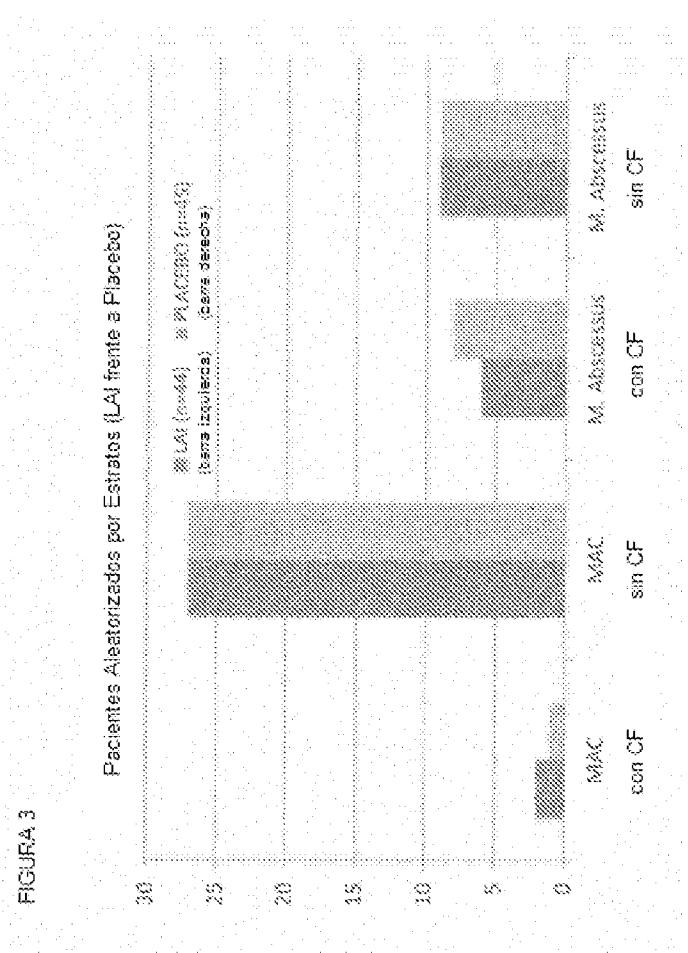
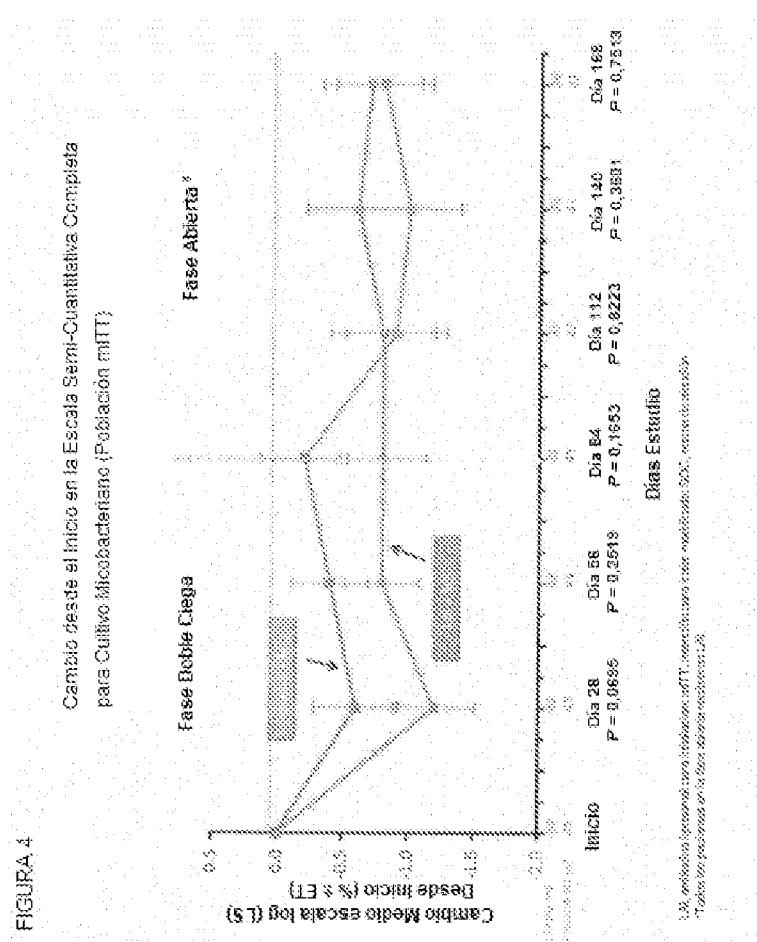
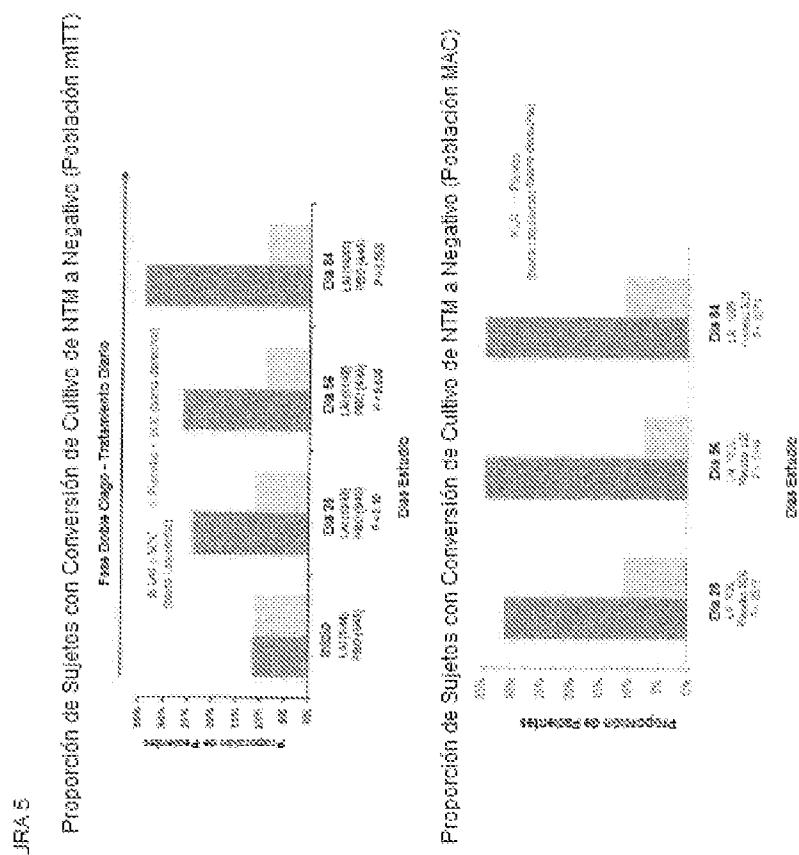


FIGURE 2
Distribution Pacientes

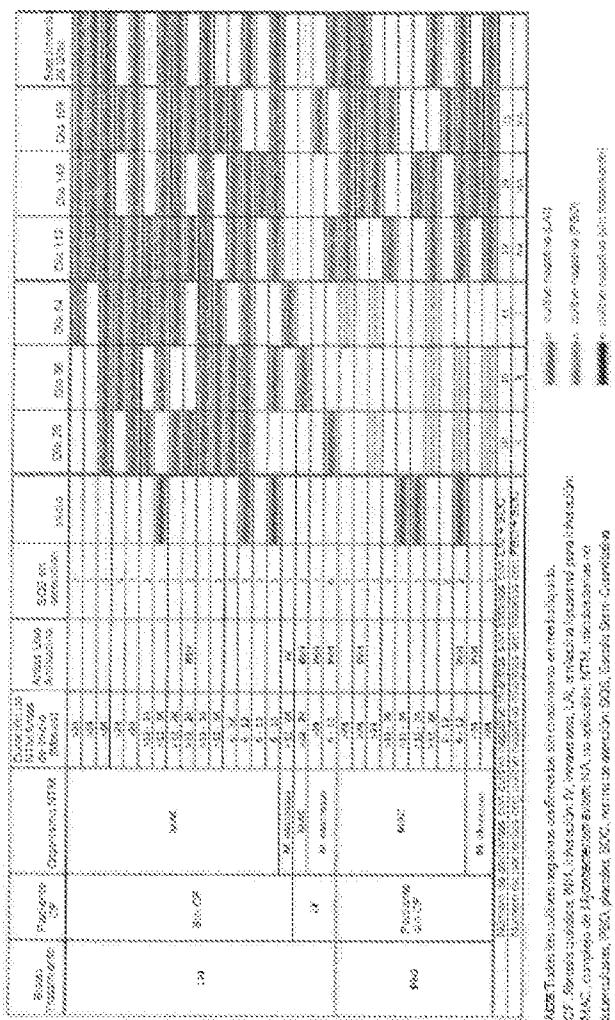








Pacientes con al menos 1 Resultado Negativo de Cultivo de NTM
FIGURA 6



ES 2 981 634 T3

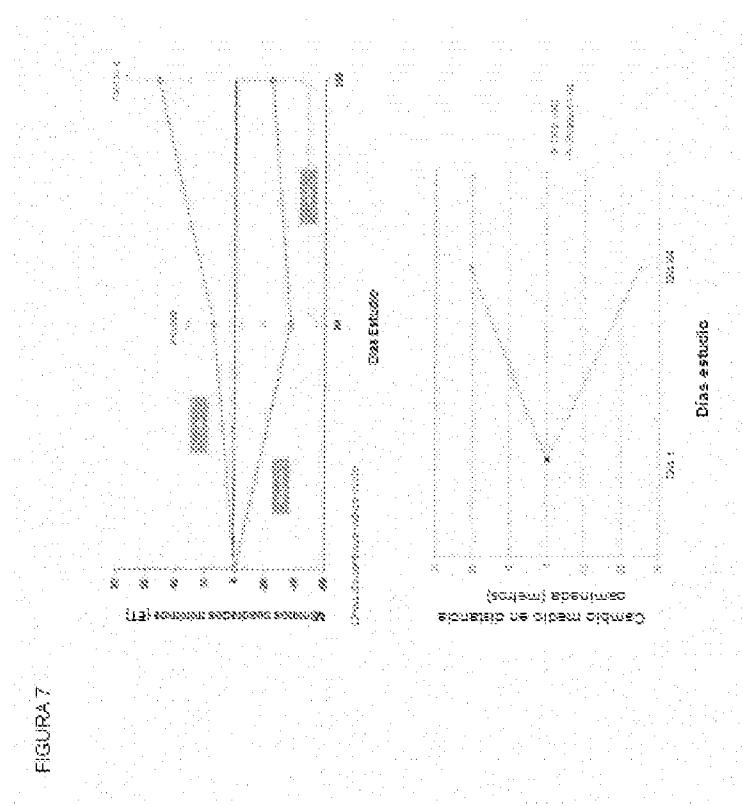
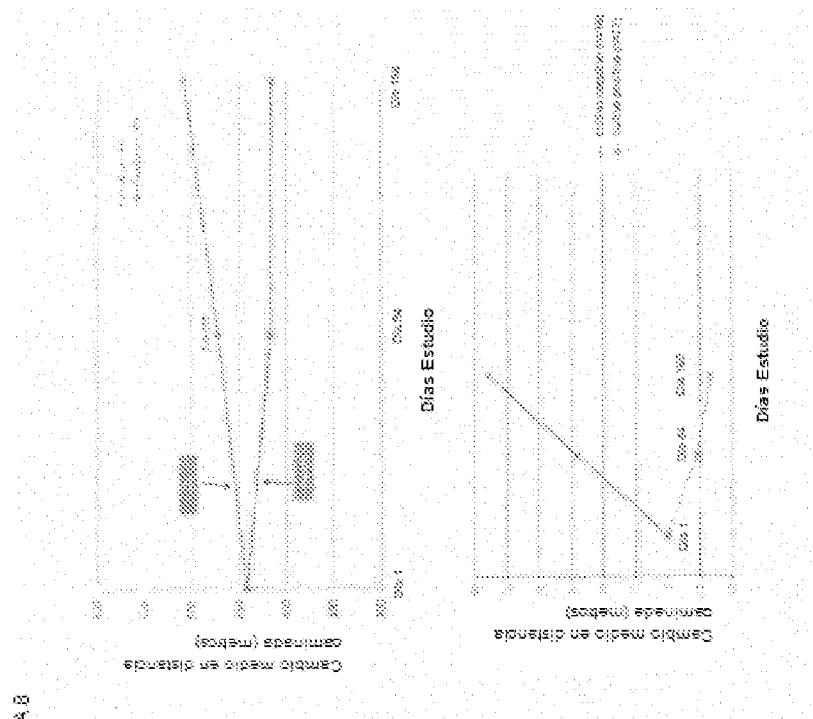


FIGURA 7

ES 2 981 634 T3



ES 2 981 634 T3

FIGURE 9

