



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **115127** (13) **C2**
(51) МПК (2017.01)

A61K 31/7036 (2006.01)

A61K 47/44 (2017.01)

A61K 9/127 (2006.01)

A61P 11/00

A61P 31/04 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки: **а 2014 01583**
(22) Дата подання заявки: **13.10.2009**
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: **25.09.2017**
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **12/250,412**
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **13.10.2008**
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: **US**
(41) Публікація відомостей про заявку: **12.05.2014, Бюл.№ 9**
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: **25.09.2017, Бюл.№ 18**
(62) Номер та дата подання попередньої заявки, з якої виділено заявку, позначену кодом (21): **а201105955, 13.10.2009**

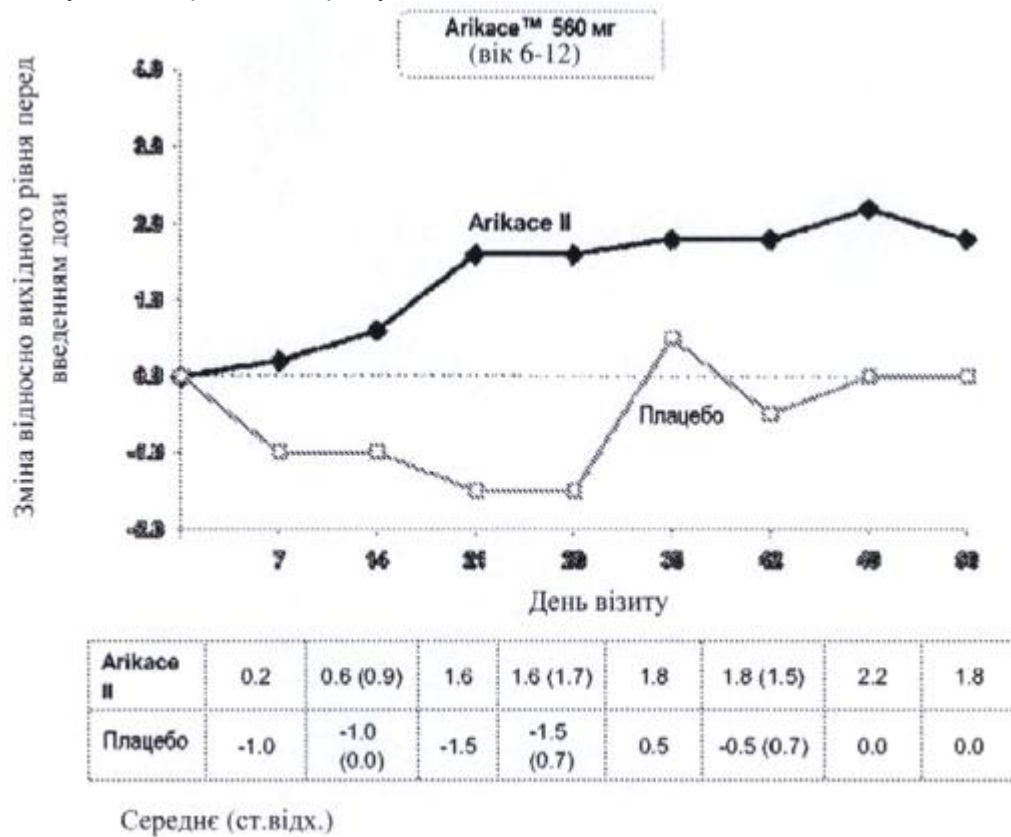
(72) Винахідник(и):
Гупта Рену (US)
(73) Власник(и):
ІНСМЕД ІНКОРПОРЕЙТЕД,
Princeton Corporate Plaza, 11 Deer Park Drive, Suite 117, Monmouth Junction, NJ 08852-1923, United States of America (US)
(74) Представник:
Мошинська Ніна Миколаївна, реєстр. №115
(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:
WO 2006108556 A2, 19.10.2006
P. Meers, M. Neville, V. Malinin, A. W. Scotto1, G. Sardaryan, R. Kurumunda, C. Mackinson, G. James, S. Fisher, W. R. Perkins. Biofilm penetration, triggered release and in vivo activity of inhaled liposomal amikacin in chronic Pseudomonas aeruginosa lung infections. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 20080401, Volume 61, Issue 4, P. 859-868
Dequin PF, Faurisson F, Lemarié E, Delatour F, Marchand S, Valat C, Boissinot E, de Gialluly C, Diot P. Urinary excretion reflects lung deposition of aminoglycoside aerosols in cystic fibrosis. Eur Respir J. 2001 Aug;18(2):316-22
UA 27298 U, 25.10.2007
UA 27804 U, 12.11.2007
US 20060073198 A1, 06.04.2006
RAMSEY B W ET AL, "INTERMITTENT ADMINISTRATION OF INHALED TOBRAMYCIN IN PATIENTS WITH CYSTIC FIBROSIS", NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE, MASSACHUSETTS MEDICAL SOCIETY, US, (19990107), vol. 340, no. 1, pages 23 - 30

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ІНФЕКЦІЇ PSEUDOMONAS AERUGINOSA У ХВОРОГО З КІСТОЗНИМ ФІБРОЗОМ СКЛАДОМ ЛІПОСОМАЛЬНОГО АМІКАЦИНУ

UA 115127 C2

(57) Реферат:

Винахід стосується лікування інфекції *Pseudomonas aeruginosa* у хворого з кістозним фіброзом, що включає введення хворому ефективної дози розпиленого складу ліпосомального амікацину протягом щонайменше одного циклу, де цикл лікування включає період введення від 15 до 75 днів із наступним періодом відміни від 15 до 75 днів; і ефективна доза включає від 510 до 610 мг амікацину щодня протягом періоду введення.



Фіг. 6

За даною заявкою вимагається попередній пріоритет заявки США № 12/250412, поданої 13 жовтня 2008 р., зміст якої включений тим самим у ролі посилання в повному обсязі.

Кістозний фіброз (CF), який також називають муковісцидозом, являє собою аутосомне, рецесивне, спадкове захворювання екзокринних залоз. Воно вражає легені, потові залози та травну систему, викликаючи хронічні порушення дихальної та травної систем. Воно викликається в результаті мутацій білка трансмембранного регулятора провідності кістозного фіброзу (CFTR). Це найбільш звичайне летальне, аутосомне, рецесивне захворювання серед білої раси.

Першою маніфестацією CF іноді є меконієва непрохідність кишечника в 16 % дітей, в яких розвивається CF. Інші симптоми CF проявляються в період раннього дитинства. Обидві легені і підшлункова залоза продукують аномально в'язкий слиз. Цей слиз починає нарощуватися і починає забивати проходи в підшлункову залозу і легені. Легеневі проблеми починаються з постійної присутності густого, в'язкого слизу і являють собою одне з найбільш серйозних ускладнень CF. Слиз у легенях може ставати ростовим середовищем для бактерій, призводячи до хронічних респіраторних інфекцій і кінцевого постійного ушкодження легеневої тканини. Протягом кінцевої стадії CF хворий піддається підвищеному застою у грудній клітці, непереносимості активності, підвищеним хрипам та посиленому кашлю, виділення від якого часто містить мокротиння, змішане із кров'ю (кровохаркання), обумовлене кровотечею з легеневих артерій бронхіол. Хронічний кашель і кашель зі стріляючими звуками є звичайним у людей з CF. Ці густі секрети також викликають обструкцію підшлункової залози, перешкоджаючи надходженню до кишечника травних ферментів, що сприяють переварюванню та всмоктуванню їжі. Прискорені випорожнення із неприємним запахом часто є ранньою ознакою CF поряд із жирними маслами, які видно у випорожненнях. Це може порушувати ріст і харчування в цілому, якщо додатне лікування для підтримки травлення не використовується в ранній період життя. Так як легенева функція погіршується, у хворих CF може розвиватися легенева гіпертензія, хронічний бронхіт і хронічна дилатація бронхіол (бронхоектазія). Досить звичайним є абсцес легенів. Смерть звичайно настає від тяжкої інфекції, пневмонії або серцевої недостатності.

Кістозний фіброз є лише спадковим, тому що обоє батьків повинні нести рецесивні гени, щоб дитина набула захворювання. На генетичному рівні кістозний фіброз найчастіше є результатом делеції у рамці трьох пар основ у ДНК. Кістозний фіброз виникає в результаті продукції аномальної форми білка, що називають трансмембранним регулятором провідності кістозного фіброзу (CFTR). CFTR бере участь у транспорті хлоридних іонів через епітеліальні клітини, знайдені в легені та кишковому тракті. У хворих CF CFTR працює неадекватно, викликаючи акумуляцію іонів в епітеліальних клітинах. Оскільки вода іде за іонами в результаті осмотичного процесу, це призводить до виснаження води і в'язкого слизу на поверхні альвеол. Найбільш загальною аномалією білка CFTR є мутація, позначувана як AF508, яка характеризується делецією 3 п. о. у послідовності пар основ ДНК із локалізацією в хромосомі 7q31.1-31.2, яка кодує амінокислоту фенілаланін.

На додаток до легеневих інфекцій більшість людей із CF також страждають від проблем із травленням, особливо переварюванням жирів. Це призводить до порушення всмоктування і труднощів у збільшуванні та підтримці маси, що, у свою чергу, впливає на здоров'я в цілому. Це обумовлено аномально в'язким слизом, який блокує вивільнення травних ферментів із підшлункової залози. Недостатність підшлункової залози лікують додатковими ферментами. Звичайно необхідні змішувані з водою форми жиророзчинних вітамінів А, D, Е і К, тому що знижене всмоктування жирів може призвести до дефіциту цих вітамінів.

Хворі CF також характеризуються підвищеною захворюваністю на цукровий діабет через блокаду підшлункової залози. Хронічна блокада викликає із часом деградацію острівців Лангерганса і зниження продукції інсуліну, що є причиною гіперглікемії. Існує також доказ того, що хворі CF стають більш стійкими до продукowanego інсуліну, що може ініціюватися інфекціями або лікуванням кортикостероїдами. Діабет у хворих CF звичайно позначається як CFRD, діабет, пов'язаний із кістозним фіброзом. Звичайна дієта для діабетиків неможлива і, отже, дози інсуліну замість цього підганяють до типової висококалорійної/високожирової дієти CF.

У багатьох хворих CF відбувається розширення до певної міри кінчиків їхніх пальців, відоме як "барабанні палички". Стан впливає на пальці рук і ніг і призводить до округлення і збільшення кінчиків пальців. Це може також спостерігатися в людей із COPD або тяжким захворюванням серця. Тому що люди з CF схильні до поганого всмоктування поживних речовин, остеопороз може виникнути у ранньому періоді статевого дозрівання через низьку щільність кісток. Для людей із CF важливо регулярно проходити сканування за допомогою вимірювання поглинання рентгенівських променів двох різних енергій (DEXA) для вимірювання щільності кісток і початку

лікування, якщо не необхідно. При ранній діагностиці лікування може допомогти запобігти більш серйозним ускладненням.

Деякі хворі CF характеризуються втратою слуху в результаті побічного ефекту тривалого використання ліків групи -міцин/-міцин, таких як тобраміцин, який використовують для боротьби з легеневи́ми інфекціями. Хоча цей побічний ефект добре відомий і зрозумілий, ці конкретні антибіотики вкрай важливі для лікування хворих CF, і часто втрата слуху може розглядатися як необхідний компроміс для збереження життя і здоров'я. CF виникає в першу чергу в індивідуумів, що походять із центральної і західної Європи. У Сполучених Штатах медіана віку настання смерті підвищилася з віку 8,4 років у 1969 р. до віку 14,3 років у 1998 р. Середній вік настання смерті підвищився з 14 років у 1969 р. до віку 32,4 роки в 2003 р. (Фонд кістозного фіброзу). Основним внеском в істотне збільшення очікуваної тривалості життя є вдосконалене лікування антибіотиками хронічних інфекцій дихальних шляхів в індивідуумів із CF (Goss and Rosenfeld 2004), а також поліпшене харчування і більш рання діагностика.

Головним фактором здоров'я дихальних шляхів в індивідуумів із CF є сприйнятливість до хронічного інфікування *Pseudomonas aeruginosa*. Швидкість інфікування *P. aeruginosa* підвищується з віком і у віці 18 років 80 % індивідуумів із CF у США є інфікованими. Труднощі лікування цієї інфекції є мультифакторними, включаючи слабе проникнення антибіотиків у місця інфікування, включаючи мукозні пробки, інактивацію антибіотиків мокротинням при CF, ріст бактерій у біоплівці, зміни фенотипу, включаючи перетворення в мукоїдну форму *P. Aeruginosa*, і поява множинної стійкості до ліків (Chmiel and Davis 2003; Gibson, Burns et al. 2003). Наріжним каменем лікування легенів є оптимізація лікування *P. Aeruginosa*, тому що інфікування ним патогеном пов'язане з поганим клінічним результатом (Doring, Conway et al. 2000; Chmiel and Davis 2003; Gibson, Burns et al. 2003; Gibson, Emerson et al. 2003).

Один із сучасних підходів до керування хронічним інфікуванням *P. Aeruginosa* у людини з CF включає використання супресорної терапії за допомогою інгальованого тобраміцину (TOBI®). І шальований тобраміцин, 300 мг, що вводиться двічі на день із циклами по 28 днів із наступною 28-денною перервою приймання ліків, як показано, знижує кількість колоній *P. Aeruginosa*, підвищує передбачуваний % FEV₁, знижує госпіталізації і знижує використання антибіотиків (Ramsey, Pepe et al. 1999). Проте, хворі повинні одержувати дозу два рази на день при приблизно 15-20 хвилинних періодах інгаляції на дозу.

Щоденна фізіотерапія грудної клітки і лікування вдиханням аерозолі вельми звичайно призначається хворим CF. Звичайна фізіотерапія включає ручне вистукування (постукування) грудної клітки, способи і прилади надлишкового тиску або можливе використання приладу, такого як ThAIRapy Vest або внутрішньолегеневий перкусійний вентилятор (IPV) для досягнення того ж ефекту: вивільнення в'язкого слизу. Аерозольні лікарські препарати, які звичайно дають для вивільнення секретів і зниження запалення, включають, альбутерол, іпратропію бромід і пульмозим. Виявлено, що ті хворі CF, які переходили з одного па інший, були більш здоровішими; у подальшому в деяких лікарнях використовували розпилений 6 %-10 % сольовий розчин у тих хворих CF, які не мали астми, для вивільнення секретів. Для боротьби з інфекціями іноді дають інгальовані аміноглікозидні антибіотики. Використовується ряд фармакологічних агентів, які допомагають у виведенні слизу. N-ацетилцистеїн, який сольобілізує мукозний глікопротеїн, однак, не був схвалений як високоефективний. Рекомбінантна ДНКаз людини знижує в'язкість мокротиння шляхом руйнування концентрованої кількості ДНК у мокротинні хворих CF. Лікування ДНКазою є вигідним для збільшення прохідності дихальних шляхів при короткочасному використанні і також продовжує інтервал між епізодами легневих загострень.

Хворі CF звичайно госпіталізуються певною мірою регулярно, часто кожні 6 місяців залежно від тяжкості випадку. Хворі часто одержують внутрішньовенні антибіотики через катетери лінії PICC, центральної лінії або Port-a-Caths.

Кістозний фіброз може також призводити до бронхоектазії. Бронхоектазія являє собою аномальне розтягання і розширення дихальних шляхів, обумовлене блокадою слизом. Коли організм не здатний позбутися слизу, слиз стає прилиплим і акумулюється в дихальних шляхах. Блокада і супроводжувана інфекція викликають запалення, що призводить до ослаблення і розширення шляхів. Ослаблені шляхи можуть покриватися рубцями і деформуватися, що дозволяє слизу і бактеріям акумулюватися більшою мірою, призводячи до циклування інфекції і блокади дихальних шляхів. Бронхоектазія являє собою захворювання, яке викликає локалізоване необоротне розширення частини бронхіального дерева. Залучені бронхи розширюються, запалюються і легко мнутья, призводячи до обструкції прохідності дихальних шляхів і порушення виведення секретів. Бронхоектазія пов'язана зі широким спектром

порушень, але вона звичайно виникає в результаті некротизуючих бактеріальних інфекцій, таких як інфекції, що викликані штамами *Staphylococcus* або *Klebsiella*, або *Bordetella pertussis*.

Бронхоектазія є одним із хронічних обструктивних захворювань легенів (COPD) і вона може ускладнюватися емфіземою і бронхітом. Захворювання звичайно невірно діагностується як астма або пневмонія. Бронхоектазія може розвиватися в будь-якому віці, найбільш часто починається в дитинстві, але симптоми можуть бути не очевидними ще довгий час. Бронхоектазія може виникати як частина вродженого дефекту, такого як первинна цилиарна дискінезія або кістозний фіброз. Приблизно 50 % усіх випадків бронхоектазії в США виникає через кістозний фіброз. Вона може також розвиватися після народження як результат травми або інших захворювань, таких як туберкульоз, пневмонія і грип.

Розширення бронхіальних стінок призводить до обструкції прохідності дихальних шляхів і порушеного виведення секретів, тому що розширені ділянки перешкоджають нормальному тиску повітря в бронхіолах, викликаючи застій мокротиння в розширених ділянках замість того, щоб виштовхувати його вгору. Застійне мокротиння створює середовище, що призводить до росту інфекційних патогенів. і ці ділянки легенів стають, таким чином, дуже чутливими до інфекції.

Чим більше інфекцій зазнають легені, тим більше стають ушкодженими легенева тканина та альвеоли. Коли це трапляється, бронхіоли стають менш еластичними і більш розширеними, що створює нескінченний деструктивний цикл цього захворювання.

Існує три типи бронхоектазії, що варіюють за ступенем тяжкості. Веретеноподібна (циліндрична) бронхоектазія (найбільш звичайний тип) належить до помірно запалених бронхів, які втрачають здатність звужуватися дистально. При варикозній бронхоектазії бронхіальні стінки виглядають чоткоподібними, тому що ділянки розширення чергуються з ділянками констрикції. Мішкоподібна (кістозна) бронхоектазія характеризується тяжким необоротним здуттям периферичних бронхів з або без рівнів повітря-рідини. Помітний хронічний продуктивний кашель, що виникає в до 90 % хворих бронхоектазією. Мокротиння продукується щодня в 76 % хворих.

На додаток до CF інші генетичні причини або фактори, що роблять внесок у бронхоектазію, включають синдром Картагенера, синдром Юнга, недостатність альфа-1-антитрипсину і варіанти первинного імунodefіциту. Набута бронхоектазія виникає більш часто, причому однією з найбільш значущих причин є туберкульоз. Особливо типовою причиною захворювання в дітей є синдром набутого імунodefіциту, що виникає в результаті дії вірусу імунodefіциту людини. Інші причини бронхоектазії включають інфекції дихальних шляхів, обструкції, вдихання і аспірацію аміаку та інших токсичних газів, легенеvu аспірацію, алкоголізм, вживання героїну та алергії. Паління сигарет також може робити вклад у бронхоектазію.

Діагноз бронхоектазії ґрунтується на вивченні історії хвороби і характерних патернів даних КТ сканування з високим розділенням. Такі патерни включають аномалії "дерева із бруньками" і кісти з визначеними межами. Бронхоектазія може також діагностуватися без підтвердження КТ скануванням, якщо в історії хвороби чітко виявляються часті інфекції дихальних шляхів, а також є підтвердження проблеми, що лежить в основі, за допомогою аналізу крові і культивування зразків мокротиння.

Симптоми включають кашель (який погіршується при переході в горизонтальне положення), задишку, аномальні звуки в грудній клітці, слабкість, втрату маси і стомлюваність. При інфекціях слизу може бути знебарвленням, із неприємним запахом і може містити кров. Тяжкість симптомів широко варіюється від хворого до хворого і час від часу, до безсимптомного хворого.

Метою лікування бронхоектазії є контролювання інфекцій і бронхіальної секреції, зняття обструкції дихальних шляхів і запобігання ускладнень. Це включає тривале використання антибіотиків для запобігання згубних інфекцій, а також видалення рідини, що акумулювалася, за допомогою постурального дренажу і фізіотерапії грудної клітки. Може бути також використане хірургічне втручання для лікування локальної бронхоектазії, із видаленням обструктивних ділянок, які можуть викликати прогресування захворювання.

Інгаляційна стероїдна терапія, якої стійко дотримуються для можливості зниження продукції мокротиння і зниження констрикції дихальних шляхів, протягом періоду часу повинна запобігати прогресії бронхоектазії. Одним зі звичайно використовуваних варіантів лікування є беклометазону дипропіонат, також використовуваний при лікуванні астми. Використання інгаляторів, таких як альбутерол (сальбутамол), флутиказон (фловент/фліксотид) і іпратропій (атровент), може сприяти зниженню ймовірності інфікування шляхом очищення дихальних шляхів і зниження запалення.

Інгаляційний сухий порошок маніту за назвою бронхітол схвалений FDA для використання у хворих кістозним фіброзом із бронхоектазією. Початкове показання для орфанних ліків,

схвалене в лютому 2005 р., дозволяло їхнє використання для лікування бронхоектазії. Початкове схвалення ґрунтувалося на результатах фази 2 клінічних досліджень, яка продемонструвала, що продукт є безпечним, добре переноситься і ефективним для стимуляції гідратування/видалення слизу, тим самим поліпшуючи якість життя у хворих із хронічними обструктивними захворюваннями легенів, такими як бронхоектазія. Продовжували розвиватися тривалі дослідження до 2007 р. із гарантією безпеки та ефективності лікування.

Хворим бронхоектазією часто дають антибіотики для боротьби з інфекцією і бронходилататори для відкриття шляхів. Іноді антибіотики назначаються протягом тривалого періоду для запобігання поворотних інфекцій, особливо в людей, які страждають кістозним фіброзом. Існують також способи фізіотерапії для допомоги у видаленні слизу. Трансплантація легенів також є альтернативою у тяжких випадках. Легальний результат не є звичайним, але може виникати через масивну геморагію. Якщо легеневі інфекції піддаються лікуванню негайно, існує менша ймовірність розвитку бронхоектазії.

Пневмонія являє собою захворювання легенів і дихальної системи, при якому альвеоли (мікроскопічні заповнені повітрям мішечки легенів, відповідальні за поглинання кисню з атмосфери) запалюються і заповнюються рідиною. Пневмонія може виникати в результаті різних причин, включаючи інфікування бактеріями, вірусами, грибами або паразитами і хімічне або фізичне ушкодження легенів. Типові симптоми, пов'язані із пневмонією, включають кашель, біль у грудній клітці, лихоманку та утруднене дихання. Діагностичні засоби включають рентген і дослідження мокротиння.

Отже, існує потреба в ліках для лікування легеневих порушень, включаючи CF, легеневі інфекції, COPD, бронхоектазію та інші. Крім того, існує потреба в поліпшенні легеневої функції у хворих, що мають такі порушення.

Даний винахід частково стосується способу лікування легеневого порушення у хворого, що включає введення хворому ефективної дози розпиленого складу ліпосомального аміацину протягом щонайменше одного циклу лікування, де:

цикл лікування включає період введення від 15 до 75 днів, із наступним періодом відміни протягом від 15 до 75 днів;

і ефективна доза включає від 100 до 2500 мг аміацину щодня протягом періоду введення.

У деяких варіантах здійснення цикл лікування із введенням хворому повторюється щонайменше двічі. У деяких варіантах здійснення період введення складає від 15 до 35 днів або від 20 до 35 днів. В інших варіантах здійснення період введення складає 28 днів. У деяких варіантах здійснення період відміни складає від 15 до 35 днів або від 20 до 35 днів. В інших варіантах здійснення період відміни складає 28 днів. У ще одних варіантах здійснення період відміни складає від 25 до 75 днів, від 35 до 75 днів або від 45 до 75 днів. В інших варіантах здійснення період відміни складає приблизно 56 днів.

У деяких варіантах здійснення період введення складає приблизно 28 днів, і період відміни складає приблизно 28 днів, годі як в інших варіантах здійснення період введення складає приблизно 28 днів і період відміни складає приблизно 56 днів.

У деяких варіантах здійснення ефективна доза включає від 250 до 1500 мг аміацину, від 250 до 1000 мг аміацину або від приблизно 280 до приблизно 560 мг аміацину. В інших варіантах здійснення ефективна доза складає приблизно 280 або приблизно 560 мг аміацину.

У деяких варіантах здійснення легенеve порушення вибране із групи, що складається із хронічної обструктивної хвороби легенів, бронхоектазії, легеневої інфекції, кістозного фіброзу, недостатності ферменту альфа-1-антитрипсину і їхньої комбінації. В інших варіантах здійснення стан легенів являє собою бактеріальну інфекцію легенів, гаку як інфікування *P. aeruginosa*. У деяких варіантах здійснення стан легенів являє собою бронхоектазію.

У деяких варіантах здійснення хворий має C_{\max} аміацину в сироватці менше приблизно 10 мкг/мл протягом періоду введення. В інших варіантах здійснення хворий має C_{\max} аміацину в мокротинні щонайменше 1000 мкг на грам мокротиння або протягом введення, або протягом щонайменше 15 днів після введення.

У деяких варіантах здійснення хворий характеризується зниженням \log_{10} КУО бактеріальної інфекції в легенях щонайменше на 0,5 протягом щонайменше 15 днів після закінчення періоду введення. В інших варіантах здійснення зниження \log_{10} КУО складає щонайменше 1,0.

У деяких варіантах здійснення хворий піддається поліпшенню функції легенів протягом щонайменше 15 днів після закінчення періоду введення. Наприклад, хворий може зазнавати збільшення FEV_1 , ріст насичення крові киснем або обидва ефекти. У деяких варіантах здійснення хворий має FEV_1 , який підвищився щонайменше на 5 % над FEV_1 до циклу лікування. В інших варіантах здійснення FEV_1 підвищується на від 5 до 50 %. В інших варіантах здійснення FEV_1 підвищується на від 25 до 500 мл над FEV_1 до ніклу лікування. У деяких

варіантах здійснення насичення крові киснем підвищується щонайменше на 1 % над насиченням киснем до циклу лікування.

У деяких варіантах здійснення тривалість часу до загострення легеневого захворювання складає щонайменше 20 днів від останнього дня введення. В інших варіантах здійснення тривалість часу до звільнювального лікування складає щонайменше 25 днів від останнього дня введення.

У деяких варіантах здійснення сполука ліпосомального амікацину включає ліпід, вибраний із групи, що складається з фосфатидилхоліну яйця (EPC), фосфатидилгліцерину яйця (EPG), фосфатидилінозитулу яйця (EPI), фосфатидилсерину яйця (EPS), фосфатидилетаноламіну (EPE), фосфатидної кислоти (EPA), фосфатидилхоліну сої (SPC), фосфатидилгліцерину сої (SPG), фосфатидилсерину сої (SPS), фосфатидилінозитулу сої (SPI), фосфатидилетаноламіну сої (SPE), фосфатидної кислоти сої (SPA), гідрогенізованого фосфатидилхоліну яйця (HEPC), гідрогенізованого фосфатидилгліцерину яйця (HEPG), гідрогенізованого фосфатидилінозитулу яйця (HEPI), гідрогенізованого фосфатидилсерину яйця (HEPS), гідрогенізованого фосфатидилетаноламіну (HEPE), гідрогенізованої фосфатидної кислоти (HEPA), гідрогенізованого фосфатидилхоліну сої (HSPC), гідрогенізованого фосфатидилгліцерину сої (HSPG), гідрогенізованого фосфатидилсерину сої (HSPS), гідрогенізованого фосфатидилінозитулу сої (HSPI), гідрогенізованого фосфатидилетаноламіну сої (HSPE), гідрогенізованої фосфатидної кислоти сої (HSPA), дипальмітоїлфосфатидилхоліну (DPPC), диміристоїлфосфатидилхоліну (DMPC), диміристоїлфосфатидилгліцерину (DMPG), дипальмітоїлфосфатидилгліцерину (DPPG), дистеароїлфосфатидилхоліну (DSPC), дистеароїлфосфатидилгліцерину (DSPG), діолеїлфосфатидилетаноламіну (DOPE), пальмітоїлстеароїлфосфатидилхоліну (PSPC), пальмітоїлстеароїлфосфатидил гліцерину (PSPG), моноолеїлфосфатидилетаноламіну (MOPE), холестерину, ергостерину, ланостерину, токоферолу, амонійних солей жирних кислот, амонійних солей фосфоліпідів, амонійних солей гліцеридів, міристиламіну, пальмітиламіну, лауриламіну, стеариламіну, дилауроїлетилфосфохоліну (DLEP), диміристоїлетилфосфохоліну (DMEP), дипальмітоїлетилфосфохоліну (DPEP) і дистеароїлетилфосфохоліну (DSEP), N-(2,3-ді-(9-(Z)-октадеценілокси)-проп-1-іл-N,N,N-триметиламонію хлориду (DOTMA), 1,2-біс(олеоїлокси)-3-(триметиламонію)пропану (DOTAP), фосфатидилгліцеринів (PGs), фосфатидних кислот (PAs), фосфатидилінозитолів (PIs), фосфатидилсеринів (PSs), дистеароїлфосфатидилгліцерину (DSPG), диміристоїлфосфатидилової кислоти (DMPA), дипальмітоїлфосфатидилової кислоти (DPPA), дистеароїлфосфатидилової кислоти (DSPA), диміристоїлфосфатидилінозитулу (DMPI), дипальмітоїлфосфатидилінозитулу (DPPI), дистеароїлфосфатидилінозитулу (DSPI), диміристоїлфосфатидилсерину (DMPS), дипальмітоїлфосфатидилсерину (DPPS), дистеароїлфосфатидилсерину (DSPS) та їхніх сумішей. В інших варіантах здійснення сполука ліпосомального амікацину включає фосфоліпід і стерин, такий як DPPC і холестерин. В інших варіантах здійснення сполука ліпосомального амікацину включає DPPC і холестерин у співвідношенні приблизно 2 до 1 за масою. У деяких варіантах здійснення сполука ліпосомального амікацину має співвідношення ліпідів і ліків від приблизно 0,5 до приблизно 1,0, від приблизно 0,5 до 0,7 або приблизно 0,6 за масою.

Стислий опис фігур

На фігурі 1 зображений розподіл має розпилені частинки ліпосомального амікацину, зібраних ступінчасто імпактором, у вигляді функції обмеження діаметра. Використовували три лоти ліпосомального амікацину з підпису до таблиці 15 (позначені як 1, 2 і 3) із небулайзером eFlow і системою ACI (зафарбовані символи) або з небулайзером LDC Star і системою NGI (не зафарбовані символи).

На фігурі 2 зображене зниження Log_{10} КУО/легені в щурів після інгаляції ліпосомального амікацину 75 мг/мл або тобраміцину. Символи являють собою Log_{10} КУО/легені в кожного щура через 18 днів після краплинного введення PA3064 в агарових кульках і через 3 дня після останньої сесії інгаляції фізіологічного розчину або одного із зазначених вище антибіотиків. Величини $2,0 \text{ Log}_{10}$ КУО являють собою нижню межу методу визначення бактерій у легені. Відрізки являють собою середнє в кожній групі. Результати за середніми і стандартними відхиленнями і двобічним t-критерієм розраховували з використанням програми Excel від Microsoft.

На фігурі 3 зображене зниження Log_{10} КУО/легені в щурів після інгаляції ліпосомального амікацину та тобраміцину протягом 28 днів. Еквівалентні дози зазначених вище антибіотиків давали за допомогою інгаляційної терапії, але за різними схемами. Тобраміцин давали два рази на день щодня сумарно протягом 104 хв на день протягом 28 днів. Ліпосомальний амікацин давали один раз на день протягом 80 хв протягом 28 днів (Q1D×28), також як і фізіологічний

розчин. Ліпосомальний амікацин давали також один раз на день протягом 160 хв кожний наступний день протягом 28 днів (Q2D \times 14), також як і фізіологічний розчин або один раз на день протягом 160 хв 14 послідовних днів (Q1D \times 14), потім об'єктивно спостерігали доти, поки щурів не піддавали евтаназії. Символи являють собою Log₁₀ КУО/легені в кожного щура через 35 днів після краплинного введення *P. aeruginosa* 3064 в агарових кульках. Середні і стандартні відхилення, а також двобічний t-критерій розраховували з використанням програми Excel від Microsoft.

На фігурі 4 зображені схеми дослідження для дослідження 4, де хворі одержували ліпосомальний амікацин щодня протягом 28 днів із наступним моніторингом протягом 28-денного періоду після останнього дня введення.

На фігурі 5 зображений графік, що показує відсоткове збільшення насичення киснем над вихідною лінією у хворих дітей, що одержують дозу 280 мг амікацину в порівнянні із плацебо.

На фігурі 6 зображений графік, що показує насичення киснем у хворих дітей, що одержують дозу 560 мг амікацину в порівнянні із плацебо.

На фігурі 7a зображений графік зміни функції легенів із віком за вимірюванням FEV₁ у групі із плацебо. Дані з плацебо для варіантів як для 280, так і для 560 мг амікацину, поєднували і розділяли за віком. Також дані для AtikaseTM для варіантів 280 і 560 мг амікацину поєднували і розділяли за віком.

На фігурі 7b зображена зміна функції легенів із віком у хворих, що одержували інгальований ліпосомальний амікацин.

На фігурі 8 зображений графік, що порівнює зміну FEV₁ (виміряний у мл) у груп із 560 мг і 280 мг амікацину і групи плацебо.

На фігурі 9 зображений графік зміни FEV₁ у вигляді відсотка стосовно вихідної лінії в груп із 560 мг амікацину, 280 мг амікацину і плацебо.

На фігурі 10 зображений графік зміни Log КУО у всіх хворих.

На фігурі 11 зображений графік зміни Log КУО для мукоїдних штамів.

Детальний опис винаходу

I. Визначення

Для зручності перед подальшим описом даного винаходу в даному розділі зібрані певні терміни, що застосовують в описі, прикладах і наведеній формулі винаходу. Ці описи повинні бути прочитаними у світлі частини розкриття, що залишилося, і бути зрозумілими фахівцеві в даній галузі техніки. Якщо не зазначено інакше, усі методичні і наукові терміни, що використовують у даному описі, мають те ж саме значення, що і ті, що звичайно розуміються фахівцем у даній галузі техніки.

Термін "легеневе порушення" стосується будь-якого захворювання, нездужання або іншого хворобливого стану, що стосується дихальних шляхів індивідуума, особливо легенів індивідуума. Звичайно патологічний стан легенів призводить до утруднення дихання.

Термін "лікування" відомий у даній галузі техніки і стосується лікування, а також полегшення щонайменше одного симптому будь-якого стану або захворювання.

Термін "профілактичне" або "терапевтичне" лікування відомий у даній галузі техніки і стосується введення реципієнтові однієї або більше належних композицій. Якщо вона вводиться перед клінічною маніфестацією небажаною стану (наприклад, захворювання або іншого небажаного стану тварини-реципієнта), то лікування є профілактичним, тобто, воно застерігає реципієнта від розвитку небажаного стану, тоді як, якщо вона вводиться після маніфестації небажаною стану, то лікування є терапевтичним (тобто, воно призначене для зниження, полегшення або утримання небажаного стану або його побічних ефектів).

Терміни "терапевтично ефективна доза" і "терапевтично ефективна кількість" стосуються кількості сполуки, яка призводить до запобігання або полегшення симптомів у хворого або бажаного біологічного результату, наприклад, поліпшення клінічних ознак, відставленого настання захворювання, знижених рівнів бактерій і т.д.

Термін "FEV₁" добре відомий у даній галузі техніки як критерій функції легенів і позначає об'єм форсованого видиху в одну секунду. Величини FEV₁ використовувані в даному описі, вимірюються в мл, а також у вигляді відсоткової зміни від вихідного рівня, наприклад, зміни від величин до початку лікування.

"Хворий", "індивідуум" або "реципієнт", що піддаються лікуванню за допомогою представленого способу, можуть позначати або людину, або тварину, що не є людиною.

Термін "ссавець" добре відомий у даній галузі техніки і приклади ссавців включають людину, приматів, корів, свиней, собак, кішок і гризунів (наприклад, мишей і щурів).

Термін "біологічно доступний" відомий у даній галузі техніки і стосується форми даного винаходу, яка бере до уваги, що кількість, яка вводиться, або її частина повинна всмоктуватися,

включатися або іншим чином бути фізіологічно доступною для того індивідуума або хворого, якому вона вводиться.

Термін "фармацевтично прийнятні солі" відомий у даній галузі техніки і стосується відносно нетоксичних, адитивних солей сполук із неорганічними та органічними кислотами, включаючи, наприклад, солі, що містяться в композиціях даного винаходу.

Термін "фармацевтично прийнятний носій" відомий у даній галузі техніки і стосується фармацевтично прийнятної речовини, композиції або наповнювача, такого як рідкий або твердий наповнювач, розріджувач, формоутворювальний агент, розчинник або інкапсулююча речовина, залучені в перенесення або транспортування будь-якої даної композиції або її компонента з одного органа або частини тіла до іншого органа або частини тіла. Кожний носій повинен бути "прийнятним" у значенні бути сумісним з даною композицією і її компонентами і не приносити шкоди хворому. Деякі приклади речовин, які можуть бути у ролі фармацевтично прийнятних носіїв, включають: (1) цукри, такі як лактоза, глюкоза і сахароза; (2) крохмалі, такі як кукурудзяний крохмаль і картопляний крохмаль; (3) целюлозу і її похідні, такі як натрієва сіль карбоксиметилцелюлози, етилцелюлоза та ацетат целюлози; (4) порошковий трагакант; (5) солод; (6) желатин; (7) тальк; (8) наповнювачі, такі як масло какао і парафіни супозиторіїв; (9) олії, такі як арахісова олія, бавовняна олія, сафлорова олія, кунжутна олія, оливкова олія, кукурудзяна олія і соєва олія; (10) гліколі, такі як пропілен гліколь; (11) поліолі, такі як гліцерин, сорбіт, маніт і поліетиленгліколь; (12) складні ефіри, такі як етилолеат і етилаурат; (13) агар; (14) агенти, що забуферюють, такі як гідроксид магнію і гідроксид алюмінію; (15) альгінова кислота; (16) апірогенна вода; (17) ізотонічний фізіологічний розчин; (18) розчин Рінгера; (19) етиловий спирт; (20) розчини фосфатного буфера; та (21) інші нетоксичні сумісні речовини, які застосовують у фармацевтичних сполуках.

II Ліпосомальний амікацин

Сполуки ліпосомального амікацину, придатні в способах, розкритих у даному описі, можуть бути одержані, як описано, наприклад, у публікації США № 20060073198 або 20080089927, обидві з яких включені в даний опис як посилання. Звичайно амікацин використовується у формі фармацевтично прийнятної солі, наприклад, сульфатної солі амікацину.

Ліпіди, використовувані в композиціях даного винаходу, можуть бути синтетичними, напівсинтетичними або природними ліпідами, включаючи фосфоліпіди, токоферолі, стероїди, жирні кислоти, глікопротеїди, такі як альбумін, аніонні ліпіди і катіонні ліпіди. Ліпіди можуть бути аніонними, катіонними або нейтральними. В одному варіанті здійснення ліпідна сполука по суті вільна від аніонних ліпідів, по суті вільна від катіонних ліпідів або від обох. В одному варіанті здійснення ліпідна сполука включає тільки нейтральні ліпіди. В іншому варіанті здійснення ліпідна сполука вільна від аніонних ліпідів або катіонних ліпідів або від обох. В іншому варіанті здійснення ліпід являє собою фосфоліпід. Фосфоліпіди включають фосфатидилхолін яйця (EPC), фосфатидилгліцерин яйця (EPG), фосфатидилінозитол яйця (EPI), фосфатидилсерин яйця (EPS), фосфатидилетаноламін (EPE) і фосфатидну кислоту яйця (EPA); дублікати сої, фосфатидилхолін сої (SPC); SPG, SPS, SPI, SPE і SPA; гідрогенізовані дублікати яйця і сої (наприклад, HEPG, HSPC), інші фосфоліпіди, штучно створені за допомогою ефірних зв'язків жирних кислот у положеннях 2 і 3 гліцерину, що містять ланцюги, з від 12 до 26 вуглецевих атомів і різні головні групи в положенні 1 гліцерину, які включають холін, гліцерин, інозитол, серин, етаноламін, а також відповідні фосфатидні кислоти. Ланцюги в цих жирних кислот можуть бути насиченими або ненасиченими, і фосфоліпід може створюватися з жирних кислот із різними довжинами ланцюгів і різним ступенем насиченості. Зокрема, композиції сполук можуть включати дипальмітоїлфосфатидилхолін (DPPC), головну складову природного сурфактанта легенів, а також діолеоїлфосфатидилхолін (DOPC). Інші приклади включають диміристоїлфосфатидилхолін (DMPC) і диміристоїлфосфатидилгліцерин (DMPG), дипальмітоїлфосфатидилхолін (DPPC) і дипальмітоїлфосфатидилгліцерин (DPPG), дистеароїлфосфатидилхолін (DSPC) і дистеароїлфосфатидилгліцерин (DSPG), діолеоїлфосфатидилетаноламін (DOPE) і змішані фосфоліпіди, такі як пальмітоїлстеароїлфосфатидилхолін (PSPC) і пальмітоїлстеароїлфосфатидилгліцерин (PSPG), триацилгліцерин, діацилгліцерин, церанід, сфінгозин, сфінгомієлін і моноациловані фосфоліпіди, такі як моноолеоїлфосфатидилетаноламін (MOPE).

Використовувані ліпіди можуть включати амонійні солі жирних кислот фосфоліпідів і гліцеридів, фосфатидилгліцеринів (PGs), фосфатидних кислот (PAs), фосфатидилхолінів (PCs), фосфатидилінозитолів (PIs) і фосфатидилсеринів (PSs). Жирні кислоти включають жирні кислоти з довжинами вуглецевих ланцюгів від 12 до 26 вуглецевих атомів, які є або насиченими, або ненасиченими. Деякі конкретні приклади включають: міристиламін, пальмітиламін, лауриламін і стеариламін, дилауроїлетилфосфохолін (DLEP), диміристоїлетилфосфохолін

(DMEP), дипальмітоїлетилфосфохолін (DPEP) і дистеароїлетилфосфохолін (DSEP), N-(2,3-ді-(9(Z)-октадеценилокси)-проп-1-іл-N,N,N-триметиламонію хлорид (DOTMA) і 1,2-біс(олеоїлокси)-3-(триметиламонію)пропан (DOTAP). Приклади PGs, PAs, PIs, PCs і PSs включають DMPG, DPPG, DSPG, DMPA, DPPA, DSPA, DMPI, DPPI, DSPI, DMPS, DPPS і DSPS, DSPC, DPPG, DMPC, DOPC, PC яйця.

В іншому варіанті здійснення ліпосома включає ліпід, вибраний із групи, що складається з фосфатидилхолінів (PCs), фосфатидилгліцеринів (PGs), фосфатидних кислот (PAs), фосфатидилінозитолів (PIs) і фосфатидилсеринів (Pss).

В іншому варіанті здійснення ліпід вибраний із групи, що полягає з: фосфатидилхоліну яйця (EPC), фосфатидил гліцерину яйця (EPG), фосфатидилінозитулу яйця (EPI), фосфатидилсерину яйця (EPS), фосфатидилетаноламіну (EPE), фосфатидної кислоти (EPA), фосфатидилхоліну сої (SPC), фосфатидилгліцерину сої (SPG), фосфатидилсерину сої (SPS), фосфатидилінозитулу сої (SPI), фосфатидилетаноламіну сої (SPE), фосфатидної кислоти сої (SPA), гідрогенізованого фосфатидилхоліну яйця (HEPC), гідрогенізованого фосфатидилгліцерину яйця (HEPG), гідрогенізованого фосфатидилінозитулу яйця (HEPI), гідрогенізованого фосфатидилсерину яйця (HEPS), гідрогенізованого фосфатидилетаноламіну (HEPE), гідрогенізованої фосфатидної кислоти (HEPA), гідрогенізованого фосфатидилхоліну сої (HSPC), гідрогенізованого фосфатидилгліцерину сої (HSPG), гідрогенізованого фосфатидилсерину сої (HSPS), гідрогенізованого фосфатидилінозитулу сої (HSPI), гідрогенізованого фосфатидилетаноламіну сої (HSPE), гідрогенізованої фосфатидної кислоти сої (HSPA), дипальмітоїлфосфатидилхоліну (DPPC), диміристоїлфосфатидилхоліну (DMPC), диміристоїлфосфатидилгліцерину (DMPG), дипальмітоїлфосфатидилгліцерину (DPPG), дистеароїлфосфатидилхоліну (DSPC), дистеароїлфосфатидилгліцерину (DSPG), діолеоїлфосфатидилетаноламіну (DOPE), пальмітоїлстеароїлфосфатидилхоліну (PSPC), пальмітоїлстеароїлфосфатидилгліцерину (PSPG), моноолеоїлфосфатидилетаноламіну (MOPE), токоферолу, амонійних солей жирних кислот, амонійних солей фосфоліпідів, амонійних солей гліцеридів, міристиламіну, пальмітиламіну, лауриламіну, стеариламіну, дилауроїлетилфосфохоліну (DLEP), диміристоїлетилфосфохоліну (DMEP), дипальмітоїлетилфосфохоліну (DPEP) і дистеароїлетилфосфохоліну (DSEP), N-(2,3-ді-(9(7)-октадеценилокси)-проп-1-іл-N,N,N-триметиламонію хлориду (DOTMA), 1,2-біс(олеоїлокси)-3-(триметиламонію)пропану (DOTAP), дистеароїлфосфатидилгліцерину (DSPG), диміристоїлфосфатидилової кислоти (DMPA), дипальмітоїлфосфатидилової кислоти (DPPA), дистеароїлфосфатидилової кислоти (DSPA), диміристоїлфосфатидилінозитулу (DMPI), дипальмітоїлфосфатидилінозитулу (DPPI), дистеароїлфосфатидилінозитулу (DSPI), диміристоїлфосфатидилсерину (DMPS), дипальмітоїлфосфатидилсерину (DPPS), дистеароїлфосфатидилсерину (DSPS) та їхніх сумішей.

В іншому варіанті здійснення ліпосома включає ліпід, вибраний із групи, що складається з фосфатидилхоліну. Фосфатидилхолін може бути ненасиченим, таким як DOPC або POPC, або насиченим, таким як DPPC. В іншому варіанті здійснення ліпосома не включає стерин. В одному варіанті здійснення ліпосома по суті складається з фосфатидилхоліну і стерину. В іншому варіанті здійснення ліпосома по суті складається з DPPC і холестерину.

Ліпосоми або ліпідні антиінфекційні склади, що складаються із фосфатидилхолінів, таких як DPPC, сприяють захопленню клітинами легені, такими як альвеолярні макрофаги, і допомагають підтримувати вивільнення антиінфекційного агента в легені (Gonzales-Rothi et al. (1991)). Негативно заряджені ліпіди, такі як PGs, PAs, PSs і PIs, на додаток до зниження агрегації частинок, можуть відігравати роль у параметрах підтримуваного вивільнення інгальованого складу, а також у транспорті складу через легеню (у трансцитозі) для системного надходження.

Не обмежуючись якою-небудь конкретною теорією, вважають, що коли ліпід включає нейтральний ліпід і не включає негативно заряджений або позитивно заряджений фосфоліпід, ліпосомальний склад характеризується поліпшеним захопленням легеньми. Наприклад, ліпосома може мати поліпшену проникність у біоплівку або в шар слизу, коли ліпід включає тільки нейтральні ліпіди. Приклади нейтральних ліпідів включають зазначені вище фосфатидилхоліни, такі як DPPC і стерини, такі як холестерин.

IV. Способи лікування

Даний винахід спрямований на способи лікування стану легенів у індивідуума, що потребує цього, що включають введення індивідуумові ефективної кількості будь-якого із зазначених вище складів ліпосомальних антибіотиків. У деяких варіантах здійснення стан легенів являє собою бактеріальну інфекцію. У деяких варіантах здійснення спосіб включає введення хворому, що потребує цього, ефективної кількості сполуки ліпосомального амікацину (також

позначуваного в даному описі як "ліпосомальний амікацин") за допомогою щоденної інгаляції. У деяких варіантах здійснення введення за допомогою інгаляції включає розпилення ліпосомального складу.

У деяких варіантах здійснення склад ліпосомального амікацину вводять щодня протягом періоду часу з наступним періодом часу (періодом відміни), під час якого ліпосомальний склад не вводиться. Наприклад, у деяких варіантах здійснення спосіб лікування легеневого порушення включає введення хворому ефективної дози розпиленого складу ліпосомального амікацину протягом щонайменше одного циклу лікування, де:

цикл лікування включає період введення від 15 до 75 днів із наступним періодом відміни протягом від 15 до 75 днів;

і ефективна доза включає від 100 до 2500 мг амікацину щодня протягом періоду введення.

У деяких варіантах здійснення зазначений вище цикл лікування із введенням хворому проводять щонайменше двічі. В інших варіантах здійснення цикл лікування із введенням хворому може бути проведений 3, 4, 5, 6 або більше разів.

Протягом періоду введення ліпосомальний амікацин вводиться щодня. У деяких варіантах здійснення ліпосомальний амікацин може бути введений кожний наступний день або кожний третій день протягом періоду введення. Як проілюстровано вище, період введення може становити від 15 до 75 днів. У деяких варіантах здійснення період введення складає від 15 до 35 днів або від 20 до 35 днів. В інших варіантах здійснення період введення складає від 20 до 30 днів, від 25 до 35 днів або від 25 до 35 днів. В інших варіантах здійснення період введення складає приблизно 25, 26, 27, 28, 29 або 30 днів. В інших варіантах здійснення період введення складає приблизно 28 днів.

Протягом періоду відміни склад ліпосомального амікацину не вводять хворому. У деяких варіантах здійснення період відміни складає 15 днів або більше, наприклад, від 15 до 75 днів, від 15 до 35 днів або від 20 до 35 днів. В інших варіантах здійснення період відміни складає від 20 до 30 днів, від 25 до 35 днів або від 25 до 30 днів. В інших варіантах здійснення період відміни складає приблизно 25, 26, 27, 28, 29 або 30 днів. В інших варіантах здійснення період відміни складає приблизно 28 днів, тоді як у ще одних варіантах здійснення період відміни складає щонайменше 29 днів.

У деяких варіантах здійснення період відміни складає від 25 до 75 днів, від 35 до 75 днів або від 45 до 75 днів. В інших варіантах здійснення період відміни складає від 50 до 75 днів, від 50 до 70 днів, від 50 до 65 днів або від 50 до 60 днів. В інших варіантах здійснення період відміни складає приблизно 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59 або 60 днів, тоді як в інших варіантах здійснення період відміни складає приблизно 56 днів.

У деяких варіантах здійснення період введення складає приблизно 28 днів, і період відміни складає приблизно 28 днів, тоді як в інших варіантах здійснення період введення складає приблизно 28 днів і період відміни складає приблизно 56 днів.

У деяких варіантах здійснення ефективна доза включає від 250 до 1500 мг амікацину, від 250 до 1000 мг амікацину, від 250 до 750 мг амікацину або від 250 до 700 мг амікацину кожного дня періоду введення. В інших варіантах здійснення ефективна доза складає від приблизно 280 до приблизно 560 мг амікацину. В інших варіантах здійснення ефективна доза складає від приблизно 230 до приблизно 330 мг або від приблизно 510 до приблизно 610 мг. В інших варіантах здійснення ефективна доза амікацину складає приблизно 280 або приблизно 560 мг амікацину.

У деяких варіантах здійснення період введення складає приблизно 28 днів, і доза складає від приблизно 280 до приблизно 560 мг амікацину. В інших варіантах здійснення період введення складає приблизно 28 днів, і період відміни складає приблизно 28 днів, а доза складає від приблизно 280 до приблизно 560 мг. В інших варіантах здійснення період введення складає приблизно 28 днів, і період відміни складає приблизно 56 днів, а доза складає від приблизно 280 до приблизно 560 мг.

У деяких варіантах здійснення легеневе порушення вибране із групи, що складається із хронічної обструктивної хвороби легенів, бронхоектазії, легеневої інфекції, кістозного фіброзу, недостатності ферменту альфа-1-антитрипсину та їхньої комбінації. У деяких варіантах здійснення стан легенів являє собою кістозний фіброз. В інших варіантах здійснення стан легенів являє собою бактеріальну легеневу інфекцію *Pseudomonas* (наприклад, *P. aeruginosa*, *P. paucimobilis*, *P. putida*, *P. fluorescens* і *P. acidovorans*), стафілококову, стійку до метициліну *Staphylococcus aureus* (MRSA), стрептококову (включаючи *Streptococcus pneumoniae*), *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Haemophilus*, *Yersinia* *pestis*, *Burkholderia pseudomallei*, *B. cepacia*, *B. gladioli*, *B. multivorans*, *B. vietnamiensis*, *Mycobacterium tuberculosis*, *M. avium* complex (MAC) (*M. avium* і *M. intracellulare*), *M. kansasii*, *M. xenopi*, *M. marinum*, *M.*

ulcerans або *M. fortuitum complex* (*M. fortuitum* і *M. chelonae*) інфекції. У деяких варіантах здійснення інфікування являє собою інфікування *P. aeruginosa*, тоді як в інших варіантах здійснення інфікування не є туберкульозним мікобактеріальним інфікуванням. Легенева інфекція може бути пов'язана або може бути не пов'язана з кістозним фіброзом. Таким чином, у

5 деяких варіантах здійснення стан легенів являє собою як кістозний фіброз, так і легеневі інфекції, такі як інфікування *P. aeruginosa*. В інших варіантах здійснення стани легенів являють собою бронхоектазію. Бронхоектазія може бути пов'язана або не пов'язана з кістозним фіброзом.

10 У наданому способі пропонуються вигідні рівні амікацину в місці легеневого порушення при обмеженій системній експозиції з ліками і також пропонується стійка перевага для індивідуума протягом несподівано тривалих періодів часу. Без зв'язку з якою-небудь конкретною теорією вважається, що введення ліпосомального амікацину відповідно до методів, описаних у даному винаході, призводить до ефекту "депо" у легенях індивідуума. Конкретно, вважається, що

15 ліпосомальні частинки є досить маленькими і містять придатний ліпідний склад для проникнення і дифузії через мокротиння CF і в бактеріальну біоплівку. Ліпосоми захищають захоплений катіонний амікацин у нейтральних ліпосомах, зводячи до мінімуму електростатичну взаємодію з негативно зарядженим мокротинням/біоплівкою, що у зворотному випадку повинне було б знижувати його біодоступність. Крім того, існують, вірулентні фактори (рамноліпіди), що походять від *P. aeruginosa* (Davey et al. 2003), які вивільняють амікацин із ліпосом. Отже,

20 передбачається, що відносно високі концентрації ліків можуть бути доставлені локально в оточуючі бактеріальні макроколонії.

Крім того, вважається, що інгаляція ліпосомального амікацину призводить до дозозалежного залучення макрофагів як адаптивної відповіді на інгаляцію складу ліки/ліпід. Присутність альвеолярних макрофагів (які, як показано, є функціонально нормальними в щурів, що

25 одержували ліпосомальний амікацин) може бути особливо сприятливою у хворих CF. Хворі CF, як відомо, мають у своїх легенях знижений рівень макрофагів і, можливо, із поганою функціональною активністю, що може робити вклад у хронічне інфікування легенів *P. aeruginosa* і в сильніше переважання нетуберкульозної мікобактеріальної інфекції в цій популяції. Дозозалежне залучення макрофагів може також робити вклад у підтримку ефектів, що

30 спостерігаються при використанні методів даного винаходу. Конкретно, макрофаги в легені можуть захоплювати ліпосомальний амікацин і потім залишатися в легені протягом певного періоду часу з наступним вивільненням ліпосомального амікацину макрофагами. Клінічне дослідження (описане в прикладах нижче) ліпосомального амікацину у хворих CF, хронічно інфікованих *P. aeruginosa*, продемонструвало безпеку, переносимість і дозозалежне поліпшення

35 функції легенів і дихальних симптомів; і зниження густоти бактерій у мокротинні наприкінці 28-денного лікування. Це поліпшення функції легенів підтримувалося протягом щонайменше 28 днів після завершення лікування (56 день) дозою 560 мг ліпосомального амікацину, що вказує на підтримуваний ефект лікування.

Таким чином, способи даного винаходу в деяких варіантах здійснення забезпечують вигідні

40 рівні амікацину в крові та у мокротинні. Наприклад, способи забезпечують відносно низьку системну експозицію з амікацином, у той же час, надаючи високі підтримувані рівні амікацину в місці легеневого порушення. Наприклад, у деяких варіантах здійснення C_{\max} амікацину в сироватці хворого складає менш приблизно 25 мкг/мл протягом періоду введення. В інших варіантах здійснення C_{\max} сироватки складає менше 20, 15, 10, 5 або 2 мкг/мл протягом періоду

45 введення.

У деяких варіантах здійснення C_{\max} амікацину в мокротинні хворого складає щонайменше приблизно 500 мкг на грам мокротиння або протягом введення, або протягом тривалого періоду часу, такого як щонайменше 15 днів після введення. В інших варіантах здійснення C_{\max} амікацину мокротиння складає щонайменше 750, 1000, 1500, 2000, 2500, 3000 або 3500 мкг на

50 грам мокротиння.

Коли легенева порушення включає легеневу інфекцію, у даному винаході пропонується також зменшення колонієутворюючих одиниць бактерій у легені протягом тривалого періоду часу. Наприклад, КУО зменшуються в порівнянні з величиною вихідного рівня. У деяких

55 варіантах здійснення хворий характеризується зниженням \log_{10} КУО бактеріальної інфекції в легенях щонайменше приблизно на 0,5 протягом щонайменше 15 днів після закінчення періоду введення. В інших варіантах здійснення зниження \log_{10} КУО складає щонайменше 1,0, 1,5, 2,0 або 2,5. При інфікуванні *Pseudomonas*, зокрема, можуть утворюватися більші колонії, відомі як "мукоїдні" *Pseudomonas*, особливо у хворих кістозним фіброзом. У деяких варіантах здійснення КУО зменшуються, як описано вище, у мукоїдному штамі при інфікуванні *Pseudomonas*.

У деяких варіантах здійснення хворий піддається поліпшенню функції легенів протягом щонайменше 15 днів після закінчення періоду введення. Наприклад, хворий може зазнавати збільшення об'єму форсованого видиху в одну секунду (FEV₁), ріст насичення крові киснем або обидва ефекти. У деяких варіантах здійснення хворий має FEV₁, який підвищився щонайменше на 5 % або щонайменше на 10 % над FEV₁ до циклу лікування. В інших варіантах здійснення FEV₁ підвищується на від 5 до 50 %, від 5 до 25 % або від 5 до 20 %. В інших варіантах здійснення FEV₁ підвищується на від 5 до 15 % або від 5 до 10 %. В інших варіантах здійснення FEV₁ підвищується на від 10 до 50 %, від 10 до 40 % від 10 до 30 % або від 10 до 20 %. FEV₁ часто вимірюють у мл. Відповідно, у деяких варіантах здійснення FEV₁ підвищується щонайменше на 25 мл у порівнянні з FEV₁ до лікування. У деяких варіантах здійснення FEV₁ підвищується на від 25 до 500 мл, від 25 до 400, від 25 до 300 або від 25 до мл. В інших варіантах здійснення FEV₁ підвищується на від 50 до 500 мл, від 50 до 400 мл, від 50 до 300 мл, від 50 до 200 мл або від 50 до 100 мл.

У деяких варіантах здійснення насичення крові киснем підвищується в індивідуума в порівнянні з рівнями насичення крові киснем до введення. У деяких варіантах здійснення насичення крові киснем підвищується щонайменше на 1 % або щонайменше на 2 % протягом щонайменше 15 днів після періоду введення. В інших варіантах здійснення рівні насичення крові киснем підвищуються на приблизно від 1 до 50 %, від 1 до 25 %, від 1 до 15 %, від 1 до 10 % або від 1 до 5 %. В інших варіантах здійснення рівні насичення крові киснем підвищуються на приблизно від 2 до 10 % або від 2 до 5 %.

Зазначені вище тривалі періоди часу можуть становити щонайменше 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70 або 75 днів після періоду введення. В інших варіантах здійснення тривалий період часу складає щонайменше 28, 35, 42, 48 або 56 днів після періоду введення. В інших варіантах здійснення тривалий період складає від 15 до 75 днів, від 15 до 35 днів або від 20 до 35 днів. В інших варіантах здійснення тривалий період часу складає від 20 до 30 днів, від 25 до 35 днів або від 25 до 30 днів. В інших варіантах здійснення тривалий період часу складає приблизно 25, приблизно 26, приблизно 27, приблизно 28, приблизно 29 або приблизно 30 днів або приблизно 28 днів або щонайменше 29 днів. В інших варіантах здійснення тривалий період часу триває протягом від 25 до 75 днів, від 35 до 75 днів або від 45 до 75 днів. В інших варіантах здійснення тривалий період складає від 50 до 75 днів, від 50 до 70 днів, від 50 до 65 днів або від 50 до 60 днів. В інших варіантах здійснення тривалий період складає приблизно 50, приблизно 51, приблизно 52, приблизно 53, приблизно 54, приблизно 55, приблизно 56, приблизно 57, приблизно 58, приблизно 59 або приблизно 60 днів, тоді як в інших варіантах здійснення тривалий період складає приблизно 56 днів.

У деяких варіантах здійснення зазначені вище способи вигідно забезпечують зниження випадків легеневого загострення у хворого. Спосіб також вигідно підвищує тривалість часу до легеневого загострення. Наприклад, у деяких варіантах здійснення тривалість часу до легеневого загострення складає щонайменше приблизно 20 днів. В інших варіантах здійснення тривалість часу складає від 20 до 100 днів. В інших варіантах здійснення тривалість часу складає від 25 до 100 днів, від 30 до 100 днів, від 35 до 100 днів або від 40 до 100 днів. В інших варіантах здійснення тривалість часу складає від 25 до 75 днів, від 30 до 75 днів, від 35 до 75 днів або від 40 до 75 днів. В інших варіантах здійснення тривалість часу складає від 30 до 60 днів.

У деяких варіантах здійснення знижений ступінь звільнювального лікування. В інших варіантах здійснення знижена тривалість часу звільнювального лікування, наприклад, коли хворий має легеневу інфекцію, знижений час антиінфекційного звільнювального лікування. У деяких варіантах здійснення тривалість часу складає від 20 до 100 днів. В інших варіантах здійснення тривалість часу складає від 25 до 100 днів, від 30 до 100 днів, від 35 до 100 днів або від 40 до 100 днів. В інших варіантах здійснення тривалість часу складає від 25 до 75 днів, від 30 до 75 днів, від 35 до 75 днів або від 40 до 75 днів. В інших варіантах здійснення тривалість часу складає від 30 до 60 днів.

У деяких варіантах здійснення склад ліпосомального амікацину, використовуваний у зазначених вище способах, включає амікацин і будь-який із ліпідів, описаних вище. У деяких варіантах здійснення сполука ліпосомального амікацину включає фосфоліпід і стерин, такий як DPPC і холестерин. В інших варіантах здійснення сполука ліпосомального амікацину включає DPPC і холестерин у співвідношенні приблизно 2 до 1 за масою. У деяких варіантах здійснення сполука ліпосомального амікацину має співвідношення ліпідів і ліків від приблизно 0,5 до приблизно 1,0, від приблизно 0,5 до 0,7 або приблизно 0,6 за масою. В інших варіантах здійснення сполука ліпосомального амікацину має співвідношення ліпідів і ліків від приблизно 0,3 до приблизно 1,0 за масою, тоді як в інших варіантах здійснення співвідношення ліпідів і ліків

складає від приблизно 0,5 до приблизно 0,7 або приблизно 0,65 за масою. Ліпосоми в складі можуть мати уточнений діаметр від 100 до 1000 нм, від 100 до 500 нм, від 200 до 500 нм або приблизно 300 нм. У деяких варіантах здійснення сумарна концентрація амікацину в складі ліпосомального амікацину складає від приблизно 20 до 100 мг/мл, від 20 до 90 мг/мл, від 30 до 90 мг/мл, від 30 до 80 мг/мл або від 40 до 80 мг/мл. В інших варіантах здійснення концентрація складає приблизно 30, 40, 50, 60, 70, 80 або 90 мг/мл.

У деяких варіантах здійснення зазначений вище спосіб включає:

введення хворому ефективної дози розпиленого складу ліпосомального амікацину протягом щонайменше одного циклу лікування, де:

цикл лікування включає період введення протягом приблизно 28 днів із наступним періодом відміни протягом приблизно 28 днів;

ефективна доза включає від приблизно 280 до приблизно 560 мг амікацину щодня протягом періоду введення; і

склад ліпосомального амікацину включає DPPC і холестерин у співвідношенні приблизно 2:1 і співвідношення ліпідів і амікацину складає від приблизно 0,5 до приблизно 0,7.

В інших варіантах здійснення спосіб включає:

введення хворому ефективної дози розпиленого складу ліпосомального амікацину протягом щонайменше одного циклу лікування, де:

цикл лікування включає період введення протягом приблизно 28 днів із наступним періодом відміни протягом приблизно 56 днів;

ефективна доза включає від приблизно 280 до приблизно 560 мг амікацину щодня протягом періоду введення; і

склад ліпосомального амікацину включає DPPC і холестерин у співвідношенні приблизно 2:1 і співвідношення ліпідів і амікацину складає від приблизно 0,5 до приблизно 0,7.

В інших варіантах здійснення даний винахід стосується способу забезпечення тривалим ефектом лікування в індивідуума, що включає: введення хворому ефективної дози розпиленого складу ліпосомального амікацину протягом щонайменше одного циклу лікування, де: цикл лікування включає період введення від 15 до 75 днів із наступним періодом відміни протягом від 15 до 75 днів; і ефективна доза включає від 100 до 2500 мг амікацину щодня протягом періоду введення.

В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується способу поліпшення рівнів насичення крові киснем у хворого з легенеvim станом, що включає: введення хворому ефективної дози розпиленого складу ліпосомального амікацину протягом щонайменше одного циклу лікування, де: цикл лікування включає період введення від 15 до 75 днів із наступним періодом відміни протягом від 15 до 75 днів; і ефективна доза включає від 100 до 2500 мг амікацину щодня протягом періоду введення.

В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується способу поліпшення FEV₁ у хворого з легенеvim станом, що включає: введення хворому ефективної дози розпиленого складу ліпосомального амікацину протягом щонайменше одного циклу лікування, де: цикл лікування включає період введення від 15 до 75 днів із наступним періодом відміни протягом від 15 до 75 днів; і ефективна доза включає від 100 до 2500 мг амікацину щодня протягом періоду введення.

В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується способу зниження бактеріальної густоти в легені або мокротинні у хворого з бактеріальною легеневою інфекцією, що включає: введення хворому ефективної дози розпиленого складу ліпосомального амікацину протягом щонайменше одного циклу лікування, де: цикл лікування включає період введення від 15 до 75 днів із наступним періодом відміни протягом від 15 до 75 днів; і ефективна доза включає від 100 до 2500 мг амікацину щодня протягом періоду введення, і де бактеріальна густота залишається зниженою протягом щонайменше 15 днів після останнього дня введення.

Приклади

Введення до матеріалів і методів

Склади для інгаляції основані на ліпідах або ліпосомального аміноглікозиду, такого як амікацин, являють собоюклади аміноглікозидів із безперервним вивільненням, розміщені всередину ліпосомальних носіїв нанодіапазону, сконструйованих для введення шляхом інгаляції. Спрямовування високих концентрацій амікацину при безперервному вивільненні в легені та властивості цих складів проникати через біоплівки створюють ряд переваг у порівнянні з інгаляцією "вільного" антибіотика, наприклад, інгальованого тобраміцину. Амікацин може бути розміщений у ліпосомах, що складаються із дипальмітоїлфосфатидилхоліну (DPPC) і холестерину при цільовому співвідношенні ліпідів і ліків приблизно 0,6-0,7:1 (мас./мас.). Приклад складу з -70 мг/мл ліпосомального амікацину, придатного у вищезгаданих методах, представлений нижче:

| Компонент | Концентрація |
|------------------------------------|--------------|
| Амікацин ¹ | ~70 мг/мл |
| Дипальмітоїлфосфатидилхолін (DPPC) | ~30 мг/мл |
| Холестерин | ~15 мг/мл |
| 1,5 % NaCl | QS |

¹Доданий до складу у вигляді амікацину сульфату, USP

Ці складки можуть бути одержані відповідно до методів, описаних у публікаціях США 20060073198 або 20080089927, обидві з яких тим самим включені у ролі посилання.

Ці складки мають ряд переваг у лікуванні легеневих захворювань, наприклад, індивідуумів CF із хронічною інфекцією, викликану *P. aeruginosa*, включаючи:

1. Можливість досягнення пролонгованої антибіотичної дії амікацину в легені шляхом досягнення високих концентрацій і подовженого напівжиття завдяки безперервному вивільненню.

2. Здатність спрямовувати і підвищувати ефективну концентрацію амікацину в легені при низькому системному рівні аміноглікозиду.

3. Можливість кращої спрямованості проти росту бактерій у біоплівці внаслідок унікальних властивостей основаних на ліпідах або ліпосомальних аміноглікозидах.

4. Додаткове вивільнення ліків у місці інфекції в легенях хворих CF завдяки спрямованій дії секретованої фосфоліпази C і рамноліпідів із бактерій і/або фосфоліпази A2 або дефенсинів з активованих поліморфоядерних лейкоцитів.

5. Амікацин являє собою напівсинтетичний аміноглікозид з унікальною стійкістю до ферментів, інактивуючих аміноглікозидази. Отже, деякі штами *P. aeruginosa*, які резистентні до тобраміцину, очевидно, повинні залишатися чутливими до амікацину.

6. Амікацин має меншу спорідненість у порівнянні з іншими аміноглікозидами до мегаліну, транспортеру, що відповідає за акумуляцію аміноглікозидів у корі нирки, і в такий спосіб має явно нижчу нефротоксичність.

7. І збільшений період напівжиття, і збільшена площа під кривою концентрації (AUC) основаного на ліпідах або ліпосомального аміноглікозиду поряд із проникненням через біоплівку повинні забезпечувати менш часте введення, підвищену бактерицидну активність і знижену можливість селекції резистентних організмів.

Доклінічна фармакокінетика показала, що AUC (0-48 год.) амікацину в легенях щурів, що одержували дозу 60 мг/кг аерозолі ліпосомального амікацину, була в 5 разів вищою AUC тобраміцину в легенях щурів, які одержували таку саму дозу тобраміцину шляхом інгаляції. У цілому 10 % введеного антибіотика залишається в легенях щурів. І навпаки, AUC ліків у нирках щурів, які одержували таку саму дозу тобраміцину, була значно вище, ніж AUC у нирках щурів, що одержували аерозолі ліпосомального амікацину. Крім того, дані токсикологічного дослідження 30-денної інгаляції в щурів і собак дозволяють припускати, що небезпечних фармакологічних наслідків при інгаляції ліпосомального амікацину не повинно бути.

У дослідженнях на моделі щурів із 14-денною інфекцією *pseudomonas* було відзначено, що 60 мг/кг ліпосомального амікацину (75 мг/мл), що вводиться через день протягом 14 днів (Q2Dx7), який ефективно постачає половину сумарної дози аміноглікозиду в порівнянні з іншими групами, були настільки ж ефективні, як і 60 мг/кг ліпосомального амікацину, що вводиться раз на день, і тобраміцин, що вводиться двічі на день щодня протягом 14 днів. У цій моделі з 28-денним введенням дози спостерігалось еквівалентне зниження КУО у тварин, що одержували ліпосомальний амікацин при щоденній дозі ~60 мг/кг або в дозі ~120мг/кг через день. Ліпосомальний амікацин, що вводиться щодня в дозі 120 мг/кг протягом 14 днів, був настільки ж ефективний, як і тобраміцин у дозі 60мг/кг/день (що вводиться двічі на день) протягом 28 днів, що дозволяє припускати більшу AUC і, можливо, пролонгований післяантибіотичний ефект ліпосомального амікацину в дозі 120 мг/кг раз на день (див. приклад 3).

Введення ліпосомального амікацину за допомогою інгаляції у тваринній моделі призводило до перевищення легеневої (AUC) стосовно MIC бактерій і продемонструвало тривалу терапевтичну дію при зниженій частоті та тривалості введення дози в порівнянні з тобраміцином. Важливо, що доклінічні дані для ліпосомального амікацину, очевидно, підкріплюють гіпотезу про те, що ця конкретна сполука може мати переваги стосовно інших продуктів для інгаляції, дія яких ускладнена швидким видаленням із тканини легені, що потребує частого введення дози (Geller, Pitlick et al. 2002), обтяжливого для хворих і здатного обмежити піддатливість хворих.

Крім того, клінічний досвід показав, що розпилений ліпосомальний амікацин 50 мг/мл, що вводиться один раз на день у дозі 500 мг протягом 14 днів, добре переноситься, виявляє клінічно значиму дію на функцію легенів і знижує густоту *P. aeruginosa* у хворих CF. Крім того, оцінка даних РК показує, що системна експозиція з ліпосомальним амікацином, навіть у дозі 500 мг, дуже низька. За величинами C_{\max} або AUC або мг аміноглікозиду, що виявляється в сечі, спостережувана системна експозиція з амікацином, зв'язаним із ліпосомальним амікацином, що вводиться шляхом інгаляції, складає приблизно від 1/5 до 1/4 від експозиції, спостережуваної при 600 мг/день TOBI і менше 1/200 у порівнянні зі звичайними парентеральними дозами амікацину. Дані, крім того, показують досягнення високого рівня амікацину в мокротинні. Медіанні значення AUC для мокротиння були в 290 і 980 раз вищими медіанних значень AUC для сироватки на 1 і 14 дні, відповідно.

Інгальований ліпосомальний амікацин підтримує пролонговану спрямовану на легені експозицію і підвищує надходження ліків у місце інфекції. За даними клінічного дослідження фаза Ib/1a на людях, в якому хворі CF, хронічно інфіковані *P. aeruginosa*, одержували множинну дозу ліпосомального амікацину 50 мг/мл, цілі аналізу, представленого в даному описі, були потрібними: (1) використання моделювання популяційної фармакокінетики (PK) для характеристики системної експозиції з амікацином, що включає приблизну системну біодоступність; (2) для характеристики вмісту ліпосомального амікацину в мокротинні; і (3) для характеристики фармакокінетичного-фармакодинамічного (PK-PD) зв'язку між зміною об'єму форсованого видиху за одну секунду (FEV_1), зміною відсотка передбачуваного об'єму форсованого видиху за одну секунду (FEV_1 % передбачуваного), потоком форсованого видиху між 25-75 % форсованої життєвої здатності (FEF_{25-75} %) і форсованою життєвою здатністю (FVC), колонієутворюючими одиницями (KYO) *P. aeruginosa* щодо вихідного рівня на 7 і 14 дні експозиції з амікацином.

Доклінічні дослідження з ліпосомальним амікацином

Було проведено декілька доклінічних досліджень зі складами 20 і 50 мг/мл. На моделях *in vitro* і *in vivo* була продемонстрована активність ліпосомального амікацину проти *Pseudomonas*. Крім того, дослідження підтвердили, що фактори вірулентності, секретовані *Pseudomonas*, полегшують подальше вивільнення амікацину з ліпосом і охарактеризували накопичення і безперервне вивільнення амікацину в легенях щурів і собак. Була також встановлена безпека 30-денного введення ліпосомального амікацину у двох видів.

Неклінічна фармакокінетика показала, що AUC (0-48 год.) амікацину в легенях щурів, які одержували ліпосомальний амікацин у дозі 60 мг/кг за допомогою розпилення, була в п'ять разів вищою, ніж AUC тобраміцину в легенях щурів, які одержували таку саму дозу тобраміцину шляхом інгаляції. Високий рівень амікацину підтримувався в легенях (>250 мкг/мл протягом 150 годин), що передбачає наявність ефекту депонування. Напроти, тобраміцин у легенях знаходився на невимірюваному рівні в межах 6 годин після припинення введення. І навпаки, AUC ліків в нирках щурів, які одержували таку саму дозу тобраміцину, була значно вищою, ніж AUC щурів, які одержували аерозолі ліпосомального амікацину. Не було значних відмінностей в AUC аміноглікозидів у сироватці та сечі тварин; після 24 години рівень у сироватці був невимірюваний. Цей профіль підтверджує бажане безперервне вивільнення та ефект депонування амікацину в легенях після введення розпиленого ліпосомального амікацину, потенційно представляючи профіль із підвищеною ефективністю. Ці дані для ліпосомального амікацину, очевидно, підтверджують гіпотезу про те, що цей конкретний склад може мати переваги в порівнянні з іншими продуктами для інгаляції, яким заважає швидкий кліренс із тканини легенів, що робить необхідним часте введення дози (Geller, Pitlick et al. 2002) і обтяжує хворих. Крім того, токсикокінетичні дані токсикологічних досліджень 30-денної інгаляції GLP у щурів і собак показали, що в собак є 15-кратне підвищення накопичування амікацину в легенях у порівнянні із групою, що лікувалася вільним амікацином, при порівнянних рівнях у плазмі та сечі, що вказує на високу концентрацію в легенях при низькій системній експозиції.

Фармакодинамічну дію ліпосомального амікацину оцінювали *in vivo* на щурячій моделі хронічної легеневої інфекції *Pseudomonas* (Cash, Woods et al. 1979). У моделі 14-денної інфекції *Pseudomonas* 60 мг/кг ліпосомального амікацину (75 мг/мл) вводили через день протягом 14 днів (Q2D×7). Цей режим був настільки ж ефективний, як і 60 мг/кг ліпосомального амікацину (що вводять раз на день протягом 14 днів) і тобраміцин (що вводять двічі на день протягом 14 днів). При продовженні введення дози до 28 днів було еквівалентне зниження KYO у тварин, що одержували ліпосомальний амікацин при щоденній дозі ~60 мг/кг або дозі через день ~120 мг/кг. Крім того, у цьому експерименті ліпосомальний амікацин, що вводиться в дозі 120 мг/кг раз на день протягом 14 днів, був настільки ж ефективний, як і тобраміцин у дозі 60 мг/кг/день (що вводять двічі на день) протягом 28 днів. Це вказувало на більш високу AUC і пролонгований

постантибіотичний ефект ліпосомального амікацину в дозі 120 мг/кг раз на день. Доклінічні фармакодинамічні дані, таким чином, відповідали підтримуваній протимікробній перевазі, що посилює сайт-специфічною доставкою ліків у легені за допомогою інгаляції.

Таким чином, введення ліпосомального амікацину за допомогою інгаляції призводило до підвищеної концентрації (AUC) у легенях, що у декілька разів перевищує MIC бактерій і потенційно забезпечує тривалу терапевтичну дію при зниженій частоті та тривалості введення дози, особливо в порівнянні з тобраміцином.

Приклад 1

Дослідження фази 1b/2a

Дані, використані для цього популяційного аналізу PK, були одержані у двох клінічних дослідженнях фази 1b/2a на людині, в яких хворим CF, хронічно інфікованим *P. aeruginosa*, вводили в цілому 500 мг ліпосомального амікацину щодня (у вигляді двох 2-хвилинних сеансів із 5-хвилинним періодом відпочинку між ними) протягом 14 днів.

Зразки сироватки з амікацином одержували перед введенням дози і через 1, 2, 4, 6, 8, 12 і 24 години після введення дози на 1 і 14 дні, а зразки сечі збирали протягом 6-годинних інтервалів на 1 і 14 дні протягом 24-годинного періоду. Також збирали зразки мокротиння на 1 і 14 дні незабаром після введення дози, між 4 і 6 годинами після введення дози і перед введенням дози наступного дня, а також на 14, 21 і 28 дні. Зразки сироватки, мокротиння і сечі аналізували на амікацин за допомогою рідинної хроматографії-мас-спектрометрії/мас-спектрометрії (PX-MS/MS).

Тести легеневої функції (PFT) проводили під час скринінгу з -14 по 0 день і у початковий момент (тобто, перед введенням дози на 1 день) і на 1, 7, 14, 21, 28, 35 і 42 день. У початковий момент у кожен із цих днів збирали також зразки мокротиння для мікробіологічного аналізу. Додаткові PFTs проводили через 1,5 години і 3 години після введення дози на 1 день і 14 день.

Фармакокінетичний аналіз

Дані підганяли за допомогою кандидатних моделей PK, використовуючи параметричну максимізацію очікування Монте-Карло (MC-PEM), забезпечувану програмою S-ADAPT 1.53, спочатку підганяючи концентрацію в плазмі, а потім спільно моделюючи дані для сироватки і сечі. Дискримінація моделі ґрунтувалася на підганянні даних і зміні цільової функції. 24-годинну площу під кривою (AUC) при стаціонарному стані для величин амікацину в сироватці розраховували за допомогою даних для параметра вторинного тесту з кінцевої популяційної моделі PK. Коваріантні співвідношення між демографічними та індивідуальними параметрами вторинного тесту для хворого оцінювали спочатку графічно, а потім за допомогою статистичних моделей, створених за допомогою SYSTAT® 11 (SYSTAT Software, Inc., Richmond, CA). Величини AUC мокротиння з 0 по 24 годину на 1 день і 14 день одержували з використанням формули лінійних трапецій.

Залежні змінні для аналізу PK-PD включали зміну величин PFT для FEV₁, FEV₁ % передбаченого, FEV₂₅₋₇₅ % і FVC на 7 і 14 дні щодо вихідного рівня (до введення дози на 1 день) і зміну log₁₀ КУО у кожен із цих днів щодо вихідного рівня. Оцінювані незалежні змінні включали співвідношення середньої 24-годинної AUC для сироватки і мокротиння до вихідної мінімальної інгібуючої концентрації (MIC), відношення AUC:MIC для *P. aeruginosa*. Середню 24-годинну AUC для сироватки і мокротиння розраховували, використовуючи середні величини AUC на 1 день і 14 день.

Використовуючи t-тест для одного зразка, робили оцінку статистичної значимості середніх відхилень від вихідного рівня для кожної з описаних вище залежних змінних. Використовуючи рангову кореляцію Спірмена (r_s), робили оцінку напрямку і сили зв'язку між кожною із залежних змінних і співвідношенням AUC:MIC для сироватки і мокротиння. Також оцінювали напрямок і силу зв'язку між відхиленням кожної з величин PFT від вихідного рівня і відхиленням log₁₀ КУО від вихідного рівня.

Результати

У цілому 24 хворих завершили два дослідження з 13 хворими у дослідженні 1 і 11 хворими у дослідженні 2. Медіана (min, max) віку всіх хворих склала 23, 7 (14, 38) років із медіаною (діапазоном) кліренсу креатиніну (CrCL) у вихідний момент 126 (76,8, 173) мл/хв/1,73 м².

Найкраще підганяння для даних за концентрацією в сироватці було одержане при використанні двокмартментної моделі (один сайт всмоктування, легеня, і центральний компартмент) при нульовому порядку надходження ліків в легені першому порядку надходження із легенів у центральний компартмент і лінійної елімінації. Допущення міжвипадкової варіації для уявного сумарного кліренсу (CL_t/F) і уявного центрального об'єму розподілу (V_c/F) між 1 днем і 14 днем статистично поліпшило цільову функцію. Дані для сечі моделювали шляхом

підганання кількості амікацину, виявленого в інтервали збирання, як функції концентрації в сироватці і ниркового кліренсу (CL_r). У таблиці 1 підсумовані величини підігнаних параметрів РК.

Таблиця 1

Структурна популяційна фармакокінетична модель для ліпосомального амікацину для інгаляції з міжвипадковою мінливістю - величини параметрів і стандартні похибки

| Параметр | Популяційне середнє | | Міжіндивідуальна мінливість (% CV) | |
|--|---------------------|------|------------------------------------|------|
| | Кінцева оцінка | % SE | Кінцева оцінка | % SE |
| CL _t /F 1 день (л/год.) | 68,4 | 10,3 | 48,7 | 29,9 |
| V _c /F 1 день (л) | 286 | 12,3 | 59,0 | 29,7 |
| k _a (год ⁻¹) | 3,34 | 32,5 | 99,8 | 50,5 |
| CL _r (л/год.) | 3,40 | 15,4 | 63,9 | 36,7 |
| CL _t /F 14 день (л/год.) | 45,2 | 8,01 | 37,1 | 30,7 |
| V _c /F 14 день (л) | 250 | 8,51 | 27,0 | 30,8 |
| SD _{int} _{Сироватка} | 0,05 | 6,02 | | |
| SD _{slp} _{Сеча} | 0,70 | 9,16 | | |
| SD _{int} _{Сеча} | 0,03 | | | |

Мінімальна величина цільової функції = -258,6

5 Якість підганання для спостережуваних проти байєсовських вторинних тестів для індивідуальних підігнаних даних із концентрації в сироватці було чудовим із загальним r^2 0,98.

Величини AUC для даних за сироваткою і мокротинням показані в таблицях 2 і 3, відповідно. Медіанні величини AUC для мокротиння були в 286 і 978 раз вищими медіанних величин AUC для сироватки на 1 день і 14 день, відповідно. Судячи з більших величин CV%, у мокротинні була очевидна більша мінливість (117 % на 1 день і 91,2 % на 14 день) у порівнянні з величинами AUC сироватки (51,9 % на 1 день і 42,4 % на 14 день).

Таблиця 2

Зведення величин AUC сироватки* - усі хворі

| День дослідження | N | Середнє | SD | Min | Медіана | Max |
|------------------|----|---------|------|------|---------|------|
| 1 День | 24 | 8,27 | 4,29 | 3,67 | 6,88 | 20,1 |
| 14 День | 24 | 12,0 | 5,08 | 5,65 | 10,8 | 30,1 |

* Величини AUC у мкг/мл-год.

Таблиця 3

Зведення величин AUC мокротиння* - усі хворі

| День дослідження | N | Середнє | SD | Min | Медіана | Max |
|------------------|----|---------|-------|-------|---------|-------|
| 1 День | 20 | 3830 | 4500 | 78,70 | 1970 | 17200 |
| 14 День | 19 | 12500 | 11400 | 1740 | 10578 | 50000 |

* Величини AUC у мкг/мл-год.

15 Концентрації в сироватці ($r^2=0,98$) і сечі ($r^2=0,38$) були, відповідно, добре і помірно підігнані моделлю. На 7, 14 і 21 дні спостережувана зміна для FEF₂₅₋₇₅ % складала 0,49 ($p<0,001$), 0,42 ($p=0,02$) і 0,34 ($p=0,04$), відповідно. На 7 і 14 дні спостережувана зміна для FEV₁ була 0,24 ($p=0,002$) і 0,13 л ($p=0,10$), відповідно, і складала 7,49 ($p<0,001$) і 4,38 ($p=0,03$) для FEV₁ % передбачуваного. Були виявлені значимі зв'язки ($p<0,05$) між log₁₀ КУО і співвідношенням AUC/MIC у сироватці і між змінами log₁₀ КУО та FEV₁, FEV₁ % передбачуваного і FVC.

20 Були дані PFT для вихідного рівня і на 14 день для всіх 24 хворих і PFTs, проведених на 7 і 21 дні у 23 хворих. Дані мікробіологічного аналізу були для всіх 24 хворих. Оскільки величини

MIC, зібрані до введення дози на 1 день для дослідження 2, не повідомлялися, у ролі вихідних величин використовували скринінг величин MIC і значень КУО.

Використовуючи t-тест для одного зразка, робили оцінку статистичної значимості середніх відхилень від вихідного рівня для кожної з описаних вище залежних змінних. Використовуючи рангову кореляцію Спірмена (r_s), робили оцінку напрямку і сили зв'язку між кожною із залежних змінних і співвідношенням AUC:MIC для сироватки і мокротиння.

Середні зміни величин PFT на 7 день щодо вихідного рівня були статистично значимі для всіх кінцевих точок PFT. Також статистично значимими були середні зміни FEV₁ % передбаченого і FEF₂₅₋₇₅ % на 14 день щодо вихідного рівня ($p=0,029$ і $p=0,016$, відповідно). До 21 дня середня зміна FEF₂₅₋₇₅ % щодо вихідного рівня була єдиною PFT, яка залишалася статистично значимою ($p=0,036$). Незалежно від розглянутого дня дослідження, середнє відхилення \log_{10} КУО від вихідного рівня не було статистично значимим.

Як показано в таблиці 4, кореляції між зміною величин PFT щодо вихідного рівня і співвідношенням AUC/MIC або в мокротинні, або в сироватці не були статистично значимими, незалежно від того, чи оцінювалися зміни на 7 і 14 дні. Як показано в таблиці 5, кореляція між відхиленням \log_{10} КУО від вихідного рівня і співвідношенням AUC/MIC у сироватці була статистично значимою і на 7, і на 14 дні. Підвищення співвідношення AUC/MIC у сироватці було пов'язане з більшим зниженням \log_{10} КУО на 7 ($r_s=-0,46$, $p=0,048$) і 14 день ($r_s=-0,45$, $p=0,048$) щодо вихідного рівня.

Кореляції між змінами обох величин PFT і \log_{10} КУО на 7 і 14 дні щодо вихідного рівня були статистично значимими для FEV₁, FEV₁ % передбаченого і FVC ($p<0,05$).

Таблиця 4

Зв'язок між відхиленням величин тестування легеневої функції від вихідного рівня і співвідношенням AUC:MIC для сироватки і мокротиння - усі хворі

| День дослідження AUC:MIC | Рангова кореляція Спірмена | Відхилення величин PFT від вихідного рівня | | | |
|--------------------------|----------------------------|--|---------------------------------|------------------------|--------|
| | | FEV ₁ | FEV ₁ % передбачений | FEF ₂₅₋₇₅ % | FVC |
| 7 день сироватка | r_s^2 | 0,072 | 0,0066 | <0,0001 | 0,021 |
| | величина p | 0,21 | 0,71 | 0,97 | 0,51 |
| 14 день сироватка | r_s^2 | 0,046 | 0,0073 | 0,00018 | 0,0012 |
| | величина p | 0,31 | 0,69 | 0,95 | 0,87 |
| 7 день мокротиння | r_s^2 | 0,033 | 0,040 | 0,0085 | 0,19 |
| | величина p | 0,46 | 0,41 | 0,71 | 0,06 |
| 14 день мокротиння | r_s^2 | 0,025 | 0,052 | 0,0053 | 0,06 |
| | величина p | 0,51 | 0,35 | 0,77 | 0,31 |

Таблиця 5

Зв'язок між зміною \log_{10} КУО і співвідношенням AUC:MIC для сироватки і мокротиння - усі хворі

| День дослідження AUC:MIC | Рангова кореляція Спірмена | \log_{10} КУО |
|--------------------------|----------------------------|-----------------|
| 7 день сироватка | r_s^2 | 0,21 |
| | величина p | 0,048 |
| 14 день сироватка | r_s^2 | 0,20 |
| | величина p | 0,048 |
| 7 день мокротиння | r_s^2 | 0,017 |
| | величина p | 0,64 |
| 14 день мокротиння | r_s^2 | 0,0031 |
| | величина p | 0,84 |

Хоча середнє відхилення \log_{10} КУО від вихідного рівня на 7 і 14 день не було статистично значимим, кореляція між відхиленням \log_{10} КУО від вихідного рівня в обидві ці часові точки і співвідношенням AUC:MIC сироватки була статистично значимою. Підвищення співвідношення AUC:MIC сироватки було пов'язане зі зниженням \log_{10} КУО. Навпаки, цей зв'язок із AUC:MIC мокротиння не підтримувався, що підтверджує значну мінливість кінетики ліпосомального амікацину в мокротинні, що було показано також із ТОБІ (Geller, Pitlick et al. 2002).

Наявність значимих зв'язків між змінами \log_{10} КУО і співвідношенням AUC:MIC сироватки і між змінами величин PFT і \log_{10} КУО і відсутність значимого зниження \log_{10} КУО *P. aeruginosa* протягом двох тижнів лікування ліпосомальним амікацином для інгаляції дозволяють припустити, що можуть знадобитися більш високі дози для більш надійного ефекту на великій

5

популяції хворих.

Зведення дослідження фази 1a/2b

Було проведено два дослідження фази 1a/2b із використанням ліпосомального амікацину 50 мг/мл. Два дослідження були подібні за дизайном. У цілому 24 хворих CF (із $FEV_1 \geq 40\%$ від передбачуваного) одержували 500 мг ліпосомального амікацину щодня протягом 14 днів. Ліки вводили за допомогою розпилювача PARI LC Star протягом періоду із двох 20-хвилинних сеансів із 5-хвилинним проміжком для відпочинку між сеансами. Було 13 хворих, включених у дослідження 1, і 11 хворих - у дослідження 2. Демографічні дані хворих були подібними, за винятком вихідних рівнів *Pseudomonas* MICs. У дослідженні 1 середнє значення MIC (мкг/мл) складало 8 (діапазон 1,5-16), а у дослідженні 2 середнє значення MIC складало 41 мкг/мл (діапазон 8-192). У хворих, включених у дослідження 2, був попередній досвід інгаляції антибіотиків і за протоколом їм дозволялося відновити лікування TOBI®/Colistin після 28 дня дослідження. Хворі дослідження 1 не мали досвіду інгаляції антибіотиків і не одержували додаткової інгаляції антибіотиків під час строку спостереження. Доза 500 мг ліпосомального амікацину (50 мг/мл) добре переносилася і в окремих хворих поліпшувала легеневу функцію і знижувала густоту *P. aeruginosa* у мокротинні. Подрообиці демографічних даних хворих для досліджень 1 і 2 (об'єднані) показано в таблиці 6.

10

15

20

Таблиця 6

Демографічні дані хворих у дослідженнях 1 і 2

| Змінна | Середнє | SD | Медіана | Min | Max |
|--------------|---------|------|---------|------|------|
| Вік | 23,7 | 6,96 | 22,5 | 14,0 | 38,0 |
| Маса (кг) | 59,1 | 13,0 | 58,6 | 43,4 | 99,6 |
| Ріст (см) | 168 | 8,10 | 168 | 155 | 194 |
| IMT (кг) | 61,4 | 8,99 | 60,0 | 47,9 | 87,7 |
| CrCL (мл/хв) | 125 | 20,9 | 126 | 76,8 | 173 |

Усі дослідження ефективності в цих клінічних дослідженнях фази 1b/2a були дослідними за своєю природою. Кінцеві точки ефективності включали:

25

Відхилення від вихідного рівня густоти *P. aeruginosa* (\log_{10} КУО/г) у мокротинні;

Відхилення від вихідного рівня тестів легеневої функції (FEV_1 , $FEV_1\%$ передбачуваного, FVC і $FEF_{25-75}\%$).

Зміни в густоті *P. aeruginosa* у мокротинні, FEV_1 і $FEV_1\%$ передбачуваного на 14 день були виявлені у ролі головних кінцевих точок ефективності.

30

Було зроблено кількісне культивування зразків мокротиння і наступне тестування чутливості до амікацину для кожного морфологічно відмінного *P. aeruginosa*. Була зафіксована MIC амікацину для ізолятів із найбільшою MIC, культивованих із кожного індивідуума, при скринінгу і на 14 день. Густоту (КУО на грам мокротиння) *P. aeruginosa* у мокротинні розраховували у вигляді величини \log_{10} для суми всіх морфотипів.

35

Зведення вихідних характеристик для об'єднаної популяції (n=24) представлено в таблиці 7.

Таблиця 7

Вихідні виміри для хворих у дослідженнях 1 і 2

| Змінна | Середнє | SD | Медіана | Min | Max |
|------------------------------|---------|------|---------|------|------|
| FEV_1 (л) | 2,38 | 1,07 | 2,18 | 1,15 | 6,10 |
| Передбачений $FEV_1\%$ (л/с) | 65,5 | 18,9 | 62,5 | 40,0 | 119 |
| FEF_{25-75} (л/с) | 1,71 | 1,26 | 1,49 | 0,55 | 5,50 |
| FVC (л) | 3,32 | 0,92 | 3,27 | 1,67 | 5,28 |
| Показник \log_{10} КУО | 7,05 | 1,3 | 7,3 | 3,51 | 8,98 |
| MIC (мкг/мл) | 35 | 56 | 10 | 2 | 192 |

Дослідження 1: У це дослідження були включені хворі CF, інфіковані ізолятами *P. aeruginosa*, чутливими до амікацину (MIC амікацину < 64 мкг/мл), і індивідууми, що не мали досвіду інгаляції антибіотиків. Введення ліпосомального амікацину 500 мг раз на день протягом 2 тижнів викликало середнє відхилення log сумарної кількості *P. aeruginosa* від вихідного рівня на 14 день, що дорівнює 1,09 (n=13, 95 % довірчий інтервал від 2,09 до 0,09). Зниження кількості спостерігалось в 9 із 13 індивідуумів. Лікування ліпосомальним амікацином не призводило до відбору стійких штамів *P. aeruginosa*. Середня MIC амікацину стосовно *P. aeruginosa* складала 8,04 мкг/мл на 0 день і 30,79 мкг/мл на 14 день. На 14 день лише один ізолят від одного індивідуума мав нечутливу MIC (> 256 мкг/мл); усі інші ізоляти на 14 день були чутливі до амікацину. Жодна людина не була госпіталізована або одержувала внутрішньовенно антибіотики проти *Pseudomonas*. Крім того, спостерігалось поліпшення легеневої функції з підвищенням вимірюваного стосовно вихідного рівня на 14 день на +260 мл (n=13; 95 % довірчий інтервал від +30 мл до 500 мл). Відповідна зміна FEV₁ % передбачуваного стосовно вихідного рівня на 14 день складала +7,2 %. Підвищення FEV₁ спостерігалось в 9 із 13 індивідуумів. Також було помічене підвищення FEF_(25-75 %) (середнє: 570 мл) і FVC (середнє: 180 мл).

Дослідження 2: Дослідження 2 проводили на популяції хворих CF, які були інфіковані *P. aeruginosa* і мали досвід лікування інгаляцією антибіотика. У цих хворих введення ліпосомального амікацину 500 мг раз на день протягом 2 тижнів не викликало якої-небудь значимої зміни густоти *P. aeruginosa* протягом дослідження (величини $\geq 0,297$ для змін відносно 1 дня). Частка хворих із мукоїдним *P. aeruginosa* залишалася постійною протягом дослідження. Не спостерігалось статистично значимих змін FEV₁, FEV₁ % передбачуваного, FVC і FEF_(25-75 %) після введення ліпосомального амікацину 500 мг. Проте, спостерігалась тенденція до поліпшення FEV₁ % передбачуваного, FVC і FEF_(25-75 %) на 7 день, 14 день (кінець лікування) і 15 день.

Зведення за сумарною ефективністю: дослідження 1 і 2

Дані для об'єднаної популяції з 24 хворих у дослідженнях 1 і 2 підсумовані нижче в таблицях 8, 9, 10 і 11. Мікробіологічна кінцева точка зміни КУО *P. aeruginosa* показала зниження густоти бактерій в об'єднаній популяції, але вона не досягла статистичної значимості. Однак при аналізі даних для хворих, що не мали досвіду інгаляції антибіотика (дослідження 1), наприкінці дослідження спостерігалось зниження КУО. Факторами, які могли б пояснити цей ефект, є властива зразкам мокротиння мінливість, міжлабораторна варіабельність методології і складання звітів у кількісній мікробіології і включення хворих із більшими MICs (включаючи стійкі ізоляти) у дослідження 2. Усе зазначене вище додатково поєднується з малим розміром вибірки кожного дослідження.

Оцінка клінічної переваги шляхом вимірювань у тестах легеневої функції показала значне поліпшення легеневої функції, виміряної за підвищенням FEV₁ щодо вихідного рівня на 7 день на +240 мл (n=23; величина p 0,0024). Ефект на 14 день представляв підвищення на 126 мл стосовно вихідного рівня FEV₁, яке не було статистично значимим. Відповідне статистично значиме підвищення FEV₁ % передбачуваного щодо вихідного рівня на 7 день складало +7,49 % (n=24; величина p 0,0002) і +4,37 % на 14 день (n=24; величина p 0,0285). Поліпшення легеневої функції було також відзначене при оцінці малих повітряних шляхів вимірюванням FEF_(25-75 %), яка збільшилася на 7 день на +494 мл (n=23, величина p 0,001) і на 14 день на +423 мл (n=24, величина p 0,0162). Ці дані підтверджують клінічно значиме поліпшення легеневої функції у хворих CF із хронічною інфекцією *Pseudomonas*, які одержували 14-денний курс лікування ліпосомальним амікацином.

Таблиця 8

Зміна FEV щодо вихідного рівня через різні проміжки часу у всіх хворих.

| Часова точка | N | Середнє | CV | Величина p |
|-----------------------|----|---------|------|------------|
| 7 день (перед дозою) | 23 | 0,24 | 1,4 | 0,0024 |
| 14 день (перед дозою) | 24 | 0,126 | 2,86 | 0,1006 |
| 21 день | 23 | 0,073 | 4,91 | 0,3347 |

Таблиця 9

Зміна % передбачуваного FEV щодо вихідного рівня через різні проміжки часу у всіх хворих

| Часова точка | N | Середнє | CV | Величина p |
|-----------------------|----|---------|------|------------|
| 7 день (перед дозою) | 23 | 7,491 | 1,09 | 0,0002 |
| 14 день (перед дозою) | 24 | 4,379 | 2,10 | 0,0285 |
| 21 день | 23 | 2,713 | 3,25 | 0,1544 |

Таблиця 10

Зміна FEF25-75 щодо вихідного рівня через різні проміжки часу у всіх хворих.

| Часова точка | N | Середнє | CV | Величина p |
|-----------------------|----|---------|------|------------|
| 7 день (перед дозою) | 23 | 0,494 | 1,26 | 0,001 |
| 14 день (перед дозою) | 24 | 0,423 | 1,89 | 0,0162 |
| 21 день | 23 | 0,338 | 2,15 | 0,0361 |

Таблиця 11

Зміна КУО щодо вихідного рівня через різні проміжки часу у всіх хворих

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

5 Приклад 2

Клінічне дослідження фази 1

Було проведено два клінічні дослідження фази 1 з однократною дозою для сполук 20 і 20 мг/мл ліпосомального амікацину на здорових добровольцях і хворих CF, відповідно. Шість здорових добровольців одержали однократну дозу 120 мг ліпосомального амікацину, перенесли її добре і виявили тривалу затримку радіоактивно мічених ліпосом у легенях із вимірним напівжиттям 46 годин.

Ліпосомальний амікацин вводили індивідуумам із CF із хронічною інфекцією *P. aeruginosa* у клінічному дослідженні фази 1 на людині (дослідження 3). Однократні дози 90 мг (n=6), 270 мг (n=6) або 500 мг (n=4) були введені індивідуумам із CF для оцінки безпеки, переносимості і фармакокінетики ліпосомального амікацину для інгаляції. У цілому були оцінені 24 сеанси введення дози хворим із введенням однократної дози ліпосомального амікацину або плацебо шляхом інгаляції за допомогою розпилювача Pari LC Star. Було повідомлено про дві серйозні побічні дії (обидві мали місце в групі плацебо). Обидві дії були подолані без ускладнень. Під час дослідження в 17 із 24 сеансів введення дози хворим (71 %) було відзначено в цілому 41 побічна дія (AE). Із AEs, що повідомлялися, 10 із 16 хворих (62,5 %), які повідомили про побічні дії, були в активній групі і 7 із 8 хворих (87,5 %) перебували в групі плацебо. Найпоширенішою AE був головний біль в активній групі, і жоден хворий не був виключений із дослідження через AEs. Ліпосомальний амікацин добре переносився і був безпечний аж до однократної дози 500 мг, що вводилася за допомогою інгаляції.

Крім того, дані PK підтверджують мінімальний системний рівень ліків і високий рівень ліків у мокротинні, а фармакодинамічне моделювання встановило тривале напівжиття елімінації, приблизно завдяки повільному вивільненню з ліпосом.

Приклад 3

Клінічне дослідження фази 2

Дизайн дослідження підсумований на фігурі 4. Хворі, включені у дослідження, були хворими CF у віці шести років і більше із хронічними інфекціями *P. aeruginosa*. Хворим відміняли інгаляцію антибіотиків за 28 до початку дослідження. Хворих розділяли за вихідним рівнем FEV₁ (% перед.) і рандомізували 2:1 для Arikace™ або плацебо (1,5 % NaCl). Група 1 одержувала 280 мг, а група 2-560 мг активних ліків або плацебо протягом 28 днів шляхом інгаляції за допомогою розпилювача PARleFlow® і відслідковувалися протягом 28 днів, протягом яких інгальовані антибіотики не вводилися. Щотижня протягом 56-денного періоду дослідження оцінювалися

безпека, фармакокінетика, густина Ра у мокротинні, якість життя (CFQ-R) і швидкість загострення.

Коротко, щоденне введення 280 мг і 560 мг ліпосомального амікацину протягом 28 днів виглядало безпечним і таким, що добре переноситься. Введення ліпосомального амікацину 280 мг і 560 мг протягом 28 днів викликає залежне від дози поліпшення легеневої функції, яке зберігається щонайменше протягом 28 днів після завершення введення дози. Хворі, що одержували ліпосомальний амікацин, рідше зазнавали загострення (7,14 %) у порівнянні із плацебо, що одержували (18,18 %). Крім того, період часу до загострення подовжувався в групі амікацину (41 день) у порівнянні із плацебо (19 днів). Групи, що одержували амікацин, не зазнавали легеневих загострень протягом 28-денного періоду лікування. Хворі, що одержували ліпосомальний амікацин, виявляли більшу клінічну перевагу в порівнянні із групою плацебо, вимірювану за поліпшенням якості життя за респіраторною шкалою CFQR.

На фігурах 5 і 6 представлені графіки, що показують зміну насичення киснем щодо вихідного рівня у хворих дітей (у віці від 6 до 12) у порівнянні із плацебо. Результати показують початок поліпшення насичення киснем протягом 28-денного періоду лікування і продовження за межами періоду лікування. Подібне поліпшення насичення киснем спостерігалось також у хворих старше 12.

На фігурах 7a і 7b показана зміна легеневої функції, вимірюваної за обсягом форсованого видиху (FEV₁) у групі плацебо і групі амікацину, відповідно, розділених на вікові групи. Хворі в групі плацебо проявляють загальне зниження FEV₁ до 56 дня, тоді як хворі, що одержують ліпосомальний амікацин, однаково показали підвищення FEV₁ і під час лікування, і до 28 дня після лікування. У групі плацебо були наступні зміни у величинах легеневої функції (вимірюваних у мл):

Таблиця 12

Зміни FEV₁ у групі плацебо

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

У групі амікацину були наступні зміни у величинах легеневої функції (мл):

Таблиця 13

Зміни FEV₁ у групі з лікуванням амікацином

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

Порівняння змін FEV₁ (вимірюваного в мл) щодо вихідного рівня для всіх хворих у групах 560 мг, 280 мг і плацебо представлено на фігурі 8. І знову дані показують тривалу дію, що триває і на 56 день у хворих, які одержували ліпосомальний амікацин, причому ефект у групі 560 мг навіть більш виражений, ніж у групі 280 мг. На фігурі 9 представлена зміна щодо вихідного рівня у відсотках. FEV₁ значно збільшувався в групі 560 мг із лікувальною дією, що зберігається, у вигляді підвищення на 224 мл (17,6 %) у порівнянні із плацебо на 56 день.

Дані дослідження також показали значне зниження КУО у хворих, що одержували ліпосомальний амікацин у порівнянні із плацебо, і це зниження зберігалось щонайменше до 35 дня. Зниження КУО було більш вираженим у групі, що одержувала 560 мг амікацину, у порівнянні із групою 280 мг, як видно на фігурі 10. На фігурі 11 показана зміна log КУО для мукоїдних штамів. Ці результати демонструють, що густина Р. aeruginosa за даними вимірювань log КУО була знижена в групах, що одержували ліпосомальний амікацин, у порівнянні із плацебо, і цей ефект зберігався щонайменше до 35 дня дослідження. Хворі з мукоїдними штамми Р. aeruginosa також були чутливі до лікування ліпосомальним амікацином. У групі 280 мг спостерігалось зниження 1,2 log КУО, а в групі 560 мг зниження складало 2,0 log. Зниження

зберігалося на 35 день у групі 560 мг зі зменшенням 1,8 log КУО, тоді як зниження в групі 280 мг зберігалося при зменшенні log 0,4 КУО.

5 Фармакокінетичні дані виявили високий рівень амікацину в мокротинні хворих, що одержували ліпосомальний амікацин, із середньою C_{max} (CV) 3496 (0,973) мкг/г. Середня величина площі під кривою (AUC) дорівнювала 13120 (1,63) мкг/г·год. для групи 280 мг, тоді як середня AUC складала 22445 (0,831) мкг/г·год. З іншого боку, фармакокінетичні дані для сироватки показали низьку системну експозицію з амікацином із середньою C_{max} (SD) 2,27 (1,58) мкг/мл.

10 У хворих, що одержували ліпосомальний амікацин, спостерігалася також знижена частота і час до настання легеневого загострення.

Таблиця 14

Легеневі загострення

| | Arikace | Плацебо |
|--------------------------|-------------|--------------|
| Хворі | 3/42(7,1 %) | 3/22(13,6 %) |
| Час до загострення (дні) | 40,6* | 19,3 |

* Відсутність загострення в період лікування

15 Як видно з таблиці 14, відсоток загострень у хворих, що лікувалися ліпосомальним амікацином (включаючи групи і 280 мг, і 560 мг), був нижчим у порівнянні із групою плацебо. Більше того, час до настання загострення у хворих, що одержували ліпосомальний амікацин, був значно триваліший (40,6 днів) у порівнянні з 19,3 днями в групі плацебо.

Лікування, що звільняє від *Pseudomonas*, було також скорочене у хворих, що одержували ліпосомальний амікацин, у порівнянні із групою плацебо, як видно з таблиці 15.

Таблиця 15

Лікування, що звільняє від *Pseudomonas*

| | Arikace | Плацебо |
|--------------------------|--------------|---------------|
| Хворі | 4/42 (9,5 %) | 3/22 (13,6 %) |
| Час до загострення (дні) | 43,0* | 21,3 |

* Відсутність звільнення в період лікування

20

Як видно з таблиці 15, менший відсоток хворих, що одержували інгальований ліпосомальний амікацин, потребував лікування, що звільняє від *Pseudomonas*, у порівнянні із групою плацебо. Крім того, час до потреби в звільнювальному лікуванні був знижений у хворих із ліпосомальним амікацином (43,0 днів) у порівнянні із групою плацебо (1,3 дня).

25

Приклад 4

Розпилення ліпосомального амікацину

30

Аерозольні властивості ліпосомального амікацину, одержаного з eFlow 40L, показані в таблиці 15. При порівнянні з розпиленням із LC Star величини зваженої медіани аеродинамічного діаметра (MMAD) для eFlow ~ на 0,5 мкм більше. Дійсні залежні від розміру розподіли мас і з ACI (з eFlow), і з NGI (із LC Star) каскадних імпакторів для розпиленого ліпосомального амікацину показані на фігурі 1. Вимірювання аерозолі з eFlow/ACI були трохи звужені за розміром розподілу в порівнянні з аерозолем із LC Star/NGI. Ця відмінність відбивається в меншому середньгеометричному стандартному відхиленні (GSD) (1,66 проти 1,99), яке є мірою ширини розподілу навколо MMAD, див. величини в таблиці 16. Це більш вузький розподіл компенсує будь-який потенційний ефект більшого MMAD і, отже, кількість розпилених ліків у вдихуваному діапазоні (розмір крапельок <5 мкм) є порівнянним для eFlow і LC Star.

35

Таблиця 16

Властивості ліпосомального амікацину, розпиленого за допомогою розпилювачів eFlow і LC Star.

| Розпилювач | Властивості аерозольних крапельок | | | | Відсоток асоційованого амікацину | |
|------------|-------------------------------------|------------|--------------------|--------------------|----------------------------------|------------------|
| | Використовуваний каскадний імпактор | MMAD (мкм) | GSD (безрозмірний) | Вдихувана фракція* | Перед розпиленням | Після розпилення |
| eFlow | Andersen | 3,68±0,26 | 1,66±0,07 | 72,9±5,5 | 96,3±2,1 % | 66,3±5,8 % |
| LC Star | NGI | 3,18±0,18 | 1,99±0,05 | 74,5±2,6 | 96,3±2,1 % | 62,1±7,4 % |

* Відсоток маси номінальної дози ліків із діаметром меншим 5 мкм.

- 5 Каскадний імпактор Andersen використовували при швидкості потоку 28,3 л/хв, 18 °C і 50 % вологості. Імпактор NGI використовували при швидкості потоку 15 л/хв і 5 °C для досягнення >60 % вологості.

Приклад 3

Дія ліпосомального амікацину на легеневі інфекції *P. aeruginosa* у щурів

- 10 Ефективність ліпосомального амікацину для інгаляції досліджували за допомогою моделі хронічної легеневої інфекції (Cash, Woods et al. 1979), в якій *P. aeruginosa*, поміщений у матрикс агарозних кульок, прищеплювали в трахею щурів. Ця тваринна модель мукоїдного *Pseudomonas* була розроблена для відтворення хронічних інфекцій *Pseudomonas*, спостережуваних у хворих CF (Cantin and Woods 1999). Легені щурів інокулювали 10⁴ КУО мукоїдного штаму *P. Aeruginosa* (мукоїдний штам 3064), початково виділеного із хворого CF.
- 15 Через три дні вводили 60 мг/кг ліпосомального амікацину (75 мг/мл) шляхом інгаляції раз на день у кількості 14 доз (QID×14) або через день у кількості 7 доз (Q2D×7) (6 мг/кг на дозу). Для порівняння вводили тобраміцин шляхом інгаляції BID протягом 14 днів (30 мг/кг на дозу для одержання в цілому 60 мг/кг щодня). У всіх трьох групах лікування спостерігалось значне
- 20 зниження густоти бактерій у порівнянні з контролем із фізіологічним розчином (див. фігуру 2). Між трьома групами лікування щурів не було значимих відмінностей у зниженні log₁₀КУО/легеню. Слід зазначити, що в цій моделі ліпосомальний амікацин (75 мг/мл), що вводиться через день протягом 14 днів (Q2D×7), який ефективно постачав половинну кумулятивну дозу аміноглікозиду, був настільки ж ефективний, як і режим щоденного введення
- 25 дози.

- Як показано на фігурі 3, коли в цій моделі введення дози перевищувало 28 днів, спостерігалось еквівалентне зниження КУО у тварин, що одержували ліпосомальний амікацин, що вводиться щодня в дозі ~60 мг/кг або через день у дозі ~120 мг/кг. Проте, це було статистично значимим тільки для останньої групи при порівнянні із тваринами, які одержували
- 30 1,5 % сольовий розчин при тих самих схемах (p=0,24 і 0,03, відповідно). В обох випадках у контрольних групах із сольовим розчином була значна кількість тварин, в яких також спостерігалось 2 log зниження КУО. Більш тривале (після 14 днів) лікування інгаляцією сольовим розчином, очевидно, підвищує спонтанну здатність щурів очищати свої легені від інфекції і, приблизно, від кульок, які можуть підтримувати умови для хронічної інфекції. Щурів,
- 35 які одержували ліпосомальний амікацин ~120 мг/кг щодня протягом 14 днів, спостерігали ще протягом 14 днів і потім умертвляли на 35 день.

- Легені цих тварин містили бактерії нижче порога чутливості, як і у випадку групи, яка одержувала тобраміцин 60 мг/кг (що вводиться двічі на день) щодня протягом 8 днів і яку потім умертвляли. Дані показують, що в цьому експерименті ліпосомальний амікацин, що вводиться в
- 40 дозі 120 мг/кг раз на день протягом 14 днів, був настільки ж ефективний, як і тобраміцин 60 мг/кг/день (що вводиться двічі на день) протягом 28 днів. Цей результат дозволяє припускати наявність більшої AUC і, можливо, більш тривалого ефекту після введення антибіотика ліпосомального амікацину при 10 мг/кг.

Джерела інформації:

- 45 1. Cash, H.A., D.E. Woods, et al. (1979). "A rat model of chronic respiratory infection with *Pseudomonas aeruginosa*." Am Rev Respir Dis 119(3): 453-9.
2. Challoner, P.B., M.G. Flora, et al. (2001). Gamma Scintigraphy Lung Deposition Comparison of TOBI in the PARI LC PLUS Nebulizer and the Aerodose Inhaler. American Thoracic Society 97th International Conference, San Francisco, California, Aerogen, Inc.

3. Chmiel, J.F. and P.B. Davis (2003). "State of the art: why do the lungs of patients with cystic fibrosis become infected and why can't they clear the infection?" *Respir Res* 4:8.
4. Cow, G.D. (2007a). Exploratory 28 Day Inhalation Toxicity Study of SLIT™ Amikacin in Rats, Charles River Laboratories: 259.
5. Cow, G.D. and A. Morgan (2007c). 30 Day Inhalation Toxicity Study of SLIT™ Amikacin in Rats with a 30 day Recovery Period, Charles River Laboratories: 870.
6. Cow, G.D. and A. Morgan (2007d). 30 Day Inhalation Toxicity Study of SLIT™ Amikacin in Dogs with a 30 Day Recovery Period, Charles River Laboratories: 777.
7. Doring, G., S.P. Conway, et al. (2000). "Antibiotic therapy against *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis: a European consensus." *Eur Respir J* 16(4): 749-67.
8. Geller, D.E., W.H. Pitlick, et al. (2002). "Pharmacokinetics and bioavailability of aerosolized tobramycin in cystic fibrosis." *Chest* 122(1): 219-26.
9. Gibson, R.L., J.L. Burns, et al. (2003). "Pathophysiology and management of pulmonary infections in cystic fibrosis." *Am J Respir Crit Care Med* 168(8): 918-51.
10. Gibson, R.L., J. Emerson, et al. (2003). "Significant microbiological effect of inhaled tobramycin in young children with cystic fibrosis." *Am J Respir Crit Care Med* 167(6): 841-9.
11. Gilbert, B.E., C. Knight, et al. (1997). "Tolerance of volunteers to cyclosporine A-dilauroylphosphatidylcholine liposome aerosol." *Am J Respir Crit Care Med* 156(6): 1789-93.
12. Goss, C.H. and M. Rosenfeld (2004). "Update on cystic fibrosis epidemiology." *Curr Opin Pulm Med* 10(6): 510-4.
13. Gunther, A., C. Ruppert, et al. (2001). "Surfactant alteration and replacement in acute respiratory distress syndrome." *Respir Res* 2(6): 353-64.
14. Hug, M. (2007a). Characterization of the PARI eFlow® (40L to 50L) and Liposomal Amikacin™ (48 to 79 mg/ml⁽¹⁾) PARI GmbH, Aerosol Research Institute: 10.
15. Hug, M. (2007b). Aerosol Characterization of the PARI eFlow® 40L and Transave Liposomal Amikacin™ for Inhalation (70 mg/ml⁽¹⁾), PARI GmbH, Aerosol Research Institute: 12.
16. Hung, O.R., S.C. Whynot, et al. (1995). "Pharmacokinetics of inhaled liposome-encapsulated fentanyl." *Anesthesiology* 83(2): 277-84.
17. Landyshev Iu, S., A.A. Grigorenko, et al. (2002). "[Clinico-experimental aspects of liposomal therapy of bronchial asthma patients with hydrocortisone therapy]." *Ter Arkh* 74(8): 45-8.
18. Lass, J.S., A. Sant, et al. (2006). "New advances in aerosolised drug delivery: vibrating membrane nebuliser technology." *Expert Opin Drug Deliv* 3(5): 693-702.
19. Li, Z. (2007). Droplet Size of Liposomal Amikacin™: Comparison of Nebulizate for the eFlow Electronic Nebulizer and the PARI LC STAR Jet Nebulizer. Monmouth Junction, Transave Inc.: 20.
20. Martini, W.Z., D.L. Chinkes, et al. (1999). "Lung surfactant kinetics in conscious pigs." *Am J Physiol* 277(1 Pt 1): E187-95.
21. Myers, M.A., D.A. Thomas, et al. (1993). "Pulmonary effects of chronic exposure to liposome aerosols in mice." *Exp Lung Res* 19(1): 1-19.
22. Niven, R.W., T.M. Carvajal, et al. (1992). "Nebulization of liposomes. III. The effects of operating conditions and local environment." *Pharm Res* 9(4): 515-20.
23. Niven, R.W. and H. Schreier (1990). "Nebulization of liposomes. I. Effects of lipid composition." *Pharm Res* 7(11): 1127-33.
24. Niven, R.W., M. Speer, et al. (1991). "Nebulization of liposomes. II. The effects of size and modeling of solute release profiles." *Pharm Res* 8(2): 217-21.
25. Ramsey, B.W., M.S. Pepe, et al. (1999). "Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. Cystic Fibrosis Inhaled Tobramycin Study Group." *N Engl J Med* 340(1): 23-30.
26. Skubitz, K.M. and P.M. Anderson (2000). "Inhalational interleukin-2 liposomes for pulmonary metastases: a phase I clinical trial." *Anticancer Drugs* 11(7): 555-63.
27. Taylor, K.M., G. Taylor, et al. (1989). "The influence of liposomal encapsulation on sodium cromoglycate pharmacokinetics in man." *Pharm Res* 6(7): 633-6.
28. Ten, R.M., P.M. Anderson, et al. (2002). "Interleukin-2 liposomes for primary immune deficiency using the aerosol route." *Int Immunopharmacol* 2(2-3): 333-44.
29. Thomas, D.A., M.A. Myers, et al. (1991). "Acute effects of liposome aerosol inhalation on pulmonary function in healthy human volunteers." *Chest* 99(5): 1268-70.
30. Vecellio, L. (2006). "The Mesh Nebuliser: A Recent Technical Innovation for Aerosol Delivery." *Breath* 2(3): 253-260.
31. Vidgren, M.T., J.C. Waldrep, et al. (1994). "A study of ^{99m}technetium-labelled beclomethasone dipropionate dilauroylphosphatidylcholine liposome aerosol in normal volunteers." *Int J Pharm*: 8.
32. Wenker, A. (2006). In vitro characterization of nebulized Amikacin, Activaero GmbH: 28.

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

Включення як посилання

Усі цитовані в даному описі патенти США та опубліковані заявки на патент США включені в
5 такий спосіб у ролі посилання.

Еквіваленти

Фахівці в даній галузі техніки повинні розуміти або бути здатні переконатися при мінімальному експериментуванні, що є багато еквівалентів конкретних здійснень винаходу, описаних у даному описі. Мається на увазі, що такі еквіваленти охоплюються наступною
10 формулою винаходу.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Спосіб лікування інфекції *Pseudomonas aeruginosa* у хворих з кістозним фіброзом, що
15 включає введення хворому ефективної дози розпиленого складу ліпосомального амікацину протягом щонайменше одного циклу лікування, що включає:
період введення від 15 до 75 днів із наступним періодом відміни протягом від 15 до 75 днів; при цьому ліпідний компонент ліпосоми містить дипальмітоїлфосфатидилхолін (DPPC) і холестерин;
20 і ефективна доза включає від 510 до 610 мг амікацину щодня протягом періоду введення.
2. Спосіб за п. 1, де цикл лікування повторюється щонайменше двічі.
3. Спосіб за п. 1, де період введення складає від 15 до 35 днів.
4. Спосіб за п. 1, де період введення складає від 20 до 35 днів.
5. Спосіб за п. 1, де період введення складає приблизно 28 днів.
- 25 6. Спосіб за п. 1, де період відміни складає від 15 до 35 днів.
7. Спосіб за п. 1, де період відміни складає від 20 до 35 днів.
8. Спосіб за п. 1, де період відміни складає приблизно 28 днів.
9. Спосіб за п. 1, де період відміни складає від 25 до 75 днів.
10. Спосіб за п. 1, де період відміни складає від 35 до 75 днів.
- 30 11. Спосіб за п. 1, де період відміни складає від 45 до 75 днів.
12. Спосіб за п. 1, де період відміни складає приблизно 56 днів.
13. Спосіб за п. 1, де період введення складає приблизно 28 днів, і період відміни складає приблизно 28 днів.
14. Спосіб за п. 1, де період введення складає приблизно 28 днів, і період відміни складає
35 приблизно 56 днів.
15. Спосіб за п. 1, де C_{\max} амікацину в сироватці хворого складає менше приблизно 10 мкг/мл протягом періоду введення.
16. Спосіб за п. 1, де C_{\max} амікацину в мокротинні хворого складає щонайменше 1000 мкг на грам мокротиння.
- 40 17. Спосіб за п. 1, де C_{\max} амікацину в мокротинні складає щонайменше 1000 мкг на грам мокротиння протягом введення.
18. Спосіб за п. 1, де C_{\max} амікацину в мокротинні складає щонайменше 1000 мкг на грам мокротиння протягом щонайменше 15 днів після введення.
19. Спосіб за п. 1, де хворий характеризується зниженням \log_{10} КУО бактеріальної інфекції в
45 легенях щонайменше на 0,5 протягом щонайменше 15 днів після закінчення періоду введення.
20. Спосіб за п. 19, де зниження \log_{10} КУО складає щонайменше 1,0.
21. Спосіб за п. 1, де хворий піддається поліпшенню функції легенів протягом щонайменше 15 днів після закінчення періоду введення.
22. Спосіб за п. 21, де поліпшення включає збільшення об'єму форсованого видиху в одну
50 секунду (FEV_1), зростання насичення крові киснем або обидва ефекти.
23. Спосіб за п. 22, де хворий має FEV_1 , який підвищився щонайменше на 5 % над FEV_1 до циклу лікування.
24. Спосіб за п. 22, де FEV_1 підвищується на від приблизно 5 до приблизно 50 %.
25. Спосіб за п. 22, де FEV_1 підвищується на від приблизно 25 до приблизно 500 мл над FEV_1 до
55 циклу лікування.
26. Спосіб за п. 22, де насичення крові киснем підвищується щонайменше на 1 % над насиченням киснем до циклу лікування.
27. Спосіб за п. 1, де час до загострення легеневого захворювання у хворого складає приблизно 20 днів або більше.
- 60 28. Спосіб за п. 1, де час до звільнювального лікування складає приблизно 20 днів або більше.

29. Спосіб за п. 1, де співвідношення ліпиду до амікацину в складі ліпосомального амікацину складає від приблизно 0,3 до приблизно 1,0 за масою.

30. Спосіб за п. 29, де співвідношення ліпиду і амікацину складає від приблизно 0,5 до приблизно 0,7.

5 31. Спосіб за п. 29, де співвідношення ліпиду і амікацину складає приблизно 0,6 за масою.

32. Спосіб за п. 1 де склад ліпосомального амікацину включає DPPC і холестерин у співвідношенні приблизно 2 до 1 за масою.

33. Спосіб за п. 32, де склад ліпосомального амікацину має співвідношення ліпиду і ліків від приблизно 0,3 до приблизно 1,0 за масою.

10 34. Спосіб за п. 33, де співвідношення ліпиду і ліків складає від приблизно 0,5 до приблизно 0,7 за масою.

35. Спосіб за п. 33, де співвідношення ліпиду і ліків складає приблизно 0,6 за масою.

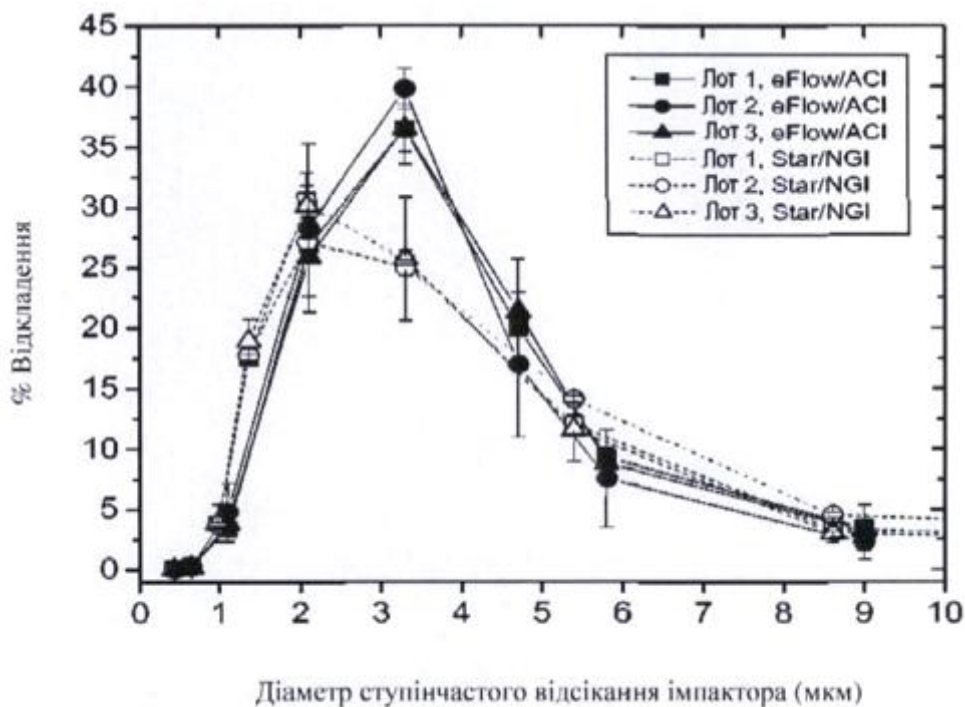


Fig. 1

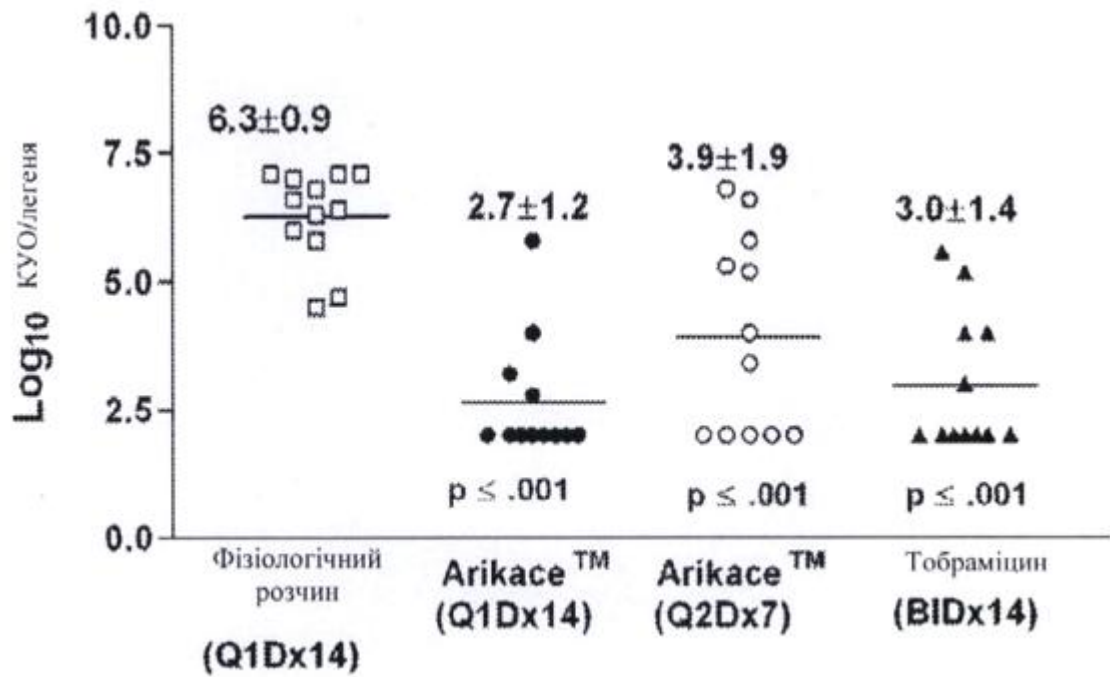


Fig. 2

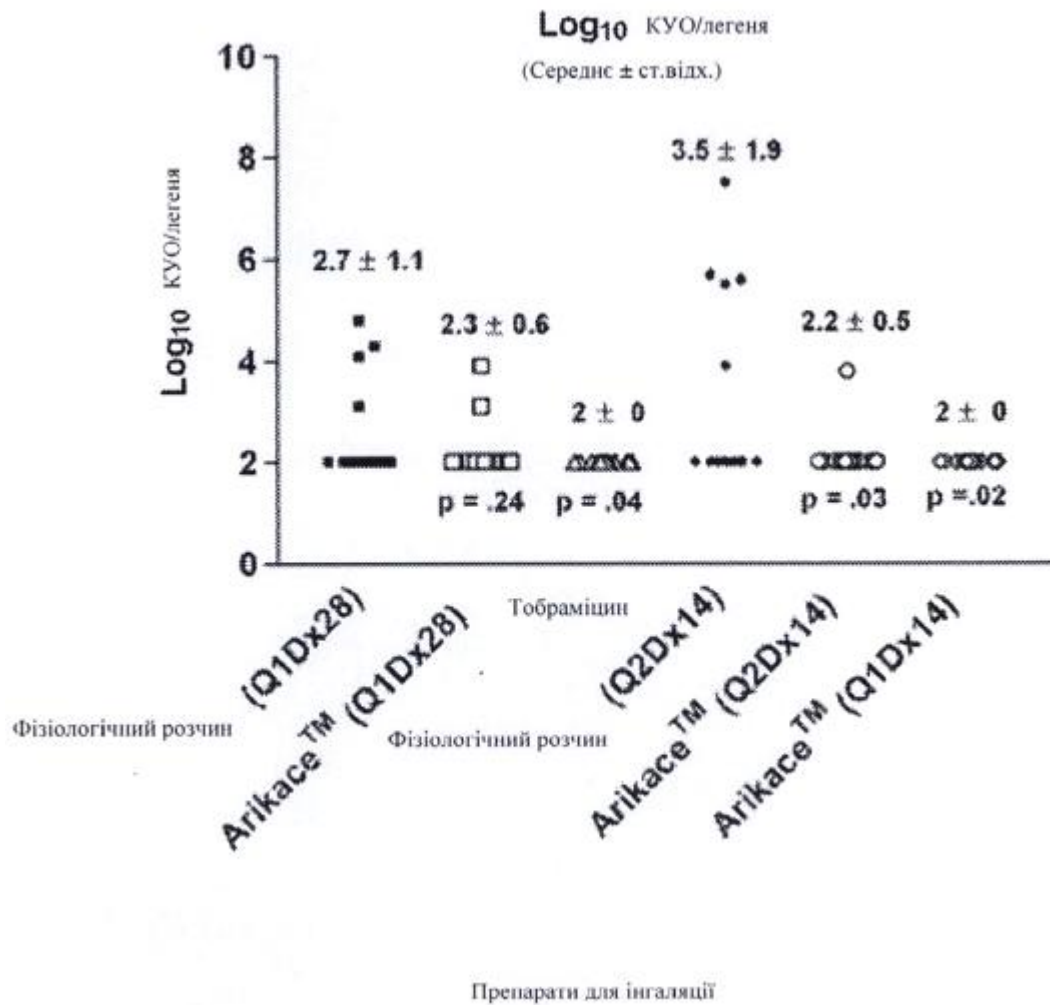
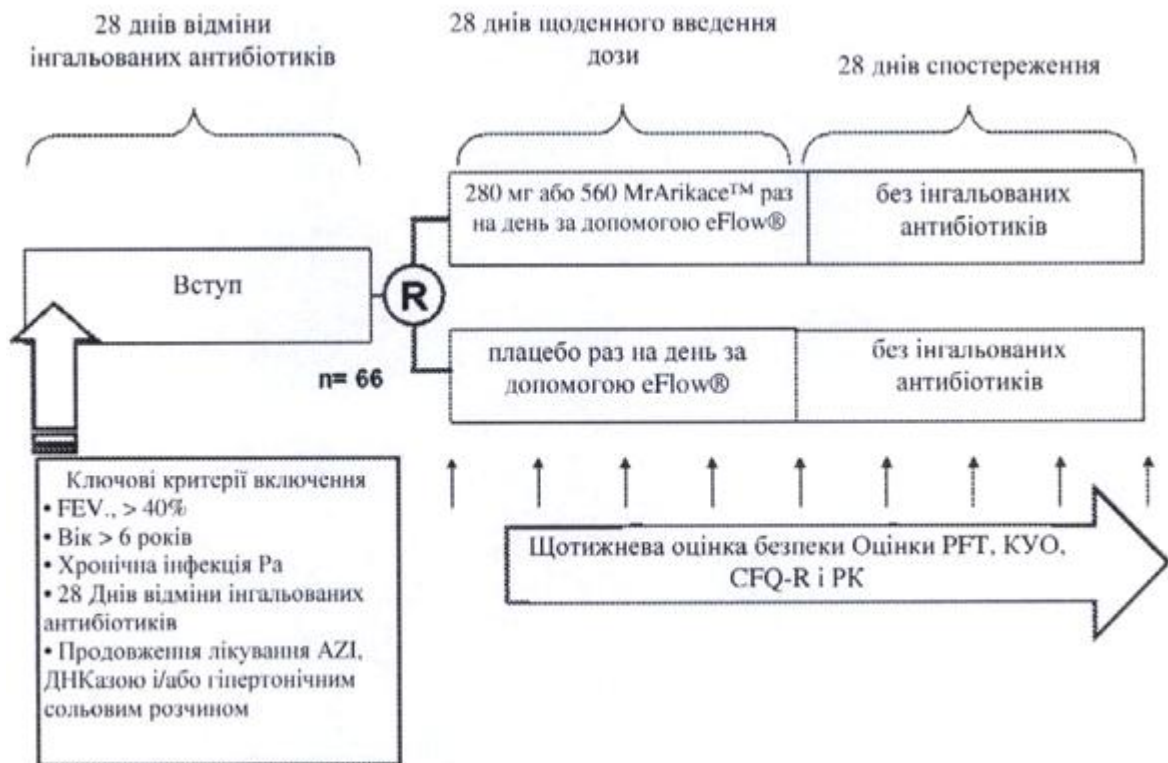
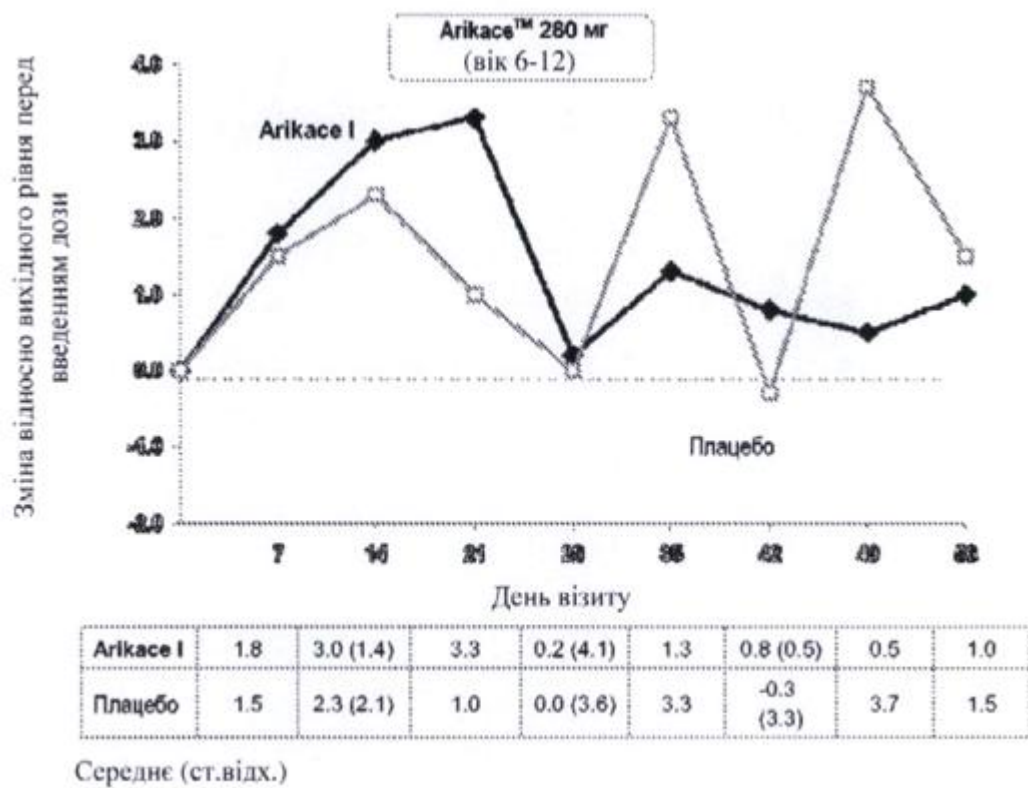


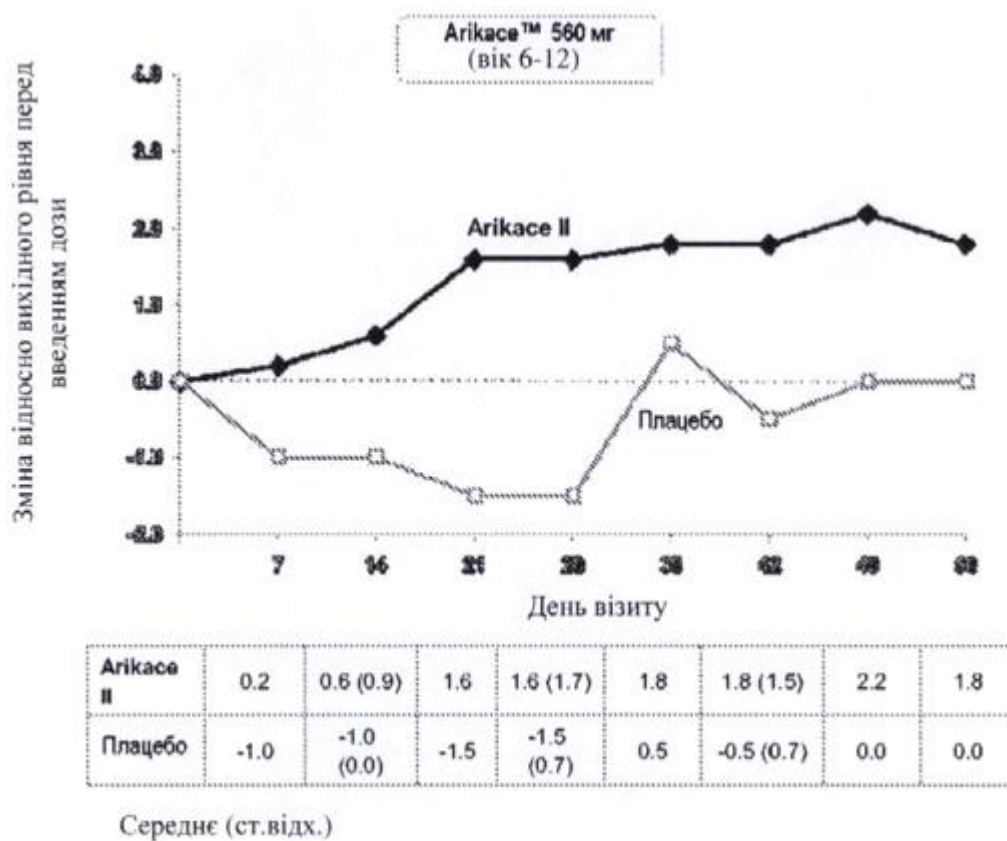
Fig. 3



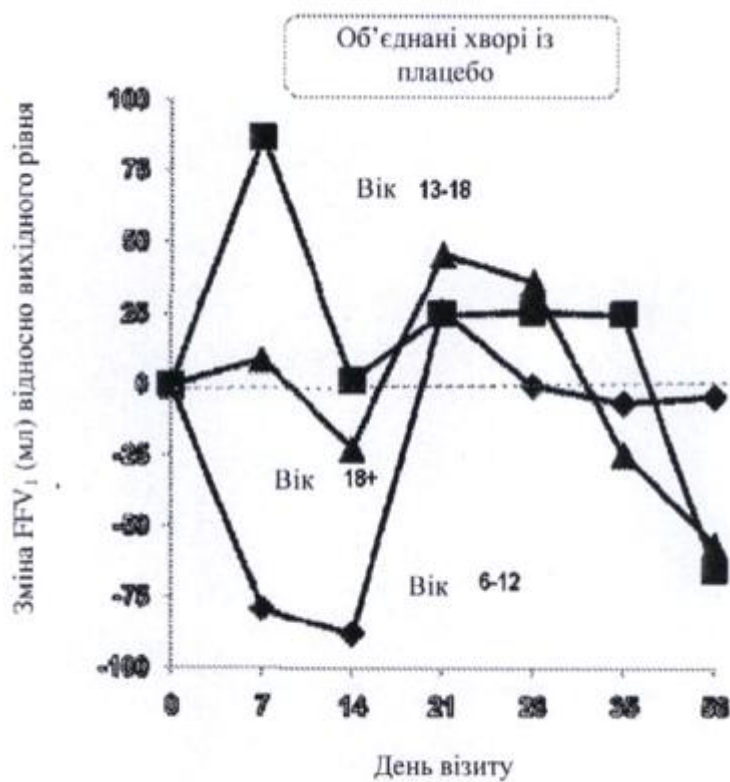
Фіг. 4



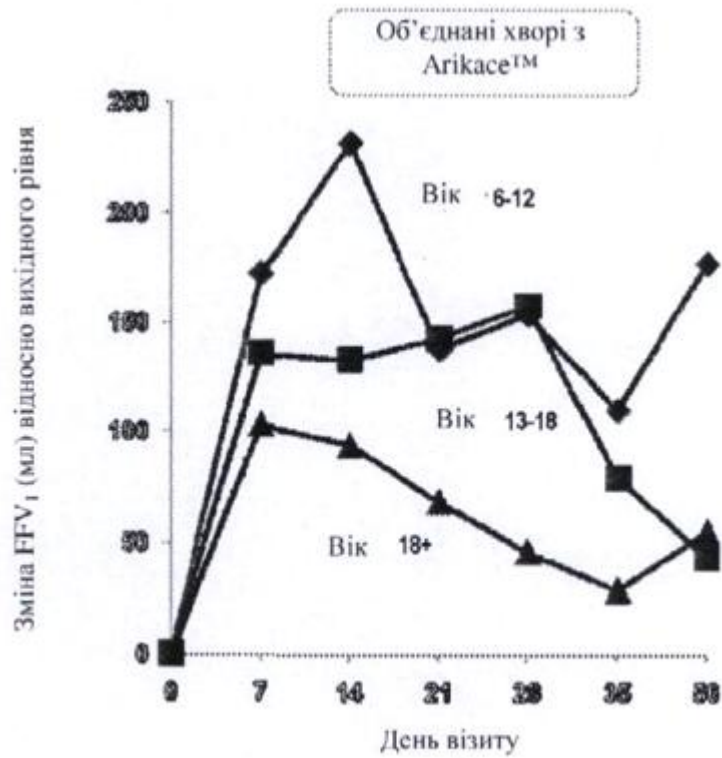
Фіг. 5



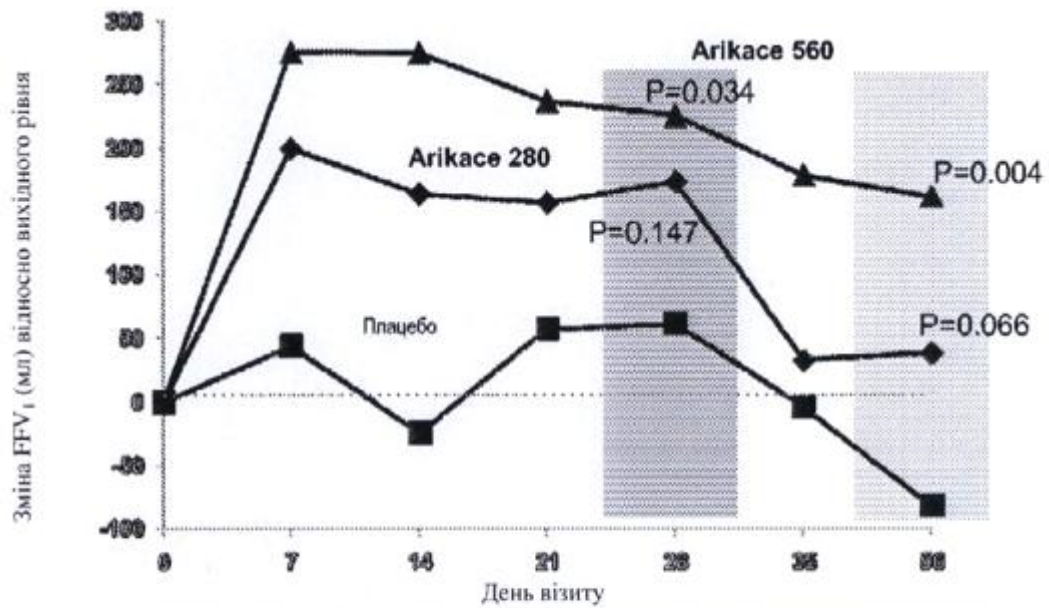
Фіг. 6



Фіг. 7а



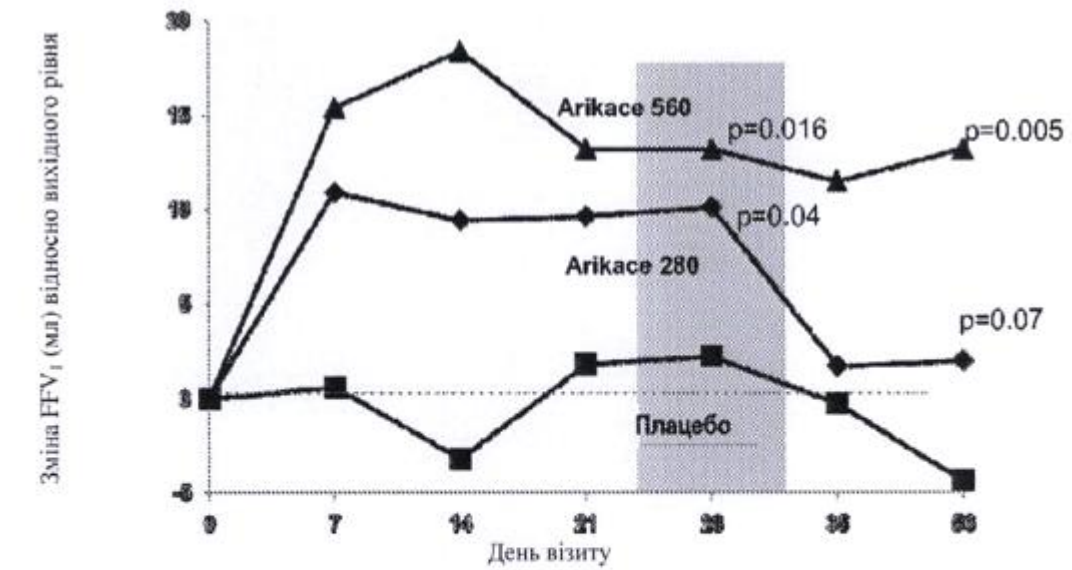
Фіг. 7b



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

*Середнє (ст.відх.)

Фіг. 8



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

*Середнє (ст.відх.)

Fig. 9

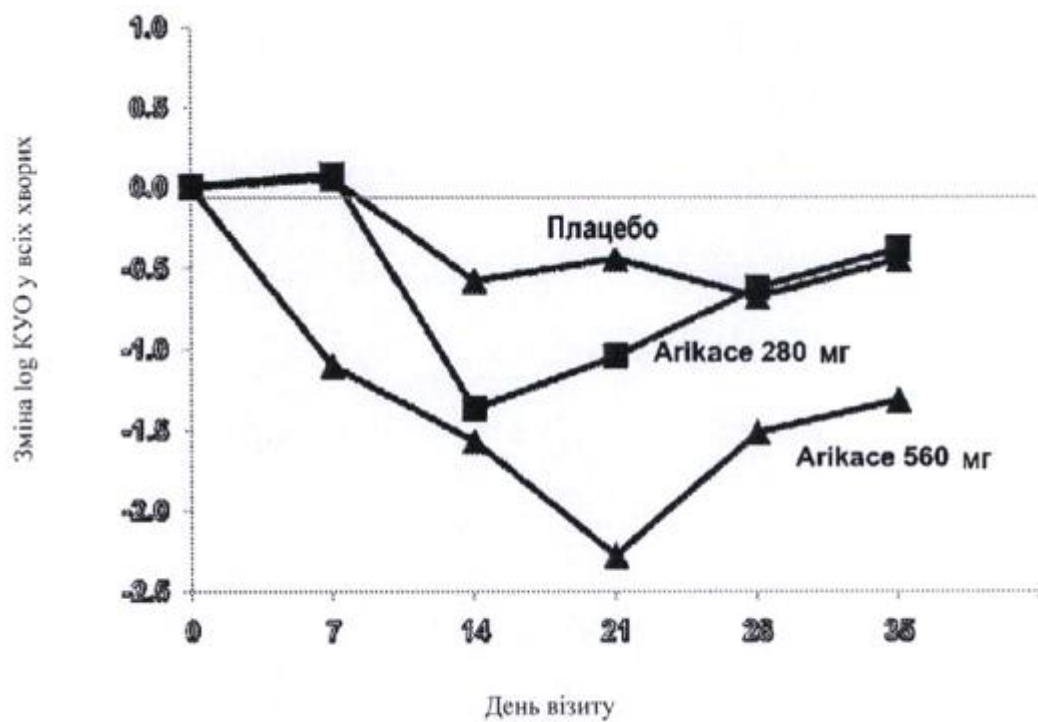
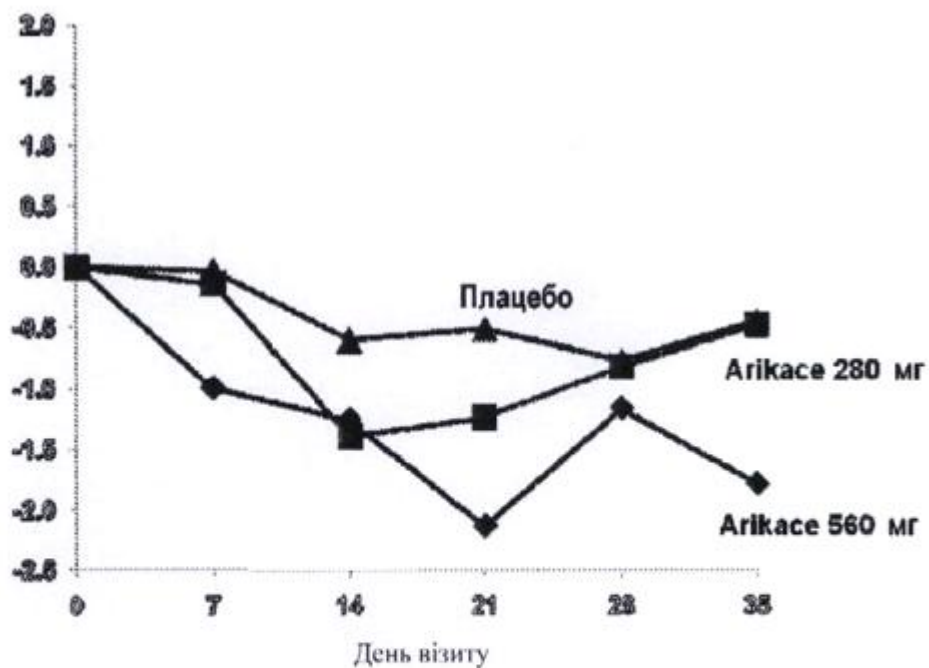


Fig. 10

Зміна log KUO у хворих з мукоїдними штамами



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

Фіг. 11

Комп'ютерна верстка А. Крулевський

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601