

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 399 279**

51 Int. Cl.:

A61K 9/12 (2006.01)

A61K 31/7036 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.06.2005 E 05766064 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.11.2012 EP 1765288**

54 Título: **Formulaciones de tobramicina para el tratamiento de infecciones endobronquiales**

30 Prioridad:

18.06.2004 US 580848 P

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

27.03.2013

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)
LICHTSTRASSE 35
4056 BASEL, CH**

72 Inventor/es:

**CHALLONER, PETER;
RODRIGUEZ, CARLOS;
TARARA, THOMAS, E.;LORD, JOHN, D. y
SAMARA, EMIL**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 399 279 T3

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

DESCRIPCIÓN

Formulaciones de tobramicina para el tratamiento de infecciones endobronquiales

Campo de la invención

La presente invención se relaciona con métodos nuevos y mejorados para el tratamiento de infecciones endobronquiales sensibles en pacientes que utilizan formulaciones de polvo seco de antibióticos aminoglicosida, tales como tobramicina.

Antecedentes de la invención

La Fibrosis quística (CF por sus siglas en inglés) es la enfermedad genética más común que acorta la vida en los Estados Unidos y el Norte Europa, afectando aproximadamente a 30,000 individuos en los Estados Unidos (Cunningham, J.C. et al., "An Introduction to Cystic Fibrosis for Patients and Families," 5th ed., Bethesda: Cystic Fibrosis Foundation (2003)) y un número similar de individuos en Europa Occidental. El defecto genético en esta enfermedad recesiva autosómica es una mutación en el gen regulador de conductancia de transmembrana CF (CFTR), que codifica una proteína de canal de cloruro (Collins, F.S., "Cystic Fibrosis Molecular Biology and Therapeutic Implications," *Science* 256:774-779 (1992)). Las personas con CF normalmente sufren de infecciones endobronquiales crónicas, sinusitis, y mala absorción debido a insuficiencia pancreática, aumentada por la pérdida de sal en el sudor, enfermedad hepatoiliar obstructiva, y fertilidad reducida (FitzSimmons, S.C., "The Changing Epidemiology of Cystic Fibrosis," *J Pediatr* 122:1-9 (1993)). La enfermedad respiratoria es una causa principal de morbilidad y representa el 90% de la mortalidad en la personas con (Cystic Fibrosis Foundation, Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry 2003 Annual Data Report, Bethesda, MD: Cystic Fibrosis Foundation, (2004); Davis, P.B. et al., "Cystic fibrosis," *Amer J. Respir Crit Care Med* 154(5):1229-56 (1996)). La función pulmonar (medida como volumen de expiración forzada en 1 segundo (FEV₁ % predicho) es un factor de predicción de supervivencia significativo en CF. Los dos años de supervivencia para una población de personas con CF dada se reduce a 2 veces con cada reducción del 10% en FEV₁ % predicho, y personas con FEV₁ por debajo del 30% de lo predicho tienen una supervivencia de 2 años por debajo del 50% (Kerem, E. et al., "Prediction of Mortality in Patients with Cystic Fibrosis," *N Engl J Med* 326:1187-1191 (1992)). Los índices de pérdida de función pulmonar varían entre individuos y con el tiempo para un individuo dado. Los análisis longitudinales retrospectivos muestran índices de disminución que varían de menos del 2% de FEV₁ % predicho por año a más del 9% FEV₁ % predicho por año, con un índice general de declinación de muerte asociado fuertemente con la edad (Corey, M. et al., "Longitudinal Analysis of Pulmonary Function Decline in Patients with Cystic Fibrosis," *J Pediatr* 131(6):809-1 (1997)).

Los pacientes CF sufren de mucosa espesa provocada por el transporte epitelial de iones perturbado que deteriora defensas pulmonares anfitrionas, lo que resulta en una sensibilidad incrementada *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, y *P. aeruginosa*. En la adolescencia, la mayoría de las personas con CF tienen *P. aeruginosa* presente en el esputo (Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry 2003 Annual Data Report (2004)). Las infecciones endobronquiales crónicas, particularmente con *P. aeruginosa*, provocan una respuesta inflamatoria persistente en las vías respiratorias que acelera la enfermedad obstructiva progresiva caracterizada por bronquiectasias difusas (Davis, P.B. et al. (1996), supra; Winnie, G.B. et al., "Respiratory Tract Colonization with *Pseudomonas aeruginosa* in Cystic Fibrosis: Correlations Between Anti-*Pseudomonas aeruginosa* Antibody Levels And Pulmonary Function," *Pediatr Pulmonol* 10:92-100 (1991); Ballman, M. et al. "Long Term Follow Up of Changes in FEV₁ and Treatment Intensity During *Pseudomonas Aeruginosa* Colonisation in Patients with Cystic Fibrosis," *Thorax* 53:732-737 (1998); Pamukcu, A. et al., "Effects of *Pseudomonas aeruginosa* Colonization on Lung Function and Anthropometric Variables in Children with Cystic Fibrosis," *Pediatr Pulmonol* 19:10-15 (1995)). Un vínculo entre la adquisición de infección endobronquial crónica por *P.aeruginosa*, inflamación pulmonar, pérdida de función pulmonar, y por último la muerte se sugiere por la supervivencia significativamente reducida asociada con infección crónica por *P. aeruginosa* (Henry, R.L. et al., "Mucoid *Pseudomonas aeruginosa* is a Marker of Poor Survival in Cystic Fibrosis," *Pediatr Pulmonol* 12(3):158-61 (1992)), y por la asociación significativa de la adquisición temprana de infección crónica por *P. aeruginosa* y mortalidad infantil (Demko, C.A. et al., "Gender Differences in Cystic Fibrosis: *Pseudomonas aeruginosa* Infection," *J Clin Epidemiol* 48:1041-1049 (1995)). Las terapias crónicas que suprimen la carga bacteriana en el pulmón (MacLusky, I.B. et al, "Long-term Effects of Inhaled Tobramycin in Patients with Cystic Fibrosis Colonized with *Pseudomonas aeruginosa*," *Pediatr Pulmonol* 7(1):42-8 (1989)) o que suprimen la inflamación resultante (Konstan, M.W. et al., "Effect of high-dose Ibuprofen in Patients with Cystic Fibrosis," *N Engl J Med* 332(13):848-54 (1995)) han mostrado que reducen los índices de declinación de función pulmonar en pacientes infectados.

Históricamente, la terapia estándar para las infecciones endobronquiales por *P. aeruginosa* es de 14 a 21 días de antibióticos parenterales de antipseudomonas, que normalmente incluyen una aminoglicosida. Sin embargo, las aminoglicosidas parenterales, como agentes altamente polares, penetran deficientemente en el espacio endobronquial. Para obtener concentraciones de fármaco adecuadas en el sitio de la infección con administración parenteral, se requieren niveles de suero que se aproximen a aquellos asociados con toxicidad vestibular, hepática y

ótica ("American Academy of Otolaryngology. Guide for the evaluation of hearing handicap," JAMA 241 (19):2055-9 (1979); Brummett, R.E., "Drug-induced ototoxicity," Drugs 19:412-28 (1980)).

La administración por inhalación de las aminoglicosidas ofrece una alternativa atractiva, que suministra altas concentraciones de antibiótico directamente al sitio de infección en el espacio endobronquial mientras que minimiza la biodisponibilidad sistémica (Touw, D.J. et al., "Inhalation of Antibiotics in Cystic Fibrosis," Eur Respir J 8:1594-604 (1995); Rosenfeld, M. et al., "Aerosolized Antibiotics for Bacterial Lower Airway Infections: Principles, Efficacy, and Pitfalls," Clinical Pulmonary Medicine 4(2): 101-12 (1997)).

El estándar actual de tratamiento de infecciones por *P. aeruginosa* en pacientes con CF es solución de tobramicina TOBI® para inhalación, una formulación libre de conservantes, estable, y conveniente de tobramicina (60 mg/ml de tobramicina en 5 mL de 1/4 de solución salina normal) para administración a través de nebulizador a chorro, desarrollado por PathoGenesis Corporation, Seattle, Wash. (ahora Chiron Corporation, Emeryville, Calif.). La combinación de una dosis de TOBI BID de 5 mL (300 mg de tobramicina) y el sistema de suministro compresor PARI LC PLUS/ PulmoAide fue aprobado por la FDA bajo NDA 50-753, en diciembre de 1997, como una terapia intermitente crónica para el manejo de *P. aeruginosa* en pacientes con CF, y permanece el estándar industrial para este propósito. El proceso de inhalación de la dosis de TOBI de 300 mg comercialmente disponible puede tomar 20 minutos por dosis con el tiempo adicional requerido para montaje y limpieza del nebulizador. También se describe la administración en aerosol de una dosis de 5 ml de una formulación que contiene 300 mg de tobramicina en un cuarto de solución salina normal para la supresión de *P. aeruginosa* en el espacio endobronquial de un paciente en la Patente Estadounidense No. 5,508,269.

La tobramicina es un antibiótico de aminoglicosida producido por el actinomiceto, *Streptomyces tenebrarius*. Las bajas concentraciones de tobramicina (<4 µg/mL) son efectivas en la inhibición del crecimiento de muchas bacterias Gram-negativas y bajo ciertas condiciones pueden ser bactericidas (Neu, H.C., "Tobramycin: an overview," J Infect Dis 134: Suppl: S3-19 (1976)). La tobramicina se absorbe deficientemente a través de las superficies de la mucosa, lo que requiere convencionalmente la administración parenteral. Adicionalmente, la actividad de la tobramicina se inhibe mediante el esputo purulento: altas concentraciones de cationes divalentes, condiciones ácidas, resistencia iónica aumentada y macromoléculas que unen el fármaco, todas inhiben la tobramicina en su ambiente. Se estima que se requieren 5 a 10 veces más concentraciones de tobramicina en el esputo para superar estos efectos inhibidores (Levy, J. et al., "Bioactivity of Gentamicin in Purulent Sputum from Patients with Cystic Fibrosis or Bronchiectasis: Comparison with Activity in Serum," J Infect Dis 148(6):1069-76 (1983)).

Se ha documentado bien la efectividad del suministro del antibiótico tobramicina absorbido deficientemente a las vías respiratorias mediante la ruta de aerosol en pacientes con fibrosis quística (CF). Gran parte de este trabajo se ha llevado hacia el tratamiento de infecciones pulmonares crónicas con *P. aeruginosa* en pacientes con fibrosis quística (CF). Por ejemplo, un ensayo multicentro, doble ciego, controlado con placebo, de grupos cruzados de 600 mg tid de tobramicina aerolizada para infecciones endobronquiales provocadas por *P. aeruginosa* en 71 pacientes con CF demuestra una reducción significativa en la densidad del esputo de este patógeno así como también espirometría mejorada en el grupo de tratamiento. La emergencia de cepas de *P. aeruginosa* altamente resistentes a tobramicina (definidas como MIC ≥128 µg/mL) es comparable con el placebo y los grupos de tratamiento. La presencia en el esputo de organismos Gram-negativos diferentes de *P. aeruginosa* intrínsecamente resistentes a tobramicina sucede con igual frecuencia durante la administración de tobramicina o placebo (Ramsey, B. et al., "Response to Letter to the Editor: Aerosolized Tobramycin in Patients with Cystic Fibrosis," N Engl J Med 329:1660 (1993)).

Aunque se encuentra que este régimen es tanto seguro como eficaz, también es costoso e inconveniente. Un estudio de los MIC para aislados de *P. aeruginosa* a partir de cultivos de esputo para pacientes en el Children's Hospital CF Center, Seattle, Wash., en 1993 encontró que el 90% de aislados tiene MICs ≤16 µg/ml y el 98% de todos los aislados tienen MIC ≤128 µg/mL. Este estudio sugiere que alcanzando una concentración de tobramicina en esputo de 128 µg/ml debería tratar de forma efectiva las infecciones endobronquiales en pacientes con CF (Levy, J. et al., "Bioactivity of Gentamicin in Purulent Sputum from Patients with Cystic Fibrosis or Bronchiectasis: Comparison with Activity in Serum," J Infect Dis 148(6):1069-76 (1983)).

Un estudio de grupos cruzados, aleatorio compara la capacidad de diversos nebulizadores para suministrar tobramicina al medir las concentraciones de tobramicina en esputo pico en muestras recolectadas diez minutos después de terminación de la dosis en aerosol. Este estudio administra solución de tobramicina TOBI® para inhalación, PathoGenesis Corporation, Seattle, Wash. (ahora Chiron Corporation, Emeryville, Calif.), que contiene 60 mg/ml de tobramicina en un cuarto (1/4) de solución salina normal 5 mL, utilizando el nebulizador a chorro PARI LC ®, PARI Respiratory Equipment, Inc., Richmond, Va. Se muestra que este sistema de entrega provee una concentración de tobramicina en esputo pico media de 678.8 µg/g (s.d. 661.0 µg/g), y una concentración de esputo pico mediana de 433.0 µg/g. Solo el 13% de los pacientes tienen niveles de esputo ≤128 µg/g; 87% de los pacientes alcanzan niveles de esputo de ≥128 µg/g (Eisenberg, J. et al., "A Comparison of Peak Sputum Tobramycin Concentration in Patients With Cystic Fibrosis Using Jet and Ultrasonic Nebulizer Systems. Aerosolized Tobramycin

Study Group," Chest 111(4):955-962 (1997)). Recientemente, el nebulizador a chorro PARI® LC se ha modificado con la adición de válvulas de flujo de una vía y renombrado el PARI® LC PLUS. Se han descrito las válvulas de una vía en el PARI® LC PLUS ya que permiten el suministro de más fármaco que el nebulizador a chorro PARI® LC, mientras que se reduce el potencial de derrame y se permite el uso de un filtro espiratorio. La experiencia ha mostrado que la media de concentraciones de tobramicina en esputo pico utilizando el nebulizador a chorro PARI LC PLUS es significativamente mayor que aquellas utilizando el nebulizador a chorro PARI® LC como se describe en Eisenberg et al. (1997), supra.

Además de lo anterior, se reportan dos ensayos clínicos controlados con placebo, multicentros, aleatorios, doble ciego de administración intermitente de tobramicina en aerosol líquida inhalada en pacientes con fibrosis quística con infección por *P. aeruginosa* en Ramsey, B. W. et al., "Intermittent Administration of Inhaled Tobramycin in Patients with Cystic Fibrosis. Cystic Fibrosis Inhaled Tobramycin Study Group." N. Engl. J. Med. 340(1):23-30 (1999). En estos estudios, se seleccionan de forma aleatoria quinientos veinte sujetos para recibir ya sea 300 mg de tobramicina o placebo inhalado dos veces al día durante 28 días seguido por 28 días sin el fármaco de estudio. Los sujetos continúan en tratamiento o placebo durante tres ciclos de "con fármaco y sin fármaco" para un total de 24 semanas. Las variables de eficacia incluyen densidad de *P. aeruginosa* en esputo. Los pacientes tratados con tobramicina tienen un promedio de 0.8 de reducción \log_{10} en la densidad de *P. aeruginosa* desde la Semana 0 hasta la Semana 20, en comparación con un aumento de 0.3 \log_{10} en pacientes tratados con placebo ($P < 0.001$). Los pacientes tratados con tobramicina tienen un promedio de 1.9 de reducción \log_{10} en la densidad de *P. aeruginosa* desde la Semana 0 hasta la Semana 4, en comparación con ningún cambio en los pacientes tratados con placebo ($P < 0.001$).

La Patente Estadounidense No. 6,890,907 y Solicitud de Patente Estadounidense Publicada 2003/0143162 A1 describen que los pacientes que sufren de una infección endobronquial se pueden tratar de forma efectiva al administrar al paciente para inhalación una dosis de 4.0 ml, o menos, de una formulación en aerosol líquida nebulizada que comprende de aproximadamente 60 a aproximadamente 200 mg/ml de un antibiótico de aminoglicosida, tal como tobramicina, en un portador fisiológicamente aceptable, en un periodo de tiempo de menos de aproximadamente 10 minutos. La administración más eficiente de la formulación de aminoglicosida permite volúmenes sustancialmente más pequeños de aminoglicosida líquida que el régimen de administración convencional para ser administrado en periodos de tiempo sustancialmente más cortos, reduciendo por lo tanto los costes de administración y residuos de fármacos. Más aún, se muestra que las formulaciones contienen una cantidad mínima pero eficaz de aminoglicosida formulada en un volumen relativamente pequeño de una solución fisiológicamente aceptable, reduciendo por lo tanto la irritación de los pulmones después de inhalación de la formulación de aminoglicosida.

GELLER DAVID E ET AL: "Pharmacokinetics and bioavailability of aerosolized tobramycin in cystic fibrosis.", CHEST JUL 2002, vol. 122, no. 1, Julio 2002 (2002-07), páginas 219-226, describe el tratamiento de pacientes con fibrosis quística con una clase particular de solución de tobramicina para inhalación, por lo cual la solución se suministra al paciente dos veces al día en la forma de un aerosol con un tamaño de partícula de aerosol promedio de 1-5 μm , y se administra de forma intermitente en tres ciclos de tratamiento de 28 días con fármaco- 28 días sin fármaco para un total de 24 semanas. El documento carece de la divulgación de una formulación en aerosol de polvo seco sino que solo se refiere a la administración de una formulación líquida en forma aerolizada.

Adicionalmente a los antibióticos inhalados tales como el producto TOBI® comercialmente disponible, una variedad de otras terapias crónicas se prescriben de forma rutinaria para reducir los ciclos destructivos de obstrucción, infección, e inflamación en el pulmón CF. La Terapia de Depuración de las Vías Respiratorias Agresiva (Reisman, J.J. et al., "Role of conventional physiotherapy in cystic fibrosis," J Pediatr 113(4):632-6 (1988)), broncodilatadores inhalados (Konig P et al., "Short-term and Long-term Effects of Albuterol Aerosol Therapy in Cystic Fibrosis: A Preliminary Report," Pediatr Pulmonol 20(4):205-14 (1995)), y mucolíticos tales como dornasa alfa humana recombinante (rhDNase; Fuchs, H.J. et al., "Effect of Aerosolized Recombinant Human DNase on Exacerbations of Respiratory Symptoms and on Pulmonary Function in Patients with Cystic Fibrosis. The Pulmozyme Study Group," N Engl J Med 331(10):637-42 (1994)) se prescriben todos crónicamente, creando un potencial de carga de tratamiento significativo para personas con CF. Se ha mostrado que el cumplimiento con las terapias es un problema significativo para las personas con CF (Conway, S.P. et al., "Compliance with treatment in adult patients with cystic fibrosis," Thorax 51(1):29-33 (1996)) y que la falta de cumplimiento terapéutico puede variar según el tratamiento específico (Abbott J et al., "Treatment Compliance in Adults with Cystic Fibrosis," Thorax 49(2):115-20 (1994)).

Como se describió anteriormente, se ha probado que la solución de tobramicina en aerosol líquida TOBI® disponible comercialmente para inhalación es altamente efectiva en el tratamiento de infecciones por *P. aeruginosa* en pacientes con CF. Dada la carga de tratamiento y los desafíos del cumplimiento asociados con la conservación de la función pulmonar en personas con CF, las mejoras en las terapias existentes que reducen el tiempo de administración del tratamiento o aumentan la conveniencia del tratamiento facilitarán el cumplimiento del paciente y resultarán en eficacia terapéutica. De acuerdo con lo anterior, subsiste una necesidad de métodos y dispositivo nuevos y mejorados y para el suministro de compuestos de antibiótico de aminoglicosida a un paciente mediante

inhalación para reducir los costes de administración, incrementar el cumplimiento terapéutico del paciente y mejorar la efectividad general de la terapia de inhalación.

Resumen de la invención

- 5 La presente invención proporciona métodos para el tratamiento de infecciones endobronquiales en un paciente con fibrosis quística, que comprende administrar al sistema endobronquial del paciente una composición en aerosol de polvo seco que comprende desde 100 hasta 130 mg de tobramicina una a tres veces al día durante un primer periodo de tratamiento de 20 a 36 días. En la práctica de la invención, el primer periodo de tratamiento puede estar seguido por un segundo periodo sin tratamiento en donde no se administra antibiótico de aminoglicosida al sistema endobronquial del paciente. Para el tratamiento de infecciones virulentas, se puede repetir el ciclo del primer periodo
- 10 de tratamiento de tratamiento de tobramicina seguido por el segundo periodo sin tratamiento en donde no se administra antibiótico de aminoglicosida al sistema endobronquial del paciente dos o más veces hasta que se obtiene el efecto antibacterial deseado. En el caso de infecciones crónicas, tales como infecciones que ocurren en pacientes con fibrosis quística, se puede repetir el primer y segundo periodos de tratamiento una multiplicidad de veces a lo largo del tratamiento médico del paciente.
- 15 Los métodos de la invención son útiles para tratar una infección endobronquial por *seudomona* asociada con fibrosis quística.

Breve descripción de los dibujos

- 20 Los anteriores aspectos y muchas de las ventajas acompañantes de esta invención se apreciarán más fácilmente ya que la misma se entenderá mejor mediante referencia a la siguiente descripción detallada, cuando se toma en conjunto con los dibujos acompañantes, en donde:

La FIGURA 1 muestra la concentración de tobramicina en suero media en sujetos en diversos momentos después de la administración de una dosificación definida de TPI y TOBI.

La FIGURA 2 muestra una gráfica de dosificación de Polvo de Tobramicina para inhalación (TPI) y solución de tobramicina para inhalación (TOBI) versus el Área Bajo la Curva (AUC) (0,12).

- 25 La FIGURA 3 muestra una gráfica de dosificación de TPI y TOBI versus AUC (0,∞).

La FIGURA 4 muestra la concentración de tobramicina promedio en esputo de pacientes quienes han recibido una dosificación definida de TOBI o TPI.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA REALIZACIÓN PREFERIDA

Se utilizan aquí las siguientes abreviaturas:

Abreviatura	Significado
AE	evento adverso
ALT	aminotransferasa alanina
AUC	área bajo la curva
BID	dos veces al día
BUN	nitrógeno ureico en sangre
CaCl ₂	cloruro de calcio
CF	fibrosis quística
CFC	clorofluorocarbono
C _{maX}	concentración máxima
CFTR	regulador de conductancia de transmembrana de fibrosis quística
DPI	inhalador en polvo seco
DSPC	1, 2 distearoil-sn-glicero-3-fosfolina
FDA	Administración de Alimentos y Fármacos de los Estados Unidos

FEV ₁	volumen espiratorio forzado en 1 segundo
FVC	capacidad vital forzada
FEF ₂₅₋₇₅	flujo espiratorio forzado entre 25% y 75%
HPMC	2-hidroxipropilmetilcelulosa
IRB	Junta de Revisión Institucional
IVRS	Sistema Interactivo de Respuesta de Voz
MedDRA	Diccionario Médico para Actividades Regulatoras
MIC	concentración inhibidora mínima
<i>P. aeruginosa</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
PFOB	bromuro de perfluorooctilo
QPIT	prueba de iontoforesis pilocarpina cuantitativa
SAE	evento adverso grave
t _{max}	tiempo a concentración máxima
TOBI®	300 mg de Solución de Tobramicina para Inhalación, Chiron Corporation, Emeryville, CA
TIP	Polvo de Inhalación de Tobramicina

En un aspecto la presente invención proporciona métodos para el tratamiento de infecciones endobronquiales en un paciente con fibrosis quística, que comprenden administrar al sistema endobronquial del paciente una composición en aerosol de polvo seco que comprende desde 100 hasta 130 mg de tobramicina una a tres veces al día durante un primer periodo de tratamiento de 20 a 36 días. En la práctica de la invención, el primer periodo de tratamiento puede estar seguido por un segundo periodo sin tratamiento en donde no se administra antibiótico de aminoglicosida al sistema endobronquial del paciente. Para el tratamiento de infecciones virulentas, se puede repetir el ciclo del primer periodo de tratamiento de tratamiento de tobramicina seguido por el segundo periodo sin tratamiento en donde no se administra antibiótico de aminoglicosida al sistema endobronquial del paciente dos o más veces hasta que se obtiene el efecto antibacterial deseado. En el caso de infecciones crónicas, tales como infecciones que ocurren en pacientes con fibrosis quística, el primer y segundo periodos de tratamiento se pueden repetir una multiplicidad de veces a lo largo del tratamiento médico del paciente.

En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de tobramicina en la preparación de un medicamento para el tratamiento de infecciones endobronquiales en un paciente con fibrosis quística al administrar al sistema endobronquial del paciente en un primer periodo de tratamiento una composición en aerosol de polvo seco que comprende desde 100 hasta 130 mg de tobramicina una a tres veces al día durante un primer periodo de tratamiento de 20 a 36 días. En la práctica de este aspecto de la invención, el primer periodo de tratamiento se puede seguir de forma similar por un segundo periodo sin tratamiento en donde no se administra antibiótico de aminoglicosida al sistema endobronquial del paciente, y se puede repetir el primer y segundo periodos de tratamiento, substancialmente como se describe aquí.

Los métodos de este aspecto de la invención cada uno incluye la etapa de administrar, mediante inhalación, a un sujeto humano con fibrosis quística, en necesidad de dicha administración, una cantidad terapéuticamente efectiva de un polvo en aerosol que comprende 20% en peso a 90% en peso de tobramicina y un portador fisiológicamente aceptable, en donde el polvo comprende partículas, y en donde por lo menos 50% de las partículas tienen un diámetro aerodinámico en el rango de 1 µm a 5 µm.

El término "infección endobronquial" se refiere a una infección bacteriana ubicada dentro de un bronquio de los pulmones. Ejemplos de infecciones endobronquiales que se pueden tratar utilizando los métodos de la presente invención incluyen infecciones por organismos gram-negativos, tales como *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia*, y *Alcaligenes xiloxidans*. Se utilizan los métodos de este aspecto de la presente invención, para tratar seres humanos que sufren de una infección endobronquial asociada con fibrosis quística, tal como, por ejemplo, una infección por *Pseudomonas aeruginosa*.

El antibiótico de aminoglicosida para uso en la práctica de la presente invención es tobramicina. Este antibiótico de aminoglicosida se administra normalmente en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, sulfato, citrato, ascorbato, gluconato, carbonato, tartarato, succinato, acetato, o fosfato) o éster.

En la práctica de la presente invención, el polvo en aerosol se inhala por el sujeto humano, y por lo tanto ingresa los pulmones del sujeto humano. El polvo en aerosol comprende partículas que comprenden la tobramicina. Se ha

encontrado que los polvos en aerosol (que comprendne tobramicina) en donde por lo menos 50% de las partículas tienen un diámetro aerodinámico en el rango de 1 µm a 5 µm efectivamente penetran en los pulmones del sujeto humano o animal, por lo tanto suministrando efectivamente la tobramicina a los pulmones del sujeto. Por vía de ejemplo, algunos polvos en aerosol (que comprenden tobramicina) útiles en la práctica de la presente invención comprenden partículas en donde por lo menos 60% de las partículas, o por lo menos 70% de las partículas, o por lo menos 80% de las partículas, o por lo menos 90% de las partículas, o por lo menos 95% de las partículas, tienen un diámetro aerodinámico en el rango de 1 µm a 5 µm.

El término "diámetro aerodinámico" se refiere al diámetro de una esfera de densidad unitaria que tiene la velocidad de sedimentación que la partícula en cuestión (véase, por ejemplo, "Aerosol Measurement: Principles, Techniques and Applications". Edited by Klaus Willeke and Paul A. Baron. Van Nostrand Reinhold, New York, 1993). Se utiliza el diámetro aerodinámico, por ejemplo, para predecir donde dichas partículas se depositarán en el tracto respiratorio.

"Mediana del diámetro aerodinámico de la masa" (abreviada como MMAD) es una medida del tamaño aerodinámico de una partícula dispersa. La distribución aerodinámica de tamaño define la manera en que se deposita un aerosol durante la inhalación, y es el diámetro de una esfera de densidad unitaria que tiene la misma velocidad de sedimentación, de manera general en aire, como la partícula. El diámetro aerodinámico abarca la forma de la partícula, densidad y tamaño físico de una partícula. Cuando existe una distribución log-normal, la distribución aerodinámica de tamaño se puede caracterizar por la mediana del diámetro aerodinámico de la masa (MMAD). Como se utiliza aquí, MMAD se refiere al punto medio o mediana de la distribución de tamaño de partícula aerodinámica de un polvo aerolizado determinada por el impacto en cascada de Anderson.

En resumen, los dispositivos de impacto en cascada incluyen una serie de tamices de tamaño de poro reducido. Los tamices atrapan partículas dentro de un chorro en movimiento que pasa a través del impactador. La cantidad de material particulado (que tiene tamaños de partícula dentro de un rango de tamaño definido) que se atrapa en cada tamiz se puede determinar al lavar el tamiz y medir la cantidad de material eludido. Ejemplos de impactadores en cascada, y su uso, se describen en el Capítulo 601 (Aerosoles) de la Farmacopea de los Estados Unidos (26^{ava} Revisión), cuya porción de publicación citada se incorpora aquí como referencia.

Las formulaciones de tobramicina en polvo útiles en la práctica de la presente invención normalmente contienen menos de 15% en peso de humedad, usualmente por debajo de aproximadamente 11% en peso, y preferiblemente por debajo de aproximadamente 8% en peso.

En la práctica de la presente invención una cantidad terapéuticamente efectiva de un polvo en aerosol que comprende tobramicina se administra mediante inhalación a un paciente que sufre de una infección endobronquial. Una cantidad terapéuticamente efectiva de un polvo en aerosol contiene suficiente tobramicina para inhibir completa o parcialmente el crecimiento de bacterias sensibles en los pulmones del paciente. Como un ejemplo representativo, para la tobramicina aminoglicosida se obtienen cantidades terapéuticamente efectivas al administrar a un paciente desde una vez al día hasta tres veces al día, y en aspectos preferidos de la invención dos veces al día, una composición en polvo en aerosol que comprende una dosificación de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 130 mg, más preferiblemente de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 120 mg, y más preferiblemente de aproximadamente 110 mg a aproximadamente 115 mg de tobramicina (determinada como peso base libre que excluye el peso de los contraiones que pueden estar presentes).

Se puede administrar la dosificación de la tobramicina administrada desde un contenedor individual como una dosis unitaria individual, o se puede dividir en múltiples contenedores o dosis unitarias para administración secuencial, que depende del dispositivo de inhalación utilizando para el suministro del antibiótico. Por ejemplo, la dosificación administrada de tobramicina se puede dividir en dos a seis dosis unitarias, más preferiblemente tres a cinco dosis unitarias e incluso más preferiblemente cuatro dosis unitarias. En una realización representativa una dosificación para administración de 112 mg de tobramicina (determinada como peso de base libre que excluye el peso de los contraiones que pueden estar presentes) se carga en 4 cápsulas #2 HPMC separadas en pesos de llenado de 27 mg de tobramicina como base libre por cápsula.

Las composiciones en aerosol de polvo seco de la invención se administran a un paciente durante un primer periodo de tratamiento de 20 a 36 días, más preferiblemente de 26 a 30 días, e incluso más preferiblemente durante aproximadamente 28 días. Este primer periodo de tratamiento es seguido por un segundo periodo sin tratamiento en donde no se administra antibiótico de aminoglicosida al sistema endobronquial del paciente. En un aspecto de la invención, el segundo periodo sin tratamiento continuará durante aproximadamente 20 a 36 días, más preferiblemente de aproximadamente 26 a aproximadamente 30 días, y más preferiblemente durante aproximadamente 28 días.

En una realización representativa, se utilizan los métodos de la invención para tratar pacientes con fibrosis quística para manejo de infecciones crónicas por *Pseudomonas aeruginosa*. En este aspecto, la invención contempla el tratamiento de un paciente con fibrosis quística que sufre de una infección endobronquial, que comprende

administrar al sistema endobronquial del paciente una composición en aerosol de polvo seco que comprende de 110 a 115 mg de antibiótico tobramicina dos veces al día durante un primer periodo de tratamiento de 28 días, proporcionar un segundo periodo sin tratamiento de 26 a 30 días en donde no se administra antibiótico tobramicina al sistema endobronquial del paciente, y luego repetir el primer y segundo periodos de tratamiento. En este aspecto de la invención, la dosificación de 110 a 115 mg de tobramicina se puede dividir en tres a cinco dosis unitarias, preferiblemente en cuatro dosis unitarias, para administración secuencial. En razón a que los pacientes con fibrosis quística tienden a ser infectados crónicamente con *P. aeruginosa*, el ciclo de tratamiento para el primer periodo de tratamiento seguido por el segundo periodo sin tratamiento normalmente se repetirá una pluralidad o multiplicidad de veces, y se puede continuar indefinidamente para manejo a largo plazo de infecciones endobronquiales en el paciente con fibrosis quística.

El polvo en aerosol normalmente comprende de 20% (en peso) a 90% (en peso) de tobramicina. Así, en algunas realizaciones de la presente invención el polvo en aerosol comprende de 30% (en peso) a 80% (en peso) de tobramicina. En algunas realizaciones de la presente invención el polvo en aerosol comprende de 40% (en peso) a 70% (en peso) de una tobramicina. En este contexto, el porcentaje (en peso) de la tobramicina se refiere a la cantidad de la tobramicina libre, que excluye el peso de los contraiones que pueden estar presentes.

Los polvos en aerosol de la invención normalmente, pero no necesariamente, incluyen por lo menos un portador fisiológicamente aceptable. Por ejemplo, el polvo en aerosol puede incluir uno o más excipientes, y/o cualquier otro componente que mejora la efectividad de la tobramicina. Dichos excipientes pueden servir simplemente como agentes aumentadores de volumen cuando se desea reducir la concentración de agente activo en el polvo que se suministra a un paciente. Dichos excipientes también pueden servir para mejorar la capacidad de dispersión del polvo dentro de un dispositivo de dispersión de polvo con el fin de proporcionar suministro más eficiente y reproducible del agente activo y para mejorar las características de manipulación del agente activo (por ejemplo, flotabilidad y consistencia) para facilitar la fabricación y relleno de polvo. En particular, los materiales excipientes pueden ofrecer la función de mejorar la estabilidad física y química de la tobramicina, para minimizar el contenido de humedad residual e impedir la absorción de humedad, y para mejorar el tamaño de partícula, grado de agregación, propiedades de superficie (por ejemplo, rugosidad), facilidad de inhalación, y orientación de las partículas resultantes a lo profundo del pulmón.

Los excipientes y aditivos farmacéuticos útiles en las composiciones de tobramicina útiles en la práctica de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, proteínas, péptidos, aminoácidos, lípidos, polímeros, y carbohidratos (por ejemplo, azúcares, que incluyen monosacáridos, di-, tri-, tetra-, y oligosacáridos; azúcares derivados tales como alditoles, ácidos aldónicos, azúcares esterificados; y polisacáridos o polímeros de azúcar), que pueden estar presentes individualmente o en combinación. Los excipientes de proteína de ejemplo incluyen albúmina de suero tal como albúmina de suero humana (HSA), albúmina humana recombinante (rHA), gelatina y caseína. Los componentes de aminoácido/polipéptido representativos, que también pueden funcionar en una capacidad de regulación, incluyen alanina, glicina, arginina, betaína, histidina, ácido glutámico, ácido aspártico, cisteína, lisina, leucina, prolina, isoleucina, valina, metionina, fenilalanina, aspartamo y, aunque se prefiere menos la arginina. Los poliaminoácidos de los aminoácidos representativos tales como di-leucina y tri-leucina también son adecuados para uso con la presente invención.

Los excipientes de carbohidrato adecuados para uso en la invención incluyen, por ejemplo, monosacáridos tales como fructosa, maltosa, galactosa, glucosa, D-manosa, y sorbosa; disacáridos, tales como lactosa, sacarosa, trehalosa, celobiosa; polisacáridos, tales como rafinosa, melezitosa, maltodextrinas, dextranos, y almidones, y alditoles, tales como manitol, xilitol, maltitol, lactitol, xilitol sorbitol (glucitol) y mioinositol.

Las composiciones de tobramicina también pueden incluir un regulador o un agente de ajuste de pH; normalmente, el regulador es una sal preparada a partir de un ácido orgánico o base. Los reguladores representativos incluyen sales de ácido orgánico tales como sales de ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido glucónico, ácido carbónico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido acético, o ácido ftálico; Tris, clorhidrato de trometamina, o reguladores de fosfato.

Adicionalmente, las composiciones de tobramicina útiles en la práctica de la invención pueden incluir excipientes/aditivos poliméricos tales como polivinilpirrolidonas, hidroxipropil metilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, Ficolls (un azúcar polimérico), dextrano, dextratos (por ejemplo, ciclodextrinas, tales como 2-hidroxipropil- β -ciclodextrina, almidón de hidroxietilo), polietilenglicoles, pectina, sales (por ejemplo, cloruro de sodio), antioxidantes, agentes antiestáticos, tensoactivos (por ejemplo, polisorbatos tales como "TWEEN 20" y "TWEEN 80", lecitina, ácido oleico, cloruro de benzalconio, y ésteres de sorbitán), lípidos (por ejemplo, fosfolípidos, ácidos grasos), esteroides (por ejemplo, colesterol), y agentes de quelación (por ejemplo, EDTA). Otros ejemplos de excipientes farmacéuticos y/o aditivos adecuados para uso en las composiciones de tobramicina se enumeran en "Remington: The Science & Practice of Pharmacy", 19th ed., Williams & Williams, (1995), y en "Physician's Desk Reference", 52nd ed., Medical Economics, Montvale, N.J. (1998), cuyas descripciones se incorporan aquí como referencia.

Una combinación de excipiente preferida actualmente es la lecitina y el cloruro de calcio. La lecitina es un miembro del grupo de fosfatidilcolina de fosfolípidos de ocurrencia natural que actúan como tensoactivos en pulmones de mamíferos (que incluyen humanos).

5 Las composiciones de tobramicina útiles en la práctica de la invención pueden incluir un agente de dispersión para mejorar las propiedades de capacidad de dispersión intrínsecas de los polvos de tobramicina. Se describen agentes adecuados en las solicitudes PCT WO 95/31479, WO 96/32096, y WO 96/32149. Como se describe en las mismas, los agentes adecuados incluyen polipéptidos solubles en agua y aminoácidos hidrófobos tales como triptofano, leucina, fenilalanina, y glicina. Se prefieren particularmente leucina y tri-leucina para uso de acuerdo con esta invención.

10 La matriz de estado sólido formada por la tobramicina y excipiente imparte un ambiente de estabilización a la aminoglicosida. La matriz de estabilización puede ser cristalina, un cristal amorfo, o una mezcla de ambas formas. Más adecuadas son las formulaciones de polvo seco que tienen una mezcla de ambas formas. Para las formulaciones de polvo seco de tobramicina que son sustancialmente amorfas, se prefieren aquellas formas que exhiben temperaturas de transición de vidrio (T_g) por encima de aproximadamente 35° C, preferiblemente por encima de aproximadamente 45° C, y más preferiblemente por encima de aproximadamente 55° C. Preferiblemente, la T_g es por lo menos 20° C por encima de la temperatura de almacenamiento. De acuerdo con una realización preferida, las composiciones de tobramicina comprenden un fosfolípido como la matriz de estado sólido como se describe en los documentos WO 99/16419 y WO 01/85136, incorporados en la presente en su totalidad como referencia.

20 Las composiciones en polvo seco de tobramicina se pueden preparar al secar por pulverización bajo condiciones que resultan en un polvo sustancialmente amorfo vítreo o sustancialmente bioactivo como se describió anteriormente. El secado por pulverización de las formulaciones de solución de tobramicina se lleva a cabo por ejemplo, como se describe de manera general en "Spray Drying Handbook," 5th ed., K. Masters, John Wiley & Sons, Inc., NY, NY (1991), y en el documento WO 97/41833, cuyos contenidos se incorporan aquí como referencia.

25 Para preparar una solución de tobramicina para secado por pulverización de acuerdo con una realización de la invención, la tobramicina de manera general se disuelve en un solvente fisiológicamente aceptable tal como agua. El rango de pH de las soluciones que se van a secar por pulverización de manera general se mantiene entre aproximadamente 3 y 10, preferiblemente 5 a 8, se prefieren pHs casi neutros, en razón a que dichos pH pueden ayudar a mantener la compatibilidad fisiológica del polvo después de disolución del polvo dentro del pulmón. La formulación acuosa puede contener opcionalmente solventes miscibles en agua adicionales, tales como alcoholes, acetona, y similares. Los alcoholes representativos son alcoholes inferiores tales como metanol, etanol, propanol, isopropanol, y las soluciones de tobramicina similares de manera general contendrán tobramicina disuelta en una concentración de 0.05% (peso/volumen) a aproximadamente 20% (peso/volumen), usualmente de 0.4% a 5.0% (peso/volumen).

35 Las soluciones que contienen tobramicina luego se secan por pulverización en un secador por pulverización convencional, tal como aquellos disponibles de los proveedores comerciales tales como Niro A/S (Dinamarca), Buchi (Suiza), y similares, lo que da como resultado un polvo seco de tobramicina, estable. Las condiciones óptimas para el secar por pulverización las soluciones de tobramicina variarán dependiendo de los componentes de formulación, y de manera general se determina experimentalmente. El gas utilizado para secar por pulverización el material es normalmente aire, aunque también son adecuados los gases inertes tales como nitrógeno o argón. Más aún, la temperatura de la entrada y la salida del gas utilizado para secar el material pulverizado es tal que no provoca desactivación de tobramicina en el material pulverizado. Dichas temperaturas normalmente se determinan experimentalmente, aunque de manera general, la temperatura de entrada variará de aproximadamente 50° C a aproximadamente 200° C mientras que la temperatura de salida variará de aproximadamente 30° C a aproximadamente 150° C.

45 Los polvos secos de tobramicina también se pueden preparar mediante liofilización, secado al vacío, secado por congelación con pulverización, procesamiento de fluido supercrítico, u otras formas de secado evaporativo o al mezclar, componentes de formulación por molienda, o molido a chorro en forma de polvo seco. En algunos casos, puede ser deseable proporcionar la formulación en polvo seco de tobramicina en una forma que posee características de manipulación/ procesamiento mejoradas, por ejemplo, estática reducida mejor flotabilidad, bajo apelmazamiento, y similares, al preparar composiciones compuestas por agregados de partículas finas, es decir, agregados o aglomerados de las partículas en polvo seco de tobramicina descritas anteriormente, donde los agregados se rompen fácilmente volviendo a los componentes de polvo fino para suministro pulmonar, como se describe, por ejemplo, en la Patente Estadounidense No. 5,654,007. Alternativamente, los polvos de tobramicina se pueden preparar al aglomerar los componentes de polvo, tamizar los materiales para obtener los aglomerados, esfertonizar para proporcionar un aglomerado más esférico, y dimensionar para obtener un producto de tamaño uniforme, como se describe, por ejemplo, en el documento WO 95/09616. Los polvos secos de tobramicina se mantienen preferiblemente bajo condiciones secas (es decir, humedad relativamente baja) durante la fabricación, procesamiento y almacenamiento.

De acuerdo con una realización, una formulación de tobramicina en polvo de ejemplo útil en la práctica de la presente invención se puede hacer de acuerdo con el proceso de emulsificación/secado por pulverización descrito en los documentos WO 99/16419 y WO 01/85136 citados anteriormente. Las formulaciones de acuerdo con dichas realizaciones se diseñan por ingeniería para comprender partículas de polvo en seco que comprenden por lo menos 75% p/p de tobramicina, preferiblemente por lo menos 85% p/p de tobramicina, 2-25% p/p de un fosfolípido, preferiblemente 8-18% p/p, y 0-5% p/p de un ión de metal tal como cloruro de calcio. Las partículas de esta realización de manera general tienen un MMAD de 1 micra a 5 micras, y una densidad de masa de más de 0.08 g/cm³, preferiblemente más de 0.12 g/cm³.

Otra formulación de tobramicina en polvo de ejemplo útil en la práctica de la presente invención se puede producir al crear una emulsión que contiene tobramicina activa, 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfolina (DSPC), CaCl₂ y bromuro de perfluorooctilo (PFOB). Esta emulsión de materia prima luego se rocía a través de una boquilla de atomizador, que produce gotitas finas. Como las gotitas secas, agua y PFOB e evaporan produciendo partículas esféricas con base en fosfolípidos con estructura porosa. Estas esferas son de baja densidad y demuestran así las características aerodinámicas favorables (por ejemplo, las partículas esféricas tienen un diámetro aerodinámico en el rango de 1 µm a 5 µm). Su alta porosidad de superficie también reduce el contacto de partícula a partícula, reduciendo la energía requerida para suspensión en aerosol.

El polvo en aerosol (que comprende tobramicina) se puede administrar utilizando un inhalador en polvo seco que utiliza la respiración inhalada en un paciente para suministrar la formulación de tobramicina en polvo a los pulmones. Un ejemplo de un inhalador en polvo seco útil es el inhalador modelo T-326 (Nektar Therapeutics, 150 Industrial Road, San Carlos, CA 94070, U.S.A.). Otros ejemplos de dispositivos de inhalación en polvo seco se describen en las Patentes Estadounidenses Nos. 5,458,135; 5,740,794; 5,775,320; y 5,785,049. Cuando se administra utilizando un dispositivo de este tipo, el medicamento en polvo está contenido en un receptáculo que tiene una tapa perforable u otra superficie de acceso, preferiblemente un empaque blíster o cartucho, donde el receptáculo puede contener una unidad de dosificación única o unidades de dosificación múltiples. Los métodos de ejemplo para llenar grandes cantidades de cavidades con dosis medidas de medicamento en polvo seco se describen en la Patente Estadounidense No. 5,826,633, incorporada aquí como referencia.

También adecuados para suministrar los polvos de tobramicina descritos aquí con inhaladores de polvo seco del tipo descrito, por ejemplo, en las Patentes Estadounidenses Nos. 3,906,950, 4,013,075, 4,069,819, y 4,995,385, en donde una dosis medida previamente de polvo seco de tobramicina para suministro a un sujeto está contenida dentro de una cápsula, tal como una cápsula dura de gelatina. El tamaño de la cápsula, tal como cápsulas de tamaño 00, 0, No. 1, o No. 3 depende, entre otros factores, del dispositivo de inhalación utilizado para administrar los polvos.

Otros dispositivos de dispersión de polvo para administrar pulmonarmente polvos secos de tobramicina incluyen aquellos descritos, por ejemplo, en los documentos EP 129985 EP 472598, EP 467172, y la Patente Estadounidense No. 5,522,385. También adecuados para suministrar polvos secos de tobramicina de la invención son dispositivos de inhalación tales como el Astra-Draco "TURBUHALER". Este tipo de dispositivo se describe en detalle en las Patentes Estadounidenses Nos. 4,668,218, 4,667,668, y 4,805,811, todas las cuales se incorporan aquí como referencia.

También son adecuados los dispositivos que emplean el uso de un pistón para proporcionar aire a cualquier incorporador de medicamento en polvo, que levanta el medicamento desde un tamiz de portador al pasar aire a través del mismo, o mezclar aire con el medicamento en polvo en una cámara de mezclado con introducción posterior del polvo al paciente a través de la boquilla del dispositivo, tal como se describe en la Patente Estadounidense No. 5,388,572.

En vista de lo anterior, se entenderá que una cantidad terapéuticamente efectiva de un polvo en aerosol (que comprende tobramicina) se puede administrar a partir de un contenedor único o de más de un contenedor, dispuesto dentro de un dispositivo de inhalación de polvo seco. Por ejemplo, un dispositivo de inhalación de polvo seco se puede cargar con un contenedor único que contiene una cantidad terapéuticamente efectiva de un polvo en aerosol (que comprende tobramicina), y los contenidos del contenedor se inhalan por un sujeto humano o animal. De nuevo por vía de ejemplo, se puede cargar un inhalador en polvo seco con múltiples contenedores de dosis única (por ejemplo, 2, 3, o 4 contenedores), tal como cápsulas HPMC #2, que contienen separadamente menos de una cantidad terapéuticamente efectiva de un polvo en aerosol (que comprende tobramicina), pero que juntos contienen una cantidad terapéuticamente efectiva del polvo en aerosol. El inhalador en polvo seco descarga los contenidos de todos los contenedores dispuestos en el mismo, y por lo tanto proporciona al usuario una cantidad terapéuticamente efectiva del polvo en aerosol.

El régimen de tratamiento de tobramicina de la presente invención se puede utilizar solo o en combinación con uno o más agentes adicionales para el tratamiento de infecciones endobronquiales, particularmente infecciones por P. aeruginosa. En este aspecto de la invención, el uno o más agentes adicionales para el tratamiento de infecciones endobronquiales se puede administrar durante el primer periodo de tratamiento de tobramicina, durante el segundo periodo sin tratamiento en donde no se administra antibiótico de aminoglicosida al sistema

endobronquial del paciente, o durante el primer y segundo periodos de tratamiento. En una realización de este aspecto de la invención, uno o más agentes adicionales para el tratamiento de infecciones endobronquiales se administra durante el segundo periodo sin tratamiento en donde no se administra antibiótico de aminoglicosida al sistema endobronquial del paciente. Los agentes adicionales adecuados para el tratamiento de infecciones endobronquiales incluyen, por ejemplo, agentes anti-infecciosos sin aminoglicosida, tales como compuestos antibióticos de monobactama, β -lactama, macrolida, fluoroquinolona y/o glicopéptido. Por ejemplo, el agente anti-infecciosos sin aminoglicosida puede ser aztreonam.

La dosis emitida (ED) de las formulaciones de tobramicina en polvo de manera general serán mayores del 50%. Más preferiblemente, el ED de las formulaciones de tobramicina en polvo útiles en la práctica de la presente invención es mayor de 70%, y es frecuentemente mayor de 80%. Como se utiliza aquí, el término "dosis emitida" o "ED" se refiere a una indicación del suministro de polvo seco a partir de un dispositivo de inhalador adecuado después de un evento de descarga o dispersión desde una unidad en polvo, cápsula, o reservorio. El ED se define como la relación de la dosis suministrada por un dispositivo de inhalador con la dosis nominal (es decir, la masa de polvo por dosis unitaria colocada en un dispositivo inhalador adecuado antes de descarga). La ED es una cantidad determinada experimentalmente, y normalmente se determina utilizando un dispositivo in-vitro establecido para imitar la dosificación del paciente. Para determinar un valor de ED, una dosis nominal de polvo seco (como se definió anteriormente) se coloca en un inhalador de polvo seco adecuado, que luego se acciona, dispersando el polvo. La nube de aerosol resultante luego se retira por vacío del dispositivo, donde se captura en un filtro aforado adherido a la boquilla del dispositivo. La cantidad de polvo que alcanza el filtro constituye la dosis suministrada. Por ejemplo, para una cápsula #2 que contiene 50 mg de polvo seco se coloca en un dispositivo de inhalación, si la dispersión en polvo resulta en la recuperación de 40 mg de polvo en un filtro aforado como se describió anteriormente, entonces la ED para el composición de polvo seco es: $40 \text{ mg (dosis liberada)}/50 \text{ mg (dosis nominal)} \times 100 = 80\%$.

En todavía otros aspectos, la invención proporciona equipos para uso en el tratamiento de infecciones endobronquiales en un paciente con fibrosis quística, los equipos comprenden una o más dosis de 100 a 130 mg de una tobramicina en polvo seco junto con instrucciones para administración de una dosificación al sistema endobronquial del paciente utilizando un dispositivo de inhalación de polvo seco una a tres veces al día durante un primer periodo de tratamiento de 20 a 36 días. En este aspecto de la invención, las instrucciones pueden indicar adicionalmente que el primer periodo de tratamiento puede estar seguido por un segundo periodo sin tratamiento en donde no se administra antibiótico de aminoglicosida al sistema endobronquial del paciente, y que el ciclo del primer periodo de tratamiento de tratamiento de tobramicina seguido por el segundo periodo sin tratamiento en donde no se administra antibiótico de aminoglicosida al sistema endobronquial del paciente se puede repetir dos o más veces hasta que se obtiene el efecto antibacterial deseado, substancialmente como se describe aquí. En los equipos de la invención, una o más dosis pueden estar contenidas en un contenedor único como una dosis unitaria única, o se puede dividir en múltiples contenedores para administración secuencial, dependiendo del dispositivo de inhalación utilizado para el suministro del antibiótico. Por ejemplo, la dosificación administrada de tobramicina se puede dividir en dos a seis dosis unitarias, más preferiblemente tres a cinco dosis unitarias e incluso más preferiblemente cuatro dosis unitarias. En una realización representativa los equipos de la invención contienen dosificaciones para administración de 112 mg de tobramicina (determinada como peso de base libre que excluye el peso de los contraiones que pueden estar presentes) cargada en 4 cápsulas #2 HPMC separadas en pesos de llenado de 27 mg de tobramicina como base libre por cápsula.

Los siguientes ejemplos solamente ilustran el mejor modo ahora contemplado para practicar la invención, pero no se debe interpretar que limitan la misma.

EJEMPLO 1

Preparación de Polvo de Tobramicina para inhalación (TPI)

Una composición en polvo seco de sulfato de tobramicina se prepara de acuerdo con el siguiente procedimiento. Agua Estéril para Irrigación (SWFI) se calienta por encima de la temperatura de de gel a cristal líquido (por encima de 80°C) de disteroil fosfatidilcolina (DSPC). Luego se agregan DSPC y dihidrato de cloruro de calcio al agua caliente. La dispersión de lípido resultante se mezcla en un UltraTurrax T-50 (IKA Labortechnik) a 8,000 rpm durante 5 min. Luego se agrega bromuro de perfluorooctilo (PFOB) en forma de gotas (15 ml/min) a la dispersión de lípido bajo mezclado después que se completa la adición la emulsión PFOB en agua resultante se mezcla durante unos 10 minutos adicionales a 10,000 rpm. La emulsificación en el UltraTurrax produce gotitas en el rango de tamaño micra. El sulfato de tobramicina luego se disuelve en la fase continua de la emulsión y la dispersión resultante se utiliza como la materia prima para el secado por pulverización. La materia prima luego se seca por pulverización para obtener una formulación en polvo seco que tiene la composición establecida en la Tabla 1 adelante.

Tabla 1. Formulación TPI

<u>Componente</u>	<u>Cantidad</u>
Tobramicina	63.1% p/p
Sulfato	21.9% p/p
DSPC	14.02% p/p
CaCl ₂	0.98 p/p

El polvo se coloca en una estación de llenado de cápsula a una humedad relativa de 10 a 15% y se deja equilibrar durante 10 minutos, y luego se en cápsulas HPMC #2 en un peso de carga de 50 mg (27 mg de tobramicina como base libre) por cápsula.

5 EJEMPLO 2

Este Ejemplo describe un estudio clínico que demuestra que la administración de dosis única de una composición en polvo seco de tobramicina de la invención resulta en un suministro de tobramicina más eficiente que la administración de una solución de tobramicina, mientras que se mantienen farmacocinéticas de tobramicina similares.

10 Diseño y Plan de Estudio General

El estudio se diseña como un estudio a escala de dosis, dosis única, activo controlado, cohortes secuenciales, abierto, aleatorio. En cada cohorte secuencial, los sujetos se seleccionan de forma aleatoria en una relación 3:1 para recibir ya sea una dosis única de Polvo de Tobramicina para Inhalación (TPI) administrada utilizando un Inhalador T-326 (Nektar Therapeutics, San Carlos, CA, USA), de acuerdo con el esquema de dosificación mostrado adelante, o una una dosis única de 300 mg solución de tobramicina para inhalación (TOBI), aerolizada por un nebulizador a chorro PARI LC PLUS™ con un compresor DeVilbiss PulmoAide™. Se deja que los sujetos participen en una sola cohorte.

El escalado a la siguiente cohorte de tratamiento TPI procede después de la revisión por un Comité de Monitoreo de Datos (DMC) de todos los eventos adversos emergentes del tratamiento (AEs) y otros resultados de seguridad del cohorte completo y si ninguno de los siguientes criterios se cumple: tres o más sujetos dentro de una cohorte tratada con TPI experimentan por lo menos una declinación relativa del 20% en FEV₁ dentro de 30 minutos después del final de la dosificación; cualquier sujeto dosificado con TPI experimenta un Evento adverso Grave (SAE) relacionado con el fármaco.

Tratamiento Experimental

25 Una dosis única de TPI se administra utilizando el Inhalador T-326:

Cohorte 1: dos cápsulas de TPI (14 mg de concentración de dosis de tobramicina como base libre por cápsula ("concentración de dosis"))

Cohorte 2: cuatro cápsulas de TPI (14 mg de concentración de dosis)

Cohorte 3: dos cápsulas de TPI (28 mg de concentración de dosis)

30 Cohorte 4: cuatro cápsulas de TPI (28 mg de concentración de dosis)

Cohorte 5: tres cápsulas de TPI (28 mg de concentración de dosis)

Tratamiento de Control

35 Una dosis única de TOBI t 300 mg/5 mL [tobramicina libre de conservantes 60 mg/ml (excipiente 5 mL de 1/4 solución salina normal ajustada a un pH de 6.0 ± 0.5)]se aeroliza por un nebulizador a chorro PARI LC PLUS con un compresor DeVilbiss PulmoAide.

Hasta 80 sujetos de por lo menos 6 años de edad con un diagnóstico confirmado de fibrosis quística (CF) se seleccionan de forma aleatoria y se tratan en el estudio. Cada cohorte selecciona de forma aleatoria 12 sujetos al grupo con TPI y 4 sujetos al grupo con TOBI para un total de 16 sujetos por cohorte.

- 5 Los sujetos se seleccionan para elegibilidad 7 a 9 días antes de la administración del fármaco de estudio. Los sujetos se evalúan para seguridad y para esputo y concentraciones de tobramicina en suero en predosis, a 30 minutos, y a 1, 2, 4, 8, y 12 horas depuse de la dosis única del fármaco de estudio se administra bajo supervisión. Se conduce una visita de seguimiento de 7 días (\pm 2 días).

Discusión del Diseño de Estudio, que Incluye la Selección del Grupo de Control

- 10 La medida de resultado principal de este estudio es la seguridad y tolerabilidad general del tratamiento experimental. Para evaluar mejor este resultado, se elige un esquema de aleatorización 3:1 para maximizar la inscripción en el grupo de tratamiento experimental.

El control concurrente activo para este estudio es 300 mg/5 mL TOBI suministrado por un nebulizador a chorro PARI LC PLUS impulsado mediante un compresor DeVilbiss PulmoAide. El TOBI es indicado para el manejo de pacientes con fibrosis quística con P. aeruginosa.

- 15 Criterios de Inclusión para Selección de la Población de Estudio

Se pueden elegir sujetos para participar en el estudio si cumplen todos los siguientes criterios de inclusión.

- Proporciona autorización informado por escrito y autorización HIPAA antes del desarrollo de cualquier procedimiento relacionado con el estudio.
- Sujetos hombres y mujeres \geq 6 años de edad al momento de selección.
- 20 • Diagnóstico de fibrosis quística (CF) con cloruro en sudor documentado \geq 60 meq/L mediante prueba de iontoforesis pilocarpina cuantitativa (QPIT) y/o genotipo con dos mutaciones identificables consistentes con CF, acompañadas por una o más características clínicas consistentes con CF.
- Para sujetos mujeres que tienen \geq 11 años de edad o quienes han alcanzado la menarquia:

- 25 Una prueba de embarazo en suero negativa. Mujeres sexualmente activas en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo de acuerdo al periodo de estudio.

- Capaz de expectorar muestras de esputo a voluntad.
- FEV₁ \geq 40% del valor predicho (calculado utilizando las ecuaciones Knudson con base en el género, edad y altura).
- Capaz de cumplir con todos los requisitos de protocolo.
- 30 • Estable clínicamente en la opinión del investigador.

Criterios de Exclusión para Selección de Sujetos de Estudio

Se excluyen los sujetos de participar en el estudio si cumplen cualquiera de los siguientes criterios de exclusión.

- Administración de aminoglicosidas inhaladas o intravenosas dentro de 14 días antes de administración del fármaco de estudio y a lo largo del periodo de estudio.
- 35 • Administración de cualquier tratamiento investigativo dentro de 14 días antes de la administración del fármaco de estudio y a lo largo del periodo de estudio.
- Administración de diuréticos de asa dentro de 7 días antes de administración del fármaco de estudio y a lo largo del periodo de estudio.
- Hemoptisis mayor de 60 cc en cualquier momento dentro de 30 días antes de administración del fármaco de estudio.
- 40

- Hipersensibilidad local o sistémica conocida para aminoglicosidas o antibióticos inhalados.
- Creatinina en suero de 2 mg/dl o más, BUN 40 mg/dl o más, o análisis de orina anormal definido como 2+ o más de proteinuria.

Retiro de Pacientes de la Terapia o Evaluación

5 Los sujetos o sus padres o tutores legales pueden retirar su autorización para participar en el estudio en cualquier momento y sin prejuicios. El investigador puede retirar un sujeto si, a su juicio clínico, es a beneficio del sujeto o si el sujeto no puede cumplir con el protocolo. Siempre que sea posible, se llevan a cabo las pruebas y evaluaciones enumeradas para la visita de terminación.

10 Si un sujeto no regresa para las visitas necesarias, se debe hacer un esfuerzo para determinar las razones. Esta información se debe registrar en el formulario de informe de caso correspondiente (CRF).

Se reemplazaron los sujetos seleccionados de forma aleatoria que se retiraron del estudio sin ser dosificados. No se reemplaza ningún sujeto seleccionado de forma aleatoria que se retira después de la dosis. La razón del retiro y la fecha del mismo se registran en el CRF. Las razones del retiro se clasificaron como sigue:

- Evento Adverso;
- 15 • Violación del protocolo;
- Pérdida del seguimiento;
- Revocación de la autorización;
- Muerte
- Inscripción inapropiada,
- 20 • Razones administrativas;
- Otras no especificadas anteriormente.

Tratamientos Administrados

Hasta 80 sujetos se seleccionan de forma aleatoria y se tratan. Cada sujeto recibe una dosis única de ya sea el tratamiento de control o el tratamiento experimental como se enumera adelante.

25 Tratamiento Experimental: Administrado utilizando el Inhalador T-326

Cohorte 1: dos cápsulas de TPI (14 mg de concentración de dosis)

Cohorte 2: cuatro cápsulas de TPI (14 mg de concentración de dosis)

Cohorte 3: dos cápsulas de TPI (28 mg de concentración de dosis)

Cohorte 4: cuatro cápsulas de TPI (28 mg de concentración de dosis)

30 Cohorte 5: tres cápsulas de TPI (28 mg de concentración de dosis)

Tratamiento de Control

TOBI a 300 mg/5 mL [tobramicina libre de conservantes 60 mg/ml (excipiente 5 mL de 1/4 de solución salina normal ajustada a un pH de 6.0 ± 0.5)] aerolizada por un nebulizador a chorro PARI LC PLUS con un compresor DeVilbiss PulmoAide.

35 Características del Producto en Investigación

La TPI utilizada en este estudio es una formulación en polvo seco de tobramicina y dos excipientes: 1,2 distearoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DSPC) y cloruro de calcio (CaCl₂). La TPI se carga en cápsulas de 2-hidroxiopropilmetilcelulosa (HPMC) de tamaño individual que contienen ya sea 25 mg o 50 mg de polvo. Se utilizan dos concentraciones de dosis de polvo de Tobramicina en el presente estudio: 14 mg de tobramicina por cápsula y 28 mg de tobramicina por cápsula.

La solución de tobramicina TOBI® para inhalación (300 mg/5 mL) es un antibiótico libre de conservantes, no pirogénico, estéril preparado a partir de la aerosolización. Cada mL de fármaco de estudio contiene 60 mg de tobramicina y 2.25 mg de cloruro de sodio en agua estéril para inyección, pH 6.0 ± 0.5.

Instrucciones para Administración

Los sujetos seleccionados de forma aleatoria para el tratamiento de control reciben 300 mg de solución de tobramicina TOBI® para inhalación a 60 mg/mL. La solución de tobramicina TOBI® para inhalación se administra a sujetos a través de un nebulizador a chorro PARI LC PLUS y compresor DeVilbiss PulmoAide. La dosis de 300 mg de solución de tobramicina TOBI® para inhalación se administra como una ampolla comercial de solución de tobramicina TOBI® para inhalación. Se proporcionan dos ampollas de 5 mL del fármaco de estudio en una bolsa de aluminio. Aunque este es un estudio de dosis única, se proporciona una bolsa de aluminio que contiene dos ampollas de 5-mL del fármaco de estudio a los sujetos en el evento que exista derrame accidental del medicamento de estudio durante la preparación y configuración del nebulizador y sistema de suministro.

Los sujetos seleccionados de forma aleatoria para el tratamiento experimental reciben una dosis única de TPI que consiste de dos o cuatro cápsulas de 14 mg de concentración de dosis o dos, tres, o cuatro cápsulas de 28 mg de concentración de dosis. La TPI se administra a los sujetos a través de un Inhalador T-326. Las cápsulas de TPI se sellan en un contenedor a prueba de humedad, de doble lámina de aluminio y serán administradas dentro de los 30 minutos después de la apertura del contenedor. Para cohortes 1, 2, y 3, solo se va a utilizar un dispositivo de Inhalador T-326 para completar la administración de dosis única. Para cohortes 4 y 5, se administra el dispositivo Inhalador T-326 que se va a reemplazar después de la segunda cápsula; por lo tanto, se van a utilizar dos Inhaladores T-326 para completar la administración de dosis única para estas cohortes.

Se proporcionan instrucciones detalladas sobre la preparación y uso del tratamiento de control y experimental al personal de investigación en los sitios de estudio.

Método de Asignación de Sujetos a los Grupos de Tratamiento

Se asignan de forma aleatoria sujetos elegibles en una relación de 3:1 ya sea al grupo de tratamiento experimental o de control. Una vez que el investigador o el coordinador de la investigación confirma que el sujeto cumple con los criterios de elegibilidad, el personal completa una hoja de cálculo de la selección aleatoria del sujeto y recibe varios sujetos y asignación de tratamiento a través de un Sistema Interactivo de Respuesta de Voz (IVRS).

Al inicio del estudio, se espera que hasta 80 sujetos en cinco cohortes sean seleccionados de forma aleatoria, 60 para el tratamiento experimental (12 sujetos en cada cohorte) y 20 para el tratamiento de control (4 sujetos en cada cohorte).

Selección de Dosis Utilizadas en el Estudio

Las dosis para el tratamiento de control es la dosis aprobada por la FDA de 300 mg de TOBI para el manejo de P. aeruginosa en pacientes con CF de 6 años de edad y mayores. Utilizando el modelamiento PK, se estima que la biodisponibilidad sistémica de la dosis de 300 mg de TOBI suministrada a través del nebulizador a chorro PARI LC PLUS/compresor DeVilbiss PulmoAide es 11.7% de la dosis nebulizada. La desviación media y estándar de la dosis de 300 mg de TOBI, una hora después de inhalación, es 1.0 ± 0.58 µg/mL, lo que sugiere un rango de precipitación.

La dosis para el tratamiento experimental es dos o cuatro cápsulas de TPI que contienen 14 mg de tobramicina/cápsula; o dos, tres, o cuatro cápsulas de TPI que contienen 28 mg de tobramicina/cápsula.

Selección y Horario de Administración de Dosis para cada Sujeto

Se les suministra a los sujetos una dosis única de ya sea 300 mg de solución de tobramicina TOBI® para inhalación a 60 mg/ml o una dosis única de TPI que consiste de dos o cuatro cápsulas de 14 mg de concentración de dosis, o dos, tres, o cuatro cápsulas de 28 mg de concentración de dosis. No existe restricción en el horario de dosificación en relación con las comidas.

Cegamiento

El estudio es una investigación clínica abierta. El uso de dos diferentes sistemas de suministro hace poco práctico el cegamiento de la identidad de tratamiento.

Terapia Anterior y Concomitante

5 Se administra terapia de soporte adicional de acuerdo con la práctica estándar en cada sitio de estudio. Las medicaciones enumeradas en los criterios de exclusión no se administran al sujeto desde el momento de detección a través de visita de seguimiento.

10 A los sujetos se les permite utilizar broncodilatadores antes de tomar el fármaco del estudio. Los broncodilatadores se administran solo a sujetos que utilizaron rutinariamente broncodilatadores para terapia clínica. El uso de rutina se define como una vez al día o más durante dos semanas antes de detección. A los sujetos se les administra en broncodilatadores de acción corta la medicación 15 a 60 minutos antes del inicio del fármaco de estudio. Los sujetos en broncodilatadores de acción larga toman la medicación como se prescribe en las 24 horas precedentes.

15 Se prohíbe el uso de los siguientes fármacos: cualquier forma de aminoglicósidos o cualquier tratamiento investigativo dentro de 14 días antes de la administración del fármaco de estudio y a través del periodo del estudio; diuréticos de haz dentro de los siete días antes de la administración del fármaco de estudio y a través del periodo de estudio.

Cumplimiento Terapéutico del Tratamiento

20 El sujeto se auto-administra la dosis única del fármaco de estudio en la presencia del investigador o coordinador de investigación. Las razones para cualquier terminación prematura, interrupción, o retraso en la administración del fármaco de estudio se registran en la documentación de fuente y CRF. El tiempo de administración total del fármaco de estudio se registra en la documentación de la fuente y CRF.

25 Cada sujeto (o pariente/tutor legal si es apropiado) al cuidado del investigador proporciona autorización informada por escrito, que incluye autorización HIPAA, y el sujeto autoriza (si es apropiado) participar en el estudio, antes que se realicen cualesquier procedimientos relacionados con el estudio. Los investigadores seleccionan los sujetos en la visita 1, siete a nueve días antes del día 1 (visita 2) de administración del fármaco de estudio, para determinar la elegibilidad para vinculación. Los investigadores revisaron y registraron la historia médica relevante de los sujetos, incluyendo historia de enfermedad actual y otra historia respiratoria pertinente, signos y síntomas iniciales, uso de polvo seco inhalado y uso de antibiótico inhalado dentro de los 6 meses antes de la selección, y medicamentos actuales y terapias en curso en la selección.

30 Los investigadores realizaron un examen físico de selección los sujetos, incluyendo mediciones de talla, peso corporal, y signos vitales. Los signos vitales incluyen frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, temperatura oral, y presión sanguínea arterial en estado sedentario. La frecuencia cardíaca y la frecuencia respiratoria se toman durante 1 minuto después que el sujeto ha descansado durante por lo menos 10 minutos. Las presiones sanguíneas se miden mientras que el sujeto está sentado después de descansar durante por lo menos 10 minutos.

35 A todos los sujetos cuyo régimen de medicación regular incluyen el uso rutinario de broncodilatadores de acción corta para terapia clínica por lo menos una vez al día o más durante dos semanas antes de la detección se les administra un broncodilatador 15 a 30 minutos antes de una prueba de espirometría para detección y 15 a 60 minutos antes de la administración del fármaco de estudio. Los sujetos en broncodilatadores de larga acción toman la medicación como se prescribe dentro de las 24 horas antes del fármaco de estudio.

40 Los sujetos completaron una prueba de espirometría de rutina de acuerdo con los lineamientos de la Sociedad Torácica Americana en 1994 para medir el volumen expiratorio forzado en 1 segundo (FEV₁), capacidad vital forzada (FVC), e índice de flujo expiratorio forzado de rango medio (FEF₂₅₋₇₅), para documentar su capacidad de realizar confiablemente la espirometría, y para asegurar que cumplen el requerimiento de inclusión que el FEV₁ es igual o excede 40 % del valor predicho, calculado utilizando las ecuaciones de Knudson con base en el género, edad, y talla.

45 Los sujetos proporcionan una muestra de sangre para pruebas de detección de química y hematología y una muestra de orina para evaluación de proteinuria mediante tiras reactivas. Los sujetos hembra que tienen 11 años o más o quienes han alcanzado la menarquia proporcionan una muestra de orina para prueba de embarazo.

50 Los sujetos que cumplieron todos los requerimientos de inclusión y de exclusión son elegibles para participar en el estudio y se aleatorizan para tratamientos como se describe en el protocolo. Los sujetos aleatorizados se regresan a la clínica 7 a 9 días después (visita 2) para recibir tratamiento de estudio y procedimientos relacionados con el tratamiento.

5 En la visita 2, antes de la administración de los tratamientos de estudio en el día 1, todos los sujetos aleatorizados completaron procedimientos predosis, que incluyen evaluaciones de cambio en los síntomas iniciales, cambio en las terapias concomitantes, y medición de los signos vitales. Los investigadores realizaron un examen físico repetido de si cualquiera de los sistemas corporales fueron anormales y clínicamente significativos en la selección o si el sujeto tenía cualquier cambio clínicamente significativo en el estado de salud desde el momento de la detección. La prueba de tiras reactivas en orina para proteinuria se repite antes de la dosificación, si traza es 1+ en detección; también se repiten la hematología y química en suero si es anormal en la detección. Los investigadores realizaron una prueba de espirometría predosis (15 a 30 minutos después del broncodilatador de acción corta usual del sujeto, si es aplicable) y se recolectan muestras de suero y esputo para ensayos de tobramicina predosis.

10 Antes de la administración de los tratamientos de estudio, los sujetos TPI utilizan actualmente un broncodilatador de acción corta regularmente o en demanda que se puede pretratar con su broncodilatador de acción corta a discreción del investigador. Los sujetos no utilizan actualmente un broncodilatador de acción corta que se pueda pretratar con uno si tienen un 10 % o más de declinación relativa en FEV₁ entre las pruebas de función pulmonar predosis y detección. El porcentaje de cambio relativo de detección en FEV₁ se calcula como sigue.

- 15 • Cambio FEV₁ de % relativo de detección
- = [(FEV₁ predosis- FEV₁ de detección)/ FEV₁ de detección] x 100

20 Se administra una dosis única de los tratamientos de estudio dentro de 60 minutos después de la administración del broncodilatador predosis, si es aplicable, o espirometría, y los sujetos se evalúan para objetivos de seguridad del protocolo y suministro de aerosol como se describe en las siguientes secciones. Al momento de la dosificación, se instruye a los sujetos para que se sienten derecho, respiren normalmente, y utilicen pinzas nasales durante inhalación del tratamiento de estudio. El coordinador de investigación registra los momentos de inicio y parada para la administración del tratamiento de estudio. Si el sujeto experimenta tos prolongada (mayor de 10 segundos), el coordinador de la investigación detiene el cronómetro y lo vuelve a iniciar cuando el sujeto reanuda el tratamiento. Para los sujetos TPI, el Investigador y/o el coordinador de la investigación perciben si se emana un sonido del inhalador que se escucha en la segunda inhalación del fármaco de estudio. Inmediatamente después de terminar la administración del fármaco de estudio, los sujetos enjuagan sus bocas con 30 mL de solución salina normal, hacen gargarismos durante 5 a 10 segundos, y expectoran el enjuague; este procedimiento de enjuague se realiza tres veces.

30 Los sujetos permanecen en la clínica para completar las evaluaciones de seguridad durante 12 horas después del inicio de la administración de los tratamientos de estudio. Los sujetos luego se dan de alta de la clínica y se les programa para regresar a la clínica para 3 visitas de seguimiento en el día 8 (± 2 días). La programación de las visitas de seguimiento es flexible debido a las restricciones del sujeto (se permite designar la visita de seguimiento como "día 8" a través de este Ejemplo). Las desviaciones ligeras del programa de protocolo se considera que tienen efecto mínimo o no tienen efecto en la evaluación de los objetivos del estudio.

35 Durante el día 8 de la visita de seguimiento, el coordinador de la investigación revisa cualesquier cambios en la historia médica del sujeto, que incluyen enfermedad concurrente, nuevos eventos o eventos adversos de empeoramiento, síntomas asociados con CF, medicaciones y dosificaciones actuales, y medicamentos de venta libre. Los sujetos con eventos adversos relacionados con el fármaco de estudio, clínicamente significativos (AE por sus siglas en inglés) se siguen con evaluaciones repetidas (por medio de teléfono o en visitas clínicas) hasta resolución satisfactoria. El investigador realiza un examen físico del sujeto, mide la talla, peso, signos vitales, y resultados de espirometría, y recolecta especímenes de sangre y orina para química, hematología, y pruebas de proteinuria mediante tiras reactivas.

VARIABLES PRIMARIAS DE SUMINISTRO DE AEROSOL

45 La estimación de la dosis comparable de TPI a TOBI 300 mg/5 mL se basa en la evaluación de las características de suministro de aerosol del tratamiento de prueba y el tratamiento de control. Las características del suministro de aerosol de prueba y los tratamientos de control se determinan sobre la base de concentraciones de tobramicina en esputo y suero durante el tiempo, el cálculo de ciertos parámetros farmacocinéticos de esputo y suero como se describe en este Ejemplo, medición del tiempo de administración del tratamiento, y evaluación del dispositivo inhalador T-326 y desempeño de la cápsula.

50 CONCENTRACIONES DE TOBRAMICINA EN SUERO

Se recolectan muestras de sangre en predosis y a 0.5, 1, 2, 4, 8, y 12 horas después del inicio de la primera respiración corriente durante inhalación del tratamiento de estudio. Las muestras se recolectan tan cerca como sea posible a los tiempos específicos y se considera que se han extraído en el tiempo si se recolectan dentro de ± 2 minutos del tiempo de recolección post-tratamiento 0.5 horas programado y dentro de ± 10 minutos de los tiempos

programados para las recolecciones post-tratamiento subsiguientes. Las muestras que se recolectan por fuera de estos intervalos se consideran desviaciones del protocolo.

5 El suero se recoge y se almacena a -20°C o por debajo hasta análisis. Las concentraciones de tobramicina en suero se analizan con un método de inmunoensayo de polarización de fluorescencia modificado (FPIA) utilizando el Sistema Abbott TDx®/TDxFLx®. Las muestras se agregan directamente al pozo de dilución del cartucho de muestra. Se adquiere polarización neta mediante el aparato TDx/TDxFLx. Se utiliza una ecuación logística ponderada de cuatro parámetros para calcular las concentraciones de tobramicina. Las concentraciones de tobramicina se reportan en términos de equivalentes de base libres.

10 Para evaluar las muestras del sujeto del estudio, se preparan estándares de calibración (0.05, 0.10, 0.40, 0.80, y 0.90 $\mu\text{g/mL}$) y muestras de control de calidad (0.10, 0.40, y 0.80 $\mu\text{g/mL}$). El ensayo se completa en 6 series.

15 El límite inferior de la cuantificación es 0.05 $\mu\text{g/mL}$. La precisión del ensayo, como se refleja por el CV de las muestras de control de calidad, es 4.9 %, 5.7 %, y 5.6 % para las muestras 0.10, 0.40, y 0.80 $\mu\text{g/mL}$, respectivamente. La exactitud del método, reflejado por las recuperaciones medias interensayo de las muestras de control de calidad, es 103 %, 103 %, y 101 % para las muestras 0.10, 0.40, y 0.80 $\mu\text{g/mL}$, respectivamente. En general, este método exhibe exactitud y precisión adecuada para análisis farmacocinético.

El cálculo de los parámetros farmacocinéticos en suero y la estimación de la dosis comparable de TPI se describen en este Ejemplo.

Concentraciones de Tobramicina en Esputo

20 Las muestras de esputo se expectoran por los sujetos de una tos profunda y se recolectan en la dosificación del día 1 (predosis) y a 0.5, 1, 2, 4, 8, y 12 horas después del inicio de la primera respiración corriente durante inhalación del tratamiento de estudio. Las muestras de esputo se recolectan tan cerca como sea posible a los tiempos especificados y dentro de ventanas al mismo tiempo que las recolecciones de suero. Las muestras que se recolectan por fuera de estos intervalos se consideran desviaciones del protocolo.

25 Se recolecta una muestra de esputo (mínimo de 100 mg) antes de la dosis única del tratamiento de estudio para determinar la concentración inicial de tobramicina.

Se almacenan muestras de esputo a -70°C o por debajo hasta análisis. La concentración de tobramicina se analiza utilizando un método de cromatografía líquida de alto desempeño, de fase inversa validada (HPLC) con detección ultravioleta.

30 Las muestras de esputo del sujeto primero se licuifican con 1/5 de hidróxido de sodio normal y se diluyen con regulador Tris (20.0 g de base Trizma /L). Se preparan muestras estándar de esputo al añadir esputo agrupado diluido de sujetos CF con tobramicina en concentraciones finales de 0, 20, 40, 100, 200, 400, y 1000 $\mu\text{g/g}$ de esputo. Se preparan muestras de control de calidad de ensayo al añadir el esputo agrupado diluido para contener 40, 300, y 800 $\mu\text{g/g}$. La sisomicina estándar interna (100 μL , 0.15 mg/ml en regulador Tris) se agrega a 100 μL de cada muestra de sujeto, de control y estándar, seguido por 400 μL de acetonitrilo y 50 μL de 2,4-dinitrofluorobenceno (0.17 g/mL). Las mezclas de reacción de muestra se calientan en un calentador de bloque seco durante 1 h a 80°C . Después de la adición de 600 μL de 60/40 acetonitrilo/agua (v/v), 50 μL se analiza por HPLC.

40 Las muestras se inyectan en una columna Waters Nova-Pak® C-18, 3.9 x 150 mm, 4 mm conectada a una bomba Waters HPLC con 600E, 486 o 2487 detector ultravioleta ($\lambda_{\text{max}} = 360\text{ nm}$) y automuestreador 717 Plus. La fase móvil consiste de 0.2 % de ácido acético en acetonitrilo (39/61, v/v), se bombea a un índice de 1.5 mL/min durante 5 min, 2.0 mL/min durante 9 o 10 min adicionales, dependiendo de la longitud de la serie. Se utiliza Software Waters Millennium-32 C/S LC (versión 3.20) para operar los instrumentos Waters HPLC así como también adquirir datos brutos, procesar, computar, e informar los resultados analíticos. Se calcula la relación de la altura del pico de tobramicina a la sisomicina de estándar interno (PHR). El ensayo se completa en 17 series.

45 Se observan rangos del tiempo de retención de 3.8 a 4.1 min y 10.0 a 10.6 min para tobramicina y sisomicina, respectivamente. Existe una relación lineal entre PHR y la concentración de 20 a 1000 $\mu\text{g/g}$ para esputo. El modelo de regresión es $\text{PHR} = Bx + A$ (x = concentración de tobramicina), peso $1/x$. El límite inferior de cuantificación es 20 $\mu\text{g/g}$. Las concentraciones de las muestras estándar están dentro de 97 a 102 % de la concentración nominal, con coeficientes de variación (CV) no mayores de 5.2 %. La precisión del ensayo, como se refleja por el CV de las muestras de control de calidad, es 5.2 %, 3.9 % y 2.0 %, para las muestras de 40, 300, y 800 $\mu\text{g/g}$, respectivamente.

50 La exactitud del método, reflejado por las recuperaciones interensayo de las muestras de control de calidad, es 107 %, 99 %, y 97 % para las muestras de control de calidad de 40, 300, y 800 $\mu\text{g/g}$, respectivamente. En general, este método exhibe exactitud y precisión adecuada para análisis farmacocinético.

Tiempo de Administración del Tratamiento

El tiempo de administración del tratamiento se define como el tiempo desde el inicio de la primera inhalación del sujeto hasta la terminación de la administración del tratamiento. La administración del tratamiento se completa cuando la prueba T-326 comienza a vibrar y cuando el nebulizador de control PARI LC PLUS empieza a salpicar. El investigador nota, para cápsulas TPI, si se escucha vibración en la segunda respiración por el sujeto, una indicación de que la cápsula se ha vaciado.

Si se interrumpe la administración del tratamiento por cualquier razón, el tiempo de interrupción y los tiempos de inicio y de parada de la administración continua se tienen que registrar. Si se interrumpe la dosificación, el tiempo de administración total del tratamiento no incluye la duración de la interrupción. Si se interrumpe la dosificación y el tiempo de parada en interrupción o el tiempo de reinicio de dosis se pierde, el tiempo de administración del tratamiento se considera que no es calculable.

Inspección y Análisis de Tobramicina Residual de Dispositivos de Inhalador T-326 Utilizados y Cápsulas TPI

Aunque no se especifica en el protocolo de estudio, los dispositivos T-326 utilizados y las cápsulas TPI utilizadas se analizan después del uso para evaluación del desempeño.

Eventos Adversos

Un evento adverso (AE) se define como cualquier ocurrencia médica desfavorable en un sujeto de investigación clínica que se le administra un producto farmacéutico, en cualquier dosis, que no tiene necesariamente relación causal con este tratamiento. Un AE por lo tanto puede ser cualquier signo no favorable y no pretendido (que incluye hallazgos anormales de laboratorio), síntoma, o enfermedad temporal asociada con el uso de un producto medicinal, sí o no se considera con relación al producto médico. Esta definición incluye enfermedad o lesiones intercorrientes, y exacerbación de las condiciones pre-existentes. Un AE inesperado es un evento de naturaleza o severidad la cual no es consistente con la información aplicable del producto.

Los AE pueden haber sido ofrecidos espontáneamente por el sujeto o se descubren como un resultado del cuestionamiento general por el investigador o coordinador de investigación.

Todos los AE se supervisan hasta resolución o, si el AE se determina que es crónico, se identifica una causa. Si un AE permanece sin resolver en la conclusión del estudio, se hace un ensayo clínico por el investigador y monitor médico si se garantiza la continuación del seguimiento de los AE.

La severidad de los eventos reportados en el AE CRF se determina por el investigador como sigue:

Leve: Sin limitación de actividades usuales.

Moderado: Alguna limitación de actividades usuales.

Severo: Incapacidad para llevar a cabo actividades usuales.

La relación del tratamiento de estudio a un AE se determina por el investigador con base en las siguientes definiciones:

No Relacionado: No ocurre exposición al producto en investigación, o la ocurrencia del AE no se relaciona razonablemente en el tiempo, o el AE se considera que se relaciona improbablemente con el producto de investigación.

Posiblemente Relacionado: La administración del producto de estudio y el AE se relacionan razonablemente en el tiempo, y el AE se puede explicar igualmente bien por causas diferentes a la exposición al producto de investigación.

Probablemente Relacionado: El tratamiento de estudio y el AE se relacionan razonablemente en el tiempo, y el AE se explica más probablemente mediante exposición al producto de estudio que por otras causas, o el producto de investigación provoca más probablemente el AE.

Eventos Adversos Graves (SAE)

No se reportan SAE en este estudio.

Pruebas de Laboratorio Clínico

5 Las pruebas de laboratorio para medir la hematología inicial, la química en suero, y proteinuria por tiras reactivas se realizan al momento de la detección y en la visita de seguimiento en el día 8. En la visita de dosificación en el día 1, se miden el nitrógeno de urea en sangre (BUN) y creatinina en suero 12 horas después del inicio de la administración del fármaco de estudio. Adicionalmente, la prueba por tiras reactivas en orina para proteinuria se repite antes de dosificación, si la traza es 1+ en selección; también se repiten la química en suero y hematología si es anormal en la detección.

Las pruebas de hematología realizadas para este estudio incluyen conteo de glóbulos blancos (WBC), conteo de glóbulos rojos (RBC), hemoglobina, hematocritos, conteo diferencial, y de plaquetas.

10 Las pruebas de química en suero realizadas incluyen sodio, potasio, cloruro, bicarbonato, BUN, creatinina, glucosa, calcio, fósforo, gamma glutamil transferasa (GGT), alanina transaminasa (ALT o SGPT), aspartato transaminasa (AST o SGOT), fosfatasa alcalina, deshidrogenasa láctica (LDH), bilirrubina total, bilirrubina directa, bilirrubina indirecta, proteína total, albúmina, y gonodotropina coriónica humana en suero (HCG).

Broncoespasmo y Espirometría

15 La prueba de espirometría (volumen expiratorio forzado en un segundo [FEV₁ en litros], capacidad vital forzada [FVC en litros], e índice de flujo expiratorio forzado durante la mitad de dos cuartos de la capacidad vital forzada [FEF₂₅₋₇₅]) se realiza antes del día 1 de dosis única y a 30 minutos después de la terminación de la dosificación para evaluar la respuesta de las vías respiratorias en los tratamientos de estudio. También se realiza una prueba de espirometría de rutina en el día 8 de la visita de seguimiento.

20 El protocolo de estudio define prospectivamente el broncoespasmo como una disminución relativa de 20 % o más en FEV₁ % predicho de predosis a 30 minutos después del final de la dosificación. También se anotan los sujetos con una disminución relativa de 10 % o más FEV₁ % predicho.

25 En 30 minutos después de dosificación, si el % FEV₁ relativo disminuye es 20 % o más, las mediciones de espirometría (FEV₁, FVC, y FEF₂₅₋₇₅) se repiten de acuerdo con un programa definido por el investigador hasta que la reducción de FEV₁ es menor de 10 % (esto no se hace para el sujeto 12/317, el único sujeto que experimentó un 20 % o más de disminución en el porcentaje de FEV₁ predicho). Todos los casos de disminución en el FEV₁ % predicho de 20 % o más se registran como AE (esto no se hace para el sujeto 12/317). El tratamiento con medicaciones apropiadas y el seguimiento adicional están a discreción del investigador.

Signos Vitales

30 Se miden los signos vitales antes del día 1 de dosis y en 30 minutos y 1, 4, 8, y 12 horas después del inicio de la dosificación y se incluye presión sanguínea arterial en estado sedentario, frecuencia cardíaca, y frecuencia respiratoria tomada después de 10 minutos de descanso, y temperatura corporal. También se miden los signos vitales en el día 8 de la visita de seguimiento.

Exámenes Físicos

35 El examen físico de los sujetos se realiza en el día 8 de la visita de seguimiento y consiste de revisión por parte del médico de la apariencia general del sujeto, piel, ganglios linfáticos, HEENT, pulmones, sistema cardiovascular, abdomen, extremidades, sistemas corporales musculoesquelético, neurológico, y genitourinario (opcional).

Idoneidad de las Mediciones

40 Las mediciones de la eficacia utilizada en este estudio son estándar, es decir, ampliamente utilizadas y reconocidas generalmente como confiables, exactas, relevantes, y discriminatorias entre los agentes efectivos e inefectivos. Las mediciones de seguridad utilizadas en este estudio son procedimientos de laboratorio y clínicos estándar.

Farmacocinética

45 La datos de concentración (C) versus tiempo (t) de los ensayos de tobramicina en esputo y suero se analizan mediante métodos independientes de modelos para obtener los parámetros farmacocinéticos. La concentración máxima (C_{max}) y el tiempo de concentración máxima (t_{max}) se obtienen mediante inspección. Se determinan las constantes del índice terminal (λ_z) mediante regresión lineal log de la fase terminal. Se calcula la vida útil como t_{1/2} = ln(2)/λ_z. Las concentraciones por debajo del límite inferior de cuantificación se tratan como cero para todos los cálculos. Las áreas bajo las curvas de concentración-tiempo de suero y esputo desde el momento cero (predosis)

hasta 12 horas, $AUC(0,12)$, se calculan mediante la regla trapezoidal. El AUC a infinidad, $AUC(0,\infty)$, se calcula como $AUC(0,12) + C(12)/\lambda_z$ en donde $C(12)$ es la concentración 12 h después del inicio de la dosificación.

Todos los parámetros farmacocinéticos se expresan como la media \pm DE. Se estima una vida útil armónica como

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

- 5 en la que λ_z es la media aritmética de las constantes del índice terminal en cada dosis. La desviación estándar de la vida útil media armónica, $DE(t_{1/2})$, se obtiene como

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

En donde $DE(\lambda_z)$ es el error estándar de la constante del índice terminal medio en cada dosis.

Estimación de la Dosis Comparable de TPI a TOBI

- 10 Un modelo de regresión lineal se ajusta para $\log AUC(0,12)$ vs. \log (dosis TPI) de los datos de concentración de suero TPI de todos las cohortes para estimar la dosis comparable de TPI a TOBI. La dosis comparable y el intervalo de confianza de 95 % se determinan al tomar el inverso de la línea de regresión ajustada y las bandas de confianza superior e inferior de 95 % en el $\log AUC(0,12)$ medio de datos TOBI.

Supervisión

- 15 El estudio se conduce de acuerdo con los principios de las Buenas Prácticas Clínicas (GCP).

Manejo de Datos

Los datos que conforman el informe del caso se ingresan por duplicado en una base de datos Clintrial®.

- 20 Se realiza control de calidad de datos utilizando el software Procedural Language/Sequential Query Language (PL/SQL) y SAS® versión 8.2 o superior (SAS Institute, Cary, NC). Se realiza análisis utilizando el software SAS versión 8.2 o superior, con base en un plan de análisis predefinido. El índice de error de la base de datos general estimado es 0.022 % con un límite de confianza superior de 95 % de 0.157 % (redondeado). Este límite de confianza superior está por debajo del estándar seleccionado de 0.5 %.

Métodos Estadísticos y Determinación del Tamaño de la Muestra

- 25 Los objetivos de estudio fase 1 son evaluar la seguridad del TPI de prueba y los tratamientos TOBI de control y para estimar la dosis de TPI que produciría un perfil farmacocinético comparable a aquel de TOBI 300 mg/5 mL. No existen objetivos de eficacia definidos para este estudio. Todos los análisis y resúmenes planeados tienen naturaleza exploratoria. No existen comparaciones estadísticas planeadas entre los grupos de tratamiento TPI y TOBI y no existen pruebas de hipótesis estadística planeada para diferencias entre los dos tratamientos. Debido al número pequeño de sujetos disponibles para vinculación en cada centro, el Plan de Análisis para el estudio
30 específica prospectivamente qué datos se agrupan a través de los centros para análisis.

Todos los análisis y resúmenes se producen para cada uno de los seis grupos de tratamiento. A menos que se especifique de otra forma, se calculan los porcentajes y frecuencias para las variables categóricas, y el número de valores no perdidos, media, desviación estándar, mínimo, mediana, y máximo se calculan para variables continuas. Todos los datos registrados en los CRF se presentan en los listados de datos de sujeto individual.

- 35 Se definen tres poblaciones objeto.

- Toda la población involucrada: sujetos quienes se vincularon y aleatorizaron en el estudio.
- Población Evaluable-Seguridad: los sujetos que se aleatorizaron y tomaron todo o parte del fármaco de estudio prescrito.

- Población Evaluable- Farmacocinética: sujetos que se aleatorizan y toman todo el fármaco de estudio prescrito.

Se resumen las características demográficas e iniciales para toda la población objeto involucrada. Las evaluaciones de las farmacocinéticas de tobramicina se conducen utilizando la población evaluable-farmacocinética. La estimación de la dosis de TPI que proporciona la exposición sistémica a tobramicina que es comparable a TOBI se llevó a cabo en la población evaluable-dosis comparable TPI. Los análisis de todas las otras variables se llevaron a cabo utilizando la población evaluable-seguridad.

Se utiliza SAS versión 8.2 para todos los análisis. Se utiliza Microsoft Excel para visualización gráfica de los resultados del estudio.

Análisis de Suministro de Aerosol y Estimación de la Dosis Comparable TPI

Todos los sujetos que recibieron el tratamiento de dosis única se incluyen en el análisis y la evaluación de las características de suministro de aerosol, que se caracterizan sobre la base de concentración de tobramicina en esputo y suero, los parámetros estimados farmacocinéticos en suero, y el tiempo de administración del tratamiento.

Se utiliza AUC(0,12) en suero para estimar la dosis comparable TPI a TOBI. Un análisis de regresión lineal con log AUC(0,12) como la variable dependiente y log (dosis TPI) como la variable independiente se realiza utilizando los datos de todos los grupos TPI. La dosis comparable de TPI se determina al tomar el inverso de la línea de regresión ajustada en el log AUC(0,12) medio de las concentraciones de tobramicina en suero TOBI de las cinco cohortes TOBI combinadas.

Análisis de Suministro de Aerosol Secundario

El protocolo del estudio no identifica variables de suministro de aerosol secundarias.

Análisis de Seguridad

Todos los sujetos que recibieron una dosis del tratamiento de estudio son evaluables para seguridad con base en AE, cambio en la función pulmonar, resultados de laboratorio clínico, signos vitales, y exámenes físicos.

Evaluación de Eventos Adversos

Los síntomas iniciales y los eventos adversos emergentes del tratamiento (AE) se codifican utilizando el thesaurus MedDRA. La incidencia total de los AE emergentes del tratamiento individual (porcentaje de sujetos quienes experimentaron evento por lo menos una vez durante o después del tratamiento de estudio) se evalúa descriptivamente para cualesquier diferencias valiosas entre los tratamientos TPI y TOBI. No se planean pruebas estadísticas. Los AE también se resumen mediante severidad (leve, moderada, severa) y relación del fármaco (no relacionado, posiblemente relacionado) para prueba y tratamientos de control. Para las evaluaciones de relación de fármaco, la clasificación, "posiblemente relacionado", incluyen AE individuales que se juzga se relacionan probablemente, posiblemente relacionado, y de relación desconocida para el tratamiento de estudio por el investigador.

Cambio en la Función Pulmonar

Se han desarrollado valores normales para FEV₁, FVC, y FEF₂₅₋₇₅ (mediciones de espirometría) si los sujetos están libres de enfermedad pulmonar. Estas normas se utilizan comúnmente en estudios de sujetos con enfermedad pulmonar. Las mediciones de espirometría en bruto se convierten a los valores predichos de porcentaje normativo utilizando las Ecuaciones Knudson, como se describe adelante. Para cada sujeto, el valor normativo de Knudson para FEV₁, FVC, o FEF₂₅₋₇₅ es una combinación lineal de la edad del sujeto (años) y la talla (cm) utilizando la siguiente fórmula:

$$\text{Valor Normativo de Knudson} = C_0 + C_1 \times \text{Talla} + C_2 \times \text{Edad}$$

En donde los coeficientes C₀, C₁, y C₂ se determinan con base en el género del sujeto y grupo de edad.

Dado un valor observado de mediciones de espirometría en bruto y el valor normativo de Knudson, el valor predicho en porcentaje (%) se calcula mediante:

$$\% \text{ de valor predicho} = (\text{Valor Observado en Bruto} / \text{Valor Normativo de Knudson}) \times 100$$

El cambio y el cambio relativo en el % FEV₁ predicho (FEV₁%) de predosis a 30 minutos postdosis después del final de la dosificación se calculan utilizando las siguientes fórmulas:

$$\text{Cambio} = \text{FEV}_1\% \text{ Postdosis} - \text{FEV}_1\% \text{ Predosis}$$

$$\text{Cambio Relativo} = [(\text{FEV}_1\% \text{ Postdosis} - \text{FEV}_1\% \text{ Predosis}) / \text{FEV}_1\% \text{ Predosis}] \times 100$$

- 5 Un sujeto se define como que experimenta broncoespasmo cuando el cambio relativa a partir del inicial es un decline de $\geq 20\%$.

El cambio y el cambio relativo, y la incidencia del broncoespasmo, se comparan descriptivamente entre los grupos de tratamiento. Adicionalmente, las siguientes variables se derivan y resumen de forma similar:

- 10 • la incidencia de los sujetos con una disminución relativa de 10% o más en FEV₁% predicho de predosis a 30 minutos después del final de la dosificación

• cambios y cambios relativos en FVC % predicho y FEF₂₅₋₇₅ % predicho de predosis a 30 minutos después del final de la dosificación

• cambios y cambios relativos en FEV₁ % predicho, FVC % predicho, y FEF₂₅₋₇₅ % predicho de predosis en el día 8 de la visita de seguimiento.

- 15 Otras Variables de Seguridad

Otras variables de seguridad que incluyen resultados de laboratorio clínico, signos vitales, medicaciones concomitantes, procedimientos médicos, exámenes físicos se resumen descriptivamente. Adicionalmente, los cambios de inicial al final del estudio se calculan y resumen para datos de laboratorio, signos vitales, y mediciones de espirometría; en estos cálculos, el valor inicial es la última evaluación disponible antes de la dosificación de estudio. También se evalúan los cambios en la incidencia de los resultados de laboratorio que están por debajo y por encima de los rangos normales respectivos.

- 20

Determinación del Tamaño de la Muestra

El tamaño de la muestra y la elección del diseño paralelo se determinan sobre la base clínica y práctica a diferencia de las consideraciones de potencia estadística. Todos los análisis se consideran exploratorios y se llevan a cabo utilizando métodos descriptivos. No se planean análisis estadísticos que se pueden inferir para este estudio.

- 25

Análisis Provisional

Al final de cada cohorte de estudio, los resúmenes de las variables de seguridad clave se producen y se proporcionan por el Comité de Supervisión de Datos (DMC) para revisar y decidir la intensificación de dosis. Los siguientes resultados se enumeran por sujeto y se resumen por tratamiento luego de terminación de cada cohorte para soportar las deliberaciones por el DMC:

- 30

- demografía del sujeto;
- porcentaje de FEV₁ predicho antes y después de dosificación y porcentaje de cambio;
- eventos adversos serios;
- AE emergentes del tratamiento;

- 35 • AE emergentes del tratamiento del sistema respiratorio.

Este procedimiento de análisis provisional se diseña únicamente para soportar la revisión de seguridad y la decisión acerca de la intensificación de dosis mediante el DMC. No se planean pruebas estadísticas de datos de estudio, y no se requieren ajustes estadísticos del nivel alfa como el resultado de seguridad provisional y revisiones de intensificación de dosis.

- 40 Selección, Vinculación y Aleatorización de los Sujetos

Se selecciona un total de 97 sujetos para el estudio mediante 15 investigadores.

Noventa de los 97 sujetos seleccionados cumplen con los criterios de entrada y se vinculan (Tabla 2) y se aleatorizan en uno de los seis tratamientos. Siete de los 97 sujetos seleccionados no cumplen los criterios de entrada de estudio y no se vinculan.

Tabla 2. Vinculación y Aleatorización mediante el Sitio y Tratamiento

Sitio	Regímenes por Dosificación TPI					TOBI 300 mg	Sujetos totales por sitio
	2x14 mg	4x14 mg	2x28 mg	3x28 mg	4x28 mg		
01	3	1		2	1	3	10
02	3	2m	1	1		1	8
03	3		2			1	6
04		2		3	1	3	9
05		2	1	2	2	1	8
06		2	2	1	1		6
07			1	1	2	1	5
08					2	1	3
09		1	1	1	2	3	8
10		1		1		1	3
11			1	1	2		4
12	1		1	1		1	4
13			2			3	5
16	2	3	2	1	1	1	10
17			1				1
Total vinculado y aleatorizado	12	14	15	15	14	20	90

5

Retiro de los Sujetos Antes del Tratamiento

Tres de los 90 sujetos vinculados se retiraron antes del tratamiento debido a los AE predosis y no recibieron la dosis única del tratamiento de estudio (Tabla 2). Se dosifican ochenta y siete de los 90 sujetos con el tratamiento de estudio.

10

Tabla 3. Sujetos vinculados Pero Retirados Antes del Tratamiento de Estudio

<u>Tratamiento</u>	<u>Disposición</u>	<u>Razón por la que el Sujeto no Recibe Tratamiento de Estudio</u>
4x14 mg	Retirado antes de la dosis	Predosis AE: Sibilancia
2x28 mg	Retirado antes de la dosis	Predosis AE: Tos agravada
4x28 mg	Retirado antes de la dosis	Predosis AE: Tos agravada, laringitis NOS, pirexia

Terminación del estudio

Ochenta y seis sujetos de 87 que se dosificaron con el tratamiento complementaron el estudio. Uno de los 87 sujetos dosificados se retiró del estudio debido a los AE emergentes del tratamiento.

Se dosificó uno de los 86 sujetos, pero la evaluación de las cápsulas regresadas después del estudio reveló que las mismas no han sido perforadas por el inhalador T-326. Las concentraciones de tobramicina en suero en este sujeto están por debajo de los límites cuantificables (BQL), confirmando que el sujeto no recibió el tratamiento de estudio.

Conjuntos de Datos Analizados para Evaluación de Suministro de Aerosol

5 Se aleatorizan ochenta y seis de los 90 sujetos vinculados, se les administra una dosis única del tratamiento de estudio, y son evaluables para objetivos de seguridad del protocolo. Tres de los 90 sujetos se retiraron del estudio debido a los AE antes de que reciban el tratamiento de estudio y se excluyen de las evaluaciones de seguridad. Un sujeto adicional no recibió ningún tratamiento de estudio debido a falla del inhalador T-326 en perforar las cápsulas de tratamiento y se excluyó de las evaluaciones de seguridad.

10 Tabla 4. Sujetos No Evaluables para Evaluaciones de Seguridad

<u>Tratamiento</u>	<u>Disposición de sujeto</u>	<u>Razón por la que el Sujeto no Recibe Tratamiento de Estudio</u>
2 x14 mg	Completado	Sujetos no recibieron tratamiento de estudio: la cápsula no se perfora, y no se detecta tobramicina en suero
4 x14 mg	Retirado antes de la dosis	Predosis AE: Sibilancia
2x28 mg	Retirado antes de la dosis	Predosis AE: Tos agravada
4x28 mg	Retirado antes de la dosis	Predosis AE: Tos agravada, laringitis NOS, pirexia

Ochenta y cuatro de los sujetos 86 que recibieron el tratamiento de estudio son evaluables para objetivos farmacocinéticos y estimación de la dosis TPI considerada que es farmacocinéticamente comparable con la dosis TOBI. Dos de los sujetos tratados se excluyeron de evaluaciones de dosis comparable y farmacocinéticas.

15 Tabla 5. Sujetos Dosificados No Evaluables Para Evaluaciones Farmacocinéticas

<u>Tratamiento</u>	<u>Disposición de sujeto</u>	<u>Razón por la que el Sujeto no Recibe Tratamiento de Estudio</u>
2x28 mg	Completado	No recibe dosis completa debido a complicaciones técnicas con inhalador T-326; una de las cápsulas completas se regresa al patrocinador.
4x28 mg	Retirado	No recibe dosis completa debido a dosificación a través de AE a medio camino, que conduce al retiro de autorización y retiro del estudio; número insuficiente de muestras de suero.

Los sujetos que no recibieron tratamiento de estudio tampoco son evaluables para evaluaciones farmacocinéticas.

Características Demográficas

20 Cuarenta y tres sujetos macho y 47 sujetos hembra, de 7 a 50 años de edad, diagnosticado con fibrosis quística, se involucraron en el estudio. La media de las edades son similares entre los grupos de tratamiento, que varían de 19.5 años en el grupo TOBI a 24.1 años en el grupo TPI 2x14 mg. Quince sujetos tienen 7 a 12 años de edad, 22 sujetos tienen 13 a 17 años, y 53 sujetos tienen 18 a 50 años de edad.

25 Setenta y nueve sujetos son Caucásicos, cinco sujetos son Hispánicos, tres sujetos son blancos, y tres sujetos son de otros orígenes. Las distribuciones de género y raza fueron similares entre los grupos de tratamiento TPI y TOBI, aunque se nota una disparidad de género pequeña entre los grupos TPI 4x14 mg y TOBI (TPI: 11 sujetos hembra, 3 sujetos macho; TOBI: 8 sujetos hembra, 12 sujetos macho). El efecto de este imbalance en los resultados del estudio es incierto.

En el promedio, los sujetos TPI y TOBI son comparables en talla y peso en la selección.

Otras Características Iniciales

5 Los sujetos vinculados tienen evidencia clínica y de laboratorio documentada (cloruro en sudor ≥ 60 mEq/L mediante prueba de iontoforesis cuantitativa de pilocarpina (QPIT) y/o genotipo con dos mutaciones identificables) y evidencia clínica consistente con un diagnóstico de fibrosis quística clínicamente estable. Los hallazgos de historia médica y los signos y síntomas presentes antes del inicio del estudio son similares entre los grupos de tratamiento.

10 Se satisfacen otros criterios de inclusión y de exclusión. Es de notar, cuatro sujetos que experimentaron hemóptisis leve a moderada, persistente es presente antes del día 1 de dosificación. Todos los sujetos cumplieron con los criterios de inclusión en el FEV₁ de selección que tiene 40 % o más del valor predicho con base en sexo, edad, y talla. El porcentaje de FEV₁ medio es similar para los sujetos en los seis grupos de tratamiento (de 58.51 % en el grupo TPI 2x 14 mg a 82.40 % en el grupo TPI 3x28 mg y 67.95 % en el grupo TOBI). Todos a excepción de tres sujetos cumplieron con el requerimiento de entrada por tener una proteína en la orina por tiras reactivas que resultó de menos de 2+; tres sujetos no proporcionaron una muestra de orina en la selección.

15 Treinta y nueve de 90 sujetos vinculados recibieron polvo seco por medio de inhalación dentro de los 6 meses antes de la detección, que varía de 25 % a 60 % de los sujetos por grupo de tratamiento. Sesenta y siete de los 90 sujetos recibieron TOBI (entre 40 % y 100 % de los sujetos por grupo de tratamiento), ninguno de los sujetos recibió otros aminoglicósidos inhalados, y 10 de los 90 sujetos recibieron otros antibióticos inhalados dentro de los 6 meses previos.

20 Treinta y seis de los 90 sujetos vinculados (es decir, los sujetos TPI y TOBI) utilizaron un broncodilatador de acción corta como una parte de su tratamiento CF estándar dentro de 15 a 60 minutos antes del tratamiento de estudio. En los dos casos, el broncodilatador se utilizó más de 60 minutos antes de la administración del tratamiento de estudio.

Mediciones de Cumplimiento Terapéutico del Tratamiento

25 El cumplimiento terapéutico con los requerimientos de administración de tratamiento de dosis única del protocolo es aceptable, 86 de 90 sujetos vinculados recibieron el tratamiento del estudio (tres sujetos se retiraron antes de dosificación debido a los síntomas iniciales, y un sujeto se dosifica pero no recibe tratamiento debido a que el dispositivo T-326 no perforó las cápsulas de tratamiento). Cuatro sujetos adicionales tuvieron eventos de no cumplimiento terapéutico de dosificación como se enumera en la Tabla 6.

Tabla 6. Sujetos con Eventos de No Cumplimiento Terapéutico en la Dosificación

<u>Tratamiento</u>	<u>Disposición</u>	<u>Eventos de Incumplimiento de Dosificación</u>
2x28 mg	Completado	Cápsula caída; el sujeto no hace inhalaciones desde la primera cápsula
4x28 mg	Completado	Sitio utilizó un Inhalador T-326, en cambio de dos Inhaladores, para cápsulas de 4x28 mg. Alto nivel de TPI residual (>45%) de TPI encontrado en el Inhalador T-326 debido a dosificación inadecuada.
	Completado	Sitio utiliza un Inhalador T-326, en lugar de dos Inhaladores, para 4x28 mg cápsulas.
	Completado	Se instruye al sujeto a tomar una respiración completa desde la primera cápsula TPI, en lugar de dos respiraciones.

Concentraciones de Tobramicina en Suero y Parámetros Farmacocinéticos

30 Como se muestra en la FIGURa 1, los perfiles medios de concentración-tiempo en suero de tobramicina después de la administración de TPI y TOBI indican que el fármaco se absorbe rápidamente: el t_{max} medio es 1 h en todos los tratamientos. La distribución del fármaco parece ser muy rápida, y los niveles declinan en una forma monoexponencial, con vidas útiles terminales promedio que varían entre 2.8 y 3.5 h. Los valores de los parámetros farmacocinéticos de tobramicina después de la administración TOBI son consistentes con los estudios previos.

35 Los aumentos en la dosis de TPI conducen a aumentos en la exposición a tobramicina, como se evidencia por los valores aumentados de AUC₀₋₁₂, AUC(0,12), y C_{max} (Tabla 8). Estos aumentos son ligeramente menos proporcionales con la dosis).

Cuatro sujetos experimentaron tos, lo que provocó una interrupción en la dosificación. Las interrupciones se ven en las dosis TPI 4x14 mg, 3x28 mg, y 4x28 mg. En todos los sujetos evaluables con tos, los valores de AUC(0,∞), AUC(0,12), y C_{max} están dentro del rango de otros sujetos en su grupo de dosificación quienes completaron la dosificación sin interrupción.

5 No se detectaron diferencias en la exposición a tobramicina, cuando se mide por AUC y C_{max}, entre los sujetos que recibieron 4x14 mg de cápsulas llenadas en forma manual vs. 2x28 mg de cápsulas llenadas automáticamente ($P > .5$). Por lo tanto, la biodisponibilidad de las cápsulas llenadas en forma manual y automáticamente es comparable, y se consolidan estos dos grupos.

10 En general, existe una correlación negativa débil entre el porcentaje de polvo dejado en el dispositivo y AUC(0,∞) ($r = -0.22, P = .0771$), AUC(0,12) ($r = -0.23, P = .0707$), y C_{max} ($r = -0.22, P = .0838$). Se asocian exposiciones menores con cantidades residuales mayores de TPI en el dispositivo. Uno de los sujetos en el grupo de dosificación 4x28 mg de TPI (sujeto 04/409) tienen más de 45 % de polvo residual en el dispositivo y tienen exposiciones de tobramicina que están entre el límite inferior en su grupo de tratamiento.

15 No existen correlaciones significativas entre el cambio inicial en FEV₁ y AUC en suero y C_{max} [para sujetos TPI: AUC(0,∞) ($P = .9838$), AUC(0,12) ($P = .9990$), y C_{max} ($P = .9110$); para sujetos TOBI: AUC(0,∞) ($P = .5216$), AUC(0,12) ($P = .4337$), y C_{max} ($P = .3878$)].

Tabla 7. Parámetros Farmacocinéticos Seleccionados de Tobramicina en Suero Después de la Administración de TOBI (300 mg) y TPI (28 mg, 56 mg, 84 mg, y 112 mg)

Parámetro	TOBI 300 mg	TPI 2x14 mg	TPI 4x14 mg	TPI 2x28 mg	TPI 3x28 mg	TPI 4x28 mg
AUC(0,∞) (µg h/mL)	5.3 ± 2.6	1.7 ± 0.6	3.1 ± 0.8	2.9 ± 1.2	4.1 ± 1.5	5.1 ± 2.0
AUC(0,12) (µg h/mL)	4.8 ± 2.5	1.3 v 0.6	2.8 v 0.9	2.5 ± 1.2	3.5 ± 1.3	4.6 ± 2.0
C _{max} (µg/mL)	1.04 ± 0.58	0.33±0.09	0.56 ± 0.23	0.50 ± 0:11	0.70 ± 0.33	1.02 ± 0.53
t _{max} ^a (h)	1(0.5-2)	1(0.5-2)	1(0.5-1)	1(0.5-2)	1(1-2)	1(0.5-2)
t _{1/2} (h)	3.0 ± 0.8	2.8 ± 1.1	3.5 ± 0.8	3.3 v 0.8	3.4 ± 1.0	3.1 ± 0.4
n PK	20	11	13	13	15	12
total n	20	12	13	14	15	13
^a mediana (rango). Excepto por el número de sujetos en las dos últimas filas, otras entradas son media ± desviación estándar.						

20 Análisis de Dosis Comparable de TPI y TOBI

Las exposiciones logradas después de la administración de TOBI 300 mg son muy similares a aquellas vistas después de la administración de cápsulas 4x28 mg de TPI (FIGURAS 2 y 3). Cuando los datos AUC(0,12) de todos las cohortes se examinan como una función de dosis (FIGURA 2), los resultados indican que una dosis de 115 mg de TPI produciría un AUC(0,12) medio similar a TOBI. Cuando se considera AUC(0,∞) (FIGURA 3), se esperaría que una dosis de 112 mg alcance un AUC(0,∞) similar a TOBI. Con base en estos resultados, parece que cuatro cápsulas de 28 mg de TPI (dosis total de 112 mg) producirían exposición sistémica muy cercana a aquel de TOBI.

Concentraciones de Tobramicina en Esputo y Parámetros Farmacocinéticos

Después de la administración de TPI y TOBI, se logran concentraciones máximas en esputo en promedio a 30 min (FIGURA 4), declinando después con una vida útil promedio de 0.8 a 2.2 h (Tabla 8).

La variabilidad en los parámetros farmacocinéticos son mayores en esputo, cuando se compara con suero. Además a la variabilidad inherente en los parámetros farmacocinéticos derivados de esputo, algunos sujetos son incapaces de producir en demanda (no más de tres sujetos por grupo con una muestra de esputo perdida en cualquier momento). Esto tendría un impacto en el cálculo de mediciones de exposición: AUC(0,∞), AUC(0,12), y C_{max}. Como una consecuencia, aunque existe un intento para aumentar la exposición en el esputo con aumentos en la dosis, la proporcionalidad de dosis con base en los niveles de esputo no se puede confirmar.

Tabla 8. Parámetros Farmacocinéticos Seleccionados de Tobramicina en Esputo después de la Administración de TOBI (300 mg) y TPI (28 mg, 56 mg, y 112 mg)

Parámetro	TOBI 300 mg	TPI 2x14 mg	TPI 4x14 mg	TPI 2x28 mg	TPI 3x28 mg	TPI 4x28 mg
AUC(0,∞) (µg h/mL)	1302 ± 1127	390 ± 139	1714 ± 1173	855 ± 469	2044 ± 1334	1740 ± 809
AUC(0,12) (µg h/mL)	974 ± 1143	261 ± 168	1195 ± 1224	652 ± 421	1340 ± 1320	1307 ± 978
C _{max} (µg/mL)	737 ± 1028	258 ± 194	515 ± 421	574 ± 527	1092 ± 1052	1048 ± 1080
t _{max} ^a (h)	0.5 (0.5-2.0)	0.5 (0.5-0.5)	0.5 (0.5-1.0)	0.5 (0.5-4.0)	0.5 (0.5-2.0)	0.5 (0.5-1.0)
t1/2 (h)	1.7 ± 1.6	0.9 ± 0.8	1.8 ± 0.9	1.3 ± 1.5	0.8 ± 0.8	2.2 ± 1.7
n PK ^b	20	11	12	13	15	11
total n	20	12	13	14	15	13
^a mediana (rango). Excepto por el número de sujetos en las dos últimas filas, otras entradas son media ± desviación estándar.						
^b n puede ser diferente para diferentes parámetros. Se enumera el número máximo de sujetos utilizados en cualquier análisis individual.						

Tiempo de Administración del Fármaco de Estudio

El tiempo de administración de fármaco promedia casi 16 minutos en sujetos TOBI (Tabla 9). Mediante comparación, el tiempo de administración para dos cápsulas de TPI promedian 1.7 y 2.5 minutos para las dosis 2x14 mg y 2x28 mg, respectivamente. Los tiempos de administración promedian 4.2, 4.5, y 4.9 minutos para dosis TPI 4x14 mg, 3x28 mg, y 4x28 mg, pero en estos cohortes no se empaca un segundo dispositivo y se utiliza para dosificación de la tercer y cuarta cápsulas, respectivamente. Sin embargo, el tiempo de administración TPI aumenta principalmente cuando aumenta el número de cápsulas y, en segundo lugar, cuando aumenta la concentración de la dosificación.

Tabla 9. Tiempo de Administración del Fármaco de Estudio

Parámetro	TOBI 300 mg (N = 20)	TPI 2x14 mg (N = 11)	TPI 4x14 mg (N = 13)	TPI 2x28 mg (N = 14)	TPI 3x28 mg (N = 15)	TPI 4x28 mg (N=13)
Tiempo de Inhalación (min): Media ± DE	15.8 ± 4.0	1.7 ± 0.6	4.2 ± 1.4	2.5 ± 1.1	4.5 ± 1.1	4.9 ± 1.8

Evaluación del Inhalador T-326 y Desempeño de la Cápsula TPI

Todas a excepción de dos cápsulas TPI se administran según se requiera (excepción: 3ra y 4ta cápsulas para un sujeto en el grupo TPI 4x28 mg). Se escucha vibración en la segunda respiración en 85 % o más de las cápsulas.

- 5 No existen fallas del dispositivo por los sitios o luego de inspección por los analistas Nektar. La suma de la tobramicina residual en los inhaladores del sujeto y las cápsulas promedian 10.5% de la dosis nominal. Este análisis incluye el sujeto 04/409, que no tiene más de 45 % de polvo residual en el dispositivo debido a dosificación inapropiada, lo más probable es que, sea menor la cantidad actual del polvo residual en el dispositivo.

Manejo de Abandonos o Datos Perdidos

- 10 Durante el estudio, tres sujetos aleatorizados se retiran antes de que reciban el tratamiento de estudio debido a los AE pre-dosis. Otro sujeto aleatorizado completó el estudio pero se encuentra finalmente que no tiene tratamiento de estudio inhalado debido a que no se perforaron las cápsulas TPI. La selección y vinculación continúan hasta que se reemplazan estos sujetos; los sujetos reemplazados se asignaron al siguiente número de sujeto disponible en el código de aleatorización.

- 15 Un sujeto se retiró prematuramente del estudio. En el análisis no se empleó la estrategia de reenvío del último resultado (LRCF) que cuente para el retiro temprano.

Las concentraciones de Tobramicina que están por debajo del límite inferior de cuantificación se tratan como cero para todos los cálculos.

Uso de un "Subconjunto de Suministro de Aerosol" de Sujetos

- 20 El protocolo indica que los sujetos que se aleatorizaron y que tomaron la dosis completa del tratamiento de estudio son evaluables para farmacocinéticas. En la medida que pasa el estudio, la dosificación no anticipada y los problemas del estado de cápsula TPI conducen a la revisión de los criterios de evaluación para las farmacocinéticas. Se excluye un total de seis sujetos del análisis de dosis comparable y farmacocinética (cuatro sujetos no recibieron tratamiento de estudio, y dos sujetos no recibieron la dosis completa del tratamiento de estudio). Ochenta y cuatro sujetos son evaluables para evaluaciones de dosis comparable y farmacocinética.

- 25 Todos los 86 sujetos vinculados que se les administró los tratamientos de estudio mediante inhalación se incluyen en la evaluación del tiempo de administración del tratamiento de estudio y en la evaluación de la tobramicina residual en cápsulas e Inhaladores T-326.

Estudios de Control Activo Destinados a Mostrar Equivalencia

El estudio no se diseña para mostrar equivalencia clínica o farmacocinética entre el producto de prueba y el control.

30 Examen de los Subgrupos

Se realizan los siguientes análisis de subgrupo en exposición de suero normalizada de dosis ($AUC(0,12)$, $AUC(0,\infty)$, y C_{max}) de tobramicina después de la administración de TPI:

- sujetos con menos de 12 años de edad vs. sujetos de 12 y mayores ($P > .4$);
- usuarios vs. no usuarios previos de polvo seco ($P > .8$);
- 35 • machos y hembras ($P > .1$);
- peso corporal ($P > .2$).

Ninguna de estas variables parecen influenciar la exposición de la tobramicina.

- 40 La exposición de tobramicina, cuando se mide por AUC y C_{max} , en sujetos TPI ($N = 27$) utilizando broncodilatadores de 15 a 60 minutos después de dosificación es ligeramente mayor en sujetos que nos los utiliza ($N = 37$). Los valores $AUC(0,\infty)$, $AUC(0,12)$, y C_{max} tienen 19 % ($P = .0685$), 27 % ($P = .0240$), y 38 % ($P = .0038$) más. El uso de broncodilatador puede aumentar la cantidad de la tobramicina que alcanza eventualmente circulación sistémica, quizás por un aumento en la cantidad depositada en los pulmones.

Resumen del Suministro de Aerosol

5 Los perfiles medios de concentración-tiempo en suero de tobramicina después de la administración de TPI y TOBI indican que el fármaco se absorbe rápidamente: t_{max} es 1 hora en todos los tratamientos. La distribución del fármaco parece ser muy rápida, y los niveles declinan en una forma monoexponencial, con vidas útiles terminales promedio que varían entre 2.8 y 3.5 horas. Los valores de los parámetros farmacocinéticos de tobramicina después de la administración de TOBI son consistentes con los estudios previos.

10 Los aumentos en la dosis de TPI conducen a aumentos en la exposición a tobramicina, como se evidencia por los valores aumentados de $AUC(0,\infty)$, $AUC(0,12)$, y C_{max} . Estos aumentos son ligeramente menores que proporcionales en dosis. No se detectan diferencias en la exposición a tobramicina entre sujetos que recibieron 4x14 mg de cápsulas llenadas en forma manual vs. 2x28 mg de cápsulas llenadas en forma automática. Por lo tanto, estos dos grupos se consolidan para los análisis de dosis comparables. En general, existe una correlación negativa débil entre el porcentaje de polvo dejado en el dispositivo y $AUC(0,\infty)$ ($P = .0707$), $AUC(0,12)$ ($P = .0771$), y C_{max} ($P = .0838$). No existen correlaciones significativas entre los cambios en FEV_1 desde inicial y $AUC(0,\infty)$ ($P = .9838$), $AUC(0,12)$ ($P = .9990$), y C_{max} ($P = .9110$).

15 Las exposiciones alcanzadas después de la administración de TOBI 300 mg están entre las exposiciones vistas después de la administración de 3x28 mg y 4x28 mg de cápsulas de TPI. Con base en estos resultados, parece que cuatro cápsulas de 28 mg de TPI (dosis total de 112 mg) producen la exposición sistémica más cercana a TOBI.

20 Los análisis de subgrupo en sujetos TPI muestra que la edad, uso previo del polvo seco, sexo, y peso corporal no influyen la exposición a la tobramicina en TPI, indicando que las farmacocinéticas de tobramicina son similares en estos subgrupos TPI. La exposición a tobramicina en sujetos TPI utilizando broncodilatadores (N = 27) es ligeramente mayor en el promedio que en sujetos TPI que no recibieron broncodilatadores (N = 37).

Después de la administración de TPI y TOBI, se logran concentraciones máximas en esputo en promedio a 30 min, y los estimados promedio de la vida útil que varía de 0.8 a 2.2 horas.

La variabilidad en los parámetros farmacocinéticos es mayor en esputo que en suero.

25 El tiempo de administración del fármaco promedia casi 16 minutos en sujetos TOBI. Por comparación, el tiempo de administración para dos cápsulas de TPI promedian 1.7 y 2.5 minutos para las dosis 2 x 14 mg y 2 x 28 mg, respectivamente; los tiempos de administración promedian 4.2, 4.5, y 4.9 minutos para dosis TPI 4 x 14 mg, 3 x 28 mg, y 4 x 28 mg. Sin embargo, el tiempo de administración de TPI aumenta principalmente cuando aumenta el número de cápsulas y, en segundo lugar, cuando aumenta la concentración de la dosificación.

30 Grado de Exposición

Ochenta y seis de los 90 sujetos vinculados recibieron una dosis única del tratamiento de estudio, como se resume adelante.

- 12 sujetos recibieron hasta 28 mg de TPI en dosis única de 2 x 14 mg
- 13 sujetos recibieron hasta 56 mg de TPI en una dosis única de 4 x 14 mg
- 35 • 14 sujetos recibieron hasta 56 mg de TPI en una dosis única de 2 x 28 mg
- 15 sujetos recibieron hasta 84 mg de TPI en una dosis única de 3 x 28 mg
- 13 sujetos recibieron hasta 112 mg de TPI en una dosis única de 4 x 28 mg
- 20 sujetos recibieron hasta 300 mg de TOBI en 5 mL de dosis única de una solución de 60 mg/ml

Breve Resumen de Eventos Adversos

40 La mayoría de sujetos TPI (40 de 66 sujetos, 60.6%) que de sujetos TOBI (6 de 20, 30.0%) experimentaron AE de tratamiento emergente durante o después de la administración de tratamientos de estudio de dosis única. El porcentaje de sujetos con cualquier AE es similar entre los niveles de dosis TPI (TPI 2 x 14 mg = 45 %; 4 x 14 mg = 54 %, 2 x 28 mg = 64 %, 3 x 28 mg = 67 %, 4 x 28 mg = 69 %); los tamaños de la muestra también son pequeños para determinar si está presente un intento para aumentar cualquier incidencia de AE al aumentar la dosis de TPI.

45 Todos los AE emergentes del tratamiento tienen intensidad leve o moderada.

Un sujeto con TPI 4 x 28 mg experimenta tos moderada y esputo aumentado en el día 2 que persiste y se conduce a hospitalización en el octavo día después que se administra tratamiento de estudio de dosis única. Por lo tanto, en el día 8 después que el sujeto completa el estudio, estos AE se determina que son SAE. Ninguno de estos SAE, que ocurren en el mismo sujeto, se considera relacionado con el tratamiento TPI. Otro sujeto de TPI 4x28 mg experimenta AE no graves de tos agravada probablemente relacionada, moderada, disgeusia, y aumento de lagrimeo que provoca que se interrumpa la administración del fármaco de estudio y luego se detenga; el sujeto luego retira la autorización y se retira del estudio. Cuatro sujetos experimentaron AE no graves de tos durante la inhalación de TPI que conduce a una modificación, interrupción, o retraso en la dosificación (un sujeto cada uno a TPI 4 x 14 mg y 4 x 28 mg y dos sujetos a 3 x 28 mg); cada AE se considera que se relaciona probablemente con el tratamiento TPI por el investigador.

Los AE experimentaron un gran número de TPI sujetos con resfrío o resfrío agravado (13 de 66 sujetos = 19.7 %; 12 de los 13 sujetos TPI previamente reportados con resfrío como un síntoma inicial antes del inicio del tratamiento de estudio); disgeusia (11 sujetos, 16.7 %); faringitis, hemoptisis, y rinorrea (4 sujetos, 6.1 % cada uno); aumento de esputo, crujido pulmonar, aumento de lagrimeo, dolor abdominal superior, mareos, jaqueca NOS, e irritación de garganta (3 sujetos, 4.5 % cada uno). La incidencia de tos, tos agravada, y disgeusia ligeramente aumentada con dosis TPI aumentada, pero sin tendencia concluyente en la incidencia de cualquier AE individual se observa en los datos. Por comparación, no más de un sujeto TOBI experimentó ningún AE. Los sujetos TOBI no experimentaron tos, tos agravada, o disgeusia. Sin embargo, más sujetos dosificados con TOBI (17 de 20, 85 %) recibieron TOBI como parte de su terapia usual.

Los investigadores consideran más casos de tos y tos agravada, todos los casos de disgeusia, y más casos de hemoptisis e irritación de garganta se relaciona posiblemente o probablemente con tratamiento TPI. Por comparación, los casos únicos de opresión de pecho, herpes simplex, aumento del conteo de eosinófilos, garganta seca, faringitis, aumento de esputo, y aumento en la viscosidad del esputo se considera que se relacionan con tratamiento de TOBI.

Eventos Adversos Emergentes del Tratamiento: Todas las Causas

Cuarenta de los 66 sujetos TPI y seis de los 20 sujetos TOBI experimentaron AE emergente del tratamiento durante o después del tratamiento. El porcentaje de sujetos con cualquier AE es similar entre los niveles de dosis TPI. Todos los AE emergentes del tratamiento tienen intensidad leve o moderada.

Los AE experimentados por el número más grande de sujetos TPI son tos o tos agravada (13 de 66 sujetos = 19.7 %); disgeusia (11 sujetos, 16.7%); faringitis, hemoptisis, y rinorrea (4 sujetos, 6.1 % cada uno); aumento de esputo, crujido pulmonar, aumento de lagrimeo, dolor abdominal superior, mareos, jaqueca NOS, y irritación de garganta (3 sujetos, 4.5 % cada uno).

No más de un sujeto TOBI experimentó ningún AE. Los sujetos TOBI no experimentaron tos, tos agravada, o disgeusia.

Eventos Adversos Emergentes del Tratamiento que se Consideran se Relacionan con los Tratamientos

Veinticuatro de los 66 sujetos TPI (36.4 %) y 2 de los 20 sujetos TOBI (10 %) tienen AE que se considera se relacionan posiblemente o probablemente con los tratamientos por los investigadores (Tabla 12). Los investigadores consideran más casos de tos y tos agravada (10 de 66 sujetos TPI = 15.2 %) y todos los casos de disgeusia (16.7 %) se relacionan posiblemente o probablemente con tratamiento de TPI (Tabla 11). La hemoptisis e irritación de garganta (ambos 4.5%) y aumento de lagrimeo (3.0 %) también se considera que se relacionan con tratamiento TPI. Por comparación, los casos únicos de opresión de pecho, herpes simplex, aumento del conteo de eosinófilos, garganta seca, faringitis, aumento de esputo, y aumento en la viscosidad del esputo se considera que se relacionan con el tratamiento TOBI.

Otros Eventos Adversos Serios

Un sujeto TPI 4 x 28 mg experimentó SAE en el día 2 (tos moderada y aumento de esputo) que lleva a hospitalización por exacerbación de enfermedad de pulmón CF en el octavo día después del tratamiento de estudio de dosis única. Ninguno de estos SAE, que ocurren en el mismo sujeto, se considera que se relaciona con tratamiento TPI.

Retiro de Sujetos del Estudio Debido a Eventos Adversos Relacionados con el Tratamiento

Un sujeto TPI 4 x 28 mg experimentó tos agravada o moderada, disgeusia, y aumento de lagrimeo que provoca que la administración del fármaco de estudio se interrumpa y luego se detenga, y el sujeto se retira del estudio. Cada AE se considera que se relaciona probablemente con el tratamiento TPI por el investigador.

Intervenciones de Dosis Debido a Eventos Adversos Relacionados con el Tratamiento

- 5 Cuatro sujetos experimentaron tos que condujeron a modificación, interrupción, o retraso en la dosificación (un sujeto en cada TPI 4 x 14 mg y 4 x 28 mg y dos sujetos a 3 x 28 mg. Se considera que cada AE se relaciona probablemente con el tratamiento TPI por el investigador.

Tabla 10. Intervenciones de Dosis Debido a Eventos Adversos

Tratamiento (Sexo/Edad) ^b	Día de Estudio de AE ^a	Evento Adverso ^a	Dosis interrumpida ^a	SAE ^a	Sujeto retirado	Fármaco relacionado ^a
TPI 4x14 mg (F/11)	1	Tos agravada	Modificado	No	No	Probable
TPI 3x28 mg (F/13)	1	Tos	Modificado	No	No	Probable
(F/25)	1	Tos	Modificado	No	No	Probable
TPI 4x28 mg (F/22)	1	Tos agravada, irritación de garganta	Modificado	No	No	Probable

10 Análisis y Discusión de las Muertes, Otros Eventos Adversos Serios, y Otros Eventos Adversos Significativos

No se reportaron muertes en este estudio. Solo los SAE son tos moderada y aumento de esputo reportado por un sujeto único en el día 2, que lleva a hospitalización en el día 8 después que el sujeto completa el estudio; se considera que estos eventos no se relacionan con el tratamiento del estudio. Cinco sujetos TPI desarrollaron tos moderada o tos agravada dentro de los minutos después de la inhalación de TPI, lo que conduce a que un sujeto se retire (que también tenía disgeusia y aumento de lagrimeo) del estudio y cuatro sujetos para interrumpir la dosificación. Todos los sujetos reportaron síntomas respiratorios iniciales, y, de aquellos que reportan tos como un AE, todos excepto uno también lo notan como un síntoma inicial. Estos AE resueltos dentro de 5 a 35 minutos sin o con intervención mínima. Los cuatro últimos sujetos reiniciaron y completaron exitosamente la dosificación dentro de los minutos de las interrupciones originales. Estos AE se relacionan probablemente con irritabilidad bronquial subyacente que frecuentemente acompaña la fibrosis quística, aunque el investigador considera que cada evento se relaciona probablemente con la administración del fármaco de estudio. Sin embargo, en este estudio, TPI en cada nivel de dosis y TOBI 300 mg/5 mL se toleran bien.

Hematología

25 No se observan cambios medios notables desde los valores iniciales hasta los resultados de seguimiento de hematología en los grupos de tratamiento TOBI o TPI. No existen diferencias importantes entre los grupos TOBI y TPI en el cambio medio inicial y sin patrones para aumentar el cambio medio con la dosis aumentada de TPI para cualquier prueba de hematología.

30 No se observan aumentos notables desde los valores iniciales hasta seguimiento para los grupos TOBI o TPI en las frecuencias de los resultados de hematología por debajo de lo normal o por encima de lo normal. No existen diferencias importantes entre los grupos TOBI y TPI y no existen patrones de las frecuencias aumentadas de los resultados de hematología atípicos con dosis aumentada de TPI.

Un sujeto TOBI tuvo conteo de eosinófilos de seguimiento clínicamente significativos que se registra como un AE.

Química del Suero

35 No se observan cambios medios notables de los resultados de química en suero de los valores iniciales hasta el seguimiento en los grupos de tratamiento TOBI o TPI. No existen diferencias importantes entre los grupos TOBI y TPI en el cambio medio inicial y no hay patrones de cambio medio aumentado con la dosis aumentada de TPI para cualquier prueba química.

No se observan aumentos notables desde los valores iniciales hasta seguimiento para los grupos TOBI o TPI en las frecuencias de los resultados de química en suero por encima de lo normal o por debajo de lo normal. No existen diferencias importantes entre los grupos TOBI y TPI y no hay patrones de frecuencias aumentadas de la química atípicas con dosis aumentada de TPI.

- 5 Un sujeto tenía un resultado de glucosa de seguimiento clínicamente significativo; este resultado se atribuye a diabetes relacionada con CF, no se registra como un AE, y no se atribuye al tratamiento TPI.

Prueba de Proteína de Orina Mediante Tiras Reactivas

- 10 Los cambios cuantitativos de los resultados de valores iniciales hasta seguimiento no se calculan debido a que la prueba de proteína en orina mediante tiras reactivas es una prueba cualitativa. No se observan aumentos notables de de los valores iniciales hasta seguimiento para los grupos TOBI o TPI en la frecuencia de los resultados de la proteína en orina mediante tiras reactivas de 2+ positivo o superior.

Un resultado 3+ positivo único se nota en un sujeto que recibió dosis TPI 4 x 28 mg.

Anormalidades Individuales de Hematología

- 15 Con una excepción, no se observan resultados de hematología clínicamente significativos durante el estudio. El sujeto TOBI 12/405 tuvo un resultado de eosinófilos de seguimiento clínicamente significativo de 9.0 % (rango normal, 0 a 6 %) que se registra como un AE y se considera posiblemente que se relaciona con el tratamiento TOBI por el investigador. El resultado de eosinófilos inicial del sujeto está en el límite superior del normal (5.9 %), pero el sujeto tuvo eosinófilos elevados 8 días antes del resultado inicial. La importancia clínica del eosinófilo final que resulta de 9.0 % es incierta.

20 Química en Suero

Con una excepción, no se observan resultados de química en suero clínicamente significativos durante el estudio. Un sujeto (TPI 3 x 28 mg) tuvo un resultado de glucosa de seguimiento clínicamente significativo; este resultado se atribuye a diabetes relacionada con CF.

Proteína en orina mediante tiras reactivas

- 25 Con una excepción, no se observan resultados de proteína en orina mediante tiras reactivas clínicamente significativos durante el estudio. Un sujeto (TPI 4 x 28 mg) tuvo un resultado 3+ positivo en el día 6 de seguimiento; el sujeto tuvo un resultado 1+ positivo en la detección y en una prueba repetida no programada en el día de dosificación. El coordinador del estudio siente que el resultado de proteína en orina 3+ es consistente con SAE (tos y aumento de esputo) empezando en el día 2 que lleva a hospitalización del sujeto.

30 Broncoespasmo y Reducción Aguda en la Función Pulmonar

- 35 Un caso único de broncoespasmos asintomático (20.9 % de reducción en el porcentaje de FEV₁ predicho dentro de 30 minutos después que el sujeto inhala una dosis única de TPI 2 x 28 mg; (Tabla 11) se observa durante un procedimiento de espirometría que no se realiza de acuerdo con las especificaciones de Sociedad Torácica Americana (ATS). Se ha realizado procedimiento para especificación, la reducción FEV₁ puede haber sido menor (11 %). También se observa una reducción asintomática similar en el porcentaje FEV₁ predicho en un sujeto TOBI (19.1 % de reducción).

- 40 Otro sujeto TOBI y seis otros sujetos TPI experimentaron una reducción de más de 10 % pero menos de 20 % en el porcentaje FEV₁ predicho (Tabla 11). Tres de los seis sujetos TPI (sujeto 02/507 en la dosis TPI 3x28 mg y los sujetos 01/415 y 08/406 en la dosis TPI 4x28 mg) experimentaron tos o tos agravada dentro de minutos después de dosificación.

Tabla 11 Sujetos con Reducción Aguda de la Función Pulmonar

Tratamiento	Predosis FEV ₁ % predicha	30 minutos Postdosis FEV ₁ % predicha	Cambio de porcentaje en FEV ₁ % predicha	¿AE asociado (especialmente tos, sibilancia, o disnea) antes/durante espirometría?
TPI 4x14 mg	52.3	44.3	-15.3 ^a	No
TPI 2x28 mg	69.9	55.3	-20.9 ^b	No
TPI 3x28 mg	54.3	47.6	-12.3 ^a	No
	87.4	77.1	-11.8 ^a	Tos en el momento de espirometría
TPI 4x28 mg	73.3	64.0	-12.7 ^a	Tos agravada, aumento de lagrimeo en el momento de espirometría
	77.2	67.8	-12.1 ^a	No
	67.8	60.0	-11.4 ^a	Tos agravada, mareo que finaliza aproximadamente 30 minutos antes de espirometría
	39.3	34.1	-13.2 ^a	No
	104.3	84.3	-19.1 ^a	No

^a Reducción en FEV₁ % predicho es 10% o más pero menos del 20%.

^b Reducción en FEV₁ % predicho es 20% o más.

Cambios Cuantitativos en la Función Pulmonar

- 5 Los cambios medios en el porcentaje FEV₁ predicho, el porcentaje FVC predicho, y el porcentaje FEF₂₅₋₇₅ predicho en TOBI y todos los grupos TPI son relativamente estables de la detección antes del día 1 de dosificación y de predosis día 1 a día 8 de seguimiento. No existen diferencias evidentes entre los grupos TOBI y TPI, y no hay diferencias evidentes relacionadas con la dosis entre los grupos TPI, en cambios medios en el porcentaje FEV₁, FVC, o FEF₂₅₋₇₅ predicho de antes de 30 minutos después de dosificación.

Signos Vitales

- 10 No existen grandes diferencias o consistentes entre los grupos TPI y TOBI en los signos vitales o cambios en los signos vitales a través del estudio.

Medicaciones Concomitantes

Treinta y ocho de los 90 sujetos tomaron medicaciones concomitantes y terapias después de dosificación. No son evidentes las diferencias en las frecuencias o los tipos de medicaciones y terapias concomitantes.

- 15 Conclusiones de Seguridad

- 20 La mayor parte de los sujetos TPI (60.6 %) que de los sujetos TOBI (30.0 %) experimentaron AE emergentes del tratamiento durante o después del tratamiento. El porcentaje de sujetos con cualquier AE es similar entre los niveles de dosis TPI (45 % a 69 %); los tamaños de la muestra también son pequeños para determinar si está presente un intento para aumentar cualquier incidencia AE con la dosis TPI aumentada. Todos los AE emergentes del tratamiento tienen intensidad leve o moderada.

Un sujeto TPI 4 x 28 mg experimentó dos SAE (tos moderada y aumento de esputo indicador de una exacerbación de enfermedad de pulmón CF) que lleva a hospitalización en el octavo día después que se administra el tratamiento

de estudio de dosis única; ninguno de estos SAE se considera que se relaciona con el tratamiento TPI. Otro sujeto TPI 4 x 28 mg experimentó tos moderada, tos agravada probablemente relacionado, disgeusia, y aumento de lagrimeo que provoca que la administración del fármaco de estudio se interrumpe y luego se detiene; el sujeto luego retira la autorización y se retira del estudio. Cuatro sujetos experimentaron tos durante la inhalación de TPI que conduce a una modificación, interrupción, o retraso en la modificación (un sujeto cada uno a TPI 4 x 14 mg y 4 x 28 mg y dos sujetos a 3 x 28 mg); se considera que cada AE se relaciona probablemente con el tratamiento TPI por el investigador. Sin embargo, en todos los cuatro casos, solo se interrumpe brevemente la dosificación, y los sujetos resumen y completan la dosificación sin contratiempo. Todos los sujetos en este estudio reportaron síntomas respiratorios iniciales, con ~90% en cada cohorte que reporta tos. Adicionalmente el reporte de tos leve no es inesperado de la primera administración de un inhalador de polvo seco, especialmente cuando ya está presente irritabilidad de las vías respiratorias.

Los AE experimentados por el número superior de sujetos TPI son tos o tos agravada (13 de 66 sujetos = 19.7 %); disgeusia (11 sujetos, 16.7 %); faringitis, hemoptisis, y rinorrea (4 sujetos, 6.1 % cada uno); aumento de esputo, crujido pulmonar, aumento de lagrimeo, dolor abdominal superior, mareos, jaqueca NOS, y irritación de garganta (3 sujetos, 4.5 % cada uno). La incidencia de tos, tos agravada, y disgeusia aumentada ligeramente con dosis TPI aumentada. No más de un sujeto TOBI experimentó ningún AE. Los sujetos TOBI no experimentaron tos, tos agravada, o disgeusia, pero 85 % de los receptores TOBI son usuarios TOBI crónicos.

Los investigadores consideran más casos de tos y tos agravada, todos los casos de disgeusia, y más casos de hemoptisis e irritación de garganta se relacionan posiblemente o probablemente al tratamiento TPI. Por comparación, los casos únicos de opresión de pecho, herpes simplex, aumento del conteo de eosinófilos, garganta seca, faringitis, aumento de esputo, y aumento en la viscosidad del esputo se considera que se relacionan con el tratamiento TOBI.

Se registra un caso único de broncoespasmo asintomático (20.9 % de reducción en FEV₁), similar a una reducción asintomática de 19.1 % de reducción en un sujeto TOBI.

No existen cambios notables iniciales en resultados de laboratorio clínicos, no existen patrones para aumentar el cambio con el aumento de la dosis de TPI, no existen aumentos en la frecuencia de los resultados por encima de lo normal o por debajo de lo normal, y sin diferencias evidentes entre TPI vs. TOBI. En un sujeto TOBI único, se registra un conteo de eosinófilos elevado como un AE.

Discusión y Conclusiones Generales

La administración de dosis única de TPI resulta en un suministro más eficiente de tobramicina que de Solución de Tobramicina TOBI® para Inhalación, mientras se mantienen farmacocinéticas de tobramicina similares. Las exposiciones sistémicas logradas después de la administración de Solución de Tobramicina TOBI® para Inhalación son muy similares a aquellas vistas después de la administración de cápsulas de 4 x 28 mg de TPI, con un cálculo de dosis equivalente de 115 mg de TPI. Por lo tanto, cuatro cápsulas de 28 mg TPI (112 mg total) deben producir exposiciones sistémicas que son comparables con 300 mg de Solución de Tobramicina TOBI® para Inhalación.

Se observan interrupciones mínimas en la dosificación (temporal en todos excepto un caso) debido a tos y no parecen alterar las farmacocinéticas de dosis única de tobramicina en suero después de la administración de TPI.

Aproximadamente 20 % de los sujetos reportaron tos con TPI, en la mayoría de casos leve, provocando ocasionalmente breve interrupción de la dosis, y de manera general se solucionó rápidamente. La tos es un AE esperado con toda la terapia de polvo seco inhalada y está presente en la mayoría de sujetos inicial. Aunque la incidencia de los AE es mayor en sujetos tratados con TPI que en sujetos tratados con TOBI, la mayoría de sujetos en más cohortes recibieron Solución de Tobramicina TOBI® de ciclizado crónico para Inhalación.

En un caso, un sujeto joven olvidó tomar su medicación usual (que consiste del broncodilatador de larga acción) y experimentó tos moderada después de la dosificación, lo que condujo a su retiro. La pérdida de broncoprotección usual bronchoprotección es probablemente la causa de esta reacción.

La administración de dosis únicas de TPI en dosis totales de 28 mg a 112 mg es bien tolerada por los sujetos CF durante el estudio. Ciento doce miligramos de polvo TPI da una exposición sistémica cercana a la tobramicina a aquella de la Solución de Tobramicina TOBI® para Inhalación.

Este estudio demuestra que la inhalación utilizando los métodos de la invención con un dispositivo inhalador simple es mucho más rápido y eficiente que la dosis estándar de Solución de Tobramicina TOBI® para Inhalación mediante nebulización. No se esperan efectos colaterales de tos aumentada e irritación de garganta después de inhalación de TPI, dada la cantidad de polvo contenido en cada dosis. Sin embargo, en la mayoría de los casos los efectos son

5 leves, y los sujetos expresaron una apreciación de cómo la dosificación rápida y simple es para TPI. La carencia de queja de tos y el mal sabor de la Solución de Tobramicina TOBI® para el grupo de Inhalación se puede relacionar con el hecho que 85 % de aquellos sujetos han tomado la Solución de Tobramicina TOBI® para Inhalación sobre una base de rutina antes del estudio. Estos sujetos se pueden aclimatar a los efectos de la forma de tobramicina húmeda en aerosol.

10 Sin embargo, la administración de dosis única de tobramicina en polvo seco resulta en un suministro más eficiente de tobramicina que de Solución de Tobramicina TOBI® para Inhalación, mientras se mantiene las farmacocinéticas similares de tobramicina. Las exposiciones sistémicas logradas después de la administración de Solución de Tobramicina TOBI® para Inhalación son muy similares a aquellas vistas después de la administración de cápsulas de 4 x 28 mg de TIP, con un cálculo de dosis equivalente de 115 mg de TIP. Por lo tanto, cuatro cápsulas de 28 mg de TIP (112 mg total) deben producir exposiciones sistémicas que son comparables con 300 mg de Solución de Tobramicina TOBI® para Inhalación.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición en aerosol de polvo seco que comprende de 100 a 130 mg de tobramicina por dosificación para uso en el tratamiento de una infección endobronquial en un paciente con fibrosis quística, en donde la composición se administra al sistema endobronquial del paciente y una dosificación de la composición se administra una a tres veces al día durante un primer periodo de tratamiento de 20 a 36 días.
2. Una composición en aerosol de polvo seco para uso de acuerdo con la Reivindicación 1 en donde el primer periodo de tratamiento está seguido por un segundo periodo de no tratamiento en donde no se administra antibiótico aminoglicósido al sistema endobronquial del paciente.
- 10 3. Una composición en aerosol de polvo seco para uso de acuerdo con la Reivindicación 1 en donde una dosificación de la composición en aerosol de polvo seco comprende de 100 a 120 mg de tobramicina.
4. Una composición en aerosol de polvo seco para uso de acuerdo con la Reivindicación 3 en donde una dosificación de la composición en aerosol de polvo seco comprende de 110 a 115 mg de tobramicina.
- 15 5. Una composición en aerosol de polvo seco para uso de acuerdo con la Reivindicación 1 en donde una dosificación de la composición en aerosol de polvo seco se divide en dos a seis dosis unitarias, preferiblemente en tres a cinco dosis unitarias, y más preferiblemente en cuatro dosis unitarias.
6. Una composición en aerosol de polvo seco para uso de acuerdo con la Reivindicación 2 en donde el segundo periodo de no tratamiento es de 20 a 36 días, preferiblemente de 26 a 30 días.
7. Una composición en aerosol de polvo seco para uso de acuerdo con la Reivindicación 2 o la Reivindicación 6 en donde el primer periodo de tratamiento es de 26 a 30 días, preferiblemente durante 28 días.
- 20 8. Una composición en aerosol de polvo seco para uso de acuerdo con la Reivindicación 2 en donde el régimen de tratamiento del primer periodo de tratamiento seguido por el segundo periodo de no tratamiento se repite una multiplicidad de veces.
9. Una composición en aerosol de polvo seco para uso de acuerdo con la Reivindicación 1 en donde la composición en aerosol de polvo seco comprende partículas por lo menos 50 % de las cuales tiene un diámetro aerodinámico en el rango de 1 mm a 5 mm.
- 25 10. Una composición en aerosol de polvo seco para uso de acuerdo con la Reivindicación 1 en donde el polvo se prepara mediante secado por pulverizado.
11. Una composición en aerosol de polvo seco para uso de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde el polvo comprende de 30 % en peso a 80 % en peso de tobramicina.
- 30 12. Una composición en aerosol de polvo seco para uso de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde el polvo comprende de 40 % en peso a 70 % en peso de tobramicina.
13. Una composición en aerosol de polvo seco para uso de acuerdo con la Reivindicación 1 en donde el polvo se prepara a partir de una emulsión que comprende tobramicina, 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfolina, cloruro de calcio y bromuro de perfluorooctilo.
- 35 14. Una composición en aerosol de polvo seco para uso de acuerdo con la Reivindicación 13 en donde el polvo comprende partículas esféricas con base en fosfolípido con estructuras porosas que comprenden tobramicina, 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfolina y cloruro de calcio.
15. Una composición en aerosol de polvo seco para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde el paciente con fibrosis quística sufre de una infección endobronquial por *Pseudomonas aeruginosa*.
- 40 16. Una composición en aerosol de polvo seco para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde la composición en aerosol de polvo seco se formula para administración al paciente utilizando un inhalador de polvo seco.
17. Una composición en aerosol de polvo seco para uso de acuerdo con la Reivindicación 1 en donde la composición en aerosol de polvo seco se dispone dentro de un contenedor único o dentro de contenedores múltiples
- 45

dentro del inhalador de polvo seco, y el polvo en aerosol se suministra desde el contenedor a los pulmones del paciente con fibrosis quística mediante el inhalador.

- 5 18. Tobramicina para uso en el tratamiento de una infección endobronquial por *Pseudomonas aeruginosa* en un paciente con fibrosis quística, en donde la tobramicina está en la forma de una composición en aerosol de polvo seco que comprende de 110 a 115 mg de tobramicina por dosificación, la composición se formula para administración al sistema endobronquial del paciente y una dosificación de la composición se administra dos veces al día durante un primer periodo de tratamiento de 28 días seguido por un segundo periodo de no tratamiento de 26 a 30 días en donde no se administra antibiótico tobramicina al sistema endobronquial del paciente, y luego se repite el primer y segundo periodos de tratamiento.
- 10 19. Tobramicina para uso de acuerdo con la Reivindicación 18 en donde una dosificación de la composición en aerosol de polvo seco que comprende de 110 a 115 mg de tobramicina se divide en tres a cinco dosis unitarias, preferiblemente en cuatro dosis unitarias.
20. Tobramicina para uso de acuerdo con la Reivindicación 19 en donde el primer y segundo periodos de tratamiento se repiten una multiplicidad de veces.

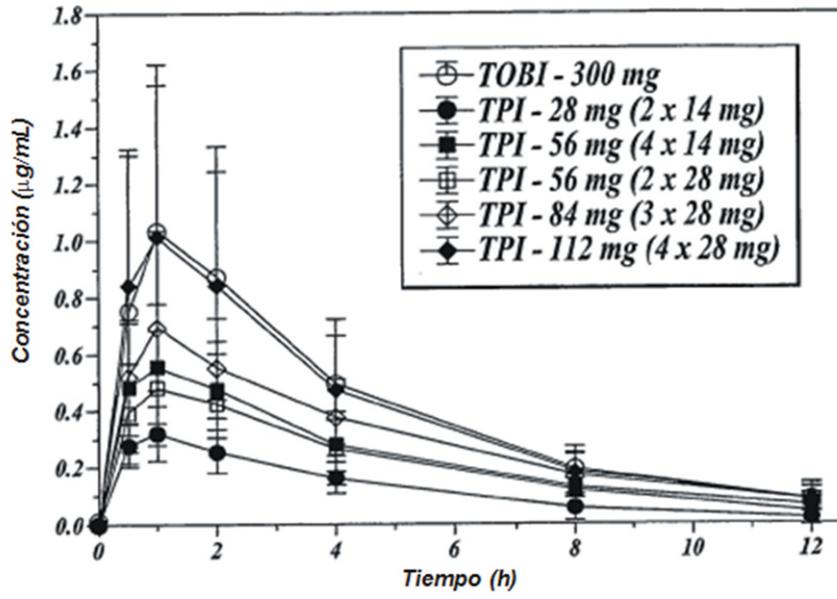


Fig.1.

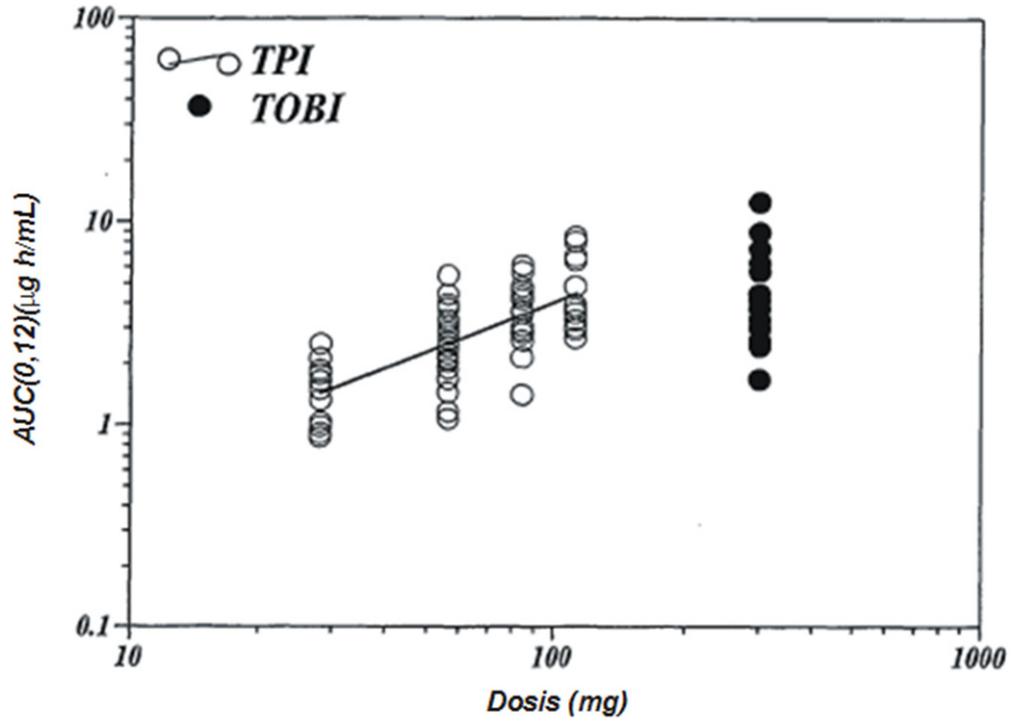


Fig.2.

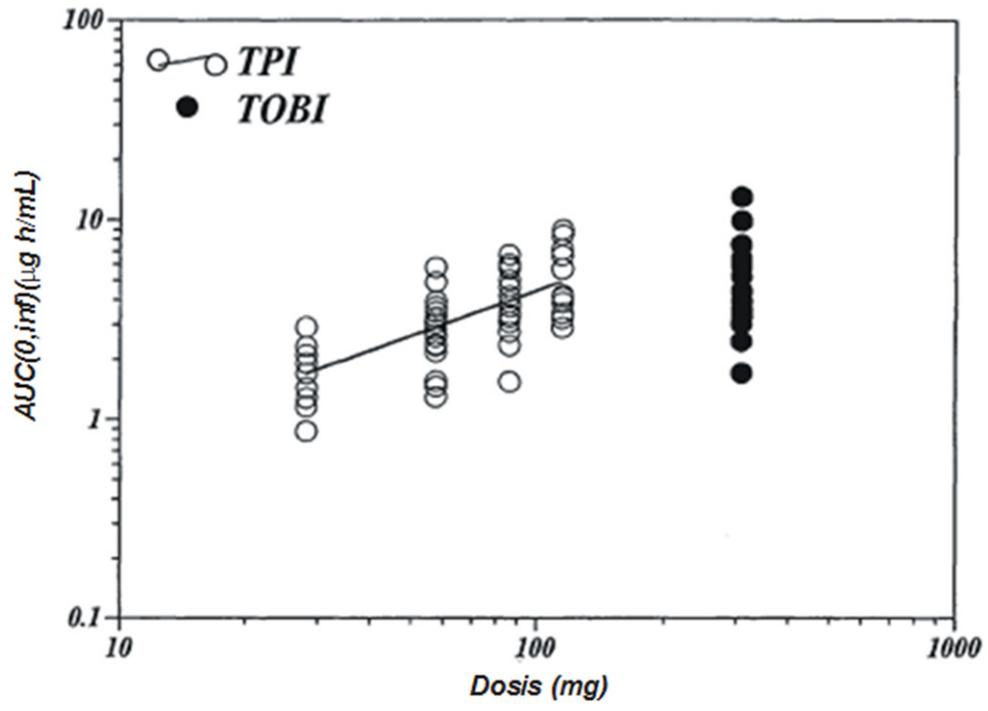


Fig.3.

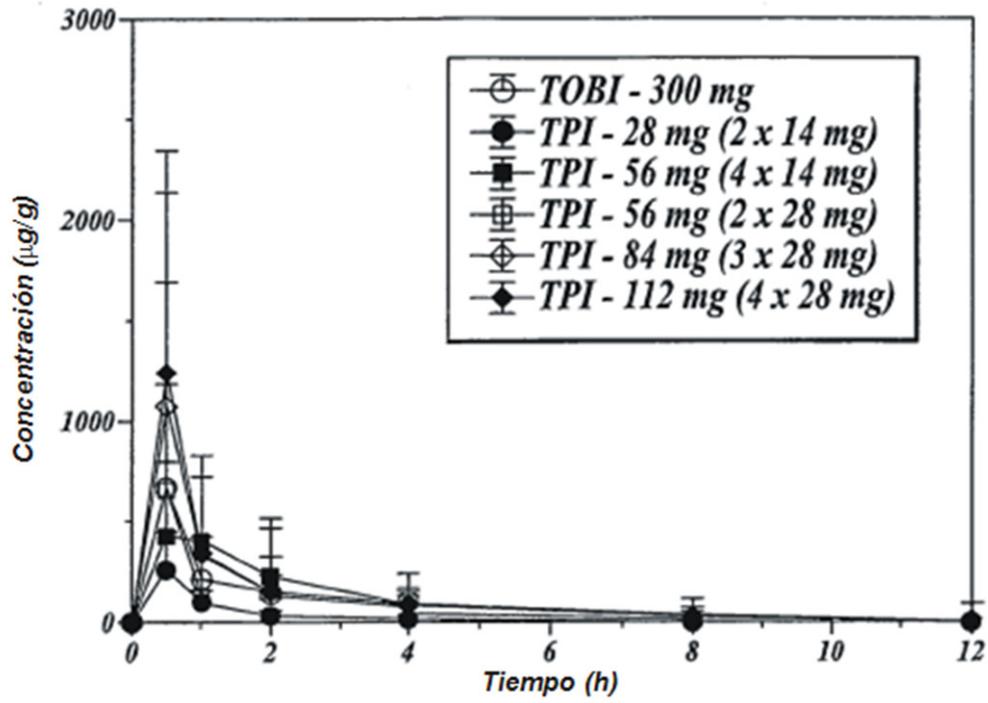


Fig.4.