(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 739 979**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/5383 (2006.01)
A61K 33/06 (2006.01)
A61K 9/12 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.09.2010 PCT/US2010/047903**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **10.03.2011 WO11029059**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.09.2010 E 10814595 (4)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.06.2019 EP 2473170**

(54) Título: **Uso de levofloxacino en aerosol para el tratamiento de la fibrosis quística**

(30) Prioridad:

06.10.2009 US 249231 P
04.09.2009 US 240092 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
05.02.2020

(73) Titular/es:

HORIZON ORPHAN LLC (100.0%)
150 South Saunders Road
Lake Forest, IL 60045, US

(72) Inventor/es:

LOUTIT, JEFFEREY, S.;
MORGAN, ELIZABETH, E.;
DUDLEY, MICHAEL, N.;
GRIFFITH, DAVID, C. y
LOMOVSKAYA, OLGA

(74) Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 739 979 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

Uso de levofloxacino en aerosol para el tratamiento de la fibrosis quística

Solicitudes relacionadas

Esta solicitud reivindica prioridad a la Solicitud Provisional de los EE.UU. No. 61/240.092 presentada el 4 de septiembre de 2009 y la Solicitud Provisional de los EE.UU. No. 61/249.231 presentada el 6 de octubre de 2009.

Campo de la invención

Se proporciona una composición para el uso de levofloxacino en aerosol para el tratamiento de la fibrosis quística en un ser humano que tiene una infección pulmonar que comprende *P. aeruginosa*.

Antecedentes

Los pacientes con fibrosis quística (FQ) sufren de infecciones crónicas de las vías respiratorias inferiores que pueden ser causadas por bacterias, incluyendo *Pseudomonas aeruginosa. Pseudomonas aeruginosa* ha sido particularmente problemática de erradicar y se ha implicado como la causa principal de morbilidad y mortalidad en los pacientes con FQ.

El suministro en aerosol de antibióticos directamente a los pulmones tiene el potencial de aumentar la concentración local del antibiótico en el sitio de infección, de este modo, mejorando la destrucción bacteriana en comparación con la administración sistémica. Actualmente, la solución de tobramicina para inhalación es el único antibiótico en aerosol aprobado para el tratamiento de los pacientes con FQ con bacterias tales como *P. aeruginosa*. Debido al desarrollo de la resistencia a la tobramicina y el efecto limitado en la reducción de la densidad bacteriana en el esputo, existe una necesidad de terapias mejoradas para el tratamiento de pacientes con FQ con infecciones pulmonares causadas por bacterias resistentes a múltiples fármacos, incluyendo *P. aeruginosa*.

Síntesis

La presente invención se refiere a una solución que comprende levofloxacino a una concentración de aproximadamente 75 mg/ml a aproximadamente 150 mg/ml, una concentración de cloruro de magnesio de aproximadamente 150 mM a aproximadamente 250 mM; un pH de aproximadamente 5 a aproximadamente 7; una osmolalidad de aproximadamente 300 mOsmol/kg a aproximadamente 500 mOsmol/kg, y que carece de lactosa para su uso en un procedimiento para tratar la fibrosis quística en un ser humano, en el que dicho ser humano tiene una infección pulmonar que comprende *P. aeruginosa*, y en el que la solución comprende aproximadamente 240 mg de levofloxacino y la solución se administra como un aerosol a dicho ser humano dos veces al día.

En algunas realizaciones, la solución se administra a dicho ser humano necesitado de dicho tratamiento como un aerosol de la solución para lograr una reducción en la densidad de *P. aeruginosa* en el esputo de dicho ser humano en al menos 40%, al menos 44 %, al menos 70%, al menos 90% y al menos 97%. Algunas de tales realizaciones incluyen lograr una reducción en la densidad de *P. aeruginosa* en el esputo de dicho ser humano en al menos 0,25 $\log_{10}$ UFC/g de esputo, al menos 0,50 $\log_{10}$ UFC/g de esputo, al menos 1,0 $\log_{10}$ UFC/g de esputo, al menos 1,5 $\log_{10}$ UFC/g de esputo, y al menos 1,8 $\log_{10}$ UFC/g de esputo.

En algunas realizaciones, la solución se administra al ser humano necesitado de dicho tratamiento como un aerosol de la solución para lograr un aumento en el FEV_1 de al menos 2% y un aumento del FEF 25-75 de al menos 5%, un aumento en el FEV_1 de al menos 5% y un aumento del FEF 25-75 de al menos 10%, un aumento en FEV_1 de al menos 7% y un aumento del FEF 25-75 de al menos 15%, y un aumento en el FEV_1 de al menos 10%, y un aumento en FEF 25-75 de al menos 20%.

Algunas realizaciones incluyen lograr un aumento en el FEV_1 de al menos 0,05 L y un aumento en FEF 25-75 de al menos 0,05 L, un aumento en el FEV_1 de al menos 0,10 L y un aumento en FEF 25-75 de al menos 0,10 L, un aumento en el FEV_1 de al menos 0,15 L y un aumento en FEF 25-75 de al menos 0,15 L, un aumento en el FEV_1 de al menos 0,20 L y un aumento en FEF 25-75 de al menos 0,20 L, y un aumento de FEV_1 de al menos 0,25 L y un aumento en FEF 25-75 de al menos 0,25 L. Algunas realizaciones incluyen lograr un aumento del FEF 25-75 de al menos 0,27 L.

Algunas realizaciones incluyen administrar a dicho ser humano necesitado de dicho tratamiento un aerosol de la solución para lograr una tasa de riesgo menor que 1,0, en la que la relación de riesgo es indicativa de una menor necesidad de otros agentes antimicrobianos antipseudomona. En algunas de tales realizaciones, la relación de riesgo es menor que 0,8, menor que 0,6, menor que 0,4, y menor que 0,3.

En algunas realizaciones a un ser humano que tiene una infección pulmonar que comprende *P. aeruginosa* y al que se está administrando un agente por inhalación seleccionado del grupo que consiste en uno o más de dornasa alfa, azitromicina, salbutamol, pancrelipasa, cloruro de sodio, Seretide, y ADEK, se administra un aerosol de la solución. En algunas realizaciones, el agente se selecciona del grupo que consiste en salbutamol, pancrelipasa, Seretide, y ADEK. Algunas realizaciones incluyen lograr una reducción en la densidad de la *P. aeruginosa* en el esputo de dicho

ser humano en al menos 0,25 log_{10} UFC/g de esputo, al menos 0,50 log_{10} UFC/g de esputo, y al menos 1,0 log_{10} UFC/g de esputo.

Algunas realizaciones incluyen administrar repetidamente a dicho ser humano necesitado de dicho tratamiento un aerosol de la solución, en las que dicha administración repetida no da como resultado un aumento mayor que 16 veces en la concentración inhibitoria mínima (MIC) de la cepa *P. aeruginosa* en dicho ser humano que tiene la MIC más alta con relación a otras cepas de *P. aeruginosa*. En algunas realizaciones, la administración repetida no da como resultado un aumento mayor que 8 veces en la concentración inhibitoria mínima (MIC) de la cepa *P. aeruginosa* en dicho ser humano que tiene la MIC más alta con relación a otras cepas de *P. aeruginosa*. En algunas realizaciones, la administración repetida no da como resultado un aumento mayor que 4 veces en la concentración inhibitoria mínima (MIC) de la cepa *P. aeruginosa* en dicho ser humano que tiene la MIC más alta con relación a otras cepas de *P. aeruginosa*.

Algunas realizaciones incluyen administrar repetidamente a dicho ser humano necesitado de dicho tratamiento un aerosol de la solución para lograr un aumento en un dominio respiratorio CFQ-R mayor que 1, mayor que 2, mayor que 3, mayor que 4, y mayor que 5.

Algunas realizaciones incluyen disminuir la resistencia de la vía aérea pequeña en un ser humano con fibrosis quística, que comprende administrar a dicho ser humano necesitado de dicho tratamiento un aerosol de la solución para lograr un aumento del FEF 25-75 de al menos 5%, al menos 10%, al menos 15 %, y al menos 20%. Algunas realizaciones incluyen lograr un aumento del FEF 25-75 de al menos 0,05 L, al menos 0,10 L, al menos 0,15 L, al menos 0,20 L, al menos 0,25 L, y al menos 0,27 L.

Algunas realizaciones incluyen administrar repetidamente a dicho ser humano un aerosol de la solución, en las que dicha administración repetida no da como resultado una incidencia de artralgia. En algunas realizaciones, la administración se repite al menos dos veces al día durante 14 días, al menos dos veces al día durante 28 días, y al menos dos veces al día durante 35 días.

Algunas realizaciones incluyen el uso en un procedimiento para tratar la fibrosis quística en un ser humano en el que el ser humano tiene una infección pulmonar que comprende *P. aeruginosa* y dicho ser humano tiene un área de superficie corporal menor que 1,5 m^2. Algunos de tales procedimientos incluyen administrar a dicho ser humano necesitado de dicho tratamiento un aerosol de la solución para lograr un AUC de suero normalizado por dosis de al menos 20 (ng.h/L)/mg de dosis. En algunas realizaciones, la administración se repite dos veces al día durante al menos 14 días. El aerosol comprende una cantidad de levofloxacino de 240 mg. Algunas realizaciones incluyen lograr un AUC de suero normalizado por dosis de al menos 20 (ng.h/L)/mg de dosis, al menos 40 (ng.h/L)/mg de dosis, al menos 60 (ng.h/L)/mg de dosis, al menos 80 (ng.h/L)/mg de dosis, y al menos 100 (ng.h/L)/mg de dosis.

Algunas realizaciones incluyen el uso en un procedimiento para tratar la fibrosis quística en un ser humano en el que el ser humano tiene una infección pulmonar que comprende *P. aeruginosa* y el ser humano tiene un área de superficie corporal menor que 1,5 m^2. Algunos de tales procedimientos incluyen administrar a dicho ser humano necesitado de dicho tratamiento un aerosol de la solución para lograr una $C_{máx}$ de suero normalizado por dosis mayor que 2 µg/L/mg de dosis administrada mayor que 4 µg/L/mg de dosis administrada, mayor que 6 µg/L/mg de dosis administrada, mayor que 8 µg/L/mg de dosis administrada, y mayor que 14 µg/L/mg de dosis administrada. En algunas realizaciones, el ser humano es menor de 15 años, menor de 12 años, menor de 10 años. En algunas realizaciones, el ser humano comprende una masa menor que 55 kg, menor que 45 kg, menor que 35 kg, menor que 25 kg.

En algunas de las realizaciones anteriores, la solución consiste esencialmente en levofloxacino y cloruro de magnesio.

La solución no comprende lactosa.

En algunas de las realizaciones anteriores, la solución comprende una concentración de cloruro de magnesio de aproximadamente 150 mM a aproximadamente 250 mM, y una concentración de levofloxacino de aproximadamente 90 mg/ml a aproximadamente 125 mg/ml.

La solución comprende una osmolalidad de aproximadamente 300 mOsmol/kg a aproximadamente 500 mOsmol/kg, y un pH de aproximadamente 5 a aproximadamente 7.

En algunas de las realizaciones anteriores, la solución comprende una osmolalidad de aproximadamente 350 mOsmol/kg a aproximadamente 425 mOsmol/kg, y un pH de aproximadamente 5 a aproximadamente 6,5.

En algunas de las realizaciones anteriores, la solución comprende un pH de aproximadamente 5,5 a aproximadamente 6,5.

En algunas de las realizaciones anteriores, la solución comprende una concentración de levofloxacino de aproximadamente 90 mg/ml a aproximadamente 110 mg/ml, una concentración de cloruro de magnesio de aproximadamente 175 mM a aproximadamente 225 mM, un pH de aproximadamente 5 a aproximadamente 7; una osmolaridad de aproximadamente 300 mOsmol/kg a aproximadamente 500 mOsmol/kg, y carece de lactosa.

En algunas de las realizaciones anteriores, el aerosol comprende un diámetro aerodinámico mediano de masa de aproximadamente 2 micrómetros a aproximadamente 5 micrómetros con una desviación estándar geométrica menor o igual que aproximadamente 2,5 micrómetros.

En algunas de las realizaciones anteriores, el aerosol comprende un diámetro aerodinámico mediano de masa de aproximadamente 2,5 micrómetros a aproximadamente 4,5 micrómetros con una desviación estándar geométrica menor o igual que aproximadamente 1,8 micrómetros.

En algunas de las realizaciones anteriores, el aerosol comprende un diámetro aerodinámico mediano de masa de aproximadamente 2,8 micrómetros a aproximadamente 4,3 micrómetros con una desviación estándar geométrica menor o igual que aproximadamente 2 micrómetros.

Algunas de las realizaciones anteriores también incluyen producir el aerosol con un nebulizador de malla vibratoria. En algunas de tales realizaciones, el nebulizador de malla vibratoria es un nebulizador PARI E-FLOW®.

En algunas de las realizaciones anteriores, la cantidad de levofloxacino que se administra al pulmón es de al menos aproximadamente 20 mg, al menos aproximadamente 100 mg, al menos aproximadamente 125 mg, y al menos aproximadamente 150 mg.

En algunas de las realizaciones anteriores, al menos aproximadamente 100 mg del aerosol se administran al pulmón en menos que aproximadamente 10 minutos, menos que aproximadamente 5 minutos, menos que aproximadamente 3 minutos, menos que aproximadamente 2 minutos.

Algunas de las realizaciones anteriores también incluyen coadministrar un agente activo adicional seleccionado del grupo que consiste en antibióticos, broncodilatadores, anticolinérgicos, glucocorticoides, inhibidores de eicosanoides, y combinaciones de los mismos.

En algunas realizaciones, el antibiótico puede incluir tobramicina, aztreonam, ciprofloxacina, azitromicina, tetraciclina, quinupristina, linezolid, vancomicina, y cloranfenicol, colistina y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, el broncodilatador puede incluir salbutamol, levosalbuterol, terbutalina, fenoterol, terbutalina, pirbuterol, procaterol, bitolterol, rimiterol, carbuterol, tulobuterol, reproterol, salmeterol, formoterol, arformoterol, bambuterol, clenbuterol, indacterol, teofilina, roflumilast, cilomilast, y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, el anticolinérgico pueden incluir ipratropio, tiotropio, y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, el glucocorticoide puede incluir prednisona, fluticasona, budesonida, mometasona, ciclesonida, beclometasona, y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, los eicosanoides pueden incluir montelukast, pranlukast, zafirlukast, zileuton, ramatroban, seratrodast, y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, la coadministración comprende inhalar el agente activo adicional.

En algunas de las realizaciones anteriores, la infección pulmonar comprende además una o más bacterias que pueden incluir *Pseudomonas fluorescens, Pseudomonas acidovorans, Pseudomonas alcaligenes,* y *Pseudomonas putida, Stenotrophomonas maltophilia, Aeromonas hydrophila, Escherichia coli, Citrobacter freundii, Salmonella typhimurium, Salmonella typhi, Salmonella paratyphi, Salmonella enteritidis, Shigella dysenteriae, Shigella flexneri, Shigella sonnei, Enterobacter cloacae, Enterobacter aerogenes, Klebsiella pneumoniae, Klebsiella oxytoca, Serratia marcescens, Morganella morganii, Proteus mirabilis, Proteus vulgaris, Providencia alcalifaciens, Providencia rettgeri, Providencia stuartii, Acinetobacter calcoaceticus, Acinetobacter haemolyticus, Yersinia enterocolitica, Yersinia pestis, Yersinia pseudotuberculosis, Yersinia intermedia, Bordetella pertussis, Bordetella parapertussis, Bordetella bronchiseptica, Haemophilus influenzae, Haemophilus parainfluenzae, Haemophilus haemolyticus, Haemophilus parahaemolyticus, Haemophilus ducreyi, Pasteurella multocida, Pasteurella haemolytica, Helicobacter pylori, Campylobacter fetus, Campylobacter jejuni, Campylobacter coli, Borrelia burgdorferi, Vibrio cholera, Vibrio parahaemolyticus, Legionella pneumophila, Listeria monocytogenes, Neisseria gonorrhoeae, Neisseria meningitidis, Burkholderia cepacia, Francisella tularensis, Kingella,* y *Moraxella*.

En algunas de las realizaciones anteriores, la infección pulmonar comprende además una bacteria anaerobia gramnegativa.

En algunas de las realizaciones anteriores, la infección pulmonar comprende además una o más de las bacterias que pueden incluir *Bacteroides fragilis, Bacteroides distasonis,* grupo de homología *Bacteroides 3452A, Bacteroides vulgatus, Bacteroides ovalus, Bacteroides thetaiotaomicron, Bacteroides uniformis, Bacteroides eggerthii,* y *Bacteroides splanchnicus*.

En algunas de las realizaciones anteriores, la infección pulmonar comprende además una bacteria grampositiva.

En algunas de las realizaciones anteriores, la infección pulmonar comprende además una o más de las bacterias que pueden incluir *Corynebacterium diphtheriae, Corynebacterium ulcerans, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus agalactiae, Streptococcus pyogenes, Streptococcus milleri; Streptococcus (Grupo G); Streptococcus (Grupo C/F); Enterococcus faecalis, Enterococcus faecium, Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis, Staphylococcus saprophyticus, Staphylococcus intermedius, Staphylococcus hyicus subs P. hyicus, Staphylococcus haemolyticus, Staphylococcus hominis,* y *Staphylococcus saccharolyticus*.

En algunas de las realizaciones anteriores, la infección pulmonar comprende además una bacteria anaeróbica grampositiva.

En algunas de las realizaciones anteriores, la infección pulmonar comprende además una o más bacterias que pueden incluir *Clostridium difficile, Clostridium perfringens, Clostridium tetini,* y *Clostridium botulinum*.

En algunas de las realizaciones anteriores, la infección pulmonar comprende además una bacteria con resistencia a ácido-alcohol.

En algunas de las realizaciones anteriores, la infección pulmonar comprende además una o más bacterias que pueden incluir *Mycobacterium tuberculosis, Mycobacterium avium, Mycobacterium intracellulare,* y *Mycobacterium leprae*.

En algunas de las realizaciones anteriores, la infección pulmonar comprende además una bacteria atípica.

En algunas de las realizaciones anteriores, la infección pulmonar comprende además una o más bacterias que pueden incluir *Chlamydia pneumoniae* y *Mycoplasma pneumoniae*.

Breve descripción de las figuras

Las Figuras 1A y 1B muestran gráficos usando ejes lineales y ejes semilogarítmicos, respectivamente, de la media aritmética de las concentraciones de suero de levofloxacino después de la administración de dosis individuales de 180 mg como una solución 50 mg/ml y 100 mg/ml para inhalación y después de la administración de 240 mg como una solución 100 mg/ml para inhalación una vez al día durante 7 días para pacientes con FQ.

Las Figuras 2A y 2B muestran gráficos usando ejes lineales y ejes semilogarítmicos, respectivamente, de la media aritmética de las concentraciones de esputo de levofloxacino después de la administración de dosis individuales de 180 mg como una solución 50 mg/ml y 100 mg/ml para inhalación y después de la administración de 240 mg como una solución 100 mg/ml para inhalación una vez al día durante 7 días para pacientes con FQ.

La Figura 3 muestra un gráfico de la media del cambio en *P. aeruginosa* ($\log_{10}$ UFC/g de esputo) con el tiempo para diferentes grupos de tratamiento en una población de pacientes EE. Se administró a los pacientes: levofloxacino 120 mg QD, levofloxacino 240 mg QD, levofloxacino 240 mg BID, o placebo.

La Figura 4 muestra un gráfico de cambio en *P. aeruginosa* ($\log_{10}$ UFC/g de esputo) con el tiempo para diferentes grupos de tratamiento en una población de pacientes MITT. Se administró a los pacientes: levofloxacino 120 mg QD, levofloxacino 240 mg QD, levofloxacino 240 mg BID, o placebo.

La Figura 5 muestra un gráfico de la función de distribución de supervivencia en el tiempo para diversos grupos de tratamiento en una población de EE.

La Figura 6 muestra un gráfico de la función de distribución de supervivencia en el tiempo para diversos grupos de tratamiento en una población de MITT.

La Figura 7 muestra un gráfico de cambio porcentual en FEV_1 (L) en el Día 28 para la población de EE tratada con placebo, 120 mg QD, 240 mg QD, o 240 mg BID.

La Figura 8 muestra un gráfico de cambio porcentual en FEV_1 (L) vs. placebo en el Día 28 para la población de EE tratada con 120 mg QD, 240 mg QD, o 240 mg BID. *p = 0,0102.

La Figura 9 muestra un gráfico del cambio categórico en el porcentaje predicho de FEV_1 en el Día 28 para la población de EE tratada con 120 mg QD, 240 mg QD, o 240 mg BID. *1) = 0,0370, **p = 0,0037.

La Figura 10 muestra un gráfico de AUC de suero normalizado por dosis (ng.h/L/mg de dosis) vs. peso corporal de paciente pediátrico con FQ (■ 180 mg (n = 7); ♦ 240 mg (n = 18)). La media de valor se muestra para el AUC de levofloxacino de suero en pacientes adultos con FQ estudiados en otro ensayo clínico (no mostrado) y sobre la base de una media de peso de 71 kg (▲; +/- desviación estándar).

La Figura 11A muestra un gráfico de AUC de suero normalizado por dosis (ng.h/L/mg de dosis) vs. edad de paciente pediátrico con FQ (■ 180 mg; ♦ 240 mg). La Figura 11B muestra un gráfico de AUC de suero normalizado por dosis (ng.h/L/mg de dosis) vs. BSA (área de superficie corporal) (■ 180 mg; ♦ 240 mg). La Figura 11C muestra un gráfico de $C_{máx}$ de suero normalizado por dosis (µ/L/mg de dosis administrada) vs. peso corporal de paciente pediátrico con FQ (■ 180 mg; ♦ 240 mg). La Figura 11D muestra un gráfico de $C_{máx}$ de suero normalizado por dosis (µ/L/mg de dosis administrada) vs. edad de paciente pediátrico FQ (■ 180 mg; ♦ 240 mg). La Figura 11E muestra un gráfico de $C_{máx}$ de suero normalizado por dosis (µ/L/mg de dosis administrada) vs. BSA (■ 180 mg; ♦ 240 mg).

Descripción detallada

La presente invención se refiere al uso de formulaciones particulares de soluciones de levofloxacino para inhalación y regímenes de dosificación y administración particulares para el tratamiento de la fibrosis quística en un ser humano,

en el que dicho ser humano tiene una infección pulmonar que comprende *P. aeruginosa*. Los procedimientos descritos en la presente para el tratamiento de fibrosis quística pueden incluir administrar formulaciones de levofloxacino. En algunas realizaciones, los procedimientos para el tratamiento de fibrosis quística pueden incluir también lograr una reducción en la densidad de patógenos particulares en los pulmones de un sujeto. En algunas realizaciones, los procedimientos para tratar la fibrosis quística también pueden incluir mejorar las características pulmonares de un sujeto que se pueden medir con parámetros tales como FEV1, FEF 25-72, y similares.

La presente invención proporciona varias ventajas. Por ejemplo, levofloxacino en aerosol proporciona dosis altas de fármaco directamente al pulmón. Las dosis altas son ventajosas en la reducción del desarrollo de cepas resistentes. Además, la presente invención proporciona formulaciones con efectos adversos reducidos típicamente asociados con las fluoroquinolonas, tales como artralgia. Algunas realizaciones proporcionan procedimientos para tratar la fibrosis quística que disminuyen el riesgo de exacerbaciones agudas en los pacientes con FQ en riesgo de exacerbaciones. Otras realizaciones proporcionan procedimientos para aumentar el flujo de aire en los pulmones de pacientes con FQ. En diversas realizaciones, los procedimientos anteriores se consiguen por la administración de levofloxacino en forma de aerosol en programas de dosificación y administración suficientes para lograr el resultado mencionado.

Definiciones

El término “administración” o “administrar” se refiere a un procedimiento para dar una dosis de una composición farmacéutica antimicrobiana a un vertebrado. El procedimiento preferido de administración puede variar dependiendo de varios factores, por ejemplo, los componentes de la composición farmacéutica, el sitio de la infección bacteriana potencial o real, el microbio implicado, y la gravedad de una infección microbiana real. En algunas realizaciones, la administración puede incluir cargar un instrumento para suministrar un fármaco a un sujeto. En algunas de tales realizaciones, la administración puede incluir cargar un nebulizador con un fármaco para suministrar a un paciente. Por lo tanto, la dosificación administrada puede ser la dosis cargada en el instrumento (por ejemplo, nebulizador).

Un “vehículo” o “excipiente” es un compuesto o material utilizado para facilitar la administración del compuesto, por ejemplo, para aumentar la solubilidad del compuesto. Los vehículos sólidos incluyen, por ejemplo, almidón, lactosa, fosfato dicálcico, sacarosa y caolín. Los vehículos líquidos incluyen, por ejemplo, agua estéril, solución salina, tampones, tensioactivos no iónicos, y aceites comestibles tales como aceites de petróleo, de cacahuete y de sésamo. Además, pueden incluirse diversos adyuvantes tales como los que se utilizan comúnmente en la técnica. Estos y otros tales compuestos se describen en la literatura, por ejemplo, en el Merck Index, Merck & Company, Rahway, NJ. Se describen consideraciones para la inclusión de diversos componentes en composiciones farmacéuticas, por ejemplo, en Gilman et al. (Eds.) (1990); Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 8th Ed., Pergamon Press, incorporado como referencia en su totalidad en la presente.

Un “diagnóstico” tal como se usa en la presente memoria es un compuesto, procedimiento, sistema o dispositivo que ayuda en la identificación y caracterización de un estado de salud o enfermedad. El diagnóstico puede usarse en ensayos convencionales tales como los que se conocen en la técnica.

El término "mamífero" se utiliza en su sentido biológico habitual. Por lo tanto, incluye específicamente seres humanos, vacas, caballos, perros, y gatos, pero también incluye muchas otras especies.

El término "infección microbiana" se refiere a la proliferación o presencia no deseada de invasión de microbios patógenos en un organismo huésped. Esto incluye el crecimiento excesivo de microbios que normalmente están presentes en o sobre el cuerpo de un mamífero u otro organismo. Más generalmente, una infección microbiana puede ser cualquier situación en la que la presencia de una población microbiana es perjudicial para un mamífero huésped. Por lo tanto, existe una infección microbiana cuando un número excesivo de una población microbiana está presente en o sobre el cuerpo de un mamífero, o cuando los efectos de la presencia de una población microbiana dañan las células u otros tejidos de un mamífero.

El término "vehículo farmacéuticamente aceptable" o "excipiente farmacéuticamente aceptable" incluye cualquiera y todos los disolventes, medios de dispersión, revestimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y retardantes de la absorción y similares. El uso de tales medios y agentes para sustancias farmacéuticamente activas es bien conocido en la técnica. Excepto en la medida en que algún medio o agente convencional sea incompatible con el ingrediente activo, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas. También se pueden incorporar en las composiciones ingredientes activos suplementarios.

El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a las sales que retienen la eficacia y propiedades biológicas de los compuestos de la presente invención y, que no son biológicamente o de otra manera indeseables. En muchos casos, los compuestos de la presente invención son capaces de formar sales de ácido y/o de base en virtud de la presencia de grupos amino y/o carboxilo o grupos similares a los mismos. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables se pueden formar con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos. Los ácidos inorgánicos de los que se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares. Los ácidos orgánicos de los que se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido naftoico, ácido oleico, ácido palmítico, ácido pamoico (emboico), ácido esteárico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico,

ácido tartárico, ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido glucoheptónico, ácido glucurónico, ácido láctico, ácido lactobiónico, ácido tartárico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, y similares. Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables se pueden formar con bases inorgánicas y orgánicas. Las bases inorgánicas de las que se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, zinc, cobre, manganeso, aluminio, y similares; son particularmente preferidas las sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio. Las bases orgánicas de las que se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas incluyendo aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas, resinas básicas de intercambio iónico, y similares, específicamente tal como isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, histidina, arginina, lisina, benetamina, N-metil-glucamina, y etanolamina. Otros ácidos incluyen ácido dodecilsulfúrico, ácido naftaleno-1,5-disulfónico, ácido naftaleno-2-sulfónico, y sacarina.

"Solvato" se refiere al compuesto formado por la interacción de un disolvente y antimicrobiano de fluoroquinolona, un metabolito, o sal del mismo. Los solvatos adecuados son solvatos farmacéuticamente aceptables, incluyendo hidratos.

En el contexto de la respuesta de un microbio, tal como una bacteria, a un agente antimicrobiano, el término "susceptibilidad" se refiere a la sensibilidad del microbio para la presencia del agente antimicrobiano. Por lo tanto, aumentar la susceptibilidad significa que el microbio será inhibido por una menor concentración de agente antimicrobiano en el medio que rodea a las células microbianas. Esto es equivalente a decir que el microbio es más sensible al agente antimicrobiano. En la mayoría de los casos se habrá reducido la concentración mínima inhibitoria (MIC) de ese agente antimicrobiano. La MIC_{90} puede incluir la concentración para inhibir el crecimiento en el 90% de los organismos.

El término "cantidad terapéuticamente eficaz" or "cantidad farmacéuticamente eficaz" significa un agente antimicrobiano de fluoroquinolona, como se desvela para la presente invención, que tiene un efecto terapéutico. Las dosis de agente antimicrobiano de fluoroquinolona que son útiles en el tratamiento son cantidades terapéuticamente eficaces. Por lo tanto, como se usa en la presente memoria, una cantidad terapéuticamente eficaz significa aquellas cantidades de agente antimicrobiano de fluoroquinolona que producen el efecto terapéutico deseado juzgado por los resultados del ensayo clínico y/o estudios de infección en modelo animal. En realizaciones particulares, el agente antimicrobiano de fluoroquinolona se administra en una dosis predeterminada, y, por lo tanto, una cantidad terapéuticamente eficaz es una cantidad de la dosis administrada. Esta cantidad y la cantidad del agente antimicrobiano de fluoroquinolona se pueden determinar rutinariamente por aquellos con experiencia en la técnica, y variarán, dependiendo de varios factores, tal como la cepa microbiana particular implicada. Esta cantidad puede depender en forma adicional de la altura, peso, sexo, edad y antecedentes médico del paciente. Para los tratamientos profilácticos, una cantidad terapéuticamente eficaz es aquella cantidad que es eficaz para prevenir una infección microbiana.

Un "efecto terapéutico" alivia, en cierta medida, uno o más de los síntomas de la infección, e incluye la curación de una infección. "Curación" significa que los síntomas de infección activa se eliminan, incluyendo la eliminación total o sustancial de miembros excesivos de microbios viables de los implicados en la infección hasta un punto en o por debajo del umbral de detección por medio de mediciones tradicionales. Sin embargo, ciertos efectos de la infección a largo plazo o permanentes pueden existir inclusos después de que se obtiene una cura (tal como daño tisular extenso). Como se usa en la presente memoria, un "efecto terapéutico" se define como una reducción estadísticamente significativa de la carga bacteriana en un huésped, aparición de resistencia, o mejora en los síntomas de infección como se mide por los resultados clínicos en humanos o estudios con animales.

"Tratar", "tratamiento" o "tratando", como se usa en la presente memoria se refiere a la administración de una composición farmacéutica para propósitos profilácticos y/o terapéuticos. El término "tratamiento profiláctico" se refiere al tratamiento de un paciente que todavía no está infectado, pero que es susceptible a, o de otra manera en riesgo de, una infección particular de manera tal que se observa un comienzo reducido de la infección. El término "tratamiento terapéutico" se refiere a la administración de tratamiento a un paciente que ya sufre de una infección. Por lo tanto, en realizaciones preferidas, el tratamiento es la administración a un mamífero (ya sea para propósitos terapéuticos o profilácticos) de cantidades terapéuticamente eficaces de un agente antimicrobiano de fluoroquinolona.

La farmacocinética (PK) se ocupa el ciclo temporal de la concentración antimicrobiana en el cuerpo. La farmacodinámica (PD) se ocupa de la relación entre la farmacocinética y la eficacia antimicrobiana *in vivo*. Los parámetros PK/PD correlacionan la exposición al antimicrobiano con la actividad antimicrobiana. La tasa de eliminación por antimicrobiano depende del modo de acción del antimicrobiano y se determina por el tiempo necesario para eliminar (dependiente del tiempo) o el efecto de las concentraciones crecientes (dependientes de la concentración). Para predecir la eficacia terapéutica de los antimicrobianos con diversos mecanismos de acción pueden utilizarse diferentes parámetros PK/PD. Los parámetros PK/PD se pueden usar para determinar la biodisponibilidad de las composiciones antimicrobianas, por ejemplo, la biodisponibilidad de una composición en el sistema pulmonar, y/o biodisponibilidad de una composición en el plasma/suero.

La "relación de AUC/MIC" es un ejemplo de un parámetro PK/PD. AUC se define como el área bajo el plasma/suero o curva de sitio de infección – tiempo de concentración de un agente antimicrobiano *in vivo* (en un animal o ser humano). Por ejemplo, el sitio de la infección y/o el sitio en el que se mide la concentración pueden incluir porciones del sistema

pulmonar, tales como fluido bronquial y/o esputo. Por consiguiente, el AUC puede incluir AUC de suero, y AUC pulmonar. $AUC_{(0-t)}$ puede incluir el área bajo la curva para tiempo cero hasta un tiempo específico "t". $AUC_{(0-inf)}$ puede incluir el área bajo la curva desde el tiempo cero hasta el infinito. La relación de AUC/MIC se determina dividiendo el AUC de 24 horas para un antimicrobiano individual por la MIC para el mismo antimicrobiano determinada *in vitro*. La actividad de los antimicrobianos con la eliminación dependiente de la dosis (tal como fluoroquinolonas) es bien predicha por la magnitud de la relación de AUC/MIC.

La relación de "$C_{máx}$:MIC" es otro parámetro PK/PD. Este describe la máxima concentración de fármaco en plasma o tejido con relación a la MIC. Las fluoroquinolonas y aminoglucósidos son ejemplos donde $C_{máx}$:MIC puede predecir la eliminación bacteriana *in vivo* en los que la resistencia puede ser suprimida.

"El tiempo sobre MIC" (T> MIC) es otro parámetro PK/PD. Este expresa un porcentaje de un intervalo de dosificación en el que el plasma o nivel de sitio de infección excede la MIC. La actividad de los antimicrobianos con la eliminación dependiente del tiempo (tal como betalactámicos u oxazolidinonas) es bien predicha por la magnitud de la relación de T>MIC.

El término "intervalo de dosificación" se refiere al tiempo entre las administraciones de las dos dosis secuenciales de un producto farmacéutico durante varios regímenes de dosificación. Por ejemplo, en el caso de la ciprofloxacina administrada por vía oral, que se administra dos veces al día (régimen tradicional de 400 mg bid) y levofloxacino administrado por vía oral, que se administra una vez al día (500 mg o 750 mg q.d.), los intervalos de dosificación son de 12 horas y 24 horas, respectivamente.

Como se usa en la presente memoria, el "período de pico" de una concentración *in vivo* de un producto farmacéutico se define como el tiempo del intervalo de dosificación del producto farmacéutico en que la concentración farmacéutica no es menor que 50% de su concentración máxima en plasma o sitio de infección. En algunas realizaciones, el "período de pico" se utiliza para describir un intervalo de dosificación de antimicrobiano.

La "dosis suministrada respirable" es la cantidad de fármaco inhalada durante la fase inspiratoria del simulador de la respiración que es igual o inferior a 5 micrómetros utilizando un simulador programado para el patrón de la Norma Europea de 15 respiraciones por minuto, con una relación de inspiración a expiración de 1:1.

Composiciones Farmacéuticas

La solución que comprende el levofloxacino a una concentración de aproximadamente 75 mg/ml a aproximadamente 150 mg/ml y una concentración de cloruro de magnesio de aproximadamente 150 mM a aproximadamente 250 mM se puede administrar como un aerosol usando un inhalador. En algunas realizaciones, la solución es adecuada para la formación de aerosoles y tiene buen sabor, estabilidad de almacenamiento, y seguridad y tolerabilidad del paciente. En algunas realizaciones, el contenido de isoforma de levofloxacino puede optimizarse para la tolerabilidad, actividad antimicrobiana y estabilidad.

La solución comprende cloruro de magnesio en una concentración de aproximadamente 150 mM a aproximadamente 250 mM. En algunas realizaciones, la concentración de cloruro de magnesio es de aproximadamente 175 mM a aproximadamente 225 mM, de aproximadamente 180 mM a aproximadamente 220 mM, o de aproximadamente 190 mM a aproximadamente 210 mM.

La solución tiene una concentración de levofloxacino de aproximadamente 75 mg/ml a aproximadamente 150 mg/ml. En algunas realizaciones, la solución tiene una concentración de levofloxacino de aproximadamente 80 mg/ml a aproximadamente 125 mg/ml, de aproximadamente 80 mg/ml a aproximadamente 120 mg/ml, de aproximadamente 90 mg/ml a aproximadamente 125 mg/ml, desde aproximadamente 90 mg/ml a aproximadamente 120 mg/ml, o de aproximadamente 90 mg/ml a aproximadamente 110 mg/ml.

La solución tiene una osmolalidad de aproximadamente 300 mOsmol/kg a aproximadamente 500 mOsmol/kg. En algunas realizaciones, la solución tiene una osmolalidad de aproximadamente 325 mOsmol/kg a aproximadamente 450 mOsmol/kg, de aproximadamente 350 mOsmol/kg a aproximadamente 425 mOsmol/kg, y de aproximadamente 350 mOsmol/kg a aproximadamente 400 mOsmol/kg. En algunas realizaciones, la osmolalidad de la solución es mayor que aproximadamente 300 mOsmol/kg, aproximadamente 325 mOsmol/kg, aproximadamente 350 mOsmol/kg, aproximadamente 375 mOsmol/kg, aproximadamente 400 mOsmol/kg, aproximadamente 425 mOsmol/kg, aproximadamente 450 mOsmol/kg, aproximadamente 475 mOsmol/kg, y aproximadamente 500 mOsmol/kg.

La solución tiene un pH de aproximadamente 5,0 a aproximadamente 7,0. En algunas realizaciones, la solución tiene un pH de aproximadamente 5,0 a aproximadamente 6,5, de aproximadamente 5,5 a aproximadamente 6,5, y de 6,0 a aproximadamente 6,5.

La solución carece de lactosa pero puede comprender cualquier otro vehículo farmacéutico convencional, excipiente o similar (por ejemplo, manitol, almidón, estearato de magnesio, sacarina sódica, talco, celulosa, croscarmelosa de sodio, glucosa, gelatina, sacarosa, carbonato de magnesio, y sustancias similares), o auxiliares, tal como agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes solubilizantes, agentes de tamponamiento de pH y similares (por ejemplo, acetato de sodio, citrato de sodio, derivados de ciclodextrina, monolaurato de sorbitán, acetato de

trietanolamina, oleato de trietanolamina, y similares). En algunas realizaciones, la solución puede carecer de un vehículo farmacéutico convencional, excipiente o similar. En algunas realizaciones, la solución puede consistir esencialmente en levofloxacino y cloruro de magnesio.

La solución comprende una concentración de levofloxacino de aproximadamente 75 mg/ml a aproximadamente 150 mg/ml, una concentración de cloruro de magnesio de aproximadamente 150 mM a aproximadamente 250 mM, un pH de aproximadamente 5 a aproximadamente 7; una osmolalidad de aproximadamente 300 mOsmol/kg a aproximadamente 500 mOsmol/kg, y carece de lactosa.

En algunas realizaciones, la solución comprende una concentración de levofloxacino de aproximadamente 100 mg/ml, una concentración de cloruro de magnesio de aproximadamente 200 mM, un pH de aproximadamente 6,2, una osmolalidad de 383 mOsmol/kg, y carece de lactosa. En algunas realizaciones, la solución consiste esencialmente en una concentración de levofloxacino de aproximadamente 100 mg/ml, una concentración de cloruro de magnesio de aproximadamente 200 mM, un pH de aproximadamente 6,2, una osmolalidad de aproximadamente 383 mOsmol/kg, y carece de lactosa. En algunas realizaciones, la solución consiste en una concentración de levofloxacino de aproximadamente 100 mg/ml, una concentración de magnesio cloruro de aproximadamente 200 mM, un pH de aproximadamente 6,2, una osmolalidad de 383 mOsmol/kg, y carece de lactosa.

En algunas realizaciones, la terapia de levofloxacino en aerosol se puede administrar como tratamiento o profilaxis en combinación o alternando la secuencia terapéutica con otros antibióticos en aerosol, orales o parenterales. Por ejemplo, no limitativo esto puede incluir tobramicina y/u otro aminoglucósido, aztreonam, carumonam y tigemonam y/u otros beta o mono-bactámicos, ciprofloxacina y/u otras fluoroquinolonas, azitromicina y/u otros macrólidos o cetólidos, tetraciclina y/u otras tetraciclinas, quinupristina y/u otras estreptograminas, linezolid y/u otras oxazolidinonas, vancomicina y/u otros glicopéptidos, y cloranfenicol y/u otros fenicoles, y colistina y/u otras polimixinas. En más realizaciones, el antibiótico puede incluir quinolonas, tetraciclinas, glicopéptidos, aminoglicósidos, β-lactamas, rifamicinas, macrólidos/cetólidos, oxazolidinonas, coumermicinas, cloranfenicol, estreptograminas, trimetoprim, sulfametoxazol, o polimixinas. En realizaciones particulares, un antibiótico de las clases anteriores puede ser, por ejemplo, uno de los siguientes. En algunas realizaciones, cualquiera de los antibióticos anteriores se puede administrar por cualquier procedimiento o vía aceptable, por ejemplo, mediante aerosol, por vía oral o parenteral.

Antibióticos beta-lactámicos

Los antibióticos beta-lactámicos incluyen, pero no se limitan a, imipenem, meropenem, biapenem, cefaclor, cefadroxil, cefamandol, cefatrizina, cefazedona, cefazolina, cefixima, cefmenoxima, cefodizima, cefonicid, cefoperazona, ceforanida, cefotaxima, cefotiam, cefpimizol, cefpiramida, cefpodoxima, cefsulodina, ceftazidima, cefteram, ceftezol, ceftibuteno, ceftizoxima, ceftriaxona, cefuroxima, cefuzonam, cefaaceteril, cefalexina, cefaloglicina, cefaloridina, cefalotina, cefapirina, cefradina, cefmetazol, cefoxitina, cefotetán, azthreonam, carumonam, flomoxef, moxalactama, amidinocilina, amoxicilina, ampicilina, azlocilina, carbenicilina, bencilpenicilina, carfecilina, cloxacilina, dicloxacilina, meticilina, mezlocilina, nafcilina, oxacilina, penicilina G, piperacilina, sulbenicilina, temocilina, ticarcilina, cefditoren, SC004, KY-020, cefdinir, ceftibuteno, FK-312, S-1090, CP-0467, BK-218, FK-037, DQ-2556, FK-518, cefozopran, ME1228, KP-736, CP-6232, Ro 09-1227, OPC-20000 y LY206763.

Macrólidos

Los macrólidos incluyen, pero no se limitan a, azitromicina, claritromicina, eritromicina, oleandomicina, rokitamicina, rosaramicin, roxitromicina, y troleandomicina.

Cetólidos

Los cetólidos incluyen, pero no se limitan a, telitromicina y cetrimicina.

Quinolonas

Las quinolonas incluyen, pero no se limitan a, amifloxacina, cinoxacina, ciprofloxacina, enoxacina, fleroxacina, flumequina, lomefloxacina, ácido nalidíxico, norfloxacina, ofloxacina, levofloxacina, ácido oxolínico, pefloxacina, rosoxacina, temafloxacina, tosufloxacina, esparfloxacino, clinafloxacina, moxifloxacina; gemifloxacina; garenofloxacina; PD 131628, PD 138312, PD140248, Q-35, AM-1155, NM394, T-3761, rufloxacina, OPC-17116, DU-6859a (véase, por ejemplo, Sato, K. *et al.*, 1992, Antimicrob Agents Chemother. 37:1491-98), y DV-7751a (véase, por ejemplo, Tanaka, M. *et al.*, 1992, Antimicrob Agents Chemother. 37:2212-18).

Tetraciclinas, glicilciclinas y oxazolidinonas

Las tetraciclinas, glicilciclinas, y oxazolidinonas incluyen, pero no se limitan a, clortetraciclina, demeclocilina, doxiciclina, limeciclina, metaciclina, minociclina, oxitetraciclina, tetraciclina, tigeciclina, linezolida, y eperozolida.

Aminoglucósidos

Los aminoglucósidos incluyen, pero no se limitan a amikacina, arbekacina, butirosina, dibekacina, fortirnicins, gentamicina, kanamicina, neomicina, netilmicina, ribostamicina, sisomicina, espectinomicina, estreptomicina y tobramicina.

Lincosamidas

Las lincosamidas incluyen, pero no se limitan a, clindamicina y lincomicina. Estreptograminas.

Las Estreptograminas incluyen, pero no se limitan a quinupristina.

Glucopéptidos

Los glicopéptidos incluyen, pero no se limitan a vancomicina.

Polimixinas

Las polimixinas incluyen, pero no se limitan a colistina.

Los ejemplos adicionales incluyen fosfomicina, penicilinas, cefalosporinas, carbapenems, penems, y carbacefems.

En algunas realizaciones, una formulación puede incluir una fluoroquinolona en combinación con un agente activo adicional. Como se discute en la presente memoria, algunos de tales agentes activos adicionales pueden incluir antibióticos. Otros agentes activos adicionales pueden incluir broncodilatadores, anticolinérgicos, glucocorticoides, inhibidores de eicosanoides, y combinaciones de los mismos. Los ejemplos de broncodilatadores incluyen salbutamol, levosalbuterol, terbutalina, fenoterol, terbutalina, pirbuterol, procaterol, bitolterol, rimiterol, carbuterol, tulobuterol, reproterol, salmeterol, formoterol, arformoterol, bambuterol, clenbuterol, indacterol, teofilina, roflumilast, cilomilast. Los ejemplos de anticolinérgicos incluyen pratropio y tiotropio. Los ejemplos de glucocorticoides incluyen prednisona, fluticasona, budesonida, mometasona, ciclesonida, y beclometasona. Los ejemplos de eicosanoides incluyen montelukast, pranlukast, zafirlukast, zileuton, ramatroban, y seratrodast. Otros agentes activos adicionales pueden incluir pulmozyme, solución salina hipertónica, agentes que restauran la función del canal de cloruro en FQ, beta-agonistas inhalados, agentes antimuscarínicos inhalados, corticosteroides inhalados, e inhibidores de la fosfodiesterasa inhalados. En algunas realizaciones, la terapia de aerosol antibiótico administrada como tratamiento o profilaxis se puede usar en combinación o alternando secuencias terapéuticas con un agente activo adicional. En más realizaciones, el agente activo adicional se puede administrar como un tratamiento, solo, coformulado, o administrado con la terapia de aerosol antibiótico.

Administración

La solución de levofloxacino y cloruro de magnesio comprende aproximadamente 240 mg de levofloxacino y se administra como un aerosol a dicho ser humano dos veces al día. En algunas realizaciones, la terapia se administra durante al menos 28 días.

La administración de la solución es por inhalación de aerosol. Los procedimientos, dispositivos y composiciones para el suministro se describen en la Publicación de la Solicitud de Patente de los Estados Unidos No. 2006-0276483.

Las composiciones farmacéuticamente aceptables incluyen formas de dosificación sólidas, semisólidas, líquidas y en aerosol, tales como, por ejemplo, polvos, líquidos, suspensiones, complejos, liposomas, partículas, o similares. Preferentemente, las composiciones se proporcionan en formas de dosificación unitaria adecuadas para la administración única de una dosis precisa.

La solución que comprende levofloxacino y cloruro de magnesio y que carece de lactosa puede administrarse sola o en algunas de las alternativas, en combinación con un vehículo farmacéutico convencional, excipiente o similar (por ejemplo, manitol, almidón, estearato de magnesio, sacarina sódica, talco, celulosa, croscarmelosa de sodio, glucosa, gelatina, sacarosa, carbonato de magnesio, y similares). Si se desea, la composición farmacéutica puede contener también cantidades menores de sustancias auxiliares no tóxicas tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes solubilizantes, agentes tamponantes del pH y similares (por ejemplo, acetato de sodio, citrato de sodio, derivados de ciclodextrina, monolaurato de sorbitán, acetato de trietanolamina, oleato de trietanolamina, y similares). Generalmente, dependiendo del modo de administración pretendido, la formulación farmacéutica contendrá aproximadamente 0,005% a 95%, preferentemente aproximadamente 0,5% a 50% en peso de levofloxacino. Los procedimientos reales para preparar tales formas de dosificación son conocidos, o serán evidentes, para aquellos con experiencia en la técnica; por ejemplo, véase Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania.

En una realización preferida, las composiciones toman la forma de una forma de dosificación unitaria, tal como vial que contiene un líquido, sólido a ser suspendido, polvo seco, liofilizado, u otra composición y de este modo la composición puede contener, junto con el ingrediente activo, un diluyente tal como sacarosa, fosfato dicálcico, o similares; un lubricante tal como estearato de magnesio o similares; y un aglutinante tal como almidón, goma de acacia, polivinilpirrolidona, gelatina, celulosa, derivados de celulosa o similares.

Las composiciones líquidas farmacéuticamente administrables pueden, por ejemplo, prepararse por disolución, dispersión, etc. El compuesto activo como se define anteriormente y adyuvantes farmacéuticos opcionales en un vehículo (por ejemplo, agua, solución salina, dextrosa acuosa, glicerol, glicoles, etanol o similares) para formar una solución o suspensión. Las soluciones para uso en aerosol se pueden preparar en formas convencionales, como soluciones o suspensiones líquidas, como emulsiones, o en formas sólidas adecuadas para disolución o suspensión en líquido antes de la producción e inhalación del aerosol. El porcentaje de compuesto activo contenido en tales composiciones en aerosol depende en gran medida de su naturaleza específica, como así de la actividad del compuesto y las necesidades del sujeto. Sin embargo, se pueden emplear porcentajes de ingrediente activo de 0,01% a 90% en solución, y serán mayores si la composición es un sólido, que se diluye posteriormente a los porcentajes anteriores. En algunas realizaciones, la composición comprende 1,0% -50,0% del agente activo en solución.

En algunas realizaciones de los procedimientos, composiciones, y usos proporcionados en la presente, la duración de una terapia, por ejemplo, una terapia con antibióticos en aerosol puede incluir al menos aproximadamente 1 día/mes, al menos aproximadamente 2 días/mes, al menos aproximadamente 3 días/mes, al menos aproximadamente 4 días/mes, al menos aproximadamente 5 días/mes, al menos aproximadamente 6 días/mes, al menos aproximadamente 7 días/mes, al menos aproximadamente 8 días/mes, al menos aproximadamente 9 días/mes, al menos aproximadamente 10 días/mes, al menos aproximadamente 11 días/mes, al menos aproximadamente 12 días/mes, al menos aproximadamente 13 días/mes, al menos aproximadamente 14 días/mes, al menos aproximadamente 15 días/meses, al menos aproximadamente 16 días/mes, al menos aproximadamente 17 días/mes, al menos aproximadamente 18 días/mes, al menos aproximadamente 19 días/mes, al menos aproximadamente 20 días/mes, al menos aproximadamente 21 días/mes, al menos aproximadamente 22 días/mes, al menos aproximadamente 23 días/mes, al menos aproximadamente 24 días/mes, al menos aproximadamente 25 días/mes, al menos aproximadamente 26 días/mes, al menos aproximadamente 27 días/mes, al menos aproximadamente 28 días/mes, al menos aproximadamente 29 días/mes, al menos aproximadamente 30 días/mes, y al menos aproximadamente 31 días/mes.

La solución se administra dos veces al día.

Suministro de aerosol

Para la administración pulmonar, se evitan las vías respiratorias superiores en favor de las vías respiratorias medias e inferiores. La administración pulmonar de fármacos se puede realizar por inhalación de un aerosol a través de la boca y la garganta. Las partículas que tienen un diámetro aerodinámico mediano de masa (MMAD) mayor que aproximadamente 5 micrómetros generalmente no alcanzan el pulmón; en cambio, tienden a impactar en la parte posterior de la garganta y son tragadas y posiblemente absorbidas por vía oral. Las partículas que tienen diámetros de aproximadamente 2 a aproximadamente 5 micrómetros son lo suficientemente pequeñas para llegar a la región pulmonar superior a media (vías respiratorias de conducción), pero son demasiado grandes para llegar a los alvéolos. Las partículas más pequeñas, es decir, aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2 micrómetros, son capaces de alcanzar la región alveolar. Las partículas que tienen diámetros menores que aproximadamente 0,5 micrómetros también se pueden depositar en la región alveolar por sedimentación, aunque las partículas muy pequeñas pueden exhalarse.

En una realización, un nebulizador se selecciona sobre la base de que permite la formación de un aerosol de levofloxacino desvelado en la presente que tiene un MMAD predominantemente de aproximadamente 2 a aproximadamente 5 micrómetros. En una realización, la cantidad suministrada de levofloxacino proporciona un efecto terapéutico para las infecciones respiratorias. El nebulizador puede suministrar un aerosol que comprende un diámetro aerodinámico mediano de masa de aproximadamente 2 micrómetros a aproximadamente 5 micrómetros con una desviación estándar geométrica menor o igual que aproximadamente 2,5 micrómetros, un diámetro aerodinámico mediano de masa de aproximadamente 2,5 micrómetros a aproximadamente 4,5 micrómetros con una desviación estándar geométrica menor o igual que aproximadamente 1,8 micrómetros, y un diámetro aerodinámico mediano de masa de aproximadamente 2,8 micrómetros a aproximadamente

4,3 micrómetros con una desviación geométrica estándar menor o igual que aproximadamente 2 micrómetros. En algunas realizaciones, el aerosol se puede producir utilizando un nebulizador de malla vibratoria. Un ejemplo de un nebulizador de malla vibratoria incluye el nebulizador PART E-FLOW®. Más ejemplos de nebulizadores se proporcionan en la Patente de los Estados Unidos No. 4.268.460; 4.253.468; .046.146; 3.826.255; 4.649.911; 4.510.929; 4.624.251; 5.164.740; 5.586.550; 5.758.637; 6.644.304; 6.338.443; 5.906.202; 5.934.272; 5.960.792; 5.971.951; 6.070.575; 6.192.876; 6.230.706; 6.349.719; 6.367.470; 6.543.442; 6.584.971; 6.601.581; 4.263.907; 5.709.202; 5.823.179; 6.192.876; 6.644.304; 5.549.102; 6.083.922; 6.161.536; 6.264.922; 6.557.549; y 6.612.303. Más ejemplos comerciales de nebulizadores que se pueden usar con las formulaciones descritas en la presente incluyen Respirgard II®, Aeroneb®, Aeroneb® Pro, y Aeroneb® Go producido por Aerogen; AERx® y AERx Essence™ producido por Aradigm; Porta-Neb®, Freeway Freedom™, Sidestream Ventstream e I-neb producido por Respironics, Inc.; y PARI LC-Plus®, PARI LC-Star®, producido por PART, GmbH. Mediante un ejemplo adicional no limitante, la Patente de los Estados Unidos No. 6.196.219, se incorpora en la presente en su totalidad como referencia.

La cantidad de levofloxacina que se administra como un aerosol (como una dosis respirable, dosis cargada en nebulizador y/o dosis depositada) incluye aproximadamente 240 mg.

El aerosol se puede administrar a los pulmones en menos que aproximadamente 10 minutos, aproximadamente 5 minutos, aproximadamente 4 minutos, aproximadamente 3 minutos, aproximadamente 2 minutos a aproximadamente 1 hora.

Indicaciones

La solución descrita en la presente se puede usar para tratar la fibrosis quística en un ser humano, en el que dicho ser humano tiene una infección pulmonar que comprende *P. aeruginosa*. Algunas realizaciones incluyen tratar una infección pulmonar que comprende *P. aeruginosa* y una o más bacterias adicionales que pueden incluir *Pseudomonas fluorescens, Pseudomonas acidovorans, Pseudomonas alcaligenes, Pseudomonas putida, Stenotrophomonas sp., por ej., Stenotrophomonas maltophilia, Aeromonas hydrophila, Escherichia coli, Citrobacter freundii, Salmonella typhimurium, Salmonella typhi, Salmonella paratyphi, Salmonella enteritidis, Shigella dysenteriae, Shigella flexneri, Shigella sonnei, Enterobacter cloacae, Enterobacter aerogenes, Klebsiella pneumoniae, Klebsiella oxytoca, Serratia marcescens, Morganella morganii, Proteus mirabilis, Proteus vulgaris, Providencia alcalifaciens, Providencia rettgeri, Providencia stuartii, Acinetobacter calcoaceticus, Acinetobacter haemolyticus, Yersinia enterocolitica, Yersinia pestis, Yersinia pseudotuberculosis, Yersinia intermedia, Bordetella pertussis, Bordetella parapertussis, Bordetella bronchiseptica, Haemophilus influenzae, Haemophilus parainfluenzae, Haemophilus haemolyticus, Haemophilus parahaemolyticus, Haemophilus ducreyi, Pasteurella multocida, Pasteurella haemolytica, Helicobacter pylori, Campylobacter fetus, Campylobacter jejuni, Campylobacter coli, Borrelia burgdorferi, Vibrio cholera, Vibrio parahaemolyticus, Legionella pneumophila, Listeria monocytogenes, Neisseria gonorrhoeae, Neisseria meningitidis, Burkholderia cepacia, Francisella tularensis, Kingella,* y *Moraxella.* En algunas realizaciones, la infección pulmonar puede incluir una bacteria anaerobia gramnegativa. En más realizaciones, la infección pulmonar puede incluir una o más de las bacterias seleccionadas del grupo que consiste en *Bacteroides fragilis, Bacteroides distasonis,* grupo de homología *Bacteroides 3452A, Bacteroides vulgatus, Bacteroides ovalus, Bacteroides thetaiotaomicron, Bacteroides uniformis, Bacteroides eggerthii,* y *Bacteroides splanchnicus*. En algunas realizaciones, la infección pulmonar puede incluir una bacteria grampositiva. En algunas realizaciones, la infección pulmonar puede incluir una o más de las bacterias seleccionadas del grupo que consiste en *Corynebacterium diphtheriae, Corynebacterium ulcerans, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus agalactiae, Streptococcus pyogenes, Streptococcus milleri; Streptococcus (Grupo G); Streptococcus (Grupo C/F); Enterococcus faecalis, Enterococcus faecium, Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis, Staphylococcus saprophyticus, Staphylococcus intermedius, Staphylococcus hyicus subs P. hyicus, Staphylococcus haemolyticus, Staphylococcus hominis,* y *Staphylococcus saccharolyticus*. En algunas realizaciones, la infección pulmonar puede incluir una bacteria anaeróbica grampositiva. En algunas realizaciones, la infección pulmonar puede incluir una o más bacterias seleccionadas del grupo que consiste en *Clostridium difficile, Clostridium perfringens, Clostridium tetini*, y *Clostridium botulinum*. En algunas realizaciones, la infección pulmonar puede incluir una bacteria con resistencia a ácido-alcohol. En algunas realizaciones, la infección pulmonar puede incluir una o más bacterias seleccionadas del grupo que consiste en *Mycobacterium tuberculosis, Mycobacterium avium, Mycobacterium intracellulare,* y *Mycobacterium leprae*. En algunas realizaciones, la infección pulmonar puede incluir una bacteria atípica. En algunas realizaciones, la infección pulmonar puede incluir una o más bacterias seleccionadas del grupo que consiste en *Chlamydia pneumoniae* y *Mycoplasma pneumoniae*. En algunas realizaciones, la infección pulmonar puede comprender una bacteria gramnegativa no fermentadora (NFGNB). Los ejemplos de NFGNB pueden incluir *Burkholeria spp., Stenotrophomonas spp., Acinetobacter spp., Pseudomonas spp.,* y *Achromobacter spp*. Más ejemplo de bacterias útiles en los procedimientos y composiciones proporcionados en la presente se puede encontrar en “Bergey’s Manual of Systematic Bacteriology,” Editor jefe: Garrity, George M. Boone, David R.; Castenholz, Richard W. (Eds.) Originalmente publicado por Williams & Wilkins, 1984, 2° ed., (2001).

Algunas composiciones proporcionadas en la presente pueden ser especialmente apropiadas para el tratamiento de infecciones y trastornos pulmonares que incluyen cepas microbianas que pueden ser difíciles de tratar con un agente antimicrobiano administrado en forma parenteral debido a la necesidad de niveles altos de dosis parenterales, que puede causar efectos secundarios indeseables, o debido a la falta de algún agente antimicrobiano clínicamente eficaz. Por ejemplo, la administración de un aerosol de levofloxacino directamente al sitio de la infección puede reducir la exposición sistémica y puede maximizar la cantidad de levofloxacino al sitio de la infección microbiana. Tales procedimientos pueden ser apropiados para el tratamiento de infecciones que implican microbios que son susceptibles al levofloxacino como una forma de reducir la frecuencia de selección de microbios resistentes.

En algunas realizaciones, el aerosol de levofloxacino formulado con cloruro de magnesio se administra a un nivel suficiente para superar la resistencia a la aparición en bacterias o aumentar la eficiencia de eliminación de tal manera que no exista la oportunidad de desarrollar resistencia.

Algunas realizaciones de las composiciones descritas en la presente memoria incluyen lograr una reducción de una infección pulmonar. Una reducción de una infección pulmonar se puede medir usando una variedad de procedimientos diferentes. Por ejemplo, en una infección pulmonar que comprende uno o más organismos, puede medirse una reducción en la densidad del organismo. En algunas realizaciones, el tratamiento puede lograr una reducción en la densidad de un organismo en al menos aproximadamente 1%, aproximadamente 5%, aproximadamente 10%, aproximadamente 15%, aproximadamente 20%, aproximadamente 25%, aproximadamente 30%, aproximadamente 35%, aproximadamente 40%, aproximadamente 45%, aproximadamente 50%, aproximadamente 55%, aproximadamente 60%, aproximadamente 65%, aproximadamente 70%, aproximadamente 75%, aproximadamente 80%, aproximadamente 85%, aproximadamente 90%, aproximadamente 95%, a aproximadamente 100%. En algunas

realizaciones, el tratamiento puede lograr una reducción en la densidad de un organismo en al menos aproximadamente 85%, aproximadamente 86%, aproximadamente 87%, aproximadamente 88%, aproximadamente 89%, aproximadamente 90%, aproximadamente 91%, aproximadamente 92%, aproximadamente 93%, aproximadamente 94%, aproximadamente 95%, aproximadamente 96%, aproximadamente 97%, aproximadamente 98%, aproximadamente 99%, y aproximadamente 100%.

La densidad de un organismo se puede medir en una muestra tomada de un sujeto, por ejemplo, lavado, esputo y suero bronquial alveolar. En algunas realizaciones la densidad de un organismo se puede reducir en al menos aproximadamente 0,1, aproximadamente 0,2, aproximadamente 0,3, aproximadamente 0,4, aproximadamente 0,5, aproximadamente 0,6, aproximadamente 0,7, aproximadamente 0,8, aproximadamente 0,8, aproximadamente 1,0, aproximadamente 1,1, aproximadamente 1,2, aproximadamente 1,3, aproximadamente 1,4, aproximadamente 1,5, aproximadamente 1,6, aproximadamente 1,7, aproximadamente 1,8, aproximadamente 1,9, aproximadamente 2,0, aproximadamente 2,1, aproximadamente 2,2, aproximadamente 2,3, aproximadamente 2,4, aproximadamente 2,5 $\log_{10}$ de UFC/g de esputo, o más.

Algunas realizaciones de las composiciones descritas en la presente pueden incluir lograr una mejora en un parámetro de la función pulmonar. Los ejemplos de tales parámetros pueden incluir FEV (volumen espiratorio forzado), FEV_1 (volumen espiratorio forzado en 1 segundo), y FEF 25-75 (flujo espiratorio forzado 25-75%). En algunas realizaciones, el FEV_1 de un sujeto puede aumentarse utilizando los procedimientos y composiciones descritos en la presente, en al menos aproximadamente 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9% , 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 21%, 22%, 23%, 24%, 25%, y más. En algunas realizaciones, el FEV_1 de un sujeto puede aumentarse utilizando los procedimientos y composiciones descritos en la presente, en al menos aproximadamente 0,01 L, 0,02 L, 0,03 L, 0,04 L, y 0,05 L, y en al menos aproximadamente 0,1 L, 0,2 L, 0,3 L, 0,4 L, 0,5 L, 0,6 L, 0,7 L, 0,8 L, 0,9 L, 1,0 L, y más.

En algunas realizaciones, el FEF 25-75 de un sujeto se puede aumentar usando las composiciones descritas en la presente, en al menos aproximadamente 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8 %, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 21%, 22%, 23%, 24%, y 25%. En algunas realizaciones, el FEF 25-75 de un sujeto puede aumentarse utilizando los procedimientos y composiciones descritos en la presente, en al menos aproximadamente 0,01 L, 0,02 L, 0,03 L, 0,04 L, y 0,05 L, y en al menos aproximadamente 0,1 L , 0,2 L, 0,3 L, 0,4 L, 0,5 L, 0,6 L, 0,7 L, 0,8 L, 0,9 L, 1,0 L, y más.

Algunas realizaciones de las composiciones descritas en la presente memoria pueden incluir reducir la necesidad de un sujeto por otros antibióticos inhalados o sistémicos, tal como antimicrobianos antipseudomona. Tal reducción se puede medir por una variedad de procedimientos, por ejemplo, por el aumento en el tiempo en que se requieren otros antibióticos inhalados o sistémicos. Una reducción en tal necesidad se puede medir por una variedad de medios estadísticos. Por ejemplo, pueden usarse relaciones de riesgo en un análisis de supervivencia. En algunas realizaciones, la relación de riesgo es menor que aproximadamente 1,0, 0,9, 0,8, 0,7, 0,6, 0,5, 0,4, 0,3, 0,2, 0,1, y menos.

Algunas realizaciones de las composiciones descritas en la presente pueden incluir disminuir la frecuencia de las exacerbaciones, la gravedad de las exacerbaciones, la duración de las exacerbaciones, o la probabilidad de que se produzca una exacerbación. Una exacerbación puede definirse por cualquiera de varios procedimientos y criterios proporcionados por tales procedimientos. En algunas realizaciones, un paciente puede tener simultáneamente al menos 4 síntomas/signos de la definición de Fuchs de una exacerbación (Fuchs *HJ, et al.* Effect of aerosolized recombinant human DNase on exacerbations of respiratory symptoms and on pulmonary function in patients with cystic fibrosis. N Engl J Med 1994; 331:637-642). Los síntomas/signos definidos por los criterios de Fuchs incluyen: cambios en el esputo; hemoptisis nueva o mayor; aumento de la tos; aumento de la disnea; malestar general, fatiga o letargo; temperatura superior a 38ºC; anorexia o pérdida de peso; dolor o sensibilidad en los senos; cambios en la secreción de los senos; cambios en el examen físico del tórax; disminución de la función pulmonar en un 10% o más de un valor previamente registrado; y cambios radiográficos indicativos de una infección pulmonar.

En algunas realizaciones, un paciente con un perfil de exacerbación mejorado puede tener al menos 1, al menos 2, al menos 3, y al menos 4 de los siguientes signos/síntomas, donde los cambios pueden ser relativos a la experiencia típica de un paciente, por ejemplo, la experiencia diaria, y la experiencia semanal.

(1) Cambio en el esputo, por ejemplo, para la producción del esputo: los pacientes no presentan ningún cambio, o tienen una cantidad un poco menor o mucho menor de esputo al toser, o para el cambio en el aspecto del esputo: para el espesor del esputo, los pacientes tienen un esputo un poco más delgado o mucho más delgado; para el color del esputo, los pacientes tienen un mejor color del esputo (la categoría “mejor” aumenta de color marrón → verde → amarillo → claro).

(2) Hemoptisis, por ejemplo, los pacientes tienen una pequeña disminución o una gran disminución de la cantidad de sangre tosida.

(3) Tos, por ejemplo, para la intensidad de la tos, los pacientes tienen una tos un poco más ligera, o mucho más ligera; para la frecuencia de la tos, los pacientes tosen un poco menos a menudo o mucho menos a menudo.

(4) Disnea, por ejemplo, para la disnea con el esfuerzo, los pacientes respiran con un poco más de facilidad o con mucha más facilidad mientras realizan sus actividades diarias.

(5) Malestar general, fatiga o letargo, por ejemplo, los pacientes tienen un poco más de energía o mucha más energía, y/o pacientes realizan sus actividades diarias, por ejemplo, subir las escaleras, con un poco más de facilidad, o mucha más facilidad.

(6) Temperatura, por ejemplo, los pacientes tienen una temperatura normal sana, por ejemplo, aproximadamente 37 ° C, o los pacientes no tienen un antecedente reciente de fiebre.

(7) Anorexia o pérdida de peso, por ejemplo, los pacientes no tienen ningún cambio en el peso, o tienen un aumento de peso pequeño, y/o los pacientes tienen un pequeño aumento en el apetito.

(8) Dolor o sensibilidad en los senos, por ejemplo, el paciente no tiene dolor o sensibilidad en los senos, o tiene menos dolor o sensibilidad en los senos.

(9) Cambios en la secreción de los senos, por ejemplo, los pacientes tienen una mejor secreción de los senos (una disminución en el espesor y/o mejor color).

(10) Cambios en el examen físico del tórax, por ejemplo, los pacientes tienen signos mejorados en el examen del pecho y pueden informar, por ejemplo, una pequeña disminución de la congestión en el pecho, o una gran disminución de la congestión en el pecho.

(11) Función pulmonar en un 10% o más de un valor previamente registrado, por ejemplo, los pacientes tienen una función pulmonar mejorada en las pruebas de función pulmonar.

(12) Cambios radiográficos indicativos de infección pulmonar, por ejemplo, los pacientes muestran cambios radiográficos mejorados que indican una infección pulmonar reducida.

En algunas realizaciones, la tolerancia al ejercicio y/o el absentismo de eventos programados, por ejemplo, la escuela o el trabajo, se pueden medir como signos/síntomas de exacerbaciones.

La Tabla 1 sintetiza una variedad de procedimientos útiles para medir las exacerbaciones.

TABLA 1

Signo/Síntoma	**Procedimiento/Protocolo**						
	Fuchs	**Ramsey**	**CFF**	**Rosenfeld (Seattle)[A]**	**Kraynack[B]**	**Rabin**	**Blummer**
Tos	X	X	X	X	X	X	X
Esputo	X	X	X	X	X	X	X
Hemoptisis	X				X	X	
Disnea	X				X		X
Tolerancia al Ejercicio			X	X	X		X
Ausentismo		X	X	X	X		
Fatiga	X				X		X
Fiebre	X	X	X		X		
Poco apetito/pérdida del apetito	X	X	X	X	X	X	X
Dolor en los senos	X	X					
Secreción de los senos	X						

Signo/Síntoma	Procedimiento/Protocolo						
	Fuchs	Ramsey	CFF	Rosenfeld (Seattle)[A]	Kraynack[B]	Rabin	Blummer
Examen del pecho	X		X	X	X	X	X
Taquipnea		X	X				X
Función pulmonar	X	X	X	(X)	X	X	X
CXR	X		X		X		X
SaO_2			X		X		
Neutrófilos		X					
Criterios	4/12 más antibióticos	2/5 más 1/3	3/11	Puntuación	Puntuación	¾	¾

A: Rosenfeld M. *et al.*, Defining a pulmonary exacerbation in cystic fibrosis. J. of Pediatrics 139:359-365(2001), incorporado en su totalidad como referencia.

B: Kraynack N.C. et al., Improving care at cystic fibrosis centers through quality improvement. Semin Respir Crit Care Med. 2009 Oct;30(5):547-58), incorporado en su totalidad como referencia.

Algunas realizaciones de cualquiera de los usos anteriores incluyen administrar levofloxacino en combinación con cloruro de magnesio en una cantidad de dosis, plan de administración, y/o forma de administración suficiente para lograr los resultados citados con anterioridad.

Poblaciones de pacientes pediátricos

La solución proporcionada en la presente se refiere al uso de la solución para tratar la fibrosis quística en un ser humano que tiene una infección pulmonar que comprende *P. aeruginosa*. En algunas realizaciones, el ser humano es un paciente pediátrico. En algunas realizaciones, el ser humano tiene una edad menor que aproximadamente 18 años, menor que aproximadamente 17 años, menor que aproximadamente 16 años, menor que aproximadamente 15 años, menor que aproximadamente 14 años, menor que aproximadamente 13 años, menor que aproximadamente 12 años, menor que aproximadamente 11 años, menor que aproximadamente 10 años, menor que aproximadamente 9 años, menor que aproximadamente 8 años, menor que aproximadamente 7 años, menor que aproximadamente 6 años, menor que aproximadamente 5 años, menor que aproximadamente 4 años, menor que aproximadamente 3 años, menor que aproximadamente 2 años, y menor que aproximadamente 1 año.

Las dosis de levofloxacino en aerosol para sujetos pediátricos pueden ser menores que la dosis para un sujeto adulto. En algunas realizaciones, las dosis se pueden determinar, en parte, debido al peso de un sujeto. Por ejemplo, un sujeto que tiene un peso de aproximadamente 14 kg a aproximadamente 21 kg puede recibir una dosis de aproximadamente 120 mg, un sujeto que tiene un peso de aproximadamente 22 kg a aproximadamente 30 kg puede recibir una dosis de aproximadamente 180 mg de dosis, y un sujeto que tiene un peso mayor que aproximadamente 30 kg puede recibir una dosis de aproximadamente 240 mg. El levofloxacino en aerosol se administra dos veces al día. En algunas realizaciones, el levofloxacino en aerosol se puede administrar durante un periodo de al menos aproximadamente 1 día, 3 días, 5 días, 10 días, 15 días, 20 días, y 30 días. En realizaciones particulares, el levofloxacino en aerosol se administra dos veces al día durante 14 días.

En algunas realizaciones, el ser humano tiene un peso corporal menor que aproximadamente 70 kg, menor que aproximadamente 60 kg, menor que aproximadamente 50 kg, menor que aproximadamente 40 kg, menor que aproximadamente 30 kg, menor que aproximadamente 20 kg, y menor que aproximadamente 10 kg.

En algunas realizaciones, el ser humano tiene un área de superficie corporal menor que aproximadamente 1,8 m^2, menor que aproximadamente 1,6 m^2, menor que aproximadamente 1,4 m^2, menor que aproximadamente 1,2 m^2, menor que aproximadamente 1,0 m^2, menor que aproximadamente 0,8 m^2, menor que aproximadamente 0,6 m^2, menor que aproximadamente 0,4 m^2.

En algunas realizaciones, el tratamiento de uno de los seres humanos anteriores comprende lograr un AUC de suero normalizado por dosis de al menos aproximadamente 5 (ng.h/L)/mg de dosis, al menos aproximadamente 10 (ng.h/L)/mg de dosis, al menos aproximadamente 20 (ng.h/L)/mg de dosis, al menos aproximadamente 40 (ng.h/L)/mg

de dosis, al menos aproximadamente 60 (ng.h/L)/mg de dosis, al menos aproximadamente 80 (ng.h/L)/mg de dosis, y al menos aproximadamente 100 (ng.h/L)/mg de dosis.

En algunas realizaciones, el tratamiento de uno de los seres humanos anteriores comprende lograr una $C_{máx}$ de suero normalizado por dosis mayor que aproximadamente 1 µg/L/mg de dosis administrada, mayor que aproximadamente 2 µg/L/mg de dosis administrada, mayor que aproximadamente 3 µg/L/mg de dosis administrada, mayor que aproximadamente 4 µg/L/mg de dosis administrada, mayor que aproximadamente 5 µg/L/mg de dosis administrada, mayor que aproximadamente 6 µg/L/mg de dosis administrada, mayor que aproximadamente 7 µg/L/mg de dosis administrada, mayor que aproximadamente 8 µg/L/mg de dosis administrada, mayor que aproximadamente 9 µg/L/mg de dosis administrada, mayor que aproximadamente 10 µg/L/mg de dosis administrada, mayor que aproximadamente 11 µg/L/mg de dosis administrada, mayor que aproximadamente 12 µg/L/mg de dosis administrada, mayor que aproximadamente 13 µg/L/mg de dosis administrada, mayor que aproximadamente 14 µg/L/mg de dosis administrada, mayor que aproximadamente 15 µg/L/mg de dosis administrada, y mayor que aproximadamente 16 µg/L/mg de dosis administrada.

Algunas realizaciones de cualquiera de los procedimientos anteriores para el tratamiento de los seres humanos mencionados incluyen administrar levofloxacino en combinación con cloruro de magnesio en una cantidad de dosis, plan de administración, y/o forma de administración suficiente para lograr los resultados mencionados.

Ejemplos

Ejemplo 1 - Estudio clínico de fase 1 b con levofloxacino

Se llevó a cabo un estudio multicéntrico, ciego, individual, con escalada de dosis, controlado por placebo, de fase 1b, para evaluar el perfil de seguridad, tolerabilidad y farmacocinética (PK) de levofloxacino en aerosol que se administra a los pacientes con FQ estables. Todos los pacientes habían tenido *P. aeruginosa* cultivada en el esputo dentro de los 24 meses anteriores y en la visita de selección. El fármaco de estudio se administró dos veces al día durante hasta 14 días a tres dosis por aerosol usando un dispositivo PART eFlow. Las dosis respirables administradas (RDD) fueron de aproximadamente 40 mg, 80 mg, y 120 mg por tratamiento, correspondientes a las dosis cargadas de 78 mg, 175 mg y 260 mg, respectivamente. Por lo tanto, las DDR diarias totales estimados fueron de 80 mg, 160 mg, y 240 mg. Los fármacos de estudio se administraron a 30 mg/ml (para una dosis de 40 mg) o 50 mg/ml (para dosis de 80 mg y 120 mg). La Tabla 2 muestra las formulaciones de los fármacos de estudio.

TABLA 2

	30 mg/ml de solución de Levofloxacino	**50 mg/ml de solución de Levofloxacino**	**Placebo**
Levofloxacino, mg/ml mM)	30 (81,6)	50 (136)	0
Magnesio, mg/ml (mM)	1,5 (60)	2,4 (100)	2,4 (100)
Cloruro, mg/ml (mM)	4,3 (120)	7,1 (200)	7,1 (200)
Lactosa, mg/ml (mM)	51,4 (150)	51,4 (150)	51,4 (150)
pH	6,3	6,3	6,5
Osmolalidad, mOsm/kg	314	400	424

Todos los pacientes usaron al menos 1 medicación concomitante durante el estudio. Las medicaciones concomitantes son aquellas medicaciones que se toman después de la primera dosis del Fármaco de Estudio, independientemente de la fecha de inicio de la medicación. Las medicaciones concomitantes utilizadas por al menos 20% de los pacientes incluyen Salbutamol, Dornasa alfa, Azitromicina, Seretide, Pancrelipasa, Aleks, soluciones Hipertónicas, y Nortase.

Resultados de eficacia

La Tabla 3 sintetiza los resultados para pruebas de la función pulmonar para las mediciones de FEV_1. La mayor mejora relativa en FEV_1 después de 7 y 14 días de dosificación se observó en la cohorte de levofloxacino RDD de 120 mg (260 mg cargados), con una mejoría media de 14,79% y 17,58%, respectivamente. Una mejoría media de 8,90% persistió durante las 2 semanas a la visita de seguimiento. Además, parecía haber una respuesta a la dosis en los pacientes que reciben levofloxacino con los pacientes en los grupos de dosis de 80 mg y 120 mg con una mejora en el FEV_1, mientras que no en aquellos en el grupo de dosis de 40 mg. Los 9 pacientes en el grupo de dosis de 120 mg tienen un aumento relativo de FEV_1, en el que 4 de 9 pacientes tienen al menos un aumento de 20%.

TABLA 3

	Mediana de cambio de FEVi (%) para cada Grupo de Tratamiento			
Punto de tiempo	**Placebo**	**40 mg RDD de Levofloxacino**	**80 mg RDD de Levofloxacino**	**120 mg RDD de Levofloxacino**
Día 7	n=10 5,75	n=10 -0,75	n=10 6,15	n=9 10,20
Día 14	n=8 1,20	n=10 -1,55	n=10 2,95	n=9 16,90

La Tabla 4 se muestran los cambios relativos del valor de referencia a través de las visitas (Día 1, 2, 7, 14, y 21) en las pruebas de la función pulmonar para FEV_1. En la Tabla 3, el cambio relativo del valor de referencia (CBG) se calculó como “Resultado” FEV_1 menos “Valor de Referencia” FEV_1 dividido por “Valor de Referencia” FEV_1.

TABLA 4

	FEV_1 (L) para cada Grupo de Tratamiento			
Punto de tiempo	**Placebo N=10**	**40 mg RDD de Levofloxacino N=10**	**80 mg RDD de Levofloxacino N=10**	**120 mg RDD de Levofloxacino N=10**
Día 1 Predosis (Valor de referencia)				
n	10	10	10	10
Media (SD)	2,62 (1,150)	2,26 (0,534)	2,06 (0,649)	2,56 (1,121)
Mediana	2,46	2,30	1,95	2,23
Mínimo, máximo	1,31, 4,90	1,58, 3,50	1,17, 3,19	1,43, 4,71
Día 2 Resultados de Predosis				
n	10	10	10	10
Media (SD)	2,75 (1,310)	2,31 (0,594)	2,10 (0,709)	2,73 (1,132)
Mediana	2,43	2,32	2,00	2,38
Mínimo, máximo	1,33, 5,50	1,57, 3,60	1,13, 3,46	1,40, 4,72
Día 2 CFB (%) Relativo				
n	10	10	10	10
Media (SD)	3,85 (6,627)	1,92 (8,315)	1,57 (5,149)	7,29 (10,081)
Mediana	2,00	-0,30	1,90	6,60
Mínimo, máximo	-7,10, 12,20	-6,30, 21,70	-7,60, 8,90	-4,70, 23,90
Día 7 Resultados				
n	10	10	10	9
Media (SD)	2,82 (1,361)	2,30 (0,544)	2,26 (0,831)	3,07 (1,220)
Mediana	2,35	2,30	2,08	2,40

	FEV$_1$ (L) para cada Grupo de Tratamiento			
Punto de tiempo	**Placebo N=10**	**40 mg RDD de Levofloxacino N=10**	**80 mg RDD de Levofloxacino N=10**	**120 mg RDD de Levofloxacino N=10**
Mínimo, máximo	1,39, 5,20	1,49, 3,48	1,20, 3,79	1,79, 4,99
Día 7 CFB (%) Relativo				
n	10	10	10	9
Media (SD)	5,86 (10,196)	1,60 (6,985)	9,42 (18,911)	14,79 (12,865)
Mediana	5,75	-0,75	6,15	10,20
Mínimo, máximo	-6,50, 29,40	-5,70, 17,90	-7,40, 59,90	3,40, 37,70
Día 14 Resultados de Predosis				
n	8	10	10	9
Media (SD)	2,99 (1,272)	2,26 (0,524)	2,09 (0,616)	3,12 (1,173)
Mediana	3,11	2,30	2,10	2,57
Mínimo, máximo	1,47, 5,20	1,55, 3,38	1,19, 3,21	1,74, 4,78
Día 14 CFB (%) Relativo				
n	8	10	10	9
Media (SD)	2,00 (5,529)	0,21 (8,440)	2,69 (10,125)	17,58 (15,089)
Mediana	1,20	-1,55	2,95	16,90
Mínimo, máximo	-6,70, 8,80	-8,70, 23,10	-19,40, 19,10	1,50, 41,50
Día 21/Resultados de ET				
n	10	10	10	10
Media (SD)	2,75 (1,327)	2,16 (0,517)	2,03 (0,632)	2,75 (1,155)
Mediana	2,28	2,07	2,04	2,48
Mínimo, máximo	1,17, 5,10	1,46, 3,42	1,06, 2,82	1,49, 4,87
Día 21/CFB (%) Relativo de ET				
n	10	10	10	10
Media (SD)	3,20 (10,157)	-4,25 (7,092)	-1,03 (8,880)	8,90 (15,789)
Mediana	1,75	-5,80	-3,10	10,10
Mínimo, máximo	-10,70, 20,60	-12,70, 11,80	-11,60, 12,90	-15,90, 38,70
ET = terminación temprana				

Las unidades formadoras de colonias de *P. aeruginosa* en el Día 1 se compararon con las unidades formadoras de colonias en el Día 7 y 14. La Tabla 5 sintetiza el cambio porcentual en el esputo de *P. aeruginosa* (log UFC/g) en grupos de tratamiento. Se observaron disminuciones en el esputo de *P. aeruginosa* en todos los días de dosificación.

TABLA 5

Punto de tiempo	**Mediana de cambio en el esputo de *P. aeruginosa* (log UFC/g) para Grupo de Tratamiento**	
	Placebo	**Solución de levofloxacina**
Día 7	0,04 (n=9)	-0,50 (n=21)
Día 14	0,04 (n=9)	-1,23 (n=21)

Resultados de seguridad

No se informaron eventos adversos graves relacionados con los fármacos de estudio. La mayoría de los eventos adversos fueron leves o moderados en gravedad y autolimitantes. La mayoría de los eventos adversos fueron leves, con quejas de sabor, tos y dolor de cabeza como los eventos adversos más comúnmente observados. Ninguno de los pacientes que recibieron solución de levofloxacino para inhalación cumple los criterios de intolerancia de fármacos. Los eventos adversos informados en más de 1 paciente que recibe levofloxacino incluyen dolor abdominal, tos, progresión de la enfermedad (exacerbación aguda), disgeusia (mal sabor), hemoptisis, dolor de cabeza, congestión nasal, dolor nasofaríngeo (dolor de garganta), congestión de las vías respiratorias y sibilancias. La Tabla 6 sintetiza los eventos adversos observados en más de un paciente con FQ que recibe levofloxacino. Por consiguiente, estos resultados demostraron la seguridad y tolerabilidad de levofloxacino con dosis múltiples durante 14 días.

TABLA 6

	Grupo de Tratamiento			
Evento adverso	**40 mg de Levofloxacino (N=10)**	**80 mg de Levofloxacino (N=10)**	**120 mg de Levofloxacino (N=10)**	**Placebo (N=10)**
Dolor abdominal	1 (10%)	-	1 (10%)	-
Alopecia	-	1 (10%)	-	-
Ampollas con sangre	-	-	1 (10%)	-
Ruido anormal al respirar		-	1 (10%)	-
Incomodidad en el pecho	-	1 (10%)	-	1 (10%)
Tos	-	4 (40%)	4 (40%)	1 (10%)
Diarrea	1 (10%)	-	-	-
Progresión de la enfermedad	-	-	2 (20%)	1 (10%)
Sialorrea		1 (10%)		
Disgeusia	3 (30%)	6 (60%)	5 (50%)	1 (10%)
Disnea	1 (10%)	-	-	-
Fatiga	-	1 (10%)	-	-
Dolor lateral	1 (10%)	-	-	-

	Grupo de Tratamiento			
Evento adverso	**40 mg de Levofloxacino (N=10)**	**80 mg de Levofloxacino (N=10)**	**120 mg de Levofloxacino (N=10)**	**Placebo (N=10)**
Volumen espiratorio forzado disminuido	-	1 (10%)	-	1 (10%)
Hemoptisis	-	1 (10%)	1 (10%)	-
Dolor de cabeza	-	2 (20%)	2 (20%)	-
Migraña	-	1 (10%)	-	-
Congestión nasal	-	1 (10%)	1 (10%)	-
Dolor no cardíaco en el pecho	-	1 (10%)	-	-
Candidiasis oral	-	1 (10%)	-	-
Parestesia oral	-	-	1 (10%)	-
Dolor faringolaríngeo	-	-	2 (20%)	-
Prueba de función pulmonar disminuida	-	-	1 (10%)	-
Pirexia	-	-	1 (10%)	-
Sarpullido eritematoso	-	-	1 (10%)	-
Congestión del tracto respiratorio	-	-	2 (20%)	-
Náuseas	-	1 (10%)	-	-
Rinorrea	-	1 (10%)	-	-
Sed	-	1 (10%)	-	-
Infección del tracto respiratorio superior	1 (10%)	-	-	1 (10%)
Sibilancia	1 (10%)	-	1 (10%)	-

Ejemplo 2 - Estudio clínico de Fase 2 con levofloxacino

Se llevó a cabo un estudio multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, controlado por placebo, de fase 2, para evaluar la seguridad, tolerabilidad y eficacia de tres regímenes de dosificación de levofloxacino formulados con $MgCl_2$ administrado durante 28 días a pacientes con FQ estable. Se evaluaron los siguientes regímenes de dosificación (en forma de dosis cargadas en nebulizador): 120 mg QD (diario); 240 mg QD (diario); y 240 mg BID (dos veces al día). Con base en estudios de caracterización de aerosol de la formulación de 100 mg/ml, estas dosis cargadas de 120 y 240 mg corresponden a dosis suministradas respirables estimadas (RDD) utilizando un nebulizador PART eFlow de aproximadamente 65 y 130 mg, respectivamente. Cm. y AUC del levofloxacino en plasma con todos los regímenes de dosificación seleccionados para este estudio deben proporcionar concentraciones en los tejidos pulmonares muy en exceso de aquellas asociadas con actividad bactericida contra patógenos CF (datos no mostrados).

La formulación de solución de levofloxacina y placebo se muestra en la Tabla 7. El fármaco de estudio se administró por aerosol usando el dispositivo PARI eFlow® con una malla para suministrar un tamaño de partícula menor que aproximadamente 3,5 µm-4,0 µm.

TABLA 7

	Levofloxacino	**Placebo**
Levoflovacino, mg/ml (mM)	100 (272)	0
Mg, mg/ml (mM)	5,0 (200)	0
Cl, mg/ml (mM)	14,4 (400)	0
pH	5-7	6-8
Osmolalidad, mOsm/kg	350-500	300-500
Solución salina	-	0,9%

Los criterios de inclusión de los pacientes incluyen: (1) al menos 16 años de edad; (2) diagnóstico clínico con FQ; (3) capacidad de provocar una FEV_1 ≥25%, pero ≤85% valor predicho en la Selección; (4) haber recibido al menos 3 ciclos de antimicrobianos inhalados durante los 12 meses anteriores y haber recibido al menos 1 ciclo de tobramicina/(TOB®)/colistina inhalados en los 2 meses antes de la Visita 1 (Día 1), pero ninguno en los 28 días antes de la Visita 1 (Día 1); (5) tener un espécimen de esputo positivo en la Selección para *P. aeruginosa* y un antecedentes de al menos 1 cultivo positivo de esputo positivo para *P. aeruginosa* dentro de los últimos 18 meses; y (6) estabilidad clínica sin cambios significativos en el estado de salud dentro de los últimos 30 días.

Los criterios de exclusión de los pacientes incluyen: (1) uso de un agente de investigación dentro de los 30 días antes de la Visita 1 (Día 1); (2) uso de cualquier antibiótico nebulizado o sistémico activo contra *P. aeruginosa* dentro de los 28 días antes de la Visita 1 (Día 1), aparte del mantenimiento de azitromicina oral, que debe haberse iniciado al menos 30 días antes de la Visita 1 (Día 1) ; (3) hipersensibilidad a las fluoroquinolonas o excipientes de levofloxacino formulado con $MgCl_2$; (4) intolerancia a los broncodilatadores o rechazar el uso de un broncodilatador durante el estudio; (5) uso de corticosteroides por vía oral en dosis que exceden el equivalente de 10 mg de prednisona/día o 20 mg de prednisona cada dos días; (6) cambios en la técnica o programa de fisioterapia dentro de los 14 días antes de la Visita 1 (Día 1); (7) cambios en el régimen terapéutico para el tratamiento de FQ (por ejemplo, introducción, escalada de dosis, o eliminación de terapias tal como dornasa alfa, agentes antinflamatorios no esteroideos, azitromicina, solución salina hipertónica, o corticosteroides inhalados) dentro de los 30 días de la Visita 1 (Día 1); (8) antecedentes de trasplante de pulmón; (9) evidencia de infección aguda del tracto respiratorio superior dentro de 10 días o infección del tracto respiratorio inferior dentro de los 30 días antes de la Visita 1 (Día 1); (10) embarazo, lactancia, o rechazo del control de natalidad o abstinencia durante la participación en el estudio (sólo para mujeres); (11) antecedentes de convulsiones o umbral bajo de convulsiones (por ejemplo, epilepsia); (12) disfunción renal (depuración calculada de creatinina [CrCl] <50 ml/min) en la Selección; (13) aspartato aminotransferasa (AST), alanina aminotransferasa (AL T), o bilirrubina total ≥ 3 x límite superior normal (ULN) en la Selección o evidencia de enfermedad hepática grave (por ejemplo, cirrosis, hipertensión portal); (14) antecedentes de virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), infección/seropositividad de hepatitis B o hepatitis C; (15) antecedentes de hemoptisis ≥ 30 ml durante cualquier periodo de 24 horas durante los 30 días antes de la Visita 1; (16) saturación de oxígeno <90% en el aire del ambiente en la Selección o la Visita 1 (Día 1); y (17) >15% de disminución relativa en FEV_1 (L) de Selección para la Visita 1 (Día 1).

Los pacientes se evaluaron en el Día 1, 7, 14, y 28, y luego hasta 28 días después de la finalización del fármaco de estudio, a saber, Días 42 y 56. La formulación del fármaco de estudio, es decir, levofloxacino, se muestra en la Tabla 7. El final del estudio se definió como la última visita del último paciente. Las poblaciones del estudio incluyeron: (1) población de seguridad/intención modificada de tratamiento (MITT), que incluye todos los pacientes incluidos en el estudio que reciben al menos una dosis del fármaco de estudio; (2) población de eficacia evaluable (EE) que incluye todos los pacientes inscritos en el estudio sin grandes violaciones al protocolo que reciben al menos 80% de las dosis del fármaco de estudio durante los 28 días de la terapia del fármaco de estudio; y (3) población de farmacocinética (PK), que incluye todos los pacientes que reciben al menos una dosis del fármaco de estudio y que tienen al menos una muestra de sangre PK recogida.

Aproximadamente 32 pacientes por grupo de tratamiento proporcionaron 80% de potencia para detectar la diferencia entre grupos de tratamiento usando un análisis de covarianza de 2 caras (ANCOVA), con alfa 5%, suponiendo una desviación estándar (SD) de 1,5 y un cambio de media logarítmica de UFC en *P. aeruginosa* de 0,75 de disminución, 0,75 de disminución, ningún cambio y 0,25 de aumento para los grupos de tratamiento de 240 mg de levofloxacino BID, 240 mg de levofloxacino QD, 120 mg de levofloxacino QD, y placebo, respectivamente. Los cálculos del tamaño de muestra suponen una tasa de interrupción del de estudio 10%; por lo tanto, los pacientes que abandonan el estudio no son reemplazados.

La eficacia se evaluó mediante la evaluación microbiológica de muestras de esputo, el tiempo hasta que se requieren agentes antimicrobianos antipseudomona, el Cystic Fibrosis Questionaire-Revised (CFQ-R), y pruebas de función

pulmonar. Además, se probó una comparación de eficacia principal Ho: la disminución promedio logarítmica de UFC de *P. aeruginosa* desde el inicio de la administración de levofloxacino o placebo (Día 1) a cuatro semanas después es igual para los cuatro grupos, versus H_1: la disminución promedio logarítmica de UFC es diferente para al menos uno de los cuatro grupos usando un modelo de efectos mixtos de medidas repetidas que se ajusta por la concentración inhibitoria mínima (MIC) del valor de referencia de levofloxacino como una variable continua (log de base 2 transformado), la función pulmonar del valor de referencia, y la región geográfica (EE.UU. vs. fuera de EE.UU.). Se realizaron comparaciones por pares entre todos los grupos de tratamiento como análisis secundarios.

Los criterios de valoración de eficacia, incluyendo los criterios de valoración clínicos, pruebas de la función pulmonar, y parámetros microbiológicos adicionales se evaluaron como cambios del Día 1 a las visitas posteriores en las que se recogieron los datos de los criterios de valoración. El tiempo hasta que se requieren antimicrobianos antipseudomona intravenosos/orales/inhalados se evaluó desde el Día 1 hasta la visita final utilizando análisis de supervivencia. La población principal para el análisis de eficacia fue la población de EE, pero los criterios de valoración de eficacia también se analizaron usando la población de MITT.

Los pacientes incluidos en el estudio tenían una mediana de 5 ciclos de antibióticos en aerosol en los 12 meses anteriores. El valor de referencia de FEV_1 (como porcentaje predicho) fue de 53% a través de todo el estudio y no es diferente entre los grupos. Las MIC de mediana del valor de referencia de todos los aislados de *Pseudomonas aeruginosa* recuperadas de todos los pacientes (n = 592) a levofloxacino fue de 4 mg/L y la MIC_{90} era de 16, también similar en todos los grupos. Estas MIC son indicativas de la no susceptibilidad/resistencia del valor de referencia a levofloxacino, como se define por los procedimientos de referencia CLSI y la FDA de los Estados Unidos.

La medicación concomitante utilizada por los pacientes durante el estudio incluyó Dornasa alfa, Azitromicina, Salbutamol, Pancrelipasa, cloruro sódico hipertónico, Seretide, y ADEK, y se sintetiza para la población de EE en la Tabla 8. La Tabla 9 sintetiza la disposición del paciente en el estudio. Los resultados del estudio mostrados presentan ventajas estadísticamente significativas de levofloxacino en aerosol en comparación con el placebo en varias medidas clínicas y microbiológicas, a pesar del uso de medicaciones concomitantes, la resistencia a levofloxacino, y el uso previo de otros antibióticos en aerosol, incluyendo tobramicina y colistina.

TABLA 8

Medicación	**Placebo (N=37)**	**120 mg de Levofloxacino QD (N=38)**	**240 mg de Levofloxacino QD (N=37)**	**240 mg de Levofloxacino BID (N=39)**	**Total (N=151)**
Dornasa alfa	31 (83,8%)	27 (71,1%)	33 (89,2%)	29 (74,4%)	120 (79,5%)
Azitromicina	25 (67,6%)	29 (76,3%)	26 (70,3%)	32 (82,1%)	112 (74,2%)
Salbutamol	25 (67,6%)	29 (76,3%)	25 (67,6%)	23 (59,0%)	102 (67,5%)
Pancrelipasa	9 (51,14%)	21 (55,3%)	22 (59,5%)	21 (53,8%)	83 (55,0%)
Cloruro de sodio	22 (59,5%)	13 (34,2%)	13 (35,1%)	22 (56,4%)	70 (46,4%)
Seretide	9 (51,14%)	20 (52,6%)	16 (43,2%)	15 (38,5%)	70 (46,4%)
ADEK	10 (27,0%)	13 (34,2%)	10 (27,0%)	13 (33,3%)	46 (30,5%)

Tabla 9

Disposición	**Placebo**	**120 mg de Levofloxacino QD**	**240 mg de Levofloxacino QD**	**240 mg de Levofloxa cino BID**	**Total**
Pacientes inscritos	37	38	37	39	151
Población de Seguridad/MITT	37				
(100,0%)	38 (100,0%)	37 (100,0%)	39 (100,0%)	151 (100,0%)	
Población de eficacia evaluable	32 (86,5%)	35 (92,1%)	35 (94,6%)	34 (87,2%)	136 (90,1%)

Disposición		Placebo	120 mg de Levofloxacino QD	240 mg de Levofloxacino QD	240 mg de Levofloxacino BID	Total
Población de PK		37 (100,0%)	37 (97,4%)	37 (100,0%)	39 (100,0%)	150 (99,3%)
Estudio completado		35 (94,6%)	37 (97,4%)	35 (94,6%)	36 (92,3%)	143 (94,7%)
Interrupción del estudio		2 (5,4%)	1 (2,6%)	2 (5,4%)	3 (7,7%)	8 (5,3%)
Razón principal para la interrupción del estudio	Evento adverso	2 (5,4%)	1 (2,6%)	1 (2,7%)	2 (5,1%)	6 (4,0%)
	Retiro del consentimiento	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (2,7%)	0 (0,0%)	1 (0,7%)
	Otro	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (2,6%)	1 (0,7%)
	Razón principal para la interrupción del estudio[a]	5 (13,5%)	3 (7,9%)	1 (2,7%)	2 (5,1%)	11 (7,3%)
	Evento adverso[a]	4 (10,8%)	3 (7,9%)	1 (2,7%)	2 (5,1%)	10 (6,6%)
	Otro	1 (2,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (0,7%)
a: Los pacientes pueden incluirse tanto en la categoría de interrupción del estudio como de Fármaco de Estudio,						

Evaluaciones microbiológicas

Los cambios en la densidad de *P. aeruginosa* (log^{10} UFC/g de esputo) para muestras de esputo tomadas de las poblaciones de EE y MITT se sintetizan en las Tablas 10 y 11, respectivamente (SD = desviación estándar). Los cambios en MIC para la densidad de *P. aeruginosa* (log^{10} UFC/g de esputo) a levofloxacino (todos los organismos) para las poblaciones de EE y MITT se muestran en las Tablas 12 y 13, respectivamente. Además, los cambios en los valores de MIC más altos para aislados de *P. aeruginosa* a levofloxacino se determinaron para las poblaciones de EE y MITT, y se sintetizan en las Tablas 14 y 15, respectivamente. Las Tablas 16 y 17 sintetizan el porcentaje de poblaciones de EE y MITT, respectivamente, con los cambios categóricos en los valores de MIC más altos para aislados de *P. aeruginosa* a levofloxacino. Las Tablas 18 y 19 sintetizan los cambios en la densidad de bacilos gramnegativos no fermentadores (NFGNB), excepto *P. aeruginosa*, sólo con pacientes con recuentos NFGNB positivos en el valor de referencia, para poblaciones de EE y MITT, respectivamente. Las Tablas 20 y 21 sintetizan los cambios para densidad presuntiva de *S. aureus* (log_{10} UFC/g de esputo) sólo para pacientes con recuentos positivos de *S. aureus* en el valor de referencia, para las poblaciones de EE y MITT, respectivamente.

TABLA 10

	Población de EE – densidad de *P. aeruginosa* (log_{10} CFU/g de esputo)					
		Placebo (N=32)	**120 mg de Levofloxacino QD (N=35)**	**240 mg de Levofloxacino QD (N=35)**	**240 mg de Levofloxacino BID (N=34)**	**Combinación de 240 mg de Levofloxacino QD y BID (N=69)**
Día 1	Media (SD)	7,49 (1,674)	7/43 (1,622)	7,16 (1,597)	7,26 (1,433)	7,21 (1,508)
	Mediana	8,11	8,17	7,97	7,84	7,90

	Población de EE – densidad de *P. aeruginosa* (log_{10} CFU/g de esputo)					
		Placebo (N=32)	**120 mg de Levofloxacino QD (N=35)**	**240 mg de Levofloxacino QD (N=35)**	**240 mg de Levofloxacino BID (N=34)**	**Combinación de 240 mg de Levofloxacino QD y BID (N=69)**
Día 7	Media (SD)	7,37 (1,746)	6,64 (1,818)	6,94 (1,783)	6,23 (1,850)	6,59 (1,838)
	Mediana	8,14	6,86	7,15	6,52	6,77
Cambio de Valor de referencia a Día 7	Media (SD)	-0,12 (1,422)	-0,76 (1,263)	-0,25 (1,789)	-1,03 (1,921)	-0,64 (1,833)
	Mediana	0,09	-0,58	-0,18	-0,88	-0,37
	Valor de p		0,0277	0,5892	0,0051	0,0533
Día 14	Media (SD)	7,48 (1,616)	7,32 (1,643)	6,69 (1,628)	6,43 (1,725)	6,56 (1,669)
	Mediana	7,85	8,00	6,46	6,81	6,78
Cambio de Valor de referencia a Día 14	Media (SD)	0,03 (1,355)	-0,10 (1,240)	-0,47 (1,905)	-0,83 (1,901)	-0,65 (1,898)
	Mediana	-0,01	0,00	-0,11	-0,91	-0,46
	Valor de p		0,3929	0,0998	0,0047	0,0105
Día 28	Media (SD)	7,85 (1,050)	7,25 (1,431)	6,78 (1,896)	6,65 (1,440)	6,72 (1,683)
	Mediana	8,28	7,78	7,38	6,40	6,90
Cambio de Valor de referencia a Día 28	Media (SD)	0,36 (1,329)	-0,31 (1,050)	-0,38 (1,780)	-0,74 (1,488)	-0,55 (1,645)
	Mediana	0,00	-0,20	-0,52	-0,68	-0,58
	Valor de p		0,0093	0,0075	0,0002	0,0002

TABLA 11

	Población de MITT – densidad de *P. aeruginosa* (log_{10} CFU/g de esputo)					
		Placebo (N=37)	**120 mg de Levofloxacino QD (N=38)**	**240 mg de Levofloxacino QD (N=37)**	**240 mg de Levofloxacino BID (N=39)**	**Combinación de 240 mg de Levofloxacino QD y BID (N=76)**
Día 1	Media (SD)	7,45 (1,656)	7,43 (1,571)	7,08 (1,742)	7,17 (1,726)	7,12 (1,723)
	Mediana	8,10	8,16	7,97	7,90	7,91
Día 7	Media (SD)	7,21 (1,750)	6,68 (1,778)	6,79 (1,854)	6,16 (1,969)	6,47 (1,927)
	Mediana	7,97	6,98	6,95	6,53	6,69

	Población de MITT – densidad de *P. aeruginosa* (log_{10} CFU/g de esputo)					
		Placebo (N=37)	**120 mg de Levofloxacino QD (N=38)**	**240 mg de Levofloxacino QD (N=37)**	**240 mg de Levofloxacino BID (N=39)**	**Combinación de 240 mg de Levofloxacino QD y BID (N=76)**
Cambio de Valor de referencia a Día 7	Media (SD)	-0,24 (1,429)	-0,70 (1,257)	-0,31 (1,823)	-0,97 (1,846)	-0,65 (1,852)
	Mediana	0,00	-0,53	-0,18	-0,76	-0,35
	Valor de p		0,1091	0,6986	0,0124	0,0956
Día 14	Media (SD)	7,33 (1,651)	7,33 (1,602)	6,63 (1,744)	6,32 (1,875)	6,48 (1,806)
	Mediana	7,85	8,00	6,46	6,70	6,61
Cambio de Valor de referencia a Día 14	Media (SD)	0,07 (1,373)	-0,07 (1,213)	-0,44 (1,855)	-0,81 (1,838)	-0,63 (1,843)
	Mediana	-0,02	0,00	-0,10	-0,79	-0,40
	Valor de p		0,7941	0,1972	0,0091	0,0251
Día 28	Media (SD)	7,66 (1,236)	7,26 (1,394)	6,82 (1,869)	6,58 (1,704)	6,70 (1,781)
	Mediana	8,26	7,78	7,38	6,48	6,90
Cambio de Valor de referencia a Día 28	Media (SD)	0,21 (1,377)	-0,27 (1,035)	-0,25 (1,857)	-0,66 (1,422)	-0,46 (1,658)
	Mediana	0,00	-0,20	-0,39	-0,56	-0,5
	Valor de p		0,0728	0,0698	0,0014	0,0039

TABLA 12

	Población de EE – MIC de *P. aeruginosa* (todos los organismos) (µg/ml)					
		Placebo (N=37)	**120 mg de Levofloxacino QD**	**240 mg de Levofloxacino QD**	**240 mg de Levofloxacino BID**	**Combinación de 240 mg de Levofloxacino QD y BID**
Día 1	N	124	140	140	136	276
	Media (SD)	6,0 (5,00)	11,5 (21,98)	6,3 (8,85)	6,8 (8,80)	6,5 (8,82)
	MIC_{50}	4	4	4	4	4
	MIC_{90}	16	32	16	16	16
Día 7	N	124	136	132	132	264
	Media (SD)	6,6 (6,73)	9,9 (17,28)	6,8 (16,13)	8,8 (17,28)	7,8 (16,71)

	Población de EE – MIC de *P. aeruginosa* (todos los organismos) (µg/ml)					
		Placebo (N=37)	**120 mg de Levofloxacino QD**	**240 mg de Levofloxacino QD**	**240 mg de Levofloxacino BID**	**Combinación de 240 mg de Levofloxacino QD y BID**
	Mín., Máx.	0,25, 32	0,13, 128	0,13, 128	0,13, 128	0,13, 128
	MIC_{50}	4	4	2	4	4
	MIC_{90}	8	16	16	16	16
Día 14	N	120	140	136	132	268
	Media (SD)	5,6 (6,79)	13,0 (29,34)	6,6 (9,44)	8,4 (14,47)	7,5 (12,19)
	MIC_{50}	4	4	4	4	4
	MIC_{90}	8	32	16	16	16
Día 28	N	128	132	136	124	260
	Media (SD)	5,0 (3,97)	8,9 (13,47)	6,0 (7,57)	10,1 (16,32)	8,0 (12,67)
	MIC_{50}	4	4	4	4	4
	MIC_{90}	8	16	16	32	16

TABLA 13

	Población de MITT – MIC de *P. aeruginosa* (todos los organismos) (µg/ml)					
r		**Placebo**	**120 mg de Levofloxacino QD**	**240 mg de Levofloxacino QD**	**240 mg de Levofloxacino BID**	**Combinación de 240 mg de Levofloxacino QD y BID**
Día 1	N	140	152	148	152	300
	Media (SD)	6,1 (5,40)	11,0 (21,17)	6,1 (8,64)	6,8 (8,47)	6,4 (8,55)
	MIC_{50}	4	4	4	4	4
	MIC_{90}	16	32	16	16	16
Día 7	N	136	144	140	140	280
	Media (SD)	6,8 (7,33)	9,6 (16,83)	6,7 (15,69)	8,6 (16,82)	7,6 (16,27)
	MIC_{50}	4	4	4	4	4
	MIC_{90}	16	16	16	16	16
Día 14	N	128	144	144	140	284
	Media (SD)	5,8	12,9 (28,95)	6,5 (9,23)	8,2 (14,11)	7,3 (11,90)
	MIC_{50}	4	6	4	4	4
	MIC_{90}	16	32	16	16	16

	Población de MITT – MIC de *P. aeruginosa* (todos los organismos) (µg/ml)					
r		**Placebo**	**120 mg de Levofloxacino QD**	**240 mg de Levofloxacino QD**	**240 mg de Levofloxacino BID**	**Combinación de 240 mg de Levofloxacino QD y BID**
Día 28	N	132	136	140	132	272
	Media (SD)	4,9 (3,97)	8,8 (13,32)	5,9 (750)	9,9 (15,98)	7,9 (12,51)
	MIC_{50}	4	4	4	4	4
	MIC_{90}	8	16	16	32	16

TABLA 14

	Población de EE – MIC de *P. aeruginosa* (todos los organismos) (µg/ml)					
		Placebo (N=32)	**120 mg de Levofloxacino QD (N=35)**	**240 mg de Levofloxacino QD (N=35)**	**240 mg de Levofloxacino BID (N=34)**	**Combinación de 240 mg de Levofloxacino QD y BID (N=69)**
Día 1	Media (SD)	8,79 (6,661)	14,98 (22,383)	9,35 (12,991)	11,58 (13,399)	10,46 (13,144)
	MIC_{50}	8	8	4	6	4
	MIC_{90}	16	32	32	32	32
Día 7	Media (SD)	8,77 (7,455)	15,71 (22,523)	10,86 (22,222)	13,05 (22,838)	11,95 (22,385)
	MIC_{50}	8	8	4	4	4
	MIC_{90}	16	32	16	32	32
Día 14	Media (SD)	8,42 (11,437)	21,16 (43,639)	9,56 (12,409)	15,18 (25,541)	12,33 (20,032)
	MIC_{50}	6	8	8	4	8
	MIC_{90}	16	32	16	32	32
Día 28	Media (SD)	7,31 (4,961)	12,91 (15,669)	9,42 (11,658)	17,97 (26,008)	13,56 (20,252)
	MIC_{50}	8	8	8	8	8
	MIC_{90}	16	32	16	32	32

TABLA 15

	Población de MITT – MIC más alta de *P. aeruginosa* a levofloxacino (µg/ml)					
		Placebo (N=37)	**120 mg de Levofloxacino QD (N=38)**	**240 mg de Levofloxacino QD (N=37)**	**240 mg de Levofloxacino BID (N=39)**	**Combinación de 240 mg de Levofloxacino QD y BID (N=76)**
Día 1	Media (SD)	9,04 (7,593)	14,32 (21,583)	9,06 (12,685)	11,41 (12,816)	10,25 (12,720)
	MIC_{50}	8	8	4	6	4
	MIC_{90}	16	32	32	32	32
Día 7	Media (SD)	9,06 (8,203)	15,17 (21,991)	10,53 (21,615)	12,96 (21,902)	11,76 (21,639)
	MIC_{50}	8	8	4	6	4
	MIC_{90}	16	32	16	32	16
Día 14	Media (SD)	8,78 (11,554)	20,34 (42,555)	9,28 (12,136)	14,86 (24,522)	12,07 (19,415)
	MIC_{50}	6	8	8	6	8
	MIC_{90}	16	32	16	32	32
Día 28	Media (SD)	7,78 (6,334)	12,74 (15,286)	9,17 (11,389)	17,91 (25,067)	13,48 (19,734)
	MIC_{50}	8	8	8	8	8
	MIC_{90}	16	32	16	16	32

TABLA 16

	Población de EE – Cambio categórico en MIC más alta de *P. aeruginosa* a levofloxacino (población %)					
		Placebo (N=32)	**120 mg de Levofloxacino QD (N=35)**	**240 mg de Levofloxacino QD (N=35)**	**240 mg de Levofloxacino BID (N=34)**	**Combinación de 240 mg de Levofloxacino QD y BID (N=69)**
Cambio de Valor de referencia a Día 7	Aumento > = 4 veces	6,5%	2,9%	12,1%	9,1%	10,6%
	Aumento < 4 veces	93,5%	97,1%	87,9%	90,9%	89,4%
Cambio de Valor de referencia a Día 14	Aumento > = 4 veces	10,0%	11,4%	5,9%	18,2%	11,9%
	Aumento < 4 veces	90,0%	88,6%	94,1%	81,8%	88,1%
Cambio de Valor de	Aumento > = 4 veces	9,4%	9,1%	8,8%	15,6%	10,6%

	Población de EE – Cambio categórico en MIC más alta de *P. aeruginosa* a levofloxacino (población %)					
		Placebo (N=32)	**120 mg de Levofloxacino QD (N=35)**	**240 mg de Levofloxacino QD (N=35)**	**240 mg de Levofloxacino BID (N=34)**	**Combinación de 240 mg de Levofloxacino QD y BID (N=69)**
referencia a Día 28	Aumento < 4 veces	90,6%	90,9%	91,2%	84,4%	87,9%
Cambio de Valor de referencia a Día 56/Terminación Temprana	Aumento > = 4 veces	22,6%	6,2%	5,7%	15,2%	10,3%
	Aumento < 4 veces	77,4%	93,6%	94,3%	84,8%	89,7%

TABLA 17

	Población de MITT – Cambio categórico en MIC más alta de *P. aeruginosa* a levofloxacino (población %)					
		Placebo (N=37)	**120 mg de Levofloxacino QD (N=38)**	**240 mg de Levofloxacino QD (N=37)**	**240 mg de Levofloxacino BID (N=39)**	**Combinación de 240 mg de Levofloxacino QD y BID (N=76)**
Cambio de Valor de referencia a Día 7	Aumento > = 4 veces	5,7%	2,8%	11,4%	8,3%	9,9%
	Aumento < 4 veces	94,3%	97,2%	88,6%	91,7%	90,1%
Cambio de Valor de referencia a Día 14	Aumento > = 4 veces	8,8%	10,8%	5,6%	16,7%	11,1%
	Aumento < 4 veces	91,2%	89,2%	94,4%	83,3%	88,9%
Cambio de Valor de referencia a Día 28	Aumento > = 4 veces	8,3%	8,6%	8,3%	14,3%	11,3%
	Aumento < 4 veces	91,7%	91,4%	91,7%	85,7%	88,7%
Cambio de Valor de referencia a Día 56/Terminación Temprana	Aumento > = 4 veces	20,0%	5,9%	5,4%	13,9%	9,6%
	Aumento < 4 veces	80,0%	94,1%	94,6%	86,1%	90,4%

TABLA 18

		Población de EE – Cambio en la densidad de bacilos gramnegativos no fermentadores (log_{10} UFC/esputo)					
		Placebo (N=5)	**120 mg de Levofloxacino QD (N=5)**	**240 mg de Levofloxacino QD (N=5)**	**240 mg de Levofloxacino BID (N=4)**	**Combinación de 240 mg de Levofloxacino QD y BID (N=9)**	**Combinación de Levofloxacino (N=14)**
Día 1	Media (SD)	6,60 (1,113)	5,69 (2,674)	4,65 (2,271)	5,52 (2,291)	5,03 (2,182)	5,27 (2,288)
Día 7	Media (SD)	6,26 (3,018)	4,54 (2,361)	2,18 (1,614)	5,01 (3,068)	3,44 (2,657)	3,83 (2,522)
Cambio de Valor de referencia a Día 7	Media (SD)	-0,34 (2,610)	-1,15 (1,607)	-2,47 (3,346)	-0,51 (3,184)	-1,60 (3,235)	-1,44 (2,699)
	Valor de p		0,1206	0,0476	0,7552	0,1755	0,1178
Día 14	Media (SD)	5,94 (3,002)	3,15 (3,122)	2,04 (2,315)	6,02 (1,894)	3,80 (2,903)	3,57 (2,880)
Cambio de Valor de referencia a Día 28	Media (SD)	-0,66 (2,315)	-2,54 (3,057)	-2,61 (3,222)	0,50 (1,638)	-1,23 (2,980)	-1,70 (2,961)
	Valor de p		0,0894	0,1571	0,5983	0,5932	0,2824
Día 28	Media (SD)	5,60 (3,012)	5,10 (2,938)	1,36 (0,808)	5,01 (2,758)	2,98 (2,621)	3,63 (2,787)
Cambio de Valor de referencia a Día 28	Media (SD)	-1,00 (3,262)	-1,44 (4,739)	-3,29 (2,401)	-0,51 (1,438)	-2,05 (2,407)	-1,87 (3,092)
	Valor de p		0,2997	0,0479	0,9881	0,2237	0,1956

TABLA 19

		Población de MITT – Cambio en la densidad de bacilos gramnegativos no fermentadores (log_{10} UFC/esputo)					
		Placebo (N=6)	**120 mg de Levofloxacino QD (N=5)**	**240 mg de Levofloxacino QD (N=7)**	**240 mg de Levofloxacino BID (N=5)**	**Combinación de 240 mg de Levofloxacino QD y BID (N=12)**	**Combinación de Levofloxacino (N=17)**
Día 1	Media (SD)	5,88 (2,018)	5,69 (2,674)	5,26 (2,203)	6,05 (2,317)	5,59 (2,184)	5,62 (2,251)
Día 7	Media (SD)	5,44 (3,375)	4,54 (2,361)	2,52 (1,997)	5,63 (3,004)	3,82 (2,832)	4,03 (2,650)
Cambio de Valor de	Media (SD)	-0,45 (2,350)	-1,15 (1,607)	-2,73 (2,882)	-0,42 (2,765)	-1,77 (2,955)	-1,59 (2,594)

		Población de MITT – Cambio en la densidad de bacilos gramnegativos no fermentadores (log_{10} UFC/esputo)					
		Placebo (N=6)	**120 mg de Levofloxacino QD (N=5)**	**240 mg de Levofloxacino QD (N=7)**	**240 mg de Levofloxacino BID (N=5)**	**Combinación de 240 mg de Levofloxacino QD y BID (N=12)**	**Combinación de Levofloxacino (N=17)**
referencia a Día 7	Valor de p		0,2680	0,0485	0,6562	0,3749	0,2748
Día 14	Media (SD)	5,17 (3,286)	3,25 (3,122)	3,08 (2,599)	6,50 (1,964)	4,50 (2,862)	4,11 (2,911)
Cambio de Valor de referencia a Día 28	Media (SD)	-0,72 (2,075)	-2,54 (3,057)	-2,18 (2,784)	0,45 (1,423)	-1,08 (2,605)	-1,51 (2,733)
	Valor de p		0,1020	0,1924	0,2832	0,9333	0,4410
Día 28	Media (SD)	4,88 (3,215)	5,10 (2,938)	2,77 (2,505)	5,63 (2,762)	3,96 (2,892)	4,24 (2,850)
Cambio de Valor de referencia a Día 28	Media (SD)	-1,00 (2,917)	-1,44 (4,739)	-2,49 (2,538)	-0,43 (1,260)	1,63 (2,284)	-1,58 (2,885)
	Valor de p		0,5733	0,1606	0,4532	0,7266	0,6211

TABLA 20

		Población de EE – cambios para densidad presuntiva de *S. aureus* (log_{10} UFC/g de esputo)					
		Placebo (N=16)	**120 mg de Levofloxacino QD (N=16)**	**240 mg de Levofloxacino QD (N=19)**	**240 mg de Levofloxacino BID (N=13)**	**Combinación de 240 mg de Levofloxacino QD y BID (N=32)**	**Combinación de Levofloxacino (N=48)**
Día 1	Media (SD)	5,67 (2,125)	5,72 (1,871)	5,64 (1,985)	5,68 (2,196)	5,65 (2,038)	5,68 (1,964)
Día 7	Media (SD)	5,53 (2,152)	4,53 (2,272)	5,34 (2,321)	4,96 (2,992)	5,18 (2,574)	4,97 (2,473)
Cambio de Valor de referencia a Día 7	Media (SD)	-0,14 (0,968)	-1,19 (1,722)	-0,30 (1,579)	-0,72 (1,159)	-0,47 (1,419)	-0,71 (1,546)
	Valor de p		0,0347	0,5969	0,2039	0,2891	0,1059
Día 14	Media (SD)	5,35 (2,469)	5,30 (2,543)	5,14 (2,594)	4,70 (2,829)	4,96 (2,656)	5,08 (2,597)
Cambio de Valor de	Media (SD)	-0,32 (1,259)	-0,42 (1,273)	-0,50 (1,766)	-0,98 (0,998)	-0,69 (1,502)	-0,60 (1,422)

		Población de EE – cambios para densidad presuntiva de *S. aureus* (log_{10} UFC/g de esputo)					
		Placebo (N=16)	**120 mg de Levofloxacino QD (N=16)**	**240 mg de Levofloxacino QD (N=19)**	**240 mg de Levofloxacino BID (N=13)**	**Combinación de 240 mg de Levofloxacino QD y BID (N=32)**	**Combinación de Levofloxacino (N=48)**
referencia a Día 28	Valor de p		0,6684	0,5883	0,1593	0,2497	0,3259
Día 28	Media (SD)	5,46 (2,647)	5,31 (2,482)	4,56 (2,724)	5,42 (2,973)	4,89 (2,806)	5,04 (2,680)
Cambio de Valor de referencia a Día 28	Media (SD)	-0,21 (1,137)	-0,41 (1,146)	-1,08 (2,622)	-0,38 (1,144)	-0,81 (2,173)	-0,67 (1,882)
	Valor de p		0,6124	0,1186	0,6403	0,2589	0,3159

TABLA 21

		Población de EE – cambios para densidad presuntiva de *S. aureus* (log_{10} UFC/g de esputo)					
		Placebo (N=19)	**120 mg de Levofloxacino QD (N=17)**	**240 mg de Levofloxacino QD (N=21)**	**240 mg de Levofloxacino BID (N=16)**	**Combinación de 240 mg de Levofloxacino QD y BID (N=37)**	**Combinación de Levofloxacino (N=54)**
Día 1	Media (SD)	6,06 (2,152)	5,89 (1,941)	5,63 (1,894)	5,51 (2,318)	5,58 (2,058)	5,68 (2,009)
Día 7	Media (SD)	5,78 (2,071)	4,75 (2,382)	5,23 (2,249)	4,65 (2,954)	4,99 (2,543)	4,91 (2,472)
Cambio de Valor de referencia a Día 7	Media (SD)	-0,28 (0,985)	-1,14 (1,681)	-0,40 (1,615)	-0,66 (1,243)	-0,51 (1,458)	-0,71 (1,545)
	Valor de p		0,0563	0,6856	0,3058	0,3995	0,1653
Día 14	Media (SD)	5,64 (2,387)	5,48 (2,568)	4,97 (2,579)	4,32 (2,820)	4,70 (2,662)	4,95 (2,633)
Cambio de Valor de referencia a Día 28	Media (SD)	-0,42 (1,216)	-0,41 (1,233)	-0,66 (1,907)	-0,99 (0,981)	-0,80 (1,578)	-0,68 (1,475)
	Valor de p		0,8238	0,5691	0,2231	0,2393	0,4058
Día 28	Media (SD)	5,65 (2,511)	5,49 (2,510)	4,48 (2,633)	4,95 (3,018)	4,66 (2,760)	4,93 (2,684)

		Población de EE – cambios para densidad presuntiva de *S. aureus* (log_{10} UFC/g de esputo)					
		Placebo (N=19)	**120 mg de Levofloxacino QD (N=17)**	**240 mg de Levofloxacino QD (N=21)**	**240 mg de Levofloxacino BID (N=16)**	**Combinación de 240 mg de Levofloxacino QD y BID (N=37)**	**Combinación de Levofloxacino (N=54)**
Cambio de Valor de referencia a Día 28	Media (SD)	-0,41 (1,240)	-0,41 (1,110)	-1,15 (2,578)	-0,44 (1,150)	-0,87 (2,131)	-0,72 (1,860)
	Valor de p		0,8341	0,1623	0,7846	0,3528	0,4572

Las densidades de *P. aeruginosa* se redujeron de los valores de referencia basales (Día 1) durante el transcurso del estudio en los tres grupos de tratamiento de levofloxacino en las poblaciones de EE y MITT. Las Figuras 3 y 4 muestran la media de los cambios en las densidades de *P. aeruginosa* en el tiempo para cada grupo de tratamiento.

En la población de EE, hubo una disminución de la densidad de *P. aeruginosa* en pacientes a los que se administró 240 mg de levofloxacino BID de una mediana de valor de 7,84 log_{10} UFC/g de esputo en el Día 1 a una mediana de valor de 6,40 log_{10} UFC/g de esputo en el Día 28, lo que representa una reducción en la densidad de *P. aeruginosa* en el esputo de aproximadamente 96%. En pacientes a los que se administró 240 mg de levofloxacino QD, hubo una disminución en la densidad de *P. aeruginosa* de una mediana de valor de 7,97 log_{10} UFC/g de esputo en el Día 1 a una mediana de valor de 7,38 log_{10} UFC/g de esputo en el Día 28, lo que representa una reducción en la densidad de *P. aeruginosa* en el esputo de aproximadamente 74%. En pacientes a los que se administró 120 mg de levofloxacino QD, hubo una disminución en la densidad de *P. aeruginosa* de una mediana de valor de 8,17 log_{10} UFC/g de esputo en el Día 1 a una mediana de valor de 7,78 log_{10} UFC/g de esputo en el Día 28, lo que representa una reducción en la densidad de *P. aeruginosa* en el esputo de aproximadamente 59%. Las mayores diferencias de densidad de *P. aeruginosa* en el esputo entre los pacientes a los que se administró placebo y pacientes a los que se administró levofloxacino fueron de 1,62 log_{10} UFC/g de esputo en el Día 7, 1,39 log_{10} UFC/g de esputo en el Día 14, y 1,88 log_{10} UFC/g de esputo en el Día 28.

En la población de MITT, hubo una disminución de la densidad de *P. aeruginosa* en pacientes a los que administró 240 mg de levofloxacino BID de una mediana de valor de 7,90 log_{10} UFC/g de esputo en el Día 1 a una mediana de valor de 6,48 log_{10} UFC/g de esputo en el Día 28, lo que representa una reducción en la densidad de *P. aeruginosa* en el esputo de aproximadamente 96%. En pacientes a los que se administró 240 mg de levofloxacino QD, hubo una disminución en la densidad de *P. aeruginosa* de una mediana de valor de 7,97 log_{10} UFC/g de esputo en el Día 1 a una mediana de valor de 7,38 log_{10} UFC/g de esputo en el Día 28, lo que representa una reducción en la densidad de *P. aeruginosa* en el esputo de aproximadamente 74%. En pacientes a los que se administró 120 mg de levofloxacino QD, hubo una disminución en la densidad de *P. aeruginosa* de una mediana de valor de 8,16 log_{10} UFC/g de esputo en el Día 1 a una mediana de valor de 7,78 log_{10} UFC/g de esputo en el Día 28, lo que representa una reducción en la densidad de *P. aeruginosa* en el esputo de aproximadamente 58%. Las mayores diferencias de densidad de *P. aeruginosa* en el esputo entre los pacientes a los que se administró placebo y los pacientes a los que se administró levofloxacino fueron de 1,44 log_{10} UFC/g de esputo en el Día 7, 1,39 log_{10} UFC/g de esputo en el Día 14, y 1,78 log_{10} UFC/g de esputo en el Día 28.

Para las poblaciones de EE y MITT, los valores de referencia basales de MIC_{50} para aislados de *P. aeruginosa* de los pacientes a los que se administró placebo, 120 mg QD, 240 mg QD, y 240 mg BID eran de 8 µg/ml, 8, 4 µg/ml, y 6 µg/ml, respectivamente. En el Día 28, los valores de MIC_{50} para aislados de *P. aeruginosa* de los pacientes a los que se administró placebo, 120 mg QD, 240 mg QD, y 240 mg BID fueron de 8 µg/ml, 8 µg/ml, 8 µg/ml, y 8 µg/ml, respectivamente. Los valores de referencia basales de MIC_{90} para aislados de *P. aeruginosa* de pacientes a los que se administró placebo, 120 mg QD, 240 mg QD, y 240 mg BID fueron de 16 µg/ml, 32 µg/ml, 32 µg/ml, y 32 µg/ml, respectivamente. En el Día 28, los valores de MIC_{90} para aislados *P. aeruginosa* de los pacientes a los que se administró placebo, 120 mg QD, 240 mg QD, y 240 mg BID fueron de 16 µg/ml, 32 µg/ml, 16 µg/ml, y 32 µg/ml, respectivamente.

La similitud de los valores correspondientes de MIC_{50} y MIC_{90} entre el Día 1 y el Día 28 para las poblaciones de EE y MITT indica que los cultivos de *P. aeruginosa* de los pacientes no desarrollan ninguna resistencia significativa al levofloxacino.

Cuestionario CFQ-R de evaluaciones clínicas

Los pacientes completaron el cuestionario CFQ-R con dominios que incluyen: respiratorio, imagen corporal, digestión, alimentación, emociones, percepción de salud, físico, rol/escuela, social, carga del tratamiento, vitalidad, y peso. Las Tablas 22 y 23 sintetizan los resultados para el dominio respiratorio del CFQ-R para las poblaciones de EE y Mitt, respectivamente. La Tabla 24 sintetiza los cambios en la puntuación para varios dominios del CFQ-R del valor de referencia a la visita 4 en la población de MITT.

TABLA 22

		Población de EE – Dominio respiratorio de CFQ-R				
		Placebo (N=32)	**120 mg de Levofloxacino QD (N=35)**	**240 mg de Levofloxacino QD (N=35)**	**240 mg de Levofloxacino BID (N=34)**	**Combinación de 240 mg de Levofloxacino QD y BID (N=69)**
Día 1	Media (SD)	66,7 (14,39)	63,5 (15,84)	60,8 (15,83)	60,3 (16,42)	60,5 (16,00)
	Mediana	66,7	66,7	61,1	61,1	61,1
Día 14	Media (SD)	66,7 (15,84)	67,8 (13,79)	63,2 (19,34)	68,8 (19,15)	66,0 (19,31)
	Mediana	63,9	66,7	66,7	72,2	66,7
Cambio de Valor de referencia a Día 14	Media (SD)	-0,0 (11,20)	4,3 (9,82)	2,1 (16,41)	8,5 (15,55)	5,3 (16,19)
	Mediana	0,0	5,5	0,0	5,6	5,6
	Valor de p		0,3953	0,9534	0,0374	0,2171
Día 28	Media (SD)	64,9 (18,53)	65,1 (17,28)	61,7 (19,37)	66,0 (19,68)	63,8 (19,49)
	Mediana	63,9	66,7	66,7	72,2	66,7
Cambio de Valor de referencia a Día 28	Media (SD)	-1,7 (14,90)	1,6 (12,32)	1,0 (14,91)	5,2 (17,56)	3,0 (16,27)
	Mediana	0,0	0,0	0,0	5,5	0,0
	Valor de p		0,6183	0,8145	0,0924	0,2690

TABLA 23

		Población de MITT – Dominio respiratorio de CFQ-R				
		Placebo (N=37)	**120 mg de Levofloxacino QD (N=38)**	**240 mg de Levofloxacino QD (N=37)**	**240 mg de Levofloxacino BID (N=39)**	**Combinación de 240 mg de Levofloxacino QD y BID (N=76)**
Día 1	Media (SD)	64,9 (14,17)	62,3 (15,88)	61,3 (15,52)	60,5 (16,31)	60,9 (15,83)
	Mediana	66,7	61,1	61,1	61,1	61,1

		Población de MITT – Dominio respiratorio de CFQ-R				
		Placebo (N=37)	**120 mg de Levofloxacino QD (N=38)**	**240 mg de Levofloxacino QD (N=37)**	**240 mg de Levofloxacino BID (N=39)**	**Combinación de 240 mg de Levofloxacino QD y BID (N=76)**
Día 14	Media (SD)	64,6 (15,84)	67,1 (13,70)	63,0 (19,74)	68,4 (19,51)	65,8 (19,68)
	Mediana	61,1	66,7	66,7	72,2	69,4
Cambio de Valor de referencia a Día 14	Media (SD)	-0,3 (10,79)	4,5 (9,78)	1,4 (17,54)	7,5 (15,30)	4,5 (16,59)
	Mediana	0,0	5,5	0,0	5,6	5,5
	Valor de p		0,2559	0,8964	0,0334	0,1937
Día 28	Media (SD)	63,1 (18,01)	64,6 (16,94)	61,6 (19,74)	64,4 (20,39)	63,0 (19,98)
	Mediana	61,1	66,7	66,7	72,2	66,7
	Mín., Máx.	22, 94	17, 100	17, 89	22, 94	17, 94
Cambio de Valor de referencia a Día 28	Media (SD)	-1,8 (14,11)	2,0 (12,23)	0,3 (16,14)	3,0 (19,18)	1,7 (17,66)
	Mediana	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	Valor de p		0,5029	0,8365	0,2174	0,4069

TABLA 24

Escala CFQ-R	**Media de Cambio LS de Valor de Referencia**		**Media de Diferencia LS (IC 95%)**	**Valor de p**
	Placebo (N=37)	**240 mg de Levofloxacina BID (N=39)**		
Respiratorio	-0,44	4,06	4,50 (-2,68, 11,67)	0,2174
Imagen Corporal	0,59	0,34	-0,25 (-6,00, 5,50)	0,9315
Digestión	-1,35	1,11	2,46 (-3,27, 8,18)	0,3975
Alimentación	-3,29	2,41	5,70 (0,78, 10,62)	0,0235
Emociones	2,32	2,22	-0,09 (-4,34, 4,15)	0,9651
Percepción de Salud	-2,1	0,52	2,58 (-3,70, 8,86)	0,4117
Físico	-2,80	3,14	5,94 (0,75, 11,13)	0,0252
Rol/Escuela	-1,41	-1,94	-0,53 (-5,43, 4,38)	0,8324
Social	-1,68	0,69	2,37 (-2,66, 7,40)	0,3530

Carga del Tratamiento	-0,99	-0,93	0,06 (-5,84, 5,95)	0,9851
Vitalidad	-1,88	1,23	3,11 (-2,91, 9,13)	0,3085
Peso	4,72	10,06	5,4 (-4,38, 15,06)	0,2792

Para la población de EE, la media de cambios del valor de referencia al Día 28 para los factores respiratorios medidos por el CFQ-R para el paciente administrado con placebo, grupos de tratamiento de 120 mg QD, 240 mg QD, y 240 mg BID fue de 1,6, 1,0, 5,2, y 3,0 unidades, respectivamente. Para la población de MITT, la media de cambios del valor de referencia al Día 28 para los factores respiratorios para el paciente administrado con placebo, grupos de tratamiento de 120 mg QD, 240 mg QD, y 240 mg BID fue de 2,0, 0,3, 3,0, y 1,7 unidades, respectivamente. El grupo de 240 mg BID en la población de EE demostró una mejoría estadísticamente significativa en la puntuación respiratoria el Día 14.

La puntuación de alimentación CFQ-R también mostró una mejoría con la diferencia en el grupo de 240 mg BID en la población de MITT, lo que muestra una mejoría estadísticamente significativa el Día 28.

Tiempo hasta que el paciente requiere antimicrobianos antipseudomona

El tiempo de administración de antimicrobianos antipseudomona intravenosos/orales/inhalados del Día 1 hasta la Visita final se midió para los pacientes con al menos uno de las siguientes: disminución de la tolerancia al ejercicio, aumento de la tos, aumento del esputo/congestión de pecho, y disminución del apetito. La proporción de pacientes que requieren antimicrobianos antipseudomona (inhalados o sistémicos) con el tiempo se analizó usando un modelo de riesgos proporcionales de Cox. La Tabla 25 sintetiza los resultados para el tiempo hasta que se requieren antimicrobianos antipseudomona para las poblaciones de EE y MITT.

TABLA 25

		Poblaciones de EE y MITT – Parámetros de tiempo hasta que se requieren antimicrobianos antipseudomona				
		Placebo (N=32)	**120 mg de Levofloxacino QD (N=35)**	**240 mg de Levofloxacino QD (N=35)**	**240 mg de Levofloxacino BID (N=34)**	**Combinación de 240 mg de Levofloxacino QD y BID (N=69)**
Población de EE	Pacientes que requieren antimicrobianos antipseudomona	40,6%	20,0%	25,7%	20,6%	23,2%
	Relación de riesgo [IC 95%]		0,39 [0,15, 1,01]	0,48 [0,20, 1,17]	0,26 [0,10, 0,69]	0,37 [0,17, 0,81]
	Valor de p		0,0522	0,1050	0,0067	0,0123
Población de MITT	Número de pacientes (%) que requieren antimicrobianos antipseudomona	48,6%	18,4%	27,0%	20,5%	23,7%
	Relación de riesgo [IC 95%]		0,29 [0,12, 0,71]	0,39 [0,17, 0,87]	0,21 [0,09, 0,52]	0,30 [0,15, 0,60]
	Valor de p		0,0069	0,0215	0,0007	0,0007

La necesidad medida para microbianos antipseudomona adicionales se redujo en todos los grupos de tratamiento de levofloxacino. Además, se observaron relaciones de riesgo significativas en todos los grupos de tratamiento de levofloxacino. Las relaciones de riesgo están relacionadas con el riesgo relativo de que pueda producirse un evento. Las relaciones de riesgo eran de 0,29 para el grupo de 120 mg de levofloxacino QD, 0,39 para el grupo de 240 mg de levofloxacino QD, y 0,21 para el grupo de 240 mg de levofloxacino BID en la Población de MITT en comparación con

el grupo de placebo, y fueron estadísticamente significativas en comparación con placebo. Las Figuras 5 y 6 son gráficos de la función de distribución de supervivencia en el tiempo para cada grupo de tratamiento y muestran que la función de distribución de supervivencia para los pacientes tratados con placebo comienza a caer en un tiempo más corto que en los pacientes tratados con levofloxacino. En síntesis, al menos 240 mg BID muestra una eficacia significativa sobre placebo el Día 28 en el tiempo hasta que se requieren antimicrobianos antipseudomona.

Evaluaciones de la función pulmonar

Se determinaron para los pacientes los cambios en el FEV_1 (volumen espiratorio forzado en 1 segundo), FVC (capacidad vital forzada) y FEF 25-75 (flujo espiratorio forzado 25-75%) del Día 1 a todas las visitas posteriores. Las Tablas 26 y 27 sintetizan los resultados para las mediciones de FEV_1 en las poblaciones de EE y MITT, respectivamente. Las Figuras 7 y 8 muestran gráficos de cambio porcentual en FEV_1 (L) y cambio porcentual en FEV_1 (L) vs. placebo, respectivamente, el Día 28 para la población de EET tratada con placebo, 120 mg QD, 240 mg QD, o 240 mg BID. La Figura 9 muestra un gráfico del cambio categórico en el porcentaje predicho de FEV_1 el Día 28 para la población de EET tratada con 120 mg QD, 240 mg QD, o 240 mg BID. Las Tablas 28 y 29 sintetizan los resultados para las mediciones de FEV_1 previstas en las poblaciones de EE y Mitt, respectivamente. Las Tablas 30 y 31 sintetizan los resultados para las mediciones de FEF 25-75 en las poblaciones de EE y MITT, respectivamente.

TABLA 26

		Población de EE – Cambios en los valores de FEV_1				
		Placebo (N=32)	**120 mg de Levofloxacino QD (N=35)**	**240 mg de Levofloxacino QD (N=35)**	**240 mg de Levofloxacino BID (N=34)**	**Combinación de 240 mg de Levofloxacino QD y BID (N=69)**
Día 1	Media (SD)	1,98 (0,61)	1,99 (0,83)	2,09 (0,75)	1,86 (0,68)	1,98 (0,72)
	Mediana	2,01	1,87	2,02	1,70	1,81
Día 14	Media (SD)	1,97 (0,63)	2,00 (0,83)	2,16 (0,78)	2,02 (0,76)	2,09 (0,77)
	Mediana	1,93	1,82	2,09	1,88	2,03
Cambio Porcentual de Valor de referencia a Día 14	Media (SD)	-0,89 (6,86)	1,13 (7,48)	3,84 (10,23)	8,87 (12,42)	6,32 (11,56)
	Mediana	-0,17	0,56	1,92	7,51	3,94
	Valor de p vs. Placebo		0,4940	0,0737	0,001	0,0013
Día 28	Media (SD)	1,95 (0,65)	2,03 (0,89)	2,13 (0,76)	1,90 (0,68)	2,02 (0,73)
	Mediana	1,91	1,91	2,15	1,79	1,98
Cambio Porcentual de Valor de referencia a Día 28	Media (SD)	-2,55 (10,37)	1,71 (9,37)	2,51 (13,25)	5,05 (11,49)	3,75 (12,40)
	Mediana	-3,91	1,60	1,28	4,55	2,80
	Valor de p vs. Placebo		0,1726	0,1121	0,0102	0,0168

TABLA 27

		Población de MITT – Cambios en los valores de FEV_1				
		Placebo (N=37)	**120 mg de Levofloxacino QD (N=38)**	**240 mg de Levofloxacino QD (N=37)**	**240 mg de Levofloxacino BID (N=39)**	**Combinación de 240 mg de Levofloxacino QD y BID (N=76)**
Día 1	Media (SD)	1,94 (0,61)	1,95 (0,81)	2,05 (0,75)	1,88 (0,68)	1,96 (0,71)
	Mediana	1,97	1,83	1,90	1,70	1,80
Día 14	Media (SD)	1,92 (0,63)	1,97 (0,81)	2,12 (0,78)	2,04 (0,77)	2,08 (0,77)
	Mediana	1,92	1,79	2,04	1,90	1,97
Cambio Porcentual de Valor de referencia a Día 14	Media (SD)	-1,21 (6,46)	1,87 (9,41)	3,81 (10,32)	9,34 (13,72)	6,61 (12,40)
	Mediana	-0,90	0,56	1,92	7,51	3,94
	Valor de p		0,2873	0,0497	<,0001	0,0005
Día 28	Media (SD)	1,89 (0,64)	1,99 (0,88)	2,09 (0,76)	1,93 (0,69)	2,01 (0,73)
	Mediana	1,85	1,83	2,10	1,82	1,95
Cambio Porcentual de Valor de referencia a Día 28	Media (SD)	-2,96 (9,81)	1,92 (9,95)	2,35 (13,03)	5,93 (15,07)	4,14 (14,11)
	Mediana	-3,92	1,60	1,28	3,55	2,50
	Valor de p		0,1292	0,0831	0,0026	0,0063

TABLA 28

		Población de EE – Cambios en FEV_1 % predicho				
		Placebo (N=32)	**120 mg de Levofloxacino QD (N=35)**	**240 mg de Levofloxacino QD (N=35)**	**240 mg de Levofloxacino BID (N=34)**	**Combinación de 240 mg de Levofloxacino QD y BID (N=69)**
Día 1	Media (SD)	54,4 (12,93)	54,0 (17,79)	55,9 (14,60)	48,2 (14,88)	52,1 (15,13)
	Mediana	54,5	53,0	56,0	45,5	51,0
Día 14	Media (SD)	53,9 (13,21)	54,7 (17,61)	57,7 (15,19)	51,7 (16,93)	54,7 (16,23)
	Mediana	54,5	53,0	62,0	49,5	52,0
Cambio Porcentual Relativo de Valor de	Media (SD)	-0,77 (6,85)	1,77 (6,08)	3,57 (10,75)	7,67 (14,70)	5,59 (12,92)
	Mediana	0,00	1,15	1,52	7,42	4,00

		Población de EE – Cambios en FEV_1 % predicho				
		Placebo (N=32)	**120 mg de Levofloxacino QD (N=35)**	**240 mg de Levofloxacino QD (N=35)**	**240 mg de Levofloxacino BID (N=34)**	**Combinación de 240 mg de Levofloxacino QD y BID (N=69)**
referencia a Día 14						
Día 28	Media (SD)	53,1 (14,05)	55,0 (19,30)	57,3 (15,52)	50,5 (15,36)	54,0 (15,71)
	Mediana	55,0	52,0	58,0	49,0	54,0
Cambio Porcentual Relativo de Valor de referencia a Día 28	Media (SD)	-2,47 (10,34)	1,82 (9,81)	2,99 (14,54)	7,39 (17,48)	5,13 (16,06)
	Mediana	-3,74	2,30	0,00	4,88	4,00
	Valor de p		0,2655	0,1411	0,0034	0,0113

TABLA 29

		Población de EE – Cambios en FEV_1 % predicho				
		Placebo (N=37)	**120 mg de Levofloxacino QD (N=38)**	**240 mg de Levofloxacino QD (N=37)**	**240 mg de Levofloxacino BID (N=39)**	**Combinación de 240 mg de Levofloxacino QD y BID (N=76)**
Día 1	Media (SD)	52,4 (13,42)	52,9 (17,68)	55,4 (14,41)	48,8 (15,15)	52,0 (15,07)
	Mediana	53,0	53,0	56,0	46,0	51,0
Día 14	Media (SD)	51,7 (13,84)	53,9 (17,42)	57,1 (14,96)	52,1 (17,16)	54,6 (16,20)
	Mediana	53,0	53,0	61,0	49,55555	52,0
	Media (SD)	-0,68 (3,37)	0,81 (3,24)	1,70 (5,39)	3,66 (7,49)	2,69 (6,57)
	Mediana	-1,00	1,00	1,00	2,50	2,00
Cambio Porcentual Relativo de Valor de referencia a Día 14	Media (SD)	-1,30 (6,58)	2,46 (8,47)	3,51 (10,83)	8,30 (15,80)	5,93 (13,70)
	Mediana	-1,89	1,15	1,52	7,42	4,00
	Valor de p		0,2284	0,0780	0,0005	0,0025
Día 28	Media (SD)	50,9 (14,46)	54,1 (19,19)	56,7 (15,33)	50,8 (15,40)	53,8 (15,54)
	Mediana	52,0	50,0	54,0	49,0	53,5

		Población de EE – Cambios en FEV_1 % predicho				
		Placebo (N=37)	**120 mg de Levofloxacino QD (N=38)**	**240 mg de Levofloxacino QD (N=37)**	**240 mg de Levofloxacino BID (N=39)**	**Combinación de 240 mg de Levofloxacino QD y BID (N=76)**
Cambio Porcentual Relativo de Valor de referencia a Día 28	Media (SD)	-3,08 (9,82)	2,00 (10,07)	2,77 (14,30)	7,97 (19,49)	5,37 (17,18)
	Mediana	-3,77	2,30	0,00	4,44	3,85
	Valor de p		0,1759	0,0888	0,0008	0,0036

TABLA 30

		Población de EE – Cambios en valores de FEF 25-75				
		Placebo (N=32)	**120 mg de Levofloxacino QD (N=35)**	**240 mg de Levofloxacino QD (N=35)**	**240 mg de Levofloxacino BID (N=34)**	**Combinación de 240 mg de Levofloxacino QD y BID (N=69)**
Día 1	Media (SD)	1,02 (0,57)	1,17 (0,78)	1,22 (0,84)	0,85 (0,53)	1,04 (0,72)
	Mediana	0,94	0,98	1,10	0,68	0,83
Día 14	Media (SD)	1,03 (0,64)	1,18 (0,83)	1,33 (0,93)	1,00 (0,78)	1,17 (0,87)
	Mediana	0,86	0,99	1,11	0,78	0,92
Cambio Porcentual de Valor de referencia a Día 14	Media (SD)	1,95 (19,45)	0,41 (12,28)	9,58 (21,16)	16,99 (32,60)	13,23 (27,45)
	Mediana	-1,72	0,45	4,41	11,66	8,79
	Valor de p		0,6634	0,2532	0,0072	0,0275
Día 28	Media (SD)	1,00 (0,64)	1,23 (0,93)	1,27 (0,88)	0,93 (0,59)	1,10 (0,77)
	Mediana	0,94	1,03	1,15	0,78	0,97
Cambio Porcentual de Valor de referencia a Día 28	Media (SD)	-2,73 (16,74)	0,73 (15,76)	4,70 (16,11)	13,11 (28,50)	8,78 (23,19)
	Mediana	-4,61	2,70	5,77	5,71	5,74
	Valor de p		0,6038	0,2223	0,0007	0,0076

TABLA 31

		Población de MITT – Cambios en valores de FEF 25-75				
		Placebo (N=37)	**120 mg de Levofloxacino QD (N=38)**	**240 mg de Levofloxacino QD (N=37)**	**240 mg de Levofloxacino BID (N=39)**	**Combinación de 240 mg de Levofloxacino QD y BID (N=76)**
Día 1	Media (SD)	0,98 (0,55)	1,12 (0,77)	1,18 (0,83)	0,87 (0,53)	1,02 (0,71)
	Mediana	0,92	0,89	1,09	0,68	0,83
Día 14	Media (SD)	0,97 (0,63)	1,15 (0,82)	1,29 (0,92)	1,01 (0,78)	1,15 (0,86)
	Mediana	0,81	0,85	1,08	0,78	0,90
Cambio Porcentual de Valor de referencia a Día 14	Media (SD)	-1,78 (22,86)	1,73 (13,76)	9,53 (20,70)	16,70 (31,72)	13,16 (26,92)
	Mediana	-4,46	1,35	4,41	11,66	8,79
	Valor de p		0,5910	0,0699	0,0007	0,0027
Día 28	Media (SD)	0,94 (0,62)	1,20 (0,92)	1,23 (0,87)	0,95 (0,61)	1,09 (0,76)
	Mediana	0,91	0,83	1,12	0,82	0,93
Cambio Porcentual de Valor de referencia a Día 28	Media (SD)	-6,40 (20,27)	1,94 (16,55)	5,02 (15,98)	14,19 (28,56)	9,61 (23,44)
	Mediana	-8,66	3,38	5,77	7,46	5,88
	Valor de p		0,1241	0,0489	<,0001	0,0003

En la población de EE, los valores de FEV_1 para los pacientes a los que se administró 240 mg de levofloxacino BID aumentaron de una mediana de valor de 1,70 L en el Día 1 (valor de referencia) a 1,79 L en el Día 28, lo que representa un aumento en el FEV_1 de aproximadamente 5%. A los pacientes a los que se administró 240 mg de levofloxacino QD, los valores de FEV_1 aumentaron de una mediana de valor de 2,02 L en el Día 1 a una mediana de valor de 2,15 L en el día 28, lo que representa un aumento en el FEV_1 de aproximadamente 6%. A los pacientes a los que se administró 120 mg de levofloxacino QD, los valores de FEV_1 aumentaron de una mediana de valor de 1,87 L en el Día 1 a una mediana de valor de 1,91 L en el Día 28, lo que representa un aumento en el FEV_1 de aproximadamente 2%. Las mayores diferencias en el FEV_1 entre los pacientes a los que se administró placebo y los pacientes a los que se administró levofloxacino fueron de 0,16 L en el Día 14, y 0,24 L en el Día 28.

En la población de MITT, los valores de FEV_1 para los pacientes a los que se administró 240 mg de levofloxacino BID aumentaron de una mediana de valor de 1,70 L en el Día 1 (valor de referencia) a 1,82 L en el Día 28, lo que representa un aumento en el FEV_1 de aproximadamente 7%. A los pacientes a los que se administró 240 mg de levofloxacino QD, los valores de FEV_1 aumentaron de una mediana de valor de 1,90 L en el Día 1 a una mediana de valor de 2,10 L en el Día 28, lo que representa un aumento del FEV_1 de aproximadamente 10%. Las mayores diferencias de FEV_1 entre los pacientes a los que se administró placebo y los pacientes a los que se administró levofloxacino fueron de 0,12 L en el Día 14, y 0,25 L en el Día 28.

Los valores de FEF 25-75 se refieren al promedio de flujo de aire que sale de los pulmones durante la porción media de la expiración. En enfermedades de las vías respiratorias pequeñas este valor puede ser reducido. En la población de EE, los valores de FEF 25-75 para los pacientes a los que se administró 240 mg de levofloxacino BID aumentaron de una mediana de valor de 0,68 en el Día 1 (valor de referencia) a 0,78 en el Día 28, lo que representa un aumento del FEF 25-75 de aproximadamente 15%. En pacientes a los que se administró 240 mg de levofloxacino QD, los valores de FEF 25-75 aumentaron de una mediana de valor de 1,10 en el Día 1 a una mediana de valor de 1,15 en el

Día 28, lo que representa un aumento del FEF 25-75 de aproximadamente 4%. A los pacientes a los que se administró 120 mg de levofloxacino QD, Los valores de FEF 25-75 aumentaron de una mediana de valor de 0,98 en el Día 1 a una mediana de valor de 1,03 en el Día 28, lo que representa un aumento del FEF 25-75 de aproximadamente 5%. Las mayores diferencias para FEF 25-75, entre los pacientes a los que se administró placebo y los pacientes a los que se administró levofloxacino fueron de 0,25 L en el día 14, y 0,21 L en el Día 28.

En la población de MITT, los valores de FEF 25-75 para los pacientes a los que se administró 240 mg de levofloxacino BID aumentaron de una mediana de valor de 0,68 en el Día 1 (valor de referencia) a 0,82 en el Día 28, lo que representa un aumento del FEF 25-75 de aproximadamente 20%. A los pacientes a los que se administró 240 mg de levofloxacino QD, los valores de FEF 25-75 aumentaron de una mediana de valor de 1,09 en el Día 1 a una mediana de valor de 1,12 en el Día 28, lo que representa un aumento del FEF 25-75 de aproximadamente 3%. Las mayores diferencias para FEF 25-75 entre los pacientes a los que se administró placebo y los pacientes a los que se administró levofloxacino fueron de 0,27 L en el Día 14, y 0,21 L en el Día 28.

Evaluaciones de seguridad

Se evaluaron los eventos adversos e intolerancia de fármacos desde el Día 1 hasta el final del estudio. No se informaron eventos adversos significativos.

La artralgia y mialgia inducidas por fluoroquinolonas se han informado anteriormente en el uso de algunas fluoroquinolonas, por ejemplo, en el tratamiento de la sinusitis (O-Lee T., et al "Fluoroquinolone-induced arthralgia and myalgia in the treatment of sinusitis" Am. J. Rhino. (2005) 19:395-9, incorporado en su totalidad como referencia). En este estudio, se informó artralgia en 5,4% de los pacientes a los que se administró placebo. No se informó artralgia en pacientes a los que se administró cualquier formulación de levofloxacino.

Ejemplo 3-Estudio Clínico de Fase I en Pacientes FQ Pediátricos

Un estudio abierto, multicéntrico, de fase 1 se llevó a cabo para evaluar la seguridad, tolerabilidad y farmacocinética de dosis en función del peso de levofloxacino formulado con $MgCl_2$ administrado una vez al día durante 14 días a pacientes pediátricos con FQ estables. Los pacientes se dividieron en 2 grupos en función de su edad: 6-11 años y 12-16 años. La dosis diaria administrada de levofloxacino formulado con $MgCl_2$ se divide como sigue: los pacientes que pesaban 14-21 kg recibieron una dosis de 120 mg, los pacientes que pesaban 22-30 kg recibieron una dosis de 180 mg, y los pacientes que pesaban más de 30 kg recibieron una dosis de 240 mg. Se reclutó un total de 27 pacientes y todos los pacientes completaron el estudio. Hubo 14 pacientes en el grupo de 6-11 años y 13 pacientes en el grupo de 12-16 años. Siete pacientes (todos en el grupo de 6-11 años) recibieron 180 mg de levofloxacino QD formulado con $MgCl_2$ y los restantes 20 pacientes recibieron 240 mg de levofloxacino QD formulado con $MgCl_2$. La Figura 10 muestra un gráfico de AUC de suero normalizado por dosis en pacientes pediátricos con FQ vs. peso corporal del paciente. Las Figuras 11A-9B muestran gráficos de AUC de suero normalizado por dosis en pacientes pediátricos con FQ vs. edad del paciente, y en comparación con BSA, respectivamente. Las Figuras 11C-9E muestran gráficos de $C_{máx}$ de suero normalizado por dosis en pacientes pediátricos con FQ vs. peso corporal del paciente, vs. la edad del paciente, y vs. BSA, respectivamente.

Las exposiciones a levofloxacino de suero, con la dosis de 180 o 240 mg de levofloxacino formulado con $MgCl_2$ parece estar en los intervalos observados en pacientes adultos con FQ estudiados en un ensayo clínico relacionado (datos no mostrados).

Ejemplo 4-Estudio Clínico de Fase III

Se llevó a cabo un estudio multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, controlado por placebo, de fase 3, para evaluar la eficacia y seguridad de levofloxacino formulado con $MgCl_2$ en pacientes con FQ estables. Tras un periodo de selección de 14 días, los pacientes son asignados aleatoriamente en la Visita 1/Día 1 en una relación de 2:1 para recibir levofloxacino formulado con $MgCl_2$ o placebo. La aleatorización se estratificó por región geográfica (EE.UU. vs. fuera de EE.UU.), la edad (12-18 años vs. > 18 años) y FEV_1 porcentual predicho (<55% vs. >55%). Los pacientes reciben 28 días de cualquiera de levofloxacino formulado con $MgCl_2$ o placebo seguido por 28 días de observación. Los pacientes no deben consumir antimicrobianos antipseudomona, excepto el Fármaco de Estudio (levofloxacino formulado con $MgCl_2$ o placebo) y mantenimiento de azitromicina oral (si procede), en la duración del estudio a menos que cumplan la definición de protocolo definida de una exacerbación o a menos que se determine necesario por razones de seguridad por los investigadores. El final del estudio se define como la última visita del último paciente.

Se proporciona levofloxacino formulado con $MgCl_2$ (solución para inhalación de levofloxacino, Aeroquip™) en ampollas de uso único listas para la administración. Cada ampolla contiene 240 mg de levofloxacino formulado con $MgCl_2$ en 2,4 ml (100 mg/ml). Una dosis de 240 mg (1 ampolla) se administra usando un nebulizador de investigación PART eFlow® dos veces al día (BID) aproximadamente con 8-12 horas de diferencia. El placebo es 5'-fosfato de riboflavina (forma solubilizada de la vitamina B2) en 0,9% de solución salina proporcionada en ampollas de uso única listas para la administración. Cada ampolla contiene 9,6 lag de 5'-fosfato de riboflavina en un volumen de 2,4 ml. Un nebulizador de investigación PART eFlow® está optimizado y personalizado para uso sólo con levofloxacino formulado con $MgCl_2$. Tanto levofloxacino formulado con $MgCl_2$ y el control de placebo se administran utilizando este sistema nebulizador. Las poblaciones de análisis incluyen: (1) población de seguridad/intención modificada de tratamiento (MITT) (todos

los pacientes inscritos en el estudio que reciben al menos una dosis del Fármaco de Estudio (levofloxacino formulado con $MgCl_2$ o placebo); (2) población de eficacia evaluable (todos los pacientes inscritos en el estudio, sin grandes violaciones al protocolo, que reciben al menos 80% de las dosis del Fármaco de Estudio (levofloxacino formulado con $MgCl_2$/placebo)); y (3) población de farmacocinética (todos los pacientes que reciben al menos una dosis del Fármaco de Estudio (levofloxacino formulado con $MgCl_2$/placebo) y que tienen al menos una muestra de sangre o esputo de farmacocinética (PK) recogida).

Los criterios de inclusión para los pacientes del estudio incluyen: al menos 12 años de edad; un peso de al menos 30 kg o 66 libras; y un diagnóstico de FQ documentado como se evidencia por una o más características clínicas consistentes con el fenotipo de FQ. Los criterios de exclusión para los pacientes del estudio incluyen: uso de un agente de investigación dentro de los 28 días antes de la Visita 1; uso de cualquier antimicrobiano nebulizado o sistémico activo contra *P. aeruginosa* dentro de los 28 días antes de la Visita 1, aparte del mantenimiento de azitromicina oral, que debe haberse iniciado al menos 28 días antes de la Visita 1; y el uso de corticosteroides por vía oral en dosis que excedan el equivalente de 10 mg de prednisona/día o 20 mg de prednisona cada dos días en la selección o Visita 1.

Evaluaciones de eficacia principal

El criterio de valoración principal incluye el tiempo (en días) hasta una exacerbación del Valor de Referencia (Visita 1/Día 1) hasta la Visita Final. Para satisfacer el criterio de valoración un paciente debe cumplir simultáneamente 4 de los 12 síntomas/signos que componen la definición de Fuchs de una exacerbación (Fuchs HJ, *et al.* Effect of aerosolized recombinant human DNase on exacerbations of respiratory symptoms and on pulmonary function in patients with cystic fibrosis. N Engl J Med 1994; 331:637-642, que se incorpora en su totalidad como referencia).

Los 12 síntomas/signos definidos por los criterios de Fuchs incluyen: cambios en el esputo; hemoptisis nueva o mayor; aumento de la tos; aumento de la disnea; malestar general, fatiga o letargo; temperatura superior a 38ºC; anorexia o pérdida de peso; dolor o sensibilidad en los senos; cambios en la secreción de los senos; cambios en el examen físico del tórax; disminución de la función pulmonar en un 10% o más de un valor previamente registrado; y cambios radiográficos indicativos de una infección pulmonar.

Los síntomas anteriores asociados con una exacerbación se registran de cada paciente utilizando un cuestionario estandarizado, el Respiratory and Systemic Symptoms Questionnaire (RSSQ) en visitas de pacientes. Los cambios experimentados por los pacientes se relacionan con lo que el paciente considera normal en una base de día a día. Se anticipa que los pacientes a los que se administró levofloxacino en aerosol formulado con $MgCl_2$ presentan los siguientes signos/síntomas que se incluyen en los criterios de Fuchs y que se registran usando el RSSQ:

(1) Aumento de la producción de esputo: los pacientes no presentan ningún cambio, o tienen una cantidad un poco menor o mucho menor de esputo al toser.

(2) Cambio en el aspecto del esputo: para el espesor del esputo, los pacientes tienen un esputo un poco más delgado o mucho más delgado; para el color del esputo, los pacientes tienen un mejor color del esputo (la categoría “mejor” aumenta de color marrón → verde → amarillo → claro).

(3) Aumento de la congestión del pecho: los pacientes tienen una pequeña disminución, o una gran disminución de la congestión del pecho.

(4) Nueva o aumento de la tos con sangre: los pacientes tienen una pequeña disminución o una gran disminución en la cantidad de sangre al toser.

(5) Aumento de la tos: para la intensidad de la tos, los pacientes tienen una tos un poco más ligera, o mucho más ligera; para la frecuencia de la tos, los pacientes tosen con un poco menos de frecuencia o mucha menos frecuencia.

(6) Disminución de la tolerancia al ejercicio: los pacientes realizar las actividades diarias, por ejemplo, subir escaleras, con un poco más de facilidad, o mucha más facilidad.

(7) Aumento de la disnea con el esfuerzo: los pacientes respiran con un poco más de facilidad o mucha más facilidad al realizar las actividades diarias.

(8) Malestar general, fatiga o letargo: los pacientes tienen un poco más de energía o mucha más energía desde la última visita.

(9) Fiebre: los pacientes no tienen fiebre desde la última visita.

(10) Pérdida de peso: los pacientes no tienen ningún cambio en el peso, o poco aumento de peso.

(11) Dolor y sensibilidad en los senos: el paciente no tiene dolor ni sensibilidad.

(12) Cambio en la secreción de los senos: el paciente tiene mejor secreción de los senos (una disminución en el espesor y/o mejor color).

(13) Absentismo escolar o laboral (por enfermedad): el paciente no se ausenta de las actividades programadas.

(14) Disminución del apetito: el paciente tiene un pequeño aumento en el apetito.

Evaluaciones de eficacia secundaria

Los criterios de valoración secundarios incluyen la función clínica, pulmonar, microbiología, y características de resultados informados por pacientes.

Características clínicas

Las características clínicas incluyen el tiempo (en días) hasta la administración de antimicrobianos antipseudomona sistémica (oral o IV) y/o inhalados desde el Valor de Referencia (Visita 1/Día 1) hasta la Visita Final. Para cumplir con este criterio de valoración, los pacientes deben tener al menos uno de cuatro síntomas respiratorios de empeoramiento (aumento de la tos, aumento del esputo/congestión del pecho, disminución de la tolerancia al ejercicio, disminución del apetito) en el momento de la administración del agente antimicrobiano antipseudomona. Las características clínicas incluyen la proporción de pacientes que pierden al menos 1 día de escuela/trabajo debido a un empeoramiento del estado respiratorio.

Se anticipa que los pacientes a los que se administró levofloxacino en aerosol formulado con $MgCl_2$ tienen un mayor tiempo a la administración de antimicrobianos antipseudomona sistémica (oral o IV) y/o inhalados desde el Valor de Referencia (Visita 1/Día 1) hasta la Visita Final en comparación con los pacientes a los que se administró placebo. Además, la proporción de pacientes a los que administró levofloxacino en aerosol formulado con $MgCl_2$ que pierden al menos 1 día de escuela/trabajo debido a un empeoramiento del estado respiratorio es inferior a la proporción de pacientes administrados con placebo que pierden al menos 1 día de escuela/trabajo debido a un empeoramiento del estado respiratorio.

Características de la función pulmonar

Las características de la función pulmonar incluyen: cambio porcentual en FEV_1 (L) desde el Valor de Referencia hasta el Día 28; cambio relativo en FEV_1 (porcentaje predicho) desde el Valor de Referencia hasta el Día 28; cambio porcentual en el FEF 25-75 (L/s) desde el Valor de Referencia hasta el Día 28; cambio porcentual en FVC (L) desde el Valor de Referencia hasta el Día 28; y evaluación categórica del cambio porcentual en el FEV_1 (L) y cambio relativo en porcentaje de FEV_1 previsto desde el Valor de Referencia hasta el Día 28.

Se anticipa que los pacientes a los que se administró levofloxacino en aerosol formulado con $MgCl_2$ tienen características de función pulmonar más ventajosas en comparación con los pacientes a los que se administró placebo.

Características de microbiología

Las características de microbiología incluyen: cambio en la densidad de *P. aeruginosa* (log_{10} unidades formadoras de colonias [UFC] por gramo de esputo) desde el Valor de Referencia hasta el Día 28; evaluación categórica del cambio en la densidad de *P. aeruginosa* (log_{10} unidades formadoras de colonias [UFC] por gramo de esputo) desde el Valor de Referencia hasta el Día 28; y cambio en la densidad de *Stenotrophomonas sp., Achromobacter sp., Burkholderia sp. y S. aureus* (log_{10} unidades formadoras de colonias [UFC] por gramo de esputo) desde el Valor de Referencia hasta el Día 28.

Se anticipa que los pacientes a los que se administró levofloxacino en aerosol formulado con $MgCl_2$ tienen características de microbiología más ventajosas, por ejemplo, disminución de la densidad de esputo de *P. aeruginosa*, disminución de la densidad de esputo de *Stenotrophomonas sp., Achromobacter sp., Burkholderia sp. y S. aureus*, en comparación con los pacientes a los que se administró placebo.

Características de resultados informados por pacientes

Las características de resultados informados por pacientes incluyen: cambios en el dominio respiratorio del CFQ-R desde el Valor de Referencia hasta el Día 28; y evaluación categórica de cambios en el dominio respiratorio del CFQ-R desde el Valor de Referencia hasta el Día 28.

Se anticipa que los pacientes a los que se administró levofloxacino en aerosol formulado con $MgCl_2$ tienen características de resultados informados por pacientes más ventajosas que los pacientes a los que se administró placebo.

Ejemplo 5 - Actividad antibacteriana *in vivo* de la solución para inhalación de levofloxacino contra *Burkholderia cepacia*

Burkholderia cepacia es un patógeno oportunista capaz de causar una infección pulmonar en pacientes con FQ. Las infecciones con ciertas cepas de *B. cepacia* causa "síndrome de cepacia" que se caracteriza por neumonía necrotizante progresiva e invasiva y septicemia. La mayoría de las *B. cepacia* tienen alta MIC a muchos antibióticos.

El levofloxacino en aerosol formulado con $MgCl_2$ permite la administración de aerosol con concentraciones más altas de fármaco al pulmón.

Cinco cepas *B. cepacia* con MIC de levofloxacino que oscilan de 0,25 - 8 mg/L se probaron en un modelo de ratón de infección pulmonar. Ratones hembra BALB/c fueron inyectados con 150 mg/kg de ciclofosfamida 3 días antes de la infección. El día 4, los ratones fueron infectados con 50 µL de suspensión bacteriana (~ 10^6 UFC/ml) usando una jeringa de sonda oral con punta de perla curvada bajo anestesia con isoflurano. El tratamiento con levofloxacino formulado con $MgCl_2$ (60 mg/kg BID) o solución salina solamente se inició 72 horas después de la infección y continuó dos veces al día durante cuatro días utilizando un dispositivo de aerosol de micro pulverización. Dieciséis horas después del último tratamiento, se sacrificaron los ratones, se ablaron los pulmones, se homogeneizaron, y se sembraron para determinar los recuentos de colonias (UFC).

Como parte de un estudio de Fase 2b de levofloxacino en aerosol formulado con $MgCl_2$ en pacientes con FQ, un paciente masculino de 16 años de edad infectado con *B. cepacia* (MIC de levofloxacino = > 128 mg/L) recibieron levofloxacino formulado con 240 mg de $MgCl_2$ QD durante 28 días.

El levofloxacino en aerosol formulado con $MgCl_2$ produjo al menos un log UFC de destrucción bacteriana para todas las cepas en el modelo de infección de ratón (Tabla 32). En el paciente con FQ, se observó una disminución de 1,7 log UFC en los recuentos bacterianos en 28 días.

TABLA 32

	Genomovar II			**Genomovar III**	
Cepas	BC1012	BC1013	BC1014	BC1020	BC1021
MIC (mg/L)	4	0,25	1	8	8
Media de Cambio en log UFC/Pulmones	-1,03	-2,08	-1,47	-1,11	-1,35

Se observó un aumento en el FEV_1 del paciente con FQ. El día 1 del estudio, el FEV_1 del paciente era de 1,21L, esto aumentó a 1,30 L el día 28, una mejora del 7%. De un modelo de población, se calculó que los valores de $C_{máx}$ y AUC eran de aproximadamente 12900 mg/L y 4400 mg*h/L, respectivamente.

La administración en aerosol de levofloxacino formulado con $MgCl_2$ produjo una destrucción bacteriana significativa en cepas con un amplio intervalo de PRM. Los datos clínicos y no clínicos respaldan la futura evaluación clínica de levofloxacino formulado con $MgCl_2$ en el tratamiento de infecciones pulmonares crónicas debido a *B. cepacia*.

En la medida en que las publicaciones y patentes o solicitudes de patentes incorporadas como referencia en la presente contradigan la divulgación contenida en la presente solicitud, esta reemplaza y/o tiene prioridad sobre cualquier material contradictorio.

A menos que se defina lo contrario, todos los términos (incluyendo los términos técnicos y científicos) tienen su significado ordinario y habitual para aquellos con experiencia en la técnica, y no deben limitarse a un significado especial o personalizado a menos que se defina expresamente en la presente.

La presencia en algunos casos de términos y frases amplios tal como “uno o más”, “al menos”, “pero no limitado a”, o frases similares no debe comprenderse como si se pretendiera o requiriera el caso más estrecho en las instancias en que tales frases amplias estén ausentes.

Todos los números que expresan cantidades de ingredientes, condiciones de reacción, y etc. usados en la presente memoria deben considerarse modificados en todos los casos por el término “aproximadamente”. En consecuencia, a menos que se indique lo contrario, los parámetros numéricos establecidos en la presente son aproximaciones que pueden variar dependiendo de las propiedades deseadas que se busca obtener. Por lo menos, y no como un intento de limitar la aplicación de la doctrina de equivalentes al alcance de las reivindicaciones en cualquier solicitud que reivindique prioridad a la presente solicitud, cada parámetro numérico debe interpretarse a la luz del número de dígitos significativos y enfoques de redondeo ordinarios.

Además, aunque lo anterior se ha descrito en algún detalle por medio de ilustraciones y ejemplos para propósitos de claridad y comprensión, es evidente para aquellos con experiencia en la técnica que pueden realizarse ciertos cambios y modificaciones.

REIVINDICACIONES

1. Una solución que comprende levofloxacino a una concentración de aproximadamente 75 mg/ml a aproximadamente 150 mg/ml, una concentración de cloruro de magnesio de aproximadamente 150 mM a aproximadamente 250 mM; un pH de aproximadamente 5 a aproximadamente 7; una osmolalidad de aproximadamente 300 mOsmol/kg a aproximadamente 500 mOsmol/kg, y que carece de lactosa para su uso en un procedimiento para tratar la fibrosis quística en un ser humano, en el que dicho ser humano tiene una infección pulmonar que comprende *P. aeruginosa* y en el que la solución comprende aproximadamente 240 mg de levofloxacino y se administra como un aerosol a dicho ser humano dos veces al día.

2. La solución para el uso de la reivindicación 1 en la que la solución comprende una concentración de levofloxacino de aproximadamente 90 mg/ml a aproximadamente 110 mg/ml; una concentración de cloruro de magnesio de aproximadamente 175 mM a aproximadamente 225 mM; un pH de aproximadamente 5 a aproximadamente 7; una osmolalidad de aproximadamente 300 mOsmol/kg a aproximadamente 500 mOsmol/kg, y carece de lactosa.

3. La solución para el uso de la reivindicación 1 en la que la solución comprende una concentración de levofloxacino de 100 mg/ml; una concentración de magnesio de 200 mM; una concentración de cloruro de 400 mM; un pH de 5 a 7; y una osmolalidad de 350 a 500 mOsmol/kg.

4. La solución para el uso de la reivindicación 1 en la que la solución consiste en levofloxacino a una concentración de aproximadamente 100 mg/ml; cloruro de magnesio a una concentración de aproximadamente 200 mM; un pH de aproximadamente 6,2; una osmolalidad de aproximadamente 383 mOsmol/kg, y carece de lactosa.

5. La solución para el uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que el aerosol se administra al ser humano dos veces al día durante al menos 14 días/mes.

6. La solución para el uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que el aerosol se administra al ser humano dos veces al día durante al menos 28 días/mes.

7. La solución para el uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que el aerosol se administra al ser humano dos veces al día durante 14 días.

8. La solución para el uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que el aerosol se administra al ser humano dos veces al día durante 28 días.

9. La solución para el uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en la que el aerosol se administra al ser humano dos veces al día con un intervalo entre dosis de 8 a 12 horas.

10. La solución para el uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en la que el aerosol es producido usando un nebulizador de malla vibratoria.

11. La solución para el uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en la que el aerosol se administra al ser humano en menos que aproximadamente 10 minutos, por ejemplo, menos que aproximadamente 5 minutos.

12. La solución para el uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en la que el ser humano se trata de forma concomitante con un medicamento seleccionado de dornasa alfa, azitromicina, salbutamol, pancrelipasa, cloruro sódico hipertónico, Seretide, y ADEK.

13. La solución para el uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que el aerosol se administra al ser humano al menos dos veces al día durante 14 días.

14. La solución para el uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que el aerosol se administra al ser humano al menos dos veces al día durante 28 días.

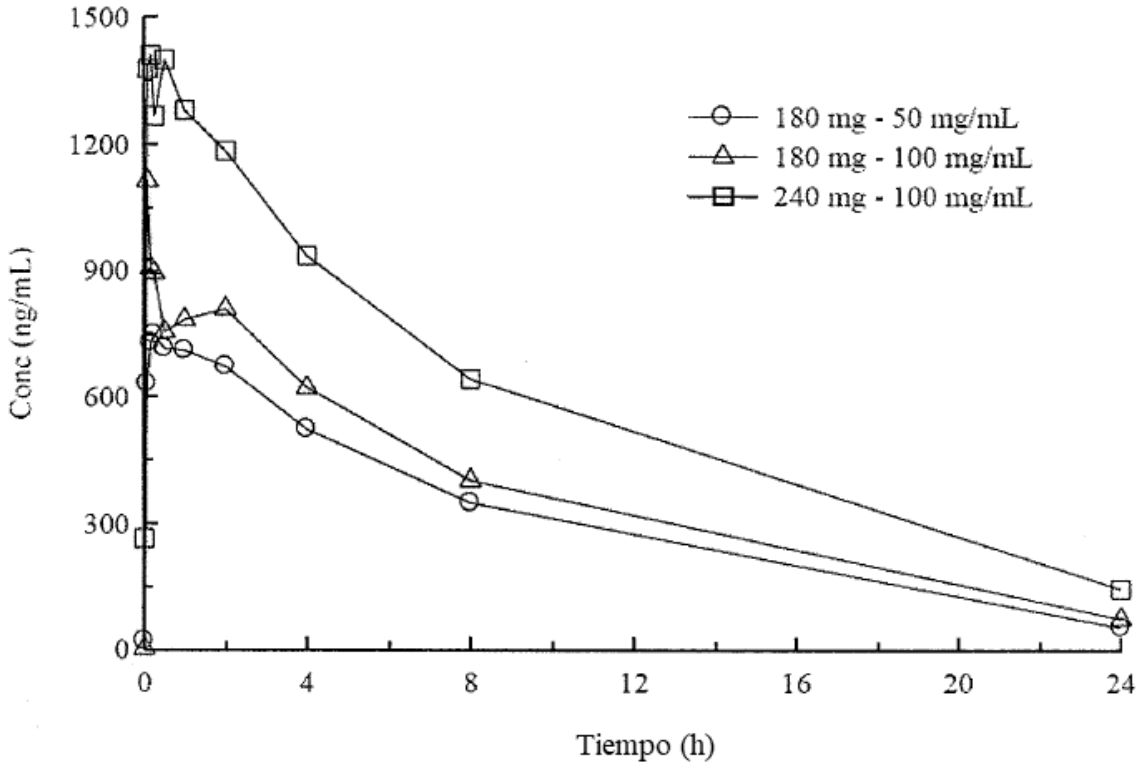
1500
1200
900
600
300
0
Conc (ng/mL)
0
4
8
12
16
20
24
Tiempo (h)
180 mg - 50 mg/mL
180 mg - 100 mg/mL
240 mg - 100 mg/mL

FIGURA 1A

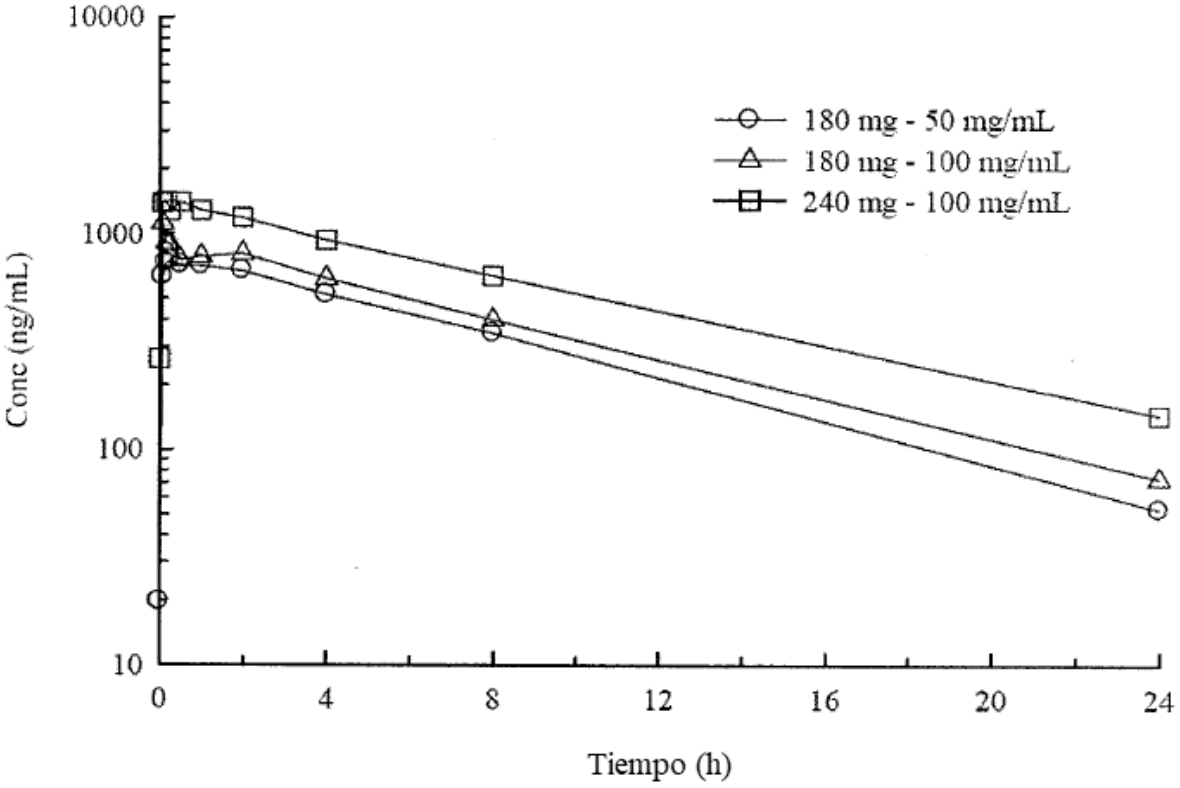
10000
1000
100
10
Conc (ng/mL)
0
4
8
12
16
20
24
Tiempo (h)
180 mg - 50 mg/mL
180 mg - 100 mg/mL
240 mg - 100 mg/mL

FIGURA 1B

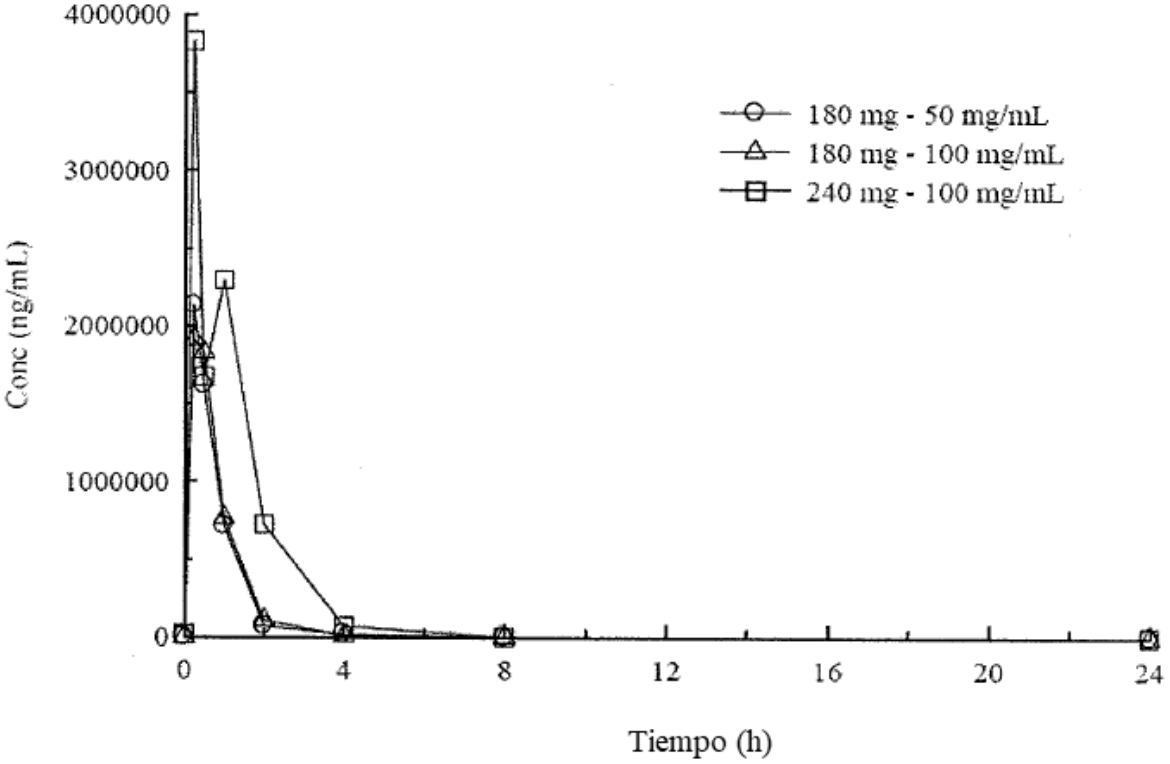
4000000
3000000
2000000
1000000
0
Conc (ng/mL)
0
4
8
12
16
20
24
Tiempo (h)
180 mg - 50 mg/mL
180 mg - 100 mg/mL
240 mg - 100 mg/mL

FIGURA 2A

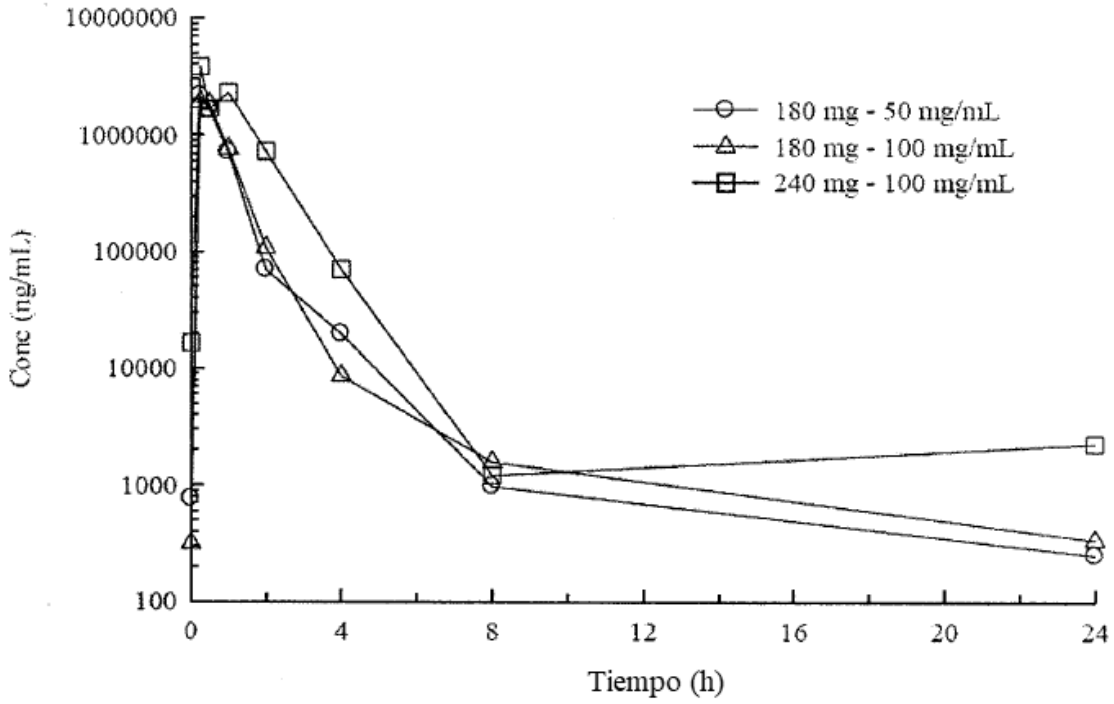
10000000
1000000
100000
10000
1000
100
Conc (ng/mL)
0
4
8
12
16
20
24
Tiempo (h)
180 mg - 50 mg/mL
180 mg - 100 mg/mL
240 mg - 100 mg/mL

FIGURA 2B

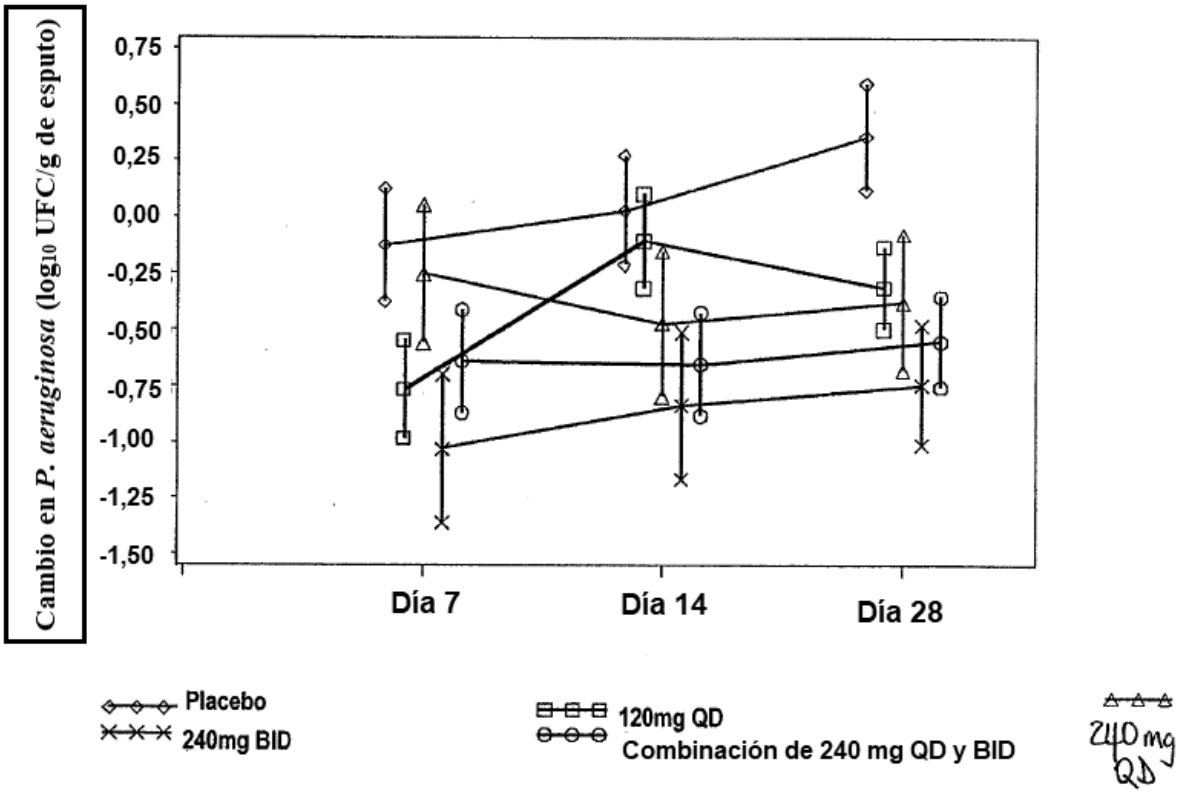
Cambio en P. aeruginosa (log10 UFC/g de esputo)
0,75
0,50
0,25
0,00
-0,25
-0,50
-0,75
-1,00
-1,25
-1,50
Día 7
Día 14
Día 28
Placebo
240mg BID
120mg QD
Combinación de 240 mg QD y BID
240 mg QD

FIGURA 3

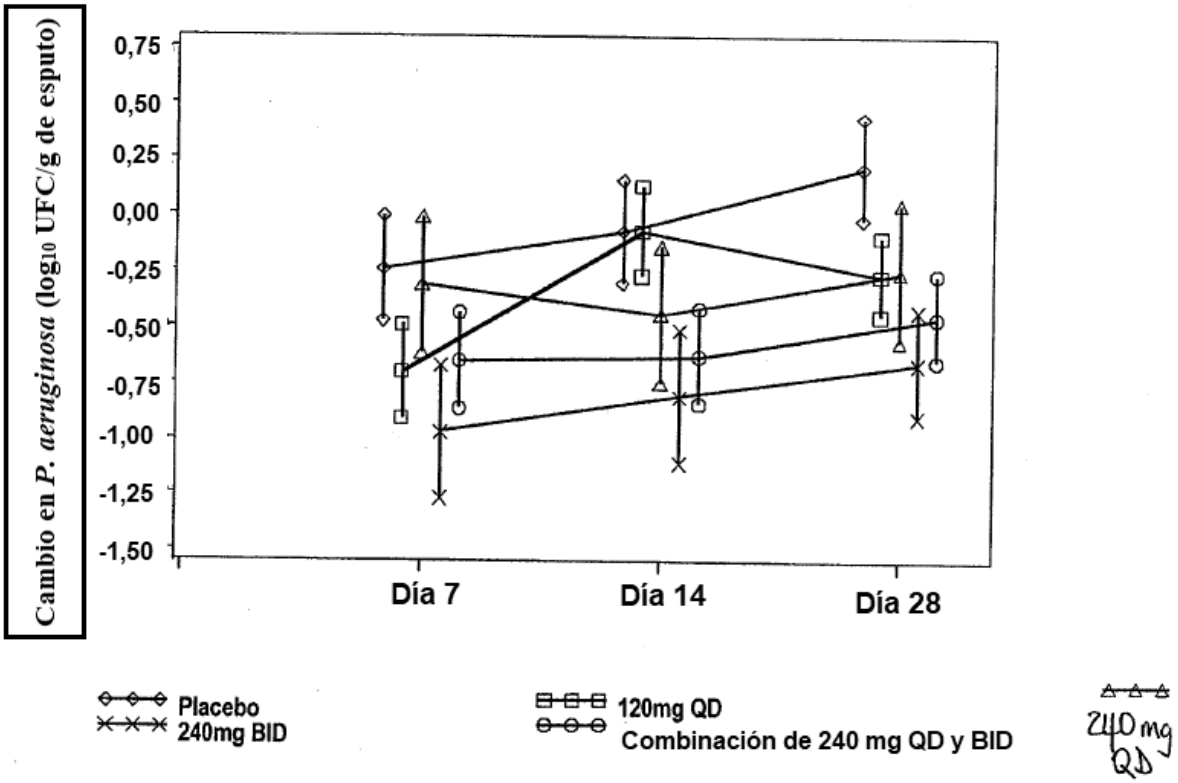
Cambio en P. aeruginosa (log10 UFC/g de esputo)
0,75
0,50
0,25
0,00
-0,25
-0,50
-0,75
-1,00
-1,25
-1,50
Día 7
Día 14
Día 28
Placebo
240mg BID
120mg QD
Combinación de 240 mg QD y BID
240 mg QD

FIGURA 4

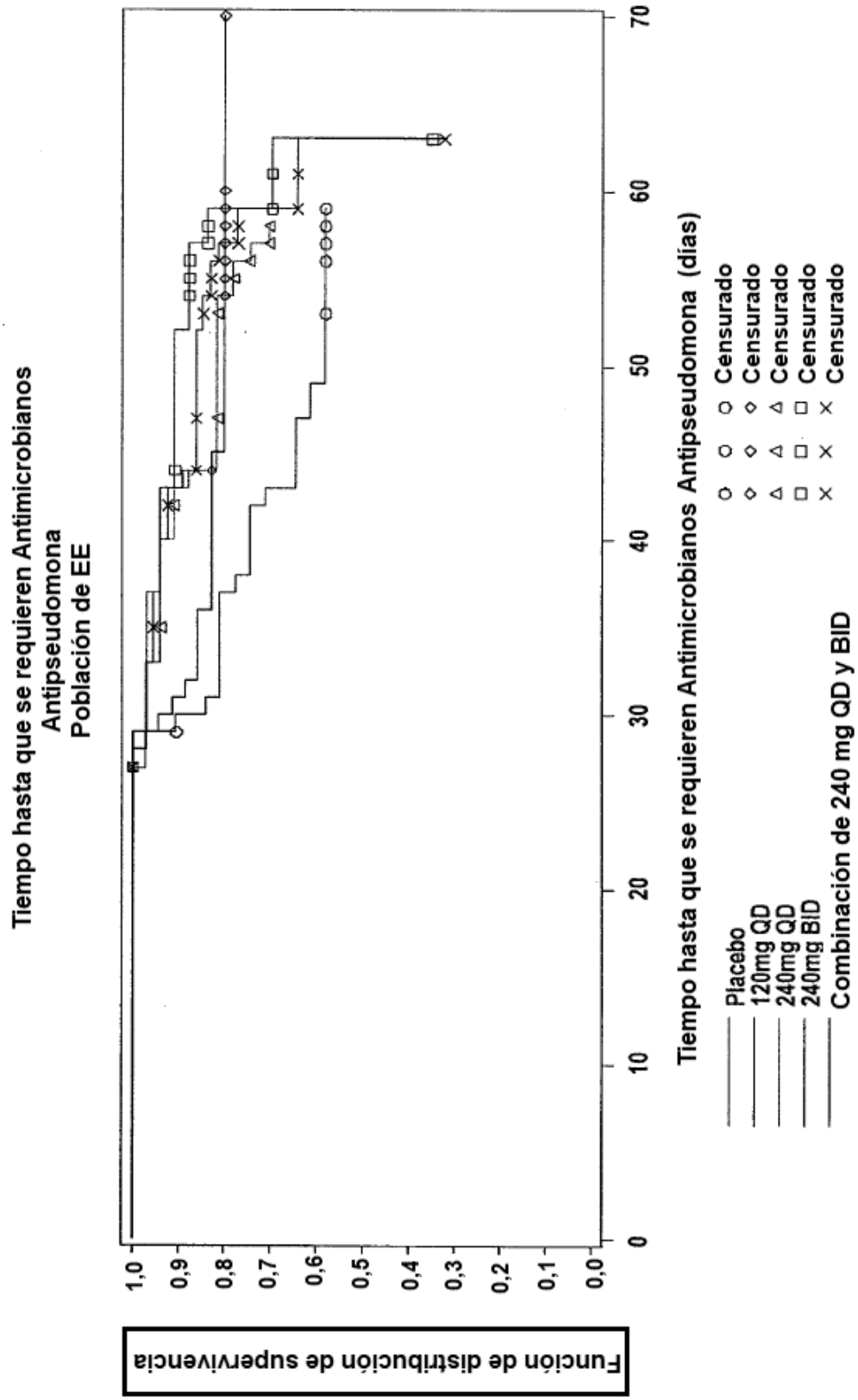
Tiempo hasta que se requieren Antimicrobianos
Antipseudomona
Población de EE
Función de distribución de supervivencia
1,0
0,9
0,8
0,7
0,6
0,5
0,4
0,3
0,2
0,1
0,0
0
10
20
30
40
50
60
70
Tiempo hasta que se requieren Antimicrobianos Antipseudomona (días)
Placebo
120mg QD
240mg QD
240mg BID
Combinación de 240 mg QD y BID
Censurado
Censurado
Censurado
Censurado
Censurado

FIGURA 5

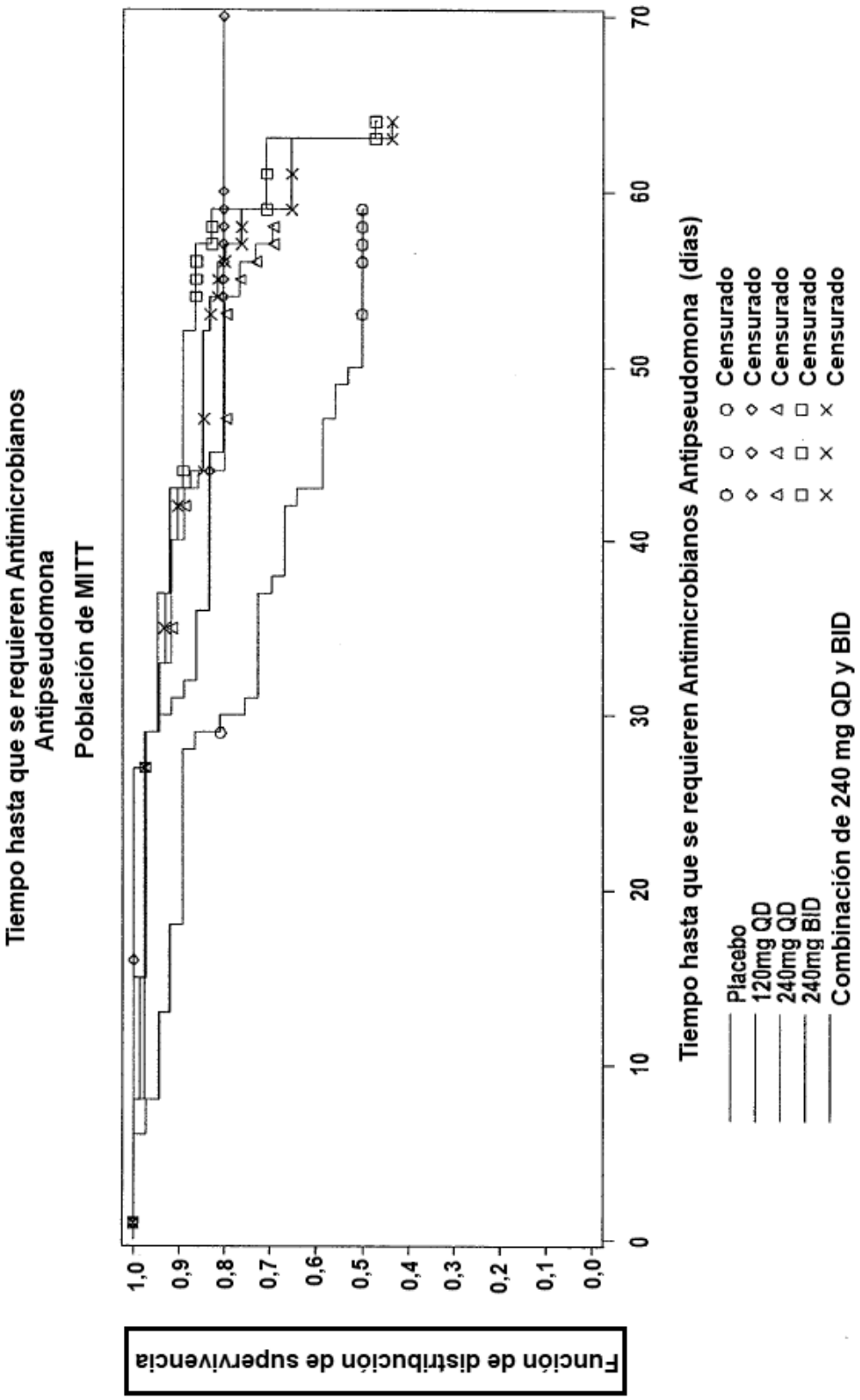
Tiempo hasta que se requieren Antimicrobianos Antipseudomona
Población de MITT
Función de distribución de supervivencia
1,0
0,9
0,8
0,7
0,6
0,5
0,4
0,3
0,2
0,1
0,0
0
10
20
30
40
50
60
70
Tiempo hasta que se requieren Antimicrobianos Antipseudomona (días)
Placebo
120mg QD
240mg QD
240mg BID
Combinación de 240 mg QD y BID
Censurado
Censurado
Censurado
Censurado
Censurado

FIGURA 6

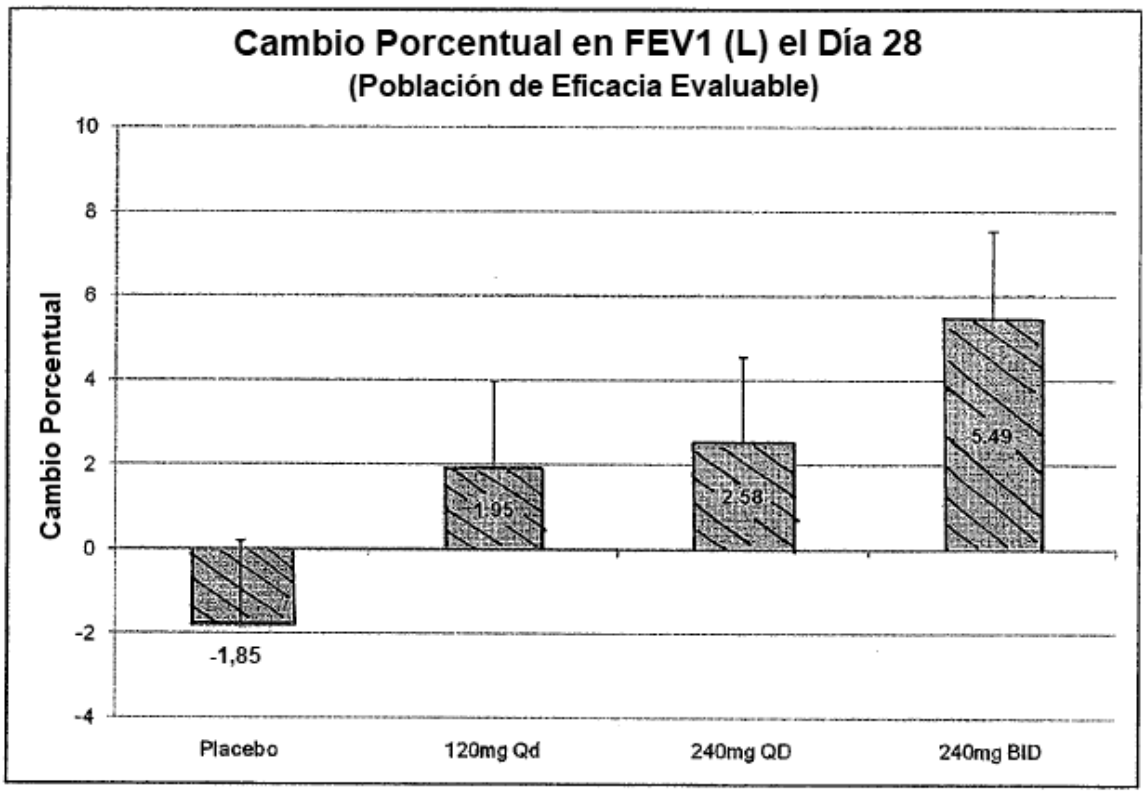
Cambio Porcentual en FEV1 (L) el Día 28
(Población de Eficacia Evaluable)
Cambio Porcentual
10
8
6
4
2
0
-2
-4
-1,85
1,95
2,58
5,49
Placebo
120mg Qd
240mg QD
240mg BID

FIGURA 7

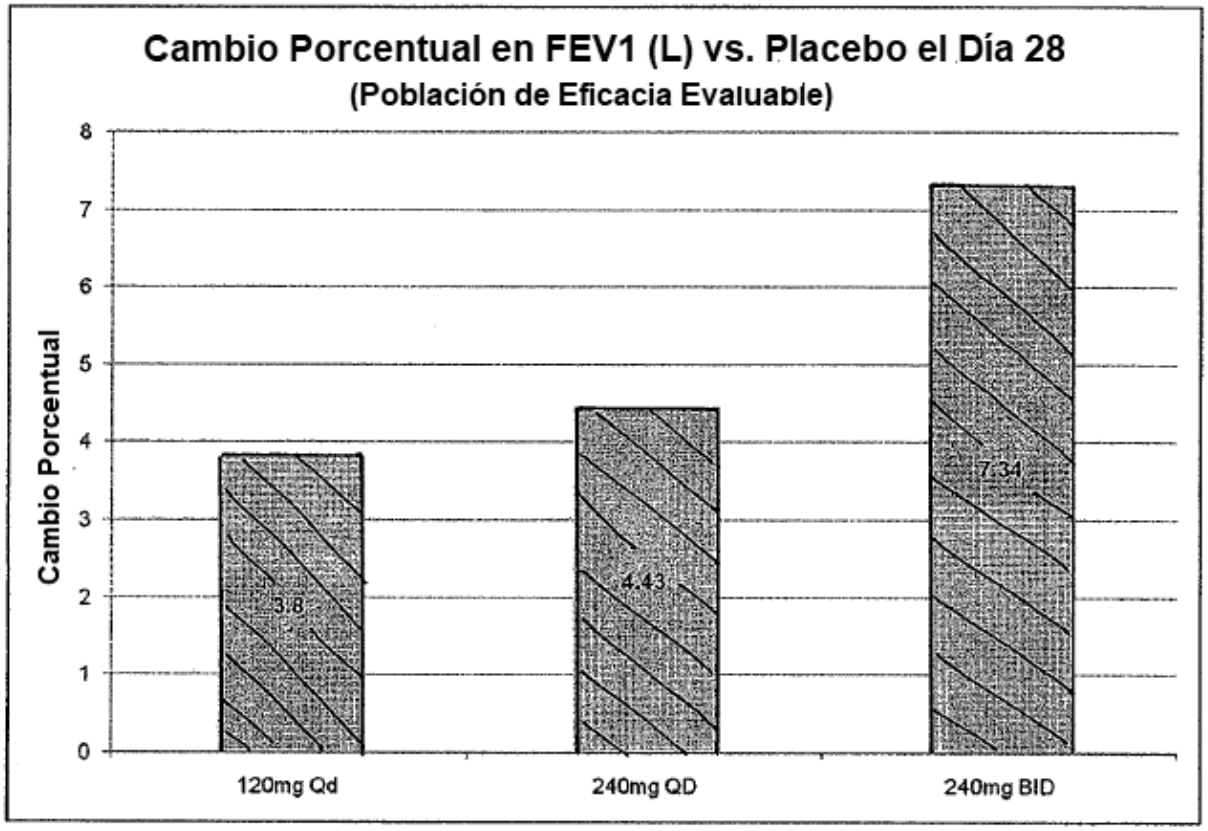
Cambio Porcentual en FEV1 (L) vs. Placebo el Día 28
(Población de Eficacia Evaluable)
Cambio Porcentual
8
7
6
5
4
3
2
1
0
3.8
4.43
7.34
120mg Qd
240mg QD
240mg BID

FIGURA 8

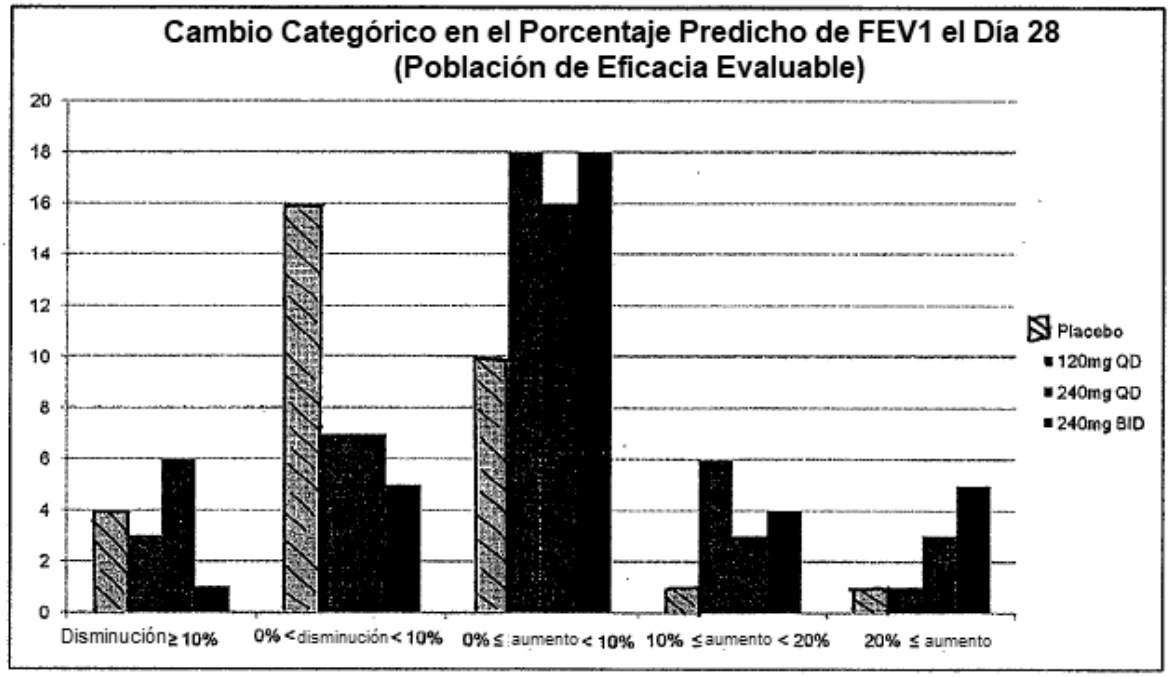
Cambio Categórico en el Porcentaje Predicho de FEV1 el Día 28
(Población de Eficacia Evaluable)
20
18
16
14
12
10
8
6
4
2
0
Placebo
120mg QD
240mg QD
240mg BID
Disminución ≥ 10%
0% < disminución < 10%
0% ≤ aumento < 10%
10% ≤ aumento < 20%
20% ≤ aumento

FIGURA 9

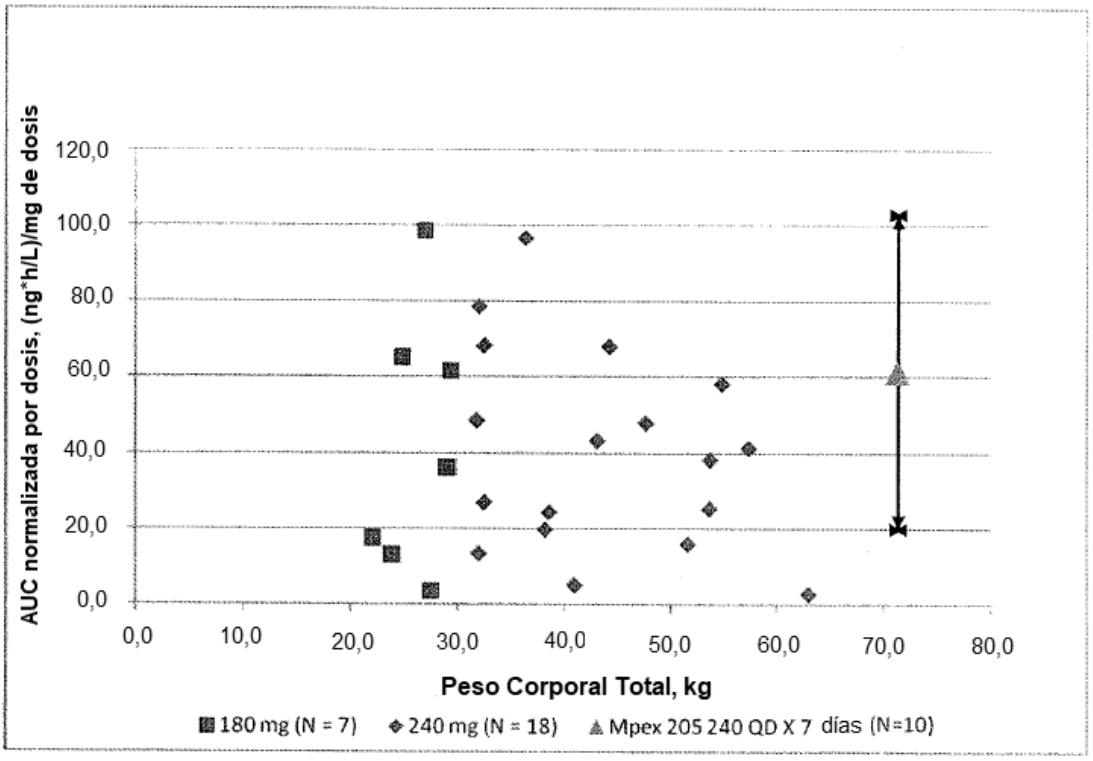
AUC normalizada por dosis, (ng*h/L)/mg de dosis
120,0
100,0
80,0
60,0
40,0
20,0
0,0
0,0
10,0
20,0
30,0
40,0
50,0
60,0
70,0
80,0
Peso Corporal Total, kg
180 mg (N = 7)
240 mg (N = 18)
Mpex 205 240 QD X 7 días (N=10)

FIGURA 10

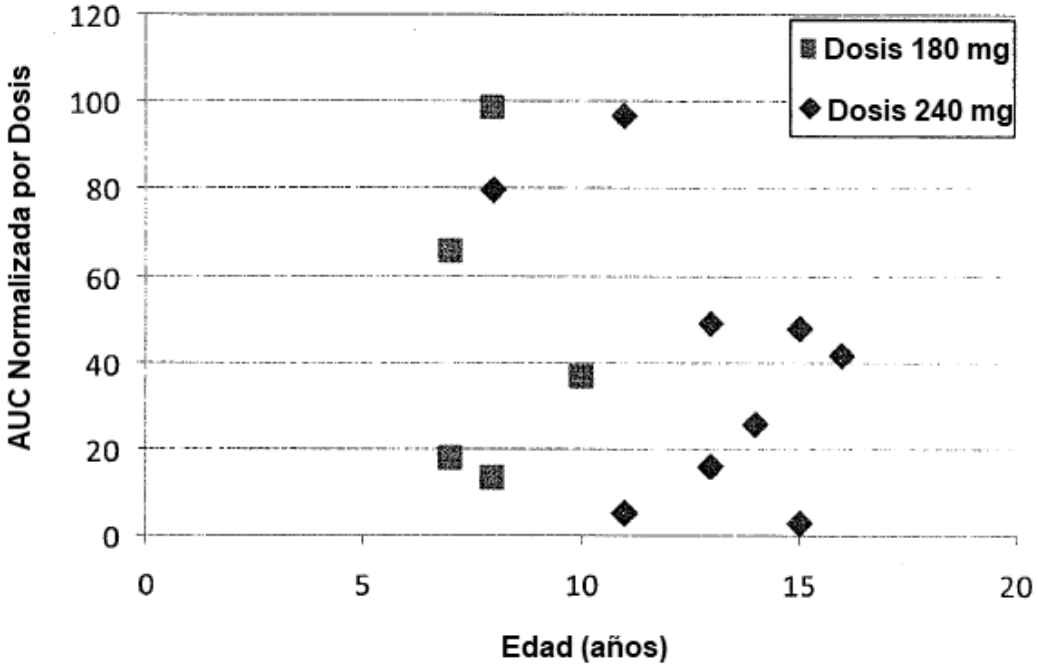

FIGURA 11A

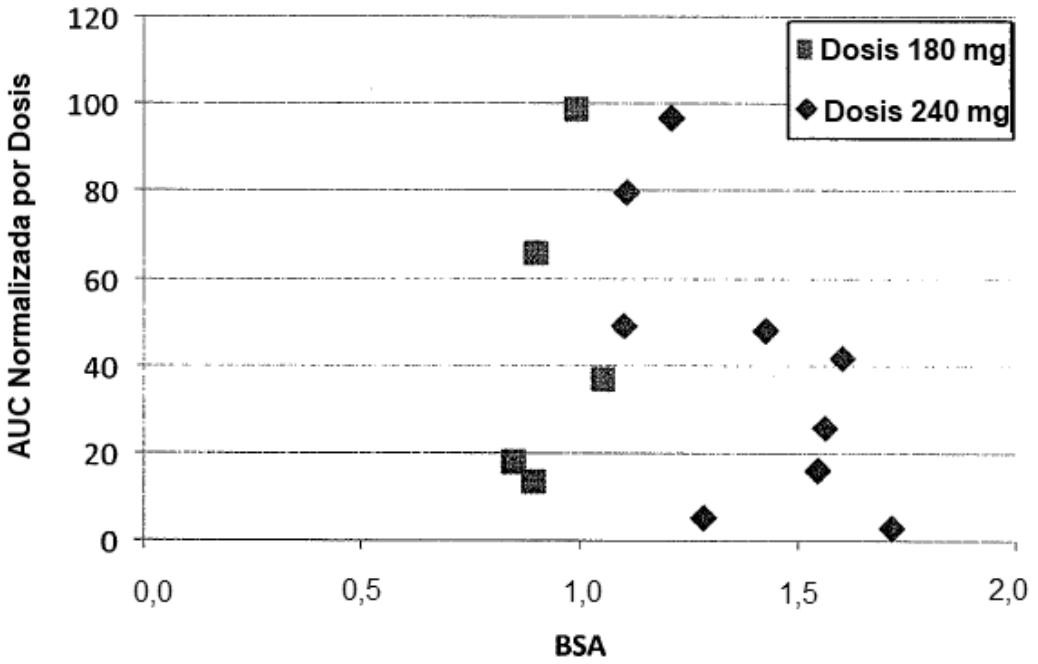

FIGURA 11B

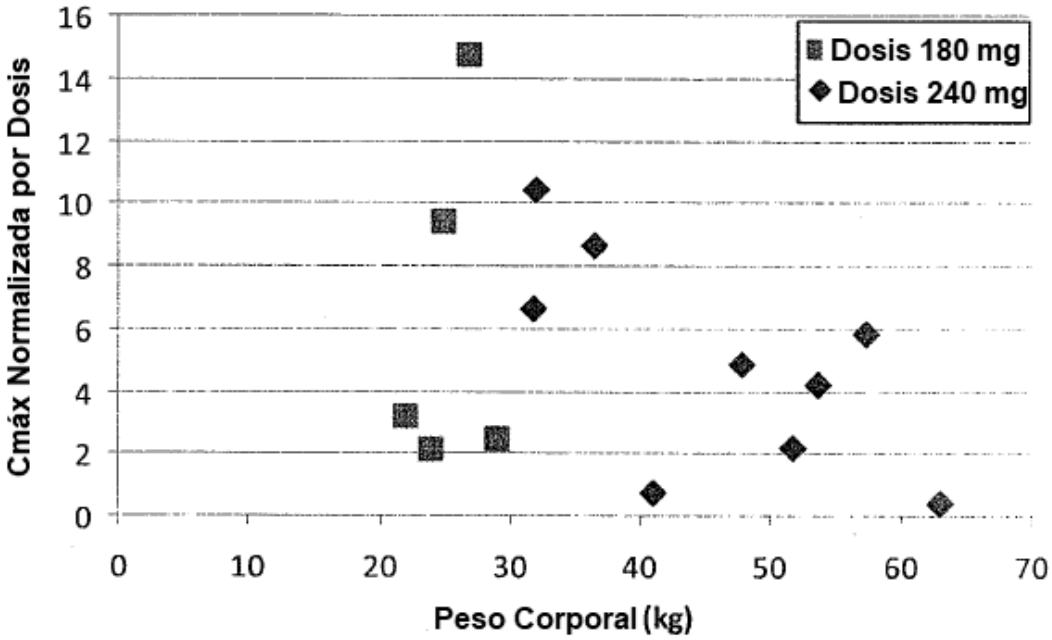

FIGURA 11C

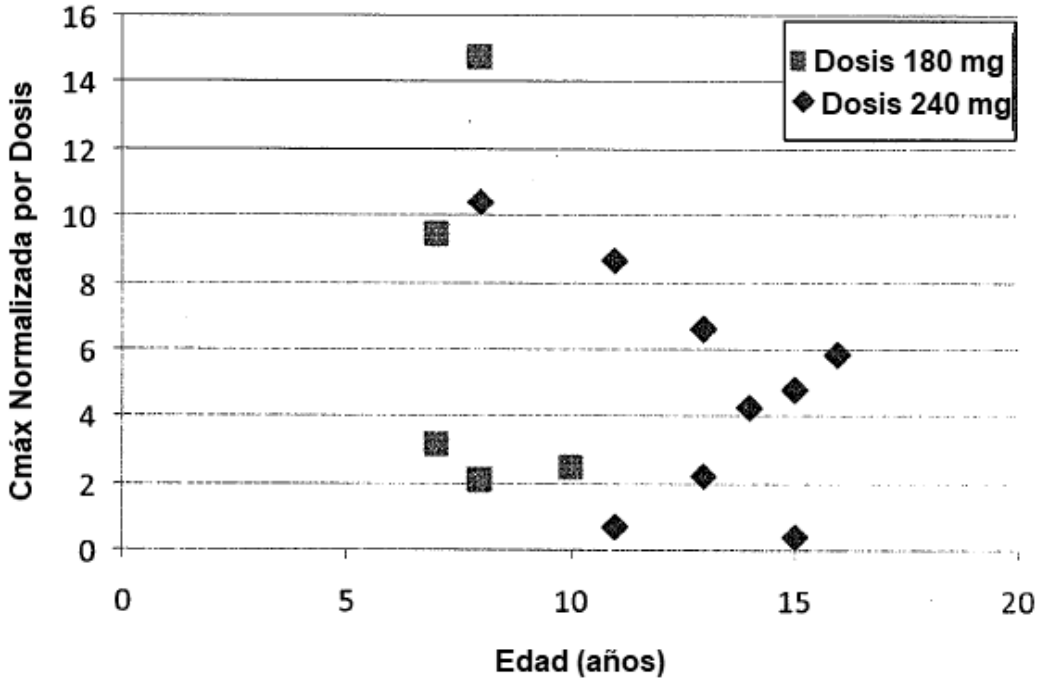

FIGURA 11D

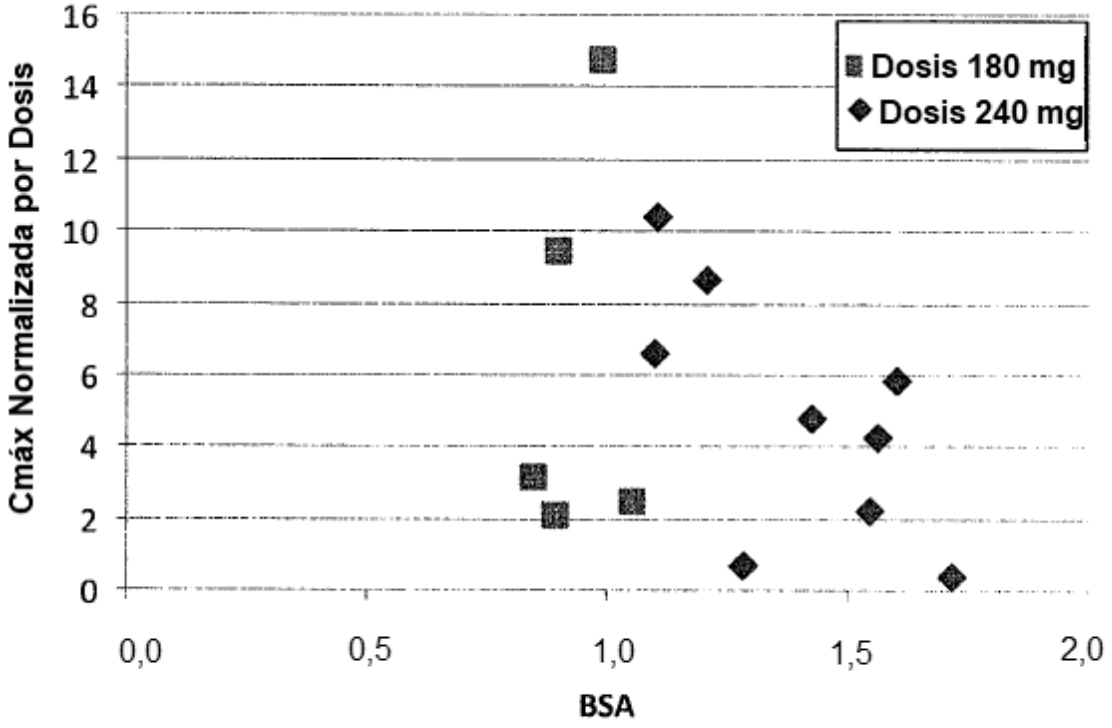
Cmáx Normalizada por Dosis
16
14
12
10
8
6
4
2
0
0,0
0,5
1,0
1,5
2,0
BSA
Dosis 180 mg
Dosis 240 mg

FIGURA 11E