

REPUBLICA DE COLOMBIA



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-038470- -00000-0000

Fecha: 2012-03-05 16:51:55 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 145

PATENTE DE INVENCION

EXPEDIENTE No. _____

Contiene los documentos relativos a la solicitud de Patente de:

Título: USO DE LEVOFLOXACINA AEROSOLIZADA
PARA EL TRATAMIENTO DE FIBROSIS
QUÍSTICA.

Solicitante: MPEX PHARMACEUTICALS, INC.

De: SAN DIEGO, CALIFORNIA, ESTADOS UNIDOS.

Apoderado: MAURICIO JARAMILLO C.

Bogotá, D.C., Marzo de 2012

WF-4214

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-038470- -00000-0000

Fecha: 2012-03-05 16:51:55 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 145

FORMULARIO UNICO DE SOI
PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

1

SOLICITUD DE :

☒ Patente de Invención.

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☒

Capitulo I

☐ Capitulo II

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: MPEX PHARMACEUTICALS, INC.

Dirección: 11535 Sorrento Valley Road

San Diego, CA 92121-1309

Estados Unidos

Teléfono: Fax:

E-Mail:

Domicilio: San Diego, California, Estados Unidos

IDENTIFICACION

C.C.

NIT

C.E.

Otro

Número

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: MAURICIO JARAMILLO CAMPUZANO

Dirección: Calle 67 No. 7 – 35 Oficina 1204 Bogotá D.C.,
Colombia

Teléfono: 3192900 Fax: 3210295

E-Mail: mjaramillo@gpzlegal.com

IDENTIFICACIÓN

C.C.

NIT

C.E.

Otro

Número

4

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: 1. Jeffery S. LOUTIT
2. Elizabeth E. MORGAN
3. Michael N. DUDLEY
4. David C. GRIFFITH
5. Olga LOMOVSKAYA

Dirección:

Domicilio:

C.C.

NIT.

5

PCT (86)

Solicitud internacional No.: PCT/US2010/047903 Fecha: 03/09/2010

Publicación Internacional No.: WO 2011/029059 Fecha: 10/03/2011

6

TITULO (54)

USO DE LEVOFLOXACINA AEROSOLIZADA PARA EL TRATAMIENTO DE FIBROSIS QUÍSTICA

7

Clasificación Internacional (51): A61K 31/5383 (2006.01), A61K 33/06 (2006.01), A61K 9/12 (2006.01), A61P 11/00 (2006.01)

8

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

Estados Unidos

Estados Unidos

(32) Fecha

04/09/2009

06/10/2009

(31) Número de Solicitud

61/240,092

61/249,231

9

Comprobante de pago No.

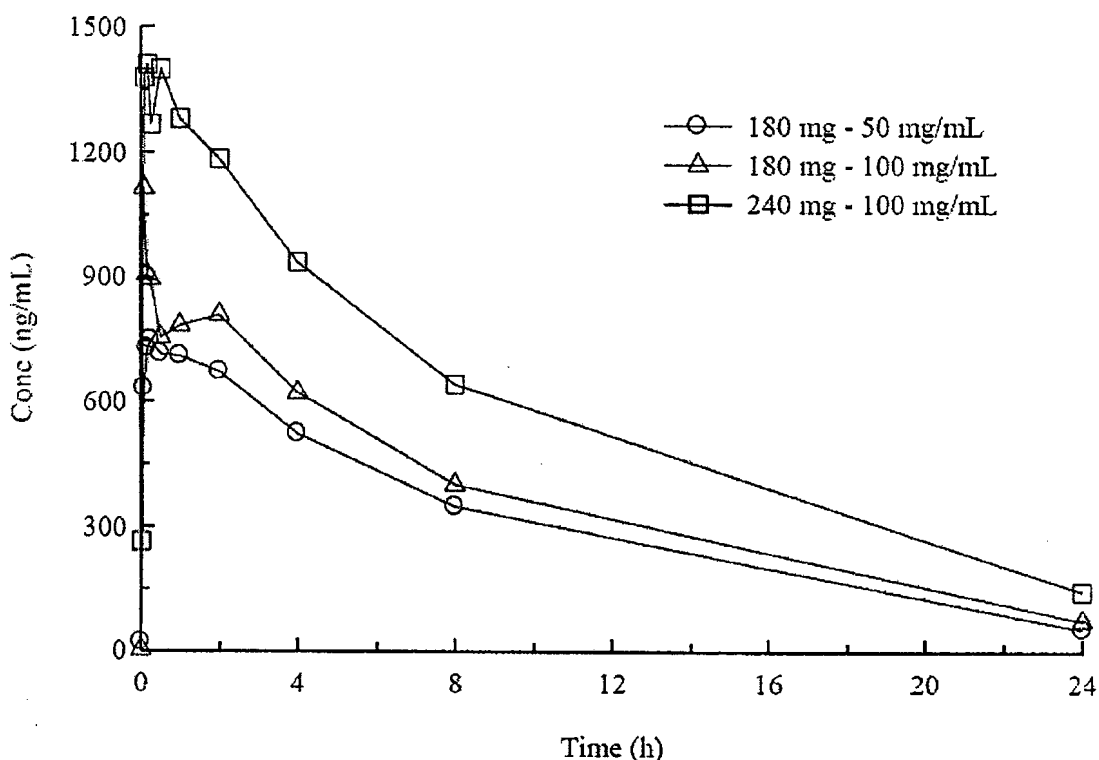
Fecha:

10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica. **Expediente No. 11-148624.**
- ☒ Poderes, si fuere el caso. **Expediente No. 11-148624.**
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional (resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA)
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 x 12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional

11 FIGURA CARACTERÍSTICA



12 Solicito la concesión de la patente

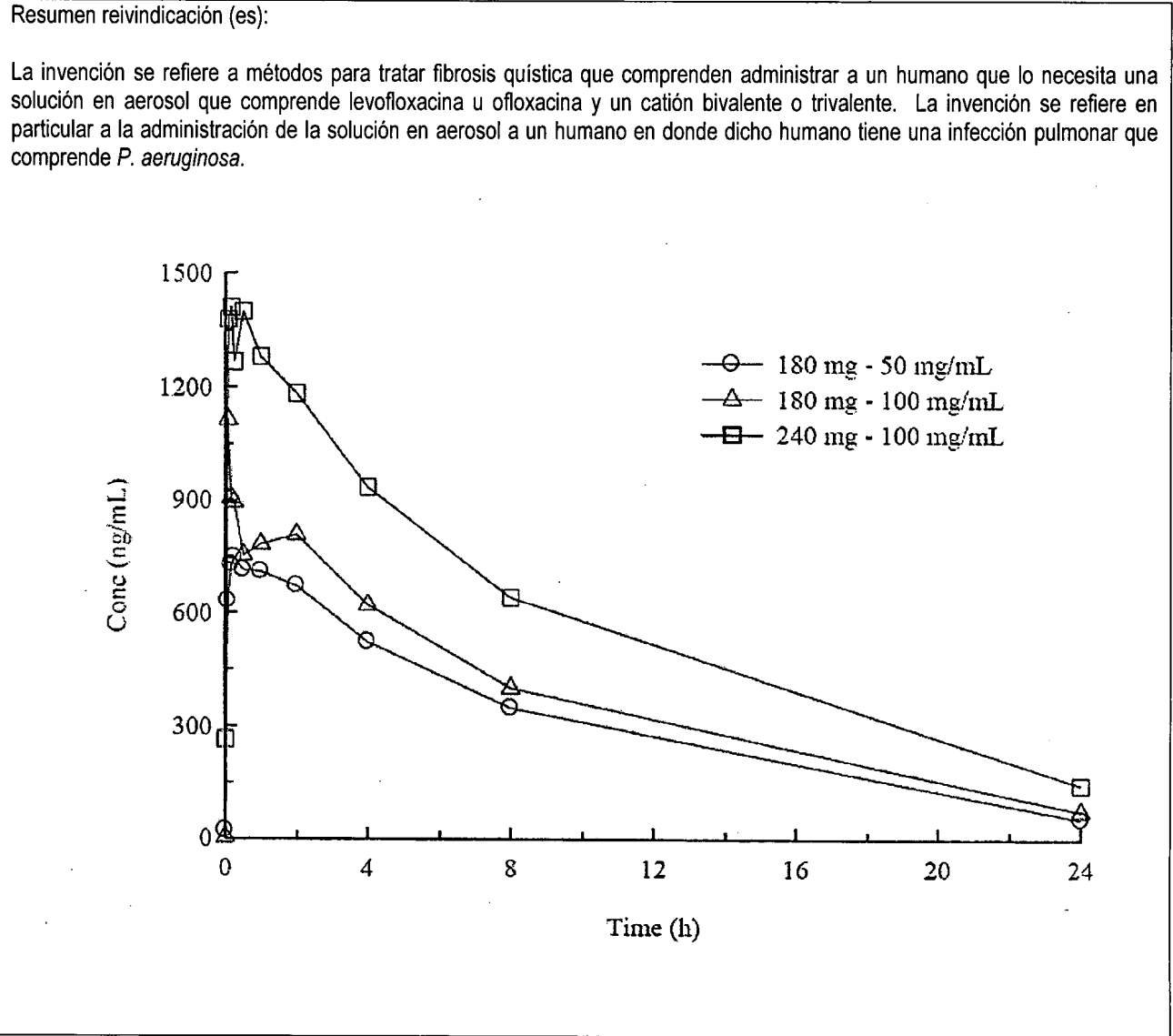
Nombre: **MAURICIO JARAMILLO CAMPUZANO**

Firma:

C.C. 80.421.942 de Usaquén T.P. 74.555 C.S.Jfra.

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN ☐ Patente de Invención ☐ Patente modelo de utilidad ☒ PCT
---	---

(21) No. de solicitud:	(51) int. Cl: A61K 31/5383 (2006.01), A61K 33/06 (2006.01), A61K 9/12 (2006.01), A61P 11/00 (2006.01)
(22) Fecha de solicitud:	(71) Solicitante(s): MPEX PHARMACEUTICALS, INC.
(30) Prioridad:	(72) Inventor(es): 1. Jeffery S. LOUTIT 2. Elizabeth E. MORGAN 3. Michael N. DUDLEY 4. David C. GRIFFITH 5. Olga LOMOVSKAYA
(31) No. Prioridad: 61/240,092 61/249,231	
(32) Fecha: 04/09/2009 06/10/2009	
(33) País: Estados Unidos	(74) Apoderado(s): MAURICIO JARAMILLO C.
(54) Título: USO DE LEVOFLOXACINA AEROSOLIZADA PARA EL TRATAMIENTO DE FIBROSIS QUÍSTICA	
Las casillas identificadas con 85, 86 y 87 sólo aplican para PCT	
(85) Fecha límite inicio Fase Nacional: 04/04/2012	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha: 03/09/2010 No. de solicitud PCT: PCT/US2010/047903	(87) Publicación internacional Fecha: 10/03/2011 No. Publicación: WO 2011/029059



(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
10 March 2011 (10.03.2011)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2011/029059 A1

(51) International Patent Classification:
A61K 31/5383 (2006.01) A61K 9/12 (2006.01)
A61K 33/06 (2006.01) A61P 11/00 (2006.01)

(74) Agent: MALLON, Joseph, J.; Knobbe Martens Olson & Bear LLP, 2040 Main Street, 14th Floor, Irvine, CA 92614 (US).

(21) International Application Number:
PCT/US2010/047903

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(22) International Filing Date:
3 September 2010 (03.09.2010)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/240,092 4 September 2009 (04.09.2009) US
61/249,231 6 October 2009 (06.10.2009) US

(71) Applicant (for all designated States except US): MPEX PHARMACEUTICALS, INC. [US/US]; 11535 Sorrento Valley Road, San Diego, CA 92121-1309 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): LOUTIT, Jefferey, S. [US/US]; 1190 Brucito Ave., Los Altos, CA 94024 (US). MORGAN, Elizabeth, E. [US/US]; 2901 Lawrence Lane, Escondido, CA 92025 (US). DUDLEY, Michael, N. [US/US]; 17257 Silver Gum Way, San Diego, CA 92127 (US). GRIFFITH, David, C. [US/US]; 714 Bandak Court, San Marcos, CA 92069 (US). LOMOVSKAYA, Olga [US/US]; 49 Showers Drive, Apt. #J-318, Mountain View, CA 94040 (US).

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

— of inventorship (Rule 4.17(iv))

Published:

— with international search report (Art. 21(3))

WO 2011/029059 A1

(54) Title: USE OF AEROSOLIZED LEVOFLOXACIN FOR TREATING CYSTIC FIBROSIS

(57) Abstract: The invention relates to methods for treating cystic fibrosis comprising administering to a human in need thereof an aerosol solution comprising levofloxacin or ofloxacin and a divalent or trivalent cation. The invention relates in particular to administering the aerosol solution to a human wherein said human has a pulmonary infection comprising *P. aeruginosa*.

USO DE LEVOFLOXACINA AEROSOLIZADA PARA EL TRATAMIENTO DE FIBROSIS QUÍSTICA

SOLICITUDES RELACIONADAS

5 Esta solicitud reivindica prioridad para la
Solicitud Provisional de E.U. No. 61/240,092 presentada el 4
de septiembre de 2009, y la Solicitud Provisional de E.U. No.
61/249,231 presentada el 6 de octubre de 2009, las cuales se
incorporan expresamente en la presente mediante la referencia
10 en su totalidad.

CAMPO DE LA INVENCION

Se proporcionan métodos y composiciones para tratar
fibrosis quística. En particular, se proporcionan
composiciones y métodos para el uso de levofloxacina
15 aerosolizada para tratar fibrosis quística.

ANTECEDENTES

Los pacientes con fibrosis quística (CF) sufren de
infecciones crónicas del tracto respiratorio inferior que
pueden ser ocasionadas por bacterias, incluyendo *Pseudomonas*
20 *aeruginosa*. La *Pseudomonas aeruginosa* ha sido
particularmente problemática de erradicar y ha estado
implicada como la causa principal de morbilidad y mortalidad en
pacientes con CF.

El suministro en aerosol de antibióticos
25 directamente a los pulmones tiene el potencial de incrementar
la concentración local del antibiótico en el sitio de
infección, mejorando así la destrucción bacteriana en
comparación con la administración sistémica. Actualmente,
una solución de tobramicina para inhalación es el único
30 antibiótico en aerosol aprobado para el manejo de pacientes
con CF con bacterias tales como *P. aeruginosa*. Debido al

desarrollo de resistencia a la tobramicina y al limitado efecto para reducir la densidad bacteriana en esputo, existe la necesidad de terapias mejoradas para tratar pacientes con CF con infecciones pulmonares ocasionadas por bacterias
5 resistentes a múltiples fármacos, incluyendo *P. aeruginosa*.

SUMARIO

Algunas modalidades de la presente invención se refieren a composiciones, al uso de tales composiciones, y a métodos para tratar fibrosis quística. Algunas de tales
10 modalidades incluyen composiciones y métodos para el uso de levofloxacina aerosolizada para tratar fibrosis quística.

Algunas modalidades incluyen métodos para tratar fibrosis quística en un humano en la cual el humano tiene una infección pulmonar que comprende *P. aeruginosa*. En algunas
15 de tales modalidades, los métodos incluyen administrar a dicho humano que lo necesita, un aerosol de una solución que comprende levofloxacina u ofloxacina y un catión bivalente o trivalente para lograr una reducción en la densidad de la *P. aeruginosa* en el esputo de dicho humano por al menos 40%, al
20 menos 44%, al menos 70%, al menos 90% y al menos 97%. Algunas de tales modalidades incluyen lograr una reducción en la densidad de la *P. aeruginosa* en el esputo de dicho humano por al menos 0.25 log₁₀ CFU/g en esputo, al menos 0.50 log₁₀ CFU/g en esputo, al menos 1.0 log₁₀ CFU/g en esputo, al menos
25 1.5 log₁₀ CFU/g en esputo y al menos 1.8 log₁₀ CFU/g en esputo.

Algunas modalidades incluyen métodos para tratar fibrosis quística en un humano que incluyen administrar al humano que lo necesita un aerosol de una solución que
30 comprende levofloxacina u ofloxacina y un catión bivalente o trivalente para lograr un incremento en FEV₁ de al menos 2% y

un incremento en FEF 25-75 de al menos 5%, un incremento en FEV₁ de al menos 5% y un incremento en FEF 25-75 de al menos 10%, un incremento en FEV₁ de al menos 7% y un incremento en FEF 25-75 de al menos 15%, y un incremento en FEV₁ de al menos 10% y un incremento en FEF 25-75 de al menos 20%.

Algunas modalidades incluyen lograr un incremento en FEV₁ de al menos 0.05 L y un incremento en FEF 25-75 de al menos 0.05 L, un incremento en FEV₁ de al menos 0.10 L y un incremento en FEF 25-75 de al menos 0.10 L, un incremento en FEV₁ de al menos 0.15 L y un incremento en FEF 25-75 de al menos 0.15 L, un incremento en FEV₁ de al menos 0.20 L y un incremento en FEF 25-75 de al menos 0.20 L, y un incremento en FEV₁ de al menos 0.25 L y un incremento en FEF 25-75 de al menos 0.25 L. Algunas modalidades incluyen lograr un incremento en FEF 25-75 de al menos 0.27 L.

Algunas modalidades incluyen métodos para tratar fibrosis quística en un humano que incluyen administrar a dicho humano que lo necesita un aerosol de una solución que comprende levofloxacinu u ofloxacinu y un catión bivalente o trivalente para lograr una proporción de riesgo menor a 1.0, en donde la proporción de riesgo es indicativa de una necesidad disminuida de otros antimicrobianos anti-pseudomonas. En algunas de tales modalidades, la proporción de riesgo es menor a 0.8, menor a 0.6, menor a 0.4 y menor a 0.3.

Algunas modalidades incluyen métodos para tratar fibrosis quística en un humano a quien se ha administrado un agente mediante inhalación seleccionado del grupo que consiste de uno o más de dornasa alfa, azitromicina, salbutamol, pancrelipasa, cloruro de sodio, seretida y ADEK, que comprenden administrar a dicho humano un aerosol de una

solución que comprende levofloxacin y ofloxacin y un catión bivalente o trivalente. En algunas modalidades, el agente se selecciona del grupo que consiste de salbutamol, pancrelipasa, seretida y ADEK. En algunas modalidades, el humano tiene una infección pulmonar que comprende *P. aeruginosa*. Algunas modalidades incluyen lograr una reducción en la densidad de la *P. aeruginosa* en el esputo de dicho humano por al menos 0.25 log₁₀ CFU/G en esputo, al menos 0.50 log₁₀ CFU/g en esputo y al menos 1.0 log₁₀ CFU/g en esputo.

Algunas modalidades incluyen métodos para tratar fibrosis quística en un humano en la cual el humano tiene una infección pulmonar que comprende *P. aeruginosa*. Algunas de tales modalidades incluyen administrar repetidamente a dicho humano que lo necesita un aerosol de una solución que comprende levofloxacin u ofloxacin y un catión bivalente o trivalente, en donde dicha administración repetida no da como resultado un incremento mayor a 16 veces en la concentración inhibidora mínima (MIC) de la cepa *P. aeruginosa* en dicho humano que tiene la MIC más alta en relación a otras cepas de *P. aeruginosa*. En algunas modalidades, la administración repetida no da como resultado un incremento mayor a 8 veces en la concentración inhibidora mínima (MIC) de la cepa *P. aeruginosa* en dicho humano que tiene la MIC más alta en relación a otras cepas de *P. aeruginosa*. En algunas modalidades, la administración repetida no da como resultado un incremento mayor a 4 veces en la concentración inhibidora mínima (MIC) de la cepa *P. aeruginosa* en dicho humano que tiene la MIC más alta en relación a otras cepas de *P. aeruginosa*.

Algunas modalidades incluyen métodos para tratar

fibrosis quística en un humano en la cual el humano tiene una infección pulmonar que comprende *P. aeruginosa*. Algunas de tales modalidades incluyen administrar repetidamente a dicho humano que lo necesita un aerosol de una solución que
5 comprende levofloxacin u ofloxacin y un catión bivalente o trivalente para lograr un incremento en un dominio respiratorio CFQ-R mayor a 1, mayor a 2, mayor a 3, mayor a 4 y mayor a 5.

Algunas modalidades incluyen métodos para disminuir
10 la resistencia de las vías respiratorias menores en un humano con fibrosis quística, que comprende administrar a dicho humano que lo necesita un aerosol de una solución que comprende levofloxacin u ofloxacin y un catión bivalente o trivalente para lograr un incremento en FEF 25-75 de al menos
15 5%, al menos 10%, al menos 15% y al menos 20%. Algunas modalidades incluyen lograr un incremento en 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 modalidades incluyen métodos de
20 administración de levofloxacin u ofloxacin a un humano, que comprenden administrar repetidamente a dicho humano un aerosol de una solución que comprende levofloxacin u ofloxacin y un catión bivalente o trivalente, en donde dicha administración repetida no da como resultado una incidencia
25 de artralgia. En algunos métodos, la administración se repite al menos una vez al día durante 14 días, al menos una vez al día durante 28 días y al menos una vez al día durante 35 días. En algunos de tales métodos, la administración se repite al menos dos veces al día durante 14 días, al menos
30 dos veces al día durante 28 días y al menos dos veces al día durante 35 días.

Algunas modalidades incluyen métodos para tratar fibrosis quística en un humano en la cual el humano tiene una infección pulmonar que comprende *P. aeruginosa* y dicho humano tiene un área de superficie corporal menor a 1.5 m^2 . Algunos
5 métodos incluyen administrar a dicho humano que lo necesita un aerosol de una solución que comprende levofloxacin u ofloxacin y un catión bivalente o trivalente para lograr una AUC en suero normalizada por la dosis de al menos 20 (ng.h/L)/mg por dosis. En algunas modalidades, la
10 administración se repite diariamente durante al menos 14 días, el aerosol comprende una cantidad de levofloxacin u ofloxacin de al menos 80 mg, 120 mg, 180 mg y 240 mg. Algunas modalidades incluyen lograr una AUC en suero normalizada por la dosis de al menos 20 (ng.h/L)/mg por
15 dosis, al menos 40 (ng.h/L)/mg por dosis, al menos 60 (ng.h/L)/mg por dosis, al menos 80 (ng.h/L)/mg por dosis, y al menos 100 (ng.h/L)/mg por dosis.

Algunas modalidades incluyen métodos para tratar fibrosis quística en un humano en la cual el humano tiene una
20 infección pulmonar que comprende *P. aeruginosa* y el humano tiene un área de superficie corporal menor a 1.5 m^2 . Algunos de tales métodos incluyen administrar a dicho humano que lo necesita un aerosol de una solución que comprende levofloxacin u ofloxacin y un catión bivalente o trivalente
25 para lograr una C_{max} en suero normalizada por la dosis mayor a $2 \text{ } \mu\text{g/L/mg}$ por dosis administrada, mayor a $4 \text{ } \mu\text{g/L/mg}$ por dosis administrada, mayor a $6 \text{ } \mu\text{g/L/mg}$ por dosis administrada, mayor a $8 \text{ } \mu\text{g/L/mg}$ por dosis administrada, y mayor a $14 \text{ } \mu\text{g/L/mg}$ por dosis administrada. En algunas modalidades, el humano tiene
30 menos de 15 años de edad, menos de 12 años de edad, menos de 10 años de edad. En algunas modalidades, el humano comprende

una masa menor a 55 kg, menor a 45 kg, menor a 35 kg, menor a 25 kg.

En algunas de las modalidades anteriores, la solución consiste esencialmente de levofloxacina u ofloxacina y el catión bivalente o trivalente.

En algunas de las modalidades anteriores, la solución no comprende lactosa.

En algunas de las modalidades anteriores, la solución comprende una concentración del catión bivalente o trivalente desde aproximadamente 50 mM hasta aproximadamente 400 mM, y una concentración de levofloxacina u ofloxacina de entre aproximadamente 50 mg/ml y aproximadamente 200 mg/ml.

En algunas de las modalidades anteriores, la solución comprende una concentración del catión bivalente o trivalente desde aproximadamente 100 mM hasta aproximadamente 300 mM, y una concentración de levofloxacina u ofloxacina de entre aproximadamente 75 mg/ml y aproximadamente 150 mg/ml.

En algunas de las modalidades anteriores, la solución comprende una concentración del catión bivalente o trivalente desde aproximadamente 150 mM hasta aproximadamente 250 mM, y una concentración de levofloxacina u ofloxacina de entre aproximadamente 90 mg/ml y aproximadamente 125 mg/ml.

En algunas de las modalidades anteriores, la solución comprende una osmolalidad desde aproximadamente 300 mOsmol/kg hasta aproximadamente 500 mOsmol/kg, y un pH desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 8.

En algunas de las modalidades anteriores, la solución comprende una osmolalidad desde aproximadamente 350 mOsmol/kg hasta aproximadamente 425 mOsmol/kg y un pH desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 6.5.

En algunas de las modalidades anteriores, la

solución comprende un pH desde aproximadamente 5.5 hasta aproximadamente 6.5.

En algunas de las modalidades anteriores, el catión bivalente o trivalente se selecciona de magnesio, calcio,
5 zinc, cobre, aluminio y hierro.

En algunas de las modalidades anteriores, la solución comprende cloruro de magnesio.

En algunas de las modalidades anteriores, la solución comprende una concentración de levofloxacina u
10 ofloxacina de entre aproximadamente 90 mg/ml y aproximadamente 110 mg/ml, una concentración de cloruro de magnesio de entre aproximadamente 175 mM y aproximadamente 225 mM, un pH de entre aproximadamente 5 y aproximadamente 7; una osmolalidad de entre aproximadamente 300 mOsmol/kg y
15 aproximadamente 500 mOsmol/kg y carece de lactosa.

En algunas de las modalidades anteriores, el aerosol comprende un diámetro aerodinámico medio de masa desde aproximadamente 2 micras hasta aproximadamente 5 micras con una desviación geométrica estándar menor o igual a
20 aproximadamente 2.5 micras.

En algunas de las modalidades anteriores, el aerosol comprende un diámetro aerodinámico medio de masa desde aproximadamente 2.5 micras hasta aproximadamente 4.5 micras con una desviación geométrica estándar menor o igual a
25 aproximadamente 1.8 micras.

En algunas de las modalidades anteriores, el aerosol comprende un diámetro aerodinámico medio de masa desde aproximadamente 2.8 micras hasta aproximadamente 4.3 micras con una desviación geométrica estándar menor o igual a
30 aproximadamente 2 micras.

Algunas de las modalidades anteriores incluyen

también la producción del aerosol con un nebulizador de malla vibratoria. En algunas de tales modalidades, el nebulizador de malla vibratoria es un nebulizador PARI E-FLOW®.

En algunas de las modalidades anteriores, la
5 cantidad de levofloxacin u ofloxacin administrada 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 modalidades anteriores, al menos
10 aproximadamente 100 mg del aerosol se administran al pulmón del humano en menos de aproximadamente 10 minutos, en menos de aproximadamente 5 minutos, en menos de aproximadamente 3 minutos y en menos de aproximadamente 2 minutos.

Algunas de las modalidades anteriores incluyen
15 también la co-administración de un agente activo adicional seleccionado del grupo que consiste de antibióticos, broncodilatadores, anticolinérgicos, glucocorticoides, inhibidores de eicosanoide, y combinaciones de los mismos.

En algunas modalidades, el antibiótico puede
20 incluir tobramicina, aztreonam, ciprofloxacina, azitromicina, tetraciclina, quinupristina, linezolid, vancomicina, y cloranfenicol, colisitina, y combinaciones de los mismos. En algunas modalidades, el broncodilatador puede incluir salbutamol, levosalbuterol, terbutalina, fenoterol,
25 terbutalina, pirbuterol, procaterol, bitolterol, rimiterol, carbuterol, tulobuterol, reproterol, salmeterol, formoterol, arformoterol, bambuterol, clenbuterol, indacterol, teofilina, roflumilast, cilomilast y combinaciones de los mismos. En algunas modalidades, el anticolinérgico puede incluir
30 ipratropio, tiotropio y combinaciones de los mismos. En algunas modalidades, el glucocorticoide puede incluir

prednisona, fluticasona, budesonida, mometasona, ciclesonida, beclometasona y combinaciones de los mismos. En algunas modalidades, el eicosanoide puede incluir montelukast, pranlukast, zafirlukast, zileuton, ramatroban, seratrodist y combinaciones de los mismos. En algunas modalidades, la co-administración comprende la inhalación del agente activo adicional.

Algunas de las modalidades anteriores incluyen la administración del aerosol una vez al día.

10 Algunas de las modalidades anteriores incluyen la administración del aerosol dos veces al día.

En algunas de las modalidades 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 hydrophilia*, *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*, *Osteurella 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*,
5 *Francisella tularensis*, *Kingella* y *Moeaxella*.

En algunas de las modalidades anteriores, la infección pulmonar comprende además una bacteria anaeróbica gram negativa.

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

En algunas de las modalidades anteriores, la infección pulmonar comprende además una bacteria gram positiva.

En algunas de las modalidades anteriores, la
20 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*
25 (Grupo C/F), *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Staphylococcus intermedius*, *Staphylococcus hycus* subsp. *Hycus*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus hominis* y *Staphylococcus*
30 *saccharolyticus*.

En algunas de las modalidades anteriores, la

infección pulmonar comprende además una bacteria anaeróbica gram positiva.

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

En algunas de las modalidades anteriores, la infección pulmonar comprende además una bacteria ácidorresistente.

10 En algunas de las modalidades 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 modalidades anteriores, la
15 infección pulmonar comprende además una bacteria atípica.

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

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

20 Las Figuras 1A y 1B muestran gráficas utilizando ejes lineales y ejes semi-logarítmicos, respectivamente, de las concentraciones aritméticas medias en suero de levofloxacina después de la administración de dosis únicas de 180 mg como una solución de 50 mg/ml y 100 mg/ml para
25 inhalación y después de la administración de 240 mg como una solución de 100 mg/ml para inhalación una vez al día durante 7 días a pacientes con CF.

Las Figuras 2A y 2B muestran gráficas utilizando ejes lineales y ejes semi-logarítmicos, respectivamente, de
30 las concentraciones aritméticas medias en esputo de levofloxacina después de la administración de dosis únicas de

180 mg como una solución de 50 mg/ml y 100 mg/ml para inhalación y después de la administración de 240 mg como una solución de 100 mg/ml para inhalación una vez al día durante 7 días a pacientes con CF.

5 La Figura 3 muestra una gráfica del cambio medio en *P. aeruginosa* (log10 CFU/g en esputo) al paso del tiempo durante varias ramas de tratamiento en una población de pacientes EE. Se administró a los pacientes: levofloxacin 120 mg por día, levofloxacin 240 mg por día, levofloxacin
10 240 mg dos veces al día, o placebo.

La Figura 4 muestra una gráfica del cambio en *P. aeruginosa* (log10 CFU/g en esputo) al paso del tiempo durante varias ramas de tratamiento en una población de pacientes MITT. Se administró a los paciente: levofloxacin 120 mg por
15 día, levofloxacin 240 mg por día, levofloxacin 240 mg dos veces al día, o placebo.

La Figura 5 muestra una gráfica de la función de distribución de supervivencia al paso del tiempo para varios grupos de tratamiento en una población EE.

20 La Figura 6 muestra una gráfica de la función de distribución de supervivencia al paso del tiempo para varios grupos de tratamiento en una población MITT.

La Figura 7 muestra una gráfica del cambio porcentual en FEV₁ (L) en el Día 28 para la población EE
25 tratada con placebo, 120 mg por día, 240 mg por día o 240 mg dos veces al día.

La Figura 8 muestra una gráfica del cambio porcentual en FEV₁ (L) vs. placebo en el Día 28 para la población RR tratada con 120 mg por día, 240 mg por día, o
30 240 mg dos veces al día. *p = 0.0102.

La Figura 9 muestra una gráfica del cambio

categorico en el FEV₁ porcentual pronosticado en el Día 28 para la población EE tratada con 120 mg por día, 240 mg por día, o 240 mg dos veces al día. *p = 0.0370, **p = 0.0037.

La Figura 10 muestra una gráfica de la AUC en suero normalizada por la dosis (ng.h/L/mg por dosis) vs. el peso corporal del paciente pediátrico de CF (■ 180 mg (n = 7); ♦ 240 mg (n = 18)). El valor medio se muestra para la AUC de levofloxacin en suero en pacientes adultos de CF estudiados en otra prueba clínica (no mostrada) y en base a un peso medio de 71 kg (▲; +/- desviación estándar).

La Figura 11A muestra una gráfica de la AUC en suero normalizada por la dosis (ng.h/L/mg por dosis) vs. la edad del paciente de CF (■ 180 mg; ♦ 240 mg). La Figura 11B muestra una gráfica de la AUC en suero normalizada por la dosis (ng.h/L/mg por dosis) vs. la BSA (área de superficie corporal) (■ 180 mg; ♦ 240 mg). La Figura 11C muestra una gráfica de la C_{max} en suero normalizada por la dosis (µg/L/mg por dosis administrada) vs. el peso corporal de un paciente pediátrico de CF (■ 180 mg; ♦ 240 mg). La Figura 11D muestra una gráfica de la C_{max} en suero normalizada por la dosis (µg/L/mg por dosis administrada) vs. la edad de un paciente pediátrico de CF (■ 180 mg; ♦ 240 mg). La Figura 11E muestra una gráfica de la C_{max} en suero normalizada por la dosis (µg/L/mg por dosis administrada) vs. la BSA (■ 180 mg; ♦ 240 mg).

DESCRIPCIÓN DETALLADA

La presente invención se refiere al uso de formulaciones particulares de soluciones de levofloxacin para inhalación y a regímenes particulares de dosis y administración para el tratamiento de fibrosis quística. En algunas modalidades, el tratamiento de fibrosis quística

incluye el tratamiento de enfermedades pulmonares asociadas con la fibrosis quística, tales como *P. aeruginosa*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *Burkholderia* sp., *Staphylococcus aureus*, *Stenotrophomonas* sp., y *M. catarrhalis*. Los métodos
5 descritos en la presente para tratar la fibrosis quística pueden incluir administrar formulaciones de levofloxacina. En algunas modalidades, los métodos para tratar fibrosis quística pueden incluir también lograr una reducción en la densidad de los patógenos particulares en los pulmones de un
10 sujeto. En algunas modalidades, los métodos para tratar fibrosis quística también pueden incluir mejorar las características pulmonares de un sujeto que pueden medirse con parámetros tales como FEV₁, FEF 25-72 y lo similar.

La presente invención proporciona diversas
15 ventajas. Por ejemplo, la levofloxacina aerosolizada proporciona altas dosis del fármaco directamente al pulmón. Las altas dosis son ventajosas para reducir el desarrollo de cepas resistentes. Además, la presente invención proporciona formulaciones con reducidos efectos adversos típicamente
20 asociados con fluoroquinonas, tales como artralgia. Algunas modalidades proporcionan métodos para tratar fibrosis quística que disminuyen el riesgo de exacerbaciones agudas en pacientes con CF en riesgo de exacerbaciones. Más modalidades proporcionan métodos para incrementar el flujo de
25 aire en los pulmones de pacientes con CF. En varias modalidades, los métodos anteriores se logran administrando levofloxacina u ofloxacina en aerosol en dosis y esquemas de administración suficientes para lograr el resultado citado.

Definiciones

30 El término "administración" o "administrar" se refiere a un método para proporcionar una dosis de una

composición farmacéutica antimicrobiana a un vertebrado. El método de administración preferido puede variar dependiendo de diversos factores, e.g., los componentes de la composición farmacéutica, el sitio potencial o real de la infección bacteriana, el microbio implicado, y la severidad de una infección microbiana real. En algunas modalidades, la administración puede incluir la carga de un instrumento para suministrar un fármaco a un sujeto. En algunas modalidades, la administración puede incluir la carga de un nebulizador con un fármaco que va a suministrarse a un paciente. Por tanto, la dosis administrada puede ser la dosis cargada en el instrumento (e.g., el nebulizador).

Un "vehículo" o "excipiente" es un compuesto o material utilizado para facilitar la administración del compuesto, por ejemplo, para incrementar la solubilidad del compuesto. Los vehículos sólidos incluyen, e.g., almidón, lactosa, fosfato dicálcico, sacarosa y caolín. Los vehículos líquidos incluyen, e.g., agua estéril, salina, amortiguadores, surfactantes no iónicos, y aceites comestibles tales como los aceites de maní y ajonjolí. Además, pueden incluirse varios adyuvantes tales como los comúnmente utilizados en la técnica. Estos y otros de tales compuestos se describen en la literatura, e.g., en el Merck Index, Merck & Company, Rahway, NJ. Se describen consideraciones para la inclusión de varios componentes en composiciones farmacéuticas, e.g., en Gilman et al., (eds) (1990); Goodman y Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics (La base farmacológica de los terapéuticos de Goodman y Gilman), 8ª ed., Pergamon Press, incorporada mediante la referencia en la presente en su totalidad.

Un "diagnóstico" como se utiliza en la presente es

un compuesto, método, sistema o dispositivo que ayuda a la identificación y caracterización de un estado de salud o enfermedad. El diagnóstico puede utilizarse en ensayos estándar como se conoce en la técnica.

5 El término "mamífero" se utiliza en su sentido biológico común. Por tanto, incluye específicamente humanos, ganado, caballos, perros y gatos, pero también incluye muchas otras especies.

El término "infección microbiana" se refiere a la
10 proliferación o presencia no deseada de una invasión de microbios patógenos en un organismo huésped. Esto incluye el crecimiento excesivo de microbios que se encuentran normalmente presentes en o sobre el cuerpo de un mamífero u otro organismo. Más generalmente, una infección microbiana
15 puede ser cualquier situación en la cual la presencia de una población(es) microbiana(s) esta dañando a un mamífero huésped. Por tanto, una infección microbiana existe cuando se encuentra presente un número excesivo de una población microbiana en o sobre el cuerpo de un mamífero, o cuando los
20 efectos de la presencia de una población(es) microbiana(s) está dañando las células u otro tejido de un mamífero.

El término "vehículo farmacéuticamente aceptable" o "excipiente farmacéuticamente aceptable" incluye cualquiera y todo solvente, medio de dispersión, recubrimiento, agente
25 antibacteriano y anti-hongos, agentes isotónicos y de retraso de absorción y lo similar. El uso de tales medios y agentes para sustancias farmacéuticamente activas es muy conocido en la técnica. Excepto cuando cualquier medio o agente convencional es incompatible con el ingrediente activo, se
30 contempla su uso en las composiciones farmacéuticas. También pueden incorporarse ingredientes activos suplementarios en

las composiciones.

El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales que retienen la efectividad biológica y las propiedades de los compuestos de esta invención y, que no son biológicamente o de otra manera indeseables. En muchos casos, los compuestos de esta invención son capaces de formar sales de ácido y/o base en virtud de la presencia de grupos amino y/o carboxilo o de grupos similares a los mismos. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables pueden formarse con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos. Los ácidos inorgánicos de los cuales pueden derivarse las sales incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y lo similar. Los ácidos orgánicos de los cuales pueden derivarse 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 lactobioico, ácido tartárico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico y lo similar. Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables pueden formarse con bases inorgánicas y orgánicas. Las bases inorgánicas de las cuales pueden derivarse las sales incluyen, por ejemplo, sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, zinc, cobre, manganeso, aluminio y lo similar; particularmente preferidas son las sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio. Las bases orgánicas de

las cuales pueden derivarse las sales incluyen, por ejemplo, aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas, resinas básicas de intercambio de ion, y lo similar, específicamente tales 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 solvente y fluoroquinolona antimicrobiana, un metabolito o una sal del mismo. Los solvatos adecuados son solvatos farmacéuticamente aceptables que incluyen 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 tanto, incrementar la susceptibilidad significa que el microbio se inhibirá por una concentración menor del agente antimicrobiano en el medio que rodea las células microbianas. Esto equivale a decir que el microbio es más sensible al agente antimicrobiano. En la mayoría de los casos la concentración inhibitoria mínima (MIC) de ese agente antimicrobiano se habrá reducido. La MIC₉₀ puede incluir la concentración para inhibir el crecimiento en el 90% de los organismos.

Por "cantidad terapéuticamente efectiva" o "cantidad farmacéuticamente efectiva" se entiende un agente antimicrobiano de fluoroquinolona, como se describe para esta

invención, que tiene un efecto terapéutico. Las dosis del agente antimicrobiano de fluoroquinolona que son útiles en el tratamiento son cantidades terapéuticamente efectivas. Por tanto, como se utiliza en la presente, una cantidad
5 terapéuticamente efectiva significa aquellas cantidades del agente antimicrobiano de fluoroquinolona que producen el efecto terapéutico deseado calculado por medio de los resultados de una prueba clínica y/o estudios de infección en modelos animales. En modalidades particulares, el agente
10 antimicrobiano de fluoroquinolona se administra en una dosis predeterminada y, por tanto una cantidad terapéuticamente efectiva sería una cantidad de la dosis administrada. Esta cantidad y la cantidad del agente antimicrobiano de fluoroquinolona pueden determinarse rutinariamente por el
15 experto en la técnica y variarán dependiendo de diversos factores, tales como la cepa microbiana particular implicada. Esta cantidad puede depender además de la estatura, el peso, el sexo, la edad y la historia médica del paciente. Para tratamientos profilácticos, una cantidad terapéuticamente
20 efectiva es esa cantidad que sería efectiva para prevenir una infección microbiana.

Un "efecto terapéutico" alivia, hasta algún punto, uno o más de los síntomas de la infección, e incluye la cura de una infección. "Curar" significa que los síntomas de la
25 infección activa están eliminados, incluyendo la eliminación total o sustancial de miembros excesivos del microbio viable de aquellos implicados en la infección hasta un punto en o por debajo del umbral de detección mediante mediciones tradicionales. Sin embargo, pueden existir ciertos efectos a
30 largo plazo o permanentes de la infección después de obtener una cura (tal como un extenso daño a tejidos). Como se

utiliza en la presente, un "efecto terapéutico" se define como una reducción estadísticamente significativa en la carga bacteriana en un huésped, en la emergencia de resistencia, o un mejoramiento en los síntomas de la infección medido por medio de los resultados clínicos en humanos o en estudios en animales.

"Tratar", "tratamiento" o "tratando" como se utiliza en la presente 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 aún no está infectado, pero que es susceptible a, o de otra manera está en riesgo de, una infección particular de tal manera que exista una reducción en el inicio de la infección. El término "tratamiento terapéutico" se refiere a la administración del tratamiento a un paciente que ya sufre de una infección. Por tanto, en modalidades preferidas, el tratamiento es la administración a un mamífero (para propósitos ya sea terapéuticos o profilácticos) de cantidades terapéuticamente efectivas de un agente antimicrobiano de fluoroquinolona.

La farmacocinética (PK) tiene que ver con el curso de tiempo de la concentración del antimicrobiano en el cuerpo. La farmacodinamia (PD) tiene que ver con la relación entre la farmacocinética y la eficacia antimicrobiana in vivo. Los parámetros de PK/PD correlacionan la exposición antimicrobiana con la actividad antimicrobiana. La tasa de destrucción por el antimicrobiano depende del modo de acción del antimicrobiano y se determina y sea por la extensión de tiempo necesaria para destruir (dependiente del tiempo) o por el efecto de incrementar las concentraciones (dependiente de

la concentración). Para predecir la eficacia terapéutica de los antimicrobianos con diversos mecanismos de acción pueden utilizarse diferentes parámetros de PK/PD. Los parámetros de PK/PD pueden utilizarse para determinar la biodisponibilidad de las composiciones antimicrobianas, por ejemplo, la biodisponibilidad de una composición en el sistema pulmonar, y/o la biodisponibilidad de una composición en plasma/suero.

La "relación de AUC/MIC" es un ejemplo de un parámetro de PK/PD. La AUC se define como el área bajo la curva de concentración-tiempo en plasma/suero o en el sitio de infección de un agente antimicrobiano in vivo (en animal o humano). Por ejemplo, el sitio de infección y/o el sitio en donde se mide la concentración pueden incluir porciones del sistema pulmonar, tales como el fluido bronquial y/o el esputo. Por consiguiente, la AUC puede incluir la AUC en suero, y la AUC pulmonar. La $AUC_{(0-t)}$ puede incluir el área bajo la curva para el tiempo cero hacia un tiempo específico 't'. La $AUC_{(0-inf)}$ puede incluir el área bajo la curva desde el tiempo cero hasta el infinito. La relación de AUC/MIC se determina dividiendo la AUC de 24 horas para un antimicrobiano individual entre la MIC para el mismo antimicrobiano determinada in vitro. La actividad de los antimicrobianos con la destrucción dependiente de la dosis (tales como las fluoroquinolonas) es muy previsible por la magnitud de la relación de AUC/MIC.

La relación de " $C_{max}:MIC$ " es otro parámetro de PK:PD. Éste describe la máxima concentración del fármaco en plasma o tejido en relación a la MIC. Las fluoroquinolonas y los aminoglucósidos son ejemplos en donde la $C_{max}:MIC$ puede predecir la destrucción bacteriana in vivo en donde puede suprimirse la resistencia.

El "tiempo por arriba de MIC" ($T > MIC$) es otro parámetro de PK/PD. Éste se expresa como un porcentaje de un intervalo de dosis en el cual el nivel en plasma o en el sitio de infección excede la MIC. La actividad de los antimicrobianos con la destrucción dependiente del tiempo (tales como beta-lactams u oxazolidinonas) es muy previsible 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 fármaco durante regímenes de dosificación múltiple. Por ejemplo, en el caso de ciprofloxacina administrada oralmente, la cual se administra dos veces al día (régimen tradicional de 400 mg dos veces al día) y levofloxacina administrada oralmente, la cual se administra una vez al día (500 mg o 750 mg por día), los intervalos de dosificación son de 12 horas y 24 horas, respectivamente.

Como se utiliza en la presente, el "período pico" de la concentración in vivo del fármaco se define como el tiempo del intervalo de dosificación del fármaco cuando la concentración del fármaco es no menor a el 50% de su máxima concentración en plasma o en el sitio de la infección. En algunas modalidades, "período pico" se utiliza para describir un intervalo de dosificación del antimicrobiano.

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

Composiciones Farmacéuticas

Para propósitos del método descrito en la presente, un agente de fluoroquinolona formulado con un catión bivalente o trivalente que tiene biodisponibilidad pulmonar
5 mejorada puede administrarse utilizando un inhalador. En algunas modalidades, la fluoroquinolona antimicrobiana descrita en la presente se produce como una composición farmacéutica adecuada para la formación del aerosol, de buen sabor, con estabilidad en almacenamiento, y seguridad y
10 tolerabilidad para el paciente. En algunas modalidades, el contenido de la isoforma de la fluoroquinolona fabricada puede optimizarse para tolerabilidad, actividad antimicrobiana y estabilidad.

Las formulaciones pueden incluir un catión
15 bivalente o trivalente. El catión bivalente o trivalente puede incluir, por ejemplo, magnesio, calcio, zinc, cobre, aluminio, y hierro. En algunas modalidades, la solución comprende cloruro de magnesio, sulfato de magnesio, cloruro de zinc, o cloruro de cobre. En algunas modalidades, la
20 concentración del catión bivalente o trivalente puede ser desde aproximadamente 25 mM hasta aproximadamente 400 mM, desde aproximadamente 50 mM hasta aproximadamente 400 mM, desde aproximadamente 100 mM hasta aproximadamente 300 mM, desde aproximadamente 100 mM hasta aproximadamente 250 mM,
25 desde aproximadamente 125 mM hasta aproximadamente 250 mM, desde aproximadamente 150 mM hasta aproximadamente 250 mM, desde aproximadamente 175 mM hasta aproximadamente 225 mM, desde aproximadamente 180 mM hasta aproximadamente 220 mM, y desde aproximadamente 190 mM hasta aproximadamente 210 mM.
30 En algunas modalidades, el cloruro de magnesio, sulfato de magnesio, cloruro de zinc, o cloruro de cobre puede tener una

concentración desde aproximadamente 5% hasta aproximadamente 25%, desde aproximadamente 10% hasta aproximadamente 20%, y desde aproximadamente 15% hasta aproximadamente 20%. En algunas modalidades, la relación de fluoroquinolona al catión bivalente o trivalente puede ser de 1:1 a 2:1 o de 1:1 a 1:2.

Las fluoroquinolonas no limitantes para su uso como se describe en la presente incluyen levofloxacin, ofloxacin, ciprofloxacin, enoxacin, gatifloxacin, gemifloxacin, lomefloxacin, moxifloxacin, norfloxacin, pefloxacin, esparfloxacin, garenoxacin, sitafloxacin y DX-619.

La formulación puede tener una concentración de fluoroquinolona, por ejemplo, levofloxacin u ofloxacin, mayor hasta aproximadamente 50 mg/ml, aproximadamente 60 mg/ml, aproximadamente 70 mg/ml, aproximadamente 80 mg/ml, aproximadamente 90 mg/ml, aproximadamente 100 mg/ml, aproximadamente 110 mg/ml, aproximadamente 120 mg/ml, aproximadamente 130 mg/ml, aproximadamente 140 mg/ml, aproximadamente 150 mg/ml, aproximadamente 160 mg/ml, aproximadamente 170 mg/ml, aproximadamente 180 mg/ml, aproximadamente 190 mg/ml, y aproximadamente 200 mg/ml. En algunas modalidades, la formulación puede tener una concentración de fluoroquinolona, por ejemplo, levofloxacin u ofloxacin, desde aproximadamente 50 mg/ml hasta aproximadamente 200 mg/ml, desde aproximadamente 75 mg/ml hasta aproximadamente 150 mg/ml, desde aproximadamente 80 mg/ml hasta aproximadamente 125 mg/ml, desde aproximadamente 80 mg/ml hasta aproximadamente 120 mg/ml, desde aproximadamente 90 mg/ml hasta aproximadamente 125 mg/ml, desde aproximadamente 90 mg/ml hasta aproximadamente 120 mg/ml, y desde aproximadamente 90 mg/ml hasta aproximadamente

110 mg/ml.

La formulación puede tener una osmolalidad desde aproximadamente 300 mOsmol/kg hasta aproximadamente 500 mOsmol/kg, desde aproximadamente 325 mOsmol/kg hasta
5 aproximadamente 450 mOsmol/kg, desde aproximadamente 350 mOsmol/kg hasta aproximadamente 425 mOsmol/kg, y desde aproximadamente 350 mOsmol/kg hasta aproximadamente 400 mOsmol/kg. En algunas modalidades, la osmolalidad de la formulación es mayor hasta aproximadamente 300 mOsmol/kg,
10 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.

15 La formulación puede tener un pH de desdesde aproximadamente 4.5 hasta aproximadamente 8.5, desdesde aproximadamente 5.0 hasta aproximadamente 8.0, desdesde aproximadamente 5.0 hasta aproximadamente 7.0, desdesde aproximadamente 5.0 hasta aproximadamente 6.5, desdesde
20 aproximadamente 5.5 hasta aproximadamente 6.5 y desde 6.0 hasta aproximadamente 6.5.

La formulación puede comprender un vehículo farmacéutico convencional, un excipiente o lo similar (e.g., manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina de
25 sodio, talco, celulosa, croscarmelosa de sodio, glucosa, gelatina, sacarosa, carbonato de magnesio, y lo similar), o sustancias auxiliares tales como agentes humectantes, agentes emulsificadores, agentes solubilizadores, agentes amortiguadores de pH y lo similar (e.g., acetato de sodio,
30 citrato de sodio, derivados de ciclodextrina, monolaurato de sorbitán, acetato de trietanolamina, oleato de trietanolamina

y lo similar). En algunas modalidades, la formulación puede carecer de un vehículo farmacéutico convencional, un excipiente o lo similar. Algunas modalidades incluyen una formulación que carece de lactosa. Algunas modalidades
5 comprenden lactosa a una concentración menor hasta aproximadamente 10%, 5%, 1% o 0.1%. En algunas modalidades, la formulación puede consistir esencialmente de levofloxacin u ofloxacin y un catión bivalente o trivalente.

En algunas modalidades, una formulación puede
10 comprender una concentración de levofloxacin de entre aproximadamente 75 mg/ml y aproximadamente 150 mg/ml, una concentración de cloruro de magnesio de entre aproximadamente 150 mM y aproximadamente 250 mM, un pH de entre aproximadamente 5 y aproximadamente 7; una osmolalidad de
15 entre aproximadamente 300 mOsmol/kg y aproximadamente 500 mOsmol/kg y carece de lactosa.

En algunas modalidades, una formulación comprende una concentración de levofloxacin desde aproximadamente 100 mg/ml, una concentración de cloruro de magnesio desde
20 aproximadamente 200 mM, un pH desde aproximadamente 6.2, una osmolalidad desde aproximadamente 383 mOsmol/kg y carece de lactosa. En algunas modalidades, una formulación consiste esencialmente de una concentración de levofloxacin desde aproximadamente 100 mg/ml, una concentración de cloruro de
25 magnesio desde aproximadamente 200 mM, un pH desde aproximadamente 6.2, una osmolalidad desde aproximadamente 383 mOsmol/kg y carece de lactosa. En algunas modalidades, una formulación consiste de una concentración de levofloxacin desde aproximadamente 100 mg/ml, una
30 concentración de cloruro de magnesio desde aproximadamente 200 mM, un pH desde aproximadamente 6.2, una osmolalidad

desde aproximadamente 383 mOsmol/kg y carece de lactosa.

En algunas modalidades, la terapia de fluoroquinolona en aerosol puede administrarse como un tratamiento o profilaxis en combinación o en secuencia
5 terapéutica alternada con otros antibióticos orales o parenterales en aerosol. Como ejemplo no limitante esta puede incluir tobramicina y/u otro aminoglucósido, aztreonam, carumonam y tigemonam y/u otro beta o mono-lactam, ciprofloxacina y/u otras fluoroquinolonas, azitromicina y/u
10 otros macrólidos o cetolidos, 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 colisitina y/u otras polimixinas. En más modalidades, el
15 antibiótico puede incluir quinolonas, tetraciclinas, glicopéptidos, aminoglucósidos, β -lactams, rifamicinas, macrólidos/cetólidos, oxazolidinonas, coumermicinas, cloranfenicol, estreptograminas, trimetoprim, sulfametoxazol, o polimixinas. En modalidades particulares, un antibiótico
20 de las clases anteriores puede ser, por ejemplo, uno de los siguientes. En algunas modalidades, cualquiera de los antibióticos anteriores puede administrarse mediante cualquier método o vía aceptable, por ejemplo, mediante aerosol, oral o parenteralmente.

25 Antibióticos de Beta-lactam

Los antibióticos de beta-lactam incluyen, pero no se limitan a, imipenem, meropenem, biapenem, cefaclor, cefadroxil, cefamandol, cefatrizina, cefazedona, cefazolin, cefixima, cefmenoxima, cefodizima, cefonicid, cefoperazona,
30 ceforanida, cefotaxima, cefotiam, cefpimizol, cefpiramida, cefpodoxima, cefsulodin, ceftazidima, cefteram, ceftazol,

ceftibuten, ceftizoxima, ceftriaxona, cefuroxima, cefuzonam, cefaacetrilo, cefalexin, cefaloglicin, cefaloridina, cefalotin, cefapirin, cefaradina, cefmetazol, cefoxitin, cefotetan, aztreonam, carumonam, flomoxef, moxalactam, 5 amidinocilin, amoxicilina, ampicilina, azlociclina, carbencilina, bencilpenicilina, carfecilina, cloxacilina, dicloxacilina, meticilina, mezclocilina, nafcilina, exacilina, penicilina G, piperacilina, sulbenicilina, temocilina, ticarcilina, cefditoren, SC004, KY-020, cefdinir, 10 ceftibuten, FK-312, S-1090, CP-0467, BK-218, FK-037, DQ-2556, FK-518, cefozopram, ME1228, KP-736, CP-6232, Ro 09.1227, OPC-20000, y LY206763.

Macrólidos

Los macrólidos incluyen, pero no se limitan a, 15 azitromicina, claritromicina, eritromicina, oleandomicina, rokitamicina, rosaramicina, roxitromicina, y troleandomicina.

Cetólidos

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

20 Quinolonas

Las quinolonas incluyen, pero no se limitan a, amifloxacin, cinoxacina, ciprofloxacina, enoxacina, fleroxacina, flumequina, lomefloxacina, ácido nalidíxico, norfloxacina, ofloxacina, levofloxacina, ácido oxolínico, 25 pefloxacina, rosoxacina, temafloxacina, tosufloxacina, esparfloxxacina, clinafloxacina, moxifloxacina, gemifloxacina; garenofloxacina, PD131628, PD138312, PD140248, Q-35, AM-1155, NM394, T-3761, rufloxacina, OPC-17116, DU-6859a (ver, e.g., Sato K., et al., 1992, Antimicrob Agents 30 Chemother., 37:1491-98), y DV-7751a (ver, e.g., 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, demeclociclina, doxiciclina, limeciclina, metaciclina, 5 minociclina, oxitetraciclina, tetraciclina, tigeciclina, linezolid y eperozolid.

Aminoglucósidos

Los aminoglucósidos incluyen, pero no se limitan a amikacina, arbekacina, butirosina, dibekacina, fortimicinas, 10 gentamicina, canamicina, meomicina, netilmicina, ribostamicina, sisomicina, espectinomicina, estreptomicina y tobramicina.

Lincosamidas

Las lincosamidas incluyen, pero no se limitan a, 15 clindamicina y lincomicina.

Estreptograminas

Las estreptograminas incluyen, pero no se limitan a, quinupristina.

Glucopéptidos

20 Los glucopéptidos incluyen, pero no se limitan a, vancomicina.

Polimixinas

Las polimixinas incluyen, pero no se limitan a, colisitina.

25 Más ejemplos incluyen fosfomicina, penicilinas, cefalosporinas, carbapenems, penems y carbacefems.

En algunas modalidades, una formulación puede incluir una fluoroquinolona en combinación con un agente activo adicional. Como se trata en la presente, algunos de 30 tales agentes activos adicionales pueden incluir antibióticos. Más agentes activos adicionales pueden incluir

broncodilatadores, anticolinérgicos, glucocorticoides, inhibidores eicosanoides, y combinaciones de los mismos. Ejemplos de broncodilatadores incluyen salbutamol, levosalbuterol, terbutalina, fenoterol, terbutalina, 5 pirbuterol, procaterol, bitolterol, rimiterol, carbuterol, tulobuterol, reproterol, salmeterol, formoterol, arformoterol, bambuterol, clenbuterol, indacterol, teofilina, roflumilast, cilomilast. Ejemplos de anticolinérgicos incluyen ipratropio y tiotropio. Ejemplos de 10 glucocorticoides incluyen prednisona, fluticasona, budesonida, mometasona, ciclesonida y beclometasona. Ejemplos de eicosanoides incluyen montelukast, pranlukast, zafirlukast, zileuton, ramatroban y seratrodast. Más agentes activos adicionales pueden incluir pulmozima, salina 15 hipertónica, agentes que restauran la función del canal de cloruro en CF, beta-agonistas inhalados, agentes anti-muscarínicos inhalados, corticoesteroides inhalados e inhibidores de fosfodiesterasa inhalados. En algunas modalidades, la terapia de antibiótico en aerosol 20 administrada como un tratamiento o profilaxis puede utilizarse en combinación o alternando la secuencia terapéutica con un agente activo adicional. En más modalidades, el agente activo adicional puede administrarse como un tratamiento, solo, co-formulado o administrado con la 25 terapia de antibiótico en aerosol.

Administración

Los antimicrobianos de fluoroquinolona formulados con cationes bivalentes o trivalentes pueden administrarse a una dosis terapéuticamente efectiva, e.g., una dosis 30 suficiente para lograr los resultados descritos en la presente. De manera similar, la manera y el programa de

administración pueden seleccionarse para lograr los resultados descritos en la presente. Por ejemplo, en algunas modalidades, la dosis respirable administrada a los pulmones puede ser desde aproximadamente 20 mg hasta aproximadamente 170 mg, desde aproximadamente 30 mg hasta aproximadamente 160 mg, desde aproximadamente 40 mg hasta aproximadamente 150 mg, desde aproximadamente 50 mg hasta aproximadamente 140 mg, y desde aproximadamente 65 mg hasta aproximadamente 130 mg. En algunas modalidades, la dosis cargada puede ser desde aproximadamente 80 mg hasta aproximadamente 280 mg, desde aproximadamente 90 mg hasta aproximadamente 270 mg, desde aproximadamente 100 mg hasta aproximadamente 260 mg, desde aproximadamente 110 mg hasta aproximadamente 250 mg y desde aproximadamente 120 mg hasta aproximadamente 240 mg. En modalidades particulares la dosis puede administrarse diariamente o dos veces al día. En algunas modalidades, la terapia se administra durante al menos 28 días.

La administración de los agentes antimicrobianos de fluoroquinolona descritos en la presente o de las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos puede ser a través de cualquiera de los modos de administración para agentes que sirven a utilidades similares incluyendo, pero sin limitarse a, inhalación en aerosol. Los métodos, dispositivos y composiciones para suministro se describen en la Publicación de la Solicitud de Patente de E.U. No. 2006-0276483, incorporada mediante la referencia en su totalidad.

Las composiciones farmacéuticamente aceptables incluyen formas de dosis sólidas, semisólidas, líquidas y en aerosol, tales como, por ejemplo, polvos, líquidos, suspensiones, composiciones, liposomas, partículas, o lo similar. Preferentemente, las composiciones se proporcionan

en formas adecuadas de dosis unitaria para la administración única de una dosis precisa.

El agente antimicrobiano en aerosol puede administrarse ya sea solo o en algunas alternativas, en
5 combinación con un vehículo, excipiente o lo similar farmacéutico convencional (e.g., manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina de sodio, talco, celulosa, croscarmelosa de sodio, glucosa, gelatina, sacarosa, carbonato de magnesio, y lo similar). Si se desea, la
10 composición farmacéutica también puede contener cantidades menores de sustancias auxiliares no tóxicas tales como agentes humectantes, agentes emulsificadores, agentes solubilizantes, agentes amortiguadores de pH y lo similar (e.g., acetato de sodio, citrato de sodio, derivados de
15 ciclodextrina, monolaurato de sorbitán, acetato de trietanolamina, oleato de trietanolamina y lo similar). Generalmente, dependiendo del modo de administración pretendido, la formulación farmacéutica contendrá aproximadamente de 0.005% a 95%, preferentemente desde
20 aproximadamente 0.5% a 50% por peso de un compuesto de la invención. Se conocen métodos actuales para preparar tales formas de dosis, o serán evidentes, para aquellos expertos en esta técnica, por ejemplo, ver Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania.

25 En una modalidad preferida, las composiciones tomarán la forma de una forma de dosis unitaria tal como un vial que contiene un líquido, sólido para suspensión, polvo seco, liofilato u otra composición y por tanto la composición puede contener, conjuntamente con el ingrediente activo, un
30 diluyente tal como lactosa, sacarosa, fosfato dicálcico, o lo similar; un lubricante tal como estearato de magnesio o lo

similar; y un aglutinante tal como almidón, goma acacia, polivinilpirrolidona, gelatina, celulosa, derivados de celulosa o lo similar.

Por ejemplo, las composiciones líquidas farmacéuticamente administrables pueden prepararse disolviendo, dispersando, etc., un compuesto activo como se definió anteriormente y adyuvantes farmacéuticos opcionales en un vehículo (e.g., agua, salina, dextrosa acuosa, glicerol, glicoles, etanol o lo similar) para formar una solución o suspensión. Las soluciones que van a formularse en aerosol pueden prepararse en las formas convencionales ya sea como soluciones o suspensiones líquidas, como emulsiones o en formas sólidas adecuadas para disolución o suspensión en líquido antes de la producción y la inhalación del aerosol. El porcentaje del compuesto activo contenido en tales composiciones en aerosol es altamente dependiente de la naturaleza específica del mismo, así como de la actividad del compuesto y las necesidades del sujeto. Sin embargo, pueden emplearse porcentajes del ingrediente activo de 0.01% a 90% en solución, y serán más altos si la composición es un sólido, que subsecuentemente se diluirá a los porcentajes anteriores. En algunas modalidades, la composición comprenderá de 1.0% a 50.0% del agente activo en solución.

En algunas modalidades de los métodos, composiciones y usos proporcionados en la presente, la duración de una terapia, e.g., una terapia de 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/mes, 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.

Las composiciones descritas en la presente pueden administrarse con una frecuencia desde aproximadamente 1, 2, 3, 4 o más veces al día, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 o más veces a la semana, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más veces al mes. En modalidades particulares, las composiciones se administran dos veces al día.

Suministro del Aerosol

Para administración pulmonar, se evitan las vías respiratorias superiores en favor de las vías respiratorias medias e inferiores. El suministro pulmonar del fármaco puede lograrse mediante la inhalación de un aerosol a través de la boca y la garganta. Las partículas que tienen un diámetro aerodinámico medio de masa (MMAD) de más desde aproximadamente 5 micras generalmente no alcanzan el pulmón; en su lugar, tienden a chocar con la parte posterior de la

garganta y se degluten y posiblemente se absorben oralmente. Las partículas que tienen diámetros desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 5 micras son suficientemente pequeñas para alcanzar la región superior a media pulmonar (vías respiratorias de conducción), pero son demasiado grandes para alcanzar los alvéolos. Las partículas más pequeñas, i.e., desde aproximadamente 0.5 hasta aproximadamente 2 micras, son capaces de alcanzar la región alveolar. Las partículas que tienen diámetros más pequeños que aproximadamente 0.5 micras también pueden depositarse en la región alveolar mediante sedimentación, aunque las partículas muy pequeñas pueden exhalarse.

En una modalidad, se selecciona un nebulizador en base a permitir la formación de un aerosol de un agente antimicrobiano de fluoroquinolona descrito en la presente que tiene un MMAD predominantemente de entre aproximadamente 2 y aproximadamente 5 micras. En una modalidad, la cantidad suministrada del agente antimicrobiano de fluoroquinolona proporciona un efecto terapéutico para las infecciones respiratorias. El nebulizador puede suministrar un aerosol que comprende un diámetro aerodinámico medio de masa desde aproximadamente 2 micras hasta aproximadamente 5 micras con una desviación geométrica estándar menor o igual a aproximadamente 2.5 micras, un diámetro aerodinámico medio de masa desde aproximadamente 2.5 micras hasta aproximadamente 4.5 micras con una desviación geométrica estándar menor o igual a aproximadamente 1.8 micras, y un diámetro aerodinámico medio de masa desde aproximadamente 2.8 micras hasta aproximadamente 4.3 micras con una desviación geométrica estándar menor o igual a aproximadamente 2 micras. En algunas modalidades, el aerosol puede producirse

utilizando un nebulizador de malla vibratoria. Un ejemplo de un nebulizador de malla vibratoria incluye el nebulizador PARI E-FLOW®. Más ejemplos de nebulizadores se proporcionan en las Patentes de E.U. Nos. 4,268,460; 4,253,468; 4,046,146; 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, todas las cuales se incorporan en la presente mediante la referencia en su totalidad. Ejemplos más comerciales de nebulizadores que pueden utilizarse con la formulación descrita en la presente incluyen Respirgard 11®, Aeroneb®, Aeroneb® Pro, y Aeroneb® Go producidos por Aerogen; AERx® y AERx Essence™ producidos por Aradigm; Porta-Neb®, Freeway Freedom™, Sidestream, Ventstream y I-neb producidos por Respirationics, Inc.; y PARI LC-Plus®, PARI LC-Star®, producidos por PARI GmbH. Como un ejemplo adicional no limitante, se incorpora en la presente la Patente de E.U. No. 6,196,219 mediante la referencia en su totalidad.

La cantidad de levofloxacina u ofloxacina que puede administrarse (como una dosis respirable, una dosis cargada en el nebulizador, y/o una dosis depositada) puede incluir al menos aproximadamente 20 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 60 mg, aproximadamente 70 mg, aproximadamente 80 mg, aproximadamente 90 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 110 mg, aproximadamente 120 mg, aproximadamente 125 mg, aproximadamente 130 mg, aproximadamente 140 mg, aproximadamente 150 mg,

	aproximadamente	160	mg,	aproximadamente	170	mg,
	aproximadamente	180	mg,	aproximadamente	190	mg,
	aproximadamente	200	mg,	aproximadamente	210	mg,
	aproximadamente	220	mg,	aproximadamente	230	mg,
5	aproximadamente	240	mg,	aproximadamente	250	mg,
	aproximadamente	260	mg,	aproximadamente	270	mg,
	aproximadamente	280	mg,	aproximadamente	290	mg,
	aproximadamente	300	mg,	aproximadamente	310	mg,
	aproximadamente	320	mg,	aproximadamente	330	mg,
10	aproximadamente	340	mg,	aproximadamente	350	mg,
	aproximadamente	460	mg,	aproximadamente	470	mg,
	aproximadamente	480	mg,	aproximadamente	490	mg,
	aproximadamente	500	mg,	aproximadamente	510	mg,
	aproximadamente	520	mg,	aproximadamente	530	mg,
15	aproximadamente	540	mg,	aproximadamente	550	mg,
	aproximadamente	560	mg,	aproximadamente	570	mg,
	aproximadamente	580	mg,	aproximadamente	590	mg,
	aproximadamente	600	mg,	aproximadamente	610	mg,
	aproximadamente	620	mg,	aproximadamente	630	mg,
20	aproximadamente	640	mg,	aproximadamente	650	mg,
	aproximadamente	660	mg,	aproximadamente	670	mg,
	aproximadamente	680	mg,	aproximadamente	690	mg,
	aproximadamente	700	mg,	aproximadamente	710	mg,
	aproximadamente	720	mg,	aproximadamente	730	mg,
25	aproximadamente	740	mg,	aproximadamente	750	mg,
	aproximadamente	760	mg,	aproximadamente	770	mg,
	aproximadamente	780	mg,	aproximadamente	790	mg,
	y aproximadamente 800 mg.					

El aerosol puede administrarse a los pulmones en

30 menos de aproximadamente 10 minutos, aproximadamente 5 minutos, aproximadamente 4 minutos, aproximadamente 3

minutos, aproximadamente 2 minutos y aproximadamente 1 minuto.

Indicaciones

Los métodos y composiciones descritos en la presente pueden utilizarse para tratar infecciones y trastornos pulmonares obstructivos, por ejemplo, fibrosis quística. Algunas modalidades incluyen tratar una infección que comprende una o más bacterias que pueden incluir *Presudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas fluorescens*, *Pseudomonas acidovorans*, *Pseudomonas alcaligenes* y *Pseudomonas putida*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Aeromonas hydrophilia*, *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*, *Osteurella 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

modalidades, la infección pulmonar puede incluir una bacteria anaeróbica gram negativa. En más modalidades anteriores, la infección pulmonar puede incluir una o más de las bacterias seleccionadas del grupo que consiste de *Bacteroides fragilis*,
5 *Bacteroides distasonis*, el grupo de homología de *Bacteroides* 3452A, *Bacteroides vulgatus*, *Bacteroides ovalus*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides uniformis*, *Bacteroides eggerthii* y *Bacteroides splanchnicus*. En algunas modalidades, la infección pulmonar puede incluir una bacteria
10 gram positiva. En algunas modalidades, la infección pulmonar puede incluir una o más de las bacterias seleccionadas del grupo que consiste de *Corynebacterium diphtheriae*, *Corynebacterium ulcerans*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pyogenes*,
15 *Streptococcus milleri*, *Streptococcus* (Grupo G), *Streptococcus* (Grupo C/F), *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Staphylococcus intermedius*, *Staphylococcus hycus* subsp. *Hycus*, *Staphylococcus*
20 *haemolyticus*, *Staphylococcus hominis* y *Staphylococcus saccharolyticus*. En algunas modalidades, la infección pulmonar puede incluir una bacteria anaeróbica gram positiva. En algunas modalidades, la infección pulmonar puede incluir una o más bacterias seleccionadas del grupo que consiste de
25 *Clostridium difficile*, *Clostridium perfringens*, *Clostridium tetini* y *Clostridium botulinum*. En algunas modalidades, la infección pulmonar puede incluir una bacteria ácidorresistente. En algunas modalidades, la infección pulmonar puede incluir una o más bacterias seleccionadas del
30 grupo que consiste de *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium intracellulare* y

Mycobacterium leprae. En algunas modalidades, la infección pulmonar puede incluir una bacteria atípica. En algunas modalidades, la infección pulmonar puede incluir una o más bacterias seleccionadas del grupo que consiste de *Chlamydia pneumoniae* y *Mycoplasma pneumoniae*. En algunas modalidades, la infección pulmonar puede comprender una bacteria gram negativa que no fermenta (NFGNB). Ejemplos de NFGNB pueden incluir *Burkholderia* spp., *Stenotrophomonas* spp., *Acinetobacter* spp., *Pseudomonas* spp., y *Achromobacter* spp.

Más ejemplos de bacterias útiles en los métodos y composiciones proporcionados en la presente pueden encontrarse en "Bergey's Manual of Systematic Bacteriology" (Manual de bacteriología sistemática de Bergey), Editor en jefe: Garrity, George M. Boone, David R; Castenholz, Richard W. (Eds.) publicado originalmente por Williams & Wilkins, 1984, 2ª edición (2001), incorporada mediante la referencia en su totalidad.

Algunos métodos y composiciones proporcionados en la presente pueden ser especialmente apropiados para el tratamiento de infecciones y trastornos pulmonares que incluyen cepas microbianas que pueden ser difíciles de tratar utilizando un agente antimicrobiano suministrado parenteralmente debido a la necesidad de altos niveles de dosis parenteral, lo cual puede ocasionar efectos laterales indeseables, o debido a la falta de cualquier agente antimicrobiano clínicamente efectivo. Por ejemplo, la administración de un antimicrobiano de fluoroquinolona en aerosol directamente al sitio de infección puede reducir la exposición sistémica y puede maximizar la cantidad del agente antimicrobiano al sitio de la infección microbiana. Tales métodos pueden ser apropiados para tratar infecciones que

involucran microbios que son susceptibles a los antimicrobianos de fluoroquinolona como una forma de reducir la frecuencia de selección de microbios resistentes.

En algunas modalidades, el agente antimicrobiano de fluoroquinolona en aerosol formulado con cationes bivalentes o trivalentes se administra en un nivel suficiente para superar la resistencia de emergencia en bacterias o para incrementar la eficiencia de destrucción de tal manera que la resistencia no tenga oportunidad de desarrollarse.

Algunas modalidades de los métodos y composiciones descritos en la presente incluyen lograr una reducción en una infección pulmonar. La reducción en una infección pulmonar puede medirse utilizando una variedad de métodos diferentes. Por ejemplo, en una infección pulmonar que comprende uno o más organismos, puede medirse una reducción en la densidad del organismo. En algunas modalidades, el tratamiento puede lograr una reducción en la densidad de un organismo por 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%, y aproximadamente 100%. En algunas modalidades, el tratamiento puede lograr una reducción en la densidad de un organismo por 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 puede medirse en una
5 muestra tomada de un sujeto, por ejemplo, de un lavado
alveolar bronquial, esputo y suero. En algunas modalidades
la densidad de un organismo puede reducirse por al menos
aproximadamente 0.1, aproximadamente 0.2, aproximadamente
0.3, aproximadamente 0.4, aproximadamente 0.5,
10 aproximadamente 0.6, aproximadamente 0.7, 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
15 1.9, aproximadamente 2.0, aproximadamente 2.1,
aproximadamente 2.2, aproximadamente 2.3, aproximadamente
2.4, aproximadamente 2.5 $\log_{10}$ CFU/g en esputo, o más.

Algunas modalidades de los métodos y composiciones
descritos en la presente pueden incluir lograr una mejoría en
20 un parámetro de la función pulmonar. Ejemplos de tales
parámetros pueden incluir FEV (volumen de expiración
forzada), FEV₁ (volumen de expiración forzada en 12 segundo),
y FEF 25-75 (flujo de expiración forzada 25 a 75%). En
algunas modalidades, el FEV₁ de un sujeto puede incrementarse
25 utilizando los métodos y composiciones descritos en la
presente, por 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
modalidades, el FEV₁ de un sujeto puede incrementarse
30 utilizando los métodos y composiciones descritos en la
presente, por al menos aproximadamente 0.01 L, 0.02 L, 0.03

L, 0.04 L, y 0.05L y por 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 modalidades, el FEF 25-75 de un sujeto
5 puede incrementarse utilizando los métodos y composiciones descritos en la presente, por 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 modalidades, el FEF 25-75 de un sujeto puede
10 incrementarse utilizando los métodos y composiciones descritos en la presente, por al menos aproximadamente 0.01 L, 0.02 L, 0.03 L, 0.04 L, y 0.05L y por 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.

15 Algunas modalidades los métodos y composiciones descritos en la presente pueden incluir reducir la necesidad de un sujeto de otros antibióticos inhalados o sistémicos, tales como antimicrobianos anti-pseudomonas. Tal reducción puede medirse mediante una variedad de métodos, por ejemplo,
20 mediante el incremento en tiempo de la necesidad de otros antibióticos inhalados o sistémicos. La reducción en tal necesidad puede medirse por una variedad de medios estadísticos. Por ejemplo, pueden utilizarse las proporciones de riesgo en un análisis de supervivencia. En
25 algunas modalidades, la proporción de riesgo es menor hasta aproximadamente 1.0, 0.9, 0.8, 0.7, 0.6, 0.5, 0.4, 0.3, 0.2, 0.1 y menos.

Algunas modalidades de los métodos y composiciones descritos en la presente pueden incluir disminuir la
30 frecuencia de exacerbaciones, la severidad de las exacerbaciones, la duración de las exacerbaciones, o la

probabilidad de que se presente una exacerbación. Una exacerbación puede definirse por cualquiera de varios métodos y criterios proporcionados por tales métodos. En algunas modalidades, un paciente puede cumplir concurrentemente con
5 al menos 4 síntomas/signos de la definición 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 (Efecto de la DNasa humana recombinante en aerosol
10 en las exacerbaciones de síntomas respiratorios en la función pulmonar en pacientes con fibrosis quística) N Engl J Med 1994;331:637-642, incorporada mediante la referencia en su totalidad). Los síntomas/signos definidos por el criterio Fuchs incluyen: cambio en el esputo; hemoptisis nueva o
15 incrementada; tos incrementada; disnea incrementada; malestar, fatiga o letargo; temperatura por arriba de 38°C; anorexia o pérdida de peso; dolor o blandura en los senos nasales; cambio en la descarga de los senos nasales; cambio en el examen físico del pecho; disminución en la función
20 pulmonar por 10% o más a partir del valor previamente registrado; y cambios radiográficos indicativos de infección pulmonar.

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

(1) Cambio en el esputo, e.g., para la producción
30 de esputo: los pacientes no tienen ningún cambio, un poco menos o mucho menos cantidades de esputo al toser, o para el

cambio en la apariencia del esputo: para el espesor del esputo, los pacientes tienen un esputo poco espeso o muy espeso; para el color del esputo, los pacientes tienen un mejor color de esputo (mejor se incrementa de café -> verde -
5 > amarillo -> transparente).

(2) Hemoptisis, e.g., los pacientes tienen poca disminución o una gran disminución en la cantidad de sangre al toser.

(3) Tos, e.g., para la intensidad de la tos, los
10 pacientes tienen toses poco ligeras o muy ligeras; para la frecuencia de la tos, los pacientes tosen poco menos frecuentemente o mucho menos frecuentemente.

(4) Disnea, e.g., para disnea con esfuerzo, los pacientes respiran un poco más fácilmente o mucho más
15 fácilmente al desempeñar sus actividades diarias.

(5) Malestar, fatiga o letargo, e.g., los pacientes tienen un poco más de energía o mucho más energía y/o los pacientes desempeñan sus actividades diarias, e.g., suben escaleras, un poco más fácilmente o mucho más
20 fácilmente.

(6) Temperatura, e.g., los pacientes tienen una temperatura normal sana, e.g., desde aproximadamente 37°C o los pacientes no tienen una historia reciente de fiebre.

(7) Anorexia o pérdida de peso, e.g., los
25 pacientes no tienen cambios en el peso, o un pequeño aumento de peso, y/o los pacientes tienen poco incremento en el apetito.

(8) Dolor o blandura en los senos nasales, e.g., el paciente no tiene dolor o blandura en los senos nasales o
30 tiene menos dolor o blandura en los senos nasales.

(9) Cambio en la descarga de los senos nasales,

e.g., los pacientes tienen una mejor descarga de los senos nasales (una disminución del espesor y/o un mejor color).

(10) Cambio en el examen físico del pecho, e.g., los pacientes tienen signos mejorados al examinar su pecho y
5 pueden reportar por ejemplo, una pequeña disminución de la congestión en el pecho, o una gran disminución de la congestión en el pecho.

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

(12) Cambios radiográficos indicativos de infección pulmonar, e.g., los pacientes muestran cambios radiográficos mejorados que indican infección pulmonar reducida.

En algunas modalidades, la tolerancia al ejercicio
15 y/o el ausentismo de eventos programados, e.g., en la escuela o el trabajo, pueden medirse como signos/síntomas de exacerbaciones.

La Tabla 1 resume una variedad de métodos útiles para medir las exacerbaciones.

TABLA 1

Signo/síntoma	Método/Protocolo						
	Fuchs	Ramsey	CFF	Rosenfeld (Seattle) ^A	Kraynack ^B	Rabin	Blummer
Tos	X	X	X	X	X	X	X
Espujo	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		
Disminución/pérdida del apetito	X	X	X	X	X	X	X
Dolor de senos nasales	X	X					
Descarga de senos nasales	X						
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
SaO2			X		X		
Neutrófilo		X					
Criterio	4/12 más antibióticos	2/5 más 1/3	3/11	Puntuación	Puntuación	3/4	3/4
A: Rosenfeld M et al., Defining a pulmonary exacerbation in cystic fibrosis (Definición de una exacerbación pulmonar en fibrosis quística) J. of Pediatrics 139:359-365 (2001), incorporada mediante la referencia en su totalidad. B: Kraynack N.C. et al., Improving care at cystic fibrosis centers through quality improvement (Mejorando el cuidado en centros de fibrosis quística mediante el mejoramiento en la calidad) Semin Respir Crit Care Med 2009 Oct 30(5):547-58), incorporada mediante la referencia en su totalidad.							

Algunas modalidades de cualquiera de los métodos anteriores incluyen administrar levofloxacina u ofloxacina en combinación con un catión bivalente o trivalente en una cantidad de dosis, un programa de administración y/o un método de administración suficientes para lograr los resultados citados.

Poblaciones de pacientes pediátricos

Algunas modalidades proporcionadas en la presente se refieren al uso de las composiciones proporcionadas en la presente para tratar fibrosis quística en un humano. En algunas modalidades, el humano es un paciente pediátrico. En algunas modalidades, el humano tiene una edad menor hasta aproximadamente 18 años, menor hasta aproximadamente 17 años, menor hasta aproximadamente 16 años, menor hasta aproximadamente 15 años, menor hasta aproximadamente 14 años, menor hasta aproximadamente 13 años, menor hasta aproximadamente 12 años, menor hasta aproximadamente 11 años, menor hasta aproximadamente 10 años, menor hasta aproximadamente 9 años, menor hasta aproximadamente 8 años, menor hasta aproximadamente 7 años, menor hasta aproximadamente 6 años, menor hasta aproximadamente 5 años, menor hasta aproximadamente 4 años, menor hasta aproximadamente 3 años, menor hasta aproximadamente 2 años y menor hasta aproximadamente 1 año.

Las dosis de los agentes terapéuticos en aerosol para sujetos pediátricos pueden ser menores que las dosis para un sujeto adulto. En algunas modalidades, la dosis puede determinarse, en parte, debido al peso de un sujeto. Por ejemplo, un sujeto que tiene un peso desde aproximadamente 14 kg hasta aproximadamente 21 kg puede recibir una dosis desde aproximadamente 120 mg, un sujeto que tiene un peso desde aproximadamente 22 kg hasta aproximadamente 30 kg puede recibir una dosis desde aproximadamente 180 mg por dosis y un sujeto que tiene un peso de más desde aproximadamente 30 kg puede recibir una dosis desde aproximadamente 240 mg. En algunas modalidades, el agente terapéutico en aerosol puede administrarse

diariamente o dos veces al día. En algunas modalidades, el agente terapéutico en aerosol puede administrarse durante un período de al menos 1 día, 3 días, 5 días, 10 días, 15 días, 20 días y 30 días. En algunas modalidades, el agente terapéutico en aerosol puede administrarse durante aproximadamente 14 días. En modalidades particulares, el agente terapéutico en aerosol se administra diariamente durante 14 días.

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

En algunas modalidades, el humano tiene un área de superficie corporal menor hasta aproximadamente 1.8 m², menor hasta aproximadamente 1.6 m², menor hasta aproximadamente 1.4 m², menor hasta aproximadamente 1.2 m², menor hasta aproximadamente 1.0 m², menor hasta aproximadamente 0.8 m², menor hasta aproximadamente 0.6 m², y menor hasta aproximadamente 0.4 m².

En algunas modalidades, el tratamiento de uno de los humanos anteriores comprende lograr una AUC en suero normalizada por la dosis de al menos aproximadamente 5 (ng.h/L)/mg por dosis, de al menos aproximadamente 10 (ng.h/L)/mg por dosis, de al menos aproximadamente 20 (ng.h/L)/mg por dosis, de al menos aproximadamente 40 (ng.h/L)/mg por dosis, de al menos aproximadamente 60 (ng.h/L)/mg por dosis, de al menos aproximadamente 80 (ng.h/L)/mg por dosis, y de al menos aproximadamente 100 (ng.h/L)/mg por dosis.

En algunas modalidades, el tratamiento de uno de los humanos anteriores comprende lograr una $C_{\max}$ en suero normalizada por la dosis mayor hasta aproximadamente 1 $\mu\text{g/L/mg}$ por dosis administrada, mayor hasta aproximadamente 2 $\mu\text{g/L/mg}$ por dosis administrada, mayor hasta aproximadamente 3 $\mu\text{g/L/mg}$ por dosis administrada, mayor hasta aproximadamente 4 $\mu\text{g/L/mg}$ por dosis administrada, mayor hasta aproximadamente 5 $\mu\text{g/L/mg}$ por dosis administrada, mayor hasta aproximadamente 6 $\mu\text{g/L/mg}$ por dosis administrada, mayor hasta aproximadamente 7 $\mu\text{g/L/mg}$ por dosis administrada, mayor hasta aproximadamente 8 $\mu\text{g/L/mg}$ por dosis administrada, mayor hasta aproximadamente 9 $\mu\text{g/L/mg}$ por dosis administrada, mayor hasta aproximadamente 10 $\mu\text{g/L/mg}$ por dosis administrada, mayor hasta aproximadamente 11 $\mu\text{g/L/mg}$ por dosis administrada, mayor hasta aproximadamente 12 $\mu\text{g/L/mg}$ por dosis administrada, mayor hasta aproximadamente 13 $\mu\text{g/L/mg}$ por dosis administrada, mayor hasta aproximadamente 14 $\mu\text{g/L/mg}$ por dosis administrada, mayor hasta aproximadamente 15 $\mu\text{g/L/mg}$ por dosis administrada, y mayor hasta aproximadamente 16 $\mu\text{g/L/mg}$ por dosis administrada.

Algunas modalidades de cualquiera de los métodos anteriores para tratar a los humanos citados incluye administrar levofloxacin u ofloxacin en combinación con un catión bivalente o trivalente en una cantidad de dosis, un programa de administración y/o un método de administración suficientes para lograr los resultados citados.

EJEMPLOS

Ejemplo 1 - Estudio clínico en Fase 1b con levofloxacin

Se llevó a cabo un estudio oculto único, con control de placebo de multicentros con dosis escaladas para evaluar la seguridad, la tolerabilidad y el perfil de

farmacocinética (PK) de levofloxacin aerosolizada administrada a pacientes con CF estables. Todos los pacientes habian tenido un cultivo de *P. aeruginosa* de esputo dentro de los 24 meses previos y en la visita de exploración.

5 El fármaco del estudio se administró dos veces diarias durante hasta 14 días en tres dosis mediante aerosol utilizando un dispositivo PARI eFlow. Las dosis respirables suministradas (RDD) fueron desde aproximadamente 40 mg, 80 mg y 120 mg por tratamiento, correspondiendo a dosis cargadas de

10 78 mg, 175 mg y 260 mg, respectivamente. Por tanto, las RDDs totales diarias estimadas fueron de 80 mg, 160 mg y 240 mg. Los fármacos del estudio se administraron a 30 mg/ml (para la dosis de 40 mg) o a 50 mg/ml (para las dosis de 80 mg y 120 mg). La Tabla 2 muestra las formulaciones de los fármacos

15 del estudio.

TABLA 2

	30 mg/ml de solución de levofloxacin	50 mg/ml de solución de levofloxacin	Placebo
20 Levofloxacin, 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

25 Todos los pacientes utilizaron al menos 1 medicación concomitante durante el estudio. Las medicaciones concomitantes son aquellas medicaciones tomadas después de la primera dosis del fármaco del estudio sin importar la fecha de inicio de la medicación. Las medicaciones concomitantes

30 utilizadas por al menos 20% de los pacientes incluyeron salbutamol, dornasa alfa, azitromicina, seretida,

pancrelipasa, adeks, soluciones hipertónicas y nortasa.

Resultados de eficacia

La tabla 3 resume los resultados de las pruebas de función pulmonar para las mediciones de FEV₁. La mayor mejora relativa en FEV₁ después de 7 y 14 días de dosificación se observó en la RDD de 120 mg (260 mg cargados) de cohorte de levofloxacina, con una mejora media de 14.79% y 17.58%, respectivamente. Una mejora media de 8.90% persistió durante las dos semanas hasta la visita de seguimiento. Además, pareció haber una respuesta a la dosis en pacientes que recibieron levofloxacina teniendo los pacientes en los grupos de dosis de 80 mg y 120 mg una mejora en el FEV₁, mientras que aquellos en el grupo de dosis de 40 mg no la tuvieron. Todos los 9 pacientes en el grupo de dosis de 120 mg tuvieron un incremento relativo en el FEV₁, teniendo 4 de 9 pacientes al menos un incremento de 20%.

TABLA 3

	Cambio medio en el FEV ₁ (%) para cada grupo de tratamiento			
Punto de tiempo	Placebo	RDD de 40 mg de levofloxacina	RDD de 80 mg de levofloxacina	RDD de 120 mg de levofloxacina
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 muestra los cambios relativos desde la línea basal a través de las visitas (Día 1, 2, 7, 14 y 21) en pruebas de función pulmonar para FEV₁. En la Tabla 3, se calculó el cambio relativo desde la línea base (CBG) como 'Resultado' FEV₁ menos 'Línea basal' FEV₁ dividido entre 'Línea basal' FEV₁.

TABLA 4

	FEV ₁ (L) para cada Grupo de Tratamiento			
Punto de tiempo	Placebo N = 10	RDD de 40 mg de levofloxacin N = 10	RDD de 80 mg de levofloxacin N = 10	RDD de 120 mg de levofloxacin N = 10
Día 1 pre-dosis (línea de base)				
n	10	10	10	10
promedio (SD)	2.62 (1.150)	2.26 (0.534)	2.06 (0.649)	2.56 (1.121)
medio	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 resultado pre-dosis				
n	10	10	10	10
Promedio (SD)	2.75 (1.310)	2.31 (0.594)	2.10 (0.709)	2.73 (1.132)
medio	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
Promedio (SD)	3.85 (6.627)	1.92 (8.315)	1.57 (5.149)	7.29 (10.081)
medio	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 Resultado				
n	10	10	10	9
Promedio (SD)	2.82 (1.361)	2.30 (0.544)	2.26 (0.831)	3.07 (1.220)
medio	2.35	2.30	2.08	2.40
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
Promedio (SD)	5.86 (10.196)	1.60 (6.985)	9.42 (18.911)	14.79 (12.865)
medio	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

5

10

15

20

	FEV ₁ (L) para cada Grupo de Tratamiento			
Punto de tiempo	Placebo N = 10	RDD de 40 mg de levofloxacin N = 10	RDD de 80 mg de levofloxacin N = 10	RDD de 120 mg de levofloxacin N = 10
Día 14 resultado pre-dosis				
n	8	10	10	9
Promedio (SD)	2.99 (1.272)	2.26 (0.524)	2.09 (0.616)	3.12 (1.173)
medio	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
Promedio (SD)	2.00 (5.529)	0.21 (8.440)	2.69 (10.125)	17.58 (15.089)
medio	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/resultado ET				
n	10	10	10	10
Promedio (SD)	2.75 (1.327)	2.16 (0.517)	2.03 (0.532)	2.75 (1.155)
medio	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 ET (%)				
n	10	10	10	10
Promedio (SD)	3.20 (10.157)	-4.25 (7.092)	-1.03 (8.880)	8.90 (15.789)
medio	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 prematura				

TABLA 5

25

Punto de tiempo	Cambio medio en <i>P. aeruginosa</i> en esputo (log CFU/g) para el grupo de tratamiento	
	placebo	Solución de levofloxacin
Día 7	0.04 (n = 9)	-0.50 (n = 21)
Día 14	0.04 (n = 9)	-1.23,(n = 21)

30 Resultados de seguridad

No se reportaron eventos adversos serios

relacionados con el fármaco del estudio. La mayoría de los eventos adversos fueron suaves o moderados en severidad y auto-limitantes. La mayoría de los eventos adversos fueron suaves, con quejas de regusto, tos y jaqueca como los eventos adversos más comúnmente observados. Ningún paciente que recibió solución de levofloxacina para inhalación cumplió los criterios de intolerabilidad al fármaco. Los eventos adversos reportados en más de 1 paciente que recibió levofloxacina incluyeron dolor abdominal, tos, progreso de enfermedad (exacerbación aguda), disgeusia (mal sabor), hemoptisis, jaqueca, congestión nasal, dolor nasofaríngeo (dolor de garganta), congestión del tracto respiratorio y silbido. La Tabla 6 resume los eventos adversos observados en más de un paciente de CF que recibió levofloxacina. Por consiguiente, estos resultados demostraron la seguridad y la tolerabilidad de la levofloxacina con múltiples dosis durante 14 días.

TABLA 6

	Evento adverso	Grupo de tratamiento			
		40 mg de levofloxacin (N = 10)	80 mg de levofloxacin (N = 10)	120 mg de levofloxacin (N = 10)	Placebo (N = 10)
5	Dolor abdominal	1 (10%)	--	1 (10%)	--
	Alopecia	--	1 (10%)	--	--
	Ampolla de sangre	--	--	1 (10%)	--
	Sonidos anormales al respirar	--	--	1 (10%)	--
	Incomodidad en el pecho	--	1 (10%)	--	1 (10%)
10	Tos	--	4 (40%)	4 (40%)	1 (10%)
	Diarrea	1 (10%)	--	--	--
	Progreso de la enfermedad	--	--	2 (20%)	1 (10%)
	Salivación		1 (10%)		
	Disgeusia	3 (30%)	6 (60%)	5 (50%)	1 (10%)
15	Disnea	1 (10%)	--	--	--
	Fatiga	--	1 (10%)	--	--
	Dolor en costado	1 (10%)	--	--	--
	Volumen de expiración forzada disminuido	--	1 (10%)	--	1 (10%)
	Hemoptisis	--	1 (10%)	1 (10%)	--
20	Jaqueca	--	2 (20%)	2 (20%)	--
	Migraña	--	1 (10%)	--	--
	Congestión nasal	--	1 (10%)	1 (10%)	--
	Dolor no cardíaco en el pecho	--	1 (10%)	--	--

Evento adverso	Grupo de tratamiento			
	40 mg de levofloxacin (N = 10)	80 mg de levofloxacin (N = 10)	120 mg de levofloxacin (N = 10)	Placebo (N = 10)
Candidiasis oral	--	1 (10%)	--	--
Paraesia oral	--	--	1 (10%)	--
Dolor faringonasolaringeo	--	--	2 (20%)	--
Prueba de funci3n pulmonar disminuida	--	--	1 (10%)	--
Pirexia	--	--	1 (10%)	--
Sarpullido eritematoso	--	--	1 (10%)	--
Congesti3n del tracto respiratorio	--	--	2 (20%)	--
N3useas	--	1 (10%)	--	--
Rinorrea	--	1 (10%)	--	--
Sed	--	1 (10%)	--	--
Infecci3n del tracto respiratorio superior	1 (10%)	--	--	1 (10%)
Silbido	1 (10%)	--	1 (10%)	--

Ejemplo 2 - Estudio cl3nico en Fase 2 con levofloxacin

Se llev3 a cabo un estudio en fase 2, multicentros, aleatorizado, oculto doble, controlado por placebo para evaluar la seguridad, la tolerabilidad y la eficacia de reg3menes de tres dosis de levofloxacin formulada con MgCl₂ administrada durante 28 d3as a pacientes con CF estables. Se evaluaron los siguientes reg3menes de dosis (como dosis cargadas en nebulizador): 120 mg QS (diariamente); 240 mg QD (diariamente; y 240 mg BID (dos veces al d3a). En base a estudios de caracterizaci3n del aerosol de la formulaci3n de 100 mg/ml, estas dosis cargadas de 120 y 240 mg corresponden a las dosis suministradas respirables estimadas (RDDs) utilizando un nebulizador PARI eFlow desde aproximadamente 65 y 130 mg, respectivamente. La C_{max} y la AUC de levofloxacin

en plasma con todos los regímenes de dosis seleccionados para este estudio deben proporcionar concentraciones en tejidos pulmonares que exceden aquellas asociadas con la actividad bactericida contra patógenos de CF (datos no mostrados).

La formulación de la solución de levofloxacina y el placebo se muestra en la Tabla 7. El fármaco del estudio se administró mediante el aerosol utilizando el dispositivo PARI eFlow® con una malla para suministrar un tamaño de partícula más pequeño que aproximadamente 3.5 µm a 4.0 µm.

TABLA 7

	Levofloxacina	Placebo
Levofloxacina, 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
Salina	-	0.9%

El criterio de inclusión del paciente incluyó: (1) al menos 16 años de edad; (2) clínicamente diagnosticado con CF; (3) capaz de emitir un FEB1 $\geq$ 25% pero $\leq$ 85% de valor pronosticado en la exploración; (4) recibió al menos 3 cursos de antimicrobianos inhalados durante los 12 meses precedentes y había recibido al menos 1 curso de tobramicina inhalada (TOBI®)/colistina en los 2 meses previos a la Visita 1 (Día 1), pero ninguno en los 28 días previos a la Visita 1 (Día 1); (5) tuvo un espécimen de esputo en la exploración positivo para *P. aeruginosa* y una historia de al menos 1 cultivo de esputo positivo, positivo para *P. aeruginosa* dentro de los últimos 18 meses; y (6) clínicamente estable sin cambios significativos en el estado de salud dentro de

los últimos 30 días.

El criterio de exclusión del paciente incluyó: (1) el uso de un agente de investigación dentro de los 30 días previos a la Visita 1 (Día 1); (2) el uso de cualquier
5 antibiótico nebulizado o sistémico activo contra *P. aeruginosa* dentro de los 28 días previos a la Visita 1 (Día 1), diferente a la azitromicina oral de mantenimiento, que debe haberse iniciado al menos 30 días antes de la Visita 1 (Día 1); (3) hipersensibilidad a fluoroquinolonas o
10 excipientes de levofloxacina formulados con $MgCl_2$; (4) intolerancia a broncodilatadores o no dispuesto a utilizar un broncodilatador durante el estudio; (5) el uso de corticoesteroides orales en dosis que exceden el equivalente de 10 mg de prednisona/día o 20 mg prednisona cada tercer
15 día; (6) cambios en la técnica o el esquema de fisioterapia dentro de los 14 días previos a la Visita 1 (Día 1); (7) cambios en el régimen médico de tratamiento de CF (e.g., introducción, escalado de dosis, o eliminación de terapias tales como dornasa alfa, agentes anti-inflamatorios no
20 esteroidales, azitromicina, salina hipertónica, o corticoesteroides inhalados) dentro de los 30 días de la Visita 1 (Día 1); (8) historia de trasplante de pulmón; (9) evidencia de infección aguda del tracto respiratorio superior dentro de los 10 días o de infección del tracto respiratorio
25 inferior dentro de los 30 días previos a la Visita 1 (Día 1); (10) embarazo, lactancia, o no dispuesta a practicar un control natal o abstinencia durante su participación en el estudio (solamente mujeres); (11) historia de convulsiones o bajo umbral de convulsiones (e.g., epilepsia); (12)
30 disfunción renal (limpieza de creatinina calculada $[CrCl]$ < 50 ml/min) a la exploración; (13) aspartato aminotransferasa

(AST), alanina aminotransferasa (ALT), o bilirrubina total $\geq$ 3 x el límite superior del normal (ULN) a la exploración o evidencia de severa enfermedad hepática (e.g., cirrosis, hipertensión portal); (14) historia de virus de
5 inmunodeficiencia humana (VIH), hepatitis B, o hepatitis C infección/seropositividad; (15) historia de hemoptisis $\geq$ 30 ml durante cualquier período de 24 horas durante los 30 días previos a la Visita 1; (16) saturación de oxígeno $<$ 90% al aire ambiente a la exploración o Visita 1 (Día 1); y (17) $>$
10 15% de declinación relativa en FEV₁ (L) desde la exploración hasta la Visita 1 (Día 1).

Se evaluó a los pacientes en el Día 1, 7, 14 y 28, y después hasta 28 días después de completar el fármaco del estudio, es decir, los Días 42 y 56. La formulación del
15 fármaco del estudio, i.e., levofloxacina, 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/intento modificado para tratar (MITT) que incluyó a todos los pacientes
20 enrolados en el estudio que recibieron al menos una dosis del fármaco del estudio; (2) población de eficacia evaluable (EE) que incluyó a todos los pacientes enrolados en el estudio sin mayores violaciones al protocolo que recibieron al menos 80% de las dosis del fármaco del estudio durante los 28 días de
25 la terapia con fármacos del estudio; y (3) población de farmacocinética (PK) que incluyó a todos los pacientes que recibieron al menos una dosis del fármaco del estudio y de los que se recolectó al menos una muestra de sangre PK.

Aproximadamente 32 pacientes por etapa de
30 tratamiento proporcionaron 80% del potencial para detectar la diferencia entre las ramas de tratamiento utilizando un

análisis bilateral de covariancia (ANCOVA), con un 5% alfa, asumiendo una desviación estándar (SD) de 1.5 y un cambio medio en log CFU en *P. aeruginosa* de 0.75 de disminución, 0.75 de disminución, sin cambio y 0.24 de incremento para 240 mg de levofloxacin dos veces al día, 240 mg de levofloxacin al día, 120 mg de levofloxacin al día, y las ramas de tratamiento con placebo, respectivamente. Los cálculos del tamaño de la muestra asumieron una tasa de discontinuación de 10% a partir del estudio; en consecuencia los pacientes que discontinuaron el estudio no se remplazaron.

La eficacia se evaluó mediante la evaluación microbiológica de muestras de esputo, del tiempo de necesidad de antimicrobianos anti-pseudomonas, del cuestionario de fibrosis quística revisado (CFQ-R) y de las pruebas de función pulmonar. Además, una comparación de eficacia primaria probó H_0 : la declinación promedio en los log CFUs de *P. aeruginosa* desde el inicio de la administración de levofloxacin o placebo (Día 1) hasta cuatro semanas más tarde es igual para todos los cuatro grupos, contra H_1 : la declinación promedio en los log CFUs es diferente para al menos uno de los cuatro grupos utilizando un modelo de efectos mezclados de mediciones repetidas que se ajusta para la concentración inhibidora mínima de levofloxacin en la línea base (MIC) como una variable continua (base log 2 transformada), una función pulmonar de la línea base, y una región geográfica (U.S. versus ex U.S.). Se condujeron comparaciones en pares entre todas las ramas de tratamiento como análisis secundarios.

Los criterios de valoración de eficacia que incluyen criterios de valoración clínica, pruebas de funciones pulmonares y parámetros microbiológicos adicionales

se evaluaron como cambios a partir del Día 1 hasta las visitas subsecuentes en donde se recolectaron los datos del criterio de valoración. El tiempo para necesitar antimicrobianos anti-pseudomonas

5 intravenosos/orales/inhalados se evaluó a partir del Día 1 hasta la visita final utilizando análisis de supervivencia. La población primaria para el análisis de eficacia fue la población EE, pero los criterios de valoración de eficacia también se analizaron utilizando la población MITT.

10 Los pacientes enrolados en el estudio tuvieron una media de 5 cursos de antibióticos en aerosol durante los 12 meses previos. El FEV1 de línea basal (como porcentaje pronosticado) fue de 53% a través de todo el estudio y no fue diferente entre los grupos. Las MICs medias de línea basal
15 de todos los aislados de Pseudomonas aeruginosa recuperadas de todos los pacientes (n = 592) para levofloxacin fue de 4 mg/L y la MIC90 fue de 16, también similar a través de todos los grupos. Estas MICs son indicativas de la no susceptibilidad/resistencia de la línea basal a
20 levofloxacin, como se define por los métodos de referencia CLSI y la US FDA.

La medicación concomitante utilizada por los pacientes durante el estudio incluyó dornasa alfa, azitromicina, salbutamol, pancrelipasa, cloruro de sodio
25 hipertónico, seretida y ADEK, y están resumidas para la población EE en la Tabla 8. La Tabla 9 resume la disposición del paciente en el estudio. Los resultados del estudio mostrado fueron las ventajas estadísticamente significativas de la levofloxacin aerosolizada en comparación con el
30 placebo en varias mediciones clínicas y microbiológicas, a pesar del uso de medicaciones concomitantes, de la

resistencia a levofloxacina y del uso previo de otros antibióticos en aerosol, incluyendo tobramicina y colistina.

TABLA 8

Medicación	Placebo (N=37)	120 mg de levofloxacina QD (N=38)	240 mg de levofloxacina QD (N=37)	240 mg de levofloxacina BID (N=39)	Total (N=1519)
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	19 (51.4%)	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%)
Seretida	19 (51.4%)	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 levofloxacina QD	240 mg de levofloxacina QD	240 mg de levofloxacina BID	total
Pacientes enrolados		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%)
Población 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%)
Discontinuados del estudio		2 (5.4%)	1 (2.6%)	2 (5.4%)	3 (7.7%)	8 (5.3%)
Razón principal para discontinuación 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%)
	Otra	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.6%)	1 (0.7%)
	Razón principal para discontinuar el estudio ^a	5 (13.5%)	3 (7.9%)	1 (2.7%)	2 (5.1%)	11 (7.3%)
	Evento adverso	4 (10.8%)	3 (7.9%)	1 (2.7%)	2 (5.1%)	10 (6.6%)
	Otra	1 (2.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)

a: los pacientes podrían estar incluidos tanto en la discontinuación del estudio como en las categorías de fármacos del estudio.

Evaluaciones microbianas

Los cambios en la densidad de *P. aeruginosa* ($\log_{10}$ CFU/g en esputo) para muestras de esputo tomadas de poblaciones de EE y MITT se resumen en las Tablas 10 y 11, respectivamente (SD = desviación estándar). Los cambios en la MIC para la densidad de *P. aeruginosa* ($\log_{10}$ CFU/g en esputo) a levofloxacina (todos los organismos) para poblaciones de EE y MITT se muestran en las Tablas 12 y 13 respectivamente. Además, los cambios en los valores más altos de MIC para aislados de *P. aeruginosa* a levofloxacina se determinaron para poblaciones de EE y MITT y se resumen en las Tablas 14 y 15, respectivamente. Las Tablas 16 y 17 resumen el porcentaje de las poblaciones de EE y MITT, respectivamente, con cambios categóricos en los valores de MIC más altos para aislados de *P. aeruginosa* a levofloxacina. Las Tablas 18 y 19 resumen los cambios en la densidad de bacilos gram negativos que no fermentan (NFGNB), excluyendo la *P. aeruginosa*, solamente con pacientes con cuentas de NFGNB positivas en la línea basal, para poblaciones de EE y MITT, respectivamente. Las Tablas 20 y 21 resumen los cambios para supuesta densidad de *S. aureus* ($\log_{10}$ CFU/g en esputo) solamente para pacientes con cuentas positivas de *S. aureus* en la línea basal, para poblaciones de EE y MITT, respectivamente.

25

30

TABLA 10

		Población EE – densidad de <i>P. aeruginosa</i> (log ₁₀ CFU/g en esputo)				
		Placebo (N=32)	129 mg de levofloxacin QD (N=35)	240 mg de levofloxacin QD (N=35)	240 mg de levofloxacin BID (N=34)	240 mg de levofloxacin combinada QD y BID (N=69)
Día 1	Promedio (SD)	7.49 (1.674)	7.43 (1.622)	7.16 (1.597)	7.26 (1.433)	7.21 (1.508)
	media	8.11	8.17	7.97	7.84	7.90
Día 7	Promedio (SD)	7.37 (1.746)	6.64 (1.818)	6.94 (1.783)	6.23 (1.850)	6.59 (1.838)
	Media	8.14	6.86	7.15	6.52	6.77
Cambio desde la línea basal al día 7	Promedio (SD)	-0.12 (1.422)	-0.76 (1.263)	-0.25 (1.789)	-1.03 (1.921)	-0.64 (1.883)
	Media	0.09	-0.58	-0.18	-0.88	-0.37
	Valor P		0.0277	0.5892	0.0051	0.0533
Día 14	Promedio (SD)	7.48 (1.616)	7.32 (1.643)	6.69 (1.628)	6.43 (1.725)	6.56 (1.669)
	Media	7.85	8.00	6.46	6.81	6.78
Cambio desde la línea basal al día 14	Promedio (SD)	0.03 (1.355)	-0.10 (1.240)	-0.47 (1.905)	-0.83 (1.901)	-0.65 (1.898)
	Media - 0.01	-0.01	0.00	-0.11	-0.91	-0.46
	Valor P		0.3929	0.0998	0.0047	0.0105
Día 28	Promedio (SD)	7.85 (1.050)	7.25 (1.431)	6.78 (1.896)	6.65 (1.440)	6.72 (1.683)
	Media	8.28	7.78	7.38	6.40	6.90
Cambio desde la línea basal al día 28	Promedio (SD)	0.36 (1.329)	-0.31 (1.050)	-0.38 (1.780)	-0.74 (1.488)	-0.55 (1.645)
	Media	0.00	-0.20	-0.52	-0.68	-0.58
	Valor P		0.0093	0.0075	0.0002	0.0002

TABLA 11

		Población MITT – densidad de <i>P. aeruginosa</i> (log ₁₀ CFU/g en esputo)					
		Placebo (N=37)	129 mg de levofloxacin QD (N=38)	240 mg de levofloxacin QD (N=37)	240 mg de levofloxacin BID (N=39)	240 mg de levofloxacin combinada QD y BID (N=76)	
5	Día 1	Promedio (SD)	7.45 (1.656)	7.43 (1.571)	7.08 (1.742)	7.17 (1.726)	7.12 (1.723)
		media	8.10	8.16	7.97	7.90	7.91
	Día 7	Promedio (SD)	7.21 (1.750)	6.68 (1.778)	6.79 (1.854)	6.16 (1.969)	6.47 (1.927)
		Media	7.97	6.98	6.95	6.53	6.69
10	Cambio desde la línea basal al día 7	Promedio (SD)	-0.24 (1.429)	-0.70 (1.257)	-0.31 (1.823)	-0.97 (1.846)	-0.65 (1.852)
		Media	0.00	-0.53	-0.18	-0.76	-0.35
		Valor P		0.1091	0.6986	0.0124	0.0956
	Día 14	Promedio (SD)	7.33 (1.651)	7.33 (1.602)	6.63 (1.744)	6.32 (1.875)	6.48 (1.806)
		Media	7.85	8.00	6.46	6.70	6.61
15	Cambio desde la línea basal al día 14	Promedio (SD)	-0.07 (1.373)	-0.07 (1.213)	-0.44 (1.855)	-0.81 (1.838)	-0.63 (1.843)
		Media - 0.01	-0.02	0.00	-0.10	-0.79	-0.40
		Valor P		0.7941	0.1972	0.0091	0.0251
	Día 28	Promedio (SD)	7.66 (1.236)	7.26 (1.394)	6.82 (1.869)	6.58 (1.704)	6.70 (1.781)
		Media	8.26	7.78	7.38	6.48	6.90
20	Cambio desde la línea basal al día 28	Promedio (SD)	0.21 (1.377)	-0.27 (1.035)	-0.25 (1.857)	-0.66 (1.422)	-0.46 (1.658)
		Media	0.00	-0.20	-0.39	-0.56	-0.52
		Valor P		0.0728	0.0698	0.0014	0.0039

TABLA 12

		Población EE – MIC de <i>P. aeruginosa</i> a levofloxacin (todos los organismos) (µg/ml)				
		Placebo	120 de levofloxacin QD	240 mg de levofloxacin QD	240 mg de levofloxacin BID	240 mg de levofloxacin combinada QD y BID
Día 1	N	124	140	140	136	276
	Promedio (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
	Promedio (SD)	6.6 (6.73)	9.9 (17.28)	6.8 (16.13)	8.8 (17.28)	7.8 (16.71)
	Min, max	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
	Promedio (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
	Promedio (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 MITT – MIC de <i>P. aeruginosa</i> a levofloxacin				
		(todos los organismos) (µg/ml)				
		Placebo	120 de levofloxacin QD	240 mg de levofloxacin QD	240 mg de levofloxacin BID	240 mg de levofloxacin combinada QD y BID
Día 1	N	140	152	148	152	300
	Promedio (SD)	6.1 (5.40)	11.0 (21.17)	6.1 (8.54)	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
	Promedio (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	2	4	4
	MIC ₉₀	16	16	16	16	16
Día 14	N	128	144	144	140	284
	Promedio (SD)	5.8 (7.09)	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
Día 28	N	132	136	140	132	272
	Promedio (SD)	4.9 (3.97)	8.8 (13.32)	5.9 (7.50)	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 EE – MIC más alta de <i>P. aeruginosa</i> a levofloxacin				
		(µg/ml)				
		Placebo (N=32)	120 mg de levofloxacin QD (N=35)	240 mg de levofloxacin QD (N=35)	240 mg de levofloxacin BID (N=34)	240 mg de levofloxacin combinada QD y BID (N=69)
Día 1	Promedio (SD)	8.79 (6.661)	14.98 (22.383)	9.35 (12.991)	11.58 (13.399)	10.45 (13.144)
	MIC ₅₀	8	8	4	6	4
	MIC ₉₀	16	32	32	32	32
Día 7	Promedio (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	Promedio (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	Promedio (SD)	7.32 (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 MITT – MIC más alta de <i>P. aeruginosa</i> a levofloxacina' (µg/ml)				
		Placebo (N=37)	120 mg de levofloxacina QD (N=38)	240 mg de levofloxacina QD (N=37)	240 mg de levofloxacina BID (N=39)	240 mg de levofloxacina combinada QD y BID (N=76)
Día 1	Promedio (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	Promedio (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	Promedio (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	Promedio (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	32	32

TABLA 16

		Población EE – cambio categórico en la MIC más alta de <i>P. aeruginosa</i> a levofloxacin (población %)				
		Placebo (N=32)	120 mg de levofloxacin QD (N=35)	240 mg de levofloxacin QD (N=35)	240 mg de levofloxacin BID (N=34)	240 mg de levofloxacin combinada QD y BID (N=69)
Cambio desde la línea basal al Día 7	Incremento >= 4 veces	6.5%	2.9%	12.1%	9.1%	10.6%
	Incremento < 4 veces	93.5%	97.1%	87.9%	90.9%	89.4%
Cambio desde la línea basal al Día 14	Incremento >= 4 veces	10.0%	11.4%	5.9%	18.2%	11.9%
	Incremento < 4 veces	90.0%	88.6%	94.1%	81.8%	88.1%
Cambio desde la línea basal al Día 28	Incremento >= 4 veces	9.4%	9.1%	8.8%	15.6%	10.6%
	Incremento < 4 veces	90.6%	90.9%	91.2%	84.4%	87.9%
Cambio desde la línea basal al Día 56/término prematuro	Incremento >= 4 veces	22.6%	6.2%	5.7%	15.2%	10.3%
	Incremento < 4 veces	77.4%	93.8%	94.3%	84.8%	89.7%

TABLA 17

		Población MITT – cambio categórico en la MIC más alta de <i>P. aeruginosa</i> a levofloxacin (población %)				
		Placebo (N=37)	120 mg de levofloxacin QD (N=38)	240 mg de levofloxacin QD (N=37)	240 mg de levofloxacin BID (N=39)	240 mg de levofloxacin combinada QD y BID (N=76)
Cambio desde la línea basal al Día 7	Incremento < 4 veces	5.7%	2.8%	11.4%	8.3%	9.9%
	Incremento < 4 veces	94.3%	97.2%	88.6%	91.7%	90.1%
Cambio desde la línea basal al Día 14	Incremento >= 4 veces	8.8%	10.8%	5.6%	16.7%	11.1%
	Incremento < 4 veces	91.2%	89.2%	94.4%	83.3%	88.9%
Cambio desde la línea basal al Día 28	Incremento >= 4 veces	8.3%	8.6%	8.3%	14.3%	11.3%
	Incremento < 4 veces	91.7%	91.4%	91.7%	85.7%	88.7%
Cambio desde la línea basal al Día 56/término prematuro	Incremento >= 4 veces	20.0%	5.9%	5.4%	13.9%	9.6%
	Incremento < 4 veces	80.0%	94.1%	94.6%	86.1%	90.4%

TABLA 18

		Población EE - Cambio en densidad de bacilos gram negativos que no fermentan (log ₁₀ CFU/g es esputo)					
		Placebo (N=5)	120 mg de levofloxacin QD (N=5)	240 mg de levofloxacin QD (N=5)	240 mg de levofloxacin BID (N=4)	240 mg de levofloxacin combinada QD y BID (N=9)	Levofloxacin combinada (N=4)
Día 1	Promedio (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	Promedio (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 desde la línea basal al Día 7	Promedio (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 P		0.1206	0.0476	0.7552	0.1755	0.1178
Día 14	Promedio (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 desde la línea basal al Día 14	Promedio (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 P		0.0894	0.1571	0.5983	0.5932	0.2824
Día 28	Promedio (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 desde la línea basal al Día 28	Promedio (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 P		0.2997	0.0479	0.9881	0.2237	0.1956

TABLA 19

		Población MITT - Cambio en densidad de bacilos gram negativos que no fermentan (log ₁₀ CFU/g en esputo)						
		Placebo (N=6)	120 mg de levofloxacin QD (N=5)	240 mg de levofloxacin QD (N=7)	240 mg de levofloxacin BID (N=5)	240 mg de levofloxacin combinada QD y BID (N=12)	Levofloxacin combinada (N=17)	
5	Día 1	Promedio (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	Promedio (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 desde la línea basal al Día 7	Promedio (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)
Valor P			0.2680	0.0485	0.6562	0.3749	0.2748	
10	Día 14	Promedio (SD)	5.17 (3.286)	3.15 (3.122)	3.08 (2.599)	6.50 (1.964)	4.50 (2.862)	4.11 (2.911)
	Cambio desde la línea basal al Día 14	Promedio (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 P		0.1020	0.1924	0.2832	0.9333	0.4410
15	Día 28	Promedio (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 desde la línea basal al Día 28	Promedio (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 P		0.5733	0.1606	0.4532	0.7286	0.6211

TABLA 20

		Población EE - Cambio en densidad de <i>S. aureus</i> presuntiva (log ₁₀ CFU/g en esputo)					
		Placebo (N=16)	120 mg de levofloxacin QD (N=16)	240 mg de levofloxacin QD (N=19)	240 mg de levofloxacin BID (N=13)	240 mg de levofloxacin combinada QD y BID (N=32)	Levofloxacin combinada (N=48)
Día 1	Promedio (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	Promedio (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 desde la línea basal al Día 7	Promedio (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 P		0.0347	0.5969	0.2039	0.2891	0.1059
Día 14	Promedio (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 desde la línea basal al Día 14	Promedio (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)
	Valor P		0.6684	0.5883	0.1593	0.2497	0.3259
Día 28	Promedio (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 desde la línea basal al Día 28	Promedio (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 P		0.6124	0.1186	0.6403	0.2589	0.3159

TABLA 21

		Población MITT - Cambio en densidad de <i>S. aureus</i> presuntiva					
		(log₁₀ CFU/g en esputo					
		Placebo	120 mg de	240 mg de	240 mg de	240 mg de	Levofloxacina
		(N=19)	levofloxacina	levofloxacina	levofloxacina	levofloxacina	combinada
			QD (N=17)	QD (N=21)	BID (N=16)	combinada	(N=54)
						QD y BID	
						(N=37)	
5	Día 1	Promedio	6.06	5.89 (1.941)	5.63 (1.894)	5.51 (2.318)	5.58 (2.058)
		(SD)	(2.152)				
10	Día 7	Promedio	5.78	4.75 (2.382)	5.23 (2.249)	4.65 (2.954)	4.99 (2.543)
		(SD)	(2.071)				
	Cambio desde la	Promedio	-0.28	-1.14	-0.40	-0.66	-0.51
	línea basal	(SD)	(0.985)	(1.681)	(1.615)	(1.243)	(1.458)
	al Día 7	Valor P		0.0563	0.6856	0.3058	0.3995
							0.1653
15	Día 14	Promedio	5.64	5.48 (2.568)	4.97 (2.579)	4.32 (2.820)	4.70 (2.662)
		(SD)	(2.387)				
	Cambio desde la	Promedio	-0.42	-0.41	-0.66	-0.99	-0.80
	línea	(SD)	(1.216)	(1.233)	(1.907)	(0.981)	(1.578)
	basal al	Valor P		0.8238	0.5691	0.2231	0.2939
	Día 14						0.4058
20	Día 28	Promedio	5.65	5.49 (2.510)	4.48 (2.633)	4.95 (3.018)	4.66 (2.760)
		(SD)	(2.511)				
	Cambio desde la	Promedio	-0.41	-0.41 (1.110)	-1.15	-0.44	-0.87
	línea	(SD)	(1.240)		(2.578)	(1.150)	(2.131)
	basal al	Valor P		0.8341	0.1623	0.7846	0.3528
	Día 28						0.4572

Las densidades de *P. aeruginosa* se redujeron desde los valores de la línea basal (Día 1) durante el curso del estudio en todos los tres grupos de tratamiento con levofloxacina en las poblaciones tanto de EE como de MITT. Las Figuras 3 y 4 muestran los cambios medios en las densidades de *P. aeruginosa* al paso del 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

administraron 240 mg de levofloxacin a dos veces al día desde un valor medio de $7.84 \log_{10}$ CFU/g en esputo en el Día 1 hasta un valor medio de $6.40 \log_{10}$ CFU/g en esputo en el Día 28, representando una reducción en la densidad de *P. aeruginosa* en esputo desde aproximadamente 96%. En pacientes a los que se administraron 240 mg de levofloxacin a al día, hubo una disminución en la densidad de *P. aeruginosa* desde un valor medio de $7.97 \log_{10}$ CFU/g en esputo en el Día 1 hasta un valor medio de $7.38 \log_{10}$ CFU/g en esputo en el Día 28, representando una reducción en la densidad de *P. aeruginosa* en esputo desde aproximadamente 74%. En pacientes a los que se administraron 120 mg de levofloxacin a al día, hubo un incremento en la densidad de *P. aeruginosa* desde un valor medio de $8.17 \log_{10}$ CFU/g en esputo en el Día 1 hasta un valor medio de $7.78 \log_{10}$ CFU/g en esputo en el Día 28, representando una reducción en la densidad de *P. aeruginosa* en esputo desde aproximadamente 59%. Las mayores diferencias para la densidad de *P. aeruginosa* en esputo entre los pacientes a los que se administró placebo y los pacientes a los que se administró levofloxacin a fueron de $1.62 \log_{10}$ CFU/g en esputo en el Día 7, $1.39 \log_{10}$ CFU/g en esputo en el Día 14, y $1.88 \log_{10}$ CFU/g en esputo en el Día 28.

En la población de MITT, hubo una disminución de la densidad de *P. aeruginosa* en pacientes a los que se administraron 240 mg de levofloxacin a dos veces al día desde un valor medio de $7.90 \log_{10}$ CFU/g en esputo en el Día 1 hasta un valor medio de $6.48 \log_{10}$ CFU/g en esputo en el Día 28, representando una reducción en la densidad de *P. aeruginosa* en esputo desde aproximadamente 96%. En pacientes a los que se administraron 240 mg de levofloxacin a al día, hubo una disminución en la densidad de *P. aeruginosa* desde un valor

medio de 7.97 log₁₀ CFU/g en esputo en el Día 1 hasta un valor medio de 7.38 log₁₀ CFU/g en esputo en el Día 28, representando una reducción en la densidad de *P. aeruginosa* en esputo desde aproximadamente 74%. En pacientes a los que se administraron 120 mg de levofloxacina al día, hubo un incremento en la densidad de *P. aeruginosa* desde un valor medio de 8.16 log₁₀ CFU/g en esputo en el Día 1 hasta un valor medio de 7.78 log₁₀ CFU/g en esputo en el Día 28, representando una reducción en la densidad de *P. aeruginosa* en esputo desde aproximadamente 58%. Las mayores diferencias para la densidad de *P. aeruginosa* en esputo entre los pacientes a los que se administró placebo y los pacientes a los que se administró levofloxacina fueron de 1.44 log₁₀ CFU/g en esputo en el Día 7, 1.39 log₁₀ CFU/g en esputo en el Día 14, y 1.78 log₁₀ CFU/g en esputo en el Día 28.

Para las poblaciones de EE y MITT, los valores MIC₅₀ de la línea basal para aislados de *P. aeruginosa* de los pacientes a los que se administró placebo, 120 mg al día, 240 mg al día, y 240 mg dos veces al día fueron de 8 µg/ml, 8, 4 µg/ml y 6 µg/ml, respectivamente. En el Día 28, los valores MIC₅₀ para aislados de *P. aeruginosa* de los pacientes a los que se administró placebo, 120 mg al día, 240 mg al día, y 240 mg dos veces al día fueron de 8 µg/ml, 8 µg/ml, 8 µg/ml y 8 µg/ml, respectivamente. Los valores MIC₉₀ para aislados de *P. aeruginosa* de los pacientes a los que se administró placebo, 120 mg al día, 240 mg al día, y 240 mg dos veces al día fueron de 16 µg/ml, 32 µg/ml, 32 µg/ml y 32 µg/ml, respectivamente. En el Día 28, los valores MIC₉₀ para aislados de *P. aeruginosa* de los pacientes a los que se administró placebo, 120 mg al día, 240 mg al día, y 240 mg dos veces al día fueron de 16 µg/ml, 32 µg/ml, 16 µg/ml y 32

ug/ml, respectivamente.

La similitud de los valores MIC₅₀ y MIC₉₀ correspondientes 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 desarrollaron ninguna resistencia significativa a levofloxacin.

Evaluaciones clínicas - cuestionario CFQ-R

Los pacientes completaron el cuestionario CFQ-R con dominios que incluyeron: respiratorio, imagen corporal, digestión, apetito, emoción, percepción de salud, físico, rol/escuela, social, carga del tratamiento, vitalidad y peso. Las Tablas 22 y 23 resumen los resultados para el dominio respiratorio de la CFQ-R para poblaciones de EE y MITT, respectivamente. La Tabla 24 resume los cambios en la puntuación para varios dominios de la CFQ-R desde la línea basal hasta la visita 4 en la población de MITT.

TABLA 22

		Población EE – dominio respiratorio de la CFQ-R				
		Placebo (N=32)	120 mg de levofloxacin QD (N=35)	240 mg de levofloxacin QD (N=35)	240 mg de levofloxacin BID (N=34)	240 mg de levofloxacin combinada QD y BID (N=69)
Día 1	Promedio (SD)	66.7 (14.39)	63.5 (15.84)	60.8 (15.83)	60.3 (16.42)	60.5 (16.00)
	Media	66.7	66.7	61.1	61.1	61.1
Día 14	Promedio (SD)	66.7 (15.84)	67.8 (13.79)	63.2 (19.34)	68.8 (19.15)	66.0 (19.31)
	Media	63.9	66.7	66.7	72.2	66.7
Cambio desde la línea basal al Día 14	Promedio (SD)	-0.0 (11.20)	4.3 (9.82)	2.1 (16.41)	8.5 (15.55)	5.3 (16.19)
	Media	0.0	5.5	0.0	5.6	5.6
	Valor P		0.3953	0.9534	0.0374	0.2171
Día 28	Promedio (SD)	64.9 (18.53)	65.1 (17.28)	61.7 (19.37)	66.0 (19.68)	63.8 (19.49)
	Media	63.9	66.7	66.7	72.2	66.7
Cambio desde la línea basal al Día 28	Promedio (SD)	-1.7 (14.90)	1.6 (12.32)	1.0 (14.91)	5.2 (17.56)	3.0 (16.27)
	Media	0.0	0.0	0.0	5.5	0.0
	Valor P		0.6183	0.8145	0.0924	0.2690

TABLA 23

		Población MITT – dominio respiratorio de la CFQ-R				
		Placebo (N=37)	120 mg de levofloxacin QD (N=38)	240 mg de levofloxacin QD (N=37)	240 mg de levofloxacin BID (N=39)	240 mg de levofloxacin combinada QD y BID (N=76)
Día 1	Promedio (SD)	64.9 (14.17)	62.3 (15.88)	61.3 (15.52)	60.5 (16.31)	60.9 (15.83)
	Media	66.7	61.1	61.1	61.1	61.1
Día 14	Promedio (SD)	64.6 (15.84)	67.1 (13.70)	63.0 (19.74)	68.4 (19.51)	65.8 (19.68)
	Media	61.1	66.7	66.7	72.2	69.4
Cambio desde la línea basal al Día 14	Promedio (SD)	-0.3 (10.79)	4.5 (9.78)	1.4 (17.54)	7.5 (15.30)	4.5 (16.59)
	Media	0.0	5.5	0.0	5.6	5.5
	Valor P		0.2559	0.8964	0.0334	0.1937
Día 28	Promedio (SD)	63.1 (18.01)	64.6 (16.94)	61.6 (19.74)	64.4 (20.39)	63.0 (19.98)
	Media	61.1	66.7	66.7	72.2	66.7
	Min, max	22.94	17,100	17,89	22,94	17,94
Cambio desde la línea basal al Día 28	Promedio (SD)	-1.8 (14.11)	2.0 (12.23)	0.3 (16.14)	3.0 (19.18)	1.7 (17.66)
	Media	0.0	0.0	0.0	5.5	0.0
	Valor P		0.5029	0.8365	0.2174	0.4069

TABLA 24

Escala de la CFQ-R	Cambio medio LS desde la línea basal		Diferencia meda LS (95% CI)	Valor P
	Placebo (N=37)	240 mg de Levofloxacin BID (N=39)		
Respiratorio	-0.44	4.06	4.50 (-2.68, 11.67)	0.2174
Imagen corporal	.59	0.34	-0.25 (-6.00, 5.50)	0.9315
Digestión	-1.35	1.11	2.46 (-3.27, 8.18)	0.3975
Apetito	-3.29	2.41	5.70 (0.78, 10.62)	0.0235
Emoción	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)	0.4177
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	5.34 (-4.38, 15.06)	0.2792

Para la población de EE, los cambios medios desde la línea basal al Día 28 para factores respiratorios medidos por medio de la CFQ-R para los grupos de tratamiento de pacientes a los que se administró placebo, 120 mg al día, 240 mg al día y 240 mg dos veces al día fueron de 1.6, 1.0, 5.2 y 3.0 unidades, respectivamente. Para la población de MITT, los cambios medios desde la línea basal al Día 28 para factores respiratorios para los grupos de tratamiento de pacientes a los que se administró placebo, 120 mg al día, 240 mg al día y 240 mg dos veces al día fueron de 2.0, 0.3, 3.0 y 1.7 unidades, respectivamente. El grupo con 240 mg dos veces al día en la población de EE demostró una mejora

estadísticamente significativa en la puntuación respiratoria en el Día 14.

La puntuación de apetito en la CFQ-R también mostró mejora con la diferencia en el grupo de 240 mg dos veces al día en la población de MITT que mostró mejora estadísticamente significativa en el Día 28.

Tiempo para la necesidad del paciente de antimicrobianos anti-pseudomonas

Se midió el tiempo para la administración de antimicrobianos anti-pseudomonas intravenosa/oral/inhalada desde el Día 1 hasta la visita final para pacientes con al menos uno de los siguientes: disminuida tolerancia al ejercicio, tos incrementada, esputo/congestión en el pecho incrementada y apetito disminuido. La proporción de pacientes que requirieron antimicrobianos anti-pseudomonas (inhalados o sistémicos) al paso del tiempo se analizó utilizando un modelo de riesgo proporcional Cox. La Tabla 25 resume los resultados para el tiempo para necesitar antimicrobianos anti-pseudomonas para las poblaciones de EE y MITT.

TABLA 25

5

		Poblaciones EE y MITT – parámetros para el tiempo para necesitar antimicrobianos anti-pseudomonas					
		Placebo (N=32)	120 mg de levofloxacin QD (N=35)	240 mg de levofloxacin QD (N=35)	240 mg de levofloxacin BID (N=34)	240 mg de levofloxacin combinada QD y BID (N=69)	
10	Población EE	Pacientes que requirieron antimicrobianos anti-pseudomonas	40.6%	20.0%	25.7%	20.6%	23.2%
		Proporción de riesgo [95% CI]		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 P		0.0522	0.1050	0.0067	0.0123
15	Población MITT	Número (%) de pacientes que requirieron antimicrobianos anti-pseudomonas	48.6%	18.4%	27.0%	20.5%	23.7%
		Proporción de riesgo [95% CI]		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 P		0.0069	0.0215	0.0007	0.0007

La necesidad medida de microbianos anti-pseudomonas adicionales se redujo en todos los grupos de tratamiento con levofloxacin. Además, se observaron significativas proporciones de riesgo en todos los grupos de tratamiento con levofloxacin. Las proporciones de riesgo se relacionan con el riesgo relativo de que pueda presentarse un evento. Las proporciones de riesgo fueron de 0.29 para el grupo de 120 mg de levofloxacin al día, 0.39 para el grupo de 240 mg de levofloxacin al día y de 0.21 para el grupo de 240 mg de levofloxacin dos veces al día en la población MITT en comparación con el grupo de placebo, y fueron estadísticamente significativas en comparación al placebo.

Las Figuras 5 y 6 son representaciones de la función de distribución de supervivencia al paso del 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 período más corto que en los pacientes tratados con levofloxacina. En suma, al menos 240 mg dos veces al día mostraron una eficacia significativa sobre el placebo en el Día 28 en el tiempo para necesitar antimicrobianos anti-pseudomonas.

Evaluaciones de función pulmonar

Se determinaron para los pacientes los cambios en el FEV₁ (volumen de expiración forzada en 1 segundo), el FVC (capacidad vital forzada) y FEF 25-75 (flujo de expiración forzada 25-75%) desde el Día 1 hasta todas las visitas subsecuentes. Las Tablas 26 y 27 resumen los resultados para las mediciones del FEV₁ en las poblaciones de EE y MITT, respectivamente. Las Figuras 7 y 8 muestran gráficas del cambio porcentual en el FEV₁ (L) y el cambio porcentual en el FEV₁ (L) vs. placebo, respectivamente, en el Día 28 para la población de EE tratada con placebo, 120 mg al día, 240 mg al día o 240 mg dos veces al día. La Figura 9 muestra una gráfica del cambio categórico en el FEV₁ porcentual pronosticado en el Día 28 para la población EE tratada con 120 mg al día, 240 mg al día o 240 mg dos veces al día. Las Tablas 28 y 29 resumen los resultados para las mediciones del FEV₁ pronosticado en las poblaciones de EE y MITT, respectivamente. Las Tablas 30 y 31 resumen los resultados para las mediciones del FEF 25-75 en las poblaciones de EE y MITT, respectivamente.

TABLA 26

		Población EE – cambios en los valores de FEV ₁					
		Placebo (N=32)	120 mg de levofloxacin QD (N=35)	240 mg de levofloxacin QD (N=35)	240 mg de levofloxacin BID (N=34)	240 mg de levofloxacin combinada QD y BID (N=69)	
5	Día 1	Promedio (SD)	1.98 (0.61)	1.99 (0.83)	2.09 (0.75)	1.86 (0.68)	1.98 (0.72)
		Media	2.01	1.87	2.02	1.70	1.81
	Día 14	Promedio (SD)	1.97 (0.63)	2.00 (0.83)	2.16 (0.78)	2.02 (0.76)	2.09 (0.77)
		Media	1.93	1.82	2.09	1.88	2.03
10	Cambio porcentual desde la línea basal al Día 14	Promedio (SD)	-0.89 (6.86)	1.13 (7.48)	3.84 (10.23)	8.87 (12.42)	6.32 (11.56)
		Media	-0.17	0.56	1.92	7.51	3.94
		Valor P vs. placebo		0.4940	0.0737	0.0001	0.0013
	Día 28	Promedio (SD)	1.95 (0.65)	2.03 (0.89)	2.13 (0.76)	1.90 (0.68)	2.02 (0.73)
		Media	1.91	1.91	2.15	1.79	1.98
15	Cambio porcentual desde la línea basal al Día 28	Promedio (SD)	-2.55 (10.37)	1.71 (9.73)	2.51 (13.25)	5.05 (11.49)	3.75 (12.40)
		Media	-3.91	1.60	1.28	4.55	2.80
		Valor P vs. placebo		0.1726	0.1121	0.0102	0.0168

TABLA 27

		Población MITT – cambios en los valores de FEV ₁				
		Placebo (N=37)	120 mg de levofloxacin QD (N=38)	240 mg de levofloxacin QD (N=37)	240 mg de levofloxacin BID (N=39)	240 mg de levofloxacin combinada QD y BID (N=76)
Día 1	Promedio (SD)	1.94 (0.61)	1.95 (0.81)	2.05 (0.75)	1.88 (0.68)	1.96 (0.71)
	Media	1.97	1.83	1.90	1.70	1.80
Día 14	Promedio (SD)	1.92 (0.63)	1.97 (0.81)	2.12 (0.78)	2.04 (0.77)	2.08 (0.77)
	Media	1.92	1.79	2.04	1.90	1.97
Cambio porcentual desde la línea basal al Día 14	Promedio (SD)	-1.21 (6.46)	1.87 (9.41)	3.81 (10.32)	9.34 (13.72)	6.61 (12.40)
	Media	-0.90	0.56	1.92	7.51	3.94
	Valor P vs. placebo		0.2873	0.0497	<0001	0.0005
Día 28	Promedio (SD)	1.89 (0.64)	1.99 (0.88)	2.09 (0.76)	1.93 (0.69)	2.01 (0.73)
	Media	1.85	1.83	2.10	1.82	1.95
Cambio porcentual desde la línea basal al Día 28	Promedio (SD)	-2.96 (9.81)	1.92 (9.95)	2.35 (13.03)	5.93 (15.07)	4.14 (14.11)
	Media	-3.92	1.60	1.28	3.55	2.50
	Valor P vs. placebo		0.1292	0.0831	0.0026	0.0063

TABLA 28

		Población EE – cambios en el % de FEV ₁ pronosticado				
		Placebo (N=32)	120 mg de levofloxacin QD (N=35)	240 mg de levofloxacin QD (N=35)	240 mg de levofloxacin BID (N=34)	240 mg de levofloxacin combinada QD y BID (N=69)
Día 1	Promedio (SD)	54.4 (12.93)	54.0 (17.79)	55.9 (14.60)	48.2 (14.88)	52.1 (15.13)
	Media	54.5	53.0	56.0	45.5	51.0
Día 14	Promedio (SD)	53.9 (13.21)	54.7 (17.61)	57.7 (15.19)	51.7 (16.93)	54.7 (16.23)
	Media	54.5	53.0	62.0	49.5	52.0
Cambio porcentual relativo desde la línea basal al Día 14	Promedio (SD)	-0.77 (6.85)	1.77 (6.08)	3.57 (10.75)	7.67 (14.70)	5.59 (12.92)
	Media	0.00	1.15	1.52	7.42	4.00
Día 28	Promedio (SD)	53.1 (14.05)	55.0 (19.30)	57.3 (15.52)	50.5 (15.36)	54.0 (15.71)
	Media	55.0	52.0	58.0	49.0	54.0
Cambio porcentual relativo desde la línea basal al Día 28	Promedio (SD)	-2.47 (10.34)	1.82 (9.81)	2.99 (14.54)	7.39 (17.48)	5.13 (16.06)
	Media	-3.74	2.30	0.00	4.88	4.00
	Valor P		0.2655	0.1411	0.0034	0.0113

TABLA 29

		Población MITT – cambios en el % de FEV ₁ pronosticado				
		Placebo (N=37)	120 mg de levofloxacin QD (N=38)	240 mg de levofloxacin QD (N=37)	240 mg de levofloxacin BID (N=39)	240 mg de levofloxacin combinada QD y BID (N=76)
Día 1	Promedio (SD)	52.4 (13.42)	52.9 (17.68)	55.4 (14.41)	48.8 (15.15)	52.0 (15.07)
	Media	53.0	53.0	56.0	46.0	51.0
Día 14	Promedio (SD)	51.7 (13.84)	53.9 (17.42)	57.1 (14.96)	52.1 (17.16)	54.6 (16.20)
	Media	53.0	53.0	61.0	49.5	52.0
	Promedio (SD)	-0.68 (3.37)	0.81 (3.24)	1.70 (5.39)	3.66 (7.49)	2.69 (6.57)
	Media	-1.00	1.00	1.00	2.50	2.00
Cambio porcentual relativo desde la línea basal al Día 14	Promedio (SD)	-1.30 (6.58)	2.46 (8.47)	3.51 (10.83)	8.30 (15.80)	5.93 (13.70)
	Media	-1.89	1.15	1.52	7.42	4.00
	Valor P		0.2284	0.0780	0.0005	0.0025
Día 28	Promedio (SD)	50.9 (14.46)	54.1 (19.19)	56.7 (15.33)	50.8 (15.40)	53.8 (15.54)
	Media	52.0	50.0	54.0	49.0	53.5
Cambio porcentual relativo desde la línea basal al Día 28	Promedio (SD)	-3.08 (9.82)	2.00 (10.07)	2.77 (14.30)	7.97 (19.49)	5.37 (17.18)
	Media	-3.77	2.30	0.00	4.44	3.85
	Valor P		0.1759	0.0888	0.0008	0.0036

TABLA 30

		Población EE – cambios en los valores de FEF 25-75				
		Placebo (N=32)	120 mg de levofloxacin QD (N=35)	240 mg de levofloxacin QD (N=35)	240 mg de levofloxacin BID (N=34)	240 mg de levofloxacin combinada QD y BID (N=69)
Día 1	Promedio (SD)	1.02 (0.57)	1.17 (0.78)	1.22 (0.84)	0.85 (0.53)	1.04 (0.72)
	Media	0.94	0.98	1.10	0.68	0.83
Día 14	Promedio (SD)	1.03 (0.64)	1.18 (0.83)	1.33 (0.93)	1.00 (0.78)	1.17 (0.87)
	Media	0.86	0.99	1.11	0.78	0.92
Cambio porcentual desde la línea basal al Día 14	Promedio (SD)	1.95 (19.45)	0.41 (12.28)	9.58 (21.16)	16.99 (32.60)	13.23 (27.45)
	Media	-1.72	0.45	4.41	11.66	8.79
	Valor P		0.6634	0.2532	0.0072	0.0275
Día 28	Promedio (SD)	1.00 (0.64)	1.23 (0.93)	1.27 (0.88)	0.93 (0.59)	1.10 (0.77)
	Media	0.94	1.03	1.15	0.78	0.97
Cambio porcentual desde la línea basal al Día 28	Promedio (SD)	-2.73 (16.74)	0.73 (15.76)	4.70 (16.11)	13.11 (28.50)	8.78 (23.19)
	Media	-4.61	2.70	5.77	5.71	5.74
	Valor P		0.6038	0.2223	0.0007	0.0076

TABLA 31

		Población MITT – cambios en los valores de FEF 25-75					
		Placebo (N=37)	120 mg de levofloxacin QD (N=38)	240 mg de levofloxacin QD (N=37)	240 mg de levofloxacin BID (N=39)	240 mg de levofloxacin combinada QD y BID (N=76)	
5	Día 1	Promedio (SD)	0.98 (0.55)	1.12 (0.77)	1.18 (0.83)	0.87 (0.53)	1.02 (0.71)
		Media	0.92	0.89	1.09	0.68	0.83
10	Día 14	Promedio (SD)	0.97 (0.63)	1.15 (0.82)	1.29 (0.92)	1.01 (0.78)	1.15 (0.86)
		Media	0.81	0.85	1.08	0.78	0.90
10	Cambio porcentual desde la línea basal al Día 14	Promedio (SD)	-1.78 (22.86)	1.73 (13.76)	9.53 (20.70)	16.70 (31.72)	13.16 (26.92)
		Media	-4.46	1.35	4.41	11.66	8.79
		Valor P		0.5910	0.0699	0.0007	0.0027
15	Día 28	Promedio (SD)	0.94 (0.62)	1.20 (0.92)	1.23 (0.87)	0.95 (0.61)	1.09 (0.76)
		Media	0.91	0.83	1.12	0.82	0.93
15	Cambio porcentual desde la línea basal al Día 28	Promedio (SD)	-6.40 (20.27)	1.94 (16.55)	5.02 (15.98)	14.19 (28.56)	9.61 (23.44)
		Media	-8.66	3.38	5.77	7.46	5.88
		Valor P		0.1241	0.0489	<0001	0.0003

En la población de EE, los valores de FEV₁ para los pacientes a los que se administraron 240 mg de levofloxacin dos veces al día se incrementaron desde un valor medio de 1.70 L en el Día 1 (línea basal) hasta 1.79 L en el Día 28, representando un incremento en el FEV₁ desde aproximadamente 5%. En pacientes a los que se administraron 240 mg de levofloxacin al día los valores FEV₁ se incrementaron desde un valor medio de 2.02 L en el Día 1 hasta un valor medio de 2.15 L en el Día 28, representando un incremento en el FEV₁ desde aproximadamente 6%. En pacientes a los que se administraron 120 mg de levofloxacin al día los valores FEV₁ se incrementaron desde un valor medio de 1.87 L en el Día 1 hasta un valor medio de 1.91 L en el Día 28, representando un incremento en el FEV₁ desde aproximadamente 2%. Las mayores

diferencias para el FEV_1 entre pacientes a los que se administró placebo y los pacientes a los que se administró levofloxacina fueron de 0.16 L en el Día 14 y de 0.24 L en el Día 28.

5 En la población de MITT, los valores de FEV_1 para los pacientes a los que se administraron 240 mg de levofloxacina dos veces al día se incrementaron desde un valor medio de 1.70 L en el Día 1 (línea basal) hasta 1.82 L en el Día 28, representando un incremento en el FEV_1 desde
10 aproximadamente 7%. En pacientes a los que se administraron 240 mg de levofloxacina al día los valores FEV_1 se incrementaron desde un valor medio de 1.90 L en el Día 1 hasta un valor medio de 2.10 L en el Día 28, representando un incremento en el FEV_1 desde aproximadamente 10%. Las mayores
15 diferencias para el FEV_1 entre pacientes a los que se administró placebo y los pacientes a los que se administró levofloxacina fueron de 0.12 L en el Día 14 y de 0.25 L en el Día 28.

Los valores FEF 25-75 se refieren al flujo promedio
20 de aire que sale de los pulmones durante la porción media de la expiración. En enfermedades de las vías respiratorias menores este valor puede reducirse. En la población de EE, los valores de FEF 25-75 para pacientes a los que se administraron 240 mg de levofloxacina dos veces al día se
25 incrementaron desde un valor medio de 0.68 en el Día 1 (línea basal) hasta 0.78 en el Día 28, representado un incremento en el FEF 25-75 desde aproximadamente 15%. En pacientes a los que se administraron 240 mg de levofloxacina al día, los valores de FEF 25-75 se incrementaron desde un valor medio de
30 1.10 en el Día 1 hasta un valor medio de 1.15 en el Día 28, representando un incremento en el FEF 25-75 desde

aproximadamente 4%. En pacientes a los que se administraron 120 mg de levofloxacin a al día, los valores de FEF 25-75 se incrementaron desde un valor medio de 0.98 en el Día 1 hasta un valor medio de 1.03 en el Día 28, representando un incremento en el FEF 25-75 desde aproximadamente 5%. Las mayores diferencias para el FEF 25-75 entre pacientes a los que se administró placebo y pacientes a los que se administró levofloxacin a fueron de 0.25 L en el Día 14 y de 0.21 L en el Día 28.

En la población de MITT, los valores de FEF 25-75 para pacientes a los que se administraron 240 mg de levofloxacin a dos veces al día se incrementaron desde un valor medio de 0.68 en el Día 1 (línea basal) hasta 0.82 en el Día 28, representando un incremento en el FEF 25-75 desde aproximadamente 20%. En pacientes a los que se administraron 240 mg de levofloxacin a al día, los valores de FEF 25-75 se incrementaron desde un valor medio de 1.09 en el Día 1 hasta un valor medio de 1.12 en el Día 28, representando un incremento en el FEF 25-75 desde aproximadamente 3. Las mayores diferencias para el FEF 25-75 entre pacientes a los que se administró placebo y pacientes a los que se administró levofloxacin a fueron de 0.27 L en el Día 14 y de 0.21 L en el Día 28.

Evaluaciones de seguridad

Se evaluaron los eventos adversos y la intolerabilidad al fármaco desde el Día 1 hasta el final del estudio. No se reportaron significativos eventos adversos.

Se había reportado previamente artralgia y mialgia inducidas por fluoroquinolona en el uso de algunas fluoroquinolonas, por ejemplo, en el tratamiento de sinusitis (O-Lee T., et al., "Fluoroquinilone-induced arthralgia and

mialgia en the treatment of sinusitis" (Artralgia y mialgia inducidas por fluoroquinolona en el tratamiento de sinusitis) Am J Rhinol (2005) 19:395-9, incorporada mediante la referencia en su totalidad). En este estudio, se reportó
5 artralgia en el 5.4% de los pacientes a los que se administró placebo. No se reportó artralgia en pacientes a los que se administró alguna formulación de levofloxacin.

Ejemplo 3 - Estudio Clínico en Fase 1 en Pacientes
Pediátricos de CF

10 Se llevó a cabo un estudio abierto multicentros en Fase 1 para evaluar la seguridad, la tolerabilidad y la farmacocinética de las dosis ajustadas al peso de levofloxacin formulada con $MgCl_2$ administradas una vez al día durante 14 días a pacientes pediátricos de CF estables.
15 Se dividió a los pacientes en 2 grupos en base a su edad: de 6 a 11 años de edad y de 12 a 16 años de edad. La dosis diaria administrada de levofloxacin formulada con $MgCl_2$ se dividió como sigue: los pacientes que pesaron de 14 a 21 kg recibieron una dosis de 120 mg, los pacientes que pesaron de
20 22 a 30 kg recibieron una dosis de 180 mg, y los pacientes que pesaron más de 30 kg recibieron una dosis de 240 mg. Se enroló un total de 27 pacientes y todos los pacientes completaron el estudio. Hubo 14 pacientes en el grupo de 6 a 11 años de edad y 13 pacientes en el grupo de 12 a 16 años de
25 edad. Siete pacientes (todos en el grupo de 6 a 11 años de edad) recibieron 180 mg al día de levofloxacin formulada con $MgCl_2$. La Figura 10 muestra una gráfica de la AUC en suero normalizada por la dosis en pacientes pediátricos de CF vs. el peso corporal del paciente. Las Figuras 11A y 9B muestran
30 gráficas de la AUC en suero normalizada por la dosis en pacientes pediátricos de CF vs. la edad del paciente y vs.

BSA, respectivamente. Las Figuras 11C y 9E muestran gráficas de la C_{max} en suero normalizada por la dosis en pacientes pediátricos de CF vs. el peso corporal del paciente, vs. la edad del paciente y vs. BSA, respectivamente.

5 Las exposiciones a levofloxacin en suero ya sea con la dosis de 180 o 240 mg de levofloxacin formulada con $MgCl_2$ parecieron estar en los rangos observados en pacientes adultos de CF estudiados en una prueba clínica relacionada (datos no mostrados).

10 Ejemplo 4 - Estudio Clínico de Fase III

Se llevó a cabo un estudio controlado con placebo, oculto doble, aleatorizado, multinacional, multicentros, en Fase 3 para evaluar la eficacia y la seguridad de la levofloxacin formulada con $MgCl_2$ en pacientes con CF
15 estables. Después de un período de exploración de 14 días, se seleccionaron al azar los pacientes en la Visita 1/Día 1 en una proporción de 2:1 para recibir levofloxacin formulada con $MgCl_2$ o placebo. La selección al azar se estratifica por región geográfica (de E.U. vs. no de E.U.), por edad (12 a 18
20 años vs. > 18 años de edad) y por porcentaje de FEV_1 pronosticado (< 55% vs. ≥ 55%). Los pacientes recibieron 28 días ya sea de levofloxacin formulada con $MgCl_2$ o placebo seguido por 28 días de observación. Los pacientes deben permanecer sin antimicrobianos anti-pseudomonas, diferentes
25 al fármaco del estudio (levofloxacin formulada con $MgCl_2$ o placebo) y azitromicina oral de mantenimiento (si es aplicable), durante el transcurso del estudio a menor a cumplieran el protocolo de definición definido de una exacerbación o a menor a se determinara necesario por razones
30 de seguridad por los investigadores. El final del estudio se define como la última visita del último paciente.

La levofloxacin a formulada con $MgCl_2$ (soluci3n de levofloxacin a para inhalaci3n, AeroquinTM) se proporcionar3 en 3mpulas de dosis 3nica listas para su administraci3n. Cada 3mpula contiene 240 mg de levofloxacin a formulada con $MgCl_2$ en 2.4 ml (100 mg/ml). Una dosis de 240 mg (1 3mpula) se administr3 utilizando un nebulizador PARI eFlow[®] para investigaci3n dos veces al d3a (BID) con una separaci3n desde aproximadamente 8 a 12 horas. El placebo es riboflavina 5'-fosfato (solubilizada a partir de vitamina B2) en salina al 0.9% proporcionada en 3mpulas de uso 3nico listas para administraci3n. Cada 3mpula contiene 9.6 μg de riboflavina 5'-fosfato en un volumen de 2.4 ml. El nebulizador PARI eFlow[®] para investigaci3n se optimiz3 y se dise1n3 para su uso solamente con levofloxacin a formulada con $MgCl_2$. Tanto la levofloxacin a formulada con $MgCl_2$ como el control de placebo se administraron utilizando este sistema de nebulizador. Las poblaciones de an3lisis incluyeron: (1) poblaci3n de seguridad/intento modificado para tratar (MITT) (todos los pacientes enrolados en el estudio que recibieron al menos una dosis del f3rmaco de estudio (levofloxacin a formulada con $MgCl_2$ o placebo); (2) poblaci3n de eficacia evaluable (todos los pacientes enrolados en el estudio, sin violaciones mayores al protocolo, que recibieron al menos 80% de las dosis del f3rmaco del estudio (levofloxacin a formulada con $MgCl_2$ /placebo); y (3) poblaci3n farmacocin3tica (todos los pacientes que recibieron al menos una dosis del f3rmaco del estudio (levofloxacin a formulada con $MgCl_2$ /placebo) y de los que se recolect3 al menos una muestra farmacocin3tica (PK) de sangre o esputo).

El criterio de inclusi3n para los pacientes del estudio incluy3: al menos 12 a1os de edad; peso de al menos

30 kg o 66 libras; y tener un diagnóstico documentado de CF evidenciado por una o más de las características clínicas consistentes con el fenotipo de CF. El criterio de exclusión para los pacientes del estudio incluyó: el uso de un agente
5 de investigación dentro de los 28 días previos a la Visita 1; el uso de algún antimicrobiano activo nebulizado o sistémico contra *P. aeruginosa* dentro de los 28 días previos a la Visita 1, diferente a la azitromicina oral de mantenimiento, que debe haberse iniciado al menos 28 días antes de la Visita
10 1; y el uso de corticoesteroides orales en dosis que exceden el equivalente de 10 mg de prednisona/día o 20 mg de prednisona cada tercer día en la exploración o en la Visita .

Evaluaciones de eficacia primarias

El criterio de valoración primario incluye el
15 tiempo (en días) para una exacerbación desde la línea basal (Visita 1/Día 1) hasta la visita final. Para cumplir con el criterio de valoración un paciente debe cumplir concurrentemente 4 de los 12 síntomas/signos que conforman la definición Fuchs de una exacerbación (Fuchs HJ, et al.,
20 Effect of aerosolized recombinant human DNase on exacerbations of respiratory symptoms and on pulmonary function in patients with cystic fibrosis (Efecto de la DNasa humana recombinante en aerosol en exacerbaciones de síntomas respiratorios y en la función pulmonar en pacientes con
25 fibrosis quística) N. Engl J Med 1994;331:637-642, incorporada mediante la referencia en su totalidad).

Los 12 síntomas/signos definidos por el criterio Fuchs incluyen: cambio en el esputo; hemoptisis nueva o incrementada; tos incrementada; disnea incrementada;
30 malestar; fatiga o letargo; temperatura por arriba de 38°C; anorexia o pérdida de peso; dolor o blandura de los senos

nasales; cambio en la descarga de los senos nasales; cambio en el examen físico del pecho; disminución en la función pulmonar por 1' % o más a partir de un valor previamente registrado; y cambios radiográficos indicativos de infección pulmonar.

Se registran los síntomas anteriores asociados con una exacerbación de cada paciente utilizando un cuestionario estándar, el cuestionario de síntomas respiratorios y sistémicos (RSSQ) en las visitas del paciente. Los cambios en las experiencias del paciente son relativos a lo que el paciente considera normal en una base diaria. Se anticipa que los pacientes a los que se administra levofloxacina aerosolizada formulada con $MgCl_2$ proporcionan los siguientes signos/síntomas que se incluyen en el criterio Fuchs y que se registran utilizando el RSSQ:

(1) Incrementada producción de esputo: los pacientes no tienen cambios, un poco menos o mucho menores cantidades de esputo al toser.

(2) Cambio en la apariencia del esputo: para el espesor del esputo, los pacientes tienen un esputo poco espeso o muy espeso; para el color del esputo, los pacientes tienen mejor color de esputo (mejor se incrementa de café -> verde -> amarillo -> transparente).

(3) Incrementada congestión en el pecho: los pacientes tienen poca disminución o una gran disminución en la congestión en el pecho.

(4) nueva o incrementada tos con sangre: los pacientes tienen poca disminución o una gran disminución en la cantidad de sangre tosida.

(5) Tos incrementada: para la intensidad de la tos, los pacientes tienen toses poco ligeras o muy ligeras;

para la frecuencia de la tos, los pacientes tosen un poco menos frecuentemente o mucho menos frecuentemente.

(6) Disminuida tolerancia al ejercicio: los pacientes desempeñan sus actividades diarias, e.g., subir
5 escaleras, un poco más fácilmente o mucho más fácilmente.

(7) Incrementada disnea con el ejercicio: los pacientes respiran un poco más fácilmente o mucho más fácilmente cuando desempeñan sus actividades diarias.

(8) Malestar, fatiga o letargo: los pacientes
10 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
15 cambios en peso, o un ligero aumento.

(11) Dolor y blandura de los senos nasales: los pacientes no tienen dolor o blandura.

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

(13) Ausentismo escolar o laboral (debido a enfermedad): los pacientes no tienen ausentismo de sus actividades programadas.

(14) Disminución del apetito: los pacientes tienen
25 un pequeño incremento en el apetito.

Evaluaciones de Eficacia Secundarias

Los criterios de valoración secundarios incluyen características clínicas, de función pulmonar, microbiología y resultados reportados por el paciente.

30 Características clínicas

Las características clínicas incluyen el tiempo (en

días) para la administración de antimicrobianos anti-pseudomonas sistémica (oral o IV) y/o inhalada desde la línea basal (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 empeorados (tos incrementada, incrementado esputo/congestión en el pecho, disminuida tolerancia al ejercicio, disminución del apetito) al momento de la administración del agente antimicrobiano anti-pseudomonas. Las características clínicas incluyen también la proporción de pacientes que perdieron al menos un día de escuela/trabajo secundario al empeoramiento del estado respiratorio.

Se anticipa que los pacientes a los que se administró levofloxacina aerosolizada formulada con $MgCl_2$ tienen un incrementado tiempo de administración de antimicrobianos anti-pseudomonas sistémica (oral o IV) y/o inhalada desde la línea basal (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 se administró levofloxacina aerosolizada formulada con $MgCl_2$ que perdieron al menos 1 día de escuela/trabajo secundario al empeoramiento del estado respiratorio es menor a la proporción de pacientes a los que se administró placebo que perdieron al menos 1 día de escuela/trabajo secundario al empeoramiento del estado respiratorio.

Características de la función pulmonar

Las características de la función pulmonar incluyen: cambio porcentual en el FEV1 (L) desde la línea basal al Día 28; cambio relativo en el FEV1 (porcentual pronosticado) desde la línea basal al Día 28; cambio porcentual en el FEF 25-75 (L/s) desde la línea basal al Día

28; cambio porcentual en el FVC (L) desde la línea basal al Día 28; y evaluación categórica del cambio porcentual en el FEV1 (L) y del cambio relativo en el FEV1 porcentual pronosticado desde la línea basal al Día 28.

5 Se anticipa que los pacientes a los que se administró levofloxacin aerosolizada formulada con $MgCl_2$ tienen características más ventajosas de la función pulmonar en comparación con los pacientes a los que se administró placebo.

10 Características de microbiología

Las características de microbiología incluyen: cambio en la densidad de *P. aeruginosa* ($\log_{10}$ unidades formadoras de colonia [CFU] por gramo de esputo) desde la línea basal al Día 28; evaluación categórica del cambio en la
15 densidad de *P. aeruginosa* ($\log_{10}$ unidades formadoras de colonia [CFU] por gramo de esputo) desde la línea basal al Día 28; y cambio en la densidad de *Stenotrophomonas* sp., *Achromobacter* sp., *Burkholderia* sp., y *S. aureus* ($\log_{10}$ unidades formadoras de colonia [CFU] por gramo de esputo)
20 desde la línea basal al Día 28.

Se anticipa que los pacientes a los que se administró levofloxacin aerosolizada formulada con $MgCl_2$ tienen características más ventajosas de microbiología, e.g., disminuida densidad de *P. aeruginosa* en esputo, disminuida
25 densidad de *Stenotrophomonas* sp., *Achromobacter* sp., *Burkholderia* sp., y *S. aureus* en esputo, en comparación con los pacientes a los que se administró placebo.

Características del resultado reportado por el paciente

Las características del resultado reportado por el
30 paciente incluyen: cambio en el dominio respiratorio de la CFQ-R desde la línea basal al día 28; y evaluación categórica

del cambio en el dominio respiratorio de la CFQ-R desde la línea basal al Día 28.

Se anticipa que los pacientes a los que se administró levofloxacin formulada con $MgCl_2$ tiene 5 características más ventajosas del resultado reportado por el paciente que los pacientes a los que se administró placebo.

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

La Burkholderia cepacia es un patógeno oportunista 10 capaz de ocasionar infección pulmonar en pacientes con CF. Las infecciones con ciertas cepas de B. cepacia ocasionan el "síndrome cepacia" que se caracteriza por neumonía y septicemia necrotizantes progresivas e invasivas. La mayoría de las B. cepacia tienen altas MICs para muchos antibióticos. 15 La levofloxacin aerosolizada formulada con $MgCl_2$ permite el suministro en aerosol de altas concentraciones del fármaco al pulmón.

Se probaron cinco cepas de B. cepacia con MICs de levofloxacin variando entre 0.25 y 8 mg/L en un modelo de 20 ratón de infección pulmonar. Se inyectó a ratones BALB/c hembra con 150 mg/kg de ciclofosfamida 3 días antes de la infección. En el día 4, se infectó a los ratones con 50 μ l de suspensión bacteriana ($\sim 10^6$ CFU/ml) utilizando una jeringa curva para alimentación oral por sonda de punta de 25 gota bajo anestesia de isoflurano. El tratamiento con levofloxacin formulada con $MgCl_2$ (60 mg/kg dos veces al día) o solamente con salina se inició 72 horas después de la infección y continuó dos veces al día durante cuatro días utilizando un dispositivo de aerosol de microaspersión. 30 Dieciséis horas después del último tratamiento, se sacrificó a los ratones, se cosecharon los pulmones, se homogeneizaron,

y se colocaron en placas para determinar las cuentas de colonias (CFU).

Como parte de la prueba en Fase 2b de la levofloxacin aerosolizada formulada con MgCl₂ en pacientes con CF, un paciente hombre de 16 años de edad infectado con B. cepacia (MIC de levofloxacin = > 128 mg/L) recibió 240 mg de levofloxacin formulada con MgCl₂ al día durante 28 días.

La levofloxacin aerosolizada formulada con MgCl₂ produjo al menos un log CFU de destrucción bacteriana para todas las cepas en el modelo de infección de ratón (Tabla 32). En el paciente de CF, se observó una disminución de 1.7 log CFU en las cuentas bacterianas durante 28 días.

TABLA 32

	Genomovar II			Genomovar III	
Cepas	BC1012	BC1013	BC1014	BC1020	BC1021
MIC (mg/L)	4	0.25	1	8	8
Cambio medio en Log CFU/pulmones	-1.03	-2.08	-1.47	-1.11	-1.35

Se observó un incremento en el FEV1 del paciente de CF. En el día 1 del estudio, el FEV1 del paciente fue de 1.21 L, este se incrementó a 1.30 L en el día 28, una mejora de 7%. A partir de un modelo de población, se calculó que los valores de Cmax y AUC fueron desde aproximadamente 12,900 mg/L y de 4,400 mg*h/L, respectivamente.

La administración en aerosol de la levofloxacin formulada con MgCl₂ produjo una destrucción bacteriana significativa en cepas con un amplio rango de MICs. Los datos no clínicos y clínicos soportan la futura evaluación clínica de la levofloxacin formulada con MgCl₂ en el manejo de infecciones pulmonares crónicas debido a B. cepacia.

En la medida en que las publicaciones y patentes o solicitudes de patente incorporadas mediante la referencia en la presente contradigan la descripción contenida en la especificación, la especificación pretende superar y/o tomar
5 precedencia sobre cualquiera de tal material contradictorio.

A menor a se defina de otra manera, a todos los términos (incluyendo los términos técnicos y científicos) deben dárseles sus significados ordinarios y acostumbrados por la persona experta en la técnica y no deben limitarse a
10 un significado especial o adaptado a menor a se defina expresamente así en la presente.

Los términos y frases utilizados en esta solicitud, y sus variaciones, a menor a se definan específicamente de otra manera deben interpretarse de manera abierta opuesta a
15 limitante. Como ejemplos de lo anterior, el término "que incluye" debe entenderse que significa 'incluyendo, sin limitación' o lo similar; el término "que comprende" como se utiliza en la presente es sinónimo de 'incluyendo', 'conteniendo' o 'caracterizado por', y es inclusivo o abierto
20 y no excluye elementos adicionales o etapas del método no citados; el término 'ejemplo' se utiliza para proporcionar casos ejemplares del concepto en discusión, no como una lista exhaustiva o limitante del mismo; los adjetivos tales como 'conocido', 'normal', 'estándar' y términos de significado
25 similar no deben interpretarse como limitantes del concepto descrito a un período de tiempo dado o a un concepto disponible en cuanto a un tiempo dado, sino más bien debe entenderse que abarcan las tecnologías conocidas, normales o estándar que puedan estar disponibles o sean conocidas ahora
30 o en cualquier momento en el futuro; y el uso de los términos como 'preferentemente', 'preferido', 'deseado' o 'deseable',

y palabras de significado similar no debe entenderse que implica que ciertas características sean críticas, esenciales o incluso importantes para la estructura o función de la invención, sino más bien, pretenden simplemente resaltar las

5 características alternativas o adicionales que pueden o no utilizarse en una modalidad particular de la invención. De manera similar, un grupo de conceptos vinculados con la conjunción 'y' no debe entenderse que requieren que todos y cada uno de estos conceptos esté presente en la agrupación,

10 sino más bien debe entenderse como 'y/o' a menor a se defina expresamente de otra manera. De manera similar un grupo de conceptos vinculados con la conjunción 'o' no debe entenderse que requieren de mutua exclusividad entre ese grupo, sino más bien debe entenderse como 'y/o' a menor a se defina

15 expresamente de otra manera. Además, como se utilizan en esta solicitud, los artículos 'un' y 'uno' deben interpretarse referentes a uno o más de uno (i.e., al menos uno) de los objetos gramaticales del artículo. A modo de ejemplo, 'un elemento' significa un elemento o más de un

20 elemento.

La presencia en algunos casos de palabras y frases extensivas tales como 'uno o más', 'al menos', 'pero sin limitarse a', u otras frases similares, no debe entenderse que significa que se pretende o se requiere el caso más

25 estrecho en casos en donde tales frases extensivas puedan estar ausentes.

Debe entenderse que todos los números que expresan cantidades de ingredientes, condiciones de reacción, y así sucesivamente utilizadas en la especificación están

30 modificadas en todos los casos por el término 'aproximadamente'. Por consiguiente, a menor a 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. Al menos, y no en un intento de limitar la aplicación de la doctrina de equivalentes al alcance de cualquier reivindicación en cualquier solicitud que reivindique prioridad para la presente solicitud, cada parámetro numérico debe interpretarse a la luz del número de dígitos significativos y de los procedimientos en rondas ordinarios.

Además, aunque lo anterior se ha descrito en algún detalle a modo de ilustración y ejemplos para propósitos de claridad y entendimiento, es evidente para los expertos en la técnica que ciertos cambios y modificaciones pueden llevarse a la práctica. En consecuencia, la descripción y los ejemplos no deben interpretarse como limitantes del alcance de la invención a las modalidades y ejemplos específicos descritos en la presente, sino más bien para cubrir también todas las modificaciones y alternativas que implican el verdadero alcance y espíritu de la invención.

20

REIVINDICACIONES

1. Un método para tratar fibrosis quística en un humano, en donde dicho humano tiene una infección pulmonar que comprende *P. aeruginosa*, comprendiendo dicho método
5 administrar a dicho humano que lo necesita un aerosol de una solución que comprende levofloxacin y ofloxacin y un catión bivalente o trivalente para lograr una reducci3n en la densidad de *P. aeruginosa* en el esputo de dicho humano por al menos 40%.
- 10 2. El método de la reivindicaci3n 1, que comprende lograr una reducci3n en la densidad de la *P. aeruginosa* en el esputo de dicho humano por al menos 70%.
3. El método de la reivindicaci3n 1, que comprende lograr una reducci3n en la densidad de la *P.*
15 *aeruginosa* en el esputo de dicho humano por al menos 90%.
4. El método de la reivindicaci3n 1, que comprende lograr una reducci3n en la densidad de la *P. aeruginosa* en el esputo de dicho humano por al menos 97%.
5. El método de la reivindicaci3n 1, que
20 comprende lograr una reducci3n en la densidad de la *P. aeruginosa* en el esputo de dicho humano por al menos 0.25 log₁₀ CFU/g en esputo.
6. El método de la reivindicaci3n 1, que comprende lograr una reducci3n en la densidad de la *P.*
25 *aeruginosa* en el esputo de dicho humano por al menos 0.50 log₁₀ CFU/g en esputo.
7. El método de la reivindicaci3n 1, que comprende lograr una reducci3n en la densidad de la *P. aeruginosa* en el esputo de dicho humano por al menos 1.0 log₁₀
30 CFU/g en esputo.
8. El método de la reivindicaci3n 1, que

comprende lograr una reducción en la densidad de la *P. aeruginosa* en el esputo de dicho humano por al menos $1.5 \log_{10}$ CFU/g en esputo.

5 9. El método de la reivindicación 1, que comprende lograr una reducción en la densidad de la *P. aeruginosa* en el esputo de dicho humano por al menos $1.8 \log_{10}$ CFU/g en esputo.

10 10. Un método para tratar fibrosis quística en un humano que comprende administrar a dicho humano que lo necesita un aerosol de una solución que comprende levofloxacina u ofloxacina y un catión bivalente o trivalente para lograr un incremento en el FEV₁ de al menos 2% y un incremento en el FEF 25-75 de al menos 5%.

15 11. El método de la reivindicación 10, que comprende lograr un incremento en el FEV₁ de al menos 5% y un incremento en el FEF 25-75 de al menos 10%.

12. El método de la reivindicación 10, que comprende lograr un incremento en el FEV₁ de al menos 7% y un incremento en el FEF 25-75 de al menos 15%.

20 13. El método de la reivindicación 10, que comprende lograr un incremento en el FEV₁ de al menos 10% y un incremento en el FEF 25-75 de al menos 20%.

25 14. El método de la reivindicación 10, que comprende lograr un incremento en el FEV₁ de al menos 0.05 L y un incremento en el FEF 25-75 de al menos 0.05 L.

15. El método de la reivindicación 10, que comprende lograr un incremento en el FEV₁ de al menos 0.10 L y un incremento en el FEF 25-75 de al menos 0.10 L.

30 16. El método de la reivindicación 10, que comprende lograr un incremento en el FEV₁ de al menos 0.15 L y un incremento en el FEF 25-75 de al menos 0.15 L.

17. El método de la reivindicación 10, que comprende lograr un incremento en el FEV₁ de al menos 0.20 L y un incremento en el FEF 25-75 de al menos 0.20 L.

18. El método de la reivindicación 10, que
5 comprende lograr un incremento en el FEV₁ de al menos 0.25 L y un incremento en el FEF 25-75 de al menos 0.25 L.

19. El método de la reivindicación 10, que comprende lograr un incremento en el FEF 25-75 de al menos 0.27 L.

10 20. Un método para tratar fibrosis quística en un humano que comprende administrar a dicho humano que lo necesita un aerosol de una solución que comprende levofloxacin a u ofloxacin a y un catión bivalente o trivalente para lograr una proporción de riesgo menor a 1.0, en donde la
15 proporción de riesgo es indicativa de una disminución en la necesidad de otros antimicrobianos anti-pseudomonas.

21. El método de la reivindicación 20, en donde la proporción de riesgo es menor a 0.8.

22. El método de la reivindicación 20, en donde la
20 proporción de riesgo es menor a 0.6.

23. El método de la reivindicación 20, en donde la proporción de riesgo es menor a 0.4.

24. El método de la reivindicación 20, en donde la proporción de riesgo es menor a 0.3.

25 25. Un método para tratar fibrosis quística en un humano al que se está administrando un agente mediante inhalación seleccionado del grupo que consiste de uno o más de dornasa alfa, azitromicina, salbutamol, pancrelipasa, cloruro de sodio, seretida, y ADEK, que comprende administrar
30 a dicho humano un aerosol de una solución que comprende levofloxacin a u ofloxacin a y un catión bivalente o

trivalente.

26. El método de la reivindicación 25, en donde dicho agente se selecciona del grupo que consiste de salbutamol, pancrelipasa, seretida y ADEK.

5 27. El método de la reivindicación 25, en donde dicho humano tiene una infección pulmonar que comprende *P. aeruginosa*.

28. El método de la reivindicación 27, que comprende lograr una reducción en la densidad de *P. aeruginosa* en el esputo de dicho humano por al menos 0.25
10 $\log_{10}$ CFU/g en esputo.

29. El método de la reivindicación 27, que comprende lograr una reducción en la densidad de la *P. aeruginosa* en el esputo de dicho humano por al menos 0.50
15 $\log_{10}$ CFU/g en esputo.

30. El método de la reivindicación 27, que comprende lograr una reducción en la densidad de la *P. aeruginosa* en el esputo de dicho humano por al menos 1.0 $\log_{10}$ CFU/g en esputo.

20 31. Un método para tratar fibrosis quística en un humano, en donde dicho humano tiene una infección pulmonar que comprende *P. aeruginosa*, comprendiendo dicho método administrar repetidamente a dicho humano que lo necesita un aerosol de una solución que comprende levofloxacina u
25 ofloxacina y un catión bivalente o trivalente, en donde dicha administración repetida no da como resultado un incremento mayor a 16 veces en la concentración inhibidora mínima (MIC) de la cepa de *P. aeruginosa* en dicho humano que tiene la MIC más alta en relación a otras cepas de *P. aeruginosa*.

30 32. El método de la reivindicación 31, en donde dicha administración repetida no da como resultado un

incremento mayor a 8 veces en la concentración inhibidora mínima (MIC) de la cepa de *P. aeruginosa* en dicho humano que tiene la MIC más alta en relación a otras cepas de *P. aeruginosa*.

5 33. El método de la reivindicación 31, en donde dicha administración repetida no da como resultado un incremento mayor a 4 veces en la concentración inhibidora mínima (MIC) de la cepa de *P. aeruginosa* en dicho humano que tiene la MIC más alta en relación a otras cepas de *P.*
10 *aeruginosa*.

 34. Un método para tratar fibrosis quística en un humano, en donde dicho humano tiene una infección pulmonar que comprende *P. aeruginosa*, comprendiendo dicho método administrar repetidamente a dicho humano que lo necesita un
15 aerosol de una solución que comprende levofloxacina u ofloxacina y un catión bivalente o trivalente para lograr un incremento en un dominio respiratorio de CFQ-R mayor a 1.

 35. El método de la reivindicación 34, en donde el incremento en el dominio respiratorio de la CFQ-R es mayor a
20 2.

 36. El método de la reivindicación 34, en donde el incremento en el dominio respiratorio de la CFQ-R es mayor a
3.

 37. El método de la reivindicación 34, en donde el
25 incremento en el dominio respiratorio de la CFQ-R es mayor a 4.

 38. El método de la reivindicación 34, en donde el incremento en el dominio respiratorio de la CFQ-R es mayor a
5.

30 39. Un método para disminuir la resistencia en las vías respiratorias menores en un humano con fibrosis

quística, que comprende administrar a dicho humano que lo necesita un aerosol de una solución que comprende levofloxacin u ofloxacin y un catión bivalente o trivalente para lograr un incremento en el FEF 25-75 de al menos 5%.

5 40. El método de la reivindicación 39, que comprende lograr un incremento en el FEF 25-75 de al menos 10%.

 41. El método de la reivindicación 39, que comprende lograr un incremento en el FEF 25-75 de al menos
10 15%.

 42. El método de la reivindicación 39, que comprende lograr un incremento en el FEF 25-75 de al menos 20%.

 43. El método de la reivindicación 39, que
15 comprende lograr un incremento en el FEF 25-75 de al menos 0.05 L.

 44. El método de la reivindicación 39, que comprende lograr un incremento en el FEF 25-75 de al menos 0.10 L.

20 45. El método de la reivindicación 39, que comprende lograr un incremento en el FEF 25-75 de al menos 0.15 L.

 46. El método de la reivindicación 39, que comprende lograr un incremento en el FEF 25-75 de al menos
25 0.20 L.

 47. El método de la reivindicación 39, que comprende lograr un incremento en el FEF 25-75 de al menos 0.25 L.

 48. El método de la reivindicación 39, que
30 comprende lograr un incremento en el FEF 25-75 de al menos 0.27 L.

49. Un método para administrar levofloxacin a u ofloxacin a un humano, que comprende administrar repetidamente a dicho humano un aerosol de una soluci3n que comprende levofloxacin u ofloxacin y un cati3n bivalente o 5 trivalente, en donde dicha administraci3n repetida no da como resultado una incidencia de artralgia.

50. El m3todo de la reivindicaci3n 49, en donde dicha administraci3n se repite al menos una vez al d3a durante 14 d3as.

10 51. El m3todo de la reivindicaci3n 49, en donde dicha administraci3n se repite al menos una vez al d3a durante 28 d3as.

52. El m3todo de la reivindicaci3n 49, en donde dicha administraci3n se repite al menos una vez al d3a 15 durante 35 d3as.

53. El m3todo de la reivindicaci3n 49, en donde dicha administraci3n se repite al menos dos veces al d3a durante 14 d3as.

54. El m3todo de la reivindicaci3n 49, en donde 20 dicha administraci3n se repite al menos dos veces al d3a durante 28 d3as.

55. El m3todo de la reivindicaci3n 49, en donde dicha administraci3n se repite al menos dos veces al d3a durante 35 d3as.

25 56. Un m3todo para tratar fibrosis qu3stica en un humano, en donde dicho humano tiene una infecci3n pulmonar que comprende *P. aeruginosa* y dicho humano tiene un 3rea de superficie corporal menor a 1.5 m², comprendiendo dicho m3todo administrar a dicho humano que lo necesita un aerosol 30 de una soluci3n que comprende levofloxacin u ofloxacin y un cati3n bivalente o trivalente para lograr una AUC en suero

normalizada por la dosis de al menos 20 (ng.h/L)/mg por dosis.

57. El método de la reivindicación 56, en donde dicho aerosol comprende al menos 80 mg de levofloxacina u
5 ofloxacina, y en donde dicha administración se repite diariamente durante al menos 14 días.

58. El método de la reivindicación 56, en donde dicho aerosol comprende al menos 120 mg de levofloxacina u
ofloxacina, y en donde dicha administración se repite
10 diariamente durante al menos 14 días.

59. El método de la reivindicación 56, en donde dicho aerosol comprende al menos 180 mg de levofloxacina u
ofloxacina, y en donde dicha administración se repite
diariamente durante al menos 14 días.

60. El método de la reivindicación 56, en donde dicho aerosol comprende al menos 240 mg de levofloxacina u
ofloxacina, y en donde dicha administración se repite
diariamente durante al menos 14 días.

61. El método de la reivindicación 56, que
20 comprende lograr una AUC en suero normalizada por la dosis de al menos 20 (ng.h/L)/mg por dosis.

62. El método de la reivindicación 56, que comprende lograr una AUC en suero normalizada por la dosis de al menos 40 (ng.h/L)/mg por dosis.

63. El método de la reivindicación 56, que
25 comprende lograr una AUC en suero normalizada por la dosis de al menos 60 (ng.h/L)/mg por dosis.

64. El método de la reivindicación 56, que
comprende lograr una AUC en suero normalizada por la dosis de
30 al menos 80 (ng.h/L)/mg por dosis.

65. El método de la reivindicación 56, que

comprende lograr una AUC en suero normalizada por la dosis de al menos 100 (ng.h/L)/mg por dosis.

66. Un método para tratar fibrosis quística en un humano, en donde dicho humano tiene una infección pulmonar que comprende *P. aeruginosa* y dicho humano tiene un área de superficie corporal menor a 1.5 m², comprendiendo dicho método administrar a dicho humano que lo necesita un aerosol de una solución que comprende levofloxacin y ofloxacin y un catión bivalente o trivalente para lograr una C_{max} en suero normalizada por la dosis mayor a 2 µg/L/mg por dosis administrada.

67. El método de la reivindicación 66, que comprende lograr una C_{max} en suero normalizada por la dosis mayor a 4 µg/L/mg por dosis administrada.

68. El método de la reivindicación 66, que comprende lograr una C_{max} en suero normalizada por la dosis mayor a 6 µg/L/mg por dosis administrada.

69. El método de la reivindicación 66, que comprende lograr una C_{max} en suero normalizada por la dosis mayor a 8 µg/L/mg por dosis administrada.

70. El método de la reivindicación 66, que comprende lograr una C_{max} en suero normalizada por la dosis mayor a 14 µg/L/mg por dosis administrada.

71. Los métodos de las reivindicaciones 56 o 66, en donde dicho humano tiene menos de 15 años de edad.

72. Los métodos de las reivindicaciones 56 o 66, en donde dicho humano tiene menos de 12 años de edad.

73. Los métodos de las reivindicaciones 56 o 66, en donde dicho humano tiene menos de 10 años de edad.

74. Los métodos de las reivindicaciones 56 o 66, en donde dicho humano comprende una masa menor a 55 kg.

75. Los métodos de las reivindicaciones 56 o 66, en donde dicho humano comprende una masa menor a 45 kg.

76. Los métodos de las reivindicaciones 56 o 66, en donde dicho humano comprende una masa menor a 35 kg.

5 77. Los métodos de las reivindicaciones 56 o 66, en donde dicho humano comprende una masa menor a 25 kg.

78. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1, 10, 20, 25, 31, 34, 39, 49, 56 y 66, en donde la solución consiste esencialmente de levofloxacina u ofloxacina y el catión bivalente o trivalente.

79. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1, 10, 20, 25, 31, 34, 39, 49, 56 y 66, en donde la solución no comprende lactosa.

80. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1, 10, 20, 25, 31, 34, 39, 49, 56 y 66, en donde la solución comprende una concentración del catión bivalente o trivalente desdesde aproximadamente 50 mM hasta aproximadamente 400 mM, y una concentración de levofloxacina u ofloxacina desde entre aproximadamente 50 mg/ml hasta aproximadamente 200 mg/ml.

81. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1, 10, 20, 25, 31, 34, 39, 49, 56 y 66, en donde la solución comprende una concentración del catión bivalente o trivalente desdesde aproximadamente 100 mM hasta aproximadamente 300 mM, y una concentración de levofloxacina u ofloxacina desde entre aproximadamente 75 mg/ml hasta aproximadamente 150 mg/ml.

82. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1, 10, 20, 25, 31, 34, 39, 49, 56 y 66, en donde la solución comprende una concentración del catión bivalente o trivalente desdesde aproximadamente 150 mM hasta

aproximadamente 250 mM, y una concentración de levofloxacin u ofloxacin desde entre aproximadamente 90 mg/ml hasta aproximadamente 125 mg/ml.

83. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1, 10, 20, 25, 31, 34, 39, 49, 56 y 66, en donde la solución comprende una osmolalidad desde aproximadamente 300 mOsmol/kg hasta aproximadamente 500 mOsmol/kg, y un pH desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 8.

84. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1, 10, 20, 25, 31, 34, 39, 49, 56 y 66, en donde la solución comprende una osmolalidad desde aproximadamente 350 mOsmol/kg hasta aproximadamente 425 mOsmol/kg, y un pH desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 6.5.

85. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1, 10, 20, 25, 31, 34, 39, 49, 56 y 66, en donde la solución comprende un pH desde aproximadamente 5.5 hasta aproximadamente 6.5.

86. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1, 10, 20, 25, 31, 34, 39, 49, 56 y 66, en donde el catión bivalente o trivalente se selecciona de magnesio, calcio, zinc, cobre, aluminio y hierro.

87. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1, 10, 20, 25, 31, 34, 39, 49, 56 y 66, en donde la solución comprende cloruro de magnesio.

88. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1, 10, 20, 25, 31, 34, 39, 49, 56 y 66, en donde la solución comprende una concentración de levofloxacin u ofloxacin de entre aproximadamente 90 mg/ml hasta aproximadamente 110 mg/ml, una concentración de cloruro

de magnesio entre aproximadamente 175 mM hasta aproximadamente 225 mM, un pH entre aproximadamente 5 hasta aproximadamente 7; una osmolalidad de entre aproximadamente 300 mOsmol/kg hasta aproximadamente 500 mOsmol/kg, y carece
5 de lactosa.

89. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1, 10, 20, 25, 31, 34, 39, 49, 56 y 66, en donde el aerosol comprende un diámetro aerodinámico medio de masa desde aproximadamente 2 micras hasta aproximadamente 5
10 micras con una desviación geométrica estándar menor o igual a aproximadamente 2.5 micras.

90. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1, 10, 20, 25, 31, 34, 39, 49, 56 y 66, en donde el aerosol comprende un diámetro aerodinámico medio de
15 masa desde aproximadamente 2.5 micras hasta aproximadamente 4.5 micras con una desviación geométrica estándar menor o igual a aproximadamente 1.8 micras.

91. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1, 10, 20, 25, 31, 34, 39, 49, 56 y 66, en
20 donde el aerosol comprende un diámetro aerodinámico medio de masa desde aproximadamente 2.8 micras hasta aproximadamente 4.3 micras con una desviación geométrica estándar menor o igual a aproximadamente 2 micras.

92. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1, 10, 20, 25, 31, 34, 39, 49, 56 y 66, que
25 comprende producir el aerosol con un nebulizador de malla vibradora.

93. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1, 10, 20, 25, 31, 34, 39, 49, 56 y 66, en
30 donde el nebulizador de malla vibradora es un nebulizador PARI E-FLOW®.

94. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1, 10, 20, 25, 31, 34, 39, 49, 56 y 66, en donde se administran al pulmón al menos aproximadamente 20 mg de levofloxacin u ofloxacin.

5 95. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1, 10, 20, 25, 31, 34, 39, 49, 56 y 66, en donde se administran al pulmón al menos aproximadamente 100 mg de levofloxacin u ofloxacin.

96. El método de cualquiera de las
10 reivindicaciones 1, 10, 20, 25, 31, 34, 39, 49, 56 y 66, en donde se administran al pulmón al menos aproximadamente 125 mg de levofloxacin u ofloxacin.

97. El método de cualquiera de las
15 reivindicaciones 1, 10, 20, 25, 31, 34, 39, 49, 56 y 66, en donde se administran al pulmón al menos aproximadamente 150 mg de levofloxacin u ofloxacin.

98. El método de cualquiera de las
20 reivindicaciones 1, 10, 20, 25, 31, 34, 39, 49, 56 y 66, en donde el aerosol se administra al pulmón en menos de aproximadamente 10 minutos.

99. El método de cualquiera de las
reivindicaciones 1, 10, 20, 25, 31, 34, 39, 49, 56 y 66, en donde el aerosol se administra al pulmón en menos de aproximadamente 5 minutos.

25 100. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1, 10, 20, 25, 31, 34, 39, 49, 56 y 66, en donde el aerosol se administra al pulmón en menos de aproximadamente 3 minutos.

101. El método de cualquiera de las
30 reivindicaciones 1, 10, 20, 25, 31, 34, 39, 49, 56 y 66, en donde el aerosol se administra al pulmón en menos de

aproximadamente 2 minutos.

102. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1, 10, 20, 25, 31, 34, 39, 49, 56 y 66, que comprende además co-administrar un agente activo adicional
5 seleccionado del grupo que consiste de antibióticos, broncodilatadores, anticolinérgicos, glucocorticoides, inhibidores eicosanoides, y combinaciones de los mismos.

103. El método de la reivindicación 102, en donde la co-administración comprende la inhalación del agente
10 activo adicional.

104. El método de la reivindicación 102, en donde el antibiótico se selecciona del grupo que consiste de tobramicina, aztreonam, ciprofloxacina, azitromicina, tetraciclina, quinupristina, linezolid, vancomicina, y
15 cloranfenicol, colisitina y combinaciones de los mismos.

105. El método de la reivindicación 102, en donde el broncodilatador se selecciona del grupo que consiste de salbutamol, levosalbuterol, terbutalina, fenoterol, terbutalina, pirbuterol, procaterol, bitolterol, rimiterol,
20 carbuterol, tulobuterol, reproterol, salmeterol, formoterol, arformoterol, bambuterol, clenbuterol, indacterol, teofilina, roflumilast, cilomilast y combinaciones de los mismos.

106. El método de la reivindicación 102, en donde el anticolinérgico se selecciona del grupo que consiste de
25 ipratropio, tiotropio y combinaciones de los mismos.

107. El método de la reivindicación 102, en donde el glucocorticoide se selecciona del grupo que consiste de prednisona, fluticasona, budesonida, mometasona, ciclesonida, beclometasona y combinaciones de los mismos.

30 108. El método de la reivindicación 102, en donde el eicosanoide se selecciona del grupo que consiste de

montelukast, pranlukast, zafirlukast, zileuton, ramatroban, seratrodist y combinaciones de los mismos.

109. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1, 10, 20, 25, 31, 34, 39, 49, 56 y 66, que
5 comprende la administración del aerosol una vez al día.

110. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1, 10, 20, 25, 31, 34, 39, 49, 56 y 66, que comprende la administración del aerosol dos veces al día.

111. El método de cualquiera de las
10 reivindicaciones 1, 10, 20, 25, 31, 34, 39, 49, 56 y 66, en donde la infección pulmonar comprende además una o más bacterias seleccionadas del grupo que consiste de *Pseudomonas fluorescens*, *Pseudomonas acidovorans*, *Pseudomonas alcaligenes* y *Pseudomonas putida*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Aeromonas*
15 *hydrophilia*, *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*
20 *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*,
25 *Yersinia intermedia*, *Bordetella pertussis*, *Bordetella parapertussis*, *Bordetella bronchiseptica*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Haemophilus haemolyticus*, *Haemophilus parahaemolyticus*, *Haemophilus ducreyi*, *Pasteurella multocida*, *Pasteurella haemolytica*,
30 *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 *Moeaxella*.

5 112. El método de cualquiera de las
reivindicaciones 1, 10, 20, 25, 31, 34, 39, 49, 56 y 66, en
donde la infección pulmonar comprende además una bacteria
anaeróbica gram negativa.

10 113. El método de cualquiera de las
reivindicaciones 1, 10, 20, 25, 31, 34, 39, 49, 56 y 66, en
donde la infección pulmonar comprende además una o más de las
bacterias seleccionadas del grupo que consiste de *Bacteroides*
fragilis, *Bacteroides distasonis*, el grupo de homología de
Bacteroides 3452A, *Bacteroides vulgatus*, *Bacteroides ovalus*,
15 *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides uniformis*,
Bacteroides eggerthii y *Bacteroides splanchnicus*.

20 114. El método de cualquiera de las
reivindicaciones 1, 10, 20, 25, 31, 34, 39, 49, 56 y 66, en
donde la infección pulmonar comprende además una bacteria
gram positiva.

25 115. El método de cualquiera de las
reivindicaciones 1, 10, 20, 25, 31, 34, 39, 49, 56 y 66, en
donde la infección pulmonar comprende además una o más de las
bacterias seleccionadas del grupo que consiste de
30 *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*
30 *epidermidis*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Staphylococcus*
intermedius, *Staphylococcus hycus* subsp. *Hycus*,

Staphylococcus haemolyticus, *Staphylococcus hominis* y *Staphylococcus saccharolyticus*.

116. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1, 10, 20, 25, 31, 34, 39, 49, 56 y 66, en donde la infección pulmonar comprende además una bacteria anaeróbica gram positiva.

117. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1, 10, 20, 25, 31, 34, 39, 49, 56 y 66, en donde la infección pulmonar comprende además una o más bacterias seleccionadas del grupo que consiste de *Clostridium difficile*, *Clostridium perfringens*, *Clostridium tetini* y *Clostridium botulinum*.

118. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1, 10, 20, 25, 31, 34, 39, 49, 56 y 66, en donde la infección pulmonar comprende además una bacteria ácidorresistente.

119. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1, 10, 20, 25, 31, 34, 39, 49, 56 y 66, en donde la infección pulmonar comprende además una o más bacterias seleccionadas del grupo que consiste de *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium intracellulare* y *Mycobacterium leprae*.

120. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1, 10, 20, 25, 31, 34, 39, 49, 56 y 66, en donde la infección pulmonar comprende además una bacteria atípica.

121. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1, 10, 20, 25, 31, 34, 39, 49, 56 y 66, en donde la infección pulmonar comprende además una o más bacterias seleccionadas del grupo que consiste de *Chlamydia pneumoniae* y *Mycoplasma pneumoniae*.

RESUMEN

La invención se refiere a métodos para tratar fibrosis quística que comprenden administrar a un humano que lo necesita una solución en aerosol que comprende
5 levofloxacin u ofloxacin y un catión bivalente o trivalente. La invención se refiere en particular a la administración de la solución en aerosol a un humano en donde dicho humano tiene una infección pulmonar que comprende *P. aeruginosa*.

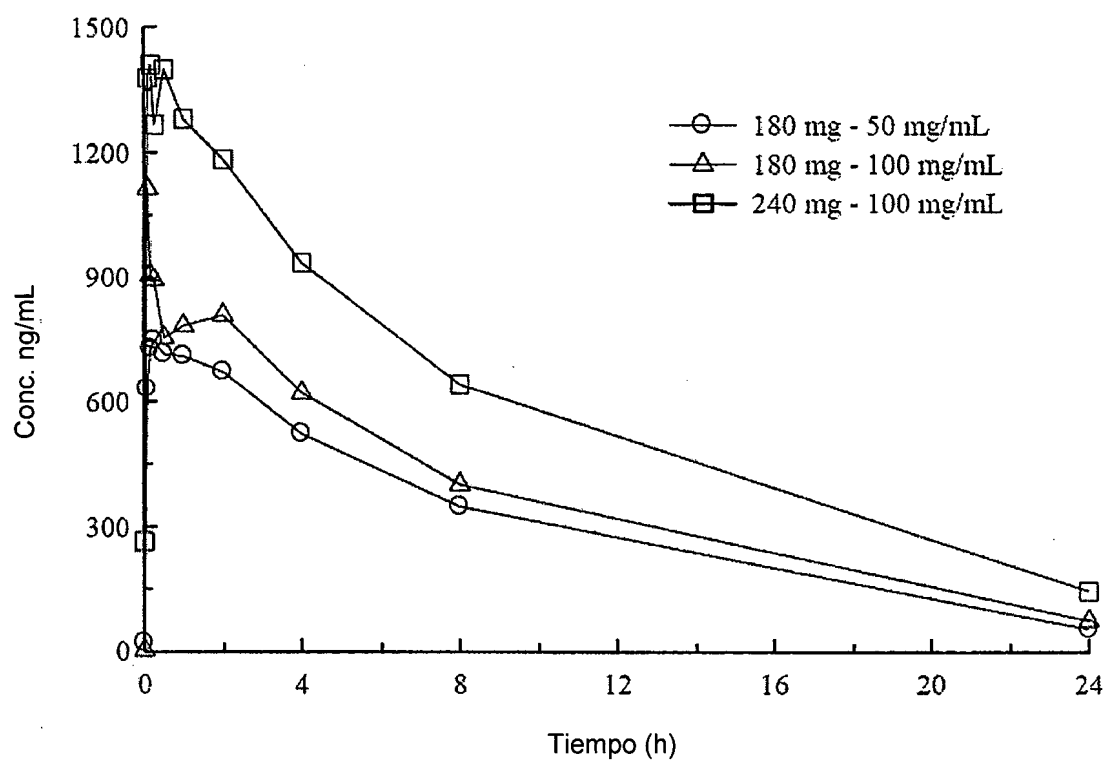


Figura 1A

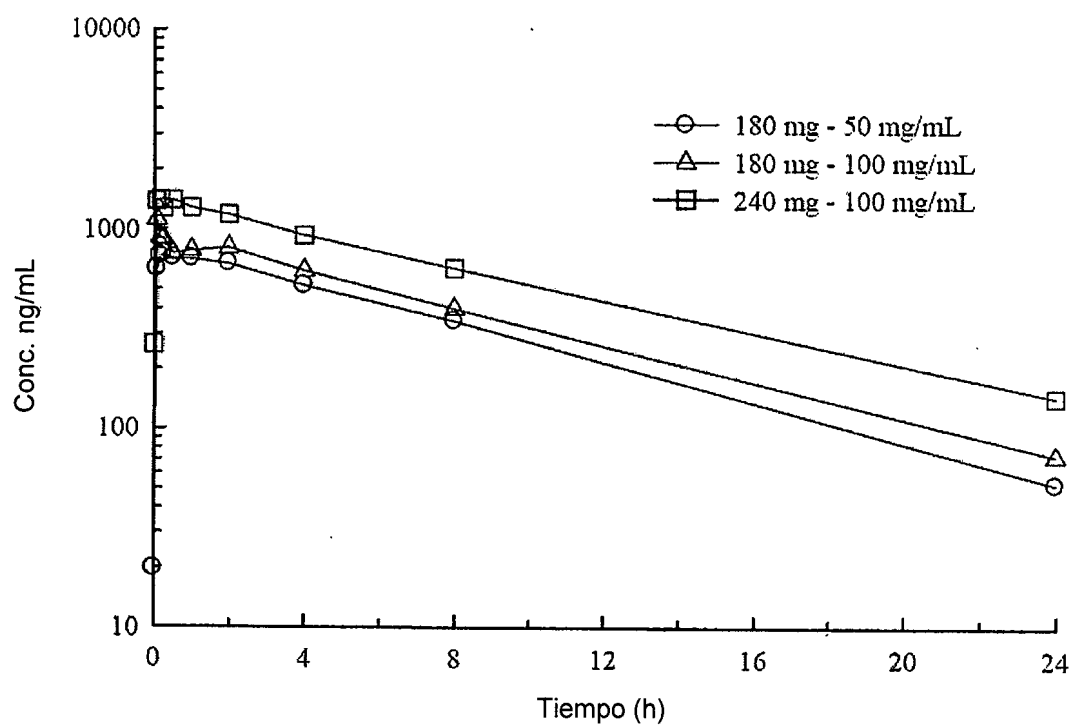


Figura 1B

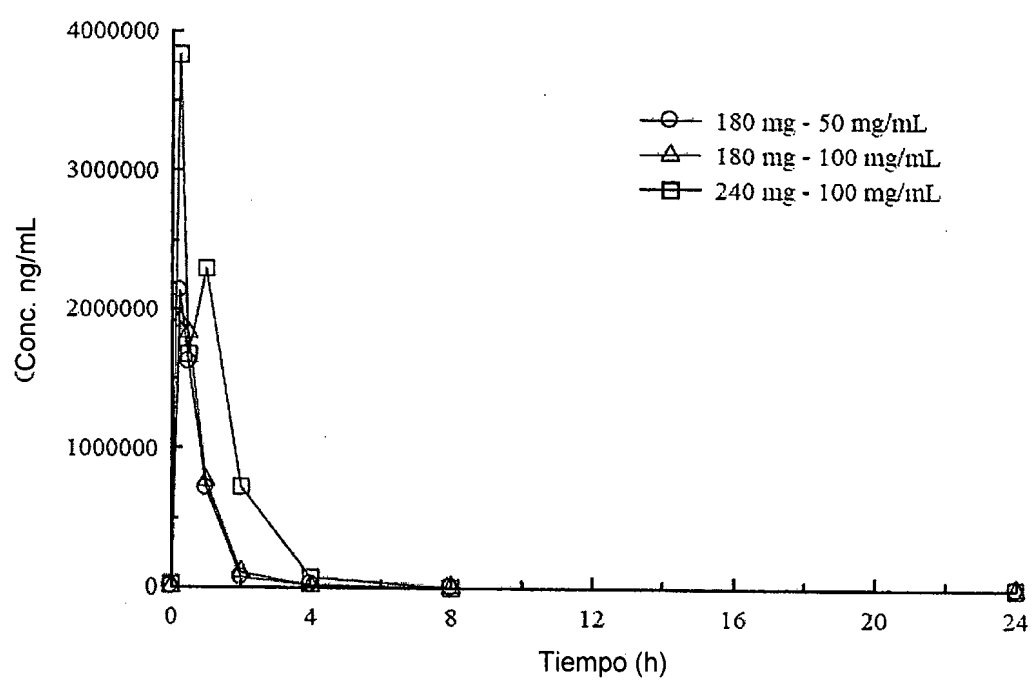


Figura 2A

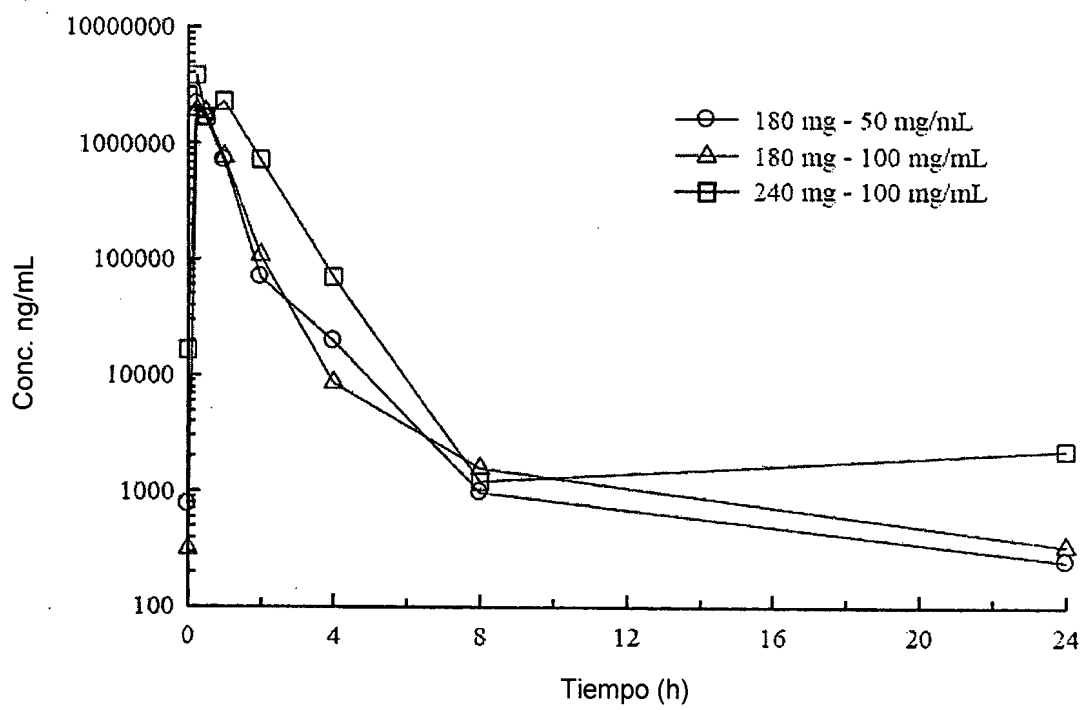


Figura 2B

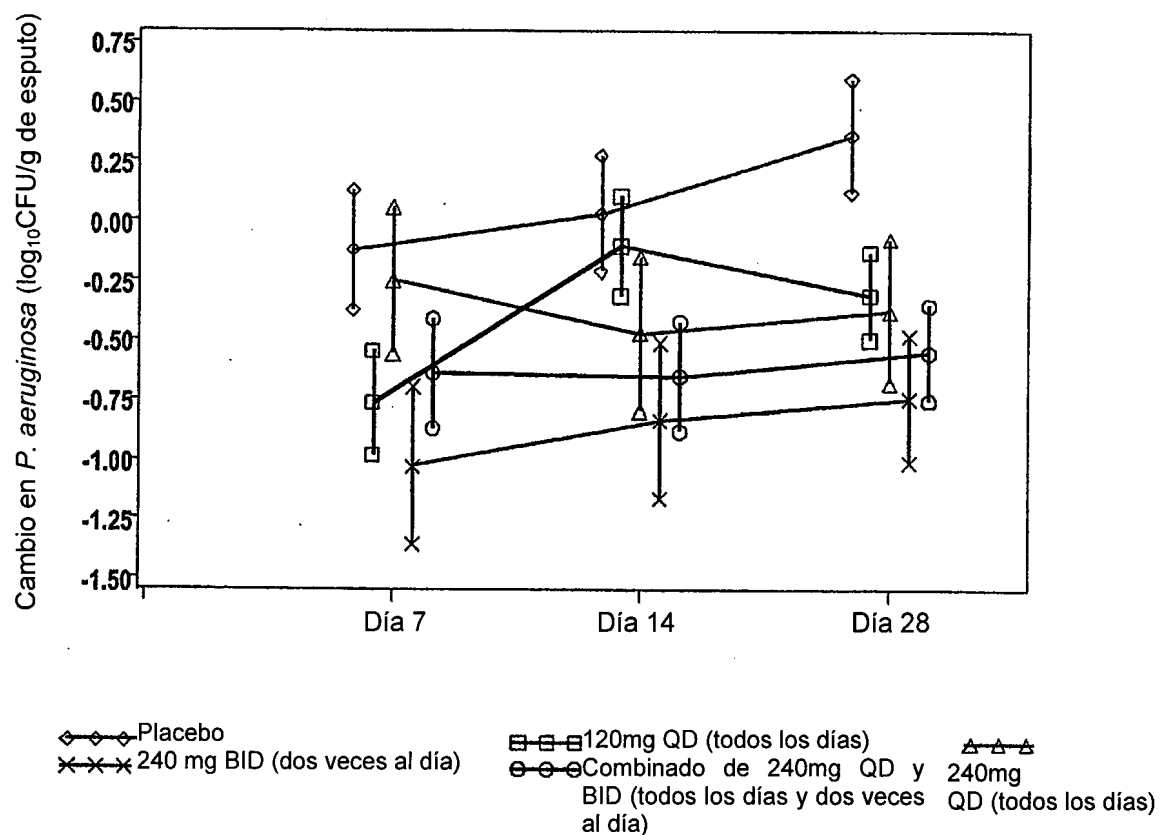


Figura 3

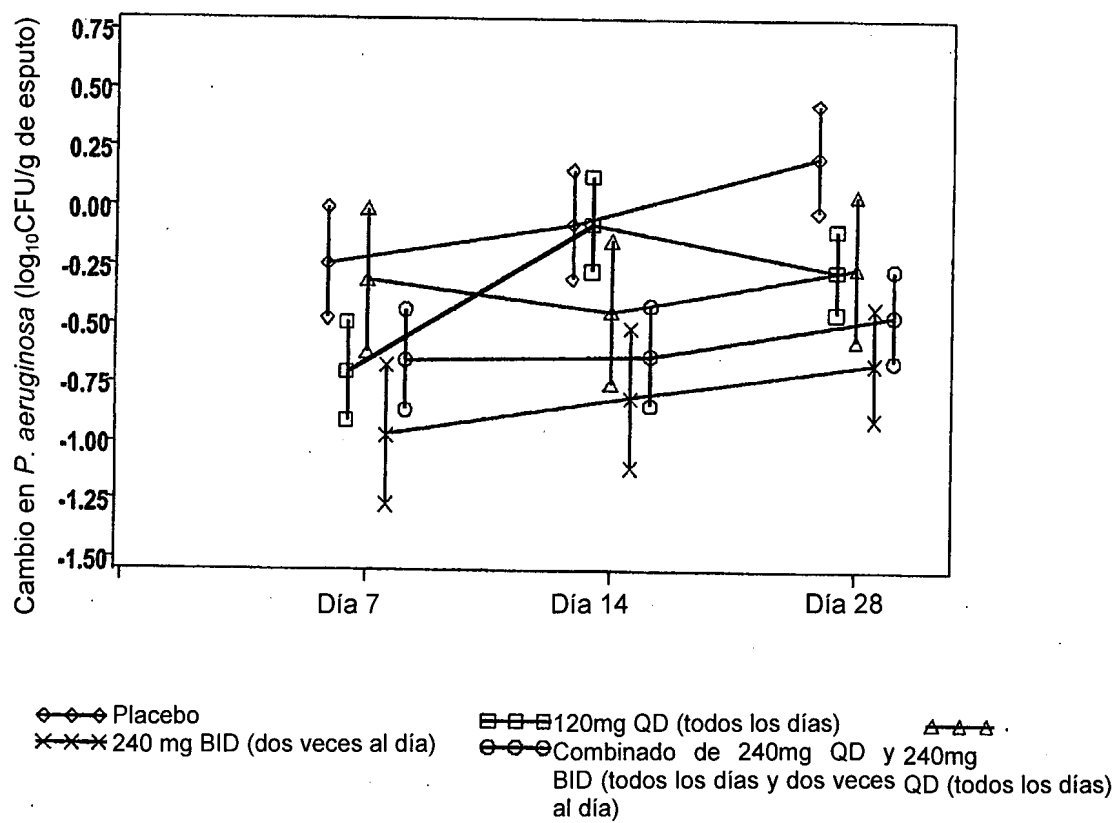


Figura 4

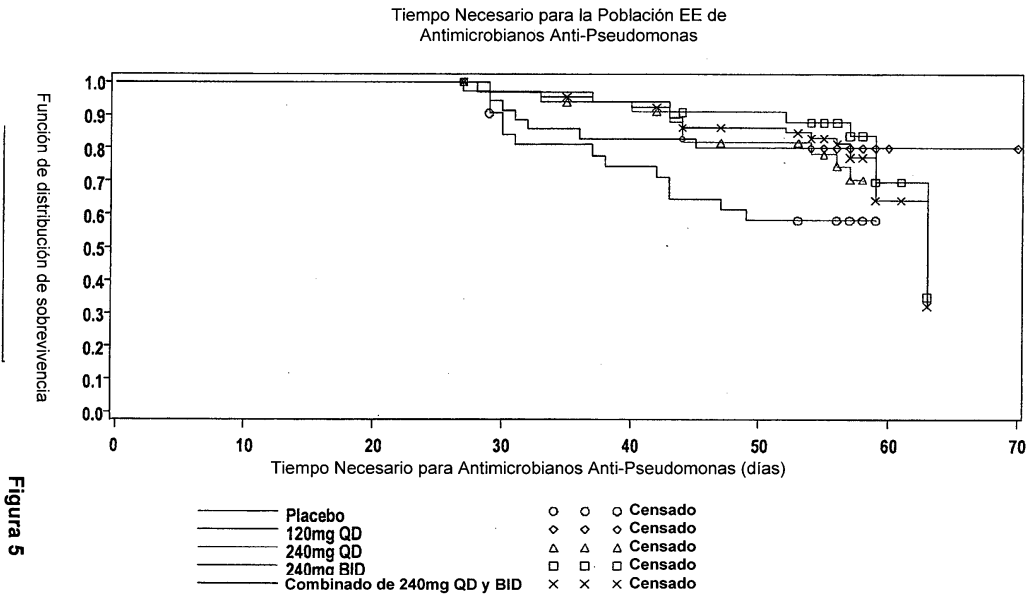


Figura 5

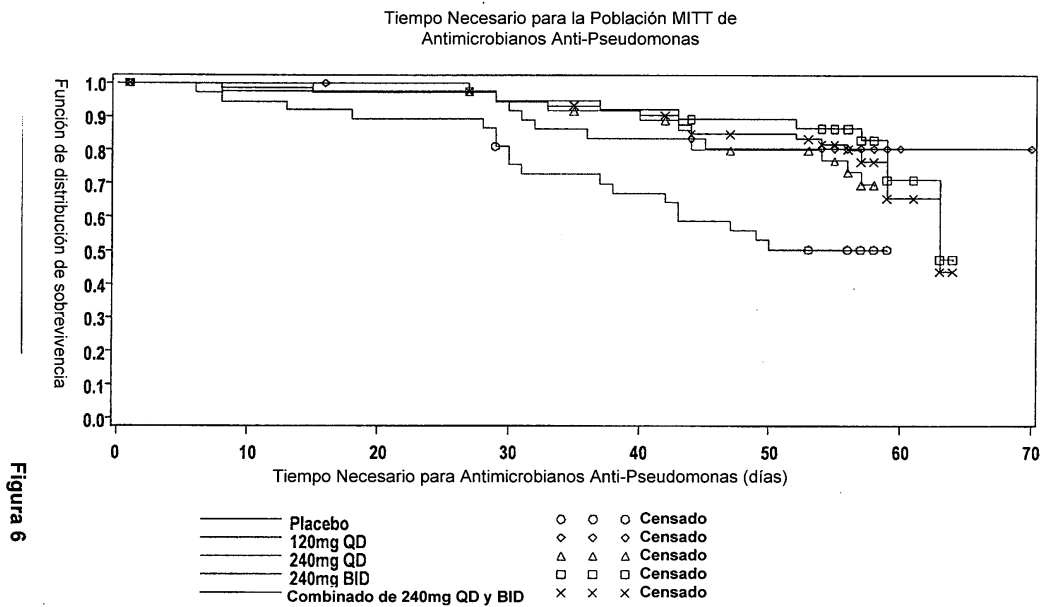


Figura 6

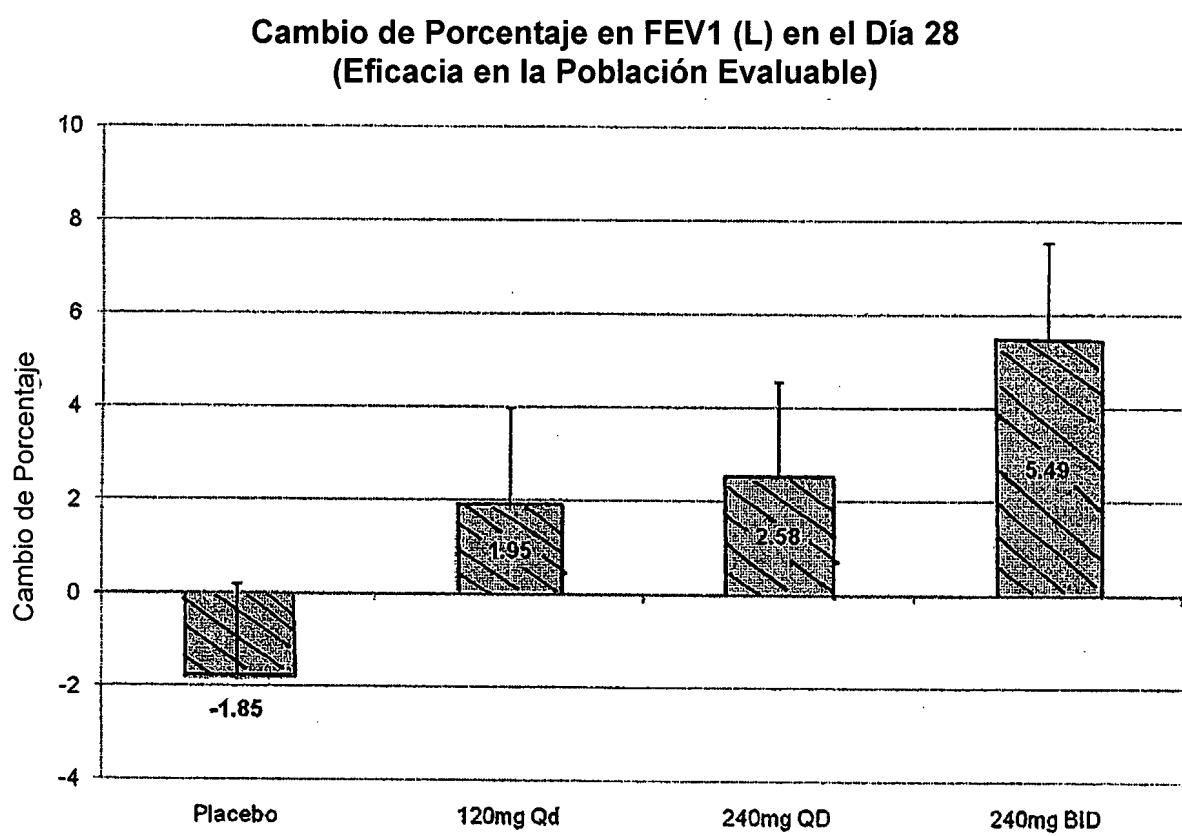


Figura 7

**Cambio de Porcentaje en FEV1 (L) vs. Placebo en el Día 28
(Eficacia en la Población Evaluable)**

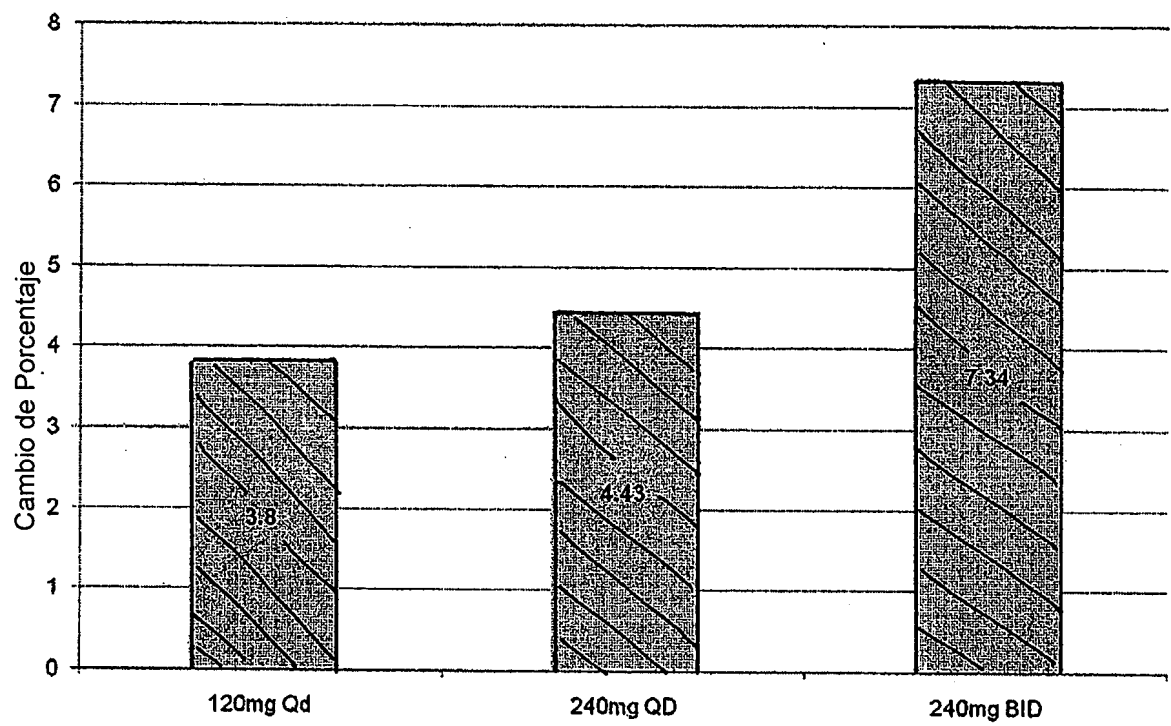


Figura 8

**Cambio Categórico en Porcentaje Predictivo de FEV1 en el Día 28
(Eficacia en la Población Evaluable)**

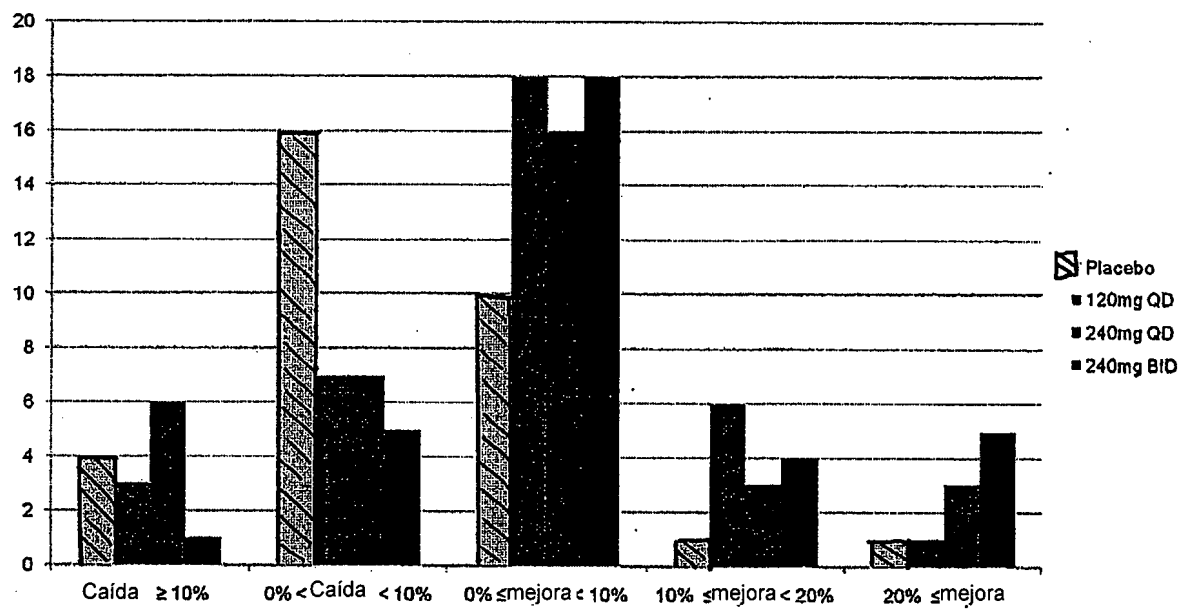


Figura 9

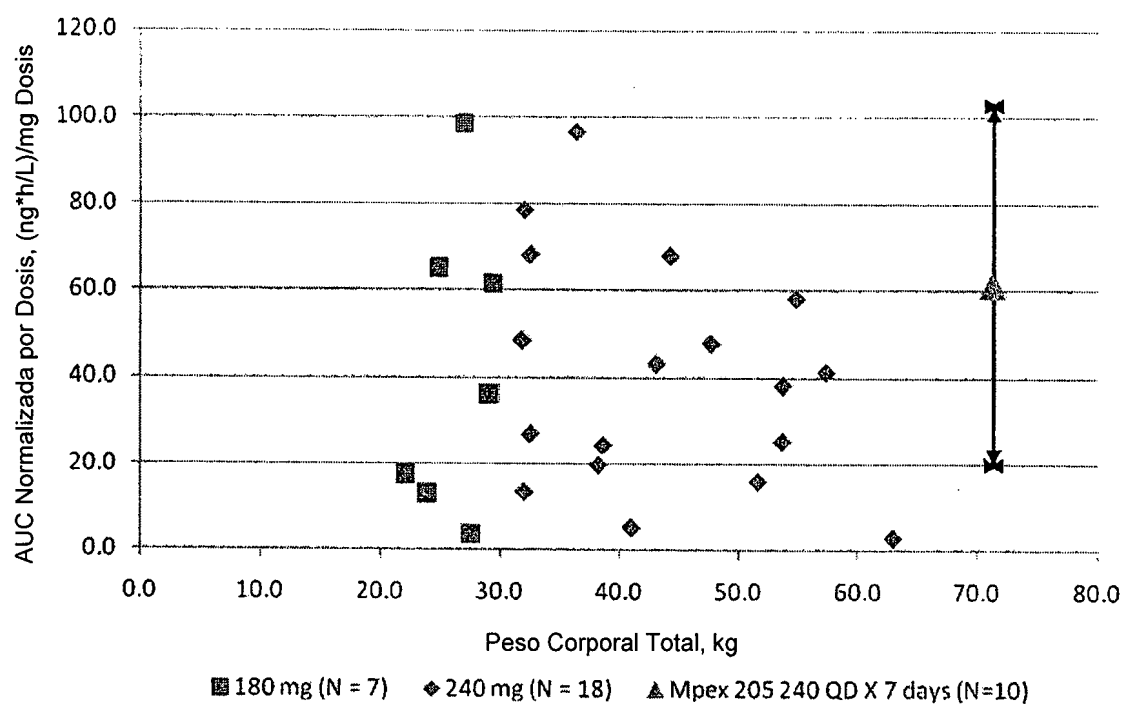


Figura 10

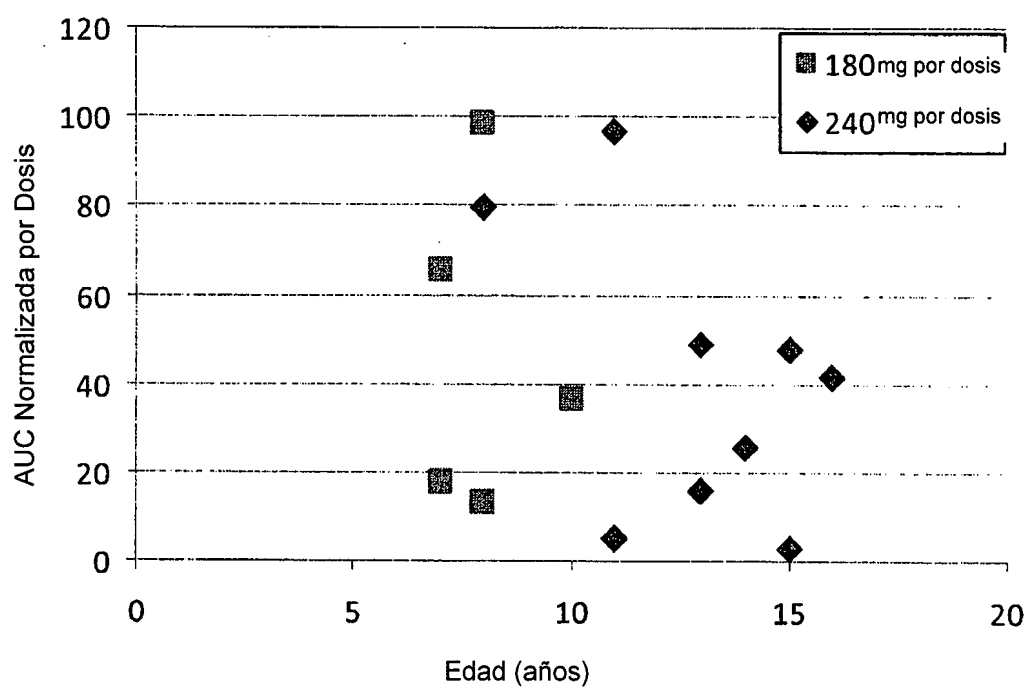


Figura 11A

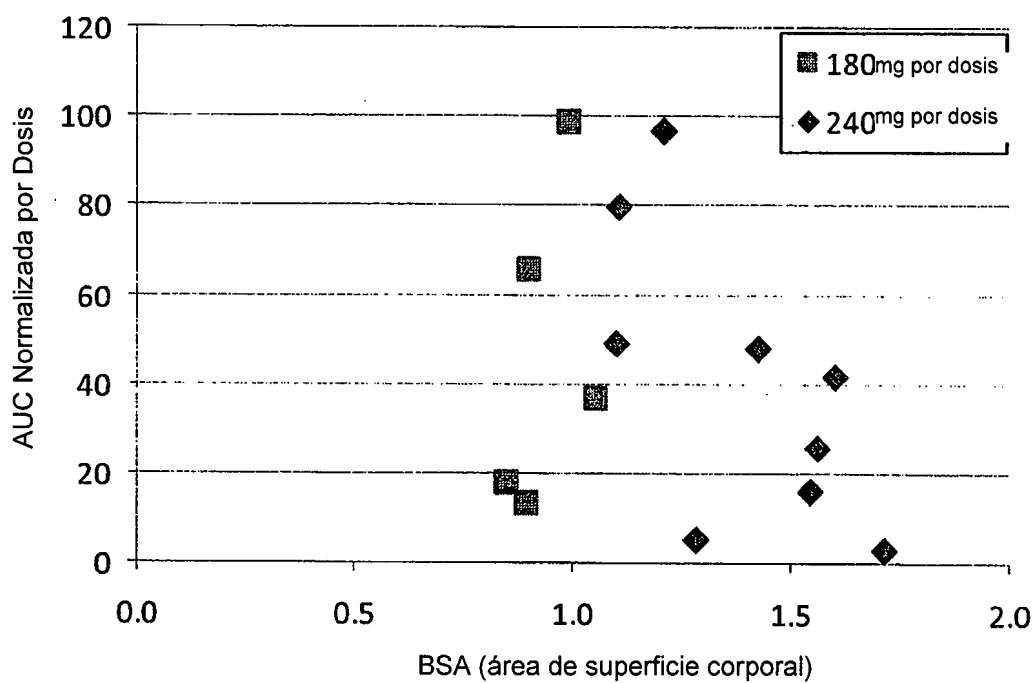


Figura 11B

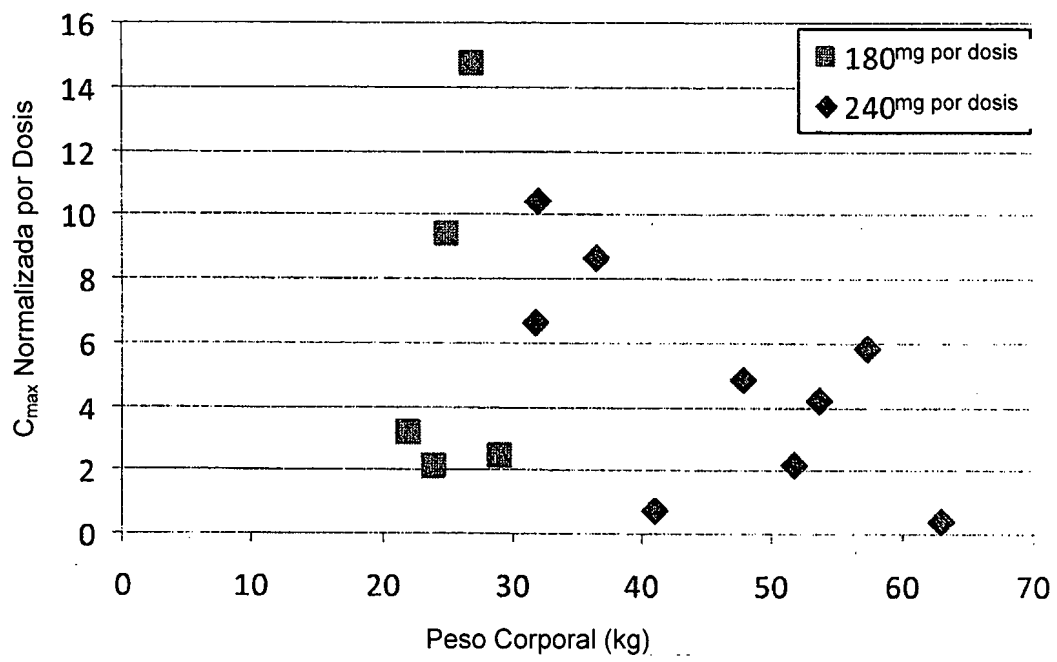


Figura 11C

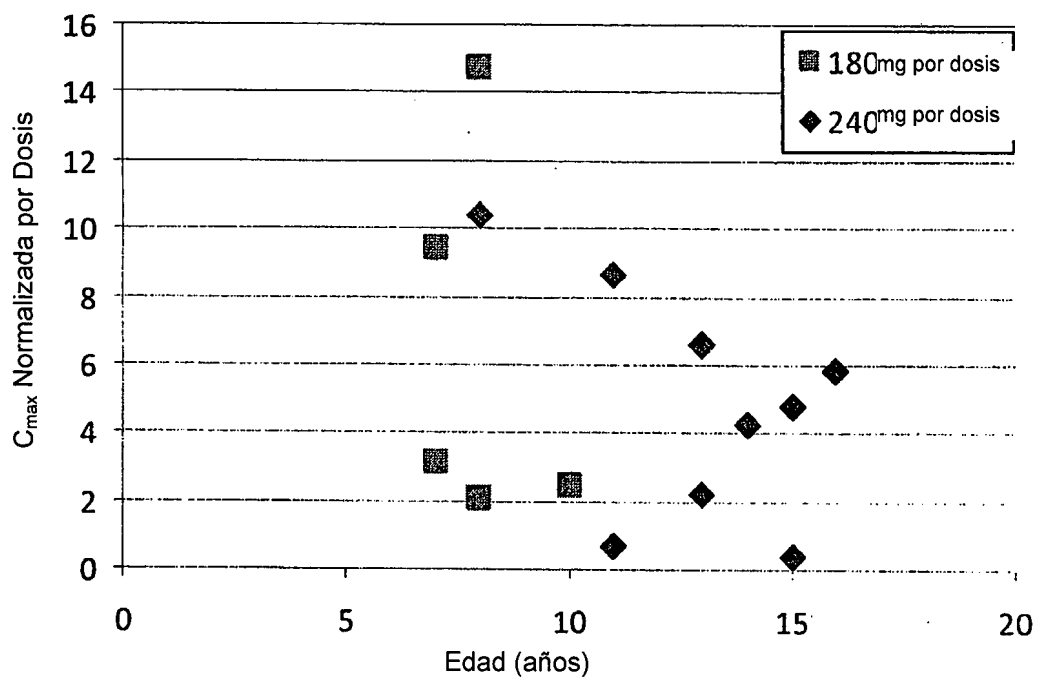


Figura 11D

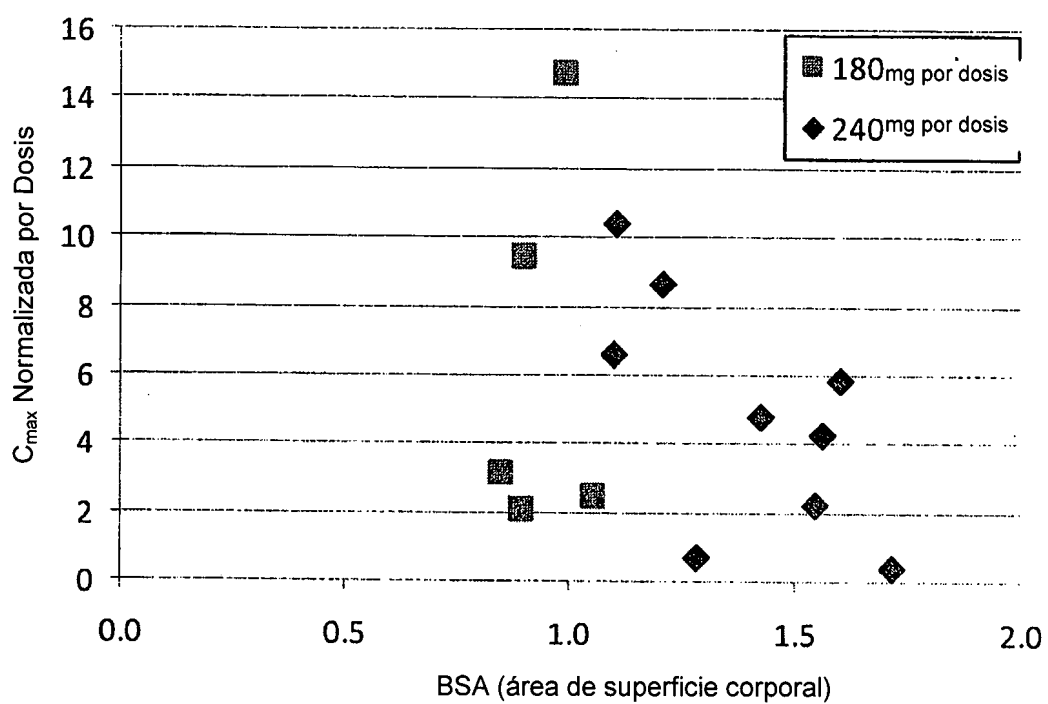


Figura 11E

Mpex Ph. 4214

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO NIT : 800.176.089-2 - / -					
	RECIBO DE CAJA			No. 12 - 0022586	
				Bogotá D.C., Marzo 02 de 2012 - 16:22:34	
RECIBIDO DE : GOMEZ PINZON ASEMARCAS S.A.				NI 830.121.797	
*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	467140855	02/03/2012	20.485.000.00
*** Conceptos Pagados ***					
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO	
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	590.000.00	590.000.00	
				\$590.000.00	
=====					
SON: **QUINIENTOS NOVENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***					
Responsable: _____			SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO		
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____					
			No. 12-038470- -00000-0000		
			Fecha: 2012-03-05 16:51:55 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR		
			Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI		
			Act. 411 PRESENTACION Folios: 145		
Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia					
Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240					
, Marzo 2 de 2012 - 16:22:38					

Mpex P. 4214

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO NIT : 800.176.089-2 - / -					
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA			No. 12 - 0022587	
				Bogotá D.C., Marzo 02 de 2012 - 16:22:34	
RECIBIDO DE : GOMEZ PINZON ASEMARCAS S.A.				NI 830.121.797	
*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	467140855	02/03/2012	20.485.000.00
*** Conceptos Pagados ***					
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO	
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	3.330.000.00	3.330.000.00	
				\$3.330.000.00	
=====					
SON: **TRES MILLONES TRESCIENTOS TREINTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**					
Responsable: _____					
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____					
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 12-038470- -00000-0000 Fecha: 2012-03-05 16:51:55 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI Act. 411 PRESENTACION Folios: 145					
Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia					
Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240					
, Marzo 2 de 2012 - 16:22:38					

PATENTE DE INVENCION ☐ MODELO DE UT

Fecha: 2012-03-05 16:51:55 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 145

☐ Indicación que se solicita una patente.

☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐ Descripción de la invención

☐ Dibujos de ser estos pertinentes

☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒ Indicación que se solicita una PCT

☒ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)

☒ Dibujos de ser estos pertinentes

☒ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☒ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ (Art. 119 Decisión 486/00)

☐ Indicación que se solicita Diseño industrial

☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño

☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ (Art. 92 Decisión 486/00)

☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado

☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐ Representación gráfica de un esquema de trazado

☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐