

REPUBLICA DE COLOMBIA



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-032808- -00000-0000

Fecha: 2012-02-24 15:01:08 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 101

PATENTE DE INVENCION

EXPEDIENTE No. _____

Contiene los documentos relativos a la solicitud de Patente de:

Título: USO DE ANTIBIÓTICOS EN AEROSOL PARA
EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD
PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA.

Solicitante: MPEX PHARMACEUTICALS, INC.

De: SAN DIEGO, CALIFORNIA, ESTADOS UNIDOS.

Apoderado: MAURICIO JARAMILLO C.

Bogotá, D.C., Febrero de 2012

WF-4135

PETITORIO



No. 12-032808- -00000-0000

Fecha: 2012-02-24 15:01:08 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTE/II Eje: 378 FASENACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 101

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
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
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 80.421.942 TP 74.555

4

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: Michael N. DUDLEY
Neil BERKLEY
David C. GRIFFITH
Jeffery S. LOUTIT
Elizabeth E. MORGAN
Keith A. BOSTIAN
Sanjay SETHI

C.C. NIT.

5

PCT (86)

Solicitud internacional No.: PCT/US2010/002307 Fecha: 19/08/2010

Publicación Internacional No.: WO/2011/022075 Fecha: 24/02/2011

6

TITULO (54)

USO DE ANTIBIÓTICOS EN AEROSOL PARA EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD PULMONAR
OBSTRUCTIVA CRÓNICA

7

Clasificación Internacional (51): A61K 31/496 (2006.01), A61P 11/00 (2006.01)

8

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

Estados Unidos

19/08/2009

61/235,319

Estados Unidos

09/09/2009

61/240,749

Estados Unidos

06/10/2009

61/249,228

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 **Obra en el Exp. No. 11-148624**
- ☒ Poderes, si fuere el caso. **Obra en el Exp. 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.Jra.

EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN

☐ Patente de Invención ☐ Patente modelo de utilidad ☒ PCT

(21) No. de solicitud:	(51) int. Cl: A61P 31/496 (2006.01), A61P 11/00 (2006.01)
(22) Fecha de solicitud:	(71) Solicitante(s): MPEX PHARMACEUTICALS, INC.
(30) Prioridad:	(72) Inventor(es) Michael N. DUDLEY
(31) No. Prioridad: 61/235,319 31/240,749 61/249,228	Neil BERKLEY
(32) Fecha: 19/08/2009 09/09/2009 06/10/2009	David C. GRIFFITH
	Jeffery S. LOUTIT
	Elizabeth E. MORGAN
	Keith A. BOSTIAN
	Sanjay SETHI
(33) País: Estados Unidos	(74) Apoderado(s): MAURICIO JARAMILLO C.
(54) Título: USO DE ANTIBIÓTICOS EN AEROSOL PARA EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA	
Las casillas identificadas con 85, 86 y 87 sólo aplican para PCT	
(85) Fecha límite inicio Fase Nacional: 19/03/2012	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT	(87) Publicación internacional
Fecha: 19/08/2010	Fecha: 24/02/2011
No. de solicitud PCT: PCT/US2010/002307	No. Publicación: WO/2011/022075

Resumen reivindicación (es):

La presente invención se refiere a métodos y composiciones para tratar trastornos pulmonares obstructivos. En particular, las composiciones y métodos descritos en la presente se refieren al uso de un antibiótico en aerosol para tratar trastornos pulmonares obstructivos que incluyen el trastorno pulmonar obstructivo crónico (EPOC) y la bronquitis crónica (BC).

de definiciones, epidemiología y factores que influyen en su desarrollo). Chest 1998; 113 (Supl 4): 235-41s). La EPOC incluye trastornos tales como el enfisema, bronquitis crónica (BC) y asma. Aproximadamente una en 20 decesos en los Estados Unidos tiene a EPOC como la causa subyacente.

Una aguda exacerbación de la EPOC es un empeoramiento repentino de los síntomas de EPOC, tales como acortamiento respiratorio, tos incrementada, cantidad y color de la flema. Las exacerbaciones periódicas en la EPOC están asociadas con enormes gastos en el cuidado de la salud y significativa morbilidad, específicamente un incremento en el riesgo de muerte, una declinación en la función pulmonar y un significativo cambio en la calidad de vida. Existe la necesidad de terapias que reduzcan las agudas exacerbaciones y la resultante hospitalización.

SUMARIO

La presente invención se refiere a métodos y composiciones para el tratamiento de trastornos pulmonares obstructivos en sujetos. Los trastornos pulmonares obstructivos pueden incluir trastorno pulmonar obstructivo crónico (EPOC) y bronquitis crónica (BC). Algunos métodos y composiciones se refieren a la reducción de la incidencia y/o la severidad de una exacerbación aguda de un trastorno pulmonar obstructivo. Algunos métodos y composiciones se refieren a la prevención de la exacerbación aguda de un trastorno pulmonar obstructivo. Algunas modalidades se refieren a la prevención o la incidencia y/o la duración de la hospitalización de un sujeto.

Las exacerbaciones agudas de un trastorno pulmonar obstructivo pueden indicarse por medio de síntomas que pueden incluir la producción incrementada de esputo, un esputo más

purulento, cambio en el color del esputo, tos incrementada, silbido incrementado, opresión en el pecho, reducida tolerancia al ejercicio, fatiga incrementada, retención de fluidos, confusión aguda, disnea empeorada, y combinaciones
5 de los mismos.

Algunas modalidades incluyen métodos para tratar un trastorno pulmonar seleccionado de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y bronquitis crónica (BC), en las cuales los métodos incluyen la administración a un humano que
10 lo necesita de un antibiótico en aerosol, tal como una solución en aerosol que comprende levofloxacin u ofloxacin y un catión bivalente o trivalente, en donde se incrementa el período entre las exacerbaciones agudas.

Algunas modalidades incluyen métodos para reducir
15 la tasa de exacerbaciones agudas de un trastorno pulmonar seleccionado de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y bronquitis crónica (BC) en una población de humanos que tiene dicho trastorno. Algunas de tales modalidades incluyen la administración a dicha población de un aerosol de
20 una solución que comprende levofloxacin u ofloxacin. En algunas de tales modalidades, la tasa de exacerbaciones en dicha población se reduce a menos de aproximadamente 6 exacerbaciones/paciente por año, menos de aproximadamente 2.9 exacerbaciones/paciente por año, menos de aproximadamente 1.4 exacerbaciones/paciente por año, menos de aproximadamente 1.3
25 exacerbaciones/paciente por año, menos de aproximadamente 1.2 exacerbaciones/paciente por año, menos de aproximadamente 1.1 exacerbaciones/paciente por año y menos que aproximadamente 0.5 exacerbaciones/paciente por año.

30 Algunas modalidades incluyen el uso de un aerosol de una solución que comprende levofloxacin u ofloxacin para

reducir la tasa de exacerbaciones agudas de un trastorno pulmonar seleccionado de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y bronquitis crónica (BC) en una población de humanos que tiene dicho trastorno. En algunas de tales
5 modalidades, la tasa de exacerbaciones en dicha población se reduce a menos de aproximadamente 2.9 exacerbaciones/paciente por año, menos de aproximadamente 1.4 exacerbaciones/paciente por año, menos de aproximadamente 1.3 exacerbaciones/paciente por año, menos de aproximadamente 1.2 exacerbaciones/paciente
10 por año y menos de aproximadamente 1.1 exacerbaciones/paciente por año.

Algunas modalidades incluyen métodos para incrementar el período de tiempo entre las exacerbaciones agudas de un trastorno pulmonar seleccionado de enfermedad
15 pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y bronquitis crónica (BC) en una población de humanos que tiene dicho trastorno. Algunos de tales métodos incluyen la administración a dicha población de un aerosol de una solución que comprende levofloxacina u ofloxacina. En algunas de tales modalidades,
20 el período de tiempo entre las exacerbaciones agudas para la media de la población se incrementa a más de aproximadamente 287 días, más de aproximadamente 281 días, más de aproximadamente 200 días, más de aproximadamente 100 días y más de aproximadamente 50 días.

Algunas modalidades incluyen el uso de un aerosol de una solución que comprende levofloxacina u ofloxacina para
25 incrementar el período de tiempo entre las exacerbaciones agudas de un trastorno pulmonar seleccionado de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y bronquitis crónica (BC) en una población de humanos que tiene dicho trastorno. En
30 algunas de tales modalidades, el período de tiempo entre las

exacerbaciones agudas para la media de la población se incrementa a más de aproximadamente 287 días, más de aproximadamente 281 días, más de aproximadamente 200 días, más de aproximadamente 100 días y más de aproximadamente 50 días.

Algunas modalidades incluyen métodos para reducir la tasa de hospitalizaciones relacionadas con trastornos respiratorios en una población de humanos que tiene un trastorno seleccionado de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y bronquitis crónica (BC). Algunos de tales métodos incluyen la administración a dicha población de un aerosol de una solución que comprende levofloxacina u ofloxacina. En algunas de tales modalidades, la tasa de hospitalizaciones relacionadas con trastornos respiratorios en dicha población se reduce a menos de aproximadamente 0.45 hospitalizaciones relacionadas con trastornos respiratorios/paciente por año, menos de aproximadamente 0.35 hospitalizaciones relacionadas con trastornos respiratorios/paciente por año, menos de aproximadamente 0.42 hospitalizaciones relacionadas con exacerbación/paciente por año, menos de aproximadamente 0.27 hospitalizaciones relacionadas con exacerbación/paciente por año.

Algunas modalidades incluyen el uso de un aerosol de una solución que comprende levofloxacina u ofloxacina para reducir la tasa de hospitalizaciones relacionadas con trastornos respiratorios en una población de humanos que tiene un trastorno seleccionado de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y bronquitis crónica (BC). En algunas de tales modalidades, la tasa de hospitalizaciones relacionadas con trastornos respiratorios en dicha población se reduce a menos de aproximadamente 0.45 hospitalizaciones

relacionadas con trastornos respiratorios/paciente por año, menos de aproximadamente 0.35 hospitalizaciones relacionadas con trastornos respiratorios/paciente por año, menos de aproximadamente 0.42 hospitalizaciones relacionadas con exacerbación/paciente por año, menos de aproximadamente 0.27 hospitalizaciones relacionadas con exacerbación/paciente por año.

En algunas de las modalidades anteriores, la solución comprende además un catión bivalente o trivalente.

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

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

15 En algunas de las modalidades anteriores, la solución comprende una concentración de cationes bivalentes o trivalentes desde aproximadamente 50 mM a aproximadamente 400 mM, y una concentración de levofloxacina u ofloxacina desde entre aproximadamente 50 mg/ml y aproximadamente 200 mg/ml.

20 En algunas de las modalidades anteriores, la solución comprende una concentración de cationes bivalentes o trivalentes desde aproximadamente 100 mM a aproximadamente 300 mM, y una concentración de levofloxacina u ofloxacina desde entre aproximadamente 75 mg/ml y aproximadamente 150 mg/ml.

25 En algunas de las modalidades anteriores, la solución comprende una concentración de cationes bivalentes o trivalentes desde aproximadamente 150 mM a aproximadamente 250 mM, y una concentración de levofloxacina u ofloxacina desde entre aproximadamente 90 mg/ml y aproximadamente 125 mg/ml.

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

5 El método de cualquiera de las reivindicaciones 1, 7, y 14, o el uso de cualquiera de las reivindicaciones 2, 8 y 15, en donde la solución comprende una osmolaridad de aproximadamente 350 mOsmol/kg hasta aproximadamente 425 mOsmol/kg y un pH de aproximadamente 5 a aproximadamente 6.5.

10 En algunas de las modalidades anteriores, la solución comprende un pH de aproximadamente 5.5 a aproximadamente 6.5.

En algunas de las modalidades anteriores, la solución comprende un catión bivalente o trivalente
15 seleccionado de magnesio, calcio, zinc, cobre, aluminio y hierro.

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

En algunas de las modalidades anteriores, la
20 solución comprende una concentración de levofloxacin u ofloxacin desde entre aproximadamente 90 mg/ml y aproximadamente 110 mg/ml, una concentración de cloruro de magnesio desde entre aproximadamente 175 mM y aproximadamente 225 mM, un pH desde entre aproximadamente 5 y aproximadamente
25 7; una osmolaridad desde entre aproximadamente 300 mOsmol/kg y aproximadamente 500 mOsmol/kg y carece de lactosa.

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

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

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

En algunas de las modalidades anteriores, el aerosol se produce con un nebulizador de malla vibratoria. En algunas de tales modalidades, el nebulizador de malla vibratoria es un nebulizador PARI E-FLOW®.

15 En algunas de las modalidades anteriores, se administran al menos aproximadamente 20 mg de levofloxacina u ofloxacina a los pulmones del humano, se administran al menos aproximadamente 100 mg de levofloxacina u ofloxacina a los pulmones del humano, se administran al menos aproximadamente
20 125 mg de levofloxacina u ofloxacina a los pulmones del humano, y se administran al menos aproximadamente 150 mg de levofloxacina u ofloxacina a los pulmones del humano.

En algunas de las modalidades anteriores, el aerosol se administra a los pulmones del humano en menos de
25 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 también la co-administración de un agente activo adicional
30 seleccionado del grupo que consiste de antibióticos, broncodilatadores, anticolinérgicos, glucocorticoides,

inhibidores de eicosanoide, y combinaciones de los mismos. En algunas de tales modalidades, la co-administración comprende la inhalación del agente activo. En más de tales modalidades, el antibiótico se selecciona del grupo que
5 consiste de tobramicina, aztreonam, ciprofloxacina, azitromicina, tetraciclina, quinupristina, linezolid, vancomicina, y cloranfenicol, colisistina, y combinaciones de los mismos. En más de tales modalidades, el broncodilatador se selecciona del grupo que consiste de salbutamol,
10 levosalbuterol, terbutalina, fenoterol, terbutalina, pirbuterol, procaterol, bitolterol, rimiterol, carbuterol, tulobuterol, reproterol, salmeterol, formoterol, arformoterol, bambuterol, clenbuterol, indacterol, teofilina, roflumilast, cilomilast y combinaciones de los mismos. En
15 más de tales modalidades, el anticolinérgico se selecciona del grupo que consiste de ipratropio, tiotropio y combinaciones de los mismos. En más de tales modalidades, el glucocorticoide se selecciona del grupo que consiste de prednisona, fluticasona, budesonida, mometasona, ciclesonida,
20 beclometasona y combinaciones de los mismos. En más de tales modalidades, el eicosanoide se selecciona del grupo que consiste de montelukast, pranlukast, zafirlukast, zileuton, ramatroban, seratrodist y combinaciones de los mismos.

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

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

DESCRIPCIÓN DETALLADA

La presente invención se refiere a métodos y
30 composiciones para tratar trastornos pulmonares obstructivos. Los trastornos pulmonares obstructivos pueden incluir

enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), bronquitis crónica (BC) y asma. En algunos métodos, se reduce la incidencia y la severidad de las exacerbaciones agudas. En más métodos se previenen las exacerbaciones agudas.

5 Por consiguiente, la presente invención se refiere a métodos para tratar trastornos pulmonares obstructivos tales como EPOC y BC. Algunos métodos incluyen la administración de un aerosol de un antibiótico. En algunas modalidades, el antibiótico es una fluoroquinolona, tal como
10 levofloxacin u ofloxacin, formulada con un catión bivalente o trivalente. En algunas modalidades, puede reducirse la incidencia y/o la severidad de las exacerbaciones agudas. En algunas modalidades, el antibiótico se administra a pacientes de EPOC en alto riesgo de exacerbaciones. En algunas
15 modalidades, la administración disminuye la incidencia de esas exacerbaciones agudas. En algunas modalidades, la administración disminuye la carga bacteriana en pacientes de alto riesgo infectados de manera crónica y reduce la inflamación. En algunas modalidades, la administración
20 reduce el inicio de infecciones posteriores que puedan ocasionar exacerbaciones agudas.

Además de lo anterior, algunas modalidades incluyen la reducción de la frecuencia de exacerbaciones agudas. En algunas modalidades, se incrementa el período de tiempo entre
25 las exacerbaciones agudas. En algunas modalidades, disminuye la frecuencia de las hospitalizaciones.

Definiciones

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

5 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
10 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
15 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
20 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
25 identificación y la caracterización de un estado de salud o enfermedad. El diagnóstico puede utilizarse en ensayos estándar como se conoce en la técnica.

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

El término "infección microbiana" se refiere a la 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 puede ser cualquier situación en la cual la presencia de una población(es) microbiana(s) esté 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 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 antibacteriano y anti-fungales, 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 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, 5 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, 10 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 15 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 20 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, 25 aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas, resinas básicas de intercambio de ión, y lo similar, específicamente tales como isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, 30 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, para un agente antimicrobiano, el término "sustancialmente" 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 un 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 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 antimicrobiano de fluoroquinolona se administra en una dosis predeterminada y, por tanto una cantidad terapéuticamente efectiva sería una cantidad de la dosis administrada. Esta
5 cantidad y la cantidad del agente antimicrobiano de fluoroquinolona pueden determinarse rutinariamente por el experto en la técnica y variarán dependiendo de diversos factores, tales como la cepa microbiana particular implicada. Esta cantidad puede depender además de la altura, el peso, el
10 sexo, la edad y la historia médica del paciente. Para tratamientos profilácticos, una cantidad terapéuticamente efectiva es esa cantidad que sería efectiva para reducir el inicio del síntoma o trastorno relevante.

Un "efecto terapéutico" alivia, en algún grado, uno
15 o más de los síntomas del trastorno relevante, e incluye la cura del trastorno. "Curar" significa que los síntomas del trastorno relevante están eliminados, incluyendo la eliminación total o sustancial de miembros excesivos del microbio viable de aquellos implicados en una infección hasta
20 un punto en o por debajo del umbral de detección mediante mediciones tradicionales. Sin embargo, pueden existir ciertos efectos a largo plazo o permanentes de un trastorno después de obtener una cura (tal como un extenso daño a tejidos). Como se utiliza en la presente, un "efecto
25 terapéutico" se define como una reducción estadísticamente significativa en un síntoma o en la carga bacteriana en un huésped, en la emergencia de resistencia, o un mejoramiento en los síntomas de la infección medida por medio de los resultados clínicos en humanos o en estudios en animales.

30 "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 tiene el trastorno relevante, pero que es susceptible a, o de otra manera en riesgo de, el trastorno de tal manera que exista una reducción en el inicio del trastorno. El término "tratamiento terapéutico" se refiere a la administración del tratamiento a un paciente que ya sufre del trastorno relevante. 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 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-lactamos 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 administrado oralmente, el cual puede
5 administrarse dos veces al día (régimen tradicional de 400 mg
dos veces al día) y levofloxacina administrado oralmente, el
cual puede administrarse una vez al día (500 mg o 750 mg por
día), los intervalos de dosificación son de 12 horas y 24
horas, respectivamente.

10 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 que el
50% de su máxima concentración en plasma o en el sitio de la
15 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
20 simulador de respiración que es igual a o menor que 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.

Métodos de Tratamiento o Profilaxis

25 En algunas modalidades, se proporciona un método
para tratar un trastorno pulmonar obstructivo tal como un
trastorno pulmonar obstructivo crónico (EPOC), bronquitis
crónica (BC) y asma. En algunas de tales modalidades, un
animal, incluyendo específicamente un mamífero, que sufre de
30 tal trastorno pulmonar obstructivo, se trata con un
antibiótico. Además, algunas modalidades incluyen la

administración de un antibiótico en aerosol para tratar un trastorno pulmonar obstructivo tal como un trastorno pulmonar obstructivo crónico (EPOC), bronquitis crónica (BC) y asma. En algunas modalidades, es antibiótico es una
5 fluoroquinolona. En algunas modalidades, la fluoroquinolona se formula con un catión bivalente o trivalente y tiene una biodisponibilidad pulmonar mejorada.

En algunos métodos, la incidencia y/o la severidad de exacerbaciones agudas se reducen. Las exacerbaciones
10 agudas pueden indicarse por la presencia de un síntoma que incluye incremento en la producción de esputo, esputo más purulento, cambio en el color del esputo, incremento en la tos, incremento en el silbido, opresión en el pecho, reducida tolerancia al ejercicio, fatiga incrementada, retención de
15 fluidos, confusión aguda, disnea empeorada, y combinaciones de los mismos. Además, una exacerbación aguda puede incluir un deterioro respiratorio sintomático que requiere el tratamiento con agentes antibióticos, corticosteroides sistémicos, hospitalización o una combinación de estos
20 tratamientos.

En algunos de los métodos anteriores, el antibiótico puede incluir quinolonas, tetraciclinas, glucopéptidos, aminoglucósidos, β -lactams, rifamicinas, macrólidos/cetólidos, oxazolidinonas, coumermicinas,
25 cloranfenicol, estreptograminas, o polimixinas. En modalidades particulares, un antibiótico de las clases anteriores puede ser, por ejemplo, uno de los siguientes.

Antibióticos de Beta-lactamo

Los antibióticos de beta-lactam incluyen, pero no
30 se limitan a, imipenem, meropenem, biapenem, cefaclor, cefadroxil, cefamandol, cefatrizina, cefazedona, cefazolin,

cefixima, cefmenoxima, cefodizima, cefonicid, cefoperazona,
ceforanida, cefotaxima, cefotiam, cefpimizol, cefpiramida,
cefpodoxima, cefsulodin, ceftazidima, cefteram, ceftezol,
ceftibuten, ceftizoxima, ceftriaxona, cefuroxima, cefuzonam,
5 cefaacetilo, cefalexin, cefalorglicin, cefaloridina,
cefalotin, cefapirin, cefaradina, cefmetazol, cefoxitin,
cefotetan, aztreonam, carumonam, flomoxef, moxalactam,
amidinocilin, amoxicilina, ampicilina, azlociclina,
carbencilina, bencilpenicilina, carfecilina, cloxacilina,
10 dicloxacilina, meticilina, mezlocilina, nafcilina,
exacilina, penicilina G, piperacilina, sulbenicilina,
temocilina, ticarcilina, cefditoren, SC004, KY-020, cefdinir,
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-
15 20000, y LY206763.

Macrólidos

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

20 Cetólidos

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

Quinolonas

Las quinolonas incluyen, pero no se limitan a,
25 amifloxacin, cinoxacin, ciprofloxacina, enoxacin,
fleroxacin, flumequina, lomefloxacina, ácido nalidíxico,
norfloxacina, ofloxacina, clinafloxacina, moxifloxacina,
gemifloxacina; garenofloxacina, PD131628, PD138312, PD140248,
Q-35, AM-1155, NM394, T-3761, rufloxacina, OPC-17116, DU-6859a
30 (ver, e.g., Sato K., et al., 1992, Antimicrob Agents
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, minociclina, oxitetraciclina, tetraciclina, tigeciclina, linezolid y eperozolid.

Aminoglucósidos

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

Lincosamidas

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

Estreptograminas

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

Glucopéptidos

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

Polimixinas

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

Más ejemplos incluyen fosfomicina, penicilinas, cefalosporinas, carbapenems, penemas y carbacefemas.

En algunas modalidades, el antibiótico puede administrarse siguiendo la formación e inhalación del aerosol. Por tanto, este método de tratamiento es especialmente apropiado para el tratamiento de trastornos

pulmonares obstructivos que incluyen infecciones pulmonares en donde tales infecciones incluyen cepas microbianas que son difíciles de tratar utilizando un agente suministrado parenteralmente debido a la necesidad de altos niveles de dosis parenteral (los cuales pueden ocasionar efectos secundarios indeseables), o debido a la falta de algún agente antimicrobiano efectivo. En una modalidad tal, este método puede utilizarse para administrar un antibiótico directamente al sitio de una infección. Tal método puede reducir la exposición sistémica y maximiza la cantidad del antibiótico en el sitio de infección. Este método también es apropiado para tratar infecciones que involucran microbios que son susceptibles a antimicrobianos como una manera de reducir la frecuencia de selección de los microbios resistentes. Este método también es apropiado para tratar infecciones que involucran microbios que de otra manera son resistentes a agentes antibióticos como una manera de incrementar la cantidad del antimicrobiano en el sitio de la infección microbiana. Un sujeto puede identificarse infectado con bacterias que son capaces de desarrollar resistencia diagnosticando al sujeto teniendo los síntomas que son característicos de una infección bacteriana con una especie bacteriana conocida por tener cepas resistentes o con una bacteria que es miembro de un grupo que se conoce por tener cepas resistentes. Alternativamente, la bacteria puede cultivarse e identificarse como una especie conocida por tener cepas resistentes o como una bacteria que es miembro de un grupo que se conoce por tener cepas resistentes.

En algunas modalidades, el antibiótico en aerosol se administra a un nivel suficiente para superar la emergencia de resistencia en bacterias o para incrementar la

eficiencia de destrucción de tal manera que la resistencia no tenga oportunidad de desarrollarse.

En algunas modalidades, la terapia de antibióticos puede administrarse como un tratamiento o profilaxis en combinación o alternando la secuencia terapéutica con otros antibióticos en aerosol, orales o parenterales. Como un ejemplo no limitante esto puede incluir cualquiera de las clases de antibióticos y agentes descritos anteriormente.

Además, las composiciones y métodos proporcionados en la presente pueden incluir la terapia de antibióticos en aerosol administrada como un tratamiento o profilaxis en combinación o alternando la secuencia terapéutica con un agente activo adicional. Como se trató anteriormente, algunos de tales agentes adicionales pueden incluir antibióticos. Más agentes adicionales pueden incluir broncodilatadores, anticolinérgicos, glucocorticoides, inhibidores eicosanoides, y combinaciones de los mismos. Ejemplos de broncodilatadores incluyen salbutamol, levosalbuterol, terbutalina, fenoterol, terbutalina, pirbuterol, procaterol, bitolterol, rimiterol, carbuterol, tulobuterol, reproterol, salmeterol, formoterol, arformoterol, bambuterol, clenbuterol, indacterol, teofilina, roflumilast, cilomilast. Ejemplos de anticolinérgicos incluyen ipratropio y tiotropio. Ejemplos de glucocorticoides incluyen prednisona, fluticasona, budesonida, mometasona, ciclesonida y beclometasona. Ejemplos de eicosanoides incluyen montelukast, pranlukast, zafirlukast, zileuton, ramatroban y seratrodist. Más agentes adicionales pueden incluir pulmozima, salina hipertónica, agentes que restauran la función del canal de cloruro en CF, beta-agonistas inhalados, agentes anti-muscarínicos

inhalados, corticosteroides inhalados e inhibidores de fosfodiesterasa inhalados. Otro ejemplo de un agente adicional incluye seretida. En algunas modalidades, la terapia de antibiótico en aerosol administrada como un
5 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 terapia de antibiótico en aerosol.

10 Algunas modalidades incluyen métodos para reducir la frecuencia de exacerbaciones agudas de un trastorno pulmonar seleccionado de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y bronquitis crónica (BC) en una población de humanos que tiene dicho trastorno. Tales modalidades
15 incluyen la administración a la población de un antibiótico en aerosol, en donde la frecuencia de exacerbaciones agudas para la población es menor que la frecuencia de exacerbaciones agudas para una población que tiene una exacerbación aguda de EPOC o BC que no se trata con el
20 aerosol. En algunas modalidades, la exacerbación aguda comprende un incremento en la puntuación EXACT PRO. Por ejemplo, la exacerbación aguda puede incluir un incremento de al menos aproximadamente 1, al menos aproximadamente 2, al menos aproximadamente 3, al menos aproximadamente 4, al menos
25 aproximadamente 5, al menos aproximadamente 6, al menos aproximadamente 7, al menos aproximadamente 8, al menos aproximadamente 9, al menos aproximadamente 10, al menos aproximadamente 11, al menos aproximadamente 12, al menos aproximadamente 13, al menos aproximadamente 14, al menos
30 aproximadamente 15 puntos por arriba de la línea base de una puntuación EXACT PRO durante al menos 1 día, durante al menos

2 días consecutivos, y durante al menos 3 días consecutivos.

En algunas modalidades, la frecuencia de la exacerbación aguda se reduce por al menos aproximadamente 50%, al menos aproximadamente 40%, al menos aproximadamente 30%, al menos aproximadamente 20%, al menos aproximadamente 10%. En algunas modalidades, la frecuencia de la exacerbación aguda se reduce por al menos aproximadamente 15%, al menos aproximadamente 14%, al menos aproximadamente 13%, al menos aproximadamente 12%, al menos aproximadamente 11%, al menos aproximadamente 10%, al menos aproximadamente 9%, al menos aproximadamente 8%, al menos aproximadamente 7%, al menos aproximadamente 6%, al menos aproximadamente 5%, al menos aproximadamente 4%, al menos aproximadamente 3%, al menos aproximadamente 2% y al menos aproximadamente 1%.

Algunas modalidades incluyen métodos para incrementar el período de tiempo entre las exacerbaciones agudas de un trastorno pulmonar seleccionado de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y bronquitis crónica (BC) en una población de humanos que tiene dicho trastorno. En algunas modalidades, el método incluye la administración a dichas poblaciones de un antibiótico en aerosol. En algunas modalidades, el período de tiempo entre las exacerbaciones agudas para la población es mayor que el período de tiempo entre las exacerbaciones agudas para una población que tiene exacerbación aguda de EPOC o BC que no se trata con el aerosol.

En algunas modalidades, la exacerbación aguda comprende un incremento en la puntuación EXACT PRO. Por ejemplo, la exacerbación aguda puede incluir un incremento de al menos aproximadamente 1, al menos aproximadamente 2, al menos aproximadamente 3, al menos aproximadamente 4, al menos

aproximadamente 5, al menos aproximadamente 6, al menos
aproximadamente 7, al menos aproximadamente 8, al menos
aproximadamente 9, al menos aproximadamente 10, al menos
aproximadamente 11, al menos aproximadamente 12, al menos
5 aproximadamente 13, al menos aproximadamente 14, y al menos
aproximadamente 15 puntos por arriba de la línea base de una
puntuación EXACT PRO durante al menos 1 día, durante al menos
2 días consecutivos, y durante al menos 3 días consecutivos.

En algunas modalidades, el incremento en el período
10 entre las exacerbaciones agudas es de al menos
aproximadamente 200 días, al menos aproximadamente 150 días,
al menos aproximadamente 140 días, al menos aproximadamente
130 días, al menos aproximadamente 120 días, al menos
aproximadamente 110 días, al menos aproximadamente 100 días,
15 al menos aproximadamente 90 días, al menos aproximadamente 80
días, al menos aproximadamente 70 días, al menos
aproximadamente 60 días, al menos aproximadamente 50 días, al
menos aproximadamente 40 días, al menos aproximadamente 30
días, al menos aproximadamente 20 días, al menos
20 aproximadamente 10 días. En algunas modalidades, el
incremento en el período entre la exacerbación aguda es de al
menos aproximadamente 10 días, al menos aproximadamente 9
días, al menos aproximadamente 8 días, al menos
aproximadamente 7 días, al menos aproximadamente 6 días, al
25 menos aproximadamente 5 días, al menos aproximadamente 4
días, al menos aproximadamente 3 días, al menos
aproximadamente 2 días, y al menos aproximadamente 1 día.

Algunas modalidades incluyen métodos para reducir
la frecuencia de las hospitalizaciones asociadas con una
30 exacerbación aguda de un trastorno pulmonar seleccionado de
enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y bronquitis

crónica (BC) en una población de humanos que tiene dicho trastorno. Algunos de tales métodos incluyen la administración a dicha población de un antibiótico en aerosol, en donde la frecuencia de las hospitalizaciones asociadas con una exacerbación aguda para la población es menor que la frecuencia de las hospitalizaciones asociadas con una exacerbación aguda para una población que tiene una exacerbación aguda de EPOC que no se trata con el aerosol.

En algunas de tales modalidades, la frecuencia de las hospitalizaciones se reduce por al menos aproximadamente 50%, al menos aproximadamente 40%, al menos aproximadamente 30%, al menos aproximadamente 20%, al menos aproximadamente 10%. En algunas modalidades, la frecuencia de las hospitalizaciones se reduce por al menos aproximadamente 15%, al menos aproximadamente 14%, al menos aproximadamente 13%, al menos aproximadamente 12%, al menos aproximadamente 11%, al menos aproximadamente 10%, al menos aproximadamente 9%, al menos aproximadamente 8%, al menos aproximadamente 7%, al menos aproximadamente 6%, al menos aproximadamente 5%, al menos aproximadamente 4%, al menos aproximadamente 3%, al menos aproximadamente 2% y al menos aproximadamente 1%.

Algunas modalidades incluyen el uso de un antibiótico en aerosol para reducir la frecuencia de las exacerbaciones agudas de un trastorno pulmonar seleccionado de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y bronquitis crónica (BC) en una población de humanos que tiene dicho trastorno, en donde la frecuencia de las exacerbaciones agudas para la población es menor que la frecuencia de las exacerbaciones agudas para una población que tiene exacerbación aguda de EPOC o BC que no se trata con el aerosol.

Algunas modalidades incluyen el uso de un antibiótico en aerosol para incrementar el período de tiempo entre las exacerbaciones agudas de un trastorno pulmonar seleccionado de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y bronquitis crónica (BC) en una población de humanos que tiene dicho trastorno, en donde el período de tiempo entre las exacerbaciones agudas para la población es mayor que el período de tiempo entre las exacerbaciones agudas para una población que tiene una exacerbación aguda de EPOC o BC que no se trata con el aerosol.

Algunas modalidades incluyen el uso de un antibiótico en aerosol para reducir la frecuencia de las hospitalizaciones asociadas con una exacerbación aguda de un trastorno pulmonar seleccionado de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y bronquitis crónica (BC) en una población de humanos que tiene dicho trastorno, en donde la frecuencia de las hospitalizaciones asociadas con una exacerbación aguda para la población es menor que la frecuencia de las hospitalizaciones asociadas con una exacerbación aguda para una población que tiene una exacerbación aguda de EPOC que no se trata con el aerosol.

Algunas modalidades incluyen métodos para reducir la tasa de exacerbaciones agudas de un trastorno pulmonar seleccionado de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y bronquitis crónica (BC) en una población de humanos que tiene dicho trastorno. Algunas de tales modalidades incluyen la administración a la población de un antibiótico en aerosol. En algunas modalidades, la tasa de exacerbaciones en la población es menor que aproximadamente 12 exacerbaciones/paciente por año, menor que aproximadamente 11 exacerbaciones/paciente por año, menor que aproximadamente

10 exacerpciones/paciente por año, menor que aproximadamente
9 exacerpciones/paciente por año, menor que aproximadamente
8 exacerpciones/paciente por año, menor que aproximadamente
7 exacerpciones/paciente por año, menor que aproximadamente
5 6 exacerpciones/paciente por año, menor que aproximadamente
5 exacerpciones/paciente por año, menor que aproximadamente
4 exacerpciones/paciente por año, menor que aproximadamente
3 exacerpciones/paciente por año, menor que aproximadamente
2 exacerpciones/paciente por año, y menor que
10 aproximadamente 1 exacerpción/paciente por año. En tales
modalidades, la tasa de exacerpciones en la población es
menor que aproximadamente 3.0 exacerpciones/paciente por
año, menor que aproximadamente 2.9 exacerpciones/paciente
por año, menor que aproximadamente 2.8
15 exacerpciones/paciente por año, menor que aproximadamente
2.7 exacerpciones/paciente por año, menor que
aproximadamente 2.6 exacerpciones/paciente por año, menor
que aproximadamente 2.5 exacerpciones/paciente por año,
menor que aproximadamente 2.4 exacerpciones/paciente por
20 año, menor que aproximadamente 2.3 exacerpciones/paciente
por año, menor que aproximadamente 2.2
exacerpciones/paciente por año, menor que aproximadamente
2.1 exacerpciones/paciente por año, menor que
aproximadamente 2.0 exacerpciones/paciente por año, menor
25 que aproximadamente 1.9 exacerpciones/paciente por año,
menor que aproximadamente 1.8 exacerpciones/paciente por
año, menor que aproximadamente 1.7 exacerpciones/paciente
por año, menor que aproximadamente 1.6
exacerpciones/paciente por año, menor que aproximadamente
30 1.5 exacerpciones/paciente por año, menor que
aproximadamente 1.4 exacerpciones/paciente por año, menor

que aproximadamente 1.3 exacerbaciones/paciente por año, menor que aproximadamente 1.2 exacerbaciones/paciente por año, menor que aproximadamente 1.1 exacerbaciones/paciente por año, o, menor que aproximadamente 1.0 exacerbaciones/paciente por año. En algunas de tales modalidades, la tasa de exacerbaciones en la población es menor que aproximadamente 1.0 exacerbaciones/paciente por año, menor que aproximadamente 0.9 exacerbaciones/paciente por año, menor que aproximadamente 0.8 exacerbaciones/paciente por año, menor que aproximadamente 0.7 exacerbaciones/paciente por año, menor que aproximadamente 0.6 exacerbaciones/paciente por año, menor que aproximadamente 0.5 exacerbaciones/paciente por año, menor que aproximadamente 0.4 exacerbaciones/paciente por año, menor que aproximadamente 0.3 exacerbaciones/paciente por año, menor que aproximadamente 0.2 exacerbaciones/paciente por año, y menor que aproximadamente 0.1 exacerbaciones/paciente por año.

En el contexto de una población de humanos, un "paciente por año" se refiere al número de humanos en la población durante el curso de un año. Por tanto, por ejemplo, el número de exacerbaciones/paciente por año se refiere al número total de exacerbaciones en la población durante un año dividido entre el número de pacientes en la población. En otras palabras, 2 exacerbaciones/paciente por año indicaría que, en promedio, cada paciente en la población experimenta 2 exacerbaciones por año.

Algunas modalidades incluyen métodos para incrementar el período de tiempo entre las exacerbaciones agudas de un trastorno pulmonar seleccionado de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y bronquitis crónica (BC)

en una población de humanos que tiene el trastorno. Algunos de tales métodos incluyen la administración a la población de un antibiótico en aerosol. En algunas modalidades el período medio de tiempo entre las exacerbaciones agudas para la población es mayor que aproximadamente 300 días, mayor que aproximadamente 250 días, mayor que aproximadamente 200 días, mayor que aproximadamente 150 días, mayor que aproximadamente 100 días, o mayor que aproximadamente 50 días. En algunas modalidades el período medio de tiempo entre las exacerbaciones agudas para la población es mayor que aproximadamente 287 días o mayor que aproximadamente 281 días.

En algunas de las modalidades anteriores, una exacerbación aguda comprende un incremento en la puntuación EXACT PRO. En algunas modalidades una exacerbación aguda comprende un incremento de al menos 2 desviaciones estándar por arriba de la puntuación de línea base promedio de un paciente individual durante al menos 2 días consecutivos, sirviendo el primero de los dos días como el día de inicio.

En algunas modalidades, una exacerbación aguda comprende un incremento en la puntuación EXACT PRO de aproximadamente 12 puntos por arriba de la línea base durante dos días consecutivos. En algunas modalidades, una exacerbación aguda comprende un incremento por arriba de la línea base en una puntuación EXACT PRO de aproximadamente 12 puntos/día, o un incremento por arriba de la línea base en una puntuación EXACT PRO de aproximadamente 6 puntos/día. En algunas modalidades, una exacerbación aguda comprende un incremento por arriba de la línea base en una puntuación EXACT PRO de aproximadamente 12 puntos en 1 día. En algunas modalidades, una exacerbación aguda comprende un incremento

por arriba de la línea base en una puntuación EXACT PRO de aproximadamente 6 puntos en 1 día. En algunas modalidades, una exacerbación aguda comprende un incremento por arriba de la línea base en una puntuación EXACT PRO promedio de
5 aproximadamente 6 puntos/día durante 3 días consecutivos, o un incremento en una puntuación EXACT PRO promedio de aproximadamente 12 puntos/día durante 3 días consecutivos.

En algunas modalidades, una exacerbación aguda comprende un incremento por arriba de la línea base en una
10 puntuación EXACT PRO durante 1 día de al menos aproximadamente 2 puntos, al menos aproximadamente 3 puntos, al menos aproximadamente 4 puntos, al menos aproximadamente 5 puntos, al menos aproximadamente 6 puntos, al menos aproximadamente 7 puntos, al menos aproximadamente 8 puntos,
15 al menos aproximadamente 9 puntos, al menos aproximadamente 10 puntos, al menos aproximadamente 11 puntos, y al menos aproximadamente 12 puntos. En algunas modalidades, una exacerbación aguda comprende un incremento por arriba de la línea base en una puntuación EXACT PRO durante dos días
20 consecutivos de al menos aproximadamente 2 puntos, al menos aproximadamente 3 puntos, al menos aproximadamente 4 puntos, al menos aproximadamente 5 puntos, al menos aproximadamente 6 puntos, al menos aproximadamente 7 puntos, al menos aproximadamente 8 puntos, al menos aproximadamente 9 puntos,
25 al menos aproximadamente 10 puntos, al menos aproximadamente 11 puntos, y al menos aproximadamente 12 puntos. En algunas modalidades, una exacerbación aguda comprende un incremento por arriba de la línea base en una puntuación EXACT PRO durante tres días consecutivos de al menos aproximadamente 2
30 puntos, al menos aproximadamente 3 puntos, al menos aproximadamente 4 puntos, al menos aproximadamente 5 puntos,

al menos aproximadamente 6 puntos, al menos aproximadamente 7 puntos, al menos aproximadamente 8 puntos, al menos aproximadamente 9 puntos, al menos aproximadamente 10 puntos, al menos aproximadamente 11 puntos, y al menos aproximadamente 12 puntos. En algunas modalidades, una exacerbación aguda comprende un incremento por arriba de la línea base en una puntuación EXACT PRO durante cuatro días consecutivos de al menos aproximadamente 2 puntos, al menos aproximadamente 3 puntos, al menos aproximadamente 4 puntos, al menos aproximadamente 5 puntos, al menos aproximadamente 6 puntos, al menos aproximadamente 7 puntos, al menos aproximadamente 8 puntos, al menos aproximadamente 9 puntos, al menos aproximadamente 10 puntos, al menos aproximadamente 11 puntos, y al menos aproximadamente 12 puntos. En algunas modalidades, una exacerbación aguda comprende un incremento por arriba de la línea base en una puntuación EXACT PRO durante cinco días consecutivos de al menos aproximadamente 2 puntos, al menos aproximadamente 3 puntos, al menos aproximadamente 4 puntos, al menos aproximadamente 5 puntos, al menos aproximadamente 6 puntos, al menos aproximadamente 7 puntos, al menos aproximadamente 8 puntos, al menos aproximadamente 9 puntos, al menos aproximadamente 10 puntos, al menos aproximadamente 11 puntos, y al menos aproximadamente 12 puntos.

Algunas modalidades incluyen métodos para reducir la tasa de hospitalizaciones relacionadas con trastornos respiratorios en una población de humanos que tiene un trastorno seleccionado de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y bronquitis crónica (BC). Algunos de tales métodos incluyen la administración a la población de un antibiótico en aerosol. En algunas modalidades, la tasa de

hospitalizaciones relacionadas con trastornos respiratorios es menor que aproximadamente 0.80 hospitalizaciones relacionadas con trastornos respiratorios/paciente por año, menor que aproximadamente 0.75 hospitalizaciones relacionadas con trastornos respiratorios/paciente por año, menor que aproximadamente 0.70 hospitalizaciones relacionadas con trastornos respiratorios/paciente por año, menor que aproximadamente 0.65 hospitalizaciones relacionadas con trastornos respiratorios/paciente por año, menor que aproximadamente 0.60 hospitalizaciones relacionadas con trastornos respiratorios/paciente por año, menor que aproximadamente 0.55 hospitalizaciones relacionadas con trastornos respiratorios/paciente por año, menor que aproximadamente 0.50 hospitalizaciones relacionadas con trastornos respiratorios/paciente por año, menor que aproximadamente 0.45 hospitalizaciones relacionadas con trastornos respiratorios/paciente por año, menor que aproximadamente 0.40 hospitalizaciones relacionadas con trastornos respiratorios/paciente por año, menor que aproximadamente 0.35 hospitalizaciones relacionadas con trastornos respiratorios/paciente por año, menor que aproximadamente 0.30 hospitalizaciones relacionadas con trastornos respiratorios/paciente por año, menor que aproximadamente 0.25 hospitalizaciones relacionadas con trastornos respiratorios/paciente por año, menor que aproximadamente 0.20 hospitalizaciones relacionadas con trastornos respiratorios/paciente por año, menor que aproximadamente 0.15 hospitalizaciones relacionadas con trastornos respiratorios/paciente por año, o menor que aproximadamente 0.10 hospitalizaciones relacionadas con trastornos respiratorios/paciente por año.

En algunas modalidades, la tasa de hospitalizaciones relacionadas con trastornos respiratorios comprende una tasa de hospitalización relacionada con exacerbación. En algunas modalidades, la tasa de hospitalización relacionada con exacerbación es menor que aproximadamente 0.5 hospitalizaciones relacionadas con exacerbación/paciente por año, menor que aproximadamente 0.4 hospitalizaciones relacionadas con exacerbación/paciente por año, menor que aproximadamente 0.3 hospitalizaciones relacionadas con exacerbación/paciente por año, menor que aproximadamente 0.2 hospitalizaciones relacionadas con exacerbación/paciente por año, o menor que aproximadamente 0.1 hospitalizaciones relacionadas con exacerbación/paciente por año. En algunas modalidades, la tasa de hospitalizaciones relacionadas con exacerbación es menor que aproximadamente 0.42 hospitalizaciones relacionadas con exacerbación/paciente por año, o menos que aproximadamente 0.27 hospitalizaciones relacionadas con exacerbación/paciente por año.

En algunas modalidades de los métodos, composiciones y usos proporcionados en la presente, la terapia de antibiótico en aerosol y/o de antibiótico comprende un aerosol de una solución que comprende levofloxacina u ofloxacina y un catión bivalente o trivalente.

En algunas modalidades de los métodos, composiciones y usos proporcionados en la presente, una población, e.g., una población de humanos, puede incluir pacientes que han experimentado recientemente una exacerbación aguda de un trastorno pulmonar. Por ejemplo, una población puede incluir pacientes que han experimentado

una exacerbación aguda de un trastorno pulmonar dentro de al menos aproximadamente 1 día, 5 días, 10 días, 15 días, 20 días, 25 días, y 30 días antes de recibir terapia de antibióticos en aerosol u otra terapia proporcionada en la presente. En algunas modalidades, una población puede incluir pacientes que han experimentado una exacerbación aguda de un trastorno pulmonar dentro de al menos aproximadamente 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, y 6 semanas antes de recibir terapia de antibióticos u otra terapia proporcionada en la presente. En algunas modalidades, una población puede incluir pacientes que han experimentado una exacerbación aguda de un trastorno pulmonar dentro de al menos aproximadamente 1 mes, 2 meses, 3 meses, 4 meses, 5 meses, 6 meses, 7 meses, 8 meses, 9 meses, 10 meses, 11 meses y 12 meses antes de recibir la terapia de antibióticos u otra terapia proporcionada en la presente.

En algunas modalidades de los métodos, composiciones y usos proporcionados en la presente, una población, e.g., una población de humanos, puede incluir pacientes que han recibido recientemente un tratamiento para una exacerbación aguda de un trastorno pulmonar. Por ejemplo, una población puede incluir pacientes que han recibido tratamiento para una exacerbación aguda de un trastorno pulmonar dentro de al menos aproximadamente 1 día, 5 días, 10 días, 15 días, 20 días, 25 días, y 30 días antes de recibir terapia de antibióticos u otra terapia proporcionada en la presente. En algunas modalidades, una población puede incluir pacientes que han recibido tratamiento para una exacerbación aguda de un trastorno pulmonar dentro de al menos aproximadamente 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, y 6 semanas antes

de recibir terapia de antibióticos u otra terapia proporcionada en la presente. En algunas modalidades, una población puede incluir pacientes que han recibido tratamiento para una exacerbación aguda de un trastorno pulmonar dentro de al menos aproximadamente 1 mes, 2 meses, 3 meses, 4 meses, 5 meses, 6 meses, 7 meses, 8 meses, 9 meses, 10 meses, 11 meses y 12 meses antes de recibir la terapia de antibióticos u otra terapia proporcionada en la presente.

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 día/mes.

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 mejorada puede administrarse utilizando un inhalador. En algunas modalidades, la fluoroquinolona 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 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 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 concentración de cationes bivalentes o trivalentes puede ser de aproximadamente 25 mM a aproximadamente 400 mM, de aproximadamente 50 mM a aproximadamente 400 mM, de aproximadamente 100 mM a aproximadamente 300 mM, de aproximadamente 100 mM a aproximadamente 250 mM, de aproximadamente 125 mM a aproximadamente 250 mM, de aproximadamente 150 mM a aproximadamente 250 mM, de aproximadamente 175 mM a aproximadamente 225 mM, de aproximadamente 180 mM a aproximadamente 220 mM, y de aproximadamente 190 mM a aproximadamente 210 mM. En algunas modalidades, el cloruro de magnesio, sulfato de magnesio, cloruro de zinc, o cloruro de cobre puede tener una

concentración de aproximadamente 5% a aproximadamente 25%, de aproximadamente 10% a aproximadamente 20%, y de aproximadamente 15% a aproximadamente 20%. En algunas modalidades, la relación de fluoroquinolona a 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 incluye 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 que 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, de aproximadamente 50 mg/ml a aproximadamente 200 mg/ml, de aproximadamente 75 mg/ml a aproximadamente 150 mg/ml, de aproximadamente 80 mg/ml a aproximadamente 125 mg/ml, de aproximadamente 80 mg/ml a aproximadamente 120 mg/ml, de aproximadamente 90 mg/ml a aproximadamente 125 mg/ml, de aproximadamente 90 mg/ml a aproximadamente 120 mg/ml, y de aproximadamente 90 mg/ml a aproximadamente 110 mg/ml.

La formulación puede tener una osmolaridad de

aproximadamente 300 mOsmol/kg hasta aproximadamente 500 mOsmol/kg, de aproximadamente 325 mOsmol/kg hasta aproximadamente 450 mOsmol/kg, de aproximadamente 350 mOsmol/kg hasta aproximadamente 425 mOsmol/kg, y de
5 aproximadamente 350 mOsmol/kg hasta aproximadamente 400 mOsmol/kg. En algunas modalidades, la osmolaridad de la formulación es mayor que aproximadamente 300 mOsmol/kg, aproximadamente 325 mOsmol/kg, aproximadamente 350 mOsmol/kg, aproximadamente 375 mOsmol/kg, aproximadamente 400 mOsmol/kg,
10 aproximadamente 425 mOsmol/kg, aproximadamente 450 mOsmol/kg, aproximadamente 475 mOsmol/kg, y aproximadamente 500 mOsmol/kg.

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

La formulación puede comprender un vehículo
20 farmacéutico convencional, un excipiente o lo similar (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), o sustancias auxiliares tales como agentes humectantes, agentes
25 emulsificadores, agentes solubilizadores, agentes amortiguadores de pH y lo similar (e.g., acetato de sodio, citrato de sodio, derivados de ciclodextrina, monolaurato de sorbitán, acetato de trietanolamina, oleato de trietanolamina y lo similar). En algunas modalidades, la formulación puede
30 carecer de un vehículo farmacéutico convencional, un excipiente o lo similar. Algunas modalidades incluyen una

formulación que carece de lactosa. Algunas modalidades comprenden lactosa a una concentración menor que aproximadamente 10%, 5%, 1% o 0.1%. En algunas modalidades, la formulación puede consistir esencialmente de levofloxacina u ofloxacina y un catión bivalente o trivalente.

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

En algunas modalidades, una formulación comprende una concentración de levofloxacina de aproximadamente 100 mg/ml, una concentración de cloruro de magnesio de aproximadamente 200 mM, un pH de aproximadamente 6.2 y una osmolaridad de aproximadamente 383 mOsmol/kg. En algunas modalidades, una formulación consiste esencialmente de una concentración de levofloxacina de aproximadamente 100 mg/ml, una concentración de cloruro de magnesio de aproximadamente 200 mM, un pH de aproximadamente 6.2 y una osmolaridad de aproximadamente 383 mOsmol/kg. En algunas modalidades, una formulación consiste de una concentración de levofloxacina de aproximadamente 100 mg/ml, una concentración de cloruro de magnesio de aproximadamente 200 mM, un pH de aproximadamente 6.2 y una osmolaridad de aproximadamente 383 mOsmol/kg.

Administración

Los antimicrobianos en aerosol pueden administrarse a una dosis terapéuticamente efectiva, e.g., una dosis suficiente para proporcionar los resultados del tratamiento

descrito en la presente. La cantidad del compuesto activo administrado puede depender del sujeto que se trata, de la severidad de la aflicción, de la manera y el esquema de administración y del juicio del médico que prescribe; por ejemplo, un rango de dosis probable para la administración del aerosol de levofloxacin sería de aproximadamente 20 a 300 mg dos veces al día, siendo seleccionados los agentes activos por sus vidas medias más largas o más cortas, respectivamente.

La administración de los agentes antimicrobianos descritos en la presente o de las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos puede ser mediante la inhalación del 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 de dosis unitaria adecuada para la administración única de una dosis precisa.

El agente antimicrobiano en aerosol puede administrarse ya sea solo o en algunas alternativas, en 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 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 5 ciclodextrina, monolaurato de sorbitán, acetato de trietanolamina, oleato de trietanolamina y lo similar). Generalmente, la formulación farmacéutica contendrá aproximadamente de 0.005% a 95%, preferentemente de aproximadamente 0.5% a 50% por peso de un compuesto de la 10 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.

En una modalidad preferida, las composiciones 15 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.

Por ejemplo, las composiciones líquidas farmacéuticamente administrables pueden prepararse 20 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 25 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 30 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.

Las composiciones descritas en la presente pueden administrarse con una frecuencia de 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 media e inferior. 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 de aproximadamente 5 micras generalmente no alcanzan el pulmón; por el contrario, tienden a chocar con la parte posterior de la garganta y se degluten y posiblemente se absorben oralmente. Las partículas que tienen diámetros de aproximadamente 2 a 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., de aproximadamente 0.5 a 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 desde entre aproximadamente 2 a 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 de aproximadamente 2 micras a aproximadamente 5 micras con una desviación geométrica estándar menor o igual a aproximadamente 2.5 micras, un diámetro aerodinámico medio de masa de aproximadamente 2.5 micras a aproximadamente 4.5 micras con una desviación geométrica estándar menor o igual a aproximadamente 1.8 micras, y un diámetro aerodinámico medio de masa de aproximadamente 2.8 micras a 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®,
5 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 Respironics, Inc.; y PARI LC-Plus®, PARI LC-Star®, producidos por PARI GmbH. Como un ejemplo adicional no limitante, se
10 incorpora en la presente la Patente de E.U. No. 6,196,219 mediante la referencia en su totalidad.

La cantidad del antibiótico que puede administrarse a los pulmones puede incluir al menos aproximadamente 20 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente
15 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,
20 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, aproximadamente 240 mg,
25 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, aproximadamente 340 mg,
30 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, aproximadamente 540 mg,
aproximadamente 550 mg, aproximadamente 560 mg,
5 aproximadamente 570 mg, aproximadamente 580 mg,
aproximadamente 590 mg, aproximadamente 600 mg,
aproximadamente 610 mg, aproximadamente 620 mg,
aproximadamente 630 mg, aproximadamente 640 mg,
aproximadamente 650 mg, aproximadamente 660 mg,
10 aproximadamente 670 mg, aproximadamente 680 mg,
aproximadamente 690 mg, aproximadamente 700 mg,
aproximadamente 710 mg, aproximadamente 720 mg,
aproximadamente 730 mg, aproximadamente 740 mg,
aproximadamente 750 mg, aproximadamente 760 mg,
15 aproximadamente 770 mg, aproximadamente 780 mg,
aproximadamente 790 mg, y aproximadamente 800 mg.

El aerosol puede administrarse a los pulmones en
menos de aproximadamente 10 minutos, aproximadamente 5
minutos, aproximadamente 4 minutos, aproximadamente 3
20 minutos, aproximadamente 2 minutos y aproximadamente 1
minuto.

Indicaciones

Los métodos y composiciones descritos en la
presente pueden utilizarse para tratar trastornos pulmonares
25 obstructivos, por ejemplo la enfermedad pulmonar obstructiva
crónica, bronquitis crónica (BC) y algunas asma.

En algunas modalidades, la incidencia y/o la
severidad de las exacerbaciones agudas pueden reducirse
mediante los métodos proporcionados en la presente. Las
30 exacerbaciones agudas pueden indicarse por la presencia de un
síntoma que incluye producción incrementada de esputo, un

esputo más purulento, cambio en el color del esputo, tos incrementada, silbido incrementado, opresión en el pecho, reducida tolerancia al ejercicio, fatiga incrementada, retención de fluidos, confusión aguda, disnea empeorada, y
5 combinaciones de los mismos. Además, una exacerbación aguda puede incluir un deterioro respiratorio sintomático que requiere el tratamiento con agentes antibióticos, corticosteroides sistémicos, hospitalización, o una combinación de estos tratamientos.

10 En algunas modalidades, se reduce la incidencia de las exacerbaciones agudas en un sujeto. El período entre las exacerbaciones agudas puede incrementarse por aproximadamente 1 día, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 7 días, 8 días, 9 días, y 10 días, se incrementará aproximadamente 1
15 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 7 semanas, 8 semanas, 9 semanas, y 10 semanas, se incrementará por aproximadamente 1 mes, 2 meses, 3 meses, 4 meses, 5 meses, 6 meses, 7 meses, 8 meses, 9 meses, 10 meses, 11 meses, y 12 meses, se incrementará por 1 año, y 2 años.
20 En algunas modalidades, se prevendrán las exacerbaciones agudas en un paciente.

En algunas modalidades, los métodos y composiciones proporcionados en la presente pueden reducir el tiempo promedio de hospitalización para un paciente que sufre de una
25 exacerbación aguda. El tiempo promedio de hospitalización puede medirse, por ejemplo, como el tiempo desde el inicio del tratamiento en el hospital hasta el tiempo en que la exacerbación aguda se disminuye o se elimina suficientemente de tal manera que el paciente se retire del hospital. En
30 tales modalidades, el tiempo promedio de hospitalización para el paciente es menor que el tiempo promedio de

hospitalización para un paciente que sufre de una exacerbación aguda que no se trata con el antibiótico. El tiempo promedio de hospitalización para un paciente que sufre de una exacerbación aguda puede reducirse por al menos aproximadamente 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% y 90%. El tiempo promedio de hospitalización para un paciente que sufre de una exacerbación aguda puede reducirse por al menos aproximadamente 1 día, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 7 días, 8 días, 9 días, y 10 días. El tiempo promedio de hospitalización para un paciente que sufre de una exacerbación aguda puede ser menor que aproximadamente 1 día, 5 días y 10 días.

La severidad y/o la duración de las exacerbaciones agudas pueden medirse mediante una variedad de métodos. Un ejemplo es una herramienta de exacerbaciones de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EXACT) con una medición del resultado de 14 conceptos reportados por el paciente (PRO) diseñado para estandarizar el procedimiento de medición para evaluar la frecuencia, severidad y duración de las exacerbaciones agudas de la EPOC en pruebas clínicas (Jones P. et al., (2007) "Quantifying of severity of exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease: adaptations to the definition to allow quantification" (Cuantificación de la severidad de las exacerbaciones en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica: adaptaciones a la definición para permitir la cuantificación) Proc. Am Thorac Soc., 4:597-601, incorporada mediante la referencia en su totalidad). El EXACT PRO puede incluir un cuestionario diario completado por los pacientes para reportar cualquier síntoma y exacerbación. Los pacientes pueden utilizar definiciones estándar y los conceptos en el cuestionario se refieren a falta de

respiración, tos y esputo, síntomas en el pecho, síntomas globales, intervención del cuidado de la salud y cambios en las medicaciones durante el día. En tales métodos, una exacerbación puede incluir un incremento de al menos 2 desviaciones estándar por arriba de una puntuación de línea base promedio de un paciente individual durante al menos 2 días consecutivos, sirviendo el primero de los dos días como el día de inicio. Los PROs pueden evaluar cualquier aspecto del estado de salud de un paciente que proviene directamente del paciente (i.e., sin la interpretación de las respuestas del paciente por un médico o alguien más) y pueden utilizarse para medir el impacto de una intervención en uno o más aspectos del estado de salud del paciente. En EPOC o BC, los PROs pueden cuantificar síntomas registrados durante una exacerbación, ya sea o no que el paciente busque atención médica. Un incremento en la puntuación EXACT PRO puede asociarse con una exacerbación y se caracteriza por el empeoramiento en los síntomas crónicos que incluyen, pero no se limitan a, falta de respiración, tos, opresión en el pecho y sonambulismo. En más ejemplos, el EXACT PRO puede incluir términos y puntuaciones que se refieren a la presencia de un síntoma que incluye incremento en la producción de esputo, esputo más purulento, cambio en el color del esputo, tos incrementada, silbido incrementado, opresión en el pecho, reducida tolerancia al ejercicio, fatiga incrementada, retención de fluidos, confusión aguda, disnea empeorada, y combinaciones de los mismos. Además, el EXACT puede incluir términos y puntuaciones que se refieren al deterioro respiratorio sintomático que requiere tratamiento con agentes antibióticos, corticosteroides sistémicos, hospitalización, o una combinación de estos tratamientos.

Más ejemplos de métodos para medir la severidad y/o la duración de las exacerbaciones agudas incluyen el uso de índices tales como el cuestionario respiratorio de St. George (SGRQ), el cuestionario de signos y síntomas (Meguro et al., 5 (2007) "Development and validation of an improved, COPD-specific version of the ST George's Respiratory Questionnaire" (Desarrollo y validación de una versión mejorada específica para EPOX del cuestionario respiratorio de St George) Chest 132:456-63, incorporada mediante la referencia en su 10 totalidad). El SGRQ es un instrumento específico para la enfermedad, diseñado para medir el impacto en la salud general, en la vida diaria, y en el bienestar percibido y que se ha desarrollado para su uso por pacientes con obstrucción en vías respiratorias fija y reversible. Las puntuaciones 15 para estos componentes y la puntuación resumida se basan en una escala de 100 puntos. En algunas modalidades, los métodos y composiciones proporcionados en la presente incluyen lograr un índice SGRQ más ventajoso en pacientes con un trastorno pulmonar obstructivo crónico.

20 En más modalidades, los métodos y composiciones proporcionados en la presente incluyen lograr un índice BODE más ventajoso en pacientes con un trastorno pulmonar obstructivo. El índice BODE es un sistema multidimensional de puntuación que evalúa los aspectos respiratorios, de 25 percepción y sistémicos de la EPOC que categorizarían mejor la enfermedad. El índice se refiere a un índice de masa corporal (B), el grado de obstrucción de las vías respiratorias (O), la disnea funcional (D), y la capacidad de ejercicio E, (Celli BR, et al., The body-mass index, airflow 30 obstruction, dyspnea and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease (El índice de masa corporal, la

obstrucción de vías respiratorias, la disnea y el índice de capacidad de ejercicio en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica). N Engl J Med 2004 Mar 4;350 (10):1005-12, incorporada mediante la referencia en su totalidad).

5 Aún en más modalidades, los métodos y composiciones proporcionados en la presente incluyen lograr un índice más ventajoso en pacientes con un trastorno pulmonar obstructivo, en donde el índice incluye la escala Modified Medical Research Council (MMRC) (Consejo de la investigación médica
10 modificada), el índice de disnea de línea base (BDI) y el diagrama de gasto de oxígeno (OCD) (Chhabra et al., (2009) "Evaluation of three scales of dyspnea in chronic obstructive pulmonary disease" (Evaluación de tres escalas de la disnea en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica) Ann Thorac Med
15 4:128-32, incorporada mediante la referencia en su totalidad).

Más modalidades incluyen tratar una infección que comprende una o más bacterias que pueden incluir *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas fluorescens*, *Pseudomonas acidovorans*,
20 *Pseudomonas alcaligenes*, *Pseudomonas putida*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Aeromonas hydrophilia*, *Escherichia coli*, *Citrobacter Freundii*, *Salmonella typhimurium*, *Salmonella typhi*, *Salmonella paratyphi*, *Salmonella enteritidis*, *Shigella dysenteriae*, *Shigella flexnerim* *Shigella sonnei*, *Enterobacter*
25 *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*,
30 *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*,
5 *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*,
10 *Francisella tularensis*, *Kingella* y *Moraxella*. En algunas
modalidades, la infección pulmonar puede incluir una bacteria
anaeróbica gram negativa. En más modalidades, la infección
pulmonar puede incluir una o más de las bacterias
seleccionadas del grupo que consiste de *Bacteroides fragilis*,
15 *Bacteroides distasonis*, el grupo de homología de *Bacteroides*
3452^a, *Bacteroides vulgatus*, *Bacteroides ovalus*, *Bacteroides*
thetaiotaomicron, *Bacteroides uniformis*, *Bacteroides*
eggerthii y *Bacteroides splanchnicus*. En algunas
modalidades, la infección pulmonar puede incluir una bacteria
20 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*,
25 *Streptococcus milleri*, *Streptococcus* (Grupo G), *Streptococcus*
(GGrupo C/F), *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*,
Staphylococcus aureus, *Staphylococcus epidermidis*,
Staphylococcus saprophyticus, *Staphylococcus intermedius*,
Staphylococcus hyicus subsp. *Hyicus*, *Staphylococcus*
30 *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 *Clostridium difficile*, *Clostridium perfringens*, *Clostridium*
5 *tetini* y *Clostridium botulinum*. En algunas modalidades, la infección pulmonar puede incluir una bacteria ácido-alcohol resistente. En algunas modalidades, la infección pulmonar puede incluir una o más bacterias seleccionadas del grupo que consiste de *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium*,
10 *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*
15 *pneumoniae*.

EJEMPLOS

Ejemplo 1 - Estudio clínico fase 1b en la administración de levofloxacin
a pacientes de BC

Se llevó a cabo un estudio controlado por placebo, único-oculto, aleatorizado, multicentral, de fase 1b para
20 evaluar dos regímenes de dosis de levofloxacin formulada con MgCl₂ (240 mg, al día y 240 mg cada tercer días) administrada durante 5 días por vía en aerosol a pacientes de BC estables. Las formulaciones utilizadas para los fármacos del estudio se
25 muestran en la Tabla 1.

TABLA 1

	Levofloxacin con MgCl ₂ 100 mg/ml	Placebo
Levofloxacin, mg/ml (mM)	100 (272)	0
Magnesio, mg/ml (mM)	4.9 (200)	0
Cloruro, mg/ml (mM)	14.2 (400)	0
pH	6 a 8	6 a 8
30 Osmolalidad, mOsmol/kg	300 a 500	300 a 500
Salina	n/a	0.9%

Los fármacos del estudio se administraron mediante aerosol utilizando un dispositivo PARI eFlow® modificado (fabricado por PARI GmbH Moosstrasse 3, D-82319 Starnberg, Alemania). El nebulizador PARI eFlow® utiliza una malla vibratoria para nebulizar la medicación y suministrar la medicación con un tamaño de partícula de aproximadamente 3.5 a 4.0 µm. Los pacientes se incluyeron en el estudio si tenían síntomas consistentes con BC, pero que no tuvieron ningún episodio documentado de exacerbación aguda de BC que requiriera tratamiento dentro de los 60 días antes del Día 1. Se excluyeron los pacientes de la prueba si su uso actual de corticosteroides orales excedía dosis equivalentes a 10 mg de prednisona/día o 20 mg de prednisona cada tercer día. La Tabla 2 resume el uso del corticoesteroide de pacientes seis meses antes del estudio.

TABLA 2

Adrenérgicos/fármacos para enfermedad obstructiva de vías respiratorias	Levofloxacina formulada con MgCl ₂ 240 mg al día N = 9	Levofloxacina formulada con MgCl ₂ 240 mg cada tercer día N = 8	Placebo N = 4
Budesonida con fumarato de formoterol	0	1	0
Seretida	3	3	2
Glucocorticoides			
Prednisona	1	2	1
Triamcinolona	0	1	1
Número total de pacientes que utilizaron corticoesteroides 6 meses antes del estudio	4	5	3

25

Evaluaciones de la función pulmonar

Todos los pacientes experimentaron pruebas de función pulmonar para determinar los parámetros que incluían su FVC (capacidad vital forzada) y FEV₁ (volumen de expiración forzado en 1 segundo) de acuerdo con los estándares de espirometría de la American Thoracic Society

30

(Sociedad torácica americana) (Pellegrino R, et al., 2005. Interpretative strategies for lung function tests (Estrategias interpretativas para pruebas de función pulmonar) Eur Respir J 26: 948-968, incorporada mediante la
5 referencia en su totalidad). La Tabla 3 resume los datos de FEV₁ para los cambios desde la pre-dosis en el Día 1 y el Día 5, en donde los valores de línea base fueron el Día 1 pre-dosis.

Tabla 3

10

15

20

25

30

	Parámetro	Levofloxacin con MgCl ₂ 240 mg QD (n=9)		Levofloxacin con MgCl ₂ 240 mg BID (n=8)		Placebo (n=4)	
		FEV ₁ (L)	Cambio de Porcentaje de Línea Basal	FEV ₁ (L)	Cambio de Porcentaje de Línea Basal	FEV ₁ (L)	Cambio de Porcentaje de Línea Basal
Día 1 pre-dosis	Promedio (DE)	1.45 (0.71)	N/A	1.37 (0.70)	N/A	1.16 (0.84)	N/A
	Medio	1.28	N/A	1.12	N/A	0.90	N/A
	Mínimo Máximo	0.56, 2.82	N/A	0.78, 2.68	N/A	0.50, 2.34	N/A
Día 1 pre-dosis a 30 minutos post-dosis	Promedio (DE)	1.42 (0.81)	-5.13 (10.11)	1.32 (0.71)	-4.55 (11.74)	1.16 (0.83)	0.82 (11.46)
	Medio	1.17	-7.75	1.12	-3.25	0.90	2.78
	Mínimo Máximo	0.51, 2.86	-22.22, 12.75	0.68, 2.63	-24.73, 16.67	0.54, 2.31	14.28, 12.00
Día 1 pre-dosis a 2 horas post- dosis	Promedio (DE)	1.43 (0.78)	-4.30 (10.92)	1.29 (0.81)	-9.10 (14.58)	1.16 (0.89)	-3.18 (15.26)
	Medio	1.15	0.00	1.02	-14.97	0.89	1.64
	Mínimo Máximo	0.43, 2.84	-23.21, 8.45	0.61, 3.04	-27.38, 13.43	0.47, 2.37	-25.40, 9.40
Día 5 pre-dosis	Promedio (DE)	1.55 (0.90)	N/A	1.37 (0.66)	N/A	1.14 (0.86)	N/A
	Medio	1.25	N/A	1.17	N/A	0.82	N/A
	Mínimo Máximo	0.58, 2.94	N/A	0.73, 2.68	N/A	0.54, 2.36	N/A
Día 5 pre-dosis a 30 minutos post-dosis	Promedio (DE)	1.50 (0.90)	-3.83 (5.58)	1.39 (0.80)	-0.84 (13.36)	1.13 (0.87)	-1.53(5.29)
	Medio	1.16	-3.70	1.05	0.94	0.84	0.21
	Mínimo Máximo	0.60, 2.88	-10.00, 3.45	0.75, 3.13	-22.68, 16.79	0.49, 2.37	-9.26, 2.73
Día 5 pre-dosis a 2 horas post- dosis	Promedio (DE)	1.52 (0.93)	-2.60 (8.20)	1.28 (0.72)	-8.71 (11.37)	1.17 (0.95)	0.38 (9.53)
	Medio	1.20	0.34	0.97	-12.99	0.84	3.60
	Mínimo Máximo	0.61, 2.96	-17.82, 5.17	0.63, 2.84	-20.83, 7.14	0.47, 2.53	-12.96, 7.27

En la línea base, los valores de FEV₁ promedio y medios fueron ligeramente mayores en los grupos de tratamiento de levofloxacin con MgCl₂ en comparación con el grupo de placebo. Las diferencias observadas en la línea
5 base se debieron probablemente al pequeño tamaño de la muestra del grupo de placebo. Los cambios observados en FEV₁ y los resultados de otras pruebas de función pulmonar (datos no mostrados) no fueron significativos ni clínicamente relevantes.

10 Evaluaciones de seguridad

Todos los eventos adversos fueron suaves o moderados en severidad y generalmente auto limitantes, con la excepción de un evento severo adverso. El perfil de los eventos adversos reportados entre 240 mg al día y 240 mg cada
15 tercer día de levofloxacin con MgCl₂ fueron similares. Once pacientes (64.7%) tratados con levofloxacin con MgCl₂ experimentaron al menos un evento adverso: 6/9 pacientes (66.7%) en el grupo de 240 mg al día y 5/8 pacientes (62.5%) en el grupo de 240 mg cada tercer día. Inesperadamente,
20 ningún paciente en el grupo de placebo reportaron un evento adverso o un evento adverso serio. El evento adverso más comúnmente reportado fue disgeusia con 2 pacientes (22.2%) reportando disgeusia en el grupo de 240 mg al día y 4 pacientes (50.0%) en el grupo de 240 mg cada tercer día.
25 Otros indicadores para evaluar la seguridad de los fármacos del estudio tales como los resultados clínicos de laboratorio, los exámenes físicos, las mediciones de signos vitales, la oximetría de pulso, las pruebas de función pulmonar y las ECGs indicaron que los dos regímenes de dosis
30 de levofloxacin formulada con MgCl₂ fueron bien tolerados. En general, la levofloxacin formulada con MgCl₂ fue bien

tolerada con perfiles de seguridad similares observados en los 2 regímenes de dosis de levofloxacina formulada con MgCl_2 , 240 mg al día y 240 mg cada tercer día, administrada durante 5 días. Los resultados de seguridad de este estudio soportaron la evaluación adicional de la levofloxacina formulada con MgCl_2 (solución de levofloxacina para inhalación) en un estudio clínico de Fase 2 para evaluar la seguridad y la eficacia de la levofloxacina formulada con MgCl_2 en la prevención de las exacerbaciones agudas en pacientes de EPOC.

Ejemplo 2 - Estudio clínico de Fase 2: administración de levofloxacina formulada con MgCl_2 en pacientes de EPOC

Se llevó a cabo un estudio clínico para evaluar la seguridad, tolerabilidad y eficacia de la levofloxacina formulada con MgCl_2 en pacientes de EPOC. El estudio fue un estudio controlado por placebo, doble-oculto, aleatorizado, multicentral de Fase 2. Se administraron al paciente 240 mg cada tercer día de levofloxacina formulada con MgCl_2 o placebo. Las formulaciones del fármaco del estudio y del placebo se muestran en la Tabla 4.

TABLA 4

	Levofloxacina formulada con MgCl_2	Placebo
Levofloxacina, mg/ml (mM)	100 (272)	0
Magnesio, mg/ml (mM)	4.9 (200)	0
Cloruro, mg/ml (mM)	14.2 (400)	0
pH	6 a 8	4.5 a 7.5
Osmolalidad, mOsm/kg	300 a 500	270 a 300
Salina	n/a	0.9%
Riboflavina 5'-fosfato, $\mu\text{g/ml}$	0	4

El fármaco y el placebo del estudio se administraron utilizando un nebulizador PARI eFlow® modificado. El estudio incluyó una serie de al menos seis,

pero no más de 12, ciclos de tratamiento. Cada ciclo de tratamiento fue de 28 días. En cada ciclo de tratamiento, se administraron a los pacientes ya sea 240 mg cada tercer día de levofloxacina con $MgCl_2$ o placebo durante 5 días consecutivos.

Población de pacientes

Se estudiaron aproximadamente 300 pacientes. Los criterios para incluir a los pacientes en este estudio incluyeron aquellos que tenían: (1) una historia de EPOC con producción de esputo mucopurulento (amarillo, verde o café/bronceado) en la mayor parte de los días, incluso cuando no tenían exacerbación; (2) un FEV_1 medido $< 70\%$ de FEV_1 pronosticado (administración post-broncodilatador) y $FEV_1/FVC < 0.7$ (post-broncodilatador) al visualizar en base a los valores pronosticados utilizando la edad, la altura y el sexo, utilizando los criterios Hankinson y N. Hanes; (3) que tuvieron al menos dos episodios de exacerbación aguda documentados durante los 12 meses precedentes antes del Día 1 del Ciclo 1, los episodios de exacerbación aguda incluyen episodios que requieren agentes antibióticos, corticosteroides sistémicos, hospitalización o una combinación de estos tratamientos; (4) que no tuvieron ningún episodio de exacerbación aguda que requiriera tratamiento dentro de los 30 días anteriores al Día 1 del Ciclo 1; (5) una historia de tratamiento estable durante 30 días antes del Día 1 del Ciclo 1, si el paciente está recibiendo terapia crónica con broncodilatadores inhalados de acción prolongada y/o esteroides inhalados o sistémicos; y (6) una historia de fumador de por vida de al menos 10 paquetes-años. Los criterios para excluir a los pacientes de este estudio incluyeron aquellos que tenían cualquier trastorno en el

tracto respiratorio diferente a EPOC que se considerara clínicamente relevante, por ejemplo, una historia de un diagnóstico primario de asma, carcinoma bronquial, tuberculosis pulmonar, fibrosis quística, o bronquiectasia
5 difusa.

La población de pacientes incluyó una población de eficacia evaluable (EE), una población modificada de intento de tratamiento (MITT), y una población de farmacocinética (PK). La población de EE incluyó a todos los pacientes
10 enrolados en el estudio quienes completaron el 80% de sus ciclos de tratamiento sin violaciones mayores al protocolo. La población de EE incluyó a todos los pacientes enrolados sin violaciones mayores al protocolo y que no fallaron en completar 2 o más ciclos de tratamiento consecutivos desde la
15 línea base hasta la visita final. La composición del ciclo de tratamiento incluyó recibir al menos 80% del fármaco del estudio (MP-376/placebo) dentro de cada ciclo. La población de MITT incluyó a todos los pacientes enrolados en el estudio que recibieron al menos una dosis del fármaco del estudio.
20 La población de PK incluyó a todos los pacientes que recibieron al menos una dosis del fármaco del estudio y que tuvieron al menos una muestra de PK recolectada. Las Tablas 5 y 6 resumen las características demográficas y de línea base para la población de MITT y la población de EE,
25 respectivamente.

TABLA 5

		Población de MITT	Placebo (N=108)	MP-376 240 mg cada tercer día (N=214)	Total (N=322)
5	Edad (años)	Promedio (SD)	63.4 (9.06)	64.0 (9.14)	63.8 (9.10)
		Media	64.0	65.0	64.0
		Min., Max	41.81	43.83	41.83
	Sexo	Hombre	56 (51.9%)	113 (52.8%)	169 (52.5%)
		Mujer	52 (48.1%)	101 (47.2%)	153 (47.5%)
10	Etnicidad	Hispano o latino	5 (4.6%)	3 (1.4%)	8 (2.5%)
		No hispano ni latino	103 (95.4%)	211 (98.6%)	314 (97.5%)
15	Raza	Amerindio o nativo de Alaska	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		Asiático	1 (0.9%)	1 (0.5%)	2 (0.6%)
		Negro o afroamericano	9 (8.3%)	19 (8.9%)	28 (8.7%)
		Hawaiano nativo o de otra isla del Pacífico	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		Blanco	97 (89.8%)	194 (90.7%)	291 (90.4%)
		Otra	1 (0.9%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
	Peso (kg)	Promedio (SD)	82.5 (20.39)	83.4 (21.25)	83.1 (20.94)
		Media	79.2	82.4	81.2
		Min, max	46.3, 132.9	44.0, 170.1	44.0, 170.1
20	BMI (kg/m ²)	Promedio (SD)	29.1 (6.47)	29.0 (6.45)	29.0 (6.45)
		Media	28.2	28.6	28.5
		Min, max	19.0, 53.6	14.7, 50.8	14.7, 53.6
25	FEV ₁ (L)	Promedio (SD)	1.25 (0.56)	1.22 (0.55)	1.23 (0.55)
		Media	1.13	1.14	1.14
		Min, max	0.13, 3.10	0.31, 3.50	0.13, 3.50

5

Población de MITT		Placebo (N=108)	MP-376 240 mg cada tercer día (N=214)	Total (N=322)
Porcentaje pronosticado de FEV ₁	Promedio (SD)	44.3 (17.83)	43.0 (16.30)	43.5 (16.81)
	Media	41.9	42.0	42.0
	Min, max	4.3, 90.0	12.0, 109.0	4.3, 109.0
	< 30	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	30 - < 50	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	50 - < 80	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	≥ 80	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
FVC (L)	Promedio (SD)	2.48 (0.87)	2.39 (0.78)	2.42 (0.81)
	Media	2.32	2.30	2.31
	Min, max	0.22, 5.36	1.00, 6.09	0.22, 6.09
Porcentaje pronosticado de FVC	Promedio (SD)	66.4 (17.48)	63.6 (16.59)	64.5 (16.91)
	Media	64.7	62.6	63.8
	Min, max	5.7, 113.1	19.0, 126.6	5.7, 126.6
Proporción de FEV ₁ /FVC	Promedio (SD)	0.52 (0.15)	0.52 (0.18)	0.52 (0.17)
	Media	0.51	0.52	0.51
	Min, max	0.29, 0.92	0.18, 2.25	0.18, 2.25
¿ha recibido alguna vez la vacuna del neumococo?	Si	61 (56.5%)	140 (65.4%)	201 (62.4%)
	No	23 (21.3%)	41 (19.2%)	64 (19.9%)
	desconocido	24 (22.2%)	33 (15.4%)	57 (17.7%)
¿recibió la vacuna de influenza durante la temporada 2008/2009?	Si	74 (68.5%)	152 (71.0%)	226 (70.2%)
	No	32 (29.6%)	62 (29.0%)	94 (29.2%)
	desconocido	2 (1.9%)	0 (0.0%)	2 (0.6%)
¿es fumador actualmente?	Si	44 (40.7%)	99 (46.3%)	143 (44.4%)
	No	64 (59.3%)	115 (53.7%)	179 (55.6%)

		Población de MITT	Placebo (N=108)	MP-376 240 mg cada tercer día (N=214)	Total (N=322)
5	Número de años de fumador regular de cigarrillos	Promedio (SD)	36.4 (11.66)	39.5 (10.80)	38.4 (11.17)
		Media	36.5	40.0	40.0
		Min, max	7, 67	10, 65	7, 67
10	Paquetes por año fumados [1]	Promedio (SD)	53.5 (30.31)	59.3 (35.79)	57.4 (34.11)
		Media	46.0	50.0	50.0
		Min, max	2.5 180.0	10.0, 260.1	2.5, 260.1
15	Terapia prescrita doméstica/oxígeno	Si	35 (32.4%)	82 (38.3%)	117 (36.3%)
		No	73 (67.6%)	132 (61.7%)	205 (63.7%)
15	Número de episodios de exacerbación aguda documentados en los pasados 12 meses	Promedio (SD)	2.1 (0.75)	2.1 (0.65)	2.1 (0.68)
		Media	2.0	2.0	2.0
		Min, max	0, 5	0, 5	0, 5
20	Número de pacientes que toman medicaciones en la línea base para EPOC	Corticosteroides inhalados y sistémicos	65 (60.2%)	142 (66.4%)	207 (64.3%)
		Agonistas beta de acción prolongada	60 (55.6%)	124 (57.9%)	184 (57.1%)
		Agentes anti-muscarínicos de acción prolongada	51 (47.2%)	90 (42.1%)	141 (43.8%)
	[1] Calculado como paquetes promedio por día multiplicados por los años de fumador				

TABLA 6

	Población de EE		Placebo (N=86)	MP-376 240 mg cada tercer día (N=175)	Total (N=261)
5	Edad (años)	Promedio (SD)	63.0 (8.84)	63.7 (8.96)	63.5 (8.91)
		Media	63.5	65.0	64.0
		Min., Max	41.81	44.83	41.83
10	Sexo	Hombre	45 (52.3%)	92 (52.6%)	137 (52.5%)
		Mujer	41 (47.7%)	83 (47.4%)	124 (47.5%)
15	Etnicidad	Hispano o latino	5 (5.8%)	3 (1.7%)	8 (3.1%)
		No hispano ni latino	81 (94.2%)	172 (98.3%)	253 (96.9%)
20	Raza	Amerindio o nativo de Alaska	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		Asiático	1 (1.2%)	1 (0.6%)	2 (0.8%)
		Negro o afroamericano	7 (8.1%)	16 (9.1%)	23 (8.8%)
		Hawaiano nativo o de otra isla del Pacífico	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		Blanco	77 (89.5%)	158 (90.3%)	235 (90.0%)
		Otra	1 (1.2%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
25	Peso (kg)	Promedio (SD)	83.0 (20.36)	84.2 (21.24)	83.8 (20.92)
		Media	79.8	82.7	82.2
		Min, max	46.3, 132.9	44.0, 170.1	44.0, 170.1
	BMI (kg/m ²)	Promedio (SD)	29.2 (6.64)	29.2 (6.37)	29.2 (6.45)
		Media	28.7	28.9	28.8
		Min, max	19.0, 53.6	16.4, 50.8	16.4, 53.6

5

10

15

20

25

Población de EE		Placebo (N=86)	MP-376 240 mg cada tercer día (N=175)	Total (N=261)
FEV ₁ (L)	Promedio (SD)	1.29 (0.58)	1.24 (0.57)	1.26 (0.57)
	Media	1.16	1.16	1.16
	Min, max	0.13, 3.10	0.31, 3.50	0.13, 3.50
Porcentaje pronosticado de FEV ₁	Promedio (SD)	45.4 (18.15)	43.5 (16.48)	44.1 (17.04)
	Media	43.9	42.0	42.6
	Min, max	4.3, 90.0	14.9, 109.0	4.3, 109.0
	< 30	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	30 - < 50	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	50 - < 80	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	≥ 80	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
FVC (L)	Promedio (SD)	2.49 (0.89)	2.41 (0.79)	2.44 (0.83)
	Media	2.30	2.31	2.31
	Min, max	0.22, 5.36	1.00, 6.09	0.22, 6.09
Porcentaje pronosticado de FVC	Promedio (SD)	66.4 (18.11)	63.7 (16.65)	64.6 (17.16)
	Media	65.0	63.0	63.0
	Min, max	5.7, 113.1	19.0, 126.6	5.7, 126.6
Proporción de FEV ₁ /FVC	Promedio (SD)	0.53 (0.15)	0.53 (0.19)	0.53 (0.18)
	Media	0.52	0.53	0.52
	Min, max	0.25, 0.92	0.18, 2.25	0.18, 2.25
¿ha recibido alguna vez la vacuna del neumococo?	Si	48 (55.8%)	115 (65.7%)	163 (62.5%)
	No	19 (22.1%)	34 (19.4%)	53 (20.3%)
	desconocido	19 (22.1%)	26 (14.9%)	45 (17.2%)

	Población de EE	Placebo (N=86)	MP-376 240 mg cada tercer día (N=175)	Total (N=261)
5	¿recibió la vacuna de influenza durante la temporada 2008/2009?	Si 60 (69.8%)	124 (70.9%)	184 (70.5%)
		No 24 (27.9%)	51 (29.1%)	75 (28.7%)
		desconocido 2 (2.3%)	0 (0.0%)	2 (0.8%)
	¿es fumador actualmente?	Si 38 (44.2%)	79 (45.1%)	177 (44.8%)
10		No 48 (55.8%)	96 (54.9%)	144 (55.2%)
	Número de años de fumador regular de cigarrillos	Promedio (SD) 37.3 (11.73)	38.9 (10.72)	38.4 (11.06)
		Media 38.0	40.0	40.0
		Min, max 10, 67	10, 64	10, 67
	Paquetes por año fumados [1]	Promedio (SD) 55.6 (31.79)	59.4 (36.39)	58.1 (34.92)
15		Media 46.8	50.0	50.0
		Min, max 2.5 180.0	10.0, 260.1	2.5, 260.1
	Terapia prescrita doméstica/oxígeno	Si 26 (30.2%)	67 (38.3%)	93 (35.6%)
		No 60 (69.8%)	108 (61.7%)	168 (64.4%)
	Número de episodios de exacerbación aguda documentados en los pasados 12 meses	Promedio (SD) 2.3 (0.67)	2.2 (0.54)	2.2 (0.58)
20		Media 2.0	2.0	2.0
		Min, max 2, 5	2, 5	2, 5
	Número de pacientes que toman medicaciones en la línea base para EPOC	Corticosteroides inhalados y sistémicos 50 (58.1%)	116 (66.3%)	166 (63.6%)
		Agonistas beta de acción prolongada 48 (55.8%)	97 (55.4%)	145 (55.6%)
25		Agentes anti-muscarínicos de acción prolongada 39 (45.3%)	72 (41.1%)	111 (42.5%)
[1] Calculado como paquetes promedio por día multiplicados por los años de fumador				

Criterios de valoración del estudio

La eficacia se evaluó utilizando: (1) la incidencia, la duración y la severidad de los eventos de exacerbación; (2) microbiología del esputo; (3) pruebas de función pulmonar; (4) calidad de vida/síntomas y signos; y

(5) el índice BODE.

Exacerbaciones

Las exacerbaciones agudas de EPOC, que incluyen la tasa de exacerbaciones agudas de EPOC entre los dos grupos de tratamiento fueron un criterio de valoración primario del estudio. Una exacerbación aguda incluyó un deterioro respiratorio sintomático que requirió tratamiento con agentes antibióticos, corticosteroides sistémicos, hospitalización o una combinación de estos tratamientos. Además, las exacerbaciones se caracterizaron por una incrementada producción de esputo, un esputo más purulento, un cambio en el color del esputo, tos incrementada. Silbido incrementado, opresión en el pecho, reducida tolerancia al ejercicio, fatiga incrementada, retención de fluidos, confusión aguda, disnea empeorada.

Las características de una exacerbación aguda se midieron utilizando observaciones que incluyeron, por ejemplo, la medicación requerida. El análisis primario de eficacia incluyó una comparación de las tasas de exacerbación entre el grupo de tratamiento con levofloxacina y el grupo de tratamiento con placebo. El análisis secundario de eficacia incluyó una comparación de las características de cualquier exacerbación entre el grupo de tratamiento con levofloxacina y el grupo de tratamiento con placebo. Observaciones adicionales que se midieron incluyeron también la dosis de medicación requerida, la fecha de inicio de una exacerbación aguda y la duración de la exacerbación aguda.

La duración y la severidad de una primera exacerbación aguda se analizaron desde el Ciclo 1 hasta la visita final. La duración de una exacerbación aguda incluyó el tiempo desde el inicio del tratamiento con antibióticos

y/o corticosteroides sistémicos hasta el final del tratamiento con antibiótico y/o corticoesteroide sistémico. La severidad de una exacerbación aguda se midió, por ejemplo, como 'moderada' en donde se requiere el uso de antibióticos y/o corticosteroides sistémicos y como 'severa' en donde se requiere hospitalización.

Además, los pacientes completaron un cuestionario diario para reportar cualquier síntoma y exacerbación. Los pacientes utilizaron definiciones y conceptos estándar incluyendo las preguntas relacionadas con la falta de respiración, tos y esputo, síntomas en el pecho, síntomas globales, intervención del cuidado de la salud y cambios en las medicaciones durante el día. Las definiciones estándar se proporcionaron por una herramienta de exacerbaciones de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EXACT). EXACT proporcionó una medición del resultado de 14 conceptos reportados por el paciente (PRO) diseñada para estandarizar el procedimiento de medición para evaluar la frecuencia, severidad y duración de las exacerbaciones agudas de la EPOC en pruebas clínicas (Jones P. et al., (2007) "Quantifying of severity of exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease: adaptations to the definition to allow quantification" (Cuantificación de la severidad de las exacerbaciones en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica: adaptaciones a la definición para permitir la cuantificación) Proc. Am Thorac Soc., 4:597-601, incorporada mediante la referencia en su totalidad). Una exacerbación puede incluir un incremento de al menos 2 desviaciones estándar por arriba de la puntuación de línea base promedio de un paciente individual durante al menos 2 días consecutivos, sirviendo el primero de los dos días como el día de inicio. Un incremento

en la puntuación de un EXACT PRO puede relacionarse con una exacerbación y está asociado con el empeoramiento de los síntomas crónicos que pueden incluir, pero no se limitan a, falta de respiración, tos, opresión en el pecho, y sonambulismo. En más ejemplos, el EXACT PRO puede incluir términos y puntuaciones que se refieren a la presencia de un síntoma que incluye incremento en la producción de esputo, esputo más purulento, cambio en el color del esputo, incremento en la tos, incremento en el silbido, opresión en el pecho, reducción en la tolerancia al ejercicio, incremento en la fatiga, retención de fluidos, confusión aguda, empeoramiento en la disnea, y combinaciones de los mismos. Además, el EXACT puede incluir términos y puntuaciones que se refiere a un deterioro respiratorio sintomático que requiere tratamiento con agentes antibióticos, corticosteroides sistémicos, hospitalización, o una combinación de estos tratamientos.

Las tasas de exacerbación en los grupos de levofloxacina y placebo se compararon utilizando un modelo de regresión binomial negativo. El análisis primario se llevó a cabo utilizando una prueba unilateral a un nivel de significancia del 5%. Se estimaron las distribuciones de tiempo para la primera exacerbación aguda y de tiempo para la primera exacerbación de EXACT-PRO y se resumieron utilizando el método Kaplan-Meier. La prueba de largo rango (unilateral) se utilizó para comparar las distribuciones del brazo del grupo de tratamiento con levofloxacina contra el grupo de tratamiento con placebo. Los pacientes que no tuvieron una exacerbación antes de su discontinuación del estudio se censaron al momento de su discontinuación. Se analizaron otros criterios de valoración secundarios

utilizando pruebas t de dos muestras y la prueba Wilcoxon-Mann-Whitney. Las tasas de exacerbación entre los dos grupos de tratamiento se compararon utilizando proporciones de riesgo.

5 Las Tablas 7 y 8 resumen las tasas de exacerbación en las poblaciones de MITT y de EE, respectivamente. Las tasas de exacerbación incluyeron el número de exacerbaciones por paciente-año de participación en el estudio. Las exacerbaciones agudas incluyeron un deterioro respiratorio
10 sintomático que requirió tratamiento con agentes antibióticos, corticosteroides sistémicos, hospitalización o una combinación de estos tratamientos. Las tasas y los errores estándar para cada tratamiento, la proporción estimada (MP-376/placebo), el intervalo de confianza de 90%
15 de la proporción y los valores p unilaterales se calcularon a partir de un modelo de regresión binomial negativo. El modelo 1 incluyó términos para el grupo de tratamiento, edad, estado de fumador de la línea base (Si/No), el número de exacerbaciones en los pasados 12 meses y el FEV₁ porcentual
20 pronosticado de la línea base (categorizado como cuartiles). El modelo 2 incluyó términos solo para el grupo de tratamiento. El modelo 3 incluyó todos los términos del Modelo 1 así como términos adicionales para: el uso de corticosteroides inhalados o sistémicos de la línea base
25 (Si/No), el uso de agonistas beta de acción prolongada de la línea base (Si/No), el uso de agentes anti-muscarínicos de acción prolongada de la línea base (Si/No), y la colonización bacteriana del esputo de la línea base (Si/No).

TABLA 7

5	(Población de MITT)		Placebo (N=108)	MP-376 240 mg cada tercer día (N=214)	Proporción (90% CI) (MP- 376/placebo)	Valor p
	Tasa de exacerbación (SE)	Modelo 1 (comparación primaria)	1.20 (0.15)	1.31 (0.11)	1.09 (0.86, 1.39)	0.7282
		Modelo 2	1.25 (0.15)	1.35 (0.11)	1.08 (0.84, 1.38)	0.6931
		Modelo 3	1.13 (0.14)	1.22 (0.11)	1.08 (0.86, 1.36)	0.7108

TABLA 8

15	(Población de EE)		Placebo (N=86)	MP-376 240 mg cada tercer día (N=175)	Proporción (90% CI) (MP- 376/placebo)	Valor p
	Tasa de exacerbación (SE)	Modelo 1 (comparación primaria)	1.09 (0.15)	1.21 (0.11)	1.11 (0.85, 1.45)	0.7444
		Modelo 2	1.16 (0.16)	1.22 (0.11)	1.05 (0.80, 1.37)	0.6167
		Modelo 3	1.02 (0.14)	1.12 (0.11)	1.10 (0.85, 1.41)	0.7246

Las Tablas 9 y 10 resumen las tasas de exacerbación de EXACT PRO en las poblaciones de MITT y de EE, respectivamente. Las tasas de exacerbación de EXACT PRO incluyeron el número de exacerbaciones por paciente-año evaluadas por un cambio en las puntuaciones diarias de EXACT PRO. Una exacerbación incluyó un incremento de al menos 12 puntos por arriba de la línea base durante al menos 2 días consecutivos o de 9 puntos por arriba de la línea base durante al menos 3 días consecutivos, sirviendo el primero de los dos (o tres) días como el día de inicio. Las tasas y los

errores estándar (SE) para cada tratamiento, la proporción estimada (MP-376/placebo), el intervalo de confianza (CI) de 90% de la proporción y los valores p unilaterales se calcularon a partir de un modelo de regresión binomial negativo. El modelo 1 incluyó términos para el grupo de tratamiento, edad, estado de fumador de la línea base (Si/No), el número de exacerbaciones en los pasados 12 meses y el FEV₁ porcentual pronosticado de la línea base (categorizado como cuartiles). El modelo 2 incluyó términos solo para el grupo de tratamiento. El modelo 3 incluyó todos los términos del Modelo 1 así como términos adicionales para: el uso de corticosteroides inhalados o sistémicos de la línea base (Si/No), el uso de agonistas beta de acción prolongada de la línea base (Si/No), el uso de agentes anti-muscarínicos de acción prolongada de la línea base (Si/No), y la colonización bacteriana del esputo de la línea base (Si/No). La tasa de exacerbación de EXACT PRO (promedio móvil) se calculó utilizando un promedio móvil de 3 días más que las puntuaciones diarias individuales. La tasa de eventos de EXACT PRO (incremento de 6 puntos) se calculó utilizando un incremento de 6 puntos más que un incremento de 12 puntos. La tasa de exacerbación de EXACT PRO (línea base de reajuste) se calculó utilizando un incremento de 12 puntos, excepto que el valor de la línea base se reajustó antes del Día 1 de cada ciclo. Se observó una tendencia de tasas de exacerbación reducidas en la población de EE de pacientes de EPOC a la que se administró levofloxacina en aerosol formulada con MgCl₂ en comparación con los pacientes de EPOC a los que se administró placebo, calculado utilizando modelos de EXACT PRO (exacerbaciones de la herramienta de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EXACT) con un resultado de 14 conceptos

reportado por el paciente (PRO)).

TABLA 9

5	(Población de MITT)		Placebo (N=108)	MP-376 240 mg cada tercer día (N=208)	Proporción (90% CI) (MP-376/placebo)	Valor p
	Tasa de exacerbación de EXACT-PRO (SE)	Modelo 1	1.32 (0.19)	1.35 (0.13)	1.03 (0.77, 1.36)	0.5581
		Modelo 2	1.36 (0.19)	1.39 (0.14)	1.02 (0.77, 1.36)	0.5527
Modelo 3		1.25 (0.17)	1.21 (0.13)	0.96 (0.73, 1.27)	0.4132	
10	Tasa de exacerbación de EXACT-PRO (promedio móvil)	Tasa (SE) Modelo 1	1.46 (0.20)	1.50 (0.14)	1.03 (0.76, 1.35)	0.5621
	Tasa de evento de EXACT-PRO (incremento de 6 puntos)	Tasa (SE) Modelo 1	2.92 (0.31)	2.95 (0.22)	1.01 (0.82, 1.25)	0.5356
	Tasa de exacerbación de EXACT-PRO (línea base de reajuste)	Tasa (SE) Modelo 1	1.55 (0.17)	1.65 (0.13)	1.06 (0.85, 1.33)	0.6778

TABLA 10

15

(Población de EE)		Placebo (N=86)	MP-376 240 mg cada tercer día (N=169)	Proporción (90% CI) (MP-376/placebo)	Valor p	
20	Tasa de exacerbación de EXACT-PRO (SE)	Modelo 1	1.36 (0.21)	1.23 (0.13)	0.91 (0.67, 1.23)	0.2955
		Modelo 2	1.46 (0.22)	1.27 (0.14)	0.87 (0.64, 1.18)	0.2202
		Modelo 3	1.27 (0.19)	1.10 (0.13)	0.87 (0.64, 1.17)	0.2150
	Tasa de exacerbación de EXACT-PRO (promedio móvil)	Tasa (SE) Modelo 1	1.50 (0.22)	1.37 (0.14)	0.91 (0.68, 1.22)	0.3049
	Tasa de evento de EXACT-PRO (incremento de 6 puntos)	Tasa (SE) Modelo 1	2.93 (0.34)	2.84 (0.23)	0.97 (0.77, 1.22)	0.4109
25	Tasa de exacerbación de EXACT-PRO (línea base de reajuste)	Tasa (SE) Modelo 1	1.66 (0.20)	1.61 (0.14)	0.97 (0.76, 1.23)	0.4151

Las Tablas 11 y 12 resumen el tiempo para la primera exacerbación aguda en las poblaciones de MITT y de EE, respectivamente.

TABLA 11

5

(Población de MITT)		Placebo (N=108)	MP-376 240 mg cada tercer día (N=214)	Valor p
Tiempo para la primera exacerbación aguda. Percentiles [90% CI]	25°	89 [68, 140]	90 [57, 113]	
	Medio	261 [173, N/A]	260 [198, 306]	
	75°	N/A [334, N/A]	N/A	

TABLA 12

10

(Población de EE)		Placebo (N=86)	MP-376 240 mg cada tercer día (N=175)	Valor p
Tiempo para la primera exacerbación aguda. Percentiles [90% CI]	25°	108 [79, 151]	85 [57, 130]	
	Medio	261 [173, N/A]	260 [198, 306]	
	75°	N/A [334, N/A]	N/A	

Las Tablas 13 y 14 resumen el tiempo para la primera exacerbación aguda de EXACT-PRO en la población de MITT y en la población de EE, respectivamente. Una exacerbación incluyó un incremento de al menos 12 puntos por arriba de la línea base durante al menos 2 días consecutivos o de 9 puntos por arriba de la línea base durante al menos 3 días consecutivos, sirviendo el primero de los dos (o tres) días como el día de inicio. El tiempo para la primera exacerbación aguda de EXACT-PRO (promedio móvil) se calculó utilizando un promedio de exacerbación móvil de 3 días más que las puntuaciones diarias individuales. El tiempo para el primer evento agudo de EXACT-PRO (incremento de 6 puntos) se calculó utilizando un incremento de 6 puntos más que un incremento de 12 puntos. El tiempo para la primera exacerbación aguda de EXACT-PRO (línea base de reajuste) se calculó utilizando un incremento de 12 puntos, excepto que el valor de la línea base se reajustó antes del Día 1 de cada ciclo. Se observó una tendencia de incremento del tiempo para la primera exacerbación aguda en pacientes de EPOC a los

que se administró levofloxacin a en aerosol formulada con MgCl₂ en comparaci3n con los pacientes de EPOC a los que se administr3 placebo, calculado utilizando modelos de EXACT-PRO.

5

TABLA 13

	(Poblaci3n de MITT)		Placebo (N=108)	MP-376 240 mg cada tercer d3a (N=214)	Valor p
10	Tiempo para la primera exacerbad3n aguda de EXACT-PRO Percentiles [90% CI]	25°	27 [16, 64]	39 [26, 61]	
		Media	207 [106, N/A]	250 [151, N/A]	
		75°	N/A	N/A	
	Tiempo para la primera exacerbad3n aguda de EXACT-PRO [promedio m3vil]. Percentiles [90% CI]	25°	32 [18, 58]	31 [21, 46]	
		media	208 [103, N/A]	224 [139, 313]	
		75°	N/A	N/A	
15	Tiempo para el primer evento agudo de EXACT-PRO (incremento de 6 puntos). Percentiles [90%, CI]	25°	10 [7, 15]	10 [8, 14]	
		media	38 [22, 69]	44 [27, 63]	
		75°	251 [87, N/A]	N/A [185, N/A]	
	Tiempo para la primera exacerbad3n aguda de EXACT-PRO (l3nea base de reajuste). Percentiles [90%, CI]	25°	29 [16, 80]	35 [26, 46]	
		media	129 [105, 263]	136 [101, 190]	
		75°	N/A	N/A	

TABLA 14

	(Poblaci3n de EE)		Placebo (N=86)	MP-376 240 mg cada tercer d3a (N=175)	Valor p
20	Tiempo para la primera exacerbad3n aguda de EXACT-PRO Percentiles [90% CI]	25°	22 [16, 64]	45 [30, 68]	
		Media	197 [83, N/A]	257 [151, N/A]	
		75°	N/A	N/A	
	Tiempo para la primera exacerbad3n aguda de EXACT-PRO [promedio m3vil]. Percentiles [90% CI]	25°	23 [15, 74]	35 [26, 62]	
		media	180 [83, N/A]	251 [152, 313]	
		75°	N/A	N/A	
25	Tiempo para el primer evento agudo de EXACT-PRO (incremento de 6 puntos). Percentiles [90%, CI]	25°	10 [7, 15]	12 [8, 14]	
		media	38 [20, 69]	42 [28, 64]	
		75°	113 [79, N/A]	N/A [151, N/A]	
	Tiempo para la primera exacerbad3n aguda de EXACT-PRO (l3nea base de reajuste). Percentiles [90%, CI]	25°	22 [16, 82]	39 [30, 61]	
		media	123 [100, 261]	159 [113, 216]	
		75°	N/A [263, N/A]	N/A [329, N/A]	

30

Las Tablas 15 y 16 resumen las tasas de exacerbad3n en base a los componentes individuales de los

criterios de valoración primarios en las poblaciones de MITT y de EE, respectivamente. Las tasas y los errores estándar para cada tratamiento, la proporción estimada (MP-376/placebo), el intervalo de confianza de 90% de la proporción y los valores p unilaterales se calcularon a partir de un modelo de regresión binomial negativo que incluye términos para el grupo de tratamiento, edad, estado de fumador de la línea base (Si/No), el número de exacerbaciones en los pasados 12 meses y el FEV₁ porcentual pronosticado de la línea base (categorizado como cuartiles). Se observó una tendencia de reducción de la tasa de exacerbaciones agudas en pacientes que requirieron hospitalización en pacientes de EPOC a los que se administró levofloxacina en aerosol formulada con MgCl₂ en comparación con los pacientes de EPOC a los que se administró placebo. Tal tendencia es consistente con la reducción del tratamiento de la severidad de las exacerbaciones agudas.

TABLA 15

(Población de MITT)		Placebo (N=108)	MP-376 240 mg cada tercer día (N=214)	Proporción (90% CI) (MP- 376/placebo)	Valor p
Hospitalización requerida	Número de eventos	30	47		
	Numero de Pacientes/año	78.5	155.0		
	Tasa (SE)	0.35 (0.08)	0.27 (0.05)	0.79 (0.49, 1.26)	0.2019

TABLA 16

(Población de EE)		Placebo (N=86)	MP-376 240 mg cada tercer día (N=175)	Proporción (90% CI) (MP- 376/placebo)	Valor p
Hospitalización requerida	Número de eventos	24	31		
	Numero de Pacientes/año	62.7	125.8		
	Tasa (SE)	0.31 (0.08)	0.21 (0.04)	0.69 (0.42, 1.15)	0.1155

Las Tablas 17 y 18 resumen las hospitalizaciones y las visitas no programadas al cuidado de la salud en las poblaciones de MITT y de EE, respectivamente. Los valores p unilaterales se calcularon utilizando la prueba de distribución de Pearson para la comparación de las proporciones y a partir de un modelo de regresión binomial negativo con un efecto principal del grupo de tratamiento para la comparación de las tasas. Se observó una tendencia a la reducción de los números de hospitalizaciones relacionadas con trastornos respiratorios en los pacientes de EPOC a los que se administro levofloxacin en aerosol formulada con MgCl₂ en comparación con los pacientes de EPOC a los que se administró placebo. Además, se observó una tendencia a la reducción de los números de hospitalizaciones relacionadas con exacerbación en los pacientes de EPOC a los que se administro levofloxacin en aerosol formulada con MgCl₂ en comparación con los pacientes de EPOC a los que se administró placebo.

TABLA 17

(Población de MITT)		Placebo (N=108)	MP-376 240 mg cada tercer día (N=214)	Proporción (90% CI) (MP- 376/placebo)	Valor p
Número de hospitalizaciones relacionadas con trastornos respiratorios por paciente al año de participación en el estudio	Número de eventos	33	65		
	Número de pacientes al año	78.5	155.0		
	Tasa (SE)	0.44 (0.10)	0.43 (0.07)	0.97 (0.63, 1.52)	0.4614
Número de hospitalizaciones relacionadas con exacerbación por paciente al año de participación en el estudio	Número de eventos	31	49		
	Número de pacientes al año	78.5	155.0		
	Tasa (SE)	0.41 (0.10)	0.32 (0.06)	0.78 (0.48, 1.27)	0.2019

TABLA 18

(Población de EE)		Placebo (N=86)	MP-376 240 mg cada tercer día (N=175)	Proporción (90% CI) (MP- 376/placebo)	Valor p
5	Número de hospitalizaciones relacionadas con trastornos respiratorios por paciente al año de participación en el estudio	Número de eventos	27	43	
		Número de pacientes al año	62.7	125.8	
		Tasa (SE)	0.45 (0.10)	0.35 (0.06)	0.78 (0.49, 1.24) 0.1847
10	Número de hospitalizaciones relacionadas con exacerbación por paciente al año de participación en el estudio	Número de eventos	25	33	
		Número de pacientes al año	62.7	125.8	
		Tasa (SE)	0.42 (0.10)	0.27 (0.05)	0.64 (0.38, 1.09) 0.0820

15 Evaluaciones microbiológicas

Las bacterias se identificaron y se cuantificaron en esputo de los pacientes, incluyendo *S. pneumoniae*, *B-hemolytic streptococci*, *S. aureus*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *P. aeruginosa* y otras enterobacterias. Además, se midió la MIC para la bacteria particular para levofloxacina.

El esputo de pacientes de EPOC a los que se administró levofloxacina formulada con MgCl₂ tuvo una densidad de bacterias menor, incluyendo, incluyendo *S. pneumoniae*, *B-hemolytic streptococci*, *S. aureus*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *P. aeruginosa* y otras enterobacterias. Además, la MIC₅₀ y la MIC₉₀ de bacterias tales como *Pseudomonas aeruginosa*, para levofloxacina en pacientes tratados con levofloxacina no cambió significativamente durante el curso del estudio (datos no mostrados). Esto indicó que las bacterias no desarrollaron

resistencia a la levofloxacin durante el curso del estudio.

La Tabla 19 resume el cambio en la densidad bacteriana de organismos específicos dentro de los ciclos en la población de MITT. Los valores p se calcularon utilizando una prueba unilateral Wilcoxon-Mann-Whitney. Las unidades de densidad bacteriana promedio, media, mínima y máxima son log₁₀ CFU/g de esputo.

TABLA 19

10	Organismo	Punto de tiempo	estadística	placebo	MP-376 240 mg cada tercer día	Valor p
	<i>S. pneumoniae</i>	Ciclo 1, cambio del día 1 al día 6	N	8	8	
			Promedio (SD)	-0.91 (4.34)	-4.06 (4.78)	0.0943
			media	0.05	-6.46	
			Min, max	-7.30, 5.34	-7.78, 4.92	
15		Ciclo final, cambio del día 1 al día 6	N	8	5	
			Promedio (SD)	2.75 (5.59)	-3.41 (5.57)	0.9607
			media	3.63	-6.78	
			Min, max	-7.78, 7.96	-7.78, 5.15	
	<i>B-hemolytic streptococci</i>	Ciclo 1, cambio del día 1 al día 6	N	6	8	
			Promedio (SD)	0.98 (4.18)	-4.24 (1.60)	0.0100
			media	1.70	-4.39	
			Min, max	-4.30, 5.08	-7.00, -1.65	
20		Ciclo final, cambio del día 1 al día 6	N	5	17	
			Promedio (SD)	-2.37 (2.21)	-1.63 (3.80)	0.6230
			media	-3.40	-2.05	
			Min, max	-4.30, 0.12	-7.00, 5.41	
	<i>S. aureus</i>	Ciclo 1, cambio del día 1 al día 6	N	13	34	
			Promedio (SD)	0.76 (2.23)	-1.35 (3.02)	0.0344
			media	0.60	-0.60	
			Min, max	-1.78, 5.90	-7.38, 3.30	
25		Ciclo final, cambio del día 1 al día 6	N	12	17	
			Promedio (SD)	-0.27 (2.86)	-1.34 (2.89)	0.1439
			media	-0.61	-2.22	
			Min, max	-5.60, 4.32	-5.10, 4.85	
	<i>H. influenzae</i>	Ciclo 1, cambio del día 1 al día 6	N	3	4	
			Promedio (SD)	0.69 (0.09)	-5.64 (1.94)	0.0249
			media	0.70	-5.39	
			Min, max	0.60, 0.78	-7.78, -4.00	
			Promedio (SD)	-0.76 (7.77)	-4.85 (N/A)	0.5000
			media	-1.19	-4.85	
			Min, max	-7.78, 7.11	-4.85, -4.85	
30		Ciclo final, cambio del día 1 al día 6	N	4	1	
			Promedio (SD)	-0.78 (4.54)	-3.60 (N/A)	0.6382
			media	-1.60	-3.60	
			Min, max	-5.15, 5.24	-3.60, -3.60	

	Organismo	Punto de tiempo	estadística	placebo	MP-376 240 mg cada tercer día	Valor p
5	<i>M. catarrhalis</i>	Ciclo 1, cambio del día 1 al día 6	N	4	5	
			Promedio (SD)	-0.55 (6.87)	-7.57 (0.13)	0.1311
			media	-1.10	-7.60	
			Min, max	-7.78, 7.78	-7.70, -7.34	
		Ciclo final, cambio del día 1 al día 6	N	2	2	
			Promedio (SD)	0.15 (10.79)	-5.78 (2.83)	0.3493
			media	0.15	-5.78	
			Min, max	-7.48, 7.78	-7.78, -3.78	
10	<i>P. aeruginosa</i>	Ciclo 1, cambio del día 1 al día 6	N	11	14	
			Promedio (SD)	0.52 (3.46)	-1.97 (3.83)	0.0295
			media	0.09	-2.04	
			Min, max	-4.75, 7.10	-7.60, 7.00	
		Ciclo final, cambio del día 1 al día 6	N	10	10	
			Promedio (SD)	-1.36 (5.19)	-1.22 (3.77)	0.6613
			media	-0.95	-1.46	
			Min, max	-7.72, 7.90	-7.39, 3.24	
15	Otras enterobacterias	Ciclo 1, cambio del día 1 al día 6	N	30	43	
			Promedio (SD)	0.57 (2.21)	-2.35 (2.46)	< 0001
			media	0.32	-1.48	
			Min, max	-3.34, 7.38	-7.78, 2.50	
		Ciclo final, cambio del día 1 al día 6	N	23	24	
			Promedio (SD)	0.43 (2.58)	-0.78 (2.38)	0.0666
			media	1.20	-1.00	
			Min, max	-4.75, 7.48	-6.14, 4.90	

20 Evaluaciones de la función pulmonar

Todos los pacientes experimentaron una prueba de función pulmonar para determinar su capacidad vital forzada (FVC) y el volumen de expiración forzada en un segundo (FEV₁), la proporción de FEV₁/FVC, la FVC porcentual pronosticada y el FEV₁ porcentual pronosticado. Las pruebas de función pulmonar se llevaron a cabo de acuerdo con los estándares de espirometría de la American Thoracic Society/European Respiratory Society (ATS/ERS), incorporados mediante la referencia en su totalidad.

30 La Tabla 20 resume los datos obtenidos de las pruebas de función pulmonar en la población de MITT. Los

valores promedio, medio, mínimo, máximo, LS promedio, son para el cambio porcentual entre la línea base y la visita final del ciclo final. Las estimaciones se determinaron a partir de un modelo de mediciones repetidas con términos para el tratamiento, visita, tratamiento*visita, línea base y visita*línea base. Los valores p fueron unilaterales.

TABLA 20

Prueba		Placebo (N=108)	MP-376 240 mg cada tercer día (N=214)	Diferencia LS promedio [90% CI] (MP-376- Placebo)	Valor p
10	FVC (L)	N	79	156	
		Promedio (SD)	23.51 (159.05)	3.44 (25.28)	
		Media	-1.08	-1.68	
		Min, max	-57.46, 1377.27	-68.42, 111.11	
		Promedio LS (SE)	21.21 (8.63)	1.25 (6.17)	-20.0 [-37.5, - 2.42] 0.9693
15	FEV ₁ (L)	N	79	156	
		Promedio (SD)	29.25 (215.17)	6.64 (33.86)	
		Media	-3.26	0.00	
		Min, max	-41.35 1892.31	-75.23, 188.42	
		Promedio LS (SE)	24.44 (11.85)	4.19 (8.49)	-20.3 [-44.3, 3.80] 0.9171
20	FVC porcentual pronosticada	N	79	156	
		Promedio (SD)	25.06 (158.49)	4.71 (24.54)	
		Media	0.00	0.00	
		Min, max	-56.85, 1371.93	-47.45, 82.05	
		Promedio LS (SE)	23.78 (8.41)	1.57 (6.01)	-22.2 [-39.3, - 5.12] 0.9836
25	FEV ₁ porcentual pronosticado	N	79	155	
		Promedio (SD)	30.92 (213.10)	6.78 (31.76)	
		Media	0.00	2.17	
		Min, max	-40.00 1874.42	-43.64, 163.33	
		Promedio LS (SE)	25.87 (11.68)	4.68 (8.37)	-21.2 [-44.9, 2.53] 0.9293

Al grado 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

precedencia sobre cualquiera de tales materiales contradictorios.

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

Los términos y frases utilizados en esta solicitud,
10 y sus variaciones, a menos que se definan específicamente de otra manera deben interpretarse de manera abierta opuesta a 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
15 utiliza en la presente es sinónimo de 'incluyendo', 'conteniendo' o 'caracterizado por', y es inclusivo o abierto y no excluye elementos adicionales o etapas del método no citados; el término 'ejemplo' se utiliza para proporcionar casos del concepto en discusión, no como una lista exhaustiva
20 o limitante del mismo; los adjetivos tales como 'conocido', 'normal', 'estándar' y términos de significado 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
25 abarcan tecnologías conocidas, normales o estándar que puedan estar disponibles o sean conocidas ahora o en cualquier momento en el futuro; y el uso de los términos como 'preferentemente', 'preferido', 'deseado' o 'deseable', y no debe entenderse que palabras de significado similar implican
30 que ciertas características sean críticas, esenciales o incluso importantes para la estructura o función de la

invención, sino más bien, pretenden simplemente resaltar 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
5 conjunción 'y' no debe entenderse que requieren que todos y cada uno de estos conceptos esté presente en la agrupación, sino más bien debe entenderse como 'y/o' a menos que se defina expresamente de otra manera. De manera similar un grupo de conceptos vinculados con la conjunción 'o' no debe
10 entenderse que requieren de mutua exclusividad entre ese grupo, sino más bien debe entenderse como 'y/o' a menos que se defina 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
15 uno) de los objetos gramaticales del artículo. A modo de ejemplo, 'un elemento' significa un elemento o más de un elemento.

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

Además, aunque lo anterior se ha descrito en algún
25 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
30 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.

REIVINDICACIONES

1. Un método para reducir la tasa de exacerbaciones agudas de un trastorno pulmonar seleccionado de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y
5 bronquitis crónica (BC) en una población de humanos que tiene dicho trastorno, comprendiendo dicho método administrar a dicha población un aerosol de una solución que comprende levofloxacina u ofloxacina, en donde la tasa de exacerbaciones en dicha población se reduce a menos de
10 aproximadamente 6 exacerbaciones/paciente por año.

2. El uso de un aerosol de una solución que comprende levofloxacina u ofloxacina para reducir la tasa de exacerbaciones agudas de un trastorno pulmonar seleccionado de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y
15 bronquitis crónica (BC) en una población de humanos que tiene dicho trastorno, en donde la tasa de exacerbaciones en dicha población se reduce a menos de aproximadamente 6 exacerbaciones/paciente por año.

3. El método de la reivindicación 1 o el uso de
20 la reivindicación 2, en donde la tasa de exacerbaciones en dicha población se reduce a menos de aproximadamente 3 exacerbaciones/paciente por año.

4. El método de la reivindicación 1 o el uso de la reivindicación 2, en donde la tasa de exacerbaciones en
25 dicha población se reduce a menos de aproximadamente 1.4 exacerbaciones/paciente por año.

5. El método de la reivindicación 1 o el uso de la reivindicación 2, en donde la tasa de exacerbaciones en dicha población se reduce a menos de aproximadamente 1.3
30 exacerbaciones/paciente por año.

6. El método de la reivindicación 1 o el uso de

la reivindicación 2, en donde la tasa de exacerbaciones en dicha población se reduce a menos de aproximadamente 1.2 exacerbaciones/paciente por año.

7. El método de la reivindicación 1 o el uso de la reivindicación 2, en donde la tasa de exacerbaciones en dicha población se reduce a menos de aproximadamente 1.1 exacerbaciones/paciente por año.

8. El método de la reivindicación 1 o el uso de la reivindicación 2, en donde la tasa de exacerbaciones en dicha población se reduce a menos de aproximadamente 1.0 exacerbaciones/paciente por año.

9. El método de la reivindicación 1 o el uso de la reivindicación 2, en donde la tasa de exacerbaciones en dicha población se reduce a menos de aproximadamente 0.5 exacerbaciones/paciente por año.

10. Un método para incrementar el período de tiempo entre las exacerbaciones agudas de un trastorno pulmonar seleccionado de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y bronquitis crónica (BC) en una población de humanos que tiene dicho trastorno, comprendiendo dicho método administrar a dicha población un aerosol de una solución que comprende levofloxacina u ofloxacina, en donde el período de tiempo entre las exacerbaciones agudas para la población media se incrementa a más de aproximadamente 287 días.

11. El uso de un aerosol de una solución que comprende levofloxacina u ofloxacina para incrementar el período de tiempo entre exacerbaciones agudas de un trastorno pulmonar seleccionado de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y bronquitis crónica (BC) en una población de humanos que tiene dicho trastorno, en donde el período de tiempo entre exacerbaciones agudas para la población media se

incrementa a más de aproximadamente 287 días.

12. El método de la reivindicación 10 o el uso de la reivindicación 11, en donde el período de tiempo se incrementa a más de aproximadamente 281 días.

5 13. El método de la reivindicación 10 o el uso de la reivindicación 11, en donde el período de tiempo se incrementa a más de aproximadamente 200 días.

10 14. El método de la reivindicación 10 o el uso de la reivindicación 11, en donde el período de tiempo se incrementa a más de aproximadamente 100 días.

15 15. El método de la reivindicación 10 o el uso de la reivindicación 11, en donde el período de tiempo se incrementa a más de aproximadamente 50 días.

16. Un método para reducir la tasa de hospitalizaciones relacionadas con trastornos respiratorios en una población de humanos que tiene un trastorno seleccionado de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y bronquitis crónica (BC), comprendiendo dicho método administrar a dicha población un aerosol de una solución que
20 comprende levofloxacin u ofloxacin, en donde la tasa de hospitalizaciones relacionadas con trastornos respiratorios en dicha población se reduce a menos de aproximadamente 0.45 hospitalizaciones relacionadas con trastornos respiratorios/paciente por año.

25 17. El uso de un aerosol de una solución que comprende levofloxacin u ofloxacin para reducir la tasa de hospitalizaciones relacionadas con trastornos respiratorios en una población de humanos que tiene un trastorno seleccionado de enfermedad pulmonar obstructiva crónica
30 (EPOC) y bronquitis crónica (BC), en donde la tasa de hospitalizaciones relacionadas con trastornos respiratorios

en dicha población se reduce a menos de aproximadamente 0.45 hospitalizaciones relacionadas con trastornos respiratorios/paciente por año.

18. El método de la reivindicación 16 o el uso de la reivindicación 17, en donde la tasa de hospitalizaciones relacionadas con trastornos respiratorios se reduce a menos de aproximadamente 0.35 hospitalizaciones relacionadas con trastornos respiratorios/paciente por año.

19. El método de la reivindicación 16 o el uso de la reivindicación 17, en donde la tasa de hospitalizaciones relacionadas con trastornos respiratorios comprende una tasa de hospitalizaciones relacionadas con exacerbación reducida a menos de aproximadamente 0.42 hospitalizaciones relacionadas con exacerbación/paciente por año.

20. El método de la reivindicación 16 o el uso de la reivindicación 17, en donde la tasa de hospitalizaciones relacionadas con trastornos respiratorios comprende una tasa de hospitalizaciones relacionadas con exacerbación reducida a menos de aproximadamente 0.27 hospitalizaciones relacionadas con exacerbación/paciente por año.

21. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1, 10, y 16, o el uso de cualquiera de las reivindicaciones 2, 11 y 17, en donde la solución comprende además un catión bivalente o trivalente.

22. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1, 10, y 16, o el uso de cualquiera de las reivindicaciones 2, 11 y 17, en donde la solución consiste esencialmente de levofloxacin u ofloxacin y un catión bivalente o trivalente.

23. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1, 10, y 16, o el uso de cualquiera de las

reivindicaciones 2, 11 y 17,, en donde la solución no comprende lactosa.

24. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1, 10, y 16, o el uso de cualquiera de las
5 reivindicaciones 2, 11 y 17, en donde la solución comprende una concentración de cationes bivalentes o trivalentes desde aproximadamente 50 mM hasta aproximadamente 400 mM y una concentración de levofloxacin u ofloxacin desde entre aproximadamente 50 mg/ml y aproximadamente 200 mg/ml.

10 25. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1, 10, y 16, o el uso de cualquiera de las reivindicaciones 2, 11 y 17, en donde la solución comprende una concentración de cationes bivalentes o trivalentes desde aproximadamente 100 mM hasta aproximadamente 300 mM y una
15 concentración de levofloxacin u ofloxacin desde entre aproximadamente 75 mg/ml y aproximadamente 150 mg/ml.

26. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1, 10, y 16, o el uso de cualquiera de las reivindicaciones 2, 11 y 17, en donde la solución comprende
20 una concentración de cationes bivalentes o trivalentes desde aproximadamente 150 mM hasta aproximadamente 250 mM y una concentración de levofloxacin u ofloxacin desde entre aproximadamente 90 mg/ml y aproximadamente 125 mg/ml.

27. El método de cualquiera de las
25 reivindicaciones 1, 10, y 16, o el uso de cualquiera de las reivindicaciones 2, 11 y 17, en donde la solución comprende una osmolaridad de aproximadamente 300 mOsmol/kg hasta aproximadamente 500 mOsmol/kg y un pH de aproximadamente 5 a aproximadamente 8.

30 28. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1, 10, y 16, o el uso de cualquiera de las

reivindicaciones 2, 11 y 17, en donde la solución comprende una osmolaridad desde aproximadamente 350 mOsmol/kg hasta aproximadamente 425 mOsmol/kg y un pH de aproximadamente 5 a aproximadamente 6.5.

5 29. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1, 10, y 16, o el uso de cualquiera de las reivindicaciones 2, 11 y 17, en donde la solución comprende un pH de aproximadamente 5.5 a aproximadamente 6.5.

10 30. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1, 10, y 16, o el uso de cualquiera de las reivindicaciones 2, 11 y 17, en donde la solución comprende un catión bivalente o trivalente seleccionado de magnesio, calcio, zinc, cobre, aluminio y hierro.

15 31. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1, 10, y 16, o el uso de cualquiera de las reivindicaciones 2, 11 y 17, en donde la solución comprende cloruro de magnesio.

20 32. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1, 10, y 16, o el uso de cualquiera de las reivindicaciones 2, 11 y 17, en donde la solución comprende una concentración de levofloxacina u ofloxacina entre aproximadamente 90 mg/ml y aproximadamente 110 mg/ml, una concentración de cloruro de magnesio entre aproximadamente 175 mM y aproximadamente 225 mM, un pH entre aproximadamente
25 5 y aproximadamente 7, una osmolaridad desde entre aproximadamente 300 mOsmol/kg y aproximadamente 500 mOsmol/kg, y carece de lactosa.

30 33. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1, 10, y 16, o el uso de cualquiera de las reivindicaciones 2, 11 y 17, en donde el aerosol comprende un diámetro aerodinámico medio de masa de aproximadamente 2

micras a aproximadamente 5 micras con una desviación geométrica estándar menor o igual a aproximadamente 2.5 micras.

34. El método de cualquiera de las
5 reivindicaciones 1, 10, y 16, o el uso de cualquiera de las reivindicaciones 2, 11 y 17, en donde el aerosol comprende un diámetro aerodinámico medio de masa de aproximadamente 2.5 micras a aproximadamente 4.5 micras con una desviación geométrica estándar menor o igual a aproximadamente 1.8
10 micras.

35. El método de cualquiera de las
reivindicaciones 1, 10, y 16, o el uso de cualquiera de las reivindicaciones 2, 11 y 17, en donde el aerosol comprende un diámetro aerodinámico medio de masa de aproximadamente 2.8
15 micras a aproximadamente 4.3 micras con una desviación geométrica estándar menor o igual a aproximadamente 2 micras.

36. El método de cualquiera de las
reivindicaciones 1, 10, y 16, o el uso de cualquiera de las reivindicaciones 2, 11 y 17, en donde el aerosol se produce
20 con un nebulizador de malla vibratoria.

37. El método, el uso o el aerosol de la reivindicación 36, en donde el nebulizador de malla vibratoria es un nebulizador PARI E-FLOW®.

38. El método de cualquiera de las
25 reivindicaciones 1, 10, y 16, o el uso de cualquiera de las reivindicaciones 2, 11 y 17, en donde se administran al menos aproximadamente 20 mg de levofloxacin a los pulmones del humano.

39. El método de cualquiera de las
30 reivindicaciones 1, 10, y 16, o el uso de cualquiera de las reivindicaciones 2, 11 y 17, en donde se administran al menos

aproximadamente 100 mg de levofloxacin a u ofloxacin a los pulmones del humano.

40. El m3todo de cualquiera de las reivindicaciones 1, 10, y 16, o el uso de cualquiera de las
5 reivindicaciones 2, 11 y 17, en donde se administran al menos aproximadamente 125 mg de levofloxacin a u ofloxacin a los pulmones del humano.

41. El m3todo de cualquiera de las reivindicaciones 1, 10, y 16, o el uso de cualquiera de las
10 reivindicaciones 2, 11 y 17, en donde se administran al menos aproximadamente 150 mg de levofloxacin a u ofloxacin a los pulmones del humano.

42. El m3todo de cualquiera de las reivindicaciones 1, 10, y 16, o el uso de cualquiera de las
15 reivindicaciones 2, 11 y 17, en donde el aerosol se administra a los pulmones del humano en menos de aproximadamente 10 minutos.

43. El m3todo de cualquiera de las reivindicaciones 1, 10, y 16, o el uso de cualquiera de las
20 reivindicaciones 2, 11 y 17, en donde el aerosol se administra a los pulmones del humano en menos de aproximadamente 5 minutos.

44. El m3todo de cualquiera de las reivindicaciones 1, 10, y 16, o el uso de cualquiera de las
25 reivindicaciones 2, 11 y 17, en donde el aerosol se administra a los pulmones del humano en menos de aproximadamente 3 minutos.

45. El m3todo de cualquiera de las reivindicaciones 1, 10, y 16, o el uso de cualquiera de las
30 reivindicaciones 2, 11 y 17, en donde el aerosol se administra a los pulmones del humano en menos de

aproximadamente 2 minutos.

46. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1, 10, y 16, o el uso de cualquiera de las reivindicaciones 2, 11 y 17, que comprende además co-
5 administrar un agente activo adicional seleccionado del grupo que consiste de antibióticos, broncodilatadores, anticolinérgicos, glucocorticoides, inhibidores eicosanoides y combinaciones de los mismos.

47. El método o el uso de la reivindicación 46, en
10 donde la co-administración comprende la inhalación del agente activo adicional.

48. El método o el uso de la reivindicación 46, en donde el antibiótico se selecciona del grupo que consiste de tobramicina, aztreonam, ciprofloxacina, azitromicina,
15 tetraciclina, quinupristina, linezolid, vancomicina y cloranfenicol, colisitina y combinaciones de los mismos.

49. El método o el uso de la reivindicación 46, en donde el broncodilatador se selecciona del grupo que consiste de salbutamol, levosalbuterol, terbutalina, fenoterol,
20 terbutalina, pirbuterol, procaterol, bitolterol, rimiterol, carbuterol, tulobuterol, reproterol, salmeterol, formoterol, arformoterol, bambuterol, clenbuterol, indacterol, teofilina, roflumilast, cilomilast y combinaciones de los mismos.

50. El método o el uso de la reivindicación 46, en
25 donde el anticolinérgico se selecciona del grupo que consiste de ipratropio, tiotropio y combinaciones de los mismos.

51. El método o el uso de la reivindicación 46, en donde el glucocorticoide se selecciona del grupo que consiste de prednisona, fluticasona, budesonida, mometasona,
30 ciclesonida, beclometasona y combinaciones de los mismos.

52. El método y el uso de la reivindicación 46, en

donde el eicosanoide se selecciona del grupo que consiste de montelukast, pranlukast, zafirlukast, zileuton, ramatroban, seratrodast y combinaciones de los mismos.

53. El método de cualquiera de las
5 reivindicaciones 1, 10, y 16, o el uso de cualquiera de las reivindicaciones 2, 11 y 17, que comprende administrar el aerosol una vez al día.

54. El método de cualquiera de las
reivindicaciones 1, 10, y 16, o el uso de cualquiera de las
10 reivindicaciones 2, 11 y 17, que comprende administrar el aerosol dos veces al día.

RESUMEN

La presente invención se refiere a métodos y composiciones para tratar trastornos pulmonares obstructivos. En particular, las composiciones y métodos descritos en la
5 presente se refieren al uso de un antibiótico en aerosol para tratar trastornos pulmonares obstructivos que incluyen el trastorno pulmonar obstructivo crónico (EPOC) y la bronquitis crónica (BC).

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
24 February 2011 (24.02.2011)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2011/022075 A1

(51) International Patent Classification:
A61K 31/496 (2006.01) A61P 11/00 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2010/002307

(22) International Filing Date:
19 August 2010 (19.08.2010)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/235,319 19 August 2009 (19.08.2009) US
61/240,749 9 September 2009 (09.09.2009) US
61/249,228 6 October 2009 (06.10.2009) US

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

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): DUDLEY, Michael,
N. [US/US]; 17257 Silver Gum Way, San Diego, CA
92127 (US). BERKLEY, Neil [US/US]; 3011 Naugatuck
Ave., San Diego, CA 92117 (US). GRIFFITH, David, C.
[US/US]; 714 Bandak Court, San Marcos, CA 92069
(US). LOUTIT, Jeffery, S. [US/US]; 1190 Brucito Ave.,
Los Altos, CA 94024 (US). MORGAN, Elizabeth, E.
[US/US]; 2901 Lawrence Lane, Escondido, CA 92025
(US). BOSTIAN, Keith, A. [US/US]; 6 Callado Way,
Atherton, CA 94027 (US). SETHI, Sanjay [US/US];
8295 Royal Ascot Cir., East Amherst, NY 14051 (US).

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

(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.

(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))

(54) Title: USE OF AEROSOLIZED ANTIBIOTICS FOR TREATING CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

(57) Abstract: The present invention relates to methods and compositions for treating obstructive pulmonary disorders. In particu-
lar, compositions and methods described herein relate to the use of an aerosolized antibiotic for treating obstructive pulmonary
disorders including chronic obstructive pulmonary disorder (COPD) and chronic bronchitis (CB).



WO 2011/022075 A1

M pex 4135

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

RECIBO DE CAJA

No. 12 - 0017958



Bogotá D.C., Febrero 22 de 2012 - 14:18:11

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	467140892	21/02/2012	5.437.000.00

*** 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: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-032808- -00000-0000

Fecha: 2012-02-24 15:01:08 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 101

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Febrero 22 de 2012 - 14:18:12

Mpex 4135

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 12 - 0017963
		Bogotá D.C., Febrero 22 de 2012 - 14:18:11

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	467140892	21/02/2012	5.437.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
44 50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INICIALES	30.000.00	1.320.000.00
			\$1.320.000.00
=====			

SON: **UN MILL & OAGUTE;N TRESCIENTOS VEINTE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-032808- -00000-0000

Fecha: 2012-02-24 15:01:08 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 101



No. 12-032808- -00000-0000

Fecha: 2012-02-24 15:01:08 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 101

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

☐	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 ☐