



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2011-0091510
(43) 공개일자 2011년08월11일

(51) Int. Cl.
A61K 31/4375 (2006.01) A61K 31/47 (2006.01)
A61K 31/538 (2006.01) A61K 47/02 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2011-7010639
(22) 출원일자(국제출원일자) 2009년10월06일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2011년05월09일
(86) 국제출원번호 PCT/US2009/059744
(87) 국제공개번호 WO 2010/042553
국제공개일자 2010년04월15일
(30) 우선권주장
61/103,501 2008년10월07일 미국(US)

(71) 출원인
엠펙스 파마슈티컬즈, 인코포레이티드
미국, 캘리포니아 92121-1309, 샌디에고, 소렌토
밸리 로드 11535
(72) 발명자
그리피스, 데이비드, 씨.
미국 캘리포니아주 92069, 산 마르코스, 714 벤다
크 코트
더들리, 마이클 엔.
미국 캘리포니아주 92127, 샌디에고, 17257 실버
검 웨이
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
손민

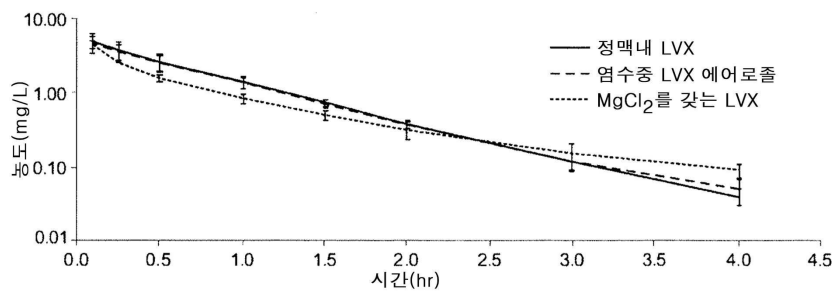
전체 청구항 수 : 총 87 항

(54) 약동학 개선을 위한 에어로졸 플루오로퀴놀론 제형

(57) 요약

본 발명은 항균제 분야에 관한 것이다. 특히, 본 발명은, 폐 및 상부 기도의 박테리아 감염을 치료 및 관리하기 위해 폐 이용가능성이 개선된, 2가 또는 3가 양이온과 함께 제형화된 에어로졸화 플루오로퀴놀론의 용도에 관한 것이다.

대표도 - 도1



(72) 발명자

서버, 마크, 더블유.

미국 캘리포니아주 92117, 샌디에고, 4746 에디슨
스트리트

보스티안, 키이스, 에이.

미국 캘리포니아주 94027, 애서턴, 6 칼라도 웨이

로드니, 올가

미국 캘리포니아주 94040, 마운틴 뷰, 에이피티.
제이-318, 49 샤휄스 드라이브

특허청구의 범위

청구항 1

레보플록사신 또는 오픈록사신과 2가 또는 3가 양이온을 포함하는 용액의 에어로졸을 폐 감염 사람에게 투여하여 적어도 1200 mg/L의 최대 폐 타액(sputum) 농도(C_{max}) 및 적어도 1500h·mg/L의 곡선하 폐 타액 면적(AUC)을 제공함을 포함하는, 폐 감염의 치료 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 용액이 레보플록사신 또는 오픈록사신과 2가 또는 3가 양이온으로 필수적으로 이루어지는 방법.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 용액이 락토오즈를 포함하지 않는 방법.

청구항 4

제1항에 있어서, 적어도 1700 mg/L의 최대 폐 타액 농도(C_{max})를 제공함을 포함하는 방법.

청구항 5

제1항에 있어서, 적어도 2000 mg/L의 최대 폐 타액 농도(C_{max})를 제공함을 포함하는 방법.

청구항 6

제1항에 있어서, 적어도 3000 mg/L의 최대 폐 타액 농도(C_{max})를 제공함을 포함하는 방법.

청구항 7

제1항에 있어서, 적어도 4000 mg/L의 최대 폐 타액 농도(C_{max})를 제공함을 포함하는 방법.

청구항 8

제1항에 있어서, 적어도 1700h·mg/L의 곡선하 폐 타액 면적(AUC)을 제공함을 포함하는 방법.

청구항 9

제1항에 있어서, 적어도 2000h·mg/L의 곡선하 폐 타액 면적(AUC)을 제공함을 포함하는 방법.

청구항 10

제1항에 있어서, 적어도 3000h·mg/L의 곡선하 폐 타액 면적(AUC)을 제공함을 포함하는 방법.

청구항 11

제1항에 있어서, 적어도 4000h·mg/L의 곡선하 폐 타액 면적(AUC)을 제공함을 포함하는 방법.

청구항 12

제1항에 있어서, 용액이 약 50 mM 내지 약 400 mM의 2가 또는 3가 양이온 농도 및 약 50 mg/mL 내지 약 200 mg/mL의 레보플록사신 또는 오픈록사신 농도를 포함하는 방법.

청구항 13

제1항에 있어서, 용액이 약 100 mM 내지 약 300 mM의 2가 또는 3가 양이온 농도 및 약 75 mg/mL 내지 약 150 mg/mL의 레보플록사신 또는 오픈록사신 농도를 포함하는 방법.

청구항 14

제1항에 있어서, 용액이 약 150 mM 내지 약 250 mM의 2가 또는 3가 양이온 농도 및 약 90 mg/mL 내지 약 125 mg/mL의 레보플록사신 또는 오플록사신 농도를 포함하는 방법.

청구항 15

제1항에 있어서, 용액이 약 300 mOsmol/kg 내지 약 600 mOsmol/kg의 삼투물농도 및 약 5 내지 8의 pH를 포함하는 방법.

청구항 16

제1항에 있어서, 용액이 약 350 mOsmol/kg 내지 약 425 mOsmol/kg의 삼투물농도 및 약 5 내지 약 6.5의 pH를 포함하는 방법.

청구항 17

제1항에 있어서, 용액이 약 5.5 내지 약 6.5의 pH를 포함하는 방법.

청구항 18

제1항에 있어서, 2가 또는 3가 양이온이 마그네슘, 칼슘, 아연, 구리, 알루미늄 및 철로부터 선택되는 방법.

청구항 19

제1항에 있어서, 용액이 염화마그네슘을 포함하는 방법.

청구항 20

제1항에 있어서, 용액이 약 90 mg/mL 내지 약 110 mg/mL의 레보플록사신 또는 오플록사신 농도, 약 175 mM 내지 약 225 mM의 염화마그네슘 농도, 약 5 내지 약 7의 pH, 약 300 mOsmol/kg 내지 약 500 mOsmol/kg의 삼투물농도를 포함하고, 락토오스를 포함하지 않는 방법.

청구항 21

제1항에 있어서, 사람이 낭포성 섬유증, 만성 폐쇄성 폐 질환, 만성 기관지염, 기관지확장증 및 천식으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 폐 질환을 갖는 방법.

청구항 22

제1항에 있어서, 폐 감염이 슈도모나스 에루기노사(*Pseudomonas aeruginosa*), 슈도모나스 플루오레센스(*Pseudomonas fluorescens*), 슈도모나스 아시도보란스(*eudomonas acidovorans*), 슈도모나스 알칼리케네스(*Pseudomonas alcaligenes*), 슈도모나스 푸티다(*Pseudomonas putida*), 스테노트로포모나스 말토펠리아(*otrophomonas maltophilia*), 에로모나스 하이드로필리아(*Aeromonas hydrophilia*), 에스케리키아 콜라이(*Escherichia coli*), 시트로박터 프레운디아(*Citrobacter freundii*), 살모넬라 티피무리움(*Salmonella typhimurium*), 살모넬라 타이피(*Salmonella typhi*), 살모넬라 파라타이피(*Salmonella paratyphi*), 살모넬라 엔테리티디스(*Salmonella enteritidis*), 시겔라 디센테리아(*Shigella dysenteriae*), 시겔라 플렉네리(*Shigella flexneri*), 시겔라 손네이(*Shigella sonnei*), 엔테로박터 클로아카에(*Enterobacter cloacae*), 엔테로박터 에로게네스(*Enterobacter aerogenes*), 클레브시엘라 뉴모니아(*Klebsiella pneumoniae*), 클레브시엘라 옥시토카(*Klebsiella oxytoca*), 세라티아 마르세센스(*Serratia marcescens*), 모르가넬라 모르가니이(*Morganella morganii*), 프로테우스 미라빌리스(*Proteus mirabilis*), 프로테우스 불가리스(*Proteus vulgaris*), 프로비덴시아 알칼리파시엔스(*Providencia alcalifaciens*), 프로비덴시아 레트게리(*Providencia rettgeri*), 프로비덴시아 스투아르티이(*Providencia stuartii*), 아시네토박터 칼코아세티쿠스(*Acinetobacter calcoaceticus*), 아시네토박터 헤모시티쿠스(*Acinetobacter haemolyticus*), 예르시니아 엔테로콜리티카(*Yersinia enterocolitica*), 예르시니아 페스티스(*Yersinia pestis*), 예르시니아 슈도투베르쿨로시스(*Yersinia pseudotuberculosis*), 예르시니아 인테르메디아(*Yersinia intermedia*), 보르데텔라 페르투스스(*Bordetella pertussis*), 보르데텔라 파라페르투스스(*Bordetella parapertussis*), 보르데텔라 브론키셉티카(*Bordetella bronchiseptica*), 헤모필루스 인플루엔자(*Haemophilus influenzae*), 헤모필루스 파라인플루엔자(*Haemophilus parainfluenzae*), 헤모필루스 헤모리

티쿠스(*Haemophilus haemolyticus*), 헤모필루스 파라헤모리티쿠스(*Haemophilus parahaemolyticus*), 헤모필루스 두크레이(*Haemophilus ducreyi*), 파스테우렐라 물토시다(*Pasteurella multocida*), 파스테우렐라 헤모리티카(*Pasteurella haemolytica*), 헬리코박터 필로리(*Helicobacter pylori*), 캄필로박터 페투스(*Campylobacter fetus*), 캄필로박터 제주니(*Campylobacter jejuni*), 캄필로박터 콜라이(*Campylobacter coli*), 보렐라 부르그도르페리(*Borrelia burgdorferi*), 비브리오 콜레라(*Vibrio cholera*), 비브리오 파라헤모리티쿠스(*Vibrio parahaemolyticus*), 레기오넬라 뉴노필라(*Legionella pneumophila*), 리스테리아 모노사이토게네스(*Listeria monocytogenes*), 네이세리아 고노르호애(*Neisseria gonorrhoeae*), 네이세리아 메닝기티디스(*Neisseria meningitidis*), 부르크홀데리아 세파시아(*Burkholderia cepacia*), 프란시셀라 툴라렌시스(*Francisella tularensis*), 킹젤라(*Kingella*) 및 모락셀라(*Moraxella*)로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 박테리아를 포함하는 방법.

청구항 23

제1항에 있어서, 폐 감염이 그람 음성 혐기성 박테리아에 의해 유발되는 방법.

청구항 24

제1항에 있어서, 폐 감염이 박테로이데스 프래길리스(*Bacteroides fragilis*), 박테로이데스 디스타소니스(*Bacteroides distasonis*), 박테로이데스(*Bacteroides*) 3452A 상동성 그룹, 박테로이데스 불가투스(*Bacteroides vulgatus*), 박테로이데스 오발루스(*Bacteroides ovalus*), 박테로이데스 테타이오타오미크론(*Bacteroides thetaiotaomicron*), 박테로이데스 유니포르미스(*Bacteroides uniformis*), 박테로이데스 에게르티이(*Bacteroides eggerthii*) 및 박테로이데스 스플란크니쿠스(*Bacteroides splanchnicus*)로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 박테리아에 의해 유발되는 방법.

청구항 25

제1항에 있어서, 폐 감염이 그람 양성 박테리아에 의해 유발되는 방법.

청구항 26

제1항에 있어서, 폐 감염이 코리네박테리움 디프테리아(*Corynebacterium diphtheriae*), 코리네박테리움 울세란스(*Corynebacterium ulcerans*), 스트렙토코쿠스 뉴모니애(*Streptococcus pneumoniae*), 스트렙토코쿠스 아갈락티애(*Streptococcus agalactiae*), 스트렙토코쿠스 파이로케네스(*Streptococcus pyogenes*), 스트렙토코쿠스 밀레리(*Streptococcus milleri*); 스트렙토코쿠스(*Streptococcus*)(그룹 G); 스트렙토코쿠스(그룹 C/F); 엔테로코쿠스 파에칼리스(*Enterococcus faecalis*), 엔테로코쿠스 파에시움(*Enterococcus faecium*), 스태필로코쿠스 아우레우스(*Staphylococcus aureus*), 스태필로코쿠스 에피데르미디스(*Staphylococcus epidermidis*), 스태필로코쿠스 사프로피티쿠스(*Staphylococcus saprophyticus*), 스태필로코쿠스 인테르메디우스(*Staphylococcus intermedius*), 스태필로코쿠스 하이쿠스 아종 하이쿠스(*Staphylococcus hyicus* subsp. *hyicus*), 스태필로코쿠스 헤모리티쿠스(*Staphylococcus haemolyticus*), 스태필로코쿠스 호미니스(*Staphylococcus hominis*) 및 스태필로코쿠스 사카로리티쿠스(*Staphylococcus saccharolyticus*)로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 박테리아에 의해 유발되는 방법.

청구항 27

제1항에 있어서, 폐 감염이 그람 양성 혐기성 박테리아에 의해 유발되는 방법.

청구항 28

제1항에 있어서, 폐 감염이 클로스트리디움 디피실레(*Clostridium difficile*), 클로스트리디움 페르프링겐스(*Clostridium perfringens*), 클로스트리디움 테티니(*Clostridium tetini*) 및 클로스트리디움 보툴리눔(*Clostridium botulinum*)으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 박테리아에 의해 유발되는 방법.

청구항 29

제1항에 있어서, 폐 감염이 항산성(acid-fast) 박테리아에 의해 유발되는 방법.

청구항 30

제1항에 있어서, 폐 감염이 마이코박테리움 투베르쿨로시스(*Mycobacterium tuberculosis*), 마이코박테리움 아비움(*Mycobacterium avium*), 마이코박테리움 인트라셀룰라레(*Mycobacterium intracellulare*) 및 마이코박테리움 레프라에(*Mycobacterium leprae*)로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 박테리아에 의해 유발되는 방법.

청구항 31

제1항에 있어서, 폐 감염이 비전형 박테리아에 의해 유발되는 방법.

청구항 32

제1항에 있어서, 폐 감염이 클로마이디아 뉴모니에(*Chlamydia pneumoniae*) 및 마이코플라스마 뉴모니에(*Mycoplasma pneumoniae*)로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 박테리아에 의해 유발되는 방법.

청구항 33

제1항에 있어서, 에어로졸이 약 2.5 μ 이하의 기하 표준 편차를 갖는 약 2 μ 내지 약 5 μ 의 질량 중위 평균 직경을 포함하는 방법.

청구항 34

제1항에 있어서, 에어로졸이 약 1.8 μ 이하의 기하 표준 편차를 갖는 약 2.5 μ 내지 약 4.5 μ 의 질량 중위 평균 직경을 포함하는 방법.

청구항 35

제1항에 있어서, 에어로졸이 약 2 μ 이하의 기하 표준 편차를 갖는 약 2.8 μ 내지 약 4.3 μ 의 질량 중위 평균 직경을 포함하는 방법.

청구항 36

제1항에 있어서, 진동 메쉬 분무기로 에어로졸을 생성함을 포함하는 방법.

청구항 37

제36항에 있어서, 진동 메쉬 분무기가 파리 이-플로우(PARI E-FLOW^R) 분무기인 방법.

청구항 38

제1항에 있어서, 적어도 약 20 mg의 레보플록사신 또는 오픈록사신의 호흡가능한 약물 용량(RDD)이 폐에 투여되는 방법.

청구항 39

제1항에 있어서, 적어도 약 100 mg의 레보플록사신 또는 오픈록사신의 호흡가능한 약물 용량(RDD)이 폐에 투여되는 방법.

청구항 40

제1항에 있어서, 적어도 약 125mg의 레보플록사신 또는 오픈록사신의 호흡가능한 약물 용량(RDD)이 폐에 투여되는 방법.

청구항 41

제1항에 있어서, 적어도 약 150 mg의 레보플록사신 또는 오픈록사신의 호흡가능한 약물 용량(RDD)이 폐에 투여되는 방법.

청구항 42

제1항에 있어서, 적어도 약 100 mg의 적재 용량이 분무되는 방법.

청구항 43

제1항에 있어서, 적어도 약 200 mg의 적재 용량이 분무되는 방법.

청구항 44

제1항에 있어서, 적어도 약 300 mg의 적재 용량이 분무되는 방법.

청구항 45

제1항에 있어서, 에어로졸이 약 10분 미만에 폐에 투여되는 방법.

청구항 46

제1항에 있어서, 에어로졸이 약 5분 미만에 폐에 투여되는 방법.

청구항 47

제1항에 있어서, 에어로졸이 약 3분 미만에 폐에 투여되는 방법.

청구항 48

제1항에 있어서, 에어로졸이 약 2분 미만에 폐에 투여되는 방법.

청구항 49

제1항에 있어서, 항생제, 기관지확장제, 콜린억제제, 글루코코르티코이드, 에이코사노이드 억제제, DFTR 조절제, 기도 표면 액체의 회복제, 소염제 및 이들의 배합물로 이루어진 그룹으로부터 선택된 추가 활성제를 동시 투여함을 추가로 포함하는 방법.

청구항 50

제49항에 있어서, 동시 투여가 추가 활성제의 흡입을 포함하는 방법.

청구항 51

제49항에 있어서, 항생제가 토브라마이신, 아스트레오남, 시프로플록사신, 아스트로마이신, 테트라사이클린, 퀴누프리스트린, 리네졸리드, 반코마이신, 클로람페니콜, 콜리시딘 및 이들의 배합물로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 방법.

청구항 52

제49항에 있어서, 기관지확장제가 살부타몰, 레보살부테롤, 테르부탈린, 페노테롤, 테르부트레인, 피르부테롤, 프로카테롤, 비톨테롤, 리미테롤, 카르부테롤, 툴로부테롤, 레프로테롤, 살메테롤, 포르모테롤, 아르포르모테롤, 밤부테롤, 클렌부테롤, 인다테롤, 테오필린, 로플루밀라스트, 실로밀라스트 및 이들의 배합물로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 방법.

청구항 53

제49항에 있어서, 콜린억제제가 이프라트로피움, 티오토로피움 및 이들의 배합물로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 방법.

청구항 54

제49항에 있어서, 글루코코르티코이드가 프레드니손, 플루티카손, 부데소나이드, 모메타손, 시클레소나이드, 베클로메타손 및 이들의 배합물로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 방법.

청구항 55

제49항에 있어서, CFTR 조절제가 VX-770, 아틀루렌, VX-809 및 이들의 배합물로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 방법.

청구항 56

제49항에 있어서, 기도 표면 액체의 회복제가 테누포솔, 만니톨, GS-9411, SPI-8811 및 이들의 배합물로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 방법.

청구항 57

제49항에 있어서, 소염제가 이부프로펜, 실데나필, 시마바스타틴 및 이들의 배합물로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 방법.

청구항 58

제49항에 있어서, 에이코사노이드가 몬테루카스트, 프란루카스트, 자피르루카스트, 질레우톤, 라마트로반, 세라트로다스트 및 이들의 배합물로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 방법.

청구항 59

제1항에 있어서, 에어로졸을 1일 1회 투여함을 포함하는 방법.

청구항 60

제1항에 있어서, 에어로졸을 1일 2회 투여함을 포함하는 방법.

청구항 61

레보플록사신 또는 오플록사신과 2가 또는 3가 양이온을 포함하는 용액의 에어로졸을 만성 폐 감염 환자에게 투여함을 포함하는, 만성 폐 감염의 치료 방법.

청구항 62

제61항에 있어서, 용액이 레보플록사신 또는 오플록사신과 2가 또는 3가 양이온으로 필수적으로 이루어지는 방법.

청구항 63

제61항에 있어서, 용액이 락토오즈를 포함하지 않는 방법.

청구항 64

제61항에 있어서, 사람이 낭포성 섬유증, 만성 폐쇄성 폐 질환, 만성 기관지염, 기관지확장증 및 천식으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 폐 질환을 갖는 방법.

청구항 65

제61항에 있어서, 용액이 약 50 mM 내지 약 400 mM의 2가 또는 3가 양이온 농도 및 약 50 mg/mL 내지 약 200 mg/mL의 레보플록사신 또는 오플록사신 농도를 포함하는 방법.

청구항 66

제61항에 있어서, 용액이 약 100 mM 내지 약 300 mM의 2가 또는 3가 양이온 농도 및 약 75 mg/mL 내지 약 150 mg/mL의 레보플록사신 또는 오플록사신 농도를 포함하는 방법.

청구항 67

제61항에 있어서, 용액이 약 150 mM 내지 약 250 mM의 2가 또는 3가 양이온 농도 및 약 90 mg/mL 내지 약 125 mg/mL의 레보플록사신 또는 오플록사신 농도를 포함하는 방법.

청구항 68

제61항에 있어서, 용액이 약 300 mOsmol/kg 내지 약 600 mOsmol/kg의 삼투물농도 및 약 5 내지 8의 pH를 포함하는 방법.

청구항 69

제61항에 있어서, 용액이 약 350 mOsmol/kg 내지 약 425 mOsmol/kg의 삼투물농도 및 약 5 내지 약 6.5의 pH를 포함하는 방법.

청구항 70

제61항에 있어서, 용액이 약 5.5 내지 약 6.5의 pH를 포함하는 방법.

청구항 71

제61항에 있어서, 2가 또는 3가 양이온이 마그네슘, 칼슘, 아연, 구리, 알루미늄 및 철로부터 선택되는 방법.

청구항 72

제61항에 있어서, 용액이 염화마그네슘을 포함하는 방법.

제1항에 있어서, 용액이 약 90 mg/mL 내지 약 110 mg/mL의 레보플록사신 또는 오플록사신 농도, 약 175 mM 내지 약 225 mM의 염화마그네슘 농도, 약 5 내지 약 7의 pH, 약 300 mOsmol/kg 내지 약 500 mOsmol/kg의 삼투물농도를 포함하고, 락토오스를 포함하지 않는 방법.

청구항 73

제61항에 있어서, 항생제, 기관지확장제, 콜린억제제, 글루코코르티코이드, 에이코사노이드 억제제 및 이들의 배합물로 이루어진 그룹으로부터 선택된 추가 활성제를 동시 투여함을 추가로 포함하는 방법.

청구항 74

제73항에 있어서, 동시 투여가 추가 활성제의 흡입을 포함하는 방법.

청구항 75

제73항에 있어서, 항생제가 토브라마이신, 아스트레오남, 시프로플록사신, 아스트로마이신, 테트라사이클린, 퀴누프리스틴, 리네졸리드, 반코마이신, 클로람페니콜, 콜리시틴 및 이들의 배합물로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 방법.

청구항 76

제73항에 있어서, 기관지확장제가 살부타몰, 레보살부테롤, 테르부탈린, 페노테롤, 테르부트레인, 피르부테롤, 프로카테롤, 비톨테롤, 리미테롤, 카르부테롤, 톨로부테롤, 레프로테롤, 살메테롤, 포르모테롤, 아르포르모테롤, 밤부테롤, 클렌부테롤, 인다테롤, 테오필린, 로플루밀라스트, 실로밀라스트 및 이들의 배합물로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 방법.

청구항 77

제73항에 있어서, 콜린억제제가 이프라트로피움, 티오토로피움 및 이들의 배합물로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 방법.

청구항 78

제73항에 있어서, 글루코코르티코이드가 프레드니손, 플루티카손, 부데소나이드, 모메타손, 시클레소나이드, 베클로메타손 및 이들의 배합물로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 방법.

청구항 79

제73항에 있어서, 에이코사노이드가 몬테루카스트, 프란루카스트, 자피르루카스트, 질레우톤, 라마트로반, 세라트로다스트 및 이들의 배합물로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 방법.

청구항 80

제61항에 있어서, 에어로졸을 1일 1회 투여함을 포함하는 방법.

청구항 81

제61항에 있어서, 에어로졸을 1일 2회 투여함을 포함하는 방법.

청구항 82

80 mg/mL 내지 120 mg/mL 레보플록사신 또는 오픈플록사신과 160 mM 내지 240 mM의 2가 또는 3가 양이온으로 필수적으로 이루어지고 5 내지 7의 pH 및 300 mOsmol/kg 내지 500 mOsmol/kg의 삼투몰농도를 갖는 수용액을 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 83

제82항에 있어서, 용액이 80 mg/mL 내지 120 mg/mL 레보플록사신과 160 mM 내지 240 mM의 2가 또는 3가 양이온으로 필수적으로 이루어지는 약제학적 조성물.

청구항 84

제82항에 있어서, 용액이 90 mg/mL 내지 110 mg/mL 레보플록사신과 180 mM 내지 220 mM의 2가 또는 3가 양이온으로 필수적으로 이루어지는 약제학적 조성물.

청구항 85

제82항에 있어서, 용액이 6.0 내지 6.5의 pH 및 350 mOsmol/kg 내지 400 mOsmol/kg의 삼투몰농도를 갖는 약제학적 조성물.

청구항 86

제82항에 있어서, 용액이 80 mg/mL 내지 120 mg/mL 레보플록사신과 160 mM 내지 240 mM의 2가 또는 3가 양이온으로 이루어지는 약제학적 조성물.

청구항 87

제82항에 있어서, 2가 또는 3가 양이온이 마그네슘, 칼슘, 아연, 구리, 알루미늄 및 철로부터 선택되는 약제학적 조성물.

명세서

기술분야

[0001] 관련 출원

[0002] 본 발명은, 전체 내용이 본원에서 참고로 포함되는, 2008년 10월 7일자로 출원된 미국 가특허출원 제61/103,501호의 이익을 청구한다.

[0003] 발명의 분야

[0004] 본 발명은 항균제의 분야에 관한 것이다. 특히, 본 발명은, 폐 및 상부 기도의 박테리아 감염을 치료 및 관리하기 위해 폐 이용가능성이 개선된, 2가 또는 3가 양이온과 함께 제형화된 에어로졸화 플루오로퀴놀론의 용도에 관한 것이다.

배경기술

[0005] 그람 음성 박테리아는 본래, 친수성 및 소수성 화합물에 대한 효율적인 차단층을 제공하는 제2 외부 막의 존재에 기인하여 그람 양성 박테리아보다 항생제에 대한 내성이 크다. 그리하여, 그람 음성 감염의 치료에 이용가능한 항생제는 몇가지 부류가 존재한다. 실제로, 몇몇 대표적인 베타-락탐, 아미노글리코사이드 및 플루오로퀴놀론만이 슈도모나스 에루기노사(Pseudomonas aeruginos)에 대한 시험관내 항균 활성을 가지며 임상적 용도를 갖는 것으로 밝혀졌으며, 이러한 항생제에 대한 내성의 발달이 충분히 입증되어 있다는 것은 놀라운 일이 아니다.

- [0006] 호흡계 질환은, 비강 또는 4개 공동(이들 각각은 좌측 및 우측 절반, 전면, 상악골, 사골 및 설상골을 갖는다) 또는 후두, 기관 또는 폐(기관지, 세기관지, 폐포)의 급성, 아급성 또는 만성 존속의 감염을 포함하여, 고통, 경제적 손실 및 조기 사망을 유도하는 전 세계에 걸쳐 수 백만명의 사람들에게 영향을 미친다.
- [0007] 그람 음성 박테리아에 의해 유발된 폐 감염은 특정한 공격을 나타낸다. 유발제(causative agent)는 타액, 폐 상피 내막액(lining liquid), 폐포 마크로파지 및 기관지 점막에서 통상 발견된다. 폐 감염의 급성 악화는 낭포성 섬유증, COPD, 만성 기관지염, 기관지확장증, 급성 및 만성 폐렴 및 다수의 기타 폐 감염 환자에서 주기적으로 발견된다. 이러한 악화의 예방 및 이의 치료는 특히 슈도모나스 에루기노사(*Pseudomonas aeruginosa*) 및 부르크홀데리아 세파시아 복합체(*Burkholderia cepacia* complex) 등의 고내성 병원체가 관련되는 경우에 종종 어렵다. 대부분의 치료 프로토콜에 있어서, 감염 부위에서 유효 농도를 유지하기 위해서는 높은 용량이 요구되고 있다. 아미노글리코사이드의 경우, 신독성 및 귀독성은 또한 혈청 항생제 농도의 장기간 상승과 직접 관련된다. 환자에 대한 최적 결과를 달성하기 위한 시도에 있어서, 임상자들은, 항생제 시너지 효과를 달성할 목적으로, 2주간 높은 용량으로 투여되는, 세프타지딴 및 토브라마이신 등과 같은 2종 이상의 항생제의 배합물을 통상 사용한다[참조: J. G. den Hollander, et al., "Synergism between tobramycin and ceftaxidime against a resistant *Pseudomonas aeruginosa* strain, tested in an in vitro pharmacokinetic model" *Antimicrob. Agents Chemother.* (1997), 41, 95-100]. 예를 들면, 성공적인 치료는 세프타지딴을 8시간 마다 또는 연속 주입에 의해 투여하여 혈청 농도가 최소 억제 농도보다 높은 시간을 최적화하는 것을 필요로 한다[참조: M. Cazzola, et al., "Delivering antibacterials to the lungs: Considerations for optimizing outcomes" *Am. J. Respir. Med.* (20020, 1, 261-272)].
- [0008] 낮은 전신 노출과 결합된 높은 국소 농도를 보장하는 감염 부위에 대한 직접 항생제의 에어로졸 투여는 폐 감염을 치료하는 매력적인 대체 방법을 나타낸다. 에어로졸화된 토브라마이신은 낭포성 섬유증 환자에서 슈도모나스 박테리아 감염의 치료에 사용된다. 이러한 기술에 대한 근본 원리는 약물의 감염 부위에 직접 투여하고 이에 의해 표준 정맥내 방법에 의한 높은 혈청 농도를 제공할 필요를 완화시키는 것이다. 에어로졸 투여의 이점은 다수의 환자가 항생제를 자가 투여할 수 있고 이러한 치료 방법이 장기간 입원 필요성을 제거할 수 있다는 것이다[참조: M.E. Hodson "Antibiotic treatment: Aerosol therapy", *Chest* (1988), 94, 156S-160S; and M. S. Zach "Antibiotic aerosol treatment" *Chest* (1988), 94, 160S-162S]. 그러나, 토브라마이신이 현재 미국에서 유일한 FDA 승인 에어로졸 항생제이다. 또한, 토브라마이신은 낭포성 섬유증 환자에서 재발 감염의 취급에 있어서 계속 중요한 역할을 담당하고 있지만, 이의 임상적 용도는 내성 발달에 기인하여 무의식적으로 감소되고 있다. 또한, 에어로졸 투여 후에 달성된 전체 고농도의 충격은 낭포성 섬유증 타액 성분에 대한 토브라마이신의 높은 결합으로 인해 다소 감소되고 있다. 따라서, 개선된 에어로졸화된 항생제가 요구되고 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0009] 본 발명은 폐 및 상부 기도의 박테리아 감염을 치료 및 관리하기 위해 폐 이용가능성이 개선된, 2가 또는 3가 양이온과 함께 제형화된 에어로졸화 플루오로퀴놀론의 용도에 관한 것이다. 몇몇 방법은, 레보플록사신 또는 오플록사신에 대한 폐 이용가능성 및 노출이 개선된, 2가 또는 3가 양이온과 배합된 레보플록사신 또는 오플록사신의 에어로졸 용액의 유효량을 이를 필요로 하는 환자에게 투여함을 포함하는 폐 감염의 치료를 포함한다.
- [0010] 폐 감염을 치료하는 방법이 제공된다. 이러한 몇몇 방법은 레보플록사신 또는 오플록사신과 2가 또는 3가 양이온을 포함하는 용액의 에어로졸을 폐 감염 사람에게 투여하여 적어도 1200 mg/L의 최대 폐 타액 농도(C_{max}) 및 적어도 1500h·mg/L의 곡선하 폐 타액 면적(AUC)을 제공함을 포함한다. 추가의 양태에서, 만성 폐 감염의 치료 방법이 제공된다. 이러한 몇몇 방법은 레보플록사신 또는 오플록사신과 2가 또는 3가 양이온을 포함하는 용액의 에어로졸을 만성 폐 감염 환자에게 투여함을 포함할 수 있다. 추가의 양태에서, 약제학적 조성물이 제공된다. 이러한 몇몇 조성물은 80 mg/mL 내지 120 mg/mL 레보플록사신 또는 오플록사신과 160 mM 내지 220 mM의 2가 또는 3가 양이온으로 필수적으로 이루어진 수용액을 포함할 수 있고, 여기서 용액은 5 내지 7의 pH 및 300 mOsmol/kg 내지 500 mOsmol/kg의 삼투농도를 갖는다.
- [0011] 몇몇 양태는 레보플록사신 또는 오플록사신과 2가 또는 3가 양이온을 포함하는 용액의 에어로졸을 폐 감염 사람에게 투여하여 적어도 약 1200 mg/L의 최대 폐 타액 농도(C_{max}) 및 적어도 약 1500h·mg/L의 곡선하 폐 타액 면

적(AUC)을 제공함을 포함하는, 폐 감염의 치료 방법을 포함한다.

[0012] 몇몇 양태는 레보플록사신 또는 오픈플록사신과 2가 또는 3가 양이온을 포함하는 용액의 에어로졸을 만성 폐 감염 환자에게 투여함을 포함하는 만성 폐 감염의 치료 방법을 포함한다.

[0013] 몇몇 양태는, 약 80 mg/mL 내지 120 mg/mL 레보플록사신 또는 오픈플록사신과 160 mM 내지 220 mM의 2가 또는 3가 양이온으로 필수적으로 이루어지고 5 내지 7의 pH 및 300 mOsmol/kg 내지 500 mOsmol/kg의 삼투물농도를 갖는 수용액을 포함하는 약제학적 조성물을 포함한다.

도면의 간단한 설명

[0014] 도 1은 염수 중에서 제형화된 레보플록사신(LVX)의 정맥내 투여, 에어로졸 투여, 또는 MgCl₂와 함께 제형화된 레보플록사신의 에어로졸 투여 후에 랫트의 혈장 레보플록사신 농도의 그래프를 나타낸다.

도 2는 염수, Ca⁺², Mg⁺² 또는 Zn²⁺과 함께 제형화된 에어로졸 레보플록사신의 단일 10 mg/kg 투여 후에 랫트에서 폐 균질물로부터의 레보플록사신의 회수 그래프를 나타낸다.

도 3은 약물의 에어로졸 투여 후에 혈청 레보플록사신 농도의 디컨볼루션(deconvolution)의 약동학 모델의 도식을 나타낸다.

도 4는 에어로졸 또는 정맥내 경로에 의한 염수 중 50 mg LVX의 투여 후에 혈장 레보플록사신(LVX) 농도의 그래프를 나타낸다.

도 5는 염수 중 50 mg 호흡가능한 약물 용량 레보플록사신의 에어로졸 투여 후에 폐 구획에 잔류하는 약물 평가량의 그래프를 나타내고, 여기서 약물 잔류량은 혈청 데이터의 디컨볼루션을 사용하여 평가된다.

도 6은 단일 정맥내 또는 염수 중 에어로졸 용량의 레보플록사신 투여 후에 정상의 건강한 지원자 및 낭포성 섬유증 환자에서 혈청 레보플록사신 농도의 그래프를 나타낸다. 용량은 평가된 RDD로서 나타내고, 20 mg 및 40 mg RDD는 각각 43.3 및 86.6 mg의 분무기 적재 용량을 나타낸다.

도 7은 분무기에 적재된 43.3 mg의 단일 에어로졸 용량(20 mg의 평가된 호흡가능한 전달 용량(RDD)) 및 표준 염수에서 제형화된 분무기에 적재된 86.6 mg 용량(40 mg의 평가된 RDD)을 투여한 후에 7명의 건강한 지원자 및 9CF 환자의 폐에 잔류하는 레보플록사신의 평균 양의 디컨볼루션 평가 그래프를 나타낸다.

도 8A는 CF 환자에서 표준 염수에서 제형화된 단일 20 mg 호흡가능한 약물 용량(분무기로 적재된 레보플록사신 43.3mg)을 투여한 후에 폐 상피 내막액 중의 평가된 레보플록사신 농도의 그래프를 나타낸다. 도 8B는 CF 환자에게 표준 염수에서 제형화된 단일 40 mg 호흡가능한 약물 용량(분무기로 적재된 86.6mg)을 투여한 후에 폐 상피 내막액 중의 평가된 레보플록사신 농도의 그래프를 나타낸다.

도 9는 표준 염수에서 제형화된 레보플록사신의 단일 IV 주입 또는 에어로졸 투여 후에 CF 환자의 타액 레보플록사신 농도의 그래프를 나타낸다. 용량은 평가된 RDD로서 나타내고, 20 mg 및 40 mg RDD는 각각 43.3 및 86.6 mg의 분무기 적재된 용량을 나타낸다.

도 10은 다양한 용량 및 경로의 레보플록사신 투여(표준 염수에서 제형화된 에어로졸 용량) 후에 CF 환자의 모델화 타액 레보플록사신 농도를 도시하는 그래프를 나타낸다.

도 11은 86.6 mg 적재된 약물 용량에 상응하는 평가된 40 mg 호흡가능한 약물 용량(RDD)을 사용하여 MgCl₂ 또는 염수와 함께 제형화된 50 mg/mL LVX의 에어로졸 투여 후에 낭포성 섬유증 환자의 타액 레보플록사신(LVX)의 그래프를 나타낸다.

도 12는, 50 mg/mL 또는 100 mg/mL 레보플록사신 용액으로서 180 mg 용량 또는 100 mg/mL 레보플록사신 용액으로서 240 mg 용량의 에어로졸 투여 후, 낭포성 섬유증 환자에서 레보플록사신의 산술 평균 혈청 농도의 그래프를 나타낸다. 처리는 7일간 1일 1회이다. 50 mg/mL 레보플록사신 제형은 100 mM 염화마그네슘과 150 mM 락토오스를 함유하고, 100 mg/mL 레보플록사신은 200 mg 염화마그네슘을 함유하고 락토오스를 함유하지 않는다.

도 13은 50 mg/mL 또는 100 mg/mL 레보플록사신 용액으로서 180 mg 용량, 또는 100 mg/mL 레보플록사신 용액으로서 240 mg 용량의 에어로졸 투여 후, 낭포성 섬유증 환자에서 레보플록사신의 산술 평균 타액 농도의 그래프

를 나타낸다. 처리는 7일간 1일 1회이다. 50 mg/mL 레보플록사신 제형은 100 mM 염화마그네슘과 150 mM 락토오즈를 함유하고, 100 mg/mL 레보플록사신은 200 mM 염화마그네슘을 함유하고 락토오즈를 함유하지 않는다.

도 14는 염화마그네슘 용액 중의 제형과 비교하여 염수에서 제형화된 레보플록사신 용량의 단일 분무 후, 낭포성 섬유증 환자에서 평균 타액 레보플록사신 수준의 그래프를 나타낸다. 제형 모두는 동일한 메쉬 헤드 및 기공 크기를 갖는 진동 메쉬 기술을 사용하여 파리 이플로우(Pari eFlow) 분무기를 사용하여 분무한다. 염수 중 레보플록사신의 분무기 적재된 용량은 87 mg이고, 염화마그네슘을 사용한 제형에서 레보플록사신의 분무기 적재된 용량은 180 mg이다. 데이터는 염화마그네슘 제형으로 수득된 관찰된 타액 레보플록사신 농도를 87/180으로 곱하여 87 mg에 대해 표준화한다(0.48).

도 15는, MgCl₂의 존재 및 부재하에 제형화된 레보플록사신(LVX)의 10 mg/kg 또는 20 mg/kg의 에어로졸 투여 후, 마우스에서 케이. 뉴모니애(K. pneumoniae) ATCC 43816/폐의 로그 콜로니 형성 단위(CFU)의 변화 그래프를 나타낸다.

도 16은, MgCl₂와 함께 제형화된 125mg/kg, 63mg/kg 또는 32mg/kg 레보플록사신(LVX)의 에어로졸 투여, 또는 125mg/kg, 63mg/kg 또는 32mg/kg 레보플록사신의 복강내(IP) 투여 후, 마우스 급성 폐 감염 모델에서 피. 에루기노사(P. aeruginosa) ATCC 27853/폐의 로그 콜로니 형성 단위(CFU) 그래프를 나타낸다. 도시된 값은 평균±SD 로그 CFU/폐이다. 처리 그룹(n=8)은 24시간에 걸쳐 항생제 2회 용량을 제공했다. (각 용량에 대한 에어로졸 대 IP 투여의 비교를 위한 p<0.05).

도 17은, MgCl₂와 함께 제형화된 60 mg/kg, 30 mg/kg 또는 15mg/kg 레보플록사신(LVX)의 1일 2회 에어로졸 투여, 또는 60 mg/kg, 30 mg/kg 또는 15 mg/kg 레보플록사신의 1일 2회복강내 투여 후, 쥐 만성 폐 감염 모델에서 피. 에루기노사 NH57388A/폐의 로그 콜로니 형성 단위(CFU) 그래프를 나타낸다. 레보플록사신의 에어로졸 용량은 염화마그네슘에서 제형화된다. 도시된 값은 평균±SD 로그 CFU/폐이다. 처리 그룹(n=8)은 72시간 동안 1일당 항생제 2회 용량을 제공했다. (동일한 용량에 대한 에어로졸 대 복강내 투여의 비교를 위한 p<0.05).

도 18은, 60 mg/kg 레보플록사신, 60 mg/kg 토브라마이신 또는 400 mg/kg 아스트레오남의 1일 2회 에어로졸 투여, 또는 120 mg/kg 레보플록사신의 1일 1회 에어로졸 투여 후, 쥐 급성 치사 폐 감염 모델에서 피. 에루기노사 ATCC 27853/폐의 로그 콜로니 형성 단위(CFU) 그래프를 나타낸다. 레보플록사신의 에어로졸 용량은 염화마그네슘에서 제형화된다. 처리 그룹(n=8)은 48시간 동안 약물을 제공했다. 도시된 값은 평균±SD 로그 CFU/폐이다. (p<0.05).

도 19는, 60 mg/kg 레보플록사신, 60 mg/kg 토브라마이신 또는 400 mg/kg 아스트레오남의 1일 2회 에어로졸 투여, 또는 120 mg/kg 레보플록사신의 1일 1회 에어로졸 투여 후, 쥐 치사 폐 감염 모델에서 피. 에루기노사 ATCC 27853으로 감염된 마우스의 시간 경과에 따르는 생존율(%) 그래프를 나타낸다. 레보플록사신의 에어로졸 용량은 염화마그네슘에서 제형화했다. 마우스 처리 그룹(n=10)은 48시간 동안 약물을 제공했다. 생존은 감염 후 9일 동안 모니터링한다.

도 20은, 60 mg/kg 레보플록사신, 60 mg/kg 토브라마이신 또는 400 mg/kg 아스트레오남의 1일 2회 에어로졸 투여 후, 마우스 만성 폐 감염 모델에서 피. 에루기노사 NH57388A/폐의 로그 콜로니 형성 단위(CFU) 그래프를 나타낸다. 처리 그룹은 연속 3일 동안 1일 2회 처리한다. 레보플록사신의 에어로졸 용량은 염화마그네슘으로 제형화했다. 도시된 값은 평균±SD 로그 CFU/폐이다. 에어로졸 레보플록사신은 아스트레오남 또는 무처리 대조군 마우스보다 낮은 박테리아 계수를 제공했다(p<0.05).

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0015] 본 발명은 항생제 분야에 관한 것이다. 특히, 본 발명은, 폐 및 상부 기도의 박테리아 감염을 치료 및 관리하기 위해 개선된 폐 이용가능성, 및 따라서 보다 우수한 박테리아 활성을 갖는, 2가 또는 3가 양이온과 함께 제형화된 에어로졸화 플루오로퀴놀론의 용도에 관한 것이다.

[0016] 항생제 내성 병원체와 관련된 다수의 문제는 항균제의 농도를 감염 부위에서 안전하게 증가시킬 수 있으면 경감될 수 있다. 예를 들면, 폐 감염은 항균제의 높은 전신 농축을 초래하지 않고서 감염 부위에 직접 고농도로 항균제를 투여함으로써 치료할 수 있다. 따라서, 본원에 기재된 몇몇 양태는 폐 박테리아 감염을 치료하기 위한 약물 조성물의 개선된 전달 방법이다. 보다 구체적으로는, 효능을 증가시키고 약물 내성의 발생을 감소시키는 데 유리한, 사람에게 있어서 플루오로퀴놀론의 목적하는 약동학 프로파일을 제공하는 2가 또는 3가 양이온과 플루

오로퀴놀론의 제형이 기재되어 있다.

- [0017] 따라서, 본원에 기재된 몇몇 양태는 에어로졸 투여 후 전신 순환으로 조직 또는 상부 기도로부터의 흡수를 지연시키는 방법 및 플루오로퀴놀론을 포함하는 조성물을 포함한다. 이러한 몇몇 양태에서, 플루오로퀴놀론은 이들의 항균 활성을 현저히 감소시키지 않는 방식으로 2가 양이온과 착물화된다. 이러한 착물은 감염의 치료, 유지 또는 예방을 위한 것일 수 있다. 또한, 이러한 착물은 2가 또는 3가 양이온과 배합되지 않은 플루오로퀴놀론과 비교하여 감염 부위(예: 상부 및/또는 하부 호흡계)에서 약물의 보다 높은 농도 및 보다 높은 효능을 나타낼 수 있다.
- [0018] 본 발명의 몇몇 양태는 폐 감염의 치료 방법, 및 2가 또는 3가 양이온과 함께 제형화된 레보플록사신 또는 오플록사신의 조성물에 관한 것이다. 본원에 기재된 특정한 방법 및 조성물은 환자의 폐에서 레보플록사신 또는 오플록사신의 개선된 이용가능성을 제공한다. 폐에서 항균제의 증가된 이용가능성은 폐 감염의 치료에 유용하고, 예를 들면, 만성 기관지염, 기관지 확장증 및 일부 천식을 포함하여, 낭포성 섬유증 및 만성 폐쇄성 폐 질환 등의 증상의 치료에 특히 유리하다.
- [0019] 폐에서의 개선된 이용가능성은 폐 내의 약물의 증가된 농도 및/또는 약물에 폐에 체류하는 기간 등과 같은 인자에 관한 다양한 약력학-약동학 파라미터를 사용하여 나타낼 수 있다. 이러한 인자는 곡선하 폐 타액 면적(AUC) 및 최대 폐 타액 농도(C_{max})를 포함한다.
- [0020] 전형적으로, 에어로졸화된 항균제를 폐에 투여하면, 높은 전신 농축을 초래하지 않고서 폐에서 높은 농도를 제공할 수 있다. 그러나, 본원에 제공된 방법 및 조성물은 폐에서 예상치 않게 증가된 이용가능성을 제공한다.
- [0021] 일반적으로, 본원에 제공된 조성물은 2가 또는 3가 양이온(예: Mg^{2+})과 함께 제형화된 레보플록사신 또는 오플록사신의 용액을 포함할 수 있다. 몇몇 양태에서, 당해 조성물은 락토오즈 등의 특정한 부형제를 포함하지 않을 수 있다. 당해 조성물은 동물의 기관에 직접 삽입된 분무기 또는 미세분무 에어로졸 장치를 사용하여 투여할 수 있고, 다양한 박테리아의 치료에 사용될 수 있다. 또한, 본원에 제공된 방법 및 조성물은 폐 감염, 및 폐 감염과 관련된 질환, 예를 들면, 낭포성 섬유증, 및 만성 기관지염 및 몇몇 천식을 포함하는 기관지 폐쇄성 폐 질환의 치료에 유용한 추가의 활성제를 포함할 수 있다.
- [0022] 정의
- [0023] 용어 "투여" 또는 "투여하는"은 척추 동물에게 적량의 항균 약제학적 조성물을 제공하는 방법을 의미한다. 바람직한 투여 방법은, 예를 들면, 약제학적 조성물의 성분, 잠재적 또는 실제 박테리아 감염 부위, 연관된 미생물, 실제 미생물 감염의 중증도 등 다양한 인자에 의존하여 달라질 수 있다.
- [0024] "담체" 또는 "부형제"는, 예를 들면, 화합물의 용해도를 증가시키기 위해, 화합물의 투여를 촉진하는 데 사용되는 화합물 또는 물질이다. 고체 담체는, 예를 들면, 전분, 락토오즈, 인산이칼슘, 수크로즈 및 카올린을 포함한다. 액체 담체는, 예를 들면, 멸균수, 염수(saline), 완충액, 비이온성 계면활성제 및 오일, 땅콩유 및 참기름(sesame oil) 등의 식용유를 포함한다. 또한, 당해 기술분야에서 통상적으로 사용되는 다양한 보조제(adjunct)도 포함될 수 있다. 이들 및 다른 화합물들은, 예를 들면, 문헌[참조: Merck Index, Merck & Company, Rahway, NJ.]에 기재되어 있다. 약제학적 조성물 중의 다양한 성분의 함유에 대한 고려사항은, 예를 들면, 본원에서 전체 내용이 참조로서 인용되는 문헌[참조: Gilman et al. (Eds.) (1990), Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 8th Ed., Pergamon Press]에 기재되어 있다.
- [0025] 본원에서 사용된 "진단"은 건강 상태 또는 질환 상태의 규명 및 특성화를 보조하는 화합물, 방법, 시스템 또는 장치이다. 상기 진단은 당해 기술분야에서 공지된 바와 같은 표준 분석에서 사용될 수 있다.
- [0026] 용어 "포유동물"은 이의 통상의 생물적 의미로 사용된다. 따라서, 포유동물은 특히 인간, 소, 말, 개, 및 고양이 포함하지만, 많은 다른 종들도 포함한다.
- [0027] 용어 "미생물 감염"은 숙주 유기체 중에 병원체 미생물이 침입한 상태 또는 이들의 예기치 않은 번식을 의미한다. 이는 포유동물 또는 다른 유기체의 신체 상에 또는 신체 내에 통상 존재하는 미생물의 과도한 증식을 포함한다. 보다 일반적으로, 미생물 감염은 미생물 개체군의 존재가 숙주 포유동물에게 손상을 주는 모든 상황일 수 있다. 따라서, 과도한 수의 미생물 개체군이 포유동물의 신체 상 또는 신체 내에 존재하거나, 미생물 개체군의 존재의 효과가 포유동물의 세포 또는 다른 조직을 손상시키는 경우에 미생물 감염이 발생한다.

- [0028] 용어 "약제학적으로 허용되는 담체" 또는 "약제학적으로 허용되는 부형제"는 모든 용매, 분산매, 코팅제, 향균제, 항진균제(antifungal agent), 등장 및 흡수 지연제 등을 포함한다. 약제학적으로 활성인 물질을 위한 이러한 매질 및 제제의 사용은 당해 기술분야에 널리 공지되어 있다. 임의의 종래 매질 또는 제제가 활성 성분과 비혼화성인 경우가 아닌 한, 이를 치료학적 조성물에 사용하는 것이 예상된다. 보충 활성 성분도 또한 조성물 내에 혼입될 수 있다.
- [0029] 용어 "약제학적으로 허용되는 염"은 생물학적 효과 및 본 발명의 화합물의 특성을 보유하는 염으로서, 생물학적으로 바람직하지 않은 것이 아닌 염을 지칭한다. 많은 경우에 있어서, 본 발명의 화합물은 아미노 그룹 및/또는 카복실 그룹 또는 이와 유사한 그룹의 존재에 의해 산 및/또는 염기의 염을 형성할 수 있다. 약제학적으로 허용되는 산 부가 염은 무기산 및 유기산으로 형성될 수 있다. 염이 유도될 수 있는 무기산은, 예를 들면, 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산 등을 포함한다. 염이 유도될 수 있는 유기산은, 예를 들면, 아세트산, 프로피온산, 나프토산, 올레산, 팔미트산, 파모(엠보)산, 스테아르산, 글리콜산, 피루브산, 옥살산, 말레산, 말론산, 숙신산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 아스코브산, 글루코헵톤산, 글루쿠론산, 락트산, 락토비오산, 타르타르산, 벤조산, 신남산, 만델산, 메탄술폰산, 에탄술폰산, p-톨루엔술폰산, 살리실산 등을 포함한다. 약제학적으로 허용되는 염기 부가 염은 무기 및 유기 염기로 형성될 수 있다. 염이 유도될 수 있는 무기 염기는, 예를 들면, 나트륨, 칼륨, 리튬, 암모늄, 칼슘, 마그네슘, 철, 아연, 구리, 망간, 알루미늄 등을 포함한다. 특히 바람직한 것은 암모늄, 칼륨, 나트륨, 칼슘 및 마그네슘염이다. 염이 유도될 수 있는 유기 염기는, 예를 들면, 1차, 2차, 및 3차 아민, 자연적으로 발생하는 치환된 아민을 포함하는 치환된 아민, 사이클릭 아민, 염기성이온 교환 수지 등을 포함하고, 특히 이소프로필아민, 트리메틸아민, 디에틸아민, 트리에틸아민, 트리프로필아민, 히스티딘, 아르기닌, 리신, 베네타민, N-메틸-글루카민 및 에탄올아민을 포함한다. 다른 산은 도데실술폰산, 나프탈렌-1,5-디술폰산, 나프탈렌-2-술폰산 및 사카린을 포함한다.
- [0030] "용매화물"은 플루오로퀴놀론 항균제, 대사산물 또는 이들의 염과 용매와의 상호작용에 의해 형성된 화합물을 지칭한다. 바람직한 용매화물은 수화물을 포함하는 약제학적으로 허용되는 용매화물이다.
- [0031] 박테리아 등의 미생물의 항균제에 대한 반응과 관련하여, 용어 "민감성(susceptibility)"은 항균제의 존재에 대한 미생물의 감응도를 의미한다. 따라서, 민감성을 증가시키는 것은 미생물이 미생물 세포를 둘러싸는 매질 중의 낮은 농도의 항균제에 의해 억제되는 것을 의미한다. 이는 당해 미생물이 항균제에 대해 보다 민감하다고 말하는 것과 균등하다. 대부분의 경우, 항균제의 최소 억제 농도(MIC)는 감소하였다. MIC₉₀은 유기체의 90%에서 성장을 억제하는 농도를 포함할 수 있다.
- [0032] 본원에 개시된 바와 같이 "치료학적 유효량" 또는 "약제학적 유효량"은 치료학적 효과를 갖는 플루오로퀴놀론 항균제를 의미한다. 치료에 유용한 플루오로퀴놀론 항균제의 용량은 치료학적 유효량이다. 따라서, 본원에서 사용한 바와 같이, 치료학적 유효량은 임상 실험 결과 및/또는 모델 동물 감염 연구에 의해 판단되는 목적하는 치료 효과를 생성하는 플루오로퀴놀론 항균제의 양을 의미한다. 특정 양태에 있어서, 플루오로퀴놀론 항균제는 소정 용량으로 투여되고, 따라서 치료학적 유효량은 투여된 용량의 양이다. 이러한 양 및 플루오로퀴놀론 항균제의 양은 당업자에 의해 통상적으로 결정될 수 있으며, 연관된 특정 미생물 균주(microbial strain)와 같은 몇몇 인자에 따라 변화한다. 이러한 양은 추가로 환자의 신장, 체중, 성별, 연령 및 이전 병력에 의존한다. 예방학적 치료에 있어서, 치료학적 유효량은 미생물 감염을 방지하는 데 효과적인 양이다.
- [0033] "치료학적 효과"는 하나 이상의 감염 증상을 어느 정도 완화시키고, 감염을 치유하는 것을 포함한다. "치유(Curing)"는 감염에 연관된 과도한 수의 생존가능한 미생물을 종래의 측정에 의한 검출의 역치점 또는 그 이하까지 완전히 또는 실질적으로 제거하는 것을 포함하여, 감염 증상을 제거하는 것을 의미한다. 그러나, 특정한 장기 또는 영구 효과를 가지는 급성 또는 만성 감염은 치유가 수득된 이후에도 존재할 수 있다(예, 광범위한 조직 손상). 본원에서 사용한 바와 같이, "치료학적 효과"는 숙주 내 박테리아 량(bacterial load)의 통계학적으로 현저한 감소, 내성 출현, 폐 기능, 또는 인간 임상 결과 또는 동물 시험에 의해 측정된 감염 증상 또는 기능 상태의 향상으로 정의된다.
- [0034] 본원에 사용된 "치료(treat)", "치료(treatment)" 또는 "치료하는"은 예방학적 및/또는 치료학적 목적의 약제학적 조성물을 투여하는 것을 의미한다. 용어 "예방학적 치료"는 아직 감염되지 않았으나 특정 감염에 민감하거나 감염 위험이 있는 환자를 치료하는 것을 의미한다. 용어 "치료학적 치료"는 급성 또는 만성일 수 있는 감염으로부터 이미 고통받고 있는 환자에게 치료를 제공하는 것을 의미한다. 치료는 병원체를 제거하거나, 조직 중의 병원체 부하를 감소시켜 환자 징후 및 폐 기능의 척도로 측정된 개선을 제공할 수 있다. 따라서, 바람직한 양태에 있어서, 치료는, 치료학적 유효량의 플루오로퀴놀론 항균제를 (치료학적 또는 예방학적 목적 중 어느 하

나로) 포유동물에게 투여하는 것이다.

- [0035] 약동학(PK: Pharmacokinetics)은 신체 내 항균 농도의 시간 경과에 관한 것이다. 약력학(PD: Pharmacodynamics)은 약동학 및 생체 내 항균 효과 사이의 연관관계에 관한 것이다. PK/PD 파라미터는 항균 노출을 항균 활성과 연관시킨다. 항균제에 의한 사멸 속도는 항균 모드의 작용에 의존하고, 사멸에 필요한 시간 길이(시간 의존적) 또는 증가하는 농도 효과(농도 의존적)에 의해 결정되거나, 농도-시간 곡선하의 면적(AUC)으로서 시간 경과에 따라 통합된다. PK/PD 파라미터는 항균 조성물의 이용가능성, 예를 들면, 폐 시스템에서 조성물 중의 항균제의 이용가능성, 및/또는 혈장/혈청에서 조성물 중의 항균제의 이용가능성을 결정하는데 사용될 수 있다.
- [0036] "AUC/MIC 비"는 PK/PD 파라미터의 일례이다. AUC는 (동물 또는 인간의) 생체 내에서 항균제의 혈장/혈청 또는 감염 부위 농도-시간 곡선하의 면적으로서 정의된다. 예를 들면, 감염 부위 및/또는 농도가 측정되는 부위는 기관지액 및/또는 타액 등과 같은 폐 시스템 부분을 포함할 수 있다. 따라서, AUC는 혈청 및 폐 조직(타액, 상피 내막액 또는 전체 조직의 균질물) 중의 농도를 기준으로 한 혈청 AUC 또는 폐 AUC일 수 있다. $AUC_{(0-t)}$ 는 시간 0에서 특정 시간 't'까지의 곡선하 면적을 포함할 수 있다. $AUC_{(0-inf)}$ 는 시간 0에서 무한대까지의 곡선하 면적을 포함할 수 있다. AUC/MIC 비는 개별 항균제에 대한 24시간 AUC를 시험관 내에서 측정된 동일한 항균제에 대한 MIC로 나눔으로써 결정된다. 용량 의존적 사멸에 의한 항균제의 활성(예: 플루오로퀴놀론)은 AUC/MIC 비의 크기로 양호하게 예측할 수 있다. AUC:MIC 비는 또한 약물 내성 박테리아의 선택을 방지할 수 있다.
- [0037] " C_{max} /MIC" 비는 또 다른 PK/PD 파라미터이다. 이는 MIC에 대한 혈장 또는 조직 내의 최대 약물 농도를 나타낸다. 플루오로퀴놀론 및 아미노글리코사이드는 C_{max} :MIC는 내성이 억제되는 경우 생체 내 박테리아 사멸을 예상할 수 있는 예이다.
- [0038] "MIC보다 큰 시간($T > MIC$)"은 또 다른 PK/PD 파라미터이다. 이는 MIC를 초과하는 혈장 또는 감염 부위 농도의 투약 간격 백분율로 표현된다. 시간 의존적 사멸(베타-락탐 또는 모노락탐 항생제)에 따른 항균제의 활성은 $T > MIC$ 비의 크기에 의해 양호하게 예측된다.
- [0039] 용어 "투여 간격(dosing interval)"은 복수의 투약 섭생 동안 의약품의 2개의 연속 용량의 투여 사이의 시간을 의미한다. 예를 들면, 1일 2회 투여되는 경구 투여 시프로플록사신(총래 400 mg b.i.d의 섭생) 및 1일 1회 투여되는 경구 투여 레보플록사신(500 mg 또는 750 mg q.d.)의 경우 투여 간격은 각각 12 시간 및 24 시간이다.
- [0040] 본원에서 사용된 바와 같이, 의약품의 생체 내 농도의 "피크 기간"은 약제학적 농도가 최대 혈장 또는 감염 부위 농도의 50% 이상인 경우 약제학적 투여 간격의 시간으로 정의된다. 몇몇 양태에 있어서, "피크 기간"은 항균제 투여 간격을 설명하는 것으로 사용된다.
- [0041] "호흡가능한 전달 용량"은 분무기 또는 기타 에어로졸 전달 장치를 사용하여 환자 폐에 전달된 약물의 용량 또는 양이다. RDD는 흡기와 호기의 비가 1:1이고 분당 15회 호흡인 유럽 표준 패턴으로 프로그램된 호흡 시뮬레이션 장치의 호흡 상 및 분무기로부터 방출된 크기 약 5 μ m 이하의 입자의 측정으로부터 평가된다.
- [0042] 개선된 이용가능성
- [0043] 항생제 사멸 속도는 항생제 작용 모드에 의존적이며, 항생제로 사멸시키는데 필요한 시간의 길이(시간 의존적) 또는 항생제 농도의 증가 효과(농도 의존적)에 의해 결정된다. 플루오로퀴놀론은 치료학적 효과가 감염 병원체의 MIC보다 높은 국소 피크 농도를 필요로 하는 농도 의존적 시간-사멸 활성을 특징으로 한다.
- [0044] 사람, 동물 시험관 내 감염 모델의 플루오로퀴놀론 효과는 AUC:MIC 비 및 C_{max} :MIC 비와 관련된다. 다수의 시험관 내 시험은 표적 조직에서 반감기가 매우 짧은(랫트 및 사람 PK 모델로부터 예상된 바와 같이) 고농도의 레보플록사신이 보다 연장된 체류 시간을 갖는 조건하에 관찰된 것보다 우수한 박테리아 사멸을 제공했는지를 측정하기 위해 수행했다. 이들 시험에서, MIC의 0.018배-1024배인 레보플록사신의 농도는 표준 사멸-곡선 및 시험관내 중공 섬유 분석으로 평가했다. 이들 분석에 있어서, 고농도의 레보플록사신은 신속하게 멸균성이었고, 10 내지 20분 이내에 이들의 최대 수준의 사멸에 도달했다. 이러한 사멸 수준은 레보플록사신이 당해 수준에서 유지되거나 10분의 반감기를 제공했음을 뒷받침한다. 또한, 어떠한 내성도 관찰되지 않았다. 따라서, 특별하게 제형화된 레보플록사신의 높은 용량 및 신속한 전달은 민감성 유기체 및 내성 유기체에 대해 신속하게 멸균성이다.

- [0045] 한 가지 양태에서, 감염 부위에서 레보플록사신의 농도는 흡입 치료를 사용하여 2가 또는 3가 양이온과 배합된 레보플록사신을 폐에 전달함으로써 증가하고, 이에 의해 레보플록사신이 "돌연변이 선택 윈도우(mutant selection window; MSW)"에 존재하는 시간 양을 감소시킨다. 이러한 치료학적 접근법은 병원체의 보다 넓은 적용범위(레보플록사신 내성 균주 포함)를 제공하고, 추가의 내성 발달을 방지하며, 보다 짧은 레보플록사신 치료를 제공한다.
- [0046] 몇몇 양태는, 증가된 폐 AUC가 레보플록사신 또는 오픈플록사신의 개선된 폐 이용가능성을 나타내는 개선된 폐 이용가능성을 갖는 레보플록사신 또는 오픈플록사신의 조성물을 포함한다. 몇몇 양태에서, 증가는 적어도 약 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 75%, 100%, 150%, 200%, 250%, 300% 및 500%일 수 있다. 증가는, 예를 들면, 2가 또는 3가 양이온을 포함하지 않는 조성물, 및/또는 특정한 부형제(예: 락토오즈)를 갖는 조성물, 및/또는 특정한 속도 및/또는 특정한 호흡가능한 전달 용량으로 폐에 전달된 조성물과 비례할 수 있다. 몇몇 양태에서, 약 400 h.mg/L, 약 500 h.mg/L, 약 600 h.mg/L, 약 700 h.mg/L, 약 800 h.mg/L, 약 900 h.mg/L, 약 1000 h.mg/L, 약 1100 h.mg/L, 약 1200 h.mg/L, 약 1300 h.mg/L, 약 1400 h.mg/L, 약 1500 h.mg/L, 약 1600 h.mg/L, 약 1700 h.mg/L, 약 1800 h.mg/L, 약 1900 h.mg/L, 약 2000 h.mg/L, 약 2100 h.mg/L, 약 2200 h.mg/L, 약 2300 h.mg/L, 약 2400 h.mg/L, 약 2500 h.mg/L, 약 2600 h.mg/L, 약 2700 h.mg/L, 약 2800 h.mg/L, 약 2900 h.mg/L, 약 3000 h.mg/L, 약 3100 h.mg/L, 약 3200 h.mg/L, 약 3300 h.mg/L, 약 3400 h.mg/L, 약 3500 h.mg/L, 약 3600 h.mg/L, 약 3700 h.mg/L, 약 3800 h.mg/L, 약 3900 h.mg/L, 약 4000 h.mg/L, 약 4100 h.mg/L, 약 4200 h.mg/L, 약 4300 h.mg/L, 약 4400 h.mg/L 및 약 4500 h.mg/L 초과인 폐 AUC로 나타나는 개선된 폐 이용가능성을 달성함을 포함하는 방법이 제공된다. 증가는, 예를 들면, 기관지액, 전체 폐 조직의 균질물 또는 타액에서 측정할 수 있다.
- [0047] 추가 양태에서, 증가된 폐 C_{max} 는 레보플록사신 또는 오픈플록사신의 제형에 대한 개선된 폐 이용가능성을 나타낼 수 있다. 이러한 몇몇 양태에서, 증가는 적어도 약 50%, 75%, 100% 및 150%일 수 있다. 증가는, 예를 들면, 2가 또는 3가 양이온을 포함하지 않는 조성물, 및/또는 특정한 부형제(예: 락토오즈)를 갖는 조성물, 및/또는 특정한 속도 및/또는 특정한 호흡가능한 전달 용량으로 폐에 전달된 조성물과 비례할 수 있다. 몇몇 양태에서, 적어도 약 300 mg/L, 약 400 mg/L, 약 500 mg/L, 약 600 mg/L, 약 700 mg/L, 약 800 mg/L, 약 900 mg/L, 약 1000 mg/L, 약 1100 mg/L, 약 1200 mg/L, 약 1300 mg/L, 약 1400 mg/L, 약 1500 mg/L, 약 1600 mg/L, 약 1700 mg/L, 약 1800 mg/L, 약 1900 mg/L, 약 2000 mg/L, 약 2100 mg/L, 약 2200 mg/L, 약 2300 mg/L, 약 2400 mg/L, 약 2500 mg/L, 약 2600 mg/L, 약 2700 mg/L, 약 2800 mg/L, 약 2900 mg/L, 약 3000 mg/L, 약 3100 mg/L, 약 3200 mg/L, 약 3300 mg/L, 약 3400 mg/L, 약 3500 mg/L, 약 3600 mg/L, 약 3700 mg/L, 약 3800 mg/L, 약 3900 mg/L, 약 4000 mg/L, 약 4100 mg/L, 약 4200 mg/L, 약 4300 mg/L, 약 4400 mg/L, 약 4500 mg/L, 약 4600 mg/L, 약 4700 mg/L, 약 4800 mg/L, 약 4900 mg/L 및 5000 mg/L 초과인 폐 C_{max} 로 나타나는 개선된 폐 이용가능성을 달성함을 포함하는 방법이 제공된다. 증가는, 예를 들면, 기관지 분비물, 상피 내막액, 폐 균질물 및 타액에서 측정할 수 있다.
- [0048] 추가 양태에서, 혈청 AUC 또는 혈청 C_{max} 의 감소는 소정 제형을 사용하여 레보플록사신 또는 오픈플록사신의 폐 이용가능성 및 연장된 노출의 증가를 나타낼 수 있다. 이러한 몇몇 양태에서, 감소는 적어도 1%, 5%, 10%, 20% 또는 50% 일 수 있다. 감소는, 예를 들면, 2가 또는 3가 양이온을 포함하지 않는 조성물, 및/또는 특정한 부형제(예: 락토오즈)를 갖는 조성물, 및/또는 용액 또는 기타 조성물로서 특정한 속도로 폐에 전달된 조성물에 비례할 수 있다. 몇몇 양태에서, 레보플록사신 제형은 약 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900 및 1000 초과인 AUC:MIC₉₀을 특징으로 할 수 있다. 이러한 몇몇 양태에서, AUC는 폐 AUC일 수 있다.
- [0049] 몇몇 양태에서, 폐 조직(타액, ELF, 조직 균질물) 중의 농도는 약 20, 40, 60, 80, 100, 120, 140, 160, 180, 200, 220, 240, 260, 280, 300, 320, 340, 360, 380, 400, 420, 440, 460, 480, 500, 520, 540, 560, 580 및 600 초과인 PK-PD 지수 C_{max} :MIC₉₀을 특징으로 할 수 있다.
- [0050] 레보플록사신 또는 오픈플록사신의 개선된 이용가능성을 결정하는 파라미터의 증가 또는 감소는 2가 또는 3가 양이온을 포함하지 않는 레보플록사신 또는 오픈플록사신 제형, 락토오즈를 포함하지 않는 레보플록사신 또는 오픈플록사신 제형 및/또는 저농도의 레보플록사신 또는 오픈플록사신의 제형에 비례할 수 있다.
- [0051] 치료 또는 예방 방법

[0052] 몇몇 양태에서, 이러한 폐 감염을 앓고 있는 동물을 2가 또는 3가 양이온으로 제형화되고 개선된 폐 이용가능성을 갖는 플루오로퀴놀론 항균제로 치료함으로써 동물, 특히 포유동물을 포함하는 동물에서 미생물 감염의 치료 방법이 제공된다. 몇몇 양태에서, 플루오로퀴놀론 항균제는 에어로졸 제형 및 흡입에 따라 투여할 수 있다. 따라서, 이러한 치료 방법은 높은 용량 수준(이는 바람직하지 않은 부작용을 유발할 수 있음) 또는 임상적으로 효과적인 항균제의 결여에 기인하여 경구 또는 비경구에 의해 전달된 항균제를 사용하여 치료하는 것이 곤란한 미생물 균주를 수반하는 폐 감염의 치료에 특히 적절할 수 있다. 이러한 한 가지 양태에서, 이러한 치료 방법은 플루오로퀴놀론 항균제를 감염 부위에 직접 투여하는데 사용될 수 있다. 이러한 방법은 전신 노출을 감소시키고 항균제의 양을 미생물 감염 부위에서 최대화시킬 수 있다. 또한, 이러한 방법은 내성 미생물의 선택 빈도를 감소시킴으로써 플루오로퀴놀론 항균제에 민감성인 미생물 수반 감염을 치료하는 데 적절할 수 있다. 또한, 이 방법은 항균제의 양을 미생물 감염 부위에서 증가시킴으로써 플루오로퀴놀론 항균제에 내성이 있는 미생물 수반 감염을 치료하는데 적절할 수 있다. 환자는, 내성 균주를 갖는 것으로 공지된 박테리아 종 또는 내성 균주를 갖는 것으로 공지된 그룹 구성원인 박테리아에 의한 박테리아 감염의 특징인 증상을 갖는 것으로 환자를 진단함으로써 내성을 발달시킬 수 있는 박테리아로 감염된 것으로 확인될 수 있다. 또는 박테리아는 내성 균주를 갖는 것으로 공지된 종 또는 내성 균주를 갖는 것으로 공지된 그룹 구성원인 박테리아로서 배양 및 확인될 수 있다.

[0053] 몇몇 양태에서, 2가 또는 3가 양이온과 함께 제형화된 에어로졸 플루오로퀴놀론 항균제는 박테리아에서 출현 내성을 극복하고 내성이 발달하기에 적절하지 않도록 사멸 효능을 증가시키기에 충분한 수준으로 투여된다.

[0054] 몇몇 양태에서, 에어로졸 플루오로퀴놀론 치료는 기타 에어로졸, 경구 또는 비경구 항생제와 배합하여 또는 대체 치료 순서로 치료 또는 예방으로서 투여될 수 있다. 이의 비제한적 예에는 에어로졸 토브라마이신 및/또는 기타 아미노글리코사이드, 에어로졸 아스트레오남 및/또는 기타 베타 또는 모노-박탐, 에어로졸 시프로플록사신 및/또는 기타 플루오로퀴놀론, 에어로졸 아스트로마이신 및/또는 기타 마크롤라이드 또는 케톨라이드, 테트라사이클린 및/또는 기타 테트라사이클린, 퀴누프리스트인 및/또는 기타 스트렙토그라민스, 리네졸리드 및/또는 기타 옥사졸리디논, 반코마이신 및/또는 기타 글리코펩타이드, 및 클로람페니콜 및/또는 기타 페니콜, 및 콜리시틴 및/또는 기타 폴리믹신이 포함될 수 있다.

[0055] 또한, 본원에 제공된 조성물 및 방법은 추가의 활성제와 배합하여 또는 대체 치료 순서로 치료 또는 예방으로서 투여된 에어로졸 플루오로퀴놀론 요법을 포함할 수 있다. 상기 언급한 바와 같이, 이러한 몇몇 추가의 제제는 항생제를 포함할 수 있다. 추가의 제제는 기관지확장제, 콜린억제제, 글루코코르티코이드, 에이코사노이드 억제제 및 이들의 배합물을 포함할 수 있다. 기관지확장제의 예는 살부타몰, 레보살부테롤, 테르부탈린, 페노테롤, 테르부트레인, 피르부테롤, 프로카테롤, 비툴테롤, 리미테롤, 카르부테롤, 툴로부테롤, 레프로테롤, 살메테롤, 포르모테롤, 아르포르모테롤, 밤부테롤, 클렌부테롤, 인다테롤, 테오필린, 로플루밀라스트, 실로밀라스트를 포함한다. 콜린억제제의 예는 이프라트로피움 및 티오프로피움을 포함한다. 글루코코르티코이드의 예는 프레드니손, 플루티카손, 부데소나이드, 모메타손, 시클레소나이드 및 베클로메타손을 포함한다. 에이코사노이드의 예는 몬테루카스트, 프란루카스트, 자피르루카스트, 질레우톤, 라마트로반 및 세라트로다스트를 포함한다. 추가의 제제는 풀모자임, 고장성 염수, CF에서 클로라이드 채널 기능을 회복하는 제제, 흡입된 베타-작동제, 흡입된 항무스카리닉 제제, 흡입된 코르티코스테로이드 및 흡입된 또는 경구 포스포디에스테라제 억제제를 포함한다. 추가의 제제는 CFTR 조절제, 예를 들면, VX-770, 아틀루렌 및 VX-809를 포함할 수 있다. 추가의 제제는 기도 표면 액체의 회복제, 예를 들면, 데누포솔, 만니톨, GS-9411 및 SPI-8811을 포함할 수 있다. 추가의 제제는 소염제, 예를 들면, 이부프로펜, 실테나필 및 시마바스타틴을 포함할 수 있다.

[0056] 약제학적 조성물

[0057] 본원에 기재된 방법을 위해, 개선된 폐 이용가능성을 갖는 2가 또는 3가 양이온과 함께 제형화된 플루오로퀴놀론 항균제는 흡입기를 사용하여 제형화될 수 있다. 몇몇 양태에서, 본원에 개시된 플루오로퀴놀론 항균제는 에어로졸 제형, 우수한 테이스트, 저장 안정성 및 환자 안전성 및 내약성에 적합한 약제학적 조성물로서 제조된다. 몇몇 양태에서, 제조된 플루오로퀴놀론의 이소형 함량은 내약성, 항균 활성 및 안정성에 대해 최적화시킬 수 있다.

[0058] 제형은 2가 또는 3가 양이온을 포함할 수 있다. 2가 또는 3가 양이온은, 예를 들면, 마그네슘, 칼슘, 아연, 구리, 알루미늄 및 철을 포함할 수 있다. 몇몇 양태에서, 용액은 염화마그네슘, 황산마그네슘, 염화아연 또는 염화구리를 포함한다. 몇몇 양태에서, 2가 또는 3가 양이온 농도는 약 25 mM 내지 약 400 mM, 약 50 mM 내지 약

400 mM, 약 100 mM 내지 약 300 mM, 약 100 mM 내지 약 250 mM, 약 125 mM 내지 약 250 mM, 약 150 mM 내지 약 250 mM, 약 175 mM 내지 약 225 mM, 약 180 mM 내지 약 220 mM 및 약 190 mM 내지 약 210 mM일 수 있다. 몇몇 양태에서, 농도는 약 200 mM이다. 몇몇 양태에서, 염화마그네슘, 황산마그네슘, 염화아연 또는 염화구리는 약 5% 내지 약 25%, 약 10% 내지 약 20% 및 약 15% 내지 약 20%의 농도를 가질 수 있다. 몇몇 양태에서, 플루오로퀴놀론 대 2가 또는 3가 양이온의 비는 1:1 내지 2:1 또는 1:1 내지 1:2일 수 있다.

[0059] 본원에 개시된 바와 같이 사용하기 위한 비제한적 플루오로퀴놀론은 레보플록사신, 오픈플록사신, 시프로플록사신, 에녹사신, 가티플록사신, 게미플록사신, 로메플록사신, 목시플록사신, 노르플록사신, 페플록사신, 스파르플록사신, 가레녹사신, 시타플록사신 및 DX-619를 포함한다.

[0060] 제형은 약 50 mg/ml, 약 60 mg/ml, 약 70 mg/ml, 약 80 mg/ml, 약 90 mg/ml, 약 100 mg/ml, 약 110 mg/ml, 약 120 mg/ml, 약 130 mg/ml, 약 140 mg/ml, 약 150 mg/ml, 약 160 mg/ml, 약 170 mg/ml, 약 180 mg/ml, 약 190 mg/ml 및 약 200 mg/ml 초과인 플루오로퀴놀론 농도, 예를 들면, 레보플록사신 또는 오픈플록사신 농도를 가질 수 있다. 몇몇 양태에서, 제형은 약 50 mg/ml 내지 약 200 mg/ml, 약 75 mg/ml 내지 약 150 mg/ml, 약 80 mg/ml 내지 약 125 mg/ml, 약 80 mg/ml 내지 약 120 mg/ml, 약 90 mg/ml 내지 약 125 mg/ml, 약 90 mg/ml 내지 약 120 mg/ml 및 약 90 mg/ml 내지 약 110 mg/ml의 플루오로퀴놀론 농도, 예를 들면, 레보플록사신 또는 오픈플록사신 농도를 가질 수 있다. 몇몇 양태에서, 농도는 약 100 mg/ml이다.

[0061] 제형은 약 300 mOsmol/kg 내지 약 500 mOsmol/kg, 약 325 mOsmol/kg 내지 약 450 mOsmol/kg, 약 350 mOsmol/kg 내지 약 425 mOsmol/kg 및 약 350 mOsmol/kg 내지 약 400 mOsmol/kg의 삼투물농도를 가질 수 있다. 몇몇 양태에서, 제형의 삼투물농도는 약 300 mOsmol/kg, 약 325 mOsmol/kg, 약 350 mOsmol/kg, 약 375 mOsmol/kg, 약 400 mOsmol/kg, 약 425 mOsmol/kg, 약 450 mOsmol/kg, 약 475 mOsmol/kg 및 약 500 mOsmol/kg를 초과한다.

[0062] 제형은 약 4.5 내지 약 8.5, 약 5.0 내지 약 8.0, 약 5.0 내지 약 7.0, 약 5.0 내지 약 6.5, 약 5.5 내지 약 6.5 및 6.0 내지 약 6.5의 pH를 가질 수 있다.

[0063] 제형은 통상의 약제학적 담체, 부형제 등(예: 만니톨, 락토오스, 전분, 마그네슘 스테아레이트, 나트륨 사카린, 활석, 나트륨 크로스카멜로즈, 글루코오스, 젤라틴, 슈크로오스, 탄산마그네슘 등), 또는 습윤제, 유화제, 안정화제, pH 완충제 등의 보조 물질(예: 나트륨 아세테이트, 나트륨 시트레이트, 사이클로덱스트린 유도체, 솔비탄 모노라우레이트, 트리에탄올아민 아세테이트, 트리에탄올아민 올레이트 등)을 포함할 수 있다. 몇몇 양태에서, 제형은 통상의 약제학적 담체, 부형제 등을 포함하지 않는다. 몇몇 양태는 락토오스를 포함하지 않는 제형을 포함한다. 몇몇 양태는 락토오스를 약 10%, 5%, 1% 또는 0.1% 미만의 농도로 포함한다. 몇몇 양태에서, 제형은 레보플록사신 또는 오픈플록사신과 2가 또는 3가 양이온으로 필수적으로 이루어진다.

[0064] 몇몇 양태에서, 제형은 약 75 mg/ml 내지 약 150 mg/ml의 레보플록사신 농도, 약 150 mM 내지 약 250 mM의 염화마그네슘 농도 및 약 5 내지 약 7의 pH; 약 300 mOsmol/kg 내지 약 600 mOsmol/kg의 삼투물농도를 포함하고, 락토오스를 포함하지 않는다.

[0065] 몇몇 양태에서, 제형은 약 100 mg/ml의 레보플록사신 농도, 약 200 mM의 염화마그네슘 농도, 약 6.2의 pH, 약 383 mOsmol/kg의 몰삼투농도를 포함하고, 락토오스를 포함하지 않는다. 몇몇 양태에서, 제형은 약 90 mg/ml 내지 약 110 mg/ml의 레보플록사신 농도, 약 180 mM 내지 약 220 mM의 염화마그네슘 농도, 약 5 내지 약 7의 pH 및 약 300 mOsmol/kg 내지 500 mOsmol/kg의 몰삼투농도를 포함하고, 락토오스를 포함하지 않는다.

[0066] 투여

[0067] 2가 또는 3가 양이온과 함께 제형화되고 개선된 폐 이용가능성을 갖는 플루오로퀴놀론 항균제는 치료학적 유효량, 예를 들면, 이미 기재된 질환 상태의 치료를 제공하기에 충분한 용량으로 투여될 수 있다. 투여된 활성 화합물의 양은 물로 치료되는 환자 및 질환 상태, 통증의 중증도, 투여 방식 및 계획 및 주치의의 판단에 의존할 수 있고, 예를 들면, 레보플록사신의 에어로졸 투여를 위한 가능한 용량 범위는 1일당 약 20 내지 300 mg일 수 있으며, 활성제는 각각 보다 길거나 보다 짧은 폐 반감기를 위해 선택될 수 있다. 몇몇 양태에서, 레보플록사신의 에어로졸 투여를 위한 가능한 용량 범위는 약 20 내지 300 mg BID(1일 2회)일 수 있다.

[0068] 본원에 기재된 플루오로퀴놀론 항균제 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 투여는, 이로써 한정되는 것은 아니지만, 에어로졸 흡입을 포함하는 유사한 용도를 사용하는 제제에 대한 허용되는 임의의 투여 방식에 의할 수 있다. 전달 방법, 장치 및 조성물은 본원에서 전체가 참조로서 포함되는 미국 특허 공개 제2006-0276483호에

기재되어 있다.

- [0069] 약제학적으로 허용되는 조성물은 고체, 반고체, 액체 및 에어로졸 투약형, 예를 들면, 산제, 액제, 현탁제, 복합제, 리포솜, 미립자 등을 포함한다. 바람직하게는, 조성물은 정확한 용량의 단일 투여에 적합한 단위 투약 형태로 제공된다.
- [0070] 플루오로퀴놀론 항균제는 단독으로 또는 몇몇 대안으로, 통상의 약제학적 담체, 부형제 등(예: 만니톨, 락토오스, 전분, 마그네슘 스테아레이트, 나트륨 사카린, 활석, 셀룰로오스, 나트륨 크로스카멜로즈, 글루코오스, 젤라틴, 슈크로오스, 탄산마그네슘 등)과 배합하여 투여될 수 있다. 필요한 경우, 약제학적 조성물은 또한 미량의 무독성 보조 물질, 예를 들면, 습윤제, 유화제, 안정화제, pH 완충제 등(예: 나트륨 아세테이트, 나트륨 시트레이트, 사이클로텍스트린 유도체, 솔비탄 모노라우레이트, 트리에탄올아민 아세테이트, 트리에탄올아민 올레이트 등)을 함유할 수 있다. 일반적으로, 의도된 투여 방식에 따라, 약제학적 제형은 약 0.005중량% 내지 95중량%, 바람직하게는 약 0.5중량% 내지 약 50중량%의 본 발명의 화합물을 함유할 것이다. 이러한 투약형을 제조하는 실제 방법은 공지되어 있거나, 당업자에게 명백할 것이다[참조: Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania].
- [0071] 한 가지 바람직한 양태에서, 본 조성물은 액체 함유 바이알, 현탁되는 고체, 무수 분말 또는 기타 조성물 등과 같은 단위 투약형의 형태를 취할 수 있고, 따라서, 당해 조성물은 활성 성분과 함께 락토오스, 슈크로오스, 인산이칼슘 등의 희석제; 마그네슘 스테아레이트 등의 활주제, 및 전분, 검 아카시아, 폴리비닐피롤리딘, 젤라틴, 셀룰로오스, 셀룰로오스 유도체 등의 결합제를 함유할 수 있다.
- [0072] 약제학적으로 투여가능한 액체 조성물은, 예를 들면, 상기 정의한 활성 화합물 및 임의의 약제학적 보조제를 담체(예: 물, 염수, 수성 텍스트로오스, 글리세롤, 글리콜, 에탄올 등)에 용해 또는 분산시켜 용액 또는 현탁액을 형성함으로써 제조할 수 있다. 에어로졸화되는 용액은 액체 용액 또는 현탁액으로서, 에멀전으로서 통상의 형태로 제조하거나, 에어로졸 제조 및 흡입 전에 액체에 용해 또는 현탁시키기에 적합한 고체 형태로 제조할 수 있다. 각각의 에어로졸 조성물에 함유된 활성 화합물의 비율은 화합물의 활성 및 환자의 요구 뿐만 아니라 이의 특정한 성질에 매우 의존한다. 그러나, 용액 중 0.01% 내지 90%의 활성 화합물의 비율이 사용가능하고, 조성물이 후속적으로 상기 비율로 희석되는 고체인 경우에는 보다 높다. 몇몇 양태에서, 조성물은 용액에 활성 화합물 1.0% 내지 50.0%를 포함할 것이다.
- [0073] 본원에 기재된 화합물은 1일 약 1회, 2회, 3회, 4회 또는 그 이상, 매주 1회, 2회, 3회, 4회, 5회, 6회, 7회 또는 그 이상, 매일 1회, 2회, 3회, 4회, 5회, 6회, 7회, 8회, 9회, 10회 또는 그 이상의 빈도로 투여될 수 있다.
- [0074] 에어로졸 전달
- [0075] 폐 투여에 있어서, 상부 기도는 중간 및 하부 기도를 위해 차단된다. 폐 약물 전달은 입 및 목을 통한 에어로졸의 흡입에 의해 수행될 수 있다. 질량 중위 평균 직경(MMAD)가 약 5 μ 를 초과하는 입자는 일반적으로 폐에 도달하지 못하고, 이들은 목구멍 뒷편에 충격을 주는 경향이 있으며, 삼키고 가능하게는 경구 흡수된다. 직경이 약 2 내지 약 5 μ 인 입자는 상부 내지 중간 폐 영역(유도 기도)에 도달하기에는 충분히 작지만, 너무 커서 폐포에 도달하지는 못한다. 보다 작은 입자, 즉 약 0.5 내지 약 2 μ 입자가 폐포 영역에 도달할 수 있다. 또한, 직경이 약 0.5 μ 보다 작은 입자는 침강에 의해 폐포 영역에 침착될 수 있지만, 매우 작은 입자는 방출될 수도 있다.
- [0076] 한 가지 양태에서, 분무기는 MMAD가 주로 약 0.2 내지 약 5 μ 인 본원에 기재된 플루오로퀴놀론 항균제를 형성하는 것에 기초하여 선택된다. 한 가지 양태에서, 플루오로퀴놀론 항균제의 전달된 양은 호흡기 감염의 치료 효과를 제공한다. 분무기는 질량 중위 평균 직경이 약 2 μ 내지 약 5 μ 이고 기하 표준 편차가 약 2.5 μ 이하인 에어로졸, 질량 중위 평균 직경이 약 2.5 μ 내지 약 4.5 μ 이고 기하 표준 편차가 약 1.8 μ 이하인 에어로졸, 및 질량 중위 평균 직경이 약 2.8 μ 내지 약 4.3 μ 이고 기하 표준 편차가 약 2 μ 이하인 에어로졸을 전달할 수 있다. 몇몇 양태에서, 당해 에어로졸은 진동 메쉬 분무기를 사용하여 생성할 수 있다. 진동 메쉬 분무기의 예는 파리 이-플로우(PARI E-FLOW^R) 분무기 또는 파리 이플로우(PARI eFlow) 기술을 사용한 분무기를 포함한다. 분무기의 추가의 예는 전체 내용이 본원에서 참조로서 도입되는 미국 특허 제4,268,460호; 제4,253,468호; 제4,046,146호; 제3,826,255호; 제4,649,911호; 제4,510,929호; 제4,624,251호; 제5,164,740호; 제5,586,550호; 제5,758,637호; 제6,644,304호; 제6,338,443호; 제5,906,202호; 제5,934,272호; 제5,960,792호; 제5,971,951호; 제6,070,575호; 제6,192,876호; 제6,230,706호; 제6,349,719호; 제6,367,470호;

제6,543,442호; 제6,584,971호; 제6,601,581호; 제4,263,907호; 제5,709,202호; 제5,823,179호; 제6,192,876호; 제6,644,304호; 제5,549,102호; 제6,083,922호; 제6,161,536호; 제6,264,922호; 제6,557,549호; 및 제6,612,303호에 제공되어 있다. 본원에 기재된 제형에 사용될 수 있는 분무기의 시판되는 추가 예는 레스피르가드(Respirgard) II^R, 에로네브(Aeroneb^R), 에로네브 프로(Aeroneb^R Pro) 및 에로네브 고(Aeroneb^R Go(에로젠(Aerogen)사 제조); AERx^R 및 AERx EssenceTM(아라딤(Aradigm)사 제조); 포르타-네브(Porta-Neb^R), Freeway FreedomTM, 사이드스트림(Sidestream), 벤트스트림(Ventstream) 및 I-neb(레스피로닉스 인코포레이티드(Respironics, Inc.)사 제조); 및 PARI LC-Plus^R, PARI LC-Star^R(파리 게엠베하(PARI, GmbH)사 제조)를 포함한다. 비 제한적인 추가의 예로서 미국특허 제 6,196,219호는 그의 전문이 여기에 참고로 포함된다.

[0077] 호흡가능한 약물 용량(RDD)과 같은 에어로졸 용량으로 폐에 투여될 수 있는 레보플록사신 또는 오픈플록사신의 양은 적어도 약 20 mg, 약 30 mg, 약 40 mg, 약 50 mg, 약 60 mg, 약 70 mg, 약 80 mg, 약 90 mg, 약 100 mg, 약 110 mg, 약 120 mg, 약 125 mg, 약 130 mg, 약 140 mg, 약 150 mg, 약 160 mg, 약 170 mg, 약 180 mg, 약 190 mg, 약 200 mg, 약 210 mg, 약 220 mg, 약 230 mg, 약 240 mg, 약 250 mg, 약 260 mg, 약 270 mg, 약 280 mg, 약 290 mg, 약 300 mg, 약 310 mg, 약 320 mg, 약 330 mg, 약 340 mg, 약 350 mg, 약 460 mg, 약 470 mg, 약 480 mg, 약 490 mg, 약 500 mg, 약 510 mg, 약 520 mg, 약 530 mg, 약 540 mg, 약 550 mg, 약 560 mg, 약 570 mg, 약 580 mg, 약 590 mg, 약 600 mg, 약 610 mg, 약 620 mg, 약 630 mg, 약 640 mg, 약 650 mg, 약 660 mg, 약 670 mg, 약 680 mg, 약 690 mg, 약 700 mg, 약 710 mg, 약 720 mg, 약 730 mg, 약 740 mg, 약 750 mg, 약 760 mg, 약 770 mg, 약 780 mg, 약 790 mg 및 약 800 mg을 포함할 수 있다. 몇몇 양태에서, 호흡가능한 약물 용량(RDD)과 같은 에어로졸 용량으로 폐에 투여될 수 있는 레보플록사신 또는 오픈플록사신의 양은 적어도 약 20 mg, 50 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg, 300 mg, 350 mg, 400 mg, 450 mg, 500 mg, 550 mg, 600 mg, 650 mg, 700 mg, 750 mg, 800 mg, 850 mg, 900 mg, 950 mg, 1000 mg, 1050 mg, 1100 mg, 1150 mg, 1200 mg, 1250 mg, 1300 mg, 1350 mg, 1400 mg, 1450 mg 및 1500 mg을 포함할 수 있다.

[0078] 에어로졸은 약 10분, 약 5분, 약 4분, 약 3분, 약 2분 및 약 1분 이내에 폐에 투여될 수 있다.

[0079] 적응증

[0080] 본원에 기재된 방법 및 조성물은 폐 감염 및 질환의 치료에 사용될 수 있다. 이러한 질환의 예는 낭포성 섬유증, 폐렴, 및 만성 기관지염 및 몇몇 천식을 포함한 만성 폐쇄성 폐 질환을 포함할 수 있다. 몇몇 양태는 슈도모나스 에루기노사(*Pseudomonas aeruginosa*), 슈도모나스 플루오레센스(*Pseudomonas fluorescens*), 슈도모나스 아시도보란스(*eudomonas acidovorans*), 슈도모나스 알칼리게네스(*Pseudomonas alcaligenes*), 슈도모나스 푸티다(*Pseudomonas putida*), 스테노트로포모나스 말토틸리아(*otrophomonas maltophilia*), 에로모나스 하이드로필리아(*Aeromonas hydrophilia*), 에스케리키아 콜라이(*Escherichia coli*), 시트로박터 프레운디아(*Citrobacter freundii*), 살모넬라 티피무리움(*Salmonella typhimurium*), 살모넬라 타이피(*Salmonella typhi*), 살모넬라 파라타이피(*Salmonella paratyphi*), 살모넬라 엔테리티디스(*Salmonella enteritidis*), 시겔라 디센테리아(*Shigella dysenteriae*), 시겔라 플렉네리(*Shigella flexneri*), 시겔라 손네이(*Shigella sonnei*), 엔테로박터 클로아카에(*Enterobacter cloacae*), 엔테로박터 에로게네스(*Enterobacter aerogenes*), 클레브시엘라 뉴모니아(*Klebsiella pneumoniae*), 클레브시엘라 옥시토키(*Klebsiella oxytoca*), 세라티아 마르세센스(*Serratia marcescens*), 모르가넬라 모르가니이(*Morganella morganii*), 프로테우스 미라빌리스(*Proteus mirabilis*), 프로테우스 불가리스(*Proteus vulgaris*), 프로비덴시아 알칼리파시엔스(*Providencia alcalifaciens*), 프로비덴시아 레트게리(*Providencia rettgeri*), 프로비덴시아 스투아르티이(*Providencia stuartii*), 아시네토박터 칼코아세티쿠스(*Acinetobacter calcoaceticus*), 아시네토박터 헤모시티쿠스(*Acinetobacter haemolyticus*), 예르시니아 엔테로콜리티카(*Yersinia enterocolitica*), 예르시니아 페스티스(*Yersinia pestis*), 예르시니아 슈도투베르쿨로시스(*Yersinia pseudotuberculosis*), 예르시니아 인테르메디아(*Yersinia intermedia*), 보르데텔라 페르투시스(*Bordetella pertussis*), 보르데텔라 파라페르투시스(*Bordetella parapertussis*), 보르데텔라 브론키셉티카(*Bordetella bronchiseptica*), 헤모필루스 인플루엔자(*Haemophilus influenzae*), 헤모필루스 파라인플루엔자(*Haemophilus parainfluenzae*), 헤모필루스 헤모리티쿠스(*Haemophilus haemolyticus*), 헤모필루스 파라헤모리티쿠스(*Haemophilus parahaemolyticus*), 헤모필루스 두크레이(*Haemophilus ducreyi*), 파스테우렐라 몰토시다(*Pasteurella multocida*), 파스테우렐라 헤모리티카(*Pasteurella haemolytica*), 헬리코박터 필로리

(*Helicobacter pylori*), 캄필로박터 페투스(*Campylobacter fetus*), 캄필로박터 제주니(*Campylobacter jejuni*), 캄필로박터 콜라이(*Campylobacter coli*), 보렐라 부르그도르페리(*Borrelia burgdorferi*), 비브리오 콜레라(*Vibrio cholera*), 비브리오 파라헤모리티쿠스(*Vibrio parahaemolyticus*), 레기오넬라 뉴노필라(*Legionella pneumophila*), 리스테리아 모노사이토게네스(*Listeria monocytogenes*), 네이세리아 고노르호에(*Neisseria gonorrhoeae*), 네이세리아 메닝티디스(*Neisseria meningitidis*), 부르크홀데리아 세파시아(*Burkholderia cepacia*), 프란시셀라 툴라렌시스(*Francisella tularensis*), 킹겔라(*Kingella*) 및 모락셀라(*Moraxella*)로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 박테리아를 포함하는 감염의 치료를 포함한다. 몇몇 양태에서, 폐 감염은 그람 음성 혐기성 박테리아에 의해 유발된다. 추가 양태에서, 폐 감염은 박테로이데스 프래길리스(*Bacteroides fragilis*), 박테로이데스 디스타소니스(*Bacteroides distasonis*), 박테로이데스(*Bacteroides*) 3452A 상동성 그룹, 박테로이데스 불가투스(*Bacteroides vulgatus*), 박테로이데스 오발루스(*Bacteroides ovalus*), 박테로이데스 테타이오타오미크론(*Bacteroides thetaiotaomicron*), 박테로이데스 유니포르미스(*Bacteroides uniformis*), 박테로이데스 에게르티이(*Bacteroides eggerthii*) 및 박테로이데스 스플란크니쿠스(*Bacteroides splanchnicus*)로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 박테리아를 포함한다. 몇몇 양태에서, 폐 감염은 그람 양성 박테리아에 의해 유발된다. 몇몇 양태에서, 폐 감염은 코리네박테리움 디프테리아(*Corynebacterium diphtheriae*), 코리네박테리움 울세란스(*Corynebacterium ulcerans*), 스트렙토코쿠스 뉴모니아(*Streptococcus pneumoniae*), 스트렙토코쿠스 아갈락티아(*Streptococcus agalactiae*), 스트렙토코쿠스 파이로게네스(*Streptococcus pyogenes*), 스트렙토코쿠스 밀레리(*Streptococcus milleri*); 스트렙토코쿠스(*Streptococcus*)(그룹 G); 스트렙토코쿠스(그룹 C/F); 엔테로코쿠스 파에칼리스(*Enterococcus faecalis*), 엔테로코쿠스 파에시움(*Enterococcus faecium*), 스타필로코쿠스 아우레우스(*Staphylococcus aureus*), 스타필로코쿠스 에피데르미디스(*Staphylococcus epidermidis*), 스타필로코쿠스 사프로피티쿠스(*Staphylococcus saprophyticus*), 스타필로코쿠스 인테르메디우스(*Staphylococcus intermedius*), 스타필로코쿠스 하이쿠스 아종 하이쿠스(*Staphylococcus hyicus* subsp. *hyicus*), 스타필로코쿠스 헤모리티쿠스(*Staphylococcus haemolyticus*), 스타필로코쿠스 호미니스(*Staphylococcus hominis*) 및 스타필로코쿠스 사카로리티쿠스(*Staphylococcus saccharolyticus*)로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 박테리아를 포함한다. 몇몇 양태에서, 폐 감염은 그람 양성 혐기성 박테리아에 의해 유발된다. 몇몇 양태에서, 폐 감염은 클로스트리디움 디피실레(*Clostridium difficile*), 클로스트리디움 페르프린젠스(*Clostridium perfringens*), 클로스트리디움 테티니(*Clostridium tetini*) 및 클로스트리디움 보툴리눔(*Clostridium botulinum*)으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 박테리아에 의해 유발된다. 몇몇 양태에서, 폐 감염은 항산성(acid-fast) 박테리아에 의해 유발된다. 몇몇 양태에서, 폐 감염은 마이코박테리움 투베르쿨로시스(*Mycobacterium tuberculosis*), 마이코박테리움 아비움(*Mycobacterium avium*), 마이코박테리움 인트라셀룰라레(*Mycobacterium intracellulare*) 및 마이코박테리움 레프라에(*Mycobacterium leprae*)로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 박테리아에 의해 유발된다. 몇몇 양태에서, 폐 감염은 비전형 박테리아에 의해 유발된다. 몇몇 양태에서, 폐 감염은 클로마이디아 뉴모니아(*Chlamydia pneumoniae*) 및 마이코플라스마 뉴모니아(*Mycoplasma pneumoniae*)로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 박테리아에 의해 유발된다.

[0081] 실시예

[0082] 비교 실시예 1 - 랫트 약동학 모델에서 플루오로퀴놀론의 투여

[0083] 본 실시예는 염수 중의 플루오로퀴놀론의 에어로졸 및 정맥내 투여에 관한 것이다. 랫트 약동학 모델을 사용하여 플루오로퀴놀론의 정맥내 및 폐 투여를 비교한다. 수컷 스프라그-다울리 랫트(Charles Rivers)에게 레보플록사신, 시프로플록사신, 가티플록사신, 노르플록사신 또는 게미플록사신의 10 mg/kg 용량을 투여한다. 용량은 미세분무 에어로졸 장치(Penn Century, Philadelphia, PA)를 사용하여 측면 꼬리 정맥을 통해 또는 기관 분지 바로 위의 폐에 투여된다. 레보플록사신은 5 mg/ml(IV) 및 60 mg/ml(에어로졸)의 농도로 멸균 0.9% 염수에서 제조한다.

[0084] 약 0.3ml 혈액 샘플을 내재 경정맥 캐놀라를 통해 각 시점에서 2 내지 6마리 랫트로부터 취하고, 리튬 헤파린 튜브에 수집했다. 기관지 폐포 세척(BAL) 및 폐 조직을 안락사 후에 수집했다. 혈장, 폐 조직 및 BAL 중의 레보플록사신 농도는 HPLC 분석을 사용하여 측정하고, 데이터는 윈논린(WinNonlin)(Pharsight Corporation, v 5.0)을 사용하여 분석했다. 샘플 농도를 표준 곡선에 대해 측정했다.

[0085] 혈청 AUC_(0-inf)(시간 0에서 무한대까지의 농도 시간 곡선하의 면적), 혈청 MRT(평균 체류 시간), 혈청 t1/2(반감

기), BAL, AUC, MAT(평균 흡수 시간) 및 F(생체이용가능성)을 측정하고, 표 1에 나타낸다.

표 1

약물	경로	혈청 AUC (0-inf)	혈청 MRT	혈청 t½	BAL AUC	MAT (h)	F, 폐 대 IV로부터의 %
레보플록사신	IV	3.8	0.7	0.5	1.6	NA	NA
레보플록사신	에어로졸	3.7	0.7	0.5	3.0	0	97%
시프로플록사신	IV	2.6	0.76	0.53	3.9	NA	NA
시프로플록사신	에어로졸	0.8	1.35	0.93	78.4	0.59	82%
가티플록사신	IV	5.31	1.39	1.06	0.35	NA	NA
가티플록사신	에어로졸	5.83	1.34	1.13	3.12	0	100%
노르플록사신	IV	4.65	1.59	1.21	0.8	NA	NA
노르플록사신	에어로졸	4.46	1.29	1.13	24.6	0	100%
게미플록사신	IV	4.54	1.41	1.04	0.9	NA	NA
게미플록사신	에어로졸	5.86	2.06	1.68	140.4	0.65	86%

[0086]

[0087]

시프로플록사신, 가티플록사신, 노르플록사신 또는 게미플록사신의 에어로졸 투여는 정맥내 투여와 비교하여 BAL AUC를 현저히 증가시켰다. 레보플록사신의 에어로졸 투여는 정맥내 투여와 비교하여 BAL AUC의 이러한 현저한 증가를 나타내지 않았다. 또한, 레보플록사신은 폐에서 혈청으로의 신속한 흡수를 나타냈다. 따라서, 염수 중 레보플록사신의 에어로졸 투여는 폐에 대한 약물의 현저히 증가된 이용가능성을 제공하지 않았다.

[0088]

비교 실시예 2 - 랫트에서 2가 양이온과 함께 레보플록사신의 에어로졸 투여

[0089]

본 실시예는 2가 양이온 및 락토오즈와 함께 레보플록사신의 에어로졸 투여 또는 염수 중의 레보플록사신의 IV 또는 에어로졸 투여를 포함하는 일련의 시험에 관한 것이다. 랫트에게 10 mg/kg의 염수 중 레보플록사신(LVX) 또는 CaCl₂, MgCl₂ 또는 Zn²⁺과 함께 제형화된 LVX를 투여했다. 표 2는 이들 시험에 사용된 레보플록사신의 제형을 나타낸다.

표 2

	레보플록사신 (IV)	레보플록사신 (에어로졸)	레보플록사신 (MgCl ₂)	레보플록사신 (CaCl ₂)	레보플록사신 (ZnCl ₂)
레보플록사신	5 mg/ml	60 mg/ml	60 mg/ml	60 mg/ml	60 mg/ml
MgCl ₂	-	-	120 mM	-	-
CaCl ₂	-	-	-	120 mM	-
ZnCl ₂	-	-	-	-	120 mM
락토즈	-	-	150 mM	-	-

[0090]

[0091]

한 가지 시험에서, C_{max}(최대 혈청 농도), Cl/F(총 신체 청소율/생체이용성)을 포함하는 약동학 파라미터를 측정하고 표 3에 나타낸다. 시간 경과에 따르는 레보플록사신의 혈장 농도 그래프는 도 1에 도시되어 있으며, 여기서 레보플록사신은 에어로졸, 정맥내 주입 또는 MgCl₂와 함께 에어로졸로 투여된다.

표 3

파라미터	단위	평균 (+/- SD)		
		LVX IV	LVX 에어로졸	LVX MgCl ₂
혈장 AUC	hr.mg/L	3.79 (± 0.89)	3.69 (± 0.14)	3.72 (± 0.24)
혈장 반감기	hr	0.49 (± 0.10)	0.52 (± 0.09)	0.73 (± 0.07)
혈장 C _{max}	mg/L	5.54 (± 1.51)	6.01 (± 1.54)	6.66 (± 1.70)
혈장 CL/ F	L/hr/kg	2.81 (± 0.54)	2.83 (± 0.11)	2.68 (± 0.17)
혈장 MRT	hr	0.70 (± 0.14)	0.71 (± 0.08)	0.88 (± 0.06)
혈장 MAT	hr	NA	0.01	0.18
혈장 F (생체이용성)	%	NA	97.4	98.2
BAL AUC _(0-6h)	hr.mg/L	1.6	3.0	8.3

[0092]

[0093]

2구획 약동학 모델을 사용하여 정맥내 및 에어로졸 투여에 있어서 시간 경과에 따르는 혈장 레보플록사신의 그래프 차이를 기재할 수 있다. 정맥내 투여 후의 혈장 AUC는 Mg²⁺ 와 함께 에어로졸에 의한 투여 후의 혈장 AUC와 유사하다(각각 3.79 hr.mg/L 대 3.72 hr.mg/L). 이는 폐로부터의 2가 양이온-착물 항생제의 대략 100% 생체이용성을 시사한다. 레보플록사신의 평균 체류 시간(MRT)은 정맥내 투여 후와 비교하여 에어로졸 투여 후가 더욱 크다(0.88 대 0.70시간). 이러한 흡수 지연은 BAL에서 BAL 레보플록사신 AUC_(0-6h)(정맥내 투여 대 에어로졸 투여의 경우에 각각 1.6 hr.mg/L 대 8.3 hr.mg/L)의 증가, 및 평균 흡수 시간(MAT)의 18배 증가와 관련된다.

[0094]

또 다른 시험에서, 염수, Zn²⁺, Ca²⁺ 또는 Mg²⁺를 함유하는 제형에 대한 에어로졸 투여 후의 레보플록사신 농도를 측정하고, 약동학 파라미터를 측정한다. 표 4 및 도 2는 그 결과를 요약한 것이다.

표 4

약물	경로	혈청 AUC (0-inf)	혈청 MRT	혈청 t _{1/2}	BAL AUC	MAT (h)	F, 폐 대 정맥내로부터의 %
레보플록사신	IV	3.8	0.7	0.5	1.6	NA	NA
레보플록사신	에어로졸	3.7	0.7	0.5	3.0	0	97%
레보플록사신 (MgCl ₂)	에어로졸	4.4	1.35	1.2	29.6	0.7	116%
레보플록사신 (CaCl ₂)	에어로졸	4.3	1.17	0.8	8.3	0.5	116%
레보플록사신 (ZnCl ₂)	에어로졸	4.4	1.6	1.8	55.6	0.9	100%

[0095]

[0096]

Ca²⁺ 및 Mg²⁺ 와 착물화된 레보플록사신의 에어로졸 투여는 염수에서 제형화된 레보플록사신과 비교하여 보다 긴 혈장 반감기 및 보다 긴 MAT를 제공하고, 이는 혈장에 대한 보다 느린 폐 청소율을 나타낸다(표 4). Ca²⁺ 또는 Mg²⁺로 제형화된 레보플록사신은 염수에서 제형화된 정맥내 레보플록사신 또는 에어로졸화 레보플록사신과 비교하여 BAL 및 폐 조직에서 2 내지 5배 높은 레보플록사신 C_{max} 및 AUC를 나타냈다. 이들 데이터는 2가 양이온으로 착물화된 에어로졸 레보플록사신이 폐 감염의 치료에 있어서 보다 높은 효과를 나타냄을 시사한다.

[0097]

실시예 3 - 약동학 모델링 및 디컨볼루션 분석

- [0098] 본 실시예는 폐의 약물 농도 모델링에 관한 것이다. 약동학 디컨볼루션 방법은 투여 후 폐에 잔류하는 약물의 양을 측정하는데 유용하다. 이러한 방법은 직접적인 측정이 곤란하거나/하고 다양한 값을 생성하는 경우, 예를 들면, 타액 샘플을 사용하여 폐 중의 약물 농도를 측정하는 경우에 특히 유용하다.
- [0099] 타액 및 뇨 약동학 파라미터는 비구획 및 구획 방법을 사용하여 측정할 수 있고, 시간 경과에 따른 폐 중의 약물 농도는 디컨볼루션을 사용하여 계산할 수 있다. 이러한 접근법은 토브라마이신의 에어로졸 전달에 대해 보고되어 있고, 여기서 5.6 mg/kg의 용량은 경험적으로 유도된 데이터와 일치하는 약 9%의 생체이용성 및 3시간 기간에 걸친 흡수를 나타냈다[참조: Cooney G.F., et al., "Absolute bioavailability and absorption characteristics of aerosolized tobramycin in adults with cystic fibrosis." J. Clinical Pharmacol. (1994), 34, 255-259; 이의 전체 내용은 본원에서 참조로서 도입됨].
- [0100] 예시적인 디컨볼루션 방법은 도 3에 요약되어 있다. 이 분석은 에어로졸 및 정맥내 투여 후의 약물의 출현 및 제거를 비교하여 시간 경과에 따르는 폐에 잔류하는 약물의 양(흡수 구획)을 측정하는 것이다. 폐 중의 약물의 농도를 평가하기 위해, 양을 각각의 환자에 있어서 상피 폐 유체(ELF) 용적(25ml)의 추정치로 나눈다. 이어서, 비구획 약동학 분석을 폐 중의 약물의 이들 산출된 농도에 적용하여 AUC를 측정한다.
- [0101] 디컨볼루션 방법의 적용은, 분무기 또는 기타 호흡계 전달 장치에 전달된, 염수 중의 레보플록사신 또는 MG¹²와 착물화된 레보플록사신의 50 mg 호흡가능한 약물 용량을 사람 또는 동물에게 에어로졸 투여하여 달성할 수 있고, 이는 도 4 및 표 5 및 6에 설명된 바와 같이 혈청 약물 농도 프로파일 및 계산된 약동학 파라미터를 제공한다. 건강한 단일 지원자에게 레보플록사신을 5분간 IV 주입한 후의 혈청 레보플록사신 농도는 윈논린(WinNonlin)을 사용하여 분석하고, 약동학 파라미터는 표 5에 제시되어 있다. 별도의 경우, 이러한 지원자에게 파리 이플로우(PARI eFlow) 진동 메쉬 분무기에 의해 레보플록사신(RDD=50 mg)의 단일 에어로졸 용량을 제공한다. 도 4는 IV 또는 에어로졸 투여 후의 혈청 레보플록사신 농도의 비교를 나타낸다. 도 3에 도시된 PK 모델을 사용하여, 에어로졸 투여 후의 혈청에서 측정된 레보플록사신의 혈청 농도를 레보플록사신의 IV 용량에 대한 혈청 PK 데이터를 사용하여 디컨볼루션한다(PK 파라미터는 표 5에 제시되어 있다. 결과는 표 6에 제시되어 있고, 이는 시간 경과에 따라 폐에 잔류하는 레보플록사신의 평가량(mg)을 나타낸다.

표 5

파라미터	단위	평가치
AUC	hr.mg/L	3.14
K10_HL	hr	0.92
Alpha	1/hr	6.85
Beta	1/hr	0.11
Alpha_HL	hr	0.10
Beta_HL	hr	6.50
A	mg/L	2.05
B	mg/L	0.30
C _{max}	mg/L	1.88
CL	L/hr	15.93
AUMC	hr.hr.mg/L	26.78
MRT	hr	8.49
V _{ss}	L	135.29
V ₂	L	114.03
CLD2	L/hr	111.26

[0102]

표 6

시간	투입속도 (mg/hr)	혈청 구획내로의 누적 투입 (mg)	투입 분획	폐에 잔류하는 약물 (mg)	잔류 분획
0.24	35.79	26.67	0.53	23.33	0.47
0.48	13.80	31.16	0.62	18.84	0.38
0.72	18.25	34.84	0.70	15.16	0.30
0.96	20.55	39.88	0.80	10.12	0.20
1.2	14.98	44.14	0.88	5.86	0.12
1.44	9.21	47.03	0.94	2.97	0.06
1.68	5.13	48.68	0.97	1.32	0.03
1.92	1.81	49.51	0.99	0.49	0.01
2.16	0.45	49.69	0.99	0.31	0.01
2.4	0.36	49.79	1.00	0.21	0.00
2.64	0.27	49.86	1.00	0.14	0.00
2.88	0.18	49.92	1.00	0.08	0.00
3.12	0.11	49.95	1.00	0.05	0.00
3.36	0.08	49.97	1.00	0.03	0.00
3.6	0.05	49.99	1.00	0.01	0.00
3.84	0.02	50.00	1.00	0.00	0.00

[0103]

[0104]

이들 데이터를 사용하여 시간의 함수로서 폐에 잔류하는 레보플록사신의 양(mg)을 계산할 수 있다. 도 5 및 표 6은 시간 경과에 따라 폐에 잔류하는 약물의 평가량에 대한 예를 나타내고, 5분 동안에 걸쳐 투여된 50 mg 호흡 가능한 약물 용량의 10%만이 1.2시간 후에 폐에 잔류한다. 이 실험은 디킨볼루션 방법의 유용성을 입증한다.

[0105]

비교 실시예 4 - 염수와 함께 레보플록사신의 에어로졸 및 전신 투여

[0106]

본 실시예는 레보플록사신의 20 mg 또는 40 mg의 평가된 호흡가능한 약물 용량(각각 43.3 및 86.6 mg의 분무기 적재 용량)을 사용하여 염수 용액에서 제형화된 레보플록사신의 에어로졸 및 전신 투여에 관한 것이다. 2개 용량 수준 레보플록사신의 단일 에어로졸 용량(IV 제형 레바퀸(Levaquin^R))을 사용함은 파리 이플로우 고효율 분무기를 사용하여 정상의 건강한 지원자 및 안정한 CF 환자에게 투여한다.

[0107]

안전성, 내약성 및 약동학(혈청, 타액 및 뇨 분비) 데이터를 각 투여 후에 수집한다. 염수에서 등장성으로 희석된 레바퀸(Levaquin^R) 용액 3.6 μ l를 20 mg 호흡가능한 약물 용량 그룹의 경우 11.9 mg/ml의 농도로 및 40 mg 호흡가능한 약물 용량 그룹의 경우 23.8 mg/ml의 농도로 분무기에 적재한다. 이들 용적은 각각 20 및 40 mg RDD를 위한 43.3 mg 및 86.6 mg 레보플록사신의 "적재" 용량에 상응한다. 표 7은 염수에서 제형화된 레보플록사신을 위한 상응하는 평가된 RDD와 함께 분무기 적재된 용량을 요약한 것이다.

표 7

염수 중 레보플록사신 농도 (mg/L)	분무기 적재 용량 (mg)	RDD (5 μ m 미만 입자 기준) (mg)
12	43.3	20
23.8	86.6	40

[0108]

- [0109] 노바루지드(Novaluzid^R)(AstraZeneca)를 동시 투여하여 흡입 동안 삼키는 레보플록사신의 경구 흡수를 최소화한다. 1차 내원시에 레보플록사신의 정맥내 용량 및 에어로졸 염수 용액을 각각의 환자에게 제공하여, 에어로졸 레보플록사신 용량과 비교하기 위한 약동학 데이터를 산출하고 이플로우 장치를 사용하여 전달 용액의 내약성을 평가한다.
- [0110] 혈청 및 뇨 레보플록사신 농도는 아나팜(Anapharm)(Quebec City, Canada)사의 허가된 HPLC 분석을 사용하여 분석한다. 타액 레보플록사신 분석을 생성하고, 혈청 분석을 사용하여 교차 확인한다.
- [0111] 혈청 데이터: 정맥내 주입 후의 혈청 레보플록사신 농도를 반복 재가중 최소 제공 회귀(WinNonlin)를 사용하여 2구획 개방 약동학 모델에 적합시킨다. 관찰된 $1/\gamma$ 의 증량을 회귀에 적용한다. 적합도는 칭량된 잔류 플롯의 최소 목적 함수 및 검사로 평가한다. 에어로졸 투여로부터 발생하는 혈청 레보플록사신 농도는 디컨볼루션 방법을 사용하여 분석함으로써 폐 중의 에어로졸 용량의 체류 시간을 평가한다[참조: Gibaldi M. and Perrier D. Pharmacokinetics, 2nd Edition. Marcel Dekker: New York, 1982; 이의 전체 내용은 본원에서 참조로서 포함됨]. 디컨볼루션 분석에 사용된 약동학 모델 및 접근법은 실시예 3에 기재되어 있다. 요약하면, 당해 분석은 에어로졸 및 정맥내 투여 후의 약물의 출현 및 제거를 비교하여 시간 경과에 따른 폐(흡수 구획)에 잔류하는 약물의 양을 측정하는 것이다. 폐 중의 약물의 농도를 평가하기 위해, 각 환자에 있어서 상피 폐 유체(ELF) 용적(25 ml)의 추정치로 나눈다. 이어서, 비구획 약동학 분석을 폐 중의 약물의 이들 산출된 농도에 적용하여 AUC에 대한 값을 측정한다.
- [0112] 타액 데이터: 타액 농도 데이터는 비구획 약동학 방법[참조: Gibaldi M. and Perrier D. Pharmacokinetics, 2nd Edition. Marcel Dekker: New York, 1982, 이의 전체 내용은 본원에서 참조로서 포함됨]을 사용하여 분석한다. 타액 농도하의 면적 대 시간 곡선은 선형 사다리꼴 공식을 사용하여 분석한다. 타액은 단지 0.5 내지 8 시간에서 수집되기 때문에, 최후 및 개시 상으로부터 전방 및 후방 외삽을 수행하여 2차 약동학 파라미터(C_{max} , AUC)의 평가치를 생성한다.
- [0113] AUC:MIC 및 C_{max} :MIC 등과 같은 PK-PD 파라미터는 CF 환자에게 1일 2회 투여된 20 내지 120 mg 범위의 레보플록사신의 평가된 호흡가능한 용량에서 피. 에루기노사(*P. aeruginosa*)에 대한 레보플록사신 MIC에 대해 상이한 값에서 계산한다. 레보플록사신 MIC 분포(MIC₅₀, MIC₉₀ 및 모드 MIC)를 CF 분리물로부터의 임상적 분리물에 대해 측정한다[참조: Traczewski MM and Brown SD. In Vitro activity of non-cystic fibrosis patients. Antimicrob Agent Chemother 2006; 50:819-21, 이의 전체 내용은 본원에서 참조로서 포함됨].
- [0114] 투여 요약: 총 7명의 정상의 건강한 지원자(NHV) 및 CF로서의 9명의 환자를 시험에 참여시킨다. 모든 환자는 모든 상의 프로토콜을 완성했고, 용량 요약은 표 8에 제공되어 있다. 9명의 낭포성 섬유증 환자 중의 7명에게 20 및 40 mg 호흡가능한 약물 용량 수준을 제공하고, 2명의 환자에게 살부타몰 전처리와 함께 20 mg 용량 수준을 재투여한다. 1초 동안 호기 용적을 강제한다(FEV₁).

표 8

환자	종류	기준선 FEV ₁ (% Pred)	시험된 레보플록사신 용량		
			20 mg	40 mg	20 mg A*
정상의 건강한 지원자					
001	M	83%	X	X	
002	M	100%	X	X	
003	M	109%	X	X	
004	M	130%	X	X	
006	M	119%	X	X	
008	M	82%	X	X	
009	F	104%	X	X	
낭포성 섬유증 환자					
010	F	58%	X	X	
012	M	67%	X		X
013	F	40%	X	X	
014	F	40%	X	X	
015	M	74%	X	X	
016	F	66%	X	X	
018	M	63%	X	X	
019	M	42%	X	X	
022	M	48%	X		X
*: A = 살부타몰에 의한 전처리를 사용한 반복 시험					

[0115]

[0116]

혈청 중의 레보플록사신 약동학: 도 6은 IV 및 에어로졸 투여 후의 정상 및 CF 환자에서 평균 레보플록사신 농도를 나타낸다. 전체 레보플록사신 청소율은 NHV 및 CF 환자에서 각각 17.2 및 14.1 L/h이다. 에어로졸 투여 후의 혈청 레보플록사신 농도는 특히 투여 1시간 후에 정맥내 용량으로 관찰된 것들과 일반적으로 필적한다. 모델 독립적 분석을 사용한 IV 또는 에어로졸 투여로부터의 레보플록사신 AUC의 비교는 50 mg IV 용량에 대한 에어로졸 용량으로부터의 레보플록사신 노출이 각각 낮은 에어로졸 용량 및 높은 에어로졸 용량에서 정상 지원자의 경우에 (평균±SD) 35.6±9.4% 및 59.4±16.6%이었고, CF 환자의 경우에 27.9±3.3% 및 51.1±11.2%이었음을 나타낸다.

[0117]

혈청 디컨볼루션 분석: 에어로졸 투여 후의 혈청 레보플록사신 농도는 모든 환자에서 성공적으로 디컨볼루션하고, 이는 시간 경과에 따라 흡수 (폐) 구획에서 약물의 양의 평가를 가능하게 한다(도 7). 폐에서 혈청으로의 흡수는 건강한 정상 지원자보다 CF 환자에서 현저히 더 느리게 발생하고, 폐 용량의 50%는 투여 후 적어도 0.5 시간 동안 폐에 잔류하는 것으로 보였다. 25 ml의 폐 상피 내막액(ELF)의 평가에 대한 문헌 값을 사용하여, 단일 에어로졸 투여 후에 CF 환자의 ELF에서 레보플록사신의 평가된 농도는 도 8A 및 8B에 도시되어 있다[참조: Rennard, S, G. et al., Estimation of volume of epithelial lining fluid recovered by lavage using urea as a marker of dilution. J. Appl. Physio. 60: 532-8, 이의 전체 내용은 본원에서 참조로서 인용됨]. 낮은 용량 및 높은 용량의 말기에 CF 환자의 ELF에서 평균 산출된 C_{max} 농도는 각각 500 µg/ml 및 1000 µg/ml를 초과한다. 시간 경과에 따라 통합하면, 폐 유체에서 산출된 평균±SD 레보플록사신 AUC는 건강한 개체에서 낮은 용량 및 높은 용량에 대해 365±338 및 710±471이었고, CF 환자에서 낮은 용량 및 높은 용량에 대해 354±274 및 1,199±1,147이었다.

[0118]

타액 중의 레보플록사신 약동학: 도 9는 CF 환자에서 낮은 에어로졸 용량 및 높은 에어로졸 용량의 투여 후에 타액 중의 레보플록사신 농도를 나타낸다. 에어로졸 용량 수준 투여 후의 타액 레보플록사신 농도는 50 mg IV 용량으로 수득한 것들보다 에어로졸 레보플록사신의 경우가 투여 후 적어도 1시간에서 현저히 높았다. 농도는

최초 투여 2시간 동안 신속하게 저하되는 경향이 있고, 이는 폐로부터의 약물 흡수와 일치한다. 타액 레보플록사신 농도는 환자마다 상이할 수 있지만, 일반적으로 86.6 mg 적재된 용량은 관찰 기간에 걸쳐 보다 높은 농도를 제공했다.

[0119] 에어로졸 투여 후에 CF 환자로부터의 타액 중의 레보플록사신 농도를 평균하고, 다른 투여 경로에 의해 수득한 농도와 비교한다. 도 10은 에어로졸 용량 수준, 즉 동일한 환자에게 5분에 걸쳐 주입한 50 mg IV 용량 및 750 mg 경구 용량(또 다른 시험은 본원에 기재되지 않음)에 대한 CF 환자의 모델화된 타액 농도를 나타내며, 표 9는 측정된 타액 레보플록사신 농도에 대한 C_{max} , AUC 및 반감기 값을 나타낸다.

표 9

파라미터	50 mg IV	20 mg 에어로졸	40 mg 에어로졸	750 mg 경구
C_{max} (mg/L)	0.8	86.2	211.5	8.7
AUC (hr.mg/L)	2.5	67.1	171.4	93.4
$T_{1/2}$ (h)	3.8	0.9	1.3	6.7

[0120]

[0121] 750 mg 경구 레보플록사신 용량은 타액에서 보다 연장된 약물 농도를 나타내고, 20 mg과 같이 낮은 에어로졸 용량은 10배 더 높은 피크 농도를 생성한다.

[0122]

도 6은 정상의 건강한 지원자 및 CF 환자에게 염수에서 체형화된 레보플록사신의 20 또는 40 mg의 단일 RDD 및 레바퀸의 IV 투여 후의 혈청 레보플록사신 농도를 나타낸다. 이들 데이터를 사용하여 상기 기재한 바와 같은 약동학 디컨볼루션을 수행한다. 도 7은 디컨볼루션의 결과를 나타내고, 이는 시간 경과에 따라 폐에 잔류하는 레보플록사신의 평가량을 나타낸다. 레보플록사신은 정상의 건강한 지원자와 비교하여 CF 환자에서 보다 긴 기간 동안 폐에 잔류한다(도 7). 특히, 타액에서 관찰된 레보플록사신 농도는 디컨볼루션 분석으로부터 산출된 ELF 농도와 일치한다(도 8A 및 8B 대 도 9 및 표 9).

[0123]

PK-PD 분석: 피.에루기노사에 대한 민감성 데이터와 약동학의 통합은 생체내에서 예상된 약동학 효과의 평가를 가능하게 한다. 플루오로퀴놀론에 대한 PK-PD 파라미터는 24시간 AUC:MIC 및 C_{max} :MIC 비를 포함한다. 매우 높은 C_{max} :MIC 비는 신속한 박테리아 사멸 및 약물 내성의 억제에 대해 현저한 것으로 보인다.

[0124]

피.에루기노사에 대한 MIC 데이터와 함께 레보플록사신의 1일 2회 투여에 대한 디컨볼루션 분석으로부터 시뮬레이션된 ELF PK 데이터(폐 중의 레보플록사신의 양을 ELF 용적으로 나누어 산출함)와 PK-PD 분석의 결과를 사용하여 피.에루기노사에 대한 레보플록사신 PK-PD 지수를 계산할 수 있다. 표 10은 레보플록사신의 특정한 용량 섭생에 대한 예상된 PK-PD 지수(C_{max} :MIC; 24시간 AUC:MIC)를 나타낸다.

표 10

레보플록사신 MIC* (mg/L)	레보플록사신 용량 섭생에 대한 C _{max} :MIC (24 h AUC:MIC) 값			
	20 mg BID	40 mg BID	80 mg BID	120 mg BID
32	16 (22)	31 (44)	62 (88)	94 (131)
16 (MIC ₉₀)	31 (44)	62 (88)	124 (175)	188 (263)
8	62 (88)	124 (175)	248 (350)	375 (525)
4	124 (175)	248 (350)	496 (700)	750 (1,050)
2	248 (350)	496 (700)	992 (1,400)	1,500 (2,100)
1 (MIC ₅₀)	496 (700)	992 (1,400)	1,884 (2,800)	3,000 (4,200)
0.5 (모드)	992 (1,400)	1,884 (2,800)	3,768 (4,200)	6,000 (8,400)
24 h AUC (h.mg/L)	700	1,400	2,800	4,200
C _{max} (mg/L)	500	1,000	2,000	3,000
*, 트라크제브스키 MM 브라운 SD 로부터의 MIC ₅₀ , MIC ₉₀ 및 모드 값 (2006)				

[0125]

[0126]

예를 들면, 20 mg BID 레보플록사신의 1일 용량, C_{max}:MIC = 248; 24시간 AUC:MIC = 350; 및 레보플록사신 MIC = 2 mg/mL. 시뮬레이션은 C_{max}:MIC > 20의 주요 표적 값이 피. 에루기노사의 90% 초과 CF 분리물에 대한 모든 섭생에 의해 수득될 수 있음을 나타낸다. 또한, 24시간 AUC:MIC > 30의 2차 PK-PD 표적 값은 낮은 용량에서 대부분 균주에 대해 수득할 수 있지만, 차후의 임상적 시험에서 평가될 계획인 보다 높은 용량에서 90% 이상의 분리물을 포괄할 수 있다.

[0127]

비교 실시예 5 - MgCl₂와 함께 제형화된 레보플록사신의 30 mg/ml 및 50 mg/ml 용액의 에어로졸 투여

[0128]

본 실시예는 MgCl₂와 함께 제형화된 레보플록사신의 30 mg/ml 및 50 mg/ml의 CF 환자에 대한 에어로졸 투여에 관한 것이다. 표 11은 MgCl₂ 및 락토오즈와 함께 레보플록사신의 제형을 나타낸다.

표 11

	30 mg/ml	50 mg/ml
레보플록사신, mg/ml (mM)	30 (81.6)	50 (136)
마그네슘, mg/ml (mM)	1.5 (60)	2.4 (100)
클로라이드, mg/ml (mM)	4.3 (120)	7.1 (200)
락토오즈, mg/ml (mM)	51.4 (150)	51.4 (150)
pH	6.3	6.3
삼투물농도, mOsm/kg	314	400

[0129]

[0130]

8명의 안정적인 CF 환자에게 이플로우(eFlow) 고효율 분무기(PARI Pharma, Munich, Germany)를 사용하여 MgCl₂와

함께 제형화된 레보플록사신의 78 mg, 175 mg 및 260 mg(각각 40 mg, 80 mg 및 120 mg의 RDD에 상응함)의 적재 용량을 제공한다. 7명의 CF 환자의 별개의 그룹에게 연속 4주 동안 매주 750 mg 경구 레보플록사신의 단일 용량을 투여한다. 혈청 및 타액 샘플을 HPLC에 의해 레보플록사신에 대해 분석한다. 혈청 및 타액 레보플록사신 농도 데이터는 비구획 약동학 방법을 사용하여 분석한다. 평균 약동학 파라미터는 표 12에 제시되어 있다.

표 12

파라미터		Dose				
		에어로졸 78 mg RDD: 40 mg	에어로졸 175 mg RDD: 80 mg	에어로졸 260 mg RDD: 120 mg	경구 750 mg	IV 50 mg
타액	C _{max} (mg/L)	388	714	1112	8.7	1.05
	C _{max} :MIC ₉₀ *	49	89	139	1.1	0.1
	AUC _(0-inf) (h.mg/L)	851	656	1448	93.4	5.70
	t _{1/2} (h)	3.09	1.61	2.51	6.70	3.5
혈청	C _{max} (mg/L)	0.48	0.95	1.30	7.30	2.55
	AUC _(0-inf) (h.mg/L)	2.08	4.45	6.54	76.6	3.91
	t _{1/2} (h)	5.69	6.50	6.20	7.60	5.89
	MAT**	1.06	1.61	1.30	ND	ND

*: CF 분리물에 대한 피. 에루기노사 MIC₉₀은 8 µg/ml 이다.
MAT = 폐로부터의 평균 흡수 시간.

[0131]

[0132]

PK-PD 데이터는 플로오로퀴논의 경우 C_{max}:MIC 비가 최적 박테리아 사멸 및 내성의 방지와 관련된 PK-PD 파라미터임이 이미 밝혀졌다. MgCl₂와 함께 레보플록사신의 에어로졸 투여는 피. 에루기노사에 대해 40 초과 C_{max}:MIC 비를 달성하는 타액내 농도를 제공한다. 대조적으로, 750 mg의 경구 레보플록사신 용량은 1.1의 비를 생성한다. 이들 데이터는 MgCl₂와 함께 레보플록사신의 에어로졸화 용량이 경구 레보플록사신으로 달성할 수 있는 것보다 큰 고도의 타액내 노출을 제공함을 나타낸다.

[0133]

비교 실시예 6 - CF 환자에서 염수 또는 MgCl₂에서 제형화된 레보플록사신의 40 mg RDD의 에어로졸 투여의 비교

[0134]

본 실시예는 40 mg 레보플록사신의 평가된 호흡가능한 약물 용량(RDD)을 사용하여 MgCl₂ 또는 염수 중의 레보플록사신의 에어로졸 투여에 관한 것이다. 염수 중의 레보플록사신의 농도는 MgCl₂/락토오스를 함유하는 제형에서 23.8 mg/ml 및 30 mg/ml이다(표 11 참조). CF 환자에게 에어로졸 전달에 의해 레보플록사신의 40 mg 호흡가능한 약물 용량을 제공하고, 7명의 환자에게는 염수에서 제형화된 레보플록사신을 제공하며, 10명의 환자에게는 MgCl₂와 함께 제형화된 레보플록사신의 동일한 평가된 RDD를 제공했다. 타액 샘플을 24시간 이하에서 다양한 시간에서 취하고, HPLC/형광 방법을 사용하여 레보플록사신 농도를 측정했다. 시간 경과에 따라 타액에서 측정된 평균 레보플록사신 농도는 도 11에 도시되어 있다. MgCl₂와 함께 전달된 레보플록사신은 염수에서 전달된 레보플록사신의 동일한 용량보다 더 긴 기간 동안 더 높은 농도로 타액에 유지된다.

[0135]

염수 중의 레보플록사신의 에어로졸 투여에 대한 CF 타액에서 PK 파라미터의 추가의 비교(실시예 4 - 표 8)는 현저히 높은 타액 C_{max} 및 AUC가 마그네슘과의 착물화에 의해 달성됨을 나타낸다(예를 들면, C_{max}는 211.5 mg/L 레보플록사신 대 388 mg/L 레보플록사신:Mg이고, AUC는 40 mg 호흡가능한 용량의 경우에 171.4 h.mg/L 레보플록사신/염수 대 851 h.mg/L 레보플록사신:Mg이다).

[0136] 실시예 7: 14일 이하 동안 MgCl₂와 락토오즈를 함유하는 제형의 에어로졸 투여 후에 CF 환자의 레보플록사신 약 동학

[0137] CF 환자에게 1일차에 처리당 대략 40 mg, 80 mg 또는 120 mg(처리당 75mg, 175mg 또는 260mg 투약량)의 호흡가능한 전달 용량을 제공한 다음, 14일 동안 1일 2회 투여한다. 표 11에 제시된 제형이 사용된다. 표준 비구획 및 구획 PK 방법을 사용하여 혈청, 타액 및 뇨 PK 파라미터를 작성한다[참조: Gibaldi M. Perrier B. Pharmacokinetics. 2nd ed. New York:Marcel-Dekker; 1982, 이의 전체 내용은 본원에서 참조로서 포함됨]. PK 파라미터를 혈청 및 타액에 대해 측정하고, 각각 표 13 및 14에 나타낸다. 염수 중의 레보플록사신의 투여(실시예 4)와의 비교는 현저히 높은 타액 C_{max} 및 AUC가 마그네슘과의 착물화에 의해 수득됨을 나타낸다(예를 들면, C_{max}는 211.5 mg/L 레보플록사신 대 448.97 레보플록사신:Mg이고, AUC는 40 mg 호흡가능한 용량의 경우에 171.4 h.mg/L 레보플록사신 대 420.54 h.mg/L 레보플록사신:Mg(1일차)이다).

표 13

파라미터		적재된 레보플록사신 용량 (평균 ± SD)		
		78 mg (n=10) RDD: 40 mg	175 mg (n=10) RDD: 80 mg	260 mg (n=10) RDD: 120 mg
1 일차	혈청 C _{max} (mg/L)	0.36 ±0.6	1.05 ±0.29	1.34 ±0.42
	혈청 T _{max} (h)	0.21	1.00	0.29
	혈청 AUC _(0-t) (h.mg/L)	2.2.61 ±1.81	9.12 ±1.89	10.24 ±3.08
	혈청 AUC _(inf) (h.mg/L)	3.40 ±1.69	9.94 ±2.30	11.44 ±2.86
	혈청 t _{1/2} (h)	7.21 ±1.89	6.60 ±0.91	7.36 ±2.42
15 일차	혈청 C _{max} (mg/L)	0.58 ±0.35	1.37 ±0.56	2.39 ±0.56
	혈청 T _{max} (h)	0.53	0.98	0.22
	혈청 AUC _(0-t) (h.mg/L)	5.16 ±1.22	12.95 ±5.75	18.12 ±12.00
	혈청 t _{1/2} (h)	8.48 ±2.42	6.52 ±0.87	6.62 ±1.16

[0138]

표 14

파라미터		적재된 레보플록사신 용량 (평균± SD)		
		78 mg (n=10) RDD: 40 mg	175 mg (n=10) RDD: 80 mg	260 mg (n=10) RDD: 120 mg
1 일차	타액 C _{max} (mg/L)	448.97 ±875.02	1333.96 ±1146.55	1766.23 ±1493.52
	타액 T _{max} (h)	0.52	0.53	0.54
	타액 AUC ₍₀₋₄₎ (h.mg/L)	420.54 ±994.99	1468.60 ±1420.04	1779.23 ±1223.12
	타액 t _{1/2} (h)	1.54 ±0.56	2.56 ±1.94	5.04
15 일차	타액 C _{max} (mg/L)	612.06 ±1440.13	1258.82 ±1888.15	1721.51 ±1511.15
	타액 T _{max} (h)	0.52	0.53	0.50
	타액 AUC ₍₀₋₄₎ (h.mg/L)	637.56 ±1280.39	1642.81 ±2849.76	1272.76 ±795.19
	타액 t _{1/2} (h)	9.96 ±13.9	4.10 ±1.93	2.73 ±1.58

[0139]

[0140]

실시예 8 - MgCl₂와 함께 제형화된 레보플록사신의 50 mg/ml 및 100 mg/ml 용액의 에어로졸 투여

[0141]

본 실시예는 180 mg 및 240 mg의 용량에서 MgCl₂와 함께 제형화된 레보플록사신의 50 mg/ml 및 100 mg/ml 용액의 CF 환자에 대한 에어로졸 투여에 관한 것이다. 표 15는 MgCl₂와 함께 레보플록사신의 제형을 나타낸다.

표 15

	50 mg/ml	100 mg/ml
레보플록사신, mg/ml	50	100
마그네슘, mg/ml (mM)	2.4 (100)	4.9 (200)
클로라이드, mg/ml (mM)	7.1 (200)	14.2 (400)
락토즈, mg/ml (mM)	51.4 (150)	0 (0)
pH	6-8	6-8
삼투물농도, mOsm/kg	300-500	300-500

[0142]

[0143]

35L 헤드 배열과 함께 진동 메쉬 기술을 사용한 파리 이플로우 분무기를 사용하여 MgCl₂와 함께 레보플록사신을 흡입에 의해 투여한다. 환자에게, 랜덤화 스케줄에 명시된 순서로, 시험 기간 1에서 특정 제형(50 mg/ml 또는 100 mg/ml)의 단일 180 mg 용량을 제공한 다음, 7일간 세척한 후, 기간 2에서 다른 제형(50 mg/ml 또는 100 mg/ml)의 단일 180 mg 용량을 제공한다. 이어서, 기간 3 동안에는 연속 7일간의 1일 1회 240 mg 용량을 제공한다. 레보플록사신의 혈청 및 타액 농도는 HPLC/형광 방법을 사용하여 측정한다.

[0144] 레보플록사신의 혈청 농도와 관련하여, 100 mg/ml 제형으로 180 mg 투여 후에 레보플록사신의 산술 평균 혈청 농도는 50 mg/ml 제형으로 투여한 후보다 약간 더 높았다(도 12). 표 16은, CF 환자에게 7일 동안 1일 1회, 흡입용 50 mg/ml 또는 100 mg/ml 용액으로서 단일 180 mg 용량의 투여 후 및 흡입용 100 mg/ml 용액으로서 240 mg 투여 후에 레보플록사신에 대한 약동학 파라미터를 요약한 것이다. 100 mg/ml 제형에 대한 평균 C_{max} 및 $AUC_{(inf)}$ 는 50 mg/ml 제형에 대한 상응한 값보다 높은 35% 및 22%이다.

표 16

파라미터 ¹	용량: 180 mg		용량: 240 mg
	50 mg/ml	100 mg/ml	100 mg/ml
혈청 C_{max} (ng/ml)	952 ± 617 (10)	1,284 ± 642 (10)	1,707 ± 624 (10)
혈청 T_{max} (h)	0.25 (10)	0.17 (10)	0.3 (10)
혈청 C_{min} (ng/ml)	58.5 ± 60.4 (10)	73.5 ± 45.8 (10)	145 ± 172 (10)
혈청 $AUC_{(0-t)}$ (h.ng/ml)	7,074 ± 3,625 (10)	9,054 ± 3,411 (10)	14,771 ± 9,969 (10)
혈청 $AUC_{(inf)}$ (h.ng/ml)	8,058 ± 3,704 (9)	9,848 ± 3,813 (10)	16,930 ± 13,631 (10)
혈청 $t_{1/2}$ (h)	6.40 ± 1.27 (9)	6.78 ± 1.61 (10)	7.49 ± 2.89 (10)
¹ 중앙값(N)이 보고된 T_{max} 를 제외한 산술 평균 ± 표준 편차 (N).			

[0145]

[0146] 100 mg/ml 제형으로 180 mg 투여 후의 6.78h의 평균 $t_{1/2}$ 에 기초하여, 1일 1회 투여에 따르는 축적은 약 9%이여 야 한다. 100 mg/ml 제형으로 240 mg의 투여 후에 평균 C_{max} 는 용량 수준의 증가와 유사하게 1.33배 증가한다. 240 mg QD × 7일의 투여 후에 7일차의 $AUC_{(0-t)}$ 는 $AUC_{(0-24)}$ 이거나, 단일 투여 후의 $AUC_{(inf)}$ 에 상응하는 투여 간격에 따른 AUC 이다. 240 mg 용량 수준의 14,771 h.ng/ml 평균 $AUC_{(0-t)}$ 를 180 mg 용량 수준으로 보정하면, 11,078 h.ng/ml의 평가치가 취득되고, 이는 동일한 제형의 단일 180 mg 용량의 투여 후에 9,848±3,813 h.ng/ml의 관찰된 $AUC_{(inf)}$ 에 필적한다. 이는 100 mg/ml 제형으로 레보플록사신의 단일 및 다중 에어로졸 투여 후에 레보플록사신의 약동학의 선형성을 증명한다. 산술 평균 $t_{1/2}$ 는 6.40h 내지 7.49h 범위로 3개의 모든 처리에 필적한다.

[0147] 레보플록사신의 타액 농도와 관련하여, 산술 타액 농도, C_{max} 및 AUC 에 대한 평균 값은 50 mg/ml 또는 100 mg/ml 제형으로 180 mg 투여 후에 유사하다(도 13). 표 17은, CF 환자에게 7일간 1일 1회, 흡입용 50 mg/ml 또는 100 mg/ml 용액으로서 단일 180 mg 용량의 투여 후 및 흡입용 100 mg/ml 용액으로서 240 mg 투여 후에 레보플록사신에 대한 타액 약동학 파라미터를 요약한 것이다.

표 17

파라미터 ¹	적재된 용량: 180 mg		적재된 용량: 240 mg
	50 mg/ml	100 mg/ml	100 mg/ml
타액 C _{max} (ng/ml)	2,563,119 ± 1,411,715 (10)	2,932,121 ± 2,559,422 (10)	4,690,808 ± 4,515,727 (10)
타액 T _{max} (h)	0.27 (10)	0.28 (10)	0.29 (10)
타액 C _{min} (ng/ml)	398 ± 482 (10)	278 ± 192 (10)	697 ± 939 (10)
타액 AUC _(0-t) (h.ng/ml)	1,889,669 ± 1,252,341 (10)	1,958,819 ± 2,109,909 (10)	4,507,180 ± 6,593,884 (10)
타액 AUC _(inf) (h.ng/ml)	1,890,699 ± 1,252,486 (10)	1,960,771 ± 2,110,392 (10)	4,517,439 ± 6,611,353 (10)
타액 t _{1/2} (h)	3.55 ± 2.69 (10)	4.34 ± 1.80 (10)	4.58 ± 2.54 (10)

¹ 중앙값(N)이 보고된 T_{max}를 제외한 산술 평균 ± 표준 편차 (N).

[0148]

[0149]

100 mg/ml 제형의 180 mg 및 240 mg 용량 사이의 C_{max}는 2,932,121 ng/ml 대 4,690,808 ng/ml로서 1.6배 증가한다(표 17). 소수의 환자 및 환자 사이의 변이성에 비추어, 이러한 증가는 약 1.33배의 예상된 증가와 상당히 일치한다. 대조적으로, AUC는 1,960,771 h.ng/ml[AUC_(inf)]로부터 4,507,180 h.ng/ml[AUC₍₀₋₂₄₎]로 2.3배 증가한다. 산술 평균 t_{1/2}는 3.55h 내지 4.58h 범위로 3개의 모든 처리에 필적한다(표 16).

[0150]

이들 결과는 타액 중의 레보플록사신 노출이 혈청 중의 것보다 몇배 더 높음을 나타낸다(표 16 및 17). 그러나, 타액 중의 레보플록사신 노출 대 혈청 중의 레보플록사신 노출의 비는 제형 및 용량과는 비교적 독립적이고, C_{max}가 평균 대략 260,000%이고 AUC가 25,000%이다(표 18).

표 18

파라미터	타액 / 혈청 비율		
	용량: 180 mg		용량: 240 mg
	50 mg/ml	100 mg/ml	100 mg/ml
C _{max} (ng/ml)	269,336	228,271	274,796
AUC (h.ng/ml) ¹	23,462	19,911	30,514

¹ 단일 180 mg 용량에 대한 AUC_(inf) 및 다중 240 mg 용량에 대한 AUC_(0-t).

[0151]

[0152]

타액 노출은 두 제형 모두에서 유사하다. 240 mg QD×7일 섭생으로부터의 잠재적 축적을 고려하면, 100 mg/ml 제형으로서 180 mg 및 240 mg의 투여 후의 전신 및 타액 노출은 용량에 비례하고 단일 및 다중 용량 사이에 일치하는 것으로 보인다.

[0153]

표 19는, 시험된 각각의 제형에 있어서 본래의 결과 또는 RDD 또는 분무기 적재된 용량에 대해 표준화된 결과로서 실시예 4 및 8에 제시된 제형의 분무 후의 레보플록사신 AUC 및 C_{max} 결과를 비교한 것이다.

표 19

CF 환자에서 용량-표준화된 타액 레보플록사신 PK 파라미터					
실시예	실시예 4 제형		실시예 8 제형		
제형(용량)	용량 수준 A 레보플록사신 (12 mg/ml)	용량 수준 B 레보플록사신 (23.8 mg/ml)	용량 수준 C MgCl ₂ 및 락토스와 함께 레보플록사신 (50 mg/ml)	용량 수준 C MgCl ₂ 와 함께 레보플록사신 (100 mg/ml)	용량 수준 D MgCl ₂ 와 함께 레보플록사신 (100 mg/ml)
적재된 용량	43.3	86.6	180	180	240
평가된 RDD	20	40	92	98	131
C _{max} (ng/ml)	86,200	211,500	2,563,119	2,932,121	4,690,808
AUC (hr.ng/ml)	67,100	171,400	1,890,699	1,960,771	4,517,439
적재된 용량- 표준화된 C _{max} (용량 mg 당 ng/ml)	1,991	2,442	14,240	16,290	19,545
적재된 용량- 표준화된 AUC (용량 mg 당 hr.ng/ml)	1,550	1,979	10,504	10,893	18,823
RDD- 표준화된 C _{max} (용량 mg 당 ng/ml)	4,310	5,288	27,866	29,862	35,830
RDD- 표준화된 AUC (용량 mg 당 hr.ng/ml)	3,355	4,285	20,556	19,969	34,505

[0154]

[0155] 용량 표준화된 AUC 및 C_{max} PK 파라미터는, Mg²⁺를 포함하지 않는 실시예 4의 제형과 비교하여 Mg²⁺와 함께 제형화된 레보플록사신을 포함하는 실시예 8의 제형을 사용하는 경우에 타액 중의 레보플록사신의 현저히 증가된 노출을 나타낸다. 실시예 4와 실시예 8의 제형 사이에 레보플록사신의 타액 농도의 차이는 도 14에 추가로 도시되어 있다.

[0156] 실시예 9 - 마우스 폐 감염 모델

[0157] 마우스 폐 감염 모델을 사용하여 플루오로퀴놀론의 정맥내 투여와 폐 투여의 효과를 비교한다. 그룹당 8마리 마우스에게 기관지내 점적에 의해 클레브시엘라 뉴모니아(Klebsiella pneumoniae) ATCC 43816을 감염시킨다. 감염 24시간 후에, 마우스에게 미세분무 에어로졸 생성 장치(PennCentury, Philadelphia, PA)를 사용하여 10 또는 20 mg/kg의 에어로졸 용량을 1일 2회(BID) 투여한다. 처리 개시 24시간 후, 동물을 희생시키고, 이들의 폐를 제거하고, 균질화시키고, 플레이팅하여 콜로니 계수를 측정한다. 표 20은 본 시험에 사용된 제형을 나타낸다.

표 20

	염수 중의 레보플록사신		MgCl ₂ 와 함께 레보플록사신	
용량 (mg/kg)	10	20	10	20
레보플록사신 (mg/mL)	4	8	4	8
MgCl ₂ (mM)	0	0	8	16
염수 (%)	0.9	0.9	0	0
락토즈 (mM)	0	0	12	24

[0158]

[0159]

MgCl₂와 함께 제형화된 레보플록사신은 시험된 각각의 용량에서 염수로 제형화된 레보플록사신보다 1로그 큰 박테리아 사멸을 생성했다(도 15). 이 결과는 실시예 2에서 랫트에서 측정된 증가된 폐 농도와 일치한다.

[0160]

실시예 10 - 마우스 폐 감염 모델에서 MgCl₂와 함께 제형화된 에어로졸 레보플록사신의 효과

[0161]

본 실시예는 MgCl₂와 함께 레보플록사신의 에어로졸 투여 및 염수 중의 레보플록사신의 복강내 투여에 관한 것이다. 다음 시험의 목적은 피. 에루기노사에 기인한 급성 및 만성 폐 감염 모델에서 이들 요법의 효능을 측정하기 위한 것이다.

[0162]

항균제: 레보플록사신(LKT Laboratories, St. Paul, MN), 토브라마이신(Sicor pharmaceuticals, Irvine, CA) 및 아스트레오남(MP Biomedicals, Solon, OH)을 독립적인 판매처로부터 구입한다. 각 실험을 개시하기 전에, 각 항생제의 새로운 스톱 용액을 제조한다. MgCl₂와 함께 제형화된 레보플록사신을 물에 희석시키고, 레보플록사신 및 토브라마이신을 0.9% 염수에 희석시키고, 아스트레오남을 수중 7% 중탄산나트륨에 희석시킨다. 표 21은 본 시험에 사용된 제형을 나타낸다.

표 21

	염수 중의 레보플록사신			MgCl ₂ 와 함께 레보플록사신		
용량 (mg/kg)	32	63	125	32	63	125
레보플록사신 (mg/mL)	1.5	3	6	6	12	24
MgCl ₂ (mM)	0	0	0	12	24	48
염수 (%)	0.9	0.9	0.9	0	0	0

[0163]

[0164]

박테리아 균주 MIC 시험: 피. 에루기노사(P. aeruginosa) ATCC 27853 및 NH57388A를 본 시험에 사용한다. MIC는 CLSI 기준 방법에 따라 배지 미량 희석 분석으로 측정한다(호기성으로 증식하는 박테리아에 대한 희석 항균민감성 시험 방법[참조: Seventh Edition: Clinical and Laboratory Standards Institute (2006) M8-A7; 이의 전체 내용은 본원에서 참조로서 도입됨]). 분석은 100 μl의 최종 용액에서 수행한다. 박테리아 현탁액을 세포 밀도 5 × 10⁵ CFU/ml가 수득되도록 조정한다. 항균제를 배양 배지 중의 목적하는 최고 최종 농도의 2배에 상응하는 농도로 제조한 다음, 96-웰 마이크로티터 플레이트 내로 직접 희석한다. 마이크로티터 플레이트를 24시간 동안 35°C에서 배양하고, 마이크로티터 플레이트 판독 미러를 사용한 시각 관찰 뿐만 아니라 마이크로티터 플레이트 판독기(Molecular Devices)를 사용하여 600 nm에서 판독한다. MIC는 유기체의 가시적 증식이 완전히 억제

되는 항생제의 최저 농도로서 정의된다.

- [0165] 마우스: 암컷 스위스 마우스(5 내지 6주령)을 하란 웨스트 코스트(Harlan West Coast, Germantown, CA)로부터 입수한다. 모든 시험은 공공 동물 보호 및 사용 위원회(Institutional Animal Care and Use Committee)에 의해 승인된 프로토콜하에 수행한다.
- [0166] 슈도모나스 알기네이트의 제조: 피. 에루기노사 NH57388A를 진탕(170 rpm)하면서 24 내지 28시간 동안 37°C에서 50ml 뮐러-힌톤(Mueller-hinton) 브로쓰(MHB)에서 배양한다. 박테리아 세포를 원심분리(23,000×g, 30분, 4°C)하여 수거하고, 3 내지 6ml의 MHB에 재현탁시킨다. 상청액을 수집하고, 30분 동안 80°C 수욕에 넣는다. 상청액을 150 ml의 빙냉 99% 에탄올에 첨가하여 알기네이트를 침전시킨다. 침전된 알기네이트를 멸균 박테리아 루프로 수집하고, 멸균 염수로 수회 세척한다. 이어서, 정제된 알기네이트를 10 ml의 멸균 염수에 재현탁시키고, 격렬하게 교반시켜 균질한 현탁액을 형성한다. 알기네이트 농도를 측정하고, 2-3 mg/ml의 농도로 조정한다.
- [0167] 항생제의 에어로졸 투여: 항생제는 FMJ-250 고압 시린지(PennCentury, Philadelphia, PA)에 부착된 미세분무 에어로졸 장치(MicroSprayer Model IA-C, PennCentury, Philadelphia)를 사용하여 에어로졸화한다. 이 장치는 16-22 μM 질량 중위 직경 스프레이를 생성한다. 투여를 위해, 각 마우스를 마취시키고(4L/분으로 작동하는 산소 중의 5% 이소플루란), 상부 치아에 의해 45-50° 각도로 안전하게 배치하고, 현미경 에어로졸 팁을 분기에 삽입하고, 50 μl 용적을 투여한다.
- [0168] 약동학: 마우스에게 MgCl₂와 함께 제형화된 레보플록사신의 단일 60 mg/kg 에어로졸 용량 또는 레보플록사신 20 mg/kg IP 용량을 투여한다. 마우스를 투여 후 0.08, 0.16, 0.25, 0.5, 0.75, 1.0, 2.0, 3.0 및 4.0h에서 희생시키고, 이들의 폐를 수집한다. 레보플록사신 또는 MgCl₂와 함께 제형화된 레보플록사신으로서 투여된 레보플록사신 폐 균질물 농도는 HPLC 방법을 사용하여 측정한다. 분석 표준(0.05 내지 100 mg/L)을 무처리 동물로부터 수집한 신선한 마우스 폐 균질물에서 수득한다. 두 화합물에 대한 폐 균질물 또는 표준물을 4% 트리클로로아세트산의 2배 용적과 혼합하고, 와동시킨 다음, 4 내지 10°C로 설정된 냉동 에펜도르프 5415c 원심분리기를 사용하여 12,000 rpm에서 10분 동안 원심분리한다. 상청액의 분취량(25 μl)은 10°C로 설정된 온도 제어된 자동주사기를 사용하여 HPLC 상에 직접 주입한다. 표준 곡선을 피크 면적 대 표준 농도로 작성하고, 데이터는 칭량 선형 회귀(Microsoft Excel, Seattle, WA)를 사용하여 적합시킨다. 폐 균질물 중의 레보플록사신의 농도는 이들 표준 곡선으로부터 계산한다. 폐 약동학 파라미터는 윈논린(Pharsight, Mountain View, CA)를 사용하여 측정한다.
- [0169] 급성 마우스 폐 감염 모델: 피. 에루기노사(*P. aeruginosa*) ATCC 27853을 35°C로 MHB에서 밤새 증식시킨다. 박테리아 현탁액을 소정 플레이트 계수와 함께 600 nm에서 흡광도의 보정에 의해 대략 1-6×10⁵ CFU/ml로 조정한다. 암컷 스위스 마우스는 1일 및 3일에서 150 mg/kg 사이클로포스파미드(Baxter, Deerfield)의 복강내 주입에 의해 호중구 감소성으로 되게 한다. 4일에서, 마우스를 1ml 시린지에 부착된 곡면 경구 위관영양 팁을 사용한 0.05 ml 점증물의 복강내(IT) 점적에 의해 감염시킨다. 항생제 처리는 감염 24시간 후에 개시하고, 24시간 또는 48시간 동안 1일 1회 또는 2회 투여한다. 미세분무 에어로졸 장치를 사용하여 항생제를 에어로졸화한다. 모든 감염물 및 에어로졸 처리는 이소플루란 마취(4 L/분으로 작동하는 산소 중의 5% 이소플루란)하에 수행한다. 마우스의 무처리 그룹(n=8)을 처리 개시 전에 희생시켜 기준선 박테리아 계수를 측정한다. 처리된 동물(n=8)을 이산화탄소 질식에 의해 최종 항생제 투여 12-16h 후에 희생시킨다. 폐를 무균적으로 제거하고, 멸균 염수 1 ml에서 균질화시킨다(Pro200 균질화기, Pro Scientific, Monroe, CT). 균질화된 폐의 연속 10배 희석물을 뮐러-힌톤(Mueller-hinton) 한천(MHA) 상에 플레이팅하고, 콜로니를 계수한다. 생존을 시험을 위해, 마우스(n=10)를 처리 종료 후 7일 동안 또는 감염 후 총 9일 동안 관찰한다.
- [0170] 만성 마우스 폐 감염 모델: 피. 에루기노사 NH57388A를 진탕(170 rpm)시키면서 37°C에서 24 내지 28시간 동안 10 ml MHB에서 배양한다. 박테리아 세포를 원심분리(23,000×g, 30분, 4°C)에 의해 수거하고, MHB 3-6 ml에 재현탁시킨다[참조: Hoffmann, N.T.B. et al. 2005, Novel mouse model of chronic *Pseudomonas aeruginosa* Lung infection mimicking cystic fibrosis. *Infect Immun* 73: 2504-14, 이의 전체 내용은 본원에서 참조로서 도입됨]. 박테리아 현탁액을 알기네이트 현탁액에서 희석(1:10)시켜 약 10⁸ CFU/ml를 수득한다. 감염의 개시 설정은 감염 4일 전 사이클로포스파미드의 단일 150 mg/kg IP 용량을 사용하여 일시적 호중구감소에 의해 달성한다. 4일차에, 마우스는 1 ml 시린지에 부착된 곡면 비드-경사진 경구 위관영양을 이소플루란 마취하에 사용하여 감염시킨다. 항생제 처리는 감염 24시간 후에 개시하고, 다양한 농도의 항생제로 IP 경로 또는 미세분무

장치를 사용한 에어로졸에 의해 연속 3일 동안 1일 2회 투여한다. 최종 처리 12-16시간 후, 마우스를 희생시키고, 폐 중의 콜로니 계수를 상기한 바와 같이 측정한다.

[0171] 통계학적 분석: 생존율 및 폐 박테리아 계수는 각각 로그-순위법 및 만-위트니(Mann-Whitney) U 시험(GraphPad Prism 버전 4.03)에 의해 분석한다. <0.05의 P 값은 통계학적으로 유의한 것으로 간주된다.

[0172] 항생제의 최소 억제 농도

[0173] 동물 시험에 사용된 피.에루기노사 균주의 최소 억제 농도(MIC)는 표 22에 제시되어 있다. 토브라마이신은 MIC가 1 µg/ml 미만인 시험관 내에서 가장 효능 있는 항생제이고, MgCl₂와 함께 제형화된 레보플록사신 및 레보플록사신은 MIC가 1 및 2 µg/ml이며, 아스트레오남은 균주 둘 다에 대해 MIC가 4 µg/ml이다.

표 22

피. 에루기노사 균주	MIC (µg/ml)			
	MgCl ₂ 와 함께 제형화된 레보플록사신	레보플록사신	토브라마이신	아스트레오남
ATCC27853	1	1	0.25	4
NIH57388A CF	2	2	0.5	4

[0174]

[0175] 마우스 약동학

[0176] MgCl₂와 함께 제형화된 레보플록사신 및 레보플록사신에 대한 표준화 폐 약동학 파라미터는 표 23에 제시되어 있다. MgCl₂와 함께 제형화된 레보플록사신 60 mg/kg의 에어로졸 투여는 레보플록사신의 용량 표준화 복강내 투여로 수득한 것보다 9배 및 30배 높은 레보플록사신 AUC 및 C_{max}의 값을 생성한다.

표 23

파라미터	MgCl ₂ 와 함께 제형화된 레보플록사신	염수에서 제형화된 레보플록사신
투여 경로	에어로졸	IP
용량 (mg/kg)	60	20
C _{max} (mg/kg) (60 mg/kg 로 표준화됨)	550	6.2 (18.6)
AUC (hr.mg/kg) (60 mg/kg 로 표준화됨)	106	4.1 (12.3)

[0177]

[0178] 급성 및 만성 폐 감염 모델에서 MgCl₂와 함께 제형화된 에어로졸 레보플록사신 대 전신 레보플록사신

[0179] 급성 폐 감염 모델에서, MgCl₂와 함께 제형화된 레보플록사신 125, 62.5 및 32 mg/kg의 에어로졸 처리는 각각 폐 박테리아 계수의 5.9, 4.3 및 2.3 로그 CFU 감소를 나타낸다(도 16). 레보플록사신 125, 62.5 및 32 mg/kg에 의한 전신 처리는 각각 3.5, 2.7 및 0.65 로그 CFU 감소를 나타낸다. MgCl₂와 함께 제형화된 에어로졸 레보플록사신에 의한 박테리아 계수의 감소는 용량 기준당 IP 레보플록사신으로 관찰한 것보다 더욱 크다(p<0.05).

[0180] 만성 폐 감염 모델에서, 염수 중의 레보플록사신 60, 30 및 15 mg/kg에 의한 복강내 처리는 각각 박테리아 계수

에서 0.15, 0.32 및 0.83 로그 증가를 나타낸다(도 17). 대조적으로, MgCl₂와 함께 제형화된 레보플록사신 60, 30 및 15 mg/kg의 에어로졸 투여는 각각 박테리아 계수의 1.26, 0.62 및 0.07 로그 감소를 나타낸다. 폐 중의 전체 박테리아 부하는 두 감염 모델에서 용량 기준당 용량에 대한 전신 레보플록사신과 비교하여 MgCl₂와 함께 제형화된 에어로졸화 레보플록사신으로 처리한 마우스에서 현저히 낮았다(MgCl₂와 함께 제형화된 레보플록사신 대 전신 레보플록사신에 대한 p<0.05).

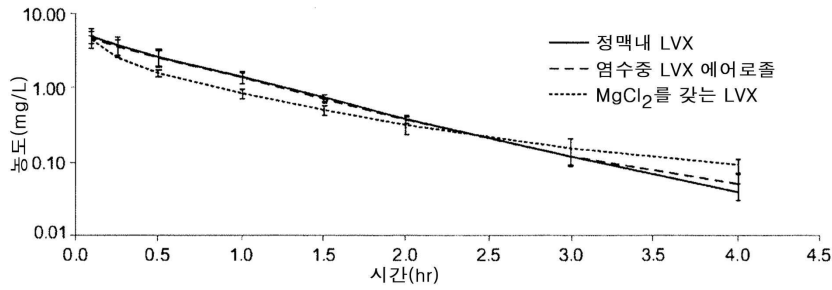
- [0181] 급성 치사 감염 모델에서 에어로졸 레보플록사신, 토브라마이신 및 아스트레오남
- [0182] 급성 폐 감염 모델에서 MgCl₂와 함께 제형화된 레보플록사신, 토브라마이신 및 아스트레오남의 효과를 비교하기 위해, 마우스를 피. 에루기노사 ATCC 27853으로 감염시키고, 연속 2일 동안 1일 2회 에어로졸 경로에 의해 처리한다. 독성에 기인하여, 토브라마이신은 60 mg/kg 최대 용량으로 제한되고, 아스트레오남은 400 mg/kg 최대 용량으로 제한된다. 또한, 처리를 위한 마취의 필요성에 기인하여, 1일 용량의 최대 수는 2회로 제한된다.
- [0183] 도 18에 도시된 바와 같이, MgCl₂와 함께 제형화된 레보플록사신, 토브라마이신 및 아스트레오남에 의한 에어로졸 투여는 각각 폐당 4.10, 2.70 및 0.24 로그 CFU의 평균 감소를 나타냈다(MgCl₂와 함께 제형화된 레보플록사신을 아스트레오남과 비교하기 위한 p<0.05). 명백하게는, 1일 1회 또는 2회 용량으로서 MgCl₂와 함께 제형화된 레보플록사신의 동일한 1일 총 용량의 투여는 폐에서 피. 에루기노사 계수의 유사한 감소를 제공한다.
- [0184] 생존율은 9일에 걸쳐 모니터링한다. 도 19에 도시된 바와 같이, 모든 무처리 마우스는 3일 후에 감염으로 죽었다. 800 mg/kg/1일(400 mg/kg BID) 에어로졸화된 아스트레오남을 사용한 처리는 본 시험에 사용된 항생제 중에서 최저 생존율(20%)을 갖고, 무처리 마우스와 현저한 차이가 없었다(p>0.05). 120 mg/kg/1일(60 mg/kg BID) 토브라마이신을 사용한 처리는 대조군과 통계학적 차이가 있는 60% 생존율을 나타냈다(p<0.05). MgCl₂와 함께 제형화된 120 mg/kg/1일 레보플록사신을 120 mg/kg QD 또는 60 mg/kg BID로서 사용한 처리는 무처리 대조군 또는 아스트레오남과 통계학적 차이가 있는 100% 생존율을 나타냈지만, 토브라마이신과는 유의적 차이가 없었다(p=0.056).
- [0185] 만성 폐 감염 모델에서 에어로졸 레보플록사신, 토브라마이신 및 아스트레오남
- [0186] MgCl₂와 함께 제형화된 에어로졸화된 레보플록사신, 토브라마이신 및 아스트레오남은 각각 3.3, 2.9 및 1.25의 평균 로그 CFU 감소를 나타냈다(도 20). 토브라마이신, 또는 MgCl₂와 함께 제형화된 레보플록사신의 에어로졸화 용량은 아스트레오남 또는 무처리 대조군 그룹과 비교하여 유의적으로 낮은 박테리아 계수를 나타냈다(p<0.05).
- [0187] 이들 생체내 시험은 MgCl₂와 함께 제형화된 레보플록사신의 에어로졸 투여가 급성 및 만성 피. 에루기노사 폐 감염 모델에서 전신 투여보다 큰 항균 사멸을 생성함을 나타낸다. 특히, MgCl₂와 함께 제형화된 레보플록사신을 사용한 1일 2회 투여는 에어로졸화 토브라마이신 및 아스트레오남으로 관찰된 것과 유사하거나 이보다 큰 정도로 폐 박테리아 부하를 감소시켰다(도 18). 폐에서 박테리아 부하의 이러한 감소는 개선된 생존율로 해석된다(도 19).
- [0188] 또한, MgCl₂와 함께 제형화된 레보플록사신의 1일 1회 투여 대 1일 2회 투여의 비교는 비교가능한 박테리아 사멸 및 생존율을 나타냈고, 이는 MgCl₂와 함께 제형화된 레보플록사신을 사용한 1일 1회 처리가 환자에게 가능할 수 있음을 시사한다. 의약의 1일 1회 투여는, 다중 투여가 환자에게 불편하고 치료에 대한 불량한 순응성을 생성할 수 있는 다중 투여에 비해 특히 유리하다.
- [0189] 본 발명의 바람직한 양태가 본원에 제시되고 기재되었으나, 이러한 양태는 단지 예시적으로 제공된 것임은 당업자에게 명백할 것이다. 다수의 변경, 변화 및 치환이 본 발명을 벗어나지 않고도 당업자에 의해 이루어질 수 있다. 본원에 기재된 본 발명의 양태에 대한 다양한 대안이 본 발명의 실시에서 사용될 수 있음을 이해해야 한다. 하기 특허청구범위는 본 발명의 범위를 규정하고 이들 특허청구범위 및 이들의 등가물 내의 방법 및 구성이 본원에 의해 포함되는 것으로 의도된다.

[0190]

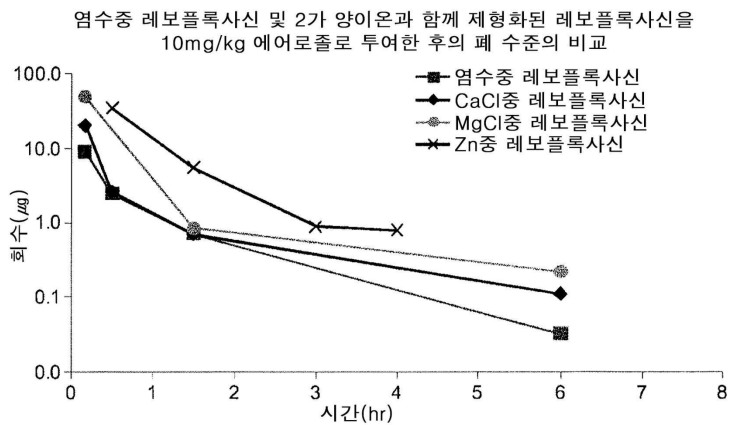
본 명세서에서 언급된 모든 공개문헌, 특허 및 특허 출원은 각각의 개별적인 공개문헌, 특허 또는 특허 출원이 구체적이고 개별적으로 참조로서 도입되는 것으로 지시되는 것과 같은 동일한 정도로 본원에서 참조로서 도입된다.

도면

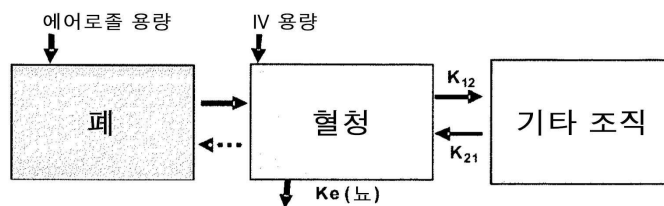
도면1



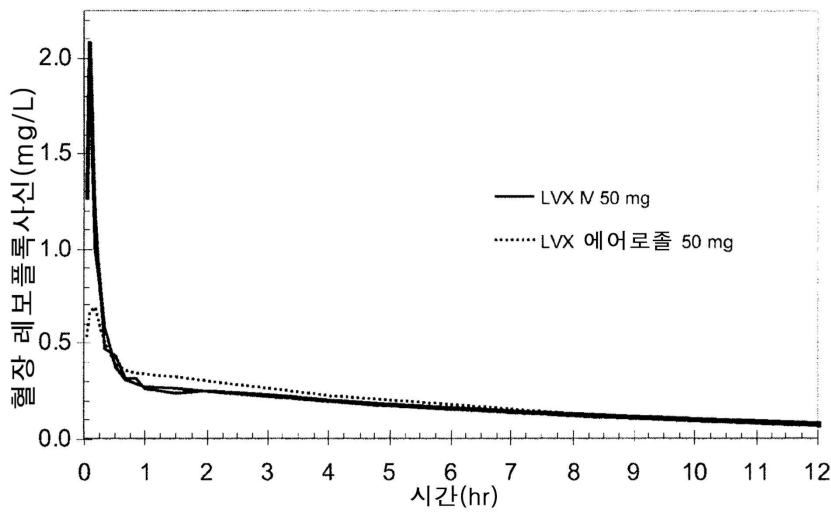
도면2



도면3

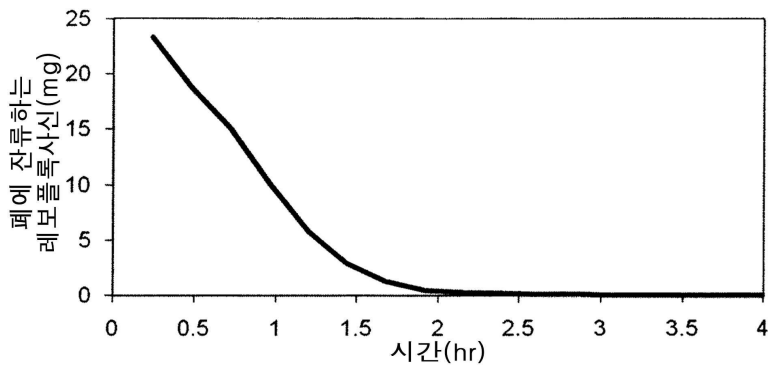


도면4

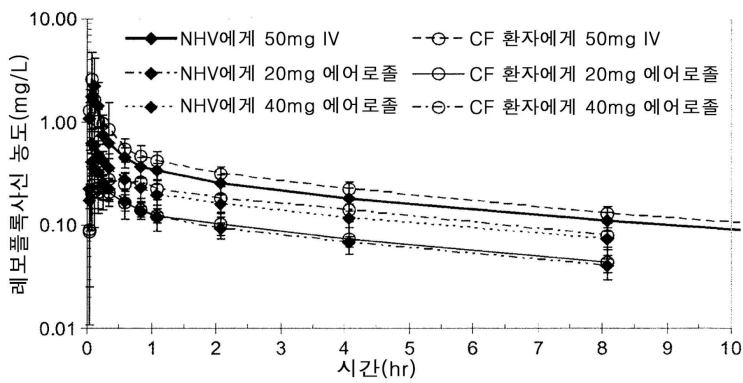


도면5

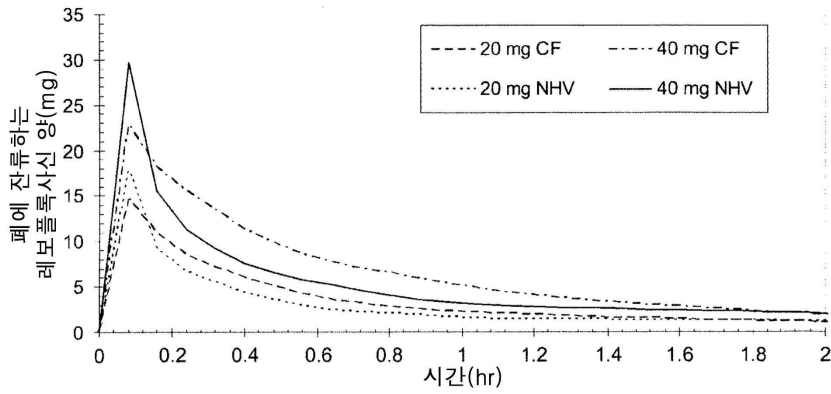
혈청 레보플록사신 농도의 디컨볼루션을 사용하여 50g 용량 전달 후에 폐에 잔류하는 레보플록사신의 평가량(mg)



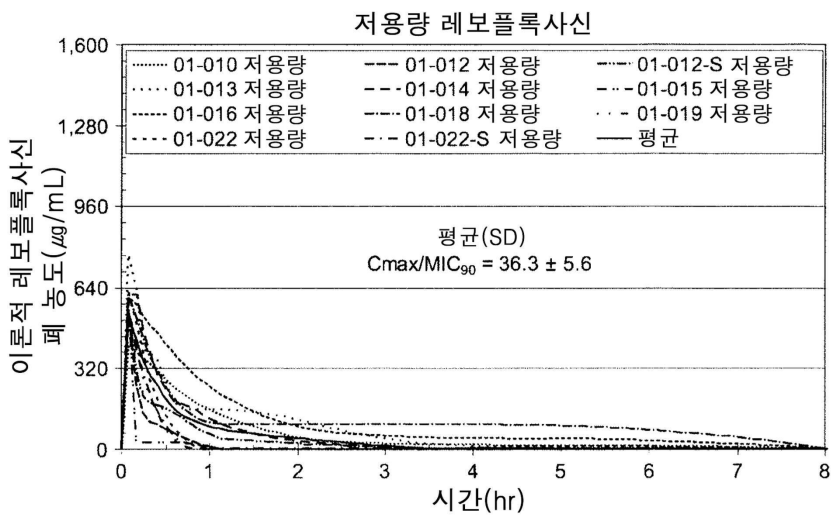
도면6



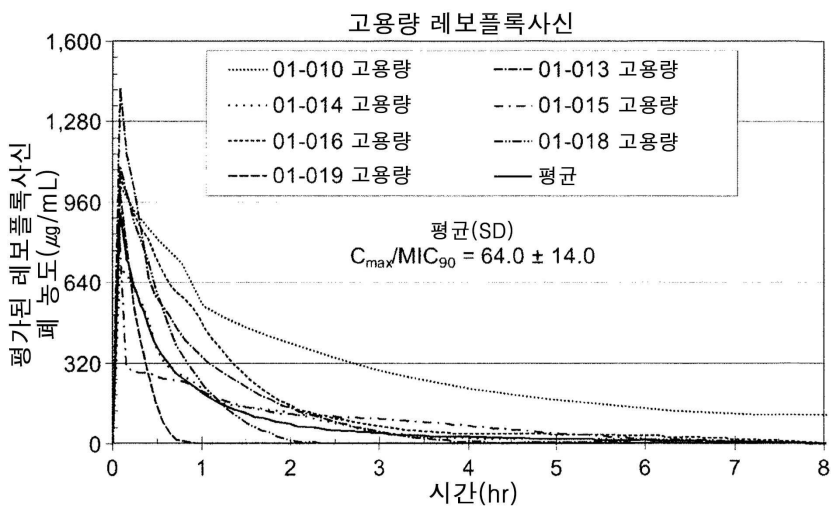
도면7



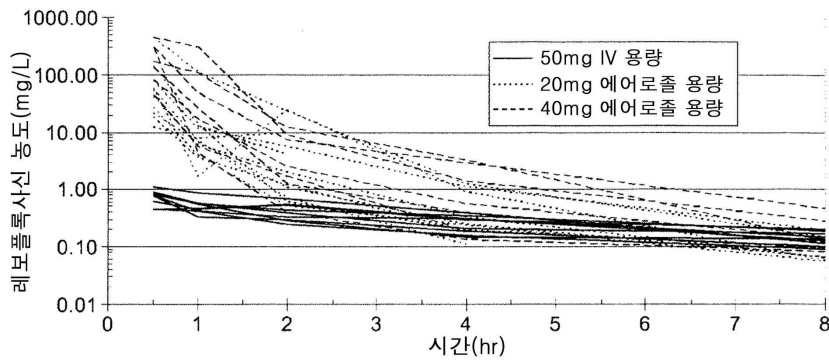
도면8a



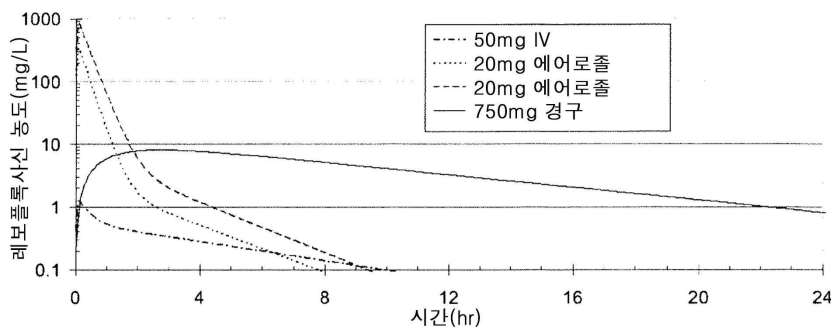
도면8b



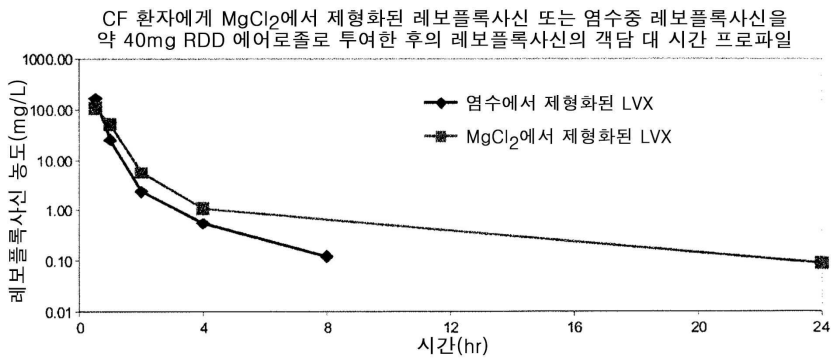
도면9



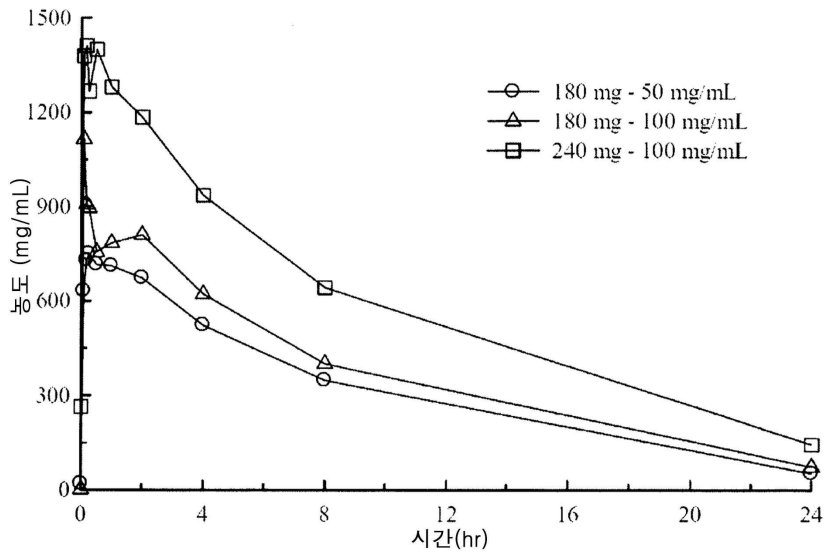
도면10



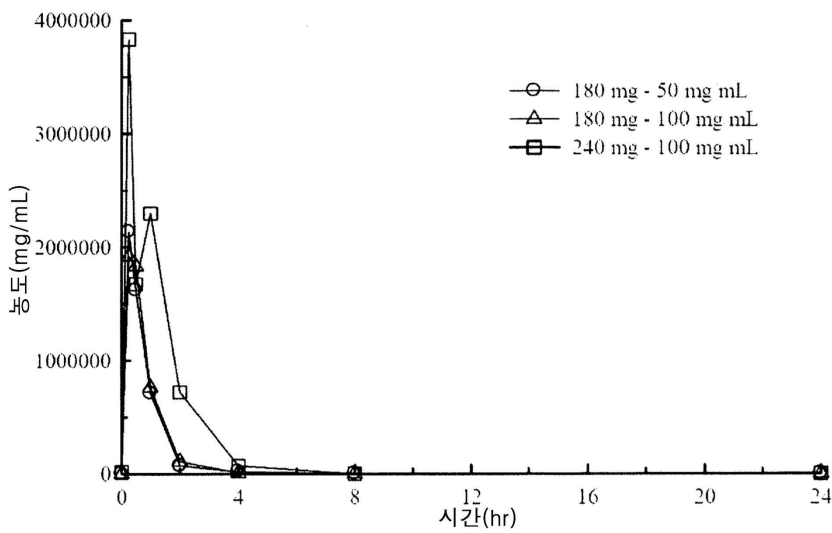
도면11



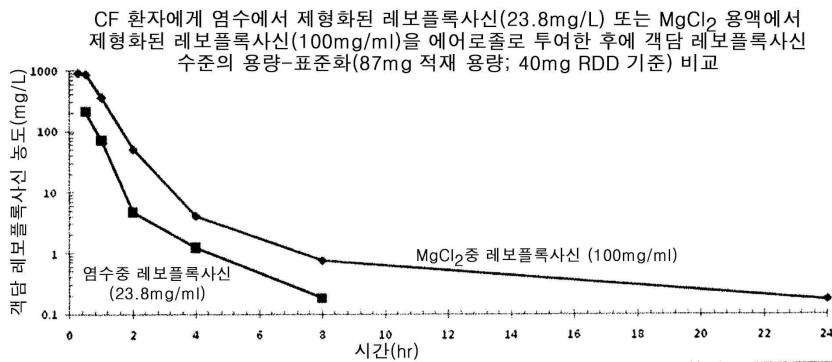
도면12



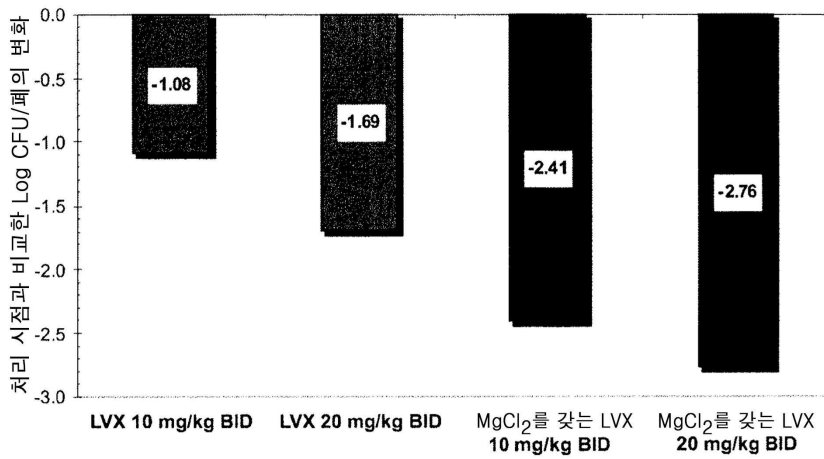
도면13



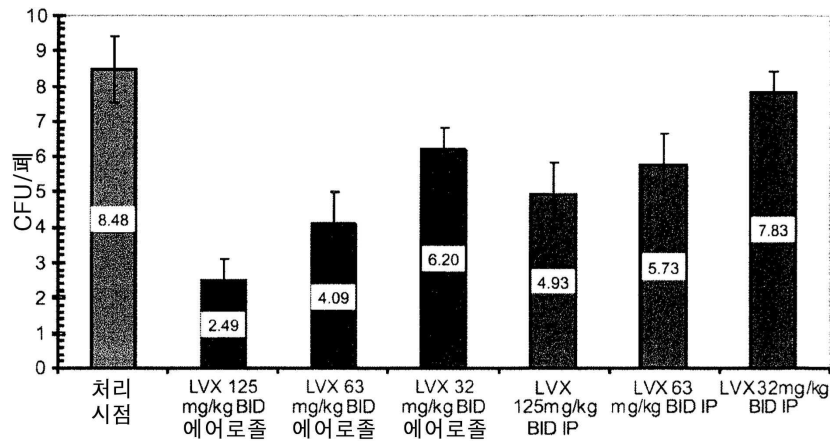
도면14



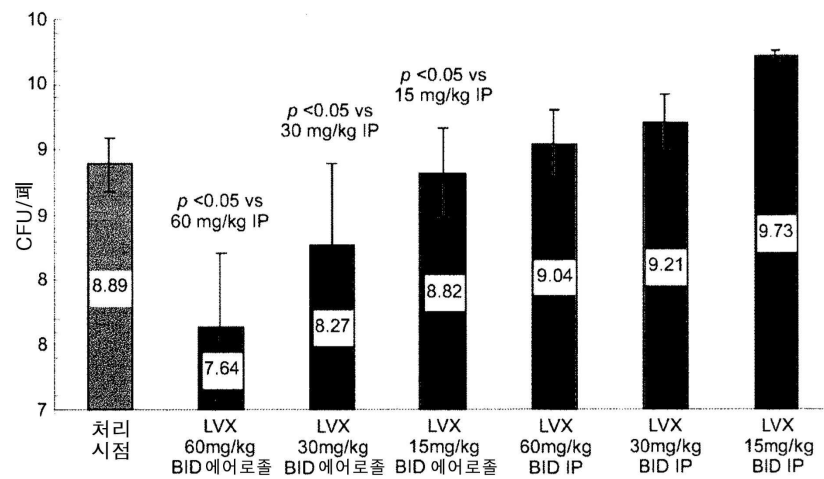
도면15



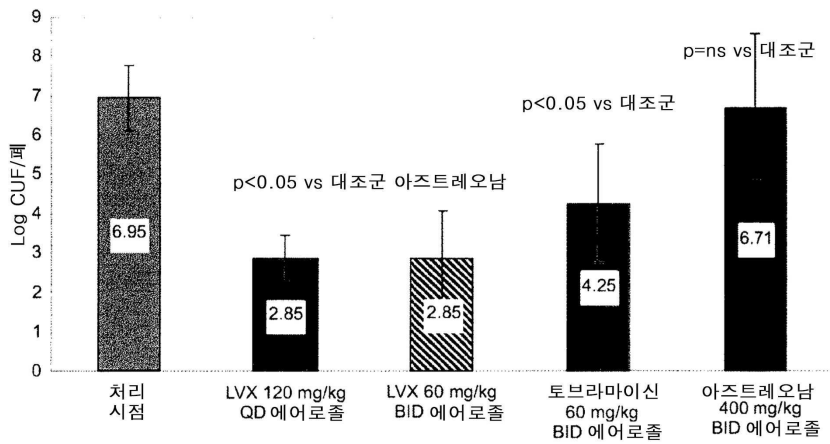
도면16



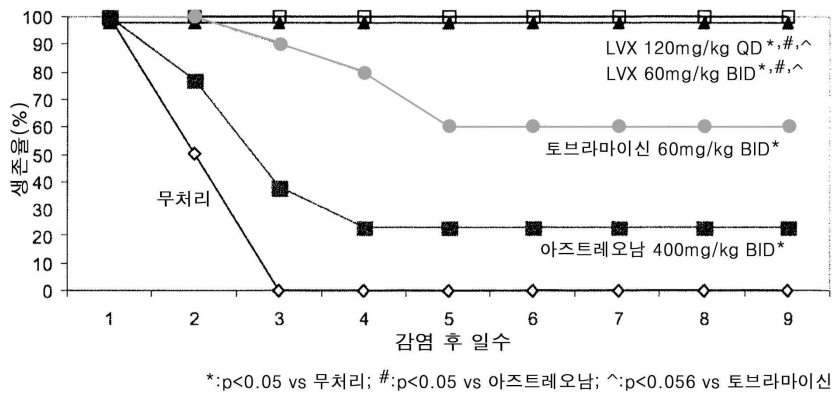
도면17



도면18



도면19



도면20

