



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 110891571 A

(43)申请公布日 2020.03.17

(21)申请号 201880039674.9

须之内孝明 田渊亚沙子

(22)申请日 2018.06.15

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

(30)优先权数据

2018-068159 2018.03.30 JP

62/520961 2017.06.16 US

代理人 张萍 黄登高

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2019.12.13

(51)Int.Cl.

A61K 31/4709(2006.01)

A61P 11/00(2006.01)

A61P 31/04(2006.01)

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/JP2018/022846 2018.06.15

(87)PCT国际申请的公布数据

W02018/230686 JA 2018.12.20

(71)申请人 杏林制药株式会社

地址 日本东京都千代田区神田骏河台四丁目6番地

(72)发明人 小田岛正明 谷冈幸代子

权利要求书2页 说明书13页

(54)发明名称

吸入性肺炎、肺化脓或肺脓肿的治疗剂

(57)摘要

本发明涉及更安全且更有效的呼吸道感染的治疗剂。吸入性肺炎、肺化脓或肺脓肿的治疗剂,该药剂含有7-[(3S,4S)-3-{(环丙基氨基)甲基}-4-氟吡咯烷-1-基]-6-氟-1-(2-氟乙基)-8-甲氧基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-羧酸或其药学上可接受的盐作为活性成分。

1. 吸入性肺炎、肺化脓或肺脓肿的治疗剂,其包含7-[(3S, 4S) -3- { (环丙基氨基) 甲基} -4-氟吡咯烷-1-基]-6-氟-1-(2-氟乙基)-8-甲氧基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-羧酸或其药学上可接受的盐作为活性成分。

2. 吸入性肺炎的治疗剂,其包含7-[(3S, 4S) -3- { (环丙基氨基) 甲基} -4-氟吡咯烷-1-基]-6-氟-1-(2-氟乙基)-8-甲氧基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-羧酸或其药学上可接受的盐作为活性成分。

3. 肺化脓或肺脓肿的治疗剂,其包含7-[(3S, 4S) -3- { (环丙基氨基) 甲基} -4-氟吡咯烷-1-基]-6-氟-1-(2-氟乙基)-8-甲氧基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-羧酸或其药学上可接受的盐作为活性成分。

4. 根据权利要求1所述的治疗剂,其中所述吸入性肺炎、肺化脓或肺脓肿的致病菌是选自以下的一种或更多种细菌:属于普雷沃菌属的细菌、属于消化链球菌属的细菌、属于微单胞菌属的细菌、属于嗜脞菌属的细菌、属于芬戈尔德菌属的细菌和属于梭杆菌属的细菌。

5. 根据权利要求2所述的治疗剂,其中所述吸入性肺炎的致病菌是选自以下的一种或更多种细菌:属于普雷沃菌属的细菌、属于消化链球菌属的细菌、属于微单胞菌属的细菌、属于嗜脞菌属的细菌、属于芬戈尔德菌属的细菌和属于梭杆菌属的细菌。

6. 根据权利要求3所述的治疗剂,其中所述肺化脓或肺脓肿的致病菌是选自以下的一种或更多种细菌:属于普雷沃菌属的细菌、属于消化链球菌属的细菌、属于微单胞菌属的细菌、属于嗜脞菌属的细菌、属于芬戈尔德菌属的细菌和属于梭杆菌属的细菌。

7. 根据权利要求1所述的治疗剂,其中所述吸入性肺炎、肺化脓或肺脓肿的致病菌是选自以下的一种或更多种细菌:属于拟杆菌属的细菌、属于普雷沃菌属的细菌、属于卟啉单胞菌属的细菌、属于梭杆菌属的细菌、属于纤毛菌属的细菌、属于消化链球菌属的细菌、属于微单胞菌属的细菌、属于韦荣球菌属的细菌、属于泰氏菌属的细菌、咽峡炎链球菌群和属于放线菌属的细菌。

8. 根据权利要求2所述的治疗剂,其中所述吸入性肺炎的致病菌是选自以下的一种或更多种细菌:属于拟杆菌属的细菌、属于普雷沃菌属的细菌、属于微单胞菌属的细菌、属于韦荣球菌属的细菌和属于放线菌属的细菌。

9. 根据权利要求3所述的治疗剂,其中所述肺化脓或肺脓肿的致病菌是选自以下的一种或更多种细菌:属于拟杆菌属的细菌、属于普雷沃菌属的细菌、属于卟啉单胞菌属的细菌、属于梭杆菌属的细菌、属于纤毛菌属的细菌、属于消化链球菌属的细菌、属于微单胞菌属的细菌、属于韦荣球菌属的细菌、属于泰氏菌属的细菌和咽峡炎链球菌群。

10. 根据权利要求1所述的治疗剂,其中换算为7-[(3S, 4S) -3- { (环丙基氨基) 甲基} -4-氟吡咯烷-1-基]-6-氟-1-(2-氟乙基)-8-甲氧基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-羧酸计,7-[(3S, 4S) -3- { (环丙基氨基) 甲基} -4-氟吡咯烷-1-基]-6-氟-1-(2-氟乙基)-8-甲氧基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-羧酸或其药学上可接受的盐的每日剂量在给药开始日为300mg,并且在给药的第二天及之后为150mg。

11. 根据权利要求2所述的治疗剂,其中换算为7-[(3S, 4S) -3- { (环丙基氨基) 甲基} -4-氟吡咯烷-1-基]-6-氟-1-(2-氟乙基)-8-甲氧基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-羧酸计,7-[(3S, 4S) -3- { (环丙基氨基) 甲基} -4-氟吡咯烷-1-基]-6-氟-1-(2-氟乙基)-8-甲氧基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-羧酸或其药学上可接受的盐的每日剂量在给药开始日为300mg,并

且在给药的第二天及之后为150mg。

12. 根据权利要求3所述的治疗剂,其中换算为7-[(3S,4S) -3- { (环丙基氨基) 甲基} -4-氟吡咯烷-1-基]-6-氟-1-(2-氟乙基)-8-甲氧基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-羧酸计,7-[(3S,4S) -3- { (环丙基氨基) 甲基} -4-氟吡咯烷-1-基]-6-氟-1-(2-氟乙基)-8-甲氧基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-羧酸或其药学上可接受的盐的每日剂量在给药开始日为300mg,并且在给药的第二天及之后为150mg。

吸入性肺炎、肺化脓或肺脓肿的治疗剂

技术领域

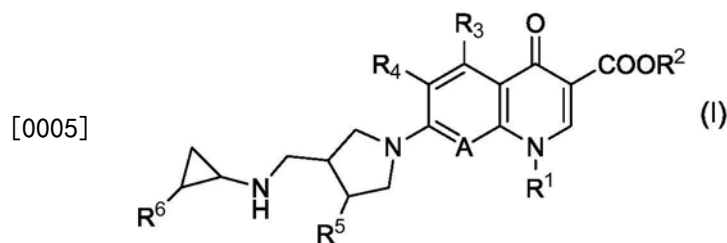
[0001] 本发明涉及吸入性肺炎、肺化脓或肺脓肿的治疗剂。

背景技术

[0002] 自从开发诺氟沙星以来,已经在全世界开发了称为新喹诺酮类的喹诺酮羧酸抗菌剂,并且目前许多新喹诺酮抗菌剂广泛用作感染疾病的治疗药物。

[0003] 同时,已经由申请人公开了由通式(1)代表的喹诺酮羧酸衍生物(专利文献1)。

[0004] [式1]



[0006] 式(1)中, R^1 代表任选被一个或更多个卤原子取代的具有1~6个碳原子的烷基;任选被一个或更多个卤原子取代的具有3~6个碳原子的环烷基;或芳基或杂芳基,其任选被一个或更多个相同或不同的选自卤原子和氨基的取代基取代; R^2 代表氢原子、具有1~3个碳原子的烷基、或药学上可接受的阳离子; R^3 代表氢原子、卤原子、羟基、氨基或具有1~3个碳原子的烷基; R^4 代表氢原子或卤原子; R^5 代表氟原子; R^6 代表氢原子或氟原子;并且A代表氮原子或=C-X(其中X代表氢原子、卤原子、氨基、氰基、或任选被一个或更多个卤原子取代的具有1~3个碳原子的烷基或任选被一个或更多个卤原子取代的具有1~3个碳原子的烷氧基)。

[0007] 另外,专利文献1公开了7-[(3S,4S)-3-{(环丙基氨基)甲基}-4-氟吡咯烷-1-基]-6-氟-1-(2-氟乙基)-8-甲氧基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-羧酸作为以上描述的喹诺酮羧酸衍生物之一。此外,其盐酸盐公开于专利文献2中。

[0008] 另外,呼吸道感染的一个实例包括吸入性肺炎。吸入性肺炎是占老年人的肺炎的大部分的疾病,并且是难治性、复发性且具有高致死率的严重疾病(非专利文献1)。吸入性肺炎的致病菌包括厌氧细菌、金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)和肠细菌(非专利文献1),但是至今尚未确立有效治疗吸入性肺炎的方法。目前市售的喹诺酮制剂包括左氧氟沙星、环丙沙星、帕珠沙星、莫西沙星、西他沙星和加诺沙星。针对吸入性肺炎(其为高度严重的疾病),大多数的初始治疗使用可注射制剂,但在上述喹诺酮制剂之中,可利用得到其可注射制剂的左氧氟沙星、环丙沙星和帕珠沙星对抗厌氧细菌的抗菌活性不足,且不被推荐在怀疑患有吸入性肺炎的患者中使用(非专利文献2)。口服制剂中,西他沙星、莫西沙星和加诺沙星可能有效对抗厌氧细菌感染(非专利文献3至5),但是尚没有具有针对吸入性肺炎的有力证据的论文报道,并且至今尚未确立有效的治疗方法。

[0009] 与吸入性肺炎的情况一样,主要由厌氧细菌引起的呼吸道感染的实例包括肺脓肿(非专利文献6)。虽然存在着针对莫西沙星和帕珠沙星观察到治疗功效的报道(非专利文献

3至4和非专利文献7),但是至今尚未将它们确立为有效的治疗方法。

[0010] 引用清单

[0011] 非专利文献

[0012] 非专利文献1:日本内科学会雑誌,第99号第11号,2010年11月10日,第2746-2751页。

[0013] 非专利文献2:一般社団法人日本呼吸器学会,『医療・介護関連肺炎診療ガイドライン』第23页。

[0014] 非专利文献3:Infection(德国慕尼黑)(2008),36(1),23-30。

[0015] 非专利文献4:Expert Review of Respiratory Medicine(2007),1(1),111-119。

[0016] 非专利文献5:一般社団法人日本呼吸器学会,『成人肺炎診療ガイドライン2017』第24页。

[0017] 非专利文献6:日本呼吸器学会雑誌,49(9):623-628,2011。

[0018] 非专利文献7:Nippon Kagaku Ryoho Gakkai Zasshi(1999),47(増刊1),196-203。

[0019] 专利文献

[0020] 专利文献1:国际公开第W0 2005/026147号小册子

[0021] 专利文献2:国际公开第W0 2013/069297号

[0022] 发明概述

[0023] 技术问题

[0024] 本发明的目的在于提供呼吸道感染的新颖治疗剂。

[0025] 解决问题的方案

[0026] 本发明人已研究了高度有效且安全的呼吸道感染的治疗剂。本发明人已对上述问题进行了广泛研究,并发现7-[(3S,4S)-3-{(环丙基氨基)甲基}-4-氟吡咯烷-1-基]-6-氟-1-(2-氟乙基)-8-甲氧基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-羧酸作为吸入性肺炎、肺化脓或肺脓肿的治疗剂是极其有效的,并且完成本发明。

[0027] 本发明的要旨如下:

[0028] [1]吸入性肺炎、肺化脓或肺脓肿的治疗剂,其包含7-[(3S,4S)-3-{(环丙基氨基)甲基}-4-氟吡咯烷-1-基]-6-氟-1-(2-氟乙基)-8-甲氧基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-羧酸或其药学上可接受的盐作为活性成分。

[0029] [2]吸入性肺炎的治疗剂,其包含7-[(3S,4S)-3-{(环丙基氨基)甲基}-4-氟吡咯烷-1-基]-6-氟-1-(2-氟乙基)-8-甲氧基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-羧酸或其药学上可接受的盐作为活性成分。

[0030] [3]肺化脓或肺脓肿的治疗剂,其包含7-[(3S,4S)-3-{(环丙基氨基)甲基}-4-氟吡咯烷-1-基]-6-氟-1-(2-氟乙基)-8-甲氧基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-羧酸或其药学上可接受的盐作为活性成分。

[0031] [4]根据[1]所述的治疗剂,其中吸入性肺炎、肺化脓或肺脓肿的致病菌是选自以下的一种或更多种细菌:属于普雷沃菌(Prevotella)属的细菌、属于消化链球菌(Peptostreptococcus)属的细菌、属于微单胞菌(Parvimonas)属的细菌、属于嗜脓菌(Peptoniphilus)属的细菌、属于芬戈尔德菌(Finegoldia)属的细菌和属于梭杆菌

(Fusobacterium) 属的细菌。

[0032] [5]根据[2]所述的治疗剂,其中吸入性肺炎的致病菌是选自以下的一种或更多种细菌:属于普雷沃菌(*Prevotella*)属的细菌、属于消化链球菌(*Peptostreptococcus*)属的细菌、属于微单胞菌(*Parvimonas*)属的细菌、属于嗜脓菌(*Peptoniphilus*)属的细菌、属于芬戈尔德菌(*Fingoldia*)属的细菌和属于梭杆菌(*Fusobacterium*)属的细菌。

[0033] [6]根据[3]所述的治疗剂,其中肺化脓或肺脓肿的致病菌是选自以下的一种或更多种细菌:属于普雷沃菌(*Prevotella*)属的细菌、属于消化链球菌(*Peptostreptococcus*)属的细菌、属于微单胞菌(*Parvimonas*)属的细菌、属于嗜脓菌(*Peptoniphilus*)属的细菌、属于芬戈尔德菌(*Fingoldia*)属的细菌和属于梭杆菌(*Fusobacterium*)属的细菌。

[0034] [7]根据[1]所述的治疗剂,其中吸入性肺炎、肺化脓或肺脓肿的致病菌是选自以下的一种或更多种细菌:属于拟杆菌(*Bacteroides*)属的细菌、属于普雷沃菌(*Prevotella*)属的细菌、属于卟啉单胞菌(*Porphyromonas*)属的细菌、属于梭杆菌(*Fusobacterium*)属的细菌、属于纤毛菌(*Leptotrichia*)属的细菌、属于消化链球菌(*Peptostreptococcus*)属的细菌、属于微单胞菌(*Parvimonas*)属的细菌、属于韦荣球菌(*Veillonella*)属的细菌、属于泰氏菌(*Tissierella*)属的细菌、咽峡炎链球菌(*Streptococcus anginosus*)群、和属于放线菌(*Actinomyces*)属的细菌。

[0035] [8]根据[2]所述的治疗剂,其中吸入性肺炎的致病菌是选自以下的一种或更多种细菌:属于拟杆菌(*Bacteroides*)属的细菌、属于普雷沃菌(*Prevotella*)属的细菌、属于微单胞菌(*Parvimonas*)属的细菌、属于韦荣球菌(*Veillonella*)属的细菌和属于放线菌(*Actinomyces*)属的细菌。

[0036] [9]根据[3]所述的治疗剂,其中肺化脓或肺脓肿的致病菌是选自以下的一种或更多种细菌:属于拟杆菌(*Bacteroides*)属的细菌、属于普雷沃菌(*Prevotella*)属的细菌、属于卟啉单胞菌(*Porphyromonas*)属的细菌、属于梭杆菌(*Fusobacterium*)属的细菌、属于纤毛菌(*Leptotrichia*)属的细菌、属于消化链球菌(*Peptostreptococcus*)属的细菌、属于微单胞菌(*Parvimonas*)属的细菌、属于韦荣球菌(*Veillonella*)属的细菌、属于泰氏菌(*Tissierella*)属的细菌和咽峡炎链球菌(*Streptococcus anginosus*)群。

[0037] [10]根据[1]所述的治疗剂,其中换算为7-[(3S,4S)-3-{(环丙基氨基)甲基}-4-氟吡咯烷-1-基]-6-氟-1-(2-氟乙基)-8-甲氧基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-羧酸计,7-[(3S,4S)-3-{(环丙基氨基)甲基}-4-氟吡咯烷-1-基]-6-氟-1-(2-氟乙基)-8-甲氧基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-羧酸或其药学上可接受的盐的每日剂量在给药开始日为300mg,并且在给药的第二天及之后为150mg。

[0038] [11]根据[2]所述的治疗剂,其中换算为7-[(3S,4S)-3-{(环丙基氨基)甲基}-4-氟吡咯烷-1-基]-6-氟-1-(2-氟乙基)-8-甲氧基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-羧酸计,7-[(3S,4S)-3-{(环丙基氨基)甲基}-4-氟吡咯烷-1-基]-6-氟-1-(2-氟乙基)-8-甲氧基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-羧酸或其药学上可接受的盐的每日剂量在给药开始日为300mg,并且在给药的第二天及之后为150mg。

[0039] [12]根据[3]所述的治疗剂,其中换算为7-[(3S,4S)-3-{(环丙基氨基)甲基}-4-氟吡咯烷-1-基]-6-氟-1-(2-氟乙基)-8-甲氧基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-羧酸计,7-[(3S,4S)-3-{(环丙基氨基)甲基}-4-氟吡咯烷-1-基]-6-氟-1-(2-氟乙基)-8-甲氧基-4-

氧代-1,4-二氢喹啉-3-羧酸或其药学上可接受的盐的每日剂量在给药开始日为300mg,并且在给药的第二天及之后为150mg。

[0040] 发明的有利效果

[0041] 根据本发明,可提供吸入性肺炎、肺化脓或肺脓肿的治疗剂,其包括将7-[(3S, 4S) -3- { (环丙基氨基) 甲基} -4-氟吡咯烷-1-基]-6-氟-1-(2-氟乙基)-8-甲氧基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-羧酸或其药学上可接受的盐给予患者。

[0042] 实施方案的描述

[0043] 以下详细描述本发明的一种实施方案。

[0044] 本实施方案的治疗剂涉及呼吸道疾病的治疗剂,尤其涉及呼吸道感染的治疗剂。更具体地,本实施方案的治疗剂涉及吸入性肺炎、肺化脓或肺脓肿的治疗剂,其包括将7-[(3S, 4S) -3- { (环丙基氨基) 甲基} -4-氟吡咯烷-1-基]-6-氟-1-(2-氟乙基)-8-甲氧基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-羧酸或其药学上可接受的盐给予患者,包括人。

[0045] 呼吸道感染指在呼吸道的任何部位所发生的感染。此外,呼吸道是与呼吸相关的器官的总称,并且指从鼻前庭经由鼻腔、咽、喉、气管、支气管和细支气管到肺泡的器官。

[0046] 在本文中,“吸入性肺炎”是包括肺和气道肿胀和感染的呼吸道病症,并且被认为由吸入有害物质所引起。患有吸入性肺炎的患者可具有诸如咳嗽和呼吸困难之类的症状。

[0047] 在本文中,患有吸入性肺炎的患者表示满足以下标准的人:

[0048] • 在胸部X射线或CT影像上观察到急性出现的清晰的浸润性阴影。

[0049] • 已确认清晰的吸入、已确认反复气梗、已在吞咽功能评估测试中确认功能障碍、或患者具有存在吞咽困难的可能性的疾病并发症或病史。

[0050] • 患者表现出吸入性肺炎的特征性症状和炎症。

[0051] 将咳嗽、脓性痰、湿啰音、呼吸困难、发烧、CRP阳性、白细胞增多、低氧血症等举例说明为吸入性肺炎的特征性症状和炎症。

[0052] 在本文中,“肺化脓”是坏死性肺感染,其还称为肺脓肿,并被认为是由口腔和喉中的细菌吸入肺中所引起。患有肺化脓的患者可具有诸如疲劳、食欲不振、寝汗、发烧、体重减轻和有痰咳嗽之类的症状。

[0053] 在本文中,患有肺化脓的患者表示满足以下标准的人:

[0054] • 在胸部X射线或CT影像上观察到块状阴影或内部有空洞的阴影(结节阴影、肿块阴影)。(与归因于脓蓄积的气液平面(niveau)的存在与否无关。)

[0055] • 患者表现出肺化脓/肺脓肿的特征性症状和炎症。

[0056] 将咳嗽、脓性痰、湿啰音、呼吸困难、发烧、CRP阳性、白细胞增多、低氧血症等举例说明为肺化脓或肺脓肿的特征性症状和炎症。

[0057] 找到对抗厌氧病原菌的安全且有效的化合物对于有效治疗诸如吸入性肺炎、肺化脓或肺脓肿之类的疾病是重要的。申请人已发现,与其它的喹诺酮化合物不同,7-[(3S, 4S) -3- { (环丙基氨基) 甲基} -4-氟吡咯烷-1-基]-6-氟-1-(2-氟乙基)-8-甲氧基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-羧酸及其药学上可接受的盐有效对抗厌氧病原菌。例如,认为诸如左氧氟沙星、环丙沙星或帕珠沙星之类的喹诺酮化合物的注射剂并不适合作为吸入性肺炎的治疗剂(非专利文献2)。

[0058] 然而,申请人已发现,7-[(3S, 4S) -3- { (环丙基氨基) 甲基} -4-氟吡咯烷-1-基]-6-

氟-1-(2-氟乙基)-8-甲氧基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-羧酸及其药学上可接受的盐有效对抗厌氧病原菌并且有效治疗吸入性肺炎。

[0059] 可例如根据专利文献1或2中所描述的方法来制备7-[(3S,4S)-3-{(环丙基氨基)甲基}-4-氟吡咯烷-1-基]-6-氟-1-(2-氟乙基)-8-甲氧基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-羧酸或其药学上可接受的盐。

[0060] 作为吸入性肺炎、肺化脓或肺脓肿的致病菌的专性厌氧菌包括属于拟杆菌 (*Bacteroides*) 属的细菌、属于普雷沃菌 (*Prevotella*) 属的细菌、属于卟啉单胞菌 (*Porphyromonas*) 属的细菌、属于梭杆菌 (*Fusobacterium*) 属的细菌、属于纤毛菌 (*Leptotrichia*) 属的细菌、属于消化链球菌 (*Peptostreptococcus*) 属的细菌、属于微单胞菌 (*Parvimonas*) 属的细菌、属于韦荣球菌 (*Veillonella*) 属的细菌、属于泰氏菌 (*Tissierella*) 属的细菌、属于嗜脲菌 (*Peptoniphilus*) 属的细菌和属于芬戈尔德菌 (*Fingoldia*) 属的细菌,并且兼性厌氧菌包括咽峡炎链球菌 (*Streptococcus anginosus*) 群(其包括在链球菌 (*Streptococcus*) 属中)和属于放线菌 (*Actinomyces*) 属的细菌。7-[(3S,4S)-3-{(环丙基氨基)甲基}-4-氟吡咯烷-1-基]-6-氟-1-(2-氟乙基)-8-甲氧基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-羧酸展现出对抗以上描述的厌氧菌的高度抗菌活性,并展现出对抗吸入性肺炎、肺化脓或肺脓肿的高度治疗效果。

[0061] 吸入性肺炎的致病菌的实例包括属于普雷沃菌 (*Prevotella*) 属的细菌、属于消化链球菌 (*Peptostreptococcus*) 属的细菌、属于微单胞菌 (*Parvimonas*) 属的细菌、属于嗜脲菌 (*Peptoniphilus*) 属的细菌、属于芬戈尔德菌 (*Fingoldia*) 属的细菌、属于梭杆菌 (*Fusobacterium*) 属的细菌、属于拟杆菌 (*Bacteroides*) 属的细菌和属于链球菌 (*Streptococcus*) 属的细菌。

[0062] 关于吸入性肺炎的治疗,尤其当吸入性肺炎的致病菌为以下时,7-[(3S,4S)-3-{(环丙基氨基)甲基}-4-氟吡咯烷-1-基]-6-氟-1-(2-氟乙基)-8-甲氧基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-羧酸展现出高度的治疗效果:属于拟杆菌 (*Bacteroides*) 属的细菌、属于普雷沃菌 (*Prevotella*) 属的细菌、属于微单胞菌 (*Parvimonas*) 属的细菌、属于韦荣球菌 (*Veillonella*) 属的细菌或属于放线菌 (*Actinomyces*) 属的细菌。

[0063] 肺化脓或肺脓肿的致病菌的实例包括属于普雷沃菌 (*Prevotella*) 属的细菌、属于消化链球菌 (*Peptostreptococcus*) 属的细菌、属于微单胞菌 (*Parvimonas*) 属的细菌、属于嗜脲菌 (*Peptoniphilus*) 属的细菌、属于芬戈尔德菌 (*Fingoldia*) 属的细菌、属于梭杆菌 (*Fusobacterium*) 属的细菌、属于拟杆菌 (*Bacteroides*) 属的细菌和属于链球菌 (*Streptococcus*) 属的细菌。

[0064] 关于肺化脓或肺脓肿的治疗,尤其当肺化脓或肺脓肿的致病菌为以下时,7-[(3S,4S)-3-{(环丙基氨基)甲基}-4-氟吡咯烷-1-基]-6-氟-1-(2-氟乙基)-8-甲氧基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-羧酸展现出高度的治疗效果:属于普雷沃菌 (*Prevotella*) 属的细菌、属于卟啉单胞菌 (*Porphyromonas*) 属的细菌、属于梭杆菌 (*Fusobacterium*) 属的细菌、属于纤毛菌 (*Leptotrichia*) 属的细菌、属于消化链球菌 (*Peptostreptococcus*) 属的细菌、属于微单胞菌 (*Parvimonas*) 属的细菌、属于韦荣球菌 (*Veillonella*) 属的细菌、属于泰氏菌 (*Tissierella*) 属的细菌或咽峡炎链球菌 (*Streptococcus anginosus*) 群。

[0065] 属于普雷沃菌 (*Prevotella*) 属的细菌的实例包括栖牙普雷沃菌 (*P. denticola*)、

洛氏普雷沃菌 (*P. loescheii*)、产黑色素普雷沃菌 (*P. melaninogenica*)、中间普雷沃菌 (*P. intermedia*)、变黑普雷沃菌 (*P. nigrescens*)、苍白普雷沃菌 (*P. pallens*)、颊普雷沃菌 (*P. buccae*)、口普雷沃菌 (*P. oris*)、口颊普雷沃菌 (*P. buccalis*)、口腔普雷沃菌 (*P. oralis*)、二路普雷沃菌 (*P. bivia*)、解糖脲普雷沃菌 (*P. disiens*)、胸膜炎普雷沃菌 (*P. pleuritidis*)、卑尔根普雷沃菌 (*P. bergensis*)、蒂蒙普雷沃菌 (*P. timonensis*) 或 *P. nanceiencis*。从7-[(3S,4S)-3-{(环丙基氨基)甲基}-4-氟吡咯烷-1-基]-6-氟-1-(2-氟乙基)-8-甲氧基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-羧酸的治疗功效的观点,更优选提及其中吸入性肺炎的致病菌是产黑色素普雷沃菌 (*P. melaninogenica*)、中间普雷沃菌 (*P. intermedia*) 或颊普雷沃菌 (*P. buccae*) 的情况以及其中肺化脓或肺脓肿的致病菌是产黑色素普雷沃菌 (*P. melaninogenica*)、中间普雷沃菌 (*P. intermedia*) 或口腔普雷沃菌 (*P. oralis*) 的情况。

[0066] 属于消化链球菌 (*Peptostreptococcus*) 属的细菌的实例包括厌氧消化链球菌 (*P. anaerobius*) 和口炎消化链球菌 (*P. stomatis*)。

[0067] 属于微单胞菌 (*Parvimonas*) 属的细菌的实例包括微小微单胞菌 (*P. micra*)。从7-[(3S,4S)-3-{(环丙基氨基)甲基}-4-氟吡咯烷-1-基]-6-氟-1-(2-氟乙基)-8-甲氧基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-羧酸的治疗功效的观点,更优选提及其中吸入性肺炎、肺化脓或肺脓肿的致病菌是微小微单胞菌 (*P. micra*) 的情况。

[0068] 属于嗜脲菌 (*Peptoniphilus*) 属的细菌的实例包括不解糖嗜脲菌 (*Peptoniphilus asaccharolyticus*)、艾弗嗜脲菌 (*Peptoniphilus ivorii*)、泪腺嗜脲菌 (*Peptoniphilus lacrimalis*) 和海氏嗜脲菌 (*Peptoniphilus harei*)。从7-[(3S,4S)-3-{(环丙基氨基)甲基}-4-氟吡咯烷-1-基]-6-氟-1-(2-氟乙基)-8-甲氧基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-羧酸的治疗功效的观点,更优选提及其中吸入性肺炎、肺化脓或肺脓肿的致病菌是不解糖嗜脲菌 (*Peptoniphilus asaccharolyticus*) 的情况。

[0069] 属于芬戈尔德菌 (*Fingoldia*) 属的细菌的实例包括大芬戈尔德菌 (*Fingoldia magna*)。从7-[(3S,4S)-3-{(环丙基氨基)甲基}-4-氟吡咯烷-1-基]-6-氟-1-(2-氟乙基)-8-甲氧基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-羧酸的治疗功效的观点,更优选提及其中吸入性肺炎、肺化脓或肺脓肿的致病菌是大芬戈尔德菌 (*Fingoldia magna*) 的情况。

[0070] 属于梭杆菌 (*Fusobacterium*) 属的细菌的实例包括坏死梭杆菌 (*F. necrophorum*)、核梭杆菌 (*F. nucleatum*)、死亡梭杆菌 (*F. mortiferum*) 和变形梭杆菌 (*F. varium*)。从7-[(3S,4S)-3-{(环丙基氨基)甲基}-4-氟吡咯烷-1-基]-6-氟-1-(2-氟乙基)-8-甲氧基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-羧酸的治疗功效的观点,更优选提及其中肺化脓或肺脓肿的致病菌是核梭杆菌 (*F. nucleatum*) 或坏死梭杆菌 (*F. necrophorum*) 的情况。

[0071] 属于拟杆菌 (*Bacteroides*) 属的细菌的实例包括脆弱拟杆菌 (*B. fragilis*)、多形拟杆菌 (*B. thetaiotaomicron*)、普通拟杆菌 (*B. vulgatus*)、卵形拟杆菌 (*B. ovatus*)、单形拟杆菌 (*B. uniformis*)、埃氏拟杆菌 (*B. eggerthii*)、*B. nordii*、*B. salyersae* 和马赛拟杆菌 (*B. massiliensis*)。从7-[(3S,4S)-3-{(环丙基氨基)甲基}-4-氟吡咯烷-1-基]-6-氟-1-(2-氟乙基)-8-甲氧基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-羧酸的治疗功效的观点,更优选提及其中肺化脓或肺脓肿的致病菌是脆弱拟杆菌 (*B. fragilis*) 的情况。

[0072] 属于卟啉单胞菌 (*Porphyromonas*) 属的细菌的实例包括牙龈卟啉单胞菌 (*P. gingivalis*)、牙髓卟啉单胞菌 (*P. endodontalis*)、不解糖卟啉单胞菌

(*P.asaccharolytica*)、利氏卟啉单胞菌(*P.levii*)和*P.uenonis*。从7-[(3S,4S)-3-{(环丙基氨基)甲基}-4-氟吡咯烷-1-基]-6-氟-1-(2-氟乙基)-8-甲氧基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-羧酸的治疗功效的观点,更优选提及其中肺化脓或肺脓肿的致病菌是牙龈卟啉单胞菌(*P.gingivalis*)或牙髓卟啉单胞菌(*P.endodontalis*)的情况。

[0073] 属于纤毛菌(*Leptotrichia*)属的细菌的实例包括口腔纤毛菌(*L.buccalis*)、赫氏纤毛菌(*L.hofstadii*)、香港纤毛菌(*L.hongkongensis*)、沙氏纤毛菌(*L.shahii*)、古德菲勒纤毛菌(*L.goodfellowii*)、特氏纤毛菌(*L.trevisanii*)和韦德纤毛菌(*L.wadei*)。从7-[(3S,4S)-3-{(环丙基氨基)甲基}-4-氟吡咯烷-1-基]-6-氟-1-(2-氟乙基)-8-甲氧基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-羧酸的治疗功效的观点,更优选提及其中肺化脓或肺脓肿的致病菌是口腔纤毛菌(*L.buccalis*)的情况。

[0074] 属于韦荣球菌(*Veillonella*)属的细菌的实例包括小韦荣球菌(*V.parvula*)、非典型韦荣球菌(*V.atypica*)和*V.montPELLIENSIS*。

[0075] 属于泰氏菌(*Tissierella*)属的细菌的实例包括肌酐泰氏菌(*T.creatinini*)、嗜肌酐泰氏菌(*T.creatinophila*)和极尖泰氏菌(*T.praeacuta*)。从7-[(3S,4S)-3-{(环丙基氨基)甲基}-4-氟吡咯烷-1-基]-6-氟-1-(2-氟乙基)-8-甲氧基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-羧酸的治疗功效的观点,更优选提及其中肺化脓或肺脓肿的致病菌是肌酐泰氏菌(*T.creatinini*)的情况。

[0076] 属于咽峡炎链球菌(*Streptococcus anginosus*)群的细菌的实例包括中间链球菌(*S.intermedius*)和星座链球菌(*S.constellatus*)。从7-[(3S,4S)-3-{(环丙基氨基)甲基}-4-氟吡咯烷-1-基]-6-氟-1-(2-氟乙基)-8-甲氧基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-羧酸的治疗功效的观点,更优选提及其中肺化脓或肺脓肿的致病菌是中间链球菌(*S.intermedius*)和星座链球菌(*S.constellatus*)的情况。

[0077] 属于放线菌(*Actinomyces*)属的细菌的实例包括欧洲放线菌(*A.europaeus*)、乔格放线菌(*A.georgiae*)、戈氏放线菌(*A.gereencseriae*)、格雷费尼茨放线菌(*A.graevenitzii*)、衣氏放线菌(*A.israelii*)、迈氏放线菌(*A.meyeri*)、内氏放线菌(*A.naeslundii*)、纽氏放线菌(*A.neuii*)、龋齿放线菌(*A.odontolyticus*)、齿根放线菌(*A.radicidentis*)、瑞丁放线菌(*A.radingae*)、图列茨放线菌(*A.turicensis*)、泌尿生殖器放线菌(*A.urogenitalis*)、粘性放线菌(*A.viscocus*)和放线菌属(*Actinomyces sp.*)。从7-[(3S,4S)-3-{(环丙基氨基)甲基}-4-氟吡咯烷-1-基]-6-氟-1-(2-氟乙基)-8-甲氧基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-羧酸的治疗功效的观点,更优选提及其中吸入性肺炎的致病菌是龋齿放线菌(*A.odontolyticus*)的情况。

[0078] 本文中,致病菌是还包括已经获得耐药性的细菌的概念。耐药性表示其中生物体对药物具有抵抗性且该药物无效或变得较无效的现象。耐药性的实例包括对青霉素的耐药性、对头孢类的耐药性、对卡巴培南的耐药性、对氨基糖苷类的耐药性、对大环内酯类的耐药性、对林可霉素的耐药性、对甲氧苄啶-磺胺甲噁唑的耐药性、对四环素的耐药性、对甲硝唑的耐药性、对糖肽的耐药性、对噁唑烷酮的耐药性、对达托霉素的耐药性和对喹诺酮的耐药性。

[0079] 在上述药物组合物中与7-[(3S,4S)-3-{(环丙基氨基)甲基}-4-氟吡咯烷-1-基]-6-氟-1-(2-氟乙基)-8-甲氧基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-羧酸一起含有的药学上可接受的

添加剂的实例包括赋形剂、润滑剂、粘合剂、崩解剂、稳定剂、矫味剂和稀释剂。这些添加剂不特别受到限制,只要它们可用于制备药物制剂即可,且在适当时可使用例如描述于“医藥品添加物事典(日本医藥品添加剂協會、薬事日報社(2007年))”中的那些添加剂。

[0080] 通过应用常规的药学上众所周知的形式和给药途径来将本实施方案的治疗剂给予对象,例如人。例如,可口服给予或胃肠外给予诸如散剂、片剂、胶囊剂、细颗粒剂、颗粒剂、糖浆剂、注射剂、眼科溶液、水性滴鼻剂、水性滴耳剂或吸入溶液之类的制剂。即,可通过将活性成分与生理学上可接受的载体、赋形剂、粘合剂和稀释剂等混合,例如按以上举例说明的剂型来制备本实施方案的治疗剂。

[0081] 在本实施方案的治疗剂中,就减少副作用、制备易于服用的小型制剂以及防止出现耐药细菌而言,7-[(3S,4S) -3- { (环丙基氨基) 甲基} -4-氟吡咯烷-1-基]-6-氟-1-(2-氟乙基)-8-甲氧基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-羧酸或其药学上可接受的盐的最小每日剂量优选包括10mg或更多、20mg或更多、50mg或更多、100mg或更多、125mg或更多、以及150mg或更多。此外,最大每日剂量优选包括300mg或更少、250mg或更少、200mg或更少、以及175mg或更少。7-[(3S,4S) -3- { (环丙基氨基) 甲基} -4-氟吡咯烷-1-基]-6-氟-1-(2-氟乙基)-8-甲氧基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-羧酸或其药学上可接受的盐的每日剂量的实例包括10mg或更多且300mg或更少、更优选20mg或更多且250mg或更少、进一步优选50mg或更多且200mg更少、进一步优选100mg或更多且200mg更少、进一步优选125mg或更多且175mg更少,且特别优选为150mg。在使用7-[(3S,4S) -3- { (环丙基氨基) 甲基} -4-氟吡咯烷-1-基]-6-氟-1-(2-氟乙基)-8-甲氧基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-羧酸的药学上可接受的盐的情况下,换算成游离形式时的值用作上述每日剂量。用于一天的剂量可以一次给予或者可以分成2~3次(给予),但是优选每天给药一次。另外,如果效果不足,则可以使用两倍于每日剂量的剂量。

[0082] 此外,优选实施负荷给药以便迅速达到目标血液浓度。负荷给药表示通过增加在给药的初始阶段的每日剂量或每日给药数目,在早期阶段达到目标血液浓度的给药设计。给药的初始阶段表示开始给药的第1天到第3天,优选表示开始给药的第1天到第2天,且进一步优选开始给药的第1天。另外,作为每日剂量的增加,优选使用每日剂量的两倍量。

[0083] 在实施负荷给药的情况中,优选在开始给药的第一天使用每日剂量的两倍量。换算为游离形式计,7-[(3S,4S) -3- { (环丙基氨基) 甲基} -4-氟吡咯烷-1-基]-6-氟-1-(2-氟乙基)-8-甲氧基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-羧酸或其药学上可接受的盐的更优选每日剂量在给药开始日为300mg并且在给药的第二天及之后为150mg。

[0084] 7-[(3S,4S) -3- { (环丙基氨基) 甲基} -4-氟吡咯烷-1-基]-6-氟-1-(2-氟乙基)-8-甲氧基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-羧酸盐的剂量优选在给药开始日为300mg并且在给药的第二天及之后为150mg。这里,剂量表示通过将7-[(3S,4S) -3- { (环丙基氨基) 甲基} -4-氟吡咯烷-1-基]-6-氟-1-(2-氟乙基)-8-甲氧基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-羧酸盐换算成游离形式所获得的值。

[0085] 可以7-[(3S,4S) -3- { (环丙基氨基) 甲基} -4-氟吡咯烷-1-基]-6-氟-1-(2-氟乙基)-8-甲氧基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-羧酸的药学上可接受的盐的形式来使用药学上可接受的盐。药学上可接受的盐的实例包括无机酸的盐,所述无机酸例如为盐酸、氢溴酸、硫酸和磷酸;有机酸的盐,所述有机酸例如为马来酸、富马酸、琥珀酸、苹果酸、丙二酸、甲磺酸、甲苯磺酸、苯磺酸、乳酸、草酸、乙酸、三氟乙酸和酒石酸;或金属的盐,所述金属例如为

钠、钾、镁、钙、铝、铍、铬、钴、铜、铁、锌、铂和银。这些之中,特别优选盐酸盐。

[0086] “游离形式”表示7-[(3S,4S)-3-{(环丙基氨基)甲基}-4-氟吡咯烷-1-基]-6-氟-1-(2-氟乙基)-8-甲氧基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-羧酸,其既不是盐、共结晶也不是水合物,并且是具有 $C_{21}H_{24}F_3N_3O_4$ 的分子式且分子量为439.44的化合物。

[0087] 本实施方案的治疗剂可仅仅由作为活性成分的7-[(3S,4S)-3-{(环丙基氨基)甲基}-4-氟吡咯烷-1-基]-6-氟-1-(2-氟乙基)-8-甲氧基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-羧酸或其药学上可接受的盐构成。或者,可将本实施方案的治疗剂构成为含有7-[(3S,4S)-3-{(环丙基氨基)甲基}-4-氟吡咯烷-1-基]-6-氟-1-(2-氟乙基)-8-甲氧基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-羧酸或其药学上可接受的盐、以及充当活性成分的其他化合物和/或药学上可接受的添加剂的药物组合物。

[0088] 药物组合物可含有一种或更多种化合物作为充当活性成分的其他化合物和/或药学上可接受的添加剂。例如通过将7-[(3S,4S)-3-{(环丙基氨基)甲基}-4-氟吡咯烷-1-基]-6-氟-1-(2-氟乙基)-8-甲氧基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-羧酸或其药学上可接受的盐与充当活性成分的其他化合物和添加剂中的一种或更多种混合来制备药物组合物。

[0089] 如以上所描述的,根据本实施方案,可提供涉及治疗剂的技术,该治疗剂具有对抗吸入性肺炎、肺化脓或肺脓肿的高度治疗效果和安全性。通过使用如本文所描述的适当的组合物,即使在使用小剂量时,也可以获得充分的治疗效果,同时减少副作用并减少耐药细菌的出现频率。

实施例

[0090] 在下文中,将通过显示实施例更详细地描述本发明,但是本发明的范围并不受到这些实施例的限制。

[0091] 根据国际公开第W0 2016/195014号中所公开的方法来制备7-[(3S,4S)-3-{(环丙基氨基)甲基}-4-氟吡咯烷-1-基]-6-氟-1-(2-氟乙基)-8-甲氧基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-羧酸的150mg注射剂(下文也称为调研性新药A)。

[0092] 150mg注射剂中的“150mg”指示了在7-[(3S,4S)-3-{(环丙基氨基)甲基}-4-氟吡咯烷-1-基]-6-氟-1-(2-氟乙基)-8-甲氧基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-羧酸盐被换算成游离形式的情况下的重量。在制备注射剂时,使用162.5mg(换算成游离形式:150mg)的7-[(3S,4S)-3-{(环丙基氨基)甲基}-4-氟吡咯烷-1-基]-6-氟-1-(2-氟乙基)-8-甲氧基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-羧酸盐。(试验例1)吸入性肺炎

[0093] 向满足以下标准的怀疑患有吸入性肺炎的13名对象静脉内给予调研性新药A 7~14天。

[0094] • 年龄为16岁或更大,在给药开始前48小时内摄取的胸部X射线或CT影像上观察到急性出现清晰的浸润性阴影。

[0095] • 确认清晰的吸入、气梗或吞咽困难,具有存在吞咽困难的可能性的疾病或病史。

[0096] • 患者表现出吸入性肺炎的特征性症状和炎症。

[0097] 在开始给药的第一天使用两剂调研性新药A(300mg/天),并且在给药第二天使用一剂调研性新药A(150mg/天),然后维持相同的剂量(150mg/天)。每剂经约1小时静脉内实施注射剂的给药。

[0098] (试验例2)肺化脓或肺脓肿

[0099] 向满足以下标准的怀疑患有肺化脓或肺脓肿的11名对象静脉内给予调研性新药A 7~14天。

[0100] • 年龄为16岁或更大,在给药开始前48小时内摄取的胸部X射线或CT影像上观察到块状阴影或内部有空洞的阴影(结节阴影、肿块阴影)。与归因于脓蓄积的气液平面(niveau)的存在与否无关。

[0101] • 患者呈现肺化脓或肺脓肿的特征性症状和炎症。

[0102] 在开始给药的第一天使用两剂调研性新药A(300mg/天),并且在给药第二天使用一剂调研性新药A(150mg/天),然后维持相同的剂量(150mg/天)。每剂经约1小时静脉内实施注射剂的给药。

[0103] 通过基于呼吸器感染症における新規抗菌薬の臨床評価法(第二版)(日化療会誌2012;60(1):30-45.9)中描述的针对肺炎的临床功效的标准,设定以下标准来判定试验例1和试验例2的临床功效。主要评估项目是调研性新药A的给药结束时或中止时的有效率。

[0104] 在本文中,给药结束时表示在调研性新药A的给药完成日的次日的评估日。此外,中止时表示从调研性新药A的最后给药日或中止判断日起3天内实施的评估日。此外,将“给药结束时或中止时”表达为治疗结束时(EOT)。另外,CRP是C-反应蛋白的简称,并且是响应各种炎症而在短时间内产生的急性期反应物之一。它是观察治疗效果的有用指标,因为它在诸如肺炎之类的细菌感染中在数小时内升高,并且随着炎症消退而迅速降低。

[0105] • 早期药物功效评估和治疗结束时(EOT)

[0106] 给药3天后,根据表1,按以下三级判定早期药物功效评估:“有早期治疗效果”、“无早期治疗效果”和“不能判定”。

[0107] “有早期治疗效果”定义为其中在给药3天后观察到显著改善的病例(与在4天后是完成给药还是继续给药无关)。另外,在其中与开始给药之前相比,给药3天后的CRP值和胸部X-射线并未得到改善的病例中,即使CRP或胸部X-射线所见没有变化或恶化,如果已经改善了临床症状和体温,则判断为“有早期治疗效果”。

[0108] 如果CRP或胸部X-射线所见没有变化或恶化,并且临床症状和体温没有变化或改善,则判定为“无早期治疗效果”,并充分考虑对象的安全性,调研者等做出适当的决定,例如中止临床试验并转换为给予其它抗菌药物。在开始适当的替代抗菌治疗之前采集用于微生物学评估的样品。

[0109] 另外,如果中止日是给药开始日(第0天)或给药的第二天(第1天),则认为早期药物功效的判定是不必要的。在给药的第三天(第2天)或更晚的情况下,使用中止时的测试结果进行判定。

[0110] 对于治疗结束时(EOT),根据表1按以下三级判定给药结束时或中止时的临床功效:“有效”、“无效”和“不能判定”。在给药结束时的次日之后中止治疗的情况下,判定给药结束时的临床功效,并且不需要判定中止时的临床功效。

[0111] 另外,在中止治疗的情况下或在调研性新药在其给药结束后被变更为替代的抗菌药治疗的情况下,判断为“无效”。然而,这不适用于其中在治疗结束时(EOT)根据表1中的标准判断为“有效”的情况,即使被变更为替代的抗菌药治疗也如此。在变更为替代的抗菌药治疗的情况下,原则上,在变更之前做出规定的测试、检查和治疗结束时的判断。

[0112] [表1]

[0113] 表1早期药物功效评估和治疗结束时标准

[0114]

有早期治疗效果/有效	在满足以下 a 并且满足 b 或 c, 且其余项目不恶化的情况下: a. 原发疾病的症状/所见的消失或改善 • 通过发烧、咳嗽、痰(量、外观)、呼吸困难、胸痛和湿啰音来确定 • 一种或更多种症状/所见已经改善 • 在研究开始时(纳入时)具有发烧的病例中, 要求改善发烧 • 如果已经从开始研究时(纳入时)的体温下降, 则即使在 37°C 或更高的情况下也视为改善发烧 b. 胸部影像中的所有异常所见已经消失或从最坏的状态改善 • 基于阴影扩散和密度来确定 c. 炎症所见已经消失或改善 • 符合改善至白细胞计数为 9000/mm ³ 或更低, 或者从最大 CRP 值降低, 并且没有项目恶化。注意, 如果白细胞计数在临床实验室的正常范围内, 则不确定为“恶化”。
无早期治疗效果/无效	在不满足以上关于“有早期治疗效果”或“有效”的条件下
不能判定	在符合以下标准之一的情况下: a. 当缺乏症状/所见的信息时, 例如当没有在给药结束时访视时 b. 在对于体温、白细胞和 CRP 恶化的原因, 不存在原发疾病以外的明确理由的情况下

[0115] 表2和3显示了试验例1和试验例2中的早期药物功效评估和治疗结束时的结果。

[0116] [表2]

[0117] 表2. 早期药物功效评估

[0118]

	临床功效			有效率
	有效	无效	不能确定	
试验例 1	12	1	0	92%
试验例 2	9	2	0	82%

[0119] [表3]

[0120] 表3. 治疗结束时

	临床功效			有效率
	有效	无效	不能确定	
[0121] 试验例 1	12	0	1	100%
试验例 2	10	1	0	91%

[0122] 有效率是通过下式获得的值。

[0123] 有效率 = (评定为“有效”的对象的数量 ÷ 评定为“有效”或“无效”的对象的数量) × 100 (%)

[0124] 表2和表3显示了,7-[(3S,4S)-3-{(环丙基氨基)甲基}-4-氟吡咯烷-1-基]-6-氟-1-(2-氟乙基)-8-甲氧基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-羧酸或其药学上可接受的盐对吸入性肺炎、肺化脓或肺脓肿具有高度的治疗效果。尤其,治疗结束时的有效率显著高,其中吸入性肺炎为100%,且肺化脓或肺脓肿为91%。

[0125] 表4和表5显示了试验例1和试验例2根据致病菌的微生物学功效。

[0126] [表4]

[0127] 表4. 根据致病菌的微生物学功效 (吸入性肺炎)

致病菌		病例数量	结果	
			消失	存活
厌氧菌		19	17	2
放线菌属	龋齿放线菌	1	1	0
微单胞菌属	微小微单胞菌	1	1	0
韦荣球菌属	韦荣球菌物种	7	5	2
拟杆菌属	拟杆菌物种	2	2	0
普雷沃菌属	普雷沃菌物种	6	6	0
	颊普雷沃菌	1	1	0
	中间普雷沃菌	1	1	0

[0129] [表5]

[0130] 表5. 根据致病菌的微生物学功效 (肺化脓/肺脓肿)

致病菌		病例数量	结果	
			消失	存活
厌氧菌		16	15	1
微单胞菌属	微小微单胞菌	2	2	0
韦荣球菌属	韦荣球菌物种	2	2	0
拟杆菌属	脆弱拟杆菌	1	1	0
梭杆菌属	坏死梭杆菌	1	1	0
	核梭杆菌	4	4	0
纤毛菌属	口腔纤毛菌	1	1	0
卟啉单胞菌属	牙龈卟啉单胞菌	1	1	0
普雷沃菌属	普雷沃菌物种	1	1	0
	中间普雷沃菌	1	0	1
	产黑色素普雷沃菌	1	1	0
	口腔普雷沃菌	1	1	0

[0132] 表4和表5显示了,7-[(3S,4S)-3-{(环丙基氨基)甲基}-4-氟吡咯烷-1-基]-6-氟-1-(2-氟乙基)-8-甲氧基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-羧酸或其药学上可接受的盐对吸入性肺炎、肺化脓或肺脓肿的致病菌具有高度的抗菌效果。

[0133] 工业实用性

[0134] 根据本实施方案,有可能提供吸入性肺炎、肺化脓或肺脓肿的治疗剂,其在工业上有用。