

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21)(22) Заявка: 2015130524, 03.09.2010

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
04.09.2009 US 61/240,092;
06.10.2009 US 61/249,231(62) Номер и дата подачи первоначальной заявки,
из которой данная заявка выделена:
2012111458 27.03.2012(43) Дата публикации заявки: 21.12.2018 Бюл. №
36Адрес для переписки:
191036, Санкт-Петербург, а/я 24,
"НЕВИНПАТ"(71) Заявитель(и):
Раптор Фармасьютикалз Инк. (US)(72) Автор(ы):
ЛОУТИТ Джейфри С. (US),
МОРГАН Элизабет И. (US),
ДАДЛИ Майкл Н. (US),
ГРИФФИТ Дэвид К. (US),
ЛОМОВСКАЯ Ольга (US)

(54) Применение левофлоксацина в форме аэрозоля для лечения муковисцидоза

(57) Формула изобретения

1. Способ лечения муковисцидоза у человека, где указанный человек имеет легочную инфекцию, включающую *P. aeruginosa*, включающий введение указанному человеку, нуждающемуся в таком лечении, аэрозоля раствора, содержащего левофлоксацин или офлоксацин и двухвалентный или трехвалентный катион, с достижением снижения плотности *P. aeruginosa* в мокроте указанного человека по меньшей мере на $0,25 \log_{10}$ КОЕ/г мокроты.

2. Способ по п. 1, где указанный раствор содержит двухвалентный или трехвалентный катион в концентрации от примерно 50 мМ до примерно 400 мМ и левофлоксацин или офлоксацин в концентрации от примерно 50 мг/мл до примерно 200 мг/мл.

3. Способ лечения муковисцидоза у человека, включающий введение указанному человеку, нуждающемуся в таком лечении, аэрозоля раствора, содержащего левофлоксацин или офлоксацин и двухвалентный или трехвалентный катион, с достижением увеличения FEV₁ (объем форсированного выдоха за 1 секунду) по меньшей мере на 2% и увеличения FEF 25-75 (средняя объемная скорость форсированного выдоха в интервале 25-75% жизненной емкости легких) по меньшей мере на 5%, где указанный раствор содержит двухвалентный или трехвалентный катион в концентрации от примерно 50 мМ до примерно 400 мМ и левофлоксацин или офлоксацин в концентрации от примерно 50 мг/мл до примерно 200 мг/мл.

4. Способ по п. 3, включающий достижение увеличения FEV₁ по меньшей мере на 0,05 л и увеличения FEF 25-75 по меньшей мере на 0,05 л.

5. Способ лечения муковисцидоза у человека, включающий введение указанному

A
2015130524
RUR U
2015130524 A

человеку, нуждающемуся в таком лечении, аэрозоля раствора, содержащего левофлоксацин или офлоксацин и двухвалентный или трехвалентный катион, с достижением относительного риска менее 1,0, где относительный риск является показателем снижения потребности в других антипсевдомонадных противомикробных средствах, где указанный раствор содержит двухвалентный или трехвалентный катион в концентрации от примерно 50 мМ до примерно 400 мМ и левофлоксацин или офлоксацин в концентрации от примерно 50 мг/мл до примерно 200 мг/мл.

6. Способ лечения муковисцидоза у человека, которому посредством ингаляции вводят агент, выбранный из группы, состоящей из

одного или более из следующих: дорназа альфа, азитромицин, сальбутамол, панкрелипаза, хлорид натрия, серетид и ADEK (витамины А, D, Е, К), включающий введение указанному человеку аэрозоля раствора, содержащего левофлоксацин или офлоксацин и двухвалентный или трехвалентный катион, где указанный раствор содержит двухвалентный или трехвалентный катион в концентрации от примерно 50 мМ до примерно 400 мМ и левофлоксацин или офлоксацин в концентрации от примерно 50 мг/мл до примерно 200 мг/мл.

7. Способ по п. 6, где указанный человек имеет легочную инфекцию, включающую *P. aeruginosa*.

8. Способ по п. 7, включающий достижение снижения плотности *P. aeruginosa* в мокроте указанного человека по меньшей мере на $0,25 \log_{10}$ КОЕ/г мокроты.

9. Способ лечения муковисцидоза у человека, где указанный человек имеет легочную инфекцию, включающую *P. aeruginosa*, включающий повторяющееся введение указанному человеку, нуждающемуся в таком лечении, аэрозоля раствора, содержащего левофлоксацин или офлоксацин и двухвалентный или трехвалентный катион, где указанное повторяющееся введение не приводит у указанного человека к более чем 16-кратному увеличению минимальной ингибирующей концентрации (MIC) в отношении штамма *P. aeruginosa*, который характеризуется наивысшей MIC относительно других штаммов *P. aeruginosa*, где указанный раствор содержит двухвалентный или трехвалентный катион в концентрации от примерно 50 мМ до примерно 400 мМ и левофлоксацин или офлоксацин в концентрации от примерно 50 мг/мл до примерно 200 мг/мл.

10. Способ лечения муковисцидоза у человека, где указанный человек имеет легочную инфекцию, включающую *P. aeruginosa*, включающий определение дозы аэрозоля раствора, содержащего левофлоксацин или офлоксацин и двухвалентный или трехвалентный катион, для достижения увеличения в респираторной части CFQ-R (вопросник для пациентов с муковисцидозом, пересмотренный вариант) более чем на 1 и повторяющееся введение этой дозы указанному человеку, нуждающемуся в этом, для лечения муковисцидоза, где указанный раствор содержит двухвалентный или трехвалентный катион в концентрации от примерно 50 мМ до примерно 400 мМ и левофлоксацин или офлоксацин в концентрации от примерно 50 мг/мл до примерно 200 мг/мл.

11. Способ снижения сопротивления малых дыхательных путей у человека с муковисцидозом, включающий введение указанному человеку, нуждающемуся в таком лечении, аэrozоля раствора, содержащего левофлоксацин или офлоксацин и двухвалентный или трехвалентный катион, с достижением увеличения FEF 25-75 по меньшей мере на 5%, где указанный раствор содержит двухвалентный или трехвалентный катион в концентрации от примерно 50 мМ до примерно 400 мМ и левофлоксацин или офлоксацин в концентрации от примерно 50 мг/мл до примерно 200 мг/мл.

12. Способ по п. 11, включающий достижение увеличения FEF 25-75 по меньшей мере на 0,05 л.

13. Способ лечения муковисцидоза у человека, где указанный человек имеет легочную инфекцию, включающую *P. aeruginosa*, и указанный человек имеет площадь поверхности тела менее $1,5 \text{ м}^2$, включающий введение указанному человеку, нуждающемуся в таком лечении, аэрозоля раствора, содержащего левофлоксацин или офлоксацин и двухвалентный или трехвалентный катион, с достижением приведенной к дозе сывороточной AUC (площадь под кривой) по меньшей мере 20 (нг·ч/л)/мг дозы, где указанный аэрозоль содержит по меньшей мере 80 мг левофлоксацина или офлоксацина, и где указанное введение повторяют один раз в сутки в течение по меньшей мере 14 суток.

14 Способ лечения муковисцидоза у человека, где указанный человек имеет легочную инфекцию, включающую *P. aeruginosa*, и указанный человек имеет площадь поверхности тела менее $1,5 \text{ м}^2$, включающий введение указанному человеку, нуждающемуся в таком лечении, аэrozоля раствора, содержащего левофлоксацин или офлоксацин и двухвалентный или трехвалентный катион, с достижением приведенной к дозе сывороточной C_{\max} (максимальная концентрация) более чем 2 мкг/л/мг введенной дозы, где указанный раствор содержит двухвалентный или трехвалентный катион в концентрации от примерно 50 мМ до примерно 400 мМ и левофлоксацин или офлоксацин в концентрации от примерно 50 мг/мл до примерно 200 мг/мл.

15. Способ по любому из пп. 1, 3, 5, 6, 9, 10, 11, 13 и 14, где раствор состоит по существу из левофлоксацина или офлоксацина и двухвалентного или трехвалентного катиона.

16. Способ по любому из пп. 1, 3, 5, 6, 9, 10, 11, 13 и 14, где раствор не содержит лактозу.

17. Способ по любому из пп. 1, 3, 5, 6, 9, 10, 11, 13 и 14, где раствор имеет осмоляльность от примерно 300 мосмоль/кг до примерно 500 мосмоль/кг и pH от примерно 5 до примерно 8.

18. Способ по любому из пп. 1, 3, 5, 6, 9, 10, 11, 13 и 14, где раствор содержит хлорид магния.

19. Способ по любому из пп. 1, 3, 5, 6, 9, 10, 11, 13 и 14, где раствор имеет концентрацию левофлоксацина или офлоксацина от примерно 90 мг/мл до примерно 110 мг/мл, концентрацию хлорида магния от примерно 175 мМ до примерно 225 мМ, pH от примерно 5 до примерно 7, осмоляльность от примерно 300 мосмоль/кг до примерно 500 мосмоль/кг и не содержит лактозу.

20. Способ по любому из пп. 1, 3, 5, 6, 9, 10, 11, 13 и 14, где аэрозоль имеет масс-медианный аэродинамический диаметр от примерно 2 микрон до примерно 5 микрон с геометрическим стандартным отклонением, которое меньше или равно примерно 2,5 микрон.

21. Способ по любому из пп. 1, 3, 5, 6, 9, 10, 11, 13 и 14, включающий получение аэrozоля с использованием небулайзера с вибрирующей сеткой-мембраной.

22. Способ по любому из пп. 1, 3, 5, 6, 9, 10, 11, 13 и 14, где по меньшей мере примерно 20 мг левофлоксацина или офлоксацина вводят в легкое.

23. Способ по любому из пп. 1, 3, 5, 6, 9, 10, 11, 13 и 14, дополнительно включающий совместное введение дополнительного активного агента, выбранного из группы, состоящей из антибиотиков, бронхорасширяющих средств, антихолинергических агентов, глюкокортикоидов, ингибиторов эйкозаноидов и их комбинаций.

24. Способ по любому из пп. 1, 3, 5, 6, 9, 10, 11, 13 и 14, включающий введение аэrozоля один раз в сутки.

25. Способ по любому из пп. 1, 3, 5, 6, 9, 10, 11, 13 и 14, где легочная инфекция дополнительно включает одну или более бактерий, выбранных из группы, состоящей

из *Pseudomonas fluorescens*, *Pseudomonas acidovorans*, *Pseudomonas alcaligenes* и *Pseudomonas putida*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Aeromonas hydrophilia*, *Escherichia coli*, *Citrobacter freundii*, *Salmonella*

typhimurium, *Salmonella typhi*, *Salmonella paratyphi*, *Salmonella enteritidis*, *Shigella dysenteriae*, *Shigella flexneri*, *Shigella sonnei*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Serratia marcescens*, *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Providencia alcalifaciens*, *Providencia rettgeri*, *Providencia stuartii*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Acinetobacter haemolyticus*, *Yersinia enterocolitica*, *Yersinia pestis*, *Yersinia pseudotuberculosis*, *Yersinia intermedia*, *Bordetella pertussis*, *Bordetella parapertussis*, *Bordetella bronchiseptica*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Haemophilus haemolyticus*, *Haemophilus parahaemolyticus*, *Haemophilus ducreyi*, *Pasteurella multocida*, *Pasteurella haemolytica*, *Helicobacter pylori*, *Campylobacter fetus*, *Campylobacter jejuni*, *Campylobacter coli*, *Borrelia burgdorferi*, *Vibrio cholera*, *Vibrio parahaemolyticus*, *Legionella pneumophila*, *Listeria monocytogenes*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Burkholderia cepacia*, *Francisella tularensis*, *Kingella* и *Moraxella*.