



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105687111 A

(43) 申请公布日 2016.06.22

(21) 申请号 201610096682.X

(22) 申请日 2010.07.02

(30) 优先权数据

61/222,625 2009.07.02 US

(62) 分案原申请数据

201080029815.2 2010.07.02

(71) 申请人 爱尔康研究有限公司

地址 美国得克萨斯

(72) 发明人 D·W·斯托曼 M·A·寇翰

K·C·阿佩尔

(74) 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专

利商标事务所 11038

代理人 徐达

(51) Int. Cl.

A61K 9/00(2006.01)

A61K 31/5383(2006.01)

A61K 45/06(2006.01)

A61P 27/16(2006.01)

A61K 33/06(2006.01)

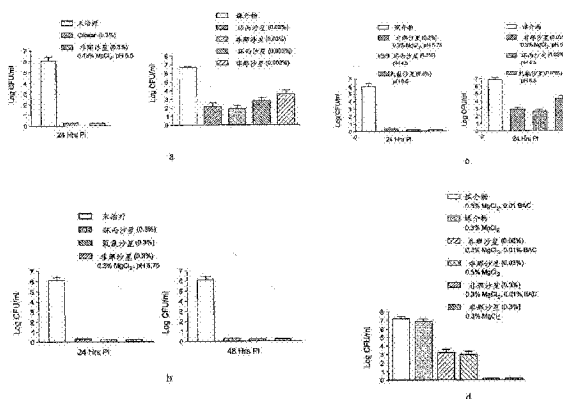
权利要求书1页 说明书10页 附图8页

(54) 发明名称

用于治疗眼、耳或鼻感染的包含非那沙星的组合物和方法

(57) 摘要

本发明涉及用于治疗眼、耳或鼻感染的方法，包括用包含非那沙星或非那沙星衍生物的组合物治疗所述感染组织。本发明也涉及抗微生物组合物，包含非那沙星或非那沙星衍生物。该组合物适于治疗眼、耳、或鼻感染。



1. 包含非那沙星的药学上可接受的局部组合物用于制备药物的用途,所述药物用于治疗耳感染,其中所述组合物包含浓度0.1至1.0w/v%的非那沙星或其药学上可接受的盐,并且其中所述耳感染是具有鼓膜造孔术管的急性外耳炎或急性中耳炎。

2. 根据权利要求1的用途,其中所述组合物包含浓度0.1至0.5w/v%的非那沙星或其药学上可接受的盐。

3. 根据权利要求1的用途,其中所述组合物包含浓度0.3至0.4w/v%的非那沙星或其药学上可接受的盐。

4. 根据权利要求1的用途,所述组合物具有5.0至7.5的pH。

5. 根据权利要求1的用途,所述组合物具有5.0至6.0的pH。

6. 根据权利要求1的用途,所述组合物还包含抗炎剂。

7. 包含非那沙星的药学上可接受的局部组合物用于制备药物的用途,所述药物用于治疗具有鼓膜造孔术管的急性外耳炎或急性中耳炎。

8. 根据权利要求7的用途,所述组合物具有0.3至0.4w/v%的非那沙星浓度和5.0至6.0的pH。

9. 根据权利要求8的用途,所述组合物还包含浓度0.3至1.0w/v%的氯化镁。

## 用于治疗眼、耳或鼻感染的包含非那沙星的组合物和方法

[0001] 本申请是母案为中国发明专利申请201080029815.2的分案申请。

[0002] 有关申请的交叉引用

[0003] 该申请按照35 U.S.C. §119 U.S. 要求2009年7月2日提交的临时专利申请号61/222,625的优先权,通过援引将其全部内容并入本文。

### 技术领域

[0004] 本发明一般地涉及用于治疗眼、耳或鼻障碍的方法。本发明特别涉及用包含非那沙星或非那沙星衍生物的组合物治疗眼、耳、或鼻感染。

[0005] 发明背景

[0006] 对常规的抗微生物剂治疗的微生物抗性是医学从业者持续存在的忧虑。抗性问题的没被克服,都需要稳定供给用于治疗微生物感染的新疗法以便抵消使得常规治疗效果降低或者在某些情况下使其无效的微生物突变效果。尤其是,对喹诺酮抗生素的抗性越来越受关注。

[0007] 喹诺酮抗生素已知具有希望的抗微生物特性。例如,用于治疗眼、耳和鼻病症的喹诺酮化合物公开于U.S. 专利号6,716,830,通过援引将其全部内容并入本文。

[0008] 非那沙星已被描述用于治疗胃螺杆菌(*H. pylori*)感染。Buissonniere等人,“Antimicrobial activity of a new fluoroquinolone, finafloxacin, against *H. Pylori* in comparison to levofloxacin”*Helicobacter*, Vol.13(5):465, Oct.2008; Matzke等人的美国专利号6,133,260。其中并未描述非那沙星的眼、耳和鼻施用。

[0009] 作为其许多应用之一,使用具有抗微生物特性的组合物对治疗眼感染比如结膜炎很重要。结膜炎能够由各种微生物引起,绝大多数情况是由于细菌和/或病毒。不幸地,结膜炎症状并不特异于传染性物的病原学,而是需要大量测试以确定致病因素或微生物。由于受感染影响的敏感组织,需要仔细选择用于治疗结膜炎的适当试剂。鉴于上述的治疗困难,需要用于治疗结膜炎的组合物,其具有广谱抗微生物特性、良性毒理学特征和/或防止触染性试剂传播的特征。

[0010] 耳感染比如具有鼓膜造孔术管(AOMT)的急性外耳炎(AOE)和急性中耳炎优选局部抗微生物组合物治疗,原因是使用口部抗微生物药带来全身性副作用风险,且有时候会无法根除所述感染并可能发展抗药性菌株。近年来观察到葡萄球菌和假单胞菌(耳感染的最常见原因)的喹诺酮抗性菌株的稳定增加。在某些领域,分离自耳感染的假单胞菌菌株中一多半是喹诺酮抗性的。参见Ballenger's *Otorhinolaryngology: Head and Neck Surgery*, Snow, J. 等人,第194页,(2009)。此外,外耳一般是酸性环境由于存在耳垢。相应地,需要在低pH有效的治疗耳感染的额外局部组合物。

### 发明概要

[0011] 本发明涉及治疗眼、耳和鼻障碍的组合物,其包含非那沙星或其药学上可接受的盐,衍生物,对映体,或水合物。在优选的实施方式中,所述组合物用于治疗眼、耳、和鼻感

染,特别是由各种细菌种类引起的感染。优选的非那沙星组合物具有酸性pH,其提供增加的抗微生物效力。额外地,本发明涉及用于治疗感染的眼、耳或鼻组织的方法,包括用包含非那沙星的组合物治疗感染的组织。

[0012] 本发明的组合物和方法用于治疗急性耳感染,特别外耳道的那些比如具有鼓膜造孔术管(AOMT)的急性外耳炎(AOE)和急性中耳炎。由于存在耳垢,外耳环境一般具有酸性pH。发明人出乎意料地发现,在酸性pH测试的情况下,包含非那沙星的组合物一般比其它喹诺酮组合物对耳感染中一般存在的微生物更为有效。在用于局部治疗外耳感染的情况下,本发明的非那沙星组合物还具有关于内耳毒性的低潜力。相应地,本发明的组合物和方法很适合局部治疗耳感染。

[0013] 某些非那沙星组合物提供增加的抗微生物活性并且可以用来治疗喹诺酮抗性微生物导致的感染。所述增加的活性据信源于非那沙星相对其它抗生素增加的效能和更佳的穿透特征的组合。眼用非那沙星组合物特别适合用于局部治疗眼感染。所述组合物能够在中性pH配制,并且保留其对普通眼病原体比如金黄色葡萄球菌的效力。

[0014] 前述的概要宽泛地描述本发明的某些实施方式的特征和技术优势。额外的特征和技术优势将描述于下文的发明详述部分。据信是本发明特征的新特征将从发明详述并联系任意附图考虑得到更佳理解。然而,本文提供的附图期望有助于说明本发明或帮助理解本发明,而不是期望限制本发明的范围。

## 附图说明

[0015] 与其中类似的编号表示类似的特征的附图结合,参考下述描述可以更完成地理解本发明及其优势,其中:

[0016] 图1a-1d是柱状图,表示耳感染的豚鼠模型的结果;

[0017] 图2是显示几种喹诺酮抗微生物药比较性角膜灌注数据的图;

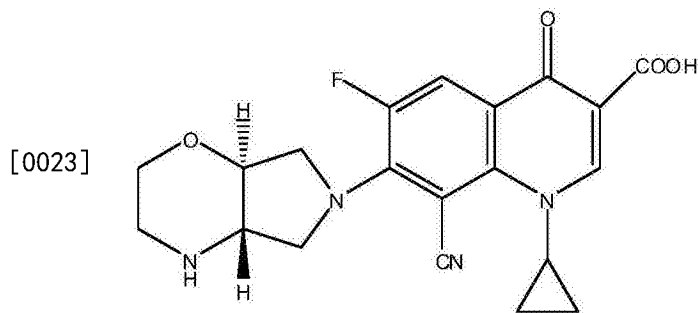
[0018] 图3表示局部给药之后非那沙星和环丙沙星在角膜组织中的眼药代动力学研究结果;

[0019] 图4表示局部给药之后非那沙星和环丙沙星在房水中的眼药代动力学研究结果;而

[0020] 图5是柱状图,表示非那沙星和环丙沙星组合物在用金黄色葡萄球菌的兔角膜炎模型研究中的结果。

[0021] 发明详述

[0022] 本发明组合物包含非那沙星或其药学上可接受的盐,衍生物,对映体,或水合物。非那沙星(8-氰基-1-环丙基-6-氟-7-[(4aS,7aS)-六氢吡咯并[3,4-b]-1,4-噁嗪-6(2H)-基]-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸)具有下述结构:



[0024] 本发明实施方式中使用的优选盐是非那沙星一盐酸盐。非对映体和对映体纯的非那沙星也优选用于本发明的实施方式中。如本文所用，术语“非那沙星”期望涵盖非那沙星及其药学上可接受的盐，衍生物，对映体，或水合物。短语“药学上可接受的”是本领域承认的且指组合物、聚合物和其它物质和/或剂型，其适于与人类和动物接触使用而无过度毒性、刺激、变态反应或其它问题或并发症，并且经本领域普通技术人员确定与合理的利益/风险比相称。

[0025] 非那沙星及其衍生物能够根据描述于Matzke等人的U.S. 专利号6,133,260的方法合成，通过援引将其内容全部并入本文。

[0026] 本发明组合物特别涉及治疗具有或有风险具有微生物组织感染的哺乳动物和人类受试者。按照本发明方法可以治疗或预防的微生物组织感染参见J.P. Sanford等人，“The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2007”37<sup>th</sup> Edition(Antimicrobial Therapy, Inc.)。可用本发明实施方式治疗的特定微生物组织感染包括由细菌、原生动物、真菌、酵母、孢子和寄生物引起的那些感染。本发明也特别涉及治疗眼、耳和鼻/窦感染的抗微生物组合物和方法。

[0027] 本发明的某些实施方式特别用于治疗眼组织感染。可以用本发明组合物和方法治疗的眼病的实例包括结膜炎，角膜炎，眼睑炎，泪囊炎，睑腺炎和角膜溃疡。本发明的方法和组合物还可以预防性地用于带来感染风险的各种眼手术操作中。

[0028] 耳和鼻/窦组织感染还可以用本发明实施方式治疗。可以用本发明组合物和方法治疗的耳病的实例包括急性外耳炎和中耳炎(其中鼓室膜已破裂或已植入鼓膜造孔术管)。可以用本发明组合物和方法治疗的鼻/窦病的实例包括鼻炎，鼻窦炎，鼻腔带菌(nasal carriage)和其中鼻或窦组织受手术影响的情况。

[0029] 本发明实施方式还可以预防性地用于预防组织受传染性物感染。在所述实施方式中，将有感染风险的组织与本发明组合物接触。

[0030] 在特别的实施方式中，将本发明组合物1天给予1次。然而，本发明组合物还可以配制用于以任意给药频率，包括每周1次，每5天1次，每3天1次，每2天1次，每天2次，每天3次，每天4次，每天5次，每天6次，每天8次，每小时，或任意更高的频率给药。取决于治疗方案，所述给药频率也可以是变化的持续时间。特定治疗方案的持续时间可以从1次给药变化至延续数月或数年的方案。本领域普通技术人员熟悉为特定适应症确定治疗方案，其包括药学有效量的非那沙星或其组合物。短语“药学上有效量”是本领域承认的术语，且指这样的试剂的量，其在掺入本发明药物组合物的情况下以任意医学治疗可行的合理益处/风险比率产生某种希望效果。有效量可以取决于如下因素变化：治疗的疾病或传染性物，给予的特定组合物，或疾病或感染物的严重性。

[0031] 除了非那沙星之外,还本发明组合物任选地包含一种或多种赋形剂。一般用于药物组合物的赋形剂包括但不限于张力剂,防腐剂,螯合剂,缓冲剂,表面活性剂和抗氧化剂。其它赋形剂包含溶剂化剂,稳定剂,舒适增进剂,聚合物,软化剂,pH-调节剂和/或润滑剂。可以用于本发明组合物的各种赋形剂包括水,水与可与水混合的溶剂的混合物,所述溶剂是比如C1-C7-链烷醇,包含0.5至5%非毒性水可溶聚合物的植物油或矿物油,天然产品,比如藻酸盐,果胶,黄蓍胶,卡拉雅胶,黄原胶,角叉莱胶,琼脂和阿拉伯胶,淀粉衍生物,比如乙酸淀粉和羟基丙基淀粉,以及其它合成的产品比如聚乙烯醇,聚乙烯基吡咯烷酮,聚乙烯甲基醚,聚环氧乙烷,优选交联的聚丙烯酸和这些产品的混合物。在优选的实施方式中,赋形剂浓度一般是非那沙星浓度的1至100倍,且赋形剂基于其对非那沙星的惰性进行选择。

[0032] 适宜的张力调节剂包括但不限于,甘露醇,氯化钠,甘油,山梨醇等。适宜的缓冲剂包括,但不限于,磷酸盐,硼酸盐,乙酸盐等。适宜的表面活性剂包括,但不限于,离子的和非离子表面活性剂,但非离子表面活性剂是优选的,RLM 100,POE 20鲸蜡硬脂醚比如**Procol**<sup>®</sup>CS20和泊洛沙姆比如**普流罗尼克**<sup>®</sup>F68。适宜的抗氧化剂包括,但不限于,亚硫酸盐,抗坏血酸盐,丁羟茴醚(BHA)和丁羟甲苯(BHT)。

[0033] 本文描述的组合物可以包含一种或多种防腐剂。所述防腐剂的实例包括对-羟基苯甲酸酯,硫代水杨酸的烷基汞盐,比如硫柳汞,硝酸苯汞,醋酸苯汞,硼酸苯汞,过硼酸钠,亚氯酸钠,羟苯酯类比如羟苯甲酯或羟苯丙酯,醇比如三氯叔丁醇,苯甲醇或苯基乙醇,胍衍生物比如聚六亚甲基双胍,过硼酸钠,或山梨酸。在某些实施方式中,组合物可以是自防腐的,因此不需要防腐剂。

[0034] 为了用于雾应用,可以使用这样的组合物,其包含适于用雾化器或本领域技术人员熟知的其它该种装置形成气雾的赋形剂。

[0035] 本发明的某些组合物在眼用上适于应用至受试者眼睛。对于眼部给药,组合物可以是溶液、悬浮液、凝胶或软膏剂。在优选的方面,包括非那沙星的组合物将配制用于以水溶液滴剂形式局部施用至眼。术语“含水”一般地表示其中赋形剂是>50%,更优选>75%和尤其是>90%重量的水的含水组合物。这些滴剂可以自可以优选无菌并从而使得不需要组合物的抑菌组分的单次给药安瓿进行递送。另选地,滴剂可以从多剂量瓶递送,该瓶可以优选包括随递送从组合物提取任意防腐剂的装置,该装置是本领域已知的。

[0036] 在其它方面,本发明组分可以作为浓缩凝胶或相似媒介物或者作为置于眼睑下的可溶解的插入物递送至眼。在其它方面,本发明组分可以作为软膏剂、油包水和水包油乳液递送至眼。

[0037] 对于眼的局部组合物,该组合物优选是等渗或稍低渗的以便对抗由蒸发和/或疾病引起的泪液的任意高渗性。这可以需要将组合物的同渗质量摩尔浓度升至或升至接近210-320毫渗摩每千克(mOsm/kg)水平的张力剂。溶液的pH可以是眼可接受的范围,3.0至8.0。本发明组合物一般具有220-320mOsm/kg,优选235-300mOsm/kg的同渗质量摩尔浓度。眼用组合物一般配制为无菌水溶液。

[0038] 在某些实施方式中,非那沙星配制于包含一种或多种泪液代用品的组合物中。各种泪液代用品是本领域已知的和包括但不限于:单体多元醇,比如,甘油,丙二醇,和乙二醇;高分子多元醇比如聚乙二醇;纤维素酯比如羟丙基甲基纤维素,羧基甲基纤维素钠和羟基丙基纤维素;葡聚糖比如右旋糖酐70;乙烯基聚合物,比如聚乙烯醇;和卡波姆,比如卡波

姆934P,卡波姆941,卡波姆940和卡波姆974P。本发明的某些组合物可以与接触镜或其它眼用产品一起使用。

[0039] 在某些实施方式中,本文组合物具有0.5-100cps,优选0.5-50cps,和最优选1-20cps的粘度。这种相对低的粘度保证产品是舒适的,不导致模糊,且在制备、转移和装填操作期间容易处理。

[0040] 为了有效治疗各种微生物感染且最小化负面效果,组合物的抗微生物活性应得以最大化,从而可以使用最小量活性成分。本发明抗微生物组合物的活性一般是抗微生物剂本身的结果;不是非那沙星的组合物组分通常几乎不导致效果。

[0041] 还预期构成本发明组合物的各成分的浓度能够变化。在优选的实施方式中,眼用组合物中的非那沙星浓度为约0.1%至1.0%w/v。特别优选实施方式,具有的非那沙星浓度为0.1%至0.5%w/v,最优选的是具有非那沙星浓度为约0.3%至0.4%w/v的实施方式。本领域技术人员理解浓度能够取决于加合、替代和/或减去给定组合物中的成分而变化。

[0042] 优选的组合物用缓冲系统来制备,该系统将组合物维持在约3至约8.0的pH,优选5.0至7.5的pH。特别优选的耳用组合物具有5.0至6.0,最优选约5.9的pH。特别优选的眼用组合物具有6.0至8.0,最优选7.5至8.0的pH。在某些实施方式中,具有匹配组合物向其施用或分配的组织生理学pH的局部组合物(特别是局部的眼用组合物,如上所述)是优选的。

[0043] 在本文方法中,可以通过本领域普通技术人员已知的任意方法向受试者给药药理学有效量的包括非那沙星的组合物。

[0044] 例如,组合物可以这样给予:局部、外用、皮内、伤口内、鼻内、经皮下、经口、吸入、注射、通过局部灌注直接浸泡靶标细胞、经由导管、或经由灌洗。

[0045] 在特别的实施方式中,将组合物外用地给予至眼表。虑及眼部给药,预期可以使用给药至眼的全部外用途径,包括局部、结膜下、眼周、眼球后、眼球筋膜囊下(subtenon)、眼内、视网膜下、后部巩膜旁、和脉络膜上给药。

[0046] 本发明组合物还可以包含抗炎剂。本发明组合物还可以含有一种或多种抗炎剂。本发明中运用的抗炎剂宽泛地定为类固醇或非甾族的。优选的类固醇抗炎剂是糖皮质激素类。用于眼、耳或鼻的糖皮质激素类包括地塞米松,氯替泼诺,利美索龙,泼尼松龙,氟米龙,氢化可的松,莫米松,氟替卡松,倍氯米松,氟尼缩松,曲安西龙和布地奈德。

[0047] 非甾族抗炎剂是:前列腺素H合成酶抑制剂(Cox I或Cox II),也称为环加氧酶类型I和类型II抑制剂,比如双氯芬酸,氟比洛芬,酮咯酸,舒洛芬,奈帕芬胺,氨芬酸,吲哚美辛,萘普生,布洛芬,溴芬酸,酮洛芬,甲氯芬那酸盐,吡罗昔康,舒林酸,甲芬那酸,二氟尼柳,奥沙普秦,托美丁,非诺洛芬,苯噻洛芬,萘丁美酮(nabumetone),依托度酸,保泰松,阿司匹林,羟布宗,NCX-4016,HCT-1026,NCX-284,NCX-456,替诺昔康和卡洛芬;环加氧酶类型II选择性抑制剂,比如NS-398,vi0xx,塞来考昔,P54,依托度酸,L-804600和S-33516;PAF拮抗剂,比如SR-27417,A-137491,ABT-299,阿帕泛,贝帕泛,米诺帕泛,E-6123,BN-50727,纽帕泛和莫地帕泛;PDE IV抑制剂,比如ariflo,托巴茶碱,咯利普兰,非明司特,吡拉米司特,西潘茶碱,CG-1088,V-11294A,CT-2820,PD-168787,CP-293121,DWP-205297,CP-220629,SH-636,BAY-19-8004,和罗氟司特;细胞因子产生抑制剂,比如NF.kappa.B转录因子的抑制剂;或本领域技术人员已知的其它抗炎剂。

[0048] 包含于本发明组合物中的抗炎剂的浓度基于所选一种或多种试剂和治疗的炎症

类型而变化。在将组合物局部施用至组织之后,浓度将足以在靶标眼、耳或鼻组织中减少炎症。该量是在本文称为“抗炎有效量”。本发明组合物一般含有约0.01至约1.0重量%的量的的一种或多种抗炎剂。

[0049] 各种耳部给药技术也是预期的。在特别的实施方式中,可以将组合物直接递送至耳道(例如:局部耳用滴剂或软膏剂;耳中或相邻耳植入的缓释装置)。外用施用途径包括组合物的耳部肌内、鼓室内腔和耳蜗内注射途径。还预期本发明的某些组合物可以配制为耳内插入或植入装置。例如,如前所述,能够通过内窥镜帮助(包括激光辅助内窥镜术来进行鼓室膜切开)注射入鼓室腔来实现组合物的递送,例如, T s u e 等人, Amer. J. Otolaryngology, Vol. 16(3):158-164, 1995; Silverstein 等人, Ear Nose Throat, Vol. 76:674-678, 1997; Silverstein 等人, Otolaryngol Head Neck Surg, Vol. 120:649-655, 1999。外用给药还能够这样实现:通过鼓室膜用细(EMG记录)针注射,通过鼓膜切开术切口放置使用留置导尿管,和通过小管形导管经由咽鼓管注射或输注。另外,组合物能够这样给予至内耳:借助熟练临床医师适当辨别和注意,将用组合物浸泡的明胶海绵或相似吸收剂和粘性产品靠中耳/内耳或相邻结构的窗膜放置。各种其它装置能够用来将组合物递送至受影响的耳室;例如,经由导管或如 U.S. 专利号 5,476,446 中举例说明,其提供为人类受试者内耳的治疗和/或诊断中特别设计的多功能设备。就用于该意图的其它装置,还可参见 U.S. 专利号 6,653,279。

[0050] 为了治疗鼻感染,能够经由本领域技术人员已知的许多方法给药本文描述的组合物。例如,所述组合物能够以微滴形式或形成气雾来给予。

### 实施例

[0051] 根据本发明实施方式制备下述实施例1-7。

[0052] 实施例1

[0053]

成分	%w/v
非那沙星	0.1至1.0
乙酸钠	0.03
乙酸	0.04
甘露醇	4.60
EDTA	0.05
纯水	补足100%

[0054] 实施例2

[0055]

成分	%w/v
非那沙星	0.10至1.0
柠檬酸	0.2
枸橼酸钠	0.1
氯化钠	0.7*
氢氧化钠/HCL	调节pH



纯水	补足100%
----	--------

[0056] 实施例3

[0057]

成分	%w/v
非那沙星	0.10至1.0
硼酸	1.0
甘露醇	3.0*
氨丁三醇/HCL	调节pH
纯水	补足100%

[0058] 实施例4

[0059]

成分	%w/v
非那沙星	0.10至1.0
硼酸	1.0
甘露醇	3.0*
羟基乙基纤维素	0.5
氨丁三醇/HCL	调节pH
纯水	补足100%

[0060] 实施例5

[0061]

成分	%w/v
非那沙星	0.10至1.0
硼酸	1.0
甘露醇	3.0*
卡波普	0.3
氨丁三醇/HCL	调节pH
纯水	补足100%

[0062] 实施例6

[0063]

成分	%w/v
非那沙星	0.33
氯化镁(六水合物)	0.3
乙酸钠(三水合物)	0.68
甘露醇	2.5
苯扎氯铵	0.01
氢氧化钠/盐酸	调节pH
纯水	补足100%

[0064] 实施例7

[0065]

成分	%w/v
非那沙星	0.10至1.0
氯化锌	0.3-1.0
磷酸钠(无水)	0.3-0.7
氯化钠	0.7*
氢氧化钠/HCL	调节pH
纯水	补足100%

[0066] \*调节同渗质量摩尔浓度为200至350mOSM/kg

[0067] 实施例8-体外抗微生物剂效力研究

[0068] 用标准体外抗微生物易感性测试(M07-08 Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically; Approved Standard-Eighth Edition(Jan 2009,Clinical and Laboratory Standards Institute),本文通过援引加入),将pH 5.8的非那沙星组合物与环丙沙星(pH 5.8)和氧氟沙星(pH 5.8和pH 7)组合物比较。用耳和眼感染中一般发现的革兰氏阳性和革兰氏阴性试验生物体来确定最小抑制性浓度(MIC<sub>50</sub>)。MIC<sub>50</sub>是阻止试验生物体生长的抗生素的最低浓度,通过缺少混浊而视觉确定。

[0069] 实验结果示于下表1(革兰氏阳性生物体)和表2(革兰氏阴性生物体)。与环丙沙星和氧氟沙星组合物相比,非那沙星组合物对于全部测试的革兰氏阳性生物体显示较低MIC<sub>50</sub>浓度。

[0070] 表1-革兰氏阳性细菌

[0071]

生物体	非那沙星, pH5.8 MIC <sub>50</sub> (µg/mL)	环丙沙星, pH 5.8 MIC <sub>50</sub> (µg/mL)	氧氟沙星, pH 5.8 MIC <sub>50</sub> (µg/mL)	氧氟沙星, pH 7 MIC <sub>50</sub> (µg/mL)
金黄色葡萄球菌-环丙沙星抗性(N=12)	4	128	64	32
金黄色葡萄球菌-环丙沙星敏感(N=8)	0.016	1	1	0.25
表皮葡萄球菌-环丙沙星抗性(N=12)	2	128	32	16
表皮葡萄球菌-环丙沙星敏感(N=8)	0.016	0.5	1	0.25
链球菌肺炎(N=10)	0.25	1	2	1
粪肠球菌(N=10)	8	128	16	128

[0072] 表2-革兰氏阴性细菌

[0073]

生物体	非那沙星, pH5.8 MIC <sub>50</sub> (µg/mL)	环丙沙星, pH 5.8 MIC <sub>50</sub> (µg/mL)	氧氟沙星, pH 5.8 MIC <sub>50</sub> (µg/mL)	氧氟沙星, pH 7 MIC <sub>50</sub> (µg/mL)
绿脓杆菌-环丙沙星抗性 (N=11)	16	64	256	64
绿脓杆菌-环丙沙星敏感(N=14)	1	1	4	2
耳假单胞菌 (N=10)	0.125	0.25	1	0.25
流感杆菌(N=10)	0.008	0.016	0.031	0.031
大肠杆菌(N=10)	4	256	512	16
奇异变形菌(N=10)	0.25	0.125	0.5	0.125

[0074] 实施例9-体内急性外耳炎(AOE)模型

[0075] 用绿脓杆菌(*Pseudomonas aeruginosa*)在急性外耳炎(AOE)的豚鼠模型中将非那沙星试验组合物(0.3%, 0.03%, 和0.003%)与氧氟沙星(0.3%和0.03%)和环丙沙星组合物(**CILOXAN**<sup>®</sup>, Alcon Laboratories公司(0.3%环丙沙星盐酸盐), 0.03%和0.003%)比较。稍微擦破豚鼠耳部, 将200µl绿脓杆菌(细菌培养物(10<sup>8</sup>CFU)滴注入各耳中。用盐水灌洗各耳, 并铺板于假单胞菌分离培养基上。图1a-1d概括这些研究的结果。

[0076] 如图1a所示, 用两种分开剂量的试验组合物, 非那沙星的0.3%组合物几乎完全根除假单胞菌。较低浓度非那沙星组合物(0.03%和0.003%)仍在模型中实现很显著的假单胞菌的5-6log的减少。在概括于图1a的测试中, 非那沙星和环丙沙星表现相同良好。在单次给药研究中, 也将非那沙星与氧氟沙星和环丙沙星组合物相比。图1b显示, 在单次给药研究中0.3%非那沙星组合物几乎完全根除假单胞菌。使用较低浓度组合物(0.03%, 示于图1c), 非那沙星在单次给药研究中实现4log CFU减少。在该研究中, 非那沙星组合物与环丙沙星组合物表现同样良好, 并且比氧氟沙星组合物更佳。图1d展示, 在0.03%和0.3%非那沙星组合物中使用防腐剂(BAC)与自防腐组合物相比不影响非那沙星对假单胞菌的效力。

[0077] 实施例10-眼药代动力学研究

[0078] 图2展示, 用离体模型的情况下, 几种喹诺酮抗微生物药(包括非那沙星)的比较性角膜灌注数据。在模型中比较pH 7.3的4种喹诺酮抗微生物药的0.1mM试验溶液。如图2所示, 非那沙星试验组合物具有比环丙沙星试验组合物更佳的角膜灌注特性, 并且展示相对氧氟沙星试验组合物更少的灌注。

[0079] 图3和4展示, 局部给药非那沙星和环丙沙星组合物之后的眼药代动力学研究结果。该研究运用的新西兰白兔, 且双侧滴注45µl的0.3%试验组合物。如图3和4分别所示, 非那沙星和环丙沙星的角膜间质和房水组织浓度在较晚的时间点均可比拟, 而环丙沙星组合物在滴注法后立即引起更高的浓度。

[0080] 实施例11-体内角膜炎研究

[0081] 在兔角膜炎模型中, 将具有不同缓冲剂和pH特征的两种0.33%非那沙星眼用组合物与**CILOXAN**<sup>®</sup>相比。新西兰白兔接受角膜注射100CFU的金黄色葡萄球菌。用45µl试验

组合物每小时局部治疗兔子1次,自感染后4小时开始(共6次治疗)。在最终试验治疗之后1小时,收获角膜并培养有活力的细胞。如图5所示,在角膜炎模型中,与**CILOXAN**<sup>®</sup>组合物类似,非那沙星组合物均展示金黄色葡萄球菌log减少。在用绿脓杆菌的相似试验中,非那沙星组合物与**CILOXAN**<sup>®</sup>相比展示较低的假单胞菌CFU减少。

[0082] 实施例12-体内耳毒性研究

[0083] 下表3展示在两种动物模型(毛丝鼠和兔)中进行的毒性测试的结果。在所用动物模型中,经测试的非那沙星组合物不展示内耳或外耳刺激。

[0084] 表3

[0085]

种类	剂量	治疗组	结果
毛丝鼠	0.5 mL 单次给药, 72 小时扩展观察	媒介物 pH 5.5 (无 Mg 或 Zn) 媒介物, 含 0.13% ZnCl <sub>2</sub> 0.3%非那沙星和 0.13%ZnCl <sub>2</sub> 媒介物, 含 0.13% MgCl <sub>2</sub> 0.3%非那沙星, 含 0.13% MgCl <sub>2</sub>	在非那沙星组的任意媒介物中都未显示内耳毒性
兔	0.2 mL bid 持续 7 天, 随后 7 天观察	盐水 媒介物 pH 5.7 (共 0.3% Mg 和 BAC) 媒介物, pH 7.5 0.3%非那沙星, pH 5.7 0.3%非那沙星, pH 7.5 0.6%非那沙星, pH 7.5 1.0%非那沙星, pH 7.5	未显示非那沙星的显著外耳刺激

[0086] 本发明及其实施方式已得到详细描述。然而,本发明范围并不期望局限于描述于说明书的任意方法、制剂、物质组合物、化合物、设备、方法和/或步骤的具体实施方式。可以公开材料的各种修饰、取代和变化而不背离本发明的主旨和/或必要特征。相应地,本领域技术人员将从公开容易地理解根据本发明的所述有关实施方式中可以使用如本文描述的实施方式中的那些发挥基本上相同的功能或实现基本上相同的结果的后续修饰、取代和/或变化。因此,下述权利要求期望在其范围中涵盖对本文公开的方法、制剂、物质组合物、化合物、设备、方法和/或步骤的修饰、取代和变化。

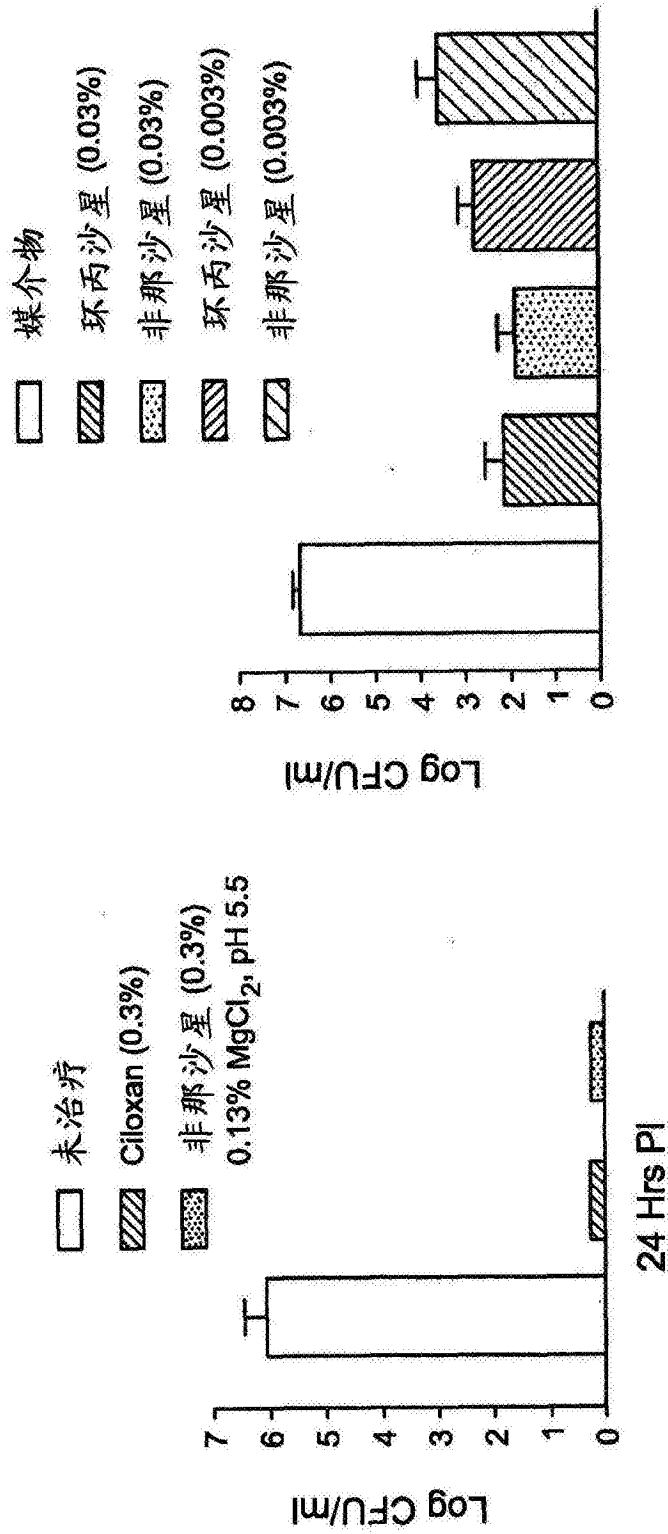


图1a

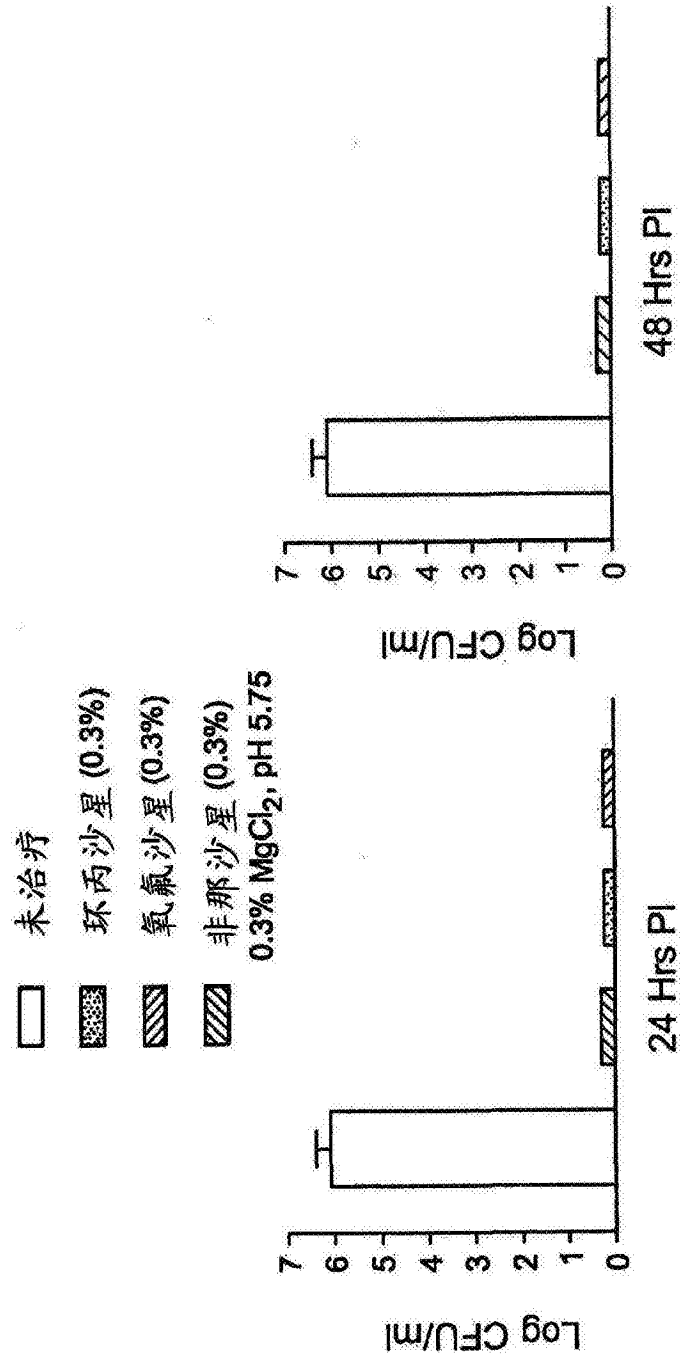


图1b

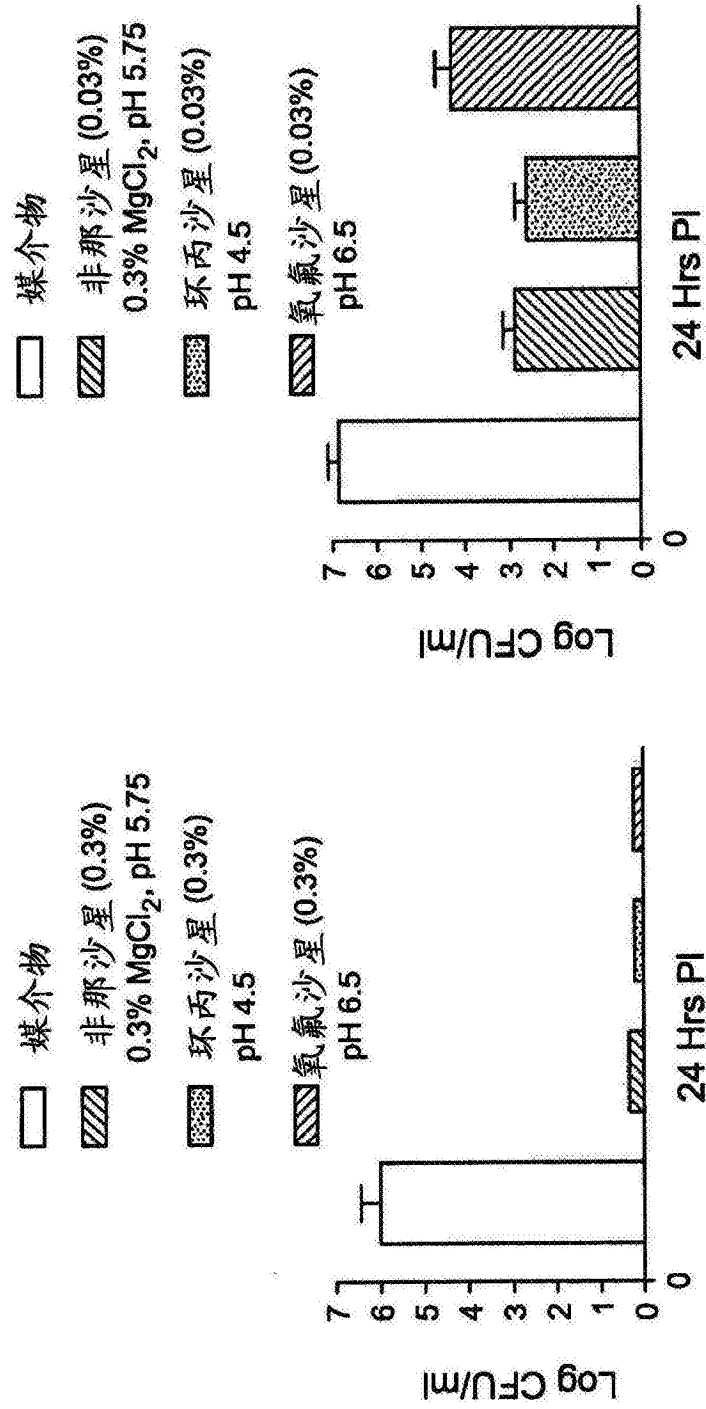


图1c

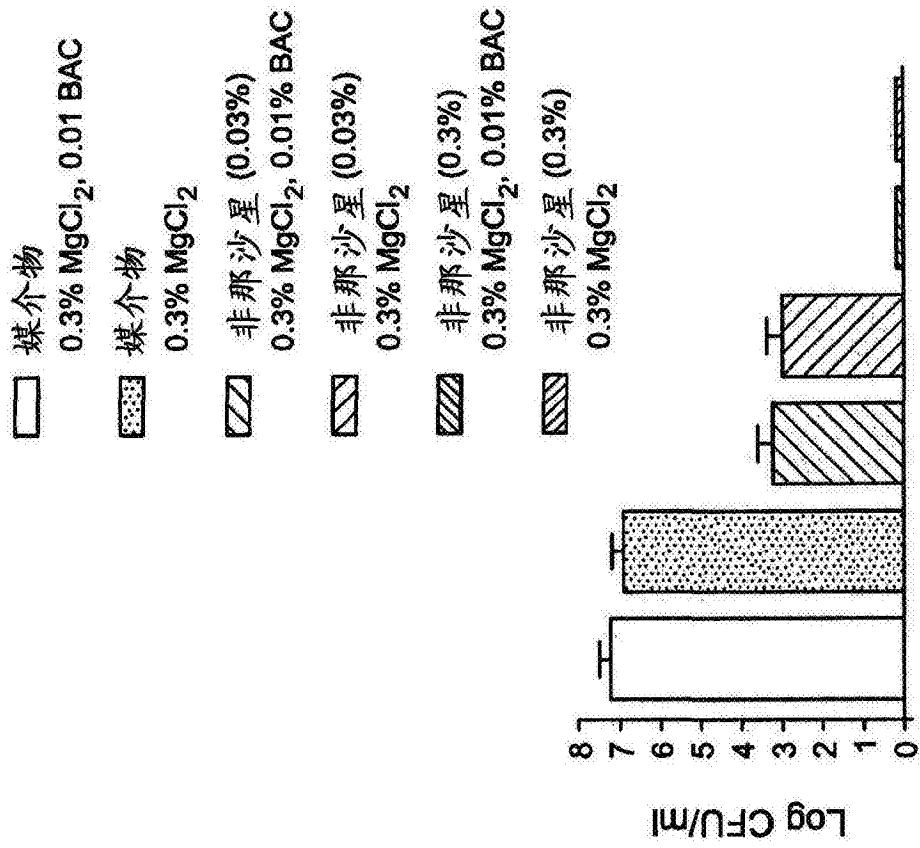


图1d



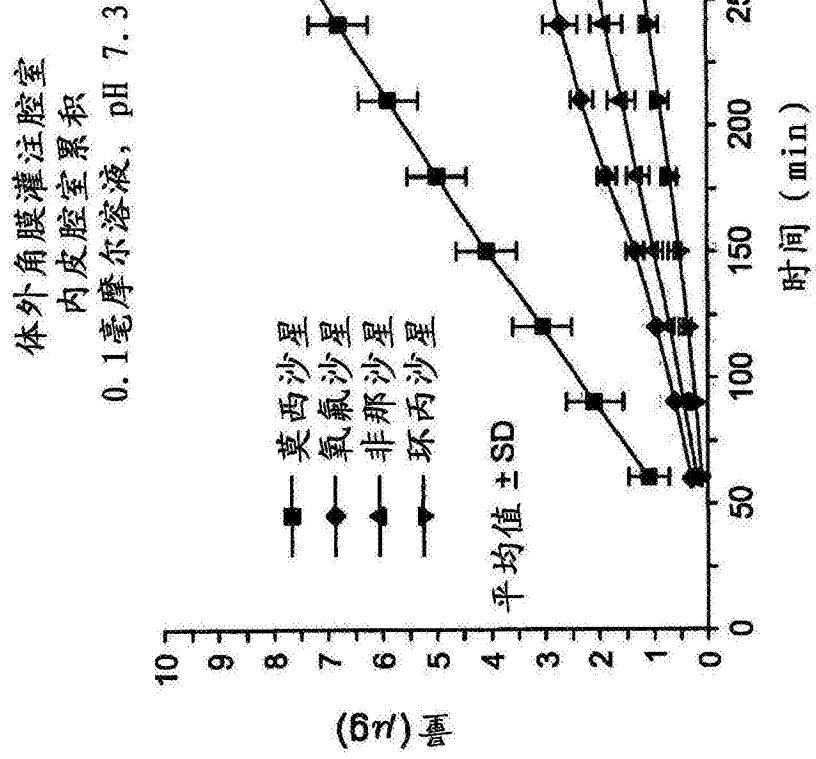


图2

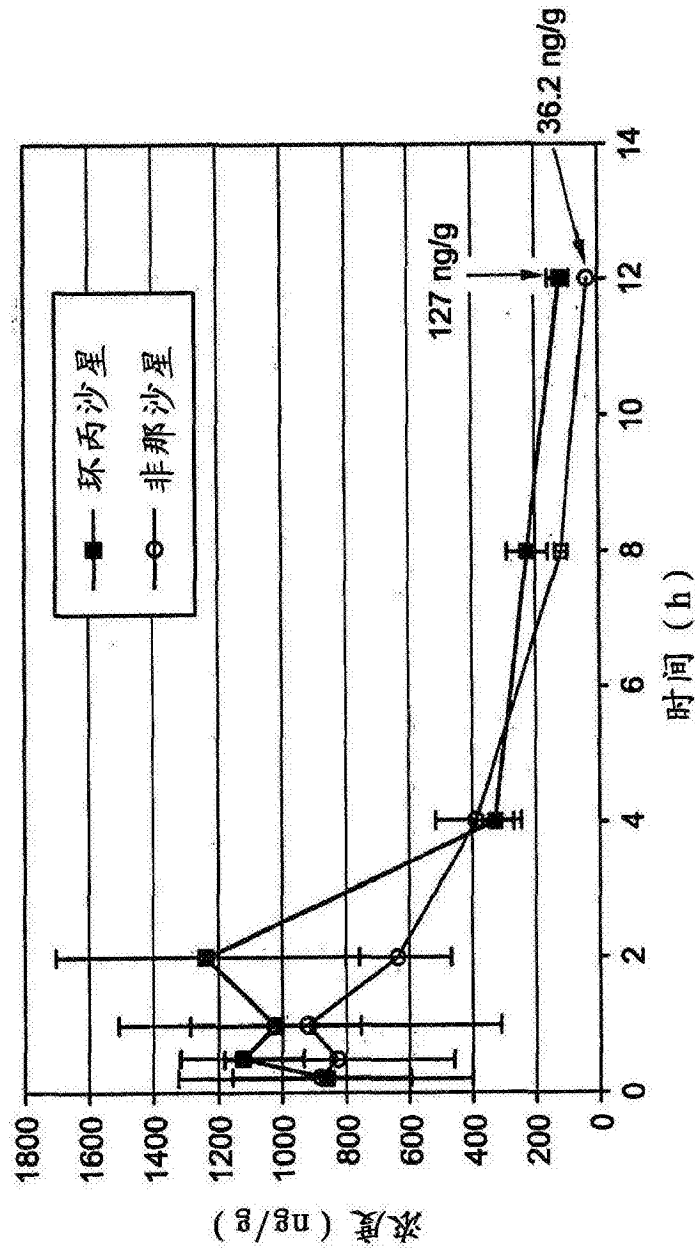


图3

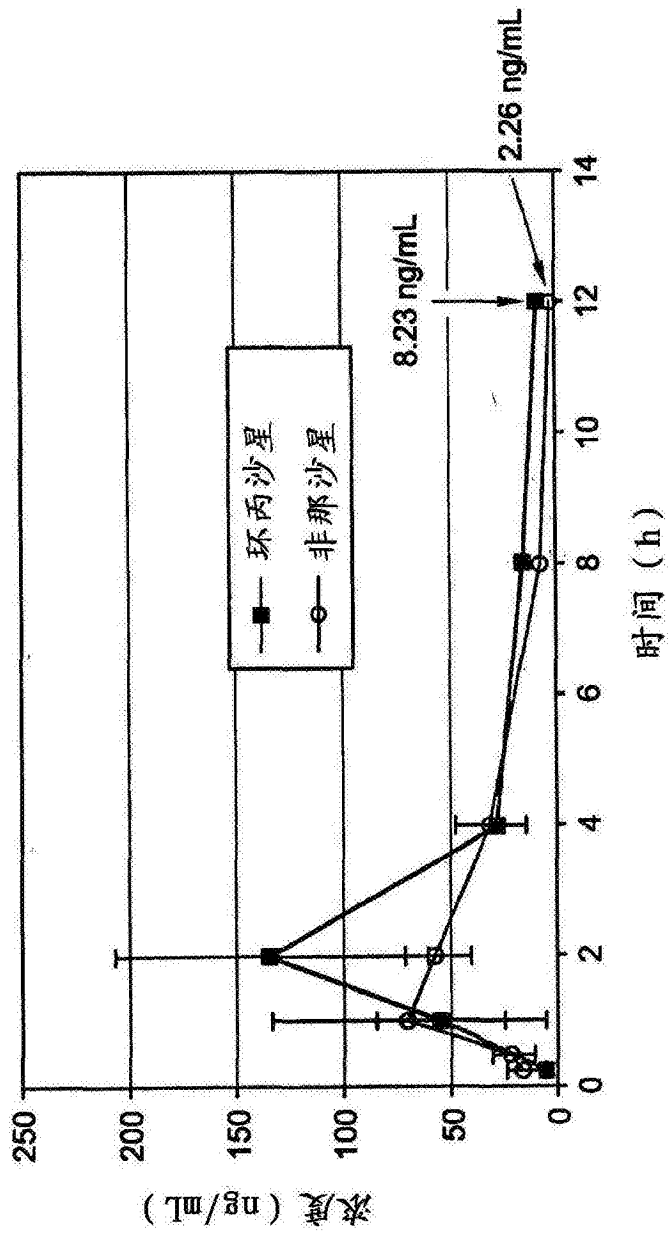


图4

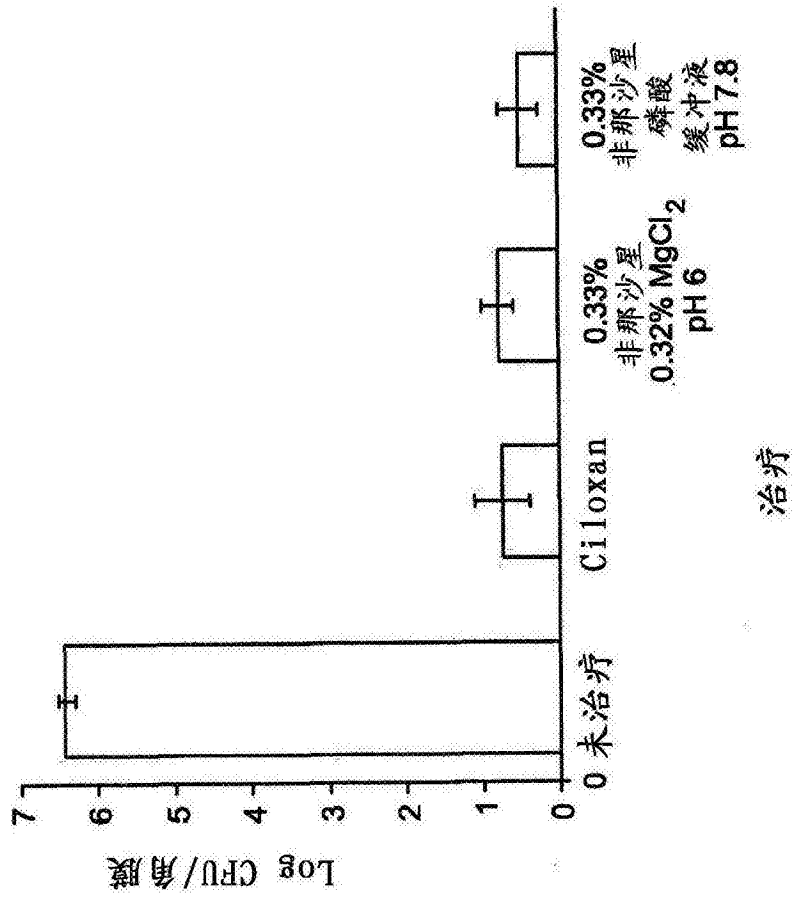


图5