



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102724983 A

(43) 申请公布日 2012. 10. 10

(21) 申请号 201080048091. 6

代理人 申基成 郑霞

(22) 申请日 2010. 09. 03

(51) Int. Cl.

(30) 优先权数据

A61K 31/5383 (2006. 01)

61/240, 092 2009. 09. 04 US

A61K 33/06 (2006. 01)

61/249, 231 2009. 10. 06 US

A61K 9/12 (2006. 01)

A61P 11/00 (2006. 01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

2012. 04. 24

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2010/047903 2010. 09. 03

(87) PCT申请的公布数据

W02011/029059 EN 2011. 03. 10

(71) 申请人 MPEX 医药有限公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 杰弗里·S·洛蒂特

伊丽莎白·E·摩根

迈克·N·达德利

戴维·C·格里菲斯

奥尔加·洛莫夫思卡亚

(74) 专利代理机构 北京安信方达知识产权代理

有限公司 11262

权利要求书 7 页 说明书 55 页 附图 11 页

(54) 发明名称

雾化左氧氟沙星治疗囊性纤维化的用途

(57) 摘要

本发明涉及治疗囊性纤维化的方法, 该方法包括向需要其的人施用包含左氧氟沙星或氧氟沙星和二价或三价阳离子的气溶胶溶液。本发明特别涉及对人施用气溶胶溶液, 其中所述人患有包含铜绿假单胞菌 (*P. aeruginosa*) 的肺部感染。

1. 一种治疗人的囊性纤维化的方法,其中所述人患有包括铜绿假单胞菌的肺部感染,所述方法包括向需要其的所述人施用包含左氧氟沙星或氧氟沙星和二价或三价阳离子的溶液的气溶胶,以实现将所述人的痰中的铜绿假单胞菌密度减少至少 40%。

2. 根据权利要求 1 所述的方法,包括实现将所述人的痰中的铜绿假单胞菌密度减少至少 70%。

3. 根据权利要求 1 所述的方法,包括实现将所述人的痰中的铜绿假单胞菌密度减少至少 90%。

4. 根据权利要求 1 所述的方法,包括实现将所述人的痰中的铜绿假单胞菌密度减少至少 97%。

5. 根据权利要求 1 所述的方法,包括实现将所述人的痰中的铜绿假单胞菌密度减少至少 $0.25\log_{10}\text{CFU/g}$ 痰。

6. 根据权利要求 1 所述的方法,包括实现将所述人的痰中的铜绿假单胞菌密度减少至少 $0.50\log_{10}\text{CFU/g}$ 痰。

7. 根据权利要求 1 所述的方法,包括实现将所述人的痰中的铜绿假单胞菌密度减少至少 $1.0\log_{10}\text{CFU/g}$ 痰。

8. 根据权利要求 1 所述的方法,包括实现将所述人的痰中的铜绿假单胞菌密度减少至少 $1.5\log_{10}\text{CFU/g}$ 痰。

9. 根据权利要求 1 所述的方法,包括实现将所述人的痰中的铜绿假单胞菌密度减少至少 $1.8\log_{10}\text{CFU/g}$ 痰。

10. 一种治疗人的囊性纤维化的方法,所述方法包括向需要其的所述人施用包含左氧氟沙星或氧氟沙星和二价或三价阳离子的溶液的气溶胶以实现 FEV_1 增加至少 2% 且 FEF_{25-75} 增加至少 5%。

11. 根据权利要求 10 所述的方法,包括实现 FEV_1 增加至少 5% 且 FEF_{25-75} 增加至少 10%。

12. 根据权利要求 10 所述的方法,包括实现 FEV_1 增加至少 7% 且 FEF_{25-75} 增加至少 15%。

13. 根据权利要求 10 所述的方法,包括实现 FEV_1 增加至少 10% 且 FEF_{25-75} 增加至少 20%。

14. 根据权利要求 10 所述的方法,包括实现 FEV_1 增加至少 0.05L 且 FEF_{25-75} 增加至少 0.05L。

15. 根据权利要求 10 所述的方法,包括实现 FEV_1 增加至少 0.10L 且 FEF_{25-75} 增加至少 0.10L。

16. 根据权利要求 10 所述的方法,包括实现 FEV_1 增加至少 0.15L 且 FEF_{25-75} 增加至少 0.15L。

17. 根据权利要求 10 所述的方法,包括实现 FEV_1 增加至少 0.20L 且 FEF_{25-75} 增加至少 0.20L。

18. 根据权利要求 10 所述的方法,包括实现 FEV_1 增加至少 0.25L 且 FEF_{25-75} 增加至少 0.25L。

19. 根据权利要求 10 所述的方法,包括实现 FEF_{25-75} 增加至少 0.27L。

20. 一种治疗人的囊性纤维化的方法,所述方法包括向需要其的所述人施用包含左氧氟沙星或氧氟沙星和二价或三价阳离子的溶液的气溶胶,以实现危害比小于 1.0,其中所述危害比表示对其他抗假单胞菌抗微生物剂的需要减少。

21. 根据权利要求 20 所述的方法,其中所述危害比小于 0.8。

22. 根据权利要求 20 所述的方法,其中所述危害比小于 0.6。

23. 根据权利要求 20 所述的方法,其中所述危害比小于 0.4。

24. 根据权利要求 20 所述的方法,其中所述危害比小于 0.3。

25. 一种治疗正在通过吸入施用选自由链球菌 DNA 酶 α 、阿奇霉素、沙丁胺醇、胰脂肪酶、氯化钠、施立泰和 ADEK 中的一种或多种组成的组的药剂的人的囊性纤维化的方法,所述方法包括向所述人施用包含左氧氟沙星或氧氟沙星和二价或三价阳离子的溶液的气溶胶。

26. 根据权利要求 25 所述的方法,其中所述药剂选自由沙丁胺醇、胰脂肪酶、施立泰和 ADEK 组成的组。

27. 根据权利要求 25 所述的方法,其中所述人患有包含铜绿假单胞菌的肺部感染。

28. 根据权利要求 27 所述的方法,包括实现将所述人的痰中的铜绿假单胞菌密度减少至少 $0.25 \log_{10} \text{CFU/g}$ 痰。

29. 根据权利要求 27 所述的方法,包括实现将所述人的痰中的铜绿假单胞菌密度减少至少 $0.50 \log_{10} \text{CFU/g}$ 痰。

30. 根据权利要求 27 所述的方法,包括实现将所述人的痰中的铜绿假单胞菌密度减少至少 $1.01 \log_{10} \text{CFU/g}$ 痰。

31. 一种治疗人的囊性纤维化的方法,其中所述人患有包含铜绿假单胞菌的肺部感染,所述方法包括向需要其的所述人重复施用包含左氧氟沙星或氧氟沙星和二价或三价阳离子的溶液的气溶胶,其中所述重复施用不会导致所述人体内的所述铜绿假单胞菌菌株的最小抑制浓度 (MIC) 增加多于 16 倍,所述铜绿假单胞菌菌株相对于其他铜绿假单胞菌菌株具有最高 MIC。

32. 根据权利要求 31 所述的方法,其中所述重复施用不会导致所述人体内的所述铜绿假单胞菌菌株的最小抑制浓度 (MIC) 增加多于 8 倍,所述铜绿假单胞菌菌株相对于其他铜绿假单胞菌菌株具有最高 MIC。

33. 根据权利要求 31 所述的方法,其中所述重复施用不会导致所述人体内的所述铜绿假单胞菌菌株的最小抑制浓度 (MIC) 增加多于 4 倍,所述铜绿假单胞菌菌株相对于其他铜绿假单胞菌菌株具有最高 MIC。

34. 一种治疗人的囊性纤维化的方法,其中所述人患有包含铜绿假单胞菌的肺部感染,所述方法包括向需要其的所述人重复施用包含左氧氟沙星或氧氟沙星和二价或三价阳离子的溶液的气溶胶以实现 CFQ-R 呼吸领域增加大于 1。

35. 根据权利要求 34 所述的方法,其中所述 CFQ-R 呼吸领域增加大于 2。

36. 根据权利要求 34 所述的方法,其中所述 CFQ-R 呼吸领域增加大于 3。

37. 根据权利要求 34 所述的方法,其中所述 CFQ-R 呼吸领域增加大于 4。

38. 根据权利要求 34 所述的方法,其中所述 CFQ-R 呼吸领域增加大于 5。

39. 一种减少患有囊性纤维化的人的小气道阻力的方法,所述方法包括向需要其

的所述人施用包含左氧氟沙星或氧氟沙星和二价或三价阳离子的溶液的气溶胶以实现 FEF25-75 增加至少 5%。

40. 根据权利要求 39 所述的方法,包括实现 FEF25-75 增加至少 10%。

41. 根据权利要求 39 所述的方法,包括实现 FEF25-75 增加至少 15%。

42. 根据权利要求 39 所述的方法,包括实现 FEF25-75 增加至少 20%。

43. 根据权利要求 39 所述的方法,包括实现 FEF25-75 增加至少 0.05L。

44. 根据权利要求 39 所述的方法,包括实现 FEF25-75 增加至少 0.10L。

45. 根据权利要求 39 所述的方法,包括实现 FEF25-75 增加至少 0.15L。

46. 根据权利要求 39 所述的方法,包括实现 FEF25-75 增加至少 0.20L。

47. 根据权利要求 39 所述的方法,包括实现 FEF25-75 增加至少 0.25L。

48. 根据权利要求 39 所述的方法,包括实现 FEF25-75 增加至少 0.27L。

49. 一种对人施用左氧氟沙星或氧氟沙星的方法,所述方法包括向所述人重复施用包含左氧氟沙星或氧氟沙星和二价或三价阳离子的溶液的气溶胶,其中所述重复施用不会导致关节痛的发病。

50. 根据权利要求 49 所述的方法,其中至少每天一次重复所述施用持续 14 天。

51. 根据权利要求 49 所述的方法,其中至少每天一次重复所述施用持续 28 天。

52. 根据权利要求 49 所述的方法,其中至少每天一次重复所述施用持续 35 天。

53. 根据权利要求 49 所述的方法,其中至少每天两次重复所述施用持续 14 天。

54. 根据权利要求 49 所述的方法,其中至少每天两次重复所述施用持续 28 天。

55. 根据权利要求 49 所述的方法,其中至少每天两次重复所述施用持续 35 天。

56. 一种治疗人的囊性纤维化的方法,其中所述人患有包含铜绿假单胞菌的肺部感染且所述人具有小于 1.5m² 的体表面积,所述方法包括向需要其的所述人施用包含左氧氟沙星或氧氟沙星和二价或三价阳离子的溶液的气溶胶以实现剂量标准化血清 AUC 至少 20 (ng. h/L) /mg 剂量。

57. 根据权利要求 56 所述的方法,其中所述气溶胶包括至少 80mg 左氧氟沙星或氧氟沙星,且其中每天重复所述施用持续至少 14 天。

58. 根据权利要求 56 所述的方法,其中所述气溶胶包括至少 120mg 左氧氟沙星或氧氟沙星,且其中每天重复所述施用持续至少 14 天。

59. 根据权利要求 56 所述的方法,其中所述气溶胶包括至少 180mg 左氧氟沙星或氧氟沙星,且其中每天重复所述施用持续至少 14 天。

60. 根据权利要求 56 所述的方法,其中所述气溶胶包括至少 240mg 左氧氟沙星或氧氟沙星,且其中每天重复所述施用持续至少 14 天。

61. 根据权利要求 56 所述的方法,包括实现剂量标准化血清 AUC 至少 20 (ng. h/L) /mg 剂量。

62. 根据权利要求 56 所述的方法,包括实现剂量标准化血清 AUC 至少 40 (ng. h/L) /mg 剂量。

63. 根据权利要求 56 所述的方法,包括实现剂量标准化血清 AUC 至少 60 (ng. h/L) /mg 剂量。

64. 根据权利要求 56 所述的方法,包括实现剂量标准化血清 AUC 至少 80 (ng. h/L) /mg

剂量。

65. 根据权利要求 56 所述的方法, 包括实现剂量标准化血清 AUC 至少 100 (ng. h/L) /mg 剂量。

66. 一种治疗人的囊性纤维化的方法, 其中所述人患有包含铜绿假单胞菌的肺部感染且所述人具有小于 1.5m^2 的体表面积, 所述方法包括向需要其的所述人施用包含左氧氟沙星或氧氟沙星和二价或三价阳离子的溶液的气溶胶以实现剂量标准化血清 C_{max} 大于 $2\text{ }\mu\text{g/L/mg}$ 施用剂量。

67. 根据权利要求 66 所述的方法, 包括实现剂量标准化血清 C_{max} 大于 $4\text{ }\mu\text{g/L/mg}$ 施用剂量。

68. 根据权利要求 66 所述的方法, 包括实现剂量标准化血清 C_{max} 大于 $6\text{ }\mu\text{g/L/mg}$ 施用剂量。

69. 根据权利要求 66 所述的方法, 包括实现剂量标准化血清 C_{max} 大于 $8\text{ }\mu\text{g/L/mg}$ 施用剂量。

70. 根据权利要求 66 所述的方法, 包括实现剂量标准化血清 C_{max} 大于 $14\text{ }\mu\text{g/L/mg}$ 施用剂量。

71. 根据权利要求 56 或 66 所述的方法, 其中所述人的年龄小于 15 岁。

72. 根据权利要求 56 或 66 所述的方法, 其中所述人的年龄小于 12 岁。

73. 根据权利要求 56 或 66 所述的方法, 其中所述人的年龄小于 10 岁。

74. 根据权利要求 56 或 66 所述的方法, 其中所述人包括小于 55kg 的质量。

75. 根据权利要求 56 或 66 所述的方法, 其中所述人包括小于 45kg 的质量。

76. 根据权利要求 56 或 66 所述的方法, 其中所述人包括小于 35kg 的质量。

77. 根据权利要求 56 或 66 所述的方法, 其中所述人包括小于 25kg 的质量。

78. 根据权利要求 1、10、20、25、31、34、39、49、56 和 66 任一项所述的方法, 其中所述溶液主要由左氧氟沙星或氧氟沙星和所述二价或三价阳离子组成。

79. 根据权利要求 1、10、20、25、31、34、39、49、56 和 66 任一项所述的方法, 其中所述溶液不包括乳糖。

80. 根据权利要求 1、10、20、25、31、34、39、49、56 和 66 任一项所述的方法, 其中所述溶液包括从约 50mM 至约 400mM 的二价或三价阳离子浓度, 和从约 50mg/ml 至约 200mg/ml 之间的左氧氟沙星或氧氟沙星浓度。

81. 根据权利要求 1、10、20、25、31、34、39、49、56 和 66 任一项所述的方法, 其中所述溶液包括从约 100mM 至约 300mM 的二价或三价阳离子浓度, 和从约 75mg/ml 至约 150mg/ml 之间的左氧氟沙星或氧氟沙星浓度。

82. 根据权利要求 1、10、20、25、31、34、39、49、56 和 66 任一项所述的方法, 其中所述溶液包括从约 150mM 至约 250mM 的二价或三价阳离子浓度, 和从约 90mg/ml 至约 125mg/ml 之间的左氧氟沙星或氧氟沙星浓度。

83. 根据权利要求 1、10、20、25、31、34、39、49、56 和 66 任一项所述的方法, 其中所述溶液包括从约 300mOsmol/kg 至约 500mOsmol/kg 的重量克分子渗透浓度, 和从约 5 至约 8 的 pH。

84. 根据权利要求 1、10、20、25、31、34、39、49、56 和 66 任一项所述的方法, 其中所述溶

液包括从约 350mOsmol/kg 至约 425mOsmol/kg 的重量克分子渗透浓度,和从约 5 至约 6.5 的 pH。

85. 根据权利要求 1、10、20、25、31、34、39、49、56 和 66 任一项所述的方法,其中所述溶液包括从约 5.5 至约 6.5 的 pH。

86. 根据权利要求 1、10、20、25、31、34、39、49、56 和 66 任一项所述的方法,其中所述二价或三价阳离子选自镁、钙、锌、铜、铝和铁。

87. 根据权利要求 1、10、20、25、31、34、39、49、56 和 66 任一项所述的方法,其中所述溶液包括氯化镁。

88. 根据权利要求 1、10、20、25、31、34、39、49、56 和 66 任一项所述的方法,其中所述溶液包括约 90mg/ml 至约 110mg/ml 之间的左氧氟沙星或氧氟沙星浓度、约 175mM 至约 225mM 之间的氯化镁浓度、约 5 至约 7 之间的 pH;约 300mOsmol/kg 至约 500mOsmol/kg 之间的重量克分子渗透浓度且不含乳糖。

89. 根据权利要求 1、10、20、25、31、34、39、49、56 和 66 任一项所述的方法,其中所述气溶胶包括从约 2 微米至约 5 微米的总气体动力学中位数直径,几何标准差小于或等于约 2.5 微米。

90. 根据权利要求 1、10、20、25、31、34、39、49、56 和 66 任一项所述的方法,其中所述气溶胶包括从约 2.5 微米至约 4.5 微米的总气体动力学中位数直径,几何标准差小于或等于约 1.8 微米。

91. 根据权利要求 1、10、20、25、31、34、39、49、56 和 66 任一项所述的方法,其中所述气溶胶包括从约 2.8 微米至约 4.3 微米的总气体动力学中位数直径,几何标准差小于或等于约 2 微米。

92. 根据权利要求 1、10、20、25、31、34、39、49、56 和 66 任一项所述的方法,包括用振动式网孔式雾化器产生气溶胶。

93. 根据权利要求 1、10、20、25、31、34、39、49、56 和 66 任一项所述的方法,其中所述振动式网孔式雾化器是 PARI E-FLOW®雾化器。

94. 根据权利要求 1、10、20、25、31、34、39、49、56 和 66 任一项所述的方法,其中对肺施用至少约 20mg 左氧氟沙星或氧氟沙星。

95. 根据权利要求 1、10、20、25、31、34、39、49、56 和 66 任一项所述的方法,其中对肺施用至少约 100mg 左氧氟沙星或氧氟沙星。

96. 根据权利要求 1、10、20、25、31、34、39、49、56 和 66 任一项所述的方法,其中对肺施用至少约 125mg 左氧氟沙星或氧氟沙星。

97. 根据权利要求 1、10、20、25、31、34、39、49、56 和 66 任一项所述的方法,其中对肺施用至少约 150mg 左氧氟沙星或氧氟沙星。

98. 根据权利要求 1、10、20、25、31、34、39、49、56 和 66 任一项所述的方法,其中在少于约 10 分钟内对肺施用所述气溶胶。

99. 根据权利要求 1、10、20、25、31、34、39、49、56 和 66 任一项所述的方法,其中在少于约 5 分钟内对肺施用所述气溶胶。

100. 根据权利要求 1、10、20、25、31、34、39、49、56 和 66 任一项所述的方法,其中在少于约 3 分钟内对肺施用所述气溶胶。

101. 根据权利要求 1、10、20、25、31、34、39、49、56 和 66 任一项所述的方法,其中在少于约 2 分钟内对肺施用所述气溶胶。

102. 根据权利要求 1、10、20、25、31、34、39、49、56 和 66 任一项所述的方法,还包括共施用选自自由抗生素、支气管扩张剂、抗胆碱能药、糖皮质激素、类二十烷酸抑制剂和其组合组成的组的其他活性剂。

103. 根据权利要求 102 所述的方法,其中共施用包括吸入所述其他活性剂。

104. 根据权利要求 102 所述的方法,其中所述抗生素选自自由妥布霉素、氨基糖苷类、环丙沙星、阿奇霉素、四环素、奎奴普丁、利奈唑胺、万古霉素和氯霉素、多粘菌素 E 和其组合组成的组。

105. 根据权利要求 102 所述的方法,其中所述支气管扩张剂选自自由沙丁胺醇、左沙丁胺醇、特布他林、非诺特罗、特布他林、吡布特罗、丙卡特罗、比托特罗、利米特罗、卡布特罗、妥洛特罗、瑞普特罗、沙美特罗、福莫特罗、阿福特罗、班布特罗、克仑特罗、茚达特罗、茶碱、罗氟司特、西洛司特和其组合组成的组。

106. 根据权利要求 102 所述的方法,其中所述抗胆碱能药选自自由异丙托铵、噻托溴铵和其组合组成的组。

107. 根据权利要求 102 所述的方法,其中所述糖皮质激素选自自由强的松、氟替卡松、布地奈德、莫米松、环索奈德、倍氯米松和其组合组成的组。

108. 根据权利要求 102 所述的方法,其中所述类二十烷酸选自自由孟鲁司特、普仑司特、扎鲁司特、齐留通、雷马曲班、塞曲司特和其组合组成的组。

109. 根据权利要求 1、10、20、25、31、34、39、49、56 和 66 任一项所述的方法,包括每天一次施用所述气溶胶。

110. 根据权利要求 1、10、20、25、31、34、39、49、56 和 66 任一项所述的方法,包括每天两次施用所述气溶胶。

111. 根据权利要求 1、10、20、25、31、34、39、49、56 和 66 任一项所述的方法,其中所述肺部感染还包括选自自由以下组成的组的一种或多种细菌:荧光假单胞菌、食酸假单胞菌、产碱假单胞菌和恶臭假单胞菌、嗜麦芽糖寡养单胞菌、嗜水气单胞菌、大肠杆菌、弗氏柠檬酸杆菌、鼠伤寒沙门菌、伤寒沙门菌、副伤寒沙门菌、肠炎沙门菌、痢疾志贺菌、弗氏志贺菌、索氏志贺菌、阴沟肠杆菌、产气肠杆菌、肺炎克雷伯氏菌、产酸克雷伯氏菌、粘质沙雷氏菌、摩根氏菌、奇异变形杆菌、普通变形杆菌、产碱普罗威登斯菌、雷氏普罗威登斯菌、斯氏普罗威登斯菌、醋酸钙不动杆菌、溶血不动杆菌、小肠结肠炎耶尔森氏菌、鼠疫耶尔森氏菌、假结核耶尔森氏菌、中间耶尔森氏菌、百日咳博德特氏菌、副百日咳博德特氏菌、支气管炎博德特氏菌、流感嗜血杆菌、副流感嗜血杆菌、溶血嗜血杆菌、副溶血嗜血杆菌、杜克雷嗜血杆菌、多杀巴斯德氏菌、溶血巴斯德氏菌、幽门螺旋杆菌、胎儿弯曲杆菌、空肠弯曲杆菌、大肠弯曲杆菌、布氏疏螺旋体、霍乱弧菌、副溶血性弧菌、侵肺军团菌、单核细胞增生利斯特氏菌、淋病奈瑟球菌、脑膜炎奈瑟球菌、洋葱伯克霍尔德菌、土拉热弗朗西斯氏菌、金氏杆菌属和莫拉氏菌属。

112. 根据权利要求 1、10、20、25、31、34、39、49、56 和 66 任一项所述的方法,其中所述肺部感染还包括革兰氏阴性厌氧菌。

113. 根据权利要求 1、10、20、25、31、34、39、49、56 和 66 任一项所述的方法,其中所述

肺部感染还包括选自由脆弱拟杆菌、吉氏拟杆菌、拟杆菌 3452A 同源组、普通拟杆菌、卵形拟杆菌、多形拟杆菌、单形拟杆菌、埃氏拟杆菌和内脏拟杆菌组成的组的细菌中的一种或多种。

114. 根据权利要求 1、10、20、25、31、34、39、49、56 和 66 任一项所述的方法,其中所述肺部感染还包括革兰氏阳性菌。

115. 根据权利要求 1、10、20、25、31、34、39、49、56 和 66 任一项所述的方法,其中所述肺部感染还包括选自由白喉棒状杆菌、溃疡棒状杆菌、肺炎链球菌、无乳链球菌、化脓性链球菌、米氏链球菌;链球菌(G 类群);链球菌(C/F 类群);粪肠球菌、屎肠球菌、金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌、腐生葡萄球菌、中间葡萄球菌、猪葡萄球菌猪亚种、溶血葡萄球菌、人葡萄球菌和解糖葡萄球菌组成的组的一种或多种细菌。

116. 根据权利要求 1、10、20、25、31、34、39、49、56 和 66 任一项所述的方法,其中所述肺部感染还包括革兰氏阳性厌氧菌。

117. 根据权利要求 1、10、20、25、31、34、39、49、56 和 66 任一项所述的方法,其中所述肺部感染还包括选自由难辨梭菌、产气荚膜梭菌、破伤风梭菌和肉毒梭菌组成的组的一种或多种细菌。

118. 根据权利要求 1、10、20、25、31、34、39、49、56 和 66 任一项所述的方法,其中所述肺部感染还包括耐酸细菌。

119. 根据权利要求 1、10、20、25、31、34、39、49、56 和 66 任一项所述的方法,其中所述肺部感染还包括选自由结核分支杆菌、鸟结核分支杆菌、胞内分支杆菌和麻风分支杆菌组成的组的一种或多种细菌。

120. 根据权利要求 1、10、20、25、31、34、39、49、56 和 66 任一项所述的方法,其中所述肺部感染还包括非典型细菌。

121. 根据权利要求 1、10、20、25、31、34、39、49、56 和 66 任一项所述的方法,其中所述肺部感染还包括选自由肺炎衣原体和肺炎支原体组成的组的一种或多种细菌。

雾化左氧氟沙星治疗囊性纤维化的用途

[0001] 相关申请

[0002] 本申请要求 2009 年 9 月 4 日递交的美国临时申请第 61/240,092 号和 2009 年 10 月 6 日递交的美国临时申请第 61/249,231 号的优先权,在此通过引用明确地将其全部并入。

发明领域

[0003] 提供了治疗囊性纤维化的方法和组合物。特别地,提供了使用雾化左氧氟沙星治疗囊性纤维化的组合物和方法。

[0004] 背景

[0005] 囊性纤维化 (CF) 患者患有由细菌包括铜绿假单胞菌 (*Pseudomonas aeruginosa*) 引起的下呼吸道慢性感染。铜绿假单胞菌特别难以根除且已被认为是 CF 患者发病和死亡的主要原因。

[0006] 与全身施用相比,直接向肺气溶胶递送抗生素具有增加感染部位的局部抗生素浓度的潜力,因而增强杀菌。目前,妥布霉素吸入溶液是批准治疗具有细菌例如铜绿假单胞菌的 CF 患者的唯一气溶胶抗生素。由于形成对妥布霉素的抗性和对减少痰中细菌密度的有限作用,需要治疗患有因多重耐药细菌,包括铜绿假单胞菌引起的肺部感染的 CF 患者的改进的疗法。

[0007] 概述

[0008] 本发明的某些实施方式涉及治疗囊性纤维化的组合物、这些组合物治疗囊性纤维化的用途和治疗囊性纤维化的方法。某些这种实施方式包括使用雾化左氧氟沙星治疗囊性纤维化的组合物和方法。

[0009] 某些实施方式包括治疗人的囊性纤维化的方法,其中该人患有包括铜绿假单胞菌的肺部感染。在某些这种实施方式中,该方法包括向需要其的所述人施用包含左氧氟沙星或氧氟沙星和二价或三价阳离子的溶液的气溶胶以实现将所述人的痰中的铜绿假单胞菌密度减少至少 40%、至少 44%、至少 70%、至少 90% 和至少 97%。某些这种实施方式包括实现将所述人的痰中的铜绿假单胞菌密度减少至少 $0.25 \log_{10} \text{CFU/g}$ 痰、至少 $0.50 \log_{10} \text{CFU/g}$ 痰、至少 $1.01 \log_{10} \text{CFU/g}$ 痰、至少 $1.51 \log_{10} \text{CFU/g}$ 痰和至少 $1.81 \log_{10} \text{CFU/g}$ 痰。

[0010] 某些实施方式包括治疗人的囊性纤维化的方法,该方法包括向需要其的人施用包含左氧氟沙星或氧氟沙星和二价或三价阳离子的溶液的气溶胶以实现 FEV_1 增加至少 2% 且 FEF_{25-75} 增加至少 5%、 FEV_1 增加至少 5% 且 FEF_{25-75} 增加至少 10%、 FEV_1 增加至少 7% 且 FEF_{25-75} 增加至少 15%、和 FEV_1 增加至少 10% 且 FEF_{25-75} 增加至少 20%。

[0011] 某些实施方式包括实现 FEV_1 增加至少 0.05L 且 FEF_{25-75} 增加至少 0.05L、 FEV_1 增加至少 0.10L 且 FEF_{25-75} 增加至少 0.10L、 FEV_1 增加至少 0.15L 且 FEF_{25-75} 增加至少 0.15L、 FEV_1 增加至少 0.20L 且 FEF_{25-75} 增加至少 0.20L、和 FEV_1 增加至少 0.25L 且 FEF_{25-75} 增加至少 0.25L。某些实施方式包括实现 FEF_{25-75} 增加至少 0.27L。

[0012] 某些实施方式包括治疗人的囊性纤维化的方法,该方法包括向需要其的所述人施

用包含左氧氟沙星或氧氟沙星和二价或三价阳离子的溶液的气溶胶以实现危害比 (hazard ratio) 小于 1.0, 其中危害比表示减少的对其他抗假单胞菌抗微生物剂的需要。在某些这种实施方式中, 危害比小于 0.8、小于 0.6、小于 0.4 和小于 0.3。

[0013] 某些实施方式包括治疗正在通过吸入施用选自链球菌 DNA 酶 α 、阿奇霉素、沙丁胺醇、胰脂肪酶、氯化钠、施立泰 (seretide) 和 ADEK 中的一种或多种组成的组的药剂的人的囊性纤维化的方法, 所述方法包括向所述人施用包含左氧氟沙星或氧氟沙星和二价或三价阳离子的溶液的气溶胶。在某些实施方式中, 所述药剂选自沙丁胺醇、胰脂肪酶、施立泰和 ADEK 组成的组。在某些实施方式中, 所述人患有包含铜绿假单胞菌的肺部感染。某些实施方式包括实现将所述人的痰中的铜绿假单胞菌密度减少至少 $0.25\log_{10}\text{CFU/g}$ 痰、至少 $0.50\log_{10}\text{CFU/g}$ 痰和至少 $1.0\log_{10}\text{CFU/g}$ 痰。

[0014] 某些实施方式包括治疗人的囊性纤维化的方法, 其中该人患有包含铜绿假单胞菌的肺部感染。某些这种实施方式包括向需要其的所述人重复施用包含左氧氟沙星或氧氟沙星和二价或三价阳离子的溶液的气溶胶, 其中重复施用不会导致所述人体内的铜绿假单胞菌菌株的最小抑制浓度 (MIC) 增加多于 16 倍, 所述铜绿假单胞菌菌株相对于其他铜绿假单胞菌菌株具有最高 MIC。在某些实施方式中, 重复施用不会导致所述人体内的铜绿假单胞菌菌株的最小抑制浓度 (MIC) 增加多于 8 倍, 所述铜绿假单胞菌菌株相对于其他铜绿假单胞菌菌株具有最高 MIC。在某些实施方式中, 重复施用不会导致所述人体内的铜绿假单胞菌菌株的最小抑制浓度 (MIC) 增加多于 4 倍, 所述铜绿假单胞菌菌株相对于其他铜绿假单胞菌菌株具有最高 MIC。

[0015] 某些实施方式包括治疗人的囊性纤维化的方法, 其中所述人患有包含铜绿假单胞菌的肺部感染。某些这种实施方式包括向需要其的所述人重复施用包含左氧氟沙星或氧氟沙星和二价或三价阳离子的溶液的气溶胶以实现 CFQ-R 呼吸领域 (respiratory domain) 增加大于 1、大于 2、大于 3、大于 4 和大于 5。

[0016] 某些实施方式包括减少患有囊性纤维化的人体内的小气道阻力的方法, 该方法包括向需要其的所述人施用包含左氧氟沙星或氧氟沙星和二价或三价阳离子的溶液的气溶胶以实现 FEF₂₅₋₇₅ 增加至少 5%、至少 10%、至少 15% 和至少 20%。某些实施方式包括实现 FEF₂₅₋₇₅ 增加至少 0.05L、至少 0.10L、至少 0.15L、至少 0.20L、至少 0.25L 和至少 0.27L。

[0017] 某些实施方式包括对人施用左氧氟沙星或氧氟沙星的方法, 该方法包括向所述人重复施用包含左氧氟沙星或氧氟沙星和二价或三价阳离子的溶液的气溶胶, 其中所述重复施用不会导致关节痛的发病。在某些方法中, 至少每天一次持续 14 天、至少每天一次持续 28 天和至少每天一次持续 35 天地重复施用。在某些这种方法中, 至少每天两次持续 14 天、至少每天两次持续 28 天和至少每天两次持续 35 天地重复施用。

[0018] 某些实施方式包括治疗人的囊性纤维化的方法, 其中所述人患有包含铜绿假单胞菌的肺部感染且所述人具有小于 1.5m^2 的体表面积。某些这种方法包括向需要其的所述人施用包含左氧氟沙星或氧氟沙星和二价或三价阳离子的溶液的气溶胶以实现剂量标准化血清 AUC 至少 $20(\text{ng}\cdot\text{h/L})/\text{mg}$ 剂量。在某些实施方式中, 持续至少 14 天地每天重复施用包含至少 80mg、120mg、180mg 和 240mg 左氧氟沙星或氧氟沙星的量的气溶胶。某些实施方式包括实现剂量标准化血清 AUC 至少 $20(\text{ng}\cdot\text{h/L})/\text{mg}$ 剂量、至少 $40(\text{ng}\cdot\text{h/L})/\text{mg}$ 剂量、至少 $60(\text{ng}\cdot\text{h/L})/\text{mg}$ 剂量、至少 $80(\text{ng}\cdot\text{h/L})/\text{mg}$ 剂量和至少 $100(\text{ng}\cdot\text{h/L})/\text{mg}$ 剂量。

[0019] 某些实施方式包括治疗人的囊性纤维化的方法,其中所述人患有包含铜绿假单胞菌的肺部感染且所述人具有小于 1.5m^2 的体表面积。某些这种方法包括向需要其的所述人施用包含左氧氟沙星或氧氟沙星和二价或三价阳离子的溶液的气溶胶以实现剂量标准化血清 $C_{\max}$ 大于 $2\mu\text{g/L/mg}$ 施用剂量、大于 $4\mu\text{g/L/mg}$ 施用剂量、大于 $6\mu\text{g/L/mg}$ 施用剂量、大于 $8\mu\text{g/L/mg}$ 施用剂量和大于 $14\mu\text{g/L/mg}$ 施用剂量。在某些实施方式中,人的年龄小于 15 岁、小于 12 岁、小于 10 岁。在某些实施方式中,人包括小于 55kg、小于 45kg、小于 35kg、小于 25kg 的质量。

[0020] 在某些前述实施方式中,溶液主要由左氧氟沙星或氧氟沙星和二价或三价阳离子组成。

[0021] 在某些前述实施方式中,溶液不包括乳糖。

[0022] 在某些前述实施方式中,溶液包括从约 50mM 至约 400mM 的二价或三价阳离子浓度,和从约 50mg/ml 至约 200mg/ml 之间的左氧氟沙星或氧氟沙星浓度。

[0023] 在某些前述实施方式中,溶液包括从约 100mM 至约 300mM 的二价或三价阳离子浓度,和从约 75mg/ml 至约 150mg/ml 之间的左氧氟沙星或氧氟沙星浓度。

[0024] 在某些前述实施方式中,溶液包括从约 150mM 至约 250mM 的二价或三价阳离子浓度,和从约 90mg/ml 至约 125mg/ml 之间的左氧氟沙星或氧氟沙星浓度。

[0025] 在某些前述实施方式中,其中溶液包括从约 300mOsmol/kg 至约 500mOsmol/kg 的重量克分子渗透浓度,和从约 5 至约 8 的 pH。

[0026] 在某些前述实施方式中,溶液包括从约 350mOsmol/kg 至约 425mOsmol/kg 的重量克分子渗透浓度,和从约 5 至约 6.5 的 pH。

[0027] 在某些前述实施方式中,溶液包括从约 5.5 至约 6.5 的 pH。

[0028] 在某些前述实施方式中,二价或三价阳离子选自镁、钙、锌、铜、铝和铁。

[0029] 在某些前述实施方式中,溶液包括氯化镁。

[0030] 在某些前述实施方式中,溶液包括约 90mg/ml 至约 110mg/ml 之间的左氧氟沙星或氧氟沙星浓度、约 175mM 至约 225mM 之间的氯化镁浓度、约 5 至约 7 之间的 pH、约 300mOsmol/kg 至约 500mOsmol/kg 之间的重量克分子渗透浓度且不含乳糖。

[0031] 在某些前述实施方式中,气溶胶包括从约 2 微米至约 5 微米的总气体动力学中位数直径,几何标准差小于或等于约 2.5 微米。

[0032] 在某些前述实施方式中,气溶胶包括从约 2.5 微米至约 4.5 微米的总气体动力学中位数直径,几何标准差小于或等于约 1.8 微米。

[0033] 在某些前述实施方式中,气溶胶包括从约 2.8 微米至约 4.3 微米的总气体动力学中位数直径,几何标准差小于或等于 2 微米。

[0034] 某些前述实施方式还包括用振动式网孔式雾化器产生气溶胶。在某些这种实施方式中,振动式网孔式雾化器是 PARI E-FLOW®雾化器。

[0035] 在某些前述实施方式中,对肺施用的左氧氟沙星或氧氟沙星的量是至少约 20mg、至少约 100mg、至少约 125mg 和至少约 150mg。

[0036] 在某些前述实施方式中,在少于约 10 分钟、少于约 5 分钟、少于约 3 分钟、少于约 2 分钟内对肺施用至少约 100mg 气溶胶。

[0037] 某些前述实施方式还包括共施用选自由抗生素、支气管扩张剂、抗胆碱能药、糖皮

质激素、类二十烷酸抑制剂和其组合组成的组的其他活性剂。

[0038] 在某些实施方式中, 抗生素可包括妥布霉素、氨基糖苷、环丙沙星、阿奇霉素、四环素、奎奴普丁、利奈唑胺、万古霉素和氯霉素、多粘菌素 E 和其组合。在某些实施方式中, 支气管扩张剂包括沙丁胺醇、左沙丁胺醇 (levosalbutamol)、特布他林、非诺特罗、特布他林 (terbutaline)、吡布特罗、丙卡特罗、比托特罗、利米特罗、卡布特罗、妥洛特罗、瑞普特罗、沙美特罗、福莫特罗、阿福特罗、班布特罗、克仑特罗、茚达特罗、茶碱、罗氟司特、西洛司特和其组合。在某些实施方式中, 抗胆碱能药可包括异丙托铵、噻托溴铵 (tiotropium) 和其组合。在某些实施方式中, 糖皮质激素可包括强的松、氟替卡松、布地奈德、莫米松、环索奈德、倍氯米松和其组合。在某些实施方式中, 类二十烷酸可包括孟鲁司特、普仑司特、扎鲁司特、齐留通、雷马曲班、塞曲司特和其组合。在某些实施方式中, 共施用包括吸入其他活性剂。

[0039] 某些实施方式包括每天一次施用气溶胶。

[0040] 某些实施方式包括每天两次施用气溶胶。

[0041] 在某些前述实施方式中, 肺部感染还包括可包含荧光假单胞菌 (*Pseudomonas fluorescens*)、食酸假单胞菌 (*Pseudomonas acidovorans*)、产碱假单胞菌 (*Pseudomonas alcaligenes*) 和恶臭假单胞菌 (*Pseudomonas putida*)、嗜麦芽糖寡养单胞菌 (*Stenotrophomonas maltophilia*)、嗜水气单胞菌 (*Aeromonas hydrophilia*)、大肠杆菌 (*Escherichia coli*)、弗氏柠檬酸杆菌 (*Citrobacter freundii*)、鼠伤寒沙门菌 (*Salmonella typhimurium*)、伤寒沙门菌 (*Salmonella typhi*)、副伤寒沙门菌 (*Salmonella paratyphi*)、肠炎沙门菌 (*Salmonella enteritidis*)、痢疾志贺菌 (*Shigella dysenteriae*)、弗氏志贺菌 (*Shigella flexneri*)、索氏志贺菌 (*Shigella sonnei*)、阴沟肠杆菌 (*Enterobacter cloacae*)、产气肠杆菌 (*Enterobacter aerogenes*)、肺炎克雷伯氏菌 (*Klebsiella pneumoniae*)、产酸克雷伯氏菌 (*Klebsiella oxytoca*)、粘质沙雷氏菌 (*Serratia marcescens*)、摩氏摩根菌 (*Morganella morganii*)、奇异变形杆菌 (*Proteus mirabilis*)、普通变形杆菌 (*Proteus vulgaris*)、产碱普罗威登斯菌 (*Providencia alcalifaciens*)、雷氏普罗威登斯菌 (*Providencia rettgeri*)、斯氏普罗威登斯菌 (*Providencia stuartii*)、醋酸钙不动杆菌 (*Acinetobacter calcoaceticus*)、溶血不动杆菌 (*Acinetobacter haemolyticus*)、小肠结肠炎耶尔森氏菌 (*Yersinia enterocolitica*)、鼠疫耶尔森氏菌 (*Yersinia pestis*)、假结核耶尔森氏菌 (*Yersinia pseudotuberculosis*)、中间耶尔森氏菌 (*Yersinia intermedia*)、百日咳博德特氏菌 (*Bordetella pertussis*)、副百日咳博德特氏菌 (*Bordetella parapertussis*)、支气管炎博德特氏菌 (*Bordetella bronchiseptica*)、流感嗜血杆菌 (*Haemophilus influenzae*)、副流感嗜血杆菌 (*Haemophilus parainfluenzae*)、溶血嗜血杆菌 (*Haemophilus haemolyticus*)、副溶血嗜血杆菌 (*Haemophilus parahaemolyticus*)、杜克雷嗜血杆菌 (*Haemophilus ducreyi*)、多杀巴斯德氏菌 (*Pasteurella multocida*)、溶血巴斯德氏菌 (*Pasteurella haemolytica*)、幽门螺旋杆菌 (*Helicobacter pylori*)、胎儿弯曲杆菌 (*Campylobacter fetus*)、空肠弯曲杆菌 (*Campylobacter jejuni*)、大肠弯曲杆菌 (*Campylobacter coli*)、布氏疏螺旋体 (*Borrelia burgdorferi*)、霍乱弧菌 (*Vibrio cholera*)、副溶血性弧菌 (*Vibrio parahaemolyticus*)、侵肺军团菌 (*Legionella*

pneumophila)、单核细胞增生利斯特氏菌 (*Listeria monocytogenes*)、淋病奈瑟球菌 (*Neisseria gonorrhoeae*)、脑膜炎奈瑟球菌 (*Neisseria meningitidis*)、洋葱伯克霍尔德菌 (*Burkholderia cepacia*)、土拉热弗朗西丝氏菌 (*Francisella tularensis*)、金氏杆菌属 (*Kingella*) 和莫拉氏菌属 (*Moraxella*) 的一种或多种细菌。

[0042] 在某些前述实施方式中,肺部感染还包括革兰氏阴性厌氧菌。

[0043] 在某些前述实施方式中,肺部感染还包括可包含脆弱拟杆菌 (*Bacteroides fragilis*)、吉氏拟杆菌 (*Bacteroides distasonis*)、拟杆菌 3452A 同源组 (*Bacteroides* 3452A homology group)、普通拟杆菌 (*Bacteroides vulgatus*)、卵形拟杆菌 (*Bacteroides ovatus*)、多形拟杆菌 (*Bacteroides thetaiotaomicron*)、单形拟杆菌 (*Bacteroides uniformis*)、埃氏拟杆菌 (*Bacteroides eggerthii*) 和内脏拟杆菌 (*Bacteroides splanchnicus*) 的细菌的一种或多种。

[0044] 在某些前述实施方式中,肺部感染还包括革兰氏阳性菌。

[0045] 在某些前述实施方式中,肺部感染还包括可包含白喉棒状杆菌 (*Corynebacterium diphtheriae*)、溃疡棒状杆菌 (*Corynebacterium ulcerans*)、肺炎链球菌 (*Streptococcus pneumoniae*)、无乳链球菌 (*Streptococcus agalactiae*)、化脓性链球菌 (*Streptococcus pyogenes*)、米氏链球菌 (*Streptococcus milleri*) ;链球菌 (*Streptococcus*) (G 类群 (Group G)) ;链球菌 (C/F 类群 (Group C/F)) ;粪肠球菌 (*Enterococcus faecalis*)、屎肠球菌 (*Enterococcus faecium*)、金黄色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*)、表皮葡萄球菌 (*Staphylococcus epidermidis*)、腐生葡萄球菌 (*Staphylococcus saprophyticus*)、中间葡萄球菌 (*Staphylococcus intermedius*)、猪葡萄球菌猪亚种 (*Staphylococcus hyicus* subsp. *hyicus*)、溶血葡萄球菌 (*Staphylococcus haemolyticus*)、人葡萄球菌 (*Staphylococcus hominis*) 和解糖葡萄球菌 (*Staphylococcus saccharolyticus*) 的细菌的一种或多种。

[0046] 在某些前述实施方式中,肺部感染还包括革兰氏阳性厌氧菌。

[0047] 在某些前述实施方式中,肺部感染还包括可包含难辨梭菌 (*Clostridium difficile*)、产气荚膜梭菌 (*Clostridium perfringens*)、破伤风梭菌 (*Clostridium tetani*) 和肉毒梭菌 (*Clostridium botulinum*) 的一种或多种细菌。

[0048] 在某些前述实施方式中,肺部感染还包括耐酸细菌。

[0049] 在某些前述实施方式中,肺部感染还包括可包含结核分支杆菌 (*Mycobacterium tuberculosis*)、鸟结核分支杆菌 (*Mycobacterium avium*)、胞内分支杆菌 (*Mycobacterium intracellulare*) 和麻风分支杆菌 (*Mycobacterium leprae*) 的一种或多种细菌。

[0050] 在某些前述实施方式中,肺部感染还包括非典型细菌。

[0051] 在某些前述实施方式中,肺部感染还包括可包含肺炎衣原体 (*Chlamydia pneumoniae*) 和肺炎支原体 (*Mycoplasma pneumoniae*) 的一种或多种细菌。

[0052] 附图简述

[0053] 图 1A 和 1B 示出了分别使用线性轴 (linear axis) 和半对数轴 (semi-logarithmic axis) 的每天一次连续 7 天对患有 CF 的患者以 50mg/ml 和 100mg/ml 吸入溶液施用单一的 180mg 剂量之后和以 100mg/ml 吸入溶液施用 240mg 之后的左氧氟沙星的算数平均值血清浓度的图。

[0054] 图 2A 和 2B 示出了分别使用线性轴和半对数轴的每天一次连续 7 天对患有 CF 的患者以 50mg/ml 和 100mg/ml 吸入溶液施用单一的 180mg 剂量之后和以 100mg/ml 吸入溶液施用 240mg 之后的左氧氟沙星的算数平均值痰浓度的图。

[0055] 图 3 示出了 EE 患者群体的不同处理分支中铜绿假单胞菌 ($\log_{10}$ CFU/g 痰) 随时间的平均变化的图。对患者施用:左氧氟沙星 120mg QD, 左氧氟沙星 240mg QD、左氧氟沙星 240mg BID 或安慰剂。

[0056] 图 4 示出了 MITT 患者群体的不同处理分支中铜绿假单胞菌 ($\log_{10}$ CFU/g 痰) 随时间变化的图。对患者施用:左氧氟沙星 120mg QD, 左氧氟沙星 240mg QD、左氧氟沙星 240mg BID 或安慰剂。

[0057] 图 5 示出了 EE 群体的不同治疗组中随时间变化的生存分布函数的图。

[0058] 图 6 示出了 MITT 群体的不同治疗组中随时间变化的生存分布函数的图。

[0059] 图 7 示出了用安慰剂、120mg QD、240mg QD 或 240mg BID 治疗的 EE 群体在第 28 天 FEV₁(L) 的百分比变化的图。

[0060] 图 8 示出了用 120mg QD、240mg QD 或 240mg BID 治疗的 EE 群体在第 28 天 FEV₁(L) 对安慰剂的百分比变化的图。 $*p = 0.0102$ 。

[0061] 图 9 示出了用 120mg QD、240mg QD 或 240mg BID 治疗的 EE 群体在第 28 天的预测的 FEV₁ 百分比的绝对变化的图。 $*p = 0.0370$, $**p = 0.0037$ 。

[0062] 图 10 示出了剂量标准化血清 AUC(ng. h/L/mg 剂量) 对儿科 CF 患者体重的图 (■ 180mg(n = 7); ◆ 240mg(n = 18))。示出了在另一临床试验中研究的(未示出)和以 71kg(▲; +/- 标准差) 平均体重为基础的成人 CF 患者的血清左氧氟沙星 AUC 的平均值。

[0063] 图 11A 示出了剂量标准化血清 AUC(ng. h/L/mg 剂量) 对儿科 CF 患者年龄的图 (■ 180mg; ◆ 240mg)。图 11B 示出了剂量标准化血清 AUC(ng. h/L/mg 剂量) 对 BSA(体表面积) 的图 (■ 180mg; ◆ 240mg)。图 11C 示出了剂量标准化血清 C_{max}(μ g/L/mg 施用剂量) 对儿科 CF 患者体重的图 (■ 180mg; ◆ 240mg)。图 11D 示出了剂量标准化血清 C_{max}(μ g/L/mg 施用剂量) 对儿科 CF 患者年龄的图 (■ 180mg; ◆ 240mg)。图 11E 示出了剂量标准化血清 C_{max}(μ g/L/mg 施用剂量) 对 BSA 的图 (■ 180mg; ◆ 240mg)。

[0064] 详述

[0065] 本发明涉及左氧氟沙星吸入溶液的特定制剂用于治疗囊性纤维化的用途和治疗囊性纤维化的特定剂量和施用方案。在某些实施方式中, 囊性纤维化的治疗包括与囊性纤维化有关的肺部感染例如铜绿假单胞菌、肺炎链球菌 (*S. pneumoniae*)、流感嗜血杆菌 (*H. influenzae*)、伯克霍尔德菌属 (*Burkholderia* sp.)、金黄色葡萄球菌、寡养单胞菌属 (*Stenotrophomonas* sp.) 和卡他莫拉菌 (*M. catarrhalis*) 的治疗。本文所述的治疗囊性纤维化的方法可包括施用左氧氟沙星制剂。在某些实施方式中, 治疗囊性纤维化的方法也可包括实现受治疗者肺中特定病原体的密度降低。在某些实施方式中, 治疗囊性纤维化的方法也可包括改善受治疗者的肺部特征, 这些肺部特征可用参数例如 FEV₁、FEF₂₅₋₇₂ 等测量。

[0066] 本发明提供了多个优点。例如, 气溶胶左氧氟沙星直接对肺提供高剂量的药物。高剂量在减少形成抗性菌株方面是有利的。另外, 本发明提供了具有减轻了通常与氟喹诺酮类有关的副作用例如关节痛的制剂。某些实施方式提供了治疗囊性纤维化的方法, 该方

法降低了处于恶化风险之中的 CF 患者的急性恶化的风险。更多的实施方式提供了增加 CF 患者肺中气流的方法。在多种实施方式中,通过足以达到提及结果的剂量和施用方案施用雾化的左氧氟沙星或氧氟沙星完成上述方法。

[0067] 定义

[0068] 术语“施用 (administration)”或“施用 (administering)”指将一定剂量的抗微生物药物组合物供给脊椎动物的方法。优选的施用方法可以依多种因素而变化,所述因素例如药物组合物的组分、潜在或实际的细菌感染部位、所涉及的微生物、以及实际微生物感染的严重性。在某些实施方式中,施用可包括装载装置以将药物递送给受治疗者。在某些这种实施方式中,施用可包括用待向患者递送的药物装载雾化器。因此,施用剂量可以是装载到装置(例如雾化器)中的剂量。

[0069] “载体”或“赋形剂”是用来促进化合物的施用例如增加该化合物的溶解度的化合物或材料。固体载体包括例如淀粉、乳糖、磷酸二钙、蔗糖和高岭土。液体载体包括例如无菌水、盐水、缓冲液、非离子表面活性剂和食用油例如油、花生油和芝麻油。另外,可包括多种佐剂,例如本领域通常使用的佐剂。在文献中例如在 Merck Index (Merck 索引), Merck & Company, Rahway, NJ 中描述了这些化合物和其他这种化合物。例如在本文通过引用并入其全部内容的 Gilman 等人(编辑)(1990); Goodman 和 Gilman: The Pharmacological Basis of Therapeutics (治疗的药理学基础), 第 8 版, Pergamon Press 中描述了将多种组分包含在药物组合物中的考虑因素。

[0070] 本文所用的“诊断性的”是帮助鉴定和表征健康或疾病状态的化合物、方法、系统或装置。诊断性的可用于本领域已知的标准测定中。

[0071] 术语“哺乳动物”以其常规生物学含义使用。因此,其特别包括人、牛、马、狗和猫,而且包括许多其他物种。

[0072] 术语“微生物感染”指病原微生物在宿主生物体中的不期望增殖或侵入的存在。这包括通常在哺乳动物或其它生物体体内或体表存在的微生物的过度生长。更一般地,微生物感染可以是微生物群体的存在对宿主哺乳动物造成损害的任何情况。因而,当哺乳动物体内或体表存在过量的微生物群体时,或当微生物群体的存在的影响是损害哺乳动物的细胞或其它组织时,存在微生物感染。

[0073] 术语“药学可接受的载体”或“药学可接受的赋形剂”包括任何和所有溶剂、分散介质、涂层、抗菌剂和抗真菌剂、等渗剂和吸收延迟剂等。这些介质和试剂用于药学活性物质的用途是本领域熟知的。除了任何常规介质或试剂与活性成分不相容的方面以外,考虑了其在药物组合物中的用途。补充活性成分也可掺入组合物中。

[0074] 术语“药学可接受的盐”是指保留本发明的化合物的生物学疗效和特征,且其不是生物学上不期望的或其他方面不期望的盐。在许多情况下,由于氨基和/或羧基或与其类似的基团的存在,本发明的化合物能够形成酸盐和/或碱盐。药学可接受的酸加成盐可以用无机酸和有机酸形成。可衍生成盐的无机酸包括例如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等。可衍生成盐的有机酸包括例如乙酸、丙酸、苯甲酸、油酸、棕榈酸、扑酸(扑酸, emboic acid)、硬脂酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、马来酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、葡庚糖酸、葡糖醛酸、乳酸、乳糖醛酸、酒石酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸、水杨酸等。药学可接受的碱加成盐可用无机碱和有机碱形成。可衍生成

盐的无机碱包括例如钠、钾、锂、铵、钙、镁、铁、锌、铜、锰、铝等；尤其优选的是铵、钾、钠、钙和镁盐。可衍生成盐的有机碱包括例如伯胺、仲胺和叔胺、取代的胺包括天然形成的取代的胺、环状胺、碱性离子交换树脂等，特别是例如异丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、组氨酸、精氨酸、赖氨酸、苯乙苄胺 (benethamine)、N-甲基-葡萄糖胺和乙醇胺。其他酸包括十二烷基硫酸、萘-1,5-二磺酸、萘-2-磺酸和糖精。

[0075] “溶剂化物”是指由溶剂和氟喹诺酮抗微生物剂、其代谢产物或盐的相互作用形成的化合物。合适的溶剂化物是药学可接受的溶剂化物，包括水化物。

[0076] 就微生物例如细菌对抗微生物剂的反应而言，术语“易感性”指微生物对抗微生物剂的存在敏感度的。因而，增加易感性意味着借助微生物细胞周围介质中较低浓度的抗微生物剂抑制该微生物。这等于在说，该微生物对该抗微生物剂更为敏感。在大多数情况下，该抗微生物剂的最低抑制浓度 (MIC) 将降低。MIC₉₀ 可包括抑制 90% 生物体生长的浓度。

[0077] 如本发明所公开的，“治疗有效量”或“药学有效量”是指具有治疗作用的氟喹诺酮抗微生物剂。治疗中有用的氟喹诺酮抗微生物剂的剂量是治疗有效量。因此，如本文所使用的，药学有效量是指产生经临床试验结果和 / 或模型动物感染研究评定的期望治疗作用的氟喹诺酮抗微生物剂的那些量。在具体实施方式中，以预定剂量施用氟喹诺酮抗微生物剂，因此治疗有效量将是所施用剂量的量。氟喹诺酮抗微生物剂的这个量和所述量 (this amount and the amount of the fluoroquinolone antimicrobial agent) 可由本领域技术人员常规测定，且将随多种因素例如涉及的具体微生物菌株而变化。这个量可还取决于病人的身高、重量、性别、年龄和医疗史。对于预防性治疗，治疗有效量是将有效预防微生物感染的量。

[0078] “治疗性作用”在某种程度上缓解感染的一个或多个症状，并包括治愈感染。“治愈”表示活实际感染 (active infection) 的症状被清除，包括将涉及感染的那些微生物的存活微生物的过量成员完全或基本上清除至位于或低于传统测量的检测阈值的程度。然而，即使在获得治愈后，感染的某些长期或永久影响可存在（诸如广泛的组织损伤）。如本文所用，“治疗性作用”定义为如人临床结果或动物研究所测量的统计学显著的宿主中细菌载量降低、抵抗力的出现或感染症状的改善。

[0079] 如本文所用，“治疗 (treat)”、“治疗 (treatment)”或“治疗 (treating)”指为预防性和 / 或治疗性目的施用药物组合物。术语“预防性治疗”指治疗尚未被感染但对特定感染易感或在其他方面存在特定感染的风险的患者，以致减少感染的发作。术语“治疗性治疗”指将治疗施用于已患有感染的患者。因而，在优选的实施方式中，治疗是对哺乳动物施用治疗有效量的氟喹诺酮抗微生物剂（为治疗性或预防性目的）。

[0080] 药代动力学 (PK) 涉及体内抗微生物剂浓度的时间过程。药效动力学 (PD) 涉及体内药代动力学和抗微生物剂功效之间的关系。PK/PD 参数使抗微生物剂暴露和抗微生物剂活性相互关联。抗微生物剂的杀伤速率取决于抗微生物剂的作用方式，且由杀伤所需时间长度（时间依赖性）或渐增浓度的作用（浓度依赖性）确定。为预测具有不同作用机制的抗微生物剂的疗效，可使用不同的 PK/PD 参数。PK/PD 参数可用来测定抗微生物剂组合物的生物利用度，例如组合物在肺部系统中的生物利用度，和 / 或组合物在血浆 / 血清中的生物利用度。

[0081] “AUC/MIC 比”是 PK/PD 参数的一个实例。AUC 的定义是体内（动物或人体内）抗

微生物剂的血浆 / 血清或感染部位的浓度 - 时间曲线下面积。例如,感染部位和 / 或测量浓度的部位可包括肺部系统的部分,例如支气管液体 (bronchial fluid) 和 / 或痰。因此,AUC 可包括血清 AUC 和肺部 AUC。AUC_(0-t) 可包括时间 0 至特定时间 ‘t’ 的曲线下面积。AUC_(0-inf) 可包括时间 0 至无限大的曲线下面积。通过单独抗微生物剂的 24 小时 -AUC 除以体外测定的同一抗微生物剂的 MIC 确定 AUC/MIC 比。通过 AUC/MIC 比的值良好地预测具有剂量依赖性杀伤的抗微生物剂 (例如氟喹诺酮类) 的活性。

[0082] “C_{max} : MIC” 比是另一种 PK : PD 参数。它描述的是血浆或组织内的最大药物浓度相比于 MIC。氟喹诺酮类和氨基糖苷类是其中 C_{max} : MIC 可预测体内杀菌作用的实例,其中可抑制抗药性。

[0083] “超过 MIC 的时间”(T > MIC) 是另一个 PK/PD 参数。它表述的是其中血浆或感染部位水平超过 MIC 的给药间隔的百分比。通过 T > MIC 比的值良好地预测具有时间依赖性杀伤的抗微生物剂 (例如氟喹诺酮) 的活性。

[0084] 术语“给药间隔”是指在多次给药方案期间,施用两个连续剂量药物之间的时间。例如,在每天两次施用的口服施用的环丙沙星 (常规方案为 400mg b. i. d) 和每天一次施用的口服施用的左氧氟沙星 (500mg 或 750mg q. d.) 的情形中,给药间隔分别是 12 小时和 24 小时。

[0085] 如本文使用的,药物体内浓度的“峰值周期”的定义是当药物浓度不少于其最大血浆或感染部位浓度的 50% 时的药物给药间隔的时间。在某些实施方式中,“峰值周期”用来描述抗微生物剂的给药间隔。

[0086] “可呼吸递送的剂量”是使用每分钟呼吸 15 次的欧洲标准型程序的模拟器,以 1 : 1 的吸气与呼气比,在等于或小于 5 微米的呼吸模拟器的吸气阶段期间吸入药物的量。

[0087] 药物组合物

[0088] 为本文所述方法的目的,可使用吸入器施用具有提高的肺部生物利用度的与二价或三价阳离子一起配制的氟喹诺酮抗微生物剂。在某些实施方式中,本文公开的氟喹诺酮抗微生物剂产生成适合气溶胶形成、口感好、储存稳定性和患者安全性和耐受性的药物组合物。在某些实施方式中,为了耐受性、抗微生物剂活性和稳定性,可优化制造的氟喹诺酮的异构体含量 (the isoform content of the manufactured fluoroquinolone may be optimized for tolerability, antimicrobial activity and stability)。

[0089] 制剂可包括二价或三价阳离子。二价或三价阳离子可包括,例如镁、钙、锌、铜、铝和铁。在某些实施方式中,溶液包括氯化镁、硫酸镁、氯化锌或氯化铜。在某些实施方式中,二价或三价阳离子浓度可以是从约 25mM 至约 400mM、从约 50mM 至约 400mM、从约 100mM 至约 300mM、从约 100mM 至约 250mM、从约 125mM 至约 250mM、从约 150mM 至约 250mM、从约 175mM 至约 225mM、从约 180mM 至约 220mM 和从约 190mM 至约 210mM。在某些实施方式中,氯化镁、硫酸镁、氯化锌或氯化铜可具有从约 5% 至约 25%、从约 10% 至约 20% 和从约 15% 至约 20% 的浓度。在某些实施方式中,氟喹诺酮与二价或三价阳离子的比可以是 1 : 1 至 2 : 1 或 1 : 1 至 1 : 2。

[0090] 用于本文所述的用途的非限制性氟喹诺酮包括左氧氟沙星、氧氟沙星、环丙沙星、依诺沙星、加替沙星、吉米沙星、洛美沙星、莫西沙星、诺氟沙星、培氟沙星、司氟沙星、加雷沙星、西他沙星和 DX-619。

[0091] 制剂可具有大于约 50mg/ml、约 60mg/ml、约 70mg/ml、约 80mg/ml、约 90mg/ml、约 100mg/ml、约 110mg/ml、约 120mg/ml、约 130mg/ml、约 140mg/ml、约 150mg/ml、约 160mg/ml、约 170mg/ml、约 180mg/ml、约 190mg/ml 和约 200mg/ml 的氟喹诺酮例如左氧氟沙星或氧氟沙星浓度。在某些实施方式中,制剂可具有从约 50mg/ml 至约 200mg/ml、从约 75mg/ml 至约 150mg/ml、从约 80mg/ml 至约 125mg/ml、从约 80mg/ml 至约 120mg/ml、从约 90mg/ml 至约 125mg/ml、从约 90mg/ml 至约 120mg/ml 和从约 90mg/ml 至约 110mg/ml 的氟喹诺酮例如左氧氟沙星或氧氟沙星浓度。

[0092] 制剂可具有从约 300mOsmol/kg 至约 500mOsmol/kg、从约 325mOsmol/kg 至约 450mOsmol/kg、从约 350mOsmol/kg 至约 425mOsmol/kg 和从约 350mOsmol/kg 至约 400mOsmol/kg 的重量克分子渗透浓度。在某些实施方式中,制剂的重量克分子渗透浓度大于约 300mOsmol/kg、约 325mOsmol/kg、约 350mOsmol/kg、约 375mOsmol/kg、约 400mOsmol/kg、约 425mOsmol/kg、约 450mOsmol/kg、约 475mOsmol/kg 和约 500mOsmol/kg。

[0093] 制剂可具有从约 4.5 至约 8.5、从约 5.0 至约 8.0、从约 5.0 至约 7.0、从约 5.0 至约 6.5、从约 5.5 至约 6.5 和从约 6.0 至约 6.5 的 pH。

[0094] 制剂可包括常规药物载体、赋形剂等（例如，甘露醇、乳糖、淀粉、硬脂酸镁、糖精钠、滑石、纤维素、交联羧甲基纤维素钠、葡萄糖、明胶、蔗糖、碳酸镁等）或辅助物质例如润湿剂、乳化剂、增溶剂、pH 缓冲剂等（例如，乙酸钠、柠檬酸钠、环糊精衍生物、去水山梨糖醇单月桂酸酯、三乙醇胺乙酸酯、三乙醇胺油酸酯等）。在某些实施方式中，制剂可不含常规药物载体、赋形剂等。某些实施方式包括不含乳糖的制剂。某些实施方式包括浓度小于约 10%、5%、1% 或 0.1% 的乳糖。在某些实施方式中，制剂可主要由左氧氟沙星或氧氟沙星和二价或三价阳离子组成。

[0095] 在某些实施方式中,制剂可包括约 75mg/ml 至约 150mg/ml 之间的左氧氟沙星浓度、约 150mM 至约 250mM 之间的氯化镁浓度、约 5 至约 7 之间的 pH ;约 300mOsmol/kg 至约 500mOsmol/kg 之间的重量克分子渗透浓度且不含乳糖。

[0096] 在某些实施方式中,制剂包括约 100mg/ml 的左氧氟沙星浓度、约 200mM 的氯化镁浓度、约 6.2 的 pH、约 383mOsmol/kg 的重量克分子渗透浓度且不含乳糖。在某些实施方式中,制剂主要由约 100mg/ml 的左氧氟沙星浓度、约 200mM 的氯化镁浓度、约 6.2 的 pH、约 383mOsmol/kg 的重量克分子渗透浓度组成,且不含乳糖。在某些实施方式中,制剂由约 100mg/ml 的左氧氟沙星浓度、约 200mM 的氯化镁浓度、约 6.2 的 pH、约 383mOsmol/kg 的重量克分子渗透浓度组成,且不含乳糖。

[0097] 在某些实施方式中,气溶胶氟喹诺酮治疗可以与其他气溶胶、口服或胃肠外抗生素组合,或与其他气溶胶、口服或胃肠外抗生素以交替治疗顺序作为治疗或预防施用。通过非限制性实例,这可包括妥布霉素和 / 或其他氨基糖苷、氨基曲南、卡芦莫南和替吉莫南和 / 或其他 β 内酰胺或单环内酰胺 (beta or mono-bactam)、环丙沙星和 / 或其他氟喹诺酮类、阿奇霉素和 / 或其他大环内酯类或酮内酯类、四环素和 / 或其他四环素类、奎奴普丁和 / 或其他链霉素阳菌素类、利奈唑胺和 / 或其他噁唑烷酮类、万古霉素和 / 或其他糖肽,和氯霉素和 / 或其他苯丙醇类,和多粘菌素 E 和 / 或多粘菌素类。在更多的实施方式中,抗生素可包括喹诺酮类、四环素类、糖肽类、氨基糖苷类、 β -内酰胺类、利福霉素类、大环内酯类 / 酮内酯类、噁唑烷酮类、香豆霉素类、氯霉素、链霉素阳菌素类、三甲氧苄二氢嘧啶、磺胺甲

噁唑或多粘菌素类。在特别的实施方式中,上述类别的抗生素可以是例如以下一种。在某些实施方式中,通过任何可接受的方法或途径例如通过气溶胶、口服或肠胃外施用任何前述抗生素。

[0098] β-内酰胺抗生素类

[0099] β-内酰胺抗生素包括但不限于亚胺培南、美罗培南、比阿培南、头孢克洛、头孢羟氨苄、头孢孟多、头孢曲秦、头孢西酮、头孢唑啉、头孢克肟、头孢甲肟、头孢地嗪、头孢尼西、头孢哌酮、头孢雷特、头孢噻肟、头孢替安、头孢咪唑、头孢匹胺、头孢泊肟、头孢磺啉、头孢他啶、头孢特仑、头孢替唑、头孢布烯、头孢唑肟、头孢三嗪、头孢呋辛、头孢唑南、头孢乙腈、头孢氨苄、头孢来星、头孢噻啉、头孢噻吩、头孢匹林、头孢拉定、头孢美唑、头孢西丁、头孢替坦、氨曲南、卡芦莫南、氟氧头孢、拉氧头孢、美西林、阿莫西林、氨苄青霉素、阿洛西林、羧苄青霉素、苄青霉素、卡非西林、氯唑西林、双氯西林、甲氧西林、美洛西林、萘夫西林、苯唑西林、青霉素 G、哌拉西林、磺苄西林、替莫西林、替卡西林、头孢托仑、SC004、KY-020、头孢地尼、头孢布坦、FK-312、S-1090、CP-0467、BK-218、FK-037、DQ-2556、FK-518、头孢唑兰、ME1228、KP-736、CP-6232、Ro 09-1227、OPC-20000 和 LY206763。

[0100] 大环内酯类

[0101] 大环内酯包括但不限于阿奇霉素、克拉霉素、红霉素、竹桃霉素、罗他霉素、蔷薇霉素、罗红霉素和醋竹桃霉素。

[0102] 酮内酯类

[0103] 酮内酯类包括但不限于泰利霉素和赛红霉素 (cethrimycin)。

[0104] 喹诺酮类

[0105] 喹诺酮类包括但不限于氨氟沙星、西诺沙星、环丙沙星、依诺沙星、氟罗沙星、氟甲喹、洛美沙星、萘啶酸、诺氟沙星、氧氟沙星、左氧氟沙星、奥索利酸、培氟沙星、罗索沙星、替马沙星、托氟沙星、司氟沙星、克林沙星、莫西沙星、吉米沙星、garenofloxacin、PD131628、PD138312、PD140248、Q-35、AM-1155、NM394、T-3761、芦氟沙星、OPC-17116、DU-6859a (参见,例如 Sato, K. 等人,1992, Antimicrob Agents Chemother. 37 :1491-98) 和 DV-7751a (参见,例如 Tanaka, M. 等人,1992, Antimicrob. Agents Chemother. 37 :2212-18)。

[0106] 四环素类、甘氨酸环素类和噁唑烷酮类

[0107] 四环素类、甘氨酸环素类和噁唑烷酮类包括但不限于氯四环素、地美环素、强力霉素、赖甲环素、美他环素、米诺环素、土霉素、四环素、替加环素、利奈唑胺和依哌唑胺。

[0108] 氨基糖苷类

[0109] 氨基糖苷类包括但不限于阿米卡星、阿贝卡星、布替罗星、地贝卡星、福提霉素、庆大霉素、卡那霉素、新霉素、奈替米星、核糖霉素、西索米星、大观霉素、链霉素和妥布霉素。

[0110] 林可酰胺类

[0111] 林可酰胺类包括但不限于克林霉素和林可霉素。

[0112] 链霉杀阳菌素类

[0113] 链霉杀阳菌素类包括但不限于奎奴普丁。

[0114] 糖肽类

[0115] 糖肽类包括但不限于万古霉素。

[0116] 多粘菌素类

[0117] 多粘菌素类包括但不限于多粘菌素 E。

[0118] 更多实例包括磷霉素、青霉素类、头孢菌素类、碳青霉烯类、青霉烯类和碳头孢烯类。

[0119] 在某些实施方式中,制剂可包括氟喹诺酮与其他活性剂的组合。如本文讨论的,某些这种其他活性剂可包括抗生素。更多的其他活性剂可包括支气管扩张剂、抗胆碱能药、糖皮质激素、类二十烷酸抑制剂和其组合。支气管扩张剂的实例包括沙丁胺醇、左沙丁胺醇、特布他林、非诺特罗、特布他林 (terbutaline)、吡布特罗、丙卡特罗、比托特罗、利米特罗、卡布特罗、妥洛特罗、瑞普特罗、沙美特罗、福莫特罗、阿福特罗、班布特罗、克仑特罗、茚达特罗、茶碱、罗氟司特、西洛司特。抗胆碱能药的实例包括异丙托铵和噻托溴铵。糖皮质激素的实例包括强的松、氟替卡松、布地奈德、莫米松、环索奈德和倍氯米松。类二十烷酸的实例包括孟鲁司特、普仑司特、扎鲁司特、齐留通、雷马曲班和塞曲司特。更多的其他活性剂可包括阿法链道酶、高渗盐水、恢复 CF 中氯通道功能的药剂、吸入 β -激动剂、吸入抗毒蕈碱剂、吸入皮质甾类和吸入磷酸二酯酶抑制剂。在某些实施方式中,作为治疗或预防施用的气溶胶抗生素治疗可与其他活性剂组合使用,或与其他活性剂以交替治疗顺序使用。在某些实施方式中,其他活性剂可作为治疗单独施用,共配制地施用,或与气溶胶抗生素治疗一同施用。

[0120] 施用

[0121] 可以以治疗有效剂量,例如足以实现本文所述的结果的剂量施用与二价或三价阳离子一起配制的氟喹诺酮抗微生物剂。相似地,可选择施用的方式和方案以实现本文所述的结果。例如,在某些实施方式中,向肺部施用的可呼吸剂量可以是从约 20mg 至约 170mg、从约 30mg 至约 160mg、从约 40mg 至约 150mg、从约 50mg 至约 140mg 和从约 65mg 至约 130mg。在某些实施方式中,负载剂量可以是从约 80mg 至约 280mg、从约 90mg 至约 270mg、从约 100mg 至约 260mg、从约 110mg 至约 250mg 和从约 120mg 至约 240mg。在特别的实施方式中,可以每天或每天两次施用某个剂量。在某些实施方式中,治疗施用持续至少 28 天。

[0122] 本文公开的氟喹诺酮抗微生物剂或其药学可接受的盐的施用可经由提供相似用途的药剂的任何已接受的施用方式(包括但不限于气溶胶吸入)。美国专利申请公开第 2006-0276483 号中描述了用于递送的方法、装置和组合物,该专利通过引用将其全部并入。

[0123] 药学可接受的组合物包括固体、半固体、液体和气溶胶剂型,诸如例如,粉末、液体、悬浮液、复合物 (complexation)、脂质体、颗粒等等。优选地,以适合单独施用准确剂量的单位剂量形式提供组合物。

[0124] 氟喹诺酮抗微生物剂可单独施用,或在一些可选方案中,与常规药物载体、赋形剂等(例如,甘露醇、乳糖、淀粉、硬脂酸镁、糖精钠、滑石、纤维素、交联羧甲基纤维素钠、葡萄糖、明胶、蔗糖、碳酸镁等)组合施用。如期望的话,药物组合物也可包含少量的无毒性辅助物质例如润湿剂、乳化剂、增溶剂、pH 缓冲剂等(例如,乙酸钠、柠檬酸钠、环糊精衍生物、去水山梨糖醇单月桂酸酯、三乙醇胺乙酸酯、三乙醇胺油酸酯等)。通常,取决于期望的施用方式,药物制剂将包括以重量计约 0.005% 至 95%、优选约 0.5% 至 50% 的本发明的化合物。对于本领域技术人员,制备这种剂型的实际方法是已知的,或将是明显的;例如,参见 Remington's Pharmaceutical Sciences(雷明顿药物科学),Mack Publishing Company, 伊斯顿,宾夕法尼亚。

[0125] 在一个优选的实施方式中,组合物将采取单位剂量形式的方式例如包含液体、待悬起的固体、干粉、亲液物 (lyophilate)、或其他组合物的小瓶,且因此除了活性成分之外,组合物还可包含稀释剂例如乳糖、蔗糖、磷酸二钙等;润滑剂例如硬脂酸镁等;和黏结剂例如淀粉、阿拉伯树胶、聚乙烯吡咯烷酮、明胶、纤维素、纤维素衍生物等。

[0126] 例如,可通过将上述定义的活性化合物和任选药物佐剂溶解、分散等于载体(例如,水、盐水、右旋糖水溶液、甘油、乙二醇、乙醇等)中以形成溶液或悬浮液来制备液态的药学可施用组合物。待雾化的溶液可以以常规形式制备成液态溶液或悬浮液,制备成乳液,或以适合在气溶胶形成和吸入前溶解或悬浮于液体中的固体形式制备。包含在该气溶胶组合物中的活性化合物的百分比高度取决于其特定性质,以及化合物的活性和受治疗者的需要。然而,可采用活性成分在溶液中的百分比为 0.01% 至 90%,且如果组合物是固体(随后将稀释成上述百分比)的话,将会更高。在某些实施方式中,组合物将包含 1.0% -50.0% 的活性剂于溶液中。

[0127] 在本文提供的方法、组合物和用途的某些实施方式中,治疗例如雾化抗生素治疗的持续时间可包括至少约 1 天/月、至少约 2 天/月、至少约 3 天/月、至少约 4 天/月、至少约 5 天/月、至少约 6 天/月、至少约 7 天/月、至少约 8 天/月、至少约 9 天/月、至少约 10 天/月、至少约 11 天/月、至少约 12 天/月、至少约 13 天/月、至少约 14 天/月、至少约 15 天/月、至少约 16 天/月、至少约 17 天/月、至少约 18 天/月、至少约 19 天/月、至少约 20 天/月、至少约 21 天/月、至少约 22 天/月、至少约 23 天/月、至少约 24 天/月、至少约 25 天/月、至少约 26 天/月、至少约 27 天/月、至少约 28 天/月、至少约 29 天/月、至少约 30 天/月和至少约 31 天/月。

[0128] 本文实施的组合物可以以每天约 1、2、3、4 或更多次,每周 1、2、3、4、5、6、7 或更多次、每月 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10 或更多次的频率施用。在特定实施方式中,每天两次施用组合物。

[0129] 气溶胶递送

[0130] 对于肺部施用,避免上气道而采用中和下气道。借助于吸入气溶胶通过口腔和喉,完成肺部药物递送。具有大于或约 5 微米的总气体动力学中位数直径 (MMAD) 的颗粒通常不会到达肺;而是,其趋于碰到喉的后部并被吞咽并可能口服吸收。具有直径约 2 微米至约 5 微米的颗粒足够小能到达上部至中部肺区域(导气道),但太大而不能到达肺泡。更小的颗粒,即约 0.5 微米至约 2 微米的颗粒能够到达肺泡区域。具有直径小于约 0.5 微米的颗粒也可通过沉降沉积在肺泡区域中,但是非常小的颗粒可被呼出。

[0131] 在一个实施方式中,在允许形成具有主要在约 2 微米至约 5 微米之间 MMAD 的本文公开的氟喹诺酮抗微生物剂的气溶胶的基础上,选择雾化器。在一个实施方式中,氟喹诺酮抗微生物剂的递送量提供呼吸道感染的治疗作用。雾化器可递送包含具有少于或等于约 2.5 微米的几何标准差的从约 2 微米至约 5 微米的总气体动力学中位数直径的气溶胶、包含具有少于或等于约 1.8 微米的几何标准差的从约 2.5 微米至约 4.5 微米的总气体动力学中位数直径的气溶胶和包含具有少于或等于约 2 微米的几何标准差的从约 2.8 微米至约 4.3 微米的总气体动力学中位数直径的气溶胶。在某些实施方式中,可使用振动式网孔式雾化器产生气溶胶。振动式网孔式雾化器的实例包括 PARI E-FLOW® 雾化器。美国专利第 4,268,460 ;4,253,468 ;4,046,146 ;3,826,255 ;4,649,911 ;4,510,929 ;

4, 624, 251 ;5, 164, 740 ;5, 586, 550 ;5, 758, 637 ;6, 644, 304 ;6, 338, 443 ;5, 906, 202 ;5, 934, 272 ;5, 960, 792 ;5, 971, 951 ;6, 070, 575 ;6, 192, 876 ;6, 230, 706 ;6, 349, 719 ;6, 367, 470 ;6, 543, 442 ;6, 584, 971 ;6, 601, 581 ;4, 263, 907 ;5, 709, 202 ;5, 823, 179 ;6, 192, 876 ;6, 644, 304 ;5, 549, 102 ;6, 083, 922 ;6, 161, 536 ;6, 264, 922 ;6, 557, 549 和 6, 612, 303 号中提供了雾化器的更多实例, 在此通过引用将所有这些专利全部并入。可用于本文所述的制剂的雾化器的更多商业实例包括由 Aerogen 生产的 Respigard II ®、Aeroneb ®、Aeroneb ® Pro 和 Aeroneb ® Go ;由 Aradigm 生产的 AERx ®和 AERx Essence™ ;由 Respiroics, Inc. 生产的 Porta-Neb ®、Freeway Freedom™、Sidestream、Ventstream 和 I-neb ;和由 PARI, GmbH 生产的 PARI LC-Plus ®、PARI LC-Star ®。通过其他非限制性的实施例, 美国专利第 6, 196, 219 号通过引用全部并入本文。

[0132] 可 (作为可呼吸的剂量、雾化器装载的剂量和 / 或沉积剂量) 施用的左氧氟沙星或氧氟沙星的量可包括至少约 20mg、约 30mg、约 40mg、约 50mg、约 60mg、约 70mg、约 80mg、约 90mg、约 100mg、约 110mg、约 120mg、约 125mg、约 130mg、约 140mg、约 150mg、约 160mg、约 170mg、约 180mg、约 190mg、约 200mg、约 210mg、约 220mg、约 230mg、约 240mg、约 250mg、约 260mg、约 270mg、约 280mg、约 290mg、约 300mg、约 310mg、约 320mg、约 330mg、约 340mg、约 350mg、约 460mg、约 470mg、约 480mg、约 490mg、约 500mg、约 510mg、约 520mg、约 530mg、约 540mg、约 550mg、约 560mg、约 570mg、约 580mg、约 590mg、约 600mg、约 610mg、约 620mg、约 630mg、约 640mg、约 650mg、约 660mg、约 670mg、约 680mg、约 690mg、约 700mg、约 710mg、约 720mg、约 730mg、约 740mg、约 750mg、约 760mg、约 770mg、约 780mg、约 790mg 和约 800mg。

[0133] 可在少于约 10 分钟、约 5 分钟、约 4 分钟、约 3 分钟、约 2 分钟和约 1 分钟内对肺施用气溶胶。

[0134] 适应症

[0135] 本文所述的方法和组合物可用来治疗肺部感染和病症, 例如囊性纤维化。某些实施方式包括治疗包括可包含以下的一种或多种细菌的感染: 铜绿假单胞菌、荧光假单胞菌、食酸假单胞菌、产碱假单胞菌、恶臭假单胞菌, 寡养单胞菌属例如嗜麦芽糖寡养单胞菌、嗜水气单胞菌、大肠杆菌、弗氏柠檬酸杆菌、鼠伤寒沙门菌、伤寒沙门菌、副伤寒沙门菌、肠炎沙门菌、痢疾志贺菌、弗氏志贺菌、索氏志贺菌、阴沟肠杆菌、产气肠杆菌、肺炎克雷伯氏菌、产酸克雷伯氏菌、粘质沙雷氏菌、摩氏摩根菌、奇异变形杆菌、普通变形杆菌、产碱普罗威登斯菌、雷氏普罗威登斯菌、斯氏普罗威登斯菌、醋酸钙不动杆菌、溶血不动杆菌、小肠结肠炎耶尔森氏菌、鼠疫耶尔森氏菌、假结核耶尔森氏菌、中间耶尔森氏菌、百日咳博德特氏菌、副百日咳博德特氏菌、支气管炎博德特氏菌、流感嗜血杆菌、副流感嗜血杆菌、溶血嗜血杆菌、副溶血嗜血杆菌、杜克雷嗜血杆菌、多杀巴斯德氏菌、溶血巴斯德氏菌、幽门螺旋杆菌、胎儿弯曲杆菌、空肠弯曲杆菌、大肠弯曲杆菌、布氏疏螺旋体、霍乱弧菌、副溶血性弧菌、侵肺军团菌、单核细胞增生利斯特氏菌、淋病奈瑟球菌、脑膜炎奈瑟球菌, 伯克霍尔德菌属 (*Burkholderia* sp.) 例如洋葱伯克霍尔德菌、土拉热弗朗西丝氏菌、金氏杆菌属和莫拉氏菌属。在某些实施方式中, 肺部感染可包括革兰氏阴性厌氧菌。在更多的实施方式中, 肺部感染可包括选自以下组成的组的细菌中的一种或多种: 脆弱拟杆菌、吉氏拟杆菌、拟杆菌 3452A 同源组、普通拟杆菌、卵形拟杆菌、多形拟杆菌、单形拟杆菌、埃氏拟杆菌和内脏拟杆菌。在某些实施方式中, 肺部感染可包括革兰氏阳性菌。在某些实施方式中, 肺部感染

可包括选自以下组成的组的细菌中的一种或多种：白喉棒状杆菌、溃疡棒状杆菌、肺炎链球菌、无乳链球菌、化脓性链球菌、米氏链球菌；链球菌属（G 类群）；链球菌属（C/F 类群）；粪肠球菌、屎肠球菌、金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌、腐生葡萄球菌、中间葡萄球菌、猪葡萄球菌猪亚种、溶血葡萄球菌、人葡萄球菌和解糖葡萄球菌。在某些实施方式中，肺部感染可包括革兰氏阳性厌氧菌。在某些实施方式中，肺部感染可包括选自难辨梭菌、产气荚膜梭菌、破伤风梭菌和肉毒梭菌组成的组的一种或多种细菌。在某些实施方式中，肺部感染可包括耐酸细菌。在某些实施方式中，肺部感染可包括选自结核分支杆菌、鸟结核分支杆菌、胞内分支杆菌和麻风分支杆菌组成的组的一种或多种细菌。在某些实施方式中，肺部感染可包括非典型细菌。在某些实施方式中，肺部感染可包括选自肺炎衣原体和肺炎支原体组成的组的一种或多种细菌。在某些实施方式中，肺部感染可包括非发酵革兰氏阴性细菌（NFGNB）。NFGNB 的实例可包括伯克霍尔德菌属（*Burkholderia* spp.）、寡养单胞菌属（*Stenotrophomonas* spp.）、不动杆菌属（*Acinetobacter* spp.）、假单胞菌属（*Pseudomonas* spp.）和无色杆菌属（*Achromobacter* spp.）。在本文提供的方法和组合物中有用的细菌的更多实例可在最初由 Williams & Wilkins 出版的 *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology*（Bergey 的系统细菌学手册），主编：Garrrity, George M. Boone、David R. ; Castenholz, Richard W.（编辑），1984，第二版（2001）找到，通过引用将其全部并入。

[0136] 此处提供的某些方法和组合物可特别适合于治疗包括微生物菌株的肺部感染和病症，由于需要可导致不被期望的副作用的高肠胃外剂量水平，或由于缺乏任何临床上有有效的抗微生物剂，所述微生物菌株使用肠胃外递送的抗微生物剂可能难以治疗。例如，直接向感染部位施用气溶胶氟喹诺酮抗微生物剂可减少全身暴露，且可使至微生物感染部位的抗微生物剂的量最大化。这些方法可适合于作为降低抗性微生物选择频率的方式治疗包括对氟喹诺酮抗微生物剂敏感的微生物的感染。

[0137] 在某些实施方式中，与二价或三价阳离子一起配制的气溶胶氟喹诺酮抗微生物剂以足以克服细菌抗性出现或增加杀伤效率的水平施用，以使得不具备形成抗性的机会。

[0138] 本文所述的方法和组合物的某些实施方式包括实现肺部感染的减少。可使用多种不同方法测定肺部感染的减少。例如，在包括一种或多种生物体的肺部感染中，可测量生物体密度的减少。在某些实施方式中，治疗可实现将生物体的密度减少至少约 1%、约 5%、约 10%、约 15%、约 20%、约 25%、约 30%、约 35%、约 40%、约 45%、约 50%、约 55%、约 60%、约 65%、约 70%、约 75%、约 80%、约 85%、约 90%、约 95% 和约 100%。在某些实施方式中，治疗可实现将生物体的密度减少至少 85%、约 86%、约 87%、约 88%、约 89%、约 90%、约 91%、约 92%、约 93%、约 94%、约 95%、约 96%、约 97%、约 98%、约 99% 和约 100%。

[0139] 可测量从受治疗者采集的样品，例如支气管肺泡灌洗液、痰和血清的生物体密度。在某些实施方式中，可将生物体的密度减少至少约 0.1、约 0.2、约 0.3、约 0.4、约 0.5、约 0.6、约 0.7、约 0.8、约 0.8、约 1.0、约 1.1、约 1.2、约 1.3、约 1.4、约 1.5、约 1.6、约 1.7、约 1.8、约 1.9、约 2.0、约 2.1、约 2.2、约 2.3、约 2.4、约 2.5 log₁₀ CFU/g 痰或更多。

[0140] 本文所述的方法和组合物的某些实施方式可包括实现肺功能参数的提高。这些参数的实例可包括 FEV₁（用力呼气容积）、FEV₁（一秒内用力呼气容积）和 FEF₂₅₋₇₅（用力呼气流量 25-75%）。在某些实施方式中，使用本文所述的方法和组合物可将受治疗者的 FEV₁

增加至少约 1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25% 和更多。在某些实施方式中,使用本文所述的方法和组合物可将受治疗者的 FEV₁ 增加至少约 0.01L、0.02L、0.03L、0.04L 和 0.05L,和至少约 0.1L、0.2L、0.3L、0.4L、0.5L、0.6L、0.7L、0.8L、0.9L、1.0L 和更多。

[0141] 在某些实施方式中,使用本文所述的方法和组合物可将受治疗者的 FEF₂₅₋₇₅ 增加至少约 1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24% 和 25%。在某些实施方式中,使用本文所述的方法和组合物可将受治疗者的 FEF₂₅₋₇₅ 增加至少约 0.01L、0.02L、0.03L、0.04L 和 0.05L,和至少约 0.1L、0.2L、0.3L、0.4L、0.5L、0.6L、0.7L、0.8L、0.9L、1.0L 和更多。

[0142] 本文所述的方法和组合物的某些实施方式可包括减少受治疗者需要其他吸入性或全身性抗生素例如抗假单胞菌抗微生物剂的需求。可通过多种方法测量这种减少,例如通过需要其他吸入性或全身性抗生素的时间的增加。可通过多种统计学方法测量这种需求的减少。例如,在生存分析中可使用危害比。在某些实施方式中,危害比少于约 1.0、0.9、0.8、0.7、0.6、0.5、0.4、0.3、0.2、0.1 和更少。

[0143] 本文所述的方法和组合物的某些实施方式可包括减少恶化频率、恶化的严重性、恶化的持续时间或将发生恶化的可能性。通过多种方法和由这些方法提供的标准的任何一种可定义恶化。在某些实施方式中,患者可同时满足恶化的 Fuchs 定义的至少 4 种症状/征兆 (Fuchs HJ 等人, Effect of aerosolized recombinant human DNase on exacerbations of respiratory symptoms and on pulmonary function in patients with cystic fibrosis (雾化的重组人 DNA 酶对呼吸道症状的恶化和对患有囊性纤维化的患者的肺功能的影响) N Engl J Med 1994;331:637-642, 通过引用将其全部并入)。Fuchs 标准定义的症状/征兆包括:痰变化;新的或增加的咯血;咳嗽增加;呼吸困难加剧;不适、疲劳或嗜睡;温度高于 38°C;食欲减退或体重减轻;窦痛或压痛;鼻液 (nasal discharge) 的变化;胸部体检变化;肺功能比先前记录值降低 10% 或更多;和指示肺部感染的射线照相改变。

[0144] 在某些实施方式中,具有恶化特征改善的患者可具有以下征兆/症状的至少 1 种、至少 2 种、至少 3 种和至少 4 种,其中变化可与患者的一般经历有关,例如每天的经历和每周的经历。

[0145] (1) 痰变化,例如,对于痰的产生:当咳嗽时,患者的痰量无变化、稍微减少或大幅减少,或对于痰的外观变化:对于痰的稠度,患者具有稍微变稀或大幅变稀的痰;对于痰的颜色,患者具有更好的痰颜色(更好从棕色→绿色→黄色→清澈增加)。

[0146] (2) 咯血,例如,患者具有稍微减少或大量减少的咳血量。

[0147] (3) 咳嗽,例如,对于咳嗽的强度,患者的咳嗽稍微减轻或大幅减轻;对于咳嗽的频率,患者的频率稍微降低或大幅降低。

[0148] (4) 呼吸困难,例如,对于费力的呼吸困难,当进行日常活动时,患者呼吸稍微容易或更加容易。

[0149] (5) 不适、疲劳或嗜睡,例如,患者具有稍微增多的精力或大幅增多的精力,和/或患者稍微容易地或更加容易地进行日常活动例如爬楼梯。

[0150] (6) 温度,例如,患者具有正常的健康温度,例如约 37°C,或患者没有近期发烧病史。

[0151] (7) 食欲减退或体重减轻,例如,患者的重量没有变化,或重量稍微增加,和 / 或患者具有稍微增加的食欲。

[0152] (8) 窦痛或压痛,例如,患者没有窦痛或压痛,或较轻的窦痛或压痛。

[0153] (9) 鼻液的变化,例如,患者具有更好的鼻液(稠度减少和 / 或更好的颜色)。

[0154] (10) 胸部体检变化,例如,患者在胸部体检中具有改善的征兆,并可报告例如胸闷稍微减轻,或胸闷大幅减轻。

[0155] (11) 肺功能比先前记录值降低 10%或更多,例如,在肺功能检测中患者具有改善的肺功能。

[0156] (12) 指示肺部感染的射线照相改变,例如患者表现出改善的射线照相变化,表明肺部感染减轻。

[0157] 在某些实施方式中,可测量运动耐量和 / 或从预定事件,例如上学或工作的缺勤作为恶化的征兆 / 症状。

[0158] 表 1 概括了测量恶化的多种有用方法。

[0159] 表 1

[0160]

征兆/症状	方法/方案						
	Fuchs	Ramsey	CFF	Rosenfeld (Seattle) ^A	Kraynack ^B	Rabin	Blummer
咳嗽	X	X	X	X	X	X	X
痰	X	X	X	X	X	X	X
咯血	X				X	X	
呼吸困难	X				X		X
运动耐量			X	X	X		X
缺勤		X	X	X	X		
疲劳	X				X		X
发烧	X	X	X		X		
食欲减退/丧失	X	X	X	X	X	X	X
窦痛	X	X					
鼻液	X						
胸部检查	X		X	X	X	X	X
呼吸急促		X	X				X

[0161]

征兆/症状	方法/方案						
	Fuchs	Ramsey	CFF	Rosenfeld (Seattle) ^A	Kraynack ^B	Rabin	Blummer
肺功能	X	X	X	(X)	X	X	X
CXR	X		X		X		X
SaO ₂			X		X		
嗜中性		X					
标准	4/12加 抗生素	2/5加 1/3	3/11	得分	得分	3/4	3/4
A: Rosenfeld M.等人, Defining a pulmonary exacerbation in cystic fibrosis(定义囊性纤维化中的肺部恶化). J. of Pediatrics 139:359-365(2001), 通过引用将其全部并入。 B:Kraynack N.C.等人, Improving care at cystic fibrosis centers through quality improvement(通过质量改进改善囊性纤维化中心的护理). Semin Respir Crit Care Med. 2009年10月; 30(5):547-58), 通过引用将其全部并入。							

[0162] 任何上述方法的某些实施方式包括以足以实现以上提到的结果的给药量、施用方案和 / 或施用方法施用与二价或三价阳离子组合的左氧氟沙星或氧氟沙星。

[0163] 儿科患者群体

[0164] 本文提供的某些实施方式涉及本文提供的组合物治疗人囊性纤维化的用途。在某些实施方式中,所述人是儿科患者。在某些实施方式中,所述人具有小于约 18 岁、小于约 17 岁、小于约 16 岁、小于约 15 岁、小于约 14 岁、小于约 13 岁、小于约 12 岁、小于约 11 岁、小于约 10 岁、小于约 9 岁、小于约 8 岁、小于约 7 岁、小于约 6 岁、小于约 5 岁、小于约 4 岁、小于约 3 岁、小于约 2 岁和小于约 1 岁的年龄。

[0165] 用于儿科受治疗者的气溶胶治疗药剂的剂量可小于用于成人受治疗者的剂量。在某些实施方式中,剂量可以部分地由受治疗者的重量决定。例如,具有重量从约 14kg 至约 21kg 的受治疗者可接受约 120mg 的剂量,具有重量从约 22kg 至约 30kg 的受治疗者可接受约 180mg 剂量的剂量,且具有重量大于约 30kg 的受治疗者可接受约 240mg 的剂量。在某些实施方式中,可每天或每天两次地施用气溶胶治疗剂。在某些实施方式中,可持续至少约 1 天、3 天、5 天、10 天、15 天、20 天和 30 天的时间施用气溶胶治疗剂。在某些实施方式中,可持续约 14 天施用气溶胶治疗剂。在特别的实施方式中,每天施用气溶胶治疗剂持续 14 天。

[0166] 在某些实施方式中,所述人具有小于约 70kg、小于约 60kg、小于约 50kg、小于约 40kg、小于约 30kg、小于约 20kg 和小于约 10kg 的体重。

[0167] 在某些实施方式中,所述人具有小于约 1.8m²、小于约 1.6m²、小于约 1.4m²、小于约 1.2m²、小于约 1.0m²、小于约 0.8m²、小于约 0.6m²、和小于约 0.4m² 的体表面积。

[0168] 在某些实施方式中,治疗上述人之一包括实现剂量标准化血清 AUC 至少约 5 (ng. h/L) /mg 剂量、至少约 10 (ng. h/L) /mg 剂量、至少约 20 (ng. h/L) /mg 剂量、至少约 40 (ng. h/L) /mg 剂量、至少约 60 (ng. h/L) /mg 剂量、至少约 80 (ng. h/L) /mg 剂量和至少约 100 (ng. h/L) /mg 剂量。

[0169] 在某些实施方式中,治疗上述人之一包括实现剂量标准化血清 $C_{\max}$ 大于约 $1 \mu\text{g/L/mg}$ 施用剂量、大于约 $2 \mu\text{g/L/mg}$ 施用剂量、大于约 $3 \mu\text{g/L/mg}$ 施用剂量、大于约 $4 \mu\text{g/L/mg}$ 施用剂量、大于约 $5 \mu\text{g/L/mg}$ 施用剂量、大于约 $6 \mu\text{g/L/mg}$ 施用剂量、大于约 $7 \mu\text{g/L/mg}$ 施用剂量、大于约 $8 \mu\text{g/L/mg}$ 施用剂量、大于约 $9 \mu\text{g/L/mg}$ 施用剂量、大于约 $10 \mu\text{g/L/mg}$ 施用剂量、大于约 $11 \mu\text{g/L/mg}$ 施用剂量、大于约 $12 \mu\text{g/L/mg}$ 施用剂量、大于约 $13 \mu\text{g/L/mg}$ 施用剂量、大于约 $14 \mu\text{g/L/mg}$ 施用剂量、大于约 $15 \mu\text{g/L/mg}$ 施用剂量和大于约 $16 \mu\text{g/L/mg}$ 施用剂量。

[0170] 用于治疗所提到的人的任何上述方法的某些实施方式包括以足以实现所提到的结果的给药量、施用方案和 / 或施用方法施用与二价或三价阳离子组合的左氧氟沙星或氧氟沙星。

实施例

[0171] 实施例 1- 左氧氟沙星的 1b 期临床研究

[0172] 进行了 1b 期的单盲、安慰剂对照、剂量递增的多中心研究以评价对稳定的 CF 患者施用的雾化左氧氟沙星的安全性、耐受性和药代动力学 (PK) 特征。所有患者已具有来自之前 24 个月内和在筛选拜访 (screening visit) 时的痰培养的铜绿假单胞菌。使用 PARI eFlow 装置通过气溶胶以三种剂量每天二次施用研究药物,持续多达 14 天。可呼吸递送的剂量 (RDD) 为每次治疗约 40mg、80mg 和 120mg,分别对应于负载剂量 78mg、175mg 和 260mg。因此,估计的每日总 RDD 是 80mg、160mg 和 240mg。以 30mg/ml (对于 40mg 剂量) 或 50mg/ml (对于 80mg 和 120mg 剂量) 施用研究药物。表 2 示出了研究药物的制剂。

[0173] 表 2

[0174]

	30mg/ml 左氧氟沙星溶液	50mg/ml 左氧氟沙星溶液	安慰剂
左氧氟沙星, mg/ml (mM)	30 (81.6)	50 (136)	0
镁, mg/ml (mM)	1.5 (60)	2.4 (100)	2.4 (100)
氯, mg/ml (mM)	4.3 (120)	7.1 (200)	7.1 (200)
乳糖, mg/ml (mM)	51.4 (150)	51.4 (150)	51.4 (150)
pH	6.3	6.3	6.5
重量克分子渗透 浓度, mOsm/kg	314	400	424

[0175] 研究期间,所有患者使用至少 1 种伴随药物 (concomitant medication)。伴随药物是不管用药起始日期,在研究药物的第一次给药之后服用的那些药物。至少 20% 的患者使用的伴随药物包括沙丁胺醇、链球菌 DNA 酶 α 、阿奇霉素、施立泰、胰脂肪酶、Adek、高渗溶液和 Nortase。

[0176] 效力结果

[0177] 表 3 概括了用于测量 FEV_1 的肺功能试验的结果。在 120mgRDD (负载 260mg) 左氧

氟沙星组中观察到给药 7 天和 14 天之后的最大相对升高,其中平均升高分别为 14.79%和 17.58%。8.90%的平均升高持续超过两周直到随访 (follow-up visit)。另外,在接受左氧氟沙星的患者中显示出存在剂量响应,其中 80mg 和 120mg 剂量组的患者具有 FEV₁ 升高,而 40mg 剂量组的那些患者没有升高。120mg 剂量组的所有 9 名患者具有 FEV₁ 相对增加,9 名患者中的 4 名具有至少 20% 的增加。

[0178] 表 3

[0179]

时间点	每个治疗组的中值FEV ₁ 变化 (%)			
	安慰剂	40 mg RDD 左氧氟沙星	80 mg RDD 左氧氟沙星	120 mg RDD 左氧氟沙星
第7天	n=10 5.75	n=10 -0.75	n=10 6.15	n=9 10.20
第14天	n=8 1.20	n=10 -1.55	n=10 2.95	n=9 16.90

[0180] 表 4 示出了肺功能试验中 FEV₁ 从基线跨拜访 (第 1、2、7、14 和 21 天) 的相对变化。在表 3 中,基于基线的相对变化 (CBG) 计算为 ‘结果’ FEV₁ 减去 ‘基线’ FEV₁ 除以 ‘基线’ FEV₁。

[0181] 表 4

[0182]

时间点	每个治疗组的FEV ₁ (L)			
	安慰剂 N=10	40 mg RDD 左氧氟沙星 N=10	80 mg RDD 左氧氟沙星 N=10	120 mg RDD 左氧氟沙星 N=10
第1天前剂量 (基线)				
n	10	10	10	10
平均值 (SD)	2.62 (1.150)	2.26 (0.534)	2.06 (0.649)	2.56 (1.121)
中值	2.46	2.30	1.95	2.23
最小值, 最大值	1.31, 4.90	1.58, 3.50	1.17, 3.19	1.43, 4.71
第2天前剂量的结果				
n	10	10	10	10

[0183]

	每个治疗组的FEV ₁ (L)			
时间点	安慰剂 N=10	40 mg RDD 左氧氟沙星 N=10	80 mg RDD 左氧氟沙星 N=10	120 mg RDD 左氧氟沙星 N=10
平均值 (SD)	2.75 (1.310)	2.31 (0.594)	2.10 (0.709)	2.73 (1.132)
中值	2.43	2.32	2.00	2.38
最小值, 最大值	1.33, 5.50	1.57, 3.60	1.13, 3.46	1.40, 4.72
第2天的相对CFB (%)				
n	10	10	10	10
平均值 (SD)	3.85 (6.627)	1.92 (8.315)	1.57 (5.149)	7.29 (10.081)
中值	2.00	-0.30	1.90	6.60
最小值, 最大值	-7.10, 12.20	-6.30, 21.70	-7.60, 8.90	-4.70, 23.90
第7天的结果				
n	10	10	10	9
平均值 (SD)	2.82 (1.361)	2.30 (0.544)	2.26 (0.831)	3.07 (1.220)
中值	2.35	2.30	2.08	2.40
最小值, 最大值	1.39, 5.20	1.49, 3.48	1.20, 3.79	1.79, 4.99
第7天的相对CFB (%)				
n	10	10	10	9
平均值 (SD)	5.86 (10.196)	1.60 (6.985)	9.42 (18.911)	14.79 (12.865)
中值	5.75	-0.75	6.15	10.20
最小值, 最大值	-6.50, 29.40	-5.70, 17.90	-7.40, 59.90	3.40, 37.70
第14天前剂量的结果				
n	8	10	10	9
平均值 (SD)	2.99 (1.272)	2.26 (0.524)	2.09 (0.616)	3.12 (1.173)
中值	3.11	2.30	2.10	2.57
最小值, 最大值	1.47, 5.20	1.55, 3.38	1.19, 3.21	1.74, 4.78
第14天的相对CFB (%)				
n	8	10	10	9
平均值 (SD)	2.00 (5.529)	0.21 (8.440)	2.69 (10.125)	17.58 (15.089)
中值	1.20	-1.55	2.95	16.90
最小值, 最大值	-6.70, 8.80	-8.70, 23.10	-19.40, 19.10	1.50, 41.50
第21天/ET结果				
n	10	10	10	10

[0184]

时间点	每个治疗组的FEV ₁ (L)			
	安慰剂 N=10	40 mg RDD 左氧氟沙星 N=10	80 mg RDD 左氧氟沙星 N=10	120 mg RDD 左氧氟沙星 N=10
平均值(SD)	2.75 (1.327)	2.16 (0.517)	2.03 (0.632)	2.75 (1.155)
中值	2.28	2.07	2.04	2.48
最小值, 最大值	1.17, 5.10	1.46, 3.42	1.06, 2.82	1.49, 4.87
第21天/ET相对CFB (%)				
n	10	10	10	10
平均值(SD)	3.20 (10.157)	-4.25 (7.092)	-1.03 (8.880)	8.90 (15.789)
中值	1.75	-5.80	-3.10	10.10
最小值, 最大值	-10.70, 20.60	-12.70, 11.80	-11.60, 12.90	-15.90, 38.70
ET=提前终止				

[0185] 比较第一天的铜绿假单胞菌的菌落形成单位与第7天和第14天的菌落形成单位。表5概括了治疗组中的痰中铜绿假单胞菌(log CFU/g)的百分比变化。在所有给药日中,观察到痰中铜绿假单胞菌的减少。

[0186] 表5

[0187]

时间点	治疗组的痰中铜绿假单胞菌(log CFU/g)的中值变化	
	安慰剂	左氧氟沙星溶液
第7天	0.04 (n=9)	-0.50 (n=21)
第14天	0.04 (n=9)	-1.23 (n=21)

[0188] 安全性结果

[0189] 没有报道过研究药物-相关的严重不良事件。大多数不良事件在严重性方面是轻微的或适度的,且是自身限制性的(self-limiting)。大部分的不良事件是轻微的,其中最通常观察到的不良事件是味觉症状(taste complaints)、咳嗽和头痛。接受左氧氟沙星吸入溶液的患者中没有人满足药物不耐受标准。在接受左氧氟沙星的多于1个患者中报道的不良事件包括腹痛、咳嗽、疾病进展(急性恶化)、食欲减退(胃口差)、咯血、头痛、鼻塞、鼻咽疼痛(喉咙痛)、呼吸道阻塞和喘鸣。表6概括了在接受左氧氟沙星的多于一个CF患者中观察到的不良事件。因此,这些结果说明了在14天期间多种剂量的左氧氟沙星的安全性和耐受性。

[0190] 表6

[0191]

不良事件	治疗组			
	40 mg 左氧氟沙星 (N=10)	80 mg 左氧氟沙星 (N=10)	120 mg 左氧氟沙星 (N=10)	安慰剂 (N=10)
腹痛	1 (10%)	--	1 (10%)	--
脱发	--	1 (10%)	--	--
血疱	--	--	1 (10%)	--
呼吸音不正常	--	--	1 (10%)	--
胸部不适	--	1 (10%)	--	1 (10%)
咳嗽	--	4 (40%)	4 (40%)	1 (10%)
腹泻	1 (10%)	--	--	--
疾病进展	--	--	2 (20%)	1 (10%)
流涎		1 (10%)		
消化不良	3 (30%)	6 (60%)	5 (50%)	1 (10%)
呼吸困难	1 (10%)	--	--	--
疲劳	--	1 (10%)	--	--
侧腹部痛	1 (10%)	--	--	--
用力呼气体积减少	--	1 (10%)	--	1 (10%)
咯血	--	1 (10%)	1 (10%)	--
头痛	--	2 (20%)	2 (20%)	--
偏头痛	--	1 (10%)	--	--
鼻塞	--	1 (10%)	1 (10%)	--
非心源性胸痛	--	1 (10%)	--	--
口腔念珠菌病	--	1 (10%)	--	--
口腔感觉异常	--	--	1 (10%)	--

[0192]

不良事件	治疗组			
	40 mg 左氧氟沙星 (N=10)	80 mg 左氧氟沙星 (N=10)	120 mg 左氧氟沙星 (N=10)	安慰剂 (N=10)
咽喉痛	--	--	2 (20%)	--
肺功能检测下降	--	--	1 (10%)	--
发热	--	--	1 (10%)	--
红疹	--	--	1 (10%)	--
呼吸道阻塞	--	--	2 (20%)	--
干呕	--	1 (10%)	--	--
鼻溢	--	1 (10%)	--	--
口渴	--	1 (10%)	--	--
上呼吸道感染	1 (10%)	--	--	1 (10%)
喘鸣	1 (10%)	--	1 (10%)	--

[0193] 实施例 2- 左氧氟沙星的 2 期临床研究

[0194] 进行了 2 期多中心的、随机的、双盲的、安慰剂对照的研究以评价向稳定 CF 患者持续施用 28 天的与 $MgCl_2$ 一起配制的左氧氟沙星的三种剂量方案的安全性、耐受性和效力。评价了以下剂量方案（为雾化器负载剂量）：120mg QD（每天）、240mg QD（每天）和 240mg BID（每天 2 次）。以 100mg/ml 制剂的气溶胶特征研究为基础，120 和 240mg 的这些负载剂量分别对应约 65 和 130mg 的使用 PARI eFlow 雾化器的估计可呼吸递送剂量（RDD）。本研究选择的所有剂量方案的血浆左氧氟沙星 C_{max} 和 AUC 应提供良好地超过与抗 CF 病原体的杀菌活性有关的那些浓度的肺组织中的浓度（数据未示出）。

[0195] 表 7 中示出了左氧氟沙星溶液制剂和安慰剂。使用带有网孔的 PARIeFlow® 装置通过气溶胶施用被研究的药物以递送小于约 $3.5\mu m$ – $4.0\mu m$ 的颗粒尺寸。

[0196] 表 7

[0197]

	左氧氟沙星	安慰剂
左氧氟沙星, mg/ml (mM)	100 (272)	0
Mg, mg/ml (mM)	5.0 (200)	0
Cl, mg/ml (mM)	14.4 (400)	0
pH	5 – 7	6 – 8
重量克分子渗透 浓度, mOsm/kg	350 – 500	300 – 500
盐水	-	0.9 %

[0198] 患者纳入标准包括：(1) 年龄至少 16 岁；(2) 临床诊断患 CF；(3) 在筛选时能够引发 $FEV_1 \geq 25\%$ 但 $\leq 85\%$ 的预测值；(4) 在之前 12 个月期间接受至少 3 个疗程的吸入抗微生物剂且在第 1 次拜访（第 1 天）之前的 2 个月内已接受至少 1 个疗程的吸入妥布霉素 / (TOBI[®]) / 多粘菌素 E，但在第 1 次拜访（第 1 天）之前 28 天没有接受；(5) 在筛选阶段具有铜绿假单胞菌阳性的痰样本且在最近 18 个月内具有铜绿假单胞菌阳性的至少一次阳性痰培养病史；和 (6) 在最近 30 天内临床稳定，且健康状态没有显著变化。

[0199] 患者排除标准包括：(1) 在第 1 次拜访（第 1 天）之前的 30 天内使用研究药物；(2) 除了必须在第 1 次拜访（第 1 天）前至少 30 天开始的维持口服阿奇霉素之外，在第 1 次拜访（第 1 天）之前的 28 天内使用有抗铜绿假单胞菌活性的任何吸入性或全身性抗生素；(3) 对氟喹诺酮或与 $MgCl_2$ 一起配制的左氧氟沙星的赋形剂的超敏反应；(4) 不耐受支气管扩张剂或在研究期间不愿意使用支气管扩张剂；(5) 以超过 10mg 强的松 / 天或每隔一天 20mg 强的松的等效剂量的剂量使用口服型皮质甾类；(6) 第 1 次拜访（第 1 天）之前的 14 天内物理治疗方法或方案变化；(7) 第 1 次拜访（第 1 天）的 30 天内治疗 CF 的医疗方案变化（例如，治疗例如链球菌 DNA 酶 α 、非甾体抗炎药、阿奇霉素、高渗盐水或吸入皮质甾类的引入、剂量递增或取消）；(8) 肺移植病史；(9) 第 1 次拜访（第 1 天）之前的 10 天内的急性上呼吸道感染和第 1 次拜访（第 1 天）之前的 30 天内的下呼吸道感染的迹象；(10) 在参与研究期间怀孕、哺乳或不愿意进行节育或禁戒（仅对女性）；(11) 癫痫发作病史或低癫痫发作阈值（例如，癫痫症）；(12) 筛选时肾功能障碍（计算的肌酐清除率 $[CrCl] < 50\text{mL/min}$ ）；(13) 在筛选阶段，天冬氨酸转氨酶 (ASP)、丙氨酸转氨酶 (ALT) 或总胆红素 $> 3 \times$ 正常上限 (ULN) 或严重肝脏疾病（例如，肝硬化、门静脉高压症）的迹象；(14) 人免疫缺陷病毒 (HIV)、乙型肝炎或丙型肝炎感染 / 血清阳性的病史；(15) 在第 1 次拜访（第 1 天）之前的 30 天期间的任何 24 小时时段内咯血 $> 30\text{mL}$ 的病史；(16) 在筛选阶段或第 1 次拜访（第 1 天）的室内空气的氧饱和度 $< 90\%$ ；和 (17) 从筛选到第 1 次拜访（第 1 天） $> 15\%$ 的 $FEV_1(L)$ 的相对减少。

[0200] 在第 1、7、14 和 28 天，并然后在完成药物研究之后的长达 28 天，即第 42 和 56 天评价患者。表 7 中示出了研究药物即，左氧氟沙星的制剂。研究的结束被限定为最后一名患者的最后一次随访。研究群体包括 (1) 安全性 / 改性的意向治疗 (modified intent to treat, MITT) 群体，其包括注册到该研究的接受至少一种剂量的研究药物的所有患者；(2) 效力评估 (EE) 群体，其包括注册到该研究而没有严重违反方案的在研究药物治疗的 28 天

中接受至少 80% 的研究药物剂量的所有患者 ; 和 (3) 药代动力学 (PK) 群体, 其包括接受至少一个剂量的研究药物并被采集至少一个 PK 血液样品的所有患者。

[0201] 每治疗分支约 32 名患者提供了 80% 的来源以使用 2 面协方差分析 (ANCOVA), 以 5% α 检测治疗分支之间的差异, 对于左氧氟沙星 240mg BID、左氧氟沙星 240mg QD、左氧氟沙星 120mg QD 和安慰剂治疗分支, 呈标准差 (SD) 为 1.5 且铜绿假单胞菌的平均 log CFU 变化分别为减少 0.75、减少 0.75、没有变化和增加 0.25。从该研究中, 样本量计算呈 10% 的停用率 (discontinuation rate); 因此中断研究的患者没有被代替。

[0202] 通过痰样品的微生物学评价、需要抗假单胞菌抗微生物剂的时间、修订囊性纤维化问卷 (CFQ-R) 和肺功能试验评价效力。另外, 初次效力对比测试了 H_0 : 对于所有四组, 从施用左氧氟沙星或安慰剂的开始 (第 1 天) 至四周后铜绿假单胞菌的 log CFU 平均减少相等, 对 H_1 : 使用调整基线左氧氟沙星最小抑制浓度 (MIC) 作为连续变量 (log 底数 2 转化而来)、基线肺功能和地理区域 (美国对美国外) 的重复测量混合效应模型, 对于四个组中的至少一个 log CFU 平均减少不同。进行所有治疗分支之间的成对对比作为二次分析。

[0203] 评价了效力终点包括临床终点、肺功能试验和其他微生物学参数作为从第 1 天到采集终点数据的随后拜访的变化。使用生存分析从第 1 天直到最后拜访评价了需要静脉注射型 / 口服 / 吸入抗假单胞菌抗微生物剂的时间。效力分析的主要群体是 EE 群体, 但也使用 MITT 群体分析了效力终点。

[0204] 在之前的 12 个月中, 注册到研究中的患者具有中值为 5 个疗程的雾化抗生素。在整个研究中, 基线 FEV₁ (以预测百分比) 是 53%, 且无组间差异。从所有患者 (n = 592) 收集的铜绿假单胞菌的所有分离物针对左氧氟沙星的中值基线 MIC 是 4mg/L 且 MIC₉₀ 是 16, 在所有组中也是相似。如由 CLSI 参考方法和美国 FDA 所定义的, 这些 MIC 表示对左氧氟沙星无敏感性 / 抗性的基线。

[0205] 患者在研究期间使用的伴随药物包括链球菌 DNA 酶 α 、阿奇霉素、沙丁胺醇、胰脂肪酶、高渗氯化钠、施立泰和 ADEK, 并对于 EE 群体概括在表 8 中。表 9 概括了研究中的患者安排。所示出的研究结果是: 尽管伴随药物的使用、左氧氟沙星抗性和之前其他雾化抗生素包括妥布霉素和多粘菌素 E 的使用, 但在若干临床和微生物学测量中, 与安慰剂相比, 气溶胶左氧氟沙星具有统计学上显著的优势。

[0206] 表 8

[0207]

药物	安慰剂 (N= 37)	左氧氟沙星 120mg QD (N= 38)	左氧氟沙星 240mg QD (N= 37)	左氧氟沙星 240mg BID (N= 39)	总数 (N=151)
链球菌 DNA酶α	31 (83.8%)	27 (71.1%)	33 (89.2%)	29 (74.4%)	120 (79.5%)
阿奇霉素	25 (67.6%)	29 (76.3%)	26 (70.3%)	32 (82.1%)	112 (74.2%)
沙丁胺醇	25 (67.6%)	29 (76.3%)	25 (67.6%)	23 (59.0%)	102 (67.5%)
胰脂肪酶	19 (51.4%)	21 (55.3%)	22 (59.5%)	21 (53.8%)	83 (55.0%)
氯化钠	22 (59.5%)	13 (34.2%)	13 (35.1%)	22 (56.4%)	70 (46.4%)
施立泰	19 (51.4%)	20 (52.6%)	16 (43.2%)	15 (38.5%)	70 (46.4%)
ADEK	10 (27.0%)	13 (34.2%)	10 (27.0%)	13 (33.3%)	46 (30.5%)

[0208] 表 9

[0209]

安排		安慰剂	左氧氟沙星 120 mg QD	左氧氟沙星 240 mg QD	左氧氟沙星 240 mg BID	总数
注册的患者		37	38	37	39	151
安全性/ITT群体		37 (100.0%)	38 (100.0%)	37 (100.0%)	39 (100.0%)	151 (100.0%)
效力评估群体		32 (86.5%)	35 (92.1%)	35 (94.6%)	34 (87.2%)	136 (90.1%)
PK 群体		37 (100.0%)	37 (97.4%)	37 (100.0%)	39 (100.0%)	150 (99.3%)
已完成的研究		35 (94.6%)	37 (97.4%)	35 (94.6%)	36 (92.3%)	143 (94.7%)
中断研究		2 (5.4%)	1 (2.6%)	2 (5.4%)	3 (7.7%)	8 (5.3%)
中断研究 的主要原因 ^a	不良事件	2 (5.4%)	1 (2.6%)	1 (2.7%)	2 (5.1%)	6 (4.0%)
	同意停止	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.7%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)
	其他	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.6%)	1 (0.7%)
	停用 研究药物的 主要原因 ^a	5 (13.5%)	3 (7.9%)	1 (2.7%)	2 (5.1%)	11 (7.3%)
	不良事件	4 (10.8%)	3 (7.9%)	1 (2.7%)	2 (5.1%)	10 (6.6%)

[0210]

安排		安慰剂	左氧氟沙星 120 mg QD	左氧氟沙星 240 mg QD	左氧氟沙星 240 mg BID	总数
	其他	1 (2.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)
a:患者可包括在中断研究和研究药物两个类别中。						

[0211] 微生物学评价

[0212] 表 10 和表 11 分别概括了取自 EE 和 MITT 群体的痰样品的铜绿假单胞菌密度 ($\log_{10}$ CFU/g 痰) 的变化 (SD = 标准差)。表 12 和表 13 分别显示了 EE 和 MITT 群体的铜绿假单胞菌密度 ($\log_{10}$ CFU/g 痰) 针对左氧氟沙星 (所有生物体) 的 MIC 变化。另外,测定了 EE 和 MITT 群体的铜绿假单胞菌分离物针对左氧氟沙星的最高 MIC 值的变化,并分别概括在表 14 和 15 中。表 16 和 17 分别概括了 EE 和 MITT 群体的百分比,和铜绿假单胞菌分离物针对左氧氟沙星的最高 MIC 值的绝对变化。表 18 和 19 分别概括了对 EE 和 MITT 群体中的仅在基线处具有阳性 NFGNB 计数的患者的非发酵革兰氏阴性细菌 (NFGNB) 密度的变化,不包括铜绿假单胞菌。表 20 和 21 分别概括了 EE 和 MITT 群体中的仅在基线处具有阳性金黄色葡萄球菌 (*S. aureus*) 计数的患者的推定的金黄色葡萄球菌密度 ($\log_{10}$ CFU/g 痰) 的变化。

[0213] 表 10

[0214]

		EE群体-铜绿假单胞菌密度 ($\log_{10}$ CFU/g痰)				
		安慰剂 (N= 32)	左氧氟沙星 120mg QD (N= 35)	左氧氟沙星 240mg QD (N= 35)	左氧氟沙星 240mg BID (N= 34)	组合的 左氧氟沙星 240mg QD 和 BID (N= 69)
第1天	平均值 (SD)	7.49 (1.674)	7.43 (1.622)	7.16 (1.597)	7.26 (1.433)	7.21 (1.508)
	中值	8.11	8.17	7.97	7.84	7.90
第7天	平均值 (SD)	7.37 (1.746)	6.64 (1.818)	6.94 (1.783)	6.23 (1.850)	6.59 (1.838)
	中值	8.14	6.86	7.15	6.52	6.77
从基线到 第7天的 变化	平均值 (SD)	-0.12 (1.422)	-0.76 (1.263)	-0.25 (1.789)	-1.03 (1.921)	-0.64 (1.883)
	中值	0.09	-0.58	-0.18	-0.88	-0.37

[0215]

		EE群体-铜绿假单胞菌密度 ($\log_{10}$ CFU/g痰)				
		安慰剂 (N= 32)	左氧氟沙星 120mg QD (N= 35)	左氧氟沙星 240mg QD (N= 35)	左氧氟沙星 240mg BID (N= 34)	组合的 左氧氟沙星 240mg QD 和 BID (N= 69)
P值			0.0277	0.5892	0.0051	0.0533
第14天	平均值 (SD)	7.48 (1.616)	7.32 (1.643)	6.69 (1.628)	6.43 (1.725)	6.56 (1.669)
	中值	7.85	8.00	6.46	6.81	6.78
从基线到 第14天的 变化	平均值 (SD)	0.03 (1.355)	-0.10 (1.240)	-0.47 (1.905)	-0.83 (1.901)	-0.65 (1.898)
	中值	-0.01	0.00	-0.11	-0.91	-0.46
	P值		0.3929	0.0998	0.0047	0.0105
第28天	平均值 (SD)	7.85 (1.050)	7.25 (1.431)	6.78 (1.896)	6.65 (1.440)	6.72 (1.683)
	中值	8.28	7.78	7.38	6.40	6.90
从基线到 第28天的 变化	平均值 (SD)	0.36 (1.329)	-0.31 (1.050)	-0.38 (1.780)	-0.74 (1.488)	-0.55 (1.645)
	中值	0.00	-0.20	-0.52	-0.68	-0.58
	P值		0.0093	0.0075	0.0002	0.0002

[0216] 表 11

[0217]

		MITT群体-铜绿假单胞菌密度 ($\log_{10}$ CFU/g痰)				
		安慰剂 (N= 37)	左氧氟沙星 120mg QD (N= 38)	左氧氟沙星 240mg QD (N= 37)	左氧氟沙星 240mg BID (N= 39)	组合的 左氧氟沙星 240mg QD 和 BID (N= 76)
第1天	平均值 (SD)	7.45 (1.656)	7.43 (1.571)	7.08 (1.742)	7.17 (1.726)	7.12 (1.723)
	中值	8.10	8.16	7.97	7.90	7.91
第7天	平均值 (SD)	7.21 (1.750)	6.68 (1.778)	6.79 (1.854)	6.16 (1.969)	6.47 (1.927)
	中值	7.97	6.98	6.95	6.53	6.69
从基线到 第7天的 变化	平均值 (SD)	-0.24 (1.429)	-0.70 (1.257)	-0.31 (1.823)	-0.97 (1.846)	-0.65 (1.852)
	中值	0.00	-0.53	-0.18	-0.76	-0.35
	P值		0.1091	0.6986	0.0124	0.0956

[0218]

		MITT群体-铜绿假单胞菌密度 ($\log_{10}$ CFU/g痰)				
		安慰剂 (N= 37)	左氧氟沙星 120mg QD (N= 38)	左氧氟沙星 240mg QD (N= 37)	左氧氟沙星 240mg BID (N= 39)	组合的 左氧氟沙星 240mg QD 和 BID (N= 76)
第14天	平均值 (SD)	7.33 (1.651)	7.33 (1.602)	6.63 (1.744)	6.32 (1.875)	6.48 (1.806)
	中值	7.85	8.00	6.46	6.70	6.61
从基线到 第14天的 变化	平均值 (SD)	-0.07 (1.373)	-0.07 (1.213)	-0.44 (1.855)	-0.81 (1.838)	-0.63 (1.843)
	中值	-0.02	0.00	-0.10	-0.79	-0.40
	P值		0.7941	0.1972	0.0091	0.0251
第28天	平均值 (SD)	7.66 (1.236)	7.26 (1.394)	6.82 (1.869)	6.58 (1.704)	6.70 (1.781)
	中值	8.26	7.78	7.38	6.48	6.90
从基线到 第28天的 变化	平均值 (SD)	0.21 (1.377)	-0.27 (1.035)	-0.25 (1.857)	-0.66 (1.422)	-0.46 (1.658)
	中值	0.00	-0.20	-0.39	-0.56	-0.52
	P值		0.0728	0.0698	0.0014	0.0039

[0219] 表 12

[0220]

		EE群体-铜绿假单胞菌针对左氧氟沙星（所有生物体）的MIC (μg/ml)				
		安慰剂	左氧氟沙星 120mg QD	左氧氟沙星 240mg QD	左氧氟沙星 240mg BID	组合的 左氧氟沙星 240mg QD 和 BID
第1天	N	124	140	140	136	276
	平均值 (SD)	6.0 (5.00)	11.5 (21.98)	6.3 (8.85)	6.8 (8.80)	6.5 (8.82)
	MIC ₅₀	4	4	4	4	4
	MIC ₉₀	16	32	16	16	16
第7天	N	124	136	132	132	264
	平均值 (SD)	6.6 (6.73)	9.9 (17.28)	6.8 (16.13)	8.8 (17.28)	7.8 (16.71)
	Min, Max	0.25, 32	0.13, 128	0.13, 128	0.13, 128	0.13, 128
	MIC ₅₀	4	4	2	4	4
	MIC ₉₀	8	16	16	16	16
第14天	N	120	140	136	132	268
	平均值 (SD)	5.6 (6.79)	13.0 (29.34)	6.6 (9.44)	8.4 (14.47)	7.5 (12.19)
	MIC ₅₀	4	4	4	4	4
	MIC ₉₀	8	32	16	16	16
第28天	N	128	132	136	124	260
	平均值 (SD)	5.0 (3.97)	8.9 (13.47)	6.0 (7.57)	10.1 (16.32)	8.0 (12.67)
	MIC ₅₀	4	4	4	4	4
	MIC ₉₀	8	16	16	32	16

[0221]

[0222] 表 13

[0223]

r		MITT群体-铜绿假单胞菌针对左氧氟沙星 (所有生物体)的MIC (µg/ml)				
		安慰剂	左氧氟沙星 120mg QD	左氧氟沙星 240mg QD	左氧氟沙星 240mg BID	组合的 左氧氟沙星 240mg QD 和 BID
第1天	N	140	152	148	152	300
	平均值 (SD)	6.1 (5.40)	11.0 (21.17)	6.1 (8.64)	6.8 (8.47)	6.4 (8.55)
	MIC ₅₀	4	4	4	4	4
	MIC ₉₀	16	32	16	16	16
第7天	N	136	144	140	140	280
	平均值 (SD)	6.8 (7.33)	9.6 (16.83)	6.7 (15.69)	8.6 (16.82)	7.6 (16.27)
	MIC ₅₀	4	4	2	4	4
	MIC ₉₀	16	16	16	16	16
	N	128	144	144	140	284
第14天	平均值 (SD)	5.8 (7.09)	12.9 (28.95)	6.5 (9.23)	8.2 (14.11)	7.3 (11.90)
	MIC ₅₀	4	6	4	4	4
	MIC ₉₀	16	32	16	16	16
第28天	N	132	136	140	132	272
	平均值 (SD)	4.9 (3.97)	8.8 (13.32)	5.9 (7.50)	9.9 (15.98)	7.9 (12.51)
	MIC ₅₀	4	4	4	4	4
	MIC ₉₀	8	16	16	32	16

[0224]

[0225] 表 14

[0226]

		EE群体-铜绿假单胞菌针对左氧氟沙星的最高MIC (μg/ml)				
		安慰剂 (N= 32)	左氧氟沙星 120mg QD (N= 35)	左氧氟沙星 240mg QD (N= 35)	左氧氟沙星 240mg BID (N= 34)	组合的 左氧氟沙星 240mg QD 和 BID (N= 69)
第1天	平均值 (SD)	8.79 (6.661)	14.98 (22.383)	9.35 (12.991)	11.58 (13.399)	10.45 (13.144)
	MIC ₅₀	8	8	4	6	4
	MIC ₉₀	16	32	32	32	32
第7天	平均值 (SD)	8.77 (7.455)	15.71 (22.523)	10.86 (22.222)	13.05 (22.838)	11.95 (22.385)
	MIC ₅₀	8	8	4	4	4
	MIC ₉₀	16	32	16	32	32
第14天	平均值 (SD)	8.42 (11.437)	21.16 (43.639)	9.56 (12.409)	15.18 (25.541)	12.33 (20.032)
	MIC ₅₀	6	8	8	4	8
	MIC ₉₀	16	32	16	32	32
第28天	平均值 (SD)	7.31 (4.961)	12.91 (15.669)	9.42 (11.658)	17.97 (26.008)	13.56 (20.252)
	MIC ₅₀	8	8	8	8	8
	MIC ₉₀	16	32	16	32	32

[0227] 表 15

[0228]

		MITT群体-铜绿假单胞菌针对左氧氟沙星的最高MIC (μg/ml)				
		安慰剂 (N= 37)	左氧氟沙星 120mg QD (N= 38)	左氧氟沙星 240mg QD (N= 37)	左氧氟沙星 240mg BID (N= 39)	组合的 左氧氟沙星 240mg QD 和 BID (N= 76)
第1天	平均值 (SD)	9.04 (7.593)	14.32 (21.583)	9.06 (12.685)	11.41 (12.816)	10.25 (12.720)
	MIC ₅₀	8	8	4	6	4
	MIC ₉₀	16	32	32	32	32
第7天	平均值 (SD)	9.06 (8.203)	15.17 (21.991)	10.53 (21.615)	12.96 (21.902)	11.76 (21.639)
	MIC ₅₀	8	8	4	6	4
	MIC ₉₀	16	32	16	32	16
第14天	平均值 (SD)	8.78 (11.554)	20.34 (42.555)	9.28 (12.136)	14.86 (24.522)	12.07 (19.415)
	MIC ₅₀	6	8	8	6	8
	MIC ₉₀	16	32	16	32	32
第28天	平均值 (SD)	7.78 (6.334)	12.74 (15.286)	9.17 (11.389)	17.91 (25.067)	13.48 (19.734)
	MIC ₅₀	8	8	8	8	8
	MIC ₉₀	16	32	16	32	32

[0229] 表 16

[0230]

		EE群体-铜绿假单胞菌针对左氧氟沙星的最 高MIC的绝对变化 (%群体)				
		安慰剂 (N= 32)	左氧氟沙星 120mg QD (N= 35)	左氧氟沙星 240mg QD (N= 35)	左氧氟沙星 240mg BID (N= 34)	组合的 左氧氟沙星 240mg QD 和 BID (N= 69)
从基线到 第7天的 变化	≥ 4 倍增加	6.5%	2.9%	12.1%	9.1%	10.6%
	< 4 倍增加	93.5%	97.1%	87.9%	90.9%	89.4%
从基线到 第14天的 变化	≥ 4 倍增加	10.0%	11.4%	5.9%	18.2%	11.9%
	< 4 倍增加	90.0%	88.6%	94.1%	81.8%	88.1%

[0231]

		EE群体-铜绿假单胞菌针对左氧氟沙星的最 高MIC的绝对变化 (%群体)				
		安慰剂 (N= 32)	左氧氟沙星 120mg QD (N= 35)	左氧氟沙星 240mg QD (N= 35)	左氧氟沙星 240mg BID (N= 34)	组合的 左氧氟沙星 240mg QD 和 BID (N= 69)
从基线到 第28天的 变化	≥ 4 倍增加	9.4%	9.1%	8.8%	15.6%	10.6%
	< 4 倍增加	90.6%	90.9%	91.2%	84.4%	87.9%
从基线到 第56天的 变化/提前 终止	≥ 4 倍增加	22.6%	6.2%	5.7%	15.2%	10.3%
	< 4 倍增加	77.4%	93.8%	94.3%	84.8%	89.7%

[0232] 表 17

[0233]

		MITT群体-铜绿假单胞菌针对左氧氟沙星的最 高MIC的绝对变化 (%群体)				
		安慰剂 (N= 37)	左氧氟沙星 120mg QD (N= 38)	左氧氟沙星 240mg QD (N= 37)	左氧氟沙星 240mg BID (N= 39)	组合的 左氧氟沙星 240mg QD 和 BID (N= 76)
从基线到 第7天的 变化	≥ 4 倍增加	5.7%	2.8%	11.4%	8.3%	9.9%
	< 4 倍增加	94.3%	97.2%	88.6%	91.7%	90.1%
从基线到 第14天的 变化	≥ 4 倍增加	8.8%	10.8%	5.6%	16.7%	11.1%
	< 4 倍增加	91.2%	89.2%	94.4%	83.3%	88.9%
从基线到 第28天的 变化	≥ 4 倍增加	8.3%	8.6%	8.3%	14.3%	11.3%
	< 4 倍增加	91.7%	91.4%	91.7%	85.7%	88.7%

[0234]

		MITT群体-铜绿假单胞菌针对左氧氟沙星的最高MIC的绝对变化 (%群体)				
		安慰剂 (N= 37)	左氧氟沙星 120mg QD (N= 38)	左氧氟沙星 240mg QD (N= 37)	左氧氟沙星 240mg BID (N= 39)	组合的 左氧氟沙星 240mg QD 和 BID (N= 76)
从基线到第56天的变化/提前终止	≥ 4倍增加	20.0%	5.9%	5.4%	13.9%	9.6%
	< 4倍增加	80.0%	94.1%	94.6%	86.1%	90.4%

[0235] 表 18

[0236]

		EE群体-非发酵革兰氏阴性细菌密度的变化 ($\log_{10}$ CFU/g痰)					
		安慰剂 (N= 5)	左氧氟沙星 120mg QD (N= 5)	左氧氟沙星 240mg QD (N= 5)	左氧氟沙星 240mg BID (N= 4)	组合的 左氧氟沙星 240mg QD 和 BID (N= 9)	组合的 左氧氟沙星 (N= 14)
第1天	平均值 (SD)	6.60 (1.113)	5.69 (2.674)	4.65 (2.271)	5.52 (2.291)	5.03 (2.182)	5.27 (2.288)
第7天	平均值 (SD)	6.26 (3.018)	4.54 (2.361)	2.18 (1.614)	5.01 (3.068)	3.44 (2.657)	3.83 (2.522)
从基线到第7天的变化	平均值 (SD)	-0.34 (2.610)	-1.15 (1.607)	-2.47 (3.346)	-0.51 (3.184)	-1.60 (3.235)	-1.44 (2.699)
	P值		0.1206	0.0476	0.7552	0.1755	0.1178
第14天	平均值 (SD)	5.94 (3.002)	3.15 (3.122)	2.04 (2.315)	6.02 (1.894)	3.80 (2.903)	3.57 (2.880)
从基线到第14天的变化	平均值 (SD)	-0.66 (2.315)	-2.54 (3.057)	-2.61 (3.222)	0.50 (1.638)	-1.23 (2.980)	-1.70 (2.961)
	P值		0.0894	0.1571	0.5983	0.5932	0.2824
第28天	平均值 (SD)	5.60 (3.012)	5.10 (2.938)	1.36 (0.808)	5.01 (2.758)	2.98 (2.621)	3.63 (2.787)
从基线到第28天的变化	平均值 (SD)	-1.00 (3.262)	-1.44 (4.739)	-3.29 (2.401)	-0.51 (1.438)	-2.05 (2.407)	-1.87 (3.092)
	P值		0.2997	0.0479	0.9881	0.2237	0.1956

[0237] 表 19

[0238]

		MITT群体-非发酵革兰氏阴性细菌密度的变化 ($\log_{10}$ CFU/g痰)					
		安慰剂 (N= 6)	左氧氟沙星 120mg QD (N= 5)	左氧氟沙星 240mg QD (N= 7)	左氧氟沙星 240mg BID (N= 5)	组合的 左氧氟沙星 240mg QD 和 BID (N= 12)	组合的 左氧氟沙星 (N= 17)
第1天	平均值 (SD)	5.88 (2.018)	5.69 (2.674)	5.26 (2.203)	6.05 (2.317)	5.59 (2.184)	5.62 (2.251)
第7天	平均值 (SD)	5.44 (3.375)	4.54 (2.361)	2.52 (1.997)	5.63 (3.004)	3.82 (2.832)	4.03 (2.650)
从基线 到第7天 的变化	平均值 (SD)	-0.45 (2.350)	-1.15 (1.607)	-2.73 (2.882)	-0.42 (2.765)	-1.77 (2.955)	-1.59 (2.594)
	P值		0.2680	0.0485	0.6562	0.3749	0.2748
第14天	平均值 (SD)	5.17 (3.286)	3.15 (3.122)	3.08 (2.599)	6.50 (1.964)	4.50 (2.862)	4.11 (2.911)
从基线 到第14 天的变 化	平均值 (SD)	-0.72 (2.075)	-2.54 (3.057)	-2.18 (2.784)	0.45 (1.423)	-1.08 (2.605)	-1.51 (2.733)
	P值		0.1020	0.1924	0.2832	0.9333	0.4410
第28天	平均值 (SD)	4.88 (3.215)	5.10 (2.938)	2.77 (2.505)	5.63 (2.762)	3.96 (2.892)	4.24 (2.850)
从基线 到第28 天的变 化	平均值 (SD)	-1.00 (2.917)	-1.44 (4.739)	-2.49 (2.538)	-0.43 (1.260)	-1.63 (2.284)	-1.58 (2.885)
	P值		0.5733	0.1606	0.4532	0.7286	0.6211

[0239] 表 20

[0240]

		EE群体-推定的金黄色葡萄球菌密度变化 ($\log_{10}$ CFU/g痰)					
		安慰剂 (N= 16)	左氧氟沙星 120mg QD (N= 16)	左氧氟沙星 240mg QD (N= 19)	左氧氟沙星 240mg BID (N= 13)	组合的 左氧氟沙星 240mg QD 和 BID (N= 32)	组合的 左氧氟沙星 (N= 48)
第1天	平均值 (SD)	5.67 (2.125)	5.72 (1.871)	5.64 (1.985)	5.68 (2.196)	5.65 (2.038)	5.68 (1.964)
第7天	平均值 (SD)	5.53 (2.152)	4.53 (2.272)	5.34 (2.321)	4.96 (2.992)	5.18 (2.574)	4.97 (2.473)

[0241]

		EE群体-推定的金黄色葡萄球菌密度变化 ($\log_{10}$ CFU/g痰)					
		安慰剂 (N= 16)	左氧氟沙星 120mg QD (N= 16)	左氧氟沙星 240mg QD (N= 19)	左氧氟沙星 240mg BID (N= 13)	组合的 左氧氟沙星 240mg QD 和 BID (N= 32)	组合的 左氧氟沙星 (N= 48)
从基线 到第7天 的变化	平均值 (SD)	-0.14 (0.968)	-1.19 (1.722)	-0.30 (1.579)	-0.72 (1.159)	-0.47 (1.419)	-0.71 (1.546)
	P值		0.0347	0.5969	0.2039	0.2891	0.1059
第14天	平均值 (SD)	5.35 (2.469)	5.30 (2.543)	5.14 (2.594)	4.70 (2.829)	4.96 (2.656)	5.08 (2.597)
从基线 到第14 天的变 化	平均值 (SD)	-0.32 (1.259)	-0.42 (1.273)	-0.50 (1.766)	-0.98 (0.998)	-0.69 (1.502)	-0.60 (1.422)
	P值		0.6684	0.5883	0.1593	0.2497	0.3259
第28天	平均值 (SD)	5.46 (2.647)	5.31 (2.482)	4.56 (2.724)	5.42 (2.973)	4.89 (2.806)	5.04 (2.680)
从基线 到第28 天的变 化	平均值 (SD)	-0.21 (1.137)	-0.41 (1.146)	-1.08 (2.622)	-0.38 (1.144)	-0.81 (2.173)	-0.67 (1.882)
	P值		0.6124	0.1186	0.6403	0.2589	0.3159

[0242] 表 21

[0243]

		MITT群体-推定的金黄色葡萄球菌密度变化 ($\log_{10}$ CFU/g痰)					
		安慰剂 (N= 19)	左氧氟沙星 120mg QD (N= 17)	左氧氟沙星 240mg QD (N= 21)	左氧氟沙星 240mg BID (N= 16)	组合的 左氧氟沙星 240mg QD 和 BID (N= 37)	组合的 左氧氟沙星 (N= 54)
第1天	平均值 (SD)	6.06 (2.152)	5.89 (1.941)	5.63 (1.894)	5.51 (2.318)	5.58 (2.058)	5.68 (2.009)
第7天	平均值 (SD)	5.78 (2.071)	4.75 (2.382)	5.23 (2.249)	4.65 (2.954)	4.99 (2.543)	4.91 (2.472)
从基线 到第7天 的变化	平均值 (SD)	-0.28 (0.985)	-1.14 (1.681)	-0.40 (1.615)	-0.66 (1.243)	-0.51 (1.458)	-0.71 (1.545)
	P值		0.0563	0.6856	0.3058	0.3995	0.1653
第14天	平均值 (SD)	5.64 (2.387)	5.48 (2.568)	4.97 (2.579)	4.32 (2.820)	4.70 (2.662)	4.95 (2.633)

[0244]

		MITT群体-推定的金黄色葡萄球菌密度变化 ($\log_{10}$ CFU/g痰)					
		安慰剂 (N= 19)	左氧氟沙星 120mg QD (N= 17)	左氧氟沙星 240mg QD (N= 21)	左氧氟沙星 240mg BID (N= 16)	组合的 左氧氟沙星 240mg QD 和 BID (N= 37)	组合的 左氧氟沙星 (N= 54)
从基线 到第14 天的变化	平均值 (SD)	-0.42 (1.216)	-0.41 (1.233)	-0.66 (1.907)	-0.99 (0.981)	-0.80 (1.578)	-0.68 (1.475)
	P值		0.8238	0.5691	0.2231	0.2939	0.4058
第28天	平均值 (SD)	5.65 (2.511)	5.49 (2.510)	4.48 (2.633)	4.95 (3.018)	4.66 (2.760)	4.93 (2.684)
从基线 到第28 天的变化	平均值 (SD)	-0.41 (1.240)	-0.41 (1.110)	-1.15 (2.578)	-0.44 (1.150)	-0.87 (2.131)	-0.72 (1.860)
	P值		0.8341	0.1623	0.7846	0.3528	0.4572

[0245] 研究过程中, EE 和 MITT 群体中的所有三个左氧氟沙星治疗组的铜绿假单胞菌密度都从基线值(第1天)下降。图3和图4示出了每个治疗组的铜绿假单胞菌密度随时间的平均变化。

[0246] 在 EE 群体中,在施用左氧氟沙星 240mg BID 的患者中,存在铜绿假单胞菌密度从第一天的中值 $7.84\log_{10}\text{CFU/g}$ 痰下降到第28天的中值 $6.40\log_{10}\text{CFU/g}$ 痰,代表痰中铜绿假单胞菌密度下降约96%。在施用左氧氟沙星 240mg QD 的患者中,存在铜绿假单胞菌密度从第一天的中值 $7.97\log_{10}\text{CFU/g}$ 痰下降到第28天的中值 $7.38\log_{10}\text{CFU/g}$ 痰,代表痰中铜绿假单胞菌密度下降约74%。在施用左氧氟沙星 120mg QD 的患者中,存在铜绿假单胞菌密度从第一天的中值 $8.17\log_{10}\text{CFU/g}$ 痰下降到第28天的中值 $7.78\log_{10}\text{CFU/g}$ 痰,代表痰中铜绿假单胞菌密度下降约59%。施用安慰剂的患者和施用左氧氟沙星的患者之间的痰中铜绿假单胞菌密度的最大差值是在第7天的 $1.62\log_{10}\text{CFU/g}$ 痰,在第14天的 $1.39\log_{10}\text{CFU/g}$ 痰,和在第28天的 $1.88\log_{10}\text{CFU/g}$ 痰。

[0247] 在 MITT 群体中,在施用左氧氟沙星 240mg BID 的患者中,存在铜绿假单胞菌密度从第一天的中值 $7.90\log_{10}\text{CFU/g}$ 痰下降到第28天的中值 $6.48\log_{10}\text{CFU/g}$ 痰,代表痰中铜绿假单胞菌密度下降约96%。在施用左氧氟沙星 240mg QD 的患者中,存在铜绿假单胞菌密度从第一天的中值 $7.97\log_{10}\text{CFU/g}$ 痰下降到第28天的中值 $7.38\log_{10}\text{CFU/g}$ 痰,代表痰中铜绿假单胞菌密度下降约74%。在施用左氧氟沙星 120mg QD 的患者中,存在铜绿假单胞菌密度从第一天的中值 $8.16\log_{10}\text{CFU/g}$ 痰下降到第28天的中值 $7.78\log_{10}\text{CFU/g}$ 痰,代表痰中铜绿假单胞菌密度下降约58%。施用安慰剂的患者和施用左氧氟沙星的患者之间的痰中铜绿假单胞菌密度的最大差值是在第7天的 $1.44\log_{10}\text{CFU/g}$ 痰,在第14天的 $1.39\log_{10}\text{CFU/g}$ 痰,和在第28天的 $1.78\log_{10}\text{CFU/g}$ 痰。

[0248] 对于 EE 和 MITT 群体,来自施用安慰剂、120mg QD、240mg QD 和 240mg BID 的患者的铜绿假单胞菌分离物的基线 MIC_{50} 值分别是 $8\mu\text{g/ml}$ 、 $8\mu\text{g/ml}$ 、 $4\mu\text{g/ml}$ 和 $6\mu\text{g/ml}$ 。第28天,来自施用安慰剂、120mg QD、240mg QD 和 240mg BID 的患者的铜绿假单胞菌分离物的 MIC_{50} 值分别是 $8\mu\text{g/ml}$ 、 $8\mu\text{g/ml}$ 、 $8\mu\text{g/ml}$ 和 $8\mu\text{g/ml}$ 。来自施用安慰剂、120mg QD、240mg QD 和 240mg BID 的患者的铜绿假单胞菌分离物的基线 MIC_{90} 值分别是 $16\mu\text{g/ml}$ 、 $32\mu\text{g/ml}$ 、

32 μ g/ml 和 32 μ g/ml。在第 28 天, 来自施用安慰剂、120mg QD、240mg QD 和 240mg BID 的患者的铜绿假单胞菌分离物的 MIC₉₀ 值分别是 16 μ g/ml、32 μ g/ml、16 μ g/ml 和 32 μ g/ml。

[0249] 对于 EE 和 MITT 群体, 第 1 天和第 28 天之间的对应的 MIC₅₀ 和 MIC₉₀ 值的相似性表明来自患者的铜绿假单胞菌培养物未形成对左氧氟沙星的明显抗性。

[0250] 临床评价 - CFQ-R 问卷

[0251] 患者完成了带有包括以下领域的 CFQ-R 问卷: 呼吸、体像 (body image)、消化、饮食、情绪、健康感觉、身体、职业 / 上学 (role/school)、社交、治疗负担、生活力和重量。表 22 和 23 分别概括了 EE 和 MITT 群体 CFQ-R 的呼吸领域的结果。表 24 概括了 MITT 群体中从基线到第 4 次拜访的 CFQ-R 多个领域的得分变化。

[0252] 表 22

[0253]

		EE 群体 - CFQ-R 呼吸领域				
		安慰剂 (N= 32)	左氧氟沙星 120mg QD (N= 35)	左氧氟沙星 240mg QD (N= 35)	左氧氟沙星 240mg BID (N= 34)	组合的 左氧氟沙星 240mg QD 和 BID (N= 69)
第1天	平均值 (SD)	66.7 (14.39)	63.5 (15.84)	60.8 (15.83)	60.3 (16.42)	60.5 (16.00)
	中值	66.7	66.7	61.1	61.1	61.1
第14天	平均值 (SD)	66.7 (15.84)	67.8 (13.79)	63.2 (19.34)	68.8 (19.15)	66.0 (19.31)
	中值	63.9	66.7	66.7	72.2	66.7
从基线到 第14天的 变化	平均值 (SD)	-0.0 (11.20)	4.3 (9.82)	2.1 (16.41)	8.5 (15.55)	5.3 (16.19)
	中值	0.0	5.5	0.0	5.6	5.6
	P值		0.3953	0.9534	0.0374	0.2171
第28天	平均值 (SD)	64.9 (18.53)	65.1 (17.28)	61.7 (19.37)	66.0 (19.68)	63.8 (19.49)
	中值	63.9	66.7	66.7	72.2	66.7
从基线到 第28天的 变化	平均值 (SD)	-1.7 (14.90)	1.6 (12.32)	1.0 (14.91)	5.2 (17.56)	3.0 (16.27)
	中值	0.0	0.0	0.0	5.5	0.0
	P值		0.6183	0.8145	0.0924	0.2690

[0254] 表 23

[0255]

		MITT群体-CFQ-R呼吸领域				
		安慰剂 (N= 37)	左氧氟沙星 120mg QD (N= 38)	左氧氟沙星 240mg QD (N= 37)	左氧氟沙星 240mg BID (N= 39)	组合的 左氧氟沙星 240mg QD 和 BID (N= 76)
第1天	平均值 (SD)	64.9 (14.17)	62.3 (15.88)	61.3 (15.52)	60.5 (16.31)	60.9 (15.83)
	中值	66.7	61.1	61.1	61.1	61.1
第14天	平均值 (SD)	64.6 (15.84)	67.1 (13.70)	63.0 (19.74)	68.4 (19.51)	65.8 (19.68)
	中值	61.1	66.7	66.7	72.2	69.4
从基线到 第14天的 变化	平均值 (SD)	-0.3 (10.79)	4.5 (9.78)	1.4 (17.54)	7.5 (15.30)	4.5 (16.59)
	中值	0.0	5.5	0.0	5.6	5.5
	P值		0.2559	0.8964	0.0334	0.1937
第28天	平均值 (SD)	63.1 (18.01)	64.6 (16.94)	61.6 (19.74)	64.4 (20.39)	63.0 (19.98)
	中值	61.1	66.7	66.7	72.2	66.7
	Min, Max	22, 94	17, 100	17, 89	22, 94	17, 94
从基线到 第28天的 变化	平均值 (SD)	-1.8 (14.11)	2.0 (12.23)	0.3 (16.14)	3.0 (19.18)	1.7 (17.66)
	中值	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	P值		0.5029	0.8365	0.2174	0.4069

[0256]

[0257] 表 24

[0258]

CFQ-R 项目	相对于基线的LS平均变化		LS平均差 (95% CI)	P值
	安慰剂 (N=37)	左氧氟沙星 240 mg BID (N=39)		
呼吸	-0.44	4.06	4.50 (-2.68, 11.67)	0.2174
体像	0.59	0.34	-0.25 (-6.00, 5.50)	0.9315
消化	-1.35	1.11	2.46 (-3.27, 8.18)	0.3975
饮食	-3.29	2.41	5.70 (0.78, 10.62)	0.0235
情绪	2.32	2.22	-0.09 (-4.34, 4.15)	0.9651
健康感觉	-2.1	0.52	2.58 (-3.70, 8.86)	0.4177
身体	-2.80	3.14	5.94 (0.75, 11.13)	0.0252
职业/上学	-1.41	-1.94	-0.53 (-5.43, 4.38)	0.8324
社交	-1.68	0.69	2.37 (-2.66, 7.40)	0.3530
治疗负担	-0.99	-0.93	0.06 (-5.84, 5.95)	0.9851
生活力	-1.88	1.23	3.11 (-2.91, 9.13)	0.3085
重量	4.72	10.06	5.34 (-4.38, 15.06)	0.2792

[0259]

[0260] 对于EE群体,通过CFQ-R测量的施用安慰剂、120mg QD、240mg QD和240mg BID治疗组的患者的从基线到第28天的呼吸因素的平均值变化分别是1.6、1.0、5.2和3.0单位。对于MITT群体,施用安慰剂、120mg QD、240mg QD和240mg BID治疗组的患者的从基线到第28天的呼吸因素的平均值变化分别是2.0、0.3、3.0和1.7单位。EE群体的240mg BID组的呼吸得分在第14天表现出统计学上显著的提高。

[0261] CFQ-R饮食得分还表明了MITT群体中的240mg BID组的提高不同,在第28天显示出统计学上显著的提高。

[0262] 患者需要抗假单胞菌抗微生物剂的时间

[0263] 测量了从第1天直到最后拜访时患者施用静脉/口服/吸入抗假单胞菌抗微生物剂的时间,所述患者具有下述情形的至少一种:运动耐量下降、咳嗽增加、痰/胸闷增加和食欲减退。使用Cox比例危险率模型分析了需要抗假单胞菌抗微生物剂(吸入或全身)的患者的比例随时间的变化。表25概括了EE和MITT群体需要抗假单胞菌抗微生物剂的时间的结果。

[0264] 表25

[0265]

		EE和MITT群体-需要抗假单胞菌抗微生物剂的时间参数				
		安慰剂 (N= 32)	左氧氟沙星 120mg QD (N= 35)	左氧氟沙星 240mg QD (N= 35)	左氧氟沙星 240mg BID (N= 34)	组合的 左氧氟沙星 240mg QD 和 BID (N= 69)
EE 群体	需要抗假 单胞菌抗 微生物剂 的患者	40.6%	20.0%	25.7%	20.6%	23.2%
	危害比 [95% CI]		0.39 [0.15, 1.01]	0.48 [0.20, 1.17]	0.26 [0.10, 0.69]	0.37 [0.17, 0.81]
	P值		0.0522	0.1050	0.0067	0.0123
MITT 群体	需要抗假 单胞菌抗 微生物剂 的患者的 数量 (%)	48.6%	18.4%	27.0%	20.5%	23.7%
	危害比 [95% CI]		0.29 [0.12, 0.71]	0.39 [0.17, 0.87]	0.21 [0.09, 0.52]	0.30 [0.15, 0.60]
	P值		0.0069	0.0215	0.0007	0.0007

[0266] 在所有左氧氟沙星治疗组中,测量到对额外的抗假单胞菌抗微生物剂的需要减少。另外,在所有左氧氟沙星治疗组中观察到显著性的危害比。危害比与某事件可能发生的相对风险有关。在MITT群体中,与安慰剂组相比,左氧氟沙星120mg QD组的危害比是0.29,左氧氟沙星240mg QD组的危害比是0.39,且左氧氟沙星240mg BID组的危害比是0.21,并且与安慰剂相比是统计学上显著的。图5和6是每个治疗组的生存分布函数随时间变化的图,并表明与用左氧氟沙星治疗的患者相比,用安慰剂治疗的患者的生存分布函数在更短的时间内开始下降。总而言之,在需要抗假单胞菌抗微生物剂的时间方面,在第28天至少240mg BID表现出超过安慰剂的明显效力。

[0267] 肺功能评价

[0268] 测定了患者从第1天到所有随后拜访的FEV₁(一秒内用力呼气容积)、FVC(用力肺活量)和FEF₂₅₋₇₅(用力呼气流量25-75%)的变化。表26和27分别概括了EE和MITT群体的FEV₁测量的结果。图7和8分别示出了用安慰剂、120mg QD、240mg QD或240mg BID治疗的EET群体在第28天的FEV₁(L)百分比变化和FEV₁(L)对安慰剂的百分比变化。图9示出了用安慰剂、120mg QD、240mg QD或240mg BID治疗的EET群体在第28天的预测的FEV₁百分比的绝对变化。表28和29分别概括了EE和MITT群体的预测的FEV₁测量的结果。表30和31分别概括了EE和MITT群体的FEF₂₅₋₇₅测量的结果。

[0269] 表26

[0270]

		EE群体- FEV ₁ 值的变化				
		安慰剂 (N= 32)	左氧氟沙星 120mg QD (N= 35)	左氧氟沙星 240mg QD (N= 35)	左氧氟沙星 240mg BID (N= 34)	组合的 左氧氟沙星 240mg QD 和 BID (N= 69)
第1天	平均值 (SD)	1.98 (0.61)	1.99 (0.83)	2.09 (0.75)	1.86 (0.68)	1.98 (0.72)
	中值	2.01	1.87	2.02	1.70	1.81
第14天	平均值 (SD)	1.97 (0.63)	2.00 (0.83)	2.16 (0.78)	2.02 (0.76)	2.09 (0.77)
	中值	1.93	1.82	2.09	1.88	2.03
从基线到 第14天的 百分比 变化	平均值 (SD)	-0.89 (6.86)	1.13 (7.48)	3.84 (10.23)	8.87 (12.42)	6.32 (11.56)
	中值	-0.17	0.56	1.92	7.51	3.94
	相对于 安慰剂的 P值		0.4940	0.0737	0.0001	0.0013
第28天	平均值 (SD)	1.95 (0.65)	2.03 (0.89)	2.13 (0.76)	1.90 (0.68)	2.02 (0.73)
	中值	1.91	1.91	2.15	1.79	1.98
从基线到 第28天的 百分比 变化	平均值 (SD)	-2.55 (10.37)	1.71 (9.73)	2.51 (13.25)	5.05 (11.49)	3.75 (12.40)
	中值	-3.91	1.60	1.28	4.55	2.80
	相对于 安慰剂的 P值		0.1726	0.1121	0.0102	0.0168

[0271]

[0272] 表 27

[0273]

		MITT群体- FEV ₁ 值的变化				
		安慰剂 (N= 37)	左氧氟沙星 120mg QD (N= 38)	左氧氟沙星 240mg QD (N= 37)	左氧氟沙星 240mg BID (N= 39)	组合的 左氧氟沙星 240mg QD 和 BID (N= 76)
第1天	平均值 (SD)	1.94 (0.61)	1.95 (0.81)	2.05 (0.75)	1.88 (0.68)	1.96 (0.71)
	中值	1.97	1.83	1.90	1.70	1.80
第14天	平均值 (SD)	1.92 (0.63)	1.97 (0.81)	2.12 (0.78)	2.04 (0.77)	2.08 (0.77)
	中值	1.92	1.79	2.04	1.90	1.97
从基线到 第14天的 百分比 变化	平均值 (SD)	-1.21 (6.46)	1.87 (9.41)	3.81 (10.32)	9.34 (13.72)	6.61 (12.40)
	中值	-0.90	0.56	1.92	7.51	3.94
	P值		0.2873	0.0497	<.0001	0.0005
第28天	平均值 (SD)	1.89 (0.64)	1.99 (0.88)	2.09 (0.76)	1.93 (0.69)	2.01 (0.73)
	中值	1.85	1.83	2.10	1.82	1.95
从基线到 第28天的 百分比 变化	平均值 (SD)	-2.96 (9.81)	1.92 (9.95)	2.35 (13.03)	5.93 (15.07)	4.14 (14.11)
	中值	-3.92	1.60	1.28	3.55	2.50
	P值		0.1292	0.0831	0.0026	0.0063

[0274] 表 28

[0275]

		EE群体- %预测的FEV ₁ 的变化				
		安慰剂 (N= 32)	左氧氟沙星 120mg QD (N= 35)	左氧氟沙星 240mg QD (N= 35)	左氧氟沙星 240mg BID (N= 34)	组合的 左氧氟沙星 240mg QD 和 BID (N= 69)
第1天	平均值 (SD)	54.4 (12.93)	54.0 (17.79)	55.9 (14.60)	48.2 (14.88)	52.1 (15.13)
	中值	54.5	53.0	56.0	45.5	51.0
第14天	平均值 (SD)	53.9 (13.21)	54.7 (17.61)	57.7 (15.19)	51.7 (16.93)	54.7 (16.23)
	中值	54.5	53.0	62.0	49.5	52.0
从基线到 第14天的 相对百分 比变化	平均值 (SD)	-0.77 (6.85)	1.77 (6.08)	3.57 (10.75)	7.67 (14.70)	5.59 (12.92)
	中值	0.00	1.15	1.52	7.42	4.00
第28天	平均值 (SD)	53.1 (14.05)	55.0 (19.30)	57.3 (15.52)	50.5 (15.36)	54.0 (15.71)
	中值	55.0	52.0	58.0	49.0	54.0
从基线到 第28天的 相对百分 比变化	平均值 (SD)	-2.47 (10.34)	1.82 (9.81)	2.99 (14.54)	7.39 (17.48)	5.13 (16.06)
	中值	-3.74	2.30	0.00	4.88	4.00
	P值		0.2655	0.1411	0.0034	0.0113

[0276] 表 29

[0277]

		MITT群体- %预测的FEV ₁ 的变化				
		安慰剂 (N= 37)	左氧氟沙星 120mg QD (N= 38)	左氧氟沙星 240mg QD (N= 37)	左氧氟沙星 240mg BID (N= 39)	组合的 左氧氟沙星 240mg QD 和 BID (N= 76)
第1天	平均值 (SD)	52.4 (13.42)	52.9 (17.68)	55.4 (14.41)	48.8 (15.15)	52.0 (15.07)
	中值	53.0	53.0	56.0	46.0	51.0
第14天	平均值 (SD)	51.7 (13.84)	53.9 (17.42)	57.1 (14.96)	52.1 (17.16)	54.6 (16.20)
	中值	53.0	53.0	61.0	49.5	52.0

[0278]

		MITT群体- %预测的FEV ₁ 的变化				
		安慰剂 (N= 37)	左氧氟沙星 120mg QD (N= 38)	左氧氟沙星 240mg QD (N= 37)	左氧氟沙星 240mg BID (N= 39)	组合的 左氧氟沙星 240mg QD 和 BID (N= 76)
	平均值 (SD)	-0.68 (3.37)	0.81 (3.24)	1.70 (5.39)	3.66 (7.49)	2.69 (6.57)
	中值	-1.00	1.00	1.00	2.50	2.00
	P值		0.2284	0.0780	0.0005	0.0025
从基线到 第14天的 相对百分 比变化	平均值 (SD)	-1.30 (6.58)	2.46 (8.47)	3.51 (10.83)	8.30 (15.80)	5.93 (13.70)
	中值	-1.89	1.15	1.52	7.42	4.00
	P值		0.2284	0.0780	0.0005	0.0025
第28天	平均值 (SD)	50.9 (14.46)	54.1 (19.19)	56.7 (15.33)	50.8 (15.40)	53.8 (15.54)
	中值	52.0	50.0	54.0	49.0	53.5
从基线到 第28天的 相对百分 比变化	平均值 (SD)	-3.08 (9.82)	2.00 (10.07)	2.77 (14.30)	7.97 (19.49)	5.37 (17.18)
	中值	-3.77	2.30	0.00	4.44	3.85
	P值		0.1759	0.0888	0.0008	0.0036

[0279] 表 30

[0280]

		EE群体-FEF25-75值的变化				
		安慰剂 (N= 32)	左氧氟沙星 120mg QD (N= 35)	左氧氟沙星 240mg QD (N= 35)	左氧氟沙星 240mg BID (N= 34)	组合的 左氧氟沙星 240mg QD 和 BID (N= 69)
第1天	平均值 (SD)	1.02 (0.57)	1.17 (0.78)	1.22 (0.84)	0.85 (0.53)	1.04 (0.72)
	中值	0.94	0.98	1.10	0.68	0.83
第14天	平均值 (SD)	1.03 (0.64)	1.18 (0.83)	1.33 (0.93)	1.00 (0.78)	1.17 (0.87)
	中值	0.86	0.99	1.11	0.78	0.92
从基线到 第14天的 百分比 变化	平均值 (SD)	1.95 (19.45)	0.41 (12.28)	9.58 (21.16)	16.99 (32.60)	13.23 (27.45)
	中值	-1.72	0.45	4.41	11.66	8.79
	P值		0.6634	0.2532	0.0072	0.0275

[0281]

		EE群体-FEF25-75值的变化				
		安慰剂 (N= 32)	左氧氟沙星 120mg QD (N= 35)	左氧氟沙星 240mg QD (N= 35)	左氧氟沙星 240mg BID (N= 34)	组合的 左氧氟沙星 240mg QD 和 BID (N= 69)
第28天	平均值 (SD)	1.00 (0.64)	1.23 (0.93)	1.27 (0.88)	0.93 (0.59)	1.10 (0.77)
	中值	0.94	1.03	1.15	0.78	0.97
从基线到 第28天的 百分比 变化	平均值 (SD)	-2.73 (16.74)	0.73 (15.76)	4.70 (16.11)	13.11 (28.50)	8.78 (23.19)
	中值	-4.61	2.70	5.77	5.71	5.74
	P值		0.6038	0.2223	0.0007	0.0076

[0282] 表 31

[0283]

		MITT群体-FEF 25-75值的变化				
		安慰剂 (N= 37)	左氧氟沙星 溶液 120mg QD (N= 38)	左氧氟沙星 溶液 240mg QD (N= 37)	左氧氟沙星 溶液 240mg BID (N= 39)	组合的 左氧氟沙星 溶液 240mg QD 和 BID (N= 76)
第1天	平均值 (SD)	0.98 (0.55)	1.12 (0.77)	1.18 (0.83)	0.87 (0.53)	1.02 (0.71)
	中值	0.92	0.89	1.09	0.68	0.83
第14天	平均值 (SD)	0.97 (0.63)	1.15 (0.82)	1.29 (0.92)	1.01 (0.78)	1.15 (0.86)
	中值	0.81	0.85	1.08	0.78	0.90
从基线到 第14天的 百分比 变化	平均值 (SD)	-1.78 (22.86)	1.73 (13.76)	9.53 (20.70)	16.70 (31.72)	13.16 (26.92)
	中值	-4.46	1.35	4.41	11.66	8.79
	P值		0.5910	0.0699	0.0007	0.0027
第28天	平均值 (SD)	0.94 (0.62)	1.20 (0.92)	1.23 (0.87)	0.95 (0.61)	1.09 (0.76)
	中值	0.91	0.83	1.12	0.82	0.93
从基线到 第28天的 百分比 变化	平均值 (SD)	-6.40 (20.27)	1.94 (16.55)	5.02 (15.98)	14.19 (28.56)	9.61 (23.44)
	中值	-8.66	3.38	5.77	7.46	5.88
	P值		0.1241	0.0489	<.0001	0.0003

[0284] 在EE群体中,施用左氧氟沙星 240mg BID 的患者的FEV₁ 值从第1天(基线)的中值 1.70L 增加到第28天的 1.79L,代表FEV₁ 增加约5%。在施用左氧氟沙星 240mg QD 的患者中,FEV₁ 值从第1天的中值 2.02L 增加到第28天的中值 2.15L,代表FEV₁ 增加约6%。在施用左氧氟沙星 120mg QD 的患者中,FEV₁ 值从第1天的中值 1.87L 增加到第28天的中值 1.91L,代表FEV₁ 增加约2%。施用安慰剂的患者和施用左氧氟沙星的患者之间的FEV₁ 的最大差值是在第14天的 0.16L,和在第28天的 0.24L。

[0285] 在MITT群体中,施用左氧氟沙星 240mg BID 的患者的FEV₁ 值从第1天(基线)的中值 1.70L 增加到第28天的 1.82L,代表FEV₁ 增加约7%。在施用左氧氟沙星 240mg QD 的患者中,FEV₁ 值从第1天的中值 1.90L 增加到第28天的中值 2.10L,代表FEV₁ 增加约10%。施用安慰剂的患者和施用左氧氟沙星的患者之间的FEV₁ 的最大差值是在第14天的 0.12L,和第28天的 0.25L。

[0286] FEF 25-75 值与呼气中间部分期间从肺呼出来的平均空气流量有关。在小气道疾病中,该值可被减小。在EE群体中,施用左氧氟沙星 240mgBID 的患者的 FEF 25-75 值从第1天(基线)的中值 0.68 增加到第28天的 0.78,代表 FEF 25-75 增加约15%。在施用左氧氟沙星 240mg QD 的患者中,FEF 25-75 值从第1天的中值 1.10 增加到第28天的中值

1.15,代表 FEF 25-75 增加约 4%。在施用左氧氟沙星 120mg QD 的患者中,FEF 25-75 值从第 1 天的中值 0.98 增加到第 28 天的中值 1.03L,代表 FEF 25-75 增加约 5%。施用安慰剂的患者和施用左氧氟沙星的患者之间的 FEF 25-75 的最大差值是在第 14 天的 0.25L,和第 28 天的 0.21L。

[0287] 在 MITT 群体中,施用左氧氟沙星 240mg BID 的患者的 FEF 25-75 值从第 1 天(基线)的中值 0.68 增加到第 28 天的 0.82,代表 FEF 25-75 增加约 20%。在施用左氧氟沙星 240mg QD 的患者中,FEF 25-75 值从第 1 天的中值 1.09 增加到第 28 天的中值 1.12,代表 FEF 25-75 增加约 3%。施用安慰剂的患者和施用左氧氟沙星的患者之间的 FEF 25-75 的最大差值是在第 14 天的 0.27L,和第 28 天的 0.21L。

[0288] 安全性评价

[0289] 评价了从第一天直到研究结束的不良事件和药物不耐受性。没有报道严重的不良事件。

[0290] 以前已在某些氟喹诺酮类的使用中在例如治疗鼻窦炎中报道了氟喹诺酮引发的关节痛和肌痛(O-Lee T. 等人,“Fluoroquinolone-induced arthralgia and myalgia in the treatment of sinusitis(在鼻窦炎治疗中氟喹诺酮引发的关节痛和肌痛)”Am. J. Rhinol. (2005) 19 :395-9,通过引用将其全部并入)。在该研究中,在 5.4%的施用安慰剂的患者中报道了关节痛。在施用任何左氧氟沙星制剂的患者中,未报道关节痛。

[0291] 实施例 3- 儿科 CF 患者的 I 期临床研究

[0292] 进行了 1 期多中心、开放标记研究(open-label study)以评价每天一次持续 14 天向稳定的儿科 CF 患者施用重量调整剂量的与 $MgCl_2$ 一起配制的左氧氟沙星的安全性、耐受性和药代动力学。患者基于其年龄被分成 2 组:6-11 岁年龄组和 12-16 岁年龄组。与 $MgCl_2$ 一起配制的左氧氟沙星的每日施用剂量划分如下:重 14-21kg 的患者接受 120mg 剂量,重 22-30kg 的患者接受 180mg 剂量,且重量大于 30kg 的患者接受 240mg 剂量。注册了总共 27 名患者且所有患者完成了研究。6-11 岁年龄组有 14 名患者且 12-16 岁年龄组有 14 名患者。7 名患者(都在 6-11 年龄组)接受与 $MgCl_2$ 一起配制的左氧氟沙星 180mg QD 且剩下的 20 名患者接受与 $MgCl_2$ 一起配制的左氧氟沙星 240mg QD。图 10 示出了儿科 CF 患者的剂量标准化血清 AUC 对患者体重的图。图 11A-9B 分别示出了儿科 CF 患者的剂量标准化血清 AUC 对患者年龄和对 BSA 的图。图 11C-9E 分别示出了儿科 CF 患者的剂量标准化血清 C_{max} 对患者体重、对患者年龄和对 BSA 的图。

[0293] 暴露于 180mg 或 240mg 剂量的与 $MgCl_2$ 一起配制的血清左氧氟沙星显示出处于在相关临床研究的成人 CF 患者中所观察到的范围内(数据未示出)。

[0294] 实施例 4- III 期临床研究

[0295] 进行了 3 期多中心的、多国家的、随机的、双盲的、安慰剂对照的研究以评价在稳定 CF 患者中与 $MgCl_2$ 一起配制的左氧氟沙星的效力和安全性。遵循 14 天筛选阶段,在第 1 次拜访/第 1 天以 2:1 比例将患者随机接受与 $MgCl_2$ 一起配制的左氧氟沙星或安慰剂。根据地理区域(美国对非美国)、年龄(12-18 岁对 > 18 岁的年龄)并根据预测的 FEV1 百分比(< 55%对 ≥ 55%)使随机化分层。患者接受 28 天的与 $MgCl_2$ 一起配制的左氧氟沙星或安慰剂,接着观察 28 天。除非患者满足方案所定义的恶化定义或除非研究人员确定由于安全性原因是必要的,否则在研究的持续期间,除了研究药物(与 $MgCl_2$ 一起配制的左氧

氟沙星或安慰剂)和维持口服阿奇霉素(如果适用的话)之外,患者应隔绝抗假单胞菌抗微生物剂。研究的结束被限定为最后一名患者的最后一次拜访。

[0296] 将与 $MgCl_2$ 一起配制的左氧氟沙星(左氧氟沙星吸入溶液, Aeroquin™)提供于准备用于施用的一次性使用安瓿。每安瓿包含 2.4mL 的 240mg 与 $MgCl_2$ 一起配制的左氧氟沙星(100mg/mL)。使用 PARI 研究型 eFlow®雾化器(PARI investigational eFlow® nebulizer)以间隔约 8-12 小时每天两次(BID)施用 240mg 剂量(1 安瓿)。安慰剂是在准备用于施用的一次性使用安瓿中提供的溶于 0.9%盐水中的核黄素 5' - 磷酸盐(维生素 B2 的溶解形式)。每安瓿包含 2.4mL 体积的 9.6 μg 的核黄素 5' - 磷酸盐。优化 PARI 研究型 eFlow®雾化器并定制以只用于与 $MgCl_2$ 一起配制的左氧氟沙星。都使用该雾化器系统施用与 $MgCl_2$ 一起配制的左氧氟沙星和安慰剂对照。分析群体包括:(1) 安全性/改性的意向治疗(MITT)群体(注册到研究的接受至少一种剂量的研究药物(与 $MgCl_2$ 一起配制的左氧氟沙星或安慰剂)的所有患者);(2) 效力评估群体(注册到研究而没有严重违反方案的接受至少 80%的研究药物(与 $MgCl_2$ 一起配制的左氧氟沙星/安慰剂)剂量的所有患者);和(3) 药代动力学群体(接受至少一个剂量的研究药物(与 $MgCl_2$ 一起配制的左氧氟沙星/安慰剂)并被采集至少一个药代动力学(PK)血液样品或痰样品的所有患者)。

[0297] 研究患者的纳入标准包括:年龄至少 12 岁;重量至少 30kg 或 66 磅;并已证明 CF 的诊断,如通过与 CF 表型符合的一个或多个临床特征所证实。研究患者的排除标准包括:在第 1 次拜访之前的 28 天内使用研究药物;在第 1 次拜访之前的 28 天内,除了必须始于第 1 次拜访的至少 28 天之前维持口服阿奇霉素之外,使用有抗铜绿假单胞菌活性的任何吸入性或全身性抗微生物剂;和在筛选阶段或第 1 次拜访时以超过 10mg 强的松/天或每隔一天 20mg 强的松的等效剂量的剂量使用口服皮质甾类。

[0298] 初次效力评价

[0299] 初次终点包括从基线(第一次拜访/第 1 天)直到最后拜访期间恶化的时间(以天计)。为满足终点,患者必须同时满足构成恶化的 Fuchs 定义(Fuchs HJ 等人,Effect of aerosolized recombinant human DNase on exacerbations of respiratory symptoms and on pulmonary function in patients with cystic fibrosis, N Engl J Med 1994; 331:637-642,通过引用将其全部并入)的 12 种症状/征兆中的 4 种。

[0300] 由 Fuchs 标准定义的 12 中症状/征兆包括:痰变化;新的或增加的咯血;咳嗽增加;呼吸困难加剧;不适、疲劳或嗜睡;温度高于 38℃;食欲减退或体重减轻;窦痛或压痛;鼻液的变化;胸部体检变化;肺功能比先前记录值降低 10%或更多;和指示肺部感染的射线照相变化。

[0301] 患者拜访时使用标准化问卷呼吸道和全身症状问卷(RSSQ)对每个患者记录了与恶化有关的上述症状。患者经历的变化与每日患者认为的正常标准有关(Changes the patient experiences are relative to what the patient considers normal on a day-to-day basis)。预计施用与 $MgCl_2$ 一起配制的雾化左氧氟沙星的患者提供包含在 Fuchs 标准中并使用 RSSQ 记录的以下征兆/症状:

[0302] (1) 痰产生增加:当咳嗽起来时,患者的痰量没有变化、稍微减少或大幅减少。

[0303] (2) 痰外观变化:对于痰的稠度,患者具有稍微变稀或大幅变稀的痰;对于痰的颜色,患者具有更好的痰颜色(更好从棕色→绿色→黄色→清澈增加)。

- [0304] (3) 胸闷增加 : 患者的胸闷稍微减轻或大幅减轻。
- [0305] (4) 新的或增加的咯血 : 患者的咳血量稍微减少或大幅减少。
- [0306] (5) 咳嗽增加 : 对于咳嗽的强度, 患者的咳嗽稍微减轻或大幅减轻 ; 对于咳嗽的频率, 患者的频率稍微降低或大幅降低。
- [0307] (6) 运动耐量减少 : 患者稍微容易地, 或更加容易地进行日常活动例如爬楼梯。
- [0308] (7) 费力的呼吸困难增加 : 当进行日常活动时, 患者呼吸稍微容易或更加容易。
- [0309] (8) 不适、疲劳或嗜睡 : 自从最后一次拜访患者具有稍微增多的精力或大幅增多的精力。
- [0310] (9) 发烧 : 自从最后一次拜访患者没有发烧。
- [0311] (10) 重量减轻 : 患者的重量没有变化, 或重量稍微增加。
- [0312] (11) 窦痛或压痛 : 患者没有疼痛或压痛。
- [0313] (12) 鼻液的变化 : 患者具有更好的鼻液 (稠度减少和 / 或更好的颜色)。
- [0314] (13) 上学或工作缺勤率 (由于生病) : 患者没有缺席预定活动。
- [0315] (14) 食欲减退 : 患者的食欲稍微增加。

[0316] 二次效力评价

[0317] 二次终点包括临床、肺功能、微生物学和患者报告的结果特征。

[0318] 临床特征

[0319] 临床特征包括从基线 (第一次拜访 / 第 1 天) 直到最后拜访的施用全身 (口服或 IV) 和 / 或吸入抗假单胞菌抗微生物剂的时间 (以天计)。为满足该终点, 患者在施用抗假单胞菌抗微生物剂时必须具有四种恶化呼吸症状 (咳嗽增加、痰 / 胸闷的增加、运动耐量减少、食欲减退) 的至少一种。临床特征还包括继发于呼吸状态恶化的缺席上学 / 工作至少 1 天的患者的比例。

[0320] 与施用安慰剂的患者相比, 预计施用雾化的与 $MgCl_2$ 一起配制的左氧氟沙星的患者具有从基线 (第一次拜访 / 第 1 天) 直到最后拜访的施用全身 (口服或 IV) 和 / 或吸入抗假单胞菌抗微生物剂的时间的增加。另外, 继发于呼吸状态恶化的缺席上学 / 工作至少一天的施用雾化的与 $MgCl_2$ 一起配制的左氧氟沙星的比例少于继发于呼吸状态恶化的缺席上学 / 工作至少一天的施用安慰剂的患者比例。

[0321] 肺功能特征

[0322] 肺功能特征包括 : 从基线到第 28 天的 FEV_1 (L) 百分比变化 ; 从基线到第 28 天的 FEV_1 (预测百分比) 的相对变化 ; 从基线到第 28 天的 FEF_{25-75} (L/s) 的百分比变化 ; 从基线到第 28 天的 FVC (L) 的百分比变化 ; 和从基线到第 28 天的 FEV_1 (L) 百分比变化和 FEV_1 预测百分比的相对变化的绝对评价。

[0323] 与施用安慰剂的患者相比, 预计施用雾化的与 $MgCl_2$ 一起配制的左氧氟沙星的患者具有更具优势的肺功能特征。

[0324] 微生物学特征

[0325] 微生物学特征包括 : 从基线到第 28 天的铜绿假单胞菌密度 (每克痰 $\log_{10}$ 菌落形成单位 [CFU]) 变化 ; 从基线到第 28 天的铜绿假单胞菌 (每克痰 $\log_{10}$ 菌落形成单位 [CFU]) 密度变化的绝对评价 ; 和从基线到第 28 天的寡养单胞菌属、无色杆菌属、伯克霍尔德菌属和金黄色葡萄球菌密度 (每克痰 $\log_{10}$ 菌落形成单位 [CFU]) 的变化。

[0326] 与施用安慰剂的患者相比,预计施用雾化的与 $MgCl_2$ 一起配制的左氧氟沙星的患者具有更具优势的微生物学特征,例如,铜绿假单胞菌密度痰密度减少,寡养单胞菌属、无色杆菌属、伯克霍尔德菌属和金黄色葡萄球菌痰密度减少。

[0327] 患者报告的结果特征

[0328] 患者报告的结果特征包括:从基线到第 28 天的 CFQ-R 的呼吸领域的变化和从基线到第 28 天的 CFQ-R 的呼吸领域的变化的绝对评价。

[0329] 预计施用雾化的与 $MgCl_2$ 一起配制的左氧氟沙星的患者具有比施用安慰剂的患者更具优势的患者报告的结果特征。

[0330] 实施例 5- 左氧氟沙星吸入溶液对洋葱伯克霍尔德菌的体内抗菌活性

[0331] 洋葱伯克霍尔德菌是能够导致 CF 患者的肺部感染的机会性病原体。洋葱伯克霍尔德菌 (*B. cepacia*) 的某些菌株的感染引起“洋葱综合症 (cepacia syndrome)”,其特征是进行性和侵入性的坏死性肺炎和败血症。大多数洋葱伯克霍尔德菌具有针对许多抗生素的高 MIC。雾化的与 $MgCl_2$ 一起配制的左氧氟沙星能够向肺部气溶胶递送高药物浓度。

[0332] 在肺部感染的小鼠模型中测定了具有 0.25-8mg/L 之间范围的左氧氟沙星 MIC 的 5 种洋葱伯克霍尔德菌菌株。在感染前 3 天用 150mg/kg 环磷酰胺注射雌性 BALB/c 小鼠。在第 4 天,在异氟烷麻醉下,使用弯曲珠尖口腔强饲注射器用 50 μ l 的细菌悬浮液 ($\sim 10^6$ CFU/ml) 感染小鼠。使用微喷洒气溶胶装置,感染后 72 小时开始用与 $MgCl_2$ 一起配制的左氧氟沙星 (60mg/kg BID) 或只用盐水治疗,并继续每天两次持续四天。最后一次治疗后 16 小时,处死小鼠、摘取肺、匀浆并涂布以测定菌落数量 (CFU)。

[0333] 作为用于 CF 患者的雾化的与 $MgCl_2$ 一起配制的左氧氟沙星的 2b 期试验的一部分,感染洋葱伯克霍尔德菌 (左氧氟沙星 MIC ≥ 128 mg/L) 的 16 岁男性患者持续 28 天接受了与 $MgCl_2$ 一起配制的左氧氟沙星 240mgQD。

[0334] 雾化的与 $MgCl_2$ 一起配制的左氧氟沙星产生了对小鼠感染模型中的所有菌株的细菌杀伤的至少一个 log CFU (表 32)。在 CF 患者中,28 天期间观察到细菌数量减少 1.71log CFU。

[0335] 表 32

[0336]

	基因组型 II			基因组型 III	
菌株	BC1012	BC1013	BC1014	BC1020	BC1021
MIC (mg/L)	4	0.25	1	8	8
Log CFU/肺的平均变化	-1.03	-2.08	-1.47	-1.11	-1.35

[0337] 观察到 CF 患者的 FEV₁ 增加。在研究的第 1 天,患者的 FEV₁ 是 1.21L,这个值在第 28 天增加到 1.30L,提高 7%。从群体模型看,计算出 C_{max} 和 AUC 值分别是约 12,900mg/L 和 4,400mg*h/L。

[0338] 气溶胶施用与 $MgCl_2$ 一起配制的左氧氟沙星在菌株中产生了明显的细菌杀伤,具有宽范围的 MIC。非临床和临床数据支持与 $MgCl_2$ 一起配制的左氧氟沙星在处理由洋葱伯克霍尔德菌引起的慢性肺部感染中的未来临床评估。

[0339] 本文通过引用并入的出版物和专利或专利申请与包含在说明书中的公开内容相抵触的情况下,说明书旨在取代或优先于任何这种抵触材料。

[0340] 除非另外定义,将赋予所有术语(包括技术术语和科学术语)本领域普通技术人员的常用和惯用的含义,且并不局限于特定或定制的含义,除非本文这样明文定义。

[0341] 除非另外明文指出,否则本说明书中使用的术语和短语或其变化形式应解释为开放式的,与限制性相反。作为前文的实例,术语“包括(including)”应理解为意味着“包括,但不限于”等;如本文所用的术语“包括(comprising)”与“包括(including)”、“包含(containing)”或“特征是(characterized by)”同义,且是包括性的或开放式的且不排除其他的、未提到的组成或方法步骤;术语“实例”用来提供所讨论物品的示例性实例,不是其穷尽的或限制性的列举;形容词例如“已知的”、“正常的”、“标准的”和类似含义的术语不应解释为将所述物品限制到特定时间期限或在特定时间可用的物品,而是应理解为包括已知的、正常的或标准的技术,其可以是现在或在未来任何时间已知的可用的;且使用术语如“优选地”、“优选的”、“期望的('desired)”、“期望的('desirable)”和类似含义的词语不应理解为是指某些特征对于本发明的结构或功能是关键的、必不可少的或甚至重要的,而是仅期望强调可用于或不可用于本发明的特定实施方式的重要替代特征或其他特征。同样地,除非另外明文指出,否则用连词“和”连接的一组物品不应理解为要求这些物品的每一种和每一个存在于那个分类中,而是应理解为“和/或”。类似地,除非另外明文指出,用连词“或”连接的一组物品不应理解为要求在该组中互相排除,而是应理解为“和/或”。另外,如本申请中使用的,冠词“一个(a)”和“一个(an)”应解释为是指一个或多个(即,指至少一个)的冠词语法宾语。举例来说,“一个组成”是指一个组成素或多个组成。

[0342] 在某些情况下存在的扩展词语和短语例如“一个或多个”、“至少”、“但不限于”或其他类似短语不应理解为是指在这些扩展短语可能不存在的情况下,期望或需要含义较窄的情况。

[0343] 本说明书中使用的表述成分、反应条件等的量的所有数值应理解为在所有情况下通过术语“约”修改。因此,除非相反地指明,否则本文提到的数值参数是可根据寻求获得的期望特征改变的约数。至少,且并不试图将等效原则的应用局限于本申请要求优先权的任何申请中的任何权利要求的范围,每个数值参数应根据有效位数和普通四舍五入法解释。

[0344] 另外,尽管为了清楚和理解的目的,已通过说明和实例详细描述了上文的内容,可进行某些变化或修改对于本领域技术人员来讲是明显的。因此,描述和实施例不应解释为将本发明的范围局限于本文所述的特定实施方式和实施例,而是还覆盖由本发明的准确范围和精神得来的所有修改和替代方式。

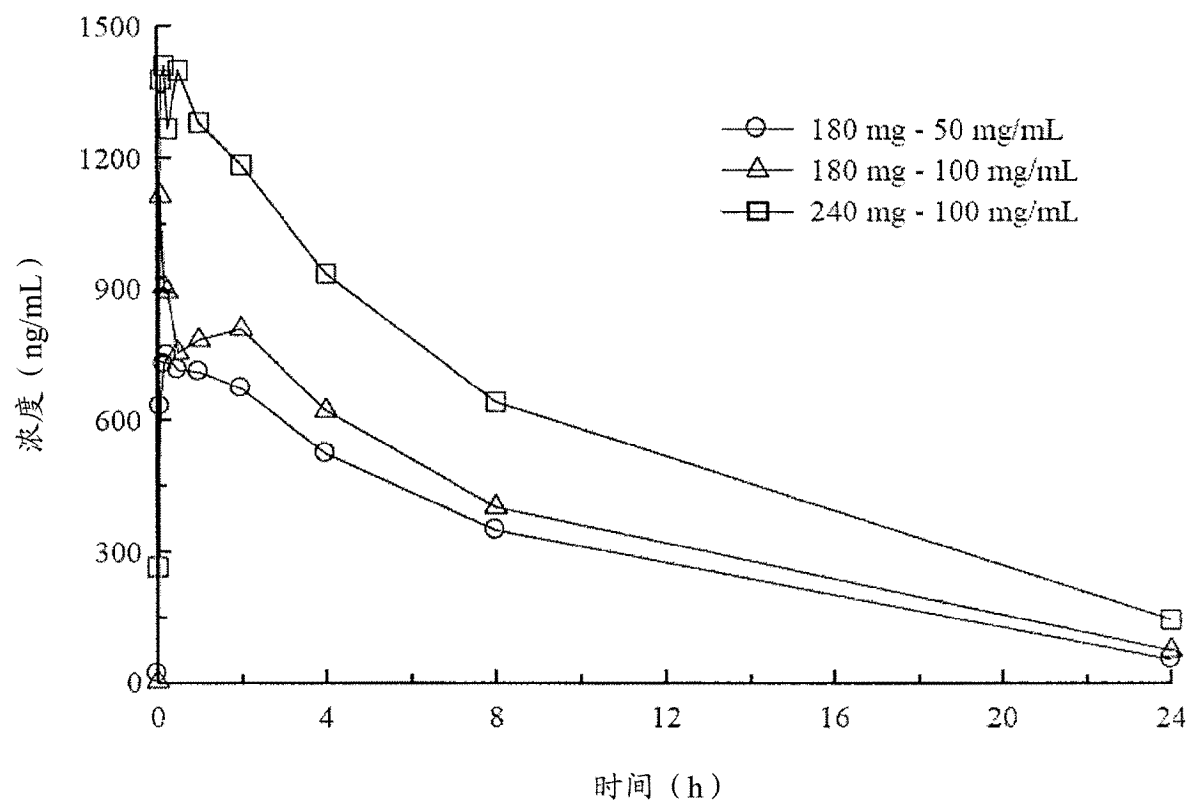


图 1A

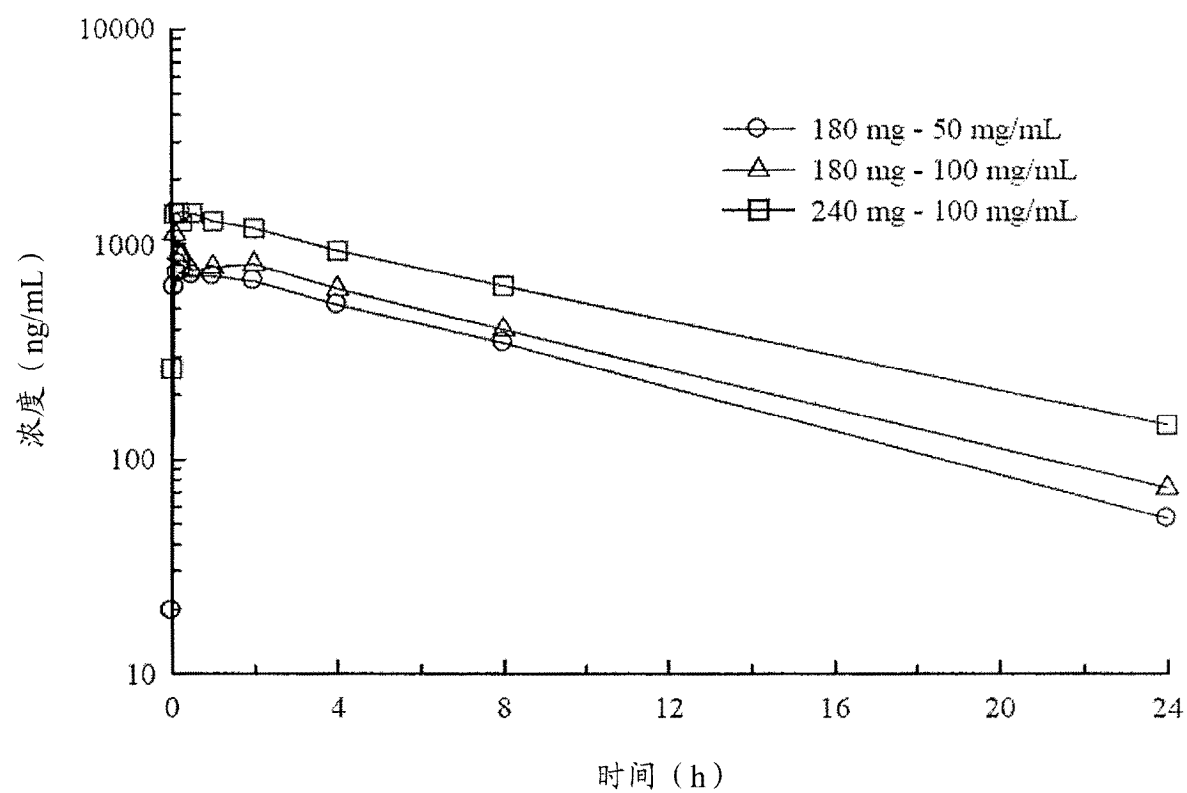


图 1B

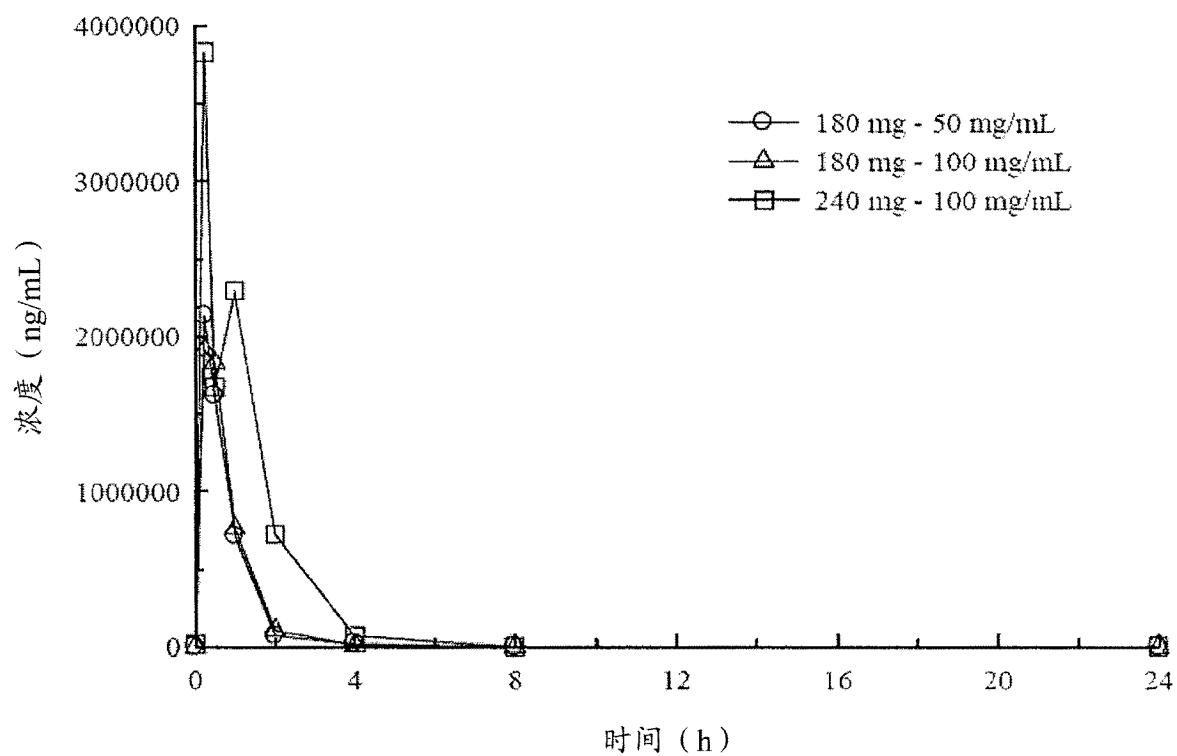


图 2A

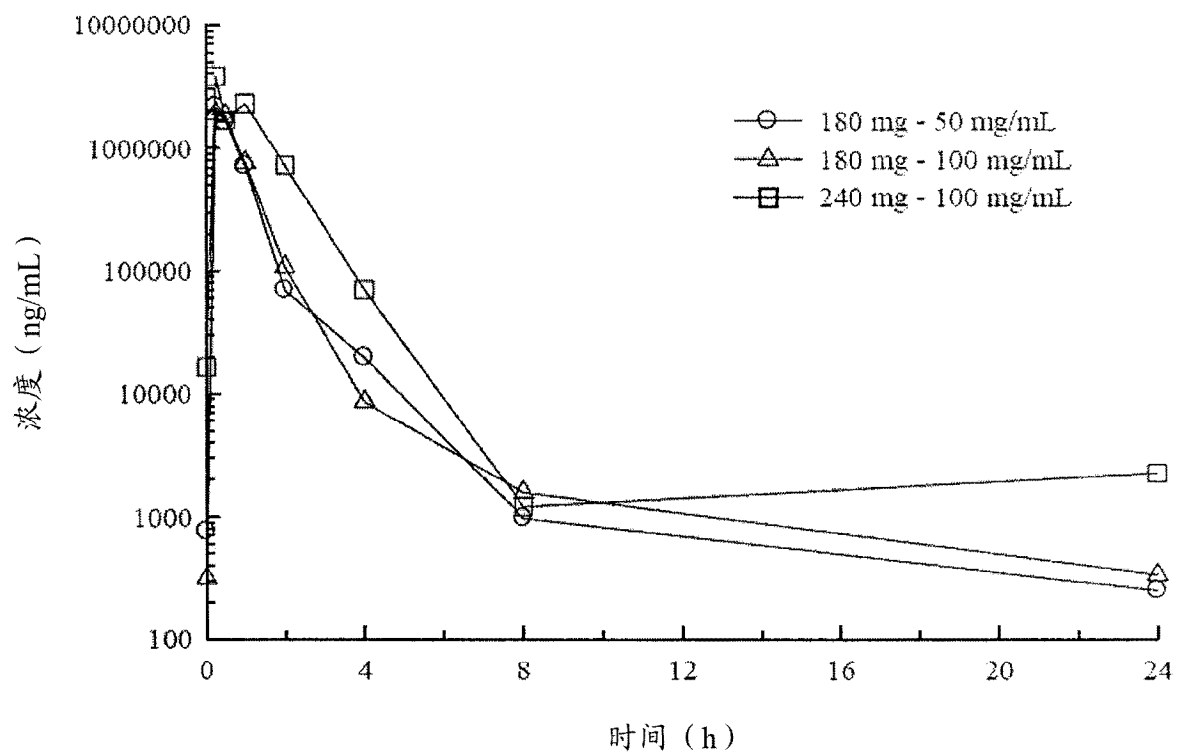


图 2B

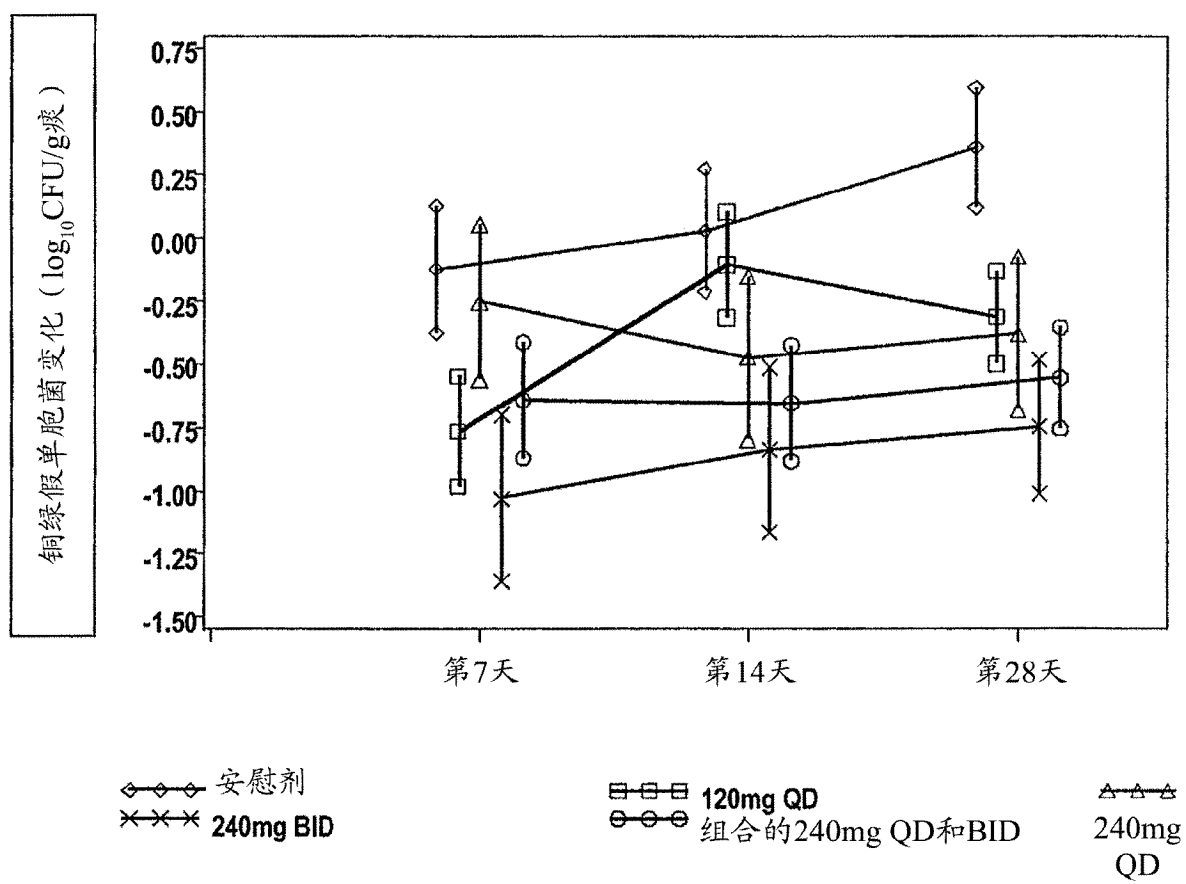


图 3

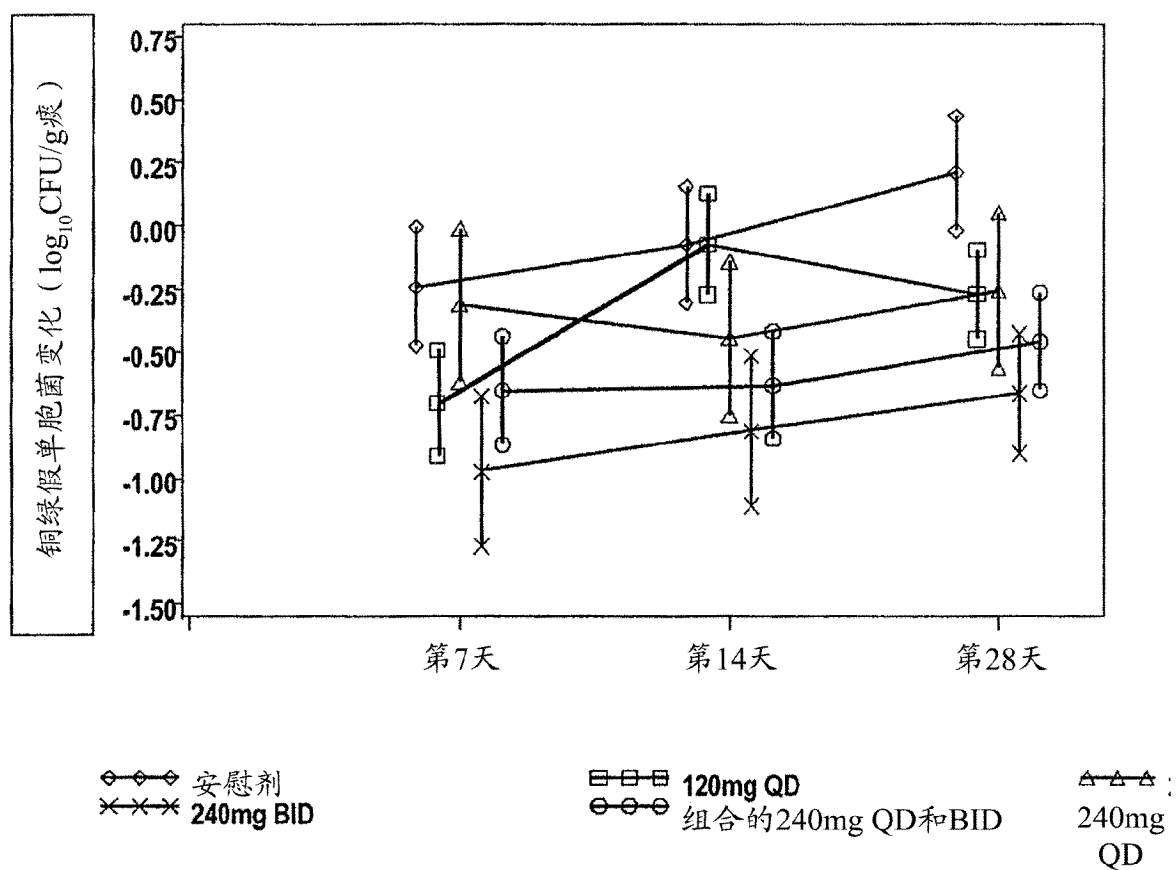


图 4

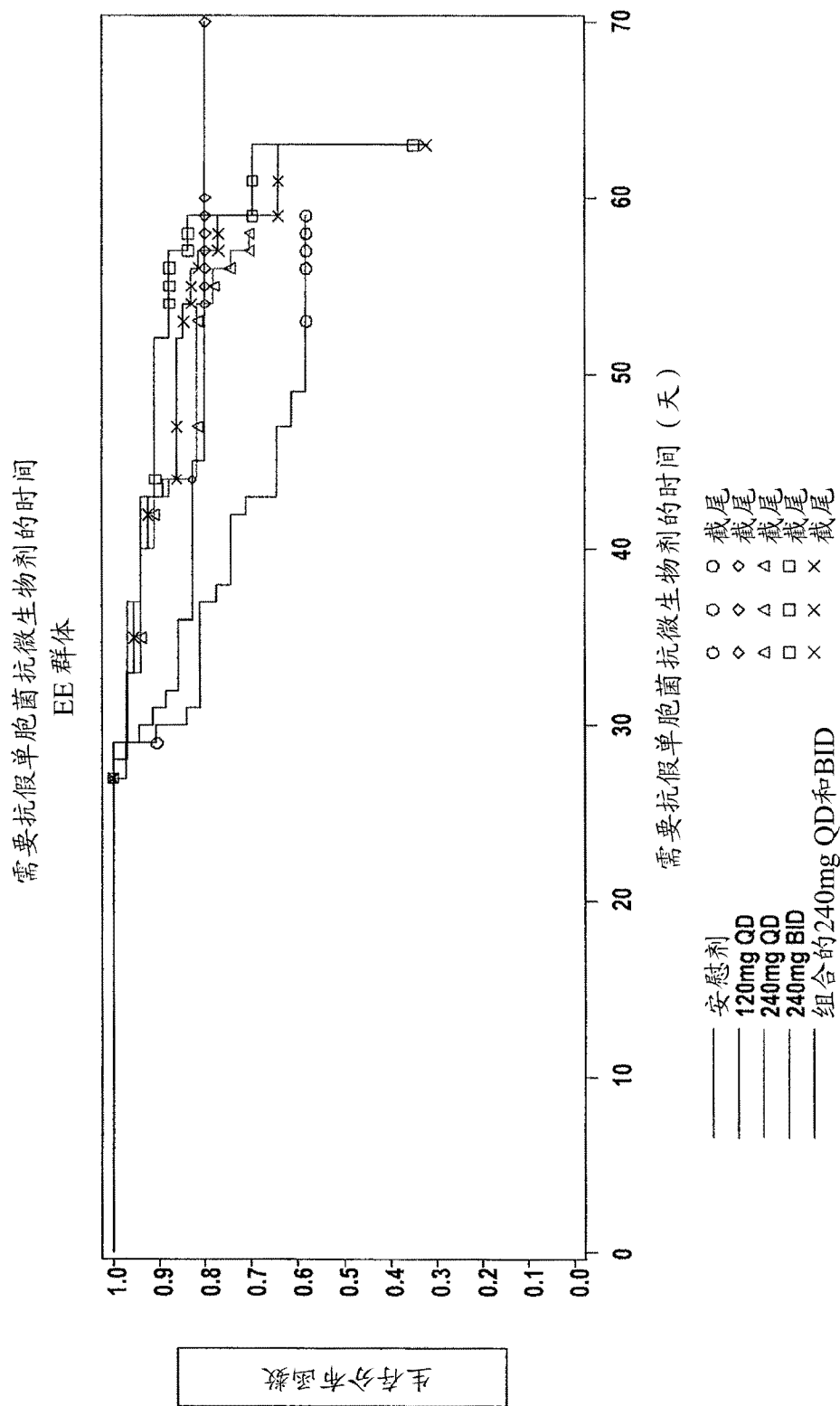


图 5

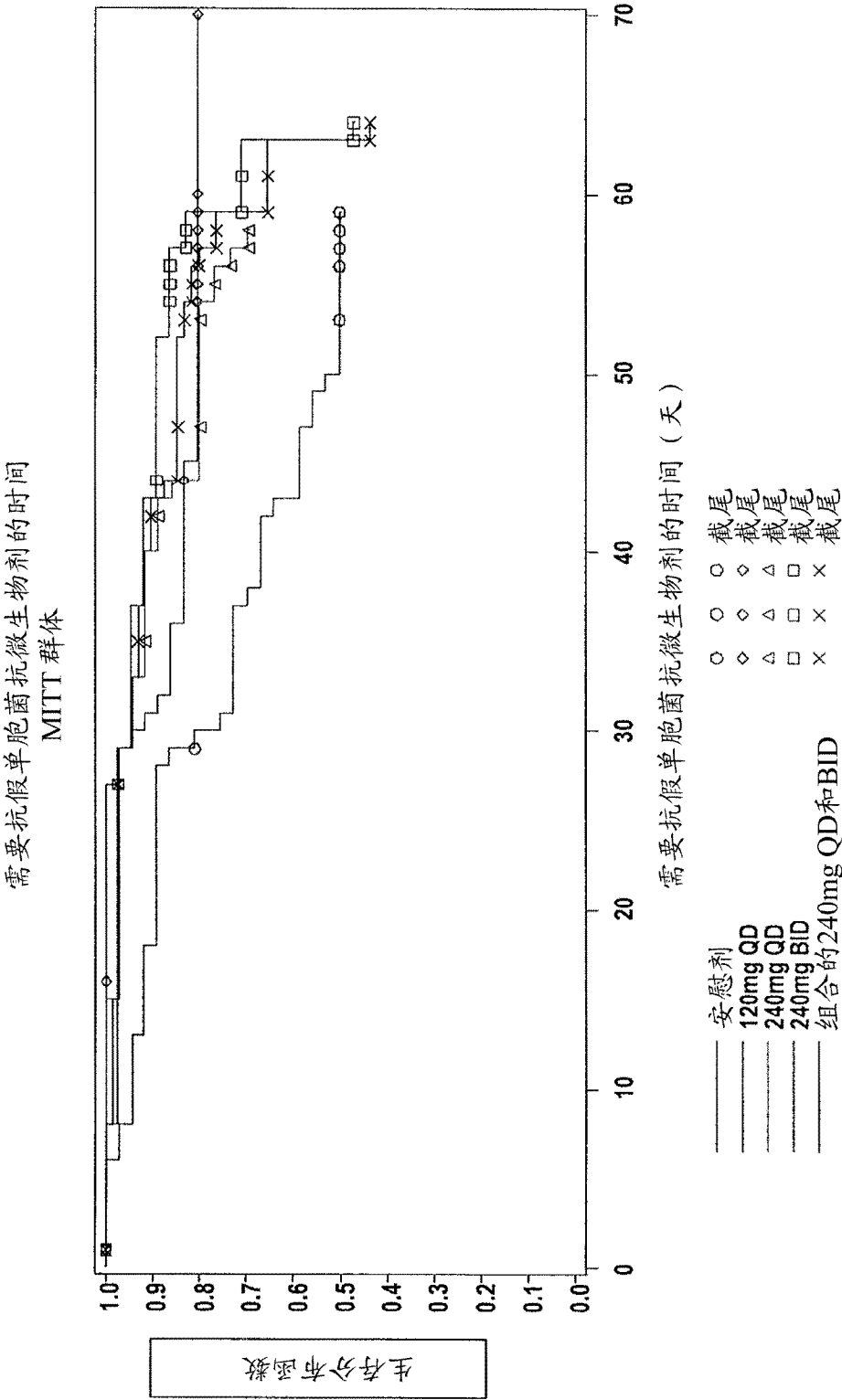


图 6

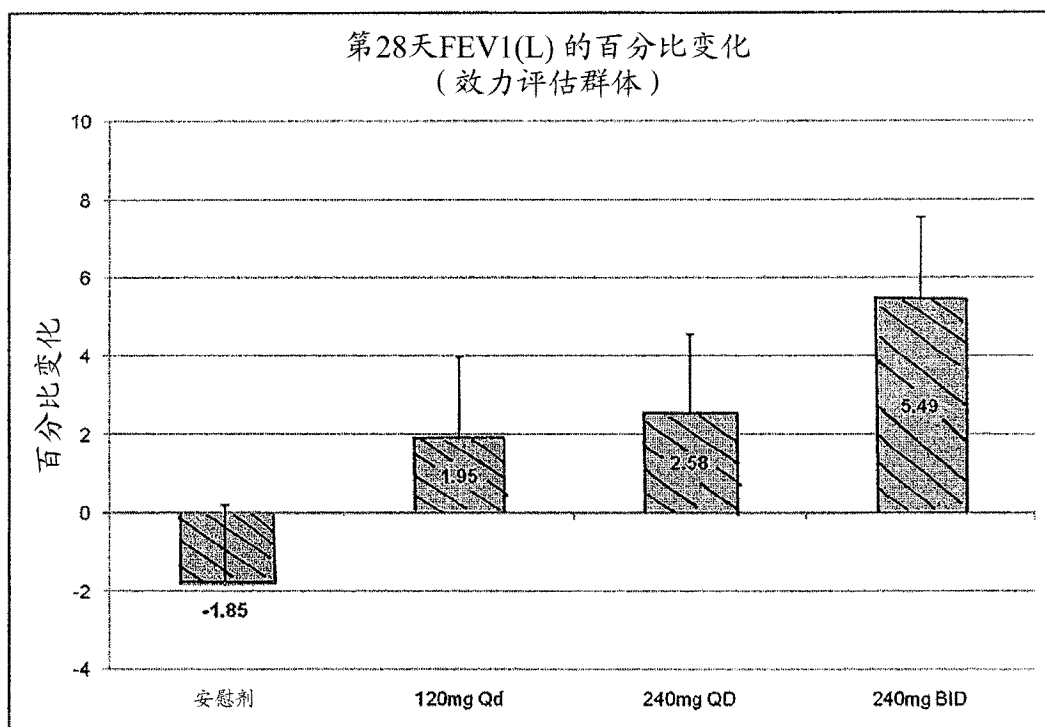


图 7

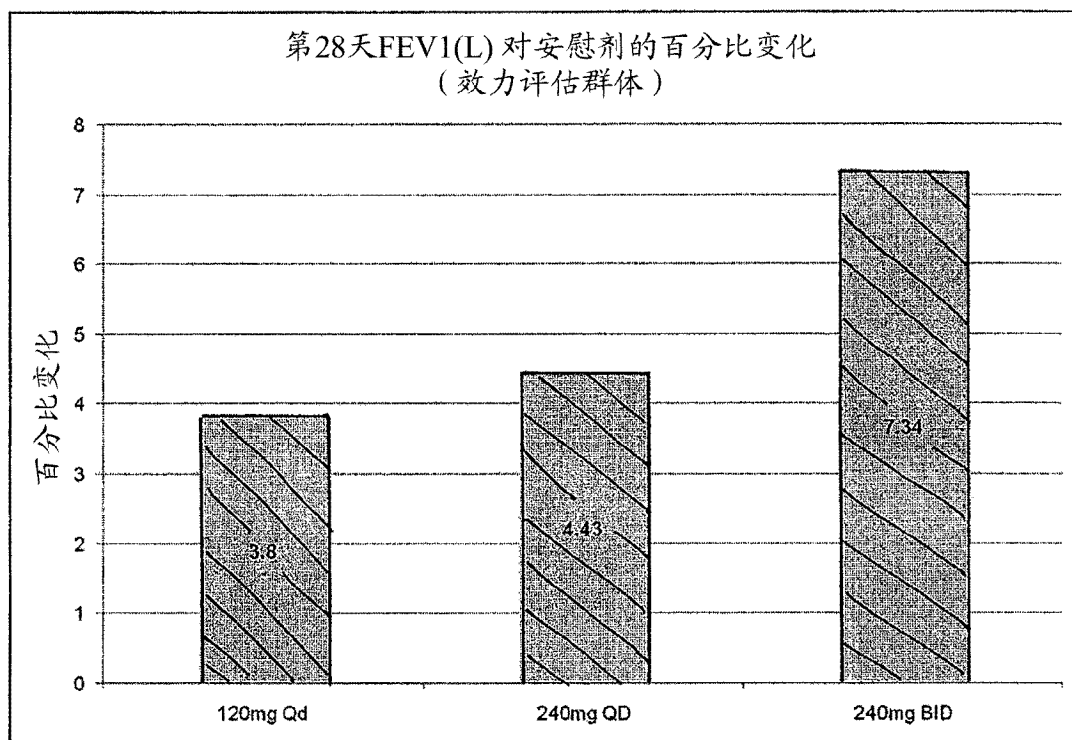


图 8

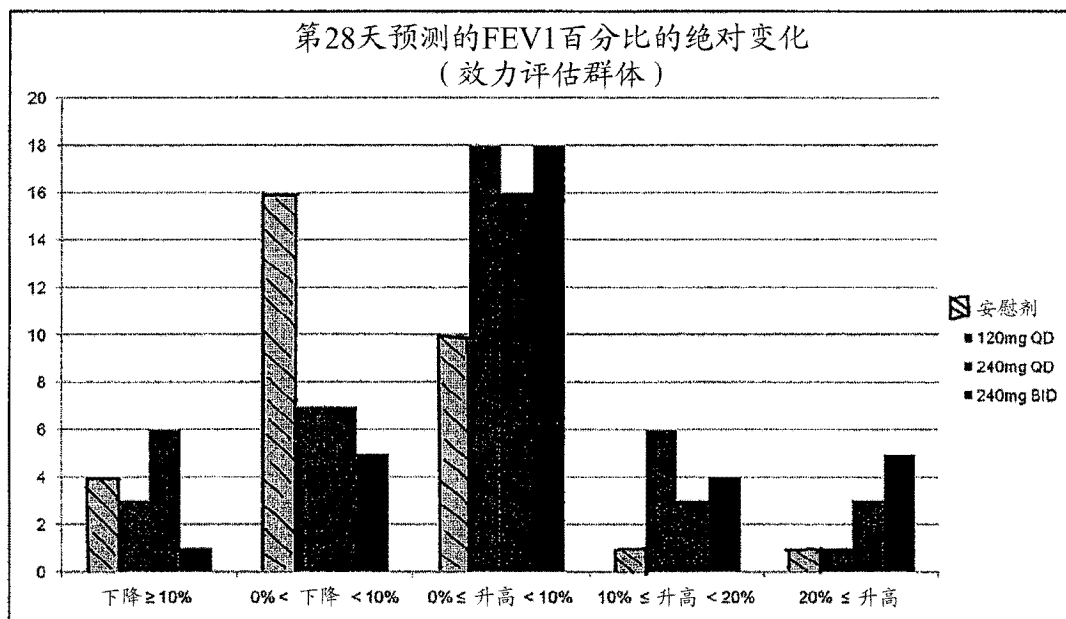


图 9

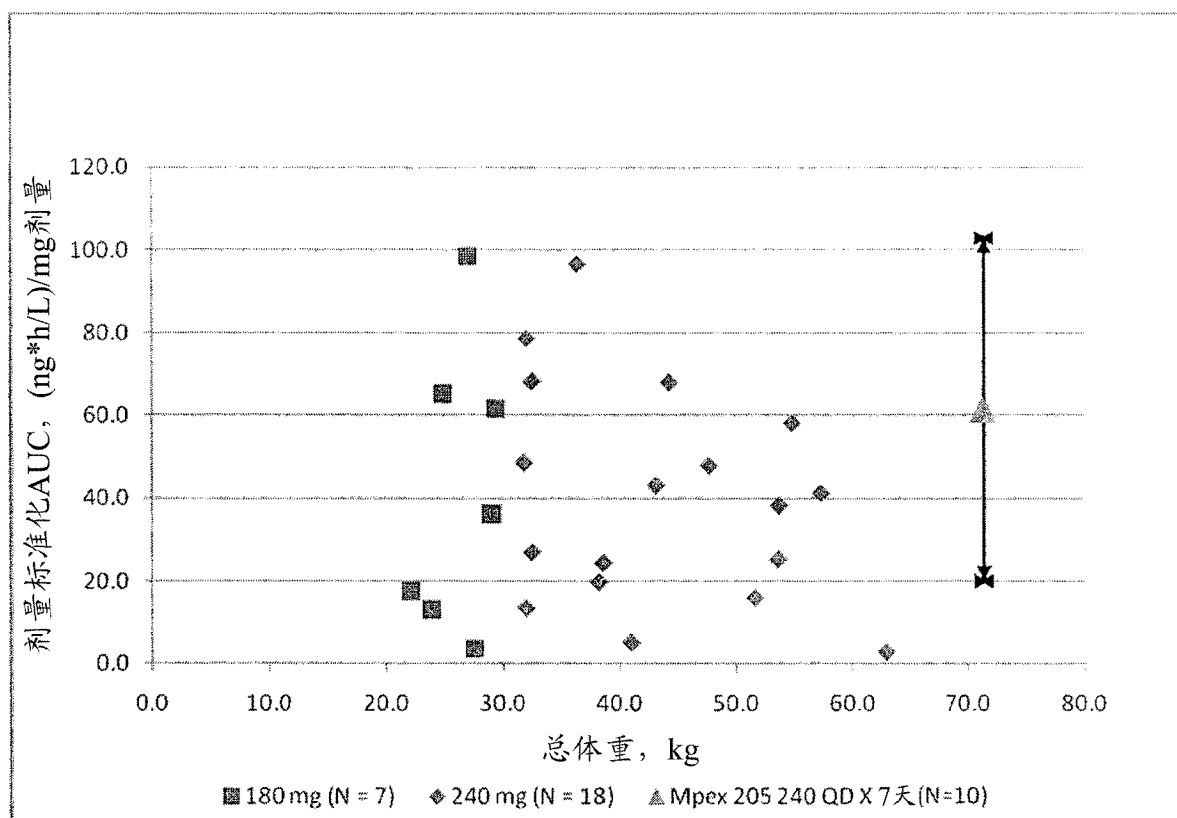


图 10

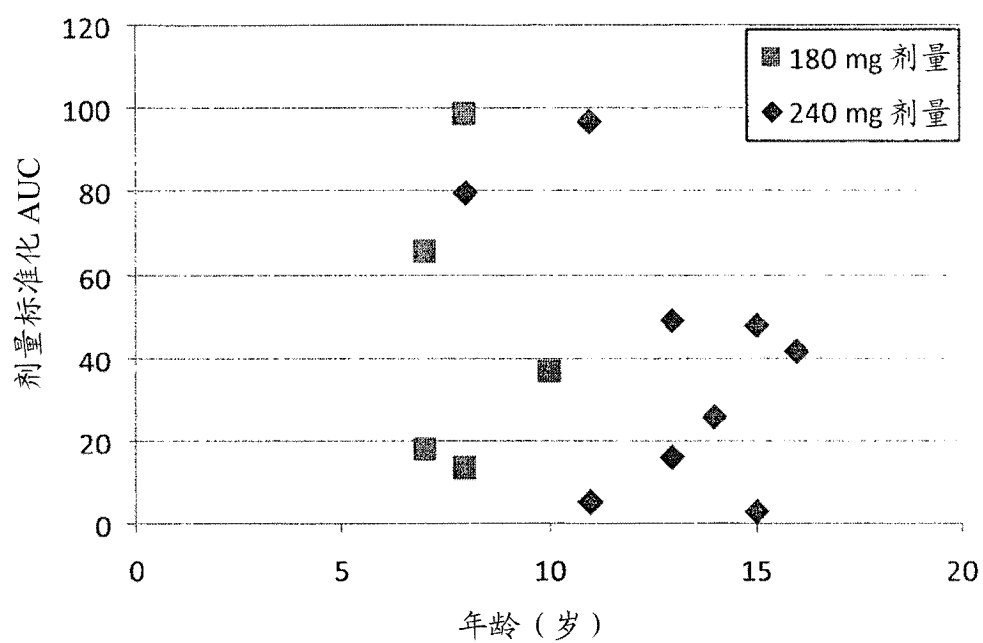


图 11A

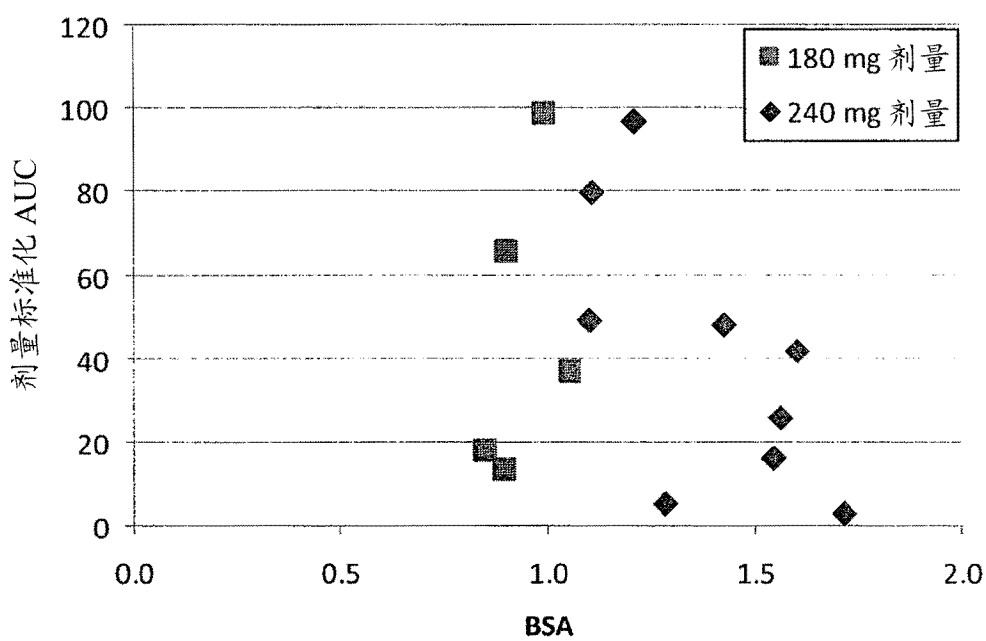


图 11B

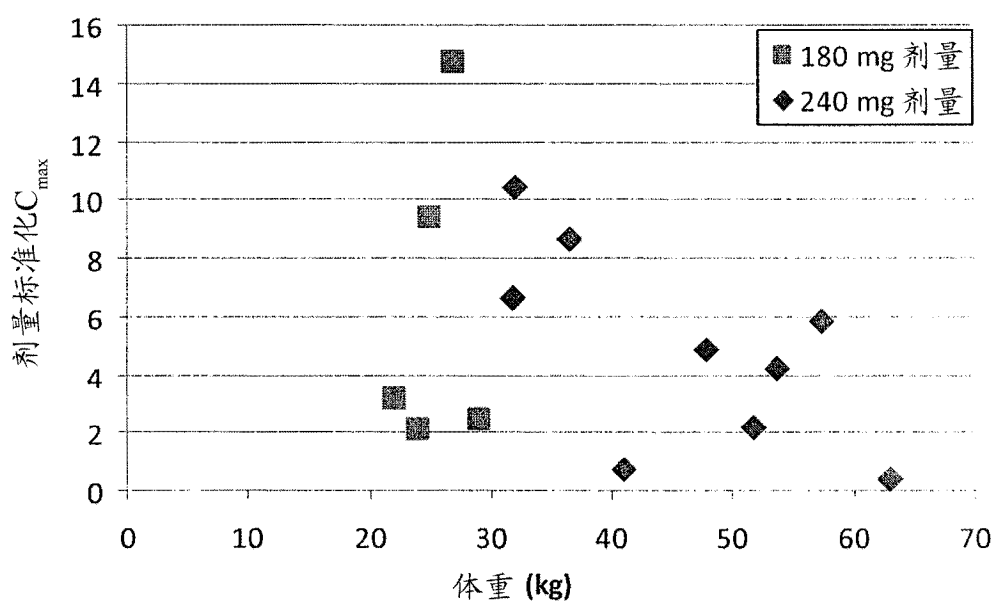


图 11C

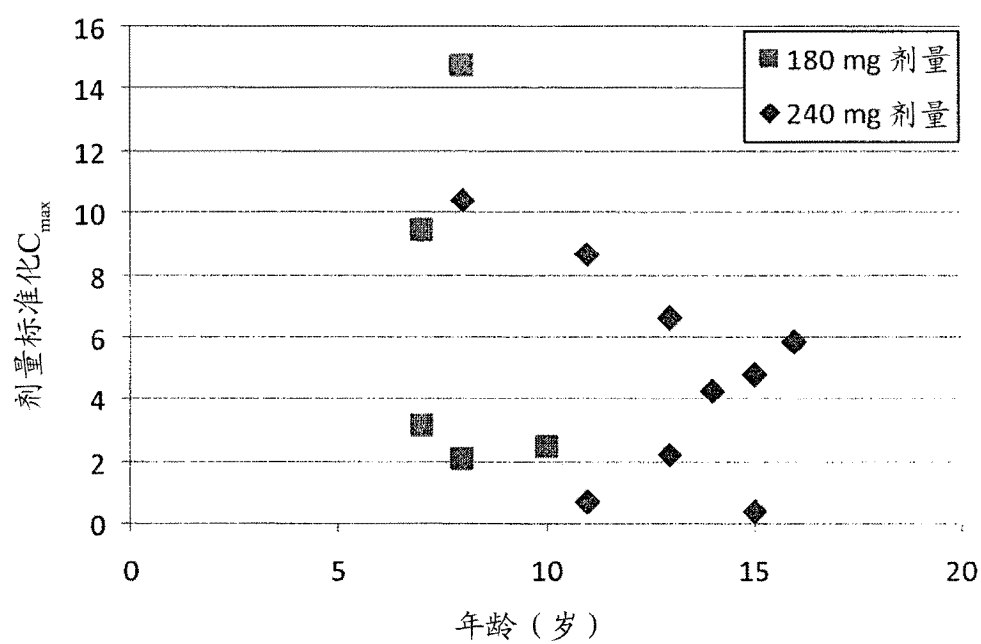


图 11D

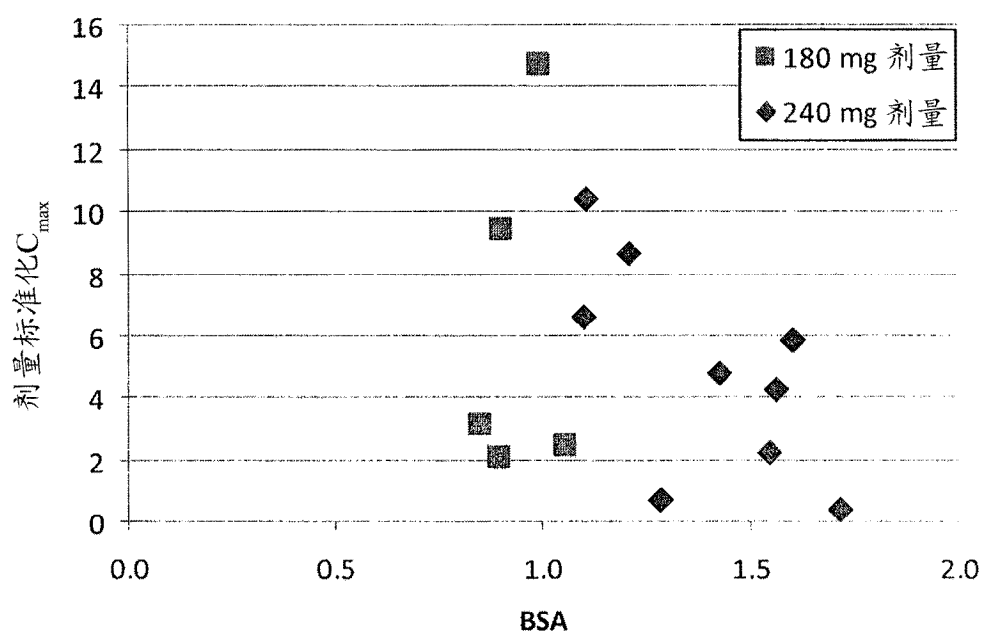


图 11E