

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202090066** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2020.04.15

(51) Int. Cl. *A61K 31/4709* (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2018.06.15

(54) **ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ СРЕДСТВО ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АСПИРАЦИОННОЙ
ПНЕВМОНИИ, ЛЕГОЧНОГО НАГНОЕНИЯ ИЛИ АБСЦЕССА ЛЕГКИХ**

(31) 62/520,961; 2018-068159

(32) 2017.06.16; 2018.03.30

(33) US; JP

(86) PCT/JP2018/022846

(87) WO 2018/230686 2018.12.20

(71) Заявитель:
**КЕРИН ФАРМАСЬЮТИКАЛ КО.,
ЛТД. (JP)**

(72) Изобретатель:
**Оадзима Масааки, Таниока Саёко,
Суноути Такааки, Табути Асако (JP)**

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к безопасному и более эффективному терапевтическому средству для лечения инфекций дыхательных путей. Решение: терапевтическое средство для лечения аспирационной пневмонии, легочного нагноения или абсцесса легких, включающее в качестве активного ингредиента 7-[(3S,4S)-3-{(циклопропиламино)метил}-4-фторпирролидин-1-ил]-6-фтор-1-(2-фторэтил)-8-метокси-4-оксо-1,4-дигидрохиолин-3-карбоновую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль.

202090066
A1

202090066

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420–560225EA/17

ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ СРЕДСТВО ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АСПИРАЦИОННОЙ ПНЕВМОНИИ, ЛЕГОЧНОГО НАГНОЕНИЯ ИЛИ АБСЦЕССА ЛЕГКИХ

Область техники

[0001]

Настоящее изобретение относится к терапевтическому средству для лечения аспирационной пневмонии, легочного нагноения или абсцесса легких.

Уровень техники

[0002]

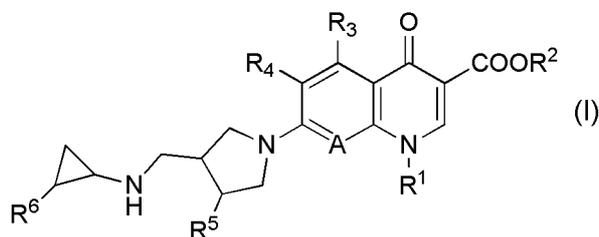
С момента разработки норфлоксацина во всем мире были разработаны антибактериальные средства на основе хинолонкарбоновой кислоты, называемые новыми хинолонами, и многие новые антибактериальные средства на основе хинолонов в настоящее время широко используются в качестве терапевтических препаратов для лечения инфекционных заболеваний.

[0003]

Между тем, производное хинолонкарбоновой кислоты, представленное общей формулой (1), было раскрыто заявителем (патентная литература 1).

[0004]

[Formula 1]



[0005]

В формуле (1), R¹ представляет собой алкильную группу, имеющую от 1 до 6 атомов углерода, необязательно замещенных одним или несколькими атомами галогена, циклоалкильную группу, имеющую от 3 до 6 атомов углерода, необязательно замещенных одним или несколькими атомами галогена, или арильную группу или гетероарильную группу, необязательно замещенную одним или несколькими одинаковыми или различными заместителями, выбранными из атома галогена и аминогруппы, R² представляет собой атом водорода, алкильную группу, имеющую от 1 до 3 атомов углерода, или фармацевтически приемлемый катион, R³ представляет собой атом водорода, атом галогена, гидроксильную группу, аминогруппу или алкильную группу, имеющую от 1 до 3 атомов углерода, R⁴ представляет собой атом водорода или атом галогена, R⁵ представляет собой атом фтора, R⁶ представляет собой атом водорода или атом фтора, и А представляет собой атом азота или =C–X (где X представляет собой атом водорода, атом галогена, аминогруппу, цианогруппу или алкильную группу, имеющую от

1 до 3 атомов углерода, или алкоксигруппу, имеющую от 1 до 3 атомов углерода, необязательно замещенных одним или несколькими атомами галогена).

[0006]

Кроме того, в патентной литературе описана 7-[(3S,4S)-3-{{циклопропиламино}метил}-4-фторпирролидин-1-ил]-6-фтор-1-(2-фторэтил)-8-метокси-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновая кислота в качестве одного из производных хинолонкарбоновой кислоты, описанных ранее. К тому же, ее гидрохлоридная соль раскрыта в патентной литературе 2.

[0007]

Кроме того, один из примеров респираторной инфекции включает аспирационную пневмонию. Аспирационная пневмония является заболеванием, которое составляет большинство пневмоний у пожилых людей и является серьезным заболеванием, которое является рефрактерным, рецидивирующим и имеет высокий уровень смертности (непатентованная литература 1). Бактериями, вызывающими аспирационную пневмонию, являются анаэробные бактерии, *Staphylococcus aureus* и энтеробактерии (непатентная литература 1), однако способ эффективного лечения аспирационной пневмонии до сих пор не найден. Хинолоновые препараты, представленные в настоящее время на рынке, включают левофлоксацин, цiproфлоксацин, пазуфлоксацин, моксифлоксацин, ситафлоксацин и гареноксацин. Для лечения аспирационной пневмонии, которая является заболеванием высокой степени тяжести, в большинстве начальных методов лечения используют инъекционные лекарственные препараты, но среди хинолоновых препаратов, упомянутых выше, левофлоксацин, цiproфлоксацин и пазуфлоксацин, для которых доступны инъекционные препараты, обладают недостаточной антибактериальной активностью в отношении анаэробных бактерий и не рекомендуются для использования у пациентов с подозрением на аспирационную пневмонию (непатентная литература 2). В пероральных препаратах ситафлоксацин, моксифлоксацин и галеноксацин могут быть эффективными против анаэробных бактериальных инфекций (непатентная литература 3–5), но нет сообщений о статьях с высоким уровнем доказательности для аспирационной пневмонии, и на сегодняшний момент не было найдено эффективного метода лечения.

[0008]

Пример респираторной инфекции, в основном вызванной анаэробными бактериями, как в случае аспирационной пневмонии, включает абсцесс легкого (непатентная литература 6). Хотя имеются сообщения о том, что терапевтическую эффективность наблюдают для моксифлоксацина и пазуфлоксацина (непатентная литература 3–4 и непатентная литература 7), на сегодняшний момент они не были признаны в качестве эффективного метода лечения.

Список цитированной литературы

Непатентная литература

[0009]

Непатентная литература 1: The Journal of the Japanese Society of Internal Medicine,

99:11, November 10, 2010, p. 2746–2751.

Непатентная литература 2: The Japanese Respiratory Society, Medical/Care-related Pneumonia Clinical Practice Guidelines, p. 23.

Непатентная литература 3: Infection (Munich, Germany) (2008), 36(1), 23–30.

Непатентная литература 4: Expert Review of Respiratory Medicine (2007), 1(1), 111–119.

Непатентная литература 5: The Japanese Respiratory Society, Adult Pneumonia Clinical Practice Guidelines 2017, p. 24.

Непатентная литература 6: Annals of The Japanese Respiratory Society, 49(9): 623–628, 2011.

Непатентная литература 7: Nippon Kagaku Ryoho Gakkai Zasshi (1999), 47(Suppl. 1), 196–203.

Патентная литература

[0010]

Патентная литература 1: International Publication No. WO 2005/026147 pamphlet

Патентная литература 2: International Publication No. WO 2013/069297

Сущность изобретения

Техническая задача

[0011]

Задачей настоящего изобретения является создание нового терапевтического средства для лечения респираторных инфекций.

Решение задачи

[0012]

Автор настоящего изобретения занимался изучением терапевтического средства для лечения респираторных инфекций, которое является высокоэффективным и безопасным. Авторы настоящего изобретения провели обширные исследования вышеупомянутых задач и обнаружили, что 7-[(3S,4S)-3-{(циклопропиламино)метил}-4-фторпирролидин-1-ил]-6-фтор-1-(2-фторэтил)-8-метокси-4-оксо-1,4-дигидрохиолин-3-карбоновая кислота является чрезвычайно эффективной в качестве терапевтического средства для лечения аспирационной пневмонии, легочного нагноения или абсцесса легких, и завершили настоящее изобретение.

[0013]

Сущность настоящего изобретения заключается в следующем.

[1] Терапевтическое средство для лечения аспирационной пневмонии, легочного нагноения или абсцесса легких, включающее 7-[(3S,4S)-3-{(циклопропиламино)метил}-4-фторпирролидин-1-ил]-6-фтор-1-(2-фторэтил)-8-метокси-4-оксо-1,4-дигидрохиолин-3-карбоновую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль в качестве активного ингредиента.

[2] Терапевтическое средство для лечения аспирационной пневмонии, включающее 7-[(3S,4S)-3-{(циклопропиламино)метил}-4-фторпирролидин-1-ил]-6-фтор-1-(2-

фторэтил)-8-метокси-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль в качестве активного ингредиента.

[3] Терапевтическое средство для лечения легочного нагноения или абсцесса легких, включающее 7-[(3S,4S)-3-{(циклопропиламино)метил}-4-фторпирролидин-1-ил]-6-фтор-1-(2-фторэтил)-8-метокси-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль в качестве активного ингредиента.

[4] Терапевтическое средство по п. [1], где бактериями, вызывающими аспирационную пневмонию, легочное нагноение или абсцесс легких, являются одна или несколько бактерий, выбранных из группы, состоящей из бактерий, принадлежащих к роду *Prevotella*, бактерий, принадлежащих к роду *Peptostreptococcus*, бактерий, принадлежащих к роду *Parvimonas*, бактерий, принадлежащих к роду *Peptoniphilus*, бактерий, принадлежащих к роду *Finegoldia*, и бактерий, принадлежащих к роду *Fusobacterium*.

[5] Терапевтическое средство по п. [2], где бактериями, вызывающими аспирационную пневмонию, являются одна или несколько бактерий, выбранных из группы, состоящей из бактерий, принадлежащих к роду *Prevotella*, бактерий, принадлежащих к роду *Peptostreptococcus*, бактерий, принадлежащих к роду *Parvimonas*, бактерий, принадлежащих к роду *Peptoniphilus*, бактерий, принадлежащих к роду *Finegoldia*, и бактерий, принадлежащих к роду *Fusobacterium*.

[6] Терапевтическое средство по п. [3], где бактериями, вызывающими легочное нагноение или абсцесс легких, являются одна или несколько бактерий, выбранных из группы, состоящей из бактерий, принадлежащих к роду *Prevotella*, бактерий, принадлежащих к роду *Peptostreptococcus*, бактерий, принадлежащих к роду *Parvimonas*, бактерий, принадлежащих к роду *Peptoniphilus*, бактерий, принадлежащих к роду *Finegoldia*, и бактерий, принадлежащих к роду *Fusobacterium*.

[7] Терапевтическое средство по п. [1], где бактериями, вызывающими аспирационную пневмонию, легочное нагноение или абсцесс легких, являются одна или несколько бактерий, выбранных из группы, состоящей из бактерий, принадлежащих к роду *Bacteroides*, бактерий, принадлежащих к роду *Prevotella*, бактерий, принадлежащих к роду *Porphyromonas*, бактерий, принадлежащих к роду *Fusobacterium*, бактерий, принадлежащих к роду *Leptotrichia*, бактерий, принадлежащих к роду *Peptostreptococcus*, бактерий, принадлежащих к роду *Parvimonas*, бактерий, принадлежащих к роду *Veillonella*, бактерий, принадлежащих к роду *Tissierella*, *Streptococcus anginosus* группе, и бактерий, принадлежащих к роду *Actinomyces*.

[8] Терапевтическое средство по п. [2], где бактериями, вызывающими аспирационную пневмонию, являются одна или несколько бактерий, выбранных из группы, состоящей из бактерий, принадлежащих к роду *Bacteroides*, бактерий, принадлежащих к роду *Prevotella*, бактерий, принадлежащих к роду *Parvimonas*, бактерий, принадлежащих к роду *Veillonella*, и бактерий, принадлежащих к роду *Actinomyces*.

[9] Терапевтическое средство по п. [3], где бактериями, вызывающими легочное

нагноение или абсцесс легких, являются одна или несколько бактерий, выбранных из группы, состоящей из бактерий, принадлежащих к роду *Bacteroides*, бактерий, принадлежащих к роду *Prevotella*, бактерий, принадлежащих к роду *Porphyromonas*, бактерий, принадлежащих к роду *Fusobacterium*, бактерий, принадлежащих к роду *Leptotrichia*, бактерий, принадлежащих к роду *Peptostreptococcus*, бактерий, принадлежащих к роду *Parvimonas*, бактерий, принадлежащих к роду *Veillonella*, бактерий, принадлежащих к роду *Tissierella*, и группе *Streptococcus anginosus*.

[10] Терапевтическое средство по п. [1], где суточная доза 7-[(3S,4S)-3-{(циклопропиламино)метил}-4-фторпирролидин-1-ил]-6-фтор-1-(2-фторэтил)-8-метокси-4-оксо-1,4-дигидрохиолин-3-карбоновой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли составляет 300 мг в день начала введения и 150 мг на второй день введения и после него, в пересчете на 7-[(3S,4S)-3-{(циклопропиламино)метил}-4-фторпирролидин-1-ил]-6-фтор-1-(2-фторэтил)-8-метокси-4-оксо-1,4-дигидрохиолин-3-карбоновую кислоту.

[11] Терапевтическое средство по п. [2], где суточная доза 7-[(3S,4S)-3-{(циклопропиламино)метил}-4-фторпирролидин-1-ил]-6-фтор-1-(2-фторэтил)-8-метокси-4-оксо-1,4-дигидрохиолин-3-карбоновой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли составляет 300 мг в день начала введения и 150 мг на второй день введения и после него, в пересчете на 7-[(3S,4S)-3-{(циклопропиламино)метил}-4-фторпирролидин-1-ил]-6-фтор-1-(2-фторэтил)-8-метокси-4-оксо-1,4-дигидрохиолин-3-карбоновую кислоту.

[12] Терапевтическое средство по п. [3], где суточная доза 7-[(3S,4S)-3-{(циклопропиламино)метил}-4-фторпирролидин-1-ил]-6-фтор-1-(2-фторэтил)-8-метокси-4-оксо-1,4-дигидрохиолин-3-карбоновой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли составляет 300 мг в день начала введения и 150 мг на второй день введения и после него, в пересчете на 7-[(3S,4S)-3-{(циклопропиламино)метил}-4-фторпирролидин-1-ил]-6-фтор-1-(2-фторэтил)-8-метокси-4-оксо-1,4-дигидрохиолин-3-карбоновую кислоту.

Полезные эффекты изобретения

[0014]

Согласно настоящему изобретению может быть предоставлено терапевтическое средство для лечения аспирационной пневмонии, легочного нагноения или абсцесса легких, включающее введение 7-[(3S,4S)-3-{(циклопропиламино)метил}-4-фторпирролидин-1-ил]-6-фтор-1-(2-фторэтил)-8-метокси-4-оксо-1,4-дигидрохиолин-3-карбоновой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли пациенту.

Описание варианта осуществления

[0015]

Далее подробно описывается один вариант осуществления настоящего изобретения.

Терапевтическое средство по настоящему варианту осуществления относится к терапевтическому средству для лечения респираторных заболеваний и, в частности, относится к терапевтическому средству для лечения респираторных инфекций. Более конкретно, терапевтическое средство по настоящему варианту осуществления относится к терапевтическому средству для лечения аспирационной пневмонии, легочного нагноения или абсцесса легких, включающему введение 7-[(3S,4S)-3-{(циклопропиламино)метил}-4-фторпирролидин-1-ил]-6-фтор-1-(2-фторэтил)-8-метокси-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновую кислоту или ее фармацевтически приемлемой соли пациенту, включая человека.

[0016]

Респираторная инфекция относится к инфекции, которая встречается в любой области в дыхательных путях. Кроме того, дыхательные пути являются общим термином для органов, связанных с дыханием, и относятся к органам от преддверия носа до альвеол через носовую полость, глотку, гортань, трахею, бронхи и бронхиолы.

«Аспирационная пневмония» в настоящем описании представляет собой респираторное заболевание, включая отек и инфекцию легких и дыхательных путей, и, как полагают, оно вызывается вдыханием вредных веществ. Пациенты с аспирационной пневмонией могут иметь такие симптомы, как кашель и одышка.

Наблюдается четкая инфильтративная тень, четко появляющаяся на рентгенографии грудной клетки или КТ-изображениях.

Подтверждена четкая аспирация, подтверждено повторяющееся удушье, подтверждена дисфункция в тесте оценки функции глотания, или у пациента имеется осложнение или история болезни с потенциальной дисфагией.

У пациента наблюдаются симптомы и воспаление, характерные для аспирационной пневмонии.

Кашель, гнойная мокрота, влажные хрипы, одышка, лихорадка, положительный СРБ, лейкоцитоз, гипоксемия и так далее являются примерами симптомов и воспаления, характерных для аспирационной пневмонии.

[0017]

«Легочное нагноение» в настоящем описании представляет собой некротизирующую легочную инфекцию, которая также называется абсцессом легкого и, как полагают, вызывается попаданием бактерий изо рта и горла в легкие. Пациенты с легочным нагноением могут иметь такие симптомы, как усталость, потеря аппетита, ночная потливость, лихорадка, потеря веса и кашель с мокротой.

Пациент с легочным нагноением в настоящем описании означает человека, который удовлетворяет следующим критериям.

На рентгенографиях грудной клетки или КТ-изображениях наблюдается массивное затемнение или затемнение с полостями внутри (очаговое затемнение, объемное затемнение). (Независимо от наличия степени вследствие накопления гноя.)

У пациента наблюдаются симптомы и воспаление, характерные для легочного

нагноения/абсцесса легких.

Кашель, гнойная мокрота, влажные хрипы, одышка, лихорадка, положительный СРБ, лейкоцитоз, гипоксемия и так далее являются примерами симптомов и воспаления, характерных для легочного нагноения и абсцесса легких.

[0018]

Поиск безопасного и эффективного соединения против анаэробных патогенов важен для эффективного лечения таких заболеваний, как аспирационная пневмония, легочное нагноение или абсцесс легкого. Заявитель обнаружил, что 7-[(3S,4S)-3-{{циклопропиламино}метил}-4-фторпирролидин-1-ил]-6-фтор-1-(2-фторэтил)-8-метокси-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновая кислота и ее фармацевтически приемлемые соли являются эффективными против анаэробных патогенов, в отличие от других хинолоновых соединений. Например, инъекция хинолонового соединения, такого как левофлоксацин, ципрофлоксацин или пазуфлоксацин, считается непригодной в качестве терапевтического средства для лечения аспирационной пневмонии (непатентная литература 2).

Однако заявитель обнаружил, что 7-[(3S,4S)-3-{{циклопропиламино}метил}-4-фторпирролидин-1-ил]-6-фтор-1-(2-фторэтил)-8-метокси-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновая кислота и ее фармацевтически приемлемые соли являются эффективными против анаэробных патогенов и эффективны при лечении аспирационной пневмонии.

[0019]

7-[(3S,4S)-3-{{циклопропиламино}метил}-4-фторпирролидин-1-ил]-6-фтор-1-(2-фторэтил)-8-метокси-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновая кислота или ее фармацевтически приемлемые соли могут быть получены, например, в соответствии со способами, описанными в патентной литературе 1 или 2.

Облигатные анаэробы, которые являются бактериями, вызывающими аспирационную пневмонию, легочное нагноение или абсцесс легкого, включают бактерии, принадлежащие к роду *Bacteroides*, бактерии, принадлежащие к роду *Prevotella*, бактерии, принадлежащие к роду *Porphyromonas*, бактерии, принадлежащие к роду *Fusobacterium*, бактерии, принадлежащие к роду *Leptotrichia*, бактерии, принадлежащие к роду *Peptostreptococcus*, бактерии, принадлежащие к роду *Parvimonas*, бактерии, принадлежащие к роду *Veillonella*, бактерии, принадлежащие к роду *Tissierella*, бактерии, принадлежащие к роду *Peptoniphilus*, и бактерии, принадлежащие к роду *Fingoldia*, и факультативные анаэробы включают группу *Streptococcus anginosus*, которая входит в род *Streptococcus*, и бактерии, принадлежащие к роду *Actinomyces*. 7-[(3S,4S)-3-{{циклопропиламино}метил}-4-фторпирролидин-1-ил]-6-фтор-1-(2-фторэтил)-8-метокси-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновая кислота проявляет высокую антибактериальную активность в отношении анаэробов, описанных выше, и проявляет высокий терапевтический эффект против аспирационной пневмонии, легочного нагноения или абсцесса легких.

[0020]

Примеры бактерий, вызывающих аспирационную пневмонию, включают бактерии, принадлежащие к роду *Prevotella*, бактерии, принадлежащие к роду *Peptostreptococcus*, бактерии, принадлежащие к роду *Parvimonas*, бактерии, принадлежащие к роду *Peptoniphilus*, бактерии, принадлежащие к роду *Finegoldia*, бактерии, принадлежащие к роду *Fusobacterium*, бактерии, принадлежащие к роду *Bacteroides*, и бактерии, принадлежащие к роду *Streptococcus*.

Что касается лечения аспирационной пневмонии, в частности, когда бактериями, вызывающими аспирационную пневмонию, являются бактерии, принадлежащие к роду *Bacteroides*, бактерии, принадлежащие к роду *Prevotella*, бактерии, принадлежащие к роду *Parvimonas*, бактерии, принадлежащие к роду *Veillonella*, или бактерии, принадлежащие к роду *Actinomyces*, 7-[(3S,4S)-3-{(циклопропиламино)метил}-4-фторпирролидин-1-ил]-6-фтор-1-(2-фторэтил)-8-метокси-4-оксо-1,4-дигидрохиолин-3-карбоновая кислота проявляет высокий терапевтический эффект.

[0021]

Примеры бактерий, вызывающих легочное нагноение или абсцесс легких, включают бактерии, принадлежащие к роду *Prevotella*, бактерии, принадлежащие к роду *Peptostreptococcus*, бактерии, принадлежащие к роду *Parvimonas*, бактерии, принадлежащие к роду *Peptoniphilus*, бактерии, принадлежащие к роду *Finegoldia*, бактерии, принадлежащие к роду *Fusobacterium*, бактерии, принадлежащие к роду *Bacteroides*, и бактерии, принадлежащие к роду *Streptococcus*.

[0022]

Что касается лечения легочного нагноения или абсцесса легких, в частности, когда бактериями, вызывающими легочное нагноение или абсцесс легких, являются бактерии, принадлежащие к роду *Prevotella*, бактерии, принадлежащие к роду *Porphyromonas*, бактерии, принадлежащие к роду *Fusobacterium*, бактерии, принадлежащие к роду *Leptotrichia*, бактерии, принадлежащие к роду *Peptostreptococcus*, бактерии, принадлежащие к роду *Parvimonas*, бактерии, принадлежащие к роду *Veillonella*, бактерии, принадлежащие к роду *Tissierella*, или группе *Streptococcus anginosus*, 7-[(3S,4S)-3-{(циклопропиламино)метил}-4-фторпирролидин-1-ил]-6-фтор-1-(2-фторэтил)-8-метокси-4-оксо-1,4-дигидрохиолин-3-карбоновая кислота проявляет высокий терапевтический эффект.

[0023]

Примеры бактерий, принадлежащих к роду *Prevotella*, включают *P. denticola*, *P. loescheii*, *P. melaninogenica*, *P. intermedia*, *P. nigrescens*, *P. pallens*, *P. buccae*, *P. oris*, *P. buccalis*, *P. oralis*, *P. bivia*, *P. disiens*, *P. pleuritidis*, *P. bergensis*, *P. timonensis* или *P. nanceiensis*. С точки зрения терапевтической эффективности 7-[(3S,4S)-3-{(циклопропиламино)метил}-4-фторпирролидин-1-ил]-6-фтор-1-(2-фторэтил)-8-метокси-4-оксо-1,4-дигидрохиолин-3-карбоновой кислоты, более предпочтительно упоминаются случаи, когда бактериями, вызывающими аспирационную пневмонию,

являются *P. melaninogenica*, *P. intermedia* или *P. buccae* и случаи, когда бактериями, вызывающими легочное нагноение или абсцесс легких, являются *P. melaninogenica*, *P. intermedia* или *P. oralis*.

Примеры бактерий, принадлежащих к роду *Peptostreptococcus* включают *P. anaerobius* и *P. stomatis*.

[0024]

Примеры бактерий, принадлежащих к роду *Parvimonas*, включают *P. micra*. С точки зрения терапевтической эффективности 7-[(3S,4S)-3-{(циклопропиламино)метил}-4-фторпирролидин-1-ил]-6-фтор-1-(2-фторэтил)-8-метокси-4-оксо-1,4-дигидрохиолин-3-карбоновой кислоты, более предпочтительно упоминается случай, когда бактериями, вызывающими аспирационную пневмонию, легочное нагноение или абсцесс легких, являются *P. micra*.

Примеры бактерий, принадлежащих к роду *Peptoniphilus*, включают *Peptoniphilus asaccharolyticus*, *Peptoniphilus ivorii*, *Peptoniphilus lacrimalis* и *Peptoniphilus harei*. С точки зрения терапевтической эффективности 7-[(3S,4S)-3-{(циклопропиламино)метил}-4-фторпирролидин-1-ил]-6-фтор-1-(2-фторэтил)-8-метокси-4-оксо-1,4-дигидрохиолин-3-карбоновой кислоты, более предпочтительно упоминается случай, когда бактериями, вызывающими аспирационную пневмонию, легочное нагноение или абсцесс легких, являются *Peptoniphilus asaccharolyticus*.

[0025]

Примеры бактерий, принадлежащих к роду *Finegoldia*, включают *Finegoldia magna*. С точки зрения терапевтической эффективности 7-[(3S,4S)-3-{(циклопропиламино)метил}-4-фторпирролидин-1-ил]-6-фтор-1-(2-фторэтил)-8-метокси-4-оксо-1,4-дигидрохиолин-3-карбоновой кислоты, более предпочтительно упоминается случай, когда бактериями, вызывающими аспирационную пневмонию, легочное нагноение или абсцесс легких, являются *Finegoldia magna*.

[0026]

Примеры бактерий, принадлежащих к роду *Fusobacterium*, включают *F. necrophorum*, *F. nucleatum*, *F. mortiferum* и *F. varium*. С точки зрения терапевтической эффективности 7-[(3S,4S)-3-{(циклопропиламино)метил}-4-фторпирролидин-1-ил]-6-фтор-1-(2-фторэтил)-8-метокси-4-оксо-1,4-дигидрохиолин-3-карбоновой кислоты, более предпочтительно упоминаются случаи, когда бактериями, вызывающими легочное нагноение или абсцесс легких, являются *F. nucleatum* или *F. necrophorum*.

Примеры бактерий, принадлежащих к роду *Bacteroides*, включают *B. fragilis*, *B. thetaiotaomicron*, *B. vulgatus*, *B. ovatus*, *B. uniformis*, *B. eggerthii*, *B. nordii*, *B. salyersae* и *B. massiliensis*. С точки зрения терапевтической эффективности 7-[(3S,4S)-3-{(циклопропиламино)метил}-4-фторпирролидин-1-ил]-6-фтор-1-(2-фторэтил)-8-метокси-4-оксо-1,4-дигидрохиолин-3-карбоновой кислоты, более предпочтительно упоминается случай, когда бактериями, вызывающими легочное нагноение или абсцесс легких, являются *B. fragilis*.

[0027]

Примеры бактерий, принадлежащих к роду *Porphyromonas*, включают *P. gingivalis*, *P. endodontalis*, *P. asaccharolytica*, *P. levii* и *P. uenonis*. С точки зрения терапевтической эффективности 7-[(3S,4S)-3-{(циклопропиламино)метил}-4-фторпирролидин-1-ил]-6-фтор-1-(2-фторэтил)-8-метокси-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты, более предпочтительно упоминаются случаи, когда бактериями, вызывающими легочное нагноение или абсцесс легких, являются *P. gingivalis* или *P. endodontalis*.

[0028]

Примеры бактерий, принадлежащих к роду *Leptotrichia*, включают *L. buccalis*, *L. hofstadii*, *L. hongkongensis*, *L. shahii*, *L. goodfellowii*, *L. trevisanii* и *L. wadei*. С точки зрения терапевтической эффективности 7-[(3S,4S)-3-{(циклопропиламино)метил}-4-фторпирролидин-1-ил]-6-фтор-1-(2-фторэтил)-8-метокси-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты, более предпочтительно упоминается случай, когда бактериями, вызывающими легочное нагноение или абсцесс легких, являются *L. buccalis*.

Примеры бактерий, принадлежащих к роду *Veillonella*, включают *V. parvula*, *V. atypica* и *V. montpellierensis*.

[0029]

Примеры бактерий, принадлежащих к роду *Tissierella*, включают *T. creatinini*, *T. creatinophila* и *T. praeacuta*. С точки зрения терапевтической эффективности 7-[(3S,4S)-3-{(циклопропиламино)метил}-4-фторпирролидин-1-ил]-6-фтор-1-(2-фторэтил)-8-метокси-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты, более предпочтительно упоминается случай, когда бактериями, вызывающими легочное нагноение или абсцесс легких, являются *T. creatinini*.

[0030]

Примеры бактерий, принадлежащих к группе *Streptococcus anginosus*, включают *S. intermedius* и *S. constellatus*. С точки зрения терапевтической эффективности 7-[(3S,4S)-3-{(циклопропиламино)метил}-4-фторпирролидин-1-ил]-6-фтор-1-(2-фторэтил)-8-метокси-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты, более предпочтительно упоминаются случаи, когда бактериями, вызывающими легочное нагноение или абсцесс легких, являются *S. intermedius* и *S. Constellatus*.

[0031]

Примеры бактерий, принадлежащих к роду *Actinomyces*, включают *A. europaicus*, *A. georgiae*, *A. gerencseriae*, *A. graevenitzii*, *A. israelii*, *A. meyeri*, *A. naeslundii*, *A. neuii*, *A. odontolyticus*, *A. radidentis*, *A. radingae*, *A. turicensis*, *A. urogenitalis*, *A. viscosus* и *Actinomyces* sp. С точки зрения терапевтической эффективности 7-[(3S,4S)-3-{(циклопропиламино)метил}-4-фторпирролидин-1-ил]-6-фтор-1-(2-фторэтил)-8-метокси-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты, более предпочтительно упоминается случай, когда бактериями, вызывающими аспирационную пневмонию, являются *A. odontolyticus*.

[0032]

Патогенная бактерии в настоящем описании представляет собой понятие, включающее также бактерии, которые приобрели лекарственную устойчивость. Лекарственная устойчивость означает явление, при котором организм обладает устойчивостью к лекарственному средству, а лекарственное средство неэффективно или становится менее эффективным. Примеры лекарственной устойчивости включают устойчивость к пенициллину, устойчивость к цефалоспоринолу, устойчивость к карбапенему, устойчивость к аминогликозидам, устойчивость к макролидам, устойчивость к линкомицину, устойчивость к триметоприм–сульфаметоксазолу, устойчивость к тетрациклину, устойчивость к метронидазолу, устойчивость к гликопептиду, устойчивость к оксазолидинону, устойчивость к даптомицину и устойчивость к хинолону.

[0033]

Примеры фармацевтически приемлемых добавок, содержащихся вместе с 7-[(3S,4S)-3-((циклопропиламино)метил)-4-фторпирролидин-1-ил]-6-фтор-1-(2-фторэтил)-8-метокси-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновой кислотой в вышеуказанной фармацевтической композиции, включают эксципиенты, смазывающие вещества, связующие вещества, разрыхлители, стабилизаторы, вкусовые агенты и разбавители. Эти добавки конкретно не ограничиваются, если они могут быть использованы для получения фармацевтических препаратов, и, например, те, которые описаны в Pharmaceutical Additives Dictionary "International Pharmaceutical Excipients Council Japan, Yakuji Nippo (2007)" могут использоваться соответствующим образом.

[0034]

Терапевтическое средство по настоящему варианту осуществления может быть введено субъекту, такому как человек, путем применения обычных фармакологически известных форм и способов введения. Например, препараты, такие как порошки, таблетки, капсулы, мелкие гранулы, гранулы, сиропы, инъекционные формы, офтальмологические растворы, водные капли в нос, водные ушные капли и растворы для ингаляции, можно вводить перорально или парентерально. То есть терапевтическое средство настоящего варианта осуществления может быть получено путем смешивания активного ингредиента с физиологически приемлемым носителем, эксципиентом, связующим веществом, разбавителем и тому подобным, например, в лекарственных формах, приведенных в качестве примера выше.

[0035]

В терапевтическом средстве по настоящему варианту осуществления, с точки зрения уменьшения побочных эффектов, получения препарата небольшого размера, который легко принимать, и предотвращения появления устойчивых бактерий, минимальные суточные дозы 7-[(3S,4S)-3-((циклопропиламино)метил)-4-фторпирролидин-1-ил]-6-фтор-1-(2-фторэтил)-8-метокси-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли

предпочтительно включают 10 мг или более, 20 мг или более, 50 мг или более, 100 мг или более, 125 мг или более и 150 мг или более. Кроме того, максимальные суточные дозы предпочтительно включают 300 мг или менее, 250 мг или менее, 200 мг или менее и 175 мг или менее. Примеры суточных доз 7-[(3S,4S)-3-{(циклопропиламино)метил}-4-фторпирролидин-1-ил]-6-фтор-1-(2-фторэтил)-8-метокси-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли включают 10 мг или более и 300 мг или менее, более предпочтительно 20 мг или более и 250 мг или менее, еще более предпочтительно 50 мг или более и 200 мг или менее, еще более предпочтительно 100 мг или более и 200 мг или менее, еще более предпочтительно 125 мг или более и 175 мг или менее и особенно предпочтительно 150 мг. Когда используется фармацевтически приемлемая соль 7-[(3S,4S)-3-{(циклопропиламино)метил}-4-фторпирролидин-1-ил]-6-фтор-1-(2-фторэтил)-8-метокси-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты, в качестве указанной выше суточной дозы используют величину, преобразованную в свободную форму. Доза в течение одного дня может быть введена один раз или может быть разделена на 2–3 раза, но предпочтительно введение один раз в день. Кроме того, если эффект недостаточен, может быть использована доза в два раза превышающая суточную дозу.

[0036]

Кроме того, предпочтительно выполнять введение нагрузочной дозы, чтобы быстро достичь целевой концентрации в крови. Введение нагрузочной дозы означает схему введения для достижения целевой концентрации в крови на ранней стадии путем увеличения суточной дозы или увеличения количества введений в день на начальной стадии введения. Начальная стадия введения означает первый день до третьего дня начала введения, предпочтительно означает первый день до второго дня начала введения, и еще более предпочтительно первый день начала введения. Кроме того, в качестве увеличения суточной дозы предпочтительно использовать двукратную суточную дозу.

[0037]

При осуществлении введения нагрузочной дозы предпочтительно использовать двукратную суточную дозу в первый день начала введения. Более предпочтительная суточная доза 7-[(3S,4S)-3-{(циклопропиламино)метил}-4-фторпирролидин-1-ил]-6-фтор-1-(2-фторэтил)-8-метокси-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли составляет 300 мг в день начала введения и 150 мг на второй день введения и после него, в пересчете на свободную форму.

[0038]

Доза 7-[(3S,4S)-3-{(циклопропиламино)метил}-4-фторпирролидин-1-ил]-6-фтор-1-(2-фторэтил)-8-метокси-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты гидрохлорида предпочтительно составляет 300 мг в день начала введения и 150 мг на второй день введения и после него. Здесь доза означает величину, полученную путем преобразования 7-[(3S,4S)-3-{(циклопропиламино)метил}-4-фторпирролидин-1-ил]-6-фтор-1-(2-фторэтил)-8-метокси-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты

гидрохлорида в свободную форму.

[0039]

Фармацевтически приемлемая соль может быть использована в качестве фармацевтически приемлемой соли 7-[(3S,4S)-3-{(циклопропиламино)метил}-4-фторпирролидин-1-ил]-6-фтор-1-(2-фторэтил)-8-метокси-4-оксо-1,4-дигидрохиолин-3-карбоновой кислоты. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают соли неорганических кислот, таких как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота и фосфорная кислота, соли органических кислот, таких как малеиновая кислота, фумаровая кислота, янтарная кислота, яблочная кислота, малоновая кислота, метансульфоновая кислота, толуолсульфоновая кислота, бензолсульфоновая кислота, молочная кислота, щавелевая кислота, уксусная кислота, трифторуксусная кислота и винная кислота, или соли металлов, таких как натрий, калий, магний, кальций, алюминий, цезий, хром, кобальт, медь, железо, цинк, платина и серебро. Среди них гидрохлорид является особенно предпочтительным.

[0040]

«Свободная форма» означает 7-[(3S,4S)-3-{(циклопропиламино)метил}-4-фторпирролидин-1-ил]-6-фтор-1-(2-фторэтил)-8-метокси-4-оксо-1,4-дигидрохиолин-3-карбоновую кислоту, которая не является ни солью, ни сокристаллом, ни гидратом и представляет собой соединение с молекулярной формулой $C_{21}H_{24}F_3N_3O_4$ и молекулярной массой 439,44.

[0041]

Терапевтическое средство по настоящему варианту осуществления может состоять только из 7-[(3S,4S)-3-{(циклопропиламино)метил}-4-фторпирролидин-1-ил]-6-фтор-1-(2-фторэтил)-8-метокси-4-оксо-1,4-дигидрохиолин-3-карбоновой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли в качестве активного ингредиента. Альтернативно, терапевтическое средство по настоящему варианту осуществления может быть составлено в виде фармацевтической композиции, содержащей 7-[(3S,4S)-3-{(циклопропиламино)метил}-4-фторпирролидин-1-ил]-6-фтор-1-(2-фторэтил)-8-метокси-4-оксо-1,4-дигидрохиолин-3-карбоновую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль и другие соединения, действующие в качестве активных ингредиентов и/или фармацевтически приемлемых добавок.

[0042]

Фармацевтическая композиция может содержать одно или несколько соединений в качестве других соединений, действующих в качестве активных ингредиентов и/или в качестве фармацевтически приемлемых добавок. Фармацевтическую композицию получают, например, путем смешивания 7-[(3S,4S)-3-{(циклопропиламино)метил}-4-фторпирролидин-1-ил]-6-фтор-1-(2-фторэтил)-8-метокси-4-оксо-1,4-дигидрохиолин-3-карбоновой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли с одним или несколькими другими соединениями, действующими в качестве активных ингредиентов и добавок.

[0043]

Как описано выше, согласно настоящему варианту осуществления, может быть предоставлена методика, относящаяся к терапевтическому средству, которое обладает высоким терапевтическим эффектом и безопасностью против аспирационной пневмонии, легочного нагноения или абсцесса легких. При использовании соответствующей композиции, описанной в настоящем документе, даже при использовании небольшой дозы можно получить достаточный терапевтический эффект при одновременном уменьшении побочных эффектов и снижении частоты появления резистентных бактерий.

(Примеры)

[0044]

Далее настоящее изобретение будет дополнительно подробно описано с помощью примеров, но объем настоящего изобретения не ограничивается этими примерами.

В соответствии со способом, раскрытым в международной публикации No. WO 2016/195014, была получена инъекция 150 мг 7-[(3S,4S)-3-{(циклопропиламино)метил}-4-фторпирролидин-1-ил]-6-фтор-1-(2-фторэтил)-8-метокси-4-оксо-1,4-дигидрохиолин-3-карбоновой кислоты (далее также именуемая исследуемым новым лекарственным средством А).

[0045]

«150 мг» в инъекции 150 мг указывает на массу, когда 7-[(3S,4S)-3-{(циклопропиламино)метил}-4-фторпирролидин-1-ил]-6-фтор-1-(2-фторэтил)-8-метокси-4-оксо-1,4-дигидрохиолин-3-карбоновая кислота гидрохлорид превращается в свободную форму. При получении инъекции используют 162,5 мг (в пересчете на свободную форму: 150 мг) 7-[(3S,4S)-3-{(циклопропиламино)метил}-4-фторпирролидин-1-ил]-6-фтор-1-(2-фторэтил)-8-метокси-4-оксо-1,4-дигидрохиолин-3-карбоновой кислоты гидрохлорида.

(Экспериментальный пример 1) Аспирационная пневмония

Исследуемое новое лекарственное средство А вводили внутривенно в течение 7–14 дней 13 субъектам с подозрением на наличие аспирационной пневмонии, отвечающим следующим критериям.

Наблюдается четкая инфильтративная тень, четко появляющаяся на рентгенографии грудной клетки или КТ-снимках, сделанных не позднее 48 часов до начала введения в возрасте 16 лет или старше.

Подтверждение четкой аспирации, удушья или дисфагии, имеет заболевание или историю болезни с потенциальной дисфагией.

У пациента наблюдаются симптомы и воспаление, характерные для аспирационной пневмонии.

В первый день начала введения использовали две дозы исследуемого нового лекарственного средства А (300 мг/сут), и на второй день введения использовали одну дозу исследуемого нового лекарственного средства А (150 мг/сут), и затем поддерживали ту же дозу (150 мг/сут). Введение инъекции осуществляли внутривенно в течение

примерно 1 часа на дозу.

(Экспериментальный пример 2) Легочное нагноение или абсцесс легких

Исследуемое новое лекарственное средство А вводили внутривенно в течение 7–14 дней 11 субъектам с подозрением на наличие легочного нагноения или абсцесса легких, отвечающим следующим критериям.

□ На рентгенографиях грудной клетки или КТ–изображениях, сделанных не позднее 48 часов до начала введения в возрасте 16 лет или старше, наблюдается массивное затемнение или тень с полостями внутри (очаговое затемнение, объемное затемнение). Независимо от наличия степени вследствие накопления гноя.

□ У пациента наблюдаются симптомы и воспаление, характерные для легочного нагноения или абсцесса легких.

В первый день начала введения использовали две дозы исследуемого нового лекарственного средства А (300 мг/сут), и на второй день введения использовали одну дозу исследуемого нового лекарственного средства А (150 мг/сут), и затем поддерживали ту же дозу (150 мг/сут). Введение инъекции осуществляли внутривенно в течение примерно 1 часа на дозу.

Клиническую эффективность экспериментальных примеров 1 и 2 определяли путем установления следующих критериев, основанных на критериях клинической эффективности пневмонии, описанных в *Clinical evaluation method of new antibacterial drugs in respiratory infections (2nd edition)*, Japanese Journal of Chemotherapy. 2012; 60(1): 30–45. 9). Первичной конечной точкой был показатель эффективности в конце введения или прекращения исследования нового лекарственного средства А.

[0046]

Окончание введения в настоящем документе означает дату оценки на следующий день после завершения введения исследуемого нового лекарственного средства А. Кроме того, время прекращения применения означает дату, в которую оценка была проведена в течение 3 дней с даты последнего введения, или даты прекращения применения нового лекарственного средства А. Кроме того, "окончание введения или время прекращения" выражается как окончание лечения (ЕОТ). Кроме того, СРБ является аббревиатурой С–реактивного белка и является одним из компонентов острой фазы, вырабатываемых в течение короткого времени в ответ на различные воспаления. Это полезный показатель для наблюдения терапевтических эффектов, так как он увеличивается в течение нескольких часов при бактериальных инфекциях, таких как пневмония, и быстро уменьшается при уменьшении воспаления.

□ Ранняя оценка эффективности лекарственного средства и окончание лечения (ЕОТ)

Раннюю оценку эффективности лекарственного средства определяли в соответствии с таблицей 1, через 3 дня после введения, в три этапа: «Ранний терапевтический эффект», «Отсутствие раннего терапевтического эффекта» и «Неопределяемый».

«Ранний терапевтический эффект» был определен как случай, в котором значительное улучшение наблюдается через 3 дня после введения (независимо от того, было ли введение завершено или продолжено через 4 дня). Кроме того, в случаях, когда значения СРБ и рентгенографии грудной клетки не улучшались через 3 дня после введения, по сравнению с до начала введения, даже если результаты СРБ или рентгенографии грудной клетки оставались неизменными или ухудшались, если клинические симптомы и температура тела улучшились, это оценивалось как «ранний терапевтический эффект».

Если значения СРБ или рентгенографии грудной клетки не изменились или не ухудшились, а клинические симптомы и температура тела не изменились или не улучшились, это определялось как "отсутствие раннего терапевтического эффекта", и в полной мере учитывая безопасность субъекта, исследователь или ему подобные принимали соответствующее решение, такое как прекращение клинического исследования и переход на введение других антибактериальных препаратов. Образцы для микробиологической оценки отбирали перед началом соответствующей альтернативного антибактериального лечения.

[0047]

Кроме того, если датой прекращения является дата начала введения (день 0) или второй день введения (день 1), то определение ранней эффективности препарата считалось ненужным. В случае третьего дня введения (день 2) или позже его определяли по результатам теста на момент прекращения приема препарата.

В конце лечения (ЕОТ) клиническую эффективность в конце введения или во время отмены определяли в соответствии с таблицей 1 в три этапа: «Эффективный», «Неэффективный» и «Неопределяемый». Когда лечение прекращали после следующего дня после окончания введения, определяли клиническую эффективность в конце введения, и определение клинической эффективности в момент прекращения не требовалось.

Кроме того, он был оценен как «неэффективный», когда лечение было прекращено или когда оно было заменено на альтернативное антибактериальное лечение после окончания введения исследуемого нового лекарственного средства. Однако это не относится к случаям, когда он был признан "эффективным" в соответствии с критериями, приведенными в Таблице 1, в конце лечения (ЕОТ), даже если он был заменен на альтернативное антибактериальное лечение. При переходе на альтернативное антибактериальное лечение, в принципе, перед изменением делали предписанные анализы, обследования и заключения по окончании лечения.

[0048]

[Таблица 1]

Таблица 1. Оценка ранней эффективности лекарственного средства и критерии окончания лечения

Ранний	Когда следующее а. удовлетворено и либо b., либо c.
--------	---

<p>терапевтический эффект/ эффективный</p>	<p>удовлетворено, а остальные пункты не ухудшились</p> <p>a. Исчезновение или улучшение симптомов/показателей основного заболевания</p> <p>Определяется лихорадкой, кашлем, мокротой (обилие, вид), одышкой, болью в груди и влажными хрипами</p> <p>Один или несколько симптомов/показателей улучшились</p> <p>В случаях, имеющих лихорадку в начале исследования (время включения), требуется улучшение температуры</p> <p>Если она снизилась от температуры тела в начале исследования (время включения), это считается улучшением температуры даже при 37°C или более</p> <p>b. Все обнаруженные отклонения на изображениях грудной клетки исчезли или улучшились из худшего состояния</p> <p>Определяют на основе распространения и плотности затемнения</p> <p>c. Воспалительные явления исчезли или улучшились или достигнуто улучшение количества лейкоцитов 9000/мм³ или менее, или достигается снижение от максимального значения СРБ, и нет ни одного ухудшившегося значения. Обратите внимание, что это не определяется как «ухудшается», если количество лейкоцитов в клинической лаборатории находится в пределах нормы</p>
<p>нет раннего терапевтического эффекта/ неэффективный</p>	<p>Когда вышеуказанные условия для «раннего терапевтического эффекта» или «эффективного» не выполняются</p>
<p>Неопределяемый</p>	<p>При соответствии одному из следующих критериев</p> <p>a. Когда информация о симптомах/результатах отсутствует, например, когда нет посещения в конце введения</p> <p>b. Когда есть явная причина, кроме основного заболевания, для ухудшения температуры тела, лейкоцитов и CRP</p>

[0049]

В таблицах 2 и 3 показаны результаты оценки ранней эффективности лекарственного средства и окончания лечения в экспериментальных примерах 1 и 2.

[0050]

[Таблица 2]

Таблица 2. Оценка ранней эффективности лекарственного средства

	Клиническая эффективность			Коэффициент эффективности
	эффективный	неэффективный	Неопределяемая	
Экспериментальный пример 1	12	1	0	92%
Экспериментальный пример 2	9	2	0	82%

[0051]

[Таблица 3]

Таблица 3. Окончание лечения

	Клиническая эффективность			Коэффициент эффективности
	эффективный	неэффективный	Неопределяемая	
Экспериментальный пример 1	12	0	1	100%
Экспериментальный пример 2	10	1	0	91%

[0052]

Коэффициент эффективности представляет собой значение, полученное по следующей формуле.

Коэффициент эффективности = (число субъектов, оцененных как "эффективные" ÷ число субъектов, оцененных как "эффективные" или "неэффективные") × 100 (%)

[0053]

Таблица 2 и таблица 3 показывают, что 7-[(3S,4S)-3-[(циклопропиламино)метил]-4-фторпирролидин-1-ил]-6-фтор-1-(2-фторэтил)-8-метокси-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновая кислота или ее фармацевтически приемлемая соль оказывает высокое терапевтическое действие на аспирационную пневмонию, легочное нагноение или абсцесс легких. В частности, показатель эффективности в конце лечения был удивительно высоким, 100% для аспирационной пневмонии и 91% для легочного нагноения или абсцесса легких.

[0054]

В таблице 4 и таблице 5 показана микробиологическая эффективность экспериментальных примеров 1 и 2 в отношении бактерий, вызывающих заболевание.

[0055]

Таблица 4. Микробиологическая эффективность в соответствии с бактерией, вызывающей заболевание (аспирационная пневмония).

Бактерия, вызывающая заболевание		Количество субъектов	Результат	
			Устраняется	Сохраняется
Анаэроб		19	17	2
род Actinomyces	<i>A. odontolyticus</i>	1	1	0
род Parvimonas	<i>P. micra</i>	1	1	0
род Veillonella	<i>Veillonella sp.</i>	7	5	2
род Bacteroides	<i>Bacteroides sp.</i>	2	2	0
род Prevotella	<i>Prevotella sp.</i>	6	6	0
	<i>P. buccae</i>	1	1	0
	<i>P. intermedia</i>	1	1	0

[0056]

Таблица 5. Микробиологическая эффективность в соответствии с бактерией, вызывающей заболевание (легочное нагноение или абсцесс легких).

Бактерия, вызывающая заболевание		Количество субъектов	Результат	
			Устраняется	Сохраняется
Анаэроб		16	15	1
род Parvimonas	<i>P. micra</i>	2	2	0
род Veillonella	<i>Veillonella sp.</i>	2	2	0
род Bacteroides	<i>B. fragilis</i>	1	1	0
род Fusobacterium	<i>F. necrophorum</i>	1	1	0
	<i>F. nucleatum</i>	4	4	0
род Leptotrichia	<i>Leptotrichia buccalis</i>	1	1	0
род Porphyromonas	<i>P. gingivalis</i>	1	1	0
род Prevotella	<i>Prevotella sp.</i>	1	1	0
	<i>P. intermedia</i>	1	0	1
	<i>P. melaninogenica</i>	1	1	0
	<i>P. oralis</i>	1	1	0

[0057]

Таблица 4 и таблица 5 показывают, что 7-[(3S,4S)-3-{(циклопропиламино)метил}-4-фторпирролидин-1-ил]-6-фтор-1-(2-фторэтил)-8-метокси-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновая кислота или ее фармацевтически приемлемая соль обладает сильным антибактериальным действием на бактерии, вызывающие аспирационную пневмонию, легочное нагноение или абсцесс легких.

Промышленная применимость

[0058]

В соответствии с настоящим вариантом осуществления, возможно обеспечить терапевтическое средство для лечения аспирационной пневмонии, легочного нагноения или абсцесса легких, которое является промышленно применимым.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Терапевтическое средство для лечения аспирационной пневмонии, легочного нагноения или абсцесса легких, включающее 7-[(3S,4S)-3-{(циклопропиламино)метил}-4-фторпирролидин-1-ил]-6-фтор-1-(2-фторэтил)-8-метокси-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль в качестве активного ингредиента.

2. Терапевтическое средство для лечения аспирационной пневмонии, включающее 7-[(3S,4S)-3-{(циклопропиламино)метил}-4-фторпирролидин-1-ил]-6-фтор-1-(2-фторэтил)-8-метокси-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль в качестве активного ингредиента.

3. Терапевтическое средство для лечения легочного нагноения или абсцесса легких, включающее 7-[(3S,4S)-3-{(циклопропиламино)метил}-4-фторпирролидин-1-ил]-6-фтор-1-(2-фторэтил)-8-метокси-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль в качестве активного ингредиента.

4. Терапевтическое средство по п. 1, где бактериями, вызывающими аспирационную пневмонию, легочное нагноение или абсцесс легких, являются одна или несколько бактерий, выбранных из группы, состоящей из бактерий, принадлежащих к роду *Prevotella*, бактерий, принадлежащих к роду *Peptostreptococcus*, бактерий, принадлежащих к роду *Parvimonas*, бактерий, принадлежащих к роду *Peptoniphilus*, бактерий, принадлежащих к роду *Fingoldia*, и бактерий, принадлежащих к роду *Fusobacterium*.

5. Терапевтическое средство по п. 2, где бактериями, вызывающими аспирационную пневмонию, являются одна или несколько бактерий, выбранных из группы, состоящей из бактерий, принадлежащих к роду *Prevotella*, бактерий, принадлежащих к роду *Peptostreptococcus*, бактерий, принадлежащих к роду *Parvimonas*, бактерий, принадлежащих к роду *Peptoniphilus*, бактерий, принадлежащих к роду *Fingoldia*, и бактерий, принадлежащих к роду *Fusobacterium*.

6. Терапевтическое средство по п. 3, где бактериями, вызывающими легочное нагноение или абсцесс легких, являются одна или несколько бактерий, выбранных из группы, состоящей из бактерий, принадлежащих к роду *Prevotella*, бактерий, принадлежащих к роду *Peptostreptococcus*, бактерий, принадлежащих к роду *Parvimonas*, бактерий, принадлежащих к роду *Peptoniphilus*, бактерий, принадлежащих к роду *Fingoldia*, и бактерий, принадлежащих к роду *Fusobacterium*.

7. Терапевтическое средство по п. 1, где бактериями, вызывающими аспирационную пневмонию, легочное нагноение или абсцесс легких, являются одна или несколько бактерий, выбранных из группы, состоящей из бактерий, принадлежащих к роду *Bacteroides*, бактерий, принадлежащих к роду *Prevotella*, бактерий, принадлежащих к роду *Porphyromonas*, бактерий, принадлежащих к роду *Fusobacterium*, бактерий, принадлежащих к роду *Leptotrichia*, бактерий, принадлежащих к роду *Peptostreptococcus*, бактерий, принадлежащих к роду *Parvimonas*, бактерий, принадлежащих к роду

Veillonella, бактерий, принадлежащих к роду Tissierella, Streptococcus anginosus группе, и бактерий, принадлежащих к роду Actinomyces.

8. Терапевтическое средство по п. 2, где бактериями, вызывающими аспирационную пневмонию, являются одна или несколько бактерий, выбранных из группы, состоящей из бактерий, принадлежащих к роду Bacteroides, бактерий, принадлежащих к роду Prevotella, бактерий, принадлежащих к роду Parvimonas, бактерий, принадлежащих к роду Veillonella, и бактерий, принадлежащих к роду Actinomyces.

9. Терапевтическое средство по п. 3, где бактериями, вызывающими легочное нагноение или абсцесс легких, являются одна или несколько бактерий, выбранных из группы, состоящей из бактерий, принадлежащих к роду Bacteroides, бактерий, принадлежащих к роду Prevotella, бактерий, принадлежащих к роду Porphyromonas, бактерий, принадлежащих к роду Fusobacterium, бактерий, принадлежащих к роду Leptotrichia, бактерий, принадлежащих к роду Peptostreptococcus, бактерий, принадлежащих к роду Parvimonas, бактерий, принадлежащих к роду Veillonella, бактерий, принадлежащих к роду Tissierella, и группе Streptococcus anginosus.

10. Терапевтическое средство по п. 1, где суточная доза 7-[(3S,4S)-3-{{циклопропиламино}метил}-4-фторпирролидин-1-ил]-6-фтор-1-(2-фторэтил)-8-метокси-4-оксо-1,4-дигидрохиолин-3-карбоновой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли составляет 300 мг в день начала введения и 150 мг на второй день введения и после него, в пересчете на 7-[(3S,4S)-3-{{циклопропиламино}метил}-4-фторпирролидин-1-ил]-6-фтор-1-(2-фторэтил)-8-метокси-4-оксо-1,4-дигидрохиолин-3-карбоновую кислоту.

11. Терапевтическое средство по п. 2, где суточная доза 7-[(3S,4S)-3-{{циклопропиламино}метил}-4-фторпирролидин-1-ил]-6-фтор-1-(2-фторэтил)-8-метокси-4-оксо-1,4-дигидрохиолин-3-карбоновой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли составляет 300 мг в день начала введения и 150 мг на второй день введения и после него, в пересчете на 7-[(3S,4S)-3-{{циклопропиламино}метил}-4-фторпирролидин-1-ил]-6-фтор-1-(2-фторэтил)-8-метокси-4-оксо-1,4-дигидрохиолин-3-карбоновую кислоту.

12. Терапевтическое средство по п. 3, где суточная доза 7-[(3S,4S)-3-{{циклопропиламино}метил}-4-фторпирролидин-1-ил]-6-фтор-1-(2-фторэтил)-8-метокси-4-оксо-1,4-дигидрохиолин-3-карбоновой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли составляет 300 мг в день начала введения и 150 мг на второй день введения и после него, в пересчете на 7-[(3S,4S)-3-{{циклопропиламино}метил}-4-фторпирролидин-1-ил]-6-фтор-1-(2-фторэтил)-8-метокси-4-оксо-1,4-дигидрохиолин-3-карбоновую кислоту.