



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公開本

(11) 公開編號：TW 201444558 A

(43) 公開日：中華民國 103 (2014) 年 12 月 01 日

(21) 申請案號：103109515

(22) 申請日：中華民國 103 (2014) 年 03 月 14 日

(51) Int. Cl. : A61K31/4709 (2006.01)

A61P31/04 (2006.01)

(30) 優先權：2013/03/15 美國

61/790,448

(71) 申請人：美林塔治療學有限公司 (美國) MELINTA THERAPEUTICS, INC. (US)
美國

(72) 發明人：霍普金斯 史考特 J HOPKINS, SCOTT J. (US) ; 素特利富 喬伊絲 SUTCLIFFE, JOYCE (US)

(74) 代理人：葉璟宗；鄭婷文；詹富閔

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：31 項 圖式數：5 共 54 頁

(54) 名稱

使用喹諾酮類抗生素治療淋病感染的方法

METHODS OF TREATING GONORRHEA INFECTIONS USING QUINOLONE ANTIBIOTICS

(57) 摘要

本發明大體上關於使用喹諾酮類抗生素治療淋病感染的方法。

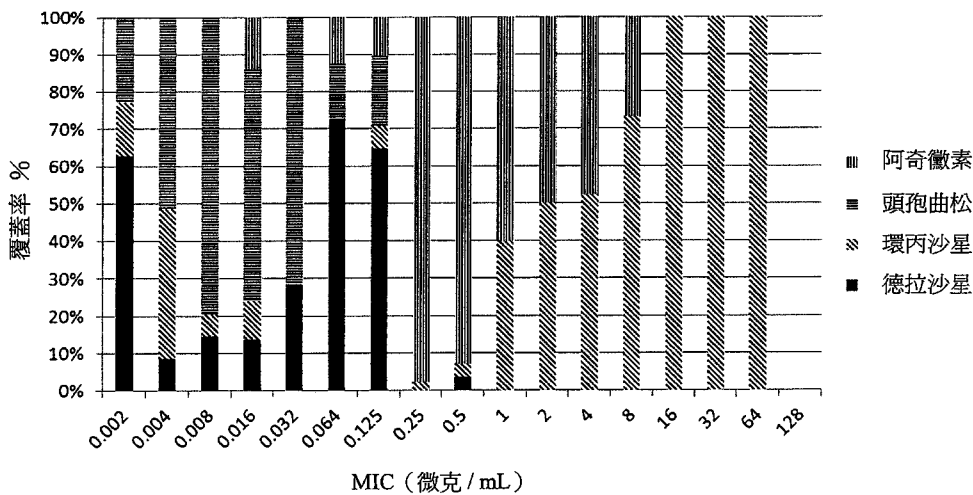


圖 1



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公開本

(11) 公開編號：TW 201444558 A

(43) 公開日：中華民國 103 (2014) 年 12 月 01 日

(21) 申請案號：103109515

(22) 申請日：中華民國 103 (2014) 年 03 月 14 日

(51) Int. Cl. : A61K31/4709 (2006.01)

A61P31/04 (2006.01)

(30) 優先權：2013/03/15 美國

61/790,448

(71) 申請人：美林塔治療學有限公司 (美國) MELINTA THERAPEUTICS, INC. (US)
美國

(72) 發明人：霍普金斯 史考特 J HOPKINS, SCOTT J. (US) ; 素特利富 喬伊絲 SUTCLIFFE, JOYCE (US)

(74) 代理人：葉璟宗；鄭婷文；詹富閔

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：31 項 圖式數：5 共 54 頁

(54) 名稱

使用喹諾酮類抗生素治療淋病感染的方法

METHODS OF TREATING GONORRHEA INFECTIONS USING QUINOLONE ANTIBIOTICS

(57) 摘要

本發明大體上關於使用喹諾酮類抗生素治療淋病感染的方法。

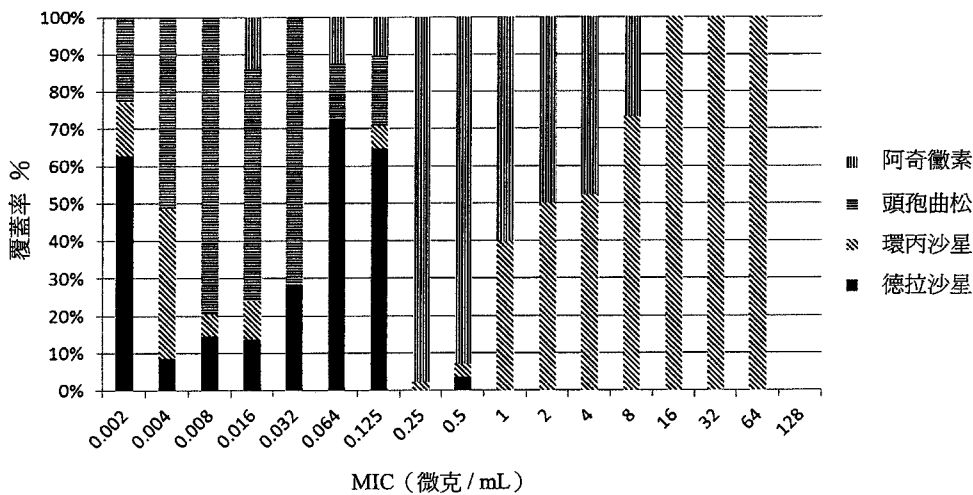


圖 1

發明摘要

※ 申請案號：| 03109515

A61K31/4709 (2006.01)

※ 申請日： 103.3.14

※IPC 分類： A61P31/04 (2006.01)

【發明名稱】 使用喹諾酮類抗生素治療淋病感染的方法

METHODS OF TREATING GONORRHEA

INFECTIONS USING QUINOLONE ANTIBIOTICS

○ **【中文】**

本發明大體上關於使用喹諾酮類抗生素治療淋病感染的方法。

【英文】

The present disclosure relates generally to methods of treating gonorrhea infections using quinolone antibiotics.

○ **【代表圖】**

【本案指定代表圖】：圖 1。

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

無

發明摘要

※ 申請案號：| 03109515

A61K31/4709 (2006.01)

※ 申請日： 103.3.14

※IPC 分類： A61P31/04 (2006.01)

【發明名稱】 使用喹諾酮類抗生素治療淋病感染的方法

METHODS OF TREATING GONORRHEA

INFECTIONS USING QUINOLONE ANTIBIOTICS

【中文】

本發明大體上關於使用喹諾酮類抗生素治療淋病感染的方法。

【英文】

The present disclosure relates generally to methods of treating gonorrhea infections using quinolone antibiotics.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：圖 1。

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

無

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】 使用喹諾酮類抗生素治療淋病感染的方法

METHODS OF TREATING GONORRHEA

INFECTIONS USING QUINOLONE ANTIBIOTICS

【技術領域】

【0001】 本發明大體上關於使用喹諾酮類抗生素治療淋病感染的方法。

【先前技術】

【0002】 淋病是一種由細菌淋病雙球菌 (*Neisseria gonorrhoeae*) 所引起的性傳播感染 (sexually transmitted infection, STI)，全球每年發生的估計 498,000,000 件 STI 新病例中估計有 106,000,000 件淋病新病例。「選定可治癒性傳播感染的全球發病率及流行率：2008 (Global Incidence and Prevalence of Selected Curable Sexually Transmitted Infections: 2008)」世界衛生組織 (World Health Organization) ， 出 處 : http://www.who.int/reproductivehealth/publications/rtis/2008_STI_estimates.pdf (最近一次造訪：2014年3月11日)。在2011年，淋病是美國最常報導的須申報感染 (notifiable infection) 的第二名，有超過 300,000 件的新病例被報導。疾病控制及預防中心 (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) 「性接觸傳染病監測 2011 (Sexually

Transmitted Disease Surveillance 2011)」, STD 預防部門 (Division of STD Prevention), 2012 年 12 月, 出處: <http://www.cdc.gov/std/stats11/Surv2011.pdf> (最近一次造訪: 2013 年 3 月 6 日); *罹病率及死亡率週報 2013 (Morbidity Mortality Weekly Report 2013)*; 62(6):103-106, 出處: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6206a3.htm> (最近一次造訪: 2014 年 3 月 11 日)。然而, 值得注意的是, 由於感染者通常無症狀且漏報, 因此實際病例數可能接近 600,000 件。

【0003】 未治療的淋病可能在男性、女性及嬰兒中導致嚴重且有時為永久性的健康問題。對於女性而言, 淋病是骨盆腔發炎疾病、慢性骨盆腔疼痛、子宮外孕、死胎及輸卵管不孕的主要原因。對於男性而言, 淋病可能併發附睪炎, 並在少數案例中併發不孕症。淋病亦可蔓延至血液且引起散發性淋球菌感染, 通常以皮炎-關節炎症候群、腱鞘炎及較少見的菌血症、腦膜炎或心內膜炎為特徵, 且可能危及生命。柯卡爾迪 (Kirkcaldy), R.D.等人 *美國醫學會期刊 (J. Am. Med. Soc.)* 2013; 309(2):185-187。淋病感染亦可促進 HIV 傳播。對於受感染母親的嬰兒, 淋病可引起可能導致失明的新生兒眼部感染。布朗斯坦 (Braunstein), S.L.等人 *性接觸傳染病 (Sex. Transm. Dis.)* 2011; 38(5):385-394。雖然已使用眾多抗細菌劑來治療淋病, 但淋病雙球菌細菌已逐漸形成針對包含磺醯胺類 (sulfonamides)、青黴素類 (penicillins)、頭孢菌素類 (cephalosporins)、大環內酯類 (macrolides) 及四環素類 (tetracyclines) 在內的幾乎所有此等藥劑的高抗性率。參見例如圖 33: 淋球菌分離株監測計劃 (Gonococcal Isolate Surveillance

Project, GISP) -用以治療 GISP 參與者中淋病的藥物 (Drugs Used to Treat Gonorrhea Among GISP Participants), 1988-2010, 出處 : <http://www.cdc.gov/std/stats10/figures/33.htm>(最近一次造訪: 2014 年 3 月 11 日)。因而, 在全世界的大部分國家中, 一般不推薦將此等藥物用於淋病感染治療。

【0004】 包含氟喹諾酮類 (fluoroquinolones) 在內的喹諾酮類抗生素為廣效性抗生素, 其已頻繁地用於治療廣大範圍的嚴重細菌感染, 包含淋病。然而, 在 2007 年, CDC 更新了其性接觸傳染病治療準則 (Sexually Transmitted Disease Treatment Guidelines), 其中不推薦使用氟喹諾酮類來治療淋病。《*罹病率及死亡率週報* 2007 ; 56(14):332-336, 出處 : <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5614a3.htm> (最近一次造訪 : 2014 年 3 月 11 日); 坎波斯-奧特卡爾特 (Campos-Outcalt), D. *家庭實踐期刊* (*J. Family Practice*) 2007; 56(7):554-558, 出處 : <http://www.jfponline.com/pages.asp?aid=5147> (最近一次造訪 : 2014 年 3 月 11 日)。CDC 的改變起因於自全美國的公立治療中心所分離出的淋病當中, 針對喹諾酮類之抗性率逐漸增加。此意見適用於先前推薦的所有喹諾酮類, 包含氟喹諾酮類環丙沙星 (ciprofloxacin)、氧氟沙星 (ofloxacin) 及左氧氟沙星 (levofloxacin)。

【0005】 自 21 世紀早期以來, 亞洲、歐洲及目前的美國已報導了針對頭孢菌素類之抗性增長的跡象。柯卡爾迪 (Kirkcaldy), R.D. 等人 *最新感染性疾病報告* (*Curr. Infect. Dis. Rep.*) 2011; 13(2):196-204; 烏內莫 (Unemo), M. 等人 *抗微生物劑及化學療*

法 (*Antimicrob. Agents Chemother.*) 2012; 56(3):1273-1280; 罹病率及死亡率週報 2012; 61(31):590-594, 出處：<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6131a3.htm> (最近一次造訪：2014年3月11日)。值得注意的是，從2012年開始，CDC 由於細菌抗性進一步增長而不再推薦頭孢菌素類頭孢克肟 (cefixime)，其為針對淋病的最後口服藥物治療。「CDC 不再推薦口服藥物用於淋病治療 (CDC No Longer Recommends Oral Drug for Gonorrhea Treatment)」，CD 新聞稿 8月9日，2012，出處：<http://www.cdc.gov/nchhstp/newsroom/2012/GCTx-Guidelines-PressRelease.html> (最近一次造訪：2014年3月11日)；艾倫 (Allen), V.G.等人 *美國醫學會期刊*. 2013; 309(2):163-170。因此，目前 CDC 未推薦針對淋病的口服治療。由此使得頭孢菌素類頭孢曲松 (ceftriaxone) 作為針對大部分淋病病例的唯一有效治療，其必須在肌肉內投與。

【0006】 CDC 估計在不提供新抗生素的情況下，淋病感染率在2017年將增至 2,400,000 的發病率，以及超過 5,900,000 件新病例。CDC 亦預測健康影響及成本相應增加。舉例而言，由於淋病感染造成對其他感染（諸如 HIV、骨盆腔發炎疾病及由此引起之輸卵管因素不孕、附睪炎）的易感性增加，CDC 估計總直接醫療成本為 \$780,000,000，對於非西班牙裔的黑人及與同性性交的男性影響最大。

【0007】 淋病雙球菌出現敏感性降低及針對「最後一線 (last-line)」頭孢菌素類之抗性，以及長期存在對青黴素類、磺醯胺類、四環素類及最近的喹諾酮類及大環內酯類的抗性高流行率

是令人擔憂的原因。在當前治療選擇有限的現實下，淋病有可能變得無法治療，特別是在亦具有淋球菌感染高負荷的背景下。此等感染以及殘疾調整生命年數（disability adjusted life years）的財務成本極高，且增加了不安全性交所導致的全球健康負擔。

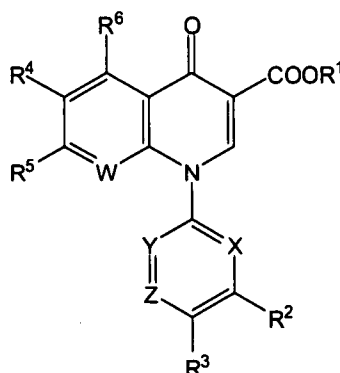
【0008】 因此，存在對於使用不誘發抗性的藥劑治療淋病的新方法的需要。

【發明內容】

【0009】 本發明大體上關於使用喹諾酮類抗生素治療淋病感染的方法。

【0010】 在一個態樣中，本文揭露治療有需要患者的淋病雙球菌感染的方法，所述方法包括投與在其他情況下對於治療所述感染有禁忌(contraindicated)的抗生素化合物的治療有效量。

【0011】 在另一態樣中，本文揭露治療有需要患者的淋病雙球菌感染的方法，所述方法包括投與具有下式的喹諾酮類羧酸化合物的治療有效量：



其中 R¹ 表示氫原子或羧基保護基；R² 表示羥基、低碳烷氧基或經取代或未經取代之胺基；R³ 表示氫原子或鹵素原子；R⁴ 表示氫原子或鹵素原子；R⁵ 表示鹵素原子或視情況經取代的飽和環狀胺

基； R^6 表示氫原子、鹵素原子、硝基或視情況經保護的胺基；X、Y 及 Z 可能相同或不同且分別表示氮原子、 $-CH=$ 或 $-CR^7=$ （其中 R^7 表示低碳烷基、鹵素原子或氰基）；且 W 表示氮原子或 $-CR^8=$ （其中 R^8 表示氫原子、鹵素原子或低碳烷基）；或其藥用可接受鹽、酯、前驅藥物、多晶型物或溶劑合物。

【0012】 在另一態樣中，本文揭露治療有需要患者的淋病雙球菌感染的方法，方法包括投與德拉沙星或其藥用可接受鹽、酯、前驅藥物、多晶型物或溶劑合物的治療有效量。

【圖式簡單說明】

【0013】

圖 1 顯示阿奇黴素（azithromycin）、頭孢曲松、環丙沙星及德拉沙星（delafloxacin）的覆蓋率百分比對比最低抑制劑濃度（minimum inhibitor concentration, MIC）的圖表。

圖 2 顯示德拉沙星針對自 CDC 獲得的 116 株淋病雙球菌臨床分離株的活體外活性。

圖 3 顯示德拉沙星針對自 CDC 獲得的 101 株淋病雙球菌臨床分離株的活體外活性。

圖 4 顯示德拉沙星針對自 CDC 獲得的 101 株淋病雙球菌臨床分離株的活體外活性。

圖 5 顯示除了來自 CDC 的對照菌株以外，德拉沙星針對來自 CDC 的 93 株淋病雙球菌分離株的活體外活性。

【實施方式】

【0014】 除非另外定義，否則本文所用的所有技術及科學術語具有與本發明所屬領域中具通常知識者普遍理解的相同含義。雖然可依據本發明使用與本文所述的方法及材料類似或等效的方法及材料，但下文描述適合的方法及材料。本文提及的所有公開案、專利申請案、專利以及其他參考文獻均以引用的方式全部併入本文中。若出現矛盾，則將以本說明書（包含定義）為準。此外，所述材料、方法及實例僅為例示性的而非欲為限制性的。本發明的其他特徵及優點將以下文實施例與申請專利範圍加以說明而更明顯易懂。

【0015】 本發明部分地源自於以下發現，即某些喹諾酮類抗生素出乎意料地針對高抗性淋病感染維持優良效能。舉例而言，已發現氟喹諾酮類的德拉沙星在治療對其他抗生素具有抗性的淋病感染方面高度有效，所述其他抗生素包含其他氟喹諾酮類，諸如環丙沙星、氧氟沙星及左氧氟沙星。此外，已發現德拉沙星針對多重抗藥性淋病球菌感染的活性約為其他喹諾酮類化合物的 64 倍。

【0016】 儘管淋病細菌針對包含喹諾酮類在內的抗生素抗性增長，從而使得 CDC 不推薦使用所述抗生素，但已發現某些喹諾酮類抗生素雖然有禁忌但亦適用於治療此等感染。因此此等化合物提供了用於治療淋病的抗微生物劑庫減縮問題的解決方案。在德拉沙星的案例中，此問題由可以靜脈內及口服兩種劑型投與的化合物解決。與需要靜脈內投與的建議現有淋病治療相比，口服劑型提供若干優點。患者可在臨床背景範圍之外，更便利的以口服劑型治療。口服給藥提高患者順應性。此外，由於淋病必然感染兩個人，而提供新口服淋病治療可更容易地治療兩個性伴侶，以

助於預防未經治療的受感染伴侶散佈疾病。

A. 定義

【0017】 本文中引用之任何公開案的內容均以引用的方式併入。

【0018】 除非上下文另外明確規定，否則本說明書中之單數形式亦包含複數。除非另外定義，否則本文所用的所有技術及科學術語均具有與本發明所屬領域中具通常知識者普遍理解的相同含義。若出現矛盾，則將以本說明書為準。

【0019】 貫穿整篇描述，若組合物被描述為具有、包含或包括特定成份，則預期組合物亦基本上由所述成份組成或由所述成份組成。類似地，若方法或製程被描述為具有、包含或包括特定製程步驟，則所述製程亦基本上由所述處理步驟組成或由所述處理步驟組成。此外，應瞭解步驟次序或執行某些動作的次序不重要，只要本發明保持可行即可。此外，可同時進行兩個或兩個以上的步驟或動作。

【0020】 本文所用之術語「治療有效量」是指向患者投與時，使患者產生可辨別的生理作用的化合物量。

【0021】 一或多種所揭露化合物可併入藥用組合物或藥劑。所揭露化合物可藉由多種已知方法投與，包含例如經口、直腸或藉由非經腸途徑（例如靜脈內途徑、經鼻途徑或局部途徑）。化合物之投與形式將由投藥途徑決定。此類形式包含但不限於膠囊及錠劑調配物（用於經口及直腸投與）、液體調配物（用於經口、靜脈內、肌肉內、皮下、眼部、鼻內、基於吸入及經皮投與）及緩慢釋放微載體（用於直腸、肌肉內或靜脈內投與）。藥用組合物或藥劑亦可含有藥用可接受媒介物、稀釋劑、賦形劑或載劑及視情況選用

之佐劑、調味劑、著色劑、濕潤劑、乳化劑、pH 緩衝劑及防腐劑。一些適合的藥用可接受媒介物包含（例如）生理食鹽水、無菌水、林格氏溶液（Ringer's solution）及等張氯化鈉溶液。活性成分的特定劑量水準將視許多因素而定，包含（例如）特定製劑的生物活性、所治療患者的年齡、體重、性別及總體健康狀況。

【0022】 如本文所用之術語「藥用可接受」是指在可靠醫學判斷範疇內，適於與人類及動物的組織接觸使用而無過度毒性、刺激、過敏反應或其他問題或併發症，並且與合理之效益/風險比相稱的化合物、物質、組合物和/或劑型。

【0023】 術語「副作用」、「不良事件」及「不良作用」在本文中可互換地使用且是指患者出現不應有的生理作用。

【0024】 如本文所用的術語「患者」是指欲用本文所揭露方法治療的人類或動物。

【0025】 如本文所用的短語「藥用可接受」是指在可靠醫學判斷範疇內，適於與人類及動物的組織接觸使用而無過度毒性、刺激、過敏反應或其他問題或併發症，且與合理之效益/風險比相稱的化合物、物質、組合物、載劑及/或劑型。

【0026】 如本文所用的「藥用可接受的鹽」是指所揭露化合物的衍生物，其中母體化合物藉由製備其酸鹽或鹼鹽而改質。藥用可接受的鹽的實例包括但不限於鹼性殘基（諸如胺）的無機酸鹽或有機酸鹽、酸性殘基（諸如羧酸）的鹼金屬鹽或有機鹽及類似物。藥用可接受的鹽包括例如由無毒無機酸或有機酸所形成的母體化合物的習知無毒鹽或四級銨鹽。舉例而言，此類習知無毒鹽包含（但不限於）來源於選自以下之無機酸及有機酸的鹽：2-乙醯氧基

苯甲酸(2-acetoxybenzoic acid)、2-羥基乙烷磺酸(2-hydroxyethane sulfonic acid)、乙酸(acetic acid)、抗壞血酸(ascorbic acid)、苯磺酸(benzene sulfonic acid)、苯甲酸(benzoic acid)、重碳酸(bicarbonic acid)、碳酸(carbonic acid)、檸檬酸(citric acid)、依地酸(edetic acid)、乙烷二磺酸(ethane disulfonic acid)、乙烷磺酸(ethane sulfonic acid)、反丁烯二酸(fumaric acid)、葡萄糖甲酸(glucoheptonic acid)、葡萄糖酸(gluconic acid)、麩胺酸(glutamic acid)、乙醇酸(glycolic acid)、乙醇醯基對氨基苯砷酸(glycollyarsanilic acid)、己基間苯二酚酸(hexylresorcinic acid)、海巴明酸(hydrabamic acid)、氫溴酸(hydrobromic acid)、鹽酸(hydrochloric acid)、氫碘酸(hydroiodic acid)、羥基順丁烯二酸(hydroxymaleic acid)、羥基萘甲酸(hydroxynaphthoic acid)、羥乙基磺酸(isethionic acid)、乳酸(lactic acid)、乳糖酸(lactobionic acid)、月桂基磺酸(lauryl sulfonic acid)、順丁烯二酸(maleic acid)、蘋果酸(malic acid)、扁桃酸(mandelic acid)、甲烷磺酸(methane sulfonic acid)、萘磺酸(napsylic acid)、硝酸(nitric acid)、草酸(oxalic acid)、雙羥萘酸(pamoic acid)、泛酸(pantothenic acid)、苯乙酸(phenylacetic acid)、磷酸(phosphoric acid)、聚半乳糖醛酸(polygalacturonic acid)、丙酸(propionic acid)、水楊酸(salicylic acid)、硬脂酸(stearic acid)、亞乙酸(subacetic acid)、丁二酸(succinic acid)、胺磺酸(sulfamic acid)、對氨基苯磺酸(sulfanilic acid)、硫酸(sulfuric acid)、丹寧酸(tannic acid)、酒石酸(tartaric acid)、甲苯磺酸(toluen sulfonic acid)及通常存在之胺酸(amine acids)，例如甘胺酸(glycine)、丙胺酸(alanine)、苯丙胺酸(phenylalanine)、精胺酸(arginine)等。

【0027】 本發明的藥用可接受的鹽可藉由習知化學方法自含有

鹼性或酸性部分(moiety)的母體化合物合成。一般而言，此類鹽可藉由使此等化合物的游離酸或游離鹼形式與化學計算量的合適鹼或酸在水中或在有機溶劑中或在兩者之混合物中反應來製備。在一個實施例中，非水介質（例如乙醚、乙酸乙酯、乙醇、異丙醇或乙腈）適用於形成本發明化合物的鹽。適合的鹽的清單見於雷明頓藥物科學(*Remington's Pharmaceutical Sciences*)，第 18 版(馬克出版社 (Mack Publishing Company)，1990) 中。舉例而言，鹽可包含但不限於含有脂族胺的本發明化合物、含有羥胺的本發明化合物及含有亞胺的本發明化合物的鹽酸鹽及乙酸鹽。

【0028】 此外，本發明化合物（例如所述化合物之鹽）可以水合或未水合（無水）形式存在或以與其他溶劑分子的溶劑合物形式存在。水合物的非限制性實例包含單水合物、二水合物等。溶劑合物的非限制性實例包含乙醇溶劑合物、丙酮溶劑合物等。

【0029】 如本文所用的「藥用可接受的酯」是指所揭露化合物的衍生物，其中母體化合物經羧酸的醇酯或醇的羧酸酯改質。本發明化合物亦可製備為酯，例如藥用可接受的酯。舉例而言，化合物中的羧酸官能基可被轉化為其相應酯，例如甲基酯、乙基酯或其他酯。此外，化合物中的醇基可被轉化為其相應酯，例如乙酸酯、丙酸酯或其他酯。

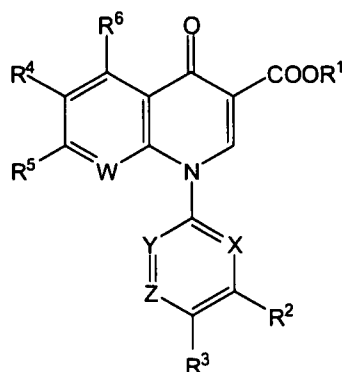
【0030】 如本文所用的術語「單位劑量」意謂企圖整體投與的藥用組合物的單次劑量。單位劑量為用於投與預先量定量的藥物活性劑的便利形式。

【0031】 如本文所用的術語「淋病」是指由淋病雙球菌所引起的感染，且包含（但不限於）子宮頸感染、尿道感染、直腸感染及

咽部感染、多重抗藥性感染以及非複雜性感染與複雜性感染。

【0032】 在一些實施例中，本發明的組合物包括喹諾酮類羧酸化合物或其任何其他藥用可接受的鹽、酯、前驅藥物、多晶型物或溶劑合物作為抗微生物化合物。喹諾酮類羧酸化合物或者被稱為吡啶酮類羧酸或吡啶酮類羧酸衍生物。如本文所用之術語「喹諾酮類羧酸化合物」包含適用於本文中的喹諾酮類羧酸化合物或其任何其他藥用可接受的鹽、酯、前驅藥物、多晶型物或溶劑合物，其（包含其合成、調配及用途）描述於以下專利中：2000年12月5日頒予矢崎(Yazaki)等人的美國專利第6,156,903號及其2001年11月13日及2001年12月11日的修訂證書；2000年10月17日頒予矢崎等人的美國專利第6,133,284號；1999年12月7日頒予矢崎等人的美國專利第5,998,436號及其2001年1月23日、2001年10月30日及2002年12月17日的修訂證書；2006年10月19日公開的阿博特實驗室(Abbott Laboratories)的PCT申請案第WO 2006/110815號；2006年4月20日公開的阿博特實驗室之PCT申請案第WO 2006/042034號；2006年2月9日公開的阿博特實驗室的PCT申請案第WO 2006/015194號；2001年5月17日公開的湧永製藥株式會社(Wakunaga Pharmaceutical Co., Ltd.)的PCT申請案第WO 01/34595號；及1997年3月27日公開的湧永製藥株式會社的PCT申請案第WO 97/11068號，上述所有專利均以引用的方式全部併入本文中。

【0033】 在一些實施例中，本文揭露之喹諾酮類羧酸化合物包含對應於以下結構的化合物：

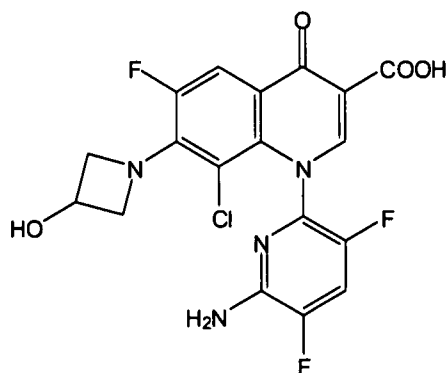


其中 R^1 表示氫原子或羧基保護基； R^2 表示羥基、低碳烷氧基或經取代或未經取代之胺基； R^3 表示氫原子或鹵素原子； R^4 表示氫原子或鹵素原子； R^5 表示鹵素原子或視情況經取代的飽和環狀胺基； R^6 表示氫原子、鹵素原子、硝基或視情況經保護的胺基；X、Y 及 Z 可能相同或不同且分別表示氮原子、 $-\text{CH}=\text{}$ 或 $-\text{CR}^7=\text{}$ （其中 R^7 表示低碳烷基、鹵素原子或氫基）；且 W 表示氮原子或 $-\text{CR}^8=\text{}$ （其中 R^8 表示氫原子、鹵素原子或低碳烷基）；或其藥用可接受的鹽或酯。

【0034】 在一些實施例中，X、Y 及 Z 中的至少一者表示氮原子。

【0035】 在一些實施例中，當 R^1 表示氫原子， R^2 表示胺基， R^3 及 R^4 表示氟原子， R^6 表示氫原子，X 表示氮原子，Y 表示 $-\text{CR}^7=\text{}$ （其中 R^7 表示氟原子），Z 表示 $-\text{CH}=\text{}$ ，且 W 為 $-\text{CR}^8=\text{}$ （其中 R^8 表示氮原子）時， R^5 不為 3-羥基氮雜環丁烷-1-基。

【0036】 在其他實施例中，本文揭露之組合物包括對應於以下化合物（A）的喹諾酮類羧酸衍生物，



(A)

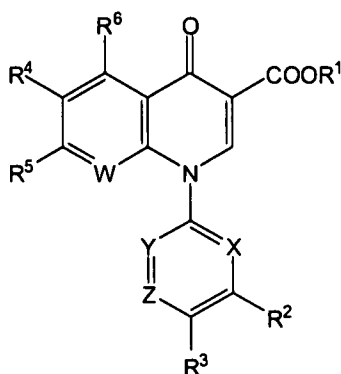
或其藥用可接受的鹽或酯。在其他實施例中，本文揭露的組合物包括喹諾酮類羧酸衍生物 1-脫氧-1-(甲胺基)-D-葡萄糖醇、1-(6-胺基-3,5-二氟-2-吡啶基)-8-氮-6-氟-1,4-二氫-7-(3-羥基-1-氮雜環丁烷基)-4-側氧基-3-喹啉甲酸酯。在其他實施例中，本文揭露的組合物包括喹諾酮類羧酸 1-脫氧-1-(甲胺基)-D-葡萄糖醇、1-(6-胺基-3,5-二氟-2-吡啶基)-8-氮-6-氟-1,4-二氫-7-(3-羥基-1-氮雜環丁烷基)-4-側氧基-3-喹啉甲酸酯的結晶形式。在其他實施例中，本文揭露的組合物包括喹諾酮類羧酸 1-脫氧-1-(甲胺基)-D-葡萄糖醇、1-(6-胺基-3,5-二氟-2-吡啶基)-8-氮-6-氟-1,4-二氫-7-(3-羥基-1-氮雜環丁烷基)-4-側氧基-3-喹啉甲酸酯三水合物。在其他實施例中，本文揭露之組合物包括喹諾酮類羧酸 1-脫氧-1-(甲胺基)-D-葡萄糖醇、1-(6-胺基-3,5-二氟-2-吡啶基)-8-氮-6-氟-1,4-二氫-7-(3-羥基-1-氮雜環丁烷基)-4-側氧基-3-喹啉甲酸酯三水合物的結晶形式。本文所用的術語「德拉沙星」包含所有上述形式，包含其任何其他藥用可接受的鹽、酯、前驅藥物、多晶型物或溶劑合物，包含國際專利申請案公開案第 WO 2010/056872 號中所揭露者，所述公開案的內容以引用的方式全部併入本文中。

B. 實施例

【0037】 本發明大體上關於使用喹諾酮類抗生素治療淋病感染的方法。

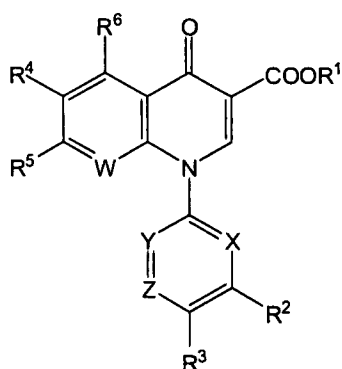
【0038】 本發明大體上關於治療有需要患者的淋病雙球菌感染的方法，所述方法包括投與在其他情況下對於治療所述感染有禁忌的抗生素化合物的治療有效量。在一些實施例中，所述抗生素

化合物為具有下式的喹諾酮類羧酸化合物：



其中 R^1 表示氫原子或羧基保護基； R^2 表示羥基、低碳烷氧基或經取代或未經取代的胺基； R^3 表示氫原子或鹵素原子； R^4 表示氫原子或鹵素原子； R^5 表示鹵素原子或視情況經取代的飽和環狀胺基； R^6 表示氫原子、鹵素原子、硝基或視情況經保護的胺基；X、Y 及 Z 可能相同或不同且分別表示氮原子、 $-CH=$ 或 $-CR^7=$ （其中 R^7 表示低碳烷基、鹵素原子或氰基）；且 W 表示氮原子或 $-CR^8=$ （其中 R^8 表示氫原子、鹵素原子或低碳烷基）；或其藥用可接受的鹽、酯、前驅藥物、多晶型物或溶劑合物。在一些實施例中，X、Y 及 Z 中的至少一者表示喹諾酮類羧酸化合物中的氮原子。在一些實施例中，當 R^1 表示氫原子， R^2 表示胺基， R^3 及 R^4 表示氟原子， R^6 表示氫原子，X 表示氮原子，Y 表示 $-CR^7=$ （其中 R^7 表示氟原子），Z 表示 $-CH=$ ，且 W 為 $-CR^8=$ （其中 R^8 表示氫原子）時， R^5 不為所述喹諾酮類羧酸化合物中的 3-羥基氮雜環丁烷-1-基。

【0039】 在另一態樣中，本文揭露治療有需要患者的淋病雙球菌感染的方法，所述方法包括投與具有下式的喹諾酮類羧酸化合物的治療有效量：



其中 R^1 表示氫原子或羧基保護基； R^2 表示羥基、低碳烷氧基或經取代或未經取代的胺基； R^3 表示氫原子或鹵素原子； R^4 表示氫原子或鹵素原子； R^5 表示鹵素原子或視情況經取代的飽和環狀胺基； R^6 表示氫原子、鹵素原子、硝基或視情況經保護的胺基；X、Y 及 Z 可能相同或不同且分別表示氮原子、 $-CH=$ 或 $-CR^7=$ （其中 R^7 表示低碳烷基、鹵素原子或氰基）；且 W 表示氮原子或 $-CR^8=$ （其中 R^8 表示氫原子、鹵素原子或低碳烷基）；或其藥用可接受的鹽、酯、前驅藥物、多晶型物或溶劑合物。在一些實施例中，X、Y 及 Z 中的至少一者表示喹諾酮類羧酸化合物中的氮原子。在一些實施例中，當 R^1 表示氫原子， R^2 表示胺基， R^3 及 R^4 表示氟原子， R^6 表示氫原子，X 表示氮原子，Y 表示 $-CR^7=$ （其中 R^7 表示氟原子），Z 表示 $-CH=$ ，且 W 為 $-CR^8=$ （其中 R^8 表示氮原子）時， R^5 不為所述喹諾酮類羧酸化合物中的 3-羥基氮雜環丁烷-1-基。

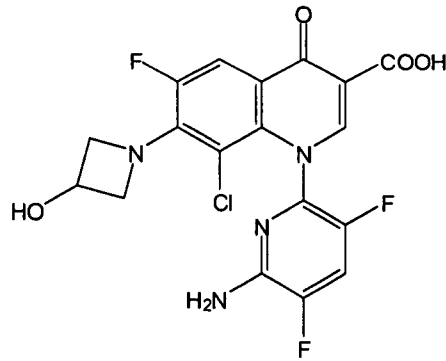
【0040】 在一些實施例中，所述喹諾酮類羧酸化合物由下述者組成的族群中選出：巴洛沙星 (balofloxacin)、西諾沙星 (cinoxacin)、環丙沙星、克林沙星 (clinafloxacin)、德拉沙星、依諾沙星 (enoxacin)、氟羅沙星 (fleroxacin)、加雷沙星 (garenoxacin)、加替沙星 (gatifloxacin)、吉米沙星 (gemifloxacin)、格帕沙星 (grepafloxacin)、左氧氟沙星、洛美沙星 (lomefloxacin)、莫西沙

星 (moxifloxacin)、那氟沙星 (nadifloxacin)、萘啶酸 (nalidixic acid)、諾氟沙星 (norfloxacin)、氧氟沙星、奧索利酸 (oxolinic acid)、帕珠沙星 (pazufloxacin)、培氟沙星 (pefloxacin)、吡咯米酸 (piromidic acid)、吡哌酸 (pipemidic acid)、普盧利沙星 (prulifloxacin)、囉索沙星 (rosoxacin)、蘆氟沙星 (rufloxacin)、西他沙星 (sitafloxacin)、司帕沙星 (sparfloxacin)、替馬沙星 (temafloxacin)、托氟沙星 (tosufloxacin)、曲伐沙星 (trovafloxacin) 及 DK-507k，或其藥用可接受的鹽、酯、前驅藥物、多晶型物或溶劑合物。

【0041】 在一些實施例中，所述喹諾酮類羧酸化合物由下述者組成的族群中選出：巴洛沙星、環丙沙星、克林沙星、德拉沙星、依諾沙星、氟羅沙星、加雷沙星、吉米沙星、格帕沙星、左氧氟沙星、洛美沙星、莫西沙星、那氟沙星、諾氟沙星、氧氟沙星、帕珠沙星、培氟沙星、普盧利沙星、蘆氟沙星、西他沙星、司帕沙星、替馬沙星、托氟沙星、曲伐沙星及 DK-507k，或其藥用可接受的鹽、酯、前驅藥物、多晶型物或溶劑合物。

【0042】 在一些實施例中，其中所述喹諾酮類羧酸化合物為德拉沙星，或其藥用可接受的鹽、酯、前驅藥物、多晶型物或溶劑合物。

【0043】 在其他實施例中，所述喹諾酮類羧酸化合物具有下式：



或其藥用可接受的鹽、酯、前驅藥物、多晶型物或溶劑合物。

【0044】 在另一態樣中，本文揭露治療有需要患者的淋病雙球菌感染的方法，所述方法包括投與德拉沙星或其藥用可接受之鹽、酯、前驅藥物、多晶型物或溶劑合物的治療有效量。在一些實施例中，德拉沙星為德拉沙星葡甲胺（delafloxacin meglumine）。在其他實施例中，德拉沙星為德拉沙星葡甲胺三水合物。在一些實施例中，德拉沙星為德拉沙星葡甲胺無水物。

【0045】 在本文揭露之一些實施例中，其中所述化合物是以口服劑型投與。

【0046】 在一些實施例中，所述化合物是靜脈內投與。

【0047】 在一些實施例中，所述化合物是以注射形式投與。

【0048】 在一些實施例中，所述化合物是以單次劑量投與。

【0049】 在一些實施例中，所述化合物以兩次劑量投與。

【0050】 在一些實施例中，所述兩次劑量是在 24 小時之內投與。

【0051】 在一些實施例中，所述化合物的劑量為每單位劑量約 200 毫克至約 600 毫克。

【0052】 在一些實施例中，所述劑量為每單位劑量約 200 毫克。

【0053】 在一些實施例中，所述劑量為每單位劑量約 250 毫克。

【0054】 在一些實施例中，所述劑量為每單位劑量約 300 毫克。

【0055】 在一些實施例中，所述劑量為每單位劑量約 350 毫克。

【0056】 在一些實施例中，所述劑量為每單位劑量約 400 毫克。

【0057】 在一些實施例中，所述劑量為每單位劑量約 450 毫克。

【0058】 在一些實施例中，所述劑量為每單位劑量約 500 毫克。

【0059】 在一些實施例中，所述劑量為每單位劑量約 550 毫克。

【0060】 在一些實施例中，所述劑量為每單位劑量約 600 毫克。

C. 圖式詳細說明

【0061】 圖 1 顯示阿奇黴素、頭孢曲松、環丙沙星及德拉沙星的覆蓋率百分比對比最低抑制劑濃度（MIC）的圖表。

【0062】 圖 2 顯示德拉沙星針對自 CDC 獲得的 116 株淋病雙球菌臨床分離株的活體外活性。此等分離株是在 2005 年期間自沿美國本土（continental United States）的西海岸及得克薩斯州之達拉斯（Dallas, Texas）的臨床中心收集而來。所測試的分離株中有約 35% 對青黴素、觀黴素（spectinomycin）、四環素及環丙沙星具有抗性。德拉沙星針對此組臨床分離株的 MIC₉₀（0.06 微克/毫升）比環丙沙星低約 250 倍，表明德拉沙星將適用於對抗當前全國市中心對喹諾酮類具有抗性的淋病雙球菌感染增加的情形。

【0063】 圖 3 顯示德拉沙星針對自 CDC 獲得的 101 株淋病雙球菌臨床分離株的活體外活性。圖 3 彙總來自疾病控制中心（CDC）所執行的測試德拉沙星針對來自全美國範圍內 101 株淋病雙球菌分離株組的第二項敏感性研究數據。所測試的分離株中有 70% 對環丙沙星具有抗性（一些在 *gyrA* 及 *parC* 中具有規定的突變）。數據顯示德拉沙星亦維持針對此高抗性菌株組的優良效能。

【0064】 圖 4 顯示德拉沙星針對自 CDC 獲得的 101 株淋病雙球

菌臨床分離株的活體外活性。雖然所測試的分離株中超過 70%對環丙沙星具有抗性，但發現所測試的分離株中 100%對德拉沙星敏感。

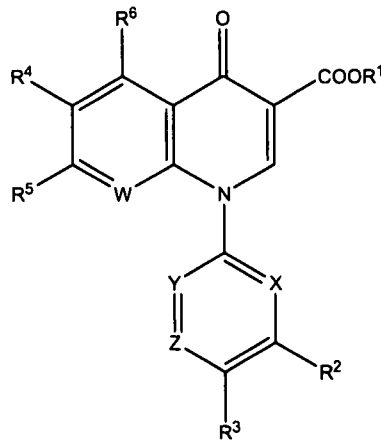
【0065】 圖 5 顯示德拉沙星及 10 種其他藥劑針對除了來自 CDC 的對照菌株以外的 93 株淋病雙球菌分離株的活體外抗微生物活性。德拉沙星顯示針對此組生物體的穩固活性，MIC₉₀ 為 0.06 微克/毫升-0.25 微克/毫升。此外，德拉沙星的 MIC₉₀ 比環丙沙星的 MIC₉₀ 低超過 250 倍。

喹諾酮類及氟喹諾酮類

【0066】 適用於本文的喹諾酮類衍生物（諸如吡啶酮類羧酸衍生物）（包含其合成、調配及用途）描述於以下專利中：2000 年 12 月 5 日頒予矢崎等人的美國專利第 6,156,903 號及其 2001 年 12 月 11 日的修訂證書；2000 年 10 月 17 日頒予矢崎等人的美國專利第 6,133,284 號；1999 年 12 月 7 日頒予矢崎等人的美國專利第 5,998,436 號及其 2001 年 1 月 23 日及 2002 年 12 月 17 日的修訂證書；2006 年 4 月 20 日公開的阿博特實驗室的 PCT 申請案第 WO 2006/042034 號；2006 年 2 月 9 日公開的阿博特實驗室的 PCT 申請案第 WO 2006/015194 號；2001 年 5 月 17 日公開的湧永製藥株式會社的 PCT 申請案第 WO 01/34595 號；及 1997 年 3 月 27 日公開的湧永製藥株式會社的 PCT 申請案第 WO 97/11068 號。

【0067】 本發明的方法、組合物及用途的喹諾酮類羧酸衍生物包含對應於以下結構的化合物（喹諾酮類羧酸衍生物 1）：

【0068】 喹諾酮類羧酸衍生物 1



其中 R^1 表示氫原子或羧基保護基； R^2 表示羥基、低碳烷氧基或經取代或未經取代的胺基； R^3 表示氫原子或鹵素原子； R^4 表示氫原子或鹵素原子； R^5 表示鹵素原子或視情況經取代的飽和環狀胺基； R^6 表示氫原子、鹵素原子、硝基或視情況經保護的胺基；X、Y 及 Z 可能相同或不同且分別表示氮原子、CH 或 CR^7 （其中 R^7 表示低碳烷基、鹵素原子或氰基），限制條件為 X、Y 及 Z 中的至少一者表示氮原子，且 W 表示氮原子或 CR^8 （其中 R^8 表示氫原子、鹵素原子或低碳烷基），且限制條件為當 R^1 表示氫原子， R^2 表示胺基， R^3 及 R^4 表示氟原子， R^6 表示氫原子，X 表示氮原子，Y 表示 CR^7 （其中 R^7 表示氟原子），Z 表示 CH，且 W 為 CR^8 （其中 R^8 表示氫原子）時， R^5 不為 3-羥基氮雜環丁烷-1-基；或其任何其他藥用可接受的鹽、酯、前驅藥物、多晶型物或溶劑合物。

【0069】 如以上段落中所述，當 R^1 為羧基保護基時，其可為任何相對容易裂解以產生相應游離羧基的任何羧酸酯殘基。例示性羧基保護基包含可藉由溫和條件下水解、催化還原及其他處理而消除的基團，諸如低碳烷基，諸如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、三級丁基、戊基、己基及庚基；低碳烯基，諸如乙烯基、烯丙基、1-丙烯基、丁烯基、戊烯基、己烯基及庚烯

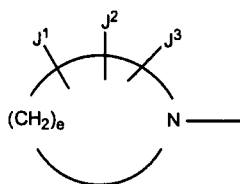
基；芳烷基，諸如苯甲基；及芳基，諸如苯基及萘基；及可容易地在體內消除的基團，諸如低碳烷醯氧基低碳烷基，諸如乙醯氧基甲基及特戊醯氧基甲基；低碳烷氧羰基氧基低碳烷基，諸如甲氧基羰基氧基甲基及 1-乙氧基羰基氧基乙基；低碳烷氧基甲基，諸如甲氧基甲基；內酯基，諸如酞基 (phthalidyl)；二低碳烷基胺基低碳烷基，諸如 1-二甲基胺基乙基；及(5-甲基-2-側氧基-1,3-間二氧雜環戊烯-4-基) 甲基。

【0070】 需注意的是，為方便起見，在本文中將定義與喹諾酮類羧酸衍生物（例如喹諾酮類羧酸衍生物 1）的化學結構相關的取代基 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、A、 J^1 、 J^2 、 J^3 、W、X、Y、Z、e、f 及 g，而未提到本發明其他化合物的其他取代基。

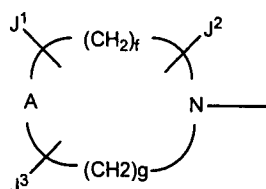
【0071】 在其他實施例中，本發明是有關於喹諾酮類羧酸衍生物 1 結構的喹諾酮類羧酸衍生物的方法、組合物或用途，其中 W 為 CR^8 ，其中 R^8 表示氫原子、鹵素原子或低碳烷基。

【0072】 在其他實施例中，本發明是有關於喹諾酮類羧酸衍生物 1 結構的喹諾酮類羧酸衍生物的方法、組合物或用途，其中 R^5 為由以下式 (a) 或 (b) 表示的基團：

(a)



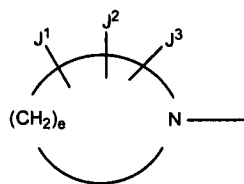
(b)



其中 A 表示氧原子、硫原子或 NR^9 (其中 R^9 表示氫原子或低碳烷基), e 表示 3 至 5 的數值, f 表示 1 至 3 的數值, g 表示 0 至 2 的數值, J^1 、 J^2 及 J^3 可能彼此相同或不同, 表示氫原子、羥基、低碳烷基、胺基、低級烷基、胺基、低級烷基胺基、低級烷基氧基或鹵素原子。

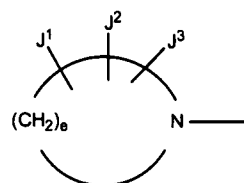
【0073】 在其他實施例中, 本發明是有關於喹諾酮類羧酸衍生物 1 結構的喹諾酮類羧酸衍生物的方法、組合物或用途, 其中 R^5 為由式 (a) 表示之基團。

(a)



【0074】 在其他實施例中, 本發明是有關於喹諾酮類羧酸衍生物 1 結構的喹諾酮類羧酸衍生物的方法、組合物或用途, 其中式 (a) 中的 e 為 3 或 4。

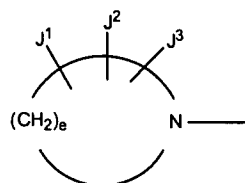
(a)



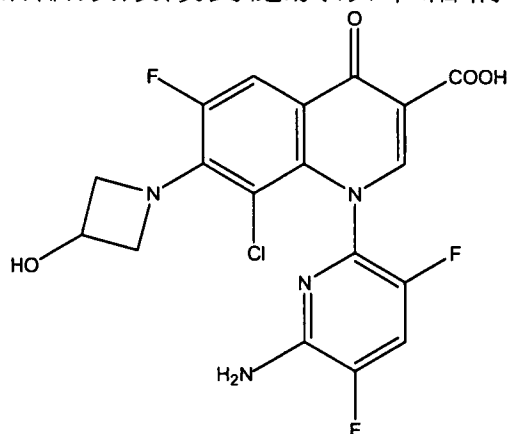
【0075】 在其他實施例中, 本發明是有關於喹諾酮類羧酸衍生物 1 結構的喹諾酮類羧酸衍生物的方法、組合物或用途, 其中 R^1 為氫原子; R^2 為胺基、低級烷基胺基或二低級烷基胺基; R^3 為鹵素原子; R^4 為鹵素原子; R^6 為氫原子; X 為氮原子; Y 及 Z 為 CH 或 CR^7 (其中 R^7 為低級烷基或鹵素原子); 且 W 為 CR^8 (其中 R^8 為鹵素原子或低級烷基)。

【0076】 在其他實施例中，本發明是有關於喹諾酮類羧酸衍生物 1 結構的喹諾酮類羧酸衍生物的方法、組合物或用途，其中 R^2 為胺基； R^3 為氟原子； R^4 為氟原子；Y 為 CF；Z 為 CH；W 為 CR^8 （其中 R^8 為氯原子、溴原子或甲基），且式（a）中的 e 為 3。

(a)



【0077】 在其他實施例中，本發明是有關於一種方法、組合物或用途，其中所述喹諾酮類羧酸對應於以下結構：



或其藥用可接受的鹽、酯、前驅藥物、多晶型物或溶劑合物。此前述喹諾酮類羧酸亦以公開揭露的代碼名稱 ABT-492 及 WQ 3034 為人所知，且亦以化學名稱 1-(6-胺基-3,5-二氟-2-吡啶基)-8-氯-6-氟-1,4-二氫-7-(3-羥基-1-氮雜環丁烷基)-4-側氧基-3-喹啉甲酸或 1-(6-胺基-3,5-二氟-2-吡啶基)-8-氯-6-氟-1,4-二氫-7-(3-羥基氮雜環丁烷-1-基)-4-側氧基-3-喹啉甲酸為人所知。所述化合物的此羧酸形式對應於 CAS 登記號 189279-58-1。國際專利申請公開案第 WO 2006/042034 號描述德拉沙星的葡甲胺鹽，無水及三水合物兩種形式。此外，WO 2006/042034 揭露此化合物的 D-葡萄糖醇鹽[D-

葡萄糖醇 1-(6-胺基-3,5-二氟-2-吡啶基)-8-氟-6-氟-1,4-二氫-7-(3-羥基-1-氮雜環丁烷基)-4-側氧基-3-喹啉甲酸酯 (鹽)]及此化合物的 D-葡萄糖醇鹽的三水合物[D-葡萄糖醇 1-(6-胺基-3,5-二氟-2-吡啶基)-8-氟-6-氟-1,4-二氫-7-(3-羥基-1-氮雜環丁烷基)-4-側氧基-3-喹啉甲酸酯三水合物 (鹽)]。所述 D-葡萄糖醇鹽及所述 D-葡萄糖醇鹽三水合物分別對應於 CAS 登記號 352458-37-8 及 883105-02-0。D-葡萄糖醇對應於 CAS 登記號 6284-40-8。WO 2006/042034 亦揭露當在約 25°C 下用 Cu-K α 輻射量測時，特徵為 WO 2006/042034 圖 1 中所示粉末繞射圖的 D-葡萄糖醇鹽的結晶形式，及當在約 25°C 下用 Cu-K α 輻射量測時，特徵為 WO 2006/042034 圖 2 中所示粉末繞射圖的 D-葡萄糖醇鹽三水合物的結晶形式。此等 D-葡萄糖醇鹽適用於本發明中。亦參見 A.R.海特 (Haight) 等人，「喹諾酮 ABT-492 的合成：結晶化達成最佳加工 (Synthesis of the Quinolone ABT-492 : Crystallizations for Optimal Processing)」，有機加工研究與開發 (Organic Process Research & Development) (2006), 10(4), 751-756。

【0078】適用於本文中之的其他喹諾酮類化合物包含 DK-507k、巴洛沙星 (以商標名或專有名稱 Baloxin 銷售)、西諾沙星 (以商標名或專有名稱 Cinobac 銷售)、環丙沙星 (以商標名或專有名稱 Baycip、Cetraxal、Ciflox、Cifran、Ciplox、Cyprobay、Quintor、Zoxan、Ciprobay、Cipro 及 Ciproxin 銷售)、克林沙星 (clinafloxacin)、依諾沙星 (以商標名或專有名稱 Enroxil 及 Penetrex 銷售)、氟羅沙星 (以商標名或專有名稱 Megalone 及 Roquinol 銷售)、加雷沙星、加替沙星 (以商標名或專有名稱 Tequin

銷售)、吉米沙星(以商標名或專有名稱 Factive 銷售)、格帕沙星(以商標名或專有名稱 Raxar 銷售)、左氧氟沙星(以商標名或專有名稱 Levaquin、Cravit 及 Tavanic 銷售)、洛美沙星(以商標名或專有名稱 Maxaquin 銷售)、莫西沙星(以商標名或專有名稱 Avelox 銷售)、那氟沙星、萘啶酸(以商標名或專有名稱 NegGam 及 Wintomylon 銷售)、諾氟沙星(以商標名或專有名稱 Lexinor、Noroxin、Quinabic、Amicrobin、Anquin、Baccidal、Barazan、Biofloxin、Floxenor、Fulgram、Norofin、Norxacin、Orixacin、Oroflox、Urinox、Zoroxin 及 Janacin 銷售)、氧氟沙星(以商標名或專有名稱 Floxin、Oxaldin 及 Tarivid 銷售)、奧索利酸(以商標名或專有名稱 Uroxin 銷售)、帕珠沙星(以商標名或專有名稱 Pasil 及 Pazucross 銷售)、培氟沙星(以商標名或專有名稱 Peflacin 銷售)、吡咯米酸(以商標名或專有名稱 Panacid 銷售)、吡哌酸(以商標名或專有名稱 Dolcol 銷售)、普盧利沙星(以商標名或專有名稱 Quisnon 銷售)、囉索沙星(以商標名或專有名稱 Eradacil 銷售)、蘆氟沙星(以商標名或專有名稱 Uroflox 銷售)、西他沙星(以商標名或專有名稱 Gracevit 銷售)、司帕沙星(以商標名或專有名稱 Zagam 銷售)、替馬沙星(以商標名或專有名稱 Omniflox 銷售)、托氟沙星(以商標名或專有名稱 Ozex 及 Tosacin 銷售)、曲伐沙星(以商標名或專有名稱 Trovan 銷售),或其藥用可接受的鹽、酯、前驅藥物、多晶型物或溶劑合物。適用於本文中的其他喹諾酮類化合物包含氟喹諾酮類,諸如 DK-507k、巴洛沙星、環丙沙星、克林沙星、德拉沙星、依諾沙星、氟羅沙星、加替沙星、吉米沙星、格帕沙星、左氧氟沙星、洛美沙星、莫西沙星、那氟沙星、

諾氟沙星、氧氟沙星、帕珠沙星、培氟沙星、普盧利沙星、蘆氟沙星、西他沙星、司帕沙星、替馬沙星、托氟沙星及曲伐沙星或其藥用可接受的鹽、酯、前驅藥物、多晶型物或溶劑合物。

【0079】 加雷沙星及其藥用可接受的鹽、酯、前驅藥物、多晶型物或溶劑合物可用於本發明的方法、組合物及用途中。加雷沙星亦稱為 1-環丙基-8-(二氟甲氧基)-7(1R)-(1-甲基-2,3-二氫-1H-5-異吡啶基)-4-側氧基-1,4-二氫-3-喹啉甲酸甲烷磺酸鹽單水合物，且由公開揭露的代碼名稱 T-3811 及 BM 284756 爲人所知。參見 M.高田 (Takahata) 等人，「一種新穎的 Des-F(6)-喹諾酮 T-3811ME 的活體外及活體內抗微生物活性 (In Vitro and In Vivo Antimicrobial Activities of T-3811ME, a Novel Des-F(6)-Quinolone)」，抗微生物劑及化學療法 (Antimicrobial Agents and Chemotherapy) 第 43 卷，第 5 期，第 1077-1084 頁(1999)；2000 年 2 月 15 日頒予托多(ToDo) 等人的美國專利第 6,025,370 號；及 1999 年 8 月 10 日頒予托多等人的美國專利 5,935,952 及其 2000 年 12 月 5 日的修訂證書。

【0080】 加替沙星及其藥用可接受的鹽、酯、前驅藥物、多晶型物或溶劑合物可用於本發明的方法、組合物及用途中。加替沙星以商標名或專有名稱 Tequin 銷售。參見 2003 年 7 月 8 日頒予拉加萬 (Raghavan) 等人的美國專利第 6,589,955 B2 號；1999 年 3 月 9 日頒予松本 (Matsumoto) 等人的美國專利第 5,880,283 號；及 1990 年 12 月 25 日頒予增沢 (Masuzawa) 等人的美國專利第 4,980,470 號及其 1992 年 8 月 11 日的修訂證書。

【0081】 吉米沙星及其藥用可接受的鹽、酯、前驅藥物、多晶型物或溶劑合物可用於本發明的方法、組合物及用途中。吉米沙星

以商標名或專有名稱 Factive 銷售。參見 2004 年 10 月 12 日頒予阿佩爾鮑姆(Appelbaum)等人的美國專利第 6,803,376 B1 號；2004 年 4 月 20 日頒予金姆(Kim)等人的美國專利第 6,723,734 B2 號；2002 年 9 月 24 日頒予西特倫(Citron)等人的美國專利第 6,455,540 B1 號；2002 年 1 月 22 日頒予杜布瓦(Dubois)等人的美國專利第 6,340,689 B1 號及其 2002 年 6 月 18 日的修訂證書；2001 年 12 月 18 日頒予西特倫等人的美國專利第 6,331,550 B1 號；2001 年 7 月 17 日頒予克雷布(Crabb)等人的美國專利第 6,262,071 B1 號；1999 年 10 月 5 日頒予洪(Hong)等人的美國專利第 5,962,468 號及其 2000 年 5 月 9 日的修訂證書；1998 年 7 月 7 日頒予洪等人的美國專利第 5,776,944 號；及 1997 年 5 月 27 日頒予洪等人的美國專利第 5,633,262 號。

【0082】 左氧氟沙星及其藥用可接受的鹽、酯、前驅藥物、多晶型物或溶劑合物可用於本發明的方法、組合物及用途中。左氧氟沙星以商標名或專有名稱 Levaquin、Cravit 及 Tavanic 銷售。參見 1991 年 10 月 1 日頒予早川(Hayakawa)等人的美國專利第 5,053,407 號及其 1994 年 9 月 27 日的修訂證書。

【0083】 莫西沙星及其藥用可接受的鹽、酯、前驅藥物、多晶型物或溶劑合物可用於本發明的方法、組合物及用途中。莫西沙星以商標名或專有名稱 Avelox 銷售。參見 1998 年 12 月 15 日頒予格魯嫩貝格(Grunenber)等人的美國專利第 5,849,752 號；1997 年 3 月 4 日頒予彼得森(Petersen)等人的美國專利第 5,607,942 號；及 1991 年 2 月 5 日頒予彼得森等人的美國專利第 4,990,517 號及其 1995 年 4 月 25 日的修訂證書。

給藥

【0084】 此等調配物適用於向患者以輸注或團注 (bolus) 諸如注射經口或靜脈內投與，用於治療、預防或降低淋病雙球菌感染的風險。

【0085】 活性化合物的劑量及投藥模式 (例如經口或注射) 將視預期患者或個體而定。給藥策略於 L.S.古德曼 (Goodman) 等人，*治療學的藥理學基礎 (The Pharmacological Basis of Therapeutics)*，201-26(第 5 版 1975) 中揭露，其全部內容全部併入本文中。

【0086】 組合物可以單位劑型調配，以便於投藥及劑量均一。單位劑型是指適合用作待治療個體的單次劑量的物理離散單位；各單位含有經計算可與所需藥用載體產生所需治療作用的預定量的活性化合物。本發明的單位劑型規格由下述者規定且直接視其而定：活性化合物的獨特特徵及欲實現的治療作用；及混配此種活性化合物用於個體治療領域中的固有限制。此外，可藉由週期性注射藥團 (bolus) 進行投藥，或可藉由外部儲集器 (例如靜脈注射袋) 進行靜脈內投藥而變得較為連續。

【0087】 結合本發明方法，可考慮藥物基因體學 (pharmacogenomics) (即，個體基因型與個體對外來化合物或藥物反應之間的關係研究)。透過改變藥理學活性藥物的劑量與血液濃度之間的關係，治療劑代謝的差異可導致嚴重毒性或治療失敗。因此，醫師或臨床醫師可考慮應用從相關藥物基因體學研究中獲得的知識來決定是否投與藥物以及調整用所述藥物治療的劑量及/或治療方案。

【0088】 向患者投與的量將可能取決於諸如以下變數：患者的整

體健康狀態、所傳遞化合物的相關生物功效、藥物調配物、調配物中賦形劑的存在及類型、投藥途徑，以及待治療、預防或降低風險的感染。此外，應瞭解可增加所投與的初始劑量超過上限水平，以便快速地實現所需血液含量或組織含量，或初始劑量可小於最佳劑量。

【0089】 在一些實施例中，活性化合物的劑量包括每劑量或每單位劑型約 0.1 毫克化合物至約 1500 毫克化合物。在一些實施例中，活性化合物的劑量選自約 25 毫克、約 50 毫克、約 75 毫克、約 100 毫克、約 125 毫克、約 150 毫克、約 175 毫克、約 200 毫克、約 225 毫克、約 250 毫克、約 275 毫克、約 300 毫克、約 325 毫克、約 350 毫克、約 375 毫克、約 400 毫克、約 425 毫克、約 450 毫克、約 475 毫克、約 500 毫克、約 525 毫克、約 550 毫克、約 575 毫克、約 600 毫克、約 625 毫克、約 650 毫克、約 675 毫克、約 700 毫克、約 725 毫克、約 750 毫克、約 775 毫克、約 800 毫克、約 825 毫克、約 850 毫克、約 875 毫克、約 900 毫克、約 925 毫克、約 950 毫克、約 975 毫克、約 1000 毫克、約 1025 毫克、約 1050 毫克、約 1075 毫克、約 1100 毫克、約 1125 毫克、約 1150 毫克、約 1175 毫克、約 1200 毫克、約 1225 毫克、約 1250 毫克、約 1275 毫克、約 1300 毫克、約 1325 毫克、約 1350 毫克、約 1375 毫克、約 1400 毫克、約 1425 毫克、約 1450 毫克、約 1475 毫克及約 1500 毫克。單次劑量組合物含有此等量。其他劑量含有其多倍劑量（雙倍劑量、三倍劑量）以及分劑量（submultiple）（半劑量、四分之一劑量）或其多倍劑量與分劑量的組合。活性藥物的兩次劑量是在 24 小時之內投與。

【0090】 如於本領域中具通常知識者所瞭解，一般而言，當針對醫藥活性劑描述劑量時，所述劑量是基於母體或活性部分指定。因此，若使用母體或活性部分的鹽、水合物或另一形式，則對化合物的重量作出相應調整，但劑量仍然是基於所傳遞的母體或活性部分提及。作為一個非限制性實例，若相關母體或有效部分是分子量為 250 的單羧酸，且若希望所述酸的單鈉鹽以相同劑量傳遞，則作出調整使所述單鈉鹽的分子量為約 272（即，減去 1 個 H 或 1.008 原子質量單位且加上 1 個 Na 或 22.99 原子質量單位）。因此，250 毫克劑量的母體或活性化合物將對應於約 272 毫克的所述單鈉鹽，後者亦將傳遞 250 毫克的所述母體或活性化合物。換言之，約 272 毫克的單鈉鹽將等效於 250 毫克劑量的母體或活性化合物。

【0091】 本文揭露的結晶化合物的治療有效量視下述者而定：治療接受者（年齡、體重、性別以及總體健康狀況）、特定製劑的生物活性、所治療病症及其嚴重性、含有其之組合物、投藥時間、投藥途徑、治療持續時間、其效能、其清除速率以及是否共投與另一藥物。用來製成每日以單次劑量或分次劑量投與患者的組合物時，本文揭露的結晶化合物量為每公斤體重約 0.03 毫克至約 200 毫克。單次劑量組合物含有此等量或其多倍劑量與分劑量的組合。

實例

【0092】 以下實例進一步描述並顯示本發明範疇內之實施例。僅為說明目的而提出所述實例，且不應被認為是對本發明的限制，因為在不偏離本發明精神及範疇的情況下可能對其作出許多變化。

【0093】 成分由化學名稱、USP 名稱或 CTFA 名稱標識。

【0094】 以下調配物是使用於本領域中具通常知識者所熟知的混合技術及設備製備。

【0095】 此等調配物適用於向患者經口或靜脈內投與，諸如輸注或團注等注射方式，用於治療、預防或降低淋病雙球菌感染的風險。

實例 1.

用於靜脈內投藥的德拉沙星-葡甲胺調配物組成

成分	批次量，毫升		1000 公克批次
	毫克/毫升	% (重量/體積)	量 (公克) /批
德拉沙星葡甲胺 (游離酸形式的量)	20.000	2.00%	20.000
葡甲胺 (無水，mw 195.21)	4.88	0.49%	4.880
Captisol	200	20.00%	200
注射用水	q.s.	q.s.	q.s.
1 N NaOH 及/或鹽酸	q.s.	q.s.	q.s.
密度	1.082 公克 /毫升		
最終 pH	9.0 (±0.1)		

API 以德拉沙星的葡甲胺鹽形式供應，28.86 毫克/毫升德拉沙星葡甲胺鹽=20 毫克/毫升游離鹼形式

RX-3341 鹽/游離酸之間的換算因子 (Conversion factor) =1.4429

150 毫克劑量的體積為 8 毫升

程序：

【0096】 1. 稱取總批次重量的約 70%的注射用水至適合容器中。

【0097】 2. 添加需要量的 Captisol (β-環糊精磺酸丁基醚鈉) 至溶液中且混合直至溶解。

【0098】 3. 添加需要量的葡甲胺至溶液中且混合直至溶解。

【0099】 4. 添加需要量的針對純度及鹽含量校正的德拉沙星且混合直至溶解。

【0100】 5. 測試 pH。目標 pH 為 9.0 (±0.1)。

【0101】 如有需要，以鹽酸（1 N 溶液形式）或氫氧化鈉（1 N 溶液形式）調節。

【0102】 6. 用注射用水補足至最終重量或體積。

【0103】 7. 滅菌過濾溶液（兩個過濾器 0.22 μm ）並填充至小瓶中。

【0104】 基於上述配方表，依據指定劑量傳遞以下毫克數的指示成份。

	100 毫克強度劑量	300 毫克強度劑量	500 毫克強度劑量
德拉沙星	100 毫克	300 毫克	500 毫克
葡甲胺	24.4 毫克	73.2 毫克	122 毫克
卡普提索	1000 毫克	3000 毫克	5000 毫克

【0105】 上述組合物適用於向患者靜脈內投與，用於治療、預防或降低微生物感染的風險。

實例 2：

用於靜脈內投藥的德拉沙星-葡甲胺調配物組成

成分	批次量，毫升		1000 公克批次
	毫克/毫升	% (重量/體積)	量 (公克) /批
德拉沙星葡甲胺 (游離酸形式的量)	25.000	2.50%	25.000
葡甲胺 (無水, mw 195.21)	4.88	0.49%	4.880
Captisol	200	20.00%	200
乙二胺四乙酸二鈉, 0.1 M 溶液	0.11*	0.011%	0.11
注射用水	q.s.	q.s.	q.s.
1 N NaOH 及/或鹽酸	q.s.	q.s.	q.s.
密度	1.087 公克/ 毫升		
最終 pH	9.0 (± 0.1)		

API 以德拉沙星的葡甲胺鹽形式供應，28.86 毫克/毫升德拉沙星葡甲胺鹽=20 毫克/毫升游離鹼形式

乙二胺四乙酸二鈉濃度是基於游離酸表示。

德拉沙星鹽對游離酸之間的換算因子為 1.4429

150 毫克劑量的體積為 6 毫升

程序：

【0106】 1. 稱取總批次重量的約 70%的注射用水至適合容器中。

【0107】 2. 添加需要量的 Captisol (β-環糊精磺酸丁基醚鈉) 至溶液中且混合直至溶解。

【0108】 3. 添加需要量的葡甲胺至溶液中且混合直至溶解。

【0109】 4. 添加乙二胺四乙酸溶液且混合。

【0110】 5. 添加需要量的針對純度及鹽含量校正的德拉沙星且混合直至溶解。

【0111】 6. 測試 pH。目標 pH 為 9.0 (±0.1)。

【0112】 如有需要，用鹽酸 (1 N 溶液形式) 或氫氧化鈉 (1 N 溶液形式) 調節。

【0113】 7. 用注射用水補足至最終重量或體積。

【0114】 8. 滅菌過濾溶液 (兩個過濾器 0.22 μm) 並填充至小瓶中。

【0115】 *在其他調配物中，乙二胺四乙酸溶液的添加量增至 0.15 毫克/毫升。

【0116】 上述組合物適用於向患者靜脈內投與，用於治療、預防或降低微生物感染的風險。

【0117】 基於上述配方表，依據指定劑量傳遞以下毫克數的指示成份。

	100 毫克強度劑量	300 毫克強度劑量	500 毫克強度劑量
德拉沙星	100 毫克	300 毫克	500 毫克
葡甲胺	19.52 毫克	58.56 毫克	97.6 毫克
Captisol	800 毫克	2400 毫克	4000 毫克
乙二胺四乙酸二鈉	0.44 毫克	1.32 毫克	2.2 毫克

實例 3：復原用於靜脈內投與的凍乾粉 (Lyophilisate)

【0118】 亦可以凍乾粉形式製備調配物。舉例而言，以上實例 1

及實例 2 的調配物亦可以凍乾粉（lyophile）形式製備。這可藉由滅菌過濾溶液至凍乾粉小瓶中，接著使用習知冷凍乾燥技術冷凍乾燥所述小瓶來實現。

【0119】 此類調配物可用水或另一合適水基溶液來復原。此等凍乾粉為儲存調配物的一種緻密且便利的形式。

實例 4：用於經口投與的調配物

成分	毫克/100 毫克強度	毫克/200 毫克強度
德拉沙星葡甲胺 (a)	144.3	288.6
維生素 E TPGS (b)	120	240
聚維酮 K-30	10	20
精胺酸	25	50
微晶纖維素	29.2	58.4
水 (c)	q.s.	q.s.
硬脂酸鎂	1.5	3
總計	330	660

(a) 144.3 毫克中的德拉沙星葡甲胺活性藥用成分=100 毫克游離酸

(b) 維生素 E TPGS 經熔融且以粒化流體形式併入調配物中。

(c) 在乾燥製程中將水移除。

【0120】 或者，可藉由用其他填充劑置換微晶纖維素來製備其他調配物，所述其他填充劑諸如甘露糖醇、乳糖、木糖醇或其他材料，其可以大約相等或不同的重量用作填充劑。

【0121】 製造過程涉及（但不限於）緊接著下文所述者。

【0122】 在 55°C 烘箱中混合熔融維生素 E TPGS 以形成均一熔融物，接著稱取合適量至造粒燒杯中且保持在 40°C -55°C。

【0123】 稱取德拉沙星及粒內賦形劑（intragranular excipient）例如精胺酸、PVP、微晶纖維素至混合容器中且使用機械混合器混合。

【0124】 接著將此混合物與熔融維生素 E TPGS 混合且造粒以形成均一顆粒。必要時，可添加水以助於造粒。

【0125】 接著在 30°C -35°C 下乾燥所得混合物直至乾燥。

【0126】 接著使物質通過濾器且收集於混合容器中。

【0127】 此物質與粒外賦形劑（諸如硬脂酸鎂）於機械混合器中混合。

【0128】 將所得物質壓縮成個別錠劑，或者裝載至標準明膠膠囊中。

【0129】 所得調配物適用於經口投與，用於治療、預防或降低患者微生物感染的風險。或者，可藉由調節調配物成份來調配例如 300 毫克至 600 毫克的劑量強度。

實例 5：用於經口投與的調配物

成分	毫克/100 毫克強度	毫克/200 毫克強度
德拉沙星葡甲胺 (a)	144.3	288.6
維生素 E TPGS (b)	120	240
聚維酮 K-30	10	20
微晶纖維素	29.2	58.4
水 (c)	q.s.	q.s.
硬脂酸鎂	1.5	3
總計	305	610

(a) 144.3 毫克中的德拉沙星葡甲胺活性醫藥成分=100 毫克游離酸

(b) 維生素 E TPGS 經熔融且以粒化流體形式併入調配物中。

(c) 在乾燥製程中將水移除。

【0130】 或者，可藉由用其他填充劑置換微晶纖維素來製備其他調配物，所述其他填充劑諸如甘露糖醇、乳糖、木糖醇或其他材料，其可以大約相等或不同的重量用作填充劑。

【0131】 可使用上文在實例 4 中所述的相同或相似製程製造所得調配物。

【0132】 所得調配物適用於經口投與，用於治療、預防或降低患者微生物感染的風險。或者，可藉由調節調配物成份來調配例如 300 毫克至 600 毫克的劑量強度。

實例 6：用於經口投與的調配物

成分	毫克/100 毫克強度	毫克/200 毫克強度
德拉沙星葡甲胺 (a)	144.3	288.6
維生素 E TPGS (b)	120	240
精胺酸	25	50
微晶纖維素	29.2	58.4
水 (c)	q.s.	q.s.
硬脂酸鎂	1.5	3
總計	320	640

(a) 144.3 毫克中的德拉沙星葡甲胺活性藥用成分=100 毫克游離酸

(b) 維生素 E TPGS 經熔融且以粒化流體形式併入調配物中。

(c) 在乾燥製程中將水移除。

【0133】 或者，可藉由用其他填充劑置換微晶纖維素來製備其他調配物，所述其他填充劑諸如甘露糖醇、乳糖、木糖醇或其他材料，其可以大約相等或不同的重量用作填充劑。

【0134】 可使用上文在實例 1 中所述的相同或相似製程製造所得調配物。

【0135】 所得調配物適用於經口投與，用於治療、預防或降低患者微生物感染的風險。或者，可藉由調節調配物成份來調配例如 300 毫克至 600 毫克的劑量強度。

實例 7：德拉沙星效能

【0136】 圖 1 顯示阿奇黴素、頭孢曲松、環丙沙星及德拉沙星的覆蓋率百分比對比最低抑制劑濃度 (MIC) 的圖表。因此，與其他抗生素相比，德拉沙星顯示針對當前的一組淋病雙球菌分離株的穩固效能。

實例 8：針對 90% 的具有多重抗藥性的淋病雙球菌分離株的最低抑制濃度

【0137】 最低抑制濃度 (MIC) 是藉由臨床及實驗室標準研究所 (The Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI, 以前為 NCCLS) 概述的瓊脂稀釋法 (agar dilution) (抗微生物敏感性測試執行標準：第 16 版資訊增刊 (Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: sixteenth informational supplement) . CLSI 文件 M100-S16 (2006), 臨床及實驗室標準研究所, 賓夕法尼亞州韋恩市山谷西路 950 號 2500 座 19087 (950 West Valley Road, Suite 2500, Wayne, PA 19087)) 測定。包含參照抗微生物劑。對於已建立範圍, 所有結果是以微克/毫升報導。此外, 對於壯觀黴素 (128 微克/毫升-編碼為 1=抗性的, 2=敏感的) 及萘啶酸 (16 微克/毫升-編碼為 1=抗性的, 2=敏感的) 執行單稀釋法敏感性測試。 β -內醯胺酶測試結果經編碼 (1=陽性且 2=陰性) 且預測到對青黴素、胺苄西林 (ampicillin) 及阿莫西林 (amoxicillin) 的抗性。包含對青黴素、四環素、紅黴素 (erythromycin) 以及氟喹諾酮類具有已知抗性機制的十種對照菌株。結果顯示針對 2005 年分離且由 CDC 收集的來自達拉斯、波特蘭 (Portland)、西雅圖 (Seattle)、舊金山 (San Francisco) 以及西雅圖-金縣 (Seattle-King County) 的 10 株具有規定抗性機制

的分離株以及 116 株淋病雙球菌分離株，測試德拉沙星及對照抗生素。所有分離株均對壯觀黴素敏感，116 株分離株中除了 7 株菌株以外所有菌株均具有青黴素抗性，且除了 14 株菌株以外所有菌株均具有四環素抗性（直接抗性或抗性）。大約 32% 的分離株具有環丙沙星抗性且大約 10% 對紅黴素的 MIC 升高 (≥ 2 微克/毫升)（對於紅黴素無規定斷點）。40 株分離株（大約 35%）對青黴素、壯觀黴素以及環丙沙星具有抗性；40 株分離株中的 39 株分離株亦對四環素具有抗性。德拉沙星以及對照化合物的數值呈現於圖 2 中。德拉沙星的 MIC 值與環丙沙星敏感性高度相關 ($R^2=0.859$, $p<0.001$)，但當比較 MIC₉₀ 值時，德拉沙星（0.06 微克/毫升）的效能為環丙沙星的約 250 倍。此等數據表明德拉沙星可能適用於治療多重抗藥性淋病雙球菌，包含氟喹諾酮類抗性分離株。

實例 9：

【0138】 圖 3 彙總了來自 CDC 執行的針對來自全美國範圍內一組 101 株淋病雙球菌分離株測試德拉沙星的第二項敏感性研究的活體外活性數據。所測試的分離株中有 70% 對環丙沙星具有抗性（一些在 *gyrA* 及 *parC* 中具有經定義的突變）。抗生素抑制淋病雙球菌菌株生長的最低濃度是使用瓊脂板稀釋法測定。根據製造商的指導溶解所有抗生素且測定最低抑制濃度（MIC）。除了 1 株以外的所有淋病雙球菌菌株均受小於或等於 0.125 微克/毫升的德拉沙星濃度抑制。相比之下，71 株菌株能夠在 2 微克/毫升或超過 2 微克/毫升的環丙沙星（其為抗性斷點）存在下生長。德拉沙星對於環丙沙星抗性菌株的 MIC 幾何平均值為 0.073 微克/毫升。德拉沙星抑制淋病雙球菌的最高濃度為 0.5 微克/毫升，且此僅在對環

丙沙星具有 64 微克/毫升的高 MIC 的 1 株菌株中觀測到。此菌株在 *gyrA* 及 *parC* 基因中具有點突變。然而，所測試的具有 *gyrA* 及 *parC* 基因突變的其他菌株對德拉沙星的 MIC 升高。兩種喹諾酮類抗生素環丙沙星及德拉沙星的相关係數為 0.666。數據顯示，與其他抗生素相比，德拉沙星展示出針對淋病雙球菌的更高抗微生物活性，且與喹諾酮類抗性一致的基因突變似乎不賦予針對德拉沙星的相似抗性。

實例 10：

【0139】 圖 4 顯示德拉沙星針對自 CDC 獲得的 101 株淋病雙球菌臨床分離株的活體外活性。雖然所測試的分離株中超過 70%對環丙沙星具有抗性，但發現所測試分離株 100%對德拉沙星敏感。因此，此等數據顯示德拉沙星維持針對此高抗性菌株組的優良效能。

實例 11：

【0140】 圖 5 顯示除了來自 CDC 的對照菌株以外，德拉沙星及 10 種其他藥劑針對來自 CDC 的 93 株淋病雙球菌分離株的活體外抗微生物活性 (CDC-10328、CDC-10329、F-28、SPJ-15 及 SPL-4)，其分別測試出對環丙沙星的中等抗性、對環丙沙星的抗性、壯觀黴素抗性、對阿奇黴素的敏感性降低及對頭孢克肟的敏感性降低。藉由 CLSI 瓊脂稀釋法測定德拉沙星及比較化合物的 MIC。臨床實驗室標準研究所 (Clinical Laboratory Standards Institute) (2006)，針對需氧生長的細菌的稀釋法抗微生物敏感性測試方法 (Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically)，已認可標準，CLSI 文件 M7-A7，第 7 版，

第 26 卷第 2 期，CLSI，韋恩，賓夕法尼亞州；臨床實驗室標準研究所（2006），抗微生物敏感性測試執行標準，第 20 版資訊增刊，CLSI 文件 M100-S16，CLSI，韋恩，賓夕法尼亞州。在此實例中，73.1%的分離株對環丙沙星具有抗性，而 44.4%具有多重抗藥性。德拉沙星顯示針對此組生物體的穩固活性，MIC₉₀ 為 0.06 微克/毫升-0.25 微克/毫升。此外，德拉沙星 MIC₉₀ 比環丙沙星的 MIC₉₀ 低超過 250 倍。

等效物

【0141】 應瞭解雖然本發明已結合其實施方式加以描述，但上文實施方式意欲說明而非限制本發明範疇，本發明範疇是由隨附申請專利範圍的範疇界定。其他態樣、優點及修改在以下申請專利範圍的範疇內。

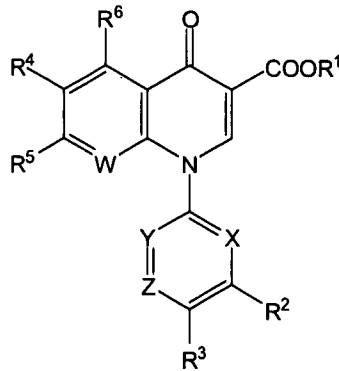
【符號說明】

無

申請專利範圍

1. 一種治療有需要患者的淋病雙球菌 (*Neisseria gonorrhoeae*) 感染的方法，該方法包括投與在其他情況下對於治療感染有禁忌的一抗生素化合物的治療有效量。

2. 如申請專利範圍第 1 項所述的方法，其中該抗生素化合物是具有下式的喹諾酮類羧酸化合物：



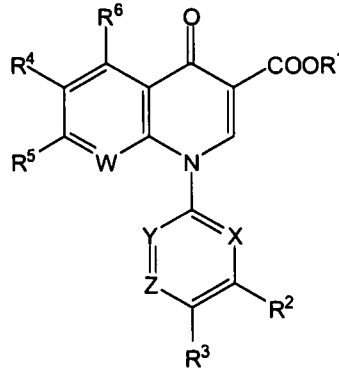
其中 R¹ 表示氫原子或羧基保護基；R² 表示羥基、低碳烷氧基或經取代或未經取代的胺基；R³ 表示氫原子或鹵素原子；R⁴ 表示氫原子或鹵素原子；R⁵ 表示鹵素原子或視情況經取代的飽和環狀胺基；R⁶ 表示氫原子、鹵素原子、硝基或視情況經保護的胺基；X、Y 及 Z 可能相同或不同且分別表示氮原子、-CH=或-CR⁷= (其中 R⁷ 表示低碳烷基、鹵素原子或氰基)；且 W 表示氮原子或-CR⁸= (其中 R⁸ 表示氫原子、鹵素原子或低碳烷基)；或其藥用可接受的鹽、酯、前驅藥物、多晶型物或溶劑合物。

3. 如申請專利範圍第 2 項所述的方法，其中 X、Y 及 Z 中至少一者表示氮原子。

4. 如申請專利範圍第 2 項所述的方法，其中當 R¹ 表示氫原子，R² 表示胺基，R³ 及 R⁴ 表示氟原子，R⁶ 表示氫原子，X 表示氮原子，Y 表示-CR⁷= (其中 R⁷ 表示氟原子)，Z 表示-CH=，且 W 為

$-\text{CR}^8=$ (其中 R^8 表示氫原子) 時, 則 R^5 不為 3-羥基氮雜環丁烷-1-基。

5. 一種治療有需要患者的淋病雙球菌感染的方法, 該方法包括投與具有下式的喹諾酮類羧酸化合物的治療有效量:



其中 R^1 表示氫原子或羧基保護基; R^2 表示羥基、低碳烷氧基或經取代或未經取代的胺基; R^3 表示氫原子或鹵素原子; R^4 表示氫原子或鹵素原子; R^5 表示鹵素原子或視情況經取代的飽和環狀胺基; R^6 表示氫原子、鹵素原子、硝基或視情況經保護的胺基; X、Y 及 Z 可能相同或不同且分別表示氮原子、 $-\text{CH}=\text{}$ 或 $-\text{CR}^7=$ (其中 R^7 表示低碳烷基、鹵素原子或氫基); 且 W 表示氮原子或 $-\text{CR}^8=$ (其中 R^8 表示氫原子、鹵素原子或低碳烷基); 或其藥用可接受的鹽、酯、前驅藥物、多晶型物或溶劑合物。

6. 如申請專利範圍第 5 項所述的方法, 其中 X、Y 及 Z 中至少一者表示氮原子。

7. 如申請專利範圍第 5 項所述的方法, 其中當 R^1 表示氫原子, R^2 表示胺基, R^3 及 R^4 表示氟原子, R^6 表示氫原子, X 表示氮原子, Y 表示 $-\text{CR}^7=$ (其中 R^7 表示氟原子), Z 表示 $-\text{CH}=\text{}$, 且 W 為 $-\text{CR}^8=$ (其中 R^8 表示氫原子) 時, R^5 不為 3-羥基氮雜環丁烷-1-基。

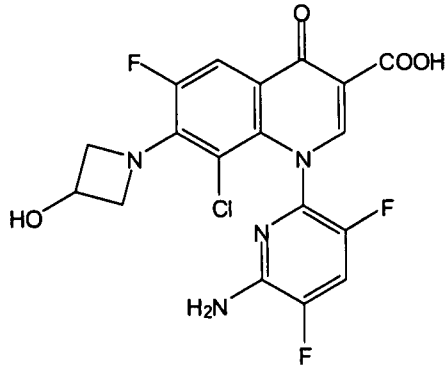
8. 如申請專利範圍第 5 項所述的方法, 其中喹諾酮類羧酸化

合物是由下述者組成的族群中選出：巴洛沙星、西諾沙星、環丙沙星、克林沙星、德拉沙星、依諾沙星、氟羅沙星、加雷沙星、加替沙星、吉米沙星、格帕沙星、左氧氟沙星、洛美沙星、莫西沙星、那氟沙星、萘啶酸、諾氟沙星、氧氟沙星、奧索利酸、帕珠沙星、培氟沙星、吡咯米酸、吡哌酸、普盧利沙星、囉索沙星、蘆氟沙星、西他沙星、司帕沙星、替馬沙星、托氟沙星、曲伐沙星及 DK-507k，或其藥用可接受的鹽、酯、前驅藥物、多晶型物或溶劑合物。

9. 如申請專利範圍第 5 項所述的方法，其中喹諾酮類羧酸化合物是由下述者組成的族群中選出：巴洛沙星、環丙沙星、克林沙星、德拉沙星、依諾沙星、氟羅沙星、加替沙星、吉米沙星、格帕沙星、左氧氟沙星、洛美沙星、莫西沙星、那氟沙星、諾氟沙星、氧氟沙星、帕珠沙星、培氟沙星、普盧利沙星、蘆氟沙星、西他沙星、司帕沙星、替馬沙星、托氟沙星及曲伐沙星，或其藥用可接受的鹽、酯、前驅藥物、多晶型物或溶劑合物。

10. 如申請專利範圍第 5 項所述的方法，其中喹諾酮類羧酸化合物為德拉沙星，或其藥用可接受的鹽、酯、前驅藥物、多晶型物或溶劑合物。

11. 如申請專利範圍第 5 項所述的方法，其中喹諾酮類羧酸化合物具有下式：



或其藥用可接受的鹽、酯、前驅藥物、多晶型物或溶劑合物。

12. 一種治療有需要患者的淋病雙球菌感染的方法，該方法包括投與治療有效量的德拉沙星或其藥用可接受的鹽、酯、前驅藥物、多晶型物或溶劑合物。

13. 如申請專利範圍第 12 項所述的方法，其中德拉沙星為德拉沙星葡甲胺。

14. 如申請專利範圍第 13 項所述的方法，其中德拉沙星為德拉沙星葡甲胺三水合物。

15. 如申請專利範圍第 13 項所述的方法，其中德拉沙星為德拉沙星葡甲胺無水物。

16. 如前述申請專利範圍中任一項所述的方法，其中該化合物是以口服劑型投與。

17. 如前述申請專利範圍中任一項所述的方法，其中該化合物是靜脈內投與。

18. 如前述申請專利範圍中任一項所述的方法，其為該化合物是以注射液形式投與。

19. 如前述申請專利範圍中任一項所述的方法，其中該化合物是以單次劑量形式投與。

20. 如前述申請專利範圍中任一項所述的方法，其中該化合物

物是以兩次劑量形式投與。

21. 如申請專利範圍第 20 項所述的方法，其中兩次劑量是在 24 小時之內投與。

22. 如前述申請專利範圍中任一項所述的方法，其中該化合物劑量為每單位劑量約 200 毫克至約 600 毫克。

23. 如申請專利範圍第 22 項所述的方法，其中該劑量為每單位劑量約 200 毫克。

24. 如申請專利範圍第 22 項所述的方法，其中該劑量為每單位劑量約 250 毫克。

25. 如申請專利範圍第 22 項所述的方法，其中該劑量為每單位劑量約 300 毫克。

26. 如申請專利範圍第 22 項所述的方法，其中該劑量為每單位劑量約 350 毫克。

27. 如申請專利範圍第 22 項所述的方法，其中該劑量為每單位劑量約 400 毫克。

28. 如申請專利範圍第 22 項所述的方法，其中該劑量為每單位劑量約 450 毫克。

29. 如申請專利範圍第 22 項所述的方法，其中該劑量為每單位劑量約 500 毫克。

30. 如申請專利範圍第 22 項所述的方法，其中該劑量為每單位劑量約 550 毫克。

31. 如申請專利範圍第 22 項所述的方法，其中該劑量為每單位劑量約 600 毫克。

圖式

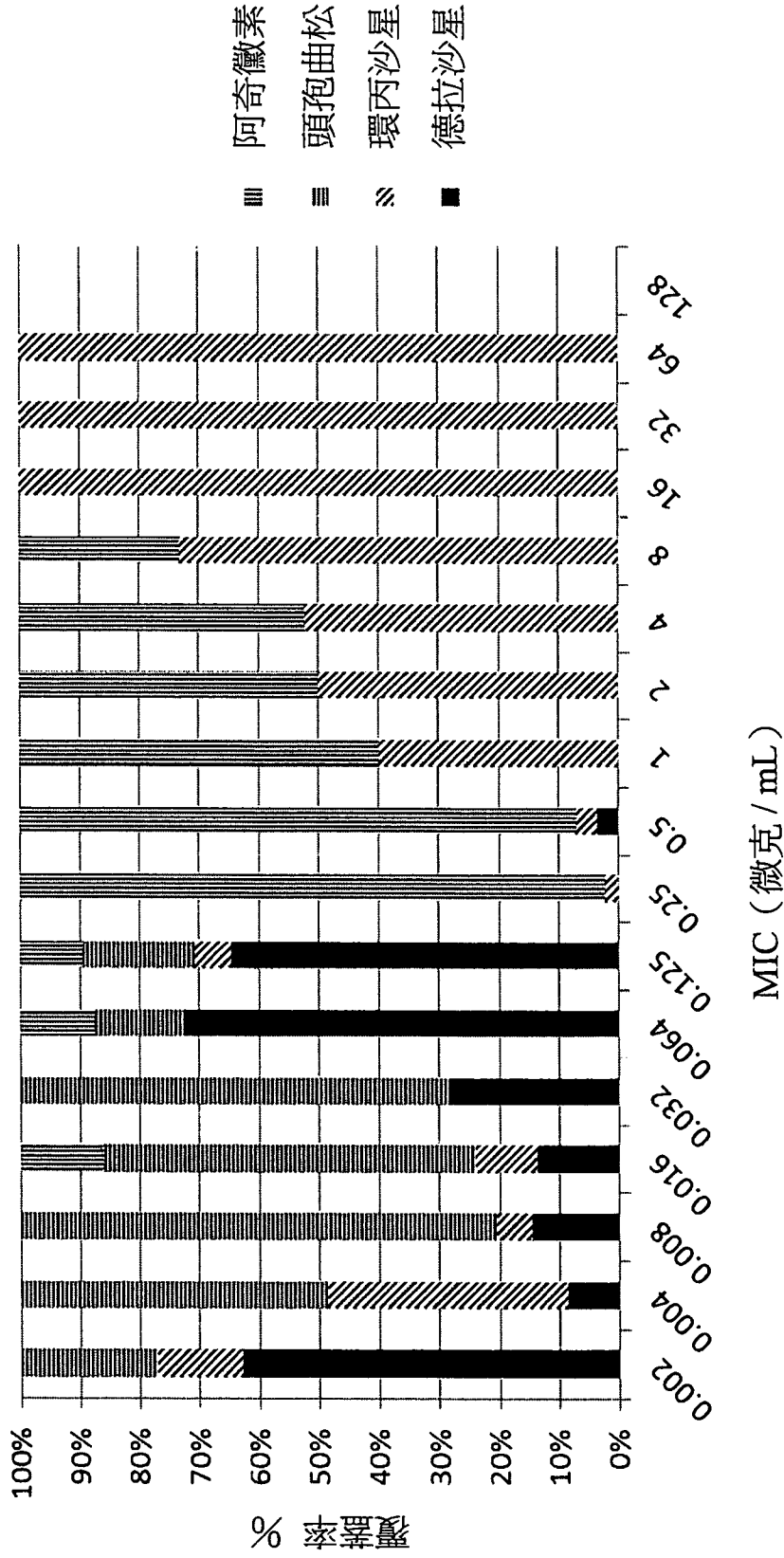


圖 1

化合物	MIC (微克 / mL)		
	範圍	50%	90%
德拉沙星	0.004 - 0.125	0.004	0.06
環丙沙星	0.004 - 32	0.008	16
青黴素	0.03 - 4	0.5	2
紅黴素	0.125 - 16	0.5	2
四環素	0.06 - 32	1	2
頭孢曲松	0.001 - 0.06	0.008	0.03
壯觀黴素	>128	>128	>128

圖 2

化合物	MIC (微克 / mL)		
	範圍	50%	90%
德拉沙星	≤ 0.002 - 0.5	0.06	0.125
環丙沙星	≤ 0.008 - 64	8	16
氧氟沙星	≤ 0.008 - 64	8	16
青黴素	0.015 - >64	2	8
阿奇黴素	≤ 0.03 - >4	0.5	2
四環素	0.06 - >32	2	2
頭孢曲松	≤ 0.001 - 0.125	0.008	0.125
壯觀黴素	≤ 256	≤ 256	≤ 256
頭孢西丁	0.5 - >8	4	8
頭孢泊肟	≤ 0.008 - 4	0.125	0.25
頭孢呋辛	0.002 - >1	.03	.06

圖 3

化合物	MIC (微克 / mL)		
	範圍	抗性斷點	100%
德拉沙星	$\leq 0.002 - 0.5$	未達到	0.5
頭孢曲松	$\leq 0.001 - 0.125$	未達到	0.125
環丙沙星	$\leq 0.008 - 64$	$>=1$	64
氧氟沙星	$\leq 0.008 - 64$	$>=2$	64
青黴素	$0.015 - >64$	$>=2$	>64
阿奇黴素	$\leq 0.03 - >4$	$>=2$	>4
四環素	$0.06 - >32$	$>=2$	>32
壯觀黴素	≤ 256	$>=128$	≤ 256
頭孢西丁	$0.5 - >8$	$>=8$	>8
頭孢呋辛	$0.002 - >1$	$>=4$	>1

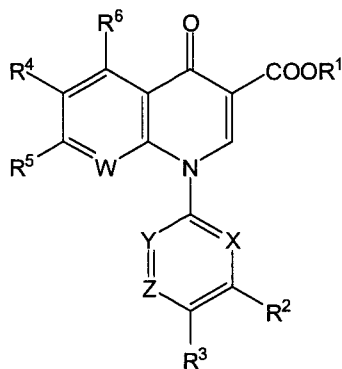
圖 4

化合物	MIC ($\mu\text{g/mL}$)		
	範圍	MIC ₅₀	MIC ₉₀
德拉沙星	$\leq 0.002 - 0.5$	0.06	0.125
環丙沙星	$\leq 0.002 - 64$	8.0	32.0
氧氟沙星	$\leq 0.002 - 64$	16.0	16.0
阿奇黴素	$\leq 0.03 - >4$	0.25	4.0
壯觀黴素	$\leq 256 - >256$	≤ 256	≤ 256
頭孢曲松	$\leq 0.001 - 0.125$	0.008	0.006
頭孢西丁	$0.5 - >8$	4.0	4.0
頭孢克肟	$0.002 - >1$	0.03	0.125
頭孢泊肟	$\leq 0.008 - 4$	0.125	0.25
青黴素	$0.015 - >64$	2.0	8.0
四環素	$0.06 - >32$	1.0	4.0

圖 5

申請專利範圍

1. 一種喹諾酮類羧酸化合物在製備治療患者的淋病雙球菌感染之藥物的用途，所述喹諾酮類羧酸化合物具有下式：



其中 R^1 表示氫原子或羧基保護基； R^2 表示羥基、低碳烷氧基或經取代或未經取代的胺基； R^3 表示氫原子或鹵素原子； R^4 表示氫原子或鹵素原子； R^5 表示鹵素原子或視情況經取代的飽和環狀胺基； R^6 表示氫原子、鹵素原子、硝基或視情況經保護的胺基； X 、 Y 及 Z 可能相同或不同且分別表示氮原子、 $-CH=$ 或 $-CR^7=$ （其中 R^7 表示低碳烷基、鹵素原子或氫基）；且 W 表示氮原子或 $-CR^8=$ （其中 R^8 表示氫原子、鹵素原子或低碳烷基）；或其藥用可接受的鹽、酯、前驅藥物、多晶型物或溶劑合物。

2. 如申請專利範圍第 1 項所述的喹諾酮類羧酸化合物在製備治療患者的淋病雙球菌感染之藥物的用途，其中 X 、 Y 及 Z 中至少一者表示氮原子。

3. 如申請專利範圍第 1 項所述的喹諾酮類羧酸化合物在製備治療患者的淋病雙球菌感染之藥物的用途，其中當 R^1 表示氫原子， R^2 表示胺基， R^3 及 R^4 表示氟原子， R^6 表示氫原子， X 表示氮原子， Y 表示 $-CR^7=$ （其中 R^7 表示氟原子）， Z 表示 $-CH=$ ，且 W 為 $-CR^8=$ （其中 R^8 表示氮原子）時，則 R^5 不為 3-羥基氮雜環丁烷-1-

基。

4. 如申請專利範圍第 1 項所述的喹諾酮類羧酸化合物在製備治療患者的淋病雙球菌感染之藥物的用途，其中所述喹諾酮類羧酸化合物是由下述者組成的族群中選出：巴洛沙星、西諾沙星、環丙沙星、克林沙星、德拉沙星、依諾沙星、氟羅沙星、加雷沙星、加替沙星、吉米沙星、格帕沙星、左氧氟沙星、洛美沙星、莫西沙星、那氟沙星、萘啶酸、諾氟沙星、氧氟沙星、奧索利酸、帕珠沙星、培氟沙星、吡咯米酸、吡哌酸、普盧利沙星、囉索沙星、蘆氟沙星、西他沙星、司帕沙星、替馬沙星、托氟沙星、曲伐沙星及 DK-507k，或其藥用可接受的鹽、酯、前驅藥物、多晶型物或溶劑合物。

5. 如申請專利範圍第 1 項所述的喹諾酮類羧酸化合物在製備治療患者的淋病雙球菌感染之藥物的用途，其中所述喹諾酮類羧酸化合物是由下述者組成的族群中選出：巴洛沙星、環丙沙星、克林沙星、德拉沙星、依諾沙星、氟羅沙星、加替沙星、吉米沙星、格帕沙星、左氧氟沙星、洛美沙星、莫西沙星、那氟沙星、諾氟沙星、氧氟沙星、帕珠沙星、培氟沙星、普盧利沙星、蘆氟沙星、西他沙星、司帕沙星、替馬沙星、托氟沙星及曲伐沙星，或其藥用可接受的鹽、酯、前驅藥物、多晶型物或溶劑合物。

6. 如申請專利範圍第 1 項所述的喹諾酮類羧酸化合物在製備治療患者的淋病雙球菌感染之藥物的用途，其中所述喹諾酮類羧酸化合物為德拉沙星，或其藥用可接受的鹽、酯、前驅藥物、多晶型物或溶劑合物。

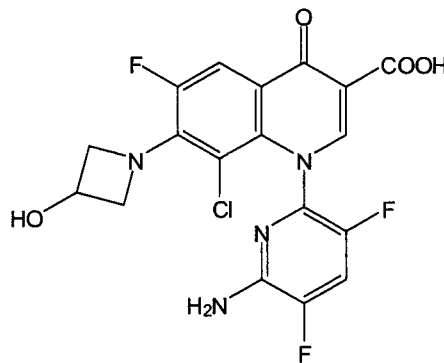
7. 如申請專利範圍第 6 項所述的喹諾酮類羧酸化合物在製備

治療患者的淋病雙球菌感染之藥物的用途，其中德拉沙星為德拉沙星葡甲胺。

8. 如申請專利範圍第 7 項所述的喹諾酮類羧酸化合物在製備治療患者的淋病雙球菌感染之藥物的用途，其中德拉沙星為德拉沙星葡甲胺三水合物。

9. 如申請專利範圍第 7 項所述的喹諾酮類羧酸化合物在製備治療患者的淋病雙球菌感染之藥物的用途，其中德拉沙星為德拉沙星葡甲胺無水物。

10. 如申請專利範圍第 1 項所述的喹諾酮類羧酸化合物在製備治療患者的淋病雙球菌感染之藥物的用途，其中所述喹諾酮類羧酸化合物具有下式：



或其藥用可接受的鹽、酯、前驅藥物、多晶型物或溶劑合物。

11. 如申請專利範圍第 1 項所述的喹諾酮類羧酸化合物在製備治療患者的淋病雙球菌感染之藥物的用途，其中所述喹諾酮類羧酸化合物是以口服劑型投與。

12. 如申請專利範圍第 1 項所述的喹諾酮類羧酸化合物在製備治療患者的淋病雙球菌感染之藥物的用途，其中所述喹諾酮類羧酸化合物是靜脈內投與。

13. 如申請專利範圍第 1 項所述的喹諾酮類羧酸化合物在製

備治療患者的淋病雙球菌感染之藥物的用途，其中所述喹諾酮類羧酸化合物是以注射形式投與。

14. 如申請專利範圍第 1 項所述的喹諾酮類羧酸化合物在製備治療患者的淋病雙球菌感染之藥物的用途，其中所述喹諾酮類羧酸化合物是以單次劑量形式投與。

15. 如申請專利範圍第 1 項所述的喹諾酮類羧酸化合物在製備治療患者的淋病雙球菌感染之藥物的用途，其中所述喹諾酮類羧酸化合物是以兩次劑量形式投與。

16. 如申請專利範圍第 15 項所述的喹諾酮類羧酸化合物在製備治療患者的淋病雙球菌感染之藥物的用途，其中所述兩次劑量形式是在 24 小時之內投與。

17. 如申請專利範圍第 1 項所述的喹諾酮類羧酸化合物在製備治療患者的淋病雙球菌感染之藥物的用途，其中所述喹諾酮類羧酸化合物的劑量為每單位劑量約 200 毫克至約 600 毫克。

18. 如申請專利範圍第 17 項所述的喹諾酮類羧酸化合物在製備治療患者的淋病雙球菌感染之藥物的用途，其中所述劑量為每單位劑量約 200 毫克。

19. 如申請專利範圍第 17 項所述的喹諾酮類羧酸化合物在製備治療患者的淋病雙球菌感染之藥物的用途，其中所述劑量為每單位劑量約 250 毫克。

20. 如申請專利範圍第 17 項所述的喹諾酮類羧酸化合物在製備治療患者的淋病雙球菌感染之藥物的用途，其中所述劑量為每單位劑量約 300 毫克。

21. 如申請專利範圍第 17 項所述的喹諾酮類羧酸化合物在製備治療患者的淋病雙球菌感染之藥物的用途，其中所述劑量為每單位劑量約 350 毫克。

22. 如申請專利範圍第 17 項所述的喹諾酮類羧酸化合物在製備治療患者的淋病雙球菌感染之藥物的用途，其中所述劑量為每單位劑量約 400 毫克。

23. 如申請專利範圍第 17 項所述的喹諾酮類羧酸化合物在製備治療患者的淋病雙球菌感染之藥物的用途，其中所述劑量為每單位劑量約 450 毫克。

24. 如申請專利範圍第 17 項所述的喹諾酮類羧酸化合物在製備治療患者的淋病雙球菌感染之藥物的用途，其中所述劑量為每單位劑量約 500 毫克。

25. 如申請專利範圍第 17 項所述的喹諾酮類羧酸化合物在製備治療患者的淋病雙球菌感染之藥物的用途，其中所述劑量為每單位劑量約 550 毫克。

26. 如申請專利範圍第 17 項所述的喹諾酮類羧酸化合物在製備治療患者的淋病雙球菌感染之藥物的用途，其中所述劑量為每單位劑量約 600 毫克。

27. 一種德拉沙星或其藥用可接受的鹽、酯、前驅藥物、多晶型物或溶劑合物在製備治療患者的淋病雙球菌感染之藥物的用途。