

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2024 年 12 月 19 日 (19.12.2024)



(10) 国际公布号
WO 2024/254841 A1

(51) 国际专利分类号:

A61K 31/395 (2006.01) **A61K 9/06** (2006.01)
A61K 31/4375 (2006.01) **A61P 31/04** (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2023/100595

(22) 国际申请日: 2023 年 6 月 16 日 (16.06.2023)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(71) 申请人: 丹诺医药 (苏州) 有限公司 (**TENNOR THERAPEUTICS (SUZHOU) LIMITED**) [CN/CN]; 中国江苏省苏州市苏州工业园区星湖街 218 号 B2 楼 711 室, Jiangsu 215123 (CN)。

(72) 发明人: 马振坤 (**MA, Zhenkun**); 中国江苏省苏州市苏州工业园区星湖街 218 号 B7 楼 701 室, Jiangsu 215123 (CN)。王唤 (**WANG, Huan**); 中国江苏省苏州市苏州工业园区星湖街 218 号 B7 楼 701 室, Jiangsu 215123 (CN)。贺世杰 (**HE, Shijie**); 中国江苏省苏州市苏州工业园区星湖街 218 号 B7 楼 701 室, Jiangsu 215123 (CN)。耿国柱 (**GENG, Guozhu**); 中国江苏省苏州市苏州工业园区星湖街 218 号 B7 楼 701 室, Jiangsu 215123 (CN)。张玲 (**ZHANG,**

Ling); 中国江苏省苏州市苏州工业园区星湖街 218 号 B7 楼 701 室, Jiangsu 215123 (CN)。

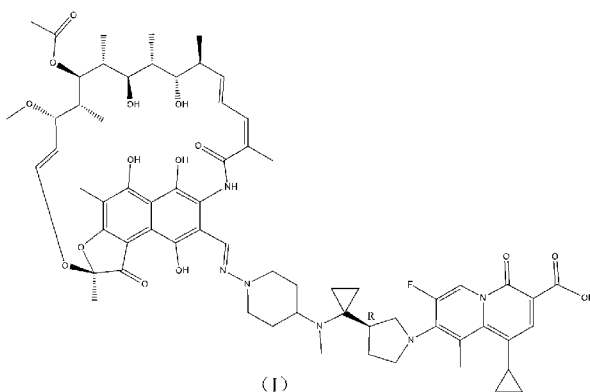
(74) 代理人: 上海巅石知识产权代理事务所 (普通合伙) (**SHANGHAI DIANSHI PARTNERS, P.C.**); 中国上海市浦东新区盛夏路 608 号 2 号楼 103 室, Shanghai 201210 (CN)。

(81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MU, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SC, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR,

(54) **Title:** METHOD OF TREATING DISEASE USING COMPOUND, AND USE OF COMPOUND

(54) 发明名称: 化合物治疗疾病的方法及其用途



(57) **Abstract:** Provided in the present application is a method of preventing or treating diabetic foot infection (DFI) or alleviating a DFI-related disorder. The method comprises administering a topical therapeutic agent to a patient in need thereof, wherein the topical therapeutic agent contains a compound as shown in formula (I) and/or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, solvate, prodrug, metabolite or deuterated compound thereof, and the DFI is caused by Gram-positive bacterial infection.

(57) 摘要: 本申请提供了一种预防或治疗糖尿病足感染 (DFI)、或者减轻所述 DFI 相关病症的方法, 所述方法包括向有需要的患者施用外用治疗剂, 所述外用治疗剂包含式 (I) 所示的化合物和/或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、代谢产物或氘代物, 且所述 DFI 由革兰氏阳性菌感染引起,

[见续页]



WO 2024/254841 A1

HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, ME, MK, MT, NL, NO,
PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF,
CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN,
TD, TG)。

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

化合物治疗疾病的方法及其用途

技术领域

本申请涉及生物医药领域，具体的涉及一种化合物预防或治疗疾病的方法及其用途。

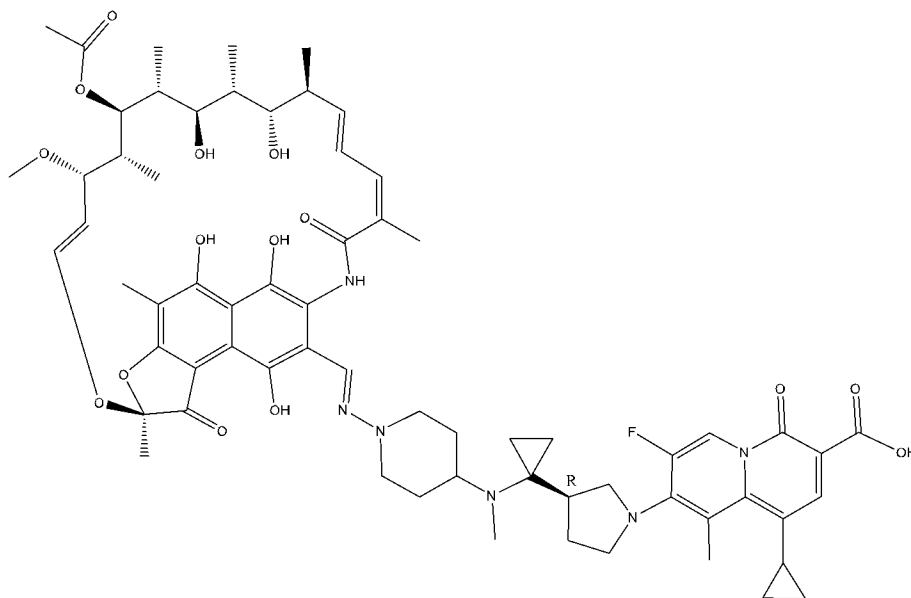
背景技术

糖尿病足感染（DFI）是糖尿病患者严重的并发症之一，是糖尿病患者下肢截肢的主要原因。全球约 1.5 亿糖尿病患者中，有 15%~20% 的患者可能在其病程中发生足溃疡或坏疽。糖尿病足病的截肢率是非糖尿病患者的 15 倍，每年的截肢患者中约 50% 是糖尿病患者。糖尿病足溃疡的治疗花费巨大，其在中国的发病率也呈明显的逐年增加趋势，因此，糖尿病足感染所带来的医学和社会问题已开始受到国内诸多学者的重视。糖尿病足感染的治疗经常受到局部缺血的阻碍，且抗生素的全身性给药有时仅能够在感染部位实现抗生素药物的低血浆水平。例如，在有些情形下，如果感染是由耐药菌如耐甲氧西林的金黄色葡萄球菌(MRSA)引起的，这个问题则尤为严重。另外，目前已知的治疗糖尿病足感染的药品一般采用口服或注射头孢类、青霉类、万古霉类等抗菌素抗生素消炎药物，其缺陷是：毒副作用大、或极易产生耐药性，部分患者存在严重过敏反应等。因此，改进糖尿病足感染的治疗，尤其是在特定耐药菌感染的情况和/或患者遭受严重程度局部缺血的情况和/或骨组织受影响的情况下，显得尤为迫切和重要。

发明内容

本发明申请为了解决现有技术治疗糖尿病足感染的困境，提供了一种更切实有效的治疗方法。

一方面，本申请提供预防或治疗糖尿病足感染（DFI）、或者减轻所述 DFI 相关病症的方法，所述方法包括向有需要的患者施用外用治疗剂，所述外用治疗剂包含式（I）所示的化合物和/或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、代谢产物或氘代物，且所述 DFI 由革兰氏阳性菌感染引起，



式 (I)。

在一些实施方案中，所述革兰氏阳性菌包含其耐药菌株。

在一些实施方案中，所述外用治疗剂为软膏制剂。

在一些实施方案中，所述外用治疗剂还包含聚乙二醇 400、聚乙二醇 3350、丙二醇、增溶剂和抗氧化剂的一种或多种。

在一些实施方案中，所述外用治疗剂由聚乙二醇 400、聚乙二醇 3350、丙二醇、增溶剂、抗氧化剂、以及式 (I) 所示的化合物和/或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、代谢产物或氘代物组成。

在一些实施方案中，所述式 (I) 所示的化合物和/或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、代谢产物或氘代物的用量占所述外用治疗剂总质量的约 0.3% 至约 0.7%。

在一些实施方案中，所述聚乙二醇 400 的用量占所述外用治疗剂总质量的约 55% 至约 60%。

在一些实施方案中，所述聚乙二醇 3350 的用量占所述外用治疗剂总质量的约 28% 至约 33%。

在一些实施方案中，所述丙二醇的用量占所述外用治疗剂总质量的约 8% 至约 12%。

在一些实施方案中，所述增溶剂的用量占总质量的约 0.1% 至约 1%。

在一些实施方案中，所述抗氧化剂的用量占总质量的约 0.5% 至约 1%。

在一些实施方案中，所述外用治疗剂由下列所述的组分组成：以质量百分比总和为 100% 计，所述式 (I) 所示的化合物和/或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、代谢产物或氘代物的用量占所述外用治疗剂总质量的约 0.3% 至约 0.7%，所述聚乙二醇 400 的用量占所述外用治疗剂总质量的约 55% 至约 60%、所述聚乙二醇 3350 的用量占所述外用治疗剂

总质量的约 28%至约 33%、所述丙二醇的用量占所述外用治疗剂总质量的约 8%至约 12%、所述增溶剂的用量占所述外用治疗剂总质量的约 0.1%至约 1%、所述抗氧剂的用量占所述外用治疗剂总质量的约 0.5%至约 1%。

在一些实施方案中，所述方法包括以任选自下列所述的给药频率向所述有需要的患者施用所述外用治疗剂：每 3 天 1 次、每 2 天 1 次、每天 1 次和每天 2 次。

在一些实施方案中，所述糖尿病足感染由金黄色葡萄球菌感染和/或凝固酶阴性葡萄球菌感染引起。

在一些实施方案中，所述金黄色葡萄球菌包含其耐药菌株，且所述凝固酶阴性葡萄球菌包含其耐药菌株。

在一些实施方案中，所述方法还包括向所述有需要的患者施用有效量的其他治疗剂。

另一方面，本申请提供式 (I) 所示的化合物和/或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、代谢产物或氘代物在制备外用治疗剂中的用途，所述外用治疗剂用于预防或治疗糖尿病足感染 (DFI) 或者减轻所述 DFI 相关病症，且所述 DFI 由革兰氏阳性菌感染引起；其中，所述外用治疗剂包含式 (I) 所示的化合物和/或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、代谢产物或氘代物。

在一些实施方案中，所述革兰氏阳性菌包含其耐药菌株。

在一些实施方案中，所述外用治疗剂为软膏制剂。

在一些实施方案中，所述外用治疗剂还包含聚乙二醇 400、聚乙二醇 3350、丙二醇、增溶剂和抗氧剂的一种或多种。

在一些实施方案中，所述外用治疗剂由聚乙二醇 400、聚乙二醇 3350、丙二醇、增溶剂、抗氧剂、以及式 (I) 所示的化合物和/或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、代谢产物或氘代物组成。

在一些实施方案中，所述式 (I) 所示的化合物和/或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、代谢产物或氘代物的用量占所述外用治疗剂总质量的约 0.3%至约 0.7%。

在一些实施方案中，所述聚乙二醇 400 的用量占所述外用治疗剂总质量的约 55%至约 60%。

在一些实施方案中，所述聚乙二醇 3350 的用量占所述外用治疗剂总质量的约 28%至约 33%。

在一些实施方案中，所述丙二醇的用量占所述外用治疗剂总质量的约 8%至约 12%。

在一些实施方案中，所述增溶剂的用量占总质量的约 0.1%至约 1%。

在一些实施方案中，所述抗氧剂的用量占总质量的约 0.5% 至约 1%。

在一些实施方案中，所述外用治疗剂由下列所述的组分组成：以质量百分比总和为 100% 计，所述式 (I) 所示的化合物和/或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、代谢产物或氘代物的用量占所述外用治疗剂总质量的约 0.3% 至约 0.7%，所述聚乙二醇 400 的用量占所述外用治疗剂总质量的约 55% 至约 60%、所述聚乙二醇 3350 的用量占所述外用治疗剂总质量的约 28% 至约 33%、所述丙二醇的用量占所述外用治疗剂总质量的约 8% 至约 12%、所述增溶剂的用量占所述外用治疗剂总质量的约 0.1% 至约 1%、所述抗氧剂的用量占所述外用治疗剂总质量的约 0.5% 至约 1%。

在一些实施方案中，所述外用治疗剂被配制或适于以任选自下列所述的给药频率施用于有需要的患者：每 3 天 1 次、每 2 天 1 次、每天 1 次和每天 2 次。

在一些实施方案中，所述糖尿病足感染由金黄色葡萄球菌感染和/或凝固酶阴性葡萄球菌感染引起。

在一些实施方案中，所述金黄色葡萄球菌包含其耐药菌株，且所述凝固酶阴性葡萄球菌包含其耐药菌株。

在一些实施方案中，所述外用治疗剂被配制或适于与有效量的其他治疗剂共同施用于所述有需要的患者。

具体实施方式

以下由特定的具体实施例说明本申请发明的实施方式，熟悉此技术的人士可由本说明书所公开的内容容易地了解本申请发明的其他优点及效果。

术语定义

在本申请中，术语“有需要的患者”通常可包括接受预防性或治疗性治疗的人类患者和其它哺乳动物对象包括但不限于非人类灵长类动物、实验动物如兔子、犬类、大鼠和小鼠、以及其它动物。这些“有需要的患者”示例性地可以是患有确诊的特定疾病的对象、正在接受特定疾病相关治疗的对象、有发展成特定疾病的趋势或风险的对象等。

在本申请中，术语“施用”通常是指通过任意引入或递送途径将所述药物或包含所述药物的组合物（例如，本申请的治疗剂）引入患者的身体中。可以采用本领域技术人员已知的用于使细胞、器官或组织与所述药物或其组合物接触的任何方法。

在本申请中，术语“治疗剂”通常是指当活当施用患者时能够诱导所需治疗效果。预防

产生某种病症、或使相关病症减轻的化合物、化合物的混合物、组合物、生物大分子或由生物材料制成的提取物。

在本申请中，术语“药学上可接受的盐”通常是指保留母体化合物（例如式（I）所示的化合物）的生物学效能和性质的常规酸-或碱-加成盐。仅作为示例，酸-加成盐可以由适合的非毒性的有机或无机酸形成，样品酸-加成盐包括从无机酸诸如盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、氨基磺酸、磷酸和硝酸等衍生的那些，和从有机酸诸如对-甲苯磺酸、萘磺酸、萘二磺酸、甲磺酸、乙磺酸、三氟乙酸等衍生的那些；碱-加成盐包括从无机碱衍生出的诸如钠盐、钾盐、锂盐、铵盐、钙盐和镁盐，和从有机碱衍生的诸如伯胺、仲胺和叔胺的盐。将（药物）化合物化学修饰成盐对于药物化学家是众所周知的技术，以获得化合物的改进的物理和化学稳定性、吸湿性、流动性和溶解度。参见，例如，Ansel, H., 等, *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, 6th ed., 1995。

在本申请中，术语“溶剂化物”和“溶剂合物”可互换使用，其通常是指一个或多个溶剂分子与本申请的盐型化合物的缔合物或复合物。形成溶剂合物的溶剂的例子包括但不限于水、异丙醇、乙醇、甲醇、DMSO、乙酸乙酯、乙酸和乙醇胺。术语“水合物”通常是指其中的溶剂分子是水的复合物。

在本申请中，术语“前药”通常是指该前药物质在对患者施用并且之后可以代谢形成具有本申请化合物结构的物质；术语“代谢产物”通常是指本申请的化合物在对患者施用并且之后代谢得到的物质，这类衍生物所包含的前药和代谢产物包括在本申请发明的范围内。

在本申请中，术语“氘代物”和“氘代化合物”可互换使用，其通常是指有机化合物中的一个或多个氢原子被氘原子取代后获得的新化合物。

在本申请中，术语“软膏制剂”通常是指药物和油脂性或水溶性基质混合制成的均匀的半固体外用制剂。其因为药物在所述基质中的分散状态不同可分为溶液型软膏剂和混悬型软膏剂，其中溶液型软膏剂为药物溶解或共溶于基质或基质组分中而制成的软膏剂型，而混悬型软膏剂为药物细粉均匀分散于基质中而制成的软膏剂型。本申请所提供的软膏制剂通常用于外用和局部治疗，在某些实施方案中，软膏制剂中的药物（例如，本申请所述的式（I）化合物）经透皮吸收后可发挥全身的药理或治疗作用。在某些实施方案中，软膏剂型的基质作为赋形剂和药物载体，可对软膏剂的质量和药物的释放与吸收产生重要影响。本领域常见的软膏剂型的基质可分为油脂性基质、乳剂基质和水溶性基质。可采用本领域适合的制备方法和工艺获得本申请治疗方法所需要的软膏剂型。

在本申请中，术语“选自”通常是指包括选择的对象以及其所有组合。例如“选自(：)A、B 和 C”意指包括 A、B 和 C 的所有组合，例如，A、B、C、A+B、A+C、B+C 或 A+B+C。

在本申请中，术语“有效量”或“有效剂量”可互换地使用，通常是指足够获得或至少部分获得预期疗效的量，当用于有需要的患者时，其通常是指足够使一个已经患病的病人治愈或至少部分阻止该病及其并发症的量。对于这种用途有效的量将依赖于所述病人感染的严重程度和病人自身免疫系统的整体状态。

在本申请中，术语“共同施用”通常是指本申请所述的治疗剂与其他治疗剂或药物作为一个单一制剂或作为多个独立制剂的施用。共同施用可以是同时进行的或以任何顺序相继进行的，例如，可优选在两种(或所有)药物活性成分同时发挥其生物活性时持续一定的时间段。所述本申请的治疗剂和其他治疗剂不一定由相同的施用途施用。

在本申请中，术语“约”或“大约”通常由本领域普通技术人员确定的针对特定值的可接受误差范围内，其部分取决于怎样测量或确定该值，即，测量系统的限制。例如，“约”或“大约”可意指按照本领域的实践在 1 或超过 1 个标准偏差内。或者，“约”或“大约”可意指至多 10%或 20%的范围(即， $\pm 10\%$ 或 $\pm 20\%$)。例如，约 3mg 可包括 2.7 mg 和 3.3 mg 之间(对于 10%)或 2.4 mg 和 3.6 mg 之间(对于 20%)的任何数量。此外，特别是关于生物学系统或过程，该术语可意指至多一个数量级的值或至多 5 倍的值。当具体的值或组合物在本说明书和所附权利要求书中提供时，除了另外说明，“约”或“大约”的含义应假定在对于该具体的值或组合物可接受的误差范围内。

发明详述

一方面，本申请提供预防或治疗糖尿病足感染(DFI)、或者减轻所述 DFI 相关病症的方法，所述方法包括向有需要的患者施用外用治疗剂，所述外用治疗剂包含式(I)所示的化合物和/或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、代谢产物或氘代物，且所述 DFI 由革兰氏阳性菌感染引起。在一些实施方案中，所述革兰氏阳性菌可包含其耐药菌株。

在一些实施方案中，所述糖尿病足感染由金黄色葡萄球菌感染和/或凝固酶阴性葡萄球菌感染引起。例如，所述金黄色葡萄球菌还可包含其耐药菌株，且所述凝固酶阴性葡萄球菌还可包含其耐药菌株。具体地，所述凝固酶阴性葡萄球菌可选自表皮葡萄球菌、腐生葡萄球菌、木葡萄球菌、溶血葡萄球菌、头状葡萄球菌、华纳葡萄球菌、模仿葡萄球菌、木糖葡萄球菌和猿类葡萄球菌。在本申请中，所述耐药菌株可以是抗利福霉素(例如，利福平)单耐药的、抗喹诺酮或喹噁酮单耐药的、或者抗利福霉素和喹噁酮双耐药的。例如，所述耐药菌株还可

以是对其他抗生素耐药的，其中包括对大环内酯类药物如克拉霉素、阿奇霉素、罗红霉素等耐药；对硝基咪唑类药物如甲硝唑、奥硝唑、普瑞玛尼、德拉马尼等耐药；对氨基糖苷类药物如链霉素、阿米卡星等耐药；对 β -内酰胺类药物如甲氧西林、氨苄西林、阿莫西林等耐药；对四环素类药物如四环素、替加环素、米诺环素等耐药；对恶唑烷酮类药物如利奈唑胺、特地唑胺等耐药；对硝基呋喃类药物如呋喃唑酮等耐药；对多肽类药物如万古霉素、多粘菌素等耐药；对二芳基喹啉类药物如贝达喹啉耐药以及氯法齐明耐药等。

在一些实施方案中，所述外用治疗剂可为软膏制剂。

在一些实施方案中，所述外用治疗剂还包含聚乙二醇 400、聚乙二醇 3350、丙二醇、增溶剂和抗氧剂的一种或多种。例如，所述外用治疗剂由聚乙二醇 400、聚乙二醇 3350、丙二醇、增溶剂、抗氧剂、以及式 (I) 所示的化合物和/或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、代谢产物或氘代物组成。优选的，本申请所述的增溶剂可包括三乙醇胺。优选的，本申请所述的抗氧化剂可包括维生素 C、维生素 E 或它们的组合。

在一些实施方案中，所述式 (I) 所示的化合物和/或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、代谢产物或氘代物的用量占所述外用治疗剂总质量的约 0.3% 至约 0.7%。例如，所述式 (I) 所示的化合物和/或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、代谢产物或氘代物的用量占所述外用治疗剂总质量的约 0.30%、约 0.35%、约 0.40%、约 0.45%、约 0.50%、约 0.55%、约 0.60%、约 0.65% 或约 0.70%。

在一些实施方案中，所述聚乙二醇 400 的用量占所述外用治疗剂总质量的约 55% 至约 60%。例如，所述聚乙二醇 400 的用量占所述外用治疗剂总质量的约 55%、约 56%、约 57%、约 58%、约 59% 或约 60%。

在一些实施方案中，所述聚乙二醇 3350 的用量占所述外用治疗剂总质量的约 28% 至约 33%。例如，所述聚乙二醇 3350 的用量占所述外用治疗剂总质量的约 28%、约 29%、约 30%、约 31%、约 32% 或约 33%。

在一些实施方案中，所述丙二醇的用量占所述外用治疗剂总质量的约 8% 至约 12%。例如，所述丙二醇的用量占所述外用治疗剂总质量的约 8.0%、约 8.5%、约 9.0%、约 9.5%、约 10.0%、约 10.5%、约 11.0%、约 11.5% 或约 12.0%。

在一些实施方案中，所述增溶剂的用量占总质量的约 0.1% 至约 1%。例如，所述增溶剂的用量占总质量的约 0.10%、约 0.15%、约 0.20%、约 0.25%、约 0.30%、约 0.35%、约 0.40%、约 0.45%、约 0.50%、约 0.55%、约 0.60%、约 0.65%、约 0.70%、约 0.75%、约 0.80%、约 0.85%、约 0.90%、约 0.95% 或约 1.00%。

在一些实施方案中，所述抗氧剂的用量占总质量的约 0.5% 至约 1%。例如，所述抗氧剂的用量占总质量的约 0.50%、约 0.55%、约 0.60%、约 0.65%、约 0.70%、约 0.75%、约 0.80%、约 0.85%、约 0.90%、约 0.95% 或约 1.00%。

优选的，在一些实施方案中，所述外用治疗剂由下列所述的组分组成：以质量百分比总和为 100% 计，所述式 (I) 所示的化合物和/或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、代谢产物或氘代物的用量占所述外用治疗剂总质量的约 0.3% 至约 0.7%（例如，约 0.30%、约 0.35%、约 0.40%、约 0.45%、约 0.50%、约 0.55%、约 0.60%、约 0.65% 或约 0.70%），所述聚乙二醇 400 的用量占所述外用治疗剂总质量的约 55% 至约 60%（例如，约 55%、约 56%、约 57%、约 58%、约 59% 或约 60%）、所述聚乙二醇 3350 的用量占所述外用治疗剂总质量的约 28% 至约 33%（例如，约 28%、约 29%、约 30%、约 31%、约 32% 或约 33%）、所述丙二醇的用量占所述外用治疗剂总质量的约 8% 至约 12%（例如，约 8.0%、约 8.5%、约 9.0%、约 9.5%、约 10.0%、约 10.5%、约 11.0%、约 11.5% 或约 12.0%）、所述增溶剂的用量占所述外用治疗剂总质量的约 0.1% 至约 1%（例如，约 0.10%、约 0.15%、约 0.20%、约 0.25%、约 0.30%、约 0.35%、约 0.40%、约 0.45%、约 0.50%、约 0.55%、约 0.60%、约 0.65%、约 0.70%、约 0.75%、约 0.80%、约 0.85%、约 0.90%、约 0.95% 或约 1.00%）、所述抗氧剂的用量占所述外用治疗剂总质量的约 0.5% 至约 1%（例如，约 0.50%、约 0.55%、约 0.60%、约 0.65%、约 0.70%、约 0.75%、约 0.80%、约 0.85%、约 0.90%、约 0.95% 或约 1.00%）。

在一些实施方案中，所述方法包括以任选自下列所述的给药频率向所述有需要的患者施用所述外用治疗剂：每 3 天 1 次、每 2 天 1 次、每天 1 次和每天 2 次。

在一些实施方案中，所述方法还包括向所述有需要的患者施用有效量的其他治疗剂。例如，所述方法还包括通过注射给药（例如，静脉注射、肌肉注射和/或皮下注射）、口服给药、腔内给药、肠内给药和/或透皮吸收向所述患者施用有效量的其他治疗剂。例如，所述其他治疗剂可选自抗菌剂、麻醉剂、镇痛药、镇静药、激素药、抗炎药、抗凝剂、血小板聚集抑制剂、退热剂、细胞膜渗透剂和肌松药等。

另一方面，本申请提供式 (I) 所示的化合物和/或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、代谢产物或氘代物在制备外用治疗剂中的用途，所述外用治疗剂用于预防或治疗糖尿病足感染（DFI）或者减轻所述 DFI 相关病症，且所述 DFI 由革兰氏阳性菌感染引起；其中，所述外用治疗剂包含式 (I) 所示的化合物和/或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、代谢产物或氘代物。在一些实施方案中，所述革兰氏阳性菌包含其耐药菌株。

在一些实施方案中，所述糖尿病足感染由金黄色葡萄球菌感染和/或凝固酶阴性葡萄球菌

感染引起。例如，所述金黄色葡萄球菌还可包含其耐药菌株，且所述凝固酶阴性葡萄球菌还可包含其耐药菌株。具体地，所述凝固酶阴性葡萄球菌可选自表皮葡萄球菌、腐生葡萄球菌、木葡萄球菌、溶血葡萄球菌、头状葡萄球菌、华纳葡萄球菌、模仿葡萄球菌、木糖葡萄球菌和猿类葡萄球菌。在本申请中，所述耐药菌株可以是抗利福霉素（例如，利福平）单耐药的、抗喹诺酮或喹噁酮单耐药的、或者抗利福霉素和喹噁酮双耐药的。例如，所述耐药菌株还可以是对其他抗生素耐药的，其中包括对大环内酯类药物如克拉霉素、阿奇霉素、罗红霉素等耐药；对硝基咪唑类药物如甲硝唑、奥硝唑、普瑞玛尼、德拉马尼等耐药；对氨基糖苷类药物如链霉素、阿米卡星等耐药；对 β -内酰胺类药物如甲氧西林、氨苄西林、阿莫西林等耐药；对四环素类药物如四环素、替加环素、米诺环素等耐药；对恶唑烷酮类药物如利奈唑胺、特地唑胺等耐药；对硝基呋喃类药物如呋喃唑酮等耐药；对多肽类药物如万古霉素、多粘菌素等耐药；对二芳基喹啉类药物如贝达喹啉耐药以及氯法齐明耐药等。

在一些实施方案中，所述外用治疗剂可为软膏制剂。

在一些实施方案中，所述外用治疗剂还包含聚乙二醇 400、聚乙二醇 3350、丙二醇、增溶剂和抗氧剂的一种或多种。例如，所述外用治疗剂由聚乙二醇 400、聚乙二醇 3350、丙二醇、增溶剂、抗氧剂、以及式 (I) 所示的化合物和/或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、代谢产物或氘代物组成。优选的，本申请所述的增溶剂可包括三乙醇胺。优选的，本申请所述的抗氧化剂可包括维生素 C、维生素 E 或它们的组合。

在一些实施方案中，所述式 (I) 所示的化合物和/或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、代谢产物或氘代物的用量占所述外用治疗剂总质量的约 0.3% 至约 0.7%。例如，所述式 (I) 所示的化合物和/或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、代谢产物或氘代物的用量占所述外用治疗剂总质量的约 0.30%、约 0.35%、约 0.40%、约 0.45%、约 0.50%、约 0.55%、约 0.60%、约 0.65% 或约 0.70%。

在一些实施方案中，所述聚乙二醇 400 的用量占所述外用治疗剂总质量的约 55% 至约 60%。例如，所述聚乙二醇 400 的用量占所述外用治疗剂总质量的约 55%、约 56%、约 57%、约 58%、约 59% 或约 60%。

在一些实施方案中，所述聚乙二醇 3350 的用量占所述外用治疗剂总质量的约 28% 至约 33%。例如，所述聚乙二醇 3350 的用量占所述外用治疗剂总质量的约 28%、约 29%、约 30%、约 31%、约 32% 或约 33%。

在一些实施方案中，所述丙二醇的用量占所述外用治疗剂总质量的约 8% 至约 12%。例如，所述丙二醇的用量占所述外用治疗剂总质量的约 8.0%、约 8.5%、约 9.0%、约 9.5%、约

10.0%、约 10.5%、约 11.0%、约 11.5%或约 12.0%。

在一些实施方案中，所述增溶剂的用量占总质量的约 0.1%至约 1%。例如，所述增溶剂的用量占总质量的约 0.10%、约 0.15%、约 0.20%、约 0.25%、约 0.30%、约 0.35%、约 0.40%、约 0.45%、约 0.50%、约 0.55%、约 0.60%、约 0.65%、约 0.70%、约 0.75%、约 0.80%、约 0.85%、约 0.90%、约 0.95%或约 1.00%。

在一些实施方案中，所述抗氧剂的用量占总质量的约 0.5%至约 1%。例如，所述抗氧剂的用量占总质量的约 0.50%、约 0.55%、约 0.60%、约 0.65%、约 0.70%、约 0.75%、约 0.80%、约 0.85%、约 0.90%、约 0.95%或约 1.00%。

优选的，在一些实施方案中，所述外用治疗剂由下列所述的组分组成：以质量百分比总和为 100%计，所述式 (I) 所示的化合物和/或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、代谢产物或氘代物的用量占所述外用治疗剂总质量的约 0.3%至约 0.7%（例如，约 0.30%、约 0.35%、约 0.40%、约 0.45%、约 0.50%、约 0.55%、约 0.60%、约 0.65%或约 0.70%），所述聚乙二醇 400 的用量占所述外用治疗剂总质量的约 55%至约 60%（例如，约 55%、约 56%、约 57%、约 58%、约 59%或约 60%）、所述聚乙二醇 3350 的用量占所述外用治疗剂总质量的约 28%至约 33%（例如，约 28%、约 29%、约 30%、约 31%、约 32%或约 33%）、所述丙二醇的用量占所述外用治疗剂总质量的约 8%至约 12%（例如，约 8.0%、约 8.5%、约 9.0%、约 9.5%、约 10.0%、约 10.5%、约 11.0%、约 11.5%或约 12.0%）、所述增溶剂的用量占所述外用治疗剂总质量的约 0.1%至约 1%（例如，约 0.10%、约 0.15%、约 0.20%、约 0.25%、约 0.30%、约 0.35%、约 0.40%、约 0.45%、约 0.50%、约 0.55%、约 0.60%、约 0.65%、约 0.70%、约 0.75%、约 0.80%、约 0.85%、约 0.90%、约 0.95%或约 1.00%）、所述抗氧剂的用量占所述外用治疗剂总质量的约 0.5%至约 1%（例如，约 0.50%、约 0.55%、约 0.60%、约 0.65%、约 0.70%、约 0.75%、约 0.80%、约 0.85%、约 0.90%、约 0.95%或约 1.00%）。

在一些实施方案中，所述外用治疗剂被配制成为适于以任选自下列所述的给药频率施用于有需要的患者：每 3 天 1 次、每 2 天 1 次、每天 1 次和每天 2 次。

在一些实施方案中，所述外用治疗剂被配制成为适于与有效量的其他治疗剂共同施用于所述有需要的患者。例如，所述外用治疗剂可被配制成为适于与有效量的其他治疗剂共同施用于所述有需要的患者，其中，所述其他治疗剂可通过注射给药（例如，静脉注射、肌肉注射和/或皮下注射）、口服给药、腔内给药、肠内给药和/或透皮吸收施用于所述患者。例如，所述其他治疗剂可选自抗菌剂、麻醉剂、镇痛药、镇静药、激素药、抗炎药、抗凝剂、血小板聚集抑制剂、退热剂、细胞膜渗透剂和肌松药等。

不欲被任何理论所限，下文中的实施例仅仅是为了阐释本申请的方法和用途等，而不用
于限制本申请发明的范围。

实施例

实施例 1

式 (I) 化合物对糖尿病足感染 (DFI) 临床分离菌株的生物膜抗菌活性测定

1. 实验方法

受试菌株的准备：本实施例收集了 49 例 II 型糖尿患者的足部标本。在上述标本中，通过
匀浆，涂板，37℃培养得到分离菌株，并去除真菌、长势不佳或无法分离纯化的菌株后，总
共获得 69 株临床菌株，其中革兰氏阳性菌 55 株，革兰氏阴性菌 14 株；革兰氏阳性菌中，葡
萄球菌 43 株，金黄色葡萄球菌 18 株，表皮葡萄球菌 8 株，路邓葡萄球菌 5 株。另取 1 株
ATCC 标准菌株作为标准和质控菌株。

生物膜的制备：在无菌环境中用接种环挑取经过鉴定且复苏的单个菌落，配置成 0.5 麦
氏浊度单位的菌悬液，作为初始接种菌悬液。将初始接种菌悬液进行 1:200 倍稀释：10 mL
CAMHB 培养基中加入 50μL 的初始接种菌悬液。用移液枪移取 150 μL 的接种菌悬液至 CBD
板中，将接种好的 CBD 板置于 35±2℃孵箱中孵育 16~20 小时。

抗菌活性测定：采用标准肉汤稀释法及文献报道的体外生物膜培养和药敏方法，评价式
(I) 化合物以及对照药物（详见 2）对从临床分离的 69 株糖尿病足感染临床菌株的最低抑菌
浓度（MIC）和体外生物膜的最低清除生物膜浓度（MBBC）。

2. 结果分析

表 1-1 式(I)化合物和对照药物对 DFI 临床分离菌株的 MIC 和生物膜的 MBBC(μg/mL)
结果汇总（革兰氏阳性菌 vs.革兰氏阴性菌）

测试药物	革兰氏阳性菌 (55 株)				革兰氏阴性菌 (14 株)			
	MIC ₅₀	MIC ₉₀	MBBC ₅₀	MBBC ₉₀	MIC ₅₀	MIC ₉₀	MBBC ₅₀	MBBC ₉₀
式 (I) 化合物	≤0.015	0.25	0.125	16	>32	>32	>16	>32
利福平	≤0.015	0.5	8	>16	32	>32	>16	>32
环丙沙星	0.5	32	64	>128	0.125	2	32	>128
莫匹罗星	0.25	64	>128	>128	>128	>128	>128	>128
克林霉素	0.25	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128
利奈唑胺	2	4	>128	>128	>128	>128	>128	>128
苯唑西林	2	128	>128	>128	>128	>128	>128	>128

万古霉素	2	2	>128	>128	>128	>128	>128	>128
------	---	---	------	------	------	------	------	------

表 1-1 的结果表明，式（I）化合物对革兰氏阳性菌分离株具有相较于革兰氏阴性菌明显更优的抑菌活性，（1）其 MIC₅₀ 和 MIC₉₀ 分别为≤0.015 μg/mL 和 0.25 μg/mL，且明显优于临床一线用药利奈唑胺（MIC₅₀ 和 MIC₉₀ 分别为 2 μg/mL 和 4 μg/mL）和万古霉素（MIC₅₀ 和 MIC₉₀ 均为 2 μg/mL）；（2）式（I）化合物的 MBBC 结果同样证明其对革兰氏阳性菌体外生物膜具有相较于革兰氏阴性菌更好的杀菌活性，其 MBBC₅₀ 和 MBBC₉₀ 分别为 0.125 μg/mL 和 16 μg/mL，明显优于临床一线用药利奈唑胺（MBBC₅₀ 和 MBBC₉₀ 均>128 μg/mL）和万古霉素（MBBC₅₀ 和 MBBC₉₀ 均>128 μg/mL）。

表 1-2 式（I）化合物和对照药物对 DFI 临床分离菌株的 MIC（μg/mL）结果汇总（代表性革兰氏阳性菌）

测试药物	葡萄球菌（43 株）						
	总计			金黄色葡萄球菌（18 株）			表皮葡萄球菌（8 株）
	MIC 区间	MIC ₅₀	MIC ₉₀	MIC 区间	MIC ₅₀	MIC ₉₀	MIC 区间
式（I）化合物	≤0.015 ~ 0.25	≤0.015	≤0.015	≤0.015 ~ 0.03	≤0.015	≤0.015	≤0.015 ~ 0.03
利福平	≤0.015~ 0.125	≤0.015	≤0.015	≤0.015	≤0.015	≤0.015	≤0.015
环丙沙星	0.125 ~ >128	0.5	32	0.125 ~ 16	0.5	2	0.25 ~ >128
莫匹罗星	≤0.06 ~ >128	0.25	32	0.25 ~ >128	0.25	>128	0.25 ~ 0.5
克林霉素	≤0.06 ~ >128	0.125	128	≤0.06 ~ 0.5	0.125	0.25	≤0.06 ~ >128
利奈唑胺	0.5 ~ 4	2	4	2 ~ 4	2	4	2 ~ 4
苯唑西林	0.25 ~ >128	2	128	0.25 ~ 128	0.5	64	0.25 ~ 128
万古霉素	1 ~ 4	2	2	1 ~ 2	2	2	2 ~ 4

表 1-3 式（I）化合物和对照药物对 DFI 临床分离菌株生物膜的 MBBC（μg/mL）结果汇总（代表性革兰氏阳性菌）

测试药物	葡萄球菌（43 株）						
	总计			金黄色葡萄球菌（18 株）			表皮葡萄球菌（8 株）
	MBBC 区间	MBBC ₅₀	MBBC ₉₀	MBBC 区间	MBBC ₅₀	MBBC ₉₀	MBBC 区间
式（I）化合物	≤0.015 ~ 1	0.06	0.5	0.03 ~ 0.5	0.25	0.5	≤0.015 ~ 0.06
利福平	≤0.015 ~ >128	4	>16	≤0.03 ~ 16	16	>16	0.03 ~ 16
环丙沙星	≤0.125 ~ >128	32	>128	1 ~ >128	128	>128	0.25 ~ >128
莫匹罗星	0.5 ~ >128	>128	>128	8 ~ >128	>128	>128	8 ~ >128
克林霉素	≤0.125 ~ >128	>128	>128	4 ~ >128	>128	>128	8 ~ >128
利奈唑胺	8 ~ >128	>128	>128	128 ~ >128	>128	>128	64 ~ >128
苯唑西林	0.25 ~ >128	>128	>128	1 ~ >128	32	>128	0.5 ~ >128
万古霉素	≤0.125 ~ >128	>128	>128	1 ~ >128	>128	>128	4 ~ >128

表 1-2 的结果显示，式（I）化合物对葡萄球菌（包括金黄色葡萄球菌和表皮葡萄球菌在

内) 分离株具有较好的抑菌活性, 它们的 MIC 区间分别为 $\leq 0.015\text{-}0.25\text{ }\mu\text{g/mL}$ 、 $\leq 0.015\text{-}0.03\text{ }\mu\text{g/mL}$ 和 $\leq 0.015\text{-}0.03\text{ }\mu\text{g/mL}$, 式(I)化合物对葡萄球菌、金黄色葡萄球菌的 MIC₅₀ 均 $\leq 0.015\text{ }\mu\text{g/mL}$, 明显优于利奈唑胺 (MIC₅₀ 均为 $2\text{ }\mu\text{g/mL}$) 和万古霉素 (MIC₅₀ 均为 $2\text{ }\mu\text{g/mL}$); 其 MIC₉₀ 均 $\leq 0.015\text{ }\mu\text{g/mL}$, 明显优于利奈唑胺 (MIC₉₀ 均为 $4\text{ }\mu\text{g/mL}$) 和万古霉素 (MIC₉₀ 均为 $2\text{ }\mu\text{g/mL}$)。

表 1-3 的结果显示, 式(I)化合物对葡萄球菌 (包括金黄色葡萄球菌和表皮葡萄球菌在内) 体外生物膜具有较好的杀菌活性, 它们的 MBBC 区间分别为 $\leq 0.015\text{-}1\text{ }\mu\text{g/mL}$ 、 $0.03\text{-}0.5\text{ }\mu\text{g/mL}$ 和 $\leq 0.015\text{-}0.06\text{ }\mu\text{g/mL}$, 式(I)化合物对葡萄球菌、金黄色葡萄球菌的 MBBC₅₀ 分别为 $0.06\text{ }\mu\text{g/mL}$ 、 $0.25\text{ }\mu\text{g/mL}$, 明显优于利奈唑胺 (MBBC₅₀ 均为 $>128\text{ }\mu\text{g/mL}$) 和万古霉素 (MBBC₅₀ 均为 $>128\text{ }\mu\text{g/mL}$); 其 MBBC₉₀ 均为 $0.5\text{ }\mu\text{g/mL}$, 明显优于利奈唑胺 (MBBC₉₀ 均为 $>128\text{ }\mu\text{g/mL}$) 和万古霉素 (MBBC₉₀ 均为 $>128\text{ }\mu\text{g/mL}$)。

以上结果整体上表明了式(I)化合物对革兰氏阳性菌以及革兰氏阳性菌中的葡萄球菌 (包括金黄色葡萄球菌和表皮葡萄球菌在内) 分离株和体外生物膜均有很好的抑菌和杀菌活性, 并且抑菌和杀菌活性明显优于临床一线用药利奈唑胺和万古霉素, 其用于糖尿病足感染治疗具有潜在的临床优势。

实施例 2

本申请治疗方法用于小鼠金黄色葡萄球菌皮肤感染模型的药效学评价

1. 实验方法

本实施例使用 *S. aureus* NRS 384 构建稳定的小鼠皮肤感染模型, 用以评估本申请所述的包含式(I)化合物的软膏剂在皮肤表面的抗菌活性。本实施例共设立 6 组, 分别为: 空白对照组 (以感染 4 小时后为实验终点)、溶媒组、百多邦软膏组、包含低、中、高三种剂量式(I)化合物的软膏组, 以上的每组有 8 只动物, 具体实验设置如下:

分组	动物数量	接种剂量	治疗方案: 经皮肤涂抹	给药时间	实验终点	检测指标
空白对照组	8	<i>S. aureus</i> NRS 384 5.0E+07	N.A.	N.A.	4小时	CFU (皮肤)
溶媒组	8		N.A.	4小时、19小时、26小时、43小时、50小时、67小时	72小时	
百多邦软膏组	8		30 mg/小鼠 (含0.6mg莫匹罗星)			

0.5%式(I)化合物软膏组	8	CFU/mouse	30 mg/小鼠 (含0.15mg式(I)化合物)			
0.05%式(I)化合物软膏组	8		30 mg/小鼠 (含0.015mg式(I)化合物)			
0.005%式(I)化合物软膏组	8		30mg/ 小鼠 (含0.0015mg式(I)化合物)			

2. 结果分析

感染后 72 小时对各治疗组动物在无菌操作环境下进行小鼠皮肤采样，并置于装有 5mL 无菌注射用生理盐水的 15 mL 离心管中，使用均质匀浆器进行匀浆约 1 min，吸取 200 μL 匀浆液用无菌注射用生理盐水从 10⁰~10⁻⁵ 倍进行稀释，每个稀释梯度取 10 μL 点板，放置 35±2 °C 培养箱培养过夜，次日进行 CFU 计数。

表 2 小鼠皮肤载菌量计数结果

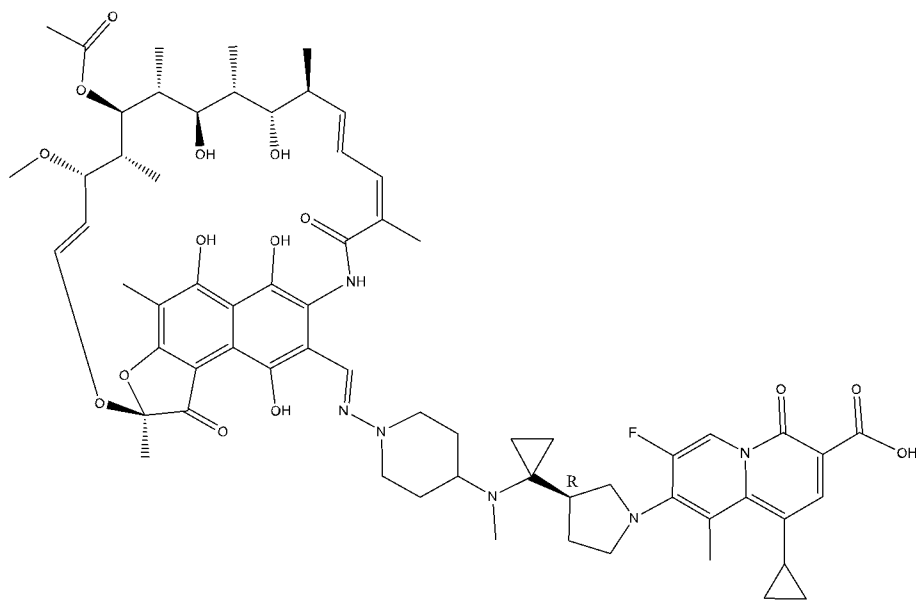
组别	菌株	治疗方案 (经皮肤涂抹, b.i.d.)	给药时间	皮肤载菌量 log(CFU/mouse)
A	<i>S. aureus</i> NRS 384 3.85E+07 (实测) CFU/mouse	空白对照 4 h	4小时、19小时、 26小时、43小时、 50 小时、67小时	8.343±0. 132
B		溶媒 72 h		9.154±0.2 73
C		2% 百多邦软膏 30 mg/小鼠		7.035±0. 591*
D		0.5%式(I)化合物软膏 30 mg/小鼠		4.436±0. 850***
E		0.05%式(I)化合物软膏 30 mg/小鼠		6.054±1. 060***
F		0.005%式(I)化合物软膏 30 mg/小鼠		8.091±0. 687

注：***与模型组比，p<0.001，具极显著性差异；*与模型组比，0.01<p<0.05，具显著差异；采用 one-way ANOVA 分析方法。

本次药效实验结果显示，与溶媒组的皮肤载菌量 9.154±0.2 73 log 相比，经百多邦软膏(2% 莫匹罗星) 治疗后的小鼠皮肤载菌量下降了 2.119 个 log 值，表明其具有良好的杀菌作用；分别经 0.5%、0.05%和 0.005%含量的式 (I) 化合物软膏治疗的小鼠，其皮肤载菌量分别下降了 4.718 个 log 值、3.100 个 log 值和 1.063 个 log 值，表明高剂量组 (0.5%) 和中剂量组 (0.05%) 的软膏在该皮肤感染模型中展现出良好的杀菌效果，与溶媒组动物相比具极显著差异，且优于百多邦软膏治疗组，进一步证明其用于糖尿病足感染治疗具有潜在的临床优势。

权 利 要 求 书

1. 预防或治疗糖尿病足感染 (DFI)、或者减轻所述 DFI 相关病症的方法, 所述方法包括向有需要的患者施用外用治疗剂, 所述外用治疗剂包含式 (I) 所示的化合物和/或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、代谢产物或氘代物, 且所述 DFI 由革兰氏阳性菌感染引起,



式 (I)。

2. 根据权利要求 1 所述的方法, 所述革兰氏阳性菌包含耐药菌株。
3. 根据权利要求 1-2 中任一项所述的方法, 所述外用治疗剂为软膏制剂。
4. 根据权利要求 1-3 中任一项所述的方法, 所述外用治疗剂还包含聚乙二醇 400、聚乙二醇 3350、丙二醇、增溶剂和抗氧化剂的一种或多种。
5. 根据权利要求 1-4 中任一项所述的方法, 所述外用治疗剂由聚乙二醇 400、聚乙二醇 3350、丙二醇、增溶剂、抗氧化剂、以及式 (I) 所示的化合物和/或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、代谢产物或氘代物组成。
6. 根据权利要求 1-5 中任一项所述的方法, 所述式 (I) 所示的化合物和/或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、代谢产物或氘代物的用量占所述外用治疗剂总质量的约 0.3% 至约 0.7%。
7. 根据权利要求 1-6 中任一项所述的方法, 所述聚乙二醇 400 的用量占所述外用治疗剂总质量的约 55% 至约 60%。
8. 根据权利要求 1-7 中任一项所述的方法, 所述聚乙二醇 3350 的用量占所述外用治疗剂总质量的约 28% 至约 33%。
9. 根据权利要求 1-8 中任一项所述的方法, 所述丙二醇的用量占所述外用治疗剂总质量的约

8%至约 12%。

10. 根据权利要求 1-9 中任一项所述的方法，所述增溶剂的用量占总质量的约 0.1%至约 1%。
11. 根据权利要求 1-10 中任一项所述的方法，所述抗氧剂的用量占总质量的约 0.5%至约 1%。
12. 根据权利要求 1-11 中任一项所述的方法，所述外用治疗剂由下列所述的组分组成：

以质量百分比总和为 100%计，所述式 (I) 所示的化合物和/或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、代谢产物或氙代物的用量占所述外用治疗剂总质量的约 0.3%至约 0.7%，所述聚乙二醇 400 的用量占所述外用治疗剂总质量的约 55%至约 60%、所述聚乙二醇 3350 的用量占所述外用治疗剂总质量的约 28%至约 33%、所述丙二醇的用量占所述外用治疗剂总质量的约 8%至约 12%、所述增溶剂的用量占所述外用治疗剂总质量的约 0.1%至约 1%、所述抗氧剂的用量占所述外用治疗剂总质量的约 0.5%至约 1%。
13. 根据权利要求 1-12 中任一项所述的方法，所述方法包括以任选自下列所述的给药频率向所述有需要的患者施用所述外用治疗剂：每 3 天 1 次、每 2 天 1 次、每天 1 次和每天 2 次。
14. 根据权利要求 1-13 中任一项所述的方法，所述糖尿病足感染由金黄色葡萄球菌感染和/或凝固酶阴性葡萄球菌感染引起。
15. 根据权利要求 14 所述的方法，所述金黄色葡萄球菌包含其耐药菌株，且所述凝固酶阴性葡萄球菌包含其耐药菌株。
16. 根据权利要求 1-15 中任一项所述的方法，所述方法还包括向所述有需要的患者施用有效量的其他治疗剂。
17. 式 (I) 所示的化合物和/或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、代谢产物或氙代物在制备外用治疗剂中的用途，所述外用治疗剂用于预防或治疗糖尿病足感染(DFI) 或者减轻所述 DFI 相关病症，且所述 DFI 由革兰氏阳性菌感染引起；其中，所述外用治疗剂包含式 (I) 所示的化合物和/或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、代谢产物或氙代物。
18. 根据权利要求 17 所述的用途，所述革兰氏阳性菌包含其耐药菌株。
19. 根据权利要求 17-18 中任一项所述的用途，所述外用治疗剂为软膏制剂。
20. 根据权利要求 17-19 中任一项所述的用途，所述外用治疗剂还包含聚乙二醇 400、聚乙二醇 3350、丙二醇、增溶剂和抗氧剂的一种或多种。
21. 根据权利要求 17-20 中任一项所述的用途，所述外用治疗剂由聚乙二醇 400、聚乙二醇

3350、丙二醇、增溶剂、抗氧剂、以及式 (I) 所示的化合物和/或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、代谢产物或氘代物组成。

22. 根据权利要求 17-21 中任一项所述的用途，所述式 (I) 所示的化合物和/或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、代谢产物或氘代物的用量占所述外用治疗剂总质量的约 0.3% 至约 0.7%。
23. 根据权利要求 17-22 中任一项所述的用途，所述聚乙二醇 400 的用量占所述外用治疗剂总质量的约 55% 至约 60%。
24. 根据权利要求 17-23 中任一项所述的用途，所述聚乙二醇 3350 的用量占所述外用治疗剂总质量的约 28% 至约 33%。
25. 根据权利要求 17-24 中任一项所述的用途，所述丙二醇的用量占所述外用治疗剂总质量的约 8% 至约 12%。
26. 根据权利要求 17-25 中任一项所述的用途，所述增溶剂的用量占总质量的约 0.1% 至约 1%。
27. 根据权利要求 17-26 中任一项所述的用途，所述抗氧剂的用量占总质量的约 0.5% 至约 1%。
28. 根据权利要求 17-27 中任一项所述的用途，所述外用治疗剂由下列所述的组分组成：

以质量百分比总和为 100% 计，所述式 (I) 所示的化合物和/或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、代谢产物或氘代物的用量占所述外用治疗剂总质量的约 0.3% 至约 0.7%，所述聚乙二醇 400 的用量占所述外用治疗剂总质量的约 55% 至约 60%、所述聚乙二醇 3350 的用量占所述外用治疗剂总质量的约 28% 至约 33%、所述丙二醇的用量占所述外用治疗剂总质量的约 8% 至约 12%、所述增溶剂的用量占所述外用治疗剂总质量的约 0.1% 至约 1%、所述抗氧剂的用量占所述外用治疗剂总质量的约 0.5% 至约 1%。
29. 根据权利要求 17-28 中任一项所述的用途，所述外用治疗剂被配制成适于以任选自下列所述的给药频率施用于有需要的患者：每 3 天 1 次、每 2 天 1 次、每天 1 次和每天 2 次。
30. 根据权利要求 17-29 中任一项所述的用途，所述糖尿病足感染由金黄色葡萄球菌感染和/或凝固酶阴性葡萄球菌感染引起。
31. 根据权利要求 30 所述的用途，所述金黄色葡萄球菌包含其耐药菌株，且所述凝固酶阴性葡萄球菌包含其耐药菌株。
32. 根据权利要求 17-31 中任一项所述的用途，所述外用治疗剂被配制成适于与有效量的其他治疗剂共同施用于所述有需要的患者。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2023/100595

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K31/395(2006.01)i; A61K31/4375(2006.01)i; A61K9/06(2006.01)i; A61P31/04(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC:A61K,A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CNXTX, WPABS, WPABSC, ENTXTC, OETXT, VEN, 中国药物专利数据库, CHINESE PHARMACEUTICAL PATENT DATABASE, CNKI, 百度学术, Baidu Scholar, 超星读秀学术 (CN), CHAOXING DUXIU SCHOLAR (CN), 万方 (CN), WANFANG (CN), Medline, ISI-WEB OF SCIENCE, REGISTRY, CAPLUS: 结构式检索, structural formula search, 利福霉素, 利福平, 氟喹诺酮, 喹诺酮, 喹嗪酮, 糖尿病, 足, 感染, 金黄色葡萄球菌, 凝固酶阴性葡萄球菌, rifamycin?, quinolizone, TNP-2092, DIABETIC, DIABET?, FOOT, BACTERIAL, BACTERIA?, STAPHYLOCOCCUS AUREUS, COAGULASE NEGATIVE STAPHYLOCOCCUS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	CN 109464673 A (TENNOR THERAPEUTICS LTD.) 15 March 2019 (2019-03-15) see claims 1-10, and description, paragraphs 0005-0021, and embodiments 3-11	1-32
Y	CN 109529045 A (TENNOR THERAPEUTICS LTD.) 29 March 2019 (2019-03-29) see claims 1-5	1-32
Y	CN 101031572 A (CUMBRE PHARMACEUTICALS INC.) 05 September 2007 (2007-09-05) see claims 1-15, and description, paragraphs 0034-0046	1-32
Y	周莹等 (ZHOU, Ying et al.). "糖尿病足的病原菌分布与耐药性分析 (Distribution and Drug Resistance of Pathogens Causing Diabetic Foot Infections)" <i>中华医院感染学杂志 (Chinese Journal of Nosocomiology)</i> , Vol. 23, No. (19), 31 October 2013 (2013-10-31), pp. 4826-4828 see abstract	1-32



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 "D" document cited by the applicant in the international application
 "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

01 March 2024

Date of mailing of the international search report

13 March 2024

Name and mailing address of the ISA/CN

China National Intellectual Property Administration (ISA/
CN)
China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District,
Beijing 100088

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2023/100595

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	MA, Zhenkun et al. "Development of a Dual-Acting Antibacterial Agent (TNP-2092) for the Treatment of Persistent Bacterial Infections" <i>Journal of Medicinal Chemistry</i> , Vol. 59, No. (14), 23 June 2016 (2016-06-23), pp. 6645-6657 see abstract	1-32

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2023/100595

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: **1-16**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

These claims relate to a disease treatment method, which falls within subject matter for which no search is required (PCT Rule 39.1(iv)); however, a search is still carried out for a corresponding pharmaceutical use.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2023/100595

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	109464673	A	15 March 2019	WO	2020143535	A1	16 July 2020
CN	109529045	A	29 March 2019	US	2022087990	A1	24 March 2022
				EP	3903827	A1	03 November 2021
				EP	3903827	A4	27 April 2022
				WO	2020143534	A1	16 July 2020
				JP	2022515920	A	22 February 2022
				CN	109529045	B	18 May 2021
				HK	40053249	A0	04 February 2022
CN	101031572	A	05 September 2007	CA	2574307	A1	02 February 2006
				HK	1102808	A1	07 December 2007
				EP	1768987	A1	04 April 2007
				EP	1768987	B1	01 April 2009
				WO	2006012443	A1	02 February 2006
				CA	2574301	A1	02 February 2006
				CA	2574301	C	10 September 2013
				ATE	427311	T1	15 April 2009
				AU	2005267054	A1	02 February 2006
				AU	2005267054	B2	23 June 2011
				US	2006019985	A1	26 January 2006
				US	7229996	B2	12 June 2007
				NZ	565002	A	28 August 2009
				JP	2008507549	A	13 March 2008
				JP	5236944	B2	17 July 2013
				DE	602005013671	D1	14 May 2009
				JP	2008507548	A	13 March 2008
				JP	5153329	B2	27 February 2013
				US	2006019986	A1	26 January 2006
				US	7226931	B2	05 June 2007
				EP	1781670	A1	09 May 2007
				WO	2006012470	A1	02 February 2006
				CN	101031572	B	08 December 2010
				CN	101065385	A	31 October 2007

A. 主题的分类

A61K31/395(2006.01)i; A61K31/4375(2006.01)i; A61K9/06(2006.01)i; A61P31/04(2006.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

IPC:A61K,A61P

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))

CNTEXT,WPABS,WPABSC,ENTXTC,OETXT,VEN,中国药物专利数据库,CNKI,百度学术, 超星读秀学术(CN), 万方(CN), Medline, ISI-WEB OF SCIENCE, REGISTRY, CAPLUS: 结构式检索, 利福霉素, 利福平, 氟喹诺酮, 喹诺酮, 喹嗪酮, 糖尿病, 足, 感染, 金黄色葡萄球菌, 凝固酶阴性葡萄球菌, rifamycin?, quinolizinone, TNP-2092, DIABETIC, DIABET?, FOOT, BACTERIAL, BACTERIA?, STAPHYLOCOCCUS AUREUS, COAGULASE NEGATIVE STAPHYLOCOCCUS

C. 相关文件

类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
Y	CN 109464673 A (丹诺医药(苏州)有限公司) 2019年3月15日 (2019 - 03 - 15) 参见权利要求1-10, 说明书第0005-0021段, 实施例3-11	1-32
Y	CN 109529045 A (丹诺医药(苏州)有限公司) 2019年3月29日 (2019 - 03 - 29) 参见权利要求1-5	1-32
Y	CN 101031572 A (坎布里制药公司) 2007年9月5日 (2007 - 09 - 05) 参见权利要求1-15, 说明书第0034-0046段	1-32
Y	周莹等. "糖尿病足的病原菌分布与耐药性分析" 中华医院感染学杂志, 第23卷, 第19期, 2013年10月31日 (2013 - 10 - 31), 第4826-4828页 参见摘要	1-32

☒ 其余文件在C栏的续页中列出。

☒ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型:

"A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

"D" 申请人在国际申请中引证的文件

"E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

"L" 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)

"O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

"P" 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

"T" 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件

"X" 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

"Y" 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性

"&" 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期

2024年3月1日

国际检索报告邮寄日期

2024年3月13日

ISA/CN的名称和邮寄地址

中国国家知识产权局
中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088

授权官员

修文

电话号码 (+86) 010-62411076

PCT/ISA/210 表(第2页) (2022年7月)

C. 相关文件		
类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
Y	Ma, Zhenkun等. "Development of a Dual-Acting Antibacterial Agent (TNP-2092) for the Treatment of Persistent Bacterial Infections" Journal of Medicinal Chemistry, 第59卷，第14期，2016年6月23日 (2016 - 06 - 23)，第6645- 6657页 参见摘要	1-32

第II栏 某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第1页第2项)

根据条约第17条(2)(a)，对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下：

1. ☒ 权利要求： 1-16
因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：
这些权利要求涉及治疗疾病的方法，属于不要求检索的主题(PCT细则39.1(iv))，但还是针对相应的制药应用进行了检索。
2. ☐ 权利要求：
因为它们涉及国际申请中不符合规定的要求的部分，以致不能进行任何有意义的国际检索，具体地说：
3. ☐ 权利要求：
因为它们是从属权利要求，并且没有按照细则6.4(a)第2句和第3句的要求撰写。

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2023/100595

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	109464673	A	2019年3月15日	WO	2020143535	A1	2020年7月16日
CN	109529045	A	2019年3月29日	US	2022087990	A1	2022年3月24日
				EP	3903827	A1	2021年11月3日
				EP	3903827	A4	2022年4月27日
				WO	2020143534	A1	2020年7月16日
				JP	2022515920	A	2022年2月22日
				CN	109529045	B	2021年5月18日
				HK	40053249	A0	2022年2月4日
CN	101031572	A	2007年9月5日	CA	2574307	A1	2006年2月2日
				HK	1102808	A1	2007年12月7日
				EP	1768987	A1	2007年4月4日
				EP	1768987	B1	2009年4月1日
				WO	2006012443	A1	2006年2月2日
				CA	2574301	A1	2006年2月2日
				CA	2574301	C	2013年9月10日
				ATE	427311	T1	2009年4月15日
				AU	2005267054	A1	2006年2月2日
				AU	2005267054	B2	2011年6月23日
				US	2006019985	A1	2006年1月26日
				US	7229996	B2	2007年6月12日
				NZ	565002	A	2009年8月28日
				JP	2008507549	A	2008年3月13日
				JP	5236944	B2	2013年7月17日
				DE	602005013671	D1	2009年5月14日
				JP	2008507548	A	2008年3月13日
				JP	5153329	B2	2013年2月27日
				US	2006019986	A1	2006年1月26日
				US	7226931	B2	2007年6月5日
				EP	1781670	A1	2007年5月9日
				WO	2006012470	A1	2006年2月2日
				CN	101031572	B	2010年12月8日
				CN	101065385	A	2007年10月31日