



(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 201806604 A

(43)公開日：中華民國 107 (2018) 年 03 月 01 日

(21)申請案號：106114469

(22)申請日：中華民國 106 (2017) 年 05 月 02 日

(51)Int. Cl.：

*A61K31/65 (2006.01)**A61P13/02 (2006.01)**A61P31/04 (2006.01)*

(30)優先權：2016/05/02

美國

62/330,436

2016/06/15

美國

62/350,332

2016/11/01

美國

62/415,988

2016/11/16

美國

62/422,852

(71)申請人：派瑞泰製藥有限公司(美國) PARATEK PHARMACEUTICALS, INC. (US)

美國

(72)發明人：曼利 艾米 L MANLEY, AMY L. (US)；詹尼斯 艾文吉羅斯 L TZANIS,

EVANGELOS L. (US)；加瑞提萊恩 琳恩 GARRITY-RYAN, LYNNE (US)；塔納

卡 S 肯 TANAKA, S. KEN (US)

(74)代理人：洪武雄；陳昭誠

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：56 項 圖式數：9 共 142 頁

(54)名稱

9-胺甲基米諾四環素化合物及其治療尿路感染(UTI)之使用方法

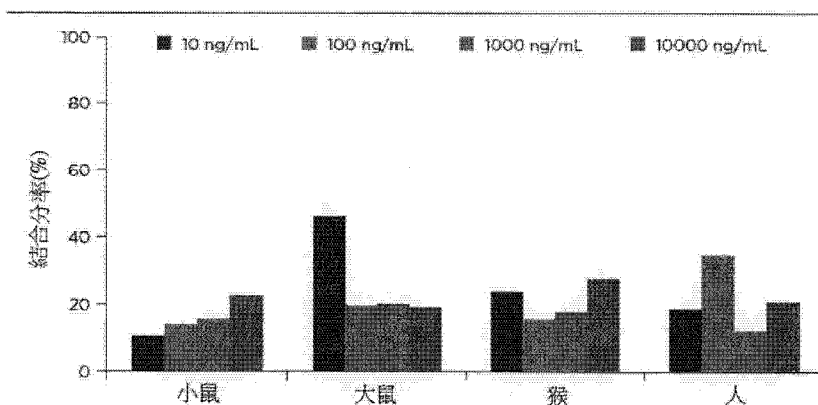
9-AMINOMETHYL MINOCYCLINE COMPOUNDS AND METHODS OF USE THEREOF IN URINARY TRACT INFECTION (UTI) TREATMENT

(57)摘要

本文所揭示的發明提供一種治療尿路感染(UTI)的方法，係使用 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素或其鹽，以口服方式或以 IV 用藥或其組合。

The invention disclosed herein provides a method for treating urinary tract infection (UTI) using 9-[(2,2-dimethyl-propyl amino)-methyl]-minocycline or a salt thereof, in either oral or IV doses or a combination of both.

指定代表圖：



第1圖

201806604

發明摘要

※ 申請案號： 106114469

※ 申請日： 106/05/02

※IPC 分類：

【發明名稱】(中文/英文)

9-胺甲基米諾四環素化合物及其治療尿路感染(UTI)
之使用方法

9-AMINOMETHYL MINOCYCLINE COMPOUNDS AND
METHODS OF USE THEREOF IN URINARY TRACT
INFECTION (UTI) TREATMENT

【中文】

本文所揭示的發明提供一種治療尿路感染(UTI)的方法，係使用 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素或其鹽，以口服方式或以 IV 用藥或其組合。

【英文】

The invention disclosed herein provides a method for treating urinary tract infection (UTI) using 9-[(2,2-dimethyl-propyl amino)-methyl]-minocycline or a salt thereof, in either oral or IV doses or a combination of both.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（ 1 ）圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

該代表圖無元件符號及其所代表之意義。

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

本案無化學式。

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】(中文/英文)

9-胺甲基米諾四環素化合物及其治療尿路感染(UTI)之使用方法

9-AMINOMETHYL MINOCYCLINE COMPOUNDS AND METHODS OF USE THEREOF IN URINARY TRACT INFECTION (UTI) TREATMENT

【技術領域】

【0001】 本發明申請案對 2016 年 5 月 2 日提出之美國專利臨時申請案第 62/330,436 號、2016 年 6 月 15 日提出之美國專利臨時申請案第 62/350,332 號、2016 年 11 月 1 日提出之美國專利臨時申請案第 62/415,988 號、2016 年 11 月 16 日提出之美國專利臨時申請案第 62/422,852 號主張優先權，其全部內容並列於本發明申請案中以為參考。

【先前技術】

【0002】 四環素抗生素的開發為由全球許多地方所收集的土壤標本的系統性篩選用以證實微生物可產生抗細菌及/或抑阻細菌組成物的直接結果。此類新穎物質的第一者係於 1948 年以命名氯四環素(chlortetracycline)問世。二年後，羥四環素(oxytetracycline)成為可取用。該等化合物的化學結構解明確認其有類似性，且供給分析基礎用以在 1952 年製造此群組之第三個成員，四環素(tetracycline)。沒有附接於環的甲基存在於之前的四環素的一個新的米諾

環素化合物家族，於 1957 年製備且於 1967 年成為公眾可取用；以及米諾環素於 1972 年使用。

【0003】 近年來，研究努力集中在開發在改變投藥的醫療條件及途徑下有效的新穎四環素抗生素組成物。同時亦在調查可證實與原先問世之米諾四環素化合物為相等或更為有效的新穎四環素類似物。其例包括美國專利第 2,980,584 號、第 2,990,331 號、第 3,062,717 號、第 3,165,531 號、第 3,454,697 號、第 3,557,280 號、第 3,674,859 號、第 3,957,980 號、第 4,018,889 號、第 4,024,272 號、及第 4,126,680 號。此些專利為藥學活性四環素及四環素類似物組成物之代表性範圍。

【0004】 已往，在其最初開發及問世之後，即發現四環素在對抗立克次體、多種革蘭氏陽性及革蘭氏陰性細菌具有高藥理效果，且該等藥劑有責於性病性淋巴肉芽腫、包涵體結膜炎、及鸚鵡熱。因此，四環素係一般所知的"廣效性"抗生素。其生體外抗微生物活性、感染試驗中之療效、及藥理性質之後續確立，使四環素迅速地成為廣泛地使用在醫療目的的類群。然而，四環素對於主要及次要之病症及疾病的此種廣泛使用，直接導致即使在共生性及病原性(例如肺炎雙球菌(*Pneumococci*)及沙門氏桿菌(*Salmonella*))二者之高易感性細菌物種亦對此些抗生素產生抗性。四環素抗性微生物之出現，已導致一般減少使用四環素及四環素類似物組成物作為抗生素選項。而且，由於過度使用其他之抗細菌性藥劑，而產生多重藥劑抗性的

細菌菌株。因此，目前須要有效之抗細菌性藥劑以治療通常之細菌感染，特別是不具有或缺乏由疾病相關病原體所產生之嚴重抗性的抗細菌性藥劑。

【0005】 尿路感染(UTIs)係尿路的細菌感染，且為患者予以處方抗生素的最常見狀況之一(Mazzulli, *The Canadian Journal of Urology* 19(s1):42-48, 2012)投藥。在其影響下尿路時，即一般所知之一般性膀胱炎(膀胱感染)。在其影響上尿路時，即一般所知之腎盂腎炎(腎臟感染)。下尿路之症狀包括排尿疼痛及頻尿或尿急(或兼有)；而腎盂腎炎之症狀在下 UTI 症狀之外再包括發燒及腹側疼痛。在一些病例中，即使不排尿亦存在尿道之疼痛灼熱感。

【0006】 UTIs 在一般族群中相當普遍，將近 50%之女性(及約 12%之男性)在生命期中至少罹患過 1 次 UTI，因此 UTIs 為女性最常見的細菌感染症。UTIs 具有高復發率，約有 25%的女性在其首次罹患 UTI 之後 6 個月內第 2 次發作(參考 Foxman, *Disease-a-Month* 49(2):53-70, 2003)。全美中所有社區處方之抗生素約有 15%係配藥於 UTIs，估計每年總額超過 10 億美元。每年直接或間接由於 UTIs 之耗費總額為 16 億美元。

【0007】 UTIs 可分為無併發症及有併發症之 UTIs (cUTI)。無併發症之 UTIs 常診斷在具有正常功能尿路之健康的停經期前女性。cUTIs 常見於在有尿路構造及功能異常而可能帶有如抗生素抗性菌株、合併性疾病、或 UTIs 復發的其他潛在危險因子之患者。而且，如果尿路感染涉

及上泌尿道，在患者有糖尿病、懷孕、男性、或免疫功能低下，考慮有併發症。在無併發症或有併發症之 UTI 之診斷上，臨床醫師須要進行病史及身體檢查且將樣品進行尿液分析。急性症狀包括頻尿、排尿疼痛或灼熱感、尿意強烈、或者有不快氣味或混濁尿液。與上泌尿道相關之更嚴重 UTIs，患者出現其他之不適症狀、腹側疼痛、及發燒。

【0008】 雖然無併發症之 UTIs 並不一定須要進行尿液培養，在有 cUTI 之疑慮時則須強制執行。尿液中如亞硝酸鹽及白血球酯解酶之某些生物標記之出現為 UTIs 之徵兆。在感染有擴大至腎臟之疑慮時，則建議進行尿液培養。在症狀未消失或在治療後 2 至 4 週後又復發之患者亦建議進行尿液培養。通常進行電腦造影(computer tomography, CT)或超音波掃描，以排除 cUTIs 的可校正、解剖上的起因。如果 UTIs 放任不加以治療或者治療不充分時，可能會導致患者發展成如復發性感染、腎臟衰竭、或敗血症之併發症(Nicolle, *The Canadian Journal of Infectious Disease and Medical Microbiology* 16(6):349-360, 2005)。

【0009】 每年無併發症及有併發症之 UTI 病例約七百萬件及約九十萬件。由於 UTIs 會影響生活品質且妨礙日常活動，可能使患者失去工作或無法就學。

【0010】 有責於幾乎所有 UTIs 之病原菌為泌尿道病原性大腸菌(UPEC)，其在超過 75%的病例中被單離。有併發症之 UTIs(cUTIs)較為多變化，且較少可預期的細菌病原學，但 UPEC 仍可見於大約 50%之病例。有責於 cUTIs 之

病原菌，包括 MRSA、甲氧西林抗性(methicillin-resistant)凝固酶陰性(coagulase-negative)抗性葡萄球菌(MRCoNS)、萬古黴素抗性腸球菌(VRE)、及產生廣效 β -內醯胺酶(ESBLs)的細菌，對目前之抗生素治療有抗性更強之傾向(Pallett and Hand, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 65(s3):iii25-33, 2010)。對 UPEC 最常見的感染途徑係進入尿道並入侵膀胱。在感染之後，UPEC 移動至更深之上皮層，並在細胞內增生聚集，最終形成可抵抗身體免疫回應之生物膜。

【0011】 在治療方面，IDSA 建議以複方新諾明(co-trimoxazole)每日2次治療三日對停經前女性之無併發症 UTIs 作為第1線治療。複方新諾明的替代品包括硝基呋喃妥因(nitrofurantoin)、阿莫西林(amoxicillin)-克拉維酸鉀(clavulanic acid)、頭孢黴素(cephalosporin)、弗司弗黴素(fosfomycin)、歐弗沙星(ofloxacin)、及環丙氟沙星(ciprofloxacin)使用。但遺憾地，細菌已對該等第1線及第2線之抗生素表現增加的抗性。由於 *E. coli* 抗性率目前超過20%，不再建議 β -內醯胺抗生素作為第1線療法。氟喹諾酮(fluoroquinolone)具有較低抗性率，10%以下，但其等抗性率抗性已傾向升高。

【0012】 然而，對 cUTIs 之治療，現今仍未明確。目前，對治療 cUTIs 的第1線之抗生素建議，為 IV 療法使用氟喹諾酮、為一種碳青黴烯(carbapenem)、第三代之頭孢黴素，或哌拉西林-他唑巴坦(piperacillin-tazobactam)。在大

多數的 cUTIs 病例中可觀察到對於複方新諾明的抗性因此並不建議。對於極可能起因於生成 ESBL 之細菌所引起之敗血症患者，建議亞胺培南(imipenem)或美洛培南(meropenem)為佳。近年來，頭孢黴素及哌拉西林-他唑巴坦之療效由於抗性上升而減低，在出現抗性病原菌時剩下少數治療選項。

【0013】 FDA 已核准多種 cUTIs 之特別之抗生素：在 2007 年為 doribax(多尼培南(doripenem))、在 2014 年為 zerbaxa(頭孢洛札(ceftolozane)/他唑巴坦(tazobactam))、在 2015 年為 avycaz(頭孢齊啞(ceftazidime)-阿維巴坦(avibactam))。且有多種其他上市藥物(例如左氧氟沙星(levofloxacin)、厄他培南(ertapenem)、頭孢曲松(ceftriaxone)、頭孢齊啞(ceftazidime)、亞胺培南(imipenem)/西拉司丁(cilastatin))，在其產品仿單/完整處方資訊有 cUTI 適應症。雖然 DORIBAX 對 β -內醯胺酶安定，但對碳青黴烯酶不安定。該藥物亦帶有低風險的癲癇，癲癇常見於碳青黴烯家族，且增加困難梭狀芽孢桿菌(*C. difficile*)感染的風險。Zerbaxa 亦曾有對於腎臟損傷患者之降低療效的警告，因此限制其在極嚴重之 cUTI 病例的使用。

【0014】 許多抗生素結合蛋白質的事實進一步複雜化 UTI 的治療，因此嚴重地限制其在尿路中之生物可利用性及其對抗 UTI 的療效。例如，甘胺醯四環素(glycylcycline)為衍生自四環素之新類型抗生素。甘胺醯四環素(例如替加環素(tigecycline)及依拉凡環素(eravacycline))係特別設計

以克服四環素抗性的 2 個共同機制—由後天性排出泵浦及/或核糖體保護所調節的抗性。目前，甘胺醯四環素中唯有替加環素已核准在臨床使用。雖然詳細之機制仍不清楚，已觀察到隨著增加替加環素濃度顯示增加的蛋白質結合。在 0.1 及 1.0 $\mu\text{g}/\text{Ml}$ 之替加環素濃度，使用超過濾技術測定時之蛋白質結合分別為 71%及 87%，使用超離心測定時分別為 73%及 79%(Meagher et al., *Clinical Infectious Diseases* Vol. 41, Supp.5: S333-S340, 2005)。此在尿路中之生物可利用性的顯著限制，進一步有無法增加用藥，部分起因於與四環素類抗生素相關的許多非期望的副作用，如噁心、嘔吐、下痢、及其他腸胃道(GI)不良事件(adverse events)(AEs)。

【0015】 另一甘胺醯四環素，依拉凡環素，最近被宣稱在依拉凡環素投藥藥以 IV 至口服過渡療法用以治療有併發症之尿路感染(cUTI)的 IGNITE 2 第 3 期臨床試驗中，無法達成其相較於比較藥物左氧氟沙星(levofloxacin)的統計上非劣性的主要終點(primary endpoint)。雖然此方面先前已報告，來自併發腹部內感染(cIAI)之依拉凡環素靜脈內投藥(IV)的 IGNITE 1 第 3 期臨床試驗之正面數據，其符合其主要終點(primary endpoint)(Tetraphase Press Release, Sept. 8, 2015)。

【0016】 候選藥物依拉凡環素的開發者，Tetraphase Pharmaceuticals 公司，已顯示分析在以 IV 單獨處理的個體、或停留較長 IV 的個體，回應較佳於該等轉換為口服

者，而建議該失敗的臨床試驗似乎起因於利用口服調配物的不充分暴露。Tetraphase 公司亦已宣布進行 IV 單獨的 cUTI 研究的計畫。個體

【0017】 因此總而言之，抗性細菌複雜化 UTIs 治療的情況。由於抗性機制的共同表現，該等細菌亦可能對如氟喹諾酮(fluoroquinolone)、曲美普林(trimethoprim)、健大黴素(gentamicin)之非 β -內醯胺抗生素具有抗性。

【0018】 增加的抗性，已致使臨床醫師依賴療效較低且風險上常具有更大安全性風險之較早藥物。替代選項的受限凸顯對於 cUTIs 的下一代療法的需求。

【0019】 而且，在目前泌尿道病原性細菌為抗生素抗性之情形下，亦無口服抗生素對於 UTI 為可靠有效療法。現今療法可能須要使用靜脈內(IV)藥物，其必須醫院訪視而使治療之整體成本提高，更不用說在用藥選項的相對無彈性。大多數的醫師辨識到有需求於解決此問題的口服抗生素溶液及不犧牲安全性而可能被廣泛地使用的有效口服抗生素。

【發明內容】

【0020】 揭示於本文之發明係提供如 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素(化合物 1，有時稱為歐瑪達環素(omadacycline))之 9-胺基甲基米諾四環素，使用於治療 UTI。本發明具體例部分係基於發現如化合物 1 之 9-胺基甲基米諾四環素，具有低或最小程度的蛋白質結合，且因此在尿路中對於治療 UTI 具有高的生物可利用性。特別

地，本研究評價化合物 1 於小鼠、大鼠、猴子、及人類之生體外血漿蛋白質結合(濃度依賴性)。結果顯示化合物 1 與所有測試物種的血漿蛋白質為弱結合而無主要物種差異。化合物 1 在濃度範圍 10 至 10,000ng/mL，觀察到血漿蛋白質結合沒有明顯的濃度依賴性。測定之血漿中未結合蛋白質部分(fu)為下述平均值：大鼠($73.9 \pm 12.1\%$) $\leq$ 猴子($78.8 \pm 7.26\%$) $\approx$ 人類($78.7 \pm 9.72\%$) $\leq$ 小鼠($84.7 \pm 5.31\%$)。

【0021】 同時，最近的第 1 期研究，本案發明人在患者之尿液中發現高量之化合物 1，顯示其在治療 UTIs 中可能為有效的前線療法，該 UTIs 包括 uUTI(膀胱炎)及 cUTI，以及由 *E. coli* 吸附在膀胱壁而形成抗免疫回應之生物膜所造成的 UTI。化合物 1 於尿路中的高的生物可利用性藉由化合物 1 具有相對溫和或低的消化(GI)道 AEs，如噁心、嘔吐及下痢，而進一步增強。

【0022】 本發明具體例亦部分基於發現如化合物 1 之 9-胺基甲基米諾四環素，可具體例提供為口服劑量形式用以治療 UTI，不論是單獨或與 IV 劑量形式組合具體例(如期使 IV 用藥後之口服步驟)。相關態樣中，本發明具體例提供如化合物 1 之 9-胺基甲基米諾四環素的用途，以 IV 劑量形式用以治療 UTI，特別是用以治療 cUTI。

【0023】 本發明具體例進一步基於發現 9-胺基甲基米諾四環素，如化合物 1，對多種 UTI 相關之病原菌，包括多重藥物-抗性(MDR)病原菌包含 MRSA 及 *E. coli*(例如 ESBL⁺ *E. coli*)具有相對廣效性。因此 9-胺基甲基米諾四環

素，如化合物 1，有利於治療 UTI 相關抗生素抗性病原菌，包括考慮抗性之社區獲得型 UTI。由於其對抗抗性病原菌之療效，9-胺基甲基米諾四環素，如化合物 1，在其中已知或有疑慮藥物抗性細菌可為致病性病原菌的病例中亦可使用作為前線醫療藥劑。另一方面，9-胺基甲基米諾四環素，如化合物 1，在先前已以其他抗生素治療，但具有不充分回應或已發展/呈現如 GI 道 AEs 之難以接受或不佳的 AEs 之患者使用作為醫療藥劑。

【0024】 因此本發明之一具體例提供載有其治療需要的個體中治療尿路感染(UTI)的方法，包含對該個體投藥口服劑量 300 至 600mg 之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素或其鹽投藥，而使該個體受到治療。

【0025】 本發明之一具體例中，其中以口服劑量為 300 至 450mg 之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素或其鹽。

【0026】 本發明之一具體例中，該方法包含每 24 小時一次對該個體投藥一次口服劑量 300mg 之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素或其鹽投藥，合計 4 或 5 日。

【0027】 本發明之一具體例中，該方法包含每 24 小時一次對該個體投藥一次口服劑量 300mg 之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素或其鹽投藥，合計 5 至 14 日。

【0028】 本發明之一具體例中，該方法包含每 24 小時一次對個體投藥一次口服劑量 450mg 之 9-[(2,2-二甲基-

丙基胺基)甲基]米諾四環素或其鹽，合計 5 至 14 日。

【0029】 本發明之一具體例中，該方法包含每 24 小時一次對該個體投藥一次口服劑量 300mg 之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素或其鹽投藥，合計 5 日，以及進一步包含在第一次口服劑量投藥後約 12 小時，對該個體投藥額外口服劑量 300mg 之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素或其鹽。

【0030】 本發明之一具體例中，該方法包含每 24 小時一次對該個體投藥一次口服劑量 300mg 之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素或其鹽投藥，合計 5 至 14 日，及進一步包含在第一次口服劑量投藥後約 12 小時對該個體投藥額外口服劑量 300mg 之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素或其鹽。

【0031】 本發明之一具體例中，該方法包含每 24 小時一次對該個體投藥一次口服劑量 450mg 之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素或其鹽投藥，合計 5 日，以及進一步包含在第一次口服劑量投藥後約 12 小時對該個體投藥額外口服劑量 450mg 之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素或其鹽投藥。

【0032】 本發明之一具體例中，該方法包含每 24 小時一次對該個體投藥一次口服劑量 450mg 之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素或其鹽投藥，合計 5 至 14 日，以及進一步包含在第 1 次口服劑量投藥後約 12 小時對該個體投藥額外口服劑量 450mg 之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺

基)甲基]米諾四環素或其鹽投藥。

【0033】 本發明之一具體例中，該方法包含每 24 小時一次對該個體投藥一次口服劑量 600mg 之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素或其鹽投藥，合計 5 日日，以及進一步包含在第 1 次口服劑量投藥後約 12 小時對該個體投藥額外口服劑量 600mg 之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素或其鹽投藥。

【0034】 本發明之一具體例中，該方法包含對該個體投藥：(1)在治療之第 1 日一次或多次負荷劑量之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素或其鹽；然後，(2)一次或多次維持劑量之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素或其鹽，其中該維持劑量係相隔約 24 小時投藥。

【0035】 本發明之一具體例中，該一次或多次負荷劑量為二次靜脈內(IV)劑量約 100mg 之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素或其鹽，相隔約 12 小時投藥。

【0036】 本發明之一具體例具體例中，該一次或多次負荷劑量為一次靜脈內(IV)劑量約 200mg 之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素或其鹽。

【0037】 本發明之一具體例中，該一次或多次負荷劑量為一次靜脈內(IV)劑量約 200mg 之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素或其鹽，相隔約 12 小時投藥。

【0038】 本發明之一具體例中，該一次或多次負荷劑量為一次口服劑量約 300mg 之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素或其鹽。

【0039】 本發明之一具體例中，該一次或多次負荷劑量為二次口服劑量約 300mg 之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素或其鹽，相隔約 12 小時投藥。

【0040】 本發明之一具體例中，該一次或多次負荷劑量為二次口服劑量約 450mg 之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素或其鹽，相隔約 12 小時投藥。

【0041】 本發明之一具體例中，該一次或多次負荷劑量為二次口服劑量約 600mg 之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素或其鹽，相隔約 12 小時投藥。

【0042】 本發明之一具體例中，該一次或多次負荷劑量為一次靜脈內(IV)劑量投藥約 100mg 之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素或其鹽，及一次口服劑量約 300mg 之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素或其鹽，相隔約 12 小時投藥。

【0043】 本發明之一具體例中，一次 IV 劑量為在該一次口服劑量之前投藥投藥。

【0044】 本發明之一具體例中，該一次或多次維持劑量之各者包含約 300mg 之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素或其鹽。

【0045】 本發明之一具體例中，該一次或多次維持劑量之各者包含約 450mg 之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素或其鹽。

【0046】 本發明之一具體例中，該一次或多次維持劑量之各者包含約 600mg 之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]

米諾四環素或其鹽。

【0047】 本發明之一具體例中，該一次或多次維持劑量之各者包含一次或多次靜脈內(IV)維持劑量約 100mg 之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素或其鹽，以及一次或多次口服維持劑量約 300mg 或 450mg 之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素或其鹽。

【0048】 本發明之一具體例中，投藥該 IV 維持劑量係於口服維持劑量之前投藥。

【0049】 本發明之一具體例中，該一次或多次維持劑量係在治療之第 2 日至第 5 日投藥。

【0050】 本發明之一具體例中，該一次或多次維持劑量係在治療之第 2 日至第 14 日投藥。

【0051】 本發明之另一態樣係提供有需要其治療的個體治療尿路感染(UTI)的方法，包含對該個體投藥靜脈(IV)劑量約 200mg 之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素或其鹽，然後四次口服劑量 300 mg 之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素或其鹽，以治療該個體，其中 IV 劑量及口服四次劑量係彼此相隔約 24 小時投藥。

【0052】 本發明之相關態樣係提供有需要其治療的個體治療尿路感染(UTI)的方法，包含對該個體投藥靜脈(IV)劑量約 200mg 之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素或其鹽投藥個體，然後 4 至 13 次口服劑量 300 mg 之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素或其鹽，以治療該個體，其中 IV 劑量及該 4 至 13 次口服劑量彼此相隔

約 24 小時投藥。

【0053】 本發明之相關態樣係提供有需要其治療的個體治療尿路感染(UTI)的方法，包含對該個體相隔 12 小時投藥二次靜脈(IV)劑量，各約 100mg 之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素或其鹽，然後 4 至 13 次口服劑量 300 mg 之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素或其鹽，以治療該個體，其中該 2 次 IV 劑量之第 1 次及 4 至 13 次口服劑量之第 1 次彼此相隔約 24 小時投藥。

【0054】 本發明之相關態樣係提供有需要其治療個體治療尿路感染(UTI)的方法，包含對該個體投藥靜脈內(IV)劑量約 100mg 之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素或其鹽，然後 4 至 13 次口服劑量 300 mg 之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素或其鹽，其中 IV 劑量及以 4 至 13 次口服劑量彼此相隔約 24 小時投藥；進一步包含在 IV 劑量投藥後約 12 小時，對該個體投藥額外的口服劑量 300 mg 之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素或其鹽，以治療該個體。

【0055】 本發明之相關態樣係提供有需要其治療的個體治療尿路感染(UTI)的方法，包含對該個體投藥靜脈(IV)劑量約 200mg 之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素或其鹽，然後四次口服劑量 450 mg 之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素或其鹽，以治療該個體，其中 IV 劑量及四次口服劑量彼此相隔約 24 小時投藥。

【0056】 本發明之相關態樣係提供有需要其治療的

個體治療尿路感染(UTI)的方法，包含對該個體投藥靜脈(IV)劑量約 200mg 之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素或其鹽，然後 4 至 13 次口服劑量 450 mg 之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素或其鹽，以治療該個體，其中 IV 劑量及 4 至 13 次口服劑量彼此相隔約 24 小時投藥。

【0057】 本發明之相關態樣係提供有需要其治療的個體治療尿路感染(UTI)的方法，包含對該個體相隔 12 小時投藥二次靜脈(IV)劑量，各約 100mg 之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素或其鹽，然後 4 至 13 次口服劑量 450 mg 之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素或其鹽，以治療該個體，其中二次 IV 劑量之第 1 次及 4 至 13 次口服劑量之第 1 次彼此相隔約 24 小時投藥。

【0058】 本發明之相關態樣係提供有需要其治療的個體治療尿路感染(UTI)的方法，包含對該個體投藥靜脈(IV)劑量約 100mg 之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素或其鹽，然後 4 至 13 次口服劑量 450 mg 之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素或其鹽，其中 IV 劑量及 4 至 13 次口服劑量彼此相隔約 24 小時投藥；進一步包含在 IV 劑量投藥後約 12 小時對該個體投藥額外的口服劑量 450 mg 之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素或其鹽，以治療該個體。

【0059】 本發明之另一具體例係提供有需要其治療的個體治療尿路感染(UTI)的方法，包含對該個體投藥五次口服劑量各約 300 mg 之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米

諾四環素或其鹽，彼此相隔約 24 小時投藥；以及進一步包含在該五次口服劑量之第 1 次投藥後約 12 小時，對該個體投藥額外的口服劑量 300 mg 之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素或其鹽，以治療該個體。

【0060】 本發明之相關態樣係提供有需要其治療的個體治療尿路感染(UTI)的方法，包含對該個體投藥 5 至 14 次口服劑量各約 300 mg 之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素或其鹽，彼此相隔約 24 小時投藥；以及進一步包含在該 5 至 14 次口服劑量之第 1 次後約 12 小時，對該個體投藥額外口服劑量 300 mg 之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素或其鹽，以治療該個體。

【0061】 本發明之再另外具體例係提供有需要其治療的個體治療尿路感染(UTI)的方法，包含對該個體投藥五次口服劑量各約 450 mg 之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素或其鹽，彼此相隔約 24 小時投藥；以及進一步包含在五次口服劑量之第 1 次投藥後約 12 小時對該個體投藥額外口服劑量 450 mg 之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素或其鹽，以治療該個體。

【0062】 本發明之相關態樣係提供有需要其治療的個體治療尿路感染(UTI)的方法，包含對該個體投藥 5 至 14 次口服劑量各約 450 mg 之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素或其鹽，彼此相隔約 24 小時投藥；以及進一步包含在 5 至 14 次口服劑量之第 1 次投藥後約 12 小時對該個體投藥額外口服劑量投藥 450 mg 之 9-[(2,2-二甲基-丙基

胺基)甲基]米諾四環素或其鹽，以治療該個體。

【0063】 本發明之又一態樣係提供有需要其治療的個體治療尿路感染(UTI)的方法，包含對該個體投藥五次口服劑量各約 600 mg 之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素或其鹽，彼此相隔約 24 小時投藥；以及進一步包含在五次口服劑量之第 1 次投藥後約 12 小時對該個體投藥額外口服劑量 600 mg 之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素或其鹽，以治療該個體。

【0064】 本發明之一具體例中，該 UTI 為無併發症尿路感染(uUTI)或膀胱炎。本發明之一具體例中，該 UTI 為有併發症尿路感染(cUTI)或腎盂腎炎。本發明之一具體例中，該 UTI 為社區獲得型。本發明之一具體例中，該 UTI 為院內獲得型或醫療照護相關型(例如導尿管留置期間獲得)。

【0065】 本發明之一具體例中，該 UTI 之特徵為存在選自下述所成群組的病原菌：大腸菌(ESBL⁺、ESBL⁻、FQS、FQR、碳青黴烯抗性、碳青黴烯易感性)、腐生葡萄球菌(*Staphylococcus saprophyticus*)、克雷伯氏肺炎菌(*Klebsiella pneumoniae*)克雷伯氏肺炎菌(ESBL⁺、ESBL⁻、FQS、FQR)、及腸球菌屬(*Enterococcus*) (糞腸球菌(*E. faecalis*)VS、糞腸球菌 VNS、糞腸球菌萬古黴素抗性(VRE)、屎腸球菌(*E. faecium*)VS、屎腸球菌 VNS、屎腸球菌萬古黴素抗性(VRE))、MSSA、MRSA、MSCoNS、MRCoNS、無乳鏈球菌(*Streptococcus agalactiae*)(鏈球菌 B 群)、產酸克

雷伯氏菌 (*K. Oxytoca*)、陰溝腸桿菌 (*E. cloacae*) CeftazS、陰溝腸桿菌 CeftazR、檸檬酸桿菌屬 (*Citrobacter spp.*)、黏質沙雷氏菌 (*S. marcescens*)、不動桿菌屬 (*Acinetobacter*)。病原菌包含廣效性 β -內醯胺酶 (ESBL) 生成性大腸菌 (*E. coli*) (例如，對多種抗生素抗性者)。

【0066】 本發明之一具體例中，來自該個體之尿液培養中病原菌之效價 (titer) $\geq 10^5$ CFU/mL。

【0067】 本發明之一具體例中，個體具有選自下述之二個或多個臨床病徵及 UTI 症狀：(1) 伴隨發燒 (例如口腔溫度高於 38°C) 之畏寒或寒顫或發熱；(2) 腹側疼痛 (腎盂腎炎) 或骨盆腔疼痛 (cUTI)；(3) 噁心或嘔吐；(4) 排尿困難、頻尿、或尿失禁；(5) 身體檢查時有肋脊角壓痛；(6) 尿液試樣確定有膿尿 (例如以試紙分析尿液中之白血球酯解酶為陽性，或每立方毫米至少 10 個白血球)；以及 (7) 恥骨疼痛。

【0068】 本發明之一具體例中，個體係經治療以顯示在治療後來自個體的尿液培養的病原菌效價至少降低 10 倍。

【0069】 本發明之一具體例中，該個體具有來自該個體的尿液培養的治療後病原菌效價低於 10^4 CFU/mL。

【0070】 本發明之一具體例中，該個體為女性。例如，該女性可為糖尿病、懷孕、帶有多發性硬化症、及/或影響尿液排出 (例如腎結石、中風、及脊椎損傷) 的狀況。

【0071】 本發明之一具體例中，口服劑量之個者係獨立地投藥 2 或 3 個 150mg 錠劑。

【0072】 本發明之一具體例中，IV 劑量之個者係連續地投藥超過約 30 分鐘(例如至少 30 分鐘且不超過 45 分鐘)。

【0073】 本發明之另一態樣係提供有需要其治療的個體治療尿路感染(UTI)的方法，包含對該個體投藥 IV 劑量約 100 至 200mg 之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素或其鹽投藥個體，以治療該個體。

【0074】 本發明之一具體例中，該個體不投藥口服劑量之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素或其鹽。

【0075】 本發明之一具體例中，IV 劑量為約 100mg 或約 200mg 之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素或其鹽。

【0076】 本發明之一具體例中，該方法包含每 24 小時對該個體投藥一 IV 劑量約 100mg 之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素或其鹽，合計 3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、或 14 日。

【0077】 本發明之一具體例中，該方法包含每 24 小時對該個體投藥一 IV 劑量約 100mg 之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素或其鹽，合計 5 至 14 日。

【0078】 本發明之一具體例中，該方法進一步包含在第 1 次 IV 劑量投藥後約 12 小時，對該個體投藥額外 IV 劑量約 100mg 之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素或其鹽。

【0079】 本發明之一具體例中，UTI 為 cUTI 或腎盂

腎炎。

【0080】 應了解，本文中所敘述之任一具體例，包括只在實施例的部分敘述者，除非明示排除或不適於，可與任何一種或多種其他具體例組合。

【圖式簡單說明】

【0081】 第 1 圖所示為化合物 1 在小鼠、大鼠、猴子、及人類血漿中標示血漿濃度的血漿蛋白結合部分。

【0082】 第 2 圖所示為以各種濃度之化合物 1 治療 24 小時後浮游性 *E. coli*(ATCC 25922)的 OD₆₅₀。

【0083】 第 3 圖所示為化合物 1 對抗 *E. coli* 生物膜 24 小時之活性。*表示大約 MIC 值(approx. MIC value)。

【0084】 第 4 圖所示為環丙氟沙星(ciprofloxacin)對抗 *E. coli* 生物膜 24 小時之活性。*以最小抑菌濃度粗值表示。

【0085】 第 5 圖所示為以化合物 1 作用在加入浮游細菌 6、12 及 24 小時後所生成之生物膜的效果。*表示大約 MIC 值。

【0086】 第 6 圖所示為在化合物 1 存在下之生物膜生長。*表示大約 MIC 值。

【0087】 第 7 圖所示為環丙氟沙星(ciprofloxacin)存在下之生物膜生長。*表示大約 MIC 值。

【0088】 第 8A 圖(第 1 日)及第 8B 圖(第 5 日)所示為第 1 梯次登記的 31 名 uUTI 患者之血漿中三種劑量程度的化合物 1(歐瑪達環素)的平均濃度-時間的趨勢。

【0089】 第 9 圖所示為藉由治療及日之疊加的各別尿液濃度-時間的趨勢。

【實施方式】

【0090】 本發明至少部分係發現，基於特定用藥及投藥方案，9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素(化合物 1)有效於治療如尿路感染(UTIs)之某些細菌感染，包括無併發症及有併發症之 UTIs(cUTIs)。

【0091】 因此一具體例中，本發明係提供有需要其治療的個體治療之尿路感染(UTI)(例如無併發症 UTI(uUTI)或有併發症 UTI(cUTI))的方法。本發明之第 1 具體例中，該方法包含對該個體投藥口服劑量 300 至 600mg 之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素或其鹽，以治療該個體。

【0092】 第 2 具體例中，第 1 具體例之口服劑量為 300 至 450mg 之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素或其鹽。

【0093】 第 3 具體例中，第 1 具體例之方法包含每 24 小時 1 次對該個體投藥一次口服劑量 300 mg 之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素或其鹽，合計 4 或 5 日。

【0094】 第 4 具體例中，該方法包含每 24 小時 1 次對該個體投藥一次口服劑量 300 mg 之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素或其鹽，合計 5 至 14 日。

【0095】 第 5 具體例中，該方法包含每 24 小時 1 次對該個體投藥一次口服劑量 450 mg 之 9-[(2,2-二甲基-丙基

胺基)甲基]米諾四環素或其鹽，合計 5 至 14 日。

【0096】 第 6 具體例中，第 1 具體例之方法包含每 24 小時 1 次對該個體投藥一次口服劑量 300 mg 之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素或其鹽，合計 5 日，以及進一步包含於第 1 次口服劑量投藥後約 12 小時對該個體投藥額外口服劑量 300 mg 之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素或其鹽。

【0097】 第 7 具體例中，該方法包含每 24 小時 1 次對該個體投藥一次口服劑量 300 mg 之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素或其鹽，合計 5 至 14 日，以及進一步包含於第 1 次口服劑量投藥後約 12 小時對該個體投藥額外口服劑量 300 mg 之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素或其鹽。

【0098】 第 8 具體例中，第 1 具體例之方法包含每 24 小時 1 次對該個體投藥一次口服劑量 450 mg 之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素或其鹽，合計 5 日，以及進一步包含於第 1 次口服劑量投藥後約 12 小時對該個體投藥額外口服劑量 450 mg 之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素或其鹽。

【0099】 第 9 具體例中，該方法包含每 24 小時 1 次對該個體投藥一次口服劑量 450 mg 之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素或其鹽，合計 5 至 14 日，以及進一步包含於第 1 次口服劑量投藥後約 12 小時對該個體投藥額外口服劑量 450 mg 之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾

四環素或其鹽。

【0100】 第 10 具體例中，第 1 具體例之方法包含每 24 小時 1 次對該個體投藥一次口服劑量 600 mg 之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素或其鹽，合計 5 日，以及進一步包含於第 1 次口服劑量投藥後約 12 小時對該個體投藥額外口服劑量投藥 600 mg 之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素或其鹽。

【0101】 第 11 具體例中，第 1 具體例之方法包含對該個體投藥：(1)在治療之第 1 日之一次或多次負荷劑量之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素或其鹽；然後 (2)一次或多次維持劑量之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素或其鹽，其中該維持相隔約 24 小時投藥。

【0102】 第 12 具體例中第 11 具體例之一次或多次負荷劑量為二次靜脈(IV)劑量約 100mg 之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素或其鹽，相隔約 12 小時投藥。

【0103】 第 13 具體例中，第 11 具體例之一次或多次負荷劑量為一次靜脈(IV)劑量約 200mg 之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素或其鹽。

【0104】 第 14 具體例中，第 11 具體例之一次或多次負荷劑量為二次靜脈(IV)劑量約 200mg 之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素或其鹽，相隔約 12 小時投藥。

【0105】 第 15 具體例中，第 11 具體例之一次或多次負荷劑量為一次口服劑量約 300mg 之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素或其鹽。

【0106】 第 16 具體例中，第 11 具體例之一次或多次負荷劑量為二次口服劑量約 300mg 之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素或其鹽，相隔約 12 小時投藥。

【0107】 第 17 具體例中，第 11 具體例之一次或多次負荷劑量為二次口服劑量約 450mg 之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素或其鹽，相隔約 12 小時投藥。

【0108】 第 18 具體例中，第 11 具體例之一次或多次負荷劑量為二次口服劑量約 600mg 之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素或其鹽，相隔約 12 小時投藥。

【0109】 第 19 具體例中，第 11 具體例之一次或多次負荷劑量為一次靜脈(IV)劑量約 100mg 之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素或其鹽，以及一次口服劑量約 300mg 之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素或其鹽，相隔約 12 小時投藥。

【0110】 第 20 具體例中，第 19 具體例之一次 IV 劑量係在一次口服劑量之前投藥。

【0111】 第 21 具體例中，第 11 至第 20 具體例中任一具體例之一次或多次維持劑量之各者包含約 300mg 之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素或其鹽。

【0112】 第 22 具體例中，第 11 至第 20 具體例中任一具體例之一次或多次維持劑量之各者包含約 450mg 之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素或其鹽。

【0113】 第 23 具體例中，第 11 至第 20 具體例中任一具體例之一次或多次維持 1 劑量之各者包含約 600mg

之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素或其鹽。

【0114】 第 24 具體例中，第 11 至第 20 具體例中任一具體例之一次或多次維持劑量包含一次或多次靜脈(IV)劑量約 100mg 之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素或其鹽，以及一次或多次口服劑量約 300mg 或 450mg 之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素或其鹽。

【0115】 第 25 具體例中，第 24 具體例之 IV 維持劑量係於口服維持劑量之前投藥。

【0116】 第 26 具體例中，第 11 至第 25 具體例中任一具體例之一次或多次維持劑量在治療之第 2 日至第 5 日投藥。

【0117】 第 27 具體例中，第 11 至第 25 具體例中任一具體例之一次或多次維持劑量在治療之第 2 日至第 14 日投藥。

【0118】 相關態樣中，本發明係提供有需要其治療的個體治療尿路感染(UTI)的方法。

【0119】 特別地，第 28 具體例中，該方法包含對該個體投藥靜脈(IV)劑量約 200mg 之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素或其鹽投藥個體，然後四次口服劑量 300 mg 之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素或其鹽，以治療該個體，其中 IV 劑量及四次口服劑量彼此相隔約 24 小時投藥。

【0120】 29 具體例中，該方法包含對該個體投藥靜脈(IV)劑量約 200mg 之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾

四環素或其鹽投藥個體，然後 4 至 13 次口服劑量 300 mg 之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素或其鹽，以治療該個體，其中 IV 劑量及 4 至 13 次口服劑量彼此相隔約 24 小時投藥。

【0121】 第 30 具體例中，該方法包含相隔 12 小時對該個體投藥二次靜脈(IV)劑量，各約 100mg 之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素或其鹽，然後 4 至 13 次口服劑量 300 mg 之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素或其鹽，以治療該個體，其中二次 IV 劑量之第 1 次及 4 至 13 次口服劑量彼此相隔約 24 小時投藥。

【0122】 第 31 具體例中，該方法包含對該個體投藥靜脈(IV)劑量約 100mg 之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素或其鹽，然後 4 至 13 次口服劑量 300 mg 之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素或其鹽，其中 IV 劑量及 4 至 13 次口服劑量彼此相隔約 24 小時投藥；進一步包含在該 IV 劑量投藥後約 12 小時，對該個體投藥額外口服劑量 300 mg 之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素或其鹽，以治療該個體。

【0123】 第 32 具體例中，該方法包含對該個體投藥靜脈(IV)劑量約 200mg 之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素或其鹽，然後四次口服劑量 450 mg 之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素或其鹽，以治療該個體，其中 IV 劑量及四次口服劑量彼此相隔約 24 小時投藥。

【0124】 第 33 具體例中，該方法包含對該個體投藥

靜脈(IV)劑量約 200mg 之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素或其鹽投藥個體，然後 4 至 13 次口服劑量 450 mg 之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素或其鹽，以治療該個體，其中 IV 劑量及 4 至 13 次口服劑量彼此相隔約 24 小時投藥。

【0125】 第 34 具體例中，該方法包含相隔 12 小時對該個體投藥二次靜脈(IV)劑量，各約 100mg 之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素或其鹽，然後 4 至 13 次口服劑量 450 mg 之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素或其鹽，以治療該個體，其中二次 IV 劑量之第 1 次及 4 至 13 次口服劑量彼此相隔約 24 小時投藥。

【0126】 第 35 具體例中，該方法包含對個體投藥靜脈(IV)劑量約 100mg 之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素或其鹽，然後 4 至 13 次口服劑量 450 mg 之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素或其鹽，其中 IV 劑量及 4 至 13 次口服劑量彼此相隔約 24 小時投藥；進一步包含在該 IV 劑量投藥後約 12 小時，對該個體投藥額外口服劑量 450 mg 之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素或其鹽投藥個體，以治療該個體。

【0127】 第 36 具體例中，該方法包含對該個體投藥五次口服劑量各約 300 mg 之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素或其鹽，彼此相隔約 24 小時投藥；以及進一步包含在該五次口服劑量之第 1 次投藥後約 12 小時對該個體投藥額外口服劑量 300 mg 之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)

甲基]米諾四環素或其鹽，以治療該個體。

【0128】 第 37 具體例中，該方法包含對該個體投藥 5 至 14 次口服劑量各約 300 mg 之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素或其鹽，彼此相隔約 24 小時投藥；以及進一步包含在該 5 至 14 次口服 4 劑量之第 1 次投藥後約 12 小時對該個體投藥額外口服劑量 300 mg 之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素或其鹽，以治療該個體。

【0129】 第 38 具體例中，該方法包含對該個體投藥五次口服劑量各約 450 mg 之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素或其鹽，彼此相隔約 24 小時投藥；以及進一步包含在該五次口服劑量之第 1 次投藥後約 12 小時對該個體投藥額外口服劑量投藥 450 mg 之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素或其鹽投藥，以治療該個體。

【0130】 第 39 具體例中，該方法包含對該個體投藥 5 至 14 次口服劑量各約 450 mg 之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素或其鹽，彼此相隔約 24 小時投藥；以及進一步包含在該 5 至 14 次口服劑量之第 1 次投藥後約 12 小時對該個體投藥額外口服劑量 450 mg 之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素或其鹽，以治療該個體。

【0131】 第 40 具體例中，該方法包含對該個體投藥 5 次口服劑量各約 600 mg 之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素或其鹽，彼此相隔約 24 小時投藥；以及進一步包含在該五次口服劑量之第 1 次投藥後約 12 小時對該個體投藥額外口服劑量 600 mg 之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲

基]米諾四環素或其鹽投藥，以治療該個體。

【0132】 第 41 具體例中，第 1 至第 40 具體例中任一項之 UTI 為無併發症尿路感染(uUTI)或膀胱炎。

【0133】 第 42 具體例中，第 1 至第 40 具體例中任一項之 UTI 為有併發症尿路感染(cUTI)或腎盂腎炎。

【0134】 第 43 具體例中，第 1 至第 42 具體例中任一項之 UTI 為社區獲得型。

【0135】 第 44 具體例中，第 1 至第 42 具體例中任一項之 UTI 為院內獲得型或醫療照護相關型(例如導尿管留置期間獲得)。

【0136】 第 45 具體例中，第 1 至第 44 具體例中任一項之 UTI 之特徵為存在選自下述所成群組之病原菌：大腸菌(ESBL⁺、ESBL⁻、FQS、FQR、碳青黴烯抗性、碳青黴烯易感性)、腐生葡萄球菌、克雷伯氏肺炎菌 (ESBL⁺、ESBL⁻、FQS、FQR)、及腸球菌屬(糞腸球菌 VS、糞腸球菌 VNS、糞腸球菌萬古黴素抗性(VRE)、屎腸球菌 VS、屎腸球菌 VNS、屎腸球菌萬古黴素抗性(VRE))、MSSA、MRSA、MSSCoNS、MRCoNS、無乳鏈球菌(鏈球菌 B 群)、產酸克雷伯氏菌、陰溝腸桿菌 CeftazS、陰溝腸桿菌 CeftazR、檸檬酸桿菌、黏質沙雷氏菌、及不動桿菌。視需要地，9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素或其鹽對病原菌之 MIC₉₀(90%抑制之最小濃度)為 16 μ g/mL 或以下、8 μ g/mL 或以下、4 μ g/mL 或以下、或 2 μ g/mL 或以下。例如，病原菌可能為多重藥物抗性(MDR)病原菌，包括 MRSA 及大

腸菌(如 ESBL⁺ 大腸菌)。如使用於本文，"多重藥物抗性(MDR)"包含對 2 種或更多種類抗生素之抗性，例如一般使用之口服抗生素，包含 FQ 抗性、磺胺劑抗性、曲美普林(trimethoprim)抗性、四環素抗性、頭孢黴素抗性、青黴素抗性等、或其組合。抗性可能特定於一化學類或一類中之特定者；及/或以單獨或以各種組合出現在特別之單離物。

【0137】 第 46 具體例中，第 45 具體例之病原菌包含廣效性 β -內醯胺酶(ESBL)生成性 *E. coli*(例如對多種抗生素具抗性者)。

【0138】 第 47 具體例中，第 45 或第 46 具體例之病原菌，在來自該個體之尿液培養中具有效價 $\geq 10^5$ CFU/mL。

【0139】 第 48 具體例中，第 1 至第 47 具體例中任一項之個體具有選自下述之二種獲更多種臨床病徵及 UTI 症狀：(1)伴隨發燒(例如口腔溫度高於 38°C)之畏寒或寒顫或發熱；(2)腹側疼痛(腎盂腎炎)或骨盆腔疼痛(cUTI)；(3)噁心或嘔吐；(4)排尿困難、頻尿、或尿失禁；(5)身體檢查時有肋脊角壓痛；(6)尿液試樣確定為膿尿(例如以試紙分析尿液中之白血球酯解酶為陽性，或每立方毫米至少 10 個白血球)；以及(7)恥骨疼痛。

【0140】 第 49 具體例中，第 1 至第 48 具體例中任一項之個體經治療顯示在來自該個體的尿液培養的病原菌之效價治療後至少降低 10 倍。

【0141】 第 50 具體例中，第 1 至第 49 具體例中任一項之個體在來自該各體的尿液培養具有治療後個體病原菌

之效價低於 10^4 CFU/mL。

【0142】 第 51 具體例中，第 1 至第 50 具體例中任一項之個體為女性。

【0143】 第 52 具體例中，第 51 具體例中之女性，為糖尿病、懷孕、帶有多發性硬化症、及/或具有影響尿液排出之狀況(例如腎結石、中風、及脊椎損傷)。

【0144】 第 53 具體例中，第 1 至第 52 具體例中任一項之口服劑量之各者係獨立地投藥 2 或 3 的 150mg 錠劑。

【0145】 第 54 具體例中，第 1 至第 53 具體例中任一項之 IV 劑量之各者，係連續地投藥歷時約 30 分鐘(例如至少 30 分鐘且不超過 45 分鐘)。

【0146】 本發明之其他樣態係提供有需要其治療的個體治療尿路感染(UTI)的方法，包含對該個體投藥 IV 劑量之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素或其鹽，以治療該個體。

【0147】 特別地，第 55 具體例中，本發明係提供有需要其治療的個體治療尿路感染(UTI)的方法，包含對該個體投藥 IV 劑量約 100 至 200mg 之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素或其鹽，以治療該個體。

【0148】 第 56 具體例中，第 55 具體例之個體，不投藥口服劑量之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素或其鹽。

【0149】 第 57 具體例中，第 55 或第 56 具體例之 IV 劑量，為約 100mg 或約 200mg 之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)

甲基]米諾四環素或其鹽。

【0150】 第 58 具體例中，依據第 55 至第 57 具體例中任一項之方法，包含每 24 小時 1 次對該個體投藥一次 IV 劑量約 100mg 之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素或其鹽，合計 3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13 或 14 日。

【0151】 第 59 具體例中，第 55 至第 57 具體例中任一項之方法，包含每 24 小時 1 次對該個體投藥一次 IV 劑量約 100mg 之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素或其鹽，合計 5 至 14 日。

【0152】 第 60 具體例中，第 58 或第 59 具體例之方法，進一步包含在第 1 次 IV 劑量後約 12 小時，對該個體投藥額外 IV 劑量約 100mg 之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素或其鹽。

【0153】 第 61 具體例中，第 55 至第 60 具體例中任一項之方法中，UTI 為 cUTI 或腎盂腎炎。

【0154】 如使用於本文，用語"個體"可包括可能受細菌感染的動物(例如非人類之哺乳動物)。個體之例，包括如農業動物(例如牛、豬、馬、羊、兔、綿羊等)，實驗動物(小鼠、大鼠等)，寵物動物(例如狗、貓、貂等)，及靈長類動物(例如人類及非人類靈長類如猴子、大猩猩、黑猩猩等)。

【0155】 上述本發明之任何具體例中，個體可為人類、非人類之靈長類、非人類之哺乳動物。

【0156】 用語"進行治療"或"治療"係指改善、根除、或減少一種或多種失調症狀，例如治療細菌感染。一具體例中，失調用語包含根除與欲治療之感染相關的細菌。

【0157】 用語"預防"意指防止或減少細菌感染之風險。

【0158】 用語"抗性"或"抗性的"係指如美國臨床與實驗室標準研究所(Clinical and Laboratories Standards Institute, CLSI)及/或美國食品藥物管理局(Food and Drug Administration, FDA)所定義的抗生素/有機體標準。

【0159】 一具體例中，感染可能對其他如青黴素或四環素為抗性的。

【0160】 用語"有效量"包含治療細菌感染(例如 UTI)所須之四環素化合物之量。例如，有效量敘述足以達到殺滅細菌及/或抑制細菌生長的期望治療效果的有效程度。較佳地，當根除病原菌(例如細菌)時細菌感染受到治療。當至少一種感染症狀減少、減輕、或消失時，細菌感染亦受到治療。

【0161】 用語"可評價臨床成功"係指臨床試驗對象：(1)並未符合任何可評價臨床失敗的標準；(2)並未因任何其他理由接受潛在有效之非研究抗生素；(3)盲評價指示在治癒之評價測試中感染已完全解除因此無須抗生素。

【0162】 "可評價之臨床失敗"係指臨床試驗對象符合任何以下標準之任一者：盲試驗評價者中斷研究藥物且顯示感染回應不適當因此須要不同的抗生素；盲試驗評價

者由於經分析為可能或大概與藥物相關之不良事件而中斷研究藥物；經外科移除主要之感染部位；或者個體在靜脈或口服治療結束後並未加以評價。

【0163】 "臨床成功率"係指可評價之臨床成功數除以臨床試驗中的族群總數。

【0164】 "微生物學可評價之臨床成功率"係指符合可評價臨床成功的定義並在基線時有感染病原菌者。

【0165】 一具體例中，四環素化合物之有效量，例如 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素，在以口服投藥時自約 150 至約 600mg，約 150 至約 450mg，自約 150 至約 300mg，自約 300 至約 600mg，自約 300 至約 450mg，自約 450 至約 600mg、約 150mg、約 300mg、約 450mg、約 600mg。

【0166】 一具體例中，口服劑量可為約 300 至 600mg，約 300 至 450mg，約 350 至 550mg，約 400 至 500mg，或約 450mg。

【0167】 本發明之一具體例中，各口服劑量係以多重 150mg 劑量投藥(例如，150mg、2×150mg、3×150mg、或 4×150mg)。例如，300mg 劑量可由二次 150mg 錠劑/丸劑/囊劑/凝膠劑等所組成。

【0168】 另一具體例中，有效量之四環素化合物，例如 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素，在以靜脈(IV)投藥時係自約 50 至約 200mg，自約 50 至約 150mg，自約 50 至約 100mg，自約 100mg 至約 200mg，自約 100mg 至

約 150mg，自約 150mg 至約 200mg、約 100mg、或約 200mg。

【0169】 無論是 IV 配方或口服配方，化合物均可以鹽(例如甲苯磺酸鹽或鹽酸鹽)或以游離鹼投藥。

【0170】 當然可以了解本文中提供之數值及範圍，例如個體族群之年齡、劑量、及血液濃度、涵括於該等數值及範圍所有數值及範圍、包含該等範圍所敘述之上限及/或下限，均意圖含括在本發明之範圍中。又，該等數值及範圍之所有數值亦可為該範圍之上限或下限。

【0171】 另一具體例中，四環素化合物(例如化合物 1)可以每日 1 次或 2 次，以靜脈或口服投藥。一具體例中，在每日投藥 2 次時具有相同劑量。

【0172】 一具體例中，9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素具有微生物可評價臨床成功率高於約 60%。一具體例中，在意圖進行治療(intent to treat, ITT)之患者族群或者臨床可評價(clinically evaluable, CE)之患者族群，本發明之化合物具有臨床成功率係高於約 60%、65%、70%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、93.7%、94%、95%、96%、97%、97.5%、98%、99%或以上。在 2015 年 FDA cUTI 指南中，係以微生物學 ITT 為療效的主要分析族群。

【0173】 如使用於本文，"意圖進行治療(或 ITT)"之族群係指所有經納入的臨床試驗個體。一具體例中，ITT 群進一步限定於至少接受一劑量之研究藥物(例如化合物

1)的所有經納入的臨床試驗個體。"臨床可評價(或 CE)" 族群係指具有如同相關臨床步驟所定義的合格感染之所有 ITT 個體，例如，具有 UTI 者。"臨床成功"係指在設定的期間(例如 10 至 17 日)之研究藥物的最後劑量後，由臨床研究者評價，可持續改善或完全解除在 ITT 群或 CE 群中的基線症狀。

【0174】 一實例中，個體經靜脈治療後接著進入口服。一具體例中，個體直接為口服劑量而無任何之前的 IV 劑量。

【0175】 一具體例中，本發明提供治療受感染(例如 UTI)個體的方法，包含對該個體投藥有效量之化合物 1 或其鹽，其中該個體起始約 1 日靜脈治療，接著約 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、或 13 日口服治療，以治療該個體。一具體例中，第 1 日之 IV 治療由較高負荷劑量(例如 2×劑量、或 2×100mg 劑量)所組成。一具體例中，總治療期間約 4、5、6、或 7 日。一具體例中，IV 負荷劑量之 1 次(例如第 2 次之 IV 負荷劑量)或二次，以 300mg 或 450mg 口服劑量取代。

【0176】 另一具體例中，本發明提供治療受感染(例如 UTI)個體的方法，包含對該個體投藥有效量之化合物 1 或其鹽，其中該個體起始以靜脈治療以提高化合物 1 血液濃度，接著以口服治療減少化合物 1 血液濃度，以治療該個體。一具體例中，起始提高化合物 1 血液濃度，係藉由較高(例如 2×)負荷劑量達成。

本發明之醫藥組成物

【0177】 本發明亦屬於醫藥組成物，其係包含醫療上有效量之四環素化合物(如 9-胺基甲基四環素之化合物、如 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素)或其鹽等，以及視需要地，醫藥上容許之載體。

【0178】 又一具體例中，本發明屬於醫藥組成物，包含約 100 至約 700mg(例如約 300、450、或 600mg)之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素或其鹽及醫藥上容許之載體。又一具體例中，醫藥上容許之載體係容許以口服投藥。另一其他具體例中，四環素化合物為游離鹼或甲苯磺酸鹽。

【0179】 又一其他具體例中，該組成物包含約 110 至約 490mg、約 120 至約 480mg、約 130 至約 470mg、約 140 至約 460mg、約 150 至約 450mg、約 160 至約 440mg、約 170 至約 430mg、約 180 至約 420mg、約 190mg 至約 410mg、約 200mg 至約 400mg、約 210mg 至約 390mg、約 220mg 至約 380mg、約 230mg 至約 370mg、約 240mg 至約 360mg、約 250mg 至約 350mg、約 260mg 至約 340mg、約 270mg 至約 330mg、約 280mg 至約 320mg、約 290mg 至約 310mg、或約 300mg 之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素。視需要地，醫藥上容許之載體須適於口服投藥。

【0180】 另一具體例中，本發明亦屬於醫藥組成物，包含約 50 至約 250mg 之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素或其鹽(例如鹽酸鹽)及適於靜脈投藥的醫

藥上容許之載體。

【0181】 再其他具體例中，該組成物包含約 100 至約 300mg、約 125 至約 275mg、約 150 至約 250mg、約 100 至約 200mg、約 100mg、或約 200 之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素。

【0182】 語言"醫藥上容許之載體"包括可與例如 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素之本發明四環素化合物共同投藥，且可使四環素化合物進行其所欲達到之功能之例如治療或預防細菌感染之物質。適當之醫藥上容許之載體包括但不限於水、鹽溶液、醇類、植物油、聚乙二醇、明膠、乳糖、直鏈澱粉、硬脂酸鎂、滑石、矽酸、黏性石蠟、香料油、脂肪酸單甘油酯及二甘油酯、石油醚之脂肪酸酯、羥甲基纖維素、聚乙烯基吡咯烷酮等。醫藥製劑可為經無菌化且根據期望亦可再與助劑混合，例如滑潤劑、保存劑、安定劑、濕潤劑、乳化劑、影響滲透壓之鹽、緩衝劑、著色劑、香味劑及/或香氣物質等，其等係不與本發明之活性化合物有不良反應。

【0183】 本發明之四環素化合物(例如化合物 1)之性質為鹼性，可與多種無機酸或有機酸形成範圍廣泛之鹽。可使用以製作本發明的性質為鹼性之米諾四環素化合物的醫藥上容許之酸加成鹽之酸為形成無毒性之酸加成鹽者，亦即含醫藥上容許之陰離子之鹽，舉例如鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、硝酸鹽、硫酸鹽、硫酸氫鹽、磷酸鹽、酸式磷酸鹽、異菸鹼酸鹽、乙酸鹽、乳酸鹽、水楊酸鹽、檸

檬酸鹽、酸式檸檬酸鹽、酒石酸鹽、泛酸鹽、酒石酸氫鹽、抗壞血酸鹽、琥珀酸鹽、順丁烯二酸鹽、龍膽酸鹽、反丁烯二酸鹽、葡萄糖酸鹽、葡萄糖醛酸鹽、葡萄糖二酸鹽、甲酸鹽、苯甲酸鹽、麩胺酸鹽、甲磺酸鹽、乙磺酸鹽、苯磺酸鹽、對甲苯磺酸鹽及雙羥萘酸鹽[即 1,1'-亞甲基-二-(2-羥基-3-萘甲酸鹽)]之鹽。雖然此類鹽在投藥如哺乳動物之個體時必須為醫藥上可容許者，通常本發明之米諾四環素化合物最好起始由反應混合物進行應單離呈醫藥上不容許之鹽，再單純地藉由鹼試劑處理轉換後者以回復為游離鹼化合物以及後續地轉換後者之游離鹼化合物為醫藥上容許之酸加成鹽。本發明之鹼化合物之酸加成鹽，可藉由將鹼化合物在水性溶劑介質中或在如甲醇或乙醇的適當之有機溶劑中，以實質等量之所選擇的無機或有機酸處理，即可容易地製作。再經過小心地蒸發溶劑，即可容易地獲得期望的固體鹽。較佳地，本發明之四環素化合物，以甲苯磺酸鹽(例如對甲苯磺酸鹽)之鹽或游離鹼口服投藥、或以鹽酸鹽之鹽靜脈投藥。

【0184】 因此本發明之四環素化合物(例如化合物 1)及醫藥上容許之鹽，可以經由口服、非經腸或局部之經路投藥。通常，此等化合物最期望以有效用量，視所治療之個體的體重及狀況以及所選擇投藥之特別經路投藥。亦可依照所治療之個體的物種及其對上述藥劑的各別之反應、以及所選擇之醫藥配方的型態、及進行該類投藥的時期及區間而變化。

【0185】 本發明之醫藥組成物，可單獨投藥或與其他在例如哺乳動物之個體中用於治療四環素回應狀態之已知組成物組合投藥。哺乳動物包括寵物（例如貓、狗、貂等）、農業動物（牛、羊、豬、馬、羊等）、實驗動物（大鼠、小鼠、猴子等）、及靈長類動物（黑猩猩、人類、大猩猩）。語言"組合"以之組成物係意圖包括同時投藥本發明組成物及已知組成物、先投藥本發明組成物然後再投藥已知組成物、以及先投藥已知組成物然後再投藥本發明組成物。本技術範疇中用於治療四環素回應狀態之任何已知醫藥組成物均可使用於本發明之方法。

【0186】 本發明之化合物可藉由前述任何經路單獨投藥或與醫藥上容許之載體或稀釋劑組合投藥，且該投藥可以單劑量或多劑量進行。例如，本發明之新穎治療藥劑可廣泛以多種不同用藥方式有利地投藥，亦即其等可組合各種醫藥上容許之惰性載體以形式為錠劑、膠囊劑、口含錠、喉錠、硬糖劑、粉劑、噴霧劑、霜劑、油膏、塞劑、凍膠、凝膠、糊劑、乳液、軟膏、水性懸浮液、可注射溶液、酏劑、糖漿劑等。此類載體包括固體稀釋劑或填充劑、無菌水性介質及各種無毒性之有機溶劑等。而且，口服醫藥組成物可適合地經甜化及/或經矯味化。通常，本發明之醫療有效量四環素化合物，係在範圍約 5.0 重量%至約 70 重量 %之濃度位準存在於該用藥形式。

【0187】 對於口服投藥，含有各種賦形劑，例如微晶纖維素、檸檬酸鈉、碳酸鈣、磷酸二鈣及甘油之錠劑，

可連同各種崩解劑，例如澱粉(以及較佳為玉米、馬鈴薯或樹薯澱粉)、褐藻酸及複合矽酸鹽，同時與造粒黏結劑，例如聚乙烯基吡咯烷酮、蔗糖、明膠及阿拉伯膠。又，在成錠的目的潤滑劑如硬脂酸鎂、月桂基硫酸鈉及滑石通常非常有用。相似類型的固體組成物亦可應用作為明膠膠囊之填充劑；此方面之較佳材料亦包括乳糖或牛乳糖類及高分子量聚乙二醇。

【0188】 水性懸浮液及/或酳劑對於口服投藥為所期望時，活性成分可組合各種甜味劑或矯味劑、著色料或染料，而且若期望時，乳化劑及/或懸浮劑，同時與稀釋劑如水、乙醇、乙二醇、甘油及其各種相關組合。

【0189】 對於非經腸投藥(包括腹膜內、皮下、靜脈內、皮內或肌肉內注射劑)時，可應用本發明醫藥化合物任意的於芝麻油或花生油或水性乙二醇的溶液。必要時水性溶液應適當地經緩衝(較佳為 pH 高於 8)以及該液體稀釋劑預先經等張。

【0190】 此類水性溶液適用於靜脈注射目的。油性溶液適用於動脈、肌肉及皮下注射目的。在無菌條件下製作所有此類溶液係容易地以本技術範疇中一般熟知之標準醫藥技術達成。對於非經腸應用，合適製劑的實例包括溶液，較佳地為油性或水性溶液，以及懸浮液、乳液、或包括塞劑之植入劑。醫療化合物可配方為無菌形式為多劑量形式或單一劑量形式，例如分散於通常注射上可使用之流體載體，如無菌生理鹽水或 5%鹽水之葡萄糖溶液中。

【0191】 對於經腸應用，特別適合為具有滑石及/或碳水化合物載體黏結劑等之錠劑、糖衣錠或膠囊劑，載體較佳為乳糖及/或玉米澱粉及/或馬鈴薯澱粉。糖漿劑、酏劑等亦可使用經甜化之媒劑。持續釋出之組成物可經配方為包括其等中活性成分經不同之可分解包衣，例如微膠囊、多層之包衣等，予以保護者。

【0192】 除了治療個體，本發明之治療方法亦具有大量的獸醫應用，例如用於治療家畜，如牛、綿羊、山羊、乳牛、豬等；家禽，例如雞、鴨、鵝、火雞等；馬；及寵物如狗及貓等。再者，本發明之化合物亦可使用於治療非動物之個體，舉例如植物。

對抗 UTI 病原菌之療效

【0193】 發生於尿管留置患者或來自具有多成抗性細菌的社區尿路感染(UTI)對於醫師呈現治療挑戰。雖然最常見於醫院情況為此類多重抗性細菌，特別是產生 ESBL 且具有其他抗性機制之 *Enterobacteriaceae*(腸道菌屬)變成增加常見於社區中。於任何情況中，治療 UTI 的可信賴之第 1 線抗生素選項有限。此外，包括 MRSA 及 *Enterococcus* (腸球菌屬)之具有增加抗性的革蘭氏陽性有機體亦為治療考量。最常見的泌尿道病原菌為 *E. coli*(大腸菌)。對產生 ESBL 的臨床分離菌之抗性率，亦使一些常見抗生素的使用為較少可信賴，並可能導致有機體進展至非常嚴重散布至腎臟、血流、及其他器官。例如，抗性率在重要之頭孢黴素(cephalosporin)方面範圍由頭孢齊啉(ceftazidime)為 50%

至頭孢曲松(ceftriaxone)為 95%，在左氧氟沙星(levofloxacin)及其他之喹諾酮(quinolone)為 76.5%，在多西環素(doxycycline)為 46%。

【0194】 呈現於本文的數據顯示，化合物 1 對抗最常見的 UTI 病原菌為具有廣效活性之有效抗生素。例如，對於化合物 1 之 MIC₉₀，對抗 ESBL 產生之 *E. coli* 為 <4 μg/mL，相較於頭孢曲松為 >8 μg/mL，左氧氟沙星(levofloxacin)為 > 4 μg/mL。在一個人類第 1 期臨床試驗中，單一口服劑量之化合物 1 結果為尿液之估算濃度歷時 24 小時平均介於 7.6 及 11.2 μg/mL；在包括腎臟之組織中之化合物 1 濃度約 4 倍高於血漿。在靜脈投藥(IV)後及穩定狀態後的濃度期望為更高。如此可使化合物 1 在尿液中達到有效治療 ESBL 產生之 *E. coli* 或其他關鍵性病原菌的濃度，因此在現今大多數目前可使用之 IV 及口服抗生素受到抗性影響而降低可信賴性之下提供對於 UTI 之可信賴第 1 線治療。

a) 齧齒類藥物動力學

【0195】 動物及人類之藥物動力學研究均顯示化合物 1 可良好地分布至組織。如表 1 所示，在小鼠之研究中顯示化合物 1 在組織中達到高於血漿的濃度。在肺臟及大腿肌肉中亦達到相似之濃度。

表 1. 化合物 1 於小鼠血漿相對於腎臟的藥物動力學

投藥途徑	劑量 (mg/kg)	血漿 AUC (0-∞)	腎臟 AUC (0-∞)	AUC 比率 腎臟：血漿
皮下	4.0	2.816	11.838	4.20

【0196】 在大鼠中，基於 ^{14}C -化合物 1 靜脈劑量，接近 30%的劑量(5mg/kg)排至尿液，而在最初之 24 小時排出 25%。其餘之劑量排至糞便中。在 IV 劑量後，在投藥 5 分鐘後腎臟中放射性活性之濃度(腎皮層：12,700ng/g；腎髓質：11,500ng/g；腎盂：11,300ng/g)，超過血液濃度(1,570ng/mL)，且在劑量後 24 小時為(血液：57.6ng/mL；腎臟腎皮層：318ng/g；腎臟腎髓質：167ng/g；腎臟腎盂：161ng/g)。又，在口服劑量後，腎臟中之 $C_{\max}$ (腎皮層：721ng/g；腎髓質：722ng/g；腎盂：1580ng/g)，超過血液之 $C_{\max}$ (125ng/mL)， AUC_{inf} 亦同樣地(血液：3030ng · h/mL；腎臟腎皮層：11,000ng · h/g；腎臟腎髓質：10,900ng · h/g；腎臟腎盂：10,500ng · h/g)。在腎臟濃度相對於血液中比率，相較於口服化合物 1 以 IV 化合物 1 較高，顯示血漿與腎臟/尿液濃度之間有關聯，相較於口服劑量，IV 劑量更高也更快地達到 $C_{\max}$ 。

b)人類藥物動力學

【0197】 經 ^{14}C 標識之化合物 1 以單一口服劑量 300mg 投藥致健康人類個體。血漿 $C_{\max}$ (563ng/mL)及 AUC_{inf} (9418ng · hr/mL)與前述口服劑量研究一致。尿液中化合物 1 之濃度如表 2 所示且顯示在用藥期間尿液濃度均超過在血漿濃度。在尿液中之 AUC_{0-24} 為 186.1 $\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ 。

表 2. 人類尿液濃度(單一 300 mg 口服劑量)

用藥後 時間 (hr)	計算濃度 (µg/ml)						
	個體5101	個體5102	個體5103	個體5104	個體5105	個體5106	平均
0-4	11.82	18.38	8.13	5.48	19.21	4.32	11.22
4-8	5.12	13.88	22.13	3.83	7.19	6.55	9.78
8-12	6.28	10.61	10.62	4.76	9.0	4.42	7.62
12-24	5.95	9.65	23.40	7.27	5.78	5.93	9.66

【0198】 如果人類尿液濃度反映 C_{max} 及血漿濃度如大鼠所示，IV 劑量(在單一 IV 劑量後之 C_{max} 約為 1800ng/mL)及目前劑量方案(負荷劑量)化合物 1 係期望結果為較高尿液濃度，特別是用藥區間的第一方案中。化合物 1 的穩定狀態 AUC(IV 及口服)及 C_{max} (口服投藥)約為單一 IV 或口服劑量之 1.5x，其似乎反映療程中在尿液及腎臟濃度二者。一般相信導致對 UTI 之療效的原因係時間 > MIC，因此以單一口服劑量，歷時整個用藥區間，化合物 1 之尿液濃度而超過 4 µg/mL 而係數約為 2x。因而，後續在穩定之狀態下之多劑量，化合物 1 之尿液濃度將接近 3-4 倍高於 4 µg/mL 之濃度。此外，亦有證據顯示在次低於抑制濃度及在以最大量暴露後藥劑漸散的延長期間，化合物 1 可顯現抗致病性因子效果。因此，化合物 1 可基於抑制必須因子合成之能力，干擾生物膜之形成及附著、運動、及細胞毒素產生。

c) 微生物

【0199】 化合物 1 之生體外活性如表 3 所示。先前研究顯示，在培養基中化合物 1 之生體外活性在 pH 6.0 時多

少會減低。然而，近來研究確定相對於標準培養基化合物 1 在尿液中對抗泌尿道病原菌大腸菌及腐生葡萄球菌的活性為安定的。推測化合物 1 在膀胱之尿液中的療效的藥物動力學驅動者為時間 $>MIC$ 。時間因子期望在用藥區間的 50% 之範圍。因此，基於人類尿液濃度，推測 $MICs \leq 4 \mu g/mL$ 可代表易感性單離物，以及於單一劑量 ADME 研究中，如果穩定狀態時尿液濃度較高於所顯示者，其可能更高。

【0200】 由 2010 年對 4171 株，包括具有 ESBL⁺及喹啉酮抗性之表現形的單離物的 *E. coli* 分離菌株之監測試驗之數據，顯示 $>97\%$ 之分離菌株具有 MIC 值 $<4 \mu g/mL$ (下述之表 3)。該活性程度對依據經驗之 UTI 治療特別重要，係由於 *E. Coli* 顯然為此適應症中最常見的病原菌以及口服治療對患者為重要的是使患者可盡快地由急診室或醫院出院而在家中治療。

表 3. 化合物 1 之累積抑制 (粗體：感興趣有機體)

		於MIC (µg/ml) 的累積抑制 %						
有機體 *	N	≤0.5	1	2	4	8	16	≥32
MSSA	5713	99.7	99.9	100				
MRSA	4192	95.4	98.4	99.8	100			
MSCoNS	461	92.4	99.8	100				
MRCoNS	1349	85.9	99.1	100				
糞腸球菌 VS	2036	99.3	99.9	100				
糞腸球菌 VNS	54	98.1	100					
屎腸球菌 VS	575	99.8	100					
屎腸球菌 VNS	614	98.4	100					
大腸菌 ESBL-	3376	54.2	84.2	95.9	99.3	99.9	100	100
大腸菌 ESBL+	795	30.4	63.0	87.5	97.7	99.5	99.9	100
大腸菌 FQS	2906	58.5	87.0	96.6	99.6	99.9	99.9	100
大腸菌 FQR	1264	29.6	64.4	89.2	97.7	99.6	99.9	100
克雷伯氏肺炎菌 ESBL-	1381	2.4	29.1	79.9	92.1	95.6	98.3	100
克雷伯氏肺炎菌 ESBL+	592	1.7	19.3	56.8	79.6	90.2	94.8	100
克雷伯氏肺炎菌 FQS	1561	2.4	29.6	79.3	92.5	95.9	98.5	100
克雷伯氏肺炎菌 FQR	412	1.2	15.3	48.8	72.6	86.7	92.7	100
產酸克雷伯氏菌	377	2.1	57.6	89.4	95.2	98.7	99.7	100
陰溝腸桿菌 CeftazS	550	0.5	15.3	70.5	93.3	95.6	97.8	100
陰溝腸桿菌 CeftazR	254	0.4	7.9	54.3	81.9	90.2	94.1	100
檸檬酸桿菌屬	253	14.6	44.7	79.1	93.3	97.6	100	
奇異變形桿菌	384	0	0.3	1.3	5.7	22.9	56.8	100
Ind+ 變形桿菌屬	258	0	0.8	3.1	26.0	58.1	73.3	100
黏質沙雷氏菌	424	0	0.7	20.3	76.2	91.0	93.6	100
不動桿菌	952	31.1	44.1	73.1	93.5	98.5	99.5	100
綠膿桿菌 **	22	0	0	0	0	0	9.1	100

*MS=甲氧西林易感的；MR=甲氧西林抗性的；CoNS=凝固酶-陰性葡萄球菌；VS=萬古黴素易感的；VNS=萬古黴素非易感的(包括萬古黴素抗性的或 VRE)；ESBL=廣效性 β -內醯胺酶表現型；FQS=氟喹諾酮易感的；FQR=氟喹諾酮抗性的；CeftazS=頭孢齊定易感的；CeftazR=頭孢齊定抗性的

**數據來自 CMI 07

【0201】 在自 2006 至 2008 年之 2008 年 CDC NHSN 研究中，總結醫院 ICUs 中導尿管相關 UTI 相關的主要病原菌。一如預料，*E. coli* 為主病原菌以及革蘭氏陽性細菌

包含感染的重要比例。數種重要標竿的抗生素之抗性率顯著涵蓋多種關鍵性之病原菌且目前情況似乎更差。表 4 中總結該報告中所見之情況。

表 4. 導管相關 UTI 中細菌病原菌* (粗體：重要病原菌)

有機體	單離物 %	排比**	抗性率
CoNS	2.5	7	
金黃色葡萄球菌	2.2	8	65.2% MRSA
糞腸球菌	3.6	(3)	6.1% VanR, 3.1AmpR
屎腸球菌	6.0	(3)	81.0% VanR, 89.9% Amp
大腸菌	21.4	1	5.5% cepR (ESBL), 4.0% carbapenemR, 24.8% FQR
綠膿桿菌	10.0	4	
克雷伯氏肺炎菌	7.7	5	21.2% cepR (ESBL), 10.1% carbapenemR
腸桿菌屬	4.1	6	
不動桿菌屬	1.2	9	25.6% carbapenemR
產酸克雷伯氏菌	0.9	10	17.6% cepR (ESBL), 2.6% 碳青黴烯 R

*Hidron, A. *et al.* 2008. Antimicrobial-Resistant Pathogens Associated With Healthcare-Associated Infections: Annual Summary of Data Reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2006 – 2007. *Infection Control and Hospital Epidemiology*. November 2008, vol. 29, no. 11

**依據疾病發生率。Candida spp 順序為第 2 位。

【0202】 表 5 所示為化合物 1 對 UTI 之關鍵性有機體的生體外比較活性，出自 Sentry 在 2010 年之監測研究。數種藥劑，包括氟喹諾酮(fluoroquinolone)(左氧氟沙星(levofloxacin))、較先前之四環素(多西環素(doxycycline))及胺基糖苷類(健大黴素(gentamycin))，對 ESBL 腸道菌(Enterobacteriaceae)有高的抗性比例。

表 5 化合物 1(歐瑪達環素)及比較物藥劑對抗重要 UTI 有機體的活性

有機體	藥物	區域之 MIC90 ^a (%R*)			
		北美洲	歐洲	亞洲/太平洋	拉丁美洲
大腸菌 ESBL-	N	1172	1533	282	389
	歐瑪達環素	2	2	2	2
	替加環素	0.25 (0)	0.25 (0)	0.25 (0)	0.25 (0)
	多西環素	>8 (16)	>8	>8	>8 (31.4)
	頭孢吡肟	≤0.12 (0)	≤0.12 (0.1)	1 (0)	≤0.12 (0)
	頭孢曲松	0.12 (0)	0.12 (0)	0.12 (0)	0.12 (0)
	阿莫西林/克拉維酸鉀	>8	>8 (17.7)	>8 (14.2)	>8
	哌拉西林/他唑巴坦	4 (0.9)	4 (5.3)	4 (2.5)	4 (1.5)
	亞胺培南	≤0.12 (0)	≤0.12 (0)	≤0.12 (0)	≤0.12 (0)
	左氧氟沙星	>4 (21.9)	>4 (19.3)	>4 (17)	>4 (22.9)
	胺丁卡黴素	4 (0)	4 (0.3)	4 (0.4)	4 (0)
	健大黴素	2 (7.7)	2 (7.4)	>8 (16.3)	2 (9)
大腸菌 ESBL+	N**	134 (10.3%)	274 (15.2%)	219 (43.7%)	168 (30.2%)
	歐瑪達環素	4	4	2	4
	替加環素	0.25 (0)	0.5 (0)	0.25 (0)	0.25 (0)
	多西環素	>8 (42.5)	>8	>8	>8 (53)
	頭孢吡肟	>16 (38.8)	>16 (69)	>16 (73.5)	>16 (47)
	頭孢曲松	>8 (85.8)	>8 (94.2)	>8 (99.5)	>8 (97.6)
	阿莫西林/克拉維酸鉀	>8	>8 (70.1)	>8 (39.3)	>8
	哌拉西林/他唑巴坦	64 (6)	>64 (24.1)	16 (7.3)	64 (7.7)
	亞胺培南	0.25 (0)	0.25 (0)	0.25 (0.5)	0.25 (0.6)
	左氧氟沙星	>4 (74.6)	>4 (79.2)	>4 (78.1)	>4 (81)
	胺丁卡黴素	8 (0.7)	8 (2.2)	8 (8.2)	8 (1.2)
	健大黴素	>8 (26.1)	>8 (40.5)	>8 (58.9)	>8 (39.3)
克雷伯氏肺炎菌 ESBL-	N	671	361	189	160
	歐瑪達環素	4	4	4	4
	替加環素	0.5 (0)	0.5 (0.3)	0.5 (1.1)	0.5 (0)
	多西環素	>8 (13.7)	>8	>8	>8 (17.5)
	頭孢吡肟	≤0.12 (0)	≤0.12 (0)	≤0.12 (0)	≤0.12 (0)
	頭孢曲松	0.12 (0)	0.12 (0)	0.12 (0)	0.12 (0)
	阿莫西林/克拉維酸鉀	4 (0)	8 (7.2)	8 (3.7)	8
	哌拉西林/他唑巴坦	8 (0.7)	8 (0)	8 (2.1)	4 (1.9)
	亞胺培南	0.25 (0)	0.25 (0)	0.5 (0)	0.25 (0)
	左氧氟沙星	≤0.5 (1.9)	≤0.5 (4.2)	1 (5.3)	1 (7.5)
	胺丁卡黴素	2 (0)	2 (0.3)	2 (0.5)	2 (0)
	健大黴素	≤1 (1.2)	≤1 (2.2)	≤1 (3.7)	≤1 (1.3)
克雷伯氏肺炎菌 ESBL+	N**	108 (13.9%)	151 (29.5%)	124 (39.6%)	209 (56.6%)
	歐瑪達環素	16	8	16	16
	替加環素	2 (0)	1 (0.7)	1 (3.2)	2 (0)
	多西環素	>8 (43.5)	>8	>8	>8 (44)
	頭孢吡肟	>16 (43.5)	>16 (76.8)	>16 (65.3)	>16 (69.4)
	頭孢曲松	>8 (95.4)	>8 (94.7)	>8 (93.5)	>8 (99.5)
	阿莫西林/克拉維酸鉀	>8	>8 (84.1)	>8 (72.6)	>8
	哌拉西林/他唑巴坦	>64 (51.9)	>64 (57)	>64 (47.6)	>64 (51.7)
	亞胺培南	>8 (26.9)	2 (7.9)	>8 (10.5)	>8 (18.7)
	左氧氟沙星	>4 (75)	>4 (66.9)	>4 (61.3)	>4 (67.9)
	胺丁卡黴素	32 (2.8)	32 (15.9)	>32 (23.4)	>32 (14.8)
	健大黴素	>8 (46.3)	>8 (58.3)	>8 (58.1)	>8 (56.9)

產酸克雷伯氏菌	N	177	158	17	25
	歐瑪達環素	4	2	2	4
	替加環素	0.5 (0)	0.5 (0)	0.5 (5.9)	1 (0)
	多西環素	4 (2.3)	2	2	>8 (12)
	頭孢吡肟	0.25 (0)	1 (4.4)	>16 (23.5)	>16 (16)
	頭孢曲松	4 (10.2)	>8 (17.7)	>8 (29.4)	>8 (40)
	阿莫西林/克拉維酸鉀	>8	>8 (14.6)	>8 (23.5)	>8
	哌拉西林/他唑巴坦	16 (7.9)	>64 (13.3)	64 (17.6)	>64 (16)
	亞胺培南	0.25 (0.6)	0.25 (0)	0.5 (0)	0.25 (4)
	左氧氟沙星	≤0.5 (1.7)	≤0.5 (3.2)	≤0.5 (0)	>4 (16)
	胺丁卡黴素	2 (0)	2 (0)	2 (0)	32 (8)
	健大黴素	≤1 (2.3)	≤1 (8.2)	>8 (17.6)	>8 (12)
陰溝腸桿菌 CeftazS	N	210	183	100	57
	歐瑪達環素	4	4	4	8
	替加環素	0.5 (0)	0.5 (0)	0.5 (2)	1 (0)
	多西環素	4 (6.2)	4	>8	>8 (12.3)
	頭孢吡肟	≤0.12 (0)	0.25 (1.1)	≤0.12 (2)	>16 (10.5)
	頭孢曲松	1 (3.3)	2 (7.7)	2 (5)	>8 (24.6)
	阿莫西林/克拉維酸鉀	>8	>8 (92.3)	>8 (94)	>8
	哌拉西林/他唑巴坦	4 (0.5)	4 (1.1)	4 (1)	16 (3.5)
	亞胺培南	0.5 (0)	0.5 (0)	1 (1)	0.5 (0)
	左氧氟沙星	≤0.5 (2.9)	≤0.5 (2.2)	≤0.5 (4)	>4 (12.3)
	胺丁卡黴素	2 (0)	2 (1.1)	2 (1)	16 (0)
	健大黴素	≤1 (0)	≤1 (1.1)	≤1 (6)	>8 (12.3)
陰溝腸桿菌 CeftazR	N**	77 (26.8%)	72 (28.2%)	63 (38.7%)	42 (42.4%)
	歐瑪達環素	16	8	8	4
	替加環素	2 (0)	0.5 (0)	0.5 (1.6)	1 (0)
	多西環素	>8 (28.6)	>8	8	>8 (14.3)
	頭孢吡肟	16 (6.5)	>16 (25)	>16 (38.1)	>16 (26.2)
	頭孢曲松	>8 (100)	>8 (100)	>8 (100)	>8 (100)
	阿莫西林/克拉維酸鉀	>8	>8 (100)	>8 (100)	>8
	哌拉西林/他唑巴坦	>64 (48.1)	>64 (62.5)	>64 (55.6)	>64 (23.8)
	亞胺培南	8 (11.7)	1 (1.4)	1 (0)	0.5 (0)
	左氧氟沙星	>4 (19.5)	>4 (22.2)	>4 (20.6)	>4 (31)
	胺丁卡黴素	4 (0)	8 (1.4)	16 (9.5)	16 (7.1)
	健大黴素	>8 (20.8)	>8 (43.1)	>8 (39.7)	>8 (38.1)
腸桿菌屬	N	101	82	52	42
	歐瑪達環素	4	4	16	4
	替加環素	0.5 (0)	1 (1.2)	1 (3.8)	0.5 (0)
	多西環素	4 (7.9)	8	>8	4 (0)
	頭孢吡肟	0.5 (1)	1 (2.4)	1 (5.8)	>16 (14.3)
	頭孢曲松	>8 (24.8)	>8 (39)	>8 (30.8)	>8 (31)
	阿莫西林/克拉維酸鉀	>8	>8 (91.5)	>8 (96.2)	>8

	哌拉西林/他唑巴坦	64 (4)	64 (32.9)	32 (19.2)	64 (7.1)
	亞胺培南	1 (1)	1 (0)	1 (0)	1 (0)
	左氧氟沙星	≤0.5 (1)	1 (7.3)	≤0.5 (1.9)	4 (9.5)
	胺丁卡黴素	2 (1)	4 (0)	2 (3.8)	4 (0)
	健大黴素	≤1 (1)	≤1 (4.9)	≤1 (7.7)	2 (9.5)
鮑氏不動桿菌	N	154	145	275	275
	歐瑪達環素	8	4	4	4
	替加環素	2	2	1	2
	多西環素	>8	>8	>8	>8 (15.3)
	頭孢吐肪	>16 (61.7)	>16	>16	>16 (78.9)
	頭孢曲松	>8	>8	>8	>8
	阿莫西林/克拉維酸鉀	>8	>8	>8	>8
	哌拉西林/他唑巴坦	>64 (70.1)	>64	>64	>64 (88.7)
	亞胺培南	>8 (53.2)	>8 (66.2)	>8 (72.4)	>8 (75.6)
	左氧氟沙星	>4 (68.8)	>4 (74.5)	>4 (79.3)	>4 (86.9)
	胺丁卡黴素	>32 (42.9)	>32 (58.6)	>32 (74.9)	>32 (57.5)
	健大黴素	>8 (57.8)	>8 (61.4)	>8 (80)	>8 (52.4)
不動桿菌屬	N	42	43	9	9
	歐瑪達環素	2	4	0.06-2	0.03-4
	替加環素	0.5	2	≤0.03-1	≤0.03-2
	多西環素	>8 (11.9)	>8	≤0.06-2	≤0.06-2 (0)
	頭孢吐肪	>16 (16.7)	>16	1->16	0.5->16 (55.6)
	頭孢曲松	>8 (0)	>8	2->8	1->8 (0)
	阿莫西林/克拉維酸鉀	>8	>8	≤1->8	2->8
	哌拉西林/他唑巴坦	>64 (19)	>64	≤0.5->64	≤0.5->64 (55.6)
	亞胺培南	8 (4.8)	>8 (30.2)	≤0.12->8 (11.1)	≤0.12->8 (44.4)
	左氧氟沙星	>4 (14.3)	>4 (41.9)	≤0.5->4 (11.1)	≤0.5->4 (33.3)
	胺丁卡黴素	8 (9.5)	>32 (39.5)	0.5->32 (22.2)	0.5->32 (22.2)
	健大黴素	>8 (14.3)	>8 (32.6)	≤1->8 (33.3)	≤0.1->8 (22.2)
MSSA	N	2373	2109	641	590
	歐瑪達環素	0.25	0.25	0.5	0.25
	替加環素	0.25 (0)	0.25 (0)	0.25 (0)	0.25 (0)
	多西環素	0.12 (≤0.1)	0.12 (1.4)	1 (1.7)	0.5 (0)
	頭孢曲松	4 (0.1)	4 (0)	4 (0)	4 (0)
	阿莫西林/克拉維酸鉀	≤1 (0.1)	≤1 (0)	≤1 (0)	≤1 (0)
	哌拉西林/他唑巴坦	2 (0.1)	2 (0)	2 (0)	2 (0.2)
	左氧氟沙星	4 (10.8)	≤0.5 (5.5)	≤0.5 (5.9)	≤0.5 (2.2)
	健大黴素	≤1 (0.7)	≤1 (2.7)	≤1 (8.4)	≤1 (1.9)
	萬古黴素	1 (0)	1 (0)	1 (0)	1 (0)

MRSA	N**	2508 (51.4%)	750 (26.2%)	428 (40.0%)	506 (46.2%)
	歐瑪達環素	0.5	0.25	1	0.25
	替加環素	0.25 (0)	0.25 (0)	0.25 (0)	0.25 (0)
	多西環素	0.5 (0.1)	4 (10.8)	8 (48.6)	0.25 (0)
	頭孢曲松	>8 (100)	>8 (100)	>8 (100)	>8 (100)
	阿莫西林/克拉維酸鉀	>8 (100)	>8 (100)	>8 (100)	>8 (100)
	哌拉西林/他唑巴坦	64 (100)	>64 (100)	>64 (100)	>64 (100)
	左氧氟沙星	>4 (67.3)	>4 (86.4)	>4 (70.6)	>4 (84)
	健大黴素	≤1 (3.7)	>8 (23.1)	>8 (58.6)	>8 (35.4)
	Vancomycin	1 (0)	1 (0)	1 (0)	1 (0)
MS CoNS	N	191	185	18	67
	歐瑪達環素	0.5	1	0.25	0.5
	替加環素	0.25	0.25 (0)	0.25 (0)	0.25
	多西環素	1 (0.5)	1 (3.2)	2 (5.6)	2 (0)
	頭孢曲松	4 (0)	4 (0)	8 (0)	4 (0)
	阿莫西林/克拉維酸鉀	≤1 (0)	≤1 (0)	≤1 (0)	≤1 (0)
	哌拉西林/他唑巴坦	≤0.5 (0)	≤0.5 (0)	1 (0)	1 (0)
	左氧氟沙星	>4 (23.6)	2 (9.7)	>4 (16.7)	≤0.5 (6)
	健大黴素	≤1 (2.1)	≤1 (9.7)	4 (33.3)	8 (7.5)
	萬古黴素	2 (0)	2 (1.1)	2 (0)	2 (0)
MR CoNS	N**	461 (70.7%)	510 (73.4%)	77 (81.1%)	301 (81.8%)
	歐瑪達環素	1	1	1	1
	替加環素	0.25	0.25 (0)	0.25 (0)	0.25
	多西環素	2 (1.3)	2 (8.8)	8 (20.8)	1 (0.3)
	頭孢曲松	>8 (100)	>8 (100)	>8 (100)	>8 (100)
	阿莫西林/克拉維酸鉀	8 (100)	>8 (100)	>8 (100)	>8 (100)
	哌拉西林/他唑巴坦	16 (100)	>64 (100)	>64 (100)	>64 (100)
	左氧氟沙星	>4 (64.9)	>4 (64.9)	>4 (55.8)	>4 (57.8)
	健大黴素	>8 (22.6)	>8 (56.2)	>8 (72.7)	>8 (33.2)
	萬古黴素	2 (0)	2 (0.4)	2 (1.3)	2 (0)
糞腸球菌 VS	N	863	669	214	290
	歐瑪達環素	0.5	0.25	0.5	0.25
	替加環素	0.25 (0)	0.25 (0)	0.25 (0)	0.25 (0)
	多西環素	8 (7.1)	>8	>8	8 (7.6)
	頭孢曲松	>8	>8	>8	>8
	阿莫西林/克拉維酸鉀	≤1 (0)	≤1 (0)	≤1 (0)	≤1 (0)
	哌拉西林/他唑巴坦	8 (0)	8 (0)	8 (0)	8 (0)
	左氧氟沙星	>4 (29.3)	>4	>4	>4 (30)
	萬古黴素	2 (0)	2 (0)	2 (0)	2 (0)
糞腸球菌 VNS	N**	38 (4.2%)	8 (1.2%)	1 (0.5%)	7 (2.4%)
	歐瑪達環素	0.25	0.06-0.5	0.5	≤0.015-0.06
	替加環素	0.25 (0)	≤0.03-0.25 (0)	0.25	≤0.03-0.06 (0)
	多西環素	8 (5.3)	0.5-8	8	≤0.06-4 (0)

	頭孢曲松	>8	>8	>8	>8
	阿莫西林/克拉維酸鉀	≤1 (0)	≤1-2 (0)	≤1	≤1-2 (0)
	哌拉西林/他唑巴坦	8 (0)	4-16 (0)	8	4-8 (0)
	左氧氟沙星	>4 (97.4)	1->4	>4	>4 (100)
	萬古黴素	>16 (92.1)	>16 (100)	>16	>16 (100)
屎腸球菌 VS	N	115	303	106	51
	歐瑪達環素	0.25	0.12	0.25	0.12
	替加環素	0.25 (0)	0.12 (0)	0.12 (0)	0.12 (0)
	多西環素	>8 (31.3)	>8	>8	>8 (21.6)
	頭孢曲松	>8	>8	>8	>8
	阿莫西林/克拉維酸鉀	>8	>8 (93.4)	>8 (91.5)	>8
	哌拉西林/他唑巴坦	>64	>64	>64	>64
	左氧氟沙星	>4 (68.7)	>4	>4	>4 (78.4)
	萬古黴素	1 (0)	1 (0)	1 (0)	1 (0)
屎腸球菌 VNS	N**	478 (80.6%)	71 (19.0%)	24 (18.5%)	41 (44.6%)
	歐瑪達環素	0.25	0.25	0.25	0.12
	替加環素	0.25 (0)	0.25 (0)	0.25 (0)	0.12 (0)
	多西環素	>8 (33.1)	8	>8	8 (7.3)
	頭孢曲松	>8	>8	>8	>8
	阿莫西林/克拉維酸鉀	>8	>8 (100)	>8 (100)	>8
	哌拉西林/他唑巴坦	>64	>64	>64	>64
	左氧氟沙星	>4 (99.6)	>4	>4	>4 (100)
	萬古黴素	>16 (99.4)	>16 (100)	>16 (100)	>16 (100)

- ^a 當 N <10，未顯示 MIC 的範圍。
- ^{*} 抗性 % 基於 CLSI 斷點 (北美洲及拉丁美洲) 或 Eucast 斷點 (歐洲及亞洲/太平洋)
- ^{**} N () = 具有抗性的表現型的物種 %。

【0203】 上述數據顯示化合物 1 之生體外活性，可充分涵蓋關鍵性之 UTI 病原菌，特別在人類可達成之強力的尿液及腎臟濃度 (依據初步、單口服劑量人類研究)。齧齒類藥物動力學數據，對於期望在人類之排尿及腎臟濃度提供更多的支持及細節。

【0204】 有額外的因子可有利地影響化合物 1 在 UTI 治療之療效。由於化合物 1 抑制蛋白質合成，有機體產生致病因子之能力可能被破解，包括產生生物膜、吸附在生物膜、及泌尿道攀升的能力。化合物 1 即使在次生長抑制

濃度已顯示抑制細胞毒素產生，表示化合物 1 在其影響細菌增殖之外，具有引起及持續抑制蛋白質合成的能力。期望在腎臟組織中達到高的組織濃度，以有助於治療或預防包括菌血症的攀升組織感染。

【0205】 因此，化合物 1 之生體外活性及其在泌尿道中之藥物動力學強力地證實化合物 1 作為第 1 線 IV 至口服或完全口服之經驗單一療法治療選項，有效於治療 UTI。本發明之實施例

實施例 1 第 1b 期研究以評價 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素(化合物 1)在患有膀胱炎女性成人的安全性及藥物動力學(PK)

【0206】 化合物 1 為胺甲基環素類抗生素的第 1 個成員，其係四環素類的半合成衍生物。化合物 1 具有生體外活性對抗與膀胱炎相關的最常見細菌性病原菌，且已顯示具有顯著部分的投藥劑量由腎臟排出。

【0207】 化合物 1 具有生體外活性對抗關鍵性之尿路感染(UTI)病原菌，包括對多種抗生素具有抗性之廣效性 β -內醯胺酶生產性(ESBL)*E. coli*。出不單口服劑量研究，顯示在人類可達到強力的尿液及腎臟的化合物 1 濃度。本研究係經設計以顯示，將化合物 1 之 4 種多劑量方案治療無併發症尿路感染(膀胱炎)個體之安全性、藥物動力學、及療效。

【0208】 因此，本研究之主要目的係評價患有膀胱炎女性成人個體中化合物 1 的尿液及血漿濃度。本研究之

第二目的係評價化合物 1 在治療患有膀胱炎女性成人個體中的安全性。額外的第二目的可包括：(1)評價依照治療組別、或依照劑量方案的微生物回應及臨床回應；及(2)評價化合物 1 在患有膀胱炎成人個體中的藥物動力學(PK)及藥效動力學(PD)之相關關係。

【0209】 同時，本研究之探索性目的在調查化合物 1 在患有膀胱炎女性成人的潛在臨床療效。

【0210】 依照研究設計，係以開放式、平行設定之第 1b 期研究比較化合物 1(9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素)於治療患有膀胱炎女性成人中 3 種劑量方案。在 2 至 4 個美國醫療中心有約 31 名符合納入及退出條件的無併發症尿路感染(膀胱炎)之女性患者登記。所有經登記的個體參與研究約 5 至 6 週。後續篩選長達 48 小時，合格之個體隨機指派為接受化合物 1 治療之 3 種劑量方案之一者。所有治療組中之個體在 5-日治療期間係留院。該研究在後文進一步詳細說明。

劑量方案選擇之基本原理：

【0211】 本研究設計係依據 FDA 產業規範：無併發症尿路感染-用於治療之抗微生物藥物之開發 (FDA，1998 年)。

【0212】 第 1 期研究中，536 名個體以 IV 或口服配方暴露於化合物 1。已觀察單一 IV 劑量多達 600mg 以下及以單一口服劑量多達 600mg。分別地已觀察每日 1 次 100mg 及每日 1 次 200mg，連續長達 14 日及 7 日的多 IV 劑量。

亦已觀察每日 1 次 200mg 及每日 1 次 300mg 長達連續 10 日之多重 *p.o.*劑量無任何嚴重不良事件。在所有第 1 期研究中，在接受化合物 1 多重劑量之任何個體中沒有因物相關不良事件(AEs)而不連續者。

【0213】 化合物 1 之半衰期為接近 18 小時。此研究包括使用負荷劑量快速達到安定狀態的條件。

【0214】 無併發症 UTIs 最常由大腸菌及腐生葡萄球菌引起，分別為病例之 80%及 5 至 15%(美國泌尿科協會，www.auanet.org)。單離物測試化合物 1 對抗此些常見病原菌之至少 90%的最低抑制濃度(MIC₉₀)，在腐生葡萄球菌為 1 μ g/mL，在 ESBL 陰性大腸菌為 2 μ g/mL，在產生 ESBL 之大腸菌為 4 μ g/mL。

【0215】 然而化合物 1 在 UTI 中之療效的驅動並未完全明瞭，且由於不期望拘限於任何特別之理論，本案申請人相信最大化在病原菌 MIC 之上的尿液濃度的時間(理想之情況，在全部之用藥區間)為所期望的。相信如此之理由，部分係根據評價單一 300 口服劑量之 ¹⁴C-化合物 1 評價之動向的臨床研究。在該研究中，血漿濃度與前述口服用藥之研究一致(在濃度-時間曲線中自 0 至無限之面積 [AUC_{0-inf}]為 9.4 μ g·h/mL)，且測得所吸收藥物約 40%排除於尿液中。化合物 1 之尿液濃度並非直接測量，而是估計濃度(依據所排出之部分的放射性活性)，超過血漿濃度且在用藥後歷時 24 小時平均在 7.6 與 11.2 μ g/mL 之間。此些尿液濃度超過產生 ESBL 之 *E. coli*(4 μ g/mL)的 MIC₉₀約 2

倍。由本案申請人之臨床研究亦可知，暴露於化合物 1 基於血漿濃度約 50% 較高於單一劑量後之安定狀態。因此，本案申請人期望化合物 1 以每次口服劑量 300mg 之多重劑量將造成尿液濃度至少 3 倍高於一般無併發症 UTI 病原菌之 MIC₉₀。

【0216】 依據此些預測、及容許之個體間之差異，此些數據建議 300mg 為化合物 1 之最低每日口服劑量，其將維持較佳尿液濃度以治療此些病原菌。因此在皆涉及於第 1 日之“負荷劑量”之二個不同方案中的 300mg 每日口服劑量，應該可更快速地達到安定之狀態。

【0217】 因此於一些具體例中，一方案提供在第 1 日化合物 1 之起始 200mg IV 劑量，然後每日一次 300mg 口服劑量。已知化合物 1 錠劑之 300mg 劑量係生物相等於 100mg IV 劑量；因此 200mg IV 期望相當於 600mg 口服。然而 GI AE 之發生增加，可能與口服劑量 400mg 或更高者有關，期望 IV 劑量 200mg 可為提供快速負荷劑量的較佳耐受的手段。

【0218】 相關具體例中，另一方案提供於第 1 日 300mg 口服之二個劑量(隔 12 小時)，然後以每日 1 次 300mg 口服劑量。

【0219】 相對於無併發症之 UTI，有併發症之 UTI (cUTI) 可能較之無併發症之 UTI 是由更多種的病原菌所引起。雖然 *E. coli* 仍然為優勢病原菌，有併發症之尿路感染亦可涉及其他之好氣性革蘭氏陰性細菌(例如克雷伯氏菌

或變形桿菌屬)或革蘭氏陽性細菌(例如腸球菌數)。對於此類細菌，化合物 1 之 MIC₉₀ 可能高於 4 μ g/mL。因此一些具體例中，第 3 用藥方案提供較高劑量之化合物 1，目標為達成較大的泌尿道暴露。該方案中，在第 1 日投藥 450mg 二次口服劑量(隔 12 小時)，然後以每日 1 次 450mg 口服劑量。

【0220】 此外，又另一方案提供化合物 1 約 100 至 200mg 之 IV 劑量。IV 劑量之各者，相隔約 24 小時投藥，可維持高於該等 UTI 病原菌之 MIC₉₀，特別是 cUTI，期望的化合物 1 的尿液濃度。第一次 IV 劑量可由投藥 12 小時後之第二次之 IV 投藥(例如 100mg)補充，以提供於治療第 1 日之化合物 1 濃度的快速提高。

患者之納入/退出條件

【0221】 登記之患者為 18 歲或更年長之女性。在隨機分配≤72 小時之前患者已有 1 種或多種以下之 UTI 臨床病癥及症狀：排尿困難、頻尿、急尿、及恥骨部疼痛。患者可以提供中段、乾淨採檢之尿液試樣供微生物分析。患者對於白血球酯解酶之尿液浸漬條測試為陽性。此外，所有個體在篩選時為陰性妊娠，並同意依要求自篩選時起在治療後評價(PTE)過程中，使用高度有效型式之生育控制(例如禁慾、口服避孕藥、子宮內避孕器[IUD]、避孕套[保險套]、輸卵管結紮、子宮切除、兩側卵巢切除、或由伴侶切除輸精管)。

【0222】 具有任何下述情況之患者則不允許於該試

驗中：男性或是懷孕或育嬰(哺乳)中的女性；在隨機分配前之 48 小時期間曾接受 1 種或更多種全身性抗菌治療投藥；已有事實證據誘發至發展尿路感染，包括腎臟結石、輸尿管狹窄、原發性腎臟病(例如多囊腫腎臟病)、神經原性膀胱、或者誘發至尿路感染之解剖或功能異常；已有發燒、腹側疼痛、發冷、或任何其他建議為上尿路感染之表現；在隨機分配前已有或臨床顯示可能潛伏以下之 1 種或多種情況：丙胺酸轉胺酶(ALT)或麩胺酸轉胺酶(AST)≥3×正常上限(ULN)、總膽紅素>1.5×ULN、或者證實為肝病末期(例如：腹水、肝性腦病變)；在篩選之前 3 個月內已有經歷不穩定心臟病之已知病史(例如：不穩定心絞痛、心肌梗塞、滯血性心衰竭、心律不整等)；須要任何形式之透析(例如血液透析、腹膜透析)；已有病史或證實有嚴重腎臟病或者已知以 Cockcroft-Gault 公式計算之肌酸酐廓清(CrCl)<30mL/分鐘；在任何以下之測定中證實有顯著的免疫疾病：在<500 個嗜中性白血球/分鐘所定義之已有或預期有低嗜中性白血球症、受人類免疫不全病毒(HIV)感染並且細胞群集分化因子 4(CD4)計算值<200 細胞/mm³、或者其他之後天免疫不全症候群(AIDS)定義之疾病、過去 3 個月中曾接受癌症化學治療、放射線治療、或劇烈之非皮質類固醇免疫抑制藥劑(例如：環孢黴素、硫唑嘌呤、他克莫斯(tacrolimus)、免疫調節單株抗體治療等)、或曾接受皮質類固醇相當或高於每日 40mg 之潑尼松(prednisone)或之前 30 日中多於 14 日接受潑尼松(prednisone)；已有對任何四環黴

素(例如：米諾四環素(minocycline)、多西環素(doxycycline)或替加環素(tigecycline))敏感或有過敏反應 (例如：急性過敏、蕁麻疹、其他相當顯著之反應) 之病史；已有大腦假性腫瘤之病史、或在先前(在篩選前 2 週內)或在計劃之同時使用異視網酸(isotretinoin)；已有全身性紅斑性狼瘡之病史或類似狼瘡之症狀；證實目前有胰臟炎；在 5 個半衰期或篩選前 30 日之時間較長之期間內使用其他研究藥物；先前曾經過化合物 1 治療或在先前曾經登記於此研究；有可能妨礙遵從研究要求或影響數據之研判的任何計畫性醫療介入計劃；以及依研究主持人意見有可能干擾研究對感染回應之評價、對不事件之判斷(AEs)、或期望之治療療程的完成之任何伴隨情況。

【0223】 以 Cockcroft-Gault 公式計算之肌酸酐廓清 (CrCl)(對應上述之退出條件)為：

$\frac{(140 - \text{年齡}[\text{年}]) * \text{體重}[\text{kg}] * (Z)}{\text{Cr} [\text{mg/dL}] * 72}$	$Z = 1.0, \text{ 男性時}$
	$Z = 0.85, \text{ 女性時}$

【0224】 皮質類固醇之轉換(對應上述之退出條件)

係如下表：

下述具有相等的糖皮質激素活性	
氫皮質酮	160 mg
潑尼松	40 mg
潑尼松隆	40 mg
甲基潑尼松隆	32 mg
曲安奈德	32 mg
地塞米松	6 mg

用藥方案

【0225】 個體係隨機分配(1：1：1)至以下一種治療

方式：

- 1. 群 1：IV 負荷，每日 *p.o.*(口服)(200mg 化合物 1 IV 每 24 小時(q24h)1 劑量，然後 q24h 300mg *p.o.*合計 5 日)；
- 2. 群 2：*p.o.*負荷，每日 *p.o.* (300mg 化合物 1 每 12 小時(q12h) *p.o.*2 劑量，然後 q24h 300mg *p.o.*合計 5 日)；
- 3. 群 3 組：高 *p.o.*複合，每日高 *p.o.* (450mg 化合物 1*p.o.* q12h2 劑量，然後 q24h 450mg *p.o.*合計 5 日)。

【0226】 代表性用藥排程係提供於下表中：

劑量 時間	研究日	群 1a,b OMC iv 負荷, po 每日	群 2b OMC po 負荷, po 每日	群 3c OMC 高 po 負荷, 高 po 每日
t = 0 h	1	200 mg iv	300 mg po	450 mg po
t = 12 h	1	---	300 mg po	450 mg po
t = 24 h	2	300 mg po	300 mg po	450 mg po
t = 48 h	3	300 mg po	300 mg po	450 mg po
t = 72 h	4	300 mg po	300 mg po	450 mg po
t = 96 h	5	300 mg po	300 mg po	450 mg po

h = 小時；iv = 靜脈；OMC = 化合物 1；po = 口服；t = 時間；--- = 於特定時間未給予劑量。

^a 化合物 1 的 200 mg iv 劑量係歷時 30 分鐘(至少 30 分鐘且不多於 45 分鐘)以 110 mL 連續輸注投藥。

^b 化合物 1 的 300 mg p.o. 劑量係於飢餓狀態(在用藥前至少 6 小時無食物或飲品，水除外)以 2 × 150 mg 錠劑與水投藥。

^c 化合物 1 的 450 mg p.o. 劑量係於飢餓狀態(在用藥前至少 6 小時無食物或飲品，水除外)以 3 × 150 mg 錠劑與水投藥。

【0227】 治療期間，並連續採集血液及尿液試樣進行安全性評價、微生物分析及化合物 1 之藥物動力學(PK)分析。安全性評價包括監測不良事件(AEs)、臨床實驗室測試結果、生命體徵(vital sign)測量、12 導程心電圖(ECG)結果、妊娠測試及身體檢查結果。

【0228】 個體自治療開始日(第 1 日)至 PK 直至治療終點(End of Treatment，EOT)評價之 PK 及安全性評估完成

評價(第 6 日)，須禁閉在臨床位點。個體須在測試物之最終劑量後 5 至 9 日內，再回臨床點進行治療後評價(Post Therapy Evaluation，PTE)評價。在測試物之第 1 劑量後 30 至 37 日內，進行最終追蹤訪視(Final Follow-up visit)。

【0229】 基於治療群之患者人口統計學係呈示於下。

	200 mg IV, 300 mg po (n = 11)	300 mg po (n = 10)	450 mg po (n = 10)	所有個體 (n = 31)
個體，n 女性	11	10	10	31
年齡，年 中值(範圍)	51 (20-60)	31 (25-54)	41 (19-75)	38 (19-75)
體重，kg 中值(範圍)	72 (47-95)	75 (54-121)	69 (51-111)	72 (47-121)
BMI, kg/m ² 中值(範圍)	27 (20-39)	28 (20-43)	27 (21-41)	27 (20-43)

【0230】 登記於本研究中起先 31 名患者之患者處置數據如下所示。

uUTI 患者處置

	IV_PO300 n(%)	PO300 n(%)	PO450 n(%)	合計 n(%)
篩選患者				72
隨機患者	11	10	10	31
研究族群				
安全性, N [1]	11	10	10	31
PK	11 (100.0)	10 (100.0)	10 (100.0)	31 (100.0)
研究治療完成狀態				
完成研究治療	10 (90.9)	10 (100.0)	10 (100.0)	30 (96.8)
過早中斷研究治療	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.2)
研究藥物過早中斷的理由				
個體撤回同意書	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.2)
經由 PTE 訪視完成研究的個體數	10 (90.9)	7 (70.0)	10 (100.0)	27 (87.1)
經由 PTE 訪視未完成研究的個體數	1 (9.1)	3 (30.0)	0 (0.0)	4 (12.9)
自研究過早中斷的理由				
失去追蹤	0 (0.0)	3 (30.0)	0 (0.0)	3 (9.7)
其他：個體不願參予 PK 及研究禁閉	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.2)

N = 安全性族群的個體數。 n = 特定類型的個體數。 百分比計算為 100 × (n/N)。

[1] 安全性族群係呈示為實際接受治療。

藥物投藥

【0231】 化合物 1 係以靜脈(IV)或口服投藥。全部治療(IV 及/或口服)歷程為 5 日。

【0232】 用於輸注之化合物 1 係經配方與甲苯磺酸相對離子、蔗糖、氫氯酸、及氫氧化鈉調節 pH 調製。化合物 1 之錠劑係經配方與乳糖單水合物、微晶纖維素、硬脂基反丁烯二酸鈉、克洛帕維酮(crospovidone)、膠體二氧化矽、亞硫酸氫鈉、聚乙烯醇、二氧化鈦、滑石、甘油單辛酸癸酸酯(glycerol caprylocaprate)、月桂基硫酸鈉、及氧化鐵黃。

【0233】 對於 IV 投藥，係將用於重組之無菌、冷凍乾燥之化合物 1 粉末裝於乾淨、具有橡膠瓶蓋及鋁殼密封的玻璃瓶中。再標明瓶的內含物為 100mg 之化合物 1 鹵。有 4%過量以允許抽取 100mg 劑量。各瓶藉由加入 5mL 注射用無菌水重組為澄清溶液。使用前須輕輕搖動瓶以確定完全溶解，此係由於過度振盪可能導致瓶內發泡。經重組瓶立即使用於製備輸注溶液。200mg 輸注溶液係藉由自二個 100mg 平之各者撤出 5mL 重組溶液，且緩慢注射至 100mL 生理鹽水(NS)注射(0.9%氯化鈉)輸注袋。所製備之輸注溶液須在 8 小時內使用或者在 2°C 至 8°C (35.6°F 至 46.4°F)保存長達 24 小時。110mg 輸注溶液係在室溫歷時 30 分鐘(至少 30 分鐘且不多於 45 分鐘)連續投藥。

【0234】 對於口服投藥，化合物 1 之 150mg 錠劑係在空腹以 2 錠(300mg 口服劑量)或 3 錠(450mg 口服劑量)，

與水以 q12h(只在第 1 日)或 q24h(後續日)服用。錠劑係在空腹狀態 (至少 6 小時未進食食物、制酸劑、或含多價陽離子[如鋁、鎂、鈣、鉍、鐵、或鋅]多維生素、或水以外之飲料)與水服用。劑量後，2 小時不攝食；4 小時不攝食乳製品、制酸劑、或含多價陽離子[如鋁、鎂、鈣、鉍、鐵、或鋅]之多維生素。

藥物動力學變數：

血液收集：(血漿)

【0235】 係在如下之時間收集血液試樣並分析化合物 1 濃度。評價劑量前血液 PK 評價係基於各起始(如第 1 日在 $t=0$ 小時，第 2 日在 $t=24$ 小時等)之 10 分鐘內採集血液試樣。

- 第 1 日：劑量前、及 $t=0$ 小時劑量(對於群 2 集群 3 為 $t=12$ 小時劑量前之 12 小時時試樣)後 0.75 小時、1 小時、2 小時、3 小時、4 小時、6 小時、8 小時及 12 小時；
- 第 2 日： $t=24$ 小時劑量前；
- 第 3 日： $t=48$ 小時劑量前；
- 第 4 日： $t=72$ 小時劑量前；
- 第 5 日：劑量前、及 $t=96$ 小時劑量後 0.5 小時、1 小時、2 小時、3 小時、4 小時、6 小時及 12 小時；
- 第 6 日： $t=120$ 小時(第 5 日之 $t=96$ 小時劑量後 24 小時)

【0236】 第 8A 圖及第 8B 圖所示分別為化合物 1 在第 1 日及第 5 日之化合物 1 血漿濃度-時間變化情形，係對於前面 31 名登記的 uUTI 患者以三個劑量程度。

【0237】 使用在第 1 日起始劑量後之化合物 1 血漿濃度-時間之數據測定血漿之最大濃度(C_{max})、達到 C_{max} 之時間(T_{max})、在濃度-時間曲線下之面積(AUC)、自 0 時間至" t "時間而 t 為在投藥後之預定時間的血漿(或血清或血液)濃度-時間曲線下之面積(AUC_{0-t})、自 0 小時至 24 小時的濃度-時間曲線下之面積(AUC_{0-24})(群 1)及自 0 小時至 12 小時的濃度-時間曲線下之面積(AUC_{0-12})(群 2 及群 3)。此外，僅對於群 1 在第 1 日靜脈劑量後計算化合物 1 自 0 時間至無限的濃度-時間曲線下之面積(AUC_{0-inf})、最終排除半衰期($T_{1/2}$)、排除率常數(λ_z)、全身廓清 (CL)及表觀體積分布(Vd)之計算值。在第 5 日最終口服劑量後，使用群 1、2 及 3 組的化合物 1 血漿濃度-時間數據測定 C_{max} 、 T_{max} 、 AUC_{24h} 、 AUC_t 。同時臆測定後續各劑量(第 2 至 6 日)後再測定谷血漿濃度(C_{trough})。

【0238】 對於來自 PK 族群之血液血漿藥物動力學(PK)參數之上述所測量的敘述性統計係總結於下表。

血液血漿藥物動力學參數 PK 族群的敘述性統計

參數 (單位)	訪視	IV PO300 (N=11)	PO300 (N=10)	PO450 (N=10)
AUC (0 - inf) (h*ng/mL)	第1日 n	10	NA	NA
	平均	19888.14	NA	NA
	幾何平均	19684.30	NA	NA
	標準偏差	3003.124	NA	NA
	中值	19291.16	NA	NA
	最小值, 最大值	15613.4, 24419.0	NA, NA	NA, NA
AUC (0-12 hrs) (h*ng/mL)	第1日 n	NA	10	10
	平均	NA	6261.25	6846.67
	幾何平均	NA	6151.68	6685.93
	標準偏差	NA	1181.407	1591.226
	中值	NA	6518.09	6650.70
	最小值, 最大值	NA, NA	4047.1, 8216.4	4373.9, 10217.7

參數 (單位)	訪視	IV PO300 (N=11)	PO300 (N=10)	PO450 (N=10)
AUC (0-24 hrs) (h*ng/mL)	第1日 n	11	NA	NA
	平均	16021.10	NA	NA
	幾何平均	15557.41	NA	NA
	標準偏差	4592.780	NA	NA
	中值	14817.92	NA	NA
	最小值, 最大值	11331.5, 28673.3	NA, NA	NA, NA
	第5日 n	10	10	10
	平均	13156.42	13500.56	19829.34
	幾何平均	9554.75	12374.85	18692.72
	標準偏差	7855.695	4548.367	6114.900
	中值	15803.09	13440.50	21649.63
	最小值, 最大值	1716.2, 23612.9	3119.5, 19331.1	7143.8, 28198.2

參數 (單位)	訪視	IV PO300 (N=11)	PO300 (N=10)	PO450 (N=10)
廓清 (mL/h)	第1日 n	10	NA	NA

參數 (單位)	訪視	IV_PO300 (N=11)	PO300 (N=10)	PO450 (N=10)
Cmax (ng/mL)	第1日 n	平均	NA	NA
		幾何平均	NA	NA
		標準偏差	NA	NA
		中值	NA	NA
		最小值, 最大值	NA, NA	NA, NA
	第1日 n	11	10	10
		2158.18	876.90	987.40
		1957.91	848.85	947.77
		1273.765	224.891	302.241
		1850.00	916.50	947.00
Day 5 n	第1日 n	10	10	10
		1117.20	1116.00	1487.10
		808.50	998.90	1359.36
		657.403	415.315	537.974
		1300.00	1070.00	1645.00
	第1日 n	121.0, 1830.0	207.0, 1690.0	378.0, 2380.0
		1300.0, 5840.0	495.0, 1230.0	484.0, 1710.0
參數 (單位)	訪視	IV_PO300 (N=11)	PO300 (N=10)	PO450 (N=10)
Ctrough (ng/mL)	第5日 n	10	10	10
		292.05	319.16	483.60
		213.71	292.97	462.41
		176.433	112.857	133.656
		378.00	315.00	503.00
	第5日 n	34.6, 467.0	81.6, 476.0	211.0, 655.0
Lambda Z (1/h)	第1日 n	10	NA	NA
		0.0620	NA	NA
		0.0614	NA	NA
		0.00910	NA	NA
		0.0605	NA	NA
	第1日 n	0.049, 0.082	NA, NA	NA, NA
第5日 n	第5日 n	7	NA	NA
		0.0545	NA	NA
	第5日 n			

參數	(單位)	訪視	IV_PO300 (N=11)	PO300 (N=10)	PO450 (N=10)
T1/2 (h)	第1日	n	10		
		平均	11.38	NA	NA
		幾何平均		NA	NA
		標準偏差	11.29	NA	NA
		中值	1.543	NA	NA
第5日		中值	11.46	NA	NA
		最小值, 最大值	8.5, 14.2	NA, NA	NA, NA
		n	7	NA	NA
		平均	13.75	NA	NA
		幾何平均	13.18	NA	NA
		標準偏差	4.733	NA	NA
		中值	12.08	NA	NA
		最小值, 最大值	9.0, 23.6	NA, NA	NA, NA
參數	(單位)	訪視	IV_PO300 (N=11)	PO300 (N=10)	PO450 (N=10)
Tmax (h)	第1日	n	11	10	10
		平均	0.897	2.992	2.492
		幾何平均	0.869	2.957	2.207
		標準偏差	0.2667	0.4721	1.0862
		中值	0.750	3.000	3.000
第5日		最小值, 最大值	0.72, 1.60	2.00, 4.00	0.97, 4.00
		n	10	10	10
		平均	2.600	3.900	3.363
		幾何平均	2.829	3.607	2.638
		標準偏差	1.0785	1.7920	2.2337
容積分布 (mL)	第1日	中值	3.000	3.000	3.017
		最小值, 最大值	0.00, 4.00	2.00, 8.00	0.50, 8.00
		n	10	NA	NA
		平均	167.57	NA	NA

參數 (單位)	訪視	IV PO300 (N=11)	PO300 (N=10)	PO450 (N=10)
幾何平均		165.43	NA	NA
標準偏差		29.438	NA	NA
中值		158.86	NA	NA
最小值, 最大值		140.5, 231.4	NA, NA	NA, NA

NA：無法測定；N=PK 群中之個體數。n=各該類中之個體數。測定之日之參數及組別：Lambda，半衰期：IV PO300 為 d1、d5；AUC_{0-inf}，廓清，容積分布：IV PO300 為 d1；AUC₀₋₁₂：PO300、PO450 為 d1；AUC₀₋₂₄、AUC_{0-t}：IV PO300 為 d1、d5 以及 PO300 及 PO450 為 d5；C_{max}、T_{max}：所有 3 組為 d1、d5。

【0239】 總結之化合物 1 之血漿 PK 參數可如下代表。

代表性化合物 1 血漿 PK 參數係總結於下。

參數(單位)	第 1 日		
	200 mg IV, 300 mg po (n = 11)	300 mg po (n = 10)	450 mg po (n = 10)
C _{max} (μ g/mL)	2.16 (59.0)	0.88 (25.6)	0.99 (30.6)
t _{max} (h) ^a	0.75 (0.72, 1.60)	3.0 (2.0, 4.0)	3.0 (0.97, 4.0)
AUC ₀₋₂₄ (μ g · h/mL)	16.02 (28.7)	ND	ND
AUC ₀₋₁₂ (μ g · h/mL)	ND	6.26 (18.9)	6.85 (23.2)

參數(單位)	第 5 日		
	200 mg IV, 300 mg po (n = 11)	300 mg po (n = 10)	450 mg po (n = 10)
C_{max} (μ g/mL)	1.12 (58.8)	1.12 (37.2)	1.49 (36.2)
t_{max} (h) ^a	3.0 (0.0, 4.0)	3.0 (2.0, 8.0)	3.0 (0.50, 4.0)
AUC_{0-24} (μ g · h/mL)	13.16 (59.7)	13.50 (33.7)	19.83 (30.8)
C_{min} (μ g/mL)	0.29 (60.4)	0.32 (35.4)	0.48 (27.6)

平均值(%CV)；^a 中值(最大值，最小值)；ND，未測定。

尿液收集

【0240】 在以下之時間收集尿液、記錄容積、及分析化合物 1 濃度：

- 第 1 日至第 2 日：合併 t=0 小時劑量後 0 至 4 小時、4 至 8 小時、8 至 12 小時、及 12 至 24 小時之總尿液；12 至 24 小時收集之試樣須在第 2 日之 t=24 小時劑量之前完成；
- 第 5 日至第 6 日：合併 t=96 小時劑量後 0 至 4 小時、4 至 8 小時、8 至 12 小時、及 12 至 24 小時之總尿液；

在上述期間中合併尿液。並在各期間結束時，記錄時間及總容積。第 9 圖所示為治療及日之疊加的各別尿液的濃度-時間之變化情形。

【0241】 總結尿液濃度數據示於下表。

【0242】 PK 族群中尿液藥物動力學參數之敘述性統計亦示於下文。

【0243】 使用化合物 1 尿液濃度數據測定用藥期間之排出量、尿液排出率、及合併血漿濃度數據以計算化合物 1 之腎臟廓清 (CL_r)。

PK 族群中 PK 尿液濃度及容積數據的總結

訪視 / 時間點	IV_PO300 (N=11)				PO300 (N=10)		PO450 (N=10)	
	濃度 (ng/mL)	容積 (mL)	濃度 (ng/mL)	容積 (mL)	濃度 (ng/mL)	容積 (mL)	濃度 (ng/mL)	容積 (mL)
第 1 日, 0-4 小時後 t=0	n	11	10	10	10	10	10	10
	平均	65360.0	347.9	14003.0	718.5	23008.0	423.1	
	標準偏差	53017.50	544.10	9694.07	617.73	29939.60	256.07	
	中值	55000.0	143.8	14020.0	605.1	10500.0	317.5	
	最小值, 最大值	9840, 160000	0, 1900	2740, 27300	225, 2350	1030, 96500	39, 800	
第 1 日, 4-8 小時後 t=0	n	11	9	9	10	9	10	10
	平均	43548.2	355.5	19088.9	423.9	20537.8	454.8	
	標準偏差	31524.32	382.49	9470.01	359.36	19190.66	369.56	
	中值	40900.0	194.5	16800.0	294.0	15500.0	300.0	
	最小值, 最大值	7530, 99200	49, 1375	6030, 33200	0, 1250	3750, 64900	0, 1250	
第 1 日, 8-12 小時後 t=0	n	11	11	10	10	10	10	10
	平均	32407.3	320.4	19981.0	631.6	11699.0	586.2	
	標準偏差	20320.69	310.68	19234.25	468.16	6815.15	334.55	
	中值	33700.0	225.4	13650.0	444.5	8995.0	597.5	
	最小值, 最大值	7480, 72100	31, 1037	4880, 67900	152, 1575	2710, 25300	100, 1050	
第 1-2 日, 12-24 小時後 t=0	n	11	11	10	10	10	10	10
	平均	22410.0	745.1	20772.0	918.2	25713.0	802.6	
	標準偏差	17751.79	297.49	11921.70	313.30	16235.73	530.35	
	中值	19300.0	734.4	21300.0	900.0	19550.0	614.0	
	最小值, 最大值	7770, 71800	375, 1155	3320, 39600	306, 1350	6430, 50100	400, 2100	

(續)

訪視 / 時間點		IV P0300 (N=11)		P0300 (N=10)		P0450 (N=10)	
		濃度 (ng/mL)	容積 (mL)	濃度 (ng/mL)	容積 (mL)	濃度 (ng/mL)	容積 (mL)
第 5 日, 0-4 小時後 t=96		n	10	10	10	9	10
		平均	42710.0	240.7	30900.0	35988.9	371.7
		標準偏差	43368.24	191.82	18898.27	24124.23	314.80
		中值	26250.0	190.1	26850.0	25700.0	302.3
		最小值, 最大值	4260, 138000	17, 620	11100, 76100	10300, 76900	0, 931
第 5 日, 4-8 小時後 t=96		n	9	10	9	10	10
		平均	26090.0	265.7	29111.1	48117.0	466.4
		標準偏差	18061.07	185.79	21373.37	46012.99	384.25
		中值	28500.0	226.0	18200.0	33700.0	350.0
		最小值, 最大值	6760, 59000	0, 629	10800, 67000	9470, 149000	68, 1329
第 5 日, 8-12 小時後 t=96		n	10	10	10	10	10
		平均	33237.0	305.0	25350.0	30466.0	360.9
		標準偏差	34554.98	295.36	16990.93	25839.81	278.45
		中值	14850.0	172.7	19600.0	20600.0	225.0
		最小值, 最大值	5120, 90100	60, 900	12300, 68600	9000, 83500	100, 850
第 5-6 日, 12-24 小時後 t=96		n	10	10	10	9	9
		平均	21480.0	648.5	17940.0	30280.0	845.7
		標準偏差	21969.65	308.69	11998.73	23567.00	455.89
		中值	12590.0	581.0	16000.0	23400.0	916.9
		最小值, 最大值	2390, 70400	250, 1187	5040, 46900	4200, 61200	300, 1500

PK 族群中尿液藥物動力學參數的敘述性統計

參數 (單位)	訪視	IV_PO300 (N=11)	PO300 (N=10)	PO450 (N=10)
Ae 0-24 小時 (mg)				
第 1 日 n		11	10	10
平均		40.70	39.24	35.95
幾何平均		36.98	36.94	34.07
標準偏差		17.768	13.349	11.704
中值		41.40	39.07	37.30
最小值, 最大值		18.6, 64.2	18.6, 56.8	18.5, 51.5
第 5 日 n				
平均		10	10	10
幾何平均		32.27	38.21	54.87
標準偏差		21.72	31.46	43.60
中值		25.395	19.838	36.567
最小值, 最大值		31.29	34.96	50.26
		5.1, 84.0	5.3, 66.1	7.6, 140.2
IV_PO300 (N=11)				
PO300 (N=10)				
PO450 (N=10)				
Ae 0-4 小時 (mg)				
第 1 日 n		9	10	10
平均		13.80	6.41	7.27
幾何平均		11.59	5.90	3.96
標準偏差		8.171	2.654	7.391
中值		9.74	6.58	5.05
最小值, 最大值		4.0, 27.0	2.9, 11.3	0.3, 24.1
第 5 日 n				
平均		10	10	9
幾何平均		7.74	10.02	12.07
標準偏差		3.89	7.20	9.50
中值		10.077	6.728	6.185
最小值, 最大值		4.99	9.35	11.76
		0.4, 34.5	1.1, 24.1	1.0, 20.0
IV_PO300 (N=11)				
PO300 (N=10)				
PO450 (N=10)				
Ae 4-8 小時 (mg)				
第 1 日 n		11	9	9
平均		8.61	7.60	7.11
幾何平均		7.28	6.42	6.00
標準偏差		4.900	5.223	4.520

參數 (單位)	訪視	IV_PO300 (N=11)	PO300 (N=10)	PO450 (N=10)
	中值	7.96	6.28	6.16
	最小值, 最大值	1.3, 20.9	2.8, 19.9	2.4, 16.2
第 5 日	n	9	9	10
	平均	8.38	10.54	19.74
	幾何平均	5.22	9.17	11.02
	標準偏差	7.077	6.356	25.898
	中值	7.13	8.05	10.30
	最小值, 最大值	1.2, 18.8	4.8, 22.4	2.7, 88.3
參數 (單位)	訪視	IV_PO300 (N=11)	PO300 (N=10)	PO450 (N=10)
Ae 8-12 小時 (mg)	第 1 日	11	10	10
	平均	6.80	9.17	5.36
	幾何平均	5.53	7.22	4.75
	標準偏差	4.134	6.697	2.887
	中值	6.17	6.86	5.27
	最小值, 最大值	1.6, 13.3	2.0, 22.1	2.5, 11.8
第 5 日	n	10	10	10
	平均	6.28	6.74	7.54
	幾何平均	3.94	5.02	6.01
	標準偏差	4.315	4.440	4.892
	中值	6.47	7.29	5.62
	最小值, 最大值	0.3, 12.2	1.1, 13.7	1.4, 16.7
參數 (單位)	訪視	IV_PO300 (N=11)	PO300 (N=10)	PO450 (N=10)
Ae 12-24 小時 (mg)	第 1 日	11	10	10
	平均	14.00	16.82	16.92
	幾何平均	12.70	14.19	14.57
	標準偏差	6.556	8.968	9.029
	中值	12.32	16.30	15.98
	最小值, 最大值	6.4, 26.9	4.0, 28.4	4.4, 32.9
第 5 日	n	10	10	9
	平均	10.71	11.95	18.59
	幾何平均	7.31	10.71	15.26
	標準偏差	7.743	5.361	8.775

參數	(單位)	訪視	IV_PO300 (N=11)	PO300 (N=10)	PO450 (N=10)
中值					
最小值, 最大值					
11.25 11.38 20.23					
1.1, 22.2 3.1, 23.5 2.6, 29.1					
參數	(單位)	訪視	IV_PO300 (N=11)	PO300 (N=10)	PO450 (N=10)
Fe 0-24 小時 (%)					
第 1 日	n		11	10	10
	平均		20.35	6.54	3.99
	幾何平均		18.49	6.16	3.79
	標準偏差		8.884	2.225	1.300
	中值		20.70	6.51	4.14
最小值, 最大值					
9.3, 32.1 3.1, 9.5 2.1, 5.7					
第 5 日	n		10	10	10
	平均		10.76	12.74	12.19
	幾何平均		7.24	10.49	9.69
	標準偏差		8.465	6.613	8.126
	中值		10.43	11.65	11.17
最小值, 最大值					
1.7, 28.0 1.8, 22.0 1.7, 31.1					
參數	(單位)	訪視	IV_PO300 (N=11)	PO300 (N=10)	PO450 (N=10)
Renal CL (L/h)					
第 1 日	n		11	NA	NA
	平均		2.296	NA	NA
	幾何平均		1.982	NA	NA
	標準偏差		1.3455	NA	NA
	中值		1.629	NA	NA
最小值, 最大值					
0.82, 5.08 NA, NA NA, NA					
第 5 日	n		10	10	10
	平均		5.674	4.693	1.743
	幾何平均		3.778	3.442	1.291
	標準偏差		6.1520	4.7999	1.1979
	中值		2.642	3.513	1.665
最小值, 最大值					
1.50, 19.87 1.18, 17.73 0.19, 3.57					

N = PK 族群中之個體數。 n = 特定類型中之個體數。

代表性化合物 1 尿液 PK 參數係總結於下。

參數(單位)	第 1 日		
	200 mg IV, 300 mg po (n = 11)	300 mg po (n = 10)	450 mg po (n = 10)
Ae ₀₋₂₄ (mg)	40.70 (44)	39.24 (34)	35.95 (33)
24 小時內 總劑量 (mg)	200 IV	600 po	900 po
fe ₀₋₂₄ (%) [投藥劑量]	20.4	6.5	4.0
fe ₀₋₂₄ (%) [吸收劑量]	20.4	18.7	11.4

參數(單位)	第 5 日		
	200 mg IV, 300 mg po (n = 11)	300 mg po (n = 10)	450 mg po (n = 10)
Ae ₀₋₂₄ (mg)	32.27 (79)	38.21 (52)	54.87 (67)
24 小時內 總劑量 (mg)	300 po	300 po	450 po
fe ₀₋₂₄ (%) [投藥劑量]	10.8	12.7	12.2
fe ₀₋₂₄ (%) [吸收劑量]	30.7	36.4	34.8

Ae，尿液中排出量；fe，尿液中排出的劑量分率；平均，(%CV)。

【0244】 數據對於在 3 種用藥方案投藥至患有膀胱

炎的女形成年個體後之化合物 1 的血漿及尿液濃度的大小提供重要資訊。排出在尿液中劑量之平均比值，依據吸收劑量，在 3 種用藥方案中，第 1 日範圍在 11.4% 至 20.4% 之間，第 5 日範圍在 30.7% 至 36.4% 之間。對抗常見尿路病原菌之生體外活性及維持尿液濃度 24 小時，建議化合物 1 可為用於治療由易感性病原菌所引起之下泌尿道細菌感染之有用抗細菌劑。

安全性評價

【0245】 登記個體之安全性評價包括身體檢查、生命體徵(血壓、脈搏數、體溫)、AEs 及 SAEs、實驗室評估(血液學、血清化學、尿液分析)、12 導程心電圖(ECG)評價、併用醫藥、及妊娠分析。

【0246】 所有篩選評價，係在隨機分配前 48 小時內完成。篩選時並收集個體之人口統計學及基線特徵數據。此些包括：人口統計學、身體檢查、生命體徵、12 導程 ECG 評價、血液學、血清化學及血清懷孕研究(全部個體)。並記錄包括 ICF 病癥數據出現為止之相關醫藥病史及目前醫藥狀況。以 4 點等級(無、輕微、中度、嚴重)記錄評價 UTI 病癥及症狀嚴重度之個體評估。並且收集未污染、中段之尿液試樣，且即刻送至當地的微生物實驗室進行尿液浸漬條白血球酯解酶及顯微鏡檢查及培養。

【0247】 篩選時，身體檢查包括檢查整體外觀、皮膚、頸部(包括甲狀腺)、眼部、耳部、鼻部、喉部、肺部、心臟、腹部、背部、淋巴結、肢體、以及血管及神經系統。

在顯示基於病史及/或症狀時，進行直腸、外生殖器、乳房、及/或腰部的檢查。

【0248】 所有身體檢查的資料係包括於臨床位點的來源建檔。存在於測試物起始之前的重要觀察係包括於個體 eCRF 中。存在測試物起始之前的相關觀察亦包括於對個體 eCRF 的相關病史/目前避況的篩選。測試物起始之後所造成的顯著觀察而符合 AE 定義者係紀錄於個體 eCRF 之不良事件篩選。

【0249】 在以下時間點並收集包括血壓(BP)、脈搏率、及體溫之生命體徵：篩選、第 1 日、第 3 日、治療終了(EOT)、治療後評價(PTE)。 BP 及脈搏率係在第 1 日及第 3 日(在需要時在 t=0 小時劑量、t=12 小時劑量、及在 t=48 小時劑量)各劑量前之 30 分鐘內與完成後約(± 15 分鐘)1 小時及 3 小時測量。

【0250】 在以下時間點且個體在仰臥姿勢至少 5 分鐘之後獲得單一 12 導程 ECG：篩選及 EOT、以及如其他臨床顯示。報告以下參數的測量：心率、R-R 間期、P-R 間期、QRS 歷時、Q-T 期間、QTc、及 QTcF。此外，研究人判斷是否 ECG 為正常、異常而無臨床顯著、或異常而臨床顯著。對於任何異常 ECG 異常係記錄為異常敘述。在必要時，研究人須逐件為基礎與心臟病專家會診，討論異常結果。

【0251】 於篩選、EOT 及 PTE 訪視之中心實驗室的血清 β -hCG 妊娠測試，收集來自所有個體的血液。個體

之 AEs 及 SAEs，須自 ICF 簽名後至最終追蹤治療評價價予以記錄及報告。如果對於潛在性病原菌之篩選血液培養為陽性時，血液培養需要重複至獲得陰性培養。並在篩選、治療中每日、及 EOT 與 PTE 訪視時，收集未污染、中段之尿液試樣，且即刻送至當地的微生物實驗室進行顯微鏡檢查及培養。藉由適當方法，使用鑑定細菌下限 10^3 CFU/mL 之經校正環進行定量尿液培養。尿液中白血球計數(WBC count)，係以經過離心或未經過離心之尿液之顯微鏡檢查或者以浸漬條分析白血球酯解酶而測定。

療效評價

【0252】 療效評價包括感染之微生物學評價價；以 4 點等級(無、輕微、中度、嚴重，依據 Clayson *et al.*, BJU International 96:350-359, 2005)評價價個體 UTI 病癥及症狀嚴重度；及研究人評估已解除感染之病癥及症狀至不需要進一步抗細菌治療所定義評價之臨床回應。

a) 微生物學評價價

血液培養

【0253】 篩選時收集 2 組血液培養物(第 1 組=1 好氣瓶+1 厭氣瓶，第 2 組=2 好氣瓶)。由獨立個體位點相隔 15 至 30 分鐘藉由直接靜脈穿刺收集血液培養物之各組。如果由基線血液培養物單離出細菌，於偵測到陽性血液培養物之當日重複收集血液培養物。如果後續血液培養物亦為陽性，必要時重複血液培養直到獲得陰性血液培養物。血液培養物單離物係送至中心實驗室。

尿液培養

【0254】 在篩選及所有訪視(即篩選、在治療時之每日、及在 EOT 及 PTE 訪視)時，在研究中進行感染的微生物學評價。收集未污染之中段尿液試樣，且即刻送至當地之微生物實驗室進行顯微鏡檢查及培養。

【0255】 並在以下時間收集未污染之中段尿液試樣以避免中斷 PK 之總尿液收集。

- 第 1 日 - 在第 1 測試物劑量($t=0$ 小時)之前
- 第 2 日 - 在 $t=0$ 小時劑量結束之後 12 至 24 小時後的總尿收集
- 第 3 日 - 在任何時間
- 第 4 日 - 在任何時間
- 第 5 日 - 在測試物質劑量($t=96$ 小時)之前
- 第 6 日 - 在 $t=96$ 小時劑量結束之後 12 至 24 小時後的總尿液收集

【0256】 尿液試樣以顯微鏡分析膿尿(以未離心尿液為白血球細胞[WBC]數 $>10/\mu\text{L}$ 或以離心尿液在高倍率下每一區為 ≥ 10)或以尿液浸漬條測試白血球酯解酶。篩選時對於每個納入條件均完成對於白血球酯解酶之尿液浸漬條測試。

【0257】 藉由適當方法，使用鑑定細菌下限 10^3CFU/mL 之經校正環進行定量尿液培養。通常，經鑑定為 1×10^5 或更高之菌落形成單位(CFU)/mL 的細菌考慮為細菌病原菌(真實病原菌的可能性大於汙染的可能性)。此外，在血

液中在尿液中經單離之相同細菌，在任何 CFU 計數均考慮其為病原菌。培養結果，包括鑑定所有的病原菌至屬及種的層次。單離物至可使用於治療 UTIs 的抗微生物藥物的生體外抗微生物易感性測試，係使用實驗室所選擇之標準方法於當地進行。

【0258】 由當地實驗室自尿液或血液培養物所鑑定的所有細菌單離物，係送至中心實驗室辨別其屬及種，並對於化合物 1 及一組目前准許使用之抗生素之標準化最低抑菌濃度(MIC)。

【0259】 研究人使用來自當地微生物實驗室之培養及易感性結果以輔助引導治療。

【0260】 基線微生物評估及安全族群之基線培養之病原菌的結果示於下文。

安全性族群中自基線培養的基線微生物估算及病原菌

		IV_PO300 (N=11)	PO300 (N=10)	PO450 (N=10)	Total (N=31)
於基線有有機體生長的個體					
於基線無有機體生長的個體	n (%)	8 (72.7)	9 (90.0)	10 (100.0)	27 (87.1)
生長個體中獨特有機體生長數	n (%)	3 (27.3)	1 (10.0)	0 (0.0)	4 (12.9)
	平均	1.1	2.0	1.4	1.5
	標準偏差	0.35	1.41	0.52	0.94
	中值	1.0	1.0	1.0	1.0
	最小值, 最大值	1, 2	1, 5	1, 2	1, 5
於基線有病原菌生長的個體 , N1					
於基線無病原菌生長的個體	n (%)	6 (54.5)	5 (50.0)	7 (70.0)	18 (58.1)
生長個體中獨特病原菌生長數	n (%)	5 (45.5)	5 (50.0)	3 (30.0)	13 (41.9)
	平均	1.2	1.2	1.1	1.2
	標準偏差	0.41	0.45	0.38	0.38
	中值	1.0	1.0	1.0	1.0
	最小值, 最大值	1, 2	1, 2	1, 2	1, 2
IV_PO300 (N=11) PO300 (N=10) PO450 (N=10) Total (N=31)					
有革蘭氏陰性病原菌的個體 [1]					
大腸菌	n (%)	6 (100.0)	4 (80.0)	6 (85.7)	16 (88.9)
克雷伯氏肺炎菌	n (%)	3 (50.0)	3 (60.0)	4 (57.1)	10 (55.6)
奇異變形桿菌	n (%)	0 (0.0)	1 (20.0)	2 (28.6)	3 (16.7)
	n (%)	3 (50.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	4 (22.2)
有革蘭氏陽性病原菌的個體 [1]					
屎氣球菌	n (%)	1 (16.7)	1 (20.0)	2 (28.6)	4 (22.2)
糞腸球菌	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	1 (5.6)
腐生葡萄球菌	n (%)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)
	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	1 (5.6)

無乳鏈球菌 - (群 B)	n (%)				Total (N=31)	
	IV_PO300 (N=11)	PO300 (N=10)	PO450 (N=10)			
	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)		1 (5.6)	

Min = 最小值； Max = 最大值； SD = 標準偏差。 N = 安全性族群中的個體數。 n = 特定類型的個體數。
來自多於一個切片之具有相同有機體 / 病原菌的個體僅計數為該病原菌。
基線有機體 / 病原菌係生長在研究藥物的第一次用藥前所發生的培養物。 [1]= 百分比計算為 $100 \times (n/N1)$ 。

b) 臨床回應之研究人評價

於 EOT 之臨床回應之研究人評價

【0261】 EOT 訪視係在第 6 日進行。任何提早退出之個體亦執行該評價。在 EOT 訪視係進行以下評價價：評價 UTI 病癥及症狀嚴重度之個體評估、尿液培養及白血球酯解酶之浸漬條測試或顯微鏡檢查、身體檢查、生命體徵、12 導程 ECG、血液學及血清化學、血清妊娠測試(所有個體)及臨床回應之研究人評估。個體，在研究完成前即未繼續研究治療之個體、及因任何理由而提早退出研究者，應盡快安排訪視，在進行 EOT 訪視所列所有評估之時間。

【0262】 判斷個體是否符合以下臨床結果之一條件：

- 臨床成功：在 EOT 訪視時解除病癥及症狀，且未使用另外之抗微生物療法。
- 臨床失敗：對療法無明顯回應、在 EOT 訪視時感染之病癥及症狀的持續、或者對於目前的感染使用另外之抗微生物療法。
- 未確定：未完成 EOT 訪視。

於 PTE 之臨床回應之研究人評價價

【0263】 個體最後日療法的 5 至 9 天後執行 EOT 訪視。任何提早退出之個體亦須執行此評價。在 PTE 訪視時進行以下之評價價：尿液培養及白血球酯解酶之浸漬條測試或顯微鏡檢查、身體檢查、生命體徵、血液學、血清化學、血清妊娠測試(所有個體)及臨床回應之研究人評估評

價。

【0264】 測定個體是否符合以下臨床結果之要件之一：

- 臨床成功：在 PTE 訪視時解除病癥及症狀，且未使用另外之抗微生物療法。
- 臨床失敗：對療法無明顯回應、感染之病癥及症狀的持續、或在 PTE 訪視時或之前再出現病癥及症狀、或者對於目前感染使用另外之抗微生物療法。
- 未確定：PTE 訪視未完成。

【0265】 在測試物之個體第一次劑量後 30 至 37 日執行最終追蹤訪視。所有提前退出之個體亦須執行該評價。最終追蹤評價，對於被認為是臨床成功且不具有 AEs 或在 PTE 訪視時獲知後注意到的臨床顯著的實驗室或 ECG 異常的個體，可以電話聯繫或其他之交互作用科技執行。或者，訪視必須本人執行。

【0266】 以下總結在不同群中之臨床成功率之結果。

安全性族群中臨床回應的研究員評估

訪視	研究員評估 / 失敗理由	IV PO300 (N=11) n (%)	PO300 (N=10) n (%)	PO450 (N=10) n (%)
EOT	所有個體 [1]	11 (100.0)	10 (100.0)	10 (100.0)
	臨床成功	10 (90.9)	10 (100.0)	9 (90.0)
	臨床失敗 , N1	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)
	不確定	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
PTE	臨床失敗理由 [2] 目前訪視時或之前感染的 病徵或症狀的持續	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)
	所有個體 [1]	11 (100.0)	9 (90.0)	10 (100.0)
	臨床成功	11 (100.0)	7 (70.0)	8 (80.0)
	臨床失敗 , N2 不確定	0 (0.0)	2 (20.0)	2 (20.0)
	臨床失敗理由 [3] 目前訪視時或之前感染的 病徵或症狀的持續 對目前感染使用額外的 全身性抗微生物療法	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		0 (0.0)	2 (100.0)	2 (100.0)
		0 (0.0)	2 (100.0)	1 (50.0)
		0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)

N = 安全性族群中的個體數。 n = 特定類型的個體數。 N1 = 指定類型的個體數。

【0267】 以下之表係總結在 PTE(治療後之評價)訪視時帶有基線病原菌的安全族群之各病原菌的微生物回應之結果。

安全性族群中具有基線病原菌者在 PTE 訪視時的各病原菌微生物回應

總革蘭氏陰性病原菌， N1						
IV_PO300 (N=6) n (%)		PO300 (N=5) n (%)		PO450 (N=7) n (%)		
根除	6	4	6			
不確定	6 (100.0)	4 (100.0)	3 (50.0)			
持續	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)			
	0 (0.0)	1 (25.0)	3 (50.0)			
革蘭氏陰性病原菌 大腸菌， N1						
根除	3	3	4			
不確定	3 (100.0)	2 (66.7)	2 (50.0)			
持續	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)			
	0 (0.0)	1 (33.3)	2 (50.0)			
克雷伯氏肺炎菌， N1						
根除	0	1	2			
不確定	NA (NA)	1 (100.0)	1 (50.0)			
持續	NA (NA)	0 (0.0)	0 (0.0)			
	NA (NA)	0 (0.0)	1 (50.0)			
奇異變形桿菌， N1						
根除	3	1	0			
不確定	3 (100.0)	1 (100.0)	NA (NA)			
持續	0 (0.0)	0 (0.0)	NA (NA)			
	0 (0.0)	0 (0.0)	NA (NA)			
總革蘭氏陽性病原菌， N1						
根除	1	1	2			
不確定	1 (100.0)	1 (100.0)	2 (100.0)			
持續	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)			
	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)			

	IV_PO300 (N=6) n (%)		PO300 (N=5) n (%)		PO450 (N=7) n (%)	
革蘭氏陽性病原菌						
尿氣球菌, N1						
根除	0	NA (NA)	0	NA (NA)	1	1 (100.0)
不確定		NA (NA)		NA (NA)		0 (0.0)
持續		NA (NA)		NA (NA)		0 (0.0)
糞腸球菌, N1	1		0		0	
根除	1 (100.0)	NA (NA)		NA (NA)		NA (NA)
不確定	0 (0.0)	NA (NA)		NA (NA)		NA (NA)
持續	0 (0.0)	NA (NA)		NA (NA)		NA (NA)
腐生葡萄球菌, N1	0	NA (NA)	0	NA (NA)	1	1 (100.0)
根除		NA (NA)		NA (NA)		0 (0.0)
不確定		NA (NA)		NA (NA)		0 (0.0)
持續		NA (NA)		NA (NA)		0 (0.0)
無乳鏈球菌 - (群 B), N1	0	NA (NA)	1	NA (NA)	0	
根除		NA (NA)		1 (100.0)		NA (NA)
不確定		NA (NA)		0 (0.0)		NA (NA)
持續		NA (NA)		0 (0.0)		NA (NA)

PTE = 治療後評價。 N = 安全性族群中具有基線病原菌的個體數。
百分比計算為 $100 \times (n/N1)$ 。 N1 = 類型的個體數。

n = 特定類型的個體數。

c) 藥物動力學評價

【0268】 PK 樣本收集所允許的觀察期係如下述：

PK 血液收集 - 相對於測試物件劑量的排程 時間	觀察期
第 1 日 - 劑量前 (t = 0 h)	劑量前 10 分鐘內
第 1 日 - 0.75 至 1 小時	±2 分鐘
第 1 日 - 1.5 小時至 8 小時	±5 分鐘
第 1 日 - 12 小時	±15 分鐘 (對於群 2 及 3 於 t = 12 h 用藥前收集)
第 2 日 - 劑量前 (t = 24 h)	劑量前 10 分鐘內
第 3 日 - 劑量前 (t = 48 h)	劑量前 10 分鐘內
第 4 日 - 劑量前 (t = 72 h)	劑量前 10 分鐘內
第 5 日 - 劑量前 (t = 96 h)	劑量前 10 分鐘內
第 5 日 - 0.5 至 1 小時 (t = 96 h 劑量後)	±2 分鐘
第 5 日 - 1.5 小時至 8 小時 (t = 96 h 劑量後)	±5 分鐘
第 5 日 - 12 小時 (t = 96 h 劑量後)	±15 分鐘
第 6 日 - 24 小時 (t = 96 h 劑量後)	±15 分鐘
尿液	觀察期
排程時間期間	具有確實時間記錄之特定時間 觀察期所收集的總劑量後尿液

PK = 藥物動力學

PK 血液收集及處理

【0269】 在以下之預定時間收集 PK 用之血液試樣。

- 第 1 日：劑量前、及在 $t=0$ 小時劑量後之 0.75 小時、1 小時、2 小時、3 小時、4 小時、6 小時、8 小時及 12 小時(群 2 及群 3 為在 $t=12$ 小時試試前 12 小時試樣)；
- 第 2 日：在 $t=24$ 小時劑量之前；
- 第 3 日：在 $t=48$ 小時劑量之前；
- 第 4 日：在 $t=72$ 小時劑量之前；
- 第 5 日：劑量前、及在 $t=96$ 小時劑量後之 0.5 小時、1 小時、2 小時、3 小時、4 小時、6 小時、8 小時及 12 小時；
- 第 6 日：在 120 小時(在第 5 日為 $t=96$ 小時劑量之後 24 小時)。

【0270】 血液可以藉由新的靜脈穿刺或僅用於此目的之插管收集。記錄測試物的所有劑量及 PK 試樣收集的日期及時間。對於測試物之靜脈投藥劑量，記錄各輸注之開始及終了的時間。試樣在收集之後即刻，管輕緩地翻轉 5 至 8 次以徹底將抗凝血劑混合，然後至離心時垂直放置在冷凍塊中或在以冰環繞的試管架。試樣須在收集後 30 分鐘內於約 4°C 、 $1500\times g$ 離心 10 分鐘。所得到之血漿分成等量之 2 份，放在個別之冷凍瓶中，並立即在收集後 1 小時之內冷凍至 -20°C 或更低溫。試樣冷凍保存在 -20°C 或更低溫，以等候運送至生物分析之實驗室。

PK 尿液收集及處理

【0271】 於下述時間收集尿液並記錄容積：

- 第 1 日至第 2 日：合併在 $t=0$ 小時劑量後的 0 至 4 小時、4 至 8 小時、8 至 12 小時、及 12 至 24 小時之全部尿液；
- 第 5 日至第 6 日：合併在 $t=96$ 小時劑量後的 0 至 4 小時、4 至 8 小時、8 至 12 小時、及 12 至 24 小時之全部尿液；

在結束各收集時間期間合併的尿液須冷凍在 -20°C 或更低溫，且記錄在該時間期間所收集之尿液的總容積。試樣冷凍保存在 -20°C 或更低溫，以等候運輸至生物分析之實驗室。

d) 不良事件(adverse events)評價

【0272】 AE 為個人在臨床研究給予測試物時所發生之病癥、症狀、疾病，或者在實驗室或生理觀察之形式的任何不良的、非所欲的、未預期之事件。此類事件不一定須要與測試物或臨床研究相關。AE 包括、但不限定於以下各項：

- 先前已有之狀況的任何臨床顯著地惡化；
- 測試物之過度劑量所發生之 AE，無論意外或故意。過度劑量為較計畫所預定這為更大之劑量；
- 由於誤用(例如非臨床研究之理由之使用)測試物所發生之 AE；
- 與中止使用測試物相關之 AE；
- SAE 為 AE，其係：
- 造成死亡；
- 對生命之威脅(以下再詳述)；

- 須要住院或延長目前之住院(以下再詳述)；
- 由於持續或重大之失能或無行為能力(以下再詳述)；
- 造成癌症；
- 造成先天異常或先天缺陷；
- 此外，不造成死亡，但威脅生命、或者須要住院之重要的醫學事件，當依據適當之醫學診斷，其可能危害個體而須要醫學或外科介入醫療，以防止該定義所列之結果之一時，可視為 SAEs。此類事件之例包括須要在急診室或家中密集治療之過敏性支氣管痙攣、無須住院之血液惡病質或痙攣、或者發展成藥物依賴性或藥物濫用。

【0273】 威脅生命係指報告者事件發生時有立即死亡之風險。有生命威脅之經驗，不包括在其發生為更為嚴重之形態時有可能引起死亡之經驗，而在確實發生時並不會產生立即死亡之風險。例如，即使肝炎有可能致命之較嚴重的性質，在肝炎解除而無肝衰竭之證據時即不視為有生命之威脅。類似此，即使喉頭血管水腫、過敏性支氣管痙攣、或急性過敏有可能致命，過敏反應所導致之顏面血管水腫並非有生命之威脅。

【0274】 住院即正式允許入院。住院或延長住院係構成嚴重 AE 之條件；然而其本身並不視為 SAE。在無 AE 時，參與研究人不應將住院或延長住院報告為 SAE。此係在情況如下時之情形：

- 住院或延長住院係計畫所須之程序；
- 住院或延長住院，為部分研究中心(在例如外科手術後移

去支架時)所須遵行之例行程序。此應記錄在研究檔案。

【0275】 此外，住院在不使先前已存在之狀況惡化時並不構成 SAE。

【0276】 失能可定義為對個人進行正常生活功能之能力有重大之妨礙。

【0277】 在是否為構成 SAE 之資料上有任何疑問時，該資料可視為 SAE。

【0278】 計畫相關之 AE，為在臨床研究歷程中所發生之與測試物無關，而研究人或醫療監查員(或指派人員)認為與研究狀況相關之 AE，亦即，與個體參與研究之事實有關。例如，計畫相關之 AE 可能為計畫所必須之醫療程序上的不良事件。

【0279】 其他可報告資料：特定資料，雖不視為 SAE，但須如 SAE 之指示予以記錄、報告、及追蹤。此包括：

- 妊娠而暴露於測試物：在確定妊娠時，須即刻中止使用測試物。任陳暴露的資料，即使未發現異常，包括整個妊娠及分娩之過程，以及產期及出生的結果。母方及父方二者之暴露均視為其他可報告資料。由於暴露包括男性個體之女性伴侶，在尊重其伴侶之隱密時，所須要的資料必須由該個體收集。
- 有或無 AE 而哺乳時暴露於測試物；
- 有或無 AE 而在本計畫中特定之測試物之過量劑量；
- 有或無 AE 而無意或意外暴露在研究物質。

統計分析

【0280】 以總計 24 名個體(每一治療組為 8 名個體)登記計畫達成至少 18 項之可評價個體。選擇之試樣量，係基於提供 PK 參數計算所須要之個體數。總計 31 位個體(每治療組為 10 至 11 名)登記。

【0281】 已定義下述個體分析族群：意圖治療(Intent-to-treat, ITT)族群為全部隨機分配之個體；安全性族群為接受任意量之測試物的全部隨機分配個體；PK 族群為接受測試物並有可評價之 PK 參數數據的全部個體。

【0282】 敘述性統計係呈現治療組在起始(第 1 日)及最終(第 5 日)劑量，估算 AUC、 C_{max} 、及 T_{max} 的血漿 PK 參數。此外，敘述性統計係呈現群 1 在第 1 日靜脈劑量，計算 $T_{1/2}$ 、 λ_z 、CL 及 Vd 之 PK 參數。

【0283】 敘述性統計係總結治療組織尿液試樣容積、化合物 1 之濃度、以及在用藥期間排出量、尿液排出率及 CL_r(在起始及最終劑量後)。

【0284】 所有的安全性數據係總結治療組，以及 Aes 發生率係呈現器官系統類別及依據醫藥法規醫學辭典(MedDRA®)的較佳用語，與測試物的關係及嚴重度。臨床實驗室、生命體徵及 12 導程 ECG 的結果及由基線的變化之敘述性統計，為臨床研究上值得注意的總結。

a) 分析族群

【0285】 在各測量時間對治療組之測量，係呈現有臨床回應之各報告、臨床回應之研究人評價及微生物回應

之個體數目及百分比。

【0286】 對各種療效及安全性的分析已定義個體族群數如下：

意圖治療(ITT)群由全部隨機分配個體所組成，亦即已接受至少 1 劑量研究醫藥之所有登記個體。

安全性族群由接受至少 1 劑量測試物之全部隨機分配個體所組成。安全性係經由來自研究期間所獲得的血液試樣之報告的 AEs、生命體徵的改變、ECGs、及實驗室結果的總結統計及臨床總論的使用而評價。

PK 族群由接受測試物並有可評價之 PK 參數數據的全部個體所組成。

【0287】 此外，研究中之患者亦受監測不良事件(AE)。不良事件無論是否認為該事件與醫藥品相關，係發生時間上與個體使用醫藥品相關之任何不良醫療事件。AE 可能為新發生或可顯著地增加目前存在之過程之強度或頻度。

b) 人口統計學及基線特性

【0288】 人口統計學 (包括年齡、民族及族群)及基線特性係總結於治療組之 ITT 族群。即以治療組及個體列舉人口統計學、相關醫療病史、目前醫療狀況、實驗室篩選結果、藥物測試及任何其他相關資料。測試物治療期間的敘述性統計係由治療組提供。過早中斷測試物之個體數及百分比及中止的理由，以及過早中斷研究之個體數及百分比及中止的主要之理由係由治療組呈現。

c) 藥物動力學變數之統計分析

【0289】 化合物 1 血漿濃度係由時間點及治療組列舉及總結。自化合物 1 血漿濃度-時間數據估算以下之 PK 參數：

參數	敘述
AUC ₀₋₁₂	對於群 2 及 3 於起始(第 1 日)劑量後，時間 0 至 12 小時的血漿濃度 - 時間曲線下的面積，藉由線性梯形法則計算。
AUC ₀₋₂₄	對於群 1 於起始劑量(第 1 日)後，及對於群 1、2 及 3 於第 5 日最終劑量，時間 0 至 12 小時的血漿濃度 - 時間曲線下的面積，藉由線性梯形法則計算。
AUC _{inf}	僅對於群 1 於起始劑量(第 1 日)後，時間 0 至無限大的血漿濃度 - 時間曲線下的面積，藉由線性梯形法則計算。
AUC _{0-t}	於劑量相隔內的時間 0 至最後可定量濃度的血漿濃度 - 時間曲線下的面積，藉由線性梯形法則計算。
C _{max}	最大(峰)觀察血漿濃度。
T _{max}	達最大觀察血漿濃度的時間。
T _{1/2}	端清除半衰期，計算為 $T_{1/2} = \ln(2) / \lambda_z$ (僅群 1，第 1 日)
λ_z	端相率常數，計算使用線性回歸於自然對數 - 濃度相對於時間曲線之端部分(僅群 1，第 1 日)

【0290】 敘述性統計係由治療組呈現在起始(第 1 日)及最終(第 5 日)劑量後，對於曲線下面積(AUC)、最大血漿濃度(C_{max})、及到達 C_{max} 之時間(T_{max})估算 PK 參數。敘述性

統計係呈現群 1 在第 1 日靜脈劑量後，對於 $T_{1/2}$ 、 λ_z 、全身廓清(CL)及表觀容積分布(Vd)所估算之 PK 參數。

【0291】 尿液試樣容積、其化合物 1 濃度、用藥期間排出在尿液(產生的容積及濃度)中的化合物 1 量、化合物 1 之尿排出率及腎臟廓清(CL)係由治療組總結。

d) 安全性評價

【0292】 安全性族群的全部個體包括於安全性評價。數入資料庫的先前用藥及併用藥物，係以世界衛生組織(World Health Organization, WHO)中使用解剖治療學及化學分類系統(Anatomic Therapeutic Chemical (ATC) classification system)的藥物參考目錄(Drug Reference List)予以編碼。不良事件則以醫藥法規醫學辭典(Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA)之專門名詞編碼。

【0293】 對治療組、個體、及訪視/時間、及在有可用之範圍時，須列出所有生命體徵之資料，並標示異常處(及相關體位變化)。訪視/時間的生命體徵及自基線之變化的敘述性統計係由治療組提供。任何基線後臨床上值得注意的總結由由治療組呈現。

【0294】 由治療組、個體及訪視/時間列出所有 12 導程 ECG 的數據，且標示其中之異常處。訪視/時間及自基線變化之 ECG 參數的敘述性統計係由治療組提供。任何基線後臨床上值得注意的總結由由治療組呈現。

【0295】 由治療組、個體、及訪視/時間列出所有臨

床實驗室數據並標示異常處。並由治療及回診/時間提出總結之統計結果。訪視/時間及自基線之變化的臨床實驗室參數的敘述性統計係由治療組提供。任何基線後臨床上值得注意的總結由由治療組呈現。

【0296】 並由個體及治療顯示 AEs 所得到之所有資料。治療-急性 AEs(TEAEs)之發生係依據與測試物投藥的關係及嚴重程度，以器官系統類型以及根據 MedDRA 的較佳用語呈現。列出導致過早中斷研究藥之 TEAE 及嚴重之 AEs 的清單。TEAE 定義為在測試物第 1 次劑量期間或之後發生的 AE。在個體發生一次以上相同 AE 的個體 對於較佳用語只計算一次，且個體在身體系統中有多重 AE 的個體對該身體系統全部亦只計算一次。

【0297】 個體須列出所有併用療法。

e) 療效分析

【0298】 在 EOT 訪視時個體報告的臨床回應係依據 UTI 症狀嚴重度的個體評價而程式化地測定。個體報告之臨床回應可為臨床成功、臨床失敗及未確定(係如下定義)。

- 臨床成功：如同個體所報告，在篩選(在其他之任何症狀方面無惡化)所報告症狀 (排尿困難、頻尿、急尿、恥骨疼痛) 至少 2 種，與篩選時評價的結果比較至少改善 1 分數值，即視臨床研究之結果為成功。
- 臨床失敗：在研究程序期間，UTI 症狀持續或惡化或者個體需要以替代的抗生素治療其 UTI。
- 未確定：訪視未完成。

【0299】 在較早時間點為臨床失敗的個體被認為在後續時間點為臨床失敗。未確定臨床回應成功、失敗及未確定的個體數及百分比係由治療組呈現於 EOT 及 PTE。

【0300】 微生物結果係依據當地或中心實驗室之微生物分析而程式化地測定。對於篩選時欲被視為病原菌之單離物，其在尿液試樣中需呈現 $\geq 10^5$ CFU/mL 或者病原菌在任何 CFU 計數由血液及尿液經單離。微生物之結果定義為：

- 根除：由取自 PTE 訪視之尿液培養顯示在篩選時所發現的所有病原菌由 $>10^5$ CFU/mL 減少至 $<10^4$ CFU/mL。
- 持續：取自治療完成後的任何時間之尿液培養，原始病原菌生長 $>10^4$ CFU/mL。
- 未確定：未獲得追蹤之尿液培養。

【0301】 在基先經單離之病原菌係由治療組呈現屬及種。呈現在個體上及病原菌上根除、持續及未確定之微生物回應之個體數及百分比。亦提供基線及季線後之單離物的清單。

【0302】 在 EOT 及 PTE 訪視之臨床回應的研究人評價依據上述定義為臨床成功結果、臨床失敗或未確定。在較早時間點為臨床失敗的個體被認為在後續時間點為臨床失敗。研究人評價臨床成功、臨床失敗及未確定之個體數及百分比係由治療組對於 EOT 及 PTE 訪視呈現。

【0303】 所屬技術領域中具有通常知識者辨別、或不使用例行實驗而能探明，對於本文所敘述之特定過程、

具體例、申請專利範圍及實施例之數種均等物。該等均等物亦視為包含在本發明之範疇且由本文隨附之專利範圍所涵蓋。本專利申請案中所引用之所有參考文獻、核准之專利、及公開之專利申請案的內容，以參考方式併入本文。

實施例 2 生體外之蛋白質與化合物 1 之結合

【0304】 化合物 1 目前為新的首見之胺甲基四環素類抗生素，目前正針對急性細菌性皮膚及皮膚組織感染及社區獲得型細菌性肺炎，進行臨床研發每日 1 次口服或靜脈之單一療法。生體外，化合物 1 表現對抗革蘭氏陽性及革蘭氏陰性好氣物之活性，包括葡萄球菌屬 (*Staphylococcus* spp.) 及鏈球菌屬 (*Streptococcus* spp.) 的多重藥物抗性株，以及厭氣性及非典型細菌，包括退伍軍人症桿菌屬 (*Legionella* spp.)、黴漿菌屬 (*Mycoplasma* spp.)、及艱難梭狀芽孢桿菌 (*Clostridium difficile*) 之非好氣性及非典型細菌 (Macone *et al.*, *Antimicrob. Agents Chemother.*, 58:1127-1135, 2014)。在第 1 期研究中，化合物 1 表現出線性之劑量-血漿濃度變化情形，排除半衰期約為 17 小時，且在以 300mg 口服及 100mg IV 劑量後，峰血漿濃度分別為 0.6 及 1.8mg/L (Sun *et al.*, Poster presented at 21st European Congress on Clinical Microbiology and Infectious Diseases, May 7-11, 2011, Milan, Italy、Ting *et al.*, Abstract K-124, presented at the 50th ICAAC, September 12-15, 2010, Washington, DC)。對於肝臟損傷無須用藥調整，且依據人類運送機制及細胞色素 P-450 (cytochrome P-450) 參與之代

謝作用之研究，化合物 1 具有低的潛在的藥物-藥物相互作用(Hanna *et al.*, *Br J Pharmacol.* 2016a、Hanna *et al.*, *Drug Metab Disp.* 2016b)。

【0305】 對複雜性皮膚及皮膚結構感染的患者，化合物 1 顯示可與利奈唑胺(linezolid)相當之臨床療效及耐受性(Noel *et al.*, *Antimicrob. Agents Chemother.*, 56:5650 - 5654, 2012、Noel *et al.*, Poster presented at 22nd European Congress on Clinical Microbiology and Infectious Diseases, March 31-April 3, 2012a, London, UK)。化合物 1 症進行臨床開發第 3 期研究，以口服及靜脈(IV)單一療法，用於治療急性細菌性皮膚及皮膚結構感染(ABSSSI)以及社區獲得型細菌性肺炎(CABP)。

【0306】 該例中，化合物 1 蛋白質結合係於生體外研究期間在小鼠(CD-1)、大鼠(HanWistar 系)、猴子(恆河猴)、及人類血漿(解凍血漿庫)中調查。於名義化合物 1 濃度之 10、100、1,000 及 10,000ng/mL 測定結合。對於人類結合研究，係由 3 名健康男性自願者的血液取得血漿。在使用前將存放在 -20℃ 之血漿解凍，以人類血漿群體使用在所有的研究。來自小鼠、大鼠、及猴子之血漿分別由 Harlan 實驗室公司(荷蘭)、Milan Analytica AG 公司(Rheinfelden，瑞士)及 Centre de Primatologie ULP 公司(法國)提供。

【0307】 蛋白質結合係以超過濾方法測量。為了評定超過濾之合適性，調查 PBS 緩衝液中之 [¹⁴C] 標識化合物 1 的回收及自由滲透。2 份量之 PBS(4mL) 摻入母液(stock

solution)B 及 C(1 : 200, v : v), 以提供 [^{14}C]-化合物 1 最終名義濃度分別為 1,000 及 100ng/mL。三個各濃度之 1mL 之溶液導入 CENTRIFREE®裝置中, 並以 2000×g(離心液≤500 μL)離心 1 分鐘。摻入溶液、濾液及殘餘物之試樣藉由 LSC 定量; 容積以重量計算。

PBS 中之測試化合物之自由滲透係如下評估:

$$\text{比例} = [\text{C}_{\text{uf}}/\text{C}_{\text{r}}]$$

C_{uf} 係在超濾液中之濃度 (ng/mL), 而 C_{r} 為在殘留物中之濃度 (ng/mL)。在比例 >0.70 時表示化合物可相當自由地通過 CENTRIFREE® 裝置之超濾膜。

在 PBS 及血漿中測試化合物的非專一性吸附係在回收後如下評估:

$$\text{回收}(\%) = (\text{離心後回收量} \times 100) / (\text{導入量})$$

回收 >0.8 表示化合物在裝置上之非專一性吸附為可接受的。在 PBS 中之回收小於 80%, 但在血漿中較高且化合物可自由滲透時, 該方法仍可使用。

【0308】 對於標準超果率方法之緩衝液對照顯示因非專一性吸附至裝置的化合物損失為可接受的。回收為 ≥90% 且自由滲透率為 ≥0.99。

【0309】 化合物 1 之血漿結合及未結合濃度, 可以定量下限 = 5.0ng/mL 藉由 LC-MS/MS 方法測定。特別地, 化合物 1 的濃度可藉由 UPLC-MS/MS 方法測定。將空白人類血漿/人類血漿超濾液 (50 : 50)、及研究試樣解凍, 再取 0.1mL 一份之各解凍試樣移於 96 孔聚丙稀冷凍塊中容積為 2mL

之適當孔中。標準及品質對照試樣之製備，係在分析當日藉由在甲醇中添加 $20\ \mu\text{L}$ 之適當標準品或 QC 摻混溶液(spiking solution)。除空白組之外對各孔中加入 $25\ \mu\text{L}$ 之內標準溶液(在甲醇中為 $200\ \text{ng/mL}$)。然後將各超濾試樣以 1：1 與人類血漿混合。所有的血漿試樣係以 1：1 與超濾液混合。 $10,000\text{ng/mL}$ 之超濾液及 $10,000\text{ng/mL}$ 之血漿試樣以 1：9 稀釋並處理。

【0310】 試樣係以蛋白質沉澱處理。 0.5mL 之乙腈/乙醇/乙酸混合物($90：10：0.1$ ， $v：v：v$)加入各試樣中；試樣以旋轉渦流混合機(vortex mixer)混合 10 分鐘，且以轉速 3800rpm (約 $2500\times g$)在 10°C 離心 10 分鐘。 $500\ \mu\text{L}$ 之上清移至乾淨、 2mL 之 96 孔盤。於所有試樣加入 $500\ \mu\text{L}$ 之 80：20(水：乙腈)等分。旋轉渦流混合試樣 0.5 分鐘。取 $6\ \mu\text{L}$ 試樣容積注入 UPLC/MS/MS 系統中進行分析。

【0311】 然後試樣以由配備四級泵浦(quaternary pump)、樣品處理系統(sample manager)、樣品管理器(sample organizer)之 Acquity UPLC，並連接在運作 Analyst 軟體 1.4.2 版(Foster City，CA，美國)之 Sciex API4000 質譜儀所組成的 UPLC-MS/MS 系統進行分析。質譜儀係以正離子模式，利用電噴霧電離(electro spray ionization)在離子源溫度(source temperature) 500°C 操作。層析分離係以 Acquity BEH C_{18} 、 50×2.1 ， $1.7\ \mu$ 粒子(Waters，MA)以流速 $1.0\ \text{mL/min}$ 進行。管柱溫度維持 65°C 。化合物 1 及內標準品係以梯度法，利用由 A： 10mM 甲酸銨加 0.2%甲酸；及 B：乙腈加

0.2%甲酸所組成之移動相溶液沖提。梯度為 2% B0.25 分鐘；於 0.60 分鐘增加至 B95%，然後於 95%B 液持續 0.40 分鐘。化合物 1 之滯留時間為 0.56 分鐘。離子偵測化合物 1，係以 m/z 557.3.0 之母離子 $[M+H]^+$ ；子離子在 m/z 453.4。

【0312】 數據處理：校正曲線($y = x^2 + xb + c$ 或 $y = ax + b$)，係表示為分析物或配標準品的各別峰面積比例(y)相對於校正試樣的濃度(x)作圖，為一般使用加權($1/x^2$ 或 $1/x$)二次最小平方回歸作為數學模型。並以 Analyst 軟體及 Watson LIMS 之 7.2.0.01 版進行量化。在 QC 及研究試樣之濃度，係以所得之峰面積比例及各別校正曲線之回歸方程式插入計算。化合物 1 定量之下限為 5.0ng/mL。

【0313】 其結果如下表所示。

化合物 1 品管試樣的分析表現

	化合物 1 濃度 (ng/mL)					
	5	10	50	100	500	1,000
校正標準						
平均(標準偏差)	5.2 (0.31)	9.2 (0.35)	41.5 (5.07)	105 (17.7)	589 (31.6)	1050 (175)
% CV	5.9	3.8	12.2	16.9	5.4	16.7
% 偏差	4	-8.3	-17	5	17.8	5
N	4	3	4	3	4	4
QC 試樣						
平均(標準偏差)	5.0 (0.24)	8.2 (0.57)	43.7 (5.93)	101	581	1030 (116)
% CV	4.7	7	13.6	-	-	11.3
% 偏差	0.8	-18.2	-12.6	1	16.2	3
N	4	4	4	2	2	6

【0314】 該結果顯示化合物 1 在人類血漿中，以及在猴子、小鼠、及大鼠血漿與血漿蛋白質結合弱（參見以下之數據）。

化合物 1 於小鼠、大鼠、猴及人類血漿中平均(標準偏差)
血漿蛋白質結合參數(數值計算於 10 至 10,000 ng/mL 的名義濃度範圍)

物 種	平均(標準偏差)結合分率 (%)
小 鼠	15.3 (5.31)
大 鼠	26.1 (12.3)
猴	21.2 (7.26)
人 類	21.3 (9.72)

【0315】 因此，在 10 至 10,000ng/mL 之濃度範圍，觀察到化合物 1 於血漿蛋白質結合之無明顯濃度依賴性效果。人類血漿中未結合蛋白質分率之平均值±標準偏差(SD)為 78.7±9.7%。動物中，血漿中未結合蛋白質分率之平均值為大 鼠 (73.9±12.1%)、猴 子 (78.8±7.3%)、及 小 鼠 (84.7±5.3%)。參見第 1 圖。

【0316】 抗微生物之游離、未結合分率係與抗微生物活性相關(Schmidt *et al.*, *Antimicrob. Agents Chemother.*, 52(11):3994-4000, 2008、Gonzalez *et al.*, *Clin Microbiol Rev.* 26:274-288, 2013)。此些結果顯示化合物 1 為 21%結合至人類血漿蛋白質，且結合無濃度依賴性。同時，在動物物種中化合物 1 對血漿蛋白質結合係弱結合(15%至 26%)。化合物 1 之低的人類血漿蛋白質結合，顯著相對於顯示高結合之其他四環素類，通常濃度依賴性蛋白質結合接近 80%(參照下表)。

化合物 1 品管試樣的分析表現

	化合物 1 濃度 (ng/mL)				
	Mean	100	1,000	10,000	100,000
化合物 1	21.3%	34.4%	12.2%	20.2%	-
依拉凡環素	79-97%	79.3%	87.0%	89.3%	97.0%
替加環素	71-87%	-	-	-	-
超濾	-	71%	87%	-	-
超離心	-	73%	79%	-	-
米諾環素	76%	-	-	-	-
多西環素	82-93%	-	-	-	-

(Agwuh and MacGowan, *J Antimicrob Chemother.* 58(2):256-265, 2006; Muralidharan *et al.*, 2005; Singh *et al.*, Abstract A-015 presented at the 53rd ICAAC Meeting, September 10-13, 2013, Denver, CO)

【0317】 化合物 1 之低的人類血漿蛋白質結合(21%)低，顯著相對地與顯示高濃度依賴性蛋白質結合(約 80%)其他四環素類。特別地，依拉凡環素及替加環素表現非典型、非線性之蛋白質結合—非典型地隨著藥物濃度增加而血漿蛋白質結合亦非典型地增加(Muralidharan *et al.*, *Antimicrob. Agents Chemother.*, 49(1):220-229, 2005、Singh *et al.*, Abstract A-015 presented at the 53rd ICAAC Meeting, September 10-13, 2013, Denver, CO)。達托黴素(daptomycin)、德拉沙星(delafloxacin)、奧利萬星

(oritavancin)、特拉萬星(telavancin)、索利黴素(solithromycin)及特地唑胺(tedizolid)在人類血漿為>75%蛋白質結合(Lawrence *et al.*, Abstract A-1956 presented at the 52nd ICAAC Annual Meeting, September 9-12, 2012、Arhin *et al.*, *Antimicrob. Agents Chemother.*, 54(8):3481-3483, 2010、Rodvold *et al.*, *Antimicrob. Agents Chemother.*, 56(10):5076-5081, 2012、McCullough *et al.*, Abstract A-1878 presented at the IDSA Annual Meeting, October 27, 2008、Housman *et al.*, *Antimicrob. Agents Chemother.*, 56(5):2627-2634, 2012)。利奈唑胺(linezolid)為31%蛋白質結合(參見仿單)。

【0318】 因此，相對於四環素化合物衍生之抗生素，化合物1在人類血漿蛋白質結合顯著地低(21%)，且無濃度依賴性結合。此些數據與化合物1之臨床療效相關，此係由於該藥物之游離、未結合分率通常最相關於抗微生物活性。

【0319】 以下所列為實施例中所引用之參考文獻，並全部併於本申請案以為參考：

Agwuh KN, MacGowan A. "Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the tetracyclines including glycyclines." *J Antimicrob Chemother.* 2006;58(2):256-65.

Arhin FF, Belley A, McKay G, Beaulieu S, Sarmiento I, Parr TR Jr, Moeck G. "Assessment of oritavancin serum protein binding across species." *Antimicrob. Agents*

Chemother., 2010 Aug;54(8):3481-3.

Gonzalez D, Schmidt S, Derendorf H. "Importance of relating efficacy measures to unbound drug concentrations for anti-infective agents." *Clin Microbiol Rev.* 2013;26:274-88.

Hanna I, Sun H, Alexander N, Natrillo A, Pelis RM, Wang L, Tanaka SK. "Lack of drug interaction potential with omadacycline, an aminomethylcycline, with human drug transporters." *Br J Pharmacol.* 2016a.

Hanna I, Sun H, Zhu B, Gu H, Wang L, Pelis RM, Einoff HJ, Chun DY, Tanaka SK. "Omadacycline is not metabolized and does not induce or inhibit cytochrome P450 enzymes *in vitro*." *Drug Metab Disp.* 2016b.

Honeyman L, Ismail M, Nelson M, Bhatia B, Bowser TE, Chen J, Mechiche R, Ohemeng K, Verma AK, Cannon EP, Macone A, Tanaka SK, Levy S. "Structure-activity relationship of the aminomethylcyclines and the discovery of omadacycline." *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2015;59:7044-7053.

Housman ST, Pope JS, Russomanno J, Salerno E, Shore E, Kuti JL, Nicolau DP. "Pulmonary disposition of tedizolid following administration of once-daily oral 200-milligram tedizolid phosphate in healthy adult volunteers." *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2012 May;56(5):2627-34.

Lawrence L, Longcor J, Li D, Reeve M, Hoover R,

McEwen AB, Ford G, Wood SG. "Metabolism and mass balance of [14C]-Delafloxacin in healthy human volunteers following intravenous administration." Abstract A-1956 presented at the 52nd ICAAC Annual Meeting, September 9-12, 2012.

Maccone AB, Caruso BK, Leahy RG, Donatelli J, Weir S, Draper MP, Tanaka SK, Levy SB. "*In vitro* and *in vivo* antibacterial activities of omadacycline, a novel aminomethylcycline." *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2014; 58:1127-35.

McCullough J, Shaw J-P, Tsai SJ, Shaw JP. "Protein binding of [¹⁴C]telavancin I plasma and human skin blister fluid." Abstract A-1878 presented at the IDSA Annual Meeting, October 27, 2008.

Muralidharan G, Micalizzi M, Speth J, Raible D, Troy S. "Pharmacokinetics of tigecycline after single and multiple doses in healthy subjects." *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2005;49(1):220-229.

Noel GJ, Draper MP, Hait H, *et al.* "A randomized, evaluator-blind, phase 2 study comparing the safety and efficacy of omadacycline to those of linezolid for treatment of complicated skin and skin structure infections." *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2012;56:5650 - 5654.

Noel GJ, Draper MP, Hait H, Tanaka SK. "Safety and

efficacy of PTK 0796 (Omadacycline) as treatment of complicated skin and soft tissue infection (cSSTI)." Poster presented at 22nd European Congress on Clinical Microbiology and Infectious Diseases, March 31-April 3, 2012a, London, UK.

Rodvold KA, Gotfried MH, Still JG, Clark K, Fernandes P. "Comparison of plasma, epithelial lining fluid, and alveolar macrophage concentrations of solithromycin (CEM-101) in healthy adult subjects." *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2012;56(10):5076-81.

Schmidt S, Röck K, Sahre M, Burkhardt O, Brunner M, Lobmeyer MT, Derendorf H. "Effect of protein binding on the pharmacological activity of highly bound antibiotics." *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2008;52(11):3994-4000.

Singh RSP, Falcao NMS, Sutcliffe J, Derendorf H. "Plasma protein binding of eravacycline in mouse, rat, rabbit, Cynomolgus monkey, African green monkey and human using microdialysis." Abstract A-015 presented at the 53rd ICAAC Meeting, September 10-13, 2013, Denver, CO.

Sun H, Maietta R, Machineni S, *et al.* "A single-dose study to evaluate the pharmacokinetics, safety, and tolerability of multiple formulations of PTK 0796 in healthy subjects." Poster presented at 21st European Congress on Clinical Microbiology and Infectious Diseases, May 7-11,

2011, Milan, Italy.

Ting L, Sun H, Kovacs SJ, *et al.* “Pharmacokinetics of intravenous and oral PTK796, a new aminomethylcycline antibiotic.” Abstract K-124, presented at the 50th ICAAC, September 12-15, 2010, Washington, DC.

實施例 3 化合物 1 對抗 *E. coli* 生物膜之生體外活性

【0320】 微生物生物膜係定義為稠密之細胞外聚合物類物質，其可作用為物理性阻障外部環境，且造成代謝性靜止之微生物之次族群，其可導致對於通常殺滅浮游性細菌之抗生素的顯著耐受性。

【0321】 已發現許多不同類型抗生素之次 MIC(sub-MIC)劑量以刺激暴露細菌之生物膜生長模式。例如，在以包括四環素(化合物 1 之化學類似物)之 5 種不同類型之轉譯抑制劑的次 MIC 劑量治療 *E. coli* 時，結果顯示造成增加的生物膜生長 (Boehm *et al.*, *Molecular Microbiology* 72(6): 1500-1516, 2009、Hoffman *et al.*, *Nature* 436(7054): 1171-1175, 2005、Kaplan, *International Journal of Artificial Organs* 34(9): 737-751, 2011)。該發現特別相關於考慮微生物生物膜之臨床影響且患者血清於治療的開始及結束通常含有抗生素的次抑制劑量，以及介於其中的劑量。

【0322】 本文呈現的數據證實化合物 1 顯示強力的抑菌活性對抗革蘭氏陽性及革蘭氏陰性細菌二者，包括大多數 UTI 患者中主要之病原菌 *E. coli*。數據亦顯示化合物 1 具有生體外對抗 *E. coli* 生物膜之抗生物膜活性。

【0323】 特別地，藉由聚焦於大腸菌(ATCC 25922)，其為社區獲得型感染的常見成因，對於浮游細胞之最小抑菌濃度(MIC)以上或以下的化合物 1 劑量評價生物膜預防及/或誘發，以及對抗使用 MBEC™之 96 孔盤高通量篩選裝置建立的生物膜。

【0324】 該 MBEC™分析(原先稱為 Calgary 生物膜裝置，Innovotech 公司，加拿大)，係用於評價測試劑於 96 孔格式之抗生物膜活性的建立良好的高通量分析。該分析中，生物膜係形成於盤蓋的塑膠柱。在於 96 孔盤之孔導入接種培養基後，將盤安置在振盪培養機以產生生物膜生長在柱所須要之剪力。然後適當時間培養，可以各種濃度之測試劑處理各別之生物膜(挑戰盤)。在期望之處理時間後，以超音波由柱取收殘留的生物膜相關細菌(回收盤)。所回收之細菌懸浮物之系列稀釋及/或塗布允許用於定量測試劑對抗預先生成之生物膜的療效。此外，來自生物膜處理之挑戰盤的讀取，可使用於測定測試劑之 MIC 值。在回收盤中並無生成係表示生物膜完全根除，以及達成此點之測試劑的最低濃度係設定為最小生物膜根除最低濃度(MBEC)。MBEC™分析亦適合評價在組合治療時可能的協同效應，以及測試劑在抑制或誘導生物膜形成之療效。

化合物 1 對抗 *E. coli* 之抗微生物活性

【0325】 使用稍微修改之標準培養液微稀釋法(standard broth microdilution method)測定化合物 1 對抗 *E. coli*(ATCC 25922)之抗微生物活性 (CLSI in Methods for

Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically, Approved Standard M7-A8, Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA (USA), 2011，合併於本案申請書中以為參考)。該結果如第 2 圖所示。

【0326】 由圖(第 2 圖)外推，估算化合物 1 的最小抑制濃度(MIC)為 $1.13 \mu\text{g/mL}$ 。此與已報告之對抗 *E. coli* 之 MIC 為 0.5 至 $2 \mu\text{g/mL}$ 一致(Macone, *Antimicrobial agents and Chemotherapy* 58 (2): 1127-1135, 2014)。

化合物 1 之抗生物膜活性

【0327】 在 MBEC™ 盤中以 10^7CFU/mL 接種恆定期 *E. coli*(ATCC 25922)且培養 24 小時以使強固生物膜形成。在柱形成之生物膜以不同濃度之抗生素挑戰 24 小時，接著回收存活細菌。

【0328】 細菌之計數係以 96 孔格式使用最大可能數值(Most Probable Number, MPN)分析進行(Sutton, *Journal of Validation Technology* 16 (3): 35-38, 2010，並合併於本申請案中以為參考)。另為比較化合物 1 之療效，使用另一小分子抗生素，環丙氟沙星(ciprofloxacin)。

【0329】 化合物 1 在 MIC 值($1.13 \mu\text{g/mL}$)左右減低總生物膜相關細菌為 1 至 2 個對數單位(見第 3 圖)。在更高濃度時，該效果可更為顯著，減低高至 4 至 5 個對數單位的生菌量(bioburden)。相對地，雖然環丙氟沙星(ciprofloxacin)在較高濃度時，亦可引起顯著地生菌量減低(高至 5 個對數單位)，在 MIC 值(5.6ng/mL)時並未表現活

性(見第 4 圖)。

【0330】 上述之結果亦顯示，雖然兩類抗生素均表現出可減少相當多的總殘存細菌數量，但治療仍無法使生物膜完全消除。

【0331】 次 MIC 之化合物 1 劑量不促進浮游附著

【0332】 在 MBEC™盤以 10^7 CFU/mL 之接種恆定期 *E. coli*(ATCC 25922)，且培養 6、12 或 24 小時。各塑膠柱上之生物膜，再同時以不同濃度之化合物 1 及額外之 10^6 CFU/mL 的浮游 *E. Coli* 挑戰。接著培養 24 小時之後，再回收與計數生物膜相關之細菌(如前述)，以測定暴露於次 MIC 劑量之化合物 1 時，使浮游之細菌額外附著至生物膜(見第 5 圖)。

【0333】 在測試的所有生物膜時期(6、12、24 小時)，當以次 MIC 濃度之化合物 1 治療時，平均生菌量低於未治療之對照生物膜者。平均上，24 小時生物膜以 MIC ($0.046 \mu\text{g/mL}$) 的 4% 之低劑量治療時，即使存在浮游細菌存在下，總生物膜相關細菌相對於對照係減少約對數。該結果顯示，次 MIC 濃度之化合物 1 並不會促進浮游細菌的額外附著。

生物膜形成之抑制

【0334】 先在 MBEC™盤，以 10^5 CFU/mL(低接菌量)或 10^7 CFU/mL(高接菌量)接菌恆定期 *E. coli*(ATCC 25922)，並同時添加抗生素，以評價在以抗生素挑戰時生物膜形成之發展。經過培養 24 小時之後，再回收並計數細菌(如上)。

見第 6 圖。但環丙氟沙星(ciprofloxacin)之效果，只以低接菌量條件評價。見第 7 圖。

【0335】 相較於對照，次 MIC 濃度之化合物 1，造成減少數的總生物膜相關細菌，而隨著劑量減少以逐步之方式增加平均生質量。例如， $0.743 \mu\text{g/mL}$ 之化合物 1 使得生物膜約 3 至 4 個對數單位較低總生菌量。與顯示在次 MIC 劑量誘導生物膜形成之其他轉亦抑制劑(Boehm *et al.*, *Molecular Microbiology* 72(6): 1500-1516, 2009、Hoffman *et al.*, *Nature* 436(7054): 1171-1175, 2005、Kaplan, *International Journal of Artificial Organs* 34(9): 737-751, 2011)不同，此些數據顯示次 MIC 劑量之化合物 1 不只無法誘導生物膜形成同時實際地預防生物膜形成。

【0336】 環丙氟沙星(ciprofloxacin)(氟喹諾酮(fluoroquinolone)抗生素)在次 MIC 程度時亦不誘導生物膜形成。然而，化合物 1 於生物膜預防之效果更為顯著。約 15% 的代表性 MIC 值，相較於對照，化合物 1($0.183 \mu\text{g/mL}$)造成生物膜之生菌量少約 2 個對數單位，但環丙氟沙星(ciprofloxacin)(1ng/mL)對於總生菌量顯示無減低。

【0337】 總言之，上述數據顯示化合物 1 對抗 *E. coli* 生物膜顯示良好的生體外活性，且即使在濃度接近 MIC 亦可顯著地減低總生菌。實際上，生物膜預防/誘導分析顯示化合物 1 在高於 MIC 之所有劑量均強力地抑制生物膜形成。

【0338】 或許更為重要者，即次 MIC 濃度之化合物

1(例如 0.74 μ g/mL)並不會誘導 *E. coli* 生物膜形成，而更應該有預防性效果，在該情形時，相較於對照組，在高及低接菌量之情形時，生物膜形成分別減少約 3 至 4 個對數單位。相對於其他轉譯抑制劑，次 MIC 劑量之化合物 1 不僅以高於對照組之程度不誘導生物膜形成，低於 MIC 之數種劑量顯示對於生物膜形成有抑制效果。

實施例 4 對抗各種 UTI 病原菌之化合物 1 的生體外活性

【0339】 化合物 1 對抗各種可見於 UTI 之一般性病原菌的抗微生物活性，係使用些微調整之標準培養液微量稀釋法 (CLSI in Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically, Approved Standard M7-A8, Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA (USA), 2011，並合併於本案申請書中以為參考)測定。其結果示於下表。

病原菌	單離物 個數	MIC50 (μ g/mL)	MIC90 (μ g/mL)
大腸菌(碳青黴烯抗性的)	25	1	4
大腸菌(non-ESBL 表現型)	10,696	0.5	2
大腸菌(ESBL 表現型)	2,743	1	4

【符號說明】

無。

申請專利範圍

1. 一種於有需要其治療的個體治療尿路感染(UTI)的方法，其係包含對該個體投藥口服劑量 300 至 600mg 之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素或其鹽，以治療該個體。
2. 如申請專利範圍第 1 項所述之方法，其中該口服劑量為 300 至 450mg 之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素或其鹽。
3. 如申請專利範圍第 1 項所述之方法，其中包含對該個體每 24 小時 1 次投藥一次口服劑量 300 mg 之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素或其鹽，合計 4 或 5 日。
4. 如申請專利範圍第 1 項所述之方法，其中包含對該個體每 24 小時 1 次投藥一次口服劑量 300 mg 之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素或其鹽，合計 5 至 14 日。
5. 如申請專利範圍第 1 項所述之方法，其中包含對該個體每 24 小時 1 次投藥一次口服劑量 450 mg 之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素或其鹽，合計 5 至 14 日。
6. 如申請專利範圍第 1 項所述之方法，包含每 24 小時 1 次對該個體投藥一次口服劑量 300 mg 之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素或其鹽，合計 5 日，以及進一步包含於第 1 次口服劑量後約 12 小時，對該個體

投藥額外的口服劑量 300 mg 之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素或其鹽。

7. 如申請專利範圍第 1 項所述之方法，包含每 24 小時 1 次對該個體投藥一次口服劑量 300 mg 之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素或其鹽，合計 5 至 14 日，以及進一步包含於第 1 次口服劑量後約 12 小時，對該個體投藥額外的口服劑量 300 mg 之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素或其鹽。
8. 如申請專利範圍第 1 項所述之方法，包含每 24 小時 1 次對該個體投藥一次口服劑量 450 mg 之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素或其鹽，合計 5 日，以及進一步包含於第 1 次口服 1 劑量後約 12 小時，對該個體投藥額外的口服劑量 450 mg 之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素或其鹽。
9. 如申請專利範圍第 1 項所述之方法，包含每 24 小時 1 次對該個體投藥一次口服劑量 450 mg 之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素或其鹽，合計 5 至 14 日，以及進一步包含於第 1 次口服劑量後約 12 小時，對該個體投藥額外的口服劑量 450 mg 之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素或其鹽。
10. 如申請專利範圍第 1 項所述之方法，包含對該個體投藥：(1)在治療之第 1 日一次或多次負荷劑量之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素或其鹽；然後(2)一次或多次維持劑量之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米

諾四環素或其鹽，其中該維持劑量相隔約 24 小時投藥。

11. 如申請專利範圍第 10 項所述之方法，其中該一次或多次負荷劑量為二次靜脈(IV)劑量約 100mg 之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素或其鹽，相隔約 12 小時投藥。
12. 如申請專利範圍第 10 項所述之方法，其中該一次或多次負荷劑量為一次靜脈(IV)劑量約 200mg 之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素或其鹽。
13. 如申請專利範圍第 10 項所述之方法，其中該一次或多次負荷劑量為二次靜脈 (IV)劑量約 200mg 之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素或其鹽，相隔約 12 小時投藥。
14. 如申請專利範圍第 10 項所述之方法，其中該一次或多次負荷劑量為一次口服劑量約 300mg 之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素或其鹽。
15. 如申請專利範圍第 10 項所述之方法，其中該一次或多次負荷劑量為二次口服劑量約 300mg 之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素或其鹽，相隔約 12 小時投藥。
16. 如申請專利範圍第 10 項所述之方法，其中該一次或多次負荷劑量為二次口服劑量約 450mg 之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素或其鹽，相隔約 12 小時投藥。
17. 如申請專利範圍第 10 項所述之方法，其中該一次或多

次負荷劑量為一次靜脈 (IV)劑量約 100mg 之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素或其鹽，以及一次口服劑量約 300mg 之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素或其鹽，相隔約 12 小時投藥。

18. 如申請專利範圍第 17 項所述之方法，其中該一次 IV 劑量係在該一次口服劑量之前投藥。
19. 如申請專利範圍第 10 項至第 18 項中任一項所述之方法，其中該一次或多次維持劑量之各者包含約 300mg 之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素或其鹽。
20. 如申請專利範圍第 10 項至第 18 項中任一項所述之方法，其中該一次或多次維持劑量之各者包含約 450mg 之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素或其鹽。
21. 如申請專利範圍第 10 項至第 18 項中任一項所述之方法，其中該一次或多次維持劑量之各者包含一次或多次靜脈(IV)維持劑量約 100mg 之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素或其鹽，以及一次或多次口服維持劑量約 300mg 或 450mg 之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素或其鹽。
22. 如申請專利範圍第 21 項所述之方法，其中該 IV 維持劑量係在口服維持劑量之前投藥。
23. 如申請專利範圍第 10 項至第 22 項中任一項所述之方法，其中該一次或多次維持劑量係在治療之第 2 日至第 5 日投藥。
24. 如申請專利範圍第 10 項至第 22 項中任一項所述之方

法，其中該一次或多次維持劑量係在治療之第 2 日至第 14 日投藥。

25. 一種於有需要其治療的個體治療尿路感染(UTI)的方法，其係包含對該個體投藥靜脈(IV)劑量約 200mg 之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素或其鹽，然後四次口服劑量 300 mg 之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素或其鹽，以治療該個體，其中該 IV 劑量及該四次口服劑量彼此相隔約 24 小時投藥。
26. 一種於有需要其治療的個體治療尿路感染(UTI)的方法，其係包含對該個體投藥靜脈(IV)劑量約 200mg 之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素或其鹽投藥前述個體，然後 4 至 13 次口服劑量 300 mg 之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素或其鹽，以治療前述個體，其中該 IV 劑量及該 4 至 13 次口服劑量彼此相隔約 24 小時投藥。
27. 一種於有需要其治療個體治療尿路感染(UTI)的方法，其係包含相隔 12 小時對該個體投藥二次靜脈(IV)劑量各約 100mg 之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素或其鹽，然後 4 至 13 次口服劑量 300 mg 之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素或其鹽，以治療該個體，其中該二次 IV 劑量之第 1 次及該 4 至 13 次口服之第 1 次劑量彼此相隔約 24 小時投藥。
28. 一種於有需要其治療的個體治療尿路感染(UTI)的方法，其係包含對該個體投藥靜脈(IV)劑量約 100mg

之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素或其鹽，然後 4 至 13 次口服劑量 300 mg 之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素或其鹽，其中該 IV 劑量及該 4 至 13 次口服劑量彼此相隔約 24 小時投藥；進一步包含在該 IV 劑量後約 12 小時，對該個體投藥額外的口服劑量 300 mg 之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素或其鹽，以治療該個體。

29. 一種於有需要其治療的個體治療尿路感染(UTI)的方法，其係包含對該個體投藥靜脈(IV)劑量約 200mg 之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素或其鹽，然後四次口服劑量 450 mg 之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素或其鹽，以治療該個體，其中該 IV 劑量及該四次口服劑量彼此相隔約 24 小時投藥。
30. 一種於有需要其治療的個體治療尿路感染(UTI)的方法，其係包含對該個體投藥靜脈(IV)劑量約 200mg 之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素或其鹽，然後 4 至 13 次口服劑量 450 mg 之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素或其鹽，以治療該個體，其中該 IV 劑量及該 4 至 13 次口服劑量彼此相隔約 24 小時投藥。
31. 一種於有需要其治療的個體治療尿路感染(UTI)的方法，包含相隔 12 小時對該個體投藥二次靜脈內(IV)劑量各約 100mg 之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素或其鹽，然後 4 至 13 次口服劑量 450 mg 之 9-[(2,2-

二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素或其鹽，以治療該個體，其中該二次 IV 劑量之第 1 次及該 4 至 13 次口服劑量之第 1 次彼此相隔約 24 小時投藥。

32. 一種於有需要其治療的個體治療尿路感染(UTI)的方法，其係包含對該個體投藥靜脈(IV)劑量約 100mg 之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素或其鹽，然後 4 至 13 次口服劑量 450 mg 之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素或其鹽，其中該 IV 劑量及該 4 至 13 次口服劑量投藥彼此相隔約 24 小時投藥；進一步包含於該 IV 劑量後約 12 小時對該個體投藥額外的口服劑量 450 mg 之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素或其鹽以治療該個體。
33. 一種於有需要其治療的個體治療之尿路感染(UTI)的方法，其係包含對該個體投藥五次口服劑量各約 300 mg 之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素或其鹽投藥前述個體，彼此相隔約 24 小時投藥；以及進一步包含在該五次口服劑量之第 1 次後約 12 小時，對該個體投藥額外的口服劑量 300 mg 之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素或其鹽，以治療該個體。
34. 一種於有需要其治療的個體治療尿路感染(UTI)的方法，其係包含對該個體投藥 5 至 14 次口服劑量各約 300 mg 之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素或其鹽投藥前述個體，彼此相隔約 24 小時投藥；以及進一步包含在該 5 至 14 次口服劑量之第 1 次後約 12 小時，

對該個體投藥額外的口服劑量 300 mg 之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素或其鹽，以治療該個體。

35. 一種於有需要其治療的個體治療尿路感染(UTI)的方法，其係包含對該個體投藥五次口服劑量各約 450 mg 之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素或其鹽投藥前述個體，彼此相隔約 24 小時投藥；以及進一步包含在該五次口服劑量之第 1 次後約 12 小時，對該個體投藥額外的口服劑量 450 mg 之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素或其鹽，以治療該個體。
36. 一種於有需要其治療的個體治療尿路感染(UTI)的方法，其係包含對該個體投藥 5 至 14 次口服劑量各約 450 mg 之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素或其鹽，彼此相隔約 24 小時投藥；以及進一步包含在該 5 至 14 次口服劑量之第 1 次後約 12 小時，對該個體投藥額外的口服劑量 450 mg 之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素或其鹽，以治療該個體。
37. 如申請專利範圍第 1 項至第 36 項中任一項所述之方法，其中該 UTI 為無併發症尿路感染(uUTI)或膀胱炎。
38. 如申請專利範圍第 1 項至第 36 項中任一項所述之方法，其中該 UTI 為有併發症尿路感染(cUTI)或腎盂腎炎。
39. 如申請專利範圍第 1 項至第 38 項中任一項所述之方法，其中該 UTI 為社區獲得型。
40. 如申請專利範圍第 1 項至第 38 項中任一項所述之方

法，其中該 UTI 為院內獲得型或醫療照護相關型(例如在導尿管留置期間獲得)。

41. 如申請專利範圍第 1 項至第 40 項中任一項所述之方法，其中該 UTI 之特徵為存在選自下述所成群組之病原菌：大腸菌(ESBL⁺、ESBL⁻、FQS、FQR、碳青黴烯抗性、碳青黴烯易感性)、腐生葡萄球菌(*Staphylococcus saprophyticus*)、克雷伯氏肺炎菌(*Klebsiella pneumoniae*) (ESBL⁺、ESBL⁻、FQS、FQR)、及腸球菌屬(*Enterococcus*)(糞腸球菌(*E. Faecalis*) VS、糞腸球菌 VNS、糞腸球菌萬古黴素抗性(VRE)、屎腸球菌(*E. Faecium*) VS、屎腸球菌 VNS、屎腸球菌萬古黴素抗性(VRE)、MSSA、MRSA、MSCoNS、MRCoNS、無乳鏈球菌(*Streptococcus agalactiae*)(鏈球菌 B 群)、產酸克雷伯氏菌(*K. oxytoca*)、陰溝腸桿菌(*E. cloacae* CeftazS)、陰溝腸桿菌 CeftazR、檸檬酸桿菌屬(*Citrobacter spp.*)、黏質沙雷氏菌(*S. Marcescens*)、及不動桿菌(*Acinetobacter*)。
42. 如申請專利範圍第 41 項所述之方法，其中該病原菌包含廣效性 β -內醯胺酶(ESBL)產生性大腸菌(例如多種抗生素抗性者)。
43. 如申請專利範圍第 41 項或第 42 項所述之方法，其中來自該個體之尿液培養中的病原菌具有有效價 $\geq 10^5$ CFU/mL。
44. 如申請專利範圍第 1 項至第 43 項中任一項所述之方

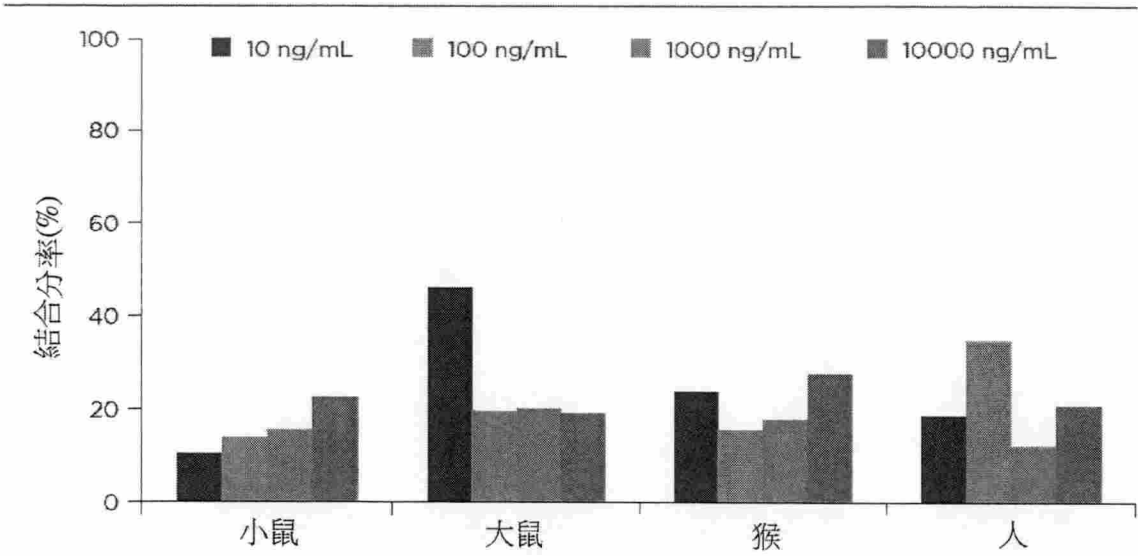
法，其中該個體係經治療為顯示在來自該個體的尿液培養的病原菌的治療後效價減低至少 10 倍

45. 如申請專利範圍第 1 項至第 44 項中任一項所述之方法，其中該個體於來自該個體的尿液培養中具有治療後個體病原菌效價低於 10^4 CFU/mL。
46. 如申請專利範圍第 1 項至第 45 項中任一項所述之方法，其中該個體為女性。
47. 如申請專利範圍第 46 項所述之方法，其中女性為糖尿病、帶有多發性硬化症、及/或具有影響尿液排出的狀況(例如腎結石、中風、及脊椎損傷)狀況。
48. 如申請專利範圍第 1 項至第 47 項中任一項所述之方法，其中該口服劑量之各者係獨立地以二次或三次 150mg 錠劑投藥。
49. 如申請專利範圍第 1 項至第 48 項中任一項所述之方法，其中該 IV 劑量之各者係連續地歷時約 30 分鐘(例如至少 30 分鐘且不超過 45 分鐘)。
50. 一種於有需要其治療的個體治療之尿路感染(UTI)的方法，其係包含對該個體投藥 IV 劑量約 100 至 200mg 之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素或其鹽，以治療該個體。
51. 如申請專利範圍第 50 項所述之方法，其中該個體不投藥口服劑量之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素或其鹽。
52. 如申請專利範圍第 50 項或第 51 項所述之方法，其中該

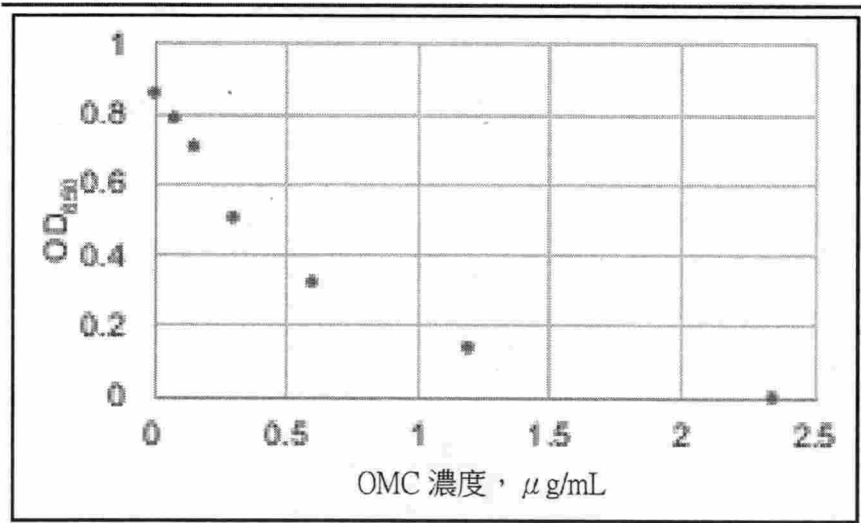
IV 劑量約 100mg 或約 200mg 之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素或其鹽。

53. 如申請專利範圍第 50 項至第 52 項中任一項所述之方法，包含每 24 小時 1 次對該個體投藥一次 IV 劑量約 100mg 之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素或其鹽，合計 3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13 或 14 日。
54. 如申請專利範圍第 50 項至第 52 項中任一項所述之方法，包含每 24 小時 1 次對該個體投藥一次 IV 劑量 IV 約 100mg 之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素或其鹽，合計 5 至 14 日。
55. 如申請專利範圍第 53 項或第 54 項所述之方法，進一步包含在該第 1 次 IV 劑量後約 12 小時，對該個體投藥額外的 IV 劑量約 100mg 之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)甲基]米諾四環素或其鹽。
56. 如申請專利範圍第 50 項至第 55 項中任一項所述之方法，其中該 UTI 為 cUTI 或腎盂腎炎。

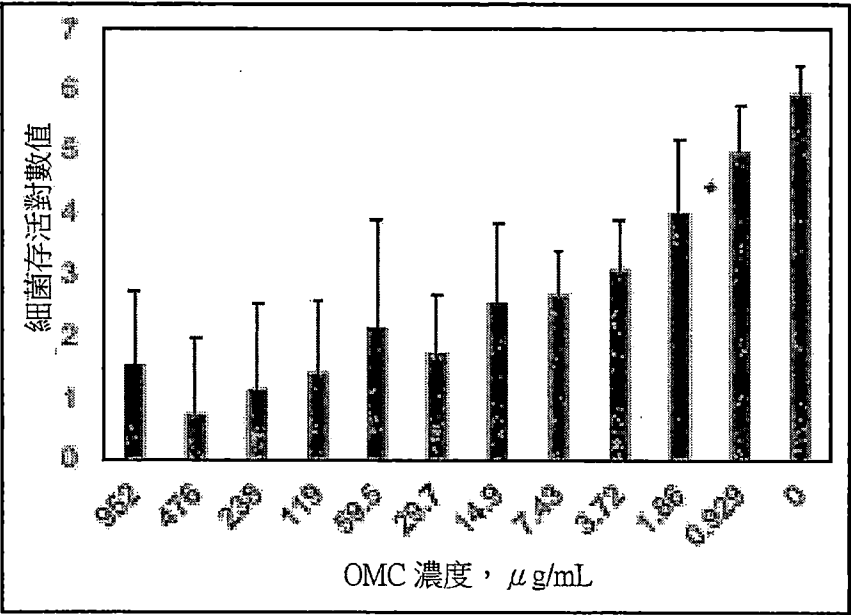
圖式



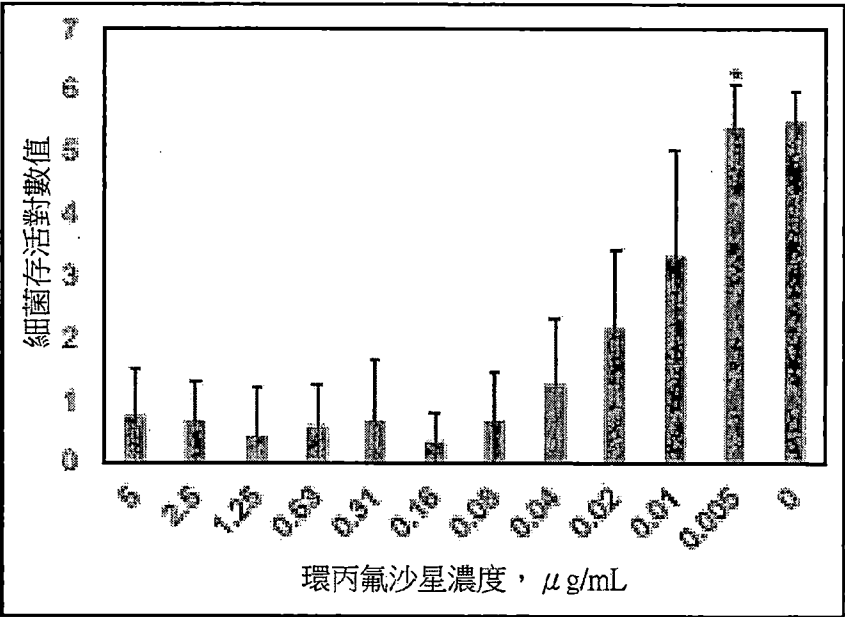
第1圖



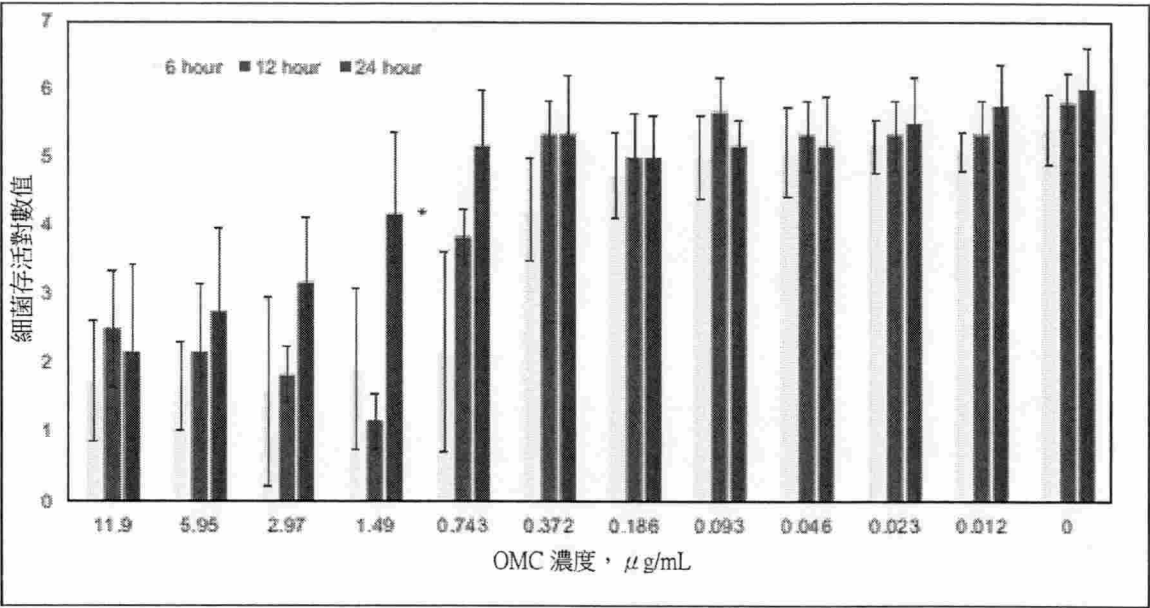
第2圖



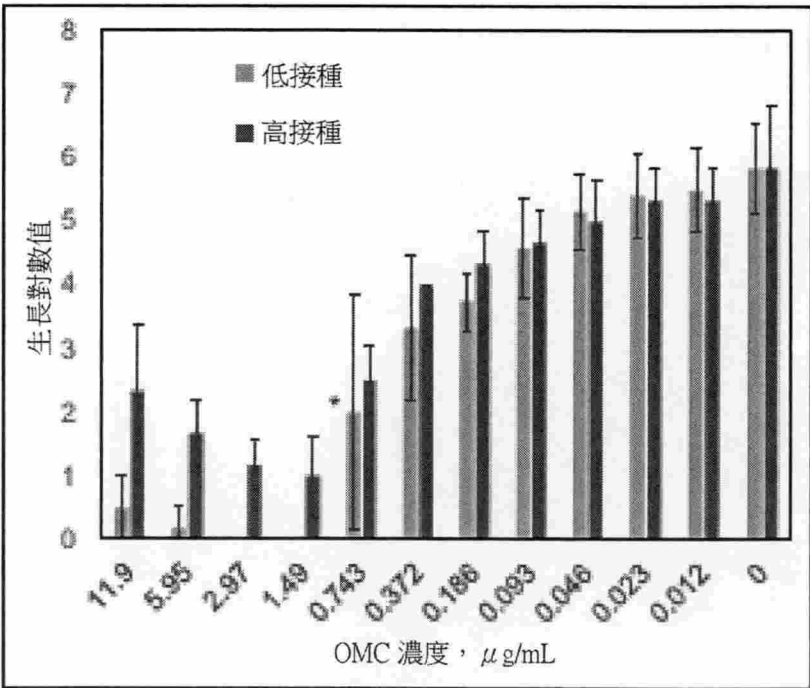
第3圖



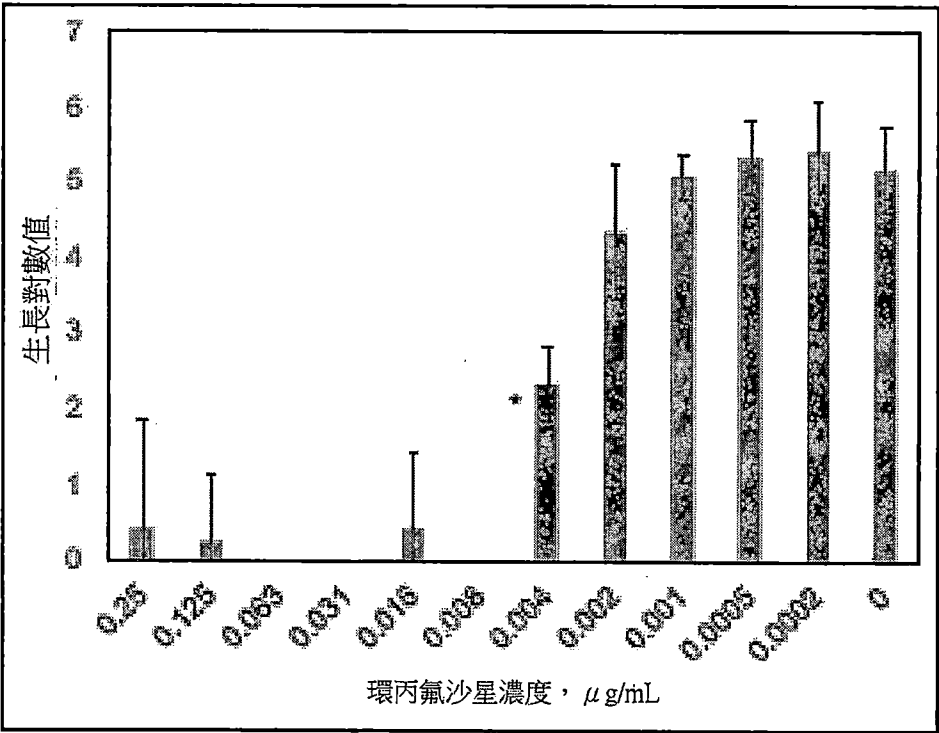
第4圖



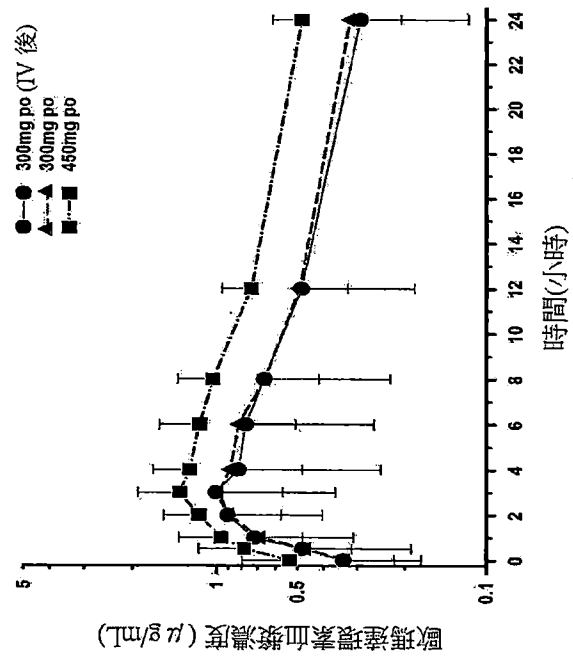
第5圖



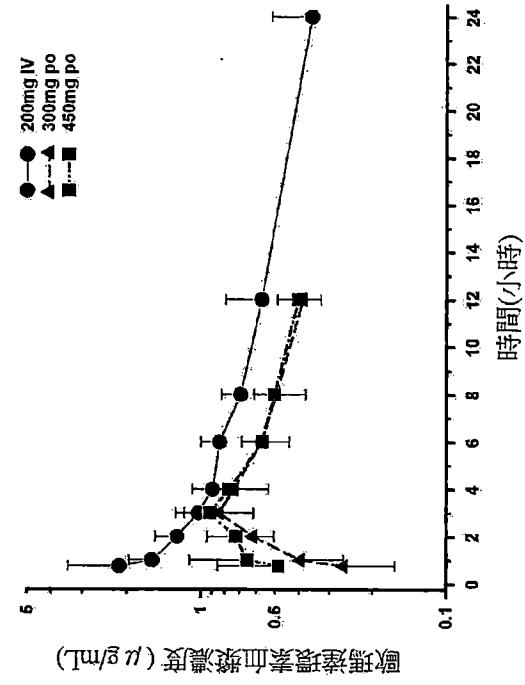
第6圖



第7圖

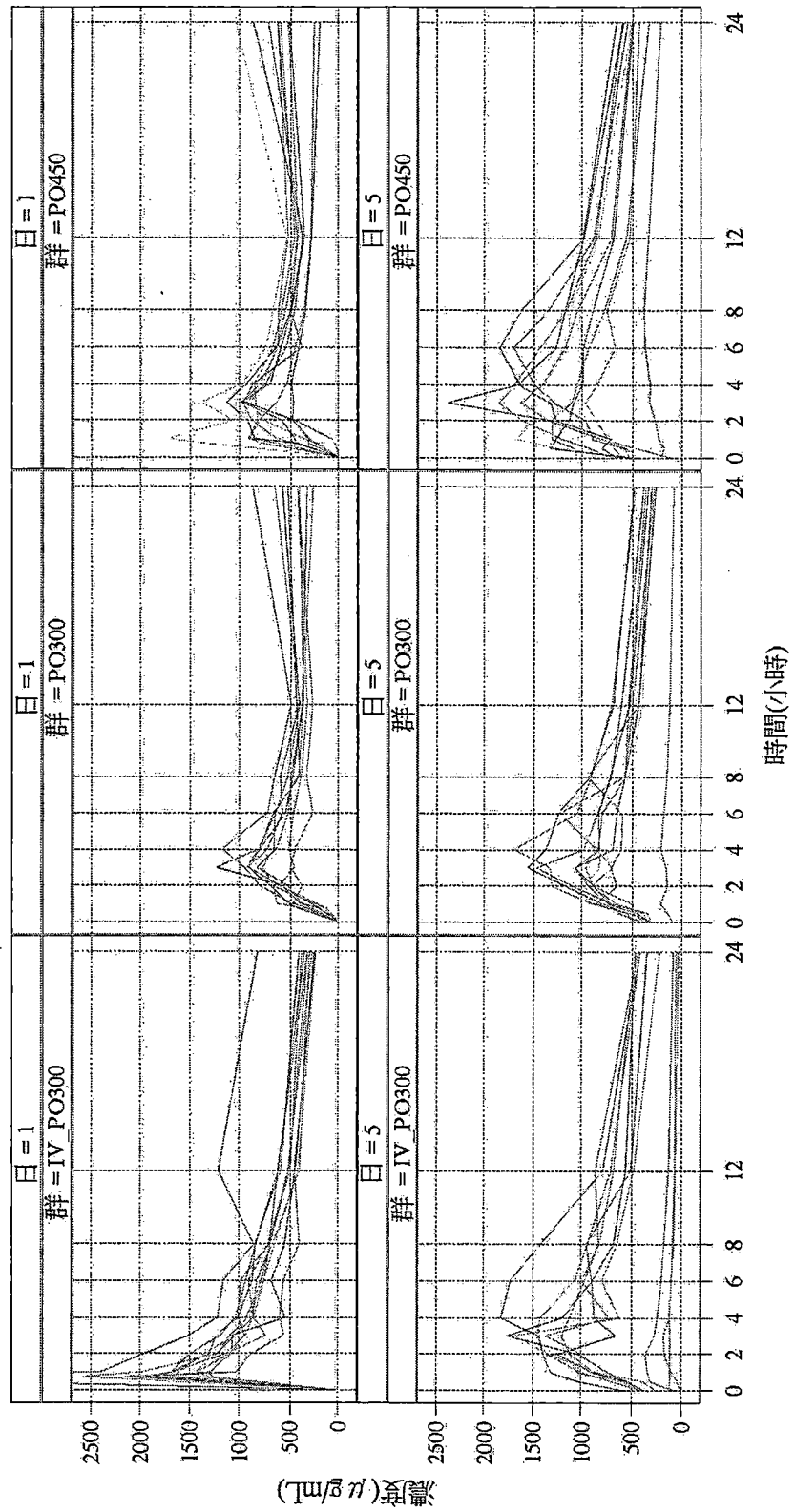


第8B圖



第8A圖

疊加的個體血漿濃度-藉由治療及日的時間趨勢



第9圖