

关节腔给药方法及其用途

技术领域

本申请涉及生物医药领域，具体的涉及一种关节腔给药预防或治疗疾病的方法。

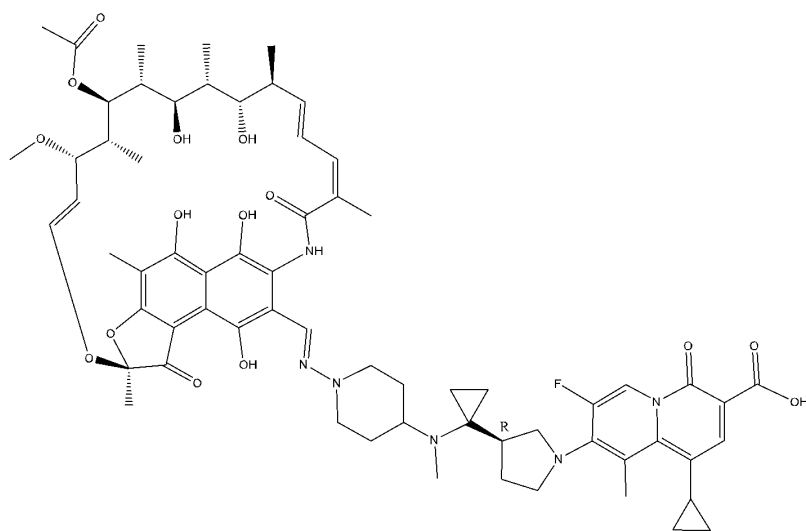
背景技术

人工关节置换术，其通过手术植入假体来取代因关节炎、关节病变、骨关节炎、类风湿性关节炎等导致疼痛和无法运作正常功能的关节，正作为一种有效的治疗手段在临床上被普遍应用。关节假体周围关节感染（prosthetic joint infection, PJI）是全髋关节置换术(total hip arthroplasty, THA)和全膝关节置换术(total hip arthroplasty, TKA)后一种严重的并发症，可导致手术彻底失败，造成患肢关节功能障碍，严重者甚至造成截肢或死亡。PJI 的发病机制主要与生物膜感染相关，其发生率分别为 0.5%~1.2%和 0.5%~1.6%；并且随着接受关节置换患者的增加，PJI 患者呈增多趋势。目前 PJI 的管理通常包含手术并辅以抗菌治疗，手术方式往往需要通过外科清创术将生物膜物理破坏或移除，但难以控制反复感染的问题，治疗后长期预后较差，患者痛苦程度较高，抗生素的抗菌治疗又面临感染细菌极易产生耐药性和多重耐药性。由于 PJI 的病理复杂，治疗颇为棘手，患者往往需要多次手术翻修和长期的、系统的抗生素治疗，患者反复住院、长时间行动不便，严重影响生活质量，医疗费用也比没有 PJI 的患者高出数倍甚至数十倍。另外，虽然无论采取什么样的 PJI 治疗方案都离不开抗生素的使用，但医学界对 PJI 治疗期间抗生素的使用时机、最佳应用疗程及剂量、和给药途径等仍缺乏统一的执行标准或研究定论，其临床使用方案大多依据专家共识或经验，因此本领域迫切需要能够提供较高质量和确切有效的（非手术）抗菌治疗方法。

发明内容

本发明申请为了克服现有技术治疗关节假体周围感染的不足，提供了一种更切实有效的治疗方法。

一方面，本申请提供预防或治疗治疗关节假体周围感染（PJI）、或者使所述 PJI 相关病症减轻的方法，所述方法包括向有需要的患者的关节腔施用治疗剂，所述治疗剂包含式（I）所示的化合物和/或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、代谢产物或氘代物，



式 (I)。

在一些实施方案中，所述方法包括以任选自下列所述的给药频率向所述有需要的患者的关节腔施用所述治疗剂：每天 1 次、每 2 天 1 次、每 3 天 1 次、每 4 天 1 次、每 5 天 1 次、每 6 天 1 次和每 7 天 1 次。

在一些实施方案中，所述方法包括持续 1 天至持续约 6 个月向所述有需要的患者的关节腔施用所述治疗剂，其中所述持续的 1 天至持续的约 6 个月内，所述治疗剂的给药频率保持相同或者发生改变。

在一些实施方案中，所述治疗剂在单次施用中通过 1 次或 1 次以上的关节腔注射施用于所述有需要的患者。

在一些实施方案中，所述治疗剂在单次施用中包含约 10mg 至约 300mg 式 (I) 所示的化合物和/或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、代谢产物或氘代物。

在一些实施方案中，所述治疗剂还包含选自其他药物、药学上可接受的载体、溶剂和缓冲液的其他组分。

在一些实施方案中，所述其他组分与所述式 (I) 化合物和/或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、代谢产物或氘代物彼此不混合。

在一些实施方案中，所述其他组分的一种或一种以上与所述式 (I) 化合物和/或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、代谢产物或氘代物相互混合。

在一些实施方案中，所述方法还包括向所述有需要的患者施用有效量的其他治疗剂。

在一些实施方案中，所述关节假体周围感染 (PJI) 由革兰氏阳性菌感染引起。

在一些实施方案中，所述关节腔假体周围感染 (PJI) 由金黄色葡萄球菌感染和/或凝固酶阴性葡萄球菌感染引起。

在一些实施方案中，所述关节假体周围感染（PJI）包含早期 PJI、急性血源性 PJI 和慢性 PJI。

在一些实施方案中，所述关节假体周围感染为所述有需要的患者在接受关节假体置换手术后约 3 个月内出现的早期 PJI 或所述手术后约 4 周内出现的急性血源性 PJI。

在一些实施方案中，所述有需要的患者包含尚未发生所述关节假体周围感染（PJI）但存在发生所述 PJI 风险的对象。

在一些实施方案中，所述方法包括持续 1 天至持续 14 天向所述对象的关节腔施用所述治疗剂。

在一些实施方案中，所述持续 1 天至持续 14 天的第 1 天为所述对象接受关节假体置换手术的当天。

另一方面，本申请提供式（I）所示的化合物和/或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、代谢产物或氘代物在制备治疗剂中的用途，所述治疗剂用于预防或治疗关节假体周围感染（PJI）、或者使所述 PJI 相关病症减轻，且所述治疗剂被配制或配制成适用于向有需要的患者进行关节腔给药。

在一些实施方案中，所述治疗剂被配制或配制成适于以选自下列所述的给药频率施用于所述有需要的患者的关节腔：每天 1 次、每 2 天 1 次、每 3 天 1 次、每 4 天 1 次、每 5 天 1 次、每 6 天 1 次和每 7 天 1 次。

在一些实施方案中，所述治疗剂被配制或配制成适于持续 1 天至持续约 6 个月向所述有需要的患者的关节腔施用所述治疗剂，其中所述持续的 1 天至持续的约 6 个月内，所述治疗剂被配制或配制成适于以相同或不同的给药频率施用于所述有需要的患者。

在一些实施方案中，所述治疗剂在单次施用中被配制或配制成适于 1 次或 1 次以上的关节腔注射。

在一些实施方案中，所述治疗剂在单次施用中包含约 10mg 至约 300mg 式（I）所示的化合物和/或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、代谢产物或氘代物。

在一些实施方案中，所述治疗剂还包含选自其他药物、药学上可接受的载体、溶剂和缓冲液的其他组分。

在一些实施方案中，所述其他组分与所述式（I）化合物和/或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、代谢产物或氘代物彼此不混合。

在一些实施方案中，所述其他组分的一种或一种以上与所述式（I）化合物和/或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、代谢产物或氘代物相互混合。

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

在一些实施方案中，所述关节假体周围感染（PJI）由革兰氏阳性菌感染引起。

在一些实施方案中，所述关节假体周围感染（PJI）由金黄色葡萄球菌感染和/或凝固酶阴性葡萄球菌感染引起。

在一些实施方案中，所述关节假体周围感染（PJI）包含早期 PJI、急性血源性 PJI 和慢性 PJI。

在一些实施方案中，所述关节假体周围感染为所述有需要的患者在接受人工关节假体置换手术后约 3 个月内出现的早期 PJI 或所述手术后约 4 周内出现的急性血源性 PJI。

在一些实施方案中，所述有需要的患者包含尚未发生所述关节假体周围感染（PJI）但存在发生所述 PJI 风险的对象。

在一些实施方案中，所述治疗剂被配制或适于持续 1 天至持续 14 天施用于所述对象的关节腔。

在一些实施方案中，所述持续 1 天至持续 14 天的第 1 天为所述对象接受关节假体置换手术的当天。

附图说明

本申请所涉及的发明的具体特征如所附权利要求书所显示。通过参考下文中详细描述的实施方式和附图能够更好地理解本申请所涉及发明的特点和优势。对附图简要说明如下：

图 1A-1B 显示的是施用本申请治疗方案和其他治疗方案后，小鼠金属植入体和骨关节中分别的菌落计数情况，其中横坐标从左至右依次为高、中、低剂量的式（I）化合物 IA 组，高、中、低剂量的式（I）化合物 IP 组，万古霉素 IA 组，溶媒对照组，感染 14 天的空白组以及感染 7 天的空白组。

图 2A-2B 显示的是施用本申请治疗方案和其他治疗方案后，大鼠的植入关节假体在电镜扫描观察下呈现的状态（A）、大鼠滑膜软组织的病理 H&E 染色结果（B）。

图 3 显示的是向雌雄比格犬施用本申请治疗方案后，式（I）化合物在血浆和关节液样本中分别的药物浓度-时间曲线。

具体实施方式

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

术语定义

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

在本申请中，术语“存在……风险的对象”通常是指基于某种风险因素而具备较高的罹患特定疾病或病症概率的被观察者或被治疗者，例如在本申请中，该风险因素可包括但不限于对特定感染或感染类疾病缺乏抵抗力，以及先前、当前或计划中处于具备感染条件的环境中。在某些实施方案中，这一类对象可以是无症状的，也可以表现出未被正式确诊的症状。

在本申请中，术语“施用”通常是指通过任意引入或递送途径将所述药物或包含所述药物的组合物引入患者的身体中。可以采用本领域技术人员已知的用于使细胞、器官或组织与所述药物或其组合物接触的任何方法。而术语“单次施用”可以被划分成一个、两个或更多个合适形式的剂量以在某个时间段期间的一个、两个或更多个时间施用。

在本申请中，术语“治疗剂”通常是指当适当施用患者时能够诱导所需治疗效果、预防产生某种病症、或使相关病症减轻的化合物、化合物的混合物、组合物、生物大分子或由生物材料制成的提取物。

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

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

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

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

在本申请中，术语“药物”通常是指具有所需生物学效力的分子。药物可以是预防性或治疗性的。药物可以包括不限于：蛋白分子，包括但不限于肽，多肽，蛋白质，包括翻译后修饰的蛋白质、融合蛋白、抗体等；小分子，包括无机或有机化合物；核酸分子，包括但不限于双链或单链 DNA、或双链或单链 RNA(如反义(分子)、RNAi 等)、内含子序列、三螺旋核酸分子和适体；或疫苗(如，利斯特和非利斯特疫苗)。药物可获自任何已知的生物(包括但不限于：动物、植物、细菌、真菌和原生动植物或病毒)或合成分子库。

在本申请中，术语“药学上可接受的载体”通常是指不干扰活性成分的生物活性的有效性的一种或多种非毒性材料。这类制剂常规地可以含有盐、缓冲剂、防腐剂、相容的载体、以及任选地其他治疗剂。这类药学上可接受的制剂还可以包含适于给予人的相容的固体或液体填料、稀释剂或包封物质。可以用于在此所述的配制品中的其他设想的载体、赋形剂、和/或添加剂，可包括，例如调味剂、抗微生物剂、增甜剂、抗氧化剂、抗静电剂、脂质、蛋白质赋形剂(如血清白蛋白、明胶、酪蛋白)、成盐平衡离子(如钠)等等。适合用于在此所述的配制品中的这些和另外已知的药物载体、赋形剂和/或添加剂是本领域中已知的，例如，“雷明顿药物科学与实践(Remington:The Science & Practice of Pharmacy)”，第 21 版，利平科特威廉斯与威尔金斯出版公司(Lippincott Williams & Wilkins)(2005)以及“医师案头参考(Physician's Desk Reference)”，第 60 版，医药经济出版社(Medical Economics)，蒙特维尔(Montvale)，新泽西(2005)中所列出的。可以常规地选择对于所希望或所要求的给予方式、溶解度和/或稳定性来决定合适的药学上可接受的载体。

在本申请中，术语“混合”通常是指将在相同的区域中一种或多种化合物、细胞、分子等组合在一起的过程。这可以例如在试管、培养皿或允许混合一种或多种化合物、细胞或分

子的任意容器中进行。

在本申请中，术语“出现……”通常是指患者或被观察者显示出关于特定疾病，例如在本申请中，可以是指显示出关于早期、急性血源性或慢性关节假体周围感染的临床体征。

在本申请中，术语“包含”通常是指包括明确指定的特征，但不排除其他要素。术语“以上”、“以下”通常是指包含本数的情况。

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

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

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

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

发明详述

一方面，本申请提供治疗关节假体周围感染(PJI)的方法，所述方法可包括向有需要的患者的关节腔施用治疗剂，所述治疗剂可包含式(I)所示的化合物和/或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、代谢产物或氘代物。

在一些实施方案中，所述方法可包括以任选自下列所述的给药频率向所述有需要的患者的关节腔施用所述治疗剂：每天1次、每2天1次、每3天1次、每4天1次、每5天1次、

每 6 天 1 次和每 7 天 1 次。

在一些实施方案中，所述方法可包括持续 1 天至持续约 6 个月向所述有需要的患者的关节腔施用所述治疗剂，其中所述持续的 1 天至持续的约 6 个月内，所述治疗剂的给药频率可保持相同或者发生改变。例如，所述方法可包括持续任选自下列的天数向所述有需要的患者的关节腔施用所述治疗剂：1 天、2 天、3 天、4 天、5 天、6 天、7 天、8 天、9 天、10 天、11 天、12 天、13 天、14 天、15 天、16 天、17 天、18 天、19 天、20 天、21 天、22 天、23 天、24 天、25 天、26 天、26 天、27 天、28 天、29 天、30 天（1 个月）、31 天、32 天、33 天、34 天、35 天、36 天、37 天、38 天、39 天、40 天、41 天、42 天、43 天、44 天、45 天、46 天、47 天、48 天、49 天、50 天、51 天、52 天、53 天、54 天、55 天、56 天、57 天、58 天、59 天、60 天（2 个月）、约 3 个月、约 4 个月、约 5 个月和约 6 个月，在所述持续施用治疗剂的天数期间，可保持相同的施用治疗剂的频率，也可根据所述患者的实际需求或遵照医嘱改变施用频率。

在一些实施方案中，所述治疗剂在单次施用中通过 1 次或 1 次以上的关节腔注射施用于所述有需要的患者。例如，所述治疗剂在单次施用中通过 1 次、2 次、3 次、4 次、5 次、6 次或大于 6 次的推注施用于所述有需要的患者的关节腔，其中所述 2 次以上的推注可以是连续进行的，也可以以相同或者不同的时间间隔下进行；所述 2 次以上的推注所施用的治疗剂，可包含相同或不同含量的式 (I) 所示的化合物和/或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、代谢产物或氘代物。

在一些实施方案中，所述治疗剂在单次施用中包含约 10mg 至约 300mg 式 (I) 所示的化合物和/或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、代谢产物或氘代物。例如，所述治疗剂在单次施用中所包含的式 (I) 化合物和/或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、代谢产物或氘代物可约为：10 mg、20 mg、30 mg、40mg、50mg、60mg、70mg、80mg、90mg、100mg、110mg、120mg、130mg、140mg、150mg、160mg、170mg、180mg、190mg、200mg、210mg、220mg、230mg、240mg、250mg、260mg、270mg、280mg、290mg 或 300mg。

在一些实施方案中，所述治疗剂还包含选自其他药物、药学上可接受的载体、溶剂和缓冲液的其他组分。例如，所述其他组分与所述式 (I) 化合物和/或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、代谢产物或氘代物彼此不混合。例如，所述彼此不混合可指其他组分与所述式 (I) 化合物和/或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、代谢产物或氘代物均分别放置在不同的容器和/或装置中。例如，所述彼此不混合可指所述治疗剂中放置所述式 (I) 化合物和/或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、代谢产物或氘代物的容

器或装置，和放置其他组分的容器或装置均分别置于不同的储存空间和/或不同的储存条件下。例如，所述彼此不混合可指其他组分与所述式(I)化合物和/或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、代谢产物或氘代物分别在各自放置的容器和/或装置中以特定计量单位分装保存。例如，所述彼此不混合可指其他组分与所述式(I)化合物和/或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、代谢产物或氘代物仅在使用所述治疗剂前进行混合，该混合过程可包括使用包含或不包含在所述治疗剂中的混合装置、将其他组分与所述式(I)化合物和/或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、代谢产物或氘代物转移到放置另一组分的容器或装置中进行混合，和/或将其他组分与所述式(I)化合物和/或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、代谢产物或氘代物均转移到另外的容器或装置中进行混合。

在一些实施方案中，所述治疗剂包含选自其他药物、药学上可接受的载体、溶剂和缓冲液的其他组分，且所述其他组分的一种或一种以上与所述式(I)化合物和/或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、代谢产物或氘代物相互混合。例如，所述相互混合可指所述其他组分的一种或一种以上与所述式(I)化合物和/或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、代谢产物或氘代物被混合放置在同一容器或装置中。例如，所述相互混合可指所述其他组分的一种或一种以上与所述式(I)化合物和/或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、代谢产物或氘代物混合后以特定计量单位分装保存在同一个或不同容器或装置中。例如，所述相互混合可指所述其他组分的一种或一种以上与所述式(I)化合物和/或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、代谢产物或氘代物混合后，在所述治疗剂被使用前仍需要进一步充分混合（例如需要用力摇匀使其充分混合）。

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

关节假体周围感染的病原菌谱复杂，可由单一病原菌或多种病原菌混合感染引起。在一些实施方案中，所述关节假体周围感染可以由革兰氏阳性菌感染引起。例如，所述关节假体周围感染可以由金黄色葡萄球菌感染和/或凝固酶阴性葡萄球菌感染引起。具体地，所述凝固酶阴性葡萄球菌可选自表皮葡萄球菌、腐生葡萄球菌、木葡萄球菌、溶血葡萄球菌、头状葡萄球菌、华纳葡萄球菌、模仿葡萄球菌、木糖葡萄球菌和猿类葡萄球菌。在本申请中，所述革兰氏阳性菌还可包含其耐药菌株，例如，所述耐药菌株可以是抗利福霉素（例如，利

福平)单耐药的、抗喹诺酮或喹诺酮单耐药的、或者抗利福霉素和喹诺酮双耐药的。例如,所述耐药菌株还可以是对其他抗生素耐药的,其中包括对大环内酯类药物如克拉霉素、阿奇霉素、罗红霉素等耐药;对硝基咪唑类药物如甲硝唑、奥硝唑、普瑞玛尼、德拉马尼等耐药;对氨基糖苷类药物如链霉素、阿米卡星等耐药;对 β -内酰胺类药物如甲氧西林、氨苄西林、阿莫西林等耐药;对四环素类药物如四环素、替加环素、米诺环素等耐药;对恶唑烷酮类药物如利奈唑胺、特地唑胺等耐药;对硝基呋喃类药物如呋喃唑酮耐药;对多肽类药物如万古霉素、多粘菌素耐药;对二芳基喹啉类药物如贝达喹啉耐药以及氯法齐明耐药等。在本申请中,诊断所述患者是否患有关节假体周围感染,可通过本领域已知的诊断手段和诊断标准,结合所述患者详细的病史与体格检查、血清学、微生物学、病理学及影像学等检查结果得出诊断结果。

在一些实施方案中,所述关节假体周围感染(PJI)包含早期PJI、急性血源性PJI和慢性PJI。由于PJI的病情和致病机理复杂多变,本领域对PJI的诊断和分型尚未划分出统一的标准,但根据PJI的临床特征和感染发生时间,目前常使用的分类方法可包括Tsukayama法(Tsukayama DT, Estrada R, Gustilo RB. Infection after total hip arthroplasty. A study of the treatment of one hundred and six infections[J]. J Bone Joint Surg Am, 1996, 78(4): 512-523; 以及Tsukayama DT, Goldberg VM, Kytle R. Diagnosis and management of infection after total knee arthroplasty[J]. J Bone Joint Surg Am, 2003, 85A(1): 75-80.)、Zimmerli法(Zimmerli W, Trampuz A, Ochsner PE. Prosthetic-joint infections[J]. N Engl J Med, 2004, 351(16): 1645-1654.)、Coventry法(Coventry MB. Treatment of infections occurring in total hip surgery. Orthop Clin North Am 1975;6:991-1003.)和Barrett法(Barrett L, Atkins B. The clinical presentation of prosthetic joint infection. J Antimicrob Chemother. 2014 Sep;69 Suppl 1:i25-7.)等。例如,Zimmerli等人将发生于人工关节假体置换手术后3个月内的PJI定义为早期PJI感染,将发生于所述手术后3个月至24个月内的PJI定义为延迟或中期PJI感染,以及将发生于所述手术后24个月后的PJI定义为晚期感染。例如,所述关节假体周围感染还可以是所述手术后约4周内出现的急性血源性PJI。

在一些实施方案中,所述有需要的患者可包含尚未发生所述关节假体周围感染(PJI)但存在发生所述PJI风险的对象。例如,所述方法可包括持续1天至持续14天向所述对象的关节腔施用所述治疗剂。具体地,所述方法可包括持续1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天或14天向所述对象的关节腔施用所述治疗剂,在所述持续的天数期间,可保持相同的施用治疗剂的频率,也可根据所述对象的实际需求或遵照医嘱改变施用频率。例如,所述持续1天至持续14天的第1天为所述对象接受关节假体置换手

术的当天。在本申请中，可根据所述对象详细的病史、体格检查、诊断报告、治疗方案规划等判断其是否属于处于 PJI 的患病风险中。

另一方面，本申请提供式 (I) 所示的化合物和/或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、代谢产物或氘代物在制备治疗剂中的用途，所述治疗剂用于治疗关节假体周围感染，且所述治疗剂被配制或配制成适用于向有需要的患者进行关节腔给药。

在一些实施方案中，所述治疗剂被配制或配制成适于以选自下列所述的给药频率施用于所述有需要的患者的关节腔：每天 1 次、每 2 天 1 次、每 3 天 1 次、每 4 天 1 次、每 5 天 1 次、每 6 天 1 次和每 7 天 1 次。

在一些实施方案中，所述治疗剂被配制或配制成适于持续 1 天至持续约 6 个月向所述有需要的患者的关节腔施用所述治疗剂，其中所述持续的 1 天至持续的约 6 个月内，所述治疗剂被配制或配制成适于以相同或不同的给药频率施用于所述有需要的患者。例如，所述治疗剂可被配制或配制成适于持续任选自下列的天数向所述有需要的患者的关节腔施用所述治疗剂：1 天、2 天、3 天、4 天、5 天、6 天、7 天、8 天、9 天、10 天、11 天、12 天、13 天、14 天、15 天、16 天、17 天、18 天、19 天、20 天、21 天、22 天、23 天、24 天、25 天、26 天、26 天、27 天、28 天、29 天、30 天（1 个月）、31 天、32 天、33 天、34 天、35 天、36 天、37 天、38 天、39 天、40 天、41 天、42 天、43 天、44 天、45 天、46 天、47 天、48 天、49 天、50 天、51 天、52 天、53 天、54 天、55 天、56 天、57 天、58 天、59 天、60 天（2 个月）、约 3 个月、约 4 个月、约 5 个月和约 6 个月，在所述持续的天数期间，所述治疗剂被配制或配制成适于保持相同的给药频率，也可根据所述患者的实际需求或遵照医嘱被配制或配制成适于以不同的给药频率施用于所述有需要的患者。

在一些实施方案中，所述治疗剂在单次施用中被配制或配制成适于 1 次或 1 次以上的关节腔注射。例如，所述治疗剂在单次施用中被配制或配制成适于通过 1 次、2 次、3 次、4 次、5 次、6 次或大于 6 次的推注施用于所述有需要的患者的关节腔，其中所述 2 次以上的推注可通过使所述治疗剂被配制或配制成适于连续进行推注，也可通过使所述治疗剂被配制或配制成适于以相同或者不同的时间间隔下进行推注；所述 2 次以上的推注所施用的治疗剂，可包含相同或不同含量的式 (I) 所示的化合物和/或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、代谢产物或氘代物。

在一些实施方案中，所述治疗剂在单次施用中包含约 10mg 至约 300mg 式 (I) 所示的化合物和/或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、代谢产物或氘代物。例如，所述治疗剂在单次施用中所包含的式 (I) 化合物和/或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、代谢产物或氘代物可约为：10 mg、20 mg、30 mg、40mg、50mg、60mg、70mg、80mg、

90mg、100mg、110mg、120mg、130mg、140mg、150mg、160mg、170mg、180mg、190mg、200mg、210mg、220mg、230mg、240mg、250mg、260mg、270mg、280mg、290mg 或 300mg。

在一些实施方案中，所述治疗剂还包含选自其他药物、药学上可接受的载体、溶剂和缓冲液的其他组分。例如，所述其他组分与所述式 (I) 化合物和/或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、代谢产物或氘代物彼此不混合。例如，所述彼此不混合可指其他组分与所述式 (I) 化合物和/或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、代谢产物或氘代物均分别放置在不同的容器和/或装置中。例如，所述彼此不混合可指所述治疗剂中放置所述式 (I) 化合物和/或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、代谢产物或氘代物的容器或装置，和放置其他组分的容器或装置均分别置于不同的储存空间和/或不同的储存条件下。例如，所述彼此不混合可指其他组分与所述式 (I) 化合物和/或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、代谢产物或氘代物分别在各自放置的容器和/或装置中以特定计量单位分装保存。例如，所述彼此不混合可指其他组分与所述式 (I) 化合物和/或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、代谢产物或氘代物仅在使用所述治疗剂前进行混合，该混合过程可包括使用包含或不包含在所述治疗剂中的混合装置、将其他组分与所述式 (I) 化合物和/或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、代谢产物或氘代物转移到放置另一组分的容器或装置中进行混合，或者将其他组分与所述式 (I) 化合物和/或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、代谢产物或氘代物均转移到另外的容器或装置中进行混合。

在一些实施方案中，所述治疗剂包含选自其他药物、药学上可接受的载体、溶剂和缓冲液的其他组分，且所述其他组分的一种或一种以上与所述式 (I) 化合物和/或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、代谢产物或氘代物相互混合。例如，所述相互混合可指所述其他组分的一种或一种以上与所述式 (I) 化合物和/或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、代谢产物或氘代物被混合放置在同一容器或装置中。例如，所述相互混合可指所述其他组分的一种或一种以上与所述式 (I) 化合物和/或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、代谢产物或氘代物混合后以特定计量单位分装保存在同一个或不同容器或装置中。例如，所述相互混合可指所述其他组分的一种或一种以上与所述式 (I) 化合物和/或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、代谢产物或氘代物混合后，在所述治疗剂被使用前仍需要进一步充分混合（例如需要用力摇匀使其充分混合）。

在一些实施方案中，所述治疗剂被配制或适于与有效量的其他治疗剂共同施用于所述有需要的患者。例如，所述治疗剂可被配制或适于与有效量的其他治疗剂共同施用于所述有需要的患者，其中，所述其他治疗剂可通过注射给药（主要指非关节腔内途径，例如，静脉注

射、肌肉注射和/或皮下注射）、口服给药、（除关节腔外）腔内给药、肠内给药和/或透皮吸收施用于所述患者。例如，所述其他治疗剂可选自抗菌剂、麻醉剂、镇痛药、镇静药、激素药、抗炎药、抗凝剂、血小板聚集抑制剂、退热剂、细胞膜渗透剂和肌松药。

在一些实施方案中，所述关节假体周围感染（PJI）由革兰氏阳性菌感染引起。例如，所述关节假体周围感染可以由金黄色葡萄球菌感染和/或凝固酶阴性葡萄球菌感染引起。具体地，所述凝固酶阴性葡萄球菌可选自表皮葡萄球菌、腐生葡萄球菌、木葡萄球菌、溶血葡萄球菌、头状葡萄球菌、华纳葡萄球菌、模仿葡萄球菌、木糖葡萄球菌和猿类葡萄球菌。在本申请中，所述革兰氏阳性菌还可包含其耐药菌株，例如，所述耐药菌株可以是抗利福霉素（例如，利福平）单耐药的、抗喹诺酮或喹噁酮单耐药的、或者抗利福霉素和喹噁酮双耐药的。例如，所述耐药菌株还可以是对其他抗生素耐药的，其中包括对大环内酯类药物如克拉霉素、阿奇霉素、罗红霉素等耐药；对硝基咪唑类药物如甲硝唑、奥硝唑、普瑞玛尼、德拉马尼等耐药；对氨基糖苷类药物如链霉素、阿米卡星等耐药；对 β -内酰胺类药物如甲氧西林、氨苄西林、阿莫西林等耐药；对四环素类药物如四环素、替加环素、米诺环素等耐药；对恶唑烷酮类药物如利奈唑胺、特地唑胺等耐药；对硝基呋喃类药物如呋喃唑酮耐药；对多肽类药物如万古霉素、多粘菌素耐药；对二芳基喹啉类药物如贝达喹啉耐药以及氯法齐明耐药等。在本申请中，诊断所述有需要的患者是否患有关节假体周围感染，可通过本领域已知的诊断手段和诊断标准，结合所述患者详细的病史与体格检查、血清学、微生物学、病理学及影像学等检查结果得出诊断结果。

在一些实施方案中，所述关节假体周围感染（PJI）包含早期 PJI、急性血源性 PJI 和慢性 PJI。例如，发生于人工关节假体置换手术后 3 个月内的 PJI 被定义为早期 PJI 感染，发生于所述手术后 3 个月至 24 个月内的 PJI 被定义为延迟或中期 PJI 感染，以及发生于所述手术后 24 个月后的 PJI 被定义为晚期感染（Zimmerli 等人，2004）。例如，所述关节假体周围感染可以是所述手术后约 4 周内出现的急性血源性 PJI。

在一些实施方案中，所述有需要的患者可包含尚未发生所述关节假体周围感染（PJI）但存在发生所述 PJI 风险的对象。例如，所述治疗剂可被配制成适于持续 1 天至持续 14 天施用于所述对象的关节腔。具体地，所述治疗剂可被配制成适于持续任选自下列的天数施用于所述对象的关节腔：1 天、2 天、3 天、4 天、5 天、6 天、7 天、8 天、9 天、10 天、11 天、12 天、13 天和 14 天，在所述持续的天数期间，所述治疗剂被配制成适于保持相同的给药频率，也可根据所述对象的实际需求或遵照医嘱被配制成适于以不同的给药频率施用于所述对象的关节腔。例如，所述持续 1 天至持续 14 天的第 1 天为所述对象接受关节假体置换手术的当天。在

本申请中，可根据所述对象详细的病史、体格检查、诊断报告、治疗方案规划等判断其是否属于处于 PJI 的患病风险中。

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

实施例

实施例 1

本申请治疗方法用于小鼠模型的效果评价

1. 实验方法

本实施例使用了 8-10 周龄的雌性小鼠并进行随机分组。在给药治疗开始前，每只小鼠都接受了金属植入体移入股骨-胫骨关节的手术处理，以及对手术部位关节腔内进行甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌（MSSA，ATCC6538 菌株）的接种处理。

其中，治疗剂的配制如下：

（1）式（I）化合物：在用于关节腔注射（IA）的治疗剂中，所述化合物被溶解于 5%葡萄糖水溶液（D5W）且分别被配制成需要的浓度；在用于腹腔内注射（IP）的治疗剂中，所述化合物被溶解于乙醇/NaHCO₃/6% Cremaphor 的溶剂体系且被配制成需要的浓度；（2）万古霉素：所述药物被溶解于无菌注射用水（WFI）且被配制成需要的浓度，用以获得用于关节腔注射的治疗剂。

评价治疗效果的实验设计如下：

小鼠组别	治疗	药物剂量 (mg/kg)	给药途径	治疗方案	给药时间	采样日
1	TNP-2092	45	IA	QD×7天	第7天	第14天
2		15	IA	QD×7天	第7天	第14天
3		5	IA	QD×7天	第7天	第14天
4		45	IP	BID×7天	第7天	第14天
5		15	IP	BID×7天	第7天	第14天
6		5	IP	BID×7天	第7天	第14天
7	万古霉素	45	IA	QD×7天	第7天	第14天
8	D5W溶媒	无药物	IA	QD×7天	第7天	第14天
9	感染对照	无药物	N/A	N/A	N/A	第14天
10		无药物	N/A	N/A	N/A	第7天

注：IA:关节腔注射（intraarticular），IP:腹腔内注射（intraperitoneal），QD: 1 天 1 次，BID: 1 天 2 次。

2. 结果分析

从小鼠的手术和接种部位获取样本并在琼脂板上进行菌落数的统计，并转换成 CFU/组织的菌落形成单位，其具体转换方式是将菌落数乘以斑点的匀浆体积和计算获得的菌落数稀释度（5-50 个菌落/斑点），所得数值以 log₁₀CFU/组织展示并用以计算平均值和标准偏差（结果如表 1 所示）。

表 1 小鼠金属植入体和骨关节菌落数分析数据

				金属植入体		股骨				
测试内容	剂量 (mg/kg)	治疗		天 数	平均 Log ₁₀ CFU	标准 偏差	平均 Log ₁₀ CFU	标准 偏差	Log ₁₀ CFU 值 vs.14 天对照的 降低情况	
		给药体 积/途径	给药 方案						金属植 入体	股骨
TNP-2092	45	25 μl IA	QD x 7 days	14	2.05	0.00	3.46	1.18	-2.72	-3.42
	15				2.23	0.53	3.76	0.82	-2.54	-3.12
	5				2.27	0.54	5.17	0.52	-2.50	-1.71
TNP-2092	45	0.2 mL IP	BID x 7 days		2.05	0.00	3.42	0.85	-2.72	-3.46
	15				2.52	0.52	5.33	0.77	-2.25	-1.55
	5				4.26	1.10	6.51	0.56	-0.51	-0.37
万古霉素	45	25 μl IA	QD x 7 days		3.49	0.80	6.08	0.58	-1.28	-0.80
IA 溶媒	N/A	25 μl IA	QD x 7 days	14	4.93	0.63	6.94	0.30	0.16	0.06
感染对照	N/A	N/A	N/A	14	4.77	0.77	6.88	0.79	0.00	0.00
	N/A	N/A	N/A	7	5.35	0.55	6.77	0.28	0.58	-0.11

表 1 和图 1A-1B 的结果显示，在治疗开始的第 7 天，金属植入体和股骨的平均菌落数分别为 5.35 log₁₀ CFU 和 6.77 log₁₀ CFU。在第 14 天，未经治疗的对照动物的金属植入体和股骨的相应计数分别为 4.77 log₁₀ CFU 和 6.88 log₁₀ CFU。

式 (I) 化合物的关节腔给药表现出的平均金属植入体菌落数和平均股骨菌落数比未经治疗的对照动物低 2.5-2.72 log₁₀ CFU 和 1.71-3.42 log₁₀ CFU。与对照组相比，所有式 (I) 化合物 IA 剂量组的结果都被认为具有统计学意义 (P<0.0001)，与万古霉素 IA 剂量组相比，45mg/kg、15mg/kg 和 5mg/kg 的式 (I) 化合物 IA 剂量组的金属植入体菌落数以及 45mg/kg 和 15mg/kg 的式(I)化合物 IA 剂量组的股骨菌落数也被确定为具有统计学意义(P<0.0001)。与式 (I) 化合物 IP 给药 (BID) 途径相比，虽然 45mg/kg 显示出相似的治疗效果，但 15mg/kg

和 5mg/kg 的式 (I) 化合物 IA 剂量组 (QD) 的股骨菌落数与相同剂量下的式 (I) 化合物 IP 给药也被确定为具有统计学意义 ($P<0.0001$), 15mg/kg 的式 (I) 化合物 IA 剂量组的植入体菌落数与 15mg/kg 的式 (I) 化合物 IP 剂量组也被确定为具有统计学意义 ($P<0.0001$)。且关节腔给药的给药频率更低, 提高患者依从性方面有优势。

实施例 2

本申请治疗方法用于大鼠 PJI 模型的效果评价

1. 实验方法

本实施例使用了约 17 周龄的大鼠, 且在给药治疗开始前, 每只大鼠都通过无菌手术在膝关节插入人工放置假体, 随后对手术部位的关节腔内进行耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (MRSA, ATCC43300 菌株) 的接种处理。

同时, 试验分组与其实验内容设置具体如下表所设计:

分组	动物只数	给药剂量 (mg/kg)	治疗周期	给药时间	样本采集	检测指标
空白组 C7	5	N/A	N/A	N/A	D7	样本的 CFU 数、关节周围组织病理、假体扫描电镜观察
溶媒组 Con	10	N/A	QD×14 天	D7	D21	
万古霉素 Van	10	44				
式(I)化合物 低剂量组 T2.5	10	2.5				
式(I)化合物 中剂量组 T5	10	5				
式(I)化合物 高剂量组 T10	10	10				

注: 式 (I) 化合物的低、中、高剂量组均在使用的当天采用 5%葡萄糖水溶液 (D5W) 配制成需要的浓度; 万古霉素 (临床有效剂量, 折合为大鼠有效剂量为 44 mg/kg) 采用注射用无菌水配制成需要的浓度。

2. 结果分析

本实施例对万古霉素和式 (I) 化合物对 MRSAATCC43300 菌株的 MIC 值 (最小抑菌浓度) 进行了测定, 获得 MIC_{万古霉素} 为 0.5ug/mL 和 MIC_{式(I)} 为 0.032ug/mL, 即式 (I) 化合物相

较于万古霉素而言在体外具有更强的杀菌作用。通过图 2A 所示的电镜结果可知，对照感染组（溶媒组）的假体上形成大量的菌落及生物膜，式（I）化合物的低剂量组上仍可看到较多菌落形成，细菌周围覆盖较多的显微蛋白；中剂量组的显微蛋白呈网状分布，部分聚集呈束，仍有个别细菌存在；高剂量组的显微蛋白均匀分布且其中夹杂个别球菌；万古霉素处理组仍有较多细菌残留，显微蛋白呈网状分布。以上结果显示，在对于假体上定植的细菌而言，式（I）化合物的中、高剂量处理组相较于万古霉素组具有更强的抑菌及抑制生物膜生长的能力。

通过图 2B 所示的病理滑膜软组织 H&E 染色结果显示，对照感染组的滑膜表现出严重的间质细胞增生、细胞层数增多、炎性细胞浸润。而万古霉素、式（I）化合物的低、中、高剂量组处理后的滑膜炎症状呈现出不同程度的改善，其中式（I）化合物的高剂量组及万古霉素组的滑膜中炎性细胞浸润明显减轻，滑膜炎症状减退显著。

表 2 显示了经各组处理后的植入关节假体（PJI 感染主要评价部位）、骨组织（PJI 感染主要评价部位）和软组织（PJI 感染非主要评价部位）进行取样和 CFU 值（组织载菌量）的统计情况。药效实验结果表明，相对于溶媒对照组，式（I）化合物的低、中、高各剂量组均展现出良好的杀菌效果；相对于万古霉素组，式（I）化合物的低、中、高各剂量组在假体组织以及骨组织均表现出更优的杀菌效果，式（I）化合物的中、高剂量组在软组织表现出相当的杀菌效果。

表 2 假体 CFU 计数结果

组别	菌株	假体的组织载菌量	骨组织组织载菌量	软组织组织载菌量
		(CFU)	(CFU)	(CFU)
C7	<i>S. aureus</i> ATCC43300 2×10 ⁷ CFU/mL	7.90±2.05×10 ⁵	1.35±0.69×10 ⁶	1.27±0.49×10 ⁶
Con		1.14±0.49×10 ⁶	1.75±0.88×10 ⁶	1.32±0.84×10 ⁶
T2.5		550±207 ***	7083±6280 ***	9717±1387***
T5		0 ***	1383±1068***	5433±3194***
T10		0 ***	2400±1655***	1517±1011***
Van		1783±1136 ***	11733±8583***	1050±1174***

注：***与对照组（Con）比，p<0.001，具极显著性差异；采用 one-way ANOVA 分析方法。

总结：本实施例使用 *S. aureus* ATCC43300 构建稳定的大鼠假体关节感染模型，评估式(I)化合物的注射液在关节内的抗菌活性。结果显示，式（I）化合物的关节腔给药能有效地降低

大鼠关节内组织载菌量，呈现出剂量依赖性的杀菌活性，相较于万古霉素治疗组而言，其中、高剂量组表现出更强的杀菌能力。

实施例 3

本申请治疗方法用于雌雄比格犬的药代动力学分析

本实施例采用雌雄比格犬动物模型试验来评价单次膝关节腔注射式（I）化合物后的药代动力学行为。共选取 6 只（雌雄各 3 只）比格犬用于本试验，试验动物单次左侧关节腔注射给药 3 mg/kg 的式（I）化合物，右侧关节腔注射给予 0.1 mL/kg 的溶媒（5%葡萄糖注射溶液）。试验动物分别于给药前（0 小时）和给药后 0.25（15 分钟）、3、9、12、24、36、48 和 72 小时采集血浆样品，于给药后 12、36 以及 60 小时采集左侧膝关节液样品。应用高效液相色谱-串联质谱（LC-MS/MS）方法测定血浆和关节液样本中式（I）化合物的浓度。

表 3 雌雄比格犬单次关节腔注射给药的药代动力学参数

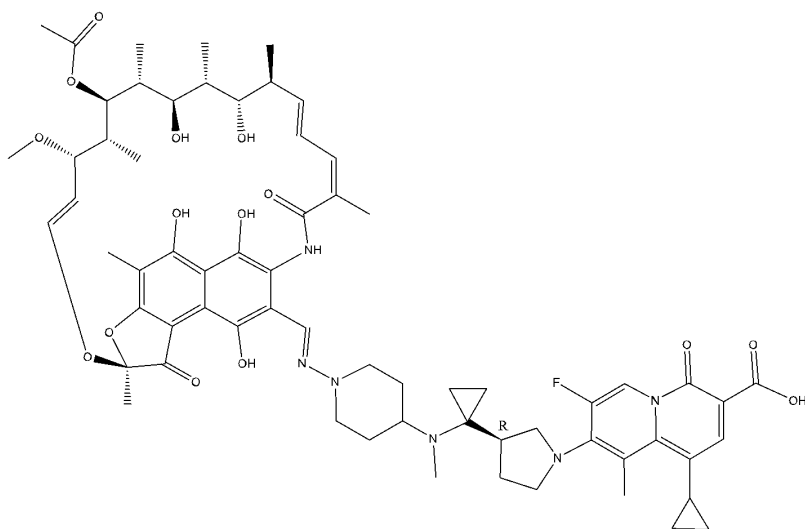
给药途径	关节腔注射	
给药剂量（mg/kg）	3	
基质	血浆	关节液
药代动力学参数	均值	均值
C _{max} (ng/mL)	736	77400
T _{max} (h)	24.0	12.0
T _{1/2} (h)	12.0	6.81
AUC _{0-last} (ng·h/mL)	20800	1000000
AUC 比值	N/A	46.1

注：（1）C_{max}：达峰浓度，T_{max}：达峰时间，T_{1/2}：消除半衰期，AUC：药物系统暴露量，即血浆浓度-时间曲线下面积，AUC_{0-last}：从 0 时间到最后一个可定量时间点的血浆浓度-时间曲线下面积；（2）AUC 比值 = 关节液 AUC_{0-last}/血浆 AUC_{0-last}，N/A：不适用。

根据表 3 显示的试验结果，在对比格犬关节腔进行前述注射方案后，血浆和关节液中式（I）化合物的达峰浓度（C_{max}）分别为 736±247ng/mL 和 77400±81900 ng/mL，远远高于其针对金黄色葡萄球菌（15 ng/mL）和表皮葡萄球菌（8 ng/mL）的 MIC₉₀ 值。在关节液中的浓度远远高于其针对金黄色葡萄球菌和表皮癣菌的生物膜杀菌活性 MBBC₉₀ 值（2000 ng/mL 和 250 ng/mL）。并且在血浆和关节液中均具有较高的暴露量，AUC_{0-last} 的值分别为 20800±7150 ng·h/mL 和 1000000±1050000 ng·h/mL，关节液与血浆的 AUC_{0-last} 比值为 46.1，说明药物能集中地分布在关节滑液中，预期会降低较高的全身暴露导致的临床副作用。

权 利 要 求 书

1. 预防或治疗关节假体周围感染 (PJI)、或者使所述 PJI 相关病症减轻的方法, 所述方法包括向有需要的患者的关节腔施用治疗剂, 所述治疗剂包含式 (I) 所示的化合物和/或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、代谢产物或氘代物,



2. 根据权利要求 1 所述的方法, 所述方法包括以任选自下列所述的给药频率向所述有需要的患者的关节腔施用所述治疗剂: 每天 1 次、每 2 天 1 次、每 3 天 1 次、每 4 天 1 次、每 5 天 1 次、每 6 天 1 次和每 7 天 1 次。
3. 根据权利要求 1-2 中任一项所述的方法, 所述方法包括持续 1 天至持续约 6 个月向所述有需要的患者的关节腔施用所述治疗剂, 其中所述持续的 1 天至持续的约 6 个月内, 所述治疗剂的给药频率保持相同或者发生改变。
4. 根据权利要求 1-3 中任一项所述的方法, 所述治疗剂在单次施用中包含约 10mg 至约 300mg 式 (I) 所示的化合物和/或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、代谢产物或氘代物。
5. 根据权利要求 1-4 中任一项所述的方法, 所述治疗剂还包含选自其他药物、药学上可接受的载体、溶剂和缓冲液的其他组分。
6. 根据权利要求 5 所述的方法, 所述其他组分与所述式 (I) 化合物和/或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、代谢产物或氘代物彼此不混合。
7. 根据权利要求 5 所述的方法, 所述其他组分的一种或一种以上与所述式 (I) 化合物和/或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、代谢产物或氘代物相互混合。
8. 根据权利要求 1-7 中任一项所述的方法, 所述方法还包括向所述有需要的患者施用有效量

的其他治疗剂。

9. 根据权利要求 1-8 中任一项所述的方法，所述关节假体周围感染（PJI）由革兰氏阳性菌感染引起。
10. 根据权利要求 1-9 中任一项所述的方法，所述关节假体周围感染（PJI）由金黄色葡萄球菌感染和/或凝固酶阴性葡萄球菌感染引起。
11. 根据权利要求 1-10 中任一项所述的方法，所述关节假体周围感染（PJI）包含早期 PJI、急性血源性 PJI 和慢性 PJI。
12. 根据权利要求 1-11 中任一项所述的方法，所述关节假体周围感染（PJI）为所述有需要的患者在接受关节假体置换手术后约 3 个月内出现的早期 PJI 或所述手术后约 4 周内出现的急性血源性 PJI。
13. 根据权利要求 1-12 中任一项所述的方法，所述有需要的患者包含尚未发生所述关节假体周围感染（PJI）但存在发生所述 PJI 风险的对象。
14. 根据权利要求 13 所述的方法，所述方法包括持续 1 天至持续 14 天向所述对象的关节腔施用所述治疗剂。
15. 根据权利要求 14 所述的方法，所述持续 1 天至持续 14 天的第 1 天为所述对象接受关节假体置换手术的当天。