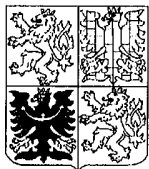


PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **24.09.1999**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **25.09.1998 24.03.1999**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1998/101828 1999/125750**

(33) Země priority: **US US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **11.07.2001**
(Věstník č. 7/2001)

(86) PCT číslo: **PCT/US99/22366**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO00/18419**

(21) Číslo dokumentu:

2001 - 1014

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

A 61 K 38/00

A 61 P 31/04

(71) Přihlašovatel:

**CUBIST PHARMACEUTICALS, INC., Cambridge,
MA, US;**

(72) Původce:

**Oleson Frederick B. Jr., Concord, MA, US;
Tally Francis P., Lincoln, MA, US;**

(74) Zástupce:

Hakr Eduard Ing., Přístavní 24, Praha 7, 17000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Farmaceutické přípravky obsahující
lipoproteinová antibiotika**

(57) Anotace:

Předložené řešení poskytuje farmaceutický přípravek, který umožňuje podávat terapeuticky účinné množství daptomycinu a přitom minimalizovat jeho toxicitu pro kosterní svalstvo. Přípravek umožňuje podávat daptomycin v dávkovém intervalu 24 hodin nebo delším. delší dávkový interval minimalizuje svalovou toxicitu a umožňuje vyšší vrcholovou koncentraci daptomycinu, které souvisí s účinností daptomycinu. Řešení dále poskytuje farmaceutický přípravek, který umožňuje podávat terapeuticky účinné množství lipopeptidového antibiotika jiného než daptomycinu a přitom minimalizovat jeho toxicitu pro kosterní svalstvo. Řešení také poskytuje farmaceutický přípravek, který umožňuje podávat terapeuticky účinné množství kombinace quinupristin/dalfopristin a přitom minimalizovat její toxicitu pro kosterní svalstvo.

20.03.01

PV 2001-1014

21919

179 262/HK

- 1 -

Farmaceutické přípravky obsahující lipoproteinová antibiotika

Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká přípravků obsahujících lipoproteinová antibiotika, jako je např. daptomycin, se silným baktericidním účinkem na gram-pozitivní bakterie, přičemž tyto přípravky umožňují zlepšené podávání antibiotika. Vynález se také týká přípravků obsahujících quinopristin/dalfopristin, se silným baktericidním účinkem na gram-pozitivní bakterie včetně kmenů rezistentních k antibiotikům, přičemž tyto přípravky umožňují zlepšené podávání antibiotika.

Dosavadní stav techniky

Rychlý nárůst výskytu infekcí způsobených gram-pozitivními bakteriemi, včetně rezistentních bakterií, vedl k obnovenému zájmu o vývoj nových tříd antibiotik. Jednou takovou třídou jsou lipopetidová antibiotika, ke kterým patří např. daptomycin. Daptomycin má *in vitro* silný baktericidní účinek proti klinicky významným gram-pozitivním bakteriím, které způsobují vážná a život ohrožující onemocnění. K těmto bakteriím patří rezistentní patogeny, jako jsou např. enterokoky rezistentní k vancomycinu (VRE), *Staphylococcus aureus* rezistentní k methicillinu (MRSA), *Staphylococcus aureus* středně citlivý ke glykopeptidu (GISA) *Staphylococcus aureus* (GISA), stafylokoky negativní na koagulázu (CNS) a *Streptococcus pneumoniae* rezistentní k penicilinu (PRSP), u kterých je jen velmi málo možností léčení (viz např. Tally et al., 1999, Exp. Opin. Invest. Drugs 8: 1223-1238, dále jen zkráceně "Tally"). Daptomycin má

rychlý, na koncentraci nezávislý, antibakteriální účinek a relativně dlouhodobý post-antibiotický účinek *in vivo*, který je závislý na koncentraci.

Daptomycin byl podrobně popsán v článku Baltz et al. v publikaci *Biotechnology of Antibiotics*, 2nd Ed., W.R. Strohl (ed.), Marcel Dekker, Inc., New York 1997, str. 415-435 (dále jen "Baltz"). Daptomycin je cyklické lipopeptidové antibiotikum, které lze připravit fermentací *Streptomyces roseosporus*. Obsahuje dekanoylový postranní řetězec navázaný na N-koncový tryptofan cyklického peptidu obsahujícího 13 aminokyselin (viz Baltz, obr. 1a). V současnosti byly vyvinuty přípravky pro intravenózní nebo perorální podávání obsahující daptomycin pro léčení závažných infekcí způsobených bakteriemi včetně *Staphylococcus aureus* rezistentní k methicilinu (MRSA) a enterokoků rezistentních k vancomycinu (VRE), aniž by však tento výčet byl omezující.

Mechanismus působení daptomycinu se liší od mechanismu působení ostatních tříd antibiotik, které zahrnují β -laktamy, aminoglykosidy, glykopeptidy a makrolidy. Má se za to, bez ohledu na konkrétní teorie, že daptomycin usmrcuje gram-pozitivní bakterie narušením několika různých funkcí buněčné membrány, přičemž sám neproniká do cytoplasmy. Antibakteriální účinek daptomycinu zahrnuje inhibici syntézy peptidoglykanu, inhibici syntézy lipoteichoové kyseliny a disipaci membránového potenciálu bakteriální membrány (viz Baltz, výše).

Účinnost a bezpečnost daptomycinu byla testována v preklinických studiích a klinických studiích fáze I a fáze II. Daptomycin byl dobře snášen dobrovolníky při intravenózním podávání dávky 1 nebo 2 mg/kg jedenkrát za 24 hodin (viz Baltz a práce v této publikaci citované). Kromě toho jednotlivá dávka byla dobře snášena v rozmezí 0,5 až 6 mg/kg (viz Baltz, Evropský patent č. 386 951, Eli Lilly and Co., Woodworth et al., 1992, *Antimicrob. Agents*

Chemother. 36: 318-25). Jednotlivá dávka byla také dobře snášena, když byl daptomycin podáván společně s jiným antibiotikem, tobramycinem (viz také Woodworth et al., 1994, J. Antimicrob. Chemother. 33: 655-59). Avšak opakované podávání dávky 3 mg/kg každých 12 hodin způsobovalo občasné nežádoucí účinky (viz Baltz). Dočasná svalová ochablost a bolest svalů byly pozorovány u dvou z pěti pacientů, kteří byly léčení dávkou daptomycinu 4 mg/kg každých 12 hodin po dobu 6 až 11 dnů (viz Tally). U dvou pacientů, kteří pocitovali svalovou ochablost a bolest, byla pozorována zvýšená hladina kreatinfosfokinázy (CPK) jeden až dva dny před svalovou ochablostí. Léčení bylo přerušeno tři až čtyři dny po tom, co bylo pozorováno počáteční zvýšení CPK. Jeden až dva dny po přerušení podávání daptomycinu hladina CPK dosáhla vrcholu přesahujícího 10 000 U/l u jednoho pacienta a 20 812 U/l u druhého pacienta (viz Tally). Na základě těchto studií a zdůvodnění, že proti mnoha druhům bakteriálních infekcí by byly potřebné ještě vyšší dávky daptomycinu, byly klinické studie daptomycinu přerušeny.

Ve výše uvedených klinických studiích a v sérii toxikologických studií na zvířatech bylo zjištěno, že kosterní svalstvo je primární cílovou tkání toxického účinku daptomycinu. Opakované denní intravenózní podávání vysokých dávek daptomycinu v toxikologické studii na potkanech a psech (75mg/kg/den u potkanů a 40 mg/kg/den u psů) způsobilo mírnou myopatii kosterního svalstva (viz Tally). Bylo také zjištěno, že zvýšení hladiny CPK je citlivým indikátorem myopatie, a tudíž se může využít k měření účinků daptomycinu na svalovou tkáň (viz Tally).

Ačkoliv nízké dávky daptomycinu nejsou toxické pro svalovou tkáň a jsou účinné při léčení mnohých infekcí způsobených gram-pozitivními baktériemi, některé druhy těchto infekcí, jako např. hluboké infekce nebo infekce způsobené bakteriálními kmeny rezistentními k antibiotikům, vyžadují

pro účinné léčení vyšší dávky daptomycinu. Tak např. některé kmeny bakterií rezistentní k vancomycinu vykazují minimální inhibující koncentraci (MIC) daptomycinu dvakrát až čtyřikrát vyšší než většina kmenů citlivých k vancomycinu. Tudiž existuje potřeba vyvinout takový přípravek, který umožní podávat účinné množství daptomycinu a přitom minimalizovat vedlejší nežádoucí účinky na kosterní svalstvo.

Kombinace streptograminových antibiotik, která nejsou lipopeptidové povahy, quinupristin/dalfopristin vykazuje také účinky proti gram-pozitivním organismům včetně bakterií rezistentních k antibiotikům jako je např. *Staphylococcus aureus* rezistentní k methicilinu, *S. aureus* středně citlivý ke glykopeptidu a ke glykopeptidu rezistentní *Enterococcus faecium* (Rubinstein et al., 1999, J. Antimicrob. Chemother. 44, Topic A, 37-46, dále jen zkráceně citován jako "Rubinstein"). Bylo ukázáno, že kombinace antibiotik quinupristin/dalfopristin byla účinná při léčení nosokomiální pneumonie, ve studiích využití v pohotovostní medicíně, při komplikovaných infekcích kůže a infekci a bakterémii kožních struktur (viz Rubinstein). V publikaci Bernard et al. (1994, Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 13: 768-771) a mezinárodní patentové přihlášce WO98/22107 bylo popsáno podávání kombinace quinupristin/dalfopristin v klinických studiích. Přibližně u 13 % pacientů léčených dávkou 7,5 mg/kg quinupristin/dalfopristin každých 8 až 12 hodin se projevila arthralgie nebo myalgie včetně bolesti svalů a přibližně u 5 % pacientů byla zjištěna zvýšená hladina CPK (Rubinstein). Tudiž se zdá, že u kombinace quinupristin/dalfopristin se také projevuje toxicita pro svalstvo.

Aminoglykosidy, které představují jinou třídu antibiotik, jsou také ve velkých dávkách toxické. Aby se jejich toxicita snížila, byly podávány ve velkých dávkách v delších intervalech spíše než v malých dávkách v kratších

intervalech (Barclay et al., 1994, Clin. Pharmacokinet. 27:32-48). Avšak aminoglykosidy se liší od daptomycinu v mnoha směrech, specificky např. v tom, že místa působení toxicity jsou odlišná. Aminoglykosidy jsou toxické pro ledviny a centrální nervový systém, zatímco cytotoxickým působením daptomycinu je zasaženo kosterní svalstvo. Mechanismy toxického působení aminoglykosidů a daptomycinu jsou tudíž odlišné. Kromě toho jsou aminoglykosidy strukturně odlišné od daptomycinu, působí pouze proti gram-negativním bakteriím, mají odlišný mechanismus antibakteriálního účinku a vykazují také odlišný mechanismus rezistence. Takže z možnosti, že méně časté podávání aminoglykosidů vede k nižší toxicitě pro pacienta, nelze předvídat, že totéž bude platit pro daptomycin.

Podstata vynálezu

Předkládaný vynález řeší problém toxicity vysokých dávek lipopeptidových antibiotik, jako je např. daptomycin a quinupristin/dalfopristin, pro kosterní svalstvo. Vynález poskytuje farmaceutické přípravky umožňující podávání antibiotika, které minimalizují svalovou toxicitu a současně zachovávají dostatečnou účinnost antibiotika.

Přípravek podle vynálezu je podáván méně často v dávkách obsahujících větší koncentraci antibiotika. Tento dávkový režim je jednak bezpečnější a také účinnější než častější podávání dávek s nižší koncentrací. Takže např. daptomycin se podle vynálezu podává pacientovi, který takovou léčbu potřebuje, v takových intervalech, že je minimalizován toxický účinek na kosterní svalstvo. V jiném provedení vynálezu se antibiotikum odlišné od daptomycinu, např. derivát daptomycinu A54145 nebo jeho derivát, podává pacientovi, který takovou léčbu potřebuje, v takových

intervalech, že je minimalizován toxický účinek na kosterní svalstvo. V ještě dalším provedení se podává quinupristin/dalfopristin pacientovi, který takovou léčbu potřebuje, v takových intervalech, že je minimalizován toxický účinek na kosterní svalstvo.

Přípravky podle vynálezu umožňují podávat vysoké dávky antibiotika, které toxicky působí na kosterní svalstvo, v intervalech jedenkrát za 24 hodin až jedenkrát za týden. Např. daptomycin je podáván v dávce 3 až 75 mg/kg jedenkrát za 24 hodin až jedenkrát za týden. Jiné provedení dovoluje podávat quinupristin/dalfopristin v dávce 7,5 až 75 mg/kg v intervalech jedenkrát za 24 hodin až jedenkrát za týden.

Popis obrázků

Obr. 1. Hladina kreatinfosfokinázy (CPK) v séru psů ve studii A (horní panel) a B (dolní panel). Hladiny CPK v séru byly měřeny dvě hodiny po podání dávky daptomycinu a sloužily jako kritérium svalové toxicity.

Obr. 2. Ustálená koncentrace daptomycinu 18. den po podání dávky měřená pomocí HPLC v plazmě psů ve studii A (horní panel) a B (dolní panel).

Obr. 3. Závislost mezi různými dávkovými intervaly pro daptomycin a toxicitou pro kosterní svalstvo (vyjádřenou jako hladina CPK) a účinností dávek (vyjádřenou jako podíl vrcholové koncentrace daptomycinu v séru, C_{max} , a minimální inhibující koncentrace daptomycinu, MIC).

Byly provedeny dvě studie na psech s cílem zkoumat potenciální vliv dělení dávek na toxicitu, kdy byly

srovnávány účinky opakovaného intravenózního podávání jedenkrát denně (q24h) s podáváním každých 8 hodin (q8h). Tyto studie byly prováděny na psech, neboť studie na tomto biologickém druhu mají nejvyšší prediktivní hodnotu pro klinické účinky. Cílem studií bylo vyhodnotit vztah mezi farmakokinetikou, zahrnující C_{max} a AUC_{24h} , a toxicitou pro kosterní svalstvo, aby bylo možné stanovit optimální dávkový režim, který by minimalizoval toxicitu pro kosterní svalstvo.

Ve studii A se zkoumalo, zda toxicita daptomycinu pro kosterní svalstvo souvisí s vrcholovou koncentrací daptomycinu, která se objevuje v krevním oběhu po podání (C_{max}) nebo s celkovou koncentrací daptomycinu v krvi po 24 hodin (AUC_{24h}). Ve studii A byla denní dávka dmu rozdělena do několika dávek podaných v průběhu dne, aby se snížila C_{max} (viz příklady 1 a obr. 2, horní panel).

Ve studii B se zkoumalo, zda existuje prahová koncentrace v plazmě pro toxicitu daptomycinu pro kosterní svalstvo. Podle této hypotézy, podání dávky bez pozorovatelného účinku za 24 hodin ($NOEL_{q24h}$) několikrát za den tak, aby hladina daptomycinu zůstala pod určitou prahovou hladinou toxicity, nebude spojeno s toxickým účinkem na kosterní svalstvo (příklad 2).

Překvapivě bylo zjištěno, že svalová toxicita nebyla primárně spojena s C_{max} . Tak např. jak hladiny kreatinfosofokinázy (CPK) tak i výskyt mikroskopické myopatie pozorované při dávce 25 mg/kg podávané každých 8 hodin (q8h) byly větší než při dávce 75 mg/kg podávané jednou za 24 hodin (q24h), i přesto že C_{max} byla nižší 25 mg/kg(q8h) (viz příklad 1, tabulka 2). Naproti tomu velké zvýšení vrcholové hodnoty CPK bylo pozorováno, když se dávkový interval měnil z q24h na q8h jak při 5 mg/kg tak i při 25 mg/kg, i když C_{max} byly srovnatelné pro každou dávku při q24h a q8h (viz příklad 1, tabulka 2 a příklad 2, tabulka 4). Toxicita také nesouvisela s AUC_{24h} , neboť toxicita pozorovaná při 25 kg/mg q8h byla

vyšší než při 75mg/kg q24h při přibližně shodné AUC.

Výsledky studií A a B vedly k předpokladu, že farmakokinetické parametry definující toxicitu daptomycinu pro kosterní svalstvo u psů nesouvisejí s C_{max} . Navíc se zdá, že toxicita nesouvisí s AUC nebo se skutečnou toxickou koncentrací v plazmě, ale zřejmě souvisí s dávkovým intervalem daptomycinu. Bez ohledu na konkrétní teorie se zdá, že účinek na kosterní svalstvo souvisí s délkou období, kdy je koncentrace daptomycinu v plazmě nízká, a které je tudíž využito pro nápravu subklinických poškození myofibrilů. Tudíž z údajů vyplývá, že klíčovým faktorem určujícím svalovou toxicitu je interval mezi dávkami a nikoliv jen velikost dávky. A dále, jelikož bylo zjištěno, že C_{max} a/nebo AUC jsou hlavní farmakokinetické parametry související s vymizením infekce (J. Leggett et al., Abstract No. 154, page 123, Program and Abstracts of the 27th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, American Society for Microbiology, Washington, D.C., 1987; A. Louie et al., Abstract No. 1769, N. Safdar et al., Abstract No. 1770, Program and Abstracts of the 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, American Society for Microbiology, San Francisco, CA, September 26-29, 1999), farmakologický účinek daptomycinu je optimalizován podáváním jedné dávky denně. Tyto výsledky také vedly k předpokladu, že dávka jednou denně minimalizuje svalovou toxicitu daptomycinu, přičemž maximalizuje antimikrobiální účinnost (obr. 3).

Výše zmíněná pozorování jsou ještě podepřena výsledky z klinických studií. Studie ukázaly, že daptomycin podávaný v dávkových režimech 4 mg/kg q24h, 6 mg/kg q24h nebo v počáteční dávce 6 mg/kg a následných dávkách 3 mg/kg při q12h nevedly ke zvýšení hladiny CPK související s podáváním daptomycinu ani ke svalové ochablosti nebo bolestem u žádného z pacientů (obr. 4). Podle předpokladu C_{max} byla vyšší

(86,8 $\mu\text{g/ml}$) při dávkovém režimu 6 mg/kg q24h než při dávkovém režimu 4 mg/kg q12h (69,2 $\mu\text{g/ml}$). U žádného z devíti pacientů testovaných dávkovým režimem, který měl vést k vyšší C_{max} , se neprojevily nežádoucí účinky na kosterní svalstvo (tabulka 5), zatímco u dvou z pěti pacientů testovaných na dávkovém režimu, který měl vést k nižší C_{max} , se projevily nežádoucí účinky na kosterní svalstvo (Tally). Takže výsledky z příkladu 3 ukazují, že C_{max} není příčinou toxicity pro kosterní svalstvo u lidí, a dále ukazují, že poznatky o dávkování daptomycinu zjištěné na psech lze aplikovat na lidi.

Bez ohledu na konkrétní teorie lze výsledky pokusů vysvětlit hypotézou,, že toxický účinek na kosterní svalstvo souvisí s délkou období mezi dávkami, které je nutné pro obnovu poškození kosterního svalstva. Tak příklad 1 ukázal, že hladiny CPK byly u psů mnohem vyšší při podávání dávky 75 mg/kg/den rozdělené do třech dávek za den (25 mg/kg q8h) než když stejná dávka byla podána jednou za den (75 mg/kg q24h). Podávání jedenkrát za den ponechává mezi dávkami delší čas (při hladině v krvi, která není toxická) pro reparaci subklinických poškození svalu spojených s daptomycinem. Takže podávání daptomycinu jedenkrát denně vede k nižší toxicitě. Nová „reparační“ hypotéza je v souladu s tím, že nedochází ke zvyšování toxicity ani při prodlouženém podávání. Tak např. u potkanů a psů se toxicita nezvýšila po podávání v délce 6 měsíců ve srovnání se studií, kdy podávání trvalo jeden měsíc. Kromě toho reparační hypotéza je v souladu i s pozorováním, že hladiny CPK klesly i přes pokračující léčení daptomycinem a přítomnost regenerativních změn v kosterním svalstvu (obr. 1). Navíc jelikož že C_{max} a/nebo AUC jsou hlavní farmakokinetické parametry rozhodující o účinnosti u zvířecích modelů infekce, farmakologický účinek je optimalizován podáváním jedné dávky denně. Jelikož bezpečnost a účinnost nejsou závislé na

stejném určujícím parametru ($C_{\max}$), lze bezpečné rozpětí daptomycinu zvýšit změnou dávkového režimu.

Na základě těchto výsledků poskytuje předkládaný vynález farmaceutický přípravek, který umožňuje podávat daptomycin tak, že je, ve srovnání s dosavadním stavem, minimalizována toxicita pro kosterní svalstvo. Přípravky podle vynálezu jsou určeny pro použití v humánní i veterinární medicíně. Obecným principem vynálezu je to, že delší intervaly mezi dávkami dávají možnost podávat vyšší dávky daptomycinu.

V jednom provedení vynálezu je dávka 3 až 75 mg/kg daptomycinu. Ve výhodném provedení je dávka 6 až 25 mg/kg daptomycinu. V ještě výhodnějším provedení je v humánní medicíně dávka pro pacienty 6 až 12 mg/kg daptomycinu. K dávkám, které se mohou užít, patří např. dávka 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 16, 18, 20, 22 nebo 25 mg/kg. Ve výhodném provedení pro veterinární použití je dávka 3 až 25 mg/kg. Je také možné užít dávky odlišné, vyšší nebo nižší než uvedené, které může odborník stanovit postupem podle vynálezu.

V jednom provedení vynálezu je interval mezi dávkami 24 hodin až jeden týden. Ve výhodném provedení je daptomycin podáván v dávce jedenkrát za 24 hodin, jedenkrát za 48 hodin, jedenkrát za 72 hodin, jedenkrát za 96 hodin nebo jedenkrát za týden. Podávání v dávkách s co největším intervalem mezi dávkami, např. jedenkrát za 96 hodin nebo jedenkrát týdně, je výhodné u pacientů s poškozením ledvin nebo vyžadujících hemodialýzu. Ve výhodném provedení je interval mezi dávkami 24 až 48 hodin. V ještě výhodnějším provedení je interval mezi dávkami 24 hodin. Výhodný interval mezi dávkami pro veterinární použití mohou být kratší nebo delší než výhodné dávkové intervaly v humánní medicíně, a to v závislosti na tom, zda má daptomycin u konkrétního léčeného zvířete kratší nebo delší biologický poločas ve srovnání s člověkem.

Předkládaný vynález poskytuje také použití daptomycinu

pro výrobu léku k léčení bakteriálních infekcí, přičemž se tento lék podává pacientovi v dávkovém režimu výše popsaném. Jiné intervaly mezi dávkami, tj. kratší nebo delší než uvedené, jak v humánní tak veterinární medicíně, mohou být použity, jak určí odborník metodou podle vynálezu.

V jednom provedení vynálezu je dávka 3 až 75 mg/kg daptomycinu podávána jedenkrát za 24 hodin až jedenkrát za týden. Ve výhodném provedení je dávka daptomycinu 3 až 25 mg/kg podávána jedenkrát za 24, 48, 72 nebo 96 hodin. V ještě výhodnějším provedení je daptomycin podáván člověku v dávce 3 až 12 mg/kg jedenkrát za 24 až 48 hodin. V ještě výhodnějším provedení je daptomycin podáván v dávce 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 nebo 12 mg/kg jedenkrát za 24 hodin. Při veterinárním použití je daptomycin podáván v dávce 3 až 25 mg/kg jedenkrát za 24 hodin.

Daptomycin je v přípravku podle vynálezu podáván až do vymizení nebo snížení bakteriální infekce. V jednom provedení vynálezu je daptomycin podáván pod obu 3 dnů až 6 měsíců. Ve výhodnějším provedení je daptomycin podáván po dobu 7 až 56 dnů. V ještě výhodnějším provedení je daptomycin podáván po dobu 7 až 28 dnů. V ještě více výhodnějším provedení je daptomycin podáván po dobu 7 až 14 dnů. Pokud je to potřeba, může být daptomycin podáván kratší nebo delší dobu než bylo uvedeno.

Kromě toho i když je vynález demonstrován na příkladu daptomycinu, výsledky vynálezu lze využít i pro jiná lipopetidová antibiotika, jako je např. kombinace quinupristin/dalfopristin nebo další antibiotika působící toxicky na kosterní svalstvo. Takže vynález poskytuje obecně přípravek umožňující podávání lipopetidového antibiotika při současné minimalizaci toxicity antibiotika pro kosterní svalstvo a uchování účinnosti antibiotika pro kosterní svalstvo a uchování účinnosti antibiotika. Vynález tedy poskytuje použití lipopetidového antibiotika pro výrobu léku

k léčení bakteriální infekce, kterýžto lék se pacientovi v účinné dávce lipopetidového antibiotika s takovým intervalem mezi dávkami, že nepůsobí toxicky na kosterní svalstvo. K lipopetidovým antibiotikům patří (aniž by tento výčet byl limitující) např. daptomycin, deriváty daptomycinu, další antibiotika obsahující proteinovou doménu a lipidovou doménu jako je např. A54145 (viz Baltz, výše) nebo jeho deriváty.

Předkládaný vynález poskytuje přípravek, který obsahuje kombinaci quinupristin/dalfopristin, který minimalizuje toxicitu pro kosterní svalstvo a současně uchovává antibiotický účinek. Přípravek je bezpečný jak pro humánní tak i pro veterinární použití. Dávky a dávkový režim se ukázaly bezpečné a účinné při klinickém humánním nebo veterinárním použití. Obecným principem vynálezu je to, že delší intervaly mezi dávkami dávají možnost podávat vyšší dávky daptomycinu. V jednom provedení vynálezu je dávka quinupristin/dalfopristin 7,5 až 75 mg/kg podávána jedenkrát za 24 hodin až jedenkrát za týden. Ve výhodném provedení je dávka 7,5 až 30 mg/kg. V ještě výhodnějším provedení je v humánní medicíně dávka pro pacienty 7,5 až 20 mg/kg. Ve výhodném provedení pro veterinární použití je dávka 7,5 až 50 mg/kg. Ve výhodném provedení je dávkový interval 24, 48, 72 nebo 96 hodin. V ještě výhodnějším provedení je dávkový interval 24 hodin. Výhodný interval mezi dávkami pro veterinární použití může být kratší nebo delší než výhodné dávkové intervaly v humánní medicíně, a to v závislosti na tom, zda má quinupristin/dalfopristin u konkrétního léčeného zvířete kratší nebo delší biologický poločas ve srovnání s člověkem.

Předkládaný vynález poskytuje také použití kombinace quinupristin/dalfopristin pro výrobu léku k léčení bakteriálních infekcí, přičemž se quinupristin/dalfopristin podává pacientovi v účinné dávce v intervalech, které nevedou

ke svalové toxicitě.

Přípravek podle vynálezu umožňuje podávání daptomycinu, jiných lipopeptidových antibiotik nebo kombinace quinupristin/dalfopristin pacientovi v takovém množství, které je účinné ke snížení nebo eliminaci infekce způsobené gram-pozitivními baktériemi, přičemž snižuje, ve srovnání s podáváním daptomycinu, jiných lipopeptidových antibiotik nebo kombinace quinupristin/dalfopristin formulovaných v jiných přípravcích, toxicitu pro kosterní svalstvo. Přípravek podle vynálezu je určen pro podávání perorální, parenterální, inhalační, topické, rektální, nasální, bukalní, vaginální nebo formou implantace zásobníku, mimotělní pumpou nebo katétrem. Daptomycin, jiné lipopeptidové antibiotikum nebo kombinace quinupristin/dalfopristin se mohou také přímo injikovat do abscesu, srdeční komory nebo kloubu. Parenetrální forma podávání zahrnuje také injekce nebo infúze subkutánní, intravenózní, intramuskulární, intraartikulární, intrasynoviální, cisternální, intrathekální, intrahepatické, intrakraniální a injekce nebo infúze přímo do léze. Ve výhodném provedení je přípravek podle vynálezu podáván perorálně nebo intravenózní nebo subkutánní injekcí.

Přípravek podle vynálezu je určen k léčení pacienta s bakteriální infekcí, kdy infekce je způsobena nebo exacerbována kterýmkoliv typem gram-pozitivních bakterií. Ve výhodném provedení přípravek umožňuje podávání pacientovi daptomycinu, lipopeptidového antibiotika nebo kombinace quinupristin/dalfopristin. V jiném provedení vynálezu je infekce způsobena nebo exacerbována baktériemi vybranými ze skupiny obsahující (přičemž tento výčet není omezující): stafylokoky citlivé i rezistentní k methicillinu (např. *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus hominis*, *Staphylococcus saprophyticus* a stafylokoky negativní na koagulázu), na glykopeptidy středně citlivý *Staphylococcus*

aureus (GISA), streptokoky citlivé a rezistentní k penicilinu (např. *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus avium*, *Streptococcus bovis*, *Streptococcus lactis*, *Streptococcus sanguis*, streptokoky skupiny C a G a streptokoky *viridans*), enterokoky (včetně kmenů citlivých i rezistentních k vancomycinu jako je *Enterococcus faecalis* a *Enterococcus faecium*), *Clostridium difficile*, *Clostridium clostridiiforme*, *Clostridium innocuum*, *Clostridium perfringens*, *Clostridium ramosum*, *Haemophilus influenzae*, *Listeria monocytogenes*, *Corynebacterium jeikeium*, *Bifidobacterium* spp., *Eubacterium aerofaciens*, *Eubacterium lentum*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactococcus* spp., *Leuconostoc* spp., *Pediococcus*, *Peptostreptococcus anaerobius*, *Peptostreptococcus asaccarolyticus*, *Peptostreptococcus magnus*, *Peptostreptococcus micros*, *Peptostreptococcus prevotii*, *Peptostreptococcus productus*, *Propionibacterium acnes* a *Actinomyces* spp.

Antibakteriální účinky daptomycinu proti klasickým "rezistentním" kmenům jsou srovnatelné s účinky proti "citlivým" kmenům v pokusech *in vitro*. Kromě toho minimální inhibující koncentrace (MIC) daptomycinu pro citlivé kmeny je typicky 4 x nižší než u vancomycinu. Tudíž ve výhodném provedení je přípravek určen k léčení pacienta s bakteriální infekcí rezistentní vůči jiným antibiotikům, včetně vancomycinu. Navíc, na rozdíl od glykopeptidových antibiotik, daptomycin vykazuje rychlý, na koncentraci závislý, účinek proti gram-pozitivním organismům. Takže přípravek podle vynálezu se podává pacientovi, který potřebuje rychle působící terapii antibiotiky. Kombinace quinupristin/dalfopristin je také účinná proti rezistentním kmenům bakterií a je proto vhodná pro použití v pohotovostní medicíně.

Přípravky podle vynálezu lze užít k léčení jakýchkoliv orgánů infikovaných gram-pozitivními baktériemi. K těmto orgánům např. patří kosterní svalstvo, kůže, krevní řečiště, ledviny, srdce, plíce a kosti. Přípravky podle vynálezu lze užít k léčení obecných, společenským stykem přenosných infekcí dýchacích cest, včetně zánětu středního ucha, sinusitidy, chronické bronchitidy a pneumonie, včetně pneumonie způsobené rezistentním kmenem *Streptococcus pneumoniae* nebo *Haemophilus influenzae*. Přípravky podle vynálezu lze užít k léčení smíšených infekcí, které obsahují různé druhy gram-pozitivních baktérií a gram-negativních baktérií. K takovým infekcím patří např. břišní infekce a porodnicko-gynekologické infekce. Přípravky podle vynálezu lze užít k léčení nosokomiálních infekcí jako je pneumonie, intraabdominální sepse, infekce kůže a měkkých tkání a infekce kostí a kloubů. Přípravky podle vynálezu lze užít také k léčení endokarditidy, septické artritidy a osteomyelitidy. Ve výhodném provedení kterákoliv z výše uvedených nemocí může být léčena přípravkem podle vynálezu obsahujícím lipopeptidové antibiotikum nebo kombinaci quinupristin/dalfopristin.

Přípravek podle vynálezu může být podáván současně s podáváním jednoho nebo více antibiotik jiné než lipopeptidové povahy. Daptomycin silně váže proteiny plazmy a neprochází buněčnou membránou. Tudíž daptomycin a lipopeptidová antibiotika se stejným vlastnostmi pravděpodobně nereagují s jinými antibiotiky. Takže se dá očekávat, že daptomycin bude působit synergisticky s jedním nebo více současně podávanými antibiotiky. Kromě toho daptomycin může zlepšit profil toxicity jednoho nebo více současně podávaných antibiotik. Bylo ukázáno, že podávání daptomycinu a aminoglykosidu může zmírnit toxicitu aminoglykosidu pro ledviny. Kombinace quinupristin/dalfopristin se může také podávat formulován do

přípravku podle vynálezu společně s jinými antibiotiky. Quinupristin/dalfopristin inhibuje metabolismu některých léčiv zprostředkovaný cytochromem P450 3A4, např. midazolamu, nifedipinu, terfenadinu a cyklosporinu, takže tato léčiva se nemohou podávat současně s kombinací quinupristin/dalfopristin. Ve výhodném provedení s mohou antibiotika podávat současně, když se použije přípravek podle vynálezu. K antibiotikům (nebo třídám antibiotik), která lze podávat současně s daptomycinem nebo jiným lipopeptidovým antibiotikem, patří (aniž by výčet byl omezující) peniciliny a příbuzná léčiva, carbapenemy, cefalosporiny a příbuzná léčiva, aminoglykosidy, bacitracin, gramicidin, mupirocin, chloramfenikol, thiamfenikol, sodná sůl fusidátu, linkomycin, klindamycin, makrolidy, novobiocin, polymyxiny, rifamyciny, spektinomycin, tetracykliny, vancomycin, teicoplanin, streptograminy, agens s anti-folátovým účinkem jako např. sulfonamidy, trimethoprim a jeho kombinace, pyrimethamin, syntetická antibakteriální agens jako např. nitrofurany, methenaminmandelát a methenaminhippurát, nitroimidazole, chinolony, fluorchinolony, isoniazid, ethambutol, pyrazinamid, para-aminosalicylová kyselina (PAS), cykloserin, kapreomycin, ethionamid, prothionamid, thiacetazon a viomycin. Ve výhodném provedení k antibiotikům, která mohou být podávána současně s daptomycinem nebo jiným lipopeptidovým antibiotikem v přípravku podle vynálezu patří imipenen, amikacin, netilmicin, fosfomycin, gentamicin, ceftriaxon a teicoplanin.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Studie A: Vliv $C_{\max}$ na CPK a toxicitu pro kosterní svalstvo

Pro studium účinku $C_{\max}$ na toxicitu pro kosterní svalstvo byl psům (4 psi samci ve skupině) podáván fyziologický roztok v dávkovém režimu q8h, daptomycin v dávce 25 mg/kg v režimu q24h, daptomycin 75 mg/kg q24h a daptomycin 25 mg/kg q8h intravenózně po dobu 20 dnů. Toxicita pro kosterní svalstvo byla hodnocena podle zvýšené hladiny CPK nad normální rozpětí a hodnocením mikroskopických změn v kosterním svalstvu.

Ustálená hodnota koncentrace daptomycinu v plazmě po 18 dnech podávání byla stanovena pomocí HPLC. Hodnoty $C_{\max}$ byly přibližně shodné (2,23 x vyšší) při 25 mg/kg q8h než při 25 mg/kg q24h. Hodnoty $C_{\max}$ byly přibližně 2,8 x vyšší při 75 mg/kg q24h než při 25 mg/kg q8h (viz obr. 1 horní panel (studie A)). Hodnota AUC byla přibližně stejná (0,37 x vyšší pro 25 mg/kg q8h ve srovnání s 75 mg/kg q24h (viz tab. 2 a obr. 2, horní panel)).

Po celou dobu léčení ve studii A bylo patrné na dávce závislé zvýšení vrcholové aktivity CPK, když byla dávka zvýšena z 25 na 75 mg/kg při konstantním režimu q24h. Avšak další 4-násobné zvýšení hladiny CPK bylo pozorováno u zvířat při podávání 25 mg/kg q8h ve srovnání s podáváním 75 mg/kg q24h, i když celková denní dávka byla při obou režimech shodná. Při všech dávkových režimech hladina CPK dosáhla vrcholu přibližně 1 týden po zahájení léčení a pak i přes pokračující léčení poklesla.

Ošetřovaná zvířata byla utracena přibližně po plynutí jednoho dávkového intervalu po podání poslední dávky a svalová tkáň byla mikroskopicky vyšetřena na výskyt

myopatie (viz tabulka 1).

Tabulka 1

Místo léze*	Dávkový režim			
	fyziol. roztok q8h	25 mg/kg q24h	75 mg/kg q24h	25 mg/kg q8h
Kosterní svalstvo				
degenerace myofibril	0/24	3/24	8/24	14/24
regenerace myofibril	1/24	2/24	1/24	9/24
Bránice				
degenerace myofibril	0/4	0/4	0/4	1/4
Srdce				
degenerace myofibril	0/4	0/4	0/4	0/4

* výskyt histopatologických nálezů týkajících se svalů je uveden jako počet postižených míst dělený počtem vyšetřovaných míst. U kosterního svalstva bylo vyšetřeno šest míst u každého ze 4 psů, tedy celkem 24 míst.

Degenerace myofibril se zvýšila přibližně 2 x při režimu 25 mg/kg q8h ve srovnání se 75 mg/kg q24h. Navíc degenerace kosterní svaloviny se zvýšila pětkrát při 25 mg/kg q8h proti 25 mg/kg q24h. Degenerace kosterní svaloviny byla minimální závažnosti a korelovala s 3- až 25-násobným zvýšením CPK v séru. V této studii A nebylo pozorováno žádné poškození srdečního svalu.

Údaje zjištěné ve studii A jsou shrnuty v následující tabulce 2.

Tabulka 2

Dávkový režim	Celková denní dávka (mg/kg)	C _{max} (µg/ml)	AUC _{0-24h} (µg*h/ml)	Vrcholová CPK (U/l)	Výskyt mikroskop. myopatie ¹
fyziol. roztok q8h	0	0	0	265	0/28
25 mg/kg q24h	25	190	682	309*	3/28
75 mg/kg q24h	75	540	1840	990	8/28
25 mg/kg q8h	75	238	2526	4000	15/28

* odlehlá data vyloučena

¹ výskyt mikroskopické myopatie (poslední sloupec) je uveden jako počet postižených míst dělený počtem vyšetřovaných míst. V tomto pokusu bylo vyšetřeno sedm míst u každého ze 4 psů, tedy celkem 28 míst.

Kromě toho se zdá, že toxicita nesouvisí s parametrem AUC_{0-24h} ani s prahovou hodnotou toxicity v plazmě. Zvýšení CPK a výskyt myopatie byly vyšší při 25 mg/kg q8h než při 75 mg/kg q24h i přes nižší C_{max}. Dále došlo k 5-násobnému zvýšení toxicity vyjádřené výskytem mikroskopických myopatií a k více než 10-násobnému zvýšení hladiny CPK když byla dávka 25 mg/kg podávána 3 x denně ve srovnání s podáním jednou denně i přesto že C_{max} hladiny byly srovnatelné. Ačkoliv AUC byla pouze 0,37 x vyšší při dávkovém režimu 25 mg/kg q8h ve srovnání s 75 mg/kg q24h, aktivita CPK a výskyt myopatie vzrostly 2 až 4 x.

Účinky na kosterní svalovinu se, bez vztahu k nějaké konkrétní teorii, zdají být v souvislosti s dobou, po kterou je nízká koncentrace v plazmě a po kterou může probíhat obnova subklinických poškození myofibril. Na rozdíl od frakcionovaných dávek podání jedné dávky denně poskytuje

delší čas s minimální koncentrací v plazmě, což ponechává delší čas pro reparaci, a vede tudíž k menší toxicitě. Tak např. při dávkovém režimu 25 mg/kg q8h koncentrace v plazmě nikdy nepoklesla pod 27 $\mu\text{g/ml}$, což je v podstatě základní hladina při tomto režimu. Naproti tomu koncentrace v plazmě při režimu 75 mg/kg q24h se dostala pod tuto koncentraci na asi 12 hodin před podáním další dávky. Toto denní období minimální expozice může vysvětlit, proč režim podávání jedné dávky denně (75 mg/kg q24h je spojen s menší toxicitou než frakcionovaná dávka (25 mg/kg q8h).

Příklad 2

Studie B: Účinek prahové koncentrace v plazmě na toxicitu pro kosterní svalstvo

Pro studium účinku prahové koncentrace v plazmě na toxicitu pro kosterní svalstvo byl psům (4 psi samci ve skupině) podáván fyziologický roztok v dávkovém režimu q8h, daptomycin v dávce 5 mg/kg v režimu q24h (tj. přibližně dávka NOELq24h), a daptomycin 5 mg/kg q8h intravenózně po dobu 20 dnů.

Ustálená hodnota koncentrace daptomycinu v plazmě po 18 dnech podávání byla stanovena pomocí HPLC stejně jako v příkladu 1. Interval podávání q8h představuje 3 poločasy u psů ($t_{1/2} = 2,5$ hodiny) a měl by mít minimální důsledky pro ustálenou hodnotu C_{max} ve srovnání s režimem q24h. Hodnoty C_{max} byly přibližně shodné při 5 mg/kg q8h a při 5 mg/kg q24h (viz obr. 1, spodní panel, studie B). Avšak hodnota AUC byla přibližně 3 x vyšší (2,6 x vyšší) při 5 mg/kg q8h ve srovnání s 5 mg/kg q24h (viz tab. 4 a obr. 2, dolní panel).

Hladina CPK v séru byla určována jak bylo popsáno v příkladu 1. Nebyly pozorovány žádné změny v hladině CPK

při 5 mg/kg q24h proti kontrole s fyziologickým roztokem. Naproti tomu hladina CPK při 5 mg/kg q8h byla zvýšená ve srovnání s 5 mg/kg q24h nebo s kontrolním fyziologickým roztokem. Při režimu 5 mg/kg q8h hladina CPK dosáhla po týdnu podávání daptomycinu vrcholu 3 až 4 x vyššího než je základní hodnota a poté poklesla i přes to, že léčení pokračovalo, což bylo i podobné tomu, co bylo pozorováno ve studii A (viz obr. 1, spodní panel, studie B).

Ošetřovaná zvířata byla utrácena přibližně po plynutí jednoho dávkového intervalu po podání poslední dávky a svalová tkáň byla mikroskopicky vyšetřena na výskyt myopatie stejně jako v příkladu 1 (viz tabulka 3).

Tabulka 3

Místo léze*	Dávkový režim		
	Fyziol. roztok q8h	5 mg/kg q24h	5 mg/kg q8h
Kosterní svalstvo			
degenerace myofibril	0/24	2/24	11/24
regenerace myofibril	0/24	3/24	18/24
Bránice			
degenerace myofibril	0/4	1/4	0/4
Srdce			
degenerace myofibril	0/4	0/4	0/4

* výskyt histopatologických nálezů týkajících se svalů je uveden jako počet postižených míst dělený počtem vyšetřovaných míst. U kosterního svalstva bylo vyšetřeno šest míst u každého ze 4 psů, tedy celkem 24 míst.

Degenerace myofibril se zvýšila přibližně 4 x při 5 mg/kg q8h ve srovnání se 5 mg/kg q24h. Degenerace kosterní svaloviny byla minimální závažnosti a korelovala s nulovým až 4-násobným zvýšením hladiny CPK. Degenerace myofibril ve studii B byla mnohem menší než při vyšších dávkách použitých ve studii A. Ve studii B nebyly pozorovány žádné degenerativní účinky na srdečním svaly.

Údaje zjištěné ve studii B jsou shrnuty v následující tabulce 4.

Tabulka 4

Dávkový režim	Celková denní dávka (mg/kg)	C _{max} (µg/ml)	AUC _{0-24h} (µg·h/ml)	Vrcholová CPK (U/l)	Výskyt mikroskop. myopatie ¹
fyziol. roztok q8h	0	0	0	150	0/28
25 mg/kg q24h	5	58	180	150	3/28
25 mg/kg q8h	15	58	412	500	11/28

¹ výskyt mikroskopické myopatie (poslední sloupec) je uveden jako počet postižených míst dělený počtem vyšetřovaných míst. V tomto pokusu bylo vyšetřeno sedm míst u každého ze 4 psů, tedy celkem 28 míst.

Při dávkovém intervalu q8h je hodnota NOEL přibližně 5 mg/kg. Taková NOELq8h nevede ke změnám hladiny CPK a jen k velmi malým histopatologickým známkám toxicity pro kosterní svalstvo. Avšak tyto pokusy ukázaly, že NOELq24h nedefinuje prahovou koncentraci toxicity v plazmě, neboť podávání každých 8 hodin (tj. režim 5 mg/kg q8h) vedlo ke zjevné svalové toxicitě dle zvýšení CPK a mikroskopické myopatie, i když C_{max} byla podobná jako při režimu 5 mg/kg q24h.

Toxicita zřejmě souvisí s délkou období, kdy je koncentrace v plazmě pod určitou hodnotou. Tak např. doba, kdy byla koncentrace pod hodnotou 10 µg/ml byla 6 hodin při režimu 5 mg/kg q8h, naproti tomu byla 18 hodin při režimu 5 mg/kg q24h (viz obr. 1 dolní panel). Z těchto výsledků vyplývá, že vrcholová koncentrace daptomycinu v plazmě, která není spojena s pozorovatelnou toxicitou pro kosterní svalstvo, je závislá na frekvenci dávek.

Příklad 3

Pro studium účinku C_{max} kombinace quinupristin/dalfopristin na toxicitu pro kosterní svalstvo byl psům (4 psi samci ve skupině) podáván fyziologický roztok v dávkovém režimu q8h, quinupristin/dalfopristin v dávce 25 mg/kg v režimu q24h), quinupristin/dalfopristin 75 mg/kg q24h a quinupristin/dalfopristin 25 mg/kg q8h intravenózně po dobu 20 dnů.

Ustálená hodnota koncentrace quinupristin/dalfopristin v plazmě po 18 dnech podávání byla stanovena pomocí HPLC stejně jako v příkladu 1. Hodnoty C_{max} a AUC byly měřeny stejně jako v příkladu 1 pro 25 mg/kg q8h, 25 mg/kg q24h a 75 mg/kg q24h. Podobně hladiny CPK a výskyt svalových histopatologických nálezů byly určovány jako v příkladu 1 pro 25 mg/kg q8h, 25 mg/kg q24h a 75 mg/kg q24h. U kosterního svalstva bylo vyšetřeno 6 míst u každého ze 4 psů, čili celkem 24 míst. Když se u žádného dávkového režimu nepozoruje mikroskopická myopatie nebo zvýšená hladina CPK, je možné dávky zvýšit. Tak např. je možné stanovit C_{max} a AUC pro 50 mg/kg q8h, 50 mg/kg q24h a 150 mg/kg q24h.

Dávkový režim 25 mg/kg kombinace quinupristin/dalfopristin q8h podle očekávání vedl, při srovnání s režimem 75 mg/kg quinupristin/dalfopristin q24h,

ke zvýšené toxicitě pro svalstvo, jak ukázala zvýšená hladina CPK a/nebo vyšší výskyt mikroskopické svalové myopatie. Avšak očekává se, že hodnota C_{max} je vyšší při 75 mg/kg q24h než C_{max} při 25 mg/kg q8h, což vede k vyšší účinnosti při dávkovém režimu 75 mg/kg quinupristin/dalfopristin q24h než při režimu 25 mg/kg q8h.

Příklad 4

Pro studium otázky, zda zvětšený dávkový interval by mohl u pacientů zabránit dočasné svalové toxicitě, byl daptomycin podáván intravenózně hospitalizovaným dospělým pacientům se závažnou bakterémií způsobenou gram-pozitivními baktériemi nebo s různými infekcemi gram-pozitivním baktériemi, které byly rezistentní k vancomycinu, nebo pacientům, kteří byly refrakterní nebo u nich léčba dosavadním známým způsobem byla kontraindikována. Pacienti byli léčeni po dobu 7 až 21 dnů. Hladiny CPK v séru byly stanoveny před prvním podáním antibiotika a pak obden po prvních sedm dní léčení a pak každý den.

Výsledky ukázaly, že podávání daptomycinu 8 pacientům při dávce 4 mg/kg jednou za 24 hodin nebo 9 pacientům v dávce 6 mg/kg jednou za 24 hodin nevedlo ke zvýšení hladiny CPK v séru nad hodnotu normálního rozmezí 20 až 198 U/l) u valné většiny pacientů (viz tab. 5). Kromě toho u několika pacientů, u kterých došlo ke zvýšení hladiny CPK nad normální hodnotu, toto zvýšení nebylo v souvislosti s léčením daptomycinem. Žádný z pacientů netrpěl žádným projevem svalové bolesti nebo ochablosti a všichni pacienti byli schopni dokončit celou léčbu daptomycinem. Podobně léčení třech pacientů podáváním počáteční dávky 6 mg/kg, po které následovalo podávání dávky 3 mg/kg jedenkrát za 12 hodin, nevedlo ke zvýšení hladiny CPK nad normální hodnotu.

Tabulka 5

6 mg/kg q24h				
Paci- ent	základní hladina před podáním dávky	Rozmezí CPK ¹ pozorované v průběhu léčeni		Celkový počet pacientů s předpokládaným nežádoucím účinkem na kosterní svalstvo ² /celkový hodnocený počet
		Minimum	Maximum	
1	<18	<18	194	0/9
2	129	54	140	
3	NA	<18	56	
4	35	<18	43	
5	<18	<18	<18	
6	44	<18	44	
7	11	6	101	
8	25	8	25	
9	284	171	*1324	
4 mg/kg q24h				
1	43	33	59	0/8
2	18	18	35	
3	25	19	212	
4	44	<18	48	
5	144	<18	144	
6	23	20	36	
7	37	32	369**	
8	<18	<18	26	
6 mg/kg následováno 3 mg/kg q12h				
1	78	78	137	0/3
2	29	<18	49	
3	<18	<18	34	

¹ Normální rozmezí CPK je 20 až 192, detekovatelná hladina je 18.

² CPK vyšší než horní hranice normálu (192 U/l) a s doprovázejícími klinickými příznaky bolesti a/nebo ochablosti nebo CPK vyšší než horní hranice normálu (192 U/l) bez doprovázejících klinických příznaků bolesti a/nebo ochablosti a bez známé příčiny pro zvýšenou hladinu CPK

* Zvýšení hladiny CPK nastalo po první dávce, v průběhu pokračujícího léčení daptomycinem poklesla CPK na bazální hodnotu. Pacient byl současně léčen steroidy.

** Hodnoty se objevily po 13. dávce a v průběhu pokračujícího léčení daptomycinem poklesly na bazální hodnotu

Příklad 5

Pacientům byly podávány různé dávky daptomycinu při různých dávkových režimech. Daptomycin byl podáván intravenózně dospělým pacientům se závažnou bakterémií způsobenou gram-pozitivním baktériemi nebo s různými infekcemi gram-pozitivním baktériemi, které byly rezistentní k vancomycinu, nebo pacientům, kteří byly refrakterní nebo byla u nich léčba dosavadním známým způsobem byla kontraindikována. Pacienti byli léčení po dobu 7 až 14 dnů. Léčení bylo případně prodlouženo na 28 až 56 dnů. Různé dávky daptomycinu byly podávány v režimu jedenkrát za 24 hodin, jedenkrát za 48 hodin, jedenkrát za 72 hodin, jedenkrát za 96 hodin a jedenkrát za týden. Intervaly ležící mezi uvedenými nebo kratší mohly být také použity. Dávky, které byly použity, byly 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 16, 18, 20, 22 a 25 mg/kg. Mohou se použít i dávky ležící mezi uvedenými, nebo dávky nižší i vyšší než uvedené dávky. Účinnost léčení byla posuzována podle jednoho nebo více z následujících kritérií: eradikace nebo snížené koncentrace gram-pozitivních baktérií v plazmě, a sice těch, které byl zjištěny mikrobiologickým vyšetřením při zahájení studie, čas ve dnech do vymizení

bakteriální infekce nebo zlepšení infekce, vymizení nebo zlepšení klinických příznaků zjištěných při zahájení studie, míra přežívání po 3 až 4 týdnech po poslední dávce antibiotika. Dávka a dávkový interval jsou účinné, když je splněno alespoň jedno výše uvedené kritérium. Hladina CPK v séru byla stanovena před podáním první dávky antibiotika a pak byla určena každý druhý den v průběhu prvních sedmi dnů léčení a pak každý den. Dávka a interval jsou považovány za bezpečné, když nevedly k významnému zvýšení hladiny CPK v séru nad normální hladinu nebo když nezpůsobily bolest nebo ochablost kosterního svalstva.

Příklad 6

V tomto příkladu byly užity postupy v podstatě shodné s příkladem 5, s výjimkou toho, že místo daptomycinu byla podávána kombinace quinupristin/dalfopristin a dávky byly v rozmezí 7,5 až 30 mg/kg při režimu q24h. Dávky, který byly užity: 7,5, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28 a 30 mg/kg. Mohly se užít i dávky menší nebo větší než uvedené nebo ležící mezi uvedenými dávkami.

Všechny citované publikace a patentové přihlášky jsou formou odkazu vloženy do předkládané přihlášky, jak u nich bylo vždy specificky uvedeno. Příklady popisují z důvodu lepšího vysvětlení a pochopení některá provedení vynálezu, avšak odborníkovi je zřejmé, že vynález lze do jisté míry modifikovat v rámci předložené vynálezecké myšlenky.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Farmaceutický přípravek v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje jednotlivou dávku daptomycinu a farmaceuticky přijatelný nosič, přičemž jednotlivá dávka je 7 až 75 mg/kg a je formulována pro opakované podávání pacientovi v dávkovém intervalu jedenkrát za 24 hodin až jedenkrát za týden.
2. Farmaceutický přípravek podle nároku 1 v y z n a č u j í c í s e t í m, že dávka je podávána perorálně, subkutánně nebo intravenózně.
3. Farmaceutický přípravek podle nároku 1 v y z n a č u j í c í s e t í m, že dávka je 7 až 25 mg/kg.
4. Farmaceutický přípravek podle nároku 1 v y z n a č u j í c í s e t í m, že dávka je 7 až 12 mg/kg.
5. Farmaceutický přípravek v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje jednotlivou dávku kombinace quinupristin/dalfopristin a farmaceuticky přijatelný nosič, přičemž jednotlivá dávka je 10 až 30 mg/kg a je formulována pro opakované podávání pacientovi v dávkovém intervalu jedenkrát za 24 hodin až jedenkrát za týden.
6. Použití lipoproteinového antibiotika pro výrobu léku pro léčení bakteriální infekce u pacienta, který takové léčení potřebuje, přičemž dávka lipopeptidového antibiotika je 3 až 75 mg/kg a je opakovaně podávána v dávkovém intervalu jedenkrát za 24 hodin až jedenkrát za týden.

7. Použití podle nároku 6, kde dávkový interval je jedenkrát za 24 hodin, 48 hodin, 72 hodin nebo 96 hodin.
8. Použití podle nároku 6, kde lipopeptidové antibiotikum je vybráno ze skupiny obsahující daptomycin, derivát daptomycinu, A54145 a derivát A54145.
9. Použití podle nároku 8, kde lipopeptidové antibiotikum je daptomycin.
10. Použití podle nároku 9, kde dávka je 3 až 12 mg/kg.
11. Použití podle nároku 10, kde dávka je 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 nebo 12 mg/kg.
12. Použití podle nároku 9, kde dávka je 10 až 25 mg/kg.
13. Použití podle nároku 12, kde dávka je 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 20 nebo 25 mg/kg.
14. Použití podle nároku 7, obsahující navíc použití antibiotika odlišného od lipopeptidového antibiotika pro výrobu léku pro léčení bakteriální infekce u pacienta.
15. Použití podle nároku 14, kde lipopeptidové antibiotikum je daptomycin.
16. Použití podle nároku 14 nebo 15, kde antibiotikum je vybráno ze skupiny obsahující peniciliny a příbuzná léčiva, carbapenemy, cefalosporiny a příbuzná léčiva, aminoglykosidy, bacitracin, gramicidin, mupirocin, chloramfenikol, thiamfenikol, sodiumfusidát, lincomycin, clindamycin, makrolidy, novobiocin, polymyxiny,

rifamyciny, spektinomycin, tetracykliny, vancomycin, teicoplanin, streptograminy, anti-folátová agens jako např. sulfonamidy, trimethoprim a jeho kombinace, pyrimethamin, syntetická antibakteriální agens jako např. nitrofurany, methenaminmandelát a methenaminhippurát, nitroimidazoly, chinolony, fluorchinolony, isoniazid, ethambutol, pyrazinamid, paraaminosalicylová kyselina (PAS), cykloserin, capreomycin, ethionamid, prothionamid, thiacetazon a viomycin.

17. Použití podle nároku 14 nebo 15, kde antibiotikum je vybráno ze skupiny obsahující imipenen, amikacin, netilmicin, fosfomycin, gentamicin a teicoplanin.

18. Použití podle nároku 14 nebo 15, kde dávka je perorální, subkutánní nebo intravenózní dávka.

19. Použití daptomycinu podle nároku 9, kde dávkový interval je jedenkrát za 24 hodin.

20. Použití podle nároku 19, kde dávka je 3 až 12 mg/kg.

21. Použití podle nároku 20, kde dávka je 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 nebo 12 mg/kg.

22. Použití podle nároku 19, kde dávka je 10 až 25 mg/kg.

23. Použití podle nároku 22, kde dávka je 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 20 nebo 25 mg/kg.

24. Použití podle nároku 19, kde dávka je 25 až 75 mg/kg.

25. Použití podle nároku 14, kde dávka je 25, 50 nebo 75 mg/kg.

26. Použití podle nároku 21, kde dávka je 4 mg/kg.
27. Použití podle nároku 21, kde dávka je 6 mg/kg.
28. Použití podle nároku 21, kde dávka je 8 mg/kg.
29. Použití podle nároku 21, kde dávka je 10 mg/kg.
30. Použití podle kteréhokoliv z nároků 6, 9 nebo 19, kde dávka je perorální, subkutánní nebo intravenózní dávka.
31. Použití podle nároku 9 nebo 19, kde daptomycin je podáván po dobu 3 dnů až 6 měsíců.
32. Použití podle nároku 9 nebo 19, kde daptomycin je podáván po dobu 7 až 28 dnů.
33. Použití podle nároku 9 nebo 19, kde daptomycin je podáván po dobu 7 až 14 dnů.
34. Použití kombinace quinupristin/dalfopristin pro výrobu léku pro léčení bakteriální infekce u pacienta, který takové léčení potřebuje, přičemž dávka lipopeptidového antibiotika je 7,5 až 30 mg/kg a je opakovaně podávána v dávkovém intervalu jedenkrát za 24 hodin až jedenkrát za týden.
35. Použití podle nároku 34, kde dávkový interval je jedenkrát za 24 hodin, 48 hodin, 72 hodin nebo 96 hodin.
36. Použití podle nároku 34, kde dávka je 7,5, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28 nebo 30 mg/kg.

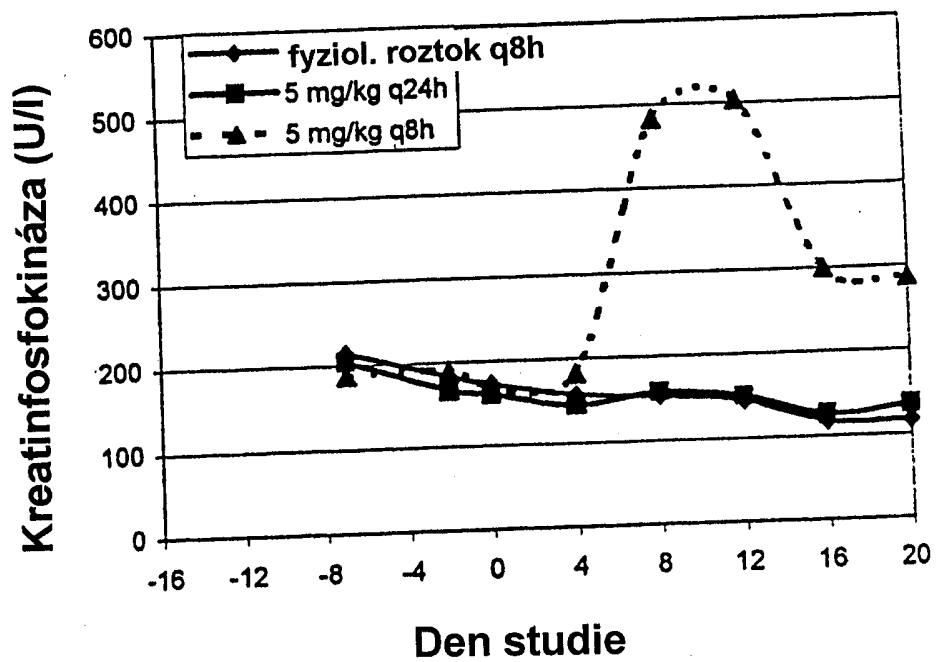
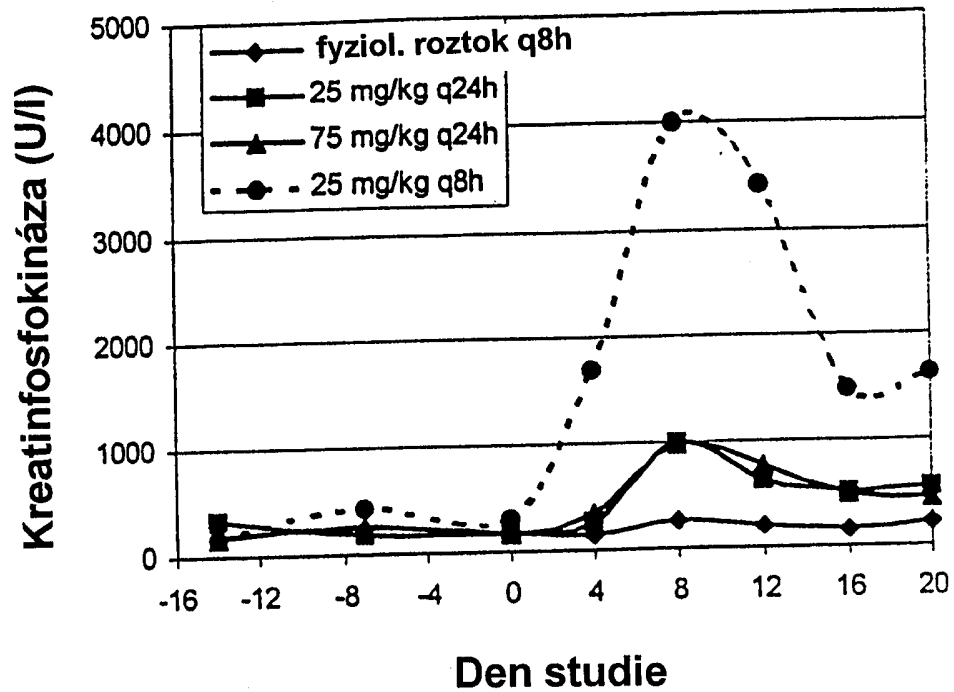
20.03.01

PV 2001-10/14

1/3

Obr. 1

21919



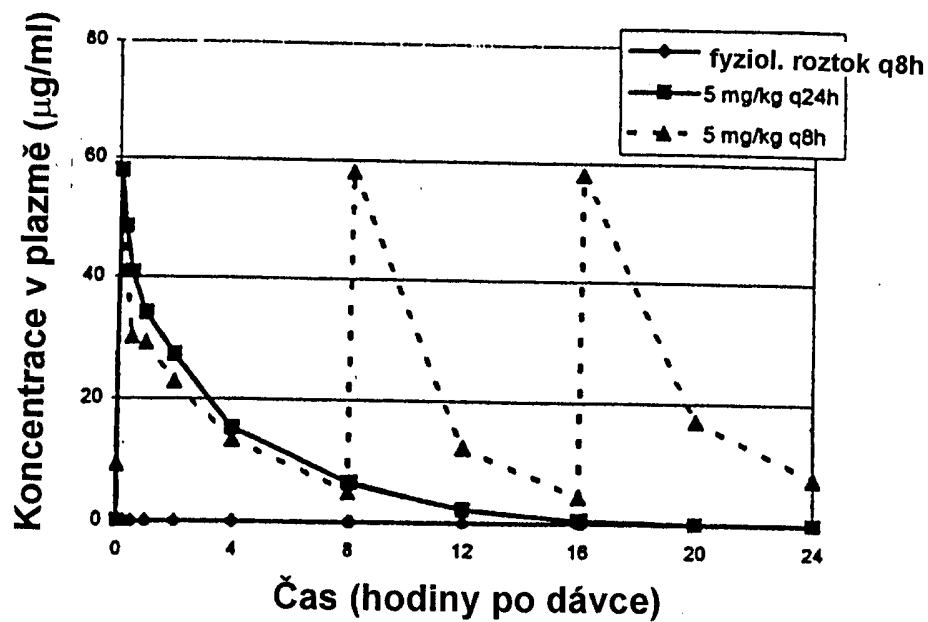
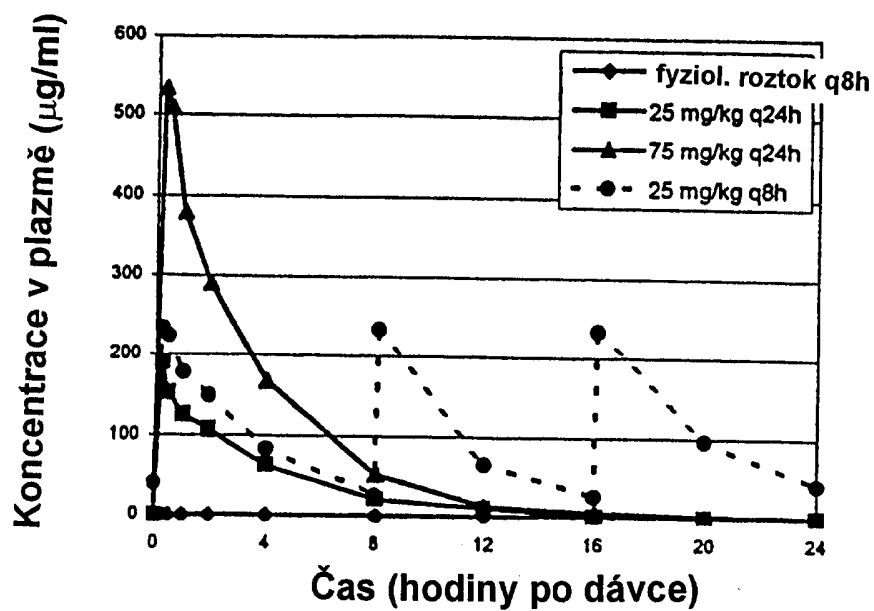
20.03.01

PV 2001-1014

Obr. 2

2/3

21919



Obr. 3

C_{max}/MIC

3/3

20.03.01

TV 2001-1014

21919

Hladina CPK

