



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 699 30 758 T2 2007.04.26

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 1 115 417 B1

(21) Deutsches Aktenzeichen: 699 30 758.9

(86) PCT-Aktenzeichen: PCT/US99/22366

(96) Europäisches Aktenzeichen: 99 949 913.0

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: WO 2000/018419

(86) PCT-Anmeldetag: 24.09.1999

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: 06.04.2000

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 18.07.2001

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: 05.04.2006

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 26.04.2007

(51) Int Cl.⁸: A61K 38/12 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

101828 P 25.09.1998 US
125750 P 24.03.1999 US

(84) Benannte Vertragsstaaten:

AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LI, LU, MC, NL, PT, SE

(73) Patentinhaber:

Cubist Pharmaceuticals, Inc., Lexington, Mass.,
US

(72) Erfinder:

OLESON, B., Frederick, Concord, MA 01742, US;
TALLY, P., Francis, Lincoln, MA 01733, US

(74) Vertreter:

Vossius & Partner, 81675 München

(54) Bezeichnung: VERWENDUNG VON DAPTO MYCIN

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelebt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung**TECHNISCHES GEBIET DER ERFINDUNG**

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft die verbesserte Verwendung von Daptomycin mit einer potenzen bakteriziden Aktivität gegen Gram-positive Bakterien einschließlich Antibiotika-resistenter Stämme.

HINTERGRUND DER ERFINDUNG

[0002] Die rasche Zunahme des Auftretens von Infektionen mit Gram-positiven Bakterien – einschließlich denjenigen, die durch resistente Bakterien verursacht werden, – hat ein erneutes Interesse an der Entwicklung neuartiger Klassen von Antibiotika ausgelöst. Eine solche Klasse sind die Lipopeptid-Antibiotika, die Daptomycin mit einschließen. Daptomycin besitzt eine potente bakterizide Wirkung *in vitro* gegen klinisch relevante Gram-positive Bakterien, die ernste und lebensbedrohende Krankheiten verursachen. Diese Bakterien umfassen resistente Pathogene, wie z. B. Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE), Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA), Glycopeptid intermediär-empfindliche *Staphylococcus aureus* (GISA), Coagulase-negative Staphylokokken (CNS) und Penicillin-resistente *Streptococcus pneumoniae* (FRSF), für die es sehr wenige therapeutische Alternativen gibt (vergleiche mit Tally et al., 1999, *Exp. Opin. Invest. Drugs* 8:1223-1238, hierin nachstehend als „Tally“ bezeichnet). Daptomycin stellt eine schnelle konzentrationsabhängige bakterizide Wirkung und eine relativ verlängerte konzentrationsabhängige post-antibiotische Wirkung *in vivo* bereit.

[0003] Daptomycin wird in Baltz in: *Biotechnology of Antibiotics*, 2. Ausgabe, Hrsg. W.R. Strohl (New York, Marcel Dekker, Inc.), 1997, S. 415-435 beschrieben, hierin nachstehend als „Baltz“ bezeichnet. Daptomycin ist ein zyklisches Lipopeptid-Antibiotikum, das durch die Fermentation von *Streptomyces roseosporus* gewonnen werden kann. Es besteht aus einer Decanoyl-Seitenkette, die mit dem N-terminalen Tryptophan eines zyklischen, 13 Aminosäuren umfassenden, sauren Peptids verknüpft ist (vergleiche mit [Fig. 1a](#), Baltz et al., vorstehend). Diese Verbindung wird derzeit sowohl in intravenösen als auch in oralen Formulierungen entwickelt, um ernsthafte Infektionen zu behandeln, die durch Bakterien verursacht wurden, einschließlich, aber nicht begrenzt auf, Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) und Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE).

[0004] Der Mechanismus der Wirkung von Daptomycin unterscheidet sich von dem anderer Antibiotikaklassen, die β -Lactame, Aminoglycoside, Glycopeptide und Macrolide umfassen. Ohne zu wünschen, an irgendeine Theorie gebunden zu sein, nimmt man von Daptomycin an, dass es Gram-positive Bakterien durch das Unterbrechen mehrerer Aspekte der Funktion der bakteriellen Plasmamembran abtötet, wobei es nicht in das Cytoplasma eindringt. Die antibakteriellen Mechanismen von Daptomycin können die Hemmung der Peptidoglycan-Synthese, die Hemmung der Lipoteichonsäure-Synthese und die Dissipation des bakteriellen Membranpotentials umfassen (vergleiche z. B. mit Baltz, vorstehend).

[0005] Die Wirksamkeit und die Sicherheit von Daptomycin wurden in nicht-klinischen Studien und in klinischen Versuchen der Phase I und der Phase II untersucht. Daptomycin wurde von menschlichen Freiwilligen gut vertragen, wenn alle 24 Stunden 1 oder 2 mg/kg intravenös verabreicht wurden. Vergleiche mit Baltz, vorstehend, und den darin zitierten Referenzen. Weiterhin wurde eine Einzeldosis von Daptomycin in einem Dosissbereich von 0,5 bis 6 mg/kg gut toleriert. Vergleiche mit Baltz, vorstehend, Europäisches Patent 386 951 an Eli Lilly und Co., und mit Woodworth et al., 1992, *Antimicrob. Agents Chemother.* 36:318-325. Eine Einzeldosis an Daptomycin wurde ebenfalls gut toleriert, wenn sie mit einem anderen Antibiotikum, Tobromycin, verabreicht wurde, vergleiche mit Woodworth et al., 1994, *J. Antimicrob. Chemother.* 33:655-659. Es wurde jedoch gezeigt, dass eine verlängerte Behandlung mit 3 mg/kg Daptomycin alle 12 Stunden gelegentlich nachteilige Wirkungen verursachte (Baltz, vorstehend). Eine vorübergehende Muskelschwäche und Schmerzen wurden bei zwei von fünf menschlichen Patienten beobachtet, die mit 4 mg/kg Daptomycin alle 12 Stunden über 6 bis 11 Tage behandelt worden waren (Tally, vorstehend). In den beiden Individuen, die unter Muskelschwäche und Schmerzen litten, hatten sich die Creatin-Phosphokinase-(CPK) Spiegel einen oder zwei Tage vor der Muskelschwäche erhöht. Die Behandlung wurde drei bis vier Tage nachdem die anfängliche Erhöhung der CPK-Spiegel beobachtet wurde, abgebrochen. Einen oder zwei Tage nach dem Abbruch der Behandlung mit Daptomycin, erreichten die CPK-Spiegel ein Maximum (Peak) von über 10.000 E/L in einem Individuum und von 20.812 E/L in dem zweiten Individuum (Tally, vorstehend). Aufgrund dieser Untersuchungen und der Überlegung, dass höhere Dosen von Daptomycin für eine Wirkung gegen viele Arten von bakteriellen Infektionen erforderlich wären, wurden die klinischen Studien mit Daptomycin abgebrochen (Baltz, vorstehend).

[0006] In den vorstehend beschriebenen klinischen Versuchen und in einer Reihe von toxikologischen Studien in Tieren wurde herausgefunden, dass der Skelettmuskel das primäre Angriffszielgewebe der Daptomycin-Toxizität darstellt. Bei toxikologischen Untersuchungen verursachte eine wiederholte tägliche intravenöse Verabreichung von hohen Dosen an Daptomycin in Ratten und in Hunden (75 mg/kg/Tag bei Ratten und 40 mg/kg/Tag bei Hunden) schwache Myopathien im Skelettmuskel (Tally, vorstehend). Es wurde auch herausgefunden, dass die Erhöhung der CPK-Spiegel ein empfindliches Maß für eine Myopathie darstellt, und daher verwendet werden kann, um die Wirkungen von Daptomycin auf das Muskelgewebe zu messen. Vergleiche mit Tally et al., vorstehend.

[0007] Obwohl niedrige Dosen von Daptomycin keine Muskel-Toxizität verursachen und bei der Behandlung von vielen Gram-positiven bakteriellen Infektionen wirksam sind, können bestimmte Arten von Gram-positiven bakteriellen Infektionen, wie z. B. tiefesitzende Infektionen oder solche, die durch bestimmte Antibiotika-resistente Bakterienstämme verursacht werden, höhere Dosen an Daptomycin für eine wirksame Behandlung erfordern. Zum Beispiel weisen bestimmte Vancomycin-resistente Bakterienstämme eine zwei- bis vierfach höhere minimal hemmende Konzentration (MIC) von Daptomycin auf, als die meisten Vancomycin-empfindlichen Stämme. Dementsprechend besteht ein großer Bedarf an der Entwicklung von Verfahren für die Verabreichung von wirksamen Mengen an Daptomycin, wodurch auch die nachteiligen Wirkungen auf den Skelettmuskel minimiert werden.

[0008] Die Streptogramin-Antibiotika-Kombination Quinupristin/Dalfopristin, die nicht zu den Lipopeptiden gehören, zeigte ebenfalls Wirkung gegen Gram-positive Organismen einschließlich Antibiotika-resistenten Bakterien, wie z. B. Methicillin-resistentem *Staphylococcus aureus*, Glycopeptid intermediär-empfindlichem *S. aureus* und Glycopeptid-resistentem *Enterococcus faecium* (Rubinstein et al., 1999, J. Antimicrob. Chemother. 44, Punkt A, 37-46, hierin nachstehend als „Rubinstein“ bezeichnet). Es wurde gezeigt, dass Quinupristin/Dalfopristin bei der Behandlung von nosokomialen Pneumonien, Notfall-Verwendungs-Studien, komplizierten Haut- und Hautstruktur-Infektionen und Bakteriämien wirksam ist (Rubinstein, vorstehend). Bernard et al., 1994, Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 13:768-771 und WO 98/22107 offenbaren die Verabreichung von Quinupristin/Dalfopristin in klinischen Studien. Etwa 13% der Patienten, die mit 7,5 mg/kg Quinupristin/Dalfopristin alle 8 oder alle 12 Stunden behandelt worden waren, litten unter Gelenksschmerzen oder unter Myalgien, die Muskelschmerzen hervorrufen, und etwa 5% der Patienten wiesen erhöhte CPK-Spiegel auf (Rubinstein, vorstehend). Daher scheint es so zu sein, dass Quinupristin/Dalfopristin ebenfalls eine Muskel-Toxizität verursacht.

[0009] Die Aminoglycoside, die eine andere Klasse von Antibiotika darstellen, sind bei hohen Dosen ebenfalls toxisch. Sie wurden eher in hohen Dosen in weniger häufigen Intervallen statt in niedrigen Dosen in häufigeren Intervallen verabreicht, um ihre Toxizität zu vermindern (Barclay et al., 1994, Clin. Pharmacokinet. 27:32-48). Aminoglycoside unterscheiden sich jedoch von Daptomycin in einer Reihe von Merkmalen, spezifisch in der Tatsache, dass die Stellen der Toxizität unterschiedlich sind. Aminoglycoside sind toxisch für die Nieren und für das zentrale Nervensystem, wohingegen der Skelettmuskel der Ort der Toxizität von Daptomycin ist. Die Mechanismen der Toxizität von Aminoglycosiden und von Daptomycin unterscheiden sich ebenfalls. Darüber hinaus sind Aminoglycoside Daptomycin strukturell unähnlich, wirken nur auf Gram-negative Bakterien, besitzen einen anderen Mechanismus der antibakteriellen Wirkung als Daptomycin und weisen unterschiedliche Resistenzmechanismen auf. Daher sagt die Möglichkeit, dass eine weniger häufige Verabreichung von Aminoglycosiden zu einer geringeren Toxizität für den Patienten führt, nicht voraus, dass das Gleiche auch für Daptomycin gilt.

ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

[0010] Die vorliegende Erfindung richtet sich an das Problem der Skelettmuskel-Toxizität bei hohen Dosen des Lipopeptid-Antibiotikums Daptomycin. Die Erfindung stellt die Verwendung des Antibiotikums in einer Weise bereit, die die Skelettmuskel-Toxizität minimiert, während gleichzeitig ein ausreichend wirksamer Spiegel aufrechterhalten wird.

[0011] Die Verwendung der Erfindung ist durch die Herstellung eines Medikaments gekennzeichnet, dass so ist, dass weniger häufig Dosen verabreicht werden, die eine höhere Konzentration des Antibiotikums enthalten. Dieses Protokoll ist sowohl sicherer als auch wirksamer als die Verabreichung häufigerer Dosen des Antibiotikums in niedrigen Konzentrationen. Daher wird Daptomycin gemäß der Erfindung an einen Patienten, der dessen Bedarf, in einem Dosierungsintervall verabreicht, das die Skelettmuskel-Toxizität minimiert.

[0012] Die Erfindung ist durch ein Arzneimittel charakterisiert, das eine hohe Dosis des Antibiotikums enthält,

welches eine Skelettmuskel-Toxizität verursacht, und zwar in einem Dosierungsintervall von 24 Stunden bis zu einmal wöchentlich. In einer Ausführungsform der Erfindung wird Daptomycin in einer Dosis von 3 bis 75 mg/kg in einem Dosierungsintervall von 24 Stunden bis zu einmal wöchentlich verabreicht. In einer anderen Ausführungsform der Erfindung wird Quinupristin/Dalfopristin in einer Dosis von 7,5 bis 75 mg/kg in einem Dosierungsintervall von 24 Stunden bis zu einmal wöchentlich verabreicht.

KURZE BESCHREIBUNG DER ZEICHNUNGEN

[0013] [Fig. 1](#). Serumspiegel der Creatin-Phosphokinase (CPK) in der Hunde-Studie A (obere Teilabbildung) und in der Hunde-Studie B (untere Teilabbildung). Die Serum-CPK-Spiegel wurden zwei Stunden nach der Dosierung von Daptomycin als Anzeichen für die Muskel-Toxizität bestimmt.

[0014] [Fig. 2](#). Plasma-Konzentrationen von Daptomycin im stationären Zustand am Tag 18 der Dosierung, wie sie mittels HPLC in der Hunde-Studie A (obere Teilabbildung) und in der Hunde-Studie B (untere Teilabbildung) bestimmt wurden.

[0015] [Fig. 3](#). Beziehung zwischen unterschiedlichen Dosierungsintervallen von Daptomycin und seiner Skelettmuskel-Toxizität (bezogen auf die CPK-Spiegel) sowie seiner Wirksamkeit (bezogen auf die maximale Serumkonzentration C_{max} über der minimal hemmenden Konzentration MIC von Daptomycin).

GENAUE BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

[0016] Um die potenziellen Wirkungen einer Aufteilung der Dosis auf die Toxizität zu untersuchen, wurden zwei Studien an Hunden durchgeführt, bei denen die Wirkungen einer wiederholten intravenösen Verabreichung einmal täglich (q24h) gegenüber alle 8 Stunden (q8h) verglichen wurden. Diese Untersuchungen wurden an Hunden durchgeführt, da diese Art am vorhersagbarsten für klinische Wirkungen ist. Das Ziel der Untersuchungen war, die Beziehung zwischen der Pharmakokinetik, einschließlich der C_{max} und der AUC_{24h} , und der Skelettmuskel-Toxizität abzuschätzen, um das optimale klinische Dosierungsprotokoll für die Minimierung des Potenzials für Skelettmuskel-Toxizität zu bestimmen.

[0017] Studie A untersuchte, ob die mit Daptomycin verbundene Skelettmuskel-Toxizität mit der maximalen Konzentration an Daptomycin in Beziehung steht, die im Blutstrom nach der Verabreichung auftritt (C_{max}), und nicht mit der Gesamtkonzentration an Daptomycin im Blutstrom innerhalb von 24 Stunden (AUC_{24h}). In Studie A wurde die tägliche Daptomycin-Dosis in mehrfache Verabreichungen pro Tag aufgeteilt, um C_{max} zu vermindern (vergleiche mit Beispiel 1 und [Fig. 2](#), obere Teilabbildung).

[0018] Studie B untersuchte, ob ein Schwellenwert der Plasmakonzentration für die mit Daptomycin verbundene Skelettmuskel-Toxizität existiert. Nach dieser Hypothese würde die Verabreichung des Dosis-Spiegels, bei dem nach 24 Stunden keine Wirkung beobachtet wird (NOELq24h), mehrmals am Tag verabreicht, so dass die Plasmaspiegel von Daptomycin unter einem nicht näher bestimmten Schwellenwert der Toxizität bleiben, und dies nicht mit einer Skelettmuskel-Toxizität verbunden wäre (Beispiel 2).

[0019] Überraschenderweise stand die Muskel-Toxizität nicht primär mit der C_{max} in Beziehung. Zum Beispiel waren sowohl die Serumspiegel der Creatin-Phosphokinase (CPK) als auch das Auftreten einer mikroskopischen Myopathie, die bei 25 mg/kg, verabreicht jeweils alle 8 Stunden (q8h), beobachtet wurden, größer als diejenigen, die bei 75 mg/kg, verabreicht einmal alle 24 Stunden (q24h), beobachtet wurden, obwohl die C_{max} bei 25 mg/kg und q8h niedriger war (Beispiel 1, Tabelle 2). Im Gegensatz dazu, wurden starke Erhöhungen des maximalen CPK-Spiegels beobachtet, wenn das Dosierungsintervall von q24h zu q8h bei einer Dosis entweder von 5 mg/kg oder von 25 mg/kg variiert wurde, obwohl die C_{max} -Spiegel für jede Dosis jeweils bei q24h oder bei q8h vergleichbar waren (Beispiel 1, Tabelle 2 und Beispiel 2, Tabelle 4). Die Toxizität schien ebenfalls nicht mit der AUC_{24h} in Beziehung zu stehen, da die bei 25 mg/kg und q8h beobachtete Toxizität größer war als bei 75 mg/kg und q24h, und dies bei annähernd der gleichen AUC.

[0020] Die Ergebnisse der Studien A und B lassen vermuten, dass der pharmakokinetische Parameter, der die mit Daptomycin assoziierte Skelettmuskel-Toxizität in Hunden definiert, nicht mit der C_{max} in Beziehung steht. Darüber hinaus schien die Toxizität nicht mit der AUC oder mit einer intrinsischen toxischen Plasmakonzentration in Beziehung zu stehen, sondern sie schien mit dem Dosierungsintervall von Daptomycin in Beziehung zu stehen. Ohne zu wünschen, an irgendeine Theorie gebunden zu sein, scheinen die Wirkungen auf den Skelettmuskel mit der Dauer der Zeit bei niedrigen Plasmakonzentrationen an Daptomycin in Beziehung zu stehen, die für die Reparatur der subklinischen Schäden an den Muskelfasern verfügbar ist. Daher lassen

die Daten vermuten, dass das Dosierungsintervall der Schlüsselfaktor für die Muskel-Toxizität darstellt, statt das Ausmaß der Dosis selbst. Weiterhin gilt, da herausgefunden wurde, dass die C_{max} und/oder die AUC die pharmakokinetischen Schlüsselparameter sind, die mit der Ausrottung der Infektion assoziiert sind (J. Leggett et al., Zusammenfassung Nr. 154, Seite 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., Zusammenfassung Nr. 1769, N. Safdar et al., Zusammenfassung Nr. 1770, Program and Abstracts of the 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, American Society for Microbiology, San Francisco, CA, 26.-29. September, 1999), die pharmakologische Aktivität von Daptomycin durch eine einmal tägliche Dosierung optimiert wird. Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass eine einmal tägliche Dosierung die Muskel-Toxizität von Daptomycin minimieren kann, während möglicherweise seine antimikrobielle Wirksamkeit optimiert wird ([Fig. 3](#)).

[0021] Diese Beobachtungen werden weiterhin durch die Ergebnisse einer klinischen Studie unterstützt. Die Studie zeigte, dass Daptomycin, verabreicht in Dosen von 4 mg/kg q24h, 6 mg/kg q24h oder in einer anfänglichen Dosis von 6 mg/kg und anschließenden Dosen von 3 mg/kg q12h, nicht zu einer Steigerung der CPK-Spiegel führte, die mit der Verabreichung von Daptomycin in Beziehung standen, und nicht zu irgendeiner Muskelschwäche oder zu Schmerzen bei irgendeinem Patienten führte (Beispiel 4). Es wird vorhergesagt, dass die C_{max} bei einem Dosierungsprotokoll von 6 mg/kg q24h höher ist (86,8 µg/mL) als bei einem Dosierungsprotokoll von 4 mg/kg q12h (69,2 µg/mL). Jedoch hatte keiner von neun Patienten, die mit dem Dosierungsprotokoll, bei dem eine höhere C_{max} vorhergesagt werden kann, getestet worden waren, mit dem Arzneimittel in Beziehung stehende nachteilige Wirkungen auf die Skelettmuskulatur (Tabelle 5), wohingegen zwei von fünf Patienten, die mit dem Dosierungsprotokoll untersucht wurden, bei dem eine niedrigere C_{max} vorhergesagt werden kann, nachteilige Wirkungen auf die Skelettmuskulatur aufwiesen (Tally, vorstehend). Daher zeigen die in Beispiel 3 vorgestellten Ergebnisse, dass die C_{max} nicht die Ursache für die Skelettmuskel-Toxizität beim Menschen ist, und zeigen weiterhin, dass die Ergebnisse, die die Dosierung von Daptomycin bei Hunden betreffen, auch beim Menschen anwendbar sind.

[0022] Ohne zu wünschen, an irgendeine Theorie gebunden zu sein, können diese Ergebnisse mit der Hypothese erklärt werden, dass die Skelettmuskel-Toxizität mit dem Zeitraum zwischen den Dosen für die Reparatur der Skelettmuskelschäden in Beziehung steht. Zum Beispiel zeigt Beispiel 1, dass die CPK-Spiegel viel höher waren, wenn den Hunden 75 mg/kg/Tag aufgeteilt in drei Dosen pro Tag verabreicht wurden (25 mg/kg q8h), als wenn die gleiche Dosis einmal pro Tag verabreicht wurde (75 mg/kg q24h). Eine einmal tägliche Verabreichung könnte einen längeren Zeitraum zwischen den Dosen (bei nicht toxischen Blutspiegeln) für die Reparatur der subklinischen Muskelschäden erlauben, die mit Daptomycin assoziiert sind. Daher führt eine einmal tägliche Dosierung zu geringerer Toxizität. Die neue Reparatur-Hypothese steht in Übereinstimmung mit dem Fehlen des Voranschreitens der Toxizität nach einer verlängerten Dauer der Dosierung. So gibt es zum Beispiel kein Voranschreiten der Toxizität bei sechsmonatigen Dosierungsstudien im Vergleich zu einmonatigen Dosierungsstudien bei Ratten und Hunden. Darüber hinaus steht die neue Reparatur-Hypothese mit Beobachtungen in Übereinstimmung, dass die CPK-Spiegel trotz einer fortgesetzten Behandlung mit Daptomycin abnehmen, sowie mit dem Vorliegen von regenerativen Veränderungen in dem Skelettmuskel ([Fig. 1](#)). Darüber hinaus wird, da die C_{max} und/oder die AUC die Schlüsseldeterminanten für die Wirksamkeit in Tier-Modellen zur Infektion sind, die pharmakologische Aktivität von Daptomycin durch eine einmal tägliche Dosierung optimiert. Weil Sicherheit und Wirksamkeit nicht von der gleichen Determinante abhängen (C_{max}), kann die Sicherheitsgrenze für Daptomycin durch die Veränderung des Dosierungsprotokolls gesteigert werden.

[0023] Aufgrund dieser Ergebnisse stellt die vorliegende Erfindung Arzneimittel mit Daptomycin bereit, die die Skelettmuskel-Toxizität im Vergleich zu früheren Verfahren für die Verabreichung von Daptomycin minimieren. Die Arzneimittel können für menschliche Patienten bei klinischen Anwendungen und bei veterinärmedizinischen Anwendungen verwendet werden. Die Dosis und das Dosierungsintervall für das Verfahren ist eines, das bei klinischen oder bei veterinärmedizinischen Anwendungen sicher und wirksam ist. Die Erfindung lehrt im Allgemeinen, dass längere Dosierungsintervalle die Verabreichung von höheren Dosen an Daptomycin bereitstellen können.

[0024] In einer Ausführungsform der vorliegenden Erfindung beträgt die Dosis 3 bis 75 mg/kg Daptomycin. In einer bevorzugten Ausführungsform beträgt die Dosis 6 bis 25 mg/kg. In einer noch stärker bevorzugten Ausführungsform beträgt die Dosis für menschliche Patienten 6 bis 12 mg/kg. Dosen, die verwendet werden können, umfassen 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 16, 18, 20, 22 oder 25 mg/kg. In einer bevorzugten Ausführungsform für veterinärmedizinische Anwendung beträgt die Dosis 3 bis 25 mg/kg. Es können auch andere Dosen, die höher oder niedriger sind oder die zwischen diesen Dosen liegen, verwendet werden, und sie können durch Fachleute unter Befolgung der Verfahren dieser Erfindung bestimmt werden.

[0025] In einer Ausführungsform der vorliegenden Erfindung beträgt das Dosierungsintervall 24 Stunden bis einmal wöchentlich. In einer bevorzugten Ausführungsform wird Daptomycin in einem Dosierungsintervall von einmal alle 24 Stunden, einmal alle 48 Stunden, einmal alle 72 Stunden, einmal alle 96 Stunden oder einmal wöchentlich verabreicht. Die Verabreichung in weniger häufigen Dosierungsintervallen, wie z. B. einmal alle 96 Stunden oder einmal wöchentlich, kann für Patienten wünschenswert sein, die eine beeinträchtigte Nierenfunktion aufweisen oder die eine Hämodialyse benötigen. In einer stärker bevorzugten Ausführungsform beträgt das Dosierungsintervall 24 bis 48 Stunden. In einer noch stärker bevorzugten Ausführungsform beträgt das Dosierungsintervall 24 Stunden. Das bevorzugte Dosierungsintervall bei veterinärmedizinischen Anwendungen kann etwas kürzer oder auch länger als die bevorzugten Dosierungsintervalle für menschliche Patienten sein, und zwar in Abhängigkeit davon, ob Daptomycin eine kürzere, beziehungsweise eine längere Halbwertszeit in einer bestimmten Tierart als im Menschen besitzt. Die vorliegende Erfindung stellt auch die Verwendung von Daptomycin für die Herstellung von Medikamenten zur Behandlung einer bakteriellen Infektion in einem Patienten mit den hierin beschriebenen Dosen und Dosierungsintervallen bereit. Andere Dosierungsintervalle, die zwischen diesen Dosierungsintervallen liegen oder kürzer als sie sind, können sowohl bei klinischen als auch bei veterinärmedizinischen Anwendungen verwendet werden, und sie können durch Fachleute unter Befolgung der Verfahren dieser Erfindung bestimmt werden.

[0026] In einer Ausführungsform der Erfindung umfasst das Arzneimittel eine Dosis von 3 bis 75 mg/kg Daptomycin einmal alle 24 Stunden bis zu einmal wöchentlich. In einer bevorzugten Ausführungsform wird Daptomycin in einer Dosis von 3 bis 25 mg/kg einmal alle 24, 48, 72 oder 96 Stunden verabreicht. In einer stärker bevorzugten Ausführungsform wird Daptomycin einem menschlichen Patienten in einer Dosis von 3 bis 12 mg/kg alle 24 bis 48 Stunden verabreicht. In einer noch stärker bevorzugten Ausführungsform wird Daptomycin in einer Dosis von 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 oder 12 mg/kg alle 24 Stunden verabreicht. Bei veterinärmedizinischen Anwendungen wird Daptomycin in einer Dosis von 3 bis 25 mg/kg alle 24 Stunden verabreicht.

[0027] Daptomycin kann gemäß dem Vorstehenden verabreicht werden, bis die bakterielle Infektion ausgerottet oder vermindert ist. In einer Ausführungsform wird Daptomycin über einen Zeitraum von 3 Tagen bis zu 6 Monaten verabreicht. In einer bevorzugten Ausführungsform wird Daptomycin für 7 bis 56 Tage verabreicht. In einer stärker bevorzugten Ausführungsform wird Daptomycin für 7 bis 28 Tage verabreicht. In einer noch stärker bevorzugten Ausführungsform wird Daptomycin für 7 bis 14 Tage verabreicht. Daptomycin kann über einen längeren oder über einen kürzeren Zeitraum verabreicht werden, wenn dies so gewünscht wird.

[0028] Die vorliegende Erfindung umfasst die Verwendung von Daptomycin für die Herstellung eines Arzneimittels in einer Menge, die zur Verminderung oder zur Eliminierung einer Infektion mit Gram-positiven Bakterien wirksam ist, und die zu einer verminderten Skelettmuskel-Toxizität im Vergleich zu anderen Verfahren der Verabreichung von Daptomycin führt. Das Antibiotikum kann oral, parenteral, durch Inhalation, topisch, rektal, nasal, buccal, vaginal oder durch ein implantiertes Reservoir, eine externe Pumpe oder einen Katheter verabreicht werden. Daptomycin kann direkt injiziert oder in einen Abszess, einen Ventrikel oder in ein Gelenk verabreicht werden. Die parenterale Verabreichung umfasst eine subcutane, intravenöse, intramuskuläre, intraartikuläre, intrasynoviale, cisternale, intrathekale, intrahepatische, intraläsionale und intracraniale Injektion oder Infusion. In einer bevorzugten Ausführungsform erfolgt die Verabreichung des Antibiotikums durch intravenöse, subcutane oder orale Verabreichung.

[0029] Die Arzneimittel, die gemäß der vorliegenden Erfindung hergestellt werden, können verwendet werden, um einen Patienten mit einer bakteriellen Infektion zu behandeln, wobei die Infektion durch irgendeine Art eines Gram-positiven Bakteriums verursacht oder verschlimmert wurde. In einer bevorzugten Ausführungsform kann die bakterielle Infektion durch Bakterien verursacht oder verschlimmert worden sein, einschließlich, aber nicht beschränkt auf Methicillin-empfindliche und Methicillin-resistente Staphylokokken (einschließlich Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis, Staphylococcus haemolyticus, Staphylococcus hominis, Staphylococcus saprophyticus und Coagulase-negative Staphylokokken), Glycopeptid intermediär-empfindliche Staphylococcus aureus (GISA), Penicillin-empfindliche und Penicillin-resistente Streptokokken (einschließlich Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes, Streptococcus agalactiae, Streptococcus avium, Streptococcus bovis, Streptococcus lactis, Streptococcus sangius und Streptokokken der Gruppe C, Streptokokken der Gruppe G und viridans-Streptokokken), Enterokokken (einschließlich Vancomycin-empfindlichen und Vancomycin-resistenten Stämmen, wie z. B. Enterococcus faecalis und 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 asaccharolyticus, Peptostreptococcus magnus, Peptostreptococcus micros, Peptostreptococcus prevo-

tti, *Peptostreptococcus productus*, *Propionibacterium acnes* und *Actinomyces* spp.

[0030] Die antibakterielle Aktivität von Daptomycin gegen klassisch „resistente“ Stämme ist bei in vitro-Experimenten mit derjenigen gegen klassisch „empfindliche“ Stämme vergleichbar. Darüber hinaus liegt der Wert für die minimale hemmende Konzentration (MIC) für Daptomycin gegen empfindliche Stämme typischerweise 4-fach niedriger als derjenige für Vancomycin. Daher wird in einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung Daptomycin gemäß den Verfahren der Erfindung einem Patienten verabreicht, der eine bakterielle Infektion aufweist, die gegenüber anderen Antibiotika resistent ist, einschließlich Vancomycin. Darüber hinaus zeigt Daptomycin, anders als Glycopeptid-Antibiotika, eine schnelle, konzentrationsabhängige bakterizide Aktivität gegen Gram-positive Organismen. Daher wird in einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung Daptomycin gemäß den Verfahren dieser Erfindung einem Patienten verabreicht, der einer rasch wirkenden Antibiotikatherapie bedarf. Quinupristin/Dalfopristin ist für die Behandlung von Antibiotika-resistenten Bakterienstämmen ebenfalls nützlich und kann bei Notfallsituationen verwendet werden.

[0031] Die Arzneimittel, die gemäß der vorliegenden Erfindung hergestellt werden, können für eine Infektion mit Gram-positiven Bakterien jedes beliebigen Organs oder Gewebes des Körpers verwendet werden. Diese Organe oder Gewebe umfassen ohne Einschränkung den Skelettmuskel, die Haut, den Blutkreislauf, Nieren, das Herz, die Lunge und Knochen. Die Arzneimittel der Erfindung können verwendet werden, um ohne Einschränkung Haut- und Weichgewebe-Infektionen, Bakteriämien und Harnwegs-Infekte zu behandeln. Die Verfahren der Erfindung können verwendet werden, um in der Öffentlichkeit erworbene respiratorische Infektionen zu behandeln, einschließlich und ohne Einschränkung Otitis media, Sinusitis, chronische Bronchitis und Pneumonie einschließlich Pneumonien, die durch Arzneistoff-resistente *Streptococcus pneumoniae* oder durch *Haemophilus influenzae* verursacht wurden.

[0032] Die Arzneimittel der Erfindung können verwendet werden, um gemischte Infektionen zu behandeln, die unterschiedliche Arten an Gram-positiven Bakterien umfassen, oder die sowohl Gram-positive als auch Gram-negative Bakterien umfassen. Diese Arten von Infektionen schließen intraabdominale Infektionen und geburtshilfliche/gynäkologische Infektionen mit ein. Die Arzneimittel der Erfindung können bei der Step-down-Therapie für Krankenhaus-Infektionen verwendet werden, einschließlich und ohne Einschränkung Pneumonien, intraabdominale Sepsis, Haut- und Weichgewebe-Infektionen und Knochen- und Gelenks-Infektionen. Die Verfahren der Erfindung können auch verwendet werden, um eine Infektion zu behandeln, einschließlich und ohne Einschränkung Endocarditis, septische Arthritis und Osteomyelitis.

[0033] Die Arzneimittel der vorliegenden Erfindung können auch verwendet werden, während gleichzeitig eines oder mehrere andere Antibiotika als Lipopeptid-Antibiotika verabreicht werden. Daptomycin weist eine hohe Plasmaprotein-Bindung auf und ist nicht in der Lage, Zellmembranen zu durchdringen. Daher ist es für Daptomycin und für andere Lipoprotein-Antibiotika, die diese Eigenschaften aufweisen, unwahrscheinlich, dass sie Wechselwirkungen mit anderen Antibiotika verursachen. Wegen diesem Profil nimmt man von Daptomycin an, dass es mit einem oder mit mehreren gleichzeitig verabreichten Antibiotika synergistisch wirkt. Darüber hinaus kann Daptomycin die Toxizitätsprofile des einen oder der mehreren gleichzeitig verabreichten Antibiotika verbessern. Es wurde gezeigt, dass die Verabreichung von Daptomycin und von einem Aminoglycosid die Nieren-Toxizität, die durch das Aminoglycosid verursacht wurde, verbessern kann. Quinupristin/Dalfopristin kann gemäß dieser Erfindung ebenfalls mit bestimmten anderen Antibiotika verabreicht werden. Quinupristin/Dalfopristin hemmt den durch Cytochrom P450 3A4 vermittelten Metabolismus bestimmter Arzneistoffe, wie z. B. Midazolam, Nifedipin, Terfenadin und Cyclosporin, daher sollten diese Arzneimittel nicht gleichzeitig mit Quinupristin/Dalfopristin verabreicht werden. In einer bevorzugten Ausführungsform kann ein Antibiotikum gleichzeitig mit dem Arzneimittel der Erfindung verabreicht werden. Antibiotika und Klassen davon, die zusammen mit Daptomycin oder mit einem anderen Lipopeptid-Antibiotikum verabreicht werden können, umfassen ohne Einschränkung Penicilline und verwandte Arzneistoffe, Carbapeneme, Cephalosporine und verwandte Arzneistoffe, Aminoglycoside, Bacitracin, Gramicidin, Mupirocin, Chloramphenicol, Thiamphenicol, Natriumfusidat, Lincomycin, Clindamycin, Macrolide, Novobiocin, Polymyxine, Rifamycine, Spectinomycin, Tetracycline, Vancomycin, Teicoplanin, Streptogramine, Anti-Folat-Mittel einschließlich Sulfonamiden, Trimethoprim und seine Kombinationen und Pyrimethamin, synthetische antibakterielle Mittel einschließlich Nirofuranen, Methenaminmandelat und Methenaminhippurat, Nitroimidazole, Chinolone, Fluorochinolone, Isoniazid, Ethambutol, Pyrazinamid, para-Aminosalicylsäure (PAS), Cycloserin, Capreomycin, Ethionamid, Prothionamid, Thiacetazon und Viomycin. In einer bevorzugten Ausführungsform umfassen die Antibiotika, die zusammen mit Daptomycin oder mit einem anderen Lipopeptid-Antibiotikum gemäß der Erfindung verabreicht werden können, ohne Einschränkung Imipenen, Amikacin, Netilmicin, Fosfomycin, Gentamicin, Ceftriaxon und Teicoplanin.

BEISPIEL 1

STUDIE A: WIRKUNG DER C_{max} AUF DIE CPK UND DIE SKELETTMUSKEL-TOXIZITÄT

[0034] Um die Wirkungen der C_{max} auf die Skelettmuskel-Toxizität zu untersuchen, wurden Hunden (4 männliche Hunde/Gruppe) Dosierungsprotokolle mit Kochsalzlösung q8h, Daptomycin 25 mg/kg q24h, Daptomycin 75 mg/kg q24h und Daptomycin 25 mg/kg q8h intravenös über 20 Tage verabreicht. Die Skelettmuskel-Toxizität wurde bei den Hunden durch Steigerungen der CPK-Spiegel über den normalen Bereich und durch mikroskopische Veränderungen in dem Skelettgewebe gemessen.

[0035] Die Steady-state-Plasmakonzentrationen von Daptomycin am Tag 18 nach der Dosierung wurden durch HPLC bestimmt. Die C_{max} -Spiegel waren annähernd gleich (1,23-fach höher) bei 25 mg/kg q8h im Vergleich zu denen bei 25 mg/kg q24h. Die C_{max} -Spiegel waren bei 75 mg/kg q24h etwa 2,8-fach höher im Vergleich zu denen bei 25 mg/kg q8h. Vergleiche mit [Fig. 1](#), obere Teilabbildung (Studie A). Die AUC war in etwa gleich (0,37-fach höher) bei 25 mg/kg q8h im Vergleich zu 75 mg/kg 24h (vergleiche mit Tabelle 2 und [Fig. 2](#), obere Teilabbildung).

[0036] Im gesamten Behandlungszeitraum der Studie A wurde eine zur Dosis proportionale Steigerung der maximalen CPK-Aktivität offenbar, wenn die Dosis von 25 auf 75 mg/kg bei einem konstanten Dosierungintervall von q24h erhöht wurde. Jedoch wurde eine zusätzliche 4-fache Steigerung der CPK-Spiegel in den Tieren beobachtet, die mit 25 mg/kg q8h dosiert worden waren, im Vergleich zu denjenigen, die mit 75 mg/kg q24h dosiert worden waren, obwohl die tägliche Gesamtdosis bei diesen beiden Protokollen die Gleiche war. Bei allen Dosierungsprotokollen erreichte die CPK nach etwa 1 Woche der Behandlung ein Maximum und nahm dann trotz weiterer Behandlung ab.

[0037] Die behandelten Tiere wurden nach etwa einem Dosierungsintervall nach der letzten Dosis getötet, und das Muskelgewebe wurde mikroskopisch auf Anzeichen einer Myopathie hin untersucht. Vergleiche mit Tabelle 1.

TABELLE 1

Dosierungsprotokoll

Stelle Läsion*	Kochsalz- lösung q8h	25 mg/kg q24h	75 mg/kg q24h	25 mg/kg q8h
Skelettmuskel Muskelfaser-Degeneration Muskelfaser-Regeneration	0/24 1/24	3/24 2/24	8/24 1/24	14/24 9/24
Diaphragma Muskelfaser-Degeneration	0/4	0/4	0/4	1/4
Herz Muskelfaser-Degeneration	0/4	0/4	0/4	0/4

* Das Auftreten von mit dem Muskel assoziierten histopathologischen Befunden wird angegeben als Anzahl von betroffenen Stellen geteilt durch die Anzahl untersuchter Stellen. Bei dem Skelettmuskel wurden 6 Stellen in jeweils 4 Hunden untersucht, was insgesamt 24 Stellen ergab.

[0038] Die Degeneration der Skelettmuskelfasern erhöhte sich annähernd zweifach bei 25 mg/kg q8h im Vergleich zu 75 mg/kg q24h. Darüber hinaus erhöhte sich die Degeneration der Skelettmuskelfasern 5-fach bei 25 mg/kg q8h im Vergleich zu 25 mg/kg q24h. Die Degeneration der Skelettmuskelfasern war von minimaler Schwere, was mit der 3- bis 25-fachen Erhöhung der Serum-CPK-Spiegel korrelierte. Es wurden mikroskopisch keine degenerativen Wirkungen auf den Herzmuskel in der Studie A beobachtet.

[0039] Die Ergebnisse der Studie A sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

TABELLE 2

Dosierungs-protokoll	Tägliche Gesamt-Dosis (mg/kg)	C_{max} (µg/mL)	AUC_{0-24h} (µg·h/mL)	CPK-Maximum (E/L)	Auftreten einer mikroskopischen Myopathie ¹
Kochsalzsg. 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

* Stark abweichende Werte wurden ausgeschlossen

¹ Das Auftreten einer mikroskopischen Myopathie (letzte Spalte) zeigt die Anzahl von Stellen, die minimal degenerative Veränderungen aufwiesen, geteilt durch die Zahl untersuchter Stellen. Bei diesem Experiment wurden 7 Stellen in jeweils 4 Hunden untersucht, was eine Gesamtzahl von 28 Stellen ergab.

[0040] Darüber hinaus schien die Toxizität nicht mit der AUC_{0-24h} oder mit einem nicht toxischen Schwellenwert der Plasmakonzentration in Beziehung zu stehen. Die Erhöhungen der CPK-Spiegel und das Auftreten einer Myopathie waren bei 25 mg/kg q8h höher als bei 75 mg/kg q24h, und dies trotz der niedrigeren C_{max} . Des Weiteren erfolgte eine 5-fache Steigerung der Toxizität, wie durch das Auftreten einer mikroskopischen Myopathie und einer mehr als 10-fachen Erhöhung der CPK-Spiegel gemessen wurde, wenn 25 mg/kg dreimal täglich im Vergleich zu einmal täglich verabreicht worden waren, und dies trotz vergleichbarer C_{max} -Spiegel. Obwohl die AUC bei einem Dosierungsprotokoll von 25 mg/kg q8h im Vergleich zu 75 mg/kg q24h nur 0,37-fach höher lag, erhöhten sich die CPK-Aktivität und das Auftreten einer Myopathie 2- bis 4-fach.

[0041] Ohne zu wünschen, an irgendeine Theorie gebunden zu sein, scheinen die Wirkungen auf den Skelettmuskel mit der Dauer des Zeitraums bei niedrigen Plasmakonzentrationen in Beziehung zu stehen, der für die Reparatur subklinischer Schäden an den Muskelfasern zu Verfügung steht. Im Vergleich zu einer Aufteilung der Dosen, führte die einmal tägliche Dosierung zu einem längeren Zeitraum bei minimalen Plasmakonzentrationen, was mehr Zeit für eine Reparatur erlaubt und daher weniger toxisch wirkt. Zum Beispiel fielen bei einem Dosierungsprotokoll von 25 mg/kg q8h die Plasmakonzentrationen niemals unter 27 µg/mL, dem durchgängigen Wert bei diesem Protokoll. Im Gegensatz dazu, lagen die Plasmakonzentrationen bei dem 75 mg/kg q24h-Protokoll für etwa 12 Stunden vor der Verabreichung der nächsten Dosis unter diesem Spiegel. Dieser tägliche Zeitraum einer minimalen Aussetzung könnte erklären, warum das Dosierungsprotokoll mit einer einmal täglichen Verabreichung (75 mg/kg q24h) mit einer geringeren Toxizität verbunden war, als bei der aufgeteilten Dosierung (25 mg/kg q8h).

BEISPIEL 2

STUDIE B: WIRKUNG DES SCHWELLENWERTS DER PLASMAKONZENTRATION AUF DIE SKELETT-MUSKEL-TOXIZITÄT

[0042] Um die Wirkungen der Schwellenwerte der Plasmakonzentration auf die Skelettmuskel-Toxizität zu untersuchen, wurden Hunden (4 männlichen Hunden/Gruppe) Dosierungsprotokolle mit Kochsalzlösung q8h, Daptomycin 5 mg/kg q24h (in etwa die NOELq24h) und Daptomycin 5 mg/kg q8h über 20 Tage intravenös verabreicht.

[0043] Wie in Beispiel 1 wurden die Steady-state-Plasmakonzentrationen von Daptomycin am Tag 18 der Dosierung durch HPLC bestimmt. Das q8h-Intervall stellt in Hunden drei Halbwertszeiten dar ($t_{1/2} = 2,5$ Stunden) und sollte eine minimale Auswirkung auf die Steady-state- C_{max} haben, im Vergleich zu dem q24h-Protokoll. Die C_{max} bei 5 mg/kg q8h und bei 5 mg/kg q24h war bei beiden Dosierungsprotokollen annähernd gleich. Vergleiche mit [Fig. 1](#), untere Teilabbildung (Studie B). Die AUC lag jedoch fast 3-fach höher (2,6-fach höher) bei 5 mg/kg q8h im Vergleich zu 5 mg/kg q24h (vergleiche mit Tabelle 4 und [Fig. 2](#), untere Teilabbildung).

[0044] Die Serum-CPK-Spiegel wurden wie in Beispiel 1 offenbart bestimmt. Es gab keine Veränderungen in den CPK-Spiegeln bei 5 mg/kg q24h im Vergleich zu der Kontrolle mit der Kochsalzlösung. Im Gegensatz dazu, waren die CPK-Spiegel bei 5 mg/kg q8h im Vergleich zu 5 mg/kg q24h oder zur Kontrolle mit der Kochsalzlösung erhöht. Bei 5 mg/kg q8h erreichten die CPK-Spiegel nach einer Woche der Behandlung mit Daptomycin ein Maximum, das drei- bis vierfach höher als die Grundlinie lag, und sanken danach ähnlich wie bei Studie A trotz fortgesetzter Behandlung ab. Vergleiche mit [Fig. 1](#), untere Teilabbildung (Studie B).

[0045] Die behandelten Tiere wurden nach etwa einem Dosierungsintervall nach der letzten Dosis getötet, und das Muskelgewebe wurde mikroskopisch auf Anzeichen einer Myopathie wie in Beispiel 1 untersucht. Die Ergebnisse werden in Tabelle 3 gezeigt.

TABELLE 3

Dosierungsprotokoll

Stelle Läsion*	Kochsalz- lösung q8h	5 mg/kg q24h	5 mg/kg q8h
Skelettmuskel Muskelfaser-Degeneration Muskelfaser-Regeneration	0/24 0/24	2/24 3/24	11/24 18/24
Diaphragma Muskelfaser-Degeneration	0/4	1/4	0/4
Herz Muskelfaser-Degeneration	0/4	0/4	0/4

* Das Auftreten von mit dem Muskel assoziierten histopathologischen Befunden wird angegeben als Anzahl von betroffenen Stellen geteilt durch die Anzahl untersuchter Stellen. Bei dem Skelettmuskel wurden 6 Stellen in jeweils 4 Hunden untersucht, was insgesamt 24 Stellen ergab.

[0046] Die Degeneration der Skelettmuskelfasern erhöhte sich 4-fach bei 5 mg/kg q8h im Vergleich zu 5 mg/kg q24h. Die Degeneration war von minimaler Schwere, wobei sehr wenige Fasern betroffen waren, was mit der 0- bis 4-fachen Erhöhung der CPK-Spiegel korreliert. Die Degeneration der Muskelfasern war in Studie B weniger schwerwiegend als bei den höheren Dosen, die in der Studie A verwendet worden waren. Es wurde keine degenerative Wirkung auf den Herzmuskel in der Studie B beobachtet.

[0047] Die Ergebnisse der Studie B sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

TABELLE 4

Dosierungs- Protokoll	Tägliche Gesamt- dosis (mg/kg)	C_{max} (μ g/mL)	AUC_{0-24h} (μ g- h/mL)	CPK- Maximum (E/L)	Auftreten einer mikros- kopischen Myopathie ¹
Kochsalzsg. q8h	0	0	0	150	0/28
5 mg/kg q24h	5	58	180	150	3/28
5 mg/kg q8h	15	58	412	500	11/28

¹ Das Auftreten einer mikroskopischen Myopathie (letzte Spalte) zeigt die Anzahl von Stellen, die minimal degenerative Veränderungen aufwiesen, geteilt durch die Zahl untersuchter Stellen. Bei diesem Experiment wurden 7 Stellen in jeweils 4 Hunden untersucht, was eine Gesamtanzahl von 28 Stellen ergab.

[0048] Bei dem q24h-Dosierungsintervall beträgt die NOEL etwa 5 mg/kg. Diese NOELq24h führt zu keinen

Veränderungen der CPK-Spiegel und nur zu sehr minimalen histopathologischen Hinweisen für eine Muskel-Toxizität. Diese Experimente zeigen jedoch, dass die NOELq24h keine Schwellenwert-Plasmakonzentration für die Toxizität definiert, da eine Verabreichung alle 8 Stunden (d. h. 5 mg/kg q8h) zur einer Skelettmuskel-Toxizität führt, wie durch Steigerungen der CPK-Spiegel und durch eine mikroskopische Myopathie bewiesen wird, und dies, obwohl die C_{max} ähnlich war wie bei dem Protokoll mit 5 mg/kg q24h. Die Toxizität könnte mit dem Zeitraum in Beziehung stehen, in dem der Wert unter einer bestimmten Plasmakonzentration liegt. Zum Beispiel beträgt der Zeitraum unter 10 µg/mL 6 Stunden bei 5 mg/kg q8h im Vergleich zu 18 Stunden bei 5 mg/kg q24h. Vergleiche mit [Fig. 1](#), untere Teilabbildung. Diese Ergebnisse legen nahe, dass die maximale Plasmakonzentration von Daptomycin, die mit keiner beobachtbaren Skelettmuskel-Toxizität verbunden ist, von der Häufigkeit der Dosierung abhängt.

BEISPIEL 3

[0049] Um die Wirkungen der C_{max} von Quinupristin/Dalfopristin auf die Skelettmuskel-Toxizität zu untersuchen, werden Hunden (4 männliche Hunde/Gruppe) Dosierungsprotokolle mit Kochsalzlösung q8h, Quinupristin/Dalfopristin 25 mg/kg q24h, Quinupristin/Dalfopristin 75 mg/kg q24h und Quinupristin/Dalfopristin 25 mg/kg q8h über 20 Tage intravenös verabreicht.

[0050] Die Steady-state-Plasmakonzentrationen an Quinupristin/Dalfopristin am Tag 18 der Dosierung werden mittels HPLC bestimmt. Die C_{max} -Spiegel und die AUC werden wie in Beispiel 1 beschrieben für 25 mg/kg q8h, 25 mg/kg q24h und 75 mg/kg q24h gemessen. In ähnlicher Weise werden die CPK-Spiegel und das Auftreten von mit dem Muskel assoziierten histopathologischen Befunden wie in Beispiel 1 beschrieben für 25 mg/kg q8h, 25 mg/kg q24h und 75 mg/kg q24h bestimmt. Bei dem Skelettmuskel werden sechs Stellen in jeweils vier Hunden untersucht, was insgesamt 24 Stellen ergibt. Wenn keine mikroskopische Myopathie oder Wirkungen auf die CPK-Spiegel bei irgendeinem dieser Dosierungsprotokolle beobachtet werden, können die Dosen erhöht werden. Zum Beispiel können die C_{max} -Spiegel und die AUC bei 50 mg/kg q8h, 50 mg/kg q24h und bei 150 mg/kg q24h gemessen werden.

[0051] Von einem Dosierungsprotokoll von 25 mg/kg Quinupristin/Dalfopristin q8h erwartet man, dass es zu einer höheren Muskel-Toxizität führt, wie durch erhöhte CPK-Spiegel und/oder ein vermehrtes Auftreten einer mikroskopischen Myopathie im Vergleich zu einem Dosierungsprotokoll von 75 mg/kg Quinupristin/Dalfopristin q24h gemessen werden kann. Man erwartet jedoch, dass die C_{max} -Spiegel bei 75 mg/kg q24h höher liegen als die C_{max} -Spiegel bei 25 mg/kg q8h und daher zu einer höheren Wirksamkeit bei 75 mg/kg Quinupristin/Dalfopristin q24h als bei 25 mg/kg Quinupristin/Dalfopristin q8h führen.

BEISPIEL 4

[0052] Um zu untersuchen, ob ein verlängertes Dosierungsintervall die transiente Skelettmuskel-Toxizität bei Patienten verhindert, wurde Daptomycin intravenös hospitalisierten erwachsenen Individuen mit schwerwiegenden Gram-positiven Bakteriämien oder mit einer Vielzahl von Infektionen aufgrund Gram-positiver Bakterien, die gegen Vancomycin resistent waren, oder die anderweitig widerspenstig gegen, oder für die derzeit verfügbare Therapie kontraindiziert waren, verabreicht. Die Individuen wurden über einen Zeitraum von 7-21 Tagen behandelt. Die Serum-CPK-Spiegel wurden vor der ersten Antibiotikabehandlung und jeweils alle zwei Tage in den ersten sieben Tagen bestimmt und danach täglich.

[0053] Die Ergebnisse zeigen, dass die Verabreichung von Daptomycin an acht Patienten in einer Dosis von 4 mg/kg alle 24 Stunden, oder an neun Patienten in einer Dosis von 6 mg/kg alle 24 Stunden, keine Erhöhung der Serum-CPK-Spiegel über den normalen Bereich (20-198 E/L) bei der Mehrzahl der Patienten verursachte. Vergleiche mit Tabelle 5. Darüber hinaus wurde sogar bei den wenigen Patienten, die eine Erhöhung der CPK-Spiegel über den normalen Wert aufwiesen, die Erhöhung nicht als mit der Daptomycin-Behandlung in Beziehung stehend angesehen. Keiner der Patienten litt unter irgendwelchen Muskelschmerzen oder Schwäche, und alle Patienten waren in der Lage, den Verlauf der Behandlung mit Daptomycin zu beenden. In ähnlicher Weise verursachte die Verabreichung einer anfänglichen Dosis von 6 mg/kg Daptomycin, gefolgt von 3 mg/kg alle 12 Stunden, an drei menschliche Patienten keine Erhöhung der CPK-Spiegel über den Normalwert.

TABELLE 5

6MG/KG q 24h				
Patient	Grundlinie vor der Dosis	CPK-Bereich ¹ der Beobachtungen während der Behandlung		Gesamtanzahl an Patienten mit vermuteten nachteiligen Wirkungen auf die Skelettmuskel, die mit dem Arzneimittel in Beziehung stehen ² / Gesamtanzahl untersuchter Patienten
		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 q 24h				
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 gefolgt von 3 MG/KG q 12h				
1	78	78	137	0/3
2	29	<18	49	
3	<18	<18	34	

¹ Normaler CPK-Bereich: 20 -192; Nachweisbarer Spiegel: 18.

² (192 E/L) und mit begleitenden klinischen Anzeichen von Schmerz/Schwäche oder CPK > ULN (192 E/L) ohne begleitende klinische Anzeichen von Schmerz/Schwäche und ohne eine zu Grunde liegende Ursache für die erhöhten CPK-Spiegel.

* Die Erhöhung des CPK-Spiegels begann nach der ersten Dosis und kehrte im Verlauf der weiteren Daptomycin-Behandlung zur Grundlinie zurück. Der Patient wurde auch mit Steroiden behandelt.

** Dieser Wert trat nach der 13. Dosis auf und kehrte im Verlauf der weiteren Behandlung zur Grundlinie zurück.

BEISPIEL 5

[0054] Es werden unterschiedliche Dosierungsspiegel von Daptomycin in unterschiedlichen Dosierungsintervallen menschlichen Individuen verabreicht. Daptomycin wird intravenös erwachsenen Individuen mit einer Diagnose einer Infektion aufgrund eines Gram-positiven Bakterienstammes, der gegenüber Vancomycin resistent ist, oder die anderweitig unempfänglich oder kontraindiziert für eine derzeit verfügbare Therapie sind, verabreicht. Die Individuen werden über einen Zeitraum von 7 bis 14 Tagen behandelt. Die Behandlung kann auf 28 bis 56 Tage ausgedehnt werden. Es werden unterschiedliche Dosen an Daptomycin in einem Dosierungsintervall von einmal alle 24 Stunden, einmal alle 48 Stunden, einmal alle 72 Stunden, einmal alle 96 Stunden oder einmal wöchentlich verabreicht. Es können auch andere Dosierungsintervalle verwendet werden, die zwischen diesen Dosierungsintervallen liegen oder die kürzer sind. Die Dosierungsspiegel, die verwendet werden können, umfassen 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 16, 18, 20, 22, oder 25 mg/kg. Es können auch andere Dosierungsspiegel, die niedriger oder höher sind oder die zwischen diesen Dosierungsspiegeln liegen, verwendet werden.

Die Wirksamkeit der Behandlung wird durch eines oder mehrere der folgenden Kriterien gemessen: Ausrottung oder Verminderung der Konzentration Gram-postiver Bakterien im Blut, die bei Eintritt in die Studie durch mikrobiologische Messungen isoliert werden; die Zeit in Tagen bis zur mikrobiologischen Auflösung oder bis zur Verbesserung der bakteriellen Infektion; die Auflösung oder die Verbesserung klinischer Anzeichen und Symptome, die bei Eintritt berichtet wurden, und die Überlebensraten 3 bis 4 Wochen nach der letzten Dosis des Antibiotikums. Ein Dosierungsspiegel und ein Intervall sind wirksam, wenn eines oder mehrere der vorstehenden Kriterien erfüllt wird/werden. Die Serum-CPK-Spiegel werden vor der ersten Antibiotikabehandlung und jeden zweiten Tag über die ersten sieben Tage der Behandlung und danach täglich bestimmt. Ein Dosierungsspiegel und ein Intervall sind sicher, wenn er/es keine signifikante Erhöhung der Serum-CPK-Spiegel über die normalen Spiegel verursacht, oder wenn die Behandlung keine Schmerzen oder Schwäche des Skelettmuskel hervorruft.

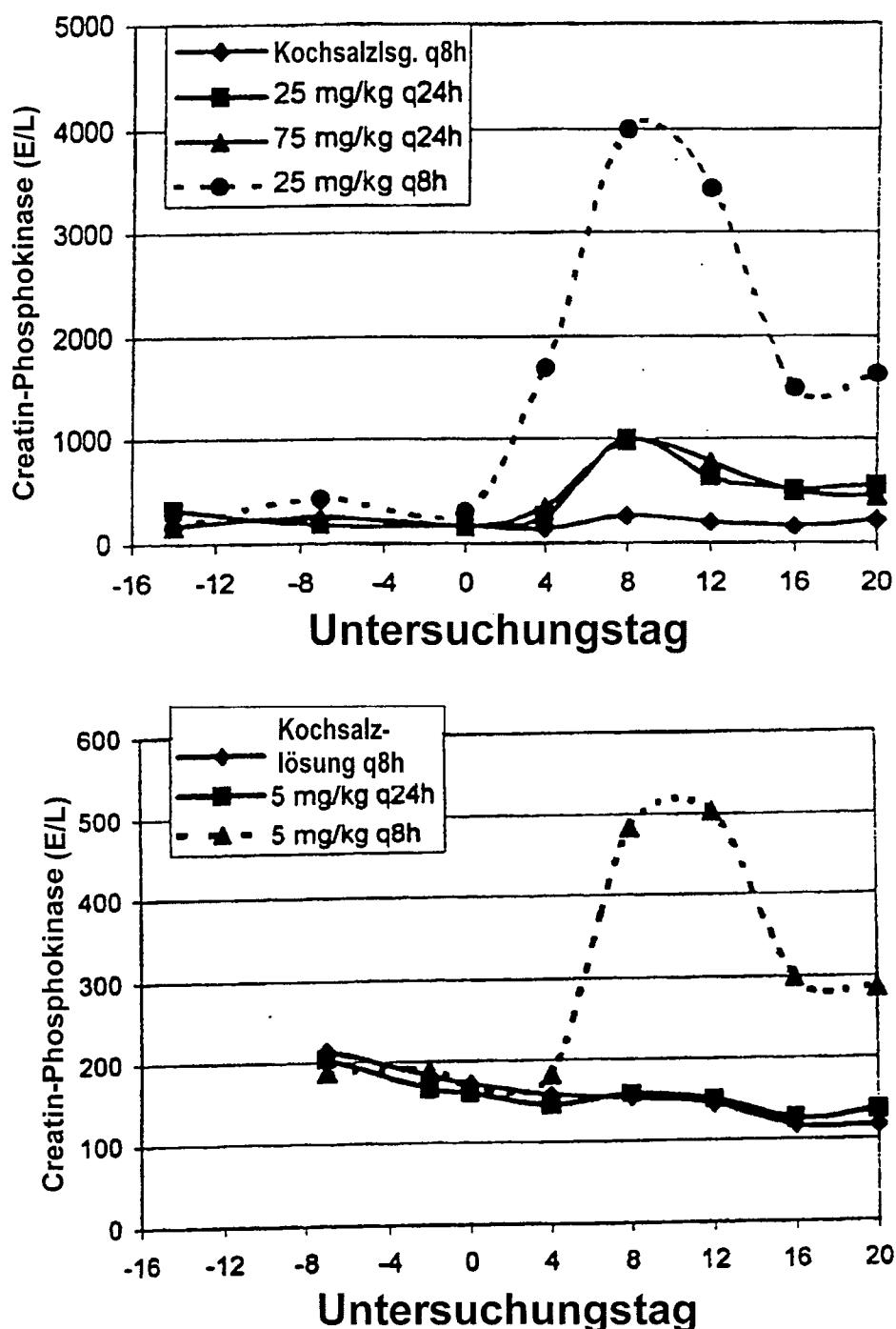
Patentansprüche

1. Verwendung eines Daptomycins für die Herstellung eines Arzneimittels zum Behandeln einer bakteriellen Infektion in einem menschlichen Patienten mit Bedarf dafür, wobei eine Dosis für die Behandlung 3 bis 75 mg/kg Daptomycin ist, wobei die Dosis wiederholt in einem Dosierungsintervall von einmal alle 24 Stunden bis einmal wöchentlich verabreicht wird.
2. Verwendung gemäß Anspruch 1, wobei das Dosierungsintervall einmal alle 24 Stunden ist.
3. Verwendung gemäß Anspruch 1, wobei das Dosierungsintervall einmal alle 48 Stunden bis einmal alle 96 Stunden ist.
4. Verwendung gemäß Anspruch 1, wobei das Dosierungsintervall einmal alle 48 Stunden ist.
5. Verwendung gemäß Anspruch 1, wobei das Dosierungsintervall einmal alle 72 Stunden ist.
6. Verwendung gemäß Anspruch 1, wobei das Dosierungsintervall einmal alle 96 Stunden ist.
7. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6, wobei die Dosis 3 bis 12 mg/kg ist.
8. Verwendung gemäß Anspruch 7, wobei die Dosis 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 oder 12 mg/kg ist.
9. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6, wobei die Dosis 10 bis 25 mg/kg ist.
10. Verwendung gemäß Anspruch 9, wobei die Dosis 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 20 oder 25 mg/kg ist.
11. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6, ferner ein Antibiotikum umfassend, welches ein anderes als Daptomycin ist, für die Herstellung eines Arzneimittels zum Behandeln der bakteriellen Infektion in dem Patienten.
12. Verwendung gemäß Anspruch 11, wobei das Antibiotikum ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Penicillinen und verwandten Arzneistoffen, Carbenapenemen, Cephalosporinen und verwandten Arzneistoffen, Aminoglycosiden, Bacitracin, Gramicidin, Mupirocin, Chloramphenicol, Thiampenicol, Natriumfusidat, Lincomycin, Clindamycin, Macroliden, Novobiocin, Polymyxinen, Rifamycinen, Spectinomycin, Tetracyclinen, Vancomycin, Teicoplanin, Streptograminen, Anti-Folat-Wirkstoffen einschließlich Sulfonamiden, Trimethoprim und seinen Kombinationen und Pyrimethamin, synthetischen antibakteriellen Mitteln einschließlich Nitrofururen, Methenaminmandelat und Methenaminhippurat, Nitroimidazolen, Chinolonen, Fluorochinolonen, Isoniazid, Ethambutol, Pyrazinamid, para-Aminosalicylsäure (PAS), Cycloserin, Capreomycin, Ethionamid, Prothionamid, Thiacetazon und Viomycin.
13. Verwendung gemäß Anspruch 11, wobei das Antibiotikum ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Imipenen, Amikacin, Netilmicin, Fosfomycin, Gentamicin und Teicoplanin.
14. Verwendung gemäß Anspruch 11, wobei die Dosis eine orale, subkutane oder intravenöse Dosis ist.
15. Verwendung gemäß Anspruch 11, wobei die Dosis 3 bis 12 mg/kg ist.
16. Verwendung gemäß Anspruch 15, wobei die Dosis 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 oder 12 mg/kg ist.

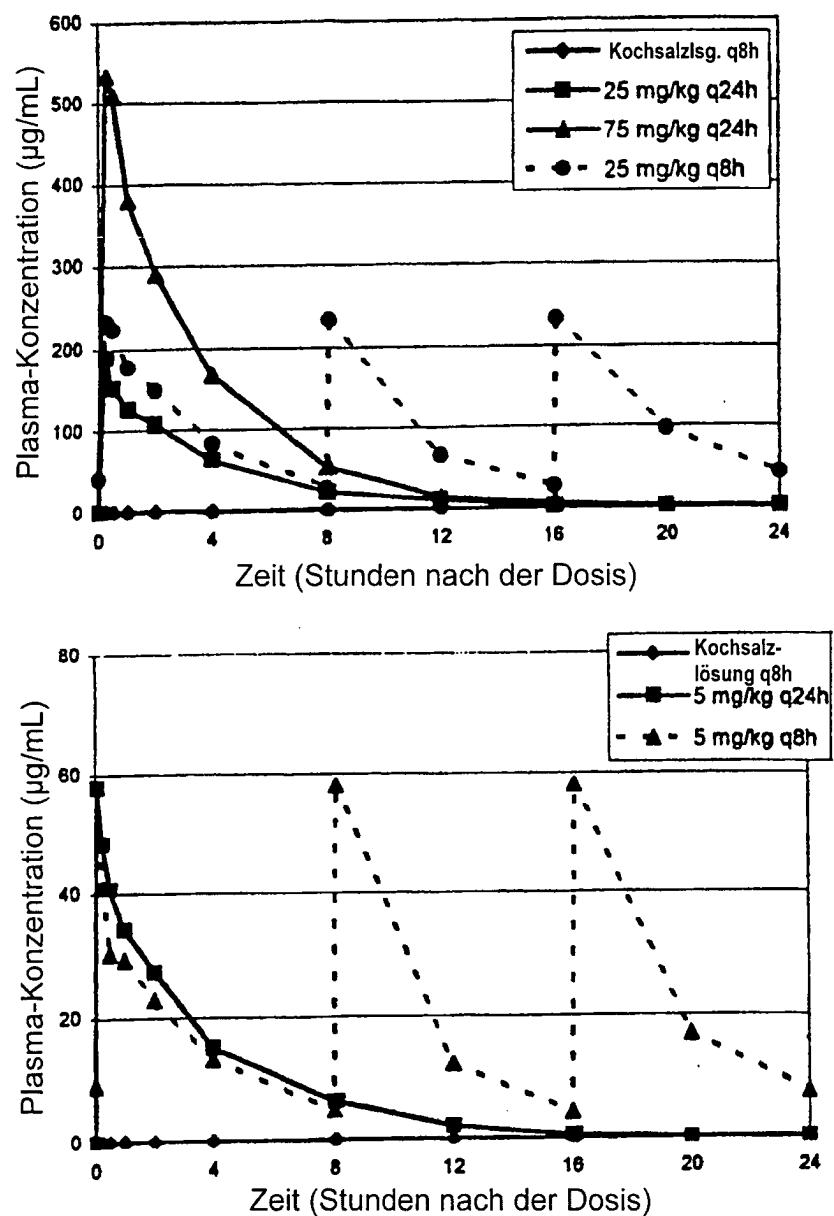
17. Verwendung gemäß Anspruch 11, wobei die Dosis 10 bis 25 mg/kg ist.
18. Verwendung gemäß Anspruch 17, wobei die Dosis 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 20 oder 25 mg/kg ist.
19. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6, wobei die Dosis 25 bis 75 mg/kg ist.
20. Verwendung gemäß Anspruch 19, wobei die Dosis 25, 50 oder 75 mg/kg ist.
21. Verwendung gemäß Anspruch 16, wobei die Dosis 4 mg/kg ist.
22. Verwendung gemäß Anspruch 16, wobei die Dosis 6 mg/kg ist.
23. Verwendung gemäß Anspruch 16, wobei die Dosis 8 mg/kg ist.
24. Verwendung gemäß Anspruch 16, wobei die Dosis 10 mg/kg ist.
25. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6, wobei die Dosis eine orale, subkutane oder intravenöse Dosis ist.
26. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6, wobei das Daptomycin für 3 Tage bis 6 Monate verabreicht wird.
27. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6, wobei das Daptomycin für 7 bis 28 Tage verabreicht wird.
28. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6, wobei das Daptomycin für 7 bis 14 Tage verabreicht wird.

Es folgen 3 Blatt Zeichnungen

Figur 1



Figur 2



Figur 3

