

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 603 086**

(51) Int. Cl.:

A61K 38/12 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.09.1999 E 06006697 (4)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.08.2016 EP 1674107**

(54) Título: **Uso de la daptomicina**

(30) Prioridad:

**25.09.1998 US 101828 P
24.03.1999 US 125750 P**

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
23.02.2017

(73) Titular/es:

**CUBIST PHARMACEUTICALS LLC (100.0%)
Weystrasse 20
6000 Lucerne 6, CH**

(72) Inventor/es:

**OLESON, FREDERICK B. JR. y
TALLY, FRANCIS P.**

(74) Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 603 086 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Uso de la daptomicina5 **CAMPO TÉCNICO DE LA INVENCIÓN**

[0001] La presente invención se refiere a un mejor uso de la daptomicina, con una potente actividad bactericida frente a bacterias grampositivas, incluyendo cepas resistentes a los antibióticos.

10 **ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN**

[0002] El rápido aumento en la incidencia de infecciones grampositivas - incluyendo las causadas por bacterias resistentes - ha suscitado un renovado interés en el desarrollo de nuevas clases de antibióticos. Una de estas clases son antibióticos lipopeptídicos, que incluyen la daptomicina. La daptomicina tiene una potente actividad bactericida in vitro frente a bacterias grampositivas clínicamente relevantes que causan enfermedades graves y potencialmente mortales. Estas bacterias incluyen patógenos resistentes, como los enterococos resistentes a la vancomicina (VRE), *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (MRSA), *Staphylococcus aureus* sensible a glicopéptido intermedio (GISA), estafilococos de coagulasa negativa (CNS), y *Streptococcus pneumoniae* resistente a la penicilina (PRSP), para los cuales hay muy pocas alternativas terapéuticas (véase Tally et al., 1999, Exp. Opin. Invest. Drugs 8:1223-1238, de aquí en adelante "Tally"). La daptomicina ofrece un rápido efecto bactericida dependiente de la concentración y un efecto post-antibiótico dependiente de la concentración relativamente prolongada *in vivo*.

[0003] La daptomicina se describe en Baltz in Biotechnology of Antibiotics, 2^a Ed., ed. por W. R. Strohl (Nueva York: Marcel Dekker, Inc.), 1997, pp 415 a 435, en lo sucesivo "Baltz." La daptomicina es un antibiótico lipopéptido cíclico que puede derivarse de la fermentación de *Streptomyces roseosporus*. Se compone de una cadena lateral de decanoilo vinculado al triptófano N-terminal de un péptido de ácido 13-amino cíclico (véase la Fig. 1a, Baltz et al., *supra*). El compuesto se está desarrollando actualmente tanto en formulaciones intravenosa como oral para el tratamiento de las infecciones causadas por bacterias, incluyendo, pero no limitado a, *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA) y enterococos resistentes a vancomicina (VRE).

[0004] El mecanismo de acción de daptomicina es distinta de la de otras clases de antibióticos, que incluyen betalactámicos, aminoglucósidos, glucopéptidos y macrólidos. Sin desear estar ligado por ninguna teoría, se cree que la daptomicina mata las bacterias grampositivas mediante la interrupción de múltiples aspectos de la función de la membrana plasmática bacteriana mientras que no penetran en el citoplasma. Los mecanismos antibacterianos de la daptomicina pueden incluir la inhibición de la síntesis del peptidoglicano, la inhibición de la síntesis de ácido lipoteicoico y la disipación del potencial de membrana bacteriana (véase, por ejemplo, Baltz, *supra*).

[0005] La eficacia y seguridad de la daptomicina se ha examinado en estudios no clínicos y en ensayos clínicos de Fase I y Fase II. La daptomicina se toleraba bien en voluntarios humanos cuando se administraba por vía intravenosa a 1 o 2 mg/kg cada 24 horas. Véase Baltz, *supra*, y las referencias en él. Además, una sola dosis de daptomicina se toleraba bien en un rango de dosis de 0,5 a 6 mg/kg. Véase Baltz, *supra*, y Woodworth et al., 1992, Antimicrob. Agents Chemother. 36: 318-25. Sin embargo, se demostró que el tratamiento prolongado con 3 mg/kg de daptomicina cada 12 horas causaba efectos adversos ocasionales (Baltz, *supra*). debilidad muscular transitoria y el dolor se observaron en dos de los cinco pacientes humanos que habían sido tratados con 4 mg/kg de daptomicina cada 12 horas durante 6 a 11 días (Tally, *supra*). En los dos sujetos que experimentaron debilidad muscular y dolor, la fosfoquinasa de creatina (CPK) había aumentado los niveles de uno o dos días antes de la debilidad muscular. El tratamiento se suspendió tres a cuatro días después de observarse la elevación inicial de CPK. Uno o dos días después de la interrupción del tratamiento con daptomicina, los niveles de CPK alcanzaron su punto máximo en niveles superiores a los 10.000 U/L en un sujeto y en 20.812 U/L en el segundo sujeto (Tally, *supra*). Sobre la base de estos estudios y el razonamiento de que se requiere dosis más altas de daptomicina para la eficacia contra muchos tipos de infección bacteriana, los estudios clínicos de la daptomicina se descontinuaron (Baltz, *supra*).

[0006] En los ensayos clínicos descritos anteriormente y en una serie de estudios de toxicología en animales, se descubrió que la musculatura esquelética era el tejido objetivo primario de la toxicidad de daptomicina. La administración diaria repetida por vía intravenosa en los estudios toxicológicos de altas dosis de daptomicina en ratas y perros (75 mg/kg/día en ratas y 40 mg/kg/día en perros) causó miopatía leve en la musculatura esquelética (Tally, *supra*). También se encontró que los aumentos en los niveles de CPK son una medida sensible de miopatía, y por lo tanto se pueden usar para medir los efectos de la daptomicina sobre el tejido muscular. Véase Tally y col. *supra*.

[0007] A pesar de que bajas dosis de daptomicina no causan toxicidad muscular y son eficaces en el tratamiento de muchas infecciones bacterianas grampositivas, ciertos tipos de infecciones bacterianas grampositivas, tales como infecciones profundas o las causadas por ciertas cepas de bacterias resistentes a antibióticos, pueden requerir dosis más altas de daptomicina para un tratamiento eficaz. Por ejemplo, ciertas cepas resistentes a la vancomicina de bacterias exhiben una concentración inhibitoria mínima (CIM) de daptomicina de dos a cuatro veces más alto que la

mayoría de las cepas susceptibles a vancomicina. En consecuencia, hay una gran necesidad de desarrollar métodos para la administración de cantidades eficaces de daptomicina que también minimizan los efectos adversos de la musculatura esquelética.

- 5 [0008] Una combinación de antibióticos de estreptogramina no-lipopéptida, quinupristina/dalfopristina también ha mostrado actividad en contra de organismos grampositivos, incluyendo bacterias resistentes a los antibióticos como *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, *S. aureus* glicopéptido intermedio, y *Enterococcus faecium* resistente a los glucopéptidos (Rubinstein et al., 1999, J. Antimicrob. Chemother. 44, Topic A, 37-46, en adelante "Rubinstein"). Quinupristina/dalfopristina se ha demostrado eficaz en el tratamiento de la neumonía nosocomial, 10 estudios sobre el uso de emergencia, la infección complicada de la piel y estructura de la piel y bac-teremia (Rubinstein, *supra*). Aproximadamente el 13% de los pacientes tratados con 7,5 mg/kg de quinupristina/dalfopristina cada 8 ó 12 horas artralgias o mialgias experimentadas, que incluían dolor muscular, y aproximadamente el 5% de los pacientes presentaron el aumento de los niveles de CPK (Rubinstein, *supra*). Por lo tanto, parece que 15 quinupristina/dalfopristina también causan toxicidad muscular.
- 15 [0009] Los aminoglucósidos, que constituyen otra clase de antibióticos, también son tóxicos en dosis elevadas. Ellos se han administrado como una dosis alta a intervalos menos frecuentes en vez de en dosis menores a intervalos más frecuentes con el fin de reducir su toxicidad (Barclay et al, 1994, Clin Pharmacokinet 27: 32 a 48). Sin embargo, 20 los aminoglucósidos difieren de daptomicina de una serie de modos, concretamente en el hecho de que los sitios de toxicidad son distintos. Los aminoglucósidos son tóxicos para el riñón y el sistema nervioso central, mientras que la musculatura esquelética es el sitio de toxicidad para la daptomicina. Los mecanismos de toxicidad de los aminoglucósidos y la daptomicina también son distintos. Además, los aminoglucósidos son estructuralmente 25 diferentes a daptomicina, actúan sólo sobre las bacterias gramnegativas, tienen un mecanismo diferente de acción antibacteriana de la daptomicina y exhiben diferentes mecanismos de resistencia. Por lo tanto, la posibilidad de que una administración menos frecuente de los aminoglucósidos resulte en menor toxicidad para el paciente no predice que lo mismo sería cierto para la daptomicina.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

- 30 [0010] La presente invención aborda el problema de la toxicidad de la musculatura esquelética a altas dosis de daptomicina de lipopéptido antibiótico. La invención proporciona el uso del antibiótico que minimiza la toxicidad de la musculatura esquelética mientras que mantiene al mismo tiempo un nivel de eficacia suficiente.
- 35 [0011] La invención se caracteriza por la administración de dosis menos frecuentes, que comprende una concentración más alta del antibiótico. Este protocolo es más seguro y más eficaz que la administración de dosis más frecuentes del antibiótico en concentraciones más bajas. Por lo tanto, en la invención, la daptomicina se administra a un paciente en necesidad del mismo en un intervalo de dosificación que minimice la toxicidad de la 40 musculatura esquelética.
- 45 [0012] La invención se caracteriza por el uso de la daptomicina para la fabricación de un medicamento para tratar una infección bacteriana en un paciente humano en necesidad del mismo, en el que una dosis para dicho tratamiento es de 10 mg/kg de daptomicina, en la que dicha dosis se administra repetidamente en un intervalo de dosificación una vez cada 24 horas. La invención también se caracteriza por la daptomicina, para su uso en el tratamiento de una infección bacteriana en un paciente humano en necesidad del mismo, en el que una dosis para dicho tratamiento es de 10 mg/kg de daptomicina, en el que dicha dosis se administra repetidamente en un intervalo de dosificación de una vez cada 24 horas.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

- 50 [0013]
- Figura 1. Fosfoquinasa de creatina de suero (CPK) para el Estudio de Perro A (panel superior) y el Estudio de Perro B (panel inferior). Los niveles de CPK en suero se determinaron en dos horas después de la dosificación de daptomicina como una indicación de la toxicidad muscular.
- 55 Figura 2. Las concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio de la daptomicina en el día 18 de dosificación determinada por HPLC para el Estudio de Perro A (panel superior) y el Estudio de Perro B (panel inferior).
- Figura 3. Relación entre diferentes intervalos de dosificación de la daptomicina y su toxicidad de la musculatura esquelética (en relación con los niveles de CPK) y su eficacia (relacionada con la concentración sérica máxima, C_{max}, sobre la concentración inhibitoria mínima, MIC, de la daptomicina).

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

- 60 [0014] Para investigar los efectos potenciales del fraccionamiento de la dosis de toxicidad, se llevaron a cabo dos estudios en perros que comparó los efectos de la administración intravenosa repetida una vez al día (cada 24 horas) frente a cada 8 horas (q8h). Estos estudios se realizaron en el perro ya que esta especie es más predictiva de los efectos clínicos. El objetivo de los estudios era el de evaluar la relación entre la farmacocinética, incluyendo C_{max} y

AUC_{24h}, y la toxicidad de la musculatura esquelética, con el fin de determinar el régimen de dosificación clínica óptima para minimizar el potencial para la toxicidad de la musculatura esquelética.

[0015] El Estudio A exploró si la toxicidad de la musculatura esquelética relacionada con daptomicina se relaciona con la concentración máxima de la daptomicina que se produce en la corriente sanguínea después de la administración (C_{max}) y no a la concentración total de la daptomicina en la corriente sanguínea durante 24 horas (AUC_{24h}). En el Estudio A, la dosis diaria de daptomicina se fraccionó en varias administraciones por día para reducir C_{max} (véase el Ejemplo 1 y la Figura 2, panel superior).

[0016] El Estudio B examinó si existe una concentración plasmática de umbral de toxicidad de la musculatura esquelética relacionada con daptomicina. Bajo esta hipótesis, la administración del nivel de dosis de efecto no observado a las 24 horas (NOELq24h) varias veces al día, de manera que los niveles plasmáticos de daptomicina se mantienen por debajo de un umbral determinado de toxicidad, no estarían asociados con la toxicidad de la musculatura esquelética (Ejemplo 2).

[0017] Sorprendentemente, la toxicidad muscular se relaciona principalmente con la C_{max} . Por ejemplo, tanto niveles de fosfoquinasa de creatina de suero (CPK) y la incidencia de miopatía microscópica observada a 25 mg/kg administrados una vez cada 8 horas (q8h) fueron mayores que los observados a 75 mg/kg administrados una vez cada 24 horas (q24h), a pesar de la C_{max} menor para 25 mg/kg q8h (Ejemplo 1, Tabla 2). En contraste, se observaron grandes aumentos en los niveles de pico de CPK cuando el intervalo de dosis se varió de q24h a q8h a una dosis de 5 mg/kg o 25 mg/kg aunque los niveles de C_{max} eran comparables para cada dosis en q24h o q8h (Ejemplo 1, Tabla 2 y en el Ejemplo 2, Tabla 4). La toxicidad también no parece estar relacionada con AUC_{24h}, ya que la toxicidad observada en 25 mg/kg q8h era mayor que en 75 mg/kg q24h aproximadamente a la misma AUC.

[0018] Los resultados de los Estudios A y B sugieren que el parámetro farmacocinético que define la toxicidad de musculatura esquelética asociada a daptomicina en perros no está relacionada con la C_{max} . Además, la toxicidad no parecía estar relacionada con AUC, o una concentración plasmática intrínsecamente tóxica, pero parecía estar relacionada con el intervalo de dosificación de la daptomicina. Sin desear estar limitado por ninguna teoría, los efectos de la musculatura esquelética parecen estar relacionados con la duración de tiempo a bajas concentraciones plasmáticas de daptomicina disponible para la reparación del daño subclínico de las miofibras. Por lo tanto, los datos sugieren que el intervalo de dosificación es el factor determinante de la toxicidad muscular, en lugar de sólo la magnitud de la misma dosis. Además, puesto que la C_{max} y/o AUC resultaron ser los parámetros farmacocinéticos clave asociados con la erradicación de la infección (J. Leggett et al., nº de resumen. 154, página 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., nº de resumen 1769, N. Safdar et al, nº de resumen 1770, Program and Abstracts of the 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, American Society for Microbiology, San Francisco, CA, septiembre 26-29, 1999), la actividad farmacológica de la daptomicina se optimiza mediante la dosificación una vez al día. Estos resultados sugieren que la dosificación una vez al día puede reducir al mínimo la toxicidad muscular de daptomicina, mientras que potencialmente optimiza su eficacia antimicrobiana (Figura 3).

[0019] Estas observaciones son compatibles además con los resultados de un estudio clínico. El estudio demostró que daptomicina administrada a dosis de 4 mg/kg q24h, 6 mg/kg q24h o a una dosis inicial de 6 mg/kg con dosis posteriores a 3 mg/kg cada 12 horas no dio como resultado un aumento de los niveles de CPK relacionados con la administración de daptomicina y no dio lugar a ninguna debilidad muscular o dolor en cualquier paciente (Ejemplo 4). La C_{max} se prevé que sea más alta (86,8 µg/ml) a un régimen de dosis de 6 mg/kg q24h que en un régimen de dosis de 4 mg/kg q12h (69,2 µg /ml). No obstante, cero de nueve pacientes analizados en el régimen de dosis que predecían una C_{max} más alta tuvieron efectos musculares adversos relacionados farmacéuticamente (Tabla 5), mientras que dos de los cinco pacientes estudiados en el régimen de dosis predecían una C_{max} inferior tuvieron efectos musculares adversos (Tally, supra). Por lo tanto, los resultados presentados en el Ejemplo 3 demuestran que la C_{max} no es la causa de la toxicidad de la musculatura esquelética en seres humanos, demostrando, además, que los resultados relativos a la dosificación de daptomicina en perros son aplicables a los seres humanos.

[0020] Sin desear estar limitado por ninguna teoría, estos resultados pueden explicarse por la hipótesis de que la toxicidad de la musculatura esquelética está relacionada con el tiempo entre las dosis para la reparación del daño de la musculatura esquelética. Por ejemplo, el Ejemplo 1 demuestra que los niveles de CPK eran mucho más altos cuando se administró a los perros 75 mg/kg/día fraccionado en tres dosis por día (25 mg/kg q8h), que cuando la misma dosis se administró una vez al día (75 mg/kg q24h). Administración diaria puede permitir un mayor tiempo entre las dosis (en los niveles sanguíneos no tóxicos) para la reparación del daño muscular subclínico asociado con daptomicina. Así, administración diaria resulta en una menor toxicidad. La nueva hipótesis de la reparación es consistente con la falta de progresión de la toxicidad después de duraciones extendidas de administración. Por ejemplo, no hay progresión de la toxicidad para los estudios de administración de seis meses en comparación con los estudios de administración de un mes en ratas y perros. Además, la nueva hipótesis de la reparación concuerda con las observaciones de que los niveles de CPK disminuyen a pesar del tratamiento continuo con daptomicina y la presencia de cambios regenerativos en la musculatura esquelética (Figura 1). Además, debido a la C_{max} y/o AUC son los principales determinantes de la eficacia en modelos animales de infección, la actividad farmacológica de la

daptomicina se optimiza mediante la administración diaria. Por lo tanto, porque la seguridad y eficacia no dependen del mismo determinante (C_{max}), el margen de seguridad para la daptomicina se puede aumentar mediante la alteración del régimen de administración.

- 5 [0021] En base a estos resultados, la presente invención proporciona un uso de la daptomicina que minimiza la toxicidad de la musculatura esquelética en comparación con los métodos anteriores para la administración de daptomicina. El uso es para los pacientes humanos en aplicaciones clínicas. El intervalo de dosis y la dosis para el uso es seguro y eficaz en las aplicaciones clínicas. El uso de la invención demuestra, en general, que los intervalos de administración más largos pueden proporcionar una administración de dosis mayores de daptomicina.
- 10 [0022] En la presente invención, la dosis es de 10 mg/kg de daptomicina.
- 15 [0023] En la presente invención, el intervalo de administración es de 24 horas. La daptomicina se administra a un intervalo de administración de una vez q24h. La administración a intervalos de administración menos frecuentes, tales como una vez cada 96 horas o una vez por semana, puede ser deseable para pacientes que tienen funcionalidad renal deteriorada de requieren de hemodiálisis. La presente invención también proporciona un uso de la daptomicina para la preparación de medicamentos para el tratamiento de una infección bacteriana en un paciente en las dosis y los intervalos de administración descritos en el presente documento.
- 20 [0024] La daptomicina puede administrarse hasta que la infección bacteriana se erradique o se reduzca. En una realización, la daptomicina se administra durante un período de tiempo de 3 días a 6 meses. En una realización preferida, la daptomicina se administra de 7 a 56 días. En una realización más preferida, la daptomicina se administra de 7 a 28 días. En una realización aún más preferida, la daptomicina se administra de 7 a 14 días. La daptomicina puede administrarse durante un período de tiempo más o menos largo si así se desea.
- 25 [0025] El uso de la presente invención comprende la administración de daptomicina a un paciente en necesidad de la misma de una cantidad que es eficaz para reducir o eliminar la infección bacteriana grampositiva y que resulta en una toxicidad reducida de musculatura esquelética en comparación con otros métodos de administración de la daptomicina. El antibiótico puede administrarse por vía oral, parenteral, por inhalación, tópica, rectal, nasal, bucal, vaginal, o por un depósito implantado, bomba externa o catéter. La daptomicina también se puede inyectar directamente o se administra en un absceso, ventrículo o articulación. La administración parenteral incluye inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intrasinovial, cisternal, intratecal, intrahepática, intralesional e intracraneal o infusión. En una realización preferida, la administración de antibióticos se realiza por administración intravenosa, subcutánea o oral.
- 30 [0026] La invención puede utilizarse para tratar un paciente que tiene una infección bacteriana en la inyección es causada o exacerbada por cualquier tipo de bacteria grampositiva. En una realización preferida, la daptomicina se administra a un paciente de acuerdo con los métodos de esta invención. En otra realización preferida, la infección bacteriana puede ser causada o exacerbada por bacterias incluyendo, pero no limitado a, estafilococos sensibles a meticilina y resistentes a meticilina (incluyendo *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus hominis*, *Staphylococcus saprophyticus*, y estafilococos de coagulasa negativa), *Staphylococcus aureus* susceptible a glicopéptido intermedio (GISA), estreptococos sensibles a la penicilina y resistentes a la penicilina (incluyendo *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus avium*, *Streptococcus bovis*, *Streptococcus lactis*, *Streptococcus sanguis* y *Streptococci* grupo C, *Streptococci* grupo G y estreptococos viridans), enterococos (incluyendo cepas susceptibles a vancomicina y resistentes a vancomicina, tales como *Enterococcus faecalis* y *Enterococcus faecium*), *Clostridium difficile*, *Clostridium clostridiiforme*, *Clostridium innocuum*, *Clostridium perfringens*, *Clostridium ramosum*, *Haemophilus influenza*, *Listeria monocytogenes*, *Cotynebacterium 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 prevotii*, *Peptostreptococcus productus*, *Propionibacterium acnes* y *Actinomyces spp.*
- 35 [0027] La actividad antibacteriana de la daptomicina frente a cepas clásicamente "resistentes" es comparable a la en contra de cepas clásicamente "sensibles" en los experimentos *in vitro*. Además, el valor mínimo de concentración inhibitoria (MIC) para la daptomicina frente a cepas susceptibles es típicamente 4 veces menor que la de la vancomicina. Por lo tanto, en una realización preferida, la daptomicina se administra según los métodos de esta invención a un paciente que presenta una infección bacteriana que es resistente a otros antibióticos, incluyendo la vancomicina. Además, a diferencia de los antibióticos glucopeptídicos, daptomicina muestra una rápida actividad bactericida, dependiente de la concentración contra organismos grampositivos. Por lo tanto, en una realización preferida, la daptomicina se administra según los métodos de esta invención a un paciente en necesidad de terapia con antibióticos de acción rápida. Quinupristina/dalfopristina también es útil para el tratamiento de cepas resistentes a los antibióticos de las bacterias, y puede utilizarse en situaciones de emergencia.
- 40 [0028] La invención se puede utilizar para una infección bacteriana grampositiva de cualquier órgano o tejido en el cuerpo. Estos órganos o tejidos incluyen, sin limitación, musculatura esquelética, piel, corriente sanguínea, riñones,
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65

corazón, pulmón y hueso. La invención puede usarse para tratar, sin limitación, infecciones de piel y tejidos blandos, bacteremia e infecciones del tracto urinario. La invención puede ser utilizada para tratar infecciones respiratorias adquiridas en la comunidad, incluyendo, sin limitación, otitis media, sinusitis, bronquitis crónica y neumonía, incluyendo la neumonía causada por *Streptococcus pneumoniae* resistente a medicamentos, o *Haemophilus influenza*. La invención puede usarse para tratar infecciones mixtas que comprenden diferentes tipos de bacterias grampositivas, o que comprenden tanto bacterias grampositivas como gram-negativas. Estos tipos de infecciones incluyen infecciones intraabdominales e infecciones obstétricas/ginecológicas. La invención se puede utilizar en la terapia de "bajar un escalón" para infecciones hospitalarias, que incluyen, sin limitación, neumonía, sepsis intraabdominal, infecciones de piel y tejidos blandos e infecciones óseas y articulares. La invención también puede ser utilizada para tratar una infección que incluye, sin limitación, endocarditis, artritis séptica y osteomielitis. En una realización preferida, cualquiera de las enfermedades descritas anteriormente pueden tratarse usando daptomicina de acuerdo con la invención.

[0029] La invención también puede ponerse en práctica mientras que se administre simultáneamente uno o más antibióticos distintos de un antibiótico lipopéptido. La daptomicina muestra la unión de proteínas plasmáticas altas y es incapaz de atravesar las membranas celulares. Por lo tanto, es improbable que la daptomicina y otros antibióticos lipopeptídicos que exhiben estas características causen interacciones con otros antibióticos. Teniendo en cuenta este perfil, se esperaría que la daptomicina trabajase de forma sinérgica con uno o más antibióticos coadministrados. Además, la daptomicina puede mejorar el perfil de toxicidad de uno o más antibióticos administrados conjuntamente. Se ha demostrado que la administración de daptomicina y un aminoglucósido puede mejorar la toxicidad renal provocada por el aminoglucósido. Quinupristina/dalfopristina inhibe el metabolismo mediado por el citocromo P450 3A4 de ciertos medicamentos, tales como el midazolam, nifedipina, terfenadina y ciclosporina, por lo que estos fármacos no deben ser coadministrados con quinupristina/dalfopristina. En una realización preferida, un antibiótico puede administrarse simultáneamente, mientras que se practique esta invención.

[0030] Los antibióticos y clases de los mismos que pueden administrarse conjuntamente con daptomicina incluyen, sin limitación, penicilinas y fármacos relacionados, carbapenems, cefalosporinas y fármacos relacionados, aminoglicósidos, bacitracina, gramicidina, mupirocina, cloranfenicol, tiamicenina, sodio fusidato, lincomicina, clindamicina, macrólidos, novobiocina, polimixinas, rifamicinas, espectinomicina, tetraciclinas, vancomicina, teicoplanina, estreptograminas, agentes anti-folato incluyendo sulfonamidas, trimetoprim y sus combinaciones y pirimetamina, antibacterianos sintéticos que incluyen nitrofuranos, mandelato de metenamina y hipurato de metenamina, nitroimidazoles, quinolonas, fluoroquinolonas, isoniazida, etambutol, pirazinamida, ácido para-aminosalicílico (PAS), cicloserina, capreomicina, etionamida, protonamida, tiacetazona y viomicina. En una realización preferida, los antibióticos que pueden ser coadministrados con daptomicina u otros antibióticos lipopéptídicos de acuerdo esta invención incluyen, sin limitación, imipenem, amikacina, netilmicina, fosfomicina, gentamicina, ceftriaxona y teicoplanina.

EJEMPLO 1

ESTUDIO A: EFECTO DE C_{MAX} EN CPK Y TOXICIDAD DE LA MUSCULATURA ESQUELÉTICA

[0030] Con el fin de estudiar los efectos de C_{max} sobre la toxicidad de la musculatura esquelética, a los perros (4 perros macho/grupo) se les administró regímenes de dosis de solución salina q8h, la daptomicina 25 mg/kg q24h, la daptomicina 75 mg/kg q24h y daptomicina 25 mg/kg q8h por vía intravenosa durante 20 días. La toxicidad de la musculatura esquelética se midió en los perros por el aumento de los niveles de CPK por encima del rango normal y por cambios microscópicos en el tejido esquelético.

[0031] Las concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio de la daptomicina en el día 18 de administración se determinaron por HPLC. los niveles de C_{max} eran aproximadamente iguales (1,23 veces mayor) a 25 mg/kg q8h en comparación con 25 mg/kg q24h. Niveles de C_{max} eran aproximadamente 2,8 veces superior a los 75 mg/kg q24h en comparación con 25 mg/kg q8h. Véase la Figura 1, panel superior (Estudio A). El AUC era aproximadamente igual (0,37 veces mayor) a 25 mg/kg q8h en comparación con 75 mg/kg q24h (véase la Tabla 2 y la Figura 2, panel superior).

[0032] Durante todo el periodo de tratamiento en el Estudio A, un aumento proporcional de dosis en la actividad pico de CPK era aparente cuando la dosis se aumentó de 25 a 75 mg/kg en un intervalo constante de administración q24h. Sin embargo, un aumento adicional de 4 veces en los niveles de CPK se observaron en los animales que recibieron dosis de 25 mg/kg q8h en comparación con aquellos en dosis de 75 mg/kg q24h, a pesar de que la dosis diaria total de estos dos regímenes era igual. Para todos los regímenes de administración, CPK alcanzó su punto máximo después de aproximadamente 1 semana de tratamiento, y después se disminuyó a pesar del tratamiento continuado.

[0033] Los animales tratados fueron sacrificados en aproximadamente un intervalo de administración después de la última dosis y el tejido muscular se examinó al microscopio para detectar indicios de miopatía. Véase la Tabla 1.

TABLA 1

Regimen de administración					
	Sitio de Lesión*	Salina q8h	25 mg/kg q24h	75 mg/kg q24h	25 mg/kg q8h
5	Musculatura esquelética Degeneración de miofibras Degeneración de miofibras	0/24 1/24	3/24 2/24	8/24 1/24	14/24 9/24
10	Diafragma Degeneración de miofibras	0/4	0/4	0/4	1/4
15	Corazón Degeneración de miofibras	0/4	0/4	0/4	0/4
	* La incidencia de hallazgos histopatológicos relacionados con los músculos se presenta como el número de sitios afectados dividido por el número de sitios examinados. Para la musculatura esquelética, seis sitios fueron examinados en cada uno de cuatro perros para un total de 24 sitios.				

20 [0034] Degeneración esquelética de miofibras aumentó aproximadamente dos veces a 25 mg/kg q8h en comparación con 75 mg/kg q75h. Además, degeneración esquelética miofibrilar incrementó de cinco veces a 25 mg/kg q8h en comparación con 25 mg/kg q24h. La degeneración esquelética miofibrilar era de gravedad mínima, en correlación con aumentos de tres a 25 veces de CPK sérica. No se observó efecto degenerativo microscópico en músculo del corazón en el Estudio A.

25 [0035] Los resultados del Estudio A se resumen en la Tabla 2:

TABLA 2

Regimen de administración	Administración diaria total (mg/kg)	C_{max} (μ/mL)	AUC_{0-24h} (μ g·h/mL)	CPK pico (U/L)	Incidencia de miopatía microscópica¹
salina 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

40 * Atípico excluido.
¹ La incidencia de miopatía microscópica (última columna) muestra el número de sitios que muestran cambios degenerativos mínimos, divididos por el número de sitios examinados. En este experimento, los siete sitios fueron examinados en cada uno de cuatro perros para un total de 28 sitios.

45 [0036] Además, la toxicidad no pareció estar relacionada con AUC_{0-24h} o un umbral de concentración en plasma no tóxico. Aumentos de CPK y la incidencia de miopatía fueron mayores a 25 mg/kg q8h que en 75 mg/kg q24h a pesar de la menor C_{max}. Además, hubo un aumento de 5 veces en toxicidad tal como se mide por la incidencia de miopatía microscópica y un aumento mayor que 10 veces en los niveles de CPK cuando 25 mg/kg se administró tres veces al día en comparación con una vez al día a pesar de niveles de C_{max} comparables. Aunque el AUC era sólo 0,37 veces mayor en un régimen de dosis de 25 mg/kg q8h en comparación con 75 mg/kg q24h, la actividad de CPK y la incidencia de miopatía aumentó de 2 a 4 veces.

55 [0037] Sin desear estar limitado por ninguna teoría, los efectos de la musculatura esquelética parecen estar relacionados con la duración de tiempo a bajas concentraciones de plasma disponibles para la reparación del daño subclínico de las miofibras. En comparación con fraccionamiento de dosis, administración una vez al día resultó en mayor tiempo en concentraciones plasmáticas mínimas, lo que permite más tiempo para la reparación y, por lo tanto, una menor toxicidad. Por ejemplo, en un régimen de administración de 25 mg/kg q8h, las concentraciones plasmáticas nunca cayeron por debajo de 27 μg/ml, el valor del comedero para este régimen. En contraste, las concentraciones plasmáticas para el régimen de 75 mg/kg q24h estaban por debajo de este nivel durante aproximadamente 12 horas antes de la administración de la siguiente dosis. Este período diario de exposición mínima puede explicar por qué el régimen de administración una vez al día (75 mg/kg q24h) se asoció con una menor toxicidad que la dosis fraccionada (25 mg/kg q8h).

EJEMPLO 2**ESTUDIO B: EFECTO DE LA CONCENTRACIÓN PLASMÁTICA DE UMBRAL EN LA TOXICIDAD MUSCULATURA ESQUELÉTICA**

- 5 [0038] Con el fin de estudiar los efectos de la concentración plasmática de umbral en toxicidad de la musculatura esquelética, a perros (4 perros macho/grupo) se les administró regímenes de dosis de solución salina q8h, daptomicina 5 mg/kg q24h (NOELq24h aproximado) y daptomicina 5 mg/kg q8h por vía intravenosa durante 20 días.
- 10 [0039] Como en el Ejemplo 1, las concentraciones plasmáticas en estado estacionario de la daptomicina en día 18 de administración se determinaron por HPLC. El intervalo q8h representa 3 vidas medias en perros ($t_{1/2} = 2,5$ horas) y debería tener un impacto mínimo en el estado estacionario C_{max} en comparación con un régimen de q24h. La C_{max} de 5 mg/kg q8h y 5 mg/kg q24h fue aproximadamente el mismo para ambos regímenes de dosis. Véase la Figura 1, panel inferior (Estudio B). Sin embargo, el AUC fue de aproximadamente tres veces (2.6- veces mayor) superior a 5 mg/kg q8h en comparación con 5 mg/kg q24h (véase la Tabla 4 y la Figura 2, panel inferior).
- 15 [0040] Los niveles séricos de CPK se determinaron como se describe en el Ejemplo 1. No hubo cambios en los niveles de CPK en 5 mg/kg q24h en comparación con el control de solución salina. En contraste, los niveles de CPK en 5 mg/kg q8h fueron elevados en comparación con los controles de 5 mg/kg q24h o solución salina. A 5 mg/kg q8h, los niveles de CPK alcanzaron su punto máximo en los niveles de tres a cuatro veces mayor que la línea de base después de una semana de tratamiento con daptomicina, y se redujo posteriormente a pesar del tratamiento continuo, similar a lo visto en el Estudio A. Véase la Figura 1, panel inferior (Estudio B).
- 20 [0041] Los animales tratados se sacrificaron aproximadamente a un intervalo de administración tras la última dosis y el tejido muscular se examinó microscópicamente para indicaciones de miopatía como en el Ejemplo 1, que se muestra en la Tabla 3.
- 25

TABLA 3

Régimen de administración				
	Sitio de lesión*	Salina q8h	5 mg/kg q24h	5 mg/kg q8h
30	Musculatura esquelética			
35	Degeneración de miofibras	0/24 0/24	2/24 3/24	11/24 18/24
40	Degeneración de miofibras	0/4	1/4	0/4
45	Diafragma			
	Degeneración miofibras	0/4	0/4	0/4
	Corazón			
	Degeneración miofibras	0/4	0/4	0/4

* La incidencia de hallazgos histopatológicos relacionados con los músculos se presenta como el número de sitios afectados dividido por el número de sitios examinados. Para el músculo esquelético, seis sitios fueron examinados en cada uno de cuatro perros para un total de 24 sitios.

- 50 [0042] La degeneración miofibrilar esquelética se cuadriplicó a 5 mg/kg q8h en comparación con 5 mg/kg q24h. La degeneración de la gravedad era muy mínima con muy pocas fibras afectadas, en correlación con cero a cuatro veces los aumentos de los niveles de CPK. La degeneración de miofibras era menos severa en el Estudio B que en las dosis más altas utilizadas en el estudio A. Ningún efecto degenerativo en el músculo del corazón se observó en el estudio B.

- 55 [0043] Los resultados del estudio B se resumen en la Tabla 4:

60

65

TABLA 4

Régimen administración	de	Dosis diaria total (mg/kg)	C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-24h} (µg ·h/mL)	CPK pico (U/L)	Incidencia miopía microscópica ¹
salina 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 La incidencia de miopatía microscópica (última columna) muestra el número de sitios que muestran cambios degenerativos mínimos, divididos por el número de sitios examinados. En este experimento, los siete sitios fueron examinados en cada uno de cuatro perros para un total de 28 sitios.

[0044] En un intervalo de administración de q24h, el NOEL es de aproximadamente 5 mg/kg. Este NOELq24h no resulta en ningún cambio de CPK y la evidencia histopatológica muy baja en la toxicidad de la musculatura esquelética. Sin embargo, estos experimentos demuestran que la NOELq24h no define una concentración plasmática de umbral para la toxicidad debido a la administración q8h (es decir, 5 mg/kg q8h) conduce a la toxicidad de la musculatura esquelética evidente por el aumento de CPK y miopatía microscópica a pesar de que la C_{max} fue similar a la del régimen 5 mg/kg q24h. La toxicidad puede estar relacionada con el tiempo por debajo de una concentración en plasma dada. Por ejemplo, el tiempo por debajo de 10 µg/mL es de 6 horas a 5 mg/kg q8h en comparación con 18 horas a 5 mg/kg q24h. Véase la Figura 1, panel inferior. Estos resultados sugieren que la concentración plasmática máxima de la daptomicina no asociada con ninguna toxicidad de la musculatura esquelética observable dependiente de la frecuencia de administración.

Referencia EJEMPLO 3

[0045] Con el fin de estudiar los efectos de la C_{max} de quinupristina/dalfopristina sobre la toxicidad de la musculatura esquelética, a los perros (4 perros macho/grupo) se administran regímenes de dosis de solución salina q8h, quinupristina/dalfopristina 25 mg/kg q24h, quinupristina/dalfopristina 75 mg/kg q24h y quinupristina/dalfopristina 25 mg/kg q8h por vía intravenosa durante 20 días.

[0046] Las concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio de quinupristina/dalfopristina en el día 18 de administración se determinan por HPLC. Los niveles de C_{max} y AUC se miden como se describe en el Ejemplo 1 para 25 mg/kg q8h, 25 mg/kg q24h y 75 mg/kg q24h. Del mismo modo, los niveles de CPK y la incidencia de los hallazgos histopatológicos relacionados con los músculos se determinan como se describe en el Ejemplo 1 para 25 mg/kg q8h, 25 mg/kg q24h y 75 mg/kg q24h. Para la musculatura esquelética, seis sitios se examinan en cada uno de cuatro perros para un total de 24 sitios. Si no se observa miopatía microscópica o efectos en los niveles de CPK en cualquiera de la regímenes de dosis, a continuación, las dosis se pueden aumentar. Por ejemplo, los niveles de C_{max} y AUC se pueden medir para 50 mg/kg q8h, 50 mg/kg q24h y 150 mg/kg q24h.

[0047] Se espera que un régimen de administración de 25 mg/kg de quinupristina/dalfopristina q8h para dar lugar a una mayor toxicidad muscular, medida por los niveles de CPK elevados y/o una mayor incidencia de miopatía microscópica, que un régimen de administración de 75 mg/kg de quinupristina/dalfopristina q24h. Sin embargo, se espera que los niveles de C_{max} sean mayores para 75 mg/kg q24h que los niveles de C_{max} para 25 mg/kg q8h y por lo tanto dará lugar a una mayor eficacia a 75 mg/kg de quinupristina/dalfopristina q24h de 25 mg/kg quinupristin/dalfopristina q8h.

EJEMPLO 4

[0048] Con el fin de estudiar si un intervalo de administración incrementada prevendría la toxicidad de musculatura esquelética transitoria en los pacientes, la daptomicina se administró por vía intravenosa a sujetos adultos hospitalizados con bacteriemia grampositiva grave o con una variedad de infecciones debido a bacterias grampositivas resistentes a la vancomicina o que eran de otro modo refractarias, o contraindicadas para la terapia, disponibles en la actualidad. Los sujetos fueron tratados durante un período de 7 a 21 días. Los niveles de CPK en suero se determinaron antes del primer tratamiento antibiótico y cada dos días durante los siete primeros días de tratamiento, y después diariamente.

[0049] Los resultados demuestran que la administración de daptomicina a ocho pacientes a una dosis de 4 mg/kg cada 24 horas o a nueve pacientes a una dosis de 6 mg/kg cada 24 horas no causó un aumento de los niveles de CPK en suero por encima del rango normal (20 a 198 U/L) en una mayoría de pacientes. Véase la Tabla 5. Por otra parte, incluso en los pocos pacientes que experimentaron alguna elevación en los niveles de CPK por encima de lo normal, no se consideró que la elevación estuviera relacionado con el tratamiento de daptomicina. Ninguno de los pacientes experimentó ningún dolor muscular, o debilidad y todos los pacientes fueron capaces de terminar el

tratamiento con daptomicina. Del mismo modo, la administración de una dosis inicial de 6 mg/kg de daptomicina seguida de 3 mg/kg cada 12 horas a tres pacientes humanos no causó un aumento en los niveles de CPK encima de lo normal.

5

Tabla 5

6MG/KG q 24h						
Paciente	Línea base de dosis previa	CPK ¹ de observación durante tratamiento		Número total de pacientes con efectos adversos farmacéuticamente relacionados esquelitomusculares presumidos / Total Evaluado		
		Mínimo	Máximo			
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 seguido de 3 MG/KG q 12h						
6MG/KG q 24h						
Paciente	Línea base de dosis previa	Rango CPK ¹ de observación durante tratamiento		Número total de pacientes con efectos adversos farmacéuticamente relacionados esquelitomusculares presumidos / Total Evaluado		
		Mínimo	Máximo			
1	78	78	137	0/3		
2	29	<18	49			
3	<18	<18	34			

¹ CPK normal cubre 20-192; nivel detectable 18.
² CPK > ULN (192 U/L) y con el acompañamiento de los signos clínicos de dolor/debilidad o CPK> ULN (192 U/L) sin el acompañamiento de los signos clínicos de dolor/debilidad y sin una causa subyacente de aumento de los niveles de CPK.
* Aumento en CPK se inició después de la 1^a dosis; devuelto a la línea de base mientras que se continúa el tratamiento de daptomicina. El paciente también recibe un tratamiento con esteroides.
** Valor ocurrió después de la dosis 13 y regresó a la línea de base con el tratamiento continuado.

EJEMPLO 5

[0050] Los diferentes niveles de administración en varios intervalos de administración de daptomicina se administran a sujetos humanos. Daptomicina se administra por vía intravenosa a sujetos adultos con un diagnóstico de una infección debida a una cepa de bacterias grampositivas que es resistente a la vancomicina o que son de otra manera refractaria a, o contraindicada para la terapia actualmente disponible. Los sujetos son tratados durante un período de 7 a 14 días. El tratamiento puede extenderse a 28 a 56 días. Diferentes dosis de daptomicina se administran en un intervalo de administración de una vez q24h, una vez cada 48 horas, una vez cada 72 horas, una vez cada 96 horas, o una vez por semana. También se pueden usar otros intervalos de administración intermedios o más cortos que estos intervalos de administración. Los niveles de administración que pueden usarse incluyen 7, 8,

- 9, 10, 11, 12, 14, 16, 18, 20, 22 o 25 mg/kg. Otros niveles de dosis que son inferiores a, o intermedios a, o mayores que estos niveles de administración, también pueden ser utilizados. La eficacia del tratamiento se mide por uno o más de los siguientes criterios: la erradicación o la reducción de las concentraciones en sangre de bacterias grampositivas que se aíslan en la admisión al estudio de medidas microbiológicas; el tiempo en días a resolución
- 5 microbiológica o mejora de la infección bacteriana; resolución o mejora de los signos clínicos y síntomas reportados al ingreso; y tasas de supervivencia a las 3 a 4 semanas después de la última dosis de antibiótico. Un nivel de administración y el intervalo es eficaz cuando uno o más de los criterios anteriores es satisfecho. Los niveles de CPK en suero se determinaron antes del primer tratamiento antibiótico y cada dos días durante los siete primeros días de tratamiento, y después diariamente. Un nivel de administración e intervalo es seguro cuando no causa una elevación
- 10 de niveles séricos de CPK significativamente por encima de los niveles normales o cuando el tratamiento no causa dolor muscular, esquelético o debilidad.

REIVINDICACIONES

1. La daptomicina, para su uso en el tratamiento de una infección bacteriana en un paciente humano en necesidad del mismo, en el que una dosis para dicho tratamiento es de 10 mg/kg de daptomicina, en el que dicha dosis se administra repetidamente en un intervalo de administración de una vez cada 24 horas.

FIG. 1

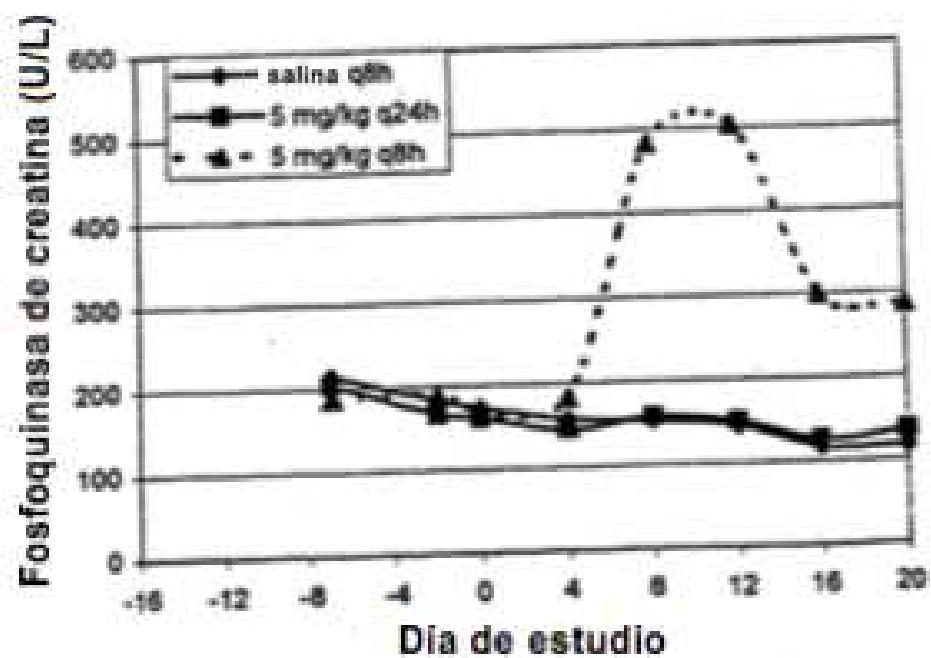
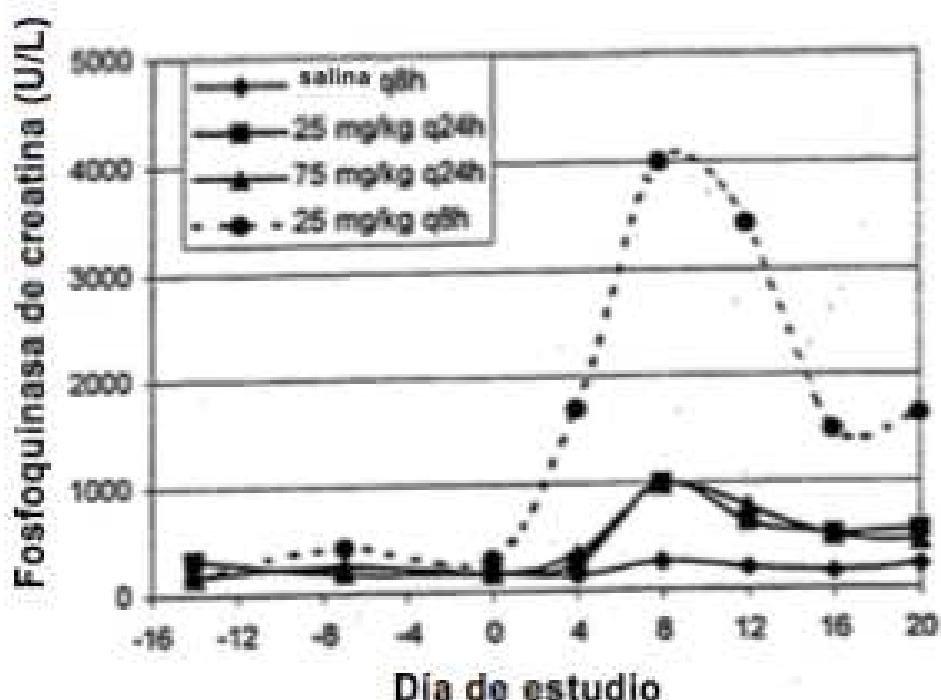
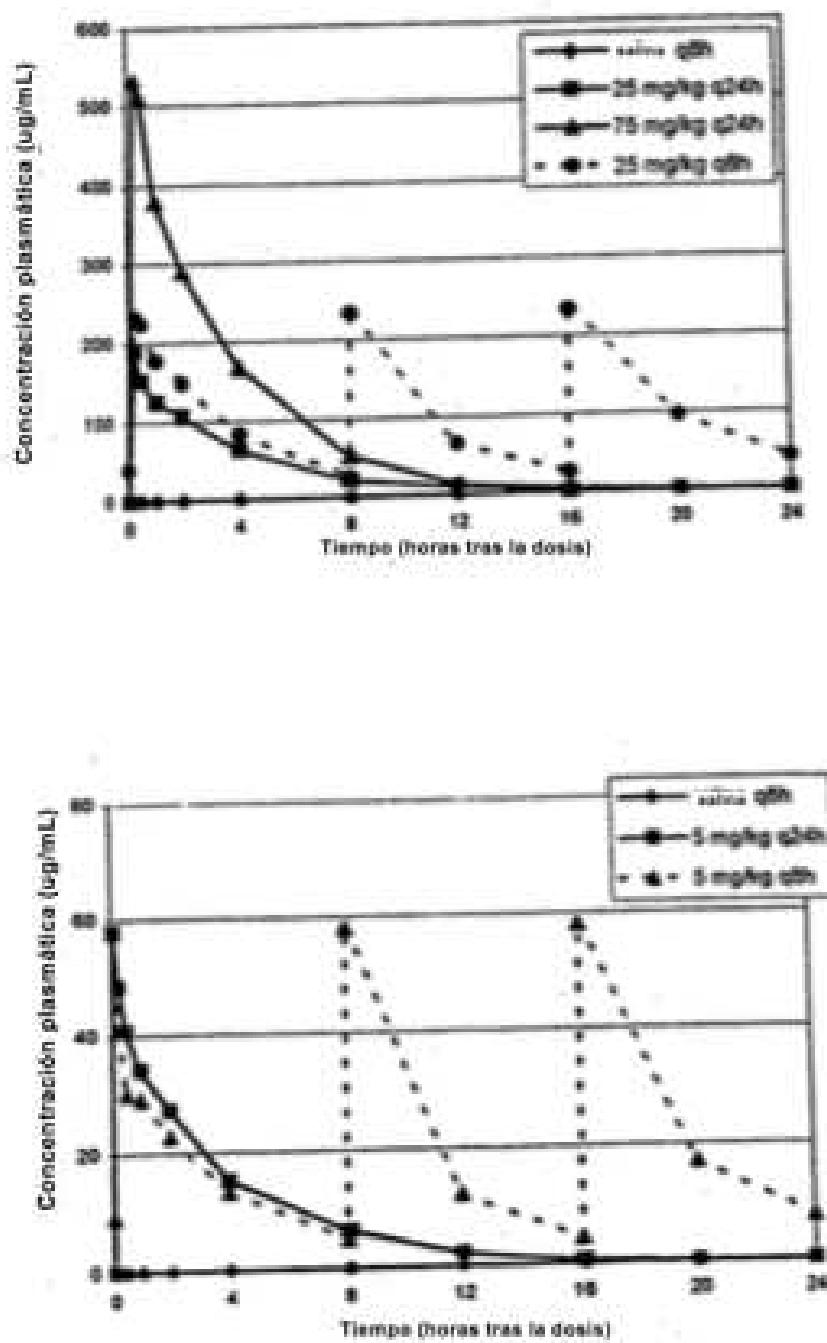


FIG. 1



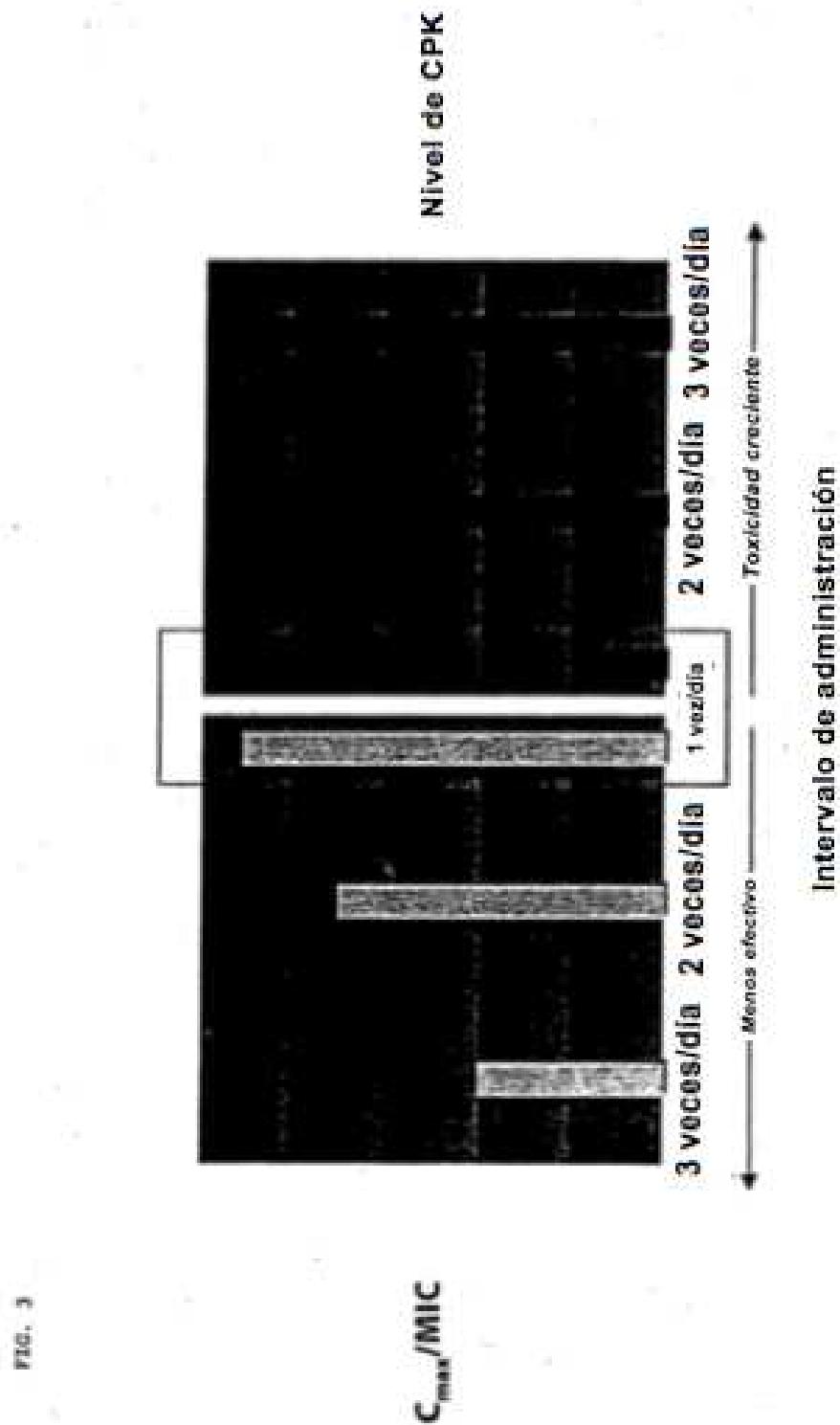


FIG. 3