

RZECZPOSPOLITA  
POLSKA



Urząd Patentowy  
Rzeczypospolitej Polskiej

(12) **OPIS PATENTOWY** (19) **PL** (11) **241880**

(13) **B1**

(21) Numer zgłoszenia: **431336**

(22) Data zgłoszenia: **01.10.2019**

(51) Int.Cl.

**C07K 5/10 (2006.01)**

**A61K 38/07 (2006.01)**

**A61K 8/64 (2006.01)**

**A61P 31/04 (2006.01)**

(54) **Lipopeptydy, kompozycja farmaceutyczna, kompozycja kosmetyczna  
oraz lipopeptydy do zastosowania jako lek**

(43) Zgłoszenie ogłoszono:  
**06.04.2021 BUP 07/21**

(45) O udzieleniu patentu ogłoszono:  
**19.12.2022 WUP 51/22**

(73) Uprawniony z patentu:

**UNIWERSYTET WARSZAWSKI, Warszawa, PL**

(72) Twórca(y) wynalazku:

**SŁAWOMIR SĘK, Warszawa, PL**  
**DAGMARA TYMECKA, Warszawa, PL**  
**JOANNA JUHANIEWICZ-DĘBIŃSKA,**  
**Warszawa, PL**  
**DARIUSZ BARTOSIK, Warszawa, PL**  
**ROBERT LASEK, Warszawa, PL**

(74) Pełnomocnik:

**rzecz. pat. Joanna Dargiewicz**

**PL 241880 B1**

## Opis wynalazku

Niniejszy wynalazek dotyczy nowych liniowych ultrakrótkich lipopeptydów, kompozycji farmaceutycznych i kosmetycznych zawierających lipopeptydy oraz lipopeptydów do zastosowania jako leki w leczeniu infekcji bakteryjnych.

Zwiększająca się liczba przypadków lekooporności bakterii stanowi obecnie istotny problem kliniczny, stąd rosnące zainteresowanie związkami, które mogą stanowić skuteczną alternatywę jednocześnie wykazując odmienne mechanizmy działania niż tradycyjne antybiotyki. Grupą, która potencjalnie może spełnić te wymagania są lipopeptydy.

W przeciwieństwie do tradycyjnych antybiotyków, które działają specyficznie, np. zaburzając aktywność enzymów uczestniczących w syntezie ściany komórkowej lub uszkadzając DNA, lipopeptydy wykazują zdolność do penetracji i nieodwracalnego niszczenia struktury błony komórkowej bakterii (patrz np. Strauss, S. K.; Hancock, R.E.W. "Mode of action of the new antibiotic for Gram-positive pathogens daptomycin: Comparison with cationic antimicrobial peptides and lipopeptides" *Biochim. Biophys. Acta (BBA) – Biomembranes* 1758: 1215–1223 (2006)). Ponieważ ich działanie jest mniej specyficzne w porównaniu do tradycyjnych leków, istnieje mniejsze prawdopodobieństwo wystąpienia oporności na tego typu związki.

Do tej klasy związków należy daptomycyna, która jest naturalnym lipopeptydem i wykazuje silne działanie bakteriobójcze w warunkach *in vitro* i *in vivo* przeciwko klinicznie istotnym bakteriom gram-dodatnim, które mogą powodować poważne i zagrażające życiu choroby, co opisano przykładowo w publikacji Tally i współpracowników (Tally, F.P. et al., "Daptomycin: a Novel Agent for Gram positive Infections," *Exp. Opin. Invest. Drugs* 8: 1223–1238 (1999)).

Klasy związków lipopeptydowych, dla których wykazano istotny potencjał jako użyteczne antybiotyki obejmuje lipopeptydy opisane przykładowo w patencie nr U.S. 6,911,525 oraz US 2015/0080292.

J. Juhaniwicz-Dębińska i in (Juhaniwicz-Dębińska et al., "Lipopeptide-induced changes in permeability of solid supported bilayers composed of bacterial membrane lipids" *Journal of Electroanalytical Chemistry* 812 (2018) 227–234) opisali ultrakrótki lipopeptyd o wzorze  $C_{15}H_{31}CO-DPhe-Dab-Dab-Leu-NH_2$  i jego wpływ na uproszczony model naśladujący układ błony bakterii gramujemnej *Escherichia coli*. Pomimo iż badania wykazały aktywność lipopeptydu  $C_{15}H_{31}CO-DPhe-Dab-Dab-Leu-NH_2$  względem modelu, należy pamiętać, że model nie uwzględniał większości składników naturalnych błon i analizy wykonane na modelach nie dają odpowiedzi na to czy dany związek będzie wykazywał właściwości antibakteryjne.

Większość opisanych w literaturze lipopeptydów jest pochodzenia naturalnego, co pociąga za sobą koszty izolacji z materiału biologicznego. Co więcej, większość ze wspomnianych lipopeptydów ma cykliczną, stosunkowo złożoną strukturę, co z kolei komplikuje ewentualną syntezę i dalsze modyfikacje.

Celem wynalazku jest dostarczenie ultrakrótkich liniowych lipopeptydów, które wykazują przeciwbakteryjną aktywność względem bakterii gram-dodatnich oraz gramujemnych. Na potrzeby niniejszego opisu, w odniesieniu do reszt aminokwasowych stosuje się standardową nomenklaturę w postaci trzyliterowych lub jednoliterowych skrótów. W przypadku jednoliterowych oznaczeń reszt aminokwasowych, reszty L-aminokwasów są oznaczane wielkimi literami, natomiast reszty D-aminokwasów są oznaczane małymi literami. Reszta aminokwasowa D-tryptofanu oznaczana jest symbolem „w”, D-feniloalaniny – symbolem „f”, L-leucyny – symbolem „L”, kwasu L-2,4-diaminomasłowego – symbolem „X”, natomiast L-alaniny – symbolem „A”. W przypadku trzyliterowych oznaczeń, reszta aminokwasowa D-tryptofanu oznaczana jest jako „D-Trp”, D-feniloalaniny – jako „D-Phe”, L-leucyny – jako „Leu”, kwasu L-2,4-diaminomasłowego – jako „Dab”, natomiast L-alaniny – jako „Ala”. W odniesieniu do reszt kwasów tłuszczowych stosuje się symbole określające ilość atomów węgla w cząsteczce. Przykładowo, symbole C12, C14 oraz C16 oznaczają odpowiednio reszty kwasu dodekanowego, tetradekanowego oraz heksadekanowego.

Lipopeptydy według wynalazku można opisać wzorem ogólnym 1:



w którym:

$CH_3(CH_2)_nCO-$  jest resztą nasyconego kwasu tłuszczowego, gdzie n jest liczbą naturalną, należącą do przedziału od 10 do 14;

Xaa1 jest resztą aminokwasową D-tryptofanu-albo D-feniloalaniny;

Xaa2 jest resztą aminokwasową L-leucyny albo L-alaniny;

Dab jest resztą aminokwasową kwasu L-2,4-diaminomasłowego; z wyłączeniem lipopeptydu  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}\text{CO-D-Phe-Dab-Dab-Leu-NH}_2$ , przy czym lipopeptydy mogą występować w postaci wolnej lub dowolnej farmaceutycznie lub kosmetycznie dopuszczalnej soli.

Korzystnie, n należy do przedziału od 10 do 13, korzystniej  $n=10$  albo  $n=12$ .

Reszta aminokwasowa Xaa1 może być resztą D-feniloalaniny, natomiast reszta aminokwasowa Xaa2 może być resztą L-leucyny.

Kompozycja farmaceutyczna według wynalazku zawiera lipopeptydy o wzorze ogólnym 1. Korzystnie, kompozycja zawiera od 0,1 do 99% wag. lipopeptydów o wzorze ogólnym 1. Kompozycja farmaceutyczna może zawierać farmaceutycznie dopuszczalne nośniki i/albo substancje rozcieńczające i/albo środki pomocnicze i/albo zaróbki. Przykładowo, ale bez ograniczania się do wymienionych, kompozycje mogą zawierać skrobię kukurydzianą i/albo żelatynę i/albo laktozę i/albo sacharozę i/albo mikrokrystaliczną celulozę i/albo kaolin i/albo mannitol i/albo fosforan diwapniowy i/albo chlorek sodu i/albo kwas alginowy. Korzystnie, kompozycja farmaceutyczna występuje w postaci odpowiedniej do podawania doustnego i/albo dożylnego i/albo domięśniowego i/albo podskórnego i/albo pozajelitowego, np. w formie tabletek i/albo kapsułek i/albo eliksiru i/albo zawiesiny i/albo syropu i/albo żelu i/albo kremu i/albo maści.

Kompozycja kosmetyczna według wynalazku zawiera lipopeptydy o wzorze ogólnym 1 w dowolnej kosmetycznie dopuszczalnej formie aplikacyjnej. Kompozycja kosmetyczna może zawierać od 0,1 do 99% wag. lipopeptydów o wzorze ogólnym 1. Kompozycja kosmetyczna opcjonalnie zawiera nośnik kosmetyczny. Korzystnie, kompozycja kosmetyczna występuje w postaci żelu albo kremu albo zawiesiny.

Wynalazek obejmuje również lipopeptydy o wzorze ogólnym 1 do zastosowania jako lek. Korzystnie, lipopeptydy o wzorze ogólnym 1 przeznaczone są do leczenia infekcji bakteryjnych, korzystnie wywołanych przez bakterie gram-dodatnie, szczególnie rodzaju *Staphylococcus*.

Ultrakrótkie lipopeptydy według wynalazku mogą być otrzymane dowolną metodą syntetyczną znaną ze stanu techniki. Przykładowo, wspomniana metoda syntezy może obejmować syntezę w fazie ciekłej albo syntezę na stałym nośniku.

Ultrakrótkie lipopeptydy według wynalazku mają strukturę amfifilową, a dzięki obecności reszty Dab, w warunkach fizjologicznego pH (około 7,4) posiadają nadmiarowy ładunek dodatni, co ułatwia ich oddziaływanie z membraną komórek bakteryjnych. Ultrakrótkie lipopeptydy według wynalazku ze względu na aktywność hamującą wzrost szczepów bakterii gramdodatnich takich jak *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, oraz gramujemnych takich jak *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Yersinia enterocolitica*, mogą być wykorzystane w leczeniu infekcji bakteryjnych. Ultrakrótkie lipopeptydy według wynalazku wykazują szczególną aktywność względem bakterii rodzaju *Staphylococcus*.

Zaletą ultrakrótkich lipopeptydów według wynalazku jest mechanizm ich działania, oparty na bezpośrednim oddziaływaniu z błoną komórek bakteryjnych, co z kolei zmniejsza ryzyko wystąpienia lekooporności. Dodatkowo, opisywane lipopeptydy według wynalazku są prostymi i łatwymi do syntezy strukturami, co istotnie zmniejsza ich koszt wytwarzania. Zapewniona jest również ich odpowiednia rozpuszczalność w środowisku wodnym, co znacznie poszerza wachlarz możliwości odnośnie formy aplikacyjnej ewentualnej kompozycji farmaceutycznej lub kosmetycznej.

Przedmiot wynalazku przedstawiono w przykładach wykonania na rysunku, na którym **Fig. 1** przedstawia wpływ lipopeptydu C12-fXXL na dynamikę wzrostu szczepów *Klebsiella pneumoniae* i *Pseudomonas aeruginosa*, podaną jako względną gęstość optyczną hodowli w funkcji czasu; **Fig. 2** przedstawia wpływ lipopeptydu C12-fXXL na dynamikę wzrostu szczepów *Staphylococcus aureus* i *Yersinia enterocolitica*, podaną jako względną gęstość optyczną hodowli w funkcji czasu; **Fig. 3** przedstawia wpływ lipopeptydu C14-fXXL na dynamikę wzrostu szczepów *Klebsiella pneumoniae* i *Pseudomonas aeruginosa*, podaną jako względną gęstość optyczną hodowli w funkcji czasu; **Fig. 4** przedstawia wpływ lipopeptydu C14-fXXL na dynamikę wzrostu szczepów *Staphylococcus aureus* i *Yersinia enterocolitica*, podaną jako względną gęstość optyczną hodowli w funkcji czasu; **Fig. 5** przedstawia wpływ lipopeptydu C16-fXXL na dynamikę wzrostu szczepów *Klebsiella pneumoniae* i *Pseudomonas aeruginosa*, podaną jako względną gęstość optyczną hodowli w funkcji czasu; **Fig. 6** przedstawia wpływ lipopeptydu C16-fXXL na dynamikę wzrostu szczepów *Staphylococcus aureus* i *Yersinia enterocolitica*, podaną jako względną gęstość optyczną hodowli w funkcji czasu; **Fig. 7** przedstawia wykres zależności indeksu hemolitycznego (%) od stężenia lipopeptydów (w  $\mu\text{g/mL}$ ) z użyciem erytrocytów z krwi baraniej; **Fig. 8** przedstawia wykres zależności indeksu hemolitycznego (%) od stężenia lipopeptydów (w  $\mu\text{g/mL}$ ) z użyciem erytrocytów z krwi końskiej.

Celem zilustrowania wynalazku, poniżej załączono przykłady, których nie należy jednak interpretować w jakikolwiek sposób jako ograniczenie zakresu wynalazku.

#### PRZYKŁAD 1

##### Szczepy bakteryjne i podłoża hodowlane

Wszystkie szczepy bakteryjne zostały pozyskane z Polskiej Kolekcji Mikroorganizmów (PCM) lub American Type Culture Collection (ATCC). Szczepy bakterii gramododatnich: *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, *Staphylococcus epidermidis* ATCC 12228 oraz *Enterococcus faecalis* ATCC 14506. Szczepy bakterii gramujemnych: *Escherichia coli* ST2-8624 O157:H7, *Pseudomonas aeruginosa* PAO1 PCM 499, *Klebsiella pneumoniae* PCM 1, *Salmonella* sv. *Typhimurium* TT622 oraz *Yersinia enterocolitica* PCM 2081. Wszystkie szczepy hodowano w podłożu LB (lysogenic broth).

##### Struktura testowanych lipopeptydów według wynalazku

Aktywność biologiczną przebadano dla dwóch związków lipopeptydowych reprezentowanych wzorem 1. Bardziej szczegółowo, były to następujące lipopeptydy według wynalazku:

(1) C12-fXXL:  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}\text{CO-D-Phe-Dab-Dab-Leu-NH}_2$

(2) C14TXXL:  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{12}\text{CO-D-Phe-Dab-Dab-Leu-NH}_2$

Aktywność biologiczną związków (1) i (2) porównano z aktywnością biologiczną lipopeptydu C16TXXL –  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}\text{CO-D-Phe-Dab-Dab-Leu-NH}_2$ .

##### Określenie minimalnego stężenia hamującego (Minimal Inhibitory Concentration: MIC)

Materiałem z pojedynczej kolonii bakteryjnej inokulowano 10 mL podłoża LB i prowadzono hodowlę w 30°C z wytrząsaniem przez noc. Następnie gęstość optyczną hodowli nocnych (przy długości fali 600 nm) doprowadzano do wartości 0,05 poprzez rozcieńczenie w świeżej porcji podłoża LB. Badane związki rozpuszczano w wodzie. Seryjne rozcieńczenia związków przygotowywano w podłożu LB w zakresie od 5 do 50 µg/mL (stężenia końcowe). Eksperyment przeprowadzono przez dodanie 100 µL każdego z przygotowanych rozcieńczeń do 100 µL rozcieńczonej hodowli nocnej bakterii w studzienkach 96-dołkowej płytki titracyjnej. MIC było określane jako najniższe stężenie badanego związku potrzebne do zahamowania wzrostu bakterii ocenianego po 24 h inkubacji w 30°C z wytrząsaniem (końcowa gęstość optyczna przy długości fali 600 nm nie większa niż 0,05). Pomiar gęstości optycznej prowadzono przy użyciu czytnika płytek TECAN Sunrise. Dane uzyskano z trzech niezależnych eksperymentów. Uzyskane wyniki zestawiono w Tabeli 2.

**Tabela 2**

Szczep bakterii	MIC [µg/mL = mg/L]		
	C12-fXXL	C14-fXXL	C16-fXXL
<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 14506	30	30	n.d.
<i>Escherichia coli</i> ST2-8624 O157:H7	50	n.d.	n.d.
<i>Klebsiella pneumoniae</i> PCM 1	20	20	n.d.
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> PAO1 PCM 499	20	20	n.d.
<i>Salmonella</i> sv. <i>Typhimurium</i> TT622	n.d.	n.d.	n.d.
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213	5	5	5
<i>Staphylococcus epidermidis</i> ATCC 12228	5	5	5
<i>Yersinia enterocolitica</i> PCM 2081	20	10	30

MIC = minimalne stężenie hamujące

n.d. = nie wyznaczono, tj. wartość MIC była wyższa niż 50 µg/mL

Rezultaty pomiarów zestawione w Tabeli 2 wskazują, że wszystkie z testowanych lipopeptydów wykazują zróżnicowaną aktywność wobec przebadanych szczepów bakterii. Lipopeptydy C12-fXXL i C14-fXXL wykazują aktywność zarówno wobec szczepów bakterii gramododatnich jak i gramujemnych.

Związek C16-fXXL, niebędący przedmiotem wynalazku i umieszczony w tabeli w celach wyłącznie porównawczych, wykazuje aktywność jedynie wobec trzech z ośmiu analizowanych szczepów bakterii. Związek C16-fXXL nie wykazuje aktywności wobec szczepu *Escherichia coli* ST2-8624 O157:H7, pomimo iż jego oddziaływanie z modelową dwuwarstwową błoną naśladującą układ błony *E. coli* jest znane z literatury (Juhaniewicz-Dębińska et al., "Lipopeptide-induced changes in permeability of solid supported bilayers composed of bacterial membrane lipids" *Journal of Electroanalytical Chemistry* 812 (2018) 227–234). Niemniej jednak, można mówić tutaj o selektywności względem gramdodatnich szczepów *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, *Staphylococcus epidermidis* ATCC 12228, w przypadku których zaobserwowano zdecydowanie najwyższą aktywność badanych lipopeptydów, czyli najniższe wartości minimalnego stężenia hamującego (MIC). Jednocześnie, aktywność testowanych lipopeptydów względem szczepów *Escherichia coli* ST2-8624 O157:H7 oraz *Salmonella sv. Typhimurium* TT622 jest znikoma.

#### Określenie wpływu lipopeptydów na dynamikę wzrostu bakterii

Wpływ różnych stężeń badanych związków na wzrost bakterii sprawdzono dla 3 szczepów bakterii gramujemnych: *Klebsiella pneumoniae* PCM 1, *Pseudomonas aeruginosa* PAO1 PCM 499 i *Yersinia enterocolitica* PCM 2081 oraz jednego szczepu gramodatniego: *Staphylococcus aureus* ATCC 29213. Eksperyment prowadzono analogicznie do oznaczania MIC, przy czym w tym przypadku rozcieńczone hodowle nocne preinkubowano przez 2 h przed dodaniem rozcieńczonych preparatów lipopeptydów. Następnie monitorowano wzrost bakterii poprzez pomiar stężenia optycznego hodowli przy długości fali 600 nm co 60 min przez 6 h. Dane uzyskano z trzech niezależnych eksperymentów. Wyniki pomiarów przedstawiono w formie wykresów przedstawionych na Figurach 1–3. Uzyskane rezultaty pokazują, że testowane lipopeptydy znacząco spowalniają dynamikę wzrostu czterech przebadanych szczepów bakterii, przy czym w przypadku szczepów bakterii gramujemnych, lipopeptydy C12-fXXL i C14-fXXL spowalniały dynamikę wzrostu bakterii przy dużo niższym stężeniu niż lipopeptyd C16-fXXL. Niemniej jednak, zdecydowanie najsilniejszy efekt spowolnienia wzrostu bakterii zaobserwowano dla szczepu bakterii gramodatniej: *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, gdzie stężenia lipopeptydów rzędu 2,5 – 5,0 mg/L, powodowały niemal całkowite zahamowanie wzrostu bakterii. Równie silny efekt spowolnienia dynamiki wzrostu bakterii gramujemnych był również obserwowany dla lipopeptydu C14-fXXL względem szczepu *Pseudomonas aeruginosa* PAO1 PCM 499.

#### **PRZYKŁAD 2**

##### Badanie aktywności hemolitycznej lipopeptydów

Odwłóknioną krew baranią lub końską płukano trzykrotnie w buforze PBS (137 mM NaCl, 2,7 mM KCl, 8 mM Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, 2 mM KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, pH 7,4) i rozcieńczano do uzyskania 2% (v/v) preparatu czerwonych krwinek (RBC). Seryjne rozcieńczenia związków przygotowywano w podłożu buforze PBS w zakresie od 5 do 50 µg/mL (stężenia końcowe). Eksperyment przeprowadzono przez dodanie 190 µL 2% preparatu RBC do 10 µL każdego z przygotowanych rozcieńczeń lipopeptydów w studzienkach 96-dołkowej płytki titracyjnej. Zamiast preparatów badanych związków jako kontrolę pozytywną stosowano Triton X-100 (stężenie końcowe 2%), natomiast jako negatywną – bufor PBS. Próby inkubowano następnie przez 30 min w 30°C w wytrząsaniu. Po tym czasie płytkę wirowano (1200 rpm) i przenoszono po 150 µL supernatantu na kolejną płytkę titracyjną, po czym mierzono absorbancję przy długości fali 415 nm przy użyciu czytnika płytek TECAN Sunrise. Na podstawie uzyskanych wyników wyznaczano stężenia lipopeptydów, przy których dochodzi do 50% hemolizy w porównaniu z kontrolą pozytywną (HC<sub>50</sub>). Dane uzyskano z trzech niezależnych eksperymentów. Wyniki pomiarów przedstawiono w Tabeli 3 oraz w postaci wykresów na Figurach 7 i 8.

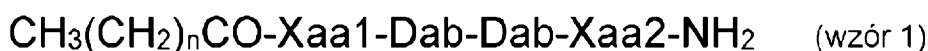
**Tabela 3**

<b>Lipopeptyd</b>	<b>Erytrocyty z krwi baraniej</b>	<b>Erytrocyty z krwi końskiej</b>
C12-fXXL	30 µg/ml < HC <sub>50</sub> < 40 µg/ml	30 µg/ml < HC <sub>50</sub> < 40 µg/ml
C14-fXXL	30 µg/ml < HC <sub>50</sub> < 40 µg/ml	30 µg/ml < HC <sub>50</sub> < 40 µg/ml
C16-fXXL	30 µg/ml < HC <sub>50</sub> < 40 µg/ml	30 µg/ml < HC <sub>50</sub> < 40 µg/ml

Uzyskane wyniki wskazują, że testowane lipopeptydy wykazują umiarkowaną aktywność hemolityczną praktycznie na tym samym poziomie. Dotyczy to wyników uzyskanych na erytrocytach zarówno z krwi baraniej, jak i końskiej.

## Zastrzeżenia patentowe

1. Lipopeptydy o wzorze ogólnym 1:



w którym:

$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_n\text{CO-}$  jest resztą nasyconego kwasu tłuszczowego, gdzie  $n$  jest liczbą naturalną, należąca do przedziału od 10 do 14;

Xaa1 jest resztą aminokwasową D-tryptofanu albo D-feniloalaniny;

Xaa2 jest resztą aminokwasową L-leucyny albo L-alaniny;

Dab jest resztą aminokwasową kwasu L-2,4-diaminomasłowego;

z wyłączeniem lipopeptydu  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}\text{CO-D-Phe-Dab-Dab-Leu-NH}_2$ ,

przy czym lipopeptydy mogą występować w postaci wolnej lub dowolnej farmaceutycznie lub kosmetycznie dopuszczalnej soli.

2. Lipopeptydy według zastrz. 1, **znamiennie tym**, że  $n$  należy do przedziału od 10 do 13.
3. Lipopeptydy według zastrz. 2, **znamiennie tym**, że  $n=10$  albo  $n=12$ .
4. Lipopeptydy według zastrz. 1 albo 2 albo 3, **znamiennie tym**, że reszta aminokwasowa Xaa1 jest resztą D-feniloalaniny
5. Lipopeptydy według któregośkolwiek z zastrz. od 1 do 4, **znamiennie tym**, że reszta aminokwasowa Xaa2 jest resztą L-leucyny.
6. Kompozycja farmaceutyczna zawierająca lipopeptydy określone w którymkolwiek z zastrz. od 1 do 5.
7. Kompozycja farmaceutyczna według zastrz. 6, **znamiennie tym**, że zawiera od 0,1 do 99% wag. lipopeptydów określonych w którymkolwiek z zastrz. od 1 do 5.
8. Kompozycja farmaceutyczna według zastrz. 6 albo 7, **znamiennie tym**, że zawiera farmaceutycznie dopuszczalne nośniki i/albo substancje rozcieńczające i/albo środki pomocnicze i/albo zaróbki.
9. Kompozycja farmaceutyczna według zastrz. 8, **znamiennie tym**, że zawiera skrobię kukurydzianą i/albo żelatynę i/albo laktozę i/albo sacharozę i/albo mikrokrystaliczną celulozę i/albo kaolin i/albo mannitol i/albo fosforan diwapniowy i/albo chlorek sodu i/albo kwas alginowy.
10. Kompozycja farmaceutyczna według któregośkolwiek z zastrz. od 6 do 9, **znamiennie tym**, że występuje w postaci odpowiedniej do podawania doustnego i/albo dożylnego i/albo domięśniowego i/albo podskórnego i/albo pozajelitowego.
11. Kompozycja farmaceutyczna według zastrz. 10, **znamiennie tym**, że występuje w formie tabletek i/albo kapsułek i/albo eliksiru i/albo zawiesiny i/albo syropu i/albo żelu i/albo kremu i/albo maści.
12. Kompozycja kosmetyczna zawierająca lipopeptydy określone w którymkolwiek z zastrz. od 1 do 5 w dowolnej kosmetycznie dopuszczalnej formie aplikacyjnej.
13. Kompozycja kosmetyczna według zastrz. 12, **znamiennie tym**, że zawiera od 0,1 do 99% wag. lipopeptydów określonych w którymkolwiek z zastrz. od 1 do 5.
14. Kompozycja kosmetyczna według zastrz. 12 albo 13, **znamiennie tym**, że zawiera nośnik kosmetyczny.
15. Kompozycja kosmetyczna według zastrz. 12 albo 13 albo 14, **znamiennie tym**, że występuje w postaci żelu albo kremu albo zawiesiny.
16. Lipopeptydy określone w którymkolwiek z od 1 do 5 do zastosowania jako lek.
17. Lipopeptydy określone w zastrzeżeniach od 1 do 5 do zastosowania w leczeniu infekcji bakteryjnych, korzystnie wywołanych przez bakterie gramdodatnie, korzystnie rodzaju *Staphylococcus*.

Rysunki

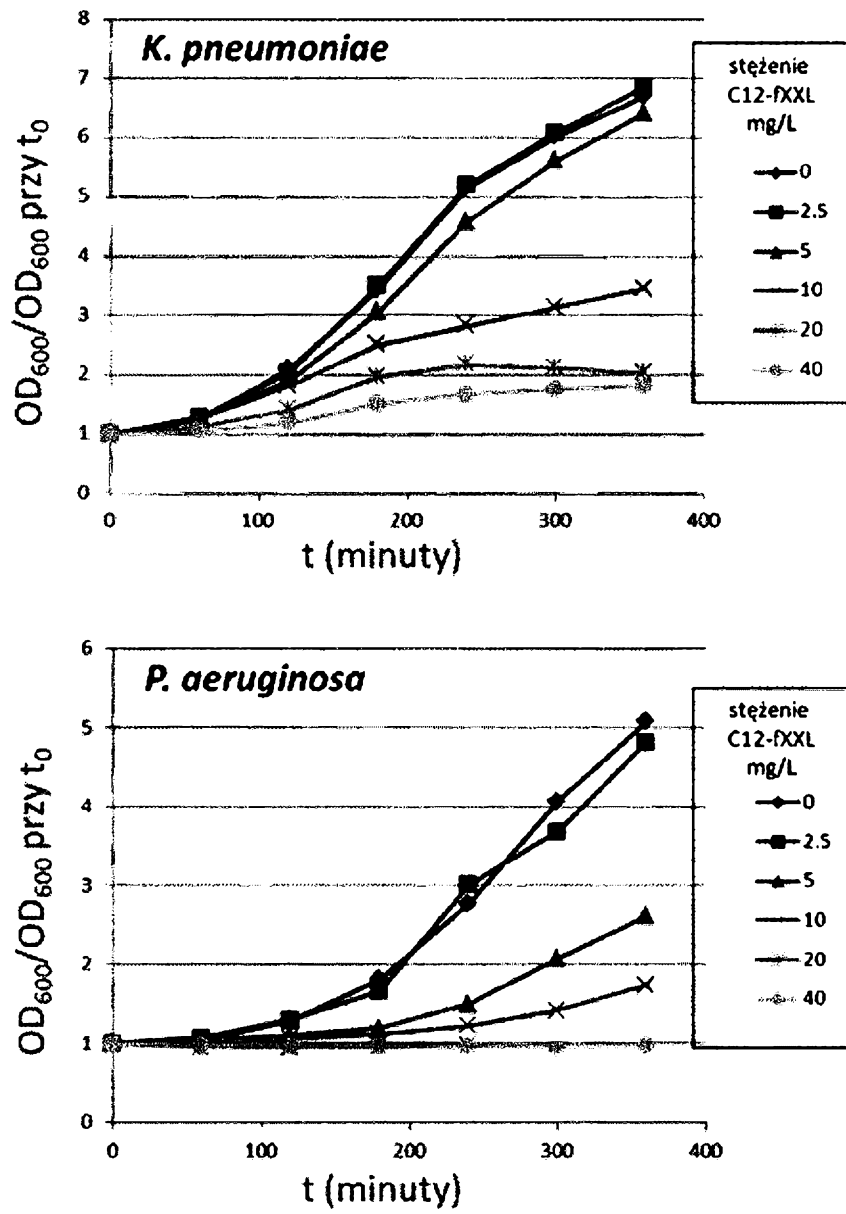


Fig. 1

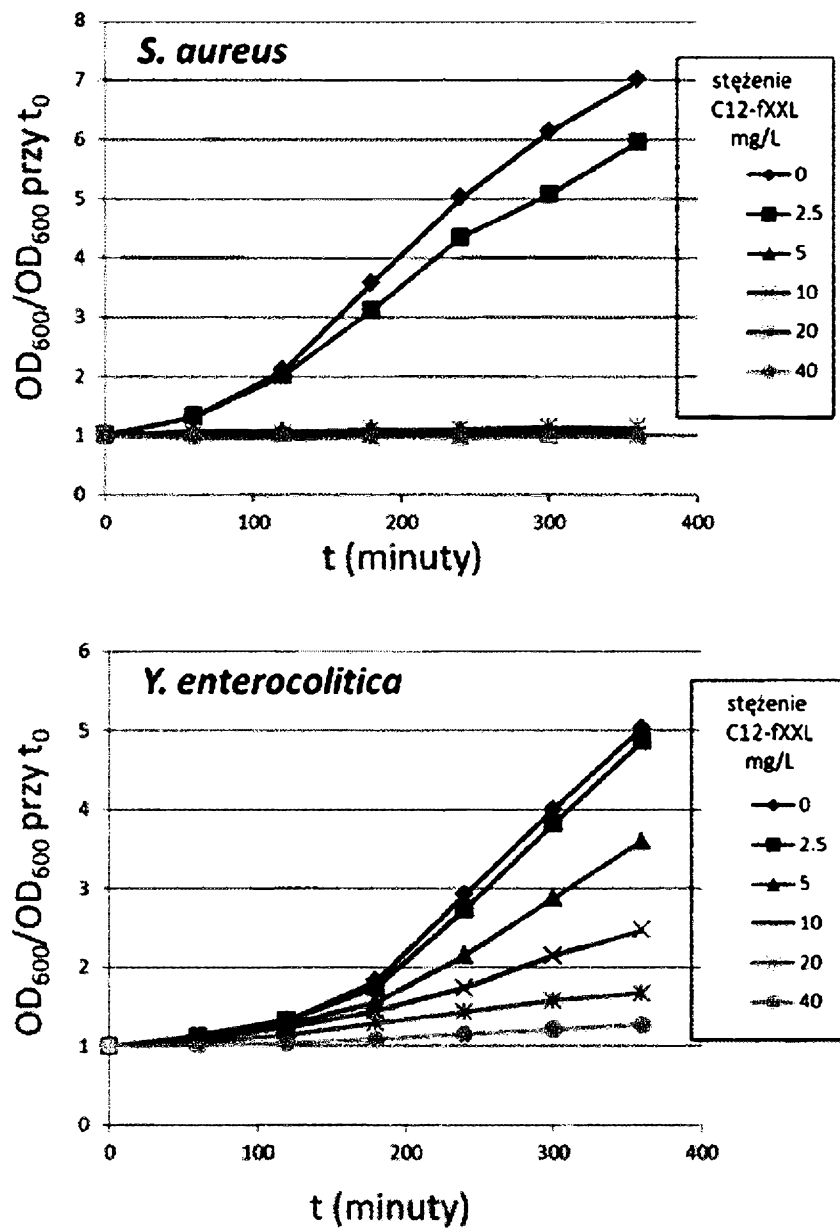


Fig. 2

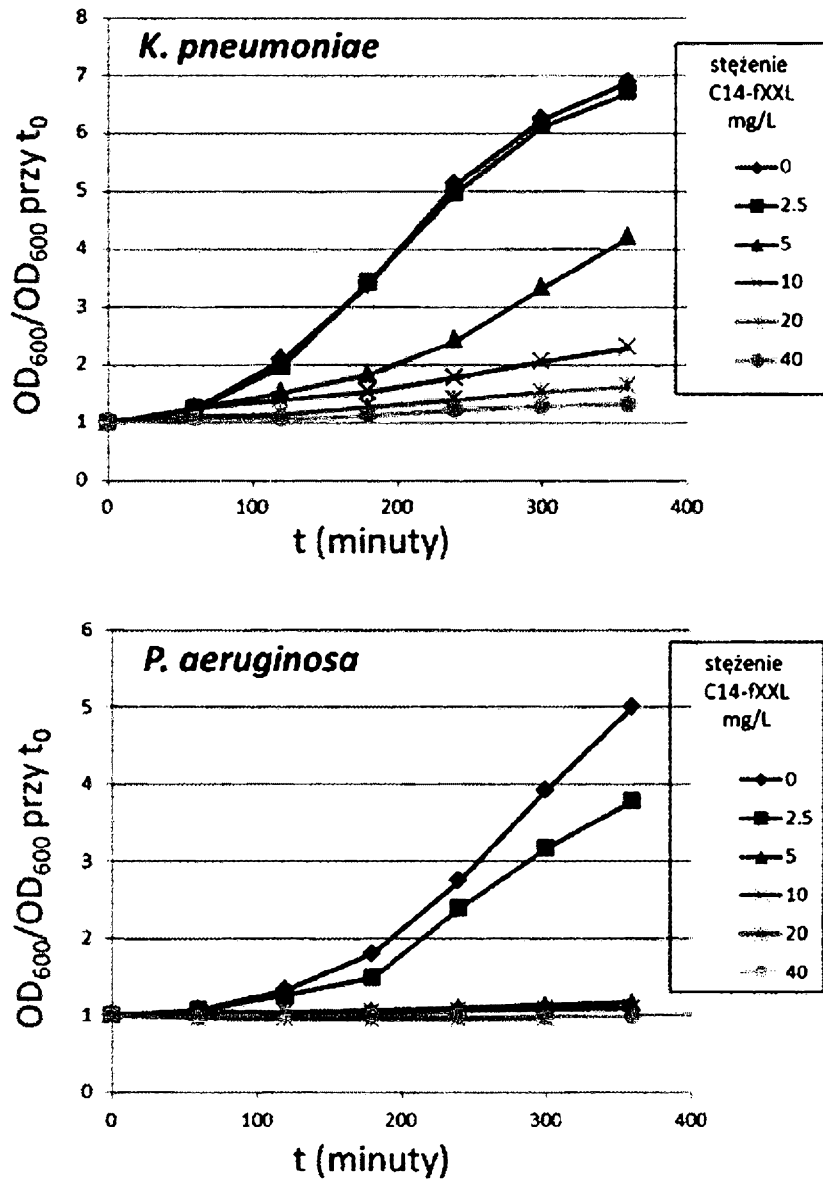


Fig. 3

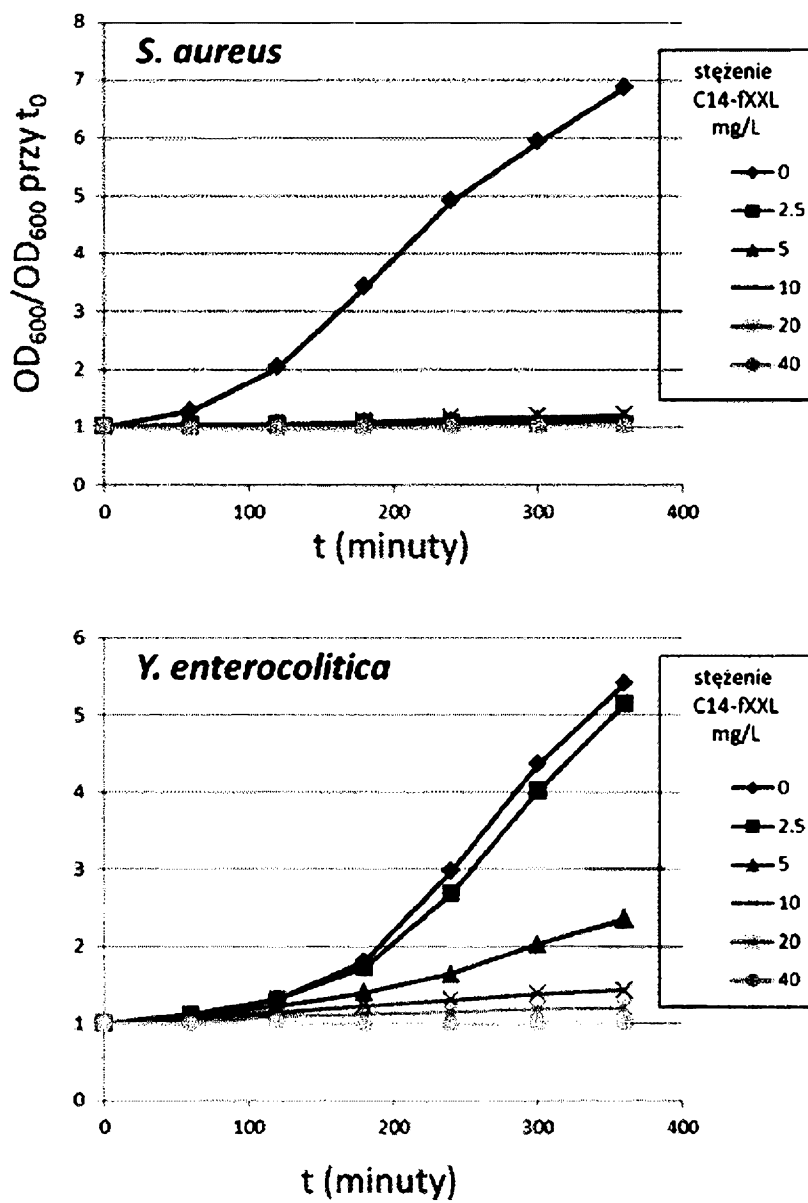


Fig. 4

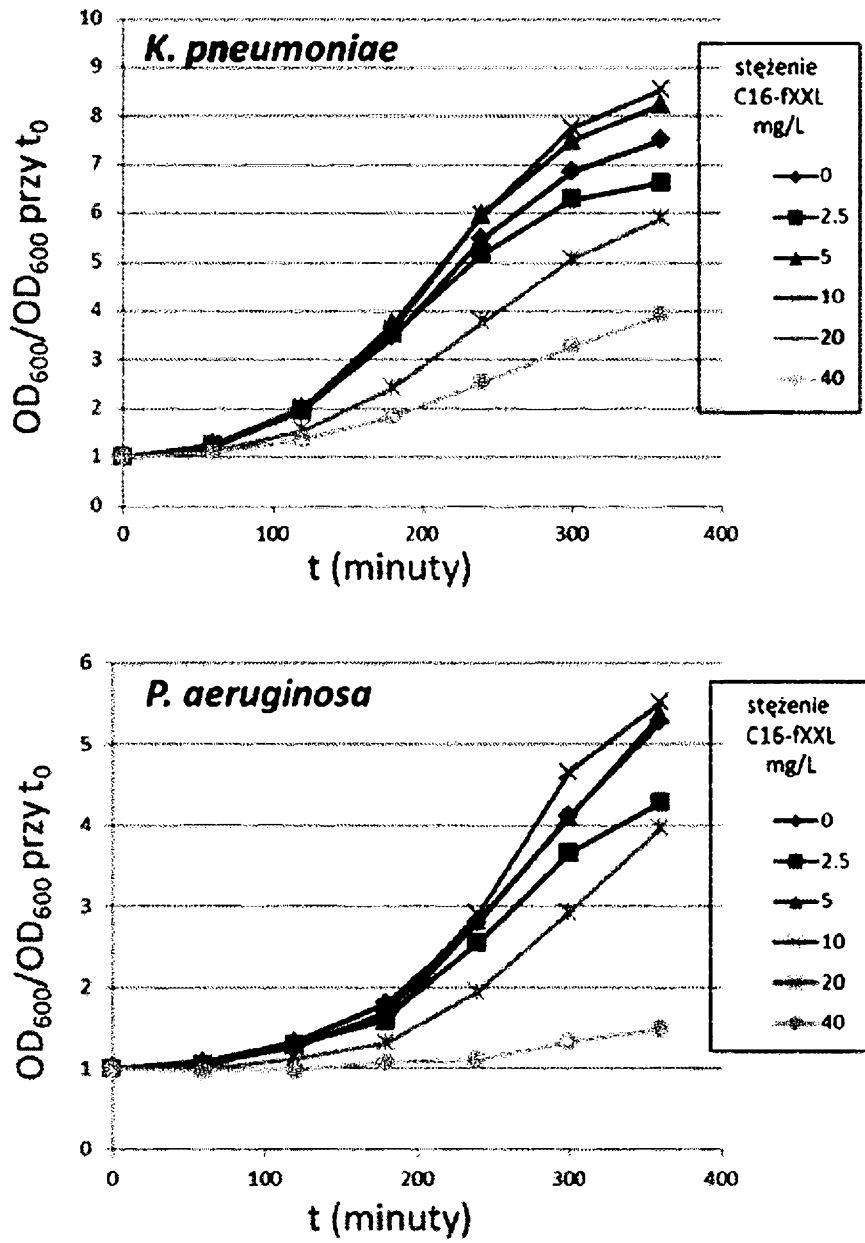


Fig. 5

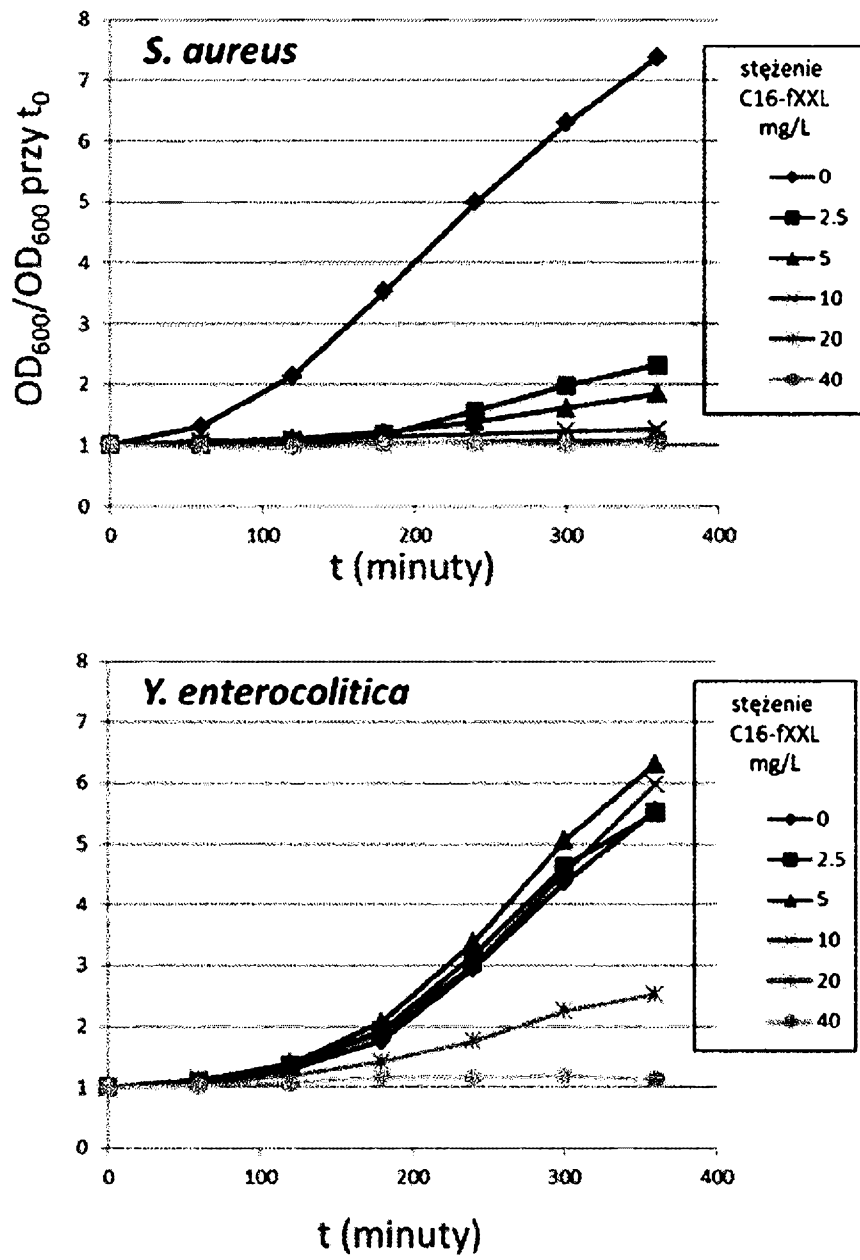


Fig. 6

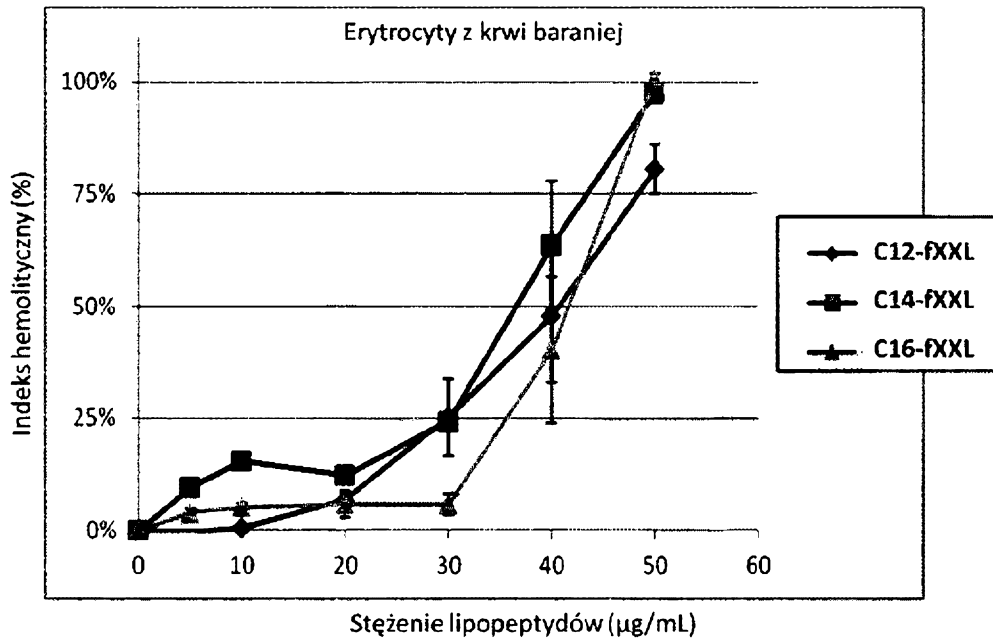


Fig. 7

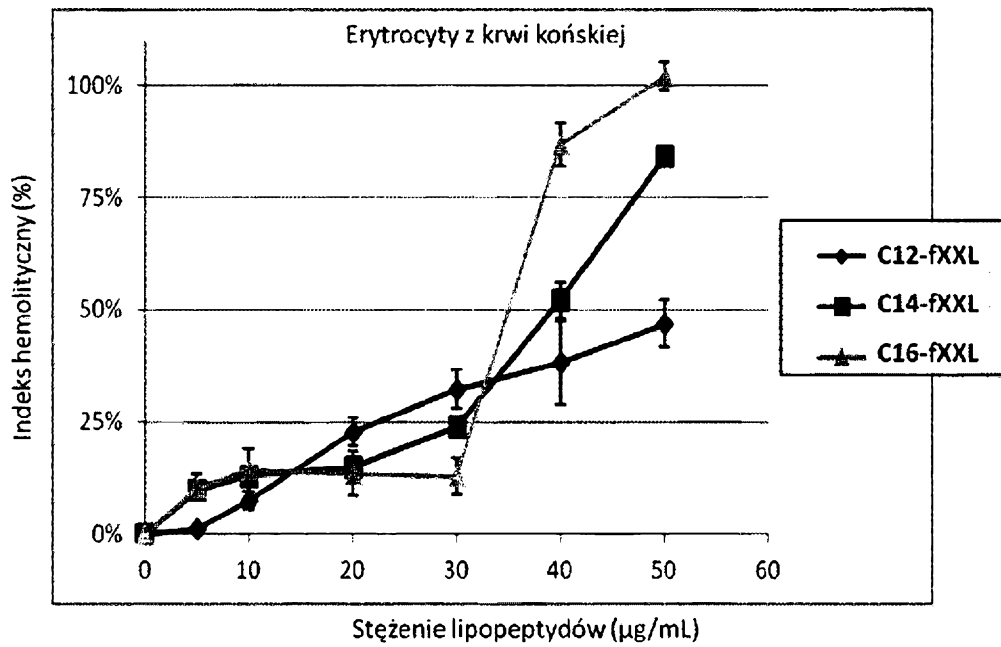


Fig. 8