



(12) 发明专利申请



(10) 申请公布号 CN 118574619 A

(43) 申请公布日 2024.08.30

(21) 申请号 202380017824.7

(22) 申请日 2023.01.19

(30) 优先权数据

63/301,522 2022.01.21 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2024.07.18

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2023/051177 2023.01.19

(87) PCT国际申请的公布数据

W02023/139147 EN 2023.07.27

(71) 申请人 葛兰素史密斯克莱知识产权发展有
限公司

地址 英国斯蒂夫尼奇

(72) 发明人 N·斯坎加雷拉-欧曼 J·韦斯特

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所
11105

专利代理师 曹立莉

(51) Int.Cl.

A61K 31/4985 (2006.01)

A61K 38/14 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

权利要求书1页 说明书13页 附图5页

(54) 发明名称

吉泊达星和万古霉素用于治疗由腐生葡萄
球菌引起的感染

(57) 摘要

本发明涉及治疗腐生葡萄球菌细菌感染的
方法,其包括向有需要的人施用吉泊达星或其药
学上可接受的盐和万古霉素或其药学上可接受
的盐。还公开了新的药物组合、组合物、耐药性指
导疗法和/或其相应的用途。

1. 在有需要的人中治疗由腐生葡萄球菌引起的感染的方法,其包括向所述人施用治疗有效量的吉泊达星或其药学上可接受的盐,以及治疗有效量的万古霉素或其药学上可接受的盐。
2. 如权利要求1的方法,其中所述感染是泌尿道感染。
3. 如权利要求2的方法,其中所述感染是单纯性泌尿道感染。
4. 如权利要求1-3中任一项的方法,其中所述吉泊达星或其药学上可接受的盐和万古霉素或其药学上可接受的盐顺序地施用。
5. 如权利要求1-4中任一项的方法,其中所述吉泊达星是吉泊达星甲烷磺酸盐。
6. 如权利要求1-5中任一项的方法,其中所述万古霉素是盐酸万古霉素。
7. 如权利要求1-6中任一项的方法,其中所述吉泊达星或其药学上可接受的盐是口服施用的。
8. 如权利要求1-7中任一项的方法,其中所述万古霉素或其药学上可接受的盐是口服施用的。
9. 万古霉素或其药学上可接受的盐,其用于通过与吉泊达星或其药学上可接受的盐共同施用来治疗在人中由腐生葡萄球菌引起的感染。
10. 吉泊达星或其药学上可接受的盐,其用于通过与万古霉素或其药学上可接受的盐共同施用来治疗在人中由腐生葡萄球菌引起的感染。
11. 吉泊达星或其药学上可接受的盐和万古霉素或其药学上可接受的盐在制备用于治疗在人中由腐生葡萄球菌引起的感染的药物中的用途。
12. 万古霉素或其药学上可接受的盐在制备用于通过与吉泊达星或其药学上可接受的盐共同施用来治疗在人中由腐生葡萄球菌引起的感染的药物中的用途。
13. 吉泊达星或其药学上可接受的盐在制备用于通过与万古霉素或其药学上可接受的盐共同施用来治疗在人中由腐生葡萄球菌引起的感染的药物中的用途。
14. 试剂盒,其包含吉泊达星或其药学上可接受的盐和万古霉素或其药学上可接受的盐,所述试剂盒用于治疗在人中由腐生葡萄球菌引起的感染。
15. 药物组合,其包括吉泊达星或其药学上可接受的盐和万古霉素或其药学上可接受的盐。
16. 药物组合物,其包含吉泊达星或其药学上可接受的盐、万古霉素或其药学上可接受的盐和至少一种药学上可接受的赋形剂。
17. 如权利要求16的药物组合用于治疗在人中由腐生葡萄球菌引起的感染。
18. 如权利要求17的药物组合物用于治疗在人中由腐生葡萄球菌引起的感染。
19. 如权利要求16的药物组合或如权利要求17的药物组合物在制备用于治疗在人中由腐生葡萄球菌引起的感染的药物中的用途。

吉泊达星和万古霉素用于治疗由腐生葡萄球菌引起的感染

[0001] 关于联邦政府资助研究的声明

[0002] 本申请是在美国卫生与公众服务部战略防备和响应助理国务卿、生物医学高级研究与发展管理局(Biomedical Advanced Research and Development Authority, BARDA)的政府支持下,根据美国卫生与公众服务部战略防备和响应助理国务卿办公室协议号:HHS0100201300011C完成。政府对本发明享有某些权利。

技术领域

[0003] 本发明涉及用于治疗由腐生葡萄球菌引起的细菌感染的治疗方法、药物组合或组合物、组合疗法或耐药性指导疗法和/或其相应的用途,其包括施用吉泊达星(gepotidacin)或其药学上可接受的盐和万古霉素或其药学上可接受的盐。

背景技术

[0004] 抗生素的滥用和过度使用已导致全球各种疾病的耐药率水平令人担忧,导致世界范围内呼吁采取行动。由多重耐药性生物体引起的感染代表了主要的公共卫生负担,不仅在发病率和死亡率方面,而且在患者管理和实施感染控制措施上的支出增加方面。抗菌药耐药性的问题由对多种抗菌药具有耐药性的细菌菌株的存在而复合。

[0005] 抗生素通常用于治疗泌尿道感染(UTI),这种疾病非常常见,大约11%的18岁以上女性每年经历至少一次发作。其中一半将在其一生中经历超过1次的复发性发作。UTI是由多种尿路病原体(包括腐生葡萄球菌)引起的,腐生葡萄球菌据估计是5%至15%的社区获得性UTI的致病因子。

[0006] 万古霉素是糖肽类抗生素,其对需氧和厌氧革兰氏阳性菌具有活性。万古霉素通常用于具有由革兰氏阳性菌感染引起的UTI的患者。然而,近年来已经看到细菌对万古霉素的耐药性不断增加,尤其是肠球菌,这引起了严重的医疗和公共卫生风险。

[0007] 迄今为止,已开发出多种抗菌药物,它们已成为临床上极其重要的抗菌药物。葛兰素史克的研究人员描述了新型抗菌剂,其靶向IIA型拓扑异构酶[参见Nature,第466卷,第935-940页(2010年8月19日)和Gibson等人,Mechanistic and Structural Basis for the Actions of the Antibacterial Gepotidacin against Staphylococcus aureus Gyrase,ACS Infectious Disease,2019,5,570-581],该抗菌剂已显示出对广谱革兰氏阳性菌和革兰氏阴性菌的活性。国际专利公布WO 2008/128942和美国专利号8,389,524(其全文在此通过引用并入本文)公开了作为抗菌化合物的三环含氮化合物、其药物组合物及其相应的用途。

[0008] 需要开发新的药物组合或组合物、耐药性指导疗法和/或其用途,其含有用于治疗细菌感染的具有不同作用机制的抗生素或抗菌剂的组合,这些组合表现出导致较少的耐药性发展的协同作用和杀菌作用。然而,任何药剂的组合都不应具有拮抗相互作用。

[0009] 本发明旨在克服本领域中遇到的这些和其他问题。

发明内容

[0010] 现在意外地发现,当吉泊达星与抗生素万古霉素一起作用时针对腐生葡萄球菌协同地起作用,且没有负面相互作用。

[0011] 因此,本发明提供了在有需要的人中治疗由腐生葡萄球菌引起的感染的方法,其包括向所述人施用治疗有效量的吉泊达星或其药学上可接受的盐,以及治疗有效量的万古霉素或其药学上可接受的盐。

[0012] 本发明还提供了万古霉素或其药学上可接受的盐,其用于通过与吉泊达星或其药学上可接受的盐共同施用来治疗在人中由腐生葡萄球菌引起的感染在人中由腐生葡萄球菌引起的感染。

[0013] 本发明还提供了吉泊达星或其药学上可接受的盐,其用于通过与万古霉素或其药学上可接受的盐共同施用来治疗在人中由腐生葡萄球菌引起的感染在人中由腐生葡萄球菌引起的感染。

[0014] 本发明还提供了吉泊达星或其药学上可接受的盐和万古霉素或其药学上可接受的盐在制备用于治疗在人中由腐生葡萄球菌引起的感染在人中由腐生葡萄球菌引起的感染的药物中的用途。

[0015] 本发明还提供了万古霉素或其药学上可接受的盐在制备用于通过与吉泊达星或其药学上可接受的盐共同施用来治疗在人中由腐生葡萄球菌引起的感染的药物中的用途。

[0016] 本发明还提供了吉泊达星或其药学上可接受的盐在制备用于通过与万古霉素或其药学上可接受的盐共同施用来治疗在人中由腐生葡萄球菌引起的感染的药物中的用途。

[0017] 本发明还提供了试剂盒,其包含吉泊达星或其药学上可接受的盐和万古霉素或其药学上可接受的盐,该试剂盒用于治疗在人中由腐生葡萄球菌引起的感染。

[0018] 本发明还提供了药物组合,其包含吉泊达星或其药学上可接受的盐和万古霉素或其药学上可接受的盐。

[0019] 本发明还提供了药物组合物,其包含吉泊达星或其药学上可接受的盐、万古霉素或其药学上可接受的盐以及至少一种药学上可接受的赋形剂。

附图说明

[0020] 图1-5显示了在本文实施例中测试的5个腐生葡萄球菌分离株中每一个的杀菌时间-杀灭曲线。在每个图中,A显示了在1/4x MIC吉泊达星和1/2xMIC万古霉素的杀灭曲线;B显示了在1x MIC吉泊达星和1x MIC万古霉素的杀灭曲线。

[0021] 图1显示了腐生葡萄球菌1106006 (WT) 的杀菌时间-杀灭曲线。图1A显示了在1/4x MIC吉泊达星和1/2x MIC万古霉素的杀灭曲线。图1B显示了在1x MIC吉泊达星和1x MIC万古霉素的杀灭曲线。

[0022] 图2显示了腐生葡萄球菌1113726 (WT) 的杀菌时间-杀灭曲线。图2A显示了在1/4x MIC吉泊达星和1/2x MIC万古霉素的杀灭曲线。图2B显示了在1x MIC吉泊达星和1x MIC万古霉素的杀灭曲线。

[0023] 图3显示了腐生葡萄球菌1115244 (WT) 的杀菌时间-杀灭曲线。图3A显示了在1/4x MIC吉泊达星和1/2x MIC万古霉素的杀灭曲线。图3B显示了在1x MIC吉泊达星和1x MIC万古霉素的杀灭曲线。

[0024] 图4显示了腐生葡萄球菌1125669 (WT) 的杀菌时间-杀灭曲线。图4A显示了在1/4x MIC吉泊达星和1/2x MIC万古霉素的杀灭曲线。图4B显示了在1x MIC吉泊达星和1x MIC万古霉素的杀灭曲线。

[0025] 图5显示了腐生葡萄球菌1129086 (WT) 的杀菌时间-杀灭曲线。图5A显示了在1/4x MIC吉泊达星和1/2x MIC万古霉素的杀灭曲线。图5B显示了在1x MIC吉泊达星和1x MIC万古霉素的杀灭曲线。

[0026] 发明详述

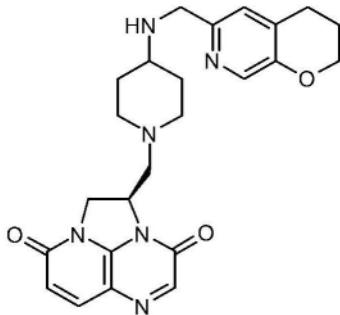
[0027] 术语“抗菌剂”、“抗生素”和“抗菌药”是指任何杀死微生物或抑制微生物生长的天然或合成化合物。

[0028] 当细菌对抗生素的使用响应发生变化,使抗生素无效时,就会出现抗生素耐药性。

[0029] 本领域技术人员应当理解,本文所用的术语“万古霉素”涵盖所有形式的万古霉素,包括盐酸万古霉素。

[0030] 吉泊达星是首创的新型三氮杂萘烯 (triazacenaphthylene) 抗生素,具有通过目前任何批准的人治疗剂未使用的方式选择性抑制细菌DNA复制的能力,因此提供了解决未满足的医疗需求的机会。吉泊达星及其外消旋形式公开于W0 2008/128942 (其全文并入本文)。吉泊达星是(2R)-2-({4-[(3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-c]吡啶-6-基甲基)氨基]-1-哌啶基}甲基)-1,2-二氢-3H,8H-2a,5,8a-三氮杂萘烯-3,8-二酮:

[0031]



[0032] 本发明的方法和组合是基于吉泊达星或其药学上可接受的盐和万古霉素或其药学上可接受的盐的组合。组合疗法是针对单一疾病或在怀疑或已知存在多种疾病或病原体时给予患者两种或两种以上药物(或其他治疗剂)的治疗。由于多药耐药性(MDR)生物体的广泛出现,在患者中使用组合抗生素疗法。多药耐药性可以定义为对三种或更多种抗生素类别中的至少一种药剂缺乏敏感性。抗菌剂或抗菌药经常组合使用,因此药剂之间的抑制性药物相互作用是不期望的。

[0033] 组合疗法可具有拓宽抗菌谱、提供协同作用和阻止耐药性出现的优势。

[0034] 本申请的研究表明,当将吉泊达星和万古霉素组合来对抗腐生葡萄球菌时表现出协同作用。

[0035] 因此,在第一方面,本发明提供了在有需要的人中治疗由腐生葡萄球菌引起的感染的方法,其包括向所述人施用治疗有效量的吉泊达星或其药学上可接受的盐,以及治疗有效量的万古霉素或其药学上可接受的盐。

[0036] 如本文所使用的,“治疗有效量”是指无毒但足以提供期望作用的活性成分的量。

[0037] 如本文所使用的,“由腐生葡萄球菌引起”可指已鉴定为腐生葡萄球菌是感染的原因,或感染的原因的一部分(即与感染有关);或者可指由于鉴定的症状和其他因素(诸如患

者病史或当地流行病学), 怀疑或强烈怀疑腐生葡萄球菌是感染的原因, 或感染的原因的一部分。

[0038] 在本发明的任何方面, 在一个实施方案中, 感染是泌尿道感染 (UTI)。泌尿道感染是膀胱感染 (也称为“膀胱炎”)。在一个实施方案中, 感染是单纯性UTI (uUTI), 其在“泌尿外科感染指南” (欧洲泌尿外科学会) <https://uroweb.org/guideline/urological-infections> 中被定义为“急性、散发性或复发性下UTI (单纯性膀胱炎) 和/或上UTI (单纯性肾盂肾炎), 仅限于在泌尿道内无已知相关解剖学异常和功能异常或合并症的非妊娠女性”。uUTI的症状可突然出现, 并且可以包括: 即使在排空膀胱后也有频繁而强烈的排尿冲动; 排尿困难, 排尿时有疼痛或灼热感; 难闻或有强烈气味的尿液; 尿液浑浊; 在下腹部或背部的中间有压迫感、膀胱充盈感或痉挛感; 低烧; 发冷; 和/或尿液中存在血液。uUTI通常见于在泌尿道内没有相关的结构和功能异常、肾脏疾病或合并症 (这些疾病可导致更严重的后果并需要额外关注) 的其他健康的受试者, 大多为女性。

[0039] 在一个实施方案中, 本发明提供了在有需要的人中治疗UTI的方法, 其包括向所述人施用治疗有效量的吉泊达星或其药学上可接受的盐, 以及治疗有效量的万古霉素或其药学上可接受的盐。

[0040] 在一个实施方案中, 本发明提供了在有需要的人中治疗由腐生葡萄球菌引起的UTI的方法, 其包括向所述人施用治疗有效量的吉泊达星或其药学上可接受的盐, 以及治疗有效量的万古霉素或其药学上可接受的盐。

[0041] 在本发明的任何方面, 吉泊达星或其药学上可接受的盐和万古霉素或其药学上可接受的盐可以通过任何方便的途径以单独或组合的药物制剂顺序地 (即连续施用)、并发地 (即共同施用) 或同时地 (即同时施用) 施用。

[0042] 在一个实施方案中, 吉泊达星或其药学上可接受的盐和万古霉素或其药学上可接受的盐顺序地施用。

[0043] 万古霉素的施用可遵循推荐的治疗指南。

[0044] 因此, 例如, 万古霉素或其药学上可接受的盐 (诸如万古霉素HCl) 可以每6小时口服给予125mg, 持续10天; 或每6小时口服给予500mg, 持续10天。

[0045] 鉴于本申请所示的万古霉素与吉泊达星的协同作用, 万古霉素施用的时间长度可以从10天缩短至例如1、2、3、4、5、6、7、8或9天。

[0046] 在一个实施方案中, 对于本发明的任何方面, 向人施用吉泊达星或其药学上可接受的盐持续1、2、3、4、5、6、7、8、9或10天。在一个实施方案中, 对于本发明的任何方面, 吉泊达星或其药学上可接受的盐以1500mg (以游离碱测量) 施用, 每日两次 (b. i. d.) (以游离碱测量的总每日剂量3000mg), 持续5天。在另一个实施方案中, 对于本发明的任何方面, 吉泊达星或其药学上可接受的盐以3000mg施用一次。在另一个实施方案中, 对于本发明的任何方面, 吉泊达星或其药学上可接受的盐以各自3000mg (以游离碱测量) 的两个剂量, 间隔6-12或10-12小时施用。

[0047] 在另一个方面, 本发明提供了在有需要的人中治疗由腐生葡萄球菌引起的感染的方法, 其包括向所述人施用治疗有效量的万古霉素或其药学上可接受的盐, 随后施用治疗有效量的吉泊达星或其药学上可接受的盐。

[0048] 在一个实施方案中, 向人施用万古霉素或其药学上可接受的盐持续1、2、3、4、5、6、

7、8、9、10、11、12、13或14天,随后施用吉泊达星或其药学上可接受的盐持续1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13或14天。在一个实施方案中,向人施用万古霉素或其药学上可接受的盐持续7、8、9、10、11、12、13或14天,随后施用吉泊达星或其药学上可接受的盐持续7、8、9、10、11、12、13或14天。

[0049] 在另一个方面,本发明提供了在有需要的人中治疗由腐生葡萄球菌引起的感染的方法,其包括向所述人施用治疗有效量的吉泊达星或其药学上可接受的盐,随后施用治疗有效量的万古霉素或其药学上可接受的盐。

[0050] 在一个实施方案中,向人施用吉泊达星或其药学上可接受的盐持续1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13或14天,随后施用万古霉素或其药学上可接受的盐持续1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13或14天。在一个实施方案中,向人施用吉泊达星或其药学上可接受的盐持续7、8、9、10、11、12、13或14天,随后施用万古霉素或其药学上可接受的盐持续7、8、9、10、11、12、13或14天。

[0051] 在一个实施方案中,对于本发明的任何方面,治疗的总长度等于或少于1、2、3、4、5、6、7、8、9或10天。

[0052] 在另一个方面,本发明提供了在有需要的人中治疗由腐生葡萄球菌引起的感染的方法,其包括向所述人施用药物组合物,该药物组合物包含(a)治疗有效量的吉泊达星或其药学上可接受的盐和(b)治疗有效量的万古霉素或其药学上可接受的盐。

[0053] 在一个方面中,本发明涉及治疗由腐生葡萄球菌引起的细菌感染的组合疗法,其包括向有需要的人施用治疗有效量的吉泊达星或其药学上可接受的盐与治疗有效量的万古霉素或其药学上可接受的盐的组合。

[0054] 在一个实施方案中,感染是UTI。在另一个实施方案中,感染是uUTI。

[0055] 在一个实施方案中,本发明提供了用于治疗UTI的组合疗法,其包括向有需要的人施用治疗有效量的吉泊达星或其药学上可接受的盐与治疗有效量的万古霉素或其药学上可接受的盐的组合。

[0056] 在一个实施方案中,本发明提供了用于治疗UTI的组合疗法,其包括向有需要的人施用治疗有效量的吉泊达星或其药学上可接受的盐与治疗有效量的万古霉素或其药学上可接受的盐的组合。

[0057] 在一个实施方案中,本发明提供了用于治疗由腐生葡萄球菌引起的UTI的组合疗法,其包括向有需要的人施用治疗有效量的吉泊达星或其药学上可接受的盐与治疗有效量的万古霉素或其药学上可接受的盐的组合。

[0058] 在一个实施方案中,本发明提供了用于治疗由腐生葡萄球菌引起的UTI的组合疗法,其包括向有需要的人施用治疗有效量的吉泊达星或其药学上可接受的盐与治疗有效量的万古霉素或其药学上可接受的盐的组合。

[0059] 吉泊达星或其药学上可接受的盐可以存在于药物组合物中,该药物组合物包含吉泊达星或其药学上可接受的盐和至少一种药学上可接受的赋形剂。类似地,万古霉素或其药学上可接受的盐可以存在于万古霉素或其药学上可接受的盐的相应药物组合物中,该药物组合物包含万古霉素或其药学上可接受的盐和至少一种药学上可接受的赋形剂。

[0060] 在另一个方面,本发明涉及用于治疗由腐生葡萄球菌引起的细菌感染的组合疗法或耐药性指导疗法,其包括向有需要的人施用治疗有效量的吉泊达星或其药学上可接受的

盐与治疗有效量的万古霉素或其药学上可接受的盐的组合。吉泊达星或其药学上可接受的盐可以存在于药物组合物中,该药物组合物包含吉泊达星或其药学上可接受的盐和至少一种药学上可接受的赋形剂。类似地,万古霉素或其药学上可接受的盐可以存在于万古霉素或其药学上可接受的盐的相应药物组合物中,该药物组合物包含万古霉素或其药学上可接受的盐和至少一种药学上可接受的赋形剂。在一个实施方案中,感染是UTI。在一个实施方案中,感染是uUTI。

[0061] 本领域技术人员应理解,如本文所用的,“耐药性指导疗法”是指治疗过程,其方向由微生物对给定抗生素的表型或基因型易感性的了解来指导,例如在Bradshaw等人,The Journal of Infectious Diseases,第216卷,第增刊_2期,2017年7月15日,第S412-S419页中所描述的。在感染时检测腐生葡萄球菌,然后提前或在治疗过程期间检测腐生葡萄球菌菌株对某些抗生素的耐药性,具有潜在减少患者暴露于可能导致耐药性的无效抗生素的优势。腐生葡萄球菌的鉴定可以通过任何合适的基因型或表型方法(诸如通过NAAT)来进行。

[0062] 因此,在一个方面,本发明提供了用于治疗由腐生葡萄球菌引起的细菌感染的耐药性指导疗法,其包括向有需要的人施用治疗有效量的吉泊达星或其药学上可接受的盐与治疗有效量的万古霉素或其药学上可接受的盐的组合。

[0063] 本发明的组合疗法或耐药性指导疗法可以通过两种组分的同时施用、共同施用或连续施用来实现。

[0064] 在一个方面,本发明涉及用于治疗由腐生葡萄球菌引起的细菌感染的组合疗法或耐药性指导疗法,其中细菌感染是UTI。

[0065] 在一个方面,本发明涉及用于治疗由腐生葡萄球菌引起的细菌感染的组合疗法或耐药性指导疗法,其中UTI是uUTI。

[0066] 在一个方面,本发明涉及用于治疗由腐生葡萄球菌引起的细菌感染的组合疗法或耐药性指导疗法,其中每个组分均口服施用。

[0067] 在一个方面,本发明涉及用于治疗由腐生葡萄球菌引起的细菌感染的组合疗法或耐药性指导疗法,其包括向有需要的人同时施用、共同施用或连续施用治疗有效量的吉泊达星或其药学上可接受的盐和万古霉素或其药学上可接受的盐;其中万古霉素或其药学上可接受的盐的使用产生协同作用;和/或还有助于防止对吉泊达星或其药学上可接受的盐或万古霉素或其药学上可接受的盐产生耐药性,而不会干扰其各自的活性。

[0068] 在一个方面,本发明涉及用于治疗由腐生葡萄球菌引起的细菌感染的组合疗法或耐药性指导疗法,其包括向有需要的人同时施用、共同施用或连续施用治疗有效量的药物组合物,该药物组合物包含吉泊达星或其药学上可接受的盐和至少一种或多种药学上可接受的赋形剂;和万古霉素或其药学上可接受的盐;其中万古霉素或其药学上可接受的盐的使用产生协同效应;和/或还有助于防止对吉泊达星或其药学上可接受的盐或万古霉素或其药学上可接受的盐产生耐药性,而不会干扰其各自的活性。

[0069] 在一个方面,本发明涉及用于治疗UTI的组合疗法或耐药性指导疗法,其包括向有需要的人施用治疗有效量的吉泊达星;和万古霉素或其药学上可接受的盐;其中万古霉素或其药学上可接受的盐的使用产生协同作用;和/或还有助于防止对吉泊达星或其药学上可接受的盐或万古霉素或其药学上可接受的盐产生耐药性,而不会干扰它们各自的活性。在一个实施方案中,UTI是uUTI。

[0070] 在一个方面,本发明涉及用于治疗由腐生葡萄球菌引起的UTI的组合疗法或耐药性指导疗法,其包括向有需要的人施用治疗有效量的吉泊达星;和万古霉素或其药学上可接受的盐;其中万古霉素或其药学上可接受的盐的使用产生协同作用;和/或还有助于防止对吉泊达星或其药学上可接受的盐或万古霉素或其药学上可接受的盐产生耐药性,而不会干扰它们各自的活性。在一个实施方案中,UTI是uUTI。

[0071] 在一个方面,本发明涉及用于治疗由腐生葡萄球菌引起的细菌感染的耐药性指导疗法,其包括向有需要的人施用治疗有效量的吉泊达星或其药学上可接受的盐;以及向有需要的人施用万古霉素或其药学上可接受的盐;其中万古霉素或其药学上可接受的盐的使用产生协同作用;和/或还有助于防止对吉泊达星或其药学上可接受的盐或万古霉素或其药学上可接受的盐产生耐药性,而不会干扰它们各自的活性。在本发明的上述方面和实施方案中的任一个中,在一个实施方案中,人是男性。在一个实施方案中,人是女性。

[0072] 在另一个方面,本发明提供了万古霉素或其药学上可接受的盐,其用于通过与吉泊达星或其药学上可接受的盐共同施用来治疗由腐生葡萄球菌引起的感染。

[0073] 在另一个方面,本发明提供了吉泊达星或其药学上可接受的盐,其用于通过与万古霉素或其药学上可接受的盐共同施用来治疗由腐生葡萄球菌引起的感染。

[0074] 在另一个方面,本发明提供了吉泊达星或其药学上可接受的盐和万古霉素或其药学上可接受的盐在制备用于治疗由腐生葡萄球菌引起的感染的药物中的用途。

[0075] 因此,在一个实施方案中,本发明提供万古霉素或其药学上可接受的盐,其用于通过与吉泊达星或其药学上可接受的盐共同施用来治疗由腐生葡萄球菌引起的UTI。

[0076] 在另一个方面,本发明提供了吉泊达星或其药学上可接受的盐,其用于通过与万古霉素或其药学上可接受的盐共同施用来治疗由腐生葡萄球菌引起的UTI。

[0077] 在另一个方面,本发明提供了万古霉素或其药学上可接受的盐在制备用于通过与吉泊达星或其药学上可接受的盐共同施用来治疗由腐生葡萄球菌引起的感染的药物中的用途。

[0078] 在另一个方面,本发明提供了吉泊达星或其药学上可接受的盐在制备用于通过与万古霉素或其药学上可接受的盐共同施用来治疗由腐生葡萄球菌引起的感染的药物中的用途。

[0079] 吉泊达星或其药学上可接受的盐和万古霉素或其药学上可接受的盐可以通过任何方便的途径以单独或组合的药物制剂顺序地或同时地施用。

[0080] 在另一个方面,本发明提供了试剂盒,其包含吉泊达星或其药学上可接受的盐和万古霉素或其药学上可接受的盐,该试剂盒用于治疗由腐生葡萄球菌引起的感染的。

[0081] 在另一个方面,本发明提供了药物组合,其包含吉泊达星或其药学上可接受的盐;和万古霉素或其药学上可接受的盐。

[0082] 在另一个方面,本发明提供了药物组合物,其包含吉泊达星或其药学上可接受的盐、万古霉素或其药学上可接受的盐以及至少一种药学上可接受的赋形剂。

[0083] 在另一个方面,本发明提供了吉泊达星或其药学上可接受的盐和万古霉素或其药学上可接受的盐的药物组合。

[0084] 在另一个方面,本发明涉及药物组合,其包含吉泊达星或其药学上可接受的盐和万古霉素或其药学上可接受的盐,该药物组合用于本发明所描述的组合法或耐药性指导

疗法。

[0085] 在另一个方面,本发明涉及药物组合物,其包含吉泊达星或其药学上可接受的盐、万古霉素或其药学上可接受的盐以及至少一种药学上可接受的赋形剂,该药物组合物用于本发明所描述的组合疗法或耐药性指导疗法。

[0086] 在另一个方面,本发明提供了吉泊达星或其药学上可接受的盐和万古霉素或其药学上可接受的盐的组合,该组合用于治疗由腐生葡萄球菌引起的感染。

[0087] 在另一个方面,本发明提供了药物组合物,其包含吉泊达星或其药学上可接受的盐和万古霉素或其药学上可接受的盐,该药物组合物用于治疗由腐生葡萄球菌引起的感染。

[0088] 在另一个方面,本发明涉及如本发明所定义的药物组合或药物组合物在制备用于治疗由腐生葡萄球菌引起的感染(诸如UTI)的药物中的用途。

[0089] 在另一个方面,本发明涉及如本文所描述的相应药物组合或药物组合物在制备用于治疗UTI的药物中的用途。

[0090] 在另一个方面,本发明涉及如本文所描述的相应药物组合或药物组合物在制备用于治疗由腐生葡萄球菌引起的UTI的药物中的用途。

[0091] 在另一个方面,本发明涉及如本文所描述的药物组合或药物组合物在制备用于治疗由腐生葡萄球菌引起的uUTI的药物中的用途。

[0092] 在另一个方面,本发明涉及如本发明所定义的药物组合或药物组合物用于在有需要的人中治疗由腐生葡萄球菌引起的细菌感染的耐药性指导疗法的用途。

[0093] 在另一个方面,本发明涉及如本发明所定义的药物组合或药物组合物用于在有需要的人中治疗由腐生葡萄球菌引起的细菌感染的组合疗法的用途。

[0094] 在另一个方面,本发明涉及如本发明所定义的用途,其中细菌感染是UTI,诸如uUTI。

[0095] 在本发明中所使用的化合物

[0096] W02008/128942公开了吉泊达星的游离碱和盐酸盐的制备。

[0097] 应理解,短语“吉泊达星或其药学上可接受的盐”旨在涵盖吉泊达星、吉泊达星的药学上可接受的盐、吉泊达星的溶剂化物或这些的任何药学上可接受的组合。因此,通过此处使用的用于说明目的的非限制性实例,“吉泊达星或其药学上可接受的盐”可以包括进一步作为溶剂化物存在的吉泊达星的药学上可接受的盐。

[0098] 应理解,短语“万古霉素或其药学上可接受的盐”旨在涵盖万古霉素、万古霉素的药学上可接受的盐、万古霉素的溶剂化物或这些的任何药学上可接受的组合。因此,通过此处使用的用于说明目的的非限制性实例,“万古霉素或其药学上可接受的盐”可包括进一步作为溶剂化物存在的万古霉素的药学上可接受的盐。

[0099] 如本文所用,万古霉素或吉泊达星(或两者的任何药学上可接受的盐)可以是其任何物理形式,包括非固体形式(诸如液体或半固体形式)、固体形式(诸如无定形或结晶形式)、特定的多晶型形式和溶剂化物(包括水合物)。

[0100] 合适的药学上可接受的盐包括由Berge, Bighley和Monkhouse J. Pharm. Sci (1977) 66, pp 1-19中所描述的那些。

[0101] 对于吉泊达星和万古霉素,期望的盐形式可以通过本领域已知的任何合适方法制

备,包括用无机酸(诸如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等)或用有机酸(诸如乙酸、三氟乙酸、马来酸、琥珀酸、扁桃酸、延胡索酸、丙二酸、丙酮酸、草酸、乙醇酸、水杨酸、吡喃糖苷酸(pyranosidyl acid)(诸如葡萄糖醛酸或半乳糖醛酸)、 α -羟基酸(诸如柠檬酸或酒石酸)、氨基酸(诸如天冬氨酸或谷氨酸)、芳香酸(诸如苯甲酸或肉桂酸)、磺酸(诸如对甲苯磺酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸等))处理游离碱。药学上可接受的盐的实例包括硫酸盐、焦硫酸盐、硫酸氢盐、亚硫酸盐、亚硫酸氢盐、磷酸盐、氯化物、溴化物、碘化物、乙酸盐、丙酸盐、癸酸盐、辛酸盐、丙烯酸盐、甲酸盐、异丁酸盐、己酸盐、庚酸盐、丙炔酸盐、草酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、辛二酸盐、癸二酸盐、延胡索酸盐、马来酸盐、丁炔-1,4-二酸盐、己炔-1,6-二酸盐、苯甲酸盐、氯苯甲酸盐、甲基苯甲酸盐、二硝基苯甲酸盐、羟基苯甲酸盐、甲氧基苯甲酸盐、邻苯二甲酸盐、苯乙酸盐、苯丙酸盐、苯丁酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐、 γ -羟基丁酸盐、乙醇酸盐、酒石酸盐、扁桃酸盐和磺酸盐(诸如二甲苯磺酸盐、甲烷磺酸盐、丙烷磺酸盐,萘-1-磺酸盐和萘-2-磺酸盐)。

[0102] 吉泊达星的药学上可接受的盐包括酸加成盐,例如它们与无机酸(例如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸或磷酸)或有机酸(例如乙酸、延胡索酸、琥珀酸、马来酸、柠檬酸、苯甲酸、对甲苯磺酸、甲烷磺酸、萘磺酸或酒石酸)的盐。在一个实施方案中,在本发明的任何方面,吉泊达星是吉泊达星游离碱或吉泊达星甲烷磺酸盐(甲磺酸盐(mesylate))。

[0103] 万古霉素的药学上可接受的盐包括酸加成盐,例如它们与无机酸(例如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸或磷酸)或有机酸(例如乙酸、延胡索酸、琥珀酸、马来酸、柠檬酸、苯甲酸、对甲苯磺酸、甲烷磺酸、萘磺酸或酒石酸)的盐。在一个实施方案中,在本发明的任何方面,万古霉素是盐酸万古霉素。

[0104] 本发明包括在其范围内的所有可能的化学计量和非化学计量的盐形式。

[0105] 药物组合物和制剂

[0106] 可接受并适用于本发明的方法和/或用途的药物组合物和制剂是使用本领域常规已知的药物组合物、制剂或化学材料、处方赋形剂、制备手段、工艺和/或方法以及常规技术等制备的。

[0107] 具体地,本发明中使用的吉泊达星或其药学上可接受的盐可以通过与其他抗菌/抗结核化合物类似的方式,以任何方便的方式配制用于人或兽医医学的施用。

[0108] 本发明所用的药物组合物可以配制为通过任何途径施用,并且包括那些适合用于口服、局部或肠胃外使用的形式,并且可以用于哺乳动物,包括人。

[0109] 组合物可为片剂、胶囊、粉末、颗粒、锭剂、栓剂、乳膏或液体制剂的形式,诸如口服或无菌肠胃外溶液或悬浮液。

[0110] 在一个实施方案中,本发明的吉泊达星或其药学上可接受的盐为片剂或胶囊形式。在一个实施方案中,其为片剂形式。在一个实施方案中,片剂为750mg片剂。

[0111] 万古霉素或其药学上可接受的盐可以以任何合适的形式施用,包括口服胶囊(诸如125mg或250mg)、口服片剂、延迟释放或延时释放口服片剂、延迟释放或延时释放口服胶囊、口服悬浮液(即,用水重构的干粉)或可注射的溶液。

[0112] 本发明中用于口服施用的片剂和胶囊可以是单位剂量呈现形式,并且可以含有常规赋形剂,诸如粘合剂、填充剂、压片润滑剂、崩解剂或润湿剂。片剂可以根据常规制药实践中众所周知的方法进行包衣。口服液体制剂可以是例如水性或油性悬浮液、溶液、乳剂、糖

浆剂或酞剂的形式,或者可呈现为用于在使用前用水或其它合适的媒介物重构的干燥产品。这种液体制剂可以含有常规添加剂,诸如悬浮剂,例如山梨醇、甲基纤维素、葡萄糖浆、明胶、羟乙基纤维素、羧甲基纤维素、硬脂酸铝凝胶或氢化食用脂肪,乳化剂,例如卵磷脂、失水山梨醇单油酸酯或阿拉伯树胶;非水性媒介物(其可包括食用油),例如杏仁油,油性酯类(诸如甘油、丙二醇或乙醇);防腐剂,例如对羟基苯甲酸甲酯或对羟基苯甲酸丙酯或山梨酸,以及常规香料或着色剂(如果需要)。

[0113] 栓剂将含有传统的栓剂基质,例如可可脂或其他甘油酯。

[0114] 对于肠胃外施用,液体单位剂型是利用化合物和无菌媒介物(优选水)制备的。根据所使用的媒介物和浓度,化合物可以悬浮或溶解在媒介物中。在制备溶液时,可以将化合物溶解在注射用水中,并过滤灭菌,然后装入到合适的小瓶或安瓿瓶中并密封。

[0115] 有利的是,药剂诸如局部麻醉剂、防腐剂和缓冲剂可以溶解在媒介物中。为了增强稳定性,可以将组合物在装入到小瓶中后冷冻,并在真空下除去水。然后将干燥的冻干粉密封在小瓶中,并可以提供注射用水的附随小瓶以在使用前重构液体。肠胃外悬浮液以基本上相同的方式制备,除了化合物悬浮在媒介物中而不是溶解在媒介物中,并且不能通过过滤进行灭菌。化合物可以在悬浮在无菌媒介物之前通过暴露于环氧乙烷进行灭菌。有利的是,在组合物中包含表面活性剂或润湿剂以促进化合物的均匀分布。

[0116] 此外,在本发明中所使用的化合物或药物组合物的施用量将根据患者和施用方式而变化,并且可以是任何有效量。

[0117] 根据本发明的任何施用方法,如本文所用,术语“治疗有效量”在其含义内通常包括无毒但足够量的特定药物,其所指的特定药物提供期望的治疗作用。所需的确切量因受试者而异,这取决于患者的总体健康、患者的年龄等因素。

[0118] 用于施用本发明所使用的化合物和/或药物组合物的治疗方案也可由本领域技术人员容易地确定。本发明所使用的化合物和/或药物组合物的施用量可在很宽的范围内变化,以每日在单位剂量中提供基于患者体重的有效量,从而实现期望的作用。

[0119] 根据施用的方法,组合物可含有0.1重量%,优选10-60重量%的活性物质。当组合物包含剂量单位时,每个单位优选含有50-1000mg的活性成分。除非另有说明,活性成分(即吉泊达星)的量是指吉泊达星游离碱的量。

[0120] 当在本发明中用于成人治疗时,吉泊达星或其药学上可接受的盐的剂量优选范围为每天100或6000mg,或每天100至3000mg,例如每天1500mg或每天3000mg,这取决于施用途径和频率。这种剂量相当于每天约1.5至约100或50mg/kg。合适的剂量为每天5至30mg/kg。在一个实施方案中,剂量为1500mg,每天两次(即每天3000mg)。在一个实施方案中,剂量为3000mg,每天两次(即每天6000mg)。

[0121] 常规施用方法可适用于本发明。

[0122] 根据所进行的治疗,本发明的化合物和/或组合物可以口服、血管内、腹膜内、皮下、肌肉内或局部施用。优选地,该组合物适合口服施用。在本发明的上述任一方面中,在一个实施方案中,吉泊达星或其药学上可接受的盐和万古霉素或其药学上可接受的盐口服施用。

[0123] 协同作用可有助于将患者暴露于第一种药物(可能是万古霉素或吉泊达星)的时期缩短至几天,而不是很长的时期,然后再换用另一种药物,或将另一种药物添加到治疗方

案中。这种双重疗法可有助于保护吉泊达星免受耐药性的选择和/或扩散,以及有助于增加两种化合物的效力。

[0124] 应当理解,本发明不限于上文所说明的方面或实施方案,并且保留对所说明的方面或实施方案以及落入下述权利要求的范围内的所有修改的权利。

[0125] 本文引用的对期刊、专利和其他出版物的各种参考包括现有技术水平,并且通过引用并入本文中,如同完整阐述一样。

[0126] 下面列出的实施例用于说明本发明,但并不旨在以任何方式限制本发明的范围。

实施例

[0127] 本文的实施例描述了使用参考体外肉汤微量稀释棋盘法确定的吉泊达星和万古霉素之间的协同作用、无关(indifference)相互作用和拮抗相互作用。最近针对吉泊达星与万古霉素的组合的棋盘测试了粪肠球菌和腐生葡萄球菌的临床分离株(每个物种5个分离株)。观察到吉泊达星和万古霉素对5种腐生葡萄球菌分离株中的4种有协同作用。当观察到物种/药物组合的协同作用是普遍的(>50%的分离株)时,进行时间-杀灭试验。只有针对腐生葡萄球菌的吉泊达星和万古霉素符合此标准。吉泊达星和万古霉素针对腐生葡萄球菌的这种协同活性通过在两种药物的1xMIC浓度的所有5种分离株的时间-杀灭得到证实。

[0128] 方法

[0129] 基线肉汤微量稀释

[0130] 临床和实验室标准研究所(CLSI) M07 (2018) 参考肉汤微量稀释法(BMD)使用阳离子调整的Mueller Hinton肉汤(CAMHB)一式三份确定MIC值,以确定每种分离株和化合物的一致中位基线MIC值。根据CLSIM100 (2021) 的要求,质量控制(QC)菌株大肠杆菌ATCC 25922、铜绿假单胞菌ATCC 27853、金黄色葡萄球菌29213和粪肠球菌ATCC 29212与临床分离株同时进行测试。(未显示QC数据)。

[0131] 棋盘板

[0132] 按照Clinical Microbiology Procedure Handbook,第4版,2016,第5.16章中描述的方法制备肉汤微量稀释板。为了评估相互作用,使用阳离子调整的Mueller-Hinton肉汤(CAMHB)来测试单独的和与其他抗菌剂组合的吉泊达星。

[0133] 时间-杀灭方法

[0134] 对所有化合物组合进行了后续时间-杀灭动力学研究,其中通过棋盘测定在物种内的50%的分离株中观察到协同作用($FIC \leq 0.5$)。CAMHB用于后续时间-杀灭动力学研究。在含有单独的化合物或两种化合物的培养基中以1/2X、1/4X和1X的它们各自的MIC测试每种生物体。在时间0小时(T0)、T2、T4、T8和T24时对时间-杀灭浓度管进行取样。将样品在管中用0.15mL的0.85%盐溶液以十倍稀释逐次稀释至8次。然后将0.1mL的体积铺板到具有来自原始样品和后续稀释液的5%羊血的胰蛋白酶大豆琼脂上。将培养皿在35°C孵育24小时,然后在指定时间(T0-T24)量化每个管的活细胞计数。

[0135] 数据分析

[0136] 棋盘抗菌组合相互作用的解释遵循Clinical Microbiology Procedures Handbook (2016) 的第4版中概述的那些解释。将抗菌相互作用分类表征定义为棋盘法测定中当分数抑制浓度(FIC)指数为 ≤ 0.5 时为协同作用,当FIC指数为 > 0.5 至 ≤ 4.0 时为无关作

用,以及当FIC指数为 >4.0 时为拮抗作用。除协同作用或拮抗作用以外的相互作用称为无关或不确定。

[0137] 当观察到物种/药物组合的协同作用是普遍的(对于该物种, $>50\%$ 测试分离株),则进行时间-杀灭试验。为了通过时间-杀灭来确认协同作用,将记录的细胞计数输入Excel电子表格中并针对时间作图以显示时间-杀灭曲线动力学。如CLSIM26-A手册所描述的,杀菌活性定义为相对于起始接种物的 $3-\log_{10}$ CFU/mL的降低,并维持24小时。通过时间-杀灭试验的协同作用定义为在24小时的时候,组合与最具活性的单独药剂之间 $\geq 2\log_{10}$ CFU/mL的降低。在组合存在下存活的生物体数量要求低于起始接种物 $\geq 2\log_{10}$ CFU/mL,并且至少一种药物不应影响测试生物体的生长曲线。在24小时的时候,无关和拮抗作用分别定义为:与最具活性的单独药剂相比, $+/-1\log_{10}$ 至 $<2\log_{10}$ 杀灭;与较低活性的单一试剂相比, $>1\log_{10}$ 生长。

[0138] 结果

[0139] 针对粪肠球菌的活性

[0140] 未观察到针对粪肠球菌分离株测试的吉泊达星和万古霉素的协同作用或拮抗作用的情况(表1)。

[0141] 针对腐生葡萄球菌的活性

[0142] 吉泊达星对5个分离株中的4个表现出与万古霉素的协同作用。在棋盘试验中表现出协同作用的4个分离株的 Σ FICImin值范围为 ≤ 0.25 至 0.31 (表1)。

[0143] 表1:吉泊达星和万古霉素针对粪肠球菌和腐生葡萄球菌的MIC($\mu\text{g/mL}$)和分数抑制浓度指数(FICI)

分离株	吉泊达星 MIC	万古霉素 MIC	Σ FICI min	Σ FICI max	协同 作用
[0144] 腐生葡萄球菌 1106006	0.25	0.5	0.25	0.25	是
腐生葡萄球菌 1113726	0.12	1	0.31	0.62	是
腐生葡萄球菌 1115244	0.12	1	0.31	0.31	是
腐生葡萄球菌 1125669	0.25	1	0.62	1.25	否
[0145] 腐生葡萄球菌 1129086	0.25	0.5	0.25	0.25	是
粪肠球菌 1097863	1	1	1.03	2.25	否
粪肠球菌 1103597	0.5	1	1.06	2.25	否
粪肠球菌 1103850	0.5	1	0.75	1.25	否
粪肠球菌 1111210	1	1	1.03	2.25	否
粪肠球菌 1124756	0.5	1	0.75	1.25	否

[0146] 通过时间-杀灭试验进一步评估所有5种腐生葡萄球菌分离株。当以它们各自的 $1\times$ MIC浓度测试两种药剂时,在所有5种分离株中均观察到了吉泊达星和万古霉素之间的协同作用,其定义为在24小时的时候组合与最具活性的单独药剂之间 $\geq 2\log_{10}$ CFU/mL的降低

(图1-5)。在这些条件下的时间-杀灭也符合杀菌活性的定义(相对于起始接种物的 3-log_{10} CFU mL的降低维持24小时),这是单独使用任一种试剂都不能实现的。在棋盘试验中,在 $1/4x$ 和 $1/2x$ MIC条件观察到的协同活性在时间-杀灭研究中未得到证实。

[0147] 对于针对腐生葡萄球菌分离株进行测试的组合,没有观察到拮抗作用的情况。

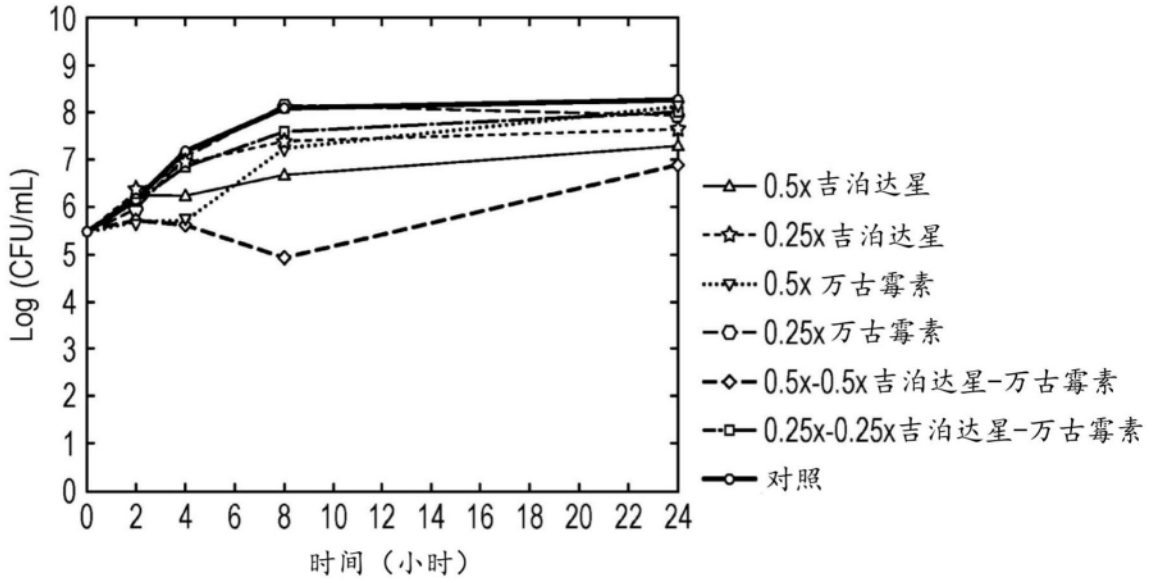


图1A

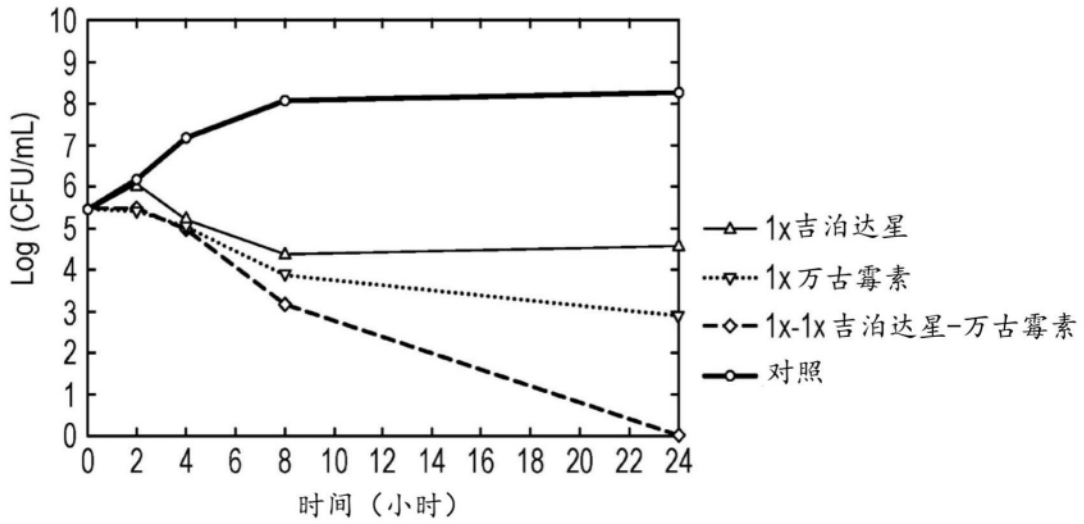


图1B

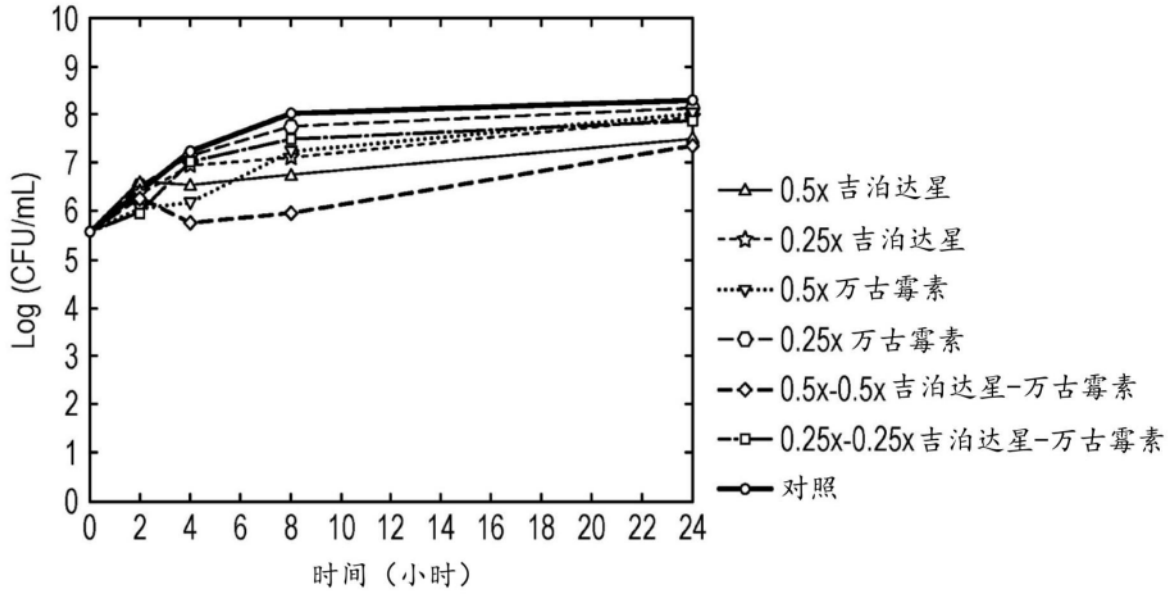


图2A

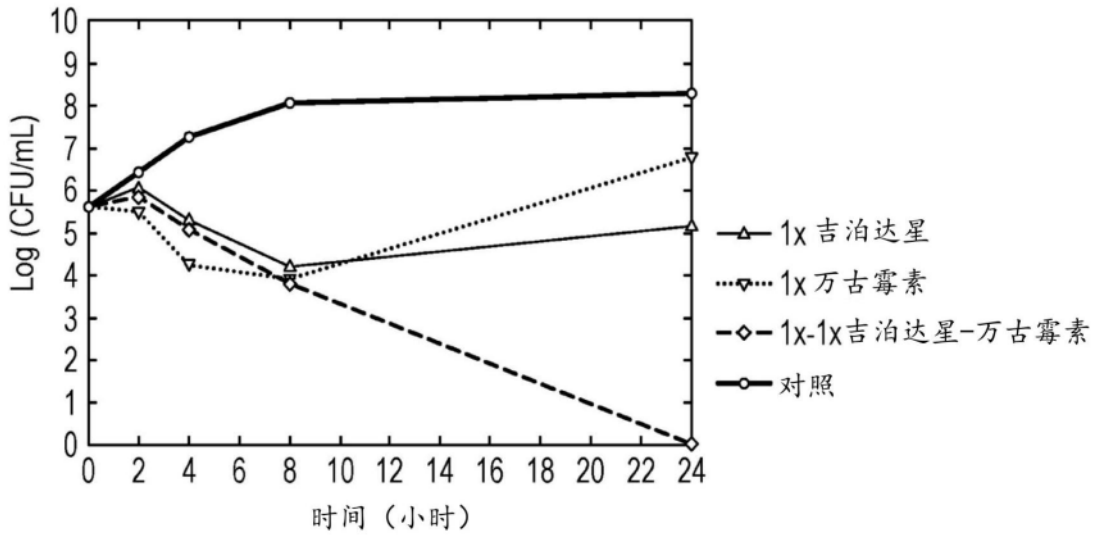


图2B

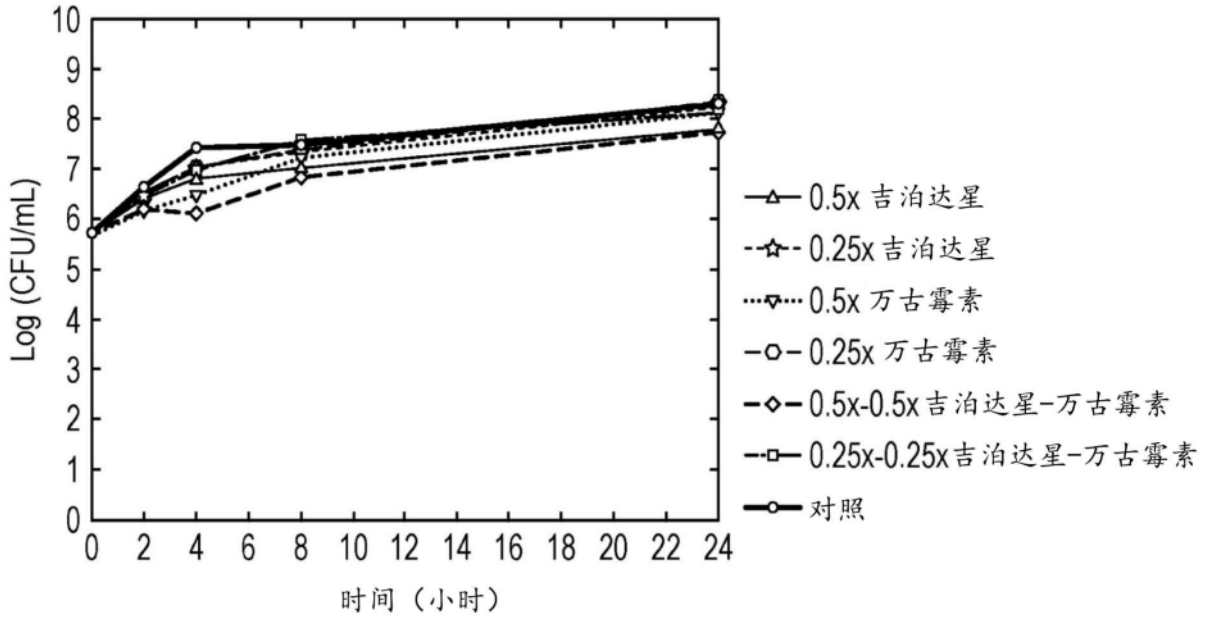


图3A

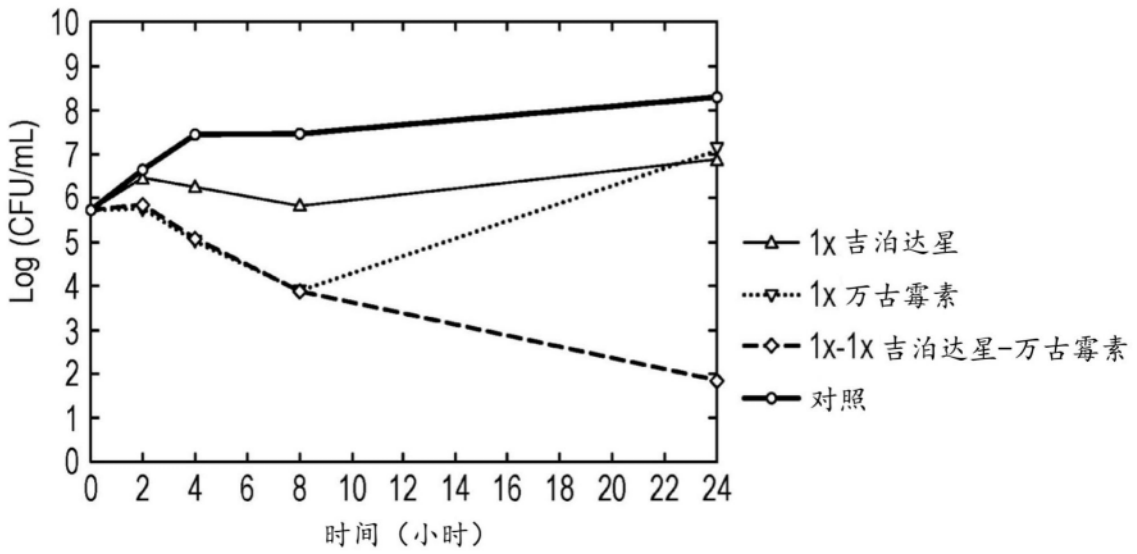


图3B

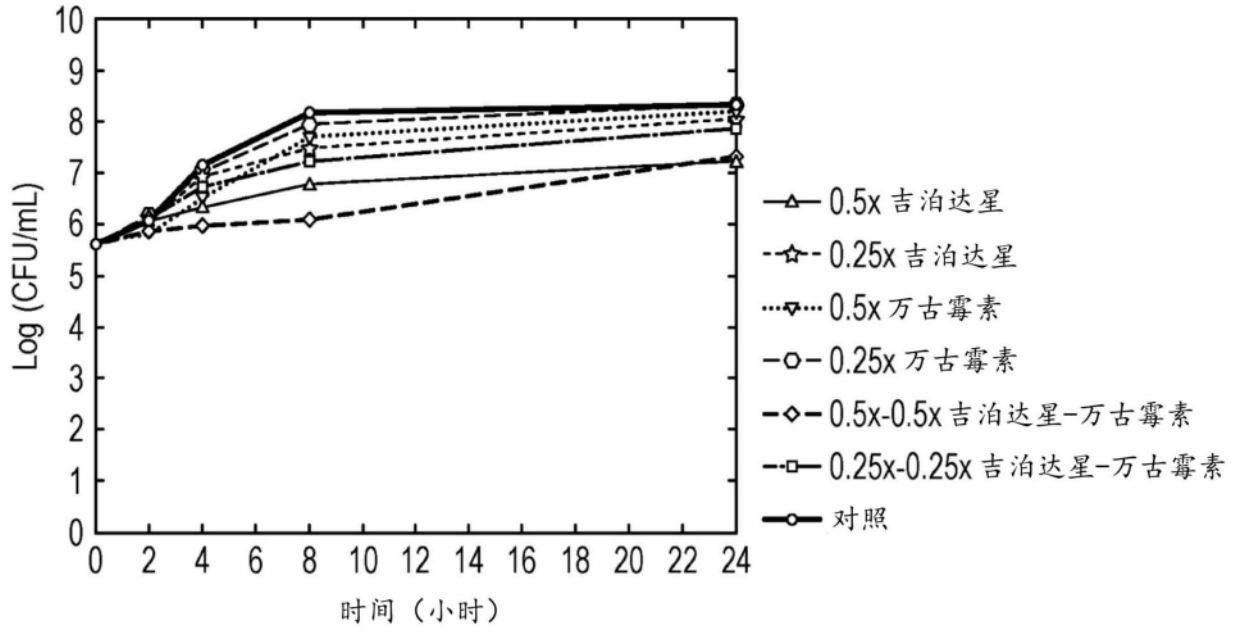


图4A

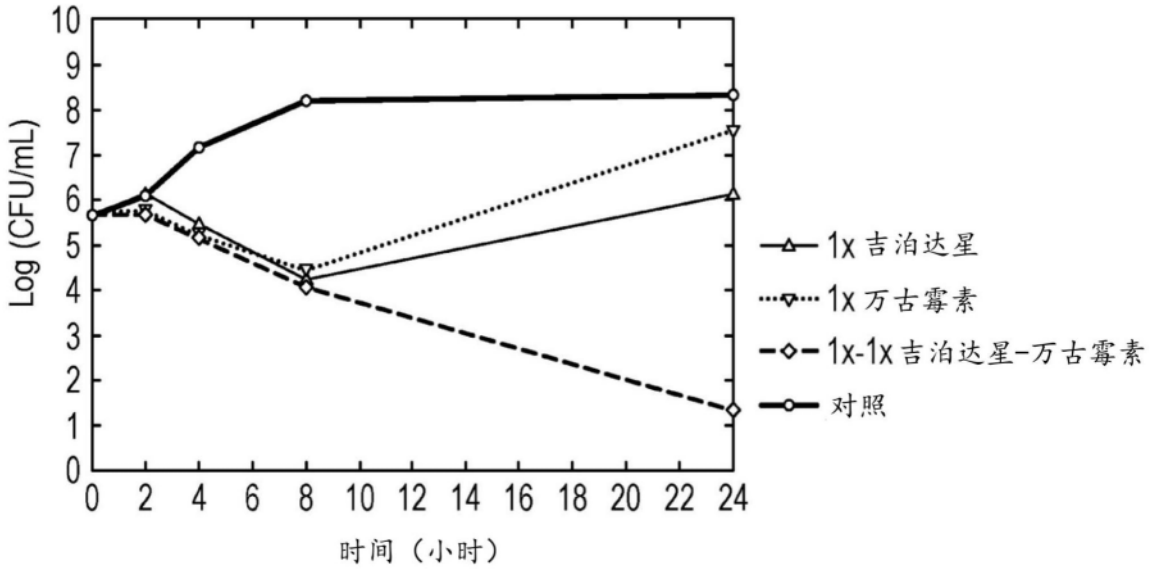


图4B

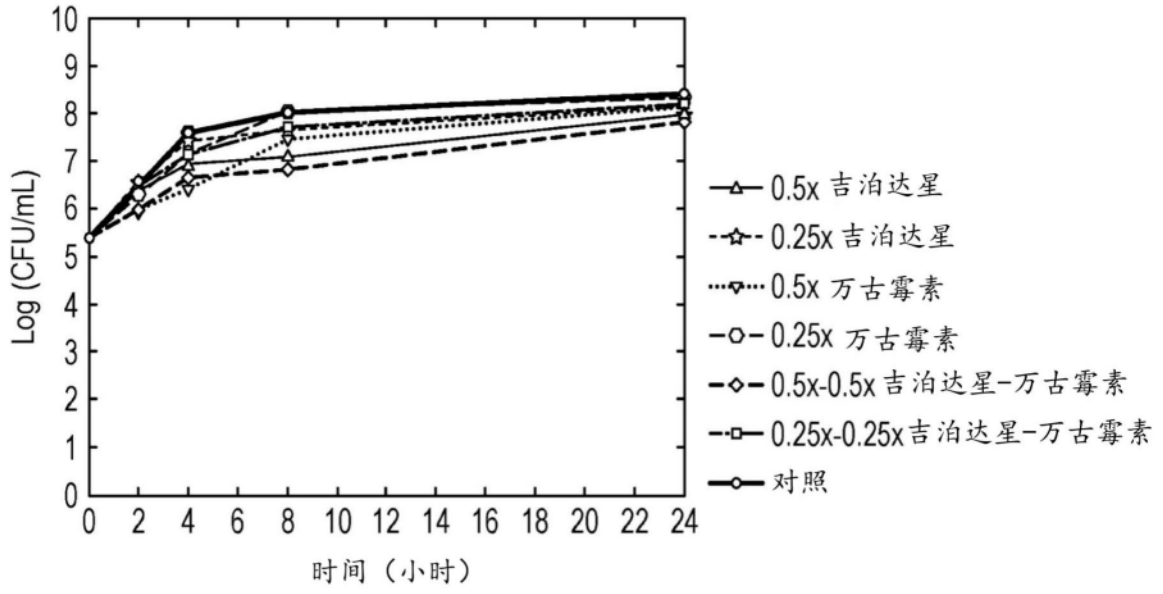


图5A

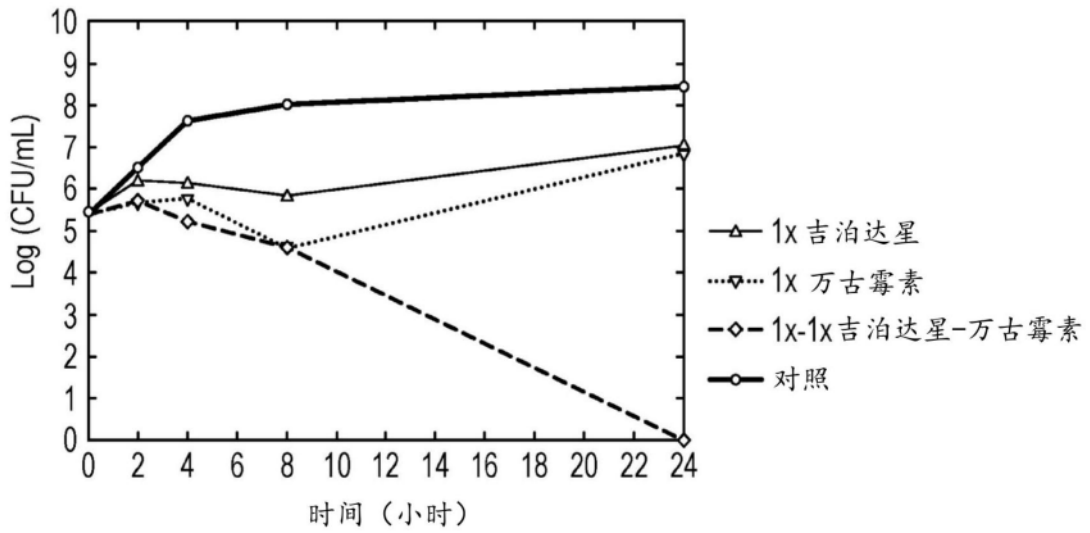


图5B