(12) **PATENT**

(19) NO (11) **331599** (13) **B1**

NORGE (51) Int Cl.
A61K 31/47 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20042660	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2002.11.29 PCT/KR2002/02247
(22)	Inng.dag	2004.06.24	(85)	Videreføringsdag	2004.06.24
(24)	Løpedag	2002.11.29	(30)	Prioritet	2001.11.30, US, 335131
(41)	Alm.tilgj	2004.06.24			
(45)	Meddelt	2012.02.06			

(73) Innehaver LG Life Sciences Ltd, LG Twin Tower, East Tower 20, Yoido-dong, Youngdungpo-gu, KR-150-721 SEOUL, Sør-Korea

(72) Oppfinner Nancy Niconovich, 1250 South Collegeville Road, US-PA19426 COLLEGEVILLE, USA
Stephen Rittenhouse, 1250 South Collegville Road, US-PA19426 COLLEGEVILLE, USA
Lynn McCloskey, 1250 South Collegeville Road, US-PA19426 COLLEGEVILLE, USA
Kyong-Sook Pack, c/o R&D Park, LG Life Sciences Ltd., 104-1 Moongi-dong, Yuseong-gu, KR-305-380 TAEJEON, Sør-Korea
Mu-Yong Kim, c/o R&D Park, LG Life Sciences Ltd., 104-1 Moongi-dong, Yuseong-gu, KR-305-380 TAEJEON, Sør-Korea

(74) Fullmektig Onsagers AS, Postboks 6963 St Olavs Plass, 0130 OSLO, Norge

(54) Benevnelse **Anvendelse av gemiflokasasin eller et salt derav og et karbapenem antibakterielt middel for fremstilling av etmedikament til behandling av bakterielle infeksjoner, og sett inneholdende det samme**

(56) Anførte publikasjoner WISE R. "The in-vitro activity and tentative breakpoint of gemifloxacin, a new fluroquinolone", Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 1999 (44), 679-688, FLUIT A.C. et al "Frequency of isolation and antimicrobial resistance og gram-negative and gram-positive bacteria from patients in intensive care units of 25 European university hospitals participating in the European Arm of the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program 1997-1998" Eur. J. Clin Microbiol Infect Dis, 2001 (20), side 617-625

(57) Sammendrag

Den foreliggende oppfinnelse beskriver en fremgangsmåte til å behandle antibakterielle infeksjoner som omfatter separat, samtidig eller sekvensiell administrering til en pasient med behov derav, av en effektiv mengde av gemifloksasin eller et salt derav og et karbapenem antibakterielt middel.

Foreliggende oppfinnelse angår en ny anvendelse av en kombinasjon av antibakterielle midler, mer spesielt gemifloksasin eller et salt derav, og et karbapenem antibakterielt middel, i fremstillingen av et medikament.

Gemifloksasin [(R,S)-7-(3-aminometyl-4-metoksyiminopyrrolidin-1-yl)-1-syklopropyl-6-fluor-4-okso-1,4-dihydro-1,8-naftyridin-3-karboksylsyre] er et fluorkinolin antibakterielt middel som har forsterket in vitro antibakteriell aktivitet mot Gram-positive bakterier, mens det bibeholder eksellent aktivitet mot Gram-negative bakterier. Uten å være bundet eller begrenset til en teori er gemifloksasin ment å virke via inhibisjon av bakteriell topoisomerase II og IV. Gemifloksasin er meget selektiv for bakteriell heller enn human topoisomerase II.

EP 688772 beskriver nye naftyridin-karboksylsyrederivater, inkludert gemifloksasin. WO 98/42705 beskriver gemifloksasinmesylat og hydrater derav inkludert sesquihydratet.

Det er fremdeles behov for forbedrede fremgangsmåter til å behandle bakterielle infeksjoner. Særlig fortsetter infeksjoner forårsaket av *Pseudomonas aeruginosa* å representere et terapeutisk problem. I klinisk praksis har kombinasjonen av β-laktam antibiotika og aminoglykosid antibakterielle midler blitt vist å ha en forbedret virkning ved behandling av infeksjoner forårsaket av *P. aeruginosa*. Økt resistens hos *P. aeruginosa* til aminoglykosider koblet med deres potensielle nevrotoksisitet betyr imidlertid at det fremdeles er behov for alternative behandlinger.

Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer anvendelse av gemifloksasin eller et salt derav og et karbapenem antibakterielt middel for fremstilling av et medikament til behandling av bakterielle infeksjoner ved separat, simultan eller sekvensiell administrering til en pasient med behov derav, av en effektiv mengde av gemifloksasin eller et salt derav og et karbapenem antibakterielt middel. Pasienten kan være et menneske eller dyr, og i en foretrukket utforming et menneske.

De foreliggende oppfinnere har funnet kombinasjoner av gemifloksasin eller et salt derav og et karbapenem antibakterielt middel som tilveiebringer et antibakterielt regime som har et bredere aktivitetsspektrum enn hvert middel alene. Særlig inkluderer den foreliggende oppfinnelse slike kombinasjoner som har synergistisk aktivitet mot flere kliniske isolater eller referansestammer av *Pseudomonas aeruginosa*, relativt til hvert middel alene.

Egnede salter av gemifloksasin inkluderer de beskrevet i WO 98/42705, EP 688772, og US patent nr. 5 776 944. I spesielle utforminger er saltet av gemifloksasin valgt fra mesylat og hydrater derav, særlig sesquihydrat som beskrevet i WO 98/42705.

Egnede karbapenem antibakterielle midler for anvendelse i henhold til oppfinnelsen er velkjent på området og inkluderer f.eks. biapenem, imipenem, meropenem og panipenem.

I spesielle utforminger er karbapenem antibakterielt middel for anvendelse i henhold til oppfinnelsen valgt fra meropenem og impenem, særlig meropenem.

Karbapenem antibakterielle midler referert til heri kan være i form av frie syrer eller farmasøytisk akseptable salter eller in vivo hydrolyserbare estere.

Gemifloksasin eller et salt derav og et karbapenem antibiotisk middel, eller en sammensetning som omfatter de samme, kan benyttes for å modulere bakteriell metabolisme (f.eks. kliniske isolater, referansebakterier, patogene bakterier, og/eller til å behandle infeksjoner forårsaket av slike bakterier. Kliniske isolater eller referansebakterier inkluderer *Streptococcus pneumoniae* (f.eks. ATCC 49619), *Haemophilus influenzae* (f.eks. ATCC 49247), *Moraxella catarrahalis* (f.eks. 1502), *Staphylococcus aureus* (f.eks. ATCC 29213), *Staphylococcus saprophyticus* (f.eks. 662), *Klebsielle pneumoniae* (f.eks. E70), *Proteus vulgaris* (f.eks. ATCC 13315), *Enterococcus faecalis* (f.eks. ATCC 29212), *Escherichia coli* (f.eks. ATCC 25922) og *Pseudomonas aeruginosa* (f.eks. ATCC 27853, 6016, 6156, 6168, P003, 6140 og PA018R).

Særlige utforminger av oppfinnelsen inkluderer anvendelsen ifølge oppfinnelsen som impliserer følgende behandlingsregimer:
a) gemifloksasin og meropenem for behandling av infeksjoner forårsaket av *Pseudomonas aeruginosa*; og
b) gemifloksasin og imipenem for behandling av infeksjoner forårsaket av *Pseudomonas aeruginosa.*

Egnet i anvendelsen ifølge oppfinnelsen blir gemifloksasin eller et salt derav og karbapenem antibakterielt middel administrert i et forhold fra ca. 10:1 til ca. 1:10, mer egnet ca. 5:1 til 1:5, typisk ca. 2:1 vekt/vekt, uttrykt som vekten av henholdsvis den frie syre og frie base.

Egnet er administreringen hovedsakelig samtidig. Dette kan passende utføres ved samadministrasjon av separate farmasøytiske sammensetninger som omfatter gemifloksasin eller et salt derav og et karbapenem antibakterielt middel. Slike separate sammensetninger kan egnet tilveiebringes som et sett som omfatter et gemifloksasin eller et salt derav sammensetning, og en karbapenem antibakteriell sammensetning. Settet inneholder fortrinnsvis tilstrekkelige doser av gemifloksasin og karbapenem antibakterielt middel for en enkel terapiomgang for den spesielle infeksjonen som skal behandles, sammen med instruksjoner for administrering.

Følgelig tilveiebringer den foreliggende oppfinnelse også et sett som omfatter gemifloksasin eller et salt derav, formulering, og en karbapenem antibakteriell formulering.

Alternativt kan gemifloksasin eller et salt derav og et karbapenem antibakterielt middel formuleres sammen og administreres i en enkel sammensetning.

Anvendelsen ifølge oppfinnelsen legger også til rette for en fremgangsmåte til å behandle bakterielle infeksjoner som omfatter å administrere til et pattedyr med behov for slik behandling en terapeutisk effektiv mengde av gemifloksasin eller et salt derav og et karbapenem antibakterielt middel. Behandlingen vil medføre administrering av terapeutisk effektive mengder av gemifloksasin eller et salt derav og et karbapenem antibiotisk middel, hvori aktiviteten til de antibiotiske midler mot den bakterielle infeksjonen er synergistisk.

Anvendelsen ifølge oppfinnelsen åpner også muligheten for en fremgangsmåte for modulering bakterienes metabolisme, som kan omfatte å bringe bakteriene i kontakt med en antibakteriell effektiv mengde av gemifloksasin og et salt derav, og et karbapenem antibiotisk middel (eventuelt i form av en antibakteriell effektiv sammensetning eller sett av sammensetninger). Modulering av metabolismen omfatter egnet å inhibere vekst av bakterier eller drepe bakteriene. Å bringe bakteriene i kontakt kan egnet omfatte trinnet å innføre de antibiotiske midler eller sammensetning eller sett av sammensetninger som omfatter det samme i et pattedyr. I tenkte utførelser kan fremgangsmåten medføre å bringe bakteriene i kontakt med en antibakteriell effektiv mengde av gemifloksasin eller et salt derav og et karbapenem antibiotisk middel, eller en sammensetning eller sett av sammensetninger som omfatter det samme, hvori aktiviteten til de antibiotiske midler mot bakteriene er synergistisk.

Egnede formuleringer som omfatter gemifloksasin inkluderer de beskrevet i WO 98/42705, EP 688772, US patent nr. 5 776 944.

Egnede formuleringer som omfatter et karbapenem antibakterielt middel er velkjent på området og er enkelt tilgjengelig kommersielt.

Gemifloksasin eller et salt derav kan formuleres med et karbapenem antibakterielt middel og standard farmasøytiske bærere eller fortynningsmidler i henhold til konvensjonelle fremgangsmåter som er velkjente på området. Disse fremgangsmåter kan innbefatte blanding, granulering og sammenpressing eller oppløsning av ingrediensene som egnet for det ønskede preparat.

I anvendelsene og settene i henhold til foreliggende oppfinnelse er den bakterielle infeksjonen fortrinnsvis den som er forårsaket av *P. aeruginosa*.

Infeksjoner forårsaket av *P. aeruginosa* inkluderer sårinfeksjoner, urinlederinfeksjoner og infeksjoner i respirasjonstraktus, sammen med generelle infeksjoner i en immunkompromittert pasient.

F.eks. ved å bringes i kontakt med en menneskelig pasient eller å bringes i kontakt med bakterier i en menneskelig pasient, eller in vitro, kan settet av formulering som omfatter gemifloksasin eller et salt derav og et karbapenem antibiotisk middel administreres på enhver effektiv, egnet måte inkludert f.eks. administrering via topisk, oral, anal, vaginal, intravenøs, intraperetoneal, intramuskulær, subkutan, intranasal eller intradermale veier blant andre.

Dette kan anvendes i kombinasjon med en ikke-steril eller steril bærer eller bærere for anvendelse med celler, vev eller organismer, så som en farmasøytisk bærer egnet for administrasjon til et individ. Slike sammensetninger omfatter f.eks. en terapeutisk effektiv mengde av gemifloksasin eller et salt derav, og/eller et karbapenem antibiotisk middel, en farmasøytisk akseptabel bærer eller eksipient og eventuelt en mediumtilsetning. Slike bærere kan inkludere, men er ikke begrenset til, saltoppløsning, bufret saltoppløsning, dekstrose, vann, glyserol, etanol og kombinasjoner derav. Formuleringen vil tilpasses administrasjonsmåten.

I terapi eller som et profylaktisk middel kan gemifloksasin eller salt derav og karbapenem antibiotisk middel fortrinnsvis bli administrert til et individ som en injiserbar sammensetning (inkludert sammensetninger som omfatter begge antibiotika, eller separate injiserbare sammensetninger som omfatter det ene eller det andre antibiotiske middel), f.eks. som en steril vandig dispersjon, fortrinnsvis en isoton dispersjon.

Alternativt kan gemifloksasin eller saltet derav og karbapenem antibiotisk middel formuleres for topisk applikasjon, f.eks. i form av salver, kremer, hudvann, øyesalver, øyedråper, øredråper, munnvask, impregnerte kompresser og suturer og aerosoler, og kan inneholde egnede konvensjonelle tilsetninger, inkludert f.eks. preserverende midler, oppløsningsmidler for å assistere legemiddelpenetrering, og mykningsmidler i salver og kremer. Slike topiske formuleringer kan også inneholde kompatible konvensjonelle bærere, f.eks. krem eller salvebaser, og etanol eller oleylalkohol for hudvann. Slike bærere kan utgjøre fra ca. 1 % til ca. 98 % regnet på vekten av formuleringen, mer vanlig vil de utgjøre opptil ca. 80 % regnet på vekten av formuleringen.

Ved administrering til pattedyr og spesielt mennesker er det forventet at den antibakterielt effektive mengde er et daglig dose nivå av det aktive middel fra 0,001 mg/kg til 10 mg/kg, typisk rundt 0,1 mg/kg til 1 mg/kg, fortrinnsvis ca. 1 mg/kg. En lege vil i ethvert tilfelle bestemme en aktuell dose som er mest egnet for et individ og som vil variere med alder, vekt og det spesielle individs respons. De ovennevnte doser er eksempler på gjennomsnittstilfeller. Det kan selvfølgelig være individuelle

tilfeller hvor høyere eller lavere doseområder er foretrukket, og dette er innenfor oppfinnelsens område. Det er foretrukket at dosen er valgt for å modulere metabolismen til bakterien på en slik måte at veksten av nevnte bakterie inhiberes eller stoppes eller at nevnte bakterie drepes. Personen med kunnskap på området kan identifisere denne mengden som tilveiebrakt heri så vel som å benytte andre fremgangsmåter kjent på området, f.eks. ved anvendelse av MIC-test.

Anvendelsen ifølge oppfinnelsen tilveiebringer for at administreringen av medikamentet kan omfatte en iboende anordning i en pasient. Iboende anordninger inkluderer, men er ikke begrenset til kirurgiske implantater, proteseanordninger og katetre, dvs. anordninger som er innført i kroppen til et individ og som forblir i stilling over en utstrakt tidsperiode. Slike anordninger inkluderer f.eks. kunstige ledd, hjerteventiler, pacemaker, vaskulære graft, vaskulære katetre, cerebrospinalvæskehunter, urinkatetere, og kontinuerlig ambulerende peritoneal dialyse (CAPD) katetre.

Gemifloksasinet eller saltet derav og karbapenem antibiotisk middel kan administreres ved injeksjon for å oppnå en systemisk virkning mot relevante bakterier, kort før innsetting av en iboende anordning. Behandling kan fortsettes etter kirurgi i løpet av tiden som anordningen er i kroppen. I tillegg kunne dette anvendes til å forbedre perioperativ beskyttelse for enhver kirurgisk teknikk for å hindre bakterielle sårinfeksjoner.

I tillegg til terapien beskrevet ovenfor kan gemifloksasin eller et salt derav og et karbapenem antibiotisk middel anvendes generelt som et sårbehandlingsmiddel for å forhindre tilfesting av bakterier til matriksproteiner som er eksponert i sårvev og for profylaktisk anvendelse ved tannbehandling som et alternativ til, eller i sammenheng med antibiotisk profylakse.

Alternativt kan gemifloksasin eller et salt derav og et karbapenem antibiotisk middel anvendes til å bade en iboende anordning umiddelbart før innsetting. Det aktive middel vil fortrinnsvis være til stede i en konsentrasjon på 1 μg/ml til 10 mg/ml for bading av sår eller iboende anordninger.

Oppsummert gjelder derfor foreliggende oppfinnelse en anvendelse av gemifloksasin eller et salt derav og et karbapenem antibakterielt middel for fremstilling av et medikament til behandling av bakterielle infeksjoner ved separat, simultan eller sekvensiell administrering til en pasient med behov derav, av en effektiv mengde av gemifloksasin eller et salt derav og et karbapenem antibakterielt middel, og et sett som omfatter et gemifloksasin, eller et salt derav, formulering og en karbapenem antibakteriell formulering.

Oppfinnelsen vil nå beskrives ved følgende eksempler som er illustrerende og ikke ment å begrense oppfinnelsen beskrevet ovenfor.

Eksempler

Potensialet for kombinasjonsterapi med gemifloksasin og et karbapenem antibakterielt middel ble undersøkt.

1) Gemifloksasin og meropenem

Den kombinerte virkning av gemifloksasin og meropenem ble undersøkt i *P. aeruginosa* ved å bruke en "dambrett" titreringsmetode. Evaluering for synergistisk aktivitet ble utført ved beregning av fraksjonelle inhibitoriske konsentrasjoner (FIC) i henhold til fremgangsmåten beskrevet av Eliopoulos et al. (1996, Antimicrobial Combinations, *Antibiotics in Laboratory Medicine,* Victor Lorian, 4. utgave, sider 337-338, Baltimore, MD, Williams and Wilkins).

P. aeruginosa ATCC 27853 ble oppnådd fra SmithKline Beecham Anti-Infectives Research Culture Collection og lagret ved -80°C i 10 % glyserol. Før testing ble isolatet plassert over på agarplater (tryptikase soyaagar som inneholder 5 % saueblod) fra den frosne stamløsning i to påfølgende dager. Kationjustert Mueller Hinton næringsløsning (BBL, Cockeyville, MD) ble brukt for isolatet.

"Dambrett" mikrotiter næringsmiddelfortynningsplater ble fremstilt ved å bruke Hamilton MicroLab AT Plus system (Reno, NV). To ganger seriefortynninger (50 µl) av meropenem ble fremstilt i kolonnene 1-11 på en mikrotiterplate. To ganger seriefortynninger av gemifloksasin ble fremstilt manuelt og MicroLab AT Plus ble brukt til å fordele 25 µl av gemifloksasin ved hver konsentrasjon i rekkene A-G på mikrotiterplaten. Det testede konsentrasjonsområdet varierte for hvert legemiddel/organismekombinasjon for å omfatte MIC-endepunktene til de individuelle komponentene. Kolonne 12 inneholdt to ganger seriefortynninger av bare gemifloksasin, og rekke H inneholdt to ganger seriefortynninger av meropenem. Den siste brønn (H) i kolonne 12 ble brukt som en positiv vekstkontrollbrønn, og inneholdt bare medium og testisolat.

Bakteriene ble fortynnet til en 0,5 McFarland-standard og deretter ytterligere fortynnet 1/50. Hver brønn ble inokulert med 25 µl av isolatet for å gi en avsluttende inokulumtetthet på tilnærmet $5x10^5$ cfu/ml. MicroLab AT Plus 2 ble brukt for å tilsette inokulum til mikrotiterplatene. Etter inokulering ble platene dekket med et 96-brønners mikrotiterplatelokk og inkubert ved 35°C i omgivelsesluft for 20-24 timer. En 10 µl porsjon av podestoffet ble platet på tryptikase soyaagar som inneholder 5 % saueblod for å bestemme renheten til det avsluttende testpodestoffet.

Etter inkubering ble en mikrotiterspeilleser (Cooke Instruments Ltd., England) brukt til å assistere ved bestemmelsen av mikrofortynnings MIC-endepunkter. MIC ble bestemt som den laveste forbindelseskonsentrasjon som inhiberte synlig vekst av organismen.

De fraksjonerte inhibitoriske konsentrasjoner (FIC) ble beregnet ved å bruke følgende formel:

(A)/(MIC A) + (B)/(MIC B) = FIC A + FIC B = FIC Indeks

hvori:

A er MIC av legemiddel A i nærvær av legemiddel B
B er MIC av legemiddel B i nærvær av legemiddel A
MIC A er MIC for organismen til legemiddel A alene
MIC B er MIC for organismen for legemiddel B alene
FIC A er den fraksjonelle inhibitoriske konsentrasjonen av legemiddel A
FIC B er den fraksjonelle inhibitoriske konsentrasjonen av legemiddel B

FIC-indikasjonene ble fortolket ved å bruke følgende kriterier:

$\leq$ 0,5 = synergi
> 0,5-1 = additiv
> 1-2 = indifferens
> 2 = antagonisme

Synergi ble observert mot *P. aeruginosa* 27853 for gemifloksasin/meropenem-kombinasjonen.

gemifloksasin µl/ml	0,125	-
meropenem µg/ml	-	0,125
gemifloksasin MIC µg/ml	-	0,125
meropenem MIC µg/ml	0,125	-
FIC	0,5	0,5
gemifloksasin MIC	0,5	0,5
meropenem MIC	0,5	0,5

Andre kombinasjoner av gemifloksasin/meropenem testet på lignende måte utviste en additiv eller indifferent virkning mot *P. aeruginosa* 27853. I brønner hvor ingen vekst var observert og MIC for ett av midlene hadde blitt oppnådd eller overskredet, ble resultatet rapportert som inhibert.

2. Gemifloksasin og imipenem

Den kombinerte virkning av gemifloksasin og imipenem ble undersøkt i *P. aeruginosa* ved å bruke en dambrett titreringsmetode. Testorganismene brukt i

denne undersøkelsen var alle kliniske isolater oppsamlet i Korea. Isolatene ble holdt frosne ved -70°C før testing.

Gemifloksasin ble testet ved 12 konsentrasjoner (0,016-32 µg/ml) og imipenem ble testet ved 11 konsentrasjoner (0,016-16 µg/ml). Gemifloksasin ble utdelt alene i første rekke og kombinert med imipenem i de gjenværende rekker. Imipenemoppløsning ble også utdelt alene i første rekke i første kolonne. Teststammer ble dyrket i 18 timer i Mueller-Hinton næringsløsning, og deretter ble disse natten over kulturer fortynnet med samme ferske medium til en tetthet på ca. 10^7 CFU/ml. De bakterielle konsentrasjoner ble bestemt ved å måle optisk tetthet eller turbiditet i suspensjonen og ble verifisert ved standard kolonitellinger på agarplater fri for antibiotiske midler. En fortynnet bakteriell oppløsning ble påført platene som inneholdt seriefortynnede antimikrobielle midler for å gi 5 x 10^5 CFU/ml. Platene ble inkubert ved 35°C i 18 timer.

Minimum inhibitoriske konsentrasjoner (MIC) for hvert adskilte legeme ble bestemt. For brønner langs vekst-ikke-vekst-grensesnittet, ble synergi bestemt ved å beregne den fraksjonelle inhibitoriske konsentrasjons (FIC) indeks. De fraksjonelle inhibitoriske konsentrasjons (FIC) indeksene ble beregnet ved å bruke følgende formel:

$$\text{FIC indeks} = FIC_A + FIC_B = [A]/MIC_A + [B]/MIC_B$$

hvori:

$FIC_{A(\text{eller B})}$ er FIC til legemiddel A (eller B)
$MIC_{A\ (\text{eller B})}$ er MIC for organismen til legemiddel A (eller B)
A (eller B) er konsentrasjonen av legemiddel A (eller B) som er den laveste inhibitoriske konsentrasjon.

FIC-indeksene ble fortolket ved å bruke følgende kriterier:

$\leq 0,5$ = synergi;
$> 0,5\text{-}1,0$ = additiv;
$> 1,0\text{-}4,0$ = indifferens;
$> 4,0$ = antagonisme

Synergi mot P. aeruginosa 6168, 6140 og PA018R ble observert for kombinasjoner av gemifloksasin og imipenem.

P. aeruginosa	gemifloksasin MIC µg/ml	imipenem MIC µg/ml	$C_{gemifloksasin}$ MIC µg/ml	$C_{imipenem}$ MIC µg/ml	FIC_A	FIC_B
6168	0,5	1	0,0625	0,25	0,13	0,25
6140	8	4	2	1	0,25	0,25
PA018R	4	16	1	1	0,25	0,06

Kombinasjoner av gemifloksasin og imipenem testet på en lignende måte utviste en additiv virkning mot *P. aeruginosa* 6016, 6156 og P003.

Industriell anvendbarhet

I henhold til foreliggende oppfinnelse tilveiebringer kombinasjoner av gemifloksasin eller et salt derav og et karbapenem antibakterielt middel et antibakterielt regime som har et bredere aktivitetsspektrum enn hvert middel alene. Særlig har slike kombinasjoner synergistisk aktivitet mot flere kliniske isolater eller referansestammer av *Pseudomonas aeruginosa*, relativt til hvert middel alene.

PATENTKRAV

1. Anvendelse av gemifloksasin eller et salt derav og et karbapenem antibakterielt middel for fremstilling av et medikament til behandling av bakterielle infeksjoner ved separat, simultan eller sekvensiell administrering til en pasient med behov derav, av en effektiv mengde av gemifloksasin eller et salt derav og et karbapenem antibakterielt middel.

2. Anvendelse ifølge krav 1, som omfatter administrering av gemifloksasinmesylat.

3. Anvendelse ifølge krav 1 eller 2, der det karbapenem antibakterielle middel er meropenem eller imipenem.

4. Anvendelse ifølge krav 3, der det karbapenem antibakterielle middel er meropenem.

5. Anvendelse ifølge ethvert av de foregående krav, der gemifloksasin eller et salt derav og et karbapenem antibakterielt middel blir administrert i et forhold fra ca. 10:1 til ca. 1:10 (vekt/vekt).

6. Anvendelse ifølge ethvert av de foregående krav, der den bakterielle infeksjon er forårsaket av *Pseudomonas aeruginosa*.

7. Anvendelse ifølge ethvert av de foregående krav, der en effektiv mengde av gemifloksasin eller et salt derav og et karbapenem antibakterielt middel blir administrert hovedsakelig samtidig.

8. Anvendelse ifølge krav 6, som blir oppnådd ved samadministrering av separate sammensetninger som omfatter gemifloksasin eller et salt derav og et karbapenem antibakterielt middel.

9. Sett,
k a r a k t e r i s e r t v e d at det omfatter et gemifloksasin, eller et salt derav, formulering og en karbapenem antibakteriell formulering.