

Izabela Karpiuk¹, Stefan Tyski^{1,2}

LOOKING FOR THE NEW PREPARATIONS FOR ANTIBACTERIAL THERAPY V. NEW ANTIMICROBIAL AGENTS FROM THE OXAZOLIDINONES GROUP IN CLINICAL TRIALS

POSZUKIWANIE NOWYCH PREPARATÓW DO TERAPII PRZECIWBAKTERYJNEJ V. NOWE ZWIĄZKI PRZECIWBAKTERYJNE Z GRUPY OKSAZOLIDYNONÓW W BADANIACH KLINICZNYCH

¹National Medicines Institute, Department of Antibiotics and Microbiology, Warsaw

²Medical University of Warsaw, Department of Pharmaceutical Microbiology, Warsaw

¹Zakład Antybiotyków i Mikrobiologii, Narodowy Instytut Leków, Warszawa

²Warszawski Uniwersytet Medyczny, Zakład Mikrobiologii Farmaceutycznej, Warszawa

ABSTRACT

This paper is the fifth part of the series concerning the search for new preparations for antibacterial therapy and discussing new compounds belonging to the oxazolidinone class of antibacterial chemotherapeutics. This article presents five new substances that are currently at the stage of clinical trials (radezolid, sutezolid, posizolid, LCB01-0371 and MRX-I). The intensive search for new antibiotics and antibacterial chemotherapeutics with effective antibacterial activity is aimed at overcoming the existing resistance mechanisms in order to effectively fight against multidrug-resistant bacteria, which pose a real threat to public health. The crisis of antibiotic resistance can be overcome by the proper use of these drugs, based on bacteriological and pharmacological knowledge. Oxazolidinones, with their unique mechanism of action and favorable pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters, represent an alternative way to effectively treat serious infections caused by Gram-positive microorganisms.

Key words: *novel antibiotics, oxazolidinone, Gram-positive bacteria, radezolid, sutezolid*

STRESZCZENIE

Niniejsza praca stanowi V część cyklu dotyczącego poszukiwania nowych preparatów do terapii przeciwbakteryjnej i omawia nowe związki należące do kolejnej klasy chemioterapeutyków przeciwbakteryjnych: oksazolidynonów. Artykuł przedstawia 5 nowych substancji znajdujących się na etapie badań klinicznych. Wszystkie należą do grupy oksazolidynonów (radezolid, sutezolid, posizolid, LCB01-0371 oraz MRX-I). Intensywne poszukiwanie nowych antybiotyków i chemioterapeutyków przeciwbakteryjnych o skutecznej aktywności przeciwbakteryjnej jest nadzieją na pokonanie istniejących mechanizmów oporności i skuteczną walkę z wielolekoopornymi bakteriami, które stanowią realne zagrożenie dla zdrowia i życia ludzi. Kryzys związany z ograniczeniami w antybiotykoterapii może zostać pokonany jedynie w wyniku racjonalnego stosowania tych leków, opartego na wiedzy bakteriologicznej i farmakologicznej. Oksazolidynony dzięki unikatowemu mechanizmowi działania, korzystnym parametrom farmakokinetycznym i farmakodynamicznym, stanowią alternatywny sposób skutecznego leczenia ciężkich zakażeń, wywołanych przez bakterie Gram-dodatnie.

Słowa kluczowe: *nowe antybiotyki, oksazolidynony, bakterie Gram-dodatnie*

The present article is a continuation of the series “Looking for the new preparations for antibacterial therapy,” which describes compounds that have been introduced for the treatment of bacterial diseases in the 21st century, including those at the stage of clinical trials. The first part of the series discusses new antibiotics and chemotherapeutics that have received marketing authorisation (1); the second part presents a group of β -lactam antibiotics and β -lactamase inhibitors at the stage of clinical trials (2); the third part deals with new chemotherapeutic agents from the quinolone and fluoroquinolone groups, and also describes hybrid compounds containing quinolone as part of their molecular structure (3); and the fourth part presents new antibacterial compounds belonging to the aminoglycoside, macrolide and tetracycline groups (4). The fifth section, presented here, describes new antibacterial compounds belonging to the oxazolidinone group. Official registers and a database of clinical trials were used as the primary source of information on the various phases of clinical trials for the compounds described below (5).

HISTORY OF OXAZOLIDINONES

Oxazolidinones were synthesised by a research group from E. I. du Pont de Nemours and Company (DuPont) in 1978, and their antimicrobial activity was discovered in 1987. The oxazolidinones are a completely synthetic group of antimicrobial agents, whose mechanism of action involves inhibition of protein synthesis by interacting with the 50S ribosomal subunit and blocking the connection of aminoacyl-tRNA to the A site of the peptidyltransferase centre, preventing the translation process (6). The uniqueness of this mechanism relies upon inhibition of the early stage of protein synthesis at the phase of initiation of the 70S complex, not at the phase consisting of extension of the polypeptide chain, as is the case for macrolides, lincosamides, streptogramins, aminoglycosides, tetracyclines, chloramphenicol and fusidic acid. Due to this mechanism, MLS_B cross-resistance does not apply to oxazolidinones (7). However, oxazolidinone-resistant strains of *Staphylococcus aureus* and enterococci were identified shortly after marketing authorisation of linezolid, the first representative of this group (8). Bacterial resistance to linezolid results from the G2576U mutation, and rarely the T2500 mutation, in domain V of the 23S rRNA, causing decreased affinity to the chemotherapeutic agent, which is presumably a consequence of therapy with this drug for too long (9). The maximum duration of linezolid treatment has been determined to be 28 days. Moreover, the emergence of a new type of resistance has been observed, which occur independently of the length of therapy and the previously described mutations, but may be related to

Niniejszy artykuł jest kontynuacją cyklu prac dotyczących „Poszukiwania nowych preparatów do terapii przeciwbakteryjnej” omawiających nowe związki wprowadzone do leczenia chorób bakteryjnych w XXI wieku oraz będące na etapie badań klinicznych. W I części omówiono nowe antybiotyki i chemioterapeutyki przeciwbakteryjne, które zostały dopuszczone do obrotu (1), w II części cyklu przedstawiono związki z grupy antybiotyków β -laktamowych i inhibitorów β -laktamaz znajdujące się na etapie badań klinicznych (2), natomiast III część dotyczyła nowych chemioterapeutyków przeciwbakteryjnych z grupy chinolonów, fluorochinolonów oraz związków hybrydowych posiadających w swojej strukturze cząsteczkę chinolonu (3). W kolejnej, IV części przedstawiono nowe związki przeciwbakteryjne należące do znanych od lat grup antybiotyków aminoglikozydowych, makrolidów oraz tetracyklin (4). W niniejszym artykule omówiono związki należące do stosunkowo młodej grupy chemioterapeutyków oksazolidynonów. Źródłem informacji dotyczących poszczególnych faz badań klinicznych poniższych związków były przede wszystkim oficjalne rejestry i baza danych o badaniach klinicznych (5).

HISTORIA OKSAZOLIDYNONÓW

Oksazolidynony zostały zsyntetyzowane przez grupę badawczą z E. I. du Pont de Nemours & Co (DuPont) w 1978 roku, natomiast ich aktywność przeciwbakteryjną odkryto w roku 1987. Jest to całkowicie syntetyczna grupa związków przeciwbakteryjnych, których mechanizm działania polega na zahamowaniu syntezy białek poprzez oddziaływanie z podjednostką 50S rybosomu i blokowaniu połączenia aminoacylo-tRNA z miejscem A centrum peptydylotransferazy, co uniemożliwia proces translacji białek (6). Unikatość tego mechanizmu polega na zahamowaniu wczesnego stadium syntezy białek na etapie tworzenia kompleksu inicjacyjnego 70S, a nie na wydłużaniu łańcucha polipeptydowego, jak ma to miejsce w przypadku makrolidów, linkozamidów, streptogramin, aminoglikozydów, tetracyklin, chloramfenikolu, i kwasu fusydowego. Dzięki temu mechanizmowi, krzyżowa oporność typu MLS_B nie dotyczy oksazolidynonów (7). Jednakże, odporne na oksazolidynony szczepy *Staphylococcus aureus* oraz enterokoków zidentyfikowano w niedługim czasie po dopuszczeniu linezolidu – pierwszego przedstawiciela tej grupy związków – do obrotu (8). Oporność bakterii na linezolid wynika z mutacji G2576U oraz rzadziej T2500A domeny V 23S rRNA skutkujących zmniejszeniem powinowactwa do chemioterapeutyku, co przypuszczalnie może wynikać z prowadzenia zbyt długotrwałej terapii tym lekiem (9). Określono maksymalny czas stosowania linezolidu, który wynosi 28 dni. Co wię-

presence of the *cf*r gene (*chloramfenicol-florfenicol resistance*). The product of this gene, methyltransferase, is responsible for methylation of the 23S rRNA in the A2503 position. This mechanism of resistance was observed in both Gram-positive and Gram-negative bacteria, and the *cf*r gene was found to be located in the transposons and plasmids of strains derived from different regions of the world, indicating the ability of this gene to spread easily between various bacterial strains (9). Nevertheless, the oxazolidinones are the only antibacterial chemotherapeutic agents for which the ribosomal binding site and the mechanism of action are different, as other antibiotics bind to the ribosome. Consequently, oxazolidinones exhibit antibacterial activity against Gram-positive bacteria that are resistant to other antibiotics, and play an important role in the clinical treatment of serious infections caused by multidrug resistant (MDR) microorganisms.

Linezolid was the first of the oxazolidinones (Zyvox, Pfizer) approved by the Food and Drug Administration (FDA), which occurred in April 2000. In Poland, linezolid was approved by the national procedure by the Office for Registration of Medicinal Products, Medical Devices and Biocidal Products (URPLW MiPB) under the name "Zyvoxid" in February 2002. In June 2014, the FDA gave marketing authorisation for a second oxazolidinone named "Sivextro" (Cubist Pharmaceuticals, now Merck) containing tedizolid phosphate. Tedizolid, sold as both a powder for infusion (200 mg) and tablets at the same dosage, was also registered by central procedure by the European Medicines Agency (EMA) in March 2015, and is available in all European Union member states (10). The name, dosage and pharmaceutical form has not been changed.

NEW COMPOUNDS FROM THE OXAZOLIDINONES GROUP

The oxazolidinones that are currently at the stage of clinical trials include radezolid, sutezolid, posizolid, LCB01-0371 and MRX-I.

Radezolid (Rx-01_667, RX-1741; Rib-X Pharmaceuticals) is a biaryl analogue of linezolid, possessing triazole and phenyl rings as well a heteroaryl chain in its chemical structure. Radezolid shows activity against Gram-positive bacteria including methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and linezolid-resistant (LinR) staphylococci, enterococci and streptococci. The lowest concentration of antimicrobial agent inhibiting growth of 90% of microbial strains (MIC_{90} , *Minimal Inhibitory Concentration*) is 4- to 8-times lower than the MIC_{90} values for linezolid, but 2- to 4-times higher than the MIC_{90} of tedizolid against LinR *S. aureus* containing the *cf*r gene. Ra-

cej, zaobserwowano pojawienie się nowego rodzaju oporności, której występowanie nie jest zależne od długości terapii ani od pojawiających się mutacji, ale związane jest prawdopodobnie z obecnością genu *cf*r (*chloramfenicol-florfenicol resistance*). Produkt tego genu – metylotransferaza – odpowiedzialna jest za metylację 23S rRNA w pozycji A2503. Ten mechanizm oporności zaobserwowano zarówno u drobnoustrojów Gram-dodatnich, jak i Gram-ujemnych, a gen *cf*r zlokalizowano w transpozonach i plazmidach szczepów pochodzących z różnych regionów świata, co sugeruje jego zdolność do łatwego rozprzestrzeniania się wśród różnych szczepów bakterii (9). Niemniej jednak oksazolidinony to jedyne chemioterapeutyki przeciwbakteryjne, których zarówno miejsce wiązania z rybosomem, jak i mechanizm działania są odmienne od innych antybiotyków, które łączą się z rybosomem. Dzięki temu wykazują aktywność przeciwbakteryjną wobec szczepów bakterii Gram-dodatnich opornych na inne antybiotyki i odgrywają istotną klinicznie rolę w leczeniu ciężkich zakażeń wywołanych przez wielolekooporne drobnoustroje.

Linezolid to pierwszy przedstawiciel oksazolidinonów (preparat Zyvox, Pfizer), zaaprobowany do leczenia przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) w kwietniu 2000 r. W Polsce linezolid został zatwierdzony procedurą narodową przez Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLW MiPB) w lutym 2002 r. w postaci produktu leczniczego o nazwie Zyvoxid.

W czerwcu 2014 r. FDA wydała zgodę na dopuszczenie do obrotu drugiego oksazolidinonu, produktu Sivextro (Cubist Pharmaceuticals, obecnie tedizolid firmy Merck), zawierającego fosforan tedizolidu. Tedizolid, w postaci proszku do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 200 mg oraz tabletek w takiej samej dawce został także zarejestrowany procedurą centralną przez Europejską Agencję Leków (EMA, *European Medicines Agency*) w marcu 2015 r. i jest dostępny we wszystkich państwach członkowskich Unii Europejskiej (10). Nazwa, dawka i postać farmaceutyczna nie zostały zmienione.

NOWE ZWIĄZKI Z GRUPY OKSAZOLIDYNONÓW

Obecnie, na etapie badań klinicznych znajdują się: radezolid, sutezolid, posizolid, LCB01-0371 oraz MRX-I.

Radezolid (Rx-01_667, RX-1741; Rib-X Pharmaceuticals) to biarylowy analog linezolidu posiadający w swojej strukturze chemicznej pierścień triazolowy i fenyłowy oraz heteroarylowy łańcuch. Radezolid charakteryzuje aktywność przeciwbakteryjna wobec

dezolid is distinguishable from linezolid and tedizolid by its extended spectrum of antibacterial activity, which includes the Gram-negative *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* strains ($MIC_{90} \leq 1 \mu\text{g/mL}$) (11). Coagulase-negative staphylococci exhibit no sensitivity to radezolid or linezolid. The MIC_{90} values of radezolid against susceptible and vancomycin-resistant enterococci (VRE) does not exceed $1 \mu\text{g/mL}$ (11). Lawrence et al. (12) determined that the activity of radezolid with respect to linezolid was 16-times higher against *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia trachomatis* strains, 4-times greater against *Legionella pneumophila* and 2-times greater against *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum*. The antimicrobial efficacy profile of radezolid suggest its use in the treatment of acute bacterial skin and soft tissue infections, as well as community-acquired pneumonia.

Lemaire et al. (13,14) revealed that radezolid rapidly accumulates in macrophages and granulocytes (uptake and elimination half-life is 6 and 9 minutes, respectively), achieving an intracellular concentration 11-fold higher than the extracellular concentration. This is a strong, reversible process which is not concentration-dependent, but does depend on the pH of the intracellular fluids. The justification for a such an action may be related to the large distribution volume of radezolid, which is 1.5- to 1.8-times higher than linezolid. This greatly improves tissue penetration and allows higher concentrations of the drug to reach the site of infection. Additionally, accumulation in the granulocytes and macrophages greatly accelerates drug transport to the intralesional site. Radezolid can be administered once per day at a lower dose than linezolid (300 or 450 mg vs. 600 mg), but its advantages in terms of safety were not confirmed. The results of phase IV clinical trials, after marketing authorisation, will be the authoritative tool enabling the comprehensive comparison of these two medicinal products.

To date, two stages of phase II clinical trials evaluating the efficacy, safety and tolerance of radezolid in the treatment of mild to moderate community-acquired pneumonia and uncomplicated skin and soft tissue infection have been completed. Both projects were carried out by Melinta Therapeutics, Inc., and in both cases, no serious adverse effects were observed, only mild diarrhoea, nausea, headaches, etc. (5).

Sutezolid (PNU-100480, PF-02341272; Sequella/Pfizer) is a derivative of linezolid that possess a thiomorpholine substituent in place of a morpholine ring. In 1999, Cynamon et al. (15) demonstrated that the administration of sutezolid (100 mg/kg body weight/day) with the conventionally applied antimycobacterial drugs (rifampicin, isoniazid and pyrazinamide) caused a $2 \log_{10}$ reduction in CFU/mL in the first two months of use. The results of these studies indicate that

ziarenkowców Gram-dodatnich włączając odporne na metycylinę szczepy *Staphylococcus aureus* (MRSA, methicillin-resistant *S. aureus*) oraz odporne na linezolid (LinR, linezolid-resistant) gronkowce, enterokoki i paciorkowce. Minimalne stężenie hamujące wzrost 90% drobnoustrojów (MIC_{90} , *Minimal Inhibitory Concentration*) jest 4-8 razy mniejsze od wartości MIC_{90} dla linezolidu, ale 2-4 razy większe od wartości MIC_{90} dla tedizolidu wobec LinR *S. aureus* zawierających gen *cf*. Radezolid istotnie wyróżnia od linezolidu i tedizolidu spektrum przeciwbakteryjne poszerzone o Gram-ujemne szczepy *Haemophilus influenzae* oraz *Moraxella catarrhalis* ($MIC_{90} \leq 1 \mu\text{g/mL}$) (11). Gronkowce koagulazo-ujemne nie wykazują wrażliwości zarówno na radezolid, jak i linezolid. Wartości MIC_{90} wobec wrażliwych i opornych na wankomycynę enterokoków (VRE, *vancomycin-resistant Enterococcus*) nie przekraczają $1 \mu\text{g/mL}$ (11). Lawrence i wsp. (12) określili aktywność radezolidu w odniesieniu do linezolidu jako 16 razy większą wobec szczepów *Mycoplasma pneumoniae* i *Chlamydia trachomatis*, 4 razy większą wobec *Legionella pneumophila* oraz 2 razy większą wobec *Mycoplasma hominis* i *Ureaplasma urealyticum*. Profil skuteczności przeciwdrobnoustrojowej radezolidu sugeruje zastosowanie tego związku w terapii ostrych bakteryjnych zakażeń skóry i tkanek miękkich oraz pozaszpitalnego zapalenia płuc.

Lemaire i wsp. (13,14) wykazali, że radezolid akumuluje się w makrofagach i granulocytach w bardzo szybkim tempie (okres półtrwania wychwytu i eliminacji wynosi odpowiednio 6 i 9 minut) osiągając stężenie wewnątrzkomórkowe 11-krotnie większe niż na zewnątrz komórki. Jest to proces odwracalny, gwałtowny i niezależny od stężenia, natomiast zależny od wartości pH płynów wewnątrzkomórkowych. Uzasadnieniem takiej sytuacji może być duża objętość dystrybucji radezolidu, 1,5 – 1,8 razy większa od linezolidu, co znacznie poprawie penetrację tkankową i pozwala na osiągnięcie większych stężeń leku w miejscu zakażenia. Dodatkowo, akumulacja w makrofagach i granulocytach w wysokim stopniu przyspiesza transport leku do miejsca chorobowo zmienionego.

Radezolid może być podawany raz na dobę w dawce mniejszej niż linezolid (300 lub 450 mg vs 600 mg), niemniej nie udowodniono jego zalet pod kątem bezpieczeństwa stosowania wobec linezolidu. Dopiero rezultaty IV fazy badań klinicznych po dopuszczeniu leku do obrotu będą miarodajnym narzędziem do porównania obu produktów leczniczych.

Aktualnie zostały zakończone dwa etapy II fazy badań klinicznych nad skutecznością, bezpieczeństwem i tolerancją radezolidu w terapii łagodnego i umiarkowanego pozaszpitalnego zapalenia płuc, a także niepowikłanych zakażeń skóry i tkanek miękkich. Oba projekty były prowadzone przez Melinta Therapeutics,

sutezolid may have a significant effect on shortening tuberculosis treatment time.

The MIC values of sutezolid were reported to be 0.03–0.5 µg/mL against five susceptible strains of *Mycobacterium tuberculosis* and five strains that are resistant to isoniazid, rifampicin, ethambutol and streptomycin (16). Furthermore, the metabolites of sutezolid, sulfoxide (PNU-101603) and sulfone (PNU-101244) exhibited a similar level of antimycobacterial activity.

The efficacy of sutezolid was found to be comparable to isoniazid in an *in vivo* mouse model (17). Strong bactericidal activity of this compound, and an ability to increase this effect when combined with other first-line drugs for treatment of tuberculosis, has been shown (17). Like the other oxazolidinones, sutezolid exhibits a time-dependent pharmacokinetic profile.

The company Sequella, Inc. completed three projects related to the introduction of sutezolid to the market. The first stage of phase I clinical trials evaluating the safety, tolerance and pharmacokinetics, and for the first time the antimycobacterial efficacy, was completed in August 2009. The drug was administered once daily as a suspension at doses increasing from 35–100 mg to 1000–1500 mg (5). The second stage of the phase I clinical trial to assess the safety, tolerance, pharmacokinetics and pharmacodynamics of sutezolid in multiple ascending doses (100–600 mg twice daily or 1200 mg once daily for 14 days) was completed in May 2010 (5). It was found that sutezolid is well tolerated, even at high doses. A phase II clinical trials was completed in December 2011, including previously untreated patients with positive drug-sensitive tuberculosis in sputum. Sutezolid was administered at a dose of 1200 mg/day for 14 days, and a combination of rifampicin (150 mg), isoniazid (75 mg), pyrazinamide (400 mg) and ethambutol (275 mg) was used as the reference drug (5). So far, leading clinical research has proved that sutezolid exhibits a more favourable safety profile than linezolid. Each of the applied doses was well tolerated, and did not cause any serious adverse reactions (18). After administration of sutezolid at either 600 mg twice per day or 1200 mg once per day, the maximum concentration (C_{max}) was found to be 0.9 and 2.0 µg/mL, respectively, with the biological elimination half-life ($T_{1/2}$) equal to 2.9 and 3.4 hours, respectively, in healthy volunteers. The extent of bioavailability (EBA) studies recommended administration of sutezolid at 600 or 1200 mg once per day. Unfortunately, despite satisfactory results in clinical trials, the future of sutezolid is uncertain. In 2013, Sequella, Inc. purchased all the rights to develop and commercialise sutezolid worldwide from Pfizer, although the intellectual property belongs to Johns Hopkins University in Baltimore, USA. In the opinion of Andrews (19), exclusive rights are a major threat to the availability of the drug and its eventual price.

Inc. W obu przypadkach nie zaobserwowano wystąpienia poważnych działań niepożądanych, jedynie łagodną biegunkę, nudności, bóle głowy itp. (5).

Sutezolid (PNU-100480, PF-02341272; Sequella/Pfizer) to pochodna linezolidu, która w miejscu pierścienia morfolinowego posiada tiomorfolinę. Już w 1999 r. Cynamon i wsp. (15) wykazali, że podanie sutezolidu (100 mg/kg m.c./dzień) ze standardowo stosowanymi lekami przeciwprątkowymi (ryfampicyną, izoniazydem i pirazynamidem) powoduje spadek liczby bakterii powyżej $2 \log_{10}$ CFU/mL w ciągu pierwszych dwóch miesięcy stosowania. Rezultaty tych badań wskazują, że sutezolid może mieć istotny wpływ na skrócenie czasu leczenia gruźlicy.

Wartości MIC dla sutezolidu wynoszą 0,03 – 0,5 µg/mL wobec pięciu wrażliwych i pięciu opornych na izoniazyd, ryfampicynę, etambutol i streptomycynę szczepów *Mycobacterium tuberculosis* (16). Co istotne, metabolity sutezolidu: sulfotlenek (PNU-101603) i sulfon (PNU-101244) wykazują podobny poziom aktywności przeciwprątkowej.

W badaniu *in vivo* na modelu mysim stwierdzono, że skuteczność sutezolidu jest porównywalna do izoniazydu (17). Wykazano silne działanie bakteriobójcze sutezolidu oraz zdolność do zwiększania tego efektu w kombinacji z innymi lekami pierwszego rzutu stosowanymi w terapii gruźlicy (17). Podobnie jak pozostałe oksazolidynony, sutezolid wykazuje profil skuteczności przeciwbakteryjnej zależny od czasu.

Firma Sequella, Inc. zakończyła trzy projekty związane z wprowadzeniem sutezolidu do obrotu. W sierpniu 2009 r. ukończono pierwszy etap I fazy badań klinicznych nad bezpieczeństwem, tolerancją, farmakokinetyką i po raz pierwszy skutecznością przeciwprątkową. Lek podawano zdrowym ochotnikom doustnie, w postaci zawiesiny, w dawce wzrastającej, od 35 mg - 100 mg do 1000 - 1500 mg raz na dobę (5). W maju 2010 r. zakończył się drugi etap I fazy badań klinicznych nad bezpieczeństwem, tolerancją, farmakokinetyką i farmakodynamiką sutezolidu w dawce wielokrotnej, wzrastającej (100 mg – 600 mg dwa razy na dobę lub 1200 mg raz dziennie przez 14 dni) (5). Stwierdzono, że sutezolid jest dobrze tolerowany nawet w wysokich dawkach. II faza badań klinicznych z udziałem uprzednio nieleczonych pacjentów z dodatnim posiewem z płwociny w kierunku lekowrażliwej gruźlicy płuc została zakończona w grudniu 2011 r. Sutezolid był podawany w dawce 1200 mg/dzień przez okres 14 dni, a jako lek porównawczy zastosowano kombinację ryfampicyny (150 mg), izoniazydu (75 mg), pirazynamidu (400 mg) i etambutolu (275 mg) (5). Dotychczas prowadzone badania kliniczne nad sutezolidem pozwoliły wnioskować, że związek przejawia korzystniejszy profil bezpieczeństwa w porównaniu do linezolidu. Każda z zastosowanych dawek była

Posizolid (AZD5847, AZD2563; AstraZeneca) is a derivative of linezolid that possesses two fluorine atoms attached to the phenyl molecule. This is the only compound from the oxazolidinone group with two chiral centres. Posizolid was originally intended for the treatment of staphylococcal infections, to be administered orally or intravenously once per day, as a valuable alternative to linezolid administered twice a day. The spectrum of antimicrobial activity includes staphylococci, pneumococci and enterococci (MIC values in the range of 0.25–2 µg/mL). At a concentration of 2 µg/mL, posizolid inhibited the growth of 98% of strains of Gram-positive bacteria, including methicillin-sensitive and methicillin-resistant *S. aureus*, coagulase-negative staphylococci, *Enterococcus* spp., *Streptococcus* spp. and *Corynebacterium* spp. (20). Non-fermenting Gram-negative bacteria and pathogens from the *Enterobacteriaceae* family exhibited MIC values above 128 µg/mL, and only the MIC values for *Moraxella* and *Haemophilus* strains did not exceed 8 µg/mL (20). However, clinical trials testing posizolid for the treatment of staphylococcal infections were discontinued in 2002 due to the unfavourable pharmacokinetics of the drug administered parenterally to healthy volunteers. As posizolid shows better activity than linezolid against extracellular and intracellular growing *M. tuberculosis* strains, studies on the use of posizolid for the treatment of drug-resistant tuberculosis have begun. Scientists from AstraZeneca demonstrated that this compound acted slightly synergistically in combination with isoniazid, rifampicin, ethambutol, streptomycin and moxifloxacin, showing fractional inhibition concentration values (FIC) in the range of 0.8–1.2 (21). The phenomenon of synergism is confirmed if the value of the FIC index is less to or equal to 0.5, whereas antagonism is shown by an FIC value higher than or equal to 2 (22).

AstraZeneca completed two stages of phase I clinical trials in 2010. The first project concerned the safety, tolerability and pharmacokinetics of the AZD5847 compound, which was administered orally to healthy volunteers. The effect of food intake on the pharmacokinetics of the drug has also been studied. The second project included assessing the safety and control of posizolid concentrations in the blood after administration of multiple ascending doses within a 14-day period. Analysis of the results revealed that the bioavailability of the drug in patients that did not receive regular meals was only 30% after administration of the 1200 mg dose, but the drug absorption was corrected after food consumption. The maximum concentration (C_{max}) was 2.6 µg/mL in patients that were starved and 5.7 µg/mL in patients that received regular meals, and the biological half-life of the drug ($T_{1/2}$) was equal to 8 hours (23). Unfortunately, the increase in the maxi-

dobrze tolerowana i nie wywołała ciężkich działań niepożądanych u pacjentów (18). Po podaniu sutezolidu odpowiednio 600 mg dwa razy dziennie i 1200 mg raz dziennie, stężenie maksymalne (C_{max}) wynosiło 0,9 i 2,0 µg/mL przy okresie biologicznego półtrwania leku ($T_{1/2}$) równym 2,9 i 3,4 godziny u zdrowych ochotników. Przeprowadzone badania stopnia dostępności biologicznej leku (EBA, *extend of bioavailability*) zalecają podanie 600 i 1200 mg sutezolidu raz na dobę. Niestety mimo zadowalających wyników badań, przyszłość sutezolidu jest niepewna. W 2013 r. Sequella, Inc. nabyła od firmy Pfizer wyłączne prawa na całym świecie do opracowania i komercjalizacji sutezolidu, a własność intelektualna spoczęła po stronie Uniwersytetu Johna Hopkinsa w Baltimore, USA. W opinii Andrews (19) wspomniana wyłączność stanowi istotne zagrożenie dla dostępności leku i jego ewentualnej, przyszłej ceny.

Posizolid (AZD5847, AZD2563; AstraZeneca) to pochodna linezolidu, która w cząsteczce fenylowej posiada przyłączone dwa atomy fluoru. Jest to jedyny związek z grupy oksazolidynonów, który posiada dwa centra chiralne. Pierwotnie posizolid miał być zastosowany do leczenia zakażeń gronkowcowych, przyjmowany w postaci doustnej lub dożylniej raz na dobę, co stanowiłoby korzystną alternatywę w stosunku do linezolidu zażywanego dwa razy dziennie. Spektrum aktywności przeciwbakteryjnej posizolidu obejmuje gronkowce, pneumokoki i enterokoki (wartości MIC mieszczą się w zakresie 0,25 – 2 µg/mL). W stężeniu 2 µg/mL hamuje on wzrost 98% badanych szczepów bakterii Gram-dodatnich, w tym wrażliwych, jak i opornych na metycylinę *S. aureus*, koagulazo-ujemnych gronkowców, *Enterococcus* spp., *Streptococcus* spp. oraz *Corynebacterium* spp. (20). Niefermentujące pałeczki Gram-ujemne oraz patogeny z rodziny *Enterobacteriaceae* wykazują wartości MIC powyżej 128 µg/mL, jedynie dla szczepów z rodzajów *Moraxella* i *Haemophilus* wartości te nie przekraczają 8 µg/mL (20). Jednakże, badania w kierunku zastosowania posizolidu w terapii zakażeń gronkowcowych zostały przerwane w 2002 r. z powodu niekorzystnej farmakokinetyki leku w postaci parenteralnej po podaniu zdrowym ochotnikom. W związku z lepszą od linezolidu aktywnością związku wobec zewnątrzkomórkowych i wewnątrzkomórkowych aktywnie rosnących prątków *M. tuberculosis*, rozpoczęto badania nad przeznaczeniem posizolidu do leczenia gruźlicy lekoopornej. Naukowcy z AstraZeneca udowodnili, że związek w kombinacji z izoniazydem, ryfampicyną, etambutolem, streptomycyną oraz moksyflokscyną działa nieco synergistycznie wykazując wartości indeksu FIC (FIC, *Fractional Inhibition Concentration*) w zakresie 0,8 – 1,2 (21). Zjawisko synergizmu stwierdza się, gdy wartość indeksu FIC jest niższa lub równa 0,5;

imum concentration was disproportionate to the dose. The National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) completed a study in December 2013 which assessed the early bacterial activity (EBA) of posizolid. Posizolid was administered to patients with positive pulmonary tuberculosis at the following doses: 500 mg once or twice daily, 1200 mg once daily, or 800 mg twice daily. As a comparative drug, Rifafour was administered, containing rifampicin, isoniazid, pyrazinamide and ethambutol. As a result of administration of the high doses of posizolid, a reversible change in the number of red blood cells and reticulocytes was observed. Unfortunately, 17 cases of life- and health-threatening adverse reactions were recorded, including hepatotoxicity and haematologic toxicity. While the future of sutezolid is uncertain, the situation for posizolid is much more complex. In February 2016, information regarding the suspension of clinical trials with posizolid appeared, which practically excludes the chance to introduce posizolid to the market (24).

LCB01-0371 (LegoChem Biosciences) is a chemical compound possessing tetrahydrotriazine in its structure, called cyclical amidrazon in the nomenclature. It is a cyclohexene ring trisubstituted by nitrogen. The MIC_{90} values of this compound are similar to linezolid, but it should be noted that its activity against methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium* and VRE shows MIC_{90} values in the range of 0.5–2 $\mu\text{g}/\text{mL}$, which is the same or even lower than the values for linezolid, oxacillin, erythromycin, ciprofloxacin, moxifloxacin, gemifloxacin and vancomycin, as well as for the combination of quinupristin and dalfopristin (25). The LCB01-0371 compound is also effective against *M. tuberculosis* strains. In a mouse model, myelosuppression was found in 25%, 80% and 2% of subjects after applying linezolid, tedizolid and LCB01-0371, respectively, for 21 days (26). Furthermore, LCB01-0371 shows good bioavailability after both oral and intravenous administration.

In the USA, this compound is at the stage of preclinical studies. South Korea, on the other hand, has already completed five projects, with another two projects that will soon begin recruitment. The first project of the phase I clinical trial was completed in February 2013, which assessed the safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of LCB01-0371 in healthy men. The study was conducted with linezolid at a dose of 600 mg as the comparative drug. The LCB01-0371 compound was administered to five groups at single oral doses of 50, 100, 200, 400 and 600 mg (5). In December 2013, and then in January 2015, the next two stages of the phase I clinical trial were completed. In this stage, ascending doses of 800

natomiast antagonizmu – gdy wartość indeksu FIC jest wyższa lub równa 2 (22).

Firma AstraZeneca ukończyła w 2010 r. dwa etapy I fazy badań klinicznych. Pierwszy projekt dotyczył bezpieczeństwa, tolerancji i farmakokinetyki związku AZD5847 podawanego doustnie zdrowym ochotnikom. Badano także wpływ spożywanego jedzenia na farmakokinetykę leku. Drugi projekt obejmował bezpieczeństwo i kontrolę stężeń posizolidu we krwi po przyjęciu wzrastających dawek wielokrotnych doustnie w okresie 14 dni. Analizując rezultaty, można zauważyć, że biodostępność leku u pacjentów nieprzyjmujących posiłków regularnie wynosiła jedynie 30% po przyjęciu dawki 1200 mg, niemniej po spożyciu jedzenia wchłanianie było prawidłowe. Stężenie maksymalne (C_{max}) wynosiło 2,6 $\mu\text{g}/\text{mL}$ u osób głodujących i 5,7 $\mu\text{g}/\text{mL}$ u przyjmujących posiłki regularnie, przy okresie biologicznego półtrwania leku ($T_{1/2}$) równym 8 godzin (23). Niestety, wzrost stężenia maksymalnego był nieproporcjonalny do przyjmowanej dawki. W grudniu 2013 r. Narodowy Instytut Alergii i Chorób Zakaźnych (NIAID, *National Institute of Allergy and Infectious Diseases*) zakończył badania nad stopniem dostępności biologicznej leku. Posizolid był przyjmowany w dawce 500 mg raz lub dwa razy dziennie, 1200 mg raz dziennie, a także 800 mg dwa razy na dobę przez pacjentów z dodatnim wywiadem z kierunku gruźlicy płuc. Jako lek porównawczy zastosowano Rifafour, lek złożony zawierający ryfampicynę, izoniazyd, pirazynamid i etambutol. W rezultacie przyjmowania wysokich dawek posizolidu zaobserwowano odwracalne zmiany w liczbie czerwonych krwinek i retikulocytów. Niestety zanotowano 17 przypadków działań niepożądanych zagrażających życiu i zdrowiu pacjentów, w tym hepatotoksyczność i toksyczność wobec układu krwiotwórczego. O ile przyszłość sutezolidu jest nieokreślona, sytuacja posizolidu jest znacznie trudniejsza. W lutym 2016 r. pojawiła się informacja o wstrzymaniu badań klinicznych nad posizolidem, co praktycznie wyklucza szansę na wprowadzenie tego związku na rynek (24).

LCB01-0371 (LegoChem Biosciences) to związek chemiczny posiadający w swojej strukturze tetrahydrotriazynę, nazywaną w nomenklaturze cyklicznym amidrazonem. Jest to pierścień cykloheksenu trójpodstawiony azotem. Wartości MIC_{90} tego związku są zbliżone do linezolidu, jednak należy zwrócić uwagę na jego skuteczność wobec opornych na metycylinę gronkowców koagulazo-ujemnych, szczepów *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium* oraz opornych na wankomycynę ziarenkowców, gdzie wartości MIC_{90} mieszczą się w zakresie 0,5 – 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ i są takie same lub niższe od linezolidu, oksacyliny, erytromycyny, cyprofloksacyny, moksyfloksacyny, gemifloksacyny, wankomycyny, a także chinuprystyny z dalfopry-

and 1200 mg were administered to healthy men, with no serious adverse reactions observed. In December 2015, the last two projects of the phase I clinical trial, which determined the effect of meal consumption on the kinetics of the drug, were completed. The results of the clinical trials were not published, but general information reported very good tolerability when administered for 3 weeks, and the occurrence of a number of side effects. In September 2016, recruitment started for a phase I clinical trial to assess the safety, tolerability and pharmacokinetics of LCB01-0371 administered intravenously at a dose of 400 mg. In October 2016, recruitment for volunteers with pulmonary tuberculosis began for the phase II clinical trials of this compound. LegoChem Biosciences, Inc. funded all studies regarding this compound, with the Korean Food and Drug Administration acting as the supervisory institution (5).

The chemical structure of the MRX-I compound (MicuRx) is similar to posizolid; however, it has a triple fluorine substitution in the phenyl ring, and heterocyclic substituents are present on both sides of the distal ends of the molecule. MRX-I exhibits antimicrobial activity against MRSA, which is comparable to linezolid (27). In addition, it is effective against VRE strains and penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae in vitro*, like the other oxazolidinones (28). Similar to LCB01-0371, MRX-I has a significantly lower potential for myelosuppression, also showing 3- to 5-times weaker inhibition of monoamine oxidase when compared to linezolid (29). This type of inhibition may enhance the effect of serotonergic and adrenergic drugs, leading to the risk of serotonin syndrome.

A compound named LCB01-0062 (LegoChem Biosciences) is currently at the stage of preclinical trials. It has *in vitro* antibacterial activity including MRSA, coagulase-negative staphylococci, methicillin-resistant enterococci and VRE (30). This compound has been demonstrated to be 4- to 8-fold more effective than linezolid, as confirmed *in vivo* in a mouse model (30).

LegoChem Biosciences conducts preclinical studies on the LCB01-0699 compound, also belonging to the oxazolidinone group, but only limited information on this compound is available.

It should be mentioned that cadazolid (ACT-179811; Actelion Pharmaceuticals) is also at the stage of clinical trials. This is a hybrid compound that combines two pharmacophoric systems, oxazolidinone and quinolone. Cadazolid was presented in part III of this series (3). Actelion Pharmaceuticals is currently recruiting participants to phase III clinical trials for the treatment of *Clostridium difficile* infection (5).

In addition, the novel compounds Tarocin A and Tarocin B, which do not have any antimicrobial prop-

styną (25). Związek LCB01-0371 jest także skuteczny wobec prątków *M. tuberculosis*. Odwracalna mielosupresja, zahamowanie czynności szpiku kostnego to działania niepożądane, które zarejestrowano po 4-6 tygodniach stosowania linezolidu. W modelu mysim stwierdzono mielosupresję u 25%, 80% oraz 2% osobników po zastosowaniu przez okres 21 dni odpowiednio linezolidu, tedizolidu i LCB01-0371 (26). Ponadto, związek LCB01-0371 wykazuje dobrą biodostępność zarówno po podaniu doustnym, jak i dożylnym.

W Stanach Zjednoczonych związek znajduje się na etapie badań przedklinicznych. Natomiast, w Korei Południowej ukończono już pięć projektów, a do kolejnych dwóch w niedługim czasie rozpocznie się rekrutacja. Pierwszy projekt I fazy badań klinicznych został zakończony w lutym 2013 r. i dotyczył określenia bezpieczeństwa, tolerancji, farmakokinetyki i farmakodynamiki związku LCB01-0371 u zdrowych mężczyzn. Badania prowadzono z zastosowaniem linezolidu w dawce 600 mg, jako leku porównawczego. Związek LCB01-0371 podawano doustnie w 5 grupach, w pojedynczej dawce 50 mg, 100 mg, 200 mg, 400 mg i 600 mg (5). W grudniu 2013 r., a następnie w styczniu 2015 r. zakończono kolejne dwa etapy I fazy badań klinicznych, które w odróżnieniu od poprzednich opierały się na podaniu dawki wielokrotnej 800 mg i 1200 mg zdrowym mężczyznom. Nie zaobserwowano poważnych działań niepożądanych. W grudniu 2015 r. zakończono ostatnie dwa projekty I fazy badań klinicznych, w których określano wpływ spożywanych posiłków na kinetykę leku. Nie opublikowano wyników przeprowadzonych badań klinicznych, pojawiają się jedynie ogólne informacje o bardzo dobrej tolerancji leku przy stosowaniu powyżej 7 dni (do 3 tygodni) oraz wystąpieniu pewnej liczby działań niepożądanych. We wrześniu 2016 r. rozpoczęła się rekrutacja do I fazy badań klinicznych dotyczącej oceny bezpieczeństwa, tolerancji i farmakokinetyki związku LCB01-0371 przyjmowanego w dawce 400 mg, dożylnie. Z kolei w październiku 2016 r. zostanie uruchomiona rekrutacja, dotycząca po raz pierwszy nie zdrowych ochotników, lecz chorych na gruźlicę płuc obejmującą II fazę badań klinicznych tego związku. Sponsorem wszystkich badań jest firma LegoChem Biosciences, a organem nadzorującym Koreańska Agencja ds. Żywności i Leków (5).

Struktura chemiczna związku MRX-I (MicuRx) jest zbliżona do posizolidu, jednakże w pierścieniu fenylowym następuje potrójna substytucja fluorem, a na dystalnych końcach cząsteczki po obu stronach obecne są heterocykliczne podstawniki. Związek MRX-I wykazuje aktywność przeciwdrobnoustrojową porównywalną do linezolidu wobec MRSA (27). Poza tym, podobnie jak pozostałe oksazolidynony, jest skuteczny *in vitro* wobec szczepów VRE i opornych na penicylinę *Streptococcus pneumoniae* (28). Podobnie jak związek

erties, can restore the activity of selected β -lactam antibiotics against methicillin-resistant staphylococci. Tarocin A belongs to the oxazolidinone group, while Tarocin B to the benzimidazoles (31). Both compounds inhibit the synthesis of teichoic acids, which are components of the cell wall of Gram-positive bacteria. Teichoic acids play an important role in the proliferation of bacteria, the course of infection and response to antibiotic therapy. Inhibition of the microbial capacity to synthesise teichoic acids allows the sensitivity of antibiotics to be restored, even in the presence of the PBP2 protein (31). Despite the fact that Tarocin A and Tarocin B do not independently exhibit antimicrobial activity, a synergistic effect with imipenem and dicloxacillin has been shown, for which the MIC values against strains of MRSA and MRSE were decreased more than 50-fold. The *in vitro* activity of these compounds was confirmed *in vivo* in a mouse model. Tarocin A and Tarocin B represent compounds with huge application potential.

CONCLUSIONS

Linezolid was the first representative of the oxazolidinones, and has had marketing authorisation since 2000. A series of adverse reactions have been reported as a result of its administration, as linezolid is toxic to the mitochondria of human cells. This is due to the similarity between mitochondrial and bacterial ribosomes, which can manifest as lactic acidosis or peripheral neuropathy. It is also a weak inhibitor of monoamine oxidase, and therefore, linezolid can enhance the effect of serotonergic and adrenergic drugs, leading to serotonin syndrome. In addition, thrombocytopenia and anaemia rarely occur. However, the unique mechanism of action of linezolid, combined with its antimicrobial activity against multidrug resistant strains of Gram-positive bacteria, makes it a drug reserved for use only in the case of serious infections, for which treatment with antibiotics already on the market have been ineffective. Moreover, the undoubted advantage of oxazolidinones is their excellent bioavailability via the oral route, ensuring patient comfort. The search for new compounds from this group with a good safety profile, wide spectrum of antimicrobial activity and favourable pharmacokinetics is extremely important.

The improved efficacy and good tolerability of the drug is dependent on its pharmacokinetic properties. Radezolid shows good penetration into tissues, as evidenced by a large distribution volume, as well as weak binding to plasma, which may lead to an agent uncontrolled increase into the free fraction, and consequently, severe adverse reactions. The activity of radezolid against Gram-negative strains

LCB01-0371, MRX-I wykazuje znacznie niższy potencjał mielosupresji i jest 3-5 razy słabszym inhibitorem monoaminooksydazy w porównaniu do linezolidu (29). Tego rodzaju inhibicja może nasilać działanie leków adrenergicznych i serotonergiczych, prowadząc do ryzyka wystąpienia zespołu serotoninowego.

Na etapie badań przedklinicznych znajduje się związek oznaczony akronimem LCB01-0062 (LegoChem Biosciences), którego spektrum aktywności przeciwbakteryjnej *in vitro* obejmuje szczepy MRSA, gronkowce koagulazo-ujemne odporne na metycylinę oraz enterokoki odporne na wankomycynę (30). Wykazano, że związek jest 4-8 razy bardziej skuteczny niż linezolid, co zostało potwierdzone *in vivo* w modelu mysim (30). LegoChem Biosciences prowadzi także badania przedkliniczne nad związkiem oznaczonym jako LCB01-0699, który także należy do oksazolidynonów, jednakże brak szerszych informacji na temat tego związku.

Należy dodać, że na etapie badań klinicznych znajduje się także kadazolid (ACT-179811; Actelion Pharmaceuticals) – hybryda złożona z dwóch układów farmakoforowych: oksazolidynonu i chinolonu. Kadazolid został przedstawiony w części III niniejszego cyklu (3). Aktualnie Actelion Pharmaceuticals rekrutuje pacjentów do fazy III badań klinicznych w terapii biegunek o etiologii *Clostridium difficile* (5).

Ponadto, odkryto nowe związki Tarocin A i Tarocin B, które choć same nie mają właściwości przeciwbakteryjnych, to przywracają skuteczność wybranych antybiotyków β -laktamowych wobec opornych na metycylinę gronkowców. Tarocin A należy do grupy oksazolidynonów, natomiast Tarocin B do benzimidazoli (31). Oba związki, to inhibitory syntezy kwasów tejchojowych, będących składnikami ściany komórkowej bakterii Gram-dodatnich. Kwasy tejchojowe odgrywają złożoną rolę w proliferacji bakterii, przebiegu zakażenia i odpowiedzi na antybiotykoterapię. Pozbawienie drobnoustrojów zdolności do syntezy kwasów tejchojowych pozwala na przywrócenie wrażliwości na antybiotyk, nawet w obecności białka PBP2a (31). Pomimo tego, że Tarocin A i B nie wykazują samodzielnie efektywności przeciwbakteryjnej, udowodniono ich synergistyczne działanie z imipenem i dikloksacyliną, których wartości MIC zmniejszyły się ponad 50-krotnie wobec szczepów MRSA i MRSE. Wyniki badań *in vitro* potwierdzono *in vivo* w modelu mysim. Tarocin A i Tarocin B stanowią olbrzymi potencjał aplikacyjny.

PODSUMOWANIE

Linezolid jest pierwszym przedstawicielem oksazolidynonów, dopuszczonym do obrotu w 2000 r. W wyniku jego stosowania zaobserwowano szereg działań niepożądanych. Linezolid jest toksyczny dla

of *H. influenzae* and *M. catarrhalis* is deserving of distinction. Sutezolid shows great promise, as it has the potential for use in the treatment of MDR tuberculosis, allowing the treatment time to be significantly reduced. Furthermore, the synergism of sutezolid when combined with other first-line antimycobacterial drugs significantly amplifies the bactericidal effect. For reliable assessment of the activity of LCB01-0371 and MRX-I compounds, the results of a phase II clinical trial are required.

The described compounds are hoped to assist in overcoming the crisis associated with decreased therapeutic capabilities in the treatment of bacterial infections. Unfortunately, the time required for a microorganism to acquire mechanisms of resistance to a new antibiotic or new antibacterial chemotherapeutic agent is shorter than the introduction period of a new drug into medical practice.

Oxazolidinones are an effective therapeutic option in the treatment of infections caused by Gram-positive bacteria, but only few compounds have been developed, which demonstrate activity against Gram-negative microorganisms.

REFERENCES

1. Karpiuk I, Tyski S. Poszukiwanie nowych preparatów do terapii przeciwbakteryjnej. I. Nowe antybiotyki i chemioterapeutyki dopuszczone do obrotu. *Przegl Epidemiol* 2012;66:567-73
2. Karpiuk I, Tyski S. Poszukiwanie nowych preparatów do terapii przeciwbakteryjnej. II. Badania kliniczne; nowe antybiotyki β -laktamowe i inhibitory β -laktamaz. *Przegl Epidemiol* 2013;67:135-40
3. Karpiuk I, Tyski S. Poszukiwanie nowych preparatów do terapii przeciwbakteryjnej. III. Nowe chemioterapeutyki przeciwbakteryjne z grupy chinolonów w badaniach klinicznych. *Przegl Epidemiol* 2013;67:557-61
4. Karpiuk I, Tyski S. Poszukiwanie nowych preparatów do terapii przeciwbakteryjnej. IV. Nowe chemioterapeutyki przeciwbakteryjne z grup aminoglikozydów, makrolidów i tetracyklin w badaniach klinicznych. *Przegl Epidemiol* 2015;69:865-70
5. <http://www.clinicaltrials.gov>
6. Wilson DN, Schluenzen F, Harms JM, et al. The oxazolidinone antibiotics perturb the ribosomal peptidyl-transferase center and effect tRNA positioning. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008;105:13339-44
7. Michalska K, Tyski S. Charakterystyka oksazolidynonów. *Mikrobiol Med* 1, 2004;38:19-23
8. Ager S, Gould K. Clinical update on linezolid in the treatment of Gram-positive bacterial infections. *Infect Drug Resist* 2012;5:87-102
9. Arias C, Vallejo M, Reyes J, et al. Clinical and microbiological aspects of linezolid resistance mediated by the cfr gene encoding a 23S rRNA methyltransferase. *J Clin Microbiol* 2008;46:892-6

mitochondriów komórek ludzkich ze względu na podobieństwo między rybosomami bakteryjnymi i mitochondrialnymi, co może objawiać się w postaci kwasicy mleczanowej lub neuropatii obwodowej. Jest także słabym inhibitorem monoaminooksydazy, może więc nasilać działanie leków adrenergicznych i serotonergiczych, prowadząc do wystąpienia zespołu serotoninowego. Ponadto występuje, choć rzadko, małopłytkowość i niedokrwistość. Jednakże linezolid, dzięki unikatowemu mechanizmowi działania, a także aktywności przeciwbakteryjnej wobec wielolekopornych szczepów bakterii Gram-dodatnich, to lek zarezerwowany do użycia jedynie w przypadkach ciężkich zakażeń, których leczenie dotychczas stosowanymi antybiotykami jest nieskuteczne. Co więcej, niewątpliwą zaletą oksazolidynonów jest ich doskonała biodostępność przy podaniu drogą doustną, co zapewnia komfort pacjenta. Poszukiwanie nowych związków z tej grupy z dobrym profilem bezpieczeństwa, szerokim spektrum aktywności przeciwbakteryjnej i korzystną farmakokinetyką jest niezwykle istotne.

Zwiększona skuteczność i dobra tolerancja leku jest uzależniona od jego właściwości farmakokinetycznych. Radezolid bardzo dobrze penetruje do tkanek, o czym świadczy duża objętość dystrybucji i w niewielkim stopniu wiąże się w białkami osocza, co może skutkować niekontrolowanym wzrostem stężenia wolnej frakcji i nasileniem działań niepożądanych. Zasluguje na wyróżnienie aktywność radezolidu wobec Gram-ujemnych szczepów, *H. influenzae* i *M. catarrhalis*. Duże nadzieje można pokładać w sutezolidzie, który posiada potencjał do zastosowania w terapii wielolekoopornej gruźlicy płuc, dzięki czemu możliwe jest znaczne skrócenie czasu leczenia. Co więcej, synergizm sutezolidu w kombinacji z innymi lekami przeciwprątkowymi pierwszego rzutu istotnie wzmacnia efekt bakteriobójczy. Do rzetelnej oceny związków LCB01-0371 i MRX-I niezbędne są rezultaty II fazy badań klinicznych, na które należy jeszcze poczekać.

Opisane związki stanowią nadzieję na przezwyciężenie kryzysu związanego ze zmniejszaniem się potencjału terapeutycznego wobec zakażeń bakteryjnych. Niestety, czas nabycia przez drobnoustroje mechanizmu oporności na nowy antybiotyk lub chemioterapeutyk przeciwbakteryjny jest zdecydowanie krótszy niż okres jego wprowadzania do lecznictwa.

Oksazolidynony są skuteczną opcją terapeutyczną w leczeniu zakażeń spowodowanych przez bakterie Gram-dodatnie, natomiast wciąż niewiele jest związków będących na etapie badań klinicznych wykazujących aktywność wobec pałeczek Gram-ujemnych.

10. Zhanel GG, Love R, Adam H, et al. Tedizolid: A novel oxazolidinone with potent activity against multidrug-resistant Gram-positive pathogens. *Drugs* 2015;75:253-70
11. Dougherty T, Pucci M. Antibiotics discovery and developments. Chapter 8: Barbachyn M. Oxazolidinone antibacterial agents, Springer Science Business Media, LLC 2012, p. 288-289
12. Lawrence L, Danese P, DeVito J, et al. *In vitro* activities of the Rx-01 oxazolidinones against hospital and community pathogens. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:1653-62
13. Lemaire S, Tulkens PM, Bambeke FV. Cellular pharmacokinetics of novel biarylooxazolidinones radezolid in phagocytic cells: studies with macrophages and polymorphonuclear neutrophils. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:2540-48
14. Lemaire S, Kosowska-Shick K, Appelbaum P, et al. Radezolid (RX-1741), a novel oxazolidinone, accumulates extensively within human macrophages and PMNs and shows activity towards intracellular linezolid-sensitive and linezolid-resistant *Staphylococcus aureus*. *Int J Antimicrob Agents* 2009;34:S12
15. Cynamon MH, Klemens SP, et al. Activities of several novel oxazolidinones against *Mycobacterium tuberculosis* in a murine model. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:1189-91
16. Alfenaar JWC, van der Laan T, Simons S, et al. Susceptibility of clinical *Mycobacterium tuberculosis* isolates to a potentially less toxic derivate of linezolid, PNU-100480. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55:1287-89
17. Williams KN, Brickner SJ, Stover CK, et al. Addition of PNU-100480 to first-line drugs shortens the time needed to cure murine tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:371-376
18. Wallis RS, Jakubiec WM, Kumar V. Biomarker-assisted dose selection for safety and efficacy in early development of PNU-100480 for tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother*, 2011;55:567-74
19. Andrews J. To be or not to be exclusive: the sutezolid story. *The Lancet Global Health* 2016;4:e89-e90
20. Wookey A, Turner PJ, Greenhalgh JM. AZD2563, a novel oxazolidinone: definition of antibacterial spectrum, assessment of bactericidal potential and the impact of miscellaneous factors on activity *in vitro*. *Clin Microbiol Infect* 2004;10:247-54
21. Balasubramanian V, Solapure S, Iyer H. Bactericidal activity and mechanism of action of AZD5847, a novel oxazolidinone for treatment of tuberculosis. *Anitmicrob Agents Chemother* 2014;58:495-502
22. Lorian V, Antibiotics in laboratory medicine. 4th edition, Williams & Wilkins 1996, page 337
23. Global Alliance for TB Drug Development. Evaluation of early bactericidal activity in pulmonary tuberculosis. US National Institutes of Health, ClinicalTrials.gov.
24. Adis International Ltd, part of Springer Science and Business Media <http://adisinsight.springer.com/drugs/800013296>
25. Jeong J-W, Jung S-J, Lee H-H, et al. *In vitro* and *in vivo* activities of LCB01-0371, a new oxazolidinone. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:5359-62
26. Oxazolidinone Antibiotics (LCB01-0371), http://www.legochembio.com/file/4_en.pdf
27. Huang Y, Xu Y, Liu S, et al. Selection and characterization of *Staphylococcus aureus* mutants with reduced susceptibility to the investigational oxazolidinone MRX-I. *Int J Antimicrob Agents* 2014;43:418-22
28. Zhu DM, Wang W, Huang YQ, et al. Antibacterial spectrum of oxazolidinone MRX-I: potent activity against multidrug-resistant Gram-positive pathogens. 52nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC). Washington, DC: American Society for Microbiology; 2012 [abstract F-1497]
29. Wang W, Wang Z, Chang Y, et al. *In vitro* safety of MRX-I, a safer oxazolidinone antibacterial agent. 52nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC). Washington, DC: American Society for Microbiology; 2012 [abstract F-1501]
30. Jung S-J, Yun I-N-R, Park HS, et al. Antibacterial activity of LCB01-0062, a novel oxazolidinone. *Int J Antimicrob Agents* 2012;40:539-43
31. Lee SH, Wang H, Labroli M, et al. TarO – specific inhibitors of Wall teichoic acid biosynthesis restore β -lactam efficacy against methicillin-resistant staphylococci. *Sci Transl Med* 2016;8:329-32

Received: 12.01.2017

Accepted for publication: 3.04.2017

Otrzymano: 12.01.2017 r.

Zaakceptowano do publikacji: 3.04.2017 r.

Adress for corespondence:

Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. Stefan Tyski

Department of Antibiotics and Microbiology

National Medicines Institute

Chełmska 30/34, 00-725 Warsaw

+48 22 851 52 15

e-mail: s.tyski@nil.gov.pl