



(12) 发明专利申请



(10) 申请公布号 CN 114786681 A

(43) 申请公布日 2022. 07. 22

(21) 申请号 202080063966.3

(22) 申请日 2020.09.10

(30) 优先权数据

1913068.1 2019.09.10 GB

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2022.03.10

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/GB2020/052187 2020.09.10

(87) PCT国际申请的公布数据

W02021/048554 EN 2021.03.18

(71) 申请人 赫尔普百治疗有限公司

地址 英国伦敦

(72) 发明人 A·科茨 胡彦民

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
72001

专利代理师 李志强 庞立志

(51) Int.Cl.

A61K 31/7072 (2006.01)

A61P 13/02 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

A61K 31/4709 (2006.01)

权利要求书2页 说明书28页 附图5页

(54) 发明名称

齐多夫定和氟喹诺酮抗生素的组合

(57) 摘要

本发明涉及包含齐多夫定或其药学上可接受的衍生物和氟喹诺酮抗生素或者其药学上可接受的衍生物或前药的组合,其用于治疗微生物感染,特别是细菌感染例如泌尿道感染。

1. 一种包含齐多夫定或其药学上可接受的衍生物和氟喹诺酮抗生素或者其药学上可接受的衍生物或前药的组合,其用于治疗微生物感染。

2. 根据权利要求1使用的组合,其中所述组合用于杀死与微生物感染有关的繁殖微生物。

3. 根据权利要求1或权利要求2使用的组合,其中所述微生物感染是细菌感染,并且所述微生物是细菌。

4. 根据权利要求3使用的组合,其中所述感染是革兰氏阴性菌感染。

5. 根据权利要求1至4中任一项使用的组合,其中所述感染是泌尿道感染。

6. 根据权利要求1至5中任一项使用的组合,其中所述细菌感染由肠杆菌科(*Enterobacteriaceae*)引起,优选地,其中所述细菌感染由大肠杆菌(*E. coli*)或肺炎克雷伯氏菌(*Klebsiella pneumoniae*)引起。

7. 根据权利要求1至6中任一项使用的组合,其中所述感染由药物抗性的细菌菌株引起。

8. 根据权利要求1至7中任一项使用的组合,其中所述使用在除HIV感染受试者外的受试者中。

9. 根据权利要求1至8中任一项使用的组合,其中所述氟喹诺酮抗生素选自环丙沙星、加替沙星、吉米沙星、左氧氟沙星、莫西沙星、洛美沙星、诺氟沙星、氧氟沙星、培氟沙星、芦氟沙星、巴洛沙星、格帕沙星、帕珠沙星、司帕沙星、西他沙星、贝西沙星、德拉沙星、尤利沙星及其药学上可接受的衍生物和前药。

10. 根据权利要求9使用的组合,其中所述氟喹诺酮抗生素选自环丙沙星、加替沙星、吉米沙星、左氧氟沙星、莫西沙星、洛美沙星、氧氟沙星、培氟沙星、巴洛沙星、格帕沙星及其药学上可接受的衍生物和前药。

11. 根据权利要求10使用的组合,其中所述氟喹诺酮抗生素选自环丙沙星、加替沙星、左氧氟沙星、莫西沙星、氧氟沙星、巴洛沙星、格帕沙星及其药学上可接受的衍生物和前药。

12. 根据权利要求11使用的组合,其中所述氟喹诺酮抗生素选自环丙沙星、左氧氟沙星、莫西沙星及其药学上可接受的衍生物和前药。

13. 一种用于治疗微生物感染的药物组合物,其包含:与氟喹诺酮抗生素或者其药学上可接受的衍生物或前药组合的齐多夫定或其药学上可接受的衍生物,以及药学上可接受的佐剂、稀释剂或载体。

14. 根据权利要求13的药物组合物,其中所述氟喹诺酮抗生素选自环丙沙星、加替沙星、吉米沙星、左氧氟沙星、莫西沙星、洛美沙星、诺氟沙星、氧氟沙星、培氟沙星、芦氟沙星、巴洛沙星、格帕沙星、帕珠沙星、司帕沙星、西他沙星、贝西沙星、德拉沙星、尤利沙星及其药学上可接受的衍生物和前药。

15. 根据权利要求14的药物组合物,其中所述氟喹诺酮抗生素选自环丙沙星、加替沙星、吉米沙星、左氧氟沙星、莫西沙星、洛美沙星、氧氟沙星、培氟沙星、巴洛沙星、格帕沙星及其药学上可接受的衍生物和前药。

16. 根据权利要求15的药物组合物,其中所述氟喹诺酮抗生素选自环丙沙星、加替沙星、左氧氟沙星、莫西沙星、氧氟沙星、巴洛沙星、格帕沙星及其药学上可接受的衍生物和前药。

17. 根据权利要求16的药物组合物, 其中所述氟喹诺酮抗生素选自环丙沙星、左氧氟沙星、莫西沙星及其药学上可接受的衍生物和前药。

18. 一种作为组合制剂、包含齐多夫定或其药学上可接受的衍生物和氟喹诺酮抗生素化合物或者其药学上可接受的衍生物或前药的产品, 其用于在治疗微生物感染中的同时、分开或序贯使用。

19. 根据权利要求18的产品, 其中所述氟喹诺酮抗生素选自环丙沙星、加替沙星、吉米沙星、左氧氟沙星、莫西沙星、洛美沙星、诺氟沙星、氧氟沙星、培氟沙星、芦氟沙星、巴洛沙星、格帕沙星、帕珠沙星、司帕沙星、西他沙星、贝西沙星、德拉沙星、尤利沙星及其药学上可接受的衍生物和前药。

20. 根据权利要求19的产品, 其中所述氟喹诺酮抗生素选自环丙沙星、加替沙星、吉米沙星、左氧氟沙星、莫西沙星、洛美沙星、氧氟沙星、培氟沙星、巴洛沙星、格帕沙星及其药学上可接受的衍生物和前药。

21. 根据权利要求20的产品, 其中所述氟喹诺酮抗生素选自环丙沙星、加替沙星、左氧氟沙星、莫西沙星、氧氟沙星、巴洛沙星、格帕沙星及其药学上可接受的衍生物和前药。

22. 根据权利要求21的产品, 其中所述氟喹诺酮抗生素选自环丙沙星、左氧氟沙星、莫西沙星及其药学上可接受的衍生物和前药。

齐多夫定和氟喹诺酮抗生素的组合

技术领域

[0001] 本发明涉及齐多夫定或其药学上可接受的衍生物与选自本文限定组的氟喹诺酮抗生素化合物或者其药学上可接受的衍生物或前药的组合,其用于治疗微生物感染。特别地,它涉及此类组合杀死与微生物感染相关的繁殖(即对数期)微生物的用途,所述微生物感染例如革兰氏阴性菌感染包括泌尿道感染。

背景技术

[0002] 在引入抗生素之前,患有急性微生物感染(例如结核病或肺炎)的患者具有很低的存活机会。例如,来自结核病的死亡率为约50%。尽管20世纪40年代和50年代抗微生物剂的引入快速改变了这一局面,但细菌已通过逐步获得对常用抗生素的抗性作出响应。现在,世界上的每一个国家都具有抗生素抗性细菌。

[0003] 事实上,在美国,多于70%的引起医院获得性感染的细菌抵抗通常用于对抗感染的主要抗微生物剂中的至少一种(Nature Reviews, Drug Discovery, 1, 895-910 (2002))。因此,世界卫生组织(World Health Organization)已将抗微生物抗性分类为“未来无法预测的严重威胁,它现在就发生在世界的每一个地区,并且具有影响任何国家的任何年龄的任何人的潜力”(“Antimicrobial resistance: global report on surveillance”, 世界卫生组织, 2014年4月)。

[0004] 正面临着严重抗性问题的的一组抗生素是用于治疗泌尿道感染(UTI),且具体地泌尿生殖系统感染的化合物。在来自英格兰公共卫生局(Public Health England)的最近报告中,指出了抗微生物抗性在2016年NHS实验室鉴定的由细菌引起的100多万例泌尿道感染中是常见的(《English Surveillance Programme for Antimicrobial Utilisation and Resistance (ESPAUR)》(2017))。

[0005] 因此,迫切需要引起泌尿道感染的抗性细菌这一日益严重问题的解决方案。

[0006] 在很多情况下,UTI用短疗程的口服抗生素进行治疗。氟喹诺酮经常用于泌尿生殖系统感染,并且广泛用于治疗与导尿管相关的医院获得性感染。氟喹诺酮的一个实例是环丙沙星,其是全世界最广泛使用的抗生素之一。然而,对氟喹诺酮的抗性可以甚至在一个疗程期间快速进化,并且包括大肠杆菌(*Escherichia coli*)在内的众多病原体通常显示出抗性。

[0007] 令人惊讶地且对于在泌尿道感染治疗中抵抗抗微生物抗性具有巨大意义的是,申请人已发现抗逆转录病毒药物齐多夫定与氟喹诺酮抗生素具有协同效应。换言之,该组合具有的生物活性大于在规定的剂量水平下每种药剂的预计累加效应。

[0008] 齐多夫定(AZT)是核苷类似物逆转录酶抑制剂——用于治疗HIV/AIDS感染的一类抗逆转录病毒药物。除了其抗逆转录病毒活性之外,齐多夫定(AZT)的抗菌效应已在体外和体内两者用革兰氏阴性菌感染的实验模型得到证实(Hermann等人, *Antimicrob Agents Chemther.* 1992年5月; 36(5): 1081-1085)。也存在齐多夫定当与抗生素庆大霉素组合时作为抗微生物剂有活性的报道(Doléans-Jordheim A.等人, *Eur J Clin Microbiol*

Infect. 2011年10月;30(10):1249-56)。

[0009] W02014/147405描述了与选自粘菌素和多粘菌素B的多粘菌素组合的齐多夫定用于治疗微生物感染的用途。W02015/114340描述了与选自粘菌素或多粘菌素B的多粘菌素,选自利福平、利福喷丁或利福布汀的抗结核病抗生素和任选的胡椒碱组合的齐多夫定用于治疗微生物感染的用途。W02018/011562描述了包含齐多夫定和碳青霉烯的组合,任选地具有选自多粘菌素B和多粘菌素E的多粘菌素。

[0010] 然而,当两种活性剂组合使用时,协同作用是无法预测或预计的。因此,本发明基于以下的意外发现:当与氟喹诺酮抗生素或者其药学上可接受的衍生物或前药组合使用时,齐多夫定或其药学上可接受的衍生物显示出针对对数期(即繁殖)微生物的协同的抗微生物活性。值得注意的是,当组合针对革兰氏阴性菌使用时,可见协同作用。

[0011] 本发明的组合的令人惊讶的生物活性提供了使细菌抗性已针对其发展的某些泌尿道抗生素恢复活力的机会。

[0012] 在抗微生物药物的背景下的协同作用以多种方式进行测量,所述方式符合“协同作用是大于累加的效应”的一般公认观点。评价是否已观察到协同作用的方式之一是使用“棋盘”技术。这是充分公认的方法,其导致生成被称为分级抑菌浓度指数(FICI)的值。Orhan等人,J.Clin.Microbiol.2005,43(1):140在第140-141页的衔接段中描述了棋盘法和分析,并且解释了FICI值是单独和混合物中的每种个别组分的MIC(最小抑菌浓度)水平之和的比率。当 $\Sigma FIC \leq 0.5$ 时,该组合被视为协同的,当 $\Sigma FIC > 0.5$ 但 < 4.0 时,被视为无差别的,并且当 $\Sigma FIC > 4.0$ 时,被视为拮抗的。

[0013] 用于确定协同作用存在与否的另一个公认测试是使用杀菌时间法。这涉及当随着时间过去评价对细菌对数生长或静止生长的作用时,药物组合与单独的每种药物比较的动态效应。再次,可能的结果是协同效应、累加效应或拮抗效应。

发明内容

[0014] 在一个方面,本发明提供了齐多夫定或其药学上可接受的衍生物和氟喹诺酮抗生素或者其药学上可接受的衍生物或前药的组合,其用于治疗微生物感染。在本发明的各个实施方案中,氟喹诺酮抗生素选自环丙沙星、加替沙星、吉米沙星、左氧氟沙星、莫西沙星、洛美沙星、诺氟沙星、氧氟沙星、培氟沙星、芦氟沙星、巴洛沙星、格帕沙星、帕珠沙星、司帕沙星、西他沙星、贝西沙星、德拉沙星、尤利沙星及其药学上可接受的衍生物和前药。

[0015] 在优选的实施方案中,氟喹诺酮抗生素选自环丙沙星、加替沙星、吉米沙星、左氧氟沙星、莫西沙星、洛美沙星、氧氟沙星、培氟沙星、巴洛沙星、格帕沙星及其药学上可接受的衍生物和前药。在更优选的实施方案中,氟喹诺酮抗生素选自环丙沙星、加替沙星、左氧氟沙星、莫西沙星、氧氟沙星、巴洛沙星、格帕沙星及其药学上可接受的衍生物和前药。在最优选的实施方案中,氟喹诺酮抗生素选自环丙沙星、左氧氟沙星、莫西沙星及其药学上可接受的衍生物和前药。

[0016] 在另一个方面,本发明提供了与氟喹诺酮抗生素或者其药学上可接受的衍生物或前药组合的齐多夫定或其药学上可接受的衍生物,在制造用于治疗微生物感染的药物中的用途。在本发明的各个实施方案中,氟喹诺酮抗生素选自环丙沙星、加替沙星、吉米沙星、左氧氟沙星、莫西沙星、洛美沙星、诺氟沙星、氧氟沙星、培氟沙星、芦氟沙星、巴洛沙星、格帕

沙星、帕珠沙星、司帕沙星、西他沙星、贝西沙星、德拉沙星、尤利沙星及其药学上可接受的衍生物和前药。

[0017] 在优选的实施方案中,氟喹诺酮抗生素选自环丙沙星、加替沙星、吉米沙星、左氧氟沙星、莫西沙星、洛美沙星、氧氟沙星、培氟沙星、巴洛沙星、格帕沙星及其药学上可接受的衍生物和前药。在更优选的实施方案中,氟喹诺酮抗生素选自环丙沙星、加替沙星、左氧氟沙星、莫西沙星、氧氟沙星、巴洛沙星、格帕沙星及其药学上可接受的衍生物和前药。在最优选的实施方案中,氟喹诺酮抗生素选自环丙沙星、左氧氟沙星、莫西沙星及其药学上可接受的衍生物和前药。

[0018] 在另一个方面,本发明提供了与齐多夫定或其药学上可接受的衍生物组合的氟喹诺酮抗生素或者其药学上可接受的衍生物或前药,在制造用于治疗微生物感染的药物中的用途。在本发明的各个实施方案中,氟喹诺酮抗生素选自环丙沙星、加替沙星、吉米沙星、左氧氟沙星、莫西沙星、洛美沙星、诺氟沙星、氧氟沙星、培氟沙星、芦氟沙星、巴洛沙星、格帕沙星、帕珠沙星、司帕沙星、西他沙星、贝西沙星、德拉沙星、尤利沙星及其药学上可接受的衍生物和前药。

[0019] 在优选的实施方案中,氟喹诺酮抗生素选自环丙沙星、加替沙星、吉米沙星、左氧氟沙星、莫西沙星、洛美沙星、氧氟沙星、培氟沙星、巴洛沙星、格帕沙星及其药学上可接受的衍生物和前药。在更优选的实施方案中,氟喹诺酮抗生素选自环丙沙星、加替沙星、左氧氟沙星、莫西沙星、氧氟沙星、巴洛沙星、格帕沙星及其药学上可接受的衍生物和前药。在最优选的实施方案中,氟喹诺酮抗生素选自环丙沙星、左氧氟沙星、莫西沙星及其药学上可接受的衍生物和前药。

[0020] 在一个进一步方面,本发明提供了治疗微生物感染的方法,其包括向包括人在内的哺乳动物施用与氟喹诺酮抗生素或者其药学上可接受的衍生物或前药组合的齐多夫定或其药学上可接受的衍生物。在本发明的各个实施方案中,氟喹诺酮抗生素选自环丙沙星、加替沙星、吉米沙星、左氧氟沙星、莫西沙星、洛美沙星、诺氟沙星、氧氟沙星、培氟沙星、芦氟沙星、巴洛沙星、格帕沙星、帕珠沙星、司帕沙星、西他沙星、贝西沙星、德拉沙星、尤利沙星及其药学上可接受的衍生物和前药。

[0021] 在优选的实施方案中,氟喹诺酮抗生素选自环丙沙星、加替沙星、吉米沙星、左氧氟沙星、莫西沙星、洛美沙星、氧氟沙星、培氟沙星、巴洛沙星、格帕沙星及其药学上可接受的衍生物和前药。在更优选的实施方案中,氟喹诺酮抗生素选自环丙沙星、加替沙星、左氧氟沙星、莫西沙星、氧氟沙星、巴洛沙星、格帕沙星及其药学上可接受的衍生物和前药。在最优选的实施方案中,氟喹诺酮抗生素选自环丙沙星、左氧氟沙星、莫西沙星及其药学上可接受的衍生物和前药。

[0022] 还提供了用于治疗微生物感染的药物组合物,其包含与氟喹诺酮抗生素或者其药学上可接受的衍生物或前药组合的齐多夫定或其药学上可接受的衍生物,以及药学上可接受的佐剂、稀释剂或载体,优选地其中所述微生物感染是细菌感染,例如革兰氏阴性菌感染。在本发明的各个实施方案中,氟喹诺酮抗生素选自环丙沙星、加替沙星、吉米沙星、左氧氟沙星、莫西沙星、洛美沙星、诺氟沙星、氧氟沙星、培氟沙星、芦氟沙星、巴洛沙星、格帕沙星、帕珠沙星、司帕沙星、西他沙星、贝西沙星、德拉沙星、尤利沙星及其药学上可接受的衍生物和前药。

[0023] 在优选的实施方案中,氟喹诺酮抗生素选自环丙沙星、加替沙星、吉米沙星、左氧氟沙星、莫西沙星、洛美沙星、氧氟沙星、培氟沙星、巴洛沙星、格帕沙星及其药学上可接受的衍生物和前药。在更优选的实施方案中,氟喹诺酮抗生素选自环丙沙星、加替沙星、左氧氟沙星、莫西沙星、氧氟沙星、巴洛沙星、格帕沙星及其药学上可接受的衍生物和前药。在最优选的实施方案中,氟喹诺酮抗生素选自环丙沙星、左氧氟沙星、莫西沙星及其药学上可接受的衍生物和前药。

[0024] 在一个进一步方面,本发明涉及作为组合制剂、包含齐多夫定或其药学上可接受的衍生物和氟喹诺酮抗生素或者其药学上可接受的衍生物或前药的产品,其用于在杀死与微生物感染相关的繁殖微生物中的同时、分开或序贯使用。优选地用于杀死与细菌感染例如革兰氏阴性菌感染相关的繁殖细菌。在本发明的各个实施方案中,氟喹诺酮抗生素选自环丙沙星、加替沙星、吉米沙星、左氧氟沙星、莫西沙星、洛美沙星、诺氟沙星、氧氟沙星、培氟沙星、芦氟沙星、巴洛沙星、格帕沙星、帕珠沙星、司帕沙星、西他沙星、贝西沙星、德拉沙星、尤利沙星及其药学上可接受的衍生物和前药。

[0025] 在优选的实施方案中,氟喹诺酮抗生素选自环丙沙星、加替沙星、吉米沙星、左氧氟沙星、莫西沙星、洛美沙星、氧氟沙星、培氟沙星、巴洛沙星、格帕沙星及其药学上可接受的衍生物和前药。在更优选的实施方案中,氟喹诺酮抗生素选自环丙沙星、加替沙星、左氧氟沙星、莫西沙星、氧氟沙星、巴洛沙星、格帕沙星及其药学上可接受的衍生物和前药。在最优选的实施方案中,氟喹诺酮抗生素选自环丙沙星、左氧氟沙星、莫西沙星及其药学上可接受的衍生物和前药。

附图说明

[0026] 已这样以前述一般术语描述了本公开内容的各方面,现在将参考不一定按比例绘制的附图。附图仅是示例性的,而不应解释为限制本公开内容。

[0027] 图1是来自实施例4的棋盘,其显示了使用用于大肠杆菌的微量肉汤稀释棋盘法,使用100%的阅读标准,AZT和左氧氟沙星的协同作用测试。阴影指示生长孔;厚边缘指示预计生长的区域。化合物浓度(以mg/L计)显示在顶行和左列的孔中; Σ FIC值以粗体显示。 Σ FIC_{min}:在H6处的0.25(协同作用)。 Σ FIC_{max}:在D12处的2.00(无差别)。

[0028] 图2是来自实施例4的棋盘,其显示了使用用于大肠杆菌的微量肉汤稀释棋盘法,使用100%的阅读标准,AZT和左氧氟沙星的协同作用测试。阴影指示生长孔;厚边缘指示预计生长的区域。化合物浓度(以mg/L计)显示在顶行和左列的孔中; Σ FIC值以粗体显示。 Σ FIC_{min}:在H9处的0.28(协同作用)。 Σ FIC_{max}:在D10和F8处的0.63。

[0029] 图3是来自实施例4的棋盘,其显示了使用用于克雷伯氏菌属(*Klebsiella*)的微量肉汤稀释棋盘法,使用100%的阅读标准,AZT和左氧氟沙星的协同作用测试。阴影指示生长孔;厚边缘指示预计生长的区域。化合物浓度(以mg/L计)显示在顶行和左列的孔中; Σ FIC值以粗体显示。 Σ FIC_{min}:在G8处的0.38(协同作用)。 Σ FIC_{max}:在H6处的0.63。

[0030] 图4是来自实施例4的棋盘,其显示了使用用于肺炎克雷伯氏菌(*Klebsiella pneumoniae*)的微量肉汤稀释棋盘法,使用100%的阅读标准,AZT和左氧氟沙星的协同作用测试。阴影指示生长孔;厚边缘指示预计生长的区域。化合物浓度(以mg/L计)显示在顶行和左列的孔中; Σ FIC值以粗体显示。 Σ FIC_{min}:在H8处的0.31(协同作用)。 Σ FIC_{max}:在D10处的

1.06。

[0031] 图5是来自实施例4的棋盘,其显示了使用用于肺炎克雷伯氏菌的微量肉汤稀释棋盘法,使用100%的阅读标准,AZT和左氧氟沙星的协同作用测试。阴影指示生长孔;厚边缘指示预计生长的区域。化合物浓度(以mg/L计)显示在顶行和左列的孔中; Σ FIC值以粗体显示。 Σ FIC_{min}:在F5处的0.38(协同作用)。 Σ FIC_{max}:在D8处的1.02(无差别)。

具体实施方式

[0032] 如本文使用的,表述“的组合”和“与……组合”涵盖药剂的分开、序贯和同时施用。除非另有相反说明,否则这些表述也预期排除任何另外的活性剂,例如“齐多夫定和环丙沙星的组合”意指齐多夫定和环丙沙星分开、序贯和同时施用,但不施用其它活性剂。

[0033] 当药剂序贯施用时,可以首先施用齐多夫定或氟喹诺酮抗生素化合物。当同时施用时,药剂可以在相同或不同的药物组合物中施用。辅助疗法,即其中一种药剂用作主要治疗,而其它药剂用于辅助该主要治疗,也是本发明的一个实施方案。

[0034] 本发明的组合可以用于治疗微生物感染。特别地,它们可以用于杀死与微生物感染相关的繁殖和/或临床潜伏微生物,优选与微生物感染相关的繁殖微生物,例如与革兰氏阴性菌感染相关的繁殖细菌。因此,本文提及微生物感染的治疗包括杀死与此类感染相关的繁殖和/或临床潜伏微生物。

[0035] 如本文使用的,“杀死”意指如通过代谢活性的缺乏评价的生存力的丧失。

[0036] 如本文使用的,“临床潜伏微生物”意指具有代谢活性,但生长速率低于传染病表达阈值的微生物。传染病表达阈值指低于其宿主中的传染病症状不存在的生长速率阈值。

[0037] 临床潜伏微生物的代谢活性可以通过本领域技术人员已知的几种方法来确定;例如,通过测量微生物中的mRNA水平或确定其尿苷摄取率。在这方面,当与处于对数生长条件下的微生物(在体外或在体内)相比时,临床潜伏微生物具有以下减少但仍显著的水平:

[0038] (I) mRNA(例如mRNA水平的0.0001至50%,例如1至30、5至25或10至20%);和/或

[0039] (II) 尿苷(例如³H尿苷摄取(例如³H尿苷摄取水平的0.0005至50%,如1至40、15至35或20至30%)。

[0040] 临床潜伏微生物通常具有多种可鉴定的特性。例如,它们可能是活的,但不可培养的;即,它们通常不能通过标准培养技术进行检测,但可通过技术例如肉汤稀释计数、显微镜检查或分子技术如聚合酶链反应检测和定量。另外,临床潜伏微生物是表型耐受的,并且因此对常规抗微生物剂的生物抑制效应(在对数期)敏感(即,常规抗微生物剂的最小抑菌浓度(MIC)对于其基本上不变的微生物);但具有对药物诱导的杀死急剧降低的敏感性(例如,使用任何给定的常规抗微生物剂,对于其的最小杀微生物浓度(例如最小杀菌浓度, MBC)与MIC的比率为10或更多的微生物)。

[0041] 如本文使用的,术语“微生物”意指真菌和细菌。本文提及“微生物的”、“抗微生物的”和“抗微生物地”应该相应地加以解释。例如,术语“微生物”意指真菌或细菌,且“微生物感染”意指任何真菌或细菌感染。

[0042] 在本发明的各个实施方案中,上述组合中的一种或多种用于治疗细菌感染,特别地,这些组合可以用于杀死与细菌感染相关的繁殖和/或临床潜伏微生物。优选与细菌感染相关的繁殖细菌。如本文使用的,术语“细菌”(及其衍生物,如“微生物感染”)包括但不限于

提及下述类别和具体类型的生物(或由于生物的安装)。

[0043] 革兰氏阳性球菌,例如葡萄球菌属(*Staphylococci*) (例如金黄色葡萄球菌(*Staph.aureus*)、表皮葡萄球菌(*Staph.epidermidis*)、腐生葡萄球菌(*Staph.saprophyticus*)、耳葡萄球菌(*Staph.auricularis*)、头状葡萄球菌头状亚种(*Staph.capitis capitis*)、头状葡萄球菌解脲亚种(*Staph.c.ureolyticus*)、山羊葡萄球菌(*Staph.caprae*)、科氏葡萄球菌科氏亚种(*Staph.cohnii cohnii*)、科氏葡萄球菌解脲亚种(*Staph.c.ureolyticus*)、马胃葡萄球菌(*Staph.equorum*)、鸡葡萄球菌(*Staph.gallinarum*)、溶血葡萄球菌(*Staph.haemolyticus*)、人葡萄球菌人亚种(*Staph.hominis hominis*)、人葡萄球菌抗新霉素败血症亚种(*Staph.h.novobiosepticus*)、猪葡萄球菌(*Staph.hyicus*)、中间葡萄球菌(*Staph.intermedius*)、路邓葡萄球菌(*Staph.lugdunensis*)、巴氏葡萄球菌(*Staph.pasteuri*)、解糖葡萄球菌(*Staph.saccharolyticus*)、施氏葡萄球菌施氏亚种(*Staph.schleiferi schleiferi*)、施氏葡萄球菌凝集亚种(*Staph.s.coagulans*)、松鼠葡萄球菌(*Staph.sciuri*)、模仿葡萄球菌(*Staph.simulans*)、沃氏葡萄球菌(*Staph.warneri*)和木糖葡萄球菌(*Staph.xylosus*));链球菌属(*Streptococci*) (例如 β -溶血性的化脓性链球菌(例如无乳链球菌(*Strept.agalactiae*)、犬链球菌(*Strept.canis*)、停乳链球菌停乳亚种(*Strept.dysgalactiae dysgalactiae*)、停乳链球菌似马亚种(*Strept.dysgalactiae equisimilis*)、马链球菌马亚种(*Strept.equi equi*)、马链球菌兽疫亚种(*Strept.equi zooepidemicus*)、海豚链球菌(*Strept.iniae*)、猪链球菌(*Strept.porcinus*)和化脓性链球菌(*Strept.pyogenes*))、微需氧的化脓性链球菌(例如“米勒”链球菌(*Streptococcus milleri*)),例如咽峡炎链球菌(*Strept.anginosus*)、星座链球菌星座亚种(*Strept.constellatus constellatus*)、星座链球菌咽炎亚种(*Strept.constellatus pharyngidis*)和中间链球菌(*Strept.intermedius*))、“缓症(mitis)”的口腔链球菌(α -溶血性“草绿色”链球菌(*Streptococcus viridans*)),例如缓症链球菌(*Strept.mitis*)、口腔链球菌(*Strept.oralis*)、血链球菌(*Strept.sanguinis*)、峭链球菌(*Strept.cristatus*)、戈氏链球菌(*Strept.gordonii*)和副血链球菌(*Strept.parasanguinis*))、“唾液(salivarius)”(非溶血性的,例如唾液链球菌(*Strept.salivarius*)和前庭链球菌(*Strept.vestibularis*))和“突变体(mutans)”(牙表面链球菌,例如仓鼠链球菌(*Strept.criceti*)、变异链球菌(*Strept.mutans*)、鼠链球菌(*Strept.ratti*)和远缘链球菌(*Strept.sobrinus*))组、少酸链球菌(*Strept.acidominimus*)、牛链球菌(*Strept.bovis*)、粪链球菌(*Strept.faecalis*)、马链球菌(*Strept.equinus*)、肺炎链球菌(*Strept.pneumoniae*)和猪链球菌(*Strept.suis*),或者可替代地分类为A、B、C、D、E、G、L、P、U或V组链球菌的链球菌属);

[0044] 革兰氏阴性球菌,例如淋病奈瑟球菌(*Neisseria gonorrhoeae*)、脑膜炎奈瑟球菌(*Neisseria meningitidis*)、灰色奈瑟球菌(*Neisseria cinerea*)、长奈瑟球菌(*Neisseria elongata*)、浅黄奈瑟球菌(*Neisseria flavescens*)、乳糖奈瑟球菌(*Neisseria lactamica*)、粘液奈瑟球菌(*Neisseria mucosa*)、干燥奈瑟球菌(*Neisseria sicca*)、微黄奈瑟球菌(*Neisseria subflava*)和魏氏奈瑟球菌(*Neisseria weaveri*));芽孢杆菌科(*Bacillaceae*),例如炭疽杆菌(*Bacillus anthracis*)、枯草芽孢杆菌(*Bacillus*

subtilis)、苏云金芽孢杆菌(*Bacillus thuringiensis*)、嗜热脂肪芽孢杆菌(*Bacillus stearothermophilus*)和蜡样芽孢杆菌(*Bacillus cereus*)；肠杆菌科(*Enterobacteriaceae*)，例如大肠杆菌、肠杆菌属(*Enterobacter*)（例如产气肠杆菌(*Enterobacter aerogenes*)、聚团肠杆菌(*Enterobacter agglomerans*)和阴沟肠杆菌(*Enterobacter cloacae*)）、柠檬酸杆菌属(*Citrobacter*)（例如弗氏柠檬酸杆菌(*Citrob. freundii*)和戴氏柠檬酸杆菌(*Citrob. divernis*)）、哈夫尼菌属(*Hafnia*)（例如蜂房哈夫尼菌(*Hafnia alvei*)）、欧文氏菌属(*Erwinia*)（例如桃色欧文氏菌(*Erwinia persicinus*)）、摩氏摩根氏菌(*Morganella morganii*)、沙门氏菌属(*Salmonella*)（肠道沙门氏菌(*Salmonella enterica*)和伤寒沙门氏菌(*Salmonella typhi*)）、志贺氏菌属(*Shigella*)（例如痢疾志贺氏菌(*Shigella dysenteriae*)、福氏志贺氏菌(*Shigella flexneri*)、鲍氏志贺氏菌(*Shigella boydii*)和宋内氏志贺氏菌(*Shigella sonnei*)）、克雷伯氏菌属（例如肺炎克雷伯氏菌、产酸克雷伯氏菌(*Klebs. oxytoca*)、解鸟氨酸克雷伯氏菌(*Klebs. ornitholytica*)、植生克雷伯氏菌(*Klebs. planticola*)、臭鼻克雷伯氏菌(*Klebs. ozaenae*)、土生克雷伯氏菌(*Klebs. terrigena*)、肉芽肿克雷伯氏菌(*Klebs. granulomatis*)（肉芽肿荚膜杆菌(*Calymatobacterium granulomatis*)）和鼻硬结克雷伯氏菌(*Klebs. rhinoscleromatis*)）、变形杆菌属(*Proteus*)（例如奇异变形杆菌(*Pr. mirabilis*)、雷氏变形杆菌(*Pr. rettgeri*)和普通变形杆菌(*Pr. vulgaris*)）、普罗威登斯菌属(*Providencia*)（例如产碱普罗威登斯菌(*Providencia alcalifaciens*)、雷氏普罗威登斯菌(*Providencia rettgeri*)和斯氏普罗威登斯菌(*Providencia stuartii*)）、沙雷氏菌属(*Serratia*)（例如粘质沙雷氏菌(*Serratia marcescens*)和液化沙雷氏菌(*Serratia liquifaciens*)）和耶尔森氏菌属(*Yersinia*)（例如小肠结肠炎耶尔氏森(*Yersinia enterocolitica*)、鼠疫耶尔森氏菌(*Yersinia pestis*)和假结核病耶尔森氏菌(*Yersinia pseudotuberculosis*)）；肠球菌属(*Enterococci*)（例如鸟肠球菌(*Enterococcus avium*)、铅黄肠球菌(*Enterococcus casseliflavus*)、盲肠肠球菌(*Enterococcus cecorum*)、殊异肠球菌(*Enterococcus dispar*)、耐久肠球菌(*Enterococcus durans*)、粪肠球菌(*Enterococcus faecalis*)、尿肠球菌(*Enterococcus faecium*)、黄色肠球菌(*Enterococcus flavescens*)、鹌鸡肠球菌(*Enterococcus gallinarum*)、海氏肠球菌(*Enterococcus hirae*)、病臭肠球菌(*Enterococcus malodoratus*)、蒙氏肠球菌(*Enterococcus mundtii*)、假鸟肠球菌(*Enterococcus pseudoavium*)、棉子糖肠球菌(*Enterococcus raffinosus*)和孤立肠球菌(*Enterococcus solitarius*)）；螺杆菌属(*Helicobacter*)（例如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*)、同性恋螺杆菌(*Helicobacter cinaedi*)和芬纳尔螺杆菌(*Helicobacter fennelliae*)）；不动杆菌属(*Acinetobacter*)（例如鲍曼不动杆菌(*A. baumannii*)、醋酸钙不动杆菌(*A. calcoaceticus*)、溶血不动杆菌(*A. haemolyticus*)、约氏不动杆菌(*A. johnsonii*)、琼氏不动杆菌(*A. junii*)、鲁菲不动杆菌(*A. lwoffii*)和抗辐射不动杆菌(*A. radioresistens*)）；假单胞菌属(*Pseudomonas*)（例如铜绿假单胞菌(*Ps. aeruginosa*)、嗜麦芽假单胞菌(*Ps. maltophilia*)（嗜麦芽窄食单胞菌(*Stenotrophomonas maltophilia*)）、产碱假单胞菌(*Ps. alcaligenes*)、绿针假单胞菌(*Ps. chlororaphis*)、荧光假单胞菌(*Ps. fluorescens*)、浅黄假单胞菌(*Ps. luteola*)、门多萨假单胞菌(*Ps. mendocina*)、蒙氏假单胞菌(*Ps. monteilii*)、稻皮假单胞菌

(*Ps.oryzihabitans*)、穿孔素假单胞菌(*Ps.pertocinogena*)、类产碱假单胞菌(*Ps.pseudocaligenes*)、恶臭假单胞菌(*Ps.putida*)和斯氏假单胞菌(*Ps.stutzeri*));脆弱拟杆菌(*Bacteriodes fragilis*);消化球菌属(*Peptococcus*) (例如黑色消化球菌(*Peptococcus niger*));消化链球菌属(*Peptostreptococcus*);梭菌属(*Clostridium*) (例如产气荚膜梭菌(*C.perfringens*)、艰难梭菌(*C.difficile*)、肉毒梭菌(*C.botulinum*)、破伤风梭菌(*C.tetani*)、不同梭菌(*C.absonum*)、阿根廷梭菌(*C.argentinense*)、巴氏梭菌(*C.baratii*)、双酶梭菌(*C.bifermentans*)、拜氏梭菌(*C.beijerinckii*)、丁酸梭菌(*C.butyricum*)、尸毒梭菌(*C.cadaveris*)、肉梭菌(*C.carnis*)、隐藏梭菌(*C.celatum*)、梭形芽胞梭菌(*C.clostridioforme*)、匙形梭菌(*C.cochlearium*)、耳蜗形梭菌(*C.coccleatum*)、谲诈梭菌(*C.fallax*)、戈氏梭菌(*C.ghonii*)、乙二醇梭菌(*C.glycolicum*)、溶血梭菌(*C.haemolyticum*)、矛形梭菌(*C.hastiforme*)、溶组织梭菌(*C.histolyticum*)、吲哚梭菌(*C.indolis*)、无害梭菌(*C.innocuum*)、不规则梭菌(*C.irregulare*)、柔嫩梭菌(*C.leptum*)、泥渣梭菌(*C.limosum*)、恶名梭菌(*C.malenominatum*)、诺维氏梭菌(*C.novy*)、乳酸梭菌(*C.oroticum*)、类腐败梭菌(*C.paraputrificum*)、毛状梭菌(*C.piliforme*)、腐化梭菌(*C.putrefasciens*)、多枝梭菌(*C.ramosum*)、败毒梭菌(*C.septicum*)、索氏梭菌(*C.sordelii*)、楔形梭菌(*C.sphenoides*)、生孢梭菌(*C.sporogenes*)、近端梭菌(*C.subterminale*)、共生梭菌(*C.symbiosum*)和第三梭菌(*C.tertium*));支原体属(*Mycoplasma*) (例如肺炎支原体(*M.pneumoniae*)、人型支原体(*M.hominis*)、生殖支原体(*M.genitalium*)和解脲支原体(*M.urealyticum*));分枝杆菌属(*Mycobacteria*) (例如结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*)、鸟分枝杆菌(*Mycobacterium avium*)、偶发分枝杆菌(*Mycobacterium fortuitum*)、海分枝杆菌(*Mycobacterium marinum*)、堪萨斯分枝杆菌(*Mycobacterium kansasii*)、龟分枝杆菌(*Mycobacteriumchelonae*)、脓肿分枝杆菌(*Mycobacterium abscessus*)、麻风分枝杆菌(*Mycobacterium leprae*)、耻垢分枝杆菌(*Mycobacterium smegmitis*)、非洲分枝杆菌(*Mycobacterium africanum*)、蜂房分枝杆菌(*Mycobacterium alvei*)、亚洲分枝杆菌(*Mycobacterium asiaticum*)、金色分枝杆菌(*Mycobacterium aurum*)、波西米亚分枝杆菌(*Mycobacterium bohemicum*)、牛分枝杆菌(*Mycobacterium bovis*)、布兰德分枝杆菌(*Mycobacterium branderi*)、冬天分枝杆菌(*Mycobacterium brumae*)、隐藏分枝杆菌(*Mycobacterium celatum*)、*Mycobacterium chubense*、汇合分枝杆菌(*Mycobacterium confluentis*)、*Mycobacterium conspicuum*、库氏分枝杆菌(*Mycobacterium cookii*)、变黄分枝杆菌(*Mycobacterium flavescens*)、加地斯分枝杆菌(*Mycobacterium gadium*)、胃分枝杆菌(*Mycobacterium gastri*)、日内瓦分枝杆菌(*Mycobacteriumgenavense*)、戈登分枝杆菌(*Mycobacterium gordonae*)、古氏分枝杆菌(*Mycobacterium goodii*)、嗜血分枝杆菌(*Mycobacterium haemophilum*)、黑森分枝杆菌(*Mycobacterium hassicum*)、细胞内分枝杆菌(*Mycobacterium intracellulare*)、中庸分枝杆菌(*Mycobacterium interjectum*)、*Mycobacterium heidelbergense*、缓黄分枝杆菌(*Mycobacterium lentiflavum*)、玛尔摩分枝杆菌(*Mycobacterium malmoense*)、*Mycobacteriummicrogenicum*、田鼠分枝杆菌(*Mycobacterium microti*)、产粘液分枝杆菌(*Mycobacterium mucogenicum*)、新金色分枝杆菌(*Mycobacterium neoaurum*)、无色分枝杆菌(*Mycobacterium nonchromogenicum*)、外来分枝杆菌(*Mycobacterium peregrinum*)、草

分枝杆菌 (*Mycobacterium phlei*)、瘰癧分枝杆菌 (*Mycobacterium scrofulaceum*)、石氏分枝杆菌 (*Mycobacterium shimoidei*)、猿分枝杆菌 (*Mycobacterium simiae*)、斯氏分枝杆菌 (*Mycobacterium szulgai*)、土分枝杆菌 (*Mycobacterium terrae*)、耐热分枝杆菌 (*Mycobacterium thermoresistabile*)、三重分枝杆菌 (*Mycobacterium triplex*)、次要分枝杆菌 (*Mycobacterium triviale*)、*Mycobacterium tusciae*、溃疡分枝杆菌 (*Mycobacterium ulcerans*)、母牛分枝杆菌 (*Mycobacterium vaccae*)、沃林斯基分枝杆菌 (*Mycobacterium wolinskyi*) 和蟾分枝杆菌 (*Mycobacterium xenopi*)); 嗜血杆菌属 (*Haemophilus*) (例如流感嗜血杆菌 (*Haemophilus influenzae*)、杜克雷嗜血杆菌 (*Haemophilus ducreyi*)、埃及嗜血杆菌 (*Haemophilus aegyptius*)、副流感嗜血杆菌 (*Haemophilus parainfluenzae*)、溶血嗜血杆菌 (*Haemophilus haemolyticus*) 和副溶血嗜血杆菌 (*Haemophilus parahaemolyticus*)); 放线杆菌属 (*Actinobacillus*) (例如伴放线放线杆菌 (*Actinobacillus actinomycetemcomitans*)、马驹放线杆菌 (*Actinobacillus equuli*)、人放线杆菌 (*Actinobacillus hominis*)、李氏放线杆菌 (*Actinobacillus lignieresii*)、猪放线杆菌 (*Actinobacillus suis*) 和豚放线杆菌 (*Actinobacillus ureae*)); 放线菌属 (*Actinomyces*) (例如以色列放线菌 (*Actinomyces israelii*)); 布鲁氏菌属 (*Brucella*) (例如流产布鲁氏菌 (*Brucella abortus*)、犬布鲁氏菌 (*Brucella canis*)、羊布鲁氏菌 (*Brucella melintensis*) 和猪布鲁氏菌 (*Brucella suis*); 弯曲杆菌属 (*Campylobacter*) (例如空肠弯曲杆菌 (*Campylobacter jejuni*)、大肠弯曲杆菌 (*Campylobacter coli*)、红嘴鸥弯曲杆菌 (*Campylobacter lari*) 和胎儿弯曲杆菌 (*Campylobacter fetus*); 单核细胞增生性李斯特菌 (*Listeria monocytogenes*); 弧菌属 (*Vibrio*) (例如霍乱弧菌 (*Vibrio cholerae*) 和副溶血性弧菌 (*Vibrio parahaemolyticus*)、溶藻弧菌 (*Vibrio alginolyticus*)、鲨鱼弧菌 (*Vibrio carchariae*)、河流弧菌 (*Vibrio fluvialis*)、弗氏弧菌 (*Vibrio furnissii*)、霍氏弧菌 (*Vibrio hollisae*)、梅氏弧菌 (*Vibrio metschnikovii*)、拟态弧菌 (*Vibrio mimicus*) 和创伤弧菌 (*Vibrio vulnificus*)); 红斑丹毒丝菌 (*Erysipelothrix rhusopathiae*); 棒状杆菌科 (*Corynebacteriaceae*) (例如白喉棒状杆菌 (*Corynebacterium diphtheriae*)、杰氏棒状杆菌 (*Corynebacterium jeikeum*) 和解脲棒状杆菌 (*Corynebacterium urealyticum*)); 螺旋体科 (*Spirochaetaceae*), 例如疏螺旋体属 (*Borrelia*) (例如回归热疏螺旋体 (*Borrelia recurrentis*)、伯氏疏螺旋体 (*Borrelia burgdorferi*)、阿氏疏螺旋体 (*Borrelia afzelii*)、安德森疏螺旋体 (*Borrelia andersonii*)、比塞蒂疏螺旋体 (*Borrelia bissettii*)、嘎氏疏螺旋体 (*Borrelia garinii*)、日本疏螺旋体 (*Borrelia japonica*)、卢西塔尼疏螺旋体 (*Borrelia lusitaniae*)、塔卢基疏螺旋体 (*Borrelia tanukii*)、土德疏螺旋体 (*Borrelia turdi*)、瓦氏疏螺旋体 (*Borrelia valaisiana*)、高加索疏螺旋体 (*Borrelia caucasica*)、麝鼠勾疏螺旋体 (*Borrelia crocidurae*)、达氏疏螺旋体 (*Borrelia duttoni*)、格氏疏螺旋体 (*Borrelia graingeri*)、赫氏疏螺旋体 (*Borrelia hermsii*)、西班牙疏螺旋体 (*Borrelia hispanica*)、拉氏疏螺旋体 (*Borrelia latyschewii*)、马氏疏螺旋体 (*Borrelia mazzottii*)、帕克氏疏螺旋体 (*Borrelia parkeri*)、波斯疏螺旋体 (*Borrelia persica*)、特氏疏螺旋体 (*Borrelia turicatae*) 和委内瑞拉疏螺旋体 (*Borrelia venezuelensis*)) 和密螺旋体属 (*Treponema*) (苍白密螺旋体苍

白亚种 (*Treponema pallidum* ssp. *pallidum*)、苍白密螺旋体地方亚种 (*Treponema pallidum* ssp. *endemicum*)、苍白密螺旋体细长亚种 (*Treponema pallidum* ssp. *pertenue*) 和品他病密螺旋体 (*Treponema carateum*)；巴斯德氏菌属 (*Pasteurella*) (例如产气巴斯德氏菌 (*Pasteurella aerogenes*)、贝氏巴斯德菌 (*Pasteurella bettyae*)、犬巴斯德氏菌 (*Pasteurella canis*)、达可马巴斯德氏菌 (*Pasteurella dagmatis*)、鸡巴斯德氏菌 (*Pasteurellagalinarum*)、溶血性巴斯德氏菌 (*Pasteurella haemolytica*)、多杀性巴斯德氏菌多杀亚种 (*Pasteurella multocida multocida*)、多杀性巴斯德氏菌鸡杀亚种 (*Pasteurella multocida gallicida*)、多杀性巴斯德氏菌败血亚种 (*Pasteurella multocida septica*)、侵肺巴斯德氏菌 (*Pasteurellapneumotropica*) 和口巴斯德氏菌 (*Pasteurella stomatis*)；包特菌属 (*Bordetella*) (例如支气管败血性包特菌 (*Bordetella bronchiseptica*)、*Bordetella hinzii*、霍氏包特菌 (*Bordetella holmseii*)、副百日咳包特菌 (*Bordetella parapertussis*)、百日咳杆菌 (*Bordetella pertussis*) 和 *Bordetella trematum*)；诺卡氏菌科 (*Nocardiaceae*)，例如诺卡氏菌属 (*Nocardia*) (例如星状诺卡氏菌 (*Nocardia asteroides*) 和巴西诺卡氏菌 (*Nocardia brasiliensis*))；立克次体属 (*Rickettsia*) (例如立氏立克次体 (*Rickettsia*) 或贝纳柯克斯体 (*Coxiella burnetii*))；军团菌属 (*Legionella*) (例如茴香军团菌 (*Legionella anisa*)、伯明翰军团菌 (*Legionella birminghamensis*)、博杰曼军团菌 (*Legionella bozemanii*)、辛辛那提军团菌 (*Legionella cinцинатиensis*)、杜氏军团菌 (*Legionella dumoffii*)、菲氏军团菌 (*Legionella feeleeii*)、戈尔曼氏军团菌 (*Legionella gormanii*)、哈氏军团菌 (*Legionella hackeliae*)、以色列军团菌 (*Legionella israelensis*)、约旦军团菌 (*Legionella jordanis*)、兰辛军团菌 (*Legionella lansingensis*)、长滩军团菌 (*Legionella longbeachae*)、马氏军团菌 (*Legionella maceachernii*)、米克戴德军团菌 (*Legionella micdadei*)、奥克里根军团菌 (*Legionella oakridgensis*)、嗜肺军团菌 (*Legionella pneumophila*)、圣海伦军团菌 (*Legionella sainthelensi*)、图森山军团菌 (*Legionella tucsonensis*) 和沃氏军团菌 (*Legionella wadsworthii*))；卡他莫拉菌 (*Moraxella catarrhalis*)；卡晏塔圆孢子虫 (*Cyclospora cayetanensis*)；溶组织内阿米巴 (*Entamoeba histolytica*)；兰氏贾第鞭毛虫 (*Giardia lamblia*)；阴道毛滴虫 (*Trichomonas vaginalis*)；刚地弓形虫 (*Toxoplasma gondii*)；嗜麦芽窄食单胞菌；洋葱伯克霍尔德氏菌 (*Burkholderia cepacia*)；鼻疽伯克霍尔德氏菌 (*Burkholderia mallei*) 和类鼻疽伯克霍尔德氏菌 (*Burkholderia pseudomallei*)；土拉热弗朗西斯菌 (*Francisella tularensis*)；加德纳菌属 (*Gardnerella*) (例如阴道加德纳菌 (*Gardnerella vaginalis*) 和弯曲加德纳氏菌 (*Gardnerella mobiluncus*))；念珠状链杆菌 (*Streptobacillus moniliformis*)；黄杆菌科 (*Flavobacteriaceae*)，例如二氧化碳嗜纤维菌属 (*Capnocytophaga*) (例如犬咬二氧化碳嗜纤维菌 (*Capnocytophaga canimorsus*)、狗咬二氧化碳嗜纤维菌 (*Capnocytophaga cynodegmi*)、牙龈二氧化碳嗜纤维菌 (*Capnocytophaga gingivalis*)、颗粒二氧化碳嗜纤维菌 (*Capnocytophaga granulosa*)、溶血二氧化碳嗜纤维菌 (*Capnocytophaga haemolytica*)、黄褐二氧化碳嗜纤维菌 (*Capnocytophaga ochracea*) 和生痰二氧化碳嗜纤维菌 (*Capnocytophaga sputigena*))；巴尔通体属 (*Bartonella*) (杆状巴尔通体 (*Bartonella bacilliformis*)、克氏巴尔通体 (*Bartonella clarridgeiae*)、伊丽

莎白巴尔通体 (*Bartonella elizabethae*)、汉氏巴尔通体 (*Bartonella henselae*)、五日热巴尔通体 (*Bartonella quintana*) 和文氏巴尔通体阿鲁潘亚种 (*Bartonella vinsonii arupensis*)；钩端螺旋体属 (*Leptospira*) (例如双曲钩端螺旋体 (*Leptospira biflexa*)、博氏钩端螺旋体 (*Leptospira borgpetersenii*)、稻田钩端螺旋体 (*Leptospira inadai*)、问号钩端螺旋体 (*Leptospira interrogans*)、科氏钩端螺旋体 (*Leptospira kirschneri*)、野口氏钩端螺旋体 (*Leptospira noguchii*)、圣他罗西亚钩端螺旋体 (*Leptospira santarosai*) 和韦氏钩端螺旋体 (*Leptospira weilii*)；螺菌属 (*Spirillum*) (例如小螺菌 (*Spirillum minus*))；拟杆菌属 (*Bacteroides*) (例如粪拟杆菌 (*Bacteroides caccae*)、多毛拟杆菌 (*Bacteroides capillosus*)、凝固拟杆菌 (*Bacteroides coagulans*)、吉氏拟杆菌 (*Bacteroides distasonis*)、埃氏拟杆菌 (*Bacteroides eggerthii*)、福氏拟杆菌 (*Bacteroides forsythus*)、脆弱拟杆菌、屎拟杆菌 (*Bacteroides merdae*)、卵形拟杆菌 (*Bacteroides ovatus*)、腐败拟杆菌 (*Bacteroides putredinis*)、化脓拟杆菌 (*Bacteroides pyogenes*)、内脏拟杆菌 (*Bacteroides splanchnicus*)、粪便拟杆菌 (*Bacteroides stercoris*)、隐蔽拟杆菌 (*Bacteroides tectus*)、多形拟杆菌 (*Bacteroides thetaiotaomicron*)、单形拟杆菌 (*Bacteroides uniformis*)、解脲拟杆菌 (*Bacteroides ureolyticus*) 和普通拟杆菌 (*Bacteroides vulgatus*))；普雷沃氏菌属 (*Prevotella*) (例如二路普雷沃氏菌 (*Prevotella bivia*)、颊普雷沃氏菌 (*Prevotella buccae*)、人体普雷沃氏菌 (*Prevotella corporis*)、齿状普雷沃氏菌 (*Prevotella dentalis*) (齿光岗菌 (*Mitsuokella dentalis*))、栖牙普雷沃氏菌 (*Prevotella denticola*)、解糖脲普雷沃氏菌 (*Prevotella disiens*)、抑制普雷沃氏菌 (*Prevotella enoeca*)、解肝素普雷沃氏菌 (*Prevotella heparinolytica*)、中间普雷沃氏菌 (*Prevotella intermedia*)、洛氏普雷沃氏菌 (*Prevotella loeschii*)、产黑素普雷沃氏菌 (*Prevotella melaninogenica*)、变黑普雷沃氏菌 (*Prevotella nigrescens*)、口腔普雷沃氏菌 (*Prevotella oralis*)、口普雷沃氏菌 (*Prevotella oris*)、齿龈普雷沃氏菌 (*Prevotella oulora*)、谭氏普雷沃氏菌 (*Prevotella tanneriae*)、*Prevotella venoralis* 和动胶普雷沃氏菌 (*Prevotella zoogloeiformans*))；卟啉单胞菌属 (*Porphyromonas*) (例如不解糖卟啉单胞菌 (*Porphyromonas asaccharolytica*)、犬齿龈液卟啉单胞菌 (*Porphyromonas cangingivalis*)、犬嘴卟啉单胞菌 (*Porphyromonas canoris*)、犬口腔卟啉单胞菌 (*Porphyromonas cansulci*)、卡托氏卟啉单胞菌 (*Porphyromonas catoniae*)、齿周卟啉单胞菌 (*Porphyromonas circumdentaria*)、狗口腔卟啉单胞菌 (*Porphyromonas crevioricanis*)、牙髓卟啉单胞菌 (*Porphyromonas endodontalis*)、牙龈卟啉单胞菌 (*Porphyromonas gingivalis*)、狗牙龈卟啉单胞菌 (*Porphyromonas gingivicanis*)、利氏卟啉单胞菌 (*Porphyromonas levii*) 和猕猴卟啉单胞菌 (*Porphyromonas macacae*))；梭杆菌属 (*Fusobacterium*) (例如微生子梭杆菌 (*F. gonadiaformans*)、死亡梭杆菌 (*F. mortiferum*)、舟形梭杆菌 (*F. naviforme*)、坏疽梭杆菌 (*F. necrogenes*)、坏死梭杆菌坏死亚种 (*F. necrophorum necrophorum*)、*F. necrophorum fundiliforme*、具核梭杆菌具核亚种 (*F. nucleatum nucleatum*)、具核梭杆菌梭形亚种 (*F. nucleatum fusiforme*)、具核梭杆菌多形亚种 (*F. nucleatum polymorphum*)、具核梭杆菌文氏亚种 (*F. nucleatum vincentii*)、牙周梭杆菌 (*F. periodonticum*)、拉氏梭杆菌 (*F. russii*)、溃疡梭杆菌

(*F. ulcerans*) 和可变梭杆菌 (*F. varium*)); 衣原体属 (*Chlamydia*) (例如沙眼衣原体 (*Chlamydia trachomatis*)); 隐孢子虫属 (*Cryptosporidium*) (例如微小隐孢子虫 (*C. parvum*)、人隐孢子虫 (*C. hominis*)、犬隐孢子虫 (*C. canis*)、猫隐孢子虫 (*C. felis*)、火鸡隐孢子虫 (*C. meleagridis*) 和鼠隐孢子虫 (*C. muris*)); 嗜衣原体属 (*Chlamydophila*) (例如流产嗜衣原体 (*Chlamydophila abortus*) (鹦鹉热衣原体 (*Chlamydiopsittaci*))、肺炎嗜衣原体 (*Chlamydophila pneumoniae*) (肺炎衣原体 (*Chlamydia pneumoniae*)) 和鹦鹉热嗜衣原体 (*Chlamydophila psittaci*) (鹦鹉热衣原体); 明串珠菌属 (*Leuconostoc*) (例如柠檬明串珠菌 (*Leuconostoc citreum*)、乳脂明串珠菌 (*Leuconostoc cremoris*)、右旋葡聚糖明串珠菌 (*Leuconostoc dextranicum*)、乳明串珠菌 (*Leuconostoc lactis*)、肠膜明串珠菌 (*Leuconostoc mesenteroides*) 和假肠膜明串珠菌 (*Leuconostoc pseudomesenteroides*)); 孪生球菌属 (*Gemella*) (例如伯氏孪生球菌 (*Gemella bergeri*)、溶血孪生球菌 (*Gemella haemolysans*)、麻疹孪生球菌 (*Gemella morbillorum*) 和血孪生球菌 (*Gemella sanguinis*)); 和脲原体属 (*Ureaplasma*) (例如微小脲原体 (*Ureaplasma parvum*) 和解脲脲原体 (*Ureaplasma urealyticum*))。

[0045] 优选地, 通过本文所述的组合治疗的细菌感染是革兰氏阴性菌感染。可以使用本发明的组合治疗的特定革兰氏阴性菌包括:

[0046] 肠杆菌科例如大肠杆菌、克雷伯氏菌属 (例如肺炎克雷伯氏菌和产酸克雷伯氏菌) 和变形杆菌属 (例如奇异变形杆菌、雷氏变形杆菌和普通变形杆菌); 流感嗜血杆菌; 分枝杆菌属, 例如结核分枝杆菌; 和肠杆菌属 (例如阴沟肠杆菌)。优选地, 细菌是肠杆菌科例如大肠杆菌和克雷伯氏菌属 (例如肺炎克雷伯氏菌和产酸克雷伯氏菌)。特别优选的是大肠杆菌和肺炎克雷伯氏菌 (例如肺炎克雷伯氏菌肺炎亚种 (*Klebs. pneumoniae subsp. pneumoniae*))。

[0047] 在所有实施方案中, 优选的是与单独服用的组合组分的施用相比, 组合疗法是协同作用的。

[0048] 本发明的组合在治疗 (多) 药抗性 (M) DR) 细菌方面是特别有益的。就肠杆菌科而言, 药物抗性最经常对于碳青霉烯酶逐步建立, 即碳青霉烯酶抗性菌株和“超广谱β内酰胺酶” (ESBL) 菌株, 例如新德里金属β内酰胺酶-1 (NDM-1) 抗性肺炎克雷伯氏菌和NDM-1大肠杆菌。

[0049] 应该记住, 尽管组合例如所请求保护的组合最初可能被证实在治疗 (M) DR菌株方面是有功能的, 但它们随后可以用于治疗非抗性菌株。这在目前请求保护的组合的背景下尤其有价值, 其中用于肠杆菌科例如大肠杆菌和克雷伯氏菌属 (例如肺炎克雷伯氏菌和产酸肺炎克雷伯氏菌) 的主要疗法是由于普遍的专利保护而昂贵的抗微生物药物。在政府寻求降低医疗保健成本的时代, 通过“非专利”抗生素的组合替换此类“合乎道德的”药物从治疗角度以及财政/经济角度被视为有益的。

[0050] 本发明的组合可以用于治疗与上文提到的细菌生物中的任一种相关的感染, 并且特别地它们可以用于杀死与此类感染例如革兰氏阴性菌感染相关的繁殖和/或临床潜伏微生物。

[0051] 可以使用本发明的组合治疗的特定状况包括由革兰氏阴性菌引起的状况, 例如脓肿、哮喘、杆菌性痢疾、细菌性结膜炎、细菌性角膜炎、细菌性阴道病、骨和关节感染、支气管

炎(急性或慢性)、布鲁氏菌病、烧伤伤口、猫抓热、蜂窝织炎、软下疳、胆管炎、胆囊炎、囊性纤维化、膀胱炎、肾炎、弥漫性泛细支气管炎、龋齿、上呼吸道疾病、积脓、心内膜炎、子宫内膜炎、肠热病、肠炎、附睾炎、会厌炎、眼部感染、疖、加特纳菌阴道炎、胃肠道感染(胃肠炎)、生殖器感染、牙龈炎、淋病、腹股沟肉芽肿、哈佛希尔热、感染性烧伤、牙科手术后感染、口腔区域感染、与假体相关的感染、腹内脓肿、军团病、钩端螺旋体病、李斯特菌病、肝脓肿、莱姆病、性病性淋巴肉芽肿、乳腺炎、乳突炎、脑膜炎和神经系统感染、非特异性尿道炎、眼炎(例如新生儿眼炎)、骨髓炎、耳炎(例如外耳炎和中耳炎)、睾丸炎、胰腺炎、甲沟炎、盆腔腹膜炎、腹膜炎、腹膜炎伴阑尾炎、咽喉炎、胸腔积液、肺炎、术后伤口感染、术后气性坏疽、前列腺炎、假膜性结肠炎、鹦鹉热、肾盂肾炎、Q热、鼠咬热、里特尔氏病(Ritter's disease)、沙门氏菌病、输卵管炎、脓毒性关节炎、脓毒性感染、败血症、全身性感染、扁桃体炎、沙眼、伤寒、尿道炎、泌尿道感染、伤口感染;或由以下的感染:大肠杆菌、肺炎克雷伯氏菌、产酸克雷伯氏菌、奇异变形杆菌、雷氏变形杆菌、普通变形杆菌、流感嗜血杆菌、粪肠球菌、屎肠球菌和阴沟肠杆菌。

[0052] 在一个实施方案中,本发明的组合用于治疗泌尿道感染。

[0053] 应了解本文提及“治疗”延伸至确认的疾病或症状的预防以及治疗。

[0054] 在各个实施方案中,本文所述的组合中的一种或多种用于治疗除HIV感染受试者外的受试者中的微生物感染。HIV指“人免疫缺陷病毒”。表述“除HIV感染受试者外”意指待治疗的受试者并未诊断有HIV,并且没有感染HIV;受试者是“HIV阴性的”。这一否认声明的目的是排除使用氟喹诺酮抗生素治疗正在接受AZT作为其HIV管理的部分的HIV感染受试者中的细菌感染。本发明与此类用途的不同之处在于,它是用于治疗同一微生物如细菌感染的AZT和氟喹诺酮的组合。

[0055] 如本文使用的,术语“药学上可接受的衍生物”意指:(a) 药学上可接受的盐;和/或(b) 溶剂化物(包括水合物)。本发明的组合中包括的化合物的药学上可接受的盐包括其合适的酸加成盐或碱盐。合适的药用盐的综述可以在Berge等人,JPharm Sci,66,1-19(1977)中找到。

[0056] 合适的酸加成盐包括羧酸盐(例如,甲酸盐、乙酸盐、三氟乙酸盐、丙酸盐、异丁酸盐、庚酸盐、癸酸盐、十碳酸盐、辛酸盐、硬脂酸盐、丙烯酸盐、己酸盐、丙炔酸盐、抗坏血酸盐、柠檬酸盐、葡萄糖醛酸盐、谷氨酸盐、羟乙酸盐、 α -羟基丁酸盐、乳酸盐、酒石酸盐、苯乙酸盐、扁桃酸盐、苯丙酸盐、苯丁酸盐、苯甲酸盐、氯苯甲酸盐、甲基苯甲酸盐、羟基苯甲酸盐、甲氧基苯甲酸盐、二硝基苯甲酸盐、邻乙酰氧基苯甲酸盐、水杨酸盐、烟酸盐、异烟酸盐、肉桂酸盐、草酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、辛二酸盐、癸二酸盐、富马酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、羟基马来酸盐、马尿酸盐、邻苯二甲酸盐或对苯二甲酸盐)、卤化物盐(例如氯化物、溴化物或碘化物盐)、磺酸盐(例如苯磺酸盐、甲基苯磺酸盐、溴苯磺酸盐或氯苯磺酸盐、二甲苯磺酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、丙磺酸盐、羟乙磺酸盐、1-或2-萘磺酸盐或1,5-萘二磺酸盐)或硫酸盐、焦硫酸盐、硫酸氢盐、亚硫酸盐、亚硫酸氢盐、磷酸盐、磷酸一氢盐、磷酸二氢盐、偏磷酸盐、焦磷酸盐或硝酸盐。合适的碱盐包括金属盐,例如钠盐、钙盐和胺盐。

[0057] 例如,盐酸环丙沙星、盐酸环丙沙星水合物、环丙沙星甲酰胺、乳酸环丙沙星、加替沙星倍半水合物、甲磺酸吉米沙星、左氧氟沙星半水合物、盐酸莫西沙星、盐酸洛美沙星、甲磺酸培氟沙星二水合物或盐酸贝西沙星。

[0058] 如本文使用的,术语“前药”意指抗微生物化合物,其中一个或多个基团已进行修饰,使得该修饰在施用于人或哺乳动物时可以逆转。此类逆转通常通过此类受试者中天然存在的酶来执行,尽管有可能将第二药剂连同此类前药一起施用,以便在体内执行逆转。此类修饰的实例包括酯的形成(例如,上述的任一种),其中逆转可以由酯酶等进行。其它此类系统对于本领域的技术人员将是众所周知的。例如,齐多夫定是必须被磷酸化为其活性的5'-三磷酸代谢物的前药。

[0059] 本发明包括这些药学上可接受的衍生物和前药的使用。

[0060] 适当时,本发明还包括化合物的所有对映异构体和互变异构体。技术人员将认识到具有光学性质(一个或多个手性碳原子)或互变异构特性的化合物。相应的对映异构体和/或互变异构体可以通过本领域中已知的方法进行分离或制备。

[0061] 本发明的组合中包括的一些化合物可能作为立体异构体和/或几何异构体存在-例如,它们可能具有一个或多个不对称和/或几何中心,并且因此可能以两种或更多种立体异构体和/或几何形式存在。本发明考虑了这些抑制剂药剂的所有个别立体异构体和几何异构体及其混合物的使用。权利要求中使用的术语包括这些形式,条件是所述形式保留适当的功能活性(尽管不一定是相同的程度)。

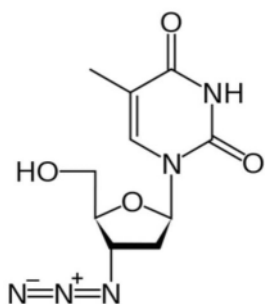
[0062] 本发明还包括化合物或其药学上可接受的盐的所有合适的同位素变体。同位素变体或其药学上可接受的盐定义为这样的盐,其中至少一个原子替换为具有相同原子序数,但原子质量与自然界中通常发现的原子质量不同的原子。可以掺入的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟和氯的同位素,例如分别为 2H 、 3H 、 13C 、 14C 、 15N 、 17O 、 18O 、 31P 、 32P 、 35S 、 18F 和 36Cl 。某些同位素变体,例如其中掺入放射性同位素例如 3H 或 14C 的同位素变体,可用于药物和/或底物的组织分布研究中。氘化的(即 3H)和碳-14(即 14C)同位素因其易于制备和可检测性而是特别优选的。进一步地,用同位素如氘(即 2H)的取代可能提供起因于更大的代谢稳定性的某些治疗优点,例如,增加的体内半衰期或减少的剂量需要,并且因此一些情况下可能是优选的。同位素变体一般可以通过常规程序使用适当试剂的适当同位素变体来制备。

[0063] 用于本发明的组合中的化合物,包括其药学上可接受的衍生物或前药,是商购可得和/或可以通过本领域已知的合成方法进行制备。齐多夫定、环丙沙星、盐酸环丙沙星、盐酸环丙沙星水合物、环丙沙星甲酰胺、乳酸环丙沙星、加替沙星、加替沙星倍半水合物、吉米沙星、甲磺酸吉米沙星、左氧氟沙星、左氧氟沙星半水合物、莫西沙星、盐酸莫西沙星、洛美沙星、盐酸洛美沙星、诺氟沙星、氧氟沙星、培氟沙星、甲磺酸培氟沙星二水合物、巴洛沙星、格帕沙星、帕珠沙星、司帕沙星、西他沙星、贝西沙星、盐酸贝西沙星和德拉沙星例如可从Sigma-Aldrich®获得。

[0064] 其它商业供应商是本领域已知的。

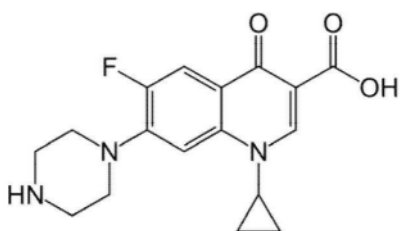
[0065] 齐多夫定是1-[(2R,4S,5S)-4-叠氮-5-(羟甲基)氧杂环戊烷-2-基]-5-甲基嘧啶-2,4-二酮,并且可通过处方以商品名Retrovir®获得。它也称为3'-叠氮-3'-脱氧胸苷或“AZT”,并且具有下述化学结构:

[0066]



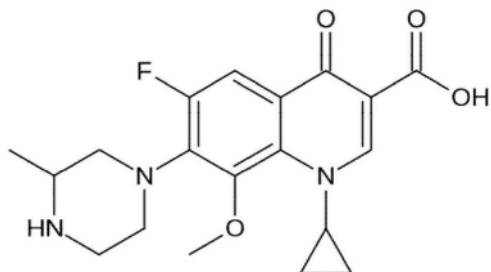
[0067] 环丙沙星是用于治疗多种细菌感染的抗生素；它是第二代氟喹诺酮。这尤其包括骨和关节感染、腹内感染、某些类型的感染性腹泻、呼吸道感染、皮肤感染、伤寒症和泌尿道感染。它也称为1-环丙基-6-氟-1,4-二氢-4-氧代-7-(1-哌嗪基)-3-喹啉羧酸,并且除了商购可得的之外,环丙沙星作为非专利药物并且在各种商品名包括Cetraxal、Cilodex、Ciloxan、Cipro和Neofloxin销售。环丙沙星具有下述化学结构:

[0068]



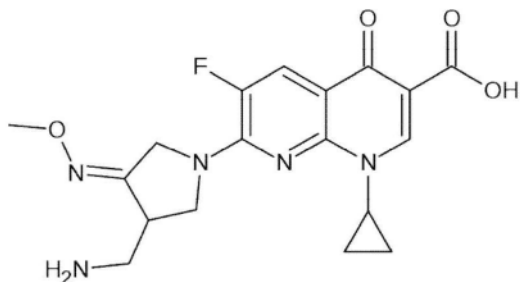
[0069] 加替沙星是第四代氟喹诺酮家族的抗生素,其目前只在美国和加拿大作为眼用溶液可获得。它的化学名称是无水(±)-1-环丙基-6-氟-1,4-二氢-8-甲氧基-7(3-甲基-1-哌嗪基)-4-氧代-3-喹啉羧酸。加替沙星与商标名Gatiflo、Tequin和Zymar相关,并且具有下述化学结构:

[0070]



[0071] 吉米沙星作为其甲磺酸盐是最常用的;甲磺酸吉米沙星是用于治疗慢性支气管炎的急性细菌性加重和轻度至中度肺炎的经口广谱第四代氟喹诺酮抗菌剂。甲磺酸吉米沙星是商购可得的,并且以商品名Factive已知。吉米沙星具有化学名称7-[(4Z)-3-氨基甲基]-4-甲氧基亚氨基吡咯烷-1-基]-1-环丙基-6-氟-4-氧代-1,8-萘啶-3-羧酸,并且具有下述化学结构:

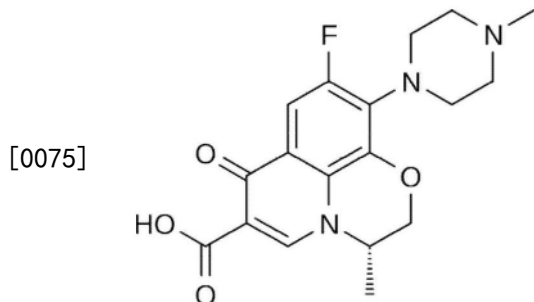
[0072]



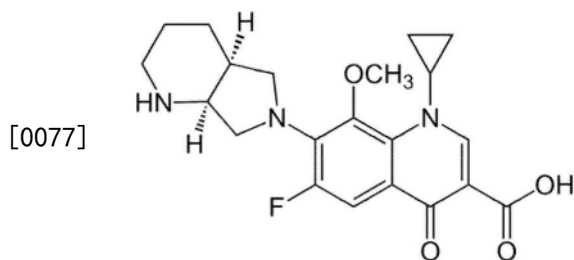
[0073] 左氧氟沙星是第三代氟喹诺酮抗生素,其用于治疗多种细菌感染,包括急性细菌

性鼻窦炎、肺炎、泌尿道感染、慢性前列腺炎和一些类型的胃肠炎。它是氧氟沙星外消旋体的“左侧”或左旋异构体。因此，它是手性氟喹诺酮和外消旋氧氟沙星的纯(-)-(S)-对映异构体。

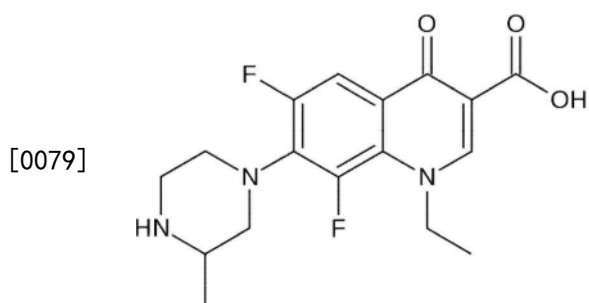
[0074] 左氧氟沙星是商购可得的，并且尤其以商品名Levaquin、Tavanic、Iquix销售。它的化学名称是(2S)-7-氟-2-甲基-6-(4-甲基哌嗪-1-基)-10-氧代-4-氧杂-1-氮杂三环[7.3.1.0^{5,13}]十三-5(13),6,8,11-四烯-11-羧酸。左氧氟沙星的化学结构是：



[0076] 莫西沙星是用于治疗多种细菌感染的抗生素，包括肺炎、结膜炎、心内膜炎、结核病和鼻窦炎。它是第四代氟喹诺酮，并且尤其以商品名Avelox、Vigamox和Moxiflox销售。它的化学名称是7-[(4aS,7aS)-1,2,3,4,4a,5,7,7a-八氢吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基]-1-环丙基-6-氟-8-甲氧基-4-氧代喹啉-3-羧酸，并且具有下述化学结构：

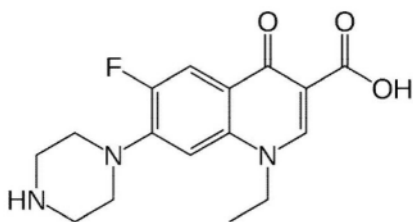


[0078] 洛美沙星以商标名Maxaquin、Okacyn和Uniquin作为盐酸洛美沙星销售。它是用于治疗细菌感染的氟喹诺酮抗生素，包括支气管炎和泌尿道感染。洛美沙星的化学名称是1-乙基-6,8-二氟-7-(3-甲基哌嗪-1-基)-4-氧代喹啉-3-羧酸，并且它具有下述结构：



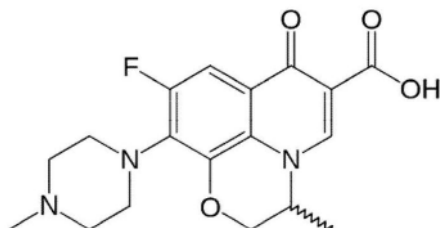
[0080] 诺氟沙星是用于治疗泌尿道感染、妇科感染、前列腺炎、淋病和膀胱感染的第一代氟喹诺酮。它尤其以商标名Noroxin销售，具有化学名称1-乙基-6-氟-4-氧代-7-哌嗪-1-基喹啉-3-羧酸和以下化学结构：

[0081]



[0082] 氧氟沙星是第二代氟喹诺酮和诺氟沙星的广谱类似物。它针对革兰氏阳性菌和革兰氏阴性菌两者均有活性,并且尤其以商标名Floxin和Ocuflox销售。它的化学名称是7-氟-2-甲基-6-(4-甲基哌嗪-1-基)-10-氧代-4-氧杂-1-氮杂三环[7.3.1.0^{5,13}]十三-5(13),6,8,11-四烯-11-羧酸,并且它的化学结构是:

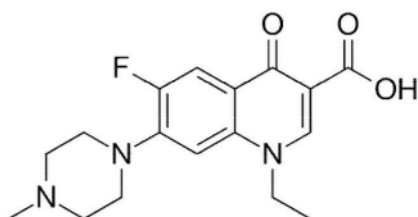
[0083]



[0084] 如上文指出的,左氧氟沙星是氧氟沙星的左旋异构体。

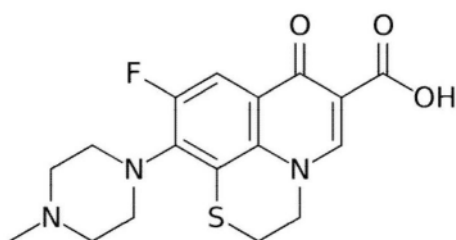
[0085] 培氟沙星是针对大多数革兰氏阳性和革兰氏阳性菌有活性的合成的广谱氟喹诺酮抗菌剂。它的化学名称是1-乙基-6-氟-7-(4-甲基哌嗪-1-基)-4-氧代喹啉-3-羧酸,并且具有下述结构:

[0086]



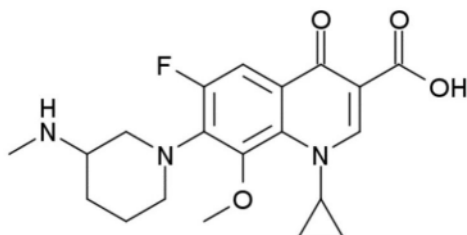
[0087] 芦氟沙星也称为7-氟-6-(4-甲基哌嗪-1-基)-10-氧代-4-硫杂-1-氮杂三环[7.3.1.0^{5,13}]十三-5(13),6,8,11-四烯-11-羧酸,并且具有下述化学结构:

[0088]



[0089] 巴洛沙星在韩国以商标名Q-Roxin销售。它具有化学名称1-环丙基-6-氟-8-甲氧基-7-(3-甲基氨基)哌啶-1-基)-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-羧酸和下述化学结构:

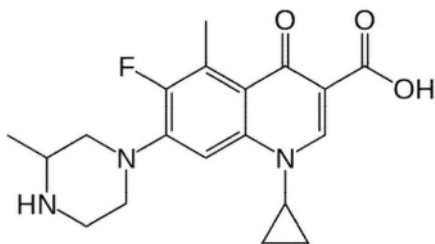
[0090]



[0091] 格帕沙星是经口广谱氟喹诺酮,也称为1-环丙基-6-氟-5-甲基-7-(3-甲基哌嗪-

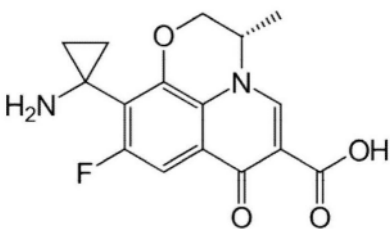
1-基)-4-氧代喹啉-3-羧酸。它具有下述化学结构:

[0092]



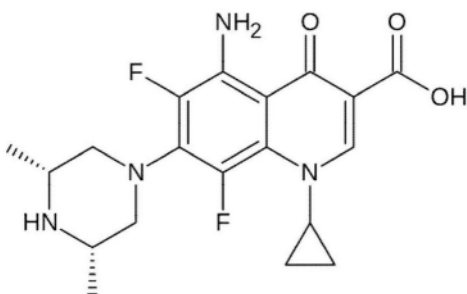
[0093] 帕珠沙星在日本以商标名Pasil和Pazucross销售。它具有化学名称(2S)-6-(1-氨基环丙基)-7-氟-2-甲基-10-氧代-4-氧杂-1-氮杂三环[7.3.1.0^{5,13}]十三-5(13),6,8,11-四烯-11-羧酸和下述化学结构:

[0094]



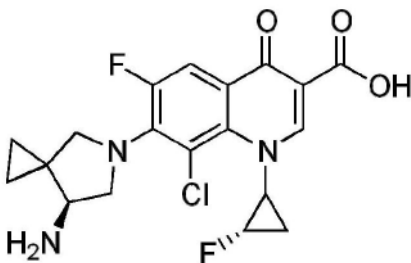
[0095] 司帕沙星指示用于治疗社区获得性下呼吸道感染,并且尤其以名称Sparcin和Zagam商购可得。它的化学名称是5-氨基-1-环丙基-7-[(3R,5S)-3,5-二甲基哌嗪-1-基]-6,8-二氟-4-氧代喹啉-3-羧酸,并且它具有下述结构:

[0096]



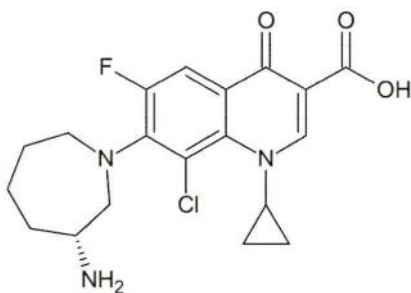
[0097] 西他沙星是氟喹诺酮抗生素,其显示了在布鲁里溃疡治疗方面的前景。西他沙星目前在日本以商品名Gracevit上市,并且具有化学名称7-[(7S)-7-氨基-5-氮杂螺[2.4]庚-5-基]-8-氯-6-氟-1-[(1R,2S)-2-氟环丙基]-4-氧代喹啉-3-羧酸。西他沙星的化学结构是:

[0098]



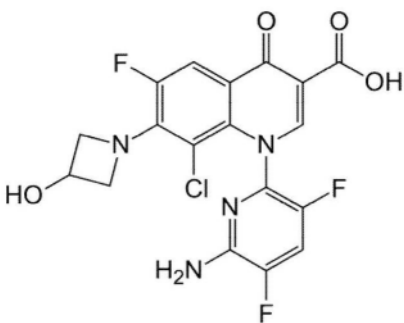
[0099] 贝西沙星是第四代氟喹诺酮抗生素,其作为其盐酸盐以商品名Besivance上市。它指示用于治疗由敏感病菌引起的细菌性结膜炎,以及预防经历用于治疗白内障的激光疗法的患者的感染性并发症。贝西沙星具有(R)-7-(3-氨基六氢-1H-氮杂环庚烷-1-基)-8-氯-1-环丙基-6-氟-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸的化学名称和下述化学结构:

[0100]



[0101] 德拉沙星以商品名Baxdela已知,并且是用于治疗急性细菌性皮肤感染和皮肤结构感染的氟喹诺酮抗生素。德拉沙星的注射形式作为活性成分的葡甲胺盐销售。化学名称是1, (6-氨基-3,5-二氟吡啶-2-基)-8-氯-6-氟-7-(3-羟基氮杂环丁烷-1-基)-4-氧代喹啉-3-羧酸,并且它具有下述结构:

[0102]



[0103] 尤利沙星也称为6-氟-1-甲基-4-氧代-7-哌嗪-1-基-1H-[1,3]噁嗪并[3,2-a]喹啉-3-羧酸。

[0104] 在本发明的各个实施方案中,氟喹诺酮抗生素选自环丙沙星、加替沙星、吉米沙星、左氧氟沙星、莫西沙星、洛美沙星、诺氟沙星、氧氟沙星、培氟沙星、芦氟沙星、巴洛沙星、格帕沙星、帕珠沙星、司帕沙星、西他沙星、贝西沙星、德拉沙星、尤利沙星及其药学上可接受的衍生物和前药。

[0105] 在优选的实施方案中,氟喹诺酮抗生素选自环丙沙星、加替沙星、吉米沙星、左氧氟沙星、莫西沙星、洛美沙星、氧氟沙星、培氟沙星、巴洛沙星、格帕沙星及其药学上可接受的衍生物和前药。在更优选的实施方案中,氟喹诺酮抗生素选自环丙沙星、加替沙星、左氧氟沙星、莫西沙星、氧氟沙星、巴洛沙星、格帕沙星及其药学上可接受的衍生物和前药。在最优选的实施方案中,氟喹诺酮抗生素选自环丙沙星、左氧氟沙星、莫西沙星及其药学上可接受的衍生物和前药。

[0106] 根据本发明使用的化合物可以作为原料施用,但优选以药物组合物的形式提供。化合物可以作为分开的制剂使用,或作为单一的组合制剂使用。当在同一制剂中组合时,应了解两种化合物必须是稳定的,并且与彼此和制剂的其它组分相容的。

[0107] 本发明的制剂包括适合于经口、肠胃外(包括皮下,例如通过注射或通过贮存片剂、鞘内、肌内,例如通过贮存和静脉内),以及直肠或者适合于通过吸入施用或吹入施用的形式的制剂。最适合的施用途径可能取决于患者的状况和病症。优选地,本发明的组合物配制用于经口施用。

[0108] 制剂可以方便地以单位剂型呈现,并且可以通过药学领域众所周知的任何方法进行制备,所述方法例如如“Remington:The Science and Practice of Pharmacy”,

Lippincott Williams and Wilkins,第21版,(2005)中所述的方法。合适的方法包括使活性成分与构成一种或多种赋形剂的载体结合的步骤。一般而言,制剂通过将活性成分与液体载体或精细分开的固体载体或两者均匀且紧密地结合进行制备,然后,必要时,使产品成形为所需的制剂。应了解,当两种活性成分独立施用,各自可以通过不同的手段施用。

[0109] 当用赋形剂配制时,活性成分可以以按总混合物的重量计0.1至99.5% (例如0.5至95%);方便地对于片剂和胶囊30至95%,且对于液体制剂0.01至50% (例如3至50%) 的浓度存在。

[0110] 适合于经口施用的制剂可以呈现为离散单元如胶囊、扁囊剂或片剂 (例如特别是用于儿科施用的咀嚼片),其各自含有预定量的活性成分;粉末或颗粒;在水溶液或非水溶液中的溶液或悬浮液;或水包油型液体乳剂或油包水型液体乳剂。活性成分也可以呈现为大丸剂、药糖剂或糊剂。

[0111] 片剂可以通过压缩或模制进行制备,任选地具有一种或多种赋形剂。压缩片剂可以通过在合适的机器中,压缩以自由流动形式如粉末或颗粒的活性成分进行制备,所述活性成分任选地与其它常规赋形剂混合,所述赋形剂例如粘合剂 (例如糖浆、阿拉伯胶、明胶、山梨糖醇、黄蓍胶、淀粉粘液、聚乙烯吡咯烷酮和/或羟甲基纤维素)、填料 (例如乳糖、糖、微晶纤维素、玉蜀黍淀粉、磷酸钙和/或山梨糖醇)、润滑剂 (例如硬脂酸镁、硬脂酸、滑石、聚乙二醇和/或二氧化硅)、崩解剂 (例如马铃薯淀粉、交联羧甲基纤维素钠和/或淀粉羟乙酸钠) 和润湿剂 (例如十二烷基硫酸钠)。模制片剂可以通过在适当的机器中,对粉状活性成分与惰性液体稀释剂的混合物进行模制而制备。片剂可以任选地是包被或刻痕的,并且可以配制以便提供活性成分的控制释放 (例如延迟、持续或脉冲释放,或立即释放和控制释放的组合)。

[0112] 可替代地,活性成分也可以掺入经口液体制剂例如水性或油性悬浮液、溶液、乳剂、糖浆剂或酏剂内。含有活性成分的制剂也可以呈现为在使用前由水或另一种合适的媒介物构造的干燥产品。

[0113] 此类液体制剂可以含有常规添加剂,例如助悬剂 (例如山梨糖醇糖浆、甲基纤维素、葡萄糖/糖的糖浆、明胶、羟甲基纤维素、羧甲基纤维素、硬脂酸铝凝胶和/或氢化食用脂)、乳化剂 (例如卵磷脂、脱水山梨糖醇单油酸酯和/或阿拉伯胶)、非水性媒介物 (例如食用油,如杏仁油、分馏椰子油、油酯、丙二醇和/或乙醇)、以及防腐剂 (例如对羟基苯甲酸甲酯或对羟基苯甲酸丙酯和/或山梨酸)。

[0114] 根据本发明使用的组合物可以在包或分配器装置中呈现,所述包或分配器装置可以包含含有活性成分的一个或多个单位剂型。包可以例如包含金属或塑料箔,如泡罩包。当组合物预期作为两种分开的组合物施用时,这些可以以双联包的形式呈现。

[0115] 药物组合物也可以以“患者包”的形式开给患者,所述患者包含有在一个包装,通常为泡罩包中的整个疗程。患者包具有超过传统处方 (其中药剂师将患者的药品供应从散装供应中分出来) 的优点在于:患者始终可接近传统处方中通常缺少的患者包中含有的包装插页。包装插页的包括已显示改善患者对医生指示的依从性。

[0116] 借助于单个患者包或每种组合物的患者包 (其包括指导患者正确使用本发明的包装插页) 来施用本发明的组合是本发明的期望特征。

[0117] 根据本发明的一个进一步实施方案,提供了患者包,其包含根据本发明的组合的

至少一种活性剂、以及含有关于本发明的组合使用的指导的信息插页。在本发明的另一个实施方案中,提供了双重包,其结合包含以下用于分开施用:优选具有针对临床潜伏微生物的生物活性的抗微生物剂,以及优选具有针对临床潜伏微生物的生物活性的本文公开的一种或多种化合物。

[0118] 用于治疗中的所需活性成分的量将随着待治疗的状况的性质以及患者的年龄和状况而变,并且最终将由主治医师自行决定。然而,一般而言,用于成人治疗的剂量通常在0.02至5000mg/天,优选1至1500mg/天的范围内。所需的剂量可以方便地呈现为单一剂量或以适当间隔施用的分份剂量,例如每天两个、三个或更多个亚剂量。

[0119] 关于齐多夫定施用的合适剂量和制剂在Retrovir®经口溶液或胶囊的产品标签中进行描述,其可以在<http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/12444/SPC/Retrovir+250mg+Capsules/>处找到。

[0120] 关于氟喹诺酮抗生素施用的合适剂量和制剂在例如环丙沙星片剂或输注溶液、左氧氟沙星片剂或输注溶液、莫西沙星片剂或输注溶液、或者氧氟沙星片剂或输注溶液的产品标签中进行描述。此类标签对于技术人员而言可以容易地找到,包括通过在<https://www.medicines.org.uk/emc/browse-ingredients#>处搜索氟喹诺酮抗生素。

[0121] 因此,这一信息对于本领域的技术人员是容易获得且理解的。

[0122] 生物学测试

[0123] 可以用于确定活性成分的生物(例如杀菌或抗微生物)活性的测试程序包括本领域技术人员已知的用于确定以下的那些测试程序:

[0124] (a) 针对临床潜伏细菌的杀菌活性;和

[0125] (b) 针对对数期细菌的抗微生物活性。

[0126] 关于上文(a),用于确定针对临床潜伏细菌的活性的方法包括在本领域技术人员已知的条件下(例如Nature Reviews, Drug Discovery 1,895-910 (2002)中描述的条件,所述参考文献的公开内容在此引入作为参考),确定测试化合物的最小静止杀灭浓度(“MSC”)或最小休眠杀灭浓度(“MDC”)。

[0127] 例如,WO2000028074描述了筛选化合物以确定其杀死临床潜伏微生物的能力的合适方法。典型的方法可以包括下述步骤。

[0128] (1) 使细菌培养物生长到静止期;

[0129] (2) 用一种或多种抗微生物剂以足以杀死生长中的细菌的浓度和/或时间处理静止期培养物,从而选择表型抗性亚群;

[0130] (3) 使表型抗性亚群的样品与一种或多种测试化合物或药剂一起温育;和

[0131] (4) 评价针对表型抗性亚群的任何抗微生物效应。

[0132] 根据这种方法,表型抗性亚群可以看作临床潜伏细菌的代表,所述临床潜伏细菌在体内保持代谢活性,并且可以导致疾病的复发或发作。

[0133] 关于上文(b),用于确定针对对数期细菌的活性的方法包括在标准条件下(即本领域技术人员已知的条件,如WO 2005014585中所述的条件,所述文件的公开内容在此引入作为参考),确定测试化合物的最小抑菌浓度(“MIC”)或最小杀菌浓度(“MBC”)。此类方法的具体实例在下文进行描述。

[0134] 实施例

[0135] 实施例1:齐多夫定(AZT)和环丙沙星的体外协同效应

[0136] 实施例1中使用的棋盘法遵循Antimicrob Chemo (2013) 68,374-384中详述的方案。齐多夫定和环丙沙星从商购可得的来源获得。使用的细菌是BAA2469 NDM-1大肠杆菌、BAA2470 NDM-1肺炎克雷伯氏菌、BAA2471 NDM-1大肠杆菌、BAA2472 NDM-1肺炎克雷伯氏菌和NCTC13443 NDM-1肺炎克雷伯氏菌。所有菌株都从商业来源获得,并且细菌的对数期生长使用本领域已知的方法进行。

[0137] 如下通过计算每个组合的分级抑菌浓度指数(FICI)来检查本发明的组合的效应:

[0138] $(\text{组合中测试的药物A的MIC}) / (\text{单独测试的药物A的MIC}) + (\text{组合中测试的药物B的MIC}) / (\text{单独测试的药物B的MIC})$ 。

[0139] 如果 $FICI \leq 0.5$,则组合的相互作用定义为显示协同作用,如果 $FICI > 0.5$ 但 < 4.0 ,则定义为无相互作用,并且如果 $FICI > 4.0$,则定义为拮抗作用。

[0140] BAA2469 NDM-1大肠杆菌

[0141] mg/L

[0142]	环丙沙星	64	32	16	8	4	2	1	0.5	0.3	0.1	0.1	0
		0.05	0.17	0.45	0.49	0.49	0.51	0.51	0.50	0.51	0.51	0.54	0.59
		0.04	0.19	0.48	0.52	0.57	0.54	0.54	0.55	0.54	0.55	0.52	0.49
		0.04	0.26	0.48	0.53	0.56	0.54	0.56	0.55	0.56	0.58	0.55	0.50
	环丙沙星	64	32	16	8	4	2	1	0.5	0.3	0.1	0.1	0
	AZT	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5

[0143]		0.04	0.04	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.20	0.32
		0.04	0.04	0.05	0.06	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.25	0.34
		0.04	0.05	0.06	0.05	0.05	0.06	0.05	0.06	0.06	0.06	0.30	0.36

[0144] BAA2470 NDM-1肺炎克雷伯氏菌

[0145] mg/L

[0146]	环丙沙星	64	32	16	8	4	2	1	0.5	0.3	0.1	0.1	0
		0.04	0.04	0.04	0.05	0.15	0.52	0.60	0.58	0.60	0.62	0.61	0.67
		0.04	0.04	0.04	0.05	0.13	0.44	0.55	0.53	0.56	0.55	0.61	0.58
		0.04	0.04	0.04	0.05	0.15	0.48	0.55	0.58	0.56	0.55	0.58	0.66
	环丙沙星	64	32	16	8	4	2	1	0.5	0.3	0.1	0.1	0
	AZT	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
		0.04	0.04	0.04	0.04	0.05	0.05	0.05	0.08	0.08	0.08	0.08	0.30
		0.04	0.04	0.04	0.04	0.05	0.05	0.05	0.08	0.08	0.08	0.18	0.29
		0.04	0.04	0.04	0.05	0.05	0.05	0.05	0.08	0.08	0.09	0.11	0.12

[0147] BAA2471 NDM-1大肠杆菌

[0148] mg/L

[0149]	环丙沙星	64	32	16	8	4	2	1	0.5	0.3	0.1	0.1	0
		0.37	0.43	0.45	0.51	0.50	0.51	0.50	0.52	0.52	0.53	0.58	0.71

	0.35	0.40	0.43	0.47	0.49	0.45	0.46	0.52	0.51	0.47	0.45	0.57
	0.43	0.24	0.18	0.24	0.49	0.52	0.58	0.55	0.58	0.58	0.62	0.63
环丙沙星	64	32	16	8	4	2	1	0.5	0.3	0.1	0.1	0
AZT	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
	0.05	0.05	0.30	0.30	0.28	0.28	0.23	0.24	0.24	0.24	0.23	0.35
	0.05	0.05	0.26	0.27	0.25	0.23	0.22	0.22	0.24	0.22	0.22	0.34
	0.05	0.07	0.20	0.28	0.24	0.10	0.25	0.22	0.24	0.23	0.22	0.34

[0150] BAA2472 NDM-1肺炎克雷伯氏菌

[0151] mg/L

环丙沙星	64	32	16	8	4	2	1	0.5	0.3	0.1	0.1	0
	0.05	0.16	0.46	0.49	0.50	0.53	0.50	0.49	0.51	0.48	0.50	0.61
	0.05	0.13	0.38	0.42	0.48	0.44	0.44	0.43	0.41	0.42	0.40	0.48
	0.05	0.24	0.54	0.54	0.53	0.53	0.53	0.52	0.53	0.52	0.56	0.57
环丙沙星	64	32	16	8	4	2	1	0.5	0.3	0.1	0.1	0

[0152]

AZT	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
	0.04	0.04	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.07	0.16	0.19	0.25
	0.04	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.06	0.08	0.12	0.13
	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.07	0.12	0.15	0.27

[0153]

[0154] NCTC13443 NDM-1肺炎克雷伯氏菌

[0155] mg/L

[0156]

环丙沙星	64	32	16	8	4	2	1	0.5	0.3	0.1	0.1	0
	0.05	0.31	0.40	0.46	0.46	0.47	0.46	0.46	0.48	0.48	0.55	0.62
	0.05	0.29	0.43	0.47	0.48	0.46	0.48	0.50	0.49	0.47	0.47	0.52
	0.05	0.33	0.48	0.51	0.56	0.51	0.52	0.52	0.54	0.53	0.46	0.49
环丙沙星	64	32	16	8	4	2	1	0.5	0.3	0.1	0.1	0
AZT	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.15	0.15	0.09	0.24	0.11	0.32	0.43
	0.04	0.04	0.05	0.05	0.05	0.08	0.10	0.19	0.28	0.36	0.33	0.41
	0.04	0.05	0.05	0.05	0.05	0.09	0.09	0.10	0.13	0.34	0.39	0.38

[0157] 表1. 与AZT组合的环丙沙星MIC的减少

	MIC		MIC 减少倍数
	环丙沙星	环丙沙星 + AZT	
BAA2469	64	0.125	512
BAA2470	8	1	8
BAA2471	>64	32	>4
BAA2472	64	0.25	256
NCTC13443	64	4	16

[0158]

[0159] ≥ 4 倍的 MIC 减少指示协同效应。对于环丙沙星+AZT, 对于所有测试的菌株都观察到协同效应, 例如对于菌株 BAA2469 NDM-1, 针对该菌株的环丙沙星 MIC 为 64 mg/L, 但与 0.5 mg/L AZT 组合, 它的 MIC 减少到 0.125, 显示 512 倍的减少。

[0160] 实施例 2: 与左氧氟沙星组合的齐多夫定的体外协同效应

[0161] 方法和细菌菌株与实施例 1 相同。齐多夫定和左氧氟沙星从商购可得的来源获得。以与实施例 1 相同的方式, 通过计算每种药物单独和组合的 MIC 来检查本发明的组合的效应。

[0162] BAA2469 NDM-1 大肠杆菌

[0163] mg/L

[0164]	左氧氟沙星	64	32	16	8	4	2	1	0.5	0.3	0.1	0.1	0
		0.04	0.04	0.04	0.04	0.47	0.49	0.51	0.50	0.50	0.53	0.54	0.58
		0.04	0.04	0.04	0.05	0.44	0.49	0.52	0.51	0.52	0.53	0.55	0.53
		0.04	0.04	0.04	0.05	0.47	0.57	0.59	0.61	0.58	0.53	0.52	0.58
	左氧氟沙星	64	32	16	8	4	2	1	0.5	0.3	0.1	0.1	0
	AZT	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
		0.04	0.04	0.04	0.04	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.21	0.21	0.37
		0.04	0.04	0.04	0.04	0.05	0.06	0.05	0.05	0.05	0.35	0.29	0.35
		0.04	0.04	0.04	0.04	0.05	0.06	0.05	0.06	0.05	0.35	0.34	0.38

[0165] BAA2470 NDM-1 肺炎克雷伯氏菌

[0166] mg/L

[0167]	左氧氟沙星	64	32	16	8	4	2	1	0.5	0.3	0.1	0.1	0
		0.06	0.06	0.08	0.07	0.11	0.40	0.47	0.53	0.54	0.52	0.60	0.73
		0.06	0.06	0.06	0.07	0.12	0.40	0.50	0.55	0.56	0.55	0.54	0.64
		0.06	0.05	0.06	0.07	0.12	0.41	0.53	0.56	0.54	0.55	0.55	0.64
	左氧氟沙星	64	32	16	8	4	2	1	0.5	0.3	0.1	0.1	0
	AZT	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
		0.05	0.04	0.04	0.05	0.05	0.05	0.05	0.25	0.10	0.11	0.10	0.18
		0.05	0.04	0.04	0.05	0.05	0.05	0.05	0.12	0.18	0.15	0.10	0.11
		0.05	0.05	0.04	0.05	0.05	0.05	0.05	0.10	0.22	0.10	0.11	0.29

[0168] BAA2471 NDM-1 大肠杆菌

[0169] mg/L

[0170]	左氧氟沙星	64	32	16	8	4	2	1	0.5	0.3	0.1	0.1	0
		0.07	0.09	0.34	0.44	0.44	0.46	0.45	0.45	0.46	0.45	0.49	0.52
		0.06	0.08	0.28	0.38	0.43	0.40	0.41	0.41	0.41	0.42	0.43	0.46
		0.06	0.10	0.29	0.42	0.51	0.46	0.47	0.45	0.46	0.46	0.42	0.47

[0171]

左氧氟沙星	64	32	16	8	4	2	1	0.5	0.3	0.1	0.1	0
AZT	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
	0.04	0.04	0.06	0.06	0.06	0.08	0.08	0.08	0.19	0.21	0.29	0.29
	0.05	0.04	0.06	0.06	0.06	0.08	0.08	0.08	0.10	0.21	0.21	0.29
	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.08	0.14	0.08	0.25	0.27	0.30	0.27

[0172] BAA2472 NDM-1肺炎克雷伯氏菌

[0173] mg/L

[0174]

左氧氟沙星	64	32	16	8	4	2	1	0.5	0.3	0.1	0.1	0
	0.04	0.09	0.27	0.38	0.37	0.39	0.39	0.39	0.39	0.39	0.41	0.43
	0.04	0.04	0.19	0.30	0.35	0.32	0.32	0.33	0.33	0.34	0.34	0.40
	0.04	0.04	0.18	0.32	0.34	0.34	0.36	0.35	0.36	0.37	0.34	0.39
左氧氟沙星	64	32	16	8	4	2	1	0.5	0.3	0.1	0.1	0
AZT	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
	0.04	0.04	0.04	0.04	0.08	0.05	0.06	0.07	0.12	0.12	0.13	0.27
	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.05	0.06	0.07	0.10	0.13	0.10	0.30
	0.04	0.04	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.07	0.12	0.09	0.14	0.28

[0175] NCTC13443 NDM-1肺炎克雷伯氏菌

[0176] mg/L

[0177]

左氧氟沙星	128	64	32	16	8	4	2	1	0.5	0.3	0.1	0
1	0.04	0.04	0.04	0.15	0.42	0.43	0.44	0.45	0.44	0.44	0.48	0.65
2	0.04	0.04	0.04	0.15	0.35	0.37	0.38	0.40	0.41	0.40	0.39	0.47
3	0.04	0.04	0.04	0.16	0.44	0.42	0.43	0.49	0.43	0.44	0.41	0.48
左氧氟沙星	128	64	32	16	8	4	2	1	0.5	0.3	0.1	0
AZT	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
1	0.04	0.04	0.04	0.04	0.05	0.06	0.06	0.16	0.17	0.20	0.35	0.36
2	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.06	0.06	0.10	0.10	0.20	0.34	0.42
3	0.04	0.04	0.04	0.04	0.05	0.06	0.06	0.14	0.13	0.32	0.32	0.39

[0178] 表2. 与AZT组合的左氧氟沙星MIC的减少

	MIC		
	左氧氟沙星	左氧氟沙星 + AZT	MIC 减少倍数
[0179] BAA2469	8	0.25	32
BAA2470	8	1	8
BAA2471	32	4	8
[0180] BAA2472	32	1	32
NCTC13443	32	2	16

[0181] 对于左氧氟沙星+AZT,对于所有测试的菌株都观察到协同效应,例如对于菌株 BAA2469 NDM-1,针对该菌株的左氧氟沙星MIC高达8mg/L,与0.5mg/L AZT组合,它的MIC减少到0.25,显示了32倍的减少。

[0182] 实施例3:与莫西沙星组合的齐多夫定的体外协同效应

[0183] 方法和细菌菌株与实施例1相同。齐多夫定和莫西沙星从商购可得的来源获得。以与实施例1相同的方式,通过计算每种药物单独和组合的MIC来检查本发明的组合的效应。

[0184] BAA2469 NDM-1大肠杆菌

[0185] mg/L

[0186]

莫西沙星	128	64	32	16	8	4	2	1	0.5	0.3	0.1	0
	0.04	0.04	0.04	0.04	0.12	0.53	0.53	0.53	0.55	0.54	0.53	0.63
	0.04	0.04	0.04	0.04	0.11	0.54	0.58	0.59	0.58	0.58	0.55	0.54
	0.04	0.04	0.04	0.04	0.18	0.53	0.57	0.62	0.57	0.57	0.61	0.52
莫西沙星	128	64	32	16	8	4	2	1	0.5	0.3	0.1	0
AZT	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.05	0.05	0.05	0.17	0.17	0.31	0.38
	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.05	0.05	0.05	0.17	0.17	0.35	0.37
	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.05	0.05	0.06	0.14	0.18	0.39	0.39

[0187] BAA2470 NDM-1肺炎克雷伯氏菌

[0188] mg/L

[0189]

莫西沙星	128	64	32	16	8	4	2	1	0.5	0.3	0.1	0
	0.05	0.05	0.05	0.14	0.38	0.50	0.58	0.61	0.59	0.64	0.61	0.67
	0.05	0.04	0.04	0.12	0.30	0.38	0.54	0.52	0.55	0.55	0.59	0.58
	0.05	0.04	0.04	0.14	0.38	0.50	0.58	0.61	0.59	0.64	0.61	0.67
莫西沙星	128	64	32	16	8	4	2	1	0.5	0.3	0.1	0

[0190]

AZT	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
	0.05	0.04	0.04	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.16	0.25	0.39
	0.05	0.04	0.04	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.16	0.15	0.43
	0.05	0.04	0.04	0.05	0.05	0.06	0.06	0.06	0.06	0.16	0.25	0.43

[0191] BAA2471 NDM-1大肠杆菌

[0192] mg/L

[0193]

莫西沙星	128	64	32	16	8	4	2	1	0.5	0.3	0.1	0
	0.09	0.16	0.42	0.48	0.46	0.47	0.47	0.47	0.47	0.46	0.48	0.59
	0.09	0.14	0.35	0.43	0.44	0.42	0.43	0.46	0.45	0.43	0.42	0.48
	0.09	0.14	0.39	0.48	0.54	0.49	0.50	0.50	0.50	0.47	0.42	0.45
莫西沙星	128	64	32	16	8	4	2	1	0.5	0.3	0.1	0
AZT	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
	0.05	0.05	0.05	0.05	0.06	0.06	0.08	0.09	0.09	0.18	0.18	0.28
	0.05	0.05	0.06	0.06	0.06	0.06	0.08	0.11	0.20	0.21	0.22	0.26
	0.05	0.05	0.05	0.06	0.06	0.06	0.08	0.08	0.08	0.24	0.24	0.31

[0194] BAA2472 NDM-1肺炎克雷伯氏菌

[0195] mg/L

[0196]	莫西沙星	128	64	32	16	8	4	2	1	0.5	0.3	0.1	0
		0.05	0.33	0.33	0.44	0.43	0.46	0.46	0.46	0.47	0.46	0.51	0.68
		0.04	0.29	0.30	0.42	0.43	0.40	0.41	0.43	0.42	0.40	0.39	0.48
		0.04	0.29	0.20	0.51	0.51	0.52	0.52	0.52	0.51	0.51	0.56	0.65
	莫西沙星	128	64	32	16	8	4	2	1	0.5	0.3	0.1	0
	AZT	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
		0.04	0.04	0.04	0.04	0.06	0.05	0.05	0.06	0.07	0.08	0.09	0.18
		0.04	0.04	0.04	0.04	0.05	0.06	0.06	0.06	0.08	0.08	0.14	0.14
		0.04	0.04	0.04	0.05	0.05	0.05	0.06	0.06	0.10	0.08	0.13	0.10

[0197] NCTC13443 NDM-1肺炎克雷伯氏菌

[0198] mg/L

[0199]	莫西沙星	128	64	32	16	8	4	2	1	0.5	0.3	0.1	0
		0.04	0.29	0.20	0.51	0.51	0.52	0.52	0.52	0.51	0.51	0.56	0.65
		0.04	0.19	0.25	0.43	0.48	0.46	0.46	0.49	0.49	0.46	0.44	0.53
		0.04	0.25	0.33	0.44	0.43	0.46	0.46	0.46	0.47	0.46	0.51	0.68

[0200]	莫西沙星	128	64	32	16	8	4	2	1	0.5	0.3	0.1	0
	AZT	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
		0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.25	0.29	0.20	0.25	0.30	0.29	0.31
		0.04	0.04	0.05	0.06	0.06	0.09	0.14	0.24	0.28	0.29	0.33	0.38
		0.05	0.05	0.05	0.05	0.06	0.07	0.10	0.15	0.16	0.23	0.25	0.31

[0201] 表3. 与AZT组合的莫西沙星MIC的减少

		MIC		
		莫西沙星	莫西沙星 + AZT	MIC 减少倍数
[0202]	BAA2469	16	1	16
	BAA2470	32	0.5	64
	BAA2471	128	4	32
	BAA2472	128	1	128
	NCTC13443	128	8	16

[0203] 对于莫西沙星+AZT,可见针对所有测试的菌株的协同效应,显示了莫西沙星的MIC减少为16至128倍。

[0204] 实施例4:关于与左氧氟沙星组合的齐多夫定(AZT)的进一步研究

[0205] 进行了关于AZT-左氧氟沙星组合针对碳青霉烯抗性和ESBL-表型的大肠杆菌和肺炎克雷伯氏菌的进一步研究,以确定组合显示出协同作用的能力。根据Clinical Microbiology Procedures Handbook (Leber AL,编辑2016.Clinical Microbiology Procedures Handbook,第4版ASM Press,Washington,D.C.)描述的方法,使用临床和实验

室标准协会 (Clinical and Laboratory Standards Institute) (CLSI.2018.M07Ed11.Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically;批准标准:第11版.Clinical and Laboratory Standards Institute,Wayne,PA.;CLSI.2019.M100Ed29.Performance standards for antimicrobial susceptibility testing:第29版补充信息.Clinical and Laboratory Standards Institute,Wayne,PA.) 公布的MIC测试参考方法,针对一组限定的左氧氟沙星抗性的大肠杆菌和肺炎克雷伯氏菌分离株完成了协同作用测试。

[0206] 如果分离株对下述抗微生物剂中的至少一种有抗性,则它被分类为碳青霉烯抗性的 (CRE):多尼培南、亚胺培南或美罗培南。如果下述抗微生物剂中的至少一种的MIC值大于 2 mg/L,则分离株被分类为显示出ESBL表型:氨曲南、头孢他啶或头孢曲松。左氧氟沙星抗性的肠杆菌科分离株定义为展示 ≥ 2 mg/L的左氧氟沙星MIC值的任何分离株。

[0207] 根据CLSI指南,使用微量肉汤稀释法测试分离株的抗微生物敏感性。测试介质为阳离子调整的Mueller-Hinton肉汤。

[0208] 齐多夫定和左氧氟沙星从商业来源获得。

[0209] 结果

[0210] 棋盘分析的结果按分离株和抗微生物剂概括于下表中:

物种	有关表型	Min Σ FIC	Max Σ FIC	范畴	图
EC	ESBL	0.25	2.00	协同作用	图1
EC	CRE	0.28	0.63	协同作用	图2
KPN	ESBL,Levo-I	0.38	0.63	协同作用	图3
KPN	CRE	0.31	1.06	协同作用	图4
KPN	ESBL	0.38	1.02	协同作用	图5

[0212] [EC=大肠杆菌,KPN=肺炎克雷伯氏菌,CPE=碳青霉烯抗性的肠杆菌科,ESBL=超广谱 β 内酰胺酶表型,Levo-I=左氧氟沙星-中间产物]

[0213] 与先前的实施例一致,这些结果支持AZT和左氧氟沙星之间的协同作用。值得注意的是,这些结果包括以前未测试的左氧氟沙星抗性的肠杆菌科分离株。使用大肠杆菌和肺炎克雷伯氏菌分离株以及展示ESBL或CRE表型的分离株,观察到AZT-左氧氟沙星组合的协同作用。

A	阳性 对照	AZT >64/64	32	16	8	4	2	1	0.5	0.25	0.12	≤0.06
B	左氧氟沙星 >128/128											
C	64											
D	32											2.00
E	16										1.00	
F	8						0.56	0.53	0.52	0.51		
G	4					0.38						
H	≤2					0.25						

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12

图 1

A	阳性对照	AZT >64/64	32	16	8	4	2	1	0.5	0.25	0.12	≤0.06
B	左氧氟沙星 >128/128											
C	64											
D	32									0.63	0.56	0.53
E	16								0.50			
F	8							0.63				
G	4							0.56				
H	≤2								0.28			

1

2

3

4

5

6

7

8

9

10

11

12

图 2

A	阳性对照	AZT >64/64	32	16	8	4	2	1	0.5	0.25	0.12	≤0.06
B	左氧氟沙星 >8/8											
C	4											
D	2											
E	1											
F	0.5								0.56	0.53	0.52	0.51
G	0.25						0.50	0.38				
H	≤0.12					0.63						

图 3

A	阳性对照	AZT >64/64	32	16	8	4	2	1	0.5	0.25	0.12	≤0.06
B	左氧氟沙星 >128/128											
C	64											
D	32									1.06	1.03	1.02
E	16								0.63			
F	8							0.50	0.38			
G	4						0.63					
H	≤2							0.31				

图 4

A	阳性对照	AZT >64/64	32	16	8	4	2	1	0.5	0.25	0.12	≤0.06
B	左氧氟沙星 >128/128											
C	64											
D	32							1.02	1.01	1.00	1.00	1.00
E	16						0.56	0.53				
F	8			0.50	0.38							
G	4		0.63									
H	≤2		0.56									

图 5