



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 108289878 B

(45) 授权公告日 2021.08.17

(21) 申请号 201680063117.1

(22) 申请日 2016.10.20

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 108289878 A

(43) 申请公布日 2018.07.17

(30) 优先权数据
1518969.9 2015.10.27 GB

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2018.04.27

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/GB2016/053277 2016.10.20

(87) PCT国际申请的公布数据
W02017/072488 EN 2017.05.04

(73) 专利权人 赫尔普百治疗有限公司
地址 英国伦敦

(72) 发明人 A.考茨 胡彦民

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

代理人 童春媛 黄念

(51) Int.Cl.
A61K 31/351(2006.01)
A61K 31/736(2006.01)
A61P 31/00(2006.01)
A61K 31/4745(2006.01)
A61K 31/7036(2006.01)

(56) 对比文件
WO 2012017216 A1,2012.02.09
WO 2012017215 A1,2012.02.09
Yanmin Hu.Enhancement by novel anti-methicillin-resistant Staphylococcus aureus compound HT61 of the activity of neomycin, gentamicin, mupirocin and chlorhexidine: in vitro and in vivo studies.《Journal of Antimicrobial Chemotherapy》.2013,第68卷(第2期),374-384.

审查员 孙迎琪

权利要求书2页 说明书24页 附图2页

(54) 发明名称

三重组合

(57) 摘要

本发明提供包含4-甲基-8-苯氧基-1-(2-苯基乙基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉或其药学上可接受的衍生物、莫匹罗星或其药学上可接受的衍生物和新霉素或其药学上可接受的衍生物的组合物。这种三重组合特别有用于治疗或/或预防微生物感染。

1. 一种组合物,该组合物包含4-甲基-8-苯氧基-1-(2-苯基乙基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉或其药学上可接受的盐、莫匹罗星或其药学上可接受的盐和新霉素或其药学上可接受的盐。

2. 根据权利要求1所述的组合物,其中4-甲基-8-苯氧基-1-(2-苯基乙基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉或其药学上可接受的盐的浓度为总组合物的0.01至2重量%。

3. 根据权利要求1或权利要求2所述的组合物,其中莫匹罗星或其药学上可接受的盐的浓度为总组合物的0.2至2重量%。

4. 根据权利要求1或权利要求2所述的组合物,其中新霉素或其药学上可接受的盐的浓度为总组合物的0.05至1重量%。

5. 根据权利要求1或权利要求2所述的组合物,其用于预防和/或治疗微生物感染。

6. 根据权利要求5所述的组合物,其用于杀死与微生物感染有关的繁殖、非繁殖或临床潜伏的微生物。

7. 4-甲基-8-苯氧基-1-(2-苯基乙基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉或其药学上可接受的盐与莫匹罗星或其药学上可接受的盐和新霉素或其药学上可接受的盐组合用于制备药物的用途,所述药物用于预防和/或治疗微生物感染;其中所述感染由葡萄球菌引起。

8. 根据权利要求7所述的用途,其中所述药物用于杀死与所述感染有关的繁殖、非繁殖和/或临床潜伏的微生物。

9. 根据权利要求7所述的用途,其中4-甲基-8-苯氧基-1-(2-苯基乙基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉或其药学上可接受的盐的浓度为总组合的0.01至2重量%。

10. 根据权利要求7-9中任一项所述的用途,其中莫匹罗星或其药学上可接受的盐的浓度为总组合的0.2至2重量%。

11. 根据权利要求7-9中任一项所述的用途,其中新霉素或其药学上可接受的盐的浓度为总组合的0.05至1重量%。

12. 根据权利要求11所述的用途,其中所述感染由金黄色葡萄球菌引起。

13. 根据权利要求7-9中任一项所述的用途,其中所述微生物感染包括脓肿,骨骼和关节感染,支气管炎,蜂窝组织炎,胆管炎,胆囊炎,膀胱炎,龋齿,上呼吸道疾病,积脓,心内膜炎,子宫内膜炎,会厌炎,丹毒,类丹毒,眼部感染,疖,胃肠感染,生殖器感染,烧伤感染,口区感染,与假体相关联的感染,乳腺炎,乳突炎,神经系统感染,足分支菌病,眼炎,耳炎,胰腺炎,甲沟炎,腹膜炎,蜂窝织炎,品他病,胸膜腔积液,肺炎,术后伤口感染,术后气性坏疽,前列腺炎,肺气肿,肾盂肾炎,里特氏病,脓毒性感染,败血病,鼻窦炎,皮肤感染,全身感染,扁桃体炎,中毒性休克综合征,尿道炎,伤口感染,擦烂。

14. 根据权利要求7-9中任一项所述的用途,其中所述微生物感染包括腹内脓肿,肝脓肿,细菌性结膜炎,细菌性角膜炎,细菌性阴道病,输卵管炎,睾丸炎,附睾炎,脓毒性关节炎,急性或慢性支气管炎,弥漫性泛细支气管炎,胃肠炎,红癣,寻常痤疮,龈炎,脑膜炎,骨髓炎,非特异性尿道炎,盆腔腹膜炎,腹膜炎伴发阑尾炎,咽炎,脓皮病。

15. 根据权利要求7-9中任一项所述的用途,其中所述微生物感染包括肠炎,牙科手术后的感染。

16. 根据权利要求7-9中任一项所述的用途,其中所述微生物感染包括假膜性结肠炎。

17. 根据权利要求7-9中任一项所述的用途,其中所述葡萄球菌是MSSA、MRSA或表皮葡萄球菌。

18. 药物组合物,其包含4-甲基-8-苯氧基-1-(2-苯基乙基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉或其药学上可接受的盐、莫匹罗星或其药学上可接受的盐和新霉素或其药学上可接受的盐,以及药学上可接受的佐剂、稀释剂或载体。

19. 根据权利要求18所述的药物组合物,其配制成用于口服、吸入或局部给予。

20. 一种产品,其包含4-甲基-8-苯氧基-1-(2-苯基乙基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉或其药学上可接受的盐和莫匹罗星或其药学上可接受的盐和新霉素或其药学上可接受的盐,作为组合制剂用于同时、分开或顺序用于治疗微生物感染。

三重组合

[0001] 本发明涉及用于预防和/或治疗微生物感染的抗微生物剂的组合。特别涉及4-甲基-8-苯氧基-1-(2-苯基乙基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉或其药学上可接受的衍生物与莫匹罗星和新霉素或其药学上可接受的衍生物组合的用途。

[0002] 在引进抗生素之前,患有急性微生物感染(例如肺结核或肺炎)的患者具有低存活几率。例如,肺结核的死亡率为大约50%。虽然在20世纪40年代和20世纪50年代抗微生物剂的引进迅速改变了这一情景,但细菌已通过逐渐获得对常用抗生素的抗性来响应。现在,世界各国都有抗生素抗性细菌。实际上,多于70%的在美国导致医院内获得性感染的细菌抵抗至少一种通常用于与感染对抗的主要抗微生物剂(*Nature Reviews, Drug Discovery* 1, 895-910 (2002))。

[0003] 解决抗性细菌日益严重的问题的一种方式是在开发新类别的抗微生物剂。然而,直至2000年引进利奈唑胺,在超过37年内未曾有新类别的抗生素销售。此外,即使新类别抗生素的开发也仅提供暂时的解决方案,并且实际上已经存在某些细菌对利奈唑胺有抗性的报告(*Lancet* 357, 1179 (2001)和*Lancet* 358, 207-208 (2001))。

[0004] 为了开发对细菌抗性问题的更长期解决方案,明显需要替代方法。一种这样的替代方法是尽可能使细菌发展对重要抗生素抗性的机会最小化。因此,可采取的策略包括限制将抗生素用于治疗非急性感染,以及控制饲喂给动物以便促进生长的抗生素。

[0005] 然而,为了更有效地处理问题,必需获得细菌对抗菌剂产生抗性的实际机制的理解。为此,首先需要考虑当前抗菌剂是如何起效来杀死细菌的。

[0006] 抗微生物剂靶向细菌代谢的必需组分。例如, β -内酰胺(例如青霉素和头孢菌素)抑制细胞壁合成,而其它药剂抑制不同范围的靶标,诸如DNA促旋酶(喹诺酮)和蛋白质合成(例如大环内酯、氨基糖苷、四环素和噁唑烷酮)。抗微生物剂有效对抗的生物体的范围根据哪些生物体重度依赖于受抑制的(一个或多个)代谢步骤而变化。此外,对细菌的作用可从仅抑制生长(即,抑菌作用,如用诸如四环素的药剂所见的)变化至完全杀死(即,杀菌作用,如例如用青霉素所见的)。

[0007] 细菌已在地球上生长了超过三十亿年,并且在那段时间需要响应于数量巨大的环境压力。因此,细菌已发展出似乎无穷尽种类的机制,通过这些机制细菌可响应于抗菌剂对它们施加的代谢压力或许不足为奇。实际上,细菌可产生抗性的机制包括使药物失活、修饰作用位点、修改细胞壁渗透性、过度产生靶标酶和绕过受抑制步骤的多样策略。尽管如此,已观察到,取决于诸如以下的因素,对具体药剂抗性出现的速率广泛变化:药剂的作用机制、药剂的杀菌模式是时间还是浓度依赖性的、对抗细菌群体的效力以及可利用血清浓度的量值和持续期。

[0008] 已提出(*Science* 264, 388-393 (1994))靶向单一酶的药剂(例如利福平)最易于发展抗性。此外,最适度以下水平的抗微生物剂与细菌接触越长,越可能出现抗性。

[0009] 此外,现在已知许多微生物感染包括表型上对抗微生物剂有抗性的细菌亚群(*J. Antimicrob. Chemother.* 4, 395-404 (1988); *J. Med. Microbiol.* 38, 197-202 (1993); *J. Bacteriol.* 182, 1794-1801 (2000); *ibid.* 182, 6358-6365 (2000);

ibid. 183, 6746-6751 (2001); *FEMS Microbiol. Lett.* 202, 59-65 (2001); 和 *Trends in Microbiology* 13, 34-40 (2005)。似乎存在几种类型的这样的表型抗性细菌,包括持留菌(persisters)、静止期细菌、以及在生物膜深处的那些。然而,这些类型的每一种的特征在于其在相同条件下相比于对数期细菌的低生长速率。营养饥饿和高细胞密度也是此类细菌的常见特性。

[0010] 虽然在其缓慢生长状态对抗微生物剂有抗性,但表型抗性细菌不同于基因型抗性细菌,在于当它们返回快生长状态时(例如当营养变得更容易被它们利用时)恢复它们对抗微生物剂的易感性。

[0011] 在感染中表型抗性细菌的存在导致需要包括多剂量的延长进程的抗微生物剂。这是因为有抗性的缓慢繁殖细菌提供可在条件允许时转换至快生长状态(因此有效地再引发感染)的“潜伏”生物体库。随着时间推移的多剂量通过逐渐杀光转换至“活性”形式的“潜伏”细菌来处理这一问题。

[0012] 然而,通过给予延长进程的抗微生物剂来处理“潜伏”细菌造成了其自身的问题。即,细菌延长暴露于最适度以下浓度的抗微生物剂可导致基因型抗性细菌的出现,所述细菌然后可在甚至高浓度抗微生物剂的存在下迅速繁殖。

[0013] 由于非繁殖细菌将往往存活,并且有趣的是很可能具有增强的突变成有抗性的能力,长进程的抗微生物剂比更短的进程更可能促使基因型抗性出现(*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 92, 11736-11740 (1995); *J. Bacteriol.* 179, 6688-6691 (1997); 和 *Antimicrob. Agents Chemother.* 44, 1771-1777 (2000))。

[0014] 鉴于上文,用来对抗细菌抗性问题的新方法可能是在抗微生物剂杀死“潜伏”微生物的能力的基础上选择和开发抗微生物剂。此类药剂的产生将尤其允许在微生物感染的治疗中缩短化疗方案,因此降低在微生物中出现基因型抗性的频率。

[0015] 国际专利申请公布号W02000028074描述了筛选化合物以确定它们杀死临床潜伏的微生物的能力的方法。使用这种方法,申请人已经观察到许多常规抗微生物剂,例如新霉素和莫匹罗星,其另外显示出对抗对数期(即繁殖)细菌优异的生物学活性,但对临床潜伏的微生物几乎没有或没有活性。这一观察使得必须开发可用于杀死临床潜伏的微生物的新型抗微生物剂。

[0016] 国际专利申请公布号W02007054693、W02008117079和W02008142384描述了显示出对抗临床潜伏微生物的生物活性的化合物。这样的化合物的实例包括4-甲基-8-苯氧基-1-(2-苯基乙基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉、4-(3-苄基吡咯烷-1-基)-2-甲基-6-苯氧基喹啉、N-[4-(3-苄基吡咯烷-1-基)-2-甲基喹啉-6-基]苯甲酰胺及其药学上可接受的衍生物。

[0017] 莫匹罗星是最初从荧光假单胞菌(*Pseudomonas fluorescens*)分离的抗生素。莫匹罗星通过抑制异亮氨酰转移RNA合酶而作为细菌蛋白质和RNA合成的有效抑制剂。已知莫匹罗星对多种细菌有效,包括金黄色葡萄球菌(包括耐甲氧西林菌株)和革兰氏阴性生物体(如大肠杆菌和流感嗜血杆菌)。

[0018] 莫匹罗星在欧洲以乳膏和软膏形式以商品名 **Bactroban®** 市售。**Bactroban®** 指明用于治疗皮肤感染,如脓疱病、毛囊炎和疖病。它也指明用于从鼻前孔根除金黄色葡萄球菌(金黄色葡萄球菌位于大约20%的人的鼻前孔),和使鼻脱除MRSA的定殖。从医院住院患者

鼻子中去除金黄色葡萄球菌与手术部位感染(Bode等人, N. Engl. J. Med., 362(1), 9-17, (2010))和医院感染(Perl等人, N. Engl. J. Med., 346(24), 1871-1877, (2002))发生率的降低相关。

[0019] 先前已报道莫匹罗星与某些其它抗生素组合的抗菌活性。例如, Ghiselli等人(J. Surg. Res., 99(2), 316-320, (2001))研究了莫匹罗星与阿莫西林-克拉维酸盐(clavulate)的组合作用, 其在预防血管修复移植感染的大鼠模型中完全抑制了金黄色葡萄球菌和MRSA的生长。此外, Alou等人(J. Antimicrob. Agents, 23(5), 513-516, (2004))观察到莫匹罗星和阿莫西林-克拉维酸盐的组合导致金黄色葡萄球菌的 10^6 CFU/ml接种物的 $2.5 \log_{10}$ CFU/ml的减少。

[0020] 国际专利申请公布No. W02012017215公开了包含4-甲基-8-苯氧基-1-(2-苯基乙基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉或其药学上可接受的衍生物和另一种选自 β -内酰胺抗微生物剂、莫匹罗星和氯己定或其药学上可接受的衍生物的抗微生物剂的组合。

[0021] 新霉素在欧洲与氯己定组合以鼻乳膏形式以商品名Naseptin®市售。Naseptin®指明用于根除葡萄球菌的鼻感染和鼻携带。新霉素在欧洲也可以商品名Nivemycin®以片剂形式商购。Nivemycin®包括新霉素, 为其硫酸盐形式, 且指明用于肠的手术前灭菌。它也被指明适用于治疗即将发生的肝昏迷, 包括门静脉系统性脑病。

[0022] 国际专利申请公布No. W02012017216公开了包含4-甲基-8-苯氧基-1-(2-苯基乙基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉或其药学上可接受的衍生物和氨基糖苷抗微生物剂(例如新霉素)或其药学上可接受的衍生物的组合。

[0023] 本发明基于以下意外的发现, 即某些抗微生物剂特别是莫匹罗星和新霉素或其药学上可接受的衍生物的抗微生物活性在当这些药剂作为与化合物4-甲基-8-苯氧基-1-(2-苯基乙基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉或其药学上可接受的衍生物的三重组合给药时, 得到显著改善。

[0024] 本发明进一步基于以下的发现, 即采用低浓度的化合物4-甲基-8-苯氧基-1-(2-苯基乙基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉或其药学上可接受的衍生物观察到抗微生物活性的这种改善。

[0025] 此外, 这种活性剂的三重组合令人惊讶地显示出对抗对数期(即繁殖)和静止期(即非繁殖)微生物表现出协同抗微生物活性, 即大于各药剂在所述剂量水平下的预期的加和作用。本发明组合的令人惊讶的生物学活性提供了缩短化疗方案的机会, 并可能导致与使用这种组合相关的微生物抗性的出现。

[0026] 在抗微生物药物语境下的协同作用以多种方式测定, 符合“协同作用是大于加和作用的作用”的普遍接受的观点。评估协同作用是否被观察到的方式之一是使用“棋盘(chekerboard)”技术。这是公认的方法, 可以导致生成称为分级抑制浓度指数(FICI)的值。Orhan等人 J. Clin. Microbiol. 2005, 43(1):140在跨接第140-141页的段落中描述了棋盘方法和分析, 并且解释了FICI值是每种组分单独的和每种组分在混合物中的MIC(最低抑制浓度)水平之和的比率。当 $\Sigma FICI < 0.5$ 时, 该组合被认为是协同的, 当 $\Sigma FICI > 0.5$ 到 < 2 时, 该组合被认为是中性的, 而当 $\Sigma FICI > 2$ 时, 该组合被认为是拮抗的。

[0027] 另一个用于确定是否存在协同作用的公认测试是使用时间杀死方法, 其中当评估随时间推移对细菌对数或静止生长的作用时, 将药物组合的动态作用与单独的每种药物

进行比较。同样,可能的结果是协同、加和或拮抗作用。

[0028] 因此,在一个实施方案中,本发明提供了4-甲基-8-苯氧基-1-(2-苯基乙基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉或其药学上可接受的衍生物,与莫匹罗星和新霉素或其药学上可接受的衍生物组合。

[0029] 在另一个实施方案中,本发明提供了包含4-甲基-8-苯氧基-1-(2-苯基乙基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉或其药学上可接受的衍生物、莫匹罗星或其药学上可接受的衍生物和新霉素或其药学上可接受的衍生物的组合。

[0030] 在另一个实施方案中,本发明提供了4-甲基-8-苯氧基-1-(2-苯基乙基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉或其药学上可接受的衍生物与莫匹罗星或其药学上可接受的衍生物和新霉素或其药学上可接受的衍生物组合用于制备药物的用途,所述药物用于预防和/或治疗微生物感染;特别是用于杀死与这种感染有关的繁殖、非繁殖和/或临床潜伏的微生物。

[0031] 本发明进一步提供了预防或治疗微生物感染,特别是杀死与这种感染有关的繁殖、非繁殖和/或临床潜伏的微生物的方法,该方法包括将4-甲基-8-苯氧基-1-(2-苯基乙基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉或其药学上可接受的衍生物与莫匹罗星或其药学上可接受的衍生物和新霉素或其药学上可接受的衍生物组合给予哺乳动物,包括人。

[0032] 在另一个实施方案中,本发明提供了4-甲基-8-苯氧基-1-(2-苯基乙基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉或其药学上可接受的衍生物与莫匹罗星或其药学上可接受的衍生物和新霉素或其药学上可接受的衍生物组合用于预防和/或治疗微生物感染的用途;特别是用于杀死与这种感染有关的繁殖、非繁殖和/或临床潜伏的微生物的用途。

[0033] 如本文所用,术语“组合”和“与.....组合”是指分开和顺序给予4-甲基-8-苯氧基-1-(2-苯基乙基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉或其药学上可接受的衍生物、和莫匹罗星或其药学上可接受的衍生物、和新霉素或其药学上可接受的衍生物。当所述药剂顺序给予时,4-甲基-8-苯氧基-1-(2-苯基乙基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉或其药学上可接受的衍生物、或莫匹罗星或其药学上可接受的衍生物、或新霉素或其药学上可接受的衍生物可以首先给予。当同时给予时,所述药剂可以在相同或不同的药物组合物中给予。辅助疗法,即其中一种或两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] 根据本发明的另一个实施方案,提供了包含4-甲基-8-苯氧基-1-(2-苯基乙基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉或其药学上可接受的衍生物和莫匹罗星或其药学上可接受的衍生物和新霉素或其药学上可接受的衍生物的产品,作为组合制剂用于同时、分开或顺序用于预防和/或治疗微生物感染。

[0035] 还提供了药物组合物,其包含4-甲基-8-苯氧基-1-(2-苯基乙基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉或其药学上可接受的衍生物、莫匹罗星或其药学上可接受的衍生物和新霉素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。这种组合物可用于预防和/或治疗微生物感染,特别是用于杀死与微生物感染有关的繁殖、非繁殖和/或临床潜伏的微生物。

[0036] 本发明的组合可用于预防和/或治疗微生物感染。特别是它们可用于杀死与微生物感染有关的繁殖、非繁殖和/或临床潜伏的微生物。因此,本文提及的治疗微生物感染包

括杀死与这种感染有关的繁殖、非繁殖和/或临床潜伏的微生物。

[0037] 如本文中所使用的,“杀死”意指由代谢活性的缺乏评定的生存能力的丧失。

[0038] 如本文中所使用的,“临床潜伏的微生物”意指有代谢活性但具有低于感染性疾病表达阈的生长速率的微生物。感染性疾病表达阈指的是生长速率阈,低于所述阈则感染性疾病的症状在宿主中不存在。

[0039] 临床潜伏的微生物的代谢活性可通过本领域技术人员已知的数种方法来测定;例如,通过测量微生物中的mRNA水平或通过测定其尿苷摄取速率。在这方面,当与在对数生长条件下(体外或体内)的微生物相比时,临床潜伏的微生物具有降低但仍显著水平的:

[0040] (I) mRNA (例如0.0001%至50%,诸如1%至30%、5%至25%或10%至20%的水平mRNA); 和/或

[0041] (II) 尿苷(例如 ^{3}H 尿苷)摄取(例如0.0005%至50%,诸如1%至40%、15%至35%或20%至30%的水平 ^{3}H 尿苷摄取)。

[0042] 临床潜伏的微生物典型地具有多种可鉴别的特性。例如,它们可为能生存的但不可培养的;即,它们通常不能通过标准培养技术来检测,但可通过诸如肉汤稀释计数、显微术或者诸如聚合酶链式反应的分子技术的技术来检测和定量。另外,临床潜伏的微生物是表型耐受的,并且因而对常规抗微生物剂的生物抑制(biostatic)作用敏感(在对数期)(即,常规抗微生物剂对其的最低抑制浓度(MIC)大致上不变的微生物);但具有对药物诱发性杀死大幅降低的易感性(例如,利用任何给定的常规抗微生物剂,最低杀微生物浓度(例如最低杀细菌浓度,MBC)与MIC之比为10或更大的微生物)。

[0043] 如本文中所使用的,术语“微生物”意指真菌和细菌。本文中对“微生物的”、“抗微生物的”和“抗微生物地”的提及应被相应地解释。例如,术语“微生物的”意指真菌的或细菌的,并且“微生物感染”意指任何真菌或细菌感染。

[0044] 如本文中所使用的,术语“细菌”(和其衍生词,诸如“微生物感染”)包括但不限于对以下类别和种型的生物体(或因生物体所致的感染)的提及:

[0045] 革兰氏阳性球菌,诸如葡萄球菌(例如金黄色葡萄球菌(*Staph. aureus*),表皮葡萄球菌(*Staph. epidermidis*),腐生性葡萄球菌(*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*),溶血性葡萄球菌(*Staph. haemolyticus*),人葡萄球菌人亚种(*Staph. hominis hominis*),人葡萄球菌新霉素败血症亚种(*Staph. h. novobioceticus*),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. pasteurii*),解糖葡萄球菌(*Staph. saccharolyticus*),施氏葡萄球菌施氏亚种(*Staph. schleiferi schleiferi*),施氏葡萄球菌凝聚亚种(*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*);

[0046] 链球菌(例如 β -溶血性化脓链球菌(诸如无乳链球菌(*Strept. agalactiae*),狗链球菌(*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*)、马链球菌兽瘟亚种 (*Strept. equi zooepidemicus*)、海豚链球菌 (*Strept. iniae*)、豕链球菌 (*Strept. porcinus*) 和酿脓链球菌 (*Strept. pyogenes*)，微需氧化脓性链球菌 (“米勒”链球菌，诸如咽颊炎链球菌 (*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*))，以下三个群的口腔链球菌：“轻型链球菌”群 (α -溶血性“草绿色”链球菌，诸如轻型链球菌 (*Strept. mitis*)、口腔链球菌 (*Strept. oralis*)、血链球菌 (*Strept. sanguinis*)、峭链球菌 (*Strept. cristatus*)、格氏链球菌 (*Strept. gordonii*) 和副血链球菌 (*Strept. parasanguinis*))，“唾液链球菌”群 (非溶血性，诸如唾液链球菌 (*Strept. salivarius*) 和前庭链球菌 (*Strept. vestibularis*)) 和“变异链球菌”群 (牙齿表面链球菌，诸如仓鼠链球菌 (*Strept. criceti*)、变异链球菌 (*Strept. mutans*)、鼠链球菌 (*Strept. rattii*) 和表兄链球菌 (*Strept. sobrinus*))，少酸链球菌 (*Strept. acidominimus*)，牛链球菌 (*Strept. bovis*)，粪链球菌 (*Strept. faecalis*)，马肠链球菌 (*Strept. equinus*)，肺炎链球菌 (*Strept. pneumoniae*) 和猪链球菌 (*Strept. suis*)，或替代地分类为A、B、C、D、E、G、L、P、U或V族链球菌的链球菌)；

[0047] 革兰氏阴性球菌，诸如淋病奈瑟氏菌 (*Neisseria gonorrhoeae*)、脑膜炎奈瑟氏菌 (*Neisseria meningitidis*)、灰色奈瑟氏菌 (*Neisseria cinerea*)、长奈瑟氏球菌 (*Neisseria elongata*)、浅黄奈瑟氏菌 (*Neisseria flavescens*)、乳糖奈瑟氏球菌 (*Neisseria lactamica*)、粘液奈瑟氏球菌 (*Neisseria mucosa*)、干燥奈瑟氏菌 (*Neisseria sicca*)、微黄奈瑟氏球菌 (*Neisseria subflava*) 和编织奈瑟氏菌 (*Neisseria weaveri*)；

[0048] 芽孢杆菌科，诸如炭疽芽孢杆菌 (*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*)；

[0049] 肠杆菌科，诸如大肠杆菌，肠杆菌属 (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 (诸如弗氏柠檬酸杆菌 (*Citrob. freundii*) 和 *Citrob. divernis*)，哈夫尼菌属 (例如蜂房哈夫尼菌 (*Hafnia alvei*))，欧文氏菌属 (例如桃色欧文氏菌 (*Erwinia persicinus*))，摩氏摩根氏菌 (*Morganella morganii*)，沙门氏菌属 (肠沙门氏菌 (*Salmonella enterica*) 和伤寒沙门氏菌 (*Salmonella typhi*))，志贺氏菌属 (例如痢疾志贺氏菌 (*Shigella dysenteriae*)、弗氏志贺氏菌 (*Shigella flexneri*)、鲍氏志贺氏菌 (*Shigella boydii*) 和索氏志贺氏菌 (*Shigella sonnei*))，克雷伯氏菌属 (例如肺炎克雷伯氏菌 (*Klebs. pneumoniae*)、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*) (肉芽肿鞘杆菌 (*Calymmatobacterium granulomatis*)) 和鼻硬结克雷伯氏菌 (*Klebs. rhinoscleromatis*))，变形杆菌属 (例如奇异变形杆菌 (*Pr. mirabilis*)、雷特格氏变形杆菌 (*Pr. rettgeri*) 和普通变形杆菌 (*Pr. vulgaris*))，普罗威登斯菌属 (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 (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 (例如小肠结肠炎耶尔森氏菌 (*Yersinia enterocolitica*)、鼠疫耶尔森氏菌 (*Yersinia pestis*) 和假结核耶尔森氏菌 (*Yersinia pseudotuberculosis*));

[0050] 肠球菌 (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*)、屎肠球菌 (*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*)、类鸟肠球菌 (*Enterococcus pseudoavium*)、棉子糖肠球菌 (*Enterococcus raffinosus*) 和孤立肠球菌 (*Enterococcus solitarius*));

[0051] 螺杆菌属 (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*));

[0052] 不动杆菌属 (例如鲍曼不动杆菌 (*A. baumannii*)、乙酸钙不动杆菌 (*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*)、鲁氏不动杆菌 (*A. lwoffii*) 和抗辐射不动杆菌 (*A. radioresistens*));

[0053] 假单胞菌属 (例如铜绿假单胞菌 (*Ps. aeruginosa*)、嗜麦芽假单胞菌 (*Ps. maltophilia*) (嗜麦芽糖寡养单胞菌 (*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*)、穿孔假单胞菌 (*Ps. pertucinogena*)、类产碱假单胞菌 (*Ps. pseudocaligenes*)、恶臭假单胞菌 (*Ps. putida*) 和施氏假单胞菌 (*Ps. stutzeri*));

[0054] 脆弱拟杆菌 (*Bacteroides fragilis*);

[0055] 消化球菌属 (例如黑色消化球菌 (*Peptococcus niger*));

[0056] 消化链球菌属;

[0057] 梭状芽孢杆菌属 (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*)、梭状梭菌 (*C. clostridioforme*)、匙形梭菌 (*C. cochlearium*)、耳蜗形梭菌 (*C. coccleatum*)、诱诈梭菌 (*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*)、吡啶梭菌 (*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*)、诺氏梭菌 (*C. novyi*)、乳清酸梭菌 (*C. oroticum*)、副腐化梭菌 (*C. paraputrificum*)、毛状梭菌 (*C. piliforme*)、腐化梭菌 (*C. putrefaciens*)、多枝

梭菌 (*C. ramosum*)、败毒梭菌 (*C. septicum*)、索氏梭菌 (*C. sordellii*)、楔形梭菌 (*C. sphenoides*)、产芽孢梭菌 (*C. sporogenes*)、近端梭菌 (*C. subterminale*)、共生梭菌 (*C. symbiosum*) 和第三梭菌 (*C. tertium*));

[0058] 支原体 (例如肺炎支原体 (*M. pneumoniae*)、人支原体 (*M. hominis*)、生殖道支原体 (*M. genitalium*) 和解脲支原体 (*M. urealyticum*));

[0059] 分枝杆菌 (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 (*Mycobacterium chelonae*)、脓肿分枝杆菌 (*Mycobacterium abscessus*)、麻风分枝杆菌 (*Mycobacterium leprae*)、耻垢分枝杆菌 (*Mycobacterium smegmatis*)、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*)、波希米亚分枝杆菌 (*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*)、楚布分枝杆菌 (*Mycobacterium chubuense*)、汇合分枝杆菌 (*Mycobacterium confluentis*)、出众分枝杆菌 (*Mycobacterium conspicuum*)、库克氏分枝杆菌 (*Mycobacterium cookii*)、浅黄分枝杆菌 (*Mycobacterium flavescens*)、嘎地分枝杆菌 (*Mycobacterium gadium*)、胃分枝杆菌 (*Mycobacterium gastris*)、日内瓦分枝杆菌 (*Mycobacterium genavense*)、戈登分枝杆菌 (*Mycobacterium gordonae*)、古地分枝杆菌 (*Mycobacterium goodii*)、嗜血分枝杆菌 (*Mycobacterium haemophilum*)、黑森分枝杆菌 (*Mycobacterium hassiacum*)、胞内分枝杆菌 (*Mycobacterium intracellulare*)、中庸分枝杆菌 (*Mycobacterium interjectum*)、海德堡分枝杆菌 (*Mycobacterium heidelbergense*)、慢生黄分枝杆菌 (*Mycobacterium lentiflavum*)、玛尔摩分枝杆菌 (*Mycobacterium malmoense*)、微小分枝杆菌 (*Mycobacterium microgenicum*)、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*)、不产色分枝杆菌 (*Mycobacterium nonchromogenicum*)、外来分枝杆菌 (*Mycobacterium peregrinum*)、草分枝杆菌 (*Mycobacterium phlei*)、瘰疬分枝杆菌 (*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*)、土地分枝杆菌 (*Mycobacterium terrae*)、抗热分枝杆菌 (*Mycobacterium thermoresistibile*)、三重分枝杆菌 (*Mycobacterium triplex*)、次要分枝杆菌 (*Mycobacterium triviale*)、托斯卡纳分枝杆菌 (*Mycobacterium tusciae*)、溃疡分枝杆菌 (*Mycobacterium ulcerans*)、母牛分枝杆菌 (*Mycobacterium vaccae*)、沃氏分枝杆菌 (*Mycobacterium wolinskyi*) 和蟾蜍分枝杆菌 (*Mycobacterium xenopi*));

[0060] 嗜血杆菌属 (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*));

[0061] 放线杆菌属 (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*) 和脲放线杆菌 (*Actinobacillus ureae*);

[0062] 放线菌属 (例如衣氏放线菌 (*Actinomyces israelii*));

[0063] 布鲁氏菌属 (例如流产布鲁氏菌 (*Brucella abortus*)、狗布鲁氏菌 (*Brucella canis*)、马尔他布鲁氏菌 (*Brucella melitensis*) 和猪布鲁氏菌 (*Brucella suis*));

[0064] 弯曲杆菌属 (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*));

[0065] 单核细胞增生李斯特氏菌 (*Listeria monocytogenes*);

[0066] 弧菌属 (例如霍乱弧菌 (*Vibrio cholerae*) 和副溶血弧菌 (*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*)、麦氏弧菌 (*Vibrio metschnikovii*)、最小弧菌 (*Vibrio mimicus*) 和创伤弧菌 (*Vibrio vulnificus*));

[0067] 猪红斑丹毒丝菌 (*Erysipelothrix rhusiopathiae*);

[0068] 棒杆菌科 (例如白喉棒杆菌 (*Corynebacterium diphtheriae*)、杰氏棒杆菌 (*Corynebacterium jeikeium*) 和解脲棒杆菌 (*Corynebacterium urealyticum*));

[0069] 螺旋体科, 诸如包柔氏螺旋体属 (例如回归热包柔氏螺旋体 (*Borrelia recurrentis*)、伯氏包柔氏螺旋体 (*Borrelia burgdorferi*)、阿氏包柔氏螺旋体 (*Borrelia afzelii*)、安德森包柔氏螺旋体 (*Borrelia andersonii*)、比赛蒂包柔氏螺旋体 (*Borrelia bissetii*)、嘎氏包柔氏螺旋体 (*Borrelia garinii*)、日本包柔氏螺旋体 (*Borrelia japonica*)、卢西塔尼亚包柔氏螺旋体 (*Borrelia lusitaniae*)、坦尼基包柔氏螺旋体 (*Borrelia tanukii*)、土德包柔氏螺旋体 (*Borrelia turdi*)、瓦莱西亚包柔氏螺旋体 (*Borrelia valaisiana*)、高加索包柔氏螺旋体 (*Borrelia caucasica*)、麝鼠包柔氏螺旋体 (*Borrelia crocidurae*)、达氏包柔氏螺旋体 (*Borrelia duttonii*)、格氏包柔氏螺旋体 (*Borrelia graingeri*)、赫姆斯氏包柔氏螺旋体 (*Borrelia hermsii*)、西班牙包柔氏螺旋体 (*Borrelia hispanica*)、拉氏包柔氏螺旋体 (*Borrelia latyschewii*)、马氏包柔氏螺旋体 (*Borrelia mazzottii*)、扁虱包柔氏螺旋体 (*Borrelia parkeri*)、波斯包柔氏螺旋体 (*Borrelia persica*)、特里裨包柔氏螺旋体 (*Borrelia turicatae*) 和委内瑞拉包柔氏螺旋体 (*Borrelia venezuelensis*)) 和密螺旋体属 (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*)、苍白密螺旋体纤细亚种 (*Treponema pallidum* ssp. *pertenue*) 和斑点病密螺旋体 (*Treponema carateum*));

[0070] 巴斯德菌属 (例如产气巴斯德菌 (*Pasteurella aerogenes*)、贝氏巴斯德菌 (*Pasteurella bettyae*)、犬巴斯德菌 (*Pasteurella canis*)、达可马巴斯德菌 (*Pasteurella dagmatis*)、鸡巴斯德菌 (*Pasteurella gallinarum*)、溶血巴斯德菌 (*Pasteurella haemolytica*)、多杀巴斯德菌多杀亚种 (*Pasteurella multocida multocida*)、多杀巴斯德菌鸡杀亚种 (*Pasteurella multocida gallicida*)、多杀巴斯德菌

败血亚种 (*Pasteurella multocida septica*)、侵肺巴斯德菌 (*Pasteurella pneumotropica*) 和口巴斯德菌 (*Pasteurella stomatis*));

[0071] 博德特氏菌属 (例如支气管败血性博德特氏菌 (*Bordetella bronchiseptica*)、欣茨博德特氏菌 (*Bordetella hinzii*)、霍氏博德特氏菌 (*Bordetella holmesii*)、副百日咳博德特氏菌 (*Bordetella parapertussis*)、百日咳博德特氏菌 (*Bordetella pertussis*) 和创口博德特氏菌 (*Bordetella trematum*));

[0072] 诺卡氏菌科, 诸如诺卡氏菌属 (例如星形诺卡氏菌 (*Nocardia asteroides*) 和巴西诺卡氏菌 (*Nocardia brasiliensis*));

[0073] 立克次氏体 (例如立氏立克次氏体 (*Rickettsii*) 或伯氏考克斯氏体 (*Coxiella burnetii*));

[0074] 军团菌属 (例如茴芹军团菌 (*Legionella anisa*)、伯明翰军团菌 (*Legionella birminghamensis*)、博氏军团菌 (*Legionella bozemanii*)、辛辛那提军团菌 (*Legionella cincinnatiensis*)、杜氏军团菌 (*Legionella dumoffii*)、费勒氏军团菌 (*Legionella feeleyi*)、戈氏军团菌 (*Legionella gormanii*)、哈开里军团菌 (*Legionella hackeliae*)、以色列军团菌 (*Legionella israelensis*)、约旦军团菌 (*Legionella jordanis*)、兰斯格军团菌 (*Legionella lansigensis*)、长滩军团菌 (*Legionella longbeachae*)、马氏军团菌 (*Legionella maceachernii*)、麦氏军团菌 (*Legionella micdadei*)、橡树岭军团菌 (*Legionella oakridgensis*)、嗜肺军团菌 (*Legionella pneumophila*)、圣海伦军团菌 (*Legionella sainthelensi*)、图克逊军团菌 (*Legionella tucsonensis*) 和沃兹沃思氏军团菌 (*Legionella wadsworthii*));

[0075] 卡他摩拉克氏菌 (*Moraxella catarrhalis*);

[0076] 卡晏环孢子虫 (*Cyclospora cayetanensis*);

[0077] 溶组织内变形虫 (*Entamoeba histolytica*);

[0078] 兰伯贾第虫 (*Giardia lamblia*);

[0079] 阴道毛滴虫 (*Trichomonas vaginalis*);

[0080] 鼠弓形体 (*Toxoplasma gondii*);

[0081] 嗜麦芽糖寡养单胞菌 (*Stenotrophomonas maltophilia*);

[0082] 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*);

[0083] 土拉热弗朗西斯氏菌 (*Francisella tularensis*);

[0084] 加德纳氏菌属 (例如阴道加德纳氏菌 (*Gardnerella vaginalis*) 和动弯加德纳氏菌 (*Gardnerella mobiluncus*));

[0085] 念珠状链杆菌 (*Streptobacillus moniliformis*);

[0086] 黄杆菌科, 诸如二氧化碳嗜纤维菌属 (例如狗咬二氧化碳嗜纤维菌 (*Capnocytophaga canimorsus*)、犬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*));

[0087] 巴尔通氏体属(杆菌状巴尔通氏体(*Bartonella bacilliformis*)、克氏巴尔通氏体(*Bartonella clarridgeiae*)、伊丽莎白巴尔通氏体(*Bartonella elizabethae*)、汉氏巴尔通氏体(*Bartonella henselae*)、五日热巴尔通氏体(*Bartonella quintana*)和文森氏巴尔通氏体阿茹朋亚种(*Bartonella vinsonii arupensis*));

[0088] 钩端螺旋体属(例如双曲钩端螺旋体(*Leptospira biflexa*)、博氏钩端螺旋体(*Leptospira borgpetersenii*)、稻田氏钩端螺旋体(*Leptospira inadai*)、问号钩端螺旋体(*Leptospira interrogans*)、克氏钩端螺旋体(*Leptospira kirschneri*)、野口氏钩端螺旋体(*Leptospira noguchii*)、圣他罗西钩端螺旋体(*Leptospira santarosai*)和韦氏钩端螺旋体(*Leptospira weilii*));

[0089] 螺菌属(例如减少螺菌(*Spirillum minus*));

[0090] 拟杆菌属(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*)、福赛斯拟杆菌(*Bacteroides forsythus*)、脆弱拟杆菌(*Bacteroides fragilis*)、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 tectum*)、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*));

[0091] 普雷沃氏菌属(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 loescheii*)、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*)、龈炎普雷沃氏菌(*Prevotella oulora*)、谭氏普雷沃氏菌(*Prevotella tanneriae*)、真口普雷沃氏菌(*Prevotella veroralis*)和动胶普雷沃氏菌(*Prevotella zoogloformans*));

[0092] 卟啉单胞菌属(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*)、牙周卟啉单胞菌(*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*)、犬牙龈卟啉单胞菌(*Porphyromonas gingivicanis*)、利氏卟啉单胞菌(*Porphyromonas levii*)和猕猴卟啉单胞菌(*Porphyromonas macacae*));

[0093] 梭杆菌属(例如微生子梭杆菌(*F. gonidiaformans*)、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*)、坏死梭杆菌肠形亚种 (*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*)、具核亚种多态亚种 (*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*) 和变形梭杆菌 (*F. varium*))；

[0094] 衣原体 (例如沙眼衣原体 (*Chlamydia trachomatis*))；

[0095] 隐孢子虫 (例如小球隐孢子虫 (*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*))；

[0096] 嗜衣原体 (例如流产嗜衣原体 (*Chlamydophila abortus*) (鹦鹉热衣原体 (*Chlamydia psittaci*))、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))；

[0097] 明串珠菌属 (例如柠檬明串珠菌 (*Leuconostoc citreum*)、乳脂明串珠菌 (*Leuconostoc cremoris*)、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*))；

[0098] 孪生球菌属 (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*))；以及

[0099] 脲原体属 (例如微小脲原体 (*Ureaplasma parvum*) 和解脲脲原体 (*Ureaplasma urealyticum*))。

[0100] 如本文中所使用的,术语“真菌”(和其衍生词,诸如“真菌感染”)包括但不限于对以下类别和种型的生物体(或因生物体所致的感染)的提及：

[0101] 犁头霉属 (*Absidia*) (例如伞枝犁头霉 (*Absidia corymbifera*))；

[0102] 阿杰罗菌属 (*Ajellomyces*) (例如荚膜阿耶罗菌 (*Ajellomyces capsulatus*) 和皮炎组织胞浆菌 (*Ajellomyces dermatitidis*))；

[0103] 子囊菌属 (*Arthroderma*) (例如苯黑末节皮真菌 (*Arthroderma benhamiae*)、粉节皮菌 (*Arthroderma fulvum*)、石膏样节皮菌 (*Arthroderma gypseum*)、内弯节皮菌 (*Arthroderma incurvatum*)、太田节皮菌 (*Arthroderma otae*) 和万博节皮菌 (*Arthroderma vanbreuseghemii*))；

[0104] 曲霉属 (*Aspergillus*) (例如黄曲霉 (*Aspergillus flavus*)、烟曲霉 (*Aspergillus fumigatus*) 和黑曲霉 (*Aspergillus niger*))；

[0105] 子囊酵母菌属 (*Blastomyces*) (例如皮炎芽生菌 (*Blastomyces dermatitidis*))；

[0106] 念珠菌属 (*Candida*) (例如白念珠菌 (*Candida albicans*)、光滑念珠菌 (*Candida glabrata*)、吉利蒙念珠菌 (*Candida guilliermondii*)、克鲁斯氏念珠菌 (*Candida krusei*)、近平滑念珠菌 (*Candida parapsilosis*)、热带念珠菌 (*Candida tropicalis*) 和皱落假丝酵母 (*Candida pelliculosa*))；

[0107] 卡氏菌属 (*Cladophialophora*) (例如卡氏枝孢瓶霉 (*Cladophialophora*

carrionii));

[0108] 球孢子菌属 (*Coccidioides*) (例如粗球孢子菌 (*Coccidioides immitis*) 和 *Coccidioides posadasii*);

[0109] 隐球菌属 (*Cryptococcus*) (例如新型隐球菌 (*Cryptococcus neoformans*));

[0110] 小克银汉霉属 (*Cunninghamella*) (例如小克银汉霉菌 (*Cunninghamella* sp.));

[0111] 表皮癣菌属 (*Epidermophyton*) (例如絮状麦皮癣菌 (*Epidermophyton floccosum*));

[0112] 外瓶霉属 (*Exophiala*) (例如皮炎外瓶霉 (*Exophiala dermatitidis*));

[0113] 线黑粉菌属 (*Filobasidiella*) (例如新型线黑粉菌 (*Filobasidiella neoformans*));

[0114] 产色芽生菌属 (*Fonsecaea*) (例如裴氏着色霉 (*Fonsecaea pedrosoi*));

[0115] 镰刀霉属 (*Fusarium*) (例如腐皮镰刀菌 (*Fusarium solani*));

[0116] 地丝菌属 (*Geotrichum*) (例如念珠地丝菌 (*Geotrichum candidum*));

[0117] 组织浆菌属 (*Histoplasma*) (例如荚膜组织胞浆菌 (*Histoplasma capsulatum*));

[0118] 外瓶霉属 (*Hortaea*) (例如威尼克外瓶霉 (*Hortaea werneckii*));

[0119] 伊萨酵母属 (*Issatschenkia*) (例如东方伊萨酵母 (*Issatschenkia orientalis*));

[0120] 马杜拉分支菌属 (*Madurella*) (例如灰马杜拉分支菌 (*Madurella grisae*));

[0121] 马拉色菌属 (*Malassezia*) (例如糠秕马拉色菌 (*Malassezia furfur*)、球形马拉色菌 (*Malassezia globosa*)、钝形马拉色菌 (*Malassezia obtuse*)、厚皮鳞斑霉 (*Malassezia pachydermatis*)、限制性马拉色菌 (*Malassezia restricta*)、斯洛菲马拉色菌 (*Malassezia slooffiae*) 和合轴马拉色菌 (*Malassezia sympodialis*));

[0122] 小孢子菌属 (*Microsporum*) (例如大小孢子菌 (*Microsporum canis*)、黄褐色小孢子菌 (*Microsporum fulvum*) 和石膏样小孢子菌 (*Microsporum gypseum*));

[0123] 小孢子虫 (*Microsporidia*);

[0124] 毛霉菌属 (*Mucor*) (例如卷枝毛霉 (*Mucor circinelloides*));

[0125] 丛赤壳属 (*Nectria*) (例如茄病镰刀菌 (*Nectria haematococca*));

[0126] 拟青霉属 (*Paecilomyces*) (例如多变拟青霉 (*Paecilomyces variotii*));

[0127] 副球孢子菌属 (*Paracoccidioides*) (例如巴西副球孢子菌 (*Paracoccidioides brasiliensis*));

[0128] 青霉菌属 (*Penicillium*) (例如马尔尼菲青霉 (*Penicillium marneffeii*));

[0129] 毕赤酵母属 (*Pichia*) (例如异常毕赤酵母 (*Pichia anomala*) 和季也蒙毕赤酵母 (*Pichia guilliermondii*));

[0130] 肺囊虫 (*Pneumocystis*) (例如杰氏肺囊虫 (*Pneumocystis jiroveci*) (肺炎肺囊虫 (*Pneumocystis carinii*)));

[0131] 假阿利什菌属 (*Pseudallescheria*) (例如波氏假性阿利什霉 (*Pseudallescheria boydii*));

[0132] 根霉属 (*Rhizopus*) (例如稻根霉菌 (*Rhizopus oryzae*));

[0133] 红酵母属 (*Rhodotorula*) (例如深红酵母 (*Rhodotorula rubra*));

[0134] 足放线病菌属 (*Scedosporium*) (例如尖端赛多孢子菌 (*Scedosporium apiospermum*));

[0135] 裂褶菌属 (*Schizophyllum*) (例如群集裂褶菌 (*Schizophyllum commune*));

[0136] 孢子丝菌属 (*Sporothrix*) (例如申克孢子丝菌 (*Sporothrix schenckii*));

[0137] 毛癣菌属 (*Trichophyton*) (例如须毛癣菌 (*Trichophyton mentagrophytes*)、红色毛癣菌 (*Trichophyton rubrum*)、疣状毛癣菌 (*Trichophyton verrucosum*) 和紫色毛癣菌 (*Trichophyton violaceum*)); 和

[0138] 毛孢子菌属 (*Trichosporon*) (例如阿萨丝孢酵母 (*Trichosporon asahii*)、皮状丝孢酵母菌 (*Trichosporon cutaneum*)、墨汁丝孢酵母 (*Trichosporon inkin*) 和粘状毛孢子菌 (*Trichosporon mucoides*))。

[0139] 可以使用本发明的组合治疗的特定细菌包括:

[0140] 葡萄球菌,如金黄色葡萄球菌(对甲氧西林敏感的(即MSSA)或对甲氧西林耐受的(即MRSA))和表皮葡萄球菌;

[0141] 链球菌,如无乳链球菌和酿脓链球菌;

[0142] 芽孢杆菌科,如炭疽芽孢杆菌;

[0143] 肠杆菌科,如大肠杆菌,克雷伯氏菌属(如肺炎克雷伯氏菌和产酸克雷伯氏菌)和变形杆菌属(如奇异变形杆菌、雷特格氏变形杆菌和普通变形杆菌);

[0144] 流感嗜血杆菌;

[0145] 肠球菌,如粪肠球菌和屎肠球菌;和

[0146] 分枝杆菌,如结核分枝杆菌。

[0147] 优选地,细菌是金黄色葡萄球菌;MSSA或MRSA。

[0148] 可以使用本发明的组合治疗的特定真菌包括烟曲霉、白念珠菌、新型隐球菌、荚膜组织胞浆菌和杰氏肺囊虫。

[0149] 可使用本发明的组合预防和/或治疗与任何细菌或真菌生物体(例如以上提及的那些)有关的感染;特别是,它们可用于杀死与这种感染有关的繁殖、非繁殖和/或临床潜伏的微生物。

[0150] 可使用本发明的组合预防和/或治疗的具体病状包括结核病(例如肺结核,非肺结核(诸如淋巴腺结核、泌尿生殖器结核、骨骼和关节结核、结核性脑膜炎)和粟粒性结核),炭疽,脓肿,寻常痤疮,放线菌病,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,肉毒中毒,布路里溃疡,骨骼和关节感染,支气管炎(急性或慢性),布鲁氏菌病,烧伤创面,猫抓热,蜂窝组织炎,软性下疳,胆管炎,胆囊炎,皮白喉,囊性纤维化,膀胱炎,弥漫性泛细支气管炎,白喉,龋齿,上呼吸道疾病,湿疹,积脓,心内膜炎,子宫内膜炎,肠热,肠炎,附睾炎,会厌炎,丹毒(erysipelis),丹毒(erysipelas),类丹毒,红癣,眼部感染,疖,加德纳菌性阴道炎,胃肠感染(胃肠炎),生殖器感染,龈炎,淋病,腹股沟肉芽肿,哈佛希尔热,烧伤感染,牙科手术后的感染,口区感染,与假体相关联的感染,腹内脓肿,军团病,麻风病,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,足分支菌病,诺卡氏菌病(例如足分支菌病),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,腹膜炎伴发阑尾炎,咽炎,蜂窝织炎,品他病,鼠疫,胸膜腔积液,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,肺气肿,肾盂肾炎,脓皮病(例如脓疱病),Q热,鼠咬热,网状细胞增多,蓖麻毒蛋白中毒,里特氏病,沙门氏菌病,输卵管炎,脓毒性关节炎,脓毒性感染,败血病,窦炎,皮肤感染(例如皮肤肉芽肿、脓疱病、毛囊炎和疖病),梅毒,全身感染,扁桃体炎,中毒性休克综合征,沙眼,土拉菌病,伤寒,斑疹伤寒(例如流行性斑疹伤寒、鼠斑疹伤寒、丛林斑疹伤寒和斑疹热),尿道炎,伤口感染,雅司病,曲霉病,念珠菌病(例如口咽念珠菌病,阴道念珠菌病或龟头炎),隐球菌病,黄癣,组织胞浆菌病,擦烂,毛霉菌病,癣(例如体癣、头癣、股癣、脚癣和甲癣),甲真菌病,花斑糠疹,癣菌病和孢子丝菌病;或者感染有MSSA、MRSA、表皮葡萄球菌、无乳链球菌、酿脓链球菌、大肠杆菌、肺炎克雷伯氏菌、产酸克雷伯氏菌、奇异变形杆菌、雷特格氏变形杆菌、普通变形杆菌、流感嗜血杆菌、粪肠球菌和尿肠球菌。

[0151] 本文中“治疗”的提及扩展至预防以及已确立疾病或症状的治疗。

[0152] 应该理解的是,在本发明的一个方面中,一种或多种另外的抗微生物化合物也可以与本发明的上述组合一起给予。

[0153] 如本文所用,术语“药学上可接受的衍生物”是指:

[0154] (a) 药学上可接受的盐;和/或

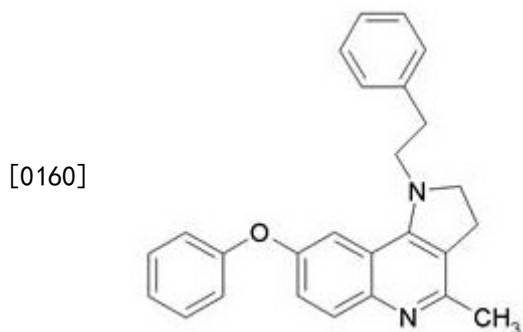
[0155] (b) 溶剂合物(包括水合物)。

[0156] 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、癸酸盐、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、葡糖醛酸盐、谷氨酸盐、乙醇酸盐、 α -羟基丁酸盐、乳酸盐、酒石酸盐、苯基乙酸盐、扁桃酸盐、苯基丙酸盐、苯基乙酸盐、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、羟基乙磺酸盐、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、焦磷酸盐或硝酸盐等。

[0157] 莫匹罗星的优选盐是其钙盐,即莫匹罗星钙。

[0158] 新霉素的优选盐是其硫酸盐,即硫酸新霉素。

[0159] 为避免疑义,本文提及4-甲基-8-苯氧基-1-(2-苯基乙基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉是指具有以下化学结构的化合物:



[0161] 4-甲基-8-苯氧基-1-(2-苯基乙基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉或其药学上可接受的衍生物可通过本领域已知的方法制备,例如通过按照国际专利申请公布号W02007054693和W02008056151中公开的方法制备。4-甲基-8-苯氧基-1-(2-苯基乙基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉的优选药学上可接受的衍生物包括其盐酸盐和甲磺酸盐。

[0162] 莫匹罗星和莫匹罗星钙是可商购的,例如可购自Sigma Aldrich Limited。莫匹罗星也以商标名称Bactroban®而知名,其可以以软膏或乳膏的形式获得,特别是作为鼻软膏获得。

[0163] 新霉素和硫酸新霉素是可商购的,例如可购自Sigma Aldrich Limited。新霉素也以商标名称Nivemycin®以片剂形式而知名。当与氯己定二盐酸盐组合时,该组合以商标名称Naseptin®以鼻乳膏形式而知名。

[0164] 本发明的化合物可以同时或顺序给予。当顺序给予时,4-甲基-8-苯氧基-1-(2-苯基乙基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉或其药学上可接受的衍生物、或莫匹罗星或其药学上可接受的衍生物、或新霉素或其药学上可接受的衍生物可以首先给予。当同时给予时,该组合可以在相同或不同的药物组合物中给予。

[0165] 本发明的化合物可作为原料来给予,但活性成分优选以药物组合物的形式来提供。

[0166] 活性成分可作为分开的制剂或作为单一的组合制剂来使用。当组合于同一制剂中时,将理解化合物必须是稳定的并且相互之间和与制剂的其它组分之间是相容的。

[0167] 本发明的制剂包括适合于口服、胃肠外(包括皮下(例如通过注射或通过贮库片剂)、皮内、鞘内、肌肉内(例如通过贮库)、以及静脉内)、直肠和局部(包括皮肤、口腔和舌下)的那些,或呈适合于通过吸入或吹入给予来给予的形式。给予的最合适途径可取决于患者的病状和病症。

[0168] 优选地,本发明的组合物配制用于口服、局部或吸入给予。

[0169] 制剂可便利地以单位剂型提供,并且可通过药学领域众所周知的任何方法来制备,例如如“*Remington: The Science and Practice of Pharmacy*”,Lippincott Williams和Wilkins,第21版,(2005)中所描述的。合适的方法包括使活性成分与构成一种或更多种赋形剂的载体结合起来的步骤。通常,通过使活性成分与液体载体或细碎的固体载体或二者均匀和密切地结合起来、然后在需要时将产物成形为所需制剂来制备制剂。将理解,当独立给予两种活性成分时,各自可通过不同的方式来给予。

[0170] 当用赋形剂配制时,活性成分可以总混合物的0.1重量%至99.5重量%(诸如0.5重量%至95重量%)的浓度存在;便利地对于片剂和胶囊为30重量%至95重量%,并且对于液体制剂为0.01重量%至50重量%。

[0171] 莫匹罗星或其药学上可接受的衍生物合适浓度为总组合的约0.2至2重量%。例如总组合的0.2、0.25、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.75、0.8、0.9、1、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9或2重量%,优选约2重量%。

[0172] 新霉素或其药学上可接受的衍生物合适浓度为总组合的约0.05至1重量%,例如0.05、0.06、0.07、0.08、0.09、0.1、0.2、0.25、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.75、0.8、0.9或1重量%,优选约0.05至0.5重量%,例如约0.5重量%。

[0173] 令人惊讶的是,已经发现,即使使用低浓度的4-甲基-8-苯氧基-1-(2-苯基乙基)-

2,3-二氢-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉或其药学上可接受的衍生物,该三重组合也具有协同抗微生物活性。还令人惊讶地发现,具有低浓度的莫匹罗星或其药学上可接受的衍生物和/或新霉素或其药学上可接受的衍生物的重组合是有效的。

[0174] 4-甲基-8-苯氧基-1-(2-苯基乙基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉或其药学上可接受的衍生物的合适浓度为总组合的约0.01至约2重量%,优选0.1至约1重量%,例如0.1、0.2、0.25、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.75、0.8、0.9或1重量%。优选总组合的约1重量%。

[0175] 适合于口服给予的制剂可作为离散单位诸如胶囊、扁囊剂或片剂(例如特别是用于儿科给予的咀嚼片),各单位含有预定量的活性成分;作为散剂或颗粒;作为于水性液体或非水性液体中的溶液或悬浮液;或作为水包油液体乳剂或油包水液体乳剂来提供。活性成分还可作为大丸剂、药糖剂或糊剂来提供。

[0176] 片剂可通过压缩或模制来制得,任选地具有一种或更多种赋形剂。压缩片剂可通过在合适的机器中压缩呈诸如粉末或颗粒的自由流动形式、任选地与其它常规赋形剂混合的活性成分来制备,所述赋形剂诸如粘合剂(例如糖浆、阿拉伯胶、明胶、山梨醇、黄耆胶、淀粉粘胶、聚乙烯吡咯烷酮和/或羟甲基纤维素)、填充剂(例如乳糖、糖、微晶纤维素、玉米淀粉、磷酸钙和/或山梨醇)、润滑剂(例如硬脂酸镁、硬脂酸、滑石、聚乙二醇和/或硅石)、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(例如月桂基硫酸钠)。模制片剂可通过在合适的机器中模制粉末状活性成分与惰性液体稀释剂的混合物来制得。片剂可任选地包衣或刻痕,并且可配制成提供活性成分的受控释放(例如延迟、持续或脉冲释放,或立即释放和受控释放的组合)。

[0177] 替代地,可将活性成分引入口服液体制剂,诸如水性或油性悬浮液、溶液、乳液、糖浆或酏剂。含有活性成分的制剂还可作为干产物提供,以在使用前用水或另一种合适的媒介物构造。此类液体制剂可含有常规添加剂,诸如悬浮剂(例如山梨醇糖浆、甲基纤维素、葡萄糖/蔗糖糖浆、明胶、羟甲基纤维素、羧甲基纤维素、硬脂酸铝凝胶和/或氢化食用脂肪)、乳化剂(例如卵磷脂、山梨糖醇酐单油酸酯和/或阿拉伯胶)、非水性媒介物(例如食用油,诸如扁桃油、分馏椰子油,油性酯,丙二醇和/或乙醇)和防腐剂(例如对羟苯甲酸甲酯或丙酯和/或山梨酸)。

[0178] 局部组合物,其可用于治疗皮肤的病症或可通过指状突起接近的膜(诸如口、阴道、子宫颈、肛门和直肠的膜)的病症,包括乳膏、软膏、洗剂、喷雾剂、凝胶和无菌水性溶液或悬浮液。如此,局部组合物包括其中活性成分溶解或分散于本领域中已知的皮肤学媒介物(例如水性或非水性凝胶、软膏、油包水或水包油乳剂)中的那些。此类媒介物的成分可包含水、水性缓冲溶液、非水性溶剂(诸如乙醇、异丙醇、苄醇、2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇、丙二醇、丙二醇单月桂酸酯、四氢呋喃聚乙二醇醚(glycofurol)或甘油)、油(例如矿物油诸如液体石蜡,天然或合成三酸甘油酯诸如Miglyol™,或硅油诸如二甲聚硅氧烷)。尤其取决于制剂的性质以及制剂的预期用途和应用部位,所用的皮肤学媒介物可含有选自以下列表的一种或更多种组分:增溶剂或溶剂(例如β-环糊精,诸如羟丙基β-环糊精,或者醇或多元醇,诸如乙醇、丙二醇或甘油);增稠剂(例如羟甲基纤维素、羟丙基纤维素、羧甲基纤维素或卡波姆);胶凝剂(例如聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物);防腐剂(例如苄醇、苯扎氯铵、氯己定、氯丁醇、苯甲酸盐、山梨酸钾或EDTA或其盐);和(一种或多种)pH缓冲剂(例如磷酸二氢盐和磷酸氢盐的混合物,或柠檬酸和磷酸氢盐的混合物)。局部制剂还可配制为透皮贴剂。

[0179] 生产诸如乳膏、软膏、洗剂、喷雾剂和无菌水性溶液或悬浮液的局部药物组合物的方法是本领域众所周知的。制备局部药物组合物的合适方法描述于例如W09510999、US 6974585、W02006048747中以及任何这些参考文献中所引用的文献中。

[0180] 根据本发明的局部药物组合物可用来治疗多种皮肤或膜病症,诸如感染有任何上文所述的细菌、真菌(例如任何上文提及的葡萄球菌、链球菌、分枝杆菌或假单胞菌生物体,诸如金黄色葡萄球菌(例如耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)))的皮肤或膜的感染(例如鼻膜、腋窝、腹股沟、会阴、直肠、皮炎性皮肤、皮肤溃疡和插入医疗设备诸如静脉针、导尿管和气管造口管或饲管的部位的感染)。在本发明的一个优选实施方案中,提供了用于使鼻脱离MRSA的定殖的局部药物组合物。

[0181] 本发明的局部组合物可用于手术前外科手消毒、抗菌洗手以及进行选择性外科手术的患者的手术前和手术后的抗菌。

[0182] 可通过本发明的局部药物组合物治疗的具体细菌性病状还包括上文所公开的皮肤和膜相关的病状,以及:寻常痤疮;红斑痤疮(包括红斑毛细血管扩张性红斑痤疮、丘疹脓疱性红斑痤疮、肿块性红斑痤疮和眼部红斑痤疮);丹毒;红癣;深脓疱病;坏疽性深脓疱病;脓疱病;甲沟炎;蜂窝组织炎;毛囊炎(包括热浴盆毛囊炎);疖病;痈病;葡萄球菌性烫伤皮肤综合征;外科型猩红热;链球菌性肛周疾病;链球菌性中毒性休克综合征;凹陷性角质层分离;腋毛菌病;脓皮病;外耳道感染;绿甲综合征;螺旋体;坏死性筋膜炎;分枝杆菌性皮肤感染(诸如寻常狼疮,皮肤瘰疬,疣状结核,结核疹,结节性红斑,硬红斑,结核样麻风或瘤型麻风的皮肤表现,麻风结节性红斑,皮肤的堪萨斯分枝杆菌、玛尔摩分枝杆菌、斯氏分枝杆菌、猿分枝杆菌、戈登分枝杆菌、嗜血分枝杆菌、鸟分枝杆菌、胞内分枝杆菌、龟分枝杆菌(包括脓肿分枝杆菌)或偶发分枝杆菌感染,游泳池(或鱼缸)肉芽肿,淋巴结炎和布路里溃疡(拜恩斯代尔(Bairnsdale)溃疡、瑟尔氏(Searles')溃疡、凯克瑞福(Kakerifu)溃疡或托罗(Toro)溃疡));以及感染性湿疹,烧伤,擦伤和皮肤创伤。

[0183] 可通过本发明的局部药物组合物治疗的具体真菌病状还包括上文所公开的皮肤和膜相关的病状,以及:念珠菌病;孢子丝菌病;癣菌病(例如脚癣、股癣、头癣、甲癣或体癣);花斑癣;和具有毛癣菌属、小孢子菌属、表皮癣菌属或卵圆形糠秕孢子菌(*Pityrosporum ovale*)真菌的感染。

[0184] 根据本发明使用的组合物可在可包含一个或更多个含活性成分的单位剂型的包装或分配器装置中提供。包装可例如包括金属或塑料箔,诸如泡罩包装。在组合物旨在用于作为两种分开的组合物给予的情况下,这些可以双包的形式提供。

[0185] 还可以在单一包装、通常为泡罩包装中含有整个疗程的“患者包”,对患者开出药物组合物。患者包具有优于传统处方的优点(在传统处方中药剂师从大批供应中分配出药物的患者供应),因为患者总是可获得患者包中所含的包装插页,这通常是传统处方中缺少的。已显示,含有包装插页改进了患者对医生指示的依从性。

[0186] 通过单一患者包或各组合物的患者包给予本发明的组合,所述患者包包括引导患者正确使用本发明的包装插页,这是本发明的另一个特征。

[0187] 根据本发明的另一实施方案,提供了患者包,其包含根据本发明的组合的至少一种活性成分,即4-甲基-8-苯氧基-1-(2-苯基乙基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉或其药学上可接受的衍生物、莫匹罗星或其药学上可接受的衍生物和新霉素或其药学上可接受

的衍生物中的至少一种,以及含有关于使用本发明的组合的指示的信息插页。

[0188] 在本发明的另一个实施方案中,提供了三重包装,其关联地包含(a)4-甲基-8-苯氧基-1-(2-苯基乙基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉或其药学上可接受的衍生物、(b)莫匹罗星或其药学上可接受的衍生物、和(c)新霉素或其药学上可接受的衍生物用于分开给予。

[0189] 用于治疗中所需的活性成分的量将随受治疗病状的性质和患者的年龄和条件而变化,并且将最终由随从医生或兽医来判断。然而,一般地,用于成人治疗的剂量将通常在每天0.02 mg至5000 mg、优选每天1 mg至1500 mg的范围内。所需剂量可便利地以单次剂量提供,或提供为以适当间隔给予的单独的剂量,例如每天二、三、四或更多个亚剂量。

[0190] 生物学试验

[0191] 可用来测定活性成分的生物学(例如杀细菌或抗微生物)活性的试验程序包括本领域技术人员已知用于测定以下的那些:

[0192] (a) 对抗临床潜伏细菌的杀细菌活性;和

[0193] (b) 对抗对数期细菌的抗微生物活性。

[0194] 关于上述(a),用于测定对抗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(诸如*Nature Reviews, Drug Discovery* 1,895-910 (2002)中所描述的那些,其公开内容通过引用并入本文),测定试验化合物的最低静止期杀灭浓度("MSC")或最低休眠期杀灭浓度("MDC")。

[0195] 以举例方式,W02000028074描述了筛选化合物来确定其杀死临床潜伏微生物的能力的合适方法。典型的方法可包括以下步骤:

[0196] (1) 使细菌培养物生长至静止期;

[0197] (2) 用一种或更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,由此选择表型抗性亚群;

[0198] (3) 用一种或更多种试验化合物或药剂培养表型抗性亚群的样品;以及

[0199] (4) 评估对抗表型抗性亚群的任何抗微生物作用。

[0200] 根据这种方法,表型抗性亚群可看作在体内保持代谢活性和可导致疾病复发或发作的临床潜伏细菌的代表。

[0201] 关于上述(b),用于测定对抗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,诸如W02005014585中所描述的那些,所述文献的公开内容通过引用并入本文),测定试验化合物的最低抑制浓度(MIC)或最低杀细菌浓度(MBC)。此类方法的特定实例在下文描述。

实施例

[0202] 材料和方法

[0203] 细菌菌株和培养基

[0204] 金黄色葡萄球菌(Oxford);革兰氏阳性;参考菌株。

[0205] 使用2号营养肉汤(NB) (Oxoid, Cambridge, UK)过夜生长细菌。

[0206] 使用Iso-Sensitest肉汤(Oxoid)来评价抗微生物组合的功效。

[0207] 使用胰蛋白胨大豆琼脂(TSA) (Oxoid, Cambridge, UK)生长和定量生物体。使用

前,所有培养基均在121℃高压灭菌15分钟。

[0208] 细菌生长条件

[0209] 用血琼脂或TSA上的细菌的单菌落接种10ml营养肉汤,并在37℃下以100rpm连续摇动下培养16至24小时来制备细菌培养物。过夜培养物用于实验测试。

[0210] 对于CFU计数,使用无菌去离子水或磷酸盐缓冲盐水(PBS, Sigma Aldrich Ltd, Poole, Dorset, UK)稀释细菌悬浮液。将细菌培养物的10倍连续稀释液100μl一式三份接种在三分之一的TSA板上,并在37℃培养24-48小时。使用AcoLyte菌落计数器(Symbiosis)对板上存在的细胞数计数,并将结果表示为菌落形成单位/ml(CFU/ml)。

[0211] 抗生素

[0212] 莫匹罗星(钙盐形式)和新霉素(硫酸盐形式)购自Sigma Aldrich Ltd (Poole, Dorset, UK)。4-甲基-8-苯氧基-1-(2-苯基乙基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉(盐酸盐形式)由Helperby Therapeutics提供。

[0213] 通过分别在二甲亚砜(DMSO)或水中稀释制备每种抗生素10mg/ml的储备液。抗生素溶液储存在-20℃。

[0214] 实施例1

[0215] 评估了4-甲基-8-苯氧基-1-(2-苯基乙基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉盐酸盐(HT61 HCl)与莫匹罗星(莫匹罗星钙)和新霉素(硫酸新霉素)组合对抗猪皮肤上的金黄色葡萄球菌的抗微生物活性。

[0216] 如下面表1和表2所示制备三重组合制剂。

[0217] 表1

| 成分 | % w/w (F017) | |
|-----------|--------------|------|
| | A | B |
| 鲸蜡醇 | 7.0 | 7.0 |
| 硬脂醇 | 7.0 | 7.0 |
| 聚西托醇 1000 | 4.0 | 4.0 |
| 液体石蜡 | 16.0 | 16.0 |
| 水 | 60.0 | 60.5 |
| 莫匹罗星钙 | 2.0 | 2.0 |
| 硫酸新霉素 | 0.5 | 0.5 |
| 黄原胶 | 0.5 | 0 |
| 苜醇 | 2.0 | 2.0 |
| HT61 HCl | 1.0 | 1.0 |

[0218]

[0219] 表2

| 成分 | % w / w (F019) |
|------------------|----------------|
| 水 | 1 |
| 硫酸新霉素 | 0.5 |
| 聚氧乙烯蓖麻油甘油醚 RH 40 | 3 |
| PEG 400 | 20 |
| PEG 400 | 30 |
| PEG 3350 | 33.8 |
| 莫匹罗星 | 2 |
| 苯醇 | 2 |
| HT61 HCl | 1 |

[0221] 评价了上述制剂F017A、F017B和F019各自对抗猪皮肤上的金黄色葡萄球菌的功效。根据本领域已知的方法使金黄色葡萄球菌培养物生长过夜。然后将过夜培养物涂抹在猪皮肤上：将40 μ l培养物用于2cm³猪皮肤。然后将制剂F017A、F017B和F019各自施用于猪皮肤。

[0222] 在施用各制剂2小时和5小时后，擦拭猪皮肤，并对拭子上的细菌进行处理用于CFU计数。图1中显示了F017A、F017B和F019相对于对照实验（其中没有三重组合施用于猪皮肤）和相对于市售产品Bactroban[®] 乳膏（莫匹罗星）和Naseptin[®]（氯己定和新霉素）的结果。

[0223] F017A、F017B、F019、Bactroban[®] 乳膏和Naseptin[®] 的对数杀死值如下表3所示。

[0224] 表3

| | 对数杀死 | |
|---------------------|------|------|
| | 2 小时 | 5 小时 |
| F017A | 3.39 | 6.47 |
| F017B | 3.79 | 3.97 |
| F019 | 3.20 | 4.28 |
| Bactroban 乳膏 | 0.47 | 1.84 |
| Naseptin | 3.08 | 3.59 |

[0226] 从表3和图1中可以看出，与对照实验相比，本发明的制剂F017A、F017B和F019的每种在2小时和5小时后均显示出对抗猪皮肤上的金黄色葡萄球菌的有效的抗微生物活性。F017A在5小时后显示log CFU特别高的降低，对数杀死值为6.47。

[0227] 制剂F017A、F017B和F019各自也显示出与单独的莫匹罗星（Bactroban[®] 乳膏）相比的抗微生物活性的协同改善。Bactroban[®] 乳膏在2小时后的对数杀死值为0.47，5小时后的对数杀死值为1.84。相比之下，本发明的制剂在2小时后的值为3.20、3.39和3.79，在5小时后的值为3.97、4.28和6.47。

[0228] 图1中也可看出本发明的所有组合与Bactroban[®] 相比的以CFU/ml计的协同减少（约2.5log至4.5log范围内）。因此可以看出莫匹罗星与新霉素和HT61的组合协同改善了单独的莫匹罗星的抗微生物活性。

[0229] 此外,制剂F017A、F017B和F019各自在5小时后显示出与新霉素和氯己定的组合(Naseptin®)相比的抗微生物活性的改善。5小时后,Naseptin®具有3.59的对数杀死值,而本发明的制剂具有3.97、4.28和6.47的值。

[0230] 实施例2

[0231] 再次评估上述制剂F017A、F017B和F019的每种对抗猪皮肤上金黄色葡萄球菌的功效。根据本领域已知的方法将金黄色葡萄球菌培养物生长过夜。然后将过夜培养物涂抹在猪皮肤上:将40 μ l培养物用于2cm³猪皮肤。然后将制剂F017A、F017B和F019每一种施用于猪皮肤。

[0232] 在施用每种制剂2小时、6小时和9小时后,擦拭猪皮肤并对拭子上的细菌进行处理以便CFU计数。图2中显示了F017A、F017B和F019相对于对照实验(其中没有三重组合施用于猪皮肤)、接种物和相对于市售产品Bactroban®乳膏(莫匹罗星)、Bactroban®软膏(莫匹罗星)和Naseptin®(氯己定和新霉素)的结果。

[0233] 下面的表4中示出了实施例2的对数杀死值。接种物的对数杀死值为8。

[0234] 表4

| 制剂 | 对数杀死 | | |
|--------------|------|------|------|
| | 2h | 6h | 9h |
| F017A | 4.11 | 6.68 | 7.14 |
| F017B | 4.91 | 3.56 | 5.32 |
| F019 | 2.94 | 3.55 | 4.55 |
| Bactroban 软膏 | 0.63 | 0.88 | 1.87 |
| Bactroban 乳膏 | 0.90 | 1.12 | 0.82 |
| Naseptin | 1.63 | 4.58 | 3.42 |

[0235] 从表4和图2可见与实施例1中相同的趋势,即本发明的制剂:F017A、F017B和F019与单独的莫匹罗星相比具有协同改善的抗微生物活性。对于Bactroban®的软膏和乳膏形式二者均可见到这种协同改善作用。特别是F017A在9小时后显示的对数杀死值为7.14,相比之下,Bactroban®软膏和乳膏的该值分别为1.87和0.82。

[0236] 本发明的制剂还表现出与Naseptin®相比显著更持久的抗微生物活性。从表4中的数据 and 图2的绘图可以看出,Naseptin®在6小时后的效果较低:对数杀死值从6小时的4.58降至9小时的3.42。相反,本发明的制剂6小时后仍然有效。F017A、F017B和F019中的每种显示在6小时和9小时之间对数杀死的增加,F017A接近将猪皮肤上的金黄色葡萄球菌完全杀死。

[0237] 因此可以看出莫匹罗星与新霉素和HT61的组合具有协同和长期的抗微生物活性。

[0238] 实施例3

[0239] 再次评估4-甲基-8-苯氧基-1-(2-苯基乙基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉盐酸盐(HT61 HCl)与莫匹罗星(莫匹罗星钙)和新霉素(硫酸新霉素)的组合对抗猪皮肤上的金黄色葡萄球菌的抗微生物活性。

[0240] 如下表5中所示制备三重组合制剂。

[0241] 表5

[0243]

| 成分 | F017 A | % w /w (F022) | | | | | | |
|--------------|------------|---------------|-------------|-------------|------------|--------------|---------------|--------------|
| | | A | B | C | D | E | F | G |
| | 所有三 种药物 | 安慰 剂 | 单独的 莫匹罗星 | 单独的 HT61 | 单独的 新霉素 | 莫匹罗星+ 新霉素 | 莫匹罗星+ HT61 | 新霉素+ HT61 |
| 鲸蜡醇 | 7 | 7 | 7 | 7 | 7 | 7 | 7 | 7 |
| 硬脂醇 | 7 | 7 | 7 | 7 | 7 | 7 | 7 | 7 |
| 聚西托醇 1000 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 |
| 液体石蜡 | 16 | 16 | 16 | 16 | 16 | 16 | 16 | 16 |
| 水 | 60 | 60 | 60 | 60 | 60 | 60 | 60 | 60 |
| 莫匹罗星 钙 | 2 | 0 | 2 | 0 | 0 | 2 | 2 | 0 |
| 硫酸新霉 素 | 0.5 | 0 | 0 | 0 | 0.5 | 0.5 | 0 | 0.5 |
| 黄原胶 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 |
| 甘油 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 |
| HT61 HCl | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 |

[0244] 评估上述制剂F017A、F022A、F022B、F022C、F022D、F022E、F022F和F022G中每一种对抗猪皮肤上的金黄色葡萄球菌的功效。根据本领域已知的方法将金黄色葡萄球菌培养物生长过夜。然后将过夜培养物涂抹在猪皮肤上：将40 μ l培养物用于2cm³猪皮肤。然后将每种制剂施用于猪皮肤。

[0245] 在施用每种制剂2小时、4小时和8小时后，擦拭猪皮肤并对拭子上的细菌进行处理用于CFU计数。图3显示了每种上述制剂以及对照（其中没有三重组合施用于猪皮肤）的结果。

[0246] 对数杀死值显示在下面的表6中。接种物的对数杀死为7.6。

[0247] 表6

| | 对数杀死 | | |
|--------------|-------|-------|-------|
| | 2h | 4h | 8h |
| [0248] F022A | -0.21 | -0.47 | -1.21 |
| F022B | 0.49 | 0.42 | 0.54 |
| F022C | 1.87 | 1.81 | -0.23 |
| F022D | 4.56 | 7.62 | 4.24 |
| F022E | 7.62 | 4.68 | 7.62 |
| F022F | 1.22 | 0.47 | 0.91 |
| F022G | 6.32 | 5.23 | 3.37 |
| F017A | 7.62 | 7.62 | 7.62 |
| 对照 | -0.41 | -0.33 | -1.21 |

[0249] 可以由图3和表6的结果进行几项比较。

[0250] 首先可以看出,本发明的三重组合制剂(F017A)与每种单独的药剂(F022B、F022C和F022D)相比,具有显著和协同改善的抗微生物活性。

[0251] 2小时后,F017A导致猪皮肤上的细菌完全杀死(对数杀死为7.62),而莫匹罗星的对数杀死为0.49,HT61的对数杀死为1.87,新霉素的对数杀死为4.56。三重组合的抗微生物活性也大于单独药剂的加和作用。如上所解释的,这意味着本发明的三重组合具有协同抗微生物活性。

[0252] 本发明的三重组合(F017A)也具有与双重组合F022E、F022F和F022G相比显著改善的抗微生物活性。

[0253] F022E是含有莫匹罗星和新霉素的制剂。这种双重组合在2小时后的对数杀死为7.62(即完全杀死),4小时后为4.68,且8小时后为7.62。与三重组合(F017A)不同,该制剂因此不能在一段时间内保持猪皮肤上细菌的完全杀死。

[0254] F022F是包含莫匹罗星和HT61的制剂,其在9小时后对数杀死仅为0.91,F022G是包含新霉素和HT61的制剂,其在2小时后对数杀死为6.32,但在8小时后降至3.37。因此F022G未能在8小时内保持抗微生物作用。

[0255] 本发明的三重组合不仅提供了与单独的药剂相比的协同抗微生物作用,而且提供了持续的抗微生物作用。因此其对于治疗和/或预防微生物感染显然是有利的。

[0256] 特别值得注意的是三重组合中活性物质的低浓度。例如仅包含0.5%w/w浓度的HT61,然而三种活性物质之间的协同作用导致细菌的完全和持续杀死。

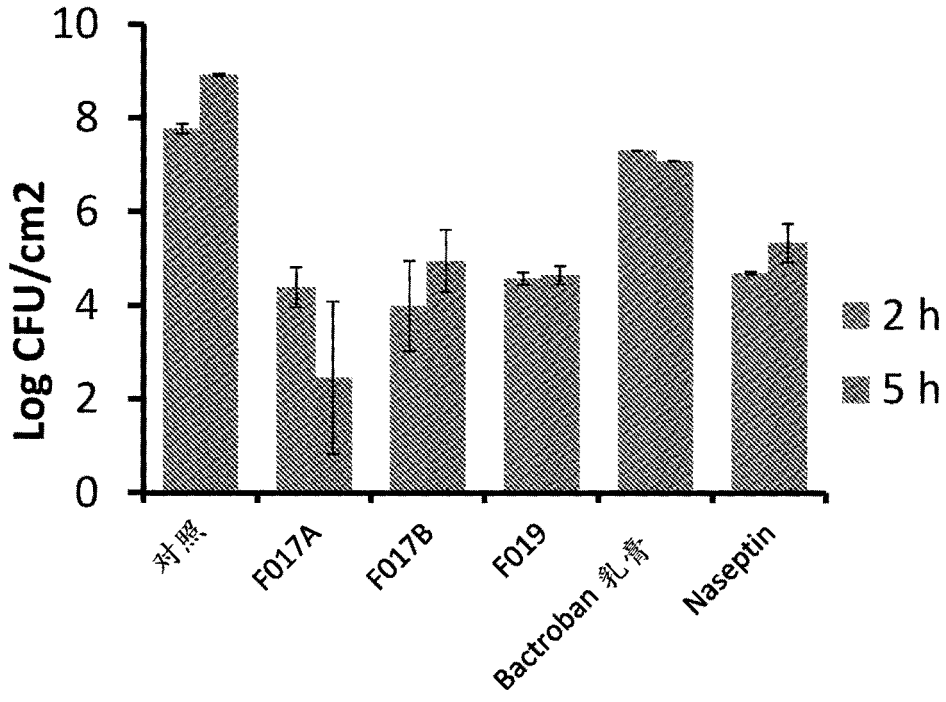


图 1

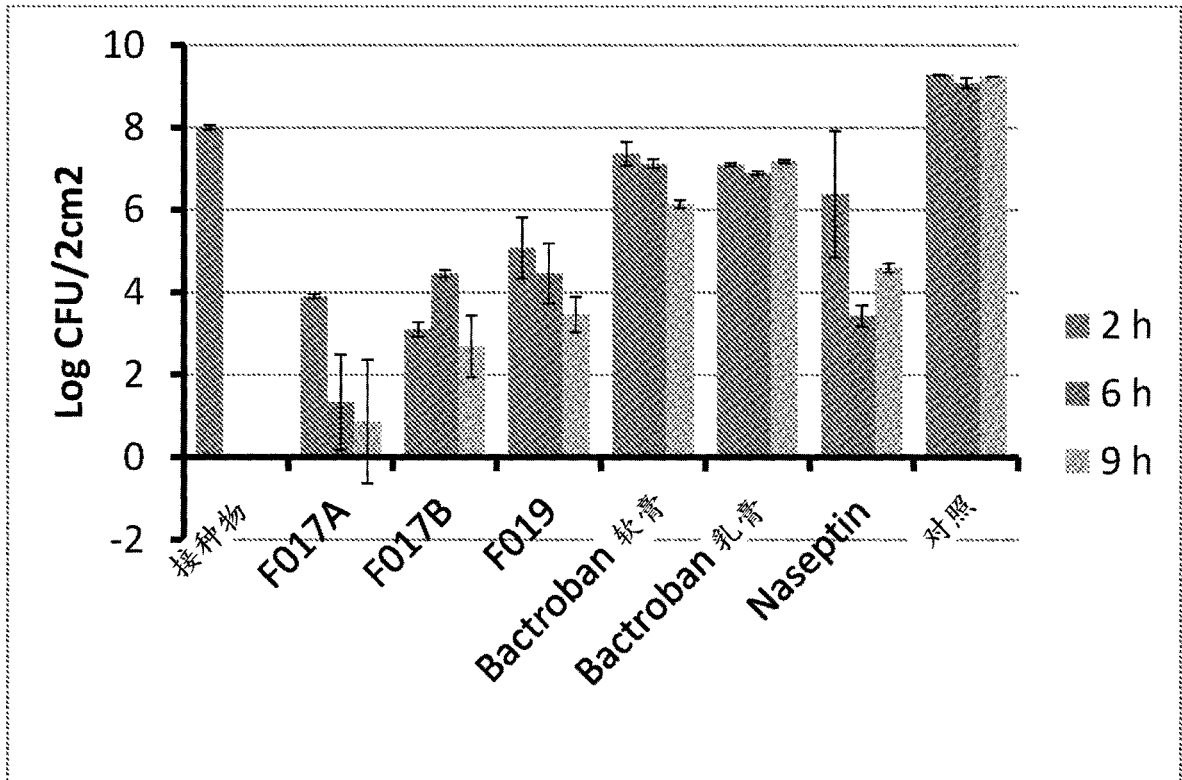


图 2

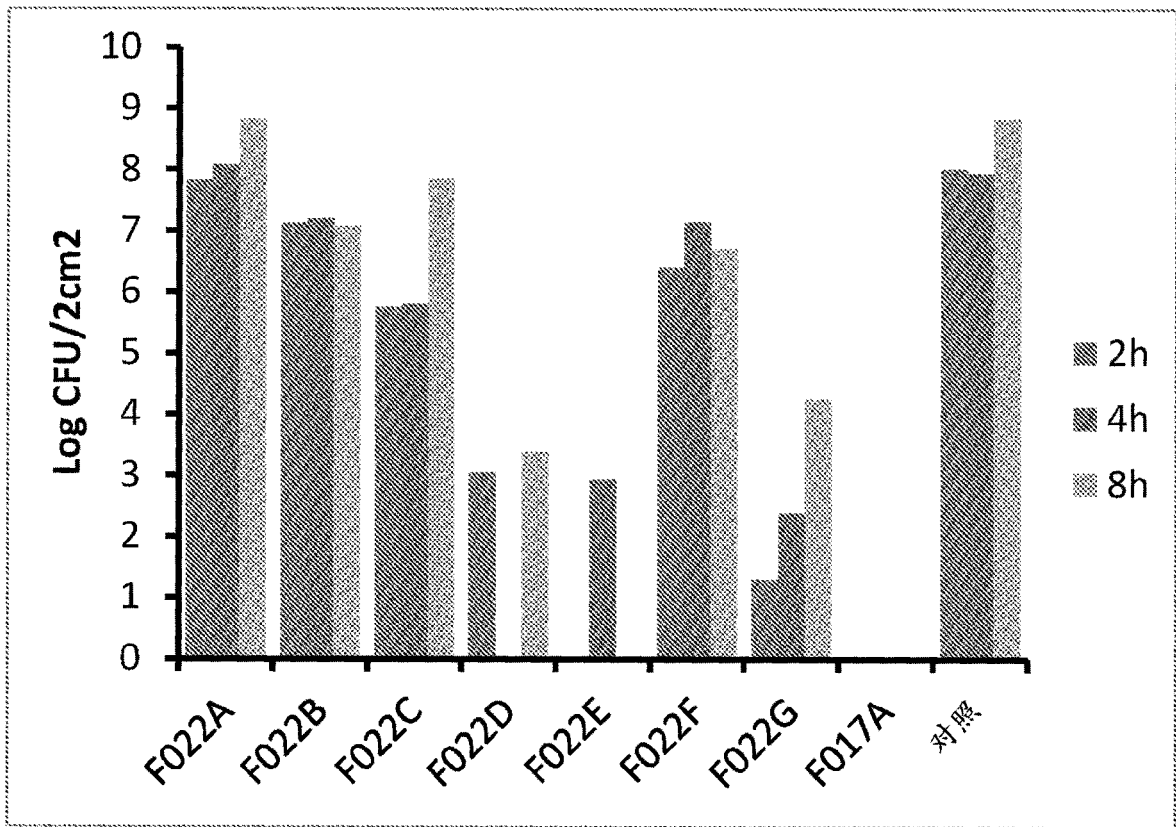


图 3