

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 838 724**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4375 (2006.01)

A61K 31/4709 (2006.01)

A61K 31/473 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

A61K 38/12 (2006.01)

A61K 38/14 (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01)

A61K 31/546 (2006.01)

A61K 31/665 (2006.01)

A61K 31/675 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.05.2014** **PCT/EP2014/001450**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.12.2014** **WO14191109**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.05.2014** **E 14728445 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.11.2020** **EP 3003307**

54 Título: **Politerapia que comprende oxazolidinona-quinolonas para su uso en el tratamiento de infecciones bacterianas**

30 Prioridad:

28.05.2013 EP 13002761

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

02.07.2021

73 Titular/es:

MORPHOCHEM GMBH (100.0%)
Gmunder Strasse 37-37a
81379 München, DE

72 Inventor/es:

KAPSNER, THOMAS y
DALHOFF, AXEL

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 838 724 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Politerapia que comprende oxazolidinona-quinolonas para su uso en el tratamiento de infecciones bacterianas

5 La presente invención se refiere a una combinación de al menos una molécula híbrida de oxazolidinona-quinolona con al menos un compuesto antibacteriano adicional y al uso de la misma como fármaco, especialmente para el tratamiento o profilaxis de infecciones bacterianas.

10 Se han usado desde hace tiempo combinaciones de antimicrobianos para proporcionar actividad antibacteriana contra múltiples patógenos potenciales para el tratamiento empírico inicial de pacientes muy enfermos. El fundamento para combinar dos o más agentes antibacterianos es triple:

15 1. Los antibacterianos se combinan para complementar sus espectros o para potenciar la actividad de algún agente antibacteriano al conseguir un efecto sinérgico. La sinergia se define como el efecto combinado de dos o más agentes antibacterianos, que es significativamente mayor que el proporcionado por la suma de cada agente antibacteriano en solitario. Sin embargo, también pueden producirse efectos aditivos, indiferentes o antagonistas de las combinaciones de fármacos antibacteriano.

20 2. Las dosis de cualquier antibacteriano puede reducirse para reducir su toxicidad.

25 3. El uso de dos o más antibacterianos podría evitar o reducir la aparición de resistencia a algún agente antibacteriano (Dowling H.F., Finland M., Hamburger M., Jawetz E., Knight V., Lepper MH. H., Meiklejohn G., Rantz L.A., Rhoads P.S. The clinical use of antibiotics in combination. AMA Arch Intern Med 1957; 99 (4): 536-538; Moellering R.C. Rationale for use of antimicrobial combinations. Ann J Med 1983; 75 (2A): 4-8). En una época de resistencia creciente a los fármacos y, en particular, resistencia a múltiples fármacos, ha evolucionado el uso de combinaciones de fármacos antibacterianos. En estas circunstancias, conseguir sinergia ya no es el único resultado requerido de la politerapia, porque cualquier actividad clínica de una combinación de fármacos antibacterianos puede ser ventajosa sobre la inactividad de cada fármaco en solitario. Por tanto, puede resultar un efecto aceptable de la actividad aditiva o incluso indiferente de la combinación. Un resultado aceptable también puede derivarse del rendimiento mejorado de un solo agente antibacteriano activo, en particular en caso de que no se tolere bien, por un agente por lo demás inactivo. En este caso, puede ser posible la prevención de resistencia al agente antibacteriano activo.

35 Como lo resultados microbiológicos de los ensayos de susceptibilidad normalmente llegan a estar disponibles únicamente después de 24 a 72 horas, el tratamiento inicial de una infección muy frecuentemente es empírico y está regido por la presentación clínica. Se ha demostrado que un tratamiento inicial inadecuado de las infecciones en pacientes hospitalizados muy enfermos está asociado con malos resultados, incluyendo mayor morbilidad y mortalidad, así como una duración aumentada de su estancia hospitalaria. Por lo tanto, una estrategia común en el tratamiento antibacteriano empírico inicial, en particular en tratamiento de patógenos difíciles de tratar, es usar una combinación de agente antimicrobianos para ampliar el espectro antibacteriano. Esto es cierto tanto para las infecciones extrahospitalarias como para las infecciones nosocomiales (Leekha S., Terrell C.L., Edson R.S. General Principles of Antimicrobial Therapy; Mayo Clin Proc. 2011; 86 (2): 156-167).

40 Los híbridos de oxazolidinona-quinolona son compuestos en que los farmacóforos de quinolonas y oxazolidinonas se unen conjuntamente a través de un conector que es estable en condiciones fisiológicas. Estos compuestos son agentes antimicrobianos útiles.

45 Los antibacterianos híbridos de oxazolidinona-quinolona y los métodos para su preparación se describen, por ejemplo, en los documentos WO02059116, WO03002560, WO03031443, WO03032962, WO2005058888, WO2005023801, WO2004096221, WO2007017828, WO2008056335, WO2008062379 y WO2009136379.

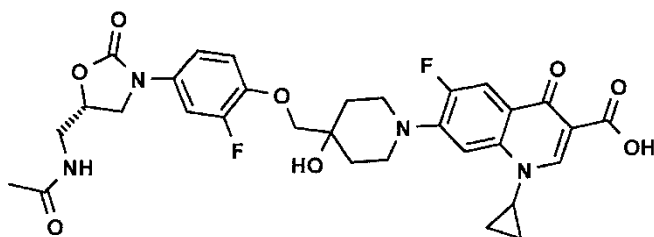
50 Ahora se ha descubierto que una combinación de un antibacteriano híbrido de oxazolidinona-quinolona con al menos un compuesto antibacteriano adicional da lugar a una mejora inesperada en el espectro antibacteriano y/o la actividad antibacteriana de las correspondientes composiciones farmacéuticas.

55 La presente invención proporciona una combinación de:

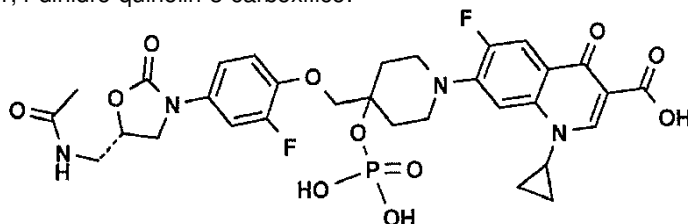
- i) al menos un (preferiblemente un) híbrido de oxazolidinona-quinolona con
- ii) al menos un (preferiblemente un) compuesto antibacteriano adicional que es diferente del compuesto (i);

60 en la que el al menos un híbrido de oxazolidinona-quinolona se selecciona de los siguientes compuestos:

ácido 7-(4-{4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoximetil}-4-hidroxi-piperidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico:



y
ácido 7-(4-{4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoximetil}-4-fosfonooxi-piperidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico:



o una sal, solvato o hidrato de los mismos;

y en la que el al menos un compuesto antibacteriano adicional (ii) se selecciona de los siguientes compuestos:

cefalosporinas;
ampicilina;
fosfomicina;
colistina;
linezolid; y
fluoroquinolonas.

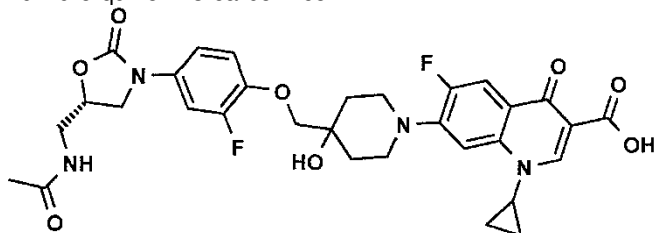
La presente invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende:

i) al menos un (preferiblemente un) híbrido de oxazolidinona-quinolona y

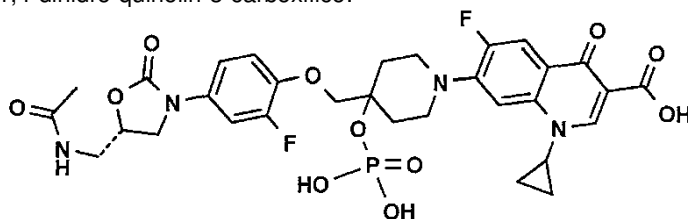
ii) al menos un (preferiblemente un) compuesto antibacteriano adicional que es diferente del compuesto (i);

en la que el al menos un híbrido de oxazolidinona-quinolona se selecciona de los siguientes compuestos:

ácido 7-(4-{4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoximetil}-4-hidroxi-piperidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico:



y
ácido 7-(4-{4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoximetil}-4-fosfonooxi-piperidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico:



o una sal, solvato o hidrato de los mismos;

y en la que el al menos un compuesto antibacteriano adicional (ii) se selecciona de los siguientes compuestos:

cefalosporinas;
ampicilina;
fosfomicina;
colistina;

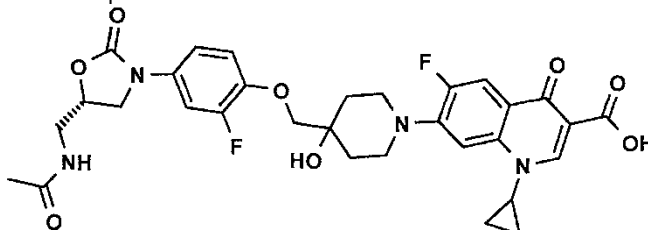
linezolid; y
fluoroquinolonas.

La presente invención además proporciona un kit de partes que comprende:

- i) al menos un (preferiblemente un) híbrido de oxazolidinona-quinolona y
- ii) al menos un (preferiblemente un) compuesto antibacteriano adicional que es diferente del compuesto (i);

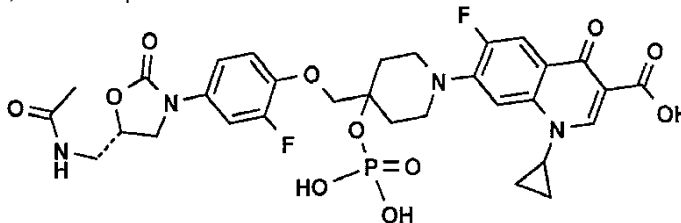
en el que el al menos un híbrido de oxazolidinona-quinolona se selecciona de los siguientes compuestos:

ácido 7-(4-{4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoximetil}-4-hidroxi-piperidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico:



y

ácido 7-(4-{4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoximetil}-4-fosfonooxi-piperidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico:



o una sal, solvato o hidrato de los mismos;

y en el que el al menos un compuesto antibacteriano adicional (ii) se selecciona de los siguientes compuestos:

cefalosporinas;
ampicilina;
fosfomicina;
colistina;
linezolid; y
fluoroquinolonas.

Las combinaciones (por ejemplo, las composiciones farmacéuticas y/o kit de partes) de la presente invención pueden usarse en el tratamiento y/o profilaxis de infecciones bacterianas.

En el contexto de la presente invención, las expresiones uno o más agentes antibacterianos, uno o más antibacterianos, uno más antimicrobianos, uno o más agentes antimicrobianos y uno o más compuestos antibacterianos preferiblemente tienen el mismo significado.

El ácido 7-(4-{4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoximetil}-4-fosfonooxi-piperidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico y sales del mismo son profármacos del fármaco activo ácido 7-(4-{4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoximetil}-4-hidroxi-piperidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico.

Cuando se administró por vía intravenosa a varias especies animales, entre ellas ratones y ratas, la sal sódica del ácido 7-(4-{4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoximetil}-4-fosfonooxi-piperidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico (compuesto 2) se convirtió rápidamente en la sustancia activa ácido 7-(4-{4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoximetil}-4-hidroxi-piperidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico (compuesto 1). La muy buena solubilidad en medio acuoso permite que el (compuesto 2) se formule fácilmente, usando liofilización. Para mejorar la estabilidad y para reducir el tiempo de reconstitución del liofilizado, el compuesto 2 puede formularse, por ejemplo, junto con sorbitol e hidróxido de sodio y liofilizarse en viales de vidrio. El liofilizado puede reconstituirse fácilmente mediante la adición de agua para inyección y agitación suave para formar una solución estéril amarilla lista para inyección intravenosa.

Más preferiblemente, el al menos un compuesto antibacteriano adicional (ii) se selecciona de los siguientes compuestos: colistina, fosfomicina, ciprofloxacina, ceftazidima, ampicilina, ceftriaxona, moxifloxacina y linezolid.

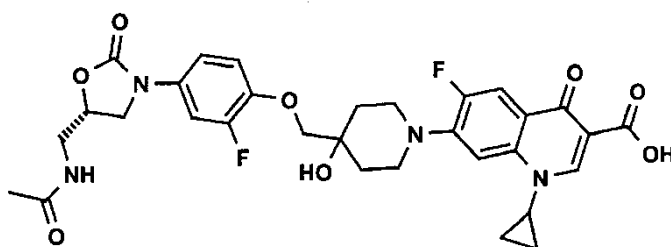
De forma especialmente preferible, el al menos un compuesto antibacteriano adicional (ii) se selecciona de los siguientes compuestos: colistina, fosfomicina, ampicilina, ceftriaxona, moxifloxacina y linezolid.

De acuerdo con una realización especialmente preferida, la presente invención proporciona una combinación y/o una composición farmacéutica y/o un kit de partes que comprende:

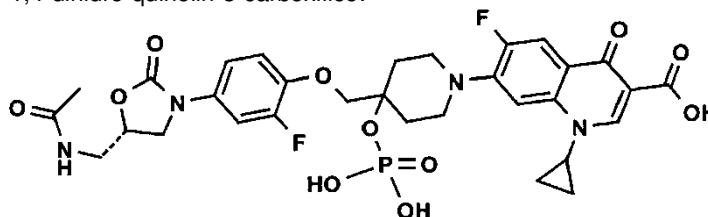
- i) un híbrido de oxazolidinona-quinolona y
ii) un compuesto antibacteriano adicional que es diferente del compuesto (i),

en el que el híbrido de oxazolidinona-quinolona se selecciona de los siguientes compuestos:

- ácido 7-(4-{4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoximetil}-4-hidroxi-piperidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico:



- y
ácido 7-(4-{4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoximetil}-4-fosfonooxi-piperidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico:



o una sal, solvato o hidrato de los mismos (tal como, por ejemplo: la sal sódica del ácido 7-(4-{4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoximetil}-4-fosfonooxi-piperidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico); y

en el que el compuesto antibacteriano adicional (ii) se selecciona de los siguientes compuestos: colistina, fosfomicina, ampicilina, ceftriaxona, moxifloxacina y linezolid.

De forma especialmente preferible, el compuesto antibacteriano adicional (ii) es colistina.

Si se usa colistina como compuesto antibacteriano adicional (ii), se prefiere que las correspondientes composiciones farmacéuticas y/o las combinaciones de la presente invención se apliquen de forma tópica, por ejemplo, al ojo, el oído, las vías respiratorias, la piel y tejido blando, la uretra y vejiga, cavidad bucal, cavidad abdominal o cavidad pleural, o cualquier sitio quirúrgico. Pueden usarse, en particular, para el tratamiento o profilaxis de infecciones bacterianas provocadas por Bacterias gramnegativas tales como *Enterobacteriaceae* y no fermentadores incluyendo, aunque sin limitación, aislados productores de ESBL y/o AmpC, así como por Bacterias grampositivas incluyendo, aunque sin limitación, estafilococos resistentes a múltiples fármacos o a meticilina (por ejemplo, MRSA o MRSE), estreptococos resistentes a múltiples fármacos y/o a penicilina (por ejemplo, PRSP) y enterococos resistentes a múltiples fármacos y/o a vancomicina (por ejemplo, VRE).

Si se usa colistina como compuesto antibacteriano adicional (ii), se prefiere además que las correspondientes composiciones farmacéuticas y/o las combinaciones de la presente invención se apliquen por vía parenteral. Pueden usarse, en particular, para el tratamiento o profilaxis de infecciones bacterianas provocadas por bacterias gramnegativas tales como *Enterobacteriaceae* y no fermentadores incluyendo, aunque sin limitación, aislados productores de ESBL y/o AmpC, así como por bacterias grampositivas incluyendo, aunque sin limitación, estafilococos resistentes a múltiples fármacos y/o a meticilina (por ejemplo, MRSA o MRSE), estreptococos resistentes a múltiples fármacos y/o a penicilina (por ejemplo, PRSP) y enterococos resistentes a múltiples fármacos y/o a vancomicina (por ejemplo, VRE). Dichas infecciones incluyen infecciones cardiovasculares, del sistema nervioso central, circulatorio, gastrointestinal, genitourinario, intraabdominales, de las vías respiratorias bajas/altas, del esqueleto (huesos y articulaciones) y de la piel y tejido blando, incluyendo infecciones diabéticas del pie.

De acuerdo con una realización preferida adicional, el al menos un compuesto antibacteriano adicional (ii) se selecciona de los siguientes compuestos: fluoroquinolonas tales como norfloxacin, enoxacin, ciprofloxacina, ofloxacina, levofloxacina, gatifloxacina, grepafloxacina, moxifloxacina, delafloxacina, nemonoxacin, zabofloxacina, ozenoxacin, chinfloxacina, JNJ-Q2, DS-8587, KPI-10, GSK2140944, ACH-702 y finafloxacina, así como linezolid.

De forma adicionalmente preferible especialmente, el al menos un compuesto antibacteriano adicional (ii) se selecciona de los siguientes compuestos: linezolid y moxifloxacina.

Si se usan fluoroquinolonas tales como norfloxacin, enoxacin, ciprofloxacina, ofloxacina, levofloxacina, gatifloxacina, grepafloxacina, moxifloxacina, delafloxacina, nemonoxacin, zabofloxacina, ozenoxacin, chinfloxacina, JNJ-Q2, DS-8587, KPI-10, GSK2140944, ACH-702 y finafloxacina, así como linezolid (especialmente linezolid o moxifloxacina) como compuesto antibacteriano adicional (ii), se prefiere que las correspondientes composiciones farmacéuticas y/o las combinaciones de la presente invención se usen para el tratamiento o profilaxis de infecciones bacterianas, en particular las provocadas por bacterias resistentes a β -lactama, quinolona (incluyendo fluoroquinolona), oxazolidinona y/o múltiples fármacos. Dichas infecciones incluyen infecciones cardiovasculares, del sistema nervioso central, circulatorio, gastrointestinal, genitourinario, intraabdominales, de las vías respiratorias bajas/altas, del esqueleto (huesos y articulaciones) y de la piel y tejido blando, incluyendo infecciones diabéticas del pie.

De forma adicionalmente preferible especialmente, el al menos un compuesto antibacteriano adicional (ii) se selecciona de los siguientes compuestos: ampicilina y ceftriaxona.

Si se usa ampicilina, ceftazidima o ceftriaxona (especialmente ampicilina o ceftriaxona) como compuesto antibacteriano adicional (ii), se prefiere que las correspondientes composiciones farmacéuticas y/o las combinaciones de la presente invención se usen para el tratamiento o profilaxis de infecciones bacterianas, en particular las provocadas por bacterias grampositivas resistentes a β -lactama y/o a múltiples fármacos incluyendo, aunque sin limitación, estafilococos resistentes a meticilina (por ejemplo, MRSA, MRSE) y/o estreptococos resistentes a penicilina (por ejemplo, PRSP) y/o enterococos resistentes a múltiples fármacos y/o a vancomicina. Dichas infecciones incluyen infecciones cardiovasculares, del sistema nervioso central, circulatorio, gastrointestinal, genitourinario, intraabdominales, de las vías respiratorias bajas/altas, del esqueleto (huesos y articulaciones) y de la piel y tejido blando, incluyendo infecciones diabéticas del pie.

De acuerdo con una realización preferida adicional, el al menos un compuesto antibacteriano adicional (ii) se selecciona de los siguientes compuestos: ciprofloxacina y ceftazidima.

Si se usa ciprofloxacina o ceftazidima como compuesto antibacteriano adicional (ii), se prefiere que las correspondientes composiciones farmacéuticas y/o las combinaciones de la presente invención se usen para el tratamiento o profilaxis de infecciones bacterianas. En particular, dichas infecciones incluyen infecciones cardiovasculares, del sistema nervioso central, circulatorio, gastrointestinal, genitourinario, intraabdominales, de las vías respiratorias bajas/altas, del esqueleto (huesos y articulaciones), y de la piel y tejido blando, incluyendo infecciones diabéticas del pie.

De acuerdo con una realización preferida adicional, el al menos un compuesto antibacteriano adicional (ii) se selecciona de los siguientes compuestos: fosfomicina, ceftazidima y ceftriaxona.

De forma adicionalmente preferible especialmente, el compuesto antibacteriano adicional (ii) es fosfomicina.

Si se usa fosfomicina o ceftazidima o ceftriaxona (especialmente fosfomicina) como compuesto antibacteriano adicional (ii), se prefiere que las correspondientes composiciones farmacéuticas y/o las combinaciones de la presente invención se usen, en particular, para el tratamiento o profilaxis de infecciones bacterianas provocadas por bacterias gramnegativas tales como *Enterobacteriaceae* y no fermentadores incluyendo, aunque sin limitación, aislados productores de ESBL y/o AmpC, así como por bacterias grampositivas incluyendo, aunque sin limitación, estafilococos resistentes a múltiples fármacos y/o a meticilina (por ejemplo, MRSA o MRSE), estreptococos resistentes a múltiples fármacos y/o a penicilina (por ejemplo, PRSP) y enterococos resistentes a múltiples fármacos y/o a vancomicina (por ejemplo, VRE).

De acuerdo con una realización adicional especialmente preferida, la presente invención proporciona una combinación y/o una composición farmacéutica y/o un kit de partes que comprende:

- i) un híbrido de oxazolidinona-quinolona y
- ii) colistina,

en el que el híbrido de oxazolidinona-quinolona se selecciona de los siguientes compuestos:

ácido 7-(4-{4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoximetil}-4-hidroxi-piperidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico y ácido 7-(4-{4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoximetil}-4-fosfonooxi-piperidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-

carboxílico o una sal de los mismos, tal como, por ejemplo: la sal sódica del ácido 7-(4-{4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoximetil}-4-fosfonooxi-piperidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico.

5 De acuerdo con una realización adicional especialmente preferida, la presente invención proporciona una combinación y/o una composición farmacéutica y/o un kit de partes que comprende:

- i) un híbrido de oxazolidinona-quinolona y
- ii) linezolid,

10

en el que el híbrido de oxazolidinona-quinolona se selecciona de los siguientes compuestos:

ácido 7-(4-{4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoximetil}-4-hidroxi-piperidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico y ácido 7-(4-{4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoximetil}-4-fosfonooxi-piperidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico o una sal de los mismos, tal como, por ejemplo: la sal sódica del ácido 7-(4-{4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoximetil}-4-fosfonooxi-piperidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico.

15

20 De acuerdo con una realización adicional especialmente preferida, la presente invención proporciona una combinación y/o una composición farmacéutica y/o un kit de partes que comprende:

- i) un híbrido de oxazolidinona-quinolona y
- ii) moxifloxacin,

25

en el que el híbrido de oxazolidinona-quinolona se selecciona de los siguientes compuestos:

ácido 7-(4-{4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoximetil}-4-hidroxi-piperidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico y ácido 7-(4-{4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoximetil}-4-fosfonooxi-piperidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico o una sal de los mismos, tal como, por ejemplo: la sal sódica del ácido 7-(4-{4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoximetil}-4-fosfonooxi-piperidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico.

30

35 De acuerdo con una realización adicional especialmente preferida, la presente invención proporciona una combinación y/o una composición farmacéutica y/o un kit de partes que comprende:

- i) un híbrido de oxazolidinona-quinolona y
- ii) ampicilina,

40

en el que el híbrido de oxazolidinona-quinolona se selecciona de los siguientes compuestos:

ácido 7-(4-{4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoximetil}-4-hidroxi-piperidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico y ácido 7-(4-{4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoximetil}-4-fosfonooxi-piperidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico o una sal de los mismos, tal como, por ejemplo: la sal sódica del ácido 7-(4-{4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoximetil}-4-fosfonooxi-piperidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico.

45

50 De acuerdo con una realización adicional especialmente preferida, la presente invención proporciona una combinación y/o una composición farmacéutica y/o un kit de partes que comprende:

- i) un híbrido de oxazolidinona-quinolona y
- ii) ceftriaxona,

55

en el que el híbrido de oxazolidinona-quinolona se selecciona de los siguientes compuestos:

ácido 7-(4-{4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoximetil}-4-hidroxi-piperidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico y ácido 7-(4-{4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoximetil}-4-fosfonooxi-piperidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico o una sal de los mismos, tal como, por ejemplo: la sal sódica del ácido 7-(4-{4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoximetil}-4-fosfonooxi-piperidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico.

60

65 De acuerdo con una realización adicional especialmente preferida, la presente invención proporciona una combinación y/o una composición farmacéutica y/o un kit de partes que comprende:

- i) un híbrido de oxazolidinona-quinolona y
- ii) fosfomicina,

5 en el que el híbrido de oxazolidinona-quinolona se selecciona de los siguientes compuestos:

ácido 7-(4-{4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoximetil}-4-hidroxi-piperidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico y ácido 7-(4-{4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoximetil}-4-fosfonooxi-piperidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico o una sal de los mismos, tal como, por ejemplo: la sal sódica del ácido 7-(4-{4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoximetil}-4-fosfonooxi-piperidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico.

De acuerdo con una realización adicional especialmente preferida, la presente invención proporciona una combinación y/o una composición farmacéutica y/o un kit de partes que comprende:

- i) ácido 7-(4-{4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoximetil}-4-hidroxi-piperidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico; y
- ii) colistina.

De acuerdo con una realización adicional especialmente preferida, la presente invención proporciona una combinación y/o una composición farmacéutica y/o un kit de partes que comprende:

- i) ácido 7-(4-{4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoximetil}-4-hidroxi-piperidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico; y
- ii) linezolid.

De acuerdo con una realización adicional especialmente preferida, la presente invención proporciona una combinación y/o una composición farmacéutica y/o un kit de partes que comprende:

- i) ácido 7-(4-{4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoximetil}-4-hidroxi-piperidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico; y
- ii) moxifloxacina.

De acuerdo con una realización adicional especialmente preferida, la presente invención proporciona una combinación y/o una composición farmacéutica y/o un kit de partes que comprende:

- i) ácido 7-(4-{4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoximetil}-4-hidroxi-piperidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico; y
- ii) ampicilina.

De acuerdo con una realización adicional especialmente preferida, la presente invención proporciona una combinación y/o una composición farmacéutica y/o un kit de partes que comprende:

- i) ácido 7-(4-{4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoximetil}-4-hidroxi-piperidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico; y
- ii) ceftriaxona.

De acuerdo con una realización adicional especialmente preferida, la presente invención proporciona una combinación y/o una composición farmacéutica y/o un kit de partes que comprende:

- i) ácido 7-(4-{4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoximetil}-4-hidroxi-piperidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico; y
- ii) fosfomicina.

De acuerdo con una realización adicional especialmente preferida, la presente invención proporciona una combinación y/o una composición farmacéutica y/o un kit de partes que comprende:

- i) la sal sódica del ácido 7-(4-{4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoximetil}-4-fosfonooxi-piperidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico; y
- ii) colistina.

De acuerdo con una realización adicional especialmente preferida, la presente invención proporciona una combinación y/o una composición farmacéutica y/o un kit de partes que comprende:

i) la sal sódica del ácido 7-(4-{4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoximetil}-4-fosfonooxi-piperidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico; y
ii) linezolid.

5 De acuerdo con una realización adicional especialmente preferida, la presente invención proporciona una combinación y/o una composición farmacéutica y/o un kit de partes que comprende:

i) la sal sódica del ácido 7-(4-{4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoximetil}-4-fosfonooxi-piperidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico; y
10 ii) moxifloxacina.

De acuerdo con una realización adicional especialmente preferida, la presente invención proporciona una combinación y/o una composición farmacéutica y/o un kit de partes que comprende:

15 i) la sal sódica del ácido 7-(4-{4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoximetil}-4-fosfonooxi-piperidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico; y
ii) ampicilina.

20 De acuerdo con una realización adicional especialmente preferida, la presente invención proporciona una combinación y/o una composición farmacéutica y/o un kit de partes que comprende:

i) la sal sódica del ácido 7-(4-{4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoximetil}-4-fosfonooxi-piperidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico; y
25 ii) ceftriaxona.

De acuerdo con una realización adicional especialmente preferida, la presente invención proporciona una combinación y/o una composición farmacéutica y/o un kit de partes que comprende:

30 i) la sal sódica del ácido 7-(4-{4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoximetil}-4-fosfonooxi-piperidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico; y
ii) fosfomicina.

La presente invención también abarca sales o solvatos e hidratos farmacológicamente aceptables, respectivamente, de los compuestos (i) y (ii).

35 Ejemplos de sales farmacológicamente aceptables de compuestos (i) o (ii) suficientemente básicos son sales de ácidos minerales fisiológicamente aceptables como ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico y fosfórico; o sales de ácidos orgánicos como ácido metanosulfónico, p-toluenosulfónico, láctico, acético, trifluoroacético, cítrico, succínico, fumárico, maleico y salicílico. Además, un compuesto (i) o (ii) suficientemente ácido puede formar sales de metales alcalinos o alcalinotérreos, por ejemplo, sales de sodio, potasio, litio, calcio o magnesio; sales de amonio; o sales de bases orgánicas, por ejemplo, sales de metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, etilendiamina, etanolamina, hidróxido de colina, meglumina, piperidina, morfolina, tris-(2-hidroxietil)amina, lisina o arginina. Los compuestos (i) o (ii) pueden solvatarse, especialmente hidratarse. La hidratación puede producirse durante el proceso de producción o como consecuencia de la naturaleza higroscópica de compuestos (i) o (ii) inicialmente sin agua.

45 Las combinaciones de acuerdo con la invención incluyen al menos dos compuestos activos, que pueden administrarse simultáneamente, por separado o esparcidos a lo largo del tiempo. Pueden proporcionarse, por ejemplo, en forma de kit (por ejemplo, como kit de partes), que permite la administración de un híbrido de oxazolidinona-quinolona (compuesto i) y la del agente antibacteriano adicional (compuesto ii) por separado.

50 La relación ponderal del híbrido de oxazolidinona-quinolona (compuesto i) al compuesto antibacteriano adicional (compuesto ii) puede variar de 999:1 a 1:999.

55 Preferiblemente, la relación ponderal del híbrido de oxazolidinona-quinolona (compuesto i) al compuesto antibacteriano adicional (compuesto ii) es de 99:1 a 1:99.

60 Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención contienen un híbrido de oxazolidinona-quinolona y un compuesto antibacteriano adicional. Las composiciones farmacéuticas opcionalmente contienen además vehículos y/o diluyentes y/o adyuvantes. Opcionalmente, las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención también pueden contener además compuestos antibacterianos adicionales.

65 Las combinaciones (por ejemplo, las composiciones farmacéuticas) de acuerdo con la presente invención pueden administrarse usando los modos conocidos y aceptables conocidos en la técnica, en solitario o en combinación con cualquier otro agente terapéutico. Pueden administrarse, por ejemplo, por una de las siguientes vías: oral, por ejemplo como comprimidos, grageas, comprimidos recubiertos, píldoras, semisólidos, cápsulas blandas o duras, por ejemplo, cápsulas de gelatina blandas y duras, soluciones acuosas u oleosas, emulsiones, suspensiones o jarabes, parenteral

incluyendo inyección intravenosa, intramuscular y subcutánea, por ejemplo, como una solución o suspensión inyectable, rectal como supositorios, por inhalación o insuflación, por ejemplo, como una formulación en polvo, como microcristales o como una pulverización (por ejemplo, aerosol líquido), transdérmica, por ejemplo, mediante un sistema de suministro transdérmico (TDS) tal como un apósito que contiene el ingrediente activo o intranasal o de manera local por aplicación tópica, por ejemplo, como pomada, pasta, gotas, loción, solución, por ejemplo, sobre la piel, mucosa, ojo u oído, o en la cavidad bucal, cavidad abdominal o cavidad pleural. Para la producción de dichos comprimidos, píldoras, semisólidos, comprimidos recubiertos, píldoras y cápsulas duras, por ejemplo, de gelatina, el producto terapéuticamente útil puede mezclarse con excipientes inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente inertes como son, por ejemplo, lactosa, sacarosa, glucosa, gelatina, malta, gel de sílice, almidón o derivados de los mismos, talco, ácido estearínico o sus sales, leche desnatada en polvo y similares. Para la producción de cápsulas blandas, se pueden usar excipientes como son, por ejemplo, aceites vegetales, del petróleo, animales o sintéticos, cera, grasa, polioles. Para la producción de soluciones líquidas (por ejemplo, gotas), emulsiones o suspensiones o jarabes se pueden usar como excipientes, por ejemplo, agua, alcoholes, solución salina acuosa, dextrosa acuosa, polioles, glicerina, lípidos, fosfolípidos, ciclodextrinas, aceites vegetales, del petróleo, animales o sintéticos. Se prefieren especialmente lípidos y son más preferidos los fosfolípidos (preferidos de origen natural; especialmente preferidos con un tamaño de partícula entre 300 y 350 nm), preferido en solución salina tamponada con fosfato (pH = 7 a 8, preferido 7,4). Para supositorios se pueden usar excipientes que son, por ejemplo, aceites vegetales, del petróleo, animales o sintéticos, cera, grasa y polioles. Para formulaciones de aerosol se pueden usar gases comprimidos adecuados para este propósito, como son, por ejemplo, oxígeno, nitrógeno y dióxido de carbono. Los agentes farmacéuticamente útiles también pueden contener aditivos para la conservación, estabilización, por ejemplo, estabilizantes de UV, emulsionantes, edulcorantes, aromatizantes, sales para cambiar la presión osmótica, tampones, aditivos de recubrimiento y antioxidantes.

Una dosificación diaria por paciente de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 g de la combinación (por ejemplo, la composición) de la presente invención, especialmente de aproximadamente 50 mg a 3 g es habitual, apreciando los expertos en la materia que la dosificación dependerá también de la edad, condiciones del sujeto a tratar y el tipo de enfermedades que se estén tratando o previniendo. La dosificación diaria puede administrarse en una sola dosis o puede dividirse sobre varias dosis. Puede contemplarse una sola dosis promedio de aproximadamente 50 mg, 100 mg, 250 mg, 500 mg, 1000 mg y 2000 mg. Las combinaciones innovadoras también pueden usarse como desinfectantes para instrumentos quirúrgicos.

Ejemplos

1. Materiales y métodos

1.1 Determinaciones de CIM y ensayos de muerte en función del tiempo

Las concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) de compuesto 1 para las cepas de ensayo y las cepas de control de calidad (véase la sección 1.3) se determinaron por duplicado en ocasiones separadas por el método de microdilución de caldo de acuerdo con las directrices del CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI); M07-A8 Methods for dilution antimicrobial susceptibility testing for bacteria that grow aerobically: approved standard; 8.^a edición 2009; Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA.) con caldo de Mueller-Hinton ajustado para los cationes (CAMHB). Se distribuyeron diluciones en serie 1:2 (de 256 a 0,03 mg/l) en CAMHB usando tubos de plástico de 10 ml en placas de 96 pocillos de fondo redondo vacías.

El ensayo de CIM se hizo inmediatamente después de la preparación de las diluciones. Todos los ensayos se hicieron por duplicado y se repitieron una vez en una ocasión separada. Los datos presentados en el capítulo de resultados (véase la sección 2) representan los mayores valores de CIM en caso de desviación de datos, que se registraron infrecuentemente.

Las cepas de ensayo no expuestas sirvieron como controles de crecimiento. Se usó moxifloxacina como fármaco de control de calidad. *S. aureus* ATCC 29213, *E. faecalis* ATCC 29212, *S. pneumoniae* ATCC 49619 y 33400, *E. coli* ATCC 25922 y *P. aeruginosa* ATCC 10145 sirvieron como cepas de control de calidad como se recomienda por las directrices del CLSI. En general, todos los controles de calidad estuvieron dentro de los límites aceptables en cada realización, no solamente para el fármaco de control moxifloxacina, sino para todos los demás agentes antibacterianos ensayados (véase la sección 1.2) también.

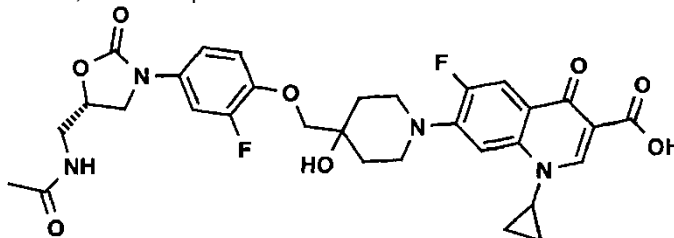
La cinética de las curvas de muerte se determinó por duplicado de acuerdo con las directrices del CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI); M07-A8 Methods for dilution antimicrobial susceptibility testing for bacteria that grow aerobically: approved standard; 8.^a edición 2009; Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA.). Las muestras para cuantificación de recuentos viable se extrajeron a las 0, 1, 2, 4, 6, 8 y 24 horas.

Se calcularon tasas de muerte de un solo punto (k) como se describe previamente (Schaper K.J., Schubert S., Dalhoff A. Kinetics and quantification of antimicrobial effects of beta-lactams, macrolides, and quinolones against Gram-positive and Gram-negative RTI-pathogens. Infection 2005; 33 (Supl. 2): 3-14) usando la siguiente ecuación (con N_0 y N_t = recuentos viables en tiempos 0 h y t):

$$k^{(h-1)} = (\ln (N_t/N_0)) / t$$

1.2 Híbrido de oxazolidinona-quinolona (compuesto 1) y agentes de combinación

- 5 Compuesto 1: ácido 7-(4-{4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoximetil}-4-hidroxi-piperidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico:



10 Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el documento WO 2005/058888. Para los siguientes ensayos, el compuesto 1 se disolvió y se diluyó en DMSO.

Se seleccionaron los siguientes agentes antibacterianos como agentes de combinación (es decir, compuesto antibacteriano ii; a partir de ahora en este documento también "uno o más agentes de combinación") basándose en su espectro antibacteriano y uso terapéutico en infecciones bacterianas difíciles de tratar con patógenos grampositivos y gramnegativos:

- Colistina CF 80 mg en polvo = 33,3 mg de colistina pura, Gruenenthal GmbH, & Co KG, 52078 Aachen, Alemania (n.º de lote 111C06)
- 20 Fosfomicina, fosfocina, 4 g de solución de infusión Laboratorios ERN, S.A., E-8020 Barcelona, España (n.º de lote E014)
- Ciprofloxacina Kabi, 400 mg/200 ml de solución de infusión, Fresenius Kabi Deutschland GmbH, D-61352 Bad Homburg, Alemania, (n.º de lote 15FC145F2)
- Moxifloxacina, Bayer Vital GmbH, D-51368 Leverkusen, Alemania (n.º de lote BXGON82)
- Ampicilina, 1,06 g en polvo = 1,0 g de sustancia pura, Ratiopharm, D-89079 Ulm, Alemania (n.º de lote L46849)
- 25 Ceftazidima, Fortum 2,0 g, 2,606 g en polvo = 2,328 g de sustancia pura, MIP Pharma, D-66440 Blieskastel (n.º de lote 1012)
- Ceftriaxona, Ceftriaxon-saar, 1,193 g en polvo = 1,0 g de sustancia pura, MIP Pharma, D-66440 Blieskastel (n.º de lote 2355000)
- Imipenem, Zienam 500 mg/500 mg (imipenem + cilastatina), MSD Sharp & Dohme GmbH, D-85540 Haar, Alemania (n.º de lote 2050470)
- 30 Piperacilina/tazobactam, Tazobac EF 4 g/0,5 g, Pfizer Pharma GmbH, D-10785 Berlín (n.º de lote AH2R/21)
- Daptomicina, Cubicina 500 mg, solución de infusión, Novartis Europharm Ltd., RH12 5AB Horsham, R.U. (n.º de lote CDC153D)
- Linezolid, Zyvoxid 2 mg/ml solución de infusión, Pfizer Pharma GmbH, D-10785 Berlín (n.º de lote 12B08U10)
- 35 Tobramicina, Gernebcina 80 mg/2 ml de solución de infusión, Infectopharm Arzneimittel und Consilium GmbH, D-64630 Heppenheim (n.º de lote W081102.1)
- Vancomicina, vancomicina CP 500 mg, 512 mg en polvo = 500 mg de sustancia pura, Hikma Pharma GmbH, D-82166 Gräfelfing (n.º de lote 111204.1)
- 40 Tigeciclina, Tygacil 50 mg de solución de infusión, Wyeth Europe Ltd. Berks SL6 0PH, R. U. (n.º de lote F75592)

1.3 Cepas de ensayo y de control de calidad

45 Las cepas bacterianas estudiadas se seleccionaron basándose en sus patrones de susceptibilidad antibacteriana que expresan mecanismos de resistencia específicos difíciles de tratar; no representan cepas actuales clínicamente y epidemiológicamente pertinentes que causan infecciones de las vías respiratorias o de la piel y tejido blando u otras enfermedades infecciosas.

En general, se incluyó una cepa de tipo silvestre susceptibles por especie en el panel de cepas de ensayo. Esta cepa susceptible muy frecuentemente era idéntica a las cepas de control de calidad de la ATCC mencionadas en la sección 1.1; las cepas de tipo silvestre susceptible de ATCC adicionales se mencionan a continuación:

Bacterias gramnegativas:

- 55 *E. coli* ATCC 25922 (control de calidad para ensayo de CIM)
- E. coli* NRZ-00401 (metalo β-lactamasa VIM-1)
- E. coli* NRZ-00302 (metalo β-lactamasa NDM-1)
- E. coli* GNS-2601 (ESBL CTX-M-15)
- K. pneumoniae* ATCC 13883 (control de calidad para ensayo de CIM)

K. pneumoniae NRZ-00002 (OXA-48)
K. pneumoniae NRZ-00535 (VIM-1)
K. pneumoniae NRZ-00103 (KPC-2)
P. mirabilis ATCC 9240 (tipo silvestre susceptible)
5 *P. mirabilis* NRZ-00185 (AmpC, tipo CMY-2)
P. aeruginosa ATCC 10145 (control de calidad para ensayo de CIM)
P. aeruginosa NRZ-00425 (VIM-1)
E. cloacae ATCC 13047 (tipo silvestre susceptible)
10 *E. cloacae* NRZ-00239 (VIM-1)

Bacterias grampositivas:

S. aureus ATCC 29213 (control de calidad para ensayos de curva de muerte)
S. aureus RNG1GH 001 (control de calidad para ensayos de curva de muerte)
15 *S. aureus* DSM 11823, clon 16 (MSSA, resistente a quinolona)
S. aureus ATCC 33593 (MRSA)
S. aureus NRS-119 (MRSA, resistente a linezolid y quinolona)
S. aureus Visa Mu 50 (MRSA, susceptible intermedia a vancomicina)
E. faecalis ATCC 29212 (control de calidad)
20 *E. faecalis* V583 (VanB)
E. faecium DSMZ 2146 (tipo silvestre susceptible)
E. faecium UW 3695 (resistente a linezolid y quinolona)
S. pneumoniae ATCC 49619 (control de calidad para ensayo de CIM)
S. pneumoniae ATCC 33400 (tipo silvestre susceptible)
25 *S. pneumoniae* BAY 19397 (resistente a penicilina, macrólido, quinolona)

1.4 Medio

Se usó caldo de Mueller-Hinton ajustado para los cationes (CAMHB) (Becton-Dickinson-Diagnostics, D-69126 Heidelberg, Alemania).

1.5 Preparación de inóculo

Las cepas ensayo se subcultivaron en agar Columbia y se incubaron durante una noche a 36 °C +/- 1 °C.

Se inoculó un tubo que contenía 3-5 ml de NaCl al 0,85 % estéril con cinco o más colonias de la placa de agar y se ajustó a una turbidez equivalente a un patrón McFarland n.º 0,5 (1 x 10⁸ UFC/ml).

Se transfirió 1 ml de la suspensión bacteriana a un tubo que contenía 10 ml de CAMHB y se agitó en vórtice minuciosamente. (1 ml de *S. pneumoniae* en 10 ml de CAMHB + sangre de caballo lisada al 5 %). Las columnas 1-15 de la placa de 96 pocillos se inocularon con 5 µl de esta suspensión (1-15 = solución antibacteriana, 16 = medio estéril sin artículo de ensayo).

Las placas se agitaron cuidadosamente durante aprox. 5 min y después se incubaron 18-24 horas a 36 °C.

La turbidez se leyó visualmente con un espejo.

Volumen final: 105 µl (solución antibacteriana 100 µl, suspensión bacteriana 5 µl)

Concentración bacteriana final: 5 x 10⁵ UFC/ml

Concentraciones antimicrobianas finales: 0,06 - 16 mg/l

1.6 Ensayos de sinergia e índice CIF

Se realizaron ensayos de sinergia mediante tres métodos (Neu H.C., Fu K.P. Synergy of azlocillin and mezlocillin combined with aminoglycoside antibiotics and cephalosporins. Antimicrob Agents Chemother 1978; 13 (5): 813-819):

1. Se añadió un agente de combinación en una concentración equivalente a la mitad (0,5) de su concentración inhibidora mínima (CIM) a concentraciones crecientes de compuesto 1.

2. Se usaron técnicas de curva de muerte para evaluar la combinación de un agente de combinación y compuesto 1 en concentraciones equivalentes a 1 + 1, 1 + 2, 2 + 1 y 2 + 2 veces sus CIM. Se realizaron estudios de muerte en función del tiempo añadiendo los antibacterianos combinados a cultivos de *E. coli* en fase logarítmica (10 ml) diluidos a 10⁵ - 10⁶ UFC/ml y cultivando en matraces de 50 ml a 37 °C.

3. Se usó un método de dilución 1:2 de damero con un agente de combinación y compuesto 1 por ensayo (Pillai, S., Moellering R., Eliopoulos G. Antimicrobial combinations, En V. Lorian (ed.), Antibiotics in laboratory medicine, 5.ª ed. Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD., 2005, pág. 365-440).

Técnica de damero, concentración inhibidora fraccionada (CIF) e índice CIF:

Se usó el método de damero bactericida de microdilución de caldo como se describe previamente (Pillai, S., Moellering R., Eliopoulos G. Antimicrobial combinations, En V. Lorian (ed.), Antibiotics in laboratory medicine, 5.^a ed. Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD., 2005, págs. 365-440). Se ensayaron diluciones en serie de los dos antibacterianos A y B (es decir, un agente de combinación y compuesto 1). El damero consiste en columnas en que cada pocillo contiene la misma cantidad de antibacteriano A que está sobre i diluciones a lo largo del eje de abscisas, y en filas en que cada pocillo contiene la misma cantidad de antibacteriano B sobre j diluciones en el eje de ordenadas, es decir, se valoran diluciones en serie de antibacterianos A y B, respectivamente, de un modo rectangular. El resultado es que cada pocillo contiene una combinación diferente de los dos antibacterianos, de modo que cada concentración de antibacteriano A se combina con cada concentración de antibacteriano B. Se incluyeron controles de crecimiento y esterilidad en todas las placas. Se usó un inóculo bacteriano de 5×10^5 UFC/ml (preparado como se describe anteriormente). Se incubaron las placas de microvaloración a 37 °C durante 18 horas.

La concentración inhibidora fraccionada (CIF) es una expresión matemática del efecto de la combinación de dos agentes antibacterianos A y B. Las CIF se calcularon como la CIM del antibacteriano A y el antibacteriano B en combinación dividida por la CIM de antibacteriano A o antibacteriano B en solitario. Se considera que el índice CIF especifica si la combinación tenía un efecto sinérgico, aditivo, indiferente o antagonista (terminología que se refiere a métodos para la determinación de susceptibilidad de bacterias a agentes antimicrobianos. European Committee for Antimicrobial Susceptibility testing (EUCAST) de la European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID). EUCAST definitive document E.Def 1.2; Clin Microbiol Infect Dis 2000; 6:503-508):

- La sinergia se definió como un índice CIF de menos de 0,5.
- Los efectos aditivos o indiferentes se definieron como un índice CIF de 0,5 - 4 (efectos aditivos >0,5 - 1; indiferencia >1 - 4).
- El antagonismo se definió como un índice CIF de más de 4.

Las CIF e índices CIF, respectivamente, se calculan de acuerdo con las siguientes ecuaciones:

$$\begin{aligned} \text{CIF}_{(A)} &= \text{CIM}_{(A \text{ en presencia de B})} / \text{CIM}_{(A \text{ en solitario})} \\ \text{CIF}_{(B)} &= \text{CIM}_{(B \text{ en presencia de A})} / \text{CIM}_{(B \text{ en solitario})} \\ \text{Índice CIF} &= \text{CIF}_{(A)} + \text{CIF}_{(B)} \end{aligned}$$

2. Resultados

2.1 Controles de calidad

Las cepas aceptadas internacionalmente *E. coli* ATCC 25922, *K. pneumoniae* ATCC 13883 y *P. aeruginosa* ATCC 10145 sirvieron como cepas de control de calidad para ensayo de susceptibilidad. Las CIM de los diversos agentes ensayados para estas cepas de control de calidad estuvieron dentro de los límites aceptados como se define por CLSI.

Además de las cepas de referencia de la ATCC usadas como controles de calidad para ensayo de CIM, *S. aureus* ATCC 29213 y *S. aureus* RNG1GH 001 se usaron como controles de calidad para los experimentos de muerte en función del tiempo. *S. aureus* ATCC 29213 se expuso a moxifloxacina en siete ocasiones diferentes durante este estudio; se eligió moxifloxacina como fármaco de referencia. Además, la cepa *S. aureus* RN1GH 001 susceptible al compuesto 1 se expuso a diferentes concentraciones de compuesto 1 en diferentes ocasiones, de modo que pudiera evaluarse la reproducibilidad del efecto antibacteriano del compuesto 1.

2.2 Ensayo de CIM del compuesto 1 en presencia de agentes de combinación

Los valores presentados a continuación en las tablas 1A a 1C y 2A a 2C representan las CIM de las monosustancias correspondientes o, en caso de ensayos de combinación, las CIM del compuesto 1 solamente, ya que los ensayos de combinación se han realizado con concentraciones subinhibidoras de los diversos agentes de combinación correspondientes a 0,5 de sus CIM respectivas (véase la sección 1.6), por lo que no se generan CIM para los agentes de combinación individuales.

Los experimentos presentados en la tabla 1A se han repetido tres veces; todos los demás ensayos presentados en las tablas 1B y 1C, y las tablas 2A, 2B y 2C se han repetido una vez.

Actividad contra gramnegativos (véanse las tablas 1A, B, y C):

Colistina, fosfomicina: El compuesto 1 muestra baja actividad contra *Enterobacteriaceae* o no fermentadores. La colistina es activa contra *Enterobacteriaceae*, pero no contra las cepas de *P. aeruginosa* ensayadas. La fosfomicina se ha ensayado contra *E. coli* solamente, contra la que muestra actividad heterogénea.

La combinación de compuesto 1 con colistina redujo las CIM del compuesto 1 contra *Enterobacteriaceae* en 6 o incluso en 9 etapas de valoración (tabla 1A).

5 La combinación de compuesto 1 con fosfomicina redujo las CIM del compuesto 1 en dos a tres etapas de valoración contra dos cepas de *E. coli* y >9 etapas de valoración contra el resto de cepas de ensayo de *E. coli* (tabla 1A).

Tabla 1A: Actividad antibacteriana (CIM en mg/l) de las monosustancias compuesto 1, colistina y fosfomicina, o compuesto 1 en combinación con 0,5 veces las CIM de colistina y fosfomicina, respectivamente (Ec = *E. coli*; Kp = *K. pneumoniae*; Pm = *P. mirabilis*; Pa = *P. aeruginosa*; Ecl = *E. cloacae*; MCB = compuesto 1; fosfo = fosfomicina; nt = no ensayado)

Cepa	compuesto 1	colistina	MCB + colistina	fosfo	MCB + fosfo
Ec ATCC25922	16	1	<0,25	2	2
Ec NRZ00401	16	1	<0,25	2	4
Ec NRZ00302	256	1	<0,25	64	0,5
Ec GNS2601	256	2	<0,25	64	<0,25
Kp ATCC13883	128	0,03	>128	nt	nt
Kp NRZ00002	256	0,25	>128	nt	nt
Kp NRZ00535	>256	0,25	>128	nt	nt
Kp NRZ00103	256	0,25	>128	nt	nt
Pm ATCC9240	256	>256	nt	nt	nt
Pm NRZ00185	256	>256	nt	nt	nt
Pa ATCC10145	256	0,5	>128	nt	nt
Pa NRZ00425	256	1	>128	nt	nt
Ecl ATCC13047	128	64	1	nt	nt
Ecl NRZ00239	256	0,5	>128	nt	nt

15 *Tobramicina, ciprofloxacina, tigeciclina*: La tobramicina fue activa contra las cepas de tipo silvestre susceptibles solamente, así como contra la cepa de *P. mirabilis* que produce CMY-2; la CIM de tobramicina excedió 4 mg/l contra las cepas de ensayo restantes. La ciprofloxacina fue activa contra las cepas de tipo silvestre y contra dos de las cepas productoras de β -lactamasa (*E. coli* NRZ-00401 y *P. mirabilis* NRZ-00103). Las CIM de ciprofloxacina excedieron 16 mg/l contra las cepas restantes. La combinación de compuesto 1 con ciprofloxacina redujo las CIM de compuesto 1 de todas las cepas de ensayo. Las CIM de compuesto 1 de las cepas de tipo silvestre se redujeron notablemente, mientras que las CIM de compuesto 1 de las cepas resistentes seleccionadas no se vieron afectadas (tabla 1B). La tigeciclina inhibió la cepa de referencia *E. coli* ATCC 25922 a 0,5 mg/l; todas las demás cepas ensayadas se inhibieron por concentraciones de tigeciclina >2 mg/l. La combinación de compuesto 1 más tigeciclina no afectó a la actividad de compuesto 1 contra estas cepas de ensayo gramnegativas (tabla 1B).

25 Tabla 1B: Actividad antibacteriana (CIM en mg/l) de las monosustancias compuesto 1, tobramicina, ciprofloxacina y tigeciclina, o compuesto 1 en combinación con 0,5 veces las CIM de tobramicina, ciprofloxacina y tigeciclina, respectivamente (Ec = *E. coli*; Kp = *K. pneumoniae*; Pm = *P. mirabilis*; Pa = *P. aeruginosa*; Ecl = *E. cloacae*; MCB = compuesto 1; tob = tobramicina; cip = ciprofloxacina; tige = tigeciclina)

Cepa	MCB	tob	MCB + tob	cip	MCB + cip	tige	MCB + tige
Ec ATCC25922	16	1	0,5	0,004	4	0,5	16
Ec NRZ00401	16	4	16	0,015	0,000 5	2	32
Ec NRZ00302	256	64	64	128	>128	2	>128
Ec GNS2601	256	32	16	32	>128	4	>128
Kp ATCC13883	128	0,125	64	0,03	32	2	256
Kp NRZ00002	256	16	256	128	256	2	>256
Kp NRZ00535	>256	8	256	128	256	2	>256
Kp NRZ00103	256	16	256	128	256	4	>256
Pm ATCC9240	256	0,5	128	0,015	16	8	128
Pm NRZ00185	256	0,125	256	0,06	128	8	256
Pa ATCC10145	256	0,5	128	0,5	<0,00 05	16	512
Pa NRZ00425	256	>128	nt	32	512	32	512

Ecl ATCC13047	128	0,25	64	0,015	0,125	2	512
Ecl NRZ00239	256	4	128	16	512	2	512

Imipenem, piperacilina/tazobactam, ceftazidima: Entre las β -lactamas ensayadas, el imipenem fue la más activa; inhibió todas las cepas de ensayo excepto *P. aeruginosa* NRZ-00185 y *K. pneumoniae* NRZ-00103 a concentraciones <8 mg/l (tabla 1C). La combinación de compuesto 1 con imipenem no afectó a las CIM de compuesto 1. Piperacilina/tazobactam fue activa contra las cepas de tipo silvestre de *E. coli*, *K. pneumoniae* y *P. mirabilis*; las CIM del resto de las cepas fueron >4 mg/l. La combinación de compuesto 1 con piperacilina/tazobactam redujo las CIM de tres cepas de ensayo (*E. coli* ATCC 25922, *E. coli* GNS2601; *P. aeruginosa* ATCC 10145) en dos a tres etapas de dilución, pero no afectó a la actividad de compuesto 1 contra las otras cepas de ensayo. La ceftazidima inhibió las cepas de tipo silvestre de *E. coli*, *K. pneumoniae* y *P. mirabilis* a bajas concentraciones de <0,5 mg/l; las CIM de las cepas restantes excedió 2 mg/l. La combinación de compuesto 1 con ceftazidima produjo una actividad pronunciada contra las dos cepas de *P. aeruginosa*, pero no afectó a la actividad de compuesto 1 contra las otras cepas de ensayo (tabla 1C).

Tabla 1C: Actividad antibacteriana (CIM en mg/l) de las monosustancias compuesto 1, imipenem, piperacilina/tazobactam y ceftazidima, o compuesto 1 en combinación con 0,5 veces las CIM de imipenem, piperacilina/tazobactam y ceftazidima, respectivamente (Ec = *E. coli*; Kp = *K. pneumoniae*; Pm = *P. mirabilis*; Pa = *P. aeruginosa*; Ecl = *E. cloacae*; MCB = compuesto 1; imi = imipenem; P/T = piperacilina/tazobactam; cef = ceftazidima; * = estos datos fueron reproducibles dos veces, pero variables en la otra ocasión; nt = no ensayado)

Cepa	MCB	imi	MCB + imi	P/T	MCB + P/T	cef	MCB + cef
Ec ATCC25922	16	0,03	16	2	4	0,03	8
Ec NRZ00401	16	4	8	64	32	32	32
Ec NRZ00302	256	4	>128	256	128	>256	>128
Ec GNS2601	256	0,03	>128	64	64	128	128
Kp ATCC13883	128	0,25	128	2	>128	0,25	>256
Kp NRZ00002	256	2	>128	>256	128	64	>256
Kp NRZ00535	>256	8	>128	>256	>128	>256	>256
Kp NRZ00103	256	32	nt	>256	>128	>256	>256
Pm ATCC9240	256	1	128	0,5	>128	0,5	128
Pm NRZ00185	256	1	>128	4	>128	128	128
Pa ATCC10145	256	0,5	128	8	32	2	<0,0001
Pa NRZ00425	256	128	>128	64	>128	32	<0,0001
Ecl ATCC13047	128	0,25	128	8	128	2	128
Ecl NRZ00239	256	0,25	>128	8	>128	4	>128

Actividad contra grampositivos (véanse las tablas 2A, B, y C):

El compuesto 1 fue activo contra cepas grampositivas ensayadas independientemente de sus patrones de susceptibilidad; las cepas de tipo silvestre se inhibieron igual de bien que las cepas resistentes a múltiples fármacos por concentraciones de compuesto 1 de <0,25 mg/l (tablas 2A a 2C).

Ampicilina, ceftriaxona: Las β -lactamas ampicilina y ceftriaxona fueron activas contra las cepas de tipo silvestre o MSSA solamente (tabla 2A). El compuesto 1 en combinación con ambas β -lactamas estuvo dentro del intervalo aceptado de variabilidad (+/- una a dos etapas de valoración) tan activo como el compuesto 1 en solitario contra la mayoría de las cepas de ensayo excepto las cepas MRSA NRS-119 y Visa Mu 50 en combinación con ampicilina, para las que las CIM del compuesto 1 se redujeron de 1 a 0,25 mg/l, y de 0,06 a <0,00003 mg/l, respectivamente; la CIM del compuesto 1 para *E. faecium* DSMZ 2146, también, se redujo de 0,06 a <0,00003 mg/l. La CIM del compuesto 1 para *S. pneumoniae* 19397 en combinación con ceftriaxona se redujo de 0,004 a <0,00003 mg/l (tabla 2A).

Tabla 2A: Actividad antibacteriana (CIM en mg/l) de las monosustancias compuesto 1, ampicilina y ceftriaxona, o compuesto 1 en combinación con 0,5 veces las CIM de ampicilina y ceftriaxona (MCB = compuesto 1; ampi = ampicilina; ceftr = ceftriaxona; Sa = *S. aureus*; Ef = *E. faecalis*; Efc = *E. faecium*; Spn = *S. pneumoniae*; * = estos datos fueron reproducibles dos veces, pero variable en la otra ocasión)

Cepa	MCB	ampi	MCB + ampi	ceftr	MCB + ceftr
Sa ATCC29213	0,25	0,5	0,125	4	0,125
Sa clon 16	0,03	0,007	0,015	4	0,125
Sa ATCC33593	0,03	64	0,125	>256	0,125
Sa NRS119	1	128	0,25	>256	1

Sa VisaMu50	0,06	256	<0,00003	16	0,5
Ef ATCC29212	0,03	1	0,125	0,5	0,25
Ef V583	0,03	0,5	0,125	0,5	0,125
Efc DSMZ2146	0,06	128	<0,00003	0,5	0,125
Efc UW3695	0,06	32	0,25*	32	1
Spn ATCC33400	0,0075	0,0075	0,125	0,0075	0,125
Spn 19397	0,0004	1	0,03	4	<0,000 03

Vancomicina, daptomicina: La vancomicina y la daptomicina fueron activas contra todas las cepas grampositivas ensayadas, excepto la cepa resistente a vancomicina *E. faecalis* V583, para la que la CIM de vancomicina fue 32 mg/l y la CIM de daptomicina fue 4 mg/l. El compuesto 1 en combinación con vancomicina o daptomicina estuvo dentro del intervalo de variabilidad tan activo contra estas cepas de ensayo como la monosustancia compuesto 1 (tabla 2B).

Tabla 2B: Actividad antibacteriana (CIM en mg/l) de las monosustancias compuesto 1, vancomicina y daptomicina, o compuesto 1 en combinación con 0,5 veces las CIM de vancomicina y daptomicina. (MCB = compuesto 1; vanco = vancomicina; dpto = daptomicina; Sa = *S. aureus*; Ef = *E. faecalis*; Efc = *E. faecium*; Spn = *S. pneumoniae*; * = estos datos fueron reproducibles dos veces, pero variables en la otra ocasión)

Cepa	MCB	vanco	MCB + vanco	dpto	MCB + dpto
Sa ATCC29213	0,25	0,25	0,25	0,5	0,25
Sa clon 16	0,03	0,015	0,125	0,25	0,125
Sa ATCC33593	0,03	0,5	0,125	1	0,125
Sa NRS119	1	1	0,5	1	1
Sa VisaMu50	0,06	2	0,25	2	0,25
Ef ATCC29212	0,03	1	0,125	1	0,125
Ef V583	0,03	32	0,06	4	0,06
Efc DSMZ2146	0,06	0,25	0,125	1	0,125
Efc UW3695	0,06	0,25	0,5	2	0,5
Spn ATCC33400	0,0075	0,25	0,015*	0,25	0,06
Spn 19397	0,0004	0,25	0,0075*	0,25	0,03

Moxifloxacin, linezolid, tigeciclina: La moxifloxacin mostró buena actividad contra la mayoría de las cepas grampositivas ensayadas excepto *S. aureus* NRS-119 y Visa Mu 50, la cepa resistente a linezolid y quinolona *E. faecium* UW 3695 y la cepa resistente a múltiples fármacos *S. pneumoniae* 19397. El linezolid inhibió todas las cepas ensayo excepto *S. aureus* NRS-119 y *E. faecium* UW 3695 a concentraciones <4 mg/l. La tigeciclina fue activa contra todas las cepas de ensayo a concentraciones <0,5 mg/l (tabla 2C). El compuesto 1 en combinación con moxifloxacin fue tan activo como la monosustancia contra los estafilococos ATCC 29213, clon 16 y ATCC 33593; sin embargo, el compuesto 1 consiguió actividad contra todas las demás cepas de ensayo y las CIM se redujeron hasta <0,000025 mg/l. Asimismo, el compuesto 1 en combinación con linezolid fue tan activo como compuesto 1 en solitario contra los estafilococos ATCC 29213, clon 16 y ATCC 33593; sin embargo, el compuesto 1 consiguió actividad contra todas las demás cepas de ensayo en combinación con linezolid y las CIM se redujeron hasta <0,000001 mg/l (excepto para la cepa resistente a quinolona y linezolid *E. faecalis* UW 3695 para la que la CIM combinada fue 2 mg/l en comparación con 0,06 mg/l para el compuesto 1 en solitario) (tabla 2C).

Tabla 2C: Actividad antibacteriana (CIM en mg/l) de las monosustancias compuesto 1, moxifloxacin, linezolid y tigeciclina, o compuesto 1 en combinación con 0,5 veces las CIM de moxifloxacin, linezolid y tigeciclina (MCB = compuesto 1; mox = moxifloxacin; line = linezolid; tige = tigeciclina; Sa = *S. aureus*; Ef = *E. faecalis*; Efc = *E. faecium*; Spn = *S. pneumoniae*; * = estos datos fueron reproducibles dos veces, pero variables en la otra ocasión)

Cepa	MCB	mox	MCB + mox	line	MCB + line	tige	MCB + tige
Sa	0,25	0,12	0,25	2	0,25	0,25	0,25
ATCC29213		5					
Sa clon 16	0,03	0,03	0,06	2	0,015	0,125	0,125
Sa ATCC33593	0,03	0,06	0,06	2	0,0075	0,25	0,03
Sa NRS119	1	8	0,125	64	0,06	0,25	1
Sa VisaMu50	0,06	8	<0,000025	4	<0,000001	0,5	0,5
Ef ATCC29212	0,03	0,5	<0,000025	4	<0,000001	0,25	0,25

Ef V583	0,03	0,25	<0,000025	2	<0,000001	0,25	0,125
Efc DSMZ2146	0,06	0,5	<0,000025	4	<0,000001	0,25	0,06
Efc UW3695	0,06	64	<0,000025	16	2	0,25	0,25
Spn ATCC33400	0,00 75	0,25	<0,000025	2	<0,000001	0,0075	0,125
Spn 19397	0,00 04	4	<0,000025	1	<0,000001	0,0075	0,003

2.3 Curvas de muerte en fusión del tiempo de compuesto 1 en presencia de colistina y fosfomicina

Los efectos dependientes del tiempo de compuesto 1 en combinación con colistina y fosfomicina sobre los recuentos viables se han determinado. Los recuentos viables registrados a las 8 horas se resumen en las tablas 3A y 3B. Las tasas de muerte calculadas se muestran en las tablas 4A y 4B. Las cepas *E. coli* ATCC 25922, NRZ-00401, NRZ-00302 y GNS-2601 se expusieron a combinaciones de compuesto 1 con colistina y fosfomicina, respectivamente, a una vez y dos veces sus CIM. Se ensayaron las siguientes combinaciones de estos agentes:

- 1x CIM de compuesto 1 + 1x CIM de colistina o fosfomicina (1 + 1)
- 1x CIM de compuesto 1 + 2x CIM de colistina o fosfomicina (1 + 2)
- 2x CIM de compuesto 1 + 1x CIM de colistina o fosfomicina (2 + 1)
- 2x CIM de compuesto 1 + 2x CIM de colistina o fosfomicina (2 + 2)

El compuesto 1 a una o dos veces sus CIM mostró una actividad bacteriostática durante las primeras cuatro a seis horas contra estas cepas de ensayo gramnegativas; después de ello, las cepas volvieron a crecer. Asimismo, la fosfomicina actuó bacteriostáticamente contra las cepas ATCC 25922, NRZ-00401, pero fue bactericida contra las cepas NRZ-00302, y GNS-2601, sin embargo, sin eliminar las dos últimas cepas del sistema de ensayo (tabla 3A). La colistina fue bactericida contra las cuatro cepas de *E. coli* ensayadas y redujeron los recuentos viables por debajo del límite de detectabilidad en seis a ocho horas (excepto la cepa NRZ-00302, que se redujo notablemente en 8 horas, y se eliminó en 24 horas) (tabla 3B).

El compuesto 1 en combinación con fosfomicina en relaciones 1 + 1 y 2 + 1 fue bacteriostático contra las cepas ATCC 25922 y NRZ-00401, pero evitó que crecieran de nuevo en contraste con la exposición a compuesto 1 en solitario. La combinación 1 + 2 redujo los recuentos viables de la cepa ATCC 25922 hasta 0,7 log₁₀ UFC/ml a las 8 horas, pero se apreció un nuevo crecimiento hasta 3,9 log₁₀ UFC/ml después de ello (tabla 3A). La combinación 2 + 2 eliminó la cepa de ensayo *E. coli* ATCC 25922 del sistema en 24 horas. La cepa NRZ-00401 se vio afectada bacteriostáticamente por las combinaciones 1 + 1 y 1 + 2, reduciendo la combinación 1 + 2 los recuentos viables hasta 2,9 log₁₀ UFC/ml en 8 horas, volviendo a crecer después de ello. Las cepas NRZ-00302 y GNS-2601 se eliminaron del sistema de ensayo por cualquiera de las relaciones de combinación de compuesto 1 + fosfomicina ensayadas en 24 horas.

Tabla 3A: Recuentos viables en log₁₀ UFC/ml a las 8 h de exposición a compuesto 1 (MCB), fosfomicina (fosfo) o las combinaciones de los dos agentes a una (1x) o dos veces (2x) sus CIM

Agente	ATCC25922	NRZ00401	NRZ00302	GNS2601
Control	9,06	8,95	8,99	8,29
1x MCB	4,69	6,32	8,28	8,34
2x MCB	2,61	4,26	5,69	6,29
1x fosfomicina	8,95	7,95	2,78	5,08
2x fosfomicina	8,59	6,65	1,30	3,45
<i>Combinaciones</i>				
1MCB + 1fosfo	3,31	4,36	0	1,70
1MCB + 2fosfo	0,69	2,92	0	2,0
2MCB + 1fosfo	2,44	3,66	0	1,65
2MCB + 2fosfo	0,0	1,84	0	2,23

Cualquiera de las combinaciones de compuesto 1 con colistina eliminó las cepas del sistema de ensayo en 24 h como lo hacía colistina en solitario (tabla 3B).

Tabla 3B: Recuentos viables en log₁₀ UFC/ml a las 8 h de exposición a compuesto 1 (MCB), colistina (col) o las combinaciones de los dos agentes a una (1x) o dos veces (2x) sus CIM

Agente	ATCC25922	NRZ00401	NRZ00302	GNS2601
Control	9,06	8,95	8,99	9,29
1x MCB	4,69	6,32	8,28	7,34
2x MCB	2,62	0	5,69	6,29

1x colistina	0	0	1,95	0
2x colistina	0	0	0	0
<i>Combinaciones</i>				
1MCB + 1col	0	0	1,77	0
1MCB + 2col	0	0	0	0
2MCB + 1col	0	0	2,66	0
2MCB + 2col	0	0	0	0

La reducción aumentada de recuentos viables de las cepas de *E. coli* ensayadas, en particular la actividad aumentada de la combinación de compuesto 1 más fosfomicina, se refleja en una velocidad aumentada de reducción de recuentos viables también. Los datos resumidos en las tablas 4A y 4B representan las tasas de muerte calculadas durante las primeras cuatro horas de exposición a las monosustancias o sus combinaciones. Los datos resumidos en la tabla 4A indican que las monosustancias compuesto 1 y fosfomicina en solitario reducían las tasas de crecimiento de dos de las cuatro cepas de ensayo. Las combinaciones de los dos agentes redujeron los recuentos viables a tasas de muerte que variaban de 1,01 a 2,38 h⁻¹.

- 5
- 10 Tabla 4A: Efecto de compuesto 1 (MCB), fosfomicina (fosfo) o las combinaciones de los dos agentes a una (1x) o dos veces (2x) sus CIM sobre las tasas de crecimiento y muerte de cuatro cepas de ensayo de *E. coli*, respectivamente. Los valores positivos (marcados con un "+") indican crecimiento, todos los demás valores son negativos e indican la velocidad de reducción de los recuentos viables, es decir, las tasas de muerte k(h⁻¹)

Agente	ATCC25922	NRZ00401	NRZ00302	GNS2601
Control	+1,06	+1,03	+1,01	+1,22
1x MCB	0,82	+0,08	+0,46	+0,43
2x MCB	1,35	0,25	+0,25	+0,35
1x fosfomicina	+0,68	+0,40	1,67	1,21
2x fosfomicina	+0,72	+0,32	2,09	1,85
<i>Combinaciones</i>				
1MCB + 1fosfo	1,96	1,12	2,27	1,94
1MCB + 2fosfo	2,03	1,00	1,92	1,64
2MCB + 1fosfo	1,97	1,22	2,38	1,76
2MCB + 2fosfo	2,19	1,01	2,02	1,47

- 15 La pronunciada actividad bactericida de colistina contra las cepas de *E. coli* ensayadas no aumentó (excepto para *E. coli* ATCC 25922) por la combinación de colistina con compuesto 1 (tabla 4B).

- 20 Tabla 4B: Efectos de compuesto 1 (MCB), colistina (col) o las combinaciones de los dos agentes a una (1x) o dos veces (2x) sus CIM sobre las tasas de crecimiento y muerte de cuatro cepas de ensayo de *E. coli*, respectivamente. Los valores positivos (marcados con un "+") indican crecimiento, todos los demás valores son negativos e indican la velocidad de reducción de los recuentos viables, es decir las tasas de muerte k(h⁻¹)

Agente	ATCC25922	NRZ00401	NRZ00302	GNS2601
Control	+1,34	+1,03	+1,01	+1,21
1x MCB	0,74	0,09	+0,45	+0,43
2x MCB	1,62	0,25	+0,25	+0,35
1x colistina	0,86	2,46	1,63	1,55
2x colistina	1,04	2,53	1,89	1,80
<i>Combinaciones</i>				
1MCB + 1col	2,29	1,99	1,60	1,52
1MCB + 2col	2,31	2,27	1,24	1,83
2MCB + 1col	2,24	2,06	0,98	1,04
2MCB + 2col	2,29	2,42	1,94	1,09

- 25 2.4 Valoraciones de damero de compuesto 1 y colistina

Las valoraciones de damero se realizaron tres veces. Cada concentración de compuesto 1 que variaba de <0,015 a 256 mg/l se ha combinado con cada concentración de colistina que variaba de <0,015 a 256 mg/l.

- 30 Las cepas de ensayo *E. coli* ATCC 25922 (cepa de referencia susceptible), *E. coli* NRZ-00302 (NDM-1 β -lactamasa), *K. pneumoniae* NRZ-00535 (VIM-1 β -lactamasa), *P. aeruginosa* NRZ-00425 (VIM-2 β -lactamasa), *E. cloacae* ATCC

13047 (cepa de referencia susceptible) y *E. cloacae* NRZ-00239 (VIM-1 β -lactamasa) se expusieron a todas y cada una de las concentraciones de compuesto 1 y colistina.

En general, las CIM de compuesto 1 estuvieron por debajo de 0,015 mg/l en combinación con dos o al menos cuatro veces las CIM de colistina, mientras que concentraciones de una combinación de colistina inferiores a 0,25 veces su no tuvieron efecto sobre las CIM de compuesto 1 para la mayoría de cepas ensayadas, excepto *E. cloacae* ATCC 13047. *E. cloacae* ATCC 13047 fue resistente a colistina con una CIM de 256 mg/l; combinaciones de compuesto 1 con una concentración de colistina de 128 mg/l provocó una disminución de las CIM de compuesto 1 de >256 mg/l a 1 - 0,5 mg/l; incluso una concentración de colistina tan baja como 2 mg/l redujo la CIM de compuesto 1 hasta 1 - 4 mg/l.

Los datos resumidos en la tabla 5 representan el efecto de combinación sobre las CIM de compuesto 1 en presencia de una concentración subinhibidora (es decir 0,5 veces la CIM), una inhibidora (es decir 1,0 veces la CIM) y dos suprainhibidoras (es decir 2,0 veces y 4,0 veces la CIM) de colistina.

Los datos resumidos en la tabla 5 indican que las concentraciones inhibidoras y suprainhibidoras de colistina reducen las CIM de compuesto 1 de >256 mg/l a <0,015 mg/l. Los índices CIF variaron de 0,5 a 1,8 para las combinaciones de compuesto 1 con concentraciones subinhibidoras de colistina, de 1,0 a 2,0 para concentraciones inhibidoras y de 2,0 a 4,0 para concentraciones suprainhibidoras de colistina.

Tabla 5: Valoraciones de damero de compuesto 1 en combinación con colistina contra seis cepas indicadoras seleccionadas. Se han ensayado las siguientes cepas: *E. coli* ATCC 25922 (Ec ATCC); *E. coli* NRZ-00302 (Ec NRZ), *K. pneumoniae* NRZ-00535 (kpn NRZ), *P. aeruginosa* NRZ-00425 (Pa NRZ), *E. cloacae* ATCC 13047 (Ecl ATCC) y *E. cloacae* NRZ-00239 (Ecl NRZ). (Parámetros: CIM en mg/l; MCB CIM = CIM de compuesto 1; col CIM = CIM de colistina; MCB+0,5col = CIM de compuesto 1 en presencia de 0,5 veces la CIM de colistina; MCB+1,0col = CIM de compuesto 1 en presencia de 1,0 veces la CIM de colistina; MCB+2,0col = CIM de compuesto 1 en presencia de 2,0 veces la CIM de colistina; MCB+4,0col = CIM de compuesto 1 en presencia de 4,0 veces la CIM de colistina; CIFind0,5col = índice CIF en presencia de 0,5 veces la CIM de colistina; CIFind1,0col = índice CIF en presencia de 1,0 veces la CIM de colistina; CIFind2,0col = índice CIF en presencia de 2,0 veces la CIM de colistina; CIFind4,0col = índice CIF en presencia de 4,0 veces la CIM de colistina; los índices CIF representan la media de dos o tres ensayos o el resultado de un solo ensayo)

Parámetro	Ec ATCC	Ec NRZ	Kpn NRZ	Pa NRZ	Ecl ATCC	Ecl NRZ
MCB CIM	8-16	256	256	128-256	256	256
col CIM	1-2	0,5-1	0,5-2	2	256	0,5-1
MCB+0,5col	0,125-4	256	256	256	0,5-1	>256
MCB+1,0col	0,015-0,06	0,015-32	0,015-256	64-256	0,125-0,5	256
MCB+2,0col	<0,015	<0,015	0,015-256	0,015-0,06	no ensayado*	0,015-256
MCB+4,0col	<0,015	<0,015	<0,015	<0,015	no ensayado*	<0,015
CIFind0,5col	0,6	1,5	1,5	1,8	0,5	no calculado
CIFind1,0col	1,0	1,0	1,5	1,7	1,0	2,0
CIFind2,0col	2,0	2,0	2,5	2,0	no ensayado*	2,3
CIFind4,0col	4,0	4,0	4,0	4,0	no ensayado*	4,0

* Como la CIM de colistina era 256 mg/l, las combinaciones de compuesto 1 con dos y cuatro veces la CIM de colistina no se ensayaron a causa de la solubilidad limitada de colistina

3. Debate

3.1 Combinación de compuesto 1 con colistina y fosfomicina

La colistina y fosfomicina se han ensayado en combinación con compuesto 1 contra bacterias gramnegativas seleccionadas que producen diferentes tipos de β -lactamasas; la producción de β -lactamasas de amplio espectro (ESBL) se asocia frecuentemente con resistencia a múltiples fármacos. La prevalencia creciente de bacterias resistentes a múltiples fármacos reduce las opciones de tratamiento, de modo que el desarrollo de agentes novedosos y/o el uso de combinaciones de agentes antibacterianos puede ofrecer una solución para este problema. Las bacterias gramnegativas seleccionadas que producen ESBL (por ejemplo, CTX-M-15, VIM, NDM-1) se expusieron a compuesto 1 en combinación con colistina y, en algunos experimentos, a compuesto 1 en combinación con fosfomicina.

Es evidente a partir de los datos presentados en la sección 2.2 que concentraciones subinhibidoras tanto de colistina como de fosfomicina no aumentaban las susceptibilidades de las cepas de ensayo a compuesto 1, ya que las CIM de compuesto 1 para las cepas de ensayo no se reducían (tabla 1A).

Como en esta primera serie de experimentos solamente una concentración subinhibidora de colistina o fosfomicina se ha combinado con diversas concentraciones de compuesto 1, se ha aplicado el método de damero a combinaciones de compuesto 1 y colistina (véase la sección 2.4). Este método provoca la exposición de cada cepa de ensayo a todas y cada una de las concentraciones de los dos agentes de combinación, es decir, compuesto 1 y colistina. El parámetro

que se acepta en general como indicador para sinergia, efectos aditivos, indiferencia y antagonismo es el índice CIF. La sinergia se define como un índice CIF de menos de 0,5. Los efectos aditivos o indiferentes se definen como un índice CIF de 0,5 - 4 (aditivos $>0,5 - 1$; indiferentes $>1 - 4$). El antagonismo se definió como un índice CIF de más de 4 (terminología que se refiere a métodos para la determinación de susceptibilidad de bacterias a agentes antimicrobianos. European Committee for Antimicrobial Susceptibility testing (EUCAST) de la European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID). EUCAST definitive document E.Def 1.2; Clin Microbiol Infect Dis 2000; 6:503-508). Los datos resumidos en la tabla 5 demuestran que para todas las cepas expuestas a compuesto 1 más 0,5 o dos veces las CIM de colistina, los índices CIF variaban de 0,5 a 2,5 indicando, por tanto, indiferencia.

Sin embargo, los índices CIF deben interpretarse con precaución: por ejemplo, se ha calculado un índice CIF medio de 2,0 y 2,3 para *E. cloacae* NRZ-00239 para la combinación de compuesto 1 con una y dos veces la CIM de colistina, respectivamente. Esto se debe al hecho de que, por ejemplo, en uno de los experimentos, la CIM de colistina ascendía a 1 mg/l y la CIM de compuesto 1 a 256 mg/l, de modo que el índice CIF para la combinación de 1 mg/l de colistina más 256 mg/l de compuesto 1 es 2,0 $(=(1/1)+(256/256))$, lo que indica indiferencia. Sin embargo, la exposición de esta cepa de ensayo a dos veces la CIM de colistina más compuesto 1 en otro experimento provocó un aumento notable en su susceptibilidad a compuesto 1, que se reflejaba por un valor de CIM de compuesto 1 de $<0,015$ mg/l. El índice CIF para esta combinación de 2 mg/l de colistina más 0,015 mg/l de compuesto 1 es 2,00006 $(=(2/1)+(0,015/256))$, es decir, no diferente de lo anterior y lo que indica indiferencia también. El índice CIF para la combinación de 4 mg/l de colistina más 0,015 mg/l de compuesto 1 es incluso 4. Este ejemplo demuestra que el cálculo de índices CIF no es coherente con la definición de sinergia, adición, indiferencia o antagonismo. Aunque la técnica de damero y el cálculo de índices CIF se usan de manera rutinaria para la evaluación de ensayos de combinación, este método tiene limitaciones importantes: produce solamente datos que cuantifican la actividad inhibidora, pero no bactericida, y proporciona solamente una respuesta de todo o nada (es decir, crecimiento o ausencia de crecimiento), pero no clasifica las respuestas cuantificando las reducciones de recuentos viables. De forma más importante, el cálculo de índices CIF asume incorrectamente que todos los compañeros de combinación muestran respuesta lineal a la concentración (Pillai S K, Moellering RC, Eliopoulos GM. Antimicrobial combinations. En: Antibiotics in Laboratory Medicine. Lorian V (Ed.), capítulo 9, 5.^a edición, 2005, Lippincott Raven). Una respuesta lineal de actividad a la concentración se ha demostrado para colistina, fluoroquinolonas y aminoglucósidos, pero no para β -lactamas o compuesto 1. Por lo tanto, los índices CIF tienen solamente un valor predictivo limitado para la caracterización de efectos de combinación de compuesto 1 con otros agentes. La marcada reducción de las CIM de compuesto 1 de 256 mg/l a $<0,015$ mg/l para cinco de las cepas ensayadas y de 8 - 16 mg/l a $<0,015$ mg/l para la cepa *E. coli* ATCC 25922 en combinación con dos a cuatro veces las CIM de colistina, y al mismo tiempo produciendo índices CIF de 0,6 a 4,0, demuestran que el cálculo de índices CIF no es un procedimiento adecuado para describir estos efectos de combinación.

Este hecho se corrobora por el hallazgo de que, aunque los índices CIF indican indiferencia, los experimentos de curva de muerte revelaron que el compuesto 1 que mostraba baja actividad contra gramnegativos como monosustancia, mostraba actividad bactericida contra las cepas de ensayo gramnegativas en presencia de una y dos veces las CIM de colistina o fosfomicina (véase la sección 5.3). La combinación de compuesto 1 más colistina o fosfomicina redujo los recuentos viables y eliminó las cepas de ensayo del sistema más rápidamente que cualquier agente en solitario (tablas 3A, 3B y 4A, 4B). El hallazgo de que concentraciones inhibitoras y suprainhedoras de colistina o fosfomicina potencian la actividad de compuesto 1 contra estas cepas indicadoras gramnegativas también se refleja por el hecho de que las CIM de compuesto 1 se redujeron de, por ejemplo, 256 mg/l a valores tan bajos como $<0,015$ mg/l en las valoraciones de damero. Por tanto, las concentraciones inhibitoras y suprainhedoras de colistina reducen las CIM de compuesto 1. Este hallazgo podría explicarse por el hecho de que se sabe que las polimixinas aumentan la permeabilidad de la membrana externa de los gramnegativos (Vaara M. Agents that increase the permeability of the outer membrane. Microbiol Rev 1992; 56 (3): 395-411) reduciendo, por tanto, las CIM de agentes de lo contrario menos activos. Sin embargo, el hallazgo de este estudio de que concentraciones de compuesto 1 correspondientes a una vez su CIM aumentaban la potencia bactericida de colistina es inesperado.

Por tanto, la combinación de compuesto 1 y colistina consiguió actividad bactericida que hizo que el tratamiento antibacteriano fuera más eficaz. Además, es importante indicar que no se registraron efectos antagonistas, de modo que una combinación de compuesto 1 con colistina amplía el espectro contra bacterias grampositivas de compuesto 1 significativamente a patógenos gramnegativos, incluyendo cepas resistentes a múltiples fármacos, difíciles de tratar.

3.2 Combinación de compuesto 1 con agentes de combinación

Efectos sobre bacterias gramnegativas:

Combinaciones de compuesto 1 con agentes antibacterianos distintos de colistina o fosfomicina usados clínicamente en el tratamiento de infecciones debidas a patógenos gramnegativos produjeron resultados indiferentes (véase la sección 2.2, tablas 1B y 1C), lo que indica que el compuesto 1 probablemente puede combinarse con β -lactamas, aminoglucósidos, fluoroquinolonas o tigeciclina para tratar a los pacientes empíricamente.

Efectos sobre bacterias grampositivas:

La combinación de compuesto 1 con ampicilina o ceftriaxona a 0,5 veces sus CIM redujo, por un lado, las CIM de compuesto 1 para las tres cepas indicadoras MRSA, pero, por otro lado, no las redujo para las cepas de ensayo MSSA (sección 2.2, tabla 2A). Este hallazgo es inesperado ya que la β -lactama diana en las cepas MRSA, la proteína *penA* de unión a penicilina, se ha mutado a una afinidad muy baja de β -lactama. Lo mismo es cierto para el efecto de combinación de compuesto 1 más ceftriaxona contra *S. pneumoniae* BAY 19397. De nuevo, la cepa de referencia susceptible no se vio afectada por esta combinación. Para ser bastante improbable que la exposición a compuesto 1 restablezca la afinidad de la diana para β -lactamas. Por lo tanto, el hallazgo generado en este estudio, de que concentraciones subinhibidoras de ampicilina o ceftriaxona en combinación con compuesto 1 actúan sinérgicamente contra estreptococos y enterococos MRSA y resistentes a β -lactama fue inesperado. La combinación de compuesto 1 con β -lactamas restablece la eficacia de las β -lactamas en el tratamiento de estafilococos, estreptococos y enterococos resistentes a meticilina o a penicilina.

Las combinaciones de compuesto 1 con vancomicina o daptomicina (sección 2.2, tabla 2B) o tigeciclina (tabla 2C) produjeron resultados indiferentes.

Las combinaciones de compuesto 1 con moxifloxacina o linezolid fueron muy sinérgicas, reduciendo las CIM de compuesto 1 para la mayoría de las cepas hasta $<0,000025$ mg/l (sección 2.2, tabla 2C). Por tanto, la combinación de compuesto 1 con moxifloxacina o linezolid restablece aparentemente su actividad contra bacterias resistentes a quinolona o a oxazolidinona y aumenta la actividad de ambos compañeros de combinación contra estos aislados MDR grampositivos difíciles de tratar.

A partir de los datos dados anteriormente puede concluirse que:

1. La colistina potencia significativamente la actividad de híbridos de oxazolidinona-quinolona (tales como compuesto 1) contra bacterias gramnegativas ampliando el espectro antibacteriano de los híbridos de oxazolidinona-quinolona (tal como compuesto 1) a gramnegativos, incluyendo cepas MDR difíciles de tratar.

2. Debido a los efectos de combinación indiferentes o sinérgicos, los híbridos de oxazolidinona-quinolona (tal como compuesto 1) pueden combinarse con otros antibacterianos disponibles en el mercado usados en el tratamiento de patógenos gramnegativos para complementar el espectro predominantemente grampositivo de los híbridos de oxazolidinona-quinolona (tal como compuesto 1) en tratamiento empírico inicial de infecciones bacterianas.

3. Se observó un efecto muy sinérgico contra neumococos MRSA y MDR o enterococos MDR para la combinación de híbridos de oxazolidinona-quinolona (tal como compuesto 1) con β -lactamas o moxifloxacina y linezolid potenciando, por tanto, la actividad de los híbridos de oxazolidinona-quinolona (tal como compuesto 1) y restableciendo probablemente la actividad de β -lactamas o moxifloxacina y linezolid.

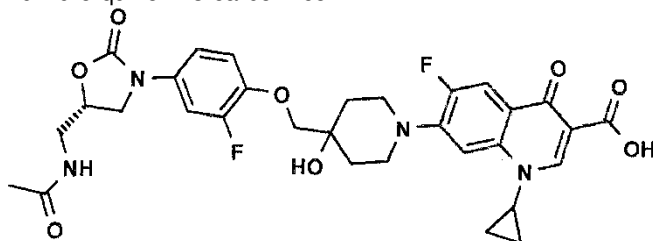
REIVINDICACIONES

1. Una combinación de:

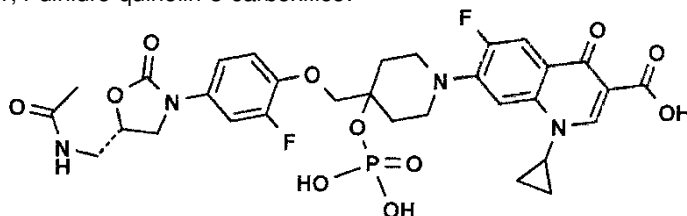
- 5 i) al menos un híbrido de oxazolidinona-quinolona con
 ii) al menos un compuesto antibacteriano adicional que es diferente del compuesto (i);

en la que el al menos un híbrido de oxazolidinona-quinolona se selecciona de los siguientes compuestos:

- 10 ácido 7-(4-{4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoximetil}-4-hidroxi-piperidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico:



- y
 15 ácido 7-(4-{4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoximetil}-4-fosfonooxi-piperidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico:



o una sal, solvato o hidrato de los mismos;

y en la que el al menos un compuesto antibacteriano adicional (ii) se selecciona de los siguientes compuestos:

- 20 cefalosporinas;
 ampicilina;
 fosfomicina;
 colistina;
 25 linezolid; y
 fluoroquinolonas.

- 30 2. La combinación de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el al menos un compuesto antibacteriano adicional (ii) se selecciona de los siguientes compuestos: colistina, fosfomicina, ciprofloxacina, ceftazidima, ampicilina, ceftriaxona, moxifloxacina y linezolid.

3. La combinación de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el al menos un compuesto antibacteriano adicional (ii) se selecciona de los siguientes compuestos: colistina, fosfomicina, ampicilina, ceftriaxona, moxifloxacina y linezolid.

- 35 4. Una composición farmacéutica que comprende una combinación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes y opcionalmente vehículos y/o diluyentes y/o adyuvantes.

5. Un kit de partes que comprende:

- 40 i) al menos un híbrido de oxazolidinona-quinolona de acuerdo con la reivindicación 1 y
 ii) al menos un compuesto antibacteriano adicional que es diferente del compuesto (i) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.

- 45 6. Una combinación o una composición farmacéutica o un kit de partes de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes para su uso en el tratamiento y/o profilaxis de infecciones bacterianas.