



(51) МПК
A61K 31/194 (2006.01)
A61K 31/431 (2006.01)
A61K 31/546 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

A61K 31/194 (2020.01); A61K 31/431 (2020.01); A61K 31/546 (2020.01); A61P 31/04 (2020.01); A61K 2121/00 (2020.01)

(21)(22) Заявка: 2018113229, 29.08.2016

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
29.08.2016

Дата регистрации:
17.11.2020

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
14.09.2015 AU 2015903731

(43) Дата публикации заявки: 17.10.2019 Бюл. № 29

(45) Опубликовано: 17.11.2020 Бюл. № 32

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 16.04.2018

(86) Заявка РСТ:
AU 2016/050807 (29.08.2016)

(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2017/045019 (23.03.2017)

Адрес для переписки:
191002, Санкт-Петербург, а/я 5, ООО "Ляпунов
и партнеры"

(72) Автор(ы):

БУЛОС Рамиз (AU)

(73) Патентообладатель(и):

**БУЛОС ЭНД КУПЕР
 ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ ПТИ ЛТД (AU)**

(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: **BOULOS R.A. et al. Inspiration from
 Old Dyes: Tris(stilbene) Compounds as Potent
 Gram-Positive Antibacterial Agents // Chem. Eur.
 J. - 2013. - Vol.19. - P.17980-17988. RODRIGUEZ
 C.A. et al. In vitro and in vivo comparison of the
 anti-staphylococcal efficacy of generic products
 and the innovator of oxacillin // BMC Infect Dis.
 - 2010. - Vol.10. - (см. прод.)**

(54) ТЕРАПИЯ АНТИБИОТИКАМИ

(57) Реферат:

Группа изобретений относится к области
 медицины и фармацевтики, а именно к
 композиции, имеющей активность против
 грамположительных бактерий, содержащей
 комбинацию рамизола или хлопама с
 пенициллином или цефемом; а также к
 применению указанных соединений для
 изготовления композиции для подавления,
 ингибирования, профилактики, облегчения или
 лечения грамположительной бактериальной
 инфекции; к способу подавления, ингибирования,
 профилактики, облегчения или лечения

грамположительной бактериальной инфекции; к
 способу контроля или манипулирования
 популяцией грамположительных бактерий-
 комменсалов; к способу задержки или
 предотвращения развития
 антибиотикоустойчивости грамположительных
 бактерий; к способу предотвращения, удаления
 или контроля грамположительного
 бактериального загрязнения; и к
 фармацевтической композиции, имеющей
 активность против грамположительных бактерий.
 Группа изобретений обеспечивает

синергетическое действие в отношении 1 пр., 33 табл.
грамположительных бактерий. 9 н. и 18 з.п. ф-лы,

(56) (продолжение):

P.153. SHARPMAN T.M. et al Cefepime: a review of its use in the management of hospitalized patients with pneumonia // Am J Respir Med. - 2003. - Vol.2, No.1. - P.75-107. GRECO W.R. et al. The Search for Synergy: A Critical Review from a Response Surface Perspective // Pharmacological Reviews. - Vol.47, No.2. - P.331-385. WO 2011075766 A1, 30.06.2011.

R U
2 7 3 6 4 8 5
C 2

R U
2 7 3 6 4 8 5
C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
A61K 31/194 (2006.01)
A61K 31/431 (2006.01)
A61K 31/546 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

A61K 31/194 (2020.01); A61K 31/431 (2020.01); A61K 31/546 (2020.01); A61P 31/04 (2020.01); A61K 2121/00 (2020.01)

(21)(22) Application: **2018113229, 29.08.2016**

(24) Effective date for property rights:
29.08.2016

Registration date:
17.11.2020

Priority:

(30) Convention priority:
14.09.2015 AU 2015903731

(43) Application published: **17.10.2019 Bull. № 29**

(45) Date of publication: **17.11.2020 Bull. № 32**

(85) Commencement of national phase: **16.04.2018**

(86) PCT application:
AU 2016/050807 (29.08.2016)

(87) PCT publication:
WO 2017/045019 (23.03.2017)

Mail address:
191002, Sankt-Peterburg, a/ya 5, OOO "Lyapunov i partnery"

(72) Inventor(s):
BOULOS Ramiz (AU)

(73) Proprietor(s):
BOULOS & COOPER PHARMACEUTICALS PTY LTD (AU)

(54) **THERAPY WITH ANTIBIOTICS**

(57) Abstract:

FIELD: medicine; pharmaceuticals.

SUBSTANCE: group of inventions relates to a composition having activity against gram-positive bacteria, containing a combination of ramisol or chlopam with penicillin or cephem; as well as use of said compounds for preparing a composition for suppressing, inhibiting, preventing, ameliorating or treating a gram-positive bacterial infection; to a method of suppressing, inhibiting, preventing, ameliorating or treating a gram-positive bacterial infection; to a method

of monitoring or manipulating a population of gram-positive commensal bacteria; to a method of delaying or preventing the development of antibiotic resistance of gram-positive bacteria; to a method of preventing, removing or monitoring gram-positive bacterial contamination; and to a pharmaceutical composition having activity against gram-positive bacteria.

EFFECT: group of inventions provides a synergetic action on gram-positive bacteria.

27 cl, 1 ex, 33 tbl

RU 2 736 485 C 2

RU 2 736 485 C 2

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[0001] Антибактериальная композиция, содержащая комбинацию арил-содержащего антибиотика или его фармацевтически приемлимую соль и антибиотик, выбранный из списка, включающего пенициллин или его производное, цефам или его производное, ванкомицин, линезолид, даптомицин и мупироцин, полезная для лечения или профилактики бактериальной инфекции, контроля или манипулирования популяциями бактерий-комменсалов, а также для предотвращения, контроля или удаления бактериального загрязнения.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0002] Комбинированная антибактериальная терапия может иметь ряд преимуществ сравнительно с традиционной монотерапией, включая, но не ограничиваясь, более высоким уровнем успешного лечения и более медленным развитием резистентности. Более медленное возникновение резистентности является прямым следствием меньшей вероятности того, что патогены развивают устойчивость к двум различным препаратам, особенно когда они имеют разный механизм действия и независимые мишени.

[0003] В некоторых случаях патоген может развивать множественную лекарственную устойчивость к ряду антибиотиков, и, комбинированная терапия затем становится предпочтительным вариантом лечения из-за неэффективности каждого антибиотика в отдельности. В таких случаях аддитивный или субаддитивный эффект является достаточным для начала комбинированной терапии антибиотиками, поскольку варианты лечения становятся ограниченными.

[0004] Однако трудно предсказать, какие антибиотики могут использоваться в комбинации. Например, Johansen et al. (2000) [J. Antimicrob. Chemother. 46: 973-980] обнаружили, что сочетание пенициллина и эритромицина вызывает повышенную смертность из-за антагонизма между антибиотиками; и Thauvin et al. (1985) [Antimicrob. Agents Chemother. 28: 78-83] обнаружили, что комбинация пенициллин-амикацин была антагонистической по активности.

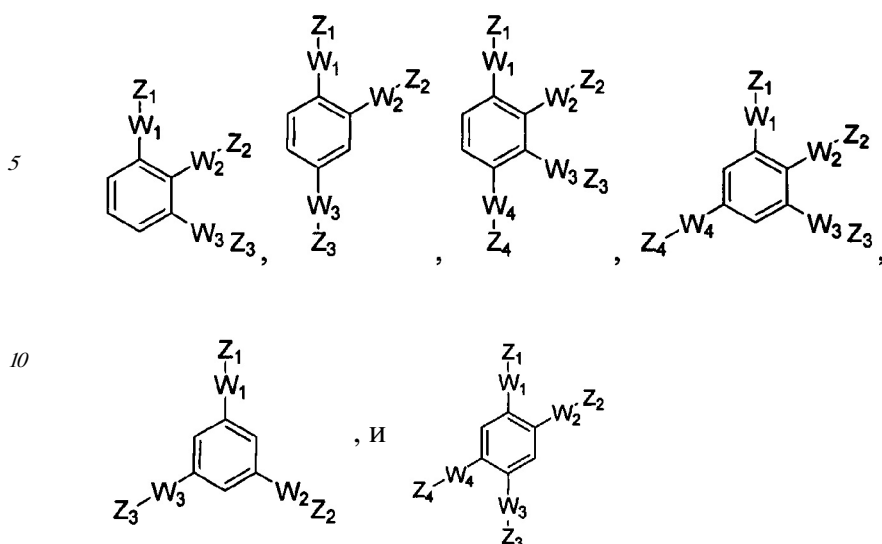
[0005] Последнее время, штаммы *Staphylococcus aureus* приобрели устойчивость к даптомицину и линезолиду, двум из новейших антибиотиков, одобренных FDA (Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов), которые ранее были способны успешно бороться с серьезными инфекциями, вызванными *S. aureus*.

[0006] Нет никаких признаков того, что бактериальная устойчивость к антибиотикам прекратится, и по этой причине необходимы новые антибиотики и новые варианты лечения для достижения желаемого результата лечения у пациентов.

[0007] Вышеупомянутое обсуждение уровня техники предназначено для облегчения понимания данного изобретения. Обсуждение не является подтверждением или признанием того, что любой из упомянутых материалов является или был частью общих знаний, как на дату приоритета подачи заявки.

КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩЕСТВА ИЗОБРЕТЕНИЯ

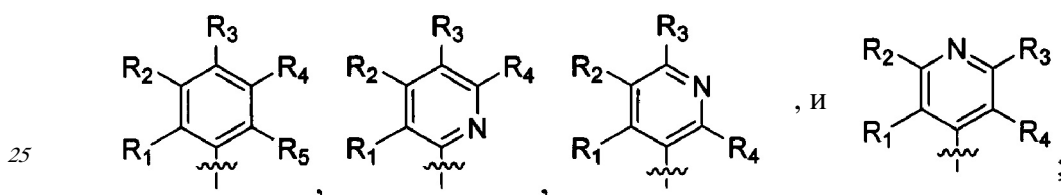
[0008] Данное изобретение предлагает композицию, содержащую комбинацию: (i) по меньшей мере одного арил-содержащего антибиотика, содержащего соединение, имеющее структуру, выбранную из группы I, где группа I состоит из:



где

каждый из W_1 , W_2 , W_3 и W_4 является одним и тем же и выбран из группы, состоящей из C_{2-4} алкила, замещенного C_{2-4} алкила; и C_2 алкена;

каждый из Z_1 , Z_2 , Z_3 и Z_4 является одним и тем же, и каждый выбран из группы, состоящей из:



каждый из R_1 , R_2 , R_3 , R_4 и R_5 независимо представляет собой C_{1-8} гетероалкил и C_{1-8} гетероалкил включает CO_2H или его сложный эфир, при условии, что по меньшей мере один из R_1 , R_2 , R_3 , R_4 и R_5 C_{1-8} гетероалкил, или его фармацевтически приемлемая соль; и(ii) по меньшей мере один антибиотик, выбранный из списка, включающего пенициллин или его производное, цефам, или его производное, ванкомицин, линезолид, даптомицин и мупирицин. Предпочтительно, антибиотик (ii) представляет собой пенициллин или его производное, или цефам или его производное.

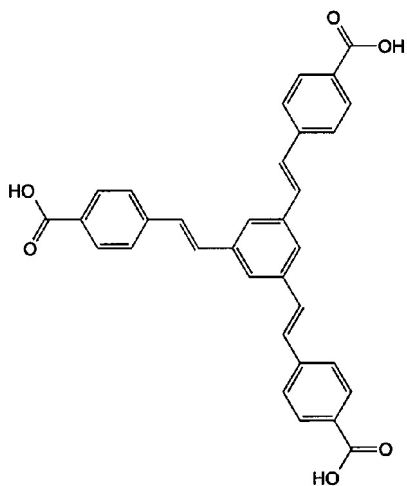
[0009] Данное изобретение предлагает композицию, содержащую комбинацию: (i) по меньшей мере одного арил-содержащего антибиотика любого из:

Формула А

40

45

5

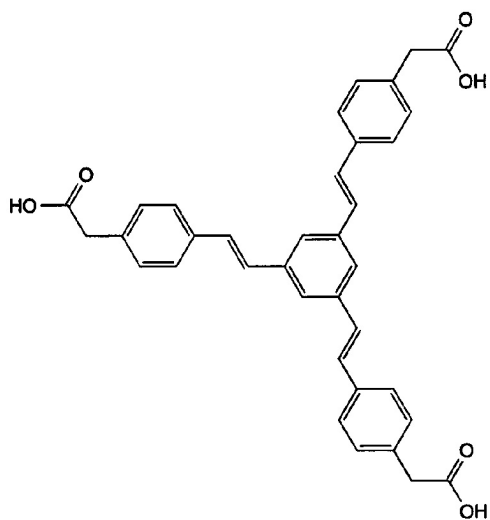


10

15

или его фармацевтически приемлемых солей; и/или формулы В:
Формула В

20

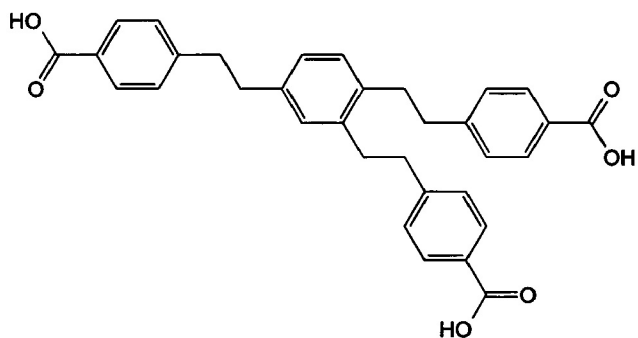


25

30

или его фармацевтически приемлемых солей; и/или формулы С:
Формула С

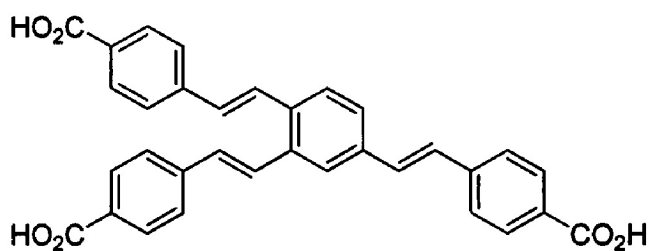
35



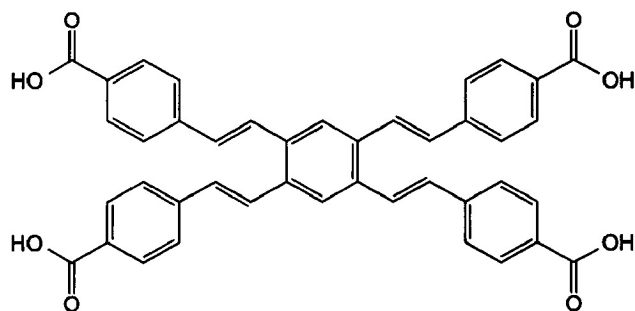
40

или его фармацевтически приемлемых солей; и/или формулы D:
Формула D

45



или его фармацевтически приемлемых солей; и/или формулы E:
 10 Формула E



20 или его фармацевтически приемлемых солей; и (ii) по меньшей мере одного антибиотика, выбранного из списка, включающего пенициллин или его производное, цефам или его производное, ванкомицин, линезолид, даптомицин и мупироцин. Предпочтительно, антибиотик (ii) представляет собой пенициллин или его производное, или цефам или его производное.

25 [0010] Предпочтительно, комбинация арил-содержащего антибиотика, по меньшей мере с одним антибиотиком, выбранным из списка, включающего пенициллин или его производное, цефам или его производное, ванкомицин, линезолид, даптомицин и мупироцин, обладает аддитивной или синергической активностью; более предпочтительна синергическая активность.

30 [0011] Данное изобретение дополнительно предлагает способ подавления, ингибирования, профилактики, облегчения или лечения бактериальной инфекции, причем способ включает этап:

35 а) введения композиции, содержащей (i) по меньшей мере один арил-содержащий антибиотик группы I или его фармацевтически приемлемые соли, и (ii) по меньшей мере один антибиотик, выбранный из списка, включающего пенициллин или его производное, цефам или его производное, ванкомицин, линезолид, даптомицин и мупироцин.

[0012] Предпочтительно, антибиотик (ii) представляет собой пенициллин или его производное, или цефам или его производное.

40 [0013] Данное изобретение дополнительно обеспечивает способ контроля или манипулирования популяцией бактерий-комменсалов, причем способ включает этап:

45 а) введения композиции, содержащей (i) по меньшей мере один арил-содержащий антибиотик группы I или его фармацевтически приемлемые соли, и, (ii) по меньшей мере один антибиотик, выбранный из списка, включающего пенициллин или его производное, цефам или его производное, ванкомицин, линезолид, даптомицин и мупироцин.

[0014] Предпочтительно, антибиотик (ii) представляет собой пенициллин или его производное, или цефам или его производное.

[0015] Данное изобретение дополнительно предлагает способ задержки или предотвращения развития устойчивости бактерий к арил-содержащим антибиотикам

группы I или их фармацевтически приемлемым солям и/или антибиотикам, выбранным из списка, включающего пенициллин или его производное, цефам или его производное, ванкомицин, линезолид, даптомицин и мупироцин, причем способ включает этап:

5 а) введения композиции, содержащей (i) по меньшей мере один арил-содержащий антибиотик группы I или его фармацевтически приемлемые соли, и (ii) по меньшей мере один антибиотик, выбранный из списка, включающего пенициллин или его производное, цефам или его производное, ванкомицин, линезолид, даптомицин и мупироцин.

[0016] Предпочтительно, антибиотик (ii) представляет собой пенициллин или его производное, или цефам или его производное.

10 [0017] Данное изобретение дополнительно предлагает способ предотвращения, удаления или контроля бактериального загрязнения, причем способ включает этап:

а) применения композиции, содержащей (i) по меньшей мере один арил-содержащий антибиотик группы I или его фармацевтически приемлемые соли, и (ii) по меньшей мере один антибиотик, выбранный из списка, включающего пенициллин или его производное, 15 цефам или его производное, ванкомицин, линезолид, даптомицин и мупироцин.

[0018] Предпочтительно, антибиотик (ii) представляет собой пенициллин или его производное, или цефам или его производное.

[0019] Данное изобретение дополнительно предлагает использование по меньшей мере одного арил-содержащего антибиотика группы I или его фармацевтически 20 приемлемых солей для изготовления лекарственного средства для лечения бактериальной инфекции в сочетании по меньшей мере с одним антибиотиком, выбранным из списка, включающего пенициллин или его производное, цефам или его производное, ванкомицин, линезолид, даптомицин и мупироцин. Предпочтительно, антибиотик (ii) представляет собой пенициллин или его производное, или цефам или его производное.

25 [0020] Предпочтительно, бактерии являются видами *Staphylococcus*.

[0021] Данное изобретение дополнительно предлагает фармацевтическую композицию, содержащую комбинацию: (i) по меньшей мере одного арил-содержащего антибиотика группы I или его фармацевтически приемлемых солей; и (ii) по меньшей мере одного антибиотика, выбранного из списка, включающего пенициллин или его 30 производное, цефам или его производное, ванкомицин, линезолид, даптомицин и мупироцин, и один или несколько наполнителей. Предпочтительно, антибиотик (ii) представляет собой пенициллин или его производное, или цефам или его производное.

[0022] Предпочтительно, пенициллин или его производное представляет собой оксациллин.

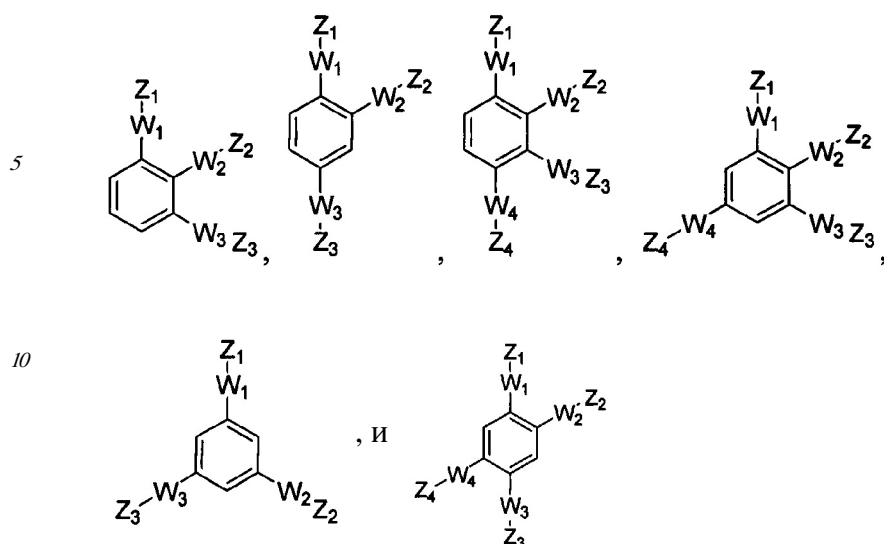
35 [0023] Предпочтительно, цефам или его производное представляет собой цефепим.

ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Подробное описание сущности изобретения

[0024] Данное изобретение предлагает композицию, содержащую комбинацию антибиотиков, действующих вместе для контроля роста бактерий, например, для лечения 40 бактериальных инфекций или для удаления бактериального загрязнения.

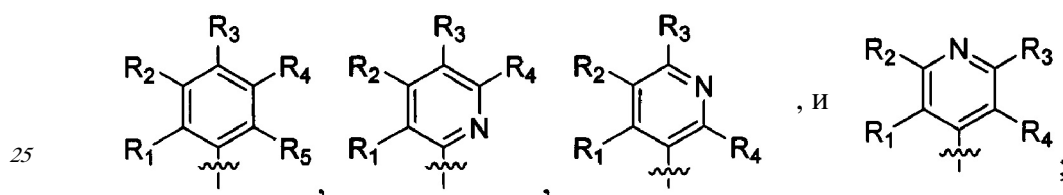
[0025] Данное изобретение предлагает композицию, содержащую комбинацию: (i) по меньшей мере одного арил-содержащего антибиотика, содержащего соединение, имеющее структуру, выбранную из группы I, где группа I состоит из:



где

каждый из W_1 , W_2 , W_3 и W_4 является одним и тем же и выбран из группы, состоящей из C_{2-4} алкила, замещенного C_{2-4} алкила; и C_2 алкена;

каждый из Z_1 , Z_2 , Z_3 и Z_4 является одним и тем же, и каждый выбран из группы, состоящей из:



каждый R_1 , R_2 , R_3 , R_4 и R_5 независимо представляет собой C_{1-8} гетероалкил, а C_{1-8} гетероалкил включает CO_2H или его сложный эфир, при условии, что по меньшей мере один из R_1 , R_2 , R_3 , R_4 и R_5 представляет собой C_{1-8} гетероалкил или его фармацевтически приемлемую соль; и(ii) по меньшей мере один антибиотик, выбранный из списка, включающего пенициллин или его производное, цефам или его производное, ванкомицин, линезолид, даптомицин и мупирицин. Предпочтительно, антибиотик (ii) представляет собой пенициллин или его производное, или цефам или его производное.

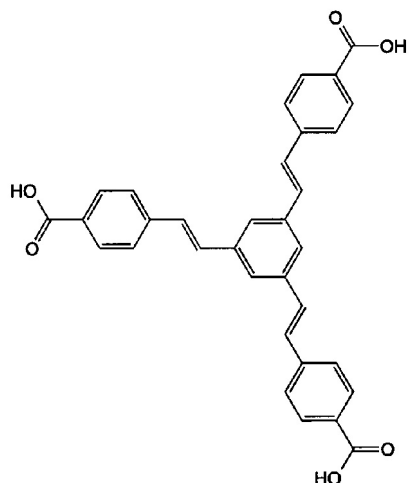
[0026] Предпочтительно, в соединениях группы I каждый из W_1 , W_2 , W_3 и W_4 представляет собой C_2 алкен.

[0027] Предпочтительно, в соединениях группы I, C_2 алкен находится в конфигурации E.

[0028] Предпочтительно, в соединениях группы I, C_2 алкен находится в конфигурации Z.

[0029] Предпочтительно, соединение группы I представляет собой формулу A:
Формула A

5



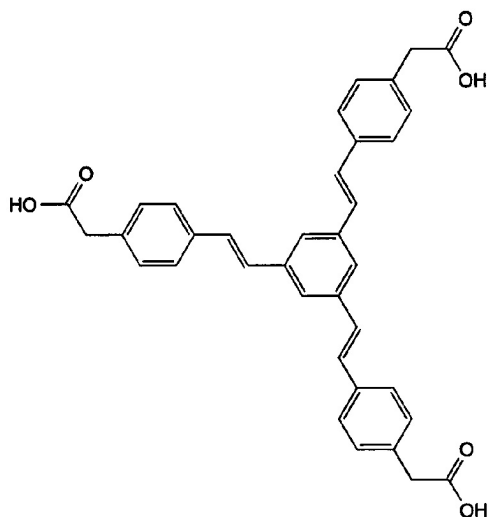
10

15

или его фармацевтически приемлемую соль.

[0030] Предпочтительно, соединение группы I представляет собой формулу В:
Формула В

20



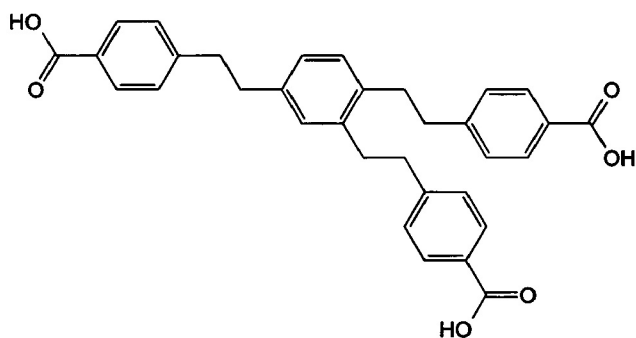
25

30

или его фармацевтически приемлемые соли.

[0031] Предпочтительно, соединение группы I представляет собой формулу С:
Формула С

35



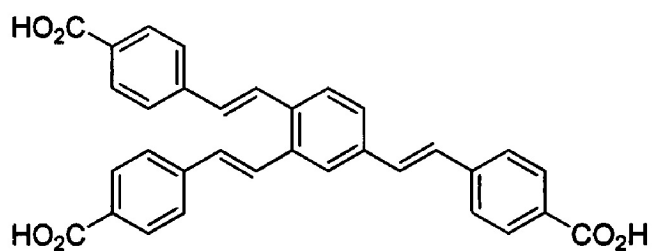
40

45

или его фармацевтически приемлемые соли.

[0032] Предпочтительно, соединение группы I представляет собой формулу D:
Формула D

5

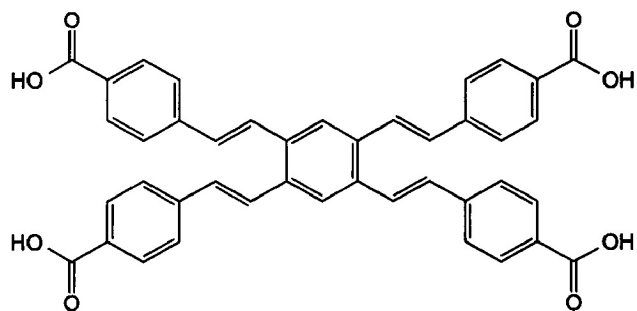


или его фармацевтически приемлемые соли.

10

[0033] Предпочтительно, соединение группы I представляет собой формулу E:
Формула E

15



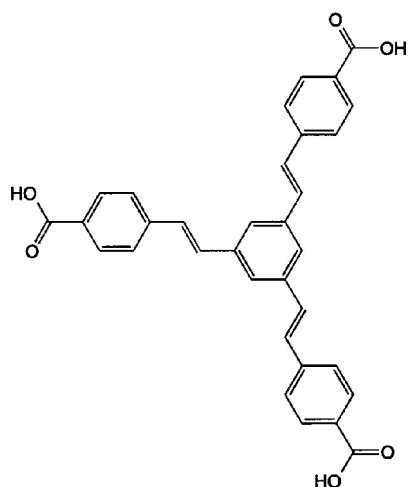
20

или его фармацевтически приемлемые соли.

[0034] Данное изобретение предлагает композицию, содержащую комбинацию: (i)
по меньшей мере одного арил-содержащего антибиотика любого из:

Формула A

25



30

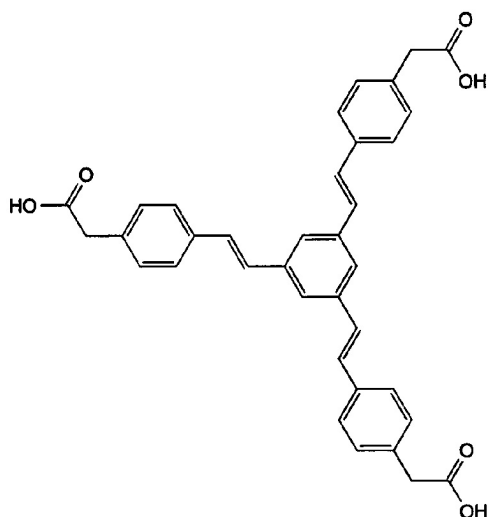
35

или его фармацевтически приемлемых солей; и/или формулы B:
Формула B

40

45

5

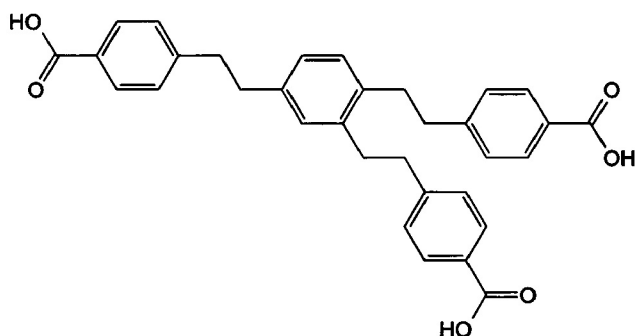


10

15

или его фармацевтически приемлемых солей; и/или формулы С:
Формула С

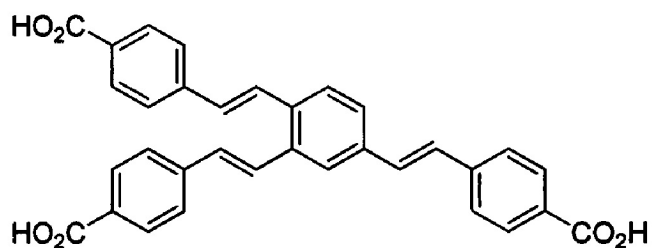
20



25

или его фармацевтически приемлемых солей; и/или формулы D:
Формула D

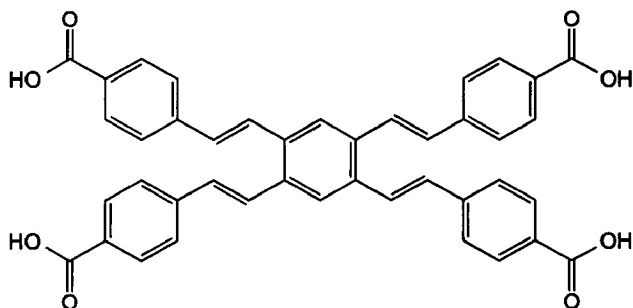
30



35

или его фармацевтически приемлемых солей; и/или формулы E:
Формула E

40



45

или его фармацевтически приемлемых солей; и (ii) по меньшей мере одного антибиотика, выбранного из списка, включающего пенициллин или его производное,

цефам или его производное, ванкомицин, линезолид, даптомицин и мупироцин. Предпочтительно, антибиотик (ii) представляет собой пенициллин или его производное, или цефам или его производное.

5 [0035] Предпочтительно, данное изобретение предлагает композицию, содержащую комбинацию: (i) по меньшей мере одного арил-содержащего антибиотика формулы А или формулы В, или его фармацевтически приемлемых солей; и (ii) по меньшей мере одного антибиотика, выбранного из списка, включающего: пенициллин или его производное, цефам или его производное, ванкомицин, линезолид, даптомицин и мупироцин. Предпочтительно, антибиотик (ii) представляет собой пенициллин или его производное, или цефам или его производное.

10 [0036] Предпочтительно, комбинация арил-содержащего антибиотика по меньшей мере с одним антибиотиком, выбранным из списка, включающего пенициллин или его производное, цефам или его производное, ванкомицин, линезолид, даптомицин и мупироцин, обладает аддитивной или синергической активностью для подавления, ингибирования, предотвращения, облегчения или лечения бактериальной инфекции, контроля или манипулирования бактериальной популяцией, задержки или предотвращения развития устойчивости к антибиотикам у бактерий и/или предотвращения, контроля или удаления бактериального загрязнения, сравнительно с арил-содержащим антибиотиком или пенициллином, или производными пенициллина, цефамом или производными цефамов, ванкомицином, линезолидом, даптомицином или мупироцином, при использовании в той же дозе.

15 [0037] Композиция, в соответствии с данным изобретением, может характеризоваться синергическим эффектом. Без привлечения теории отмечается, что аддитивная или синергически усиленная активность арил-содержащим антибиотиком может быть объяснена его способом действия, включающим открытие канала MscL микроорганизмов.

20 [0038] Такие композиции полезны для подавления, ингибирования, профилактики, облегчения или лечения бактериальной инфекции, более конкретно, бактериальной инфекции, вызванной грамположительными бактериями. Термины «подавление», «ингибирование», «предотвращение», «облегчение» или «лечение», определяются в данном изобретении для обозначения задержки появления симптомов, снижения тяжести симптомов, снижения тяжести острого эпизода, уменьшения количества случаев, связанных с симптомами заболевания, уменьшения латентного периода симптомов, ослабления симптомов, снижения вторичных симптомов, снижения вторичных инфекций, предотвращения рецидива заболевания, уменьшения числа или частоты рецидивов, увеличения латентности между симптоматическими эпизодами, увеличения времени для стабильного прогрессирования, ускорения ремиссии, стимулирования ремиссии, увеличения ремиссии, ускорения выздоровления или повышение эффективности или снижения устойчивости к альтернативным терапевтическим средствам.

35 [0039] Композиции могут дополнительно способствовать или дополнительно использоваться для контроля или манипулирования популяциями бактерий-комменсалов. Например, композиции могут использоваться для контроля или манипулирования бактериальной популяцией у субъекта, который подвергается хирургическому вмешательству или стал иммунокомпрометированным, например, путем химиотерапии. Такие субъекты могут не иметь активной инфекции, но могут нести нормальную микробную популяцию, которая включает бактерии, которые могут стать проблематичными и вызывать инфекции после операции или ослабления иммунитета. Может быть выгодным исключить или по меньшей мере уменьшить количество одного

или нескольких видов бактерий, которые формируют нормальную флору тела субъекта, до операции или ослабления иммунитета, для того, чтобы бактерии не могли использовать возможность осложнения для развития инфекции. Популяция бактерий-комменсалов представляет собой обычную микрофлору или местную микробиоту субъекта, состоящую из тех микроорганизмов, которые обычно присутствуют на поверхностях тела, покрытых эпителиальными клетками, и подвергаются воздействию внешней среды (желудочно-кишечные и дыхательные пути, влажная кожа и т.д.). Элиминированием или уменьшением подразумевается, что количество одного или нескольких выбранных видов бактерий уменьшается, по сравнению с количествами, до введения композиций изобретения, преимущественно до уровня, на котором они либо больше не присутствуют, либо по меньшей мере присутствуют в очень малых количествах, преимущественно ниже, чем количество бактерий, необходимых для установления инфекции.

[0040] Развитие устойчивости к антибиотикам является все более актуальной проблемой в области терапевтического лечения субъектов и контроля загрязнения окружающей среды. Одним из способов контроля развития устойчивости является совместное введение двух или более антибиотиков, для уменьшения вероятности того, что бактерии смогут развить устойчивость к активному агенту.

[0041] Композиции могут дополнительно способствовать или дополнительно использоваться в способах предотвращения бактериального роста, остановки бактериального роста и/или уничтожения бактериальных клеток и предотвращения, контроля или удаления бактериального загрязнения. Способы, использующие композиции изобретения, могут выполняться *in vivo*, *ex vivo*, *in vitro* и т.д. Например, композиции изобретения могут использоваться для стерилизации устройств и или составов (таких как медицинское и/или стоматологическое оборудование, устройства и/или композиции) для предотвращения, контроля или удаления бактериального загрязнения. Способы, использующие композиции изобретения, также могут быть полезны для стерилизации оборудования в медицинских и/или стоматологических центрах (например, в больничных палатах, операционных, отделениях неотложной помощи и т.д.) для предотвращения, контроля или удаления бактериального загрязнения.

[0042] Арил-содержащие антибиотики группы I или их фармацевтически приемлемые соли; и/или антибиотики, выбранные из списка, включающего пенициллин или его производное, цефам или его производное, ванкомицин, линезолид, даптомицин или мупироцин, в данном изобретении, могут упоминаться как «соединения», «антибиотики», «антибиотические соединения», «активы» и/или «активные агенты». Ссылка на соединения и т.д. может относиться к антибиотикам группы I, антибиотикам формулы А, антибиотикам формулы В, антибиотикам формулы С, антибиотикам формулы D, антибиотикам формулы Е, пенициллину или производным пенициллина, цефаму или производным цефам, ванкомицину, линезолиду, даптомицину или мупироцину, единично, либо их комбинации из двух или более.

[0043] Предпочтительно, (i) арил-содержащие антибиотики группы I или их фармацевтически приемлемые соли и (ii) антибиотик, выбранный из списка, включающего пенициллин или его производное, цефам или его производное, ванкомицин, линезолид, даптомицин и мупироцин, соответственно, работают в аддитивном или синергетическом способе подавления, ингибирования, предотвращения, облегчения или лечения бактериальной инфекции. Предпочтительно, антибиотик (ii) представляет собой пенициллин или его производное, или цефам или его производное.

[0044] Аддитивностью подразумевается, что влияние сочетания двух или более

компонентов, по крайней мере, совпадает с суммой их влияний при индивидуальном использовании. Синергизм или синергетический эффект относятся к явлению, при котором влияние двух или более компонентов вместе превышает сумму их влияний при индивидуальном использовании.

5 [0045] Существует много способов проверить относительную активность двух или более соединений в комбинации. Например, значения ФИК (фракционная ингибирующая концентрация) и ФИК индекса (ФИКИ) для каждого условия теста и средние значения ФИКИ для всех парных комбинаций могут быть рассчитаны для определения наличия синергии или антагонизма между двумя веществами. ФИКИ может определяться путем
10 расчета суммы отношений минимальных ингибирующих концентраций (МИК) для обоих веществ. Арифметически, ФИК индекс комбинации вещества 1 и вещества 2 может быть определен следующим образом: $ФИКИ = \Sigma [ФИК (\text{вещество } 1) + ФИК (\text{вещество } 2)] = [(МИК \text{ вещество } 1 \text{ в комбинации} / МИК \text{ только вещества } 1) + (МИК \text{ вещества } 2 \text{ в комбинации} / МИК \text{ только вещества } 2)]$. Настоящим, синергия определяется как $ФИКИ (\Sigma) \leq 0,5$; аддитивность как $ФИКИ (\Sigma) > 0,5 \text{ до } \leq 1$; индифферентность как $ФИКИ (\Sigma) > 1 \text{ до } \leq 4$; и антагонизм определяется как $ФИКИ (\Sigma) > 4$.

[0046] Более предпочтительно, арил-содержащие антибиотики группы I или их фармацевтически приемлемые соли и антибиотик, выбранный из списка, включающего пенициллин или его производное, цефам или его производное, ванкомицин, линезолид,
20 даптомицин и мупиноцин, действуют синергически, для подавления, ингибирования, предотвращения, облегчения или лечения бактериальной инфекции. Предпочтительно, антибиотик (ii) представляет собой пенициллин или его производное, или цефам или его производное.

[0047] (I) арил-содержащие антибиотики группы I или их фармацевтически приемлемые соли и (ii) антибиотик, выбранный из списка, включающего пенициллин или его производное, цефам или его производное, ванкомицин, линезолид, даптомицин и мупиноцин действуют аддитивным или синергическим способом, для контроля или манипулирования бактериальной популяцией. Предпочтительно, антибиотик (ii)
25 представляет собой пенициллин или его производное, или цефам или его производное.

30 [0048] Более предпочтительно, (i) арил-содержащие антибиотики группы I или их фармацевтически приемлемые соли и (ii) антибиотик, выбранный из списка, включающего пенициллин или его производное, цефам или его производное, ванкомицин, линезолид, даптомицин и мупиноцин, действуют синергически, для контроля или манипулирования бактериальной популяцией. Предпочтительно, антибиотик (ii)
35 представляет собой пенициллин или его производное, или цефам или его производное.

[0049] (I) арил-содержащие антибиотики группы I или их фармацевтически приемлемые соли и (ii) антибиотик, выбранный из списка, включающего пенициллин или его производное, цефам или его производное, ванкомицин, линезолид, даптомицин и мупиноцин, действуют аддитивным или синергическим способом для задержки или
40 предотвращения развития устойчивости к антибиотикам в популяции бактерий. Предпочтительно, антибиотик (ii) представляет собой пенициллин или его производное, или цефам или его производное.

[0050] Более предпочтительно, (i) арил-содержащие антибиотики группы I или их фармацевтически приемлемые соли и (ii) антибиотик, выбранный из списка, включающего пенициллин или его производное, цефам или его производное, ванкомицин, линезолид, даптомицин и мупиноцин, действуют синергическим способом, чтобы задержать или предотвратить развитие устойчивости к антибиотикам в популяции бактерий. Предпочтительно, антибиотик (ii) представляет собой пенициллин или его

производное, или цефам или его производное.

[0051] (I) арил-содержащие антибиотики группы I или их фармацевтически приемлемые соли и (ii) антибиотик, выбранный из списка, включающего пенициллин или его производное, цефам или его производное, ванкомицин, линезолид, даптомицин и мупироцин, действуют аддитивным или синергетическим способом, для предотвращения, контроля или удаления бактериального загрязнения. Предпочтительно, антибиотик (ii) представляет собой пенициллин или его производное, или цефам или его производное.

[0052] Более предпочтительно, (i) арил-содержащие антибиотики группы I или их фармацевтически приемлемые соли и (ii) антибиотик, выбранный из списка, включающего пенициллин или его производное, цефам или его производное, ванкомицин, линезолид, даптомицин и мупироцин, действуют синергетическим способом, для предотвращения, контроля или удаления бактериального загрязнения. Предпочтительно, антибиотик (ii) представляет собой пенициллин или его производное, или цефам или его производное.

[0053] Эта аддитивная или синергитически усиленная антибактериальная активность позволяет композиции иметь мощную эффективность против широкого спектра бактерий. Предпочтительно, антибактериальная активность может быть повышена до уровней, где антибиотики, используемые индивидуально, могут быть не такими эффективными.

[0054] Предпочтительно, данное изобретение предлагает:

- композицию, содержащую комбинацию: (i) по меньшей мере одного арил-содержащего антибиотика группы I или его фармацевтически приемлемых солей; и (ii) пенициллина или его производного;
- композицию, содержащую комбинацию: (i) по меньшей мере одного арил-содержащего антибиотика группы I или его фармацевтически приемлемых солей; и (ii) пенициллина или его производного;
- композицию, содержащую комбинацию: (i) по меньшей мере одного арил-содержащего антибиотика группы I или его фармацевтически приемлемых солей; и (ii) ванкомицина;
- композицию, содержащую комбинацию: (i) по меньшей мере одного арил-содержащего антибиотика группы I или его фармацевтически приемлемых солей; и (ii) линезолида;
- композицию, содержащую комбинацию: (i) по меньшей мере одного арил-содержащего антибиотика группы I или его фармацевтически приемлемых солей; и (ii) даптомицина; и/или
- композицию, содержащую комбинацию: (i) по меньшей мере одного арил-содержащего антибиотика группы I или его фармацевтически приемлемых солей; и (ii) мупироцина.

[0055] Предпочтительно, данное изобретение предлагает:

- композицию, содержащую комбинацию: (i) по меньшей мере одного арил-содержащего антибиотика формулы А или формулы В, или его фармацевтически приемлемых солей; и (ii) антибиотика, выбранного из списка, включающего пенициллин или его производное, цефам или его производное, ванкомицин, линезолид, даптомицин и мупироцин;
- композицию, содержащую комбинацию: (i) по меньшей мере одного арил-содержащего антибиотика формулы А или формулы В, или его фармацевтически приемлемых солей; и (ii) пенициллина или его производного;

- композицию, содержащую комбинацию: (i) арил-содержащего антибиотика формулы В или его фармацевтически приемлемых солей; и (ii) по меньшей мере одного цефам или его производного;

5 - композицию, содержащую комбинацию: (i) арил-содержащего антибиотика формулы В или его фармацевтически приемлемых солей; и (ii) ванкомицина;

- композицию, содержащую комбинацию: (i) арил-содержащего антибиотика формулы В или его фармацевтически приемлемых солей; и (ii) линезолида;

- композицию, содержащую комбинацию: (i) арил-содержащего антибиотика формулы В или его фармацевтически приемлемых солей; и (ii) даптомицина; и/или

10 - композицию, содержащую комбинацию: (i) арил-содержащего антибиотика формулы В или его фармацевтически приемлемых солей; и (ii) мупироцина.

[0056] Механочувствительный ионный канал большой проводимости (MscL)

представляет собой высоко консервативный трансмембранный белок, обнаруженный у большинства видов бактерий. Он действует как предохранительный клапан во время осмотического пониженного шока и тем самым предотвращает лизирование клетки.

15 Немало важно, что он отсутствует в геноме человека, что делает его идеальной мишенью лекарственного препарата. Международная патентная заявка WO 2011/075766 описывает серию новых арил-содержащих соединений и их использование в качестве антибиотиков

для лечения бактериальных инфекций или болезней, которые действуют частично через MscL. Не ограничиваясь теорией, считается, что арил-содержащие антибиотики

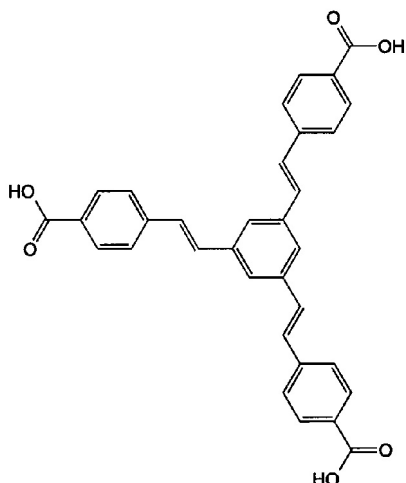
20 работают, понижая порог, чтобы открыть канал и в то же время продлить открытие канала. Результатом является потеря осмолитов и растворенных веществ через открытый канал, что в конечном итоге приводит к гибели бактериальных клеток. Кроме того,

более частое открытие канала MscL может способствовать прохождению других

25 антибиотиков в бактериальную клетку.

[0057] Арил-содержащий антибиотик группы I, который должен быть объединен с антибиотиком, выбранным из списка, включающего пенициллин или его производное, цефам или его производное, ванкомицин, линезолид, даптомицин и мупироцин, в композициях данного изобретения, выбирают из соединений формулы А:

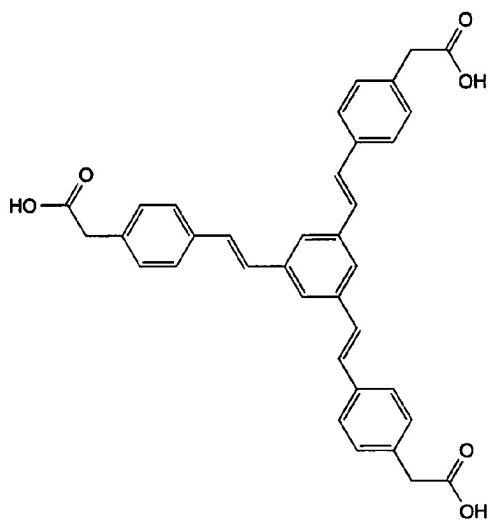
30 **Формула А**



или его фармацевтически приемлемых солей; и/или формулы В:

45 **Формула В**

5

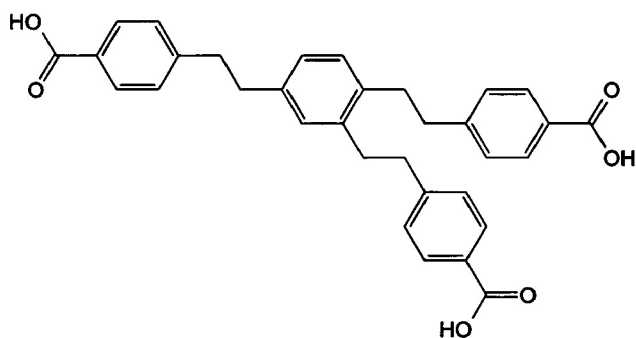


10

15

или его фармацевтически приемлемых солей; и/или формулы С:
Формула С

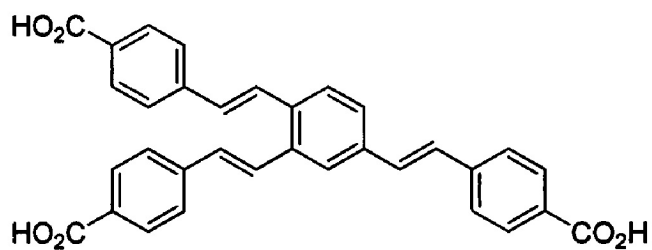
20



25

или его фармацевтически приемлемых солей; и/или формулы D:
Формула D

30

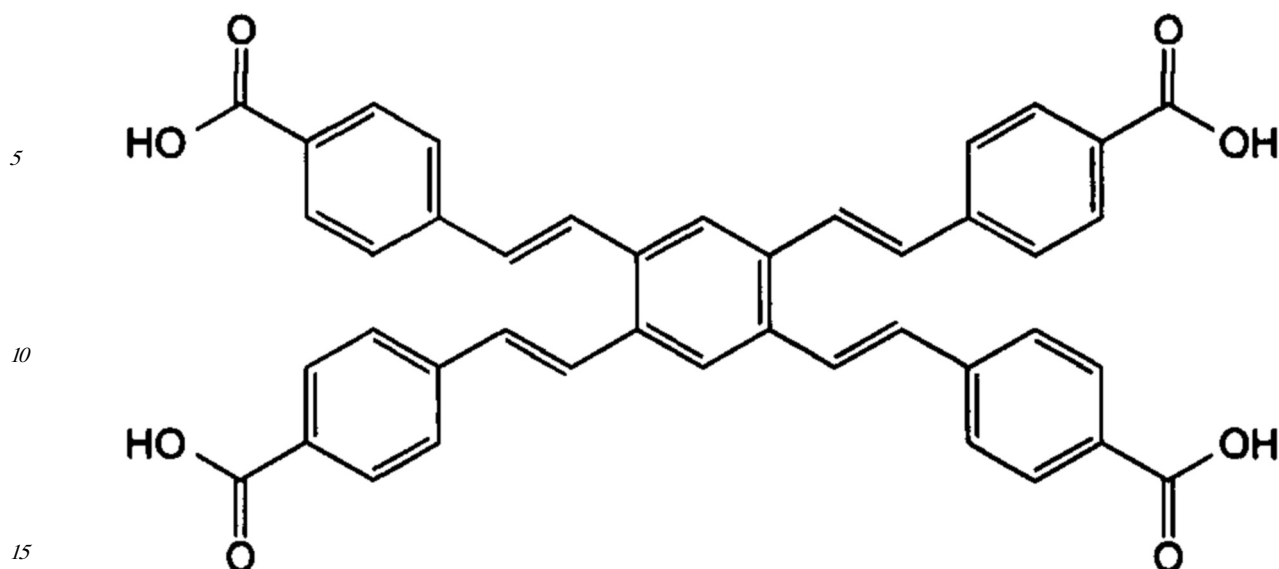


35

или его фармацевтически приемлемых солей; и/или формулы E:
Формула E

40

45



или его фармацевтически приемлемые соли.

[0058] Соединения формулы А, в соответствии с другим вариантом, могут упоминаться под любым из следующих названий: 1,3,5-трис[(1Е)-2'-(4"-бензойная кислота)винил]бензол; Рамизол. Соединение формулы А в приведенных примерах будет называться Рамизолом.

[0059] Соединения формулы В, в соответствии с другим вариантом, могут упоминаться любым из следующих названий: 2,2',2''-{[(1Е,1'Е,1''Е)бензол-1,3,5-триилтрис(этен-2,1-диил)]трис(бензол-4,1диил)} триацетильной кислоты; Хлопам. Соединение формулы В будет упоминаться как хлопам в приведенных примерах.

[0060] Соединения формулы С, в соответствии с другим вариантом, могут упоминаться любым из следующих названий: 1,2,4-трис[2'-(4"-бензойной кислоты)этил]бензол. Соединение формулы С будет упоминаться, как соединение формулы С, в приведенных примерах.

[0061] Соединения формулы D, в соответствии с другим вариантом, могут упоминаться любым из следующих названий: 1,2,4-трис[2'-(4"-бензойной кислоты)винил]бензо. Соединение формулы D будет называться соединением формулы D в приведенных примерах.

[0062] Соединения формулы E, в соответствии с другим вариантом, могут упоминаться любым из следующих названий: 1,2,4,5-тетракис[2'-(4"-бензойная кислота)винил]бензол. Соединение формулы E будет обозначаться как соединением формулы E в приведенных примерах.

[0063] Фармацевтически приемлемые соли для целей данного изобретения включают нетоксичные катионы и анионные соли. Примеры включают, но не ограничиваются ими, натрий, калий, алюминий, кальций, литий, магний, цинк, и таких оснований, как аммоний, этилендиамин, N-метилглутамин, лизин, аргинин, орнитин, холин, N,N'-дибензилэтилендиамин, диэтиламин, пиперазин, трис(гидроксиметил)аминометан, тетраметиламмоний, ацетат, лактобионат, бензолсульфонат, лаурат, бензоат, малат, бикарбонат, малеат, бисульфат, манделат, битрарат, меарат, борат, метилбромид, бромид, метилнитрат, эдетат кальция, метилсульфат, камцилат, муцинат, карбонат, напсилат, хлорид, нитрат, клавуланат, N-метилглукосамин, цитрат, гидрохлорид, олеат, эдетат, оксалат, эдисилат, памоат (эмбонат), эстолат, пальмитат, эсилат, пантотенат, фумарат, фосфат, дифосфат, глюцепат, плигалактуронат, глюконат, салицилат, глутамат,

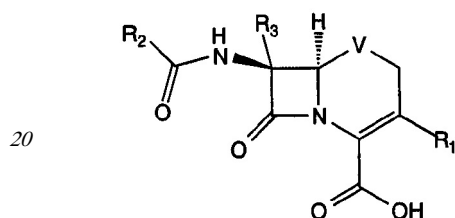
стеарат, гликолилларсанилат, сульфат, гексилрезорцинт, субацетат, гидрабамин, сукцинат, гидробромид, таннат, тартрат, гидроксинафталат, теоклат, йодид, тозилат, изотионат, триэтиодид, лактат, панаат и валерат.

Цефем и производные цефема

5 [0064] Производные цефема и цефама являются подгруппой β -лактамных антибиотиков, включая цефалоспорины и цефамицины. Термин цефем и производные цефама включают фармацевтически приемлемые соли цефема и производные цефама.

[0065] Цефемы представляют собой соединения с общей формулой G. Когда V представляет собой серу и R₃ представляет собой водород, цефемы называются
10 цефалоспоридами; и когда V представляет собой серу и R₃ представляет собой -O-CH₃ (метокси), цефемы называются цефамицинами; когда V представляет собой углерод и R₃ представляет собой водород, цефемы называются карбацефемами; когда V представляет собой кислород, а R₃ представляет -O-CH₃ (метокси), цефемы называются
15 оксацефемами.

Формула G



[0066] Преимущественно, цефем или производное цефема выбирают из списка, включающего:

25 а) Цефалоспорин и его производные: Цефацетрил (цефацетрил), Цефадроксил (цефадроксил; Дурицеф), Цефалексин (цефалексин; Кефлекс), Цефалоглицин (цефалоглицин), Цефалониум (цефалониум), Цефалоридин (цефалорадин), Цефалотин (цефалотин; Кефлин), Цефарипин (цефарипин; Цефадрил), Цефатризин, Цефазафлур, Цефазедон, Цефазолин (цефазолин, Анцеф, Кефзол), Цефрадин (цефрадин, Велосеф),
30 Цефроксадин, Цефтезол, Цефклидин, цефепим (Максипим), цефлюпренам, цефоселис, цефозопран, цефпиром (Цефром), цефкином, цефматилен, Цефтобипрол, цефтаролин, цефтолозан, Цефаклор (Цеклор, Дистаклор, Кефлор, Раниклор), Цефоницид (Моноцид), Цефпрозил (цефпроксил; Цефзил), Цефуроксим (Зефу, Зиннат, Зинацеф, Цефтин, Биофуроксим, Ксоримакс), Цефузонам, Цефметазол, Цефотетан, Цефокситин,
35 цефминокс, Цефотиам (Понспорин), Цефкапен, Цефдалоксим, Цефдинир (Сефдин, Зинир, Омницеф, Кефнир), Цефдиторен, Цефетамет, Цефиксим (Фикс, Зифи, Супракс), Цефменоксим, Цефодизим, Цефотаксим (Клафоран), Цефовецин (Конвенция), Цефпимизол, Цефподиксим (Вантин, ПЕЦЕФ), Цефтерам, Цефтамер (Эншорт), Цефтибутен (Цедакс), Цефтиофур, Цефтиолен, Цефтизоксим (Цефизокс), Цефтриаксон
40 (Роцефин), Цефоперазон (Цефобид), Цефтазидим (Мизат, Фортум, Фортаз), Цефбуперазон, Цефалорам, Цефапарол, Цефканел, Цефедролор, Цефемпидон, Цефетризол, Цефивитрил, Цефмепидиум, Цефоксазол, Цефтротил, Цефсумид, Цефтиоксид, Цефурацетим и Нитроцефин;

45 б) Цефамицин и его производные: Цефметазол (Зефазон), Цефотетан (Цефотан), Цефокситин (Мефосин);

с) Карбацефем и его производные: Лоракарбеф (Лорабид); и

д) Оксацефем и производные: Фломоксеф, Латамаксеф (моксалактам).

[0067] Также предусмотрены фармацевтически приемлемые соли цефама и

производных цефама.

[0068] Более предпочтительно, выбранные цефем или производные цефема, проявляют повышенную активность против грамположительных бактерий, по сравнению с другими цефемами и производными цефема. Например, цефем или производное цефема могут
 5 быть выбраны из списка, включающего: Цефаксетрил (цефаксетрил), Цефадроксил (цефадроксил; Дурицеф), Цефалексин (цефалексин; Кефлекс), Цефалоглицин (цефалоглицин), Цефалониум (цефалониум), Цефалоридин (цефалоридин), Цефалотин (цефалотин; Кефлин), Цефапирин (цефапирин; Цефадрил), Цефатризин, Цефазафлур, Цефазедон, Цефалозин (цефалозин; Анцеф, Кефзол), Цефрадин (цефрадин; Велосеф),
 10 Цефроксадин, Цефтезол, Цефклидин, цефепим (Максипим), цефлюпренам, цефоселис, цефозопран, цефпиром (Цефром), цефкином, цефматилен, Цефтобипроль, цефтаролин, цефтолозан, фломоксеф, Цефаклор (Цеклор, Дистаклор, Кефлор, Раниклор), Цефоницид (Моноцид), Цефпрозил (цефпроксил; Цефзил), Цефуроксим (Зефу, Зиннат, Зинацеф, Цефтин, Биофуроксим, Ксоримакс), Цефузонам, Цефметазол, Цефотетан, Цефокситин.
 15 Карбацефемы: лоракарбеф (Лорабид), цефбуперазон, цефметазол (Цефазон), цефминокс, цефотетан (Цефотан), цефокситин (Мефоксин), цефотиам (Панспорин), Цефкапен, Цефдалоксим, Цефдинир (Седдин, Зинир, Омницеф, Кефнир), Цефдиторен, Цефетамет, Цефиксим (Фикс, Зифи, Супракс), Цефменоксим, Цефодизим, Цефотаксим (Клафоран), Цефовецин (Конвенция), Цефпимизол, Цефподоксим (Ватин, ПЕЦЕФ), Цефтерам
 20 (Эншорт), Цефтибутен (Цедакс), Цефтиофур, Цефтиолен, Цефтизоксим (Цефизокс), Цефтриаксон (Роцефин), Цефоперазон (Цефобид), лотамоксеф (моксалактам) и Цефтазидим (Мизат, Фортум, Фортаз).

[0069] Более предпочтительно, цефем или производное цефема, демонстрирует повышенную активность против грамположительных бактерий *Staphylococcus*, по
 25 сравнению с другими цефемами и производными цефема. Например, цефем или производное цефема могут быть выбраны из списка, включающего: Цефаксетрил (цефаксетрил), Цефадроксил (цефадроксил; Дурицеф), Цефалексин (Цефалексин; Кефлекс), Цефалоглицин (цефалоглицин), Цефалониум (цефалониум), Цефалоридин (цефалорадин), Цефалотин (цефалотин; Кефлин), Цефапирин (цефапирин; Цефадрил), Цефатризин,
 30 Цефазафлур, Цефазедон, Цефазолин (цефазолин; Анцеф, Кефзол), Цефрадин (цефрадин; Велосеф), Цефроксадин, Цефтезол, Цефклидин, Цефепим (Максипим), Цефлюпренам, цефоселис, цефозопран, цефпиром (Цефром), цефкином, цефматилен, Цефтобипроль, цефтаролин, цефтолозан и фломоксеф.

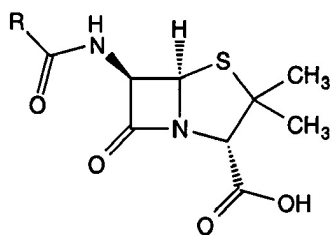
[0070] Более предпочтительно, производное цефема представляет собой цефепим.
 35 Пенициллин и производные пенициллина

[0071] Пенициллин и производные пенициллина представляют собой подгруппу β-лактамовых антибиотиков, содержащих ядро 6-аминопенициллановой кислоты (лактамы плюс тиазолидиновое кольцо) и другие кольцевые боковые цепи. Пенициллины представляют собой соединения с общей формулой Н, с различными R группами,
 40 представляющими различные антибиотики. Например, если R-группа представляет собой диметоксибензол, то это метициллин, если R-группа представляет собой бензил, это пенициллин G. Термин пенициллин или производное пенициллина включает фармацевтически приемлемые соли пенициллина и производных пенициллина.

Формула Н

45

5



10

[0072] Предпочтительно, пенициллин или производное пенициллина, выбирают из списка, включающего: пенициллин G, пенициллин V, метициллин, нафциллин, оксациллин, клоксациллин, диклоксациллин, ампициллин, амоксициллин, карбенициллин, тикарциллин, мез лоци ллинипиперациллин.

15

[0073] Более предпочтительно, что пенициллин или производное пенициллина, представляет собой β -лактамаз-устойчивый пенициллин или производное пенициллина. Предпочтительно, пенициллин или производное пенициллина представляют собой метициллин, нафциллин, оксациллин, клоксациллин или диклоксациллин.

[0074] Наиболее предпочтительно, что производное пенициллина представляет собой оксациллин.

20

[0075] Данное изобретение относится к композиции, содержащей комбинацию: (i) по меньшей мере одного арил-содержащего антибиотика группы I или его фармацевтически приемлемых солей; и (ii) цефепима и/или оксациллина.

25

[0076] Ванкомицин и даптомицин (макролидные антибиотики), линезолид (антибиотик оксазолидинона) и мупироцин (антибиотик монооксикарболовой кислоты) представляют собой антибиотики, которые часто используются для лечения инфекций, вызванных полиустойчивыми бактериями, включая штаммы *Streptococcus* и *Staphylococcus*, особенно устойчивые к метициллину *Staphylococcus aureus* (MRSA). Также включены фармацевтически приемлемые соли ванкомицина, линезолида, даптомицина и мупироцина.

30

[0077] Фармацевтически приемлемые соли пенициллина и производных пенициллина или цефема и производных цефема, ванкомицина, линезолида, даптомицина и мупироцина включают нетоксичные катионы и анионные соли. Примеры включают, но не ограничиваются ими, натрий, калий, алюминий, кальций, литий, магний, цинк и основания, такие как аммоний, этилендиамин, N-метилглутамин, лизин, аргинин, орнитин, холин, N,N'-дибензилэтилендиамин, диэтиламин, пиперазин, трис(гидроксиметил)аминометан, тетраметиламмоний, ацетат, лактобионат, бензолсульфонат, лаурат, бензоат, малат, бикарбонат, малеат, бисульфат, манделат, битрарат, меарат, борат, метилбромид, бромид, метилнитрат, эдетат кальция, метилсульфат, камцилат, муцинат, карбонат, напсилат, хлорид, нитрат, клавиуланат, N-метилглюкамин, цитрат, гидрохлорид, олеат, эдетат, оксалат, эдисилат, памоат (эмбонат), эстолат, пальмитат, эсилат, пантотенат, фумарат, фосфат, дифосфат, глицепат, полигалактуронат, глюконат, салицилат, глутамат, стеарат, гликолилларсанилат, сульфат, гексилрезорцинт, субацетат, гидрабамин, сукцинат, гидробромид, таннат, тартрат, гидроксинафталат, теоклал, йодид, тозилат, изотионат, триэтиодид, лактат, паноат и соли валерата.

35

40

[0078] Предпочтительно, данное изобретение предлагает:

- композицию, содержащую комбинацию: (i) по меньшей мере одного арил-содержащего антибиотика группы I или его фармацевтически приемлемых солей; и (ii) оксациллина;

- композицию, содержащую комбинацию: (i) по меньшей мере одного арил-содержащего антибиотика группы I или его фармацевтически приемлемых солей; и (ii)

цефепима.

[0079] Предпочтительно, данное изобретение предлагает:

- композицию, содержащую комбинацию: (i) по меньшей мере одного арил-содержащего антибиотика формулы А или формулы В, или его фармацевтически приемлемых солей; и (ii) цефепима и/или оксациллина;
- композицию, содержащую комбинацию: (i) по меньшей мере одного арил-содержащего антибиотика формулы А или формулы В, или его фармацевтически приемлемых солей; и (ii) оксациллина;
- композицию, содержащую комбинацию: (i) по меньшей мере одного арил-содержащего антибиотика формулы А или формулы В, или его фармацевтически приемлемых солей; и (ii) цефепима;
- композицию, содержащую комбинацию: (i) арил-содержащего антибиотика формулы А или его фармацевтически приемлемых солей; и (ii) цефепима и/или оксациллина;
- композицию, содержащую комбинацию: (i) арил-содержащего антибиотика формулы В или его фармацевтически приемлемых солей; и (ii) цефепима и/или оксациллина;
- композицию, содержащую комбинацию: (i) арил-содержащего антибиотика формулы А или его фармацевтически приемлемых солей; и (ii) оксациллина;
- композицию, содержащую комбинацию: (i) арил-содержащего антибиотика формулы А или его фармацевтически приемлемых солей; и (ii) цефепима;
- фармацевтическую композицию, содержащую комбинацию: (i) арил-содержащего антибиотика формулы В или его фармацевтически приемлемых солей; и (ii) оксациллина; и/или
- композицию, содержащую комбинацию: (i) арил-содержащего антибиотика формулы В или его фармацевтически приемлемых солей; и (ii) цефепима.

[0080] В одном варианте изобретения, комбинация антибиотиков хлопама и ванкомицина используется следующим образом: 0,003901 мкг/мл и 1 мкг/мл, 0,0078125 и 1 мкг/мл, 0,015625 мкг/мл и 1 мкг/мл, 0,125 мкг/мл и 0,5 мкг/мл, и 0,25 мкг/мл и 0,5 мкг/мл. В одном варианте изобретения, комбинация антибиотиков хлопама и ванкомицина используется в этих соотношениях.

[0081] В одном варианте изобретения, комбинация антибиотиков хлопама и ванкомицина используется следующим образом: 0,001953 мкг/мл и 1 мкг/мл, 0,003901 мкг/мл и 1 мкг/мл, 0,0078125 и 1 мкг/мл, и 0,015625 мкг/мл и 1 мкг/мл. В одном варианте изобретения, комбинация антибиотиков хлопама и ванкомицина используется в этих соотношениях.

[0082] В одном варианте изобретения комбинация антибиотиков хлопама и линезолида используется следующим образом: 0,003901 мкг/мл и 2 мкг/мл, 0,0078125 и 2 мкг/мл, 0,015625 мкг/мл и 2 мкг/мл, 0,125 мкг/мл и 1 мкг/мл, 0,25 мкг/мл и 0,5 мкг/мл и 0,5 мкг/мл и 0,25 мкг/мл. В одном варианте изобретения, комбинация антибиотиков хлопама и линезолида используется при этих соотношениях.

[0083] В одном варианте изобретения, комбинация антибиотиков хлопама и линезолида используется следующим образом: 0,001953 мкг/мл и 1 мкг/мл, 0,003901 мкг/мл и 1 мкг/мл, 0,0078125 и 1 мкг/мл и 0,015625 мкг/мл и 1 мкг/мл. В одном варианте изобретения, комбинация антибиотиков хлопама и линезолида используется в этих соотношениях.

[0084] В одном варианте изобретения, комбинация антибиотиков хлопама и даптомицина используется следующим образом: 0,003901 мкг/мл и 0,5 мкг/мл, 0,0078125 и 0,5 мкг/мл, 0,015625 мкг/мл и 0,5 мкг/мл, 0,25 мкг/мл и 0,25 мкг/мл, и 0,5 мкг/мл и 0,016 мкг/мл. В одном варианте изобретения, комбинация антибиотиков хлопама и

мкг/мл и 0,5 мкг/мл, 0,0625 и 0,5 мкг/мл, 0,125 мкг/мл и 0,5 мкг/мл и 0,25 мкг/мл и 0,5 мкг/мл. В одном варианте изобретения, комбинация антибиотиков рамизола и мупироцина, используется при этих соотношениях.

5 [0095] В одном варианте изобретения, комбинация антибиотиков рамизола и мупироцина используется следующим образом: 0,015625 мкг/мл и 0,5 мкг/мл, 0,03125 мкг/мл и 0,5 мкг/мл, 0,0625 и 0,5 мкг/мл, 0,125 мкг/мл и 0,5 мкг/мл и 4 мкг/мл и 0,016 мкг/мл. В одном варианте изобретения, комбинация антибиотиков рамизола и мупироцина используется при этих соотношениях.

10 [0096] В одном варианте изобретения, комбинация антибиотиков хлопама и оксациллина, используется следующим образом: 0,0125 мкг/мл и 0,125 мкг/мл. В одном варианте изобретения, комбинация антибиотиков хлопама и оксациллина используется в этих соотношениях.

15 [0097] В одном варианте изобретения, комбинация антибиотиков хлопама и цефепима используется следующим образом: 0,25 мкг/мл и 64 мкг/мл, 0,25 мкг/мл и 32 мкг/мл, 0,25 мкг/мл и 16 мкг/мл и 0,50 мкг/мл и 8 мкг/мл. В одном варианте изобретения, комбинация антибиотиков хлопама и цефепима используется в этих соотношениях.

[0098] В одном варианте изобретения, комбинация антибиотиков хлопама и цефепима используется следующим образом: 0,125 мкг/мл и 128 мкг/мл, 1 мкг/мл и 64 мкг/мл и 2 мкг/мл и 8 мкг/мл. В одном варианте изобретения, комбинация антибиотиков рамизола и цефепима используется в этих соотношениях.

20 [0099] Особенности изобретения также относятся к антибактериальным способам. Предпочтительно, композиции в соответствии с данным изобретением, активны против множества бактериальных организмов, в частности против грамположительных бактерий.

25 [00100] В одном варианте реализации изобретения, особенности изобретения включают способы предотвращения роста бактерий. В другом варианте реализации изобретения, особенности изобретения включают способы остановки роста бактерий. В дополнительном варианте реализации изобретения, особенности изобретения включают способы уничтожения бактериальных клеток. Способы изобретения могут выполняться *in vivo*, *ex vivo*, *in vitro* и т.д. Способы изобретения могут быть особенно полезными для уничтожения или ингибирования (например, для предотвращения или остановки роста) лекарственно-устойчивых бактериальных клеток (например, антибиотикорезистентных бактериальных клеток). Способы и композиции изобретения могут быть особенно полезны для уничтожения или ингибирования лекарственно-устойчивых бактериальных клеток с использованием комбинированных доз, особенно низких доз по меньшей мере одного арил-содержащего антибиотика группы I или его фармацевтически приемлемых солей. В другом варианте реализации изобретения, комбинации изобретения могут быть полезны для уничтожения или ингибирования лекарственно-устойчивых бактериальных клеток, с использованием низких доз по меньшей мере одного антибиотика, выбранного из списка, включающего пенициллин или его производное, цефам или его производное, ванкомицин, линезолид, даптомицин и мупироцин.

40 [00101] Композиции могут использоваться в способе подавления, ингибирования, профилактики, облегчения или лечения инфекционных заболеваний, включая, например, нозокомиальные инфекции, бытовые инфекции, кожные инфекции (например, импетиго и/или флегмона), пневмонию, пищевое отравление, токсический шок, заражение крови (бактериемия) и сепсис, вызванные бактериальными организмами. Бактериальные организмы, преимущественно, могут быть антибиотико-устойчивыми бактериями.

[00102] Данное изобретение относится к способу подавления, ингибирования, профилактики, облегчения или лечения бактериальной инфекции, причем способ включает этап:

а) введения композиции, содержащей (i) по меньшей мере один арил-содержащий антибиотик группы I или его фармацевтически приемлемые соли, и, (ii) по меньшей мере один антибиотик, выбранный из списка, включающего пенициллин или его производное, цефам или его производное, ванкомицин, линезолид, даптомицин и мупироцин.

Предпочтительно, антибиотик (ii) представляет собой пенициллин или его производное, или цефам или его производное.

[00103] Данное изобретение относится к способу подавления, ингибирования, профилактики, облегчения или лечения бактериальной инфекции, причем способ включает этап:

- введения композиции, содержащей комбинацию: (i) по меньшей мере одного арил-содержащего антибиотика группы I или его фармацевтически приемлемых солей; и (ii) пенициллина или его производного;

- введения композиции, содержащей комбинацию: (i) по меньшей мере одного арил-содержащего антибиотика группы I или его фармацевтически приемлемых солей; и (ii) цефама или его производного;

- введения композиции, содержащей комбинацию: (i) по меньшей мере одного арил-содержащего антибиотика группы I или его фармацевтически приемлемых солей; и (ii) ванкомицина;

- введения композиции, содержащей комбинацию: (i) по меньшей мере одного арил-содержащего антибиотика группы I или его фармацевтически приемлемых солей; и (ii) линезолида;

- введения композиции, содержащей комбинацию: (i) по меньшей мере одного арил-содержащего антибиотика группы I или его фармацевтически приемлемых солей; и (ii) даптомицина; и/или

- введения композиции, содержащей комбинацию: (i) по меньшей мере одного арил-содержащего антибиотика группы I или его фармацевтически приемлемых солей; и (ii) мупироцина.

[00104] Данное изобретение относится к способу подавления, ингибирования, профилактики, облегчения или лечения бактериальной инфекции, причем способ включает этап:

- введения композиции, содержащей комбинацию: (i) по меньшей мере одного арил-содержащего антибиотика формулы A или формулы B, или его фармацевтически приемлемых солей; и (ii) по меньшей мере одного антибиотика, выбранного из списка, включающего пенициллин или его производное, или цефам или его производное;

- введения композиции, содержащей комбинацию: (i) по меньшей мере одного арил-содержащего антибиотика формулы A или формулы B, или его фармацевтически приемлемых солей; и (ii) пенициллина или его производного;

- введения композиции, содержащей комбинацию: (i) по меньшей мере одного арил-содержащего антибиотика формулы A или формулы B, или его фармацевтически приемлемых солей; и (ii) цефама или его производного;

- введения композиции, содержащей комбинацию: (i) по меньшей мере одного арил-содержащего антибиотика формулы A или формулы B, или его фармацевтически приемлемых солей; и (ii) ванкомицина;

- введения композиции, содержащей комбинацию: (i) по меньшей мере одного арил-

- введения композиции, содержащей комбинацию: (i) арил-содержащего антибиотика формулы В или его фармацевтически приемлемых солей; и (ii) даптомицина; и/или
 - введения композиции, содержащей комбинацию: (i) арил-содержащего антибиотика формулы В или его фармацевтически приемлемых солей; и (ii) мупироцина.

5 [00105] Композиции могут дополнительно способствовать или дополнительно использоваться для контроля или манипулирования популяциями бактерий-комменсалов у субъектов, у которых нет инфекции, но которые несут нормальную микробную популяцию, которая включает в себя бактерии, которые могут стать проблематичными и вызывать инфекции после операции или ослабления иммунитета. Например,
 10 композиции могут использоваться для контроля или манипулирования бактериальной популяцией субъекта, который подвергается хирургическому вмешательству или стал иммунокомпрометированным, например, путем химиотерапии. Выгодно исключить или по меньшей мере уменьшить количество одного или нескольких видов бактерий, которые образуют нормальную флору тела субъекта до операции или ослабления
 15 иммунитета.

[00106] Данное изобретение предлагает способ контроля или манипулирования популяциями бактерий-комменсалов, причем способ включает этап:

а) введения композиции, содержащей (i) по меньшей мере один арил-содержащий антибиотик группы I или его фармацевтически приемлемые соли, и, (ii) по меньшей
 20 мере один антибиотик, выбранный из списка, включающего пенициллин или его производное, цефам или его производное, ванкомицин, линезолид, даптомицин и мупироцин.

Предпочтительно, антибиотик (ii) представляет собой пенициллин или его производное, или цефам или его производное.

25 [00107] Данное изобретение предлагает способ контроля или манипулирования бактериальной популяцией, причем способ включает этап:

- введения композиции, содержащей комбинацию: (i) по меньшей мере одного арил-содержащего антибиотика группы I или его фармацевтически приемлемых солей; и (ii) пенициллина или его производного;

30 - введения композиции, содержащей комбинацию: (i) по меньшей мере одного арил-содержащего антибиотика группы I или его фармацевтически приемлемых солей; и (ii) цефам или его производного;

- введения композиции, содержащей комбинацию: (i) по меньшей мере одного арил-содержащего антибиотика группы I или его фармацевтически приемлемых солей; и (ii)
 35 ванкомицина;

- введения композиции, содержащей комбинацию: (i) по меньшей мере одного арил-содержащего антибиотика группы I или его фармацевтически приемлемых солей; и (ii) линезолида;

40 - введения композиции, содержащей комбинацию: (i) по меньшей мере одного арил-содержащего антибиотика группы I или его фармацевтически приемлемых солей; и (ii) даптомицина; и/или

- введения композиции, содержащей комбинацию: (i) по меньшей мере одного арил-содержащего антибиотика группы I или его фармацевтически приемлемых солей; и (ii) мупироцина.

45 [00108] Данное изобретение предлагает способ контроля или манипулирования бактериальной популяцией, причем способ включает этап:

- введения композиции, содержащей (i) по меньшей мере один арил-содержащий антибиотик формулы А или формулы В, или его фармацевтически приемлемые соли,

- введения композиции, содержащей комбинацию: (i) арил-содержащего антибиотика формулы А или его фармацевтически приемлемых солей; и (ii) мупироцина;

5 - введения композиции, содержащей комбинацию: (i) арил-содержащего антибиотика формулы В или его фармацевтически приемлемых солей; и (ii) по меньшей мере одного пенициллина или его производного;

- введения композиции, содержащей комбинацию: (i) арил-содержащего антибиотика формулы В или его фармацевтически приемлемых солей; и (ii) по меньшей мере одного цефама или его производного;

10 - введения композиции, содержащей комбинацию: (i) арил-содержащего антибиотика формулы В или его фармацевтически приемлемых солей; и (ii) ванкомицина;

- введения композиции, содержащей комбинацию: (i) арил-содержащего антибиотика формулы В или его фармацевтически приемлемых солей; и (ii) линезолида;

- введения композиции, содержащей комбинацию: (i) арил-содержащего антибиотика формулы В или его фармацевтически приемлемых солей; и (ii) даптомицина; и/или

15 - введения композиции, содержащей комбинацию: (i) арил-содержащего антибиотика формулы В или его фармацевтически приемлемых солей; и (ii) мупироцина.

[00109] Композиции данного изобретения могут быть использованы в способах задержки или предотвращения развития устойчивости к антибиотикам у бактерий.

20 Устойчивость к антибиотикам может быть устойчивостью к антибиотикам, которая развивается в бактериальной популяции, заражающей субъекта. В соответствии с другим вариантом, устойчивость к антибиотикам может развиваться в бактериальной популяции, присутствующей в условиях загрязнения окружающей среды, например, в приборах и/или составах (например, в медицинском и/или стоматологическом оборудовании, устройствах и/или композициях) и/или оборудовании в медицинских и/

25 или стоматологических центрах (например, больничные палаты, операционные, отделения неотложной помощи и т.д.). Либо при инфицировании, либо при заражении среды, предотвращение развития устойчивости к антибиотикам может быть увеличено (во времени или в силе) с использованием способа по данному изобретению. Например, способ, согласно данному изобретению, может задерживать развитие устойчивости к

30 антибиотикам в течение определенного периода времени и/или способ, согласно данному изобретению, может снизить эффективность устойчивости к антибиотикам, так что антибиотики остаются эффективными, хотя и в более высокой дозе, по сравнению с которой, они были эффективны ранее.

[00110] Данное изобретение предлагает способ задержки или предотвращения

35 развития антибиотикоустойчивости бактерий к арил-содержащим антибиотикам формулы А или формулы В, или их фармацевтически приемлемым солям и/или антибиотикам, выбранным из списка, включающего пенициллин или его производное, цефам или его производное, ванкомицин, линезолид, даптомицин и мупироцин, причем способ включает этап:

40 а) введения композиции, содержащей (i) по меньшей мере один арил-содержащий антибиотик группы I или его фармацевтически приемлемые соли, и (ii) по меньшей мере один антибиотик, выбранный из списка, включающего пенициллин или его производное, цефам или его производное, ванкомицин, линезолид, даптомицин и мупироцин.

Предпочтительно, антибиотик (ii) представляет собой пенициллин или его

45 производное, или цефам или его производное.

[00111] Данное изобретение обеспечивает способ задержки или предотвращения развития антибиотикоустойчивости бактерий к арил-содержащим антибиотикам группы I или их фармацевтически приемлемым солям и/или антибиотикам, выбранным из

списка, включающего пенициллин или его производное, цефам или его производное, причем способ включает этап:

- 5 - введения композиции, содержащей комбинацию: (i) по меньшей мере одного арил-содержащего антибиотика группы I или его фармацевтически приемлемых солей; и (ii) пенициллина или его производного;
- введения композиции, содержащей комбинацию: (i) по меньшей мере одного арил-содержащего антибиотика группы I или его фармацевтически приемлемых солей; и (ii) цефама или его производного;
- 10 - введения композиции, содержащей комбинацию: (i) по меньшей мере одного арил-содержащего антибиотика группы I или его фармацевтически приемлемых солей; и (ii) ванкомицина;
- введения композиции, содержащей комбинацию: (i) по меньшей мере одного арил-содержащего антибиотика группы I или его фармацевтически приемлемых солей; и (ii) линезолида;
- 15 - введения композиции, содержащей комбинацию: (i) по меньшей мере одного арил-содержащего антибиотика группы I или его фармацевтически приемлемых солей; и (ii) даптомицина; и/или
- введения композиции, содержащей комбинацию: (i) по меньшей мере одного арил-содержащего антибиотика группы I или его фармацевтически приемлемых солей; и (ii) мупироцина.

[00112] Данное изобретение предлагает способ задержки или предотвращения развития антибиотикоустойчивости бактерий к арил-содержащим антибиотикам формулы А и/или формулы В, или их фармацевтически приемлемым солям, и/или антибиотикам, выбранным из списка, включающего пенициллин или его производное, и/или цефам или его производное, причем способ включает этап:

- 25 - введения композиции, содержащей комбинацию: (i) по меньшей мере одного арил-содержащего антибиотика формулы А или формулы В, или его фармацевтически приемлемых солей; и (ii) по меньшей мере одного антибиотика, выбранного из списка, включающего пенициллин или его производное, или цефам или его производное;
- 30 - введения композиции, содержащей комбинацию: (i) по меньшей мере одного арил-содержащего антибиотика формулы А или формулы В, или его фармацевтически приемлемых солей; и (ii) пенициллина или его производного;
- введения композиции, содержащей комбинацию: (i) по меньшей мере одного арил-содержащего антибиотика формулы А или формулы В, или его фармацевтически приемлемых солей; и (ii) цефама или его производного;
- 35 - введения композиции, содержащей комбинацию: (i) по меньшей мере одного арил-содержащего антибиотика формулы А или формулы В, или его фармацевтически приемлемых солей; и (ii) ванкомицина;
- введения композиции, содержащей комбинацию: (i) по меньшей мере одного арил-содержащего антибиотика формулы А или формулы В, или его фармацевтически приемлемых солей; и (ii) линезолида;
- 40 - введения композиции, содержащей комбинацию: (i) по меньшей мере одного арил-содержащего антибиотика формулы А или формулы В, или его фармацевтически приемлемых солей; и (ii) даптомицина;
- 45 - введения композиции, содержащей комбинацию: (i) по меньшей мере одного арил-содержащего антибиотика формулы А или формулы В, или его фармацевтически приемлемых солей; и (ii) мупироцина;
- введения композиции, содержащей комбинацию: (i) арил-содержащего антибиотика

формулы А или его фармацевтически приемлемых солей; и (ii) по меньшей мере одного антибиотика, выбранного из списка, включающего пенициллин или его производное, или цефам или его производное;

5 - композицию, содержащую комбинацию: (i) арил-содержащего антибиотика формулы А или его фармацевтически приемлемых солей; и (ii) по меньшей мере одного антибиотика, выбранного из списка, включающего ванкомицин, линезолид, даптомицин и мупироцин;

10 - введения композиции, содержащей комбинацию: (i) арил-содержащего антибиотика формулы В или его фармацевтически приемлемых солей; и (ii) по меньшей мере одного антибиотика, выбранного из списка, включающего пенициллин или его производное, или цефам или его производное;

15 - композицию, содержащую комбинацию: (i) арил-содержащего антибиотика формулы В или его фармацевтически приемлемых солей; и (ii) по меньшей мере одного антибиотика, выбранного из списка, включающего ванкомицин, линезолид, даптомицин и мупироцин;

- введения композиции, содержащей комбинацию: (i) арил-содержащего антибиотика формулы А или его фармацевтически приемлемых солей; и (ii) по меньшей мере одного пенициллина или его производного;

20 - введения композиции, содержащей комбинацию: (i) арил-содержащего антибиотика формулы А или его фармацевтически приемлемых солей; и (ii) по меньшей мере одного цефама или его производного;

- введения композиции, содержащей комбинацию: (i) арил-содержащего антибиотика формулы А или его фармацевтически приемлемых солей; и (ii) ванкомицина;

25 - введения композиции, содержащей комбинацию: (i) арил-содержащего антибиотика формулы А или его фармацевтически приемлемых солей; и (ii) линезолида;

- введения композиции, содержащей комбинацию: (i) арил-содержащего антибиотика формулы А или его фармацевтически приемлемых солей; и (ii) даптомицина;

- введения композиции, содержащей комбинацию: (i) арил-содержащего антибиотика формулы А или его фармацевтически приемлемых солей; и (ii) мупироцина;

30 - введения фармацевтической композиции, содержащей комбинацию: (i) арил-содержащего антибиотика формулы В или его фармацевтически приемлемых солей; и (ii) по меньшей мере одного пенициллина или его производного;

35 - введения композиции, содержащей комбинацию: (i) арил-содержащего антибиотика формулы В или его фармацевтически приемлемых солей; и (ii) по меньшей мере одного цефама или его производного.

- введения композиции, содержащей комбинацию: (i) арил-содержащего антибиотика формулы В или его фармацевтически приемлемых солей; и (ii) ванкомицина;

- введения композиции, содержащей комбинацию: (i) арил-содержащего антибиотика формулы В или его фармацевтически приемлемых солей; и (ii) линезолида;

40 - введения композиции, содержащей комбинацию: (i) арил-содержащего антибиотика формулы В или его фармацевтически приемлемых солей; и (ii) даптомицина; и/или

- введения композиции, содержащей комбинацию: (i) арил-содержащего антибиотика формулы В или его фармацевтически приемлемых солей; и (ii) мупироцина.

[00113] Особенность изобретения также относятся к стерилизационным устройствам и/или композициям для предотвращения, удаления или контроля бактериального загрязнения. В одном варианте реализации изобретения, способ может быть использован для предотвращения, удаления или контроля бактериального загрязнения на медицинском и/или стоматологическом оборудовании, устройствах и/или композициях.

В другом варианте реализации изобретения, способ можно использовать для предотвращения, удаления или контроля бактериального загрязнения на объектах в медицинских и/или стоматологических центрах (например, в больничных палатах, операционных, отделениях неотложной помощи и т.д.).

5 [00114] Данное изобретение предлагает способ предотвращения, удаления или контроля бактериального загрязнения, причем способ включает этап:

а) применения композиции, содержащей, (i) по меньшей мере один арил-содержащий антибиотик группы I или его фармацевтически приемлемые соли, и (ii) по меньшей мере один антибиотик, выбранный из списка, включающего пенициллин или его производное,
10 цефам или его производное, ванкомицин, линезолид, даптомицин и мупироцин.

Предпочтительно, антибиотик (ii) представляет собой пенициллин или его производное, или цефам или его производное.

[00115] Данное изобретение предлагает способ предотвращения, удаления или контроля бактериального загрязнения, причем способ включает этап:

15 - применения композиции, содержащей комбинацию: (i) по меньшей мере одного арил-содержащего антибиотика группы I или его фармацевтически приемлемых солей; и (ii) пенициллина или его производного;

- применения композиции, содержащей комбинацию: (i) по меньшей мере одного арил-содержащего антибиотика группы I или его фармацевтически приемлемых солей;
20 и (ii) цефама или его производного;

- применения композиции, содержащей комбинацию: (i) по меньшей мере одного арил-содержащего антибиотика группы I или его фармацевтически приемлемых солей; и (ii) ванкомицина;

25 - применения композиции, содержащей комбинацию: (i) по меньшей мере одного арил-содержащего антибиотика группы I или его фармацевтически приемлемых солей; и (ii) линезолида;

- применения композиции, содержащей комбинацию: (i) по меньшей мере одного арил-содержащего антибиотика группы I или его фармацевтически приемлемых солей; и (ii) даптомицина; и/или

30 - применения композиции, содержащей комбинацию: (i) по меньшей мере одного арил-содержащего антибиотика группы I или его фармацевтически приемлемых солей; и (ii) мупироцина.

[00116] Данное изобретение предлагает способ предотвращения, удаления или контроля бактериального загрязнения, причем способ включает этап:

35 - применения композиции, содержащей комбинацию: (i) по меньшей мере одного арил-содержащего антибиотика формулы А или формулы В, или его фармацевтически приемлемых солей; и (ii) по меньшей мере одного антибиотика, выбранного из списка, включающего пенициллин или его производное, или цефам или его производное;

40 - применения композиции, содержащей комбинацию: (i) по меньшей мере одного арил-содержащего антибиотика формулы А или формулы В, или его фармацевтически приемлемых солей; и (ii) пенициллина или его производного;

- применения композиции, содержащей комбинацию: (i) по меньшей мере одного арил-содержащего антибиотика формулы А или формулы В или его фармацевтически приемлемых солей; и (ii) цефама или его производного;

45 - применения композиции, содержащей комбинацию: (i) по меньшей мере одного арил-содержащего антибиотика формулы А или формулы В, или его фармацевтически приемлемых солей; и (ii) ванкомицина;

- применения композиции, содержащей комбинацию: (i) по меньшей мере одного

- применения композиции, содержащей комбинацию: (i) арил-содержащего антибиотика формулы В или его фармацевтически приемлемых солей; и (ii) даптомицина; и/или

5 - применения композиции, содержащей комбинацию: (i) арил-содержащего антибиотика формулы В или его фармацевтически приемлемых солей; и (ii) мупироцина.

[00117] Предпочтительно, композиции, содержащие комбинацию: (i) по меньшей мере одного арил-содержащего антибиотика формулы А или формулы В, или его фармацевтически приемлемых солей; и (ii) по меньшей мере одного антибиотика, выбранного из списка, включающего пенициллин или его производное, или цефам или его производное, активны против видов *Staphylococcus*.

[00118] Таким образом, композиции и способы данного изобретения, используются в способах, предусмотренных для:

- подавления, ингибирования, предотвращения, облегчения или лечения бактериальной инфекции;

15 - контроля или манипулирования популяциями бактерий-комменсалов; - задержки или предотвращения развития антибиотикоустойчивости бактерий к арил-содержащим антибиотикам группы I или их фармацевтически приемлемым солям;

- задержки или предотвращения развития антибиотикоустойчивости бактерий к антибиотикам, выбранным из списка, включающего пенициллин или его производное, или цефам, или его производное; и/или

20 - предотвращения, удаления или контроля бактериального загрязнения причем бактерии, подлежащие подавлению, ингибированию, предотвращению, уменьшению или лечению; контролю или манипулированию; предотвращению или задержке развития устойчивости к антибиотикам; или предотвращению бактериального

25 загрязнения, удалению или контролю, является видами *Staphylococcus*. [00119] Бактерии, подлежащие подавлению, ингибированию, предотвращению, уменьшению или лечению; контролю, или манипулированию; предотвращению, или задержке развития устойчивости к антибиотикам; или предотвращению бактериального

30 загрязнения, удалению, или контролю, могут быть единственным видом *Staphylococcus*, или могут представлять собой смесь двух или более видов. [00120] Виды *Staphylococcus* могут быть выбраны из списка, включающего: *S. arlettae*, *S. agnetis*, *S. aureus*, *S. auricularis*, *S. capitis*, *S. caprae*, *S. carnosus*, *S. caseolyticus*, *S. chromogenes*, *S. cohnii*, *S. condimenti*, *S. croceolyticus*, *S. delphini*, *S. devriesei*, *S. epidermidis*, *S. equorum*, *S. faecalis*, *S. felis*, *S. fleurettii*, *S. gallinarum*, *S. haemolyticus*, *S. hominis*, *S. hyicus*, *S. intermedius*, *S. kloosii*, *S. leei*, *S. lentus*, *S. lugdunensis*, *S. lutrae*, *S. lyticans*, *S. massiliensis*, *S. microti*, *S. muscae*, *S. nepalensis*, *S. pasteurii*, *S. pettenkoferi*, *S. piscifermentans*, *S. pseudintermedius*, *S. pseudolugdunensis*, *S. pulvereri*, *S. rostri*, *S. roseus*, *S. saccharolyticus*, *S. saprophyticus*, *S. schleiferi*, *S. sciuri*, *S. simiae*, *S. simulans*, *S. stepanovicii*, *S. succinus*, *S. vitulinus*, *S. warneri*, и *S. xylosus*.

40 [00121] Более преимущественно, виды *Staphylococcus* представляют собой виды, которые могут инфицировать людей. Например, вид может быть выбран из списка, включающего: *S. aureus*, *S. auricularis*, *S. carnosus*, *S. capitis*, *S. caprae*, *S. cohnii*, *S. epidermidis*, *S. haemolyticus*, *S. hyicus*, *S. leei*, *S. lugdunensis*, *S. pasteurii*, *S. pettenkoferi*, *S. saprophyticus*, *S. schleiferi*, *S. sciuri*, *S. simulans*, *S. warneri*, и *S. xylosus*. Более преимущественно, вид

45 может быть выбран из списка, включающего: *S. aureus*, *S. auricularis*, *S. carnosus*, *S. epidermidis*, *S. haemolyticus*, *S. hyicus*, *S. lugdunensis*, *S. saprophyticus*, *S. sciuri*, *S. simulans* и *S. warneri*.

[00122] В соответствии с другим вариантом, виды *Staphylococcus* могут быть видами,

которые могут заражать животное экономической, сельскохозяйственной или общественной значимости. Например, считается, что следующие виды *Staphylococcus* заражают животных экономической, сельскохозяйственной или общественно значимости: *S. arlattae* - кур, коз; *S. aureus* - крупный рогатый скот; *S. auricularis* - оленей, собак; *S. caprae* - коз; *S. cohnii* - кур; *S. devriesei* - крупный рогатый скот; *S. equorum* - лошадей; *S. felis* - кошек; *S. fleurettii* - коз; *S. gallinarum* - кур, коз, фазанов; *S. hyicus* - свиней; *S. lentus* - коз, кроликов, овец; *S. lugdunensis* - коз; *S. nepalensis* - коз; *S. pasteurii* - коз; *S. pseudintermedius* - собак; *S. rostri* - свиней; и *S. sciuri* - собак, коз.

[00123] Преимущественно, вид *Staphylococcus* представляет собой *Staphylococcus aureus*. Этот вид часто называют «золотистым стафилококком» и представляет собой основную причину бытовых и нозокомиальных инфекций у людей.

[00124] Бактерии *Staphylococcus*, подлежащие подавлению, ингибированию, предотвращению, уменьшению или лечению; контролю или манипулированию; предотвращению или задержке развития устойчивости к антибиотикам; или предотвращению бактериального загрязнения, удалению или контролю, могут происходить из одного штамма вида *Staphylococcus*. В соответствии с другим вариантом, бактерии, подлежащие подавлению, ингибированию, предотвращению, уменьшению или лечению; контролю или манипулированию; предотвращению или задержке развития устойчивости к антибиотикам; предотвращению бактериального загрязнения, удалению или контролю, могут представлять собой смесь двух или более штаммов тех же видов *Staphylococcus*.

[00125] Преимущественно, по меньшей мере один из штаммов *Staphylococcus* представляет собой устойчивый к антибиотикам штамм *Staphylococcus*. Это может быть штамм, устойчивый к метициллину и/или ванкомицину. Под устойчивостью подразумевается, что бактерии менее поддаются лечению одним или несколькими антибиотиками, ранее использовавшимися для лечения или предотвращения инфицирования этими бактериями.

[00126] Преимущественно, устойчивый к лекарственным средствам штамм *Staphylococcus*, устойчив к более чем одному антибиотику, что представляет собой множественно-устойчивый к лекарственным средствам штамм *Staphylococcus*.

[00127] Преимущественно, *Staphylococcus* представляет собой *S. aureus*, устойчивый к метициллину и/или ванкомицину. Наиболее преимущественно, что вид *Staphylococcus* представляет собой устойчивый к метициллину *S. aureus* (MRSA). MRSA представляет собой любой штамм *S. aureus*, который развился в процессе естественного отбора и/или приобрел устойчивость к β -лактамным антибиотикам, которые включают пенициллины (метициллин, диклоксациллин, нафциллин, оксациллин и т.д.), и цефалоспорины, хотя они могут быть восприимчивы к новейшему классу MRSA-активных цефалоспоринов (например, цефтаролину). Штаммы MRSA, вызывающие внутрибольничные инфекции, часто множественно устойчивы к другим широко используемым антибактериальным агентам, включая эритромицин, клиндамицин, фторхинолоны и тетрациклин, тогда как штаммы, вызывающие бытовые инфекции, часто устойчивы только к β -лактамным агентам и эритромицину, и могут быть устойчивыми к фторхинолонам. Сообщалось о штаммах MRSA со сниженной восприимчивостью к ванкомицину (минимальная ингибирующая концентрация [МИК] 4-8 мкг/мл) и штаммах, полностью устойчивых к ванкомицину (МИК \geq 32 мкг/мл).

[00128] Например, *S. aureus* может быть выбран из штаммов следующего списка: АТССВАА-1707, АТССВАА-1717, АТССВАА-1747, АТССВАА-1754, АТССВАА-1720, АТССВАА-1761, АТССВАА-1763, АТССВАА-1764, АТССВАА-1766, АТССВАА-1768,

ATCC 33591, ATCC 33592, ATCC 33591, ATCC 33592, ATCCR136, ATCC 700699, ATCC 10390, ATCC 13709, ATCC 27660, ATCC 29213, ATCC 33594, ATCC 49230, ATCC 6538P, ATCC 19636.

[00129] Более преимущественно, *S. aureus* может быть выбран из штаммов следующего списка: ATCCBAA-1707, ATCCBAA-1717, ATCCBAA-1747, ATCCBAA-1754, ATCCBAA-1720, ATCCBAA-1761, ATCCBAA-1763, ATCCBAA-1764, ATCCBAA-1766, ATCCBAA-1768, ATCC 33591, ATCC 33592, ATCC 33591, ATCC 33592, ATCCR136, ATCC 700699. Эти штаммы *S. aureus* классифицируются как MRSA.

[00130] Изобретение дополнительно предлагает использование, (i) по меньшей мере одного арил-содержащего антибиотика группы I или его фармацевтически приемлемых солей для изготовления лекарственного средства, для лечения бактериальной инфекции в сочетании, (ii) по меньшей мере с одним антибиотиком, выбранным из списка, включающего пенициллин или его производное, цефам или его производное, ванкомицин, линезолид, даптомицин и мупироцин. Предпочтительно, антибиотик (ii) представляет собой пенициллин или его производное, или цефам или его производное.

[00131] Изобретение предлагает использование:

- по меньшей мере одного арил-содержащего антибиотика группы I или его фармацевтически приемлемых солей, для изготовления лекарственного средства, для лечения бактериальной инфекции, в сочетании с пенициллином или его производным;
- по меньшей мере одного арил-содержащего антибиотика группы I или его фармацевтически приемлемых солей, для изготовления лекарственного средства, для лечения бактериальной инфекции в комбинации с цефамом, или его производным;
- по меньшей мере одного арил-содержащего антибиотика группы I или его фармацевтически приемлемых солей, для изготовления лекарственного средства, для лечения бактериальной инфекции в сочетании с ванкомицином;
- по меньшей мере одного арил-содержащего антибиотика группы I или его фармацевтически приемлемых солей, для изготовления лекарственного средства, для лечения бактериальной инфекции в сочетании с линезолидом;
- по меньшей мере одного арил-содержащего антибиотика группы I или его фармацевтически приемлемых солей, для изготовления лекарственного средства для лечения бактериальной инфекции в сочетании с даптомицином; и/или
- по меньшей мере одного арил-содержащего антибиотика группы I или его фармацевтически приемлемых солей, для изготовления лекарственного средства, для лечения бактериальной инфекции в сочетании с мупироцином.

[00132] Изобретение дополнительно предлагает использование:

- по меньшей мере, одного арил-содержащего антибиотика формулы А или формулы В, или его фармацевтически приемлемых солей, для изготовления лекарственного средства, для лечения бактериальной инфекции в сочетании по меньшей мере с одним антибиотиком, выбранным из списка, включающего пенициллин или его производное, или цефам или его производное;
- по меньшей мере одного арил-содержащего антибиотика формулы А или формулы В или его фармацевтически приемлемых солей, для изготовления лекарственного средства, для лечения бактериальной инфекции, в сочетании с пенициллином или его производным;
- по меньшей мере одного арил-содержащего антибиотика формулы А или формулы В, или его фармацевтически приемлемых солей, для изготовления лекарственного средства, для лечения бактериальной инфекции в комбинации с цефамом или его производным;

Преимущественно, бактериальная инфекция представляет собой грамположительную бактериальную инфекцию, более преимущественно, бактериальную инфекцию, вызванную видами *Staphylococcus*.

[00133] Виды *Staphylococcus* могут быть выбраны из списка, включающего: *S. arlettae*,
 5 *S. agnetis*, *S. aureus*, *S. auricularis*, *S. capitis*, *S. caprae*, *S. carnosus*, *S. caseolyticus*, *S.*
chromogenes, *S. cohnii*, *S. condimenti*, *S. croceolyticus*, *S. delphini*, *S. devriesei*, *S. epidermidis*,
S. equorum, *S. faecalis*, *S. felis*, *S. fleurettii*, *S. gallinarum*, *S. haemolyticus*, *S. hominis*, *S. hyicus*,
S. intermedius, *S. kloosii*, *S. leei*, *S. lentus*, *S. lugdunensis*, *S. lutrae*, *S. lyticans*, *S. massiliensis*,
 10 *S. microti*, *S. muscae*, *S. nepalensis*, *S. pasteurii*, *S. pettenkoferi*, *S. piscifermentans*, *S.*
pseudintermedius, *S. pseudolugdunensis*, *S. pulvereri*, *S. rostri*, *S. roseus*, *S. saccharolyticus*, *S.*
saprophyticus, *S. schleiferi*, *S. sciuri*, *S. simiae*, *S. simulans*, *S. stepanovicii*, *S. succinus*, *S.*
vitulinus, *S. warneri*, и *S. xylosus*.

[00134] Более преимущественно, виды *Staphylococcus* представляют собой виды, которые могут инфицировать людей. Например, из списка могут быть выбраны ниже
 15 перечисленные: *S. aureus*, *S. auricularis*, *S. carnosus*, *S. capitis*, *S. caprae*, *S. cohnii*, *S.*
epidermidis, *S. haemolyticus*, *S. hyicus*, *S. leei*, *S. lugdunensis*, *S. pasteurii*, *S. pettenkoferi*, *S.*
saprophyticus, *S. schleiferi*, *S. sciuri*, *S. simulans*, *S. warneri*, и *S. xylosus*. Более
 преимущественно, вид может быть выбран из списка, включающего: *S. aureus*, *S.*
auricularis, *S. carnosus*, *S. epidermidis*, *S. haemolyticus*, *S. hyicus*, *S. lugdunensis*, *S. saprophyticus*,
 20 *S. sciuri*, *S. simulans* и *S. warneri*.

[00135] В соответствии с другим вариантом, виды *Staphylococcus* могут быть видами, которые могут заражать животное экономической, сельскохозяйственной или
 общественной значимости. Например, виды *Staphylococcus* могут быть выбраны из
 списка, включающего: *S. arlattaе*; *S. aureus*; *S. auricularis*; *S. caprae*; *S. cohnii*; *S. devriesei*;
 25 *S. equorum*; *S. felis*; *S. fleurettii*; *S. gallinarum*; *S. hyicus*; *S. lentus*; *S. lugdunensis*; *S. nepalensis*;
S. pasteurii; *S. pseudintermedius*; *S. rostri*; и *S. sciuri*.

[00136] *Staphylococcus* может происходить из одного штамма вида *Staphylococcus*. Преимущественно, штамм *Staphylococcus* представляет собой штамм *Staphylococcus*,
 устойчивый к лекарственным средствам. В соответствии с другим вариантом,
 30 *Staphylococcus* может представлять собой смесь двух или более штаммов тех же видов
Staphylococcus. По меньшей мере один из штаммов может быть устойчивым к
 метициллину и/или ванкомицину. Преимущественно, устойчивый к лекарственным
 средствам штамм *Staphylococcus*, устойчив к более чем одному антибиотику, что
 представляет собой множественно-устойчивый к лекарственным средствам штамм
 35 *Staphylococcus*.

[00137] Преимущественно, вид *Staphylococcus* представляет собой *Staphylococcus aureus*. Преимущественно, *S. aureus* устойчив к метициллину и/или ванкомицину. Наиболее
 преимущественно, *S. aureus* представляет собой устойчивый к метициллину *S. aureus*
 (MRSA).

[00138] Арил-содержащий антибиотик группы I или его фармацевтически приемлемые соли можно вводить в соответствии с изобретением до, одновременно с, или после
 введения пенициллина, или его производного, цефам или его производного,
 ванкомицина, линезолида, даптомицина или мупирицина. Предпочтительным является
 по существу одновременное или точно одновременное введение комбинированных
 45 агентов.

[00139] Арил-содержащий антибиотик группы I или его фармацевтически приемлемые соли и пенициллин или его производное, цефам или его производное, ванкомицин,
 линезолид, даптомицин или мупирицин можно вводить любым способом введения,

преимущественно в форме фармацевтической композиции, адаптированной к такому способу ведения. Дозировка и способ введения должны определяться восприимчивостью возбудителей, тяжестью и местом заражения, а также конкретным состоянием пациента и отбираться соответствующим образом. Предпочтительными типами фармацевтических композиций являются, например, пероральные, парентеральные, энтеральные, внутривенные, суппозиторальные, внутривнутрибрюшинные, местные, трансдермальные (например, с использованием любого стандартного пластыря), офтальмологические, назальные, местные, не предназначенные для перорального применения, такие как аэрозоль, ингаляция, подкожный, внутримышечный, трансбуккальный, сублингвальный, ректальный, вагинальный, внутриартериальный и интратекальный и т.д. Их можно вводить отдельно или в комбинации с любым компонентом (компонентами), активным или неактивным. Предпочтительным способом введения является пероральный или трансдермальный.

[00140] Фармацевтическую композицию можно вводить в виде твердой лекарственной формы, такой как таблетка, пластина, пленка, капсула, пилюля, гранула, гранулы, порошок и тому подобное. Твердая лекарственная форма согласно данному изобретению может содержать покрытие, которое устойчиво к ротовым и/или желудочным сокам и растворяется в зависимости от значения pH, действующей среды.

[00141] Фармацевтическую композицию можно также вводить в виде жидкой лекарственной формы, такой как растворы, суспензии, золи, эмульсии, пены, гели, масла и тому подобное.

[00142] Фармацевтическую композицию данного изобретения можно вводить внутривенной, внутриартериальной или внутримышечной инъекцией жидкого препарата. Подходящие жидкие композиции включают растворы, суспензии, золи, эмульсии, масла и тому подобное.

[00143] Фармацевтическая композиция может вводиться наружно на поверхность тела и, таким образом, формироваться в форме, подходящей для наружного введения. Подходящие композиции для наружного применения включают липосомальные шарики, гели, мази, кремы, лосьоны, капли и тому подобное. Для наружного применения, антиандрогенный агент и антибиотик/противовоспалительный агент готовят и наносят в виде растворов, суспензий или эмульсий в физиологически приемлемом растворителе с фармацевтическим носителем или без него. Для наружного применения, приемлемо смешивание с соединениями обычных кремов, лосьонов или пластырей с замедленным действием. Такой крем или лосьон может содержать любой агент, описанный в данном изобретении, и может использоваться для лечения дерматологического расстройства.

[00144] Преимущественно, данное изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей комбинацию: (i) по меньшей мере одного арил-содержащего антибиотика группы I или его фармацевтически приемлемых солей; и (ii) по меньшей мере одного антибиотика, выбранного из списка, включающего пенициллин или его производное, цефам или его производное, ванкомицин, линезолид, даптомицин, и мупироцин, и один или несколько наполнителей. Предпочтительно, антибиотик (ii) представляет собой пенициллин или его производное, или цефам или его производное.

[00145] Эта усиленная антибактериальная активность позволяет композиции иметь сильную эффективность против широкого спектра бактерий на уровнях, где антибиотики, используемые индивидуально, могут быть не такими эффективными.

[00146] Предпочтительно, данное изобретение предлагает:

- фармацевтическую композицию, содержащую комбинацию: (i) по меньшей мере одного арил-содержащего антибиотика группы I или его фармацевтически приемлемых

солей; и (ii) пенициллина или его производного, и одного или нескольких наполнителей;

- фармацевтическую композицию, содержащую комбинацию: (i) по меньшей мере одного арил-содержащего антибиотика группы I или его фармацевтически приемлемых солей; и (ii) цефама или его производного, и одного или нескольких наполнителей;

5 - фармацевтическую композицию, содержащую комбинацию: (1) по меньшей мере одного арил-содержащего антибиотика группы I или его фармацевтически приемлемых солей; и (ii) ванкомицина;

- фармацевтическую композицию, содержащую комбинацию: (i) по меньшей мере одного арил-содержащего антибиотика группы I или его фармацевтически приемлемых солей; и (ii) линезолида;

10 - фармацевтическую композицию, содержащую комбинацию: (i) по меньшей мере одного арил-содержащего антибиотика группы I или его фармацевтически приемлемых солей; и (ii) даптомицина; и/или

15 - фармацевтическую композицию, содержащую комбинацию: (i) по меньшей мере одного арил-содержащего антибиотика группы I или его фармацевтически приемлемых солей; и (ii) мупироцина.

[00147] Предпочтительно, данное изобретение предлагает:

20 - фармацевтическую композицию, содержащую комбинацию: (i) по меньшей мере одного арил-содержащего антибиотика формулы А или формулы В, или его фармацевтически приемлемых солей; и (ii) по меньшей мере одного антибиотика, выбранного из списка, включающего пенициллин или его производное, цефам или его производное, ванкомицин, линезолид, даптомицин и мупироцин, и одного или нескольких наполнителей;

25 - фармацевтическую композицию, содержащую комбинацию: (i) по меньшей мере одного арил-содержащего антибиотика формулы А или формулы В, или его фармацевтически приемлемых солей; и (ii) пенициллина или его производного, и одного или нескольких наполнителей;

30 - фармацевтическую композицию, содержащую комбинацию: (i) по меньшей мере одного арил-содержащего антибиотика формулы А или формулы В, или его фармацевтически приемлемых солей; и (ii) цефама или его производного, и одного или нескольких наполнителей;

35 - фармацевтическую композицию, содержащую комбинацию: (i) по меньшей мере одного арил-содержащего антибиотика формулы А или формулы В, или его фармацевтически приемлемых солей; и (ii) ванкомицина, и одного или нескольких наполнителей;

- фармацевтическую композицию, содержащую комбинацию: (i) по меньшей мере одного арил-содержащего антибиотика формулы А или формулы В, или его фармацевтически приемлемых солей; и (ii) линезолида, и одного или нескольких наполнителей;

40 - фармацевтическую композицию, содержащую комбинацию: (i) по меньшей мере одного арил-содержащего антибиотика формулы А или формулы В, или его фармацевтически приемлемых солей; и (ii) даптомицина, и одного или нескольких наполнителей;

45 - фармацевтическую композицию, содержащую комбинацию: (i) по меньшей мере одного арил-содержащего антибиотика формулы А или формулы В, или его фармацевтически приемлемых солей; и (ii) мупироцина, и одного или нескольких наполнителей;

- фармацевтическую композицию, содержащую комбинацию: (i) арил-содержащего

- фармацевтическую композицию, содержащую комбинацию: (i) арил-содержащего антибиотика формулы В или его фармацевтически приемлемых солей; и (ii) мупироцина, и одного или нескольких наполнителей;

5 [00148] Получение фармацевтических композиций, которые содержат активный компонент, хорошо известно в данной области техники, например, путем смешивания, гранулирования или процессов формирования таблеток. Активный агент часто смешивают с наполнителями, которые являются фармацевтически приемлемыми и совместимыми с активным агентом.

10 [00149] Для перорального введения, арильные антибиотики группы I или их фармацевтически приемлемые соли, и/или антибиотики, выбранные из списка, включающего пенициллин или его производное, цефам или его производное, ванкомицин, линезолид, даптомицин и мупироцин, в данном изобретении, смешивают с наполнителями и добавками, обычными для этой цели, такими как наполнители, стабилизаторы или инертные разбавители, и трансформируются обычными способами в подходящие формы
15 для введения, такие как таблетки, таблетки, покрытые оболочкой, твердые или мягкие желатиновые капсулы, водные, спиртовые или масляные растворы.

[00150] Для парентерального введения, арильные антибиотики группы I или их фармацевтически приемлемые соли, и/или антибиотики, выбранные из списка, включающего пенициллин или его производное, цефам или его производное, ванкомицин,
20 линезолид, даптомицин и мупироцин, превращают в раствор, суспензию или эмульсию, если желательно, с наполнителями и веществами, обычными, и подходящими для этой цели, например солюбилизаторами или другими аналогичными агентами.

[00151] Фармацевтический препарат, согласно изобретению, может содержать, например, одну или несколько единиц дозировки по меньшей мере одного арил-
25 содержащего антибиотика группы I или его фармацевтически приемлемых солей, и отдельно одну, или несколько других единиц дозировки пенициллина или его производного, цефама или его производного, ванкомицина, линезолида, даптомицина или мупироцина. В качестве примера, фармацевтический препарат согласно изобретению, может содержать две отдельные упаковки, каждая из которых содержит
30 фармацевтическую композицию, содержащую только одну комбинацию агентов в соответствующей лекарственной форме.

[00152] Другой вариант осуществления фармацевтического препарата, согласно изобретению, содержит одну или несколько единиц дозировки, и каждая дозированная единица содержит по меньшей мере как один арил-содержащий антибиотик группы I
35 или его фармацевтически приемлемые соли, так и пенициллин или его производное, цефам или его производное, ванкомицин, линезолид, даптомицин или мупироцин. Таким образом, отдельный фармацевтический препарат содержит оба комбинированных агента, в соответствующей лекарственной форме. Такая комбинация фиксированных доз обычно включает по меньшей мере один арил-содержащий антибиотик группы I
40 или его фармацевтически приемлемые соли, и пенициллин или его производное, цефам или его производное, ванкомицин, линезолид, даптомицин или мупироцин, а также фармацевтически приемлемый носитель и, необязательно, подходящие дополнительные наполнители, типичные для соответствующей лекарственной формы.

[00153] Фармацевтические препараты, согласно данному изобретению, содержат по
45 меньшей мере один арил-содержащий антибиотик группы I или его фармацевтически приемлемые соли и пенициллин или его производное, цефам или его производное, ванкомицин, линезолид, даптомицин или мупироцин, с соответствующим весовым соотношением, например, в массовом отношении от 1024:1 до 1:1024, преимущественно

от 256:1 до 1:256, более преимущественно от 64:1 до 1:64.

5 [00154] Дозировка по меньшей мере одного арил-содержащего антибиотика группы I или его фармацевтически приемлемых солей и пенициллина или его производного, цефама или его производного, ванкомицина, линезолида, даптомицина или мупироцина для указанного отношения, может варьировать в широких пределах, и будет

устанавливаться для каждого конкретного случае при индивидуальных потребностях пациента, подлежащего лечению, и манипулированию бактериальными популяциями. В общем, дозировка должна соответствовать около от 0,01 до около 4 г, например, от 0,5 до 2 г, общего антибиотика, вводимого от одного до четырех раз в течение 24 часов.

10 [00155] Композиция может содержать от 0,1 до 99% от массы, преимущественно, от 10 до 90% от массы каждого активного компонента. Если композиции содержат дозированные единицы, каждая единица, преимущественно, содержит от 50 мг до 4 г каждого активного вещества.

15 [00156] Композицию можно вводить один раз в день, два раза в день, три раза в день или чаще. В соответствии с другим вариантом, композицию можно вводить еженедельно, ежемесячно и т.д., в частности, если композицию вводят в виде дозировки с медленным высвобождением. В соответствии с другим вариантом, если композицию вводят парентерально, ее можно вводить непрерывно в течение нескольких часов, дней или

20 недель. Выбор времени введения дозы зависит от таких факторов, как путь введения (например, пероральный, парентеральный, местный, инфузия и т.д.), скорость высвобождения дозы (например, медленное высвобождение, быстрое высвобождение), место инфекции, характер бактерий, подлежащих лечению, и/или субъекта, которому вводится доза. Каждый из этих факторов будет учитываться при разработке режима дозировки.

25 [00157] Как правило, примеры подходящих носителей, наполнителей и разбавителей включают по меньшей мере воду, физиологический раствор, этанол, декстрозу, глицерин, лактозу, декстрозу, сахарозу, сорбит, маннит, крахмалы, аравийскую камедь, фосфаты кальция, альгинат, трагакант, желатин, кальций силикат, микрокристаллическую целлюлозу, поливинилпирролидон, целлюлозу, сироп, метилцеллюлозу, метил и

30 пропилигидроксibenзоаты, полисорбаты, тальк стеарата магния, минеральное масло или их комбинации. Композиции могут дополнительно включать смазывающие агенты, буферные агенты pH, смачивающие агенты, эмульгирующие и суспендирующие агенты, консерванты, подслащивающие агенты или ароматизаторы.

- Композиции для местного применения

35 [00158] Фармацевтическая композиция может быть адаптирована для местного применения. В соответствии с этим, различные местные системы доставки могут быть подходящими для введения композиций данного изобретения в зависимости от предпочтительного режима лечения. Местные композиции могут быть получены путем растворения или комбинирования антибиотиков данного изобретения в водном или

40 безводном носителе. В общем, любая жидкость, крем или гель, или подобное вещество, которое не вступает в реакцию с соединением или любым другим активным компонентом, которое может быть введено в композицию, и которое не раздражает, является подходящим. Также могут быть использованы подходящие непромываемовязкие, полутвердые или твердые формы, которые включают носитель,

45 совместимый с местным применением и имеющий динамическую вязкость, предпочтительно, превышающую воду.

[00159] Подходящие композиции хорошо известны специалистам в данной области техники и включают, но не ограничиваются ими, растворы, суспензии, эмульсии, кремы,

гели, мази, порошки, линименты, мази, аэрозоли, трансдермальные пластыри и т.д., которые при желании, стерилизуют или смешивают со вспомогательными агентами, например консервантами, стабилизаторами, эмульгаторами, смачивающими агентами, ароматизаторами, красителями, регуляторами запаха, загустителями, такими как натуральные смолы и т.д. В частности, предпочтительные композиции для местного применения включают мази, кремы или гели.

[00160] Мази обычно готовят с использованием (1) маслянистого основания, то есть одного, состоящего из фиксированных масел или углеводов, таких как белая нефть, минеральное масло или (2) абсорбирующего основания, то есть одного, состоящего из безводного вещества или веществ, которые могут поглощать воду, например безводный ланолин. Обычно, после образования основания, будь то маслянистого или абсорбирующего, антибиотики добавляют в количестве, обеспечивающем желаемую концентрацию.

[00161] Кремы представляют собой эмульсии масла/воды. Они состоят из масляной фазы (внутренней фазы), содержащей обычно жирные масла, углеводороды и т.п., воски, нефть, минеральное масло и т.п. и водной фазы (непрерывной фазы), включающей воду и любые водорастворимые вещества, такие как добавленные соли. Две фазы стабилизируются с использованием эмульгатора, например, поверхностно-активного агента, такого как лаурилсульфит натрия; гидрофильные коллоиды, такие как коллоидные глины акации, вегум и тому подобное. При образовании эмульсии антибиотики можно добавлять в количестве для достижения желаемой концентрации.

[00162] Гели включают основание, выбранное из маслянистого основания, воды или основания эмульсионной суспензии. К основанию добавляют гелеобразующий агент, который образует матрицу в основе, увеличивая ее вязкость. Примерами гелеобразующих агентов являются гидроксипропилцеллюлоза, полимеры акриловой кислоты и тому подобное. Обычно антибиотики добавляют к композиции при желательной концентрации в момент, предшествующий добавлению гелеобразующего агента.

[00163] Количество антибиотических соединений, включенных в местную композицию, не является критическим; концентрация должна быть в пределах диапазона, достаточного для обеспечения готовности нанесения композиции таким образом, чтобы доставлялось эффективное количество антибиотика.

- Пероральные композиции

[00164] Фармацевтическая композиция может быть адаптирована для пероральной доставки. В соответствии с этим, антибиотики можно вводить в виде перорального препарата, адаптированного таким образом, который облегчает доставку терапевтически эффективной концентрации антибиотиков.

[00165] Эффективные дозы антибиотиков при пероральном введении должны учитывать разбавитель, предпочтительно воду. Композиция предпочтительно содержит от 0,05 до около 100% активного вещества, и более предпочтительно, примерно, от 10%, примерно, до 80% массы. Когда композиции попадают внутрь, желательно, чтобы их принимали натощак.

[00166] Рассматриваемые для использования в данном документе твердые пероральные дозированные формы, включают таблетки, капсулы, пилюли, пленки, тонкие пластинки, пастилки или леденцы, таблетки или гранулы. Кроме того, липосомальная или протеиноидная инкапсуляция может быть использована для создания данных композиций. Может быть использована липосомальная инкапсуляция, и липосомы могут быть дериватизированы различными полимерами. В общем, композиция

будет включать соединения антибиотиков и инертные ингредиенты, которые обеспечивают защиту от желудочной среды и высвобождение биологически активного вещества в кишечнике.

5 [00167] Местом высвобождения может быть желудок, тонкий кишечник (двенадцатиперстная кишка, тощая кишка или подвздошная кишка) или толстый
кишечник. У специалиста в данной области техники имеются доступные композиции,
которые не будут растворяться в желудке, но будут высвобождать материал в
двенадцатиперстной кишке или в другом месте в кишечнике. Преимущественно,
10 высвобождение предотвратит вредные эффекты среды желудка либо путем защиты
антибиотиков, либо путем высвобождения антибиотиков за пределами желудочной
среды, например, в кишечнике.

[00168] Для обеспечения полной устойчивости к действию желудочного сока можно
использовать покрытие, непроницаемое по меньшей мере для pH 5,0. Примерами более
15 распространенных инертных ингредиентов, используемых в качестве
энтеросолюбильных покрытий, являются тримеллитат ацетата целлюлозы (САТ), фталат
гидроксипропилметилцеллюлозы (НРМСР), НРМСР 50, НРМСР 55,
поливинилацетатфталат (PVAR), Эудрагит L30D, Aquateric, ацетатфталат целлюлозы
(САР), Эудрагит L, Эудрагит S и Шеллак. Эти покрытия могут быть использованы в
качестве смешанных пленок.

20 [00169] Покрытие или смесь покрытий, которые не предназначены для защиты от
действия желудочного сока, также могут использоваться для таблеток. Это может
включать сахарные покрытия или покрытия, которые облегчают проглатывание твердой
лекарственной формы. Капсулы могут состоять из твердой оболочки (такой как
желатин) для доставки сухого терапевтического средства, т.е. порошка; для жидких
25 форм можно использовать мягкую желатиновую оболочку. Материал оболочки капсул
может быть толстым крахмалом или другой съедобной бумагой. Для таблеток, леденцов,
сформированных таблеток или пилюль можно использовать способ грануляции влажной
массы.

[00170] Можно разбавить или увеличить объем композиции инертным материалом.
30 Эти разбавители могут включать углеводы, особенно маннит, альфа-лактозу, безводную
лактозу, целлюлозу, сахарозу, модифицированные декстраны и крахмал. Некоторые
неорганические соли также могут быть использованы в качестве наполнителей, включая
трифосфат кальция, карбонат магния и хлорид натрия. Некоторые коммерчески
доступные разбавители представляют собой Fast-Flo, Emdex, STA-Rx 1500, Emcompress
35 и Avicell.

[00171] Разрыхлители могут быть включены в состав антибиотических соединений
в твердую лекарственную форму. Материалы, используемые в качестве разрыхлителей,
включают, но не ограничиваются ими, крахмал, включая коммерческий разрыхлитель
на основе крахмала, Explotab. Можно использовать гликолят крахмала натрия, амберлит,
40 натрий карбоксиметилцеллюлозу, ультрамилопектин, альгинат натрия, желатин,
апельсиновую кожуру, карбоксиметилцеллюлозу, природную губку и бентонит. Другой
формой разрыхлителей является нерастворимая катионообменная смола.
Порошкообразные смолы могут использоваться в качестве разрыхлителей и в качестве
связующих, и они могут включать порошкообразные смолы, такие как агар, камедь
45 карайи или трагакант. Альгиновая кислота и ее натриевая соль также полезны в качестве
разрыхлителей.

[00172] Связующие вещества могут быть использованы для удержания композиции
вместе для образования твердой таблетки и включают материалы из натуральных

продуктов, таких как аравийская камедь, трагакант, крахмал и желатин. Другие включают метилцеллюлозу (МС), этилцеллюлозу (ЕС) и карбоксиметилцеллюлозу (СМС). Поливинилпирролидон (ПВП) и гидроксипропилметилцеллюлозу (НРМС) можно использовать в спиртовых растворах для гранулирования соединения.

5 [00173] Антифрикционный агент может быть включен в композицию для предотвращения прилипания во время производственного процесса. Смазывающие вещества можно использовать в качестве слоя между соединением и стенкой матрицы, и они могут включать, но не ограничиваются ими, стеариновую кислоту, включая ее соли магния и кальция, политетрафторэтилен (ПТФЭ), жидкий парафин, растительные
10 масла и воска. Также могут быть использованы растворимые смазывающие вещества, такие как лаурилсульфат натрия, лаурилсульфат магния, полиэтиленгликоль различной молекулярной массы и Carbowax 4000 и 6000.

[00174] Глиданты могут добавляться для улучшения скользящих свойств композиции во время ее образования и способствовать комбинированию во время сжатия.

15 Скользящие вещества могут включать крахмал, тальк, коллоидную двуокись кремния и гидратированный силикоалюминат.

[00175] Для содействия растворению соединения в качестве смачивающего агента может быть добавлено поверхностно-активное вещество. Поверхностно-активные вещества могут включать анионные детергенты, такие как лаурилсульфат натрия,
20 диоктилсульфосукцинат натрия и диоктилсульфонат натрия. Могут быть использованы катионные детергенты и могут включать хлорид бензалкония или хлорид бензета. Список потенциальных неионогенных детергентов, которые могут быть включены в состав в качестве поверхностно-активных веществ, представляет собой лауромакрогол
400, полиоксил-40-стеарат, полиоксиэтилен гидрогенизированное касторовое масло
25 10, 50 и 60, моностеарат глицерина, полисорбат 20, 40, 60, 65 и 80, сложный эфир сахарозы, метилцеллюлозу и карбоксиметилцеллюлозу. Эти поверхностно-активные вещества могут присутствовать в композиции либо отдельно, либо в виде смеси в разных соотношениях.

[00176] Оптимальными, могут быть композиции с контролируемым высвобождением.
30 Контролируемое высвобождение имеет несколько различных вариантов, таких как пролонгированное высвобождение, где подразумевается длительное высвобождение, прерывистое высвобождение, отсроченное высвобождение (например, для нацеливания на разные области ЖКТ) и т.д. Различие контролируемого высвобождения заключается в том, что оно не только продлевает действие, но и пытается поддерживать уровни
35 лекарственного средства в терапевтическом диапазоне, чтобы избежать потенциально опасных пиков концентрации лекарственного средства после приема внутрь или инъекции, и максимизировать терапевтическую эффективность. Соединения могут быть включены в инертную матрицу, которая позволяет высвободить либо посредством диффузионных, либо выщелачивающих механизмов, то есть камеди. Медленно
40 вырождающиеся матрицы также могут быть включены в композицию. Другой формой композиции с контролируемым высвобождением является способ, основанный на терапевтической системе Oros (AlzaCorp.), т.е. композиция заключена в полупроницаемую мембрану, которая позволяет воде проникать и выталкивать композицию через одно небольшое отверстие из-за осмотических влияний. Некоторые энтеросолюбильные
45 покрытия также имеют эффект отсроченного высвобождения.

[00177] Фармацевтическая композиция согласно данному изобретению может быть составлена для замедленного высвобождения. Замедленное высвобождение в данном изобретении означает, что арильные антибиотики группы I или их фармацевтически

приемлемые соли и или антибиотики, выбранные из списка, включающего пенициллин или его производное, цефам или его производное, ванкомицин, линезолид, даптомицин или мупироцин, доступны для биоабсорбции в желудочно-кишечном тракте в течение длительного периода времени. Скорость высвобождения активных агентов, в основном, контролируется путем растворения активных агентов в жидкости желудочно-кишечного тракта и последующая диффузия из таблетки или капсулы, не зависит от pH, но также может зависеть от физических процессов разрыхления и разрушения таблетки или капсулы. Фармацевтические композиции, в соответствии с изобретением, достигают терапевтической концентрации в крови/плазме среди арильных антибиотиков I группы или их фармацевтически приемлемых солей, и/или антибиотиков, выбранных из списка, включающего пенициллин или его производное, цефам или его производное, ванкомицин, линезолид, даптомицин или мупироцин у индивидуума в течение по меньшей мере от 8 до 14 часов из разовой дозы. Арильные антибиотики группы I или их фармацевтически приемлемые соли и/или антибиотики, выбранные из списка, включающего пенициллин или его производное, цефам, или его производное, ванкомицин, линезолид, даптомицин или мупироцин, могут высвободиться из таблетки, или капсулы, для получения терапевтической концентрации в крови/плазме в течение, примерно, 8, 9, 10, 11, 12, 13, или 14 часов из разовой дозы.

[00178] Фармацевтическая композиция может представлять собой композицию с немедленным высвобождением, то есть композицию, в которой все количество арильных антибиотиков группы I или их фармацевтически приемлемых солей и/или антибиотиков, выбранных из списка, включающего пенициллин или его производное, цефам или его производное, ванкомицин, линезолид, даптомицин или мупироцин, высвобождаются сразу же после введения. Такие композиции с немедленным высвобождением легко разрыхляется с образованием суспензии или раствора активных агентов после смешивания со слюной, которая легко проглатывается пациентами. Они особенно подходят для детей или пожилых пациентов, которые испытывают трудности при жевании и/или глотании интактной таблетки/капсулы.

[00179] Арил-содержащие антибиотики группы I или их фармацевтически приемлемые соли и/или антибиотики, выбранные из списка, включающего пенициллин или его производное, цефам, или его производное, ванкомицин, линезолид, даптомицин или мупироцин, могут быть скомбинированы в виде микронизированных или немикронизированных частиц. Немикронизированные частицы относятся к частицам, имеющим размер частиц от 20 до 90 мкм. Микронизированные частицы относятся к частицам с размером от 1 до 20 мкм. Частицы могут быть приготовлены в виде твердых или жидких дозированных форм для перорального введения.

[00180] Для обеспечения оптимальной пленочной оболочки можно использовать смесь материалов. Пленочная оболочка может быть выполнена в дражировочном котле или в реакторе с псевдооживленным слоем, или путем прессования.

[00181] Соединения антибиотиков могут быть включены в композицию в виде мелких мультичастиц в форме гранул или гранул размером частиц около 1 мм. Состав материала для введения капсул также может быть в виде порошка, слегка сжатых пробок или даже в виде таблеток. Соединение может быть получено путем прессования.

- Инъекционные композиции

[0001] Соединения антибиотиков также могут быть приготовлены для парентеральной доставки. Фармацевтические формы, пригодные для инъекционного применения, включают: стерильные водные растворы (причем водорастворимые) или суспензии, и стерильные порошки для немедленного приготовления стерильных растворов для

инъекций, или суспензии, включая наносуспензии и нанокристаллы. Эти растворы или суспензии могут быть получены из стерильных порошков, гранул или лиофилизатов. Фармацевтические композиции для парентерального введения могут также включать концентраты или растворы для дальнейших разведений (например, для инфузий). В соответствии с другим вариантом, соединения антибиотиков согласно изобретению могут быть инкапсулированы в липосомы и доставлены в растворах для инъекций, чтобы способствовать их переносу через клеточную мембрану. Раствор может быть растворителем или дисперсионной средой, содержащей, например, воду, этанол, полиол (например, глицерин, пропиленгликоль и жидкий полиэтиленгликоль и т.п.), подходящей их смесью и растительным маслом. Соединения антибиотиков могут быть растворены в стерильной воде или в различных стерильных буферах, которые могут содержать, но не ограничиваются ими, хлорид натрия, полиэтиленгликоль, пропиленгликоль, этанол, сахарозу, глюкозу, аргинин, лизин, лимонную кислоту, молочную и фосфорную кислоту и соответствующие соли. Оптимальная текучесть может поддерживаться, например, путем использования покрытия, такого как лецитин, путем поддержания требуемого размера частиц в случае суспензии и с использованием поверхностно-активных веществ. Длительная абсорбция инъекционных композиций, содержащих антибиотики, может быть вызвана использованием в композициях агентов, замедляющих абсорбцию, например, моностеарата алюминия и желатина.

[00182] Стерильные растворы для инъекций могут быть получены путем включения соединений антибиотиков в требуемом количестве в подходящем растворителе с различными другими ингредиентами, перечисленными выше, с последующей стерилизацией фильтрованием. Как правило, суспензии получают путем включения соединения в стерильный носитель, который содержит основную дисперсионную среду и другие ингредиенты. В случае стерильных порошков для приготовления стерильных растворов для инъекций, предпочтительными способами получения являются способы вакуумной сушки и лиофилизации, которые дают порошок соединения плюс любой дополнительный желаемый ингредиент из ранее стерильно-фильтрованного раствора.

[00183] Таким образом, данное изобретение также предлагает инъекруемую, стабильную, стерильную композицию, включающую (i) арил-содержащие антибиотики группы I или их фармацевтически приемлемые соли, и (ii) антибиотик, выбранный из списка, включающего пенициллин или его производное, цефам или его производное, ванкомицин, линезолид, даптомицин и мупироцин, в одной или нескольких стандартных дозированных формах в герметичном контейнере. Композиция может быть обеспечена в лиофилизированной форме, способной восстанавливаться подходящим фармацевтически приемлемым носителем для образования жидкой композиции, подходящей для инъекции ее субъекту. Единичная лекарственная форма обычно содержит, примерно, от 10 мг, примерно, до 10 г антибиотика или антибиотиков. Когда антибиотик или антибиотики по существу нерастворимы в воде, достаточное количество эмульгирующего агента, который является физиологически приемлемым, можно использовать в достаточном количестве для эмульгирования антибиотика или антибиотиков в водном носителе. Одним из таких полезных эмульгаторов является фосфатидилхолин.

- Аэрозоли

[00184] Также обеспечиваются фармацевтические композиции, которые пригодны для введения в виде аэрозоля путем ингаляции. Эти композиции включают раствор или суспензию антибиотика или антибиотиков или множество твердых частиц антибиотика или антибиотиков. Антибиотиком или антибиотиками являются (i) арил-содержащие

антибиотики группы I или их фармацевтически приемлемые соли и (ii) антибиотик, выбранный из списка, включающего пенициллин или его производное, цефам или его производное, ванкомицин, линезолид, даптомицин и мупироцин. Желаемую композицию можно помещать в небольшую камеру и распылять. Распыление может осуществляться сжатым воздухом или ультразвуковой энергией для образования множества капель жидкости или твердых частиц, содержащих антибиотик или антибиотики.

[00185] Твердые частицы могут быть получены путем обработки твердого антибиотика или антибиотиков любым подходящим способом, известным в данной области техники, таким как микронизация. Коммерческие распылители также доступны для обеспечения капель жидкости любого желаемого размера.

[00186] Капли жидкости или твердые частицы должны иметь размер частиц в диапазоне от около 0,5 до около 5 микрон, предпочтительно, от около 1 до около 2 микрон. Наиболее преимущественно, размер твердых частиц или капель будет составлять примерно от 1 до примерно 2 мкм. Такие частицы или капли могут выдаваться коммерчески доступными распылителями или другими способами, известными специалисту.

[00187] Когда фармацевтическая композиция, подходящая для введения в виде аэрозоля, находится в форме жидкости, композиция будет содержать водорастворимую форму антибиотика или антибиотиков в носителе, который содержит воду. Может присутствовать поверхностно-активное вещество, которое снижает поверхностное натяжение композиции в достаточной степени, чтобы привести к образованию капель в желательном диапазоне размеров при распылении.

[00188] Кроме того, фармацевтическая композиция может также включать другие агенты. Например, могут быть использованы консерванты, соразработители, поверхностно-активные вещества, масла, увлажнители, смягчающие вещества, хелатирующие агенты, красители, стабилизаторы или антиоксиданты. Водорастворимые консерванты, которые могут быть использованы, включают, но не ограничиваются ими, бензалконий хлорид, хлорбутанол, тимеросал, бисульфат натрия, ацетат фенилртути, нитрат фенилртути, этиловый спирт, метилпарабен, поливиниловый спирт, бензиловый спирт и фенилэтиловый спирт. Поверхностно-активное вещество может, преимущественно, представлять собой полисорбат 80. Другие подходящие добавки включают смазывающие вещества и агенты скольжения, такие как, например, стеарат магния, стеариновая кислота, тальк и бентониты, вещества, способствующие разрыхлению, такие как крахмал или структурированный поливинилпирролидон, связующие вещества, такие как, например, крахмал, желатин или линейный поливинилпирролидон и сухие связующие, такие как микрокристаллическая целлюлоза.

[00189] Другие носители, которые могут использоваться, включают, но не ограничиваются ими, поливиниловый спирт, повидон, гидроксипропил метилцеллюлоза, поллоксамеры, карбоксиметил целлюлоза, гидроксиэтил целлюлоза, очищенная вода и т.д. Могут быть включены регуляторы тоничности, например, хлорид натрия, хлорид калия, маннит, глицерин и т.д. Антиоксиданты включают, но не ограничиваются ими, метабисульфит натрия, тиосульфат натрия, ацетилцистеин, бутилированный гидроксиданизол, бутилированный гидрокситолуол и т.д. Показания, эффективные дозы, композиции, противопоказания, поставщики и т.д. соединений антибиотиков в композициях доступны или известны специалистам в данной области техники. Эти соединения антибиотиков могут присутствовать в отдельных количествах примерно от 0,001 до, примерно, 5% массы, и, преимущественно, примерно от 0,01% до примерно 2%.

[00190] Электролиты, такие как, но не ограничиваясь этим, хлорид натрия и хлорид калия также могут быть включены в состав.

[00191] Дополнительно, композиции могут содержать микробные консерванты. Полезные микробные консерванты включают метилпарабен, пропилпарабен, бензиловый спирт, феноксиэтанол и гидроксиацетофенон. Микробный консервант обычно используют, когда композицию помещают во флакон, предназначенный для многодозового использования.

[00192] Наполнителями, которые могут быть использованы, являются все физиологически приемлемые твердые инертные вещества, неорганического или органического происхождения. Неорганические вещества представляют собой, например, хлорид натрия, карбонаты, такие как карбонат кальция, бикарбонаты, оксиды алюминия, кремниевые кислоты, оксиды алюминия, осажденный или коллоидный диоксид кремния и фосфаты. Органические вещества представляют собой, например, сахара, целлюлозу, пищевые продукты и корма, такие как сухое молоко, мука для животных, мука из зерновых культур и измельченные злаки и крахмалы.

[00193] Наконец, будет понятно, что композиции, согласно данному изобретению, могут содержать множество соединений антибиотиков, как описано в данном изобретении.

[00194] Фармацевтическая композиция может быть приготовлена с фармацевтически приемлемыми носителями или разбавителями, наполнителями, полимерами, скользящими веществами и смазывающими веществами, но не ограничиваясь ими.

[00195] Подходящие фармацевтически приемлемые носители включают, но не ограничиваются ими, вода, солевые растворы, спирты, аравийская камедь, растительные масла, бензиловые спирты, полиэтиленгликоли, желатин, углеводы, такие как лактоза, амилоза или крахмал, стеарат магния, тальк, кремниевая кислота, вязкий парафин, белый парафин, глицерин, альгинаты, гиалуроновая кислота, коллаген, парфюмерное масло, моноглицериды жирных кислот и диглицериды, пентаэритриновый сложный эфир жирной кислоты, гидроксиметилцеллюлоза и поливинилпирролидон. Носитель может также содержать любое из веществ, описанных в Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Gennaro and Gennaro, Eds, 20th edition, Lippincott Williams & Wilkins, 2000); Theory and Practice of Industrial Pharmacy ((Lachman et al., eds., 3.sup.rd edition, Lippincott Williams & Wilkins, 1986); Encyclopedia of Pharmaceutical Technology (Swarbrick and Boylan, eds., 2nd edition, Marcel Dekker, 2002).

[00196] Наполнители могут быть выбраны из порошкообразной целлюлозы, сорбита, маннита, различных типов лактозы, фосфатов и т.п., но не ограничиваются ими.

[00197] Полимеры могут быть выбраны из, но не ограничиваясь ими, гидрофильных или гидрофобных полимеров, таких как производные целлюлозы (например, метилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, гипромеллоза, этилцеллюлоза); поливинилпирролидон (например, повидон, кросповидон, коповидон); полиметакрилаты (например, Эудрагит RS, RL); липофильные компоненты (например, глицерилмоностеарат, глицерилбегенат); и различные другие вещества, такие как, например, гидроксипропилкрахмал, полиэтиленоксид, каррагенан и тому подобное. Чаще всего используют гидрофильные набухающие полимеры с подходящей вязкостью, такие как гипромеллоза, преимущественно в количествах выше 5%, и более преимущественно выше 8%.

[00198] Глиданты могут быть выбраны из, но не ограничиваясь ими, коллоидного диоксида кремния, талька, стеарата магния, стеарата кальция, стеарата алюминия, пальмитиновой кислоты, стеариновой кислоты, стеарола, цетанола, полиэтиленгликоля

и тому подобного.

[00199] Смазочные материалы могут быть выбраны из, но не ограничиваясь ими, стеариновой кислоты, стеарата магния, стеарата кальция, стеарата алюминия, стеарилфумарата натрия, талька, гидрированного касторового масла,

5 полиэтиленгликолей и тому подобного.

[00200] Специалисту в данной области техники понятно, что отдельные компоненты данного изобретения могут изменяться в зависимости от физических и химических свойств, необходимых для фармацевтических композиций в данном процессе и/или применения, к которому будут применяться фармацевтические композиции.

10 **Общее**

[00201] Специалистам в данной области техники будет понятно, что описанное изобретение, может изменяться и модифицироваться другими способами, отличными от тех, что были описаны в данном документе. Следует понимать, что изобретение включает все такие варианты и модификации. Изобретение также включает в себя все

15 этапы, признаки, композиции и соединения, упомянутые или указанные в описании, индивидуально или коллективно, и любые и все комбинации, или любые два или более этапов, или признаков.

[00202] Данное изобретение не должно ограничиваться в объеме конкретными вариантами реализации изобретения, описанными в данном изобретении, которые

20 предназначены только для примера. Функционально эквивалентные продукты, композиции и способы полностью входят в объем изобретения, как описано в данном изобретении.

[00203] Все описания изобретений во всех публикациях (в том числе патентах, патентных заявках, научных статьях, лабораторных руководствах, книгах или других

25 документах), приведенных в данном изобретении, включены путем ссылки. Не было сделано допущений, что любая ссылка отражает существующий уровень техники или является частью общих знаний специалистов в данной области техники, к которой относится данное изобретение.

[00204] Каждый материал, ссылка, патентная заявка или патент, приведенные в

30 данном изобретении, полностью включены посредством ссылки, что должно читаться и рассматриваться как часть данного изобретения. Материал, ссылка, патентная заявка или патент, приведенные в данном изобретении не повторяются лишь по соображениям краткости.

[00205] Любые инструкции изготовления, описания, спецификации продукта и

35 описание продукта для любых изделий, упомянутых в данном изобретении или в любом документе, включенном посредством ссылки, включены в изобретение посредством ссылки и могут быть использованы при осуществлении изобретения.

[00206] Используемый в данном документе термин «производный» и «полученный из» следует использовать только для подтверждения того, что конкретное целое число

40 может быть получено из конкретного источника, хотя и не обязательно непосредственно из этого источника.

[00207] Используемые в данном документе формы единственного числа включают ссылки на множественное число, если из контекста явно не следует иное.

[00208] В данном описании, если контекст не требует иного, слово "содержит" и его

45 вариации, такие как "включает" и "содержащий", следует понимать как включающее указанное целое значение или этап, или группу целых значений или этапов, но не исключающее любое другое целое значение, или этап или группу целых значений или этапов.

[00209] За исключением случаев, описанных в указанном примере, или если не указано иное, все числа, выражающие количество ингредиентов, условия реакции и т.д., используемые в описании и формуле изобретения, следует понимать как модифицированные во всех возможных случаях термином «около». Соответственно, если не указано обратное, числовые параметры, указанные в описании и формуле изобретения, являются аппроксимациями, которые могут варьироваться в зависимости от желаемых свойств, которые должны быть получены в соответствии с данным изобретением. Следовательно, «около 80%» означает «около 80%», а также «80%». По меньшей мере каждый численный параметр должен толковаться с учетом количества значащих цифр и обычных приближений округления.

[00210] Несмотря на то, что числовые диапазоны и параметры, определяющие широкий объем изобретения, являются приблизительными, численные значения, указанные в конкретных примерах, сообщаются как можно точнее. Любое числовое значение; так или иначе, по своей сути содержит определенные ошибки, неизбежно возникающие в результате стандартного отклонения, обнаруженного в их соответствующих тестовых измерениях

[00211] Другие определения для выбранных терминов, используемых в документе, могут быть найдены в подробном описании изобретения и применяться повсеместно. Если не указано иное, все другие используемые в данной области научные и технические термины имеют то же значение, которое обычно понимается специалистом в данной области техники, к которому относится изобретение.

[00212] Следующие примеры служат для более полного описания способа использования вышеописанного изобретения, а также для определения наилучших вариантов, предусмотренных для осуществления различных аспектов изобретения. Понимается, что эти способы никоим образом не ограничивают истинный объем настоящего изобретения, а скорее представлены в иллюстративных целях.

ПРИМЕРЫ

Материалы и оборудование

1. Тестируемые вещества и растворы

[00213] Тестируемые вещества, рамизол и хлопам, в виде порошка были предоставлены Boulos & Cooper Pharmaceuticals Pty Ltd. Тестируемые вещества из Boulos & Cooper Pharmaceuticals были растворены и разбавлены в 100% ДМСО в 2-кратных разведениях. Коммерческие антибиотики растворяли и разбавляли в указанном CLSI разбавителе.

Таблица 1:

Тестируемое соединение	Носитель	Растворимость (а)	Цвет	Светонепроницаемость (b)	Температура (с)	Состав мг/мл
------------------------	----------	-------------------	------	--------------------------	-----------------	--------------

ние						
5 Рамизол	ДМСО	Р	Бледно - желтый	Нет	КТ	6,4 и разведения
10 Хлопам	ДМСО	Р	Бесцве тный	Нет	КТ	6,4 и разведения
15 Цефепи м	ФСБ	Р	Бесцве тный	Нет	4°С	25,6 и разведения
20 Даптоми цин	Вода для инъекций	Р	Бесцве тный	Нет	4°С	0,05 и разведения
25 Линезол ид	Вода для инъекций	НР	Белый	Да	КТ	0,8 и разведения
Мупиرو цин	Вода для инъекций	Р	Бесцве тный	Нет	КТ	0,1 и разведения
Оксацил лин	Вода для инъекций	Р	Бесцве тный	Нет	КТ	25,6 и разведения
Ванкоми цин	Вода для инъекций	Р	Бесцве тный	Нет	КТ	3,2 и разведения

2. Среды и химические вещества

[00214] Бакто-агар (Cat # 214040, BD DIFCO, США), среда Миллера-Хинтона II
стандартизированным содержанием катионов (Cat # 212322, BD DIFCO, США),
30 Цефепим гидрохлорид (Cat # A3737, Sigma, США), Даптомицин (Cat # 35710, Chempacific,
США), Диметилсульфоксид (Cat # 1.02931.1000, Merck, Германия), Линезолид (ZYVOX®,
Pfizer, США), Мупироцин (Cat # M7694, Sigma, США), Оксациллин (лот №26P720,
chemical & Pharmaceutical, Китай), Ванкомицин (Cat # V2002, Sigma, США) и Вода для
инъекций (WFI) (Tai-Yu, Тайвань).

3. Оборудование и лабораторный пластик

[00215] 96-луночные планшеты из полистирола с круглым дном (NUNC, США),
фотометры для микропланшета (Tecan, Infinite F50, США), ламинарный бокс
биологической защиты (NuAire, США), инкубатор (Firstek Scientific, Тайвань), чашка
Петри (Gelman, США) дозаторы Pipetman (Rainin, США) и морозильник с ультранизкой
40 температурой (NuAire, США).

Методы

Подготовка инокулята

[00216] Staphylococcus aureus (ATCC 29213) и Staphylococcus aureus (ВАА-1717),
выращенные на твердой агаризованной среде, указаны в следующей таблице. Колонии
45 суспендировали в ФСБ. Абсорбцию каждой суспензии измеряли спектрофотометром,
а затем суспензию доводили до 1×10^6 КОЕ/мл. Тестируемый инокулят готовили в
течение 20 минут перед добавлением в лунки контрольного микропланшета. Конечная
плотность клеток в тестах «шахматной доски» составляла 5×10^5 КОЕ/мл.

Таблица 2:

Организм	Группа	Идентификатор штамма	Характеристики	Рост изолятов / Условия анализа микропланшетов			
Культурная среда		Время (ч)		Темп. (°C)		Среда для анализа	
S. aureus	Г(+)	ATCC 29213	Контроль CLSI, чувствительный к метициллину	ПА	20-24	35±2	КСМХБ
S. aureus	Г(+)	ATCC ВАА-1717	США 300, MRSA	ПА	20-24	35±2	КСМХБ
<p>а. Механизмы устойчивости к антибиотикам основаны на информации от источника штамма</p> <p>б. Среда: КСМХБ Среда Миллера-Хинтона II со стандартизированным содержанием катионов; ПА: Питательный агар</p>							

Тестирование по методу «шахматной доски»

[00217] Комбинированный эффект антибактериальных веществ, вводимых вместе, оценивали *in vitro* путем комбинированного метода «шахматной доски» с *Staphylococcus aureus* (ATCC 29213) и *Staphylococcus aureus* (ВАА-1717). Рамизол и хлопам испытывали по одному путем двухкратного серийного титрования до 11 разведения, и в сочетании с различными коммерческими антибиотиками, которые были испытаны только в 7-кратном разведении, и в сочетании с рамизолом и хлопамом, с использованием метода «шахматной доски», как рекомендовано Национальным комитетом по клиническим лабораторным стандартам (CLSI. Methods for Dilution In Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically; Approved Standard-Eighth Edition. CLSI document M07-A8 (ISBN 1-56238-689-1). Vol. 29 No. 2. Clinical and Laboratory Standards Institute, USA, 2009). Коммерческие антибиотики также тестировали по отдельности. Было проведено двадцать четыре теста «шахматной доски».

[00218] Начальная концентрация рамизола, хлопама и коммерческих антибиотиков была в четыре раза выше, чем в МИК. Диапазон тестирования для каждой комбинации был описан в следующих сводных таблицах.

[00219] Растворение соединений рамизола и хлопама проводили в 100% ДМСО, а конечная концентрация ДМСО во всех испытательных лунках составляла 2%. Контрольные ростовые лунки также включали 2% ДМСО. Протокол CLSI применялся для подготовки среды, подготовки инокулята и считывания конечных разведений. Коммерческие антибиотики растворяли и разбавляли в указанном CLSI разбавителе.

Конечное количество инокулята для каждого штамма составляло 5×10^5 КОЕ/мл.

«Шахматная доска», группа 1: Тест со *Staphylococcus aureus* (ATCC 29213)

[00220] Хлопам и рамизол испытывали в одиннадцатикратном разведении (сначала с 4х МИК) по одному и в сочетании с цефепимом, даптомицином, линезолидом,

мупирамином, оксациллином и ванкомицином (сначала с 4х МИК, 7-кратном разведении). Цефепим, даптомицин, линезолид, мупирацин, оксациллин и ванкомицин также тестировали по отдельности. Каждое исследуемое вещество растворяли и разбавляли в 100% ДМСО или указанном растворителе. Каждое разбавление испытуемого вещества (2 мкл) добавляли к 96 мкл бульона КСМХБ. КСМХБ, инокулированный *S. aureus* ATCC 29213 при 1×10^6 КОЕ/мл (100 мкл), затем добавляли в планшет для получения конечного количества клеток при 5×10^5 КОЕ/мл.

«Шахматная доска», группа 2: Тест со *Staphylococcus aureus* (ВАА-1717)

[00221] Хлопам и рамизол испытывали в одиннадцатикратном разведении (сначала с 4х МИК) в одиночку и в сочетании с цефепимом, оксациллином, ванкомицином, линезолидом, даптомицином и мупирамином (сначала с 4х МИК, 7-кратном разведении). Цефепим, оксациллин, ванкомицин, линезолид, даптомицин и мупирацин также тестировали по отдельности. Каждое исследуемое вещество растворяли и разбавляли в 100% ДМСО или указанном растворителе. Каждое разбавление испытуемого вещества (2 мкл) добавляли к 96 мкл среды КСМХБ. КСМХБ, инокулированный *S. aureus* ВАА-1717 при 1×10^6 КОЕ/мл (100 мкл), затем добавляли в планшет для получения конечного количества клеток при 5×10^5 КОЕ/мл.

[00222] Аналитические планшеты инкубировали, и конечные точки МИК считывали, как описано в анализе МИК. ФИК (Фракционная ингибирующая концентрация) и ФИК индекс (ФИКИ) для каждого условия испытания и средние значения ФИКИ для всех парных комбинаций рассчитывались для определения наличия синергии или антагонизма между этими двумя веществами. Индекс ФИК определялся путем расчета суммы отношений МИК для обоих веществ. Арифметически, ФИК индекс комбинации вещества 1 и вещества 2 может быть определен следующим образом: $ФИКИ = \frac{\sum [ФИК(\text{вещество 1}) + ФИК(\text{вещество 2})]}{[ФИК(\text{вещество 1 в комбинации}) / МИК(\text{только вещество 1}) + ФИК(\text{вещество 2 в комбинации}) / МИК(\text{только вещество 2})]}$. Синергия определяется как $ФИКИ (\Sigma) \leq 0,5$; аддитивность как $ФИКИ (\Sigma) > 0,5$ до ≤ 1 ; индифферентность как $ФИКИ (\Sigma) > 1$ до ≤ 4 ; антагонизм определяется как $ФИКИ (\Sigma) > 4$; (Zinner and Blaser, J. Journal of Antimicrobial Chemotherapy (1986), 17, 1-5; Amin, et al BMC Complementary & Alternative Medicine (2015), 15, 59; Zuo, et al. Molecules (2011), 16, 9819-9826).

Таблица 3: Диапазоны концентрации антибиотиков (мкг/мл), используемые для метода «шахматной доски»

	CHL	CEF	OXA	VAN
<i>S. aureus</i> ATCC 29213	4 - 0,0039	8 - 0,125	1 - 0,015625	4 - 0,0625
<i>S. aureus</i> ATCC ВАА-1717	2 - 0,00195	512 - 8	512 - 8	2 - 0,03125
	RZL	LIN	DAP	MUP
<i>S. aureus</i> ATCC 29213	8 - 0,125	16 - 0,25	1 - 0,015625	2 - 0,03125
<i>S. aureus</i> ATCC ВАА-1717	8 - 0,125	8 - 0,125	1 - 0,015625	1 - 0,015625

Сокращения: CHL (хлопам), CEF (цефепим), OXA (оксациллин), VAN (ванкомицин),

LIN (линезолид), DAP (даптомицин), MUP (мупирицин), RZL (рамизол)

Результаты

Хлопам

5 Таблица 4: Сводные данные МИК антибиотиков и средних значений ФИКИ (в скобках)
комбинаций антибиотиков с хлопамом против *S. aureus*.

Вид	Хлопам	Цефепим	Оксациллин	Ванкомицин
<i>S. aureus</i> ATCC 29213	0,5	4 (1,1)	0,5 (1,0)	1 (1,0)
<i>S. aureus</i> ATCC ВАА-1717	1	256 (0,8)	128 (1,2)	1 (1,2)
Вид	Хлопам	Линезолид	Даптомицин	Мупирицин
<i>S. aureus</i> ATCC 29213	0,5	2 (0,9)	0,5 (1,1)	0,5 (1,1)

<i>S. aureus</i> ATCC ВАА-1717	1	1 (1,2)	0,5 (1,2)	0,5 (1,2)
--------------------------------	---	---------	-----------	-----------

15 Таблица 5: Сводные данные отдельных комбинаций антибиотиков с хлопамом, которые
приводят к синергическому эффекту. МИК антибиотиков и ФИКИ (в скобках).

Вид	Хлопам	Оксациллин	Цефепим	ФИКИ
<i>S. aureus</i> ATCC 29213	0,125	0,125		0,5
<i>S. aureus</i> ATCC ВАА-1717	0,25		64	0,5
	0,25		32	0,4
	0,25		16	0,3
	0,50		8	0,5

Таблица 6: Сводные данные индивидуальных комбинаций антибиотиков с хлопамом, приводящих к аддитивному эффекту; МИК антибиотиков и ФИКИ (в скобках).

5	Вид	Хлопам	Цефепим	Оксациллин	Ванкомицин
	<i>S. aureus</i> ATCC 29213	0,003906	4 (1,0)	0,5 (1,0)	1 (1,0)
		0,0078125	4 (1,0)	0,5 (1,0)	1 (1,0)
		0,015625	4 (1,0)	0,5 (1,0)	1 (1,0)
10		0,125		0,25 (0,8)	0,5 (0,8)
		0,25	2 (1,0)	0,125 (0,8)	0,5 (1,0)
		0,5	0,125 (1,0)	0,01563(1,0)	
	<i>S. aureus</i> ATCC ВАА-1717	0,001953	256 (1,0)	128 (1,0)	1 (1,0)
15		0,003906	256 (1,0)	128 (1,0)	1 (1,0)
		0,0078125	256 (1,0)	128 (1,0)	1 (1,0)
		0,015625	256 (1,0)		1 (1,0)
		0,03125	256 (1,0)		
20		0,125	128 (0,6)		
		0,5			0,031 (1,0)
	Вид	Хлопам	Линезолид	Даптомицин	Мупироцин
25	<i>S. aureus</i> ATCC 29213	0,003906	2 (1,0)	0,5 (1,0)	0,5 (1,0)
		0,0078125	2 (1,0)	0,5 (1,0)	0,5 (1,0)
		0,015625	2 (1,0)	0,5 (1,0)	0,5 (1,0)
		0,03125			
30		0,125	1 (0,8)		

		0,25	0,5 (0,8)	0,25 (1,0)	0,25 (1,0)
		0,5	0,25 (0,6)	0,016 (1,0)	
35	<i>S. aureus</i> ATCC ВАА-1717	0,001953	1 (1,0)	0,5 (1,0)	0,5 (1,0)
		0,003906	1 (1,0)	0,5 (1,0)	0,5 (1,0)
		0,0078125	1 (1,0)	0,5 (1,0)	0,5 (1,0)
40		0,015625	1 (1,0)	0,5 (1,0)	0,5 (1,0)
		0,5		0,016 (1,0)	0,016 (1,0)

Рамизол

45

Таблица 7: Сводные данные МИК антибиотиков и средних значений ФИКИ (в скобках) комбинаций антибиотиков с рамизолом против *S. aureus*.

Вид	Рамизол	Цефепим	Оксациллин	Ванкомицин
<i>S. aureus</i> ATCC 29213	4	4 (1,0)	0,5 (1,2)	1 (1,2)
<i>S. aureus</i> ATCC ВАА-1717	4	256 (0,696)	128 (0,9)	1 (1,2)
Вид	Рамизол	Линезолид	Даптомицин	Мупироцин
<i>S. aureus</i> ATCC 29213	4	4 (1,1)	0,5 (1,0)	0,5 (1,1)
<i>S. aureus</i> ATCC ВАА-1717	4	1 (1,2)	0,5 (1,1)	1,2

Таблица 8: Сводные данные отдельных комбинаций антибиотиков с рамизолом, которые приводят к синергическому эффекту. МИК антибиотиков и ФИКИ (в скобках).

Вид	Рамизол	Цефепим	ФИКИ
<i>S. aureus</i> ATCC ВАА-1717	0,125	128	0,5
	1	64	0,5
	2	8	0,5

Таблица 9: Сводные данные отдельных комбинаций антибиотиков с рамизолом, приводящих к аддитивному эффекту. МИК антибиотиков и ФИКИ (в скобках).

Вид	Рамизол	Цефепим	Оксациллин	Ванкомицин
<i>S. aureus</i> ATCC 29213	0,015625	4 (1,0)	0,5 (1,0)	1 (1,0)
	0,03125	4 (1,0)	0,5 (1,0)	1 (1,0)
	0,0625	4 (1,0)	0,5 (1,0)	1 (1,0)
	0,125	4 (1,0)	0,5 (1,0)	1 (1,0)

	1	2 (0,8)			
	2	1 (0,8)			
5	4	0,125 (1,0)	0,016 (1,0)		
	S. aureus ATCC BAA-1717	0,015625	256 (1,0)	128 (1,0)	1 (1,0)
		0,03125	256 (1,0)	128 (1,0)	1 (1,0)
		0,0625	256 (1,0)	128 (1,0)	1 (1,0)
10		0,125			1 (1,0)
		0,25	128 (0,6)		
		0,5	128 (0,6)		
15		1		64 (1,0)	
		1		32 (0,8)	
		1		16 (0,6)	
		1		8 (0,6)	
20		2	32 (0,6)		
		2	16 (0,6)		
		4			0,031 (1,0)
25	Вид	Рамизол	Линезолид	Даптомицин	Мупироцин
	S. aureus ATCC 29213	0,015625	4 (1,0)	0,5 (1,0)	0,5 (1,0)
		0,03125	4 (1,0)	0,5 (1,0)	0,5 (1,0)
		0,0625	4 (1,0)	0,5 (1,0)	0,5 (1,0)
30		0,125	4 (1,0)	0,5 (1,0)	0,5 (1,0)
		0,25	4 (1,0)		0,5 (1,0)
		2		0,25 (1,0)	
		2		0,125 (0,8)	
35		2		0,063 (0,6)	
		2		0,031 (0,6)	
		4		0,016 (1,0)	
40	S. aureus ATCC BAA-1717	0,015625	1 (1,0)	0,5 (1,0)	0,5 (1,0)
		0,03125	1 (1,0)	0,5 (1,0)	0,5 (1,0)
		0,0625	1 (1,0)	0,5 (1,0)	0,5 (1,0)
		0,125	1 (1,0)	0,5 (1,0)	0,5 (1,0)
45		2		0,25 (1,0)	
		4		0,016 (1,0)	0,016 (1,0)

Таблица 10-1
Staphylococcus aureus (ATCC 29213)

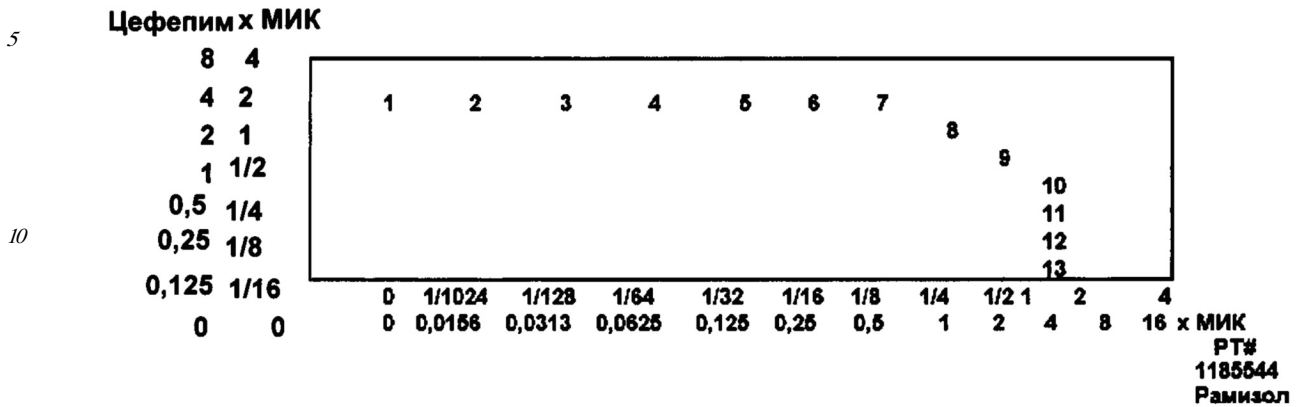


Таблица 10-2
Staphylococcus aureus (ATCC 29213)

20

РТ# 1185544 (BOU-1) Рамизол	ФИК (А)	Цефепим	ФИК (В)	ΣФИК (ФИКИ)	Результат	
Конц. (мкг/мл)	Индекс	Конц. (мкг/мл)	Индекс	МИК Цефепим		
1	0	4,000				
2	0,015625	0,004	4,000	1,000	1,0	Аддитивный
3	0,03125	0,008	4,000	1,000	1,0	Аддитивный
4	0,0625	0,016	4,000	1,000	1,0	Аддитивный
5	0,125	0,031	4,000	1,000	1,0	Аддитивный
6	0,25	0,063	4,000	1,000	1,1	Индифферентный
7	0,5	0,125	4,000	1,000	1,1	Индифферентный
8	1	0,250	2,000	0,500	0,8	Аддитивный
9	2	0,500	1,000	0,250	0,8	Аддитивный
10	4	1,000	0,500	0,125	1,1	Индифферентный
11	4	1,000	0,250	0,063	1,1	Индифферентный
12	4	1,000	0,125	0,031	1,0	Аддитивный
13	4	МИК Рамизол	0,000			

25

30

35

40

Среднее 1,0 Аддитивный

Таблица 12-1
Staphylococcus aureus (ATCC 29213)

5	4	4												
	2	2												
10	1	1	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
	0,5	1/2												
	0,25	1/4												
	0,125	1/8												
	0,0625	1/16												
	0	0												
			0	1/1024	1/128	1/64	1/32	1/16	1/8	1/4	1/21	2	4	
			0	0,0156	0,03125	0,0625	0,125	0,25	0,5	1	2	4	8	16
			x МИК											
			РТ#											
			1185544											
			Рамизол											

Таблица 12-2
Staphylococcus aureus (ATCC 29213)

	РТ#	ФИК (А)	Ванкомицин	ФИК (В)	ΣФИК (ФИКИ)	Результат
	1185544 (ВОУ-1) Рамизол					
	Конц. (мкг/мл)	Индекс	Конц. (мкг/мл)	Индекс		
1	0		1,000		МИК	
					Ванкомицин	
2	0,0156	0,004	1,000	1,000	1,0	Аддитивный
3	0,03125	0,008	1,000	1,000	1,0	Аддитивный
4	0,0625	0,016	1,000	1,000	1,0	Аддитивный
5	0,125	0,031	1,000	1,000	1,0	Аддитивный
6	0,25	0,063	1,000	1,000	1,1	Индиферентный
7	0,5	0,125	1,000	1,000	1,1	Индиферентный
8	1	0,250	1,000	1,000	1,3	Индиферентный
9	2	0,500	1,000	1,000	1,5	Индиферентный
10	4	1,000	0,500	0,500	1,5	Индиферентный
11	4	1,000	0,250	0,250	1,3	Индиферентный
12	4	1,000	0,125	0,125	1,1	Индиферентный
13	4	1,000	0,063	0,063	1,1	Индиферентный
14	4	МИК Рамизол	0,000			
Среднее					1,2	Индиферентный

Таблица 13-2
Staphylococcus aureus (ATCC 29213)

РГ#	ФИК (А)	Линезолид	ФИК (В)	Σ ФИК (ФИКИ)	Результат
1185544 (BOU-1) Рамизол	Индекс	Конц. (мкг/мл)	Индекс	МИК Линезолид	
Конц. (мкг/мл)					
1	0	4,000			
2	0,015625	0,002	4,000	1,000	1,0 Аддитивный
3	0,03125	0,004	4,000	1,000	1,0 Аддитивный
4	0,0625	0,008	4,000	1,000	1,0 Аддитивный
5	0,125	0,016	4,000	1,000	1,0 Аддитивный
6	0,25	0,031	4,000	1,000	1,0 Аддитивный
7	0,5	0,063	4,000	1,000	1,1 Индифферентный
8	1	0,125	4,000	1,000	1,1 Индифферентный
9	2	0,250	4,000	1,000	1,3 Индифферентный
10	4	0,500	4,000	1,000	1,5 Индифферентный
11	8	1,000	2,000	0,500	1,5 Индифферентный
12	8	1,000	1,000	0,250	1,3 Индифферентный
13	8	1,000	0,500	0,125	1,1 Индифферентный
14	8	1,000	0,250	0,063	1,1 Индифферентный
15	8	МИК Рамизол	0,000		
Среднее					1,1 Индифферентный

Таблица 16-1
Staphylococcus aureus (ATCC 29213)

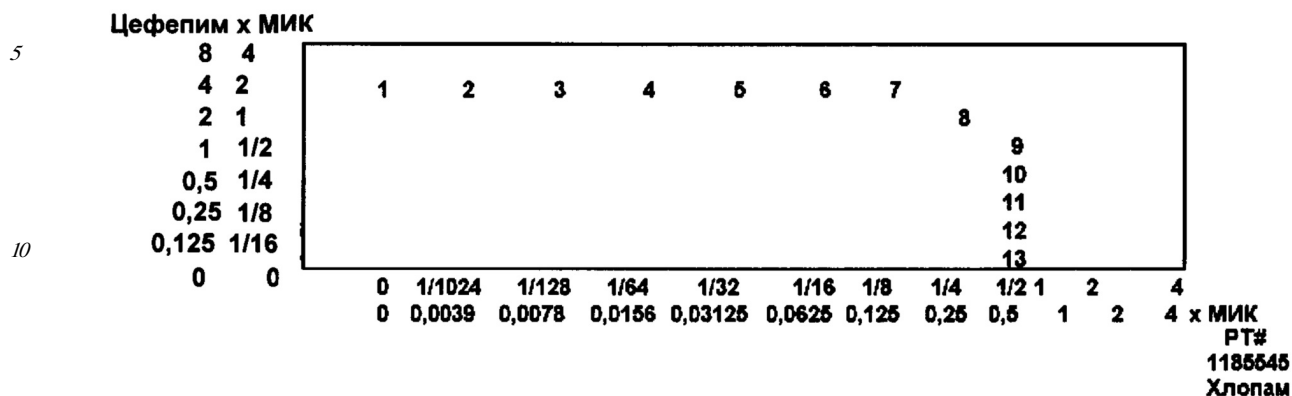


Таблица 16-2
Staphylococcus aureus (ATCC 29213)

РТ#	ФИК (А)	Цефепим	ФИК (В)	ΣФИК (ФИКИ)	Результат
1185545 (BOU-2) Хлопам	Индекс	Конц. (МКГ/МЛ)	Индекс		
Конц. (МКГ/МЛ)					
1	0	4,000		МИК	
				Цефепим	
2	0,00390625	0,008	4,000	1,000	1,0 Аддитивный
3	0,0078125	0,016	4,000	1,000	1,0 Аддитивный
4	0,015625	0,031	4,000	1,000	1,0 Аддитивный
5	0,03125	0,063	4,000	1,000	1,1 Индифферентный
6	0,0625	0,125	4,000	1,000	1,1 Индифферентный
7	0,125	0,250	4,000	1,000	1,3 Индифферентный
8	0,25	0,500	2,000	0,500	1,0 Аддитивный
9	0,5	1,000	1,000	0,250	1,3 Индифферентный
10	0,5	1,000	0,500	0,125	1,1 Индифферентный
11	0,5	1,000	0,250	0,063	1,1 Индифферентный
12	0,5	1,000	0,125	0,031	1,0 Аддитивный
13	0,5	МИК Хлопам	0,000		
Среднее					1,1 Индифферентный

Таблица 17-1
Staphylococcus aureus (ATCC 29213)

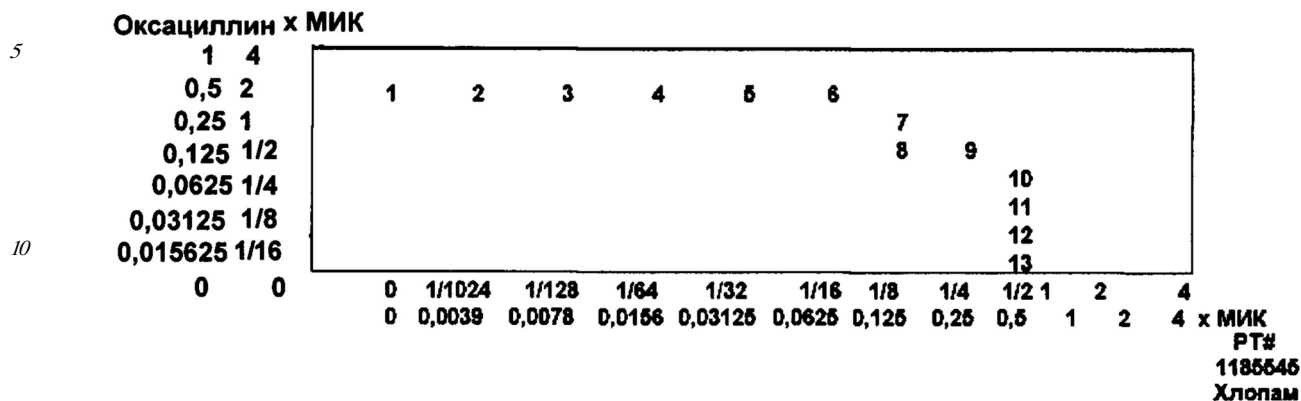


Таблица 17-2
Staphylococcus aureus (ATCC 29213)

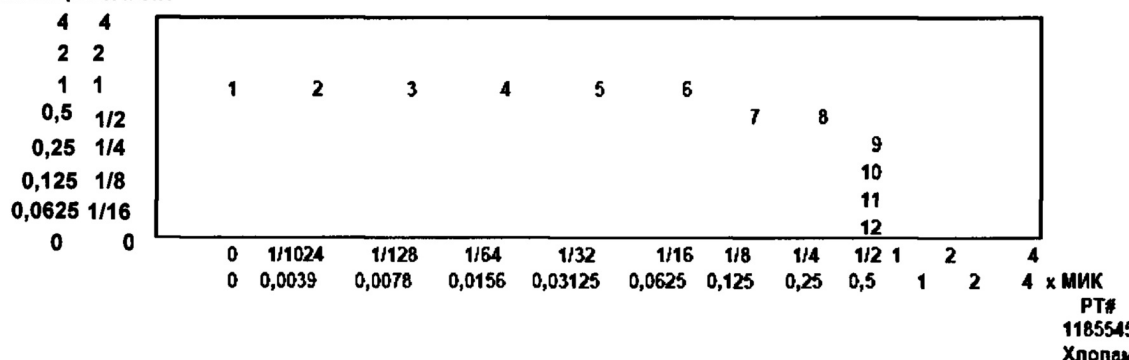
РТ#	1185545 (VOU-2) Хлопам	ФИК (А)	Оксациллин	ФИК (В)	ΣФИК (ФИКИ)	Результат
	Конц. (мкг/мл)	Индекс	Конц. (мкг/мл)	Индекс		
1	0		0,500		МИК Оксациллин	
2	0,00390625	0,008	0,500	1,000	1,0	Аддитивный
3	0,0078125	0,016	0,500	1,000	1,0	Аддитивный
4	0,015625	0,031	0,500	1,000	1,0	Аддитивный
5	0,03125	0,063	0,500	1,000	1,1	Индифферентный
6	0,0625	0,125	0,500	1,000	1,1	Индифферентный
7	0,125	0,250	0,250	0,500	0,8	Аддитивный
8	0,125	0,250	0,125	0,250	0,5	Синергический
9	0,25	0,500	0,125	0,250	0,8	Аддитивный
10	0,5	1,000	0,0625	0,125	1,1	Индифферентный
11	0,5	1,000	0,03125	0,063	1,1	Индифферентный
12	0,5	1,000	0,015625	0,031	1,0	Аддитивный
13	0,5	МИК Хлопам	0,000			
Среднее					1,0	Аддитивный

Таблица 18-1
Staphylococcus aureus (ATCC 29213)

5

Ванкомицин x МИК

10



15

Таблица 18-2
Staphylococcus aureus (ATCC 29213)

20

25

30

35

40

45

РТ#	ФИК (А)	Ванкомицин	ФИК (В)	∑ФИК (ФИКИ)	Результат
1185545 (ВОУ-2) Хлопам	Индекс	Конц. (мкг/мл)	Индекс	МИК Ванкомицин	
Конц. (мкг/мл)					
1	0	1,000			
2	0,003906	1,000	1,000	1,0	Аддитивный
3	0,007812	1,000	1,000	1,0	Аддитивный
4	0,015625	1,000	1,000	1,0	Аддитивный
5	0,03125	1,000	1,000	1,1	Индифферентный
6	0,0625	1,000	1,000	1,1	Индифферентный
7	0,125	0,500	0,500	0,8	Аддитивный
8	0,25	0,500	0,500	1,0	Аддитивный
9	0,5	0,250	0,250	1,3	Индифферентный
10	0,5	0,125	0,125	1,1	Индифферентный
11	0,5	0,063	0,063	1,1	Индифферентный
12	0,5	МИК Хлопам	0,000		
Среднее				1,0	Аддитивный

Таблица 19-1
Staphylococcus aureus (ATCC 29213)

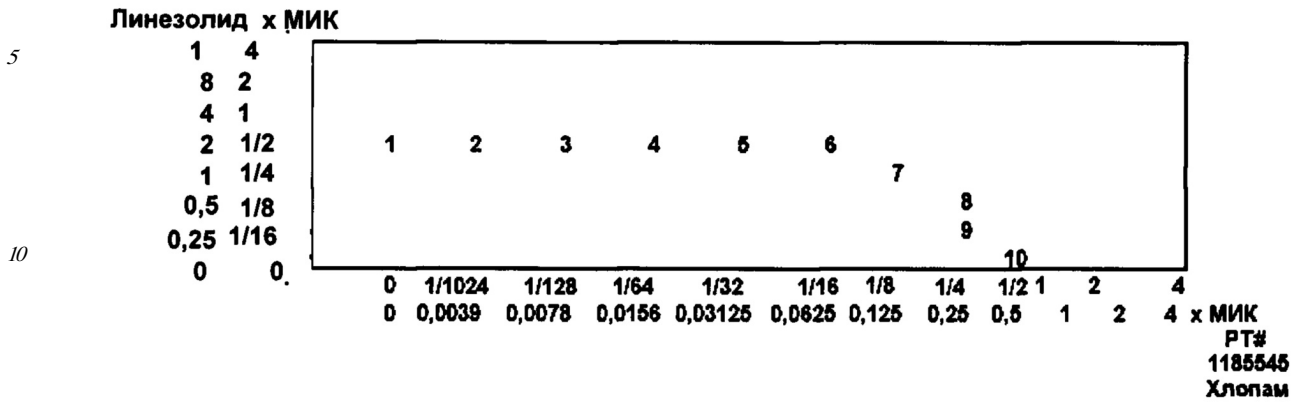


Таблица 19-2
Staphylococcus aureus (ATCC 29213)

PT#	ФИК (А)	Линезолид	ФИК (В)	∑ФИК (ФИКИ)	Результат
1185545 (BOU-2) Хлопам	Индекс	Конц. (мкг/мл)	Индекс	МИК Линезолид	
Конц. (мкг/мл)					
1	0	2,000			
2	0,003906 25	2,000	1,000	1,0	Аддитивный
3	0,007812 5	2,000	1,000	1,0	Аддитивный
4	0,015625	2,000	1,000	1,0	Аддитивный
5	0,03125	2,000	1,000	1,1	Индиферентный
6	0,0625	2,000	1,000	1,1	Индиферентный
7	0,125	1,000	0,500	0,8	Аддитивный
8	0,25	0,500	0,250	0,8	Аддитивный
9	0,25	0,250	0,125	0,6	Аддитивный
10	0,5	0,000			МИК Хлопам
Среднее					0,9 Аддитивный

Таблица 20-1
Staphylococcus aureus (ATCC 29213)

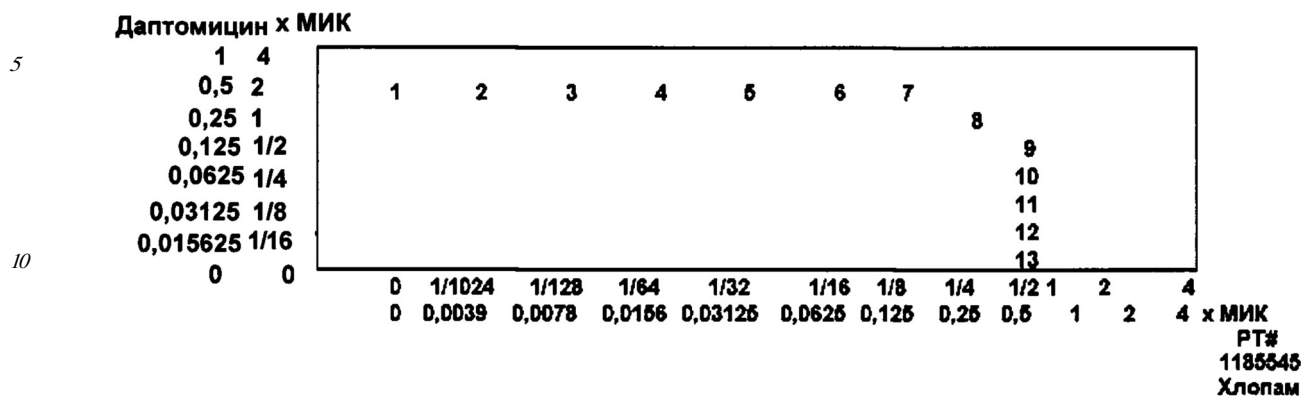


Таблица 20-2
Staphylococcus aureus (ATCC 29213)

RT#	ФИК (А)	Даптомицин	ФИК (В)	ΣФИК (ФИКИ)	Результат
1185545 (VOU-2) Хлопам	Индекс	Конц. (мкг/мл)	Индекс	МИК Даптомицин	
Конц. (мкг/мл)					
1	0	0,500			
2	0,0039062	0,500	1,000	1,0	Аддитивный
3	0,0078125	0,500	1,000	1,0	Аддитивный
4	0,015625	0,500	1,000	1,0	Аддитивный
5	0,03125	0,500	1,000	1,1	Индиферентный
6	0,0625	0,500	1,000	1,1	Индиферентный
7	0,125	0,500	1,000	1,3	Индиферентный
8	0,25	0,250	0,500	1,0	Аддитивный
9	0,5	0,125	0,250	1,3	Индиферентный
10	0,5	0,063	0,125	1,1	Индиферентный
11	0,5	0,031	0,063	1,1	Индиферентный
12	0,5	0,016	0,031	1,0	Аддитивный
13	0,5	0,000			

Среднее 1,1 Индиферентный

Таблица 21-1
Staphylococcus aureus (ATCC 29213)

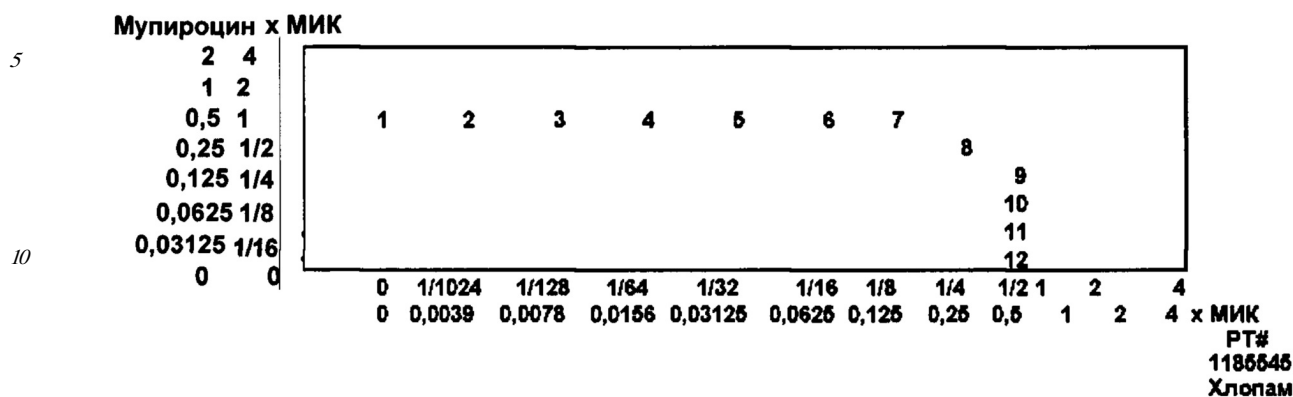


Таблица 21-2
Staphylococcus aureus (ATCC 29213)

РГ#	ФИК (А)	Мупироц ин	ФИК (В)	∑ФИК (ФИКИ)	Результат
1185545 (BOU-2) Хлопам	Индекс	Конц. (мкг/мл)	Индекс	МИК	
Конц. (мкг/мл)				Мупироц ин	
1	0	0,500			
2	0,00390625	0,008	0,500	1,000	1,0 Аддитивный
3	0,0078125	0,016	0,500	1,000	1,0 Аддитивный
4	0,015625	0,031	0,500	1,000	1,0 Аддитивный
5	0,03125	0,063	0,500	1,000	1,1 Индифферентный
6	0,0625	0,125	0,500	1,000	1,1 Индифферентный
7	0,125	0,250	0,500	1,000	1,3 Индифферентный
8	0,25	0,500	0,250	0,500	1,0 Аддитивный
9	0,5	1,000	0,125	0,250	1,3 Индифферентный
10	0,5	1,000	0,063	0,125	1,1 Индифферентный
11	0,5	1,000	0,031	0,063	1,1 Индифферентный
12	0,5	МИК Хлопам	0,000		
Среднее					1,1 Индифферентный

Таблица 22-1
Staphylococcus aureus (АТСС ВАА-1717)

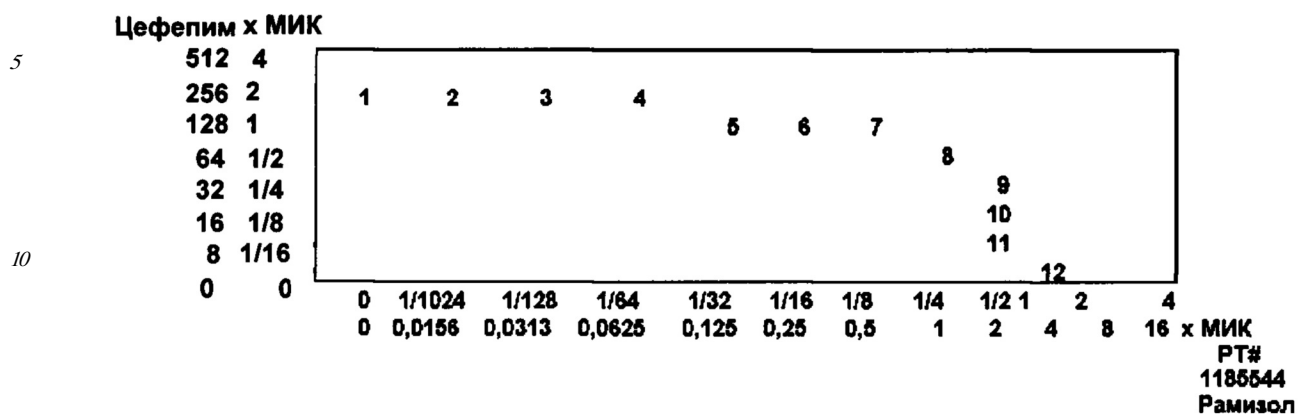


Таблица 22-2
Staphylococcus aureus (АТСС ВАА-1717)

РТ#	ФИК (А)	Цефепим	ФИК (В)	∑ФИК (ФИКИ)	Результат	
1185544 (ВОУ-1) Рамизол	Индекс	Конц. (МКГ/МЛ)	Индекс			
Конц. (МКГ/МЛ)						
1	0	256,000		МИК Цефепим		
2	0,015625	0,004	256,000	1,000	1,0	Аддитивный
3	0,03125	0,008	256,000	1,000	1,0	Аддитивный
4	0,0625	0,016	256,000	1,000	1,0	Аддитивный
5	0,125	0,031	128,000	0,500	0,5	Синергический
6	0,25	0,063	128,000	0,500	0,6	Аддитивный
7	0,5	0,125	128,000	0,500	0,6	Аддитивный
8	1	0,250	64,000	0,250	0,5	Синергический
9	2	0,500	32,000	0,125	0,6	Аддитивный
10	2	0,500	16,000	0,063	0,6	Аддитивный
11	2	0,500	8,000	0,031	0,5	Синергический
12	4	МИК Рамизол	0,000			
Среднее				0,696	Аддитивный	

Таблица 23-1
Staphylococcus aureus (ATCC ВАА-1717)

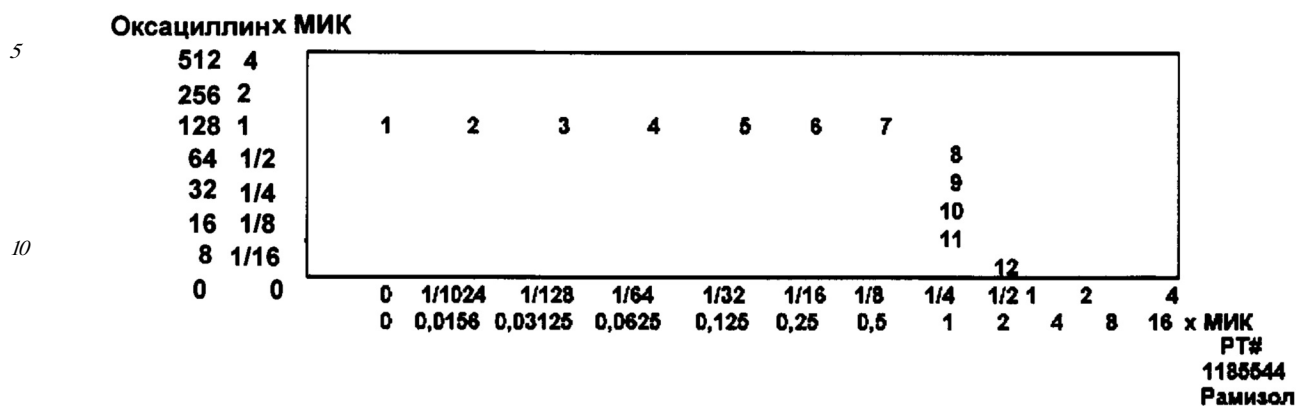


Таблица 23-2
Staphylococcus aureus (ATCC ВАА-1717)

РТ# 1185544 (ВОН-1) Рамизол л Конц. (мкг/мл)	ФИК (А) Индекс	Оксациллин Конц. (мкг/мл)	ФИК (В) Индекс	ΣФИК (ФИКИ)	Результат
1	0	128,000		МИК Оксациллин	
2	0,01562	128,000	1,000	1,0	Аддитивный
3	0,03125	128,000	1,000	1,0	Аддитивный
4	0,0625	128,000	1,000	1,0	Аддитивный
5	0,125	128,000	1,000	1,1	Индиферентный
6	0,25	128,000	1,000	1,1	Индиферентный
7	0,5	128,000	1,000	1,3	Индиферентный
8	1	64,000	0,500	1,0	Аддитивный
9	1	32,000	0,250	0,8	Аддитивный
10	1	16,000	0,125	0,6	Аддитивный
11	1	8,000	0,063	0,6	Аддитивный
12	2	МИК Рамизол 0,000			
Среднее				0,9	Аддитивный

Таблица 24-1

Staphylococcus aureus (ATCC BAA-1717)

Ванкомицин x МИК

5

2 4
1 2
0,5 1
0,25 1/2
0,125 1/4
0,0625 1/8
0,03125 1/16
0 0

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
									11
									12
									13
									14
									15

10

0 1/1024 1/128 1/64 1/32 1/16 1/8 1/4 1/2 1 2 4 8 16 x МИК
0 0,0156 0,03125 0,0625 0,125 0,25 0,5 1 2 4 8 16

РТ#
1185544
Рамисол

15

20

25

30

35

40

45

Таблица 24-2

Staphylococcus aureus (АТСС ВАА-1717)

	РТ# 1185544 (ВОН-1) Рамизол Конц. (МКГ/МЛ)	ФИК (А) Индекс	Ванкоми цин Конц. (МКГ/МЛ)	ФИК (В) Индекс	ΣФИК (ФИКИ)	Результат
5						
10	1	0	1,000		МИК Ванкоми цин	
	2	0,0156	1,000	1,000	1,0	Аддитивный
	3	0,03125	1,000	1,000	1,0	Аддитивный
15	4	0,0625	1,000	1,000	1,0	Аддитивный
	5	0,125	1,000	1,000	1,0	Аддитивный
	6	0,25	1,000	1,000	1,1	ИндиФферентный
20	7	0,5	1,000	1,000	1,1	ИндиФферентный
	8	1	1,000	1,000	1,3	ИндиФферентный
	9	2	1,000	1,000	1,5	ИндиФферентный
	10	4	0,500	0,500	1,5	ИндиФферентный
25	11	4	0,250	0,250	1,3	ИндиФферентный
	12	4	0,125	0,125	1,1	ИндиФферентный
	13	4	0,063	0,063	1,1	ИндиФферентный
	14	4	0,031	0,031	1,0	Аддитивный
30	15	4	МИК Рамизол 0,000			
35				Среднее	1,2	ИндиФферентный
40						
45						

Таблица 25-1
Staphylococcus aureus (ATCC ВАА-1717)

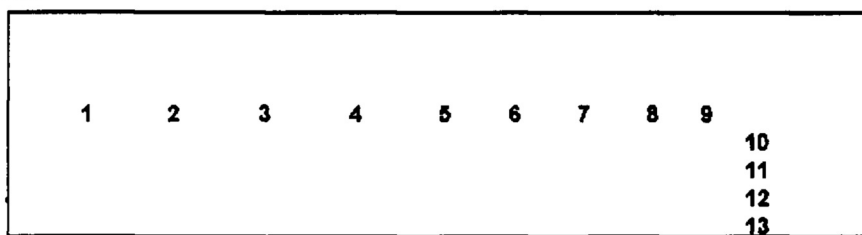
5

10

15

Линезолид x МИК

8 4
4 2
2 1
1 1/2
0,5 1/4
0,25 1/8
0,125 1/16
0 0



0 1/1024 1/128 1/64 1/32 1/16 1/8 1/4 1/2 1 2 4 8 16 x МИК
0 0,0156 0,03125 0,0625 0,125 0,25 0,5 1 2 4 8 16

РТ#
1185544
Рамизол

Таблица 25-2

Staphylococcus aureus (ATCC ВАА-1717)

20

25

30

35

40

45

РТ#	ФИК (А)	Линезолид	ФИК (В)	ΣФИК (ФИКИ)	Результат
1185544 (ВΟΥ-1) Рамизол	Индекс	Конц. (мкг/мл)	Индекс		
Конц. (мкг/мл)					
1	0	1,000		МИК Линезолид	
2	0,015625	1,000	1,000	1,0	Аддитивный
3	0,03125	1,000	1,000	1,0	Аддитивный
4	0,0625	1,000	1,000	1,0	Аддитивный
5	0,125	1,000	1,000	1,0	Аддитивный
6	0,25	1,000	1,000	1,1	Индиферентный
7	0,5	1,000	1,000	1,1	Индиферентный
8	1	1,000	1,000	1,3	Индиферентный
9	2	1,000	1,000	1,5	Индиферентный
10	4	0,500	0,500	1,5	Индиферентный
11	4	0,250	0,250	1,3	Индиферентный
12	4	0,125	0,125	1,1	Индиферентный
13	4	0,000		МИК Рамизол	

Среднее

1,2 Индиферентный

Таблица 26-1
Staphylococcus aureus (ATCC ВАА-1717)

5

Даптомицин x МИК

1 4
0,5 2
0,25 1
0,125 1/2
0,0625 1/4
0,03125 1/8
0,015625 1/16
0 0

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	----	----	----	----

0 1/1024 1/128 1/64 1/32 1/16 1/8 1/4 1/2 1 2 4
0 0,0156 0,03125 0,0625 0,125 0,25 0,5 1 2 4 8 16 x МИК

РТ#
1185544
Рамизол

15

Таблица 26-2
Staphylococcus aureus (ATCC ВАА-1717)

20

РТ# 1185544 (ВΟΥ-1) Рамизол Конц. (мкг/мл)	ФИК (А) Индекс	Даптом ицин Конц. (мкг/мл)	ФИК (В) Индекс	∑ФИК (ФИКИ)	Результат
1	0	0,500		МИК Даптомицин	
2	0,015625	0,004	0,500	1,000	1,0 Аддитивный
3	0,03125	0,008	0,500	1,000	1,0 Аддитивный
4	0,0625	0,016	0,500	1,000	1,0 Аддитивный
5	0,125	0,031	0,500	1,000	1,0 Аддитивный
6	0,25	0,063	0,500	1,000	1,1 Индифферентный
7	0,5	0,125	0,500	1,000	1,1 Индифферентный
8	1	0,250	0,500	1,000	1,3 Индифферентный
9	2	0,500	0,250	0,500	1,0 Аддитивный
10	4	1,000	0,125	0,250	1,3 Индифферентный
11	4	1,000	0,063	0,125	1,1 Индифферентный
12	4	1,000	0,031	0,063	1,1 Индифферентный
13	4	1,000	0,016	0,031	1,0 Аддитивный
14	4	МИК Рамизол	0,000		

45

Среднее 1,1 Индифферентный

Таблица 27-1

Staphylococcus aureus (ATCC ВАА-1717)

Мупироцин x МИК

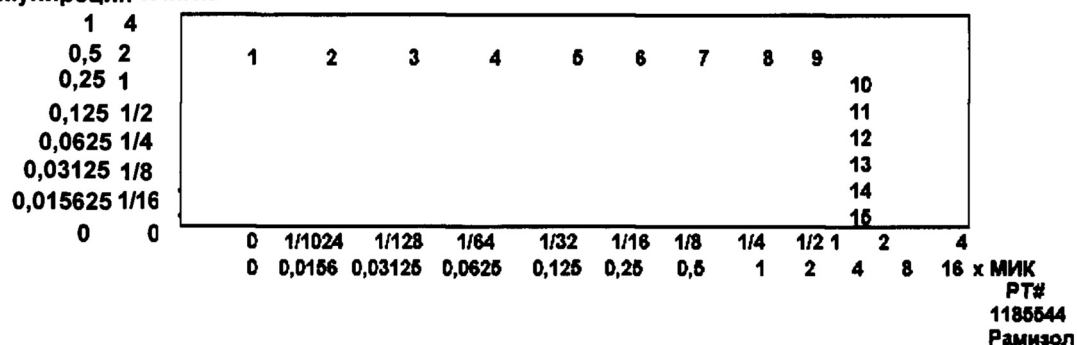


Таблица 27-2

Staphylococcus aureus (ATCC ВАА-1717)

РТ# 1185544 (ВОН-1) Рамизол Конц. (МКГ/МЛ)	ФИК (А) Индекс	Мупироц ин Конц. (МКГ/МЛ)	ФИК (В) Индекс	ΣФИК (ФИКИ)	Результат
1	0	0,500		МИК Мупироц ин	
2	0,015625	0,004	0,500	1,000	1,0 Аддитивный
3	0,03125	0,008	0,500	1,000	1,0 Аддитивный
4	0,0625	0,016	0,500	1,000	1,0 Аддитивный
5	0,125	0,031	0,500	1,000	1,0 Аддитивный
6	0,25	0,063	0,500	1,000	1,1 Индифферентный
7	0,5	0,125	0,500	1,000	1,1 Индифферентный
8	1	0,250	0,500	1,000	1,3 Индифферентный
9	2	0,500	0,500	1,000	1,5 Индифферентный
10	4	1,000	0,250	0,500	1,5 Индифферентный
11	4	1,000	0,125	0,250	1,3 Индифферентный
12	4	1,000	0,063	0,125	1,1 Индифферентный
13	4	1,000	0,031	0,063	1,1 Индифферентный
14	4	1,000	0,016	0,031	1,0 Аддитивный
15	4	МИК Рамизол	0,000		

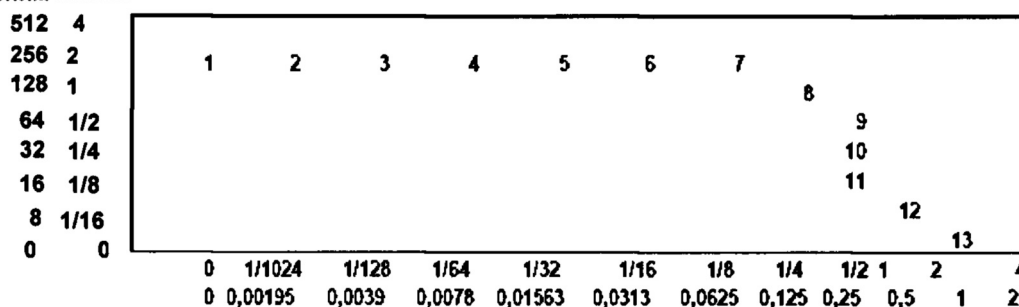
Среднее 1,2 Индифферентный

Таблица 28-1
Staphylococcus aureus (ATCC ВАА-1717)

5

Цефепим x МИК

10



15

0 1/1024 1/128 1/64 1/32 1/16 1/8 1/4 1/2 1 2 4
 0 0,00195 0,0039 0,0078 0,01563 0,0313 0,0625 0,125 0,25 0,5 1 2 x МИК
 РТ# 1185545
 Хлопам

Таблица 28-2
Staphylococcus aureus (ATCC ВАА-1717)

20

25

30

35

40

45

РТ#	ФИК (А)	Цефепим	ФИК (В)	ΣФИК (ФИКИ)	Результат
1185545 (VOU-2) Хлопам	Индекс	Конц. (мкг/мл)	Индекс		
Конц. (мкг/мл)					
1	0	256,000		МИК Цефепим	
2	0,001953125	256,000	1,000	1,0	Аддитивный
3	0,00390625	256,000	1,000	1,0	Аддитивный
4	0,0078125	256,000	1,000	1,0	Аддитивный
5	0,015625	256,000	1,000	1,0	Аддитивный
6	0,03125	256,000	1,000	1,0	Аддитивный
7	0,0625	256,000	1,000	1,1	Индифферентный
8	0,125	128,000	0,500	0,6	Аддитивный
9	0,25	64,000	0,250	0,5	Синергический
10	0,25	32,000	0,125	0,4	Синергический
11	0,25	16,000	0,063	0,3	Синергический
12	0,5	8,000	0,031	0,5	Синергический
13	1,0	МИК Хлопам	0,000		

Среднее 0,8 Аддитивный

Таблица 29-1
Staphylococcus aureus (АТСС ВАА-1717)

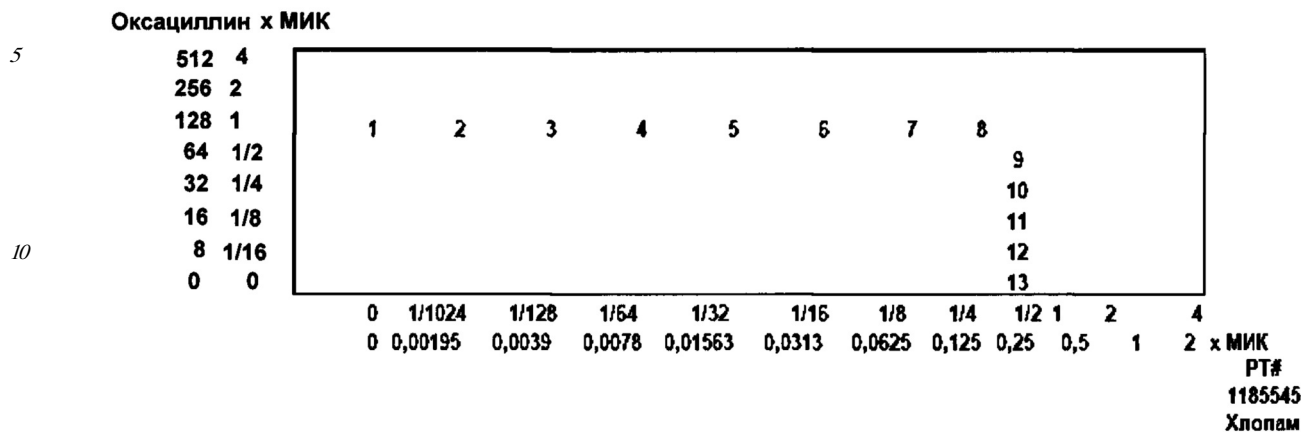


Таблица 29-2
Staphylococcus aureus (АТСС ВАА-1717)

РТ# 1185545 (БОУ-2) Хлопам Конц. (мкг/мл)	ФИК (А) Индекс	Оксацил лин Конц. (мкг/мл)	ФИК (В) Индекс	∑ФИК (ФИКИ)	Результат
1	0	128,000		МИК Оксацил лин	
2	0,001953125	0,008	128,000	1,000	1,0 Аддитивный
3	0,00390625	0,016	128,000	1,000	1,0 Аддитивный
4	0,0078125	0,031	128,000	1,000	1,0 Аддитивный
5	0,015625	0,063	128,000	1,000	1,1 Индифферентный
6	0,03125	0,125	128,000	1,000	1,1 Индифферентный
7	0,0625	0,250	128,000	1,000	1,3 Индифферентный
8	0,125	0,500	128,000	1,000	1,5 Индифферентный
9	0,25	1,000	64,000	0,500	1,5 Индифферентный
10	0,25	1,000	32,000	0,250	1,3 Индифферентный
11	0,25	1,000	16,000	0,125	1,1 Индифферентный
12	0,25	1,000	8,000	0,063	1,1 Индифферентный
13	0,25	МИК Хлопам	0,000		

Среднее 1,2 Индифферентный

Таблица 30-1
 Staphylococcus aureus (АТСС ВАА-1717)

Ванкомицин x МИК																
5	2 4	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
	1 2															
	0,5 1															
	0,25 1/2															
	0,125 1/4															
	0,0625 1/8															
10	0,03125 1/16															
	0 0															
		0	1/1024	1/128	1/64	1/32	1/16	1/8	1/4	1/2	1	2	4	x МИК		
		0	0,00195	0,0039	0,0078	0,01563	0,0313	0,0625	0,125	0,25	0,5	1	2	x МИК		

РТ#
 1185545
 Хлопам

15

20

25

30

35

40

45

Таблица 30-2

Staphylococcus aureus (ATCC ВАА-1717)

5	РТ# 1185545 (ВΟΥ-2) Хлопам	ФИК (А)	Ванком ицин	ФИК (В)	ΣФИК (ФИКИ)	Результат	
	Конц. (мкг/мл)	Индекс	Конц. (мкг/мл)	Индекс			
10	1	0	1,000		МИК Ванком ицин		
	2	0,001953125	0,004	1,000	1,000	1,0	Аддитивный
15	3	0,00390625	0,008	1,000	1,000	1,0	Аддитивный
	4	0,0078125	0,016	1,000	1,000	1,0	Аддитивный
	5	0,015625	0,031	1,000	1,000	1,0	Аддитивный
	6	0,03125	0,063	1,000	1,000	1,1	Индиферентный
20	7	0,0625	0,125	1,000	1,000	1,1	Индиферентный
	8	0,125	0,250	1,000	1,000	1,3	Индиферентный
	9	0,25	0,500	1,000	1,000	1,5	Индиферентный
25	10	0,5	1,000	0,500	0,500	1,5	Индиферентный
	11	0,5	1,000	0,250	0,250	1,3	Индиферентный
	12	0,5	1,000	0,125	0,125	1,1	Индиферентный
30	13	0,5	1,000	0,063	0,063	1,1	Индиферентный
	14	0,5	1,000	0,031	0,031	1,0	Аддитивный
	15	0,5	МИК Хлопам	0,000			
35	Среднее					1,2	Индиферентный

40

45

Среднее

1,2 Индифферентный

Таблица 33-1

Staphylococcus aureus (ATCC ВАА-1717)

Мупиноцин x МИК

1 4
0,5 2
0,25 1
0,125 1/2
0,0625 1/4
0,03125 1/8
0,01562 1/16
0 0

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
									11
									12
									13
									14
									15

0 1/1024 1/128 1/64 1/32 1/16 1/8 1/4 1/2 1 2 4
0 0,00195 0,0039 0,0078 0,01563 0,0313 0,0625 0,125 0,25 0,5 1 2 x МИК

РТ#
118545
Хлопам

Таблица 33-2

Staphylococcus aureus (ATCC ВАА-1717)

РТ# 118545
(В0У-2)
Хлопам
Конц.
(мкг/мл)

ФИК
(А)

Мупиноцин
Конц.
(мкг/мл)

ФИК (В)
Индекс

ΣФИК
(ФИК
И)

Результат

	РТ# 118545 (В0У-2) Хлопам Конц. (мкг/мл)	ФИК (А) Индекс	Мупиноцин Конц. (мкг/мл)	ФИК (В) Индекс	ΣФИК (ФИК И)	Результат
1	0		0,500		МИК Мупи роцин	
2	0,001953125	0,004	0,500	1,000	1,0	Аддитивный
3	0,00390625	0,008	0,500	1,000	1,0	Аддитивный
4	0,0078125	0,016	0,500	1,000	1,0	Аддитивный
5	0,015625	0,031	0,500	1,000	1,0	Аддитивный
6	0,03125	0,063	0,500	1,000	1,1	Индифферентный
7	0,0625	0,125	0,500	1,000	1,1	Индифферентный
8	0,125	0,250	0,500	1,000	1,3	Индифферентный
9	0,25	0,500	0,500	1,000	1,5	Индифферентный
10	0,5	1,000	0,250	0,500	1,5	Индифферентный
11	0,5	1,000	0,125	0,250	1,3	Индифферентный
12	0,5	1,000	0,063	0,125	1,1	Индифферентный
13	0,5	1,000	0,031	0,063	1,1	Индифферентный
14	0,5	1,000	0,016	0,031	1,0	Аддитивный
15	0,5	МИК Хлопам	0,000			

Среднее

1,2 Индифферентный

5

Обсуждение

[00223] Результаты показывают аддитивный эффект в комбинациях рамизола и цефепима против *S. aureus* ATCC 29213 со средним значением (Σ) ФИКИ 1,0, табл. 10.2.

10 [00224] Результаты показывают аддитивный эффект в комбинациях рамизола и даптомицина против *S. aureus* ATCC 29213 со средним значением (Σ) ФИКИ 1,0, табл. 14.2.

[00225] Результаты показывают аддитивный эффект в комбинациях хлопама и оксациллина против *S. aureus* ATCC 29213 со средним значением (Σ) ФИКИ 1,0, табл. 17.2.

15 [00226] Результаты показывают аддитивный эффект в комбинациях хлопама и ванкомицина против *S. aureus* ATCC 29213 со средним значением (Σ) ФИКИ 1,0, табл. 18.2.

20 [00227] Результаты показывают аддитивный эффект в комбинациях хлопама и линезолида против *S. aureus* ATCC 29213 со средним значением (Σ) ФИКИ 0,9, таблица 19.2.

[00228] Результаты показывают аддитивный эффект в комбинациях хлопама и цефепима против *S. aureus* ВАА-1717 со средним значением (Σ) ФИКИ 0,8, таблица 28.2.

[00229] Результаты показывают аддитивный эффект в комбинациях рамизола и цефепима против *S. aureus* ВАА-1717 со средним значением (Σ) ФИКИ 0,696, табл. 22.2.

25 [00230] Результаты показывают аддитивный эффект в комбинациях рамизола и оксациллина против *S. aureus* ВАА-1717 со средним значением (E) ФИКИ 0,9, табл. 23.2.

30 [00231] Индивидуальные комбинации антибиотиков хлопама и ванкомицина, а именно: 0,003901 мкг/мл и 1 мкг/мл, 0,0078125 и 1 мкг/мл, 0,015625 мкг/мл и 1 мкг/мл, 0,125 мкг/мл и 0,5 мкг/мл и 0,25 мкг/мл и 0,5 мкг/мл (таблица 18-2, табличные данные 2-4, 7-8) приводили к аддитивному эффекту против *S. aureus* ATCC 29213.

35 [00232] Индивидуальные комбинации антибиотиков хлопама и ванкомицина, а именно: 0,001953 мкг/мл и 1 мкг/мл, 0,003901 мкг/мл и 1 мкг/мл, 0,0078125 и 1 мкг/мл и 0,015625 мкг/мл и 1 мкг/мл (таблица 30-2, табличные данные 2-5) приводили к аддитивному эффекту против *S. aureus* ВАА-1717.

40 [00233] Индивидуальные комбинации антибиотиков хлопама и линезолида, а именно: 0,003901 мкг/мл и 2 мкг/мл, 0,0078125 и 2 мкг/мл, 0,015625 мкг/мл и 2 мкг/мл, 0,125 мкг/мл и 1 мкг/мл, 0,25 мкг/мл и 0,5 мкг/мл и 0,5 мкг/мл и 0,25 мкг/мл (таблица 19-2, табличные данные 2-4, 7-9) приводили к аддитивному эффекту против *S. aureus* ATCC 29213.

[00234] Индивидуальные комбинации антибиотиков хлопама и линезолида, а именно: 0,001953 мкг/мл и 1 мкг/мл, 0,003901 мкг/мл и 1 мкг/мл, 0,0078125 и 1 мкг/мл и 0,015625 мкг/мл и 1 мкг/мл (таблица 31-2, табличные данные 2-5) приводили к аддитивному эффекту против *S. aureus* ВАА-1717.

45 [00235] Индивидуальные комбинации антибиотиков хлопама и даптомицина, а именно: 0,003901 мкг/мл и 0,5 мкг/мл, 0,0078125 и 0,5 мкг/мл, 0,015625 мкг/мл и 0,5 мкг/мл, 0,25 мкг/мл и 0,25 мкг/мл и 0,5 мкг/мл и 0,016 мкг/мл (таблица 20-2, табличные данные 2-4, 8,12) приводили к аддитивному эффекту против *S. aureus* ATCC 29213.

[00236] Индивидуальные комбинации антибиотиков хлопама и даптомицина, а именно: 0,001953 мкг/мл и 0,5 мкг/мл, 0,003901 мкг/мл и 0,5 мкг/мл, 0,0078125 и 0,5 мкг/мл и 0,015625 мкг/мл и 0,5 мкг/мл и 0,5 мкг/мл и 0,016 мкг/мл (таблица 32-2, табличные данные 2-5, 14) приводили к аддитивному эффекту против *S. aureus* ВАА-1717.

5 [00237] Индивидуальные комбинации антибиотиков хлопама и мупироцина, а именно: 0,003901 мкг/мл и 0,5 мкг/мл, 0,0078125 и 0,5 мкг/мл, 0,015625 мкг/мл и 0,5 мкг/мл и 0,25 мкг/мл и 0,25 мкг/мл (таблица 21-2, табличные данные 2-4, 8) приводили к аддитивному эффекту против *S. aureus* АТСС 29213.

10 [00238] Индивидуальные комбинации антибиотиков хлопама и мупироцина, а именно: 0,001953 мкг/мл и 0,5 мкг/мл, 0,003901 мкг/мл и 0,5 мкг/мл, 0,0078125 и 0,5 мкг/мл и 0,015625 мкг/мл и 0,5 мкг/мл и 0,5 мкг/мл и 0,016 мкг/мл (таблица 33-2, табличные данные 2-5, 14) приводили к аддитивному эффекту против *S. aureus* ВАА-1717.

15 [00239] Индивидуальные комбинации антибиотиков рамизола и ванкомицина, а именно: 0,015625 мкг/мл и 1 мкг/мл, 0,03125 мкг/мл и 1 мкг/мл, 0,0625 и 1 мкг/мл и 0,125 мкг/мл и 1 мкг/мл (таблица 12-2, табличные данные 2-5) приводили к аддитивному эффекту против *S. aureus* АТСС 29213.

20 [00240] Индивидуальные комбинации антибиотиков рамизола и ванкомицина, а именно: 0,015625 мкг/мл и 1 мкг/мл, 0,03125 мкг/мл и 1 мкг/мл, 0,0625 и 1 мкг/мл, 0,125 мкг/мл и 1 мкг/мл и 4 мкг/мл и 0,031 мкг/мл (таблица 24-2, табличные данные 2-5, 14) приводили к аддитивному эффекту против *S. aureus* ВАА-1717.

[00241] Индивидуальные комбинации антибиотиков рамизола и линезолида, а именно: 0,015625 мкг/мл и 4 мкг/мл, 0,03125 мкг/мл и 4 мкг/мл, 0,0625 и 4 мкг/мл, 0,125 мкг/мл и 4 мкг/мл и 0,25 мкг/мл и 4 мкг/мл (таблица 13-2, табличные данные 2-6) приводили к аддитивному эффекту против *S. aureus* АТСС 29213.

25 [00242] Индивидуальные комбинации антибиотиков рамизола и линезолида, а именно: 0,015625 мкг/мл и 1 мкг/мл, 0,03125 мкг/мл и 1 мкг/мл, 0,0625 и 1 мкг/мл и 0,125 мкг/мл и 1 мкг/мл (таблица 25-2, табличные данные 2-5) приводили к аддитивному эффекту против *S. aureus* ВАА-1717.

30 [00243] Индивидуальные комбинации антибиотиков рамизола и даптомицина, а именно: 0,015625 мкг/мл и 0,5 мкг/мл, 0,03125 мкг/мл и 0,5 мкг/мл, 0,0625 и 0,5 мкг/мл, 0,125 мкг/мл и 0,5 мкг/мл, 2 мкг/мл и 0,25 мкг/мл, 2 мкг/мл и 0,125 мкг/мл, 2 мкг/мл и 0,063 мкг/мл, 2 мкг/мл и 0,031 мкг/мл и 4 мкг/мл и 0,016 мкг/мл (таблица 14-2, табличные данные 2-5, 9-13), приводили к аддитивному эффекту против *S. aureus* АТСС 29213.

35 [00244] Индивидуальные комбинации антибиотиков рамизола и даптомицина, а именно: 0,015625 мкг/мл и 0,5 мкг/мл, 0,03125 мкг/мл и 0,5 мкг/мл, 0,0625 и 0,5 мкг/мл, 0,125 мкг/мл и 0,5 мкг/мл, 2 мкг/мл и 0,25 мкг/мл и 4 мкг/мл и 0,016 мкг/мл (таблица 26-2, табличные данные 2-5, 9, 13) приводили к аддитивному эффекту против *S. aureus* ВАА-1717.

40 [00245] Индивидуальные комбинации антибиотиков рамизола и мупироцина, а именно: 0,015625 мкг/мл и 0,5 мкг/мл, 0,03125 мкг/мл и 0,5 мкг/мл, 0,0625 и 0,5 мкг/мл, 0,125 мкг/мл и 0,5 мкг/мл и 0,25 мкг/мл и 0,5 мкг/мл (таблица 15-2, табличные данные 2-6) приводили к аддитивному эффекту против *S. aureus* АТСС 29213.

45 [00246] Индивидуальные комбинации антибиотиков рамизола и мупироцина, а именно: 0,015625 мкг/мл и 0,5 мкг/мл, 0,03125 мкг/мл и 0,5 мкг/мл, 0,0625 и 0,5 мкг/мл, 0,125 мкг/мл и 0,5 мкг/мл и 4 мкг/мл и 0,016 мкг/мл (таблица 27-2, табличные данные 2-5,14) приводили к аддитивному эффекту против *S. aureus* ВАА-1717.

[00247] Индивидуальные комбинации антибиотиков с более низкими концентрациями хлопама и оксацилиина, а именно: 0,0125 мкг/мл и 0,125 мкг/мл (таблица 11-2, табличные

данные 8), приводили к синергическому эффекту против *S. aureus* ATCC 29213.

[00248] Индивидуальные комбинации антибиотиков с более низкими концентрациями хлопама и цефепима, а именно: 0,25 мкг/мл и 64 мкг/мл, 0,25 мкг/мл и 32 мкг/мл, 0,25 мкг/мл и 16 мкг/мл и 0,50 мкг/мл и 8 мкг/мл (таблица 28-2, табличные данные 9-12)

5 приводили к синергическому эффекту против *S. aureus* ATCCBAА-1717.

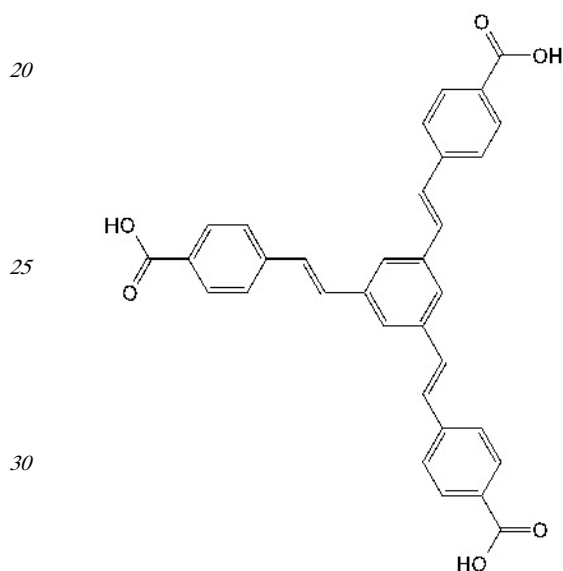
[00249] Индивидуальные комбинации антибиотиков с более низкими концентрациями рамизола и цефепима, а именно: 0,125 мкг/мл и 128 мкг/мл, 1 мкг/мл и 64 мкг/мл и 2 мкг/мл и 8 мкг/мл (табл. 22-2, табличные данные 5, 8, 11), приводили к синергическому эффекту против *S. aureus* ATCCBAА-1717.

10 Ссылки

CLSI. Methods for Dilution In Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically; Approved Standard-Eighth Edition. CLSI document M07-A8 (ISBN 1-56238-689-1). Vol. 29 No. 2. Clinical and Laboratory Standards Institute, USA, 2009.

15 (57) Формула изобретения

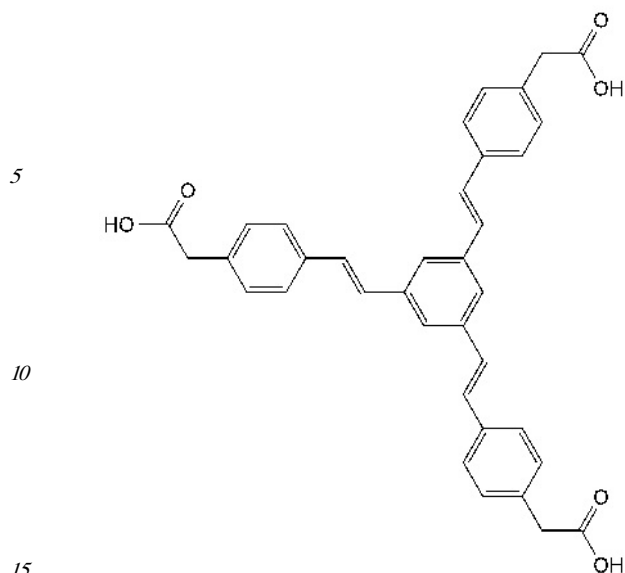
1. Композиция, имеющая активность против грамположительных бактерий, содержащая комбинацию: (i) по меньшей мере одного арил-содержащего антибиотика группы I, представляющего собой арил-содержащий антибиотик Формулы А



Формула А
или Формулы В

40

45



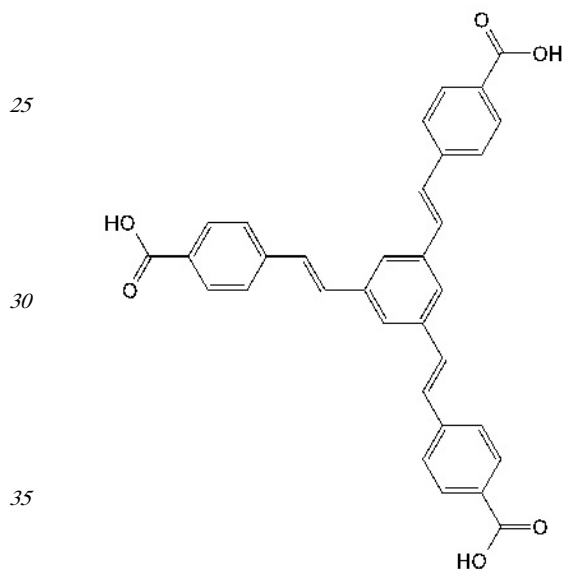
15 **Формула В,**

или его фармацевтически приемлемых солей; и (ii) по меньшей мере одного антибиотика, выбранного из списка, включающего пенициллин или цефем.

2. Композиция по п. 1, где пенициллин представляет собой оксациллин.

3. Композиция по п. 1, где цефем представляет собой цефепим.

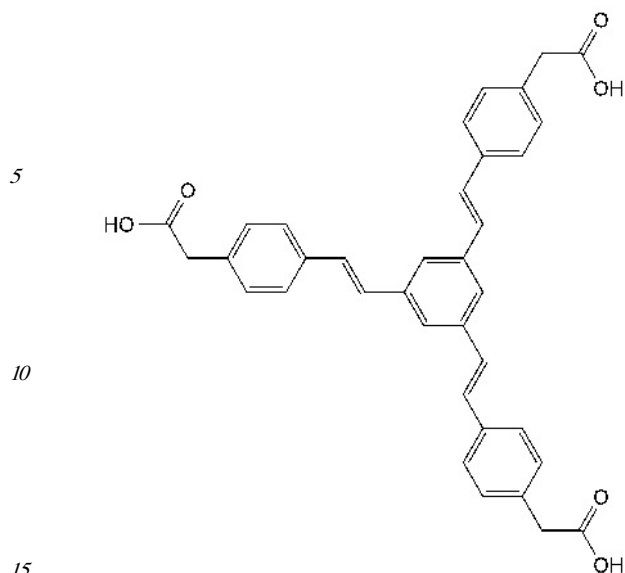
4. Применение по меньшей мере одного арил-содержащего антибиотика группы I, представляющего собой арил-содержащий антибиотик Формулы А



40 **Формула А**
или Формулы В

40

45

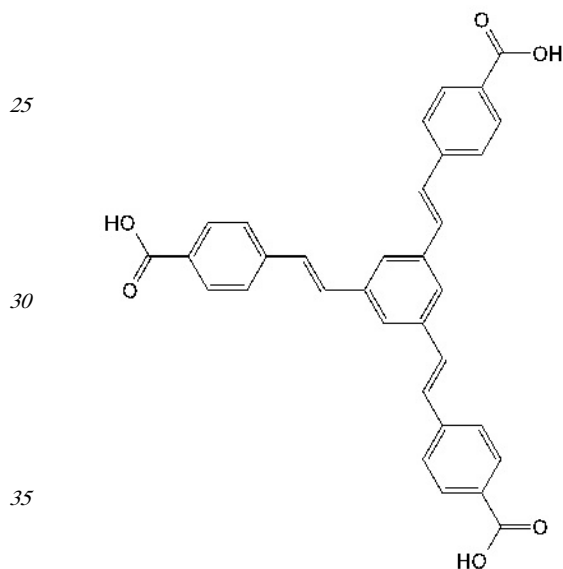


15 **Формула В,**

или его фармацевтически приемлемых солей; и по меньшей мере одного антибиотика, выбранного из списка, включающего пенициллин или цефем, для изготовления композиции для подавления, ингибирования, профилактики, облегчения или лечения

20 **грамположительной бактериальной инфекции.**

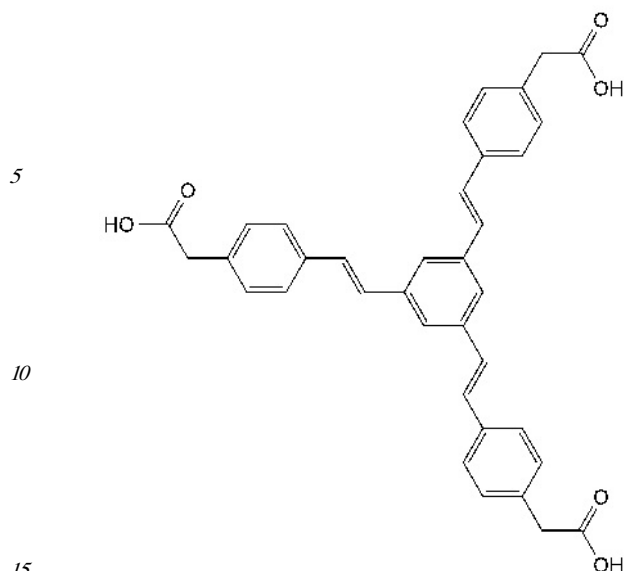
5. Применение по меньшей мере одного арил-содержащего антибиотика группы I, представляющего собой арил-содержащий антибиотик **Формулы А**



40 **Формула А**
или **Формулы В**

40

45

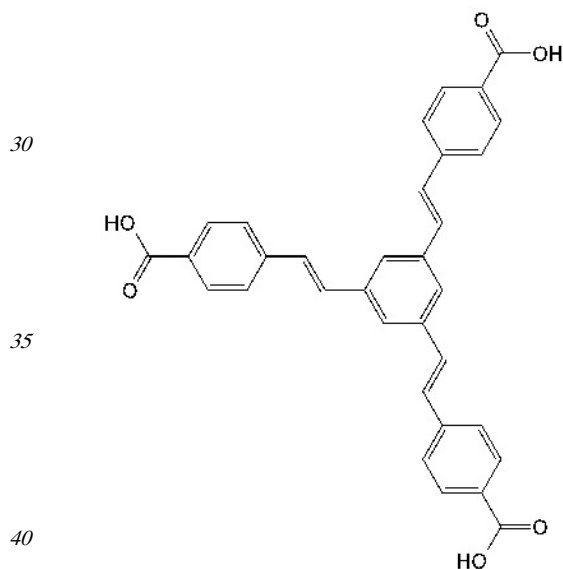


15 **Формула В,**

или его фармацевтически приемлемых солей для изготовления композиции для подавления, ингибирования, профилактики, облегчения или лечения грамположительной бактериальной инфекции в комбинации по меньшей мере с одним антибиотиком, выбранным из списка, включающего пенициллин или цефем.

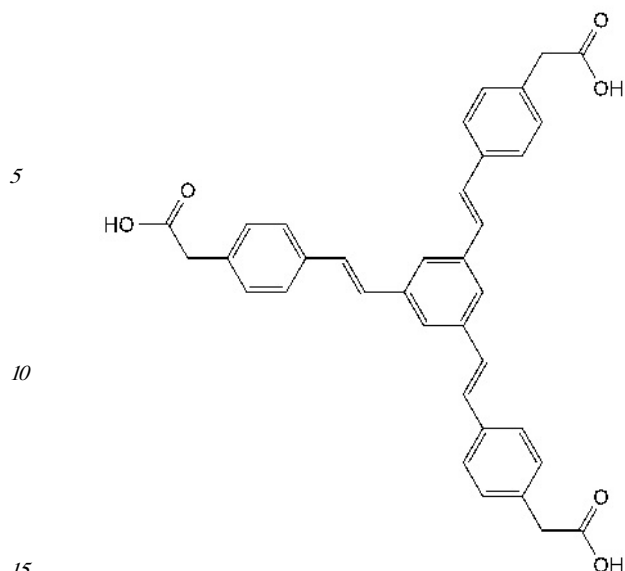
6. Применение по меньшей мере одного антибиотика, выбранного из списка, включающего пенициллин или цефем, для изготовления композиции для подавления, ингибирования, профилактики, облегчения или лечения грамположительной бактериальной инфекции в комбинации с по меньшей мере одним арил-содержащим антибиотиком группы I, представляющим собой арил-содержащий антибиотик

25 **Формулы А**



Формула А
или **Формулы В**

45



Формула В,

или его фармацевтически приемлемыми солями.

7. Применение по любому из пп. 4-6, где пенициллин представляет собой оксациллин.

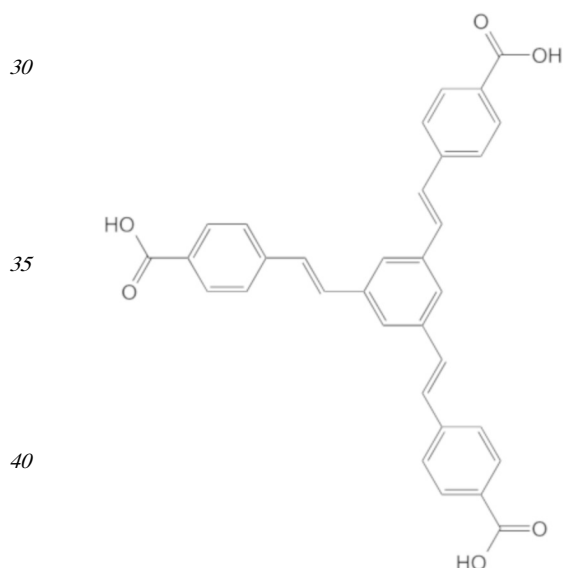
8. Применение по любому из пп. 4-6, где цефем представляет собой цефепим.

9. Применение по любому из пп. 4-6, где грамположительные бактерии представляют собой популяцию грамположительных бактерий-комменсалов.

10. Применение по любому из пп. 4-6, отличающееся тем, что грамположительные бактерии представляют собой виды *Staphylococcus*.

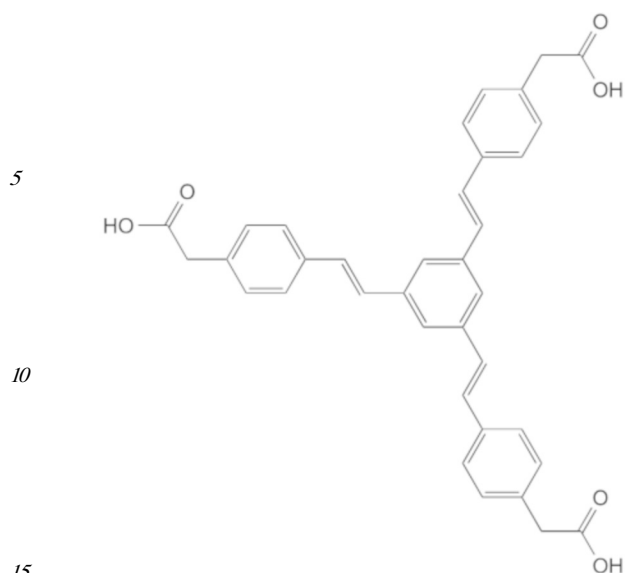
11. Способ подавления, ингибирования, профилактики, облегчения или лечения грамположительной бактериальной инфекции, причем способ включает этап:

а) введения композиции, содержащей (i) по меньшей мере один арил-содержащий антибиотик группы I, представляющий собой арил-содержащий антибиотик Формулы А



Формула А

или Формулы В



15 **Формула В,**

или его фармацевтически приемлемые соли, и (ii) по меньшей мере один антибиотик, выбранный из списка, включающего пенициллин или цефем.

12. Способ по п. 11, где пенициллин представляет собой оксациллин.

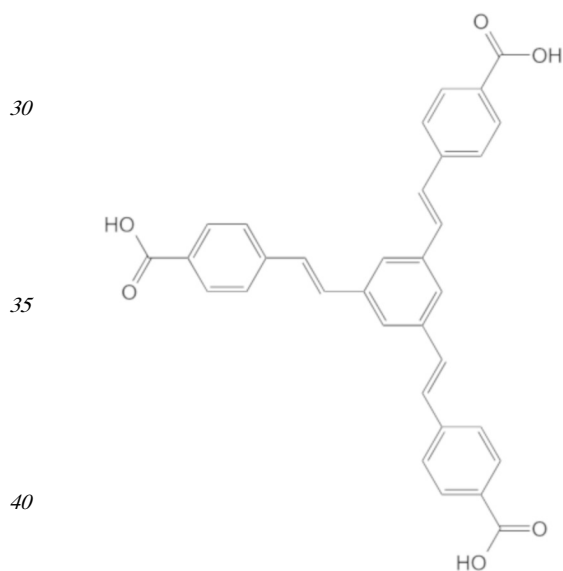
13. Способ по п. 11, где цефем представляет собой цефепим.

14. Способ по п. 11, где грамположительные бактерии представляют собой виды *Staphylococcus*.

15. Способ контроля или манипулирования популяцией грамположительных бактерий-комменсалов, причем способ включает этап:

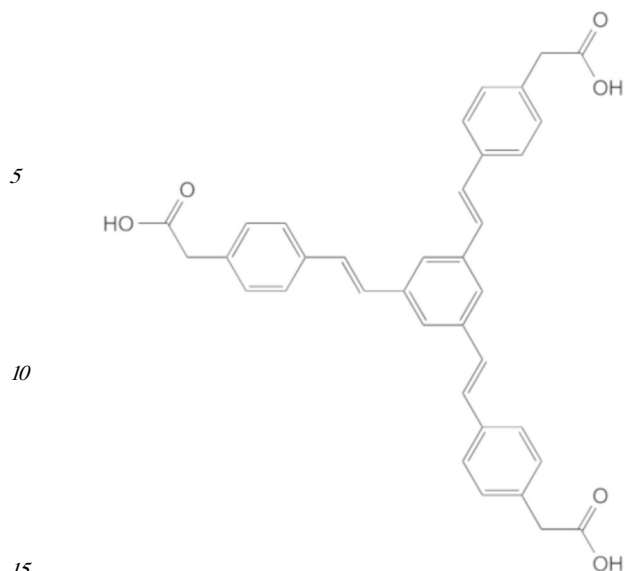
25 а) введения композиции, содержащей (i) по меньшей мере один арил-содержащий антибиотик группы I, представляющий собой арил-содержащий антибиотик Формулы

А



Формула А
или **Формулы В**

45



15 **Формула В,**

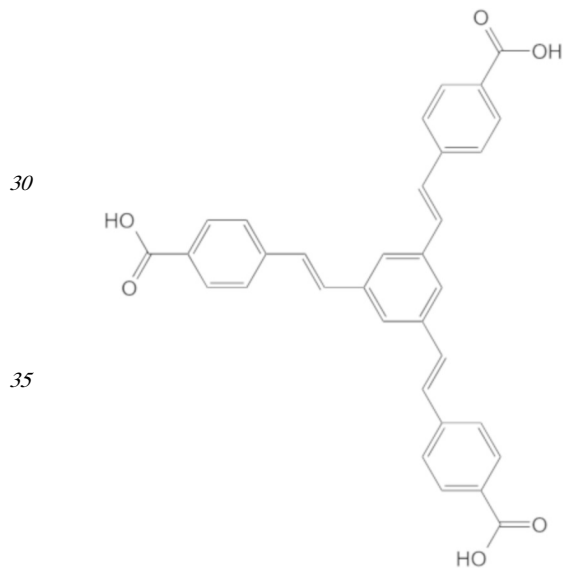
или его фармацевтически приемлемые соли, и (ii) по меньшей мере один антибиотик, выбранный из списка, включающего пенициллин или цефем.

16. Способ по п. 15, где пенициллин представляет собой оксациллин.

17. Способ по п. 15, где цефем представляет собой цефепим.

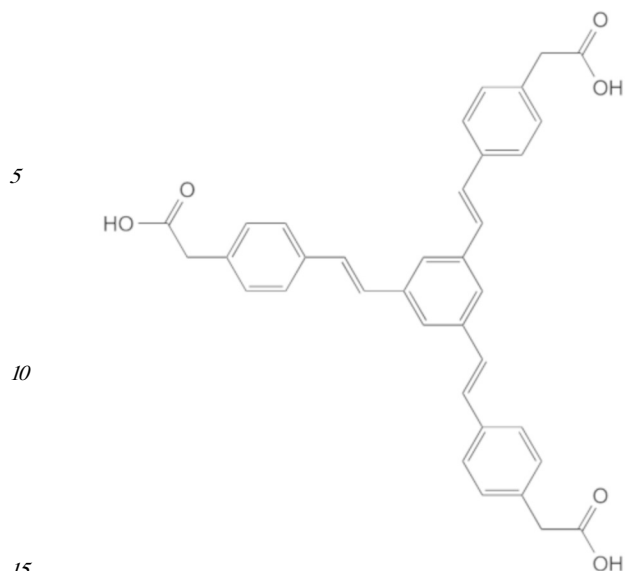
18. Способ по п. 15, где грамположительные бактерии представляют собой виды *Staphylococcus*.

19. Способ задержки или предотвращения развития антибиотикоустойчивости грамположительных бактерий к арил-содержащим антибиотикам группы I, представляющим собой арил-содержащий антибиотик Формулы А



40 **Формула А**
или **Формулы В**

45

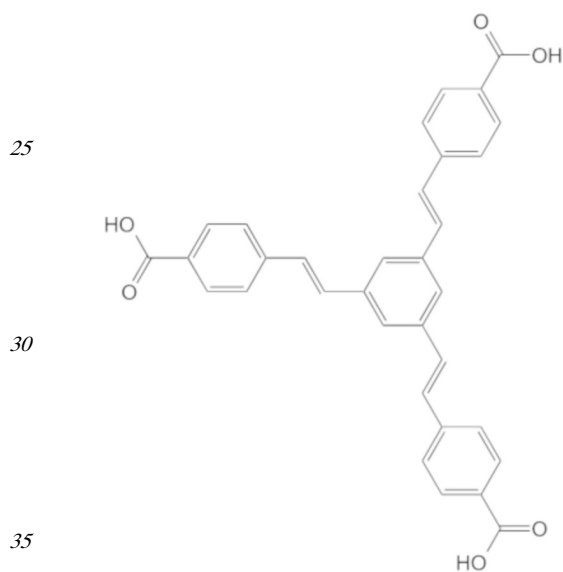


15 **Формула В,**

или его фармацевтически приемлемым солям и/или антибиотикам, выбранным из списка, включающего пенициллин или цефем, причем способ включает этап:

а) введения композиции, содержащей (i) по меньшей мере один арил-содержащий

20 антибиотик группы I, представляющий собой арил-содержащий антибиотик Формулы А

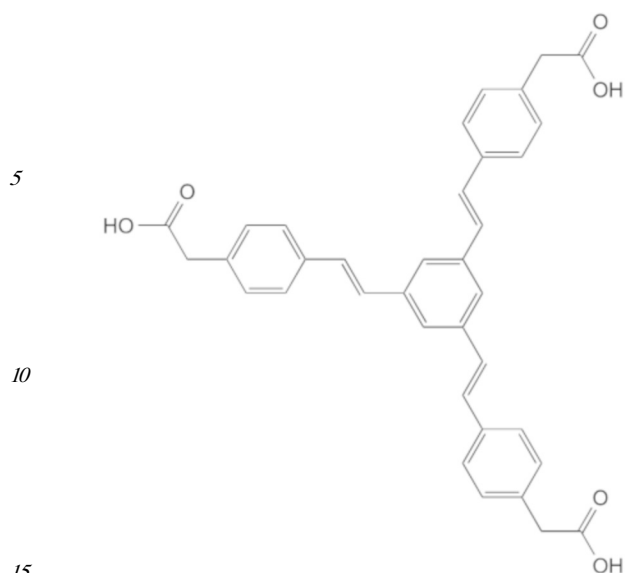


35 **Формула А**

или Формулы В

40

45



Формула В,

или его фармацевтически приемлемые соли, и (ii) по меньшей мере один антибиотик, выбранный из списка, включающего пенициллин или цефем.

20. Способ по п. 19, где пенициллин представляет собой оксациллин.

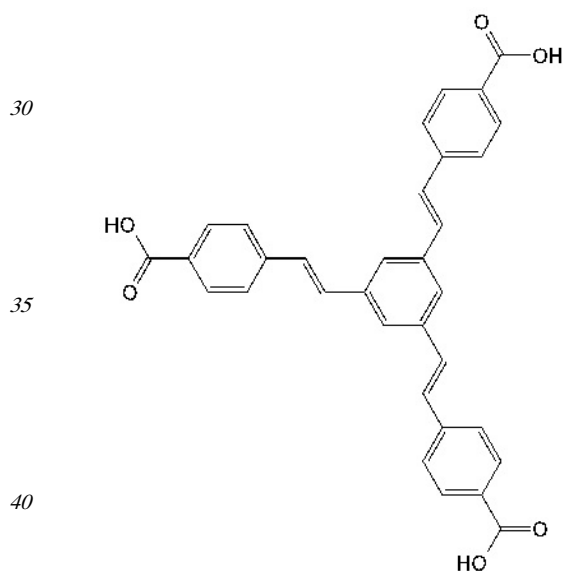
21. Способ по п. 19, где цефем представляет собой цефепим.

22. Способ по п. 19, где грамположительные бактерии представляют собой виды *Staphylococcus*.

23. Способ предотвращения, удаления или контроля грамположительного бактериального загрязнения, причем способ включает этап:

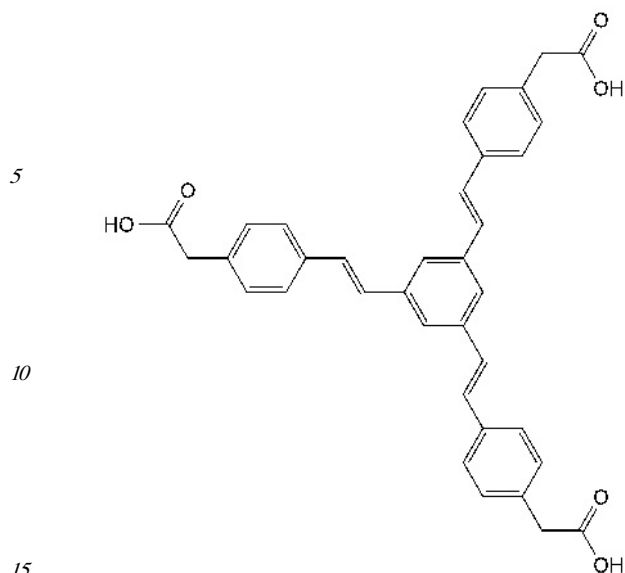
а) применения композиции, содержащей комбинацию:

(i) по меньшей мере одного арил-содержащего антибиотика группы I, представляющего собой арил-содержащий антибиотик Формулы А



Формула А
или Формулы В

45



15 **Формула В,**

или его фармацевтически приемлемых солей, и

(ii) по меньшей мере одного антибиотика, выбранного из списка, включающего пенициллин или цефем.

20 24. Способ по п. 23, где пенициллин представляет собой оксациллин.

25. Способ по п. 23, где цефем представляет собой цефепим.

26. Способ по п. 23, где грамположительные бактерии представляют собой виды *Staphylococcus*.

27. Фармацевтическая композиция, имеющая активность против грамположительных
25 бактерий, содержащая комбинацию, как определено в п. 1, и один или более наполнителей.

30

35

40

45