

说明书

抗菌组合物和抗菌药物

本申请要求申请日为 2023 年 9 月 18 日的中国专利申请 202311205221.8 的优先权，本申请引用上述中国专利申请的全文。

技术领域

本申请属于抗菌类药物技术领域，具体涉及一种抗菌组合物和抗菌药物。

背景技术

头孢比罗是一种广谱头孢菌素，在敏感菌种中通过与青霉素结合蛋白(penicillin binding proteins, PBPs)结合而发挥杀菌活性。头孢比罗结合的 PBPs 包括对多种 β -内酰胺的敏感性下降的 PBPs，如耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)中的 PBP2a，肺炎链球菌(青霉素中介和耐药)中的 PBP2b 和 PBP2x。从而使头孢比罗具有抗甲氧西林耐药金黄色葡萄球菌(MRSA)和抗革兰阴性菌(包括部分铜绿假单胞菌)的活性。

随着头孢比罗的在临床上的推广应用，逐渐出现对头孢比罗具有耐药性的细菌，例如产 KPC 型碳青霉烯酶肺炎克雷伯菌，导致头孢比罗对部分细菌抗菌活性降低或无抗菌活性。

发明内容

本申请的目的在于提供一种抗菌组合物或抗菌药盒和抗菌药物，以进一步增加对头孢比罗耐药菌的抗菌效果，解决目前出现的头孢比罗对部分细菌抗菌活性降低或无抗菌活性的技术问题。

第一方面，本申请实施例提供了一种抗菌组合物或抗菌药盒。该抗菌组合物包括头孢菌素和齐达巴坦；

其中，头孢菌素包括头孢比罗和头孢比罗衍生物中的一种或多种；

头孢菌素按 $C_{20}H_{22}N_8O_6S_2$ 计，头孢菌素与齐达巴坦的质量比为 0.1:1~10:1。

本申请实施例抗菌组合物或抗菌药盒通过头孢菌素和齐达巴坦的复配，同时控制头孢菌素和齐达巴坦质量比，使得头孢菌素和齐达巴坦相互之间起到抗菌的增效作用，从而增加了该抗菌组合物的抗菌活性，使该抗菌组合物具有优异的抗菌效果，特别是对头孢比罗耐药菌的抗菌效果。

第二方面，本申请实施例提供了一种抗菌药物。该抗菌药物包括本申请上述抗菌组合物。

由于本申请抗菌组合物具有优异的抗菌活性，使得该抗菌药物也具有优异的抗菌活性。

具体实施方式

为了使本申请要解决的技术问题、技术方案及有益效果更加清楚明白，以下结合实施例，对本申请进行进一步详细说明。应当理解，此处所描述的具体实施例仅仅用以解释本申请，并不用于限定本申请。

本申请中，“至少一个”是指一个或者多个，“多个”是指两个或两个以上。“以下至少一项(个)”或其类似表达，是指的这些项中的任意组合，包括单项(个)或复数项(个)的任意组合。例如，“a,b,或 c 中的至少一项(个)”，或，“a,b,和 c 中的至少一项(个)”，均可以表示：a,b,c,a-b(即 a 和 b),a-c,b-c,或 a-b-c，其中 a,b,c 分别可以是单个，也可以是多个。

应理解，在本申请的各种实施例中，上述各过程的序号的大小并不意味着执行顺序的先后，部分或全部步骤可以并行执行或先后执行，各过程的执行顺序应以其功能和内在逻辑确定，而不对本申请实施例的实施过程构成任何限定。

在本申请实施例中使用的术语是仅仅出于描述特定实施例的目的，而非旨在限制本申请。在本申请实施例和所附权利要求书中所使用的单数形式的“一种”、“所述”和“该”也旨在包括多数形式，除非上下文清楚地表示其他含义。

本申请实施例说明书中所提到的相关成分的重量不仅仅可以指代各组分的具体含量，也可以表示各组分间重量的比例关系，因此，只要是按照本申请实施例说明书相关组分的含量按比例放大或缩小均在本申请实施例说明书公开的范围之内。具体地，本申请实施例说明书中所述的质量可以是 μg 、 mg 、 g 、 kg 等化工领域公知的质量单位。

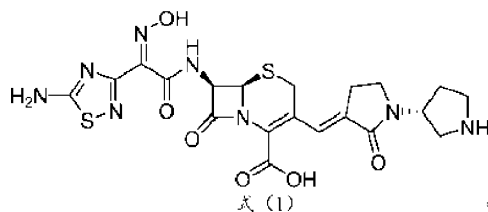
头孢比罗是新一代广谱头孢菌素，具有抗甲氧西林耐药金黄色葡萄球菌和抗革兰阴性菌(包括部分铜绿假单胞菌)的活性，其作用机制与其他头孢菌素类似，为繁殖期杀菌剂，通过与 PBP_s 结合，干扰细菌细胞壁合成，抑制细菌生长，最终导致细菌的死亡。但是随着头孢比罗在临床中的应用，细菌对头孢比罗的耐药性逐渐增强。为了解决现有技术中头孢比罗对耐药菌抗菌活性降低或无抗菌活性的技术问题，本申请实施例提出了如下技术方案。

第一方面，本申请实施例提供了一种抗菌组合物或抗菌药盒。该抗菌组合物或抗菌药盒包括头孢菌素和齐达巴坦。

其中，头孢菌素包括头孢比罗、头孢比罗衍生物中的至少一种，可以是包括只含头孢比罗或头孢比罗衍生物一种活性成分，也可以是包括同时含有头孢比罗、头孢比罗衍生物两种活性成分。

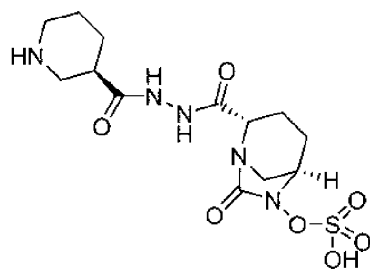
头孢菌素按 $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_8\text{O}_6\text{S}_2$ 计，头孢菌素与齐达巴坦的质量比为 0.1:1~10:1。

当头孢菌素含头孢比罗时，头孢比罗的分子式为 $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_8\text{O}_6\text{S}_2$ ，化学名为(6R, 7R)-7-((Z)-2-(5-氨基-1, 2, 4-噻二唑-3-基)-2-(羟基亚氨基)乙酰氨基)-8-氧代-3-((E)-((R)-2-氧代-[1, 3'-联吡咯烷]-3-亚基)甲基)-5-硫杂-1-氮杂双环[4.2.0]辛-2-烯-2-羧酸，结构式如式(1)所示：



当头孢菌素含头孢比罗衍生物时，该头孢比罗衍生物是指基于上述头孢比罗的衍生物。

本申请抗菌组合物或抗菌药盒所含的齐达巴坦(Zidebactam)的化学名为(2S, 5R)-7-氧代-2-(2-((R)-哌啶-3-羰基)肼-1-羰基)-1, 6-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-6-基硫酸单酯。齐达巴坦的结构式如式(2)所示：



当然了，齐达巴坦还可以是上述式(2)所示结构的衍生物，具有与上述式(2)相近活性。

本申请实施例抗菌组合物或抗菌药盒通过头孢菌素和齐达巴坦的复配，同时控制头孢菌素和齐达巴坦的质量比在特定的范围内，使得头孢菌素和齐达巴坦相互之间起到增效作用，从而提高了该抗菌组合物或抗菌药盒的抗菌效果，使得该抗菌组合物或抗菌药盒能够对头孢菌素单药耐药或者对齐达巴坦单药耐药的细菌具有优异的抗菌活性。

在一些实施例中，抗菌组合物或抗菌药盒中头孢菌素生物按头孢比罗(分子式 $C_{20}H_{22}N_8O_6S_2$)计，头孢菌素与齐达巴坦的质量比可以为进一步的可以为 0.1:1~8:1，更进一步示范例中，可以为 0.1:1~4:1，再进一步示范例中，可以为 0.1:1~2.5:1。具体示范例中，头孢菌素与齐达巴坦的质量比可以为 0.1:1、0.2:1、0.3:1、0.4:1、0.5:1、0.6:1、0.7:1、0.8:1、0.9:1、1:1、1.5:1、1.6:1、1.7:1、1.8:1、1.9:1、2:1、2.1:1、2.2:1、2.3:1、2.4:1、2.5:1、3:1、4:1、5:1、6:1、7:1、8:1、9:1、10:1 等典型但非限制质量比。其中，当头孢菌素仅含有头孢比罗时，该质量比指的是头孢比罗按 $C_{20}H_{22}N_8O_6S_2$ 计与齐达巴坦的质量比；当头孢菌素仅含有头孢比罗衍生物时，该质量比指的是头孢比罗衍生物按 $C_{20}H_{22}N_8O_6S_2$ 计与齐达巴坦的质量比。当头孢菌素包括头孢比罗和头孢比罗的衍生物时，该质量比指的是头孢比罗和头孢比罗衍生物的总和按 $C_{20}H_{22}N_8O_6S_2$ 计与齐达巴坦的质量比。

控制头孢菌素与齐达巴坦的质量比在该范围内，进一步促进头孢菌素与齐达巴坦之间的相互增效作用，从而进一步提高抗菌组合物或抗菌药盒的抗菌活性。

在一些实施例中，抗菌组合物或抗菌药盒中所含的头孢菌素和齐达巴坦可以混合设置。通过头孢菌素和齐达巴坦混合设置，有利于提高抗菌组合物或抗菌药盒的产品均一性，同时

便于抗菌组合物或抗菌药盒的使用，使得该抗菌组合物或抗菌药盒在使用前无需再进行混合处理。

在一些实施例中，所述头孢菌素和齐达巴坦对细菌具有协同作用。

在一些实施例中，所述头孢菌素和齐达巴坦对所述细菌具有小于或等于 0.5 的部分抑菌浓度指数（FIC），优选具有小于或等于 0.2，更优选小于或等于 0.15，或者小于或等于 0.13，例如 0.13、0.1、0.09、0.08、0.07、0.06、0.05、0.04、0.03、0.02 或 0.01 的 FIC。

在一些实施例中，所述头孢菌素和齐达巴坦联合使用时，头孢比罗对所述细菌具有小于或等于 4mg/L 的 MIC₅₀，优选具有小于或等于 2mg/L、小于或等于 0.5mg/L、小于或等于 0.125mg/L、或小于或等于 0.06 mg/L 的 MIC₅₀。

在一些实施例中，所述细菌为产 KPC-2 型碳青霉烯菌。

在一些实施例中，所述头孢菌素和齐达巴坦联合使用时，头孢比罗对所述细菌具有小于或等于 8mg/L 的 MIC₉₀，优选具有小于或等于 4mg/L、小于或等于 2mg/L、小于或等于 1mg/L、小于或等于 0.5mg/L、或小于或等于 0.25mg/L 的 MIC₉₀。

在一些实施例中，所述细菌为产 OXA-48 型碳青霉烯菌。

在一些实施例中，所述细菌为革兰氏阴性菌。

在一些实施例中，所述细菌为大肠埃希菌和/或肺炎克雷伯菌；

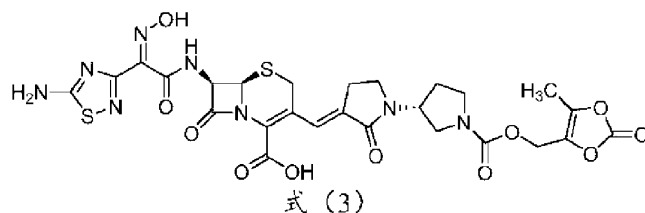
在一些实施例中，所述细菌为产 NDM 型碳青霉烯酶细菌、产 KPC 型碳青霉烯酶细菌、产 OXA 型碳青霉烯酶耐细菌中的一种或多种。

在一些实施例中，抗菌组合物或抗菌药盒中的头孢菌素和齐达巴坦也可以相互分离设置，在使用时再进行混合。例如，当抗菌组合物制备成注射剂时，头孢菌素和齐达巴坦可以单独分离包装，在注射前再进行混合处理或分别进行头孢菌素和齐达巴坦的注射。通过头孢菌素和齐达巴坦的分离设置，进一步提高抗菌组合物中各组分的质量稳定性。

在一些实施例中，当头孢菌素包括头孢比罗衍生物时，该头孢比罗衍生物可以为能够转化形成头孢比罗的化合物。具体示范例中，头孢比罗衍生物可以包括头孢比罗盐、头孢比罗酯、头孢比罗酯衍生物中的至少一种。

其中，头孢比罗盐为基于头孢比罗形成的盐，例如头孢比罗的碱金属盐、盐酸盐、溴酸盐、醋酸盐、硫酸盐等。进一步的示范例中，头孢比罗的碱金属盐可以为钠盐或钾盐。头孢比罗酯为基于头孢比罗形成的含有酯基的化合物。

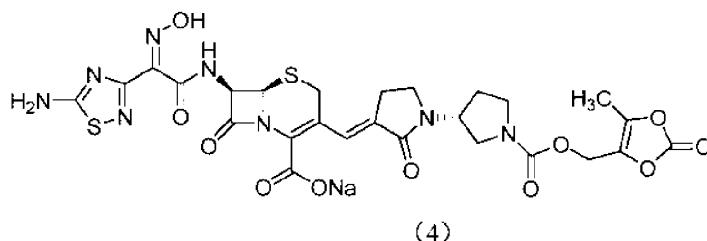
在一些实施例中，该头孢比罗酯可以为如式(3)所示结构的化合物，该化合物的分子式为 C₂₆H₂₆N₈O₁₁S₂，化学名为(6R, 7R)-7-((Z)-2-(5-氨基-1, 2, 4-噻二唑-3-基)-2-(羟基亚氨基)乙酰氨基]-3-((E)-((R)-1'-(((5-甲基-2-氧代-1, 3-二氧杂环戊烯-4-基)甲氧基)羰基)-2-氧代-[1, 3'-联吡咯烷]-3-亚基)甲基)-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂双环[4.2.0]辛-2-烯-2-羧酸。



式(3)所示的头孢比罗酯作为头孢比罗的前体药物,进入人体后水解形成头孢比罗,式(3)所示的头孢比罗酯有利于提高化合物的稳定性。

在一些实施例中,头孢比罗酯衍生物还可以包括头孢比罗酯形成的头孢比罗酯盐,进一步的,头孢比罗酯盐可以包括头孢比罗酯的醋酸盐、硫酸盐、盐酸盐、溴酸盐、碱金属盐中的至少一种。进一步的,头孢比罗酯的碱金属盐可以为钠盐或钾盐。头孢比罗和头孢比罗酯形成盐,能够提高头孢比罗和头孢比罗酯的水溶性,从而使得抗菌组合物制成注射剂时,注射剂复溶时间短,同时,形成钠盐有利于降低注射给药时的刺激性。

在一些实施例中,式(3)所示的头孢比罗酯形成的钠盐可以为头孢比罗酯钠。头孢比罗酯钠的分子式为 $C_{26}H_{25}N_8NaO_{11}S_2$,化学名为(6R, 7R)-7-((Z)-2-(5-氨基-1, 2, 4-噻二唑-3-基)-2-(羟基亚氨基)乙酰氨基]-3-((E)-((R)-1'-(((5-甲基-2-氧代-1, 3-二氧杂环戊烯-4-基)甲氧基)羰基)-2-氧代-[1, 3'-联吡咯烷]-3-亚基)甲基)-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂双环[4.2.0]辛-2-烯-2-羧酸钠盐。头孢比罗酯钠的结构式如式(4)所示:



式(3)所示的头孢比罗酯形成式(4)所示的头孢比罗酯钠后,水溶性提高,从而进一步提高抗菌组合物的水溶性,同时降低该抗菌组合物用于静脉注射等注射剂时的刺激性。

第二方面,本申请实施例提供了一种抗菌药物。该抗菌药物包括本申请上述抗菌组合物。由于本申请抗菌组合物具有优异的抗菌活性,使得该抗菌药物具有优异的抗菌活性。

在一些实施例中,抗菌药物还包括药学上可以接受的辅料,例如溶剂、赋形剂、pH 调节剂等。

在一些实施例中,抗菌药物可以为注射剂。

在一些实施例中,抗菌药物包括用于抗产 NDM 型碳青霉烯酶细菌、产 KPC 型碳青霉烯酶细菌、产 OXA 型碳青霉烯酶耐细菌中的至少一种的药物。

在一些实施例中,产 NDM 型碳青霉烯酶细菌包括大肠埃希菌。进一步实施例中,当抗菌药物应用于产 NDM 型碳青霉烯酶大肠埃希菌时,头孢菌素和齐达巴坦的质量比可以为 0.1:1~10:1,优选为 0.1:1~8:1。

在一些实施例中，产 KPC 型碳青霉烯酶细菌包括肺炎克雷伯菌。进一步实施例中，当抗菌药物应用于产 KPC 型碳青霉烯酶肺炎克雷伯菌时，头孢菌素和齐达巴坦的质量比可以为 0.1:1~10:1，优选为 0.1:1~8:1。

在一些实施例中，产 OXA 型碳青霉烯酶细菌包括肺炎克雷伯菌。进一步实施例中，当抗菌药物应用于产 OXA 型碳青霉烯酶肺炎克雷伯菌时，头孢菌素和齐达巴坦的质量比可以为 0.1:1~10:1，优选为 0.1:1~8:1。

本申请实施例的抗菌组合物对 NDM 型碳青霉烯酶大肠埃希菌，产 KPC 型碳青霉烯酶肺炎克雷伯菌，产 OXA 型碳青霉烯酶肺炎克雷伯菌有优异的抗菌活性，使得本申请实施例抗菌药物对该些细菌的感染具有良好的效果。

在一些实施例中，抗菌药物使用剂量为齐达巴坦在应用环境中的浓度为 4mg/L~8mg/L，具体示范例中，齐达巴坦的浓度可以为 4mg/L、5mg/L、6mg/L、7mg/L、8mg/L。控制齐达巴坦的浓度在该范围内，进一步提高头孢菌素和齐达巴坦之间的相互增效作用。所述“在应用环境中的浓度”指的是药物及其代谢产物在特定应用环境中的浓度水平，这个环境可以是人体内的特定部位，如血液、组织、器官等，也可以是体外环境，如药物制剂、药物释放系统或药物递送装置。这个浓度可以是游离型（未与蛋白质或其他分子结合的）药物的浓度，也可以是总药物浓度（包括游离型和结合型）。通常以每升液体中的药物及其代谢产物质量（如毫克/升或微克/升）来表示。

在一些实施例中，抗菌药物包括治疗肺部感染药物、血流感染药物、泌尿道感染药物中的至少一种。进一步实施例中，治疗肺部感染、血流感染、泌尿道感染可以为多重耐药、广泛耐药或全耐药细菌所致。

在一些实施例中，上述抗菌组合物或抗菌药盒或上述抗菌药物用于治疗肺部感染、血流感染和/或泌尿道感染。

第二方面，本申请实施例提供了一种上述的抗菌药物在制备用于治疗肺部感染、血流感染和/或泌尿道感染的药物中的应用。

第三方面，本申请实施例提供了一种治疗肺部感染、血流感染和/或泌尿道感染的方法，其包括向有需要的受试者施用上述的抗菌组合物或药盒或上述抗菌药物。

第三方面，本申请实施例提供了一种治疗有效量的头孢菌素和治疗有效量的齐达巴坦在制备治疗肺部感染、血流感染和/或泌尿道感染的药物、药物组合或药盒中的应用；其中，所述治疗有效量的头孢菌素和齐达巴坦可以同时、分开或依次施用；

其中，所述头孢菌素包括头孢比罗、头孢比罗衍生物中的一种或多种；

所述头孢菌素按 $C_{20}H_{22}N_8O_6S_2$ 计，所述头孢菌素与所述齐达巴坦的质量比为 0.1:1~10:1，优选为 0.1:1~8:1。

以下通过多个具体实施例来举例说明本申请实施例抗菌组合物及其应用和抑制细菌药物等。

实施例 1

按 CLSI(Clinical and Laboratory Standards Institute)M07-A11(2018 年版)推荐, 采用肉汤微量稀释法(Broth-microdilution Method)测定头孢比罗、齐达巴坦对临床分离菌的最低抑菌浓度(minimum inhibitory concentration, MIC)。需要说明的是, 在本申请中, MIC₅₀ 指的是抑制 50%受试细菌生长的最低药物浓度, MIC₉₀ 指的是抑制 90%受试细菌生长的最低药物浓度。

抗菌药物: 头孢比罗, 厂家为沈阳三九药业, 含量: 92.1%, 批号: YF/BALP141/000。齐达巴坦, 厂家为 Target M01 公司, 批号: 149661。齐达巴坦如上文所述, 英文名称为 Zidebactam, 化学名为: (2S, 5R)-7-氧代-2-(2-((R)-哌啶-3-羰基)肼-1-羰基)-1, 6-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-6-基硫酸单酯。

受试菌: 产 KPC 或 OXA 型 β -内酰胺酶基因型菌株共 24 株。具体包括肺炎克雷伯菌 24 株, 其中产 KPC-2 型碳青霉烯酶菌株 12 株, 产 OXA-232 型碳青霉烯酶菌株 12 株。

质控菌株: 大肠埃希菌 ATCC 25922、肺炎克雷伯菌 ATCC BAA-1705(产 KPC-2 型碳青霉烯酶)和肺炎克雷伯菌 ATCC BAA-2146(产 NDM-1 型碳青霉烯酶)。

培养基: 阳离子调节 Mueller-Hinton 肉汤(CAMHB), 美国 BBL 公司产品。

接种菌量: 纯分菌落用生理盐水调制成 0.5 麦氏浊度, 进行适当稀释后加入 96 孔 U 底微量板孔中(含 50 μ L 抗菌药物溶液)。接种菌量为 5 $\times$ 10⁵CFU/mL。

培养条件: 空气环境, 35 $\pm$ 2 $^{\circ}$ C, 16~20 小时。

抗菌药溶液配制: 分别取头孢比罗和齐达巴坦, 按照抗菌药物参考 CLSI 和药品说明书进行溶解和稀释, 配制 A1 至 A6 共 6 组抗菌药溶液, 其中, A1 组为仅含有头孢比罗单药的对照组, A2 组为仅含有齐达巴坦单药的对照组。A1 组、A3 组至 A6 组分别包括头孢比罗浓度在 128mg/L~0.06mg/L 范围的不同抗菌药溶液, A2 组包括齐达巴坦浓度在 128mg/L~0.06mg/L 范围的不同抗菌药溶液。A1 至 A6 组中的 128mg/L~0.06mg/L 浓度范围内的具体浓度分别为 128mg/L、64mg/L、32mg/L、16mg/L、8mg/L、4mg/L、2mg/L、1mg/L、0.5mg/L、0.25mg/L、0.125mg/L、0.06mg/L。A1 至 A6 组抗菌溶液中所含的成分如表 1 所示。

表 1. A1 至 A6 组抗菌溶液中所含的头孢比罗/齐达巴坦的浓度

分组	头孢比罗浓度	齐达巴坦浓度范围	浓度比 (头孢比罗: 齐达巴坦)
A1 组	128mg/L~0.06mg/L	/	/
A2 组	/	128mg/L~0.06mg/L	/
A3 组	128mg/L~0.06mg/L	根据头孢比罗浓度调整	1: 1
A4 组	128mg/L~0.06mg/L	根据头孢比罗浓度调整	2: 1
A5 组	128mg/L~0.06mg/L	固定为 4 mg/L	128:4、64:4、32:4、16:4、8:4、4:4、2:4、1:4、0.5:4、0.25:4、0.125:4、0.06:4
A6 组	128mg/L~0.06mg/L	固定为 8 mg/L	128:8、64:8、32:8、16:8、8:8、4:8、2:4、1:8、0.5:8、0.25:8、0.125:8、0.06:8

注: 表 1 中的浓度为质量浓度, 因此表 1 中的浓度比等于质量比。

试验结果: 头孢比罗/酶抑制剂目前没有 CLSI 或 EUCAST 折点, 因此以头孢比罗的标准判断头孢比罗/酶抑制剂的抗菌活性。采用 WHONET 5.6 软件对药敏试验结果进行统计分

析。根据如下公式(1)计算头孢比罗和齐达巴坦联合用药时的部分抑菌浓度指数(fractional inhibitory concentration index, FIC), 结果如表 2~表 5 所示。

$$(FIC) \text{ 指数} = \frac{\text{联合时甲药的MIC}}{\text{甲药的MIC}} + \frac{\text{联合时乙药的MIC}}{\text{乙药的MIC}} \quad (1)$$

公式(1)中的甲药为头孢比罗, 乙药为齐达巴坦, 联合用药的协同效果判断遵循如下原则:

- (1)FIC 小于等于 0.5: 协同作用, 提示两种药物联合后的抗菌活性显著大于各单药;
- (2)FIC 大于 0.5-1: 相加作用。提示两种药物联合, 其抗菌活性较任一种单药稍有增加;
- (3)FIC 大于 1-2: 无关作用。提示两种抗菌药物的活性均不受另一种药物的影响;
- (4)FIC 大于 2: 拮抗作用。提示一种抗菌药物的活性被另一种抗菌药物削弱。

表 2. 实施例 1 头孢比罗/齐达巴坦对受试菌的体外抗菌活性

细菌(菌株)	抗菌药物	MIC (mg/L)				FIC	解释
		MIC 范围	MIC ₅₀	MIC ₉₀	众数		
肺炎克雷伯菌(产 KPC-2 型碳青霉烯酶, 12 株)	A1 组	<128	<128	<128	<128	按 128 计算	
	A2 组	1~<128	128	128	128	按 128 计算	
	A3 组	1~4	2	4	2	2/128=2/128=0.03	协同
	A4 组	2~8	2	8	2	2/128=1/128=0.02	协同
	A5 组	≤0.06~4	0.5	1	0.5	0.5/128=4/128=0.03	协同
	A6 组	<0.06~2	0.125	1	<0.06	0.125/128=8/128=0.07	协同
肺炎克雷伯菌(产 OXA-48 型碳青霉烯酶, 12 株)	A1 组	<128	<128	<128	<128	按 128 计算	
	A2 组	1~<128	64	<128	<128		
	A3 组	1~4	2	2	2	2/128=2/64=0.05	协同
	A4 组	2~8	4	4	4	4/128=2/64=0.06	协同
	A5 组	≤0.06~1	≤0.06	0.5	≤0.06	0.06/128=4/64=0.06	协同
	A6 组	≤0.06~0.25	<0.06	0.25	<0.06	0.06/128=8/64=0.13	协同

注: 表 2 中, A2 组 MIC 指的是齐达巴坦的浓度, A1 组、A3 至 A6 组 MIC 指的是头孢比罗的浓度。

如表 2 所示, A5 组中, 当齐达巴坦的浓度为 4mg/L 时, 头孢比罗对 KPC-2 型碳青霉烯酶肺炎克雷伯菌的 MIC₅₀ 为 0.5mg/L, 此时头孢比罗和齐达巴坦的浓度比为 0.5:4=0.125:1; 头孢比罗对 OXA-232 型碳青霉烯酶菌肺炎克雷伯菌的 MIC₅₀ 为小于等于 0.06mg/L, 此时头孢比罗和齐达巴坦的浓度比为 0.06:4=0.015:1。

A6 组中, 当齐达巴坦的浓度为 8mg/L 时, 头孢比罗对产 KPC-2 型碳青霉烯酶肺炎克雷伯菌的 MIC₅₀ 为 0.125mg/L, 此时头孢比罗和齐达巴坦的浓度比为 0.125:4=0.032:1; 头孢比罗对 OXA-232 型碳青霉烯酶菌肺炎克雷伯菌的 MIC₅₀ 为小于等于 0.06mg/L, 此时头孢比罗和齐达巴坦的浓度比为 0.06:4=0.015:1。

此外, 如表 2 所示, A3 组和 A4 组的 FIC 均小于 A6 组, 表明在头孢比罗: 齐达巴坦重量比为 1:1~2:1 的情况下, 相较于 A6 组 0.015:1 具有更好的协同作用。

A1 组至 A6 组头孢比罗/齐达巴坦的抑菌结果如表 3 至表 5 所示。

表 3. 头孢比罗/齐达巴坦抑菌结果

序号	菌种号	细菌	注解	药物浓度					
				A1 组	A2 组	A3 组	A4 组	A5 组	A6 组
1	18-W09-033	kpn	KPC-2	>128	>128	2	4	0.5	1
2	18-W09-035	kpn	KPC-2	>128	>128	2	2	0.5	0.125
3	18-W09-036	kpn	KPC-2	>128	128	2	2	0.5	≤0.06
4	18-W09-037	kpn	KPC-2	>128	128	2	4	≤0.06	≤0.06
5	18-W09-039	kpn	KPC-2	>128	>128	2	2	0.5	<0.06
6	18-W09-050	kpn	KPC-2	>128	128	2	2	0.25	0.125
7	18-W09-051	kpn	KPC-2	>128	>128	4	8	4	2
8	18-W13-033	kpn	KPC-2	>128	>128	2	4	≤0.06	≤0.06
9	18-W13-034	kpn	KPC-2	>128	>128	4	4	1	0.25
10	18-W13-035	kpn	KPC-2	>128	128	2	2	0.5	0.125
11	18-W13-036	kpn	KPC-2	>128	>128	4	8	1	0.5
12	18-W13-037	kpn	KPC-2	>128	1	1	2	<0.06	<0.06
13	20-W1-001	kpn	OXA-232	>128	>128	2	8	0.5	<0.06
14	20-W1-002	kpn	OXA-232	>128	>128	2	4	1	≤0.06
15	20-W1-003	kpn	OXA-232	>128	4	1	2	≤0.06	≤0.06
16	20-W1-004	kpn	OXA-232	>128	>128	2	4	<0.06	0.125
17	20-W1-005	kpn	OXA-232	>128	128	2	2	≤0.06	≤0.06
18	20-W1-007	kpn	OXA-232	>128	2	2	4	≤0.06	≤0.06
19	20-W1-008	kpn	OXA-232	>128	64	2	4	<0.06	0.125
20	20-W1-009	kpn	OXA-232	>128	128	4	4	≤0.06	0.25
21	20-W1-010	kpn	OXA-232	>128	1	1	2	≤0.06	0.125
22	20-W1-011	kpn	OXA-232	>128	8	2	4	≤0.06	≤0.06
23	20-W1-012	kpn	OXA-232	>128	>128	2	2	0.5	0.25
24	20-W1-013	kpn	OXA-232	>128	4	2	4	<0.06	<0.06

注：表 3 中，A2 组药物浓度指的是齐达巴坦的浓度，A1 组、A3 至 A6 组药物浓度的是头孢比罗的浓度。

表 4. 实施例 1 头孢比罗/齐达巴坦对产 KPC 型碳青霉烯酶肺炎克雷伯菌的 MIC 分布及累积抑菌率

抗菌药物		MIC (mg/L)									
		0.06	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	128	>128
A1 组	菌株数										12
	累积菌株数										12
	累积抑菌率 (%)										100
A2 组	菌株数					1				4	7
	累积菌株数					1				5	12
	累积抑菌率 (%)					8.3				41.7	100
A3 组	菌株数					1	8	3			
	累积菌株数					1	9	12			
	累积抑菌率 (%)					8.3	75	100			
A4 组	菌株数						6	4	2		
	累积菌株数						6	10	12		
	累积抑菌率 (%)						50	83.3	100		
A5 组	菌株数	3		1	5	2		1			
	累积菌株数	3		4	9	11		12			
	累积抑菌率 (%)	25		33.3	75	91.7		100			
A6 组	菌株数	5	3	1	1	1	1				
	累积菌株数	5	8	9	10	11	12				
	累积抑菌率 (%)	41.7	66.7	75	83.3	91.7	100				

注：表 4 中，A2 组 MIC 指的是齐达巴坦的浓度，A1 组、A3 至 A6 组 MIC 指的是头孢比罗的浓度。

表 5. 实施例 1 头孢比罗/齐达巴坦对产 OXA-232 型碳青霉烯酶肺炎克雷伯菌的 MIC 分布及累积抑菌率

抗菌药物		MIC (mg/L)										
		0.06	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	64	128	>128
A1 组	菌株数											12
	累积菌株数											12
	累积抑菌率 (%)											100
A2 组	菌株数					1	1	2	1	1	2	4
	累积菌株数					1	2	4	5	6	8	12
	累积抑菌率 (%)					8.3	16.7	33.3	41.7	50	66.7	100
A3 组	菌株数					2	9	1				
	累积菌株数					2	11	12				
	累积抑菌率 (%)					16.7	91.7	100				
A4 组	菌株数						4	7	1			
	累积菌株数						4	11	12			
	累积抑菌率 (%)						33.3	91.7	100			
A5 组	菌株数	9			2	1						
	累积菌株数	9			11	12						
	累积抑菌率 (%)	75			91.7	100						
A6 组	菌株数	7	3	2								
	累积菌株数	7	10	12								
	累积抑菌率 (%)	58.3	83.3	100								

注：表 5 中，A2 组 MIC 指的是齐达巴坦的浓度，A1 组、A3 至 A6 组 MIC 指的是头孢比罗的浓度。

如表 2~表 5 所示，A1 组头孢比罗单药对产 KPC 型碳青霉烯酶肺炎克雷伯菌和产 OXA-232 型碳青霉烯酶肺炎克雷伯菌的 MIC₅₀ 和 MIC₉₀ 均为大于等于 128mg/L。这表明头孢比罗单药对产 KPC 型碳青霉烯酶肺炎克雷伯菌和产 OXA-232 型碳青霉烯酶肺炎克雷伯菌均无抗菌活性。

A2 组齐达巴坦单药对产 KPC 型碳青霉烯酶肺炎克雷伯菌的 MIC₅₀ 和 MIC₉₀ 均为大于 128mg/L，对 OXA-232 型碳青霉烯酶肺炎克雷伯菌的 MIC₅₀ 和 MIC₉₀ 分别为 64mg/L 和大于 128mg/L。这表明齐达巴坦单药对产 KPC 型碳青霉烯酶肺炎克雷伯菌无抗菌活性，对产 OXA-232 型碳青霉烯酶肺炎克雷伯菌抗菌活性弱。

对于产 KPC 型碳青霉烯酶肺炎克雷伯菌，A3 组和 A4 组 MIC₅₀ 的均为 2mg/L，MIC₉₀ 分别为 4mg/L、8mg/L，A5 组和 A6 组的 MIC₅₀ 分别为 0.5mg/L、0.125mg/L，MIC₉₀ 均为 1mg/L。头孢比罗和齐达巴坦组合对于产 KPC 型碳青霉烯酶肺炎克雷伯菌具有优异的抗菌活性。与头孢比罗单药相比，头孢比罗和齐达巴坦不同配比组合物对产 KPC 型碳青霉烯酶肺炎克雷伯菌的 MIC₉₀ 下降幅度范围为大于 16 倍~大于 128 倍，头孢比罗和齐达巴坦的联合呈现了极强的协同抗菌活性。

对于产 OXA-232 型碳青霉烯酶肺炎克雷伯菌，A3 组的 MIC₅₀ 和 MIC₉₀ 均为 2mg/L，A4 组的 MIC₅₀ 和 MIC₉₀ 均为 4mg/L，A5 组的 MIC₅₀ 和 MIC₉₀ 分别为小于等于 0.06mg/L 和 0.5mg/L，A6 组的 MIC₅₀ 和 MIC₉₀ 分别为小于等于 0.06mg/L 和 0.25mg/L。头孢比罗和齐达巴坦组合对于产 OXA-232 型碳青霉烯酶肺炎克雷伯菌具有优异的抗菌活性。与头孢比罗单药相比，头孢比罗和齐达巴坦不同配比组合物对产 OXA-232 型碳青霉烯酶肺炎克雷伯菌的 MIC₉₀ 下降幅度范围为大于 32 倍~大于 512 倍，头孢比罗和齐达巴坦的联合呈现了极强的协同抗菌活性。

实施例 2 至实施例 7

实施例 2 至实施例 7 采用与实施例 1 相同的方法，考察头孢比罗和齐达巴坦质量比分别为 1.5:1、2.5:1、4:1、8:1、10:1、0.1:1 时，对于 24 株肺炎克雷伯菌(其中产 KPC-2 型碳青霉烯酶菌株 12 株，产 OXA-232 型碳青霉烯酶菌株 12 株)的抑菌活性。实施例 2 至实施例 7 的头孢比罗的浓度范围如表 6 所示，结果如表 7 所示。在实施例 1 至实施例 7 中，头孢比罗和齐达巴坦的浓度比与质量比相同。

对比例 A1

对比例 A1 采用与实施例 1 相同的方法，考察不同头孢比罗和齐达巴坦质量比为 11:1 时，对于 24 株肺炎克雷伯菌(其中产 KPC-2 型碳青霉烯酶菌株 12 株，产 OXA-232 型碳青霉烯酶菌株 12 株)的抑菌活性，对比例 A1 的头孢比罗的浓度范围如表 6 所示，结果如表 7 所示。

表 6. 实施例 2-7、对比例 A1 头孢比罗/齐达巴坦的浓度

分组	头孢比罗浓度	齐达巴坦浓度范围	浓度比(头孢比罗: 齐达巴坦)
实施例 2	128mg/L~0.06mg/L	根据头孢比罗浓度调整	1.5: 1
实施例 3	128mg/L~0.06mg/L	根据头孢比罗浓度调整	2.5: 1
实施例 4	128mg/L~0.06mg/L	根据头孢比罗浓度调整	4: 1
实施例 5	128mg/L~0.06mg/L	根据头孢比罗浓度调整	8: 1
实施例 6	128mg/L~0.06mg/L	根据头孢比罗浓度调整	10: 1
实施例 7	128mg/L~0.06mg/L	根据头孢比罗浓度调整	0.1: 1
对比例 A1	128mg/L~0.06mg/L	根据头孢比罗浓度调整	11: 1

表 7. 实施例 2-7、对比例 A1 头孢比罗/齐达巴坦对受试菌的体外抗菌活性

细菌(菌株)	实施例/ 对比例	头孢比罗和 齐达巴坦的 质量比	MIC ₅₀ (头孢 比罗)	MIC ₅₀ 对应 的齐达巴坦 浓度	FIC
肺炎克雷伯 菌(产 KPC-2 型碳 青霉烯酶, 12 株)	实施例 2	1.5: 1	2	1.33	2/128+1.33/128=0.03
	实施例 3	2.5: 1	2	0.8	2/128+0.8/128=0.02
	实施例 4	4: 1	2	0.5	2/128+0.5/128=0.02
	实施例 5	8: 1	4	0.5	4/128+0.5/128=0.04
	实施例 6	10: 1	4	0.4	4/128+0.4/128=0.03
	实施例 7	0.1: 1	0.5	5	0.5/128+5/128=0.04
	对比例 A1	11: 1	8	0.73	8/128+0.73/128=0.07
肺炎克雷伯 菌(产 OXA-48 型 碳青霉烯 酶, 12 株)	实施例 2	1.5: 1	4	2.7	4/128+2.7/128=0.05
	实施例 3	2.5: 1	4	1.6	4/128+1.6/128=0.04
	实施例 4	4: 1	8	2	8/128+2/128=0.08
	实施例 5	8: 1	8	1	8/128+1/128=0.07
	实施例 6	10: 1	8	0.8	8/128+0.8/128=0.07
	实施例 7	0.1: 1	0.25	2.5	0.25/128+2.5/128=0.02
	对比例 A1	11: 1	16	1.5	16/128+1.5/128=0.14

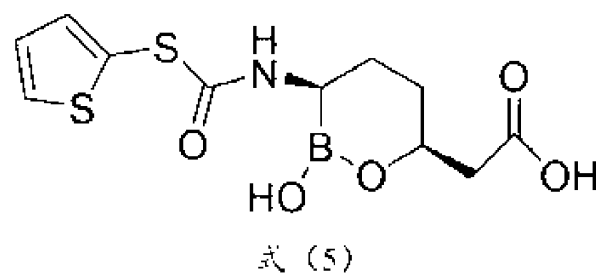
注：表 7 中实施例 2 至实施例 7，对比例 A1 中的 MIC 指的是头孢比罗的浓度。

如表 7 所示，头孢比罗对 OXA-232 型碳青霉烯酶菌肺炎克雷伯菌和产 KPC-2 型碳青霉烯酶肺炎克雷伯菌的抗菌活性中，在头孢比罗和齐达巴坦的质量比为 0.1:1~10:1 的情况下的 FIC 值小于头孢比罗和齐达巴坦的质量比为 11:1 的 FIC 值。这表明头孢比罗和齐达巴坦的质量比在 0.1:1~10:1 范围内，具有更好的协同作用。

对比例 B1

进行头孢比罗和韦博巴坦的联合使用配比考察，考察方法与实施例相同，不同之处在于，将实施例 1 中 A2 至 A6 组抗菌药溶液中的齐达巴坦替换为韦博巴坦，并将 A2 至 A6 组的编号对应修改为 B2 至 B6 组。

韦博巴坦(Vaborbactam)厂家为 GLP Bio 公司，批号：GC193691。韦博巴坦化学名为(3R, 6S)-2-羟基-3-[[2-(2-噻吩基)乙酰基]氨基]-1, 2-恶硼烷-6-乙酸，结构式如式(5)所示：



本对比比例的结果如表 8～表 9 所示。

表 8. 头孢比罗/韦博巴坦对受试菌的体外抗菌活性

细菌 (菌株)	抗菌药物	MIC (mg/L)			
		MIC 范围	MIC ₅₀	MIC ₉₀	众数
肺炎克雷伯菌 (产 KPC-2 型碳青霉烯酶, 12 株)	B2 组	>128	>128	>128	>128
	B3 组	32 ~ 64	32	64	32
	B4 组	32 ~ 64	64	64	64
	B5 组	64 ~ >128	>128	≥128	>128
	B6 组	32 ~ >128	>128	≥128	>128
肺炎克雷伯菌 (产 OXA-48 型碳青霉烯酶, 12 株)	B2 组	>128	>128	>128	>128
	B3 组	128 ~ >128	128	>128	128, >128
	B4 组	128 ~ >128	>128	>128	>128
	B5 组	128 ~ >128	>128	>128	>128
	B6 组	128 ~ >128	>128	>128	>128

注：表 8 中，B2 组 MIC 指的是韦博巴坦的浓度，B3 至 B6 组 MIC 指的是 t 头孢比罗的浓度。

表 9. 头孢比罗/韦博巴坦对受试菌的 MIC 分布及累积抑菌率

抗菌药物		产 KPC 型			产 OXA 型	
		32	MIC (mg/L) 64	128	MIC (mg/L) 128	>128
B2 组	菌株数			12		12
	累积菌株数			12		12
	累积抑菌率 (%)			100		100
B3 组	菌株数	8	4		6	6
	累积菌株数	8	12		6	12
	累积抑菌率 (%)	66.7	100		50	100
B4 组	菌株数	2	10		2	10
	累积菌株数	2	12		2	12
	累积抑菌率 (%)	16.7	100		16.7	100
B5 组	菌株数		1	1	10	
	累积菌株数		1	2	12	
	累积抑菌率 (%)		8.3	16.7	100	8.3
B6 组	菌株数	1	1	1	9	
	累积菌株数	1	2	3	12	
	累积抑菌率 (%)	8.3	16.7	25	100	8.3

注：表 9 中，B2 组 MIC 指的是韦博巴坦的浓度，B3 至 B6 组 MIC 指的是头孢比罗的浓度。

如表 8～表 9 所示，B2 组韦博巴坦单药对产 KPC 型碳青霉烯酶肺炎克雷伯菌和 OXA-232 型碳青霉烯酶肺炎克雷伯菌的 MIC₅₀ 和 MIC₉₀ 均为大于 128mg/L，韦博巴坦单药对产 KPC 型碳青霉烯酶肺炎克雷伯菌和产 OXA-232 型碳青霉烯酶肺炎克雷伯菌均无抗菌活性。

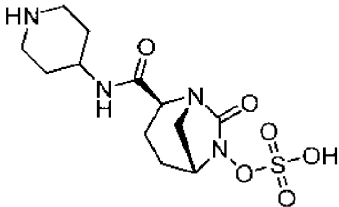
对于产 KPC 型碳青霉烯酶肺炎克雷伯菌，B3 组的 MIC₅₀ 和 MIC₉₀ 分别为 32mg/L 和 64mg/L，B4 组的 MIC₅₀ 和 MIC₉₀ 均为 64mg/L，B5 组和 B6 组的 MIC₅₀ 和 MIC₉₀ 均为大于 128mg/L。头孢比罗和韦博巴坦联合对于产 KPC 型碳青霉烯酶肺炎克雷伯菌抗菌活性弱。

对于产 OXA-232 型碳青霉烯酶肺炎克雷伯菌，B3 组的 MIC₅₀ 和 MIC₉₀ 分别为 128mg/L 和大于 128mg/L，B3 组、B5 组和 B6 组的 MIC₅₀ 和 MIC₉₀ 均为大于 128mg/L。头孢比罗和韦博巴坦联合对于产 KPC 型碳青霉烯酶肺炎克雷伯菌无抗菌活性。

对比例 B2

进行头孢比罗和瑞来巴坦的联合使用配比考察，考察方法与上述实施例相同，不同之处在于，将上述实施例中 A2 至 A6 组抗菌药溶液中的齐达巴坦替换为瑞来巴坦，并将 A2 至 A6 组的编号对应修改为 C2 至 C6 组。

瑞来巴坦(Relebactam)厂家为瀚香生物，批号：20201209。瑞来巴坦的化学名为(1R, 2S, 5R)-7-氧代-2-(哌啶-4-基氨基甲酰基)-1, 6-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-6-基硫酸单酯，结构式如式 (6)所示：



式 (6)

本对比例的结果如表 10～表 11 所示。

表 10. 头孢比罗/瑞来巴坦对受试菌的体外抗菌活性

细菌 (菌株)	抗菌药物	MIC (mg/L)			
		MIC 范围	MIC ₅₀	MIC ₉₀	众数
肺炎克雷伯菌 (产 KPC-2 型碳青霉烯酶, 12 株)	C2 组	128 - >128	>128	>128	>128
	C3 组	8 - 32	16	32	16
	C4 组	8 - 32	16	32	16
	C5 组	8 - >128	32	128	32
	C6 组	2 - 32	16	32	32
肺炎克雷伯菌 (产 OXA-48 型碳青霉烯酶, 12 株)	C2 组	128 - >128	>128	>128	>128
	C3 组	32 - 64	64	64	64
	C4 组	32 - 64	64	64	64
	C5 组	128 - >128	>128	>128	>128
	C6 组	128 - >128	>128	>128	>128

注：表 10 中，C2 组 MIC 指的是瑞来巴坦的浓度，C3 至 C6 组 MIC 指的是头孢比罗的浓度。

表 11. 头孢比罗/瑞来巴坦对受试菌的 MIC 分布及累积抑菌率

抗菌药物	产 KPC 型								产 OXA 型			
	MIC (mg/L)								MIC (mg/L)			
	2	4	8	16	32	64	128	>128	32	64	128	>128
菌株数							3	9			5	7
(C2 组) 累积菌株数							3	12			5	12
累积抑菌率 (%)							25	100			41.7	100
菌株数			3	7	2				5	7		
(C3 组) 累积菌株数			3	10	12				5	12		
累积抑菌率 (%)			25	83.3	100				41.7	100		
菌株数			2	7	3				1	11		
(C4 组) 累积菌株数			2	9	12				1	12		
累积抑菌率 (%)			16.7	75	100				8.3	100		
菌株数			2		6	2	1	1			1	11
(C5 组) 累积菌株数			2		8	10	11	12			1	12
累积抑菌率 (%)			16.7		66.7	83.3	91.7	100			8.3	100
菌株数	1	1	1	4	5						1	11
(C6 组) 累积菌株数	1	2	3	7	12						1	12
累积抑菌率 (%)	8.3	16.7	25	58.3	100						8.3	100

注：表 11 中，C2 组 MIC 指的是瑞来巴坦的浓度，C3 至 C6 组 MIC 指的是头孢比罗的浓度。

如表 10-11 所示，C2 组瑞来巴坦单药对产 KPC 型碳青霉烯酶肺炎克雷伯菌和 OXA-232 型碳青霉烯酶肺炎克雷伯菌的 MIC₅₀ 和 MIC₉₀ 均大于 128mg/L，瑞来巴坦单药对产 KPC 型碳青霉烯酶肺炎克雷伯菌和产 OXA-232 型碳青霉烯酶肺炎克雷伯菌均无抗菌活性。

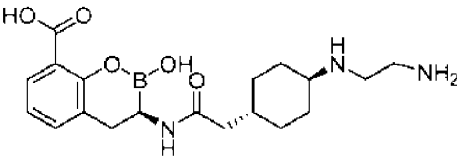
对于产 KPC 型碳青霉烯酶肺炎克雷伯菌，C3 组、C4 组和 C6 组的 MIC₅₀ 均为 16mg/L，MIC₉₀ 均为 16mg/L，头孢比罗和瑞来巴坦联合使用，头孢比罗和瑞来巴坦比例为 1:1 和 2:1，以及瑞来巴坦浓度为 8mg/L 时，对产 KPC 型碳青霉烯酶肺炎克雷伯菌的抗菌活性一般。C5 组的 MIC₅₀ 和 MIC₉₀ 分别为 32mg/L 和 128mg/L，当瑞来巴坦浓度为 4mg/L 时，头孢比罗和瑞来巴坦联合使用对产 KPC 型碳青霉烯酶肺炎克雷伯菌的抗菌活性弱。

对于产 OXA-232 型碳青霉烯酶肺炎克雷伯菌，C3 组和 C4 组的 MIC₅₀ 和 MIC₉₀ 均为 64mg/L，头孢比罗和瑞来巴坦联合使用，头孢比罗和瑞来巴坦比例为 1:1 和 2:1 时，抗菌活性弱。C5 组和 C6 组 MIC₅₀ 和 MIC₉₀ 均大于 128mg/L，当瑞来巴坦浓度为 4mg/L 和 8mg/L 时，头孢比罗和瑞来巴坦联合使用无抗菌活性。

对比例 B3

进行头孢比罗和他尼硼巴坦的联合使用配比考察，考察方法与实施例 1 相同，不同之处在于，将实施例 1 中 A2 至 A6 组抗菌药溶液中的齐达巴坦替换为他尼硼巴坦，并将 A2 至 A6 组的编号对应修改为 D2 至 D6 组。

他尼硼巴坦(Taniborbactam)厂家为 MCE 公司，批号：80267。他尼硼巴坦化学名为(R)-3-(2-((1r, 4R)-4-((2-氨基乙基)氨基)环己基)乙酰胺基)-2-羟基-3, 4-二氢-2H-苯并[c][1, 2]氧杂硼氮-8-羧酸，结构式如式(7)所示：



式 (7)

本对比比例的结果如表 12～表 13 所示。

表 12. 头孢比罗/他尼硼巴坦对受试菌的体外抗菌活性

细菌（菌株）	抗菌药物	MIC (mg/L)			
		MIC 范围	MIC ₅₀	MIC ₉₀	众数
肺炎克雷伯菌（产 KPC-2 型碳青霉烯酶，12 株）	D2 组	>128	>128	>128	>128
	D3 组	4 ~ 32	8	16	8
	D4 组	8 ~ 32	16	16	16
	D5 组	4 ~ 32	16	32	16
	D6 组	1 ~ 32	8	16	8
肺炎克雷伯菌（产 OXA-48 型碳青霉烯酶，12 株）	D2 组	>128	>128	>128	>128
	D3 组	16 ~ 32	16	32	16
	D4 组	16 ~ 32	32	32	32
	D5 组	16 ~ 128	64	128	128
	D6 组	8 ~ 64	32	64	64

注：表 12 中，D2 组 MIC 指的是瑞来巴坦的浓度，D3 至 D6 组 MIC 指的是头孢比罗的浓度。

表 13. 头孢比罗/他尼硼巴坦对产 KPC-2 型和 OXA-232 型碳青霉烯酶肺炎克雷伯菌的 MIC 分布及累积抑菌率

抗菌药物	产 KPC 型						产 OXA 型					
	MIC (mg/L)						MIC (mg/L)					
	1	4	8	16	32	>128	8	16	32	64	128	>128
D2 组	菌株数						12					
	累积菌株数						12					
	累积抑菌率 (%)						100					
D3 组	菌株数						8 4					
	累积菌株数						8 12					
	累积抑菌率 (%)						66.7 100					
D4 组	菌株数						1 11					
	累积菌株数						1 12					
	累积抑菌率 (%)						8.3 100					
D5 组	菌株数						1 5 6					
	累积菌株数						1 6 12					
	累积抑菌率 (%)						8.3 50 100					
D6 组	菌株数						1 5 6					
	累积菌株数						1 6 12					
	累积抑菌率 (%)						16.7 33.3 83.3 91.7 100 8.3 50 100					

注：表 13 中，D2 组 MIC 指的是瑞来巴坦的浓度，D3 至 D6 组 MIC 指的是头孢比罗的浓度。

如表 12～表 13 所示，D2 组他尼硼巴坦单药对产 KPC 型碳青霉烯酶肺炎克雷伯菌和产 OXA-232 型碳青霉烯酶肺炎克雷伯菌的 MIC₉₀ 均大于 128mg/L。他尼硼巴坦单药对产 KPC 型碳青霉烯酶肺炎克雷伯菌和产 OXA-232 型碳青霉烯酶肺炎克雷伯菌均无抗菌活性。

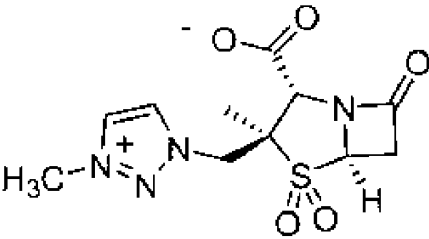
对于产 KPC 型碳青霉烯酶肺炎克雷伯菌，D3 至 D6 组的 MIC₅₀ 和 MIC₉₀ 在 8～32mg/L 范围内，头孢比罗和他尼硼巴坦联合对于产 KPC 型碳青霉烯酶肺炎克雷伯菌有一定的抗菌活性。

对于产 OXA-232 型碳青霉烯酶肺炎克雷伯菌，D3 组、D4 组和 D6 组的 MIC₉₀ 在 32～64mg/L 范围内，D5 组的 MIC₅₀ 和 MIC₉₀ 分别为 64mg/L 和 128mg/L。头孢比罗和他尼硼巴坦联合对于产 OXA-232 型碳青霉烯酶肺炎克雷伯菌抗菌活性弱。

对比例 B4

进行头孢比罗和 AAI 101 的联合使用配比考察，考察方法与实施例 1 相同，不同之处在于，将实施例 1 中 A2 至 A6 组抗菌药溶液中的齐达巴坦替换为 AAI 101，并将 A2 至 A6 组的编号对应修改为 E2 至 E6 组。

AAI 101 的厂家为 MCE 公司，批号：40984。AAI 101 的化学名为(2S, 3S, 5R)-3-甲基-3-[(3-甲基三唑-3-鎓-1-基)甲基]-4, 4, 7-三氧-4-氨基-6-硫杂-1-氮杂双环[3.2.0]庚烷-2-羧酸酯，结构式如下所示：



式 (8)

本对比比例的结果如表 14~表 15 所示。

表 14. 头孢比罗/AAI 101 对受试菌的体外抗菌活，性

细菌（菌株）	抗菌药物	MIC（mg/L）			
		MIC 范围	MIC ₅₀	MIC ₉₀	众数
肺炎克雷伯菌（产 KPC-2 型碳青霉烯酶，12 株）	E2 组	<128	<128	<128	<128
	E3 组	64 ~ <128	128	<128	128
	E4 组	128 ~ <128	<128	<128	<128
	E5 组	<128	<128	<128	<128
	E6 组	<128	<128	128	<128
肺炎克雷伯菌（产 OXA-48 型碳青霉烯酶，12 株）	E2 组	<128	<128	<128	<128
	E3 组	32 ~ <128	128	<128	128
	E4 组	64 ~ <128	128	<128	128
	E5 组	128 ~ <128	<128	<128	<128
	E6 组	128 ~ <128	<128	<128	<128

注：表 14 中，E2 组 MIC 指的是瑞来巴坦的浓度，E3 至 E6 组 MIC 指的是头孢比罗的浓度。

表 15. 头孢比罗/AAI 101 对受试菌的 MIC 分布及累积抑菌率

抗菌药物		产 KPC 型			产 OXA 型			
		MIC (mg/L)			MIC (mg/L)			
		64	128	>128	32	64	128	>128
E2 组	菌株数			12				12
	累积菌株数			12				12
	累积抑菌率 (%)			100				100
E3 组	菌株数	1	7	4	1	3	5	3
	累积菌株数	1	8	12	1	4	9	12
	累积抑菌率 (%)	8.3	66.7	100	8.3	33.3	75	100
E4 组	菌株数		4	8		2	8	2
	累积菌株数		4	12		2	10	12
	累积抑菌率 (%)		33.3	100		16.7	83.3	100
E5 组	菌株数			12			1	11
	累积菌株数			12			1	12
	累积抑菌率 (%)			100			8.3	100
E6 组	菌株数			12			3	9
	累积菌株数			12			3	12
	累积抑菌率 (%)			100			25	100

注：表 15 中，E2 组 MIC 指的是瑞来巴坦的浓度，E3 至 E6 组 MIC 指的是头孢比罗的浓度。

如表 14~表 15 所示，E2 组 AAI 101 单药对产 KPC 型碳青霉烯酶肺炎克雷伯菌和产 OXA-232 型碳青霉烯酶肺炎克雷伯菌的 MIC₅₀ 和 MIC₉₀ 均大于等于 128mg/L。AAI 101 单药对于产 KPC 型碳青霉烯酶肺炎克雷伯菌和产 OXA-232 型碳青霉烯酶肺炎克雷伯菌均无抗菌活性。

对于产 OXA-232 型碳青霉烯酶肺炎克雷伯菌，E3 组、E4 组、E5 组和 E6 组的 MIC₅₀ 和 MIC₉₀ 均大于等于 128mg/L，头孢比罗和 AAI 101 联合对于产 OXA-232 型碳青霉烯酶肺炎克雷伯菌无抗菌活性。

综合比较实施例 1 至实施例 7，对比例 A1 以及对比例 B1 至对比例 B4，头孢比罗单药对于产 KPC 型碳青霉烯酶肺炎克雷伯菌和产 OXA-232 型碳青霉烯酶肺炎克雷伯菌均无抗菌活性。头孢比罗和齐达巴坦联合该些细菌具有优异的抗菌活性，头孢比罗联合其他的 β-内酰胺酶抑制剂对于该些细菌无抗菌活性或抗菌活性弱。表明本申请实施例的抗菌组合物，通过比罗和齐达巴坦的复配，使得使头孢比罗和齐达巴坦之间起到相互增效的作用，从而有效地提高了抗菌组合物的抗菌活性。

以上实施例仅表达了本申请的几种实施方式，其描述较为具体和详细，但并不能因此而理解为本申请专利范围的限制。应当指出的是，对于本领域的普通技术人员来说，在不脱离本申请构思的前提下，还可以做出若干变形和改进，这些都属于本申请的保护范围。因此，本申请专利的保护范围应以所附权利要求为准。

权利要求书

1. 一种抗菌组合物或抗菌药盒，其特征在于，所述抗菌组合物或抗菌药盒包括头孢菌素和齐达巴坦；

其中，所述头孢菌素包括头孢比罗、头孢比罗衍生物中的至少一种；

所述头孢菌素按 $C_{20}H_{22}N_8O_6S_2$ 计，所述头孢菌素与所述齐达巴坦的质量比为 0.1:1~10:1。

2. 如权利要求 1 所述的抗菌组合物或抗菌药盒，其中，所述头孢菌素按 $C_{20}H_{22}N_8O_6S_2$ 计，所述头孢菌素与所述齐达巴坦的质量比为 0.1:1~8:1，优选为 0.1:1~4:1，更优选为 0.1:1~2.5:1。

3. 如权利要求 1 所述的抗菌组合物或抗菌药盒，其中，所述头孢比罗衍生物包括头孢比罗酯、头孢比罗酯衍生物、头孢比罗盐中的至少一种；

优选地，所述头孢比罗盐包括头孢比罗的碱金属盐、盐酸盐、溴酸盐、醋酸盐、硫酸盐中至少一种；

优选地，所述头孢比罗的碱金属盐包括钾盐和钠盐中至少一种；

优选地，所述头孢比罗酯衍生物包括头孢比罗酯的碱金属盐、盐酸盐、溴酸盐、醋酸盐、硫酸盐中至少一种；

优选地，所述头孢比罗酯的碱金属盐包括钾盐和钠盐中至少一种。

4. 如权利要求 1~3 任一项所述的抗菌组合物或抗菌药盒，其中，所述头孢菌素和齐达巴坦对细菌具有协同作用；

优选地，所述头孢菌素和齐达巴坦对所述细菌具有小于或等于 0.5 的部分抑菌浓度指数，优选具有小于或等于 0.2 的部分抑菌浓度指数，更优选具有小于或等于 0.15 的部分抑菌浓度指数。

5. 如权利要求 1~4 任一项所述的抗菌组合物或抗菌药盒，其中，所述头孢菌素和齐达巴坦联合使用时，头孢比罗对所述细菌具有小于或等于 4mg/L 的 MIC_{50} ，优选具有小于或等于 2mg/L、小于或等于 0.5mg/L、小于或等于 0.125mg/L、或小于或等于 0.06 mg/L 的 MIC_{50} ；

优选地，所述头孢菌素和齐达巴坦联合使用时，头孢比罗对所述细菌具有小于或等于 8mg/L 的 MIC_{90} ，优选具有小于或等于 4mg/L、小于或等于 2mg/L、小于或等于 1mg/L、小于或等于 0.5mg/L、或小于或等于 0.25mg/L 的 MIC_{90} 。

6. 如权利要求 1~5 任一项所述的抗菌组合物或抗菌药盒，其中，所述细菌为革兰氏阴性菌；

优选地，所述细菌为大肠埃希菌和/或肺炎克雷伯菌；

优选地，所述细菌为产 NDM 型碳青霉烯酶细菌、产 KPC 型碳青霉烯酶细菌、产 OXA 型碳青霉烯酶耐细菌中的一种或多种。

7. 一种抗菌药物，其特征在于，包括如权利要求 1~6 任一项所述的抗菌组合物或抗菌药盒。

8. 如权利要求 7 所述的抗菌药物，其中，所述抗菌药物包括用于抗产 NDM 型碳青霉烯酶细菌、产 KPC 型碳青霉烯酶细菌、产 OXA 型碳青霉烯酶耐细菌的药物中的一种或多种；和/或，

所述抗菌药物使用剂量为：所述齐达巴坦在应用环境中的浓度为 4mg/L~8mg/L。

9. 如权利要求 8 所述的抗菌药物，其中，所述产 NDM 型碳青霉烯酶细菌包括大肠埃希菌；和/或

所述产 KPC 型碳青霉烯酶细菌包括肺炎克雷伯菌；和/或

所述产 OXA 型碳青霉烯酶耐细菌包括肺炎克雷伯菌。

10. 如权利要求 7~9 任一项所述的抗菌药物，其中，所述抗菌药物包括治疗肺部感染药物、血流感染药物、泌尿道感染药物中的至少一种；和/或

所述抗菌药物包括注射剂。

11. 如权利要求 1~6 任一项所述的抗菌组合物或抗菌药盒或如权利要求 7~10 任一项所述的抗菌药物，其用于治疗肺部感染、血流感染和/或泌尿道感染。

12. 如权利要求 1~6 任一项所述的抗菌组合物或抗菌药盒或如权利要求 7~10 任一项所述的抗菌药物在制备用于治疗肺部感染、血流感染和/或泌尿道感染的药物中的应用。

13. 一种治疗肺部感染、血流感染和/或泌尿道感染的方法，其包括向有需要的受试者施用权利要求 1-6 任一项所述的抗菌组合物或抗菌药盒或如权利要求 7~10 任一项所述的抗菌药物。

14. 治疗有效量的头孢菌素和治疗有效量的齐达巴坦在制备治疗肺部感染、血流感染和/或泌尿道感染的药物、药物组合或药盒中的应用；其中，所述治疗有效量的头孢菌素和齐达巴坦可以同时、分开或依次施用；

其中，所述头孢菌素包括头孢比罗、头孢比罗衍生物中的一种或多种；

所述头孢菌素按 $C_{20}H_{22}N_8O_6S_2$ 计，所述头孢菌素与所述齐达巴坦的质量比为 0.1:1～10:1，优选为 0.1:1～8:1，更优选为 0.1:1～4:1，更优选为 0.1:1～2.5:1。