



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103648496 B

(45) 授权公告日 2016. 05. 25

(21) 申请号 201180072185. 1

A61K 31/424(2006. 01)

(22) 申请日 2011. 10. 04

A61K 31/43(2006. 01)

(30) 优先权数据

A61K 31/431(2006. 01)

2125/MUM/2011 2011. 07. 26 IN

A61K 45/06(2006. 01)

2157/MUM/2011 2011. 07. 29 IN

A61P 31/04(2006. 01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

(56) 对比文件

2014. 01. 08

WO 2007/129176 A2, 2007. 11. 15, 第 6-7 页

(86) PCT国际申请的申请数据

发明概要, 第 11 页表 1, 权利要求 16.

PCT/IB2011/054352 2011. 10. 04

审查员 包宁疆

(87) PCT国际申请的公布数据

W02013/014497 EN 2013. 01. 31

(73) 专利权人 沃克哈特有限公司

地址 印度奥郎加巴德

(72) 发明人 S · S · 布哈格瓦特 M · V · 帕特尔

(74) 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公
司 31100

代理人 张静

(51) Int. Cl.

A61K 31/4188(2006. 01)

权利要求书2页 说明书15页

(54) 发明名称

包含 β -内酰胺抗生素、舒巴坦和 β -内酰胺酶抑制剂的药物组合物

(57) 摘要

公开了用于治疗或预防细菌感染的药物组合物和方法。所述药物组合物通常包括药物上有效量的:(a)至少一种 β -内酰胺抗生素或其药学上可接受的盐,(b)舒巴坦或其药学上可接受的盐,以及(c)至少一种 β -内酰胺酶抑制剂或其药学上可接受的盐,前提是所述 β -内酰胺酶抑制剂不是舒巴坦。

1. 一种药物组合物,所述组合物包含活性成分,所述活性成分由以下物质组成:(a)至少一种 β -内酰胺抗生素或其药学上可接受的盐,(b)舒巴坦或其药学上可接受的盐,以及(c)反-7-氧代-6-(磺基氧基)-1,6-二氮杂双环-[3.2.1]-辛-2-羧酰胺或其药学上可接受的盐。

2. 如权利要求1所述的药物组合物,其特征在于,所述组合物是粉末或溶液的形式。

3. 如权利要求1所述的药物组合物,其特征在于,所述 β -内酰胺抗生素或其药学上可接受的盐以0.01-10克的量存在。

4. 如权利要求1所述的药物组合物,其特征在于,所述舒巴坦或其药学上可接受的盐以0.01-10克的量存在。

5. 如权利要求1所述的药物组合物,其特征在于,反-7-氧代-6-(磺基氧基)-1,6-二氮杂双环-[3.2.1]-辛-2-羧酰胺或其药学上可接受的盐以0.01-10克的量存在。

6. 如权利要求1-5中任一项所述的药物组合物,其特征在于,所述组合物配制成剂型使得 β -内酰胺抗生素或其药学上可接受的盐、舒巴坦或其药学上可接受的盐、以及反-7-氧代-6-(磺基氧基)-1,6-二氮杂双环-[3.2.1]-辛-2-羧酰胺或其药学上可接受的盐以混合物或分开的组分存在于所述组合物中。

7. 如权利要求1-5中任一项所述的药物组合物,其特征在于,所述组合物配制成剂型使得 β -内酰胺抗生素或其药学上可接受的盐、舒巴坦或其药学上可接受的盐、以及反-7-氧代-6-(磺基氧基)-1,6-二氮杂双环-[3.2.1]-辛-2-羧酰胺或其药学上可接受的盐以分开的组分存在于所述组合物中。

8. 如权利要求1所述的药物组合物,其特征在于,所述组合物是粉末的形式,其能够在胃肠外给药之前通过加入相容的重建稀释剂重建。

9. 如权利要求1所述的药物组合物,其特征在于,所述组合物是冷冻组合物的形式,其能够在胃肠外给药之前通过相容的稀释剂稀释。

10. 如权利要求1所述的药物组合物,其特征在于,所述组合物是胃肠外即用组合物的形式。

11. 如权利要求1所述的药物组合物,其特征在于,所述 β -内酰胺抗生素选自青霉素类、青霉烯类、碳青霉烯类、头孢菌素类和单环 β -内酰胺类。

12. 如权利要求1所述的药物组合物,其特征在于,所述 β -内酰胺抗生素是选自头孢噻吩、头孢噻定、头孢克洛、头孢羟氨苄、头孢孟多、头孢唑林、头孢氨苄、头孢霉定、头孢唑肟、头孢西丁、头孢乙腈、头孢替安、头孢噻肟、头孢磺啉、头孢哌酮、头孢甲肟、头孢美唑、头孢来星、头孢尼西、头孢地嗪、头孢匹罗、头孢他啶、头孢曲松、头孢匹胺、头孢拉宗、头孢唑兰、头孢吡肟、头孢瑟利、头孢瑞南、头孢唑南、头孢米唑、头孢克定、头孢克肟、头孢布烯、头孢地尼、头孢泊肟酯、头孢特伦新戊酯、头孢他美酯、头孢卡品酯或头孢妥仑匹酯、头孢呋辛、头孢呋辛酯、氯碳头孢、头孢洛林和头孢羟羧氧的头孢菌素抗生素。

13. 如权利要求1所述的药物组合物,其特征在于,所述 β -内酰胺抗生素是头孢泊肟辛酯。

14. 如权利要求1所述的药物组合物,其特征在于,所述 β -内酰胺抗生素选自头孢他啶、头孢吡肟、头孢匹罗、氧哌嗪青霉素、多尼培南、美洛培南、亚胺培南、头孢洛林和头孢特咯瓚。

15. 如权利要求1所述的药物组合物,其特征在于,所述舒巴坦以舒巴坦钠存在。

16. 如权利要求1所述的药物组合物,其特征在于,反-7-氧代-6-(磺基氧基)-1,6-二氮杂双环-[3.2.1]-辛-2-羧酰胺以反-7-氧代-6-(磺基氧基)-1,6-二氮杂双环-[3.2.1]-辛-2-羧酰胺的钠盐存在。

17. 如权利要求1所述的药物组合物在制备用于预防或治疗对象中细菌感染的药物中的用途。

18. (a)至少一种 β -内酰胺抗生素或其药学上可接受的盐,(b)舒巴坦或其药学上可接受的盐,以及(c)反-7-氧代-6-(磺基氧基)-1,6-二氮杂双环-[3.2.1]-辛-2-羧酰胺或其药学上可接受的盐在制备用于预防或治疗对象中细菌感染的药物中的用途。

19. 如权利要求18所述的用途,其特征在于,所述 β -内酰胺抗生素选自青霉素类、青霉烯类、碳青霉烯类、头孢菌素类和单环 β -内酰胺类。

20. 如权利要求18所述的用途,其特征在于,所述 β -内酰胺抗生素是选自头孢噻吩、头孢噻定、头孢克洛、头孢羟氨苄、头孢孟多、头孢唑林、头孢氨苄、头孢霉定、头孢唑肟、头孢西丁、头孢乙腈、头孢替安、头孢唑肟、头孢磺啉、头孢哌酮、头孢甲肟、头孢美唑、头孢来星、头孢尼西、头孢地嗪、头孢匹罗、头孢他啶、头孢曲松、头孢匹胺、头孢拉宗、头孢唑兰、头孢吡肟、头孢瑟利、头孢瑞南、头孢唑南、头孢米唑、头孢克定、头孢克肟、头孢布烯、头孢地尼、头孢泊肟酯、头孢特伦新戊酯、头孢他美酯、头孢卡品酯或头孢妥仑匹酯、头孢呋辛、头孢呋辛酯、氯碳头孢、头孢洛林和头孢羟羧氧的头孢菌素抗生素。

21. 如权利要求18所述的用途,其特征在于,所述 β -内酰胺抗生素是头孢泊肟辛酯。

22. 如权利要求18所述的用途,其特征在于,所述 β -内酰胺抗生素选自头孢他啶、头孢吡肟、头孢匹罗、氧哌嗪青霉素、多尼培南、美洛培南、亚胺培南、头孢洛林和头孢特咯瓚。

23. 如权利要求18-22中任一项所述的用途,其特征在于,所述舒巴坦以舒巴坦钠存在。

24. 如权利要求18-22中任一项所述的用途,其特征在于,反-7-氧代-6-(磺基氧基)-1,6-二氮杂双环-[3.2.1]-辛-2-羧酰胺以反-7-氧代-6-(磺基氧基)-1,6-二氮杂双环-[3.2.1]-辛-2-羧酰胺的钠盐存在。

包含 β -内酰胺抗生素、舒巴坦和 β -内酰胺酶抑制剂的药物组合物

[0001] 相关专利申请

[0002] 本申请要求2011年7月26日提交的印度专利申请号2125/MUM/2011和2011年7月29日提交的印度专利申请号2157/MUM/2011的权益,其全部内容通过引用纳入本文。本说明书引用的所有专利、专利申请和参考文献均通过引用全文纳入本文。

技术领域

[0003] 本发明涉及用于保护或治疗细菌感染的抗菌组合物和方法。

[0004] 发明背景

[0005] 针对 β -内酰胺抗生素的耐药性是广泛且关键的问题。细菌产生对抗 β -内酰胺抗生素的机制之一是产生几种 β -内酰胺酶,其使 β -内酰胺抗生素失活。通常,单独的典型 β -内酰胺抗生素在治疗这种产生 β -内酰胺酶的细菌引起的感染中可能没有效果。治疗产生 β -内酰胺酶的细菌引起的感染的一个替代方法是通过 β -内酰胺酶抑制剂和 β -内酰胺抗生素的共同给药。 β -内酰胺酶抑制剂通常通过与 β -内酰胺酶结合防止 β -内酰胺抗生素的失活。然而,在治疗更新的ESBL菌株引起的感染中,甚至组合疗法也证明是无效的。

[0006] Drawz等(Clinical Microbiology Reviews,2010,23(1),第160-201页)已经综述了在 β -内酰胺酶抑制和抑制剂领域中的发展。Drawz等总结了几种开发的用于克服细菌耐药性的 β -内酰胺酶抑制剂。Gold等(The New England Journal of Medicine,1996,335(19),第1445-1453页)也已经综述了抗微生物药物耐药性的主题。

[0007] 广泛出现的甚至对于组合疗法也没有反应的更新的菌株正成为一个主要的问题。估计国际上,在克雷伯菌(Klebsiella)和大肠杆菌(E.coli)中ESBL普遍程度为30-50%,取决于地理位置。如今对于ESBL,碳青霉烯治疗是在临床条件中最广泛使用的。现在,所有的被鉴定为抑制剂耐受性的ESBL仅仅通过碳青霉烯类治疗。然而,一些出现的ESBL(如含有金属- β -内酰胺酶的菌株,KPC和D类ESBL)展现出更高层次的甚至对于碳青霉烯类的耐药性。因此,存在开发新的方法以治疗正在对于已知疗法和方法变得耐药的感染的需求。

发明内容

[0008] 因此,本发明提供了用于治疗或预防细菌感染的药物组合物和方法。

[0009] 在一个总的方面,提供了药物组合物,所述药物组合物包括药物上有效量的:(a)至少一种 β -内酰胺抗生素或其药学上可接受的盐,(b)舒巴坦(sulbactam)或其药学上可接受的盐,以及(c)至少一种 β -内酰胺酶抑制剂或其药学上可接受的盐,前提是所述 β -内酰胺酶抑制剂不是舒巴坦。

[0010] 在另一个总的方面,提供了用于在对象中预防和治疗细菌感染的方法,所述方法包括向所述对象提供药物上有效量的药物组合物,所述组合物包括药物上有效量的:(a)至少一种 β -内酰胺抗生素或其药学上可接受的盐,(b)舒巴坦或其药学上可接受的盐,以及(c)至少一种 β -内酰胺酶抑制剂或其药学上可接受的盐,前提是所述 β -内酰胺酶抑制剂不

是舒巴坦。

[0011] 在另一个总的方面,提供了用于在对象中预防或治疗细菌感染的方法,所述感染由产生一种或多种 β -内酰胺酶的细菌引起,其中所述方法包括向所述对象给予药物上有效量的药物组合物,所述组合物包括药物上有效量的:(a)至少一种 β -内酰胺抗生素或其药学上可接受的盐,(b)舒巴坦或其药学上可接受的盐,以及(c)至少一种 β -内酰胺酶抑制剂或其药学上可接受的盐,前提是所述 β -内酰胺酶抑制剂不是舒巴坦。

[0012] 在另一个总的方面,提供了用于在对象中预防和治疗细菌感染的方法,所述方法包括向所述对象提供药物上有效量的:(a)至少一种 β -内酰胺抗生素或其药学上可接受的盐,(b)舒巴坦或其药学上可接受的盐,以及(c)至少一种 β -内酰胺酶抑制剂或其药学上可接受的盐,前提是所述 β -内酰胺酶抑制剂不是舒巴坦。

[0013] 在另一个总的方面,提供了用于在对象中预防或治疗细菌感染的方法,所述感染由产生一种或多种 β -内酰胺酶的细菌引起,所述方法包括向所述对象给予药物上有效量的:(a)至少一种 β -内酰胺抗生素或其药学上可接受的盐,(b)舒巴坦或其药学上可接受的盐,以及(c)至少一种 β -内酰胺酶抑制剂或其药学上可接受的盐,前提是所述 β -内酰胺酶抑制剂不是舒巴坦。

[0014] 在另一个总的方面,提供了用于在对象中增加 β -内酰胺抗生素的抗生素功效的方法,所述方法包括所述 β -内酰胺抗生素和药物上有效量的以下物质共同给药:(a)舒巴坦或其药学上可接受的盐,以及(b)至少一种 β -内酰胺酶抑制剂或其药学上可接受的盐,前提是 β -内酰胺酶抑制剂不是舒巴坦。

[0015] 下面的内容中详细描述了本发明的一种或多种实施方式。通过下面的说明书包括权利要求书,不难了解本发明的其它特征、目的和优点。

[0016] 发明详述

[0017] 现在将参考示例性实施方式,在本文中使用特定的语言对其加以描述。然而,应理解这些实施方式不是旨在限制本发明的范围。任何本领域和相关领域技术人员基于本说明书能够想到的,对本文所描述的本发明特征的替代和进一步改进,以及本文所描述的本发明原理的任何其它应用,都认为在本发明的范围内。必须注意,除非上下文另外明确说明,否则在本说明书和所附权利要求中使用的单数形式的“一个”、“一种”和“所述”包括复数指代物。本说明书引用的所有专利、专利申请和参考文献均通过引用全文纳入本文。

[0018] 本发明人已经惊讶地发现一种药物组合物,所述组合物包括药物上有效量的:(a)至少一种 β -内酰胺抗生素或其药学上可接受的盐,(b)舒巴坦或其药学上可接受的盐,以及(c)至少一种 β -内酰胺酶抑制剂或其药学上可接受的盐,前提是所述 β -内酰胺酶抑制剂不是舒巴坦,该组合物展现出意料之外的改良的抗菌功效,甚至是对产生抗耐药性的ESBL的细菌。

[0019] 本文使用的术语“感染”包括在对象内或表面存在细菌,如果其生长受到抑制会对对象产生益处。这样,术语“感染”除了指细菌的存在外也指不希望的正常菌群。术语“感染”包括由细菌引起的感染。

[0020] 本文中使用的术语“治疗”、“处理”或“疗法”是指为了预防性和/或治疗性目的给予药物,包括药物组合物或一种或多种药学上有活性的成分。术语“预防性治疗”指的是处理还没有感染的对象,但是该对象易于被感染或有感染的风险。术语“治疗性治疗”指的是

向一个已经感染的对象给药治疗。本文中使用的术语“治疗”、“处理”或“疗法”也指在有或没有药理学上有活性或惰性成分时,给药本文所述的组合物或一种或多种药理学上有活性的成分,为了:(i)减少或消除细菌感染或一种或多种细菌感染的症状,或(ii)阻滞细菌感染或一种或多种细菌感染症状的发展,或(iii)降低细菌感染或一种或多种细菌感染症状的严重程度,或(iv)抑制细菌感染的临床表现,或(v)抑制细菌感染的不良症状的表现。

[0021] 本文中使用的术语“药理学上有有效的量”或“治疗上有有效的量”或“有效量”是指具有治疗效果的量或在对象中产生治疗效果所需要的量。例如,抗生素或药物组合物的治疗上或药物上有有效量是产生需要的治疗效果所需要的抗生素或药物组合物的量,治疗效果可以通过临床试验结果、模型动物感染研究和/或体外研究(如在琼脂或发酵培养基中)。药物上有有效量取决于几个因素,包括但不限于涉及的微生物(如细菌)、对象的特征(如身高、体重、性别、年龄和用药史)、感染的严重程度和使用的抗生素的特定类型。对于预防性治疗,治疗上或预防上有有效量是在预防微生物(如细菌)感染中起到效果的量。

[0022] 术语“给药”或“给予”包括向对象递送组合物或一种或多种药理学上有活性的成分,包括例如通过任意合适的方法,其用于向感染的部位递送组合物或其活性成分或其他药理学上有活性的成分。给药的方法可以取决于多个因素变化,例如,药物组合物的组分或药理学上活性或惰性成分的类型/性质、可能或实际感染的部位、涉及的微生物、感染的严重程度、对象的年龄和身体情况等。按照本发明向对象给予组合物或药理学上活性成分的方法的一些非限制性示例包括口服、静脉内、局部、呼吸道内、腹膜内、肌肉内、肠胃外、舌下、透皮、鼻内、气雾、眼内、气管内、直肠内、阴道、基因枪、皮肤贴片、滴眼液、滴耳液或漱口剂。在药物组合物包括超过一种成分(活性或惰性)的情况下,给药这样的组合物的一种方式是通过混合各成分(如以合适的单位剂型如片剂、胶囊、溶液、粉末等)然后以剂型给药。另外,这些成分也可以独立地给药,只要这些成分达到组合物作为整体所提供的协同和/或希望的效果的有益的治疗水平。

[0023] 本文使用的术语“生长”是指一种或多种微生物的生长并且包括微生物(如细菌)的繁殖或扩增。这个术语也包括微生物的持续代谢过程的维持,包括保持微生物存活的过程。

[0024] 本文使用的术语“功效”是指在对象中,治疗或组合物或一种或多种药理学上活性的成分产生希望的生物效果的能力。例如,术语组合物或 β -内酰胺抗生素的“抗生素功效”是指在对象中所述组合物或 β -内酰胺抗生素预防或治疗微生物(如细菌)感染的能力。

[0025] 本文使用的术语“协同性”或“协同”是指两种或更多种药物的相互作用使其组合效果强于单独的效果。

[0026] 本文使用的术语“抗生素”是指任意物质、化合物或物质组合或化合物组合,其能够:(i)抑制、降低或防止细菌的生长;(ii)抑制或降低细菌在对象中产生感染的能力;或(iii)抑制或降低细菌在环境中繁殖或保持感染性的能力。术语“抗生素”也指能够降低细菌感染性或毒性的化合物。

[0027] 本文使用的术语“ β -内酰胺抗生素”是指具有抗生素性质并且在其分子结构中含有 β -内酰胺核的化合物。

[0028] 本文使用的术语“ β -内酰胺酶”是指分解 β -内酰胺环的任意酶或蛋白或任意其他。术语“ β -内酰胺酶”包括由细菌产生的、并且具有部分或完全水解在 β -内酰胺抗生素中的 β -

内酰胺环的能力的酶。

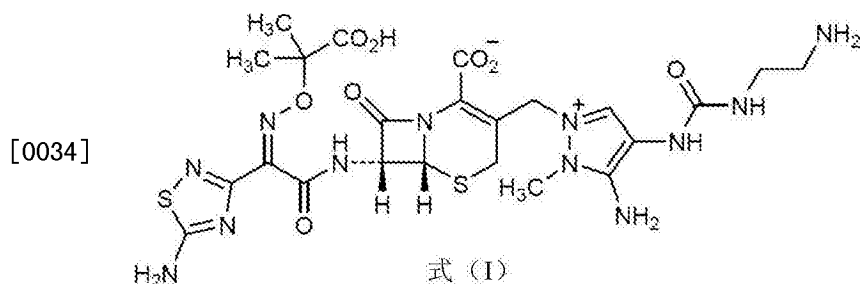
[0029] 本文使用的术语“ β -内酰胺酶抑制剂”是指能够部分或完全抑制一种或多种 β -内酰胺酶活性的化合物。

[0030] 术语“药学上惰性成分”或“载体”或“赋形剂”是指用于促进化合物给药的化合物或物质,例如增加化合物的溶解性。固体载体包括,例如淀粉、乳糖、磷酸二钙、蔗糖和高岭土。液体载体包括,例如无菌水、盐水、缓冲液、非离子型表面活性剂和可食用油如油、花生油和芝麻油。另外,可包含各种本领域中常用的佐剂。这些和其他这样的化合物在文献中描述,例如,在新泽西州罗韦默克公司的默克索引(Merck Index, Merck & Company, Rahway, NJ)中描述了在药物组合物中加入各种成分的考虑,如在Gilman等(编)(1990); Goodman和Gilman的The Pharmacological Basis of Therapeutics(《治疗剂的药理学基础》),第8版,培格曼出版公司(Pergamon Press)。

[0031] 本文使用的术语“对象”指的是脊椎动物或无脊椎动物,包括哺乳动物。术语“对象”包括人、动物、鸟类、鱼类或两栖类。典型、非限制性的“对象”的例子包括人、猫、狗、马、绵羊、牛、猪、羔羊、大鼠、小鼠和豚鼠。

[0032] 本文使用的术语“药理学上可接受的盐”是指给定化合物的一种或多种盐,其有需要的游离化合物的药物活性并且不是生物学的或其它方面没有不良影响的。通常,“药学上可接受的盐”是指适于与人和动物的组织接触且没有过度毒性、刺激、过敏反应等,并且与合理的效益/风险比相称的盐。药学上可接受的盐是本领域众所周知的。例如, S.M. Berge等(J. Pharmaceutical Sciences, 66:1-19(1977))详细描述了多种药学上可接受的盐,其通过引用纳入本文。

[0033] 本文使用术语“头孢特咯瓚”(ceftolozane)是指被称为CXA-101的化合物(CAS注册号:689293-68-3;化学名称:(6R,7R)-3-[(5-氨基-4-[(2-氨基乙基)氨基甲酰基]氨基)-1-甲基-1H-吡唑-2-基]甲基]-7-[(2Z)-2-(5-氨基-1,2,4-噻二唑-3-基)-2-[(1-羧基-1-甲基乙氧基)亚氨基]乙酰基]氨基)-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂双环[4.2.0]辛-2-烯-2-羧酸酯)。因此,提及CXA-101被视为包括其药学上可接受的盐、前药、代谢物、酯、醚、水合物、多形体、溶剂合物、络合物、对映异构体、加合物或它的任意其他药学上可接受的衍生物。CXA-101具有如下式(I)所示的化学结构:



[0035] 本文使用的术语“反-7-氧代-6-(磺基氧基(sulphooxy))-1,6-二氮杂双环-[3.2.1]-辛-2-羧酰胺”是指也被称为硫酸单[(1R,2S,5R)-2-(氨基羰基)-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-6-基]酯)的化合物。提及“反-7-氧代-6-(磺基氧基)-1,6-二氮杂双环-[3.2.1]-辛-2-羧酰胺”被视为包括其药学上可接受的盐、前药、代谢物、酯、醚、水合物、多形体、溶剂合物、络合物、对映异构体、加合物和它们的任意其他药学上可接受的衍生物。

[0036] 本领域技术人员会理解本文所述的各种化合物(包括例如 β -内酰胺抗生素;舒巴

坦和 β -内酰胺酶抑制剂)能够存在并且经常以其药学上可接受的盐、前药、代谢物、酯、醚、水合物、多形体、溶剂合物、络合物、对映异构体、加合物和其他药学上可接受的衍生物使用。因此,提及本文所述的化合物被视为包括其药学上可接受的盐、前药、代谢物、酯、醚、水合物、多形体、溶剂合物、络合物、对映异构体、加合物和它们的任意其他药学上可接受的衍生物。例如,术语“ β -内酰胺抗生素”、“舒巴坦”以及“ β -内酰胺酶抑制剂”包括它们的药学上可接受的盐、前药、代谢物、酯、醚、水合物、多形体、溶剂合物、络合物、对映异构体、加合物和它们的任意其他药学上可接受的衍生物。

[0037] 在一个总的方面,提供了药物组合物,所述药物组合物包括药物上有效量的:(a)至少一种 β -内酰胺抗生素或其药学上可接受的盐,(b)舒巴坦或其药学上可接受的盐,以及(c)至少一种 β -内酰胺酶抑制剂或其药学上可接受的盐,前提是所述 β -内酰胺酶抑制剂不是舒巴坦。

[0038] 在另一个总的方面,提供了用于在对象中预防和治疗细菌感染的方法,所述方法包括向所述对象提供药物上有效量的药物组合物,所述组合物包括药物上有效量的:(a)至少一种 β -内酰胺抗生素或其药学上可接受的盐,(b)舒巴坦或其药学上可接受的盐,以及(c)至少一种 β -内酰胺酶抑制剂或其药学上可接受的盐,前提是所述 β -内酰胺酶抑制剂不是舒巴坦。

[0039] 在另一个总的方面,提供了用于在对象中预防或治疗细菌感染的方法,所述感染由产生一种或多种 β -内酰胺酶的细菌引起,其中所述方法包括向所述对象给予药物上有效量的药物组合物,所述组合物包括药物上有效量的:(a)至少一种 β -内酰胺抗生素或其药学上可接受的盐,(b)舒巴坦或其药学上可接受的盐,以及(c)至少一种 β -内酰胺酶抑制剂或其药学上可接受的盐,前提是所述 β -内酰胺酶抑制剂不是舒巴坦。

[0040] 在另一个总的方面,提供了用于在对象中预防和治疗细菌感染的方法,所述方法包括向所述对象提供药物上有效量的:(a)至少一种 β -内酰胺抗生素或其药学上可接受的盐,(b)舒巴坦或其药学上可接受的盐,以及(c)至少一种 β -内酰胺酶抑制剂或其药学上可接受的盐,前提是所述 β -内酰胺酶抑制剂不是舒巴坦。

[0041] 在另一个总的方面,提供了用于在对象中预防或治疗细菌感染的方法,所述感染由产生一种或多种 β -内酰胺酶的细菌引起,所述方法包括向所述对象给予药物上有效量的:(a)至少一种 β -内酰胺抗生素或其药学上可接受的盐,(b)舒巴坦或其药学上可接受的盐,以及(c)至少一种 β -内酰胺酶抑制剂或其药学上可接受的盐,前提是所述 β -内酰胺酶抑制剂不是舒巴坦。

[0042] 在另一个总的方面,提供了用于在对象中增加 β -内酰胺抗生素的抗生素功效的方法,所述方法包括所述 β -内酰胺抗生素和药物上有效量的以下物质共同给药:(a)舒巴坦或其药学上可接受的盐,以及(b)至少一种 β -内酰胺酶抑制剂或其药学上可接受的盐,前提是 β -内酰胺酶抑制剂不是舒巴坦。

[0043] 按照本发明的组合物和方法使用 β -内酰胺抗生素。通常,任意 β -内酰胺抗生素(β -内酰胺是具有抗生素性质并且在其分子结构中含有 β -内酰胺核的化合物)可以被用于按照本发明的组合物和方法。如果需要,也可以使用 β -内酰胺抗生素的合适衍生物。这样的合适衍生物的非限制性示例包括这样的 β -内酰胺抗生素的前药、代谢物、酯、醚、水合物、多形体、溶剂合物、络合物、对映异构体、加合物等。典型的 β -内酰胺抗生素的非限制性示例包括

属于青霉素类、青霉烯类、碳青霉烯类、头孢菌素类和单环 β -内酰胺类的化合物。 β -内酰胺抗生素的典型示例包括但不限于阿莫西林、氨苄青霉素、匹氨青霉素、海他西林、巴氨西林、美坦西林、酞氨西林、依匹西林、羧苄青霉素、替卡西林、替莫西林、阿洛西林、氧哌嗪青霉素、美洛西林、美西林、磺苄西林、氯甲西林、苄星、苄青霉素、普鲁卡因青霉素、叠氮青霉素、培那西林、丙匹西林、苄星苯氧甲基青霉素、非奈西林、邻氯青霉素、双氯青霉素、氟氯青霉素、苯唑西林、甲氧西林、乙氧萘青霉素、法罗培南、比阿培南、尔他培南、多尼培南、亚胺培南、美洛培南、帕尼培南、头孢唑林、头孢乙腈、头孢羟氨苄、头孢氨苄、头孢来星、头孢洛宁、头孢噻啶、头孢噻吩、头孢吡啶、羟胺唑头孢菌素、头孢西酮、头孢氮氟、头孢拉啶、头孢甲氧环烯胺、头孢替唑、头孢克洛、头孢孟多、头孢米诺、头孢尼西、头孢雷特、头孢替安、头孢丙烯、头孢拉宗、头孢呋辛、头孢唑南、头孢霉素、头孢西丁、头孢替坦、头孢美唑、碳头孢烯、氯碳头孢、头孢克肟、头孢曲松、头孢他啶、头孢哌酮、头孢卡品、头孢达肟、头孢地尼、头孢妥仑、头孢他美、头孢甲肟、头孢地嗪、头孢噻肟、头孢米唑、头孢匹胺、头孢泊肟、头孢磺啶、头孢特仑、头孢布烯、头孢噻林、头孢唑肟、氧头孢烯、氟氧头孢、头孢羟羧氧、头孢吡肟(cefepime)、头孢唑兰、头孢匹罗(cefpirome)、头孢喹诺、头孢吡普、头孢洛林酯(ceftaroline fosamil)、头孢噻呋、头孢喹诺、头孢维星、氨曲南、替吉莫南、卡芦莫南、烟草丁香假单胞菌毒素(tabtoxin)、头孢特咯瓚(ceftolozane)等。

[0044] 按照本发明的组合物和方法也使用舒巴坦或其药学上可接受的盐。如果需要,也可以使用舒巴坦的合适衍生物。这样的合适衍生物的非限制性示例包括前药、代谢物、酯、醚、水合物、多形体、溶剂合物、络合物、对映异构体、加合物等。

[0045] 按照本发明的组合物和方法也使用一种或多种 β -内酰胺酶抑制剂或药学上可接受的盐。如果需要,也可以使用 β -内酰胺酶抑制剂的合适衍生物。这样的合适衍生物的非限制性示例包括这样的 β -内酰胺酶抑制剂的前药、代谢物、酯、醚、水合物、多形体、溶剂合物、络合物、对映异构体、加合物等。通常,能够部分或完全抑制一种或多种 β -内酰胺酶抑制剂的任意化合物,能在按照本发明的组合物和方法中优先使用。

[0046] 在一些实施方式中,在按照本发明的组合物和/或方法中的 β -内酰胺抗生素选自青霉素、青霉烯类、碳青霉烯类、头孢菌素类和单环 β -内酰胺类。

[0047] 在一些实施方式中,在按照本发明的组合物和/或方法中的 β -内酰胺抗生素是选自头孢噻吩、头孢噻啶、头孢克洛、头孢羟氨苄、头孢孟多、头孢唑林、头孢氨苄、头孢霉啶、头孢唑肟、头孢西丁、头孢乙腈、头孢替安、头孢噻肟、头孢磺啶、头孢哌酮、头孢唑肟、头孢甲肟、头孢美唑、头孢来星、头孢尼西、头孢地嗪、头孢匹罗、头孢他啶、头孢曲松、头孢匹胺、头孢拉宗、头孢唑兰、头孢吡肟、头孢瑟利、头孢瑞南、头孢唑南、头孢米唑、头孢克定、头孢克肟、头孢布烯、头孢地尼、头孢泊肟辛酯、头孢泊肟酯(cefepodoxime proxetil)、头孢特伦新戊酯、头孢他美酯、头孢卡品酯或头孢妥仑匹酯、头孢呋辛、头孢呋辛酯、氯碳头孢(loracarbef)、头孢洛林和头孢羟羧氧的头孢菌素抗生素。

[0048] 在一些其他的实施方式中,在按照本发明的组合物和/或方法中的 β -内酰胺抗生素选自头孢他啶、头孢吡肟、头孢匹罗、氧哌嗪青霉素、多尼培南、美洛培南、亚胺培南、头孢洛林和头孢特咯瓚。

[0049] 在一些实施方式中,舒巴坦在按照本发明的组合物和/或方法中以舒巴坦钠存在。

[0050] 在一些实施方式中,在按照本发明的组合物和/或方法中的 β -内酰胺酶抑制剂是

选自他唑巴坦(tazobactam)、克拉维酸(clavulanic acid)和反-7-氧代-6-(磺基氧基)-1,6-二氮杂双环-[3.2.1]-辛-2-羧酰胺,或其药学上可接受的盐中的至少一种。

[0051] 在一些其他的实施方式中,在按照本发明的组合物和/或方法中的 β -内酰胺酶抑制剂是反-7-氧代-6-(磺基氧基)-1,6-二氮杂双环-[3.2.1]-辛-2-羧酰胺或其药学上可接受的盐。

[0052] 在一些其他的实施方式中,在按照本发明的组合物和/或方法中的 β -内酰胺酶抑制剂是反-7-氧代-6-(磺基氧基)-1,6-二氮杂双环-[3.2.1]-辛-2-羧酰胺的钠盐。

[0053] 按照本发明的药物组合物能够以多种形式存在。在一些实施方式中,所述药物组合物为粉末或溶液的形式。

[0054] 在一些实施方式中,按照本发明的药物组合物是粉末的形式,其能够在胃肠外给药之前通过加入相容的重建稀释剂重建。这样的相容的重建稀释剂的非限制性示例包括水。

[0055] 在一些其他的实施方式中,按照本发明的药物组合物是冷冻组合物的形式,其能够在胃肠外给药之前通过用相容的稀释剂稀释。

[0056] 在一些其他的实施方式中,按照本发明的药物组合物以胃肠外即用的形式存在。

[0057] 在组合物中 β -内酰胺抗生素、舒巴坦和 β -内酰胺酶抑制剂的量可以根据具体的要求变化。在一些实施方式中, β -内酰胺抗生素在组合物中存在的量为约0.01-约10克。在一些其他的实施方式中,舒巴坦在组合物中存在的量为约0.01-约10克。在一些实施方式中, β -内酰胺酶抑制剂在组合物中存在的量为约0.01-约10克。如果需要,也可以使用低于或高于这些范围的量。

[0058] 在按照本发明的方法中,可能向对象给药的 β -内酰胺抗生素、舒巴坦和 β -内酰胺酶抑制剂的量可以根据具体要求变化。在一些实施方式中, β -内酰胺抗生素以每天约0.01-约10克的量给药。在一些其他的实施方式中,舒巴坦以每天约0.01-约10克的量给药。在一些实施方式中, β -内酰胺酶抑制剂以每天约0.01-约10克的量给药。如果需要,也可以给予低于或高于这些范围的量。

[0059] 在按照本发明的方法中,所述的药物组合物和/或其他药物活性成分(包括例如一种或多种 β -内酰胺抗生素、舒巴坦和 β -内酰胺酶抑制剂)可以通过任意合适的方法给药,其用来向需要的部位递送所述组合物或其组分或所述活性成分。给药的方法能够取决于多个因素变化,例如,药物组合物的组分或活性成分的性质、可能或实际感染的部位、涉及的微生物(如细菌)、感染的严重程度、对象的年龄和身体情况等。按照本发明向对象给予所述组合物的方法的一些非限制性示例包括口服、静脉内、局部、呼吸道内、腹膜内、肌肉内、肠胃外、舌下、透皮、鼻内、气雾、眼内、气管内、直肠内、阴道、基因枪、皮肤贴片、滴眼液、滴耳液或漱口剂。

[0060] 按照本发明的组合物能够被配制成各种剂型,其中活性成分(如 β -内酰胺抗生素、舒巴坦和 β -内酰胺酶抑制剂)可以一起存在(如作为混合物)或作为分开的组分存在。当各种成分作为混合物配制在组合物中时,这样的组合物能够通过给药这样的混合物递送。在成分不以混合物出现而以分离的组分出现的组合物或剂型情况下,这样的组合物/剂型可以以多种方式给药。在一个可能的方式中,可以希望的比例混合所述成分并且然后按照要求给予混合物。另外,可以以合适的比例将组分或成分(活性或惰性)分开(同时或一个接着

一个)给药,以实现相等的混合物的给药所能达到的相同或相等的治疗水平或效果。

[0061] 相似地,在按照本发明的方法中,所述的活性成分(包括例如一种或多种 β -内酰胺抗生素、舒巴坦和 β -内酰胺酶抑制剂)可以根据要求以多种方式向对象给药。在一些实施方式中,活性成分以合适的量混合并且然后向对象给予该混合物。在一些其他的实施方式中,活性成分被分开给药。由于本发明考虑到活性成分药物可以被分开给药,本发明还涉及以药盒的形式提供结合分离的药物组合物。所述药盒可包括一种或多种分离的药物组合物,每个药物组合物包括一种或多种活性成分。每个这样的分离的组合物可以存在于分离的容器中,如罐、小瓶、注射器、盒、包等。通常,所述药盒包括分离的组分的给药说明书。当分离的组分优选以不同的剂型(如口服和胃肠外)给药或以不同的剂量间隔给药时,药盒的形式是特别有优势的。当分开给药活性成分时,其可以同时或依次给药。

[0062] 按照本发明的药物组合物或活性成分可以被配制成各种剂型。剂型的典型非限制性示例包括固体、半固体、液体和气溶胶剂型;例如片剂、胶囊、粉末、溶液、混悬剂、栓剂、气溶胶、颗粒、乳液、糖浆、酞剂等。

[0063] 通常,本文所述的药物组合物和方法用于预防或治疗细菌感染。较佳地,本文所述的组合物和方法在预防和治疗由被认为对于一种或多种已知的 β -内酰胺抗生素或其已知组合物是较不易或不易受影响的细菌引起的感染中也是有效的。这样的已知对于多种抗菌药物形成耐药性的细菌的一些非限制性示例包括不动杆菌(*Acinetobacter*)、大肠杆菌(*E.coli*)、脓假单胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*)、金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)、肠杆菌(*Enterobacter*)、克雷伯菌(*Klebsiella*)、柠檬酸杆菌(*Citrobacter*)等。使用本发明的组合物和/或方法可以预防或治疗的感染的其他非限制性示例包括:皮肤和软组织感染、发热性嗜中性白细胞减少症、泌尿道感染、腹内感染、呼吸道感染、肺炎(医院)、菌血症、脑膜炎、手术感染等。

[0064] 令人惊讶的是,按照本发明的组合物和方法在预防或治疗由产生一种或多种 β -内酰胺酶的细菌引起的细菌感染中也有效。按照本发明的组合物和方法治疗这样的 β -内酰胺抗生素耐药性细菌的能力在本领域中展现出显著的改进。

[0065] 对本领域的普通技术人员而言,显而易见的是,可以对本发明进行各种取代和修改而不会偏离本发明的范围和精神。例如,本领域技术人员会理解本发明能用通用说明内描述的多种不同的化合物实践。

实施例

[0066] 以下的实施例说明现在已知的本发明的实施方式。然而,应该理解,以下内容仅仅是对应用本发明原理的举例或说明。只要不脱离本发明的精神和范围,本领域的技术人员可以对组合物、方法和系统作出许多修改和替代。所附权利要求意在包括这些修改和安排。因此,尽管以上已经对本发明进行了具体描述,以下的实施例进一步提供了有关目前认为是最可行和优选的本发明的实施方式的细节。

[0067] 实施例1

[0068] 研究了治疗细菌感染的组合物和方法的功效。在典型的研究中,适当地稀释过夜生长的细菌培养基并且在含有双倍稀释的抗生素的琼脂培养基上接种。在 $35 \pm 2^\circ\text{C}$ 下在环境空气中孵育16-20小时后进行生长或无生长的观察。按照临床实验室标准化研究所

(CLSI)的建议(临床实验室标准化研究所(CLSI),《抗微生物敏感性试验的实施标准》(Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing),第20版说明增刊,M 100-S20,Volume 30,No.1,2010)实施全过程。这些研究的结果列于表1-4。

[0069] 表1详述了单独和互相组合使用头孢吡肟(β -内酰胺抗生素)、舒巴坦和NXL-104(β -内酰胺酶抑制剂)的活性研究的结果。NXL-104是反-7-氧代-6-(磺基氧基)-1,6-二氮杂双环-[3.2.1]-辛-2-羧酰胺的钠盐。从表1中的数据可以看出,当单独使用时,头孢吡肟、舒巴坦和NXL-104各自都有高得多的MIC值,表明它们较低的抗生素效果。包括头孢吡肟、舒巴坦和NXL-104的任意两种的组合与单独使用时相比显示出在抗生素效果上的中度增强。然而,这种双组分组合的MIC值是较高的,表明这些组合没有提供在抗生素效果上的显著改善。表2详述了使用头孢吡肟(β -内酰胺抗生素)、舒巴坦和NXL-104(β -内酰胺酶抑制剂)的组合的活性研究的结果。可以看出,在舒巴坦和NXL-104存在的情况下,头孢吡肟的总MIC值令人惊讶地降低到低于0.03mcg/ml。这些发现甚至是更意料之外的,由于在本研究中使用的细菌菌株通常被分类为针对包括碳青霉烯类的 β -内酰胺抗生素有非常高程度耐药性的ESBL菌株(这也由在表1和表3中给出的头孢吡肟和头孢匹罗的MIC值证明)。因此,按照本发明的组合展现出令人惊讶地增强的抗生素活性。

[0070] 从表1和表2提供的数据来看,可以看出一种能够有效用于在对象中预防或治疗细菌感染(甚至是由产生一种或多种 β -内酰胺酶的细菌引起的感染)的组合,该组合包括(a)至少一种 β -内酰胺抗生素或其药学上可接受的盐,(b)舒巴坦或其药学上可接受的盐,以及(c)至少一种 β -内酰胺酶抑制剂或其药学上可接受的盐,前提是所述 β -内酰胺酶抑制剂不是舒巴坦。

[0071]

表 1. 头孢吡肟、舒巴坦和 NXL-104（单独和互相组合）的活性							
序号	ESBL 菌株	MIC (mcg/ml)			头 孢 吡 肟 的 MIC (mcg/ml)		在舒巴坦 (4 mcg/ml) 存在的情况下 NXL-104 的 MIC (mcg/ml)
		头 孢 吡 肟	舒 巴 坦	NXL-104	在舒巴坦 (4-8 mcg/ml) 存在的情况下	在 NXL-104 (4-8 mcg/ml) 存在的情况下	
1.	鲍氏不动杆菌 13301	> 32	> 32	> 64	> 32	> 32	2
2.	鲍氏不动杆菌 13304	> 32	> 32	> 64	> 32	16	2
3.	鲍氏不动杆菌 13305	16	16	> 64	4	16	2
4.	鲍氏不动杆菌 S-3	> 32	> 32	> 64	> 32	32	16
5.	鲍氏不动杆菌 S-4	> 32	> 32	> 64	> 32	32	16
6.	鲍氏不动杆菌	32	> 32	> 64	32	16	16

[0072]

	S-8						
7.	鲍氏不动杆菌 S-10	> 32	> 32	> 64	> 32	16	16
8.	鲍氏不动杆菌 S-15	> 32	> 32	> 64	> 32	16	16

[0073] 这些结果也表明能够通过所述的 β -内酰胺抗生素与药物上有效量的下列物质共同给药增加 β -内酰胺抗生素在对象中的抗生素效果:(a)舒巴坦或其药学上可接受的盐,以及(b)至少一种 β -内酰胺酶抑制剂或其药学上可接受的盐,前提是 β -内酰胺酶抑制剂不是舒巴坦。可以看出,在本研究中的头孢吡肟的MIC值在舒巴坦和NXL-104存在的情况下降低到低至0.03 mcg/ml。

[0074]

表 2. 头孢吡肟与舒巴坦和 NXL-104 组合的活性*

序号	ESBL 菌株	头孢吡肟的 MIC (mcg/ml)			
		NXL-104 (4 mcg/ml) + 舒巴坦 (4 mcg/ml)	NXL-104 (4 mcg/ml) + 舒巴坦 (8 mcg/ml)	NXL-104 (6 mcg/ml) + 舒 巴坦 (6 mcg/ml)	NXL-104 (8 mcg/ml) + 舒 巴坦 (4 mcg/ml)
1.	鲍氏不动杆菌 13301	< 0.06	< 0.06	< 0.06	< 0.06
2.	鲍氏不动杆菌 13304	< 0.06	< 0.06	< 0.06	< 0.06
3.	鲍氏不动杆菌 13305	< 0.06	< 0.06	< 0.06	< 0.06
4.	鲍氏不动杆菌 S-3	16	4	1	0.5

[0075]

5.	鲍氏不动杆菌 S-4	16	4	1	0.5
6.	鲍氏不动杆菌 S-8	16	8	0.5	0.5
7.	鲍氏不动杆菌 S-10	16	8	< 0.03	< 0.03
8.	鲍氏不动杆菌 S-15	16	8	0.12	0.5

[0076] *表示头孢吡肟、舒巴坦和NXL-104的独立MIC值,参考表1。

[0077] 实施例2

[0078] 研究了治疗细菌感染的组合物和方法的功效。研究方案与实施例1使用的相同,除了β-内酰胺抗生素用头孢匹罗取代头孢吡肟。

[0079] 表3详述了单独和互相组合使用头孢匹罗(β-内酰胺抗生素)、舒巴坦和NXL-104(β-内酰胺酶抑制剂)的活性研究的结果。NXL-104是反-7-氧代-6-(磺基氧基)-1,6-二氮杂双环-[3.2.1]-辛-2-羧酰胺的钠盐。从表1中的数据可以看出,当单独使用时,头孢匹罗、舒巴坦和NXL-104各自都有高得多的MIC值,表明它们较低的抗生素效果。包括头孢匹罗、舒巴坦和NXL-104的任意两种的组合与单独使用时相比显示出在抗生素效果上的中度增强。然而,这种双组分组合的MIC值是较高的,表明这些组合没有提供在抗生素效果上的显著改善。表4详述了使用头孢匹罗(一种β-内酰胺抗生素)、舒巴坦和NXL-104(一种β-内酰胺酶抑制剂)的组合的活性研究的结果。可以看出,在舒巴坦和NXL-104存在的情况下,头孢匹罗的总MIC值令人惊讶地降低到低于0.03mcg/ml。这些发现甚至是更为意料之外的,由于在本研究中使用的细菌菌株通常被分类为针对包括碳青霉烯类的β-内酰胺抗生素药剂有非常高程度耐药性的ESBL菌株(这也由在表1和表3中给出的头孢吡肟和头孢匹罗的MIC值证明)。因此,按照本发明的组合展现出令人惊讶地增强的抗生素活性。

[0080] 从表1-4提供的数据来看,可以看出一种能够有效用于在对象中预防或治疗细菌感染(甚至是由产生一种或多种β-内酰胺酶的细菌引起的感染)的组合,该组合包括(a)至少一种β-内酰胺抗生素或其药学上可接受的盐,(b)舒巴坦或其药学上可接受的盐,以及(c)至少一种β-内酰胺酶抑制剂或其药学上可接受的盐,前提是所述β-内酰胺酶抑制剂不是舒巴坦。

[0081]

表 3. 头孢匹罗、舒巴坦和 NXL-104（单独和互相组合）的活性							
序号	ESBL 菌株	MIC (mcg/ml)			头孢匹罗的 MIC (mcg/ml)		在舒巴坦 (4 mcg/ml) 存在的情况下，NXL-104 的 MIC (mcg/ml)
		头孢匹罗	舒巴坦	NXL-104	在舒巴坦 (4-8 mcg/ml) 存在的情况下	在 NXL-104 (4-8 mcg/ml) 存在的情况下	
1.	鲍氏不动杆菌 13301	> 32	> 32	> 64	> 32	> 32	2
2.	鲍氏不动杆菌 13304	32	> 32	> 64	32	16	2
3.	鲍氏不动杆菌 13305	16	16	> 64	8	16	2
4.	鲍氏不动杆菌 S-3	> 32	> 32	> 64	> 32	32	16
5.	鲍氏不动杆菌	> 32	> 32	> 64	> 32	32	16

[0082]

	S-4						
6.	鲍氏不动杆菌 S-8	32	> 32	> 64	32	16	16
7.	鲍氏不动杆菌 S-10	> 32	> 32	> 64	> 32	16	16
8.	鲍氏不动杆菌 S-15	32	> 32	> 64	32	16	16

[0083]

表 4. 头孢匹罗与舒巴坦和 NXL-104 组合的活性*

序号	ESBL 菌株	头孢匹罗的 MIC (mcg/ml)			
		NXL-104 (4 mcg/ml) + 舒巴坦 (4 mcg/ml)	NXL-104 (4 mcg/ml) + 舒巴坦 (8 mcg/ml)	NXL-104 (6 mcg/ml) + 舒 巴坦 (6 mcg/ml)	NXL-104 (8 mcg/ml) + 舒 巴坦 (4 mcg/ml)
1.	鲍氏不动杆菌 13301	< 0.06	< 0.06	< 0.06	< 0.06
2.	鲍氏不动杆菌 13304	< 0.06	< 0.06	< 0.06	< 0.06
3.	鲍氏不动杆菌 13305	< 0.06	< 0.06	< 0.06	< 0.06
4.	鲍氏不动杆菌 S-3	16	4	1	0.5
5.	鲍氏不动杆菌 S-4	16	4	1	0.5
6.	鲍氏不动杆菌 S-8	16	8	0.5	0.5

[0084]

7.	鲍氏不动杆菌 S-10	16	8	< 0.03	< 0.03
8.	鲍氏不动杆菌 S-15	16	8	0.12	0.5

[0085] *表示头孢匹罗、舒巴坦和NXL-104的独立MIC值,参考表3。