

200412849

發明專利說明書

(填寫本書件時請先行詳閱申請書後之申請須知，作※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：92102328 ※IPC分類 A01N 43/90

※ 申請日期：92.1.29

壹、發明名稱

(中文) 抗菌組合藥物

(英文) _____

貳、發明人 (共 1 人)

發明人 1 (如發明人超過一人，請填說明書發明人續頁)

姓名：(中文) 劉力

(英文) _____

住居所地址：(中文) 中國廣東省高明市荷城區松濤街3號2座2梯302(528500)

(英文) Songtao Street No. 3, 2-2-302 Hecheng Section, Gaoming City, Guangdong 528500, China

國籍：(中文) 中國 (英文) _____

參、申請人 (共 1 人)

申請人 1 (如申請人超過一人，請填說明書申請人續頁)

姓名或名稱：(中文) 上海益申房地產開發有限公司

(英文) YES ESTATE DEVELOPMENT CO., LTD. (SHANGHAI)

住居所或營業所地址：(中文) 中國上海市寶山區友誼路199號新寶山大

廈8樓A座(201900)

(英文) 8FA Xinbaoshan Building, 199 Youyilu,

Baoshan District Shanghai 201900, China

國籍：(中文) 中國 (英文) _____

代表人：(中文) _____

(英文) _____

續發明人或申請人續頁 (發明人或申請人欄位不敷使用時，請註記並使用續頁)

肆、聲明事項

本案係符合專利法第二十條第一項第一款但書或第二款但書規定之期間，其日期為：_____

主張專利法第二十四條第一項優先權：

【格式請依：受理國家（地區）；日期；案號 順序註記】

1. 申請日：申請國別：中國大陸；2002年1月29日；申請案號：CN02115482.1

2. 申請日：申請國別：中國大陸；2002年4月01日；申請案號：CN02115654.9

3. _____

4. _____

5. _____

6. _____

7. _____

8. _____

9. _____

10. _____

主張專利法第二十五條之一第一項優先權：

【格式請依：申請日；申請案號 順序註記】

1. _____

2. _____

3. _____

主張專利法第二十六條微生物：

國內微生物 【格式請依：寄存機構；日期；號碼 順序註記】

1. _____

2. _____

3. _____

國外微生物 【格式請依：寄存國名；機構；日期；號碼 順序註記】

1. _____

2. _____

3. _____

熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。

玖、發明說明 (1)

【發明所屬之技術領域】

本發明涉及具有協同作用的抗菌組合藥物。更具體而言，本發明涉及一種組合藥物，包含呋苳青黴素、呋苳青黴素衍生物或其藥物學上可接受的鹽或藥學上可接受的在體內易水解的酯，和 β -內醯胺酶抑制劑他唑巴坦、他唑巴坦衍生物或其藥物學上可接受的鹽或藥學上可接受的在體內易水解的酯作為活性成分，其抗菌譜更廣，抗菌作用更強。

【先前技術】

20世紀80年代以來，由於抗生素使用增多和使用不當，導致臨床上細菌的耐藥性增加。例如，肺炎鏈球菌是引起細菌性腦膜炎、中耳炎、敗血症和肺炎的重要致病菌，是兒童院外感染的主要致病菌，是成人尤其是老年人社區感染的首位致病菌 (Musher DM. Clin Infect Dis, 1992 ; 14:801-809. Nohynek H, et al. Am J Dis Child, 1991 ; 145:618-622. Marrie TJ. Clin Infect Dis, 1994 ; 18:501-505)。由於肺炎鏈球菌對青黴素及其他 β -內醯胺抗生素產生了耐藥性，20世紀90年代以來耐青黴素的肺炎鏈球菌在全球廣泛傳播，藥物的治療效果下降，危及病人的生命。

銅綠假單胞菌亦稱綠膿桿菌，是最嚴重的醫院獲得性感染的常見病原菌，極易產生獲得性耐藥，加上不易被呼吸道防禦機制殺滅，臨床上治療很困難。銅綠假單胞菌肺炎病死率高達30%以上，銅綠假單胞菌敗血菌的病死率高達80-90%。銅綠假單胞菌目前是各醫院院內感染中最廣泛、最嚴重的問題之一。因此，開發新的高效抗感染藥物顯得非常迫切和重要。

玖、發明說明 (2)

5 呋苄青黴素 (6-[D- α -(3-(2-呋喃甲醯)脲)苯乙醯氨基]青
酶烷酸 (Furbenicillin) 是一廣譜半合成醯脲類青黴素，具
有較強的抗菌活性，對溶血性鏈球菌、草綠色鏈球菌、腦膜
炎球菌、肺炎球菌、腸球菌、流感桿菌、產城桿菌、奇異變
10 形桿菌、傷寒桿菌、副傷寒桿菌、綠膿桿菌等革蘭氏陽性菌
和陰性菌具有廣譜抗菌活性，對綠膿桿菌具有高度活性，外
膜穿透力強。在呋苄青黴素和其他醯脲類青黴素，以及其他
 β -內醯胺類抗生素對大腸桿菌 K-12 與綠膿桿菌 K799/WT
PBP_s 的蛋白親和力研究中已發現，呋苄青黴素與兩種細菌
15 的必須 PBP 都呈多位點結合，且結合作用較強，對大腸桿菌
PBP₂ 和 PBP₃ 有高度親和力，對大腸桿菌 PBP_{1a} 和 PBP_{1b}
也有較強的親和力；醯脲類青黴素中阿洛西林對大腸桿菌 3
種致死性 PBP(PBP_{1b}、PBP₂、PBP₃)的親和力不如呋苄青黴
素，而美洛西林、哌拉西林對大腸桿菌 PBP_{1a}、PBP_{1b}、
20 PBP₂ 的親和力均不如呋苄青黴素，對綠膿桿菌 PBP_{1a}、
PBP₂、PBP₃ 的親和力優於哌拉西林，對 PBP₂、PBP₃ 的親
和力明顯超過第三代頭孢如頭孢哌酮。從安全性和有效性來
看，醯脲類青黴素是最有應用價值的抗綠膿桿菌的抗生素。
世界衛生組織基本藥物專家委員會已將醯脲類青黴素列為基
25 本藥物，主要用於綠膿桿菌的感染 (李家泰，中華內科雜誌
1989；6：332)。

呋苄青黴素(參見例如加拿大專利 Can.966853、英國專
利 1282742、美國專利 3479339)於 1969 年由美國 Bristol-
Myer 公司合成，但國外未見上市，國內率先開發上市。呋
30 苄青黴素同多數 β -內醯胺類抗生素一樣，也具有對 β -內醯胺

玖、發明說明 (3)

酶不穩定的弱點，對一些細菌的作用依然不夠強大。

他唑巴坦和其衍生物是日本 Taiho 等公司 1985 年後開發的不可逆競爭性 β -內醯胺酶抑制劑（參見如美國專利 4562073，5763603），對革蘭氏陽性菌和陰性菌產生的染色體或質粒介導的 β -內醯胺酶有抑制作用。他唑巴坦和其衍生物本身僅有微弱的抗菌活性，故不能單獨作為抗菌藥物使用，主要與 β -內醯胺類抗生素配伍用於各類嚴重感染和耐藥菌株感染。目前，已有他唑巴坦鈉與哌拉西林（1：8）的複方—他唑西林（Tazocin）上市。在已公開的文獻中，沒有提及他唑巴坦與呋苳青黴素聯合用藥可產生協同作用的報導。

本發明人對呋苳青黴素及其衍生物與他唑巴坦及其衍生物的聯合用藥進行了研究，發現呋苳青黴素、呋苳青黴素衍生物或其藥物學上可接受的鹽或藥物學上可接受的在體內易水解的酯，和 β -內醯胺酶抑制劑他唑巴坦、他唑巴坦衍生物或其藥物學上可接受的鹽或藥物學上可接受的在體內易水解的酯配伍可以產生協同作用，由此提供了一種抗菌譜更廣，抗菌作用更強的包含呋苳青黴素衍生物與他唑巴坦衍生物的抗菌組合藥物，該組合藥物可用於治療哺乳動物的細菌感染。該組合藥物尤其在對抗肺炎鏈球菌和綠膿桿菌等致病菌方面，具有比單一組分更為突出的優點，即明顯的協同作用，有利於明顯提高呋苳青黴素或其衍生物的抗菌效果。

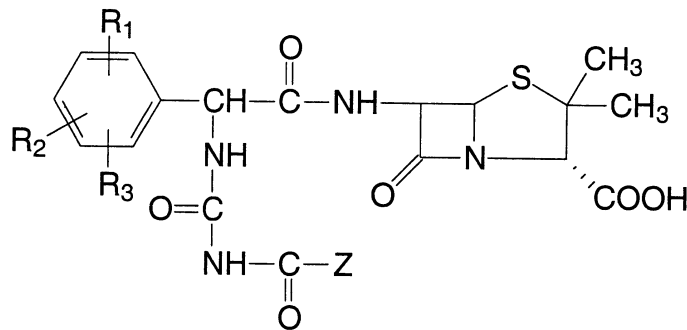
【發明內容】

本發明涉及藥物技術領域，具體地說，涉及一種包含醯胺類青黴素即呋苳青黴素(furbenicillin)、呋苳青黴素衍生物

玖、發明說明 (4)

或其藥物學可接受的鹽或藥學上可接受的在體內易水解的酯，與β-內醯胺酶抑制劑他唑巴坦 (tazobactam)、他唑巴坦衍生物或其藥物學上可接受的鹽或藥學上可接受的在體內易水解的酯的抗菌組合藥物。

- 5 本發明的一個目的是提供一種組合藥物，該組合藥物包含下式 (1) 表示的呋苳青黴素、呋苳青黴素衍生物或其藥物學上可接受的鹽或藥學上可接受的在體內易水解的酯

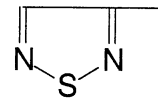
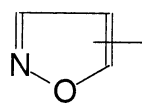
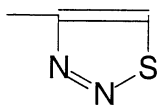
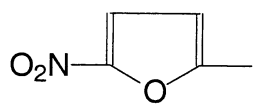


(1)

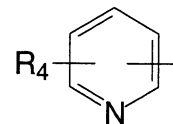
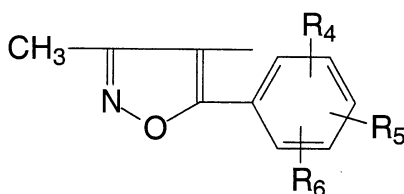
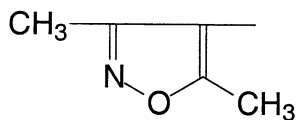
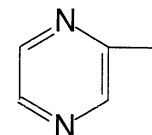
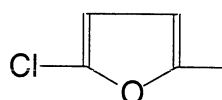
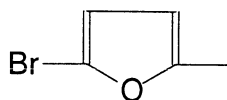
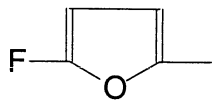
- 10 其中， R_1 、 R_2 、 R_3 可以相同或不同，代表氫原子、硝基、二 (C_{1-6} 烷基) 胺基、 C_{1-6} 烷醯胺基、氨基、羥基、 C_{1-6} 烷醯氧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、氮磺醯基、氯、碘、溴、氟或三氟甲基，

Z 代表 C_{1-6} 烷基、 C_{4-7} 環烷基、單鹵素取代的 C_{1-6} 烷基、二氯甲基、三氯甲基、 C_{2-6} 鏈烯基，以及下列基團：

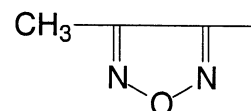
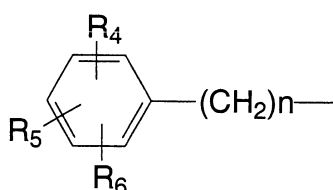
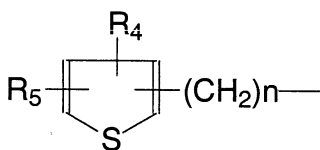
玖、發明說明 (5)



5



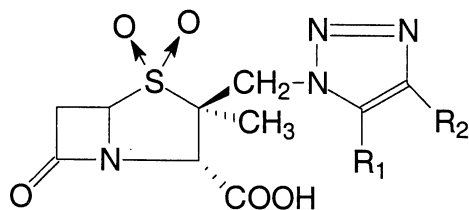
10



15

式中， n 是 0-3 的整數， R_4 、 R_5 和 R_6 可以相同或不同，並具有上述 R_1 、 R_2 和 R_3 的含義，和

下式 (2) 表示的他唑巴坦、他唑巴坦衍生物或其藥物學上可接受的鹽或藥物學上可接受的在體內易水解的酯：



(2)

20

其中， R_7 和 R_8 可以相同或不同，代表氫原子、三 (C_{1-6} 烷基) 甲矽烷基、羧基，或形成藥物學上可接受鹽的羧基，或酯化羧基，

玖、發明說明 (6)

其中式 (1) 化合物或其藥物學上可接受的鹽或藥物學上可接受的在體內易水解的酯與式 (2) 化合物或其藥物學上可接受的鹽或藥物學上可接受的在體內易水解的酯的重量比為 20 : 1 至 1 : 10，優選為 8 : 1 到 1 : 1。

5 適用於本發明的式 (1) 化合物和/或式 (2) 化合物的藥物學可接受的鹽可選自所述化合物的鹼金屬鹽，如鉀鹽、鈉鹽；鹼土金屬鹽，如鈣鹽、鎂鹽；有機胺鹽，如三乙胺、2-羥基乙胺、普魯卡因等的鹽；鹼性氨基酸鹽、銨鹽，以及其水合物。優選鹼金屬鹽，如鉀鹽、鈉鹽。

10 適用於本發明的式 (1) 化合物和/或式 (2) 化合物的藥物學可以接受的酯是在體內容易水解成游離酸的酯。

可用于本發明組合藥物中的呋苳青黴素衍生物的實例包括但不限於：呋苳青黴素鈉、呋苳青黴素鈉二水合物、呋苳青黴素鉀、呋苳青黴素鉀三水合物、氯呋苳青黴素鹼金屬鹽
15 及其水合物、溴呋苳青黴素鹼金屬鹽及其水合物。

按照本發明的一個優選實施方案，可用于本發明的所述式 (1) 化合物可選自呋苳青黴素游離酸、呋苳青黴素鈉、呋苳青黴素鈉二水合物、呋苳青黴素鉀、呋苳青黴素鉀三水合物。

20 按照本發明的一個優選實施方案，在上述式 (2) 化合物中， R_7 和 R_8 中一個為氫原子，另一個為酯化羧基。或者，在式 (2) 化合物中， R_1 和 R_2 均為酯化羧基。所述酯化羧基優選為烷氧羧基，且烷基部分具有 1-18 個碳原子。

25 按照本發明的一個優選實施方案，在式 (2) 化合物中， R_1 和 R_2 一個為氫原子，另一個為形成藥物學上可接受鹽

玖、發明說明 (7)

的羧基。

按照本發明的另一個優選實施方案，在式 (2) 化合物中， R_1 和 R_2 中有一個為三 (C_{1-6} 烷基) 甲矽烷基。

5 可用于本發明組合藥物中的他唑巴坦衍生物的實例包括但不限於：他唑巴坦酸、他唑巴坦鈉、他唑巴坦鉀、他唑巴坦半水合物和他唑巴坦鈉一水合物。

按照本發明的一個優選實施方案，可用于本發明的所述式 (2) 化合物可選自他唑巴坦酸、他唑巴坦鈉、他唑巴坦鉀、他唑巴坦半水合物和他唑巴坦鈉一水合物。

10 通過研究發現，在使用呋苳青黴素或其衍生物時，加一種能夠有效地抑制 β -內醯胺酶作用的 β -內醯胺酶抑制劑，如他唑巴坦或其衍生物，更有利於呋苳青黴素穩定地發揮其抗菌作用，提高對 β -內醯胺酶的穩定性，從而使組合藥物具有更大的抗菌譜，並具有更強的抗菌作用。

15 本發明的組合藥物可以通過多種途徑給藥，例如腸道內給藥，如口服給藥，或腸胃外給藥如靜脈注射、透皮注射等。本發明組合藥物可以每天單劑量給藥或多劑量給藥，例如每天 2-3 劑。本發明組合藥物的給藥量根據給藥物件的年齡、病情、需治療的症狀以及給藥方式等而變。但對於體重約
20 為 75 公斤病人來說，一般每天的給藥劑量為約 2-9 克。

本發明的組合藥物可以製成多種劑型，例如粉針劑、凍乾粉針、注射溶液等。可以採用本領域已知的技術，例如常用的混合、溶解、凍幹等方法製備它們。

25 本發明組合藥物可以僅含有上述呋苳青黴素、呋苳青黴素衍生物或其藥物學可接受的鹽或藥學上可接受的在體內易

玖、發明說明 (8)

水解的酯，及 β -內醯胺酶抑制劑他唑巴坦、他唑巴坦衍生物或其藥物學上可接受的鹽或藥物學上可接受的在體內易水解的酯。或者除上述活性組分外，本發明的組合藥物還包含常規的藥物賦形劑或載體。根據組合藥物的劑型選擇賦形劑或載體的種類和用量是本領域的公知技術。

對於腸胃外給藥，可以將本發明組合藥物的活性成分溶解或分散於例如注射用水，油性溶劑如脂油等，製成溶液或懸浮液。在肌內或靜脈應用時可用稀釋劑（注射用 0.9%生理鹽水、滅菌注射用水或 0.5%鹽酸利多卡因）稀釋，再用 5%葡萄糖溶液或注射用 0.9%生理鹽水進一步稀釋。

此外，兩個活性成分也可以分別填充在兩個不同的瓶中，形成組合包裝，在臨床治療中發揮其協同作用。

呋苳青黴素和他唑巴坦抗菌組合藥物在臨床上優選採用注射給藥，以靜脈滴注為主。

本發明提供的抗菌組合藥物可以用於治療細菌感染，例如呼吸系統感染、肝膽系統感染、腹腔感染、尿路感染、軟組織和創面感染、盆腔感染、敗血症、腦膜炎、婦科感染、細菌感染以及多種微生物感染。本發明組合藥物尤其適用於治療對 β -內醯胺類抗生素敏感的微生物感染，也對一些耐青黴素微生物有效。本發明組合藥物可用於人類的感染疾病的治療，也適用於獸類感染疾病的治療，其優點是抗菌譜更廣，抗菌作用更強，尤其對抗肺炎鏈球菌和綠膿桿菌等致病菌有很好的抗菌作用。

【實施方式】

下面結合實施例對本發明作進一步詳述。應該指出，這

玖、發明說明 (9)

些實施例僅是舉例說明本發明的優選實施方式，在任何方面都不構成對本發明範圍的限制。

實施例 1：由呋苳青黴素鈉 1 克與他唑巴坦鈉一水合物 1 克制成組合製劑，按粉針劑製備工藝程序進行。

5 實施例 2：由呋苳青黴素鉀三水合物 1 克與他唑巴坦鈉 0.1 克制成組合製劑，按粉針劑製備工藝程序進行。

實施例 3：由呋苳青黴素鉀三水合物 1 克與他唑巴坦鈉 1 克制成組合製劑，按粉針劑製備工藝程序進行。

10 實施例 4：由呋苳青黴素鈉 1 克與他唑巴坦鈉 0.125 克制成組合製劑，按粉針劑製備工藝程序進行。

實施例 5：由呋苳青黴素鈉 2 克與他唑巴坦鈉 0.25 克制成組合製劑，按粉針劑製備工藝程序進行。

實施例 6：由呋苳青黴素鈉 4 克與他唑巴坦鈉 0.5 克制成組合製劑，按粉針劑製備工藝程序進行。

15 實施例 7：由呋苳青黴素鈉 2 克與他唑巴坦鈉 0.5 克制成組合製劑，按凍乾粉針劑製備工藝程序進行。

實施例 8：由呋苳青黴素鈉 4 克與他唑巴坦鈉 1.0 克制成組合製劑，按凍乾粉針劑製備工藝程序進行。

20 實施例 9：由呋苳青黴素鉀三水合物 4 克與他唑巴坦鈉 1 克制成組合製劑，按凍乾粉針劑製備工藝程序進行。

實施例 10：由呋苳青黴素鈉 4 克與他唑巴坦鈉一水合物 1 克制成組合製劑，按粉針劑製備工藝程序進行。

實施例 11：由呋苳青黴素鈉 1 克與他唑巴坦半水合物 0.125 克制成組合製劑，按粉針劑製備工藝程序進行。

25 實施例 12：由呋苳青黴素鉀三水合物 1 克與他唑巴坦鈉

玖、發明說明 (10)

0.125 克制成組合製劑，按粉針劑製備工藝程序進行。

本發明的抗菌組合藥物用臨床分離的致病菌進行體外試驗證明，其抗菌作用比任何單一組分的抗菌作用明顯增強，即具有非常明顯的協同作用。體外試驗結果如下：

5 表 1 顯示了實施例 1 的本發明組合藥物（呋苳青黴素鈉與他唑巴坦鈉一水合物的 1：1 組合物）的體外抗菌試驗結果。

表 1. 呋苳青黴素鈉與他唑巴坦鈉一水合物組合物（1：1）體外抗菌活性（MIC₅₀ mg/l）

細菌（株數）	呋苳青黴素鈉	他唑巴坦鈉一水合物	組合物
肺炎鏈球菌（5）	0.031	256	0.002

10

表 2 顯示了實施例 2 的本發明組合藥物（呋苳青黴素鉀三水合物與他唑巴坦鈉的 10：1 組合物）的體外抗菌試驗結果。

玖、發明說明 (11)

表 2. 呋苳青黴素鉀三水合物與他唑巴坦鈉組合物 (10 : 1) 體外抗菌活性 (MIC₅₀ mg/l)

細菌 (株數)	呋苳青黴素鉀三水合物	他唑巴坦鈉	組合物
肺炎鏈球菌 (5)	0.031	256	0.008

5 表 3 顯示了實施例 3 的本發明組合藥物 (呋苳青黴素鉀三水合物與他唑巴坦鈉的 1 : 1 組合物) 的體外抗菌試驗結果。

表 3. 呋苳青黴素鉀三水合物與他唑巴坦鈉組合物 (1 : 1) 體外抗菌活性 (MIC₅₀ mg/l)

細菌 (株數)	呋苳青黴素鉀三水合物	他唑巴坦鈉	組合物
肺炎鏈球菌 5)	0.031	256	0.002

表 4 顯示了實施例 7 的本發明組合藥物 (呋苳青黴素鈉與他唑巴坦鈉的 4 : 1 組合物) 的體外抗菌試驗結果。

10 表 4. 呋苳青黴素鈉與他唑巴坦鈉組合物 (4 : 1) 體外抗菌活性 (MIC₅₀ mg/l)

細菌 (株數)	呋苳青黴素鈉	他唑巴坦鈉	組合物
肺炎鏈球菌 (5)	0.031	256	0.004

表 5 顯示了實施例 9 的本發明組合藥物 (呋苳青黴素鉀三水合物與他唑巴坦鈉的 4 : 1 組合物) 的體外抗菌試驗結果。

15 表 5. 呋苳青黴素鉀三水合物與他唑巴坦鈉組合物 (4 : 1) 體外抗菌活性 (MIC₅₀ mg/l)

細菌 (株數)	呋苳青黴素鉀三水合物	他唑巴坦鈉	組合物
肺炎鏈球菌 (5)	0.031	256	0.004

玖、發明說明 (12)

表 6 顯示了實施例 10 的本發明組合藥物 (呋苳青黴素鈉與他唑巴坦鈉一水合物組合物 (4 : 1)) 體外抗菌試驗結果。

5 表 6. 呋苳青黴素鈉與他唑巴坦鈉一水合物組合物 (4 : 1) 體外抗菌活性 (MIC₅₀ mg/l)

細菌 (株數)	呋苳青黴素鈉	他唑巴坦鈉一水合物	組合物
肺炎鏈球菌 (5)	0.031	256	0.004

表 7 顯示了實施例 11 的本發明組合藥物 (呋苳青黴素鈉與他唑巴坦半水合物組合物 (8 : 1)) 體外抗菌試驗結果

10 表 7. 呋苳青黴素鈉與他唑巴坦半水合物組合物 (8 : 1) 體外抗菌活性 (MIC₅₀ mg/l)

細菌 (株數)	呋苳青黴素鈉	他唑巴坦鈉一水合物	組合物
肺炎鏈球菌 (5)	0.031	256	0.008

表 8 顯示了實施例 12 的本發明組合藥物 (呋苳青黴素鉀三水合物與他唑巴坦鈉組合物 (8 : 1)) 體外抗菌試驗結果。

15 表 8. 呋苳青黴素鉀三水合物與他唑巴坦鈉組合物 (8 : 1) 體外抗菌活性 (MIC₅₀ mg/l)

細菌 (株數)	呋苳青黴素鈉	他唑巴坦鈉一水合物	組合物
肺炎鏈球菌 (5)	0.031	256	0.008

表 9 比較了本發明實施例 4、5、6 的組合藥物 (呋苳青黴素鈉與他唑巴坦鈉組合物 (8 : 1)) 與單獨的活性組分及

玖、發明說明 (13)

頭孢他啶的體外抗菌試驗結果。

表 9. 呋苳青黴素鈉與他唑巴坦鈉組合物體外抗菌活性比較 (MIC₅₀mg/l)

細菌 (株數)	呋苳青黴素	組合藥物 (實施例6)	他唑巴坦	頭孢他啶
金葡球菌(8)	0.5	0.125	128	32
腦膜炎雙球菌(4)	0.031	0.008	256	0.016
肺炎鏈球菌(12)	0.031	0.008	128	0.5
溶血性鏈球菌(14)	0.062	0.016	256	0.5
大腸桿菌(18)	4	0.125	256	0.5
克雷白氏桿菌(11)	128	4	256	1
銅綠假單胞菌(7)	4	2	>256	8
流感桿菌(12)	1	0.25	>256	0.5
奇異變形桿菌(11)	8	0.25	>256	0.06
陰溝桿菌(8)	16	2	>256	32

本發明的抗菌組合藥物經體外試驗證明，其抗菌活性及
5 抗菌譜比式 (1) 或 (2) 的化合物單獨應用時作用更強。

綜上所述，按照本發明的組合藥物的活性組分他唑巴坦
或其衍生物 (2) 與呋苳青黴素或其衍生物 (1) 之間具有顯
著的協同作用，能夠明顯增強呋苳青黴素或其衍生物的抗菌
活性，擴大其抗菌譜，有利於增強藥物的臨床療效，使老藥
10 煥發新的青春。

以上結合優選的實施方案和實施例對本發明進行了描述
。但是應該理解，這些實施方案和實施例僅是爲了本領域技
術人員更好的理解本發明的目的、實施方式和效果，並不是

玖、發明說明 (14)

用來限定本發明的範圍。在閱讀了本說明書後，本領域技術人員在不脫離本發明精神和範圍的前提下，可以容易地對本發明做各種改變。本發明意圖包括所有這樣的改變和變化。

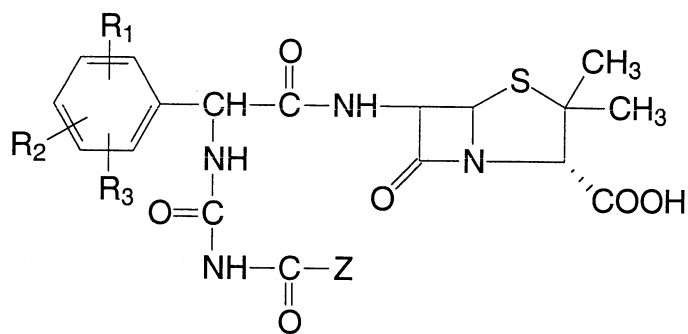
肆、中文發明摘要

本發明涉及具有協同作用的抗菌組合藥物，包含呋苳青黴素、呋苳青黴素衍生物或其藥物學上可接受的鹽或藥物學上可接受的在體內易水解的酯，和 β -內醯胺酶抑制劑他唑巴坦、他唑巴坦衍生物或其藥物學上可接受的鹽或藥物學上可接受的在體內易水解的酯作為活性成分。呋苳青黴素、呋苳青黴素衍生物或其藥用鹽或藥物學上可接受的在體內易水解的酯，與他唑巴坦、他唑巴坦衍生物或其藥用鹽或藥物學上可接受的在體內易水解的酯之重量比為 20:1 至 1:10，優選 8:1 至 1:1。該組合藥物的抗菌譜更廣，抗菌作用更強。

伍、英文發明摘要

拾、申請專利範圍

1. 一種組合藥物，包含下式 (1) 表示的呋苳青黴素、呋苳青黴素衍生物或其藥物學上可接受的鹽和藥物學上可接受的在體內易水解的酯：

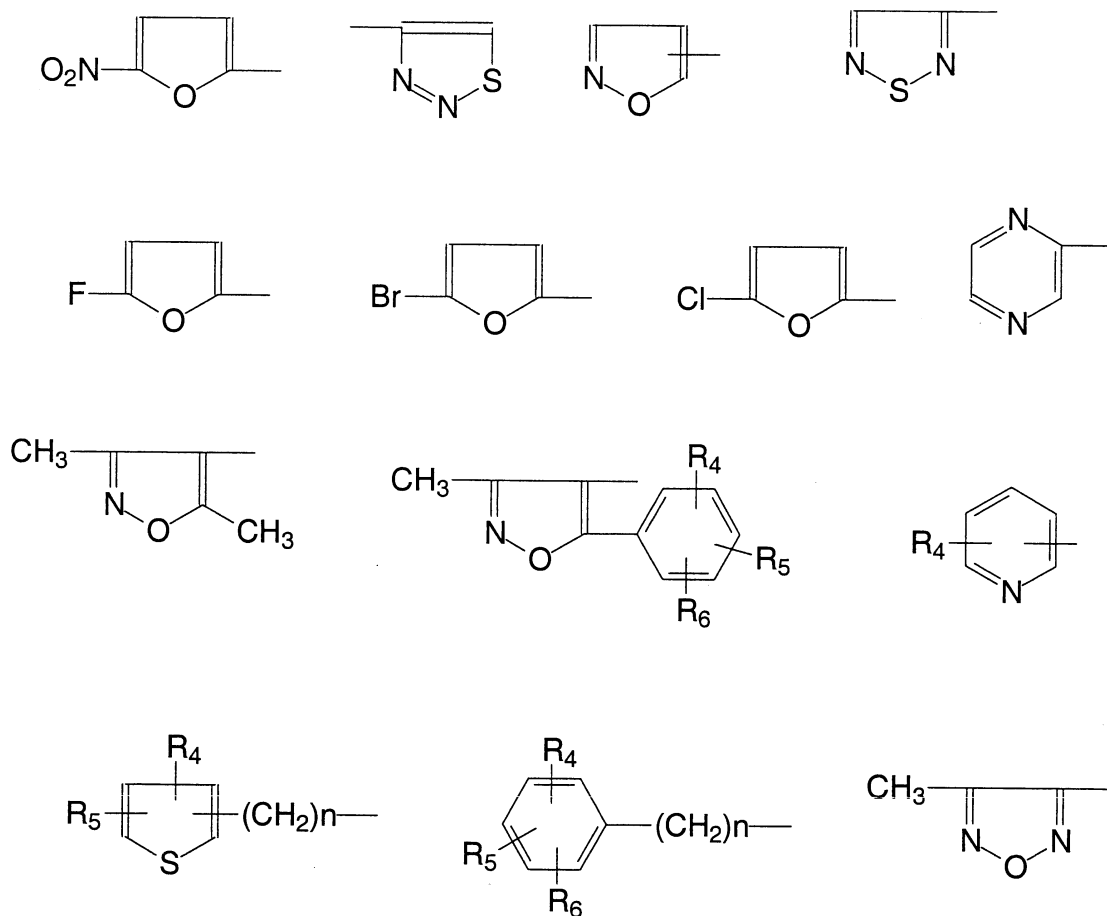


(1)

其中， R_1 、 R_2 、 R_3 可以相同或不同，代表氫原子、硝基、二 (C_{1-6} 烷基) 胺基、 C_{1-6} 烷醯胺基、氨基、羥基、 C_{1-6} 烷醯氧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、氮磺醯基、氯、碘、溴、氟或三氟甲基，

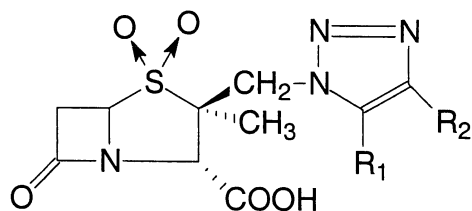
Z 代表 C_{1-6} 烷基、 C_{4-7} 環烷基、單鹵素取代的 C_{1-6} 烷基、二氯甲基、三氯甲基、 C_{2-6} 鏈烯基，以及下列基團：

拾、申請專利範圍



式中， n 是 0-3 的整數， R_4 、 R_5 和 R_6 可以相同或不同，並具有上述 R_1 、 R_2 和 R_3 的含義，和

下式 (2) 表示的他唑巴坦、他唑巴坦衍生物或其藥物學上可接受的鹽和藥物學上可接受的在體內易水解的酯：



(2)

其中， R_7 和 R_8 可以相同或不同，代表氫原子、三 (C_{1-6} 烷基) 甲矽烷基、羧基，或形成藥物學上可接受鹽的羧基或酯化羧基，

拾、申請專利範圍

其中式(1)的吠苳青黴素、吠苳青黴素衍生物或其藥物學上可接受的鹽或酯與式(2)的他唑巴坦、他唑巴坦衍生物或其藥物學上可接受的鹽或酯的重量比為20:1至1:10。

- 2.如申請專利範圍第1項所述的組合藥物，其中式(1)的吠苳青黴素、吠苳青黴素衍生物或其藥物學上可接受的鹽或酯與式(2)的他唑巴坦、他唑巴坦衍生物或其藥物學上可接受的鹽或酯的重量比為8:1至1:1。
- 3.如申請專利範圍第1項所述的組合藥物，其中所述式(1)化合物和/或式(2)化合物的藥物學可接受的鹽選自鹼金屬鹽、鹼土金屬鹽、有機胺鹽、鹼性氨基酸鹽、銨鹽，以及其水合物。
- 4.如申請專利範圍第1項所述的組合藥物，其中所述式(1)化合物可選自吠苳青黴素游離酸、吠苳青黴素鈉、吠苳青黴素鈉二水合物、吠苳青黴素鉀、吠苳青黴素鉀三水合物。
- 5.如申請專利範圍第1項所述的組合藥物，其中在式(2)化合物中， R_1 和 R_2 中一個為氫原子，另一個為酯化羧基。
- 6.如申請專利範圍第1項所述的組合藥物，其中在式(2)化合物中， R_1 和 R_2 均為酯化羧基。
- 7.如申請專利範圍第1項所述的組合藥物，其中在式(2)化合物中， R_1 和 R_2 一個為氫原子，另一個為形成藥物學上可接受鹽的羧基。
- 8.如申請專利範圍第1項所述的組合藥物，其中在式(2)化合物中， R_1 和 R_2 中有一個為三(C₁₋₆烷基)甲矽烷基。
- 9.如申請專利範圍第1項所述的組合藥物，其中所述酯化羧基為烷氧羰基，且烷基部分具有1-18個碳原子。

拾、申請專利範圍

10. 如申請專利範圍第 1 項所述的組合藥物，其中式 (2) 化合物可選自他唑巴坦酸、他唑巴坦鈉、他唑巴坦鉀、他唑巴坦半水合物和他唑巴坦鈉一水合物。

陸、(一)、本案指定代表圖為：第_____圖

(二)、本代表圖之元件代表符號簡單說明：

柒、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

