



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 109481439 A

(43)申请公布日 2019.03.19

(21)申请号 201811566372.5

A61K 31/546(2006.01)

(22)申请日 2011.08.01

A61P 31/04(2006.01)

(30)优先权数据

1587/MUM/2011 2011.05.28 IN

(62)分案原申请数据

201180071223.1 2011.08.01

(71)申请人 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·A·贾弗瑞

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 陈文青

(51)Int.Cl.

A61K 31/431(2006.01)

权利要求书1页 说明书21页

(54)发明名称

包含抗菌剂和他唑巴坦的组合物

(57)摘要

一种包括抗菌剂和他唑巴坦的药物组合物，其中他唑巴坦与所述抗菌剂在所述组合物中的比率在每克抗菌剂约0.5-约2克他唑巴坦的范围内，如本发明所述。

1. 一种药物组合物,所述药物组合物包括2克的头孢吡肟或其药学上可接受的盐和2克的他唑巴坦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,它还包含一种或多种药学上可接受赋形剂。

3. 如权利要求1或2所述的药物组合物,其中他唑巴坦以他唑巴坦钠的形式存在。

4. 如权利要求1或2任一项所述的药物组合物,其特征在于,所述组合物以粉末或溶液形式存在。

5. 如权利要求3所述的药物组合物,其特征在于,所述组合物以粉末或溶液形式存在。

6. 如权利要求1—5任一项所述的药物组合物在制备治疗或控制对象的细菌感染中的用途。

7. 如权利要求1—5任一项所述的药物组合物在制备治疗或控制对象的细菌感染中的用途,所述的感染由对多药物耐药的细菌引起。

8. 如权利要求7所述的用途,其中对多药物耐药的细菌是大肠杆菌、脓假单胞菌、金黄色葡萄球菌、肠杆菌、克雷伯菌或柠檬酸杆菌。

包含抗菌剂和他唑巴坦的组合物

[0001] 本发明申请是国际申请号为PCT/IB2011/053398,国际申请日为2011年8月1日,进入中国国家阶段的申请号为201180071223.1的发明专利申请的分案申请。

[0002] 本申请要求2011年5月28日提交的印度专利申请号1587/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] 本发明涉及抗菌组合物。

[0004] 发明背景

[0005] 世界卫生组织情况说明(第194号,2002年1月修改)注意到最主要的引起人类疾病的细菌感染之中也出现了最明显的微生物耐药性:腹泻疾病、呼吸道感染、脑膜炎、性传播感染和医院获得性感染。对于典型抗菌剂的细菌耐药性的重要示例包括:青霉素耐药肺炎链球菌(*Streptococcus pneumoniae*)、万古霉素耐药肠球菌(*enterococci*)和甲氧西林耐药金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)。然而,在革兰氏阴性菌中 β -内酰胺、氟喹诺酮和氨基糖苷耐药性现在正成为对临床医生的最大挑战。 β -内酰胺抗生素通常依然是用于控制多种革兰氏阴性菌感染,包括由克雷伯菌(*Klebsiella*)、大肠杆菌(*Escherichia coli*)、肠杆菌(*Enterobacter*)、沙雷氏菌(*Serratia*)、脓假单胞菌(*P.aeruginosa*)等引起的感染的治疗主流。

[0006] 经常通过转换为第二线的抗菌剂对付在细菌中出现耐药性的问题,其会是更昂贵的并且有时毒性更强。然而,甚至这样也可能不是永久性的解决方案,细菌经常没过多久就产生对更新的抗菌剂的耐药性。细菌在产生耐药性中是特别高效的,这是由于它们非常快速的繁殖并且在复制时传递耐药性基因的能力。

[0007] 在现有技术中已经研究了多种抗菌组合物,包括Mayer等的研究(氨基糖苷、氟喹诺酮和第三代头孢菌素组合物对抗假单胞菌属临床分离物的研究(Investigation of the aminoglycosides, fluoroquinolones and third-generation cephalosporin combinations against clinical isolates of *Pseudomonas* spp.) J.Antimicrob.Chemother., 43, 651-657, 1999); Gradeliski等(加替沙星与其他抗菌剂组合对抗绿脓假单胞菌和相关菌种的临床分离物的协同活性(Synergistic activities of gatifloxacin in combination with other antibacterial agents against clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* and related species) Antimicrob.Agents Chemother., 45, 3220-3222, 2001); Fish等(头孢菌素加上氟喹诺酮对抗对于其中一种或两种有耐药性的绿脓假单胞菌的协同活性(Synergistic activity of cephalosporins plus fluoroquinolones against *Pseudomonas aeruginosa* with resistance to one or both drugs) J.Antimicrob.Chemother., 50, 1045-1049, 2002)和Davis等(单独加替沙星以及与头孢吡肟、美洛培南、氧哌嗪青霉素和庆大霉素结合的对抗多药物耐药生物的体外活性(In vitro activity of gatifloxacin alone and in combination with cefepime,

meropenem, piperacillin and gentamicin against multidrug-resistant organisms) J. Antimicrob. Chemother., 51, 1203-1211, 2003)。Fish等发现头孢吡肟或头孢他啶与环丙沙星、左氧氟沙星、加替沙星或莫西沙星的组合协同对抗10种临床绿脓假单胞菌菌株(包括同时耐受头孢菌素和氟喹诺酮的菌株)。在另一个研究中, N. Sivagurunathan等(加替沙星和头孢哌酮以及头孢哌酮-舒巴坦的协同对抗绿脓假单胞菌的耐药菌株 (Synergy of gatifloxacin with cefoperazone and cefoperazone-sulbactam against resistant strains of *Pseudomonas aeruginosa*) J. Medical Microb., 57, 1514-1517, 2008) 得到加替沙星和头孢哌酮以及头孢哌酮-舒巴坦的组合在体外协同对抗绿脓假单胞菌的耐药菌株。在一些情况下, 这些抗菌组合已经被成功地用作绿脓假单胞菌医院感染的有效治疗方法 (Al-Hasan等, 用于革兰氏阴性杆菌引起的菌血症的 β -内酰胺和氟喹诺酮组合抗菌疗法 (β -Lactam and Fluroquinolone combination antibiotic therapy for bacteremia caused by Gram-negative bacilli) Antimicrob. Agents Chemother., 53 (4), 1386-1394, 2009)。

[0008] 细菌使用几种机制得到对抗菌剂的耐药性, 包括例如, 药物失活或修饰 (如在一些青霉素耐药菌中通过产生 β -内酰胺酶失活青霉素G)、改变靶点 (如改变PBP, 青霉素在MRSA或其他青霉素耐药菌中的结合靶点)、改变代谢途径 (如一些磺酰胺耐药菌不需要对氨基苯甲酸 (PABA), 在磺酰胺抑制的细菌中, 对氨基苯甲酸是合成叶酸和核酸的重要前体) 或通过流出泵减少抗菌剂的积累 (如通过减少抗菌剂穿过细胞表面的渗透性和/或增加抗菌剂穿过细胞表面的活性流出)。

[0009] 细菌能通过四种主要机制克服 β -内酰胺抗生素: (i) 产生 β -内酰胺酶; (ii) 靶点PBP的突变; (iii) 减少外膜蛋白/孔蛋白的表达; 以及 (iv) 流出泵。 β -内酰胺酶的产生是对于这类抗生素耐药性的主要机制。在20世纪80年代, 革兰氏阴性生物产生广谱 β -内酰胺酶 (ESBL) 响应广谱 β -内酰胺的引入。ESBL是质粒介导的 β -内酰胺, 称为广谱是因为它们能够水解较广范围的 β -内酰胺, 包括第三代和第四代头孢菌素。

[0010] 对 β -内酰胺、 β -内酰胺- β -内酰胺酶抑制剂、头孢菌素和单环 β -内酰胺的耐药性是广泛传播的。这样的耐药性挑战治疗严重泌尿道感染、呼吸道感染和血流感染的能力。国际上, 在克雷伯菌和大肠杆菌中ESBL普遍程度为30-50%, 取决于地理位置。今天对于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ESBL仅仅用碳青霉烯类治疗。碳青霉烯类的这种广泛和普遍的使用已经引发碳青霉烯耐药菌株的筛选。

[0011] 因此, 存在开发能够作用对抗ESBL的组合物的需求, 所述ESBL现在对于市售的 β -内酰胺- β -内酰胺酶抑制剂有耐药性 (并且只能用碳青霉烯类治疗)。惊讶地, 已经发现包括有效量的抗菌剂和他唑巴坦 (tazobactam) 或其药学上可接受的盐的药物组合物, 其中组合物中他唑巴坦和所述抗菌剂具有特定比率, 展现出意料之外的改良的抗菌效果, 甚至对抗高耐药性的产生ESBL的革兰氏阴性菌病原体。

发明内容

[0012] 因此, 提供了包括有效量的抗菌剂和他唑巴坦或其药学上可接受的盐的药物组合物。

[0013] 在一个总的方面,提供了一种药物组合物,所述药物组合物包括有效量的:(a)至少一种选自下组的抗菌剂:头孢吡肟(cefepime)、头孢匹罗(cefpirome)、头孢吡普、头孢洛林、头孢克定、头孢瑞南、头孢瑟利、头孢唑兰、头孢喹诺、拉氧头孢、氟氧头孢、比阿培南、帕尼培南、多尼培南、尔他培南、美洛培南、亚胺培南、阿祖培南、替莫西林、CXA-101或其药学上可接受的盐;以及(b)他唑巴坦或其药学上可接受的盐,其中在组合物中他唑巴坦与抗菌剂的比率在每克抗菌剂约0.5-约2克他唑巴坦的范围内。

[0014] 在另一个总的方面,提供了用于在对象中治疗或控制细菌感染的方法,所述方法包括向所述对象提供药学上有效量的药物组合物,所述药物组合物包括有效量的:(a)至少一种选自下组的抗菌剂:头孢吡肟、头孢匹罗、头孢吡普、头孢洛林、头孢克定、头孢瑞南、头孢瑟利、头孢唑兰、头孢喹诺、拉氧头孢、氟氧头孢、比阿培南、帕尼培南、多尼培南、尔他培南、美洛培南、亚胺培南、阿祖培南、替莫西林、CXA-101或其药学上可接受的盐;以及(b)他唑巴坦或其药学上可接受的盐,其中在组合物中他唑巴坦与抗菌剂的比率在每克抗菌剂约0.5-约2克他唑巴坦的范围内。

[0015] 在另一个总的方面,药物组合物包括有效量的:(a)至少一种选自下组的抗菌剂:头孢吡肟、头孢匹罗、头孢吡普、头孢洛林、头孢克定、头孢瑞南、头孢瑟利、头孢唑兰、头孢喹诺、拉氧头孢、氟氧头孢、比阿培南、帕尼培南、多尼培南、尔他培南、美洛培南、亚胺培南、阿祖培南、替莫西林、CXA-101或其药学上可接受的盐;以及(b)他唑巴坦或其药学上可接受的盐,其中在组合物中他唑巴坦与抗菌剂的比率在每克抗菌剂约0.5-约2克他唑巴坦的范围内,所述药物组合物用于在对象中治疗或控制细菌感染。

[0016] 在另一个总的方面,提供了一种药物组合物,所述药物组合物包括有效量的:(a)头孢吡肟或其药学上可接受的盐;以及(b)他唑巴坦或其药学上可接受的盐,其中在组合物中他唑巴坦与头孢吡肟的比率是在每克头孢吡肟约0.5-约2克的他唑巴坦的范围内。

[0017] 在另一个总的方面,提供了在对象中治疗或控制细菌感染的方法,所述方法包括向对象给予药学上有效量的药物组合物,所述药物组合物包括有效量的:(a)头孢吡肟或其药学上可接受的盐;以及(b)他唑巴坦或其药学上可接受的盐,其中在组合物中他唑巴坦与头孢吡肟的比率是在每克头孢吡肟约0.5-约2克的他唑巴坦的范围内。

[0018] 在另一个总的方面,一种药物组合物包括有效量的:(a)头孢吡肟或其药学上可接受的盐;以及(b)他唑巴坦或其药学上可接受的盐,其中在组合物中他唑巴坦与头孢吡肟的比率是在每克头孢吡肟约0.5-约2克的他唑巴坦的范围内,所述药物组合物用于在对象中治疗或控制细菌感染。

[0019] 在另一个总的方面,提供了一种药物组合物,所述药物组合物包括有效量的:(a)头孢匹罗或其药学上可接受的盐;以及(b)他唑巴坦或其药学上可接受的盐,其中在组合物中他唑巴坦与头孢匹罗的比率是在每克头孢匹罗约0.5-约2克的他唑巴坦的范围内。

[0020] 在另一个总的方面,提供了在对象中治疗或控制细菌感染的方法,所述方法包括向对象给予药学上有效量的药物组合物,所述药物组合物包括有效量的:(a)头孢匹罗或其药学上可接受的盐;以及(b)他唑巴坦或其药学上可接受的盐,其中在组合物中他唑巴坦与头孢匹罗的比率是在每克头孢匹罗约0.5-约2克的他唑巴坦的范围内。

[0021] 在另一个总的方面,一种药物组合物包括有效量的:(a)头孢匹罗或其药学上可接受的盐;以及(b)他唑巴坦或其药学上可接受的盐,其中在组合物中他唑巴坦与头孢匹罗的

比率是在每克头孢匹罗约0.5-约2克的他唑巴坦的范围内,所述药物组合物用于在对象中治疗或控制细菌感染。

[0022] 以下内容中详细描述了本发明的一个或多个实施方式。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。

[0023] 发明详述

[0024] 现在将参考示例性实施方式,在本文中使用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。

[0025] 本发明人已经惊讶地发现包括有效量的抗菌化合物和他唑巴坦或其药学上可接受的盐的药物组合物,其中所述组合物中他唑巴坦和所述抗菌化合物具有特定比率,展现出意料之外的改良的抗菌效果,甚至对抗高耐药性的产生ESBL的革兰氏阴性菌病原体。

[0026] 本文使用的术语“感染”包括在对象中或对象上存在细菌,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的存在。术语“感染”包括由细菌引起的感染。

[0027] 本文中适用的术语“治疗”、“处理”和“疗法”指的是为了预防性和/或治疗性目的给药药物组合物。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”指的是向一个已经遭受感染的对象给药治疗。

[0028] 术语“给药”或“给予”包括向对象递送,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。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、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化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。在药物组合物包括超过一种活性成分的情况下,给药这样的组合物的方式之一是通过混合各成分(如以合适的单位剂型如片剂、胶囊、溶液、粉末等的形式)然后以所述剂型给药。另外,所述活性成分也可以独立地给药(同时或一个接着一个),只要这些成分达到组合物作为整体所提供的协同效果的有益的治疗水平。

[0029] 本文使用的术语“治疗上有效的量”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,抗菌药物或药物组合物的治疗上有效量是产生需要的治疗效果所需要的抗菌药物或药物组合物的量,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)。治疗的量取决于几个因素,包括但不限于涉及的微生物、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菌药物的特定类型。对于预防性治疗,治疗上或预防上有效量是在防止微生物感染中起到效果的量。

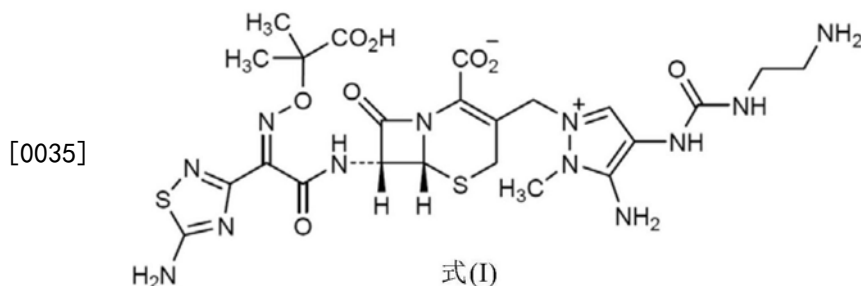
[0030] 本文使用的术语“生长”是指微生物的生长并且包括所述微生物的繁殖或扩增。这个术语也包括微生物的持续代谢过程的维持,包括保持微生物存活的过程。

[0031] 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。

[0032] 本文使用的术语“抗菌剂”是指能够抑制、减少或防止在宿主中引起感染的细菌的生长；或抑制或减少细菌在环境中繁殖或保持感染性的化合物。术语“抗菌剂”也指能够降低细菌感染性或毒性的化合物。按照本发明的抗菌剂包括抗生素药剂。

[0033] “载体”或“赋形剂”是用于促进化合物的给药，例如增加化合物的溶解性的化合物或物质。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中加入各种成分的考虑，如在Gilman等(编)(1990)；Goodman和Gilman的《治疗剂的药理学基础》(The Pharmacological Basis of Therapeutics)，第8版，培格曼出版公司(Pergamon Press)。

[0034] 本文使用术语“CXA-101”是指头孢特咯瓚(ceftolozane)(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-鎓-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)。CXA-101具有如下式(I)所示的化学结构：



[0036] 本领域技术人员会理解本文所述的各种活性化合物能够存在并且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、加合物或其他药学上可接受的衍生物使用。因此，描述化合物被视为包括药学上可接受的盐、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、加合物或它们的任意其他药学上可接受的衍生物。例如，术语“抗菌剂”、“头孢吡肟”或“头孢匹罗”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、加合物或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，提供了包括有效量的下述物的药物组合物：(a)至少一种选自下组的抗菌剂：头孢吡肟、头孢匹罗、头孢吡普、头孢洛林、头孢克定、头孢瑞南、头孢瑟利、头孢唑兰、头孢喹诺、拉氧头孢、氟氧头孢、比阿培南、帕尼培南、多尼培南、尔他培南、美洛培南、亚胺培南、阿祖培南、替莫西林、CXA-101或其药学上可接受的盐；以及(b)他唑巴坦或其药学上可接受的盐，其中在组合物中他唑巴坦与抗菌剂的比率在每克抗菌剂约0.5-约2克他唑巴坦的范围内。

[0038] 抗菌剂和他唑巴坦都可以它们的游离形式或与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、加合物的形式或以它们的

任意其他药学上可接受的衍生物的形式存在在组合物中。抗菌剂和他唑巴坦在组合物中的具体比率是基于它们的游离形式计算的。例如,如果所述组合物包括盐酸头孢吡肟和他唑巴坦钠,则使用在组合物中等量的头孢吡肟和他唑巴坦计算他唑巴坦与头孢吡肟的比率。

[0039] 在一些实施方式中,他唑巴坦以他唑巴坦钠存在于组合物中。

[0040] 在组合物中抗菌剂的量能够根据要求变化。在一些实施方式中,抗菌剂存在的量为约0.1-约10克。

[0041] 在一些实施方式中,所述药物组合物包括约1克的抗菌剂和约1克的他唑巴坦。

[0042] 在一些实施方式中,所述药物组合物包括约2克的抗菌剂和约2克的他唑巴坦。

[0043] 在一些实施方式中,所述药物组合物包括约2克的抗菌剂和约1克的他唑巴坦。

[0044] 在一些实施方式中,所述药物组合物包括约1克的抗菌剂和约0.750克的他唑巴坦。

[0045] 在一些实施方式中,所述药物组合物包括约1克的抗菌剂和约0.5克的他唑巴坦。

[0046] 在另一个总的方面,提供了一种药物组合物,所述药物组合物包括有效量的:(a) 头孢吡肟或其药学上可接受的盐;以及 (b) 他唑巴坦或其药学上可接受的盐,其中在组合物中他唑巴坦与头孢吡肟的比率是在每克头孢吡肟约0.5-约2克的他唑巴坦的范围内。

[0047] 在一些实施方式中,所述药物组合物包括约0.1-约10克头孢吡肟。

[0048] 在一些实施方式中,所述药物组合物包括约1克的他唑巴坦和约1克的他唑巴坦。

[0049] 在一些实施方式中,所述药物组合物包括约2克的他唑巴坦和约2克的他唑巴坦。

[0050] 在一些实施方式中,所述药物组合物包括约2克的他唑巴坦和约1克的他唑巴坦。

[0051] 在一些实施方式中,所述药物组合物包括约1克的他唑巴坦和约0.750克的他唑巴坦。

[0052] 在一些实施方式中,所述药物组合物包括约1克的他唑巴坦和约0.5克的他唑巴坦。

[0053] 在另一个总的方面,提供了一种药物组合物,所述药物组合物包括有效量的:(a) 头孢匹罗或其药学上可接受的盐;以及 (b) 他唑巴坦或其药学上可接受的盐,其中在组合物中他唑巴坦与头孢匹罗的比率是在每克头孢匹罗约0.5-约2克的他唑巴坦的范围内。

[0054] 在一些实施方式中,所述药物组合物包括约0.1-约10克头孢匹罗。

[0055] 在一些实施方式中,所述药物组合物包括约1克的他唑巴坦和约1克的他唑巴坦。

[0056] 在一些实施方式中,所述药物组合物包括约2克的他唑巴坦和约2克的他唑巴坦。

[0057] 在一些实施方式中,所述药物组合物包括约2克的他唑巴坦和约1克的他唑巴坦。

[0058] 在一些实施方式中,所述药物组合物包括约1克的他唑巴坦和约0.750克的他唑巴坦。

[0059] 在一些实施方式中,所述药物组合物包括约1克的他唑巴坦和约0.5克的他唑巴坦。

[0060] 按照本发明的药物组合物可以包括一种或多种药学上可接受的载体或赋形剂。这样的载体或赋形剂的典型非限制性示例包括甘露糖醇、乳糖、淀粉、硬脂酸镁、糖精钠、纤维素、交联羧甲基纤维素钠、葡萄糖、明胶、蔗糖、碳酸镁、湿润剂、乳化剂、增溶剂、pH缓冲剂、润滑剂、稳定剂、结合剂等。

[0061] 按照本发明的药物组合物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、栓剂或者气溶胶等。

[0062] 在一些实施方式中，按照本发明的药物组合物为粉末或溶液的形式存在。

[0063] 在另一个总的方面，提供了使用按照本发明的药物组合物治疗或控制细菌感染的方法。

[0064] 在一些实施方式中，提供了用于治疗或控制对象中的细菌感染的方法，所述方法包括向所述对象提供治疗上有效量的按照本发明的药物组合物。

[0065] 在一些实施方式中，提供了用于在对象中治疗或控制细菌感染的方法，所述方法包括向所述对象提供药学上有效量的药物组合物，所述药物组合物包括有效量的：(a) 至少一种选自下组的抗菌剂：头孢吡肟、头孢匹罗、头孢吡普、头孢洛林、头孢克定、头孢瑞南、头孢瑟利、头孢唑兰、头孢喹诺、拉氧头孢、氟氧头孢、比阿培南、帕尼培南、多尼培南、尔他培南、美洛培南、亚胺培南、阿祖培南、替莫西林、CXA-101或其药学上可接受的盐；以及(b) 他唑巴坦或其药学上可接受的盐，其中在组合物中他唑巴坦与抗菌剂的比率在每克抗菌剂约0.5-约2克他唑巴坦的范围内。

[0066] 在一些实施方式中，药物组合物包括有效量的：(a) 至少一种选自下组的抗菌剂：头孢吡肟、头孢匹罗、头孢吡普、头孢洛林、头孢克定、头孢瑞南、头孢瑟利、头孢唑兰、头孢喹诺、拉氧头孢、氟氧头孢、比阿培南、帕尼培南、多尼培南、尔他培南、美洛培南、亚胺培南、阿祖培南、替莫西林、CXA-101或其药学上可接受的盐；以及(b) 他唑巴坦或其药学上可接受的盐，其中在组合物中他唑巴坦与抗菌剂的比率在每克抗菌剂约0.5-约2克他唑巴坦的范围内，所述药物组合物用于在对象中治疗或控制细菌感染。

[0067] 在一些实施方式中，提供了在对象中治疗或控制细菌感染的方法，所述方法包括向对象给予药学上有效量的药物组合物，所述药物组合物包括有效量的：(a) 头孢吡肟或其药学上可接受的盐；以及(b) 他唑巴坦或其药学上可接受的盐，其中在组合物中他唑巴坦与头孢吡肟的比率是在每克头孢吡肟约0.5-约2克的他唑巴坦的范围内。

[0068] 在一些其他的实施方式中，一种药物组合物包括有效量的：(a) 头孢吡肟或其药学上可接受的盐；以及(b) 他唑巴坦或其药学上可接受的盐，其中在组合物中他唑巴坦与头孢吡肟的比率是在每克头孢吡肟约0.5-约2克的他唑巴坦的范围内，所述药物组合物用于在对象中治疗或控制细菌感染。

[0069] 在一些实施方式中，提供了在对象中治疗或控制细菌感染的方法，所述方法包括向对象给予药学上有效量的药物组合物，所述药物组合物包括有效量的：(a) 头孢匹罗或其药学上可接受的盐；以及(b) 他唑巴坦或其药学上可接受的盐，其中在组合物中他唑巴坦与头孢匹罗的比率是在每克头孢匹罗约0.5-约2克的他唑巴坦的范围内。

[0070] 在一些其他的实施方式中，一种药物组合物包括有效量的：(a) 头孢匹罗或其药学上可接受的盐；以及(b) 他唑巴坦或其药学上可接受的盐，其中在组合物中他唑巴坦与头孢匹罗的比率是在每克头孢匹罗约0.5-约2克的他唑巴坦的范围内，所述药物组合物用于在对象中治疗或控制细菌感染。

[0071] 在其他实施方式中，在按照本发明的方法中，通过合适的方法给予按照本发明的药物组合物，其用于向需要的部位递送所述组合物或其组分。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、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。

[0072] 按照本发明的组合物包括他唑巴坦与另一种活性成分(如抗菌剂、头孢吡肟、头孢匹罗等)的组合。本领域技术人员会理解这个情况下的活性成分能够被配制成各种剂型,其中他唑巴坦和另一种的活性成分(如抗菌剂、头孢吡肟、头孢匹罗等)以一起(混合物)或分开的组分存在。当作为混合物配制在组合物中的各种成分时,这样的组合物能够通过给予这样的混合物递送。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/剂型可以多种方式给药。在一个可能的方式中,能够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,所述组分能够以合适的比例分开给药,以达到等量混合物的给药已经达到的相同或相等的治疗水平或效果。

[0073] 在另一个总的方面,提供了用于预防性治疗对象的方法,所述方法包括向具有细菌引起的感染风险的对象给予预防上有效量的按照本发明的药物组合物。

[0074] 通常,本文所述的药物组合物和方法对于对抗细菌是特别有效的,所述细菌之前被认为一种或多种已知的抗菌剂或已知组合物具有有限的对抗效果。这样的已知对于多种抗菌剂产生耐药性的细菌的一些非限制性示例包括大肠杆菌(*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。

[0075] 能够使用按照本发明的组合物和方法治疗大量的微生物感染。

[0076] 使用本发明的方法和/或药物组合物治疗的细菌感染的示例包括,但不限于大肠杆菌感染(如泌尿道)、鼠疫耶尔森菌(*Yersinia pestis*) (肺鼠疫)、葡萄球菌感染、链球菌感染、分枝杆菌感染、细菌性肺炎、志贺氏痢疾杆菌、锯齿状感染(*serrate infection*)、珠菌感染、隐球菌感染、甲氧西林耐药金黄色葡萄球菌、炭疽、结核或绿脓假单胞菌引起的感染等。

[0077] 按照本发明的方法和/或组合物用于治疗绿脓假单胞菌和甲氧西林耐药金黄色葡萄球菌MRSA引起的感染,其中MRSA是医院感染、腹内感染和泌尿道感染的主要致病生物之一。由于这些细菌具有多种药物耐药性,治疗这些细菌感染是困难的,代表了临床条件下的一个严重问题。

[0078] 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

[0079] 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。

[0080] 实施例1

[0081] 头孢吡肟和其他头孢菌素抗菌剂与他唑巴坦组合对抗高耐药性ESBL菌株的活性

结果如表1所示。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) 的建议实施全过程。这个实验之后是下面的实施例2-4和6 (表2-4和7)。

[0082] 表1中的数据显示令人惊讶的发现,只有头孢吡肟和他唑巴坦的组合证明对抗高水平耐药性ESBL菌株的强效的活性。从表1的数据可以看出,这样的效果没有在其他测试的头孢菌素或其与他唑巴坦的组合中观察到。通常,头孢吡肟和他唑巴坦的组合显示强效抑制高水平耐药性菌株,从而这个组合的MIC降低至2-4mcg/ml (增强效果),相比头孢菌素或其组合的无抑制效果 (MIC为64至 $>128\text{mcg/ml}$)。

[0083] 实施例2

[0084] 头孢吡肟与他唑巴坦组合,以及青霉素与其代表性的ESBL抑制剂的组合对抗高耐药性ESBL菌株的活性结果如图2所示。

[0085] 表2中的数据显示令人惊讶的发现,只有头孢吡肟和他唑巴坦的结合能够证明对抗高水平耐药性ESBL菌株的出色活性。通常,头孢吡肟和他唑巴坦的组合显示强效抑制高水平耐药性菌株,从而这个组合的MIC降低至2-4mcg/ml (增强效果),相比青霉素或其与他唑巴坦的组合的无抑制效果 (MIC为 $>64\text{mcg/ml}$)。

[0086] 实施例3

[0087] 头孢匹罗和其他头孢菌素与他唑巴坦组合对抗高耐药性ESBL菌株的活性结果如表3所示。

[0088] 表3中的数据也证明了令人惊讶的发现,只有头孢匹罗和他唑巴坦的结合能够证明对抗高水平耐药性ESBL菌株的出色活性。这样的效果在其他头孢菌素或其与他唑巴坦的组合中没有观察到。通常,头孢匹罗和他唑巴坦的组合显示强效抑制高水平耐药性菌株,从而这个组合的MIC降低至2-8mcg/ml (增强效果),相比头孢菌素或其组合没有抑制 (MIC为64至 $>128\text{mcg/ml}$)。

[0089] 实施例4

[0090] 头孢匹罗与他唑巴坦组合,以及青霉素与其代表性的ESBL抑制剂的组合对抗高耐药性ESBL菌株的活性结果如图4所示。

[0091] 表4中的数据显示令人惊讶的发现,只有头孢匹罗和他唑巴坦的结合能够证明对抗高水平耐药性ESBL菌株的出色活性。通常,头孢匹罗和他唑巴坦的组合显示强效抑制高水平耐药性菌株,从而这个组合的MIC降低至2-4mcg/ml (增强效果),相比头孢菌素或其组合没有抑制 (MIC最多至 $>64\text{mcg/ml}$)。

[0092] 实施例5

[0093] 在按照CLSI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)实施的定量要去扩散试验中,也研究了头孢吡肟与他唑巴坦组合以及各种青霉素与代表性ESBL抑制剂的组合对抗高耐药性ESBL菌株的活性。

[0094] 在典型的研究中,适当稀释后的过夜生长的细菌培养基接种在熔融的、冷却的琼脂培养基和浇注的平板上。含有抗生素的6mm直径圆盘被放置在琼脂表面之上。在 $35\pm 2^{\circ}\text{C}$

下,在环境空气中孵育16-18小时之后实施基于抑制区域的观察。按照CLSI建议实施全过程(表5和表6)。在确定用抗生素和/或其组合物治疗特定感染的可能性中常规地使用这些试验。例如,在用 **Augmentin**[®] [市售购得的组合物:阿莫西林(500mg)+克拉维酸(125mg)] 治疗由大肠杆菌(M138)引起的感染的情况中,抑制区的值需要在敏感(S)范围内。如果抑制区的值在耐药性(R)范围内,通常假定在考虑的抗生素或组合在治疗感染中不是有效的。

[0095] 这些组合的基于CLSI的易感性评估(直到在医院/社区条件下的治疗决定)表明,非常惊讶地,只有头孢吡肟和他唑巴坦的组合能够将ESBL菌株的易感性表征从“耐受”转化为“敏感”,这表明按照本发明的头孢吡肟-他唑巴坦组合良好的临床效用。从没有其他现有市售的组合能够证明临床上可实现的对抗这些菌株的活性的事实来看,这是一个有利地惊讶的结果。

[0096] 头孢匹罗和他唑巴坦的组合也经过相似的研究并且结果如表6所示。同样地,可以认为,非常惊讶地,只有头孢匹罗和他唑巴坦的组合能够将ESBL菌株的易感性表征从“耐药”转化为“敏感”,这表明按照本发明的头孢匹罗-他唑巴坦组合良好的临床效用。从没有其他现有市售的组合能够证明临床上可实现的对抗这些菌株的活性的事实来看,这是一个有力地惊讶的结果。

[0097] 实施例6

[0098] 各种ESBL抑制剂如克拉维酸、舒巴坦和他唑巴坦与头孢吡肟和头孢匹罗组合的活性结果如表7所示。表7所示的数据,清楚且令人惊讶地表明头孢吡肟和头孢匹罗的抗菌活性只有与他唑巴坦组合时增强,而与其他ESBL抑制剂如克拉维酸、舒巴坦组合时不增强。

[0099] 表1-7所示的结果,清楚且令人惊讶地证明只有抗菌剂(包括头孢吡肟或头孢匹罗)与他唑巴坦的具体组合提供了不寻常的意料之外的对抗高水平ESBL介导的耐药性菌株的协同抗菌效果。当其他第二代或第三代头孢菌素(如头孢泊肟、头孢他啶、头孢曲松等)或青霉素(如阿莫西林、氧哌嗪青霉素、氨苄青霉素、替卡西林等)与相当浓度的任意现有市售的ESBL抑制剂(克拉维酸、他唑巴坦和舒巴坦)组合时没有发现这样的显著抗菌效果。表5和表6提供了概念的验证并且证明只有头孢吡肟(0.5g)或头孢匹罗(0.5)与他唑巴坦(0.5g)组合在抑制高水平耐药性ESBL菌株中具有巨大的有益效果,这证明了在由这样的病原菌株引起的感染的治疗中值得关注的治疗进步。因此,可以设想更高剂量的所述比率的这些组合也会产生相似的治疗结果。

[0100]

表 1. 头孢吡肟和其他头孢菌素与他唑巴坦组合对抗高耐药性 ESBL 菌株的活性															
序 号	ESBL 菌株	MIC (以 mcg/ml 计算)													
		头孢泊肟			头孢曲松			头孢他啶			头孢吡肟				
		Tazo. (0mcg)	Tazo. (4mcg)	Tazo. (8mcg)	Tazo. (0mcg)	Tazo. (4mcg)	Tazo. (8mcg)	Tazo. (0mcg)	Tazo. (4mcg)	Tazo. (8mcg)	Tazo. (0mcg)	Tazo. (4mcg)	Tazo. (8mcg)	Tazo. (4mcg)	Tazo. (8mcg)
1.	阴 沟 肠 杆 菌 M-20	> 128	> 64	> 64	> 128	> 64	> 64	> 128	> 64	> 64	> 128	> 64	> 64	> 64	4
2.	大 肠 杆 菌 B-89	> 128	> 64	> 64	> 128	> 64	> 64	> 128	> 64	> 64	> 128	> 64	> 64	> 64	2
3.	大 肠 杆 菌 7MP	> 128	> 64	> 64	> 128	> 64	> 64	> 128	> 64	> 64	> 128	> 64	> 64	> 64	4
4.	大 肠 杆 菌 M50	> 128	> 64	> 64	128	> 64	64	128	64	64	> 128	> 64	> 64	> 64	2

[0101]

5.	大 肠 杆 菌 B123	> 128	> 64	> 64	> 128	> 64	> 64	> 64	> 128	> 64	> 64	> 64	4	2
----	--------------------	-------	------	------	-------	------	------	------	-------	------	------	------	---	---

(Tazo.: 他唑巴坦)

[0102]

表 2. 头孢吡肟和青霉素与他唑巴坦组合对抗高耐药性 ESBL 菌株的活性																
序 号	ESBL 菌 株	MIC (以 mcg/ml 计)						氨苄青霉素			替卡西林			头孢吡肟		
		阿莫西林			氧哌嗪青霉素			氨苄青霉素			替卡西林			头孢吡肟		
		Tazo. (0mc g)	Tazo. (4mc g)	Tazo. (8mc g)	Tazo. (0mc g)	Tazo. (4mc g)	Tazo. (8mc g)	Tazo. (0mc g)	Tazo. (4mc g)	Tazo. (8mc g)	Tazo. (0mc g)	Tazo. (4mc g)	Tazo. (8mc g)	Tazo. (0mc g)	Tazo. (4mc g)	Tazo. (8mc g)
1.	阴沟肠杆 菌 M-20	> 128	> 64	> 64	> 128	> 64	> 64	> 128	> 64	> 64	> 128	> 64	> 64	> 128	> 64	4
2.	大肠杆菌 B-89	> 128	> 64	> 64	> 128	> 64	> 64	> 128	> 64	> 64	> 128	> 64	> 64	> 128	> 64	2
3.	大肠杆菌 7MP	> 128	> 64	> 64	> 128	> 64	> 64	> 128	> 64	> 64	> 128	> 64	> 64	> 128	32	4
4.	大肠杆菌 M50	> 128	> 64	> 64	> 128	> 64	> 64	> 128	> 64	> 64	> 128	> 64	> 64	> 128	> 64	2
5.	肺炎杆菌 M150	> 128	> 64	> 64	> 128	> 64	> 64	> 128	> 64	> 64	> 128	> 64	> 64	> 128	> 64	4

(Tazo.: 他唑巴坦)

[0103]

表 3. 头孢匹罗和其他头孢菌素与他唑巴坦组合对抗高耐药性 ESBL 菌株的活性																	
序号	ESBL 菌株	MIC (以 mcg/ml 计)															
		头孢泊肟				头孢曲松				头孢他啶				头孢匹罗			
		Tazo. (0 mcg)	Tazo. (4 mcg)	Tazo. (8 mcg)	Tazo. (0 mcg)	Tazo. (4 mcg)	Tazo. (8 mcg)	Tazo. (0 mcg)	Tazo. (8 mcg)	Tazo. (0 mcg)	Tazo. (4 mcg)	Tazo. (8 mcg)	Tazo. (0 mcg)	Tazo. (4 mcg)	Tazo. (8 mcg)		
1.	阴沟肠 杆 菌 M-20	> 128	> 64	> 64	> 128	> 64	> 64	> 128	> 64	> 64	> 64	> 128	> 64	> 64	> 64	8	4
2.	大肠杆 菌 B-89	> 128	> 64	> 64	> 128	> 64	> 64	> 128	> 64	> 64	> 64	> 128	> 64	> 64	> 64	4	2
3.	大肠杆 菌 7MP	> 128	> 64	> 64	> 128	> 64	> 64	> 128	> 64	> 64	> 64	> 128	> 64	> 64	> 64	8	4
4.	大肠杆 菌 M50	> 128	> 64	> 64	> 128	> 64	> 64	> 128	> 64	> 64	64	> 128	> 64	> 64	> 64	2	2

[0104]

5.	大肠杆菌	> 128	> 64	> 64	> 128	> 64	> 64	> 64	> 128	> 64	> 64	> 64	> 64	4	2
	B123														

Tazo.: 他唑巴坦

[0105]

表 4. 头孢匹罗和青霉素与他唑巴坦组合对抗高耐药性 ESBL 菌株的活性																
序 号	ESBL 菌 株	MIC (以 mcg/ml 计)														
		阿莫西林			氧哌嗪青霉素			氨苄青霉素			替卡西林			头孢匹罗		
		Tazo. (0mc g)	Tazo. (4mc g)	Tazo. (8mc g)	Tazo. (0mc g)	Tazo. (4mc g)	Tazo. (8mc g)	Tazo. (0mc g)	Tazo. (4mc g)	Tazo. (8mc g)	Tazo. (0mc g)	Tazo. (4mc g)	Tazo. (8mc g)	Tazo. (0mc g)	Tazo. (4mc g)	Tazo. (8mc g)
1.	阴沟肠杆 菌 M-20	> 128	> 64	> 64	> 128	> 64	> 64	> 128	> 64	> 64	> 128	> 64	> 64	> 64	8	4
2.	大肠杆菌 B-89	> 128	> 64	> 64	> 128	> 64	> 64	> 128	> 64	> 64	> 128	> 64	> 64	> 64	4	2
3.	大肠杆菌 7MP	> 128	> 64	> 64	> 128	> 64	> 64	> 128	> 64	> 64	> 128	> 64	> 64	32	8	4
4.	大肠杆菌 M50	> 128	> 64	> 64	> 128	> 64	> 64	> 128	> 64	> 64	> 128	> 64	> 64	> 64	2	2
5.	肺炎杆菌 M150	> 128	> 64	> 64	> 128	> 64	> 64	> 128	> 64	> 64	> 128	> 64	> 64	> 64	4	4

Tazo.: 他唑巴坦

[0106]

表 5. 头孢吡肟和他唑巴坦、以及各种青霉素与其代表性 ESBL 抑制剂对抗高耐药性 ESBL 菌株的活性（按照 CLSI 建议）													
序 号	ESBL 菌 株	代表性产品组合的抑制区（mm）											
		阿莫西林 ^(a)			氧哌嗪青霉素 ^(b)		氨苄青霉素 ^(c)		替卡西林 ^(d)		头孢吡肟 ^(e)		
		Clav. (0 mcg)	Clav. (10 mcg)	Tazo. (0 mcg)	Tazo. (10 mcg)	Sulb. (0 mcg)	Sulb. (10 mcg)	Clav. (0 mcg)	Clav. (10 mcg)	Tazo. (0 mcg)	Tazo. (10 mcg)		
1.	大 肠 杆 菌 M-138	Nil (R)	Nil (R)	Nil (R)	15.5 (R)	Nil (R)	Nil (R)	Nil (R)	Nil (R)	10 (R)	Nil (R)	23 (S)	
2.	大 肠 杆 菌 B-89	Nil (R)	Nil (R)	Nil (R)	15 (R)	Nil (R)	Nil (R)	Nil (R)	Nil (R)	10 (R)	8 (R)	20 (S)	
3.	大 肠 杆 菌 B-123	Nil (R)	Nil (R)	Nil (R)	13.5 (R)	Nil (R)	Nil (R)	Nil (R)	Nil (R)	13.5 (R)	8 (R)	20 (S)	
4.	大 肠 杆 菌 M50	Nil (R)	Nil (R)	Nil (R)	17 (R)	Nil (R)	Nil (R)	Nil (R)	9 (R)	11.5 (R)	7.5 (R)	24 (S)	
5.	大 肠 杆 菌 7MP	Nil (R)	Nil (R)	Nil (R)	13.5 (R)	Nil (R)	Nil (R)	Nil (R)	Nil (R)	Nil (R)	16 (I)	20.5 (S)	
6.	大 肠 杆 菌 S-112	Nil (R)	Nil (R)	Nil (R)	14 (R)	Nil (R)	Nil (R)	Nil (R)	Nil (R)	10 (R)	17 (I)	20.5 (S)	

[0107]

R: 耐药; I: 中间; S: 敏感 (按照 CLSI 建议, 2010 的说明)

Clav.: 克拉维酸; Tazo.: 他唑巴坦; Sulb.: 舒巴坦

^(a)代表用 Augmentin[®] [阿莫西林 (500mg) + 克拉维酸 (125 mg)] 的可能治疗;

^(b)代表用 Zosyn[®] [氧哌嗪青霉素 (4g) + 他唑巴坦 (500 mg)] 的可能治疗;

^(c)代表用 Unasyn[®] [氨苄青霉素 (2g) + 舒巴坦 (1g)] 的可能治疗;

^(d)代表用 Timentin[®] [替卡西林 (3g) + 克拉维酸 (100mg)] 的可能治疗;

^(e)代表用头孢吡肟 (0.5g) + 他唑巴坦 (0.5g) 的可能治疗。

[0108]

表 6. 头孢匹罗和他唑巴坦、以及各种青霉素与其代表性 ESBL 抑制剂对抗高耐药性 ESBL 菌株的活性（按照 CLSI 建议）												
序号	ESBL 菌株	代表性产品组合的抑制区（mm）										
		阿莫西林 ^(a)		氧哌嗪青霉素 ^(b)		氨苄青霉素 ^(c)		替卡西林 ^(d)		头孢匹罗 ^(e)		
		Clav. (0 mcg)	Clav. (10 mcg)	Tazo. (0 mcg)	Tazo. (10 mcg)	Sulb. (0 mcg)	Sulb. (10 mcg)	Clav. (0 mcg)	Clav. (10 mcg)	Tazo. (0 mcg)	Tazo. (10 mcg)	
1.	大肠杆菌 M-138	Nil (R)	Nil (R)	Nil (R)	Nil (R)	15.5 (R)	Nil (R)	Nil (R)	Nil (R)	10 (R)	Nil (R)	21 (S)
2.	大肠杆菌 B-89	Nil (R)	Nil (R)	Nil (R)	Nil (R)	15 (R)	Nil (R)	Nil (R)	Nil (R)	10 (R)	Nil (R)	17.5 (S)
3.	大肠杆菌 B-123	Nil (R)	Nil (R)	Nil (R)	Nil (R)	13.5 (R)	Nil (R)	Nil (R)	Nil (R)	13.5 (R)	8 (R)	20 (S)
4.	大肠杆菌 M50	Nil (R)	Nil (R)	Nil (R)	Nil (R)	17 (R)	Nil (R)	Nil (R)	9 (R)	11.5 (R)	Nil (R)	22 (S)
5.	大肠杆菌 7MP	Nil (R)	Nil (R)	Nil (R)	Nil (R)	13.5 (R)	Nil (R)	Nil (R)	Nil (R)	Nil (R)	11 (R)	18.5 (S)
6.	大肠杆菌 S-112	Nil (R)	Nil (R)	Nil (R)	Nil (R)	14 (R)	Nil (R)	Nil (R)	Nil (R)	10 (R)	15 (I)	20 (S)

[0109]

R: 耐药; I: 中间; S: 敏感 (按照 CLSI 建议, 2010 的说明)

Clav.: 克拉维酸; Tazo.: 他唑巴坦; Sulb.: 舒巴坦

^(a)代表用 Augmentin[®] [阿莫西林 (500mg) + 克拉维酸 (125 mg)]的可能治疗;

^(b)代表用 Zosyn[®] [氧哌嗪青霉素 (4g) + 他唑巴坦 (500 mg)]的可能治疗;

^(c)代表用 Unasyn[®] [氨苄青霉素 (2g) + 舒巴坦 (1g)]的可能治疗;

^(d)代表用 Timentin[®] [替卡西林 (3g) + 克拉维酸 (100mg)]的可能治疗;

^(e)代表用头孢匹罗 (0.5g) + 他唑巴坦 (0.5g) 的可能治疗。

[0110]

表 7. 与头孢吡肟和头孢匹罗组合的各种 ESBL-抑制剂的活性（克拉维酸、舒巴坦和他唑巴坦）															
序 号	ESBL 菌 株	头孢吡肟						头孢匹罗							
		单 独 头 孢吡肟	Clav. (4mc g)	Clav. (8mc g)	Sulb. (4mc g)	Sulb. (8mc g)	Tazo. (4mc g)	Tazo. (4mc g)	单 独 头 孢匹罗	Clav. (4mc g)	Clav. (8mc g)	Sulb. (4mc g)	Sulb. (8mc g)	Tazo. (4mc g)	Tazo (4mc g)
1.	阴 沟 肠 杆 菌 M-20	>64	16	8	32	16	4	4	>64	16	8	32	16	8	4
2.	大 肠 杆 菌 B-123	>64	8	8	8	16	4	2	>64	16	8	8	16	4	2
3.	大 肠 杆 菌 7MP	>64	16	8	16	16	8	4	>64	16	8	16	16	8	4

Clav.: 克拉维酸; Tazo.: 他唑巴坦; Sulb.: 舒巴坦