



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103142613 A

(43) 申请公布日 2013.06.12

(21) 申请号 201310005781.9

(22) 申请日 2013.01.08

(66) 本国优先权数据

201210284973.3 2012.08.10 CN

(71) 申请人 凌莉

地址 518000 广东省深圳市福田区深南大道  
6007 号

(72) 发明人 孙强 张玉生 朴永吉

(74) 专利代理机构 深圳市科吉华烽知识产权事  
务所(普通合伙) 44248

代理人 胡吉科

(51) Int. Cl.

A61K 31/546(2006.01)

A61K 31/43(2006.01)

A61P 31/04(2006.01)

A61P 11/00(2006.01)

权利要求书1页 说明书8页

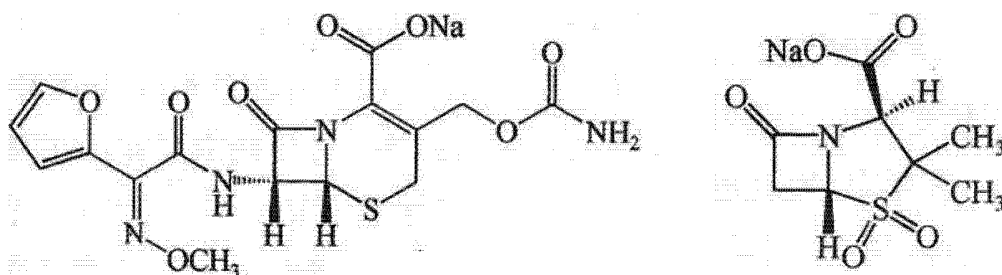
(54) 发明名称

一种药物组合物的用途

(57) 摘要

本发明涉及一种药物组合物在治疗呼吸系统疾病方面的用途,该药物组合物对产  $\beta$ -内酰胺酶的大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、奇异变形杆菌引起的气管扩张合并感染、细菌性肺炎具有明显疗效。

1. 一种化合物 1 与化合物 2 的组合物在制备治疗由细菌感染引起的化合物 1 单药耐药的气管扩张合并感染、细菌性肺炎药物的用途;所述细菌为产  $\beta$ -内酰胺酶菌;其中化合物 1 和化合物 2 的结构如下:



化合物 1      化合物 2。

2. 根据权利要求 1 所述的用途,其特征在于所述化合物 1 与化合物 2 的质量比为 2 : 1~4 : 1。

3. 根据权利要求 1 所述的用途,其特征在于所述化合物 1 与化合物 2 的质量比为 2 : 1。

4. 根据权利要求 1 所述的用途,其特征在于所述化合物 1 与化合物 2 的质量比为 3 : 1。

5. 根据权利要求 1 所述的用途,其特征在于所述化合物 1 与化合物 2 的质量比为 4 : 1。

6. 根据权利要求 1-5 任意一项所述的用途,其特征在于所述细菌为大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、奇异变形杆菌中至少一种。

7. 根据权利要求 1-5 任意一项所述的用途,其特征在于气管扩张合并感染、细菌性肺炎发作为中、重度的气管扩张合并感染、细菌性肺炎。

8. 根据权利要求 6 所述的用途,其特征在于气管扩张合并感染、细菌性肺炎发作为中、重度的气管扩张合并感染、细菌性肺炎。

## 一种药物组合物的用途

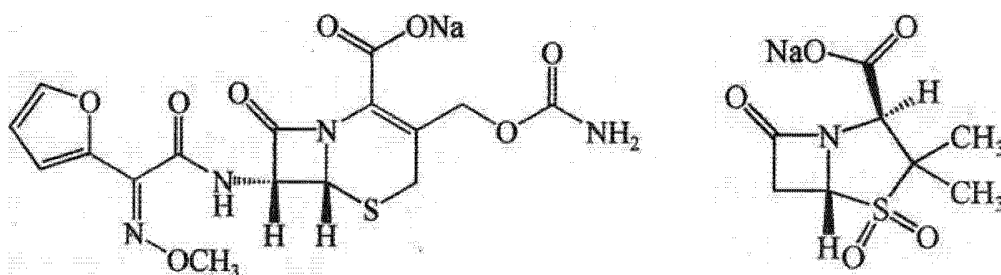
### 技术领域

[0001] 本发明涉及一种药物组合物的用途,特别的,本发明涉及一种组合物在制备治疗气管扩张合并感染、细菌性肺炎药物的用途。

### 背景技术

[0002] 化合物 1 (如下化学式所示) 是一种由英国葛兰素公司研制开发的半合成抗生素。化合物 2 (如下化学式所示) 为半合成的  $\beta$ -内酰胺酶抑制剂。化合物 2 与  $\beta$ -内酰胺类抗生素联用,可增加  $\beta$ -内酰胺类抗生素的抗菌活性。

[0003]



[0004] 化合物 1      化合物 2

[0005] 近年来,由于抗菌药物的不合理应用,导致细菌对抗菌药物的耐药性日益增多。细菌耐药性的增加,耐药菌引起的感染不易控制,从而导致感染死亡率增高。许多抗生素都具有一个典型或不典型的  $\beta$ -内酰胺环,该环为  $\beta$ -内酰胺类的主要活性部位,此环一旦被水解破坏就将失去抗菌活性,而细菌对  $\beta$ -内酰胺类的耐药绝大多数是产生  $\beta$ -内酰胺酶水解  $\beta$ -内酰胺环导致的。由于超广谱  $\beta$ -内酰胺酶的出现,抗生素耐药现象呈上升趋势,耐药监测结果表明,化合物 1 的耐药现象严重,并呈逐年上升趋势,因此寻找解决化合物 1 耐药问题的解决方案很有必要。

[0006] 阻止  $\beta$ -内酰胺酶的水解有两条途径:一是提高  $\beta$ -内酰胺类药物对  $\beta$ -内酰胺酶的稳定性,比如亚胺培南等碳青霉烯类,对  $\beta$ -内酰胺酶高度稳定。第二条途径是将  $\beta$ -内酰胺酶类药物与  $\beta$ -内酰胺酶抑制剂组成复合制剂,用  $\beta$ -内酰胺酶抑制剂来对抗和抑制  $\beta$ -内酰胺酶。相比较而言, $\beta$ -内酰胺类药物与  $\beta$ -内酰胺酶抑制剂组成的合剂,在临床上应用更为普遍。目前已上市的复合制剂有舒普深®、新特灭®等。

[0007] 中国专利 CN200310117248 公开了质量比为 1 : 1 ~ 10 : 1 的化合物 1 与化合物 2 的组合物,该组合物在体外试验中表现出相对于化合物 1 更广的抗菌谱和更优的抗菌效果,对非产酶菌株的体外抗菌和杀菌活性与化合物 1 一致,对产酶菌株的体外抗菌和杀菌活性明显优于化合物 1。

[0008] 化合物 1 与化合物 2 的组合物在体外具有抗菌活性,但是由于体外实验忽略了药物在体内的吸收、转运和代谢过程对药效的影响,所以组合物在体内是否安全、有效,是否能够制备成药物治疗何种部位的疾病,治疗何种程度的疾病,对哪种疾病具有更好的治疗效果,这是有待解决的技术问题。

[0009] 现行《药品注册管理办法》规定,从药品的安全性出发,组合物或化合物要成为治疗某种疾病的药物首先需要经过一系列临床前研究,包括体外活性研究、动物试验研究,以研究药物体内活性、安全性等。由于药物在体内存在复杂的吸收、转运、代谢过程,使得药物的体内活性表现不一致,即便是生物利用度较高的注射剂,其体内表现也可能存在较大差别。

[0010] 《中国抗生素杂志》2008 年第 33 卷第 5 期公开了注射用法罗培南钠对金黄色葡萄球菌的体内抗菌活性研究,研究表明法罗培南钠对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)的体外和体内抗菌活性并不一致,具体表现为在体外敏感的耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)菌株在体内试验中  $ED_{50}$  值高,提示注射用法罗培南钠对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)体内无效,即使体外敏感。

[0011] 《中国抗生素杂志》2008 年第 33 卷第 11 期公开了两种莫西沙星类似物的内外抗菌活性对比研究实验数据,文中表 1 (Tab. 1)表明,试验药物 1 对肺炎链球菌(*S. pneumoniae*)的  $MIC_{50}$  远优于试验药物 2,与莫西沙星相差一倍,对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)的  $MIC_{50}$  是试验药物 2 的一倍,与莫西沙星相近;而表 2 (Tab. 2)中的体内实验数据表明,通过静脉注射给药的试验药物 1 与给药方式相同的试验药物 2 对于肺炎链球菌(*S. pneumoniae*)体内抗菌效果相近,略差于莫西沙星,通过静脉注射给药的试验药物 1 对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)的体内抗菌效果与给药方式相同的试验药物 2 差别不到一倍,与莫西沙星相近;可以看出莫西沙星类似物(试验药物 1、2)的体内抗菌效果存在不一致。

[0012] 《分析化学研究简报》2010 年第 38 卷第 6 期公开了质量比为 2 : 1 的化合物 1 与化合物 2 的组合物药代动力学实验,结果表明:化合物 1 和化合物 2 血药浓度随剂量增加而增高,单次和连续多次给药浓度无明显差别,峰形和达峰时间基本一致。

[0013] 《中国抗生素杂志》2009 年第 34 卷第 11 期研究了对 66 例健康受试者分别单次静滴 0.75g、1.5g、3.0g、4.5g、6.0g、7.5g、9.0g 或连续静滴 7.5g、9.0g 注射用化合物 1 与化合物 2 的组合物,用药后对受试者进行临床观察,实验室检查及心电图检查,结果发现,单次及连续应用注射用化合物 1 与化合物 2 的组合物安全性,耐受性良好。

[0014] 现有公开文献没有报道组合物的治疗效果,即便是以健康人为受试对象,考察了药品安全性和耐受性的临床试验,而药品的治疗效果由于受人体内吸收、转运和代谢过程的影响而不可预测,研发经验表明,上万个候选药物中仅有 1-2 个成为可以上市的药品,因为每一个研发阶段都存在失败的风险。《Nature Reviews Drug Discovery》2011 年第 10 卷公开了对 2008-2010 年临床 II 期试验初步统计情况(Phase II failures:2008-2010),数据表明 2008 年-2010 年间报道 II 期临床失败的 87 个药物中有 44 个的失败原因为药物没有在人体药效学试验中体现出足够活性,占失败产品总数的 51%,即便通过了人体安全性实验,药品的体内治疗效果仍存在很大不确定性,所以,药品的安全性实验对于药品体内治疗效果并无任何启示作用,无论是新药研发还是对已知药物的进一步开发,都需要在综合之前的实验结果的基础上,加入大量的创造性劳动进行进一步研究。

[0015] 本发明从现有技术中化合物 1 与化合物 2 的组合物体内药效及治疗效果的不确定性出发,通过临床实验和数据分析出人意料的发现:所述组合物对于化合物 1 单药耐药的产  $\beta$ -内酰胺酶菌感染引起的气管扩张合并感染、细菌性肺炎具有较好的治疗效果,临床试验表明:患者的体内细菌清除率为 100%,总临床治愈率和总综合治愈率均为 70%。

## 发明内容

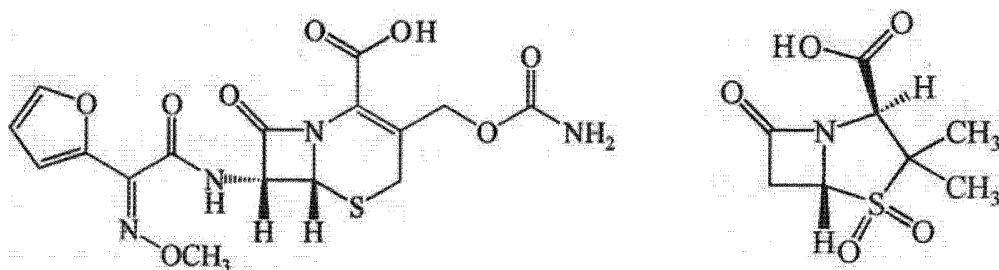
[0016] 本发明的目的在提供一种组合物在制备治疗由产酶菌感染引起的化合物 1 单药耐药的气管扩张合并感染、细菌性肺炎药物的用途。

[0017] 本发明的目的通过如下技术方案实现：一种化合物 1 与化合物 2 的组合物在制备治疗由细菌感染引起的化合物 1 单药耐药的气管扩张合并感染、细菌性肺炎药物的用途；所述细菌为产  $\beta$ -内酰胺酶菌。

[0018] 本发明所述化合物 1 与化合物 2 的组合物对于各种程度的气管扩张合并感染、细菌性肺炎均有疗效，优选的，所述组合物可用于中、重度气管扩张合并感染、细菌性肺炎的治疗，所述中、重度气管扩张合并感染、细菌性肺炎依据表 1 的方法进行评价，由于临床各症状具有较强相关性，故在临床诊断中，如患者表现为高热 ( $T > 39^{\circ}\text{C}$ )、剧烈咳嗽、咳痰（黄痰、血痰）、胸痛、明显肺部啰音、胸部 X 线表现肺纹理增多增粗或肺野见斑片状影中的至少一种，则可以判断为患者所患疾病为中、重度呼吸系统感染，还包含患者在接受了抗生素或其他抗菌药品治疗后，病情未有好转或进一步加重的情况。

[0019] 所述组合物中化合物 1（以游离酸计，如下化学式所示）与化合物 2（以游离酸计，如下化学式所示）的质量比为 2:1 ~ 4:1。本发明在大量的实验研究中发现，对于上述患者给予本发明的组合物，药物剂量及相应的给药形式可根据实际情况按照注射剂常规剂量和给药方式进行选择，其中，组合物中化合物 1（以游离酸计）与化合物 2（以游离酸计）的质量比为 2:1 ~ 4:1，优选质量比 2:1 或 3:1 或 4:1。

[0020]



[0021] 化合物 1 的游离酸      化合物 2 的游离酸

[0022] 在本发明的一个优选方案中，所述化合物 1 与化合物 2 的组合物包括但不限于的剂量形式有：0.75g、1.5g、2.25g、3.0g 或 4.5g 等，其中，1.5g 是指组合物由 1.0g 化合物 1（以游离酸计）和 0.5g 化合物 2（以游离酸计）组成，其他剂量形式有相应的计算方式。另外，其他质量比如 3:1、4:1 的组合物含有相同或相近的剂量形式。

[0023] 本发明中的化合物 1 与化合物 2 的组合物，若未清楚记载其比例及质量计算方法，均指以游离酸计的化合物 1 与以游离酸计的化合物 2 的质量比为 2:1 ~ 4:1 的组合物，优选质量比为 2:1、3:1 或 4:1。

[0024] 所述细菌包括但不限于大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、奇异变形杆菌中至少一种，并在体外试验中表现为对化合物 1 不敏感。

[0025] 所述化合物 1 与化合物 2 的组合物可制备成包括但不限于粉针剂、冻干针剂、片剂、胶囊剂、颗粒剂等；优选的，所述组合物可制备成粉针剂、冻干针剂；更优选的，所述组合物可制备成粉针剂。

[0026] 所述化合物 1 与化合物 2 的组合物可以通过包括但不限于胃肠道、静脉内、皮下、肌肉、腹腔注射,或静脉内滴注的方式给药;优选的,所述组合物通过静脉内滴注的方式给药。注射前可以选择注射用水或注射用生理盐水等将组合物溶解并调节到患者可以接受的药物浓度。

[0027] 从严谨和科学的角度证实化合物 1 与化合物 2 的组合物 2 : 1-4 : 1 可以制备成治疗由产酶菌感染引起的化合物 1 单药耐药的气管扩张合并感染、细菌性肺炎的药物,对上述组合物依次进行体外药效学实验、药理毒理研究、生物药剂学研究、I 期临床人体耐受性试验、人体药效学临床试验。

[0028] 1. 体外药效学实验

[0029] 采用平皿二倍稀释法测定组合物体外抑菌 / 抗菌活性,实验结果表明:质量比 2 : 1 ~ 4 : 1 化合物 1 与化合物 2 的组合物对多种产  $\beta$ -内酰胺酶菌株,例如金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌、肺炎球菌、大肠埃希氏菌、肺炎克雷伯氏菌、铜绿假单胞菌、不动杆菌、产生杆菌、福氏痢疾杆菌及阴沟肠杆菌等的体外抑菌效果良好,抗菌作用优于单用化合物 1 或化合物 2 的抑菌效果。

[0030] 2. 药理毒理研究

[0031] 一般药理学试验结果表明:对于质量比为 2 : 1 的化合物 1 与化合物 2 的组合物,在 小鼠静脉注射 240、480、960mg/kg 的剂量下,注射所述组合物对小鼠自主运动、平衡协调能力及对戊巴比妥钠诱导的睡眠时间均无明显影响;在麻醉犬静脉输注 120、240、480mg/kg 的剂量下,注射所述组合物对呼吸幅度、呼吸频率,心率、平均动脉压均未见明显影响,对心电 S-T 段、P 波、QRS 波群、P-R 间期、Q-T 间期各给药组与对照组给药前后均未见明显改变。可以看出在动物试验中,注射用化合物 1 与化合物 2 的组合物对中枢神经系统、呼吸系统、心血管系统无明显影响。

[0032] 急性毒性试验采用尾静脉注射单次给药,进行最大给药量实验:化合物 1 为 5.00g/kg,为该药最大可溶解浓度 125.0mg/ml 和最大给药体积 40ml/kg 下的最大给药剂量;化合物 2 为 2.50g/kg,化合物 1 与化合物 2 的组合物为 7.50g/kg。试验结果表明动物急性毒性试验中,化合物 1 与化合物 2 的组合物与单药在对动物体的影响程度上无明显差异,符合初步的安全性要求。

[0033] 长期毒性试验结果表明:组合物与单药在对动物体的影响程度上无明显差异,符合初步的安全性要求。注射用化合物 1 与化合物 2 的组合物 300mg/kg 剂量为该药的安全无毒剂量,该剂量为预计人用最大剂量的约 2.5 倍(人以单药化合物 1 的最大用量 4.5g,体重以 70kg 计,按体表面积折算到狗(9kg)为 119mg/kg)。

[0034] 实验表明,质量比为 3 : 1 和 4 : 1 的化合物 1 与化合物 2 的组合物与质量比为 2 : 1 的化合物 1 与化合物 2 的组合物具有一致的药理毒理结果。

[0035] 3. 生物药剂学研究

[0036] 结果显示:化合物 1 与化合物 2 的静脉注射达峰值浓度时间、半衰期等接近,代谢曲线相似,符合制成复方制剂的条件。

[0037] 4. I 期临床人体耐受性试验

[0038] 耐受性试验结果显示,质量比为 2 : 1 的化合物 1 与化合物 2 的组合物单次给药的最大耐受剂量为 9.0g;连续、多次给药亦表现为安全且耐受性好。同样的实验表明,质量

比为 3 : 1 和 4 : 1 的化合物 1 与化合物 2 的组合物同样表现为动物体内、人体内安全性、耐受性良好。

[0039] 可以看出,质量比为 2 : 1 ~ 4 : 1 的化合物 1 与化合物 2 的组合物体外抑菌活性高,在动物和人体表现为较好的安全性、耐受性,各成分在药代动力学方面 差异小,符合制成复方制剂的条件。由于药物在体内须经过复杂的转运、代谢过程,会使得药物在人体不同部位的聚集程度不一,对应的,药物对于不同部位疾病会存在不同的治疗效果。化合物 1 与化合物 2 的组合物对人体各部位感染是否有效,如何寻找到具有最佳治疗效果的适应症,需要进行进一步的人体药效学临床研究。

[0040] 5、人体药效学临床试验

[0041] (1) 筛选符合临床试验要求的受试者

[0042] 入选标准 :①同意参加本临床试验并签署知情同意书的患者 ;②年龄 18 周岁至 70 周岁,性别不限的住院或门诊(依从性良好)患者 ;③确诊为至少患有气管扩张合并感染、细菌性肺炎中一种,需要进行全身抗菌药物治疗的患者,下呼吸道感染需有 X 线诊断证实。同时符合上述标准为符合入选标准的患者。所述中、重度呼吸道感染参照表 1 标准评定。

[0043] 表 1. 呼吸道感染病情严重程度评定标准

[0044]

项目	评分标准
(1)全身症状、体征及相关检查:	
①精神状态	0=一般; 1=较差; 2=差
②寒战	0=无; 1=有
③发热	0=正常; 1= T 37.1-38℃; 2= T 38.1-39℃; 3= T>39℃
④血白细胞升高或中性分类升高	0=无; 2=有
合计: 分	
(2)局部症状、体征及相关检查	
①咳嗽	1=间断咳嗽; 2=咳嗽较剧,但不影响睡眠; 3=昼夜咳嗽,影响睡眠或工作
②咯痰 (ml)	0=无痰; 1=每日<50; 2=50≤每日<100; 3=每日≥100
③痰液性状	0=无痰; 1=白痰; 2=黄痰; 3=脓血痰
④胸痛	0=无; 1=有
⑤呼吸困难或喘憋	0=无; 1=劳动时有; 2=一般活动时有; 3=

[0045]

	安静时有
⑥干啰音	0=无啰音；1=偶闻；2=散在；3=密集
⑦湿啰音	0=无啰音；1=偶闻；2=较明显，持续存在； 3=明显持续存在
⑧X 线显示	0=正常；1=肺纹理增多增粗；2=肺野见斑片状影
合计： 分	

### 呼吸系统感染病情严重程度评定标准

(全身+局部症状) □轻度：≤9 分 □中度：10-16 分 □重度：≥17 分

[0046] 排除标准：①对 β-内酰胺类抗生素药物有过敏史及过敏体质者；②严重感染等需要抗菌药物联合应用者；③严重心、肝、肾疾病，或 ALT（谷丙转氨酶）、AST（谷草转氨酶）、BUN（尿素氮）超过正常值上限 1.5 倍，Cr（血清肌酐）超过正常值上限者；④血液病、晚期肿瘤及中枢神经系统疾病（如癫痫）或其它系统严重或进行性疾病者。⑤有精神疾患不能合作者。⑥妊娠或准备妊娠的妇女，哺乳期妇女。⑦入选前 3 月内已经接受任何其他试验药物的患者。符合上述任意一项的患者为符合排除标准的患者。

[0047] 将符合入选标准并不属于排除标准的患者在进行化合物 1 单药治疗前 0～1 天采集感染部位的标本（痰液）做细菌培养和种属鉴定，体温超过 39℃者酌情抽血培养。对培养出的细菌进行 β-内酰胺酶检测并采用纸片法进行敏感试验，符合接受化合物 1 单药治疗 72 小时无效、细菌培养为对化合物 1 单药耐药，对待试的化合物 1 与化合物 2 的组合物敏感且产 β-内酰胺酶的细菌感染患者为本次临床实验的受试者。

[0048] 其中，化合物 1 单药治疗的给药方案具体如下：

[0049] 中度感染——注射用化合物 1（1.0g），用生理盐水 10ml 溶解后，加入生理盐水 100ml 内静脉滴注，时间 30 分钟，每 8 小时 1 次。

[0050] 重度感染——注射用化合物 1（1.5g），用生理盐水 10ml 溶解后，加入生理盐水 100ml 内静脉滴注，时间 30 分钟，每 8 小时 1 次。

[0051] （2）化合物 1 和化合物 2 的组合物治疗符合临床试验要求的受试者给药方案：对符合临床试验要求的受试者施与化合物 1 与化合物 2 的组合物单次用药剂量为化合物 1 单药治疗剂量 + 对应比例的化合物 2 剂量。以质量比为 2:1 的化合物 1 与化合物 2 的组合物为例说明对符合临床试验要求的受试者施与化合物 1 与化合物 2 的组合物的给药方案：

[0052] 中度感染——注射用化合物 1 与化合物 2 的组合物 1.5g，用生理盐水 10ml 溶解后，加入生理盐水 100ml 内静脉滴注，时间 30 分钟，每 8 小时 1 次。

[0053] 重度感染——注射用化合物 1 与化合物 2 的组合物 2.25g，用生理盐水 10ml 溶解后，加入生理盐水 100ml 内静脉滴注，时间 30 分钟，每 8 小时 1 次。

[0054] 上述治疗中，受试者在用药前均进行相应的皮肤敏感试验。化合物 1 与化合物 2 的组合物治疗期为 7-14 天，根据病种及病情程度而定，治疗结束后做细菌培养和种属鉴定，并于治疗结束 1 周后对所有患者进行随访。

[0055] （3）疗效评价：

[0056] 上述实验的治疗效果分别从细菌学疗效、临床疗效和综合疗效评定，其中细菌学



疗效分为七个等级：清除、假定清除、未清除、假定未清除、部分清除、替换、未清除、再感染；其中清除是指：治疗后，原感染部位的标本（痰液）未再培养出原感染的病原体；假定清除是指：症状体征的消失使得患者无痰可取，或者获取标本的方法对于康复的患者而言侵袭性过强；利用清除和假定清除合并计算清除率。

[0057] 临床疗效是基于比较患者基线和治疗后随访时的症状、体征、影像学与实验室检查指标等非微生物学指标的基础上做出的对患者治疗反应的判断，临床疗效分为临床治愈和临床无效，其中临床治愈是指患者在治疗结束后随访时所有入选时的症状、体征均已消失或完全恢复正常，实验室检查等非微生物学指标均已恢复正常，影像学检查结果已恢复正常或达到可以判定治愈的程度；综合疗效分为痊愈和无效，痊愈指患者在治疗结束后随访时临床治愈，且细菌清除或假定清除；无效指患者在治疗结束后随访时临床无效或者细菌未清除或假定未清除，或者两者兼有。

[0058] 实验表明：质量比为 2 : 1~4 : 1 的化合物 1 与化合物 2 的组合物对产  $\beta$ -内酰胺酶菌感染引起的化合物 1 单药耐药的中、重度气管扩张合并感染、细菌性肺炎，具有较好的疗效，表现为对于受试者具有较高的细菌清除率、临床治愈率和临床痊愈率，为临床治疗提供了更多的治疗方法。

[0059] 本发明涉及化合物 1 与化合物 2 的组合物的新用途，只要药物以任何方式记载了和 / 或使用了该用途，以及任何具有该用途的产品，均应当理解为与本发明的精神实质相同，均属于本发明的保护范围之内。

## 具体实施方式

[0060] 下面结合实施例对本发明作进一步详细的描述，但发明的实施方式不限于此。

[0061] 实施例 1

[0062] 以质量比为 2 : 1 的化合物 1 与化合物 2 的组合物为例，通过临床实验研究其对化合物 1 单药耐药的气管扩张合并感染、细菌性肺炎患者的临床治疗效果，并比对其对各具体适应症的治疗效果。

[0063] 依照前述人体药效学临床试验（1）中所述的方法筛选符合临床试验要求的受试者，共筛选得到 10 例符合实验要求的受试者，其中，气管扩张合并感染 6 例，细菌性肺炎 4 例；细菌种属鉴定表明：受试者感染细菌为产  $\beta$ -内酰胺酶的大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、奇异变形杆菌中至少一种，对受试者依照人体药效学临床实验（2）所述的给药方案对患者进行为期 14 天的治疗，并依据人体药效学临床实验（3）所述的评价方法对治疗效果进行评价，得到如表 2 所示的实验结果。

[0064] 表 2. 化合物 1 与化合物 2 的组合物（2 : 1）体内药效学实验结果

[0065]

疾病类型	病例数	清除率	治愈率	痊愈率
气管扩张合并感染	6	100.0%	66.7%	66.7%
细菌性肺炎	4	100.0%	75.0%	75.0%
合计	10	100.0%	70.0%	70.0%

[0066] 采用相同的试验方法，分别对质量比为 3 : 1 和 4 : 1 的化合物 1 与化合物 2 的组合物体内药效学进行研究，结果表明，质量比为 3 : 1 和 4 : 1 对于气管扩张合并感染、细菌性肺炎患者的治疗效果与质量比为 2 : 1 的化合物 1 与化合物 2 的组合物一致。

[0067] 实验结果表明,本发明的药物组合物对化合物 1 单药耐药的产  $\beta$ -内酰胺酶细菌,特别是产  $\beta$ -内酰胺酶的大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、奇异变形杆菌引起的气管扩张合并感染、细菌性肺炎具有明显疗效。

[0068] 上述实施例为本发明较佳的实施方式,但本发明的实施方式并不受上述实施例的限制,其他的任何未背离本发明的精神实质与原理下所作的改变、修饰、替代、组合、简化,均应为等效的置换方式,都包含在本发明的保护范围之内。