



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101912402 A

(43) 申请公布日 2010. 12. 15

(21) 申请号 201010140331. 7

A61P 7/00 (2006. 01)

(22) 申请日 2010. 04. 07

A61P 19/02 (2006. 01)

(71) 申请人 深圳市新泰医药有限公司

地址 518000 广东省深圳市福田区上步中路
信托大楼北座四楼

(72) 发明人 廖文广

(51) Int. Cl.

A61K 31/546 (2006. 01)

A61K 31/424 (2006. 01)

A61P 31/04 (2006. 01)

A61P 15/02 (2006. 01)

A61P 11/00 (2006. 01)

A61P 13/02 (2006. 01)

A61P 1/16 (2006. 01)

A61P 15/00 (2006. 01)

权利要求书 1 页 说明书 9 页 附图 2 页

(54) 发明名称

一种头孢西酮钠和克拉维酸钾的组合物及其
配比

(57) 摘要

本发明涉及一种头孢西酮钠和克拉维酸钾的组合物及其配比,其特征在于,该组合物由头孢西酮钠和克拉维酸钾组成,头孢西酮钠和克拉维酸钾的重量比为 1 : 1-8 : 1。在细菌引起感染性疾病中,发现某些细菌由于产生了 β -内酰胺酶导致对头孢西酮耐药而治疗无效,将头孢西酮钠和克拉维酸钾联合应用后,不同的组合物的配比,对产 β -内酰胺酶的革兰阴性杆菌与革兰阳性球菌产生了不同的较强的抗菌活性。从试验中看到,该组合物对产 β -内酰胺酶细菌菌株为敏感,不仅可以头孢西酮钠的抗菌作用增效几倍,并可使产酶菌株对头孢西酮钠恢复敏感,试验依据充分,临床抗菌效果明确,且不增加不良反应的发生。

1. 一种头孢西酮钠和克拉维酸钾的组合物及其配比,其特征在于该组合物为头孢西酮钠和克拉维酸钾的组合与配比。

2. 根据权利要求 1 所述的一种头孢西酮钠和克拉维酸钾的组合物及其配比,其特征在于所述的头孢西酮钠和克拉维酸钾的组合重量比为 1 : 1 ~ 8 : 1。

3. 根据权利要求 2 所述的一种头孢西酮钠和克拉维酸钾的组合物及其配比,其特征在于所述的头孢西酮钠和克拉维酸钾的组合物的组合较佳重量比为 1 : 1 ~ 4 : 1。

一种头孢西酮钠和克拉维酸钾的组合物及其配比

发明领域

[0001] 本发明属于医药技术领域,涉及到一种抗生素头孢西酮钠和克拉维酸钾的组合物及其配比。

[0002] 背景资料

[0003] 头孢西酮

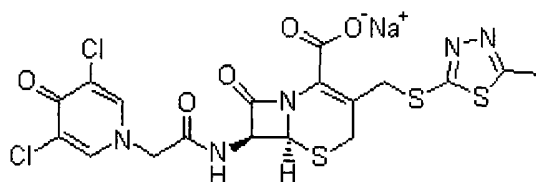
[0004] 英文名 :Cefazedone Sodium

[0005] 化学名称 :

[0006] (6R,7R)-7-(2-(3,5-二氯-4-氧代-1(4H)-吡啶基)乙酰氨基)-3-(((5-甲基-1,3,4-硫二唑-2-基)硫)甲基)-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂双环[4.2.0]辛-2-烯-2-甲酸钠其化学结构式:

[0007] 结构式:

[0008]



[0009] 分子式 (Molecular Formula) :C₁₈H₁₄Cl₂N₅NaO₅S₃

[0010] 分子量 (Molecular Weight) :570.43

[0011] 1. 药理

[0012] 头孢西酮是一种半合成的第一代头孢菌素,是头孢菌素 C 衍生物,与其它头孢菌素类药相似,通过影响细菌细胞壁生物合成,从而起抗菌作用。头孢西酮除对敏感的肠球菌和金黄色葡萄球菌有高效外,对敏感的大肠杆菌、肺炎克雷白菌也有效,但是对产 β-内酰胺酶的阴性杆菌与阳性球菌耐药。

[0013] 2. 毒理

[0014] 急性毒性 LD₅₀(mg/kg):小鼠和大鼠静脉注射分别为 6800(6139-7532) 和 4225(3920-4552);小鼠和大鼠肌肉注射均>10000;比格犬静脉注射>4000。

[0015] 长期毒性试验:大鼠 6 月肌肉注射给药和 6 周的恢复期的重复给药毒性试验的最大无毒性剂量为 100mg/kg。

[0016] 比格犬头孢西酮 4 周静脉注射给药和 8 周恢复期的重复给药毒性试验的最大无毒性剂量为 180mg/kg。

[0017] 3. 药代动力学

[0018] 血中浓度:健康成人 10 例头孢西酮钠 1g(效价)静注,给药 5 分后血中浓度平均值为 144.38 μg/mL、6h 后为 3.87 μg/mL,血中浓度半衰期为 1.64h 左右。

[0019] 代谢和排泄:头孢西酮钠在体内不被代谢,抗菌活性为药物原形,且大部分从尿中排泄。健康成人 10 例头孢西酮钠 1g(效价)静注,6h 的尿中平均回收率为 76.09%。

[0020] 4. 适应症

[0021] 支气管炎、肺炎、咽喉炎等呼吸道感染,泌尿道感染,胆管炎和腹膜炎,子宫内膜炎等女性生殖道感染、败血症、皮肤软组织感染、骨和关节感染等。

[0022] 5. 用法用量

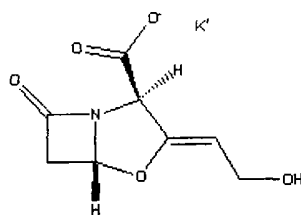
[0023] 采用静脉注射给药。对革兰阳性菌感染:每日剂量 1-2g,分 2 或 3 次给药。对革兰阴性菌感染:每日剂量 3-4g,分 2 或 3 次给药。对中度至重度感染:每日最大给药剂量可达 6g。

[0024] 克拉维酸钾 Potassium clavulanate

[0025] 克拉维酸钾又称棒酸

[0026] 结构式:

[0027]



[0028] 分子式: $C_8H_8KNO_5$

[0029] 分子量: 237.25

[0030] 克拉维酸钾是一种竞争性不可逆的广谱氧青霉素类 β -内酰胺酶抑制剂,本品抗菌作用很弱,但具有强效广谱抑酶作用,与 β -内酰胺类抗生素联合,制成酶抑制剂联合制剂,可在不同程度上保护与其联合的 β -内酰胺类抗生素不被 β -内酰胺酶灭活,从而提高该抗生素抗产酶耐药菌的作用,提高临床疗效。克拉维酸钾抑酶作用机制是它与 β -内酰胺酶结合,发挥竞争性抑制作用。通过克拉维酸钾分子结构中的 β -内酰胺羧基部位使 β -内酰胺酶乙酰化,这步反应和 β -内酰胺酶与其相结合的 β -内酰胺类抗生素所发生的反应很相似。如青霉素 G 与 β -内酰胺酶相接触,酶也被青霉素 G 的 β -内酰胺羧基部位乙酰化,但这个乙酰化了的酶很快水解释放出活性酶将青霉素 G 水解灭活。而 β -内酰胺酶与克拉维酸钾形成的乙酰化了的酶则水解非常缓慢,使之不能很快释放出活性酶,因而该 β -内酰胺酶实际上已暂时被酶抑制剂所抑制,从而保护了酶的作用底物 β -内酰胺类抗生素不被酶水解灭活,使其对一般产酶耐药菌仍有抗菌作用。

[0031] 目前由于抗菌素不合理的应用,导致革兰阳性杆菌对头孢类的耐药日益增多。国内外最新细菌耐药监测结果表明,使 1-4 代抗菌素耐药率分别上升,特别第一代头孢菌素,因为对阴性杆菌 β -内酰胺酶不稳定,阳性菌的耐药率很高,临床应用大幅度下降。克拉维酸钾(sulbactam)是一种广谱 β -内酰胺酶抑制剂,对广谱酶的抑制作用较强,对超广谱酶也有一定的作用。将二者联合,通过 β -内酰胺酶抑制剂的抑酶作用,对革兰阴性杆菌有稳定和增强细菌敏感性;同时对产生 β -内酰胺酶革兰阳性球菌有较强的抗菌活性,抗菌谱范围扩大。

发明内容

[0032] 本发明的目的:在于提供一种抗菌效果更好的组合物及其配比,将头孢西酮钠和克拉维酸钾联合应用后,对产 β -内酰胺酶的革兰阴性杆菌与革兰阳性球菌产生了较强的抗菌活性。

[0033] 头孢西酮为第一代头孢菌素,杀菌力强,但是革兰阴性杆菌对 β -内酰胺酶稳定性较差,而肠杆菌科细菌的主要耐药机制为产生 β -内酰胺酶。许多耐药监测结果显示,分离自住院患者的大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌和变形杆菌对第二代头孢菌素耐药率已达 76.2%、57.5%和 34.6%,较十年前增长了 10-20 个百分点。 β -内酰胺酶抑制剂克拉维酸钾可抑制广谱酶和超广谱酶的活性,通过抑制酶克服细菌耐药,恢复抗菌药物作用。因此,细菌对头孢西酮钠耐药后,头孢西酮钠与克拉维酸钾的组合物专门解决其耐药问题,扩展了其抗菌疗效。

[0034] 头孢西酮钠在临床应用多年,气管炎、肺炎、咽喉炎等呼吸道感染,泌尿道感染,胆管炎和腹膜炎,子宫内膜炎等女性生殖道感染。败血症、皮肤软组织感染、骨和关节感染等

[0035] 开发本产品,也符合当前国际上实施临床抗菌药物轮换使用的政策,增加临床抗菌素的选择性,是具有重要意义的。

[0036] 通过对 4 种不同浓度质量比 (1 : 1, 2 : 1, 4 : 1, 8 : 1) 的头孢西酮钠和克拉维酸钾组合物进行的体外抗菌作用研究显示,头孢西酮钠与克拉维酸钾联合应用可以显著提高头孢西酮钠对革兰阴性杆菌的敏感性。

[0037] 对产生的 β -内酰胺酶的革兰阳性球菌也较强的抗菌活性。

[0038] 不同配比的头孢西酮钠与克拉维酸钾均有较大的杀菌作用,1 : 1 与 2 : 1 的配比对革兰阳性球菌的杀菌作用明显优于头孢西酮钠的单独用药。

[0039] 试验结果表明,头孢西酮钠 / 克拉维酸钾 1 : 1-8 : 1 均比头孢西酮钠有较好的体外抗菌的;2 : 1 配比的头孢西酮钠 + 克拉维酸钾组合物具有较强的体外抗菌作用,与 1 : 1 配比相当,1 : 1-8 : 1 的配比哪个更合理,在以后的临床试验中可以通过临床疗效比较出差异性。

附图说明

图 1 是头孢西酮钠 + 他唑巴坦钠对 No. 137 大肠埃希菌的杀菌曲线图

图 2 是头孢西酮钠 + 他唑巴坦钠对 No. 97 大肠埃希菌的杀菌曲线图

图 3 是头孢西酮钠 + 他唑巴坦钠对甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌 No. 235 的杀菌曲线图

图 4 头孢西酮钠 + 他唑巴坦钠对甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌 No. 176 的杀菌曲线图

具体实施例：

[0040] 本发明通过下面实施例进一步阐述,但并不限于本发明。

[0041] 实施例：不同配比头孢西酮钠与克拉维酸钾体外抗菌作用研究

[0042] 材料与方法

[0043] 1. 试验药品：

[0044] (1) 头孢西酮钠 (Cefamandole Nafate) :深圳新泰医药有限公司提供,

[0045] 批号 090702 效价 89.1%。

[0046] (2) 克拉维酸钾 (Potassium clavulanate) :北京联木医药技术发展有限公司提供,

[0047] 批号 0481-9801,效价 :93.7%。购自中国药品生物制品检定所

[0048] 以下比例配比以重量计算,其中头孢西酮钠重量以头孢西酮钠折干折纯按头孢西酮计算,克拉维酸钾重量以克拉维酸钾折干折纯按克拉维酸计算。

[0049] 2. 试验配比:

[0050] (1) 头孢西酮钠

[0051] (2) 克拉维酸钾

[0052] (2) 头孢西酮钠 + 克拉维酸钾 (1 : 1)

[0053] (3) 头孢西酮钠 + 克拉维酸钾 (2 : 1)

[0054] (4) 头孢西酮钠 + 克拉维酸钾 (4 : 1)

[0055] (5) 头孢西酮钠 + 克拉维酸钾 (8 : 1)

[0056] 3. 试验菌株:

[0057] 3.1 标准菌株:大肠埃希菌 ATCC25922, ATCC700603,金黄色葡萄球菌 ATCC29213, ATCC25923,肺炎链球菌 ATCC49619。

[0058] 3.23.2 产 β -内酰胺酶革兰阴性菌 165 株,以 nitrocefin 测定是否产酶:

[0059] 大肠埃希菌 *Escherichia coli* (49 株)

[0060] 肺炎克雷伯菌 *Klebsiella pneumoniae* (38 株)

[0061] 卡他莫拉菌 *Moraxella catarrhalis* (32 株)

[0062] 奇异变形杆菌 *Proteus mirabilis* (26 株)

[0063] 流感嗜血杆菌 *Haemophilus influenzae* (20 株)

[0064] 3.3 产 β -内酰胺酶革兰阳性菌 27 株:

[0065] 甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌 MSSA (27 株)

[0066] 所有菌在试验前都经过平板转活分纯,以新鲜菌体用于试验。每次实验均用标准菌株作为敏感实验质控菌;用不含抗菌药物的平皿做为试验菌株生长对照。

[0067] 4. 培养基与孵育条件

[0068] 葡萄球菌和肠杆菌科细菌在 M-H 培养基,35℃ 孵育 16-20h;链球菌属在血培养基 (M-H 培养基中加入 5% 脱纤维羊血制成) 上,35℃ 5% CO₂ 环境 (CO₂ 培养箱) 中孵育 20-24h。

[0069] 5. 最低抑菌浓度 (MIC) 测定

[0070] 采用标准平皿二倍稀释法。抗菌药物测定浓度范围 256-0.016mg/L。被试菌悬液用多点接种仪接种,每点接种量为 10⁴CFU。测定各抗菌药物对各种致病菌的最低抑菌浓度。

[0071] 结果

[0072] 1. 不同配比的头孢西酮钠 / 克拉维酸钾对 192 株临床分离致病菌的 MIC 结果 (表 1)

[0073] 从表 1 中可以看出,对于产 β -内酰胺酶的大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、卡他莫拉菌和奇异变形杆菌,加入克拉维酸钾可明显提高头孢西酮钠的抗菌活性, MIC₅₀ 值可下降 4-256 倍, MIC₉₀ 值下降 4-256 倍。

[0074] 对于甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌 (MSSA),加入克拉维酸钾可明显提高头孢西酮钠的抗菌活性, MIC₅₀ 值可下降 16-128 倍, MIC₉₀ 值下降 16-64 倍。

[0075] 表 1. 头孢西酮钠 / 克拉维酸钾对 192 株临床分离致病菌的 MIC 结果

[0076]

菌种 (菌株数量)	抗菌药物	MIC (mg/L)		
		MIC ₅₀	MIC ₉₀	MIC 范围
大肠埃细菌 (49 株产 β -内酰胺酶)	头孢西酮钠	128	≥ 256	64- ≥ 256
	克拉维酸钾	128	128	32- ≥ 256
	头孢西酮钠/克拉维酸钾 (1:1)	0.5	1	0.25-4
	头孢西酮钠/克拉维酸钾 (2:1)	0.5	1	0.25-4
	头孢西酮钠/克拉维酸钾 (4:1)	2	4	1-8
肺炎克雷伯菌 (38 株产 β -内酰胺酶)	头孢西酮钠/克拉维酸钾 (8:1)	4	8	1-16
	头孢西酮钠	128	≥ 256	32- ≥ 256
	克拉维酸钾	128	> 256	128- > 256
	头孢西酮钠/克拉维酸钾 (1:1)	1	2	0.5-4
	头孢西酮钠/克拉维酸钾 (2:1)	1	2	0.5-4
卡他莫拉菌 (32 株产 β -内酰胺酶)	头孢西酮钠/克拉维酸钾 (4:1)	2	4	1-8
	头孢西酮钠/克拉维酸钾 (8:1)	4	8	1-32
	头孢西酮钠	32	128	4-128
	克拉维酸钾	128	> 256	64- > 256
	头孢西酮钠/克拉维酸钾 (1:1)	0.5	1	0.25-4
奇异变形杆菌 (26 株产 β -内酰胺酶)	头孢西酮钠/克拉维酸钾 (2:1)	0.5	1	0.25-4
	头孢西酮钠/克拉维酸钾 (4:1)	1	4	0.5-8
	头孢西酮钠/克拉维酸钾 (8:1)	4	8	1-32
	头孢西酮钠	32	128	8-256
	克拉维酸钾	256	256	128-256
流感嗜血杆菌 (20 株产 β -内酰胺酶)	头孢西酮钠/舒巴坦钠 (1:1)	1	2	0.5-4
	头孢西酮钠/舒巴坦钠 (2:1)	1	2	0.5-4
	头孢西酮钠/舒巴坦钠 (4:1)	1	4	0.5-8
	头孢西酮钠/舒巴坦钠 (8:1)	4	8	1-16
	头孢西酮钠	16	64	1-64
MSSA (27 株产 β -内酰胺酶)	克拉维酸钾	64	128	32-128
	头孢西酮钠/舒巴坦钠 (1:1)	2	4	1-8
	头孢西酮钠/舒巴坦钠 (2:1)	2	4	1-16
	头孢西酮钠/舒巴坦钠 (4:1)	4	8	1-16
	头孢西酮钠/舒巴坦钠 (8:1)	4	16	2-32
	头孢西酮钠	64	128	32-256
	克拉维酸钾	32	64	16-128
	头孢西酮钠/克拉维酸钾 (1:1)	0.5	2	0.25-4
	头孢西酮钠/克拉维酸钾 (2:1)	0.5	2	0.25-4
	头孢西酮钠/克拉维酸钾 (4:1)	2	4	1-8
	头孢西酮钠/克拉维酸钾 (8:1)	4	8	1-16

[0078] 2. 不同配比的头孢西酮钠 / 克拉维酸钾对 30 株临床分离致病菌的 MBC 结果 (表 2)

[0079] MBC 结果显示, 4 种不同配比的头孢西酮钠与克拉维酸钾对大肠埃希菌和卡他莫拉菌的 MBC/MIC ≤ 2 倍, 对金黄色葡萄球菌的 MBC/MIC ≤ 4 倍, 说明头孢西酮钠与克拉维酸钾的组合物具有典型的杀菌作用。

[0080] 表 2 不同配比的头孢西酮钠 / 克拉维酸钾对 30 株临床分离致病菌的 MBC

[0081]

细菌 (菌名)	药物	MIC (mg/L)			MBC (mg/L)		
		50%	90%	Range	50%	90%	Range
大肠埃希菌 (10 株产 β -内酰胺酶)	头孢西酮钠+克拉维酸钾 (1:1)	0.5	1	0.25-4	4	4	1-16
	头孢西酮钠+克拉维酸钾 (2:1)	0.5	1	0.25-4	4	8	1-16
	头孢西酮钠+克拉维酸钾 (4:1)	2	4	1-8	4	16	1-32
	头孢西酮钠+克拉维酸钾 (8:1)	4	8	1-16	8	32	4-64
卡他莫拉菌 (10 株产 β -内酰胺酶)	头孢西酮钠+克拉维酸钾 (1:1)	0.5	1	0.25-4	1	4	0.25-8
	头孢西酮钠+克拉维酸钾 (2:1)	0.5	1	0.25-4	1	4	0.25-8
	头孢西酮钠+克拉维酸钾 (4:1)	1	4	0.5-8	2	8	1-32
	头孢西酮钠+克拉维酸钾 (8:1)	4	8	1-32	8	32	4-64
MSSA (10 株产 β -内酰胺酶)	头孢西酮钠+克拉维酸钾 (1:1)	0.5	2	0.25-4	1	4	0.25-8
	头孢西酮钠+克拉维酸钾 (2:1)	0.5	2	0.25-4	1	8	0.5-16
	头孢西酮钠+克拉维酸钾 (4:1)	2	4	1-8	4	8	1-32
	头孢西酮钠+克拉维酸钾 (8:1)	4	8	1-16	4	16	1-32

[0082] 3. 杀菌曲线结果：

[0083] 四种配比的头孢西酮钠 / 克拉维酸钾及头孢西酮钠单剂量对产 β -内酰胺酶的大肠埃希菌 No. 97 等 4 株临床分离菌的杀菌曲线见图 1 ~ 4。

[0084] 图 1、2 为头孢西酮钠 + 克拉维酸钾对两株大肠埃希菌 No. 137 和 No. 97 的杀菌曲线。当药物浓度为 8mg/L 和 4mg/L 时, 1 : 1 配比的头孢西酮钠 + 克拉维酸钾可在 24 小时可分别将 2 株菌从 6.57CFU/ml 降至 0.9 和 0.99CFU/ml, 2 : 1 的配比可在 24 小时可分别将 2 株菌从 6.57CFU/ml 降至 1.09 和 1.21CFU/ml。

[0085] 图 3、4 为产 β -内酰胺酶的甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌 (MSSA) 杀菌曲线, 1 : 1 配比的头孢西酮钠 + 克拉维酸钾对 No. 235 和 No. 176 的杀菌作用在浓度为 8mg/L 和 4mg/L 时, 24 小时内可将该菌由 6.57CFU/ml 降至 0.5 和 0.71CFU/ml, 2 : 1 配比的头孢西酮钠 + 克拉维酸钾 24 小时内可将该菌降至 0.65 和 0.98CFU/ml, 优于 4 : 1 和 8 : 1 配比。

[0086] 图 1-4 见说明书附图

[0087] 4. 对体外抗菌作用的影响因素：

[0088] (1) 如表 3 所示,不同配比的头孢西酮钠 / 克拉维酸钾在细菌接种量分别为 10^4 、 10^5 、 10^6 和 10^7 CFU/ml 时,对大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌和 MSSA 的 MIC 值。说明细菌接种量在 $10^4 \sim 10^7$ CFU/ml 对不同配比的头孢西酮钠 / 克拉维酸钾抗 3 种菌的 MIC 值无明显影响。

[0089] 表 3 头孢西酮钠 + 克拉维酸钾对细菌接种量的影响

[0090]

菌名 (株数)	药物		(CFU/ml)			
			10^4	10^5	10^6	10^7
大肠埃希菌 (10 株产 β -内酰胺酶)	头孢西酮钠+克拉维酸钾(1:1)	MIC ₅₀	0.5	0.5	0.5	0.5
		MIC ₉₀	1	1	1	1
	头孢西酮钠+克拉维酸钾(2:1)	MIC ₅₀	0.5	0.5	0.5	0.5
		MIC ₉₀	1	1	1	1
	头孢西酮钠+克拉维酸钾(4:1)	MIC ₅₀	4	4	2	4
		MIC ₉₀	8	8	4	8
卡他莫拉菌 (10 株产 β -内酰胺酶)	头孢西酮钠+克拉维酸钾(8:1)	MIC ₅₀	4	4	4	4
		MIC ₉₀	8	8	8	8
	头孢西酮钠+克拉维酸钾(1:1)	MIC ₅₀	0.5	0.5	0.5	0.5
		MIC ₉₀	1	1	1	1
	头孢西酮钠+克拉维酸钾(2:1)	MIC ₅₀	0.5	0.5	0.5	0.5
		MIC ₉₀	1	1	1	2
MSSA (10 株产 β -内酰胺酶)	头孢西酮钠+克拉维酸钾(4:1)	MIC ₅₀	1	1	1	1
		MIC ₉₀	4	4	8	4
	头孢西酮钠+克拉维酸钾(8:1)	MIC ₅₀	4	4	4	4
		MIC ₉₀	8	8	8	8
	头孢西酮钠+克拉维酸钾(1:1)	MIC ₅₀	0.5	0.5	0.5	0.5
		MIC ₉₀	2	2	2	2
	头孢西酮钠+克拉维酸钾(2:1)	MIC ₅₀	0.5	0.5	0.5	0.5
		MIC ₉₀	2	2	1	2
	头孢西酮钠+克拉维酸钾(4:1)	MIC ₅₀	2	2	2	2
		MIC ₉₀	4	4	4	4
	头孢西酮钠+克拉维酸钾(8:1)	MIC ₅₀	4	4	4	4
		MIC ₉₀	8	8	8	8

[0091] (2) 从表 4 可见,四种配比头孢西酮钠 + 克拉维酸钾的对大肠埃希菌、卡他莫拉菌、MSSA 的 MIC 值,在 pH5.0 ~ pH8.0 范围内无明显影响。

[0092] 表 4 头孢西酮钠 + 克拉维酸钾在不同的 pH 下的 MIC 的影响

[0093]

菌名 (株数)	药物		pH			
			5.0	6.0	7.0	8.0
大肠埃希菌 (10 株产 β -内酰胺酶)	头孢西酮钠+克拉维酸钾(1:1)	MIC ₅₀	0.5	0.5	0.25	0.25
		MIC ₉₀	1	1	1	1
	头孢西酮钠+克拉维酸钾(2:1)	MIC ₅₀	0.5	0.5	0.5	0.5
		MIC ₉₀	1	1	1	1
	头孢西酮钠+克拉维酸钾(4:1)	MIC ₅₀	4	4	4	4
		MIC ₉₀	8	8	8	4
	头孢西酮钠+克拉维酸钾(8:1)	MIC ₅₀	4	4	4	4
		MIC ₉₀	8	8	8	8
	卡他莫拉菌 (10 株产 β -内酰胺酶)	MIC ₅₀	0.5	0.5	0.5	0.5
		MIC ₉₀	1	1	1	1
MSSA (10 株产 β -内酰胺酶)	头孢西酮钠+克拉维酸钾(2:1)	MIC ₅₀	0.5	0.5	0.5	0.5
		MIC ₉₀	1	2	1	1
	头孢西酮钠+克拉维酸钾(4:1)	MIC ₅₀	1	1	1	1
		MIC ₉₀	4	4	4	4
	头孢西酮钠+克拉维酸钾(8:1)	MIC ₅₀	4	4	4	4
		MIC ₉₀	8	8	4	8
	头孢西酮钠+克拉维酸钾(1:1)	MIC ₅₀	0.5	0.5	0.5	0.5
		MIC ₉₀	2	1	2	2
	头孢西酮钠+克拉维酸钾(2:1)	MIC ₅₀	0.5	0.5	0.5	0.5
		MIC ₉₀	2	2	2	1
	头孢西酮钠+克拉维酸钾(4:1)	MIC ₅₀	2	2	2	2
		MIC ₉₀	4	4	4	4
	头孢西酮钠+克拉维酸钾(8:1)	MIC ₅₀	4	4	4	4
		MIC ₉₀	8	8	8	8

[0094] (3) 培养基中人血清蛋白的含量,对四种配比的头孢西酮钠+克拉维酸钾外抗菌作用没有的显著影响(表5)。

[0095] 表5. 头孢西酮钠+克拉维酸钾人血清蛋白的含量对MIC的影响

[0096]

菌名 (株数)	药物		人血清蛋白(%)			
			0	25%	50%	75%
大肠埃希菌 (10 株产 β -内酰胺酶)	头孢西酮钠+克拉维酸钾(1:1)	MIC ₅₀	0.5	0.5	0.5	0.5
		MIC ₉₀	1	1	1	1
	头孢西酮钠+克拉维酸钾(2:1)	MIC ₅₀	0.5	0.5	0.5	0.5
		MIC ₉₀	1	1	1	1
	头孢西酮钠+克拉维酸钾(4:1)	MIC ₅₀	4	4	4	4
		MIC ₉₀	8	8	8	8
	头孢西酮钠+克拉维酸钾(8:1)	MIC ₅₀	4	4	4	4
		MIC ₉₀	8	8	8	8
	头孢西酮钠+克拉维酸钾(1:1)	MIC ₅₀	0.5	0.5	0.5	0.5
		MIC ₉₀	1	2	1	1
卡他莫拉菌 (10 株产 β -内酰胺酶)	头孢西酮钠+克拉维酸钾(2:1)	MIC ₅₀	0.5	0.5	0.5	0.5
		MIC ₉₀	1	1	1	1
	头孢西酮钠+克拉维酸钾 4:1)	MIC ₅₀	1	1	1	1
		MIC ₉₀	4	4	4	4
	头孢西酮钠+克拉维酸钾(8:1)	MIC ₅₀	4	4	8	4
		MIC ₉₀	8	8	8	8
MSSA (10 株产 β -内酰胺酶)	头孢西酮钠+克拉维酸钾(1:1)	MIC ₅₀	0.5	0.5	0.5	0.5
		MIC ₉₀	2	2	2	2
	头孢西酮钠+克拉维酸钾(2:1)	MIC ₅₀	0.5	0.5	0.5	0.5
		MIC ₉₀	2	1	2	2
	头孢西酮钠+克拉维酸钾(4:1)	MIC ₅₀	2	2	2	1
		MIC ₉₀	4	4	4	4
	头孢西酮钠+克拉维酸钾(8:1)	MIC ₅₀	4	4	4	4
		MIC ₉₀	8	8	8	8

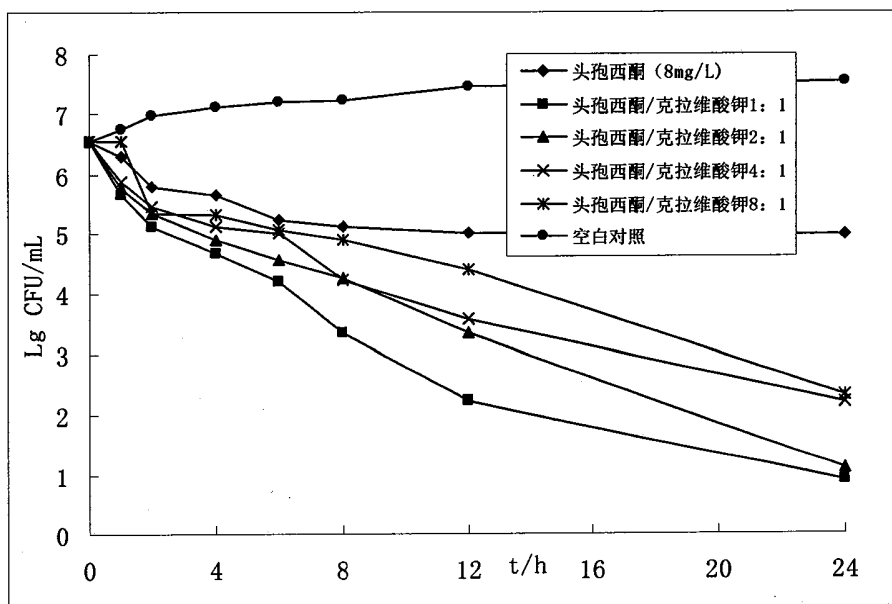


图 1

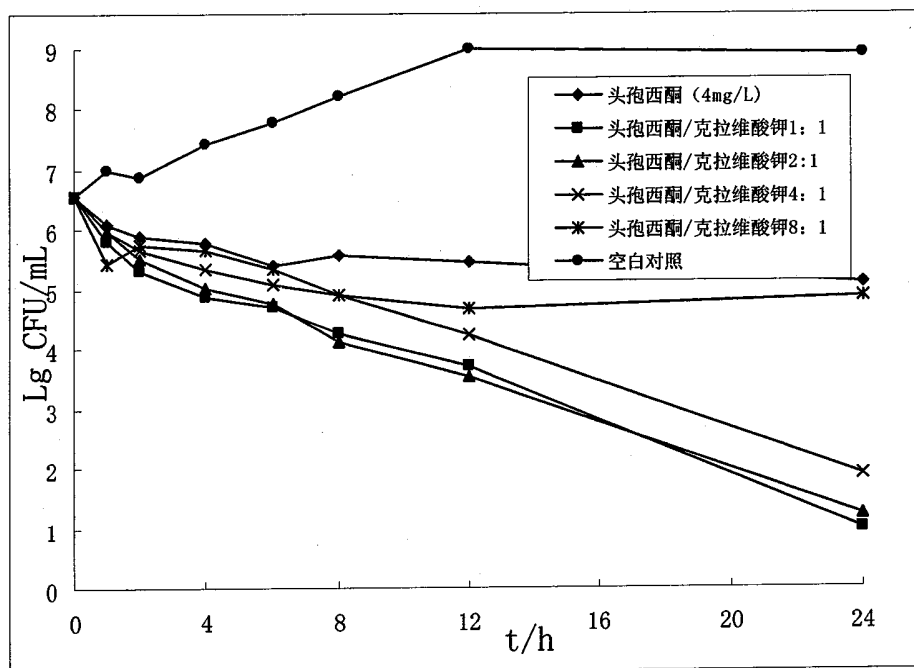


图 2.

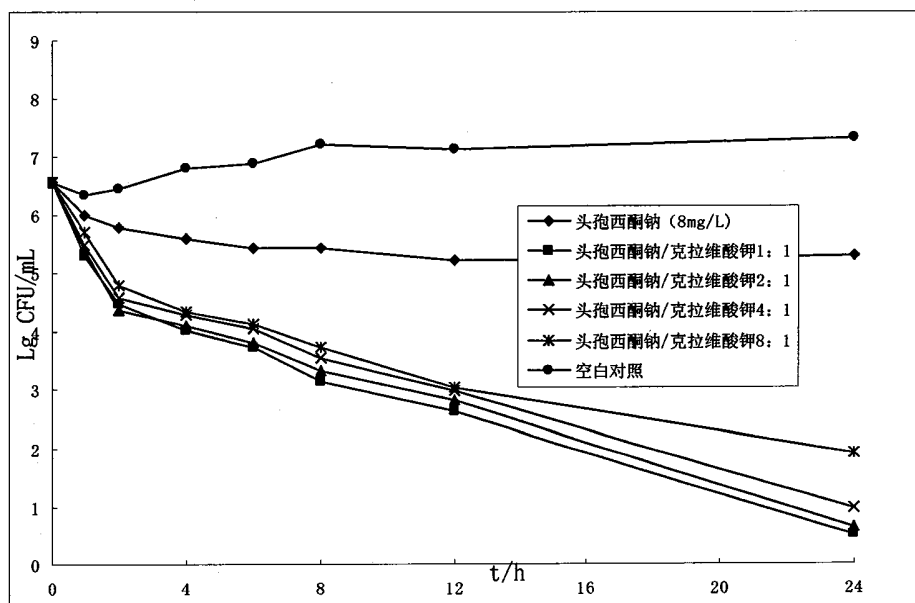


图 3

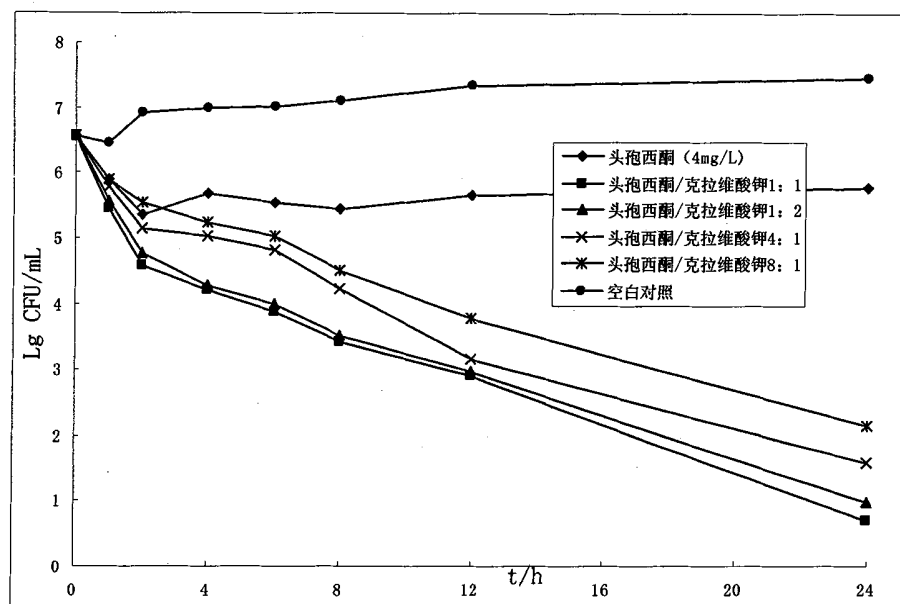


图 4