

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202391314 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.01.31

(51) Int. Cl. *A61K 31/4196* (2006.01)
A61K 31/43 (2006.01)
A61K 31/439 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2023.05.29

(54) СРЕДСТВО ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИЙ, ВЫЗВАННЫХ МНОЖЕСТВЕННО-УСТОЙЧИВЫМИ БАКТЕРИЯМИ, В ТОМ ЧИСЛЕ ПРОДУЦИРУЮЩИМИ КАРБАПЕНЕМАЗЫ

(31) 2022118203

(74) Представитель:
Насонова К.В. (RU)

(32) 2022.07.05

(33) RU

(71)(72) Заявитель и изобретатель:

СИДОРЕНКО СЕРГЕЙ
ВЛАДИМИРОВИЧ; ЮДИН СЕРГЕЙ
МИХАЙЛОВИЧ; ЯКОВЛЕВ СЕРГЕЙ
ВЛАДИМИРОВИЧ; СИДОРОВ
СТАНИСЛАВ МИХАЙЛОВИЧ;
ПРОКОПЕНКО ДМИТРИЙ
ОЛЕГОВИЧ (RU)

(57) Изобретение относится к медицине, в частности к антибактериальной терапии, а именно к созданию нового лекарственного средства на основе комбинации бета-лактаминового антибиотика группы карбапенемов биапенема и ингибитора бета-лактамаз из группы diazobicyclooctanov авибактама, предназначенного для лечения, преимущественно, госпитальных, тяжелых и крайне тяжелых инфекционных болезней, вызванных множественно-устойчивыми бактериями, в том числе продуцирующими карбапенемазы.

A1

202391314

202391314

A1

Средство для лечения инфекций, вызванных множественно-устойчивыми бактериями, в том числе, продуцирующими карбапенемазы

Изобретение относится к медицине, в частности к антибактериальной терапии, а именно к созданию нового лекарственного средства на основе комбинации бета-лактаминового антибиотика группы карбапенемов биапенема и ингибитора бета-лактамаз из группы diazobicyclooctanov авибактама, предназначенного для лечения, преимущественно госпитальных, тяжелых и крайне тяжелых инфекционных болезней, вызванных множественно-устойчивыми бактериями, в том числе продуцирующими карбапенемазы.

Госпитальные (нозокомиальные) инфекции являются одним из важных факторов, ограничивающих прогресс современной высокотехнологичной медицины. Госпитальным инфекциям наиболее подвержены пациенты с массивными травмами, находящиеся в состоянии иммуносупрессии и получающие инвазивные процедуры. Согласно данным из обзора, подготовленного ВОЗ, в странах с высоким уровнем дохода в смешанной популяции пациентов частота госпитальных инфекций составляет 7.6 эпизодов на 100 пациентов, в странах со средним и низким уровнем доходов этот показатель достигает 10.1 эпизодов [1]. В то же время в отдельных развитых странах распространенность нозокомиальных инфекций ниже, так в Германии в 2016 году она развивалась у 4.6% из госпитализированных пациентов [2], а в США в 2013 - у 4.0% [3]. В Российской Федерации распространенность госпитальных инфекций была проспективно оценена лишь в одном исследовании [4], их частота составила 7.6%, что выше, чем в наиболее благополучных странах, но, в целом, соответствует показателям развитых стран. Наибольшая распространенность нозокомиальных инфекций была отмечена в

отделениях реанимации и интенсивной терапии - 26, 28%. Абсолютный оценочный показатель, распространенности нозокомиальных инфекций в России составляет 2.3 млн случаев в год [5].

К основным формам нозокомиальных инфекций относятся инфекции дыхательных, мочевыводящих путей, области хирургического вмешательства, а также инфекции кровотока, связанные с венозными катетерами. Основную часть госпитальных инфекции вызывает ограниченный круг патогенов, к которым относятся представители порядка *Enterobacterales*, *Pseudomonas spp.*, *Acinetobacter spp.*, *Staphylococcus aureus*, коагулазонегативные стафилококки, *C. difficile* и *Enterococcus spp.* Роль вирусов и грибов в этиологии госпитальных инфекций менее значительна. Относительная роль перечисленных микроорганизмов варьирует в зависимости от времени, наличия эффективной системы инфекционного контроля, контингента пациентов, специфики отделения и учреждения [6].

Одну из самых серьезных проблем, связанных с госпитальными инфекциями, представляет высокий уровень антимикробной резистентности среди их возбудителей. Распространение антимикробной резистентности рассматривается международным профессиональным сообществом, как ведущая глобальная угроза системе здравоохранения. В 2017 г в США ведущие перечисленные выше множественно устойчивые патогены вызвали более 100 000 эпизодов госпитальных инфекций [7].

По недавно опубликованным расчетам в 2019 году антимикробная резистентность возбудителей инфекционных болезней на глобальном уровне была непосредственной причиной 1.27 млн смертей и была связана еще с 4.95 смертей [8].

Происхождение и первичные функции природных антибиотиков до конца не ясны, вполне возможно, что используемая в медицине способность подавлять рост бактерий не является их основной биологической функцией. Тем не менее, устойчивость бактерий к антибиотикам

эволюционировала одновременно со способностью бактерий к синтезу этих соединений [9]. Существует точка зрения, согласно которой сочетание синтеза антибиотиков и устойчивости у отдельных видов способствует сохранению стабильности микробных сообществ и предотвращает инвазию нежелательными видами [10]. Скорее всего, в современных условиях, когда концентрации антибиотиков, применяемые в медицине и сельском хозяйстве, многократно выше, существовавших миллиарды лет в естественных условиях, роль резистентности меняется и она эволюционирует как механизм защиты бактерий.

В этой ситуации в качестве основной, но не единственной, движущей силы в формировании и распространении резистентности рассматривается масштабное применение антибиотиков в медицине и сельском хозяйстве [11-13]. Соответственно считается, что сдерживать распространение резистентности можно путем сокращения и оптимизации потребления антибиотиков. Комплекс мер, направленных на достижение этой цели получил название «Antimicrobial stewardship») [14, 15]. Если реализация этих мер может в определенной степени затормозить распространение резистентности, то полностью элиминировать сформировавшиеся механизмы резистентности вряд ли возможно. Для поддержания высокой эффективности этиотропной терапии инфекций неизбежно требуется разработка и внедрение новых антибактериальных препаратов, преодолевающих резистентность. По существу, история антибактериальной химиотерапии - это история поиска ответов на постоянно возникающие новые вызовы бактерий. Наиболее демонстративно это можно проиллюстрировать на примере бета-лактамовых антибиотиков. Важно отметить, что разработка новых препаратов возможна лишь на основе знаний механизмов действия антибиотиков и механизмов резистентности бактерий.

Генетическими механизмами формирования резистентности являются приобретение бактериями дополнительной генетической информации,

чаще всего с мобильными генетическими элементами, или мутации в собственном геноме. С функциональной точки зрения механизмы резистентности можно разделить на специфические, обуславливающие устойчивость к отдельным соединениям или группам (ферментативная инактивация, модификация мишени), и универсальные, обуславливающие устойчивость к препаратам разных групп (активное выведение, нарушение транспорта внутрь бактериальной клетки).

Первый бета-лактамыный антибиотик пенициллин был введен в медицинскую практику в начале 1940-х годов, его применение обеспечило фундаментальный перелом в терапии инфекций, вызываемых грамположительными бактериями, однако на грамотрицательные бактерии действие антибиотика не распространялось. В 1961 г для медицинского применения был разрешен ампициллин - полусинтетический бета-лактамы (аминопенициллин), проявлявший активность в отношении части грамотрицательных патогенов благодаря повышенной способности диффундировать через внешнюю мембрану этих бактерий. Однако уже в 1963 г. появилось первое сообщение о выделении *E. coli* устойчивой к ампициллину [16]. Устойчивость была вызвана продукцией фермента бета-лактамазы TEM-1, способной гидролизовать ампициллин и ранние цефалоспорины. В последующие годы было выявлено еще несколько ферментов (важнейший из них SHV-1), обладающих такими же свойствами все они получили название «бета-лактамазы широкого спектра».

Устойчивость к гидролизу бета-лактамазами широкого спектра проявляют цефалоспорины II и последующих поколений, внедренные в медицинскую практику в 70-х - начале 80-х годов прошлого столетия. Однако практически сразу же после внедрения этих антибиотиков, в 1985 г. появилось первое сообщение о выделении устойчивой *K. ozaenae* [17]. Было показано, что выделенный штамм продуцировал фермент близкородственный к SHV-1 и получивший обозначение SHV-2. Ферменты, проявляющие способность разрушать цефалоспорины II-IV

поколений получили название «бета-лактамазы расширенного спектра» (БЛРС). Многие БЛРС сформировались в результате аминокислотных замен в ферментах TEM-1 и SHV-1. По состоянию на март 2022 в базе данных бета-лактамаз (Beta-Lactamase DataBase (BLDB): Structure and Function) было зафиксировано более 200 БЛРС, являющихся производными фермента TEM-1 и более 200 производных SHV-1. В середине 90-х годов прошлого века появились и необычайно быстро распространились БЛРС группы CTX-M. Первичным хозяином бета-лактамаз группы CTX-M являются бактерии рода *Kluyvera*. У этих бактерий гены CTX-M-подобных бета-лактамаз локализованы на хромосоме, их распространение среди других видов представителей порядка Enterobacteriales произошло после мобилизации на плазмиды. К настоящему времени описано более 250 представителей этой группы БЛРС. Устойчивость к гидролизу БЛРС и соответственно клиническую эффективность при инфекциях, вызываемых продуцентами этих ферментов, сохраняют карбапенемные антибиотики. БЛРС частично подавляются таким ингибиторами бета-лактамаз как клавулановая кислота, сульбактам и тазобактам, что обеспечивает клиническую эффективность при нетяжелых инфекциях ингибитор-защищенным бета-лактамам: пиперациллин/тазобактам, цефоперазон/сульбактам, цефепим/сульбактам.

Вслед за распространением среди грамотрицательных бактерий БЛРС начиная с конца 80-х годов XX века клиническое значение цефалоспоринов III-IV поколений стало постепенно снижаться. В первую очередь это коснулось отделений реанимации и интенсивной терапии. В Российской Федерации БЛРС были выявлены с опозданием, если первые изоляты были обнаружены в 1996 г [18], то уже в 1998 в некоторых стационарах Москвы частота продуцентов БЛРС среди *Klebsiellas* sp., циркулирующих в отделениях реанимации превысила 80% [19]. В последующие годы продуценты БЛРС вышли за пределы отделений реанимации и начали

распространяться в отделениях общего профиля и во внебольничной среде. По данным глобального многоцентрового исследования SMART (Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends) в период 2015-2019 гг. частота распространения продуцентов БЛРС среди *E. coli* и *K. Pneumoniae* колебалась в различных странах очень широких пределах (от 6% до 60%), в России эти показатели составили 59.1% и 28.1% соответственно [20].

Распространение БЛРС привело к тому, что к середине 2000-х годов цефалоспорины III-IV поколений практически утратили значение в терапии тяжелых инфекций, вызываемых грамотрицательными бактериями, а их место заняли карбапенемы. В Российской Федерации зарегистрированы имипенем, меропенем, эртапенем и дорипенем, а в 2021 г был зарегистрирован биапенем. В других странах зарегистрированы панипенем, сулопенем, ритипенем и тебипенем, последние два предназначен для орального применения. Клинические испытания проходит бенапенем. Массовое применение карбапенемов неизбежно привело к формированию и распространению устойчивости к ним. Механизмы устойчивости к карбапенемам можно разделить на две большие группы: связанные и не связанные с продукцией карбапенемаз. Среди грамотрицательных бактерий единичные случаи устойчивости к карбапенемам, обусловленной различными хромосомными механизмами, начали выявлять вскоре после внедрения этих антибиотиков в практику, однако широкого распространения эта устойчивость не получила.

Ситуация кардинально изменилась после появления ферментов разрушающих карбапенемы (карбапенемаз), гены которых были локализованы на плазмидах. Первая плазмидная карбапенемаза у *P. aeruginosa* была выделена в 1991 году в Японии [21]. К настоящему времени количество известных карбапенемаз перевалило далеко за 1000 (Beta-Lactamase DataBase (BLDB): Structure and Function). Все разнообразие бета-лактамаз (в том числе и карбапенемаз) делится на две группы в зависимости от структуры активного центра: сериновые и металло-бета-

лактамазы. У первых в активном центре находится аминокислота серии, у вторых - атом цинка. Две группы карбапенемаз различаются по механизму гидролитической активности и, что самое важное с клинической точки зрения - по чувствительности к ингибиторам.

Из всего разнообразия карбапенемаз наибольшее значение и распространение имеют три группы. Две из них относятся к сериновым бета-лактамазам: КРС-тип (более 100 вариантов) и ОХА-48-тип (около 60 вариантов), а одна - к металло-бета-лактамазам NDM-тип (более 40 вариантов). Меньшее значение имеют карбапенемазы групп IMI, VIM, SME, IMI, NMC и другие. Карбапенемазы различных групп встречаются практически среди всех грамотрицательных бактерий, но наибольшее значение имеет их распространение среди ведущих нозокомиальных патогенов: *Klebsiella spp.*, *Acinetobacter spp.* и *P. aeruginosa*. Частота и особенности распространения карбапенемаз в различных регионах мира существенно различаются. В Российской Федерации доминирует NDM- и ОХА-48- типы. В Европе - КРС и ОХА-48, в Китае - NDM- и КРС, в Северной Америке - КРС [22]. В Европе наиболее неблагоприятная ситуация с распространением карбапенемаз сложилась в Греции и Италии. Из других регионов в наибольшей степени страдают Китай и Индия. К странам с критически высоким уровнем распространения карбапенемаз относится и Россия.

Распространение карбапенемаз нанесло серьезный удар глобальной системе здравоохранения, так риск летального исхода у при инфекциях, вызванных бактериями устойчивыми к карбапенемам приблизительно в два раза выше, чем при инфекциях, вызванных чувствительными патогенами [23].

Таким образом, на сегодняшний день для сохранения эффективной антибактериальной терапии критически необходимы препараты, преодолевающие устойчивость бактерий к карбапенемным антибиотикам, обусловленную продукцией карбапенемаз.

Одним из основных направлений по преодолению антимикробной резистентности, связанной с продукцией карбапенемаз, стала разработка специфических ингибиторов этих ферментов. Стратегия защиты бета-лактамовых антибиотиков от действия бета-лактамаз имеет долгую историю и многочисленные подтверждения ее эффективности. В период с конца 70-х годов и до середины 80-х годов были разработаны и внедрены в практику три необратимых (суицидных) ингибитора бета-лактамаз бета-лактамовой структуры: клавулановая кислота, сульбактам и тазобактам. На их основе была разработана целая серия ингибитор-защищенных бета-лактамов: амоксициллин/клавулановая кислота, амоксициллин/сульбактам, ампициллин/сульбактам, тикарциллин/клавулановая кислота, пиперациллин/тазобактам, цефоперазон/сульбактам и цефепим/сульбактам. Перечисленные препараты решили проблему резистентности, связанной с распространением сериновых бета-лактамаз широкого спектра. Однако подавляющее большинство БЛРС оказались мало чувствительны к действию перечисленных ингибиторов. Из разработанных комбинированных препаратов только пиперациллин/тазобактам и цефепим/сульбактам проявляли умеренную эффективность при нетяжелых инфекциях вызываемых продуцентами БЛРС. Перечисленные препараты полностью не активны в отношении продуцентов карбапенемаз и не эффективны при соответствующих инфекциях.

Частично проблема преодоления устойчивости, связанной с продукцией карбапенемаз, была решена после выявления ингибирующей активности у соединений группы diazobicyclooctanes. Соединения этой группы проявляют выраженную ингибирующую активность в отношении сериновых бета-лактамаз широкого и расширенного спектров и карбапенемаз группы КРС, умеренную активность в отношении карбапенемаз группы ОХА-48 и не подавляют металло-бета-лактамазы [24]. Два представителя этой группы (авибактам и релебактам) входят в

состав новых ингибиторзащищенных бета-лактамов, разрешенных к медицинскому применению: цефтазидим/авибактам и имипенем/релебактам. Клинические данные об эффективности обоих антибиотиков соответствуют их активности *in vitro*, оба антибиотика высоко эффективны и превосходят препараты сравнения при тяжелых инфекциях, вызываемых грамотрицательными бактериями, продуцирующими карбапенемазы КРС- и ОХА-48-типов [25-27]. В то же время у авибактама обнаружен недостаток, связанный с быстрым формированием резистентности в процессе терапии инфекций, вызванных продуцентами карбапенемазами КРС-типа [28].

Второй группой соединений способных подавлять некоторые карбапенемазы оказались производные бороновой кислоты. Принадлежащий к этой группе ваборбактам разрешен к медицинскому применению в составе комбинированного препарата меропенем/ваборбактам [29].

Однако, ни один из разрешенных к применению защищенных бета-лактамов не проявляет активности в отношении продуцентов металло-бета-лактамаз. Определенные перспективы связаны с разработкой защищенного антибиотика азтреонам/авибактам, находящегося на III фазе клинических испытаний. Выбор указанной комбинации обусловлен своеобразными свойствами азтреонама. Этот антибиотик обладает активностью только в отношении грамотрицательных патогенов, он легко разрушается БЛРС, но устойчив к гидролизу металло-бета-лактамазами [30]. Использовать азтреонам для терапии инфекций, вызываемых продуцентами этих ферментов невозможно, поскольку такие бактерии, в большинстве случаев, кроме карбапенемаз продуцируют БЛРС и другие бета-лактамазы, разрушающие азтреонам. В составе комбинированного препарата авибактам обеспечивает защиту азтреонама от гидролиза.

На доклинических или ранних стадиях клинических исследований находятся ряд соединений диазобициклооктановой природы (например

зидебактам), обладающие не только ингибирующей, но и собственной антибактериальной активностью, что позволяет рассматривать их как весьма перспективные соединения.

Широкий спектр ингибирующей активности, охватывающий сериновые и металло-бета-лактамазы, обнаружен у циклического производного бороновой кислоты QPX7728 [31]. Соединение проходит доклиническое изучение.

Определенные перспективы связаны с внедрением в практику принципиально нового антибиотика цефидерокол [32, 33]. Соединение представляет гибридную молекулу, состоящую из цефалоспорина, сходного с цефтазидимом и цефепимом, и проявляющего стабильность к сериновым и металло-бета-лактамазам, с боковой цепью катехола. Катехоловый фрагмент способен эффективно связывать ионы железа во внеклеточной среде, образовавшийся комплекс переносится внутрь бактериальной клетки системами активного транспорта железа. Механизм действия получил название стратегии «троянского коня». Однако результаты клинического изучения эффективности цефидерокола оказались не столь впечатляющими как данные *in vitro*, в контролируемых клинических испытаниях антибиотик не превосходил колистин [34].

Таким образом следует, признать, что несмотря на прогресс в разработке препаратов, преодолевающих устойчивость, связанную с продукцией карбапенемаз, проблема далека от разрешения и существует острая потребность в новых антибиотиках. Как уже было отмечено выше перспективным направлением следует рассматривать создание новых защищенных бета-лактамов.

Задачей настоящего изобретения является создание антибактериального лекарственного средства, предназначенного для лечения тяжелых инфекций, вызываемых грамотрицательными бактериями, устойчивыми к большинству антибактериальных препаратов, в том числе, к карбапенемным антибиотикам благодаря продукции карбапенемаз.

Основанием для создания предлагаемой комбинации послужило выявление эффекта синергизма между приведенными компонентами в отношении грамотрицательных бактерий, продуцирующих карбапенемазы.

Таким образом, технический результат заключается в проявлении эффекта синергизма между биапенемом и авибактамом в отношении грамотрицательных бактерий, продуцирующих карбапенемазы, а именно в проявлении сверх суммарного эффекта при действии двух компонентов средства (препарата).

Поставленная задача решается в результате создания комбинированного антибактериального препарата, в состав которого входит карбапенемный антибиотик биапенем и ингибитор бета-лактамаз из группы diazobicyclooctanes: авибактам.

Новизна заявляемого комбинированного препарата состоит в выборе конкретных компонентов препарата. Сведений в уровне техники об использовании препарата такого состава обнаружить не удалось.

Биапенем - антибиотик класса карбапенемов, предназначен для парентерального применения, имеет большую устойчивость к дегидропептидазе-1 (ДГП-1) человека (за счет 1β -метильной группы в положении C1) по сравнению с имипенемом и меропенемом. Биапенем оказывает бактерицидное действие в отношении широкого спектра аэробных грамположительных, грамотрицательных и анаэробных бактерий, включая представителей порядка *Enterobacterales*, родов *Pseudomonas*, *Bacteroides* и *Acinetobacter*, в том числе устойчивых к антибиотикам других групп: аминогликозидам, фторхинолонам, цефалоспорином. В сравнении с другими карбапенемами биапенем проявляет повышенную устойчивость к гидролизу карбапенемазами группы металло-бета-лактамаз.

Биапенем, как и другие бета-лактамы, ингибирует синтез муреина (пептидогликана), формирующего клеточную стенку бактерий, и вызывает гибель бактериальной клетки.

Биапенем имеет высокую аффинность к различным пенициллинсвязывающим белкам (ПСБ): ПСБ2, ПСБ3 и ПСБ4 *Escherichia coli* и *Pseudomonas aeruginosa*. Биапенем продемонстрировал выраженный постантибиотический эффект (т.е. подавление микробного роста после того, как концентрации лекарственного средства снизились ниже МПК в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий).

Резистентность к биапенему может развиваться в результате таких механизмов как активация систем активного выведения антибиотиков из внутренней среды бактериальных клеток, нарушение структуры пориновых каналов, обеспечивающих транспорт антибиотиков в клетку, нарушение структуры ПСБ, а также гидролиза некоторыми бета-лактамазами.

Эффективность в отношении патогенных микроорганизмов, перечисленных ниже, подтверждена опытом клинического применения: грамположительные аэробы - *Staphylococcus* spp. (за исключением MRSA), *Streptococcus* spp., включая *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus* spp. (за исключением *E. faecium*); грамотрицательные аэробы - *Moraxella* spp., *E. coli*, *Citrobacter* spp., *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Serratia* spp., *Proteus* spp., *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., грамположительные анаэробы - *Peptostreptococcus* spp.; грамотрицательные анаэробы - *Bacteroides* spp., *Prevotella* spp., *Fusobacterium* spp.

Авибактам является известным ингибитором β -лактамазы, который в настоящее время продается в комбинации с цефтазидимом для лечения грамотрицательных бактериальных инфекций.

Достижение технического результата достигается за счет создания средства для лечения инфекционных болезней, вызванных множественно-

устойчивыми бактериями, продуцирующими карбапенемазы, представляет собой смесь биапенема и авибактама при их соотношении от 4:1 до 1:2.

Подробное описание осуществления изобретения.

Авторами настоящего изобретения проведена работа по созданию средства для лечения инфекционных болезней, вызванных множественно-устойчивыми бактериями, продуцирующими карбапенемазы и оценке эффективности действия получаемого средства.

Пример 1.

В таблице 1 (см. ниже) приведены результаты сравнительной оценки активности заявляемой комбинации и антибиотиков, используемых в Российской Федерации для лечения тяжелых госпитальных инфекций. В исследование были включены клинические изоляты *Klebsiella spp.*, проявляющие устойчивость хотя бы к одному из карбапенемов и продуцирующие наиболее распространенные в Российской Федерации карбапенемазы. Как следует из материалов таблицы 1, все изоляты относились к множественно - устойчивым.

Для оценки антибактериальной активности определяли значения минимальной подавляющей рост микроба концентрации (МПК) микрометодом серийных разведений в бульоне в соответствии с «Методическими указаниями по определению чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам» МУК 4.2 1890-04, а также рекомендациями Европейского комитета по оценке антибиотикочувствительности (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing - EUCAST) www.eucast.org.

Сравнительную оценку антимикробной активности различных комбинаций антибактериальных препаратов проводили с использованием применяющихся на практике критериев чувствительности, позволяющих прогнозировать клиническую эффективность антибиотиков и их комбинаций. В настоящее время в качестве таких критериев используют значения МПК, позволяющие отнести микроорганизм-возбудитель

инфекционной болезни к одной из следующих категорий чувствительности: «чувствительный» (Ч), «промежуточный» (П) или «устойчивый» (У). Если возбудитель относится к категории «чувствительный», наиболее вероятный исход заболевания - выздоровление, если к категории «устойчивый», то наиболее вероятный исход - неудача лечения, если к категории «промежуточный», то исход лечения не определен.

Для оценки активности комбинации использовали субстанции биапенема и авибактама, указанные субстанции растворяли в дистиллированной воде и использовали для приготовления смесей с различным соотношением компонентов. Дополнительные компоненты (стабилизаторы, наполнители) не использовали.

Представленные результаты получены при использовании постоянной концентрации авибактама (4.0 мкг/мл) и серийных разведений биапенема, как это рекомендовано Европейским комитетом по оценке антибиотикочувствительности (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing-EUCAST) для оценки чувствительности к комбинированным препаратам.

Таблица 1. Активность биапенема/авибактама и препаратов сравнения в отношении множественно-устойчивых изолятов *Klebsiella spp.*

N изол ята	Карба пенем аза	Антибиотики, критерии устойчивости и значения (МПК) минимальной подавляющей концентрации в отношении клинических изолятов <i>Klebsiella spp.</i>															
		Биапенем У > 8 мкг/мл	Биапенем/ авибактам У > 8 мкг/мл	Цефтазидим У > 4 мкг/мл	Цефтазидим/авибактам У > 8 мкг/мл	Азтреонам/авибактам	Меропенем У > 8 мкг/мл	Дорипенем У > 2 мкг/мл	Эртапенем У > 0.5 мкг/мл	Цефепим У > 4 мкг/мл	Цефтриаксон У > 2 мкг/мл	Ципрофлоксацин У > 0.5 мкг/мл	Гентамицин У > 2 мкг/мл	Амикацин У > 8 мкг/мл	Тигециклин У > 0.5 мкг/мл	Колистин У > 2 мкг/мл	Котримоксазол У > 4 мкг/мл
81	ОХА-48	8	<0,125	>32	2	4	>16	16	>32	>16	>16	>16	1	4	2	0,25	>32

46	OXA-48	8	<0,125	>32	8	2	>16	16	>32	>16	>16	8	8	>32	0,5	0,25	>32
49	OXA-48	4	0,5	>32	4	2	>16	16	>32	>16	>16	>16	1	>32	2	2	>32
48	OXA-48	8	2	>32	4	1	>16	32	>32	>16	>16	>16	1	4	1	0,25	>32
47	OXA-48	8	0,5	>32	8	1	>16	16	>32	>16	>16	>16	1	4	4	0,25	>32
78	OXA-48	16	1	1	2	0,5	>16	16	>32	2	2	>16	1	2	8	0,25	>32
51	OXA-48	4	<0,125	>32	2	0,5	>16	16	>32	>16	>16	>16	1	8	2	0,25	>32
33	OXA-48	8	<0,125	>32	1	0,5	16	8	>32	>16	>16	>16	8	32	4	0,25	>32
77	OXA-48	8	0,5	>32	2	0,5	16	8	>32	>16	>16	>16	64	>32	0,5	32	0,5
31	OXA-48	2	0,25	>32	1	0,5	16	8	>32	>16	>16	>16	64	>32	1	0,25	2
5	OXA-48	8	1	>32	0,25	0,125	>16	32	>32	>16	>16	>16	1	4	2	0,25	>32
44	OXA-48	8	0,5	>32	2	0,125	>16	16	>32	>16	>16	>16	1	>32	0,5	0,25	>32
64	OXA-48	8	0,25	>32	2	0,125	>16	16	>32	>16	>16	>16	16	>32	0,125	64	>32
19	OXA-48	4	<0,125	>32	0,03	0,125	>16	16	>32	>16	>16	>16	1	>32	8	0,25	>32
13	OXA-48	4	0,5	>32	0,25	0,125	>16	8	>32	>16	>16	>16	1	>32	8	1	>32
23	OXA-48	4	0,25	>32	0,03	0,125	>16	8	>32	>16	>16	>16	8	>32	2	1	>32
9	OXA-48	1	<0,125	>32	2	0,125	>16	16	>32	>16	>16	>16	1	8	2	0,25	4
63	OXA-48	0,5	<0,125	>32	2	0,125	>16	1	>32	>16	>16	>16	16	4	0,5	16	8
79	OXA-48	8	0,5	>32	1	0,125	16	8	>32	>16	>16	>16	1	>32	2	0,25	>32

62	OXA-48	16	0,25	>32	2	0,125	8	16	>32	>16	>16	>16	16	4	0,5	64	>32
6	OXA-244	8	1	>32	0,5	0,125	16	8	>32	>16	>16	>16	1	4	0,5	0,25	0,125
7	OXA-244	<0,25	<0,125	4	0,25	0,125	2	1	>32	0,5	1	>16	1	>32	0,5	0,25	0,125
2	OXA-244	0,5	0,25	2	0,25	0,125	0,5	0,125	32	0,06	0,5	4	1	>32	1	0,25	0,125
50	NDM-1	2	4	>32	>8	0,125	>16	16	>32	>16	>16	>16	32	>32	2	0,25	>32
69	NDM-1	8	2	>32	>8	0,125	>16	32	>32	>16	>16	>16	1	32	0,125	0,25	1
74	NDM-1	<0,25	1	>32	1	0,125	>16	8	>32	>16	>16	>16	1	>32	1	>64	2
65	NDM-1	2	0,5	>32	>8	0,125	>16	32	>32	>16	>16	>16	1	16	0,125	0,5	1
24	NDM-1	2	2	>32	>8	0,125	16	16	>32	>16	>16	>16	1	>32	2	0,25	>32
26	NDM-1	2	2	>32	>8	0,125	16	16	>32	>16	>16	>16	1	>32	4	0,25	>32
36	NDM-1	4	0,5	>32	>8	0,125	16	32	>32	>16	>16	>16	1	>32	0,5	0,25	>32
34	NDM-1	0,5	<0,125	>32	>8	0,125	8	8	>32	>16	>16	4	8	>32	1	0,25	>32
45	NDM-1	<0,25	<0,125	>32	>8	0,125	8	8	>32	>16	>16	>16	1	>32	1	0,25	0,125
27	NDM-1	<0,25	0,25	>32	2	0,125	8	8	>32	>16	>16	16	8	>32	1	0,25	>32
28	NDM-1	0,5	0,25	>32	>8	0,125	8	16	>32	>16	>16	>16	8	>32	1	0,25	>32
37	NDM-1	2	0,25	>32	>8	0,5	8	16	>32	>16	>16	>16	16	>32	2	0,25	>32

35	NDM-1	0,5	<0,125	>32	>8	0,125	4	8	>32	>16	>16	>16	8	>32	0,5	0,25	>32
38	NDM-1	2	<0,125	>32	>8	1	4	16	>32	>16	>16	16	16	>32	1	0,25	>32
29	NDM-1	0,5	0,25	>32	0,03	0,125	4	2	>32	>16	>16	>16	1	>32	1	0,25	>32
40	NDM-1	0,5	0,5	>32	>8	0,125	2	2	>32	>16	>16	16	4	>32	1	0,25	>32
14	KPC-2; OXA-48	>32	<0,125	>32	0,5	0,5	>16	>32	>32	>16	>16	>16	1	>32	2	0,25	>32
16	KPC-2; OXA-48	>32	0,5	>32	0,125	0,125	>16	>32	>32	>16	>16	>16	1	4	2	0,25	4
17	KPC-2; OXA-48	>32	0,5	>32	0,125	0,125	>16	>32	>32	>16	>16	>16	1	2	2	0,25	>32
20	KPC-2; OXA-48	>32	0,25	>32	0,25	0,5	>16	>32	>32	>16	>16	>16	1	>32	4	0,25	>32
15	KPC-2	>32	0,5	>32	0,25	0,125	>16	>32	>32	>16	>16	>16	8	>32	2	0,25	16

Подробная оценка заявляемого препарата в сравнении с основным компонентом комбинации биапенемом, базовым препаратом, используемым для лечения тяжелых инфекций меропенемом, новым защищенным бета-лактамом цефтазидимом/авибактамом, а также перспективным препаратом, находящимся на 3-ей фазе клинических испытаний азтреонамом/авибактамом представлена на Фиг. 1 и 2, где приведены распределения МПК, сравниваемых препаратов, а также в таблицах 2 и 3.

В результате изучения сравнительной активности препаратов сравнения установлено, что заявляемая комбинация проявляет наибольший уровень

активности в отношении клинических изолятов, продуцирующих карбапенемазы NDM-типа (Фиг. 1). На Фиг. 1 видно, что значения МПК заявляемой комбинации сдвинуто в сторону меньших значений при сравнении как с основным компонентом комбинации биапенемом, так и с препаратами сравнения меропенемом и цефтазидимом-авибактамом. Различия в характере распределения МПК проявляются в различиях в уровне чувствительности. Из таблицы 2 следует, что к заявленной комбинации чувствительность проявляет наибольший процент множественно устойчивых штаммов, продуцирующих карбапенемазы NDM-типа. Следует отметить, что в настоящее время критерии чувствительности к азтреонаму-авибактаму еще не разработаны. Добавление к биапенему авибактама приводит к сдвигу МПК в сторону меньших значений и увеличению доли чувствительных изолятов, что свидетельствует о наличии синергизма между двумя соединениями. Механизм синергизма в настоящее время не установлен, можно предположить три потенциальных механизма: ингибицию авибактамом хромосомных и плазмидных сериновых бета-лактамаз, наличие у авибактама незначительной способности ингибировать карбапенемазы NDM-типа, а также наличие незначительной собственной антибактериальной активности. По уровню активности в отношении продуцентов карбапенемаз NDM-типа заявленная комбинация сопоставима с комбинацией азтреонам/авибактам.

Таблица 2. Чувствительность множественно устойчивых клебсиелл, продуцирующих карбапенемазы NDM-типа, к заявленной комбинации и препаратам сравнения (соответствует данным, приведенным на Фиг. 1)

Антибиотик	чувствительных, %	Промежуточных, %	Устойчивых, %
Биапенем-авибактам	93,7	6,3	0
Биапенем	87,4	12,6	0
Азтреонам-авибактам	-	-	-
Цефтазидим-авибактам	6,3	6,3	87,4
Меропенем	6,2	50	43,8

Заявленная комбинация также проявляет наибольшую активность в отношении продуцентов карбапенемаз ОХА-48-типа (Фиг. 2). На Фиг. 2 видно, что значения МПК заявляемой комбинации сдвинуто в сторону меньших значений при сравнении как с основным компонентом комбинации биапенемом, так и с препаратами сравнения меропенемом и цефтазидимом-авибактамом. Различия в характере распределения МПК проявляются в различиях в уровне чувствительности. Из таблицы 3 следует, что к заявленной комбинации чувствительность проявляет наибольший процент множественно устойчивых штаммов, продуцирующих карбапенемазы ОХА-48-типа. По доле чувствительных изолятов эта комбинация сопоставима с комбинацией цефтазидим/авибактам, однако по характеру распределения МПК явно превосходит ее, а также комбинацию азтреонам/авибактам.

Таблица 3. Чувствительность множественно устойчивых клебсиелл, продуцирующих карбапенемазы ОХА-48-типа, к заявленной комбинации и препаратам сравнения (соответствует данным, приведенным на Фиг. 2)

Антибиотик	Чувствительных, %	Промежуточных, %	Устойчивых, %
Биапенем-авибактам	100,0	0,0	0,0
Биапенем	34,8	56,5	8,7
Азтреонам-авибактам	-	-	-
Цефтазидим-авибактам	100,0	0,0	0,0
Меропенем	8,7	4,3	87,0

Комбинация проявляет активность в отношении изолятов, продуцирующих одновременно две карбапенемазы (ОХА-48+КРС-2).

Определение соотношения компонентов в комбинации, показало, что, выраженный синергизм между биапенемом и авибактамом начинает проявляться при их соотношении 4:1, по мере увеличения доли авибактама до 1:2 отмечается нарастание синергизма, дальнейшее увеличение доли к повышению синергизма не приводит. Наиболее выраженный синергизм между биапенемом и авибактамом проявляется в отношении продуцентов карбапенемаз ОХА-48- и КРС-типов.

Таблица 4. Результаты сравнительной оценки активности комбинацией биапенема и авибактама при различном соотношении компонентов

Комбинация	МПК биапенема и его комбинаций с авибактамом в отношении <i>K. pneumoniae</i> , продуцирующих карбапенемазы, мкг/мл					
	N 62 ОХА-48 (+)	N 64 ОХА-48 (+)	N 69 NDM-1 (+)	N 144 NDM-1 (+)	N 15 КРС-2 (+)	N 17 КРС-2/ОХА-48 (+)
Биапенем	16.0	8.0	8.0	64.0	32.0	32.0
Биапенем/авибактам 6/1	16.0	8.0	8.0	32.0	16.0	32.0
Биапенем/авибактам 5/1	16.0	8.0	4.0	32.0	16.0	16.0

Биапенем/авибактам 4/1	=	2.0	4.0	4.0	16.0	8.0	8.0
Биапенем/авибактам 3/1	=	0.5	1.0	2.0	8.0	4.0	4.0
Биапенем/авибактам 2/1	=	0.25	0.25	1.0	4.0	2.0	1.0
Биапенем/авибактам 1/1	=	0.25	0.25	1.0	2.0	1.0	0.25
Биапенем/авибактам 1/2	=	0.125	0.06	0.5	2.0	0.125	0.125
Биапенем/авибактам 1/3	=	0.125	0.06	0.5	1.0	0.125	0.06
Биапенем/авибактам 1/4	=	0.125	0.06	0.5	1.0	0.125	0.06

Таким образом, поставленная задача решилась путем создания препарата, проявляющего активность в отношении множественно устойчивых грамотрицательных бактерий, продуцирующих карбапенемазы наиболее распространенных в Российской Федерации типов: OXA-48, KPC- и NDM, содержащего смесь биапенема и авибактама при их соотношении от 4:1 до 1:2.

Пример 2.

Для подтверждения эффективности заявляемого препарата было изучено его действие при экспериментальных инфекциях мышей, вызванных множественно-устойчивыми бактериями, продуцирующими карбапенемазы. В качестве бактерии, продуцирующей карбапенемазы использовался штамм *Klebsiella pneumoniae* N 144, продуцирующий карбапенемазу NDM-1.

В экспериментах использовались белые беспородные мыши.

Животных инфицировали внутрибрюшинно.

Препарат начинали вводить через 12 ч после заражения, препарат вводился по 6 раз с интервалом 12 ч.

Использовали соотношение биапенем/авибактам - 5/1, 4/1, 3/2, 2/1, 1/1, 1/2, 1/3.

Для сравнения вводили биаленем отдельно и меропенем отдельно. Данные представлены в таблице 5.

Таблица 5. Защитная эффективность биаленема/авиабактама по экспериментальной инфекции мышей

Комбинация	Доза по биаленему, мг/кг	Выжило/всего
Биаленем/авиабактам = 5/1	10	2/10
	15	4/10
	20	4/10
Биаленем/авиабактам = 4/1	10	7/10
	15	8/10
	20	8/10
Биаленем/авиабактам = 3/1	10	7/10
	15	7/10
	20	8/10
Биаленем/авиабактам = 2/1	10	8/10
	15	8/10
	20	8/10
Биаленем/авиабактам = 1/1	10	8/10
	15	9/10
	20	9/10
Биаленем/авиабактам = 1/2	10	8/10
	15	8/10
	20	9/10
Биаленем/авиабактам = 1/3	10	8/10
	15	8/10

	20	8/10
Биаленем	10	3/10
	15	4/10
	20	4/10
Меропенем	10	4/10
	15	4/10
	20	5/10

Как следует из представленных данных, при инфицировании животных эффективность действия предлагаемого средства для лечения

инфекционных болезней, вызванных множественно-устойчивыми бактериями, продуцирующими карбапенемазы, которое представляет собой смесь биапенема и авибактама при их соотношении от 4:1 до 1:2, была подтверждена проводимыми экспериментами.

Краткое описание фигур

Фиг. 1. Распределение МПК биапенема/авибактама и препаратов сравнения отношении *K. pneumoniae* продуцентов карбапенемаз NDM-типа

Фиг. 2 Распределение МПК биапенема/авибактама и препаратов сравнения отношении *K. pneumoniae* продуцентов карбапенемаз OXA-48-типа

Список литературы

[1] World Health O. Report on the burden of endemic health care-associated infection worldwide. Geneva: World Health Organization; 2011.

[2] Behnke M, Aghdassi SJ, Hansen S, Diaz LAP, Gastmeier P, Piening B. The Prevalence of Nosocomial Infection and Antibiotic Use in German Hospitals. Dtsch Arztebl Int. 2017; 114: 851-7.10.3238/arztebl.2017.0851.

[3] Magill SS, Edwards JR, Bamberg W, Beldavs ZG, Dumyati G, Kainer MA, et al. Multistate Point-Prevalence Survey of Health Care-Associated Infections. New England Journal of Medicine. 2014; 370: 1198-208.10.1056/NEJMoa1306801.

[4] Яковлев С.В., Суворова М.П., Белобородое В.Б., Басин Е.Е., Елисеева Е.В., Ковеленов С.В., et al. Распространенность и клиническое значение нозокомиальных инфекций в лечебных учреждениях России: исследование Эргини. Антибиотики и химиотерапия 2016; 61: 32-42.

[5] Яковлев СВ, Суворова МП, Белобородое ВБ, Басин ЕЕ, Елисеева ЕВ, Ковеленов СВ, et al. Распространенность и клиническое значение нозокомиальных инфекций в лечебных учреждениях России: исследование ЭРГИНИ. Антибиотики и химиотерапия. 2016; 61: 32-42.

- [6] Vincent JL, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA*. 2009; 302: 2323-9.10.1001/jama.2009.1754.
- [7] Jernigan JA, Hatfield KM, Wolford H, Nelson RE, Olubajo B, Reddy SC, et al. Multidrug-Resistant Bacterial Infections in U.S. Hospitalized Patients, 2012-2017. *New England Journal of Medicine*. 2020; 382: 1309-19.10.1056/NEJMoa1914433.
- [8] Murray CJL, Ikuta KS, Sharara F, Swetschinski L, Robles Aguilar G, Gray A, et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *The Lancet*. 2022.10.1016/S0140-6736 (21) 02724-0.
- [9] Clardy J, Fischbach MA, Currie CR. The natural history of antibiotics. *Current Biology*. 2009; 19: R437-R41.10.1016/j.cub.2009.04.001.
- [10] Spagnolo F, Trujillo M, Dennehy JJ, Allison Lopatkin BC, Yount J. Why Do Antibiotics Exist? *mBio*. 2021; 12: e01966-21.doi:10.1128/mBio.01966-21.
- [11] Pradier L, Bedhomme S. Ecology, more than antibiotics consumption, is the major predictor for the global distribution of aminoglycoside-modifying enzymes. *bioRxiv*. 2022:2022.01.07.475340.10.1101/2022.01.07.475340.
- [12] Klein EY, Milkowska-Shibata M, Tseng KK, Sharland M, Gandra S, Pulcini C, et al. Assessment of WHO antibiotic consumption and access targets in 76 countries, an analysis of pharmaceutical sales data. *The Lancet Infectious Diseases*. 2021; 21: 107-15.10.1016/S1473-3099 (20) 30332-7.
- [13] Tiseo K, Huber L, Gilbert M, Robinson TP, Van Boeckel TP. Global Trends in Antimicrobial Use in Food Animals from 2017 to 2030. *Antibiotics (Basel, Switzerland)*. 2020; 9:918.10.3390/antibiotics9120918.
- [14] Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, MacDougall C, Schuetz AN, Septimus EJ, et al. Implementing an Antibiotic Stewardship Program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clinical Infectious Diseases*. 2016; 62: e51-e77.10.1093/cid/ciw118.

[15] Pulcini C, Binda F, Lamkang AS, Trett A, Charani E, Goff DA, et al. Developing core elements and checklist items for global hospital antimicrobial stewardship programmes: a consensus approach. *Clinical Microbiology and Infection*. 2019; 25: 20-5.10.1016/j.cmi.2018.03.033.

[16] Datta N, Kontomichalou P. Penicillinase Synthesis Controlled By Infectious R Factors In Enterobacteriaceae. *Nature*. 1965; 208: 239-41.10.1038/208239a0.

[17] Kliebe C, Nies BA, Meyer JF, Tolxdorff-Neutzling RM, Wiedemann B. Evolution of plasmid-coded resistance to broad-spectrum cephalosporins. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1985; 28: 302-7.10.1128/AAC.28.2.302.

[18] Gazouli M, Sidorenko SV, Tzelepi E, Kozlova NS, Gladin DP, Tzouveleakis LS. A plasmid-mediated beta-lactamase conferring resistance to cefotaxime in a *Salmonella typhimurium* clone found in St Petersburg, Russia. *J Antimicrob Chemother*. 1998; 41: 119-21.

[19] Sidorenko SV, Strachunskii LS, Akhmedova LI, Beloborodov VB, Bogomolova NS, Bol'shakov LV, et al. [The results of a multicenter study of the comparative activity of cefepime and other antibiotics against the causative agents of severe hospital infections (the Micromax program)]. *Antibiot Khimioter*. 1999; 44: 7-16.

[20] Karlowsky JA, Lob SH, DeRyke CA, Siddiqui F, Young K, Motyl MR, et al. Prevalence of ESBL non-CRE *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* among clinical isolates collected by the SMART global surveillance programme from 2015 to 2019. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2022;59:106535. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2022.106535>.

[21] Watanabe M, Iyobe S, Inoue M, Mitsuhashi S. Transferable imipenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother*. 1991; 35: 147-51.10.1128/aac.35.1.147.

[22] Bush K, Bradford PA. Epidemiology of β -Lactamase-Producing Pathogens. *Clinical Microbiology Reviews*. 2020; 33: e00047-19.10.1128/cmr.00047-19.

[23] Zhou R, Fang X, Zhang J, Zheng X, Shanguan S, Chen S, et al. Impact of carbapenem resistance on mortality in patients infected with Enterobacteriaceae: a systematic review and metaanalysis. *BMJopen*. 2021; 11: e054971.10.1136/bmjopen-2021-054971.

[24] Coleman K. Diazabicyclooctanes (DBOs): a potent new class of non-beta-lactam beta-lactamase inhibitors. *Curr Opin Microbiol*. 2011; 14: 550-5.10.1016/j.mib.2011.07.026.

[25] Balandin B, Ballesteros D, Pintado V, Soriano-Cuesta C, Cid-Tovar I, Sancho-Gonzalez M, et al. Multicenter study of ceftazidime/avibactam for Gram-negative bacteria infections in critically ill patients. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2022:106536. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2022.106536>.

[26] Caston JJ, Cano A, Perez-Camacho I, Aguado JM, Carratala J, Ramasco F, et al. Impact of ceftazidime/avibactam versus best available therapy on mortality from infections caused by carbapenemase-producing Enterobacteriales (CAVICOR study). *J Antimicrob Chemother*. 2022.10.1093/jac/dkac049.

[27] Sahra S, Jahangir A, Hamadi R, Jahangir A, Glaser A. Clinical and Microbiologic Efficacy and Safety of Imipenem/Cilastatin/Relebactam in Complicated Infections: A Meta-analysis. *Infection & chemotherapy*. 2021; 53: 271-83.10.3947/ic.2021.0051.

[28] Gaibani P, Ambretti S, Campoli C, Viale P, Re MC. Genomic characterization of a *Klebsiella pneumoniae* ST1519 resistant to ceftazidime/avibactam carrying a novel KPC variant (KPC-36). *Int J Antimicrob Agents*. 2019.10.1016/j.ijantimicag.2019.09.020.

[29] Patel TS, Pogue JM, Mills JP, Kaye KS. Meropenem-vaborbactam: a new weapon in the war against infections due to resistant Gram-negative bacteria. *Future microbiology*. 2018; 0: null.10.2217/fmb-2018-0054.

[30] Sader HS, Carvalhaes CG, Arends SJR, Castanheira M, Mendes RE. Aztreonam/avibactam activity against clinical isolates of Enterobacterales collected in Europe, Asia and Latin America in 2019. *J Antimicrob Chemother.* 2021; 76: 659-66.10.1093/jac/dkaa504.

[31] Hecker SJ, Reddy KR, Lomovskaya O, Griffith DC, Rubio-Aparicio D, Nelson K, et al. Discovery of Cyclic Boronic Acid QPX7728, an Ultrabroad-Spectrum Inhibitor of Serine and Metallo-beta-lactamases. *J Med Chem.* 2020; 63: 7491-507.10.1021/acs.jmedchem.9b01976.

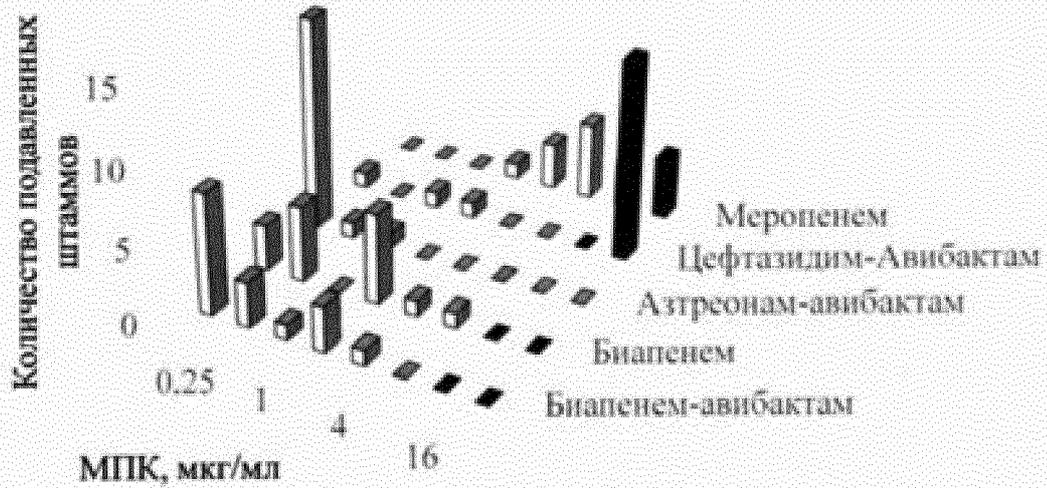
[32] Choi JJ, McCarthy MW. Cefiderocol: a novel siderophore cephalosporin. *Expert opinion on investigational drugs.* 2018; 27: 193-7.10.1080/13543784.2018.1426745.

[33] Zhanel GG, Golden AR, Zelenitsky S, Wiebe K, Lawrence CK, Adam HJ, et al. Cefiderocol: A Siderophore Cephalosporin with Activity Against Carbapenem-Resistant and Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacilli. *Drugs.* 2019; 79: 271-89.10.1007/s40265-019-1055-2.

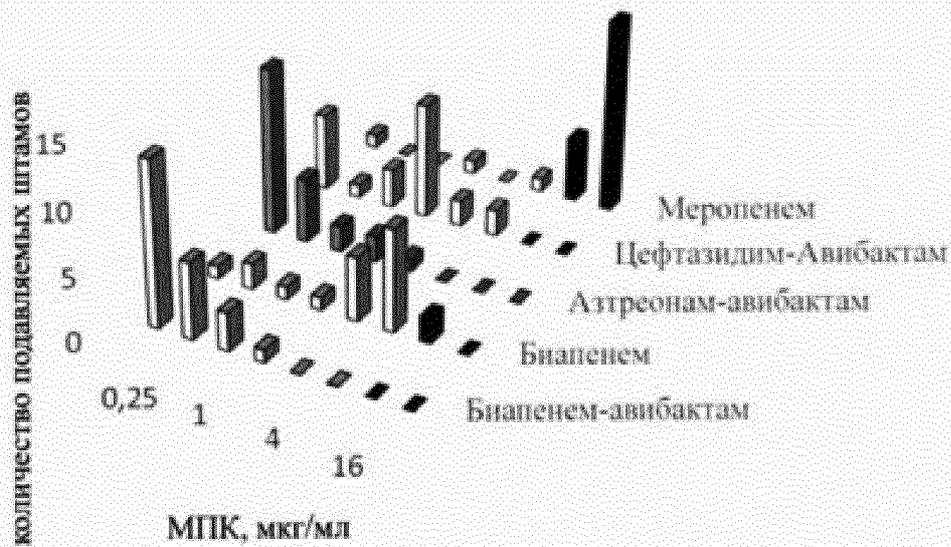
[34] Bassetti M, Echols R, Matsunaga Y, Ariyasu M, Doi Y, Ferrer R, et al. Efficacy and safety of cefiderocol or best available therapy for the treatment of serious infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria (CREDIBLE-CR): a randomised, open-label, multicentre, pathogen-focused, descriptive, phase 3 trial. *The Lancet Infectious Diseases.* 2020.10.1016/S1473-3099 (20) 30796-9.

Формула изобретения

Средство для лечения инфекционных болезней, вызванных множественно-устойчивыми бактериями, в том числе, продуцирующими карбапенемазы, представляет собой смесь биапенема и авибактама при их соотношении от 4:1 до 1:2.



Фиг. 1



Фиг. 2

ОТЧЕТ О ПАТЕНТНОМ ПОИСКЕ

(статья 15(3) ЕАПК и правило 42 Патентной инструкции к ЕАПК)

Номер евразийской заявки:

202391314**А. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ:**

МПК:

A61K 31/4196 (2006.01)*A61K 31/43* (2006.01)*A61K 31/439* (2006.01)*A61P 31/04* (2006.01)

СПК:

A61K 31/4196**A61K 31/43****A61K 31/439****A61P 31/04**

Согласно Международной патентной классификации (МПК)

Б. ОБЛАСТЬ ПОИСКА:

Просмотренная документация (система классификации и индексы МПК)

A61K 31/00, 31/4196, 31/429, 31/43, 31/439, A61P 31/04

Электронная база данных, использовавшаяся при поиске (название базы и, если возможно, используемые поисковые термины)
Espacenet, EAPATIS, Google, Reaxys**В. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ**

Категория*	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
X	US 10434089 B2 (THE JOHNS HOPKINS UNIVERSITY) 08.10.2019, п.п. 1-2 формулы, колонка 5, строка 62 - колонка 6, строка 6, колонка 8, строки 31-50, таблица 1, фигуры 1-2	1
X	A.KAUSHIK et al. Combinations of avibactam and carbapenems exhibit enhanced potencies against drug-resistant Mycobacterium abscessus. Future Microbiol, 2017 May; 12(6): 473-480. Published online 2017 Feb 16. doi: 10.2217/fmb-2016-0234	1
A	LIVERMORE, D.M. et al. Activity of biapenem (RPX2003) combined with the boronate β -lactamase inhibitor RPX7009 against carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. J Antimicrob Chemother 2013; 68: 1825-1831	1
A	RU 2462450 C2 (МЕЙДЗИ СЕЙКА КАЙСЯ, ЛТД.) 27.09.2012	1

 последующие документы указаны в продолжении

* Особые категории ссылочных документов:

«А» - документ, определяющий общий уровень техники

«D» - документ, приведенный в евразийской заявке

«E» - более ранний документ, но опубликованный на дату подачи евразийской заявки или после нее

«O» - документ, относящийся к устному раскрытию, экспонированию и т.д.

"P" - документ, опубликованный до даты подачи евразийской заявки, но после даты испрашиваемого приоритета"

«Т» - более поздний документ, опубликованный после даты приоритета и приведенный для понимания изобретения

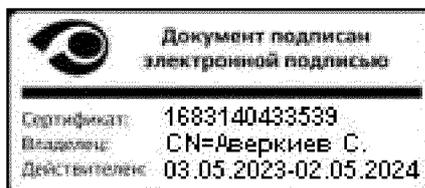
«X» - документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий новизну или изобретательский уровень, взятый в отдельности

«Y» - документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий изобретательский уровень в сочетании с другими документами той же категории

«&» - документ, являющийся патентом-аналогом

«L» - документ, приведенный в других целях

Дата проведения патентного поиска: 25 октября 2023 (25.10.2023)

Уполномоченное лицо:
Начальник Управления экспертизы

С.Е. Аверкиев