

药代动力学与
生物等效性研究Pharmacokinetics and
Bioequivalence Study盐酸克林霉素胶囊在中国健康受试者中的
生物等效性研究Study on bioequivalence of clindamycin hydrochloride capsules
in healthy Chinese volunteers

高 茸, 马亚中, 张伟红, 袁海龙

(中国人民解放军空军特色医学中心 药剂科, 北京 100142)

GAO Rong, MA Ya-zhong,

ZHANG Wei-hong,

YUAN Hai-long

(Department of Pharmacy, Air Force
Medical Center, PLA, Beijing 100142,
China)作者简介:高茸(1988-),女,主管药师,主要从事
药物临床试验相关工作

通信作者:袁海龙,主任药师,博士生导师

Tel:(010)66928501

E-mail:yhlpharm@126.com

摘要:目的 在空腹和餐后条件下,评价盐酸克林霉素胶囊受试制剂和参比制剂在中国健康受试者体内的生物等效性。**方法** 用随机、开放、两周期交叉、单次给药试验设计,分别在空腹和餐后条件下单次服用盐酸克林霉素胶囊受试或参比制剂,利用液相色谱串联质谱测定克林霉素的主要药代动力学参数评价两制剂的生物等效性。**结果** 空腹组和餐后组分别入组24例健康受试者。空腹组受试制剂与参比制剂的主要药代动力学(PK)参数: $C_{\max}$ 分别为 $(2\,174.17 \pm 616.64)$ 和 $(2\,288.75 \pm 678.73) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, AUC_{0-1} 分别为 $(8\,080.29 \pm 3\,707.51)$ 和 $(8\,496.10 \pm 4\,801.26) \text{ h} \cdot \text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, $\text{AUC}_{0-\infty}$ 分别为 $(8\,333.89 \pm 3\,838.97)$ 和 $(8\,790.21 \pm 4\,987.28) \text{ h} \cdot \text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$; $C_{\max}$ 、 AUC_{0-1} 和 $\text{AUC}_{0-\infty}$ 几何均数的比值及其90%置信区间分别为95.27% (89.93% ~ 100.93%)、97.75% (90.39% ~ 105.70%)和97.51% (90.13% ~ 105.50%)。餐后组受试制剂与参比制剂的主要PK参数: $C_{\max}$ 分别为 $(1\,860.00 \pm 349.00)$ 和 $(2\,069.04 \pm 504.25) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, AUC_{0-1} 分别为 $(7\,829.93 \pm 1\,431.81)$ 和 $(8\,317.23 \pm 2\,267.65) \text{ h} \cdot \text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, $\text{AUC}_{0-\infty}$ 分别为 $(8\,053.74 \pm 1\,486.71)$ 和 $(8\,543.98 \pm 2\,328.35) \text{ h} \cdot \text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$; $C_{\max}$ 、 AUC_{0-1} 和 $\text{AUC}_{0-\infty}$ 几何均数的比值及其90%置信区间分别为91.56% (82.23% ~ 101.95%)、96.41% (88.27% ~ 105.31%)和96.47% (88.14% ~ 105.58%)。空腹组和餐后组盐酸克林霉素胶囊受试制剂与参比制剂的主要PK参数的几何均值比值的90%置信区间均在80.00% ~ 125.00%。空腹组受试制剂和参比制剂的不良事件发生率分别为25.00%和20.80%,餐后组分别为25.00%和33.30%。**结论** 在空腹和餐后状态下,受试制剂的盐酸克林霉素胶囊与原研参比制剂生物等效。

关键词:盐酸克林霉素胶囊;药代动力学;生物等效;液质联用**DOI:**10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.18.014**中图分类号:**R969 **文献标志码:**A**文章编号:**1001-6821(2025)18-2650-05

Abstract: Objective To evaluate the bioequivalence of clindamycin hydrochloride capsules test formulation and reference formulation in healthy subjects under fasting and postprandial conditions. **Methods** A randomized, open-label, single-dose, two-cycle crossover study was used in this study. A single dose of clindamycin hydrochloride capsules was administered in fasting and postprandial conditions, and the main pharmacokinetic parameters of clindamycin were determined by liquid chromatography tandem mass spectrometry to evaluate the bioequivalence of the two preparations. **Results** Twenty-four healthy subjects were involved in the fasting and fed groups, respectively. The

main pharmacokinetics (PK) parameters of the test formulation and reference formulation in the fasting group: $C_{\max}$ were $(2\ 174.17 \pm 616.64)$ and $(2\ 288.75 \pm 678.73)$ $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, AUC_{0-1} were $(8\ 080.29 \pm 3\ 707.51)$ and $(8\ 496.10 \pm 4\ 801.26)$ $\text{h} \cdot \text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, $\text{AUC}_{0-\infty}$ were $(8\ 333.89 \pm 3\ 838.97)$ and $(8\ 790.21 \pm 4\ 987.28)$ $\text{h} \cdot \text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$. The ratio of geometric mean and its 90% confidence interval were 95.27% (89.93% – 100.93%), 97.75% (90.39% – 105.70%), and 97.51% (90.13% – 105.50%). The main PK parameters of the test formulation and reference formulation in the fed group: $C_{\max}$ were $(1\ 860.00 \pm 349.00)$ and $(2\ 069.04 \pm 504.25)$ $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, AUC_{0-1} were $(7\ 829.93 \pm 1431.81)$ and $(8\ 317.23 \pm 2\ 267.65)$ $\text{h} \cdot \text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, $\text{AUC}_{0-\infty}$ were $(8\ 053.74 \pm 1\ 486.71)$ and $(8\ 543.98 \pm 2\ 328.35)$ $\text{h} \cdot \text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$. The ratio of geometric mean and its 90% confidence interval were 91.56% (82.23% – 101.95%), 96.41% (88.27% ~ 105.31%), and 96.47% (88.14% ~ 105.58%). The 90% confidence intervals of the geometric mean ratios of the main PK parameters of the test preparation and reference preparation for clindamycin hydrochloride capsules in the fasting group and fed group were all within 80.00% to 125.00%. The incidence of adverse events for the test and reference preparations in the fasting group were 25.00% and 20.80%, respectively, while in the postprandial group, they were 25.00% and 33.30%, respectively.

Conclusion In the fasting and postprandial states, clindamycin hydrochloride capsules are bioequivalent to the original reference preparation.

Key words: clindamycin hydrochloride capsules; pharmacokinetics; bioequivalence; liquid chromatography – tandem mass spectrometry

克林霉素是一种林可酰胺类抗生素,适用于厌氧菌、链球菌、肺炎球菌和葡萄球菌引起的严重感染,具有很强的抗菌活性^[1-3]。在大鼠、狗和人体内的药代动力学研究表明,克林霉素口服吸收良好,生物利用度高,且不受食物影响,广泛分布于体液和组织中,因此在临床中广泛应用于由敏感菌引起的多种感染,如皮肤和软组织感染、骨髓炎、盆腔感染、腹腔感染、败血症等。此外,克林霉素对 β -内酰胺酶具有天然耐药性,体内吸收完全,药物不良反应较少^[4-8]。

该研究以健康受试者为研究对象,在空腹和餐后分别单次口服由乐泰药业有限公司与美国辉瑞制药有限公司生产的盐酸克林霉素胶囊,用液相色谱-串联质谱(liquid chromatography – tandem mass spectrometry, LC – MS/MS)测定血浆中克林霉素的浓度,评价两制剂的生物等效性。

材料、对象与方法

1 药品与仪器

受试制剂(T)为盐酸克林霉素胶囊,规格:每粒150 mg,含量:102.7%,批号:20171201,批准文号:国药准字 H19993569,乐泰药业有限公司生产;参比制剂(R)为盐酸克林霉素胶囊(商品名: Cleocin HCl[®]),规格:每粒150 mg,含量:104.7%,批号:SCYM,美国辉瑞制药有限公司生产;对照品克林霉素,含量为94.0%;内标为克林霉素-d3,含量:96.0%,批号:9 – AKS –

149 – 2,加拿大 Toronto Research Chemicals Inc. 生产。

AB Sciex ExionLC 高效液相色谱仪和 SCIEX 4000 QTrap API5000 质谱仪,均为美国 SCIEX 公司产品;色谱柱 Waters XSelect HSS T3 (2.1 mm × 50.0 mm, 2.5 μm),美国 Waters 公司产品;H2050R 离心机,长沙湘仪离心机仪器有限公司产品;Centrifuge 5810R 离心机,德国 Eppendorf 公司产品;DW – HL6785 – 80 $^{\circ}\text{C}$ 超低温冰箱,中科美菱低温科技股份有限公司产品。

2 受试者选择

本试验经空军特色医学中心伦理委员会批准伦理批号:空总(药字)第 2019 – 02 – YJ01,空腹和餐后组各 24 例,所有受试者均签署知情同意书。

入选标准 ①年龄 ≥ 18 周岁;②男性体重 ≥ 50 kg,女性体重 ≥ 45 kg;③体格检查、心电图 (electrocardiogram, ECG)、胸片、生命体征和实验室结果正常或异常无临床意义者;④女性血妊娠试验人绒毛促性腺激素数值 < 10 mIU $\cdot \text{mL}^{-1}$ 。

排除标准 ①过敏体质或有药物、食物过敏史者;②有其他任何可能影响药物体内过程或安全性的疾病史;③筛选前 3 个月内有献血或急性失血史者(≥ 400 mL)或试验结束后 1 个月内打算献血者;④试验前 2 周内使用过任何处方药、非处方药、中草药、维生素产品、保健品者;⑤试验前 3 个月内参加其他药物临床试验者。

3 给药方案与样品采集

本研究分为空腹和餐后试验,受试者每周期给

药在当天空腹或餐后(给药前 30 min 进食高脂早餐)口服受试或参比制剂。受试者在给药前(0 h)和给药后 0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、6、8、10、12、15 和 24 h 采集 4 mL 静脉血约至含 K2-EDTA 抗凝剂的真空采血管中,随后 2 h 内在 2~8℃条件下 3 500 r·min⁻¹ 离心 10 min,取上层血浆用于后续分析。

4 检测方法与血浆样品处理及测定

取血浆样本 50 μL 加入 50 μL 内标工作液(500 ng·mL⁻¹)混匀,加入 500 μL 乙腈,涡旋震荡 5 min,4℃,以 4 000 r·min⁻¹ 离心 10 min,离心后取上清 100 μL 加入超纯水 300 μL 涡旋,取 5.00 μL 进行 LC-MS/MS 分析。色谱柱为 Waters XSelect HSS T3 (2.1 mm×50.0 mm,2.5 μm);流动相 A 为含 0.1% 甲酸的水溶液,流动相 B 为乙腈,梯度洗脱;流速为 0.4 mL·min⁻¹;柱温为 40℃。质谱条件采用电喷雾离子化正离子模式(electrospray ionization positive mode, ESI+),多反应监测(multiple reaction monitoring, MRM)扫描模式。电喷雾电压 5 500 V,待测人血浆样品中克林霉素和内标克林霉素-d3 的检测离子对分别为 *m/z* 425.5→126.3 和 *m/z* 428.3→129.4。

5 方法学考察与评价

专属性 取 6 个不同来源的空白基质,每一来源空白基质配制一份最低定量下限(lower limit of quantification, LLOQ)样本,将空白血浆、添加内标空白血浆和质控样品进行处理。结果显示空白样本无明显干扰响应或干扰组分的响应不超过相应 LLOQ 样本峰面积的 20%,且不超过相应内标峰面积的 5%,该方法专属性良好。

标准曲线及定量下限 使用相同批次的空白基质配制 40.0、80.0、200.0、400.0、800.0、2 000.0、4 000.0、6 000.0 和 8 000.0 ng·mL⁻¹ 标曲样本,获得定量标准曲线方程为 $y = 0.94x + 6.37 \times 10^{-4}$ ($R^2 = 0.999\ 0$),结果显示克林霉素在 40.0~8 000.0 ng·mL⁻¹ 范围内线性关系良好,最低定量下限为 40.0 ng·mL⁻¹。

精密度与回收率 配制低(120 ng·mL⁻¹)、中

(1 800 ng·mL⁻¹)和高(6 400 ng·mL⁻¹)浓度质控样品各 6 个,连续测定 3 批,克林霉素的精密度和回收率结果见表 1。

基质效应 取 6 批来自不同供体的空白基质,考察内标工作液和待测物 120、1 800、6 400 ng·mL⁻¹ 3 个浓度下的基质效应,结果表明基质效应因子的变异系数(CV%)均小于 15%,基质效应考察符合要求。

稳定性 全血样本在室温或冰水浴放置 2 h 稳定;血浆样本在-80℃放置 103 d 仍保持稳定;血浆样本在-80℃条件下经 4 次冻融均稳定。

6 统计学处理

用 WinNonlin 8.1 软件计算药代动力学参数,并用 SAS 9.4 软件进行随机分组和统计分析。 $C_{\max}$ 和 $T_{\max}$ 用实测值表示,血药浓度-时间曲线下面积用梯形面积法计算。将 $C_{\max}$ 、 AUC_{0-t} 和 $AUC_{0-\infty}$ 经对数转换后采用线性混合效用模型,进行双单侧 *t* 检验,将 $T_{\max}$ 进行配对秩和检验。

结 果

1 人口学资料

本研究所有受试者均完成试验。其中空腹试验入组男性 15 例,女性 9 例,平均年龄为 36.5±7.37 岁,平均身高为(164.20±9.39)cm,平均体重为(65.63±11.85)kg,平均 BMI 为(24.20±2.68)kg·m⁻²。餐后试验入组男性 18 例,女性 6 例,平均年龄为 33.0±7.93 岁,平均身高为(166.20±6.15)cm,平均体重为(66.58±7.97)kg,平均 BMI 为(24.10±2.63)kg·m⁻²。

2 血药浓度-时间曲线

空腹及餐后试验中受试者随机分为 2 组,TR 序列和 RT 序列各 12 例,均按照方案要求完成了试验,平均血药浓度-时间曲线见图 1 和图 2。

3 药代动力学参数

空腹及餐后试验中所有受试者均按照方案完成试验,均纳入药代动力学参数分析集(pharmacokinetic parameter analysis set, PKPS)分析,药代动力学参数见

表 1 克林霉素在人血浆中的精密度和回收率

Table 1 Precision and recovery of clindamycin in plasma

Concentration (ng·mL ⁻¹)	Intra-day		Inter-day		Recovery (%)
	<i>C</i> (ng·mL ⁻¹ , $\bar{x} \pm s$)	RSD (%)	<i>C</i> (ng·mL ⁻¹ , $\bar{x} \pm s$)	RSD (%)	
120	118.50±2.64	2.23	122.00±5.64	4.62	101.00
1 800	1 763.00±12.58	0.71	1 801.67±86.43	4.80	98.90
6 400	6 088.00±111.76	1.84	6 052.50±287.22	4.74	92.80

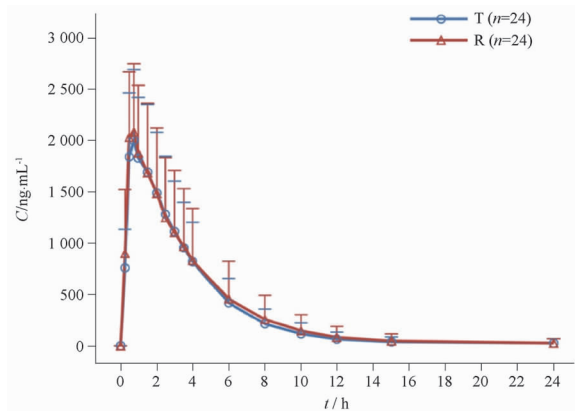


图1 空腹条件下服用受试和参比制剂后的平均血浆浓度-时间曲线($n=24$)

Figure 1 Mean plasma concentration-time curves after taking the test and reference formulations under fasting condition ($n=24$)

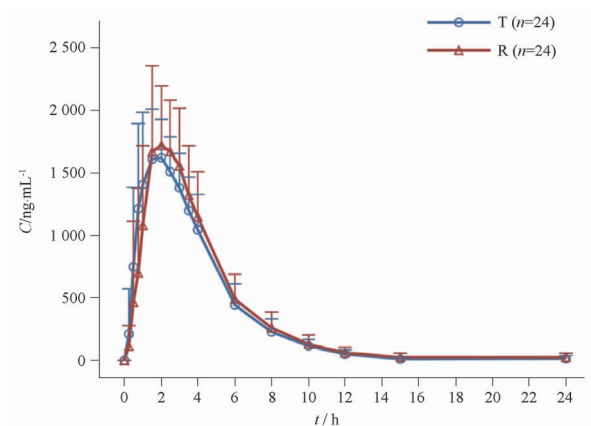


图2 餐后条件下服用受试和参比制剂后的平均血浆浓度-时间曲线($n=24$)

Figure 2 Mean plasma concentration-time curves after taking the test and reference formulations under fed condition ($n=24$)

表2 空腹单次口服盐酸克林霉素胶囊受试和参比制剂的主要药代动力学参数($\bar{x} \pm s, n=24$)

Table 2 The major pharmacokinetic parameters of a single oral administration of clindamycin hydrochloride capsules of test and reference formulation under fasting conditions ($\bar{x} \pm s, n=24$)

Parameter	Test	Reference
$C_{\max}$ (ng · mL ⁻¹)	2 174.17 ± 616.64	2 288.75 ± 678.73
AUC_{0-1} (h · ng · mL ⁻¹)	8 080.29 ± 3 707.51	8 496.10 ± 4 801.26
$AUC_{0-\infty}$ (h · ng · mL ⁻¹)	8 333.89 ± 3 838.97	8 790.21 ± 4 987.28
$t_{\max}$ (h)	0.80 ± 0.37 (0.50-2.00)	0.68 ± 0.30 (0.50-1.50)
$t_{1/2}$ (h)	2.62 ± 1.02 (1.35-4.24)	3.02 ± 2.00 (1.35-10.19)
λ_z (h ⁻¹)	0.31 ± 0.12	0.30 ± 0.13

表2和表3。

4 生物等效性评价

在空腹状态下单次口服150 mg盐酸克林霉素胶囊受试/参比制剂的 $C_{\max}$ 、 AUC_{0-1} 、 $AUC_{0-\infty}$ 经对数转化后的几何均数比及其90%置信区间(confidence interval, CI)分别为95.27% (89.93% ~ 100.93%)、97.75% (90.39% ~ 105.70%)和97.51% (90.13% ~ 105.50%);在餐后状态下分别为91.56% (82.23% ~ 101.95%)、96.41% (88.27% ~ 105.31%)和96.47% (88.14% ~ 105.58%)。在空腹和餐后状态下其90%CI均在80.00% ~ 125.00%生物等效区内,表明2制剂具有生物等效性。

5 安全性评价

空腹试验中受试和参比制剂的不良事件发生率分别为25.00%和20.80%,在餐后试验中分别为25.00%和33.30%,在统计学上差异无统计学意义($P>0.05$)。所有不良事件均为轻度且转归均为痊愈。

整个试验中未发生严重不良事件,受试者未因不良事件导致退出试验,表明受试制剂和参比制剂均具有良好的安全性和耐受性。

表3 餐后单次口服盐酸克林霉素胶囊受试和参比制剂的主要药代动力学参数($\bar{x} \pm s, n=24$)

Table 3 The major pharmacokinetic parameters of a single oral administration of clindamycin hydrochloride capsules of test and reference formulation under fed condition ($\bar{x} \pm s, n=24$)

Parameter	Test	Reference
$C_{\max}$ (ng · mL ⁻¹)	1 860.00 ± 349.00	2 069.04 ± 504.25
AUC_{0-1} (h · ng · mL ⁻¹)	7 829.93 ± 1 431.81	8 317.23 ± 2 267.65
$AUC_{0-\infty}$ (h · ng · mL ⁻¹)	8 053.74 ± 1 486.71	8 543.98 ± 2 328.35
$t_{\max}$ (h)	1.53 ± 0.77 (0.50-3.50)	1.89 ± 0.71 (0.50-3.00)
$t_{1/2}$ (h)	2.87 ± 2.63 (1.58-14.69)	2.68 ± 0.96 (1.40-4.14)
λ_z (h ⁻¹)	0.31 ± 0.10	0.30 ± 0.11

讨 论

本研究采用在空腹和餐后不同条件下,采用2×2交叉试验设计,开放、随机、两周期、两制剂、单剂量、两序列交叉试验。根据文献报道克林霉素 $C_{\max}$ 和ACU在受试者之间的变异性小于30%^[9-11],这表明该药物的变异性不高,因此生物等效性指标按照80.00% ~ 125.00%标准。

本研究证明,健康受试者在空腹和餐后服用乐泰药业有限公司生产的克林霉素胶囊(每粒150 mg,受试制剂)与美国辉瑞制药有限公司生产的克林霉素胶

囊(每粒150 mg,参比制剂)的PK特征相似,空腹和餐后状态下 $C_{\max}$ 、 AUC_{0-1} 、 $AUC_{0-\infty}$ 的90% CI分别为89.93%~100.93%、90.39%~105.70%、90.13%~105.50%和82.23%~101.95%、88.27%~105.31%、88.14%~105.58%,符合生物等效性标准。比较空腹和餐后PK参数发现,高脂饮食可以延缓克林霉素的吸收时间, $t_{\max}$ 增加,但是对 $C_{\max}$ 、 AUC_{0-1} 、 $AUC_{0-\infty}$ 和 $t_{1/2}$ 影响较小。此外,安全性结果显示克林霉素胶囊受试制剂和参比制剂均具有良好的安全性和耐受性。

该研究表明:在空腹和餐后条件下口服克林霉素胶囊受试制剂和参比制剂的吸收速度与吸收程度相当,两制剂具有生物等效性,并且在中国健康受试人群具有良好的安全性和耐受性。

参考文献:

- [1] KLAINER A S. Clindamycin [J]. *Med Clin North Am*, 1987, 71(6):1169—1175.
- [2] 石小鹏,王志睿,杨志福,等. 盐酸克林霉素棕榈酸酯咀嚼片人体生物等效性研究[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2008, 13(5):552—556.
- [3] 蒋程,吕健刚,李芳琼,等. 克林霉素耐药金黄色葡萄球菌检出率与抗菌药物使用的相关性分析[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2017, 22(4):439—442.
- [4] SPÍZEK J, REZANKA T. Lincomycin, clindamycin and their applications [J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2004, 64(4):455—464.
- [5] AL-TALLA Z A, AKRAWI S H, EMWAS A H. Solid state NMR and bioequivalence comparison of the pharmacokinetic parameters of two formulations of clindamycin [J]. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2011, 49(7):469—476.
- [6] SANKI U K, MANDAL B K, CHANDRAKALA V. Comparative pharmacokinetics study of two different clindamycin capsule formulations: A randomized, two - period, two - sequence, two - way crossover clinical trial in healthy volunteers [J]. *Arzneimittel - Forschung*, 2011, 61(9):538—543.
- [7] KLEPSEK M E, NICOLAU D P, QUINTILIANI R, et al. Bactericidal activity of low - dose clindamycin administered at 8 - and 12 - hour intervals against *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, and *Bacteroides fragilis* [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 1997, 41(3):630—635.
- [8] ZAMBRANO D. Clindamycin in the treatment of obstetric and gynecologic infections: A review [J]. *Clinical therapeutics*, 1991, 13(1):58—80.
- [9] LI J, WANG N, ZHANG Z J, et al. Pharmacokinetics and bioequivalence study of clindamycin hydrochloride formulations after single - dose administration in healthy Chinese male volunteers [J]. *Arzneimittel - Forschung*, 2008, 58(7):358—362.
- [10] LEELARASAMEE A, TATONG W, KASATTUT N, et al. Bioequivalence study of clindamycin phosphate injection (Clinott - P) in Thai healthy volunteers [J]. *J Med Assoc Thai*, 2006, 89(5):683—689.
- [11] MAZUR D, SCHUG B S, EVERS G, et al. Bioavailability and selected pharmacokinetic parameters of clindamycin hydrochloride after administration of a new 600 mg tablet formulation [J]. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 1999, 37(8):386—392.

(收稿日期 2025 - 03 - 18)

· 科学文摘 ·

新型针对多重耐药及碳青霉烯耐药革兰阴性菌的 抗菌药物:作用机制与耐药机制

引自: BAŞARAN S N, et al. Newly developed antibiotics against multidrug - resistant and carbapenem - resistant Gram - negative bacteria: action and resistance mechanisms [J]. *Arch. Microbiol*, 2025, 207(5):1—35.

抗菌药物耐药性是21世纪最紧迫的全球健康问题之一,预测显示,如果不采取积极措施,到2050年与耐药感染相关的死亡人数可能会攀升至1 000万。在重症监护环境中,管理多重耐药(multidrug resistance, MDR)革兰氏阴性菌引起的感染尤其具有挑战性,对公共卫生构成重大威胁,并显著增加发病率和死亡率。关于革兰氏阴性菌耐药性相关抗菌药物的研究众多,但针对新型抗菌药物耐药机制的综合性研究却很少见。考虑到抗菌药物可能不再有效对抗疾病的可能性,理解新开发抗菌药物新兴耐药性问题并实施预防措施以遏制耐药性传播至关重要。孔蛋白和外排泵的突变通过改变药物通透性和主动外排在抗菌药物耐药性中发挥关键作用。孔蛋白修饰减少抗菌药物的流入,而外排泵的过度表达,特别是耐药性-结瘤-细胞分裂家族的外排泵,主动将抗菌药物从细菌细胞中排出,显著降低细胞内药物浓度并导致治疗失败。本综述探讨了为对抗MDR和碳青霉烯耐药革兰氏阴性病原体感染而新开发的抗菌药物的作用机制、耐药谱和药代动力学/药效学特征。讨论的抗菌药物包括头孢他啶-阿维巴坦、亚胺培南-雷利巴坦、头孢洛芬-他唑巴坦、美罗培南-瓦博巴坦、氨曲南-阿维巴坦、德拉沙星、替莫西林、普拉佐霉素、头孢地尔和依拉环素。