



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 107226845 B

(45) 授权公告日 2020.10.09

(21) 申请号 201710401055.7	CN 1732263 A,2006.02.08
(22) 申请日 2017.05.31	CN 106188243 A,2016.12.07
(65) 同一申请的已公布的文献号 申请公布号 CN 107226845 A	US 2011178042 A1,2011.07.21
(43) 申请公布日 2017.10.03	US 2010216699 A1,2010.08.26
(73) 专利权人 成都雅途生物技术有限公司 地址 610041 四川省成都市高新区科园南路88号天府生命科技园B7号楼6楼	WO 1988002755 A1,1988.04.21
(72) 发明人 朱辉 王元桦 田敏 邓涛 范雪涛 张翠英 易欣 曹艳茹 严华聪	Zeng D等.Approved Glycopeptide Antibacterial Drugs:Mechanism of Action and Resistance.《Cold Spring Harb Perspect Med》.2016,第6卷(第12期),1-16.
(74) 专利代理机构 成都弘毅天承知识产权代理有限公司 51230 代理人 晏辉 赵宇	Zeng D等.Approved Glycopeptide Antibacterial Drugs:Mechanism of Action and Resistance.《Cold Spring Harb Perspect Med》.2016,第6卷(第12期),1-16.
(51) Int.Cl. C07K 9/00 (2006.01) C12P 21/02 (2006.01) C07K 1/06 (2006.01)	Borghi A等.Deacylation of the glycopeptides antibiotic A40926 by Actinoplanes teichomyceticus ATCC 31121.《THE JOURNAL OF ANTIBIOTICS》.1996,第49卷(第6期),607-609.
(56) 对比文件 CN 1088932 A,1994.07.06	陈明等.天然脂糖肽类抗生素A40926的研究进展.《中国抗生素杂志》.2013,第38卷(第4期),308-313.

审查员 李翠莹

权利要求书2页 说明书8页

(54) 发明名称

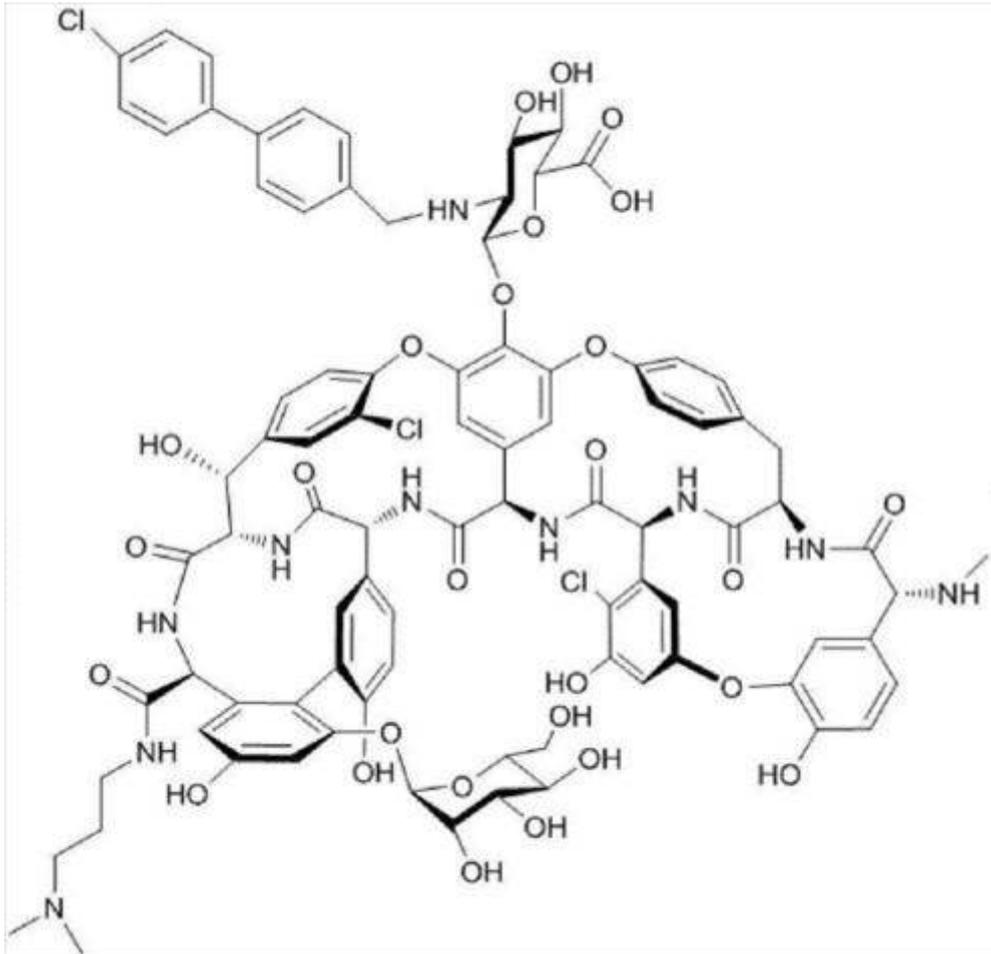
一种抗多重耐药菌的化合物YT-011及其制备方法

(57) 摘要

本发明公开了一种抗多重耐药菌的化合物YT-011及其制备方法。本发明对开展基于病原机制的抗耐药菌药物发现有重要的支撑作用,以结构修饰微生物来源的活性母核获得新结构的抗菌活性物质作为共性关键技术,为创新药物的发现提供了可行的解决方案,具备结构多样性特征的微生物来源的生理活性物质拓宽了创新药物的发现途径,并丰富了研发思路。

CN 107226845 B

1. 一种抗多重耐药菌的化合物YT-011, 结构式如下:



2. 权利要求1所述的一种抗多重耐药菌的化合物YT-011的制备方法, 其特征在于, 包括如下步骤:

(1) 将A40926通过生物转化得到去酰化的A40926;

(2) 将去酰化的A40926先通过酸催化的甲酯化反应保护糖基团上的酸, 再与3-二甲氨基丙胺反应得到中间体;

(3) 将氯联苯苄溴与中间体反应, 引入修饰基团, 再通过与碱作用脱去甲酯保护基得到YT-011。

3. 根据权利要求2所述的一种抗多重耐药菌的化合物YT-011的制备方法, 其特征在于, 步骤(1)的具体方法为: 在28℃, 有氧条件下培养*A. teichomyceticus* ATCC31121, 待培养基中葡萄糖耗尽, 将A40926加入至培养基中培养一段时间后, 即可得到去酰化的A40926粗品, 用1N氢氧化钠调节pH至11, 过滤, 滤液浓缩至200 g/L, 升温至60℃, 加1.5体积倍数的丙酮/异丙醇=5/1的混合溶剂, 降至室温, 析出固体, 过滤, 干燥得到去酰化的A40926。

4. 根据权利要求2所述的一种抗多重耐药菌的化合物YT-011的制备方法, 其特征在于, 步骤(2)的具体方法为: 搅拌下在甲醇中加入去酰化的浓度为1g/10ml的A40926, 降温至0±5℃, 滴加浓度为0.3ml/g的浓硫酸, 滴加完后在0±5℃反应24h后加入1体积倍数的水, 再加三乙胺调节pH至6-7, 过滤, 干燥得到固体, 再将干燥后固体溶解于浓度为1g/10ml的二甲基亚砜, 加入1.5摩尔比的PyBOP及1.2摩尔比的3-二甲氨基丙胺, 室温反应4h, 用1N盐酸调节

pH至6-7,过滤,干燥得到中间体。

5.根据权利要求2所述的一种抗多重耐药菌的化合物YT-011的制备方法,其特征在于,步骤(3)的具体方法为:搅拌下在二甲基亚砜中加入浓度为1g/10ml的中间体,加入1.5摩尔比的氯联苯苄溴,反应4h,将反应液加入到8体积倍数的纯化水稀释,再用1N氢氧化钠调节pH至12,反应4h,用1N盐酸调节pH至6-7,过滤,固体用80%乙醇溶解,滴加丙酮,析出固体,过滤,干燥得到YT-011。

一种抗多重耐药菌的化合物YT-011及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明属于抗生素领域,具体涉及一种抗多重耐药菌的化合物YT-011及其制备方法。

背景技术

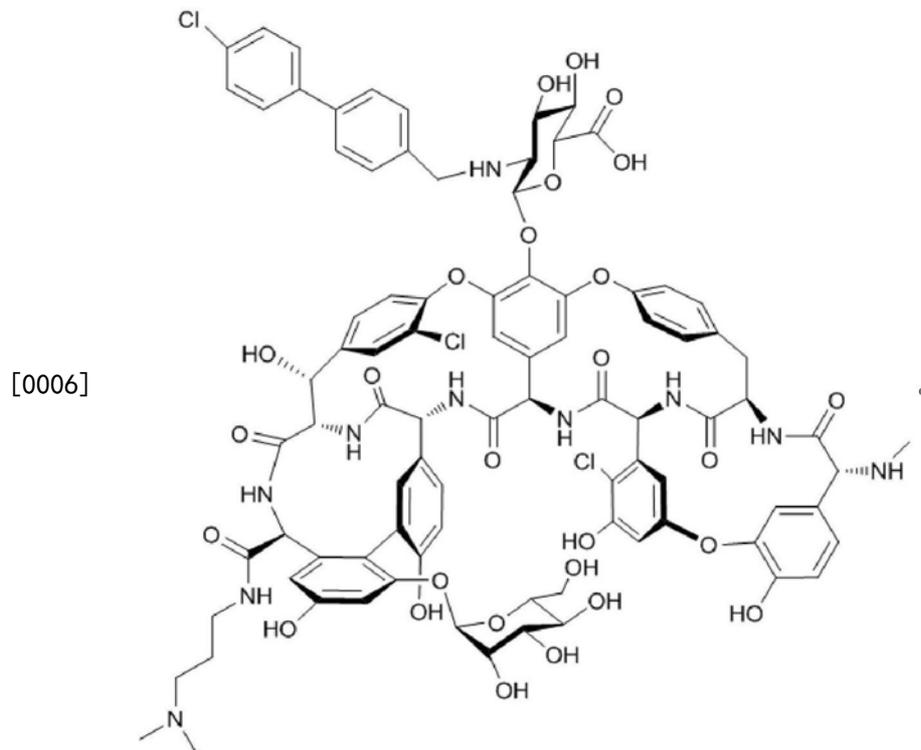
[0002] 达巴万星(Dalbavancin)中间体A40926是1984年科学家在培养分离来自土壤的马杜拉放线菌属菌种(Actinomadura)时发现的一种糖肽类物质。2003年将A40926的产生菌归类于野野村氏菌属放线菌ATCC 39727(Nonomuraea.sp ATCC 39727)。

[0003] 目前耐药菌感染的情况日趋严重,虽然世界卫生组织(WHO)及各国政府通过多种措施强化对抗生素的合理使用,以减缓耐药菌感染的进一步发展;但对于感染疾病的患者而言,要从根本解决耐药菌感染问题,就必须不断开发抗耐药菌的药物新品种。

发明内容

[0004] 本发明所要解决的技术问题为:如何提供一种新的具有多重耐药菌的半合成糖肽类抗生素药物。

[0005] 本发明的技术方案为:一种抗多重耐药菌的化合物YT-011,结构式如下:



[0007] 一种抗多重耐药菌的化合物YT-011的制备方法,包括如下步骤:

[0008] (1) 将A40926通过生物转化得到去酰化的A40926;

[0009] (2) 将去酰化的A40926先通过酸催化的甲酯化反应保护糖基团上的酸,再与3-二甲氨基丙胺反应得到中间体;

[0010] (3)将氯联苯苄溴与中间体反应,引入修饰基团,再通过与碱作用脱去甲酯保护剂得到YT-011。

[0011] 进一步地,步骤(1)的具体方法为:在28℃,有氧条件下培养A.teichomyceticus ATCC 31121,待培养基中葡萄糖耗尽,将A40926加入至培养基中培养一段时间后,即可得到去酰化的A40926粗品,用1N氢氧化钠调节pH至11,过滤,滤液浓缩至200g/L,升温至60℃,加1.5BV的丙酮/异丙醇=5/1的混合溶剂,降至室温,析出固体,过滤,干燥得到去酰化的A40926。

[0012] 进一步地,步骤(2)的具体方法为:搅拌下在甲醇中加入去酰化的浓度为1g/10ml的A40926,降温至0±5℃,滴加浓度为0.3ml/g的浓硫酸,滴加完后在0±5℃反应24h后加入1BV的水,再加三乙胺调节pH至6-7,过滤,干燥得到固体,再将干燥后固体溶解于浓度为1g/10ml的二甲基亚砜,加入1.5eq的PyBOP及1.2eq的3-二甲氨基丙胺,室温反应4h,用1N盐酸调节pH至6-7,过滤,干燥得到中间体。

[0013] 进一步地,步骤(3)的具体方法为:搅拌下在二甲基亚砜中加入浓度为1g/10ml的中间体,加入1.5eq的氯联苯苄溴,反应4h,将反应液加入到8BV的纯化水稀释,再用1N氢氧化钠调节pH至12,反应4h,用1N盐酸调节pH至6-7,过滤,固体用80%乙醇溶解,滴加丙酮,析出固体,过滤,干燥得到YT-011。

[0014] 本发明以天然活性成分为先导化合物进行结构修饰是寻找新药的重要途径,基于本单位在糖肽类抗菌药物方面的研究特色及优势,在替考拉宁、万古霉素、达巴凡星、奥利万星等糖肽类抗菌药物的药理、结构及工艺研究的基础上,通过对达巴凡星中的酰基链进行改进,发现了具有很强抗菌活性的新糖肽类结构的分子YT-011。

[0015] 新结构的抗菌活性分子YT-011及其关键技术的研究开发,对开展基于病原机制的抗耐药菌药物发现有重要的支撑作用,以结构修饰微生物来源的活性母核获得新结构的抗菌活性物质作为共性关键技术,为创新药物的发现提供了可行的解决方案,具备结构多样性特征的微生物来源的生理活性物质拓宽了创新药物的发现途径,并丰富了研发思路。有助于推动糖肽类结构的抗耐药菌创新药物的研究开发。

[0016] 体外药效研究结果显示:YT-011对于甲氧西林耐药的凝固酶阴性葡萄球菌(MRCNS)和金黄色葡萄球菌(MRSA),青霉素G耐药的肺炎链球菌(PNSP)以及万古霉素耐药的肠球菌(VER)都具有很好的的抑菌活性,且活性优于达巴凡星。采用革兰阳性菌感染ICR小鼠造成败血症动物模型进行体内药效研究,已完成的ED50动物保护试验结果值分别为:YT-011对MSSA、MRSA、VRE的的ED50:0.722mg/kg、0.193mg/kg、0.395mg/kg,万古霉素的ED50值分别为0.764mg/kg、0.374mg/kg、1.547mg/kg,说明YT-011对革兰阳性菌有很好的抗菌作用,尤其对耐药菌感染小鼠败血症模型保护作用明显优于万古霉素。因此YT-011具备理想的开发前景。

[0017] 与现有技术相比,本发明具有以下有益效果:

[0018] 本发明的合成线路简便,反应条件温和,可重复性好,能够大量制备临床用样品。

具体实施方式

[0019] 实施例1

[0020] 步骤1:将A.teichomyceticus ATCC 31121斜面菌种挖块接种至培养基中(0.5%

葡萄糖,0.4%麦芽抽提物,0.4%蛋白胨,0.1%酵母抽提物,1%黄豆粉,0.25%NaCl,0.5%CaCO₃,30mL/250mL装量),28℃,220rpm培养约48h,取微生物培养液检测葡萄糖含量,当葡萄糖含量降至0.001%以下时,向微生物培养液中加入2g A40926,使其在培养液中浓度为200μg/mL。继续培养,定期取样检测去酰化的A40926含量,去酰化完成后,用1N氢氧化钠调节pH至11,过滤,滤液浓缩至8mL,升温至60℃,加12mL的丙酮/异丙醇=5/1的混合溶剂,降至室温,析出固体,过滤,干燥得到去酰化的1.1g A40926。

[0021] NMR (D₂O, δ) :

[0022] 2.91~2.93 (1H, m) , 3.17~3.25 (4H, m) , 3.30~3.53 (4H, m) , 3.63~3.79 (4H, m) , 3.90~3.93 (1H, m) , 4.54~4.55 (1H, m) , 4.86~4.87 (1H, m) , 4.90~4.91 (1H, m) , 4.99~5.20 (2H, m) , 5.76~5.84 (5H, m) , 6.02~6.04 (1H, m) , 6.41~6.44 (2H, m) , 6.59 (1H, s) , 6.66 (1H, s) , 6.77~6.79 (3H, m) , 6.88~6.89 (1H, d) , 6.99 (1H, s) , 7.01~7.02 (2H, m) , 7.21~7.25 (3H, m) , 7.34~7.35 (2H, m) , 7.62 (1H, s)

[0023] APCI-MASS:m/z=1548 (M+1)⁺

[0024] 步骤2:在25mL反应瓶中加入10mL甲醇,搅拌下加入1g去酰化的A40926,打开外浴,调节内温在0±5℃,开始滴加0.3mL浓硫酸,滴加完后,保持内温在0±5℃反应24h,加入10mL纯化水,再用三乙胺调节pH至6-7,过滤,干燥得到0.8g固体,再将0.8g固体溶解于8mL二甲基亚砜中,加入0.4g PyBOP及0.07g 3-二甲氨基丙胺,室温反应4h,用1N盐酸调节pH至6-7,过滤,干燥得到中间体0.61g;

[0025] NMR (D₂O, δ) :

[0026] 1.70~1.72 (2H, m) , 2.26 (6H, s) , 2.46~2.47 (2H, t) , 2.90~2.91 (1H, m) , 3.16~3.26 (6H, m) , 3.31~3.54 (4H, m) , 3.65~3.80 (4H, m) , 3.91~3.94 (1H, m) , 4.53~4.54 (1H, m) , 4.86~4.87 (1H, m) , 4.91~4.92 (1H, m) , 5.02~5.20 (2H, m) , 5.75~5.79 (5H, m) , 6.03~6.04 (1H, m) , 6.40~6.43 (2H, m) , 6.57 (1H, s) , 6.66 (1H, s) , 6.75~6.78 (3H, m) , 6.87~6.88 (1H, d) , 6.97 (1H, s) , 7.03~7.05 (2H, m) , 7.19~7.22 (3H, m) , 7.32~7.34 (2H, m) , 7.61 (1H, s) APCI-MASS:m/z=1647 (M+1)⁺

[0027] 步骤3:在10mL反应瓶中加入6mL二甲基亚砜,搅拌下加入0.6g中间体,再加入0.15g氯联苯苄溴,反应4h,将反应液加入到48mL纯化水中,再用1N氢氧化钠调节pH至12,反应4h,用1N盐酸调节pH至6-7.过滤,固体用2mL 80%乙醇溶解,滴加20mL丙酮,析出固体,过滤,干燥得到0.15g YT-011。

[0028] NMR (D₂O, δ) :

[0029] 1.69~1.71 (2H, m) , 2.25 (6H, s) , 2.46~2.47 (2H, t) , 2.90~2.91 (1H, m) , 3.16~3.26 (6H, m) , 3.32~3.54 (4H, m) , 3.64~3.81 (6H, m) , 3.90~3.94 (1H, m) , 4.53~4.54 (1H, m) , 4.86~4.87 (1H, m) , 4.91~4.92 (1H, m) , 5.02~5.20 (2H, m) , 5.76~5.79 (5H, m) , 6.03~6.04 (1H, m) , 6.40~6.43 (2H, m) , 6.57 (1H, s) , 6.66 (1H, s) , 6.76~6.78 (3H, m) , 6.87~6.88 (1H, d) , 6.96 (1H, s) , 7.03~7.05 (2H, m) , 7.19~7.22 (3H, m) , 7.28~7.29 (2H, d) , 7.32~7.34 (4H, m) , 7.54~7.55 (2H, d) , 7.63 (1H, s) , 8.10~8.11 (2H, d)

[0030] APCI-MASS:m/z=1847 (M+1)⁺

[0031] 实施例2

[0032] 步骤1:将A.teichomyceticus ATCC 31121斜面菌种挖块接种至培养基中(0.5%

葡萄糖,0.4%麦芽抽提物,0.4%蛋白胨,0.1%酵母抽提物,1%黄豆粉,0.25%NaCl,0.5%CaCO₃,30mL/250mL装量),28℃,220rpm培养约48h,取微生物培养液检测葡萄糖含量,当葡萄糖含量降至0.001%以下时,向微生物培养液中加入4g A40926,使其在培养液中浓度为200μg/mL。继续培养,定期取样检测去酰化的A40926含量,去酰化完成后,用1N氢氧化钠调节pH至11,过滤,滤液浓缩至17mL,升温至60℃,加25.5mL的丙酮/异丙醇=5/1的混合溶剂,降至室温,析出固体,过滤,干燥得到去酰化的2.3g A40926。

[0033] 步骤2:在50mL反应瓶中加入20mL甲醇,搅拌下加入2g去酰化的A40926,打开外浴,调节内温在0±5℃,开始滴加0.6mL浓硫酸,滴加完后,保持内温在0±5℃反应24h,加入20mL纯化水,再用三乙胺调节pH至6-7,过滤,干燥得到1.5g固体,再将1.5g固体溶解于10mL二甲基亚砜中,加入0.75g PyBOP及0.12g 3-二甲氨基丙胺,室温反应4h,用1N盐酸调节pH至6-7,过滤,干燥得到中间体1.15g;

[0034] 步骤3:在25mL反应瓶中加入11mL二甲基亚砜,搅拌下加入1.1g中间体,再加入0.28g氯联苯苄溴,反应4h,将反应液加入到88mL纯化水中,再用1N氢氧化钠调节pH至12,反应4h,用1N盐酸调节pH至6-7.过滤,固体用4mL 80%乙醇溶解,滴加20mL丙酮,析出固体,过滤,干燥得到0.33g YT-011。

[0035] 药理研究:

[0036] 1. 作用机制

[0037] 达巴凡星(dalbavancin)是一种具有抗多重耐药菌的新型半合成糖肽类抗生素,与万古霉素及替考拉宁相比,具有更广谱、更强的抗菌活性和更优良的药动学性质。已有研究指出达巴凡星优于替考拉宁抗菌作用在于达巴凡星有具有形成dimer(二聚物)的能力,此二聚作用可提高药物分子与细菌的亲合力。同时达巴凡星带有的长链脂肪酸结构,由于疏水性作用力使其长链脂肪酸可锚入细胞膜中,促使糖肽类分子固定于细菌细胞膜表面,增强药物分子与细菌的结合能力,两种作用的共同作用可弥补因细菌抗药性带来的对D-Ala-D-Lac缺少的氢键作用。而最新上市的奥利万星能有效抑制格兰氏阳性菌的生长,尤其是对于抗药性菌株亦有明显的生理活性,构效关系研究表明,氯联苯甲基取代定锚于细胞膜上,不仅提供增加结合亲合力,导致转糖基作用和转肽作用的抑制,还破坏细菌膜电位和增加膜通透性,从而导致革兰氏阳性细菌细胞膜完整性的破坏。氯联苯甲基取代显示了优于长链脂肪酸的作用。

[0038] 而YT-011则是在半合成糖肽类药物达巴凡星药理和结构工艺研究的基础上,结合糖肽类药物达巴凡星和奥利万星的优点,通过对达巴凡星中的酰基链进行改进,得到的具有更强的抗微生物活性的新一代糖肽类药物分子。

[0039] 2. 体外试验

[0040] YT-011 100μM浓度下,对120种受体、离子通道结合位点和酶的亲和力在极其微弱到无效应之间。在最大剂量下,相当于临床血浆浓度1/10(180μg/mL)对钾离子通道(hERG)的作用可以忽略不计。

[0041] 3. 体内试验

[0042] 3.1 心血管,呼吸和行为药理

[0043] 大小鼠静脉给药达20mg/kg,对呼吸系统,体温,行为(lrwin法),自主神经系,出血时间的参数没有影响。体外浓度达1mM未见兔血小板的聚集效应。

[0044] 清醒状态和麻醉状态下的实验犬静脉滴注60mg/kg高剂量YT-011,没有观察到血压、心率、QTc间期的改变,心电图显示无心率失常、传导阻滞和可定性的异常。

[0045] 所有的安全性药理研究,包括大、小鼠,兔和hERG研究,样本数量足够,均设有阳性对照。

[0046] 涉及小鼠、大鼠、兔以及hERG方面的研究表明,YT-011对心脏传导和循环系统没有影响。

[0047] 3.2与重要酶类的相互作用

[0048] 大鼠10mg/kg连续7天对P450没有诱导作用,临床上,YT-011对人体细胞色素P450同工酶没有作用,不是P450的底物也不是抑制剂。

[0049] 4.药效学

[0050] YT-011是具有强效广谱杀菌作用的第二代半合成糖肽类抗生素,用于革兰氏阳性病原菌引起的严重系统组织感染。YT-011体外和体内均具有相当广的抗菌谱,包括对甲氧西林耐药的葡萄球菌、对万古霉素耐药的粪球菌等菌属,Stevens DL等报道Dalbavancin对皮肤软组织感染的MRSA有作用;相对于甲氧西林和万古霉素显示出更强大的抗菌活性,英美等国均有相应报道,Biedenbach DJ等报道Dalbavancin对美国不同地区的52个医疗中心分离的 β -溶血性链球菌有很好的抗菌作用。Goldstein EJ等对Dalbavancin抗厌氧菌的研究结果显示: Dalbavancin对厌氧球菌有抗菌活性。而YT-011则是结合糖肽类药物达巴凡星和奥利万星的优点,所以也应该对厌氧球菌有抗菌活性。YT-011对革兰阳性菌有好的活性,尤其对甲氧西林和万古霉素耐药菌作用明显,有望解决日趋突出的万古霉素和甲氧西林耐药性问题。

[0051] 4.1对MSSA致小鼠感染败血症模型的保护作用(见表1,4)

[0052] YT-011对甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌MSSA-ATCC29213致小鼠感染败血症模型的ED₅₀、ED₅、ED₉₅值分别为:0.722mg/kg、0.468mg/kg、1.115mg/kg,ED₅₀的95%可信限为0.627~0.832mg/kg。万古霉素的ED₅₀、ED₅、ED₉₅值分别为:0.764mg/kg、0.416mg/kg、1.403mg/kg,ED₅₀的95%可信限为0.632~0.923mg/kg;两药统计学处理p值=0.645,差异无统计意义,表明YT-011对甲氧西林敏感金葡球菌MSSA致小鼠感染败血症模型体内保护作用与万古霉素相似。

[0053] 4.2对MRSA致小鼠感染败血症模型的保护作用(见表2,4)

[0054] YT-011对甲氧西林耐药金黄色葡萄球菌MRSA-C118致小鼠感染败血症模型的ED₅₀、ED₅、ED₉₅值分别为:0.193mg/kg、0.045mg/kg、0.82mg/kg,ED₅₀的95%可信限为0.119~0.311mg/kg。万古霉素的ED₅₀、ED₅、ED₉₅值分别为:0.374mg/kg、0.092mg/kg、1.515mg/kg,ED₅₀的95%可信限为0.278~0.503mg/kg;两药统计学处理p值<0.05,差异有统计意义,表明YT-011对甲氧西林耐药金葡球菌MRSA致小鼠感染败血症模型体内保护作用明显优于万古霉素。

[0055] 4.3对VRE致小鼠感染败血症模型的保护作用(见表3,4)

[0056] YT-011对万古霉素耐药屎肠球菌VRE-5致小鼠感染败血症模型的ED₅₀、ED₅、ED₉₅值分别为:0.395mg/kg、0.046mg/kg、3.429mg/kg,ED₅₀的95%可信限为0.261~0.597mg/kg。万古霉素的ED₅₀、ED₅、ED₉₅值分别为:1.547mg/kg、0.079mg/kg、30.168mg/kg,ED₅₀的95%可信限为0.772~3.100mg/kg;两药统计学处理p值<0.01,差异有统计意义,表明YT-

011对万古霉素耐药屎肠球菌致小鼠感染败血症模型体内保护作用明显优于万古霉素。

[0057] 表1.YT-011对MSSA-ATCC29213感染小鼠败血症体内抗菌保护作用

	YT-011MIC (≤ 0.125 ug/ml)		万古霉素 MIC(1 ug/ml)		
	给药剂量(ug/kg)	存活率%	给药剂量(ug/kg)	存活率%	
[0058]	治疗组	2.040	100	5.000	100
		1.428	100	3.500	100
		1.000	90	2.450	100
		0.700	40	1.715	100
		0.490	10	1.201	90
		0.343	0	0.840	50
		0.240	0	0.588	30
	MLD 对照组	0	0	0	0
1/10MLD 对照组	0	70	0	70	
ED50 (mg/kg)	0.72		0.764		
ED95 (mg/kg)	1.115		1.403		
95%可信限	0.627-0.832		0.632-0.923		
感染菌量	5.4X10 ⁹ cfu/ml		5.4X10 ⁹ cfu/ml		
(r=0.7)					

[0059] 表2.YT-011对MRSA-C118感染小鼠败血症体内抗菌保护作用

	YT-011MIC (≤ 0.125 ug/ml)		万古霉素 MIC(1 ug/ml)		
	给药剂量(ug/kg)	存活率%	给药剂量(ug/kg)	存活率%	
[0060]	治疗组	1.500	100	1.500	100
		1.050	100	1.050	100
		0.735	100	0.735	80
		0.515	70	0.515	40
		0.360	70	0.360	40

	0.252	70	0.252	10
	0.177	30	0.177	0
MLD 对照组	0	0	0	0
1/10MLD 对照组	0	80	0	80
ED50 (mg/kg)	0.193		0.374	
ED95 (mg/kg)	0.820		1.515	
95%可信限	0.119-0.311		0.278-0.503	
感染菌量	5.06X10 ⁸ cfu/ml		5.06X10 ⁸ cfu/ml	
(r=0.7)				

[0062] 表3.YT-011对VRE-屎场球-5感染小鼠败血症体内抗菌保护作用

	YT-011MIC (0.015 ug/ml)		万古霉素 MIC(>256ug/ml)	
	给药剂量(ug/kg)	存活率%	给药剂量(ug/kg)	存活率%
治疗组	1.000	80	2.500	60
	0.700	60	1.750	40
	0.490	40	1.225	40
	0.343	30	0.858	30
	0.240	30	0.600	30
	0.168	30	0.420	30
	0.118	20	0.294	10
MLD 对照组	0	0	0	0
1/10MLD 对照组	0	80	0	80
ED50 (mg/kg)	0.395		1.547	
ED95 (mg/kg)	3.429		30.168	
95%可信限	0.0.261-0.5		0.772-3.1	
感染菌量	9X10 ⁷ cfu/ml		9X10 ⁷ cfu/ml	
(r=0.7)				

[0064] 表4.YT-011与万古对小数感染败血症体内抗菌作用比较

菌株 YT-011 万古霉素两药比值(倍)		P 值及意义			
ED50(mg/kg)					
[0065]	MSSA	0.722	0.764	1.06	P>0.05 (P 值 0.645) 差异无意义
	MRSA	0.193	0.374	1.94	P<0.05 (P 值 0.026) 差异有意义
	VRE	0.395	1.547	3.92	P<0.01 (P 值 0.002) 差异有意义

[0066] 以上所述实施例仅表达了本申请的具体实施方式,其描述较为具体和详细,但不能因此而理解为对本申请保护范围的限制。应当指出的是,对于本领域的普通技术人员来说,在不脱离本申请技术方案构思的前提下,还可以做出若干变形和改进,这些都属于本申请的保护范围。