



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 111467343 B

(45) 授权公告日 2022.03.25

(21) 申请号 202010511941.7

A61P 31/04 (2006.01)

(22) 申请日 2020.06.08

(56) 对比文件

(65) 同一申请的已公布的文献号

CN 104814965 A, 2015.08.05

申请公布号 CN 111467343 A

CN 105998029 A, 2016.10.12

(43) 申请公布日 2020.07.31

帅丽华等. 黄连-左氧氟沙星联合用药对多重耐药大肠埃希菌的体外抗菌活性研究.《中国医院药学杂志》.2017, (第05期), 418-420页.

(73) 专利权人 九江学院

地址 332000 江西省九江市浔阳区浔阳东路320号

李耘等. 黄藤素与临床常用抗菌药物体外联合抗菌作用研究.《中国临床药理学杂志》.2018, (第07期), 821-823页.

(72) 发明人 姜登钊 郭格格 帅丽华

袁蓉等. 黄藤素分散片联合左氧氟沙星、替硝唑治疗慢性盆腔炎的临床研究.《中南医学科学杂志》.2018, (第05期), 全文.

(74) 专利代理机构 北京方圆嘉禾知识产权代理有限公司 11385

代理人 李正

审查员 芦婷

(51) Int. Cl.

A61K 31/4375 (2006.01)

A61K 31/5383 (2006.01)

权利要求书1页 说明书8页

(54) 发明名称

一种抗菌药物及其制备和应用

(57) 摘要

本发明属于药物制剂技术领域,具体涉及一种抗菌药物及其制备和应用。本发明提供了一种抗菌药物,包括盐酸左氧氟沙星和盐酸巴马汀。本发明提供的抗菌药物抗菌效果好,不仅不会增强细菌耐药性,还能够逆转CRKP的耐药性。

1. 一种抗菌药物组合物在制备逆转耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌耐药性的药物中的应用；

所述抗菌药物组合物的有效成分为盐酸左氧氟沙星和盐酸巴马汀；

所述盐酸左氧氟沙星和盐酸巴马汀的质量比为(1~2) : (1~8) 或1:16。

2. 根据权利要求1所述的应用,其特征在于,所述抗菌药物组合物还包括医学上可接受的辅料;所述辅料包括冻干赋形剂;

所述盐酸左氧氟沙星、盐酸巴马汀和冻干赋形剂的质量比为(1~2) : (1~8) : (0.02~10)。

3. 根据权利要求2所述的应用,其特征在于,所述冻干赋形剂辅料选自甘露醇、甘氨酸、乳糖、蔗糖、葡萄糖和山梨醇中任意一种或多种。

4. 根据权利要求2或3所述的应用,其特征在于,所述辅料还包括酸碱调节剂;

所述酸碱调节剂选自氢氧化钠、氢氧化钾、磷酸二氢钠、磷酸氢二钠、磷酸二氢钾、磷酸氢二钾、盐酸、磷酸、硝酸和硫酸中的任意一种或多种。

5. 权利要求4所述的应用,其特征在于,所述抗菌药物组合物的制备方法包括以下步骤:

(1) 将盐酸左氧氟沙星、盐酸巴马汀和冻干赋形剂混合,得到混合物,将混合物与注射用水混合,得到混合料,将混合料进行过滤,得到药液;

(2) 将药液制成冻干粉剂,即得抗菌药物组合物。

6. 如权利要求5所述的应用,其特征在于,步骤(1)所述药液的pH值为5.0~7.0。

7. 如权利要求5所述的应用,其特征在于,步骤(1)所述混合物的质量与注射用水的体积比为100~1000g:5000~500000mL。

一种抗菌药物及其制备和应用

技术领域

[0001] 本发明属于药物制剂技术领域,具体涉及一种抗菌药物及其制备和应用。

背景技术

[0002] 肺炎克雷伯菌(*Klebsiella pneumoniae*,KP)是引起医院获得性感染的重要条件致病菌之一,可引起呼吸道、泌尿道、血流感染以及菌血症等。目前,碳青霉烯类药物是治疗肺炎克雷伯菌感染的一线药物,但由于临床上的广泛使用甚至滥用,致使耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌(carbapenem-resistant *K. pneumoniae*,CRKP)显著增加。CRKP不仅对大部分的 β -内酰胺类抗菌药物存在耐药性,同时还对与碳青霉烯酶耐药机制不相干的抗菌药物存在耐药性,导致了广泛耐药肺炎克雷伯菌(XDR-KP)的出现和传播,给临床抗感染治疗带来了很大困难,已成为全球共同关注的社会卫生问题。

[0003] 由于CRKP对多数临床抗生素的耐药性,越来越多的研究表明碳青霉烯类药物联合其他抗菌药物治疗CRKP感染与单独使用碳青霉烯类药物治疗相比,传统的联合治疗抗菌药物能够一定程度上改善患者预后,但可能带来更大的副作用,且抗菌药物的联合应用有可能导致筛选出更加具有耐药性的细菌,增强细菌的耐药性。因此,如何提供一种效果好且能够避免增强细菌耐药性的抗菌药物成为我们的研究方向。

发明内容

[0004] 本发明的目的在于提供一种效果好且能够避免增强细菌耐药性的抗菌药物及其制备方法和应用,本发明提供的抗菌药物抗菌效果好,不仅不会增强细菌耐药性,还能够逆转CRKP的耐药性。

[0005] 为了实现上述目的,本发明提供了以下技术方案:

[0006] 本发明提供了一种抗菌药物,包括盐酸左氧氟沙星和盐酸巴马汀。

[0007] 优选的,所述盐酸左氧氟沙星和盐酸巴马汀的质量比为(1~16):(1~12)。

[0008] 优选的,所述药物还包括医学上可接受的辅料;所述辅料包括冻干赋形剂;

[0009] 所述药物中盐酸左氧氟沙星、盐酸巴马汀和冻干赋形剂的质量比为(1~16):(1~12):(0.02~10)。

[0010] 优选的,所述冻干赋形剂选自甘露醇、甘氨酸、乳糖、蔗糖、葡萄糖和山梨醇中任意一种或多种。

[0011] 优选的,所述辅料还包括酸碱调节剂;

[0012] 所述酸碱调节剂选自氢氧化钠、氢氧化钾、磷酸二氢钠、磷酸氢二钠、磷酸二氢钾、磷酸氢二钾、盐酸、磷酸、硝酸和硫酸中的任意一种或多种。

[0013] 本发明提供了上述技术方案所述抗菌药物的制备方法,包括以下步骤:

[0014] (1) 将盐酸左氧氟沙星、盐酸巴马汀和冻干赋形剂混合,得到混合物,将混合物与注射用水混合,得到混合料,将混合料进行过滤,得到药液;

[0015] (2) 将药液制成冻干粉剂,即得抗菌药物。

[0016] 优选的,步骤(1)所述药液的pH值为5.0~7.0。

[0017] 优选的,步骤(1)所述混合物的质量与注射用水的体积比为100~1000g:5000~500000mL。

[0018] 本发明还提供了上述技术方案所述抗菌药物或上述技术方案所述制备方法制得的抗菌药物在逆转耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌耐药性中的应用。

[0019] 优选的,所述耐药性包括 β -内酰胺类抗生素、碳青霉烯类抗生素、氟喹诺酮类抗生素、氨基糖苷类抗生素或四环素类抗生素导致的耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌耐药性。

[0020] 本发明提供了一种抗菌药物,包括盐酸左氧氟沙星和盐酸巴马汀。在左氧氟沙星具有抗菌作用的基础上,添加盐酸巴马汀中药成分,两种成分联合应用,产生协同抗菌作用,能够逆转CRKP的耐药性。本发明提供的抗菌药物抗菌效果好,不仅不会增强细菌耐药性,还能够逆转CRKP的耐药性。实施例结果表明本发明提供的抗菌药物能够降低CRKP对盐酸左氧氟沙星的耐药性。

具体实施方式

[0021] 本发明提供了一种抗菌药物,包括盐酸左氧氟沙星和盐酸巴马汀。

[0022] 以质量份计,本发明优选包括1~16份盐酸左氧氟沙星,更优选为2~15份。

[0023] 以盐酸左氧氟沙星的质量份为基准,本发明优选包括1~12份盐酸巴马汀,更优选为2~10份。在本发明中,所述盐酸巴马汀的纯度优选为质量百分含量为98%以上,盐酸巴马汀具有协同增加盐酸左氧氟沙星的抗菌作用。

[0024] 本发明抗菌药物优选为粉针剂,本发明药物组合物还包括医学上可接受的辅料;所述辅料优选包括冻干赋形剂;所述药物中盐酸左氧氟沙星、盐酸巴马汀和冻干赋形剂的质量比优选为(1~16):(1~12):(0.02~10),更优选为(2~14):(2~11):(0.03~8);所述冻干赋形剂优选选自甘露醇、甘氨酸、乳糖、蔗糖、葡萄糖和山梨醇中任意一种或多种。所述辅料优选还包括酸碱调节剂;所述酸碱调节剂优选选自氢氧化钠、氢氧化钾、磷酸二氢钠、磷酸氢二钠、磷酸二氢钾、磷酸氢二钾、盐酸、磷酸、硝酸和硫酸中的任意一种或多种。

[0025] 本发明提供了上述技术方案所述抗菌药物的制备方法,包括:

[0026] (1) 将盐酸左氧氟沙星、盐酸巴马汀和冻干赋形剂混合,得到混合物,将混合物与注射用水混合,得到混合料,将混合料进行过滤,得到药液;

[0027] (2) 将药液制成冻干粉剂,即得抗菌药物。

[0028] 本发明将盐酸左氧氟沙星、盐酸巴马汀和冻干赋形剂混合,得到混合物,将混合物与注射用水混合,得到混合料,将混合料进行过滤,得到药液。在本发明中,所述混合物的质量与注射用水的体积比优选为100~1000g:5000~100000mL,更优选为200~900g:5000~100000mL。所述过滤前优选还包括将混合料与活性炭混合处理,所述混合料的体积与活性炭的质量比优选为1000~100000mL:1~500g,更优选为2000~100000mL:1~500g;所述过滤后优选还包括将滤液用注射用水补足至混合物与注射用水混合前注射用水的体积;所述药液的pH值优选为5.0~7.0,更优选为5.5~6.5。

[0029] 得到药液后,本发明将药液制成冻干粉剂,即得药物组合物。所述制成冻干粉剂包括冷冻和干燥。所述冻干粉剂的制备方法采用本领域技术人员公知的制药工艺即可,优选包括如以下冻干曲线A和冻干曲线B所示的两种示意性的冻干曲线:

[0030]

冻干曲线 A			冻干曲线 B		
时间 (h)	样品真空 (mba)	样品温度 (°C)	时间 (h)	样品真空 (mba)	样品温度 (°C)
0	—	25	0	—	22
0.5	—	2	0.5	—	-4
1	—	-3	1	—	-25
2	—	-42	2	—	-45
3	—	-43	3	410	-45
4	—	-44	3.5	0.2	-35
5	—	-46	4	0.1	-32
6	600	-42	5	0.15	-28
6.5	0.2	-37	6	0.15	-25
7	0.18	-35	8	0.15	-25
8	0.18	-29	10	0.15	-21
9	0.18	-25	12	0.15	-18
10	0.18	-24	15	0.18	-10
12	0.2	-20	18	0.18	5
15	0.4	-18	18.5	0.17	28
18	0.3	-15	19	0.17	34
21	0.15	-14	20	0.18	40
24	0.17	-3	24	0.2	40
25	0.1	21			
26	0.1	33			
28	0.1	40			
30	0.1	41			
33	0.1	42			

[0031]

[0032]

在制备冷冻干燥粉针剂中的具体实施例中,如未另外特别说明,所用的冻干曲线

均采用冻干曲线A。

[0033] 在本发明中,所述制成冻干粉剂后优选还包括压塞处理;所述压塞优选为真空压塞。所述冷冻前优选还包括将药液进行滤膜除菌和灌装处理;所述过滤的滤膜孔径优选为 $0.2\mu\text{m}$ 。所述灌装处理优选包括将所述药液装于西林瓶中。

[0034] 本发明还提供了上述技术方案所述抗菌药物或上述技术方案所述制备方法制得的抗菌药物在逆转碳青霉烯类肺炎克雷伯菌(CRKP)耐药性中的应用。在本发明中,所述耐药性优选包括 β -内酰胺类抗生素、碳青霉烯类抗生素、氟喹诺酮类抗生素、氨基糖苷类抗生素或四环素类抗生素导致的耐药性;所述 β -内酰胺类抗生素优选包括青霉素类和头孢菌素类;所述碳青霉烯类抗生素优选包括亚胺培南、美罗培南、帕尼培南、厄他培南、比阿培南和多尼培南;所述氟喹诺酮类抗生素优选包括氧氟沙星、环丙沙星、诺氟沙星、培氟沙星和环丙沙星;所述氨基糖苷类抗生素优选包括链霉素、卡那霉素、庆大霉素、妥布霉素、阿米卡星、依替米星、核糖霉素、奈替米星和小诺米星;所述四环素类抗生素优选包括美他环素、米诺环素、金霉素和替加环素。

[0035] 本发明优选根据CRKP对碳青霉烯类药物(以亚胺培南为例)耐药程度的不同(即最低抑菌浓度MIC),调整盐酸环丙沙星和红景天苷抗菌的质量比,具体为:

[0036] 当CRKP对亚胺培南的 $16 \leq \text{MIC} \leq 32$ 时,所述抗菌药物的比例优选为盐酸左氧氟沙星和盐酸巴马汀的质量比为 $(1 \sim 15) : (1 \sim 4)$;

[0037] 当CRKP对亚胺培南的 $32 < \text{MIC} \leq 64$ 时,所述抗菌药物的比例优选为盐酸左氧氟沙星和盐酸巴马汀的质量比为 $(1 \sim 15) : (2 \sim 6)$;

[0038] 当CRKP对亚胺培南的 $64 < \text{MIC} \leq 128$ 时,所述抗菌药物的比例优选为盐酸左氧氟沙星和盐酸巴马汀的质量比为 $(1 \sim 15) : (4 \sim 8)$ 。

[0039] 当CRKP对亚胺培南的 $\text{MIC} > 128$ 时,所述抗菌药物的比例优选为盐酸左氧氟沙星和盐酸巴马汀的质量比为 $(1 \sim 15) : (6 \sim 10)$ 。

[0040] 下面结合实施例对本发明提供的一种抗菌药物及其制备方法和应用进行详细的说明,但是不能把它们理解为对本发明保护范围的限定。

[0041] 实施例1

[0042] 一种抗菌药物,盐酸左氧氟沙星和盐酸巴马汀的质量比为1:1。

[0043] 将100g盐酸左氧氟沙星、100g盐酸巴马汀、10g甘露醇、5g磷酸二氢钠,加入注射用水10000ml,搅拌均匀后加入10g活性炭,充分搅拌后过滤活性炭。加入注射用水补足至10000ml,测定pH值,加入磷酸二氢钠调整溶液pH为5.0-7.0,溶液经过两道 $0.2\mu\text{m}$ 的滤膜过滤,将滤液用自动灌装机分装于1000瓶(10ml:100mg)的西林瓶中,半落塞,用冻干箱冻干,得到盐酸左氧氟沙星与盐酸巴马汀组合物冻干粉针剂,真空压塞,出箱,轧铝盖,制得抗菌药物1000支。

[0044] 实施例2

[0045] 一种抗菌药物,盐酸左氧氟沙星和盐酸巴马汀的质量比为3:1。

[0046] 将300g盐酸左氧氟沙星、100g盐酸巴马汀、10g甘露醇、5g磷酸二氢钠,加入注射用水30000ml,搅拌均匀后加入30g活性炭,充分搅拌后过滤活性炭。加入注射用水补足至30000ml,测定pH值,加入磷酸二氢钠调整溶液pH为5.0-7.0,溶液经过两道 $0.2\mu\text{m}$ 的滤膜过滤,将滤液用自动灌装机分装于3000瓶(10ml:100mg)的西林瓶中,半落塞,用冻干箱冻干,

得到盐酸左氧氟沙星与盐酸巴马汀组合物冻干粉针剂,真空压塞,出箱,轧铝盖,制得抗菌药物1000支。

[0047] 实施例3

[0048] 一种抗菌药物,盐酸左氧氟沙星和盐酸巴马汀的质量比为1:2。

[0049] 将100g盐酸左氧氟沙星、200g盐酸巴马汀、10g甘露醇、5g磷酸二氢钠,加入注射用水10000ml,搅拌均匀后加入20g活性炭,充分搅拌后过滤活性炭。加入注射用水补足至10000ml,测定pH值,加入磷酸二氢钠调整溶液pH为5.0-7.0,溶液经过两道0.2 μ m的滤膜过滤,将滤液用自动灌装机分装于1000瓶(10ml:100mg)的西林瓶中,半落塞,用冻干箱冻干,得到盐酸左氧氟沙星与盐酸巴马汀组合物冻干粉针剂,真空压塞,出箱,轧铝盖,制得抗菌药物6000支。

[0050] 实施例4

[0051] 一种抗菌药物,盐酸左氧氟沙星和盐酸巴马汀的质量比为1:3。

[0052] 将100g盐酸左氧氟沙星、300g盐酸巴马汀、20g甘露醇、10g磷酸二氢钠,加入注射用水10000ml,搅拌均匀后加入10g活性炭,充分搅拌后过滤活性炭。加入注射用水补足至10000ml,测定pH值,加入磷酸二氢钠调整溶液pH为5.0-7.0,溶液经过两道0.2 μ m的滤膜过滤,将滤液用自动灌装机分装于1000瓶(10ml:100mg)的西林瓶中,半落塞,用冻干箱冻干,得到盐酸左氧氟沙星与盐酸巴马汀组合物冻干粉针剂,真空压塞,出箱,轧铝盖,制得抗菌药物1000支。

[0053] 实施例5

[0054] 一种抗菌药物,盐酸左氧氟沙星和盐酸巴马汀的质量比为2:5。

[0055] 将200g盐酸左氧氟沙星、500g盐酸巴马汀、20g甘露醇、10g磷酸二氢钠,加入注射用水20000ml,搅拌均匀后加入30g活性炭,充分搅拌后过滤活性炭。加入注射用水补足至20000ml,测定pH值,加入磷酸二氢钠调整溶液pH为5.0-7.0,溶液经过两道0.2 μ m的滤膜过滤,将滤液用自动灌装机分装于2000瓶(10ml:100mg)的西林瓶中,半落塞,用冻干箱冻干,得到盐酸左氧氟沙星与盐酸巴马汀组合物冻干粉针剂,真空压塞,出箱,轧铝盖,制得抗菌药物2000支。

[0056] 测试例

[0057] 为了验证本发明的抗菌药物的抗菌活性,本发明进行了如下实验:

[0058] 1. 实验菌株筛选

[0059] 收集临床分离得到的肺炎克雷伯菌(菌株来源自九江学院附属医院),采用微量肉汤稀释法测定肺炎克雷伯菌对临床上2种常用碳青霉烯类药物亚胺培南(IPM)、厄他培南(ETP)的敏感性。药敏结果根据美国临床实验室标准化研究协会(CLSI)2017标准判读,筛选耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌(CRKP)。质控菌株为肺炎克雷伯菌ATCC13883。

[0060] 2. 菌悬液配置

[0061] 从已经分纯并过夜培养的血琼脂平板上挑取3~5个菌落,接种于无菌0.9%氯化钠溶液中。菌液用比浊仪调浊度至0.5麦氏浊度,再用MH肉汤稀释100倍。

[0062] 3. 抗菌药物配置

[0063] 根据美国临床实验室标准化协会标准的要求配置盐酸左氧氟沙星和盐酸巴马汀原液浓度为5120 μ g/mL。

[0064] 4.微量肉汤稀释法:

[0065] 将盐酸左氧氟沙星和盐酸巴马汀用MH肉汤进行倍比稀释,制成10个稀释浓度。盐酸左氧氟沙星浓度为1~512 $\mu\text{g}/\text{mL}$,盐酸巴马汀浓度为2~1024 $\mu\text{g}/\text{mL}$,向无菌的96孔平板中每行的第1~10孔加入100 μL 的各浓度药液,再向各孔加入100 μL 稀释后的菌液,同时做阴性对照和空白对照。37 $^{\circ}\text{C}$ 培养16~18h,观察结果并记录各种药物单用时的最低抑菌浓度(MIC)值。

[0066] 5.微量棋盘稀释法

[0067] 将两种药物根据2倍MIC值用MH肉汤倍比稀释成8个浓度梯度。按照棋盘法设计,各取50 μL 加入每孔,同时加入100 μL 稀释后的菌液,37 $^{\circ}\text{C}$ 培养16-18h后,观察记录最佳组合时的各药MIC(甲药联用MIC和乙药联用MIC)。并计算部分抑菌浓度指数(FIC)值。 $\text{FIC} \leq 0.5$ 协同作用; $0.5 < \text{FIC} \leq 1$ 相加作用; $1 < \text{FIC} \leq 2$ 无相关作用; $\text{FIC} > 2$ 拮抗作用。

[0068] 6.试验结果

[0069] 试验结果如表1所示,由表1可以看出左氧氟沙星与盐酸巴马汀联用对耐碳青酶烯类肺炎克雷伯菌(CRKP)的体外抗菌作用比单用左氧氟沙星与盐酸巴马汀效果更佳,两者之间的作用方式为协同方式。

[0070] 表1盐酸巴马汀与盐酸左氧氟沙星单用或联用对CRKP的体外抗菌作用

菌株	盐酸巴马汀 MIC		盐酸左氧氟沙星 MIC		FIC	作用方式
	单用	联用	单用	联用		
ATCC13883	512	2	4	1	0.254	协同
146553	--	32	64	8	0.125	协同
[0071] 147558	--	64	32	8	0.250	协同
151245	--	32	16	2	0.125	协同
150642	--	64	512	32	0.062	协同
151456	--	32	32	8	0.250	协同
164224	--	8	64	16	0.250	协同
165789	--	32	128	16	0.125	协同
165478	--	32	64	16	0.250	协同
[0072] 167814	--	64	128	16	0.125	协同
164357	--	16	32	8	0.250	协同

[0073] 注:--为无作用

[0074] 实施例6

[0075] 一种抗菌药物,盐酸左氧氟沙星和盐酸巴马汀的质量比为2:1。

[0076] 将200g盐酸左氧氟沙星、100g盐酸巴马汀、50g甘露醇、10g磷酸二氢钠,加入注射用水20000ml,搅拌均匀后加入20g活性炭,充分搅拌后过滤活性炭。加入注射用水补足至

20000ml,测定pH值,加入磷酸二氢钠调整溶液pH为5.5-6.5,溶液经过两道0.2 μ m的滤膜过滤,将滤液用自动灌装机分装于2000瓶(西林瓶的体积为10ml,其所含抗菌药物的质量为100mg)的西林瓶中,半落塞,用冻干箱冻干,得到盐酸左氧氟沙星与盐酸巴马汀组合物冻干粉针剂,真空压塞,出箱,轧铝盖,制得抗菌药物2000支。

[0077] 实施例7

[0078] 一种抗菌药物,盐酸左氧氟沙星和盐酸巴马汀的质量比为3:1。

[0079] 将300g盐酸左氧氟沙星、100g盐酸巴马汀、80g甘露醇、15g磷酸二氢钠,加入注射用水30000ml,搅拌均匀后加入30g活性炭,充分搅拌后过滤活性炭。加入注射用水补足至30000ml,测定pH值,加入磷酸二氢钠调整溶液pH为5.5-6.5,溶液经过两道0.2 μ m的滤膜过滤,将滤液用自动灌装机分装于3000瓶(10ml:100mg)的西林瓶中,半落塞,用冻干箱冻干,得到盐酸左氧氟沙星与盐酸巴马汀组合物冻干粉针剂,真空压塞,出箱,轧铝盖,制得抗菌药物3000支。

[0080] 实施例8

[0081] 一种抗菌药物,盐酸左氧氟沙星和盐酸巴马汀的质量比为1:2。

[0082] 将100g盐酸左氧氟沙星、200g盐酸巴马汀、20g甘露醇、10g磷酸二氢钠,加入注射用水10000ml,搅拌均匀后加入20g活性炭,充分搅拌后过滤活性炭。加入注射用水补足至10000ml,测定pH值,加入磷酸二氢钠调整溶液pH为5.5-6.5,溶液经过两道0.2 μ m的滤膜过滤,将滤液用自动灌装机分装于1000瓶(10ml:100mg)的西林瓶中,半落塞,用冻干箱冻干,得到盐酸左氧氟沙星与盐酸巴马汀组合物冻干粉针剂,真空压塞,出箱,轧铝盖,制得抗菌药物1000支。

[0083] 实施例9

[0084] 一种抗菌药物,盐酸左氧氟沙星和盐酸巴马汀的质量比为2:5。

[0085] 将200g盐酸左氧氟沙星、500g盐酸巴马汀、30g甘露醇、20g磷酸二氢钠,加入注射用水20000ml,搅拌均匀后加入30g活性炭,充分搅拌后过滤活性炭。加入注射用水补足至20000ml,测定pH值,加入磷酸二氢钠调整溶液pH为5.5-6.5,溶液经过两道0.2 μ m的滤膜过滤,将滤液用自动灌装机分装于20000瓶(10ml:100mg)的西林瓶中,半落塞,用冻干箱冻干,得到盐酸左氧氟沙星与盐酸巴马汀组合物冻干粉针剂,真空压塞,出箱,轧铝盖,制得抗菌药物2000支。

[0086] 应用例1

[0087] 实验菌株:耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌(编号:151456,源自九江学院附属医院检验科,分离自临床病人),参照美国临床实验室标准化研究协会(CLSI)2017标准判读,确证该菌株为耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌(CRKP)。

[0088] 实验动物:昆明种小鼠,18-22g,雌雄各半,实验前在动物房喂养3-5天。

[0089] 小鼠最小致死量(MLD)测定:将实验菌株经MH培养液培养后,用5%高活性干酵母液稀释至感染动物所需终浓度,经腹腔感染小鼠,0.5mL/只,每组10只,测定出实验菌株引起小鼠100%死亡率的MLD。

[0090] 药效实验:60只小鼠,雌雄各半,随机分为6组,每组10只,除空白对照组外,其它组均腹腔感染试验菌液(MLD),腹腔注射盐酸左氧氟沙星、实施例6药物组合物、实施例7药物组合物、实施例8药物组合物和实施例9药物组合物,空白对照组腹腔注射生理盐水,给药剂

量按照盐酸左氧氟沙星计算,按照体表面积换算为小鼠给药剂量。每天注射2次,连续3天,观察记录小鼠感染1-3天的存活数。

[0091] 实验结果

[0092] 单独给药盐酸左氧氟沙星,小鼠在48h后全部死亡,联合给药组的效果明显强于盐酸左氧氟沙星单独给药组,且盐酸左氧氟沙星:盐酸巴马汀(1:2)和盐酸左氧氟沙星:盐酸巴马汀(2:5)组小鼠24h后已基本从感染中恢复,生命体征及活动状态与空白对照组基本无差异。

[0093] 表2各给药组的体内抗产CRKP活性试验

小鼠存活数(只)	盐酸左氧 氟沙星	处理				空白组
		实施例6	实施例7	实施例8	实施例9	生理盐水
12h 小鼠存活数	4	9	8	10	10	10
24h 小鼠存活数	2	7	7	9	10	10
48h 小鼠存活数	0	7	7	9	10	10
72h 小鼠存活数	0	7	7	9	10	10

[0094] 本发明提供了一种效果好且能够避免增强细菌耐药性的抗菌药物及其制备方法和应用,本发明提供的抗菌药物抗菌效果好,不仅不会增强细菌耐药性,还能够逆转CRKP的耐药性。

[0095] 尽管上述实施例对本发明做出了详尽的描述,但它仅仅是本发明一部分实施例,而不是全部实施例,人们还可以根据本实施例在不经创造性前提下获得其他实施例,这些实施例都属于本发明保护范围。