[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
A61K 33/24 (2006.01)

[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200680041040.4

[43] 公开日 2009 年 7 月 15 日

[11] 公开号 CN 101484178A

[22] 申请日 2006.10.31
[21] 申请号 200680041040.4
[30] 优先权
[32] 2005.11. 1 [33] US [31] 60/731,875
[86] 国际申请 PCT/US2006/042381 2006.10.31
[87] 国际公布 WO2007/053581 英 2007.5.10
[85] 进入国家阶段日期 2008.5.4
[71] 申请人 赛德罗米克斯有限责任公司
地址 美国纽约
[72] 发明人 丹尼尔·P·佩尔 沙龙·穆阿利姆
[74] 专利代理机构 中科专利商标代理有限责任公司
代理人 吴小明
权利要求书 3 页 说明书 21 页 附图 1 页

[54] 发明名称

使用镓化合物的口部和表面微生物的生长控制

[57] 摘要

本发明提供通过将镓化合物施用到受感染的区域，用于治疗或预防由铁依赖性病原微生物/诸如细菌、真菌、和寄生虫所引起的疾病和病症的方法。特别是，本发明提供用于治疗或预防龋齿、阴道感染、皮肤感染等的方法。 镓化合物可以配制为牙膏、嗽口剂、乳膏、软膏剂、凝胶剂、溶液剂、滴眼剂、栓剂等。 而且，本发明提供用于在环境表面上控制微生物生长的方法，所述环境表面包括牙刷、假牙、牙齿固位体、隐形眼镜、导管、食品等的那些环境表面。 另外，本发明提供含有镓化合物的动物饲料，所述动物饲料促进动物生长并且保护所述动物免受感染以及保护消费者免于后加工感染。

1. 一种牙膏，所述牙膏包含镓化合物。

2. 权利要求 1 的牙膏，其中所述镓化合物是选自由下列组成的组的至少一种：硝酸镓、三(3-羟基-2-甲基-4H-吡喃-4-酮合-03,04)镓、柠檬酸镓、磷酸镓、氯化镓、氟化镓、碳酸镓、甲酸镓、乙酸镓、硫酸镓、酒石酸镓、草酸镓、镓、和氧化镓。

3. 权利要求 1 的牙膏，其中所述镓化合物是选自由下列组成的组的镓复合物：吡喃酮镓、吡啶酮镓、氧肟酸镓、氨基羧酸镓、肟镓、和与转铁蛋白和乳铁蛋白复合的镓。

4. 权利要求 1 的牙膏，其中所述镓化合物的浓度至少是约 1 μM。

5. 权利要求 4 的牙膏，其中所述镓化合物的浓度至少是约 500 μM。

6. 权利要求 5 的牙膏，其中镓化合物的浓度至少是约 1 mM。

7. 一种嗽口剂，所述嗽口剂包含镓化合物。

8. 权利要求 7 的嗽口剂，其中所述镓化合物是选自由下列组成的组的至少一种：硝酸镓、三(3-羟基-2-甲基-4H-吡喃-4-酮合-03,04)镓、柠檬酸镓、磷酸镓、氯化镓、氟化镓、碳酸镓、甲酸镓、乙酸镓、硫酸镓、酒石酸镓、草酸镓、镓、和氧化镓。

9. 权利要求 7 的嗽口剂，其中所述镓化合物是选自由下列组成的组的镓复合物：吡喃酮镓、吡啶酮镓、氧肟酸镓、氨基羧酸镓、肟镓、和与转铁蛋白和乳铁蛋白复合的镓。

10. 权利要求 7 的嗽口剂，其中所述镓化合物的浓度至少是约 1 μM。

11. 权利要求 10 的嗽口剂，其中所述镓化合物的浓度至少是约 500 μM。

12. 权利要求 11 的嗽口剂，其中所述镓化合物的浓度至少是约 1 mM。

13. 一种预防龋齿(dental cavity)的方法，所述方法包括将预防有效量的镓化合物施用到受试者的齿表面和/或口腔。

14. 权利要求 13 的方法，其中将所述镓化合物配制为牙膏或嗽口剂。

15. 一种治疗阴道感染的方法，所述方法包括将治疗有效量的镓化合物施用到所述阴道。

16. 权利要求 15 的方法，其中将所述镓化合物配制为乳膏、软膏剂、溶液剂、凝胶剂、或栓剂。

17. 权利要求 15 的方法，其中所述镓化合物是选自由下列组成的组的至少一种：硝酸镓、三(3-羟基-2-甲基-4H-吡喃-4-酮合-03,04)镓、柠檬酸镓、磷酸镓、氯化镓、氟化镓、碳酸镓、甲酸镓、乙酸镓、硫酸镓、酒石酸镓、草酸镓、镓、和氧化镓。

18. 权利要求 15 的方法，其中所述镓化合物是选自由下列组成的组的镓复合物：吡喃酮镓、吡啶酮镓、氧肟酸镓、氨基羧酸镓、肟镓、和与转铁蛋白、乳铁蛋白和血红素复合的镓。

19. 权利要求 15 的方法，其中所述镓化合物的浓度至少是约 1 μM。

20. 权利要求 19 的方法，其中所述镓化合物的浓度是至少 500 μM。

21. 权利要求 20 的方法，其中所述镓化合物的浓度是至少 1 mM。

22. 权利要求 15 的方法，其中将所述镓化合物与益生菌剂联合施用。

23. 权利要求 22 的方法，其中所述益生菌剂是乳杆菌属的非病原性种。

24. 权利要求 23 的方法，其中所述益生微生物是选自由下列组成的组的至少一种：嗜酸乳杆菌(*Lactobacillus acidophilus*)、植物乳杆菌(*Lactobacillus plantarum*)、莱士曼氏乳杆菌(*Lactobacillus leichmannii*)、约氏乳杆菌(*Lactobacillus johnsonni*)、和德氏乳杆菌(*Lactobacillus delbrueckii*)。

25. 一种治疗或预防由白色假丝酵母(*Candida albicans*)所引起的口腔鹅口疮的方法，所述方法包括将治疗有效量的镓化合物施用到需要它的受试者的口腔。

26. 一种控制无生命物体表面上的微生物生长的方法，所述方法包括将有效量的镓化合物施用到所述物体的表面。

27. 权利要求 26 的方法，其中所述物体选自由下列组成的组：隐形眼镜、假牙、牙齿固位体、牙刷、植入物、绷带、创伤敷料、和医疗装置。

28. 一种动物饲料，所述动物饲料包含镓化合物。

29. 权利要求 28 的动物饲料，所述动物饲料还包括益生菌剂。

30. 一种包含镓化合物的隐形眼镜消毒溶液。

31. 一种控制食品中微生物生长的方法，所述方法包括将镓化合物施用到所述食品。

32. 权利要求 31 的方法，其中所述食品是谷物或蔬菜。

33. 权利要求 31 的方法，其中所述食品是选自由下列组成的组的动物产品：鱼、蛋、乳制品和肉。

使用镓化合物的口部和表面微生物的生长控制

1. 引言

本发明涉及通过将镓化合物局部地或表面地施用到感染的或预定的区域而控制微生物生长的方法，特别是，在宿主生物中引起病症或疾病的口部的和表面的细菌以及真菌。本发明还涉及包含用于控制这样的微生物生长的镓化合物的剂型以及所述剂型涂敷或结合所述剂型的物体或材料。另外，本发明涉及含有镓化合物的动物饲料。

2. 发明背景

镓是多年来已经在核医学领域中用来诊断瘤和炎症的IIIa族半金属元素。还已知镓在治疗以下中显示一些功效：癌症(Adamson 等, 1975, Cancer Chemothe. Rept(癌症化学疗法报告) 59:599-610; Foster 等, 1986, Cancer Treat Rep(癌症治疗报告) 70:1311- 1319; Chitambar 等, 1997, Am J Clin Oncol(美国临床肿瘤学杂志) 20:173-178), 有症状的癌症相关的高钙血症(Warrell 等, 1989, 在"Gallium in the treatment of hypercalcemia and bone metastasis(在高钙血症和骨转移的治疗中的镓)"中, Important Advances in Oncology(肿瘤学中的重要进展), 205-220 页, J.B. Lippincott, Philadelphia; Bockman 等, 1994, Semin Arthritis Rheum(关节炎和风湿病会议) 23:268-269), 骨再吸收(Warrell 等, 1984, / Clin Invest(临床研究) 73:1487-1490; Warrell 等, 1989, 在前),自体免疫疾病和同种异体移植物排斥 (Matkovic 等, 1991, Curr Ther Res(当前治疗研究) 50:255-267; Whitacre 等, 1992, / Newuro immunol 39:175-182; Orosz CG. 等, 1996, Transplantation(移植) 61:783-791; Lobanoff M.C.等, 1997, Exp Eye Res(实验眼研究) 65:797-801),刺激伤口愈合和组织修复 (Bockman 等, 美国专利号 5,556,645; Bockman 等, 美国专利号 6,287,606)和某些感染，诸如梅毒(Levaditi C.等, 1931, C R Hebd Seances Acad Sd Ser D Sci Nat 192:1142-1143), 细胞内细菌感染, 诸如结核病、组织胞浆菌病、和利什曼病

(Olakanmi 等, 1997, /. Invest. Med.(研究医学) 45:234A; Schlesinger 等, 美国专利号 6,203,822; Bernstein,等, 国际专利申请公布号 WO 03/053347), 绿脓假单胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*)感染(Schlesinger 等, 美国专利号 6,203,822), 和锥虫病(Levaditi C. 等, 在前)。

虽然镓针对骨再吸收和高钙血症(hypercarcemia)的确切机理不是很清楚, 但是它针对癌细胞的抗增殖性质和抗微生物活性据说可能是由于它在癌细胞或微生物的摄取方面与铁离子(即, Fe^{3+})的竞争(Bernstein, 1998, Pharmacol Reviews(药理学评论) 50(4):665-682)。铁是大多数活生物包括许多病原体的必需元素, 并且为 DNA 合成和多种氧化-还原反应所需(Byers 等, 1998, Metal Ions Bio syst(金属离子生物系统) 35:37-66; Guerinot 等, 1994, Annu Rev Microbiol(微生物学年度评论) 48:743-772; Howard, 1999, Clin Micobiol Reviews(临床微生物评论) 12(3):394-404)。已知 Ga^{3+}具有类似于 Fe^{3+} 的那些的溶液-和配位-化学(Shannon, 1976, Acta Crystallographica(结晶学报) A32:751-767; Huheey 等, 1993, *In Inorganic Chemistry: Principles of Structure and ReactivityI*(在无机化学中: 结构和反应性的原理 I), 第 4 版, Harper Collins, NY; Hancock 等, 1980, 在 Org Chem(有机化学) 19:2709-2714)并且通过结合于铁-转运蛋白质转铁蛋白而在体内表现非常类似于 Fe^{3+}(Clausen 等, 1974, Cancer Res(癌症研究) 34:1931-1937; Vallabhajosula 等, 1980, / Nucl Med(核医学) 21:650-656)。推测镓经由微生物的铁转运机理进入微生物并干扰它们的 DNA 和蛋白质合成。

美国专利号 6,203,822 和国际专利申请号 WO 03/053347 公开了用于治疗感染有细胞内细菌特别是分支杆菌(*Mycobacterium*)属的种的患者的方法, 所述方法通过将镓化合物静脉内或经口施用到被该类别细菌感染的患者(还见 Olakanmi 等, 2000, Infection and Immunity(感染和免疫) 68(10):5619-5627)。这些生物主要感染巨噬细胞, 已知所述巨噬细胞储存大量的铁并且过量表达转铁蛋白受体。胃肠外或经口施用的镓化合物容易被巨噬细胞经过转铁蛋白受体吸收然后, 在所述细胞之内, 被感染生物吸收, 因此干扰生物的代谢。因而, 镓对于不同于细胞内生物的微生物的抗微生物活性还远未大范围研究。

3. 发明概述

本发明是基于本发明人使用镓化合物控制病原微生物在特定部位、在这种病原体的宿主生物中以及在多种需要保持无这样病原体的物体表面上的生长，所述特定部位诸如口腔、鼻腔、眼、皮肤和阴道。这种控制是通过将镓化合物局部地或表面地施用到感染的或预定的区域而实现的。

因此，本发明提供用于控制铁依赖性病原微生物生长的方法，所述方法包括将镓化合物局部地或表面地施用到感染的或预定的区域。在一个方面中，本发明提供通过将镓化合物局部地(topically)或局部地(locally)施用到所述部位而用于控制铁依赖性病原微生物诸如细菌和真菌在遭受这种病原体的宿主生物中的特定部位生长的方法，所述宿主生物优选哺乳动物，并且最优选人。这些微生物包括，但不限于，在下列属之内的细菌：链球菌(*Streptococcus*)，葡萄球菌(*Staphylococcus*)，耶尔森氏菌(*Yersinia*)，沙门氏菌(*Salmonella*)，衣原体(*Chlamydia*)，考克斯氏体属(*Coxilla*)，埃立克体(*Ehrlichia*)，弗朗西丝氏菌(*Francisella*)，军团菌(*Legionella*)，巴氏杆菌(*Pasteurella*)，布鲁氏菌(*Brucella*)，变形杆菌(*Proteus*)，幽门螺杆菌(*Hilicobacter*)，克雷伯氏菌(*Klebsiella*)，肠杆菌(*Enterobacter*)，大肠杆菌(*Escherichia*)，*Tropheryma*，不动杆菌(*Acinetobacter*)，气单胞菌(*Aeromonas*)，产碱菌(*Alcaligenes*)，弯曲菌(*Campylobacter*)，二氧化碳噬纤维菌(*Capnocytophaga*)，芽孢杆菌(*Bacillus*)，梭状芽孢杆菌(*Clostridium*)，棒状杆菌(*Corynebacterium*)，丹毒丝菌(*Erysipelothrix*)，李斯特菌(*Listeria*)，分枝杆菌(*Mycobacterium*)，假单胞菌(*Pseudomonas*)等；和真菌，诸如白色假丝酵母(*Candida albicans*)，犬小孢子菌(*Microsporum canis*)，申克孢子丝菌(*Sporothrix schenckii*)，红色毛癣菌(*Trichophyton rubrum*)，须癣毛癣菌(*Trichophyton mentagrophytes*)，糠秕马拉色菌(*Malassezia furfur*)，花斑癣(*Pityriasis versicolor*)，威尼克外瓶霉(*Exophiala werneckii*)，白吉利毛孢子菌(*Trichosporon beigelii*)，粗球孢子菌(*Coccidioides immitis*)，荚膜组织胞浆菌(*Histoplama capsulatum*)，皮炎芽生菌(*Blastomyces dermatitidis*)，烟曲霉(*Aspergillus fumigatus*)，表皮癣菌(*Epidermophyton spp.*)，镰刀菌

(*Fusarium spp.*), 接合菌(*Zygomyces spp.*), 根霉(*Rhizopus spp.*), 毛霉(*Mucor spp.*)等。

在一个优选实施方案中，被本发明靶向的微生物包括，但不限于，通常发现在口腔中的那些，尤其是引起龋齿、斑块、牙周病、口臭、龈炎及其它口腔疾病和病症的那些细菌。这样的微生物的实例包括，但是不作为限制，变异链球菌(*Streptococcus mutans*), 血链球菌(*Streptococcus sanguis*), 格氏链球菌(*Streptococcus gordonii*), 极小阿托波氏菌(*Atopobium parvulum*), 牙龈卟啉单胞菌(*Porphyromonas gingivalis*), *Eubacterium sulci*等。在另一个优选实施方案中，本发明的目标微生物是在鼻腔和阴道腔中以及在皮肤表面上引起感染的致病生物，并且包括，金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*), 肺炎链球菌(*Streptococcus pneumoniae*), β-溶血链球菌(*β-hemolytic streptococci*), 极小棒杆菌(*Corynebacterium minutissimum*), 白色假丝酵母(Candida albicans), 奥杜盎小孢子菌(*Microsporum audouinii*), 犬小孢子菌(*Microsporum canis*), 石膏样小孢子菌(*Microsporum gypseum*), 犬小孢子菌(*Microsporum canis*), 申克孢子丝菌(*Sporothrix schenckii*), 红色毛癣菌(*Trichophyton rubrum*), 须癣毛癣菌(*Trichophyton mentagrophytes*), 花斑癣(*Pityriasis versicolor*), 威尼克外瓶霉(*Exophiala werneckii*), 白吉利毛孢子菌(*Trichosporon beigelii*), 糠秕马拉色菌(*Malassezia furfur*), 镰刀菌(*Fusarium spp.*), 曲霉菌(*Aspergillus spp.*)等。

因此，本发明的一个方面提供用于治疗或预防由口部细菌或真菌在受试者中所引起的疾病或病症的方法，所述方法包括将镓化合物施用到口腔。在一个具体实施方案中，所述疾病或病症包括龋齿、龈炎、口臭、口部鹅口疮等。另外，本发明提供用于治疗或预防受试者中的表面感染的方法，所述方法包括将镓化合物局部施用到感染区域。在一个具体实施方案中，表面感染包括皮肤感染、阴道酵母感染、眼睛感染等。

在另一个方面中，本发明提供用于控制铁依赖性病原微生物在物体表面上生长的方法，所述物体诸如牙刷、假牙、牙齿固位体、隐形眼镜、绷带、敷料、医疗装置等，所述方法通过将镓化合物施用到所述物体表面而为它们消毒或防止它们被病原微生物污染。在又一个方面中，本发明提供用于控制铁依赖性病原微生物在食品中生长的方法，所述食品包括谷物(例

如，玉米、小麦、稻、大麦等)，蔬菜(例如，莴苣、菠菜、马铃薯等)，动物产品(例如，鱼、蛋和肉等)，所述方法通过将镓化合物通过浸渍、洗涤和/或喷雾而直接施用到所述食品。

在另一个方面中，本发明提供用于控制铁依赖性病原微生物生长的方法，所述方法通过将镓化合物与益生微生物联合施用到需要其的宿主生物。这种益生微生物包括，但不限于，乳杆菌属(*Lactobacillus*)、乳球菌属(*Lactococcus*)、双歧杆菌属(*Bifidobacterium*)等的非病原性种，其生长不受镓存在的影响。

本发明还提供用于控制铁依赖性病原微生物生长的包含镓化合物的剂型。在一个具体实施方案中，将所述镓化合物配制成用于施用到口腔的牙膏、嗽口剂、或含漱剂。在另一个具体实施方案中，将所述镓化合物配制成软膏剂、洗剂、乳膏剂、凝胶剂、溶液剂、滴眼剂、气雾剂等，用于局部的(topical)或局部的(local)应用。在又一个具体实施方案中，将镓化合物配制为对于物体表面的涂料，以消毒所述物体表面和/或治疗所述物体的佩戴者中的感染(例如，隐形眼镜以治疗眼部感染)。在又一个优选实施方案中，除镓化合物之外，本发明的剂型还可以含有益生微生物。

在又一个方面中，本发明提供包含镓化合物的动物饲料，其中有或者没有益生菌剂。

3.1. 定义

术语“受试者”指的是动物，包括家禽(例如，鸡、火鸡等)，和哺乳动物诸如非灵长类(例如，牛、猪、马、猫、狗、大鼠等)和灵长类(例如，猴和人)，最优选人。

与“全身地”相反，如这里所用的术语“局部地(topically)”指的是镓化合物施用到受试者身体的确定区域，并且可以与术语“局部地(locally)”互换地使用。术语局部地可以指将镓化合物直接施用到身体的外部区域，诸如皮肤和眼以及口腔，鼻腔和阴道。术语局部地还可以指将镓化合物直接施用到例如被损伤或在外科手术期间暴露于外部环境的身体内部的确定区域。

如这里所用的术语“表面地”指的是将镓化合物施用到无生命的或有生命的物体表面。术语表面地可以指将镓化合物通过涂层而施用到无生命

的或有生命的物体表面。备选地，术语表面地可以指通过将所述物体浸渍在镓化合物的溶液中或将所述镓化合物粘合/粘结到所述物体表面，将所述镓化合物施用到无生命的或有生命的物体表面。

如这里所用的术语“预防有效量”指的是足以在给定部位预防与病原微生物有关的疾病或病症的镓化合物的量。预防有效量可以指足以在给定部位防止或抑制病原微生物生长或杀死病原微生物的镓化合物的量。

如这里所用的术语“治疗有效量”指的是足以在感染部位治疗、处理或改善由病原性生物所引起的疾病或病症的镓化合物的量。治疗有效量可以指在受感染部位足以减少病原微生物数目、抑制病原微生物生长(即，停滞)、或杀死病原微生物的镓化合物的量。另外，镓化合物的治疗有效量指的是在治疗、处理、或改善疾病或病症中提供治疗益处的单独或与其它疗法联合的镓化合物的量。

在一个方面中如这里所用的术语“有效量”指的是在无生命物体表面上足以控制病原微生物生长的镓化合物的量。所述术语可以指在物体表面上足以减少病原微生物数目、抑制病原微生物生长(即，停滞)、或杀死病原微生物(即，消毒)的镓化合物的量。所述术语还可以指足以防止病原微生物将其自身附着或定居到所述物体表面上的镓化合物的量。在关于动物饲料的另一个方面中如这里所用的术语“有效量”指的是在喂给动物时足以促进动物生长并且防止感染的镓化合物的量。

如这里所用的术语“益生菌剂(probiotics)”指的是通过植入或定居在宿主中或之上而改变微生物区系，因此对于宿主发挥有益的健康效应的能生存的微生物。益生菌剂的有益健康效应可以特别成功地发挥在不利于病原性生物但是有利于益生菌剂的环境中，以便益生菌剂的生长超过病原性生物的生长。益生菌剂的一些实例是乳杆菌属(*Lactobacillus*)、乳球菌属(*Lactococcus*)、消化链球菌属(*Peptostreptococcus*)、双歧杆菌属(*Bifidobacterium*)等的非病原性种。

4. 附图说明

图 1 是显示微生物摄取铁或镓的机理的图。

5. 发明详述

5.1. 铁输送和镓

众所周知的事实是，大多数微生物，少数例外(例如，乳杆菌(*Lactobacillus spp.*)— 参见 Archibald, 1983, FEMS Microbiol Lett(FEMS 微生物学通讯) 19:29-32; Weinberg, 1997, Perspectives in Biology and Medicine(生物学和医学展望) 40(4)578-583; 以及伯氏疏螺旋体(*Borrelia burgdorferi*)— 参见 Posey 等, 2000, Science(科学) 288:1651-1653), 需要铁用于它们的生存(Weinberg, 1978, Microbiol Rev(微生物学评述) 42:45-66; Neilands, 1972, Struct Bond 11:145-170)。尽管事实是铁是最大量的金属之一，但是由于它在有氧环境中作为不溶解化合物(氧化物-氢氧化物)的存在，限制了它对于微生物的可利用性 (Guerinot, 1994, 在前; Spiro, 等, 1966, JAm Chem Soc(美国化学学会杂志) 88:2721-2725; Vander Helm 等, 1994, 在 Metal ions in fungi(真菌中的金属离子) 第 11 卷, 39-98 页, Marcel Dekker, Inc. New York, NY)。因此，微生物，诸如细菌和真菌以及寄生虫，已经发展了多种机制以便面对环境中有限的可利用性而获得铁(Howard，1999，在前)。

一种这样的机理是有效的铁螯合化合物称为铁载体的合成。微生物产生铁载体，所述铁载体在环境中结合 Fe^{3+}并且经由特定的转运体系被转运到细胞中，其中 Fe^{3+}释放为 Fe^{2+}并且然后储存。已知的铁载体包括氧肟酸，诸如红酵母酸(rhodotorulic acid)、粪原因子、铁色素、和镰刀霉氨酸；聚羧酸酯；酚盐-儿茶酚盐和去铁胺(Howard，1999，在前)。其它的机制包括与铁载体或宿主铁转运体(例如，转铁蛋白和乳铁蛋白)复合的铁的直接内化作用，膜有关的还原酶机制，和受体-介导机制以及膜-介导直接转运机制 (Howard, 1999, 在前; Crosa, 1997, Microbiol Mol Biol Rev(微生物分子生物评述) 61:319-336; Payne, 1994, Methods Enzymol(酶学中的方法) 235:329-344)。通过这些机制的铁的可利用性与微生物的毒力密切联系(Litwin 等, 1993, Clin Microbiol Reviews(临床微生物学评述) 6(2): 137-149)，并且每个生物都可以具有多个备选的机制，用于从铁缺乏的环境获得铁以支撑它的生长和存活(例如，参见 Spatafora 等, 2001, Microbiology(微生物学) 147:1599-1610)。

已经报道了，镓离子(Ga^{3+})和铁离子(Fe^{3+})具有强的生物化学相似性，特别是，关于它们结合到蛋白质和螯合剂。这些相似性主要是因为，对比对于结合的共价贡献，它们的可比较的离子半径和离子的(静电的)程度(关于评论，见 Bernstein，1998，在前)。由于这些相似性，Ga^{3+}可以在多种生物过程中模仿Fe^{3+}。例如，Ga^{3+}结合到转铁蛋白(参见，例如，Clausen 等, 1974, Cancer Res(癌症研究) 34:1931-1937; Vallabhajosula 等, 1980, J Nucl Med(核医学) 21:650-656)并且经由转铁蛋白介导的胞吞作用而转运到细胞中(Chitambar, 1987, Cancer Res(癌症研究) 47:3929-3934)。

不意欲受限于理论，相信Ga^{3+}可以竞争性结合到铁载体并且容易被微生物摄取，其中它可以破坏 DNA 和蛋白质合成或者结合到细菌蛋白并且削弱微生物的生长，从而最终导致所述生物的停滞或死亡。备选地，有可能的是，Ga^{3+}可以占据微生物的膜-还原酶并且防止Fe^{3+}结合到还原酶而不能还原成比Fe^{3+}更可生物利用的Fe^{2+}。因为镓的摄取不直接杀死微生物，而是导致初始的停滞(即，其中微生物的生长或增殖被抑制的状态)，所以它具有产生抗性微生物的减少的危险。

本发明利用镓化合物的这些特征并且提供用于控制病原微生物生长的方法和剂型以治疗或预防由这种病原体所引起的感染。

5.2. 镓化合物

适于在本发明中使用的镓化合物包括药用的并且对于哺乳动物使用特别是人类使用是安全的任何含有镓的化合物。镓化合物已经在人类中诊断和治疗地使用并且已知对于人类使用是非常安全的 (参见 Foster 等, 1986, 在前; Todd 等, 1991, Drugs(药物) 42:261-273; Johnkoff 等, 1993, BrJ Cancer(英国癌症杂志) 67:693-700)。

适于在本发明中使用的药用的镓化合物包括，而不是作为限制，硝酸镓、三(3-羟基-2-甲基-4H-吡喃-4-酮合-O3,O4)镓(gallium maltolate)、柠檬酸镓、磷酸镓、氯化镓、氟化镓、碳酸镓、甲酸镓、乙酸镓、硫酸镓、酒石酸镓、草酸镓、氧化镓，以及可以在多种应用中安全提供有效水平的元素镓的任何其它镓化合物。而且，镓复合物，诸如吡喃酮镓、吡啶酮镓，以及肟镓，以及结合到蛋白质的镓，所述蛋白质诸如转铁蛋白和乳铁蛋白，

或结合到铁载体的镓，所述铁载体诸如氧肟酸(hydroxamates)、聚碳酸酯、和酚盐-儿茶酚盐、去铁胺及其它铁-螯合剂，诸如半胱氨酸、α-酮酸、羟酸和吡哆醛异烟碱基腙类别(Richardson 等，1997，Antimicrobial Agents and Chemotherapy(抗微生物剂和化学治疗) 41(9):2061-2063)等同样在本发明中的用途中是适合的。

镓化合物的治疗有效量(即，剂量)可以基于下列各项而改变：要治疗的疾病或病症的属性和严重性，受感染区域的位置，受试者的年龄和免疫学背景，要使用的镓化合物的类型，以及对于本领域技术人员显而易见的其它因素。典型地，镓化合物的治疗有效量可以是在施用部位提供下列镓离子浓度的量：至少约 1 μM, 至少约 50 μM, 至少约 100 μM, 至少约 500 μM, 至少约 1 mM, 至少约 10 mM, 至少约 50 mM, 至少约 100 mM, 至少约 200 mM, 最多高达约 500 mM。由于镓的低毒性，所述量可以不受限制地增加到大于 500 mM 但是小于引起任何毒性的量。为了参考，已经报道了，健康的成年人可以忍受至少约 200 mg/m^2/天的硝酸镓静脉内输液达至少 7 天(见 Schlesinger 等，在前)。

镓化合物的预防有效的量可以是足以预防与病原微生物有关的疾病或病症的量，并且可以根据下列各项而改变：感染区域的位置，区域中致病生物的类型和数目，要使用的镓化合物的类型，以及根据施用的方法和对于本领域技术人员显而易见的其它因素。一般地，镓化合物的预防有效量可以是在施用部位提供下列镓离子浓度的量：至少约 0.1 μM，至少约 50 μM，至少约 100 μM，至少约 500 μM，至少约 1 mM，至少约 10 mM，至少约 50 mM，至少约 100 mM，最多高达约 200 mM。再次，用于预防目的的镓化合物的量可以不受限制地增加到大于 200 mM 但是小于引起任何毒性的量。

足以在无生命物体表面上控制病原微生物生长的镓化合物的有效量可以根据下列各项而改变：物体的类型，它们的使用频率，它们暴露于致病生物的频率及对于本领域技术人员显然的其它因素。一般地，为此应用的镓化合物的有效量可以是在所述物体表面区域上提供下列镓离子浓度的量：至少约 50 mg/m^2, 至少约 100 mg/m^2, 至少约 200 mg/m^2, 至少约 300

mg/m^2, 至少约 500 mg/m^2, 至少约 600 mg/m^2, 至少约 700 mg/m^2, 至少约 800 mg/m^2, 至少约 900 mg/m^2，或至少约 1 g/m^2。

5.3. 镓化合物的剂型

适于本发明的镓化合物可以根据它们的应用以多种形式配制。因此，本发明提供用于控制铁依赖性病原微生物的包含镓化合物的剂型。在一个具体实施方案中，将所述镓化合物配制为用于施用到口腔的牙膏、嗽口剂、凝胶或含漱剂。在另一个具体实施方案中，将所述镓化合物配制为用于局部的或局部的应用的软膏剂、洗剂、乳膏剂、凝胶剂、溶液剂、气雾剂、栓剂等。一般用于局部的(topical)或局部(local)应用的任何其它的剂型对于本发明是适用的。

在另一个优选实施方案中，除镓化合物之外，本发明的剂型还可以包含益生微生物。当这种剂型应用于感染区域时，当镓化合物减少或抑制病原性生物的生长或杀死病原性生物时，益生菌剂可以在微生物区系中占优势。

本发明的镓化合物剂型还可以含有其它的活性的或无活性的组分。对于牙膏，这种其它的组分包括，但不限于，硝酸钾(减少牙齿敏感性)，氟化物，研磨剂诸如水合的二氧化硅，表面活性剂诸如十二烷基硫酸钠，和十二烷基硫酸铵，多价螯合剂(从唾液除去钙和镁)诸如焦磷酸四钠(TSPP)，聚合物诸如丙烯酸 PVM/MA 共聚物，聚乙二醇(PEG)，和聚丙二醇(PPG)，牙齿增白剂诸如过氧化碳酸钠，甜味剂，焙苏打，以及其它抗菌剂和填充剂。对于乳膏剂和洗剂，这种其它的组分包括，但不限于，软化剂，润湿剂，维生素，抗氧化剂，表面活性剂等。

5.4. 龋齿

在过去 20 年中，含有氟化物产品的使用以及公用水的氟化已经在美国减少了龋齿的流行(对于该主题的评述，见 Featherstone，2000，JADA 131：887-898)。然而，最近的报告已经显示，美国中的 18 岁或以上的全部有齿成年人的约 94%具有治疗或未经治疗的冠状龋齿(Winn 等，1996，

J Dent Res(牙科研究杂志) 75：642-51)，因而指示牙齿衰化仍然是美国的成年人以及儿童中的主要问题。

龋齿是与其它病理性因素组合的细菌产生的可传染的疾病，所述病理性因素诸如减少的唾液功能和可发酵糖类的使用频率(Featherstone，2000，在前)。在驻留口部的细菌之中，高水平的变异链球菌和乳杆菌构成龋齿形成中的主要病因学因素。然而，抗菌方法还不是在美国中为了预防或停止龋齿进行采取的规则口腔卫生措施的焦点。例外是对于具有高水平细菌的患者的葡糖酸双氯苯双胍己烷漱洗剂或凝胶的处方；但是临床医生难以确定口中生龋细菌的水平。

还已知变异链球菌(*S.mutans*)需要铁摄取用于它的生长和存活并且表达数种铁响应性蛋白质(Spatafora 等，2001，Microbiology(微生物学) 147：1599-1610)。*fimA*，一种铁响应性蛋白质，无效突变在 *S.mutans* 中不是致命的，指示其它用于铁摄取和转运的机制在该病原性生物中起作用(Spatafora 等，2001，在前)。已经报道，*S. mutans* 不分泌容易检测的酚盐或氧肟酸铁载体，但是它具有将铁离子还原成亚铁离子的膜还原酶，所述亚铁离子随后通过膜亚铁移位体系被转运到细胞中(Evans 等，1986，J of Bacteriol(细菌学杂志) 168(3):1096-1099)。因而，铁摄取和转运看来是对于生物的生龋毒性是至关重要的。

因此，本发明提供用于预防龋齿的方法，所述方法包括将预防有效量的镓化合物施用到受试者的牙齿表面和口腔中。在一个优选实施方案中，将镓化合物配制为包含镓化合物的牙膏并且通过刷拂而施用到牙齿表面和口腔。在另一个优选实施方案中，将镓化合物配制为包含镓化合物的嗽口剂并且通过漂洗口腔而施用到牙齿表面。在另一个优选实施方案中，所述镓化合物可以配制为要施用到牙齿表面的软膏剂或凝胶。

5.5. 阴道感染

阴道感染(或阴道炎)对于妇女是最常见的医疗关注。在阴道感染之中，最常见的是由以小数量方式正常驻留在阴道中的白色假丝酵母的过度生长所引起的酵母感染(*C.albicans*)。已经报道，*C.albicans* 需要通过 *sit1* 摄取的铁载体(铁载体铁转运 1)基因产物以侵入并穿透上皮细胞层，指示铁

摄取直接相关于生物的毒性因素 (Heymann 等, 2002, Infection and Immunity(感染和免疫) 70(9)5246-5255)。因而，用镓化合物替代铁可以有效控制 *C. albicans* 在阴道中的生长。因此，在一个具体实施方案中，本发明提供用于治疗阴道酵母感染的方法，所述方法包括将镓化合物施用到受试者的阴道。所述镓化合物可以配制为乳膏剂、软膏剂、凝胶剂、冲洗液、或栓剂。

本发明还提供治疗其它类型阴道感染的方法，所述方法包括，但是不作为限制，由病原性细菌所引起的细菌阴道病，诸如阴道加德纳氏菌(*Gardnerella vaginalis*)，拟杆菌种(*Bacteroides spp.*)，动弯杆菌种(*Mobiluncus spp.*)，和人形支原体(*Mycoplasma hominis*)，和由阴道毛滴虫(*Trichomonas vaginalis*)所引起的寄生虫阴道病，所述方法通过以多种剂型将镓化合物施用到阴道。

因为大部分阴道感染是阴道正常菌群种群变化的结果，所以在该区域增加非病原性正常居住者诸如乳杆菌种类(*Lactobacillus spp.*)还可以防止病原性生物的长出。因此，在一个优选实施方案中，本发明提供用于治疗阴道感染的方法，所述方法包括与益生菌剂联合施用镓化合物，所述益生菌剂诸如嗜酸乳杆菌(*Lactobacillus acidophilus*)、植物乳杆菌(*Lactobacillus plantarum*)、莱士曼氏乳杆菌(*Lactobacillus leichmannii*)、约氏乳杆菌(*Lactobacillus johnsonni*)和德氏乳杆菌(*Lactobacillus delbrueckii*)。

5.6. 无生命或有生命物体的消毒

镓化合物的抗菌活性还可以用于消毒或保护无生命的或有生命的物体免受微生物污染。因此，本发明提供在无生命的或有生命的物体表面上控制微生物生长的方法，所述方法包括将有效量的镓化合物施用到所述物体的表面。

例如，牙刷、假牙和牙齿固位体经常隐藏贮存口部微生物，并且从口腔卫生观点，防止这种生物在这些产品表面上的生长是合乎需要的。因此，在一个具体实施方案中，本发明提供通过将有效量的镓化合物施用到所述物体表面而用于消毒物体的方法，所述物体诸如牙刷、假牙、牙齿固位体，及其它牙齿装置。镓化合物可以通过浸渍、刷拂、喷雾或涂层而施用到所

述物体表面。所述涂层可以基于容许镓化合物以防止微生物在所述物体表面上生长的这样一种速率缓慢扩散的某一种聚合物。聚合物涂层的实例包括，但不限于，羟基磷灰石、聚甲基丙烯酸酯、磷酸三钙、聚酸酐、烃弹性体、甲基-和乙基纤维素、羟基丙基纤维素、醋酸纤维素、邻苯二甲酸酯等。备选地，所述镓化合物可以结合到形成物体本身(例如，牙刷的硬纤维，导管，医疗设备，注射针等)的材料中，所述材料例如聚合物(例如，热塑性塑料，热固树脂等)，金属等。

在另一个具体实施方案中，本发明提供通过将有效量的镓化合物施用到隐形眼镜表面而用于消毒隐形眼镜的方法。所述眼镜可以通过下列方式消毒：将它们浸渍在镓化合物溶液中，或用或不用含有如上所述镓化合物的某一聚合物涂布它们的表面。

在另一个具体实施方案中，本发明提供用于消毒受试者皮肤表面的方法，所述方法包括将所述镓化合物例如作为肥皂、洗发剂、皮肤清毒剂(例如，手)等而施用到受试者皮肤表面。优选地，将所述镓化合物以乳膏、洗剂、溶液剂、气雾剂、或软膏剂的形式施用到皮肤表面。

在另一个具体实施方案中，本发明提供用于在饮料和食品中控制微生物生长的方法，所述饮料和食品包括谷物，蔬菜，动物产品诸如鱼、蛋、乳制品、肉等，所述方法包括将镓化合物通过洗涤、浸渍和/或喷雾直接施用到所述饮料和食品。这样一种食品处理食品有效保护消费者免于食品中毒。

本发明还提供表面涂有镓化合物的医用植入物、绷带、创伤敷料。

而且，本发明提供用于在家庭、医院、学校等的多种环境表面上控制微生物生长的方法，所述方法通过将所述镓化合物施用到所述多种环境表面。针对如整个本说明书中讨论的任何镓敏感的病原微生物(见在前的部分3和分部5.4和5.5，和在后的分部5.7和5.8)，可以使用所述镓化合物，所述微生物包括已知已经变得耐第一线抗生素的微生物。这样的微生物包括大肠杆菌(*Escherichia coli*)O157(一种肠胃炎、出血性结肠炎或泌尿和生殖道感染)的致病生物)，耐万古霉素的粪肠球菌(*Enterococcus faecalis*)(一种心内膜炎、尿路感染、和创伤感染的致病生物)，耐甲氧西林的金黄色葡萄球菌(MRSA；多种皮肤感染、眼感染、创伤感染等的致病生物)，伤寒

沙门氏菌(*Salmonella typhi*)(伤寒发烧的致病生物)等。镓化合物施用到多种表面是成本有效的并且显著减少环境中的微生物污染而不增加耐抗生素微生物的发展。

5.7. 动物饲料

抗生素在动物饲料中加快动物生长并且防止感染的用途已经以主要方式引起耐药物细菌的发展。抗生素在家禽和牛肉工业中的这样一种用途已经导致在沙门氏菌属(*Salmonella*)、弯曲杆菌属(*Campylobacter*)、志贺氏杆菌属(*Shigella*)、布鲁氏菌属(*Brucella*)等的种中的耐抗生素病原体的出现。因而，一些国家在进行禁止抗生素在动物饲料中的使用。

如上所述，镓化合物比常规抗生素具有较少的产生耐药物病原体的危险并且，因此，是常规抗生素的切实可行的备选方案。因此，本发明提供包括有效量的镓化合物的动物饲料。足以促进动物生长并且防止感染的动物饲料中镓化合物的有效量可以根据上述部分(见分部 5.2)中描述的镓化合物的治疗或预防剂量而容易地确定，并且这样一种确定在本领域技术人员能力范围之内。

在一个优选实施方案中，本发明的动物饲料还可以包含益生菌剂。在分部 3.1 和 5.3 中论述了益生菌剂的健康益处。例如，在美国专利号 6,221,350 中公开了典型的益生菌剂组合物和用于在动物的胃肠道中增加益生菌剂或驻留微生物数目的方法。

5.8. 混杂应用

镓化合物可以用于许多不同于上述部分中描述的那些的不同应用。例如，可以将镓化合物局部或直接施用到身体区域，除外部区域之外，还包括开放的伤口和在外科手术期间暴露于外部环境的内部器官或组织，其需要被保护免于由病原性生物所引起的多种感染或受其折磨。这样的感染包括，但是不作为限制，皮肤感染，诸如蜂窝织炎、毛囊炎、疖、痈、丹毒、脓包病、红癣、甲沟炎、葡萄球菌的烫伤皮肤综合征、念珠菌病(例如，口部鹅口疮)、环蠕虫、杂色癣等，以及眼部感染，诸如睑缘炎、睑腺炎、结膜炎等，和鼻部感染。皮肤感染的致病生物包括，但不限于，下列属：葡

萄球菌，诸如金黄色葡萄球菌(*S. aureus*)和表皮葡萄球菌(*S.epidermidis*)；A组链球菌(Group A streptococci)，诸如酿脓链球菌(*Streptococcus pyogenes*)；铜绿假单胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*)等。典型的引起皮肤感染的酵母或真菌包括白色假丝酵母，小孢子菌属的种，诸如 *M.auduini* 和 *M.canis*；毛癣菌属的种，诸如 *T.metagrophyte* 和 *T.tonsurans* 等等。眼部感染的致病生物包括金黄色葡萄球菌、酿脓链球菌、流感嗜血杆菌、沙眼衣原体(*Chlamydia trachomatis*)、淋病奈瑟氏菌、丙酸杆菌种(*Propionibacterium*)、诺卡氏菌种(*Nocardia spp.*)、拟杆菌种(*Bacteroides spp.*)、*Fusarium spp.*等。由肺炎链球菌(Streptococcus penumoniae)所引起的鼻部感染可以导致耳朵感染、鼻窦炎、支气管炎、肺炎等。由这些生物所引起的感染已经变得越来越常见，因为耐药物的微生物的发展，诸如耐甲氧西林的金黄色葡萄球菌，以及由于 HIV 感染或 AIDS、器官移植、自身免疫性疾病的治疗而免疫缺失个体的数量增加等。因而，镓化合物对于人用途以及兽医用途的应用是非常有益的，特别是考虑到它们的低毒性和产生耐微生物的低风险。在食品工业、农业生产、捕鱼业等中的其它应用也是可以的。

6. 实施例

微生物对镓的敏感性

通过利用硝酸镓对于每个微生物确定最小抑制浓度(MIC)和最小灭菌浓度(MBC)试验了多种微生物对于镓的敏感性。一般而言，通过下列确定MIC：(i)将各自含有标准数量微生物的一系列肉汤与连续稀释的镓化合物溶液混合；和(ii)在温育以后确定 MIC，即已经抑制所述微生物生长的镓化合物的最低浓度。MIC 越小，所述生物越敏感。通过从 MIC 测试将每个样品的等分部分接种在不含镓化合物的适当琼脂板上而确定 MBC。在温育以后，将 MBC 确定为，在没有观察到生长的镓化合物的最低浓度。

具体而言，在本实验中，将两克的硝酸镓粉末溶解在 10 ml 的过滤灭菌的去离子水中，并且将得到的 20%(重量/体积)(即，200 mg/ml)溶液再一次过滤灭菌。对于大多数生物，将两倍连续的稀释物在无菌去离子水中制备直到 0.156%(即，1.56 mg/ml)用于所述测试，不同之处在于白色假丝酵

母和变异链球菌的测试，其中制备 10%、1%、0.5%、0.1%、0.05%、0.01%、0.005%和 0.001%的硝酸镓溶液。

表 1 显示对于 MIC 和 MBC 测试的微生物列表。从美国典型培养物保藏中心(ATCC)，马纳萨斯，VA 获得全部生物。从种子培养中选出每个微生物(见表 1)并且接种在适当类型的肉汤中以获得 0.5 McFarland 浊度标准。然后将微生物的标准悬浮液用肉汤稀释到 1:100 并且用于所述测试。

表 1

试验生物	ATCC#	种子培养
白色假丝酵母	10231	在 Sabouraud 右旋糖琼脂上，在 25-30℃达 24-48 小时。
变异链球菌	25175	在血琼脂上，在 35-37℃达 24-48 小时，用 CO_2。
牙龈卟啉单胞菌 (*Porphyromonas gingivalis*)	33277	在 Brucella 血琼脂上，在 35-37℃达 7 天，在厌氧条件下。
铜绿假单胞菌	15442	在含有绵羊血的胰蛋白酶的大豆琼脂(BAP)上，在 35-37℃达 24-48 小时，在有氧条件下。
耐甲氧西林的金黄色葡萄球菌(MRSA)[a]	33592	
耐万古霉素的粪肠球菌(VRE)[b]	51575	
大肠杆菌 O157：H7	35150	
伤寒沙门氏菌 (*Salmonella typhi*)	6539	
空肠弯曲杆菌 (*Campylobacter jejuni*)	29428	在含有 5%绵羊血的 Brucella 琼脂上，在 35-37℃达 48 小时，在微好氧条件下(由 BBL 微生物系统(BBL

		Microbiology System)，Cockeysville，Md 生产的 CampyPak™)。

a. 所述生物的抗生素耐性由 CLSI(临床实验室标准研究所(Clinical Laboratory Standards Institute)青霉素圆盘-扩散试验证实。抑制圈是 6 mm(CLSI 耐青霉素的范围：≤10 mm)。

b. 所述生物的抗生素耐性是由 CLSI 万古霉素圆盘扩散试验证实的。抑制圈是 10 mm (CLSI 耐万古霉素的范围: ≤ 14 mm).

每个微生物试验一式两份，或者在 96-孔板中通过微稀释肉汤方法(即，与 0.1 ml 微生物悬浮液混合的 0.1 ml 的硝酸镓溶液)或通过试管中的宏稀释肉汤方法(即，与 1 ml 微生物悬浮液混合的 1 ml 硝酸镓溶液)，如下：

微稀释肉汤方法：白色假丝酵母；变异链球菌；大肠杆菌 O157：H7；和空肠弯曲杆菌。

宏稀释肉汤方法：耐甲氧西林的金黄色葡萄球菌(MRSA)；耐万古霉素的粪肠球菌(VRE)；伤寒沙门氏菌；铜绿假单胞菌；和牙龈卟啉单胞菌。

通过目视观察样品中的浊度而确定微生物的生长。

将下列对照与试验样品一起温育：

生存能力对照：等体积的去离子水和用试验微生物但是没有硝酸镓接种的适当肉汤的混合物；和

无菌对照：相等体积的去离子水和没有微生物或者没有硝酸镓的适当的肉汤的混合物。

通过将适当稀释的微生物悬浮液划线到适当的琼脂板上而证实每个微生物的纯度以获得分离的菌落并观察菌落形态。

在 MIC 试验中使用的悬浮液中的微生物浓度是通过将所述悬浮液的连续稀释物接种到适当的琼脂板上并且计数菌落数目而确定的。

为了确定 MBC，将 10 μl 在 MIC 中使用的每个样品接种到适当的琼脂板上并温育。将显示没有生长的硝酸镓的最低浓度确定为 MBC。

结果显示在下面的表 2 中。

表 2

试验生物	肉汤(MIC)	琼脂板(MBC)	温育条件	生物的最终浓度(CFU/ml)	MIC(mg/ml)	MBC(mg/ml)
白色假丝酵母	Sabouraud 右旋糖	Sabouraud 右旋糖琼脂	在 27℃达 48 小时	9.75×10^5	10	>100
变异链球菌	脑心浸液	血琼脂	在 36℃达 48 小时	4.1×10^6	ND*	5.0
牙龈卟啉单胞菌	流体巯基醋酸盐(Fluid Thioglycollate)	布鲁氏菌血琼脂	在 36℃达 14 天(平板对照：达 5 天)	7.2×10^7	ND	<0.78
铜绿假单胞菌	Muller Hinton	含有 5%绵羊血的胰蛋白酶大豆琼脂	在 36℃达 48 小时	7.6×10^5	ND	6.25
金黄色葡萄球菌(MRSA)	Muller Hinton	含有 5%绵羊血的胰蛋白酶大豆琼脂	在 36℃达 48 小时	5.2×10^5	ND	12.5
粪肠球菌(VRE)	Muller Hinton	含有 5%绵羊血的胰蛋白酶大	在 36℃达 48 小时	3.9×10^5	ND	25

		豆琼脂				
大肠杆菌 O157：H7	Muller Hinton	含有 5%绵羊血的胰蛋白酶大豆琼脂	在 36℃达 48 小时	1.38×10^{6}	ND	6.25
伤寒沙门氏菌	Muller Hinton	含有 5%绵羊血的胰蛋白酶大豆琼脂	在 36℃达 48 小时	8.3×10^{5}	ND	6.25
空肠弯曲杆菌	Muller Hinton	含有 5%绵羊血的胰蛋白酶大豆琼脂	在 36℃达 48 小时	4.9×10^{5}	ND	<0.78

*ND：由于在一些稀释物的硝酸镓沉淀所引起的非具体的浊度而无法确定。

下列实施例意欲非限制性地说明，当应用于用于预防和治疗细菌和真菌感染的实际形态的本发明的优选实施方案。

实施例 1 – 牙膏剂型

将牙膏配制成含有 50 μM 硝酸镓和 0.2 重量%氟化钠，作为在治疗和预防牙齿和牙周疾病中的有效成分。所述剂型也含有常规的无活性组分，所述无活性组分包括水，山梨糖醇，甘油，水合的二氧化硅，聚乙二醇，黄原酸胶，糖精钠，对羟基苯甲酸甲酯(methylparaben)，和对羟基苯甲酸丙酯(propylparaben)。将这些以本领域技术人员已知的量共混而获得适当稠度的牙膏。可以将所述剂型包装在常规牙膏管中，并且以正常方式使用。

实施例 2 – 阴道酵母感染的治疗

将本发明应用于分别用于治疗内外阴道酵母感染的栓剂和乳膏剂的剂型，如下。将 200 μM 的柠檬酸镓与无活性组分组合，所述无活性组分在栓剂情况下包括明胶、甘油、卵磷脂、矿物油、二氧化钛、和白色矿脂，或者，在外部乳膏剂情况下包括苯甲酸、十四烷酸异丙酯、聚山梨醇酯 60、氢氧化钾、丙二醇、蒸馏水和十八醇。可以适合地包装这些剂型用于以常规方式使用。

实施例 3 – 无生命物体的消毒

将 5 重量%磷酸镓和 5 重量%苄基二甲酯氯化铵的水溶液形式的液体剂型制备并且包装用于家庭、医院、理发店和美容室中作为表面处理剂使用，用于消毒其表面易于作为病原性生物生长部位的物体。可以通过以常规方式施用到这样的表面而使用这样一种剂型。

实施例 4 – 动物饲料

在动物饲料剂型中，其中多种养分和辅剂被添加到喂给家畜的谷物，将酒石酸镓以 200 mg/kg 饲料与上述成分分别或者组合添加到所述饲料而保证最佳混合。可以利用常规设备将酒石酸镓作为水溶液应用以实现酒石酸镓分散遍及全部饲料。

7. 等价物

利用不太多的常规实验，本发明相关领域中的技术人员应当理解或能够确定这里所描述的本发明的具体实施方案的许多等价物。意欲将这样等价物由下列权利要求所包括。

将本说明书中提到的全部出版物、专利和专利申请通过参考在这里结合到所述说明书中。

不应当将这里的参考的引用和讨论理解为这是对于本发明现有技术的承认。

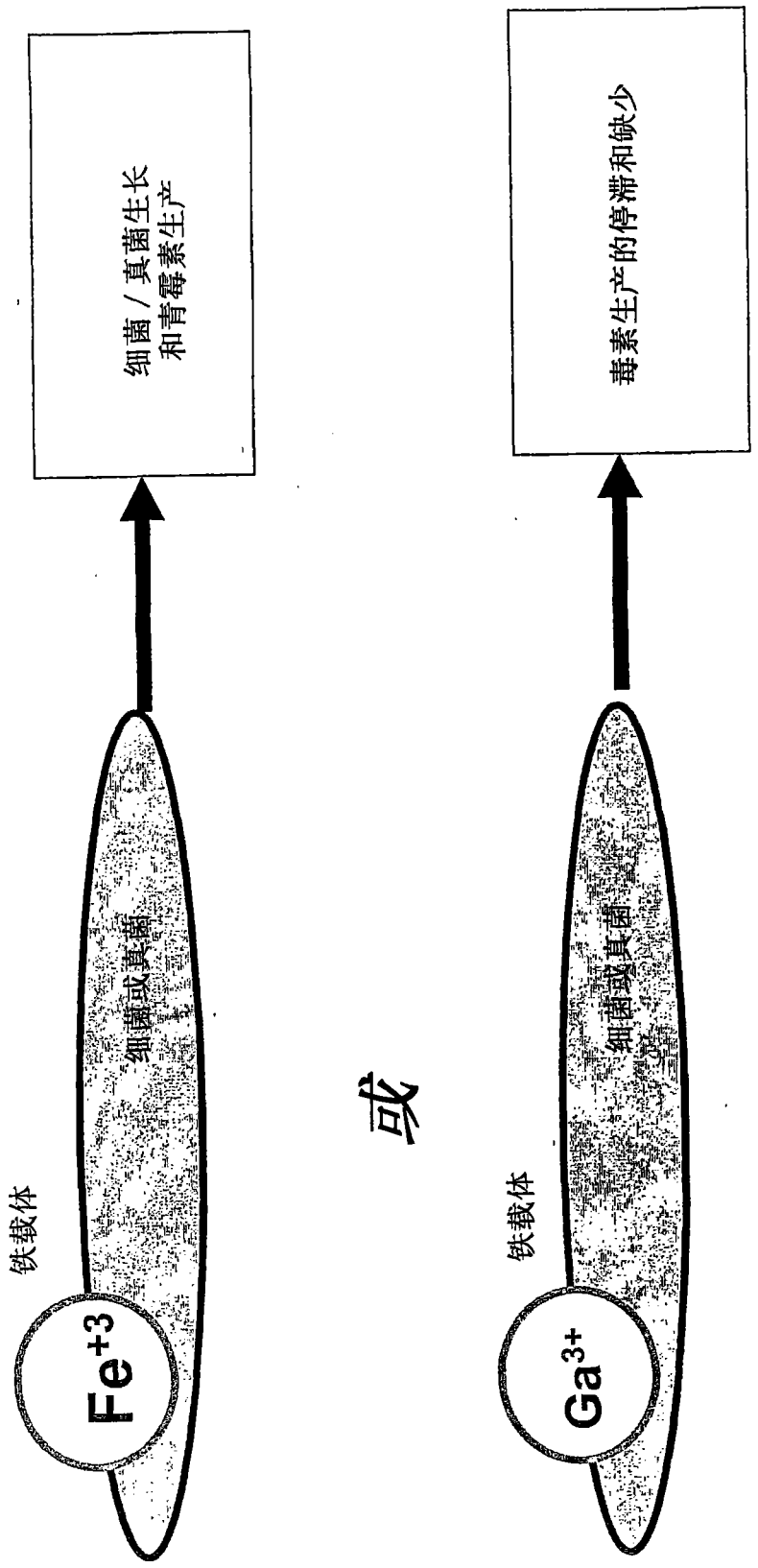


图 1