

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 02820106. X

[51] Int. Cl.

A61K 31/47 (2006.01)

A61K 31/395 (2006.01)

A61K 9/06 (2006.01)

A61K 9/08 (2006.01)

A61P 31/00 (2006.01)

A61P 17/00 (2006.01)

[45] 授权公告日 2008 年 4 月 30 日

[11] 授权公告号 CN 100384422C

[22] 申请日 2002.10.14 [21] 申请号 02820106. X

[30] 优先权

[32] 2001.10.12 [33] GB [31] 0124527.3

[32] 2002. 8. 2 [33] GB [31] 0217954.7

[86] 国际申请 PCT/GB2002/004662 2002.10.14

[87] 国际公布 WO2003/032944 英 2003.4.24

[85] 进入国家阶段日期 2004.4.12

[73] 专利权人 爱克加股票上市公司

地址 英国苏格兰

[72] 发明人 艾伦·埃德温·杰姆梅特

杰克·斯科菲尔德 罗素·泰勒

[56] 参考文献

US5847675A 1998.10.6

FR2614788A 1988.11.10

US 5847675 A 1998.10.6

GB 2279567 A 1995.1.11

审查员 刘启明

[74] 专利代理机构 中科专利商标代理有限责任公司

代理人 程金山

权利要求书 2 页 说明书 13 页

[54] 发明名称

包含金属离子螯合剂的抗微生物组合物

[57] 摘要

本发明涉及适合于用作局部药物组合物的组合物，所述药物组合物用于治疗或预防表面微生物物种感染，和/或作为用于生物或非生物表面的卫生清洁的抗微生物清洁组合物。所述药物组合物包含生理可接受的金属离子螯合剂和为此的药用载体，该组合物中的所述金属离子螯合剂具有针对所述微生物物种赖以生存的金属离子的金属离子螯合能力。所述清洁组合物包含一种清洁组合物，其中提供金属离子螯合剂，并且该组合物中的所述金属离子螯合剂具有针对微生物物种赖以生存的金属离子的金属离子螯合能力。

1.金属离子螯合剂在制备用于治疗或预防表面微生物物种感染的局部药物组合物中的用途，其中所述金属离子螯合剂具有针对所述微生物物种生存依赖的金属离子的金属离子螯合能力并且是生理可接受的，所述组合物包含所述金属离子螯合剂的药用载体，并且所述组合物具有 7.5-10 的 pH，并且其中所述金属离子螯合剂为杂芳基化合物，其在环结构中含有至少一个氮和排列在环结构上的至少一个羟基取代基，以便一起提供螯合功能，其中所述金属离子螯合剂选自任选取代的 2,3-二羟基吡啶；4,6-二羟基嘧啶；2-蝶啶醇；2,4-喹啉二醇；2,3-二羟基喹喔啉；2,4-蝶啶二醇；6-嘌呤醇；和 8-羟基喹啉。

2.金属离子螯合剂在制备用于生物和非生物表面的卫生清洁的抗微生物清洁组合物中的用途，其中所述金属离子螯合剂具有针对微生物物种生存依赖的金属离子的金属离子螯合能力，所述金属离子螯合剂加入到清洁组合物中，并且所述组合物具有 7.5-10 的 pH，并且其中所述金属离子螯合剂为杂芳基化合物，其在环结构中含有至少一个氮和排列在环结构上的至少一个羟基取代基，以便一起提供螯合功能，其中所述金属离子螯合剂选自任选取代的 2,3-二羟基吡啶；4,6-二羟基嘧啶；2-蝶啶醇；2,4-喹啉二醇；2,3-二羟基喹喔啉；2,4-蝶啶二醇；6-嘌呤醇；和 8-羟基喹啉。

3. 按照权利要求 1 或 2 的用途，其中所述金属离子螯合剂是 8-羟基喹啉。

4. 按照权利要求 1 或 2 的用途，其中所述金属离子螯合剂是可以与至少两种不同金属离子中的任何一种形成螯合物的金属离子螯合剂。

5. 按照权利要求 1 或 2 的用途，其中所述金属离子螯合剂是可以与至少一种痕量金属离子形成螯合物的金属离子螯合剂。

6. 按照权利要求 1 或 2 的用途，其中所述金属离子螯合剂是在生理条件下可形成稳定金属螯合物的金属离子螯合剂。

7. 按照权利要求 1 或 2 的用途，其中所述组合物包括湿润剂。

8. 按照权利要求 7 的用途，其中所述湿润剂选自辛基酚乙氧基化物和

聚乙二醇叔辛基苯基醚。

9. 按照权利要求 1 或 2 的用途, 其中所述组合物包含非水性、水溶性溶剂形式的中间溶剂。

10. 按照权利要求 9 的用途, 其中所述中间溶剂是二元醇。

11. 按照权利要求 10 的用途, 其中所述中间溶剂选自单乙二醇和丙二醇。

12. 按照权利要求 1 或 2 的用途, 其中包括增稠剂。

13. 按照权利要求 12 的用途, 其中所述增稠剂是聚纤维素增稠剂。

14. 按照权利要求 13 的用途, 其中所述增稠剂是羟乙基纤维素。

15. 按照权利要求 1 或 2 的用途, 其中所述组合物包含 1 重量份 8-羟基喹啉, $4 \pm 5\%$ 重量份湿润剂, 至少 20 重量份的二元醇, 和水。

16. 按照权利要求 1 或 2 的用途, 其中所述组合物是液体, 喷雾剂, 霜剂, 软膏剂或糊剂的形式。

17. 按照权利要求 1 或当从属于权利要求 1 时权利要求 3 至 16 中任何一项的用途, 其中所述金属离子螯合剂是以 1%-0.01% w/v 的浓度存在。

18. 按照权利要求 17 的用途, 其中所述金属离子螯合剂是以 0.5%-0.05% w/v 的浓度存在。

19. 按照权利要求 1 或 2 的用途, 其中所述组合物具有 9.3-9.7 的 pH。

20. 按照权利要求 1 或 2 的用途, 其中所述组合物包括控制所述组合物 pH 的缓冲液。

21. 按照权利要求 1、3 至 6 或 16 至 20 中任何一项的用途, 其中以基于油的载体提供所述金属离子螯合剂。

22. 按照权利要求 21 的用途, 其中所述基于油的载体选自鳕鱼油, 鲑鱼油和菜籽油。

23. 按照权利要求 2 或当从属于权利要求 2 时权利要求 3 至 16 中任何一项的用途, 其中所述金属离子螯合剂是以 0.1-0.001% w/v 的浓度存在。

24. 按照权利要求 2、权利要求 23、或当从属于权利要求 2 时权利要求 3 至 16 中任何一项的用途, 其中所述清洁组合物是自干手凝胶的形式。

包含金属离子螯合剂的抗微生物组合物

本发明涉及抗微生物组合物，和用于制备适合于治疗微生物物种感染的药物的试剂。

这是广泛接受和公认的事实，即现代医学面临先前认为通过施用各种现有出售的抗生素已经可以治疗的细菌感染和相关疾病的复苏，但对我们现在具有正减少选择的有效疗法和药物。由于我们现代的抗生素已经被重复使用以力图抵抗感染，由于遗传突变导致微生物物种正获得对这些药品的抗性。

现有抗生素的一个主要缺点是它们通常高度特异的性质，特定的抗生素靶向钝化或攻击特定的细菌组分，例如结构，酶或蛋白质，其正常功能是细菌存活和/或复制所需的。因此，对于细菌只需在编码抗生素的特定目标的基因中获得赋予抗生素抗性的突变以使细菌回避那种抗生素的攻击。

情形正达到这种情况，其中递增数量的细菌物种正变得对特别有效的抗生素有抗性，这些抗生素先前仅在其它疗法已经无效的情形中作为“最后手段”的治疗来使用。感染性介质如抗甲氧西林（methicillin）的金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*) (MRSA) 和抗万古霉素的物种正证明一个主要问题。MRSA 正在全世界范围内扩散，并导致许多死亡。它在医院环境中尤其是个问题，递增量的患者在他们住院期间死于在医院获得的 MRSA 感染。当感染在医院爆发时，手术室和病房必须关闭或隔离，导致在已经延长的健康服务内可用设施的减少和增加的患者等候治疗时间，除了对于先前感染的医院区域更换被褥，床垫等的财政负担以外。

本发明的一个目的是减小或克服一种或多种上述缺点。

现在已经发现，可以将螯合剂用于与被金属离子依赖性微生物利用的金属离子形成络合物，由此有效地使这些微生物缺乏必需营养，抑制它们的生长和增殖并损害生存力。

因此在第一方面，本发明提供了金属离子螯合剂用于制备治疗或预防

微生物物种感染的药物的应用。

应当理解，术语微生物物种包括各种物种，其包括细菌物种，分枝杆菌物种，真菌物种，原生动物物种和寄生物种。典型地，微生物物种是细菌物种，可以是革兰氏阳性细菌，革兰氏阳性球菌，革兰氏阴性细菌或革兰氏阴性球菌。生存力可被本发明抑制的细菌物种的不完全列表包括枯草芽孢杆菌 (*Bacillus subtilis*)，蜡状芽孢杆菌(*Bacillus cereus*)，炭疽杆菌(*Bacillus anthracis*)，棒杆菌属物种，梭菌属物种，甲氧西林敏感菌株的金黄色葡萄球菌(例如 Oxford 菌株)和 MRSA 菌株(例如 E15, E16, E16/79)，凝固酶阴性的甲氧西林敏感的和抗甲氧西林的菌株的葡萄球菌属，酿脓链球菌(*Streptococcus pyogenes*)，无乳链球菌(*Streptococcus agalactiae*)，似马链球菌(*Streptococcus equisimilis*)，万古霉素敏感的和抗万古霉素菌株的粪肠球菌(*Enterococcus faecalis*)，万古霉素敏感和抗万古霉素菌株的尿肠球菌(*Enterococcus faecium*)，绿色链球菌(*viridans Streptococcus*)，肺炎链球菌(*Streptococcus pneumoniae*)，大肠杆菌(*Escherichia coli*)，索氏志贺氏菌(*Shigella sonnei*)，沙门氏菌属物种，肺炎克雷伯氏菌(*Klebsiella pneumoniae*)，奇异变形菌(*Proteus mirabilis*)，普通变形菌(*Proteus vulgaris*)，阴沟肠杆菌(*Enterobacter cloacae*)，副溶血弧菌(*Vibrio parahaemolyticus*)，流感嗜血菌(*Haemophilus influenzae*)，侵肺军团菌(*Legionella pneumophila*)，铜绿假单胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*)，荧光假单胞菌(*Pseudomonas fluorescens*)，恶臭假单胞菌(*Pseudomonas putida*)，弯曲杆菌属物种，淋病奈瑟氏球菌(*Neisseria gonorrhoeae*)，粘膜炎莫拉氏菌(*Moraxella catarrhalis*)，镰刀菌属(*fusarium*)物种。生存力可被本发明抑制的具体真菌物种包括白色念珠菌 (*Candida albicans*)，*Candida glabrata* (球拟酵母属(*torulopsis*))，克鲁斯假丝酵母(*Candida krusei*)，热带假丝酵母(*Candida tropicalis*)，黑曲霉(*Aspergillus niger*)。

尽管应当理解，上述微生物物种的感染导致人宿主中的病理学，本发明还适用于在其它宿主物种及人，例如家畜，和其它牲畜和野生动物中的微生物物种感染。通过施用金属离子螯合剂可以克服的动物感染的实例包括毛滴虫属物种感染，例如阴道毛滴虫 (*Trichomonas vaginalis*)，和导致趾皮炎，乳房皮炎，马沼地热(horse mud fever)的那些。

术语微生物物种和微生物在本文中将被可交换地使用，并应当理解是指和表示相同含义，除非上下文特别另外要求。

应当理解为了微生物物种生存，它的环境不仅必须提供必要的金属离子来源，而且它们必须以生物可利用的形式和足够的浓度存在以满足微生物物种的需要。在本发明中，螯合剂优选将生物可利用的金属离子浓度减小至低于维持微生物生存所需的阈水平。在某些形式中，金属离子螯合剂可进行具有相对高平衡常数的螯合反应以致螯合剂将螯合基本上所有可用的特定金属离子，由此损害微生物生存力。在其它形式中，例如，在微生物需要相对高浓度或大量特定金属离子的情况下，可以提供含有金属离子螯合剂的有效药物，所述金属离子螯合剂进行具有相对低平衡常数的螯合反应。尽管该螯合剂可螯合相对少量的存在的金属离子，但生物可利用的金属离子的水平仍被减小到足以达到低于微生物生存所需的阈的水平。金属离子螯合剂可以与金属离子在金属表面形成螯合物，实际上在金属表面提供防止微生物接近金属的屏障。因此，应当理解这里引用金属离子的“去除”不仅包括有效地完全去除所述微生物物种的生物可利用的金属离子，而且包括将金属离子浓度减小至防止或基本上抑制微生物物种生存的水平。

微生物物种内依赖于金属离子和微生物物种生存所需的过程通常是许多的，包括营养和复制如 DNA 复制，细胞分裂，蛋白质合成，RNA 合成的过程。可提及的微生物物种所需的具体金属离子包括 Zn^{2+} ， Mg^{2+} ， Mn^{2+} ， Co^{2+} ， Fe^{2+} 。

优选的螯合剂可螯合各种不同的金属离子并由此通过多种途径攻击依赖于这些不同金属离子的微生物。已经发现 8-羟基喹啉具有特别广谱的活性，螯合除钠，钾和钙以外的大多数金属。具有较弱螯合效应的其它螯合剂可具有与较窄范围的金属的有效螯合活性，但仍然也可以用于治疗有效范围的微生物物种感染。这在尽管或许处于衰弱的状态，通过替代不同的金属离子以行使被螯合的特定金属离子的功能，微生物可以幸存的情况下是特别有利的。在第二种不同的金属离子也被螯合和微生物物种被进一步消弱的情况下，微生物将能够成功繁殖是更不可能的。

还应理解并非所有微生物物种的生存将依赖于相同的金属离子。通过

提供去除各种金属离子的金属离子螯合剂，所述金属离子可以方便地称为靶金属离子，可以提供对多种微生物物种有效的单一药物，所述微生物物种显示对来自靶金属离子中的不同组合，亚组或单独金属离子的依赖性。因此，优选金属离子螯合剂与多种选自 Mg^{2+} , Fe^{2+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} , Mn^{2+} , Ni^{2+} , 和 Se^{2+} 的金属离子形成螯合物。优选使用与至少一种痕量金属离子形成螯合物的金属离子螯合剂。在本领域术语痕量金属离子应当理解是指仅需微量存在的金属离子。

典型地，金属离子和金属离子螯合剂一起形成稳定的络合物以便在金属离子螯合物离解以前有效去除金属离子足够的时期来损害微生物的生存力和克服感染。通常金属离子和金属离子螯合剂在生理条件下应当形成稳定的螯合物。

应当理解可以有许多的可能的金属离子螯合剂，其能够有效去除选择的金属离子。然而，应当理解，所用金属离子螯合剂应该优选显示对治疗宿主生物的低毒性，更优选无毒性。然而，应当理解螯合剂可接受的毒性水平将相对于微生物感染的严重性和给药途径或治疗方式来评估。在感染具有导致必死性，严重损坏(disablement)或严重症状的高风险的情况下，可以容忍比相对温和的和更无关紧要的感染的情形中更高水平的毒性。该考虑很好理解并在本技术领域评估治疗方案中常规使用。

优选金属离子螯合剂是包含至少一种不饱和六元杂环的异极化合物，其中至少一种杂原子部分用作氢受体和其中所述化合物还包含至少一个氢供体部分，便利地羟基，所述异极化合物不含取代基，所述取代基单独或与另一取代基或多个取代基一起产生这种位阻和/或使得分子如此碱性或酸性或如此改变分子的空间几何结构，以致防止异极化合物的一个分子的氢供体和受体部分与所述异极化合物的另一分子的氢供体和受体部分的相互作用。

尽管优选未取代的异极分子，取代基可以存在于异极分子上，条件是它们不单独或共同如通过位阻防止氢供体和受体部分的相互作用。因此，例如，烃取代基如烷基应当不包含多于 4 个碳原子，优选不多于 2 个碳原子。当取代基对杂原子或羟基是邻位时，位阻效应可能大于当所述取代基是杂原子或羟基的间位或对位时的情况。烯和炔取代基，包含羧基

和包含胺的取代基全部将影响异极分子的活性和应该避免。

通常优选的金属离子螯合剂为杂芳基化合物，其在环结构中含有至少一个氮原子和排列在环结构上的至少一个羟基取代基，以便一起提供螯合功能。优选的金属离子螯合剂选自任选取代的 2,3-二羟基吡啶；4,6-二羟基嘧啶；2-蝶啶醇；2,4-喹啉二醇；2,3-二羟基喹喔啉（2,3-dihydroxyquinoxalin）；2,4-蝶啶二醇；6-嘌呤醇；3-菲啶醇；2-菲咯啉醇；2-phenazinilol，并且最优选的是 8-羟基喹啉。

8-羟基喹啉具有与特别广泛范围的不同金属离子形成金属离子螯合物的优势。

应当理解金属离子螯合剂及其制剂的给药途径可根据例如，所述微生物物种，患者或宿主生物，感染部位，感染严重性等而变化。优选金属离子螯合剂局部施用于患者。

在第二方面，本发明提供了适合于用于治疗或预防表面微生物物种感染的局部药物组合物，所述组合物包含生理可接受的金属离子螯合剂和为此的药用载体，该组合物中的所述金属离子螯合剂具有针对所述微生物物种生存所依赖的金属离子的金属离子螯合能力。

在本领域众所周知，要求药物组合物满足严格的安全性要求，本领域的技术人员将能够确定满足这些要求和因此是药用的载体的类型。

应当理解术语生理可接受的金属离子螯合剂是指当施用于患者时具有金属离子螯合活性的金属离子螯合剂，其对患者身体的生理机能不导致严重的副作用。针对由待治疗的感染导致的严重性和症状可以评估可容忍的对患者正常生理的破坏程度或副作用。这些考虑在本领域被广泛接受和理解。

本发明的组合物的形式可包括液体，喷雾剂，霜剂，软膏剂或糊剂。优选组合物是糊剂。这些组合物可以容易地局部施用和在糊剂的情形中，软膏剂或霜剂可以相对容易地施用于身体的特定区域或受限部分，组合物扩散到不治疗的身体其它部分的风险最小。应当理解糊剂通常是有一点“粘性的”或“凝固”特性的稠物，由此组合物可以保持在施用部位显著长于组合物的许多其它形式，从而为身体部分提供正在进行中的治疗。通过包含本领域已知的包括聚纤维素增稠剂的各种组分可以获得“粘

性的”或“凝固”特性，所述聚纤维素增稠剂如羧甲基纤维素钠，羟乙基纤维素，优选羟乙基纤维素。

聚纤维素增稠剂，如羟乙基纤维素，具有另外的控制组合物 pH 值的优势。将 pH 值保持在所需范围是重要的，因为已经显示 pH 值影响金属离子螯合剂的螯合活性，并且如下所述，还影响血液向施用部位的流动。

进一步优选使用糊剂制剂，其在施用它的区域上形成干燥外层，由此有效密封被治疗区域。这有助于保护区域免于来源于外部的例如异物和特别是感染性介质的进入。当治疗伤口时这特别有利。

应当理解组合物的组分选择可能受金属离子螯合剂的性质限制。例如优选的金属离子螯合剂 8-羟基喹啉；2,3-二羟基吡啶；4,6-二羟基嘧啶；2-蝶啶醇；2,4-喹啉二醇；2,3-二羟基喹喔啉；2,4-蝶啶二醇；6-嘌呤醇；3-菲啶醇；2-菲咯啉醇；2-phenazinilol，在水性溶液中通常是不溶解的或仅较差溶解。通过使用中间溶剂如二元醇，优选乙二醇或丙二醇和湿润剂可以制备适当的基于水性的组合物。本领域的技术人员将理解可提供可以使用的广泛范围的湿润剂，其将给予金属离子螯合剂在二元醇中的溶解性。优选湿润剂为辛基酚乙氧基化物（通常称为 Synperionic OP10）或聚乙二醇叔辛基苯基醚（通常称为 Triton X-100）。

应当理解，根据所用金属离子螯合剂的溶解性，所需终浓度等可以使用一系列不同比例的基于水性的组合物的各种组分。通常，我们已经发现所用湿润剂的量相对灵敏。在中间溶剂（二元醇等）的情形中，一旦存在足以将金属离子螯合剂增溶在水中的所需最小量时，那么可以容易地进一步提高该中间溶剂的量，尽管通常这样做没有特别的优势。

在 8-羟基喹啉的情形中，我们已经发现可以使用的适当的比例典型地是：

组分	重量份
金属离子螯合剂	1
湿润剂	4 ± 5%
中间溶剂（二元醇）	至少 20（优选至少 40）
水	如获得期望螯合剂终浓度所需

通常，本发明的药物组合物可以通过将金属离子螯合剂与为此的药用载体均匀混合（intimate admixture）来制备。在如上所述在水中较差溶解的螯合剂的情形中，方法通常包含以下步骤：将金属离子螯合剂与湿润剂和非水性水溶性溶剂混合以生产浓缩物；然后用水性稀释剂如水，或包含增稠剂的水稀释浓缩物以提供通常糊剂形式的组合物。这样典型地可以与湿润剂和二元醇一起加热金属离子螯合剂如 8-羟基喹啉，优选加热到至少 55°C。然后可以将冷却的混合物与含有水的羟乙基纤维素的羟基纤维素糊剂混合。这样可以将活性组分溶解在水性溶剂中，如羟基纤维素糊剂或其它水性载体。二元醇使能够分散在水性载体中，湿润剂使螯合剂溶解在二元醇中。

因为可以以极低浓度使用金属离子螯合剂，通常便利地使用或多或少浓缩的结合水载体的组合物（以便减少运输和包装成本等），然后在使用时还要将这些进一步稀释。因此通常可以将组合物进一步稀释在羟基纤维素糊剂中，优选地产生药物组合物糊剂，其包含 1%-0.01%，更优选 0.1%-0.01%，更进一步优选 0.05%，w/v 的金属离子螯合剂。可以选择在羟基纤维素糊剂中羟基纤维素的浓度以提供所需厚度和稠度的最终药物组合物。在药物组合物是糊剂的情况下，组合物中的羟基纤维素浓度优选处于柔性外层可以在施用组合物上形成的水平，而无完全干燥的组合物下层。

优选的糊剂组合物具有 7.5-10，最优选 9.3-9.7 的 pH 值。该药物组合物糊剂组合物具有作为血液诱引剂由此进一步促进感染部位愈合的优势。通过或多或少程度上凝固施用，消除感染，帮助愈合和保护施用部位，这些糊剂可以被比作“液体绷带”。适当的基于水的载体还包含水包油型和油包水型乳剂。

金属离子螯合剂还可以基于油的载体的形式存在。适当的油包括具有高亚油酸和亚麻酸含量的那些，更通常称为 ω -3 和 ω -6 脂肪酸，类似于鱼油或菜籽油。优选油载体选自鳟鱼油(trout oil)或鲑鱼油，更优选鲑鱼油。典型地通过搓揉于皮肤中施用基于油的制剂，在期望将金属离子螯合剂递送到下皮层区域的情形中是有效的。

在其它施用中，例如在洗涤或漂洗感染区域，或更持久的固定糊剂的存在是不受欢迎的情况下，如在鼻孔，外耳道，阴道，粘膜表面等，可以优选提供液体组合物，便利地可以作为喷雾剂施用的液体组合物。活性金属离子螯合剂的适当浓度通常为 1-0.01%，更优选 0.1-0.01%，进一步优选 0.05，w/v。便利地可以使用生理盐水作为载体。

应当理解，尽管上述描述已经描述了各种基于水的组合物，以二元醇配制的，和基于油的组合物，任何适当的二元醇和油基的组合被包括在本发明的范围内，并且当本发明例如是霜剂或洗涤剂的形式时特别有效。

在第三方面，本发明提供适于用于生物或非生物表面的卫生清洁的抗微生物清洁组合物，该组合物包含：清洁组合物，其中提供金属离子螯合剂和该组合物中的所述金属离子螯合剂具有针对微生物物种生存依赖的金属离子的金属离子螯合能力。

按照本发明的清洁组合物用于广泛范围的应用。适于个人卫生应用，如手洗涤剂或体洗涤剂的清洁组合物可有益于治疗和处理痤疮和相关皮肤疾病。在严重的皮肤疾病病例中，还可将该洗涤剂与如上所述的按照本发明的药物组合物结合使用。在不存在皮肤问题的情况下它们还可用来提供常规的全面清洁。

对于人和/或动物作为金属离子螯合剂载体的适当的洁身组合物在本领域是众所周知的，它们的成分（formulation）可以容易地确定。这些组合物通常含有以 0.02-0.05%，w/v 浓度存在的活性金属离子螯合剂。应当理解，浓度将取决于清洁组合物的期望应用，即它是否如在例如沐浴液组合物中被进一步稀释，或如在例如脸洗剂等中相对未稀释或稍微稀释施用。清洁组合物还可采用肥皂条等形式。

适于用于清洁非生物表面的本发明的清洁组合物通常包括在载体中的洗涤剂流体，所述非生物表面如厨房用具，厨房表面，食物制备和/或贮存区和/或装备，器皿，瓦器，餐具，玻璃器皿，浴室用具等，其中理想的是具有提高的卫生水平。特别是该厨房清洁组合物和适于手洗洗涤的身体清洁组合物的使用可有利于减小当处理和制备食物时由微生物污染导致的食物中毒的风险。

尽管可以将用于清洁整个房屋，包括厨房和浴室的常规家用清洁组合

物用作金属离子螯合剂的适当载体，应当理解，在厨房中或在食物和与食物一起使用的附件周围使用的清洁组合物的地方，适当的清洁组合物应该通常包括已知适合食物制备的那些，以防在清洁等后这些不被充分地漂洗掉。

抗微生物清洁组合物还可以是用于洗涤织物，例如衣服，床用织物，手术服，工作服等的洗涤产品的形式。

还可以通过用液体清洁组合物喷雾通过系统的空气，将按照本发明的抗微生物清洁组合物用于清洁用具和系统如空调系统，由此清洁系统流进或排出空气的微生物物种。本发明的该应用在医院空调系统中将特别有益。

清洁组合物可以被用作日常清洁程序的一部分以确保足够的卫生水平，并且在卫生条件有提高要求的各种环境中实现清洁。该清洁组合物还在医院，健康中心，口腔外科，兽医外科等机构和其中使用的装备，包括可能已经被细菌的抗生素抗性菌株如 MRSA 污染或有被其污染风险的病房，手术室，床，家具和其它非生物物体的消毒中特别有益。

清洁组合物还可以是手洗剂的形式。该手洗剂将特别有益于医学从业者在检查或治疗患者前使用。便利地，清洁组合物可以是基本上不含水的自干手凝胶的形式，由此减小微生物从毛巾等转移至清洁的手上的风险。备选地，可以以浸渍本发明液体清洁组合物的抹布（wipe）的形式提供清洁组合物。清洁抹布在医院，托儿所内，家庭各处，在清洁程序和用于清洁婴儿和小孩等中作为脸抹布被广泛使用。应当理解可以将金属离子螯合剂以适于抹布的期望应用的水平结合到适当抹布的制剂中，例如，在将抹布用于清洁伤口或在外科手术等前使身体部分消毒的情形中，将包括比在如在他们飞行旅行期间常规提供给旅行者的“盥洗抹布”的抹布中更高浓度的金属离子螯合剂。后者应用的适当浓度将典型地为 0.02-0.03%，w/v。

在第四方面，本发明提供用于医疗应用的由天然或合成聚合物制造的制品，其中微生物物种的存在是不利的，所述制品具有包含金属离子螯合剂的涂层，当所述制品被使用时，所述金属离子螯合剂涂层具有针对所述微生物物种生存依赖的金属离子的金属离子螯合能力。

该制品可以采用医学从业者穿的服装的形式，例如由天然或合成聚合物材料如橡胶，聚乙烯，聚氯乙烯等形成的胶乳手套，围裙或工作服，或可以采用医疗器械的形式，如导管，胃鼻管，腹腔镜检查器械等。

按照本发明的制品还可以通用于具有损害的免疫系统的患者，如正进行或已经进行器官，骨髓或类似移植的移植患者。

通过将制品浸渍在螯合剂的液体组合物如本文所述的液体药物组合物中可以简单地涂布涂层。备选地，涂层可以采用喷洒或播撒在制品之上的粉末的形式。

在第五方面，本发明提供治疗或预防微生物物种感染的方法，其包含向需要该治疗的人或动物施用有效剂量的金属离子螯合剂，所述金属离子螯合剂具有针对所述微生物物种生存依赖的金属离子的金属离子螯合能力。

例如，通过使用本发明的液体药物组合物洗涤，喷雾或浸浴感染区；通过施用本发明的霜剂，软膏剂，糊剂等药物组合物于感染区，或通过导致微生物物种生存所需的金属离子去除的任何其它适当的给药途径可以将金属离子螯合剂施用于患者。

因此，例如，可以用本发明的金属离子螯合剂组合物洗涤或浸浴皮肤感染如痤疮或感染的伤口；可以喷雾身体通道，如阴道或鼻孔以治疗感染如阴道毛滴虫感染；通过施用金属离子螯合剂的糊剂于动物感染的蹄可以治疗牛趾皮炎；可以将包含金属离子螯合剂的霜剂施用到皮肤上的伤口等。应当理解，这些实施例仅用来举例说明可以治疗的不同微生物感染和金属离子螯合剂施用的一些方式。在需要时基于具体情形实施治疗的所述医师将能够确定最适当的给药途径。

从通过举例说明的方式提供的下列详细实施例中，本发明的另外的优选特征和优势将显现。

实施例 1. 制备金属离子螯合剂基于二元醇的浓缩物以用于药物组合物和抗微生物清洁组合物的制备

将 10 g 8-羟基喹啉在 55℃下溶解在 40 g 辛基酚乙氧基化物（Synperionic OP10）或聚乙二醇叔辛基苯基醚（Triton X-100）和 200 g

丙二醇或单乙二醇中。将混合物冷却至室温并与更多的二元醇混合至 500 g 的总重量以产生 2% 浓度的 8-羟基喹啉。

实施例 2. 制备局部糊剂药物组合物

将 1 份按照以上所述实施例 1 制备的基于乙二醇的浓缩物与 39 份包含 6%羟乙基纤维素（按重量）（尽管可以使用稍微更多例如可达 9%）的去离子水的糊剂混合以产生包含 0.05% w/v 8-羟基喹啉的糊剂组合物。如果需要，通过加入所需少量 NaOH 将组合物的 pH 值调整至 9.3-9.5。

实施例 3. 制备液体药物组合物

将 1 份按照实施例 1 制备的基于乙二醇的浓缩物稀释在 40 份包含 5%羟乙基纤维素（按重量）的去离子水中。如果需要，如上所述将组合物的 pH 值调整至 9.3-9.5。液体药物组合物适合于作为喷雾剂使用。

实施例 4. 制备金属离子螯合剂油基浓缩物

将 20g 8-羟基喹啉溶解在 980 g 鲑鱼油中。如果需要，如上所述将组合物的 pH 值调整至 9.3-9.5。该基于油的浓缩物适合于进一步稀释在适合于药物组合物或清洁组合物的油基中。

实施例 5. 制备抗微生物的清洁组合物

将 1 份按照实施例 3 制备的基于水的浓缩物以 1 份在 20 份中进一步稀释在待用的水中。羟乙基纤维素内容物（content）产生起泡效果。

实施例 6 - 治疗痤疮

每日 2 次施用实施例 2 的糊剂组合物 2 周治疗 26 岁的男性，其从约 16 岁起已经遭受影响背部皮肤的寻常痤疮。在开始 3 至 4 天，脓疱周围产生的红斑似乎消除。这接着是其中病症似乎静止，但静止而无新的脓疱出现的时期。至治疗的第二个周末病症显著改善，丘疹和脓疱几乎完全消失。患者声称他从未感觉感染区的背部皮肤如此光滑。无不适副作用经历或报导。

实施例 7 - 治疗窦感染

已经遭受长期窦感染达约 14-15 年的女性受试者，其已经证明对使用广泛范围的抗生素（包括 Trimox，青霉素 V 钾制剂，盐酸环丙沙星制剂，强力霉素（Doxycycline）和克林霉素（Clindramycin））的治疗有抗性，使用棉棒在鼻孔内每日 2 次施用实施例 2 的糊剂组合物治疗 10 天。在 7 天后症状基本上已经消失并且在治疗完成后未再出现。

实施例 8 - 治疗趾皮炎

代替常规使用的氧四环素（oxytetracycline），每日或每 2 日施用实施例 2 的糊剂组合物治疗 5 头新近产仔的小母牛（calved heifers），其患有轻微中度趾皮炎。所有病例在约 1 周结束时治愈。

实施例 9 - 体外测试

针对以下所列微生物测试实施例 1 的浓缩物和实施例 3 的液体组合物。微生物是从临床样品中获得的。将适当的琼脂板（养分，溶解的 DST，isosensitest 琼脂）打孔并充满 15 μ l 浓缩物或液体组合物。将微生物接种到琼脂和菌苔平铺以提供半汇合生长。在适当的通风条件下在 37°C 下将平板温育 24 小时，其后标记生长抑制区的大小。

测试的微生物：

枯草芽孢杆菌，蜡状芽孢杆菌，棒杆菌属物种，金黄色葡萄球菌（Oxford 菌株-甲氧西林敏感菌株；E15，E16，E16/79 - MRSA 菌株），凝固酶阴性的葡萄球菌属（甲氧西林敏感的和抗甲氧西林的菌株），酿脓链球菌，无乳链球菌，似马链球菌，粪肠球菌（万古霉素敏感的和抗万古霉素的菌株），尿肠球菌（万古霉素敏感和抗万古霉素的菌株），绿色链球菌，肺炎链球菌（包括中度青霉素抗性菌株），大肠杆菌，索氏志贺氏菌，沙门氏菌属物种，肺炎克雷伯氏菌，奇异变形菌，普通变形菌，阴沟肠杆菌，副溶血弧菌，流感嗜血菌，铜绿假单胞菌，淋病奈瑟氏球菌，粘膜炎莫拉氏菌，白色念珠菌，*Candida glabrata*（球拟酵母属），克鲁斯假

丝酵母，热带假丝酵母。

结果：

对于除了铜绿假单胞菌（当使用浓缩物时仅获得小区域的抑制）以外的所有上述微生物观察到中等到极大区域的生长抑制。