



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 113144197 A

(43) 申请公布日 2021. 07. 23

(21) 申请号 202110294501.5

A61K 31/351 (2006.01)

(22) 申请日 2014.02.10

A61K 31/7048 (2006.01)

(30) 优先权数据

A61P 31/04 (2006.01)

2013900412 2013.02.08 AU

A61P 31/10 (2006.01)

(62) 分案原申请数据

C12Q 1/18 (2006.01)

201480019177.4 2014.02.10

C12Q 1/02 (2006.01)

(71) 申请人 罗达制药公司

地址 爱尔兰都柏林

(72) 发明人 S. 佩奇

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

11105

代理人 许斐斐

(51) Int. Cl.

A61K 45/00 (2006.01)

A61K 31/35 (2006.01)

权利要求书7页 说明书35页 附图24页

(54) 发明名称

治疗局部微生物感染的方法

(57) 摘要

本发明为一种用于治疗受试者中局部微生物感染的方法和组合物。所述方法包括将治疗有效量的聚醚离子载体或其治疗上可接受的盐施用于受试者的步骤。

| 序列号 | 名称 | 序 | 核苷酸 |
|---------------|----|----|-----|
| SEQ ID NO 1 | 人 | 全长 | |
| SEQ ID NO 2 | 人 | 全长 | |
| SEQ ID NO 3 | 人 | 全长 | |
| SEQ ID NO 4 | 人 | 全长 | |
| SEQ ID NO 5 | 人 | 全长 | |
| SEQ ID NO 6 | 人 | 全长 | |
| SEQ ID NO 7 | 人 | 全长 | |
| SEQ ID NO 8 | 人 | 全长 | |
| SEQ ID NO 9 | 人 | 全长 | |
| SEQ ID NO 10 | 人 | 全长 | |
| SEQ ID NO 11 | 人 | 全长 | |
| SEQ ID NO 12 | 人 | 全长 | |
| SEQ ID NO 13 | 人 | 全长 | |
| SEQ ID NO 14 | 人 | 全长 | |
| SEQ ID NO 15 | 人 | 全长 | |
| SEQ ID NO 16 | 人 | 全长 | |
| SEQ ID NO 17 | 人 | 全长 | |
| SEQ ID NO 18 | 人 | 全长 | |
| SEQ ID NO 19 | 人 | 全长 | |
| SEQ ID NO 20 | 人 | 全长 | |
| SEQ ID NO 21 | 人 | 全长 | |
| SEQ ID NO 22 | 人 | 全长 | |
| SEQ ID NO 23 | 人 | 全长 | |
| SEQ ID NO 24 | 人 | 全长 | |
| SEQ ID NO 25 | 人 | 全长 | |
| SEQ ID NO 26 | 人 | 全长 | |
| SEQ ID NO 27 | 人 | 全长 | |
| SEQ ID NO 28 | 人 | 全长 | |
| SEQ ID NO 29 | 人 | 全长 | |
| SEQ ID NO 30 | 人 | 全长 | |
| SEQ ID NO 31 | 人 | 全长 | |
| SEQ ID NO 32 | 人 | 全长 | |
| SEQ ID NO 33 | 人 | 全长 | |
| SEQ ID NO 34 | 人 | 全长 | |
| SEQ ID NO 35 | 人 | 全长 | |
| SEQ ID NO 36 | 人 | 全长 | |
| SEQ ID NO 37 | 人 | 全长 | |
| SEQ ID NO 38 | 人 | 全长 | |
| SEQ ID NO 39 | 人 | 全长 | |
| SEQ ID NO 40 | 人 | 全长 | |
| SEQ ID NO 41 | 人 | 全长 | |
| SEQ ID NO 42 | 人 | 全长 | |
| SEQ ID NO 43 | 人 | 全长 | |
| SEQ ID NO 44 | 人 | 全长 | |
| SEQ ID NO 45 | 人 | 全长 | |
| SEQ ID NO 46 | 人 | 全长 | |
| SEQ ID NO 47 | 人 | 全长 | |
| SEQ ID NO 48 | 人 | 全长 | |
| SEQ ID NO 49 | 人 | 全长 | |
| SEQ ID NO 50 | 人 | 全长 | |
| SEQ ID NO 51 | 人 | 全长 | |
| SEQ ID NO 52 | 人 | 全长 | |
| SEQ ID NO 53 | 人 | 全长 | |
| SEQ ID NO 54 | 人 | 全长 | |
| SEQ ID NO 55 | 人 | 全长 | |
| SEQ ID NO 56 | 人 | 全长 | |
| SEQ ID NO 57 | 人 | 全长 | |
| SEQ ID NO 58 | 人 | 全长 | |
| SEQ ID NO 59 | 人 | 全长 | |
| SEQ ID NO 60 | 人 | 全长 | |
| SEQ ID NO 61 | 人 | 全长 | |
| SEQ ID NO 62 | 人 | 全长 | |
| SEQ ID NO 63 | 人 | 全长 | |
| SEQ ID NO 64 | 人 | 全长 | |
| SEQ ID NO 65 | 人 | 全长 | |
| SEQ ID NO 66 | 人 | 全长 | |
| SEQ ID NO 67 | 人 | 全长 | |
| SEQ ID NO 68 | 人 | 全长 | |
| SEQ ID NO 69 | 人 | 全长 | |
| SEQ ID NO 70 | 人 | 全长 | |
| SEQ ID NO 71 | 人 | 全长 | |
| SEQ ID NO 72 | 人 | 全长 | |
| SEQ ID NO 73 | 人 | 全长 | |
| SEQ ID NO 74 | 人 | 全长 | |
| SEQ ID NO 75 | 人 | 全长 | |
| SEQ ID NO 76 | 人 | 全长 | |
| SEQ ID NO 77 | 人 | 全长 | |
| SEQ ID NO 78 | 人 | 全长 | |
| SEQ ID NO 79 | 人 | 全长 | |
| SEQ ID NO 80 | 人 | 全长 | |
| SEQ ID NO 81 | 人 | 全长 | |
| SEQ ID NO 82 | 人 | 全长 | |
| SEQ ID NO 83 | 人 | 全长 | |
| SEQ ID NO 84 | 人 | 全长 | |
| SEQ ID NO 85 | 人 | 全长 | |
| SEQ ID NO 86 | 人 | 全长 | |
| SEQ ID NO 87 | 人 | 全长 | |
| SEQ ID NO 88 | 人 | 全长 | |
| SEQ ID NO 89 | 人 | 全长 | |
| SEQ ID NO 90 | 人 | 全长 | |
| SEQ ID NO 91 | 人 | 全长 | |
| SEQ ID NO 92 | 人 | 全长 | |
| SEQ ID NO 93 | 人 | 全长 | |
| SEQ ID NO 94 | 人 | 全长 | |
| SEQ ID NO 95 | 人 | 全长 | |
| SEQ ID NO 96 | 人 | 全长 | |
| SEQ ID NO 97 | 人 | 全长 | |
| SEQ ID NO 98 | 人 | 全长 | |
| SEQ ID NO 99 | 人 | 全长 | |
| SEQ ID NO 100 | 人 | 全长 | |

1. 聚醚离子载体或其治疗上可接受的盐在制备用于在受试者中治疗局部微生物感染的药物中的用途,其中所述药物局部施用于受试者。

2. 聚醚离子载体或其治疗上可接受的盐在制备用于在受试者中预防局部微生物感染的药物中的用途,其中所述药物局部施用于受试者。

3. 根据权利要求1或2所述的用途,其中所述施用是到受试者的皮肤、鼻孔、外耳道或眼。

4. 根据权利要求1-3中任一项所述的用途,其中所述聚醚离子载体或其治疗上可接受的盐选自包括以下的组:莫能菌素(亦称为A-3823A)、甲基盐霉素A(亦称为A-28086A)、甲基盐霉素B(亦称为A-28086B)、甲基盐霉素D(亦称为A-28086D)、拉沙洛西、盐霉素,和马度米星、生度米星、替曲那新、白利辛霉素(亦称为S-14750A、CP-38,986)、来洛霉素(亦称为AB-78)、雷诺霉素(亦称为A-130A、Ro21-6150)、A-130B、A-130C、猎神霉素(亦称为A-150(M5-16183)、A-204A、A-204B、伊曼利霉素(亦称为A-218)、脱氧来洛霉素(亦称为A-712)、卡西霉素(亦称为A-23187)、昔帕塔霉素(亦称为BL-580 α 和A-28695A)、A-28695B、K-41A(亦称为A-32887)、BL-580 β 、BL-580 δ 、BL-580Z、腐霉素、calmycin^b(亦称为A-23187)、阳离子霉素、氯奴卜里霉素A(亦称为X-14766A)、醚霉素(亦称为CP-38,295、C20-12、T-40517)、脱氧盐霉素(亦称为SY-1)、脱氧表盐霉素(SY-2)、脱氧甲基盐霉素、脱氧表甲基盐霉素、dianemycon^b(亦称为M5-16183、A-150)、罗奴霉素(亦称为伊曼利霉素A和DE 3938)、二重霉素(亦称为尼日利亚菌素、螺菌素C,和阿扎霉素M)、gridorixin、离子霉素、K-41B、拉沙洛西A(X-537A)、拉沙洛西B、拉沙洛西C、拉沙洛西D、拉沙洛西E、异拉沙洛西A、留塞霉素、伊曼利霉素B、伊曼利霉素C、溶胞菌素、M-139603、莫能菌素B、莫能菌素C、莫能菌素D、mutalomycin、奴卜里霉素A、奴卜里霉素B、RP 30504、RP37454、盐霉素、盐霉素AII、SY-4、SY-5、SY-8、季酮霉素、TM-531B、TM-531C、X-206、X-14547A、X-14667A、X-14667B、X-14868A、X-14868B、X-14868C、X-14868D、5057和6016。

5. 根据权利要求4所述的用途,其中所述聚醚离子载体选自包括以下的组:盐霉素、拉沙洛西、甲基盐霉素、马度米星、莫能菌素、来洛霉素,和生度米星。

6. 根据权利要求1-5中任一项所述的用途,其中所述受试者选自包括所有动物,但特别是以下的组:人、犬科动物、猫科动物、牛科动物、绵羊、山羊、其它反刍动物物种、猪科动物和马科动物。

7. 根据权利要求1-6中任一项所述的用途,其中将所述聚醚离子载体在含有所述聚醚离子载体的剂型中在5 μ g/mL至900,000 μ g/mL范围内的浓度下施用于所述受试者。

8. 根据权利要求7所述的用途,其中将所述聚醚离子载体以在16 μ g/mL至52mg/mL范围内的剂量施用于所述受试者。

9. 根据权利要求1-8中任一项所述的用途,其中所述微生物选自包括细菌和真菌的组。

10. 根据权利要求9所述的用途,其中所述细菌剂选自包括以下的组:表皮葡萄球菌、模仿葡萄球菌、猫葡萄球菌、木糖葡萄球菌、产色葡萄球菌、沃氏葡萄球菌、溶血葡萄球菌、松鼠葡萄球菌、腐生葡萄球菌、人葡萄球菌、山羊葡萄球菌、科氏葡萄球菌科氏亚种、科氏葡萄球菌解脲亚种、头状葡萄球菌头状亚种、头状葡萄球菌解脲亚种、猪葡萄球菌、金黄色葡萄球菌、假中间葡萄球菌、海豚葡萄球菌、施氏葡萄球菌凝聚亚种、金黄色葡萄球菌厌氧亚种、乳房链球菌、无乳链球菌、停乳链球菌、酿脓链球菌、牛链球菌、马链球菌兽疫亚种、马肠链

球菌、黑色素原杆菌、短小芽胞杆菌、地衣芽孢杆菌、蜡样芽孢杆菌、枯草芽孢杆菌、炭疽杆菌、尿肠球菌、粪肠球菌、耐久肠球菌、单核细胞增生李斯特菌、产气荚膜梭菌、艰难梭状芽胞杆菌、牛型放线菌、痤疮丙酸杆菌、颗粒丙酸杆菌、真杆菌、产吡啶消化球菌,和厌氧消化链球菌。

11. 根据权利要求9所述的用途,其中所述真菌是马拉色菌属的真菌。

12. 根据权利要求9所述的用途,其中所述微生物选自包括以下的组:金黄色葡萄球菌、假中间葡萄球菌、酿脓链球菌和痤疮丙酸杆菌。

13. 根据权利要求9所述的用途,其中所述微生物是抗生素耐药的。

14. 根据权利要求13所述的用途,其中所述微生物是甲氧西林耐药的金黄色葡萄球菌(MRSA)或甲氧西林耐药的假中间葡萄球菌(MRSP)。

15. 根据权利要求1-14中任一项所述的用途,其中所述用途包括治疗或预防:皮肤感染、鼻携带或定殖微生物、耳道感染,或眼感染。

16. 一种药用抗微生物组合物,当其用于治疗或预防局部微生物感染的方法时,所述组合物包含治疗有效量的聚醚离子载体或其治疗上可接受的盐,和任选地药学可接受的赋形剂或载体。

17. 一种兽用抗微生物组合物,当其用于治疗或预防局部微生物感染的方法时,所述组合物包含治疗有效量的聚醚离子载体或其治疗上可接受的盐,和任选地兽医学可接受的赋形剂或载体。

18. 根据权利要求16或17中任一项所述的组合物,其中所述组合物处于选自包括以下的组的形式:漂洗剂、洗发剂、洗剂、凝胶剂、驻留性制剂、洗去性制剂,和软膏剂。

19. 根据权利要求16至18中任一项所述的组合物,其中所述组合物包含另一种选自包括抗生素和抗真菌剂的组的抗微生物剂。

20. 根据权利要求19所述的组合物,其中所述另一种抗微生物剂选自包括以下的组:棘白菌素类(阿尼芬净、卡泊芬净、米卡芬净)、多烯类(两性霉素B、杀念菌素、非律平菌素、制霉菌素、曲古霉素、哈霉素、鲁丝霉素、美帕曲星、纳他霉素、制霉菌素、培西洛星、真菌霉素、灰黄霉素、寡霉素、吡咯尼群、西卡宁,和绿木霉素。所述抗真菌剂可以是选自包括但不限于以下的组的合成化合物:烯丙基胺类(布替萘芬、萘替芬、特比萘芬)、咪唑类(联苯苄唑、布康唑、氯米达唑、氯康唑、克霉唑、益康唑、芬替康唑、氟曲马唑、异康唑、酮康唑、拉诺康唑、咪康唑、萘康唑、奥莫康唑、硝酸奥昔康唑、舍他康唑、硫康唑、噻康唑)、硫代氨基甲酸酯类(利拉萘酯、托西拉酯、托林达酯、托萘酯)、三唑类(氟康唑、艾沙康唑、伊曲康唑、泊沙康唑、雷夫康唑、沙康唑、特康唑、伏立康唑)、吡啶类、阿莫罗芬、溴柳氯苯胺、丁氯柳胺、丙酸钙、氯苯甘醚、环吡酮、氯羟喹、科帕腊芬内特、依沙酰胺、氟胞嘧啶、卤普罗近、海克替啶、氯氟卡班、硝呋太尔、碘化钾、丙酸、巯氧吡啶、水杨苯胺、丙酸钠、舒苯汀、替诺尼唑、三醋汀、十一烯酸,和丙酸锌。

21. 根据权利要求19所述的组合物,其中所述另一种抗微生物剂选自包括以下的组:阿莫罗芬、两性霉素B、阿尼芬净、联苯苄唑、溴氯水杨苯胺、盐酸布替萘芬、硝酸布康唑、醋酸卡泊芬净、盐酸氯米达唑、氯苯甘醚、环吡酮、氯咪巴唑、克霉唑、氯羟喹、盐酸氯康唑、硝酸依柏康唑、益康唑、恩康唑、硝酸芬替康唑、氟康唑、氟胞嘧啶、氟曲马唑、氟康唑、灰黄霉素、异康唑、伊曲康唑、酮康唑、拉诺康唑、利拉萘酯、卢立康唑、美帕曲星、米卡芬净钠、咪康

唑、盐酸萘替芬、纳他霉素、盐酸萘康唑、硝呋醛肟、制霉菌素、硝酸奥莫康唑、硝酸奥昔康唑、盐酸帕康唑、喷他霉素、吡罗克酮乙醇胺、泊沙康唑、丙酸、吡咯尼群、雷夫康唑、硝酸舍他康唑、西卡宁、对氯苯甲酸钠、硝酸硫康唑、特比萘芬、特康唑、噻康唑、托西拉酯、托萘酯、三醋汀、葡萄糖醛酸三甲曲沙、十一烯酸、伏立康唑。

22. 根据权利要求19所述的组合物,其中所述另一种抗微生物剂选自包括以下的组:氨基糖苷类(阿米卡星、阿贝卡星、班贝霉素、布替罗星、地贝卡星、双氢链霉素、福提霉素、庆大霉素、异帕米星、卡那霉素、小诺霉素、新霉素、奈替米星、巴龙霉素、核糖霉素、西索米星、大观霉素、链霉素、妥布霉素)、酰胺醇类(叠氮氯霉素、氯霉素、甲砒霉素)、安莎霉素类(利福米特、利福平、利福霉素SV、利福喷汀、利福昔明)、 β -内酰胺类、碳头孢烯类(氯碳头孢)、碳青霉烯类(比阿培南、多利培南、厄他培南、亚胺培南、美罗培南、帕尼培南)、头孢菌素类(头孢克洛、头孢羟氨苄、头孢孟多、头孢曲秦、头孢西酮、头孢唑林、头孢卡品、头孢地尼、头孢托仑、头孢吡肟、头孢他美、头孢克肟、头孢甲肟、头孢地秦、头孢尼西、头孢哌酮、头孢雷特、头孢噻利、头孢噻肟、头孢替安、头孢唑兰、头孢咪唑、头孢匹胺、头孢匹罗、头孢泊肟、头孢丙烯、头孢沙定、头孢磺啶、头孢洛林、头孢他啶、头孢特仑、头孢替唑、头孢布烯、头孢唑肟、头孢吡普酯、头孢曲松、头孢呋辛、头孢唑南、头孢乙腈、头孢氨苄、头孢来星、头孢噻啶、头孢噻吩、头孢匹林、头孢拉定、特头孢氨苄、头霉素类(头孢拉宗、头孢美唑、头孢米诺、头孢替坦、头孢西丁)、单环菌素类(氨曲南、卡芦莫南)、氧头孢烯类(氟氧头孢、拉氧头孢)、青霉烯类(法罗培南、利替培南)、青霉素类(氮唑青霉素、氮唑青霉素双酯、阿莫西林、氨苄西林、阿帕西林、阿扑西林、阿度西林、阿洛西林、巴氨西林、羧苄西林、卡茆西林、氯甲西林、氯唑西林、环己西林、双氯西林、依匹西林、芬贝西林、氟氯西林、海他西林、仑氨西林、美坦西林、甲氧西林钠、美洛西林、萘夫西林、苯唑西林、培那西林、氢碘酸喷沙西林、青霉素G、苄星青霉素G、普鲁卡因青霉素G、青霉素N、青霉素O、青霉素V、非奈西林钾、哌拉西林、匹氨西林、丙匹西林、喹那西林、磺苄西林、舒他西林、酞氨西林、替莫西林、替卡西林)、林可酰胺类(克林霉素、林可霉素)、大环内酯类(阿奇霉素、赛红霉素、克拉霉素、地红霉素、红霉素、醋硬酯红霉素、依托红霉素、葡庚糖酸红霉素、乳糖酸红霉素、丙酸红霉素、硬脂酸红霉素、非达霉素、交沙霉素、柱晶白霉素、麦迪霉素类、米奥卡霉素、竹桃霉素、普利霉素、罗他霉素、罗沙米星、罗红霉素、螺旋霉素、泰利霉素、醋竹桃霉素)、多肽类(安福霉素、杆菌肽、杆菌肽锌、卷曲霉素、黏菌素、达巴万星、达托霉素、恩多霉素、恩维霉素、夫沙芬净、短杆菌肽、短杆菌肽S、依色加南、奥利万星、多粘菌素、奎奴普丁、雷莫拉宁、利托菌素、替考拉宁、特拉万星、硫链丝菌肽、结核放线菌素、短杆菌酪肽、短杆菌素、万古霉素、紫霉素)、四环素类(金霉素、氯莫环素、地美环素、多西环素、胍甲环素、赖甲四环素、甲氯环素、甲烯土霉素、米诺环素、土霉素、匹哌环素、罗利环素、四环素、替加环素)、其它(环丝氨酸、达福普汀、磷霉素、夫西地酸、莫匹罗星、普那霉素、瑞他帕林、维吉霉素)。

23. 根据权利要求19所述的组合物,其中所述另一种抗微生物剂选自包括以下的组:2,4-二氨基嘧啶类(溴莫普林、伊拉普林、四氧普林、甲氧苄啶)、硝基呋喃类(呋喃他酮、呋唑氯铵、硝呋太尔、硝呋复林、硝呋吡醇、硝呋妥因醇、呋喃妥因)、噁唑烷酮类(利奈唑胺)、肽类(奥米加南、培西加南)、喹诺酮类和类似物(巴洛沙星、贝西沙星、西诺沙星、环丙沙星、克林沙星、依诺沙星、非那沙星、氟罗沙星、氟甲喹、加雷沙星、加替沙星、吉米沙星、格帕沙星、洛美沙星、米洛沙星、莫西沙星、那氟沙星、萘啶酸、诺氟沙星、氧氟沙星、奥索利酸、帕珠沙

星、培氟沙星、吡哌酸、吡咯酸、普卢利沙星、罗索沙星、芦氟沙星、西他沙星、司帕沙星、托氟沙星、曲伐沙星)、磺酰胺类(醋磺胺甲氧嗪、氯胺B、氯胺T、二氯胺T、磺胺米隆、诺丙磺胺、酞磺醋胺、酞磺胺噻唑、柳氮磺嘧啶、琥珀磺胺噻唑、磺胺苯酰、磺胺醋酰、磺胺氯哒嗪、磺胺柯定、磺酰乙胞嘧啶、磺胺嘧啶、磺胺戊烯、磺胺多辛、磺胺乙二唑、磺胺胍、磺胺胍诺、磺胺林、磺胺洛西酸、磺胺甲嘧啶、磺胺对甲氧嘧啶、磺胺二甲嘧啶、磺胺甲二唑、磺胺甲氧甲嘧啶、磺胺甲噁唑、磺胺甲氧嗪、磺胺美曲、磺胺米柯定、磺胺噁唑、对氨基苯磺酰胺、N4-磺胺酰基磺胺、磺酰脲、N-磺胺酰基-3,4-二甲苯酰胺、磺胺培林、磺胺苯吡唑、磺胺普罗林、磺胺吡嗪、磺胺吡啶、磺胺噻唑、磺胺硫脲、磺胺索嘧啶、磺胺异噁唑)、砒类(醋地砒、氨苯砒、葡胺苯砒钠、琥珀氨苯砒、对氨基苯磺酸、对磺胺酰基苄胺、阿地砒钠、噻唑砒)、氯福克酚、六亚甲基四胺、甲硝唑、硝羟喹啉、牛磺罗定、和希波酚。

24. 根据权利要求19所述的组合物,其中所述另一种抗微生物剂选自包括以下的组:醋地砒钠、阿米卡星、对氨基水杨酸、阿莫西林、氨苄西林、安普霉素、硫酸阿贝卡星、对氨基苯肿酸、阿扑西林、硫酸阿司米星、阿维霉素、阿伏帕星、叠氮氯霉素、阿度西林钠、阿奇霉素、阿洛西林、氨曲南、盐酸巴氨西林、杆菌肽、巴洛沙星、班贝霉素、巴喹普林、硫酸氨基去氧卡那霉素、苯明青霉素、苄星青霉素、苄星苯氧甲基青霉素、青霉素、贝西沙星、倍他米隆、比阿培南、溴莫普林、硫酸卷曲霉素、卡巴多司、羧苄西林钠、卡茆西林钠、卡芦莫南钠、头孢克洛、头孢羟氨苄、头孢氨苄、头孢洛宁、头孢噻啶、头孢噻吩钠、头孢孟多、头孢匹林钠、头孢曲秦、头孢唑林、头孢拉宗、盐酸头孢卡品匹伏酯、头孢地尼、头孢托仑匹伏酯、盐酸头孢吡肟、头孢他美、头孢克肟、盐酸头孢甲肟、头孢美唑、头孢米诺钠、头孢地秦钠、头孢尼西钠、头孢哌酮钠、头孢雷特、硫酸头孢噻利、头孢噻肟钠、头孢替坦、盐酸头孢替安、头孢维星钠、头孢西丁钠、盐酸头孢唑兰、头孢匹胺、硫酸头孢匹罗、头孢泊肟普昔酯、头孢丙烯、硫酸头孢喹肟、头孢拉定、头孢磺啶钠、醋酸头孢洛林酯、头孢他啶、头孢特仑匹伏酯、头孢替唑钠、头孢布烯、头孢噻呋、头孢唑肟钠、头孢吡普酯、头孢曲松钠、头孢呋辛、赛红霉素、氯霉素、氯噻星、氯噻那多、金霉素、环己西林、西司他丁钠、西诺沙星、环丙沙星、克拉霉素、克拉维酸、克立咪唑青霉素、克林霉素、氯碘羟喹、氯法齐明、氯福克酚、氯甲西林钾、氯唑西林、硫酸黏菌素、复方磺胺嘧啶和四氧普林、复方磺胺恶唑和甲氧苄啶、复方新诺明、环丝氨酸、达巴万星、甲磺酸达氟沙星、氨苯砒、达托霉素、迪拉马尼、地美环素、硫酸地贝卡星、双氯西林、盐酸二氟沙星、硫酸双氢链霉素、地红霉素、多利培南、多西环素、依诺沙星、恩氟沙星、厄他培南钠、红霉素、盐酸乙胺丁醇、乙硫异烟胺、硫酸依替米星、法罗培南钠、非达霉素、氟罗沙星、氟氧头孢钠、氟苯尼考、氟氯西林、氟甲喹、氟红霉素琥珀酸乙酯、甲醛磺噻唑、磷霉素、硫酸弗氏菌丝素、异烟肼、盐酸呋喃他酮、呋喃烯啶、夫沙芬净、夫西地酸、加米霉素、甲磺酸加雷沙星、加替沙星、甲磺酸吉米沙星、硫酸庆大霉素、短杆菌肽、短杆菌肽S、哈喹诺、依巴沙星、伊拉普林、亚胺培南、异帕米星、异烟肼、交沙霉素、硫酸卡那霉素、吉他霉素、拉氧头孢二钠、左氧氟沙星、林可霉素、利奈唑胺、盐酸洛美沙星、氯碳头孢、赖甲四环素、磺胺米隆、爪蟾抗菌肽、扁桃酸、马波沙星、美西林、甲氯环素、麦白霉素、美罗培南、甲烯土霉素、六亚甲基四胺、甲氧西林钠、美洛西林、硫酸小诺霉素、麦迪霉素、米诺环素、吗啉米特、盐酸莫西沙星、莫匹罗星、那氟沙星、萘夫西林钠、萘啶酸、新霉素、硫酸奈替米星、硝呋齐特、硝呋吡醇、硝呋妥因醇、硝呋肼、乳链球菌素、呋喃妥因、呋喃西林、硝羟喹啉、诺氟沙星、盐酸去甲万古霉素、新生霉素、氧氟沙星、磷酸竹桃霉素、奥比沙星、奥利万星、奥美普林、苯唑西

林钠、奥索利酸、土霉素、帕尼培南、甲磺酸帕珠沙星、甲磺酸培氟沙星、氢碘酸喷沙西林、非奈西林钾、苯氧甲基青霉素、酞磺酞胺、酞磺胺噻唑、吡哌酸、哌拉西林、盐酸吡利霉素、吡咯酸、匹氨西林、匹美西林、硫酸多粘菌素B、普多沙星、普那霉素、普鲁卡因青霉素、丙匹西林钾、丙硫异烟胺、普卢利沙星、吡嗪酰胺、奎奴普汀/达福普汀、雷莫拉宁、瑞他帕林、硫酸核糖霉素、利福布汀、利福平、利福霉素钠、利福喷汀、利福昔明、罗他霉素、罗利环素、罗索沙星、罗红霉素、盐酸芦氟沙星、盐酸沙氟沙星、硫酸西索米星、西他沙星、司帕沙星、大观霉素、螺旋霉素、链霉素、琥珀磺胺噻唑、舒巴坦、磺苄西林钠、磺胺苯酰、磺胺脲、磺胺醋酰、磺胺氯吡嗪、磺胺柯定、磺胺氯吡嗪、磺胺嘧啶、磺胺嘧啶银、磺胺戊烯、磺胺地索辛、磺胺二甲嘧啶、磺胺多辛、磺胺异噻唑、磺胺胍、磺胺甲嘧啶、磺胺甲二唑、磺胺甲噻唑、磺胺甲氧嘧啶、磺胺甲噻唑、磺胺甲氧吡嗪、磺胺美曲、磺胺间甲氧嘧啶、磺胺噻唑、对氨基苯磺酰胺、磺胺吡啶、磺胺喹噻啉、磺胺噻唑、磺胺噻唑银、磺胺曲沙唑、磺胺索嘧啶、舒他西林、牛磺罗定、他唑巴坦钠、替考拉宁、特拉万星、泰利霉素、替莫西林、特立齐酮、四环素、四氧普林、噻吩甲酸、甲砒霉素、氨硫脲、硫链丝菌肽、硫姆林、替卡西林单钠、替加环素、泰地罗新、替米考星、妥布霉素、托氟沙星、甲氧苄啶、醋竹桃霉素、托拉霉素、泰洛星、酒石酸泰万菌素、短杆菌素、伐奈莫林、万古霉素、维吉霉素，和希波酚。

25. 根据权利要求15至24中任一项所述的组合物，其中所述组合物包含选自包括螯合剂的组的赋形剂。

26. 一种医疗装置，其用于根据权利要求1至14中任一项所述的用途。

27. 一种医疗装置，其包括根据权利要求16至25中任一项所述的组合物。

28. 根据权利要求26或27中任一项所述的医疗装置，其中所述医疗装置处于选自包括以下的组的形式：施加于所述受试者的皮肤、鼻孔、耳道或眼的局部微生物感染的乳膏剂、洗剂、软膏剂、凝胶剂、硬膏剂、绷带，和敷料的立即释放或持续释放形式。

29. 聚醚离子载体或其治疗上可接受的盐在用于受试者中局部微生物感染的治疗或预防的药剂的生产中的用途。

30. 根据权利要求29所述的用途，其中所述用途包括将治疗有效量的聚醚离子载体或其治疗上可接受的盐局部施用于受试者。

31. 根据权利要求29或30所述的用途，其中所述施用是通过施用于皮肤、鼻孔、外耳道或眼的表面结构。

32. 根据权利要求29至31中任一项所述的用途，其中所述聚醚离子载体或其治疗上可接受的盐选自包括以下的组：莫能菌素（亦称为A-3823A）、甲基盐霉素A（亦称为A-28086A）、甲基盐霉素B（亦称为A-28086B）、甲基盐霉素D（亦称为A-28086D）、拉沙洛西、盐霉素，和马度米星、生度米星、替曲那新、白利辛霉素（亦称为S-14750A、CP-38,986）、来洛霉素（亦称为AB-78）、雷诺霉素（亦称为A-130A、Ro21-6150）、A-130B、A-130C、猎神霉素（亦称为A-150（M5-16183）、A-204A、A-204B、伊曼利霉素（亦称为A-218）、脱氧来洛霉素（亦称为A-712）、卡西霉素（亦称为A-23187）、昔帕塔霉素（亦称为BL-580 α 和A-28695A）、A-28695B、K-41A（亦称为A-32887）、BL-580 β 、BL-580 δ 、BL-580Z、腐霉素、calmycin^b（亦称为A-23187）、阳离子霉素、氯奴卜里霉素A（亦称为X-14766A）、醚霉素（亦称为CP-38,295、C20-12、T-40517）、脱氧盐霉素（亦称为SY-1）、脱氧表盐霉素（SY-2）、脱氧甲基盐霉素、脱氧表甲基盐霉素、dianemycon^b（亦称为M5-16183、A-150）、罗奴霉素（亦称为伊曼利霉素A和DE3938）、二重霉

素(亦称为尼日利亚菌素、螺菌素C,和阿扎霉素M)、gridorixin、离子霉素、K-41B、拉沙洛西A(X-537A)、拉沙洛西B、拉沙洛西C、拉沙洛西D、拉沙洛西E、异拉沙洛西A、留塞霉素、伊曼利霉素B、伊曼利霉素C、溶胞菌素、M-139603、莫能菌素B、莫能菌素C、莫能菌素D、mutalomycin、奴卜里霉素A、奴卜里霉素B、RP 30504、RP 37454、盐霉素、盐霉素AII、SY-4、SY-5、SY-8、季酮霉素、TM-531B、TM-531C、X-206、X-14547A、X-14667A、X-14667B、X-14868A、X-14868B、X-14868C、X-14868D、5057,和6016。

33. 根据权利要求29至31中任一项所述的用途,其中所述聚醚离子载体选自包括以下的组:盐霉素、拉沙洛西、甲基盐霉素、马度米星、莫能菌素、来洛霉素,和生度米星。

34. 根据权利要求29至33中任一项所述的用途,其中将所述聚醚离子载体以所述聚醚离子载体的浓度在5 μ g/mL至900,000 μ g/mL范围内的剂型施用于所述受试者。

35. 根据权利要求28至33中任一项所述的用途,其中将所述聚醚离子载体以在16 μ g/mL至52mg/mL范围内的剂量施用于所述受试者。

36. 根据权利要求29至35中任一项所述的用途,其中所述微生物选自包括细菌和真菌的组。

37. 根据权利要求36所述的用途,其中所述细菌剂选自包括以下的组:表皮葡萄球菌、模仿葡萄球菌、猫葡萄球菌、木糖葡萄球菌、产色葡萄球菌、沃氏葡萄球菌、溶血葡萄球菌、松鼠葡萄球菌、腐生葡萄球菌、人葡萄球菌、山羊葡萄球菌、科氏葡萄球菌科氏亚种、科氏葡萄球菌解脲亚种、头状葡萄球菌头状亚种、头状葡萄球菌解脲亚种、猪葡萄球菌、金黄色葡萄球菌、假中间葡萄球菌、海豚葡萄球菌、施氏葡萄球菌凝聚亚种、金黄色葡萄球菌厌氧亚种、乳房链球菌、无乳链球菌、停乳链球菌、酿脓链球菌、牛链球菌、马链球菌兽疫亚种、马肠链球菌、黑色素原杆菌、短小芽胞杆菌、地衣芽孢杆菌、蜡样芽孢杆菌、枯草芽孢杆菌、炭疽杆菌、尿肠球菌、粪肠球菌、耐久肠球菌、单核细胞增生李斯特菌、产气荚膜梭菌、艰难梭状芽孢杆菌、牛型放线菌、痤疮丙酸杆菌、颗粒丙酸杆菌、真杆菌、产吡啶消化球菌,和厌氧消化链球菌。

38. 根据权利要求36所述的用途,其中所述真菌是马拉色菌属的真菌。

39. 根据权利要求36所述的用途,其中所述微生物选自包括以下的组:金黄色葡萄球菌、假中间葡萄球菌、酿脓链球菌和痤疮丙酸杆菌。

40. 根据权利要求36所述的用途,其中所述微生物是抗生素耐药的。

41. 根据权利要求36所述的用途,其中所述微生物是MRSA或MRSP。

42. 一种方法、组合物、装置或用途,其大体上如参考随附的实例和图的本文所描述。

43. 根据权利要求1或2所述的用途,根据权利要求16或17所述的组合物,根据权利要求26或27所述的装置,其大体上如参考随附的实例和图的本文所描述。

44. 进行最小抑菌浓度测试方法,其包括:

将90 μ L的一份测试化合物溶液或者氨苄西林加入到在装有90 μ L CAMHB的96孔板的末端列的各孔中;然后,在该列中将这些溶液连续稀释,从而形成2列的阳性和阴性对照(图2);通过将从羊血琼脂(SBA)上的过夜培养物中所获得的新鲜菌落加入到9.1g/L生理盐水溶液中而制备细菌悬液;将该悬液调节到在 4×10^8 和 5×10^8 CFU/mL之间的浓度;通过使用分光光度计在600nm波长处测量光密度(OD)而确定悬液的浓度,其中判断正确的浓度具有在1.00和1.20之间的光密度;在添加到所有孔中之前,将1mL该悬液添加到9mL生理盐水中,除

了阴性对照孔,添加10 μ L体积从而获得各孔中的在 4×10^5 和 5×10^5 CFU/mL之间的最终浓度;然后,将测试品在37℃下温育24小时,然后通过目视和利用来自微孔板检测仪在600nm波长处的OD读数进行评估。

45. 进行真核细胞毒性测试的方法,其包括:

将血液样品用9.1g/L生理盐水溶液清洗,以2500rpm离心10分钟;重复该步骤直到细胞碎片和部分裂解的细胞从溶液中被去除;将2mL的剩余血细胞悬浮于98mL 9.1g/L生理盐水溶液中以制成2%血细胞溶液,将该溶液分配在90 μ L体积的96孔板的孔中;用储备溶液将化合物溶液以氯霉素配制成256 μ g/mL的浓度(如上所述);将氯霉素作用于红细胞溶胞的阴性对照,同时将两性霉素B的即用型溶液用作阳性对照;将90 μ L的化合物和对照加入到在不同排中的最后一个孔中;将这些化合物在该排中进行连续稀释,以便测试不同浓度的抗微生物;也将只含有2%血溶液的孔用于评估来自96孔板上不同列的读数之间的变化;将这些测试样品在37℃下温育1小时,然后通过目视方法并且使用微孔板检测仪在600nm波长处测量光密度而对溶胞评估;以一式两份的方式进行各测试,然后以一式四份的方式重复,以确保准确性。

治疗局部微生物感染的方法

[0001] 本申请是申请号为201480019177.4、发明名称为“治疗局部微生物感染的方法”且申请日为2014年2月10日的中国发明专利申请(PCT申请号为PCT/AU2014/000101)的分案申请。

技术领域

[0002] 本发明涉及治疗和预防受试者中微生物皮肤感染或携带的方法,该方法中所使用的局部药用抗微生物组合物,以及该方法中所使用的兽用组合物。

背景技术

[0003] 人类医学和兽医学中的感染经常是由葡萄球菌属细菌的感染所引起的。葡萄球菌是健康哺乳动物和鸟类的共生物并且可被发现于皮肤上和相关的乳腺、鼻孔中,并且被发现短暂存在于胃肠道中以及上呼吸道和下泌尿生殖道的黏膜上。虽然许多葡萄球菌菌株和物种并不引起疾病,但某些菌株和物种能够具有机会致病性。具有医学和兽医学意义的两个主要葡萄球菌致病属是金黄色葡萄球菌和假中间葡萄球菌。金黄色葡萄球菌与皮肤和手术后伤口感染有关,而假中间葡萄球菌通常与犬和猫中的化脓性皮肤和手术后伤口感染有关。假中间葡萄球菌已被确定为假中间葡萄球菌组(SIG)中的有兽医学意义的主要致病物种,该假中间葡萄球菌组(SIG)包括以下菌株:中间葡萄球菌、假中间葡萄球菌,和海豚葡萄球菌。

[0004] 用抗生素治疗细菌

[0005] 葡萄球菌细菌的治疗会是困难的,尤其是当受试者被抗生素耐药菌株感染时。由葡萄球菌引起的细菌感染通常通过 β -内酰胺抗微生物剂的施用而进行治疗; β -内酰胺抗微生物剂是以在细菌细胞壁生物合成中起作用的青霉素结合蛋白(PBP)作为标靶的一类抗微生物剂。这些抗微生物剂具有杀菌活性,并通过以下方式起作用:抑制细菌细胞壁的生物合成,导致高内部渗透压,引起细菌的细胞溶解。然而,抗微生物剂在细菌感染治疗中的使用、滥用和误用已导致抗微生物剂耐药细菌的出现,葡萄球菌属尤其具有该倾向。在一些葡萄球菌细菌物种中的耐药机制包括能够水解 β -内酰胺抗微生物剂中的 β -内酰胺环的 β -内酰胺酶的分泌。为了解决这种形式的耐药性,通常将 β -内酰胺酶抑制剂(诸如克拉维酸)与不是 β -内酰胺酶底物的 β -内酰胺抗微生物剂或青霉素合成类似物(诸如甲氧西林)共同施用。

[0006] 最近,甚至联合治疗也已证明对葡萄球菌属的抗生素耐药性菌株无效。甲氧西林耐药性金黄色葡萄球菌分离株(MRSA)的出现已有效地阻止了甲氧西林和不被 β -内酰胺酶灭活的其它 β -内酰胺抗微生物剂的使用。现已发现MRSA分离株具有mecA耐药性基因,该耐药性基因编码突变的青霉素结合蛋白(或PBP)并且赋予针对青霉素及其类似物和其它 β -内酰胺抗微生物剂(包括大部分的头孢菌素类和碳青霉烯类)的耐药性。在医院中经常遇到MRSA的问题,其中MRSA细菌分离株已经作为医院获得性MRSA(HA-MRSA)被转移至患者,该医院获得性MRSA经常通过对医院设备和人员的定殖而在医院内部维持。遗憾的是,免疫抑制的、具有伤口或其它创伤的患者倾向于容易受到MRSA以及其它葡萄球菌物种的感染。这已

导致许多医院采取抗MRSA措施从而降低HA-MRSA感染的发生率。更近的问题是被称为社区获得性MRSA (CA-MRSA) 的MRSA菌株已在医院外部出现。这些菌株经常甚至比HA-MRSA菌株更加危险并且可引起坏死性筋膜炎。

[0007] 除了MRSA以外,已在葡萄球菌的其它物种中观察到甲氧西林耐药性。例如,已知葡萄球菌 (MR-CNS) 和假中间葡萄球菌 (MRSP) 的非致病的凝固酶阴性物种的许多菌株是甲氧西林耐药的。其它耐药性物种包括:革兰氏阴性MDR绿脓杆菌和MDR大肠杆菌和肠杆菌属物种,以及革兰氏阳性万古霉素耐药肠球菌 (VRE) 和耐药链球菌属各种。

[0008] 抗生素耐药性的出现增加了对提供能够抑制多重耐药细菌株 (诸如MRSA和MRSP) 的替代化合物的需求。

[0009] 聚醚离子载体

[0010] 羧基聚醚类 (亦称为聚醚抗生素或聚醚离子载体) 与一价或二价阳离子形成电中性复合物,从而催化阳离子或质子经过多种生物膜的电沉默交换。已有报道这些化合物显示对耐药性细菌和原虫感染的潜在控制的高度预期,然而由于它们具有高毒性因而使它们的使用受到严重限制。这些分子通过使细胞或细胞内膜可使阳离子透过而起作用,阳离子通常不对称地分布在生物膜两侧,由此形成陡的浓度梯度。聚醚离子载体的例子包括:拉沙洛西 (lasalocid)、莫能菌素、甲基盐霉素、盐霉素、生度米星、马度米星和来洛霉素。

[0011] 然而,这些化合物的急性毒性 (由于它们的红细胞裂解活性和心脏毒性) 已有效地阻止它们的体内使用。使用聚醚离子载体作为药物来控制人类疾病的主要障碍是毒性问题。在Naujokat和Steinhart (2012年, J Biomed Biotechnol 950658) 所报道的一个例子中,已报道盐霉素在人体中有相当大的毒性。在这个案例中,一名35岁男性意外地吸入和吞入大约1mg/kg盐霉素导致严重的急性和慢性盐霉素毒性:急性恶心以及畏光、腿无力、心动过速和血压升高以及慢性 (第2天至第35天) 肌酸激酶升高、肌红蛋白尿、四肢无力、肌肉疼痛,和轻度横纹肌溶解。欧洲食品安全管理局近来公布了风险评估数据,声明人体可接受的盐霉素每天摄入量 (ADI) 为5 μ g/kg,这是因为犬的多于500 μ g/kg的盐霉素每天摄入量导致神经毒性作用,诸如髓鞘丢失和轴突变性 (Naujokat和Steinhart, 2012年,如上)。在另一个例子中,Liu (1982年, Polyether Antibiotics. Naturally Occurring Acid Ionophores第1卷. Biology. J.W. Westley. New York, Marcel Dekker Inc: 43-102) 引述如下:聚醚离子载体的高口服和胃肠外毒性可能是关于聚醚离子载体体内抗微生物活性尚无报告的原因。

[0012] 申请人所了解的聚醚离子载体目前仅有的应用是它们作为口服施用的药剂,用于秋虫病控制和生长促进的兽医学应用。

[0013] 此外,并非所有聚醚离子载体已显示针对革兰氏阳性细菌 (诸如金黄色葡萄球菌) 的显著活性,并且大多数聚醚离子载体不具有针对革兰氏阴性细菌的广谱活性。鉴于在哺乳动物中的相当大的毒性,如由Naujokat和Steinhart (2012年,如上) 所报道,盐霉素仅被用作牲畜中的抗球虫药和生长促进剂,并且不被看作是用于人用药物开发的合适候选物。

[0014] 在多重耐药细菌 (诸如MRSA和MRSP) 感染的治疗中仍需要替代的抗微生物剂。然而,如美国传染病协会以及欧洲疾病预防和控制中心所报道,正在开发的可提供比现有治疗更有前途结果的新药很少,并且其中专门用于治疗葡萄球菌的药物更少 (Gilbert等人, 2010年, Clinical Infectious Diseases, 50 (8): 1081-1083)。

[0015] 本发明的目的是克服现有技术中的部分或全部缺点。

[0016] 上面所陈述的对背景技术的论述意图只是便于对本发明的理解。该论述不是承认或认可所提及的任何材料是在本公开优先权日的公知常识或其一部分。

[0017] 发明概述

[0018] 根据本发明的一个方面,提供一种治疗受试者中的微生物感染的方法,该方法包括将治疗有效量的聚醚离子载体或其治疗上可接受的盐施用于受试者的步骤。优选地,微生物感染是局部微生物感染。优选地,将离子载体局部施加。更优选地,将离子载体局部施加于感染部位。

[0019] 根据本发明的另一方面,提供一种预防受试者中的微生物感染的方法,该方法包括将治疗有效量的聚醚离子载体或其治疗上可接受的盐施用于受试者的步骤。局部感染可以是皮肤、鼻腔、外耳道或眼的感染。优选地,微生物感染是局部微生物感染。优选地,将离子载体局部施加。更优选地,将离子载体局部施加于感染部位。

[0020] 根据本发明的另一方面,提供聚醚离子载体或其治疗上可接受的盐在用于受试者中局部微生物感染的治疗的药剂的制造中的用途。

[0021] 该施用可以是直接局部施用于皮肤、鼻腔、耳道或眼。例如,可经由外耳道施用以治疗外耳炎,或通过鼻内沉积施用以治疗MRSA的携带。

[0022] 该方法可以是治疗受试者的皮肤和鼻孔的微生物携带或感染的方法。

[0023] 局部施用可以包括将治疗有效量的聚醚离子载体直接施用于受试者的表面。优选地,将离子载体局部施加于受试者的皮肤、鼻孔、外耳道或眼。该用途可以包括将治疗有效量的聚醚离子载体或其治疗上可接受的盐施用于受试者的皮肤、鼻孔、耳道或眼。

[0024] 本发明的其它特征提供聚醚离子载体或其治疗上可接受的盐;该聚醚离子载体选自包括以下的组:莫能菌素(亦称为A-3823A)、甲基盐霉素A(亦称为A-28086A)、甲基盐霉素B(亦称为A-28086B)、甲基盐霉素D(亦称为A-28086D)、拉沙洛西、盐霉素和马度米星、白利辛霉素(亦称为S-14750A、CP-38,986)、来洛霉素(亦称为AB-78)、雷诺霉素(亦称为A-130A、Ro21-6150)、A-130B、A-130C、猎神霉素(亦称为A-150(M5-16183)、A-204A、A-204B、伊曼利霉素(亦称为A-218)、脱氧来洛霉素(亦称为A-712)、卡西霉素(亦称为A-23187)、昔帕塔霉素(亦称为BL-580 α 和A-28695A)、A-28695B、K-41A(亦称为A-32887)、昔帕塔霉素(亦称为BL-580 α^b)、BL-580 β 、BL-580 δ 、BL-580Z、腐霉素、calmycin^b(亦称为A-23187)、阳离子霉素(cationomycin)、氯奴卜里霉素A(chloronoboritomycin A)(亦称为X-14766A)、醚霉素(亦称为CP-38,295、C20-12、T-40517)、脱氧盐霉素(亦称为SY-1)、脱氧表盐霉素(SY-2)、脱氧甲基盐霉素、脱氧表甲基盐霉素、dianemycon^b(亦称为M5-16183、A-150)、罗奴霉素(亦称为伊曼利霉素A和DE 3938)、二重霉素(亦称为尼日利亚菌素、螺菌素C(helixin C),和阿扎霉素M)、gridorixin、离子霉素、K-41B、拉沙洛西A(X-537A)、拉沙洛西B、拉沙洛西C、拉沙洛西D、拉沙洛西E、异拉沙洛西A、留塞霉素、伊曼利霉素B、伊曼利霉素C、溶胞菌素、M-139603、莫能菌素B、莫能菌素C、莫能菌素D、mutalomycin、奴卜里霉素A、奴卜里霉素B、RP 30504、RP 37454、盐霉素、盐霉素AII、SY-4、SY-5、SY-8、季酮霉素、TM-531B、TM-531C、X-206、X-14547A、X-14667A、X-14667B、X-14868A、X-14868B、X-14868C、X-14868D、5057、6016。

[0025] 优选地,聚醚离子载体选自包括以下的组:盐霉素、拉沙洛西、甲基盐霉素、马度米星、莫能菌素、来洛霉素,和生度米星。

[0026] 在一个实施方案中,聚醚离子载体不是尼日利亚菌素。在一个实施方案中,聚醚离

子载体不是离子霉素。

[0027] 受试者可以是微生物能够定殖的任何受试者。受试者可以是哺乳动物或禽类。优选地,受试者选自包括以下的组:人、犬科动物、禽类、猪科动物、牛科动物、绵羊、马科动物,和猫科动物。最优选地,受试者选自包括以下的组:人、牛科动物、猪科动物、马科动物、猫科动物和犬科动物。

[0028] 在一个实施方案中,将聚醚离子载体以选自包括以下的组的剂量施用于受试者:5 $\mu\text{g/g}$ 至900,000mg/g,优选地,5 $\mu\text{g/g}$ 至500mg/g,更优选地,5 $\mu\text{g/g}$ 至100mg/g,最优选地,优选地,16 $\mu\text{g/g}$ 至52mg/g。

[0029] 在一个本发明的实施方案中,将聚醚离子载体以包括16 $\mu\text{g/g}$ 至52mg/g的剂量施用于受试者。

[0030] 在一个实施方案中,将聚醚离子载体以选自包括以下的组的剂量施用于受试者:1 $\mu\text{g/g}$ 至100 $\mu\text{g/g}$;100 $\mu\text{g/g}$ 至200 $\mu\text{g/g}$;200 $\mu\text{g/g}$ 至300 $\mu\text{g/g}$;300 $\mu\text{g/g}$ 至400 $\mu\text{g/g}$;400 $\mu\text{g/g}$ 至500 $\mu\text{g/g}$;500 $\mu\text{g/g}$ 至600 $\mu\text{g/g}$;600 $\mu\text{g/g}$ 至700 $\mu\text{g/g}$;700 $\mu\text{g/g}$ 至800 $\mu\text{g/g}$;800 $\mu\text{g/g}$ 至900 $\mu\text{g/g}$;和900 $\mu\text{g/g}$ 至1000 $\mu\text{g/g}$ 。在一个实施方案中,将聚醚离子载体以选自包括以下的组的剂量施用于受试者:1 $\mu\text{g/g}$ 至10 $\mu\text{g/g}$;10 $\mu\text{g/g}$ 至20 $\mu\text{g/g}$;20 $\mu\text{g/g}$ 至30 $\mu\text{g/g}$;30 $\mu\text{g/g}$ 至40 $\mu\text{g/g}$;40 $\mu\text{g/g}$ 至50 $\mu\text{g/g}$;50 $\mu\text{g/g}$ 至60 $\mu\text{g/g}$;60 $\mu\text{g/g}$ 至70 $\mu\text{g/g}$;70 $\mu\text{g/g}$ 至80 $\mu\text{g/g}$;80 $\mu\text{g/g}$ 至90 $\mu\text{g/g}$;和90 $\mu\text{g/g}$ 至100 $\mu\text{g/g}$ 。在一个实施方案中,将聚醚离子载体以选自包括以下的组的剂量施用于受试者:1mg/g至100mg/g;100mg/g至200mg/g;200mg/g至300mg/g;300mg/g至400mg/g;400mg/g至500mg/g;500mg/g至600mg/g;600mg/g至700mg/g;700mg/g至800mg/g;800mg/g至900mg/g;和900mg/g至1000mg/g。在一个实施方案中,将聚醚离子载体以选自包括以下的组的剂量施用于受试者:1mg/g至10mg/g;10mg/g至20mg/g;20mg/g至30mg/g;30mg/g至40mg/g;40mg/g至50mg/g;50mg/g至60mg/g;60mg/g至70mg/g;70mg/g至80mg/g;80mg/g至90mg/g;和90mg/g至100mg/g。

[0031] 在本发明的一个实施方案中,采用包括以下的组的施用方案,将聚醚离子载体施用于受试者:每天三次;两次每日;每天一次;每隔一天一次,每隔两天一次,每周一次;每两周一次和每个月一次。

[0032] 在本发明的一个实施方案中,将聚醚离子载体以选自包括以下的组的总剂量/剂施用于受试者:在1mg至1000mg之间、在10mg和500mg之间、在10mg和400mg之间、在10mg和300mg之间、在10mg和200mg之间、在10mg和100mg之间和在50mg和100mg之间。在一个本发明的实施方案中,将聚醚离子载体以包括以下的组的总剂量/剂施用于受试者:1mg、10mg、20mg、30mg、40mg、50mg、60mg、70mg、80mg、90mg和100mg。在一个本发明的实施方案中,将聚醚离子载体以包括以下的组的总剂量/剂施用于受试者:100mg、200mg、300mg、400mg、500mg、600mg、700mg、800mg、900mg和1000mg。

[0033] 微生物可以是原核生物或真核生物。优选地,微生物是选自包括但不限于以下的组的细菌剂:葡萄球菌属、链球菌属(streptococcus spp)、芽孢杆菌属、肠球菌属、李斯特菌属、支原体属,和厌氧菌。细菌剂可以选自包括但不限于以下的组:表皮葡萄球菌、模仿葡萄球菌、猫葡萄球菌、木糖葡萄球菌、产色葡萄球菌、沃氏葡萄球菌、溶血葡萄球菌、松鼠葡萄球菌、腐生葡萄球菌、人葡萄球菌、山羊葡萄球菌、科氏葡萄球菌科氏亚种、科氏葡萄球菌解脲亚种、头状葡萄球菌头状亚种、头状葡萄球菌解脲亚种、猪葡萄球菌、金黄色葡萄球菌、假

中间葡萄球菌、海豚葡萄球菌、施氏葡萄球菌凝聚亚种、金黄色葡萄球菌厌氧亚种、乳房链球菌、无乳链球菌、停乳链球菌、酿脓链球菌、牛链球菌、马链球菌兽疫亚种、马肠链球菌、黑色素原杆菌、短小芽胞杆菌、地衣芽孢杆菌、蜡样芽孢杆菌、枯草芽孢杆菌、炭疽杆菌、尿肠球菌、粪肠球菌、耐久肠球菌、单核细胞增生李斯特菌、产气荚膜梭菌、艰难梭状芽胞杆菌、牛型放线菌、痤疮丙酸杆菌、颗粒丙酸杆菌、真杆菌、产吡啶消化球菌、厌氧消化链球菌，和牛支原体。

[0034] 更优选地，细菌剂选自包括以下的组：金黄色葡萄球菌、假中间葡萄球菌、酿脓链球菌，和痤疮丙酸杆菌。例如，细菌剂是甲氧西林耐药的金黄色葡萄球菌 (MRSA) 或甲氧西林耐药的假中间葡萄球菌 (MRSP)。

[0035] 最优选地，细菌剂是抗生素敏感菌株或抗生素耐药性菌株。抗生素耐药性菌株的例子包括MRSA、MRSP，和大环内酯类、四环素、氟喹诺酮或头孢霉素耐药的葡萄球菌属。在一个优选实施方案中，细菌菌株是MRSA和MRSP。

[0036] 在一个实施方案中，细菌剂选自包括但不限于以下的组：凝固酶阴性葡萄球菌 (CNS)。凝固酶阴性葡萄球菌 (CNS) 的例子包括：表皮葡萄球菌 (从牛乳房炎中分离)、模仿葡萄球菌 (从牛乳房炎或猫皮炎中分离)、猫葡萄球菌 (从猫皮炎中分离)、木糖葡萄球菌 (从牛乳房炎或牛皮炎中分离)、产色葡萄球菌 (从牛乳房炎或羊皮炎中分离)、沃氏葡萄球菌 (从羊定殖中分离)、溶血葡萄球菌 (从羊科动物定殖中分离)、松鼠葡萄球菌 (从猪渗出性表皮炎中分离)、腐生葡萄球菌 (从羊科动物定殖中分离)、人葡萄球菌 (从猪科动物定殖中分离)、山羊葡萄球菌 (从羊科动物定殖中分离)、科氏葡萄球菌科氏亚种 (从羊科动物定殖中分离)、科氏葡萄球菌解脲亚种 (从羊科动物定殖中分离)、头状葡萄球菌头状亚种 (从牛乳房炎中分离)、头状葡萄球菌解脲亚种 (从牛乳房炎中分离)，和猪葡萄球菌 (从猪渗出性表皮炎和牛科动物定殖中分离)。

[0037] 在另一个实施方案中，细菌剂选自凝固酶阳性葡萄球菌。例如，细菌剂可以选自包括但不限于以下的组：金黄色葡萄球菌 (从人、马科动物、猪科动物、牛科动物、禽类、犬科动物和猫科动物定殖、牛科动物和绵羊乳房炎，以及患有皮炎和手术后伤口感染的许多动物物种中分离)、假中间葡萄球菌 (犬脓皮病、犬科动物和猫科动物定殖)、海豚葡萄球菌 (海豚化脓性皮肤损伤)、施氏葡萄球菌凝聚亚种 (犬外耳炎、犬科动物、猫科动物定殖)，和金黄色葡萄球菌厌氧亚种 (绵羊淋巴结炎)。在一个最优选的实施方案中，细菌剂是金黄色葡萄球菌，该细菌可从许多谱系和许多适应的宿主中获得，包括牲畜相关的序列类型 (ST) 或者克隆复合体 (CC) 398和ST9的MRSA；各种人社区相关性CA-MRSA和医院相关性HA-MRSA。

[0038] 在另一个实施方案中，细菌剂来自链球菌属。例如，细菌剂可以选自包括但不限于以下的组：乳房链球菌、无乳链球菌、停乳链球菌、酿脓链球菌和其它 β -溶血性链球菌、牛链球菌、马链球菌兽疫亚种，和马肠链球菌。

[0039] 在另一个实施方案中，细菌剂来自芽孢杆菌属。例如，细菌剂可以选自包括但不限于以下的组：黑色素原杆菌、短小芽胞杆菌、地衣芽孢杆菌、蜡样芽孢杆菌、枯草芽孢杆菌，和炭疽杆菌。

[0040] 在另一个实施方案中，细菌剂来自肠球菌属。例如，细菌剂可以选自包括但不限于以下的组：尿肠球菌、粪肠球菌，和耐久肠球菌。这些细菌可从牛乳房炎中分离。

[0041] 在另一个实施方案中，细菌剂来自李斯特菌属。例如，细菌剂可为单核细胞增多性

李氏菌 (*Listeria monocytogenes*)。

[0042] 在另一个实施方案中,细菌剂是厌氧菌。例如,细菌剂可以选自包括但不限于以下的组:产气荚膜梭菌、艰难梭状芽胞杆菌、牛型放线菌、痤疮丙酸杆菌、颗粒丙酸杆菌、真杆菌、产吲哚消化球菌,和厌氧消化链球菌。

[0043] 在另一个实施方案中,微生物来自支原体属。例如,微生物可以是牛支原体。

[0044] 在另一个实施方案中,微生物是真菌或酵母菌,诸如选自包括但不限于以下的组的真菌或酵母菌:表面和皮肤真菌 (superficial and cutaneous mycoses)、包括红色毛癣菌属、小孢子菌属和表皮癣菌属的多个种,假丝酵母属和马拉色菌属 (之前称为糠秕孢子菌属) 的多个种的皮肤癣菌。

[0045] 在一个优选的实施方案中,微生物是金黄色葡萄球菌。在最优选的实施方案中,微生物是MRSA或MRSP。

[0046] 应理解,本文中所描述的聚醚离子载体通常可有效对抗革兰氏阳性细菌和一些厌氧菌细菌,以及支原体和真菌。微生物对本文中所描述聚醚离子载体的敏感性会发生变化,取决于单独的菌株,但通常是革兰氏阳性球菌和杆菌,并且一些厌氧菌,诸如梭菌、真杆菌、丙酸杆菌、分枝杆菌,和链霉菌属也是敏感的。真菌和酵母菌,诸如核盘菌、桃褐腐病菌 (*Monila laxa*)、*Phomopsis mali*、灰葡萄孢菌 (*Botrytis cineria*)、粉红单端孢菌 (*Trichthecium roseum*),和黑白轮枝菌 (*Verticillium albo-atrum*) 也可显示对本文中所描述聚醚离子载体的敏感性。

[0047] 在本发明的另一实施方案中,提供了治疗人的皮肤、鼻孔、耳道或眼微生物感染的方法,该方法包括将治疗有效量的聚醚离子载体或其治疗上可接受的盐局部施用于人的皮肤、鼻孔、耳道或眼的步骤。

[0048] 在本发明的另一实施方案中,提供了治疗犬中微生物皮肤、鼻孔、耳道或眼感染的方法,该方法包括将治疗有效量的聚醚离子载体或其治疗上可接受的盐局部施用于犬的皮肤、鼻孔、耳道或眼的步骤。

[0049] 根据本发明的另一方面,提供了包含治疗有效量的聚醚离子载体或其治疗上可接受的盐的药用或兽用抗微生物组合物。

[0050] 药用或兽用抗微生物组合物可任选地包含药学可接受的赋形剂或载体。优选地,组合物适于治疗局部微生物感染。

[0051] 在一个实施方案中,组合物包含杂质,其中以组合物总重量的百分比所表示的杂质的量选自以下组:小于20%的杂质(组合物的总重量)、小于15%的杂质、小于10%的杂质、小于8%的杂质、小于5%的杂质、小于4%的杂质、小于3%的杂质、小于2%的杂质、小于1%的杂质、小于0.5%的杂质、小于0.1%的杂质。在一个实施方案中,组合物包含微生物杂质或次生代谢产物,其中以组合物总重量的百分比所表示的微生物杂质的量选自以下组:小于5%、小于4%、小于3%、小于2%、小于1%、小于0.5%、小于0.1%、小于0.01%、小于0.001%。在一个实施方案中,组合物是无菌的,并且保存在密封且无菌的容器中。在一个实施方案中,乳房内抗微生物组合物含有不可检测水平的微生物污染。

[0052] 在一个实施方案中,组合物不包含锌。

[0053] 在一个实施方案中,组合物不包含角质溶解剂。

[0054] 在一个实施方案中,组合物具有抗菌活性。在一个实施方案中,组合物不具有抗真

菌活性。在一个实施方案中,组合物不具有抗病毒活性。

[0055] 本发明的药物组合物可用于治疗或预防葡萄球菌属细菌引起的人体内的局部微生物携带或感染,诸如细菌感染或携带。

[0056] 根据本发明的另一方面,提供了包含治疗有效量的聚醚离子载体或其治疗上可接受的盐的兽用抗微生物组合物。

[0057] 组合物可局部施用。

[0058] 兽用组合物可任选地包含药学可接受的赋形剂或载体。

[0059] 本发明的组合物可以选自包括但不限于以下的组的形式提供:漂洗剂、洗发剂、洗剂、凝胶剂、驻留性制剂(leave-on preparation)、洗去性制剂(wash-off preparation),和软膏。优选地,组合物选自包括以下的组:立即释放组合物、延迟释放组合物、控制释放组合物和快速释放组合物。

[0060] 本发明的组合物可包含另一种抗微生物剂。该另一种抗微生物剂可以是抗真菌剂。

[0061] 在一个实施方案中,抗真菌剂选自包括但不限于以下的组:棘白菌素类(阿尼芬净、卡泊芬净、米卡芬净)、多烯类(两性霉素B、杀念菌素、非律平菌素(filipin)、制霉菌素、曲古霉素、哈霉素、鲁丝霉素、美帕曲星、纳他霉素、制霉菌素、培西洛星、真菌霉素、灰黄霉素、寡霉素、吡咯尼群、西卡宁,和绿木霉素。抗真菌剂可以是选自包括但不限于以下的组的合成化合物:烯丙基胺类(布替萘芬、萘替芬、特比萘芬)、咪唑类(联苯苄唑、布康唑、氯米达唑、氯康唑、克霉唑、益康唑、芬替康唑、氟曲马唑、异康唑、酮康唑、拉诺康唑、咪康唑、萘康唑、奥莫康唑、硝酸奥昔康唑、舍他康唑、硫康唑、噻康唑)、硫代氨基甲酸酯类(利拉萘酯、托西拉酯、托林达酯、托萘酯)、三唑类(氟康唑、艾沙康唑、伊曲康唑、泊沙康唑、雷夫康唑、沙康唑、特康唑、伏立康唑)、吡啶类(吡啶、阿莫罗芬、溴柳氯苯胺、丁氯柳胺、丙酸钙、氯苯甘醚、环吡酮、氯羟喹、科帕腊芬内特、依沙酰胺、氟胞嘧啶、卤普罗近、海克替啶、氯氟卡班、硝呋太尔、碘化钾、丙酸、硫氧吡啶、水杨苯胺、丙酸钠、舒苯汀、替诺尼唑、三醋汀(Triacetin)、十一烯酸,和丙酸锌。

[0062] 在另一个实施方案中,抗真菌剂选自包括但不限于以下的组:阿莫罗芬、两性霉素B、阿尼芬净、联苯苄唑、溴氯水杨苯胺、盐酸布替萘芬、硝酸布康唑、醋酸卡泊芬净、盐酸氯米达唑、氯苯甘醚、环吡酮、氯咪巴唑、克霉唑、氯羟喹、盐酸氯康唑、硝酸依柏康唑、益康唑、恩康唑、硝酸芬替康唑、氟康唑、氟胞嘧啶、氟曲马唑、磷氟康唑、灰黄霉素、异康唑、伊曲康唑、酮康唑、拉诺康唑、利拉萘酯、卢立康唑、美帕曲星、米卡芬净钠、咪康唑、盐酸萘替芬、纳他霉素、盐酸萘康唑、硝呋醛肟、制霉菌素、硝酸奥莫康唑、硝酸奥昔康唑、盐酸帕康唑、喷他霉素、吡罗克酮乙醇胺、泊沙康唑、丙酸、吡咯尼群、雷夫康唑、硝酸舍他康唑、西卡宁、对氯苯甲酸钠、硝酸硫康唑、特比萘芬、特康唑、噻康唑、托西拉酯、托萘酯、三醋汀、葡萄糖醛酸三甲曲沙、十一烯酸,和伏立康唑。

[0063] 本发明的组合物可包含选自以下组的抗生素辅助剂,包括但不限于: β -内酰胺酶抑制剂(克拉维酸、舒巴坦、舒他西林、他唑巴坦)、肾二肽酶抑制剂(西司他丁),和肾保护剂(倍他米隆)。

[0064] 在一个实施方案中,本发明的组合物还包含其它抗生素,该抗生素选自包括但不限于以下的组:氨基糖苷类(阿米卡星、阿贝卡星、班贝霉素、布替罗星、地贝卡星、双氢链霉

素、福提霉素、庆大霉素、异帕米星 (lsepamicin)、卡那霉素、小诺霉素、新霉素、奈替米星、巴龙霉素、核糖霉素、西索米星、大观霉素、链霉素、妥布霉素)、酰胺醇类(叠氮氯霉素、氯霉素、甲砒霉素) 安莎霉素类(利福米特、利福平、利福霉素SV、利福喷汀、利福昔明)、 β -内酰胺类、碳头孢烯类(氯碳头孢)、碳青霉烯类(比阿培南、多利培南、厄他培南、亚胺培南、美罗培南、帕尼培南)、头孢菌素类(头孢克洛、头孢羟氨苄、头孢孟多、头孢曲秦、头孢西酮、头孢唑林、头孢卡品、头孢地尼、头孢托仑、头孢吡肟、头孢他美、头孢克肟、头孢甲肟、头孢地秦、头孢尼西、头孢哌酮、头孢雷特、头孢噻利、头孢噻肟、头孢替安、头孢唑兰、头孢咪唑、头孢匹胺、头孢匹罗、头孢泊肟、头孢丙烯、头孢沙定、头孢磺啉、头孢洛林、头孢他啶、头孢特仑、头孢替唑、头孢布烯、头孢唑肟、头孢吡普酯(Ceftobiprole Medocaril)、头孢曲松、头孢呋辛、头孢唑南、头孢乙腈、头孢氨苄、头孢来星、头孢噻啶、头孢噻吩、头孢匹林、头孢拉定、特头孢氨苄(Pivcefalexin)、头霉素类(头孢拉宗、头孢美唑、头孢米诺、头孢替坦、头孢西丁)、单环菌素类(Monobactams)(氨曲南、卡芦莫南)、氧头孢烯类(氟氧头孢、拉氧头孢)、青霉烯类(法罗培南、利替培南)、青霉素类(氮唑青霉素(Amdinocillin)、氮唑青霉素双酯(Amdinocillin Pivoxil)、阿莫西林、氨苄西林、阿帕西林、阿扑西林、阿度西林、阿洛西林、巴氨西林、羧苄西林、卡茆西林、氯甲西林、氯唑西林、环己西林、双氯西林、依匹西林、芬贝西林、氟氯西林、海他西林、仑氨西林、美坦西林、甲氧西林钠、美洛西林、萘夫西林、苯唑西林、培那西林、氢碘酸喷沙西林、青霉素G、青霉素G苄星、普鲁卡因青霉素G、青霉素N、青霉素O、青霉素V、非奈西林钾、哌拉西林、匹氨西林、丙匹西林、喹那西林、磺苄西林、舒他西林、酞氨西林、替莫西林、替卡西林)、林可酰胺类(克林霉素、林可霉素)、大环内酯类(阿奇霉素、赛红霉素(Cethromycin)、克拉霉素、地红霉素、红霉素、醋硬酯红霉素、依托红霉素、葡庚糖酸红霉素、乳糖酸红霉素、丙酸红霉素、硬脂酸红霉素、非达霉素(Fidaxomicin)、交沙霉素、柱晶白霉素(Leucomycin)、麦迪霉素类、米奥卡霉素(Miokamycin)、竹桃霉素、普利霉素、罗他霉素、罗沙米星、罗红霉素、螺旋霉素、泰利霉素、醋竹桃霉素)、多肽类(安福霉素、杆菌肽、杆菌肽锌、卷曲霉素、黏菌素、达巴万星(Dalbavancin)、达托霉素、恩多霉素、恩维霉素、夫沙芬净、短杆菌肽、短杆菌肽S、依色加南(lseگانان)、奥利万星、多粘菌素、奎奴普丁、雷莫拉宁、利托菌素、替考拉宁、特拉万星、硫链丝菌肽、结核放线菌素、短杆菌酪肽、短杆菌素、万古霉素、紫霉素)、四环素类(金霉素、氯莫环素、地美环素、多西环素、胍甲环素、赖甲四环素、甲氯环素、甲烯土霉素、米诺环素、土霉素、匹哌环素、罗利环素、四环素、替加环素)、其它(环丝氨酸、达福普汀、磷霉素、夫西地酸、莫匹罗星、普那霉素、瑞他帕林和维吉霉素)。

[0065] 在另一个实施方案中,本发明的组合物还包含选自以下组的合成抗生素,包括但不限于:2,4-二氨基嘧啶类(溴莫普林、伊拉普林、四氧普林、甲氧苄啶)、硝基呋喃类(呋喃他酮、呋唑氯铵(Furazolum Chloride,)、硝呋太尔、硝呋复林、硝呋吡醇、硝呋妥因醇、呋喃妥因)、噁唑烷酮类(利奈唑胺)、肽类(奥米加南、培西加南)、喹诺酮类和类似物(巴洛沙星、贝西沙星、西诺沙星、环丙沙星、克林沙星、依诺沙星、非那沙星、氟罗沙星、氟甲喹、加雷沙星、加替沙星、吉米沙星、格帕沙星、洛美沙星、米洛沙星、莫西沙星、那氟沙星、萘啶酸、诺氟沙星、氧氟沙星、奥索利酸、帕珠沙星、培氟沙星、吡哌酸、吡咯酸、普卢利沙星、罗索沙星、芦氟沙星、西他沙星、司帕沙星、托氟沙星、曲伐沙星)、磺酰胺类(醋磺胺甲氧唑、氯胺-B、氯胺-T、二氯胺-T、磺胺米隆、诺丙磺胺、酞磺醋胺、酞磺胺噻唑、柳氮磺嘧啶、琥珀磺胺噻唑、

磺胺苯酰、磺胺醋酰、磺胺氯哒嗪、磺胺柯定、磺酰乙胞嘧啶、磺胺嘧啶、磺胺戊烯、磺胺多辛、磺胺乙二唑、磺胺胍、磺胺胍诺、磺胺林、磺胺洛西酸、磺胺甲嘧啶、磺胺对甲氧嘧啶、磺胺二甲嘧啶、磺胺甲二唑、磺胺甲氧甲嘧啶、磺胺甲噁唑、磺胺甲氧嗪、磺胺美曲、磺胺米柯定、磺胺噁唑、对氨基苯磺酰胺、N4-磺胺酰基磺胺、磺酰脲、N-磺胺酰基-3,4-二甲苯酰胺、磺胺培林、磺胺苯吡唑、磺胺普罗林、磺胺吡嗪、磺胺吡啶、磺胺噻唑、磺胺硫脲、磺胺索嘧啶、磺胺异噁唑)、砒类(醋地砒、氨苯砒、葡胺苯砒钠、琥珀氨苯砒、对氨基苯磺酸、对磺胺酰基苄胺、阿地砒钠、噻唑砒)、氯福克酚、六亚甲基四胺(Methenamine)、甲硝唑、硝羟喹啉、牛磺罗定(Taurolidine),和希波酚。

[0066] 在另一个实施方案中,本发明的组合物还包含选自以下组的抗生素,包括但不限于:醋地砒钠、阿米卡星、对氨基水杨酸、阿莫西林、氨苄西林、安普霉素、硫酸阿贝卡星、对氨基苯肿酸、阿扑西林、硫酸阿司米星、阿维霉素、阿伏帕星、叠氮氯霉素、阿度西林钠、阿奇霉素、阿洛西林、氨曲南、盐酸巴氨西林、杆菌肽、巴洛沙星、班贝霉素、巴喹普林、硫酸氨基去氧卡那霉素(Bekanamycin Sulfate)、苯明青霉素、苄星青霉素、苄星苯氧甲基青霉素、青霉素、贝西沙星、倍他米隆、比阿培南、溴莫普林、硫酸卷曲霉素、卡巴多司、羧苄西林钠、卡茆西林钠、卡芦莫南钠、头孢克洛、头孢羟氨苄、头孢氨苄、头孢洛宁、头孢噻啶、头孢噻吩钠、头孢孟多、头孢匹林钠、头孢曲秦、头孢唑林、头孢拉宗、盐酸头孢卡品匹伏酯(Cefcapene Pivoxil Hydrochloride)、头孢地尼、头孢托仑匹伏酯(Cefditoren Pivoxil)、盐酸头孢吡肟、头孢他美、头孢克肟、盐酸头孢甲肟、头孢美唑、头孢米诺钠、头孢地秦钠、头孢尼西钠、头孢哌酮钠、头孢雷特、硫酸头孢噻利、头孢噻肟钠、头孢替坦、盐酸头孢替安、头孢维星钠、头孢西丁钠、盐酸头孢唑兰、头孢匹胺、硫酸头孢匹罗、头孢泊肟普昔酯(Cefpodoxime Proxetil)、头孢丙烯、硫酸头孢喹肟、头孢拉定、头孢磺啶钠、醋酸头孢洛林酯(Ceftaroline Fosamil Acetate)、头孢他啶、头孢特仑匹伏酯(Ceftoram Pivoxil)、头孢替唑钠、头孢布烯、头孢噻吩、头孢唑肟钠、头孢吡普酯、头孢曲松钠、头孢呋辛、赛红霉素、氯霉素、氯噻星(Chloroxine)、氯喹那多、金霉素、环己西林、西司他丁钠、西诺沙星、环丙沙星、克拉霉素、克拉维酸、克立咪唑青霉素、克林霉素、氯碘羟喹、氯法齐明、氯福克酚、氯甲西林钾、氯唑西林、硫酸黏菌素、复方磺胺嘧啶和四氧普林(Co-tetroxazine)、复方磺胺恶唑和甲氧苄啶(Co-trifamole)、复方新诺明(Co-trimoxazole)、环丝氨酸、达巴万星、甲磺酸达氟沙星、氨苯砒、达托霉素、迪拉马尼、地美环素、硫酸地贝卡星、双氯西林、盐酸二氟沙星、硫酸双氢链霉素、地红霉素、多利培南、多西环素、依诺沙星、恩氟沙星、厄他培南钠、红霉素、盐酸乙胺丁醇、乙硫异烟胺、硫酸依替米星、法罗培南钠、非达霉素、氟罗沙星、氟氧头孢钠、氟苯尼考、氟氯西林、氟甲喹、氟红霉素琥珀酸乙酯(Flurithromycin Ethyl Succinate)、甲醛磺噻唑、磷霉素、硫酸弗氏菌丝素、异烟肼、盐酸呋喃他酮、呋喃烯啶、夫沙芬净、夫西地酸、加米霉素、甲磺酸加雷沙星、加替沙星、甲磺酸吉米沙星、硫酸庆大霉素、短杆菌肽、短杆菌肽S、哈喹诺、依巴沙星、伊拉普林、亚胺培南、异帕米星、异烟肼、交沙霉素、硫酸卡那霉素、吉他霉素、拉氧头孢二钠、左氧氟沙星、林可霉素、利奈唑胺、盐酸洛美沙星、氯碳头孢、赖甲四环素、磺胺米隆、爪蟾抗菌肽(Magainins)、扁桃酸、马波沙星、美西林、甲氯环素、麦白霉素、美罗培南、甲烯土霉素、六亚甲基四胺、甲氧西林钠、美洛西林、硫酸小诺霉素、麦迪霉素、米诺环素、吗啉米特、盐酸莫西沙星、莫匹罗星、那氟沙星、萘夫西林钠、萘啶酸、新霉素、硫酸奈替米星、硝呋齐特、硝呋吡醇、硝呋妥因醇、硝呋肼、乳链球菌素、呋喃

妥因、呋喃西林、硝羟喹啉、诺氟沙星、盐酸去甲万古霉素、新生霉素、氧氟沙星、磷酸竹桃霉素、奥比沙星、奥利万星、奥美普林、苯唑西林钠、奥索利酸、土霉素、帕尼培南、甲磺酸帕珠沙星、甲磺酸培氟沙星、氢碘酸喷沙西林、非奈西林钾、苯氧甲基青霉素、酞磺醋胺、酞磺胺噻唑、吡哌酸、哌拉西林、盐酸吡利霉素、吡咯酸、匹氨西林、匹美西林、硫酸多粘菌素B、普多沙星、普那霉素、普鲁卡因青霉素、丙匹西林钾、丙硫异烟胺、普卢利沙星、吡嗪酰胺、奎奴普丁/达福普汀、雷莫拉宁、瑞他帕林 (Retapamulin)、硫酸核糖霉素、利福布汀、利福平、利福霉素钠、利福喷汀、利福昔明、罗他霉素、罗利环素、罗索沙星、罗红霉素、盐酸芦氟沙星、盐酸沙氟沙星、硫酸西索米星、西他沙星、司帕沙星、大观霉素、螺旋霉素、链霉素、琥珀磺胺噻唑、舒巴坦、磺苄西林钠、磺胺苯酰、磺胺脲、磺胺醋酰、磺胺氯哒嗪、磺胺柯定、磺胺氯吡嗪、磺胺嘧啶、磺胺嘧啶银、磺胺戊烯、磺胺地索辛、磺胺二甲嘧啶、磺胺多辛、磺胺异噁唑、磺胺胍、磺胺甲嘧啶、磺胺甲二唑、磺胺甲噁唑、磺胺甲氧嗪、磺胺甲噻唑、磺胺甲氧吡嗪、磺胺美曲、磺胺间甲氧嘧啶、磺胺噁唑、对氨基苯磺酰胺、磺胺吡啶、磺胺喹噁啉、磺胺噻唑、磺胺噻唑银、磺胺曲沙唑、磺胺索嘧啶、舒他西林、牛磺罗定、他唑巴坦钠、替考拉宁、特拉万星、泰利霉素、替莫西林、特立齐酮、四环素、四氧普林、噻吩甲酸、甲矾霉素、氨硫脲、硫链丝菌肽、硫姆林、替卡西林单钠、替加环素、泰地罗新、替米考星、妥布霉素、托氟沙星、甲氧苄啶、醋竹桃霉素、托拉霉素、泰洛星、酒石酸泰万菌素、短杆菌素、伐奈莫林、万古霉素、维吉霉素，和希波酚。

[0067] 优选地，本发明的组合物还包含选自但不限于由以下组成的组的抗生素：青霉素G、喷沙西林、氯唑西林、萘夫西林、氨苄西林、阿莫西林、克拉维酸、链霉素、新霉素、吡利霉素、四环素、庆大霉素、氟喹诺酮类和多粘菌素类。

[0068] 本发明的兽用组合物的组合物还可包含选自包括但不限于以下的组的赋形剂：粘合剂和压片助剂、包衣剂和包膜剂、着色剂、稀释剂和媒介物、崩解剂、乳化剂和增溶剂、调味剂和甜味剂、驱避剂、助流剂和润滑剂、增塑剂、防腐剂、抛射剂、溶剂、稳定剂、助悬剂和增粘剂。在本发明的实施方案中，组合物还包含螯合剂，诸如柠檬酸、EDTA或麦芽酚。应理解，此类赋形剂可导致组合物的pH的任何改变。

[0069] 在一个实施方案中，组合物是包含聚醚离子载体、石蜡油和凡士林的软膏。例如，组合物是：

[0070] 石蜡油 49.0g

[0071] 凡士林 49.0g

[0072] 离子载体 2.0g

[0073] 在一个实施方案中，组合物是包含聚醚离子载体、羊毛脂、防腐剂、石蜡油和凡士林的软膏。例如，组合物是：

| | | |
|--------|----------|--------|
| | 羊毛脂 | 10.0 g |
| | 凡士林 | 80.0 g |
| [0074] | 石蜡油 | 7.9 g |
| | 防腐剂 | 0.1 g |
| | 离子载体(2%) | 2.0 g |

[0075] 在一个实施方案中，组合物是包含聚醚离子载体、聚乙二醇 (PEG)、甘油和蒸馏水的凝胶。例如，组合物是：

PEG 4000 35.0g

PEG 200 40.0g

[0076] 甘油 6.0 g

蒸馏水 17.0g

离子载体 2.0 g

[0077] 在一个实施方案中,组合物是包含聚醚离子载体、单硬脂酸甘油酯、防腐剂、石蜡油、硬脂酸、硬脂酸钾、甘油、蒸馏水和凡士林的乳膏剂。例如,组合物是:

| | | |
|--------|----------|---------|
| | 单硬脂酸甘油酯 | 12.0 g |
| | 凡士林 | 15.0 g |
| | 硬脂酸 | 1.3 g |
| | 石蜡油 | 5.0 g |
| [0078] | 硬脂酸钾 | 0.7 g |
| | 甘油 | 10.0 g |
| | 防腐剂 | 0.1 g |
| | 离子载体(2%) | 2.0g |
| | 蒸馏水 | 至 100 g |

[0079] 根据本发明的另一方面,提供了用于治疗或预防受试者中的局部微生物感染的方法的医用或兽用装置。

[0080] 根据本发明的另一方面,提供了包含本发明的组合物的医疗装置。

[0081] 医疗装置可以处于选自包括以下的组的形式:施加于受试者的皮肤、鼻孔、耳道或眼的局部微生物感染的硬膏剂、绷带,和其它敷料。

[0082] 另一方面,本发明是聚醚离子载体或其治疗上可接受的盐在用于治疗受试者中局部微生物病患的药剂的制造中的用途。优选地,用途包括将治疗有效量的聚醚离子载体或其治疗上可接受的盐施用于受试者。

[0083] 在另一方面,本发明是一种方法、组合物、装置或用途,大体上如本文中所描述并且参考随附的实例和图。

[0084] 在另一方面,本发明是根据权利要求16所述的组合物、根据权利要求26所述的装置,和根据权利要求29所述的用途,大体上如本文中所描述并且参考随附的实例和图。

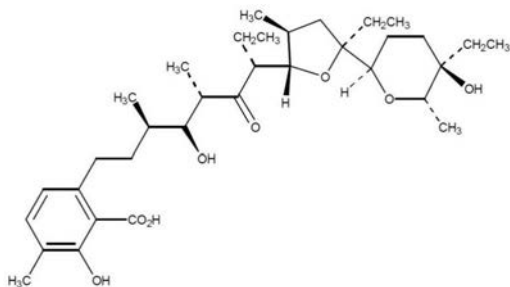
[0085] 除非另有说明,本文中使用的术语将具有它们在本领域中的通常含义。如本文中所陈述,以下的术语是指聚醚离子载体:

[0086] 在实施例和附图中,LP 1088是指盐霉素;LP 1369是指拉沙洛西;LP4525是指甲基盐霉素;LP 6315是指马度米星;LP 9666是指莫能菌素。

[0087] 本文中使用的术语“拉沙洛西”(亦称为Avatec、Bovatec、抗生素X-537A、离子载体X-4537A,和Ro 2-2985、CAS登记号25999-31-9(酸)、25999-20-6(Na盐))是指具有以下化学

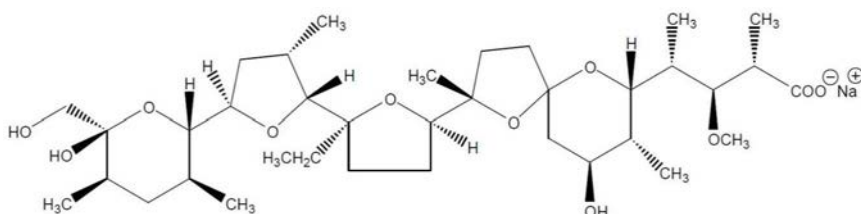
结构的化合物:

[0088]



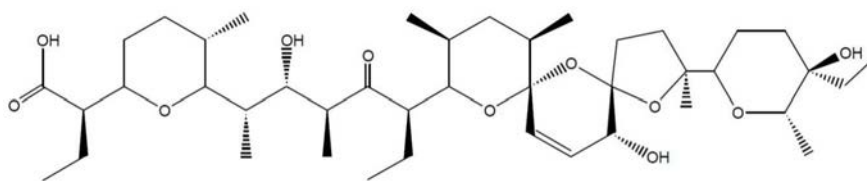
[0089] 本文中使用的术语“莫能菌素”(亦称为Coban、Rumensin、Monensic酸,和A 3823A、CAS登记号17090-79-8(酸)、22373-78-0(Na盐))是指具有以下化学结构的化合物:

[0090]



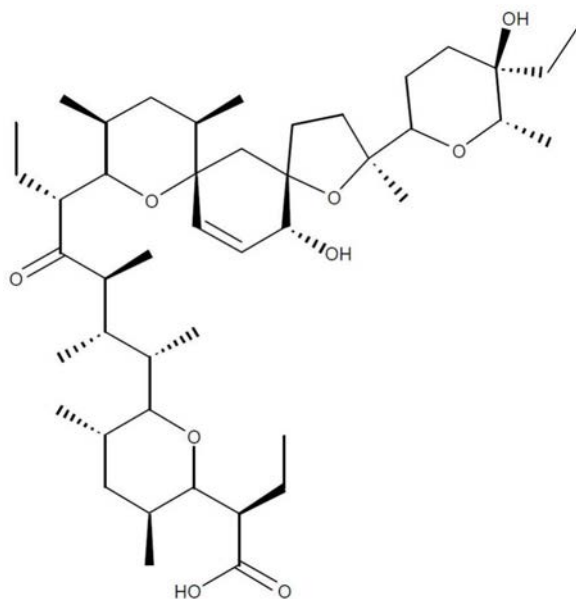
[0091] 本文中使用的术语“盐霉素”(亦称为Coxistac、Posistac、Salocin、Ovicox、AHR-3096、K-364,和K-748364A,CAS登记号53003-10-4(酸)、55721-31-8(Na盐))是指具有以下化学结构的化合物:

[0092]



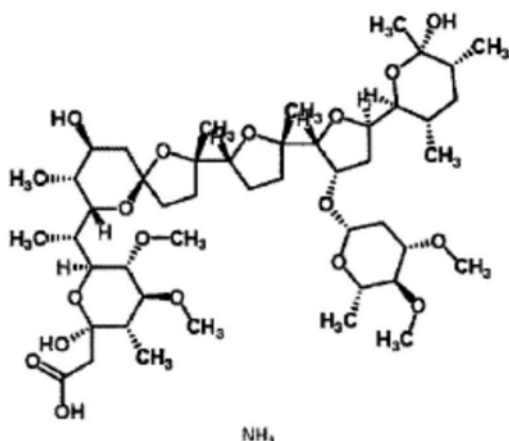
[0093] 本文中使用的术语“甲基盐霉素”(亦称为Monteban、4-甲基盐霉素、化合物79891、A-28086因子A、C-7819B,CAS登记号55134-13-9(酸))是指具有以下化学结构的化合物:

[0094]



[0095] 本文中使用的术语“马度米星”是指具有以下化学结构的化合物(下面表示为马度米星铵):

[0096]



[0097] 本发明的一个优点是将所描述的组合物施加于治疗局部微生物感染,诸如微生物皮肤感染的方法。哺乳动物最外层的皮肤构成对于很多治疗性物质的吸收的物理屏障。皮肤的角质层充当对于毒性物质的吸收的物理屏障。将本发明的组合物的局部施加设计为通过暴露于聚醚离子载体,得到受试者皮肤上感染部位的局部治疗,而受试者的经皮肤全身性吸收最小。以这种方式,可在不使受试者暴露于具有显著毒性的剂量的该物质的情况下,将治疗有效量的聚醚离子载体施加于皮肤的微生物感染的治疗。

附图说明

[0098] 在下面对本发明的若干非限制性实施方案的描述中更全面地描述了本发明的其它特征。该描述只是为了举例说明本发明的目的。它不应当被理解成对以上所陈述本发明的广泛概述、公开和描述的限制。对本发明的描述是参照附图进行,在附图中:

[0099] 图1是说明根据实施例1的分离采集和脊椎动物物种来源以及葡萄球菌属物种的生物化学鉴定(包括耐药特性)的表;

[0100] 图2是根据实施例1的用于最小抑菌浓度测试的96孔板布置的图示;

[0101] 图3是根据实施例1的最小杀菌浓度测试的图示,其中阴影区域表示10 μ L体积的置入一式两份,并且箭头方向表示在板周围在顺时针方向上读出的增加的浓度;

[0102] 图4示出了根据实施例1的被区分为甲氧西林敏感性和甲氧西林耐药性菌株的单独分离株的最小抑菌浓度的图表;图中显示高于128 μ g/mL的值代表其中在(0.25-128 μ g/mL)的测试浓度范围内未获得MIC值的菌株;

[0103] 图5示出了根据实施例1的说明用于氨苄西林和五个测试化合物的甲氧西林敏感性分离株的MIC₅₀、MIC₉₀和MIC范围的表;

[0104] 图6示出了根据实施例1的说明用于氨苄西林和五个测试化合物的甲氧西林耐药性分离株的MIC₅₀、MIC₉₀和MIC范围的表;

[0105] 图7示出了根据实施例1的被区分为甲氧西林敏感性和甲氧西林耐药性菌株的单独分离株的最小杀菌浓度的图表;图示显示高于128 μ g/mL的值代表其中在(0.25-128 μ g/mL)的测试浓度范围内未获得MBC值的菌株;

[0106] 图8示出了显示根据实施例1的用于5个测试化合物的甲氧西林敏感性分离株的MBC₅₀、MBC₉₀和MBC范围的表;

[0107] 图9示出了说明根据实施例1的用于5个测试化合物的甲氧西林耐药性分离株的

MBC₅₀、MBC₉₀和MBC范围的表；

[0108] 图10示出了说明在与根据实施例1的生长曲线相比较的、在使用各种浓度的氨苄西林、LP 1369和LP 6315的ATCC 49775的微量稀释法时间-杀菌测试中在48小时内所获得的光密度测量的图表；

[0109] 图11示出了说明与根据实施例1的生长曲线相比较的、在使用各种浓度的氨苄西林、LP 1369和LP 6315的MSS 1的微量稀释法时间-杀菌测试中在48小时内所获得的光密度测量的图表；

[0110] 图12示出了说明与根据实施例1的生长曲线相比较的、使用各种浓度的氨苄西林、LP 1369和LP 6315的MSS 11的微量稀释法时间-杀菌测试中在48小时内所获得的光密度测量的图表；

[0111] 图13示出了说明与根据实施例1的生长曲线相比较的、在使用各种浓度的氨苄西林、LP 1369和LP 6315的MRSA的微量稀释法时间-杀菌测试中在48小时内所获得的光密度测量的图表；

[0112] 图14示出了说明与根据实施例1的导入至LP 1369的MIC的1倍、4倍和8倍和氨苄西林的MIC的1倍和4倍相比较的、在24小时内ATCC 49775的活菌落数(log10)的图表；

[0113] 图15示出了说明与根据实施例1的导入至LP 1369的MIC的1倍、4倍和8倍和1和4倍的氨苄西林的MIC相比较的、在24小时内MRSA 9的活菌落数(log10)的图表；

[0114] 图16示出了说明与根据实施例1的生长对照细胞相比较的、在各种浓度的氨苄西林或LP 1369下在24小时内ATCC 49775和MRSA 9的CFU/mL(log10)数量变化的表；

[0115] 图17示出了说明与根据实施例1的导入至LP 6315的MIC的1倍、4倍和8倍及氨苄西林的MIC的1倍和4倍相比较的、在24小时内ATCC 49775的活菌落数(log10)的图表；

[0116] 图18示出了说明与根据实施例1的导入至LP 6315的MIC的1倍、4倍和8倍、氨苄西林的MIC的1倍和4倍相比较的、在24小时内MRSA 9的活菌落数(log10)的图表；

[0117] 图19示出了说明与根据实施例1的生长对照相比较的、在各种浓度的氨苄西林或LP 6315中在24小时内ATCC 49775和MRSA 9的CFU/mL(log10)的数量变化的表；

[0118] 图20示出了说明根据实施例1的在各种浓度下的各测试化合物的红血细胞毒性测定中所获得的光密度读数,以及阳性和阴性对照剂和仅血液的读数的图表;并且

[0119] 图21是说明根据实施例2的分离采集和犬品种源以及假中间葡萄球菌分离株的生物化学鉴定(包括耐药性特性)的表;

[0120] 图22是说明根据实施例2所采集的假中间葡萄球菌分离株的耐药性特性的表;

[0121] 图23是说明根据实施例2所采集的假中间葡萄球菌分离株的氨苄西林和LP化合物的MIC特性的表

[0122] 图24是示出了根据实施例3的最小抑菌浓度测试的96孔微滴定板布置的图示;

[0123] 图25是说明根据实施例3的各测试化合物的MIC₅₀、MIC₉₀、MIC范围及MBC₅₀、MBC₉₀和MBC范围的表;

[0124] 图26是说明根据实施例3的针对14个金黄色葡萄球菌分离株所测试的各化合物的MIC₅₀、MIC₉₀、MIC范围及MBC₅₀、MBC₉₀和MBC范围的表;

[0125] 图27是说明根据实施例3的针对六个凝固酶阴性金黄色葡萄球菌分离株的各测试化合物的MIC₅₀、MIC₉₀、MIC范围以及MBC₅₀、MBC₉₀和MBC范围的表;

[0126] 图28是说明根据实施例3的针对12个无乳葡萄球菌分离株的各测试化合物的MIC₅₀、MIC₉₀、MIC范围及MBC₅₀、MBC₉₀和MBC范围的表；

[0127] 图29是说明根据实施例3的针对6个乳房葡萄球菌分离株的各测试化合物的MIC₅₀、MIC₉₀、MIC范围以及MBC₅₀、MBC₉₀和MBC范围的表；

[0128] 图30是说明根据实施例3的牛乳房炎分离株的特性的表；

[0129] 图31是说明根据实施例3的单独牛乳房炎分离株的MIC的表；

[0130] 图32是说明根据实施例3的单独牛乳房炎分离株的MBC的表；

[0131] 图33是从实施例5的鼠研究中使用的小鼠的手术区域剃掉的皮肤毛发的例子的照片；并且

[0132] 图34包括显示了分组统计学的两个表以及显示了实施例5中给出的研究结果的一幅图。

[0133] 发明详述

[0134] 总体描述

[0135] 在详细描述本发明之前，应理解本发明并不局限于本文中所公开的具体例示方法或组合物。也应理解，本文中使用的术语只是为了描述本发明的具体实施方案的目的，而并非意图是限制性的。

[0136] 本文中所提及的所出版物，包括专利或专利申请，其全部内容以引用的方式并入本文中。然而，本文中所提及的应用仅仅是用于描述和揭示公开中所提及的可使用于本发明的步骤、方案，和试剂的目的。本文中所提及任何出版物的引用不应被理解成承认本发明没有资格早于以前发明的这种公开内容。

[0137] 另外，除非另有说明，本发明的实施采用了在本技术领域范围内的常规微生物学技术。这种常规技术对于本领域技术人员是已知的。

[0138] 除非上下文中清楚地指出，本文中和所附权利要求中使用的单数形式“一个”、“一种”和“该”包括复数形式。

[0139] 除非另有说明，本文中使用的所有技术和科学术语具有与本发明所属领域的技术人员通常所理解的为相同的含义。尽管类似于或相当于本文中所描述内容的任何材料和方法可用于实施本发明，但优选的材料和方法是本文中所描述的。

[0140] 本文中所描述的本发明可包括一个或更多个范围的值(例如尺寸、浓度、剂量等)。一系列的值将被理解成包括在该范围内的所有值，包括限定范围的值，以及导致相同或大体相同结果的与该范围相邻的值，如与限定范围边界的值紧邻的值。

[0141] 本文中所使用的词组“治疗有效量”是指足以抑制与皮肤的细菌携带或细菌感染有关的细菌生长的量。亦即，根据本发明的方法或组合物的治疗有效量的聚醚离子载体的施用是指其中显著的杀菌或抑菌活性导致皮肤的细菌携带或细菌感染的显著抑制的治疗效果。本文中所使用的术语“治疗有效量”是指无毒的但足以提供期望的生物学、治疗和/或预防结果的组合物的量。期望的结果包括细菌携带的消除或减少和/或体征、症状，或病因的缓解，或者生物系统的任何其它期望的改变。在任何单独情况下的有效量可由本领域技术人员利用常规实验而确定。关于药用或兽用组合物，有效量可以是在疾病状态或其体征或症状的调节中所推荐的剂量。有效量根据所使用的药用或兽用组合物和所采用的施用途径而不同。通常考虑具体患者的各种因素(诸如年龄、体重、性别等以及受到引起疾病或疾病的

微生物影响的区域)来优化有效量。

[0142] 本文中提及的术语“微生物”和“微生物的”是指包括细胞的单个细胞壁群的微小生物体,并且包括但不限于原核生物,诸如细菌和古细菌;以及真核细胞的形式,诸如原生动物、真菌、藻类。优选地,术语“微生物”和“微生物的”是指原核生物和真核细胞。原核生物可以是指细菌,诸如葡萄球菌属、链球菌属、芽孢杆菌属、肠球菌属、李斯特菌属、支原体属,和厌氧菌。术语可以是指抗生素敏感性菌株或者抗生素耐药性菌株。在一个优选的实施方案中,术语是指MRSA。在另一个优选实施方案中,术语是指MRSP。

[0143] 在一个实施方案中,术语“微生物”和“微生物的”是指凝固酶阴性葡萄球菌(CNS):表皮葡萄球菌、模仿葡萄球菌、猫葡萄球菌、木糖葡萄球菌、产色葡萄球菌、沃氏葡萄球菌、溶血葡萄球菌、松鼠葡萄球菌、腐生葡萄球菌、人葡萄球菌、山羊葡萄球菌、科氏葡萄球菌科氏亚种、科氏葡萄球菌解脲亚种、头状葡萄球菌头状亚种、头状葡萄球菌解脲亚种,和猪葡萄球菌中的一个或多个。

[0144] 在另一个实施方案中,术语“微生物”和“微生物的”是指凝固酶阳性葡萄球菌、金黄色葡萄球菌、假中间葡萄球菌、海豚葡萄球菌、施氏葡萄球菌凝聚亚种,和金黄色葡萄球菌厌氧亚种中的一个或多个。

[0145] 在另一个实施方案中,细菌剂来自链球菌属。例如,细菌剂可以选自包括但不限于以下的组:乳房链球菌、无乳链球菌、停乳链球菌、酿脓链球菌、牛链球菌、马链球菌兽疫亚种,和马肠链球菌。

[0146] 在另一个实施方案中,术语“微生物”和“微生物的”是指芽孢杆菌属的细菌剂:黑色素原杆菌、短小芽孢杆菌、地衣芽孢杆菌、蜡样芽孢杆菌、枯草芽孢杆菌,和炭疽杆菌中的一个或多个。

[0147] 在另一个实施方案中,术语“微生物”和“微生物的”是指肠球菌属的细菌剂:屎肠球菌、粪肠球菌,和耐久肠球菌中的一个或多个。

[0148] 在另一个实施方案中,术语“微生物”和“微生物的”是指李斯特菌属的细菌剂中的一个或多个,诸如单核细胞增生李斯特菌。

[0149] 在另一个实施方案中,术语“微生物”和“微生物的”是指厌氧性细菌、产气荚膜梭菌、牛型放线菌、痤疮丙酸杆菌、颗粒丙酸杆菌、真杆菌、产吲哚消化球菌,和厌氧消化链球菌中的一个或多个。

[0150] 在另一个实施方案中,术语“微生物”和“微生物的”是指支原体属中的一个或多个种:诸如牛支原体。

[0151] 在另一个实施方案中,术语“微生物”和“微生物的”是指其中的一个或多个马拉色菌属的真菌。

[0152] 在另一个实施方案中,术语“治疗(treatment)”或“治疗(treating)”是指病患的体征和症状的完全或部分去除。例如,在皮肤病患的治疗中,治疗完全或部分去除皮肤病患的症状。优选地,在皮肤、耳道或眼病患的治疗中,治疗将金黄色葡萄球菌细胞计数降至低于 $10^{6.5}$ 个细胞/mL。优选地,在皮肤、耳道或眼病患的治疗中,治疗将致病性微生物细胞计数减少至低于 $10^{6.5}$ 个细胞/mL,这表示由预治疗水平百分比减少包括以下的组:10%、20%、50%、80%、90%、95%、99%和>99%。

[0153] 药学或兽医学可接受的盐包括保留本公开化合物的生物有效性和性质并且不是

生物的或者非期望的是理想的盐。在许多情况下,本文中所公开的化合物由于氨基和/或羧基或类似于这些的基团的存在因而能够形成酸和/或碱加成盐。药学或兽医学可接受的碱加成盐可以由无机和有机碱制备。来源于无机碱的盐(仅以举例的方式)包括:钠、钾、锂、铵、钙和镁盐。来源于有机碱的盐包括但不限于:伯、仲和叔胺类的盐,诸如(仅以举例的方式)烷基胺类、二烷基胺类、三烷基胺类、取代烷基胺类、二(取代烷基)胺类、三(取代烷基)胺类、烯基胺类、二烯基胺类、三烯基胺类、取代烯基胺类、二(取代烯基)胺类、三(取代烯基)胺类、环烷基胺类、二(环烷基)胺类、三(环烷基)胺类、取代环烷基胺类、二取代环烷基胺类、三取代环烷基胺类、环烯基胺类、二(环烯基)胺类、三(环烯基)胺类、取代环烯基胺类、二取代环烯基胺类、三取代环烯基胺类、芳基胺类、二芳基胺类、三芳基胺类、杂芳基胺类、二杂环芳基胺类、三杂环芳基胺类、杂环胺类、二杂环胺类、三杂环胺类、混合二胺类和三胺类,其中胺中的至少两个取代基是不同的并且选自烷基、取代烷基、烯基、取代烯基、环烷基、取代环烷基、环烯基、取代环烯基、芳基、杂芳基、杂环等。还包括其中两个或三个取代基与氨基氮形成杂环基或杂芳基的胺类。

[0154] 药学或兽医学可接受的酸加成盐可由无机酸和有机酸制备。可以使用的无机酸包括(仅以举例的方式):盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等。可以使用的有机酸包括(仅以举例的方式):醋酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、苹果酸、丙二酸、琥珀酸、马来酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸、水杨酸等。

[0155] 可用于本公开的化合物的药学或兽医学可接受的盐可以通过常规化学方法从母体混合物合成,该母体化合物含有碱性或酸性基团。通常,这种盐可以通过使游离酸或碱形式的这些化合物与化学计量的适当碱或酸在水中或在有机溶剂中或者在水与有机溶剂的混合物中发生反应而制备;通常,非水介质如醚、醋酸乙酯、乙醇、异丙醇,或乙腈是优选的。合适的盐的列表可参见Remington's Pharmaceutical Sciences,第17版,Mack Publishing Company,Easton,Pa. (1985年),第1418页,其公开内容以引用的方式并入本文中。这种药学或兽医学可接受的盐的例子是碘化物、醋酸盐、苯基醋酸盐、三氟醋酸盐、丙烯酸盐、抗坏血酸盐、苯甲酸盐、氯苯甲酸盐、二硝基苯甲酸盐、羟基苯甲酸盐、甲氧基苯甲酸盐、甲基苯甲酸盐、邻-乙酰氧基苯甲酸盐、萘-2-苯甲酸盐、溴化物、异丁酸盐、苯基丁酸盐、 γ -羟基丁酸盐、 β -羟基丁酸盐、丁炔-1,4-二酸盐、己炔-1,4-二酸盐、己炔-1,6-二酸盐、己酸盐、辛酸盐、氯化物、肉桂酸盐、柠檬酸盐、癸酸盐、甲酸盐、富马酸盐、乙醇酸盐、庚酸盐、马尿酸盐、乳酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、羟基马来酸盐、丙二酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、烟酸盐、异烟酸盐、硝酸盐、草酸盐、邻苯二甲酸盐、对苯二甲酸盐、磷酸盐、磷酸一氢盐、磷酸二氢盐、偏磷酸盐、焦磷酸盐、丙炔酸盐、丙酸盐、苯基丙酸盐、水杨酸盐、癸二酸盐、琥珀酸盐、辛二酸盐、硫酸盐、二硫酸盐、焦硫酸盐、亚硫酸盐、亚硫酸氢盐、磺酸盐、苯磺酸盐、对溴苯磺酸盐、氯苯磺酸盐、丙烷磺酸盐、乙烷磺酸盐、2-羟基乙烷磺酸盐、甲磺酸盐、萘-1-磺酸盐、萘-2-磺酸盐、对甲苯磺酸盐、二甲苯磺酸盐、酒石酸盐,等。

[0156] 应理解,本发明的方法意图用于治疗的微生物携带和感染的类型包括:鼻携带或定殖、皮肤或皮肤结构感染、伤口感染,以及影响皮肤的任何其它表面微生物感染。此类皮肤感染包括但不限于痤疮、脓疱疮,毛囊炎、疖病,和疖病、疔疮、丹毒和蜂窝织炎、坏死性筋膜炎和脓皮病。眼感染包括但不限于角膜炎和结膜炎,耳感染包括但不限于外耳炎。

[0157] 本文中所描述的组合物可通过将这种剂型包括在水包油型乳剂,或油包水乳剂

中,而配制用于局部施用。在这种制剂中,速释剂型是在连续相中,延迟释放剂型是在不连续相中。该制剂也可以用于如上文中所描述的三个剂型的递送方式而制造。例如,可提供油/水/油型的乳剂,其中油是含有立即释放组分的连续相,分散于油中的水含有第一延迟释放剂型,并且分散在水中的油含有第三延迟释放剂型。

[0158] 本文中所述的组合物可采用液体制剂的形式。该液体制剂可包括包含溶解于溶剂中的治疗剂的溶液剂。通常,可使用其中溶解治疗剂并且可以施用于受试者的、具有期望作用的任何溶剂。通常,可以使用任何浓度的具有期望作用的治疗剂。在一些变型中,制剂是溶液,该溶液是不饱和、饱和或过饱和的溶液。该溶剂可以是纯溶剂或者可以是液体溶剂组分的混合物。在一些变型中,所形成的溶液是原位凝胶化制剂。可使用的溶剂和溶剂类型对于熟悉这种药物递送技术的人员是公知的。

[0159] 本发明的组合物可局部施用。因此,考虑用于本文的是适于直接施加于皮肤的制剂。组合物可以采用选自包括以下的组的形式:混悬液、乳液、液体、乳膏、油、洗液、软膏、凝胶、水凝胶、糊、硬膏、滚涂液体(roll-on liquid)、皮肤贴片、喷雾、玻璃珠敷料、合成聚合物敷料和固体。例如,本发明的组合物可以基于水的组合物或基于有机溶剂(诸如油)的软膏的形式而提供。可选地,本发明的组合物可以液体喷雾的形式施加,该液体喷雾包含薄膜形成成分和至少一种聚醚离子载体分散或溶解于其中的溶剂。根据本发明的方法和组合物聚醚离子载体的施用可通过导致足以治疗受试者皮肤上的微生物感染或足以减少感染部位的微生物生长的量的任何适合的方式。聚醚离子载体可以任何适合的量包含在任何适合的载体物质中,通常以组合物的总重量的1-95%重量的量存在。药用或兽用组合物可根据常规药用或兽用实践配制(参见,例如,Remington:The Science and Practice of Pharmacy,第20版,2000年,编辑;A.R.Gennaro,Lippincott Williams和Wilkins,Philadelphia,以及Encyclopedia of Pharmaceutical Technology,编辑;J.Swarbrick和J.C.Boylan,1988-1999,Marcel Dekker,New York;Remington's Pharmaceutical Sciences,第18版,Mack Publishing Company,Easton,Pennsylvania,USA)。

[0160] 在本发明的范围内还包括提供贴剂或海绵形式的医疗装置,该形式包括具有不同释放特性的聚醚离子载体剂型,如上文所述。

[0161] 可选地,本发明的组合物可利用诸如本领域中已知的纳米技术药物递送技术进行配制。基于纳米技术的药物递送系统具有改善生物利用度、患者依从性并且减小副作用的优点。

[0162] 本发明组合物的制剂包括基于化合物的溶解度而采用纳米混悬液或纳米乳剂形式的纳米颗粒的制备。纳米混悬液是通过由下往上(bottom-up)或由上往下(top-down)技术所制备的纳米尺寸药物颗粒的分散体,并且利用合适的赋形剂使其稳定。该方法可适用于本文中所描述的聚醚离子载体,其中聚醚离子载体具有低水溶性和脂溶性,从而增加饱和溶解度并改善溶出特性。饱和溶解度应被理解为化合物特异性常数,该常数取决于温度、溶出介质的性质,和粒径($<1-2\mu\text{m}$)。

[0163] 本发明的组合物可采用纳米混悬液的形式而提供。对于纳米混悬液而言,表面积的增加会导致饱和溶解度的增加。纳米混悬液是由小于 $1\mu\text{m}$ 的颗粒所组成的胶体药物递送系统。本发明的组合物可采用纳米混悬液的形式,包括纳米晶体混悬液、固体脂质纳米粒(SLN)、聚合物纳米颗粒、纳米胶囊、聚合物胶束和树枝状大分子。纳米混悬液可利用由上往

下方法而制备,其中可通过本领域中已知的多种技术(包括湿磨和高压均质化)将较大的颗粒减小到纳米尺寸。可选地,纳米混悬液可利用由下往上技术而制备,其中可进行从溶液中的颗粒的受控制沉淀。

[0164] 本发明的组合物可采用纳米乳剂的形式而提供。纳米乳剂通常是澄清的水包油型或油包水型二相系统,具有在100-500nm范围内的液滴尺寸,并且目标化合物存在于疏水相中。纳米乳剂的制备可提高本文中所描述聚醚离子载体的溶解度,从而导致更好的生物利用度。纳米尺寸混悬液可包含用于静电或空间稳定的剂,诸如聚合物和表面活性剂。采用SLN形式的组合物可包含可生物降解的脂类,诸如甘油三酯类、甾体化合物、蜡类和乳化剂(诸如大豆卵磷脂、蛋黄卵磷脂,和泊洛沙姆)。SLN制剂的制备可包括在热或冷均质化之后,将药物溶解/分散于熔化的油脂中。如果采用热均质化,可将熔化的油脂相分散于水相中并制备乳剂。可通过冷却使其固化而获得SLN。如果采用冷均质化,可在液氮中使油脂相固化并且研磨成微米尺寸。可在表面活性剂水溶液中对所形成粉末进行高压均质化。

[0165] 本发明的组合物可采用纳米乳剂的形式。如本文中所描述的聚醚化合物可溶解于油/液体油脂并且使其稳定化入乳剂制剂中。可利用高和低能量液滴减小技术来制备纳米乳剂。高能量方法可包括高压均质化、超声波处理和微流化。如果采用低能量方法,溶剂扩散和相反转将产生自发纳米乳剂。用于纳米乳剂的脂质可以选自包括以下的组:甘油三酯类、大豆油、红花油,和芝麻油。也可添加其它组分,诸如乳化剂、抗氧化剂、pH调节剂和防腐剂。

[0166] 组合物可采用控释制剂的形式,该制剂可包括可降解或不可降解的聚合物、水凝胶、有机凝胶,或者改变聚醚离子载体的释放的其它物理结构。应理解,这种制剂可包括其它非活性成分,这些非活性成分被添加以提供理想的颜色、稳定性、缓冲能力、分散,或者其它已知的理想特征。这种制剂还可包括脂质体,诸如乳剂、膜剂、胶束、不溶性单层、液晶、磷脂质分散体、片状层等。用于本发明的脂质体可由标准囊泡形成脂质而形成,通常包括中性和带负电的磷脂类及甾醇,诸如胆甾醇。

[0167] 本发明的组合物可采用固体分散体的形式。

[0168] 在本说明书的全文中,除非上下文中另有要求,词语“包括”或其变体,诸如“包含(comprises)”或“包括(comprising)”应被理解成表示包含所述整数或者整数组,但不排除任何其它整数或整数组。

[0169] 实施例1:针对葡萄球菌分离株的抗菌活性

[0170] 详情

[0171] 从前述发明概述中可显而易见,本发明涉及诸如人、陪伴动物(例如犬科动物),或牲畜物种(例如,牛科动物)的受试者中微生物皮肤和皮肤结构感染的治疗方法。从前述发明概述中也可显而易见,本发明还涉及在这种局部微生物感染治疗方法中所使用的组合物。

[0172] 应理解,使根据本发明的治疗方法的被治疗受试者的全身性暴露,或者本文中所描述的组合物降至最低,从而使治疗有效量聚醚离子载体的暴露的毒性作用降至最低。应理解,皮肤的角质化的层(角质层)充当针对治疗有效量的聚醚离子载体的吸收的物理屏障,其中将化合物特别制备在制剂中,以保留在皮肤局部,以便获得局部抗微生物活性和减小的毒性作用。

[0173] 材料和方法

[0174] 细菌分离株的采集和鉴定

[0175] 不同属和物种类型的42个葡萄球菌的分离株是从分离采集物中采集。生物化学测试包括凝固酶、用于蛋白A的乳胶凝集测试、Voges-Proskauer测试,并且用对多粘菌素B的耐药性来鉴定葡萄球菌属物种。对于所有分离株也进行筛选其对通常用于皮肤感染治疗的各种抗微生物剂的耐药性。这是采用纸片扩散法和由CLSI概述的耐药性标准而进行的。使用了以下抗微生物剂:阿莫西林-克拉维酸(30 μ g)、头孢噻吩(30 μ g)、克林霉素(2 μ g)、恩氟沙星(5 μ g)、红霉素(15 μ g)、庆大霉素(10 μ g)、亚胺培南(10 μ g)、苯唑西林(1 μ g)、青霉素G(10单位)、四环素(30 μ g)、1:19甲氧苄啶-磺胺甲噁唑(25 μ g)和万古霉素(30 μ g)。发现所有对苯唑西林耐药的菌株也对阿莫西林-克拉维酸、头孢噻吩和亚胺培南耐药,并且判断这些是甲氧西林耐药菌株。图1中示出了所有分离株的特性。

[0176] 抗微生物剂的制备

[0177] 对于5个测试化合物的每个化合物而言,通过将2.56克化合物溶解于10mL的二甲亚砜(DMSO)中而制备256mg/mL储备溶液。然后,将所得到的溶液等分成500 μ L体积,在-80 $^{\circ}$ C下保存直到需要。也通过将0.303克氨苄西林(Sigma A-0166)溶解于10mL DMSO而制备256mg/mL的氨苄西林的储备溶液。将该溶液等分并且以与5个测试化合物相同的方式保存。当需要这些化合物时,通过将100 μ L的储备溶液(25.6mg/mL)稀释于9.9mL的阳离子调节的Mueller Hinton肉汤(CAMHB)中,而制备256 μ g/mL的工作溶液。

[0178] 最小抑菌浓度测试

[0179] 根据CLSI标准(CLSI 2012)来进行最小抑菌浓度测试。将90 μ L的一份测试化合物溶液或者氨苄西林加入到在装有90 μ L CAMHB的96孔板的末端列的各孔中。然后,在该列中将这些溶液连续稀释,从而形成2列的阳性和阴性对照(图2)。通过将从羊血琼脂(SBA)上的过夜培养物中所获得的新鲜菌落加入到9.1g/L生理盐水溶液中而制备细菌悬液。将该悬液调节到在 4×10^8 和 5×10^8 CFU/mL之间的浓度。通过使用分光光度计在600nm波长处测量光密度(OD)而确定悬液的浓度,其中判断正确的浓度具有在1.00和1.20之间的光密度。在添加到所有孔中之前。将1mL该悬液添加到9mL生理盐水中,除了阴性对照孔,添加10 μ L体积从而获得各孔中的在 4×10^5 和 5×10^5 CFU/mL之间的最终浓度。然后,将测试品在37 $^{\circ}$ C下温育24小时,然后通过目视和利用来自微孔板检测仪在600nm波长处的OD读数进行评估。这些测试是一式两份的方式进行,但如果观察到偏差则重复进行测试。

[0180] 最小抑菌浓度(MIC)是通过目视和利用OD读数而确定阻止细菌生长的抗生素的最低浓度。根据机密信息限制,可以不进行测试化合物与氨苄西林之间的直接统计比较,诸如对与化合物结构有关的信息(诸如分子量)的公开的限制。相反,对MIC值进行校对,并且用于确定可有效对抗50%和90%的分离株的各化合物的最低浓度,被分别称为MIC₅₀和MIC₉₀。然后,将这些值以及MIC值的范围用于测试化合物之间的直接比较,并且用于与氨苄西林的一般性比较。

[0181] 最小杀菌浓度测定

[0182] 在使用96孔MIC板的MIC测定之后,利用滴板法的一个变型来确定每个测试化合物的最小杀菌浓度(MBC)。在温育后,使用从MIC板中获得的样品对这些进行分析。对于各化合物而言,将等于或高于MIC的各浓度的10 μ L液滴在顺时针方向上移液到羊血琼脂上(图3)。

将各浓度移液一式两份,其中将复制品移液在液滴的内环上。将板在37℃下温育过夜,并且在第二天对细菌生长进行评估。MBC被定义为通过在液滴滴加的琼脂上没有细菌生长而进行目视评价时99.9%的菌落被消除的浓度。利用这些数据,可以提示部分化合物的杀菌活性。计算50%和90%的分离株的MBC值(MBC50和MBC90),并且结合MBC范围进行评估,以便选择用于进一步研究的化合物。

[0183] 时间-杀菌动力学测定

[0184] 在MIC和MBC结果的评估之后,选择两个化合物(LP 1369和LP 6315)用于使用微量稀释时间-杀菌测试的分析,并且将这些化合物与氨苄西林进行比较。根据CLSI的M26-A指导和修订来进行时间-杀菌测试。将测试化合物和氨苄西林在96孔板的各排中的CAMHB中进行连续稀释,制备细菌悬液,并且以与MIC测试相同的方式添加。然后,将96孔板在37℃下温育48小时,在特定的时间点取出并且利用分光光度计在600nm波长处对阳性对照孔的OD以及对被测试菌株为特异性的化合物MIC的1倍、4倍和8倍进行评估。评估的时间点是在将细菌悬液添加入孔中后的0、1、2、4、8、12、24和48小时。以一式三份的方式对各测试化合物进行测试,同时以一式两份的方式对氨苄西林进行测试,并且独立地重复该测试。基于在MBC测试期间所表现出的杀菌活性,来选择用于微量稀释法测定的细菌菌株。对来自分离采集中的每个类型葡萄球菌的一个菌株(甲氧西林敏感性、甲氧西林耐药和凝固酶阴性)以及ATCC参考菌株进行选择,用于比较。这些菌株是菌株MSS 1、MSS 11、MRSA 9,和ATCC 49775参考菌株。

[0185] 由于OD测定的检测限,也在常量稀释中进行时间-杀菌测试。在15mL管中,以MIC浓度的1倍、4倍和8倍浓度将9mL体积的测试化合物配制在CAMHB中,并且以MIC的1倍和4倍的浓度将9mL体积的氨苄西林配制在CAMHB中。将1mL的4至 5×10^6 细菌悬液(如MIC测试中的防辐射制备)添加到每个管以及仅装有9mL CAMHB的生长对照管中。将这些管在37℃下在定轨振荡器中以100rpm旋转24小时进行温育。在加入细菌后的0、1、4、8、12和24小时,从各管中取出100μL样品并且在9.1g/L生理盐水溶液进行连续稀释。然后,将稀释液一式两份覆盖在平板计数琼脂上,并且在37℃下温育24小时。在温育后,基于在琼脂上可见的菌落数获得活菌数,将这些用于计算在各时间点的CFU/mL的数量。对于常量稀释时间杀菌分析,只对ATCC 49775参考菌株和MRSA 9进行评估,以便进一步研究针对甲氧西林耐药菌株的抗菌活性。单独地重复这些常量稀释时间-杀菌测试,并且杀菌活性被定义为 $\geq 3 \log$ 的CFU/mL数量减小。

[0186] 真核细胞毒性测试

[0187] 利用红细胞溶血来测试所有5个化合物对真核细胞的毒性。将血液样品用9.1g/L生理盐水溶液清洗,以2500rpm离心10分钟。重复该步骤直到细胞碎片和部分裂解的细胞从溶液中被去除。将2mL的剩余血细胞悬浮于98mL 9.1g/L生理盐水溶液中以制成2%血细胞溶液,将该溶液分配在90μL体积的96孔板的孔中。用储备溶液将化合物溶液以氯霉素配制成256μg/mL的浓度(如上所述)。将氯霉素作用于红细胞溶胞的阴性对照,同时将两性霉素B的即用型溶液用作阳性对照。将90μL的化合物和对照加入到在不同排中的最后一个孔中。将这些化合物在该排中进行连续稀释,以便测试不同浓度的抗微生物。也将只含有2%血溶液的孔用于评估来自96孔板上不同列的读数之间的变化。将这些测试样品在37℃下温育1小时,然后通过目视方法并且使用微孔板检测仪在600nm波长处测量光密度而对溶胞评估。以一式两份的方式进行各测试,然后以一式四份的方式重复,以确保准确性。

[0188] 结果

[0189] MIC测试结果确认所有测试化合物对甲氧西林敏感性和甲氧西林耐药性葡萄球菌具有抗菌活性。除了化合物LP 9666外,所有测试化合物对于所有菌株均具有恒定地低的MIC值(低于或等于16 μ g/mL),如图4中所示。在化合物LP 9666中显示MIC的变化,正如有高MIC₉₀值和宽MIC范围所表示。虽然MIC值的范围类似于氨苄西林,但在甲氧西林耐药性于甲氧西林敏感性菌株之间没有差别,类似于在氨苄西林的MIC值中所观察的。图5中示出了甲氧西林敏感性葡萄球菌菌株的MIC₅₀、MIC₉₀和MIC范围。除LP 9666外,大部分测试化合物的MIC₅₀值相当于氨苄西林,而MIC₉₀值则显著降低。这在菌株采集中的各测试化合物的范围得到反映,在这些测试化合物中除LP 9666外所有测试化合物菌显示比氨苄西林更小的范围。对于甲氧西林耐药性分离株观察到类似的趋势,如图6中所示。化合物LP 1088、1369、4525和6315显示显著低于氨苄西林的MIC₅₀和MIC₉₀值以及窄的MIC范围。然而,虽然LP 9666具有比其它四个测试化合物更高的MIC50和MIC90值,但它们显著地低于用于甲氧西林耐药菌株的氨苄西林。

[0190] 所有5个测试化合物在高浓度下均显示杀菌活性,但化合物LP 1088、1369、4525和6315在较低浓度下也显示一些杀菌活性。化合物LP 1088和1369更一贯地对甲氧西林耐药菌株显示杀菌活性而化合物LP4525和6315更一贯地对甲氧西林敏感性菌株显示杀菌活性,如图7中所示。

[0191] 图8和图9中分别示出了5个测试化合物对甲氧西林敏感性和甲氧西林耐药性菌株的MBC₅₀、MBC₉₀和MBC范围的比较。MBC₅₀和MBC₉₀值表明虽然测试化合物对一些菌株依赖性杀菌活性在低浓度下是明显的,但大部分化合物对于大多数测试菌株是抑菌的。在化合物LP 1369中观察到针对抗甲氧西林敏感性分离株的最大杀菌活性,并且在化合物LP 6315中观察到针对甲氧西林耐药性分离株的最大杀菌活性,因为这些化合物显示最低的MBC₅₀值,虽然它们具有相似的MBC范围。

[0192] 在微量稀释法时间-杀菌测试中,与生长对照相比两个化合物LP 1369和LP 6315在48小时期间均阻止ATCC参考菌株的生长(图10)。对于化合物LP 6315在MIC浓度下在48小时后观察到一些生长,但这仍然显著地小于生长对照。在为甲氧西林敏感性菌株MSS 1和MSS 11所进行的杀菌动力学测定中观察到类似的趋势(分别在图11和图12中)。如ATCC参考菌株,所有化合物菌均阻止细菌生长达到生长对照的水平,并且在大部分浓度下阻止生长超过初始始度。然而,如ATCC菌株中,在LP 6315的MIC浓度下观察到细菌生长但在24小时中观察到更快的生长并且在最后24小时期间继续增加。在氨苄西林和MSS 11的MIC中也观察到类似的趋势,但与LP 6315的1 \times MIC杀菌动力学测定相比在最后24小时中细菌数的减少要快得多。在用于MRSA 9的时间-杀菌测试(图13)中,对于氨苄西林12小时后的细菌数量增加是明显的并且48小时后所获得的生长相对于生长对照。然而,虽然在1 \times MIC的LP 6315中24小时后的增加是明显的,但在48小时后不再观察到该生长。

[0193] 在常量稀释中的进一步的时间-杀菌测试表明,在最初24小时内,对于两种测试化合物而言无论菌株如何活细菌数均相对恒定地减少。图14和图15中表明与生长对照相比在所有测试浓度下化合物LP 1369对细菌数的作用是显著的,但该化合物对于MRSA 9和ATCC49775参考菌株在MIC的4倍浓度下比8倍浓度显示更高的效力。对总的细菌数减小进行评估,如图16中所示。正如所预计的,氨苄西林证明对于两种菌株是杀菌的,因为活细菌数

增加有 $>3\text{-log}_{10}$ 减小,同时发现化合物LP 1369在所有浓度下是抑菌的,因为活细菌数有 $<3\text{-log}_{10}$ 减小。

[0194] 在LP 6315中观察到与LP 1369类似的趋势。对于ATCC参考菌株(图17)而言,在所有三个浓度的测试化合物中,在24小时内期间内,存在恒定的细菌数增加。对于图18中所示的MRSA 9而言,在前12小时在所有浓度下细菌数减小,但在12和24小时之间观察到MIC的增加。当对这些减小进行定量时(图19),表明氨苄西林是杀菌的,正如所预计的,而大部分浓度的LP 6315证明是抑菌的。然而,在4倍的MIC浓度下,观察到LP 6315对MRSA是杀菌的,因为菌落增加 $>3\text{-log}_{10}$ 。

[0195] 下面的图20中示出了来自真核毒性测试的光密度读数。光密度的增加被解释为红血细胞的溶胞的指示。虽然所有测试化合物在 $32\mu\text{g/mL}$ 和更高浓度下存在光密度的减小,但对于除LP 1369外的所有化合物而言该减小并不显著,因为该减小与氯霉素的减少相当并且因为在这些浓度下未目视观察到红血细胞的溶胞。虽然化合物LP 1369的溶胞水平并不像两性霉素B那样高,但在 $32\text{-}128\mu\text{g/mL}$ 的浓度范围内观察到细胞的一些溶胞,但在 $64\mu\text{g/mL}$ 浓度下在目视观察中溶胞是最明显的。

[0196] 实施例2:针对皮肤病损分离株的抗菌活性

[0197] 从各种品种犬的皮肤损伤中,采集假中间葡萄球菌的分离株。根据施例1中所描述的材料和方法来确定mec基因的存在和耐药性特性。

[0198] 图21显示了在用于mecA基因的存在和对各种抗生素的耐药性特性的RT-PCR测定中所获得的结果。图22显示了获得的所有分离株的耐药特征。图23显示了测试氨苄西林LP1369、LP4525和LP6315对于每个分离株的结果,并且提供了MIC₅₀、MIC₉₀、MIC模式和MIC范围的总结。

[0199] 实施例3:针对牛乳房炎分离株的抗菌活性

[0200] 概要

[0201] 测试5个抗微生物剂LP 1088、LP 1369、LP 4525、LP 6315和LP 9666针对51个澳大利亚牛乳房炎分离株、主要的致病性金黄色葡萄球菌种、无乳链球菌和乳房链球菌的活性。LP 4525显示最低的MIC₅₀和MIC₉₀(分别为 $0.25\mu\text{g/mL}$ 和 $1\mu\text{g/mL}$)。对于LP 1088、LP 1369、LP 6315和LP 9666而言,分别获得 $2\mu\text{g/mL}$ 、 $4\mu\text{g/mL}$ 、 $4\mu\text{g/mL}$ 和 $128\mu\text{g/mL}$ 的MIC₉₀。所有测试抗微生物具有MBC值,这些值表明这些化合物对于乳房炎病原体是抑菌的。LP 4525似乎是治疗由于革兰氏阳性细菌感染所导致牛乳房炎病例的乳房内抗微生物剂的最有前途的候选。

[0202] 材料和方法

[0203] 细菌分离株的采集和鉴定

[0204] 51个奶牛乳房炎分离株(包括多种细菌物种)是由University of Adelaide Ambulatory Clinic从南澳大利亚农村的奶牛场的牛奶样品中分离采集。从革兰氏菌株中所观察的细胞形态和过氧化氢酶测试是用于将葡萄球菌、链球菌和棒状杆菌物种与革兰氏阴性物种加以区别。其它生物化学测试(包括凝固酶、蓝氏分群、七叶苷水解和CAMP测试)被用于鉴定分离株达物种水平。在生物化学测试结果在鉴定物种中不是决定性的情况下,将16S核糖体RNA基因的扩增和定序用于确认分离株的特征。

[0205] 抗微生物剂的制备

[0206] 对于5个测试化合物的每个化合物而言,通过将2.56克化合物溶解于10ml二甲亚

砒 (DMSO) 而形成256mg/ml储备溶液。然后将所形成的溶液等分成500 μ L体积并且在-80℃下保存。通过将0.303克氨苄西林 (Sigma A-0166) 溶解于10ml DMSO, 而形成256mg/ml氨苄西林的储备溶液。将该溶液等分并且以与5个测试化合物相同的方式保存。当需要这些化合物时, 通过将100 μ L储备溶液 (25.6mg/ml) 稀释于9.9ml阳离子调节的Mueller Hinton肉汤 (CAMHB) 中而形成256 μ g/ml工作溶液。

[0207] 最小抑菌浓度测试

[0208] 以由CLSI (CLSI 2012) 概述的方式进行最小抑菌浓度测试。将测试化合物以90 μ L体积分配入含有90 μ L的CAMHB的96孔微孔板, 进行连续稀释而获得在128 μ g/ml至0.25 μ g/ml范围内的浓度梯度 (参见图24)。对于链球菌属物种, 用补充4%裂解羊血 (4%LSB:CAMHB) 的CAMHB来代替CAMHB。通过将5ml羊血混合入5ml milliQ水中, 并且重复在-20℃的冷冻和解冻, 接着以7000rpm离心20分钟, 而制备4%LSB:CAMHB。除去7ml的上清液并添加到93mL的CAMB中。

[0209] 通过将从羊血琼脂 (SBA) 上的过夜培养物中获得的新鲜菌落乳化于4ml的9.1g/L生理盐水中使得在600nm (OD_{600nm}) 处的光密度读数为1.00和1.20之间, 而制备细菌悬液。将标准化的细菌悬液1:10稀释于生理盐水中并且以10 μ L体积分配入所有孔中, 排除阴性对照孔, 从而给出在各孔中的在 4×10^5 和 5×10^5 CFU/mL之间的最终浓度。将96孔微孔板在37℃下在5%CO₂中温育24小时, 然后以目视方式和利用来自在600nm波长处的微孔板检测仪的OD读数进行评估。进行这些测试一式两份, 如果在复制品之间的MIC值中观察到偏差则重复进行测试。

[0210] 最小抑菌浓度 (MIC) 是通过目视和利用OD读数而确定的阻止细菌生长的抗生素的最低浓度。对MIC值进行校对, 用于确定有效对抗50%和90%的分离株的各化合物的最低浓度分别被称为MIC₅₀和MIC₉₀。然后, 将这些值以及MIC值的范围用于测试化合物之间的直接比较, 并且用于与氨苄西林的一般性比较。

[0211] 最小杀菌浓度测定

[0212] 在MIC测定后, 利用滴板方法的一个变体来测定每个测试化合物的最小杀菌浓度 (MBC)。通过将各浓度的10 μ L液滴从微滴定板等分在SBA上, 然后在37℃下温育16小时, 而测定MBC。MBC被定义为通过在液滴滴加的琼脂上没有细菌生长而进行目视评价时99.9%的菌落被消除的浓度。计算50%和90%的分离株的MBC值 (MBC₅₀和MBC₉₀) 并且结合MBC范围进行评估, 以便选择用于进一步研究的化合物。

[0213] 结果

[0214] 观察所有5个测试化合物LP 1088、LP 1369、LP4525、LP 6315和LP 9666针对牛乳房炎分离株的抗菌活性。LP4525显示最低的MIC₉₀ (1 μ g/ml)。LP 1088、LP 1369和LP 6315的值是高出1至2倍稀释, 而LP9666的值是高出若干稀释 (图25)。与在5化合物中的4个化合物中获得的低MIC₉₀值相反, 宽且高的MBC₉₀值表明所有化合物中的大部分化合物似乎是抑菌的, 尽管在超过MIC (2-8 μ g/ml) 的浓度下所观察的一些分离株杀菌活性是相当低。对于所有5个化合物的单独分离株的MIC和MBC参照图31和图32。

[0215] 当根据分离株的物种对MIC和MBC数据进行分析时, 显然与葡萄球菌属物种相比, 链球菌物种的MIC₅₀和MIC₉₀值较低 (图26至图30)。然而, MIC范围表明这两组病原体之间的差异是不显著的。在物种内部, MBC数据也是高度变化的, 其中只在超过MIC的浓度下一些葡

萄球菌和链球菌菌株被有效地杀死(例如,LP4525和LP6315),但在物种之间未确定有显著性差异。

[0216] 来自该研究的初步结果表明,所有5个化合物均显示抑菌活性并且一些化合物在高浓度下显示菌株依赖性杀菌活性。尽管所有化合物当稀释于阳离子调节Mueller Hinton肉汤中时显示了一些浑浊,但LP 1088、LP 1369、LP 4525和LP 6315均显示低MIC值。然而,LP 9666对于每个组的乳房炎病原体具有显著较高的MIC₉₀值,这会是由于当稀释于阳离子调节Mueller Hinton肉汤中时形成大量沉淀。LP 4525对于所有分离株具有最一致的MIC值,并且这是由小MIC范围得到证明。与所有化合物相比,LP 4525也具有较低的MIC₉₀值。我们也发现了1个革兰氏阴性细菌分离株(在采集中的分离株2825对所有5个化合物均敏感)。

[0217] 实施例4-用于实施例5中给出的研究的局部制剂的制备

[0218] 软膏制剂

[0219] 制备以下制剂,用于实施例5中给出的鼠研究中LP1369的皮肤施加。

[0220] 石蜡油 49.0g

[0221] 凡士林 49.0g

[0222] LP1369 2.0g

[0223] 将LP1369和石蜡油混合,加至球磨(型号Micro Mill Pulverisette 7 Premium Line,Fritsch Co.,Rhineland-Palatinate,德国),并在1000rpm下湿磨10个循环,每个循环3分钟时间,持续0.5小时的研磨时间。研磨后,测量的药物粒度为1-6 μ m。使用一次性塑料移液管从研磨珠粒分离获得的混悬液。将凡士林在100℃下加热直至凡士林熔化,然后(室温)冷却直至其降至50℃。将LP1369/石蜡油混悬液滴入凡士林,并将组合物在50℃下匀化直至其形成均匀的软膏。

[0224] 本发明所包括的其它潜在制剂包括:

[0225] 软膏制剂

| | |
|-----|--------|
| 羊毛脂 | 10.0 g |
|-----|--------|

| | |
|-----|--------|
| 凡士林 | 80.0 g |
|-----|--------|

| | |
|------------|-------|
| [0226] 石蜡油 | 7.9 g |
|------------|-------|

| | |
|-----|-------|
| 防腐剂 | 0.1 g |
|-----|-------|

| | |
|------------|-------|
| LP1369(2%) | 2.0 g |
|------------|-------|

[0227] 凝胶配方

| | | |
|--------|--------------|---------|
| | PEG 4000 | 35.0g |
| | PEG 200 | 40.0g |
| [0228] | 甘油 | 6.0 g |
| | 蒸馏水 | 17.0g |
| | LP1369 | 2.0 g |
| [0229] | 乳膏制剂 | |
| | 单硬脂酸甘油酯 | 12.0 g |
| | 凡士林 | 15.0 g |
| | 硬脂酸 | 1.3 g |
| [0230] | 石蜡油 | 5.0 g |
| | 硬脂酸钾 | 0.7 g |
| | 甘油 | 10.0 g |
| | 防腐剂 | 0.1 g |
| [0231] | LP 1369 (2%) | 2.0g |
| | 蒸馏水 | 至 100 g |

[0232] 实施例5-含有LP1369的试验兽用产品在小鼠中的皮肤病患治疗中的效果

[0233] 模型概述:有用的动物模型系统应当是临床相关、实验稳健、伦理学可接受、便于实施,并且应当提供可靠且可重现的结果。已经描述了很多局部皮肤感染的动物模型,包括巴豆油引起发炎的皮肤模型(Akiyama,H.,H.Kanzaki,Y.Abe,J.Tada和J.Arata(1994).“Staphylococcus aureus infection on experimental croton oil-inflamed skin in mice.”Journal of Dermatological Science 8(1):1-10)、烧伤皮肤模型(Stieritz,D.D.,A.Bondi,D.McDermott和E.B.Michaels(1982).“A burned mouse model to evaluate anti-pseudomonas activity of topical agents.”Journal of Antimicrobial Chemotherapy 9(2):133-140)、皮肤缝合伤口模型(McRipley,R.J.和R.R.Whitney(1976).“Characterization and Quantitation of Experimental Surgical-Wound Infections Used to Evaluate Topical Antibacterial Agents.”Antimicrobial Agents and Chemotherapy 10(1):38-44)、皮肤胶带剥离模型(Kugelberg,E.,T. **Norström**,T.K.Petersen,T.Duvold,D.I.Andersson和D.Hughes(2005).“Establishment of a Superficial Skin Infection Model in Mice by Using Staphylococcus aureus and Streptococcus pyogenes.”Antimicrobial Agents and Chemotherapy 49(8):3435-3441)和线性全厚度手术刀切割法(Guo,Y.,R.I.Ramos,J.S.Cho,N.P.Donegan,A.L.Cheung和L.S.Miller(2013).“In Vivo Bioluminescence Imaging To Evaluate Systemic and Topical Antibiotics against Community-

Acquired Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*-Infected Skin Wounds in Mice.”*Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 57(2):855-863)。

[0234] 在进行当前研究之前的初步研究建立了由上述模型的详细研究得出的皮肤感染的新方法。简言之,将研究小鼠麻醉,剃下一块背侧皮肤以露出皮肤并用手持打孔器去除皮肤的圆形区域,在背侧伤口中央打一个洞。伤口受已知数量的激发生物感染。在感染后大约四至六小时,用媒介物制剂或活性制剂局部处理伤口。每12小时重新治疗感染的皮肤伤口,持续共计11次治疗。将小鼠人道安乐死,切开并去除原始感染的伤口区域,并通过标准微生物测试定量其细菌含量。这样,通过检查细菌负荷与媒介物对照相比减少,可以容易地测定用活性制剂处理引起的细菌浓度改变。

[0235] 材料和方法

[0236] 感染接种物的制备

[0237] 使细菌的新鲜培养物在绵羊血液琼脂中,在37℃下生长16-18小时。选择一些典型的菌落,并将其悬浮于10ml胰蛋白酶大豆肉汤中,并在振荡培养器(240rpm)中在37℃下孵育过夜。将过夜悬液涡旋并稀释(1:100)于新鲜胰蛋白酶大豆肉汤(100μl[0.1ml]于9.9ml肉汤)。将新鲜悬液在振荡培养器(如上所述)中孵育3小时,以获得对数生长期中期的细菌。通过在7,500rpm下离心10分钟使细菌沉淀。去除肉汤上清液,并将细菌悬浮于10ml磷酸盐缓冲液盐水(PBS)中。将这些步骤再重复两次。使用分光光度计,以盐水作为空白,在600nm下测量吸光度,从而检查悬液的密度,以确认在约0.100读数下的目标密度(与 2.5×10^8 CFU/ml的细菌密度一致)。将悬液置于可以锁住的运输箱内的架子中,在运输期间用冰块保持冷冻,随后在送达小鼠皮肤感染实验室后贮藏于冷却室内。在小鼠上作出接种皮肤伤口之前,将最终悬液充分混合。

[0238] 为了确保悬液的纯度和准确度,在置于带锁箱之前进行以下步骤。

[0239] 通过将100μl最终悬液铺于SBA(绵羊血液琼脂)平板上确保细菌悬液的纯度,将所述平板在37℃下孵育18小时并检查以确认一种菌落类型的均匀生长。通过以下步骤对最终悬液实施活菌计数:将盐水装入埃彭道夫管(eppendorf tube)(约900ul/管),取出100μl样品并加至第一支埃彭道夫管,涡旋混合物,并使用含有盐水的第2支埃彭道夫管重复。对5-6各管继续该过程。最终,将100μl的第5和第6稀释液涂布于平板计数琼脂上,在37℃下孵育18小时并实施菌落计数以确认CFU/ml为约 2.5×10^8 。

[0240] 皮肤伤口外科手术

[0241] 将每只小鼠置于诱导箱中,并使用2%异氟烷诱导麻醉。以兽用眼润滑剂覆盖每只麻醉小鼠的眼,以防止角膜脱水。将每只小鼠从诱导箱取出并置于在单个麻醉鼻锥(aesthetic nose cone)前面的手术区域上。在麻醉状况下监测每只小鼠,用于评估麻醉深度(对疼痛的响应、眨眼反射,骨骼肌张力)以及呼吸功能和心功能。用机械剪刀从手术区域剃掉背侧皮肤毛发(图33)。使用施加于纸巾上的70%乙醇,随后用10%w/v聚维酮-碘溶液清洁剃过的区域。一旦碘溶液干燥后,就施用非甾体抗炎剂美洛昔康的皮下注射。使用耳打孔器/活检打孔器将背部皮肤轻轻地打孔,以形成圆形的全厚度伤口。使用微量移液器(2.5×10^6 CFU/10μl),用10μl细菌悬液接种媒介物对照和LP1369小鼠的伤口。一旦细菌悬液干燥,将小鼠置于标记有小鼠编号的单个回收箱内。记录接种的时间。在适合的评分表上记录每只小鼠的初始体重。小鼠在5分钟内完全恢复意识。将恢复的小鼠送回单个笼舍并每小

时监测手术后或麻醉并发症。

[0242] 手术后护理(手术后6小时)

[0243] 评估小鼠的手术后并发症,并将观察结果记录在临床记录表上。从IVC小心地取出每只小鼠,置于评估容器内,避免过多触摸或碰到手术部位。一旦小鼠进入评估容器内,对小鼠进行评估并将观察结果记录在手术后临床记录表上。只要达到建议的健康拐点,即施用手术后止痛,并记录在临床记录表上。

[0244] 动物监测和每日护理

[0245] 抗生素施用(7am和6pm)。在手术后4小时进行媒介物或LP1369制剂(实施例4中制备)的第一次施用。在施用之前对每个软膏容器进行称重,并记录重量。小心地提取每只小鼠。将软膏(媒介物或LP1369)施加于病变区域,并将经治疗的小鼠送回IVC,在IVC内观察每只小鼠以确保软膏不会立即被梳毛(grooming)去除。记录施用后软膏容器的重量。第一次施用后每12小时将媒介物和活性LP1369产品施加皮肤伤口上,总计11次连续治疗。LP1369产品含有20mg/g浓度的LP1369。每次施加约0.1-0.2g软膏,将总局部剂量在22和44mg之间的LP1369递送至体重在21g和24g之间的小鼠。

[0246] 每日监测。每天在12pm左右监测每只小鼠一次。从IVC小心地取出每只小鼠,并置于观察容器内,避免过多触摸或碰到手术部位。仔细评估在容器内时的毛发、体态、眼、行为、发声和活动,并将观察结果记录在评估表上。检查小鼠粪便(在笼舍地板上或容器中)的一致性,并记录观察结果。测定每只小鼠在容器中时的重量,计算体重变化并予以记录。将每只小鼠置于测量栅格并拍照。将观察容器用乙醇消毒并晾干,而将新的容器用于下一只小鼠。

[0247] 组织分析和抗菌功效评估

[0248] 在6天皮肤伤口评估期结束时,在伤口收集之前处死所有测试小鼠供尸检。从每只小鼠的背侧切开皮肤伤口。将样品在装有1ml PBS的样品管内涡旋约30秒。取出100 μ l上清液,置于装有900 μ l PBS的埃彭道夫管中。使用共计8份稀释液的连续稀释液重复该程序。最终,按一式两份移取100 μ l各稀释液到平板计数琼脂上,并在37 $^{\circ}$ C下孵育过夜。将十微升的原始悬液置于绵羊血液琼脂以评估培养物纯度,并在37 $^{\circ}$ C下孵育过夜。第二天,使用孵育平板计数琼脂平板实施活菌计数,并确认了作为收获菌株的金黄色葡萄球菌(激发微生物)的鉴别。

[0249] 结果

[0250] 初始悬液的活力测试表明,以约 3.0×10^5 CFU (3.0×10^7 CFU/ml) 接种小鼠,随着手术时间推移未见活力的统计学显著降低($p=0.5$)。各治疗组中的动物初始体重经显示为统计学类似(媒介物对比LP1369)。如图34中所显示,经LP1369治疗的小鼠的细菌载量与媒介物对照小鼠相比的降低经显示为统计学显著的。

[0251] 讨论

[0252] 微生物学结果提供证据表明,配制用于局部使用并施加于诱导的小鼠皮肤感染的LP1369可以使细菌群体降低超过99% (从8.98的log CFU计数/克感染组织到6.17CFU/g的log计数)。这明确表明,LP1369在生物学上可用于发挥对于金黄色葡萄球菌的激发菌株的抗菌活性。当开发用于治疗局部细菌感染的新型抗细菌剂时,首先要确定靶细菌对目标药剂(在这种情况下为LP1369)的灵敏度,然后表明体外MIC结果可被转化为有效的体内生物

活性。这些重要测试现已成功完成。配制的LP1369现在可通过剂量治疗方案和制剂的变更而被进一步改善(使用本领域可用的标准步骤和方法),以提供局部微生物感染的改进的临床有用的治疗。

[0253] 综上,本发明涉及以下方面:

[0254] 1.一种治疗受试者中局部微生物感染的方法,所述方法包括将治疗有效量的聚醚离子载体或其治疗上可接受的盐施用于所述受试者的步骤,其中将所述离子载体局部施加。

[0255] 2.一种预防受试者中局部微生物感染的方法,所述方法包括将治疗有效量的聚醚离子载体或其治疗上可接受的盐施用于所述受试者的步骤,其中将所述离子载体局部施加。

[0256] 3.根据项1或项2所述的方法,其中所述施用是到受试者的皮肤、鼻孔、外耳道或眼。

[0257] 4.根据前述项中任一项所述的方法,其中所述聚醚离子载体或其治疗上可接受的盐选自包括以下的组:莫能菌素(亦称为A-3823A)、甲基盐霉素A(亦称为A-28086A)、甲基盐霉素B(亦称为A-28086B)、甲基盐霉素D(亦称为A-28086D)、拉沙洛西、盐霉素,和马度米星、生度米星、替曲那新、白利辛霉素(亦称为S-14750A、CP-38,986)、来洛霉素(亦称为AB-78)、雷诺霉素(亦称为A-130A、Ro21-6150)、A-130B、A-130C、猎神霉素(亦称为A-150(M5-16183)、A-204A、A-204B、伊曼利霉素(亦称为A-218)、脱氧来洛霉素(亦称为A-712)、卡西霉素(亦称为A-23187)、昔帕塔霉素(亦称为BL-580 α 和A-28695A)、A-28695B、K-41A(亦称为A-32887)、BL-580 β 、BL-580 δ 、BL-580Z、腐霉素、calmycin^b(亦称为A-23187)、阳离子霉素、氯奴卜里霉素A(亦称为X-14766A)、醚霉素(亦称为CP-38,295、C20-12、T-40517)、脱氧盐霉素(亦称为SY-1)、脱氧表盐霉素(SY-2)、脱氧甲基盐霉素、脱氧表甲基盐霉素、dianemycon^b(亦称为M5-16183、A-150)、罗奴霉素(亦称为伊曼利霉素A和DE 3938)、二重霉素(亦称为尼日利亚菌素、螺菌素C,和阿扎霉素M)、gridorixin、离子霉素、K-41B、拉沙洛西A(X-537A)、拉沙洛西B、拉沙洛西C、拉沙洛西D、拉沙洛西E、异拉沙洛西A、留塞霉素、伊曼利霉素B、伊曼利霉素C、溶胞菌素、M-139603、莫能菌素B、莫能菌素C、莫能菌素D、mutalomycin、奴卜里霉素A、奴卜里霉素B、RP 30504、RP37454、盐霉素、盐霉素AII、SY-4、SY-5、SY-8、季酮霉素、TM-531B、TM-531C、X-206、X-14547A、X-14667A、X-14667B、X-14868A、X-14868B、X-14868C、X-14868D、5057和6016。

[0258] 5.根据项4所述的方法,其中所述聚醚离子载体选自包括以下的组:盐霉素、拉沙洛西、甲基盐霉素、马度米星、莫能菌素、来洛霉素,和生度米星。

[0259] 6.根据前述项中任一项所述的方法,其中所述受试者选自包括所有动物,但特别是以下的组:人、犬科动物、猫科动物、牛科动物、绵羊、山羊、其它反刍动物物种、猪科动物和马科动物。

[0260] 7.根据前述项中任一项所述的方法,其中将所述聚醚离子载体在含有所述聚醚离子载体的剂型中在5 μ g/mL至900,000 μ g/mL范围内的浓度下施用于所述受试者。

[0261] 8.根据项7所述的方法,其中将所述聚醚离子载体以在16 μ g/mL至52mg/mL范围内的剂量施用于所述受试者。

[0262] 9.根据前述项中任一项所述的方法,其中所述微生物选自包括细菌和真菌的组。

[0263] 10. 根据项9所述的方法, 其中所述细菌剂选自包括以下的组: 表皮葡萄球菌、模仿葡萄球菌、猫葡萄球菌、木糖葡萄球菌、产色葡萄球菌、沃氏葡萄球菌、溶血葡萄球菌、松鼠葡萄球菌、腐生葡萄球菌、人葡萄球菌、山羊葡萄球菌、科氏葡萄球菌科氏亚种、科氏葡萄球菌解脲亚种、头状葡萄球菌头状亚种、头状葡萄球菌解脲亚种、猪葡萄球菌、金黄色葡萄球菌、假中间葡萄球菌、海豚葡萄球菌、施氏葡萄球菌凝聚亚种、金黄色葡萄球菌厌氧亚种、乳房链球菌、无乳链球菌、停乳链球菌、酿脓链球菌、牛链球菌、马链球菌兽疫亚种、马肠链球菌、黑色素原杆菌、短小芽胞杆菌、地衣芽孢杆菌、蜡样芽孢杆菌、枯草芽孢杆菌、炭疽杆菌、尿肠球菌、粪肠球菌、耐久肠球菌、单核细胞增生李斯特菌、产气荚膜梭菌、艰难梭状芽胞杆菌、牛型放线菌、痤疮丙酸杆菌、颗粒丙酸杆菌、真杆菌、产吡啶消化球菌, 和厌氧消化链球菌。

[0264] 11. 根据项9所述的方法, 其中所述真菌是马拉色菌属的真菌。

[0265] 12. 根据项9所述的方法, 其中所述微生物选自包括以下的组: 金黄色葡萄球菌、假中间葡萄球菌、酿脓链球菌和痤疮丙酸杆菌。

[0266] 13. 根据项9所述的方法, 其中所述微生物是抗生素耐药的。

[0267] 14. 根据项13所述的方法, 其中所述微生物是甲氧西林耐药的金黄色葡萄球菌(MRSA) 或甲氧西林耐药的假中间葡萄球菌(MRSP)。

[0268] 15. 根据前述项中任一项所述的方法, 其中所述方法是治疗或预防以下的方法: 皮肤感染、鼻携带或定殖微生物、耳道感染, 或眼感染。

[0269] 16. 一种药用抗微生物组合物, 当其用于治疗或预防局部微生物感染的方法时, 所述组合物包含治疗有效量的聚醚离子载体或其治疗上可接受的盐, 和任选地药学可接受的赋形剂或载体。

[0270] 17. 一种兽用抗微生物组合物, 当其用于治疗或预防局部微生物感染的方法时, 所述组合物包含治疗有效量的聚醚离子载体或其治疗上可接受的盐, 和任选地兽医学可接受的赋形剂或载体。

[0271] 18. 根据项16或项17中任一项所述的组合物, 其中所述组合物处于选自包括以下的组的形式: 漂洗剂、洗发剂、洗剂、凝胶剂、驻留性制剂、洗去性制剂, 和软膏剂。

[0272] 19. 根据项16至18中任一项所述的组合物, 其中所述组合物包含另一种选自包括抗生素和抗真菌剂的组的抗微生物剂。

[0273] 20. 根据项19所述的组合物, 其中所述另一种抗微生物剂选自包括以下的组: 棘白菌素类(阿尼芬净、卡泊芬净、米卡芬净)、多烯类(两性霉素B、杀念菌素、非律平菌素、制霉菌素、曲古霉素、哈霉素、鲁丝霉素、美帕曲星、纳他霉素、制霉菌素、培西洛星、真菌霉素、灰黄霉素、寡霉素、吡咯尼群、西卡宁, 和绿木霉素。所述抗真菌剂可以是选自包括但不限于以下的组的合成化合物: 烯丙基胺类(布替萘芬、萘替芬、特比萘芬)、咪唑类(联苯苄唑、布康唑、氯米达唑、氯康唑、克霉唑、益康唑、芬替康唑、氟曲马唑、异康唑、酮康唑、拉诺康唑、咪康唑、萘康唑、奥莫康唑、硝酸奥昔康唑、舍他康唑、硫康唑、噻康唑)、硫代氨基甲酸酯类(利拉萘酯、托西拉酯、托林达酯、托萘酯)、三唑类(氟康唑、艾沙康唑、伊曲康唑、泊沙康唑、雷夫康唑、沙康唑、特康唑、伏立康唑)、吡啶类、阿莫罗芬、溴柳氯苯胺、丁氯柳胺、丙酸钙、氯苯甘醚、环吡酮、氯羟喹、科帕腊芬内特、依沙酰胺、氟胞嘧啶、卤普罗近、海克替啶、氯氟卡班、硝呋太尔、碘化钾、丙酸、巯氧吡啶、水杨苯胺、丙酸钠、舒苯汀、替诺尼唑、三醋汀、

十一烯酸,和丙酸锌。

[0274] 21. 根据项19所述的组合物,其中所述另一种抗微生物剂选自包括以下的组:阿莫罗芬、两性霉素B、阿尼芬净、联苯苄唑、溴氯水杨苯胺、盐酸布替萘芬、硝酸布康唑、醋酸卡泊芬净、盐酸氯米达唑、氯苯甘醚、环吡酮、氯咪巴唑、克霉唑、氯羟喹、盐酸氯康唑、硝酸依柏康唑、益康唑、恩康唑、硝酸芬替康唑、氟康唑、氟胞嘧啶、氟曲马唑、磷氟康唑、灰黄霉素、异康唑、伊曲康唑、酮康唑、拉诺康唑、利拉萘酯、卢立康唑、美帕曲星、米卡芬净钠、咪康唑、盐酸萘替芬、纳他霉素、盐酸萘康唑、硝呋醛肟、制霉菌素、硝酸奥莫康唑、硝酸奥昔康唑、盐酸帕康唑、喷他霉素、吡罗克酮乙醇胺、泊沙康唑、丙酸、吡咯尼群、雷夫康唑、硝酸舍他康唑、西卡宁、对氯苯甲酸钠、硝酸硫康唑、特比萘芬、特康唑、噻康唑、托西拉酯、托萘酯、三醋汀、葡萄糖醛酸三甲曲沙、十一烯酸、伏立康唑

[0275] 22. 根据项19所述的组合物,其中所述另一种抗微生物剂选自包括以下的组:氨基糖苷类(阿米卡星、阿贝卡星、班贝霉素、布替罗星、地贝卡星、双氢链霉素、福提霉素、庆大霉素、异帕米星、卡那霉素、小诺霉素、新霉素、奈替米星、巴龙霉素、核糖霉素、西索米星、大观霉素、链霉素、妥布霉素)、酰胺醇类(叠氮氯霉素、氯霉素、甲砒霉素)、安莎霉素类(利福米特、利福平、利福霉素SV、利福喷汀、利福昔明)、 β -内酰胺类、碳头孢烯类(氯碳头孢)、碳青霉烯类(比阿培南、多利培南、厄他培南、亚胺培南、美罗培南、帕尼培南)、头孢菌素类(头孢克洛、头孢羟氨苄、头孢孟多、头孢曲秦、头孢西酮、头孢唑林、头孢卡品、头孢地尼、头孢托仑、头孢吡肟、头孢他美、头孢克肟、头孢甲肟、头孢地秦、头孢尼西、头孢哌酮、头孢雷特、头孢噻利、头孢噻肟、头孢替安、头孢唑兰、头孢咪唑、头孢匹胺、头孢匹罗、头孢泊肟、头孢丙烯、头孢沙定、头孢磺啶、头孢洛林、头孢他啶、头孢特仑、头孢替唑、头孢布烯、头孢唑肟、头孢吡普酯、头孢曲松、头孢呋辛、头孢唑南、头孢乙腈、头孢氨苄、头孢来星、头孢噻啶、头孢噻吩、头孢匹林、头孢拉定、特头孢氨苄、头霉素类(头孢拉宗、头孢美唑、头孢米诺、头孢替坦、头孢西丁)、单环菌素类(氨基南、卡芦莫南)、氧头孢烯类(氟氧头孢、拉氧头孢)、青霉烯类(法罗培南、利替培南)、青霉素类(氮唑青霉素、氮唑青霉素双酯、阿莫西林、氨苄西林、阿帕西林、阿扑西林、阿度西林、阿洛西林、巴氨西林、羧苄西林、卡茆西林、氯甲西林、氯唑西林、环己西林、双氯西林、依匹西林、芬贝西林、氟氯西林、海他西林、仑氨西林、美坦西林、甲氧西林钠、美洛西林、萘夫西林、苯唑西林、培那西林、氢碘酸喷沙西林、青霉素G、苄星青霉素G、普鲁卡因青霉素G、青霉素N、青霉素O、青霉素V、非奈西林钾、哌拉西林、匹氨西林、丙匹西林、喹那西林、磺苄西林、舒他西林、酰氨西林、替莫西林、替卡西林)、林可酰胺类(克林霉素、林可霉素)、大环内酯类(阿奇霉素、赛红霉素、克拉霉素、地红霉素、红霉素、醋硬酯红霉素、依托红霉素、葡庚糖酸红霉素、乳糖酸红霉素、丙酸红霉素、硬脂酸红霉素、非达霉素、交沙霉素、柱晶白霉素、麦迪霉素类、米奥卡霉素、竹桃霉素、普利霉素、罗他霉素、罗沙米星、罗红霉素、螺旋霉素、泰利霉素、醋竹桃霉素)、多肽类(安福霉素、杆菌肽、杆菌肽锌、卷曲霉素、黏菌素、达巴万星、达托霉素、恩多霉素、恩维霉素、夫沙芬净、短杆菌肽、短杆菌肽S、依色加南、奥利万星、多粘菌素、奎奴普丁、雷莫拉宁、利托菌素、替考拉宁、特拉万星、硫链丝菌肽、结核放线菌素、短杆菌酪肽、短杆菌素、万古霉素、紫霉素)、四环素类(金霉素、氯莫环素、地美环素、多西环素、氟甲环素、赖甲四环素、甲氯环素、甲烯土霉素、米诺环素、土霉素、匹哌环素、罗利环素、四环素、替加环素)、其它(环丝氨酸、达福普汀、磷霉素、夫西地酸、莫匹罗星、普那霉素、瑞他帕林、维吉霉素)。

[0276] 23. 根据项19所述的组合物,其中所述另一种抗微生物剂选自包括以下的组:2,4-二氨基嘧啶类(溴莫普林、伊拉普林、四氧普林、甲氧苄啶)、硝基呋喃类(呋喃他酮、呋唑氯铵、硝呋太尔、硝呋复林、硝呋吡醇、硝呋妥因醇、呋喃妥因)、噁唑烷酮类(利奈唑胺)、肽类(奥米加南、培西加南)、喹诺酮类和类似物(巴洛沙星、贝西沙星、西诺沙星、环丙沙星、克林沙星、依诺沙星、非那沙星、氟罗沙星、氟甲喹、加雷沙星、加替沙星、吉米沙星、格帕沙星、洛美沙星、米洛沙星、莫西沙星、那氟沙星、萘啶酸、诺氟沙星、氧氟沙星、奥索利酸、帕珠沙星、培氟沙星、吡哌酸、吡咯酸、普卢利沙星、罗索沙星、芦氟沙星、西他沙星、司帕沙星、托氟沙星、曲伐沙星)、磺酰胺类(醋磺胺甲氧唑、氯胺B、氯胺T、二氯胺T、磺胺米隆、诺丙磺胺、酞磺醋胺、酞磺胺噻唑、柳氮磺嘧啶、琥珀磺胺噻唑、磺胺苯酰、磺胺醋酰、磺胺氯哒嗪、磺胺柯定、磺酰乙胞嘧啶、磺胺嘧啶、磺胺戊烯、磺胺多辛、磺胺乙二唑、磺胺胍、磺胺胍诺、磺胺林、磺胺洛西酸、磺胺甲噻唑、磺胺对甲氧嘧啶、磺胺二甲嘧啶、磺胺甲二唑、磺胺甲氧甲噻唑、磺胺甲噻唑、磺胺甲氧唑、磺胺美曲、磺胺米柯定、磺胺噻唑、对氨基苯磺酰胺、N4-磺胺酰基磺胺、磺酰脲、N-磺胺酰基-3,4-二甲苯酰胺、磺胺培林、磺胺苯吡唑、磺胺普罗林、磺胺吡嗪、磺胺吡啶、磺胺噻唑、磺胺硫脲、磺胺索嘧啶、磺胺异噻唑)、砒类(醋地砒、氨苯砒、葡胺苯砒钠、琥珀氨苯砒、对氨基苯磺酸、对磺胺酰基苄胺、阿地砒钠、噻唑砒)、氯福克酚、六亚甲基四胺、甲硝唑、硝羟喹啉、牛磺罗定,和希波酚。

[0277] 24. 根据项19所述的组合物,其中所述另一种抗微生物剂选自包括以下的组:醋地砒钠、阿米卡星、对氨基水杨酸、阿莫西林、氨苄西林、安普霉素、硫酸阿贝卡星、对氨基苯甲酸、阿扑西林、硫酸阿司米星、阿维霉素、阿伏帕星、叠氮氯霉素、阿度西林钠、阿奇霉素、阿洛西林、氨曲南、盐酸巴氨西林、杆菌肽、巴洛沙星、班贝霉素、巴喹普林、硫酸氨基去氧卡那霉素、苯明青霉素、苄星青霉素、苄星苯氧甲基青霉素、青霉素、贝西沙星、倍他米隆、比阿培南、溴莫普林、硫酸卷曲霉素、卡巴多司、羧苄西林钠、卡茛西林钠、卡芦莫南钠、头孢克洛、头孢羟氨苄、头孢氨苄、头孢洛宁、头孢噻啶、头孢噻吩钠、头孢孟多、头孢匹林钠、头孢曲秦、头孢唑林、头孢拉宗、盐酸头孢卡品匹伏酯、头孢地尼、头孢托仑匹伏酯、盐酸头孢吡肟、头孢他美、头孢克肟、盐酸头孢甲肟、头孢美唑、头孢米诺钠、头孢地秦钠、头孢尼西钠、头孢哌酮钠、头孢雷特、硫酸头孢噻利、头孢噻肟钠、头孢替坦、盐酸头孢替安、头孢维星钠、头孢西丁钠、盐酸头孢唑兰、头孢匹胺、硫酸头孢匹罗、头孢泊肟普昔酯、头孢丙烯、硫酸头孢喹肟、头孢拉定、头孢磺啶钠、醋酸头孢洛林酯、头孢他啶、头孢特仑匹伏酯、头孢替唑钠、头孢布烯、头孢噻吩、头孢唑肟钠、头孢吡普酯、头孢曲松钠、头孢呋辛、赛红霉素、氯霉素、氯喹星、氯喹那多、金霉素、环己西林、西司他丁钠、西诺沙星、环丙沙星、克拉霉素、克拉维酸、克立咪唑青霉素、克林霉素、氯碘羟喹、氯法齐明、氯福克酚、氯甲西林钾、氯唑西林、硫酸黏菌素、复方磺胺嘧啶和四氧普林、复方磺胺恶唑和甲氧苄啶、复方新诺明、环丝氨酸、达巴万星、甲磺酸达氟沙星、氨苯砒、达托霉素、迪拉马尼、地美环素、硫酸地贝卡星、双氯西林、盐酸二氟沙星、硫酸双氢链霉素、地红霉素、多利培南、多西环素、依诺沙星、恩氟沙星、厄他培南钠、红霉素、盐酸乙胺丁醇、乙硫异烟胺、硫酸依替米星、法罗培南钠、非达霉素、氟罗沙星、氟氧头孢钠、氟苯尼考、氟氯西林、氟甲喹、氟红霉素琥珀酸乙酯、甲磺噻唑、磷霉素、硫酸弗氏菌丝素、异烟肼、盐酸呋喃他酮、呋喃烯啶、夫沙芬净、夫西地酸、加米霉素、甲磺酸加雷沙星、加替沙星、甲磺酸吉米沙星、硫酸庆大霉素、短杆菌肽、短杆菌肽S、哈喹诺、依巴沙星、伊拉普林、亚胺培南、异帕米星、异烟肼、交沙霉素、硫酸卡那霉素、吉他霉素、拉氧头

孢二钠、左氧氟沙星、林可霉素、利奈唑胺、盐酸洛美沙星、氯碳头孢、赖甲四环素、磺胺米隆、爪蟾抗菌肽、扁桃酸、马波沙星、美西林、甲氯环素、麦白霉素、美罗培南、甲烯土霉素、六亚甲基四胺、甲氧西林钠、美洛西林、硫酸小诺霉素、麦迪霉素、米诺环素、吗啉米特、盐酸莫西沙星、莫匹罗星、那氟沙星、萘夫西林钠、萘啶酸、新霉素、硫酸奈替米星、硝呋齐特、硝呋吡醇、硝呋妥因醇、硝呋肼、乳链球菌素、呋喃妥因、呋喃西林、硝羟喹啉、诺氟沙星、盐酸去甲万古霉素、新生霉素、氧氟沙星、磷酸竹桃霉素、奥比沙星、奥利万星、奥美普林、苯唑西林钠、奥索利酸、土霉素、帕尼培南、甲磺酸帕珠沙星、甲磺酸培氟沙星、氢碘酸喷沙西林、非奈西林钾、苯氧甲基青霉素、酞磺醋胺、酞磺胺噻唑、吡哌酸、哌拉西林、盐酸吡利霉素、吡咯酸、匹氨西林、匹美西林、硫酸多粘菌素B、普多沙星、普那霉素、普鲁卡因青霉素、丙匹西林钾、丙硫异烟胺、普卢利沙星、吡嗪酰胺、奎奴普汀/达福普汀、雷莫拉宁、瑞他帕林、硫酸核糖霉素、利福布汀、利福平、利福霉素钠、利福喷汀、利福昔明、罗他霉素、罗利环素、罗索沙星、罗红霉素、盐酸芦氟沙星、盐酸沙氟沙星、硫酸西索米星、西他沙星、司帕沙星、大观霉素、螺旋霉素、链霉素、琥珀磺胺噻唑、舒巴坦、磺苄西林钠、磺胺苯酰、磺胺脲、磺胺醋酰、磺胺氯哒唑、磺胺柯定、磺胺氯吡嗪、磺胺嘧啶、磺胺嘧啶银、磺胺戊烯、磺胺地索辛、磺胺二甲嘧啶、磺胺多辛、磺胺异噻唑、磺胺胍、磺胺甲嘧啶、磺胺甲二唑、磺胺甲噻唑、磺胺甲氧噻、磺胺甲噻唑、磺胺甲氧吡嗪、磺胺美曲、磺胺间甲氧嘧啶、磺胺噻唑、对氨基苯磺酰胺、磺胺吡啶、磺胺喹噻啉、磺胺噻唑、磺胺噻唑银、磺胺曲沙唑、磺胺索嘧啶、舒他西林、牛磺罗定、他唑巴坦钠、替考拉宁、特拉万星、泰利霉素、替莫西林、特立齐酮、四环素、四氧普林、噻吩甲酸、甲砒霉素、氨硫脲、硫链丝菌肽、硫姆林、替卡西林单钠、替加环素、泰地罗新、替米考星、妥布霉素、托氟沙星、甲氧苄啶、醋竹桃霉素、托拉霉素、泰洛星、酒石酸泰万菌素、短杆菌素、伐奈莫林、万古霉素、维吉霉素，和希波酚。

[0278] 25. 根据项15至24中任一项所述的组合物，其中所述组合物包含选自包括螯合剂的组的赋形剂。

[0279] 26. 一种医疗装置，其用于根据项1至14中任一项所述的治疗或预防受试者中的局部微生物感染的方法。

[0280] 27. 一种医疗装置，其包括根据项16至25中任一项所述的组合物。

[0281] 28. 根据项26或项27中任一项所述的医疗装置，其中所述医疗装置处于选自包括以下的组的形式：施加于所述受试者的皮肤、鼻孔、耳道或眼的局部微生物感染的乳膏剂、洗剂、软膏剂、凝胶剂、硬膏剂、绷带，和敷料的立即释放或持续释放形式。

[0282] 29. 聚醚离子载体或其治疗上可接受的盐在用于受试者中局部微生物感染的治疗或预防的药剂的生产中的用途。

[0283] 30. 根据项29所述的用途，其中所述用途包括将治疗有效量的聚醚离子载体或其治疗上可接受的盐局部施用于受试者。

[0284] 31. 根据项29或项30所述的用途，其中所述施用是通过施用于皮肤、鼻孔、外耳道或眼的表面结构。

[0285] 32. 根据项29至31中任一项所述的用途，其中所述聚醚离子载体或其治疗上可接受的盐选自包括以下的组：莫能菌素（亦称为A-3823A）、甲基盐霉素A（亦称为A-28086A）、甲基盐霉素B（亦称为A-28086B）、甲基盐霉素D（亦称为A-28086D）、拉沙洛西、盐霉素，和马德里星、生度米星、替曲那新、白利辛霉素（亦称为S-14750A、CP-38,986）、来洛霉素（亦称为

AB-78)、雷诺霉素(亦称为A-130A、Ro21-6150)、A-130B、A-130C、猎神霉素(亦称为A-150(M5-16183)、A-204A、A-204B、伊曼利霉素(亦称为A-218)、脱氧来洛霉素(亦称为A-712)、卡西霉素(亦称为A-23187)、昔帕塔霉素(亦称为BL-580 α 和A-28695A)、A-28695B、K-41A(亦称为A-32887)、BL-580 β 、BL-580 δ 、BL-580Z、腐霉素、calmycin^b(亦称为A-23187)、阳离子霉素、氯奴卜里霉素A(亦称为X-14766A)、醚霉素(亦称为CP-38,295、C20-12、T-40517)、脱氧盐霉素(亦称为SY-1)、脱氧表盐霉素(SY-2)、脱氧甲基盐霉素、脱氧表甲基盐霉素、dianemycon^b(亦称为M5-16183、A-150)、罗奴霉素(亦称为伊曼利霉素A和DE3938)、二重霉素(亦称为尼日利亚菌素、螺菌素C,和阿扎霉素M)、gridorixin、离子霉素、K-41B、拉沙洛西A(X-537A)、拉沙洛西B、拉沙洛西C、拉沙洛西D、拉沙洛西E、异拉沙洛西A、留塞霉素、伊曼利霉素B、伊曼利霉素C、溶胞菌素、M-139603、莫能菌素B、莫能菌素C、莫能菌素D、mutalomycin、奴卜里霉素A、奴卜里霉素B、RP 30504、RP 37454、盐霉素、盐霉素AII、SY-4、SY-5、SY-8、季酮霉素、TM-531B、TM-531C、X-206、X-14547A、X-14667A、X-14667B、X-14868A、X-14868B、X-14868C、X-14868D、5057,和6016。

[0286] 33. 根据项29至31中任一项所述的用途,其中所述聚醚离子载体选自包括以下的组:盐霉素、拉沙洛西、甲基盐霉素、马度米星、莫能菌素、来洛霉素,和生度米星。

[0287] 34. 根据项29至33中任一项所述的用途,其中将所述聚醚离子载体以所述聚醚离子载体的浓度在5 μ g/mL至900,000 μ g/mL范围内的剂型施用于所述受试者。

[0288] 35. 根据项28至33中任一项所述的用途,其中将所述聚醚离子载体以在16 μ g/mL至52mg/mL范围内的剂量施用于所述受试者。

[0289] 36. 根据项29至35中任一项所述的用途,其中所述微生物选自包括细菌和真菌的组。

[0290] 37. 根据项36所述的用途,其中所述细菌剂选自包括以下的组:表皮葡萄球菌、模仿葡萄球菌、猫葡萄球菌、木糖葡萄球菌、产色葡萄球菌、沃氏葡萄球菌、溶血葡萄球菌、松鼠葡萄球菌、腐生葡萄球菌、人葡萄球菌、山羊葡萄球菌、科氏葡萄球菌科氏亚种、科氏葡萄球菌解脲亚种、头状葡萄球菌头状亚种、头状葡萄球菌解脲亚种、猪葡萄球菌、金黄色葡萄球菌、假中间葡萄球菌、海豚葡萄球菌、施氏葡萄球菌凝聚亚种、金黄色葡萄球菌厌氧亚种、乳房链球菌、无乳链球菌、停乳链球菌、酿脓链球菌、牛链球菌、马链球菌兽疫亚种、马肠链球菌、黑色素原杆菌、短小芽胞杆菌、地衣芽孢杆菌、蜡样芽孢杆菌、枯草芽孢杆菌、炭疽杆菌、尿肠球菌、粪肠球菌、耐久肠球菌、单核细胞增生李斯特菌、产气荚膜梭菌、艰难梭状芽胞杆菌、牛型放线菌、痤疮丙酸杆菌、颗粒丙酸杆菌、真杆菌、产吡啉消化球菌,和厌氧消化链球菌。

[0291] 38. 根据项36所述的用途,其中所述真菌是马拉色菌属的真菌。

[0292] 39. 根据项36所述的用途,其中所述微生物选自包括以下的组:金黄色葡萄球菌、假中间葡萄球菌、酿脓链球菌和痤疮丙酸杆菌。

[0293] 40. 根据项36所述的用途,其中所述微生物是抗生素耐药的。

[0294] 41. 根据项36所述的用途,其中所述微生物是MRSA或MRSP。

[0295] 42. 一种方法、组合物、装置或用途,其大体上如参考随附的实例和图的本文所描述。

[0296] 43. 根据项1或项2所述的方法,根据项16或项17所述的组合物,根据项26或项27所

述的装置,和根据项29所述的用途,其大体上如参考随附的实例和图的本文所描述。

| 菌株 ID # | 来源 | 种 | 耐药特性 |
|------------|----|---------|----------------------|
| ATCC 49775 | 人 | 金黄色葡萄球菌 | |
| MSS 1 | 奶牛 | 金黄色葡萄球菌 | |
| MSS 2 | 猫 | 中间葡萄球菌 | P |
| MSS 3 | 猫 | 金黄色葡萄球菌 | P |
| MSS 4 | 未知 | 假中间葡萄球菌 | |
| MSS 5 | 狗 | 中间葡萄球菌 | P |
| MSS 6 | 人 | 假中间葡萄球菌 | |
| MSS 7 | 狗 | 假中间葡萄球菌 | P |
| MSS 8 | 狗 | 凝固酶阴性 | P, Te |
| MSS 9 | 狗 | 中间葡萄球菌 | |
| MSS 10 | 狗 | 中间葡萄球菌 | |
| MSS 11 | 未知 | 凝固酶阴性 | P, Te |
| MSS 12 | 狗 | 假中间葡萄球菌 | P |
| MSS 13 | 鸟 | 凝固酶阴性 | P, Te |
| MSS 14 | 狗 | 中间葡萄球菌 | P |
| MSS 15 | 狗 | 中间葡萄球菌 | P, Te |
| MSS 16 | 猪 | 凝固酶阴性 | P |
| MSS 17 | 猪 | 金黄色葡萄球菌 | Cl, E |
| MSS 18 | 狗 | 中间葡萄球菌 | P |
| MSS 19 | 狗 | 凝固酶阴性 | E |
| MSS 20 | 狗 | 假中间葡萄球菌 | Cl, P, Te |
| MRSA 1 | 人 | 金黄色葡萄球菌 | Enr, E, Gm, O, P |
| MRSA 2 | 人 | 金黄色葡萄球菌 | Gm, O, P, Tm |
| MRSA 3 | 人 | 金黄色葡萄球菌 | E, Enr, O, P |
| MRSA 4 | 人 | 金黄色葡萄球菌 | E, Enr, O, P |
| MRSA 5 | 人 | 金黄色葡萄球菌 | E, Enr, Gm, O, P, Te |
| MRSA 6 | 人 | 金黄色葡萄球菌 | E, Enr, O, P, Tm |
| MRSA 7 | 人 | 金黄色葡萄球菌 | E, Enr, Gm, O, P, Tm |
| MRSA 8 | 人 | 金黄色葡萄球菌 | E, Gm, O, P, Te, Tm |
| MRSA 9 | 人 | 金黄色葡萄球菌 | E, O, P |
| MRSA 10 | 人 | 金黄色葡萄球菌 | E, Enr, O, P |
| MRSA 11 | 人 | 金黄色葡萄球菌 | O, P |
| MRSA 12 | 人 | 金黄色葡萄球菌 | E, O, P, Te |
| MRSA 13 | 人 | 金黄色葡萄球菌 | E, O, P |
| MRSA 14 | 人 | 金黄色葡萄球菌 | E, O, P |
| MRSA 15 | 人 | 金黄色葡萄球菌 | E, O, P |
| MRSA 16 | 人 | 金黄色葡萄球菌 | O, P, Te |

图1

| | | | |
|----------|---|---------|----------------------|
| MRSA 17 | 人 | 金黄色葡萄球菌 | E, Emr, Gm, O, P, Tm |
| MRSA 18 | 人 | 金黄色葡萄球菌 | O, P, Tm |
| MRSA 19 | 人 | 金黄色葡萄球菌 | E, O, P, Tc, Tm |
| MRSA 20 | 人 | 金黄色葡萄球菌 | Emr, O, P |
| MR-CNS 1 | 狗 | 凝固酶阴性 | Emr, Gm, O, P, Tm |

图1续

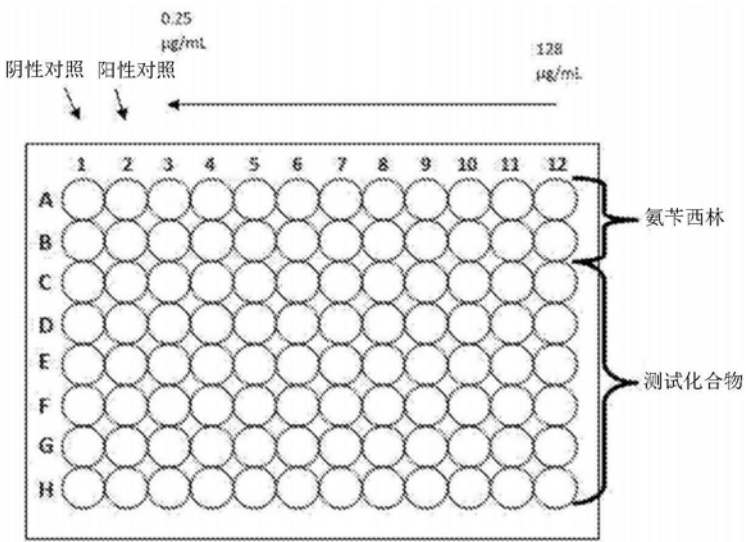


图2

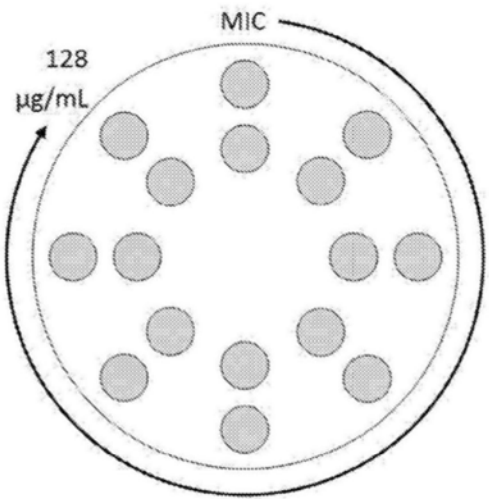


图3

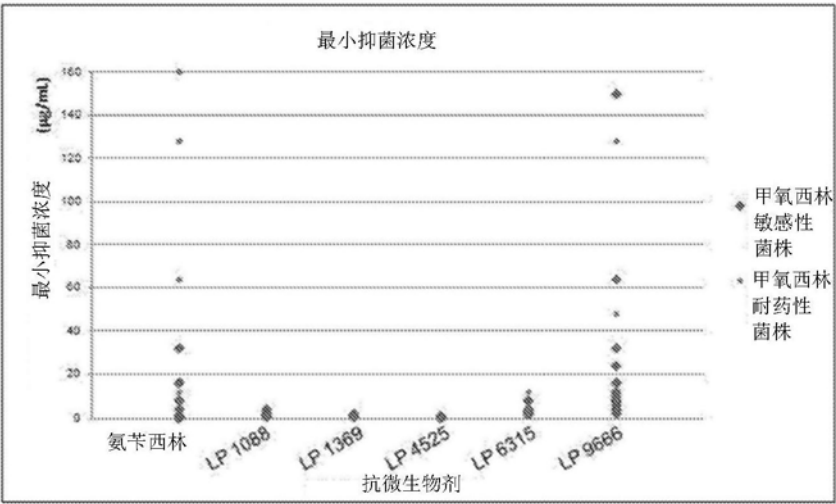


图4

| 化合物 | 氨苄西林 | LP 1088 | LP 1369 | LP 4525 | LP 6315 | LP 9666 |
|-------------------|-----------|---------|---------|----------|---------|----------|
| MIC ₅₀ | 0.5 | 1 | 1 | 0.5 | 2 | 8 |
| MIC ₉₀ | 16 | 2 | 2 | 1 | 4 | 64 |
| MIC 范围 | 0.25 – 32 | 0.5 – 4 | 0.5 – 2 | 0.25 – 1 | 2 – 8 | 2 – >128 |

图5

| 化合物 | 氨苄西林 | LP 1088 | LP 1369 | LP 4525 | LP 6315 | LP 9666 |
|-------------------|----------|---------|---------|----------|---------|---------|
| MIC ₅₀ | 128 | 1 | 1 | 0.5 | 4 | 32 |
| MIC ₉₀ | >128 | 2 | 1 | 0.5 | 4 | 64 |
| MIC 范围 | 8 – >128 | 1 – 2 | 0.5 – 2 | 0.25 – 1 | 2 – 16 | 4 – 128 |

图6

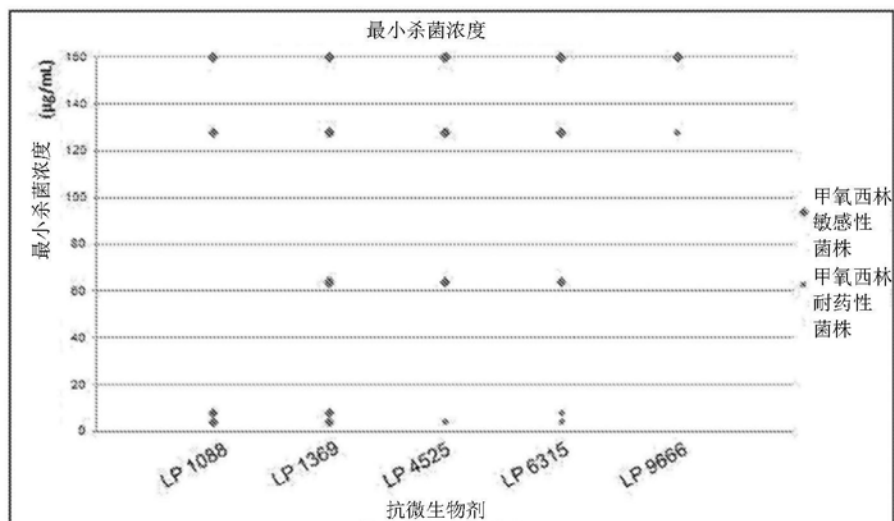


图7

| 化合物 | LP 1088 | LP 1369 | LP 4525 | LP 6315 | LP 9666 |
|-------------------|----------|----------|-----------|-----------|------------|
| MBC ₅₀ | >128 | 64 | >128 | >128 | >128 |
| MBC ₉₀ | >128 | >128 | >128 | >128 | >128 |
| MBC 范围 | 4 - >128 | 4 - >128 | 64 - >128 | 64 - >128 | 128 - >128 |

图8

| 化合物 | LP 1088 | LP 1369 | LP 4525 | LP 6315 | LP 9666 |
|-------------------|------------|-----------|----------|----------|------------|
| MBC ₅₀ | >128 | >128 | >128 | 128 | >128 |
| MBC ₉₀ | >128 | >128 | >128 | >128 | >128 |
| MBC 范围 | 128 - >128 | 64 - >128 | 4 - >128 | 4 - >128 | 128 - >128 |

图9

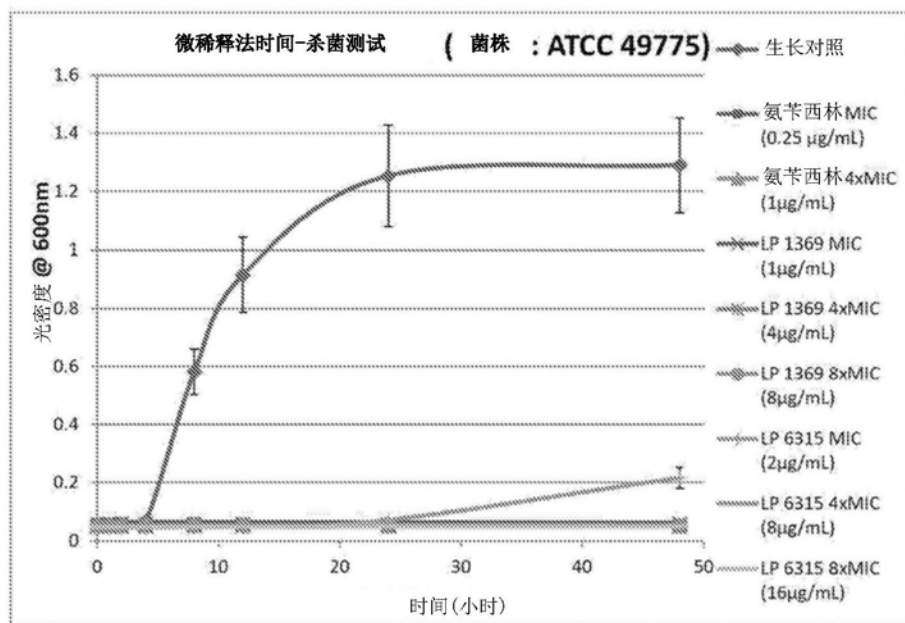


图10

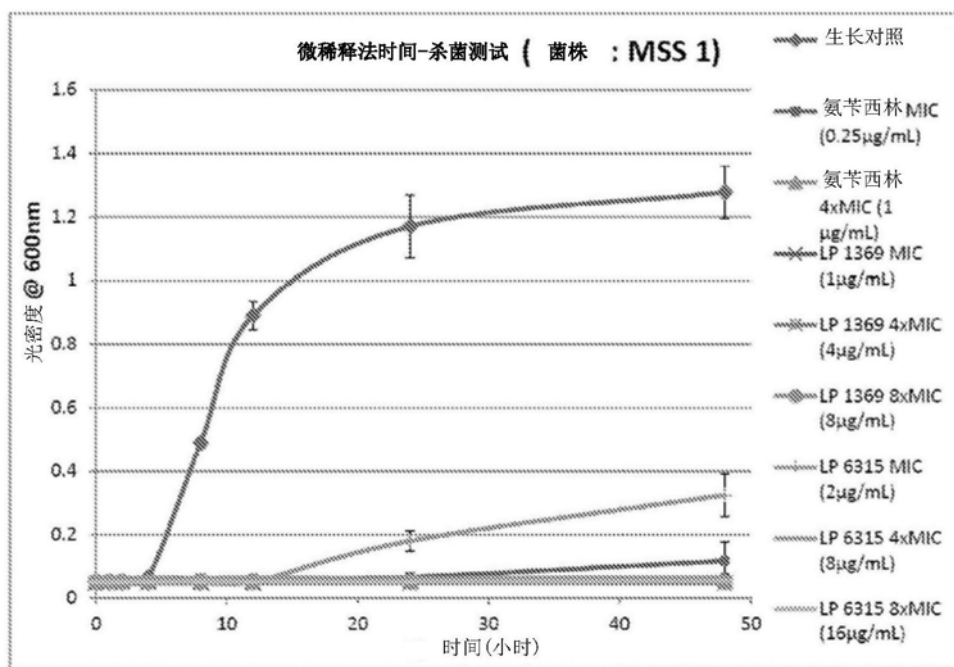


图11

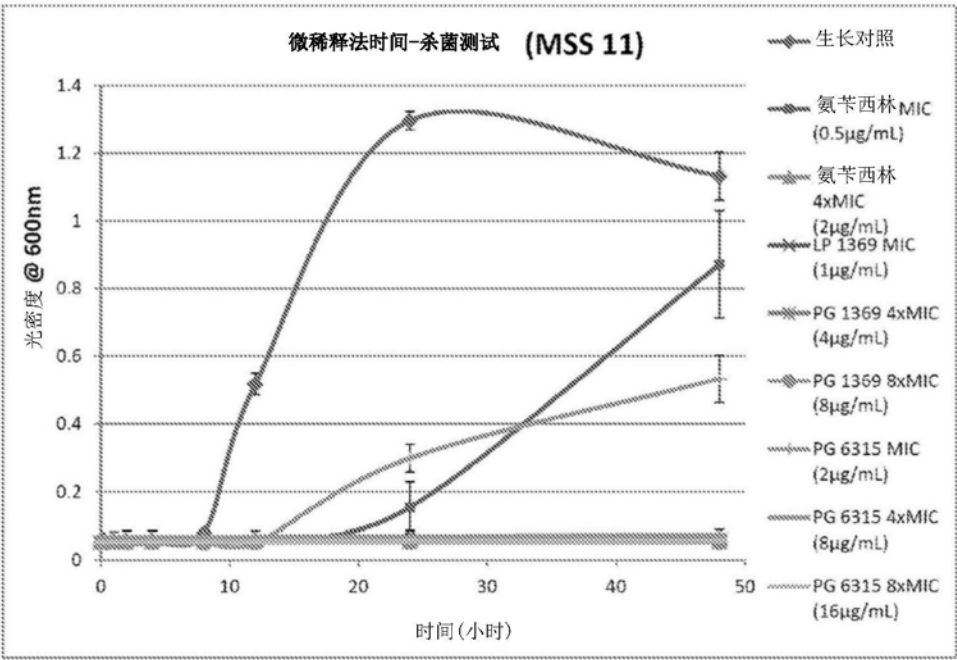


图12

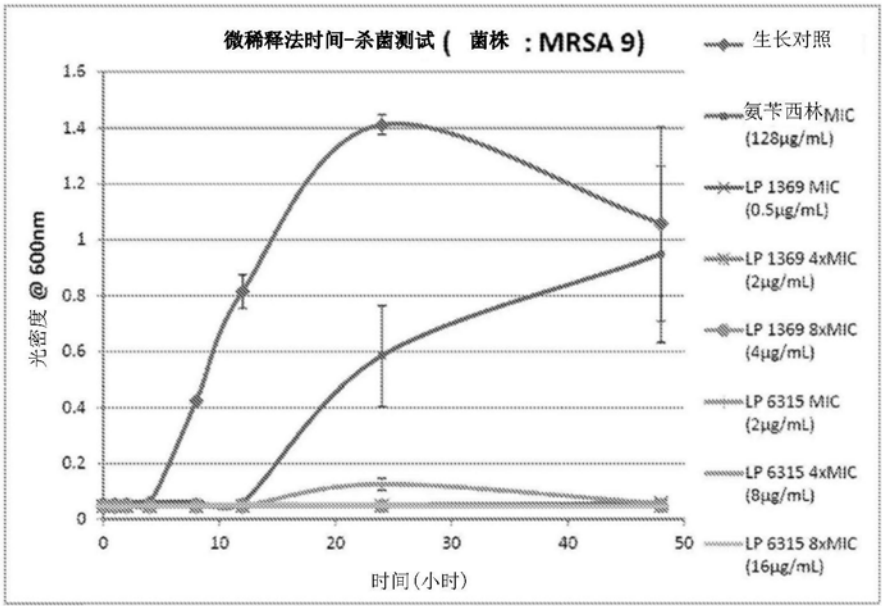


图13

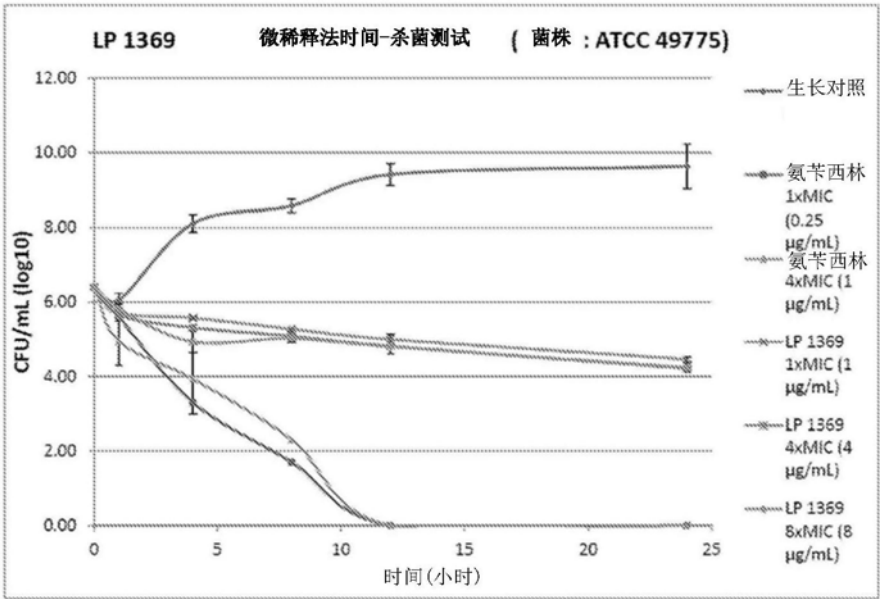


图14

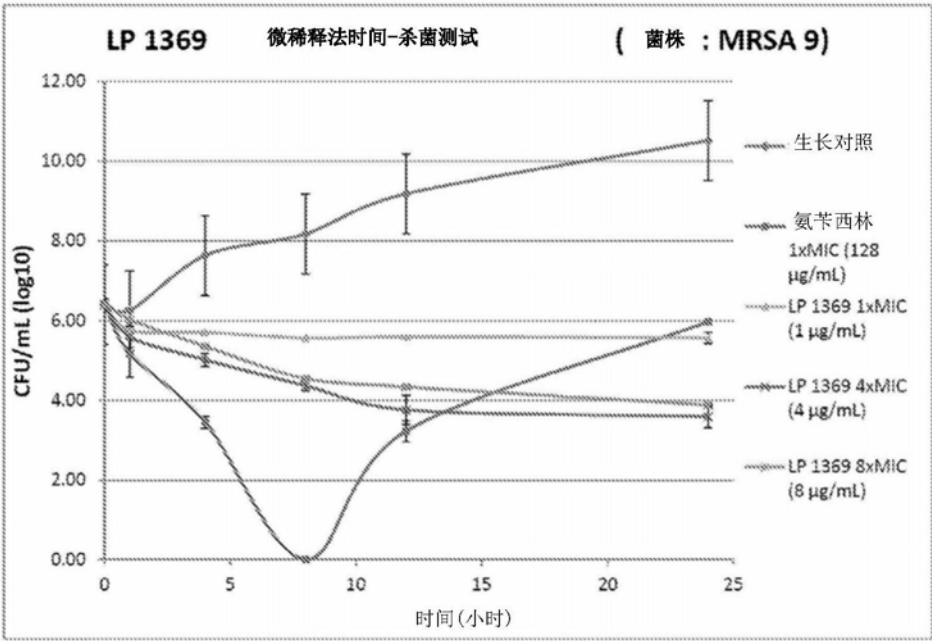


图15

| | 生长对照 | 氨苄西林 1xMIC | 氨苄西林 4xMIC | LP 1369 1xMIC | LP 1369 4xMIC | LP 1369 8xMIC |
|---------------|------|---------------|---------------|------------------|------------------|------------------|
| ATCC 49775 | 3.23 | -6.4 | -6.4 | -1.94 | -2.18 | -2.16 |
| MRSA 9 | 4.11 | -6.41 | N/A | -0.84 | -2.82 | -2.52 |

图16

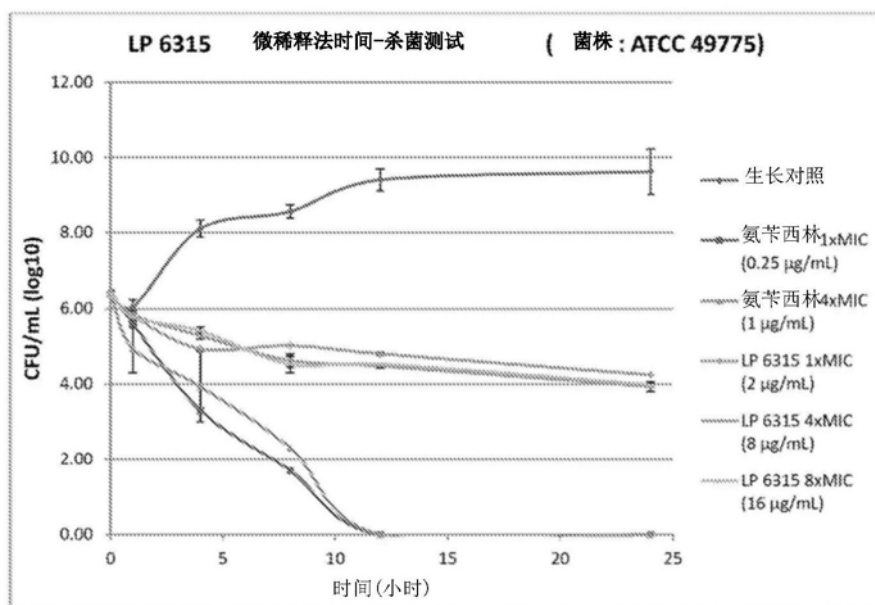


图17

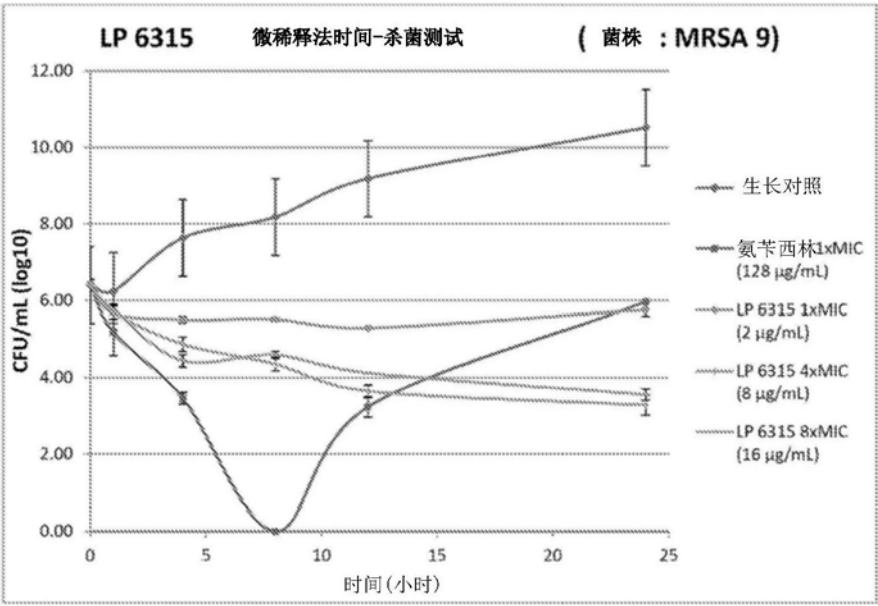


图18

| | 生长对照 | 氨苄西林 1xMIC | 氨苄西林 4xMIC | LP 6315 1xMIC | LP 6315 4xMIC | LP 6315 8xMIC |
|---------------|------|---------------|---------------|------------------|------------------|------------------|
| ATCC 49775 | 3.23 | -6.4 | -6.4 | -1.49 | -2.47 | -2.42 |
| MRSA 9 | 4.11 | -6.41 | N/A | -0.64 | -3.13 | -2.86 |

图19

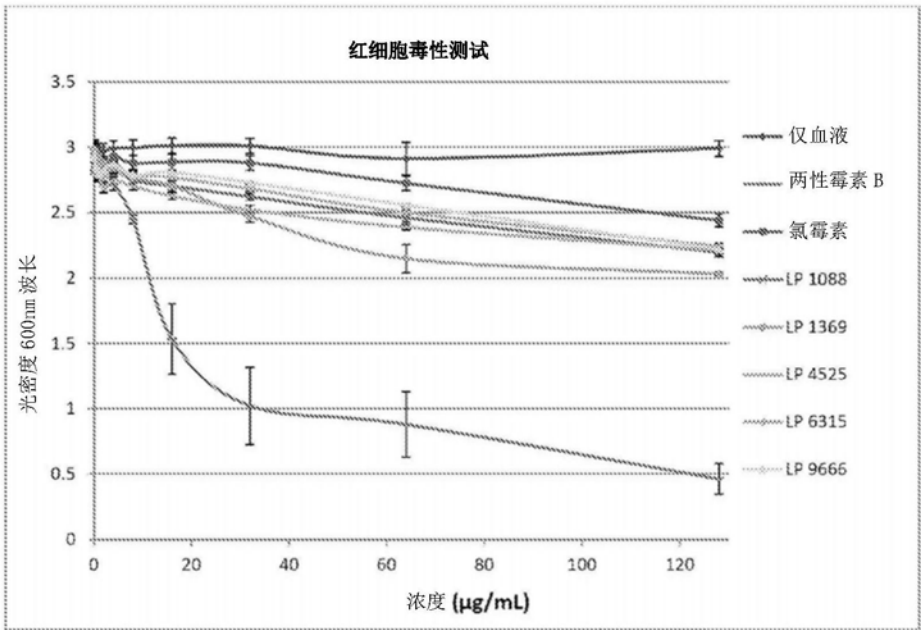


图20

| 阿德莱德 编号 | GLY | 分离的地点 | 种 | 饲养 | MRSP / MSSP | mec 基因 Pert | mecA 通过 RT- PCR Adl | 头孢西丁 ZD (mm) | 头孢西丁 ZD, Adl (mm) | 苯唑西林 ZD (mm) | 苯唑西林 ZD, Adl (mm) | 苯唑西林 Etest MIC (mg/L) |
|------------|-----|-------|---------|--------------------|----------------|-------------------|---------------------------|-----------------|-------------------------|-----------------|-------------------------|-----------------------------|
| S1P1 | 191 | 腋窝 | 假中间葡萄球菌 | | MRSP | POS | POS | 0 | 0 | 0 | 0 | >256 |
| S2P2 | 193 | 组织 | 假中间葡萄球菌 | Shar pei X | MRSP | POS | POS | 21 | 21 | 0 | 0 | >256 |
| S3P3 | 194 | 皮肤拭子 | 假中间葡萄球菌 | Mastiff X | MRSP | POS | POS | 21 | 24 | 0 | 0 | >256 |
| S4P4 | 214 | 皮肤拭子 | 假中间葡萄球菌 | CKCS | MRSP | POS | POS | 29 | 20 | 0 | 0 | 2 |
| S5P5 | 215 | 皮肤拭子 | 假中间葡萄球菌 | Shar pei | MRSP | POS | POS | 26 | 30 | 0 | 0 | 4 |
| S6P6 | 218 | 皮肤拭子 | 假中间葡萄球菌 | Dachshund | MRSP | POS | POS | 22 | 26 | 0 | 0 | >256 |
| S7P7 | 219 | 皮肤拭子 | 假中间葡萄球菌 | British Bulldog | MRSP | POS | POS | 21 | 19 | 0 | 0 | >256 |
| S8P8 | 220 | 皮肤拭子 | 假中间葡萄球菌 | British Bulldog | MRSP | POS | POS | 21 | 22 | 0 | 0 | >256 |
| S9P9 | 96 | 皮肤拭子 | 假中间葡萄球菌 | Akita | MRSP | POS | POS | 23 | 26 | 0 | 0 | 4 |
| S10P10 | 190 | 皮肤拭子 | 假中间葡萄球菌 | Akita | MRSP | POS | POS | 21 | 25 | 0 | 0 | >256 |
| S11P11 | 187 | 组织 | 假中间葡萄球菌 | Bull terrier | MSSP | POS | POS | 22 | 21 | 0 | 0 | >256 |
| S12P12 | 188 | 皮肤拭子 | 假中间葡萄球菌 | Great Dane | MRSP | POS | POS | 24 | 24 | 13 | 16 | 1.5 |
| S13P13 | 189 | 后拭子 | 假中间葡萄球菌 | CKCS | MSSP | NEG | NEG | 36 | 40 | 26 | 36 | 0.125 |
| S14P14 | 185 | 组织 | 假中间葡萄球菌 | Labrador Retriever | MSSP | NEG | NEG | 34 | 32 | 22 | 29 | 0.25 |
| S15P15 | 191 | 组织 | 假中间葡萄球菌 | Maltese X | MSSP | NEG | NEG | 33 | 34 | 22 | 25 | 0.25 |
| S16P16 | 194 | 皮肤拭子 | 假中间葡萄球菌 | Maltese | MSSP | NEG | NEG | 38 | 42 | 26 | 34 | 0.19 |
| S17P17 | 195 | 皮肤拭子 | 假中间葡萄球菌 | Shar pei X | MSSP | NEG | NEG | 36 | 38 | 22 | 26 | 0.25 |
| S18P18 | 196 | 组织 | 假中间葡萄球菌 | JRT | MSSP | NEG | NEG | 25 | 40 | 22 | 30 | 0.25 |
| S19P19 | 197 | 皮肤拭子 | 假中间葡萄球菌 | Labrador Retriever | MSSP | NEG | NEG | 36 | 38 | 25 | 32 | 0.25 |
| S20P20 | 198 | 皮肤拭子 | 假中间葡萄球菌 | Fox Terrier | MSSP | NEG | NEG | 38 | 36 | 23 | 30 | 0.25 |
| S21P21 | 199 | 后拭子 | 假中间葡萄球菌 | Labrador Retriever | MSSP | NEG | NEG | 36 | 40 | 27 | 37 | 0.125 |
| S22P22 | 200 | 皮肤拭子 | 假中间葡萄球菌 | Maltese | MSSP | NEG | NEG | 34 | 35 | 21 | 26 | 0.25 |
| S23P23 | 203 | | | | | | POS | 29 | 26 | 13 | 14 | 1.5 |

图21

| | MecA 通过 RT-PCR | 青霉素 | 氨苄西林 | 阿莫西林 | 红霉素 | 庆大霉素 | 克林霉素 | 环丙沙星 |
|--------|----------------|-----|------|------|-----|------|------|------|
| S1P1 | POS | R | R | R | R | R | S | R |
| S2P2 | POS | R | R | R | R | R | I | R |
| S3P3 | POS | R | R | R | R | R | R | R |
| S4P4 | POS | R | R | R | R | R | R | R |
| S5P5 | POS | R | R | R | R | R | R | R |
| S6P6 | POS | R | R | R | R | R | R | R |
| S7P7 | POS | R | R | R | R | R | R | R |
| S8P8 | POS | R | R | R | R | R | R | R |
| S9P9 | POS | R | R | S | R | R | R | R |
| S10P10 | POS | R | R | R | R | R | R | R |
| S11P11 | POS | R | R | R | R | S | I | S |
| S12P12 | POS | R | R | S | S | R | S | R |
| S13P13 | NEG | R | R | S | S | S | S | S |
| S14P14 | NEG | R | R | S | S | S | S | S |
| S15P15 | NEG | R | R | S | S | S | S | S |
| S16P16 | NEG | R | R | S | S | S | S | S |
| S17P17 | NEG | R | R | S | S | S | S | S |
| S18P18 | NEG | R | R | S | S | S | S | S |
| S19P19 | NEG | R | R | S | S | S | S | S |
| S20P20 | NEG | R | R | S | S | S | S | S |
| S21P21 | NEG | S | S | S | S | S | S | S |
| S22P22 | NEG | R | R | S | S | S | S | S |
| S23P23 | POS | R | R | S | R | S | I | S |

图22

| | MecA 通过 RT-PCR | 头孢噻吩 | 氯霉素 | 四环素 | 土霉素 | 万古霉素 | 头孢替坦 | 莫西沙星 | 利福平 |
|--------|----------------|------|-----|-----|-----|------|------|------|-----|
| S1P1 | POS | R | S | R | R | R | S | S | S |
| S2P2 | POS | S | R | S | S | R | S | I | S |
| S3P3 | POS | S | R | I | R | S | R | S | S |
| S4P4 | POS | I | R | R | R | S | S | S | S |
| S5P5 | POS | S | R | R | R | S | S | S | S |
| S6P6 | POS | S | R | I | R | S | S | S | S |
| S7P7 | POS | R | R | R | R | R | S | S | S |
| S8P8 | POS | I | R | R | R | S | S | S | S |
| S9P9 | POS | S | R | R | I | S | S | S | S |
| S10P10 | POS | S | R | I | R | S | S | S | S |
| S11P11 | POS | S | S | S | S | S | S | S | S |
| S12P12 | POS | S | S | R | R | S | S | S | S |
| S13P13 | NEG | S | S | S | S | S | S | S | S |
| S14P14 | NEG | S | S | S | S | S | S | S | S |
| S15P15 | NEG | S | S | I | I | S | S | S | S |
| S16P16 | NEG | S | S | S | S | S | S | S | S |
| S17P17 | NEG | S | S | S | S | S | S | S | S |
| S18P18 | NEG | S | S | S | S | S | S | S | S |
| S19P19 | NEG | S | S | S | S | S | S | S | S |
| S20P20 | NEG | S | S | R | I | S | S | S | S |
| S21P21 | NEG | S | S | S | S | S | S | S | S |
| S22P22 | NEG | S | S | S | S | S | S | S | S |
| S23P23 | POS | S | S | S | S | S | S | S | S |

图22续

| | 列 1 | AMP | LP 1369 | LP 4525 | LP6315 |
|----|--------|------|---------|---------|--------|
| 1 | S1P1 | 128 | 1 | 0.5 | 2 |
| 2 | S2P2 | 128 | 0.5 | 0.25 | 1 |
| 3 | S3P3 | 128 | 0.5 | 0.5 | 2 |
| 4 | S4P4 | 128 | 0.5 | 0.25 | 1 |
| 5 | S5P5 | 16 | 0.5 | 0.1 | 1 |
| 6 | S6P6 | 64 | 0.5 | 0.25 | 1 |
| 7 | S7P7 | 128 | 0.5 | 0.25 | 1 |
| 8 | S8P8 | 128 | 0.5 | 0.25 | 1 |
| 9 | S9P9 | 32 | 0.5 | 0.25 | 1 |
| 10 | S10P10 | 64 | 1 | 0.25 | 1 |
| 11 | S11P11 | 128 | 0.5 | 0.25 | 1 |
| 12 | S12P12 | 32 | 0.5 | 0.25 | 1 |
| 13 | S13P13 | 0.25 | 0.5 | 0.1 | 1 |
| 14 | S14P14 | 1 | 1 | 0.25 | 2 |
| 15 | S15P15 | 4 | 0.5 | 0.25 | 1 |
| 16 | S16P16 | 0.25 | 0.5 | 0.25 | 1 |
| 17 | S17P17 | 1 | 0.25 | 0.1 | 1 |
| 18 | S18P18 | 4 | 0.25 | 0.25 | 1 |
| 19 | S19P19 | 0.5 | 0.5 | 0.25 | 1 |
| 20 | S20P20 | 4 | 0.5 | 0.25 | 1 |
| 21 | S21P21 | 0.1 | 0.5 | 0.25 | 2 |
| 22 | S22P22 | 8 | 0.5 | 0.25 | 2 |
| 23 | S23P23 | 32 | 0.5 | 0.25 | 1 |

| 列 1 | AMP | LP 1369 | LP 4525 | LP6315 |
|----------------|---------|---------|-----------|--------|
| MIC50 (µg/ml) | 32 | 0.5 | 0.25 | 1 |
| MIC90 (µg/ml) | 128 | 1 | 0.25 | 2 |
| MIC 模式 (µg/ml) | 128 | 0.5 | 0.25 | 1 |
| MIC 范围 (µg/ml) | 0.1-128 | 0.25-1 | 0.1- 0.25 | 1 - 2 |

图23

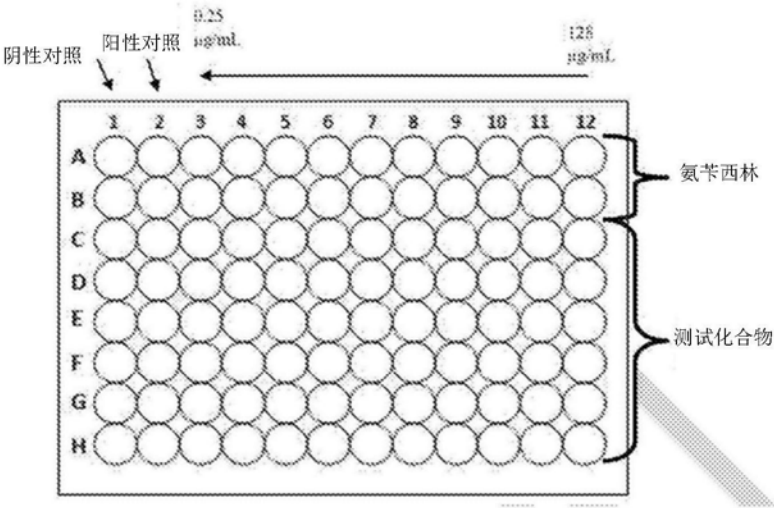


图24

| 化合物 | MIC | | | MBC | | |
|--------|-------------------|-------------------|----------|-------------------|-------------------|--------|
| | MIC ₅₀ | MIC ₉₀ | MIC 范围 | MBC ₅₀ | MBC ₉₀ | MBC 范围 |
| LP1088 | 1 | 2 | 0.25-4 | 128 | x | 4-x |
| LP1369 | 2 | 4 | 0.5-8 | 64 | x | 2-x |
| LP4525 | 0.25 | 1 | 0.25-2 | 128 | x | 2-x |
| LP6315 | 0.5 | 4 | 0.25-8 | 128 | x | 4-x |
| LP9666 | 32 | 128 | 1-x | x | x | 64-x |
| 氨苄西林 | 0.25 | 0.25 | 0.25-0.5 | N/A | N/A | N/A |

注：‘x’表示融合生长

图25

| 化合物 | MIC | | | MBC | | |
|--------|-------------------|-------------------|----------|-------------------|-------------------|--------|
| | MIC ₅₀ | MIC ₉₀ | MIC 范围 | MBC ₅₀ | MBC ₉₀ | MBC 范围 |
| LP1088 | 1 | 2 | 1-4 | x | x | 4-x |
| LP1369 | 1 | 4 | 0.5-8 | x | x | 2-x |
| LP4525 | 0.5 | 1 | 0.25-1 | 64 | x | 2-x |
| LP6315 | 4 | 4 | 1-4 | 128 | x | 4-x |
| LP9666 | 32 | 128 | 8-128 | x | x | 64-x |
| 氨苄西林 | 0.25 | 0.5 | 0.25-0.5 | N/A | N/A | N/A |

注：‘x’表示融合生长

图26

| 化合物 | MIC | | | MBC |
|--------|-------------------|-------------------|--------|------|
| | MIC ₅₀ | MIC ₉₀ | MIC 范围 | 范围 |
| LP1088 | 2 | 4 | 0.5-4 | 4-x |
| LP1369 | 2 | 8 | 0.5-8 | 32-x |
| LP4525 | 0.5 | 1 | 0.25-1 | 8-x |
| LP6315 | 2 | 8 | 0.25-8 | 32-x |
| LP9666 | 64 | 128 | 4-128 | x |
| 氨苄西林 | 0.25 | 0.25 | - | N/A |

注：‘x’表示融合生长

图27

| 化合物 | MIC | | | MBC | | |
|--------|-------------------|-------------------|----------|-------------------|-------------------|--------|
| | MIC ₅₀ | MIC ₉₀ | MIC 范围 | MBC ₅₀ | MBC ₉₀ | MBC 范围 |
| LP1088 | 0.5 | 1 | 0.25-2 | x | x | 64-x |
| LP1369 | 2 | 4 | 2-4 | x | x | 64-x |
| LP4525 | 0.25 | 0.25 | 0.25-2 | 64 | 128 | 16-x |
| LP6315 | 0.25 | 0.5 | 0.25-0.5 | 128 | 128 | 8-x |
| LP9666 | 32 | 64 | 4-128 | x | x | x |
| 氨苄西林 | 0.25 | 0.25 | - | N/A | N/A | N/A |

注：‘x’表示融合生长

图28

| 化合物 | MIC | | | MBC |
|--------|-------------------|-------------------|----------|--------|
| | MIC ₅₀ | MIC ₉₀ | MIC 范围 | 范围 |
| LP1088 | 1 | 1 | 0.25-1 | 8-x |
| LP1369 | 2 | 4 | 0.5-4 | 32-128 |
| LP4525 | 0.25 | 0.25 | - | 4-x |
| LP6315 | 0.25 | 0.25 | - | 4-128 |
| LP9666 | 4 | 32 | 1-32 | x |
| 氨苄西林 | 0.5 | 0.5 | 0.25-0.5 | N/A |

注：‘x’表示融合生长

图29

| 农场 | 奶牛 | 乳区 | 革兰氏染色 | 触酶试验 | 凝固酶 | 七叶苷 | CAMP | 溶血水平 | 蓝氏分群 |
|-----|------|-----|-------|------|-----|-----|------|------|------|
| MAM | 865 | LR | 阳性 | 阳性 | 阳性 | - | - | γ-溶血 | - |
| MAM | 940 | RR | 阳性 | 阴性 | - | 阴性 | 阴性 | γ-溶血 | 不可分群 |
| MAM | 954 | RR2 | 阳性 | 阳性 | 阴性 | - | - | γ-溶血 | - |
| MAM | 954 | RR1 | 阳性 | 阳性 | 阳性 | - | - | β-溶血 | - |
| BEV | 978 | RR1 | 阳性 | 阳性 | 阴性 | - | - | α-溶血 | - |
| MAM | 1041 | RF1 | 阳性 | 阳性 | 阳性 | - | - | β-溶血 | - |
| MAM | 1041 | RF2 | 阳性 | 阳性 | 阳性 | - | - | β-溶血 | - |
| MAM | 1051 | RF1 | 阳性 | 阳性 | 阳性 | - | - | γ-溶血 | - |
| MAM | 1060 | LR | 阳性 | 阳性 | 阴性 | - | - | γ-溶血 | - |
| MAM | 1092 | LR | 阳性 | 阳性 | 阳性 | - | - | β-溶血 | - |
| MAM | 1096 | RF | 阳性 | 阳性 | 阳性 | - | - | β-溶血 | - |
| MAM | 1155 | LR | 阳性 | 阳性 | 阳性 | - | - | γ-溶血 | - |
| MAM | 1155 | LF | 阳性 | 阳性 | 阳性 | - | - | γ-溶血 | - |
| MAM | 1194 | LF | 阳性 | 阳性 | 阴性 | - | - | γ-溶血 | - |
| MAM | 1196 | LF | 阳性 | 阳性 | 阳性 | - | - | β-溶血 | - |
| MAM | 1222 | RF | 阳性 | 阳性 | 阴性 | 阴性 | - | γ-溶血 | - |
| MAM | 1232 | LF | 阳性 | 阳性 | 阳性 | - | - | - | - |
| MAM | 1232 | LR | 阳性 | 阳性 | 阳性 | - | - | - | - |
| MAM | 1251 | RF | 阳性 | 阳性 | 阳性 | - | - | β-溶血 | - |
| MAM | 1271 | RF1 | 阴性 | 阴性 | - | - | 阴性 | α-溶血 | - |
| MAM | 1271 | RF | 阳性 | 阳性 | 阴性 | - | - | γ-溶血 | - |
| MAM | 1271 | RF2 | 阳性 | 阳性 | 阴性 | - | - | γ-溶血 | - |
| MAM | 1283 | LF2 | 阳性 | 阴性 | - | 阳性 | 阴性 | α-溶血 | 不可分群 |
| MAM | 1283 | LF1 | 阳性 | 阳性 | - | - | - | γ-溶血 | - |
| BEV | 1304 | RR | 阳性 | 阳性 | - | - | - | α-溶血 | - |
| BEV | 1337 | FF2 | 阳性 | 阴性 | - | 阴性 | 阴性 | β-溶血 | B |
| BEV | 1337 | FL | 阳性 | 阴性 | - | 阴性 | 阴性 | β-溶血 | B |

图30

| | | | | | | | | | | |
|------|------|------|----|----|----|----|----|----|------|------|
| BEV | 1337 | FR1 | 阳性 | 阳性 | 阴性 | - | 阳性 | 阴性 | 0-溶血 | 不可分群 |
| BEV | 1346 | FR | 阳性 | 阳性 | 阴性 | - | 阴性 | 阴性 | 0-溶血 | B |
| BEV | 1346 | RR1 | 阳性 | 阳性 | 阴性 | - | 阴性 | 阴性 | 0-溶血 | B |
| BEV | 1346 | RR | 阳性 | 阳性 | 阴性 | - | 阴性 | 阴性 | 0-溶血 | B |
| BEV | 1346 | FL | 阳性 | 阳性 | 阴性 | - | 阴性 | 阴性 | 0-溶血 | B |
| BEV | 1346 | RL | 阳性 | 阳性 | 阴性 | - | 阴性 | 阴性 | 0-溶血 | B |
| BEV | 1537 | FL | 阳性 | 阳性 | 阳性 | 阳性 | - | - | 0-溶血 | - |
| BEV | 1591 | RF1 | 阳性 | 阳性 | 阴性 | - | - | - | 0-溶血 | 不可分群 |
| BEV | 1765 | RR | 阳性 | 阳性 | 阳性 | 阴性 | - | - | 0-溶血 | - |
| BEV | 1765 | RR1 | 阳性 | 阳性 | 阴性 | - | 阴性 | 阴性 | 0-溶血 | B |
| BEV | 2448 | RL | 阳性 | 阳性 | 阳性 | - | - | - | 0-溶血 | - |
| BEV | 2530 | FLW | 阳性 | 阳性 | 阳性 | 阴性 | - | - | 0-溶血 | - |
| BEV | 2825 | FR | 阳性 | 阳性 | 阳性 | - | - | - | 0-溶血 | - |
| BEV | 2825 | RR | 阳性 | 阳性 | 阳性 | 阴性 | - | - | 0-溶血 | - |
| BEV | 3071 | RL2 | 阳性 | 阳性 | 阴性 | - | 阴性 | 阴性 | 0-溶血 | B |
| BEV | 3078 | RR12 | 阳性 | 阳性 | 阴性 | - | 阴性 | 阴性 | 0-溶血 | B |
| BEV | 3179 | RL | 阳性 | 阳性 | 阴性 | - | 阴性 | 阴性 | 0-溶血 | B |
| BEV | 3856 | RL | 阳性 | 阳性 | 阴性 | - | - | 阴性 | 0-溶血 | B |
| BEV | 4027 | RR | 阳性 | 阳性 | 阳性 | 阴性 | - | - | 0-溶血 | - |
| BEV | 6019 | FR1 | 阳性 | 阳性 | 阴性 | - | 阴性 | 阴性 | 0-溶血 | 不可分群 |
| BEV | 6121 | FL | 阳性 | 阳性 | 阳性 | 阴性 | - | - | 0-溶血 | - |
| BEV | 6154 | RL | 阳性 | 阳性 | 阴性 | - | 阴性 | 阴性 | 0-溶血 | 不可分群 |
| BEV | 6175 | FL | 阳性 | 阳性 | 阴性 | - | 阳性 | 阴性 | 0-溶血 | 不可分群 |
| CTRL | 5533 | 对照菌株 | 阳性 | 阳性 | 阳性 | 阳性 | - | - | 0-溶血 | - |

图30续

| 农场 | 奶牛 | 乳区 | 细胞形态 | 其它形态学评价 | 其个细胞的尺寸 | 诊断 |
|-----|------|-----|------|--------------------|---------|-----------|
| MAM | 865 | LR | 球菌 | 非常圆 | 中等 | 金黄色葡萄球菌 |
| MAM | 940 | RR | 球菌 | 柳叶刀形 | 小 | 乳房链球菌 |
| MAM | 954 | RR2 | 球菌 | 圆形, 成簇的 | 中等 | 凝固酶阴性葡萄球菌 |
| MAM | 954 | RR1 | 球菌 | 圆形, 成簇的 | 中等 | 金黄色葡萄球菌 |
| BEV | 978 | RR1 | 杆菌 | 链状 | 大 | 芽孢杆菌属 |
| MAM | 1041 | RF1 | 球菌 | 成簇的 | 中等 | 金黄色葡萄球菌 |
| MAM | 1041 | RF2 | 球菌 | 圆形 | 中等 | 金黄色葡萄球菌 |
| MAM | 1051 | RF1 | 球菌 | 圆形 | 中等 | 金黄色葡萄球菌 |
| MAM | 1060 | LR | 球菌 | 圆形, 成簇的 | 中等 | 凝固酶阴性葡萄球菌 |
| MAM | 1092 | LR | 球菌 | | 小 | 金黄色葡萄球菌 |
| MAM | 1096 | RF | 球菌 | 从各群中突出的小的可见的丝状物 | 中等 | 金黄色葡萄球菌 |
| MAM | 1155 | LR | 球菌 | 非常圆 | 中等 | 金黄色葡萄球菌 |
| MAM | 1155 | LF | 球菌 | 葡萄状 | 中等 | 金黄色葡萄球菌 |
| MAM | 1194 | LF | 球菌 | 小的, 圆形 | 中等 | 凝固酶阴性葡萄球菌 |
| MAM | 1196 | LF | 球菌 | 葡萄状 | 小 | 金黄色葡萄球菌 |
| MAM | 1222 | RF | 球菌 | | 小 | 凝固酶阴性葡萄球菌 |
| MAM | 1232 | LF | 球菌 | | 小 | 金黄色葡萄球菌 |
| MAM | 1232 | LR | 球菌 | 圆形, 成簇的 | 中等 | 金黄色葡萄球菌 |
| MAM | 1251 | RF | 球菌 | 柳叶刀形 | 中等 | 金黄色葡萄球菌 |
| MAM | 1271 | RF1 | 球菌 | 圆形, 葡萄状 | 小 | 未确定革兰氏阳性菌 |
| MAM | 1271 | RF | 球菌 | 小的, 圆形 | 小 | 凝固酶阴性葡萄球菌 |
| MAM | 1271 | RF2 | 球菌 | 高度成簇的球菌 | 小 | 凝固酶阴性葡萄球菌 |
| MAM | 1283 | LF2 | 球菌 | 非常小 | 小 | 乳房链球菌 |
| MAM | 1283 | LF1 | 球菌 | 葡萄状, 成簇的 | 中等 | 金黄色葡萄球菌 |
| BEV | 1304 | RR | 杆菌 | 非常小, 椭圆形杆状, 布置在栅栏中 | 小 | 金黄色葡萄球菌 |

图30续

| | | | | | | |
|------|------|------|-------|-------------|----|-----------|
| BEV | 1337 | FR2 | 球菌 | 非常圆 | 中等 | 无乳葡萄球菌 |
| BEV | 1337 | FL | 球菌 | | 小 | 无乳葡萄球菌 |
| BEV | 1337 | FR1 | 球菌 | 圆形 | 中等 | 乳房链球菌 |
| BEV | 1346 | FR | 球菌 | 柳叶刀形 | 小 | 无乳葡萄球菌 |
| BEV | 1346 | RR1 | 球菌 | 柳叶刀形 | 中等 | 无乳葡萄球菌 |
| BEV | 1346 | RR | 球菌 | 柳叶刀形 | 小 | 无乳葡萄球菌 |
| BEV | 1346 | FL | 球菌 | 柳叶刀形 | 小 | 无乳葡萄球菌 |
| BEV | 1346 | RL | 球菌 | 圆形 | 小 | 无乳葡萄球菌 |
| BEV | 1337 | FL | 扁平双球菌 | 柳叶刀形, 非常成簇的 | 中等 | 金黄色葡萄球菌 |
| BEV | 1591 | RF1 | 球菌 | 柳叶刀形 | 小 | 乳房链球菌 |
| BEV | 1765 | RR | 球菌 | 小的, 圆形 | 小 | 凝固酶阴性葡萄球菌 |
| BEV | 1765 | RR1 | 球菌 | | | 无乳葡萄球菌 |
| BEV | 2448 | RL | 杆菌 | 短, 粗杆状 | 小 | 未确定革兰氏阴性菌 |
| BEV | 2530 | FLW | 球菌 | | | 凝固酶阴性葡萄球菌 |
| BEV | 2825 | FR | 球菌 | 柳叶刀形 | 小 | 未确定革兰氏阴性菌 |
| BEV | 2825 | RR | 球菌 | 柳叶刀形 | 小 | 未确定革兰氏阴性菌 |
| BEV | 3071 | RL2 | 球菌 | | | 无乳葡萄球菌 |
| BEV | 3078 | RR12 | 球菌 | 柳叶刀形 | 中等 | 无乳葡萄球菌 |
| BEV | 3179 | RL | 球菌 | | 小 | 无乳葡萄球菌 |
| BEV | 3956 | RL | 球菌 | 柳叶刀形 | 小 | 无乳葡萄球菌 |
| BEV | 4027 | RR | 菌丝和芽 | 球菌不规则形状 | | 未鉴定的酵母菌 |
| BEV | 6019 | FR1 | 球菌 | 柳叶刀形 | 中等 | 乳房链球菌 |
| BEV | 6121 | FL | 球菌 | | | 凝固酶阴性葡萄球菌 |
| BEV | 6154 | RL | 球菌 | 柳叶刀形 | 小 | 乳房链球菌 |
| BEV | 6175 | FL | 球菌 | 非常小, 圆形 | 小 | 乳房链球菌 |
| C/RL | 6533 | 对照菌株 | 球菌 | 圆形, 葡萄状 | 大 | 金黄色葡萄球菌 |

图30续

| MIC | | 化合物 | | | | | |
|------|-------------|------|--------|--------|--------|--------|--------|
| 奶牛 | 乳区 | Amp | LP1088 | LP1369 | LP4525 | LP6315 | LP9666 |
| 865 | LR | | | | | | |
| 940 | RR | | | | | | |
| 954 | RR1 | 0.25 | 2 | 1 | 0.5 | 2 | 64 |
| 954 | RR2 | 0.25 | 2 | 1 | 0.5 | 4 | x |
| 978 | RR1 | | | | | | |
| 1041 | RF1 | 0.5 | 2 | 1 | 0.5 | 4 | 128 |
| 1041 | RF2 | 0.25 | 1 | 0.5 | 0.25 | 2 | 32 |
| 1051 | RF1 | 0.25 | 2 | 1 | 0.5 | 4 | 16 |
| 1060 | LR | | | | | | |
| 1092 | LR | 0.25 | 1 | 0.5 | 0.5 | 4 | 16 |
| 1096 | RF | 0.25 | 1 | 0.5 | 0.25 | 4 | 16 |
| 1155 | LF | 0.25 | 1 | 0.5 | 0.25 | 4 | 64 |
| 1155 | LR | 0.25 | 4 | 4 | 1 | 1 | 32 |
| 1194 | LF | 0.25 | 4 | 8 | 1 | 2 | x |
| 1196 | LF | 0.25 | 1 | 1 | 0.25 | 4 | 64 |
| 1222 | RF | 0.25 | 0.5 | 2 | 0.25 | 0.25 | 16 |
| 1232 | LF | 0.5 | 1 | 1 | 0.5 | 2 | 128 |
| 1232 | LR | 0.25 | 1 | 0.5 | 0.25 | 2 | 8 |
| 1251 | RF | 0.25 | 1 | 1 | 0.5 | 2 | 64 |
| 1271 | RF1 | | 0.5 | 1 | 0.25 | 0.25 | 8 |
| 1271 | RF | | | | | | |
| 1271 | RF2 | | | | | | |
| 1283 | LF2 | 0.5 | 1 | 1 | 0.25 | 0.25 | 1 |
| 1283 | LF1 | | 0.25 | 0.5 | 0.25 | 0.25 | 2 |
| 1337 | FR1 | | 0.25 | 0.5 | 0.25 | 0.25 | 16 |
| 1337 | FR2 | 0.25 | 2 | 2 | 0.25 | 0.25 | 4 |
| 1337 | FL | | 1 | 4 | 0.25 | 0.5 | 32 |
| 1346 | FR | | 0.5 | 4 | 0.25 | 0.25 | 128 |
| 1346 | RR1 | | 0.5 | 2 | 0.25 | 0.25 | 16 |
| 1346 | RR | | 0.25 | 2 | 2 | 0.25 | 4 |
| 1346 | FL | | 1 | 2 | 0.25 | 0.25 | 16 |
| 1346 | RL | | 0.5 | 2 | 0.25 | 0.25 | 32 |
| 1537 | FL | 0.5 | 2 | 4 | 0.5 | 0.25 | 16 |
| 1591 | RF1 | | | | | | |
| 1765 | RR | 0.25 | 2 | 4 | 0.25 | 0.25 | 4 |
| 1765 | RR1 | | 1 | 4 | 0.25 | 0.5 | 64 |
| 2530 | FLW | 4 | x | x | x | x | x |
| 3071 | RL2 | | 0.5 | 2 | 0.25 | 0.25 | 16 |
| 3078 | RRL2 | | 0.5 | 2 | 0.25 | 0.5 | 32 |
| 3179 | RL | | 1 | 2 | 0.25 | 0.25 | 32 |
| 3956 | RL | | 0.5 | 2 | 0.25 | 0.25 | 8 |
| 4027 | RR | x | x | x | x | x | x |
| 6019 | FR1 | | 0.25 | 1 | 0.25 | 0.25 | 2 |
| 6121 | FL | 0.25 | 2 | 0.5 | 0.25 | 1 | 128 |
| 6154 | RL | | 0.5 | 2 | 0.25 | 0.25 | 32 |
| 6175 | FL | 0.5 | 1 | 2 | 0.25 | 0.25 | 2 |
| 1304 | RR | | | | | | |
| 1591 | RR | | | | | | |
| 6533 | 金黄色葡萄球菌对照菌株 | 0.25 | 1 | 1 | 0.25 | 2 | 8 |

注：‘x’表示融合生长

图31

| MBC | 乳区 | 化合物 | | | | |
|------|-------------|--------|--------|--------|--------|--------|
| | | LP1088 | LP1369 | LP4525 | LP6315 | LP9666 |
| 865 | LR | | | | | |
| 940 | RR | | | | | |
| 954 | RR1 | 128 | x | x | 128 | x |
| 954 | RR2 | x | x | 128 | x | x |
| 978 | RR1 | 64 | 16 | 32 | 128 | 128 |
| 1041 | RF1 | 128 | x | 64 | 128 | x |
| 1041 | RF2 | 8 | x | 8 | 64 | 64 |
| 1051 | RF1 | x | x | x | x | x |
| 1060 | LR | 4 | x | 128 | 32 | x |
| 1092 | LR | x | x | 128 | x | x |
| 1096 | RF | x | x | 128 | 128 | x |
| 1155 | LF | 128 | 128 | 128 | 128 | x |
| 1155 | LR | x | 64 | 128 | 64 | x |
| 1194 | LF | x | x | 64 | x | x |
| 1196 | LF | x | x | 32 | x | x |
| 1222 | RF | 128 | 32 | 32 | 32 | x |
| 1232 | LF | 64 | 128 | 16 | 32 | x |
| 1232 | LR | 128 | x | 64 | 64 | x |
| 1251 | RF | 4 | 2 | 2 | 4 | x |
| 1271 | RF1 | 64 | 64 | 32 | 8 | x |
| 1271 | RF | 128 | x | 32 | 128 | x |
| 1271 | RF2 | | | | | |
| 1283 | LF2 | 32 | 64 | 8 | 16 | x |
| 1283 | LF1 | 128 | 64 | 64 | 64 | x |
| 1337 | FR1 | x | 128 | x | 64 | x |
| 1337 | FR2 | 64 | 64 | 16 | 16 | x |
| 1337 | FL | x | 128 | 128 | 128 | x |
| 1346 | FR | x | 128 | 64 | 128 | x |
| 1346 | RR1 | 128 | 128 | 64 | 128 | x |
| 1346 | RR | 64 | 64 | 16 | 32 | x |
| 1346 | FL | x | 128 | 128 | 128 | x |
| 1346 | RL | x | 128 | 64 | 128 | x |
| 1537 | FL | 64 | 32 | 32 | 16 | x |
| 1591 | RF1 | | | | | |
| 1765 | RR | 16 | 64 | 8 | 32 | x |
| 1765 | RR1 | 64 | 64 | 32 | 8 | x |
| 2530 | FLW | 128 | x | x | x | x |
| 3071 | RL2 | x | 128 | 128 | 64 | x |
| 3078 | RRL2 | x | 128 | 64 | 128 | x |
| 3179 | RL | x | 128 | 128 | x | x |
| 3956 | RL | x | 128 | 64 | 64 | x |
| 4027 | RR | | x | x | x | x |
| 6019 | FR1 | 128 | 64 | 32 | 32 | x |
| 6121 | FL | 128 | 32 | 64 | 128 | x |
| 6154 | RL | x | 128 | 64 | 128 | x |
| 6175 | FL | 16 | 32 | 4 | 4 | x |
| 1304 | RR | | | | | |
| 1591 | RR | | | | | |
| 6533 | 金黄色葡萄球菌对照菌株 | | | | | |

图32

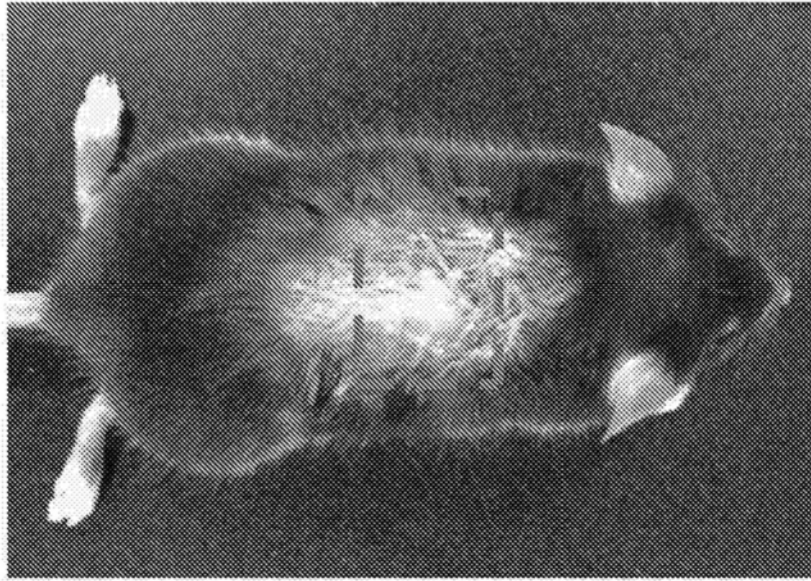


图33

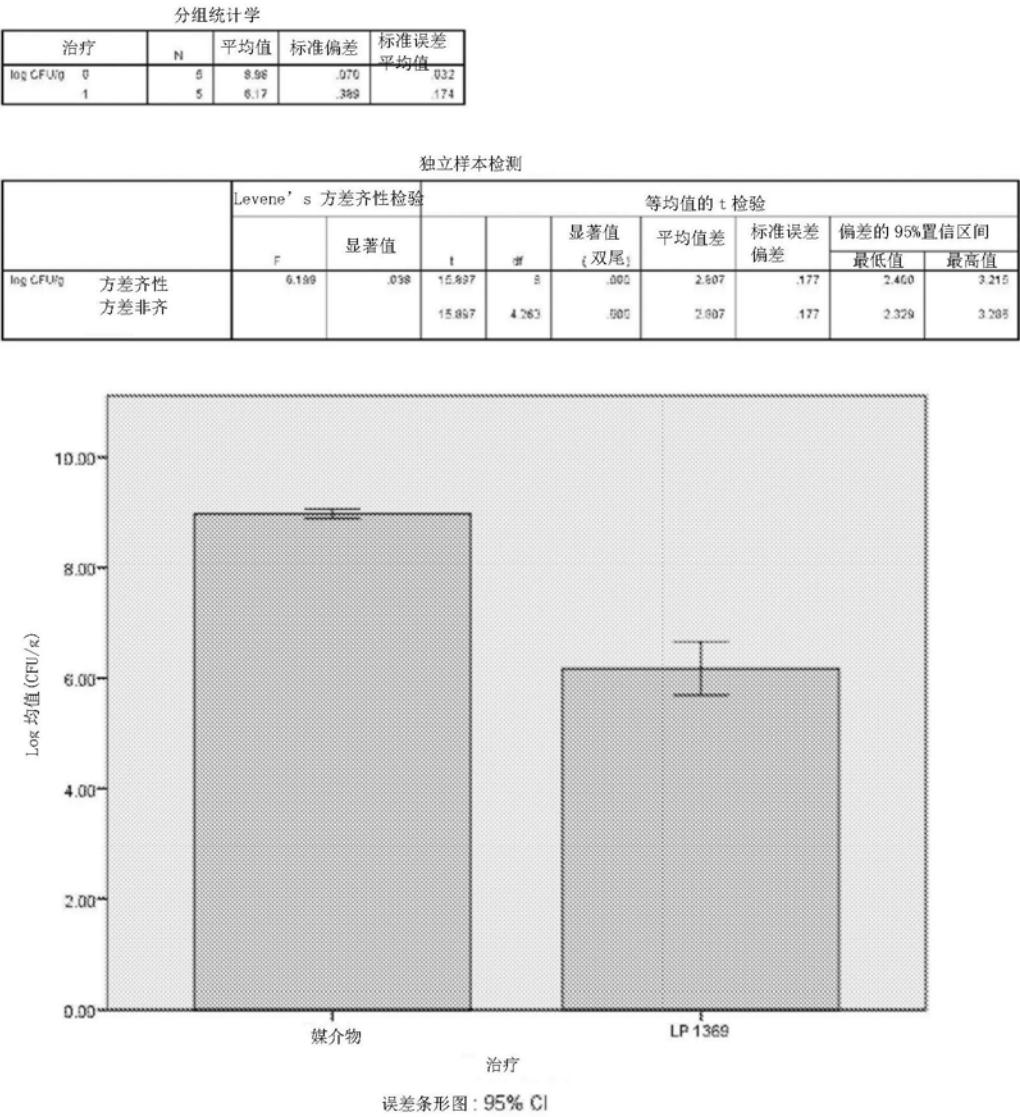


图34