

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

A61K 45/06 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200880014117.8

[43] 公开日 2010 年 3 月 17 日

[11] 公开号 CN 101674849A

[22] 申请日 2008.4.30

[21] 申请号 200880014117.8

[30] 优先权

[32] 2007. 5. 1 [33] US [31] 60/915,291

[86] 国际申请 PCT/US2008/061942 2008.4.30

[87] 国际公布 WO2008/134687 英 2008.11.6

[85] 进入国家阶段日期 2009.10.29

[71] 申请人 爱尔康研究有限公司

地址 美国德克萨斯州

[72] 发明人 M·A·乔罕 N·L·达萨纳亚克

韩维新 L·W·施内德尔

D·W·斯特勒曼

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

代理人 黄革生 林柏楠

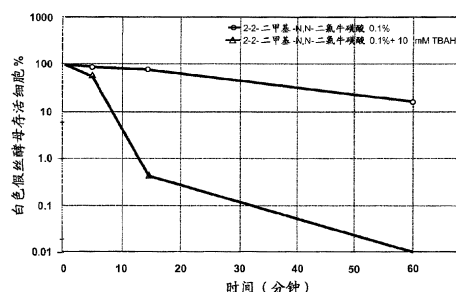
权利要求书 2 页 说明书 20 页 附图 2 页

[54] 发明名称

N-卤代的氨基酸制剂

[57] 摘要

本发明涉及治疗组织感染的方法，该方法包括将被感染的组织与药用有效量的包含 N-卤代的氨基酸和相转移试剂的制剂接触。本说明书还描述了具有抗微生物活性的包含 N-卤代的氨基酸和相转移试剂的制剂。



1. 改善含有 N-卤代的氨基酸的制剂抗微生物活性的方法，该方法包括：向所述制剂中加入相转移试剂。

2. 权利要求 1 的方法，其中所述相转移试剂选自：季胺、四丁基氢氧化铵(TBAH)、四丙基氢氧化铵(TPAH)、四丁基氯化磷(TBPC)、十六烷基三甲基氢氧化铵、十二烷基三乙基氢氧化铵以及它们的组合。

3. 权利要求 1 的方法，其中所述 N-卤代的氨基酸是氯代牛磺酸。

4. 权利要求 3 的方法，其中所述氯代牛磺酸是 2,2-二甲基-N,N-二氯牛磺酸钠。

5. 具有抗微生物活性的制剂，其包含 N-卤代的氨基酸和相转移试剂。

6. 权利要求 5 的制剂，其中所述相转移试剂选自：季胺、四丁基氢氧化铵(TBAH)、四丙基氢氧化铵(TPAH)、四丁基氯化磷(TBPC)、十六烷基三甲基氢氧化铵、十二烷基三乙基氢氧化铵以及它们的组合。

7. 权利要求 5 的制剂，其中所述 N-卤代的氨基酸是氯代牛磺酸。

8. 权利要求 7 的制剂，其中所述氯代牛磺酸是 2,2-二甲基-N,N-二氯牛磺酸钠。

9. 治疗组织感染的方法，该方法包括：将被感染的组织与药用有效量的包含 N-卤代的氨基酸和相转移试剂的制剂接触。

10. 权利要求 9 的方法，其中所述相转移试剂选自：季胺、四丁基氢氧化铵(TBAH)、四丙基氢氧化铵(TPAH)、四丁基氯化磷(TBPC)、十六烷基三甲基氢氧化铵、十二烷基三乙基氢氧化铵以及它们的组合。

11. 权利要求 9 的方法，其中所述 N-卤代的氨基酸是氯代牛磺酸。

12. 权利要求 11 的方法，其中所述氯代牛磺酸是 2,2-二甲基-N,N-二氯牛磺酸钠。

13. 权利要求 9 的方法，其中所述被感染的组织是眼、耳、鼻、窦或皮肤的组织。

14. 权利要求 9 的方法，其中所述制剂是两部分的制剂。

15. 改善 N-卤代的氨基酸制剂的表观亲脂性的方法，该方法包括：向所述制剂中加入相转移试剂。

16. 权利要求 15 的方法，其中所述相转移试剂选自：季胺、四丁基氢氧化铵(TBAH)、四丙基氢氧化铵(TPAH)、四丁基氯化磷(TBPC)、十六烷基三甲基氢氧化铵、十二烷基三乙基氢氧化铵以及它们的组合。

17. 权利要求 15 的方法，其中所述 N-卤代的氨基酸是氯代牛磺酸。

18. 权利要求 17 的方法，其中所述氯代牛磺酸是 2,2-二甲基-N,N-二氯牛磺酸钠。

19. 权利要求 15 的方法，其中所述组织是眼、耳、鼻、窦或皮肤的组织。

20. 权利要求 15 的方法，其中所述制剂是两部分的制剂。

21. 消毒表面的方法，该方法包括：用包含 N-卤代的氨基酸和相转移试剂的制剂处理待消毒的表面。

22. 权利要求 21 的方法，其中所述待消毒的表面是外科器械。

23. 权利要求 21 的方法，其中所述表面是身体组织。

24. 治疗呼吸道感染的方法，该方法包括：将呼吸道感染处与药用有效量的包含 N-卤代的氨基酸和相转移试剂的制剂接触。

25. 权利要求 24 的方法，其中所述呼吸道感染选自：窦组织感染、鼻感染、上呼吸道感染、肺/下呼吸道感染、食道感染以及它们的组合。

26. 消毒和/或清洁隐形眼镜的方法，该方法包括：将隐形眼镜与包含 N-卤代的氨基酸和相转移试剂的制剂接触足以消毒和/或清洁镜片的时间。

27. 预防组织感染的方法，该方法包括：将有感染风险的组织与药用有效量的包含 N-卤代的氨基酸和相转移试剂的制剂接触。

N-卤代的氨基酸制剂

相关申请的交叉参考

本申请按照 35 U.S.C. §119 要求于 2007 年 5 月 1 日提交的美国临时专利申请号 60/915,291 的优先权，其全部内容引入本文作为参考。

本发明的技术领域

本发明涉及改善 N-卤代的氨基酸化合物和制剂抗微生物特性的方法。本发明还涉及具有改善的抗微生物特性的含有 N-卤代的氨基酸的制剂。

发明背景

一般来说，希望使用达到预期效果所需的最低量的抗微生物的化合物。这是因为在递送部位处所用的抗微生物剂的浓度较高时，更有可能发生不希望的副作用，所述的抗微生物剂的较高浓度是通过采用例如高浓度的制剂、给药更为频繁或更为长期的治疗来实现的。遗憾的是，尽管采用较低浓度的抗微生物化合物通常有助于降低发生不希望的作用的可能性，但是该措施增加了化合物不能达到抗微生物效应所需水平的风险。而且，如果不使用足够浓度的抗微生物化合物，也可能使微生物迅速产生抗性。因此，需要能改善抗微生物化合物的抗菌活性的发明，因为它们能使这类化合物在递送部位处所用的浓度降低，减少不希望的副作用以及微生物抗性的发生率和风险。

已知 N-卤代的氨基酸化合物具有所需的抗微生物特性，包括抗细菌、抗感染、抗真菌和/或抗病毒的性质。许多这类 N-卤代的氨基酸化合物已在美国专利申请公开号 2005/0065115 和 2006/0247209 中公开，其全部内容引入本文作为参考。

一种 N-卤代的氨基酸即 N-氯代牛磺酸与胺例如氯化铵的组合已经在

文献中显示出具有比 N-氯代牛磺酸自身更强的抗微生物活性。Gottardi 等人, Hyg Med., 卷 21:597-605, 1996。这种作用是由任何未取代的伯胺或仲胺引起, 由于某些情况下 N-氯代牛磺酸通过卤素转移作用形成氯胺化合物而造成的。但是, N-氯代牛磺酸本身在与氯化铵组合时不稳定。而且, N-氯代牛磺酸与氯化铵组合增加的抗微生物活性并不来自于 N-氯代牛磺酸部分, 而是由于形成了具有抗微生物特性的其它化学部分。因此, N-氯代牛磺酸与氨或任何伯胺或仲胺的组合不具有上市产品所需的必要的稳定性和贮存期限。

作为证明其众多应用中的一种, 采用具有抗微生物特性的制剂对于治疗眼部感染例如结膜炎来说是很重要的。结膜炎可由多种微生物引起, 最常见的是由细菌和/或病毒引起。遗憾的是, 结膜炎症状对传染原的病因学并不是特异性的, 可能需要显著性检验来确定致病因子或微生物。病毒性结膜炎通常是由腺病毒引起, 其具有高度的传染性, 目前除了对症状进行缓解之外还没有已知的有效疗法。如果敏感组织被感染, 就必须谨慎地选择治疗结膜炎的适宜药物。考虑到上述在治疗中的困难, 需要具有广谱的抗微生物特性的治疗结膜炎的制剂, 其能够治疗细菌、病毒、真菌等, 具有良性的毒理学性质和/或阻止传染性病原体传播的特性。

微生物对常规抗微生物治疗的抗性逐渐引起了医学专业人士的关注。除非抗性问题的解决为止, 一直都需要用于治疗微生物感染的新疗法的稳定供应, 以便克服使常规疗法效力下降或在某些情况下失效的微生物突变的作用。

发明概述

本发明涉及增强 N-卤代的氨基酸化合物的抗微生物活性的方法。发明人发现, N-卤代的氨基酸化合物的抗微生物活性通过用相转移试剂配制 N-卤代的氨基酸而得到增强。相转移试剂包括但不限于季铵化合物如四丁基氢氧化铵(TBAH), 和磷盐如四丁基氯化磷(TBPC)。相转移试剂包括与 N-卤代的氨基酸形成离子对的化合物。

本发明还涉及具有改善的抗微生物特性的含有 N-卤代的氨基酸的制剂。这些制剂包含 N-卤代的氨基酸，例如 2,2-二甲基-N,N-二氯牛磺酸，以及相转移试剂，例如季胺。本发明的制剂具有优良的抗微生物活性，能够通过增强其效力而使用低浓度的 N-卤代的氨基酸化合物。

在不希望受到理论束缚的情况下，相信某些相转移试剂如季胺化合物与 N-卤代的氨基酸化合物形成离子对。单独存在的 N-卤代的氨基酸是强极性的，难以穿透亲脂性组织。认为与离子配对剂如季胺形成的离子对增加了 N-卤代的氨基酸化合物的抗微生物效力。离子对可增强 N-卤代的氨基酸化合物对亲脂性组织的透过。其它相转移试剂可通过形成离子对以外的机制来增强 N-卤代的氨基酸的表观渗透性，并导致抗微生物特性改善。

之前的观察表明氯化铵可以增强 N-氯代牛磺酸的活性，可能是由于 N-氯代牛磺酸的分解造成了氯胺化合物的形成。在这些情况中，抗感染活性不是来自于 N-氯代牛磺酸本身，而是来自于反应产物或者借助了反应产物的抗感染活性。与之相反，本发明的某些实施方案通过与相转移试剂形成离子对而增强了 N-卤代的氨基酸化合物的活性，并且不造成 N-卤代的氨基酸及其盐的分解。

本发明的一项实施方案是具有抗微生物活性的包含 N-卤代的氨基酸和相转移试剂的制剂。

本发明另一项实施方案是改善包含 N-卤代的氨基酸的制剂抗微生物活性的方法。该方法包括向 N-卤代的氨基酸的制剂中加入相转移试剂。

上面的概述大致描述了本发明某些实施方案的特点和技术优点。其他的特点和技术优点将在下文的本发明详述中进行描述。当与所有附图结合起来考虑时，根据发明详述能够更好地理解被认为是本发明特征的新特点。但是，本文所提供的附图用于帮助说明本发明或者协助理解本发明，并不意味着对本发明范围的限制。

附图简述

通过参考以下的说明并结合附图，可以更完整地理解本发明及其优点，

其中:

图 1 是显示一种 N-卤代的氨基酸, 即 2,2-二甲基-N,N-二氯牛磺酸在加入四丁基氢氧化铵(TBAH)时抗微生物活性增强的图; 和

图 2 是说明使用一种 N-卤代的氨基酸, 即 2,2-二甲基-N,N-二氯牛磺酸与不同浓度 TBAH 组合的分配试验的结果图。

发明详述

I. 定义

除非另有定义, 否则本文所用的技术术语和科学术语具有本领域普通技术人员通常理解的含义。

如本文所用, 术语“抗微生物的”是指杀死微生物或抑制微生物生长的能力(包括但不限于细菌、病毒、酵母、真菌、孢子、原生动物、寄生虫等), 或者减弱或根除微生物感染的能力。

如本文所用, 术语“离子配对剂”是指任何与 N-卤代的氨基酸在溶液中形成离子对的化合物。

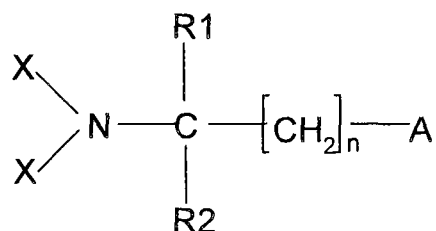
如本文所用, 术语“相转移试剂”是指在有机溶剂中增加 N-卤代的氨基酸溶解度的任何化合物。相转移试剂包括但不限于离子配对剂。相转移试剂与 N-卤代的氨基酸在溶液中一起配制时可增加 N-卤代的氨基酸的表现渗透性。

如本文所用, 术语“个体”是指人或非人类的家养动物或非家养动物(例如灵长类、哺乳动物、脊椎动物、无脊椎动物等)。术语“个体”和“患者”在本文中可以互换使用。

如本文所用, 术语“治疗”是指获得预期的药理学和/或生理学作用。所预期的作用可以是(但不限于)在某种应用中对疾病或感染的预防作用, 和/或可以是以部分或全部治愈的方式对疾病或感染和/或疾病或感染所造成的不良反应产生治疗作用。

II. 方法和制剂

本发明的 N-卤代的氨基酸具有以下通式:



其中 X 是一种或多种卤素, R1 和 R2 是本领域技术人员已知的任何非极性的、不带电荷的极性的、带电荷的极性的氨基酸以及氨基酸衍生物侧链。A 表示酸, 例如羧酸、磺酸、磷酸、硼酸或本领域技术人员已知的其他酸。在胺和酸之间可以有一个或多个碳原子, 每个碳可以包含一个或多个 R 取代基。

本发明优选的 N-卤代的氨基酸具有以下结构: 卤代氨基-稳定部分-接头-酸, 其中 (a) “卤代氨基” 是 N-卤素或 N,N-二卤素(例如-NHCl 或-NCl₂); (b) “稳定部分” 包括连接在该卤代氨基基团相邻的碳上的侧链(例如氢、-CH₃、低级烷基、-COOH 基团或 C₃₋₆ 环烷基环); (3) “接头” 是烷基或环烷基; 和(d) “酸” 是下列中的一种: -COOH、-SO₃H、-P(=O)(OH)₂、-B(OH)₂ 或氢, 以及本领域技术人员通常已知的这些酸的所有可药用盐, 包括但不限于钠盐、钾盐、钙盐等。

最优选的 N-卤代的氨基酸是 2,2-二甲基-N,N-二氯牛磺酸、通过将磺酸基团替换为羧酸、磷酸、硼酸酯等而形成的 2,2-二甲基-N,N-二氯牛磺酸的类似物, 2,2-二烷基-N,N-二氯牛磺酸和 2,2-R-N,N-二氯牛磺酸, 其中 R 是脂肪族或芳香族侧链。N-卤代的氨基酸的甲基基团可以被烷基、芳基、苄基或其他烃环或非环基团替换。

一般而言, 本发明的相转移试剂具有碱性结构, 其含有首基和亲脂性的烷基链或芳基取代基。这些相转移试剂多数由天然的结构单元如脂肪酸和醇构成。亲脂性的烷基和芳基取代基一起通常包含总数约 4-8 个碳到约 30 个碳。烷基和芳基取代基最优选的碳总数为约 15-20 个碳。

本发明优选的相转移试剂是季胺化合物, 包括但不限于四丁基氢氧化

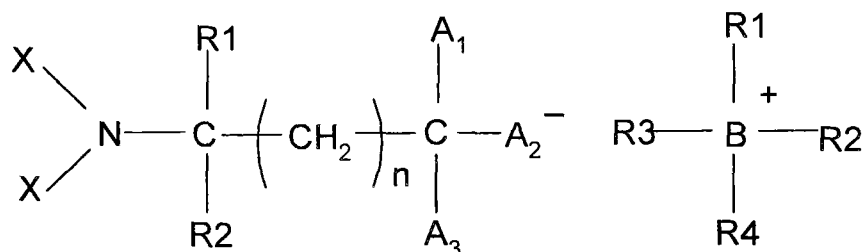
铵(TBAH)、四丙基氢氧化铵(TPAH)、四丁基氯化磷(TBPC)、十六烷基三甲基氢氧化铵、十二烷基三乙基氢氧化铵,以及它们的组合。还包括本领域技术人员已知的季胺化合物的各种盐。其包括但不限于氯化物、溴化物、硫酸盐、磷酸盐和乙酸盐。

可用于本发明实施方案的其它相转移试剂包括苯扎氯铵(BAC)及其不同碳链长度的同系物和类似物。这些 BAC 类的化合物包括但不限于苯扎氯铵、苯索氯铵(benthonium chloride)、西他氯铵、西曲溴铵、西吡氯铵、十八烷基二甲基苄基氯化铵(stearalkonium chloride),以及这些化合物的同系物和类似物,包括不同链长的亲脂性部分。具有 4-10 个碳的亲脂性链的 BAC 同系物可以与 2,2-二甲基-N,N-二氯牛磺酸在水溶液中形成离子对,具有增加的向亲脂相中的分配。这些 BAC 的同系物和类似物引起了特别关注,这是由于其可具有较低的微生物学活性,并且对生物组织如角膜和结膜组织刺激性较低。优选的 BAC 同系物和类似物具有 10 个碳的亲脂性链。

可用于本发明实施方案的其它相转移试剂还包括但不限于磷脂胆碱类,例如二肉豆蔻磷脂酰胆碱(DMPC)。

磷离子相转移试剂包括但不限于四烷基磷盐,其具有 1-22 个碳的不同烷基链长,包括本领域技术人员已知的不饱和与芳香性的烷基取代基。所述的盐包括但不限于氯化物、溴化物、硫酸盐、磷酸盐、硼酸盐和乙酸盐。这类磷离子盐的例子有四丁基氯化磷(TBPC)和苄基癸基二甲基氯化磷。

优选的 N-卤代的氨基酸和相转移试剂的组合形成以下通式结构的离子对:



其中对于该离子对的带负电部分而言:

X 是氯、溴和/或碘;

R1 是氢或 C1-C6 烷基;

R2 是氢或 C1-C6 烷基;

R1 和 R2 与它们所连接的碳原子一起形成 C3-C6 环烷基环;

n 是 0 或 1-6 的整数;

A₁ 是氢或烷基;

A₂ 是 COO⁻、SO₃⁻、PO₃⁻ 或其它酸;

A₃ 是氢或烷基;

以及其中对于该离子对的带正电部分而言:

B 是氮或磷; 且

R1 到 R4 各自选自烷基酯、醇、羟基、酮、酸、含硫的和芳香族酯、羟基、酮和含硫的酸, 并且 R1 到 R4 不能是氢。而且, R1 到 R4 应当有直接与形成正电荷的氮原子连接的碳原子。该带正电的部分与 N-卤代的氨基酸的带负电的酸部分形成了离子对。

III. 应用

本发明特别针对治疗受到微生物组织感染或具有此类风险的哺乳动物和人类个体。可以按照本发明的方法治疗或预防的微生物组织感染可参考 J. P. Sanford 等人 “The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2007” 37 版(抗菌治疗公司)。可以通过本发明实施方案治疗的具体的微生物组织感染包括由细菌、病毒、原生动物、真菌、酵母、孢子和寄生虫引起的感染。本发明还特别涉及治疗眼、耳、皮肤、上呼吸道、肺/下呼吸道、食道和鼻/窦感染的抗微生物制剂和方法。

本发明的某些实施方案特别用于治疗眼组织感染。可以使用本发明的制剂和方法治疗的眼部病症的例子包括结膜炎、角膜炎、眼睑炎、泪囊炎、麦粒肿和角膜溃疡。本发明的方法和制剂还可预防性地用于产生感染风险的多种眼科手术中。

耳和鼻/窦组织感染也可以通过本发明的实施方案进行治疗。可以使用本发明的制剂和方法治疗的耳部病症的例子包括外耳炎和中耳炎, 包括其中鼓膜破裂或插入鼓膜造孔插管的情况。可以使用本发明的制剂和方法治

疗的鼻/窦病症的例子包括鼻炎、鼻窦炎、鼻携带以及鼻或窦组织受到手术影响的情况。呼吸道感染和感染原的例子包括肺炎、流感、支气管炎、呼吸道合胞病毒等。

本发明的实施方案可以用于消毒表面，特别是用于与医疗护理有关的结构，例如医院、兽医门诊所、牙科诊所和医务所，以及用于例如外科器械如解剖刀、电子仪器等的消毒。外科器械可以用本发明的某些制剂涂覆，以提供手术前的无菌涂层。本发明的某些实施方案可以用于消毒公共区域，例如学校、公共交通设施、餐厅、旅馆和洗衣房，以及用于消毒家庭的表面，例如厕所、水槽和厨房区域。

本文所述的某些制剂可以按照本领域技术人员已知的方法以及在标题为“用于清洁和消毒的 N-卤代的氨基酸制剂和方法”的待决的美国临时专利申请 60/970,634 (其全部内容在此引入作为参考)中详细描述的方法，用于消毒和/或清洁隐形眼镜。更具体而言，将隐形眼镜从患者眼中取出，随后浸没在所述制剂中足够长的时间来消毒镜片。消毒和/或清洁通常需要将镜片浸泡在该制剂中约 4-6 小时。

本发明的其他实施方案也可以用于个体的皮肤和身体组织表面的消毒或治疗溶液，提供对细菌、真菌、病毒、原生动物等的抗微生物活性。这类治疗可以是预防性的或者可以用于治疗存在一种或多种传染原的被感染的身体组织或伤口。这些实施方案也可以用于治疗由细菌、真菌、病毒、原生动物等引起的皮肤病。所述实施方案可以包括含有在适合于局部应用的溶媒中的一种或多种 N-卤代的氨基酸和相转移试剂的制剂。用于皮肤的消毒溶液特别是可用于消毒手部，尤其是在医疗保健和不卫生的环境中。也可用于手术环境的消毒，以便为医疗保健人员和手术个体提供清洁的区域。

本发明的某些实施方案可以用于治疗甲癣。甲癣是指真菌侵入指甲。这种感染可以由皮肤真菌、酵母或非皮肤真菌的霉菌引起。术语“甲癣”特别用于描述侵入性的皮霉菌性甲癣。所牵涉的皮肤真菌包括但不限于：絮状麦皮癣菌(*Epidermophyton floccosum*)、奥杜盎小孢子菌(*Microsporum*

audouinii)、犬小孢子菌(*Microsporum canis*)、石膏样小孢子菌(*Microsporum gypseum*)、须毛癣菌(*Trichophyton mentagrophytes*)、红色毛癣菌(*Trichophyton rubrum*)、许兰毛菌(*Trichophyton schoenleinii*)、断发毛癣菌(*Trichophyton tonsurans*)。可引起甲癣的其他真菌包括但不限于：支顶孢属(*Acremonium* spp.)、曲霉属(*Aspergillus* spp.)、假丝酵母属(*Candida* spp.)、尖孢镰刀菌(*Fusarium oxysporum*)、短尾帚霉(*Scopulariopsis brevicaulis*)、*Onychocola Canadensis* 和双间柱顶孢(*Scytalidium dimidiatum*)。

本发明的实施方案还可以预防性地用于预防传染原对组织的感染。在这类实施方案中，将具有感染风险的组织与本发明的制剂接触。

IV. 药剂学和制剂

A. 剂量

术语“药用有效量”是本领域公认的术语，指的是一种物质当掺入本发明的药物制剂时在应用于任何医学治疗的合理的效益/风险比上产生某种预期效应的量。有效量可以根据诸如所治疗的疾病或传染原、所施用的具体制剂或疾病或传染原的严重性等因素而变化。

术语“可药用的”是本领域公认的，指的是适合用于接触个体组织而不产生过度的毒性、刺激、过敏反应或其他问题或并发症的制剂、聚合物和其他物质和/或剂型，其具有本领域普通技术人员所能确定的合理的效益/风险比。

在特别的实施方案中，制剂每日施用一次。但是，本发明的制剂也可按照任何给药频率来配制施用，包括每周一次、每5天一次、每3天一次、每两天一次、每天两次、每天三次、每天四次、每天五次、每天六次、每天八次、每小时一次或任何更高的频率。所述给药频率也可根据治疗方案维持不同的持续时间。具体治疗方案的持续时间可以在给药一次到持续数月或数年的方案之间变化。本领域普通技术人员对于决定特定适应症的治疗方案很熟悉。在这种决定中所涉及的因素包括所治疗的疾病、个体的具体特性以及具体的抗微生物制剂。

B. 制剂

除了 N-卤代的氨基酸和相转移试剂外,本发明的制剂任选地包含一种或多种赋形剂。在药物制剂中常用的赋形剂包括但不限于张力调节剂、防腐剂、螯合剂、缓冲剂、表面活性剂和抗氧化剂。其他赋形剂包括增溶剂、稳定剂、增加舒适感的试剂、聚合物、软化剂、pH 调节剂和/或润滑剂。许多种赋形剂都可以用于本发明的制剂,包括水、水与水混溶性溶剂如 C1-C7 链烷醇、植物油或矿物油的混合物,包含 0.5%-5%无毒的水溶性聚合物,天然产物,例如藻酸盐、果胶类、黄蓍胶、刺梧桐树胶、黄原胶、角叉菜胶、琼脂和阿拉伯胶,淀粉衍生物,例如淀粉醋酸酯和羟丙基淀粉,以及其他合成产物,例如聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯基甲基醚、聚氧化乙烯,优选交联的聚丙烯酸以及这些产品的混合物。所述赋形剂的浓度通常为 N-卤代的氨基酸和相转移试剂浓度的 1 到 100,000 倍。在优选实施方案中,根据对 N-卤代的氨基酸和相转移试剂的惰性来选择赋形剂。

合适的张力调节剂包括但不限于甘露醇、氯化钠、甘油、山梨醇等。合适的缓冲剂包括但不限于磷酸盐、硼酸盐、乙酸盐等。合适的表面活性剂包括但不限于离子型和非离子型表面活性剂,但优选非离子型表面活性剂,RLM 100, POE 20 十六烷基十八烷基醚,例如 Procol[®] CS20, 和泊洛沙姆,如 Pluronic[®] F68。合适的抗氧化剂包括但不限于亚硫酸盐、抗坏血酸盐、丁羟茴醚(BHA)和丁羟甲苯(BHT)。

本文所述的制剂可以包含一种或多种防腐剂。这类防腐剂的例子包括对-羟基苯甲酸酯、硫代水杨酸的烷基-汞盐,例如硫柳汞、硝酸苯汞、醋酸苯汞、硼酸苯汞,过硼酸钠、亚氯酸钠、对羟基苯甲酸类,例如对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯,醇类,例如三氯叔丁醇、苯甲醇或苯乙醇,胍衍生物例如聚六亚甲基双胍,过硼酸钠或山梨酸。在某些实施方案中,该制剂可以是自防腐的,不需要任何防腐剂。

对用于窦和呼吸系统感染的用途而言,可利用喷雾器或其他本领域技术人员熟知的装置来使用适合于形成气雾剂的制剂。

本发明的某些制剂适合于在眼科中用于个体的眼睛。对于眼科施用而

言，制剂可以是溶液、混悬液、凝胶或软膏剂。在优选的方面，包含 N-卤代的氨基酸和相转移试剂的制剂可配制为滴剂形式的水性溶液，用于对眼睛局部施用。术语“水性的”通常表示含水制剂，其中赋形剂含有>50%、更优选>75%、特别是>90%重量的水。这些滴剂可以从单剂量安瓿中递送，所述安瓿可以优选地是无菌的，因此制剂中不是必须含有抑菌成分。或者，滴剂可以从多剂量的瓶中递送，所述的瓶可以优选地包含在递送时从制剂中抽取任何防腐剂的装置，这类装置是本领域内已知的。

在其他方面，本发明的成分可以以浓缩的凝胶或类似的溶媒形式，或以放置于眼睑下的可溶性插入物的形式递送到眼部。在其他方面，本发明的成分可以以软膏剂、油包水型和水包油型乳剂形式递送到眼部。

对于眼睛的局部制剂而言，制剂优选为等渗的或轻微低渗的，以对抗由于蒸发和/或疾病所致的泪液的任何高渗性。这可能需要张力调节剂来使制剂的重量摩尔渗透压浓度达到或接近 210-320 毫渗摩尔/千克(mOsm/kg)的水平。溶液的 pH 可以是 3.0-8.0 的眼科可接受的范围。本发明的制剂一般具有 220-320 mOsm/kg 的重量摩尔渗透压浓度，优选 235-300 mOsm/kg 的重量摩尔渗透压浓度。该眼科制剂通常被配制为无菌的水溶液。

在某些实施方案中，N-卤代的氨基酸和相转移试剂被配制在包含一种或多种泪液代用品的制剂中。本领域内已知有多种泪液代用品，包括但不限于：单体的多元醇，例如甘油、丙二醇和乙二醇；多聚体的多元醇，例如聚乙二醇；纤维素酯，例如羟丙甲基纤维素、羧甲基纤维素钠和羟丙基纤维素；右旋糖酐，例如右旋糖酐 70；乙烯基聚合物，例如聚乙烯醇；和卡波姆，例如卡波姆 934P、卡波姆 941、卡波姆 940 和卡波姆 974P。本发明的这类制剂可以用于隐形眼镜或其他眼用产品。

在某些实施方案中，本文所述的制剂具有 0.5-100 cps 的粘度，优选 0.5-50 cps，最优选 1-20 cps。这种相对较低的粘度确保了产品的舒适性，不引起模糊，并且在制造、转移和充填操作中容易处理。

本文所述的 N-卤代的氨基酸和相转移试剂可以包含在具有除抗微生物活性外的其他活性的多种类型的制剂中。这些制剂的例子包括：眼科药

物制剂(例如眼睛润滑产品和人工泪液)、收敛剂、局部消毒剂(单用或与其他抗微生物剂如聚维酮碘等联合施用), 等等。

为了有效治疗各种微生物感染和使副作用最小化, 制剂的抗微生物活性应当最大化, 以便使用最少量的活性成分。本发明的抗微生物制剂的活性是抗微生物剂自身的结果; 除了 N-卤代的氨基酸和相转移试剂之外(在某些实施方案中)的制剂组分通常不产生作用。本领域技术人员可以确定在具体制剂中用于增强 N-卤代的氨基酸抗微生物活性所需的相转移试剂的量。在保持可接受的安全性和毒性的同时, 增强制剂的抗微生物活性所需的浓度在本文中称为“有效量”。在多数实施方案中, 相转移试剂的有效量通常在摩尔浓度上与 N-卤代的氨基酸浓度相同, 因为离子对是以 1:1 的比例形成。但是, 出于安全性和毒理学的原因, 有效量可以比形成 1:1 的摩尔比的浓度更高或更低。在某些实施方案中, 相转移试剂相对于 N-卤代的氨基酸所计算的有效量按摩尔浓度计为 1:10 到 10:1, 优选相转移试剂与 N-卤代的氨基酸为 1:1 的比例。

还可以预料的是, 包含本发明制剂的成分浓度可以变化。在优选的实施方案中, N-卤代的氨基酸在眼科制剂中以约 0.1%-0.25% w/v 的浓度存在。本领域普通技术人员应当理解, 浓度可以随着在该制剂中添加、替换和/或减少成分而变化。

优选的制剂是使用缓冲系统而制备的, 所述缓冲系统将制剂维持于 pH 约 3 到 pH 约 8.0。优选具有与制剂所应用或施予的组织相匹配的生理 pH 的局部制剂(特别是局部的眼科制剂, 如上文所述)。

在本发明的某些实施方案中, 制剂可以以两部分的系统施用。例如, N-卤代的氨基酸可以存在于制剂的一部分中, 而相转移试剂可分开存在于单独的容器或同一容器的不同部分中, 直到使用者准备好施用该制剂为止。在施用当时或之前, 使用者可将两部分混合。在优选的两部分的系统中, 相转移试剂以溶液形式存在, 而 N-卤代的氨基酸以固体形式存在。这种两部分的系统可以用于当制剂的一种或多种组分在混合后存在稳定性问题的情况下。同样, 所述两部分的系统在某些实施方案中也可用作鼻/窦喷雾分

散系统的一部分。

C. 给药途径

在本文所述的方法中，可以通过任何本领域普通技术人员已知的方法向个体施用药用有效量的包含 N-卤代的氨基酸和相转移试剂的制剂。

例如，制剂可以通过局部、皮内、伤口内、鼻内、皮下、口服、吸入、注射给药，可通过导管或灌洗法直接局部灌注浸没靶细胞来给药。

在具体的实施方案中，制剂对眼睛表面局部给药。对于眼科施用而言，预期可以使用所有对眼部的局部途径，包括局部给药、结膜下、眼周围、眼球后、眼筋膜下(subtenon)、眼内、视网膜下、后近巩膜和脉络膜上给药。

也可预期各种耳部给药技术。在具体的实施方案中，制剂可以直接递送到耳道(例如：局部的耳滴剂或软膏剂；耳中或耳旁边植入的缓释装置)。局部给药途径包括制剂对耳的肌内、鼓室内和耳蜗内的注射途径。还可预期本发明的某些制剂可以配制为耳内插入物或植入装置。例如，制剂的递送可以通过内窥镜辅助(包括激光辅助的内窥镜检查而使鼓膜切口)注射到鼓室内来完成，如 Tsue 等人, Amer. J. Otolaryngology, 卷 16(3):158-164, 1995; Silverstein 等人, Ear, Nose & Throat Jouranl, 卷 76:674-678, 1997; Silverstein 等人, Otolaryngol Head Neck Surg, 卷 120:649-655, 1999 所述。局部给药也可通过使用细针头(EMG 记录)穿过鼓膜注射、使用通过鼓膜切开术放置的留置导管注射，和通过咽鼓管借助小导管进行注射或灌注来完成。此外，制剂可以对内耳施用，其由熟练的临床医生谨慎而小心地将浸泡了制剂的明胶海绵或类似的吸附剂和粘性产品放置于中耳/内耳的窗膜或邻近结构而实现。

用于治疗窦组织感染、鼻组织感染、上呼吸道感染、肺/下呼吸道感染、食道感染及其各种组合的本文所述制剂可以通过本领域技术人员已知的很多方法给药。对下呼吸道感染优选使用喷雾器或其他类似装置通过气雾剂给药。用于治疗鼻窦感染的制剂可以以微滴形式给药(耳用制剂常常可用于治疗鼻窦感染)或通过气雾剂形式给药。食道感染可通过施用液体制剂或气雾剂来治疗。

本发明制剂的其它给药方式是通过皮肤贴剂给药、肺内、鼻内给药、通过以最佳方式配制的脂质体给药，以及通过缓释的储库制剂给药。可以使用多种装置来将制剂递送到被感染的耳室；例如通过导管，或如美国专利号 5,476,446 所述，其提供了特别设计用于治疗 and/或 诊断人类个体的内耳的多功能装置。用于该目的的其它装置也可参阅美国专利号 6,653,279。

V. 实施例

提供以下实施例来进一步说明本发明所选择的实施方案。下文的实施例 1-4 是根据本发明的实施方案制备的。

实施例 1

成分	% w/v
2,2-二甲基-N,N-二氯牛磺酸钠	0.1
苄基癸基二甲基氯化铵(C10 BAC)	0.125
乙酸钠三水合物	0.07
氯化钠	0.8
盐酸	适量，至 pH 4
氢氧化钠	适量，至 pH 4
纯净水	适量，至 100%

实施例 2

成分	% w/v
2,2-二甲基-N,N-二氯牛磺酸钠	0.1
四丁基氢氧化铵(TBAH)	0.11
乙酸钠三水合物	0.07
氯化钠	0.8
盐酸	适量，至 pH 4
氢氧化钠	适量，至 pH 4

纯净水	适量，至 100%
-----	-----------

实施例 3

成分	% w/v
2,2-二甲基-N,N-二氯牛磺酸钠	0.1
1,3-二异丙基咪唑鎓氯化物	0.076
乙酸钠三水合物	0.07
氯化钠	0.8
盐酸	适量，至 pH 4
氢氧化钠	适量，至 pH 4
纯净水	适量，至 100%

实施例 4

成分	% w/v
2,2-二甲基-N,N-二氯牛磺酸钠	0.1
四丁基氯化磷	0.12
乙酸钠三水合物	0.07
氯化钠	0.8
盐酸	适量，至 pH 4
氢氧化钠	适量，至 pH 4
纯净水	适量，至 100%

实施例 5

本文所述的某些制剂的抗微生物活性通过标准的微生物学分析来评价。该评价的结果概述于下表 1。对于该评价，细菌和真菌分离物作为新鲜细胞的来源在适宜的琼脂培养基上生长过夜。在盐水中以约 1×10^8 cfu/mL 制备这些新鲜细胞的悬浮液。将这些悬浮液直接加入待测物质中

(2,2-二甲基-N,N-二氯牛磺酸钠的不同溶液和对照溶液)。细胞在待测物质溶液中的起始浓度为约 1×10^6 cfu/mL。将微生物在室温下暴露于所述待测物质中多达 60 分钟。在选择的时间点,吸取等份试样,稀释于 4°C 的磷酸盐缓冲盐水中。经过系列稀释和 Milliflex 盒过滤后,测定生存力。

表 1

产品	取样时间 (分钟)	菌落 数	校正 因子	稀释因 子	活细胞 /ml	存活 %
白色假丝酵母 对照 (H ₂ O)	0	44	1.11	10000	488400	100.00
	5	59	1.11	10000	654900	134.09
	15	59	1.11	10000	654900	134.09
	60	51	1.11	10000	566100	115.91
2,2-二甲基-N,N-二 氯牛磺酸 0.1% pH 4.0, 无缓冲液	0	52	1.11	10000	577200	100.000
	5	39	1.11	10000	432900	75.000
	15	59	1.11	10000	654900	113.462
	60	30	1.11	10000	333000	57.692
2,2-二甲基-N,N-二 氯牛磺酸 0.001% pH 4.0, 无缓冲液	0	52	1.11	10000	577200	100.000
	5	65	1.11	10000	721500	125.000
	15	166	1.11	1000	184260	31.923
	60	86	1.11	100	9546	1.654
溶媒代替 2,2-二甲基-N,N-二 氯牛磺酸 0.1% pH 4.0, 无缓冲液	0	52	1.11	10000	577200	100.000
	5	58	1.11	10000	643800	111.538
	15	58	1.11	10000	643800	111.538
	60	59	1.11	10000	654900	113.462
2,2-二甲基-N,N-二 氯牛磺酸 0.1% pH 4.0, 乙酸盐	0	56	1.11	10000	621600	100.0000
	5	51	1.11	10000	566100	91.0714
	15	50	1.11	10000	555000	89.2857
	60	110	1.11	1000	122100	19.6429

产品	取样时间 (分钟)	菌落 数	校正 因子	稀释因 子	活细胞 /ml	存活%
2,2-二甲基-N,N-二 氯牛磺酸 0.001% pH 4.0, 乙酸盐	0	56	1.11	10000	621600	100.0000
	5	40	1.11	10000	444000	71.4286
	15	71	1.11	1000	78810	12.6786
	60	22	1.11	100	2442	0.3929
溶媒代替 2,2-二甲基-N,N-二 氯牛磺酸 0.1% pH 4.0, 乙酸盐	0	56	1.11	10000	621600	100.0000
	5	36	1.11	10000	399600	64.2857
	15	54	1.11	10000	599400	96.4286
	60	58	1.11	10000	643800	103.5714
2,2-二甲基-N,N-二 氯牛磺酸 0.1% pH4, 乙酸盐 +0.26%TBAH	0	11	1.11	10000	122100	100.00
	5	58	1.11	1000	64380	52.73
	15	75	1.11	10	832.5	0.68
	60	0	1.11	1	0	0.00
2,2-二甲基-N,N-二 氯牛磺酸 0.001% pH4 乙酸盐+ 在 pH4 的乙酸盐中 稀释的 0.26%TBAH	0	11	1.11	10000	122100	100.00
	5	13	1.11	10000	144300	118.18
	15	42	1.11	1000	46620	38.18
	60	16	1.11	10	177.6	0.15
溶媒代替 2,2-二甲基 -N,N-二氯牛磺酸 0.1% pH4 乙酸盐 +0.26%TBAH	0	11	1.11	10000	122100	100.00
	5	17	1.11	10000	188700	154.55
	15	22	1.11	10000	244200	200.00
	60	25	1.11	10000	277500	227.27
2,2-二甲基-N,N-二 氯牛磺酸 0.1% pH 4.0, 乙酸盐 +0.11%TMAC	0	19	1.11	10000	210900	100.00
	5	18	1.11	10000	199800	94.74
	15	74	1.11	1000	82140	38.95
	60	145	1.11	10	1609.5	0.76

产品	取样时间 (分钟)	菌落 数	校正 因子	稀释 因子	活细胞 /ml	存活%
2,2-二甲基-N,N-二 氯牛磺酸 0.001% pH 4.0, 乙酸盐+在 pH4 的乙酸盐中稀 释的 0.11%TMAC	0	19	1.11	10000	210900	100.00
	5	18	1.11	10000	199800	94.74
	15	16	1.11	1000	17760	8.42
	60	80	1.11	1	88.8	0.04
溶媒代替 2,2-二甲基-N,N-二 氯牛磺酸 0.1% pH 4.0, 乙酸盐 +0.11%TMAC	0	19	1.11	10000	210900	100.00
	5	16	1.11	10000	177600	84.21
	15	14	1.11	10000	155400	73.68
	60	12	1.11	10000	133200	63.16

根据所测定的白色假丝酵母的活细胞百分率, 当制剂中含有相转移试剂如四丁基氢氧化铵(TBAH)和四甲基氯化铵(TMAC)时, N-卤代的氨基酸 2,2-二甲基-N,N-二氯牛磺酸的抗感染活性显著地增强。如上表 1 所示, 在用 pH4 的乙酸盐缓冲液配制的 0.1% 2,2-二甲基-N,N-二氯牛磺酸中, 白色假丝酵母的活细胞百分率在暴露 15 分钟后为 89%。含有季胺的相转移试剂的待测制剂显著降低了活细胞百分率。在含有 10mM 浓度季胺 TBAH 和 TMAC 的 0.1% 2,2-二甲基-N,N-二氯牛磺酸的 pH4 乙酸盐缓冲液中, 活细胞百分率在暴露 15 分钟后分别为<1%和 39%。所有上述制剂都显示出相对于对照而增强的抗微生物活性, 并且在不同的季胺之间会有些差异。

图 1 通过图示说明了一项此类抗感染试验。该图清楚地显示, 当加入 10mM TBAH 相转移试剂时, N-卤代的氨基酸 2,2-二甲基-N,N-二氯牛磺酸的抗微生物活性显著增加。

实施例 6 分配试验

实施例 6 提供了在 N-卤代的氨基酸和相转移试剂间产生离子对以及导致分配性能变化的证据。该分配试验可以用于评价化合物的表观亲脂性和在应用于组织时抗微生物活性的潜在改善。

制备水溶液，其包含：0.1%(4 mM)的 2,2-二甲基-N,N-二氯牛磺酸钠，浓度为 0 mM、1 mM、4 mM 或 10mM 的四丁基氢氧化铵(TBAH)，5 mM 乙酸钠，用于将重量摩尔渗透压浓度调节至等渗的氯化钠，以及氢氧化钠和/或盐酸将 pH 调节至 4。

通过反相高压液相色谱检测水溶液中的 2,2-二甲基-N,N-二氯牛磺酸。接着将各溶液与等体积的二氯甲烷合并，在振荡器上混合过夜，并重新检测水相。计算从水相中丢失的 2,2-二甲基-N,N-二氯牛磺酸的百分比和分配到二氯甲烷中的 2,2-二甲基-N,N-二氯牛磺酸的理论百分比，并相对于 TBAH 浓度绘图。

表 2

TBAH 浓度 mM	分配前在水溶液 中的 2,2-二甲基 -N,N-二氯牛磺酸		分配后在水相中的 2,2-二甲基-N,N-二氯 牛磺酸		计算的分配后在 二氯甲烷中的 2,2- 二甲基-N,N-二氯 牛磺酸%	Log P
	mM	2,2-二甲基 -N,N-二氯 牛磺酸 %	2,2-二甲基 -N,N-二氯 牛磺酸 %	水相中 所占%	在二氯甲烷相中 的理论%	
0	4	0.10072	0.09675	96.1	3.9	-1.39
1	4	0.10083	0.07672	76.1	23.9	-0.50
4	4	0.10083	0.03573	35.4	64.6	0.26
10	4	0.10086	0.01198	11.9	88.1	0.87

从试验中获得的数据概述于表 2。2,2-二甲基-N,N-二氯牛磺酸在二氯

甲烷相中的理论百分比按照 100%减去水相中剩余的百分比进行计算。图 2 通过图示说明了上述分配试验的结果。当水溶液中的 4 mM 2,2-二甲基-N,N-二氯牛磺酸与不同浓度的 TBAH 组合时,发现在水溶液中的 2,2-二甲基-N,N-二氯牛磺酸的量减少。在不加入 TBAH 时,几乎全部的 2,2-二甲基-N,N-二氯牛磺酸都在水相部分中发现。但是,含有 10 mM TBAH 时,大多数的 2,2-二甲基-N,N-二氯牛磺酸离开了水相并分配到二氯甲烷中。该试验证明了与 TBAH 相转移试剂形成离子对,其增加了 2,2-二甲基-N,N-二氯牛磺酸的表观亲脂性。

已经详细描述了本发明及其实施方案。但是,并不意味着本发明的范围受到说明书中所述的任何过程、制备、物质组成、化合物、手段、方法和/或步骤的具体实施方案的限制。在不背离本发明的主旨和/或基本特征的前提下,可以对所公开的材料进行各种修改、替换和变通。相应地,本领域普通技术人员能容易地从公开的内容认识到,可以根据本发明的相关实施方案,采用随后的修改、替换和/或变通来执行基本相同的功能或达到基本相同的结果。因此,以下的权利要求意欲在其范围内涵盖对本文所公开的过程、制备、物质组成、化合物、手段、方法和/或步骤的修改、替换和变通。

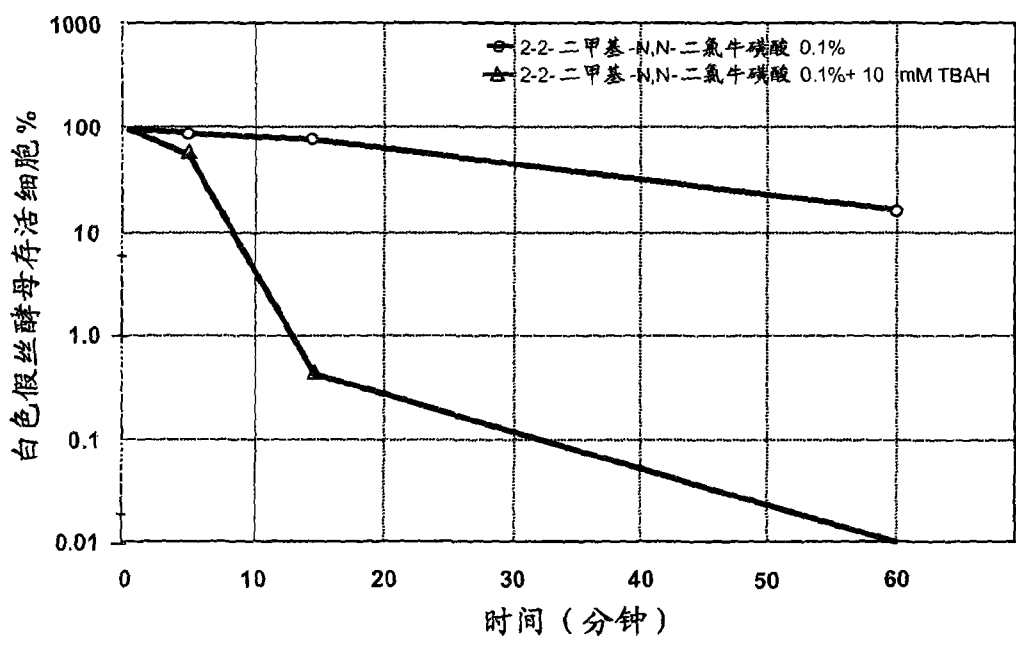


图 1

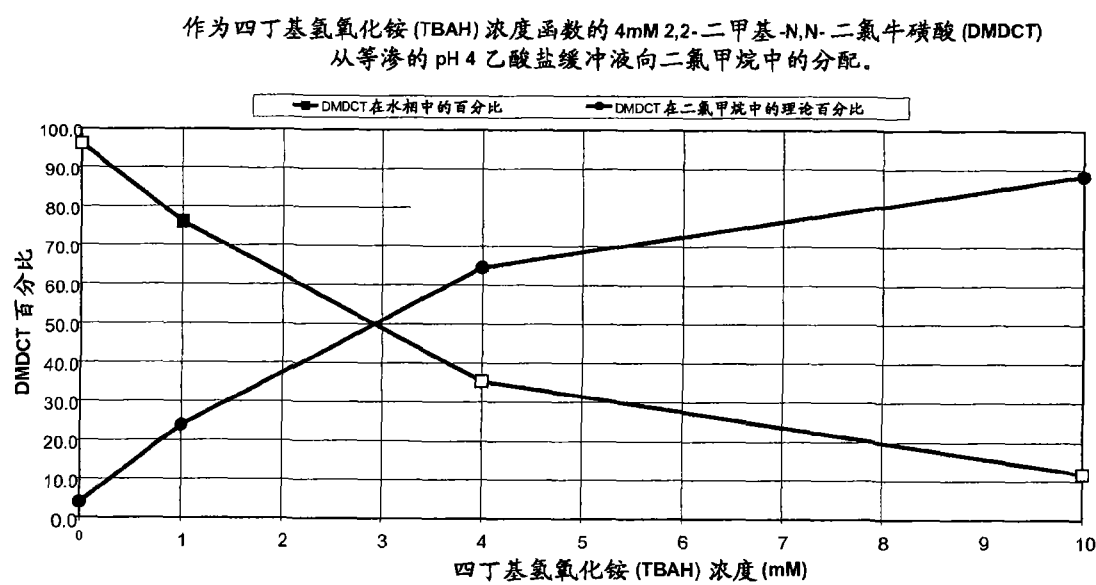


图 2