

# 發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號： 97115859

※ 申請日期： 97.04.30

※IPC 分類： A61K 31/145 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

A61K 45/06 (2006.01)

具有抗發炎化合物之N-鹵化胺基酸調配物

A61P 31/00 (2006.01)

N-HALOGENATED AMINO ACID FORMULATIONS WITH ANTI-INFLAMMATORY COMPOUNDS

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

愛爾康研究有限公司 / ALCON RESEARCH, LTD.

代表人：(中文/英文)

小巴斯特拉納 雅曼多 / PASTRANA, JR., ARMANDO

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國德州福特渥斯·南自由道 6201 號

6201 South Freeway, Fort Worth, TX 76134, U.S.A.

國 籍：(中文/英文)

美國 / U.S.A.

三、發明人：(共 2 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 邱漢 瑪蘇德 A. / CHOWHAN, MASOOD A.

2. 韓維新 / HAN, WESLEY WEHSIN

國 籍：(中文/英文)

1. 美國 / U.S.A.

2. 美國 / U.S.A.

#### 四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項 ☐ 第一款或 ☐ 第二款規定之事實，其事實發生日期為：。

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國、 2007/05/01、 60/915,277

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

## 九、發明說明：

本申請案依據35 U.S.C. §119 主張2007年5月1日提申之U.S.臨時專利申請案No. 60/915,277之優先權，該案之全部內容被併入於此來作為參考。

### 5 【發明所屬之技術領域】

發明領域

本發明大體上係關於使用含有 N-鹵化胺基酸及抗發炎化合物之調配物來治療微生物感染之方法。本發明進一步關於含有抗發炎化合物之含 N-鹵化胺基酸調配物。

### 10 【先前技術】

發明背景

一般所欲係使用最小必要量之抗菌化合物以達到所欲之功效。這是因為非所欲之副作用較可能發生當較高濃度之抗菌劑透過例如高濃度調配物之使用、較頻繁給藥或較常期間之治療被使用於投予處。不幸地，儘管較低濃度之抗菌劑化合物被使用通常幫助降低非所欲作用的可能性，這樣的實施增加該抗菌劑可能沒有達到所需程度之抗菌效果的風險。又，微生物抗藥性亦可快速地發展若抗菌劑化合物沒有於一足夠之濃度被使用。因此，改善抗菌化合物之活性的發明係所欲的當他們使經減少之濃度之此化合物得被使用於一投予處而降低非所欲副作用以及微生物抗藥性之發生率及風險。

N-鹵化胺基酸化合物係已知具有所欲抗菌特性，包括抗細菌、抗傳染、抗真菌以及/或抗病毒特性。許多這類 N-

鹵化胺基酸化合物被揭露於美國專利申請案 Nos. 2005/0065115 及 2006/0247209 中，其等之全部內容被併入於此作為參考。

援引多個申請案中之一者，具有抗菌特性之調配物的使用對於治療眼睛感染諸如結膜炎係重要的。結膜炎可由多種微生物造成，大多數例子係由於細菌及/或病毒。不幸地，結膜炎症狀之傳染性藥媒介不係特有的且重大的測試以決定啟般的媒介或微生物係需要的。病毒性結膜炎，其通常由腺病毒所造成，係具高度傳染性且現今除了使症狀減輕還沒有已知有效的治療法。最終，選擇適當用於治療結膜炎之藥劑的小心謹慎係必須的，考量到受感染所影響的敏感組織。有鑑於上述治療上的困難，用於治療結膜炎之具有廣泛用途及效果之可治療細菌、病毒、真菌等抗菌特性、一良性毒物學概況 (benign toxicological profile)，以及/或具防止傳染性感染媒介傳播特性的調配物係被需要的。

微生物對於習見抗菌治療之抗藥性係醫藥從業人員不間斷的關注事項。直到抗藥性之問題被解決，用於治療微生物感染之新治療法及療法的穩定供應被需要的以減弱微生物突變而使習見療法變得效果減少或於某些例子中無效的效應。

此外，組織之微生物感染時常造成嚴重發炎，其可阻礙或防止該感染之治療以及接續的組織痊癒。又，許多由感染所產生的症狀通常由組織發炎所造成。因此，當治療

微生物感染時，發炎的控制係一重要的考慮因素。使用最  
少量抗菌化合物而當其可有效殺死或抑制造成感染之微生物時，可能不足以減少發炎或可能當組織發炎時係不具效果的。因此，用於微生物感染也解決組織發炎治療法係被  
5 需要的。

## 【發明內容】

### 發明概要

本發明係關於使用包含一 N-鹵化胺基酸及一抗發炎化合物之調配物來治療受感染之組織的方法。

10 本發明進一步關於進一步包含一抗發炎化合物之含 N-鹵化胺基酸調配物。這些調配物包含 N-鹵化胺基酸，諸如，例如 2,2-二甲基-N,N-二氯牛磺酸，以及一抗發炎化合物，諸如一非類固醇抗發炎化合物或一抗過敏化合物。

另一本發明之具體例係一用於治療呼吸性感染之方法，  
15 其包含使一呼吸性感染之處與一含有一 N-鹵化胺基酸及一抗發炎化合物之調配物接觸。

前述簡短的摘要廣泛地敘述本發明之某些具體例之特徵及技術優點。額外的特徵以及技術優點將會被敘述於下面之本發明之詳細敘述中。據信為本發明之特徵的新穎特徵從該本發明之詳細敘述當連同任何伴隨之圖式中被考量  
20 時將被進一步了解。然而，在此所提供之特徵係意圖幫助說明本發明或協助達成對於本發明之了解且不是意圖作為本發明之範圍的界定。

## 【實施方式】

## I. 定義

除非有其它界定，在此被使用之技術及科學用語具有如同該領域中具有通常知識者所普遍了解的意義。

當被使用於此，「抗發炎」一詞意指一能力用以對抗、  
5 預防以及/或減少由感染、疾病以及/或創傷所造成之組織發炎。本發明之抗發炎化合物具有此種能力。

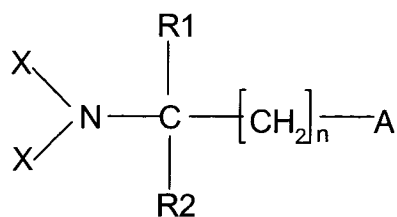
當被使用於此，「抗菌」一詞意指一用以殺死、抑制以及/或預防微生物（包括但不限為細菌、病毒、真菌、孢子、原生動物、寄生蟲等）之成長或用以減弱及/或消除微生物  
10 感染的能力。本發明之抗菌化合物具有此能力。

當被使用於此，「受試者」一詞意指一人類或一非人類被馴養或非被馴養的動物（諸如靈長類動物、哺乳類動物、脊椎動物、無脊椎動物等）。「受試者」以及「患者」在此可相互交換被使用。

15 當被使用於此，「治療(treatment)」、「治療(treating)」等詞以及類似詞意指獲得一所欲藥理學及/或生理功效。該所欲之功效可能，不限制為，以某一用法預防一疾病或感染以及/或治療有效的可部份或完全治癒一疾病或感染以及/或由該疾病或感染造成的不利影響。

## 20 II. 方法及調配物

本發明之調配物包含一 N-鹵化胺基酸以及一抗發炎化合物。本發明之 N-鹵化胺基酸具有下面通式：



其中 X 係一或多個鹵素且 R1 及 R2 係非極性、不帶電荷極性及帶電荷極性胺基酸及熟悉此藝者已知之胺基酸衍生物側鏈之任一者。A 代表一酸，諸如一羧酸、磺酸、磷酸、硼酸或其它熟悉此藝者已知的酸。可有一或多個碳原子於該胺及酸之間，且各個碳可包含一或多個 R 取代基。

本發明較佳之 N-鹵化胺基酸具有下面結構：鹵胺基-安定基-連接基-酸，其中 (a) 該「鹵胺基」係 N-鹵素或 N,N-二鹵素（例如，-NHCl 或 -NCl<sub>2</sub>）；(b) 該「安定基」包含連接至鄰接於該鹵胺基基團之碳的側鏈（例如，氫、-CH<sub>3</sub>、低烷基、基團-COOH 或 C<sub>3-6</sub> 環烷基環）；(3) 該“連接基”係烷基或環烷基；以及 (d) 該「酸」係下列一者：COOH、-SO<sub>3</sub>H、-P(=O)(OH)<sub>2</sub>、-B(OH)<sub>2</sub> 或氫，且所有這些酸普遍被熟悉此藝者知曉的藥學上可接受之鹽類，包括但不限於鈉、鉀、鈣等。

最佳的 N-鹵化胺基酸係 2,2-二甲基-N,N-二氯牛磺酸、由將磺酸基團以羧酸、磷酸、硼酸等取代所形成之 2,2-二甲基-N,N-二氯牛磺酸類似物。2,2-二烷基-N,N-二氯牛磺酸，或 2,2-R-N,N-二氯牛磺酸，其中 R 係脂肪族或芳香族側鏈。N-鹵化胺基酸之甲基基團可被烷基、芳香基、苯甲基或其他碳氫環或非環狀基團。

抗發炎化合物包括，但不限為，非類固醇抗發炎藥物 (NSAIDs)。可被使用於本發明之具體例中的 NSAIDs 包括所有非商業或商業可取得之適合用於受試者中的 NSAIDs，諸如伊布洛芬 (ibuprofen)、拿百疼 (naproxen)、納沒痛 (nabumetone)、酮咯酸 (ketorolac)、舒林酸 (sulindac)、雙氯芬酸 (diclofenac)、奈帕芬胺 (nepafenac) 以及環氧化酶-2 抑制劑 (COX-2 抑制劑)。被敘述於此之 NSAIDs 也包括被代謝成為其本體 NSAIDs 於整個體內的前驅藥。較佳的 NSAIDs 係氨芬酸 (amfenac)、奈帕芬胺 (nepafenac)、酮咯酸 (ketorolac)、雙氯芬酸 (diclofenac) 以及夫比普洛芬 (flurbiprofen) 以及其他如 U.S. 專利 Nos. 5,475,034 及 4,910,225 所揭露之 NSAID 化合物，該二專利案被合併於此作為參考。

抗發炎化合物之另外其他例子係抗過敏以及抗癢劑，諸如巨大細胞穩定劑，包括但不限為奧洛他定 (olopatadine)、酮替芬 (ketotifen)、奈多羅米鈉 (nedocromil sodium)、色甘酸鈉 (cromolyn sodium) 以及抗組織胺藥 antihistamines。

本發明之某些方法及調配物包含使用 N-鹵化胺基酸伴隨相間轉移劑以改善其抗菌特性。於 2007 年 5 月 1 日提申的美國臨時專利申請案，題為 “N-HALOGENATED AMINO ACID FORMULATIONS,” 揭露這樣的 N-鹵化胺基酸調配物，其全部內容在此被併入作為參考。

### III. 應用

本發明係特別地關於治療受被感染之組織所苦的受試者，特別係經任何感染性細菌或真菌所感染的哺乳類受試者，更特定的係於一人類。可根據本發明之方法被治療或預防的其他細菌性感染以及原生動物性感染以及關於這

5 樣感染的疾病被提及於 J. P. Sanford et al., "The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2007" 37th Edition, (Antimicrobial Therapy, Inc.)中。本發明也特別關於用於治療眼睛、耳部、皮膚、上呼吸道、肺/下呼吸道、食道以及鼻/竇感染之抗菌調配物及方法。

10 本發明之某些具體例係特別有用於治療眼組織之感染。可使用本發明之調配物及方法治療之眼睛感染的例子包括結膜炎、角膜炎、眼瞼炎、淚囊炎、瞼板腺炎以及角膜潰瘍。本發明之方法以及調配物也可預防性地被使用於多種造成感染風險之眼睛外科手術程序中。

15 耳部以及鼻/竇組織感染也可被本發明之具體例治療。可被本發明之調配物以及方法所治療之耳部症狀的例子包括外耳炎以及中耳炎，包括其中鼓膜已破裂或通氣管被植入之那些情況。可以本發明之調配物及方法治療之鼻/竇感染的例子包括鼻炎、竇炎、鼻腔以及鼻部及竇經手術

20 被感染的狀況。呼吸道感染以及致病因子包括肺炎、流行性感冒、枝氣管炎、呼吸道融合性病毒等。

本發明之其他具體例也可被使用於用於受試者之皮膚及身體組織表面之治療溶液，其提供對抗細菌、真菌、病毒、原生動物等抗菌活性。這樣的治療可被使用於治療受

感染織身體組織或具有一或多種致病因子存在之傷口。這些具體例也可被使用於治療由細菌、真菌、病毒、原生動物等所造成之皮膚疾病。這樣的具體例可包含具有一或多個 N-鹵化胺基酸及抗發炎化合物於一為適合於局部使用之  
5 媒液的溶液中的調配物。

本發明之某些具體例可被使用於治療甲真菌病 (onychomycosis)。甲真菌病意指由真菌入侵指甲板。該感染可能係由於皮膚癬菌、酵母菌或非皮膚癬菌之真菌。

「甲癬」一詞特定被使用於敘述入侵性皮膚癬菌甲真菌病  
10 (invasive dermatophytic onychomycosis)。所指的皮膚癬菌包括但不限於：絮狀表皮黴菌 (*Epidermophyton floccosum*)、羊毛狀微小孢子菌 (*Microsporum audouinii*)、犬小芽胞菌 (*Microsporum canis*)、石膏樣小孢子菌 (*Microsporum gypseum*)、髮癬菌 (*Trichophyton*  
15 *mentagrophytes*)、紅色毛癬菌 (*Trichophyton rubrum*)、許蘭毛癬菌 (*Trichophyton schoenleinii*)、斷髮毛癬菌 (*Trichophyton tonsurans*)。另外可造成甲真菌病之真菌包括，但不限為，枝頂孢黴屬 (*Acremonium* spp.)、曲霉屬 (*Aspergillus* spp.)、假絲酵母菌 (*Candida* spp.)、  
20 鐮刀菌 (*Fusarium oxysporum*)、短帚黴 (*Scopulariopsis brevicaulis*)、安寇可拉卡納丹斯菌 (*Onychocola canadensis*) 以及雙間柱頂孢 (*Scytalidium dimidiatum*)。

本發明之具體例也可預防疾病性地被使用以預防一組織受到一感染性媒介的感染。在這樣的具體例中，一有感

染風險之組織被使得與本發明之調配物接觸。

#### IV. 製藥學以及調配物

##### A. 劑量

- 用語「藥學上有效量」係一被該技藝認可之術語且意指化合物之量，其當被併入本發明之藥學調配物中時產生一些具可應用於任何醫藥治療上之合理益處/風險比例的所欲功效。該有效量可依據如被治療疾病或致病因子以及發炎的量之因子，或被投予之特定調配物，或該疾病或致病因子的嚴重性而變化。
- 10 用語「藥學上可接受的」係一被該技藝認可之術語且意指調配物、聚合物或其他物質以及/或劑型，其適合使用來與人類及動物組織接觸而沒有過多毒性、刺激、過敏反應或其他問題或併發症，相當於如一熟習此藝者所決定之合理的益處/風險比例。
- 15 於特定之具體例中，一調配物一天被投予一次。然而，本發明之調配物也可被配製用於以任何頻率投藥的投予，包括一週一次，每 5 天一次，每 3 天一次、每 2 天一次、一天二次、一天三次、一天四次、一天五次、一天六次、一天八次、每個小時或任何更大的頻率。這樣的服藥頻率
- 20 也係依據治療的療法被維持不同期間的時間。一特定治療療法的期間可從一次服藥至一延伸數月至數年之療法。一熟習此藝者對於決定一針對特定適效的治療療法會熟悉。涉及這種決定的因此包括欲被治療之疾病、受試者之特定特徵以及特定的抗菌調配物。

## B. 調配物

除了以及 N-鹵化胺基酸以及抗發炎化合物，本發明之調配物選擇性地包含一或多個賦形劑。普遍被使用於藥學調配物中之賦形劑包或但不限於張力劑、防腐劑、螯合劑、  
5 緩衝劑、表面活性劑以及抗氧化劑。其他賦形劑包含助溶劑、安定劑、舒適促進劑 (comfort-enhancing agents)、聚合物、軟化劑、pH-調節劑以及/或潤滑劑。各種賦形劑之任何一種可被使用於本發明之調配物中包括水、諸如 C1-C7-烷醇的水及水-互溶溶劑之混合物，包含由 0.5 至 5%  
10 無毒性水溶性聚合物之植物油或礦物油，諸如褐藻酸酯、粘膠質、膠黃蓍樹膠、刺梧桐樹膠、三仙膠、鹿角菜膠、瓊脂及阿拉伯樹膠之天然產物、諸如醋酸澱粉及羥丙澱粉之澱粉衍生物，以及其他合成產物，諸如聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯甲醚、聚乙烯氧化物，較佳地係交聯  
15 聚丙烯酸，及這些聚合物之混合物。

該賦形劑之濃度典型地係該 N-鹵化胺基酸之濃度的 1 至 100,000 倍。在較佳之具體例中，賦形劑係基於其對於該 N-鹵化胺基酸及抗發炎化合物之惰性而被決定。

適合之張力劑包括，但不限於，甘露糖醇、氯化鈉、  
20 甘油、山梨醇及類似物。適合之緩衝劑包括，但不限於，磷酸鹽、硼酸鹽、醋酸鹽及其類似物。適合之表面活性劑包括，但不限於，包括離子性及非離子性表面活性劑，雖然非離子性表面活性劑係較佳的、RLM 100、POE 20 鯨蠟基硬脂基醚，諸如 Procol® CS20 以及泊洛沙姆 (poloxamers)

諸如 Pluronic® F68。適合之抗氧化劑包括，但不限於，亞硫酸鹽、抗壞血酸鹽、丁基羥基甲氧苯(BHA)以及二丁基羥基甲苯(BHT)。

於特定之具體例中，調配物係適於施用於哺乳動物之  
5 眼睛。例如，用於眼睛投藥，該調配物可係一溶液、一懸浮液、一膠體或一軟膏。

用於使用於竇以及呼吸道感染之應用，適合用於噴霧劑型式而使用噴霧器或已廣為熟習此藝者所知的其他此種裝置之調配物可被使用。

10 在較佳的方面，本發明之具體例將被調配於水狀溶液呈滴劑型式來用於局部施用至眼睛。「水狀」一詞典型地表示一水狀調配物，其中賦形劑係>50%，較佳地係>75%且尤其係>90%之水重。這些滴劑可被從一可較佳地經滅菌的單一劑量之安瓿中被傳送且因此使得該調配物之抑制細菌的  
15 成份為不必要的。可擇地，該等滴劑可從一多劑量瓶中被傳送，該多劑量瓶可較佳地包含一當調配劑被傳送時從該調配劑抽取出防腐劑之裝置，這樣的裝置係該技藝中已知的。

於其他方面，本發明之成份可被傳送至一眼而為一經  
20 濃縮膠體或一類似媒劑或為可溶解的插入物，其被放置於眼瞼下。於另一方面，本發明之成份可以藥膏、油包水及水包油乳劑被傳送至眼睛。

用於局部眼睛之應用，該調配物較佳係等張或稍微低

張的為了對抗由蒸發及/或疾病造成之任何眼淚的高滲透壓。這需要一張力劑以將該調配物之滲透壓帶至或近乎210-320 微莫耳每公斤 (mOsm/kg)。該溶液之 pH 可於一眼睛可接受之 3.0 至 8.0 的範圍中。本發明之調配物通常具  
5 有於 220-320 mOsm/kg 範圍中之滲透壓，且較佳地係具有一於 235-300 mOsm/kg 範圍中的滲透壓。該眼用調配物通常將被調配為一經滅菌水狀溶液。

在此所列提出之調配物可包含一或多個防腐劑。這樣防腐劑之例子包括對羥苯甲酸酯、硫柳酸之烷基-汞鹽諸如  
10 硫柳汞 (thiomersal)，硝酸苯汞、醋酸苯汞、硼酸苯汞，過硼酸鈉、亞氯酸鈉、對羥苯甲酸酯，諸如對羥苯甲酸甲酯或羥苯甲酸丙酯，醇類諸如氯丁醇、苯甲醇或苯乙醇，胍衍生物諸如聚六亞甲基雙胍鹽酸鹽，過硼酸鈉或山梨酸。於某些具體例，該調配物可自我防腐，其不需要防腐  
15 劑。

於某些具體例，N-鹵化胺基酸及抗發炎化合物於一包含一或多個眼淚取代物之調配物中。各種眼淚替代物係習知技藝，其包括但不限於：單體多元醇，諸如甘油、丙二醇以及乙二醇；聚合多元醇，諸如聚乙二醇；纖維素酯，  
20 諸如羥丙基甲基纖維素、羥甲基纖維素鈉以及羥丙基纖維素；類糊精，諸如類糊精 70；乙烯聚合物，諸如聚乙醇醇；以及卡波姆(carbomer)，諸如卡波姆 934P、卡波姆 941、卡波姆 940 及卡波姆 974P。本發明之某些調配物可與隱形眼鏡或其他眼用產品一起使用。

於一些眼用具體例，在此提出的調配物具有 0.5-100 cps 之黏度，較佳係 0.5-50 cps，且更佳係 1-20 cp。此相對低之黏度確保該產物係使人舒服的，不會造成模糊，且在製造、傳送以及填充操作過程中係容易處理的。

5           被敘述於此之 N-鹵化胺基酸以及抗發炎化合物可被包括於許多形式之具有除了抗菌活性外之活性的調配物中。這類調配物之例子包括：眼用藥學調配物（諸如眼睛潤滑產物以及人工淚液）、收斂劑、局部消毒劑（單獨或與其他抗菌劑，諸如，例如優碘(betadine)等，組合使用）等。

10           為了有效治療各種微生物感染以及將副作用降至最小，一調配物之抗菌活性應該被最大化已使得一最小量之活性成分被使用。本發明之抗菌調配物之活性係抗菌劑本身的結果。除了 N-鹵化胺基酸之外的調配物成分通常造成很少的功效。於特定調配物中之 N-鹵化胺基酸的量可由熟  
15 悉此藝者所決定。達到所欲抗菌活性所需同時保持可接受安全性及毒性特性之濃度在此係被指為「一有效量」。

          為了降低關於微生物感染之組織發炎，該調配物之抗發炎活性應被最大化以使得最小量之活性成分被使用。於特定調配物中該抗發炎化合物之量可由熟悉此藝者所決  
20 定。所需的濃度將依據所選擇之特定抗發炎化合物、其他具有抗發炎活性之成份存在與否以及被包含於該調配物中之抗發炎劑的功能。達到所欲抗菌活性所需同時保持可接受安全性及毒性特性之濃度在此係被指為「一有效量」。

          被設想到的係含有本發明之調配物的成分之濃度係

可變化的。在沒有限制的一方面，百分比可由全部調配物之重量或體積來計算。一熟悉此藝者將瞭解到濃度可依據特定調配物中成分的添加、取代以及/或減少來變化。

於某些具體例中，局部用調配物（特別係局部用眼用  
5 調配物，如上所記）具有一與該調配物將施用或配藥的組織相符的生理的 pH 係較佳的。

本發明之某些調配物可於一二部分系統中被投藥。例如，N-鹵化胺基酸可存在於該調配物之一部份中且該調配物之一或多個成分，諸如一抗發炎化合物，係被分離於一  
10 分離的容器或相同容器之不同部分直到使用者準備好投予該調配物。在投藥的當時或之前，該兩部份可被使用者所混合。該二部分系統可被使用於一些例子，其中一或多個該調配物之成分當結合時具有穩定性的問題。又，於某些具體例中，一二部份系統可被使用作為鼻/竇噴灑投藥系統  
15 之一部份。

### C. 投予路徑

在此所提出之方法中，一藥學有效量之含有一 N-鹵化胺基酸及一抗發炎化合物之調配物可經由任何一該領域具有通常知識者已知的方法來投予給一受試者。

20 例如，該調配物可被地區性地、局部地、皮膚內地、疾病部位內地、鼻內地、皮下地、經口地、經吸入、經注射、經局部直接灌注沐浴目標細胞、經導管或經灌洗。

於特定之具體例中，調配物係局部地被投予至眼睛表

面。關於眼睛投藥，被設想到的是所有至眼睛的局部路徑可被使用，包括局部性、眼結膜下、眼周的、球後的、筋膜下、眼內的、視網膜下、後旁鞏膜地以及上脈絡膜投藥。

許多耳朵投藥科技也可被設想到。於特定實施例中，  
5 該調配物可被直接傳送到耳道（例如局部用耳滴劑或藥膏；於耳朵中或植入於耳朵附近的慢釋放型裝置）。局部投藥包括用於調配物之耳肌肉內、內耳腔以及耳蝸內注射路徑投藥。進一步被設想到的係本發明之某些調配物可被調配為耳內插入物或植入裝置。例如，該調配物之傳送經由  
10 經內視鏡協助（包括經雷射協助之內視鏡以在鼓膜內形成一切口）注射至鼓膜腔，如 Amer. J. Otology, Vol. 16:158-163, 1995; Ear Nose Throat, Vol. 76:674-678, 1997; Otolaryngol Head Neck Surg., Vol. 120:649-655, 1999 中所提出。局部投藥可藉由使用一細注射通過

15 局部投藥也可藉由使用細針(EMG 紀錄)透過鼓膜注射、透過使用一留置導管放置穿過鼓膜切開術切口以及經由以一小導管注射或注入穿過耳咽管而被達成。再者，該調配物可經由將浸泡於該調配物之膠質綿或一相似吸收性及黏著性產品由經熟習此藝之臨床醫師小心謹慎地放置底  
20 靠該中/內耳之窗模或鄰近結構而被投予至內耳。

在此所敘述之用於治療竇組織感染、鼻感染、上呼吸道感染、肺/下呼吸道感染、食道感染以及許多組合之調配物的投藥可係經由多個熟習此藝者已知之方法。用於下呼吸道感染較佳之投藥法係藉由使用一噴霧器或其他相似裝

置形成噴霧劑。用於治療竇感染之調配物可被以滴劑形式（常常耳用調配物可被用於治療竇感染）或經由噴霧劑型態被投予。食道感染可經由投予液體或噴霧劑調配物來治療。

5 本發明之該等調配物的其他投藥形式係經由皮膚貼片、肺內、鼻內、經由最佳形式之經調配的脂質體以及經緩慢釋放的長效劑。許多張至可被使用於傳送該等調配物至受侵襲之耳室。例如，經由導管或如例示於美國專利案 No. 5,476,446 中者，其提供一多功能裝置特別設計用於治  
10 療以及/診斷人類受試者之內耳。也見於美國專利案 No. 6,653,279 中用於此目的之其它裝置。

### 較佳實施例之詳細說明

## V. 實施例

下列實施例被呈現以進一步說明本發明之經選擇的實施。一黏度劑諸如羥丙基甲基纖維素(HPMC)、羧甲基纖維素鈉(NaCMC)、羥乙纖維素(HEC)、三仙膠等可被併入於這些調配物(以及其他本發明之具體例)中。根據本發明之具體例,這樣的調配物可被製造成各種物質狀態,諸如,例如,固體、液體、半固體等。

## 實施例 1

| 成份                 | % w/v     |
|--------------------|-----------|
| 2,2-二甲基-N,N-二氯牛磺酸鈉 | 0.1%      |
| 奈帕芬胺(Nepafenac)    | 0.1%      |
| 氯化鈉                | 0.8%      |
| 鹽酸                 | q.s. pH 4 |

|       |           |
|-------|-----------|
| 氫氧化鈉  | q.s. pH 4 |
| 經純化之水 | q.s. 100% |

## 實施例 2

| 成分                 | % w/v       |
|--------------------|-------------|
| 2,2-二甲基-N,N-二氯牛磺酸鈉 | 0.1%        |
| 雙氯芬酸(Diclofenac)   | 0.05%       |
| 氯化鈉                | 0.8%        |
| 鹽酸                 | q.s. pH 5.5 |
| 氫氧化鈉               | q.s. pH 5.5 |
| 經純化之水              | q.s. 100%   |

## 實施例 3

N-鹵化胺基酸調配物之抗菌活性經由標準微生物分析被評估。此評估之結果被總結於下表 1 及 2 中且被圖表地顯示於第 1 圖及第 2 圖。用於該評估，細菌及真菌分離株被培養於適當之洋菜培養基整夜作為新鮮細胞之來源。這些新鮮細胞之懸浮液以大約  $1 \times 10^8$  cfu/mL 被製備於鹽水中。這些懸浮液被直接加入測試劑(多種 2,2-二甲基-N,N-二氯牛磺酸之溶液以及對照組溶液)。細胞於測試劑溶液中的起始濃度係約  $1 \times 10^6$  cfu/mL。微生物之暴露於該測試劑在室溫中被進行 60 分鐘。在經選擇之時間，等分試樣被取出且在  $4^{\circ}\text{C}$  稀釋於磷酸鹽緩衝液中。在一連串稀釋以及於 Milliflex cassette 上過濾後成活力被決定。

表 1 - 以金黃色葡萄球菌 ( *S. aureus* ) 評估

| 產物                                               | 試驗時間<br>(min) | # ; 菌落 | 校正因子 | 稀釋因子  | 活細胞<br>/ml | % 存活     |
|--------------------------------------------------|---------------|--------|------|-------|------------|----------|
|                                                  | 0             | 103    | 1.11 | 10000 | 1143300    | 100.00   |
| 對照組(水)                                           | 5             | 91     | 1.23 | 10000 | 1119300    | 97.90    |
|                                                  | 15            | 108    | 1.23 | 10000 | 1328400    | 116.19   |
|                                                  | 60            | 102    | 1.23 | 10000 | 1254600    | 109.73   |
|                                                  | 0             | 128    | 1.11 | 10000 | 1420800    | 100.00   |
| 媒液<br>pH 4.0 w/醋酸鈉                               | 60            | 79     | 1.23 | 10000 | 971700     | 68.3910  |
|                                                  | 180           | 88     | 1.23 | 10000 | 1082400    | 76.1824  |
|                                                  | 1440          | 101    | 1.23 | 10000 | 1242300    | 87.4367  |
|                                                  | 0             | 128    | 1.11 | 10000 | 1420800    | 100.00   |
| 2,2-二甲基 -N,N-<br>二氯牛磺酸<br>0.001%<br>pH 4.0 w/醋酸鈉 | 5             | 21     | 1.11 | 1     | 23.31      | 0.001641 |
|                                                  | 15            | 1      | 1.11 | 1     | 1.11       | 0.000078 |
|                                                  | 60            | 0      | 1.11 | 1     | 0          | 0.000000 |
|                                                  | 0             | 98     | 1.11 | 10000 | 1087800    | 100.00   |
| 2,2-二甲基-N,N-<br>二氯牛磺酸<br>0.001%<br>pH 4.0 w/己二酸  | 5             | 74     | 1.23 | 10    | 910.2      | 0.084    |
|                                                  | 15            | 210    | 1.11 | 1     | 233.1      | 0.021    |
|                                                  | 60            | 2      | 1.11 | 1     | 2.22       | 0.0002   |

如上表 1 所顯示，所有包含 N-鹵化胺基酸之調配物鄉

對於對照組之調配物具有顯著之對抗金黃色葡萄球菌 ( *S.*

*aureus*) 之抗菌特性。

表 2 - 以白色念珠菌(*albicans*)評估

| 產物                              | 試驗時間<br>(min) | #菌落 | 校正因子 | 稀釋因子  | 活細胞<br>/ml | % 存活     |
|---------------------------------|---------------|-----|------|-------|------------|----------|
|                                 | 0             | 44  | 1.11 | 10000 | 488400     | 100.00   |
| 對照組(水)                          | 5             | 59  | 1.11 | 10000 | 654900     | 134.09   |
|                                 | 15            | 59  | 1.11 | 10000 | 654900     | 134.09   |
|                                 | 60            | 51  | 1.11 | 10000 | 566100     | 115.91   |
|                                 | 0             | 52  | 1.11 | 10000 | 577200     | 100.000  |
| 媒液                              |               |     |      |       |            |          |
| pH 4.0 w/醋酸鈉                    | 5             | 58  | 1.11 | 10000 | 643800     | 111.538  |
|                                 | 15            | 58  | 1.11 | 10000 | 643800     | 111.538  |
|                                 | 60            | 59  | 1.11 | 10000 | 654900     | 113.462  |
|                                 | 0             | 56  | 1.11 | 10000 | 621600     | 100.0000 |
| 2,2-二甲基-N,N-<br>二氯牛磺酸<br>0.001% |               |     |      |       |            |          |
| pH 4.0 w/醋酸鈉                    | 5             | 40  | 1.11 | 10000 | 444000     | 71.4286  |
|                                 | 15            | 71  | 1.11 | 1000  | 78810      | 12.6786  |
|                                 | 60            | 22  | 1.11 | 100   | 2442       | 0.3929   |

如顯示於上表 2，所有含有 N-鹵化胺基酸之調配物相對於對照組調配物具有顯著之對抗白色念珠菌之抗菌特性。

本發明及其具體例已經被詳細敘述。然而，本發明之範圍係不意圖被限制為在發明說明書中所敘述之任何製

程、製品、物質的組成物、化合物、手段、方法以及/或步驟之特定具體例。許多改質、取代以及變化可在不背離本發明之精神以及/或本質下被施用於被揭露之物質上。據此，一熟習此藝者將可容易地從揭露內容中了解到執行實質上相同功能或達到實質上相同結果之晚期改質、取代以及/或變化根據本發明這樣相關的具體例可被使用，如同在此所述之具體例。因此，下列申請專利範圍係意圖包含其對於揭露於此之製程、製品、物質的組成物、化合物、手段、方法以及/或步驟之改質、取代以及變化於其範圍中。

10 **【圖式簡單說明】**

(無)

**【主要元件符號說明】**

(無)

## 五、中文發明摘要：

本發明係關於一具有抗菌活性之調配物，其包含一N-鹵化胺基酸及一抗發炎化合物。此發明說明書亦敘述用於治療一組織感染之方法，包含使該被感染組織與一藥學上有效量之含有一N-鹵化胺基酸及一抗發炎化合物的調配物接觸。此說明書進一步敘述用於治療呼吸道感染之方法，包含使該呼吸道之部位與一藥學上有效量之含有一N-鹵化胺基酸及一抗發炎化合物的調配物接觸。

## 六、英文發明摘要：

The present invention relates to a formulation having antimicrobial activity comprising a N-halogenated amino acid and a anti-inflammatory compound. This specification also describes methods for treating a tissue infection comprising contacting the infected tissue with a pharmaceutically effective amount of a formulation comprising a N-halogenated amino acid and a anti-inflammatory compound. This specification further describes a method for treating respiratory infections comprising contacting the site of the respiratory infection with a pharmaceutically effective amount of a formulation comprising a N-halogenated amino acid and a anti-inflammatory compound.

## 十、申請專利範圍：

1. 一種具有抗菌活性之調配物，其包含一 N-鹵化胺基酸以及一抗發炎化合物。
2. 如申請專利範圍第 1 項之調配物，其中該抗發炎化合物  
5 係選自於由：NSAIDs、抗過敏劑及其混合物所組成之組群。
3. 如申請專利範圍第 1 項之調配物，其中該 N-鹵化胺基酸係一氯牛磺酸。
4. 如申請專利範圍第 3 項之調配物，其中該氯牛磺酸係  
10 2, 2-二甲基-N, N-二氯牛磺酸鈉。
5. 如申請專利範圍第 3 項之調配物，其中該 N-鹵化胺基酸與該調配物形成一電子對。
6. 一種 N-鹵化胺基酸及抗發炎化合物供製備一調配物之用途，該調配物係用於治療一組織感染，其中該調配物係  
15 被製備以與該被感染之組織接觸。
7. 如申請專利範圍第 6 項之用途，其中該抗發炎化合物係選自於由 NSAIDs、抗過敏劑及其混合物所組成之組群。
8. 如申請專利範圍第 6 項之用途，其中該 N-鹵化胺基酸係一氯牛磺酸。
- 20 9. 如申請專利範圍第 8 項之用途，其中該氯牛磺酸係 2, 2-二甲基-N, N-二氯牛磺酸鈉。
10. 如申請專利範圍第 6 項之用途，其中該被感染之組織係眼、耳、鼻、竇或皮膚組織。
11. 如申請專利範圍第 6 項之用途，其中該調配物係一二部

份調配物。

12. 一種 N-鹵化胺基酸及一抗發炎化合物供製備一調配物之用途，該調配物係用於治療呼吸道感染，其中該調配物係被製備以與該呼吸道感染之部位接觸。
- 5 13. 如申請專利範圍第 12 項之用途，其中該呼吸道感染係選自於由竇組織感染、鼻感染、上呼吸道感染、肺/下呼吸道感染、食道感染及其組合所組成之群組。
14. 一種 N-鹵化胺基酸及抗發炎化合物供製備一調配物之用途，該調配物係用於預防組織感染，其中該調配物係  
10 被製備以被用於與一有感染風險之組織接觸。

**七、指定代表圖：**

(一)本案指定代表圖為：第( )圖。(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

(無)

**八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：**

(無)