

發明專利說明書

98年一月九日 修正補充

(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：95102567

※ 申請日期：95.1.24

※ IPC 分類：A61K ^{31/}185, ^{31/}197, ^{31/}198, ^{33/}10
A61P ^{31/}0 (2006.1)

一、發明名稱：(中文/英文)

N-鹵化胺基酸、N, N-二鹵化胺基酸與其衍生物;以及使用其之組合物
與方法N-HALOGENATED AMINO ACIDS, N, N-DIHALOGENATED
AMINO ACIDS AND DERIVATIVES; COMPOSITIONS AND
METHODS OF USING THEM

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

諾瓦灣製藥公司

NovaBay Pharmaceuticals, Inc.

代表人：(中文/英文)

羅倫斯 F. 羅茲斯尼 / ROZSNYAI, LAWRENCE F.

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國加州 94608 艾默瑞村霍頓街 5980 號 550 室

5980 Horton Street, Suite 550, Emeryville, CA 94608, U.S.A.

國 籍：(中文/英文)

美國/U.S.A.

三、發明人：(共 4 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 瑞米 納加菲/NAJAFI, RAMIN

2. 曼索爾 巴希利/BASSIRI, Mansour

3. 王露/WANG, LU

4. 比徹德 寇斯羅維/KHOSROVI, BEHZAD

國 籍：(中文/英文)

1.2.4. 美國/U.S.A.

3. 中國大陸/CHINA



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： 年 月 日。

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：

美國、2005.01.25、60/647,366

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。

五、中文發明摘要：

本發明係關於活性殺細菌、抗細菌、抗感染、抗微生物、殺孢子、消毒、抗真菌及抗病毒化合物及組合物，以及這些組合物在醫療法中的新穎用途。本說明書也說明新穎化合物及組合物之使用方法。本說明書進一步說明製備這些化合物的方法。

六、英文發明摘要：

The present invention relates to active bactericidal, antibacterial, anti-infective, antimicrobial, sporicidal, disinfectant, antifungal and antiviral compounds and compositions and to new uses of these compositions in therapy. This specification also describes methods of use for the new compounds and compositions. The specification further describes methods for preparing these compounds.

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第（ 無 ）圖。

(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



98. 1. 23



九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於以胺基酸與其衍生物為基礎之殺細菌、抗細菌、抗感染、抗微生物、殺孢子、消毒、抗真菌、殺菌及抗病毒化合物及組合物，其具有釋放鹵素之能力，以及這些組合物在醫療法中的新穎用途。在另一變化中，本發明係關於活性殺細菌、抗細菌、抗感染、抗微生物、殺孢子、殺菌消毒、抗真菌及抗病毒化合物及組合物，以及這些組合物在殺微生物及醫療法中的新穎用途。因為其有價值的特性，所以本發明的新穎產物及組合物也在動物健康(包括畜牧業)及農業中具有寬廣的應用，例如有價值的種子的貯藏保存。

本說明書也說明新穎化合物及組合物之使用方法。本說明書進一步說明製備這些化合物的方法。更特定言之，這些鹵化胺基酸與其衍生物在本文也被稱為胺基酸。天然胺基酸的實例為牛磺酸、高牛磺酸、丙胺酸、 β -丙胺酸、鳥胺酸及 γ -麩胺酸或 γ -胺基丁酸(GABA)。用於製備鹵化胺基酸的非天然胺基酸原料的非專屬實例包括 1-胺基-1-甲基乙烷磺酸、2-胺基-2-甲基丙烷磺酸、1,1-二甲基-2-胺基-2-羧基乙烷磺酸、胺基三亞甲基膦酸、2-胺基-5-膦酸基戊酸、胺乙基膦酸二酯(如二乙酯)、1-胺基-1-甲基乙烷膦酸、1-胺基-2-甲基乙烷膦酸、1-胺基-2-甲基丙烷膦酸、白胺酸膦酸、4-胺基-4-膦酸基丁酸、(\pm)2-胺基-5-膦酸基戊酸、(+)-2-胺基-5-膦酸基戊酸、d,l-2-胺基-3-膦酸基丙酸、2-胺基-8-

膦酸基辛酸、丙胺酸硼酸、 β -丙胺酸硼酸或白胺酸硼酸與其鹽類。

這些原料可以其酯類或鹽類形式使用。膦酸的低碳烷酯類為製備本發明的二鹵胺基膦酸與其衍生物的較佳的酯類。如本文所使用的鹵素術語包括氟基、氯基、溴基及碘基。

用於 N-鹵基-或 N,N-二鹵基胺基酸的原料通常為已知的化合物或可以已知的方法製備。這些物質說明在 Tetrahedron: Asymmetry 1997, 8(13); FEMS Microbiol. Lett., 70, 23-28 (1990); Synth. Commun. 2725-2731 (1994); FEMS Microbiol. Lett. 108, 225-230 (1993); Neurosci. Lett. 21: 77-92 (1981); Br. J. Pharmacol. 75, 65 及例如在 2001 年 12 月 8 日記載的 Prof. R. Noyori Nobel Lecture 之“Asymmetric Catalysis: Science and Opportunities”。

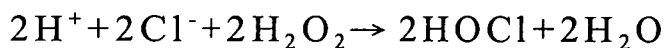
已知許多 N-鹵化及 N,N-二鹵化胺基酸。吾等提供具有殺細菌、抗細菌、抗感染、抗微生物、抗真菌及抗病毒特性之關於這些胺基酸的新穎組合物。

本發明也關於許多具有殺細菌、抗細菌、殺菌、抗感染、殺孢子、抗微生物、抗真菌及抗病毒特性之新穎 N,N-二鹵化胺基酸與其衍生物。

【 先前技術 】

發明背景

身體免疫細胞(嗜中性細胞與巨噬細胞，已知其清除感染的能力)可以產生破壞微有機體與不正常或腫瘤(癌性)細胞及調節發炎反應的反應性氧代謝物。嗜中性細胞可以反應發炎刺激物、細胞感染及/或其它的薄膜改變而活化。結果其產生超氧化物基團，如： HOO^\cdot 、 O_2^\cdot 及 OH^\cdot 。在酸性條件下，在100-150mM之生理濃度的氯化物離子(Cl^-)被 H_2O_2 氧化，其被骨髓性過氧化酶(在嗜中性細胞中的酵素)催化，在反應平衡之後形成次氯酸(HOCl)(Weiss S. J., Klein R., Slivka A., Wei M. J.之 Clin. Invest. 1982, Sept.; 70(3): 598-607)：



HOCl 的生理產生作用係經由錯綜複雜的生化信號網絡的回饋抑制作用嚴格地調節。每 10^6 個活化之嗜中性細胞產生濃度為 $2 \times 10^{-7}\text{M}$ 之 HOCl (Lapenna D., Cuccurullo F.之 Gen. Pharmacol. 1996 Oct.; 27(7): 1145-7)。評估該 HOCl 量殺死約 150×10^6 個大腸桿菌。一旦產生 HOCl 時，則其藉由與在複雜的細胞系統內的多種可氧化之基質反應而快速降解。於是預料反應性氧代謝物的濃度在數小時內達到不可偵測的程度。但是已證明嗜中性細胞可以使用其 HOCl 產生大量相當長效的氧化劑，如N-氯胺。所產生的這些長效氧化劑為牛磺酸的單氯胺(NCT或N-氯基牛磺酸)及牛磺酸的二氯胺(NNDCT或N,N-二氯基牛磺酸)，其係依據環境的pH而定。這些氧化劑為有利的抗微生物劑及在防禦系統內與調節在宿主體內的細胞激素與生長因子中扮演關

鍵角色。

相關技藝的說明

W. Gottardi 的德國專利申請案 4041703 說明 N-氯基牛磺酸的鹼金屬鹽類。該申請案說明不可能分離出成為純物質的 N-氯基牛磺酸，但是只在現場製備時分離出稀釋的溶液形式。最近的研究證實可如以下所述製備 N-氯基牛磺酸。德國專利申請案也說明具有結晶形式的 N-氯基牛磺酸的純鹼金屬鹽類之製備作用。也揭示這些鹽類作為在對人類的醫學應用中的消毒劑及殺細菌劑之用途。德國申請案說明以牛磺酸與鹼金屬氯醯胺(如 N-氯苯磺醯胺鈉(氯胺-B)或 N-氯基-4-甲基苯磺醯胺鈉(氯胺-T))的反應製備鹼金屬鹽類。氯胺-B 及氯胺-T 陳列在 2001 年的第 13 版 Merck Index, Entries 2084 及 2085 的第 356 頁中。

W. Gottardi 等人之 WO0222118 說明 N-氯基牛磺酸，特別為其鈉鹽形式，可用於治療真菌感染(如急性或慢性鼻竇炎)或其它的真菌感染(如中耳炎、皮膚炎、支氣管炎、各種型式的肺炎，如卡式肺囊蟲肺炎(*Pneumocystis carinii*)、性器官的真菌感染，如陰道炎、子宮內膜炎、陰莖頭皮包炎(balinitis)、胃腸道的真菌感染，如口炎、食道炎、腸炎、或尿道的真菌感染，如腎小管炎、輸尿管炎、膀胱炎或尿道炎)。

最近 van Gelder 等人已合成及分離出成為粉末的 N,N-二氯基牛磺酸(Gelder, N. M.; Bowers 之 GABA 及 L-Leucine J. Neurochemical Research. 2001; 26: 575-578)。彼

等專利(van Gelder 及 Bowers 於 2002 年 9 月 17 日的美國專利 6,451,761B1, "N'N'-二氯化 Ω -胺基酸及其用途(N'N'-dichlorinated omega-amino acids and uses thereof)")說明改進胺基酸跨越血腦障壁到達 CNS 的領域。可將 N-氯基牛磺酸(NCT)及 N,N-二氯基牛磺酸(NNDCT)以其 UV 光譜證實。NNDCT 在 302 奈米下具有 $332.9\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ 之莫耳吸光性的最大吸光度。這些值來自 Gottardi, W.; Nagl, M. 之 Arch. Pharm. Med. Chem. 2002, 9, 411-421。NCT 在 252 奈米下具有 $415\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ 之莫耳吸光性的最大吸光度。

Juan M. Antelo 等人之 J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2, 2000, 2109-2114 說明在 N-氯基牛磺酸的可逆式歧化反應中通用的酸-鹼催化作用。作者也說明以 N-氯基牛磺酸在 pH2-2.5 下的歧化作用製備 N,N-二氯基牛磺酸溶液及 N,N-二氯基牛磺酸在 pH=1.88 之安定性。在 100 小時之後失去的 N,N-二氯基牛磺酸小於 5%。

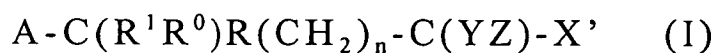
在 2004 年 2 月 5 日發表的 Mainnemare 之美國專利發表案 2004/0022871 說明一醫藥組合物，其包含(i)至少一種鹵化化合物及(ii)至少一種選自兩性離子化合物及/或胺基酸之化合物的至少一種 N-鹵化衍生物。鹵化化合物為鹼金屬次氯酸鹽，以次氯酸鈉較佳，以及 N-鹵化化合物為牛磺酸的 N-鹵化衍生物。根據美國專利發表案所包括的胺基酸可為天然胺基酸、衍生物與後者的類似物。將美國專利發表案 2004/0022871 的揭示內容併入本文以供參考。該美國專利發表案說明具有抗發炎、免疫調節效應及組織癒合刺

激作用的醫藥組合物，未在哺乳動物中展現實質的骨髓性過氧化酶活性刺激作用。這些醫藥組合物的次氯酸鹽滴定濃度小於或等於 1 莫耳/公升之有效氯，特別為鹼金屬之次氯酸鹽，尤其為次氯酸鈉。其最小的滴定濃度大於或等於約 1 微微莫耳/公升。這些組合物的 N-氯胺滴定濃度小於或等於約 5 莫耳/公升，具有最小 0.01 毫微微莫耳/公升。

【發明內容】

發明摘述

應瞭解可將不論是否以較佳者為特徵或不以較佳者為特徵的本發明的任何觀點或特點與本發明的任何其它觀點或特點結合，不論這些其它的特點是否以較佳者為特徵或不以較佳者為特徵。例如，可將以較佳者說明的特點，例如 pH 範圍或特殊組合物的特殊 pH(例如特殊的化學式特定的 N-鹵基-或 N,N-二鹵基胺基酸)與不違背本發明的另一組合物(另一特殊的化學式的 N-鹵基-或 N,N-二鹵基胺基酸)結合。該說明也適用於取代基的任何結合。例如，可將以較佳者為特徵的取代基與不以較佳者為特徵的任何其它的取代基結合。”包括(include(s))”或”包含(comprise(s))”術語在本說明書的內文中作為可交互使用的未設限術語。因此在其最廣泛的觀點中，本發明提供一包含或包括在所附之申請專利範圍中證實的式(I)之 N-鹵基-或 N,N-二鹵基胺基酸



或其衍生物及鹵化化合物之醫藥組合物。A 為氫、

HalNH-或 Hal₂N-，其中 Hal 為選自由氟基、氯基、溴基及碘基所組成的群組之鹵素；R 為碳-碳單鍵或具有 3 至 6 個碳原子之二價環伸烷基，R¹ 為氫、低碳烷基或基團 -COOH；R⁰ 為氫或低碳烷基；n 為 0 或從 1 至 13 之整數，或 R¹ 及 R⁰ 和與彼等連接的碳原子一起形成 (C₃-C₆) 環烷基環；Y 為氫、低碳烷基或 -NH₂ 或 -NHal₂；及 Z 為氫或低碳烷基；及 X' 為氫、-COOH、-CONH₂、-SO₃H、-SO₂NH₂、-P(=O)(OH)₂ 或 -B(OH)₂。如果 R 為二價環伸烷基時，則 n 不超過整數 11。

即 n 可為 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10 或 11。換言之，包含酸性基團 X' 的胺基酸具有達 16 個鏈原子。在二價環伸烷基中或在二價基 -(CH₂)_n- 中，一個氫可被 -NHHal 或 -NHal₂ 取代。雖然本發明的 N-鹵基-或 N,N-二鹵基胺基酸可包括達 3 個 -NHHal 或 -NHal₂ 基團，但是以具有 1 或 2 個 -NHHal 或 -NHal₂ 基團之 N,N-二鹵基胺基酸較佳。最佳為具有 1 個 -NHal₂ 基團之 N,N-二鹵基胺基酸。該基團可在酸性基團 R¹ (如果 R¹ 為 -COOH 時) 或 X' 的 α -、β -、γ -、δ -、ε - 等至 Ω - 位置上。

式 I 化合物的衍生物包括醫藥上可接受之鹽類、具有低碳烷醇之酯類及與取代基 X' 連接的碳原子連接的 -NH₂ 基團之低碳烷醇衍生物。就該方面的"低碳"術語包括具有 1 至 6 個碳原子之殘基，以 1 至 4 個較佳。

在較佳的具體實例中，R 為碳-碳單鍵及 n 為 0 或從 1 至 7 之整數，以 0 或從 1 至 5 之整數更佳，而以 0 或從 1 至 3 之整數最佳，即 1、2 或 3。也有利的是其中 n=4 或 n=5

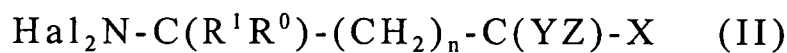


或 $n=6$ 或 $n=7$ 或 $n=8$ 或 $n=9$ 的 N,N -二鹵基胺基酸。

常利用液體形式的本發明組合物，例如成為溶液。在該例子中， N -鹵基-或 N,N -二鹵基胺基酸或其衍生物濃度達 $1M$ ，或達 N -鹵基-或 N,N -二鹵基胺基酸或其衍生物的飽和濃度。本發明較佳的組合物包含一具有介於 0.1 至 $100mM$ 之間的 N -鹵基-或 N,N -二鹵基胺基酸或其衍生物濃度及在約 $pH2.0$ 、介於 3 至約 4.8 、 3.0 至 4.5 或 3.5 至 4.5 之間或約 3.5 的 pH 範圍之組合物。可將 pH 以各種本技藝中已知的緩衝系統輕易調整。在上述組合物的一個特殊的觀點中， Hal 為溴、氯或碘。在另一觀點中， Hal 為溴或氯。

另一組合物具有介於 0.1 至 $50mM$ 之間的 N -鹵基-或 N,N -二鹵基胺基酸或其衍生物濃度及介於約 2 至約 7 、約 3 至約 6 、 3 至 4.8 、約 3 至 4.5 或 3.5 至 4.5 之間或約 3.5 的 pH 範圍。可以使用緩衝液系統調整 pH 至所欲之值。

本發明也提供一新穎殺細菌、抗細菌、抗感染、抗微生物、殺菌、殺孢子、消毒、抗病毒及抗真菌組合物，其包括根據所附之申請專利範圍的式(II)之 N,N -二鹵基胺基酸



或其衍生物及鹵化化合物。

在該式中， Hal 為選自由氟基、氯基、溴基及碘基所組成的組群之鹵素； R^1 為氫、低碳烷基或基團 $-COOH$ ； R^0 為氫或低碳烷基，或 R^1 及 R^0 和與彼等連接的碳原子一起形成 (C_3-C_6) 環烷基環； n 為 0 或從 1 至 3 之整數； Y 為氫、

低碳烷基、 $-\text{NH}_2$ 或 $-\text{NHal}_2$ ；及 Z 為氫或低碳烷基；及 X 為 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 或 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 。在上述組合物的一個特殊的觀點中，Hal 為溴、氯或碘。在另一觀點中，Hal 為溴或氯。

式 II 化合物的衍生物包括醫藥上可接受之鹽類、具有低碳烷醇之酯類及與取代基 X 連接的碳原子連接的 $-\text{NH}_2$ 基團之低碳烷醯基衍生物。就該方面的“低碳”術語包括具有 1 至 6 個碳原子之殘基，以 1 至 4 個較佳。

式 (I)、(II)、(IIA)、(III)、(IIIA) 或 (IV) 化合物或其衍生物的醫藥上可接受之鹽類包括具有醫藥上可接受之陽離子的鹽類。式 (IIA)、(III)、(IIIA) 及 (IV) 化合物說明於下。N-鹵基-或 N,N-二鹵基胺基酸之鹽類包括具有 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 或 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 基團的鹼之鹽類。醫藥上可接受之鹽類也包括銨、鹼金屬、鎂或鈣鹽及任何有機胺鹽類。鹼金屬鹽類，Mg、Ca 及 Al 鹽類為有利的。鹼金屬鹽類特別有利，特別為鋰、鈉或鉀鹽。

酸加成鹽類的實例包括(但不限於此)鹼性殘基(如胺)的無機或有機酸鹽類；酸性殘基(如羧酸)的鹼性或有機鹽類及類似物。醫藥上可接受之鹽類包括(但不限於此)氫鹵化物、硫酸鹽、甲基硫酸鹽、甲烷硫酸鹽、甲苯磺酸鹽、硝酸鹽、磷酸鹽、馬來酸鹽、醋酸鹽、乳酸鹽及類似物。

適合的鹽類名單在賓州伊斯頓 (Easton) 的 Mack Publishing Company 於 1985 年的第 17 版 Remington's Pharmaceutical Sciences 第 1418 頁或在 Merck Research

Laboratories Division of Merck & Co., Inc.所出版的 2001 年第 13 版 The Merck Index 第 MISC-22 與 MISC-23 頁中發現，將其揭示內容以其全文併入本文以供參考。

與取代基 X 連接的碳原子連接的 $-NH_2$ 基團之醫藥上可接受之酸加成鹽類包括尤其具有氫氯酸、磺酸、磷酸、硝酸、苯磺酸、甲苯磺酸、甲烷磺酸、樟腦磺酸及其它酸之鹽類。

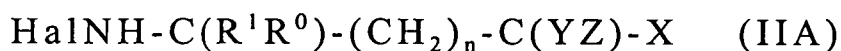
式 (I)、(II)、(IIA)、(III)、(IIIA) 及 (IV) 化合物的更多衍生物包括具有低碳烷醇之基團 $-COOH$ 或 $-SO_3H$ 的酯類及與取代基 X 連接的碳原子連接的胺基之低碳烷醯基衍生物。

式 (I)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIA) 及 (IV) 化合物的更多衍生物也包括 N-鹵基胺基酸或 N,N-二鹵基胺基酸，其中胺基酸分子的特定基團被保護基保護。“保護基”代表 (a) 保留反應性基團免於參與非所欲之化學反應；及 (b) 可在不再需要保護反應性基團之後可輕易移除的化學基團。

“胺基保護基”代表可以另外的方式以特定的化學反應改良而予以保留反應性胺基的保護基。胺基保護基的非限制性實例包括甲醯基或具有 2 至 4 個碳原子之低碳烷醯基，特別為乙醯基或丙醯基；三苯甲基或經取代之三苯甲基，如單甲氧基三苯甲基、二甲氧基三苯甲基(如 4,4'-二甲氧基三苯甲基 (4,4'-dimethoxytrityl) 或 4,4'-二甲氧基三苯基甲基 (4,4'-dimethoxytriphenylmethyl))、三氟乙醯基及 N-(9-芴基甲氧羰基) 或 “Fmoc” 基團；烯丙氧基羰基；或自

鹵基碳酸酯(如碳酸(C₆-C₁₂)芳基低碳烷基酯)所衍生的其它保護基(如自氯基碳酸苯甲酯所衍生的 N-苯甲氧基羰基),如苯甲氧基羰基(CBZ 基團),或自鹵基碳酸聯苯烷基酯或鹵基碳酸第三烷基酯(如鹵基碳酸第三丁酯,特別為氯基碳酸第三丁酯)或二碳酸二(低碳)烷基酯(特別為二碳酸二(第三丁基)酯)所衍生的其它保護基;及酞醯基。

本文所述的本發明也包括一含有下式之 N-單鹵基胺基酸



(其中 Hal、R¹、R⁰、n、Y、Z 及 X 具有上述證實之意義)與其衍生物之組合物。較佳者為其中 R¹ 為低碳烷基或基團 -COOH; R⁰ 為低碳烷基,或 R¹ 及 R⁰ 和與彼等連接的碳原子一起形成(C₃-C₆)環烷基環之根據所附之申請專利範圍的式 IIA 化合物與其衍生物及鹵化化合物。在每一個上述組合物的一個特殊觀點中, Hal 為溴、氯或碘。在另一觀點中, Hal 為溴或氯。

式 IIA 化合物之衍生物包括醫藥上可接受之鹽類、具有低碳烷醇之酯類及與取代基 X 連接的碳原子連接的 -NH₂ 基團之低碳烷醯基衍生物。就該方面的的"低碳"術語包括具有 1 至 6 個碳原子之殘基,以 1 至 4 個較佳。

式 (IIA) 化合物的醫藥上可接受之鹽類包括具有醫藥上可接受之陽離子的鹽類。N-鹵基胺基酸之鹽類包括具有 -COOH 及 -SO₃H 基團之鹼的鹽類。在一種變化中, N-鹵基胺基酸之鹽類包括具有 -CONH₂、-SO₂NH₂ 基團之化合物的

鹽類。醫藥上可接受之鹽類也包括銨、鹼金屬、鎂或鈣鹽及任何有機胺鹽類。鹼金屬鹽類，Mg、Ca 及 Al 鹽類為有利的。鹼金屬鹽類特別有利，特別為鋰、鈉或鉀鹽。

酸加成鹽類的實例包括(但不限於此)鹼性殘基(如胺)的無機或有機酸鹽類；酸性殘基(如羧酸)的鹼性或有機鹽類及類似物。醫藥上可接受之鹽類包括(但不限於此)鹵酸鹽、硫酸鹽、甲基硫酸鹽、甲烷硫酸鹽、甲苯磺酸鹽、硝酸鹽、磷酸鹽、馬來酸鹽、醋酸鹽、乳酸鹽及類似物。

適合的鹽類名單在賓州伊斯頓的 Mack Publishing Company 於 1985 年的第 17 版 Remington's Pharmaceutical Sciences 第 1418 頁或在 Merck Research Laboratories Division of Merck & Co., Inc. 所出版的 2001 年第 13 版 The Merck Index 第 MISC-22 與 MISC-23 頁中發現，將其揭示內容以其全文併入本文以供參考。

與取代基 X 連接的碳原子連接的 $-NH_2$ 基團之醫藥上可接受之酸加成鹽類包括尤其具有氫氯酸、磺酸、磷酸、硝酸、苯磺酸、甲苯磺酸、甲烷磺酸、樟腦磺酸及其它酸之鹽類。

式 (IIA) 化合物的更多衍生物包括具有低碳烷醇之基團 $-COOH$ 或 $-SO_3H$ 的酯類及與取代基 X 連接的碳原子連接的胺基之低碳烷醯基衍生物。

式 (IIA) 化合物的更多衍生物也包括 N-鹵基胺基酸，其中胺基酸分子的特定基團被保護基保護。“保護基”代表 (a) 保留反應性基團免於參與非所欲之化學反應；及 (b) 可在不

再需要保護反應性基團之後可輕易移除的化學基團。適合的保護基已在本文前面說明過。N-鹵基胺基酸(如 N-氟基胺基酸)可以使用本技藝中已知的各種用於氟化保護或未保護之胺與其衍生物的方法製備。同樣地，N,N-二氟基胺基酸也可以使用本技藝中已知的方法製備。參考例如 R. P. Singh 與 K. M. Shreeve 之 Chem. Commun., 2001, 1196-1197 (2001)；及 V. V. Rozhkov, K. N. Makarov, R. G. Kostyanovsky 之”氮丙啶羧酸鹽經由其 N-胺甲基衍生物的氟基分解法的 N-氟化作用 (N-Fluorination of aziridinecarboxylates via fluorolysis of their N-aminomethyl derivatives)”, Mendeleev Commun., 1998, 66-67；及在本文所引用的參考文。

如本文所使用的”組合物”術語係指各種形式的本發明化合物或組合物，其包括固體(如粉末、粉末之混合物和類似物)、乳液、懸浮液與乳液。

在一個觀點中，組合物與其用途包括已知的 N,N-二鹵基胺基酸或 N-鹵基胺基酸或其衍生物。在另一觀點中，組合物與其用途包括新穎 N,N-二鹵基胺基酸或 N-鹵基胺基酸或其衍生物。在任一情況中，最好為組合物可維持為酸性形式，即在 pH 小於 7，例如 6.8，即 pH 在介於約 2 至約 7 之間，即在介於 2.0 至 6.8、2.5 至 6.5、2.5 至 6.0、或 2.5 至 5.0 或 3.0 至 5.0 之間的 pH 範圍，或約 3.5 之 pH。在不同的環境下，可將 pH 維持在 5 以下，即在約 3 至 4.5 或 3.5 至 4.5 之 pH 範圍，或約 3.5 之 pH。雖然以其中組

合物的 pH 為酸性的組合物較佳，但是 pH 的選擇係依據許多因素而定，包括 N,N-二鹵基胺基酸或 N-鹵基胺基酸的特殊用途(不論在體外或在體內)、欲治療之感染型式(例如不論感染是否由細菌、酵母、真菌或病毒所引起)、感染位置(例如不論是否為眼睛、喉頭或尿道或任何標的組織或器官感染)、感染嚴重性、病患敏感度等。如上述註明，所欲之 pH 可藉由適當選擇的緩衝系統輕易達成，如熟諳本技藝者所熟知。

在本發明組合物的一些情況中，介於 7 至 9 之間的 pH 可為適合的。在特定的變化中，組合成可維持為中性或微鹼性或鹼性形式；及約 7 之 pH，例如 7.2，或例如在介於約 7 至約 9 之間的 pH 範圍，即在介於 7.0 至 7.2 之間的 pH 範圍，或約 7.2 至約 7.5 之 pH，約 7.5 至約 8 之 pH，或約 8 至約 8.5 之 pH，或約 8.5 至約 9 之 pH，或約 8 之 pH。而且所需要的 pH 可藉由使用熟諳本技藝者已知適合的緩衝系統而達成。

在另一觀點中，本發明的組合物溶液包括在 0.1 至 100 毫莫耳(mM)之濃度範圍的 N,N-二鹵基胺基酸或 N-鹵基胺基酸。

在進一步的觀點中，組合物具有等滲性及以生理平衡。

N,N-二鹵基胺基酸及 N-鹵基胺基酸與 HOCl 有顯著的差異，因為其維持顯著的殺細菌活性的氧化潛力，且其還具有小於 HOCl 的毒性。N,N-二鹵基胺基酸或 N-鹵基胺基酸也具有在氧化易感受的標的分子之前足以擴散一些距離

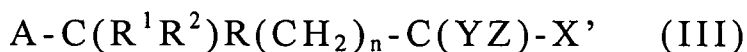
的安定性。具有 $n=0$ 或達 5 的整數之本發明的低分子量 N,N-二鹵基胺基酸或 N-鹵基胺基酸為更具親水性的分子。

茲驚訝地發現雖然本發明組合物的 N,N-二鹵基胺基酸或 N-鹵基胺基酸具有強的殺細菌、抗細菌、抗感染、抗微生物、殺孢子、消毒、抗真菌及抗病毒性，但是其具有低細胞毒性。這在組合物為酸性時尤其適用。因此，藉由 N,N-二鹵基胺基酸或 N-鹵基胺基酸與鹵化化合物(如次鹵酸，HOCl、HOBr 或 HOI)或其鹽的組合可維持所得二元組合物的低細胞毒性值。

在進一步的觀點中，使本發明的組合物安定，以符合可用作治療或預防細菌、微生物、病菌、孢子、真菌及病毒感染或污染之組合物的要求。

在另一觀點中，組合物的安定作用係藉由將組合物貯藏在確保充份安定的貯藏器中所提供，以控制細菌、微生物、孢子、真菌及病毒感染或污染。

本發明提供一包括根據所附之申請專利範圍的式(III)之 N,N-二鹵基胺基酸



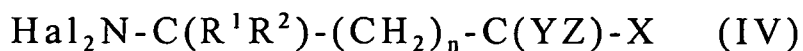
或其衍生物及鹵化化合物之醫藥組合物。A 為氫或 Hal_2N- ，其中 Hal 為選自由氟基、氯基、溴基及碘基所組成的群組之鹵素；R 為碳-碳單鍵或具有 3 至 6 個碳原子之二價 (C_3-C_6) 環伸烷基， R^1 為氫、低碳烷基或基團 $-COOH$ ； R^2 為低碳烷基，或 R^1 及 R^2 和與彼等連接的碳原子一起形成 (C_3-C_6) 環烷基環；n 為 0 或從 1 至 13 之整數；Y 為氫、

低碳烷基或 $-\text{NH}_2$ 或 $-\text{NHal}_2$ ；及 Z 為氫或低碳烷基；及 X' 為氫、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$ 或 $-\text{B}(\text{OH})_2$ 。如果 R 為二價 (C_3 - C_6) 環伸烷基時，則 n 不超過整數 11。換言之，含有酸性基團 X' 的胺基酸具有達 16 個鏈原子。在二價 (C_3 - C_6) 環伸烷基中或在二價基團 $-(\text{CH}_2)_n-$ 中，一個氫可視需要被 $-\text{NHal}_2$ 取代。雖然本發明的 N,N-二鹵基胺基酸可包括達 3 個 $-\text{NHal}_2$ 基團，但是以具有 1 或 2 個 $-\text{NHal}_2$ 基團之 N,N-二鹵基胺基酸較佳。最佳為具有 1 個 $-\text{NHal}_2$ 基團之 N,N-二鹵基胺基酸。該基團可在酸性基團 R^1 (如果 R^1 為 $-\text{COOH}$ 時) 或 X' 的 α -、 β -、 γ -、 δ -、 ε - 等至 Ω -位置上。也包括 N-單鹵基胺基酸，特別為 N-單鹵基胺基酸與其衍生物，其中式 III 之 $-\text{NHal}_2$ 基團被 $-\text{NHHal}$ 基團置換 [式 (IIIA)]。

式 III 或 IV (說明於下) 化合物的衍生物包括醫藥上可接受之鹽類、具有低碳烷醇之酯類及與取代基 X 或 X' 連接的碳原子連接的 $-\text{NH}_2$ 基團之低碳烷醯基衍生物與其 N-單鹵基胺基酸衍生物。就該方面的 "低碳" 術語包括具有 1 至 6 個碳原子之殘基，以 1 至 4 個較佳。

在較佳的具體實例中，R 為碳-碳單鍵及 n 為 0 或從 1 至 7 之整數，以 0 或從 1 至 5 之整數更佳，而以 0 或從 1 至 3 之整數最佳。

在另一觀點中，其係提供一具有殺細菌、抗細菌、抗感染、抗微生物、殺孢子、消毒、抗真菌及抗病毒活性之組合物，其包含式 (IV) 之 N,N-二鹵基胺基酸



或包括其 N-單鹵基衍生物的衍生物及鹵化化合物之醫藥組合物；其中 Hal 為選自由氟基、氯基、溴基及碘基所組成的群組之鹵素； R^1 為氫、低碳烷基或基團 $-\text{COOH}$ ； R^2 為低碳烷基，或 R^1 及 R^2 和與彼等連接的碳原子一起形成 (C_3-C_6) 環烷基環； n 為 0 或從 1 至 3 之整數；Y 為氫、低碳烷基或 $-\text{NH}_2$ ；及 Z 為氫或低碳烷基；及 X 為 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 或 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ ；該衍生物係選自由醫藥上可接受之鹽類、具有低碳烷醇之酯類及與取代基 X 連接的碳原子連接的 $-\text{NH}_2$ 基團之低碳烷醯基衍生物所組成的群組。

在另一觀點中，包含新穎式 (IV) 之 N,N-二鹵基胺基酸的上述組合物為一其中 R^1 為氫或低碳烷基； n 為 0、1 或 2；Y 為氫或低碳烷基；Z 為氫或低碳烷基；及 X 為 $-\text{SO}_3\text{H}$ 或 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 之組合物或其衍生物；該衍生物係選自由醫藥上可接受之鹽類或具有低碳烷醇之酯類所組成的群組。

在進一步的一觀點中，包含新穎式 (IV) 之 N,N-二鹵基胺基酸的上述組合物為一其中 Y 及 Z 為氫；X 為 $-\text{SO}_3\text{H}$ 之組合物；該衍生物係選自由醫藥上可接受之鹽類所組成的群組。在另一觀點中，Hal 為氯基。

較佳的衍生物為醫藥上可接受之鹽類。

在另一觀點中，上述組合物包括下列化合物或其衍生物；該衍生物係選自由醫藥上可接受之鹽類及具有低碳烷醇之酯類所組成的群組：

N,N-二氯基-2,2-二甲基牛磺酸；

- N-氯基-2,2-二甲基牛磺酸；
- N,N-二氯基-1,1,2,2-四甲基牛磺酸；
- N-氯基-1,1,2,2-四甲基牛磺酸；
- N,N-二溴基-2,2-二甲基牛磺酸；
- N-溴基-2,2-二甲基牛磺酸；
- N,N-二溴基-1,1,2,2-四甲基牛磺酸；
- N-溴基-1,1,2,2-四甲基牛磺酸；
- N,N-二碘基牛磺酸；
- N-碘基牛磺酸；
- N,N-二氯基-2-甲基牛磺酸；
- N-氯基-2-甲基牛磺酸；
- N,N-二氯基-2,2,3,3-四甲基-β-丙胺酸；
- N-氯基-2,2,3,3-四甲基-β-丙胺酸；
- N,N-二氯基-3,3-二甲基高牛磺酸；
- N-氯基-3,3-二甲基高牛磺酸；
- N,N-二氯基-2-甲基-2-胺基-乙烷磺酸；
- N-氯基-2-甲基-2-胺基-乙烷磺酸；
- N,N-二氯基-1-甲基-2-胺基-乙烷磺酸；
- N-氯胺基三亞甲基膦酸；
- N,N-二溴基-2-胺基-5-膦酸基戊酸；
- N-溴基-2-胺基-5-膦酸基戊酸；
- N,N-二氯胺基乙基膦酸二酯，如二乙酯；
- N-氯胺基乙基膦酸二酯，如二乙酯；

N,N-二氯基-1-胺基-1-甲基乙烷膦酸；

N-氯基-1-胺基-1-甲基乙烷膦酸；

N,N-二氯基-1-胺基-2-甲基乙烷膦酸；

N-氯基-1-胺基-2-甲基乙烷膦酸；

N,N-二氯基-1-胺基-2-甲基丙烷膦酸；

N-氯基-1-胺基-2-甲基丙烷膦酸；

N,N-二氯基白胺酸膦酸；

N-氯基白胺酸膦酸；

N,N-二氯基-4-胺基-4-膦酸基丁酸；

N-氯基-4-胺基-4-膦酸基丁酸；

(±)N,N-二氯基-2-胺基-5-膦酸基戊酸；

(±)N-氯基-2-胺基-5-膦酸基戊酸；

N,N-二氯基(+)-2-胺基-5-膦酸基戊酸；

N-氯基(+)-2-胺基-5-膦酸基戊酸；

N,N-二氯基 d,l-2-胺基-3-膦酸基丙酸；

N-氯基 d,l-2-胺基-3-膦酸基丙酸；

N,N-二氯基-2-胺基-8-膦酸基辛酸；

N-氯基-2-胺基-8-膦酸基辛酸；

N,N-二氯基白胺酸硼酸；

N-氯基白胺酸硼酸；

N,N-二氯基-β-丙胺酸硼酸；或

N-氯基-β-丙胺酸硼酸；

或其醫藥上可接受之鹽類或酯類。

在另一觀點中，包含式(I)、(II)、(IIA)、(III)、(IIIA)

或(IV)之單-或二鹵基胺基酸或其衍生物的本文上述組合物為一其中 Hal 為氯基之組合物及鹵素為氯之鹵化化合物。在另一觀點中，式(I)、(II)、(IIA)、(III)、(IIIA)或(IV)之單-或二鹵基胺基酸或其衍生物的本文上述組合物為一其中 Hal 為溴基或氯基之組合物及其中鹵素為溴基或氯基之鹵化化合物。

在另一觀點中，本發明的組合物進一步包含醫藥上可接受之載體。

可將本發明的磷酸或硼酸與具有達 10 個碳原子的二羥基化合物結合，該化合物可為具有至少兩個與兩個不同的碳原子連接的羥基的脂環型或環型，如乙二醇、2-氨基-2-(羥甲基)-1,3-丙二醇、甘露醇、二甘醇、1,2-己二醇、甘油、二乙醇胺、頻哪醇或其它類似的二羥基化合物。在一些例子中，該結合增強本發明的硼酸或磷酸的安定性。

而且可將在任何觀點中所有用於說明本發明不論是否為有利或特別的特點、特徵及範圍彼此結合。例如，可將在本文所描述的化學式中有利的取代基與另一更廣泛定義而未強調的本文所述之取代基結合。例如，可將為 $-\text{SO}_3\text{H}$ 之取代基 X 與除了氫之外的取代基 Y 或 Z 結合。

因此，本發明包括一其中使式(I)、(II)、(IIA)、(III)、(IIIA)或(IV)之鹵基胺基酸或其衍生物與自次鹵酸衍生物或次鹵酸衍生物來源所衍生的鹵化化合物結合之醫藥組合物。這些次鹵酸衍生物包括次鹵酸或次鹵酸來源或次鹵酸之鹽，特別為次鹵酸鈉或鉀。這些醫藥組合物具有抗發炎、

免疫調節、殺細菌、抗細菌、抗感染、抗微生物、殺孢子、消毒、抗真菌及抗病毒效應與組織癒合刺激作用，未在哺乳動物中展現實質的骨髓性過氧化酶活性刺激作用。這些醫藥組合物的次氯酸鹽滴定濃度小於或等於 1 莫耳/公升之有效氯，特別為鹼金屬之次氯酸鹽，尤其為次氯酸鈉。其最小的滴定濃度大於或等於約 1 微微莫耳/公升。這些組合物的 N-氯胺滴定濃度小於或等於約 5 莫耳/公升，具有最小 0.01 毫微微莫耳/公升。而且在次鹵酸衍生物之中，氯基、溴基及碘基衍生物可為較佳者。更佳的化合物為氯基及溴基衍生物。最佳為氯基衍生物。

【實施方式】

用於製備 N-鹵基胺基酸、N,N-二鹵基胺基酸與其衍生物之方法

N-鹵基胺基酸及 N,N-二鹵基胺基酸與衍生物係藉由產生鹵化胺基酸的胺基酸或其衍生物與鹵素來源在導致在胺基酸的胺基上的一或兩個氫原子被一或二個鹵素原子(即氯基、氯基、溴基或碘基原子)置換的反應條件下反應所製備。這些為熟諳本技藝的化學家已知的方法。

在本發明的一個觀點中，用作原料的胺基酸包括牛磺酸、高牛磺酸、 β -丙胺酸、鳥胺酸、 γ -麩胺酸、 γ -胺基丁酸(GABA)、1-胺基-1-甲基乙烷磺酸、2-胺基-2-甲基丙烷磺酸，或 1,1-二甲基-2-胺基-2-羧基乙烷磺酸及其它等。例如可以使用胺基三亞甲基膦酸或其鹽類、2-胺基-5-膦酸基戊酸或其鹽類、胺基化(1R,2S)-(1,2-環氧丙基)膦酸(或胺

基化弗斯霉素(fosfomicin))、胺乙基膦酸二酯(如二乙酯)、1-胺基-1-甲基乙烷膦酸、1-胺基-2-甲基乙烷膦酸、1-胺基-2-甲基丙烷膦酸、白胺酸膦酸、4-胺基-4-膦酸基丁酸、(±)2-胺基-5-膦酸基戊酸、(+)-2-胺基-5-膦酸基戊酸、d,l-2-胺基-3-膦酸基丙酸或 2-胺基-8-膦酸基辛酸。在另一觀點中，可以使用這些原料的酯類或鹽類形式。在另一觀點中，膦酸的低碳烷基酯為製備本發明的鹵基膦酸與其衍生物的較佳的酯類。所有這些原料或為市售可取得的熟知原料，或可以熟知的製備方法製備。許多原料為市售可取得者，例如來自 Sigma-Aldrich。

可以使用下列的非專屬的鹵素來源生產 N-鹵基胺基酸與其衍生物：HOCl 或其鹽類(例如 NaOCl 或 KOCl)、N-鹵芳基磺醯胺鹽類，其中芳基包括從 6 至 15 個碳原子且具有 1 或 2 個芳香族環，6 至 10 個或 6 至 8 個碳原子且 1 個芳香族環，如 N-鹵基苯磺醯胺或 N-鹵基-4-烷基苯磺醯胺，其中烷基為從 1 至 4 個碳的低碳烷基，甲基或乙基。常使用 N-鹵基苯磺醯胺或 N-鹵基-4-烷基苯磺醯胺的鹽類形式，例如鹼性鹽類，例如其鈉或鉀鹽。最常被使用的試劑為 N-氯苯磺醯胺或 N-氯基-4-甲基苯磺醯胺的鈉鹽形式，因為其可輕易自市售取得。其它的非限制性鹵素釋放試劑或來源可為 HClO_2 、N-氯基琥珀醯亞胺或 N-溴基琥珀醯亞胺、N-碘基琥珀醯亞胺、 Cl_2 、 Br_2 、 I_2 、亞硫醯氯、光氣、 PCl_3 、 PCl_5 及氯化劑，如那些在游泳池中所使用者，或試劑之結合物。



其它的胺基酸原料包括 2,2-二甲基次牛磺酸、1,1,2,2-四甲基次牛磺酸、2,2-二甲基牛磺酸、1,1,2,2-四甲基牛磺酸、2,2,3,3-四甲基- β -丙胺酸及 3,3-二甲基高牛磺酸。

如果一個鹵素源分子釋放一個鹵素，則顯然對胺基酸或衍生物分子的每一種原料胺使用至少一或兩個鹵素來源分子，以達到所欲之鹵化作用。在實例中提出製備 N-鹵基胺基酸與其衍生物的更多細節。

當不是市售可取得時，則用於製備本發明化合物的膦酸原料可根據熟諳本技藝者熟知的步驟製備。參考例如 Yuan, C. 等人之 New Strategy for the Synthesis of Functionalized Phosphonic Acids, *Heteroatom Chem.*, 1997, 8(2) 102-122; Yuan, C. 等人之 New Strategy for the Synthesis of Functionalized Phosphonic Acids, *Pure Appl. Chem.* 1996, 68(4), 907-12 ; A Versatile Route to Substituted Organophosphonic Acids, *J. Am. Chem. Soc.*, 1990, 31, 2933 ; G. M. Kosolapoff 之 The Synthesis of Phosphonic and Phosphinic Acids, *Organic Reactions*, Vol. 6 (1951); 及本文所引用的參考文。

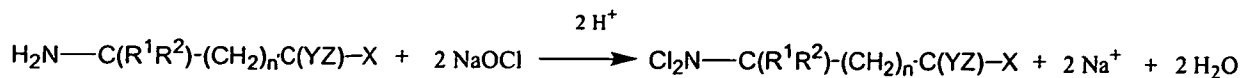
硼酸原料與其酯類為市售可取自例如在其它公司之中的 Acros Organics (Fischer Scientific) 或 Ryscor Science, Inc. (北卡羅萊納州的 Raleigh) 之商品，或可以根據熟諳本技藝者熟知的步驟製備。參考例如 Webb, K. S. 和 Levy D. 之 *Tetrahedron Lett.* 1995, 36, 5117 ; Suzuki, A. 之 *Pure Appl. Chem.* 1994, 66, 213; Miyaura, N. 和 Suzuki, A. 之 *Chem. Rev.*

1995, 95, 2457-2483; Suzuki, A.之 J. Organometallic Chem. 1999, 576, 147-168; Kamatani, A.和 Overman, L. E.之 J. Org. Chem. 1999, 64, 8743-8744; Yang, W.; Gao, S.; Wang, B.之 “作為可能醫藥試劑的硼酸化合物 (Boronic Acid Compounds as Potential Pharmaceutical Agents)” Med. Res. Rev. 2003, 23, 346-368; 及本文所引用的參考文; 以及 Brown, H. C.; Levy, A. B.; Kramer, G. W.於 1975 年之 “經由硼烷之有機合成法 (Organic Synthesis via Boranes)”, 紐約 Wiley-Interscience。

根據本發明的化合物也可包括其各個立體異構物(對映異構物及非對映異構物)與化合物之外消旋性混合物。各個異構物(如純 R、S、RR、SS、RS、SR 等)可藉由以旋光活性離析劑處理異構型混合物而製備, 形成一對非對映異構型化合物。可將非對映異構型化合物分開, 並可將旋光純對映異構物或非對映異構物使用本技藝熟知的步驟分離。因為非對映異構物具有不同的物理特性(如熔點、沸點、溶解性、反應性等), 故彼等可利用這些差異輕易地分開。非對映異構物可以色層分離法或較佳地以溶解性差異為基準的分開或離析技術分開。可適用於自其外消旋性混合物離析化合物的立體異構物之技術的更詳細說明可在 Jean Jacques Andre Collet, Samuel H. Wilen, Enantiomers, Racemates and Resolutions, John Wiley & Sons. Inc. (1981) 及本文所引用的參考文中發現。

可將用於製備 N,N-二鹵基胺基酸之典型的反應流程描

述如下，以 N,N-二鹵基胺基酸的製備作用舉例說明：



其中 R^1 、 R^2 、 n 、 X 、 Y 及 Z 具有上述意義。

萬一需要製備各種 N-鹵基胺基酸時，則可將上述反應藉由在中性或鹼性條件下使用取代 2 當量的 1 當量 NaOCl 而經簡單地改良。

將胺基酸原料溶解在低碳烷醇中(例如甲醇或乙醇)及製成酸性。將 NaOCl 水溶液加入該溶液中。該反應引起胺基的氯化作用及氯化鈉的沉澱作用。將溶劑在低溫下蒸發，例如低於 30°C ，並獲得殘餘物。將殘餘物溶解在溶劑中，並以與水性低碳烷醇相不互溶的溶劑萃取，以分離 N-鹵基-或 N,N-二鹵基胺基酸。同樣地，N-鹵基-或 N,N-二鹵基胺基酸可藉由胺基酸原料與 HOCl 反應而製備。

因此，溴基類似物也可以作為鹵化劑的 NaOBr 製備。

根據 J Marcinkiewicz 等人(2000 年之 J of Inflammatory Research 49, 280-289)，可在溶液中合成 NNDCT(N,N-二鹵基牛磺酸)，其係藉由 HOCl 與牛磺酸在 pH5 下反應。NNDCT 也可在以次氯酸鹽 (ClO_2^-) 氧化布特 (Bunte) 鹽 ($\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{S}-\text{SO}_3\text{H}$) (Chinake 等人之 Oxyhalogen-sulfur chemistry: 以次氯酸鹽氧化布特鹽 2-胺基乙烷硫代磺酸的動力學及機制 (kinetics and mechanism of the oxidation of a Bunte salt 2-aminoethanethiosuluric acid by chlorite), Phys. Chem. Chem. Phys. 2001; 3:4957-4964) 與次牛磺酸 ($\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{H}$) 的作用中產生 (Martincigh, B. S.; Mundoma, C.; Simoyi, R. H.

之 Antioxidant chemistry: 以次氯酸鹽氧化次牛磺酸-牛磺酸 (Hypotaurine-aurine oxidation by chlorite), J. Phys. Chem. A. 1998; 102: 9838-9846)。

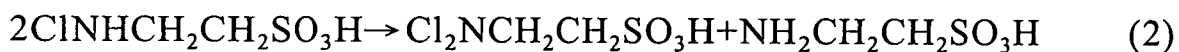
將反應展示在方程式 1-6 中：



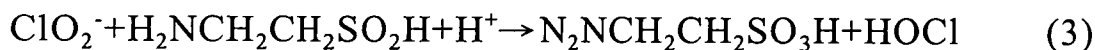
布特鹽

N-氯基牛磺酸

將 N-氯基牛磺酸歧化，在酸性溶液中形成 N,N-二氯基牛磺酸及牛磺酸：



N,N-二氯基牛磺酸 牛磺酸



次牛磺酸

牛磺酸

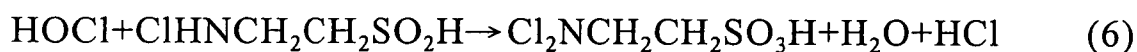
HOCl 可快速氧化其餘的次牛磺酸成為牛磺酸：



或氧化次牛磺酸成為 N-氯基次牛磺酸：



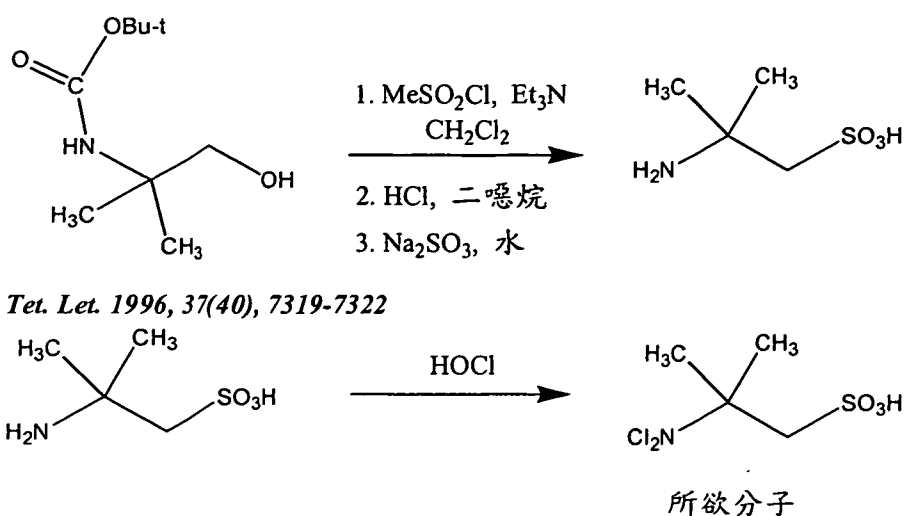
在高酸性條件下，HOCl 氧化 N-氯基次牛磺酸成為 N,N-二氯基牛磺酸：



在低酸性條件下，可將反應在 N-氯基次牛磺酸上終止。

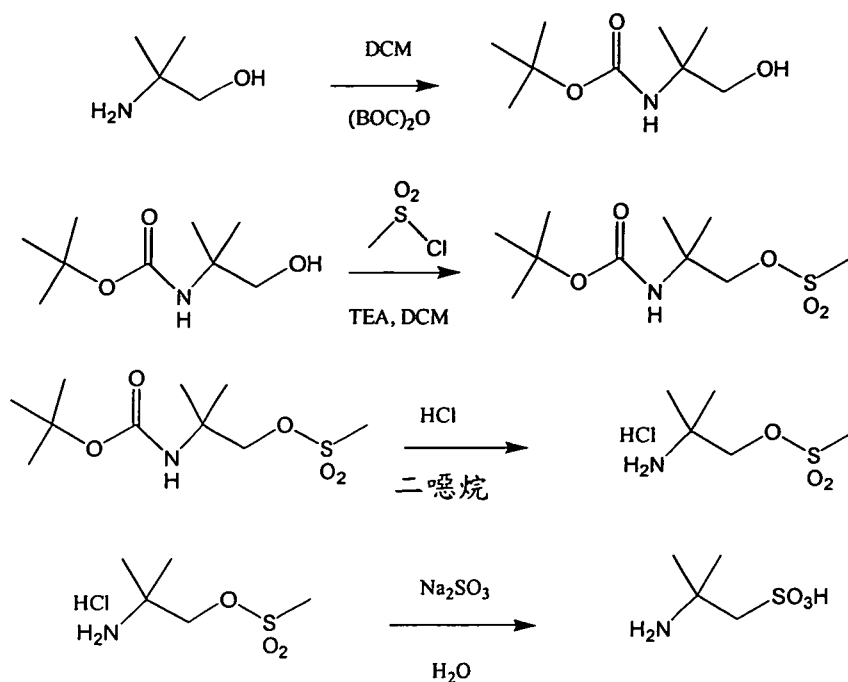
具有至少一個與胺基連接的碳原子連接的低碳烷基之化合物為更安定的單-及二鹵化胺基酸。

這些化合物可製備如下：



N,N-二鹵基胺基酸之衍生物可藉由以如本文所揭示之胺基保護基保護胺基，例如藉由形成苯甲氧基羰基 (CBZ) 衍生物，接著形成磺醯氯，其可以例如低碳烷基胺 (如甲胺) 轉化成磺醯胺而製備。同樣地，可將磺醯氯與苯甲胺反應，並可將所得苯甲基磺醯胺轉化成基團 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 。然後可將保護基以熟諳本技藝的化學家就其本身已知的方法移除。可以使用的適合的保護基之綜合名單可在 John Wiley & Sons, Inc. 於 1999 年 T. W. Greene 的第 3 版之在有機合成法中的保護基 (Protecting Groups in Organic Synthesis) 中發現。

一種用於製備 2-氨基-2-甲基丙烷磺酸之方法的代表性實例展示在下列的反應流程中：



一種用於製備化合物 2-氨基-2-甲基丙烷磺酸的代表性步驟提供在實驗章節中。

本發明化合物的醫藥上可接受之鹽類可藉由這些化合物的自由酸或鹼形式與化學計量或更大量的適當的鹼或酸在水中或在有機溶劑中，或在兩者的混合物中反應而製備，通常例如非水性介質，如醚、醋酸乙酯、乙醇、異丙醇。本發明的鹽類也可以例如離子交換而製備。

鹽類也可藉由 N-鹵基-及 N,N-二鹵基胺基酸以本身已知的其它方式反應而製備，包括與在德國專利申請案 4041703 W. Gottardi 中所述之方法類似的方法。

可將 N-鹵基-及 N,N-二鹵基胺基酸的鈉鹽轉化成低碳烷基酯，其係藉由鈉鹽與低碳硫酸二烷基酯(如硫酸二甲酯或硫酸二乙酯)在碳酸氫鈉的存在下反應。

其中取代基 X 或 X' 為 $-\text{CO}_2-\text{NH}_2$ 之醯胺係以熟諳本技藝的化學家已知的方式產生。

包含 N-鹵基-或 N,N-二鹵基胺基酸與衍生物之組合物

的使用方法

N-鹵基-或 N,N-二鹵基胺基酸與其衍生物為以相對低濃度殺死微生物的抗微生物劑，並以真核細胞可耐受於相當高的濃度。在較佳的 N-鹵基-或 N,N-二鹵基胺基酸中，鹵基為氯基、溴基或碘基。該醫療活性及有利的醫療指數範圍視為氯胺在破壞活體內的病原體中的生理角色的絕對標準。施予重要器官、軟及敏感組織，如眼科、皮膚或任何其它敏感區域的抗微生物產品的安全性及效率不可能妥協。因此由吾等的正面結果支持在人類中用於治療感染的該等產品(類)之用途。

包含式(I)、(II)、(IIA)、(III)、(IIIA)或(IV)化合物及鹵化化合物的本文所述之組合物具有下列可能的施用區域：隱形眼鏡清潔劑、細菌失活、眼科製劑，一般的外科製劑，包括腫瘤科、外科儀器消毒、醫學裝置和儀器消毒、牙科儀器消毒及施用在食品衛生設備中，包括表面區域的消毒。其也可用在疫苗調配物中(作為保存劑及可能的佐劑)，作為具有殺病毒效應之化合物，用於 DNA 與 RNA 兩者病毒類別的病毒失活作用，包括 HIV、A 型肝炎、呼吸道融合病毒、腺病毒、西尼羅(West Nile)病毒、HSV-1、HSV-2、SARS、流行性感感冒與副流行性感感冒病毒、小核糖核酸病毒及痘苗病毒(成為痘病毒型式)。此外，這些化合物也用於治療真菌感染，如急性或慢性鼻竇炎；或其它的真菌感染，如中耳炎、皮膚炎、支氣管炎、肺炎，如卡式肺囊蟲肺炎；性器官的真菌感染，如陰道炎、子宮內膜炎、

陰莖頭皮包炎；胃腸道的真菌感染，如口炎、食道炎、腸炎；或尿道的真菌感染，如腎小管炎、輸尿管炎、膀胱炎或尿道炎。而且本文所述之組合物具有對抗許多其它微有機體的抗微生物活性，包括大腸桿菌、李斯特菌、金黃色葡萄球菌、抗藥性金黃葡萄球菌(MRSA)、綠膿桿菌、乳酸桿菌、酵母、抗萬古霉素腸球菌、霉菌及孢子，包括炭疽菌孢子與棘阿米巴(Acanthamoeba)囊腫。本發明的溶液可特別用於治療許多不同的炭疽桿菌株。抗萬古霉素腸球菌、MRSA 及其它等可輕易被本發明的組合物破壞。涉入牙周病及以本發明的組合物破壞的細菌實例為牙齦擬桿菌(*Bacteriodes gingivalis*)、中間擬桿菌(*B.intermedius*)、放線菌放線桿菌(*actinomyces actinomycetemcomitans*)及福氏擬桿菌(*B. forsythus*)。涉入乳腺炎(牛乳腺感染)及以組合物殺死的細菌實例為無乳鏈球菌(*Streptococcus agalactiae*)及 *infantarius* 鏈球菌。組合物破壞生物薄膜及因此有效對抗以浮游形式及在生物薄膜兩者之中生長的微生物。

在本發明進一步的觀點中，其係提供一種用於治療各種選自由促進傷口癒合、減少在開放性傷口中的病原體、傷口淨化、傷口灌洗/製劑；眼睛消毒或淨化；口部消毒；鼻咽醫療；抗真菌醫療；眼科、口部外科和牙科、耳科應用；減少在肺感染中的病原體、減少在燒傷中的病原體、清洗、減少在移植用器官中的感染量、減少在自體或人造組織移植中的感染量；口部消毒抗真菌醫療；治療纖維囊腫用的生物薄膜或產生生物薄膜的其它疾病；治療病毒感

染；治療皮膚疾病與組織修復及再生所組成的群組之醫學症狀的方法，該方法包含使用本發明的溶液以溶液施予需要治療的位置，如外科手術前和後、心血管、在腫瘤學中的切除固體腫瘤。

作為一實例之用於約 25 平方公分尺寸的慢性傷口上的劑量可在含有 2 至 200 毫克活性成份的 30 毫升溶液範圍內，其中活性成份為 NNDCT，並可將溶液以每天施予從 1 至 10 次或施予認為有效治療傷口所需要的量。在特定的情況中，組合物可包括 0.1 至 100mM 之活性成份。可將在其它應用中的劑量調整為局部區域，其係依據需要抗微生物活性的位置及感染嚴重性而定。

本發明的組合物

在一個觀點中，使溶液形式之組合物以滲透平衡且具有最小的細胞毒性。在另一觀點中，使組合物不以滲透平衡且具有最小的細胞毒性。

在另一觀點中，本文所述之組合物具有約 1000 至約 5,000 之醫療指數，其係以其對抗 L929 小鼠肺表皮細胞及初人類纖維母細胞兩者一小時的 50% 之抑制濃度細胞毒性指數 (IC₅₀) 對其在 37°C 下對抗大腸桿菌 ATCC 11229 一小時的最小殺細菌濃度之比所定義。

因為本發明的組合物不具毒性且具有抗細菌特性，所以其可用在任何希望抗微生物特性的應用中。這些應用包括(不限於此)治療傷口、燒傷和鵝口瘡；灌洗；治療各種真菌感染，如組織位置的灰指甲(在手指及腳趾上的真菌指

甲感染)清潔(例如手術前和後);眼科應用(例如隱形眼鏡清潔液或在眼科手術之前、期間或之後的灌洗);皮膚應用、微生物感染的臉部清潔、單純疱疹、青春痘、牛皮癬;及熟諳本技藝者可輕易明白的各種應用,如牙科應用(包括治療牙齦炎或牙周病)及動物健康應用(包括治療乳腺炎)。該應用也包括消除或減少在表面上的病原體,包括醫學設備、儀器、器官保存、移植消毒、裝置或食品(不限於肉品、水果、蔬菜)及食品接觸表面,包括消除或減少細菌生物薄膜。不像許多在類似應用中所使用的抗感染組合物,本發明的組合物具有最少至沒有任何副作用。

可將包含式(I)、(II)、(IIA)、(III)、(IIIA)或(IV)之 N-鹵基-或 N,N-二鹵基胺基酸與其衍生物及鹵化化合物之組合物併入各種應用中,包括繃帶或傷口敷料。可將具有以生理平衡之酸性溶液形式的組合物與在傷口治療擬定中特殊設計的繃帶結合使用。專業化繃帶可包括開口或"窗口",可經由其施予局部治療物質,如本發明的溶液。也可將組合物在希望維持濕性且無菌環境而不妨礙敷料的應用中(例如治療燒傷)施予。在一個該等實例中,將穿孔管放在敷料與外層繃帶或包裹物之間。使組合物定期通過穿孔管,於是以新鮮的抗微生物溶液灌洗敷料。

在本文也揭示一物件的製造,該物件包含包裝在容器中的本發明組合物。與本發明組合物接觸的容器表面係由不與氧化劑反應的物質所製成。

N-鹵基-或 N,N-二鹵基胺基酸與其衍生物溶液的安定

性允許使用可由病患實際使用的不同的包裝形式。可將溶液包括在許多單次使用的 20 至 40 毫升或 30 毫升具有以鐵氟龍 (Teflon) 襯墊之螺旋蓋的透明或琥珀色玻璃瓶中及以膠帶密封，以確保氣體緊密性。在一個觀點中，可將相同的溶液包裝在 250 毫升琥珀色玻璃瓶中或在 250 毫升無反應性塑膠瓶中。然而可以使用至多 5 公升瓶子，因為這些較大的體積實際用於燒傷治療。在這些貯藏器中貯存確保在本文詳述的組合物用途所要求的長期安定性。例如，在貯存於冷凍器中的小瓶中的本文所述之濃度範圍內的 N,N-二氯基牛胺酸溶液在 3 個月期之後的 $t=0$ 之時間點失去不超過 13% 之 N,N-二氯基牛胺酸。此外，包裝可包括雙室系統，其中將組份 A 與組份 B 混合，以形成最終產品，其為與鹵化化合物混合的二鹵基胺基酸或其衍生物。

在一個觀點中，可將本發明的溶液貯存在單次使用的容器中。在另一觀點中，可將本發明的溶液貯存在各種不同尺寸、組態及具不同體積之單次使用的容器中，其適合於如本文所揭示之希望應用。在一些應用中，例如可將本發明的容器貯存在單次使用的 30 毫升視需要之可棄式容器中。在一個觀點中，可將本發明組合物以粉末與醫藥上可接受之賦形劑一起貯存在室溫的惰性氣體下。

本發明的組合物可包括下列醫藥上可接受之載體：達到等滲性的氯化鈉、緩衝液、安定劑、溶劑、調味劑(在經口或鼻咽投藥和食品工業的例子中)、保存劑、稀釋劑、增量劑及其它輔助物質或賦形劑。可以使用的醫藥上可接受

之載體及賦形劑的特殊實例在賓州費城 Lippincott, Williams & Wilkins 由 A. Gennaro 等人編輯的第 20 版 Remington: The Science and Practice of Pharmacy; Advances in Pharmaceutical Sciences (在 1992 年由 David Ganderton, Trevor Jones 編輯); 第 7 冊 Advances in Pharmaceutical Sciences (在 1995 年由 David Ganderton, Trevor Jones, James McGinity 編輯) 中說明, 將該揭示內容以其全文併入本文以供參考。通常水、適合的油、食鹽水、低碳醇及乙二醇(如丙二醇或聚乙二醇)可為適合於溶液的載體。在一個觀點中, 溶液包括水溶性或水介質溶性形式之活性成份(例如成為鹽)與一起適合的安定劑及若必要時的緩衝物質。此外, 溶液可包括保存劑, 如氯苯甲烷胺、苯甲酸甲酯或苯甲酸丙酯及氯基丁醇。適合的醫藥載體說明在上述證實之該領域中的標準文獻 Remington: The Science and Practice of Pharmacy 中。

組合物可進一步包含其它的活性成份, 如其它的抗細菌劑, 只要其不干擾本發明的 N-鹵基-或 N,N-二鹵基胺基酸的安定性或功能即可。

在本發明組合物中的 N-鹵基-或 N,N-二鹵基胺基酸量或濃度可在廣泛的範圍內改變。例如, 組合物可包括從 0.001 至 100 重量%之組合物的 N-鹵基-或 N,N-二鹵基胺基酸。在 100% 的例子中, 可將組合物以沒有任何載體物質的粉末形式施予。典型的組合物範圍包括 0.1 至 95 重量%之組合物的 N-鹵基-或 N,N-二鹵基胺基酸, 例如 0.1 至 50 重量

%，或 0.1 至 10%，例如 0.5 至 5%。經常施予具有較低濃度之 N-鹵基-或 N,N-二鹵基胺基酸溶液。例如在沖洗或噴霧的例子中，1 至 2%之濃度為適當的。

在鼻咽應用的例子中，可以使用鼻子應用的導管數週，該導管包括 0.5 至 5%(例如 1%)之 N-鹵基-或 N,N-二鹵基胺基酸或其鹽及鹵化化合物之溶液，其具有 2-8 之 pH(以 3.5 至 5 較佳)，每次治療使用約 5 至 50 毫升溶液，例如 10 至 15 毫升。在每一次治療之後，將沖洗溶液抽掉。

本發明包括醫藥組合物，其包含(i)至少一種鹵化化合物及(ii)至少一種選自本文所述之胺基酸的化合物之至少一種 N-鹵化或 N,N-二鹵化衍生物。更特定言之，這些組合物包括式(I)、(II)、(IIA)、(III)、(IIIA)或(IV)之 N-鹵化或 N,N-二鹵化衍生物或其衍生物。在一個觀點中，鹵化化合物為鹼金屬次鹵酸，如次氯酸鈉，但是以次鹵酸更佳，以次氯酸最佳。這些二元醫藥組合物具有抗發炎、免疫調節、殺細菌、抗細菌、抗感染、抗微生物、殺孢子、消毒、抗真菌及抗病毒效應與組織癒合刺激作用，未在哺乳動物中展現實質的骨髓性過氧化酶活性刺激作用。這些醫藥組合物的次氯酸鹽滴定濃度小於或等於 1 莫耳/公升之有效氯，特別為鹼金屬之次氯酸鹽，尤其為次氯酸鈉或次氯酸。其最小的滴定濃度大於或等於約 1 微微莫耳/公升。這些組合物的 N-氯胺或 N,N-二氯胺滴定濃度小於或等於約 5 莫耳/公升，具有最小 0.01 毫微微莫耳/公升。

可將本發明的二元組合物與適合於特殊用途的賦形劑

或載體結合。適合的賦形劑或載體揭示在本發明中，但是也可以查閱參考書發現，如 Remington。水為液體組合物較佳的賦形劑或載體，雖然也可以使用其它不可氧化之相容載體。一些水性組合物包括滲透性(等滲性)純水。其它的組合物不需要滲透平衡。水性組合物也可包括與鹵化化合物及至少一種選自本文所述之胺基酸的化合物之 N-鹵化或 N,N-二鹵化衍生物相容和與組合物的用途相容的各種試劑。如果組合物指定為醫藥用途及投予人類或動物時，則賦形劑或載體必須為醫藥上可接受(如實質上無毒性)且不干擾醫藥組合物的希望用途。熟諳本技藝者知道組合物的特徵可改變或修改。這些就安定性而論的修改係藉由例如包括安定劑；就 pH 而論的修改係藉由包括 pH 調節劑，如緩衝液、鹼或酸；就密度而論的修改係藉由影響密度之試劑(例如減低密度的稀釋劑)或具有密度比水更高的密度增加劑；就溶解性而論的修改係藉由加入溶解劑；就黏度而論的修改係藉由加入影響黏度之試劑(例如藉由加入生物可相容之聚合物而增加黏度，或藉由加入具有低黏度分布的試劑而減低黏度)；就著色而論的修改係藉由加入不被二元鹵化組份氧化的可相容之染料或著色劑；就濕潤特性而論的修改係藉由加入適當的表面活性劑或界面活性劑；就二元組合物的嗅覺或味覺特性而論的修改係藉由加入展現吸引人的氣味或香味之試劑(例如促進就特定用途或使用者的組合物用途)而實現。

二元組合物的製備作用係依據其形式而定，不論其為



固體、液體或氣體形式。固體組合物可具有粉末或凝膠形式。半固體組合物可具有軟膏或乳膏形式。液體組合物可具有溶液、乳液或懸浮液或油形式。氣體組合物可具有氣溶膠形式。這些醫藥用途的製劑細節可在 Remington 中發現；這些消費者產品的製劑細節可在化學出版公司 (Chemical Publishing Company)(1998 年)由 H. Bennett 編輯之 "The Chemical Formulary" 第 XXXIV 冊中發現。

使用本發明組合物的特殊方法

在一個觀點中，將本發明的組合物經局部投藥或使用。本發明的酸性溶液可用於治療許多患有重傷的病患，其對常用的藥劑沒有反應，並施以局部治療。在一個觀點中，本發明提供用於治療各種醫學症狀之方法，如促進傷口癒合、減少在開放性傷口中的病原體、傷口淨化、眼睛消毒或淨化、口部消毒、抗真菌醫療、眼科應用、減少在肺感染中的病原體、減少在燒傷中的病原體、清洗、減少在移植用器官中的感染量、減少在自體或人造組織移植中的感染量、口部消毒抗真菌醫療、治療纖維囊腫用的生物薄膜和相關疾病、治療病毒感染、治療皮膚疾病與組織修復及再生，該方法包含以溶液施予需要治療的位置而使用本發明的溶液。可以使用本發明的溶液治療的生物薄膜的非限制性實例包括那些在 PMID: 12057677 (PubMed-indexed for MEDLINE)由 S. Kjelleberg 及 S. Molin 以 "Is there a role for quorum signals in bacterial biofilms?" 為標題的評論文件中所引用者。



本發明的溶液可有效減少細菌量，於是改進傷口癒合。溶液可具有良好的耐受性、改進傷口組織的肉芽形成、減少清創的要求(由於病患記述在病患治療期間較不疼痛，其係與先前技藝之溶液比較)及有可能經由細胞激素調節作用抑制發炎反應。參考 Mainemare A, Megarbane B, Soueidan A, Daniel A, Chapple IL. Hypochlorous acid and taurine-N-monochloramine in periodontal disease. J Dent Res. 2004 Nov; 83(11): 823-31. Review。

口部護理

可以使用本發明的酸性溶液以沖洗感染區域治療鵝口瘡(嘴巴潰瘍)或單純疱疹。例如，可以使用溶液每天使單純疱疹浸泡 3-4 次，每次施予 2-3 次，並使溶液與單純疱疹接觸 20-30 秒。也可將溶液用作一牙齒和嘴巴保健法及控制感染的漱口水。在該情況中，可將溶液用作一決戰喉嚨感染的含漱溶液。溶液可以棉花棒的幫助施予更特殊的區域。可將溶液根據病患的需要及症狀每天使用一或多次。

牙科設備護理

本發明特殊的清潔或消毒劑的選擇主要為一由產品標示訴求及操作指南與管理規則所引導的判斷事件。單一的液體化學組合物可能不滿足在所提供的牙科營業或場所中所有的消毒要求。包含 N-鹵基-或 N,N-二鹵基胺基酸連同無機次鹵酸化合物的液體組合物的現實用途係依據多種因素的考慮而定，包括需要殺死的微生物程度；欲處理之表

面、項目或裝置的本性和組成；及可取得的試劑成本、安全性及使用容易性。選擇一種具有更高效力以涵蓋所有情況的適當產品可能更方便。

在美國以 EPA 及 FDA 管制液體化學殺菌劑(消毒劑)。在健康護理設定中，EPA 管制在環境表面上(房務管理和臨床接觸表面)使用的消毒劑及 FDA 管制在絕對滅菌和應該滅菌的病患護理裝置上使用的液體化學無菌劑/高等級消毒劑。在以 1996 年修正之 1947 年的美國聯邦殺蟲劑、殺真菌劑和殺鼠劑法案(Federal Insecticide, Fungicide, and Rodenticide Act (FIFRA))授權下以 EPA 之殺蟲劑專案計畫辦公室的抗微生物部門(Antimicrobials Division, Office of Pesticide Program)在州際商務中管制希望在臨床接觸表面(例如燈把手、放射照像射線頭或抽屜球形把手)或房務管理(例如地板、牆壁或水槽)上使用的消毒劑。在 FIFRA 授權下，希望預防、破壞、驅除或減輕任何害蟲(包括微有機體，但不包括那些在活著的人或動物體中或上的害蟲)的任何物質或物質之混合物必須在銷售或配發之前登記。為了獲取登記，故製造商必須提交關於每一種產品的安全性及有效性的特殊數據。

可以使用可接受之方法測試本發明調配物的殺微生物活性、安定性及對動物和人類的毒性。這些數據必須與提案的標示提交 EPA。如果 EPA 斷定可以使用的產品不會引起不合理的反作用時，則提供產品及其標示的 EPA 登記號碼，且接著製造商可在美國銷售及配發產品。FIFRA 要求

產品的使用者明確地遵照在每一種產品上標示的用法說明。下列的敘述出現在使用標題的用法說明下的所有以 EPA-登記的產品標籤上：“使用不符合其標示的該產品違反聯邦法律”。其意指牙科健康護理場所必須遵照在每一種登記產品的標示上的安全預防措施及用法說明。不遵照指定的稀釋、接觸時間、應用方法或任何其它的使用條件視為誤用該產品。

以在 1976 年的食品、藥物及化妝品法案的醫學裝置修正法 (Medical Devices Amendment to the Food, Drug and Cosmetic Act) 授權下的 FDA 管制化學殺菌劑，如果以其在特殊的醫學裝置上 (例如牙科治療台用水或彈性軟管) 的用途做廣告及銷售時。在用於消毒特殊的醫學裝置時，則就管制目的而言，以在特殊的醫學裝置上的用途所銷售的本發明的液體化學組合物視為醫學裝置本身。支配特殊的儀器或裝置的該 FDA 管制當局規定製造商有義務提供使用者安全且有效使用該裝置的適當的操作指南。這些操作指南必須包括使項目清潔及消毒或無菌的方法，如果其係以可再使用的醫學裝置銷售時。

疾病管制中心 CDC 建議消毒環境表面或使醫學設備無菌或消毒，且 DHCP 應使用以 EPA 及 FDA 認可的產品，除非沒有任何這些產品適用於對抗特定的微有機體或位置。但是如果沒有任何登記或認可的產品適用於特殊的病原體或使用場合時，則建議 DHCP 遵照關於未登記或未認可 (例如標籤外) 使用的各種化學殺菌劑的特殊指導方針。



例如，沒有任何抗微生物產品登記用於特別對抗特定出現的病原體(例如諾沃克(Norwalk)病毒)、可能的恐怖主義用試劑(例如天花或鼠疫桿菌(*Yersinia pestis*))或克雅氏病(Creutzfeldt-Jakob)試劑。

一個澄清點為 EPA 及 FDA 如何使消毒劑分類的差別。FDA 採用與 CDC 相同的基本術語學及分類流程，使醫學裝置分項(即絕對滅菌的物品、應該滅菌的物品和消毒的物品)及對用於處理表面的抗微生物效力下定義(即無菌及高-、中-和低程度消毒)。EPA 登記以製造商的微生物活性訴求為基準的環境表面消毒劑，在登記其為消毒劑時。該差別導致在使用者一方的困擾，因為 EPA 不使用如 CDC 指導方針中所使用的中-和低程度消毒劑術語。

將對抗結核桿菌(*Mycobacterium tuberculosis*)的效力認定為重要的基準。但是殺結核菌的訴求只用作測量殺菌效力的基準。肺結核病不經由環境表面傳播，但反而經由空中傳播路徑。因此這些產品在環境表面上的用途在預防肺結核病擴散中不扮演任何角色。但是因為分枝桿菌(*Mycobacteria*)具有最高的抗植物細菌、病毒及真菌的內在等級，故認為在標籤上標出殺結核菌訴求時的本發明組合物能夠使病原體(包括如以血液傳播病原體的低抗性有機體，例如 HBV、HCV 及 HIV)的廣效性失活。其為該廣效性能力，而不是產品對抗分枝桿菌的特殊效力，其為規定用於表面消毒的殺結核菌化學品之擬定及規則基準。

EPA 也根據消毒產品對抗如下關注的這些生物的標示

用途陳列該等產品：

- 名單 B.有效對抗分枝桿菌屬的殺結核菌產品。
- 名單 C.有效對抗人類 HIV-1 病毒的產品。
- 名單 D.有效對抗人類 HIV-1 病毒與 HBV 的產品。
- 名單 E.有效對抗分枝桿菌屬、人類 HIV 與 HBV 的產品。
- 名單 F.有效對抗 HCV 的產品。

微生物改變其對抗消毒及無菌作用的抗性，在與 EPA 命名的有機體光譜比較時，能夠以高-、中-及低-等級為消毒劑的 CDC 命名。除了有該通用指南之外，總是應該遵照製造商的標籤及操作指南。

牙科護理與保健

牙周病為說明影響牙齦及支撐與顎內的骨頭和牙齒連結的組織之疾病所使用的通用術語。參考 Ray Williams 於 1990 年的 New England Journal of Medicine 322: 373-382 之”牙周病(Periodontal Disease)”。牙齦炎(疾病的早期階段)及牙周病係由特殊的細菌及宿主對疾病的反應所引起。例如放線菌的增加及具核梭桿菌(*Fusobacterium nucleatum*)、益生菌屬(*Lactobacillus*)、韋榮菌屬(*Veillonella*)與螺旋體(*Treponema*)的存在與牙齦炎的引起有牽連。成人牙周病與牙齦擬桿菌、中間擬桿菌、放線菌放線桿菌及福氏擬桿菌有關連。許多其它的細菌種類也參與活性牙周病。

常認為抗微生物醫療法係使用抗體幫助決戰以特定的口部細菌所引起的牙周(牙周(gum))病。典型地，抗生素係



連同牙結石清除術及牙根整平術一起使用。一些牙醫師只使用抗微生物醫療法作為最後的訴諸，但是其它醫師更常使用。在一些例子中，抗微生物醫療法可以消除牙周病。有些仍需要牙周病外科手術。但是使用調配為牙科應用的本發明的組合物(在本文稱為”牙科用組合物”)具有超越使用抗生素的關鍵優勢，其不會誘發抗生素抗藥性、胃腸不適或過敏效應。

大多數患有牙周病的人未接受抗微生物醫療法。該醫療法形式通常用於特定的情況，包括：

- 壞死潰瘍性牙齦炎(NUG)，一種主要發生在 15 至 35 歲族群中罕見的侵犯型牙周病
- 快速進展性牙周病
- 對其它治療型式沒有反應的牙周病
- 具有減弱免疫系統或其它嚴重的醫學症狀的病患

但是因為本發明的牙科用組合物的用途不包含以抗生素的治療，故更常使用本發明的牙科用組合物控制微生物感染或可為齲病原因的牙菌斑(累積在牙齒上的細菌積聚)。雖然嘴巴包括許多不同的細菌株，但是只有特定的細菌株似乎會引起蛀牙。本發明的牙科用組合物有效對抗大多數在嘴巴內發現的細菌，特別對抗致酸性細菌，其為引起蛀牙的細菌，例如轉糖鏈球菌(*Streptococcus mutans*)。本發明的組合物有效控制或預防平滑的表面蛀蝕、凹坑及裂蝕與在琺瑯中的蛀蝕。在病患嘴巴內具有特殊的活性致蛀蝕細菌的例子中，牙醫師可以開出漱口水處方，其包括

本發明的牙科用組合物，經數週殺死引起蛀牙的細菌。

本發明的牙科用組合物也可用於共同治療牙髓炎(牙髓疼痛發炎)，用於治療源自於細菌感染的膿積聚或蜂窩性組織炎的齒槽膿腫。可將本發明的牙科用組合物連同抗生素一起使用。

本發明的牙科用組合物也可適合於治療以細菌累積所引起的牙周病(如牙齦炎)、以病毒感染所引起的疱疹牙齦口腔炎、以荷爾蒙改變所引起的懷孕牙齦炎、齒齦在未完全冒出的牙齒上腫脹的牙冠周圍炎、或白血病牙齦炎或牙周炎(一種延伸至支撐牙齒結構的牙齦炎型式)。

可將本發明的牙科用組合物連同以牙科保健師在病患上所執行的專業牙齒保健一起使用，其或在使用牙結石清除術的牙齒或牙袋的清潔期間，或在專業護理之後。

在選擇本發明的組合物之前，牙醫師可以決定取出細菌樣品及送入實驗室中。實驗室使細菌生長、確認細菌及決定本發明的組合物最有效對抗細菌的濃度或調配物。接著牙醫師或牙周病專科醫師使用該資料開出對感染最有效的牙科用組合物處方。但是因為本發明的牙科用組合物如此有效地殺死影響牙科疾病的細菌，故該步驟常可以省略。

可經全身或局部提供用於牙周病的醫療法。在牙醫師椅上提供局部醫療法，並包括將牙科用組合物直接放入嘴巴內感染的部位上。有許多局部醫療法型式，包括：

- 凝膠-牙醫師將一包括本發明組合物的凝膠注射在齒

齦下。將該區域密封及以特殊的繃帶覆蓋，以避免外漏。在 7 至 10 天之後，牙醫師移除繃帶及任何剩餘的凝膠。

- 碎片-牙醫師將一包括含有 N-鹵基-或 N,N-二鹵基胺基酸之牙科用組合物的碎片放在齒齦下。使碎片經 7 至 10 天溶解。

- 粉末-牙醫師將一包括本發明組合物的粉末噴射在齒齦下。使粉末經 3 週期間溶解。

- 細線-牙醫師將似牙線的纖維放在齒齦下，其緩慢釋放 N-鹵基-或 N,N-二鹵基胺基酸。在約 10 天之後移除細線。

- 微球體-將本發明的組合物調配在可相容之載體物質中，如可生物溶蝕或生物降解之微球體、微粒或微膠囊，將其放入齒齦袋中及緩慢釋放組合物。載體聚合物應具有對抗 N-鹵基-或 N,N-二鹵基胺基酸及鹵化化合物的實質抗性，並隨時間溶解。這些聚合物的實例在 J. C. Middleton, A. J. Tipton 於 1998 年 3 月的 Medical Plastics and Biomaterials Magazine 第 30 頁中發現。

抗微生物醫療法經常持續 1 至 2 週。一旦牙醫師決定使用包含 N-鹵基-或 N,N-二鹵基胺基酸及鹵化化合物之組合物時，則例如病患先進行牙結石清除術及牙根整平術。該步驟移除在齒齦線下的牙菌斑與結石(牙結石)及使在牙菌斑可輕易累積的牙根上的任何凸塊或不規則區域平滑。在牙結石清除術及牙根整平術之後，牙醫師可開出一些局部抗微生物醫療法型式的處方。

護理後



在 2 或 3 個月之後，牙醫師再檢查病患察看該醫療法是否有效。如果該疾病對包含 N-鹵基-或 N,N-二鹵基胺基酸及鹵化化合物之組合物治療沒有反應時，則下一個步驟將依據許多因素而定，包括疾病嚴重性。牙醫師可以開出抗生素處方或排定牙周病外科手術。一些病患可在其疾病反應之前接受許多次 N-鹵基-或 N,N-二鹵基胺基酸及鹵化化合物的治療。其它病患需要長期的抗生素醫療法，以維持其疾病在控制之下。一旦病患經歷成功的牙周病治療時，則重要的是幫助預防復發。在看過牙醫師之後，也可以使用浸漬的牙線提供受感染的區域與包括 N-鹵基-或 N,N-二鹵基胺基酸及鹵化化合物之組合物連續接觸。保養醫療法包含定期看牙醫師或牙周病專科醫師，欲治療牙周病的人經常以每 2 至 4 週一次及治療牙齦炎的人以每 6 個月一次。

本發明的牙科用組合物具有使其避免抗生素醫療法風險的利益，如抗生素抗藥性或對抗生素藥劑的過敏反應或副反應(如發疹、蕁麻疹或肚子疼)。至於其它的感染型式，不當的抗生素使用可導致有機體對這些藥劑效應出現抗藥性。病患可以使用成為漱口水溶液或使用施予器直接施予齒齦(袋)之組合物，成為預防醫療法的一部分。

眼科護理

本發明的以生理平衡之酸性溶液可用於代替食鹽水溶液移除眼睛異物、沖洗或灌洗眼睛。也可在外科手術之前或之後局部施予該溶液，以消毒眼睛及周圍組織。可根據

病患需要及症狀每天使用一或多次該溶液。若需要時，可直接滴入眼睛中而施予該溶液。也可以浸泡紗布及以飽和的紗布施予眼睛一或數分鐘而施予該溶液。也可以使用該溶液清潔眼睛，其係藉由以飽和的紗布溫和地擦拭眼睛。也可將溶液倒入小的眼睛清洗器中，接著將清洗器倒轉在眼睛上及使眼瞼張開與關閉數次。

本發明的以生理平衡之酸性溶液可用於治療眼睛消毒或淨化。此外，可以使用其代替在新生兒眼睛消毒中的硝酸銀。

本發明的溶液可用於清潔成人及兒童的眼睛。例如可以本發明的溶液有效地治療各種病毒感染、細菌或真菌感染或病原體。可以本發明的溶液成功地治療的病原體的非限制性實例包括砂眼披衣菌(*Chlamydia trachomatis*)、淋病與其它細菌、真菌及病毒感染。本發明的組合物尤其可用於外科手術前與後的消毒。

讀者發現本發明的溶液具有治療許多不同型式的傷口應用，包括(但不限於此)糖尿病潰瘍、壞疽、靜脈潰瘍、褥瘡、壓瘡、由於叮咬的傷口、急性創傷、外科傷口及燒傷。本發明的組合物也可用作一在例如牙科、牙周病及眼科過程期間的灌洗溶液。本發明的組合物也可用於組織位置的外科手術前與後的清潔及用作一治療鵝口瘡的含漱溶液。

皮膚消毒溶液的使用方法：

本發明的溶液也可用於治療受感染的皮膚。在出現醫

學感染症候的病患皮膚中，可將本發明的溶液直接施予受感染的皮膚區域。在將溶液使用本技藝中已知的標準施予法施予皮膚上至少一次之後，可以注意到溶液的消毒特性。

減少在肺部感染中的病原體：

本發明的溶液可用於減少在肺部感染中的病原體。例如可以本發明的溶液有效地治療各種病毒或細菌及真菌感染。本發明的溶液可用於有效地治療的感染的非限制性實例包括在肺中存在的炭疽孢子及減少在肺中的致肺炎細菌，包括鏈球菌及類似物。

在婦科學中使用本發明溶液的方法

本發明的組合物可用於治療婦科感染，如尿道感染及類似感染。例如本發明的溶液可有效地治療各種微有機體、酵母（例如念珠菌 (Monilia)、白色念珠菌 (Candida albicans) 等）、細菌感染、HSV-2、HIV 或其它病原體。本發明的溶液應用可視需要與其它用於治療婦科感染的藥劑一起使用。例如用作一在患有疑似性病的懷孕婦女病患中的產道清洗劑，以及在醫院的接生室中可能用作在剛生產之後的嬰兒洗澡和清潔溶液或用作在透析室中的導管和分流器上的消毒劑。

用作局部感染治療的方法

本發明的化合物可用於治療局部感染，其係藉由將其併入用於這些症狀的乳膏、軟膏或洗劑中。這些乳膏、軟膏或洗劑可用於各種廣泛的皮膚症狀及可併入穿透加強

劑，使化合物的抗微生物活性輸送至在皮膚外層(表皮)下存在的微生物。

用於預防外科手術位置感染的方法

本發明的等滲性溶液可用作一在外科手術期間的灌洗劑，以預防外科手術位置發生感染，其常導致延長住院治療及有時死亡。使用本發明的溶液代替食鹽水可實質上減少這些感染風險，尤其在胃的外科手術及延長手術操作的例子中，其中感染率可高達 10%。

用於消毒醫學裝置及外科手術工具的方法

本發明的溶液可用於減少在醫學裝置及外科手術工具表面上的病原體，以預防使用或被植入工具及裝置之病患感染。該溶液也可用於減少或消除在特別傾向這些感染的導管和分流器入口發生的感染。

用於表面感染的方法

本發明的溶液可直接施予或經由產生濕性(氣霧化作用)的裝置輸送至室、車輛內部或其它這些大型的限定空間的表面上，以減少或消除疑似存在的感染性病原體。在該等應用中，可用於淨化偵測出感染性病原體的手術室或散佈生物戰試劑的室、車輛及其它表面。

用於改進食品安全性的方法

本發明的溶液可用於減少在食品上(包括肉品、水果及蔬菜，但不限於此)的病原體。可將溶液作為一清洗劑或噴霧劑施予食品，或可將食品浸漬在溶液中。牛磺酸會成為該等應用的主要殘餘產物且牛磺酸被視為在人類食品中具

有安全性的基本營養素。

本發明的溶液也可施予食品準備中所使用的表面或工具，以預防病原體從該等表面及工具轉移至食品。

用作抗微生物保存劑的方法

本發明的化合物可用作一確保微生物不可能存活在希望用於注射、灌注或用於眼睛的溶液中的方式，其係藉由將適量的該等化合物在製造的同時併入溶液中。

用作抗微生物劑的方法

本發明的溶液可用作一安全且快速消毒外科醫師與護士的手之方式，以減低感染性試劑輸送至手術室的風險。此外本發明的溶液可用於消除來自在外科切口區域內的病患皮膚(手術操作前與後)的感染性試劑。

傷口護理的方法

受長期未癒合之傷口所苦之病患應以每天為基準以本發明的酸性組合物治療，典型係每天約一或兩次。

可將本發明的溶液使用如下：將紗布材料或紗布墊以足夠的溶液預浸泡，使其飽和，並接著擠壓移除過量溶液。其移除存在於紗布中可與本發明的溶液反應及減低該溶液效力的種類。在該步驟之後弄濕紗布，但不浸泡。接著施予額外的溶液使紗布完全弄濕，接著將紗布立即敷在傷口上。在替換法中，可將紗布敷在傷口上及接著施予額外的溶液。典型係將傷口位置以溶液浸泡的紗布包紮，並可視需要將凡士林紗布敷在包紮的傷口上，以維持其濕性及免於病菌污染。接著將傷口位置以本技藝中作為標準的傷口

敷料纏繞。溶液也可用於清潔傷口，其係藉由將其直接倒在傷口位置上，以機械步驟移除任何壞死組織，並也用作一清潔劑或灌洗劑。

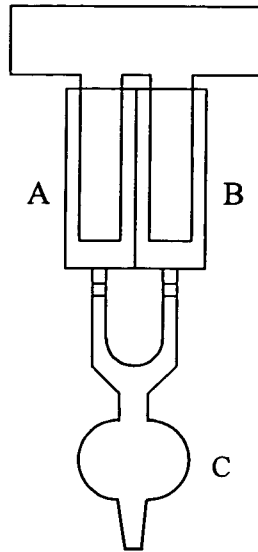
病患也可以利用 NovaCal 所提供的”傷口護理套組”，其允許病患定期將本發明的溶液倒在傷口位置上而不必移除敷料。該護理套組提供易使用、可攜帶且明顯地減低傷口曝露/再感染。傷口護理套組包括一包含本發明溶液及繃帶包紮用材料的包裝組。該護理套組常包括一包含本發明溶液及與溶液結合使用的專用繃帶。專用繃帶維持傷口周圍的皮膚乾燥，同時治療傷口。可在醫師診所或醫院內敷用繃帶，由病患在家繼續護理；可在醫師的指示下在家中敷用及使用；或可將用於小傷害的傷口護理套組作為由病患自己使用的”成藥（over the counter）”治療。

特定用途的包裝

在本發明的另一觀點中，可將本發明的溶液包裝起來，使溶液容納在各個一次性使用容器中。一次性使用容器可用於例如在一次性敷料或其同等物改變的應用中。可將本發明的一次性使用容器連同常使用的繃帶一起使用。在本發明的另一觀點中。傷口護理套組可包含本發明溶液的一次性使用容器與用於各種應用的專用繃帶。

在本發明的另一觀點中，本發明的溶液可藉由使用如在圖中所示之具有或不具有第三個混合室的雙室裝置或包裝而現場產生。

用於現場製備 NNDCT 的雙室



雙室可由兩個注射器或小袋所組成。為了製得在 pH3.5 下具有濃度為 3.2mM 之 NNDCT 溶液，故例如將室 A 以 12.8mM 之 NaOCl 溶液填充，將室 B 以溶解在 1.8% 之酸化食鹽水溶液的 3.3mM 之牛磺酸填充。將在室 B 中的溶液酸度以 1M 之 HCl 調整，所以在兩室中的溶液或在共同的輸送管中或在混合室 C 中混合時，使反應提供所欲之 NNDCT 濃度及 pH 值。因為牛磺酸在酸性溶液中具有安定性及 NaOCl 在室溫下具有安定性，所以使用上述的現場製備法可避免 NNDCT 溶液的安定性問題

本發明的觀點：

在本發明的一個觀點中，其係提供一醫藥組合物，其包含一式 (I) 之 N,N-二鹵基胺基酸



或其衍生物及鹵化化合物；其中 A 為氫、HalNH- 或 Hal₂N-，Hal 為選自由氟基、氯基、溴基及碘基所組成的群組之鹵素，但是以氯基、溴基及碘基較佳；R 為碳-碳單

鍵或具有 3 至 6 個碳原子之二價環伸烷基， R^1 為氫、低碳烷基或基團 $-\text{COOH}$ ； R^0 為氫或低碳烷基，或使 R^1 及 R^0 和與彼等連接的碳原子一起形成 $(\text{C}_3\text{-C}_6)$ 環烷基環； n 為 0 或從 1 至 13 之整數； Y 為氫、低碳烷基或 $-\text{NH}_2$ 或 $-\text{NHal}_2$ ； Z 為氫或低碳烷基；及 X' 為氫、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$ 或 $-\text{B}(\text{OH})_2$ ；如果 R 為二價環伸烷基時，則 n 為 0 或至多且含 11 之整數，該二價基 R 或二價基 $-(\text{CH})_n-$ 可視需要被 $-\text{NHHal}$ 或 $-\text{NHal}_2$ 取代；該衍生物為醫藥上可接受之鹽，具有低碳烷醇之酯，或與取代基 X' 連接的碳原子連接的 $-\text{NH}_2$ 基團之低碳烷醯基衍生物。

在另一觀點中， R^0 為低碳烷基。在另一觀點中， R 為碳-碳單鍵及 n 為 0 或從 1 至 7 之整數。在另一觀點中， n 為 0 或從 1 至 5 之整數。在上述觀點的一個變化中， n 為 0 或從 1 至 3 之整數。

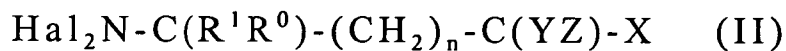
在另一觀點中，其係提供其中 N -鹵基-或 N,N -二鹵基胺基酸包含 1 或 2 個 $-\text{NHHal}$ 或 $-\text{NHal}_2$ 基團，或其中 N -鹵基-或 N,N -二鹵基胺基酸包含 1 個 $-\text{NHHal}$ 或 $-\text{NHal}_2$ 基團之組合物。在上述觀點的一個變化中， $-\text{NHHal}$ 或 $-\text{NHal}_2$ 基團係在相對於基團 X' 的 α -、 β -或 γ -位置上。在另一觀點中， A 為 $-\text{NHHal}$ 或 $-\text{NHal}_2$ 。在另一觀點中， $-\text{NHHal}$ 或 $-\text{NHal}_2$ 連接於二價基 R 或 $-(\text{CH})_n-$ 。在另一觀點中， Hal 為鹵基。

在本發明的一個觀點中，該衍生物為醫藥上可接受之鹽。

在另一觀點中，其係提供具有介於 0.1 至 100mM 之間

的 N-鹵基-或 N,N-二鹵基胺基酸或其衍生物濃度及介於約 3 至約 4.8、3.0 至 4.5 或 3.5 至 4.5 之間或約 3.5 的 pH 範圍之組合物。

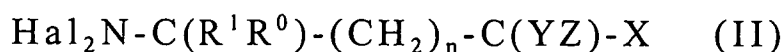
在本發明的另一觀點中，其係提供一具有殺細菌、抗細菌、抗感染、抗微生物、殺孢子、消毒、抗真菌及抗病毒活性之組合物，其包含式(II)之 N,N-二鹵基胺基酸



或其中 Hal_2N -基團被 HalHN -基團置換[式(IIA)]，

或其衍生物及鹵化化合物，及醫藥上可接受之載體；其中 Hal 為選自由氟基、氯基、溴基及碘基所組成的組群之鹵素； R^1 為氫、低碳烷基或基團 $-\text{COOH}$ ； R^0 為氫或低碳烷基，或 R^1 及 R^0 和與彼等連接的碳原子一起形成 (C_3-C_6) 環烷基環；n 為 0 或從 1 至 3 之整數；Y 為氫、低碳烷基或 $-\text{NH}_2$ ；Z 為氫或低碳烷基；及 X 為 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 或 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ ；該衍生物係選自由醫藥上可接受之鹽類、具有低碳烷醇之酯類及與取代基 X 連接的碳原子連接的 $-\text{NH}_2$ 基團之低碳烷醯基衍生物；該組合物具有介於 0.1 至 100mM 之間的 N,N-二鹵基胺基酸或其衍生物濃度及介於約 3 至約 4.8、3.0 至 4.5 或 3.5 至 4.5 之間或約 3.5 的 pH 範圍。

在另一觀點中，其係提供一具有殺細菌、抗細菌、抗感染、抗微生物、殺孢子、消毒、抗真菌及抗病毒活性之安定型組合物，其包含式(II)之 N,N-二鹵基胺基酸

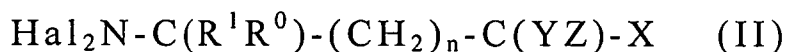


或其中 Hal_2N -基團被 HalHN -基團置換[式(IIA)]，

或其衍生物及鹵化化合物；其中 Hal 為選自由氟基、氯基、溴基及碘基所組成的組群之鹵素； R^1 為氫、低碳烷基或基團 -COOH； R^0 為氫或低碳烷基，或 R^1 及 R^0 和與彼等連接的碳原子一起形成 (C_3-C_6) 環烷基環；n 為 0 或從 1 至 3 之整數；Y 為氫、低碳烷基或 -NH₂；Z 為氫或低碳烷基；及 X 為 -COOH、-CONH₂、-SO₃H 或 -SO₂NH₂；該衍生物係選自由醫藥上可接受之鹽類、具有低碳烷醇之酯類及與取代基 X 連接的碳原子連接的 -NH₂ 基團之低碳烷醯基衍生物；該組合物具有介於 0.1 至 50mM 之間的 N-鹵基胺基酸或 N,N-二鹵基胺基酸或其衍生物濃度及介於約 2 至約 7、3 至 6、3 至 4.8、3 至 4.5 或 3.5 至 4.5 之間或約 3.5 的 pH 範圍。

在上述觀點的一個觀點中，組合物係在確保以其殺細菌、抗細菌、抗感染、抗微生物、殺孢子、消毒、抗真菌或抗病毒用途所要求的其長期安定性的貯藏器中。

在另一觀點中，其係提供一包含式 (II) 之 N,N-二鹵基胺基酸

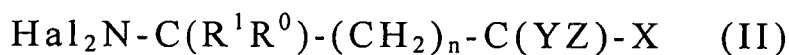


或其中 Hal₂N-基團被 HalHN-基團置換 [式 (IIA)]，

或其衍生物及鹵化化合物的組合物；其中 Hal 為選自由氟基、氯基、溴基及碘基所組成的組群之鹵素； R^1 為氫、低碳烷基或基團 -COOH； R^0 為氫或低碳烷基，或 R^1 及 R^0 和與彼等連接的碳原子一起形成 (C_3-C_6) 環烷基環；n 為 0 或從 1 至 3 之整數；Y 為氫、低碳烷基或 -NH₂；Z 為氫或

低碳烷基；及 X 為 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 或 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ ；該衍生物係選自由醫藥上可接受之鹽類、具有低碳烷醇之酯類及與取代基 X 連接的碳原子連接的 $-\text{NH}_2$ 基團之低碳烷醯基衍生物；該組合物具有介於約 2 至約 7、3 至 6、3 至 5 之間或約 3.5 的 pH 範圍，且該組合物具有殺細菌、抗細菌、抗感染、抗微生物、殺孢子、消毒、抗真菌及抗病毒活性。在一個變化中，N-鹵基胺基酸或 N,N-二鹵基胺基酸或其衍生物濃度介於 0.1 至 100mM 之間，以 0.3 至 50mM 較佳。在另一觀點中，組合物具有安定形式。在另一觀點中，將組合物貯存在確保以其殺細菌、抗細菌、抗感染、抗微生物、殺孢子、消毒、抗真菌或抗病毒用途所要求的其長期安定性的貯藏器中。

在本發明的一個觀點中，其係提供一包含式 (II) 之 N,N-二鹵基胺基酸



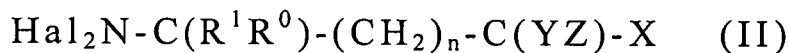
或其中 Hal_2N -基團被 HalHN -基團置換 [式 (IIA)]，

或其衍生物及鹵化化合物的組合物；其中 Hal 為選自由氟基、氯基、溴基及碘基所組成的組群之鹵素； R^1 為氫、低碳烷基或基團 $-\text{COOH}$ ； R^0 為氫或低碳烷基，或 R^1 及 R^0 和與彼等連接的碳原子一起形成 (C_3-C_6) 環烷基環；n 為 0 或從 1 至 3 之整數；Y 為氫、低碳烷基或 $-\text{NH}_2$ ；Z 為氫或低碳烷基；及 X 為 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 或 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ ；該衍生物係選自由醫藥上可接受之鹽類、具有低碳烷醇之酯類及與取代基 X 連接的碳原子連接的 $-\text{NH}_2$ 基團之低碳烷

醯基衍生物；該組合物具有介於約 2 至約 7、3 至 6、3 至 5 之間或約 3.5 的 pH 範圍，以其製備供殺細菌、抗細菌、抗感染、抗微生物、殺孢子、消毒、抗真菌及抗病毒用途之藥劑。

在另一變化中，組合物具有介於 0.1 至 100mM 或 0.3 至 50mM 之間的 N-鹵基胺基酸或 N,N-二鹵基胺基酸或其衍生物濃度。在另一變化中，該藥劑係在確保以其殺細菌、抗細菌、抗感染、抗微生物、殺孢子、消毒、抗真菌或抗病毒用途所要求的其長期安定性的貯藏器中。

在一個變化中，其係提供一預防或治療在哺乳動物中以細菌、微生物、孢子、真菌或病毒活性所引起的感染之方法，該方法包含以殺細菌、抗細菌、抗感染、抗微生物、殺孢子、消毒、抗真菌及抗病毒量之式(II)之 N,N-二鹵基胺基酸



或其中 Hal_2N -基團被 HalHN -基團置換[式(IIA)]，

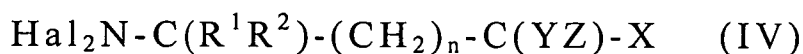
或其衍生物及鹵化化合物投藥；其中 Hal 為選自由氟基、氯基、溴基及碘基所組成的組群之鹵素； R^1 為氫、低碳烷基或基團 $-\text{COOH}$ ； R^0 為氫或低碳烷基，或 R^1 及 R^0 和與彼等連接的碳原子一起形成 (C_3-C_6) 環烷基環；n 為 0 或從 1 至 3 之整數；Y 為氫、低碳烷基或 $-\text{NH}_2$ ；Z 為氫或低碳烷基；及 X 為 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 或 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ ；該衍生物係選自由醫藥上可接受之鹽類、具有低碳烷醇之酯類及與取代基 X 連接的碳原子連接的 $-\text{NH}_2$ 基團之低碳烷醯

基衍生物。在另一變化中，該組合物具有介於約 2 至約 7、3 至 6、3 至 5 之間或約 3.5 的 pH 範圍。在另一觀點中，該組合物具有介於 0.1 至 100mM 或 0.3 至 50mM 之間的 N-鹵基胺基酸或 N,N-二鹵基胺基酸或其衍生物濃度。在本發明的另一觀點中，該組合物具有安定形式。

在本發明的另一觀點中，該組合物係在確保以其殺細菌、抗細菌、抗感染、抗微生物、殺孢子、消毒、抗真菌或抗病毒用途所要求的其長期安定性的貯藏器中。在一個觀點中，組合物具有等滲性及以生理平衡。

在一個觀點中，組合物具有約 1000 至約 5,000 之醫療指數，其係以組合物對抗 L929 小鼠肺表皮細胞及初人類纖維母細胞兩者一小時的 IC₅₀ 對組合物對抗大腸桿菌一小時的最小殺細菌濃度之比所定義。

在一個觀點中，其係提供一具有殺細菌、抗細菌、抗感染、抗微生物、消毒、抗真菌、殺孢子及抗病毒活性之組合物，其包含式 (IV) 之 N,N-二鹵基胺基酸



或其衍生物及鹵化化合物；其中 Hal 為選自由氟基、氯基、溴基及碘基所組成的群組之鹵素；R¹ 為氫、低碳烷基或基團 -COOH；R² 為低碳烷基，或 R¹ 及 R² 和與彼等連接的碳原子一起形成 (C₃-C₆) 環烷基環；n 為 0 或從 1 至 3 之整數；Y 為氫、低碳烷基或 -NH₂；Z 為氫或低碳烷基；及 X 為 -COOH、-CONH₂、-SO₃H 或 -SO₂NH₂；該衍生物係選自由醫藥上可接受之鹽類、具有低碳烷醇之酯類及與取

年	月	日	修正	替換頁
98	1	23		

代基 X 連接的碳原子連接的 $-\text{NH}_2$ 基團之低碳烷醯基衍生物所組成的群組。在式 IV 的一個變化中，基團 Hal_2N 被 HalNH -基團置換。在一個變化中， R^1 為氫或低碳烷基； n 為 0、1 或 2； Y 為氫或低碳烷基； Z 為氫或低碳烷基；及 X 為 $-\text{SO}_3\text{H}$ 或 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ ；或其衍生物；該衍生物係選自由醫藥上可接受之鹽類或具有低碳烷醇之酯類所組成的群組。在另一變化中， Y 及 Z 兩者為氫； X 為 $-\text{SO}_3\text{H}$ ；該衍生物係選自由醫藥上可接受之鹽類所組成的群組。在上述觀點的另一觀點中，組合物包含一醫藥上可接受之載體。

在上述組合物的一個觀點中， pH 範圍係介於約 2 至約 7、3 至 6、3 至 5 之間或約 3.5。在上述觀點的另一觀點中，該組合物具有等滲性及以生理平衡。

在本發明的一個觀點中， N,N -二鹵基胺基酸為一選自由 N,N -二氯基-2,2-二甲基牛磺酸； N -氯基-2,2-二甲基牛磺酸； N,N -二氯基-1,1,2,2-四甲基牛磺酸； N -氯基-1,1,2,2-四甲基牛磺酸； N,N -二溴基-2,2-二甲基牛磺酸； N -溴基-2,2-二甲基牛磺酸； N,N -二溴基-1,1,2,2-四甲基牛磺酸； N -溴基-1,1,2,2-四甲基牛磺酸； N,N -二碘基牛磺酸； N -碘基牛磺酸； N,N -二氯基-2-甲基牛磺酸； N -氯基-2-甲基牛磺酸； N,N -二氯基-2,2,3,3-四甲基- β -丙胺酸； N -氯基-2,2,3,3-四甲基- β -丙胺酸； N,N -二氯基-3,3-二甲基高牛磺酸； N -氯基-3,3-二甲基高牛磺酸； N,N -二氯基-2-甲基-2-胺基-乙烷磺酸； N -氯基-2-甲基-2-胺基-乙烷磺酸； N,N -二氯基-1-甲基-乙烷磺酸； N,N -二氯基-1-甲基-乙烷磺酸； N -氯-3-胺基三亞

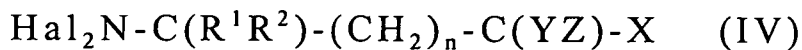
甲基膦酸；N,N-二溴基-2-胺基-5-膦酸基戊酸；N-溴基-2-胺基-5-膦酸基戊酸；N,N-二氯胺基乙基膦酸二酯，如二乙酯；N-氯胺基乙基膦酸二酯，如二乙酯；N,N-二氯基-1-胺基-1-甲基乙烷膦酸；N-氯基-1-胺基-1-甲基乙烷膦酸；N,N-二氯基-1-胺基-2-甲基乙烷膦酸；N-氯基-1-胺基-2-甲基乙烷膦酸；N,N-二氯基-1-胺基-2-甲基丙烷膦酸；N-氯基-1-胺基-2-甲基丙烷膦酸；N,N-二氯基白胺酸膦酸；N-氯基白胺酸膦酸；N,N-二氯基-4-胺基-4-膦酸基丁酸；N-氯基-4-胺基-4-膦酸基丁酸；(±)N,N-二氯基-2-胺基-5-膦酸基戊酸；(±)N-氯基-2-胺基-5-膦酸基戊酸；N,N-二氯基(+)-2-胺基-5-膦酸基戊酸；N-氯基(+)-2-胺基-5-膦酸基戊酸；N,N-二氯基-d,1-2-胺基-3-膦酸基丙酸；N-氯基-d,1-2-胺基-3-膦酸基丙酸；N,N-二氯基-2-胺基-8-膦酸基辛酸；N-氯基-2-胺基-8-膦酸基辛酸；N,N-二氯基白胺酸硼酸；N-氯基白胺酸硼酸；N,N-二氯基-β-丙胺酸硼酸；N-氯基-β-丙胺酸硼酸；或其衍生物所組成的群組之成員；該衍生物係選自由醫藥上可接受之鹽類及具有低碳烷醇之酯類所組成的群組。

在本發明的另一觀點中，其係提供一用於控制或預防細菌、微生物、孢子、真菌或病毒生長或感染增殖及感染來源之方法，該方法包含以有效量之本發明組合物施予需要該生長或增殖控制或預防之區域、空間或物質。在一個變化中，組合物的 pH 係介於約 2 至約 7、3.0 至 6.8、3 至 6、3 至 5 之間或約 3.5。

在上述方法的一個觀點中，該 N,N-二鹵基胺基酸或其

衍生物係現場製備。在上述方法的一個變化中，欲處理之物質係選自由食品、動物飼料、外科儀器、外科設備、醫學裝置及為了這些目的所使用的設備所組成的類別。

在一個觀點中，本發明提供一式(IV)之 N,N-二鹵基胺基酸



或其衍生物及鹵化化合物；其中 Hal 為選自由氟基、氯基、溴基及碘基所組成的群組之鹵素； R^1 為氫、低碳烷基或基團 $-\text{COOH}$ ； R^2 為低碳烷基，或 R^1 及 R^2 和與彼等連接的碳原子一起形成 (C_3-C_6) 環烷基環； n 為 0 或從 1 至 3 之整數；Y 為氫、低碳烷基或 $-\text{NH}_2$ ；Z 為氫或低碳烷基；及 X 為 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 或 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ ；該衍生物係選自由醫藥上可接受之鹽類、具有低碳烷醇之酯類及與取代基 X 連接的碳原子連接的 $-\text{NH}_2$ 基團之低碳烷醯基衍生物所組成的群組。在 N,N-二鹵基胺基酸的一個變化中， R^1 為氫或低碳烷基； n 為 0、1 或 2；Y 為氫或低碳烷基；Z 為氫或低碳烷基；及 X 為 $-\text{SO}_3\text{H}$ 或 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ ；或其衍生物；該衍生物係選自由醫藥上可接受之鹽類或具有低碳烷醇之酯類所組成的群組。在另一變化中，Y 及 Z 為氫；X 為 $-\text{SO}_3\text{H}$ ；該衍生物係選自由醫藥上可接受之鹽類所組成的群組。

在本發明的一個觀點中，組合物係選自由 N,N-二氯基-2,2-二甲基牛磺酸、N,N-二氯基-1,1,2,2-四甲基牛磺酸、N,N-二溴基-2,2-二甲基牛磺酸、N,N-二溴基-1,1,2,2-四甲



年 月 日修正替換頁
98. 1. 23

基牛磺酸、N,N-二氯基-2-甲基牛磺酸、N,N-二氯基-2,2,3,3-四甲基- β -丙胺酸、N,N-二氯基-3,3-二甲基高牛磺酸及 N,N-二氯基-1-甲基-2-胺基-乙烷磺酸所組成的群組或其在醫藥上可接受之鹽。

在 N,N-二鹵基胺基酸的一個變化中，Hal 為氯基，或其在醫藥上可接受之鹽。

在一個觀點中，其係提供一包含本發明的 N,N-二鹵基胺基酸或其衍生物之醫藥組合物。

在另一觀點中，其係提供一預防或治療在哺乳動物中由細菌、微生物、孢子、真菌或病毒活性所引起的感染之方法，該方法包含投予殺細菌、抗細菌、抗感染、抗微生物、殺孢子、消毒、抗真菌及抗病毒量之本發明的 N-鹵基-或 N,N-二鹵基胺基酸。

在另一變化中，本發明提供一用於控制或預防細菌、微生物、孢子、真菌或病毒生長或感染增殖及感染來源之方法，該方法包含以有效量之上述該 N-鹵基-或 N,N-二鹵基胺基酸施予需要該生長或增殖控制或預防之區域、空間或物質。

在一個變化中，組合物具有介於 0.1 至 100mM 或 0.3 至 50mM 之間的 N-鹵基-或 N,N-二鹵基胺基酸或其衍生物濃度及介於約 3 至約 4.8、3.0 至 4.5 或 3.5 至 4.5 之間或約 3.5 之 pH 範圍。

在另一觀點中，組合物具有安定形式，該組合物具有介於 0.1 至 100mM 或 0.1 至 50mM 之間的 N-鹵基-或 N,N-

二鹵基胺基酸或其衍生物濃度及介於約 2 至約 7、3 至 6、3 至 4.8、3 至 4.5 或 3.5 至 4.5 之間或約 3.5 的 pH 範圍。可將 pH 使用熟諳本技藝者所熟知適合的緩衝系統調整。在一個變化中，該組合物係在確保以其殺細菌、抗細菌、抗感染、抗微生物、殺孢子、消毒、抗真菌或抗病毒用途所要求的其長期安定性的貯藏器中。

在本發明的一個觀點中，其係提供本發明的 N-鹵基-或 N,N-二鹵基胺基酸用於製備殺細菌、抗細菌、抗感染、抗微生物、殺孢子、消毒、抗真菌及抗病毒活性組合物結合鹵化化合物之用途。在另一觀點中，其係提供一如上述之組合物，其包含選自由次鹵酸或其鹽所組成的群組之鹵化化合物。在上述觀點的一個變化中，組合物具有酸性。

在上述方法的一特殊變化中，該方法進一步包含選自由次鹵酸或其鹽所組成的群組之鹵化化合物的用途。在上述方法的一個變化中，所投予之組合物具有酸性。

可以發展各種用於製備本發明化合物的方法。在實例中提供用於製備這些化合物的代表性方法。但是本發明的化合物也可藉由在合成化學技藝中所熟知的其它合成途徑而合成。本發明的一些化合物具有對掌性中心。本發明化合物的製備作用可引起不同的立體異構物(對映異構物、非對映異構物)之混合物的形成作用。除非指明特殊的立體化學性，否則化合物的列舉希望包含所有不同可能的立體異構物。也可將本發明的化合物製備成一醫藥上可接受之酸加成鹽，其係藉由自由鹼形式的化合物與醫藥上可接受之

無機或有機酸反應。也可以製備鹼加成鹽類，其係藉由酸與醫藥上可接受之無機或有機鹼反應。

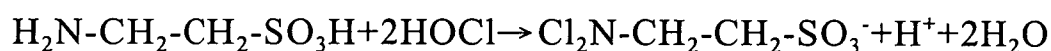
實例 1

製備方法

試劑：所有的溶液以去離子或純水(Millipore water)製備。NaOCl(60%)溶液係購自 VWR。牛磺酸係購自 Sigma。NaCl 及 HCl 為試劑級。

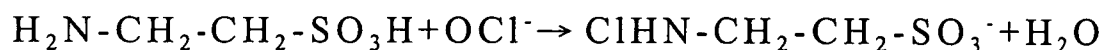
N,N-二氯基牛磺酸(NNDCT)的合成法及特徵

在該研究中，NNDCT 係藉由將牛磺酸粉末以 2 之 HOCl/牛磺酸之比溶解在 HOCl 溶液(pH3.5)中所製備。



為了製得在 pH3.5 下的 1 公升在 0.9%之 NaCl 溶液中的 1.6mM 之 NNDCT，故將 8.6 公克 NaCl 加入 1000 毫升容量瓶中，接著將 500 毫升純水加入燒瓶中，使鹽溶解。將 2 毫升 1M 之 HCl 加入 NaCl 溶液中，接著加入 22 毫升 0.158M 之 NaOCl。將溶液混合。接著將 0.267 公克牛磺酸加入燒瓶中及以純水填充至容量瓶中的最大刻度處。將溶液攪拌 5 分鐘。

NNDCT 在 300 奈米下具有 $370\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ 之莫耳吸光性的最大吸光度。在將 OCl^- 溶液(pH9.5)加入牛磺酸溶液中時，N-氯基牛磺酸(NCT)($\text{ClHN}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{SO}_3^-$)為唯一所形成的產物。



NNDCT 及 NCT 具有分光光度上的區別。NCT 在 252

奈米下具有最大的吸光度。從其在 300 奈米下的吸光度計算 NNDCT 產量。該製備法得到 91% 之 NNDCT 產量。碘滴定法得到 2 之 I_2 /NNDCT 之比。其暗示 NNDCT 保留 2 氧化當量之 HOCl。在 NNDCT 中的兩個氯部分能夠使 I^- 氧化成 I_2 。NNDCT 在溶液中分解，但是其在低溫下更安定。在 4°C、室溫及 40°C 的三種溫度下進行 NNDCT 溶液 (pH3.5) 的安定性研究。將溶液密封在安瓶中。NNDCT 在三種溫度下的安定性為下列次序：4°C > 室溫 > 40°C。在冷藏器 (4°C) 中貯存 4 週時，則損失 5.4% 之 NNDCT ($[NNDCT]_{初} = 1.47\text{mM}$)。

N,N-二氯基牛磺酸在從 1 至 10 之 pH 範圍下完全可溶在水中。可以 UV 光譜法證實及定量測定 N,N-二氯基牛磺酸。N,N-二氯基牛磺酸在 300 奈米下具有最大的 UV 吸光度及 $370\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ 之莫耳吸光性。

NNDCT 不具揮發性。將在 pH3.5 下在 0.9% 之食鹽水中的 1.47mM 之該溶液填充至兩個玻璃瓶中。將一個瓶子緊緊地蓋上及將另一個瓶子鬆鬆地蓋上。在室溫下 4 週之後，在兩個瓶子中的 NNDCT 濃度沒有任何差別。

分離出純粉末形式之 NNDCT 及在惰性氣體下貯存提供更安定的 NNDCT 來源。此外，再調配成藥丸形式的 NNDCT 之固體基質有助於 NNDCT 的安定作用。選擇該藥丸調配物為了預防分解作用，同時在希望的醫藥應用中 (隱形眼鏡消毒液、其它應用) 提供使用容易性。

實例 2



抗微生物活性

殺細菌活性

為了測定殺細菌活性，吾等使用大腸桿菌(ATCC 11229)。將細菌培養液以無菌食鹽水稀釋，以製備接種物。將各種試驗物品轉移至已包括 1.0×10^5 至 2.0×10^5 之菌落形成單位(CFU)/每毫升細菌的個別試管中，並以溫和的渦流方式混合及在 37°C 下培育 1 或 24 小時。在儘可能模擬可在活體內產生的症狀之計劃中，如果將試驗物品用作抗菌劑時，則在指定的曝露時間之後立即以不加入中和劑與單獨加入中和劑(作為控制品)進行在培養皿中以細菌製成平盤。因此在 1 或 24 小時的曝露時間之後移除 0.1 毫升及製成平盤。將平盤在 37°C 下培育及以直接的菌落計數計算細菌數，算出以 CFU/毫升表示的存活細菌。以無菌的 0.9% 之食鹽水製得正生長控制品。將所有的試驗物品測試三次。將結果製表，以展示 HOCl 、 OCl^- 、NNDCT 及 0.9% 食鹽水在不同的 pH 值下的抗微生物有效範圍的比較。在 pH3.5 下，NNDCT 展示在 60 分鐘時介於 0.0149 至 1.49mM 之間有效的抗微生物濃度範圍及在 24 小時時介於 0.000149 至 1.49mM 之間有效的抗微生物濃度範圍，反之，在 60 分鐘時 HOCl 之有效的抗微生物濃度範圍始於 0.016mM 及在 24 小時始於 0.0016mM。在 pH3.5 下，NNDCT 更有效對抗大腸桿菌或與 HOCl 一樣有效。

在第一時間的這些研究中，吾等證明(同時)與各種試驗物品比較的 N-氯胺的殺細菌及細胞毒性分布。N-氯基牛



胺酸 (NCT) 及 N,N-二氯基牛胺酸 (NNDCT) 兩者係根據上述步驟在 pH 受到控制的 0.9% 之 NaCl 生理濃度中所合成。在分析這些溶液的生物活性之前，先測試其物化特性。NCT 及 NNDCT 之稀釋溶液為無色且具有等滲性，並展現異常快速的抗微生物活性。這些氧化劑的產生似乎具有 pH 依存性。NCT 專門在鹼性 pH 下形成，反之 NNDCT 係在酸性 pH 下形成。

使用在 pH5.0 及 3.5 下在本發明溶液中的 NNDCT 與在 pH9.5 下的 NCT 之比較用抗微生物檢定法證明在 37°C 下在 60 分鐘的曝露時間之內在 pH3.5 下的 NNDCT 比在 pH5.0 下的 NNDCT 高約 300 倍的殺細菌效率(大腸桿菌)，而在 pH3.5 下的 NNDCT 比在 pH9.5 下的 NCT 高 1000 倍的殺細菌效率(表-1)。

表-1：產品總結

產品	色彩	pH	張力	物理狀態	MBC(微克/毫升)
NCT	透明	9.5	等滲性	溶液	142.5
NNDCT	透明	5.0	等滲性	溶液	38.0
NNDCT	透明	3.5	等滲性	溶液	0.136

MBC 為最小的殺細菌濃度。

抗微生物活性及殺菌時間不僅具有濃度依存性，並以降低 pH 也明顯增加。以相等的濃度為基準計 NCT 比 NNDCT 之抗微生物性小 1000 倍。

實例 3

細胞毒性檢定法：

細胞毒性係藉由最初以 Scudiero 等人所述之比色檢定系統所評定，其係使用 3'-(苯胺基羰基)-3,4-四唑鹽 (tetrazolium) -雙(4-甲氧基-6-硝基)苯磺酸水合物(XTT)之 ProCheck™ 細胞存活率檢定法(以 Scudiero DA, Shoemaker RAH, Paul KD, Monks A, Terney S, Nofziger TH, Currens MJ, Seniff D, Boyd MR. Cancer Res. 1988 Sep 1; 48(17):4827-33 所述評估在使用人類及其它腫瘤細胞株之培養液中的細胞生長及藥物敏感度之可溶性四唑鹽/甲臍檢定法)。其它的研究者使用類似的方法測定細胞存活率。使用三種型式：在具有對應之生長因子加上抗生素的杜貝克(Dulbecco)改良型依格氏(Eagle's)培養基及角質細胞限定之培養基中培養的小鼠肺表皮細胞(L929)、初人類纖維母細胞及初人類角質細胞。將細胞胰蛋白酶化及在顯微鏡下計數，並以 96 井平底平盤的每一井計接種 1000 至 2000 個細胞。允許細胞在 37°C 下生長隔夜。在隔天移除組織培養基，並將細胞以新鮮培養基 1X 沖洗及接著留置在 50 微升組織培養基中。將試驗物品製備成以 2 倍的稀釋液及以 200 微升加入每一組的 4 個井中(每一井總體積=250 微升)。將細胞在室溫下曝露於試驗物品 60 分鐘。在曝露期之後立即移除每一井的試驗物品，並將細胞進料 250 微升新鮮培養基。將平盤在 37°C 下培育 18-20 小時。在隔天再移除培養基及每一井以包括 10/100 微升之 XTT 試劑的 100 微升新鮮培養基置換。將細胞在避光的生長條件下(在 5%CO₂ 之 37°C 下的保濕培育器中)培育，直到達成顯色為止。使

用 Molecular Device ThermoMax Plate 讀取機在 450 奈米下以 750 奈米之參考波長讀取吸光度，在只有培養基的檢定空白井作為空白平盤。只接受 XTT 試劑之未處理的細胞當作正細胞增殖控制品。

在測定細胞抑制濃度毒性指數(CCI_{50})時(以 50%之細胞仍存活所測量)，NNDCT 之 CCI_{50} 為 7mM，並在 XTT 檢定法中展示實質上比 HOCl($IC_{50}=0.8mM$)、優碘(betadine)($IC_{50}=0.01mM$)或 OCl^- ($IC_{50}=0.66mM$)之 CI_{50} 更高的初人類纖維母細胞之細胞存活率。在小鼠肺表皮細胞(L929)上進行的 XTT 檢定法達到類似的結果，其中在 7mM 濃度下觀察 NNDCT 超過 90%之存活率，相對於在 0.6mM 濃度下之 OCl^- 及在 0.02mM 濃度下的優碘實質上小於 50%之存活率。

細胞毒性及醫療指數

使 NNDCT 接受嚴格的活體外安全性測試，其係使用美國藥典的標準細胞檢定法(小鼠肺表皮細胞，L929)與初人類皮膚細胞。吾等發現 NNDCT 在兩種細胞型式中：初人類纖維母細胞及 L929 細胞具有與其它的抗菌試驗物品：HOCl 及普威隆(Povidone)-碘比較而非常低的細胞毒性指數(參考於下)。不像其中細胞毒性為主要關切的普威隆碘，NNDCT 證明細胞可與非常安全的毒性分布相容。事實上，與分別約 300mM 及 7mM 之 HOCl 及普威隆碘比較，NNDCT 之醫療指數為約 5,000(表 2)，該指數係以所檢定之細胞耐受濃度(活體外細胞毒素或 IC_{50})對最小的殺細菌濃度(MBC)

之比所定義。

表-2：最小的殺細菌濃度(MBC)及醫療指數數據的總結

產品	pH	MBC ^a (微克/毫升)	IC ₅₀ (微克/毫升)	HF ^c 之 T.I. ^b
NNDCT	3.5	0.29	1442	4972
HOCl	3.5	0.16	47	297
普威隆碘	4.2	0.38	2.5	7

^a 大腸桿菌(ATCC11229)之最小的殺細菌濃度(MBC)

^b 醫療指數及 ^c 初人類纖維母細胞。

作為更安全的局部消毒劑的 NNDCT 之應用(特別在眼科、慢性未癒合之傷口及燒傷病患中)可能有更大的好處，因為使用具有主要的毒性副作用的其它消毒劑被健康護理專家極力阻止。因為食品安全性也為主要的健康議題，所以可將作為廣效性消毒劑的 NNDCT 之應用延伸至食品工業。

實例 4

2-胺基-2-甲基丙烷磺酸之製備：

將 2-胺基-2-甲基-1-丙醇(Aldrich, 5.0 公克 56mM, 1.0 當量)溶解在 DCM(100 毫升)中，在 0°C 下分批加入 BOC 酐(14.6 公克, 67mM, 1.2 當量)及將混合物在室溫下攪拌隔夜。允許溶液以不移除冰浴而經隔夜緩慢溫熱。以旋轉蒸發移除溶劑。加入 EtOAc(50 毫升)及接著加入水(50 毫升)。將有機層分開，並以水及食鹽水清洗一次以上，並接著乾燥(Na₂SO₄)及濃縮，得到 12 公克粗產物。

將三乙胺(TEA, 11 毫升, 7.5mM, 1.5 當量)加入在 DCM(100 毫升)中以 BOC 保護之胺基醇(10.0 公克, 52.5mM, 1.0 當量)之溶液中。將反應混合物冷卻至 0°C 及逐滴加入在 DCM(40 毫升)中的甲烷磺醯氯(4.4 毫升, 58mM, 1.1 當量)之溶液。允許混合物溫熱至室溫及攪拌 30 分鐘。以 TLC 未發現任何原料。加入水及將 DCM 分開。將有機層以水、碳酸氫鈉飽和溶液及食鹽水清洗。接著將有機層乾燥(MgSO₄)及濃縮, 得到 12.6 公克粗產物, 將其以快速色層分離法純化, 得到 6.35 公克乾淨產物。

將自上述所獲得的純化之 BOC-胺基磺酸鹽(6.35 公克, 23.7mM, 1.0 當量)加入 RB 燒瓶中, 並加入 30 毫升在二噁烷中的 4N HCl(30 毫升, 118.5mM, 5 當量)。在室溫下攪拌隔夜之後, 以 tlc 未發現任何原料。以旋轉蒸發器移除溶劑, 並加入 DCM(10 毫升)及接著蒸發。將白色固體放在真空下 30 分鐘及以未進一步純化用於下一步驟。

將亞硫酸鈉(4.25 公克, 33.7mM, 1.5 當量)溶解在 33 毫升水中(1M 溶液)及在室溫下加入原料胺鹽酸鹽中間物(4.6 公克, 22.5mM, 1.0 當量)中。在攪拌隔夜之後, 收集沉澱物及以甲醇清洗數次, 得到 4.2 公克白色固體。將該物質溶解在水中, 並加入乙醇及在室溫下留置 6 小時。收集沉澱物及將母液蒸發, 得到 2.2 公克白色固體, 將其以水(2x5 毫升)清洗及留置在真空下, 得到成為鈉鹽的 1.2 公克希望的純產物。將希望的產物以元素分析證實。

本發明的 N-單鹵基胺基酸也可以如文獻所述而製備:

X. L. Armesto, M. Canle L., M. V. Garcia 和 J. A. Santaballa 之 *Chemical Society Reviews*, 1998, volume 27, 453; Juan M. Antelo, Florencio Arce, Paula Calvo, Juan Crugeiras 和 Ana Rios 之 *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 2000, (10), 2109-2114; J. M. Antelo; F. Arce, J. Crugeiras, M. Parajo 之 *Journal of Physical Organic Chemistry* 的第 10 冊第 8 版的第 631-636 頁。

實例 5:

將作為一實例之 2-(二氯基胺基)-2-甲基丙烷磺酸 (本文亦稱為 N,N-二氯基-2,2-二甲基牛磺酸) 的製備步驟說明如下:

步驟 1: 2-胺基-2-甲基丙烷磺酸之合成法 (Braghiroli, D.; Bella, M. D. 之 *Tetrahedron Letters*, 1999, 37, 7319-7322)。

2-胺基-2-甲基丙烷磺酸的製備係藉由將 2-羥基異丁腈 (丙酮氰醇) 還原成 2-胺基-2-甲基-1-丙醇及接著以 (Boc)₂O 保護。在保護基的甲磺酸化及移除之後, 允許所獲得的鹽酸鹽與亞硫酸鈉反應, 得到 2-胺基-2-甲基丙烷磺酸。

步驟 2: 2-胺基-2-甲基丙烷磺酸之氯化作用。

為了製得在 pH3.5 下的 1 公升在 0.9% 之 NaCl 溶液中的 1.6mM 之 2-(二氯基胺基)-2-甲基丙烷磺酸, 故將 8.6 公克 NaCl 加入 1000 毫升容量瓶中, 接著將 500 毫升純水加入燒瓶中, 使鹽溶解。將 2 毫升 1M 之 HCl 加入 NaCl 溶液中, 接著加入 22 毫升 0.158M 之 NaOCl。將溶液混合。接著將 0.355 公克 2-胺基-2-甲基丙烷磺酸加入燒瓶中及以純水填

充至容量瓶中的最大刻度處。將溶液攪拌，直到以例如 UV 或 NMR 顯示反應完成為止。吾等亦已製備 N,N-氯化鳥胺酸、N,N-二氯基高牛磺酸及 N,N-二氯基丙胺酸。所有這些二氯基化合物具有非常類似的 UV 光譜 ($\lambda_{\text{最大}} \approx 300$ 奈米) 及莫耳吸光性。

製備二氯基胺基酸化合物的步驟

將化學計量之胺基酸或其鹽(粉末)加入酸性 HOCl 溶液中 (HOCl : 胺基酸之莫耳比 = 2:1)。接著將混合物溶液攪拌 15 分鐘。所得溶液之 pH 小於原料 HOCl 溶液之 pH。以 UV-vis 分光光度計證實產物及接著反應完成。將溶液的 pH 以鹽酸或氫氧化鈉溶液調整至所欲之 pH 值。溶液濃度係在 UV 分光光度計上使用在 $\lambda_{\text{最大}}$ 下對應之莫耳吸光性所測定。在下列的實例中說明更詳細的步驟。

實例 6：製備 1 公升 0.05M 之二氯基高牛磺酸溶液

步驟 1. 製備具有 pH < 5 之 1 公升 0.1M 之 HOCl 溶液。

步驟 2. 將 8.06 公克高牛磺酸鈉 (3-胺基-1-丙烷磺酸鈉, MW=161.13) 加入在步驟 1 中的 HOCl 溶液中。將溶液攪拌約 15 分鐘。

步驟 3. 取出一份在步驟 2 中的溶液及製成以 100 倍之稀釋液。取得稀釋之溶液的 UV 光譜，以證實產物，其在 303 奈米下具有 $\lambda_{\text{最大}}$ (參考所附之表)。

步驟 4：將步驟 2 所得溶液之 pH 以 NaOH 或 HCl 調整成所欲之 pH。

步驟 5. 重複在步驟 3 的步驟，以測量二氯基高牛磺酸濃度 (莫耳吸光性為 $329.0 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ ，參考下表)。

表：N,N-二氯基-及 N,N-二溴基胺基酸化合物的莫耳吸光性

化合物	$\lambda_{\text{最大}}$ (奈米)	ϵ ($M^{-1}cm^{-1}$)
N,N-二氯基牛磺酸	302	332.9 ^a
N,N-二氯基高牛磺酸	303	329.0 ^c
N,N-二氯基- β -丙胺酸	301	327.6 ^c
N,N,N',N'-四氯基鳥胺酸	300 ^{c,d}	241 ^{c,d}
N,N-二溴基牛磺酸	241	2713 ^b , 2708 ^c

^aGottardi, W.; Nagl, M.之 Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem. 2002, 9, 411-421。

^bThomas, E.; Bozeman, P.; Jefferson, M.; King, C.之 J. Bio. Chem. 1995, 7.2906-2913。

^c在該研究中所測定。

^d以 4:1 之氯化劑對鳥胺酸之莫耳比為基準。

實例 7

吾等的發現結果提供在 0.9% 之食鹽水中的 NNDCT 在 pH3.5 下的抗微生物活性的支持。這些測定的抗微生物活性具有相當大的微莫耳範圍，並隨濃度及/或曝露時間的增加而明顯增加。在比對之下，經發現之細胞毒性在比 mM 範圍更高 1000 倍的範圍下。與在吾等的 XTT 檢定法中的未處理之控制細胞比較，吾等展示以 NNDCT 處理之細胞能夠耐受於該處理及能夠完成正常的細胞增殖循環。

實例 8

製備在 pH3.0、3.5、4.0 及 5.0 下具有濃度為 1.49mM 之 NNDCT 溶液。在 UV-vis 分光光度計上測量溶液光譜及

濃度。結果顯示 NNDCT 溶液的光譜及濃度在從 3.0 至 5.0 之 pH 範圍下不會改變。

製備法

將 8.8 公克 NaCl、2 毫升 1.0M 之 HCl 及 0.278 公克牛磺酸加入 1000 毫升容量瓶中，接著將約 800 毫升去離子水加入燒瓶中。將燒瓶搖動，使 NaCl 及牛磺酸粉末溶解。接著將 22 毫升 0.15M 之 NaOCl 溶液加入燒瓶中。以去離子水填充至燒瓶中的最大刻度處。將溶液以磁攪拌棒攪拌 5 分鐘。在 UV-vis 光譜儀及新校正的 Beckman pH 計上測量所得溶液的濃度及 pH。該溶液具有 1.49mM 之濃度及 3.85 之 pH 值。將 100 毫升上述 NNDCT 溶液 (pH=3.85) 吸取至 250 毫升燒杯中，將 0.09 毫升 1.0M 之 HCl 溶液加入該溶液中及攪拌。該溶液的最終 pH 為 3.0。將具有 pH3.85 溶液的 100 毫升 NNDCT 溶液吸取至 250 毫升燒杯中，將 0.003 毫升 5.0M 之 NaOH 溶液加入該溶液中及攪拌。該溶液的最終 pH 為 4.85。

以類似的方式製備具有在 3 至 5 之 pH 範圍內不同的 pH 值之溶液。若經適當地貯存，所有的溶液展示如其 UV 光譜如所示之安定性。

用於製備單鹵基胺基酸化合物的通用步驟：

將胺基酸或胺基酸之鹽(粉末)加入鹼性 OX^- ($X=Cl, Br$) 溶液 (pH>8) 中或在磷酸鹽緩衝液中 (如 pH7.4) 的 OX^- ($X=Cl, Br$) 溶液中，以 OX^- : 胺基酸 = 1:1 之莫耳比。將混合物溶液攪拌約 15 分鐘。以 UV-vis 分光光度計證實產物



及接著反應完成。將溶液的 pH 以鹽酸或氫氧化鈉溶液調整至所欲之 pH 值。溶液濃度係在 UV 分光光度計上使用在 $\lambda_{\text{最大}}$ 下對應之莫耳吸光性所測定。在下列的實例中說明更詳細的步驟。

實例 9：1 公升 0.05M 之單氯基高牛磺酸溶液之製備法

步驟 1. 製備具有 pH>8 之 1 公升 0.05M 之 NaOCl 溶液。

步驟 2. 將 8.06 公克高牛磺酸鈉(3-胺基-1-丙烷磺酸鈉，MW=161.13)加入在步驟 1 中的 NaOCl 溶液中。將溶液攪拌約 15 分鐘。

步驟 3. 取出一份在步驟 2 中的溶液及製成以 100 倍的稀釋液。取得稀釋之溶液的 UV 光譜，以證實產物，其在 252 奈米下具有 $\lambda_{\text{最大}}$ (參考所附之表)。

步驟 4：將步驟 2 所得溶液之 pH 以 NaOH 或 HCl 調整成所欲之 pH。

步驟 5. 重複在步驟 3 的步驟，以測量單氯基高牛磺酸濃度(莫耳吸光性為 $386\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ ，參考下表)。

表：單氯基胺基酸化合物的莫耳吸光性

化合物	$\lambda_{\text{最大}}$ (奈米)	ϵ ($\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$)
N-單氯基牛磺酸	252	415 ^a
N-單氯基高牛磺酸	252	386 ^b
N-單氯基- β -丙胺酸	251	385 ^b

^aThomas, EL.; Grisham MB, Jefferson MM. 之 Meth. Enzymol. 1986, 132, 669-71。



年 98. 月 1. 日修正換頁

^b 在該研究中所測定。

在上述步驟及選擇適當的胺基酸原料之後，可以製備下列的 N-鹵基胺基酸：N-氯基-2,2-二甲基牛磺酸、N-氯基-1,1,2,2-四甲基牛磺酸等(參考在段落[0054]中的非專屬之代表性名單)。

實例 10：等滲性次氯酸與 2-(二氯胺基)-2-甲基丙烷磺酸的 1:1 之混合物的抗病毒增效效應

將等體積的人類腺病毒型式 5(Ad5, McEwen 株)分別與下列三種樣品混合。將混合物在 37°C 下培育 1 小時及接著在組織培養基中(包括以熱失活之 2%胎牛血清之杜貝克改良型依格氏培養基[DMEM])稀釋。接著將混合物使用與上述相同的稀釋劑以 10 倍稀釋成一系列稀釋液。將 0.1 毫升每一稀釋之混合物接種在 12 井平盤中生長的 A549 細胞單層上(細胞來源, ATTC)及允許吸附 1 小時。移除接種物及將單層以稀釋劑沖洗，並施予瓊脂糖/DMEM 覆蓋物。將平盤在 37°C 及 5%CO₂ 氣體中培育 6 天。接著將單層固定，染色及計數血小板。

樣品	溶液	在單層上的效應						
		未稀釋 10 ⁻⁰	10 ⁻¹	10 ⁻²	10 ⁻³	10 ⁻⁴	10 ⁻⁵	10 ⁻⁶
Ad5 控制品	腺病毒控制品	DESTR	DESTR	DESTR	DESTR	TNTC	37	7
1	37.5mM 之 2-(二氯基胺 基)-2-甲基丙 烷磺酸， Ph3.5 等滲性	早期的 毒素反 應至接 種物	28	17	3	3	3	9
2	19mM 之 HOCl	14	9	3	1	4	4	1

	pH3.5 等滲性							
3	37.5mM 之 2-(二氯基胺 基)-2-甲基丙 烷磺酸與 9.5mM 之 HOCl 的 1:1 之 等滲性混合物	差或不 好的 單層	0	0	0	1	1	0
食鹽水 控制品	0.9%之無菌食 鹽水	DESTR	DESTR	DESTR	DESTR	TNTC	21	6

縮寫：

DESTR：被破壞的單層

TNTC：太多的血小板無法計數

在與單獨的次氯酸(樣品 2)或 2-(二氯胺基)-2-甲基丙烷磺酸(樣品 1)的抗病毒效應比較，樣品 3 的結果顯示在稀釋之後的 2-(二氯胺基)-2-甲基丙烷磺酸與次氯酸的 1:1 之等滲性混合物具有對抗腺病毒的抗病毒協乘效應。

實例 11：用於傷口治療的溶液

HOCl(2mM)

N,N-二氯基-2,2-二甲基牛磺酸(20mM)

NaCl(0.9%)

水(100 毫升)

【圖式簡單說明】

無

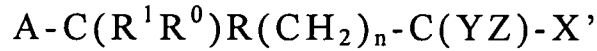
【主要元件符號說明】

無

十、申請專利範圍：

1. 一種醫藥組合物，其包含

(a) 式(I)之 N-鹵基-或 N,N-二鹵基胺基酸



或其衍生物，

其中 A 為 HalNH-或 Hal₂N-；

Hal 為選自由氯基及溴基所組成的群組之鹵素；

R 為碳-碳單鍵或具有 3 至 6 個碳原子之二價環伸烷基；

R¹ 為 C₁₋₆ 烷基；

R⁰ 為 C₁₋₆ 烷基；

n 為 0 或從 1 至 13 之整數；

Y 為氫或 C₁₋₆ 烷基；

Z 為氫或 C₁₋₆ 烷基；及

X' 為 -SO₃H；

如果 R 為二價環伸烷基時，則 n 為 0 或達且含 11 之整數，該二價基 R 或二價基 -(CH)_n- 可視需要被 -NHHal 或 -NHAl₂ 取代；

該衍生物為醫藥上可接受之鹽或具有 C₁₋₆ 烷醇之酯；
及

(b) 一鹵化化合物，其係選自由次鹵酸或其鹽所組成的群組。

2. 根據申請專利範圍第 1 項之組合物，其中 R⁰ 為 C₁₋₆ 烷基。

3. 根據申請專利範圍第 1 項之組合物，其中 R 為碳-碳

單鍵及 n 為 0 或從 1 至 7 之整數。

4. 根據申請專利範圍第 1 項之組合物，其中該 -NHHal 或 -NHal₂ 基團係在相對於基團 X' 的 α 、 β 或 γ 位置上。

5. 根據申請專利範圍第 4 項之組合物，其中 A 為 -NHHal 或 -NHal₂。

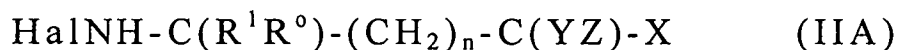
6. 根據申請專利範圍第 4 項之組合物，其中該 -NHHal 或 -NHal₂ 基團連接於二價基 R 或 $-(CH_2)_n-$ 。

7. 根據申請專利範圍第 1 項之組合物，其中 Hal 為氯基及該次鹵酸為次氯酸。

8. 根據申請專利範圍第 1 項之組合物，其中該衍生物為醫藥上可接受之鹽及該次鹵酸以鹽形式存在。

9. 根據申請專利範圍第 1 項之組合物，其進一步包含溶劑，其中該組合物具有介於 0.1 至 100 mM 之間的 N-鹵基-或 N,N-二鹵基胺基酸或其衍生物濃度及介於 2 至 7、或 3 至 4.8、3.0 至 4.5、或 3.5 至 4.5 之間或 3.5 的 pH 範圍。

10. 一種組合物，其包含式 (IIA) 之 N-鹵化胺基酸



或其衍生物；

其中

Hal 為選自由氯基及溴基所組成的組群之鹵素；

R¹ 為 C₁₋₆ 烷基；

R⁰ 為 C₁₋₆ 烷基；

n 為 0 或從 1 至 3 之整數；

Y 為氫或 C₁₋₆ 烷基；

Z 為氫或 C₁₋₆ 烷基；及

X 為 -SO₃H；

該衍生物係選自由醫藥上可接受之鹽類或具有 C₁₋₆ 烷醇之酯類所組成的群組。

11. 根據申請專利範圍第 10 項之組合物，其中該組合物係儲存在確保其長期安定性和儲架壽命足供其作為殺細菌、抗細菌、抗感染、抗微生物、殺孢子、消毒、抗真菌或抗病毒劑應用的貯藏器中。

12. 根據申請專利範圍第 10 項之組合物，其具有等滲性及以生理平衡。

13. 一種根據申請專利範圍第 10 項之穩定化組合物。

14. 一種根據申請專利範圍第 1 或 10 項之組合物之用途，其係用於製備供預防或治療在哺乳動物中由細菌、微生物、孢子、真菌或病毒活性所引起的感染之用的醫藥品。

15. 根據申請專利範圍第 14 項之用途，該組合物具有介於 2 至 7 的 pH 範圍。

16. 根據申請專利範圍第 14 項之用途，其中該組合物係儲存在確保其長期安定性和儲架壽命足供其作為殺細菌、抗細菌、抗感染、抗微生物、殺孢子、消毒、抗真菌或抗病毒劑用途的貯藏器中。

17. 一種 N-鹵基胺基酸，其係選自由 N-氯基-2,2-二甲基牛磺酸；N-氯基-1,1,2,2-四甲基牛磺酸；N-溴基-2,2-二甲基牛磺酸；；N-溴基-1,1,2,2-四甲基牛磺酸；N-氯基-2-甲基牛磺酸；N-氯基-2,2,3,3-四甲基-β-丙胺酸；N-氯基-3,3-二甲

基高牛磺酸；及 N-氯基-2-甲基-2-胺基-乙烷磺酸；或其醫藥上可接受之鹽或酯所組成的群組。

18.一種根據申請專利範圍第 1 或 10 項之組合物之用途，其係用於製備供控制或預防細菌、微生物、孢子、真菌或病毒生長或感染增殖及感染來源之醫藥品。

19.根據申請專利範圍第 18 項之用途，其中該醫藥品是施用至一物且該物係選自由食品、動物飼料、外科儀器、外科設備、醫學裝置及為了這些目的所使用的設備所組成的類別。

20.一種根據申請專利範圍第 1 或 10 項之組合物之用途，其係用於製備供促進傷口癒合、減少在開放性傷口中的病原體、傷口淨化、減少在燒傷中的病原體、治療皮膚疾病、組織修復及再生、眼睛消毒或淨化、口部消毒、抗真菌醫療、減少在肺感染中的病原體、或減少在移植用器官中的感染量之用的醫藥品。

十一、圖式：

無