



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I496577 B

(45)公告日：中華民國 104 (2015) 年 08 月 21 日

(21)申請案號：099118962

(22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 06 月 10 日

(51)Int. Cl. : A61K31/546 (2006.01)

A61K31/431 (2006.01)

C07D499/44 (2006.01)

C07D501/20 (2006.01)

A61P31/04 (2006.01)

(71)申請人：上海泰飛爾生化技術有限公司 (中國大陸) SHANGHAI TECHFIELDS BIOCHEM CO. LTD. (CN)

中國大陸

(72)發明人：于崇曦 YU, CHONGXI (US)；徐麗娜 XU, LINA (CN)；陳玉華 CHEN, YUHUA (CN)；嚴彬冰 YAN, BINBING (CN)；涂仕前 TU, SHIQIAN (CN)

(74)代理人：江國慶

(56)參考文獻：

WO 2008/072032A1

審查人員：簡正芳

申請專利範圍項數：16 項 圖式數：1 共 279 頁

(54)名稱

抗菌劑和抗菌劑相關化合物的高滲透性前藥組合物

HIGH PENETRATION PRODRUG COMPOSITIONS OF ANTIMICROBIALS AND ANTIMICROBIAL-RELATED COMPOUNDS

(57)摘要

本發明提供了抗菌劑和抗菌劑相關化合物的高滲透性的組合物(high penetration compositions, HPC)或高滲透性的前藥(high penetration prodrugs, HPP)，其可高效地滲透生物屏障。HPP/HPC 滲透生物屏障後可被轉化成有活性的母藥或藥物代謝物，從而通過該母藥或藥物代謝物為某症狀提供治療。此外，該 HPP 可到達母藥不能到達的區域，或者可在靶向作用區域達到足夠高的濃度，從而提供一種全新的治療方式。該 HPP/HPC 可通過多種給藥途徑對某生物體給藥，例如，在症狀的作用位元點處局部高濃度給藥，或對生物體系統給藥且以更快的速度進入系統迴圈。

The invention provides compositions of novel high penetration compositions (HPC) or high penetration prodrugs (HPP) of antimicrobials and antimicrobial-related compounds, which are capable of crossing biological barriers with high penetration efficiency. The HPCs/HPPs are capable of being converted to parent active drugs or drug metabolites after crossing the biological barrier and thus can render treatments for the conditions that the parent drugs or metabolites can. Additionally, the HPPs are capable of reaching areas that parent drugs may not be able to access or to render a sufficient concentration at the target areas and therefore render novel treatments. The HPCs/HPPs can be administered to a subject through various administration routes, e.g., locally delivered to an action site of a condition with a high concentration or systematically administered to a biological subject and enter the general circulation with a faster rate.

公告本

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部)

※申請案號：99/18962

※申請日：99.6.10

※IPC 分類：

A61K	31/546	2006.01
A61K	31/431	2006.01
C07D	499/44	2006.01
C07D	501/20	2006.01
A61P	31/04	2006.01

一、發明名稱：(中文/英文)

抗菌劑和抗菌劑相關化合物的高滲透性前藥組合物/ High

Penetration Prodrug Compositions of Antimicrobials and

Antimicrobial-related Compounds

二、中文發明摘要：

本發明提供了抗菌劑和抗菌劑相關化合物的高滲透性的組合物 (high penetration compositions, HPC) 或高滲透性的前藥 (high penetration prodrugs, HPP)，其可高效地滲透生物屏障。HPP/HPC 滲透生物屏障後可被轉化成有活性的母藥或藥物代謝物，從而通過該母藥或藥物代謝物為某症狀提供治療。此外，該 HPP 可到達母藥不能到達的區域，或者可在靶向作用區域達到足夠高的濃度，從而提供一種全新的治療方式。該 HPP/HPC 可通過多種給藥途徑對某生物體給藥，例如，在症狀的作用位元點處局部高濃度給藥，或對生物體系統給藥且以更快的速度進入系統迴圈。

三、英文發明摘要：

The invention provides compositions of novel high penetration compositions (HPC) or high penetration prodrugs (HPP) of antimicrobials and antimicrobial-related

compounds, which are capable of crossing biological barriers with high penetration efficiency. The HPCs/HPPs are capable of being converted to parent active drugs or drug metabolites after crossing the biological barrier and thus can render treatments for the conditions that the parent drugs or metabolites can. Additionally, the HPPs are capable of reaching areas that parent drugs may not be able to access or to render a sufficient concentration at the target areas and therefore render novel treatments. The HPCs/HPPs can be administered to a subject through various administration routes, e.g., locally delivered to an action site of a condition with a high concentration or systematically administered to a biological subject and enter the general circulation with a faster rate.

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 () 圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

無

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本申請為2009年6月10日申請的美國專利申請12/482,373的部分接續申請案並要求其優先權，該美國申請以參考方式合併於此。

本發明涉及可滲透一層或多層生物屏障的藥物組合物，以及該藥物組合物在預防，診斷和/或治療人和動物的任何抗菌劑和抗菌劑相關化合物可治療的症狀或疾病的應用方法。本發明還涉及這些藥物組合物應用在篩選新藥候選物上的方法，以及這些藥物組合物應用於診斷生物體的症狀的方法。

【先前技術】

抗菌劑是可以殺死或抑制細菌，真菌，原生生物等微生物生長，且可破壞病毒的物質。抗菌劑的主要種類包括，例如，治療細菌相關症狀的抗生素，治療病毒相關症狀的抗病毒藥物，治療真菌相關症狀的抗真菌藥物以及治療原生生物相關症狀的抗原生生物藥物。

β -內醯胺類抗生素(Beta-lactam antibiotics)是一類在分子結構中含有四元環內醯胺核的抗生素。超過十萬種的 β -內醯胺類抗生素係利用半化學合成或全化學合成的方法所製備(L.A. Mitscher, et al., Antibiotic and Antimicrobial Drugs, in D.F. Smith, Ed., Handbook of Stereoisomers: Therapeutic Drugs, Boca Raton, FL, CRC Press, 1989; R.B. Morin and M. Gorman Eds., Chemistry and Biology of ^[51]

Beta-lactam Antibiotics, Volumes 1-3, New York, Academic Press, 1982; and A.L.Demain and N.A. Solomon, Eds., Antibiotics Containing the Beta-lactam structure, Vols 1 and 2, Handbook of experimental Pharmacology, vol. 67, New York, Springer, 1983). β -內醯胺類抗生素的實例包括青黴素衍生物 (penicillin derivatives) , 頭孢菌素 (cephalosporins) , 單環 β -內醯胺類 (monobactams) , 碳青黴烯類 (carbapenems) , β -內醯胺酶抑制劑 (beta-lactamase inhibitors) , 磺胺類 (sulfonamide) 以及喹諾酮類 (quinolones) 。

隨著抗菌劑的廣泛應用，由於病原體隨時間變異，耐藥性成為常見且嚴重的問題。因此，研發新型抗菌劑是緊迫而具有挑戰性的任務。

眾多的抗菌劑可以通過靜脈注射，肌肉注射，皮下，口腔，口服和直腸途徑給藥。口服抗生素的缺點在於胃腸道對抗菌劑吸收不足。靜脈注射，皮下注射或肌肉注射不僅疼痛，而且需要由受過訓練之人進行注射，另外還增加了其他風險，如針傷，感染或其他損傷。

使用藥物的另一個方法是局部給藥。局部給藥有若干優點。此法避免了在肝臟和胃腸道中的首渡效應 (first pass metabolism) 引起的藥物失活。其還可以向預定作用位元點提供適當的局部藥物遞送濃度，而免於全身暴露。Fishman 指出口服藥物治療有關的其他問題在於，為有效治療末梢位置的疼痛，發炎或感染，血流中必需達到相當大數量的

藥物濃度(Fishman, Robert, U.S. Pat. No.7,052,715)這些濃度水準通常比精確遞送至特定疼痛或者傷害位點所需濃度高得多。對於大多數抗菌劑，局部給藥不能達到有效治療水準。

因此，本領域需要新的組合物，其能夠被有效並高效地遞送至症狀（如：疾病）作用位點，從而在預防，減緩或治療症狀的同時減少副作用。

【發明內容】

本發明的一方面提供了高滲透性的前藥（High Penetration Prodrug, HPP）或高滲透性的組合物（High Penetration Composition, HPC），其含有通過連接物（linker）共價連接於運送單元的功能單元。除非特別指出，術語“HPP”和“HPC”在本發明中可單獨或共同使用，以及互相替換。

在某些實施方式中，HPP或HPC的功能單元含有包含母藥（parent drug）的一部分（moiety），其中可用以中將該母藥向生物體有效和高效地遞送和/或傳遞使該母藥穿過一層或多層生物屏障實現轉運是被期望的。

在某些實施方式中，功能單元可以是親水性的，親脂性的，或雙性的（亦即，既具親水性且具親脂性）。例如，功能單元的親脂性可以是固有的，或通過將功能單元的親水部分轉化為親脂部分而獲得。在某些實施方式中，功能單元的羧基(carboxyl group)、氨基(amino group)、胍基(guanidine group)或其他親水基團可用烴基(alkyl)、芳基

(aryl)，或雜芳基酯(heteroaryl ester)或醯氨基(amide group)保護，使HPP或HPC更具親脂性。

在某些實施方式中，HPP或HPC的功能單元含有抗菌劑或抗菌劑相關化合物的部分。抗菌劑是可以殺死或抑制細菌、真菌、原生生物等微生物生長，以及可破壞病毒的物質。

抗菌劑相關化合物是含有抗菌劑結構，抗菌劑代謝物結構，或在HPP或HPC滲透一層或多層生物屏障後可被代謝成抗菌劑或抗菌劑代謝物的作用劑。抗菌劑相關化合物進一步包括抗菌劑或抗菌劑代謝物的類似物或模擬物，或者可在HPP或HPC滲透一層或多層生物屏障後代謝成抗菌劑或抗菌劑代謝物的類似物或模擬物的作用劑。

抗菌劑的實例包括，例如，治療細菌相關症狀的抗生素，治療病毒相關症狀的抗病毒藥物，治療真菌相關症狀的抗真菌藥物以及治療原生生物相關症狀的抗原生生物藥物。

抗菌劑的實例包括，但不限於， β -內醯胺類抗生素、磺胺類和喹諾酮類抗生素。

β -內醯胺類抗生素的實例包括，但不限於，青黴素衍生物，頭孢菌素，青黴烯類抗生素，單環 β -內醯胺類，碳青黴烯類， β -內醯胺酶抑制劑以及其以上組合。青黴素衍生物的實例包括，但不限於氨基類青黴素(如：阿莫西林(amoxicillin)、氨比西林(ampicillin)和依匹西林(epicillin))、羧基類青黴素(如：羧苄青黴素(carbenicillin)) {S1}

替凱西林(ticarcillin)和替莫西林(temocillin)、脲基類青黴素(ureidopenicillins)(如：阿洛西林(azlocillin)、哌拉西林(piperacillin)和美洛西林(mezlocillin)、美西林(mecillinam)、磺苄西林(sulbenicillin)、苄星青黴素(benzathine penicillin)、青黴素G(苄青黴素(benzylpenicillin))、青黴素V(苯氧甲基青黴素(phenoxymethylpenicillin))、青黴素O(allylmercaptomethylpenicillinic)、普魯卡因青黴素(procaine penicillin)、苯唑西林(oxacillin)、甲氧西林(methicillin)、萘夫西林(nafcillin)、氯唑西林(cloxacillin)、雙氯西林(dicloxacillin)、氟氯西林(flucloxacillin)、匹氨西林(pivampicillin)、海他西林(hetacillin)、巴氨西林(becampicillin)、美坦西林(metampicillin)、酞氨西林(talampicillin)、複方阿莫西林(co-amoxiclav)(阿莫西林+克拉維酸(clavulanic acid))和哌拉西林(piperacillion)。頭孢菌素類抗生素的實例包括但不限於：頭孢氨苄(cephalexin)、頭孢噻吩(cephalothin)、頭孢唑啉(cefazolin)、頭孢克洛(cefaclor)、頭孢呋辛(cefuroxime)、頭孢孟多(cefamandole)、頭孢替坦(cefotetan)、頭孢西丁(cefoxitin)、頭孢雷特(ceforanide)、頭孢曲松(ceftriaxone)、頭孢噻肟(cefotaxime)、頭孢泊肟酯(cefpodoxime proxetil)、頭孢他啶(ceftazidime)、頭孢吡肟(cefepime)、頭孢哌酮(cefoperazone)、頭孢唑肟(ceftizoxime)、頭孢克肟(cefixime)和頭孢匹羅(cefpirome)。青黴烯類抗生素的實例包括但不

限於：法羅培南(faropenem)。單醯胺環類抗生素的實例包括但不限於：氮曲南(aztreonam)和替吉莫南(tigemonam)。碳青黴烯類抗生素的實例包括但不限於：比阿培南(biapenem)、多利培南(doripenem)、厄他培南(ertapenem)、亞胺培南(imipenem)、美羅培南(meropenem)和帕尼培南(panipenem)。 β 內醯胺酶抑制劑的實例包括但不限於：三唑巴坦(tazobactam)([2S-(2 α ,3 β ,5 α)]-3-甲基-7-氧代-3-(1H-1,2,3-疊氮-1-基甲基)-4-硫雜-1-氮雜雙環[3.2.0]庚烷-2-羧酸-4,4-二氧化鈉鹽)([2S-(2 α ,3 β ,5 α)]-3-Methyl-7-oxo-3-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylic acid 4,4-dioxide sodium salt)、舒巴坦(sulbactam)((2S,5R)-3,3-二甲基-7-氧代-4-硫雜-1-氮雜雙環[3.2.0]庚烷-2-羧酸-4,4-二氧化鈉)((2S,5R)-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylic acid 4,4-dioxide sodium)和克拉維酸((2R,5R,Z)-3-(2-羥基亞乙基)-7-氧代-4-氧雜-1-氮雜雙環[3.2.0]庚烷-2-羧酸)((2R,5R,Z)-3-(2-hydroxyethylidene)-7-oxo-4-oxa-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylic acid))。其他抗生素的實例包括但不限於：[(N-苄氧羰基氨基)甲基]-磷酸單-(4-硝基苯基)酯鈉鹽([(N-benzyloxycarbonylamino)methyl]-phosphonic acid mono-(4-nitrophenyl) ester sodium salt)、[(N-苄氧羰基氨基)]

甲 基]- 磷 酸 單 -(3- 吡 啶 基) 酯 鈉 鹽
 ([(N-benzyloxycarbonylamino)methyl]-phosphonic acid
 mono-(3-pyridinyl) ester sodium salt)、磺胺(4-氨基苯磺醯
 胺)(sulfanilamide (4-aminobenzenesulfonamide))、柳氮磺胺
 吡啶(6-氧代-3-(2-[4-(N-嘓啶-2-基氨基磺醯基)苯基]亞聯氨
 基)環辛-1,4-二烯羧酸)(sulfasalazine
 (6-oxo-3-(2-[4-(N-pyridin-2-ylsulfamoyl)phenyl]hydrazono)
 cyclohexa-1,4-dienecarboxylic acid))、1-環丙基-6-氟-4-氧
 代-7-哌嗪-1-基-喹啉-3-羧酸
 (1-cyclopropyl-6-fluoro-4-oxo-7-piperazin-1-yl-quinoline-3
 -carboxylic acid)及萘啶酸(nalidixic acid)(1-乙基-7-甲基
 -4-氧代-[1,8]萘啶-3-羧
 酸)((1-ethyl-7-methyl-4-oxo-[1,8]naphthyridine-3-carboxyl
 ic acid))。磺胺類抗生素的實例包括但不限於：磺胺二甲
 基異嘓啶(sulfaisodimidine)、對胺苯磺醯胺sulfanilamide，
 磺胺嘓啶(sulfadiazine)、磺胺異惡唑(sulfisoxazole)，磺胺
 甲惡唑(sulfamethoxazole)、磺胺二甲氧嘓啶
 (sulfadimethoxine)、磺胺甲氧嘓嗪
 (sulfamethoxypyridazine)、磺胺醋醯(sulfacetamide)，磺胺
 多辛(sulfadoxine)、乙醯唑胺(acetazolamide)，布美他尼
 (bumetanide)，氯噻酮chlorthalidone、氯帕胺clopamide、
 呋塞米(furosemide)、氫氯噻嗪(hydrochlorothiazide)、吲達
 帕胺(indapamide)、美夫西特(mefruside)、美托拉宗
 (metolazone)、希帕胺(xipamide)、雙氯非那胺

(dichlorphenamide)、多佐胺(dorzolamide)、乙醯唑胺(acetazolamide)、依索唑胺(ethoxzolamide)、舒噻美(sultiamine)、唑尼沙胺(zonisamide)、磺胺米隆(mafenide)、塞來考昔(celecoxib)、地瑞拉韋(darunavir)、丙磺舒(probenecid)、柳氮磺胺吡啶(sulfasalazine)和舒馬普坦(sumatriptan)。

喹諾酮類抗生素的實例包括但不限於：西諾沙辛(cinoxacin)、氟甲喹(flumequine)、萘啶酮酸(nalidixic acid)、噁喹酸(oxolinic acid)、吡咯酸(piromidic acid)、吡哌酸(pipemidic acid)、羅索沙辛(roxacin)、環丙沙辛(ciprofloxacin)、依諾沙辛(enoxacin)、氟羅沙辛(fleroxacin)、洛美沙辛(lomefloxacin)、那氟沙辛(nadifloxacin)、諾氟沙辛(norfloxacin)、氧氟沙辛(ofloxacin)、培氟沙辛(pefloxacin)、蘆氟沙辛(rufloxacin)、巴羅沙辛(balofloxacin)、加替沙辛(gatifloxacin)、格帕沙辛(grepafloxacin)、左氧氟沙辛(levofloxacin)、莫西沙辛(moxifloxacin)、帕珠沙辛(pazufloxacin)、司帕沙辛(sparfloxacin)、替馬沙辛(temafloxacin)、妥舒沙辛(tosufloxacin)、克林沙辛(clinafloxacin)、吉米沙辛(gemifloxacin)、西他沙辛(sitafloxacin)、曲伐沙星(trovafloxacin)、普盧利沙辛(prulifloxacin)、加雷沙辛(garenoxacin)、依辛諾氟沙辛(ecinofloxacin)、德拉氟沙辛(delaflaxacin)和萘啶酮酸(nalidixic acid)。

抗病毒劑的實例包括但不限於：利福平(rifampicin)、^[S]

紫那米韋(zanamivir)和奧塞米韋(oseltamivir)。

抗真菌劑的實例包括但不限於：多烯類抗真菌劑(如：納他黴素(natamycin)、龜裂黴素(rimocidin)、菲律賓菌素(filipin)、制黴菌素(nystatin)、兩性黴素B(amphotericin B)和坎底辛(candicin))、咪唑類抗真菌劑(imidazole antifungals)(如：咪康唑(miconazole)、酮康唑(ketoconazole)、克黴唑(clotrimazole)、益康唑(econazole)、聯苯苄唑(bifonazole)、布康唑(butoconazole)、芬替康唑(fenticonazole)、異康唑(isoconazole)、奧昔康唑(oxiconazole)、絲他康唑(sertaconazole)、硫康唑(sulconazole)和噻康唑(tioconazole))、三唑類抗真菌劑(triazoles antifungals)(如：氟康唑(fluconazole)、伊曲康唑(itraconazole)、艾沙康唑(isavuconazole)、雷夫康唑(ravuconazole)、泊沙康唑(posaconazole)、伏立康唑(voriconazole)和特康唑(terconazole))、噻唑類抗真菌劑(thiazole antifungals)(如：阿巴芬淨(abafungin))、丙烯胺類抗真菌劑(allyamines)(如：特比萘芬(terbinafine)、阿莫羅芬(amorolfine)、萘替芬(naftifine)和布替萘芬(butenafine))、棘球白素類(echinocandins)(如：阿尼芬淨(anidulafungin)、卡泊芬淨(caspofungin)和米卡芬淨(micafungin))及其它抗真菌劑例如苯甲酸、環吡酮(ciclopirox)、托萘酯(tolnaftate)、十一烯酸(undecylenic acid)、氟胞嘧啶(flucytosine)、灰黃黴素(griseofulvin)和鹵普羅近(haloprogin)。

抗原生生物藥物的實例包括但不限於：依洛尼塞 (elornithine)、呋喃唑酮 (furazolidone)、美拉肫醇 (melarsoprol)、甲硝唑 (metronidazole)、奧硝唑 (ornidazole)、硫酸巴龍黴素 (paromomycin sulfate)、噴他脒 (pentamidine)、乙胺嘧啶 (pyrimethamine) 和替硝唑 (tinidazole)。

在某些實施方式中，HPP或HPC的運送單元含有可質子化的氨基，其可促進或增強HPP或HPC跨越一層或多層生物屏障的轉運或跨越。在某些實施方式中，可質子化的氨基可在HPP或HPC滲透的生物屏障的pH條件下基本上被質子化。在某些實施方式中，該氨基可以被可逆地被質子化或去質子化。

在某些實施方式中，連接物共價連接HPP的功能單元與運送單元，該連接物含有可在HPP滲透一層或多層生物屏障後裂解(cleavable)的鍵。該可裂解的鍵包括，例如，共價鍵、醚鍵、硫醚鍵、醯胺鍵、酯鍵、硫酯鍵、碳酸酯鍵、氨基甲酸酯鍵、磷酸酯鍵或肟鍵。

在某些實施方式中，抗菌劑或抗菌劑相關化合物的HPP或HPC含有一個或兩個可在生理酸鹼值(Physiological pH)下以質子化形式存在的一級、二級，或三級氨基。在某些實施方式中，HPP或HPC含有一個可在生理酸鹼值下以質子化形式存在的一級，二級，或三級氨基。

本發明的另一個方面涉及藥物組合物，其含有至少一種抗菌劑或抗菌劑相關化合物的HPP或HPC以及藥學可接[5]

受的載體。

本發明的另一個方面涉及使用抗菌劑或抗菌劑相關化合物的HPP或HPC滲透生物屏障的方法。

本發明的另一個方面涉及使用抗菌劑或抗菌劑相關化合物的HPP或HPC診斷生物體中症狀的發生，發展，或緩解的方法。在某些實施方式中，該HPP(或HPC)或其功能單元是可測的。在某些實施方式中，該HPP或其功能單元本身是可測的，或被可測的標記物標記或綴合。

本發明的另一個方面涉及篩選功能單元、連接物，或運送單元以獲得所期望的特質的方法。

本發明的另一個方面涉及藉由將根據本發明的組合物給藥至生物體，在生物體中預防，緩解，或治療某症狀的方法。在某些實施方式中，該方法涉及在生物體中藉由對該生物體給藥治療有效劑量的抗菌劑或抗菌劑相關化合物的HPP，或其藥物組合物，治療抗菌劑或抗菌劑相關化合物可治療症狀的方法。在某些實施方式中，用該方法治療的症狀包括，但不限於，疼痛、受傷，以及與微生物相關的症狀。與微生物相關的症狀是指由微生物（如細菌、真菌、原生生物和病毒）導致的症狀。例如，由細菌導致的症狀（細菌相關的症狀），由原生生物導致的症狀（原生生物相關的症狀），由真菌導致的症狀（真菌相關的症狀），以及由病毒導致的症狀（病毒相關的症狀）。細菌相關的症狀包括，例如，感染(如：某器官的感染如肝、肺、胃、腦、腎、心臟、耳、眼、鼻、嘴、舌、結腸、胰腺、膽囊、十

二指腸、直腸胃(rectum stomach)、結直腸、腸、靜脈、呼吸系統、脈管、肛門直腸以及肛門瘙癢症、呼吸道感染、上呼吸道感染、尿路感染、醫院感染、假單胞菌感染、凝固酶陽性葡萄球菌感染(如：皮膚感染、中毒症，急性感染性心內膜炎、敗血病、壞死性肺炎)、植入假體後感染、伴有敗血病和肺炎的機會性感染)、瘟疫(如：腺鼠疫和肺鼠疫)、炭疽(如：皮膚炭疽、肺炭疽和胃腸炭疽)、萊姆病、布魯氏菌病、百日咳、急性腸炎、鸚鵡熱、非淋菌性尿道炎、沙眼、新生兒包涵體性結膜炎、性病淋巴肉芽腫、假膜性結腸炎、氣性壞疽、食物中毒、厭氧菌性蜂窩織炎、白喉、痢疾、新生兒腦膜炎、出血性結腸炎、溶血性尿毒癥綜合征、兔熱病、肺炎、支氣管炎、胃潰瘍、軍團病、龐提亞克熱、鉤端螺旋體病、李氏桿菌病、麻風病、結核病、支原體肺炎、淋病、新生兒眼炎、膿毒性關節炎、流行性腦膜炎、華-弗二氏綜合征(急性暴發性腦膜炎球菌菌血症)、落磯山斑疹熱、傷寒症型沙門氏菌病(typhoid fever type salmonellosis)、伴有胃腸炎和結腸炎的沙門氏菌病、細菌性痢疾、桿菌性痢疾、膀胱炎、腦膜炎、敗血病、子宮內膜炎、中耳炎、鼻竇炎、梅毒、壞死性筋膜炎、鏈球菌性咽炎、猩紅熱、風濕熱、膿皰病、丹毒、產褥熱和霍亂。原生生物相關症狀包括，例如：瘧疾、昏睡病和弓形體病。真菌相關症狀包括，例如：麴黴病、芽生菌病、癬菌病、念珠菌病、球孢子菌病、隱球菌病、組織胞漿菌病、巴西芽生菌病、孢子絲菌病和接合菌病。病毒相關症狀包

括，例如：流行性感冒、黃熱病和愛滋病。

在某些實施方式中，HPP或HPC的藥物組合物可通過多種途徑給藥於生物對象，包括，但不限於，口服途徑、腸道途徑、口腔途徑、鼻腔途徑、外用途徑、直腸途徑、陰道途徑、氣霧劑途徑、透粘膜途徑、上皮途徑、經皮途徑、外皮途徑、眼部途徑、肺部途徑、皮下途徑、和/或注射途徑。在某些較佳的實施方式中、HPP或HPC的藥物組合物可通過口服、經皮膚外用、皮下和/或注射途徑給藥。依據本發明的優點，且不欲被任何特定機制定，可在症狀位元點局部將治療有效量的HPP或HPC以高濃度給藥，而與系統給藥相比實現更低的總體劑量。本發明的優點還包括，例如，避免系統給藥，減少副作用（如，注射疼痛，胃腸道或腎反應，或其他副作用），以及由於HPP，HPC或活性作用劑的高局部濃度帶來的可能的新治療方式。本發明的優點進一步包括，例如，HPP或HPC對生物體的系統給藥可更快何更有效率地實現生物利用度，滲透曾經難以跨越的生物屏障（如，血腦屏障和血乳屏障），以及由於透過生物屏障所帶來的新治療方式。

【實施方式】

I. 高滲透性的前藥（high penetration prodrug，HPP）或高滲透性的組合物（high penetration composition，HPC）的結構

本發明的一方面涉及高滲透性的前藥（high penetration prodrug，HPP）或高滲透性的組合物（high

{S}

penetration composition, HPC)。術語“高滲透性的前藥”或“HPP”或“高滲透性的組合物”或“HPC”在本發明中是指其含有通過連接物共價連接至運送單元的功能單元的組合物。

HPP或HPC的功能單元含有母藥的一部分，其具有以下性質：1) 需要將母藥或HPP/HPC遞送入生物體和/或將母藥轉運過生物屏障；2) 該HPP/HPC可滲透或跨越生物屏障；以及3) 該HPP/HPC可被裂解從而使母藥的一部分轉化為母藥或母藥的代謝物。

在某些實施方式中，功能單元可以是親水性的，親脂性的，或兩性的（亦即，既具親水性且具親脂性）。該功能單元的親脂性部分可以是固有的，或通過將功能單元的一個或多個親水性部分轉化為親脂性部分而獲得。例如，功能單元的親脂性部分可通過將功能單元的一個或多個親水性基團通過有機合成轉化為親脂性基團。親水性基團的實例包括，但不限於，羧基、羥基、硫醇、氨基、磷酸鹽/磷酸酯、胍基和羰基。通過修飾這些親水性基團生成的親脂性部分包括，但不限於、醚、硫醚、酯、硫酯、碳酸酯、氨基甲酸酯、醯胺、磷酸酯和脞。在某些實施方式中，功能單元可通過乙醯化或醯化實現親脂性。在某些實施方式中，功能單元可通過酯化實現親脂性。

在某些實施方式中，HPP或HPC的母藥可選自抗菌劑和抗菌劑相關化合物構成的群組。抗菌劑或抗菌劑相關化合物的一部分可以被進一步如上文所述的方法轉化為親脂

性部分。

抗菌劑是可以殺死或抑制細菌，真菌，或原生生物等微生物生長且可破壞病毒的物質。抗菌劑包括的主要的種類有，例如，治療細菌相關症狀的抗生素，治療病毒相關症狀的抗病毒藥物，治療真菌相關症狀的抗真菌藥物以及治療寄生蟲相關症狀的抗寄生蟲藥物。

抗菌劑相關化合物是含有抗菌劑結構，抗菌劑代謝物結構，或可被代謝成抗菌劑或抗菌劑代謝物的作用劑結構的化合物。抗菌劑相關化合物進一步包括抗菌劑的類似物或模擬物，或一種在HPP/HPC滲透一層或多層生物屏障後可以被代謝成抗菌劑或抗菌劑代謝物的類似物或模擬物的作用劑。

抗菌劑的實例包括，例如，治療細菌相關症狀的抗生素，治療病毒相關症狀的抗病毒劑，治療真菌相關症狀的抗真菌劑以及治療原生生物相關症狀的抗原生生物藥物。

抗生素的實例包括，但不限於， β -內醯胺類抗生素、磺胺類和喹諾酮類抗生素。 β -內醯胺類抗生素在本領域公知，並在多種症狀中使用。在本發明中， β -內醯胺類抗生素是指含有 β -內醯胺核的化合物。

β -內醯胺類抗生素的實例包括，但不限於，青黴素衍生物、頭孢菌素、青黴烯類抗生素、單環 β -內醯胺類、碳青黴烯類、 β -內醯胺酶抑制劑，以及其以上組合。青黴素衍生物的實例包括，但不限於，氨基類青黴素(如：阿莫西林，氨比西林和依匹西林)、羧基類青黴素(如：羧苄青黴

[5]

素、替凱西林和替莫西林)、脲基類青黴素(如：阿洛西林、
 哌拉西林和美洛西林)、美西林、磺苄西林、苄星青黴素、
 青黴素G(苄青黴素)、青黴素V(苯氧甲基青黴素)、青黴素
 O(allylmercaptomethylpenicillinic)、普魯卡因青黴素、苯
 唑西林、甲氧西林、萘夫西林、氯唑西林、雙氯西林、氟
 氯西林、匹氨西林、海他西林、巴氨西林、美坦西林、酞
 氨苄西林、複方阿莫西林(阿莫西林+克拉維酸)和哌拉西
 林。頭孢菌素類抗生素的實例包括但不限於：頭孢氨苄、
 頭孢噻吩、頭孢唑啉、頭孢克洛、頭孢呋辛、頭孢孟多、
 頭孢替坦、頭孢西丁、頭孢雷特、頭孢曲松、頭孢噻肟、
 頭孢泊肟酯、頭孢他啶、頭孢吡肟、頭孢哌酮、頭孢唑肟、
 頭孢克肟和頭孢匹羅。青黴烯類抗生素的實例包括但不限
 於：法羅培南。單醯胺環類抗生素的實例包括但不限於：
 氨曲南和替吉莫南。碳青黴烯類抗生素的實例包括但不限
 於：比阿培南、多利培南、厄他培南(ertapenem)、亞胺
 培南、美羅培南和帕尼培南。 β 內醯胺酶抑制劑的實例包
 括但不限於：三唑巴坦([2S-(2 α ,3 β ,5 α)]-3-甲基-7-氧代
 -3-(1H-1,2,3-疊氮-1-基甲基)-4-硫雜-1-氮雜雙環[3.2.0]庚
 烷-2-羧酸-4,4-二氧化鈉鹽)、舒巴坦(2S,5R)-3,3-二甲基-7-
 氧代-4-硫雜-1-氮雜雙環[3.2.0]庚烷-2-羧酸-4,4-二氧化鈉
 和克拉維酸((2R,5R,Z)-3-(2-羥基亞乙基)-7-氧代-4-氧雜
 -1-氮雜雙環[3.2.0]庚烷-2-羧酸)。其他抗生素的實例包括
 但不限於：[(N-苄氧羰基氨基)甲基]-磷酸單-(4-硝基苯基)
 酯鈉鹽、[(N-苄氧羰基氨基)甲基]-磷酸單-(3-吡啶基)酯鈉

[S]

鹽、磺胺、(4-氨基苯磺醯胺)、柳氮磺胺吡啶(6-氧代-3-(2-[4-(*N*-嘧啶-2-基氨基磺醯基)苯基]亞聯氨基)環辛-1,4-二烯羧酸)、1-環丙基-6-氟-4-氧代-7-呱嗪-1-基-喹啉-3-羧酸和萘啶酸(1-乙基-7-甲基-4-氧代-[1,8]萘啶-3-羧酸)。

磺胺類抗生素的實例包括但不限於：磺胺二甲基異嘧啶、磺胺、磺胺嘧啶、磺胺異惡唑、磺胺甲惡唑、磺胺二甲氧嘧啶、磺胺甲氧噻嗪、磺胺醋醯、磺胺多辛、乙醯唑胺、布美他尼、氯噻酮、氯帕胺、呋塞米、氫氯噻嗪、引達帕胺、美夫西特、美托拉宗、希帕胺、雙氯非那胺、多佐胺、乙醯唑胺、依索唑胺、舒噻美、唑尼沙胺、磺胺米隆、塞來考昔、地瑞拉韋、丙磺舒、柳氮磺胺吡啶和舒馬普坦。

喹諾酮類抗生素的實例包括但不限於：西諾沙辛、氟甲喹、萘啶酮酸、噁喹酸、吡咯酸、吡呱酸、羅索沙辛、環丙沙辛、依諾沙辛、氟羅沙辛、洛美沙辛、那氟沙辛、諾氟沙辛、氧氟沙辛、培氟沙辛、蘆氟沙辛、巴羅沙辛、加替沙辛、格帕沙辛、左氧氟沙辛、莫西沙辛、帕珠沙辛、司帕沙辛、替馬沙辛、妥舒沙辛、克林沙辛、吉米沙辛、西他沙辛、曲伐沙辛、普盧利沙辛、加雷沙辛、依辛諾氟沙辛、德拉氟沙辛和萘啶酸。

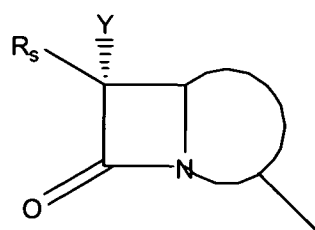
抗病毒劑的實例包括但不限於：利福平、紮那米韋和奧塞米韋。

抗真菌劑的實例包括但不限於：多烯類抗真菌劑(如：遊黴素、龜裂黴素、菲律賓菌素、制黴菌素、兩性黴素B、^[S1]

坎底辛)、咪唑類抗真菌劑(如：咪康唑、酮康唑、克黴唑、益康唑、聯苯苄唑、布康唑、芬替康唑、異康唑、奧昔康唑、絲他康唑、硫康唑、和噻康唑)、三唑類抗真菌劑(如：氟康唑、伊曲康唑、艾沙康唑、雷夫康唑、泊沙康唑、伏立康唑、和特康唑)、噻唑類抗真菌劑(如：阿巴芬淨)、丙烯胺類抗真菌劑(如：特比萘芬、阿莫羅芬、萘替芬和布替萘芬)、棘球白素類(如：阿尼芬淨、卡泊芬淨和米卡芬淨)及其它抗真菌劑例如苯甲酸、環吡酮、托萘酯、十一烯酸、氟胞嘧啶、灰黃黴素和鹵普羅近。

抗原生生物藥物的實例包括但不限於：依洛尼塞(elornithine)、呋喃唑酮、美拉腫醇、甲硝唑、奧硝唑、硫酸巴龍黴素、噴他脒、乙胺嘧啶和替硝唑。

在某些實施方式中，抗菌劑或抗菌劑相關化合物的HPP的功能單元包含具有下式F-1的部分：



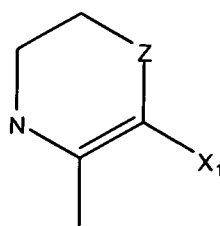
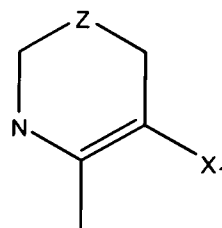
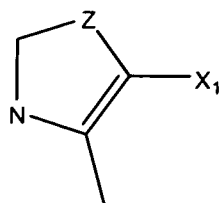
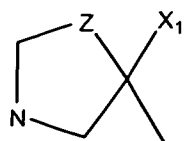
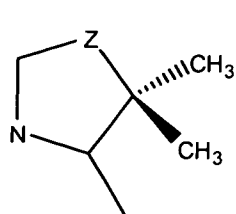
結構式 F-1

包括立體異構體及其藥學可接受的鹽。

除非在說明書中另有說明，Y選自下列群組：H、OH、NHCHO、NHC(=O)R₆、OC(=O)CH₃、OC(=O)R₆、OCH₃、OC₂H₅、OR₆、CH₃、C₂H₅、R₆、CH₃SO₃、R₆SO₃、NO₂、CN、CF₃、C₂F₅、C₃F₇、OCF₃、OC₂F₅、OC₃F₇、F、Br、I、



Cl 以及取代和未取代的烷氧基；選自下組：結構式 NS-1、結構式 NS-2、結構式 NS-3、結構式 NS-4、和結構式 NS-5：

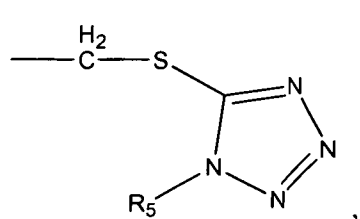
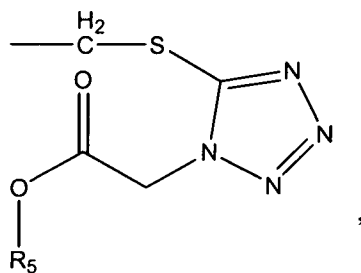
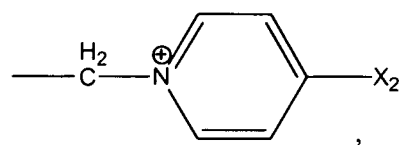
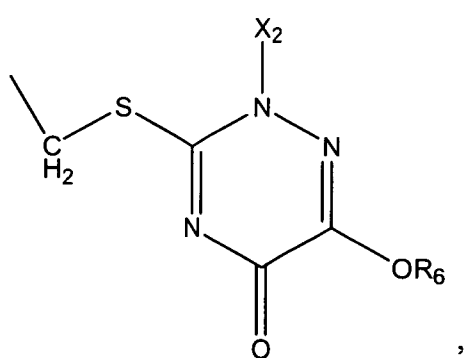
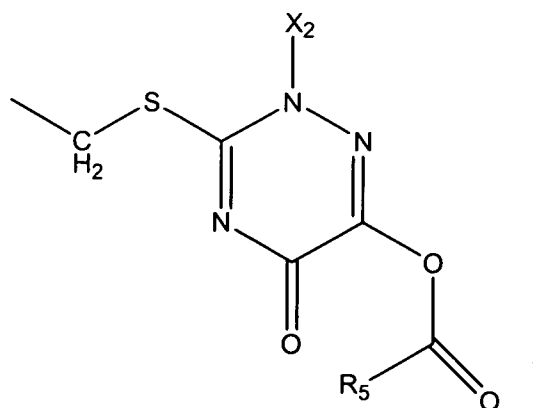


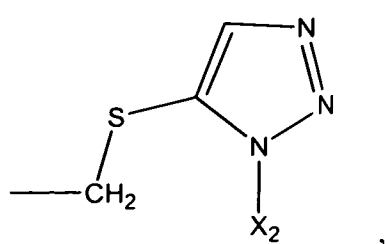
結構式 NS-1 結構式 NS-2 結構式 NS-3 結構式 NS-4 結構式 NS-5

其中、 X_1 選自下列群組：H、OH、 OCH_3 、 OC_2H_5 、 OR_6 、 $C(=O)NH_2$ 、 $CH_2OC(=O)NH_2$ 、 $CH_2OC(=O)CH_3$ 、 $CH_2OC(=O)R_6$ 、 $OC(=O)CH_3$ 、 $OC(=O)R_6$ 、 CH_2OCH_3 、 CH_3 、 C_2H_5 、 R_6 、Cl、F、Br、I、 $HC=CHCH_3$ 、 $HC=CH_2$ 、 CH_2OCH_3 、 CH_2OR_6 、 $S(CH_2)_n-NHR_7$ 、結構式 X_1 -1、結構式 X_1 -2、結構式 X_1 -3、結構式 X_1 -4、結構式 X_1 -5、結構式 X_1 -6、結構式 X_1 -7、結構式 X_1 -8、結構式 X_1 -9、結構式 X_1 -10、結構式 X_1 -11、結構式 X_1 -12、結構式 X_1 -13、結構式 X_1 -14、結構式 X_1 -15、結構式 X_1 -16、結構式 X_1 -17、結構式 X_1 -18、結構式 X_1 -19、結構式 X_1 -20、結構式 X_1 -21、結構式 X_1 -22、結構式 X_1 -23、結構式 X_1 -24、結構式 X_1 -25、結構式 X_1 -26、結構式 X_1 -27、結構式 X_1 -28、結構式 X_1 -29、結構式 X_1 -30、結構式 X_1 -31、結構式 X_1 -32、結構式 X_1 -33、結構式 X_1 -34、結構式 X_1 -35、結構式 X_1 -36、結構式 X_1 -37、結構式 X_1 -38、結構式 X_1 -39、結構式 X_1 -40、結構式 X_1 -41、結構式 X_1 -42、

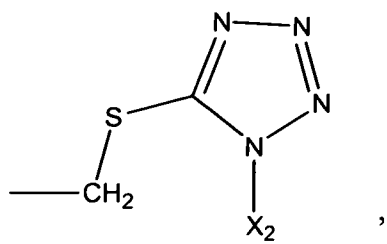
{S}

結構式 X₁-43、結構式 X₁-44、結構式 X₁-45、結構式 X₁-46、
 結構式 X₁-47、結構式 X₁-48、結構式 X₁-49、結構式 X₁-50、
 結構式 X₁-51、結構式 X₁-52、結構式 X₁-53、結構式 X₁-54、
 結構式 X₁-55、結構式 X₁-56、結構式 X₁-57、結構式 X₁-58、
 結構式 X₁-59、結構式 X₁-60、結構式 X₁-61、結構式 X₁-62、
 結構式 X₁-63、結構式 X₁-64、結構式 X₁-65、結構式 X₁-66、
 結構式 X₁-67、結構式 X₁-68、結構式 X₁-69、結構式 X₁-70、
 結構式 X₁-71、結構式 X₁-72、結構式 X₁-73、結構式 X₁-74、
 結構式 X₁-75、結構式 X₁-76、結構式 X₁-77、結構式 X₁-78、
 結構式 X₁-79、結構式 X₁-80、結構式 X₁-81 和 結構式 X₁-82:

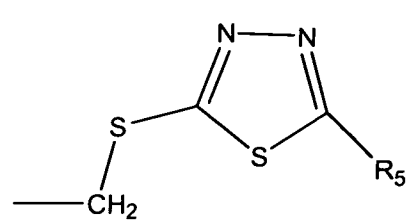
結構式 X₁-1、結構式 X₁-2、結構式 X₁-3、結構式 X₁-4、結構式 X₁-5、



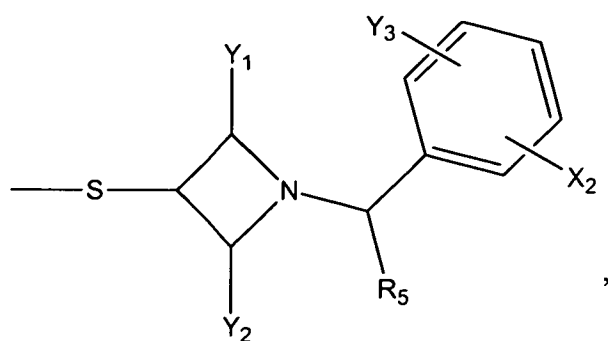
結構式 X₁-6、



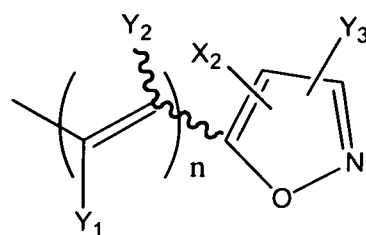
結構式 X₁-7、



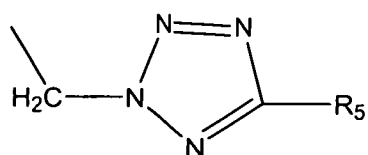
結構式 X₁-8、



結構式 X₁-9、



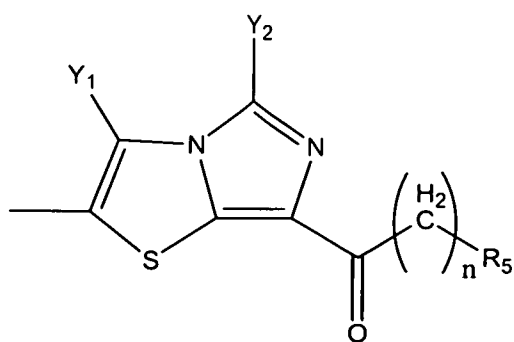
結構式 X₁-10、



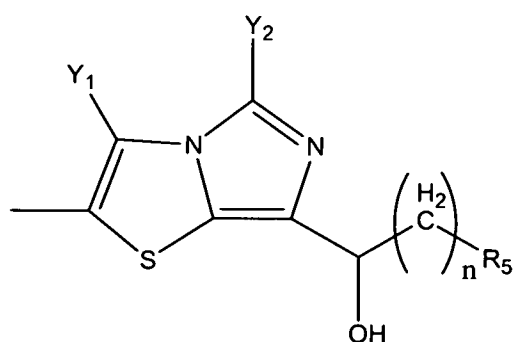
結構式 X₁-11、



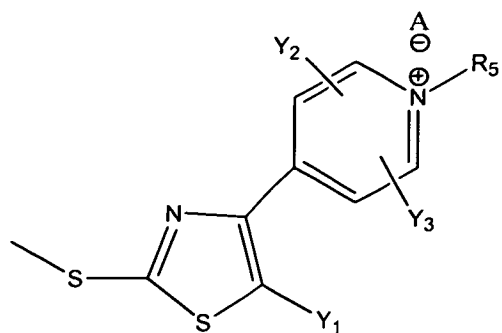
結構式 X₁-12、



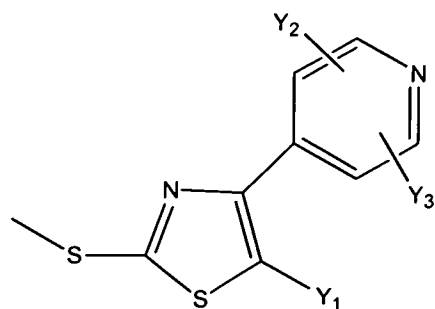
結構式 X₁-13、



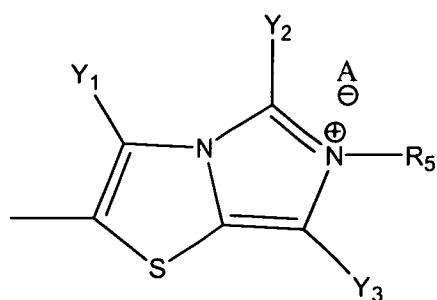
結構式 X₁-14、



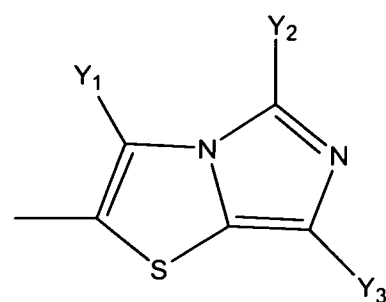
結構式 X₁-15、



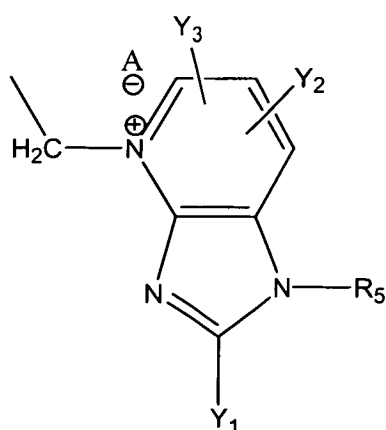
結構式 X₁-16、



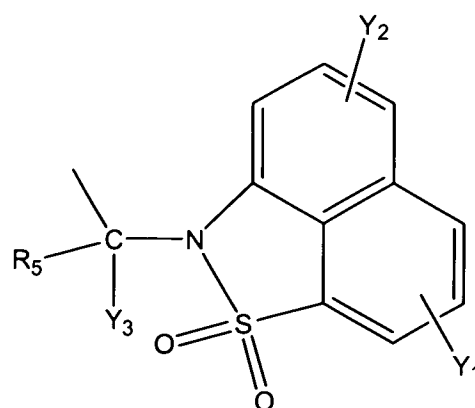
結構式 X₁-17、



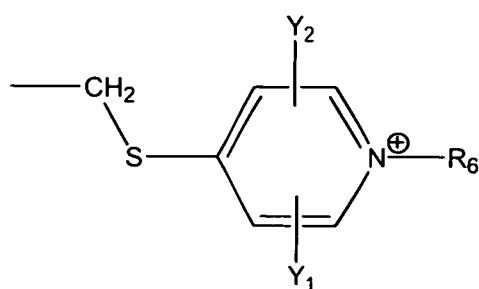
結構式 X₁-18、



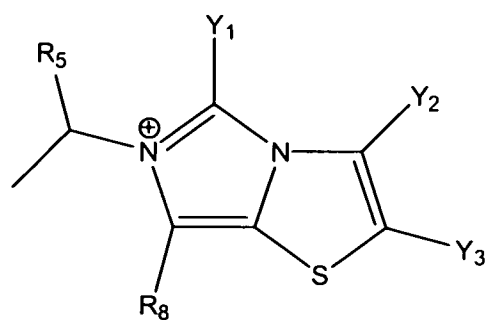
結構式 X₁-19、



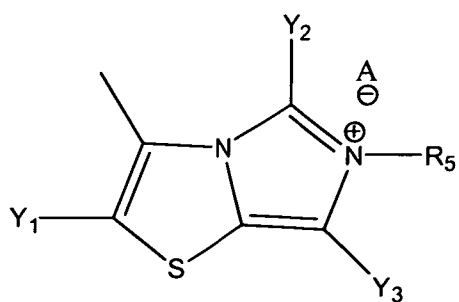
結構式 X₁-20、



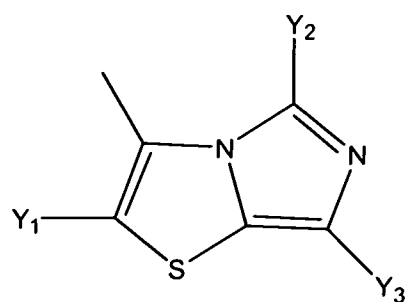
結構式 X₁-21、



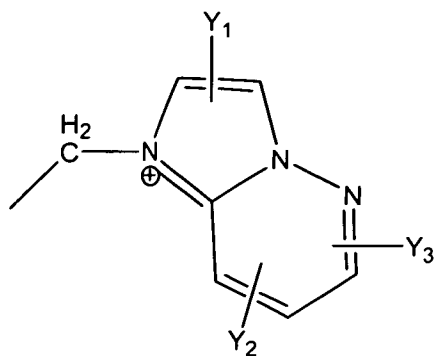
結構式 X₁-22、



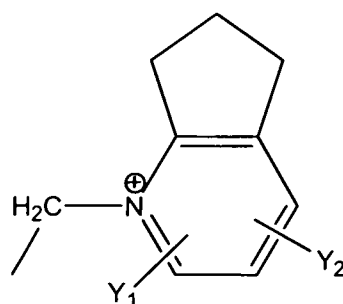
結構式 X₁-23、



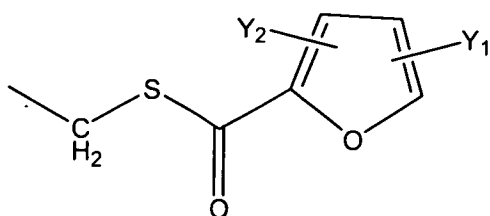
結構式 X₁-24、



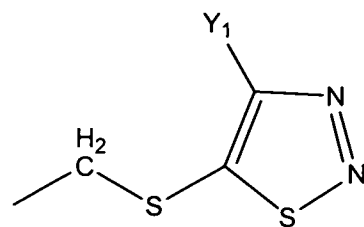
結構式 X₁-25、



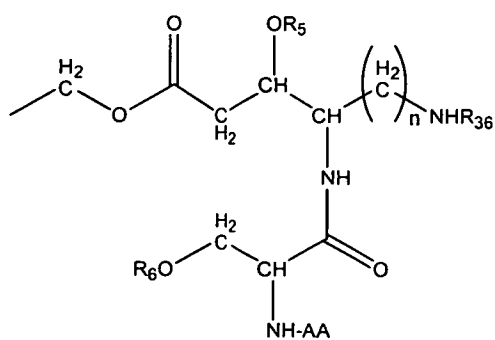
結構式 X₁-26、



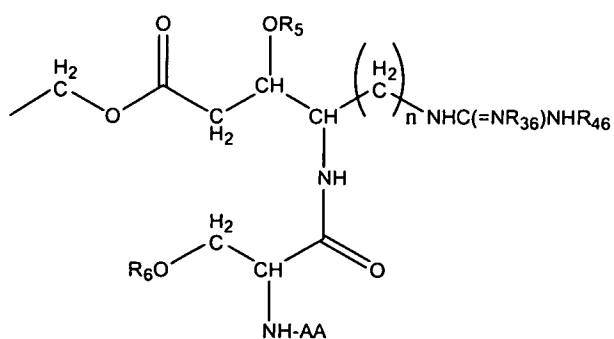
結構式 X₁-27、



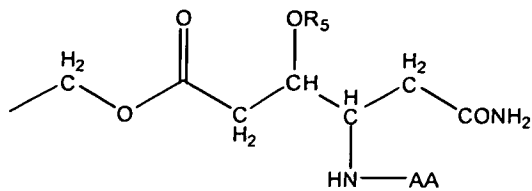
結構式 X₁-28、



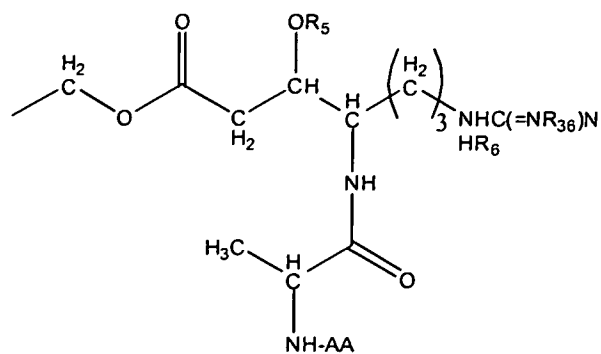
結構式 X₁-29、



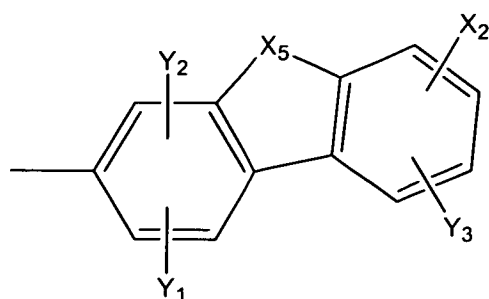
結構式 X₁-30、



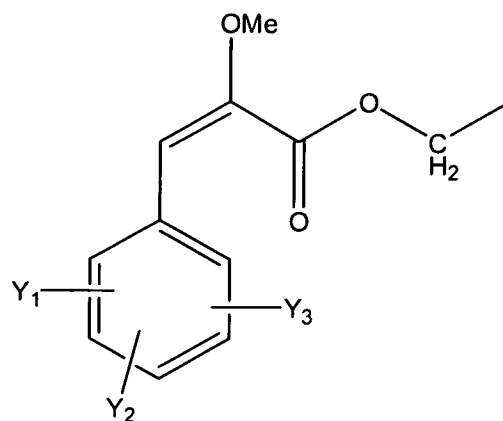
結構式 X₁-31、



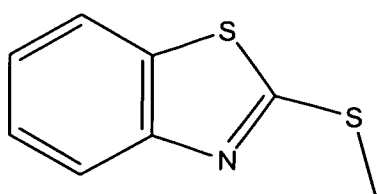
結構式 X₁-32、



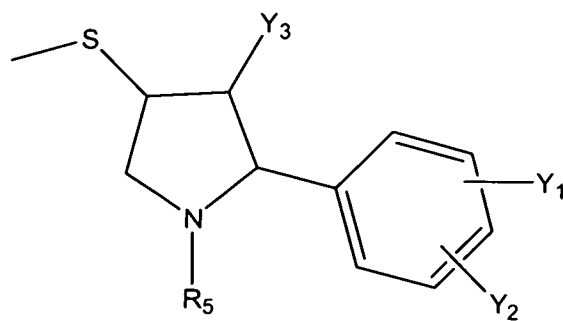
結構式 X₁-33、



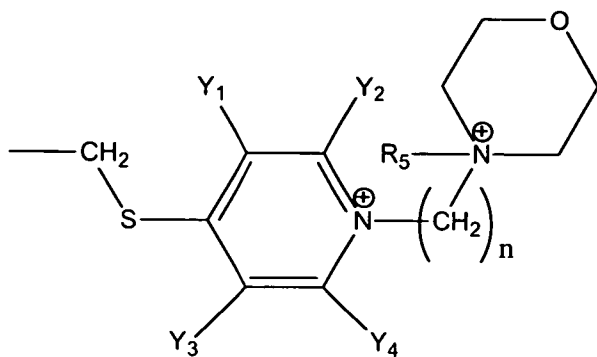
結構式 X₁-34、



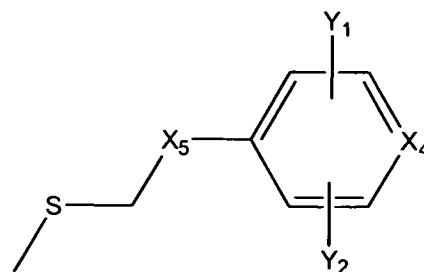
結構式 X₁-35、



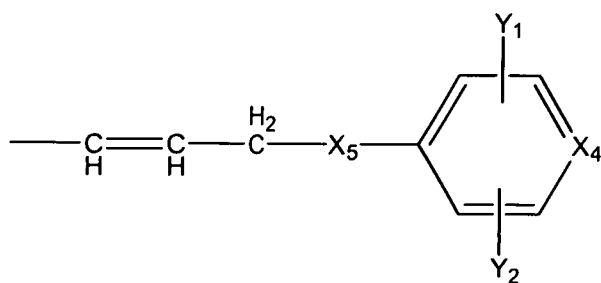
結構式 X₁-36、



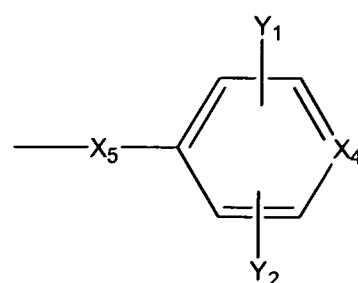
結構式 X₁-37、



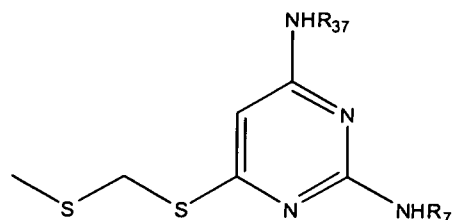
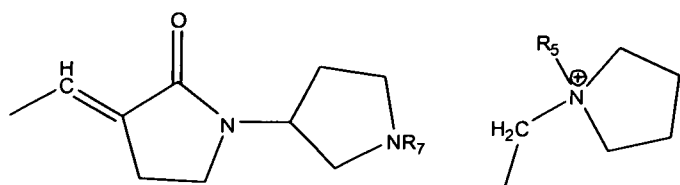
結構式 X₁-38、



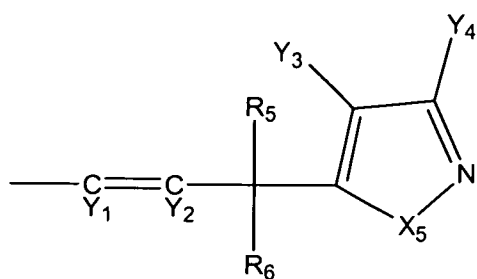
結構式 X₁-39、



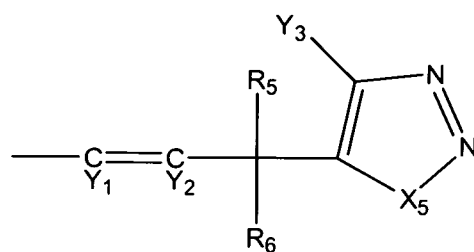
結構式 X₁-40、



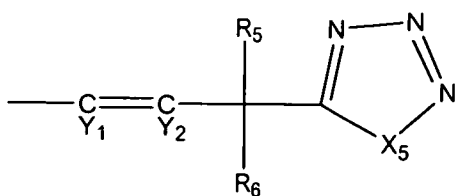
結構式 X₁-41、 結構式 X₁-42、 結構式 X₁-43、



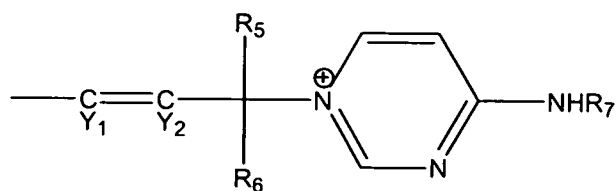
結構式 X₁-44、



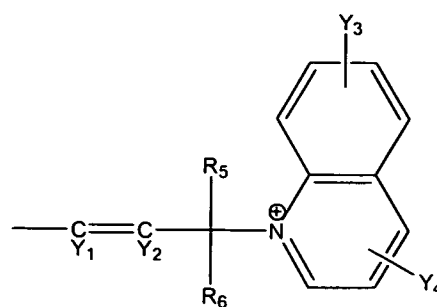
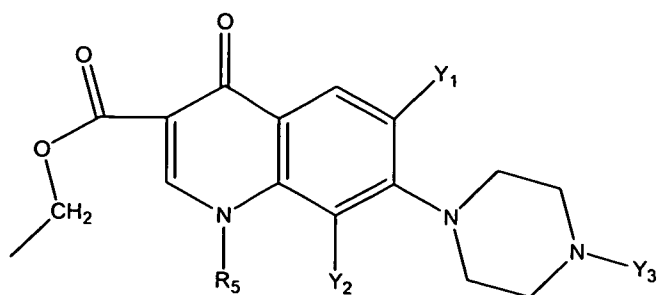
結構式 X₁-45、



結構式 X₁-46、

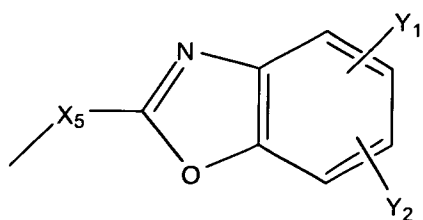


結構式 X₁-47、

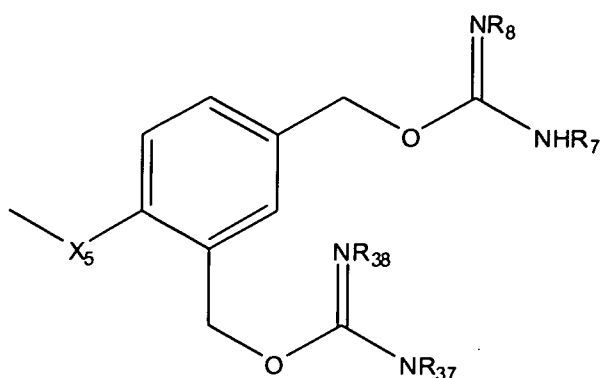


[S]

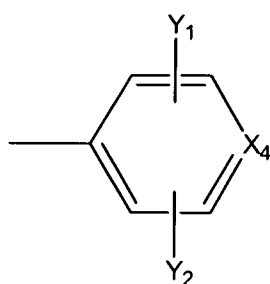
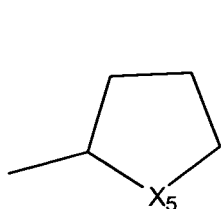
結構式 X₁-48、



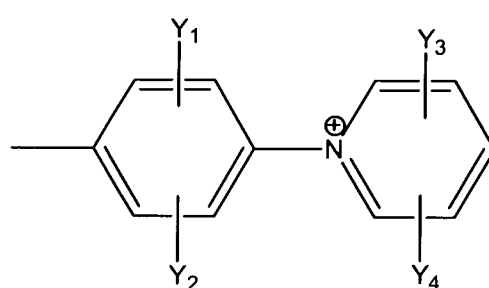
結構式 X₁-49、



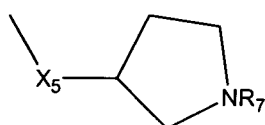
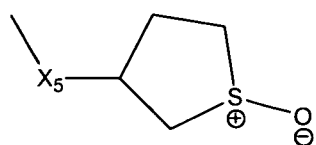
結構式 X₁-50、



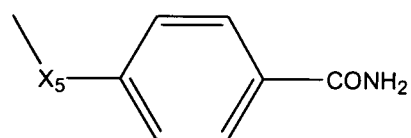
結構式 X₁-51、



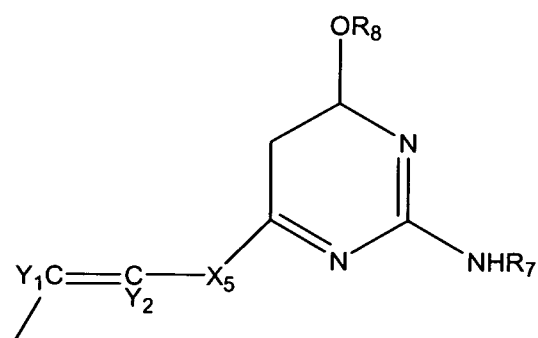
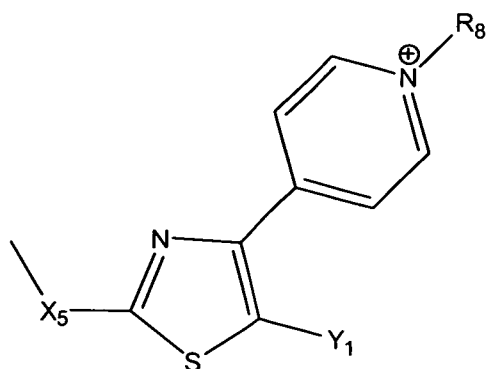
結構式 X₁-52、結構式 X₁-53、



結構式 X₁-54、

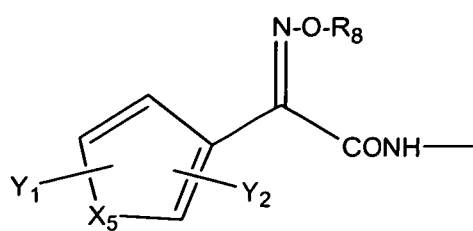


結構式 X₁-55、結構式 X₁-56、結構式 X₁-57、

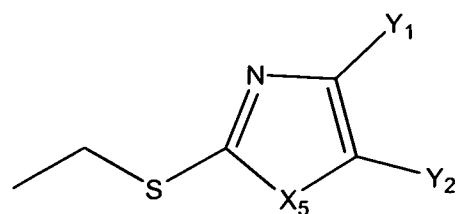


結構式 X₁-58、

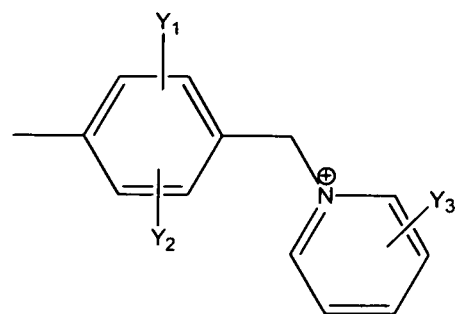
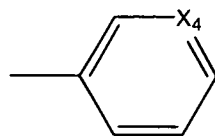
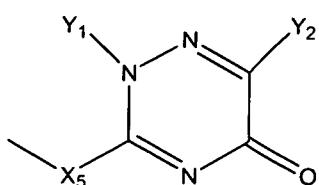
結構式 X₁-59、



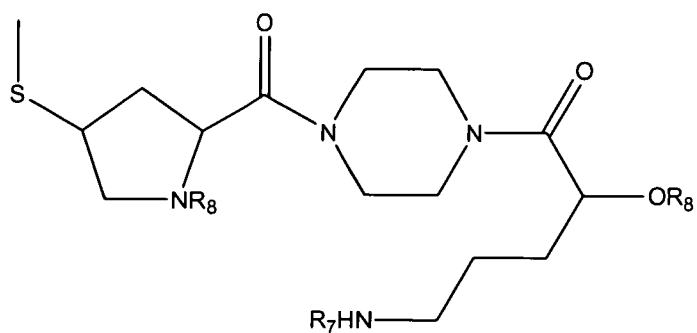
結構式 X₁-60、



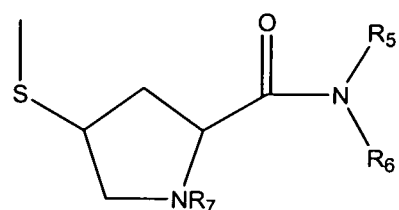
結構式 X₁-61、



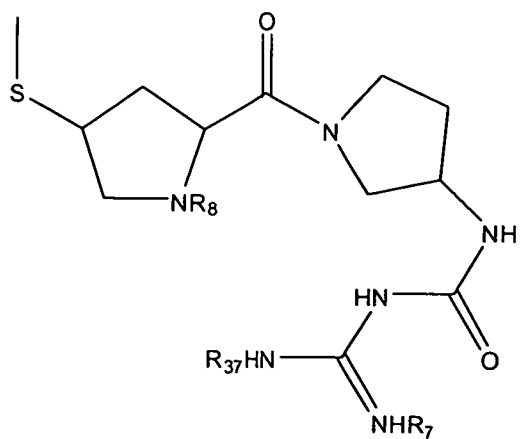
結構式 X₁-62、 結構式 X₁-63、 結構式 X₁-64、



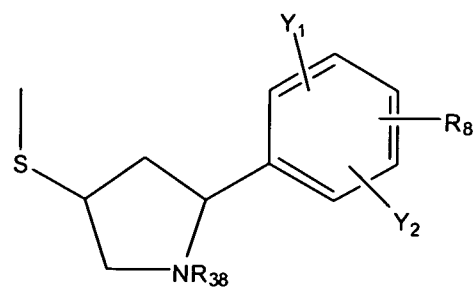
結構式 X₁-65、



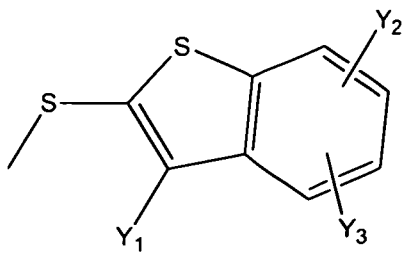
結構式 X₁-66、



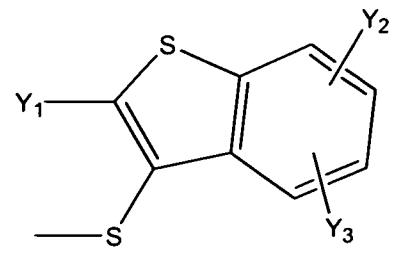
結構式 X₁-67、



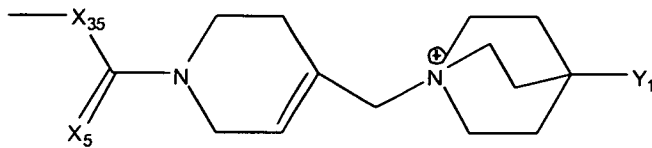
結構式 X₁-68、



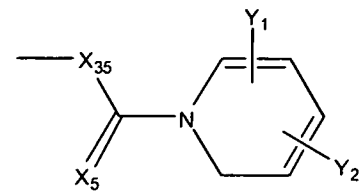
結構式 X₁-69、



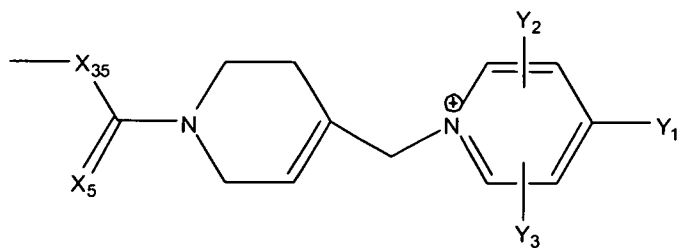
結構式 X₁-70、



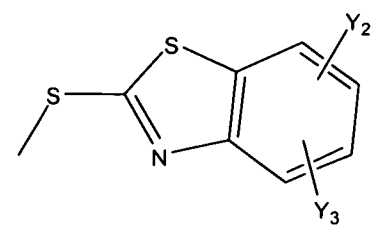
結構式 X₁-71、



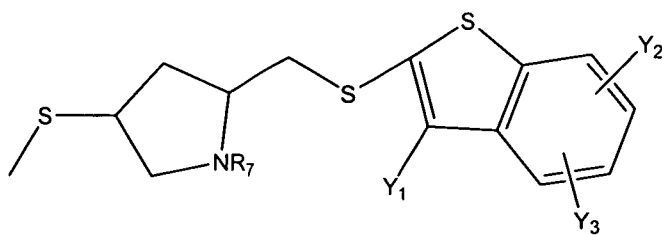
結構式 X₁-72、



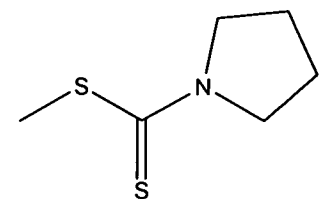
結構式 X₁-73、



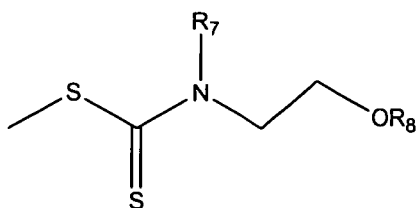
結構式 X₁-74、



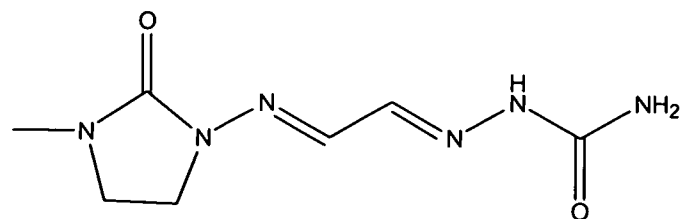
結構式 X₁-75、



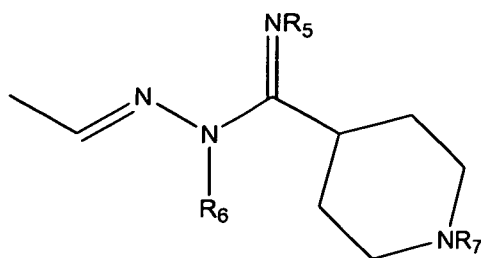
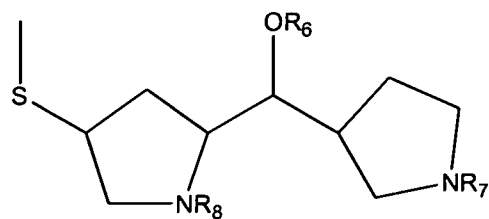
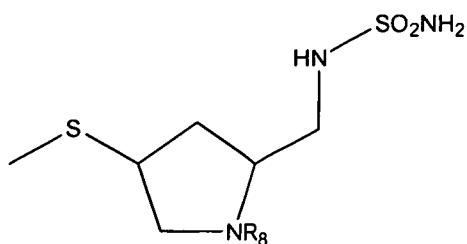
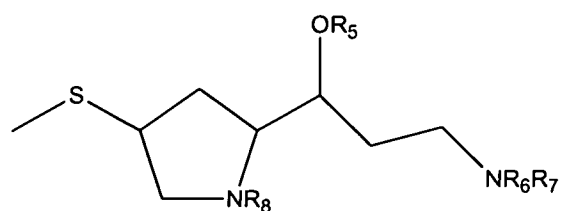
結構式 X₁-76、



結構式 X₁-77、



結構式 X₁-78、

結構式 X₁-79、結構式 X₁-80、結構式 X₁-81、結構式 X₁-82、

R_s 與 Y 一起共同為 $R_6OCH_2C(R_5)=$ ，或本身選自下列群組：

$R_6OOCCH(NHR_7)(CH_2)_nC(=O)NH-$ 、

$R_6OOCCH(NHR_7)(CH_2)_nSC(=O)NH-$ 、 $CF_3SCH_2C(=O)NH-$ 、

$CF_3CH_2C(=O)NH-$ 、 $CHF_2SCH_2C(=O)NH-$ 、

$CH_2FSCH_2C(=O)NH-$ 、 $NH_2C(=O)CHFS-CH_2C(=O)NH-$ 、

$R_7NHCH(C(=O)OW)CH_2SCH_2C(=O)NH-$ 、

$R_7NHCH(L_1-L_4-L_2-W)CH_2SCH_2C(=O)NH-$ 、

$CNCH_2SCH_2C(=O)NH-$ 、 $CH_3(CH_2)_nC(=O)NH-$ 、

$R_7N=CHNR_7CH_2CH_2S-$ 、 $R_7N=C(NHR_7)NHC(=O)-$ 、

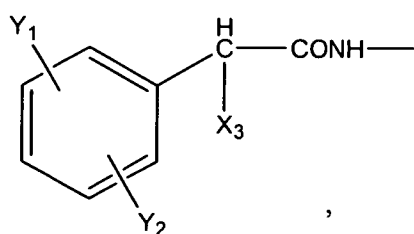
$R_7N=C(NHR_7)NHC(=O)CH_2$ 、

$CH_3C(Cl)=CHCH_2SCH_2C(=O)NH-$ 、 $(CH_3)_2C(OR_6)-$ 、

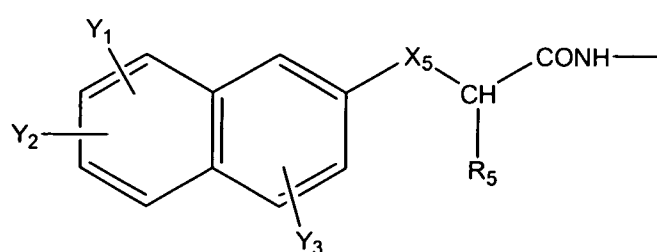
$CNCH_2C(=O)NH-$ 、 $CNCH_2CH_2S-$ 、

$R_7HN=CH(NR_7)CH_2CH_2S-$ 、 $CH_2=CHCH_2SCH_2C(=O)NH-$ 、
 $CH_3CH(OH)-$ 、 $CH_3CH(OR_8)-$ 、 $CH_3CH(Y_1)-$ 、 $(CH_3)_2CH-$ 、{ S }

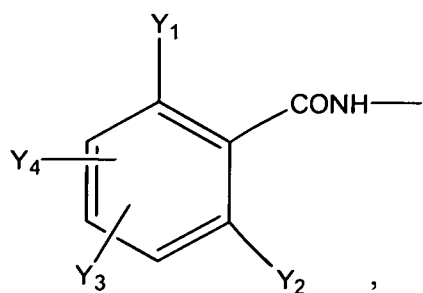
CH_3CH_2- 、 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_n\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_m\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$ 、結構式
 Rs-1 、結構式 Rs-2 、結構式 Rs-3 、結構式 Rs-4 、結構式
 Rs-5 、結構式 Rs-6 、結構式 Rs-7 、結構式 Rs-8 、結構式
 Rs-9 、結構式 Rs-10 、結構式 Rs-11 、結構式 Rs-12 、結構
 式 Rs-13 、結構式 Rs-14 、結構式 Rs-15 、結構式 Rs-16 、
 結構式 Rs-17 、結構式 Rs-18 、結構式 Rs-19 、結構式 Rs-20 、
 結構式 Rs-21 、結構式 Rs-22 、結構式 Rs-23 、結構式 Rs-24 、
 結構式 Rs-25 、結構式 Rs-26 、結構式 Rs-27 、結構式 Rs-28 、
 結構式 Rs-29 、結構式 Rs-30 、結構式 Rs-31 、結構式 Rs-32 、
 結構式 Rs-33 、結構式 Rs-34 、結構式 Rs-35 、結構式 Rs-36 、
 結構式 Rs-37 、結構式 Rs-38 、結構式 Rs-39 、結構式 Rs-40 、
 結構式 Rs-41 、結構式 Rs-42 、結構式 Rs-43 、結構式 Rs-44 、
 結構式 Rs-45 、和結構式 Rs-46 ；



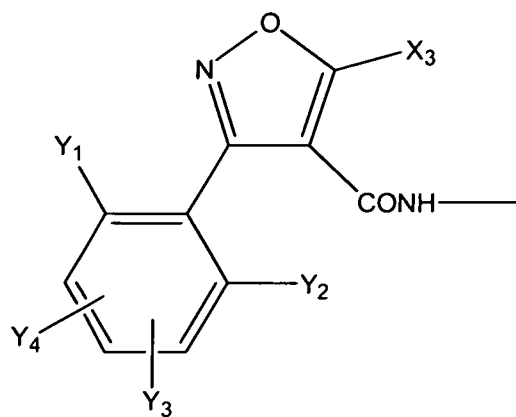
結構式 Rs-1 、



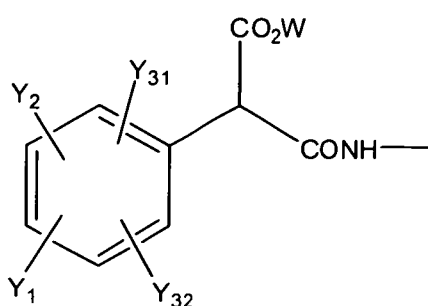
結構式 Rs-2 、



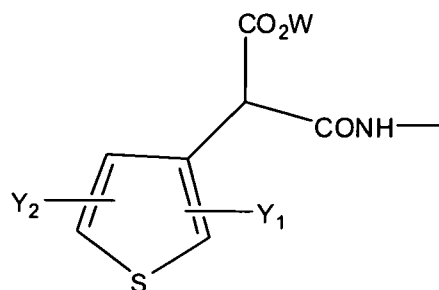
結構式 Rs-3、



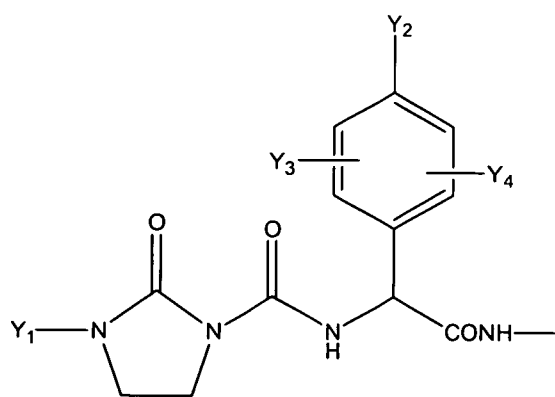
結構式 Rs-4、



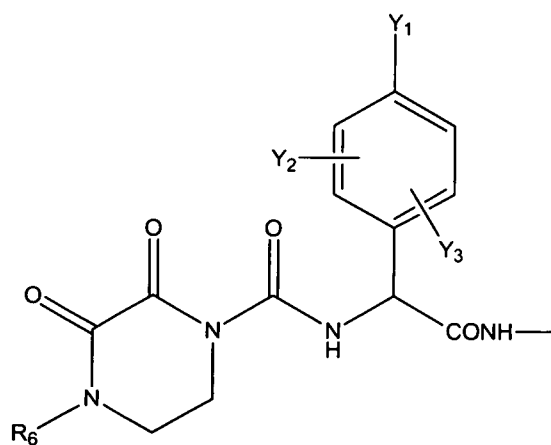
結構式 Rs-5、



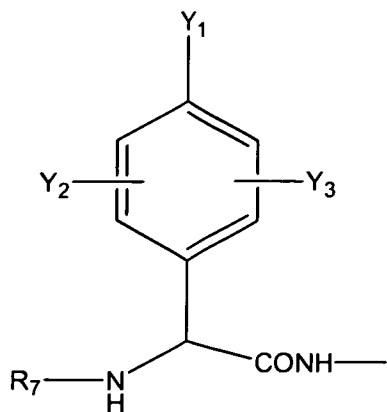
結構式 Rs-6、



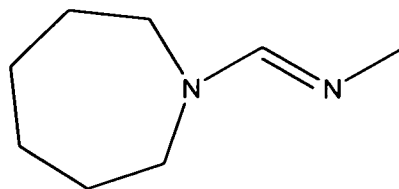
結構式 Rs-7、



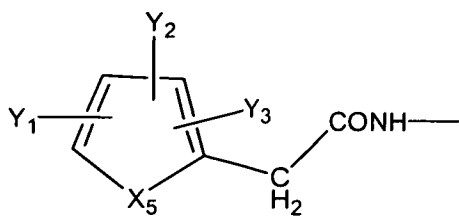
結構式 Rs-8、



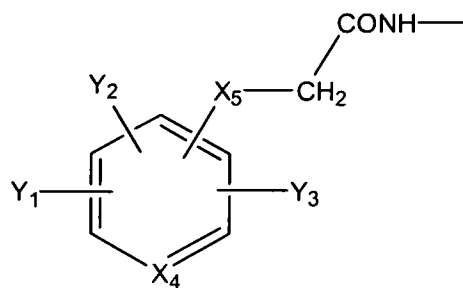
結構式 Rs-9、



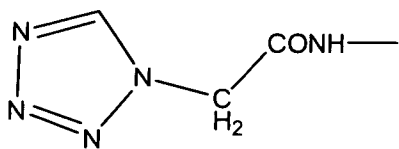
結構式 Rs-10、



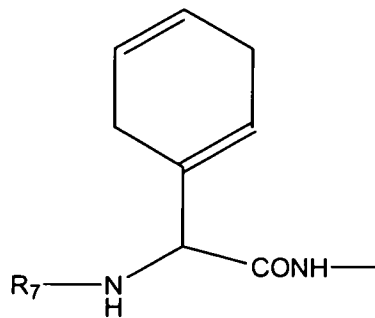
結構式 Rs-11、



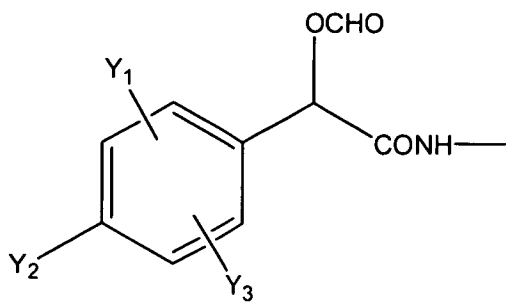
結構式 Rs-12、



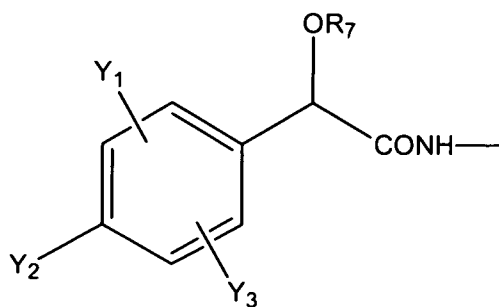
結構式 Rs-13、



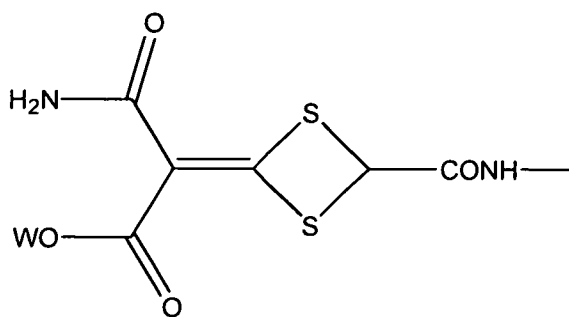
結構式 Rs-14、



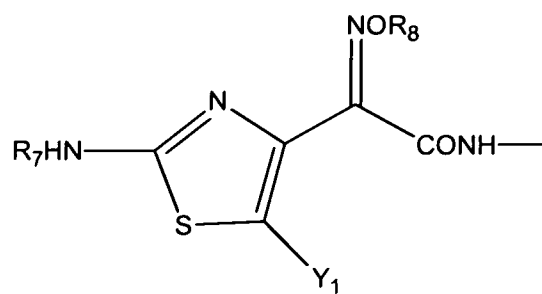
結構式 Rs-15、



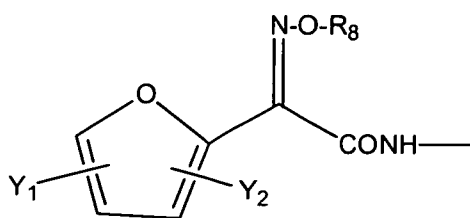
結構式 Rs-16、



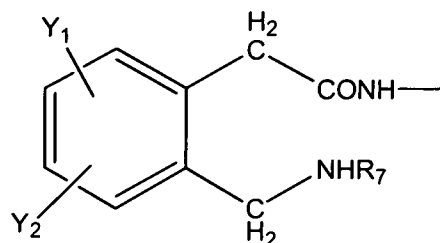
結構式 Rs-17、



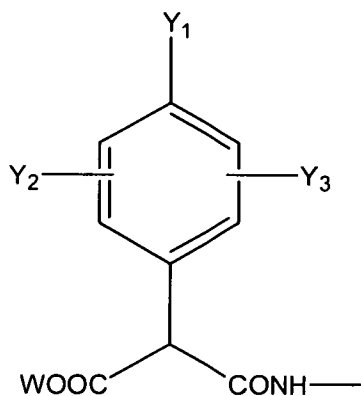
結構式 Rs-18、



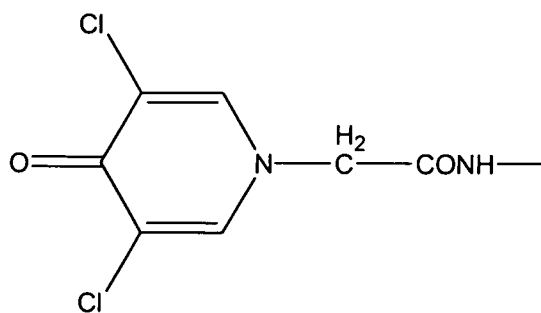
結構式 Rs-19、



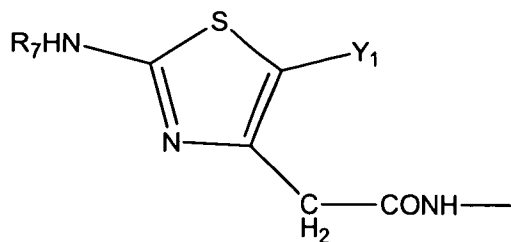
結構式 Rs-20、



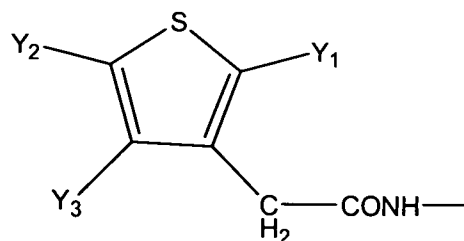
結構式 Rs-21、



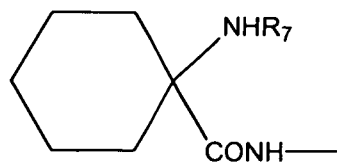
結構式 Rs-22、



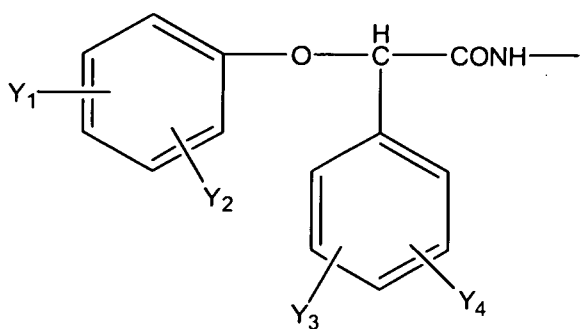
結構式 Rs-23、



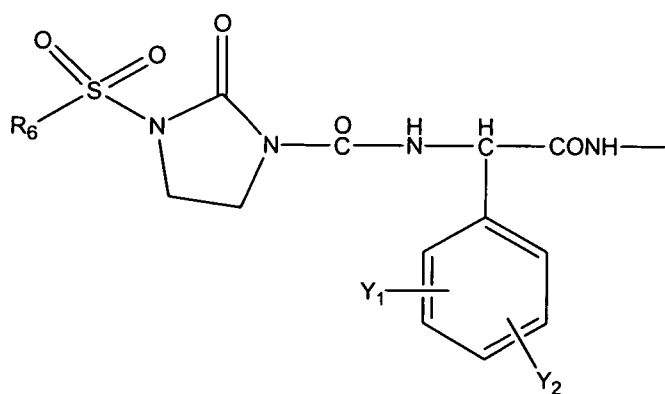
結構式 Rs-24、



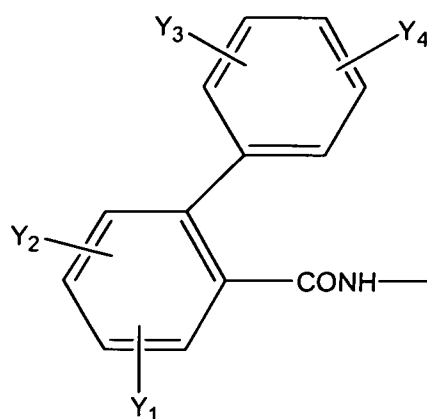
結構式 Rs-25、



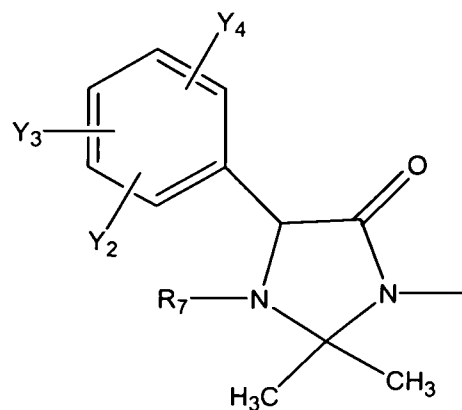
結構式 Rs-27、



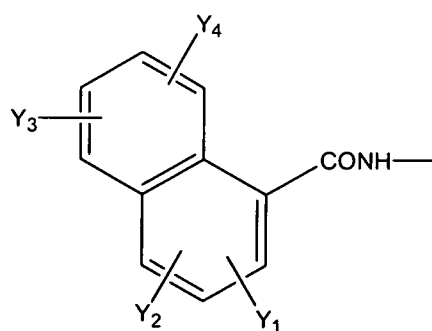
結構式 Rs-29、



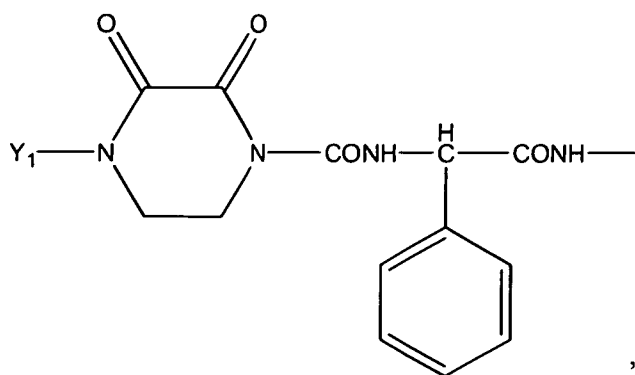
結構式 Rs-26、



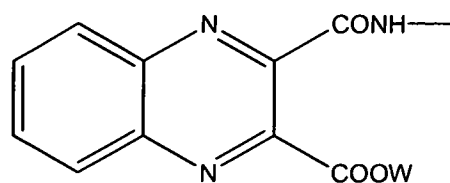
結構式 Rs-28、



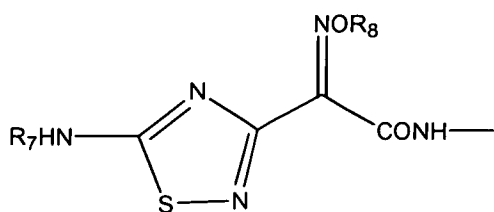
結構式 Rs-30、



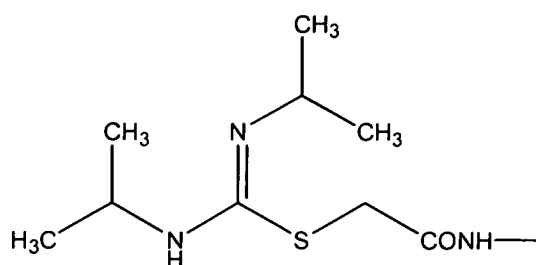
結構式 Rs-31、



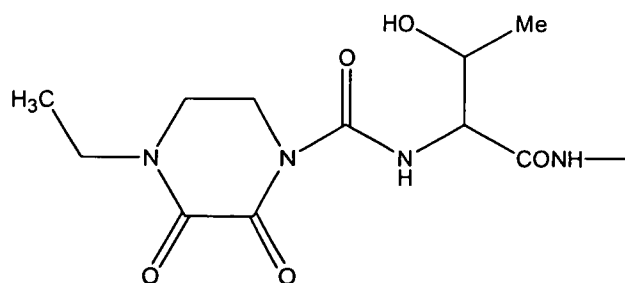
結構式 Rs-32、



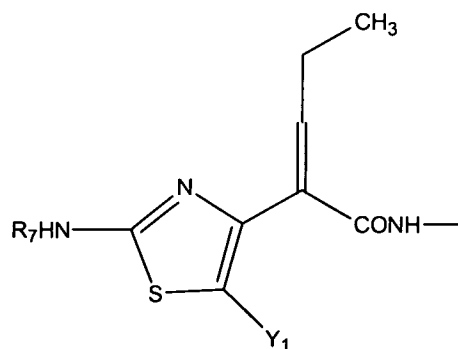
結構式 Rs-33、



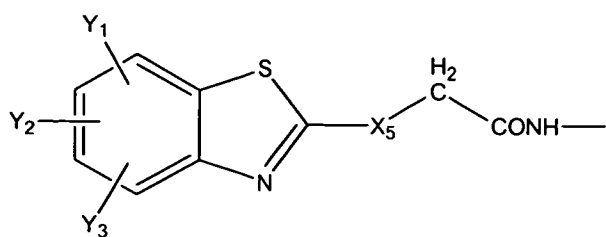
結構式 Rs-34、



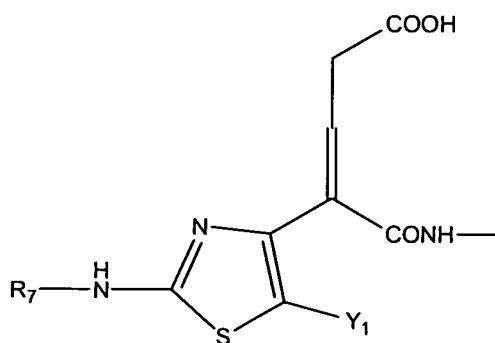
結構式 Rs-35、



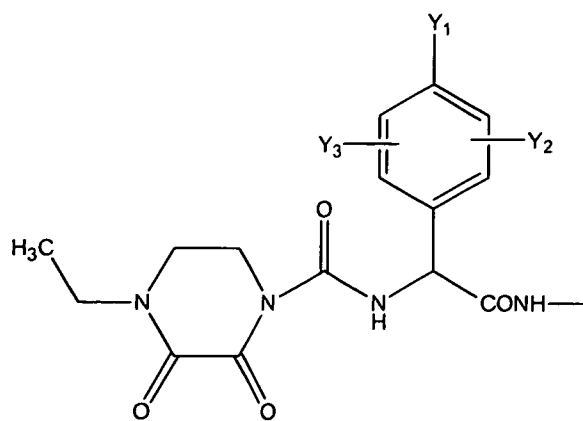
結構式 Rs-36、



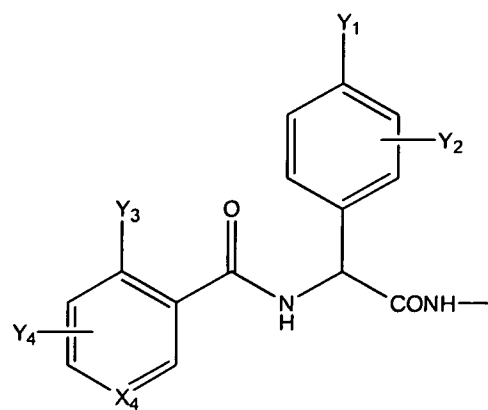
結構式 Rs-37、



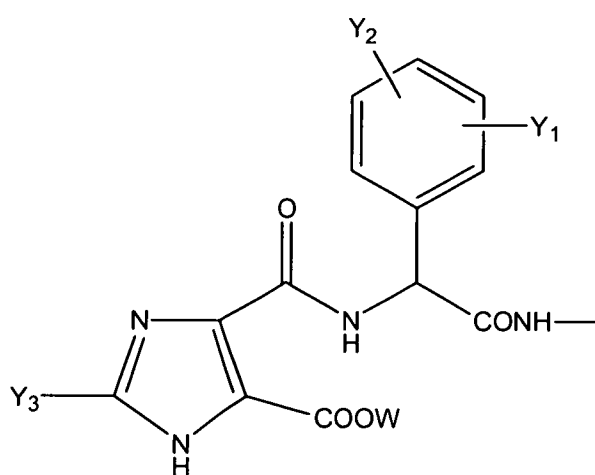
結構式 Rs-38、



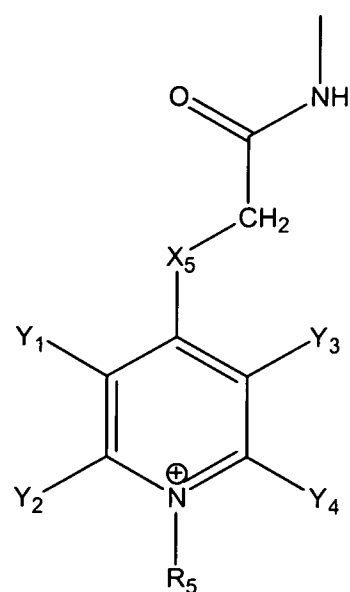
結構式 Rs-39、



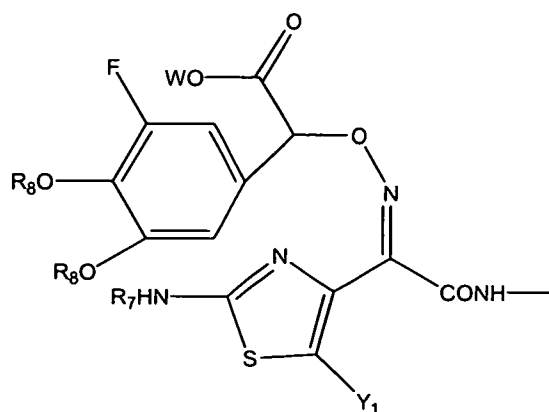
結構式 Rs-40、



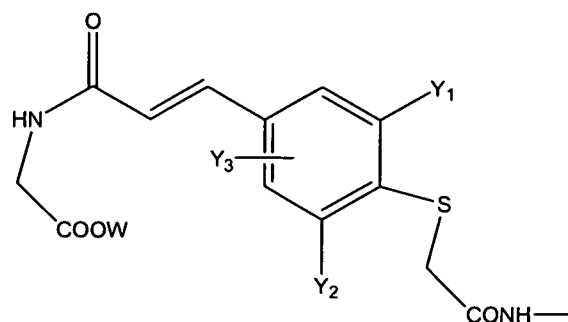
結構式 Rs-41、



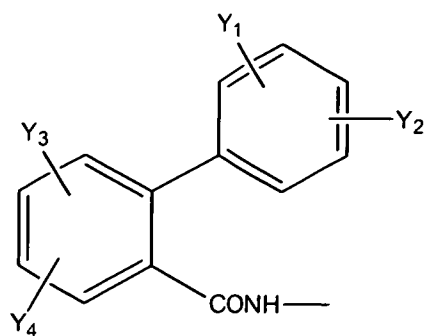
結構式 Rs-42、



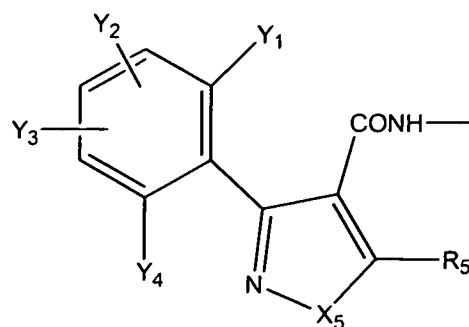
結構式 Rs-43、



結構式 Rs-44、

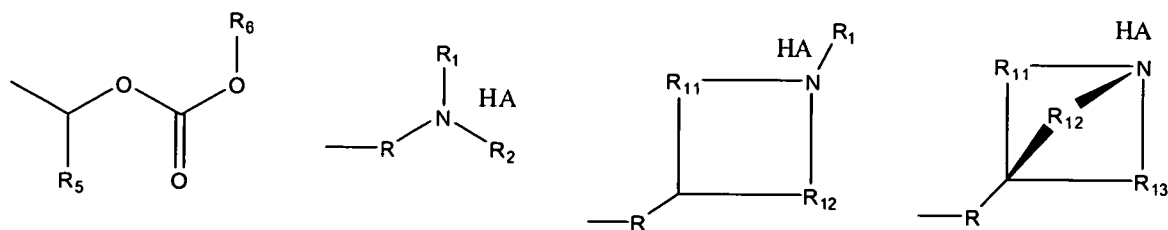


結構式 Rs-45、

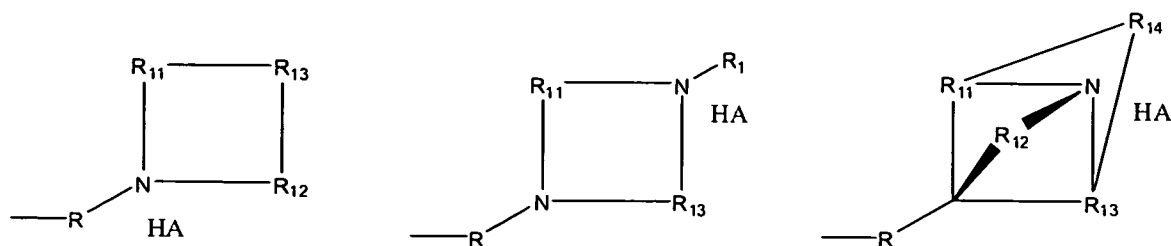


結構式 Rs-46;

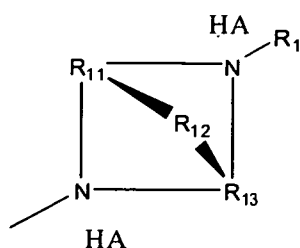
W 選自下列群組：H、取代和未取代的烴基、取代和未取代的環烴基、取代和未取代的雜環烴基、取代和未取代的烴氧基、取代和未取代的烯基、取代和未取代的炔基、取代和未取代的芳基、取代和未取代的雜芳基、質子化的氨基、藥學可接受的取代和未取代的伯氨基、結構式 Wa、結構式 W-1、結構式 W-2、結構式 W-3、結構式 W-4、結構式 W-5、結構式 W-6、結構式 W-7、結構式 W-8、結構式 W-9、結構式 W-10、結構式 W-11、結構式 W-12、結構式 W-13、結構式 W-14、結構式 W-15、結構式 W-16、結構式 W-17 和結構式 W-18：



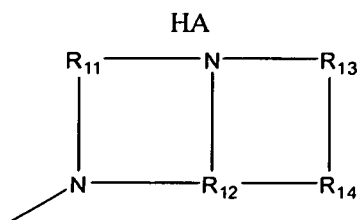
結構式 Wa、結構式 W-1、結構式 W-2、結構式 W-3、



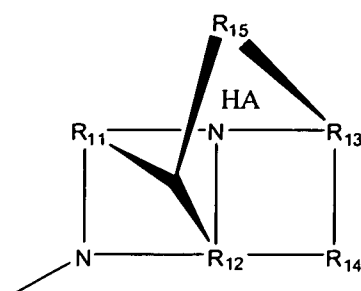
結構式 W-4、



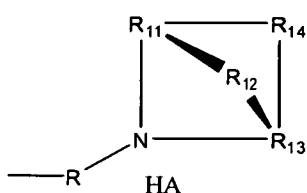
結構式 W-5、



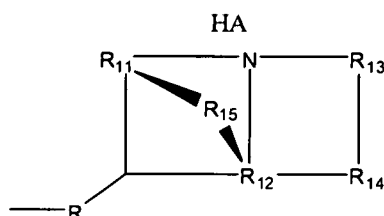
結構式 W-6、



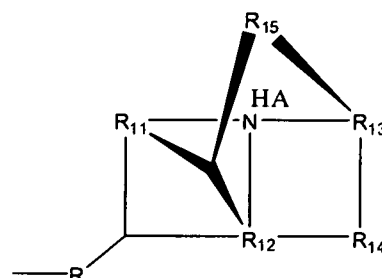
結構式 W-7、



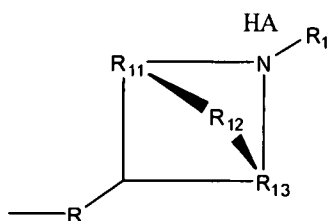
結構式 W-8、



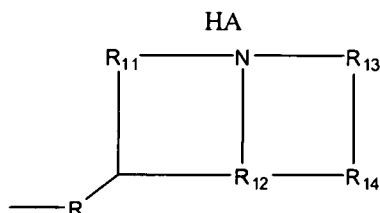
結構式 W-9、



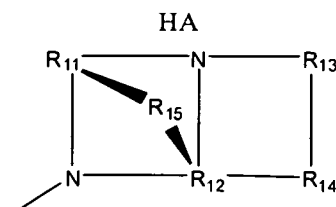
結構式 W-10、



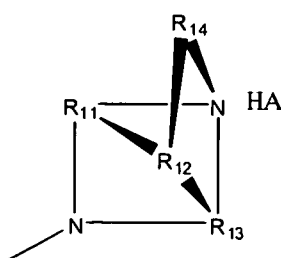
結構式 W-11、



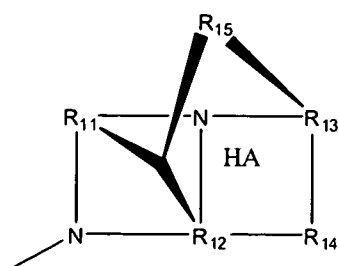
結構式 W-12、



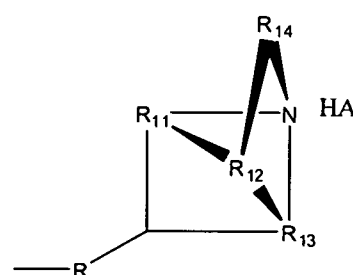
結構式 W-13、



結構式 W-14、



結構式 W-15、



結構式 W-16、

結構式 W-17、

結構式 W-18;

Z 選自下列群組： CH_2 、S、SO、 SO_2 、NH、 NR_6 、 CHCH_3 、 CHCH_2CH_3 、 CHR_6 、 R_6 、 $-\text{C}(=\text{O})$ 、和 O；

AA 代表任意氨基酸；

每個 m 和 n 可分別獨立選自由 0 和整數構成的組、例

[S]

如：0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20；

HA 選自下列群組：無、及藥學可接受的酸、例如：鹽酸、氫溴酸、氫碘酸、硝酸、硫酸、亞硫酸、磷酸、亞磷酸、胂酸、異煙酸、醋酸、乳酸、水楊酸、檸檬酸(citric acid)、酒石酸(tartaric acid)、泛酸(pantothenic acid)、酸式酒石酸(bitartaric acid)、抗壞血酸(ascorbic acid)、琥珀酸(succinic acid)、馬來酸(maleic acid)、龍膽根素酸(gentisinic acid)、延胡索酸(fumaric acid)、葡萄糖酸、葡萄糖醛酸(glucaronic acid)、糖酸(saccharic acid)、甲酸、安息香酸、谷氨酸(glutamic acid)、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、對甲苯磺酸和雙羥萘酸；

R 選自下列群組：無、H、 $\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OR}_6$ 、取代和未取代的烴基、取代和未取代的環烴基、取代和未取代的雜環烴基、取代和未取代的烴氧基、取代和未取代的多氟烴基、取代和未取代的鹵代烴基、取代和未取代的烯基、取代和未取代的炔基、取代和未取代的芳基及取代和未取代的雜芳基、其中 R 中的任何 CH_2 可被 O、S、P、 NR_6 或任何其他藥學可接受的基團替代；

$\text{R}_1\text{-R}_3$ 可分別獨立地選自下列群組：H、取代和未取代的烴基、取代和未取代的環烴基、取代和未取代的雜環烴基、取代和未取代的烴氧基、取代和未取代的烯基、取代和未取代的炔基、取代和未取代的芳基、和取代和未取代的雜芳基；

R_5 和 R_{35} 可分別獨立地選自下列群組：H、
 $-C(=O)NH_2$ 、 $CH_2CH_2OR_6$ 、 $CH_2CH_2N(CH_3)_2$ 、
 $CH_2CH_2N(CH_2CH_3)_2$ 、Cl、F、Br、I、取代和未取代的烴基、
 取代和未取代的環烴基、取代和未取代的雜環烴基、取代
 和未取代的烴氧基、取代和未取代的環烴氧基、取代和未
 取代的芳基、取代和未取代的雜芳基、取代和未取代的烴
 羰基、取代和未取代的烴氨基、 $-C(=O)-W$ 、 $L_1-L_4-L_2-W$ 和
 W；

● R_6 、 R_{36} 和 R_{46} 可分別獨立地選自下列群組：H、F、
 Cl、Br、I、 Na^+ 、 K^+ 、 $C(=O)R_5$ 、2-氧代-1-咪唑烷基、苯
 基、5-茚滿基、2,3-二氫-1H-茚-5-基、4-羥基-1,5-萘啶-3-
 基、取代和未取代的烴基、取代和未取代的環烴基、取代
 和未取代的雜環烴基、取代和未取代的烯基、取代和未取
 代的炔基、取代和未取代的烴氧基、取代和未取代的環烴
 氧基、取代和未取代的芳基、取代和未取代的雜芳基、
 $-C(=O)-W$ 、 $L_1-L_4-L_2-W$ 和 W；

● R_7 和 R_{37} 可分別獨立地選自下列群組：H、F、Cl、Br、
 I、 $CH_3NHC(=O)CH_2CH(NHR_8)C(=O)-$ 、
 $R_5N=C(NHR_6)NHC(=O)-$ 、 $C(=O)CH_3$ 、 $C(=O)R_6$ 、
 $PO(OR_5)OR_6$ 、取代和未取代的烴基、取代和未取代的環烴
 基、取代和未取代的雜環烴基、取代和未取代的烴氧基、
 取代和未取代的烯基、取代和未取代的炔基、取代和未取
 代的芳基、取代和未取代的雜芳基、取代和未取代的烴羰
 基、取代和未取代的烴氨基、 $L_1-L_4-L_2-W$ 和 $C(=O)-W$ ； [S]

R_8 和 R_{38} 可分別獨立地選自下列群組： H 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 CH_3 、 C_2H_5 、 CF_3 、 CH_2CH_2F 、 CH_2CH_2Cl 、 CH_2CH_2Br 、 CH_2CH_2I 、 CH_2CHF_2 、 CH_2CF_3 、 CH_2F 、 CH_2Cl 、 CH_2Br 、 CH_2I 、 $CH_2NR_6R_7$ 、 $CH(NHR_7)CH_2C(=O)NH_2$ 、 C_3H_7 、 C_4H_9 、 C_5H_{11} 、 R_6 、 $C(=O)R_6$ 、 $C(=O)NH_2$ 、 $CH_2C(=O)NH_2$ 、 $CH_2OC(=O)NH_2$ 、 $PO(OR_5)OR_6$ 、 $C(CH_3)_2C(=O)OR_6$ 、 $CH(CH_3)C(=O)OR_6$ 、 $CH_2C(=O)OR_6$ 、 $C(=O)-W$ 、 $L_1-L_4-L_2-W$ 和 W 、取代和未取代的多氟烴基、取代和未取代的烴基、取代和未取代的環烴基、取代和未取代的雜環烴基、取代和未取代的烴氧基、取代和未取代的烴氨基、取代和未取代的多氟烴基、取代和未取代的鹵代烴基、和取代和未取代的烴羰基；

R_{11-16} 分別獨立選自下列群組：無、 H 、 $CH_2C(=O)OR_{11}$ 、取代和未取代的烴基、取代和未取代的環烴基、取代和未取代的雜環烴基、取代和未取代的烴氧基、取代和未取代的多氟烴基、取代和未取代的鹵代烴基、取代和未取代的烯基、取代和未取代的炔基、取代和未取代的芳基、和取代和未取代的雜芳基；

X_2 選自下組：無、 H 、 $C(=O)$ 、 $C(=S)$ 、 $CH_2(CH_2)_nOR_8$ 、 Cl 、 F 、 Br 、 I 、 NO_2 、 CN 、 CF_3 、 C_2F_5 、 C_3F_7 、 OCF_3 、 OC_2F_5 、 NH_2 、 NHR_6 、 CH_3 、 C_2H_5 、 R_6 、 $C(=O)NH_2$ 、 $CH_2OC(=O)NH_2$ 、 $CH_2C(=O)OR_5$ 、 $CH_2(CH_2)_nN(CH_3)_2$ 、 $CH_2(CH_2)_nSO_3R_5$ 、取代和未取代的烴基、取代和未取代的環烴基、取代和未取代的雜環烴基、取代和未取代的多氟烴基、取代和未取代的烴基、取代和未取代的烴硫基、取代和未取代的烴氨基 {S}

和取代和未取代的煙氧基；

X_3 選自下列群組：無、H、 N_3 、 SO_3W 、F、Cl、Br、OH、 OCH_3 、 OR_6 、 CH_3 、 R_6 、 $C(=O)$ 、 $C(=S)$ 、 $C(=O)OW$ 、OW、 $L_1-L_4-L_2-W$ 和 I；

X_4 選自下組：無、N、CH 和 CY_1 ；

X_5 和 X_{35} 分別獨立選自下列群組：無、 $C(=O)$ 、 $C(=S)$ 、 $OC(=O)$ 、 CH_2 、CH、S、O 和 NR_5 ；

Y_1 、 Y_{31} 、 Y_2 、 Y_{32} 、 Y_3 和 Y_4 分別獨立選自下列群組：

H、OH、OW、 $OC(=O)W$ 、 $L_1-L_4-L_2-W$ 、 $OC(=O)CH_3$ 、 CH_3 、 C_2H_5 、 C_3H_7 、 C_4H_9 、 R_6 、 SO_3R_6 、 CH_2OR_6 、 $CH_2OC(=O)R_6$ 、 $CH_2C(=O)OR_8$ 、 OCH_3 、 OC_2H_5 、 OR_6 、 CH_3SO_2 、 R_6SO_2 、 CH_3SO_3 、 R_6SO_3 、 NO_2 、CN、 CF_3 、 OCF_3 、 $CH_2(CH_2)_nNR_5R_6$ 、 $CH_2(CH_2)_nOR_6$ 、 $CH(C(=O)NH_2)NHR_6$ 、 $CH_2C(=O)NH_2$ 、F、Br、I、Cl、 $CH=CHC(=O)NHCH_2C(=O)OW$ 、 $CH=CHC(=O)NHCH_2L_1-L_4-L_2-W$ 、 $NR_8C(=O)R_5$ 、 $SO_2NR_5R_8$ 、 $C(=O)R_5$ 、 SR_5 、取代和未取代的多氟煙基、取代和未取代的煙氧基、取代和未取代的煙硫基、取代和未取代的煙氨基、取代和未取代的多氟煙基、取代和未取代的鹵代煙基和取代和未取代的煙羰基；

L_1 選自下列群組：無、O、S、 $-O-L_3-$ 、 $-S-L_3-$ 、 $-N(L_3)-$ 、 $-N(L_3)-CH_2-O$ 、 $-N(L_3)-CH_2-N(L_5)-$ 、 $-O-CH_2-O-$ 、 $-O-CH(L_3)-O$ 、和 $-S-CH(L_3)-O-$ ；

L_2 選自下列群組：無、O、S、 $-O-L_3-$ 、 $-S-L_3-$ 、 $-N(L_3)-$ 、 $-N(L_3)-CH_2-O$ 、 $-N(L_3)-CH_2-N(L_5)-$ 、 $-O-CH_2-O-$ 、

[S]

-O-CH(L₃)-O、-S-CH(L₃)-O-、-O-L₃-、-N-L₃-、-S-L₃-、
-N(L₃)-L₅-和 L₃；

L₄ 選自下列群組：C=O、C=S、 $\begin{array}{c} \text{N-OL}_3 \\ \parallel \\ \text{---C---L}_5\text{---} \end{array}$ 、 $\begin{array}{c} \text{N-OL}_3 \\ \parallel \\ \text{---C---} \end{array}$

和 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{---P---O---L}_5\text{---} \\ | \\ \text{OL}_3 \end{array}$ ；

對於每個 L₁、L₂ 和 L₄、L₃ 和 L₅ 可分別獨立選自下列群組：無、H、CH₂C(=O)OL₆、取代和未取代的烴基、取代和未取代的環烴基、取代和未取代的雜環烴基、取代和未取代的芳基、取代和未取代的雜芳基、取代和未取代的烴氧基、取代和未取代的烴硫基、取代和未取代的烴氨基、取代和未取代的多氟烴基和取代和未取代的鹵代烴基、其中任意碳原子或氫原子可分別進一步被 O、S、P、NL₃、或任何其他藥學可接受基團取代；

L₆ 可獨立選自下列群組：H、OH、Cl、F、Br、I、取代和未取代的烴基、取代和未取代的環烴基、取代和未取代的雜環烴基、取代和未取代的芳基、取代和未取代的雜芳基、取代和未取代的烴氧基、取代和未取代的烴硫基、取代和未取代的烴氨基、取代和未取代的多氟烴基和取代和未取代的鹵代烴基、其中任意碳原子或氫原子可分別進一步被 O、S、N、P(O)OL₆、CH=CH、C≡C、CHL₆、CL₆L₇、芳基、雜芳基或環狀基團取代；

{S}

L_7 可獨立選自下列群組：H、OH、Cl、F、Br、I、取代和未取代的烴基、取代和未取代的環烴基、取代和未取代的雜環烴基、取代和未取代的芳基、取代和未取代的雜芳基、取代和未取代的烴氧基、取代和未取代的烴硫基、取代和未取代的烴氨基、取代和未取代的多氟烴基和取代和未取代的鹵代烴基、其中任意碳原子或氫原子可分別進一步被 O、S、N、 $P(O)OL_6$ 、 $CH=CH$ 、 $C\equiv C$ 、 CHL_6 、 CL_6L_7 、芳基、雜芳基或環狀基團取代；以及

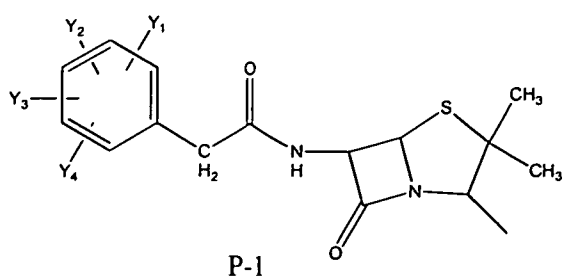
任何 CH_2 基團可被氧基 O、硫基 S 或胺基 NH 取代。在某些實施方式中、抗菌劑或抗菌劑相關化合物的 HPP 或 HPC 的功能單元包含具有選自下列群組結構的部分：結構式 FP-1、結構式 FP-2、結構式 FP-3、結構式 FP-4、結構式 FP-5、結構式 FP-6、結構式 FP-7、結構式 FP-8、結構式 FP-9、結構式 FP-10、結構式 FP-11、結構式 FP-12、結構式 FP-13、結構式 FP-14、結構式 FP-15、結構式 FP-16、結構式 FP-17、結構式 FP-18、結構式 FP-19、結構式 FP-20、結構式 FP-21、結構式 FP-22、結構式 FP-23、結構式 FP-24、結構式 FP-25、結構式 FP-26、結構式 FP-27、結構式 FP-28、結構式 FP-29、結構式 FP-30、結構式 FP-31、結構式 FP-32、結構式 FP-33、結構式 FP-34、結構式 FP-35、結構式 FP-36、結構式 FP-37、結構式 FP-38、結構式 FP-39、結構式 FP-40、結構式 FP-41、結構式 FP-42、結構式 FP-43、結構式 FP-44、結構式 FP-45、結構式 FP-46、結構式 FP-47、結構式 FP-48、結構式 FP-49、結構式 FP-50、結構式 FP-51、結構式 FP-52、結構式 FP-53、

[S]

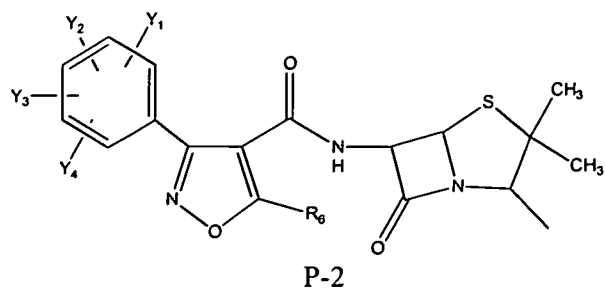
結構式FP-54、結構式FP-55、結構式FP-56、結構式FP-57、
 結構式FP-58、結構式FP-59、結構式FP-60、結構式FP-61、
 結構式FP-62、結構式FP-63、結構式FP-64、結構式FP-65、
 結構式FP-66、結構式FP-67、結構式FP-68、結構式FP-69、
 結構式FP-70、結構式FP-71、結構式FP-72、結構式FP-73、
 結構式FP-74、結構式FP-75、結構式FP-76、結構式FP-77、
 結構式FP-78、結構式FP-79、結構式FP-80、結構式FP-81、
 結構式FP-82、結構式FP-83、結構式FP-84、結構式FP-85、
 結構式FP-86、結構式FI-1、結構式FI-2、結構式FI-3、結
 構式FI-4、結構式FI-5、結構式FI-6、結構式FI-7、結構式
 FI-8、結構式FI-9、結構式FI-10、結構式FI-11、結構式
 FI-12、結構式FI-13、結構式FI-14、結構式FI-15、結構式
 FI-16、結構式FI-17、結構式FI-18、結構式FI-19、結構式
 FI-20、結構式FI-21、結構式FI-22、結構式FI-23、結構式
 FI-24、結構式FI-25、結構式FI-26、結構式FI-27、結構式
 FI-28、結構式FI-29、結構式FI-30、結構式FI-31、結構式
 FI-32、結構式FI-33、結構式FS-1、結構式FS-2、結構式
 FS-3、結構式FS-4、結構式FS-5、結構式FS-6、結構式FS-7、
 結構式FS-8、結構式FS-9、結構式FS-10、結構式FS-11、
 結構式FS-12、結構式FS-13、結構式FS-14、結構式FS-15、
 結構式FS-16、結構式FS-17、結構式FS-18、結構式FS-19、
 結構式FS-20、結構式FT-1、結構式FT-2、結構式FT-3、結
 構式FT-4、結構式FT-5、結構式FT-6、結構式FT-7、結構
 式FT-8、結構式FT-9、結構式FT-10、結構式FT-11、結構

[S]

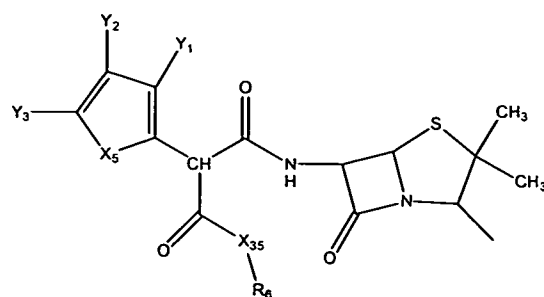
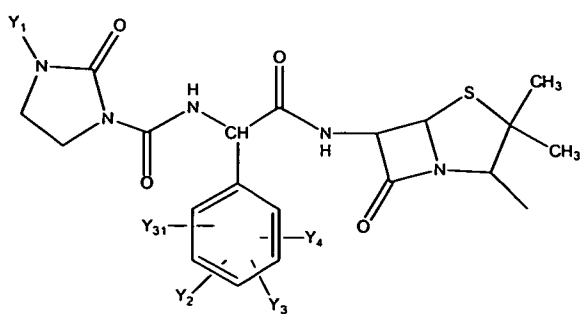
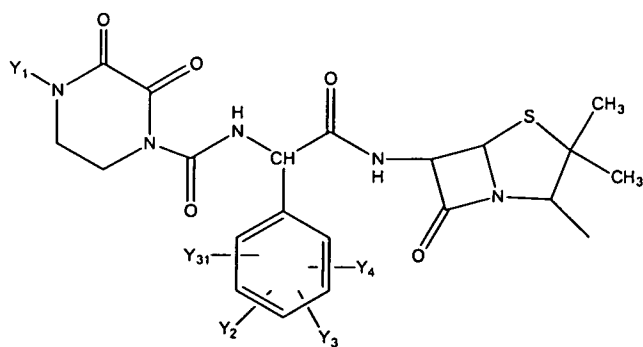
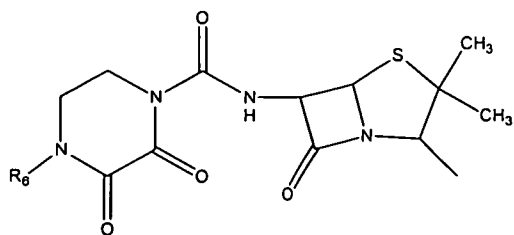
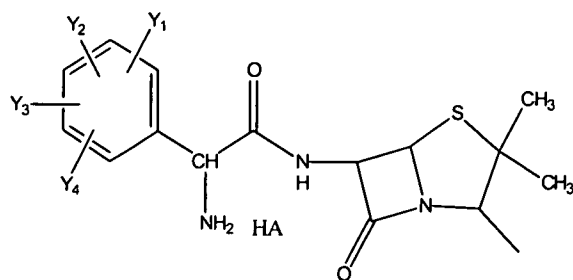
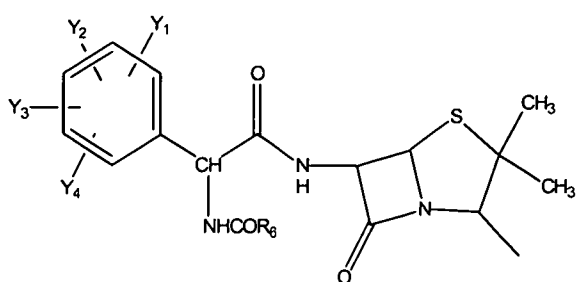
式 FT-12、結構式 FT-13、結構式 FT-14、結構式 FT-15、和
結構式 FT-16：



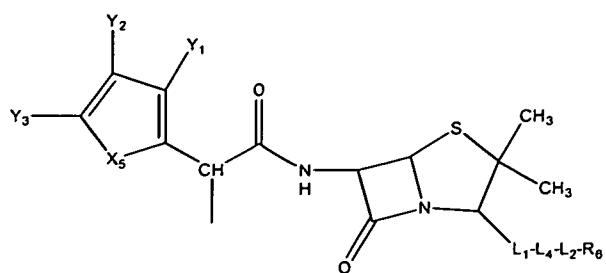
結構式 FP-1



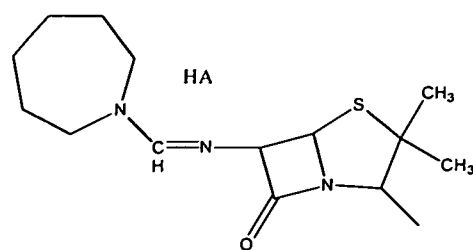
結構式 FP-2



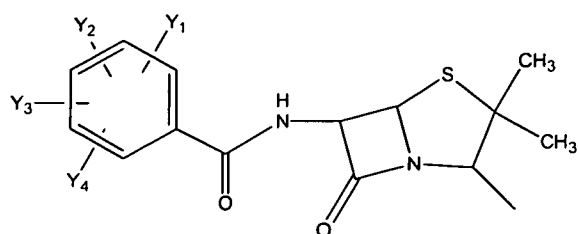
結構式 FP-7



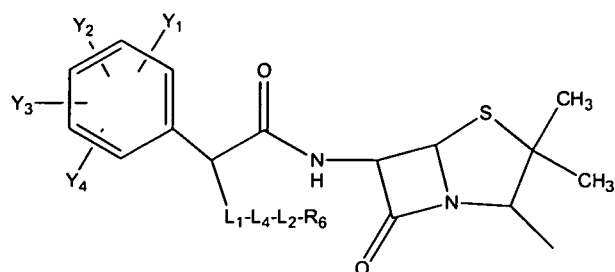
結構式 FP-8



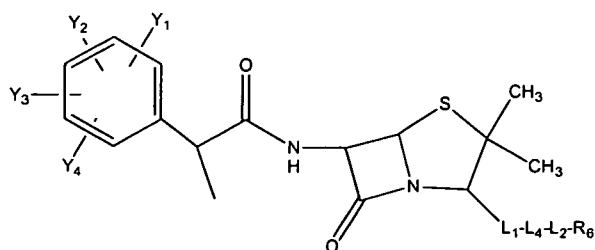
結構式 FP-9



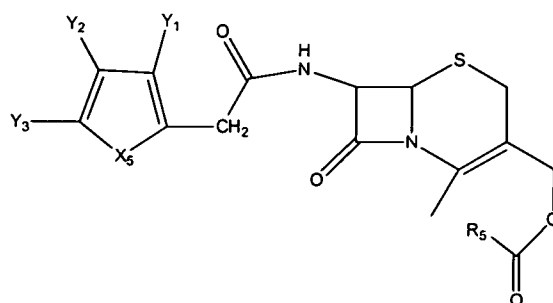
結構式 FP-10



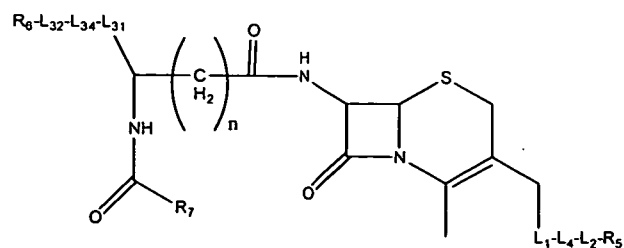
結構式 FP-11



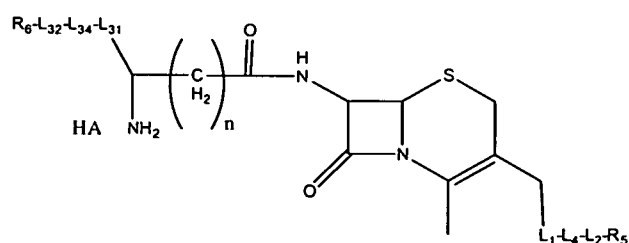
結構式 FP-12



結構式 FP-13



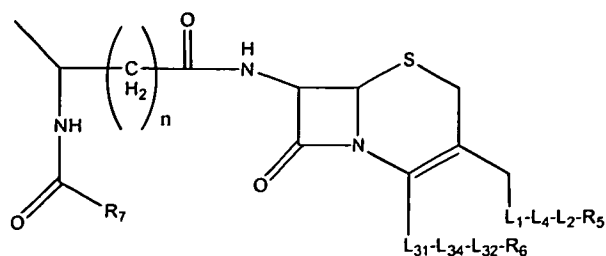
結構式 FP-14



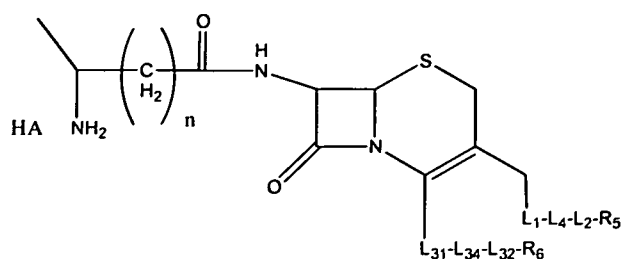
結構式 FP-15

結構式 FP-16

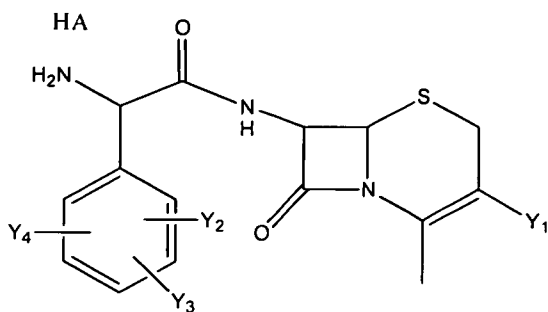
[S]



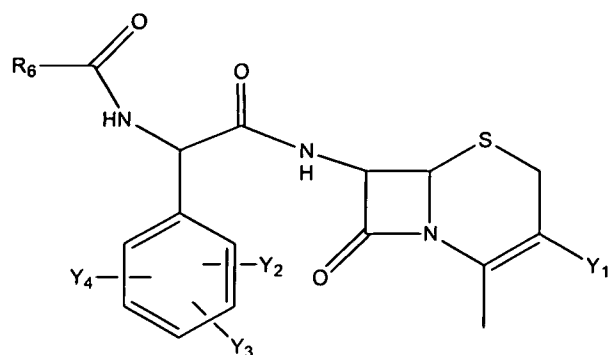
結構式 FP-17



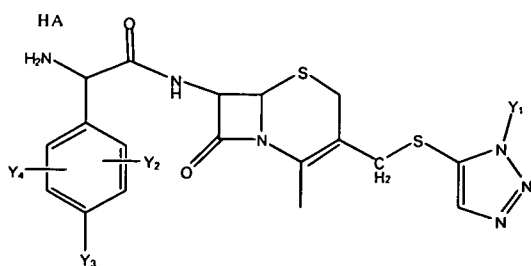
結構式 FP-18



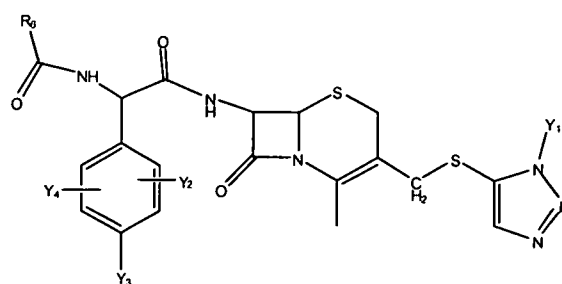
結構式 FP-19



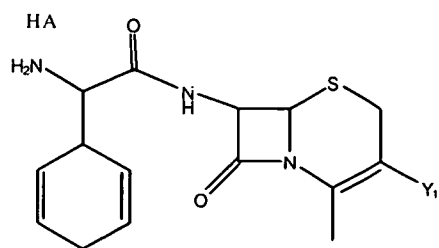
結構式 FP-20



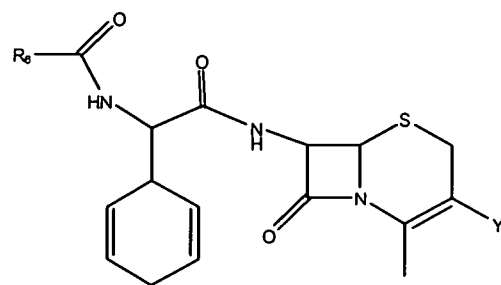
結構式 FP-21



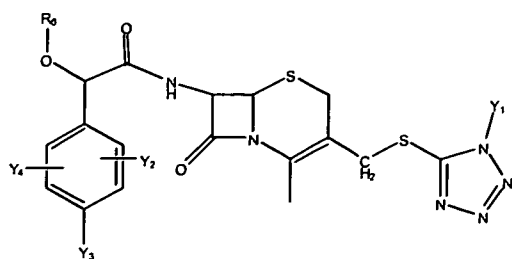
結構式 FP-22



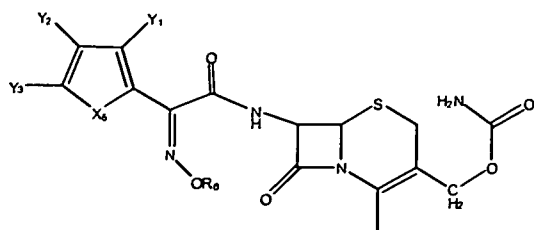
結構式 FP-23



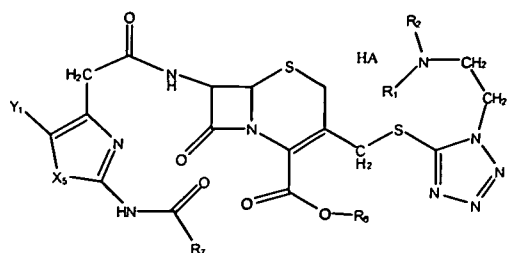
結構式 FP-24



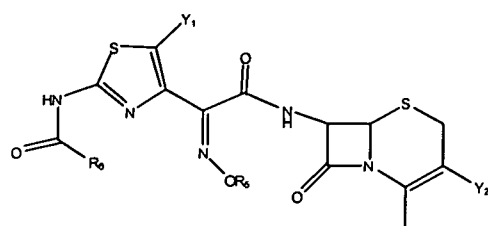
結構式 FP-25



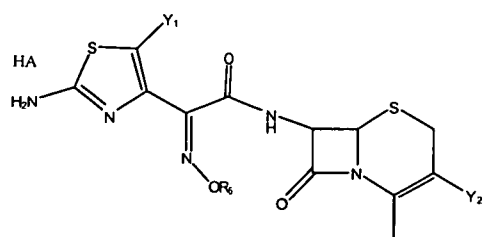
結構式 FP-26



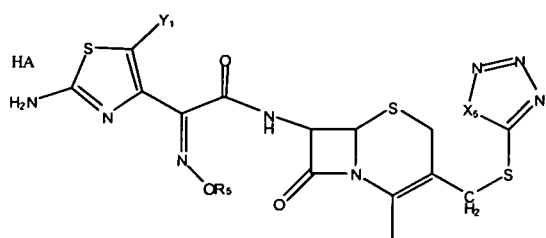
結構式 FP-27



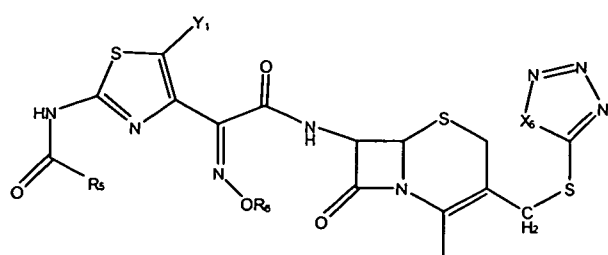
結構式 FP-28



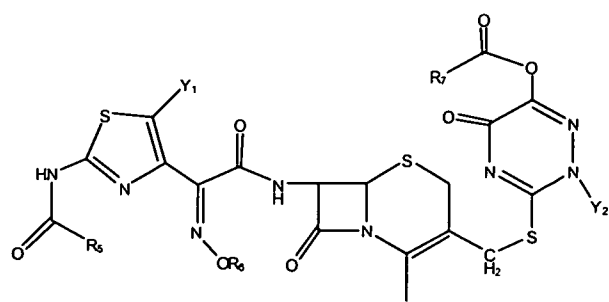
結構式 FP-29



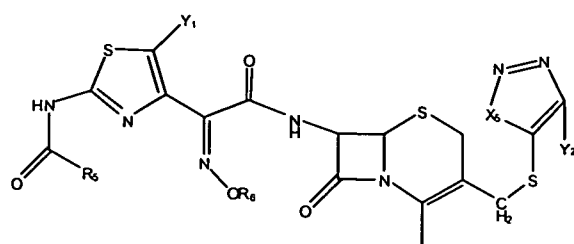
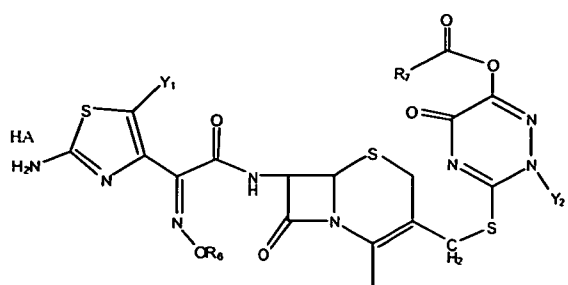
結構式 FP-30



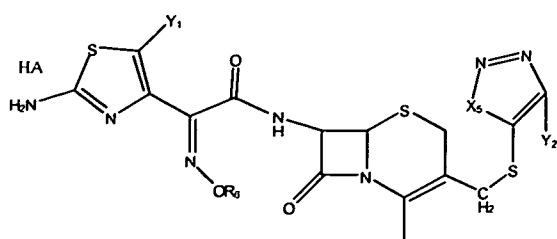
結構式 FP-31



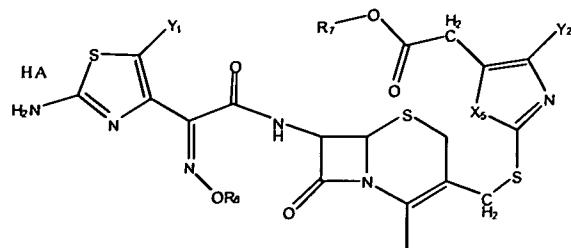
結構式 FP-32



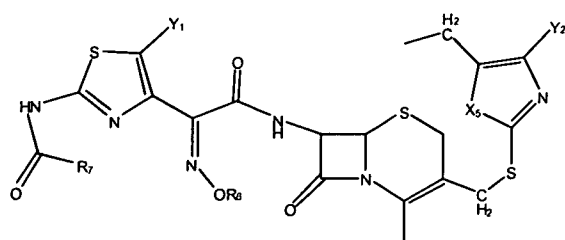
結構式 FP-33



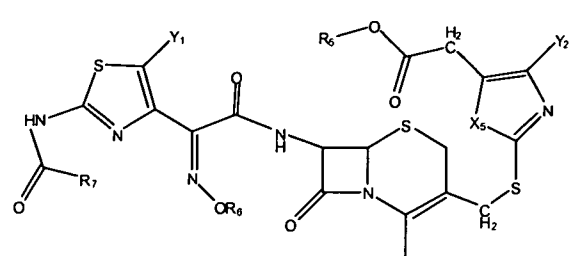
結構式 FP-34



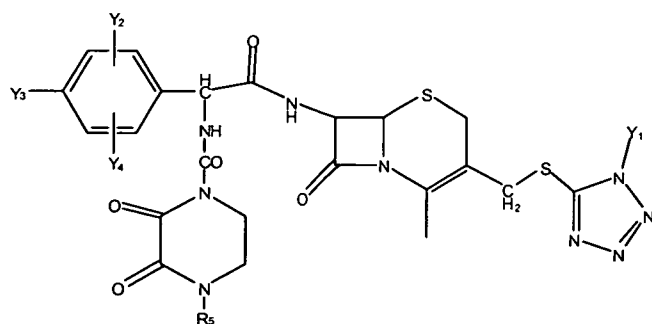
結構式 FP-35



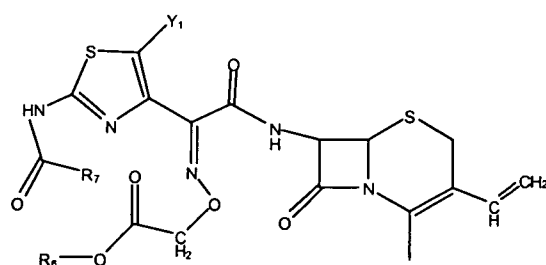
結構式 FP-36



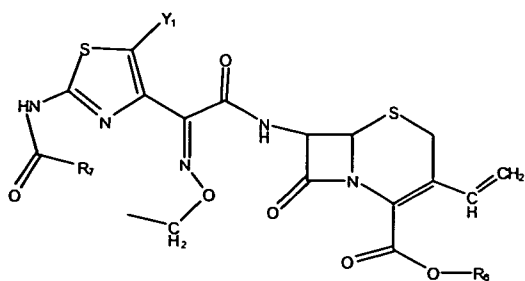
結構式 FP-37



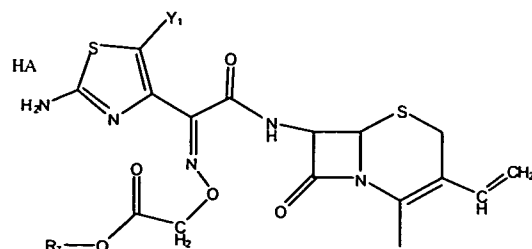
結構式 FP-38



結構式 FP-39



結構式 FP-40

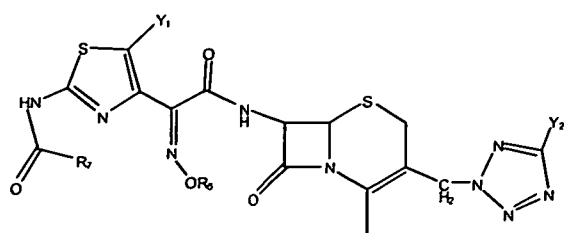


結構式 FP-41

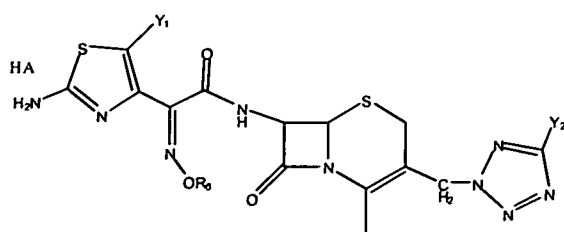


結構式 FP-42

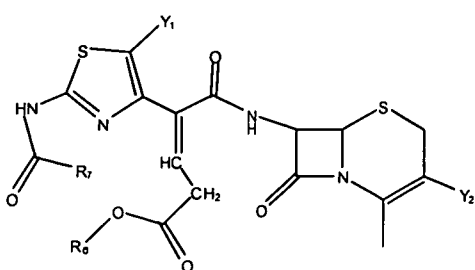




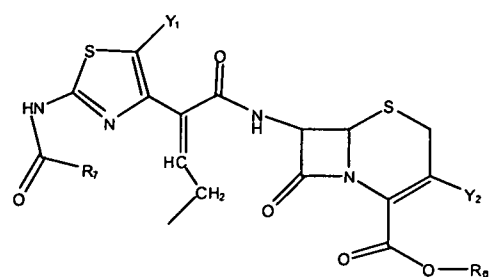
結構式 FP-43



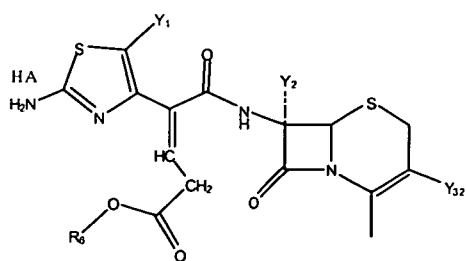
結構式 FP-44



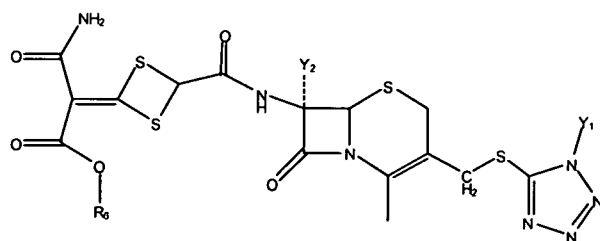
結構式 FP-45



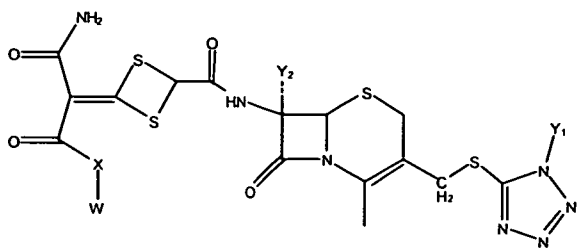
結構式 FP-46



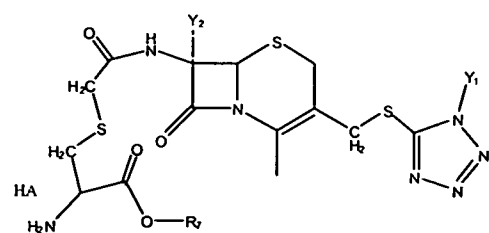
結構式 FP-47



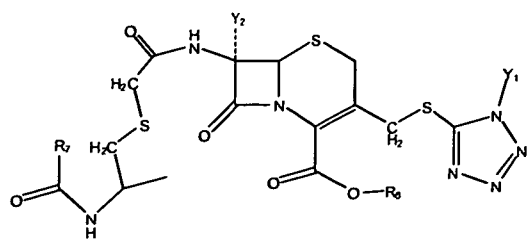
結構式 FP-48



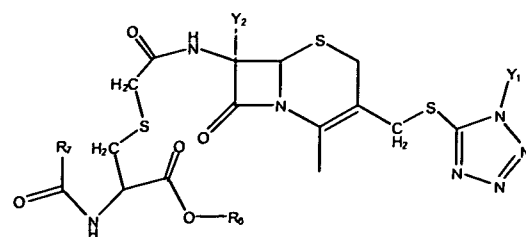
結構式 FP-49



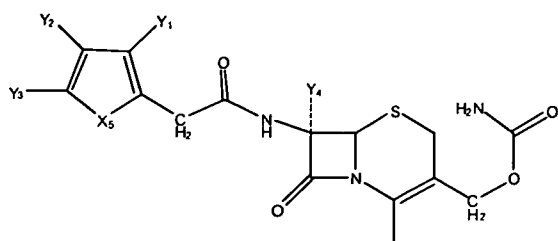
結構式 FP-50



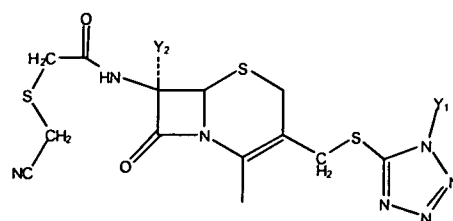
結構式 FP-51



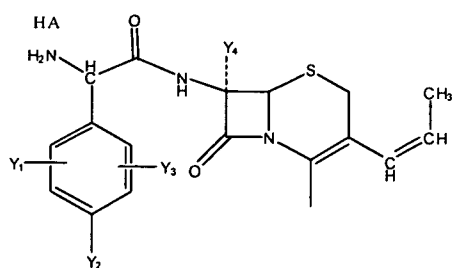
結構式 FP-52



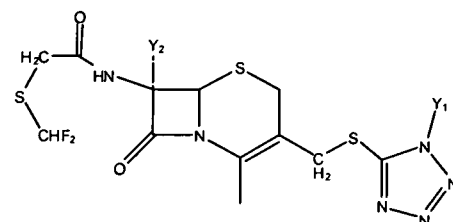
結構式 FP-53



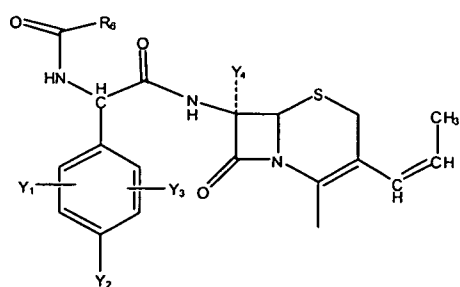
結構式 FP-54



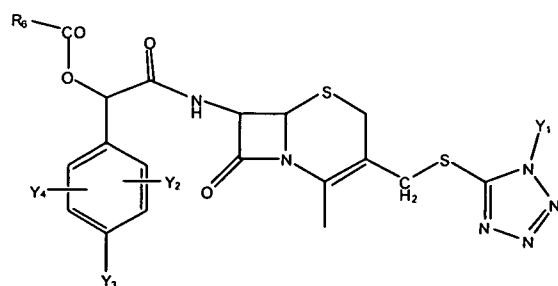
結構式 FP-55



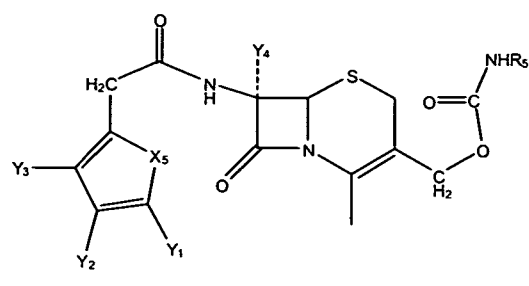
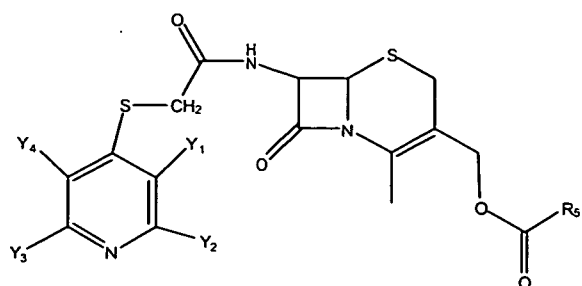
結構式 FP-56



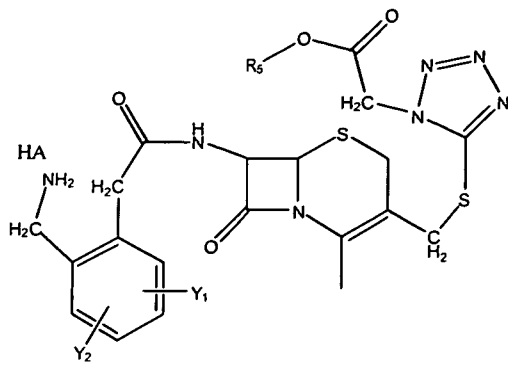
結構式 FP-57



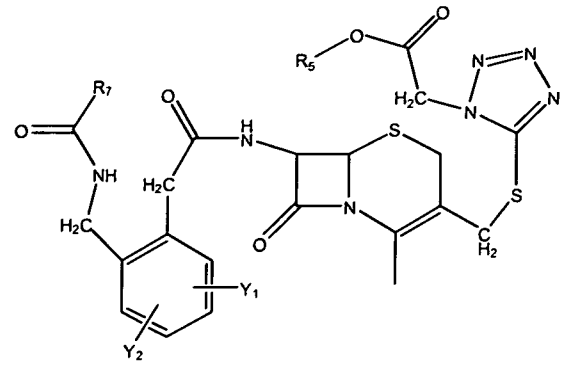
結構式 FP-58



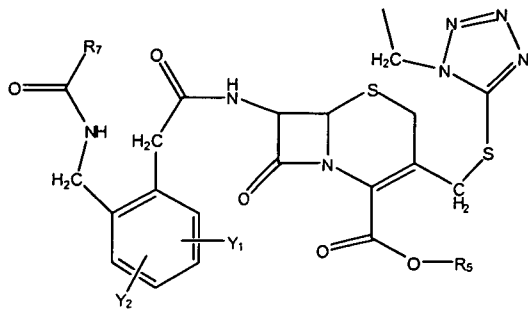
結構式 FP-59



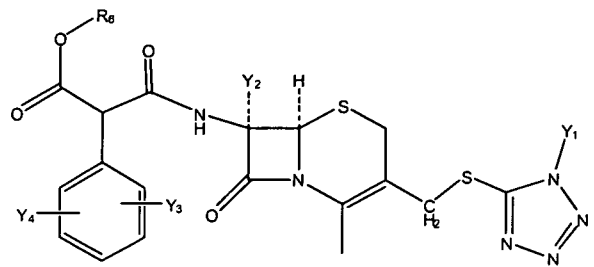
結構式 FP-60



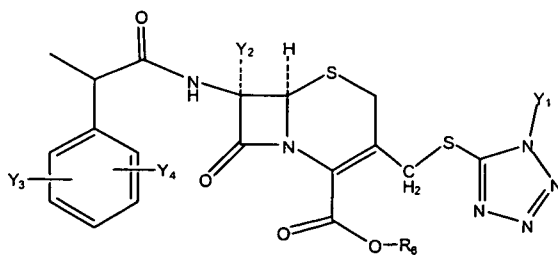
結構式 FP-61



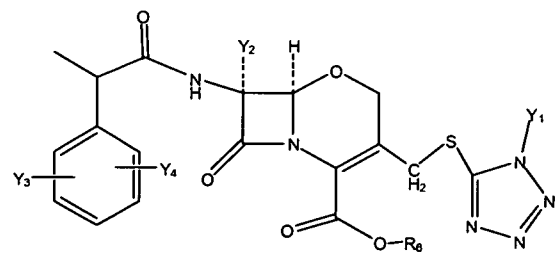
結構式 FP-62



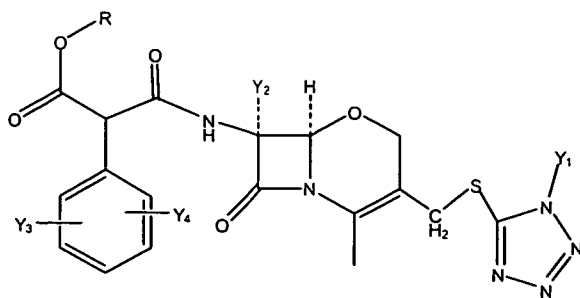
結構式 FP-63



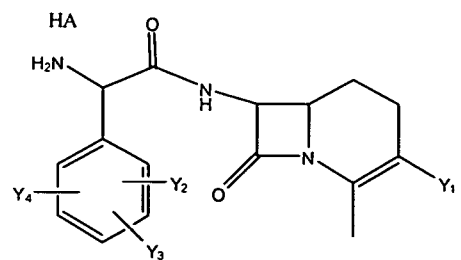
結構式 FP-64



結構式 FP-65



結構式 FP-66

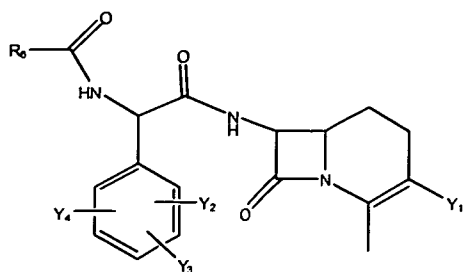


結構式 FP-67

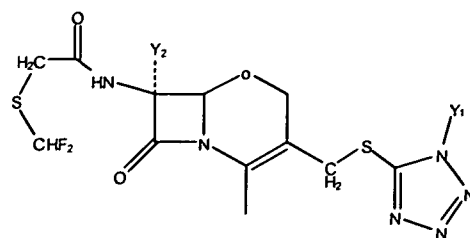


結構式 FP-68

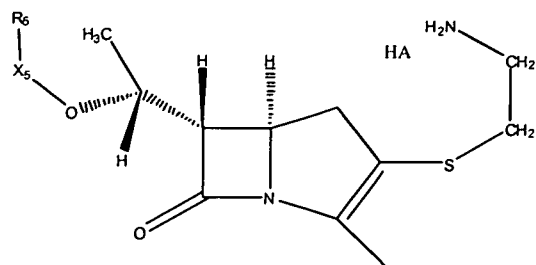




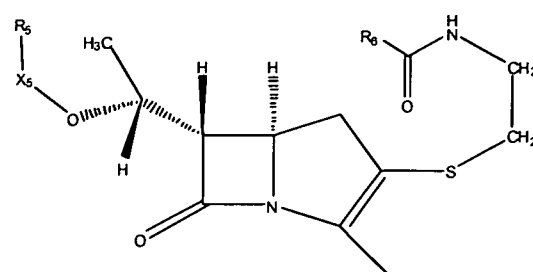
結構式 FP-69



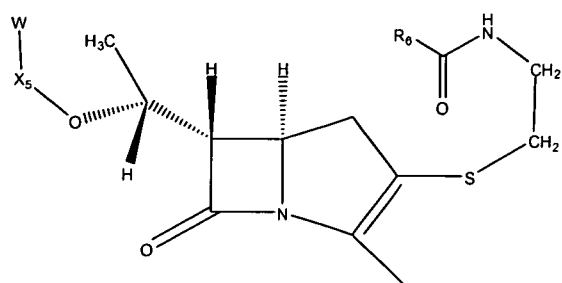
結構式 FP-70



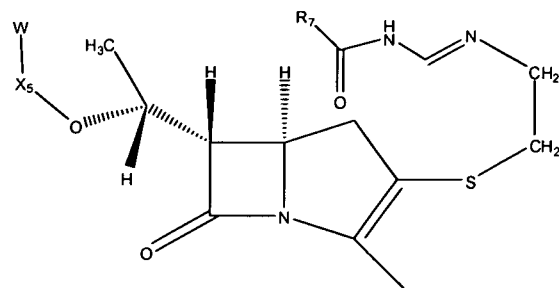
結構式 FP-71



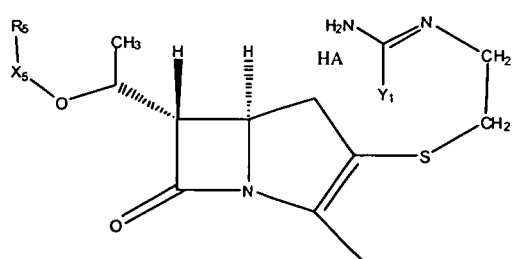
結構式 FP-72



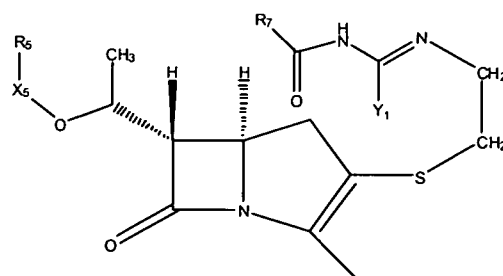
結構式 FP-73



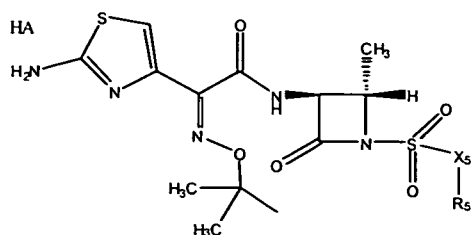
結構式 FP-74



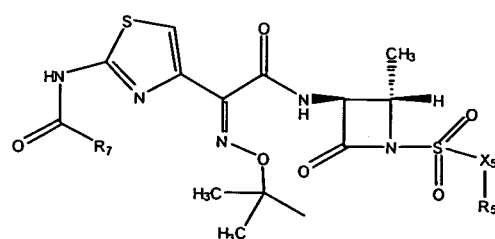
結構式 FP-75



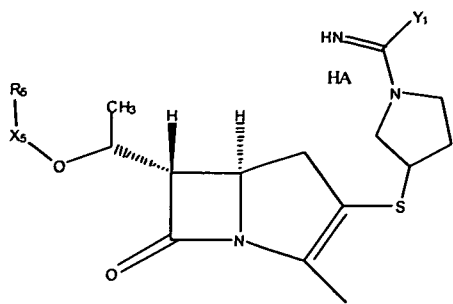
結構式 FP-76



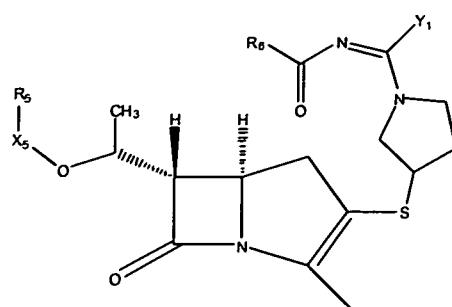
結構式 FP-77



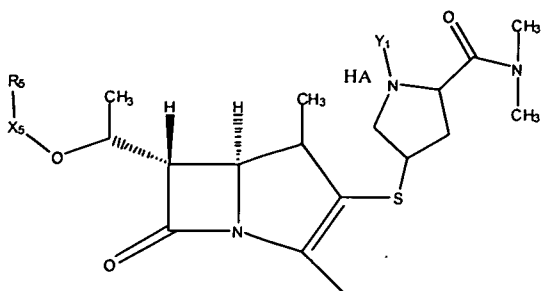
結構式 FP-78



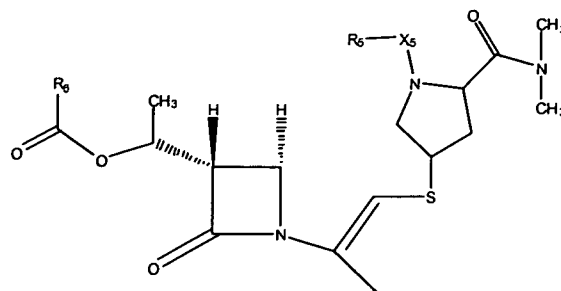
結構式 FP-79



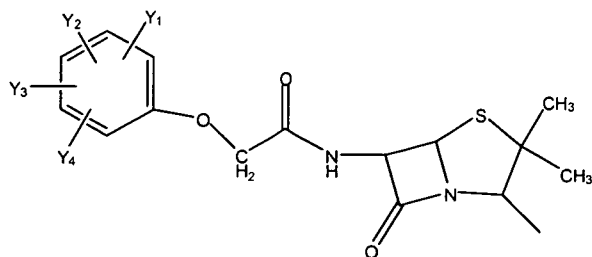
結構式 FP-80



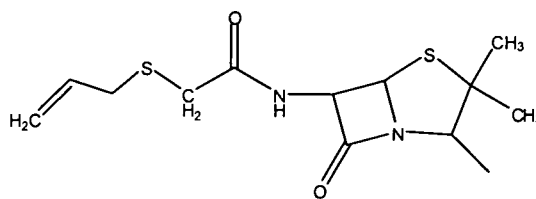
結構式 FP-81



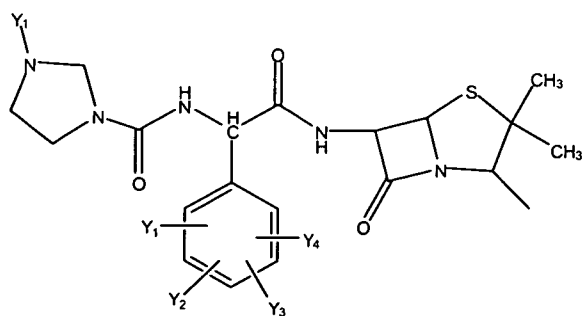
結構式 FP-82



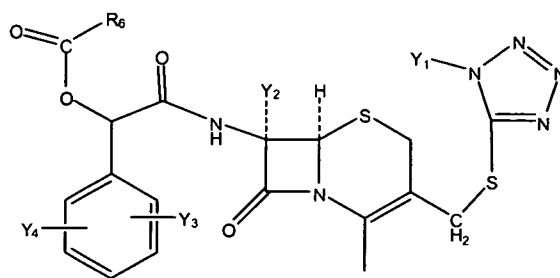
結構式 FP-83



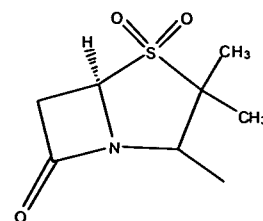
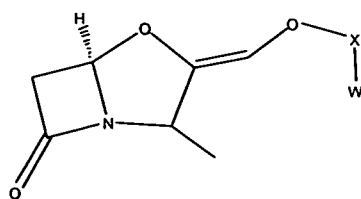
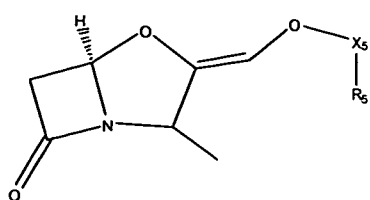
結構式 FP-84



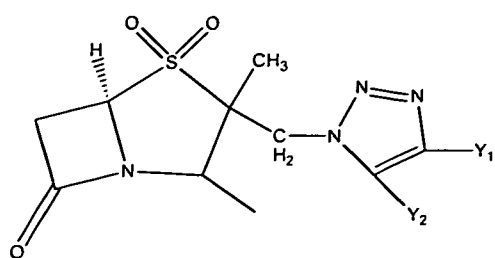
結構式 FP-85



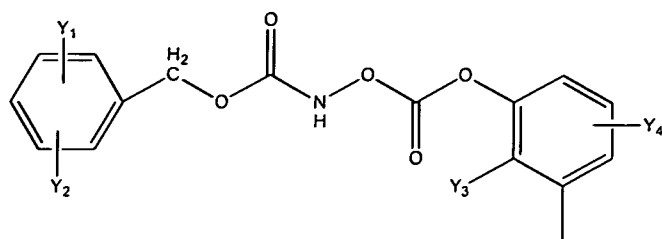
結構式 FP-86



結構式 FI-1

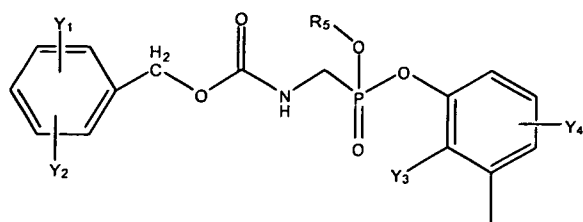


結構式 FI-2

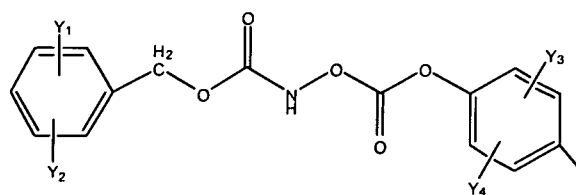


結構式 FI-3

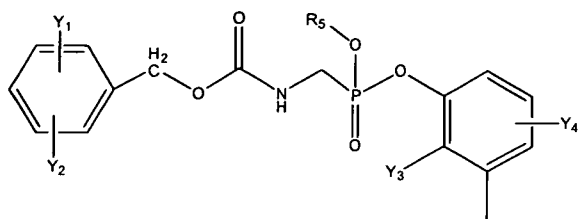
結構式 FI-4



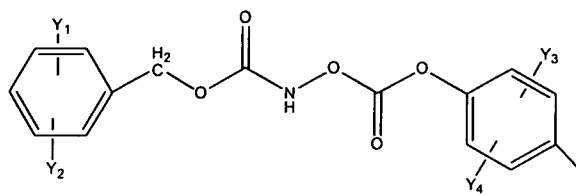
結構式 FI-5



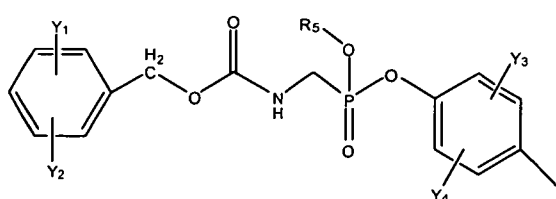
結構式 FI-6



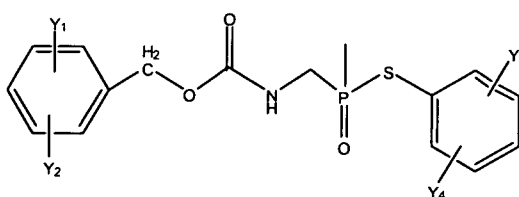
結構式 FI-7



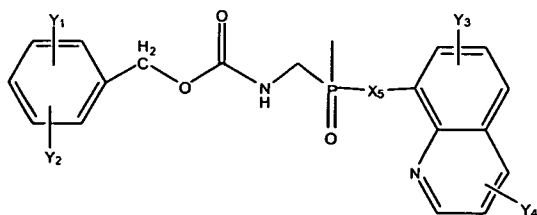
結構式 FI-8



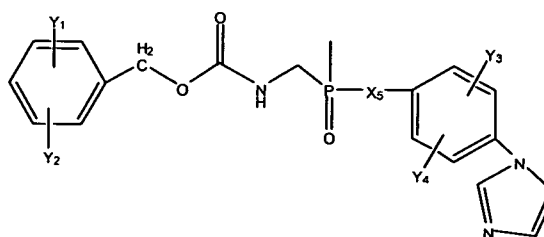
結構式 FI-9



結構式 FI-10

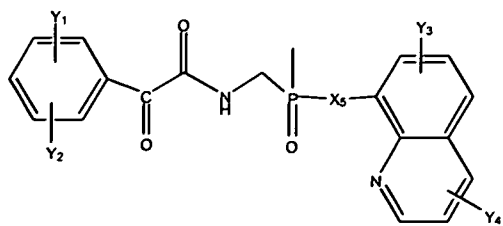


結構式 FI-11

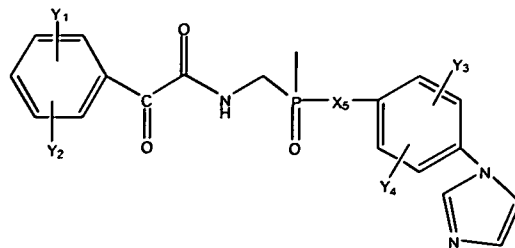


結構式 FI-12

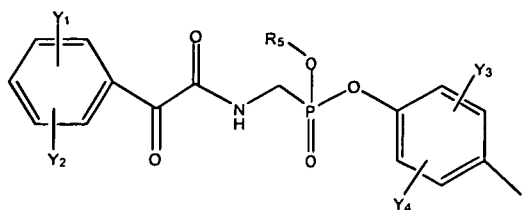
結構式 FI-13



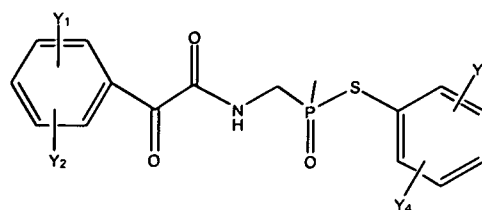
結構式 FI-14



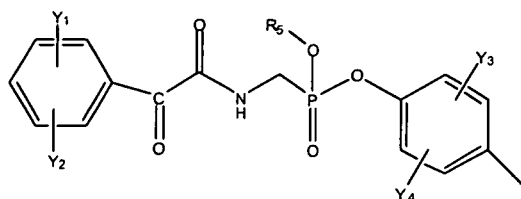
結構式 FI-15



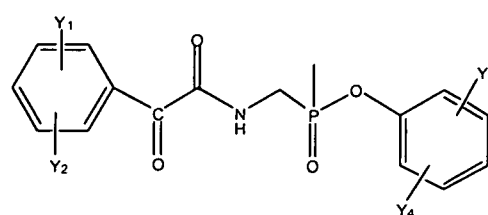
結構式 FI-16



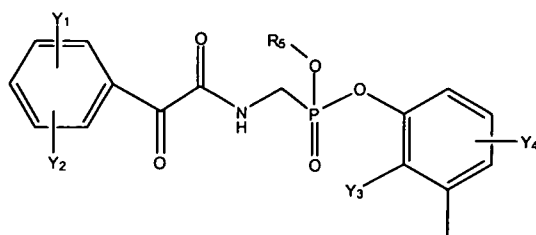
結構式 FI-17



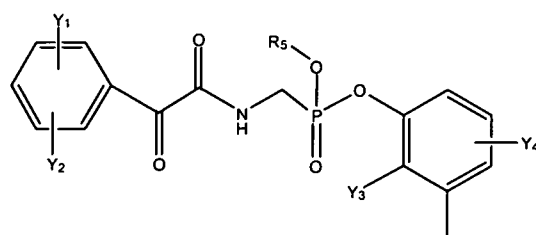
結構式 FI-18



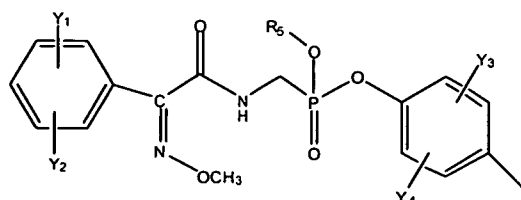
結構式 FI-19



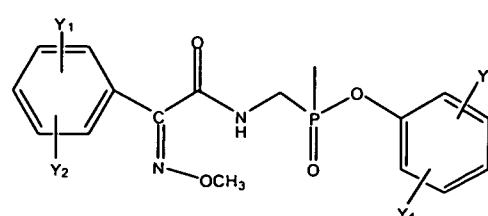
結構式 FI-20



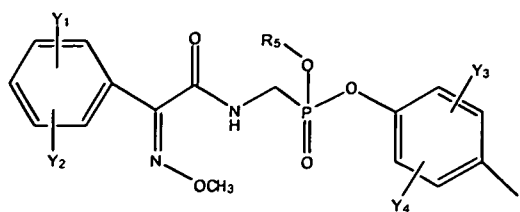
結構式 FI-21



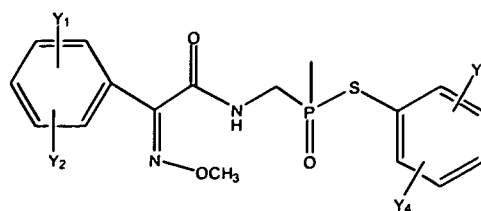
結構式 FI-22



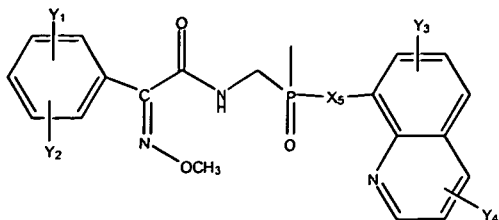
結構式 FI-23



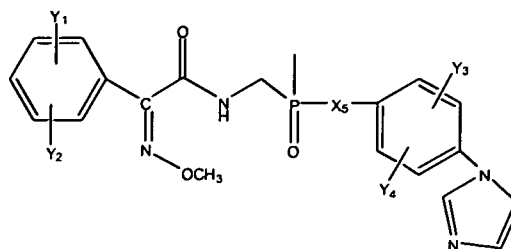
結構式 FI-24



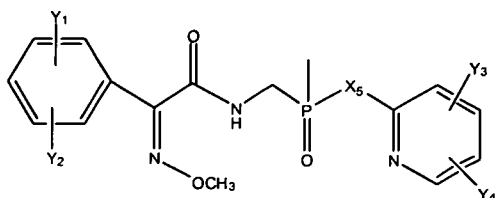
結構式 FI-25



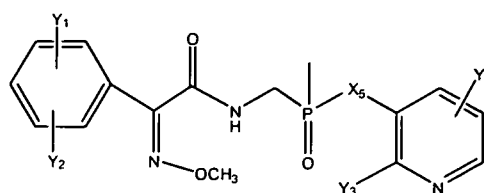
結構式 FI-26



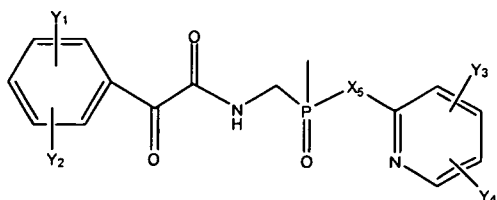
結構式 FI-27



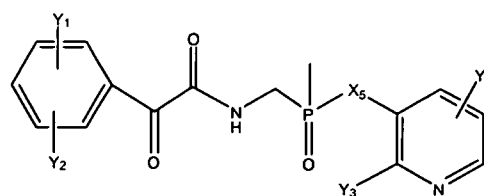
結構式 FI-28



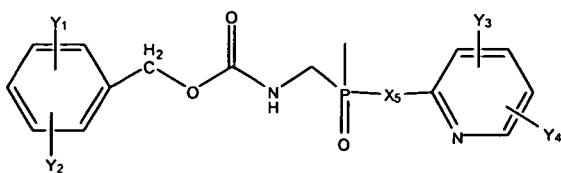
結構式 FI-29



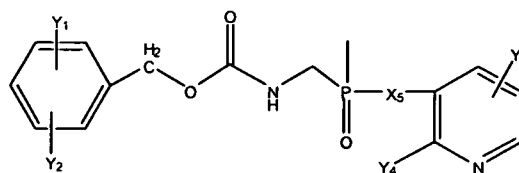
結構式 FI-30



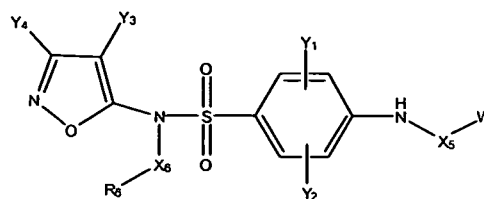
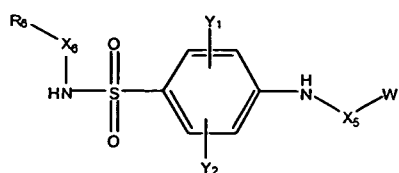
結構式 FI-31



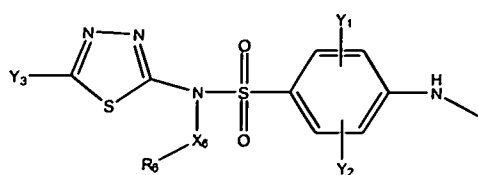
結構式 FI-32



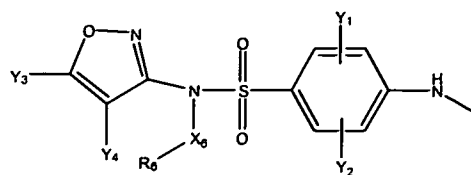
結構式 FI-33



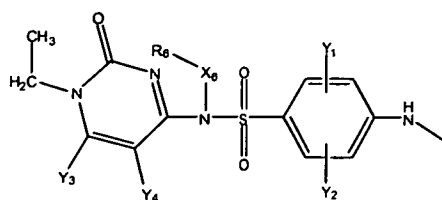
結構式 FS-1



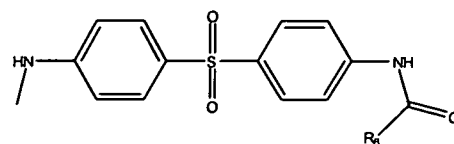
結構式 FS-2



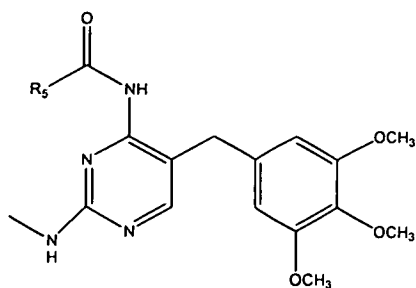
結構式 FS-3



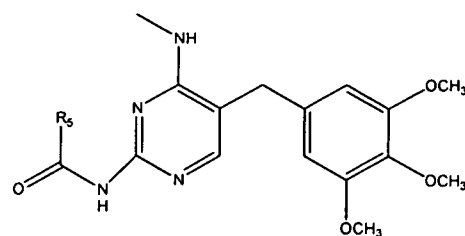
結構式 FS-4



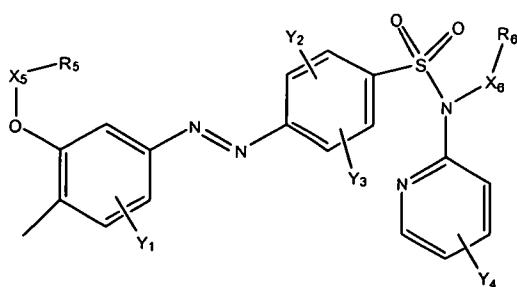
結構式 FS-5



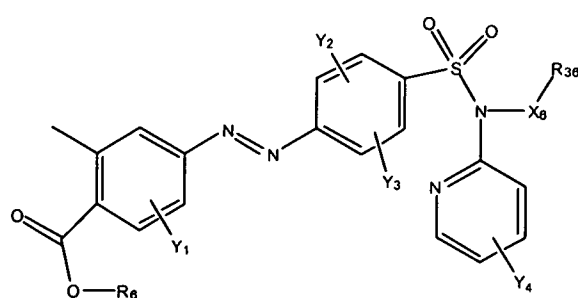
結構式 FS-6



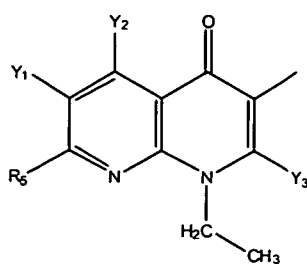
結構式 FS-7



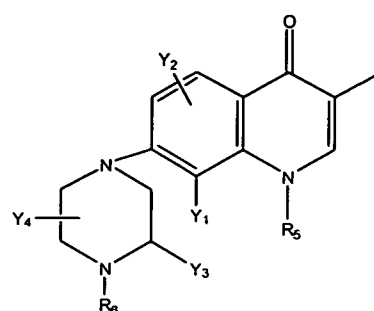
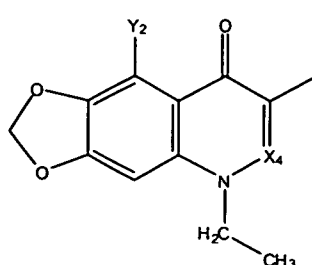
結構式 FS-8



結構式 FS-9

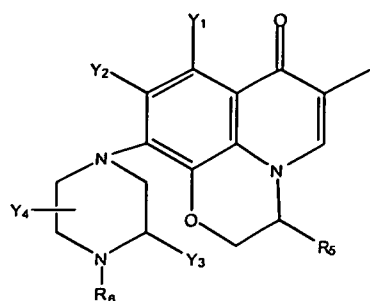


結構式 FS-10

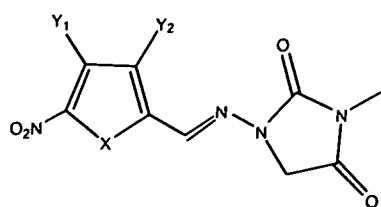


[S]

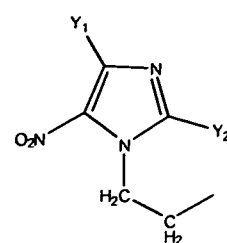
結構式 FS-11



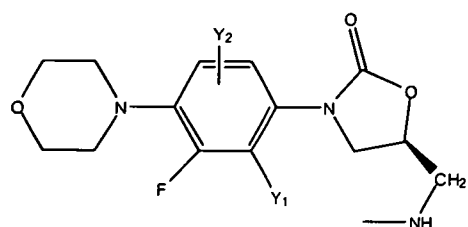
結構式 FS-12



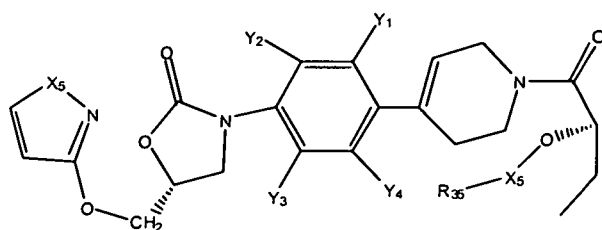
結構式 FS-13



結構式 FS-14

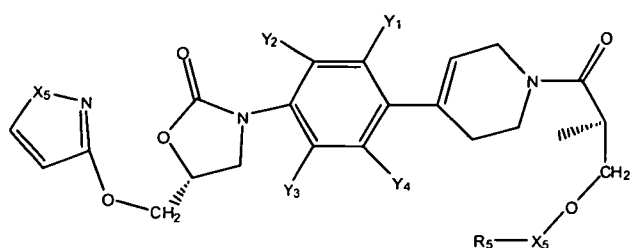


結構式 FS-15

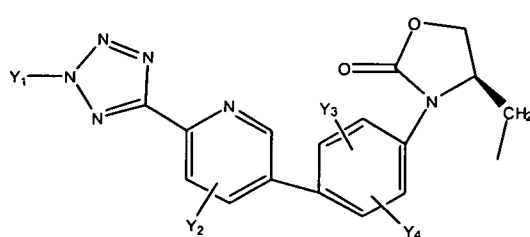


結構式 FS-16

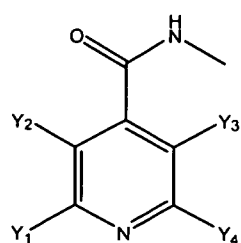
結構式 FS-17



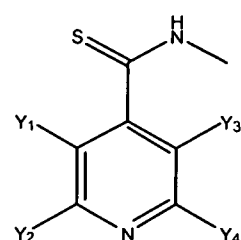
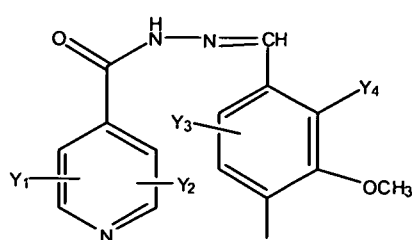
結構式 FS-18



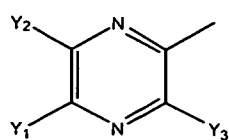
結構式 FS-19



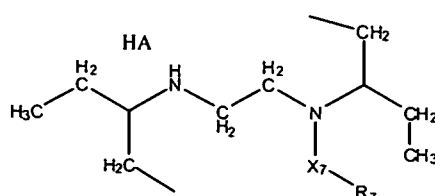
結構式 FS-20



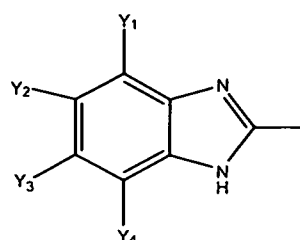
結構式 FT-1



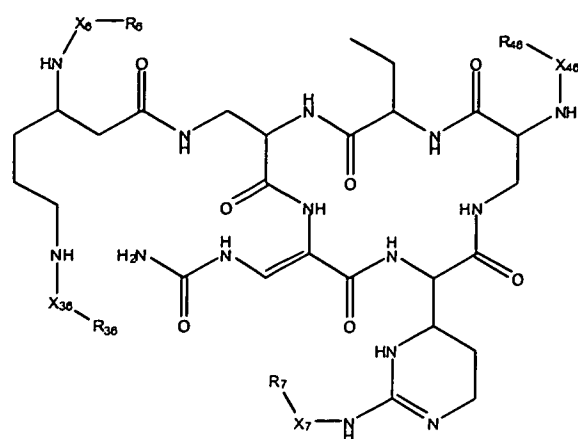
結構式 FT-2



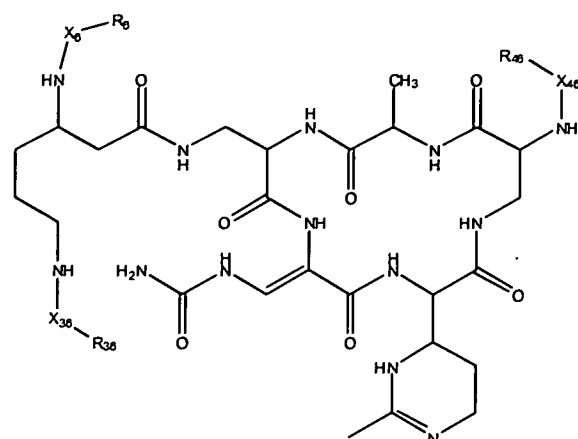
結構式 FT-3



結構式 FT-4

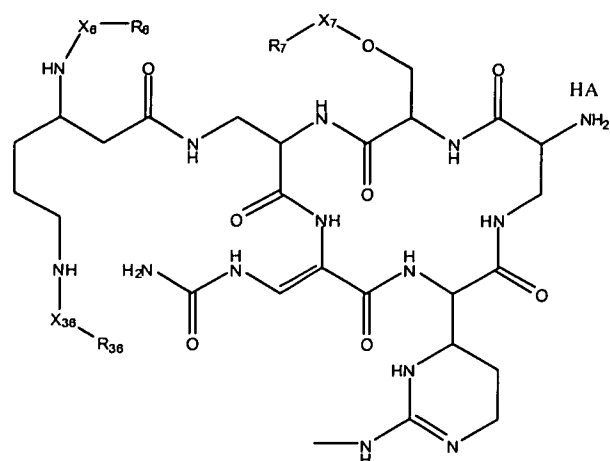


結構式 FT-5

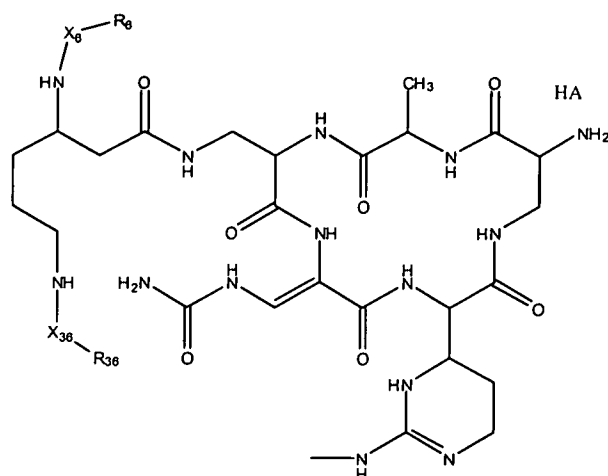


結構式 FT-6

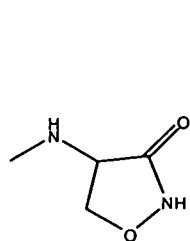
結構式 FT-7



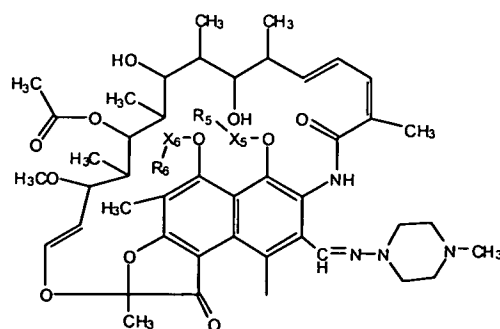
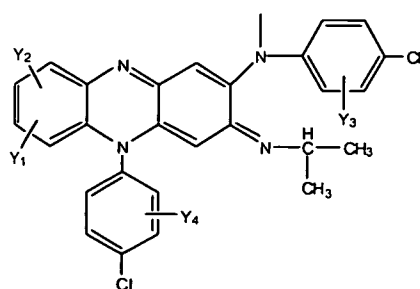
結構式 FT-8



結構式 FT-9



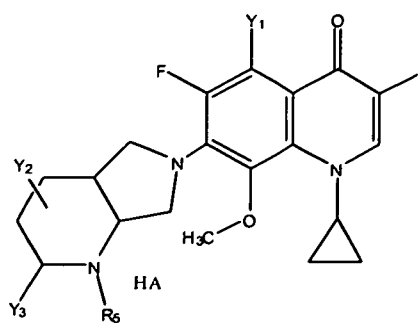
結構式 FT-10



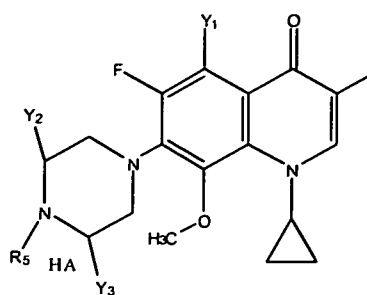
結構式 FT-11

結構式 FT-12

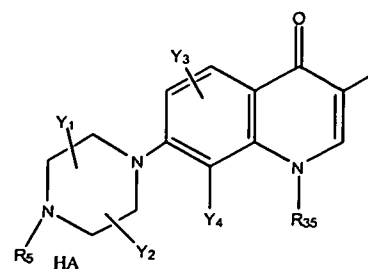
結構式 FT-13



結構式 FT-14



結構式 FT-15



結構式 FT-16

包括其立體異構體和藥學可接受的鹽類，其中：

n , R_5 、 R_7 、 X_5 、 X_{35} 、 Y_1 、 Y_2 、 Y_{31} 、 Y_{32} 、 Y_3 和 Y_4 的定義與前述相同；

L_{31} 的定義與上文 L_1 相同、 L_{32} 的定義與上文 L_2 相同、 L_{34} 的定義與上文 L_4 相同、在某些實施方式中、 $-L_1-L_4-L_2-$ 和 $-L_{31}-L_{34}-L_{32}-$ 分別獨立地選自下列群組： $-O-$ 、 $-X-$ 、 $-O-X-$ 、 $-N-X-$ 、 $-S-X-$ 、 $-X_5-$ 、 $-O-X_5-$ 、 $-N-X_5-$ 、 $-S-X_5-$ 、 $-O-X_7-$ 、 $-O-C(=O)-$ 、 $-NH-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-O-$ 、 $-C(=O)-N-$ 和 $C(=O)-X-$ ；

X 獨立地選自下列群組：無、 $C(=O)$ 、 $OC(=O)$ 、 CH_2 、 CH 、 S 、 NH 、 NR_6 和 O ；

X_6 、 X_{36} 和 X_{46} 可分別獨立地選自下列群組：無、 $C(=O)$ 、 $C(=S)$ 、 $OC(=O)$ 、 CH_2 、 CH 、 S 、 O 和 NR_5 ；以及

X_7 可分別獨立地選自下列群組：無、 $C(=O)$ 、 $C(=S)$ 、 $OC(=O)$ 、 CH_2 、 CH 、 S 、 O 和 NR_5 。本發明在某些實施方式中、抗菌劑或抗菌劑相關化合物的 HPP 或 HPC 的功能單元包含帶有選自由下列結構組成的集合的結構：結構式 F-1、結構式 FP-1、結構式 FP-2、結構式 FP-3、結構式 FP-4、

[S]

結構式 FP-5、結構式 FP-6、結構式 FP-7、結構式 FP-8、
結構式 FP-9、結構式 FP-10、結構式 FP-11、結構式 FP-12、
結構式 FP-13、結構式 FP-14、結構式 FP-15、結構式 FP-16、
結構式 FP-17、結構式 FP-18、結構式 FP-19、結構式 FP-20、
結構式 FP-21、結構式 FP-22、結構式 FP-23、結構式 FP-24、
結構式 FP-25、結構式 FP-26、結構式 FP-27、結構式 FP-28、
結構式 FP-29、結構式 FP-30、結構式 FP-31、結構式 FP-32、
結構式 FP-33、結構式 FP-34、結構式 FP-35、結構式 FP-36、
結構式 FP-37、結構式 FP-38、結構式 FP-39、結構式 FP-40、
結構式 FP-41、結構式 FP-42、結構式 FP-43、結構式 FP-44、
結構式 FP-45、結構式 FP-46、結構式 FP-47、結構式 FP-48、
結構式 FP-49、結構式 FP-50、結構式 FP-51、結構式 FP-52、
結構式 FP-53、結構式 FP-54、結構式 FP-55、結構式 FP-56、
結構式 FP-57、結構式 FP-58、結構式 FP-59、結構式 FP-60、
結構式 FP-61、結構式 FP-62、結構式 FP-63、結構式 FP-64、
結構式 FP-65、結構式 FP-66、結構式 FP-67、結構式 FP-68、
結構式 FP-69、結構式 FP-70、結構式 FP-71、結構式 FP-72、
結構式 FP-73、結構式 FP-74、結構式 FP-75、結構式 FP-76、
結構式 FP-77、結構式 FP-78、結構式 FP-79、結構式 FP-80、
結構式 FP-81、結構式 FP-82、結構式 FP-83、結構式 FP-84、
結構式 FP-85、結構式 FP-86、結構式 FI-1、結構式 FI-2、
結構式 FI-3、結構式 FI-4、結構式 FI-5、結構式 FI-6、結
構式 FI-7、結構式 FI-8、結構式 FI-9、結構式 FI-10、結
構式 FI-11、結構式 FI-12、結構式 FI-13、結構式 FI-14、

{S}

結構式 FI-15、結構式 FI-16、結構式 FI-17、結構式 FI-18、
 結構式 FI-19、結構式 FI-20、結構式 FI-21、結構式 FI-22、
 結構式 FI-23、結構式 FI-24、結構式 FI-25、結構式 FI-26、
 結構式 FI-27、結構式 FI-28、結構式 FI-29、結構式 FI-30、
 結構式 FI-31、結構式 FI-32、結構式 FI-33、結構式 FS-1、
 結構式 FS-2、結構式 FS-3、結構式 FS-4、結構式 FS-5、
 結構式 FS-6、結構式 FS-7、結構式 FS-8、結構式 FS-9、
 結構式 FS-10、結構式 FS-11、結構式 FS-12、結構式 FS-13、
 結構式 FS-14、結構式 FS-15、結構式 FS-16、結構式 FS-17、
 結構式 FS-18、結構式 FS-19、結構式 FS-20、結構式 FT-1、
 結構式 FT-2、結構式 FT-3、結構式 FT-4、結構式 FT-5、
 結構式 FT-6、結構式 FT-7、結構式 FT-8、結構式 FT-9、
 結構式 FT-10、結構式 FT-11、結構式 FT-12、結構式 FT-13、
 結構式 FT-14、結構式 FT-15、和結構式 FT-16、其定義如
 上所述、包括立體異構體和藥學可接受的鹽類、其中：

$m = 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、……$ ；

$n = 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、……$ ；

R_1 可選自下列群組：H、 C_1-C_{20} 烴基、 C_1-C_{20} 烴氧基、 C_1-C_{20} 烯基、 C_1-C_{20} 炔基、芳基和雜芳基；

R_2 可選自下列群組：H、 C_1-C_{20} 烴基、 C_1-C_{20} 烴氧基、 C_1-C_{20} 烯基、 C_1-C_{20} 炔基、芳基和雜芳基；

R_3 可選自下列群組：H、 C_1 - C_{20} 烴基、 C_1 - C_{20} 烴氧基、 C_1 - C_{20} 烯基、 C_1 - C_{20} 炔基、芳基和雜芳基；

R_5 和 R_{35} 可分別獨立選自下列群組：H、 $-C(=O)NH_2$ 、 $CH_2CH_2OR_6$ 、 $CH_2CH_2N(CH_3)_2$ 、 $CH_2CH_2N(CH_2CH_3)_2$ 、 $CH_2CH_2OR_6$ 、Cl、F、Br、I、 C_1 - C_{20} 烴基、 C_1 - C_{20} 環烴基、 C_1 - C_{20} 烴氧基、 C_1 - C_{20} 環烴基氧基、 C_1 - C_{20} 烯基、 C_1 - C_{20} 環烯基、 C_1 - C_{20} 環炔基、 C_1 - C_{20} 炔基、芳基、雜芳基、 $C(=O)-W$ 和 W；

R_6 、 R_{36} 和 R_{46} 可分別獨立選自下列群組：H、F、Cl、Br、I、 Na^+ 、 K^+ 、 $C(=O)R_5$ 、2-氧代-1-咪唑烷基、苯基、5-茚滿基、2,3-二氫-1H-茚-5-基、4-羥基-1,5-萘啶-3-基、 C_1 - C_{12} 烴基、 C_1 - C_{12} 環烴基、 C_1 - C_{12} 烴氧基、 C_1 - C_{12} 環烴基氧基、 C_1 - C_{12} 烯基、 C_1 - C_{12} 環烯基、 C_1 - C_{12} 環炔基、 C_1 - C_{12} 炔基、芳基、雜芳基、 $C(=O)-W$ 和 W、

R_7 和 R_{37} 可分別獨立選自下列群組：H、F、Cl、Br、I、 $CH_3NHC(=O)CH_2CH(NHR_8)C(=O)-$ 、 $R_5N=C(NHR_6)NHC(=O)-$ 、 $C(=O)CH_3$ 、 $C(=O)R_6$ 、 $PO(OR_5)OR_6$ 、 C_1 - C_{20} 烴基、 C_1 - C_{20} 烴氧基、 C_1 - C_{20} 烯基、 C_1 - C_{20} 炔基、芳基、雜芳基、 $C(=O)-W$ 、和 W；

R_8 和 R_{38} 可分別獨立可選自下列群組：H、F、Cl、Br、I、 CH_3 、 C_2H_5 、 CF_3 、 CH_2CH_2F 、 CH_2CH_2Cl 、 CH_2CH_2Br 、 CH_2CH_2I 、 CH_2CHF_2 、 CH_2CF_3 、 CH_2F 、 CH_2Cl 、 CH_2Br 、 CH_2I 、 $CH_2NR_6R_7$ 、 $CH(NHR_7)CH_2C(=O)NH_2$ 、 C_3H_7 、 C_4H_9 、 C_5H_{11} 、 R_6 、 $C(=O)R_6$ 、 $C(=O)NH_2$ 、 $CH_2C(=O)NH_2$ 、 $CH_2OC(=O)NH_2$ 、

$\text{PO}(\text{OR}_5)\text{OR}_6$ 、 $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}(=\text{O})\text{OR}_6$ 、 $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(=\text{O})\text{OR}_6$ 、 $\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OR}_6$ 、 $\text{C}(=\text{O})-\text{W}$ ；

X_2 可選自下列群組：無、 H 、 $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_n\text{OR}_8$ 、 Cl 、 F 、 Br 、 I 、 NO_2 、 CN 、 CF_3 、 C_2F_5 、 C_3F_7 、 OCF_3 、 OC_2F_5 、 NH_2 、 NHR_6 、 CH_3 、 C_2H_5 、 R_6 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OR}_5$ 、 $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_n\text{SO}_3\text{R}_5$ 、 C_{1-8} 烴基、 C_{1-8} 烴硫基、 C_{1-8} 烴氨基、和 C_{1-8} 烴氧基、

X_3 可選自下列群組：無、 H 、 N_3 、 SO_3W 、 F 、 Cl 、 Br 、 OH 、 OCH_3 、 OR_6 、 CH_3 、 R_6 、 $\text{C}(=\text{O})\text{OW}$ 、 OW 和 I ；

X_4 可選自下列群組：無、 N 、 CH 和 CY1 ；

X_5 和 X_{35} 可分別獨立選自下列群組：無、 $\text{C}(=\text{O})$ 、 $\text{C}(=\text{S})$ 、 $\text{OC}(=\text{O})$ 、 CH_2 、 CH 、 S 、 O 和 NR_5 ；

Y1 、 Y31 、 Y2 、 Y32 、 Y3 、和 Y4 各自獨立地選自下列群組： H 、 OH 、 OW 、 $\text{OC}(=\text{O})\text{W}$ 、 $\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_3$ 、 CH_3 、 C_2H_5 、 C_3H_7 、 C_4H_9 、 SO_3R_6 、 CH_2OR_6 、 $\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{R}_6$ 、 $\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OR}_8$ 、 OCH_3 、 OC_2H_5 、 CH_3SO_2 、 R_6SO_2 、 $\text{R}_6\text{SO}_3\text{OR}_6$ 、 CH_3SO_3 、 R_6SO_3 、 NO_2 、 CN 、 CF_3 、 OCF_3 、 $\text{CH}=\text{CHC}(=\text{O})\text{NHCH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OW}$ 、 $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_n\text{NR}_5\text{R}_6$ 、 $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_n\text{OR}_6$ 、 $\text{CH}(\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2)\text{NHR}_6$ 、 $\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 F 、 Br 、 I 和 Cl ；

Z 、 AA 、 HA 、 R 、 R_s 、 Y 、 R_{11-16} 、 X 、 L1 、 L2 、 L4 、 L31 、 L32 、 L34 和 W 的定義與前述的相同；以及

任何 CH_2 基團可被 O 、 S 、 N 、 R_6 或藥學可接受的任何取代基取代。

在本發明中，“藥學可接受的鹽 (pharmaceutically acceptable salt)”是指在生物體體內可安全應用的本發明的化合物的鹽。藥學可接受的鹽包括本發明的化合物中存在酸性基團或鹼性基團的鹽。藥學可接受的酸性鹽包括，但不限於：鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、硝酸鹽、硫酸鹽、硫酸氫鹽、磷酸鹽、酸式磷酸鹽、異煙酸酯鹽、醋酸鹽、乳酸鹽、水楊酸鹽、檸檬酸鹽、酒石酸鹽、泛酸鹽、酸式酒石酸鹽、抗壞血酸鹽、琥珀酸鹽、馬來酸鹽、龍膽根素酯鹽 (gentisinate)、延胡索酸鹽、葡萄糖酸鹽、葡萄糖醛酸鹽 (glucaronate)、糖酸鹽、甲酸鹽、安息香酸鹽、谷氨酸鹽、甲磺酸鹽、乙磺酸鹽、苯磺酸鹽、對甲苯磺酸鹽和雙羥萘酸鹽 (即：1,11-亞甲基-二-(2-羥基-3-萘甲酸鹽))。本發明中的某些化合物可與多種氨基酸形成藥學可接受的鹽。適用的鹼性鹽包括，但不限於：鋁鹽、鈣鹽、鋰鹽、鎂鹽、鉀鹽、鈉鹽、鋅鹽和二乙醇胺鹽。關於藥學可接受的鹽的綜述可參見BERGE ET AL., 66 J. PHARM. SCI. 1-19 (1977)，在此作為參考文獻引用併入。

在本發明中，除非另有說明，術語“烴基”是指含支鏈或無支鏈的、飽和或不飽和的、單價或多價的碳氫基團，包括飽和烴基、烯基和炔基。烴基的實例包括，但不限於，甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、叔丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基、十一烷基、十二烷基、乙烯基、丙烯基、丁烯基、異丁烯基、戊烯基、己烯基、庚烯基、辛烯基、壬烯基、癸烯基、十一碳烯基、十

[S]

二碳烯基、乙炔基、丙炔基、丁炔基、異丁炔基、戊炔基、己炔基、庚炔基、辛炔基、壬炔基、癸炔基、十一碳炔基、十二碳炔基、亞甲基、亞乙基 (ethylene)、亞丙基 (propylene)、亞異丙基 (isopropylene)、亞丁基 (butylene)、亞異丁基 (isobutylene)、亞叔丁基 (t-butylene)、亞戊基 (pentylene)、亞己基 (hexylene)、亞庚基 (heptylene)、亞辛基 (octylene)、亞壬基 (nonylene)、亞癸基 (decylene)、亞十一碳基 (undecylene) 和亞十二碳基 (dodecylene)。在某些實施方式中，該碳氫基團含有1到30個碳原子。在某些實施方式中，該碳氫基團含有1到20個碳原子。在某些實施方式中，該碳氫基團含有1到12個碳原子。

在本發明中，除非另有說明，術語“環烴基”是指含有至少一個環且不含有芳環的烴基。環烴基的實例包括，但不限於，環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、環壬基、環癸基、環十一烷基、和環十二烷基。在某些實施方式中，該碳氫基團含有1到30個碳原子。在某些實施方式中，該碳氫基團含有1到20個碳原子。在某些實施方式中，該碳氫基團含有1到12個碳原子。

在本發明中，除非另有說明，“雜環烴基 (heterocycloalkyl)”這個術語是指至少一個環上原子為非碳原子的環烴基。環上的非碳原子包括，但不限於，硫、氧和氮。

在本發明中，除非另有說明，“烴氧基 (alkoxyl)”這個

術語是指含有一個或多個氧原子的烴基、環烴基或雜環烴基。烴氧基的實例包括，但不限於， $-\text{CH}_2\text{-OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{O-R}_e$ 、 $-\text{R}_e\text{-OH}$ 、 $-\text{R}_{e1}\text{-O-R}_{e2}-$ 、其中 R_e 、 R_{e1} 和 R_{e2} 是相同或不同的烴基、環烴基或雜環烴基。

在本發明中，除非另有說明，“鹵代烴基(alkyl halide)”這個術語是指含有一個或多個鹵素原子的烴基、環烴基或雜環烴基。“鹵素”這個術語是指氟、氯、溴或碘。鹵代烴基的實例包括、但不限於、 $-\text{R}_e\text{-F}$ 、 $-\text{R}_e\text{-Cl}$ 、 $-\text{R}_e\text{-Br}$ 、 $-\text{R}_e\text{-I}$ 、 $-\text{R}_e(\text{F})-$ 、 $-\text{R}_e(\text{Cl})-$ 、 $-\text{R}_e(\text{Br})-$ 以及 $-\text{R}_e(\text{I})-$ 、其中 R_e 是烴基、環烴基或雜環烴基。

本發明中，除非另有說明，“烴硫基(alkylthio)”這個術語是指含有一個或多個硫原子的烴基、環烴基或雜環烴基。烴硫基的實例包括，但不限於， $-\text{CH}_2\text{-SH}$ 、 $-\text{SCH}_3$ 、 $-\text{S-R}_e$ 、 $-\text{R}_e\text{-SH}$ 、 $-\text{R}_{e1}\text{-S-R}_{e2}-$ ，其中 R_e 、 R_{e1} 和 R_{e2} 是相同或不同的烴基、環烴基或雜環烴基。

在本發明中，除非另有說明，“烴氨基(alkylamino)”這個術語是指含有一個或多個氮原子的烴基、環烴基或雜環烴基。烴氨基的實例包括，但不限於， $-\text{CH}_2\text{-NH}$ 、 $-\text{NCH}_3$ 、 $-\text{N(R}_{e1})\text{-R}_{e2}$ 、 $-\text{N-R}_e$ 、 $-\text{R}_e\text{-NH}_2$ 、 $-\text{R}_{e1}\text{-N-R}_{e2}$ 和 $-\text{R}_e\text{-N(R}_{e1})\text{-R}_{e2}$ ，其中 R_e 、 R_{e1} 和 R_{e2} 是相同或不同的烴基、環烴基或雜環烴基。

在本發明中，除非另有說明，“烴羰基(alkylcarbonyl)”這個術語是指含有一個或多個羰基基團的烴基、環烴基或雜環烴基。烴羰基的實例包括，但不限於，醛基

(-Re-C(O)-H)、酮基(-Re-C(O)-Re_{e1})、羧酸基(Re-C(=O)OH)、酯基(-Re-C(=O)O-Re_{e1})、醯胺基(-Re-C(=O)O-N(Re_{e1})Re_{e2})、烯酮基(-Re-C(O)-C(Re_{e1})=C(Re_{e2})Re_{e3})、鹵化醯基(-Re-C(O)-X_h)以及酸酐基(-Re-C(O)-O-C(O)-Re_{e1})，其中Re、Re_{e1}、Re_{e2}和Re_{e3}可以是相同或不同的烴基、環烴基或雜環烴基。

在本發明中，除非另有說明，“多氟烴基(perfluoroalkyl)”這個術語是指含有一個或多個氟基團的烴基、環烴基或雜環烴基，包括但不限於，多氟甲基、多氟乙基、多氟丙基。

在本發明中，除非另有說明，“芳基”這個術語是指含有一個或多個芳環的化學結構。在某些實施方式中，一個或多個環上原子為非碳原子，如氧、氮、或硫（“雜芳基”）。芳基的實例包括，但不限於，苯基、苜基、蔡基、蔥基（anthracenyl）、吡啶基、喹啉基、異喹啉基、吡嗪基、喹惡啉基（quinoxaliny1）、吡啶基（acridiny1）、嘧啶基、喹啉基、噻嗪基（pyridaziny1）、噌啉基（cinnoliny1）、咪唑基、苯並咪唑基、嘌呤基、吲哚基、呋喃基、苯並呋喃基、異苯並呋喃基、吡咯基、吲哚基、異吲哚基、噻吩基、苯並噻吩基、吡啶基、吲哚基、惡唑基、苯並惡唑基、異惡唑基、苯並異惡唑基、噻唑基（thiaxoly1）、胍基和苯並噻唑基。

在某些實施方式中，HPP的運送單元含有可質子化的
 氨基，其可促進HPP跨越或轉運通過一層或多層生物屏障
 （如，比母藥快至少約20倍、約50倍、約100倍、約300倍、

約500倍、約1000倍)。在某些實施方式中，可質子化的氨基在生理pH時被基本上質子化。在某些實施方式中，該氨基的質子化可逆。在某些實施方式中，該運送單元在HPP通過一層或多層生物屏障後可以或可以不從功能單元上裂解下來。在某些實施方式中、功能單元可能含有一運送單元、特別是對於含有至少一個自由氨基團的抗菌劑及抗菌劑相關化合物來說。

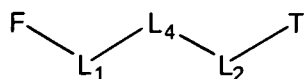
在某些實施方式中，可質子化的氨基選自下列群組：藥學可接受的取代和未取代的一級氨基、藥學可接受的取代和未取代的二級氨基、以及藥學可接受的取代和未取代的三級氨基。

在某些實施方式中，可質子化的氨基選自下列群組：結構式W-1、結構式W-2、結構式W-3、結構式W-4、結構式W-5、結構式W-6、結構式W-7、結構式W-8、結構式W-9、結構式W-10、結構式W-11、結構式W-12、結構式W-13、結構式W-14、結構式W-15、結構式W-16、結構式W-17和結構式W-18，其定義與前述相同，包括其立體異構體和藥學可接受的鹽類。

在某些實施方式中，連接HPP的功能單元和運送單元的連接物含有可在HPP滲透過一層或多層生物屏障後裂解的鍵。可裂解的鍵包括，例如，共價鍵、醚鍵、硫醚鍵、醯胺鍵、酯鍵、硫酯鍵、碳酸酯鍵、氨基甲酸酯鍵、磷酸酯鍵或肟鍵。

在某些實施方式中，抗菌劑或抗菌劑相關化合物的

HPP 具有如下結構式 L-1 的結構：



結構式 L-1

包括其立體異構體和藥學可接受的鹽類。

F 是抗菌劑或抗菌劑相關化合物的 HPP 的功能單元。
 F 的實例包括結構式 F-1、結構式 FP-1、結構式 FP-2、結構式 FP-3、結構式 FP-4、結構式 FP-5、結構式 FP-6、結構式 FP-7、結構式 FP-8、結構式 FP-9、結構式 FP-10、結構式 FP-11、結構式 FP-12、結構式 FP-13、結構式 FP-14、結構式 FP-15、結構式 FP-16、結構式 FP-17、結構式 FP-18、結構式 FP-19、結構式 FP-20、結構式 FP-21、結構式 FP-22、結構式 FP-23、結構式 FP-24、結構式 FP-25、結構式 FP-26、結構式 FP-27、結構式 FP-28、結構式 FP-29、結構式 FP-30、結構式 FP-31、結構式 FP-32、結構式 FP-33、結構式 FP-34、結構式 FP-35、結構式 FP-36、結構式 FP-37、結構式 FP-38、結構式 FP-39、結構式 FP-40、結構式 FP-41、結構式 FP-42、結構式 FP-43、結構式 FP-44、結構式 FP-45、結構式 FP-46、結構式 FP-47、結構式 FP-48、結構式 FP-49、結構式 FP-50、結構式 FP-51、結構式 FP-52、結構式 FP-53、結構式 FP-54、結構式 FP-55、結構式 FP-56、結構式 FP-57、結構式 FP-58、結構式 FP-59、結構式 FP-60、結構式 FP-61、結構式 FP-62、結構式 FP-63、結構式 FP-64、結構式 FP-65、結構式 FP-66、結構式 FP-67、結構式 FP-68、結構式 FP-69、結構式 FP-70、

{S}

結構式 FP-71、結構式 FP-72、結構式 FP-73、結構式 FP-74、
 結構式 FP-75、結構式 FP-76、結構式 FP-77、結構式 FP-78、
 結構式 FP-79、結構式 FP-80、結構式 FP-81、結構式 FP-82、
 結構式 FP-83、結構式 FP-84、結構式 FP-85、結構式 FP-86、
 結構式 FI-1、結構式 FI-2、結構式 FI-3、結構式 FI-4、結
 構式 FI-5、結構式 FI-6、結構式 FI-7、結構式 FI-8、結構
 式 FI-9、結構式 FI-10、結構式 FI-11、結構式 FI-12、結
 構式 FI-13、結構式 FI-14、結構式 FI-15、結構式 FI-16、
 結構式 FI-17、結構式 FI-18、結構式 FI-19、結構式 FI-20、
 結構式 FI-21、結構式 FI-22、結構式 FI-23、結構式 FI-24、
 結構式 FI-25、結構式 FI-26、結構式 FI-27、結構式 FI-28、
 結構式 FI-29、結構式 FI-30、結構式 FI-31、結構式 FI-32、
 結構式 FI-33、結構式 FS-1、結構式 FS-2、結構式 FS-3、
 結構式 FS-4、結構式 FS-5、結構式 FS-6、結構式 FS-7、
 結構式 FS-8、結構式 FS-9、結構式 FS-10、結構式 FS-11、
 結構式 FS-12、結構式 FS-13、結構式 FS-14、結構式 FS-15、
 結構式 FS-16、結構式 FS-17、結構式 FS-18、結構式 FS-19、
 結構式 FS-20、結構式 FT-1、結構式 FT-2、結構式 FT-3、
 結構式 FT-4、結構式 FT-5、結構式 FT-6、結構式 FT-7、
 結構式 FT-8、結構式 FT-9、結構式 FT-10、結構式 FT-11、
 結構式 FT-12、結構式 FT-13、結構式 FT-14、結構式 FT-15、
 和結構式 FT-16，其定義如前所述；

T 是抗菌劑或抗菌劑相關化合物的 HPP 的運送單元。
 例如 T 可選自下列群組：可質子化氨基、藥學可接受的取_{S}

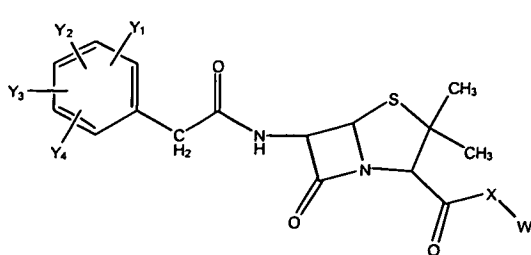
代和未取代的一級氨基、藥學可接受的取代和未取代的二級氨基，以及藥學可接受的取代和未取代的三級氨基、結構式 W-1、結構式 W-2、結構式 W-3、結構式 W-4、結構式 W-5、結構式 W-6、結構式 W-7、結構式 W-8、結構式 W-9、結構式 W-10、結構式 W-11、結構式 W-12、結構式 W-13、結構式 W-14、結構式 W-15、結構式 W-16、結構式 W-17 和結構式 W-18，其定義如前所述；以及

L_1 、 L_{31} 、 L_2 、 L_{32} 、 L_4 和 L_{34} 的定義如前所述。在某些實施方式中， $-L_1-L_4-L_2-$ 和 $-L_{31}-L_{34}-L_{32}-$ 獨立地分別選自下列群組： $-O-$ 、 $-X-$ 、 $-O-X-$ 、 $-N-X-$ 、 $-S-X-$ 、 $-X_5-$ 、 $O-X_5-$ 、 $-N-X_5-$ 、 $-S-X_5-$ 、 $-O-X_7-$ 、 $-O-C(=O)-$ 、 $-NH-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-O-$ 、 $-C(=O)-N-$ 和 $-C(=O)-X-$ 、其中 X 、 X_5 和 X_7 的定義如前所述。

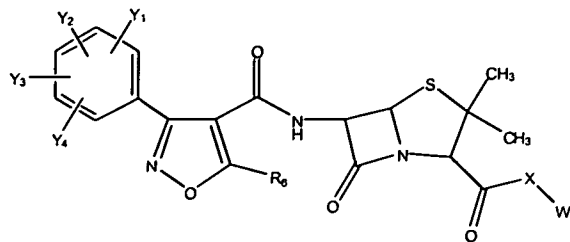
在某些實施方式中，抗菌劑或抗菌劑相關化合物的 HPP 或 HPC 包括選自下列群組的結構：結構式 P-1、結構式 P-2、結構式 P-3、結構式 P-4、結構式 P-5、結構式 P-6、結構式 P-7、結構式 P-8、結構式 P-9、結構式 P-10、結構式 P-11、結構式 P-12、結構式 P-13、結構式 P-14、結構式 P-15、結構式 P-16、結構式 P-17、結構式 P-18、結構式 P-19、結構式 P-20、結構式 P-21、結構式 P-22、結構式 P-23、結構式 P-24、結構式 P-25、結構式 P-26、結構式 P-27、結構式 P-28、結構式 P-29、結構式 P-30、結構式 P-31、結構式 P-32、結構式 P-33、結構式 P-34、結構式 P-35、結構式 P-36、結構式 P-37、結構式 P-38、結構式 P-39、結構式 P-40、結構

式P-41、結構式P-42、結構式P-43、結構式P-44、結構式
 P-45、結構式P-46、結構式P-47、結構式P-48、結構式P-49、
 結構式P-50、結構式P-51、結構式P-52、結構式P-53、結
 構式P-54、結構式P-55、結構式P-56、結構式P-57、結構
 式P-58、結構式P-59、結構式P-60、結構式P-61、結構式
 P-62、結構式P-63、結構式P-64、結構式P-65、結構式P-66、
 結構式P-67、結構式P-68、結構式P-69、結構式P-70、結
 構式P-71、結構式P-72、結構式P-73、結構式P-74、結構
 式P-75、結構式P-76、結構式P-77、結構式P-78、結構式
 P-79、結構式P-80、結構式P-81、結構式P-82、結構式P-83、
 結構式P-84、結構式P-85、結構式P-86、結構式I-1、結構
 式I-2、結構式I-3、結構式I-4、結構式I-5、結構式I-6、結
 構式I-7、結構式I-8、結構式I-9、結構式I-10、結構式I-11、
 結構式I-12、結構式I-13、結構式I-14、結構式I-15、結構
 式I-16、結構式I-17、結構式I-18、結構式I-19、結構式I-20、
 結構式I-21、結構式I-22、結構式I-23、結構式I-24、結構
 式I-25、結構式I-26、結構式I-27、結構式I-28、結構式I-29、
 結構式I-30、結構式I-31、結構式I-32、結構式I-33、結構
 式S-1、結構式S-2、結構式S-3、結構式S-4、結構式S-5、
 結構式S-6、結構式S-7、結構式S-8、結構式S-9、結構式
 S-10、結構式S-11、結構式S-12、結構式S-13、結構式S-14、
 結構式S-15、結構式S-16、結構式S-17、結構式S-18、結
 構式S-19、結構式S-20、結構式T-1、結構式T-2、結構式
 T-3、結構式T-4、結構式T-5、結構式T-6、結構式T-7、結

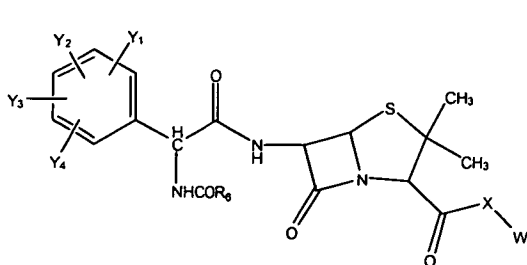
構式 T-8、結構式 T-9、結構式 T-10、結構式 T-11、結構式 T-12、結構式 T-13、結構式 T-14、結構式 T-15、和結構式 T-16:



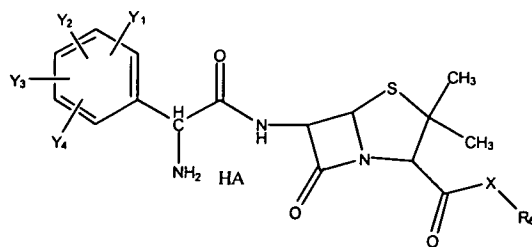
結構式 P-1



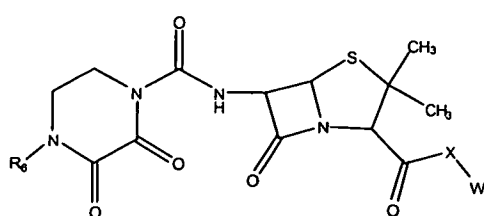
結構式 P-2



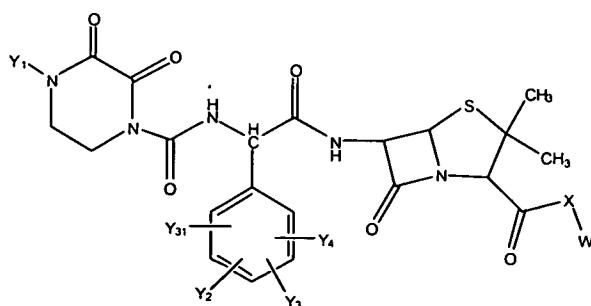
結構式 P-3



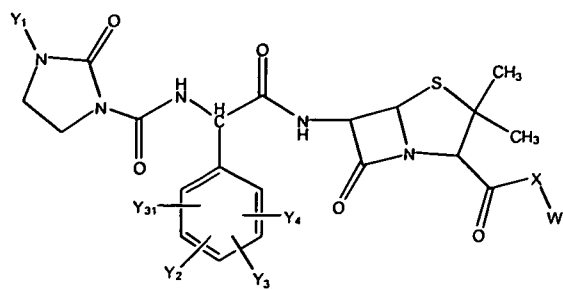
結構式 P-4



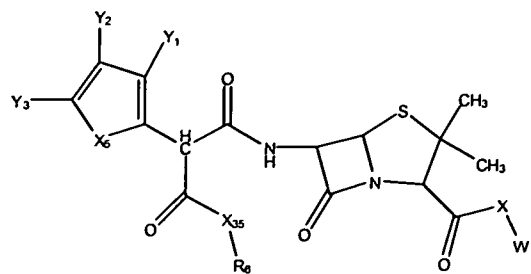
結構式 P-5



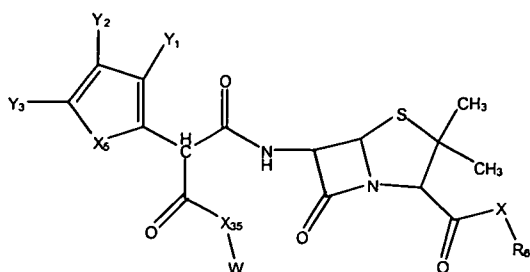
結構式 P-6



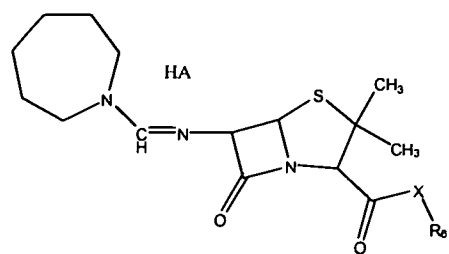
結構式 P-7



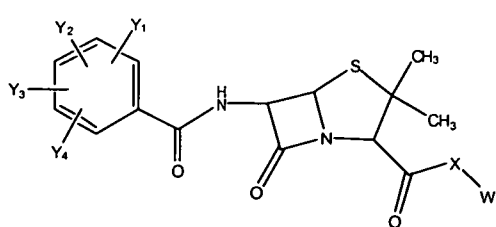
結構式 P-8



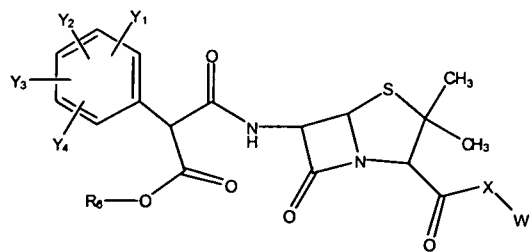
結構式 P-9



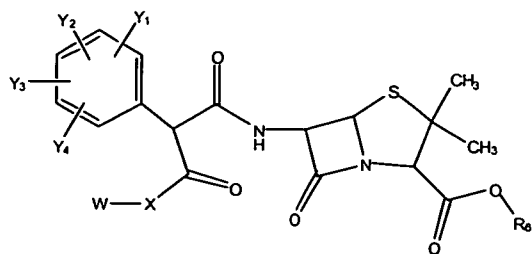
結構式 P-10



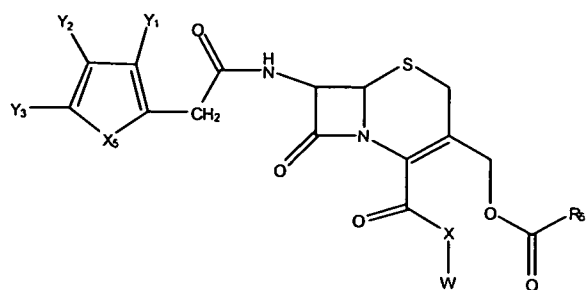
結構式 P-11



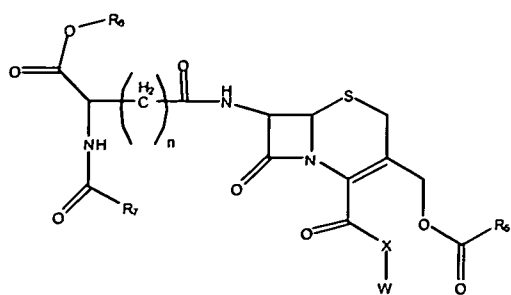
結構式 P-12



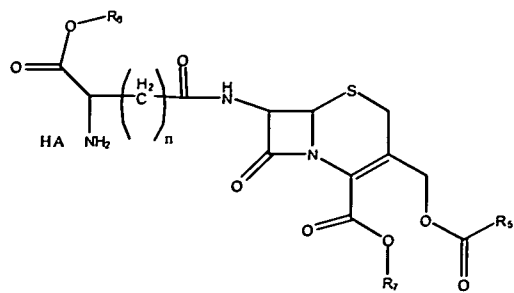
結構式 P-13



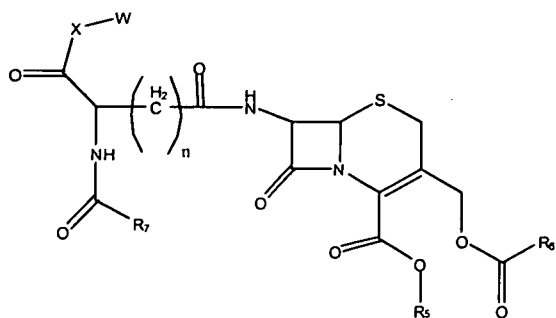
結構式 P-14



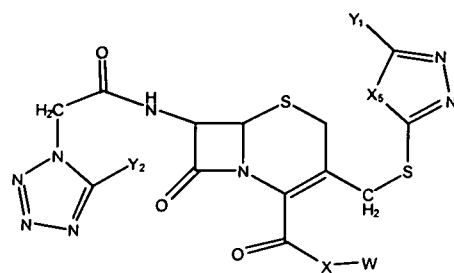
結構式 P-15



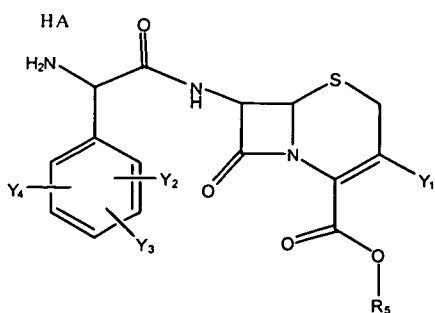
結構式 P-16



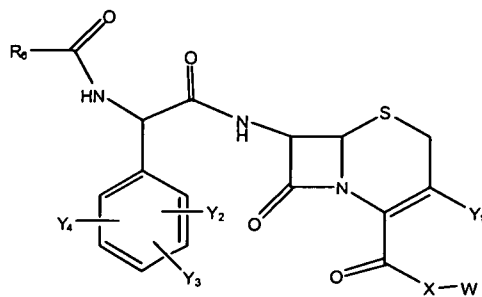
結構式 P-17



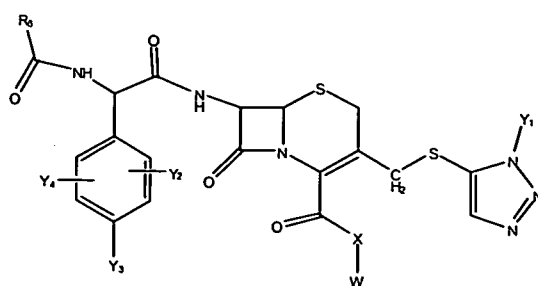
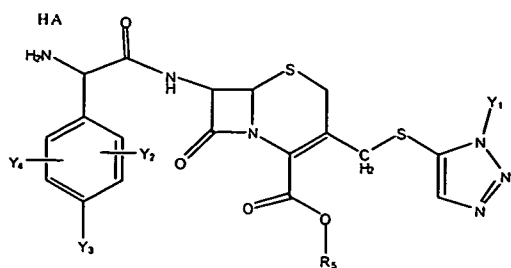
結構式 P-18



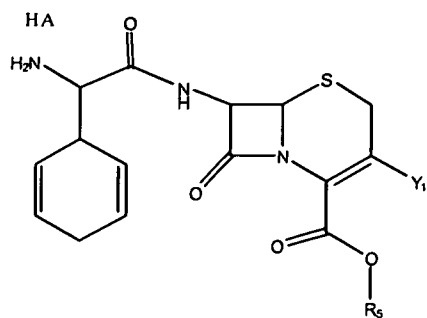
結構式 P-19



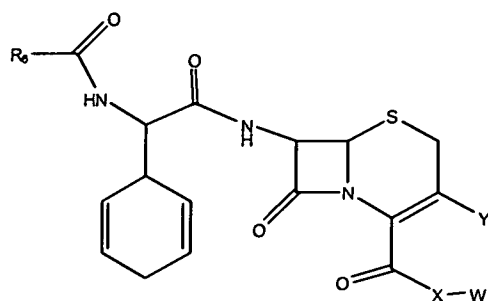
結構式 P-20



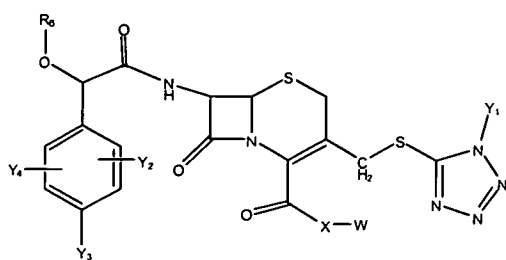
結構式 P-21



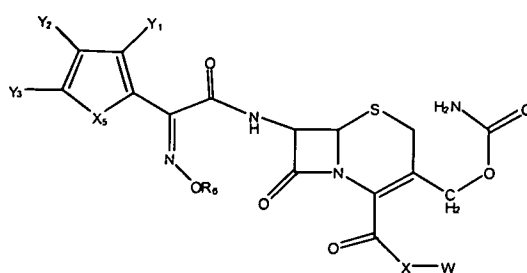
結構式 P-22



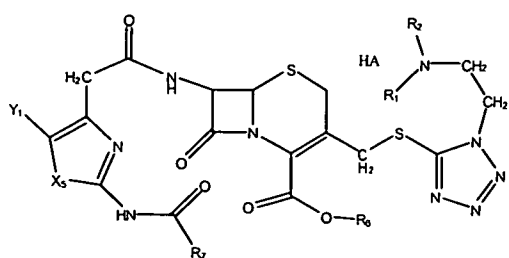
結構式 P-23



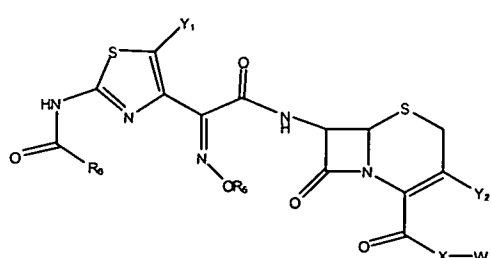
結構式 P-24



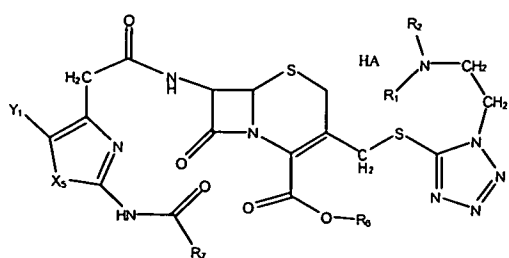
結構式 P-25



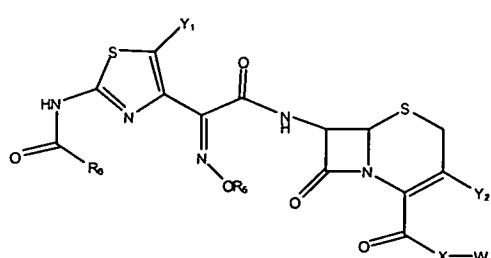
結構式 P-26

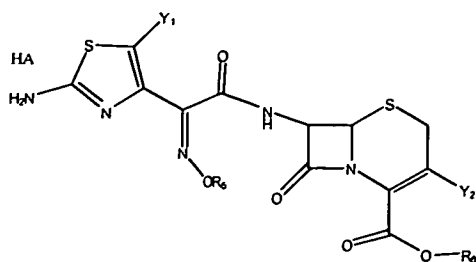


結構式 P-27

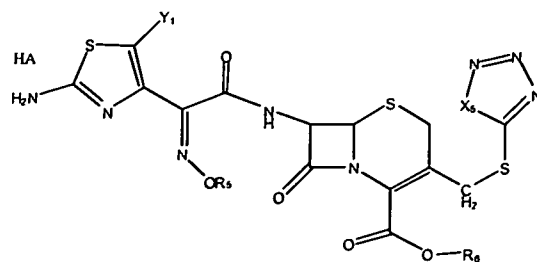


結構式 P-28

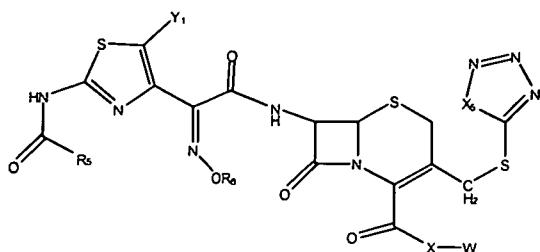




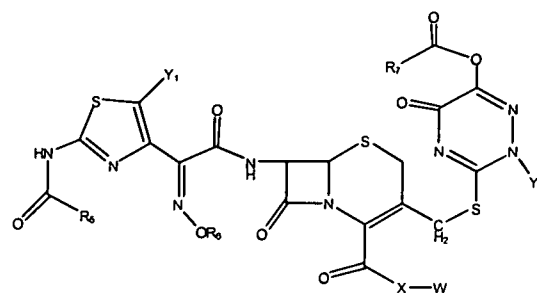
結構式 P-29



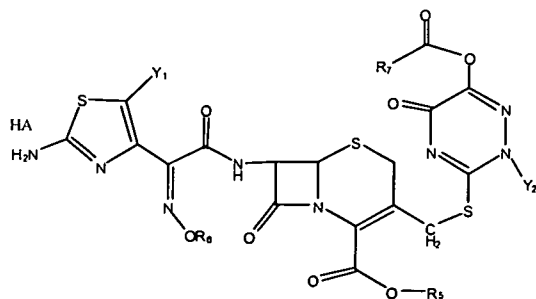
結構式 P-30



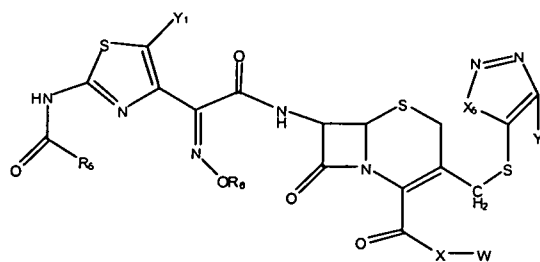
結構式 P-31



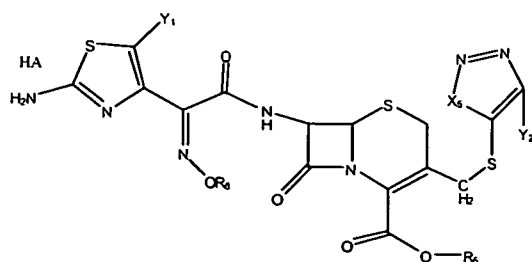
結構式 P-32



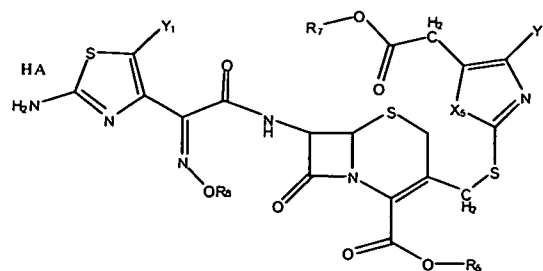
結構式 P-33



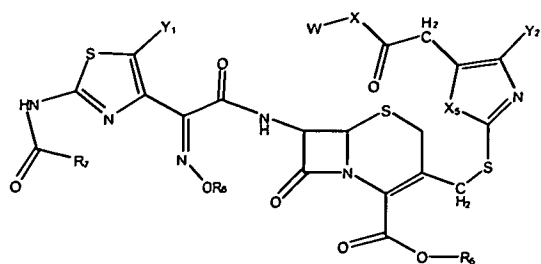
結構式 P-34



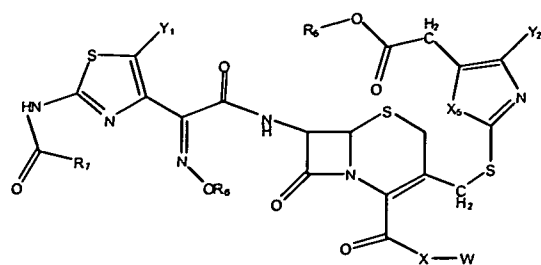
結構式 P-35



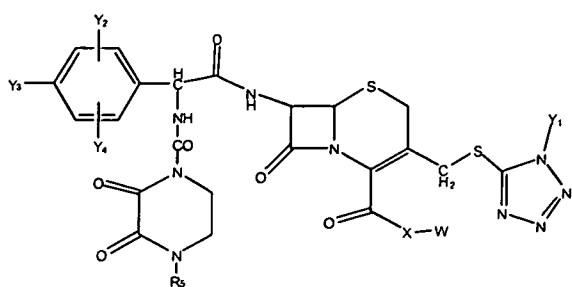
結構式 P-36



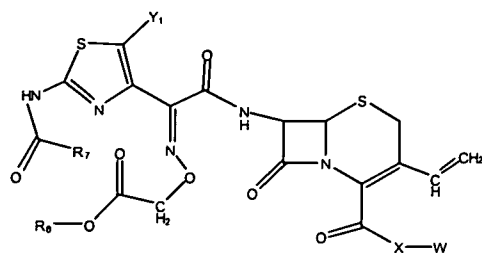
結構式 P-37



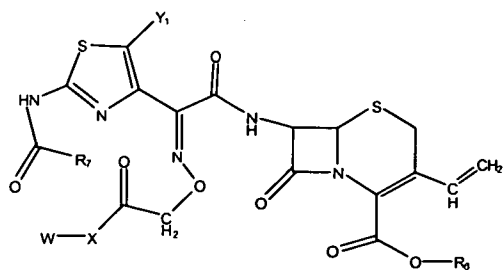
結構式 P-38



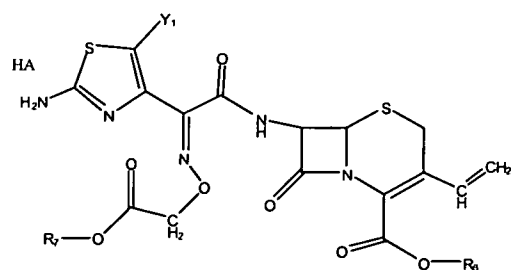
結構式 P-39



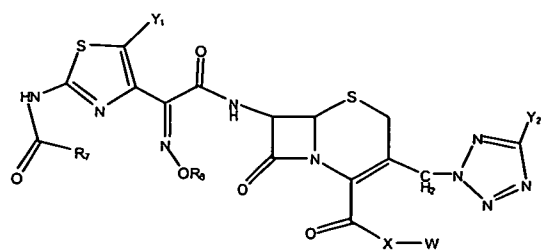
結構式 P-40



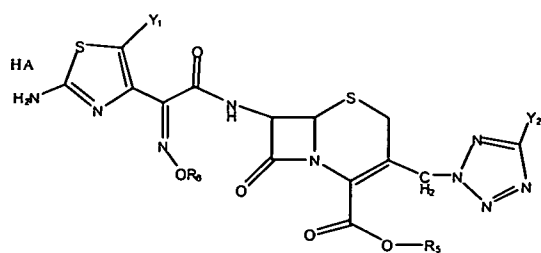
結構式 P-41



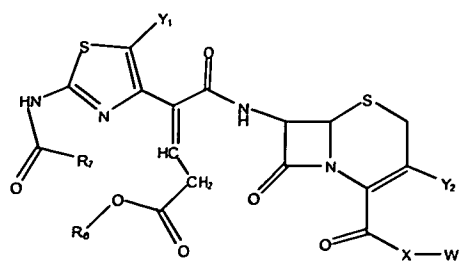
結構式 P-42



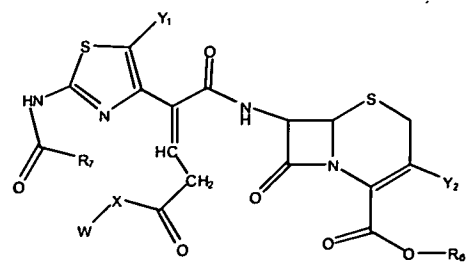
結構式 P-43



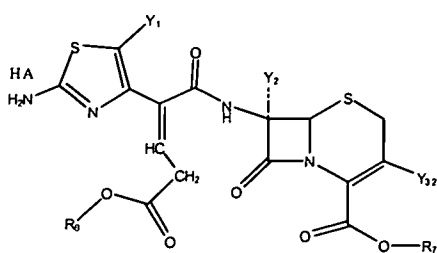
結構式 P-44



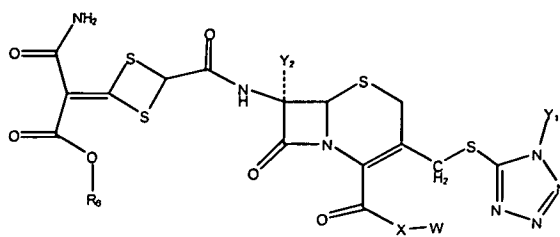
結構式 P-45



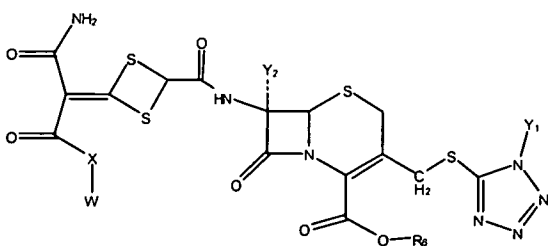
結構式 P-46



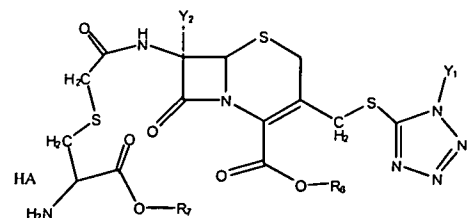
結構式 P-47



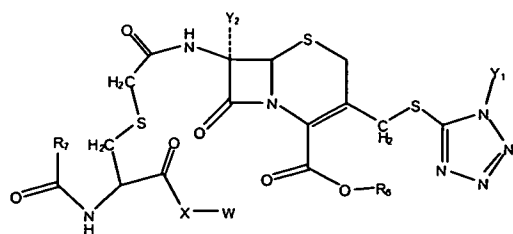
結構式 P-48



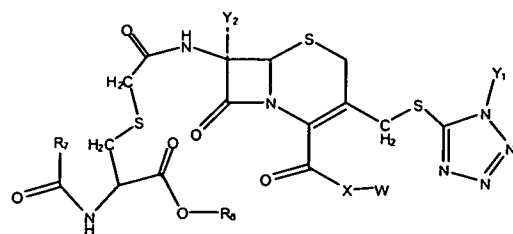
結構式 P-49



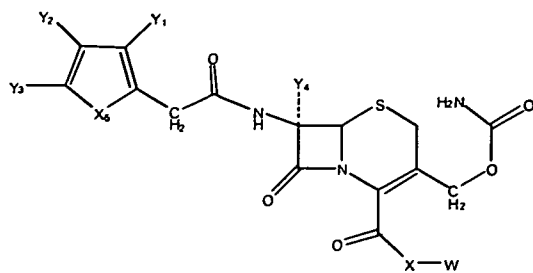
結構式 P-50



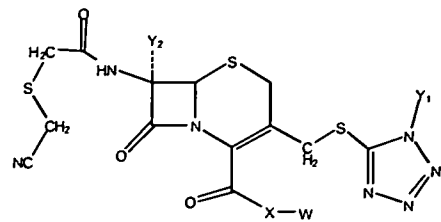
結構式 P-51



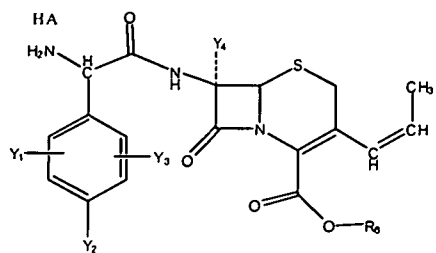
結構式 P-52



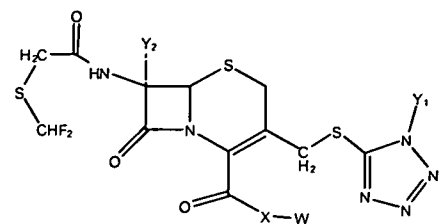
結構式 P-53



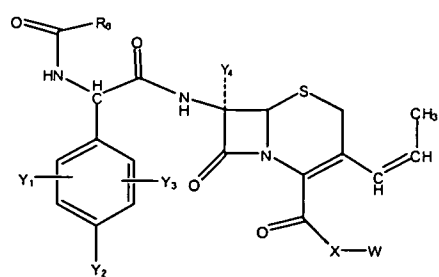
結構式 P-54



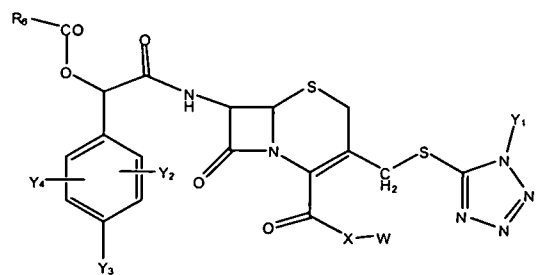
結構式 P-55



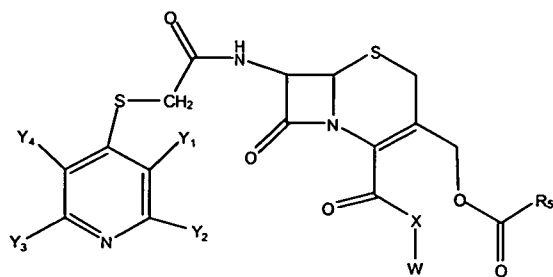
結構式 P-56



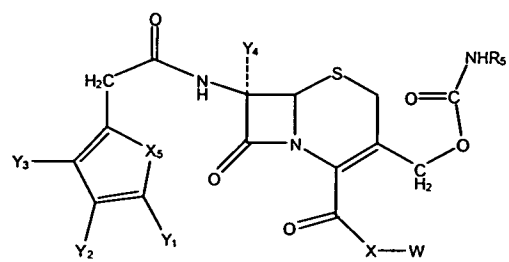
結構式 P-57



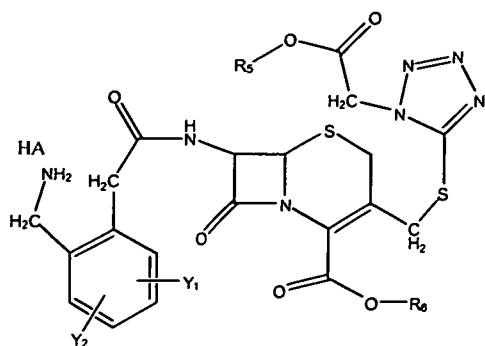
結構式 P-58



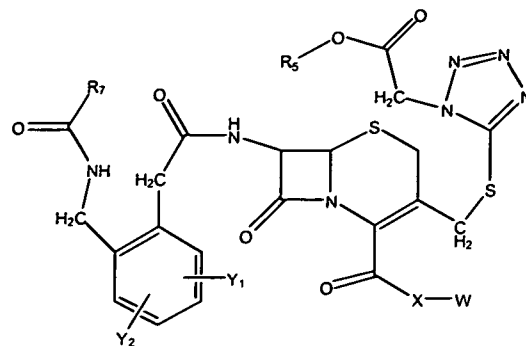
結構式 P-59



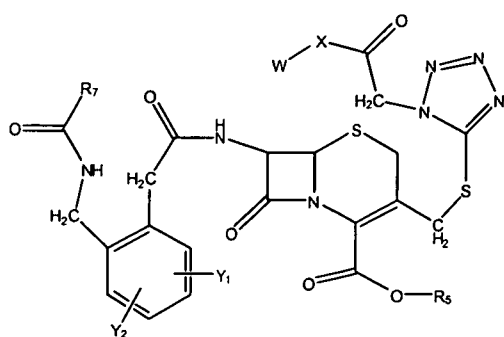
結構式 P-60



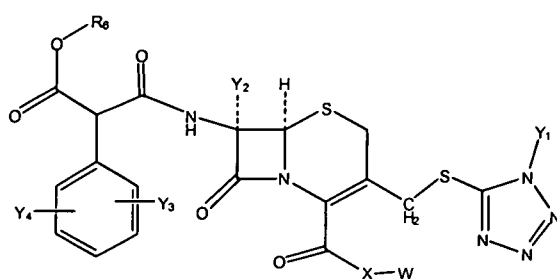
結構式 P-61



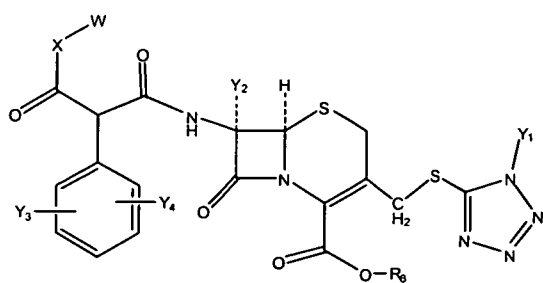
結構式 P-62



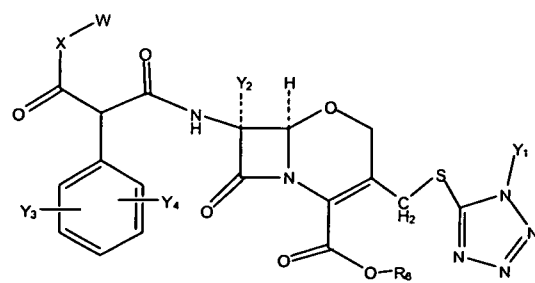
結構式 P-64



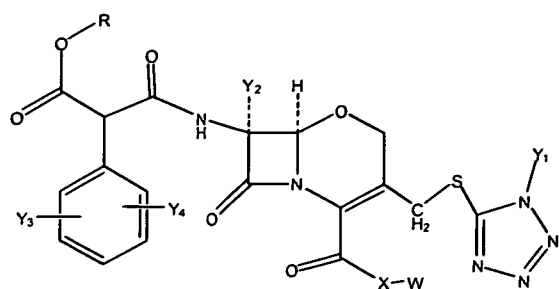
結構式 P-64



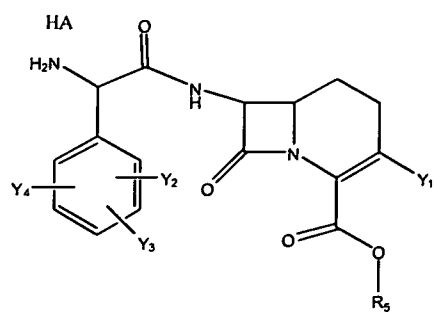
結構式 P-65



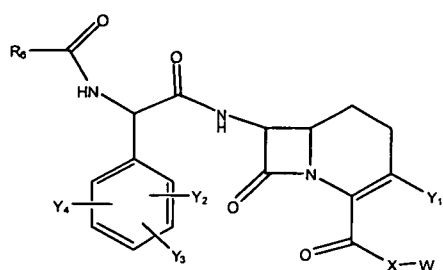
結構式 P-66



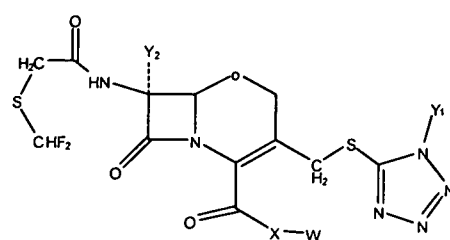
結構式 P-67



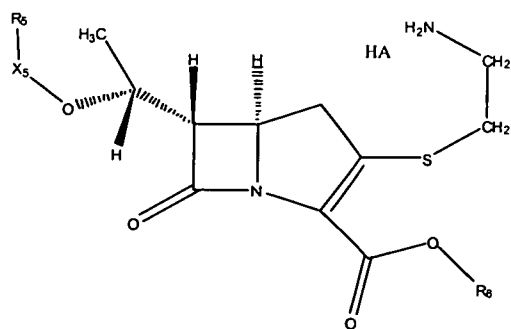
結構式 P-68



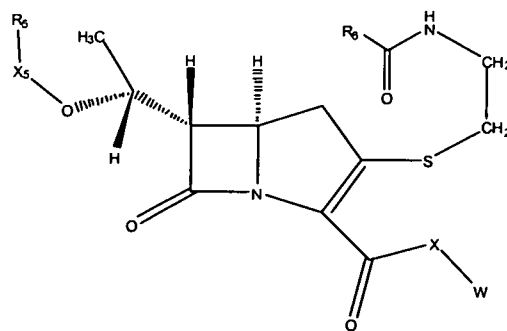
結構式 P-69



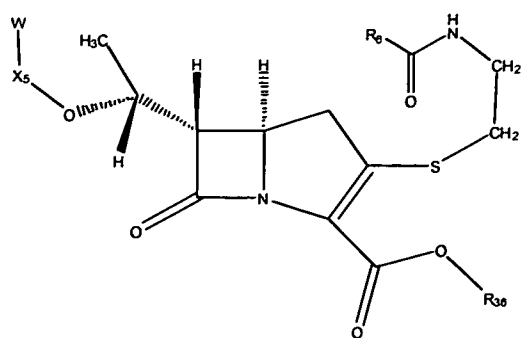
結構式 P-70



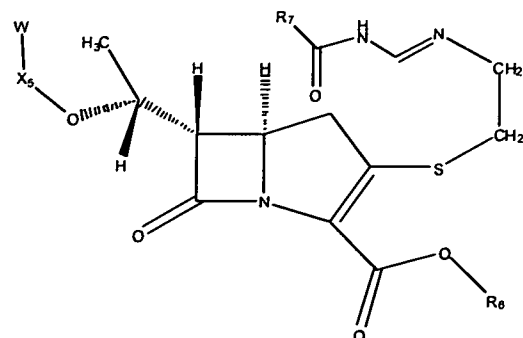
結構式 P-71



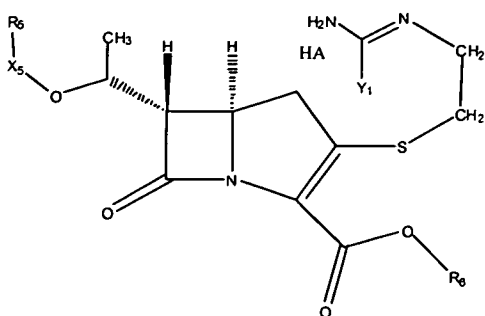
結構式 P-72



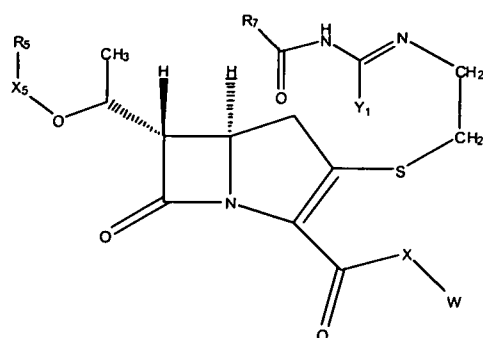
結構式 P-73



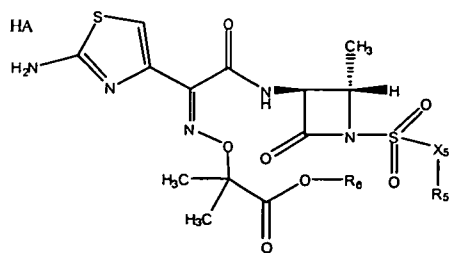
結構式 P-74



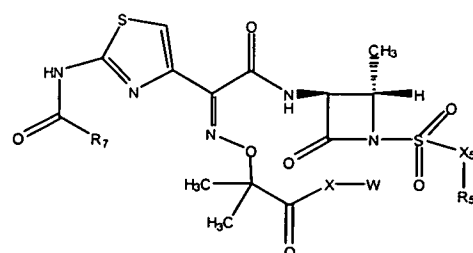
結構式 P-75



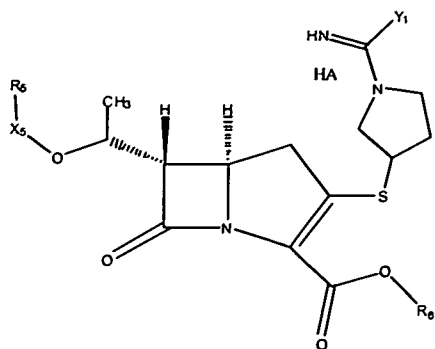
結構式 P-76



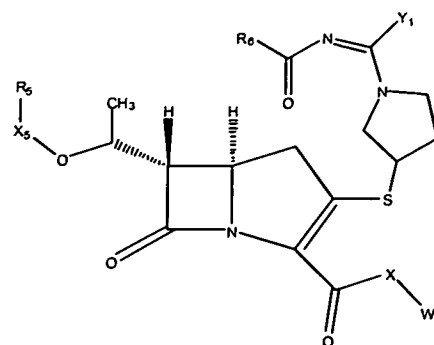
結構式 P-77



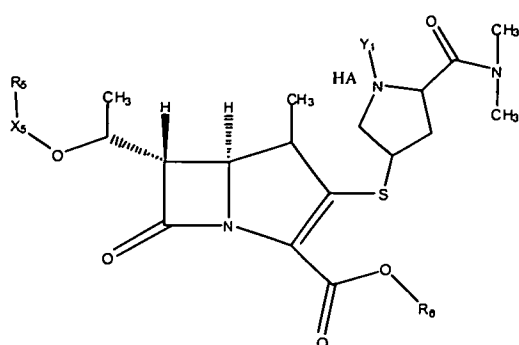
結構式 P-78



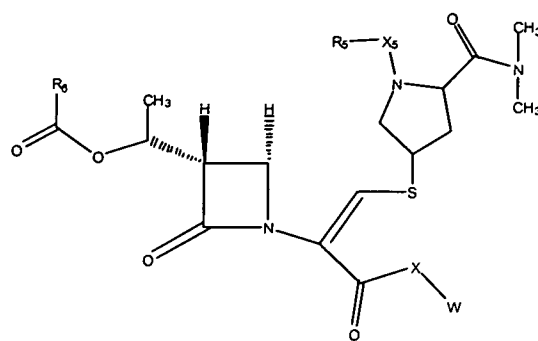
結構式 P-79



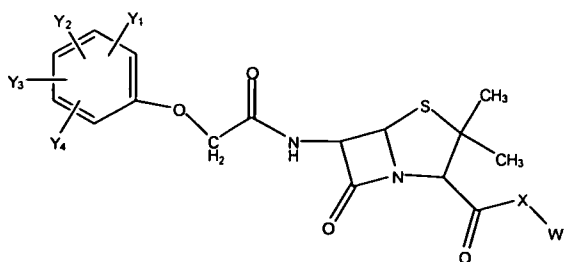
結構式 P-80



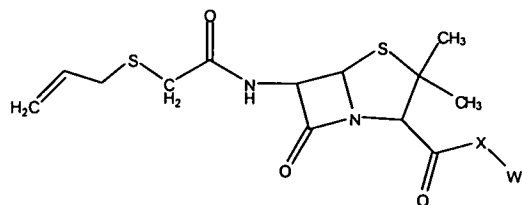
結構式 P-81



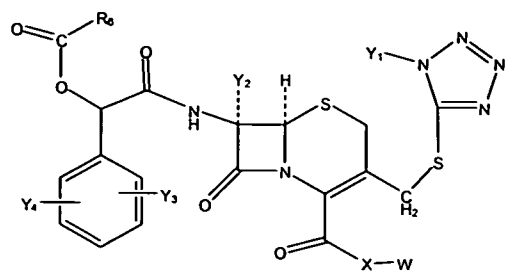
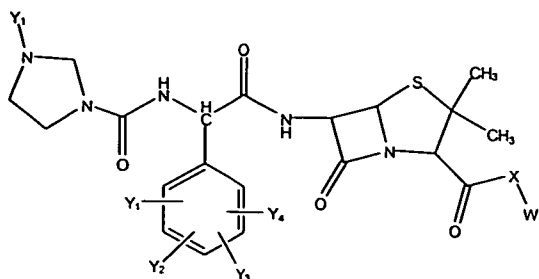
結構式 P-82



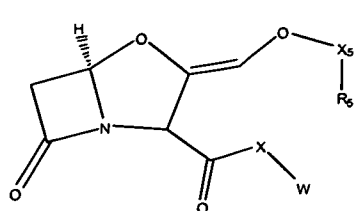
結構式 P-83



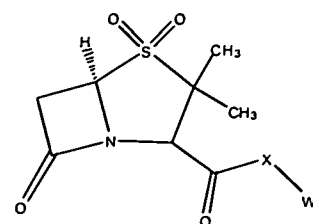
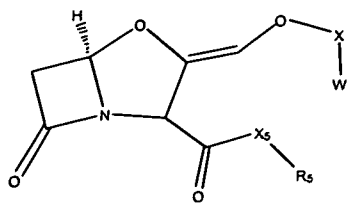
結構式 P-84



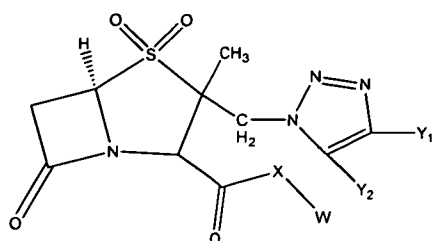
結構式 P-85



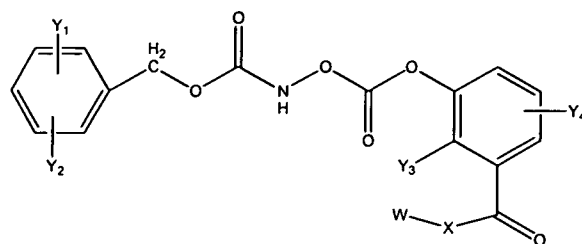
結構式 P-86



結構式 I-1

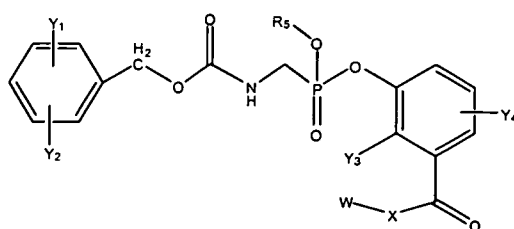


結構式 I-2

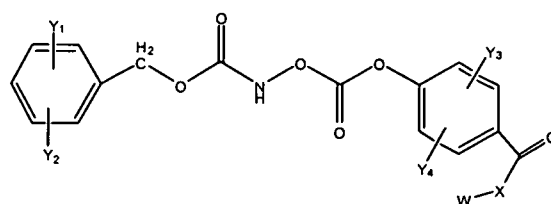


結構式 I-3

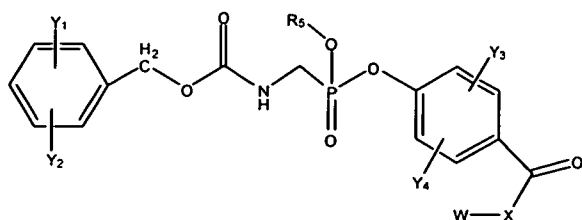
結構式 I-4



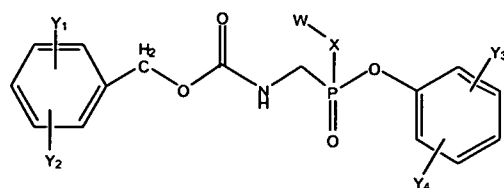
結構式 I-5



結構式 I-6



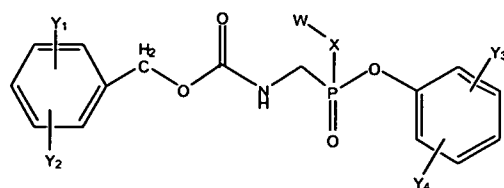
結構式 I-7

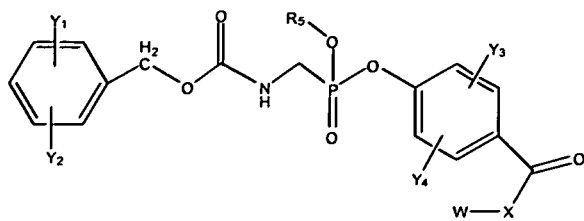


結構式 I-8

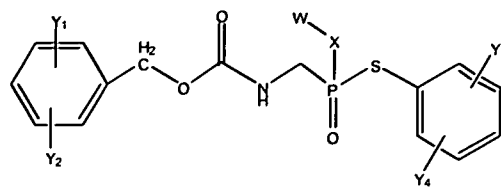
結構式 I-8

結構式 I-9

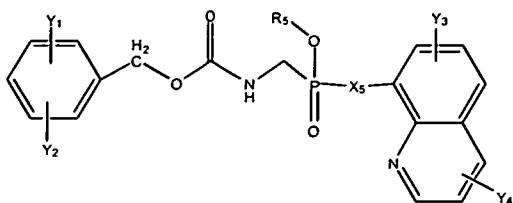




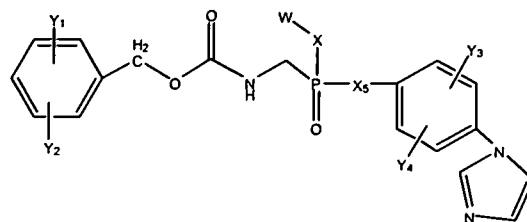
結構式 I-10



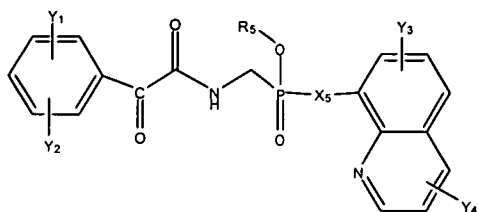
結構式 I-11



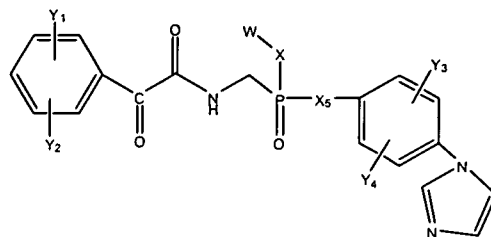
結構式 I-12



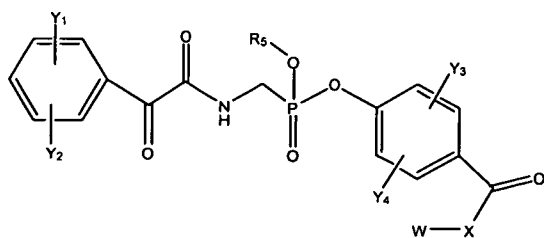
結構式 I-13



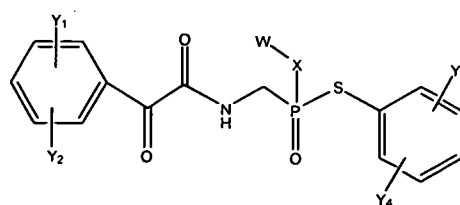
結構式 I-14



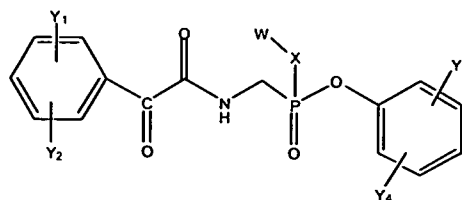
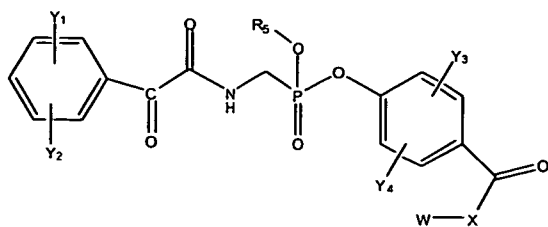
結構式 I-15



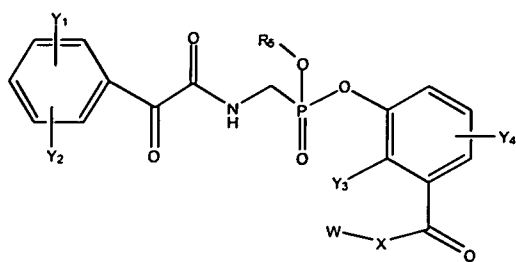
結構式 I-16



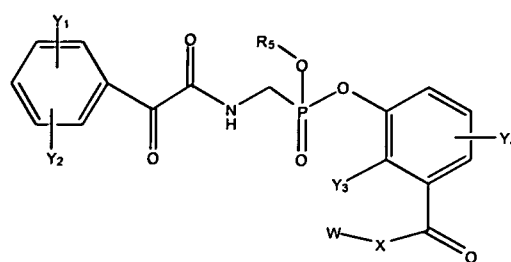
結構式 I-17



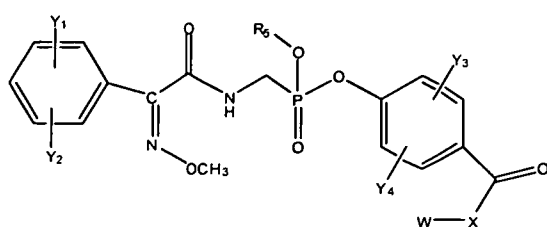
結構式 I-18



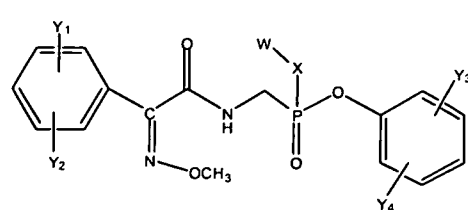
結構式 I-19



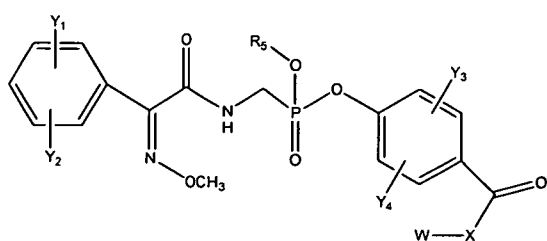
結構式 I-20



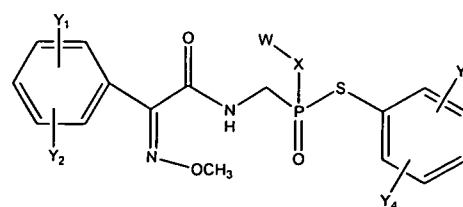
結構式 I-21



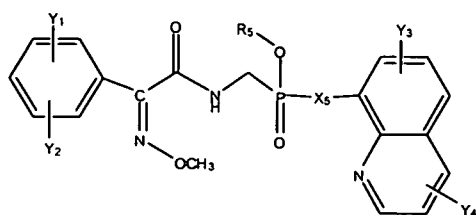
結構式 I-22



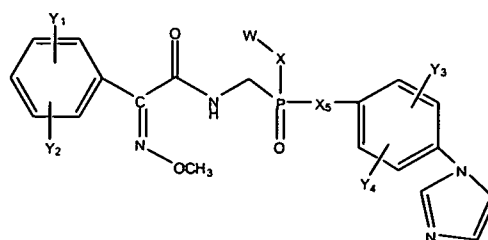
結構式 I-23



結構式 I-24



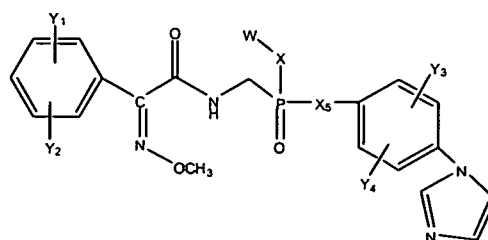
結構式 I-25

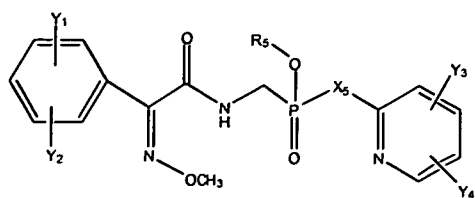


結構式 I-26

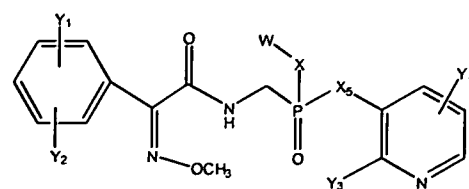
結構式 I-26

結構式 I-27

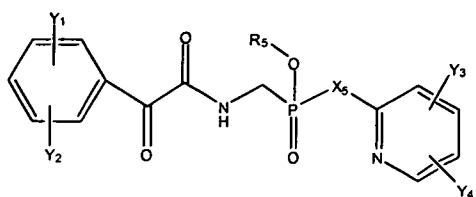




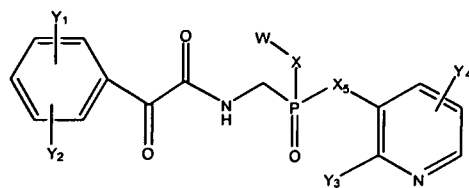
結構式 I-28



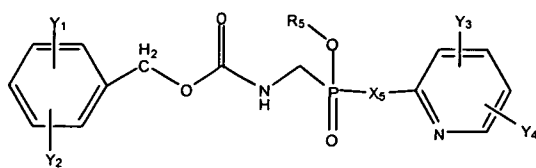
結構式 I-29



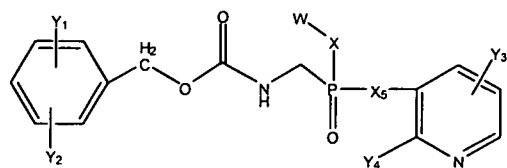
結構式 I-30



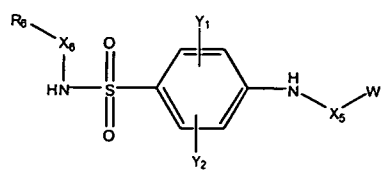
結構式 I-31



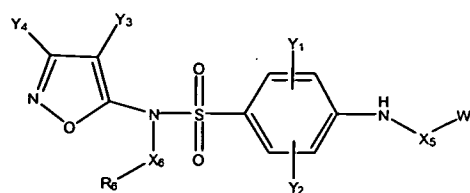
結構式 I-32



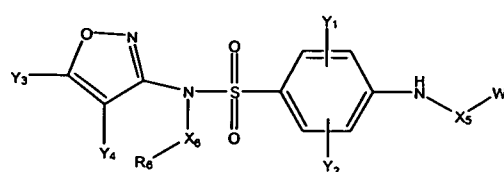
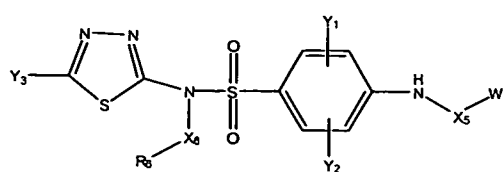
結構式 I-33



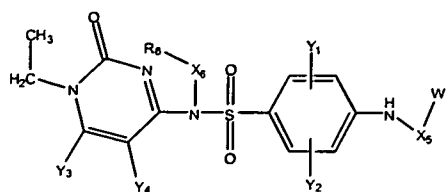
結構式 S-1



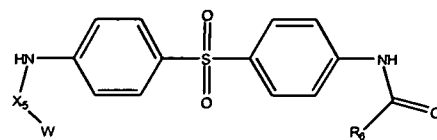
結構式 S-2



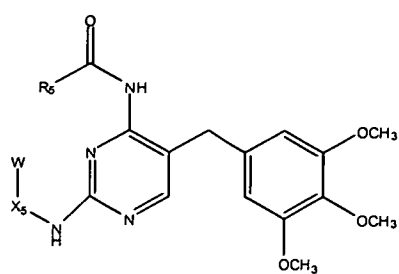
結構式 S-3



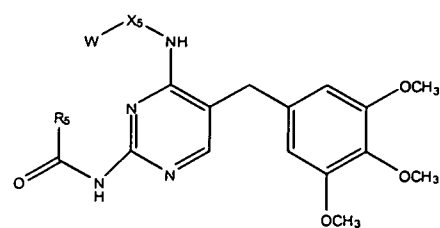
結構式 S-4



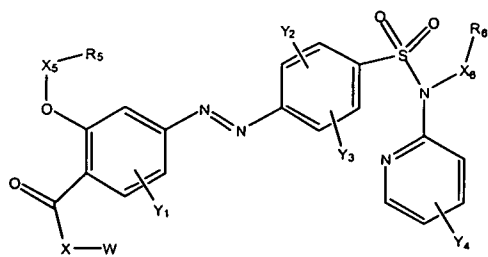
結構式 S-5



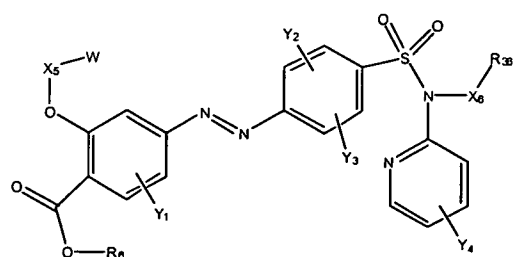
結構式 S-6



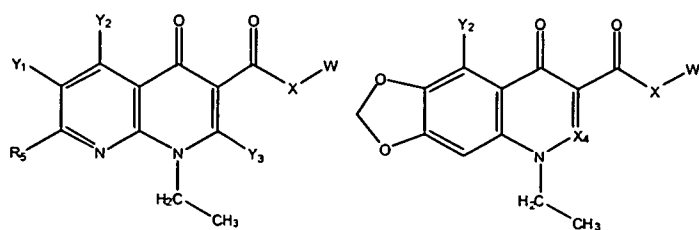
結構式 S-7



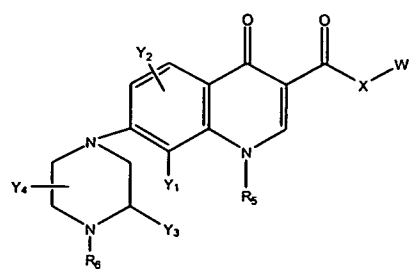
結構式 S-8



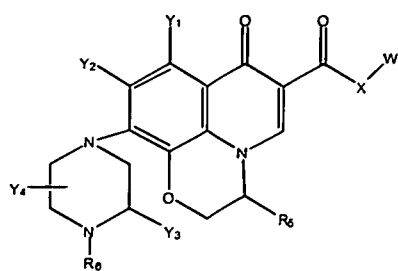
結構式 S-9



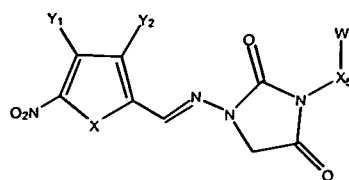
結構式 S-10



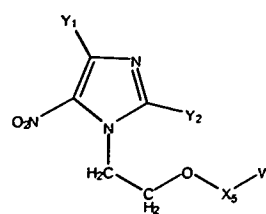
結構式 S-11



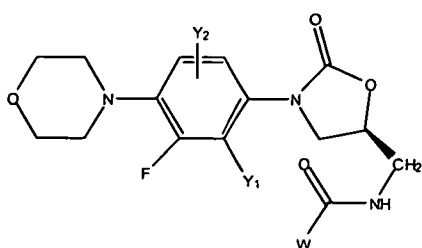
結構式 S-12



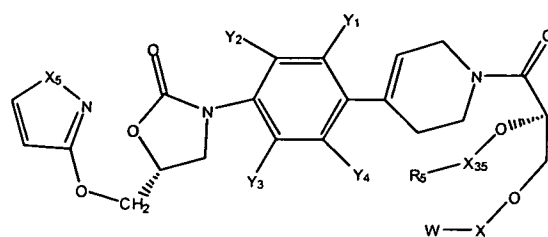
結構式 S-13



結構式 S-14

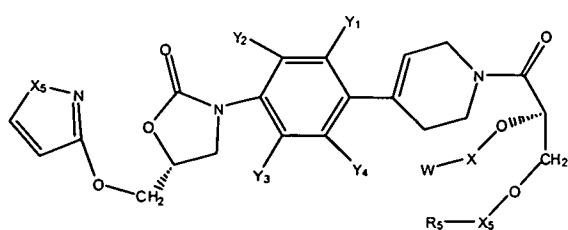


結構式 S-15

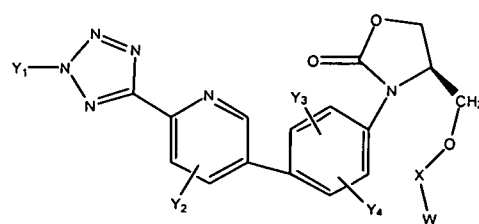


結構式 S-16

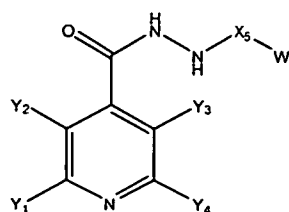
結構式 S-17



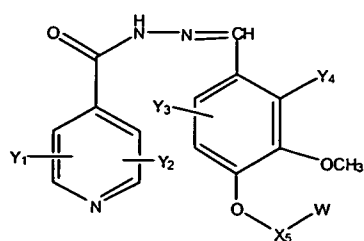
結構式 S-18



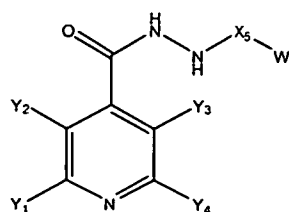
結構式 S-19



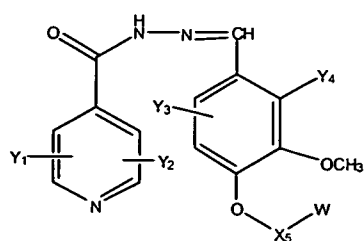
結構式 S-20



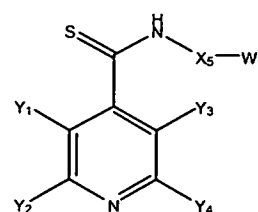
結構式 T-1

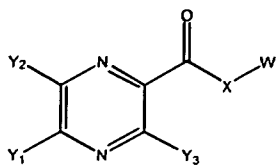


結構式 T-2

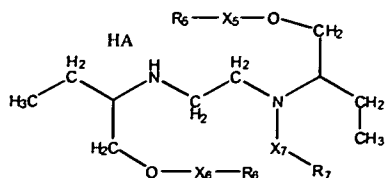


結構式 T-3

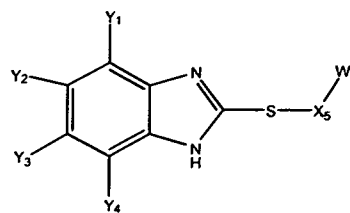




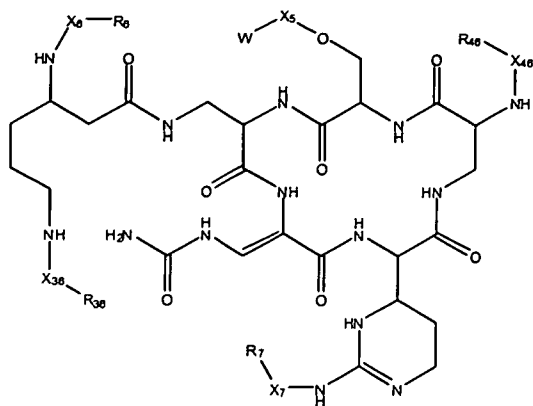
結構式 T-4



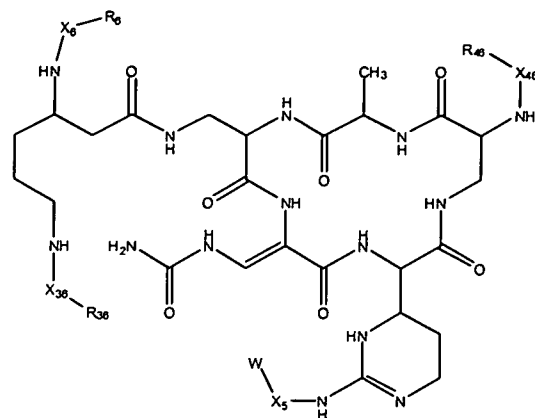
結構式 T-5



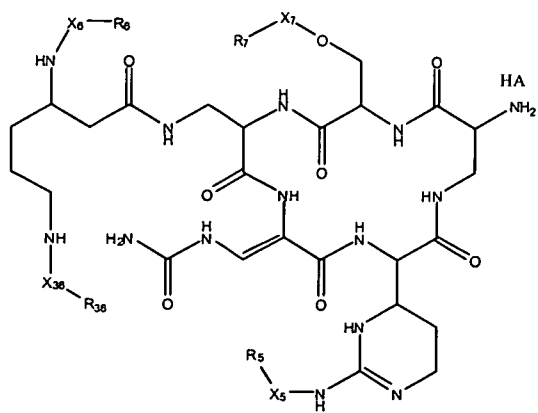
結構式 T-6



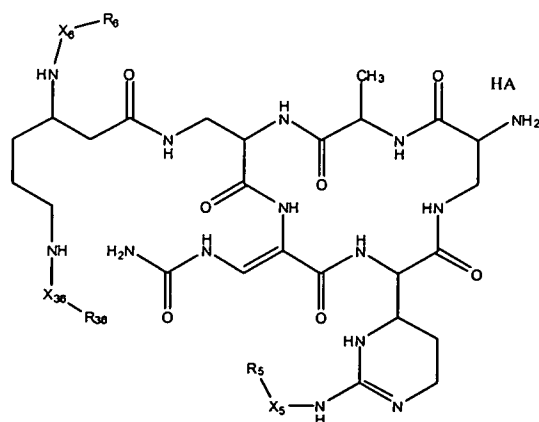
結構式 T-7



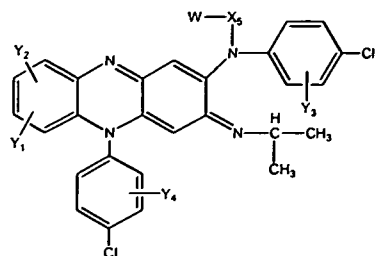
結構式 T-8



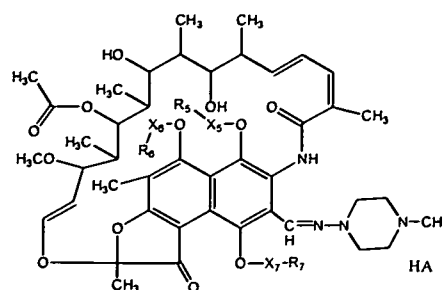
結構式 T-9



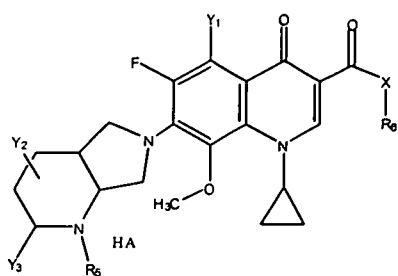
結構式 T-10



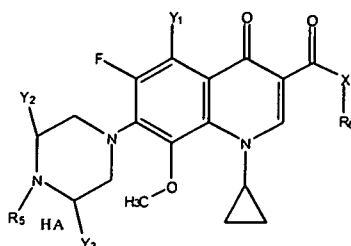
結構式 T-12



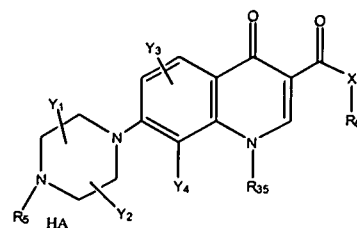
結構式 T-13



結構式 T-14



結構式 T-15



結構式 T-16，

本發明的另一個方面涉及某藥物組合物，其含有至少一種抗菌劑或抗菌劑相關化合物的HPP，以及藥學可接受的載體。

“藥學可接受的載體 (pharmaceutically acceptable carrier)”一詞在此是指某藥學可接受的材料，組合物或媒介，例如液體或固體填充物、稀釋劑、賦形劑、溶劑或包封材料、其參與將某HPP從身體的一個位置、體液、組織、

器官（內部或外部），或部分運載或運輸到身體的另一個位置、體液、組織、器官（內部或外部），或部分。

各載體為“藥學可接受的”意為與製劑中的其他成分如HPP/HPC相容，且適用於接觸某生物系統的組織或器官，而無過度的毒性、刺激性、過敏反應、免疫原性、或其他問題或綜和併發症，具有合理的獲益/風險比例。

可作為藥學可接受的載體的材料實例包括：1）糖類，如乳糖、葡萄糖和蔗糖；2）澱粉類，如玉米澱粉和馬鈴薯澱粉；3）纖維素類及其衍生物，如羧甲基纖維素鈉鹽、乙基纖維素和醋酸纖維素；4）粉末化黃耆膠；5）麥芽；6）明膠；7）滑石粉；8）賦形劑，如可哥油和栓劑蠟；9）油，如花生油、棉籽油、紅花油、芝麻油、橄欖油、玉米油和大豆油；10）二醇類，如丙烯乙二醇；11）多羥基化合物類，如甘油、山梨醇、甘露醇和聚乙二醇；12）酯類，如乙基油酸鹽和乙基月桂酸酯；13）瓊脂；14）緩衝劑類，如氫氧化鎂和氫氧化鋁；15）褐藻酸；16）無發熱原水；17）等滲鹽水；18）林格氏溶液；19）醇類，如乙醇和丙醇；20）磷酸鹽緩衝溶液；以及21）其他在藥物製劑中應用的無毒相容物質，如丙酮。

藥物組合物可包含接近生理條件所需的藥學可接受的輔助物質，如pH調節和緩衝劑，毒性調節劑及其相似物，例如，醋酸鈉、氯化鈉、氯化鉀、氯化鈣、乳酸鈉及其相似物。

在一種實施方式中，藥學可接受的載體是某水性載體 { S1

如緩衝鹽溶液及其相似物。在某些實施方式中，藥學可接受的載體是極性溶劑，如丙酮和醇。

在這些製劑中，HPP的濃度可大幅度變動，可根據所選的特定給藥方式以及生物系統的需求，主要基於流體的體積、粘度、體重及其相似參數進行選擇。例如，濃度（按重量計）可以為0.0001%到100%、0.001%到50%、0.01%到30%、0.1%到20%、1%到10%。

本發明的組合物可通過給藥用於預防，治療，和/或保健用途。這樣的給藥可以通過局部、粘膜給藥、如口腔、鼻腔、陰道、直腸、非口服的、透皮、皮下、肌內、靜脈給藥、吸入給藥、眼部給藥及其他常規的途徑。該藥物組合物可根據給藥方法以多種單位劑量形式進行給藥。例如，適用於口服給藥的單位劑量形式包括粉劑、片劑、丸劑、膠囊劑和錠劑（lozenge）。而適於透皮給藥的單位劑量形式包括溶液、懸濁液和凝膠。

因此，用於靜脈給藥的典型藥物組合物可以是每個給藥生物體每天約 10^{-10} 克到約100克、約 10^{-10} 到約 10^{-3} 克、約 10^{-9} 克到約 10^{-6} 克、約 10^{-6} 克到約100克、約0.001克到約100克、約0.01克到約10克、或約0.1克到約1 g。每個給藥生物體每天的劑量可以從約0.01毫克、到約100克。製備可非口服給藥的組合物的實際方法在本領域公知或對於本領域技術人員是顯而易見的，而且在出版物中如Remington's Pharmaceutical Science, 15th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa (1980).有更為詳盡的描述。

[S]

III. HPP 的應用

i) 滲透生物屏障的方法。

本發明的另一個方面涉及使用本發明的組合物滲透生物體中一層或多層生物屏障的方法。該方法包括對生物體給藥以HPP或抗菌劑或抗菌劑相關化合物，或其藥物組合物的步驟。在某些實施方式中，某HPP表現出的對生物屏障的滲透速率可高於其母藥的約20倍或以上、50倍或以上、約100倍或以上、約200倍或以上、約300倍或以上、約500倍或以上、約1000倍或以上。

在此術語“生物屏障”指將某環境分隔為不同空間區域或隔間的生物層，這種分隔能夠調控（如，約束、限制、提高或不作用於）物質（substance）或材料(material)從一個隔間/區域向另一個隔間/區域的通過、滲透或轉運。本發明中的不同的空間區域或隔間可以有相同或不同的化學或生物環境。本發明中提到的生物層包括，但不限於，生物膜、細胞層、生物結構、生物物件、生物體、器官或體腔的內表面、對象、生物體、器官或體腔的外表面，或以上的任意的結合或其複數。

生物膜的實例包括脂質雙層結構、真核細胞膜、原核細胞膜，和細胞內膜（如，核膜或細胞器膜，如高爾基體的膜或包膜、粗面和滑面內質網（ER）的膜或包膜、核糖體的膜或包膜、液泡的膜或包膜、囊泡的膜或包膜、脂質體的膜或包膜、線粒體的膜或包膜、溶酶體的膜或包膜、細胞核的膜或包膜、葉綠體的膜或包膜、質體（plastid）_[S]

的膜或包膜、過氧化酶體的膜或包膜、或微體的膜或包膜)。

在此脂質雙層結構是一種脂類分子的雙層結構，包括但不限於，磷脂和膽固醇。在某特定實施方式中，雙層結構的脂類為由極性頭部基團和非極性脂肪酸尾鏈組成的兩性分子。雙層結構由兩層脂組成，排列方式為它們的碳氫尾鏈彼此相向，通過疏水效應聚攏形成油性核心，而它們的帶電頭部基團則朝向膜兩側的水性溶液。在另一特定實施方式中，該脂質雙層結構可含有一個或多個嵌入蛋白和/或糖分子。

細胞層的實例包括真核細胞層（如，上皮、固有層（lamina propria）和平滑肌或粘膜肌層（在胃腸道）），原核細胞層（如，表面層或S層，指由相同蛋白質或糖蛋白組成的二維結構單分子層，特別地，S層指一部分通常存在于細菌和古菌（archaea）的細胞包膜），生物薄膜（一種包封在自我發展的聚合基質中，粘附於生物或惰性表面的結構化微生物群落），以及植物細胞層（如，表皮）。細胞可以是正常細胞或病態細胞（如，疾病細胞，癌症細胞）。

生物結構的實例包括被緊密連接或封閉連接所密封的結構，其為毒素，細菌和病毒的進入提供屏障阻斷，如，血乳屏障和血腦屏障（blood brain barrier, BBB）。尤其是，BBB由一類非透過性的內皮組成，其既呈現為通過緊密連接結合臨近的內皮細胞構成物理屏障，也呈現為外排轉運泵構成的轉運屏障。生物結構還可以包括細胞，蛋白和糖

[S]

類的混合物（如血栓）。

生物物件、生物體、器官或體腔的內表面的實例包括頰粘膜（buccal mucosa）、食道粘膜、胃粘膜、腸粘膜、嗅粘膜、口腔粘膜、支氣管粘膜、子宮粘膜和子宮內膜（子宮的粘膜、花粉粒的細胞壁內層、或孢子的內層壁），或以上其組合或複數。

生物物件、生物體、器官或體腔的外表面的實例包括毛細血管（如、心臟組織的毛細血管）、與皮膚相連的粘膜的膜（如，在鼻孔、嘴唇、耳朵、生殖區和肛門）、器官的外表面（如，、肝、肺、胃、腦、腎、心、耳、眼、鼻、嘴、舌、結腸、胰腺、膽囊、十二指腸、直腸、胃、大腸（colonrectum）、腸、靜脈、呼吸系統、脈管和肛門直腸）、皮膚、角質層（如，、上皮細胞或角化細胞的死細胞層或覆蓋在動物毛髮發幹上的重疊細胞的表面層（superficial layer）、多種無脊椎動物表皮外側的多層結構、植物角質層或聚合物角質（cutin）和/或膠膜（cutan））、花粉粒的細胞壁外層，或孢子的外層壁，以及以上其組合或複數。

另外，生物屏障進一步包括糖類層、蛋白質層或任意其他生物層，或以上其組合或複數。例如，皮膚是具有多種生物層的生物屏障。皮膚含有上皮層（外側表面）、皮層和下皮層。上皮層含有多層結構包括基底細胞層、棘細胞層（spinous cell layer）、顆粒細胞層和角質層。在上皮的細胞被稱為角化細胞。角質層（也叫“horny layer”）是上皮的最外層，其中這裏的細胞平坦且形狀像鱗片（呈鱗片₁ S1

狀)。這些細胞含有大量角蛋白，以多層的方式排列使皮膚表面具有韌性，防油性和防水性。

ii) 診斷生物系統中某症狀的方法

本發明的另一個方面涉及使用本發明的組合物用於診斷生物系統中某症狀的方法。該方法包含以下步驟：

- 1) 將含有抗菌劑或抗菌劑相關化合物的 HPP 的組合物給藥於生物對象；
- 2) 檢測在該生物體中該 HPP，該 HPP 的功能單元或其代謝物的存在、位置或含量；以及
- 3) 確定在該生物體中的症狀。

在某些實施方式中，HPP（或從HPP上分裂裂解的作用劑）聚集於症狀發生的作用位點。在某些實施方式中，也檢測HPP的功能單元的存在、位置或含量。在某些實施方式中，也測定相關症狀（如，感染）的發生、發展、進程或緩解。

在某些實施方式中，HPP被可檢測的作用劑標記或與其接合。或者，HPP被製備為包含放射性同位素以供檢測。多種可檢測作用劑可供使用，大概分為以下類別：

- (a) 放射性同位素，、如 ^{35}S 、 ^{14}C 、 ^{13}C 、 ^{15}N 、 ^{125}I 、 ^3H 和 ^{131}I 。診斷劑可通過本領域公知的技術以放射性同位素標記，放射性可通過閃爍計數的方法測定；另外，對於碳和氮標記，診斷物質可通過自旋標記進行電子順磁共振檢測。

- (b) 螢光物質如 BODIPY、BODIPY 類似物、稀土螯合物（鎔螯合物）、螢光素及其衍生物、FITC、5,6 羧基螢光素、羅丹明及其衍生物、丹黃醯、麗絲胺（Lissamine）、藻紅蛋白、綠色螢光蛋白、黃色螢光蛋白、紅色螢光蛋白和德州紅（Texas Red）。螢光可通過螢光計定量。
- (c) 各種酶-底物作用劑，如螢光素酶（如，螢火蟲螢光素酶和細菌螢光素酶）、螢光素、2,3-二氫酞嗪二酮類（2,3-dihydrophthalazinediones）、蘋果酸脫氫酶、尿素酶、過氧化物酶如辣根過氧化物酶（HRPO）、鹼性磷酸酯酶、 β -半乳糖苷酶、葡萄糖澱粉酶、溶菌酶、多糖氧化酶（saccharide oxidases）（如，葡萄糖氧化酶、半乳糖氧化酶和葡萄糖-6-磷酸鹽脫氫酶）、雜環氧化酶（如尿酸酶和黃嘌呤氧化酶）、乳糖過氧化物酶、微過氧化物酶（microperoxidase），以及其相似物。酶-底物組合包括，例如：(i)辣根過氧化物酶（HRPO）與作為底物的過氧化氫酶，其中過氧化氫酶氧化染料前體（如，鄰苯二胺（OPD）或 3,3',5,5'-四甲基聯苯胺鹽酸鹽（TMB）；(ii)鹼性磷酸酯酶（AP）與作為生色底物的對硝基苯基磷酸酯；(iii) β -D-半乳糖苷酶（ β -D-Gal）與生色底物（如，對硝基苯基- β -D-半乳糖苷酶）或螢光生成底物 4-甲基傘形酮- β -D-半乳糖苷酶（4-methylumbelliferyl- β -D-galactoside）。 [S]

在某些實施方式中，可檢測的物質必符合至診斷物質，但可識別診斷物質的存在且診斷劑是可測的。

在某些實施方式中，本發明的HPP可通過試劑盒的方式提供，即帶有診斷化驗說明的預定量試劑的封裝組合。當HPP用酶標記時，該試劑盒可包括底物及該酶所需的輔助因數（如，可提供可檢測生色基團或螢光基團的底物前體）。另外，還可包括其他添加劑，如穩定劑，緩衝劑（如，封閉緩衝液或裂解緩衝液）以及其相似物。多種反應試劑的相對量可大幅度變動，以提供充分優化化驗靈敏度的反應試劑的多種濃度所需。特別地，該試劑可以乾燥粉末形式提供，通常為凍幹形式，其包括在分散時使溶液具有合適濃度的賦形劑。

iii) 為某期望的特點（desired character）篩選物質的方法

本發明的另一方面涉及一種為所需特性而篩選HPP的方法。

在某些實施方式中，該方法包括：

- 1) 將測試功能單元通過連接物共價連接至運送單元形成測試組合物（或將功能單元通過連接物共價連接至測試運送單元，或將功能單元通過測試連接物共價連接至運送單元）；
- 2) 將該測試組合物給藥於生物系統；以及
- 3) 測定該測試組合物是否具有期望的性質或特性。

在一實施方式中，所需的特性可包括，例如，1) 測試功能單元形成高滲透性的組合物或可轉換回母藥的能力；

{ S }

2) 測試組合物的滲透能力和/或速度；3) 測試組合物的效率和/或效果；4) 測試運送單元的轉運能力；以及5) 測試連接物的裂解性。

iv) 用於治療生物體的某症狀的方法

本發明的另一方面涉及將本發明的組合物用於治療生物系統的某症狀的方法。該方法包括將該藥物組合物給藥於該生物系統。

術語“治療 (treating)”在本發明中指治癒、緩解、抑制或阻止。術語“治療 (treat)”在本發明中指治癒、緩解、抑制，或阻止。術語“治療 (treatment)”在本發明中指治癒、緩解、抑制，或阻止。

術語“生物系統”、“生物體”或“生物物件”在本發明中指某一器官，為完成某任務而共同工作的一組器官，一生物體，或一組生物體。術語“生物體”在本發明中指分子的集合，其或多或少地作為一個穩定整體發揮功能且具有生命性質，如動物、植物、真菌、或微生物。

術語“動物”在本發明中指以主動活動為特徵的真核生物體。動物的實例包括，但不限於，脊椎動物（例如，人類、哺乳動物、爬行動物、兩棲動物、魚類、囊腮類、狹心綱 (leptocardia))、被囊動物（如，海樽綱、尾海鞘綱、深水海鞘綱、海鞘綱 (ascidioidea))、體節動物（如，昆蟲綱、多足綱、軟足亞門、蛛形綱、海蜘蛛綱、肢口綱、甲殼綱和環節動物）、擬環蟲類 (gehyrea) 無體節動物 (anarthropoda) 以及蠕蟲 (helminthes)（如，輪蟲門）。

[S]

術語“植物”在本發明中指屬於植物界的生物體。植物的實例包括，但不限於，種子植物、苔蘚植物、蕨類植物、以及擬蕨植物。種子植物的實例包括，但不限於，蘇鐵類 (cycads)、銀杏類、松柏類 (conifers)、買麻藤類 (gnetophytes)、被子植物。苔蘚植物的實例包括，但不限於，葉苔 (liverworts)、金魚藻和蘚類植物。蕨類植物的實例包括，但不限於，瓶爾小草目 (ophioglossales) (如，矛盾草 (adders-tongues)、陰地蕨屬、陰地蕨 (grape-ferns))、合囊蕨科和薄囊真蕨 (leptosporangiate ferns)。擬蕨植物的實例包括，但不限於，石鬆綱 (如，石鬆類、卷柏類 (spikemosses)，和水韭 (quillworts))、松葉蕨科 (如，石鬆植物門和松葉蕨目) 和木賊科 (如木賊類)。

術語“真菌”在本發明中指屬於真菌界一員的真核生物體。真菌的實例包括，但不限於，壺菌、blastocladiomycota、neocallimastigomycota、接合菌門、聚合菌門、子囊菌門和擔子菌門。

術語“微生物”在本發明中指顯微鏡可見的生物體 (如，長度在微米級的)。微生物的實例包括，但不限於，細菌、真菌、古菌、原生生物、和顯微鏡可見植物 (如，綠藻) 和顯微鏡可見動物 (如，浮游生物、三腸蟲、和變形蟲)。

本方法可治療的症狀的某些實例包括可被HPP的母藥治療的症狀。

v). 抗菌劑和抗菌劑相關化合物及其藥物組合物在治療中的使用方法

本發明的另一方面涉及使用抗菌劑或抗菌劑相關化合物的HPP，或其藥物組合物在生物系統或生物體中治療症狀的方法，該方法通過對該生物系統或生物體給藥以抗菌劑或抗菌劑相關化合物的HPP，或其藥物組合物。

抗菌劑和抗菌劑相關化合物可用於在生物系統中廣泛調控多種生物過程。與這些生物過程相關的症狀可通過相應的抗菌劑或抗菌劑相關化合物治療、因此也可通過抗菌劑或抗菌劑相關化合物的HPP或HPC，或其藥物組合物治療。

這些症狀包括，但不限於，疼痛、損傷及微生物相關症狀。與微生物相關的症狀是指由微生物（如細菌、真菌、原生生物和病毒）導致的症狀。例如，由細菌導致的症狀（細菌相關的症狀），由原生生物導致的症狀（原生生物相關的症狀），由真菌導致的症狀（真菌相關的症狀），以及由病毒導致的症狀（病毒相關的症狀）。

細菌相關的症狀包括，例如，感染（如：某一器官的感染如肝、肺、胃、腦、腎、心臟、耳、眼、鼻、嘴、舌、結腸、胰腺、膽囊、十二指腸、直腸胃(rectum stomach)、結直腸、腸、靜脈、呼吸系統、脈管、肛門直腸以及肛門瘙癢症、呼吸道感染、上呼吸道感染、尿路感染、醫院感染、假單胞菌感染、凝固酶陽性葡萄球菌感染（如：皮膚感染、中毒症,急性感染性心內膜炎、敗血病、壞死性肺炎）、

[S]

植入假體後感染、伴有敗血病和肺炎的機會性感染)、瘟疫(如：淋巴腺鼠疫和肺炎型鼠疫)、炭疽(如：皮膚炭疽、肺炭疽和胃腸炭疽)、萊姆病、布魯氏菌病、百日咳、急性腸炎、呼吸道感染、鸚鵡熱、非淋菌性尿道炎、沙眼、新生兒包涵體性結膜炎、性病淋巴肉芽腫、假膜性結腸炎、氣性壞疽、食物中毒、厭氧菌性蜂窩織炎、白喉、痢疾、新生兒腦膜炎、出血性結腸炎、溶血性尿毒癥綜合征、兔熱病、肺炎、支氣管炎、胃潰瘍、軍團病、龐提亞克熱、鉤端螺旋體病、李氏桿菌病、麻風病、結核病、支原體肺炎、淋病、新生兒眼炎、膿毒性關節炎、流行性腦膜炎、華-弗二氏綜合征(急性暴發性腦膜炎球菌菌血症)、洛磯山斑疹熱、傷寒症型沙門氏菌病(typhoid fever type salmonellosis)、伴有胃腸炎和結腸炎的沙門氏菌病、細菌性痢疾/桿菌性痢疾、膀胱炎、腦膜炎和敗血病、子宮內膜炎、中耳炎、鼻竇炎、梅毒、壞死性筋膜炎、鏈球菌性咽炎、猩紅熱、風濕熱、膿皰病、丹毒、產褥熱和霍亂。

原生生物相關的症狀包括，例如：瘧疾、昏睡病和弓形體病。

真菌相關的症狀包括，例如：麴黴病、芽生菌病、癬菌病、念珠菌病、球孢子菌病、隱球菌病、組織胞漿菌病、巴西芽生菌病、孢子絲菌病和接合菌病。

病毒相關症狀包括，例如：病毒相關的症狀包括，例如：流行性感冒、黃熱病和愛滋病。

在某些實施方式中，在生物體中對可用抗菌劑或抗菌_{S}

劑相關化合物緩解或治療的症狀進行治療的方法包括，給藥於該生物體以治療有效劑量的抗菌劑或抗菌劑相關化合物的HPP，或其藥物組合物。

HPP或其藥物組合物可通過任何本領域已知的給藥途徑給藥至生物系統，包括但不限於，口服、腸道、口腔、鼻腔、外用、直腸、陰道、氣霧劑、透粘膜、透皮、上皮、眼部、肺部、皮下，和/或腸胃外給藥。該藥物組合物可根據給藥方式通過多種單位劑量形式給藥。

腸胃外給藥是指通常與注射相關的給藥途徑，其包括但不限於靜脈，肌內、動脈、胸內、囊內 (intracapsular)、眶內、心臟內、皮內、腹腔內、經氣管、舌下、角質層下、關節內 (intraarticular)、囊下、蛛網膜下、脊柱內和/或胸骨內注射和/或滴注。

HPP或其藥物組合物可通過適合於各種給藥途徑的製劑形式給予生物體。在本發明的方法中可用的製劑包括一種或多種HPP，一種或多種藥學可接受載體，以及任選的其他治療劑組分。該製劑可以方便地呈單位劑量形式，並可以由任何藥學領域公知的方法製備。能夠和載體材料結合而產生單劑量形式的活性成分的量根據被治療生物體以及特定給藥模式而變化。能夠和載體材料結合而產生單劑量形式的HPP的量通常為產生治療效果的HPP量。通常在百分比中，該量的範圍是約1%至約99%的HPP，優選約1%至約20%。

製備這些製劑或組合物的方法包括將HPP與一種或多

{S}

種藥學可接受載體，以及任選的一種或多種輔助成分相聯合的步驟。通常通過將HPP與液體載體，或者細碎的固體載體，或者兩種載體均勻而緊密地聯合，然後如有必要則使該產品成形，來製備該製劑。

適用於口服給藥的劑型可以是膠囊劑、扁囊劑 (cachets)、丸劑、片劑、錠劑 (lozenges) (使用調味基質、通常為蔗糖與阿拉伯膠或黃耆膠)、粉劑、顆粒劑、或在水性或非水性液體中的溶液劑或混懸劑，或水包油或油包水的液體乳劑，或酏劑或糖漿，或錠劑 (pastilles) (使用惰性基質，如明膠和甘油，或蔗糖和阿拉伯膠) 和/或漱口劑和類似物，它們各自包含預定量的HPP作為活性成分。化合物也可通過丸劑 (bolus)、膏劑 (electuary)、或糊劑給藥。

在口服固體劑型 (如膠囊、片劑、丸劑、糖衣丸、粉劑、顆粒劑以及其類似物)，HPP與一種或多種藥學可接受的載體混合，如檸檬酸鈉或磷酸二鈣，和/或任一下列選項：(1) 填料或者補充劑，例如澱粉，乳糖，蔗糖，葡萄糖，甘露醇，和/或矽酸；(2) 粘合劑，例如，羧甲基纖維素、藻酸鹽、明膠、聚乙炔基吡咯烷酮、蔗糖，和/或阿拉伯膠；(3) 濕潤劑，例如丙三醇；(4) 分裂劑，例如瓊脂、碳酸鈣、馬鈴薯或者木薯澱粉，海藻酸，某些矽酸鹽，與碳酸鈉，(5) 溶液阻滯劑，例如石蠟，(6) 吸收加速劑，例如季銨化合物；(7) 加濕劑，例如，乙醯醇與單硬脂酸甘油酯；(8) 吸收劑，例如高嶺土與皂土；(9) 潤滑劑，例如滑石、硬脂酸鈣、

[S]

硬脂酸鎂、固體聚乙二醇、月桂醇硫酸鈉，及其混合物；與(10)著色劑。在膠囊劑，片劑與丸劑的情形下，該藥物組合物還可以包含緩衝劑。相似類型的固體組合物還可以在使用此種如乳糖或者牛乳糖的賦形劑，以及高分子量聚乙二醇以及類似物的軟和硬的填充明膠膠囊中被用作填料。

片劑可通過壓制或壓模的方法製備，可選擇性地採用一種或多種輔助成分。壓制的片劑可用粘合劑（例如，明膠或羥丙基甲基纖維素）、潤滑劑、惰性稀釋劑、防腐劑、崩解劑（例如羥基乙酸澱粉鈉（sodium starch glycolate）或交聯的羧甲基纖維素鈉）、表面活性或分散劑製備。模制的片劑可在適當的機器中通過將粉末狀的抗菌劑或仿肽的用惰性液體稀釋劑潤濕的混合物壓模制得。片劑，或其他固體劑型，如糖衣丸、膠囊、藥丸和顆粒劑、可選擇性地用包衣和外殼刻痕（scored）或製備，如腸包衣和其他在藥物製劑領域公知的包衣。它們也可被配製為提供HPP緩釋或控釋，例如，使用多種比例的羥丙基甲基纖維素從而提供所需的釋放曲線，使用其他聚合物基質，使用脂質體和/或使用微球。它們可通過例如細菌截留濾膜過濾，或在無菌固體組合物中加入滅菌劑進行滅菌，該無菌固體組合物可在使用前即刻溶于無菌水中，或其他無菌的可注射用的溶媒中。這些組合物還可選擇性地含有撫慰劑（pacifying agents），並可以有選擇性地以延遲的方式僅在，或優先在胃腸道的特定部位釋放HPP的組合物。可用的包埋組合物_{S1}

的實例包括聚合物質和蠟。HPP還可以是微囊的形式、在適當情況下還可帶有一種或多種上述的賦形劑。

用於口服的液體劑型包括藥學可接受的乳劑、微乳劑、溶液劑、混懸劑、糖漿劑和酏劑。除HPP外，該液體劑型可含有本領域常用的惰性稀釋劑，例如，水或其他溶劑、增溶劑和乳化劑，例如乙醇，異丙醇、碳酸乙酯 (ethyl carbonate)、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苄酯、丙二醇、1,3-丁二醇、油類 (尤其是棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄欖油、蓖麻油和芝麻油)、甘油、四氫糠醇 (tetrahydrofuryl alcohol)、聚乙二醇類和山梨醇的脂肪酸酯，以及其混合物。除惰性稀釋劑以外，該口服組合物可包含助劑，如潤濕劑，乳化劑和懸浮劑、甜味劑、攪味劑、著色劑、香味劑 (perfuming agent) 和防腐劑。

懸浮液，除了HPP外，還含有懸浮劑，例如，乙氧化異十八醇 (ethoxylated isostearyl alcohols)、聚氧乙烯山梨糖醇與山梨醇酯、微晶纖維素、氧 (氫氧) 化鋁 (aluminum metahydroxide)、皂土、瓊脂與黃蓍膠，及其混合物。

直腸或陰道給藥的製劑可以為栓劑，其可通過將一種或多種HPP與一種或多種適宜的無皮膚刺激性的賦形劑或載體混合而製備，所述的賦形劑或載體包括，例如，可哥油、聚乙二醇、栓劑蠟或水楊酸酯，其在室溫下為固體，但在體溫下為液體，因此在直腸或陰道內腔中融化並釋放該活性劑。適用於陰道給藥的製劑還包括，陰道栓、止血棉塞 (tampons)、乳劑、凝膠、糊劑、泡沫劑或噴霧劑，

[5]

其適於包含有此類本領域公知的載體。

HPP組合物的局部、透皮、表皮或真皮給藥的製劑包括粉劑、噴霧劑、軟膏劑、糊劑、乳劑、塗劑 (lotions)、凝膠、溶液、貼劑 (patches) 和吸入劑。該活性成分可在無菌的條件下與藥學可接受的載體混合，並可含有所需的任何防腐劑、緩衝劑或推進劑 (propellants)。該軟膏劑、糊劑、乳劑和凝膠可在HPP組合物之外含有賦形劑、如動物和植物脂肪、油類、蠟類、石蠟、澱粉、西黃耆膠、纖維素衍生物、聚乙二醇類、矽酮類、膨潤土類、矽酸、滑石粉和氧化鋅，或其混合物。粉劑和噴霧劑可在HPP組合物之外含有賦形劑如乳糖、滑石粉、矽酸、氫氧化鋁、矽酸鈣和聚醯胺粉，或這些物質的混合物。噴霧劑可另含有常用的推進劑，如氯氟烴和揮發性未取代碳氫化合物類，如丁烷和丙烷。最佳的局部或透皮給藥的製劑為純水、溶液、含水溶液、乙醇和水溶液、以及異丙醇和水溶液。用於外用或透皮給藥的最好的製劑是純水、溶液、水溶液、乙醇和水溶液、和異丙醇和水溶液。

HPP或其藥物組合物可選擇以氣霧劑給藥。這可通過製備含有該HPP的水性氣霧劑、脂質體製劑或固體粒子來實現。非水性的（如，氟碳推進劑）混懸劑也可使用。超聲霧化器也可使用。水性氣霧劑是可通過將該作用劑的水性溶液或懸浮液與常規的藥學可接受載體和穩定劑共同配製而獲得。該載體和穩定劑根據特定化合物的需求而變化，但通常可包括非離子的表面活性劑（吐溫類、普流尼

克類 (Pluronic) 或聚乙二醇)、無害蛋白如血清球蛋白、山梨醇酯類、油酸、卵磷脂、氨基酸如甘氨酸、緩衝液、鹽、糖或糖醇。氣霧劑通常可通過等滲溶液製備。

透皮貼劑也可用於傳遞HPP組合物至靶點。此種製劑可通過將作用劑溶解或分散在合適的介質中製備。吸收增加劑也可用於增加跨越皮膚的藥物流動。此種流動的速率既可以通過提供速率控制膜控制，也可以通過將該藥物分散於聚合物基質或凝膠中加以控制。

眼科製劑、眼部軟膏、粉劑、溶液劑以及其相似物也預期包括在本發明的範圍之內。

可用於腸胃外給藥的製劑包含HPP以及一種或多種藥學可接受的無菌等滲水性或非水性溶液劑、分散劑、混懸劑或乳劑，或可在使用前重構為無菌注射用溶液劑或分散劑的無菌粉劑，其可含有抗氧化劑、緩衝劑、抑菌劑、使製劑與注射對象血液保持等滲的溶質，或助懸劑或增稠劑。

在適用於腸胃外給藥的製劑中可使用的水性和非水性載體的實例包括，水、乙醇、多元醇（如，甘油、丙二醇、聚乙二醇及其相似物），以及其適當的混合物，植物油如橄欖油，和可注射用有機酯類如油酸乙酯。可保持適當的流動性，例如，通過使用包衣材料如卵磷脂，通過在分散劑中保持所需的粒徑，以及通過使用表面活性劑。

可用於腸胃外給藥的製劑還可含有佐劑，如防腐劑、潤濕劑、乳化劑和分散劑。通過加入多種抗細菌和抗真菌劑來保證防微生物的作用，抗細菌和抗真菌劑例如，尼泊

[S]

金酯、氯丁醇、苯酚山梨酸，以及其相似物。還可在組合物中優選包含等滲物質，如糖類，氯化鈉，以及其相似物。另外，還可通過加入延遲吸收的物質，如單硬脂酸鋁和明膠，以延長注射用藥物製劑的吸收。

可注射的積存製劑 (depot forms) 可通過形成HPP的微囊基質制得或在生物可降解聚合物如聚乳酸-聚乙交酯中形成。藥物釋放速度的控制可取決於HPP與聚合物的比例，以及使用的某特定聚合物的性質。其他生物可降解聚合物的實例包括，聚(原酸酯)和聚(酸酐)。積存注射用製劑的製備還可通過將HPP包封在與身體組織相容的脂質體或微乳中進行。在某些實施方式中，治療有效劑量的抗菌劑或抗菌劑相關化合物的HPP，或其藥物組合物可被遞送至疾病或腫瘤位點。在藥理領域公知，HPP的藥物有效劑量的精准量可對某具體病人產生治療療效方面的最有效結果，該精准量取決於，在此僅列舉幾例，例如，具體HPP的活性，具體性質，藥物代謝性質，藥物動力學性質，生物利用度，給藥生物體的生理症狀(包括種族、年齡、性別、體重、食譜、疾病種類和階段、整體身體症狀、對具體劑量以及治療種類的反應性)，製劑中藥學可接受載體的性質，給藥途徑和頻率，目標致病微生物導致的疾病的嚴重程度或傾向等。但是，以上指導原則可作為對治療進行精細調節的基礎，為確定給藥的最佳劑量，其所需不超過由監測給藥生物體和調節劑量組成的常規實驗。可參考，Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Gennaro

ed. 20.sup.th edition, Williams & Wilkins PA、USA) (2000)。

IV. 優點

抗菌劑（如抗生素）和抗菌劑相關化合物通常比較親水因此難以滲透皮膚膜屏障。當抗菌劑和抗菌劑相關化合物口服時、他們可能會被首渡代謝(First pass metabolism)而失去活性。在注射的情況下、抗菌劑的給藥會造成疼痛、且需要經常給藥和就診而花費很高。

在某些實施方式中，由於本發明的HPP或HPC可滲透一層或多層生物屏障，因此該HPP或HPC可通過局部給藥（如外用或透皮）而在無需系統給藥（如口服或注射給藥）的情況下到達症狀發生的位點。HPP或HPC的局部給藥和滲透使得HPP或HPC可達到的作用劑（agent）或藥物的局部濃度與系統給藥母藥或藥物時的局部濃度在同一水準，但HPP或HPC的用量或劑量遠低於系統給藥母藥或藥物的量；此外，系統給藥可能無法實現更高的局部濃度，或者即使可能的話，系統給藥也需要非常之高的作用劑劑量。HPP或HPC或其裂解後的母藥的高局部濃度使得其對某症狀的治療更加有效，或者比系統給藥母藥更加迅速，並且使得以前不可能的或未知的治療成為可能。HPP或HPC的局部給藥可減少生物體因系統給藥造成的潛在痛苦，如與作用劑系統暴露相關的副反應，胃腸道反應或腎反應。另外，局部給藥可使HPP或HPC通過多種生物屏障並通過，例如，總迴圈，到達系統，因此無需系統給藥（如注射）並避免了與注射給藥相關的疼痛。

在某些實施方式中，本發明中的HPP或HPC或藥物組合物可通過系統給藥（如，口服或注射）。HPP或HPC或HPP或HPC的活性作用劑（如藥物或代謝物）可以比母藥更快的速度進入總迴圈，並到達某症狀的作用位點。此外，HPP或HPC可通過生物屏障（如血腦屏障，血乳屏障），而如果僅給藥母藥則無法滲透此生物屏障，因此HPP或HPC可為以前不可能的或未知的治療提供新的治療方法。例如，本發明的抗菌劑或抗菌劑相關化合物的高滲透組合物（HPPs/HPCs）表現出了對生物屏障的高滲透速率，（例如，比抗菌劑或抗菌劑相關化合物單獨給藥時高出至少約10倍、約50倍、約100倍、約200倍、約300倍、約1000倍）。在使用抗菌劑HPP或HPC的生物體中未觀察到或幾乎未觀察到副作用，而在相同劑量下使用抗菌劑的生物體中則觀察到了副作用（如噁心）。隨著抗菌劑的大量使用，由於病原體隨時間變異，耐藥性成為常見且嚴重的問題。本發明的抗菌劑或抗菌劑相關化合物的高滲透組合物（HPP/HPC）能以更高的速度滲透生物屏障，例如生物薄膜、細菌、真菌和其他微生物細胞壁從而克服耐藥性問題。

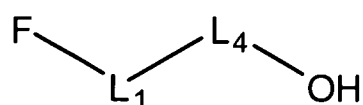
V. 實施例

以下實施例旨在更好地說明保護的發明，而不應以任何方式解釋為對本發明的限制。所有以下所述的具體組合物，材料和方法，其全部或部分都包括在本發明的範圍之內。這些具體組合物，材料和方法不應限制本發明，僅為說明在本發明範圍內的具體實施例。本領域技術人員無需

創造性勞動且不離開本發明範圍的前提下，可開發出等同組合物，材料和方法。應理解，可使用本發明描述的方法作出多種變動但仍包括在本發明的界限之內。發明人認為，這樣的變動包括在本發明的範圍內。

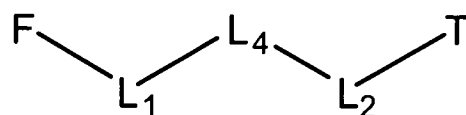
實施例 1，由母藥製備 HPP 的方法

在某些實施方式中，具有以下結構式 F-C 的結構的母藥：



結構式 F-C

可被轉化為具有下結構式 L-1 的結構的 HPP：



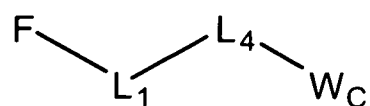
結構式 L-1

包括其立體異構體和藥學可接受的鹽類，其中：

F、L₁、L₂、和 L₄ 的定義如前所述；

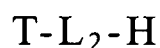
T 是抗菌劑或抗菌劑相關化合物的運送單元。例如，T 可選自前述 W 和 R₆ 組成的集合。

在本發明的某些實施方式中，具有結構式 L-1 的 HPP 可通過將具有下結構式 D 的母藥或母藥的衍生物(例如，母藥化合物的鹽或混合酸酐)：



結構式 D

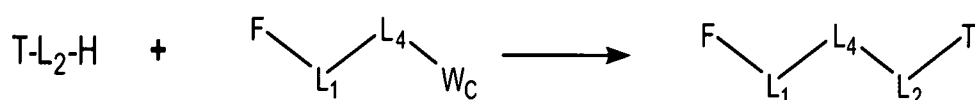
與結構式 E(方案 1)中的化合物：



結構式 E

通過有機合成製備。其中， W_C 選自由 OH、鹵素、烴氧基羰基以及取代的芳氧基羰基氧基組成的集合；

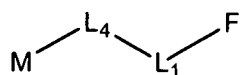
F 、 L_1 、 L_2 、 L_4 和 T 如前述定義。



方案 1. 從母藥 (I) 製備 HPP

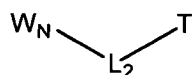
在某些實施方式中，具有結構式 L-1 的 HPP 通過以下方案 1 製備，其中 L_4 是 $\text{C}=\text{O}$ 。

在某些實施方式中，具有以下結構式 F 的母藥：



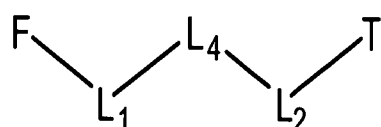
結構式 F-N

與具有下列結構式 G 的化合物反應：



結構式 G

得到具有結構式 L 的 HPP：



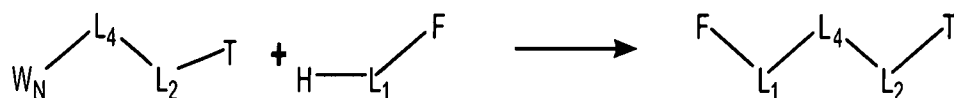
結構式 L-1

包括立體異構體和藥學可接受的鹽類，其中：

F、L₁、L₂、L₄和 T_N 如前述定義；

T 是抗菌劑或抗菌劑相關化合物的運送單元。例如，T 可選自如前所述的 W 和 R₆ 組成的集合；

M 可選自由鈉，鉀，或其他金屬組成的集合，以及 W_N 可選自由 OH、鹵素、烴氧基羰基和取代的芳氧基羰基氧基組成的集合（方案 2）。



方案 2. 從母藥 (II) 製備 HPP

在某些實施方式中，具有結構式 L-1 的 HPP 可通過有機合成製備，其中可在與運送單元與功能單元相連接之前將不需要的反應位元點如 -C(=O)OH、-NH₂、-OH、或 -SH 保護起來。在某些實施方式中，獲得的保護 HPP 可進一步部分或全部去保護從而分別獲得保護的 HPP 或未保護的 HPP。

6-苯氧乙醯氨基青黴素酸 2-二乙基氨基乙酯鹽酸鹽的製備

取 39g 青黴素 V 鉀鹽溶解在 100ml 乙腈中。39g 2-溴-N,N-二乙基乙胺氫溴酸鹽的乙酸乙酯混合物被加入反應混合液。混合物在室溫攪拌 16 小時。39g (0.15 mol) 2-溴-N,N-二乙基乙胺氫溴酸鹽和 30g 碳酸氫鈉被加入反應混合物中。混合物在室溫攪拌 12 小時。過濾除去固體。溶在 50ml

乙醚中的3.5g HCl在攪拌下被加入到反應混合物中。過濾收集固體產品。乾燥後得到38g易吸濕性產品，產率78.2%。元素分析： $C_{22}H_{32}ClN_3O_5S$ ；分子量：486.0。計算值% C：54.37，H：6.64，N：8.65，Cl：7.29，O：16.46，S：6.60，測定值% C:54.32，H：6.68，N：8.61，Cl：7.32，O：16.51，S：6.56。

6-(2,6-二甲氧基苯甲醯胺)青黴素酸-2-二乙基氨基乙酯鹽酸鹽的製備

將38g的6-(2,6-二甲氧基苯甲醯胺)青黴素酸溶解在300ml氯仿中。在反應混合物中加入20.6g N,N'-二環己基碳化二亞胺、11.7g N,N-二甲基氨基乙醇和2克4-二甲基氨基吡啶。反應在室溫下攪拌10小時。過濾掉固體。氯仿層用5%碳酸氫鈉溶液洗2次(2x100ml)再用水洗3次(3x100ml)。有機層用無水硫酸鈉乾燥後過濾。攪拌下溶於50 ml 乙醚的3.5g氯化氫被加入到反應混合物中，過濾收集固體產品。乾燥後得到40g易吸濕性產品，產率77.5%。元素分析： $C_{23}H_{34}ClN_3O_6S$ ；分子量：516.05。計算值% C：53.53，H：6.64，N：8.14，Cl：6.87，O：18.60，S：6.21，測定值% C：53.49，H：6.68，N：8.11，Cl：6.90，O：18.64，S：6.18。

乙醯氨基苯基乙醯氨基青黴素酸 2-二乙基氨基丙酯鹽酸鹽的製備

[S]

取 43g 乙醯氨基苯基乙醯氨基青黴素酸鈉溶解在 100ml 乙腈中。40g 2-溴-N,N-二乙基丙胺氫溴酸鹽的乙酸乙酯混合物被加入到反應混合液中。混合物在室溫攪拌 16 小時。40g 2-溴-N,N-二乙基丙胺氫溴酸鹽和 30 g 碳酸氫鈉被加入反應混合物中。混合物在室溫攪拌 12 小時。過濾除去固體。溶在 50 ml 乙醚中的 3.5g HCl 在攪拌下被加入到反應混合物中。過濾收集固體產品。乾燥後得到 35g 易吸濕性產品。元素分析： $C_{26}H_{33}ClN_4O_5S$ ；分子量：541.11。計算值 % C：55.49，H：6.89，N：10.35，Cl：6.55，O：14.78，S：5.92，測定值 % C：55.44，H：6.92，N：10.32，Cl：6.58，O：14.82，S：5.92。

6-(5-甲基-3-苯基-2-異惡唑啉-4-甲醯胺基)青黴素酸 4-呱啶乙酯鹽酸鹽製備

取 50g 6-(5-甲基-3-苯基-2-異惡唑啉-4-甲醯胺基)青黴素酸鈉溶解在 100ml 乙腈中。38g 4-呱啶乙基溴氫溴酸鹽的乙酸乙酯混合物被加入到反應混合液中。混合物在室溫攪拌 16 小時。38g 4-呱啶乙基溴氫溴酸鹽和 30g 碳酸氫鈉被加入反應混合物中。混合物在室溫攪拌 12 小時。過濾除去固體。溶在 50 ml 乙醚中的 3.5g HCl 在攪拌下被加入到反應混合物中。過濾收集固體產品。乾燥後得到 30g 易吸濕性產品。元素分析： $C_{26}H_{33}ClN_4O_5S$ ；分子量：549.08。計算值 % C：56.88，H：6.06，N：10.20，Cl：6.46，O：14.57，S：5.83，測定值 % C：56.85，H：6.08，N：10.19，Cl：6.47，

[S]

O : 14.59 , S : 5.82 。

3-[[[(氨基羰基)氧]甲基]-7-甲氧基-8-氧代-7-[(2-噻吩基乙 醯)氨基)]-5-硫雜-1-氮雜雙環-[4.2.0]-辛-2-烯-2-羧酸 2- 二乙基氨基乙酯鹽酸鹽製備

取 41g 3-[[[(氨基羰基)氧]甲基]-7-甲氧基-8-氧代-7-[(2-噻吩基乙醯)氨基)]-5-硫雜-1-氮雜雙環-[4.2.0]-辛-2-烯-2-羧酸鈉溶解在 100ml 乙腈中。35g 2-溴-N,N-二乙基乙胺氫溴酸鹽在乙酸乙酯中的混合物被加入到反應混合液中。混合物在室溫攪拌 16 小時。30g 2-溴-N,N-二乙基乙胺氫溴酸鹽和 30 g 碳酸氫鈉被加入反應混合物中。混合物在室溫攪拌 12 小時。過濾除去固體。溶在 50 ml 乙醚中的 3.5 g HCl 在攪拌下被加入到混合溶液中。過濾收集固體產品。乾燥後得到 30g 易吸濕性產品。元素分析： $C_{22}H_{31}ClN_4O_7S_2$ ；分子量：563.08。計算值 % C：46.93，H：5.55，N：9.95，Cl：6.30，O：19.89，S：11.39，測定值 % C：46.91，H：5.57，N：9.93，Cl：6.32，O：19.91，S：11.36。

其他抗菌劑或抗菌劑相關化合物的 HPP 也可以通過相似的方法合成。

實施例 2，抗菌劑或抗菌劑相關化合物的 HPP 與其母藥相比顯示出更高的人體皮膚體外滲透速率

HPP 與其母藥在人體皮膚的滲透率通過在體外改進的 ^{S}

垂直測試擴散滲透儀 (Franz cells) 中測量。垂直測試擴散滲透儀 (Franz cells) 具有兩個室，上部樣品室和底部接受室，分離頂部和接受室的人體皮膚組織 (厚360-400 μm) 是從大腿的前部區域和後部區域上分離獲得的。

將待檢測的化合物[2ml,濃度10%，0.2M磷酸鹽緩衝溶液，pH 7.4]加入垂直測試擴散滲透儀 (Franz cells) 的樣品室。接受室中含有10 ml pH 7.4 的磷酸鹽緩衝溶液 (0.2M)。溶液以600rpm的速度攪拌。通過高效液相色譜法 (HPLC) 來檢測化合物滲透皮膚的量。結果如圖1a1，圖1a2，圖1a3，圖1a4，圖1b和圖1c所示，測試化合物的表觀通量值根據圖1a1，圖1a2，圖1a3和圖1a4的斜率計算得到，並總結在表1a中。根據圖1b，圖1c的斜率計算得到的表觀通量值分別總結在表1b和表1c中。

由於在本方法中的表觀通量值的最低檢測限是1 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ ，表觀通量值等於或小於1 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 的母藥被認為是未檢測到滲透皮膚組織。對於表觀通量值小於1 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 的母藥 (如青黴素V，青黴素O)，其HPP具有可檢測的表觀通量值。對於表觀通量值大於1 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 的母藥，他們的HPP有更高的表觀通量值。因此抗菌劑或抗菌劑相關化合物的HPP與母藥相比表現出更高的對皮膚組織的滲透率 (340-600 倍)。

表 1a. HPPs 及其母藥在體外的滲透速率 (I)

HPP structure #	HPPs	HPP 的表 觀通量值 (mg /cm ² /h)	母藥	母藥的 表觀通 量值 (mg /cm ² /h)
P-83	6-苯氧乙醯氨基青 黴素酸 2-二乙基氨 基乙酯鹽酸鹽	0.72±0.06	青黴 素 V	<0.001
P-84	烯丙基硫甲基青黴 素酸 2-二甲氨基乙 酯鹽酸鹽	0.65 ±0.05	青黴 素 O	<0.001
P-11	6-(2,6-二甲氧基苯 甲醯胺)青黴素酸 2- 二丙基氨基乙酯鹽 酸鹽	0.52±0.07	甲氧 苯青 黴素	<0.001
P-2	6-(5-甲基-3-苯基-2- 異噁唑啉-4-甲醯胺 基)青黴素酸 4-呱啶 乙酯鹽酸鹽	0.77±0.08	苯甲 異噁 唑青 黴素	<0.001
P-2	6-[3-(鄰氯苯基)-5- 甲基-4-異噁唑甲醯 胺基]青黴素酸 3-呱 啶乙酯鹽酸鹽	0.85±0.05	鄰氯 青黴 素	<0.001

P-2	6-[3-(2,6-二氯苯基)-5-甲基-4-異惡唑甲醯胺基]青黴素酸1-呱啉乙酯鹽酸鹽	0.58±0.05	雙氯青黴素	<0.001
P-3	6-[D(-)-α-氨基-苯乙醯胺基]青黴素酸乙酯鹽酸鹽	0.82±0.06	氯比西林	<0.015
P-7	D-α-[(咪唑烷-2-酮-1-基)羰基氨基]苄青黴素2-四氫吡咯甲酯鹽酸鹽	0.72±0.05	阿洛西林	<0.001
P-85	6R-[2-[3-(甲磺醯基)-2-氧代-1-咪唑烷甲醯胺基]-2-苯乙醯氨基]青黴素酸1-四氫吡咯乙酯鹽酸鹽	0.79±0.07	美洛西林	<0.001
P-1	6-D(-)-α-(4-乙基-2,3-二氧代-1-呱嗪甲醯氨基)-α-苯乙醯氨基青黴素酸-2-二乙基氨基乙酯鹽酸鹽	0.74 ±0.08	呱拉西林	<0.001
P-19	7-(2-噻吩乙醯氨基)	0.62±0.06	頭孢	<0.001

	頭孢烷酸-2-二乙基 氨基乙酯鹽酸鹽		菌素	
P-86	7-[[[羥苯乙醯基)氨基]-3-[[[(1-甲基-1H-四唑-5-基)硫]甲基]-8-氧代-5-硫雜-1-氮雜雙環[4.2.0]辛-2-烯-2-羧酸 2-二乙基氨基乙酯 鹽酸鹽	0.75 ± 0.05	頭孢 孟多	<0.001
P-26	3-[[[(氨基羰基)氧]甲基]-7-[[2-呋喃基(甲氧亞胺基)乙醯基氨基]-8-氧代-5-硫雜-1-氮雜雙環[4.2.0]辛-2-烯-2-羧酸 2-二乙基氨基乙酯鹽酸鹽	0.67 ± 0.04	頭孢 呋辛	<0.001
P-14	3-[[[(氨基羰基)氧]甲基]-7-甲氧基-8-氧代-7-[(2-噻吩基乙醯)氨基]-5-硫雜-1-氮雜雙環-[4.2.0]-辛-2-烯-2-羧酸 2-二乙基	0.61 ± 0.05	頭孢 西丁	<0.001

	氨基乙酯鹽酸鹽			
P-62	7-[[[2-(乙醯氨基甲基)苯基]乙醯基]氨基]-3-[[[1-(乙氧基羰基甲基)-1H-四唑-5-基]硫]甲基]-8-氧代-5-硫雜-1-氮雜雙環[4.2.0]辛-2-烯-2-羧酸 2-二乙基氨基乙酯鹽酸鹽	0.52 ± 0.04	頭孢雷特	<0.001
P-20	7-[(乙醯氨基苯基乙醯基)氨基]-3-氯-8-氧代-5-硫雜-1-氮雜雙環[4.2.0]辛-2-烯-2-羧酸 2-二乙基氨基乙酯鹽酸鹽	0.71 ± 0.05	頭孢克洛	<0.016
P-29	3-[(乙醯氧基)甲基]-7-[[[2-(乙醯氨基)-4-噻唑基](甲氧亞胺基)乙醯基]氨基]-8-氧代-5-硫雜-1-氮雜雙環[4.2.0]辛-2-烯-2-羧酸 2-二乙基	0.73 ± 0.06	頭孢噻肟	<0.018

	氨基乙酯鹽酸鹽			
P-28	7-[[[(2-乙醯氨基-4-噻唑基)(甲氧亞氨基)乙醯基]氨基]-8-氧代-5-硫雜-1-氮雜雙環[4.2.0]辛-2-烯-2-羧酸 2-二乙基氨基乙酯鹽酸鹽	0.62 ± 0.05	頭孢 唑肟	<0.010
P-39	7-[[[[(4-乙基-2,3-二氧代-1-哌嗪)羰基]氨基](4-乙醯苯基)乙醯基]氨基]-3-[[[(1-甲基-1H-四唑-5-基)硫代]甲基]-8-氧代-5-硫雜-1-氮雜雙環[4.2.0]辛-2-烯-2-羧酸 2-二乙基氨基乙酯鹽酸鹽	0.57 ± 0.04	頭孢 哌酮	<0.015
P-46	7-[2-(2-乙醯氨基-4-噻唑基)-2-((Z)-甲氧亞氨基)乙醯氨基]-3-(甲氧基甲	0.51 ± 0.03	頭孢 泊肟 酯	<0.001

	基)-8-氧代-5-硫雜 -1-氮雜雙環[4.2.0] 辛-2-烯-2-羧酸 2-二 乙基氨基乙酯鹽酸 鹽			
P-45	7-[2-(2-乙醯氨基-4- 噻唑)-2-((Z)-乙氧羰 基甲氧基)亞氨基]乙 醯氨基]-3-(乙烯基)- 8-氧代-5-硫雜-1-氮 雜雙環[4.2.0]辛-2- 烯-2-羧酸 2-二乙基 氨基乙酯鹽酸鹽	0.58±0.05	頭孢 克肅	<0.010

表 1b. β-內醯胺酶抑制劑的 HPPs 及其母藥在體外的滲透
速率 (II)

HPP structure #	HPPs	HPP 的表 觀通量 值 (mg /cm ² /h)	母藥	母藥的 表觀通 量值 (mg /cm ² /h)
I-4	[2S-(2α,3β,5 α)]-3-甲基	0.32±0.0 3	[2S-(2α,3β,5 α)]-3-甲基	<0.001

	-7-氧代 -3-(1H-1,2,3 -疊氮-1-基 甲基)-4-硫 雜-1-氮雜雙 環[3.2.0]庚 烷-2-羧酸 4,4-二氧化 物 1-吡啶乙 酯鹽酸鹽 (他唑巴坦 -PEE)		-7-氧代 -3-(1H-1,2,3 -疊氮-1-基 甲基)-4-硫 雜-1-氮雜雙 環[3.2.0]庚 烷-2-羧酸 4,4-二氧化 鈉鹽(他唑 巴坦)	
I-3	(2S, 5R)-3,3-二 甲基-7-氧代 -4-硫雜-1- 氮雜雙環 [3.2.0]庚烷 -2-羧酸-4, 4-二氧化物 N,N-二乙基 氨基乙酯鹽 酸鹽 (舒巴	0.35 ±0.03	(2S, 5R)-3,3-二 甲基-7-氧代 -4-硫雜-1- 氮雜雙環 [3.2.0]庚烷 -2-羧酸-4, 4-二氧化鈉 (舒巴克坦)	<0.001

	克坦-DEE) ,			
I-2	(2R,5R,Z)-3 -(2-羥乙 烯基)-7-氧代 -4-氧雜-1- 氮雜二環 [3.2.0]-庚烷 -2-羧酸 4-呱 啉乙酯鹽酸 鹽(克拉維 酸-PEE)	0.29±0.0 2	(2R,5R,Z)-3 -(2-羥乙 烯基)-7-氧代 -4-氧雜-1- 氮雜二環 [3.2.0]-庚烷 -2-羧酸 (克 拉維酸)	<0.001
I-9	[(N-卞氧羰 基氨基)甲 基]- 膦酸 -(4-硝基苯 基) (N,N-二 乙基氨基甲 基)酯.鹽酸 鹽	0.37±0.0 3	[(N-卞氧羰 基氨基)甲 基]- 膦酸單 -(4-硝基苯 基)酯鈉鹽	<0.001
I-33	[(N-卞氧羰 基氨基)甲 基]- 膦酸 -(3-吡啶基)	0.25±0.0 4	[(N-卞氧羰 基氨基)甲 基]- 膦酸單 -(3-吡啶基)	<0.001

	(1-吡啶乙 基)酯.鹽酸 鹽		酯鈉鹽	
--	-----------------------	--	-----	--

表 1c. 磺胺類，磺類和喹諾酮類的 HPPs 及其母藥在體外的滲透速率

HPP structure #	HPPs	HPP 的表 觀通量值 (mg /cm ² /h)	母藥	母藥的 表觀通 量值 (mg /cm ² /h)
S-1	4-(4-二甲基氨基丁醯基)氨基 苯磺醯胺.鹽酸 鹽 (DMAB-對氨基 苯磺醯胺)	0.18±0.03	4-氨基苯 磺醯胺 (對氨基 苯磺醯 胺)	<0.001
S-9	6-氧代 -3-(2-[4-(N-吡 啶-2-基氨基磺醯 基)苯基] 亞聯 氨基)環己-1,4- 二烯羧酸 N,N- 二乙基氨基丙	0.21 ±0.03	6-氧代 -3-(2-[4-(N-吡啶-2- 基氨基磺醯 基)苯基] 亞聯氨基 基)環己	<0.001

	酯.鹽酸鹽(柳氮磺胺吡啶-DEPE)		-1,4- 二烯羧酸(柳氮磺胺吡啶)	
T-15	1-環丙基-6-氟-4-氧代-7-呱嗓-1基-喹啉-3-羧酸丁酯.鹽酸鹽(環丙沙星-BE)	0.29±0.02	1-環丙基-6-氟-4-氧代-7-呱嗓-1-基-喹啉-3-羧酸(環丙沙星)	<0.001
S-11	1-乙基-7-甲基-4-氧代-[1,8]萘啶-3-羧酸 N,N-二乙基氨基乙酯鹽酸鹽(萘啶酸-DEE)	0.25±0.04	1-乙基-7-甲基-4-氧代-[1,8]萘啶-3-羧酸(萘啶酸)	<0.001

實施例 3. HPPs 在體內滲透皮膚和/或血腦屏障的速率

實驗研究了 HPPs 體內滲透活的無傷裸鼠的皮膚和血腦屏障的速率。供體由 1ml 溶於異丙醇的 20% 選自下列群組的溶液組成：6-(2,6-二甲氧基苯甲醯胺)青黴素酸-2-二乙基氨基乙酯鹽酸鹽，6-(5-甲基-3-苯基-2-異惡唑啉-4-甲醯胺基)青黴素酸-2-二乙基氨基乙酯鹽酸鹽，6-[3-(鄰-氯苯

基)-5-甲基-4-異惡唑甲醯胺基]青黴素酸-2-二乙基氨基乙酯鹽酸鹽，甲氧西林，苯唑西林和氯唑西林。分別將其塗于無毛小鼠背部10cm²部位。2小時後，殺掉小鼠。取經過均勻加工處理過的1g血，1g肝，1g腎，1g肌肉，或1g腦，分別加入5ml甲醇，離心5分鐘後再用HPLC測定（表2）。僅給予母藥（甲氧西林，苯唑西林和氯唑西林）的裸鼠未檢測出相應藥物。結果顯示前藥能很好的滲透血腦屏障而相應母藥不能滲透皮膚。

表 2. β -內醯胺類抗生素的 HPPs 在體內的滲透結果

HPP	(6-(2,6-二甲氧基苯甲醯胺)青黴素酸-2-二乙基氨基乙酯鹽酸鹽)	6-(5-甲基-3-苯基-2-異惡唑啉-4-甲醯胺基)青黴素酸-2-二乙基氨基乙酯鹽酸鹽	6-[3-(鄰-氯苯基)-5-甲基-4-異惡唑甲醯胺基]青黴素酸-2-二乙基氨基乙酯鹽酸鹽)
母藥	甲氧西林	苯唑西林	氯唑西林
母藥在血液中，肝臟中，腎中，肌肉中和腦中的量			
血液 ($\mu\text{g/g}$)	27 $\pm$ 6	28 $\pm$ 5	25 $\pm$ 8
肝臟 ($\mu\text{g/g}$)	15 $\pm$ 5	18 $\pm$ 7	14 $\pm$ 6
腎	15 $\pm$ 5	16 $\pm$ 5	12 $\pm$ 7

(µg/g)			
肌肉 (µg/g)	20 +/-5	22 +/-5	20 +/-7
腦 (µg/g)	11 +/-6	8 +/-6	9 +/-5

選用 90 頭分泌乳汁的奶牛。在乳房的皮膚上噴 500mg 溶解在 10ml pH 值 7.4 的磷酸鹽緩衝溶液中的 6-苯氧乙醯氨基青黴素酸 2-二乙基氨基乙酯鹽酸鹽 (青黴素 V-DEE)，6-(2,6-二甲氧基苯甲醯胺)青黴素酸 2-二乙基氨基乙酯鹽酸鹽 (甲氧苯青黴素-DEE) 或 7-[[(2-乙醯氨基-4-噻唑基) (甲氧亞氨基) 乙醯基] 氨基]-8-氧代-5-硫雜-1-氮雜雙環 [4.2.0] 辛-2-烯-2-羧酸 2-二乙基氨基乙酯鹽酸鹽 (頭孢唑肟-DEE)。外用前藥後 1 小時，取牛乳樣品分析 (表 3)。結果顯示母藥可被檢測，這些前藥具有很高的血乳屏障滲透速率。他們的高血乳或血腦屏障滲透率使這些藥物在治療腦，胸，前列腺和其他感染中具有很高的價值。

表 3. HPP 在體內對血乳屏障的滲透速率

HPP	母藥	外用後在母乳中測得的母藥量
青黴素 V-DEE	青黴素 V	23 +/-5 µg/g
甲氧苯青黴素	甲氧苯青黴素	25 +/-8 µg/g

-DEE		
頭孢唑肟-DEE	頭孢唑肟	28 +/-6 µg/g

實施例 4，抗菌劑或抗菌劑相關化合物的 HPP 與其母藥相比顯示出更高的細菌的細胞壁滲透速率

將 0.5mmol 待測化合物（6-苯氧乙醯氨基青黴素酸 1-呋啶乙酯鹽酸鹽(青黴素 V-PEE)，青黴素 V，6-(2,6-二甲氧基苯甲醯胺)青黴素酸 2-四氫吡咯甲酯鹽酸鹽(甲氧西林-PME)，甲氧西林，7-[[(2-乙醯氨基-4-噻唑基) (甲氧亞氨基) 乙醯基] 氨基]-8-氧代-5-硫雜-1-氮雜雙環[4.2.0]辛-2-烯-2-羧酸 2-二乙基氨基乙酯鹽酸鹽(頭孢唑肟-DEE)或頭孢唑肟加入到 100 毫升大腸桿菌懸浮液中，攪拌 3 分鐘。通過離心的方法收集大腸桿菌，並用 pH 7.4 的磷酸鹽緩衝液洗離心沉澱三次。最後將 100 毫升乙腈加入到大腸桿菌沉澱，懸浮液在 60 度加熱 2 分鐘。收集乙腈溶液，然後濃縮至幹。藥物量由 HPLC 方法來測定。結果見表 4 所示。

表 4：進入大腸桿菌細胞內的藥物量

	青黴素 V	青黴素 V-DEE	甲氧西林	甲氧西林-DPE	頭孢唑肟	頭孢唑肟-DEE
細胞內的藥物	0.2	55	0.25	50	0.2	53

量 (毫莫 爾 / 克濕 細胞))						
-------------------------	--	--	--	--	--	--

實施例 5，HPPs 可轉化成其母藥

抗菌劑或抗菌劑相關化合物的HPPs在人類血漿中可快速轉化成抗菌劑或抗菌劑相關化合物的母藥。

10mg 抗菌劑或抗菌劑相關化合物的HPP溶解於0.1ml pH值為7.4的磷酸鹽緩衝溶液中（0.2M）。將1ml 人血漿預熱至37℃後加到溶液中，混合液被置於37℃水浴中。每隔2分鐘，取出0.2ml混合液，再加入0.4ml甲醇沉澱血漿蛋白質。離心5分鐘後，用高效液相色譜分析。結果顯示，大多數的抗菌劑或抗菌劑相關化合物的HPPs可轉化成抗菌劑或抗菌劑相關化合物的母藥（表5）。

表 5. HPP 在血漿中的半衰期

HPP	母藥	半衰期 (min)
6-苯氧乙醯氨基青黴素酸-2-二乙基氨基乙酯鹽酸鹽	青黴素 V	8+/-1
烯丙基硫甲基青黴素酸-2-二乙基氨基乙酯鹽酸鹽	青黴素 O	8+/-1
6-(2,6-二甲氧基苯甲醯胺)青黴素酸-2-	甲氧西	10+/-1

二乙基氨基乙酯鹽酸鹽	林	
6-(5-甲基-3-苯基-2-異惡唑啉-4-甲醯 胺基)青黴素酸-2-二乙基氨基乙酯鹽酸 鹽	苯唑西 林	12+/-1
6-[3-(鄰-氯苯基)-5-甲基-4-異惡唑甲醯 胺基]青黴素酸-2-二乙基氨基乙酯鹽酸 鹽	氯唑西 林	8+/-1
6-[3-(2,6-二氯苯基)-5-甲基-4-異惡唑 甲醯胺基]青黴素酸-2-二乙基氨基乙酯 鹽酸鹽	雙氯西 林	12+/-1
6-[D(-)- α -乙醯氨基苯基乙醯胺基]青黴 素酸-2-二乙基氨基乙酯鹽酸鹽	氯苄西 林	10+/-1
D- α -[(咪唑烷-2-酮-1-基)羰基氨基]苄 青黴素-2-二乙基氨基乙酯鹽酸鹽	阿洛西 林	9+/-1
6R-[2-[3-(甲磺醯基)-2-氧代-1-咪唑烷 甲醯氨基]-2-苯乙醯氨基]青黴素酸-2- 二乙基氨基乙酯鹽酸鹽	美洛西 林	13+/-1
6-D(-)- α -(4-乙基-2,3-二氧代-1-呱嗪羰 基氨基)- α -苯乙醯氨基青黴素酸-2-二 乙基氨基乙酯鹽酸鹽	呱拉西 林	15+/-1
7-(2-噻吩乙醯氨基)頭孢烷酸-2-二乙基 氨基乙酯鹽酸鹽	頭孢菌 素	9+/-1
7-[(羥苯乙醯基)氨基]-3-[[1-甲基-1H-	頭孢孟	10+/-1

四唑-5-基)硫]甲基]-8-氧代-5-硫雜-1-氮雜雙環[4.2.0]辛-2-烯-2-羧酸 2-二乙基氨基乙酯鹽酸鹽	多	
3-[[[(氨基羰基)氧]甲基]-7-[[2-呋喃基(甲氧亞胺基)乙醯基氨基]-8-氧代-5-硫雜-1-氮雜雙環[4.2.0]辛-2-烯-2-羧酸 2-二乙基氨基乙酯鹽酸鹽	頭孢呋辛	8+/-1
3-[[[(氨基羰基)氧]甲基]-7-甲氧基-8-氧代-7-[(2-噻吩基乙醯基)氨基]-5-硫雜-1-氮雜雙環-[4.2.0]辛-2-烯-2-羧酸 2-二乙基氨基乙酯鹽酸鹽	頭孢西丁	7+/-1
7-[[[2-(乙醯氨基甲基)苯基]乙醯基]氨基]-3-[[[1-(乙氧基羰基甲基)-1H-四唑-5-基]硫]甲基]-8-氧代-5-硫雜-1-氮雜雙環[4.2.0]辛-2-烯-2-羧酸 2-二乙基氨基乙酯鹽酸鹽	頭孢雷特	9+/-1
7-[(乙醯氨基苯基乙醯基)氨基]-3-氯-8-氧代-5-硫雜-1-氮雜雙環[4.2.0]辛-2-烯-2-羧酸 2-二乙基氨基乙酯鹽酸鹽	頭孢克洛	8+/-1
3-[(乙醯氧基)甲基]-7-[[(2-乙醯氨基-4-噻唑基)(甲氧亞胺基)乙醯基]氨基]-8-氧代-5-硫雜-1-氮雜雙環[4.2.0]辛-2-烯-2-羧酸 2-二乙基氨基乙酯鹽酸鹽	頭孢噻肟	10+/-1

7-[[[(2-乙醯氨基-4-噻唑基)(甲氧亞氨基)乙醯基]氨基]-8-氧代-5-硫雜-1-氮雜雙環[4.2.0]辛-2-烯-2-羧酸 2-二乙基氨基乙酯鹽酸鹽	頭孢唑肟	11+/-1
7-[[[[[(4-乙基-2,3-二氧代-1-吡嗪)羰基]氨基](4-乙醯苯基)乙醯基]氨基]-3-[[[(1-甲基-1H-四唑-5-基)硫代]甲基]-8-氧代-5-硫雜-1-氮雜雙環[4.2.0]辛-2-烯-2-羧酸 2-二乙基氨基乙酯鹽酸鹽	頭孢哌酮	12+/-1
7-[2-(2-乙醯氨基-4-噻唑基)-2-((Z)-甲氧亞氨基)乙醯氨基]-3-(甲氧基甲)-8-氧代-5-硫雜-1-氮雜雙環[4.2.0]辛-2-烯-2-羧酸 2-二乙基氨基乙酯鹽酸鹽	頭孢泊肟酯	8+/-1
7-[2-(2-乙醯氨基-4-噻唑)-2-((Z)-乙氧羰基甲氧基)亞氨基]乙醯氨基]-3-(乙烯基)-8-氧代-5-硫雜-1-氮雜雙環[4.2.0]辛-2-烯-2-羧酸 2-二乙基氨基乙酯鹽酸鹽	頭孢克肟	9+/-1

實施例 6. 抗菌劑或抗菌劑相關化合物的 HPPs 的最小抑菌濃度 (MICs)

根據研究文獻所揭示的方法 (Jennifer M. Andrews, Journal of Antimicrobial Chemotherapy 48, suppl. S1, 5-16_{S1})

(2001))測定了抗菌劑和其前藥的最低抑菌濃度(MIC)。根據最低抑菌濃度的結果(表6a-6c)說明這些抗菌劑的HPPs能有效地克服抗甲氧西林金黃色葡萄球菌(MRSA)的耐藥性。

表 6a. 幾個抗菌劑和其前藥對抗甲氧西林金黃色葡萄球菌(MRSA)的最低抑菌濃度(MIC) (mg/L).

	青黴素 V	青黴素 V-PE E	甲氧苯 青黴	甲氧苯 青黴 -PME	頭孢 唑肟	頭孢 唑肟 -DEE
MIC (mg/L)	3524	1	2157	10	2786	0.5

表 6b. 各種抗生素加 β 內酰胺酶抑制劑或其前藥的最低抑菌濃度 MICs (mg/L)

抗生素	大腸桿 菌	肺炎克雷 伯桿菌	陰溝腸 桿菌	脆弱類 桿菌
頭孢曲松	16	0.5	1	8
頭孢曲松 / 他 唑巴坦	8/1	0.3/0.0375	0.3/0.03 75	4/0.5
頭孢曲松 / 他 唑巴坦 - PEE	2/0.25	0.05/0.006 25	0.1/0.01 25	1/0.125

氨比西林	6	0.3	5	68
氨比西林/舒巴坦	3/0.375	0.1/0.0125	3/0.375	30/3.75
氨比西林/舒巴坦-DEE	0.5/0.06 25	0.01/0.001 25	0.05/0.0 0625	5/0.625

表 6c. 磺胺类和喹诺酮类及其前药的 MICs (mg/L)

抗 生 素	大 腸 桿 菌	金 黃 色 葡 萄 球 菌	糞 腸 球 菌
磺胺異惡唑	16	64	55
DMAB-磺胺乙醯 異惡唑	0.5	1	1
環丙沙星	10	128	2
環丙沙星-BE	0.2	5	0.05
萘啶酸	6	158	64
萘啶酸-DEE	0.2	5	1

實施例 7， 抗菌劑或抗菌劑相關化合物的抗真菌活性

根據 Roether W.報導的方法測定 (Roether W. et al. ,
Mykosen 27 (1) , 14-28 (1984)) 6-苯氧乙醯氨基青黴素酸
2-二乙基氨基乙酯鹽酸鹽(青黴素 V-DEE), 6-(2,6-二甲氧基
苯甲醯胺)青黴素酸2-二乙基氨基乙酯鹽酸鹽(甲氧苯青黴

素 -DEE)或 7-[[(2-乙醯氨基-4-噻唑基) (甲氧亞氨基) 乙醯基]氨基]-8-氧代-5-硫雜-1-氮雜雙環[4.2.0]辛-2-烯-2-羧酸 2-二乙基氨基乙酯鹽酸鹽 (頭孢唑肟-DEE) 的抗真菌活性。結果見表 7 所示：

表 7. 抗菌劑在體外抗真菌的最低抑制濃度(mg/L)

病原體	青黴素 V-DEE	甲氧苯 青黴素 -DEE	頭孢唑 肟-DEE
構巢麴黴	3	8	4
須毛癭菌	12	22	9
大小孢子菌	2	8	2
白念珠菌	7	16	8
黑麴黴	3	9	4
曲黴菌 tereus	2	12	4
青黴菌	2	9	3
鐮刀黴 Fusarium oxisporum	3	8	5
鐮刀黴 Fusarium aqueductum	2	10	3
巨大曲黴菌	3	9	5

實施例 8，β-內醯胺類抗生素或其相關化合物的 HPPs 用於

臨床治療乳腺炎

選用90頭分泌乳汁的奶牛。細菌學上的治癒是指在第17天和第22天從被感染的母牛身上取得樣品中沒有檢測到細菌。臨床治癒指臨床症狀的消失（臨床症狀完全消除1天后算臨床治癒），換句話說就是進食量的恢復，直腸溫度 $<39.0^{\circ}\text{C}$ ，良好的全身症狀，乳房水腫消失，牛乳性質正常，產奶量正常。

在乳房的皮膚上噴500mg 溶解在10ml pH值7.4的磷酸鹽緩衝溶液中的6-苯氧乙醯氨基青黴素酸2-二乙基氨基乙酯鹽酸鹽（青黴素V-DEE），6-(2,6-二甲氧基苯甲醯胺)青黴素酸2-二乙基氨基乙酯鹽酸鹽（甲氧苯青黴素-DEE）或7-[[（2-乙醯氨基-4-噻唑基）（甲氧亞氨基）乙醯基]氨基]-8-氧代-5-硫雜-1-氮雜雙環[4.2.0]辛-2-烯-2-羧酸 2-二乙基氨基乙酯鹽酸鹽（頭孢唑肟-DEE）。結果見表8a和表8b。結果說明這些前藥可以達到很好的臨床治癒率和細菌學治癒率。

表 8a：新型的抗生素前藥局部給藥對母牛乳腺炎的臨床治癒率（22 天）

前 藥	母 牛 數 量	治 癒 率 （ % ）			
		第 3 天	第 8 天	第 15 天	第 22 天
青 黴 素 V-DEE	30	50	90	93	97

甲氧苯青黴素 -DEE	30	43	90	97	100
頭孢唑肟 -DEE	30	53	93	99	100

表 8b: 新型的抗生素前藥局部給藥對母牛乳腺炎的細菌學治癒率

病原體	HPP		
	青黴素 V-DEE	甲氧苯青黴 素-DEE	頭孢唑肟 -DEE
金黃色葡萄球菌			
母牛只數	6	5	6
治癒數(% 治癒率)	4 (67%)	4 (80%)	5 (83%)
乳房鏈球菌			
母牛只數	10	10	11
治癒數(% 治癒率)	8 (80%)	7 (70%)	9 (82%)
大腸桿菌			
母牛只數	8	10	8
治癒數(% 治癒率)	7 (87.5%)	8 (80%)	7 (87.5%)
凝固酶陰性葡萄球菌			
母牛只數	9	7	8

治癒數(% 治癒率)	7 (78%)	6 (85.7%)	7 (87.5%)
腸桿菌			
母牛只數	7	8	6
治癒數(% 治癒率)	6 (85.7%)	6 (75%)	5 (83.3%)

實施例 9. 抗菌劑的前藥抗結核分支桿菌活性

● 通過空氣傳播方式讓鼠齡六周的雌性小鼠 (BALB/c mice) 感染 $2.21 \pm 0.15 \times 10^3$ CFU 的肺結核分支桿菌 H37Rv。20 天后，肺部的 CFU 平均值為 $8.23 \pm 0.27 \times 10^7$ CFU，接著對小鼠進行藥物治療。A 組為空白對照組 (n=20)，B 組小鼠用異煙肼/莫西沙星/吡嗪醯胺 (0.18/0.22/1.2 mmol/kg，口服) 治療 45 天，C 組小鼠用異煙肼/莫西沙星/吡嗪醯胺 (0.18/0.22/1.2 mmol/kg，口服) 治療 90 天，D 組小鼠用 N-(N-甲基-苯丙氨酸)異煙肼(前藥-異煙肼，由 N-甲基苯丙氨酸與異煙肼反應得到，透皮給藥)/ 1-環丙基-7-[(1S,6S)-2,8-二氮雜雙環[4.3.0]壬烷-8-基]-6-氟-8-甲氧基-4-氧代-喹啉-3-羧酸丁酯(前藥-莫西沙星)/ 吡嗪酸 N,N-二乙基氨基乙酯(前藥-吡嗪酸)(0.18/0.22/1.2 mmol/kg，透皮給藥)治療 45 天，E 組小鼠用前藥-異煙肼/前藥-莫西沙星/前藥-吡嗪酸 (0.18/0.22/1.2 mmol/kg，透皮給藥)治療 90 天，F 組小鼠用前藥-異煙肼/前藥-莫西沙星)/前藥-吡嗪酸 (0.06/0.07/0.4 mmol/kg，透皮給藥)治療 45 天，G 組小鼠用

前藥 - 異煙肼 / 前藥 - 莫西沙星 / 前藥 - 吡嗪酸
(0.06/0.07/0.4mmol/kg , 透皮給藥) 治療 90 天。治療停止
後，小鼠繼續飼養 90 天 (不用藥)，然後處死後測定治癒率
(顯肺部陰性培養為治癒)。結果說明前藥要優於其母藥，
並且透皮給藥有效 (表 9a 和 9b)。

表 9a. 治療方案及結果

藥物組合體	肺組織 CFU 平均值		
	治療前	治療 45 天后	治療 90 天后
空白組 (A)	8.23±0.27 x10 ⁷	死亡	死亡
異煙肼 / 莫西沙星 / 吡嗪醯胺 0.18/0.22/1.2mmol/ kg，口服		3.23±0.35 x10 ³	
異煙肼 / 莫西沙星 / 吡嗪醯胺 0.18/0.22/1.2mmol/ kg，口服			10.23±1.55
前藥 - 異煙肼 / 前藥 - 莫西沙星 / 前藥 - 吡 嗪酸， 0.18/0.22/1.2mmol/ kg，透皮		1.23±0.35	

前藥-異煙肼/前藥- 莫西沙星/前藥-吡 嗪酸， 0.18/0.22/1.2mmol/ kg，透皮			0
前藥-異煙肼/前藥- 莫西沙星/前藥-吡 嗪酸， 0.06/0.07/0.4mmol/ kg，透皮		4.23±0.55	
前藥-異煙肼/前藥- 莫西沙星/前藥-吡 嗪酸， 0.06/0.07/0.4mmol/ kg，透皮			0

表 9b. 治癒率結果

組別	治癒率（%）	
	治療 45 天后	治療 90 天后
空白組 (A)	0/20 (0)	0/20 (0)
異煙肼/莫西沙星/吡嗪醯胺 0.18/0.22/1.2mmol/kg，口服	2/20 (10)	
異煙肼/莫西沙星/吡嗪醯胺		5/20 (25)

0.18/0.22/1.2mmol/kg，口服		
前藥-異煙肼/前藥-莫西沙星/ 前藥-吡嗪酸 0.18/0.22/1.2mmol/kg，透皮	18/20 (90)	
前藥-異煙肼/前藥-莫西沙星/ 前藥-吡嗪酸 0.18/0.22/1.2mmol/kg，透皮		20/20 (100)
前藥-異煙肼/前藥-莫西沙星/ 前藥-吡嗪酸 0.06/0.07/0.4mmol/kg，透皮	10/20 (50)	
前藥-異煙肼/前藥-莫西沙星/ 前藥-吡嗪酸， 0.06/0.07/0.4mmol/kg，透皮		20/20 (100)

實施例 10，治療成人的肺結核（兒童減少劑量）

40mg N-（N-甲基-苯丙氨酸）異煙肼鹽酸鹽（前藥-異煙肼）/50mg 1-環丙基-7-[(1S,6S)-2,8-二氮雜雙環[4.3.0]壬烷-8-基]-6-氟-8-甲氧基-4-氧代-喹啉-3-羧酸丁酯鹽酸鹽（前藥-莫昔沙星）/40mg 2-吡嗪甲酸N，N-二乙基氨基乙酯鹽酸鹽（前藥-2-吡嗪甲酸）溶于3 ml 水中並塗于病人的胸部或身體其他任何部位的皮膚（靠近受感染器官），每天早晚二次，持續90天或直至康復。

實施例 11，治療成人的麻風病或 Hansen's 病（HD）（兒_[S]）

童降低劑量)

30 mg 4-二甲基氨基丁醯胺基苯基-4'-氨基苯砒(前藥-氨基苯砒)/ 50mg 1-環丙基-7-[-(1S,6S)-2,8-二氮雜雙環[4.3.0]壬烷-8-基]-6-氟-8-甲氧-4-氧代-喹啉-3-羧酸丁酯鹽酸鹽(前藥-莫西沙星)/15mg 2(4-二甲基氨基丁酸硫苯並咪唑(前藥-疏苯咪唑)溶于3 ml水中並塗于病人的胸部或身體其他任何部位的皮膚(靠近受感染器官), 每天早晚二次, 持續6個月或直至康復。

實施例 12, 治療耳感染

20mg 6-苯氧乙醯氨基青黴素酸2-二乙基氨基乙酯鹽酸鹽溶于1 ml水中並塗于病人的靠近受感染耳朵的皮膚上(靠近受感染器官), 每天早晚二次, 持續2周或直至康復。

實施例 13, 治療成年人下呼吸道感染的治療(兒童降低劑量)

80mg D- α -[(咪唑烷-2-酮-1-基)羧基氨基]苄青黴素 2-四氫吡咯甲酯鹽酸鹽溶于3 ml水中並塗于病人脖子或胸口的皮膚上(靠近受感染器官), 每天早晚二次, 持續2周或直至康復。

實施例 14, 治療成年人的上呼吸道感染(兒童降低劑量)

80mg 6-D(-)- α -(4-乙基-2,3-二氧代-1-哌嗪羧基氨基)- α -苯乙醯氨基青黴素酸-2-二乙基氨基乙酯鹽酸鹽溶于

[S]

2 ml水中並塗于病人頸部的皮膚上（靠近受感染器官），每天早晚二次，持續2周或直至康復。

實施例 15，治療成年人的上呼吸道感染（兒童降低劑量）

30mg 3-[[[(氨基羰基)氧]甲基]-7-甲氧基-8-氧代-7-[(2-噻吩基乙醯)氨基)]-5-硫雜-1-氮雜雙環-[4.2.0]辛-2-烯-2-羧酸 2-二乙基氨基乙酯鹽酸鹽溶於2 ml蒸餾水並將藥噴到病人的嘴巴或鼻子內，每天早晚各一次，持續2周或直至復原。

實施例 16，治療成人的腦膜炎（兒童降低劑量）

80mg 6-D(-)- α -(4-乙基-2,3-二氧代-1-哌嗪甲醯氨基)- α -苯乙醯氨基青黴素酸-2-二乙基氨基乙酯鹽酸鹽溶於3 ml 蒸餾水並塗于病人的脖子和頭上的皮膚上，每天早晚各一次，持續2周或直至康復。

實施例 17，治療腹瀉型痢疾（兒童減少劑量）

80mg 7-(2-噻吩乙醯氨基)頭孢烷酸-2-二乙基氨基乙酯鹽酸鹽溶於3 ml 蒸餾水並塗于病人的肚臍附近的皮膚上，每天早晚各一次，持續2周或直至復原。

實施例 18，治療乳腺感染

50mg 7-[(羥苯乙醯基)氨基]-3-[[[(1-甲基-1H-四唑-5-基)硫]甲基]-8-氧代-5-硫雜-1-氮雜雙環[4.2.0]辛-2-烯-2-
[S]

羧酸 2-二乙基氨基乙酯.鹽酸鹽溶於 2ml 蒸餾水並塗于病人的乳房周圍的皮膚上，每天早晚各一次，持續 2 周或直至康復。

實施例 19，治療男性或女性生殖系統感染（兒童減少劑量）

80mg 3-[[[(氨基羰基)氧]甲基]-7-[[2-呋喃基(甲氧亞胺基)乙醯氨基]-8-氧代-5-硫雜-1-氮雜雙環[4.2.0]辛-2-烯-2-羧酸 2-二乙基氨基乙酯鹽酸鹽溶于 3 ml 水中，將其塗抹在病人的患處，每天早晚各一次，持續 2 周或直至康復。

【圖式簡單說明】

圖 1a1 係顯示垂直測試擴散滲透儀 (Franz cells) (n=5) 中分離的人體皮膚組織的 6-苯氧乙醯氨基青黴素酸-2-二乙基氨基乙酯鹽酸鹽 (A)，丙烯硫甲基青黴素酸-2-二甲基氨基乙酯鹽酸鹽 (B)，6-(2,6-二甲氧基苯甲醯胺)青黴素酸-2-二乙基氨基乙酯鹽酸鹽 (C)，6-(5-甲基-3-苯基-2-異惡唑啉-4-甲醯胺基)青黴素酸-4-呱啶乙酯鹽酸鹽 (D)，6-[3-(鄰氯苯基)-5-甲基-4-異惡唑甲醯胺基]青黴素酸-3-呱啶乙酯鹽酸鹽 (E)，6-[3-(2,6-二氯苯基)-5-甲基-4-異惡唑甲醯胺基]青黴素酸-1-呱啶乙酯鹽酸鹽 (F)，青黴素 V (G)，青黴素 O (H)，甲氧苯青黴素 (I)，苯甲異惡唑青黴素 (J)，鄰氯青黴素 (K)，和雙氯青黴素 (L) 的累積總量。在每個例子中，載體溶液均為 pH 7.4 的磷酸鹽緩衝溶液 (0.2M)。

圖 1a2 係顯示通過垂直測試擴散滲透儀 (Franz cells)

[S]

($n=5$) 中分離的人體皮膚組織的 6-[D(-)- α -氨基苯乙醯氨基]青黴素酸乙酯鹽酸鹽 (A), D- α -[(咪唑烷-2-酮-1-基)羧基]苄青黴素 2-吡咯甲酯鹽酸鹽 (B), 6R-[2-[3-(甲磺醯基)-2-氧代-1-咪唑烷甲醯胺基]-2-苯乙醯氨基]青黴素酸 1-吡咯乙酯鹽酸鹽 (C), 6-D(-)- α -(4-乙基-2,3-二氧代-1-哌嗪甲基)- α -苯乙醯氨基青黴素酸-2-二乙基氨基乙酯鹽酸鹽 (D), 7-(2-噻吩乙醯氨基)頭孢烷酸-2-二乙基氨基乙酯鹽酸鹽 (E), 氨苄青黴素 (F), 阿洛西林 (G), 美洛西林 (H), 哌拉西林 (I), 和頭孢菌素 (J) 的累積總量。在每個例子中, 載體溶液均為 pH 7.4 的磷酸鹽緩衝溶液 (0.2 M)。

圖 1a3 係顯示通過垂直測試擴散滲透儀 (Franz cells) ($n=5$) 中分離的人體皮膚組織的 7-[(羥苯乙醯基)氨基]-3-[[[(1-甲基-1H-四唑-5-基)硫]甲基]-8-氧代-5-硫雜-1-氮雜雙環[4.2.0]辛-2-烯-2-羧酸 2-二乙基氨基乙酯鹽酸鹽 (A), 3-[[[(氨基羧基)氧]甲基]-7-[[2-呋喃基(甲氧亞胺基)乙醯氨基]-8-氧代-5-硫雜-1-氮雜雙環[4.2.0]辛-2-烯-2-羧酸 2-二乙基氨基乙酯鹽酸鹽 (B), 3-[[[(氨基羧基)氧]甲基]-7-甲氧基-8-氧代-7-[(2-噻吩基乙醯)氨基]]-5-硫雜-1-氮雜雙環-[4.2.0]-辛-2-烯-2-羧酸 2-二乙基氨基乙酯鹽酸鹽 (C), 7-[[[2-(乙醯氨基甲基)苯基]乙醯基]氨基]-3-[[[1-(乙氧基羧基甲基)-1H-四唑-5-基]硫]甲基]-8-氧代-5-硫雜-1-氮雜雙環[4.2.0]辛-2-烯-2-羧酸 2-二乙基氨基乙酯鹽酸鹽 (D), 7-[(乙醯氨基苯乙醯)氨基]-3-氯-8-氧代-5-硫雜-1-氮雜雙環[4.2.0]辛-2-烯-2-羧酸 2-二乙基氨基

[S]

乙酯鹽酸鹽 (E)，頭孢孟多 (F)，頭孢呋辛 (G)，頭孢西丁 (H)，頭孢雷特 (I)，和頭孢克洛 (J) 的累積總量。在每個例子中，載體溶液均為 pH 7.4 的磷酸鹽緩衝溶液 (0.2 M)。

圖 1a4 係顯示通過垂直測試擴散滲透儀 (Franz cells) (n=5) 中分離的人體皮膚組織的 3-[(乙醯氧基)甲基]-7-[[(2-乙醯氨基-4-噻唑基) (甲氧亞胺基) 乙醯基] 氨基]-8-氧代-5-硫雜-1-氮雜雙環[4.2.0]辛-2-烯-2-羧酸 2-二乙基氨基乙酯鹽酸鹽 (A)，7-[[[(2-乙醯氨基-4-噻唑基) (甲氧亞胺基) 乙醯基] 氨基]-8-氧代-5-硫雜-1-氮雜雙環[4.2.0]辛-2-烯-2-羧酸 2-二乙基氨基乙酯鹽酸鹽 (B)，7-[[[[(4-乙基-2,3-二氧代-1-吡嗪) 羰基] 氨基]-(4-乙醯氧基苯基) 乙醯基] 氨基]-3-[[(1-甲基-1H-四唑-5-基) 硫] 甲基]-8-氧代-5-硫雜-1-氮雜雙環[4.2.0]辛-2-烯-2-羧酸 2-二乙基氨基乙酯鹽酸鹽 (C)，7-[2-(2-乙醯氨基-4-噻唑基)-2-((Z)-甲氧亞胺基) 乙醯氨基]-3-(甲氧基甲基)-8-氧代-5-硫雜-1-氮雜雙環[4.2.0]辛-2-烯-2-羧酸 2-二乙基氨基乙酯鹽酸鹽 (D)，7-[2-(2-乙醯氨基-4-噻唑)-2-((Z)-乙氧羰基甲氧基) 亞氨基] 乙醯氨基]-3-(乙烯基)-8-氧代-5-硫雜-1-氮雜雙環[4.2.0]辛-2-烯-2-羧酸 2-二乙基氨基乙酯鹽酸鹽 (E)，頭孢噻肟 (F)，頭孢唑肟 (G)，頭孢哌酮 (H)，頭孢泊肟酯 (I)，和頭孢克肟 (J) 的累積總量。載體溶液均為 pH 7.4 的磷酸鹽緩衝溶液 (0.2M)。

圖 1b 係顯示 [2S-(2 α ,3 β ,5 α)]-3- 甲 基 -7- 氧 代_{S1}

-3-(1H-1,2,3-疊氮-1-基甲基)-4-硫代-1-氮雜雙環[3,2,0]庚烷-2-羧酸 4,4-二氧化鈉鹽(他唑巴坦, 曲線F), [2S-(2 α ,3 β ,5 α)]-3-甲基-7-氧代-3-(1H-1,2,3-疊氮-1-基甲基)-4-硫代-1-氮雜雙環[3,2,0]庚烷-2-羧酸 4,4-二氧化物 1-呱啶乙酯鹽酸鹽(他唑巴-PEE, 曲線A), (2S, 5R)-3, 3-二甲基-7-氧代-4-硫雜-1-氮雜雙環[3.2.0]庚烷-2-羧酸-4, 4-二氧化鈉(舒巴克坦, 曲線G), (2S, 5R)-3, 3-二甲基-7-氧代-4-硫雜-1-氮雜雙環[3, 2, 0]庚烷-2-羧酸鈉-4, 4-二氧化物 N,N-二乙基氨基乙酯鹽酸鹽(舒巴克坦-DEE, 曲線B), (2R,5R,Z)-3-(2-羥乙烯基)-7-氧代-4-氧雜-1-氮雜-二環[3.2.0]-庚烷-2-羧酸 (克拉維酸-曲線H), (2R,5R,Z)-3-(2-羥乙烯基)-7-氧代-4-氧雜-1-氮雜-二環[3.2.0]-庚烷-2-羧酸 4-呱啶乙酯鹽酸鹽(克拉維酸-PEE, 曲線C), [(N-卞氧羰基氨基)甲基]-膦酸單-(4-硝基苯基)酯鈉鹽 (曲線I), [(N-卞氧羰基氨基)甲基]-膦酸-(4-硝基苯基)(N,N-二乙基氨基甲基)酯.鹽酸鹽 (曲線D), [(N-卞氧羰基氨基)甲基]-膦酸單-(3-吡啶基)酯鈉鹽 (曲線J)和[(N-卞氧羰基氨基)甲基]-膦酸-(3-吡啶基)(1-呱啶基)酯.鹽酸鹽 (曲線E) 穿過Franz池中人皮的累積總量(n=5)。載體溶液是0.2M pH值7.4的磷酸鹽緩衝溶液。

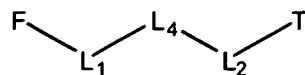
圖1c係顯示曲線分別為4-氨基苯磺醯胺(對氨基苯磺醯胺, E), 4-(4-二甲基氨基丁基)氨基苯磺醯胺.鹽酸鹽(DMAB-對氨基苯磺醯胺, A), 6-氧代-3-(2-[4-(N-吡啶-2-基氨基磺醯基)苯基]亞聯氨基)環己-1,4-二烯羧酸, 6-氧代

-3-(2-[4-(*N*-吡啶-2-基氮磺醯基)苯基] 亞聯氨基)環己-1,4-二烯羧酸(柳氮磺胺吡啶, F), 6-氧代-3-(2-[4-(*N*-吡啶-2-基氮磺醯基)苯基] 亞聯氨基)環己-1,4-二烯羧酸 N,N -二乙基氨基丙酯.鹽酸鹽(柳氮磺胺吡啶-DEPE, B), 1-環丙基-6-氟-4-氧代-7-呱嗪-1-基-喹啉羧酸(環丙沙星, G), 1-環丙基-6-氟-4-氧代-7-呱嗪基-3-羧酸丁酯.鹽酸鹽(環丙沙星-BE, C), 1-乙基-7-甲基-4-氧代-[1,8]萘啶-3-羧酸(萘啶酸, H), 1-乙基-7-甲基-4-氧代-[1,8]萘啶-3-羧酸 N,N -二乙基氨基乙酯鹽酸鹽(萘啶酸-DEE, D) 穿過Frannz池中人皮的累積總量($n=5$)。載體溶液是pH值7.4 0.2M磷酸鹽緩衝溶液。

【 主要元件符號說明 】

七、申請專利範圍：

1. 一種具有如下化學結構的高滲透性組合物：

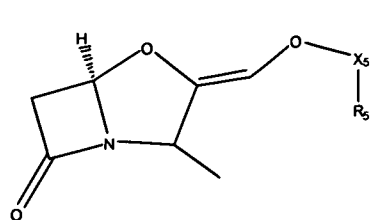


結構式 L-1

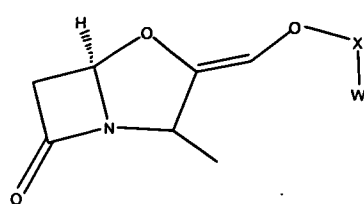
包括其立體異構體和藥用可接受鹽類，其中：

F 含有 β -內醯胺類抗生素或抗生素相關化合物的一部分、其含有選自下組的結構式：結構式 FI-1、結構式 FI-2、結構式 FI-3、結構式 FI-4、結構式 FI-5、結構式 FI-6、結構式 FI-7、結構式 FI-8、結構式 FI-9、結構式 FI-10、結構式 FI-11、結構式 FI-12、結構式 FI-13、結構式 FI-14、結構式 FI-15、結構式 FI-16、結構式 FI-17、結構式 FI-18、結構式 FI-19、結構式 FI-20、結構式 FI-21、結構式 FI-22、結構式 FI-23、結構式 FI-24、結構式 FI-25、結構式 FI-26、結構式 FI-27、結構式 FI-28、結構式 FI-29、結構式 FI-30、結構式 FI-31、結構式 FI-32、結構式 FI-33、結構式 FS-1、結構式 FS-2、結構式 FS-3、結構式 FS-4、結構式 FS-5、結構式 FS-6、結構式 FS-7、結構式 FS-8、結構式 FS-9、結構式 FS-10、結構式 FS-11、結構式 FS-12、結構式 FS-13、結構式 FS-14、結構式 FS-15、結構式 FS-16、結構式 FS-17、結構式 FS-18、結構式 FS-19、結構式 FS-20、結構式 FT-1、結構式 FT-2、

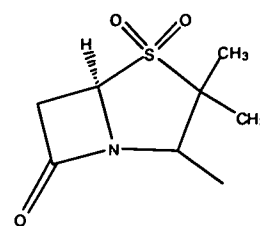
結構式 FT-3、結構式 FT-4、結構式 FT-5、結構式 FT-6、結構式 FT-7、結構式 FT-8、結構式 FT-9、結構式 FT-10、結構式 FT-11、結構式 FT-12、結構式 FT-13、結構式 FT-14、結構式 FT-15、和結構式 FT-16，



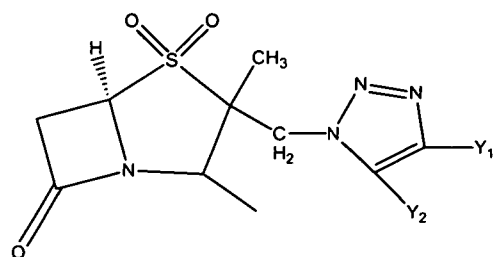
結構式 FI-1



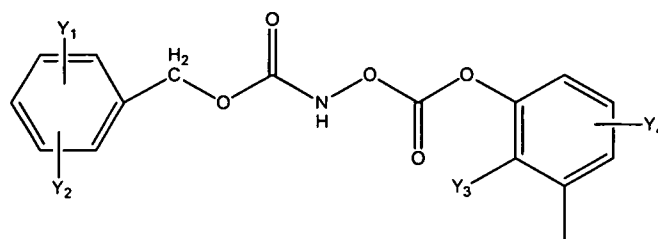
結構式 FI-2



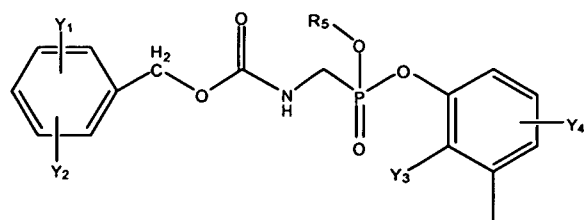
結構式 FI-3



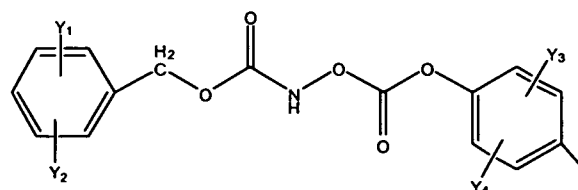
結構式 FI-4



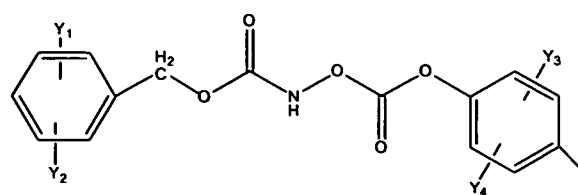
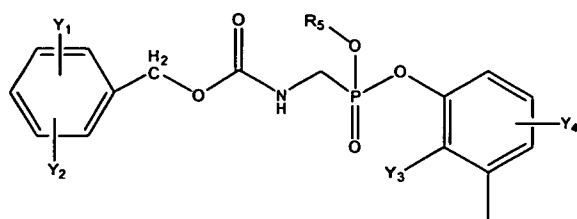
結構式 FI-5



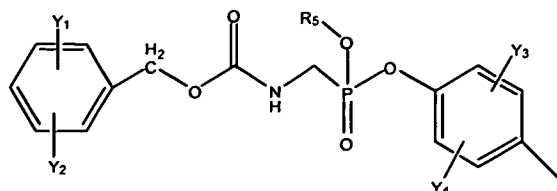
結構式 FI-6



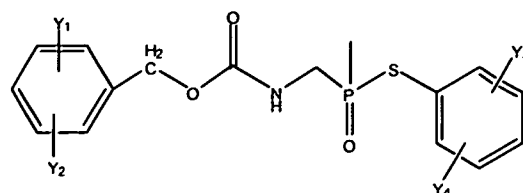
結構式 FI-7



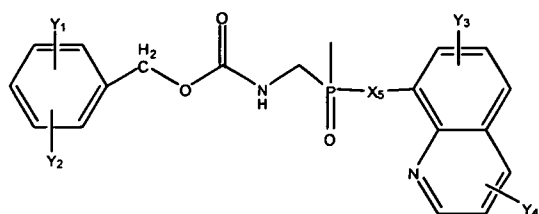
結構式 FI-8



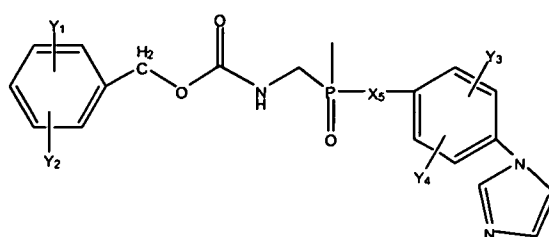
結構式 FI-9



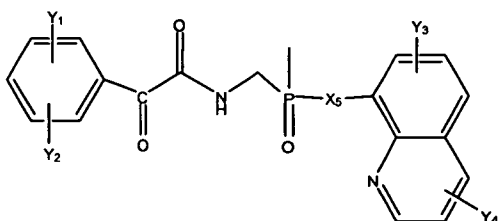
結構式 FI-10



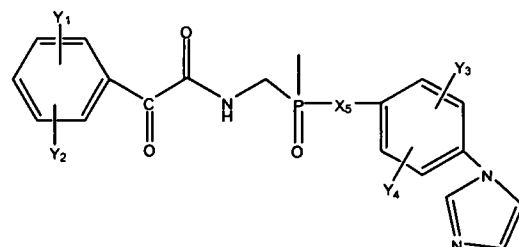
結構式 FI-11



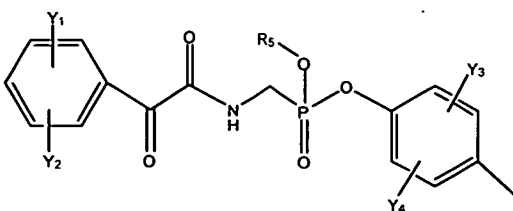
結構式 FI-12



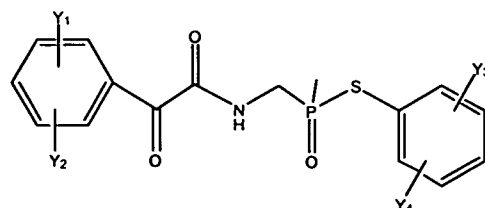
結構式 FI-13



結構式 FI-14



結構式 FI-15

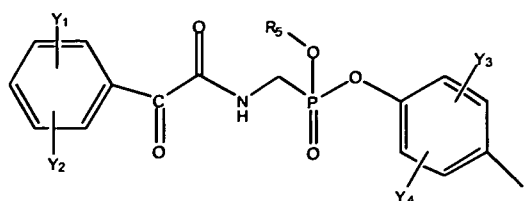


結構式 FI-16

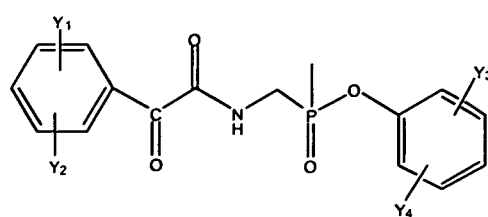
結構式 FI-16

結構式 FI-17

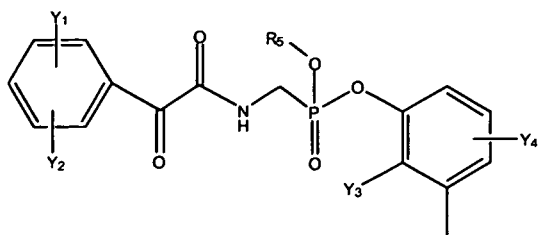
結構式 FI-17



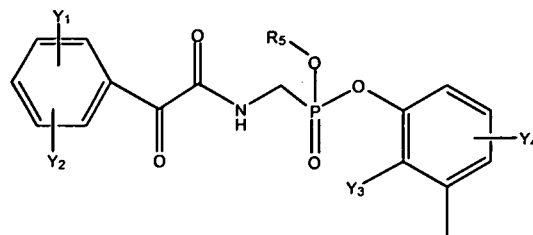
結構式 FI-18



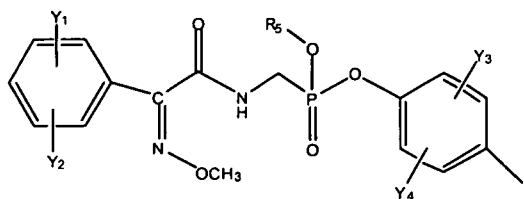
結構式 FI-19



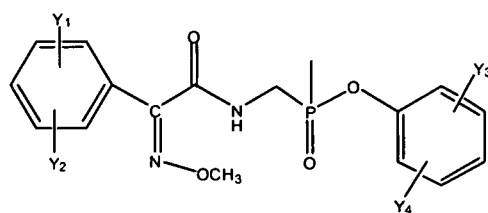
結構式 FI-20



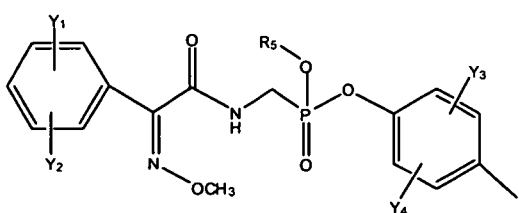
結構式 FI-21



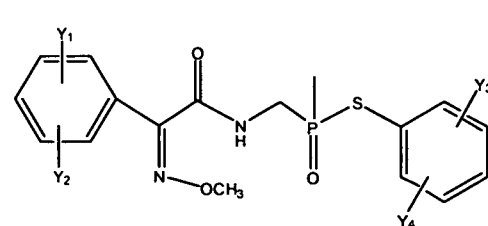
結構式 FI-22



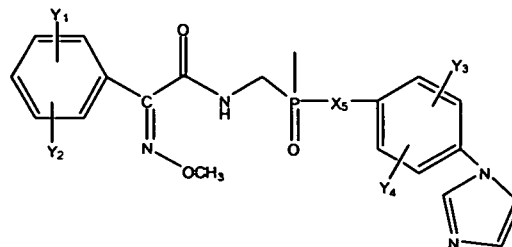
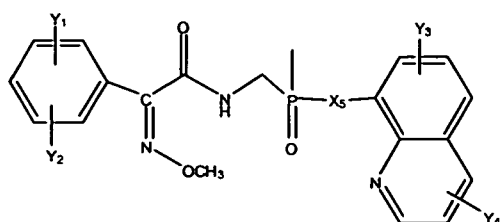
結構式 FI-23



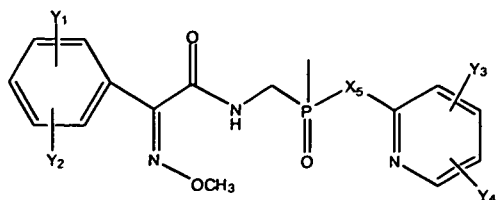
結構式 FI-24



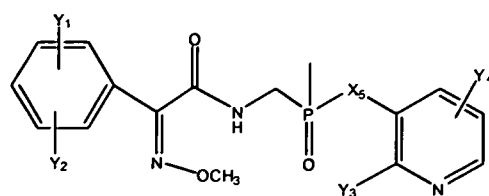
結構式 FI-25



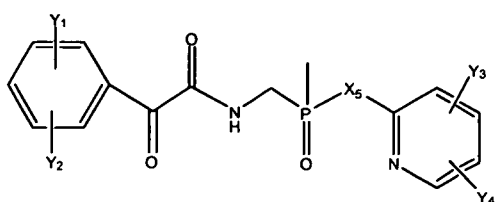
結構式 FI-26



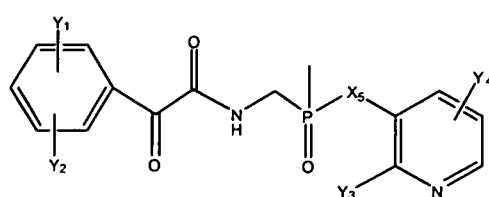
結構式 FI-27



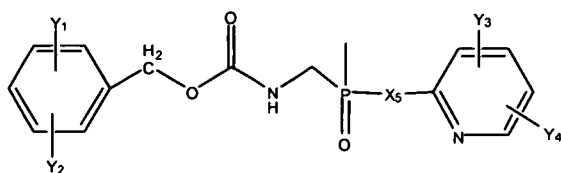
結構式 FI-28



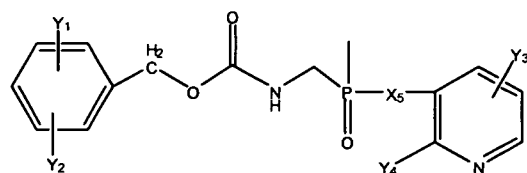
結構式 FI-29



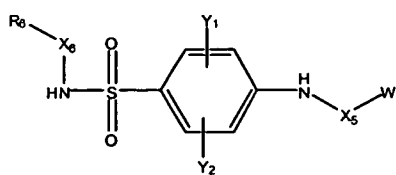
結構式 FI-30



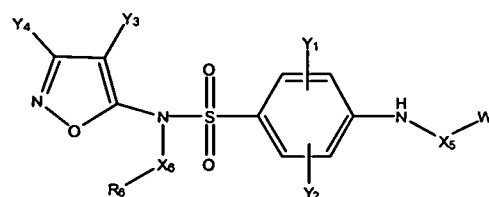
結構式 FI-31



結構式 FI-32

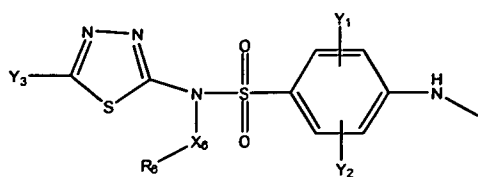


結構式 FI-33

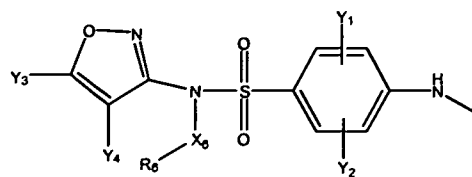


結構式 FS-1

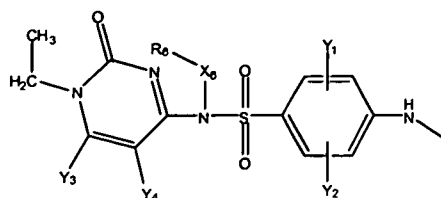
結構式 FS-2



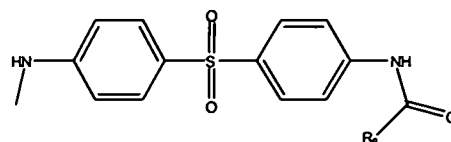
結構式 FS-3



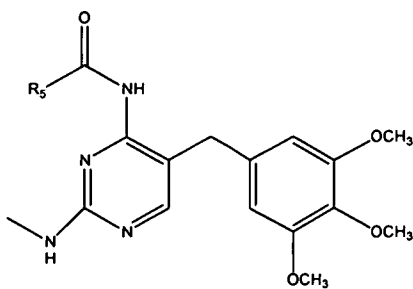
結構式 FS-4



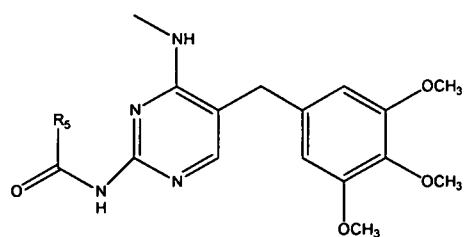
結構式 FS-5



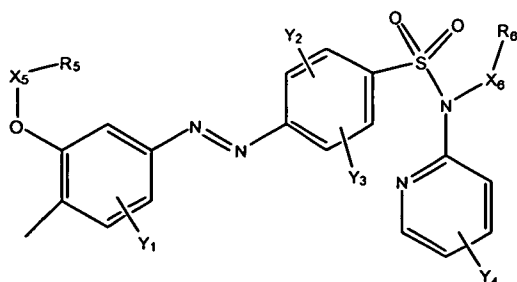
結構式 FS-6



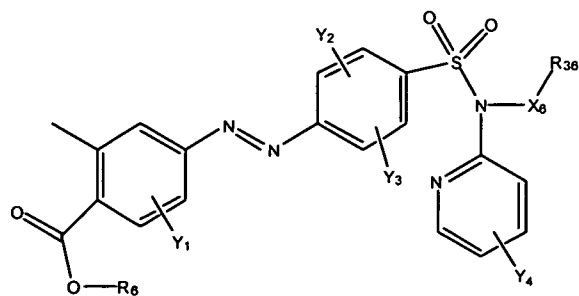
結構式 FS-7



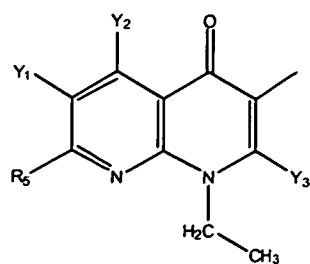
結構式 FS-8



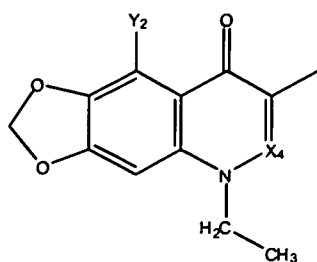
結構式 FS-9



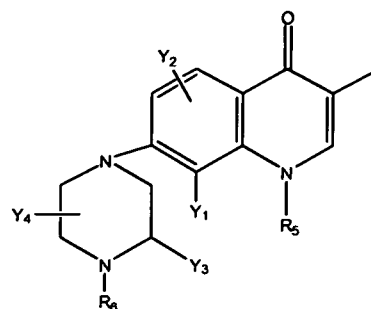
結構式 FS-10



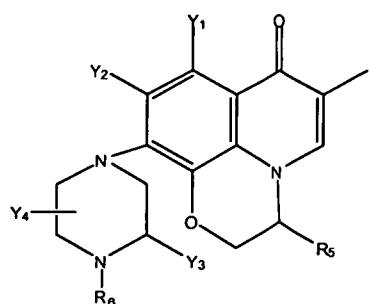
結構式 FS-11



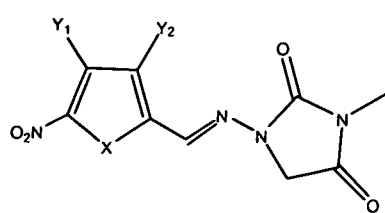
結構式 FS-12



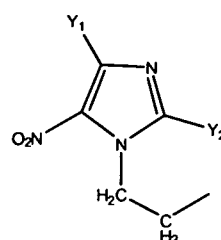
結構式 FS-13



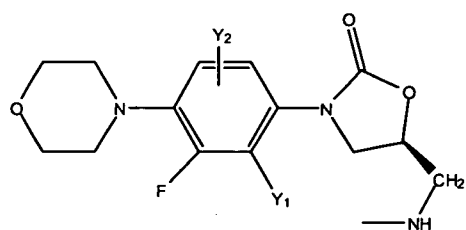
結構式 FS-14



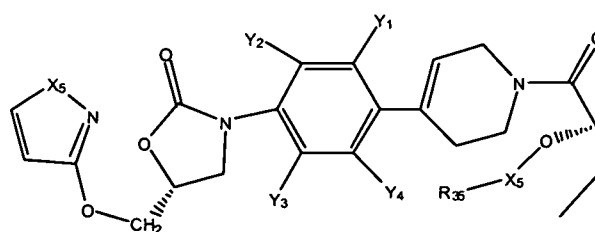
結構式 FS-15



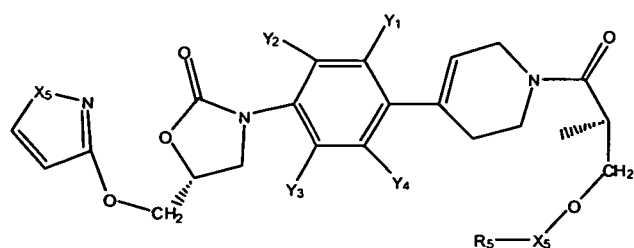
結構式 FS-16



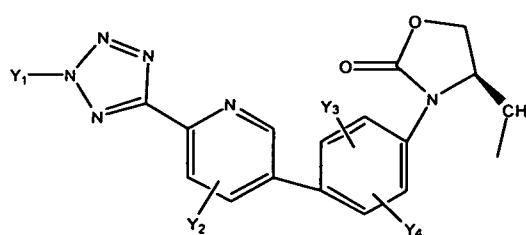
結構式 FS-17



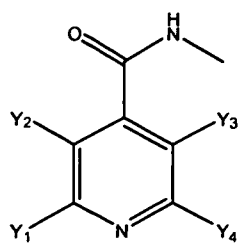
結構式 FS-18



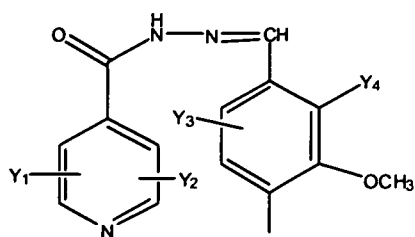
結構式 FS-19



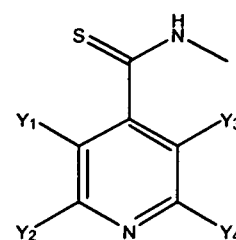
結構式 FS-20



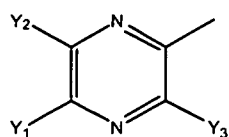
結構式 FT-1



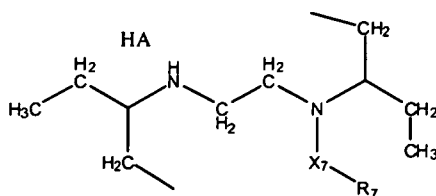
結構式 FT-2



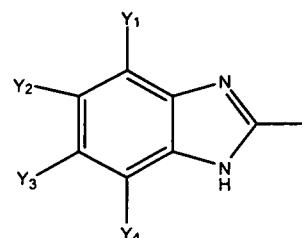
結構式 FT-3



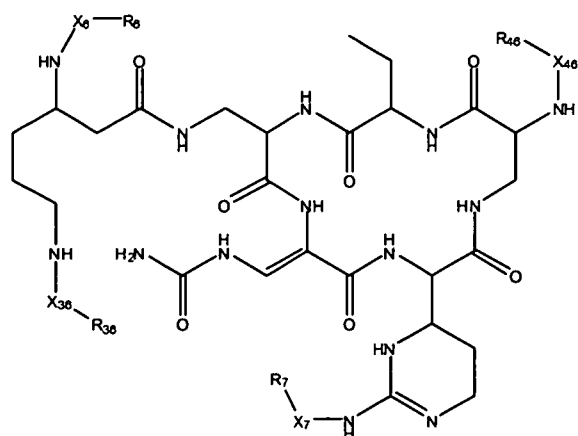
結構式 FT-4



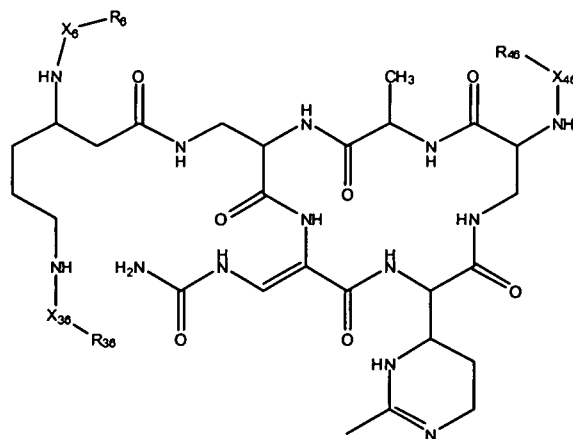
結構式 FT-5



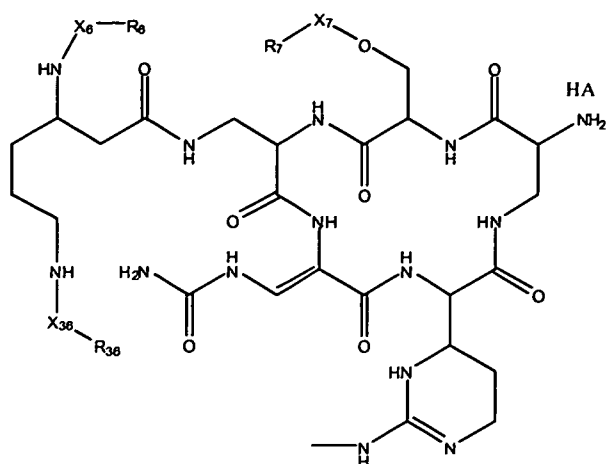
結構式 FT-6



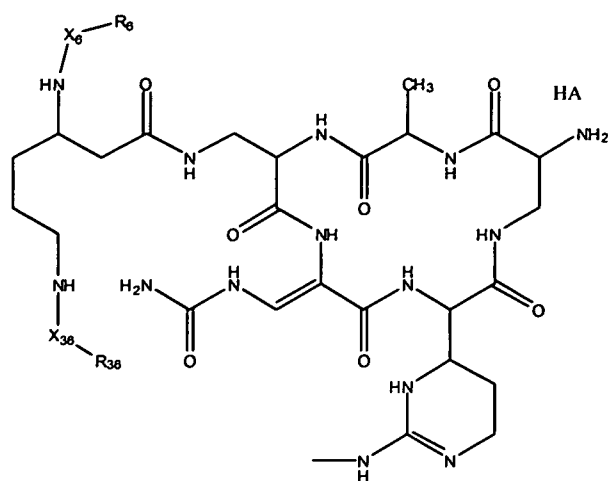
結構式 FT-7



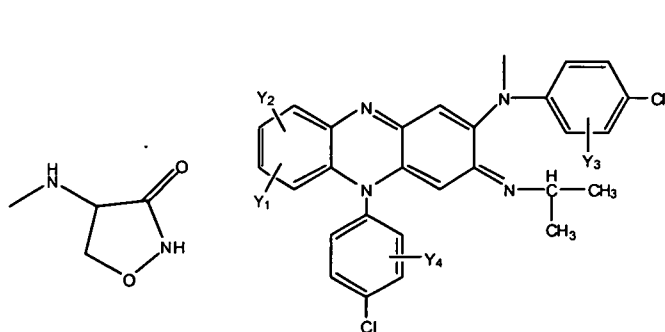
結構式 FT-8



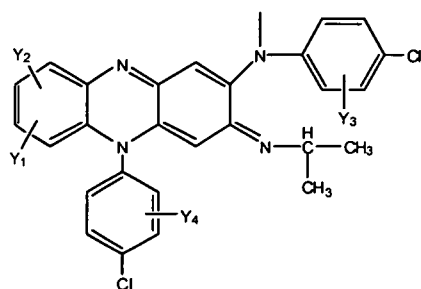
結構式 FT-9



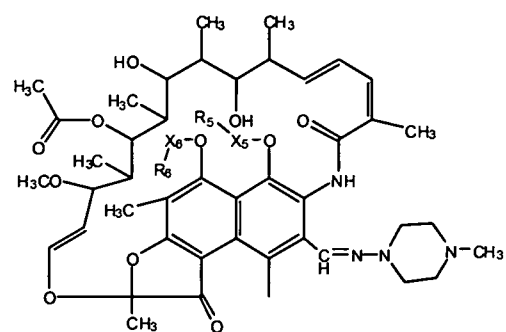
結構式 FT-10



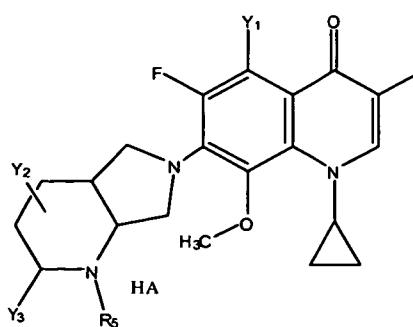
結構式 FT-11



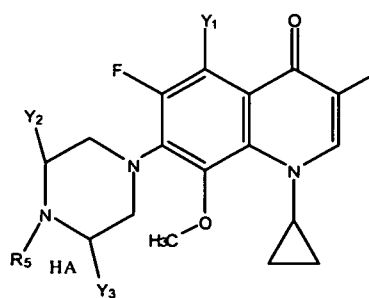
結構式 FT-12



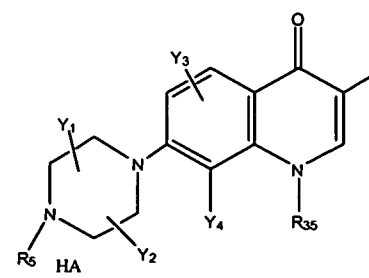
結構式 FT-13



結構式 FT-14



結構式 FT-15



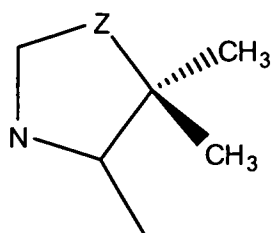
結構式 FT-16 ,

包括其立體異構體及其藥學可接受的鹽；

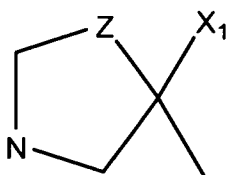
Y選自下組：H、OH、NHCHO、NHC(=O)R₆、
OC(=O)CH₃、OC(=O)R₆、OCH₃、OC₂H₅、
OR₆、CH₃SO₃、R₆SO₃、NO₂、CN、CF₃、
OCF₃、OC₂F₅、OC₃F₇、F、Br、I、Cl以及
烷氧基；



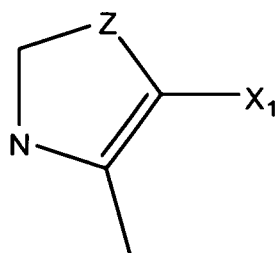
選自下組：結構式 NS-1、結構式 NS-2、
結構式 NS-3、結構式 NS-4、和結構式 NS-5：



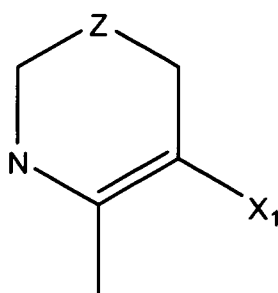
結構式 NS-1



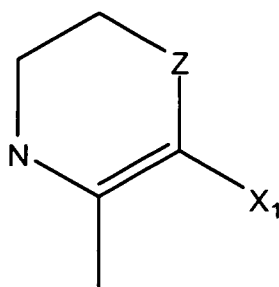
結構式 NS-2



結構式 NS-3



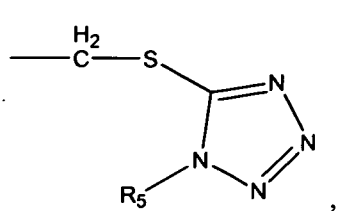
結構式 NS-4



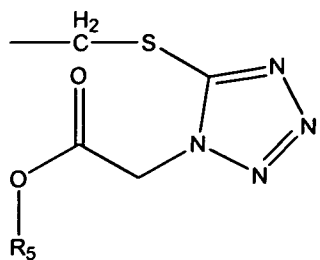
結構式 NS-5

X_1 選自下組：H、OH、 OCH_3 、 OC_2H_5 、 OR_6 、
 $C(=O)NH_2$ 、 $CH_2OC(=O)NH_2$ 、
 $CH_2OC(=O)CH_3$ 、 $CH_2OC(=O)CH_6$ 、
 $OC(=O)CH_3$ 、 $OC(=O)R_6$ 、 CH_2OCH_3 、 CH_3 、
 C_2H_5 、 R_6 、Cl、F、Br、I、 $HC=CHCH_3$ 、
 $HC=CH_2$ 、 CH_2OCH_3 、 CH_2OR_6 、
 $S(CH_2)_n-NHR_7$ 、結構式 X_1-1 、結構式
 X_1-2 、結構式 X_1-3 、結構式 X_1-4 、結構式
 X_1-5 、結構式 X_1-6 、結構式 X_1-7 、結構式
 X_1-8 、結構式 X_1-9 、結構式 X_1-10 、結構
式 X_1-11 、結構式 X_1-12 、結構式 X_1-13 、
結構式 X_1-14 、結構式 X_1-15 、結構式
 X_1-16 、結構式 X_1-17 、結構式 X_1-18 、結

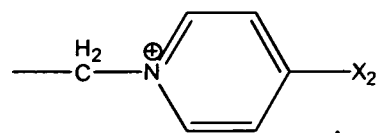
構式 X_1-19 、結構式 X_1-20 、結構式 X_1-21 、
結構式 X_1-22 、結構式 X_1-23 、結構式
 X_1-24 、結構式 X_1-25 、結構式 X_1-26 、結
構式 X_1-27 、結構式 X_1-28 、結構式 X_1-29 、
結構式 X_1-30 、結構式 X_1-31 、結構式
 X_1-32 、結構式 X_1-33 、結構式 X_1-34 、結
構式 X_1-35 、結構式 X_1-36 、結構式 X_1-37 、
結構式 X_1-38 、結構式 X_1-39 、結構式
 X_1-40 、結構式 X_1-41 、結構式 X_1-42 、結
構式 X_1-43 、結構式 X_1-44 、結構式 X_1-45 、
結構式 X_1-46 、結構式 X_1-47 、結構式
 X_1-48 、結構式 X_1-49 、結構式 X_1-50 、結
構式 X_1-51 、結構式 X_1-52 、結構式 X_1-53 、
結構式 X_1-54 、結構式 X_1-55 、結構式
 X_1-56 、結構式 X_1-57 、結構式 X_1-58 、結
構式 X_1-59 、結構式 X_1-60 、結構式 X_1-61 、
結構式 X_1-62 、結構式 X_1-63 、結構式
 X_1-64 、結構式 X_1-65 、結構式 X_1-66 、結
構式 X_1-67 、結構式 X_1-68 、結構式 X_1-69 、
結構式 X_1-70 、結構式 X_1-71 、結構式
 X_1-72 、結構式 X_1-73 、結構式 X_1-74 、結
構式 X_1-75 、結構式 X_1-76 、結構式 X_1-77 、
結構式 X_1-78 、結構式 X_1-79 、結構式
 X_1-80 、結構式 X_1-81 和 結構式 X_1-82 ，



,



,

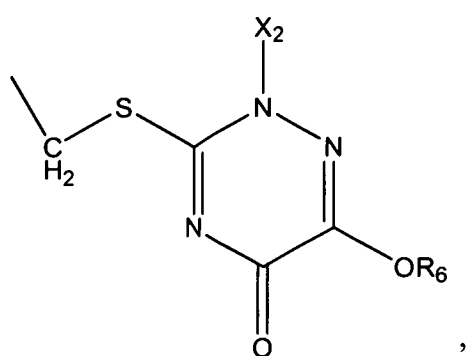


,

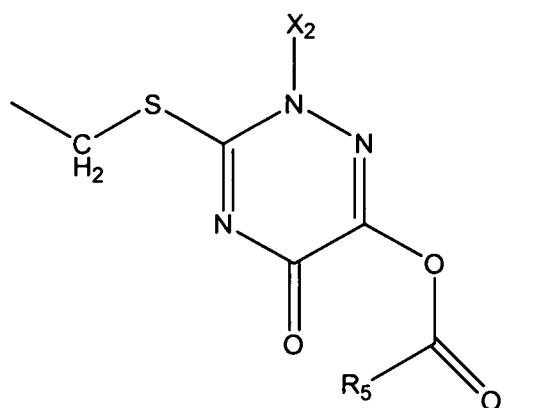
結構式 X₁-1

結構式 X₁-2

結構式 X₁-3



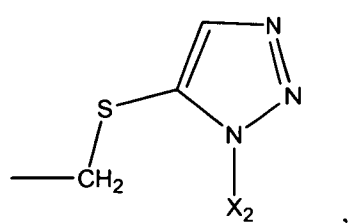
,



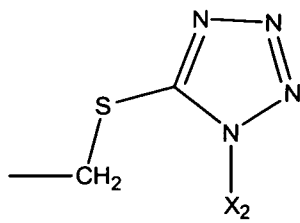
,

結構式 X₁-4

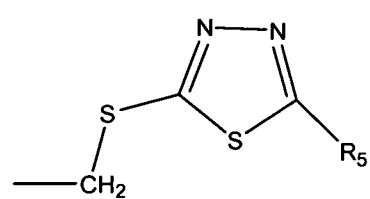
結構式 X₁-5



,



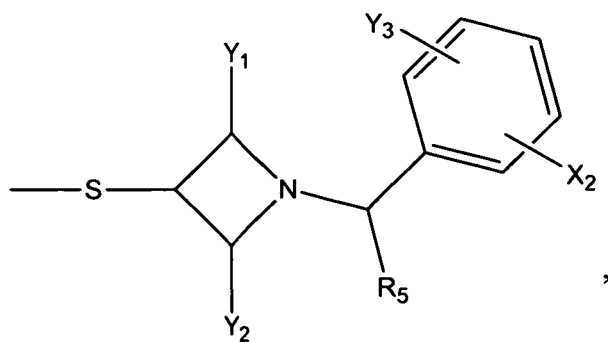
,



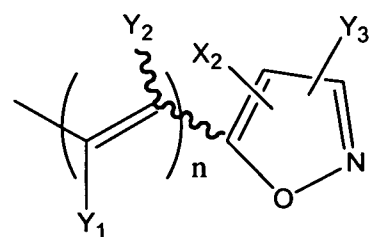
結構式 X₁-6

結構式 X₁-7

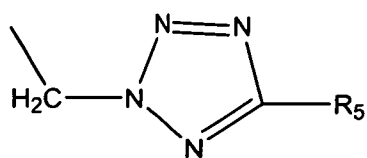
結構式 X₁-8



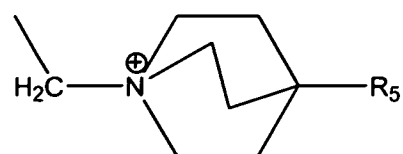
,



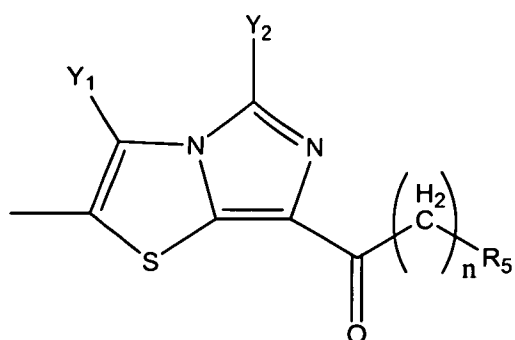
結構式 X₁-9



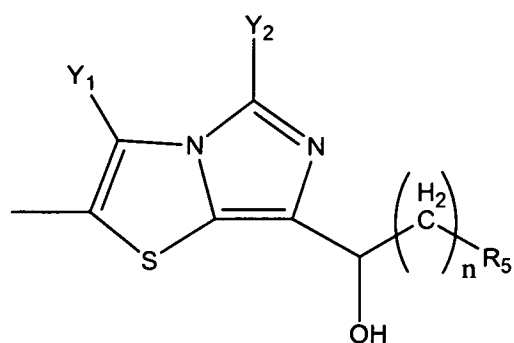
結構式 X₁-10



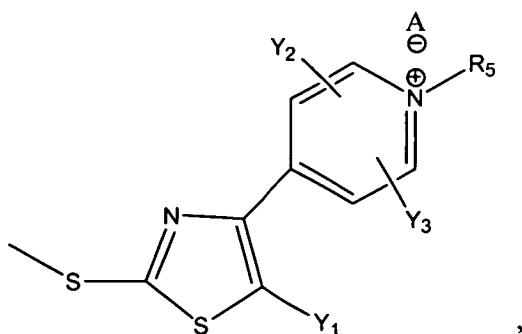
結構式 X₁-11



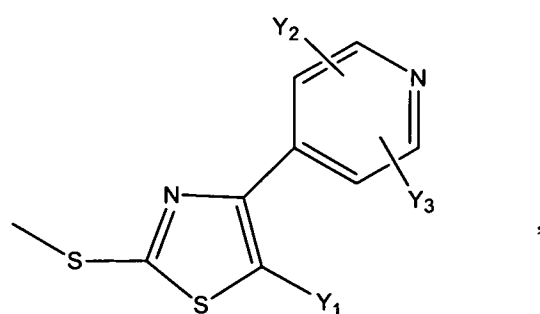
結構式 X₁-12



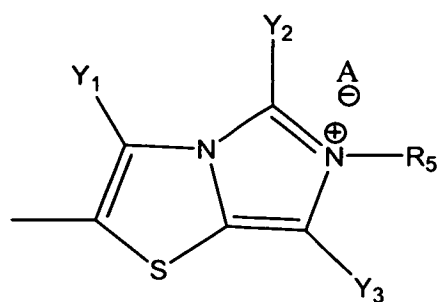
結構式 X₁-13



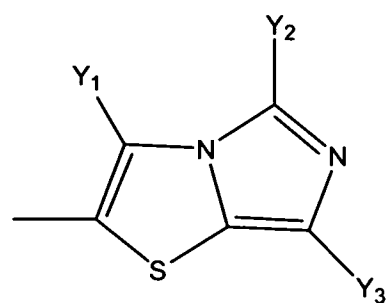
結構式 X₁-14



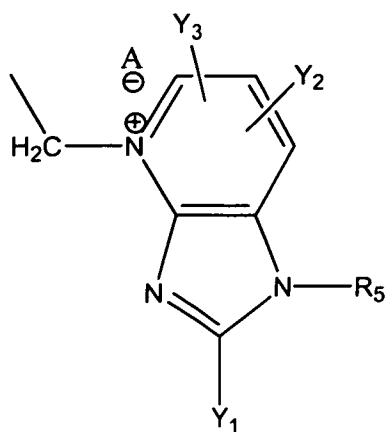
結構式 X₁-15



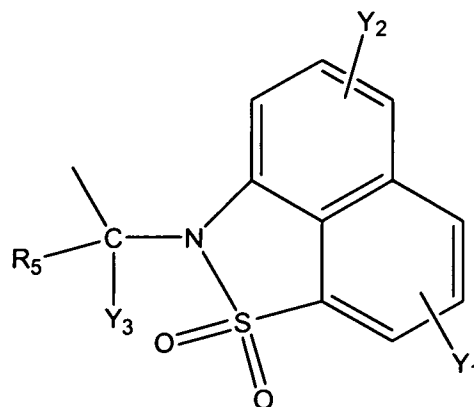
結構式 X₁-16



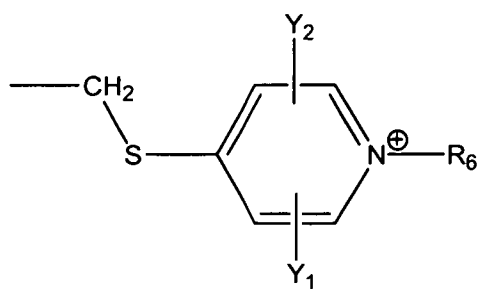
結構式 X₁-17



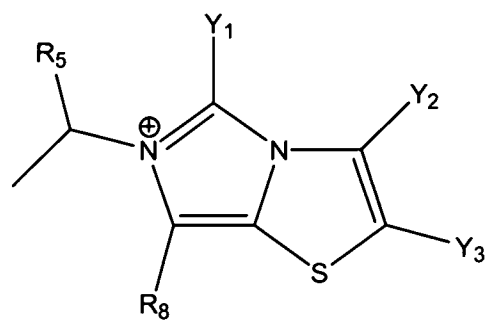
結構式 X₁-18



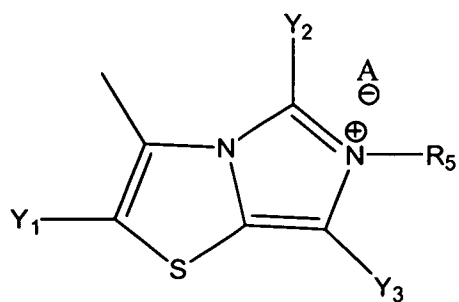
結構式 X₁-19



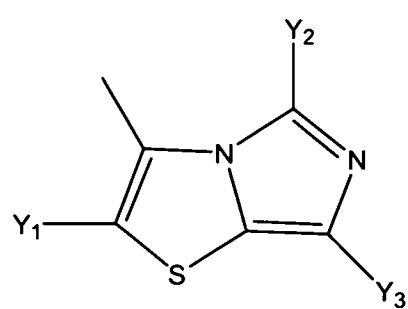
結構式 X₁-20



結構式 X₁-21

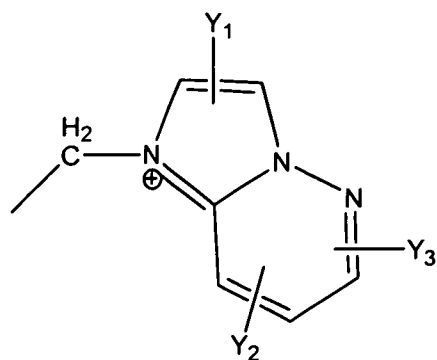


結構式 X₁-22

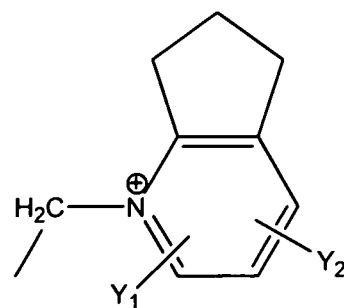


結構式 X₁-23

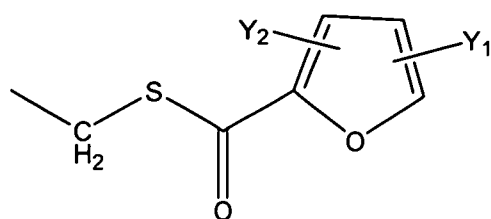
結構式 X₁-24



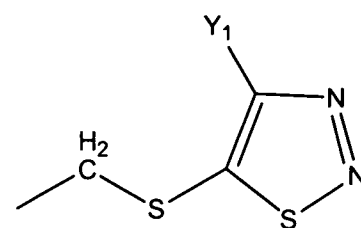
結構式 X₁-25



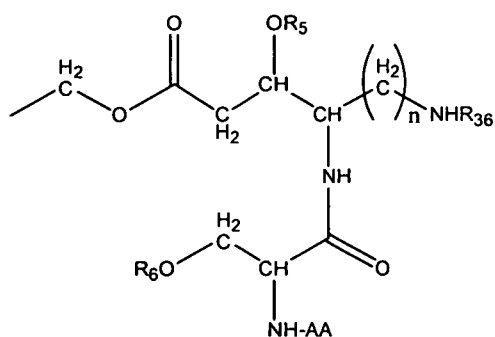
結構式 X₁-26



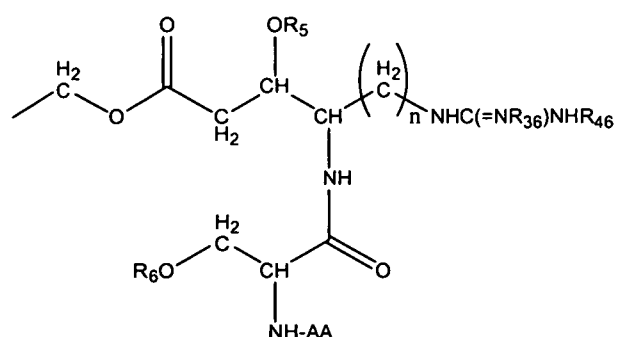
結構式 X₁-27



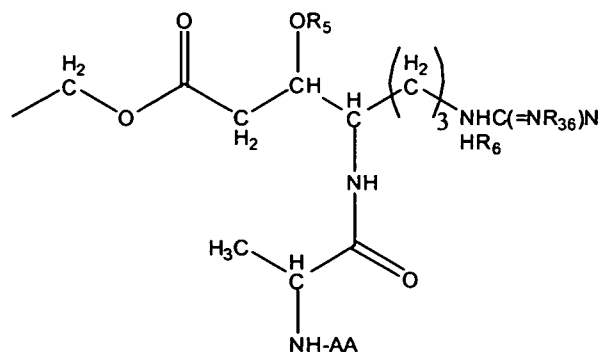
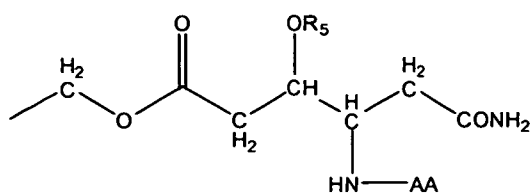
結構式 X₁-28

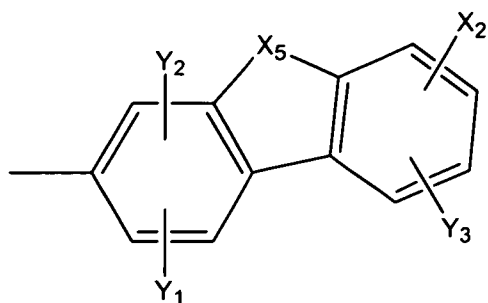
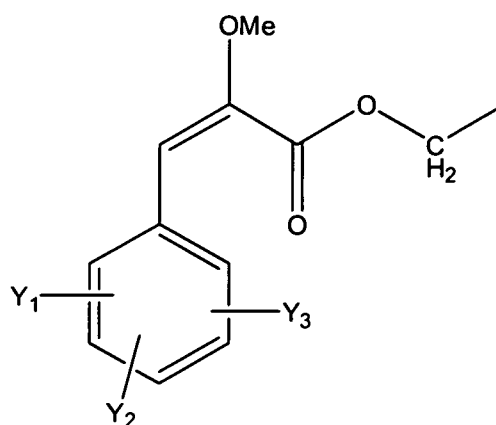
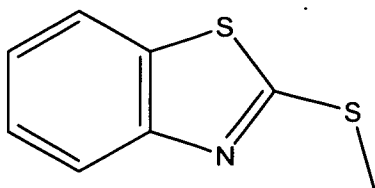
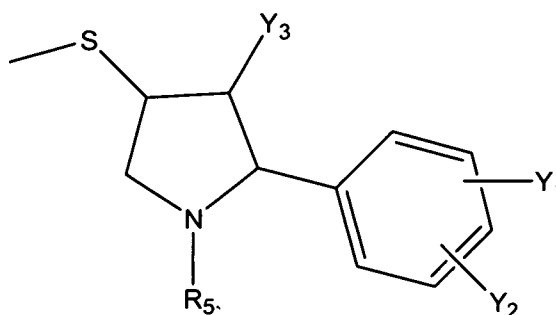
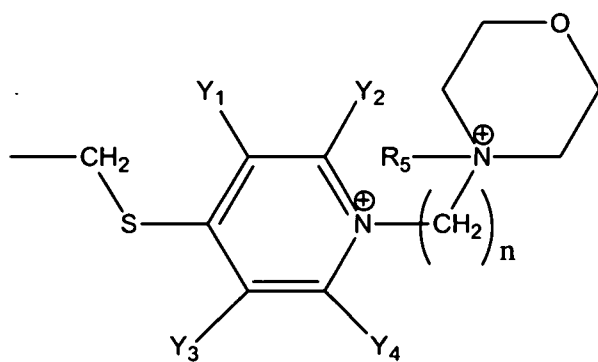
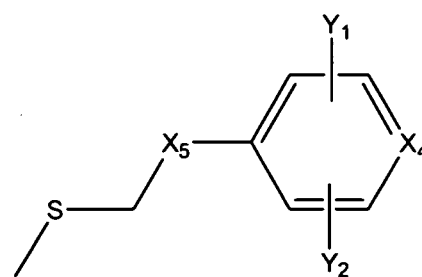


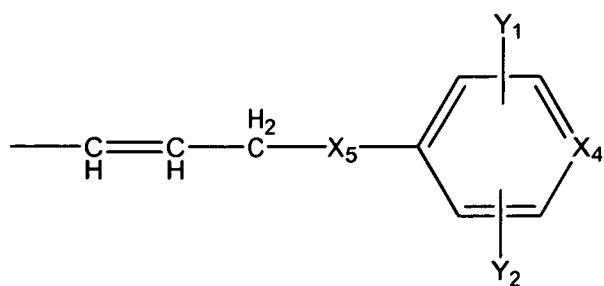
結構式 X₁-29



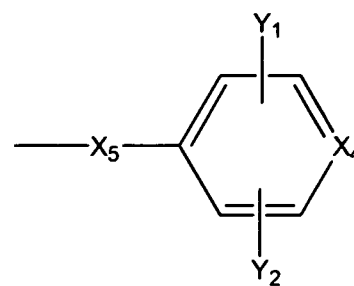
結構式 X₁-30



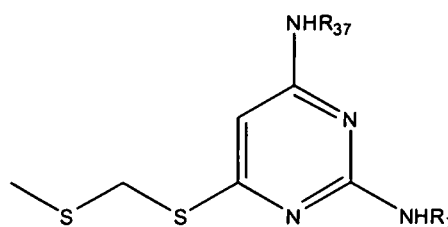
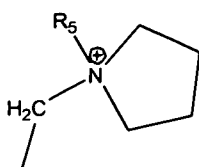
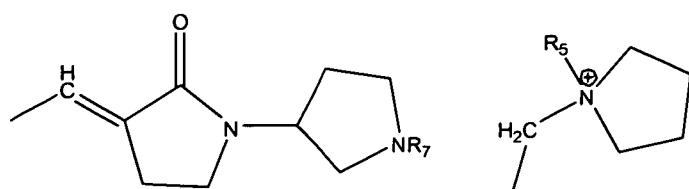
結構式 X₁-31結構式 X₁-32結構式 X₁-33結構式 X₁-34結構式 X₁-35結構式 X₁-36結構式 X₁-37結構式 X₁-38



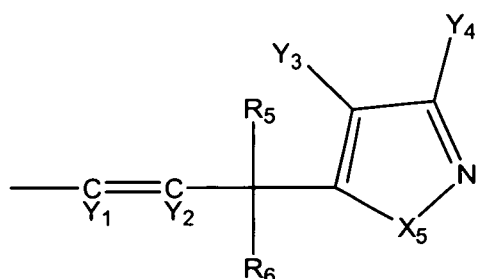
結構式 X₁-39



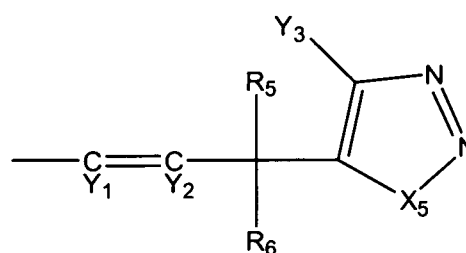
結構式 X₁-40



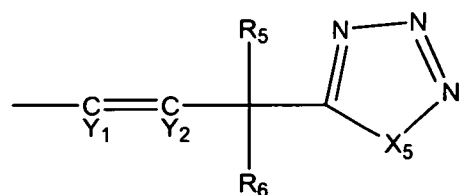
結構式 X₁-41 結構式 X₁-42 結構式 X₁-43



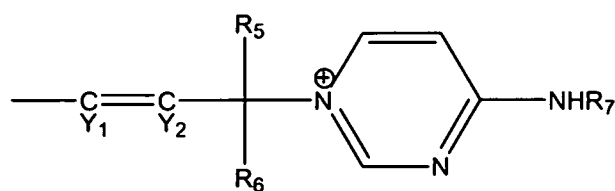
結構式 X₁-44



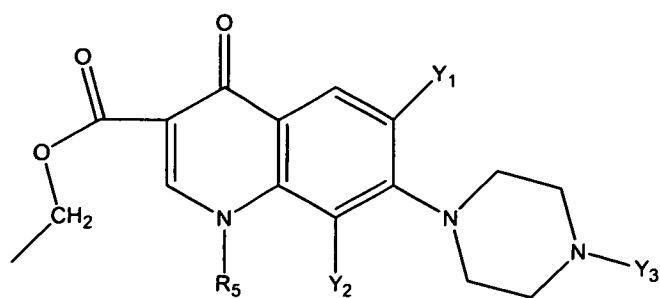
結構式 X₁-45



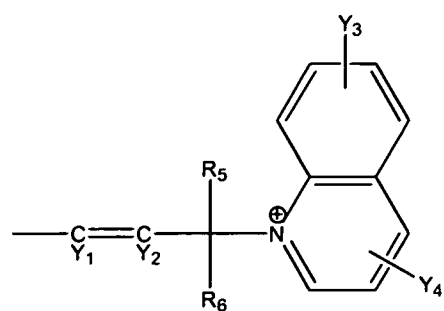
結構式 X₁-46



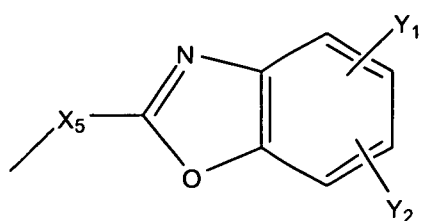
結構式 X₁-47



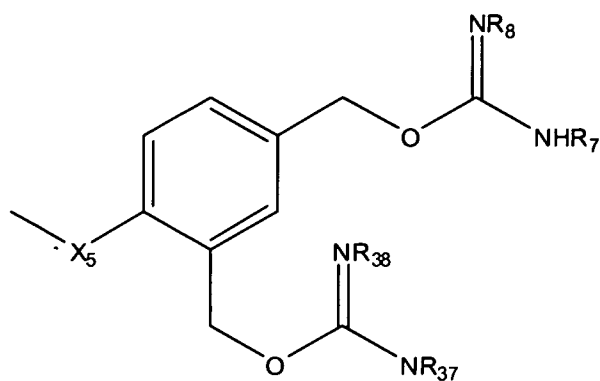
結構式 X₁-48



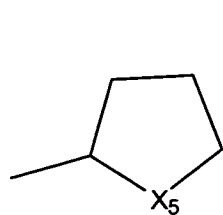
結構式 X₁-49



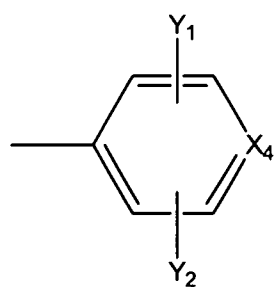
結構式 X₁-50



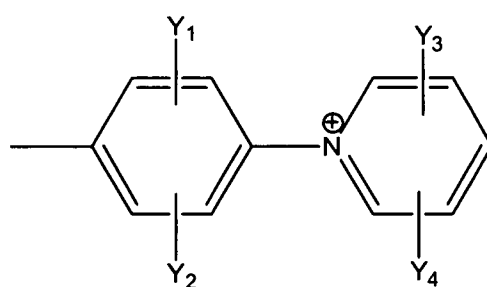
結構式 X₁-51



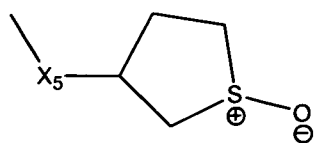
結構式 X₁-52



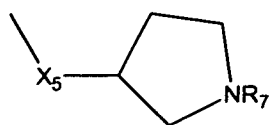
結構式 X₁-53



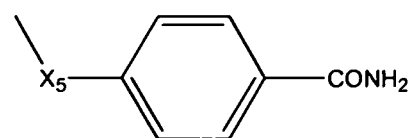
結構式 X₁-54



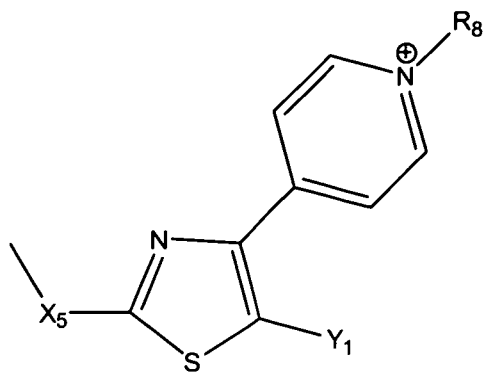
結構式 X₁-55



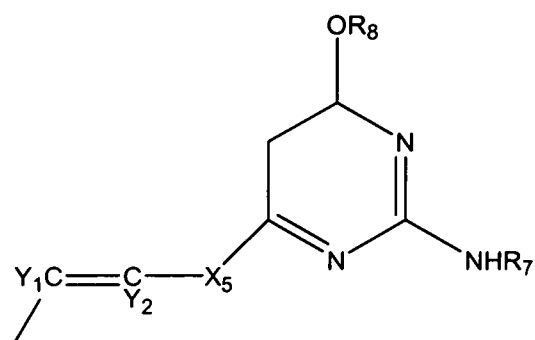
結構式 X₁-56



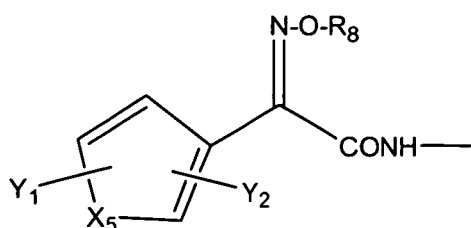
結構式 X₁-57



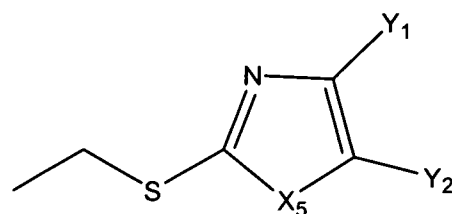
結構式 X₁-58



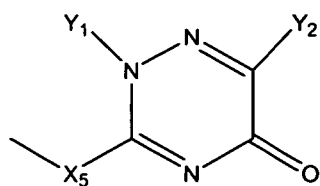
結構式 X₁-59



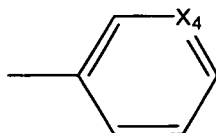
結構式 X₁-60



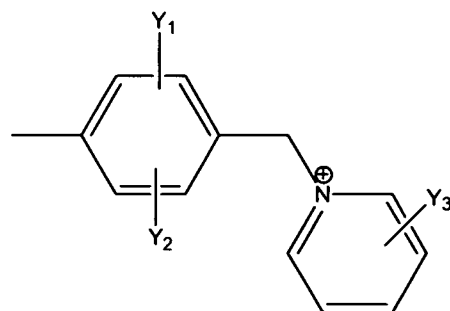
結構式 X₁-61



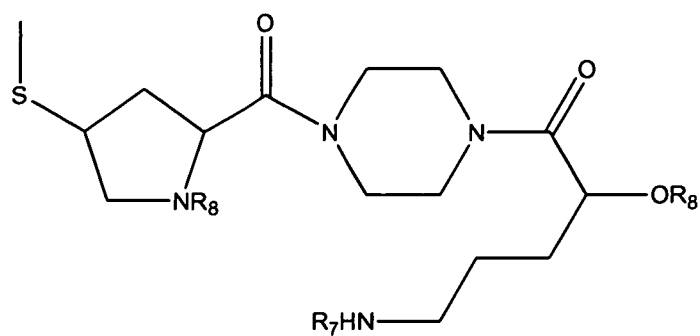
結構式 X₁-62



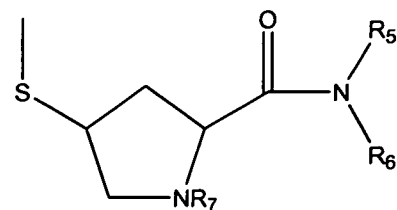
結構式 X₁-63



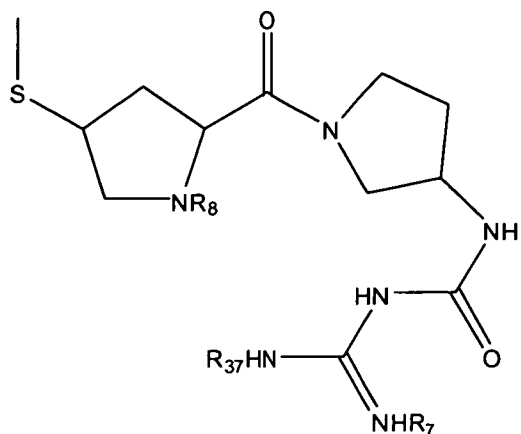
結構式 X₁-64



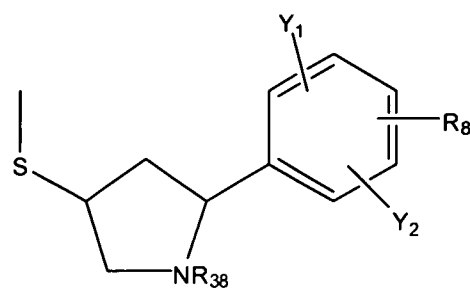
結構式 X₁-65



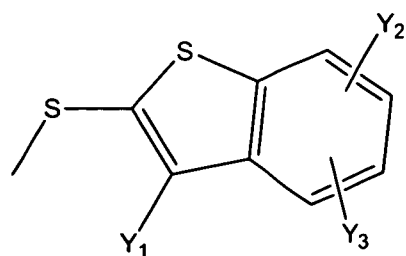
結構式 X₁-66



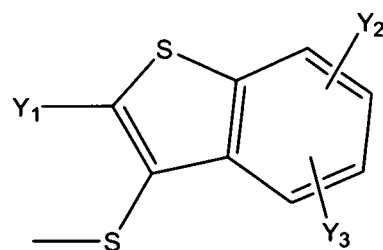
結構式 X₁-67



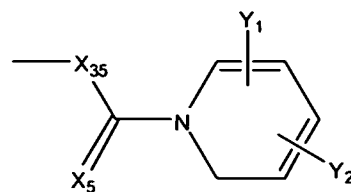
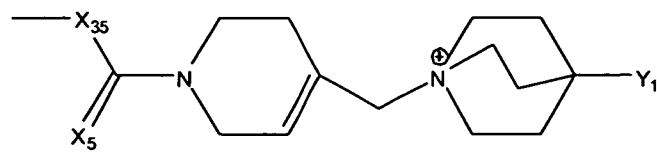
結構式 X₁-68



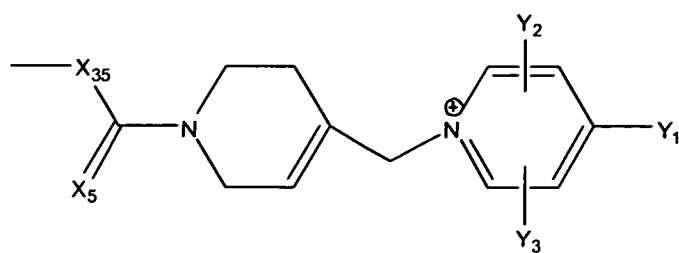
結構式 X₁-69



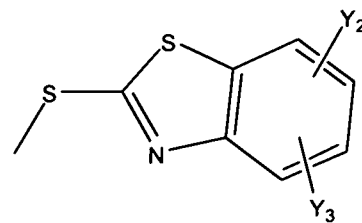
結構式 X₁-70



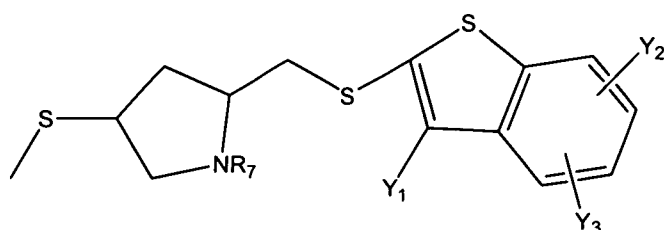
結構式 X₁-71



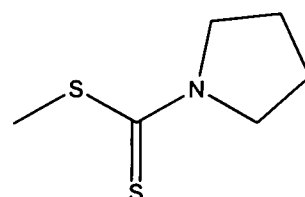
結構式 X₁-72



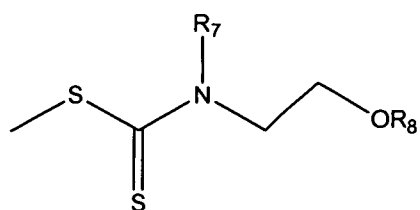
結構式 X₁-73



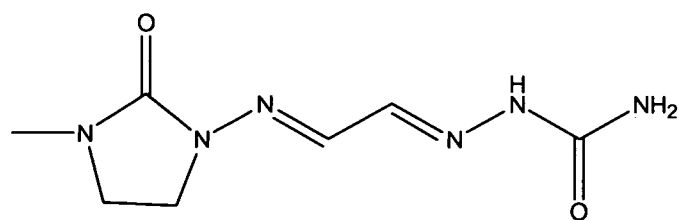
結構式 X₁-74



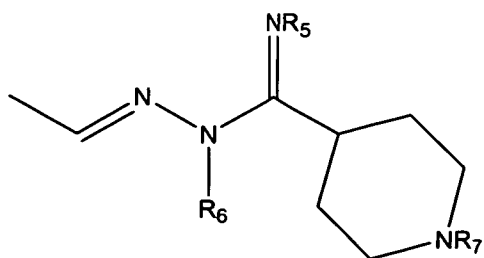
結構式 X₁-75



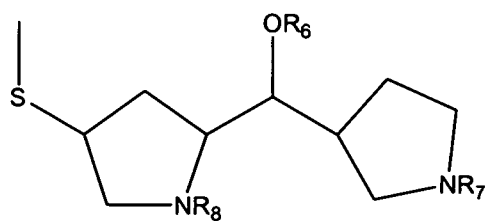
結構式 X₁-76



結構式 X₁-77



結構式 X₁-78

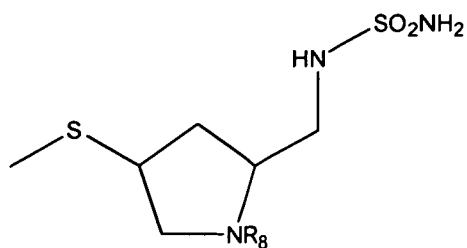
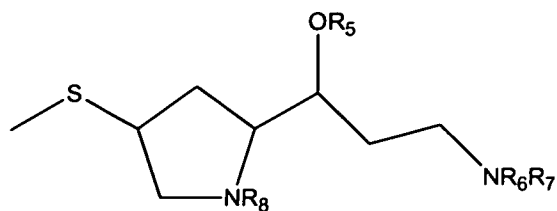


結構式 X₁-79



結構式 X₁-80



結構式 X₁-81結構式 X₁-82 ;

R_s 與 Y 一起共同為 R₆OCH₂C(R₅)=, 或本身選自

下組 : R₆OOCCH(NHR₇)(CH₂)_{n1}C(=O)NH-、

R₆OOCCH(NHR₇)(CH₂)_{n1}SC(=O)NH-、

CF₃SCH₂C(=O)NH-、CF₃CH₂C(=O)NH-、

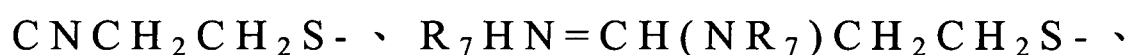
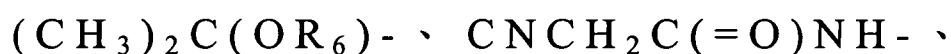
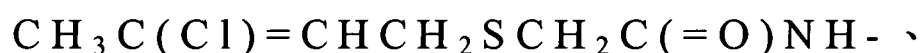
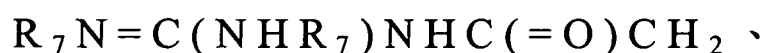
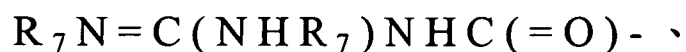
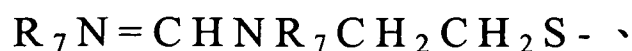
CHF₂SCH₂C(=O)NH-、CH₂FSCH₂C(=O)NH-、

NH₂C(=O)CHFS-CH₂C(=O)NH-、

R₇NHCH(C(=O)OW)CH₂SCH₂C(=O)NH-、

R₇NHCH(L₁-L₄-L₂-W)CH₂SCH₂C(=O)NH-、

CNCH₂SCH₂C(=O)NH-、CH₃(CH₂)_{n1}C(=O)NH-、



其中 $n1$ 或 $m1$ 為大於 0 之有理數、結構式 $Rs-1$ 、

結構式 $Rs-2$ 、結構式 $Rs-3$ 、結構式 $Rs-4$ 、結構

式 $Rs-5$ 、結構式 $Rs-6$ 、結構式 $Rs-7$ 、結構式 $Rs-8$ 、

結構式 Rs-9、結構式 Rs-10、結構式 Rs-11、結

構式 Rs-12、結構式 Rs-13、結構式 Rs-14、結構

式 Rs-15、結構式 Rs-16、結構式 Rs-17、結構式

Rs-18、結構式 Rs-19、結構式 Rs-20、結構式

Rs-21、結構式 Rs-22、結構式 Rs-23、結構式

Rs-24、結構式 Rs-25、結構式 Rs-26、結構式

Rs-27、結構式 Rs-28、結構式 Rs-29、結構式

Rs-30、結構式 Rs-31、結構式 Rs-32、結構式

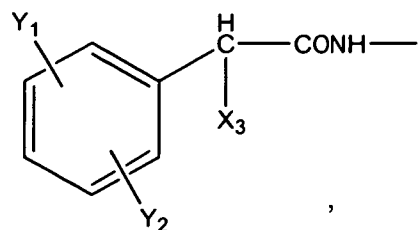
Rs-33、結構式 Rs-34、結構式 Rs-35、結構式

Rs-36、結構式 Rs-37、結構式 Rs-38、結構式

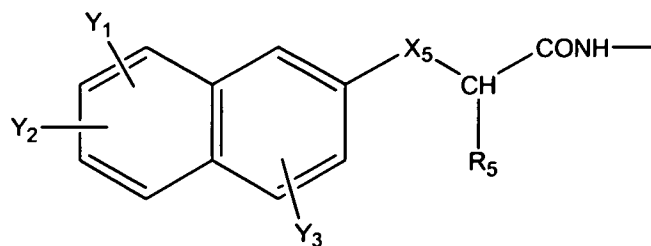
Rs-39、結構式 Rs-40、結構式 Rs-41、結構式

Rs-42、結構式 Rs-43、結構式 Rs-44、結構式 Rs-45

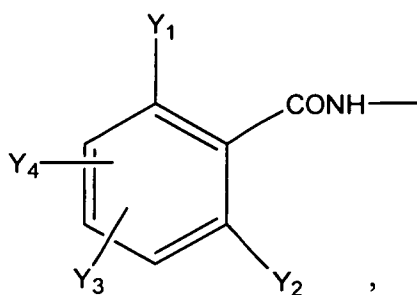
和結構式 Rs-46，



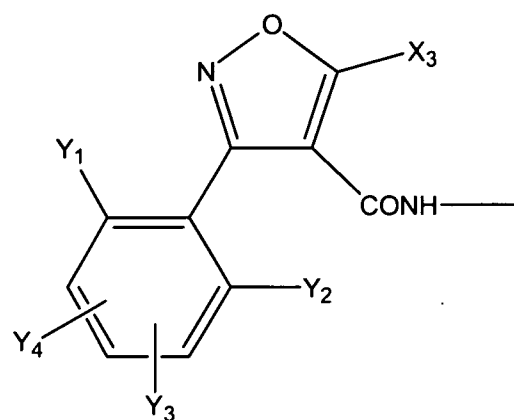
結構式 Rs-1，



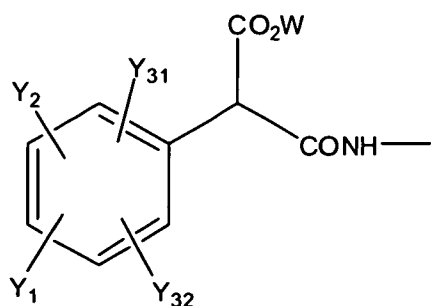
結構式 Rs-2，



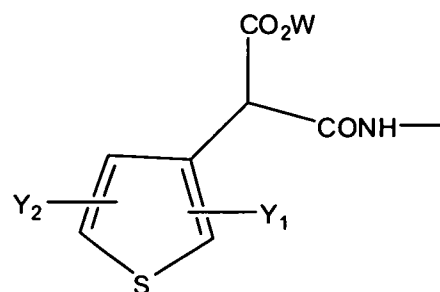
結構式 Rs-3



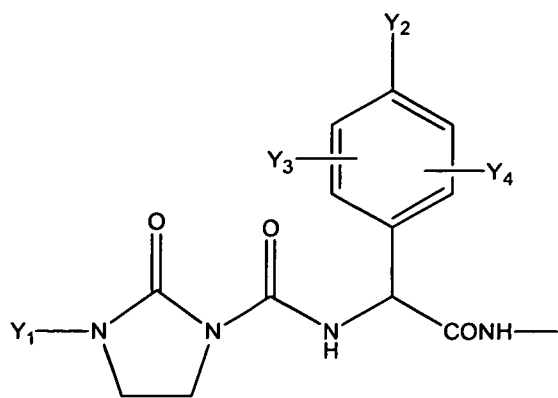
結構式 Rs-4



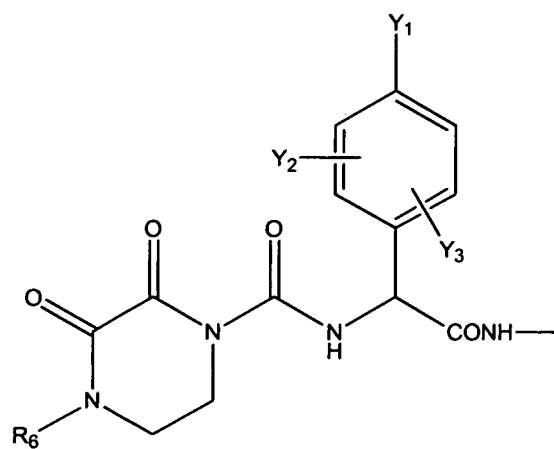
結構式 Rs-5



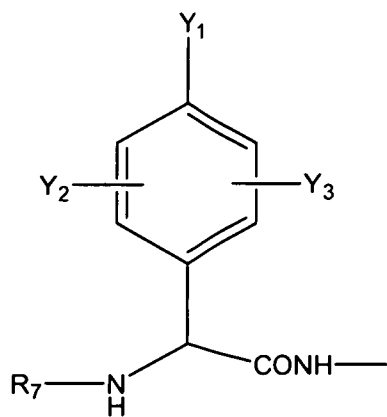
結構式 Rs-6



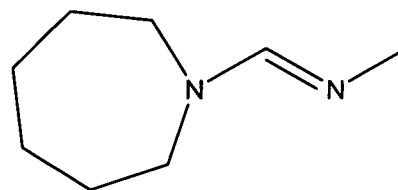
結構式 Rs-7



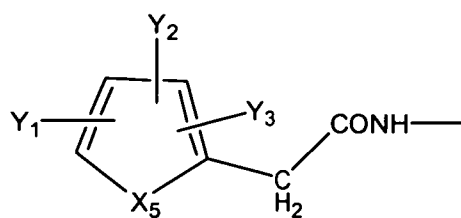
結構式 Rs-8



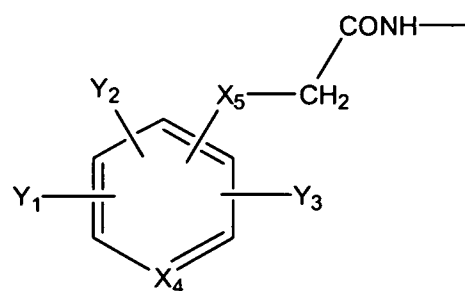
結構式 Rs-9,



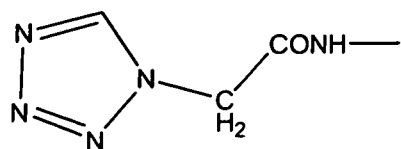
結構式 Rs-10



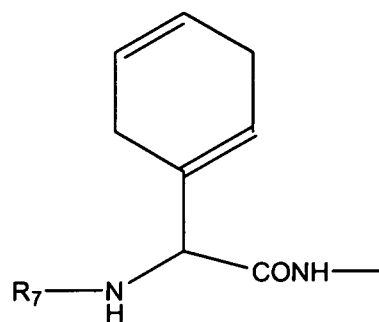
結構式 Rs-11



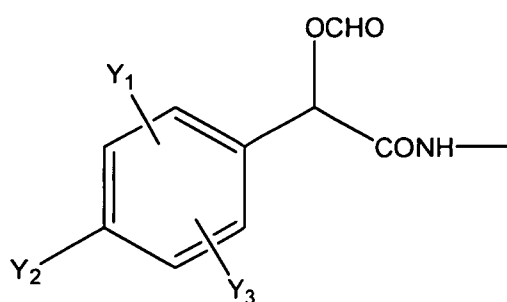
結構式 Rs-12



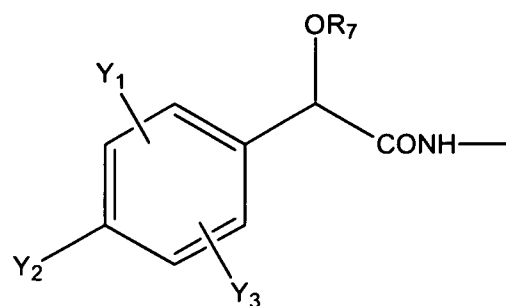
結構式 Rs-13



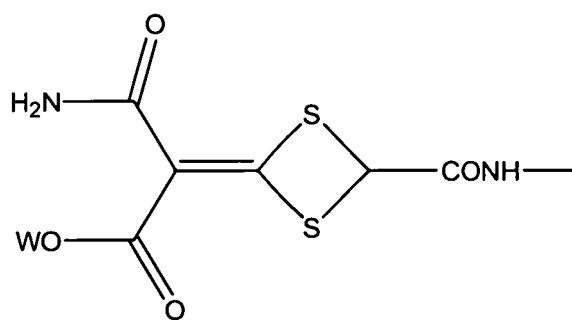
結構式 Rs-14



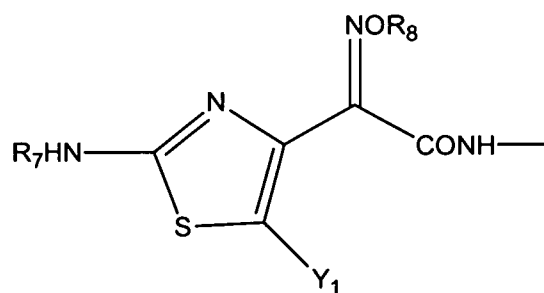
結構式 Rs-15



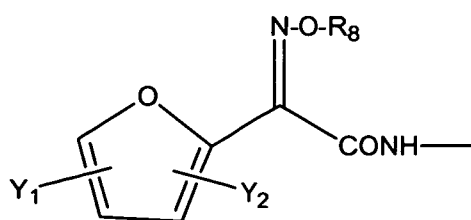
結構式 Rs-16



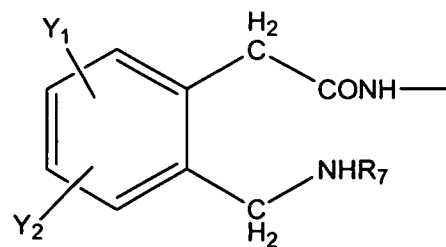
結構式 Rs-17



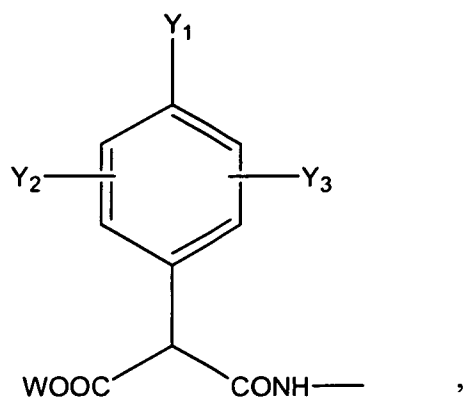
結構式 Rs-18



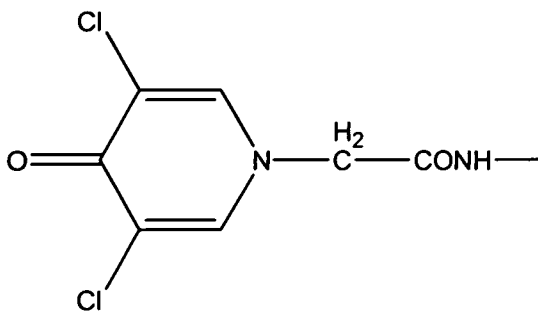
結構式 Rs-19



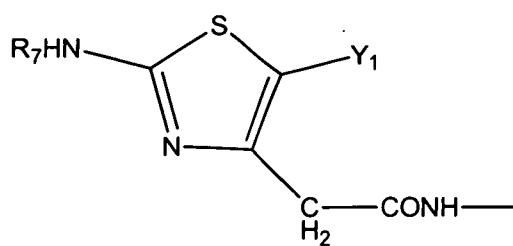
結構式 Rs-20



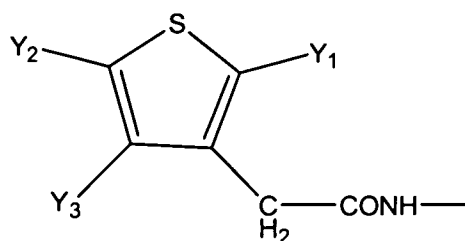
結構式 Rs-21



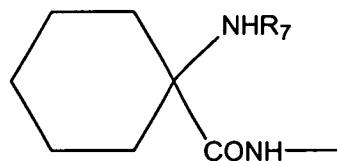
結構式 Rs-22



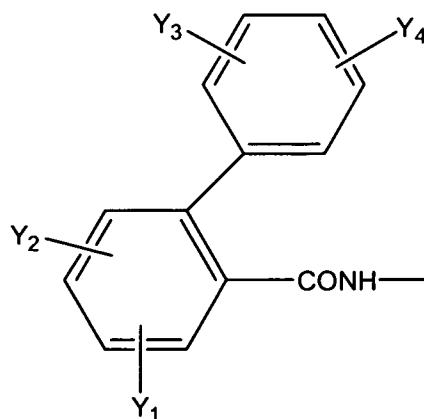
結構式 Rs-23



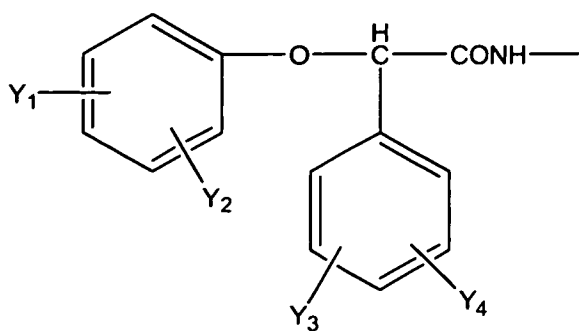
結構式 Rs-24



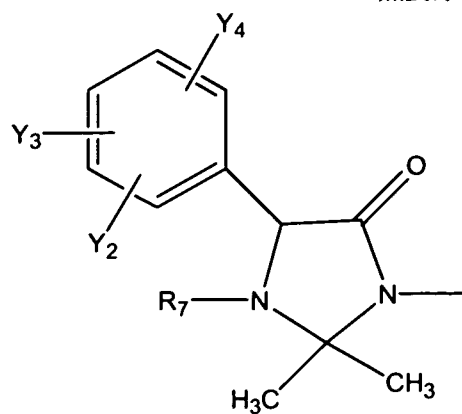
結構式 Rs-25



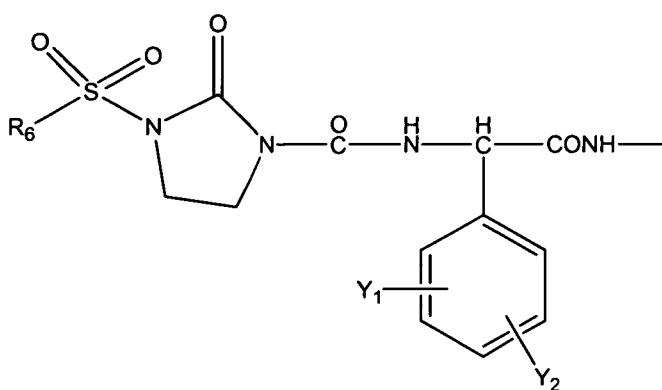
結構式 Rs-26



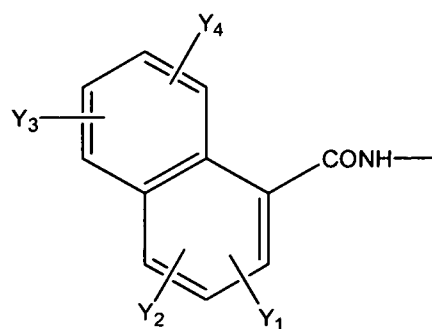
結構式 Rs-27



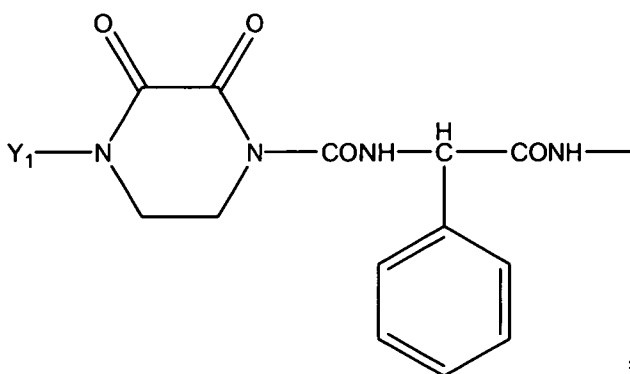
結構式 Rs-28



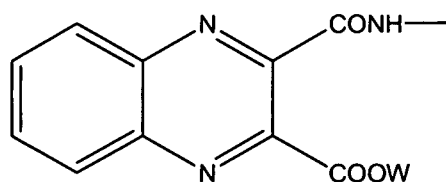
結構式 Rs-29



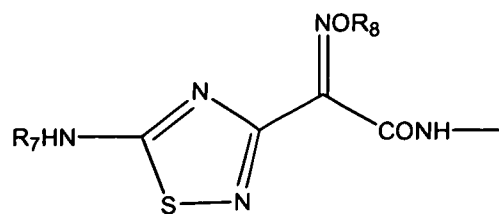
結構式 Rs-30



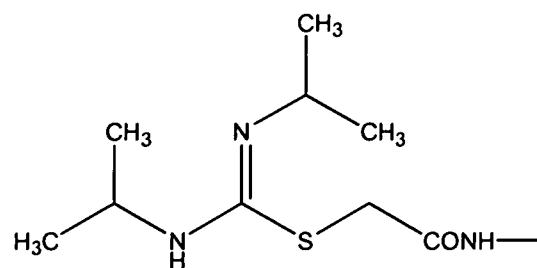
結構式 Rs-31



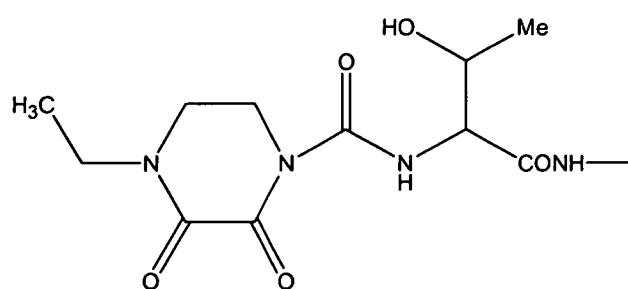
結構式 Rs-32



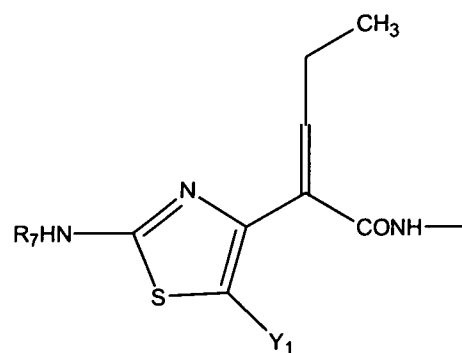
結構式 Rs-33



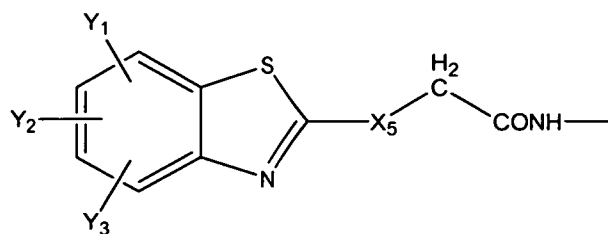
結構式 Rs-34



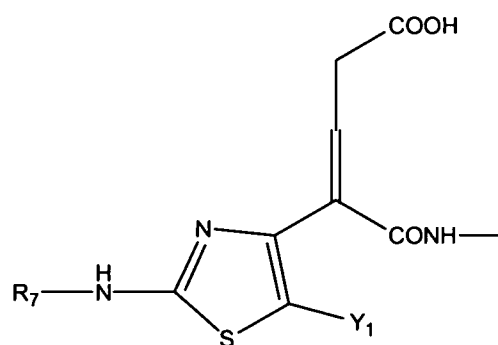
結構式 Rs-35



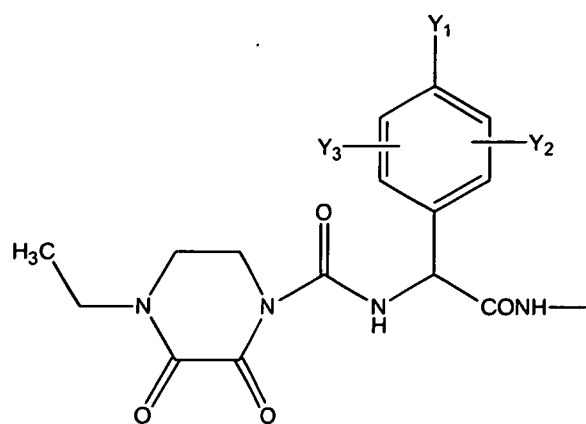
結構式 Rs-36



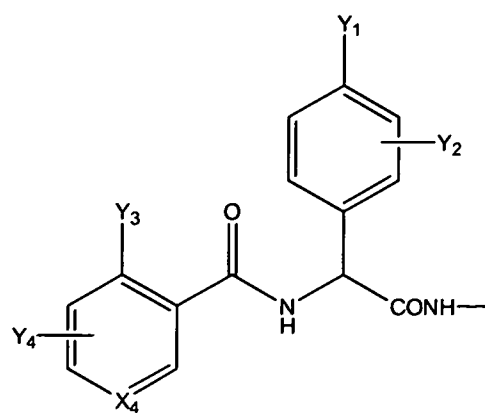
結構式 Rs-37



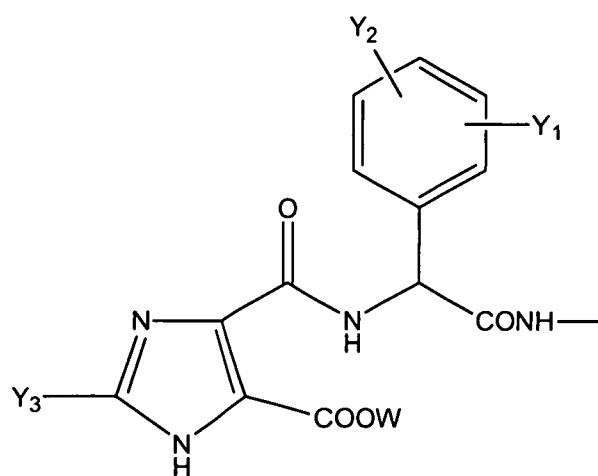
結構式 Rs-38



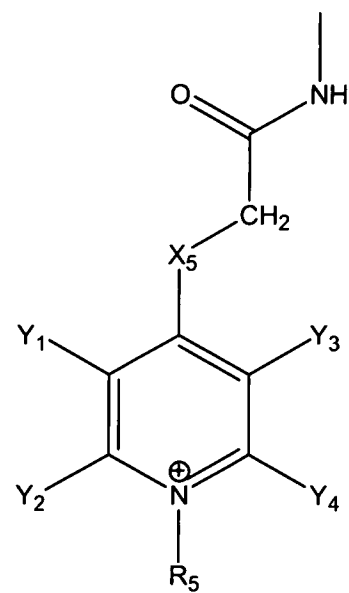
結構式 Rs-39



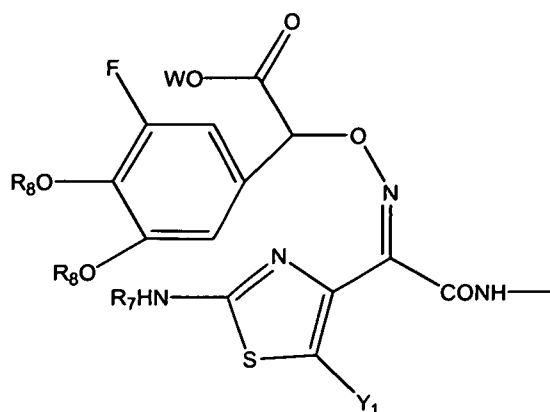
結構式 Rs-40



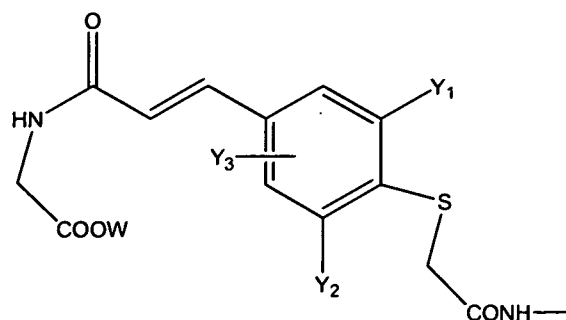
結構式 Rs-41



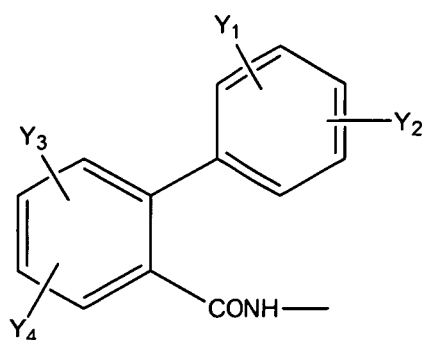
結構式 Rs-42



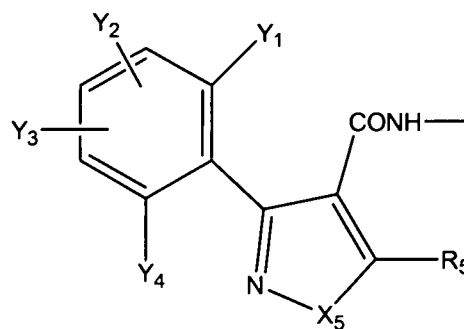
結構式 Rs-43



結構式 Rs-44

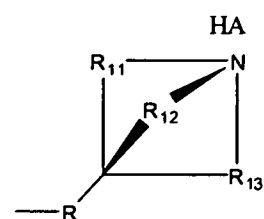
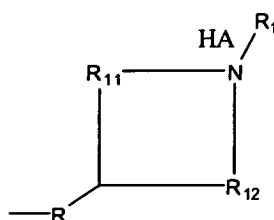
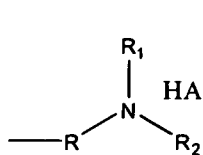
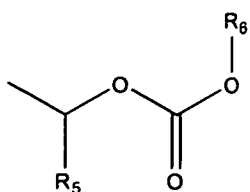


結構式 Rs-45

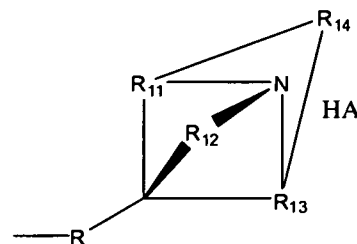
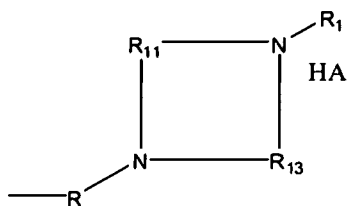
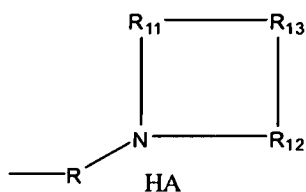


結構式 Rs-46；

W 選自下組：H、烴基、環烴基、雜環烴基、
 烴氧基、烯基、炔基、芳基、結構式 Wa、
 結構式 W-1、結構式 W-2、結構式 W-3、
 結構式 W-4、結構式 W-5、結構式 W-6、
 結構式 W-7、結構式 W-8、結構式 W-9、
 結構式 W-10、結構式 W-11、結構式 W-12、
 結構式 W-13、結構式 W-14、結構式 W-15、
 結構式 W-16、結構式 W-17 和 結構式
 W-18，



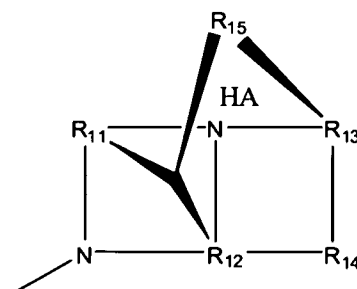
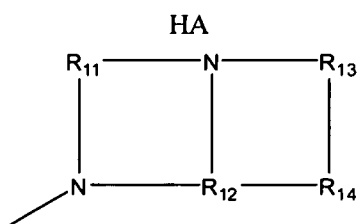
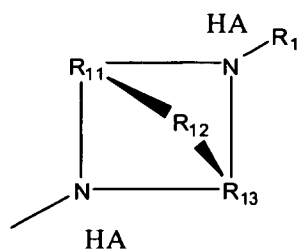
結構式 Wa 結構式 W-1 結構式 W-2 結構式 W-3



結構式 W-4

結構式 W-5

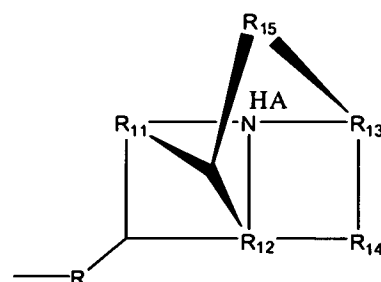
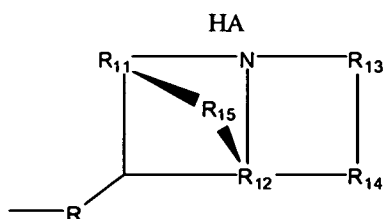
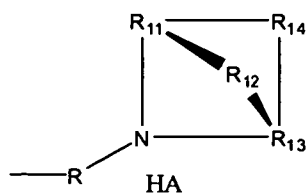
結構式 W-6



結構式 W-7

結構式 W-8

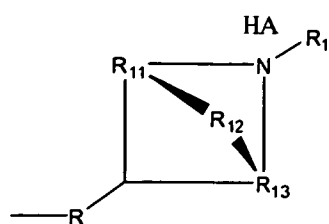
結構式 W-9



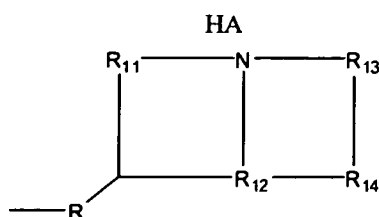
結構式 W-10

結構式 W-11

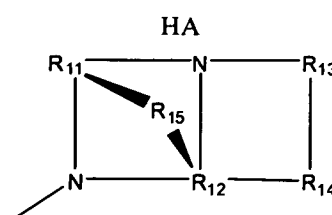
結構式 W-12



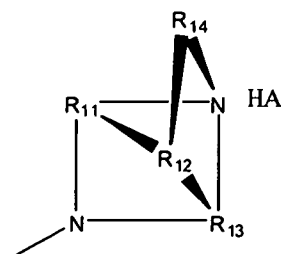
結構式 W-13



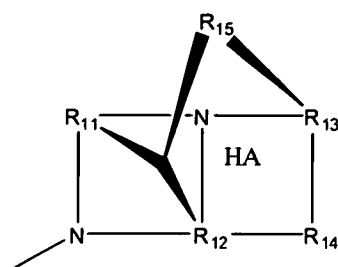
結構式 W-14



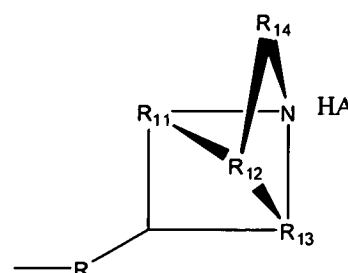
結構式 W-15



結構式 W-16



結構式 W-17



結構式 W-18 ;

Z 選自下組：CH₂、S、SO、SO₂、NH、NR₆、CHCH₃、CHCH₂CH₃、CR₆、R₆、-C(=O)和 O；

AA 代表任意氨基酸；

每個 m 和 n 可分別獨立選自由 0 和整數構成的組，例如 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 或 20；

HA 選自下組：無、鹽酸、氫溴酸、氫碘酸、

硝酸、硫酸、亞硫酸、膦酸、亞磷酸、磷酸、異煙酸、醋酸、乳酸、水楊酸、檸檬酸、酒石酸、泛酸、酸式酒石酸、抗壞血酸、琥珀酸、馬來酸、龍膽根素酸、延胡索酸、葡萄糖酸、葡萄糖醛酸 (glucaronic acid)、糖酸、甲酸、安息香酸、谷氨酸、

甲磺酸、甲磺酸、苯磺酸、對甲苯磺酸和雙羥萘酸；

R 選自下組：無、H、 $\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OR}_6$ 、烴基、環烴基、雜環烴基、烴氧基、多氟烴基、鹵代烴基、烯基、炔基、芳基、其中 R 中的任何 CH_2 可被 O、S、P、 NR_6 或任何其他藥學可接受的基團替代；

R_1 - R_3 可分別獨立地選自下組：H、烴基、環烴基、雜環烴基、烴氧基、烯基、炔基、芳基；

R_5 和 R_{35} 可分別獨立地選自下組：H、 $\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OR}_6$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、Cl、F、Br、I、烴基、環烴基、雜環烴基、烴氧基、環烴氧基、芳基、烴羰基、烴氨基、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{W}$ 、 $\text{L}_1-\text{L}_4-\text{L}_2-\text{W}$ 和 W；

R_6 、 R_{36} 和 R_{46} 可分別獨立地選自下組：H、F、Cl、Br、I、 Na^+ 、 K^+ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{R}_5$ 、2-氧代-1-咪唑烷基、苯基、2-氧代-1-咪唑烷基 (2-oxo-1-imidazolidinyl)、苯基 (phenyl)、5-茚滿基 (5-indanyl)、2,3-二氫-1-氫-茚-5-基 (2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)、4-羥基-1,5-萘啶-3-基 (4-hydroxy-1,5-naphthyridin-3-yl)、烴

基、環烴基、雜環烴基、烯基、炔基、烴
 氧基、環烴氧基、芳基、 $-C(=O)-W$ 、
 $L_1-L_4-L_2-W$ 和 W ；

R_7 和 R_{37} 可分別獨立地選自下組： H 、 F 、 Cl 、
 Br 、 I 、 $CH_3NHC(=O)CH_2CH(NHR_8)C(=O)$ 、
 $R_5N=C(NHR_6)NHC(=O)-$ 、 $C(=O)CH_3$ 、
 $C(=O)R_6$ 、 $PO(OR_5)OR_6$ 、烴基、環烴基、
 雜環烴基、烴氧基、烯基、炔基、芳基、
 雜芳基、烴羰基、烴氨基、 $L_1-L_4-L_2-W$ 和
 $C(=O)-W$ ；

R_8 和 R_{38} 可分別獨立地選自下組： H 、 F 、 Cl 、
 Br 、 I 、 CH_3 、 C_2H_5 、 CF_3 、 CH_2CH_2F 、
 CH_2CH_2Cl 、 CH_2CH_2Br 、 CH_2CH_2I 、
 CH_2CHF_2 、 CH_2CF_3 、 CH_2F 、 CH_2Cl 、 CH_2Br 、
 CH_2I 、 $CH_2NR_6R_7$ 、
 $CH(NHR_7)CH_2C(=O)NH_2$ 、 C_3H_7 、 C_4H_9 、
 C_5H_{11} 、 R_6 、 $C(=O)R_6$ 、 $C(=O)NH_2$ 、
 $CH_2C(=O)NH_2$ 、 $CH_2OC(=O)NH_2$ 、
 $PO(OR_5)OR_6$ 、 $C(CH_3)_2C(=O)OR_6$ 、
 $CH(CH_3)C(=O)OR_6$ 、 $CH_2C(=O)OR_6$ 、
 $C(=O)-W$ 、 $L_1-L_4-L_2-W$ 和 W 、烴基、環烴
 基、雜環烴基、多氟烴基、烴氧基、烴氨
 基、多氟烴基、鹵代烴基和烴羰基；

R_{11} 、 R_{16} 分別獨立選自下組：無、 H 、

$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OR}_{11}$ 、烴基、環烴基、雜環烴基、
烴氧基、多氟烴基、鹵代烴基、烯基、炔
基、芳基；

X 選自下組：無、 $\text{C}(=\text{O})$ 、 $\text{OC}(=\text{O})$ 、 CH_2 、 CH 、
S、 NH 、 NR_6 和 O；

X_2 選自下組：無、H、 $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_n\text{OR}_8$ 、Cl、F、
Br、I、 NO_2 、CN、 CF_3 、 C_2F_5 、 C_3F_7 、 OCF_3 、
 OC_2F_5 、 NH_2 、 NHR_6 、 CH_3 、 C_2H_5 、 R_6 、
 $\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、
 $\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OR}_5$ 、 $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、
 $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_n\text{SO}_3\text{R}_5$ 、多氟烴基、烴基、烴硫
基、烴氨基和烴氧基；

X_3 選自下組：無、H、 N_3 、 SO_3W 、F、Cl、Br、
OH、 OCH_3 、 OR_6 、 CH_3 、 R_6 、 $\text{C}(=\text{O})\text{OW}$ 、
OW、 $\text{L}_1\text{-L}_4\text{-L}_2\text{-W}$ 和 I；

X_4 選自下組：無、N、CH和 CY_1 ；

X_5 和 X_{35} 分別獨立選自下組：無、 $\text{C}(=\text{O})$ 、
 $\text{OC}(=\text{O})$ 、 CH_2 、CH、S、O和 NR_5 ；

X_6 、 X_{36} 和 X_{46} 可分別獨立地選自下組：無、
 $\text{C}(=\text{O})$ 、 $\text{OC}(=\text{O})$ 、 CH_2 、CH、S、O和 NR_5 ；

X_7 可分別獨立地選自下組：無、 $\text{C}(=\text{O})$ 、
 $\text{OC}(=\text{O})$ 、 CH_2 、CH、S、O和 NR_5 ；

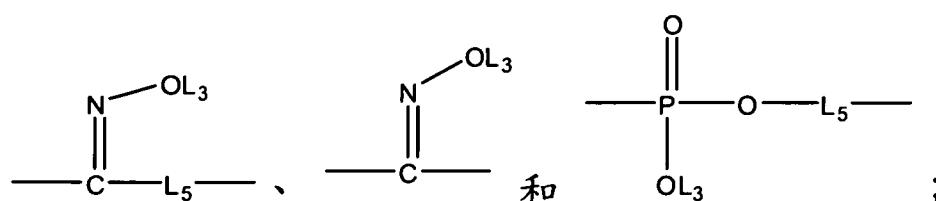
Y_1 、 Y_{31} 、 Y_2 、 Y_{32} 、 Y_3 和 Y_4 分別獨立選自下
組：H、OH、OW、 $\text{OC}(=\text{O})\text{W}$ 、 $\text{L}_1\text{-L}_4\text{-L}_2\text{-W}$ 、

$\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_3$ 、 CH_3 、 C_2H_5 、 C_3H_7 、 C_4H_9 、
 R_6 、 SO_3R_6 、 CH_2OR_6 、 $\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{R}_6$ 、
 $\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OR}_8$ 、 OCH_3 、 OC_2H_5 、 OR_6 、
 CH_3SO_2 、 R_6SO_2 、 CH_3SO_3 、 R_6SO_3 、 NO_2 、
 CN 、 CF_3 、 OCF_3 、 $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_n\text{NR}_5\text{R}_6$ 、
 $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_n\text{OR}_6$ 、 $\text{CH}(\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2)\text{NHR}_6$ 、
 $\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 F 、 Br 、 I 、 Cl 、
 $\text{CH}=\text{CHC}(=\text{O})\text{NHCH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OW}$ 、
 $\text{CH}=\text{CHC}(=\text{O})\text{NHCH}_2\text{L}_1\text{-L}_4\text{-L}_2\text{-W}$ 、
 $\text{NR}_8\text{C}(=\text{O})\text{R}_5$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}_5\text{R}_8$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{R}_5$ 、 SR_5 、
 多氟烴基、烴氧基、烴硫基、烴氨基、多
 氟烴基、鹵代烴基和烴羰基；

L_1 和 L_{31} 可分別獨自地選自下組：無、 O 、 S 、
 $-\text{O}-\text{L}_3-$ 、 $-\text{S}-\text{L}_3-$ 、 $-\text{N}(\text{L}_3)-$ 、 $-\text{N}(\text{L}_3)-\text{CH}_2-\text{O}$ 、
 $-\text{N}(\text{L}_3)-\text{CH}_2-\text{N}(\text{L}_5)-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、
 $-\text{O}-\text{CH}(\text{L}_3)-\text{O}$ 和 $-\text{S}-\text{CH}(\text{L}_3)-\text{O}-$ ；

L_2 和 L_{32} 可分別獨自地選自下組：無、 O 、 S 、
 $-\text{O}-\text{L}_3-$ 、 $-\text{S}-\text{L}_3-$ 、 $-\text{N}(\text{L}_3)-$ 、 $-\text{N}(\text{L}_3)-\text{CH}_2-\text{O}$ 、
 $-\text{N}(\text{L}_3)-\text{CH}_2-\text{N}(\text{L}_5)-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、
 $-\text{O}-\text{CH}(\text{L}_3)-\text{O}$ 、 $-\text{S}-\text{CH}(\text{L}_3)-\text{O}-$ 、 $-\text{O}-\text{L}_3-$ 、
 $-\text{N}-\text{L}_3-$ 、 $-\text{S}-\text{L}_3-$ 、 $-\text{N}(\text{L}_3)-\text{L}_5-$ 和 L_3 ；

L_4 和 L_{34} 可分別獨自地選自下組： $\text{C}=\text{O}$ 、 $\text{C}=\text{S}$ 、



對於每個 L_1 、 L_{31} 、 L_2 、 L_{32} 、 L_4 和 L_{34} 、 L_3 和 L_5 可分別獨立選自下組：無、H、 $\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OL}_6$ 、烴基、環烴基、雜環烴基、芳基、烴氧基、烴硫基、烴氨基、多氟烴基和鹵代烴基、其中任意碳原子或氫原子可分別進一步被 O、S、P、 NL_3 、或任何其他藥學可接受基團取代；

L_6 可獨立選自下組：H、OH、Cl、F、Br、I、烴基、環烴基、雜環烴基、芳基、烴氧基、烴硫基、烴氨基、多氟烴基和鹵代烴基、其中任意碳原子或氫原子可分別進一步被 O、S、N、 $\text{P}(\text{O})\text{OL}_6$ 、 $\text{CH}=\text{CH}$ 、 $\text{C}\equiv\text{C}$ 、 CHL_6 、 CL_6L_7 、芳基或環狀基團取代；

L_7 可獨立選自下組：H、OH、Cl、F、Br、I、烴基、環烴基、雜環烴基、芳基、烴氧基、烴硫基、烴氨基、多氟烴基和鹵代烴基、其中任意碳原子或氫原子可分別進一步被 O、S、N、 $\text{P}(\text{O})\text{OL}_6$ 、 $\text{CH}=\text{CH}$ 、 $\text{C}\equiv\text{C}$ 、 CHL_6 、 CL_6L_7 、芳基或環狀基團取代；

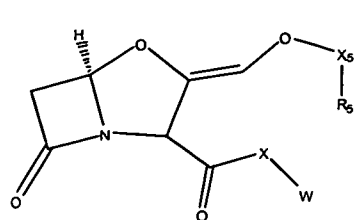
T 係可選自下組：結構式 W-1、結構式 W-2、結構式 W-3、結構式 W-4、結構式 W-5、

結構式 W-6、結構式 W-7、結構式 W-8、
結構式 W-9、結構式 W-10、結構式 W-11、
結構式 W-12、結構式 W-13、結構式 W-14、
結構式 W-15、結構式 W-16、結構式 W-17
和結構式 W-18；以及

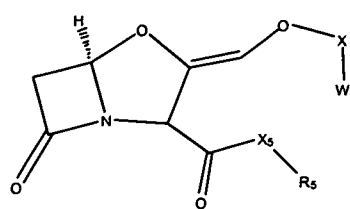
任何 CH_2 基團可被 O、S 或 NH 取代。

2. 如申請專利範圍第 1 項所述的高滲透性的組合物具有選自下組的結構：結構式 I-1、結構式 I-2、結構式 I-3、結構式 I-4、結構式 I-5、結構式 I-6、結構式 I-7、結構式 I-8、結構式 I-9、結構式 I-10、結構式 I-11、結構式 I-12、結構式 I-13、結構式 I-14、結構式 I-15、結構式 I-16、結構式 I-17、結構式 I-18、結構式 I-19、結構式 I-20、結構式 I-21、結構式 I-22、結構式 I-23、結構式 I-24、結構式 I-25、結構式 I-26、結構式 I-27、結構式 I-28、結構式 I-29、結構式 I-30、結構式 I-31、結構式 I-32、結構式 I-33、結構式 S-1、結構式 S-2、結構式 S-3、結構式 S-4、結構式 S-5、結構式 S-6、結構式 S-7、結構式 S-8、結構式 S-9、結構式 S-10、結構式 S-11、結構式 S-12、結構式 S-13、結構式 S-14、結構式 S-15、結構式 S-16、結構式 S-17、結構式 S-18、結構式 S-19、結構

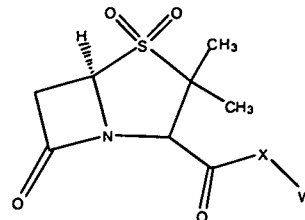
式 S-20、結構式 T-1、結構式 T-2、結構式 T-3、
結構式 T-4、結構式 T-5、結構式 T-6、結構式
T-7、結構式 T-8、結構式 T-9、結構式 T-10、
結構式 T-11、結構式 T-12、結構式 T-13、結
構式 T-14、結構式 T-15，及結構式 T-16，



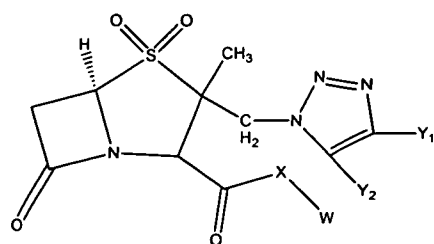
結構式 I-1



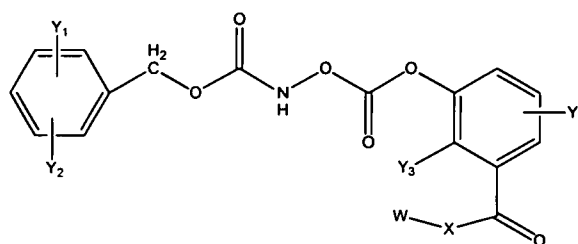
結構式 I-2



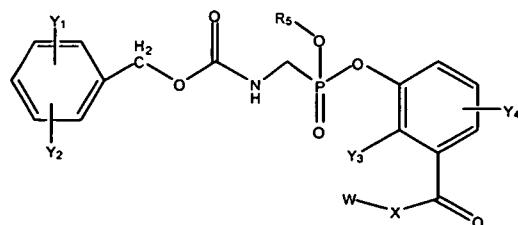
結構式 I-3



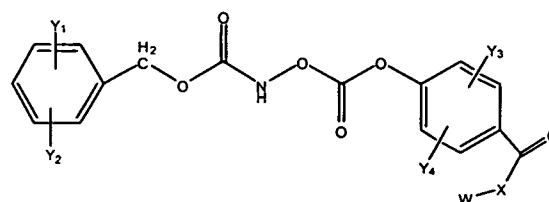
結構式 I-4



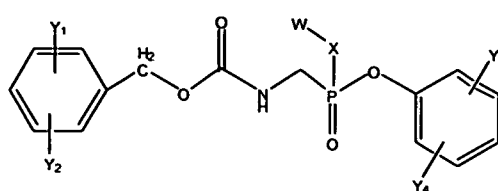
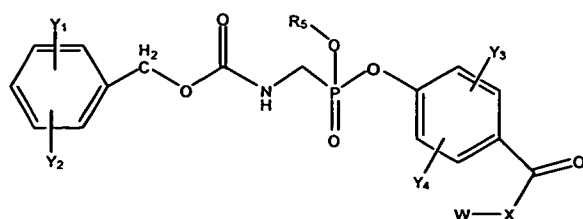
結構式 I-5



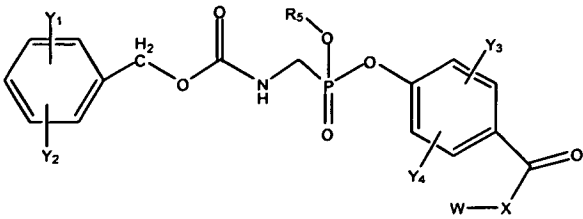
結構式 I-6



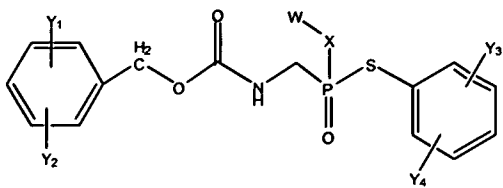
結構式 I-7



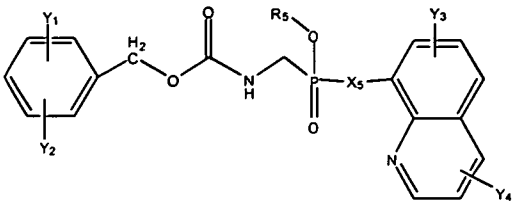
結構式 I-8



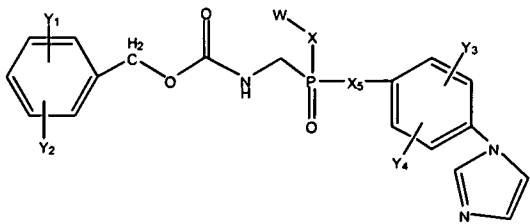
結構式 I-9



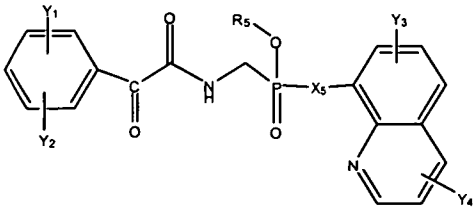
結構式 I-10



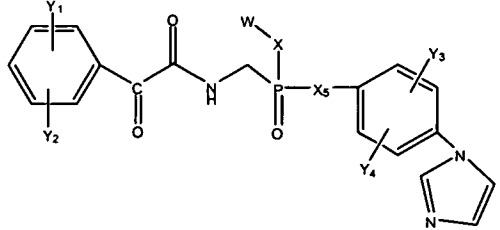
結構式 I-11



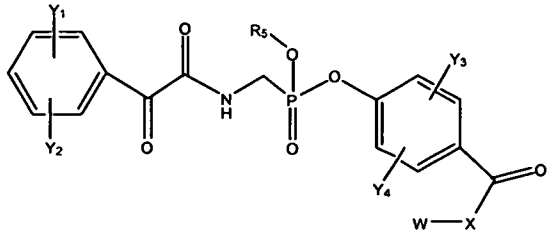
結構式 I-12



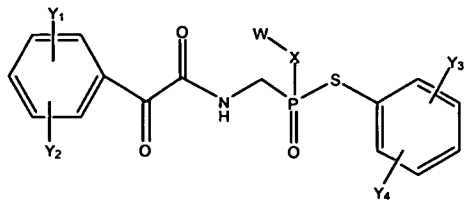
結構式 I-13



結構式 I-14

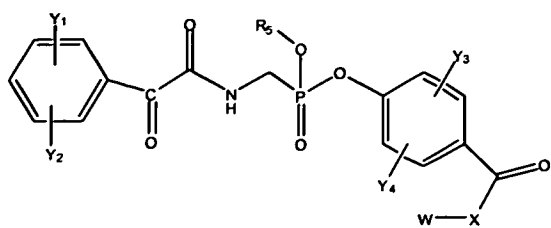


結構式 I-15

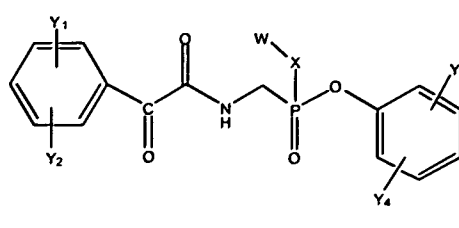


結構式 I-16

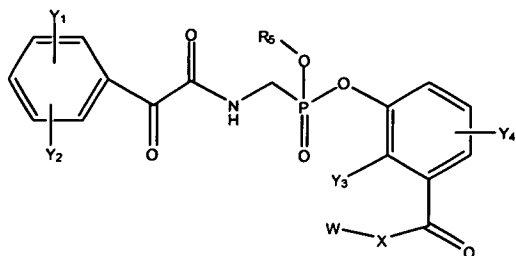
結構式 I-17



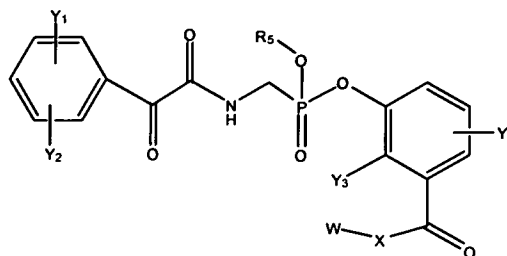
結構式 I-18



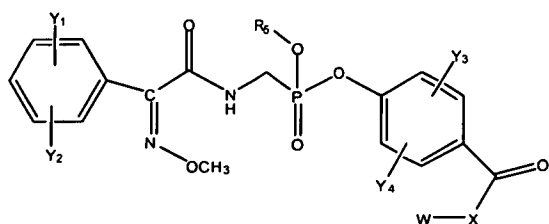
結構式 I-19



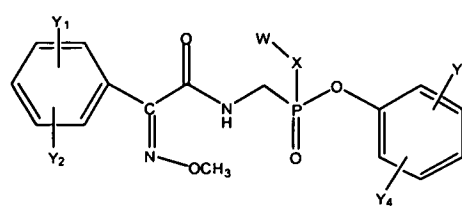
結構式 I-20



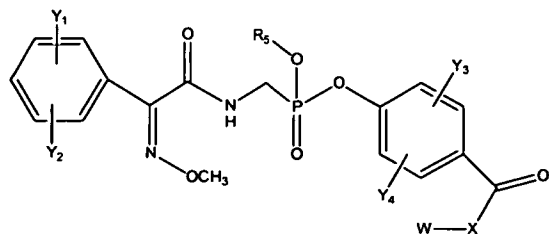
結構式 I-21



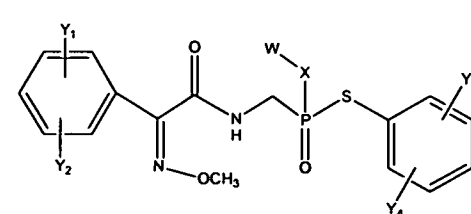
結構式 I-22



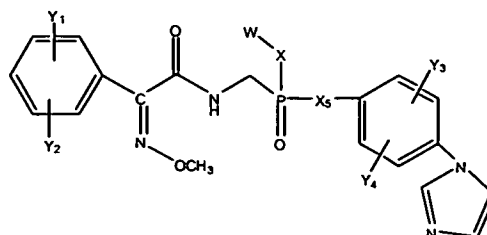
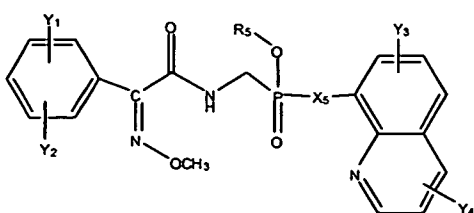
結構式 I-23



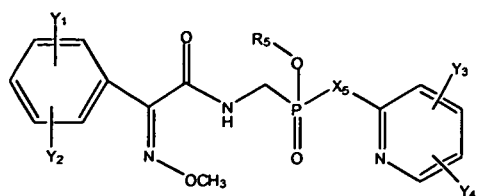
結構式 I-24



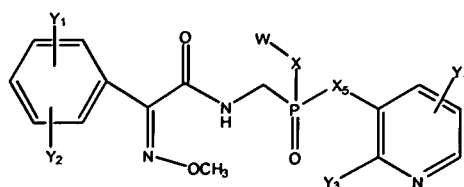
結構式 I-25



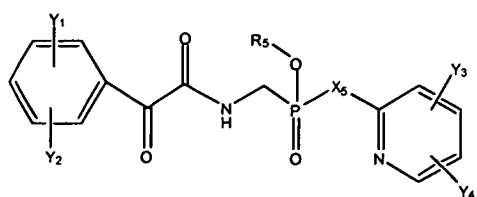
結構式 I-26



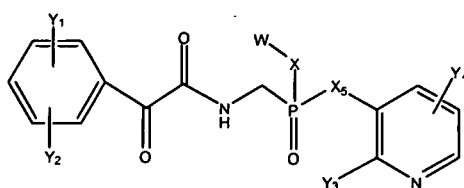
結構式 I-27



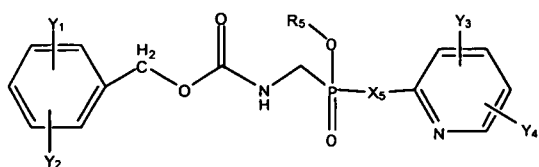
結構式 I-28



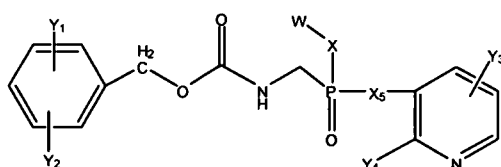
結構式 I-29



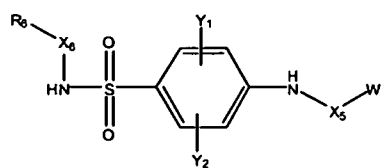
結構式 I-30



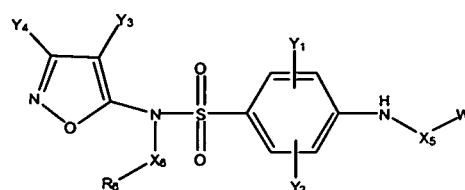
結構式 I-31



結構式 I-32

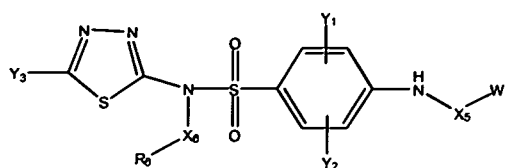


結構式 I-33

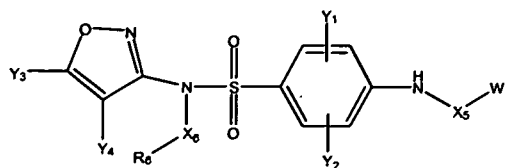


結構式 S-1

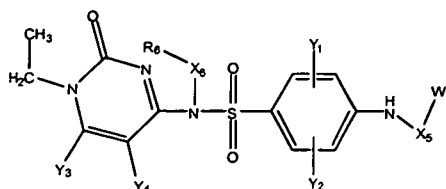
結構式 S-2



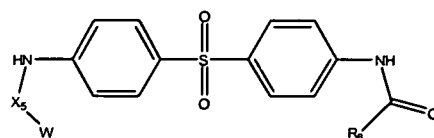
結構式 S-3



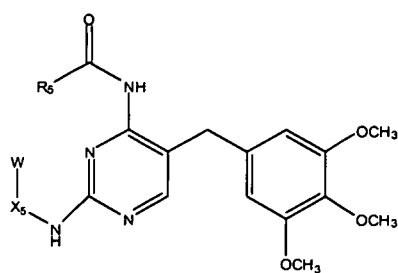
結構式 S-4



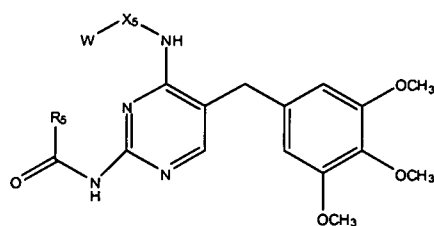
結構式 S-5



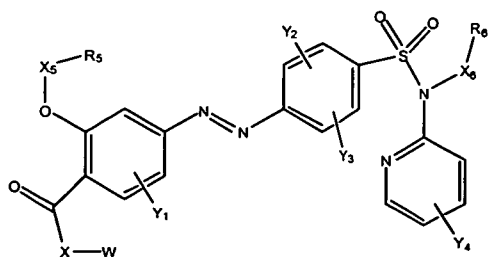
結構式 S-6



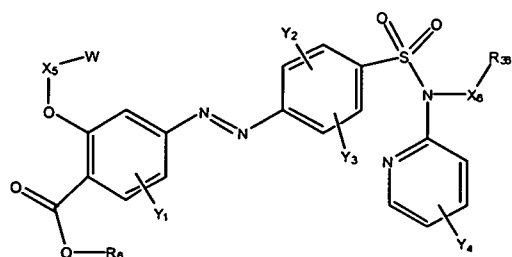
結構式 S-7



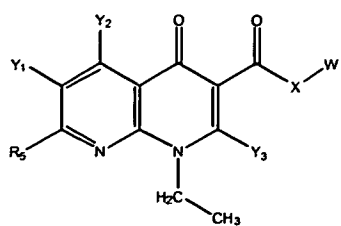
結構式 S-8



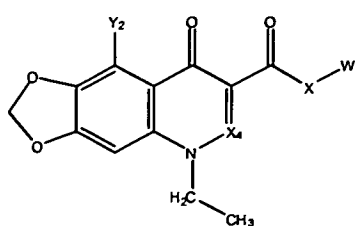
結構式 S-9



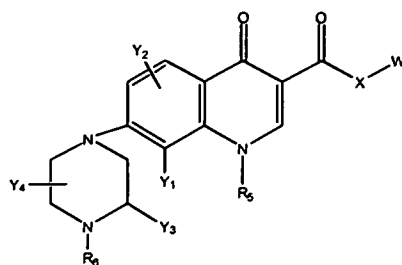
結構式 S-10



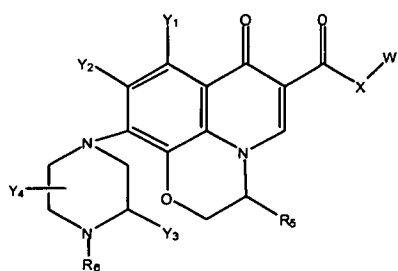
結構式 S-11



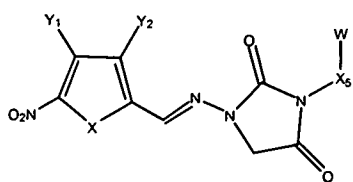
結構式 S-12



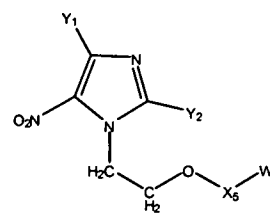
結構式 S-13



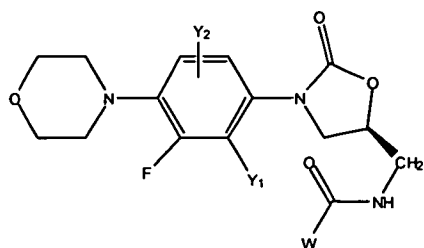
結構式 S-14



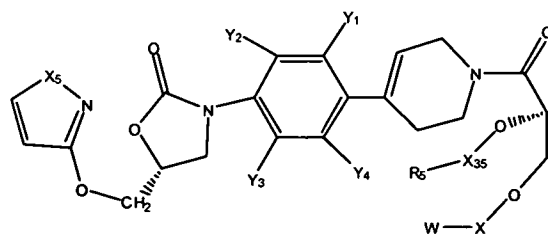
結構式 S-15



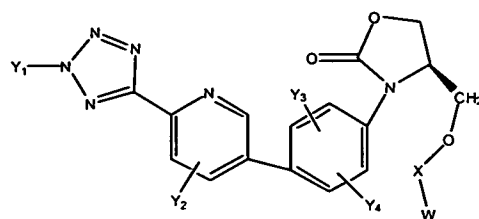
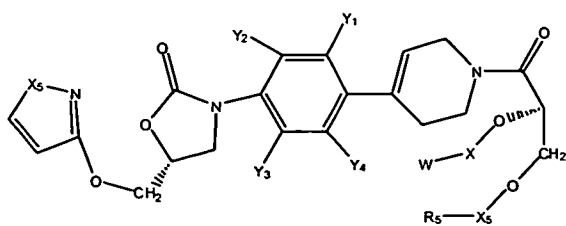
結構式 S-16



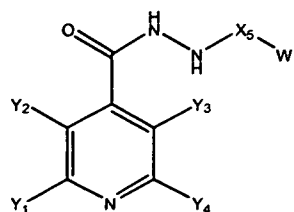
結構式 S-17



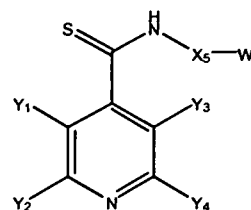
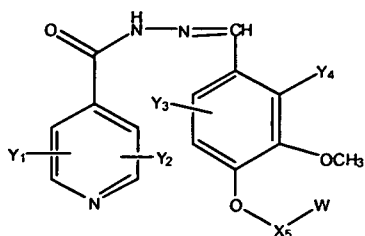
結構式 S-18



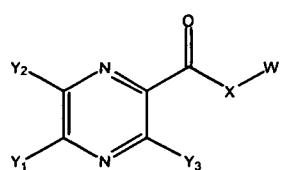
結構式 S-19



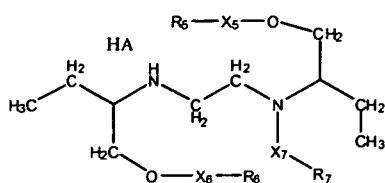
結構式 S-20



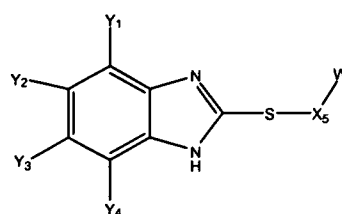
結構式 T-1



結構式 T-2



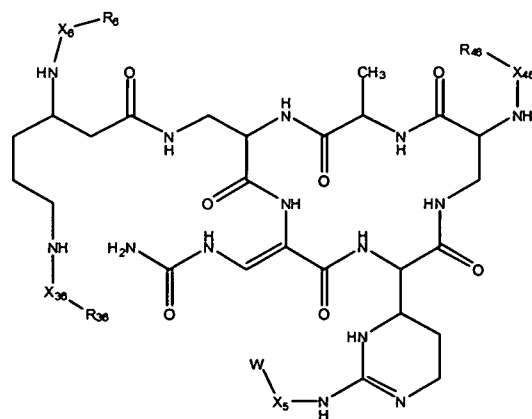
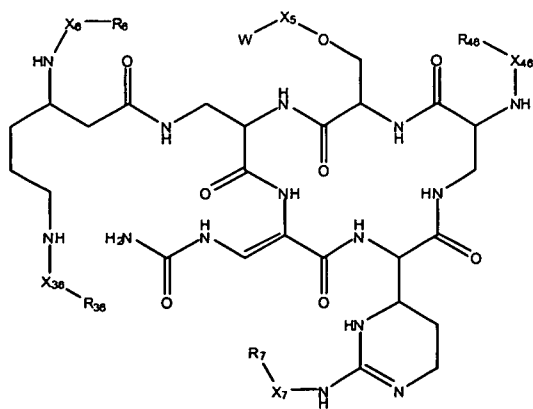
結構式 T-3



結構式 T-4

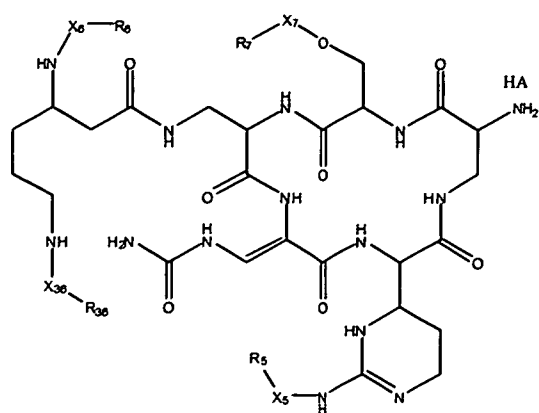
結構式 T-5

結構式 T-6

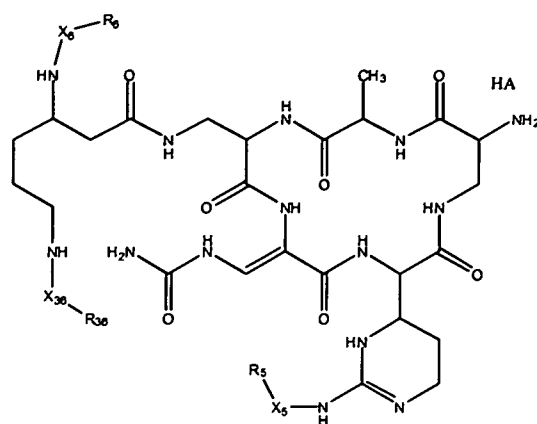


結構式 T-7

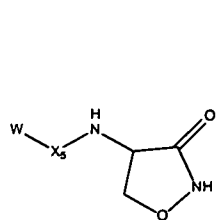
結構式 T-8



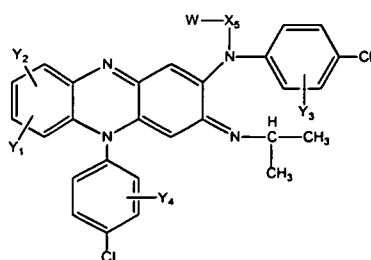
結構式 T-9



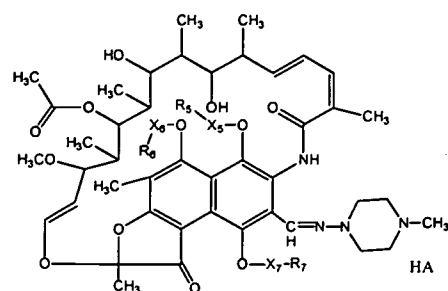
結構式 T-10



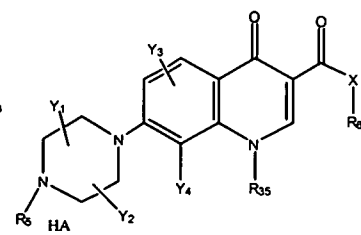
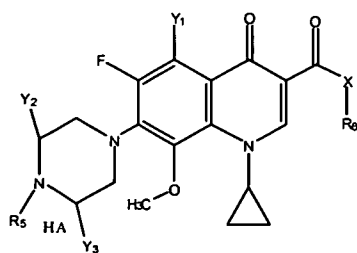
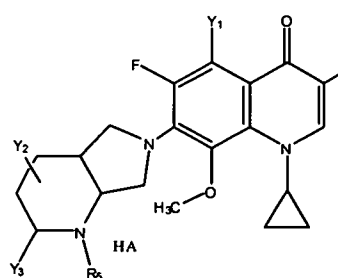
結構式 T-11



結構式 T-12



結構式 T-13



結構式 T-14 結構式 T-15 結構式 T-16，包括其立體異構體及其藥學可接受的鹽；

R_1 - R_2 可分別獨立地選自下組：H、烴基、環烴基、雜環烴基、烴氧基、烯基、炔基、芳基；

R_5 選自下組：H、 $-\text{CONH}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OR}_6$ 、
 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、
 Cl、F、Br、I、烴基、環烴基、雜環烴基、
 烴氧基、環烴氧基、芳基、烴羰基、烴氨基、
 $-\text{COW}$ 、 $\text{L}_1\text{-L}_4\text{-L}_2\text{-W}$ 和 W；

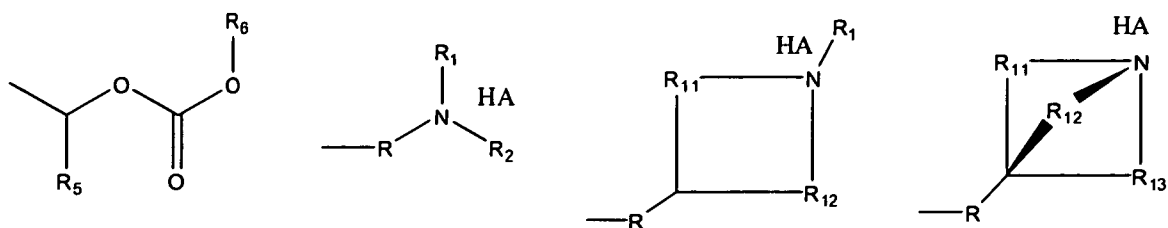
R_5 和 R_{35} 可分別獨立地選自下組：H、
 $\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OR}_6$ 、
 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、
 Cl、F、Br、I、烴基、環烴基、雜環烴基、
 烴氧基、環烴氧基、芳基、烴羰基、烴氨基、
 $-\text{C}(=\text{O})\text{-W}$ 、 $\text{L}_1\text{-L}_4\text{-L}_2\text{-W}$ 和 W；

R_6 、 R_{36} 和 R_{46} 可分別獨立地選自下組：H、F、
 Cl、Br、I、 Na^+ 、 K^+ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{R}_5$ 、2-氧代-1-
 咪唑烷基 (2-oxo-1-imidazolidinyl)、苯基
 (phenyl)、5-茚滿基 (5-indanyl)、2,3-二氫
 -一氫-茚-5-基
 (2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)、4-羥基-1,5-
 萘啶-3-基
 (4-hydroxy-1,5-naphthyridin-3-yl)、烴
 基、環烴基、雜環烴基、烯基、炔基、烴
 氧基、環烴氧基、芳基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{-W}$ 、
 $\text{L}_1\text{-L}_4\text{-L}_2\text{-W}$ 和 W；

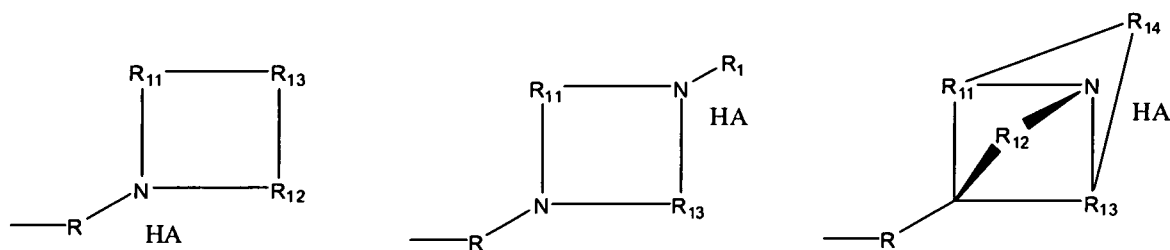
R_7 可選自下組：H、F、Cl、Br、I、
 $\text{CH}_3\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}(\text{NHR}_8)\text{C}(=\text{O})$ 、

$R_5N=C(NHR_6)NHC(=O)-$ 、 $C(=O)CH_3$ 、
 $C(=O)R_6$ 、 $PO(OR_5)OR_6$ 、烴基、環烴基、
 雜環烴基、烴氧基、烯基、炔基、芳基、
 烴羰基、烴氨基、 $L_1-L_4-L_2-W$ 和 $C(=O)-W$ ；
 R_8 和 R_{38} 可分別獨立地選自下組： H 、 F 、 Cl 、
 Br 、 I 、 CH_3 、 C_2H_5 、 CF_3 、 CH_2CH_2F 、
 CH_2CH_2Cl 、 CH_2CH_2Br 、 CH_2CH_2I 、
 CH_2CHF_2 、 CH_2CF_3 、 CH_2F 、 CH_2Cl 、 CH_2Br 、
 CH_2I 、 $CH_2NR_6R_7$ 、
 $CH(NHR_7)CH_2C(=O)NH_2$ 、 C_3H_7 、 C_4H_9 、
 C_5H_{11} 、 R_6 、 $C(=O)R_6$ 、 $C(=O)NH_2$ 、
 $CH_2C(=O)NH_2$ 、 $CH_2OC(=O)NH_2$ 、
 $PO(OR_5)OR_6$ 、 $C(CH_3)_2C(=O)OR_6$ 、
 $CH(CH_3)C(=O)OR_6$ 、 $CH_2C(=O)OR_6$ 、
 $C(=O)-W$ 、 $L_1-L_4-L_2-W$ 和 W 、烴基、環烴
 基、雜環烴基、多氟烴基、烴氧基、烴氨
 基、多氟烴基、鹵代烴基和烴羰基；
 W 選自下組： H 、烴基、環烴基、雜環烴基、
 烴氧基、烯基、炔基、芳基、結構式 Wa 、
 結構式 $W-1$ 、結構式 $W-2$ 、結構式 $W-3$ 、
 結構式 $W-4$ 、結構式 $W-5$ 、結構式 $W-6$ 、
 結構式 $W-7$ 、結構式 $W-8$ 、結構式 $W-9$ 、
 結構式 $W-10$ 、結構式 $W-11$ 、結構式 $W-12$ 、
 結構式 $W-13$ 、結構式 $W-14$ 、結構式 $W-15$ 、

結構式 W-16、結構式 W-17 和結構式 W-18，



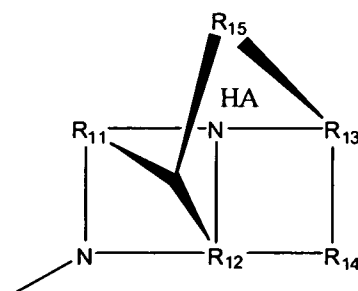
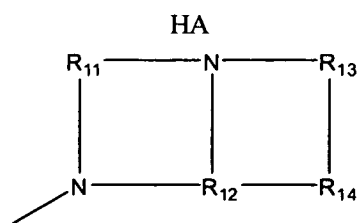
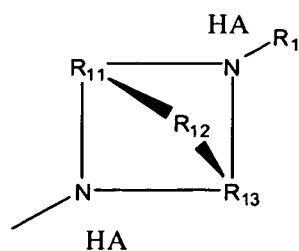
結構式 W-1 結構式 W-2 結構式 W-3



結構式 W-4

結構式 W-5

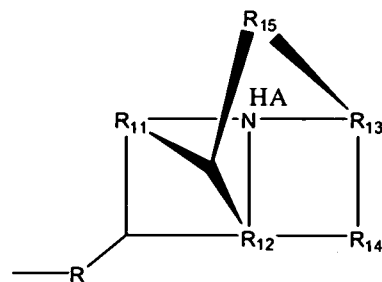
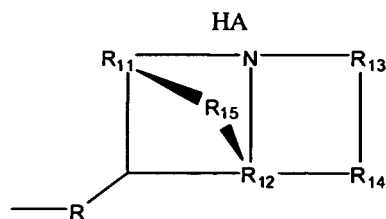
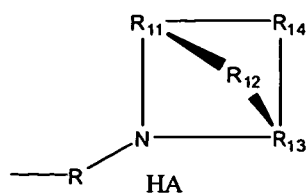
結構式 W-6



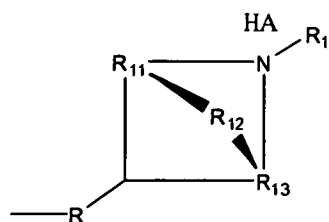
結構式 W-7

結構式 W-8

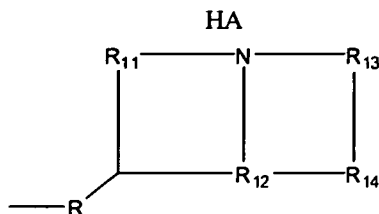
結構式 W-9



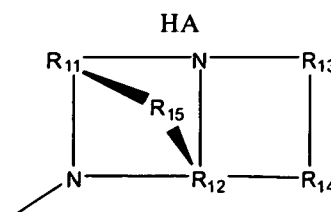
結構式 W-10



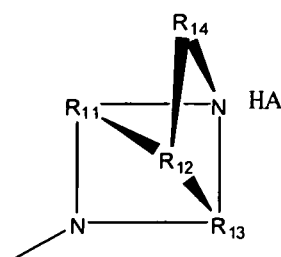
結構式 W-11



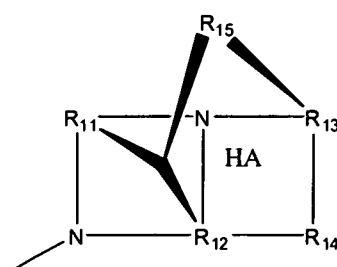
結構式 W-12



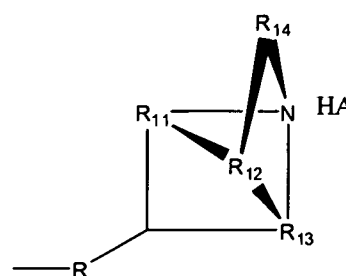
結構式 W-13



結構式 W-14



結構式 W-15



結構式 W-16 結構式 W-17 結構式 W-18。

X 選自下組：無、 $C(=O)$ 、 $OC(=O)$ 、 CH_2 、 CH 、 S 、 NH 、 NR_6 和 O ；

X_2 選自下組：無、 H 、 $CH_2(CH_2)_nOR_8$ 、 Cl 、 F 、 Br 、 I 、 NO_2 、 CN 、 CF_3 、 C_2F_5 、 C_3F_7 、 OCF_3 、 OC_2F_5 、 NH_2 、 NHR_6 、 CH_3 、 C_2H_5 、 R_6 、 $C(=O)NH_2$ 、 $CH_2OC(=O)NH_2$ 、 $CH_2C(=O)OR_5$ 、 $CH_2(CH_2)_nN(CH_3)_2$ 、 $CH_2(CH_2)_nSO_3R_5$ 、多氟烴基、烴基、烴硫基、烴氨基和烴氧基；

X_4 選自下組：無、 N 、 CH 和 CY_1 ；

X_5 和 X_{35} 分別獨立選自下組：無、 $C(=O)$ 、 $OC(=O)$ 、 CH_2 、 CH 、 S 、 O 和 NR_5 ；

X_6 、 X_{36} 和 X_{46} 可分別獨立地選自下組：無、
 $C(=O)$ 、 $OC(=O)$ 、 CH_2 、 CH 、 S 、 O 和 NR_5 ；
 X_7 可分別獨立地選自下組：無、 $C(=O)$ 、
 $OC(=O)$ 、 CH_2 、 CH 、 S 、 O 和 NR_5 ；
 Y_1 、 Y_{31} 、 Y_2 、 Y_{32} 、 Y_3 和 Y_4 分別獨立選自下
組： H 、 OH 、 OW 、 $OC(=O)W$ 、 $L_1-L_4-L_2-W$ 、
 $OC(=O)CH_3$ 、 CH_3 、 C_2H_5 、 C_3H_7 、 C_4H_9 、
 R_6 、 SO_3R_6 、 CH_2OR_6 、 $CH_2OC(=O)R_6$ 、
 $CH_2C(=O)OR_8$ 、 OCH_3 、 OC_2H_5 、 OR_6 、
 CH_3SO_2 、 R_6SO_2 、 CH_3SO_3 、 R_6SO_3 、 NO_2 、
 CN 、 CF_3 、 OCF_3 、 $CH_2(CH_2)_nNR_5R_6$ 、
 $CH_2(CH_2)_nOR_6$ 、 $CH(C(=O)NH_2)NHR_6$ 、
 $CH_2C(=O)NH_2$ 、 F 、 Br 、 I 、 Cl 、
 $CH=CHC(=O)NHCH_2C(=O)OW$ 、
 $CH=CHC(=O)NHCH_2L_1-L_4-L_2-W$ 、
 $NR_8C(=O)R_5$ 、 $SO_2NR_5R_8$ 、 $C(=O)R_5$ 、 SR_5 、
多氟烴基、烴氧基、烴硫基、烴氨基、多
氟烴基、鹵代烴基和烴羰基；
 Z 選自下組： CH_2 、 S 、 SO 、 SO_2 、 NH 、 NR_6 、
 $CHCH_3$ 、 $CHCH_2CH_3$ 、 CR_6 、 R_6 、 $-C(=O)$ 和
 O ；

AA 代表任意氨基酸；

其中，每個 m 和 n 可分別獨立選自由 0 和整數構成的組，例如 1、2、3、4、5、6、7、8、9、

10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 或 20；

HA 選自下組：無、鹽酸、氫溴酸、氫碘酸、硝酸、硫酸、亞硫酸、膦酸、亞磷酸、磷酸、異煙酸、醋酸、乳酸、水楊酸、檸檬酸、酒石酸、泛酸、酸式酒石酸、抗壞血酸、琥珀酸、馬來酸、龍膽根素酸、延胡索酸、葡萄糖酸、葡萄糖醛酸 (glucaronic acid)、糖酸、甲酸、安息香酸、谷氨酸、甲磺酸、甲磺酸、苯磺酸、對甲苯磺酸和雙羥萘酸；

R 選自下組：無、H、 $\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OR}_6$ 、烴基、環烴基、雜環烴基、烴氧基、多氟烴基、鹵代烴基、烯基、炔基、芳基、其中 R 中的任何 CH_2 可被 O、S、P、 NR_6 或任何其他藥學可接受的基團替代；

R_s 與 Y 一起共同為 $\text{R}_6\text{OCH}_2\text{C}(\text{R}_5)=$ ，或本身選自

下組： $\text{R}_6\text{OOCCH}(\text{NHR}_7)(\text{CH}_2)_{n1}\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$ 、

$\text{R}_6\text{OOCCH}(\text{NHR}_7)(\text{CH}_2)_{n1}\text{SC}(=\text{O})\text{NH}-$ 、

$\text{CF}_3\text{SCH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$ 、 $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$ 、

$\text{CHF}_2\text{SCH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$ 、 $\text{CH}_2\text{FSCH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$ 、

$\text{NH}_2\text{C}(=\text{O})\text{CHFS}-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$ 、

$\text{R}_7\text{NHCH}(\text{C}(=\text{O})\text{OW})\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$ 、

$\text{R}_7\text{NHCH}(\text{L}_1-\text{L}_4-\text{L}_2-\text{W})\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$ 、

$\text{CNCH}_2\text{SCH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$ 、 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{n1}\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$ 、

$\text{R}_7\text{N}=\text{CHNR}_7\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}-$ 、

$\text{R}_7\text{N}=\text{C}(\text{NHR}_7)\text{NHC}(=\text{O})-$ 、

$\text{R}_7\text{N}=\text{C}(\text{NHR}_7)\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_2$ 、

$\text{CH}_3\text{C}(\text{Cl})=\text{CHCH}_2\text{SCH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$ 、

$(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{OR}_6)-$ 、 $\text{CNCH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$ 、

$\text{CNCH}_2\text{CH}_2\text{S}-$ 、 $\text{R}_7\text{HN}=\text{CH}(\text{NR}_7)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}-$ 、

$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{SCH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})-$ 、

$\text{CH}_3\text{CH}(\text{OR}_8)-$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}(\text{Y}_1)-$ 、 $(\text{CH}_3)_2\text{CH}-$ 、

CH_3CH_2- 、 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{n_1}\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_{m_1}\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$ ，

其中 n_1 或 m_1 為大於 0 之有理數、結構式 $\text{Rs}-1$ 、

結構式 $\text{Rs}-2$ 、結構式 $\text{Rs}-3$ 、結構式 $\text{Rs}-4$ 、結構

式 $\text{Rs}-5$ 、結構式 $\text{Rs}-6$ 、結構式 $\text{Rs}-7$ 、結構式 $\text{Rs}-8$ 、

結構式 $\text{Rs}-9$ 、結構式 $\text{Rs}-10$ 、結構式 $\text{Rs}-11$ 、結

構式 $\text{Rs}-12$ 、結構式 $\text{Rs}-13$ 、結構式 $\text{Rs}-14$ 、結構

式 $\text{Rs}-15$ 、結構式 $\text{Rs}-16$ 、結構式 $\text{Rs}-17$ 、結構式

$\text{Rs}-18$ 、結構式 $\text{Rs}-19$ 、結構式 $\text{Rs}-20$ 、結構式

$\text{Rs}-21$ 、結構式 $\text{Rs}-22$ 、結構式 $\text{Rs}-23$ 、結構式

$\text{Rs}-24$ 、結構式 $\text{Rs}-25$ 、結構式 $\text{Rs}-26$ 、結構式

$\text{Rs}-27$ 、結構式 $\text{Rs}-28$ 、結構式 $\text{Rs}-29$ 、結構式

Rs-30、結構式 Rs-31、結構式 Rs-32、結構式

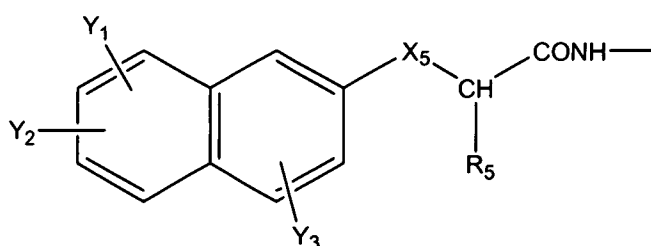
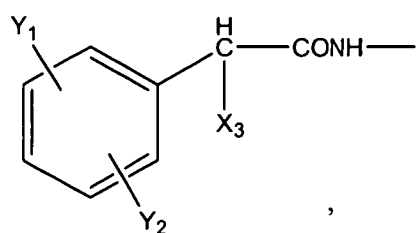
Rs-33、結構式 Rs-34、結構式 Rs-35、結構式

Rs-36、結構式 Rs-37、結構式 Rs-38、結構式

Rs-39、結構式 Rs-40、結構式 Rs-41、結構式

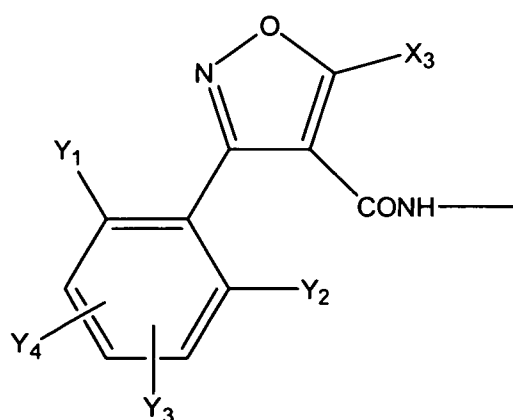
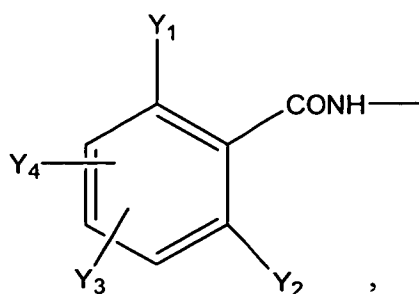
Rs-42、結構式 Rs-43、結構式 Rs-44、結構式 Rs-45

和結構式 Rs-46，

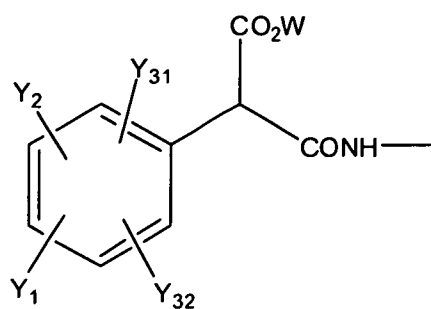


結構式 Rs-1，

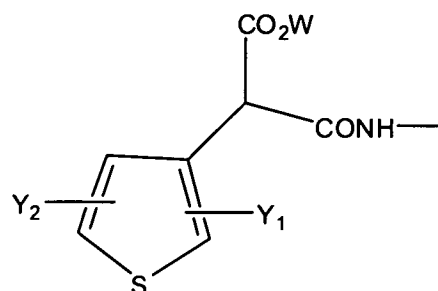
結構式 Rs-2，



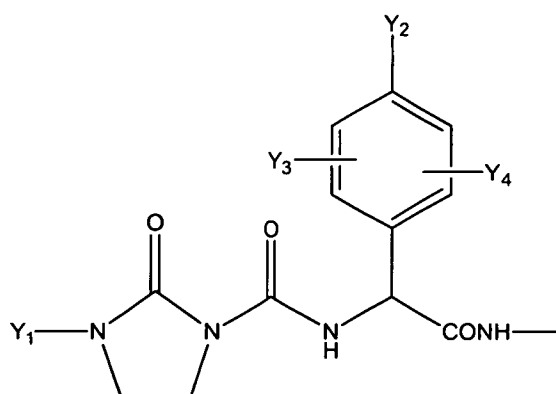
結構式 Rs-3



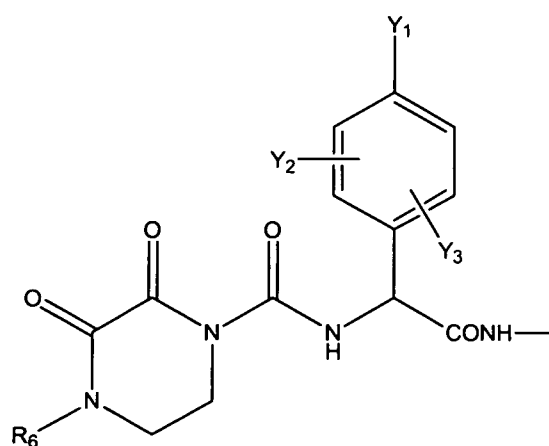
結構式 Rs-4



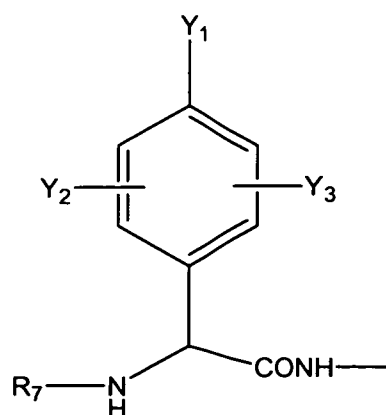
結構式 Rs-5



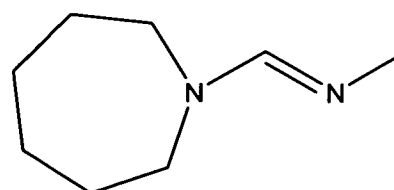
結構式 Rs-6



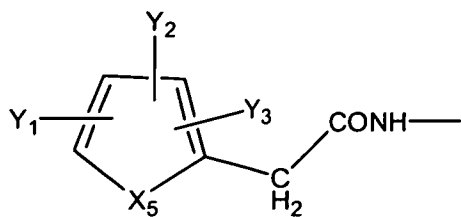
結構式 Rs-7



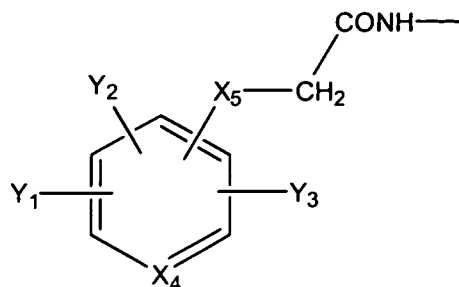
結構式 Rs-8



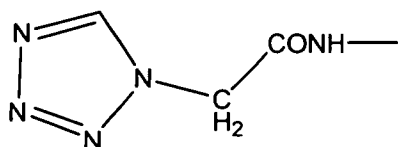
結構式 Rs-9,



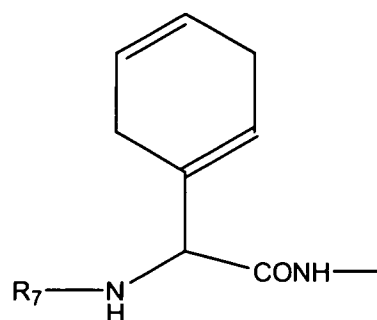
結構式 Rs-10



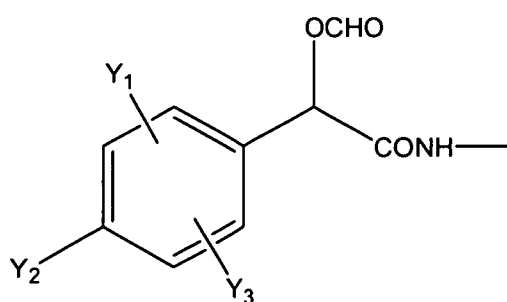
結構式 Rs-11



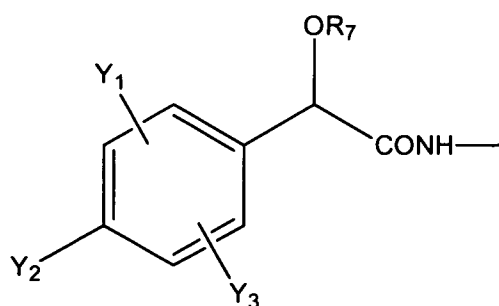
結構式 Rs-12



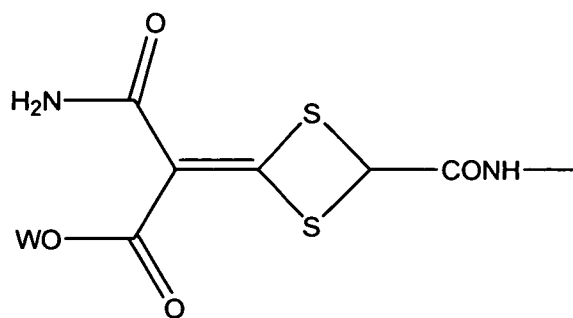
結構式 Rs-13



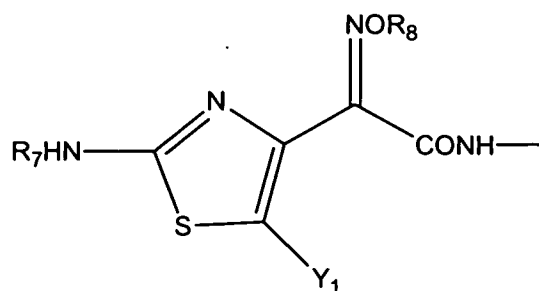
結構式 Rs-14



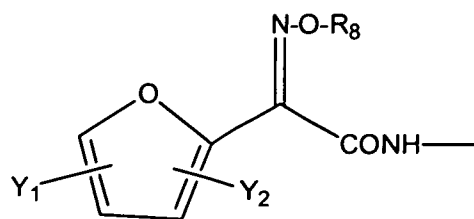
結構式 Rs-15



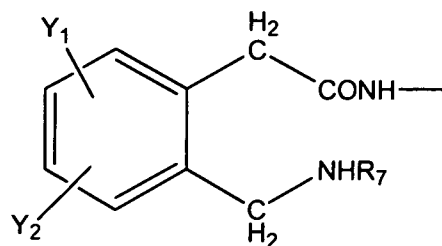
結構式 Rs-16



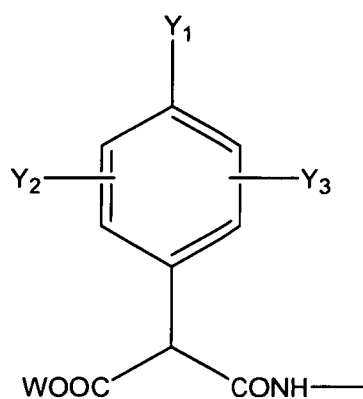
結構式 Rs-17



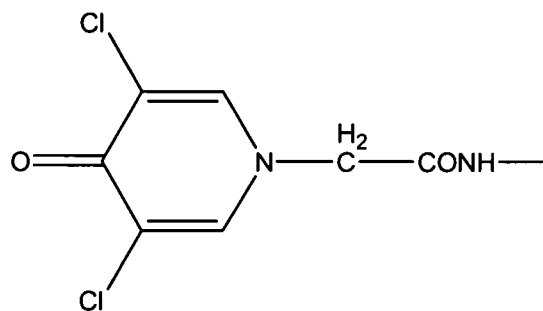
結構式 Rs-18



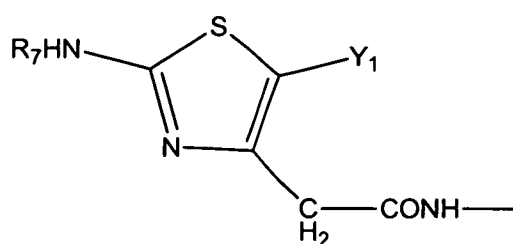
結構式 Rs-19



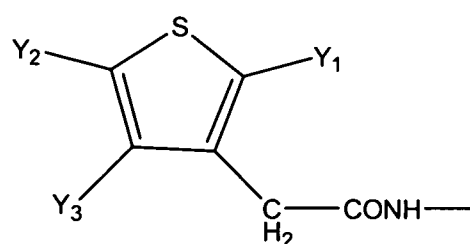
結構式 Rs-20



結構式 Rs-21

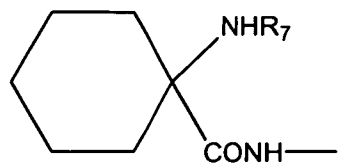


結構式 Rs-22

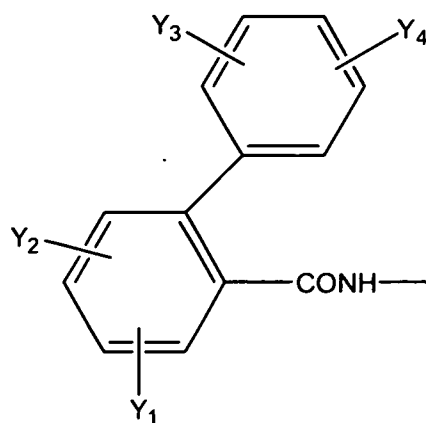


結構式 Rs-23

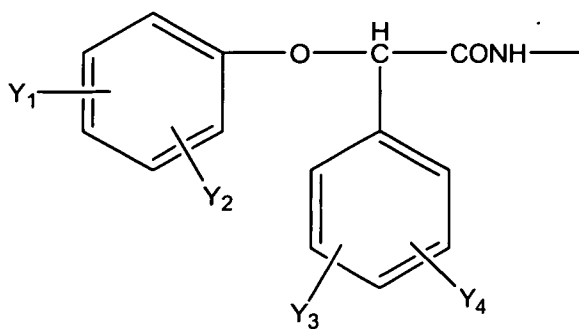
結構式 Rs-24



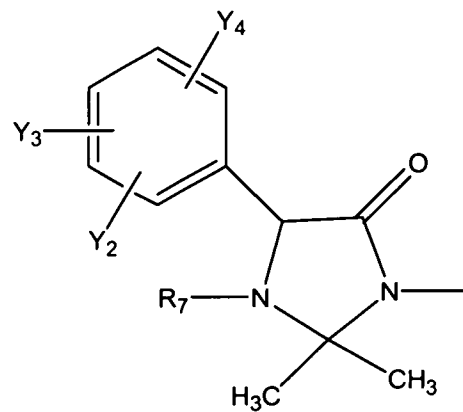
結構式 Rs-25



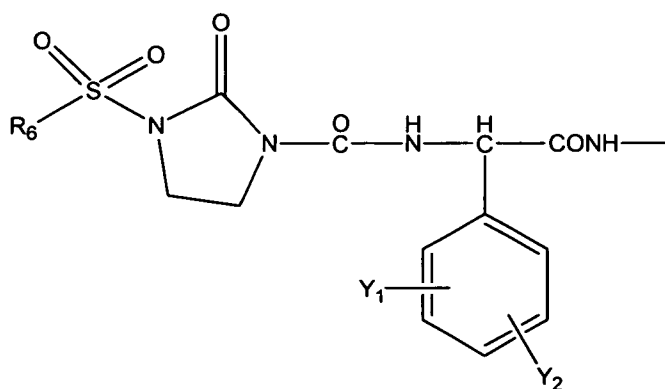
結構式 Rs-26



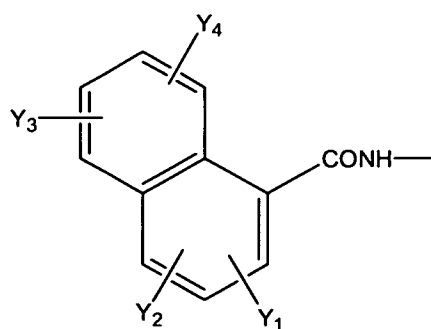
結構式 Rs-27



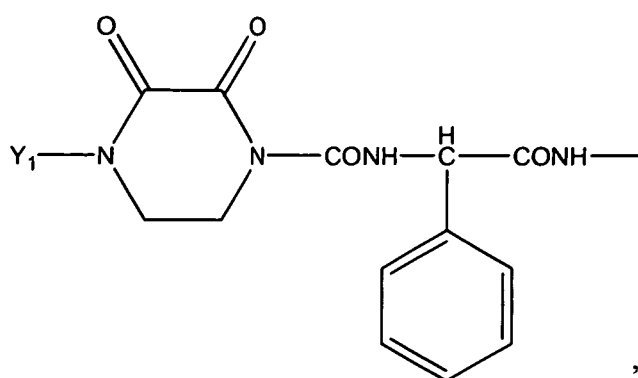
結構式 Rs-28



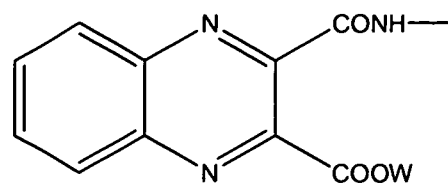
結構式 Rs-29



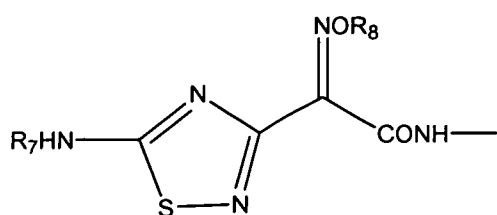
結構式 Rs-30



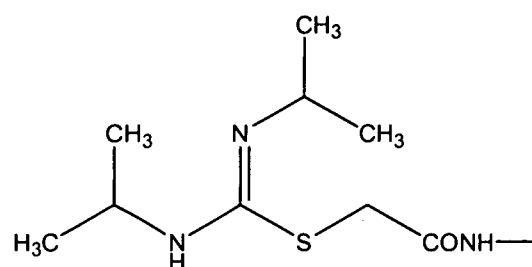
結構式 Rs-31



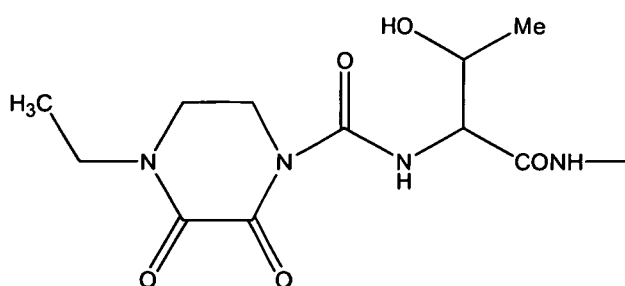
結構式 Rs-32



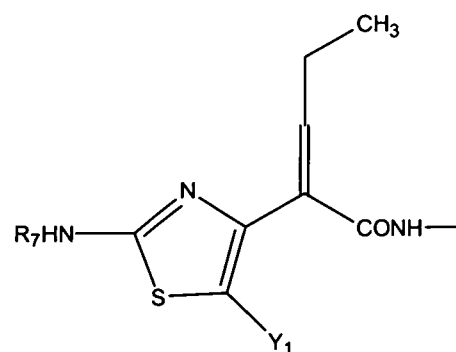
結構式 Rs-33



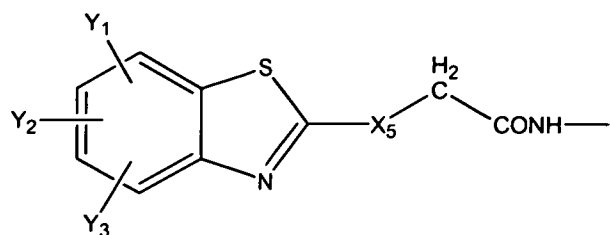
結構式 Rs-34



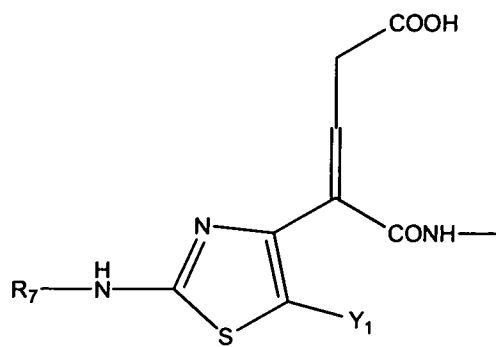
結構式 Rs-35



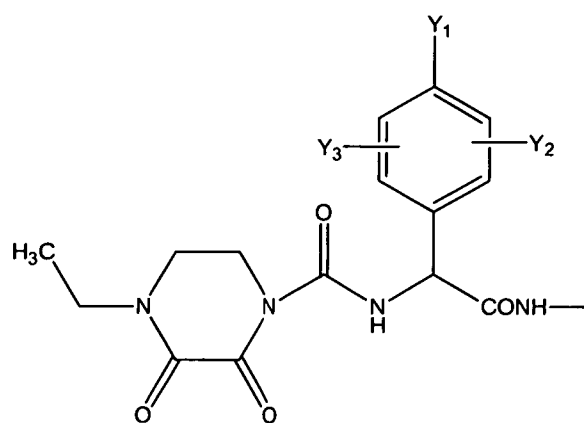
結構式 Rs-36



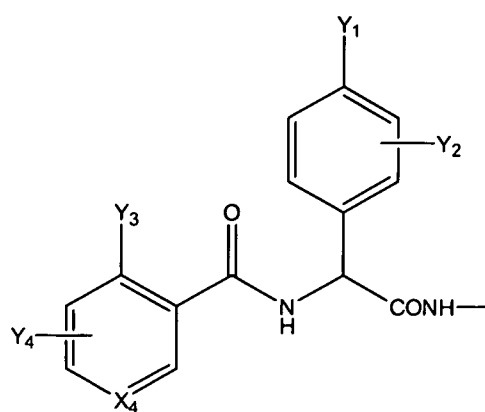
結構式 Rs-37



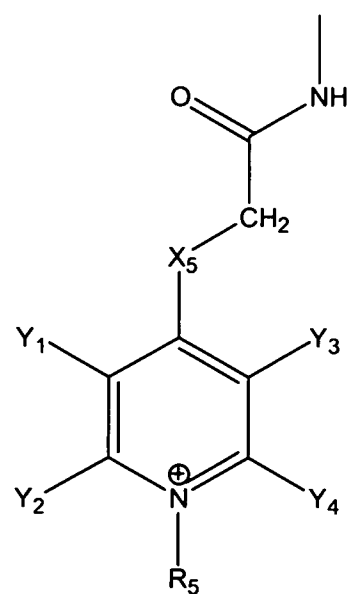
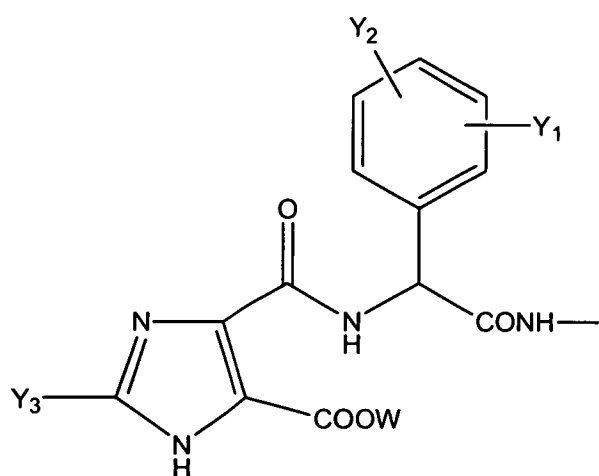
結構式 Rs-38



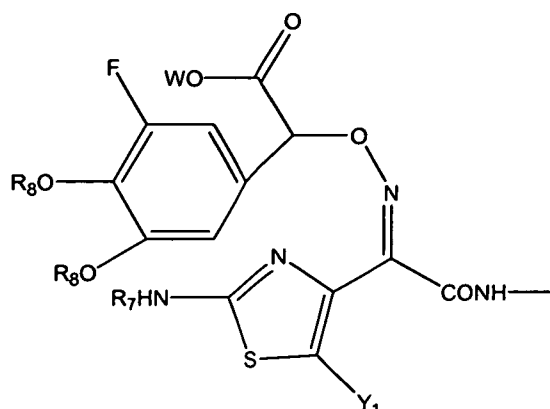
結構式 Rs-39



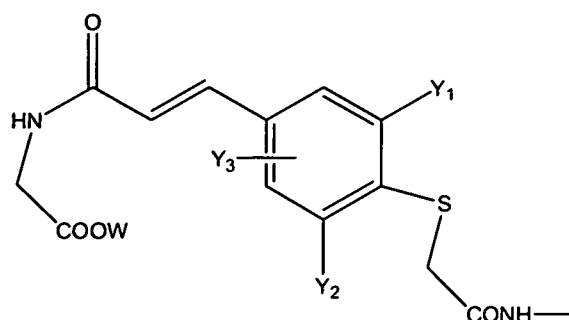
結構式 Rs-40



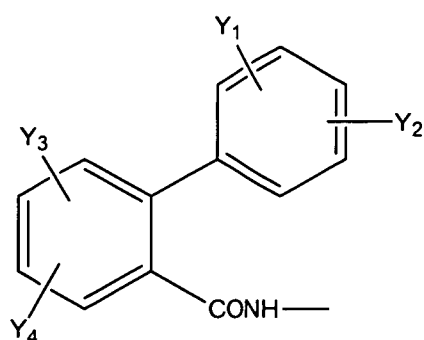
結構式 Rs-41



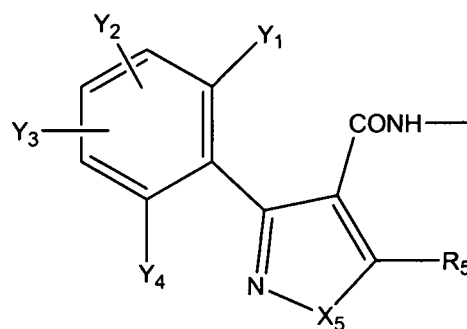
結構式 Rs-42



結構式 Rs-43



結構式 Rs-44



結構式 Rs-45

結構式 Rs-46；

R₁₁₋₁₆ 分別獨立選自下組：無、H、CH₂COOR₁₁、
烴基、環烴基、雜環烴基、烴氧基、多氟烴基、
鹵代烴基、烯基、炔基、芳基。

3. 一種藥物組合物，含有如申請專利範圍第 1 項所述的高滲透性的組合物以及藥用可接受的載體。
4. 如申請專利範圍第 3 項所述的藥物組合物，其中所述藥

用可接受載體為極性的。

5. 如申請專利範圍第 3 項所述的藥物組合物，其中所述藥用可接受載體選自下組：醇，酮，酯，水以及水溶液。
6. 一種用於滲透生物屏障的醫藥組成物，包括向生物屏障給予如申請專利範圍第 3 項所述的藥物組合物。
7. 一種使用如申請專利範圍第 1 項之組合物用於為所需特性篩選抗菌劑或抗菌劑相關化合物的 HPP 的測試組合物，包括以下步驟：
 - 1) 將申請專利範圍第一項中所述結構式 L-1 中含有抗菌劑或抗微生物相關化合物的功能單元通過連接物共價連接至運送單元形成測試組合物，其中 L-1 之 F 係一功能單元、 L_1 、 L_4 和 L_2 係一複數連接物以及 T 係一運送單元；
 - 2) 將該測試組合物給藥於生物系統或生物屏障；以及
 - 3) 測定該測試組合物是否具有期望的性質或特性。
8. 如申請專利範圍第 7 項所述的醫藥組成物，其中所述期望性質選自以下分組：
 - 1) 該測試組合物滲透該生物屏障的能力；
 - 2) 該測試組合物轉化為母藥或活性作用劑的能力；
 - 3) 該測試組合物的滲透速率；

- 4) 該測試組合物的效率；以及
- 5) 該測試組合物的效果。

9.一種使用申請專利範圍第 1 項之組合物製備治療症狀之抗菌劑的用途，其中該症狀包含疼痛，受傷，或與微生物相關症狀。

10.一種使用申請專利範圍第 3 項之組合物製備治療症狀之抗菌劑的用途，其中該症狀選自由疼痛，受傷和微生物相關症狀組成的集合。

11.如申請專利範圍第 9 或 10 項所述的用途，其微生物相關的症狀選自下組：細菌相關症狀，原生生物相關症狀，真菌相關症狀和病毒引起的症狀。

12.如申請專利範圍第 11 項所述的用途，其中所述細菌相關症狀選自下組：感染、瘟疫、腺鼠疫和肺鼠疫、炭疽、皮膚炭疽、肺炭疽和胃腸炭疽、萊姆病、布魯氏菌病、百日咳、急性腸炎、呼吸道感染、鸚鵡熱、非淋菌性尿道炎、沙眼、新生兒包涵體性結膜炎、性病淋巴肉芽腫、假膜性結腸炎、氣性壞疽、食物中毒、厭氧菌性蜂窩織炎、白喉、痢疾、新生兒腦膜炎、出血性結腸炎、溶血性尿毒癥綜合征、兔熱病、肺炎、支氣管炎、胃潰瘍、軍團病、龐提亞克熱、鉤端螺旋體病、李氏桿菌病、麻

風病、結核病、支原體肺炎、淋病、新生兒眼炎、膿毒性關節炎、流行性腦膜炎、華-弗二氏綜合征(急性暴發性腦膜炎球菌菌血症)、洛磯山斑疹熱、傷寒症型沙門氏菌病 (typhoid fever type salmonellosis)、伴有胃腸炎和結腸炎的沙門氏菌病、細菌性痢疾/桿菌性痢疾、膀胱炎、腦膜炎和敗血病、子宮內膜炎、中耳炎、鼻竇炎、梅毒、壞死性筋膜炎、鏈球菌性咽炎、猩紅熱、風濕熱、膿皰病、丹毒、產褥熱和霍亂。

13.如申請專利範圍第 12 項所述的用途，其中所述感染症狀選自下組的某一器官的感染：肝、肺、胃、腦、腎、心臟、耳、眼、鼻、嘴、舌、結腸、胰腺、膽囊、十二指腸、直腸胃(rectum stomach)、結直腸、腸、靜脈、呼吸系統、脈管、肛門直腸以及肛門瘙癢症、呼吸道感染、上呼吸道感染、尿路感染、醫院感染、假單胞菌感染、凝固酶陽性葡萄球菌感染、皮膚感染、中毒症、急性感染性心內膜炎、敗血病、壞死性肺炎、植入假體後感染、伴有敗血病和肺炎的機會性感染。

14.如申請專利範圍第 11 項所述的用途，其中所述原生生物相關症狀選自下組：痢疾、昏睡病和弓形體病。

15.如申請專利範圍第 11 項所述的用途，其中真菌相關症狀選自下組：麴黴病、芽生菌病、癬菌病、念珠菌病、

球孢子菌病、隱球菌病、組織胞漿菌病、巴西芽生菌病、孢子絲菌病和接合菌病。

- 16.如申請專利範圍第 11 項所述的用途，其中病毒相關症狀選自由以下症狀組成的集合：流行性感冒、黃熱病和愛滋病。