



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104540504 A

(43) 申请公布日 2015. 04. 22

(21) 申请号 201380025658. 1

(22) 申请日 2013. 03. 15

(66) 本国优先权数据

201210151555. 7 2012. 05. 16 CN

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2014. 11. 17

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/CN2013/072693 2013. 03. 15

(87) PCT国际申请的公布数据

W02013/170655 EN 2013. 11. 21

(71) 申请人 苏州泰飞尔医药有限公司

地址 215200 江苏省苏州市吴江市长安路
2358 号 3 号楼二楼

申请人 于崇曦

(72) 发明人 于崇曦 徐丽娜

(74) 专利代理机构 北京商专永信知识产权代理
事务所 (普通合伙) 11400

代理人 郭玥 葛强

(51) Int. Cl.

A61K 31/13(2006. 01)

A61P 11/00(2006. 01)

权利要求书6页 说明书114页

(54) 发明名称

治疗肺部疾病的高穿透力前药组合物和医药
组合物

(57) 摘要

本发明提出了新型的用于治疗肺部疾病 (如哮喘) 的高穿透力组合物 (HPC) 或高穿透力前药 (HPP)。高穿透力组合物 (HPC) / 高穿透力前药 (HPP) 穿过生物屏障后能转变成母体活性药物 (母药) 或其代谢物, 因此可以治疗母药或其代谢物可治疗的疾病。另外, 高穿透力前药 (HPP) 可以到达母药可能不能进入或达到有效浓度的目标位置, 因此提供新的治疗。高穿透力组合物 (HPC) / 高穿透力前药 (HPP) 可以通过各种给药途径用于生物体, 如通过在病症的发生位置局部给药以获得高浓度或对生物体系统给药时以很快的速度进入整个循环系统。

1. 治疗肺部疾病的高穿透力前药包括

- a) 一个功能单元；
- b) 一个链接单元；和
- c) 一个输送单元；其中

所述功能单元通过链接单元共价链接到输送单元上；

所述功能单元包含一个母药或与一个母药相关化合物的一部分，该母药选自抗组织胺类药， β 2 肾上腺素能受体激动剂，5-脂氧合酶激活蛋白 (FLAP) 抑制剂，5-脂氧合酶抑制剂，白三烯受体拮抗剂，镇咳药物，和解充血药物；

所述输送单元包含一个可质子化的氨基；和

所述链接单元包含一个高穿透力前药穿过生物屏障后可以分解的化学键。

2. 如权利要求 1 所述的高穿透力前药，其中所述化学键选自共价键，醚键，硫醚键，酯键，硫酸酯键，碳酸酯键，氨基甲酸酯键，膦酸酯键，和脲键。

3. 如权利要求 1 所述的高穿透力前药，所述功能单元进一步包含一个母药或母药的相关化合物的部分的亲脂性衍生物。

4. 如权利要求 3 所述的高穿透力前药，其中亲脂性衍生物选自碳酸酯，酯，酰胺，氨基甲酸酯，N-曼尼希碱，醚，硫醚，硫酸酯，磷酸酯，脲和亚胺。

5. 如权利要求 1 所述的高穿透力前药，其中所述抗组胺剂选自非索非那定 ((RS)-2-[4-[1-羟基-4-[4-(羟基-二苯基-甲基)-1-哌啶基]丁基]苯基]-2-甲基-丙酸，氯马斯汀 ((2R)-2-[2-[(1R)-1-(4-氯苯基)-1-苯基乙氧基]乙基]-1-甲基吡咯烷)，苯海拉明 [2-(二苯基甲氧基)-N,N-二甲基乙胺]，多西拉敏 [(RS)-N,N-二甲基-2-(1-苯基-1-吡啶-2-基-乙氧基)-乙胺]，地氯雷他定 [8-氯-6,11-二氢-11-(4-哌啶亚基 (piperidinylidene))-5H-苯并 [5,6] 环庚 [1,2-b] 吡啶]，溴苯那敏 (3-(4-溴苯基)-N,N-二甲基-3-吡啶-2-基-1-丙-1-胺)，氯苯那敏 [3-(4-氯苯基)-N,N-二甲基-3-吡啶-2-基-1-丙-1-胺]，非尼拉敏，氟苯那敏，扑尔敏，右氯苯吡胺 (普敏灵) (Polaramin)，去氯苯那敏，二苯那敏，碘苯那敏，色甘酸 (5,5'-(2-羟基丙烷-1,3-二基)双(氧杂)双(4-酮-4H-苯并吡喃-2-羧酸)，氯雷他定 [4-(8-氯-5,6-二氢-11H-苯并 [5,6] 环庚 [1,2-b] 吡啶-11-亚基)-1-哌啶羧酸乙酯，阿伐斯汀 [(E)-3-{6-[(E)-1-(4-甲基苯基)-3-吡咯烷-1-基-丙-1-烯基]吡啶-2-基}丙-2-烯酸]，依巴斯汀 [4-(4-二苯基甲氧基-1-哌啶基)-1-(4-叔-丁基苯基)丁-1-酮]，卡瑞斯汀，普鲁米近 [(RS)-N,N-二甲基-1-(10H-吩噻嗪-10-基)丙-2-胺]，和奥洛他定 {(11Z)-11-[3-(二甲基氨基)-亚丙基]-6,11-二氢二苯并 [b, e] 氧杂环庚三烯-2-基}乙酸}。

6. 如权利要求 1 所述的高穿透力前药，其中所述 β 2-肾上腺素能受体激动剂选自沙丁胺醇 [(RS)-4-[2-(叔-丁胺)-1-羟乙基]-2-(羟甲基)苯酚]，左旋沙丁胺醇 [4-[(1R)-2-(叔-丁胺)-1-羟乙基]-2-(羟甲基)苯酚]，特布他林 [(RS)-5-[2-(叔-丁胺)-1-羟乙基]苯-1,3-二酚]，吡布特罗 [(RS)-6-[2-(叔-丁胺)-1-羟乙基]-2-(羟甲基)吡啶-3-酚]，丙卡特罗 [(±)-(1R,2S)-rel-8-羟基-5-[1-羟基-2-(异丙氨基)丁基]-喹啉-2(1H)-酮]，奥西那林 [(RS)-5-[1-羟基-2-(异丙氨基)乙基]苯-1,3-二酚]，非诺特罗 [(RR,SS)-5-(1-羟基-2-{[2-(4-羟基苯基)-1-甲基乙基]氨基}乙基)苯-1,3-二酚]，双甲苯喘定甲磺酸盐 [(RS)-[4-(1-羟基-2-叔-丁氨基-乙基)-2-(4-甲基苯甲

酰) 氧基 - 苄基]4- 甲基苯甲酸酯], 利托君 [4-((1R,2S)-1- 羟基 -2- {[2-(4- 羟基苄基) 乙基] 氨基} 丙基) 苯酚], 沙美特罗 [(RS)-2-(羟基甲基) -4- {1- 羟基 -2-[6-(4- 苄基丁氧基) 己基氨基] 乙基} 苯酚], 福莫特罗 [(RS,SR)-N-[2- 羟基 -5-[1- 羟基 -2-[1-(4- 甲氧基苄基) 丙烷 -2- 基 - 氨基] 乙基] 苄基] 甲酰胺], 班布特罗 [(RS)-5-[2-(叔 - 丁氨基) -1- 羟乙基] 苄 -1,3- 二基双 (二甲基氨基甲酸酯)], 克伦特罗 [(RS)-1-(4- 氨基 -3,5- 二氯苄基) -2-(叔 - 丁氨基) 乙醇], 和 昂达特罗 [(R)-5-[2-[(5,6- 二乙基 -2,3- 二氢 -1H- 茛 -2- 基) 氨基] -1- 羟乙基] -8- 羟基喹啉 -2(1H)- 酮]。

7. 如权利要求 1 所述的高穿透力前药, 其中所述 5- 脂氧合酶激活蛋白 (FLAP) 抑制剂选自 MK-886[3-[1-(4- 氯苄基) -3- 叔丁硫基 -5- 异丙基吡啶 -2- 基] -2,2- 二甲基丙酸], MK-0591[3-[1-(4- 氯苄基) -3- 叔丁硫基 -5-(喹啉 -2- 基甲氧基) 吡啶 -2- 基] -2,2- 二甲基丙酸], 2- 环戊基 -2-[4-(喹啉 -2- 基甲氧基) 苄基] 乙酸, 和 3-[[1-(4- 氯苄基) -4- 甲基 -6-(5- 苄基吡啶 -2- 基) 甲氧基] -4,5- 二氢 -1H- 硫代吡喃并 [2,3,4-c,d] 吡啶 -2- 基] -2,2- 二甲基丙酸。

8. 如权利要求 1 所述的高穿透力前药, 其中所述 5- 脂氧合酶抑制剂选自齐留通 [(RS)-N-[1-(1- 苯并噻吩 -2- 基) 乙基] -N- 羟基脲], 茶碱 (1,3- 二甲基 -7H- 嘌呤 -2,6- 二酮), 2,6- 二甲基 -4-[2-(4- 氟苄基) 乙烯基] 苯酚, 2,6- 二甲基 -4-[2-(3- 吡啶基) 乙烯基] 苯酚, 和 2,6- 二甲基 -4-[2-(2- 噻吩基) 乙烯基] 苯酚。

9. 如权利要求 1 所述的高穿透力前药, 其中所述白三烯受体拮抗剂选自孟鲁司特 {R-(E)}-1-[[[1-[3-[2-(7- 氯 -2- 喹啉基) 乙烯基] 苄基] -3-[2-(1- 羟基 -1- 甲基乙基) 苄基] 丙基] 硫] 甲基] 环丙烷乙酸}, 7-[3-(4- 乙酰基 -3- 羟基 -2- 丙基苯氧基) -2- 羟基丙氧基] -4- 酮 -8- 丙基 -4H-1- 苯并吡喃 -2- 羧酸, (E)-3-[[[3-[2-(7- 氯 -2- 喹啉基) 乙烯基] 苄基] [[3- 二甲基氨基] -3- 酮丙基] 硫] 甲基] 硫] 丙酸钠盐, 2(S)- 羟基 -3(R)- 羧乙硫] -3-[2-(8- 苄辛基) 苄基] 丙酸, 4-[4-[3-(4- 乙酰基 -3- 羟基 -2- 丙基苯氧基) 丙基磺酰基] 苄基] -4- 酮 - 丁酸, 和 3-(3-(2-(7- 氯 -2- 喹啉基) 乙烯基) 苄基) ((3- 二甲基氨基 -3- 酮丙基) 硫) 甲基) 硫代丙酸。

10. 如权利要求 1 所述的高穿透力前药, 其中所述镇咳药选自右美沙芬 [(+)-3- 甲氧基 -17- 甲基 - (9 α , 13 α , 14 α)- 吗啡喃], 替培定 [3-(二 -2- 噻吩基亚甲基) -1- 甲基哌啶], 氯哌斯汀 (1-[2-[(4- 氯苄基) - 苄基 - 甲氧基] 乙基] 哌啶), 苯丙哌林 1-[2-(2- 苄基苯氧基) -1- 甲基乙基] 哌啶], 二氧丙嗪 (9,9- 二酮丙嗪), 普罗吗酯 (2- 吗啉乙基 -2 苯氧基 -2 甲基丙酸酯), 福米诺苯 (N-2- 氯 -6- 苯甲酰基 - 氨苄基 - 甲氨基乙酰基 - 吗啉) 和 喷托维林 (1- 苄基环戊烷羧酸 2-[2-(二乙基氨基) 乙氧基] 乙酯)。

11. 如权利要求 1 所述的高穿透力前药, 其中所述解充血药选自麻黄素 [(R,S)-2-(甲基氨基) -1- 苄基丙 -1- 醇], 左甲苯丙胺 [(R)-N- 甲基 -1- 苄基 - 丙 -2- 胺], 苯肾上腺素 [(R)-3-[1- 羟基 -2-(甲基氨基) 乙基] 苯酚], 六氢脱氧麻黄碱 [(RS)-N, α - 二甲基 - 环己基乙胺], 假麻黄碱 [(R*,R*)-2- 甲氨基 -1- 苄基丙 -1- 醇], 辛弗林 [4-[1- 羟基 -2-(甲基氨基) 乙基] 苯酚], 和 四氢喹啉 [(RS)-2-(1,2,3,4- 四氢萘 -1- 基) -4,5- 二氢 -1H- 咪唑]。

12. 如权利要求 1 所述的高穿透力前药, 其进一步包含具有选自以下的结构的高穿透力前药: 结构式 FLAP-1, 结构式 FLAP-2, 结构式 FLAP-3, 结构式 FLAP-4, 结构式 FLAP-5,

结构式 FLAP-6, 结构式 5-LI-1-, 结构式 5-LI-2, 结构式 5-LI-3, 结构式 5-LI-4, 结构式 5-LI-5, 结构式 5-LI-6, 结构式 5-LI-7, 结构式 5-LI-8, 结构式 LRA-1, 结构式 LRA-2, 结构式 LRA-3, 结构式 LRA-4, 结构式 LRA-5, 结构式 LRA-6, 结构式 ARA-1, 结构式 ARA-2, 结构式 ARA-3, 结构式 ARA-4, 结构式 ARA-5, 结构式 ARA-6, 结构式 ARA-7, 结构式 ARA-8, 结构式 ARA-9, 结构式 ARA-10, 结构式 ARA-11, 结构式 ARA-12, 结构式 ARA-13, 结构式 ARA-14, 及其立体异构体和药学可接受的盐。

13. 如权利要求 1 所述的高穿透力前药, 其中所述可质子化的氨基选自取代和未取代的一级氨基, 取代和未取代的二级氨基, 以及取代和未取代的三级氨基。

14. 如权利要求 13 所述的高穿透力前药, 其中所述可质子化的氨基选自结构式 W-1, 结构式 W-2, 结构式 W-3, 结构式 W-4, 结构式 W-5, 结构式 W-6, 结构式 W-7, 结构式 W-8, 结构式 W-9, 结构式 W-10, 结构式 W-11, 结构式 W-12, 结构式 W-13, 结构式 W-14, 结构式 W-15, 结构式 W-16, 结构式 W-17 和结构式 W-18, 及其立体异构体和药学可接受的盐。

15. 一种用于治疗肺病的医药组合物, 其包含第一组高穿透力前药和药学可接受的载体, 其中所述第一组高穿透力前药中的一种或多种高穿透力前药是如权利要求 1 所述的化合物。

16. 一种医药组合物, 其包含第二组高穿透力前药和药学可接受的载体, 其中所述第二组高穿透力前药包含选自结构式 NSAID-1 ~ NSAID-13 和结构式 AB-1 中的一种或多种高穿透力前药。

17. 如权利要求 15 所述的医药组合物, 其还包含第二组高穿透力前药和药学可接受的载体, 其中所述第二组高穿透力前药包含选自结构式 NSAID-1 ~ NSAID-13 和结构式 AB-1 中的一种或多种高穿透力前药。

18. 如权利要求 15 所述的医药组合物, 其中所述药学可接受的载体选自醇, 丙酮, 酯, 水, 和水溶液。

19. 一种医药组合物, 其包含药学可接受的载体以及多于一种的治疗肺部疾病的高穿透力前药, 其中该高穿透力前药含有通过链接单元共价链接到输送单元的功能单元; 所述功能单元包含母药或该母药的相关化合物的部分; 所述母药选自抗组织胺剂, β 2 肾上腺素能受体激动剂, 5-脂氧合酶激活蛋白 (FLAP) 抑制剂, 5-脂氧合酶抑制剂, 白三烯受体拮抗剂, 镇咳药物, 抗生素, 消炎药, 和解充血药物; 所述输送单元包含可质子化的氨基; 和所述链接单元包含能够在所述高穿透力前药穿过生物屏障后被裂解的化学键。

20. 如权利要求 17 所述的医药组合物, 其中所述多于一种的高穿透力前药含有第一母药和第二母药的功能单元, 且该第一母药和第二母药可以相同或不同。

21. 如权利要求 17 所述的医药组合物, 其中所述消炎药选自, 非甾体消炎药, 阿司匹林、布洛芬, 二氟尼柳, 双氯芬酸, 白三烯拮抗剂, 孟鲁司特, 和齐留通。

22. 如权利要求 17 所述的医药组合物, 其中所述抗生素选自, β -内酰胺类抗生素, 磺胺类和喹诺酮类。

23. 如权利要求 20 所述的医药组合物, 其中所述 β -内酰胺类抗生素选自, 青霉素衍生物、头孢菌素类、青霉烯类、单环内酰胺类、碳青霉烯类、 β -内酰胺酶抑制剂, 氨基青霉素、羟苄青霉素、氨苄青霉素、依匹西林、羧基青霉素、羧苄青霉素、替卡西林、羟基噻吩、青霉素、替莫西林、脲基青霉素、阿洛西林、哌拉西林、洛西林、甲亚胺青霉素、磺苄西林、苄星青

霉素、青霉素 G、青霉素 V、青霉素 O、普鲁卡因青霉素、苯唑西林、甲氧苯青霉素、萘夫西林、氯洒西林、双氯青霉素、氟氯西林、匹胺青霉素、海他西林、巴卡西林、甲烯胺苄青霉素、酰胺西林、奥先片、哌拉西林、头孢胺苄、头孢菌素、头孢唑啉、头孢克洛、头孢呋辛、头孢孟多、头孢替坦、头孢西丁、头孢雷特、头孢曲松、头孢噻肟、头孢泊肟、头孢他啶、头孢吡肟、头孢哌酮、头孢唑肟、头孢克肟、头孢匹罗、法罗培南、单酰胺菌素、替吉莫南、比阿培南、多利培南、厄他培南、亚胺培南、美罗培南、帕尼培南、他佐巴坦、舒巴克坦、克拉维酸、[(N-苄氧基羰基氨基)甲基]-膦酸单-(4-硝基苯)酯钠盐、[(N-苄氧基羰基氨基)甲基]-膦酸单-(3-吡啶)酯钠盐、磺胺(4-氨基苯磺酰胺)、柳氮磺胺吡啶(6-酮-3-(2-[4-(N-吡啶-2-基-胺磺酰)苯基]亚联氨基)环己基-1,4-二烯羧酸)和1-环丙基-6-氟-4-酮-7-哌嗪-1-基-喹啉-3-羧酸和萘啶酸(1-乙基-7-甲基-4-酮-[1,8]二氮杂萘-3-羧酸)。

24. 如权利要求 20 所述的医药组合物,其中所述磺胺类药物选自,磺胺二甲基异噻啶,磺胺,磺胺嘧啶,硫代异噻唑,新诺明,磺胺地索辛,磺胺甲氧嗪,磺胺醋酰,磺胺多辛,乙酰唑胺,布美他尼,氯噻酮,氯哌酰胺,利尿磺胺,氢氯噻嗪,吲达胺,美夫西特,甲苯噻唑酮,希帕胺,二氯磺胺,多佐胺,乙酰唑胺,乙氧唑磺胺,舒噻嗪,唑尼沙胺,磺胺米隆,塞来考昔,地瑞拉韦,丙磺舒,柳氮磺胺吡啶和舒马曲坦。

25. 如权利要求 20 所述的医药组合物,其中所述喹诺酮类药物选自,西诺沙星,氟甲喹,萘啶酸,奥索利酸,吡咯嘧啶酸,吡哌酸,罗索沙星,环丙沙星,依诺沙星,氟罗沙星,洛米沙星,那氟沙星,诺氟沙星,氧氟沙星,培氟沙星,芦氟沙星,巴洛沙星,加替沙星,格雷沙星,左氧氟沙星,莫西沙星,帕珠沙星,施怕沙星,替马氟沙星,多氟啶酸,克林沙星,吉米沙星,西他沙星,曲伐沙星,普卢利沙星,加雷沙星,依索唑胺,德拉沙星和萘啶酸。

26. 如权利要求 18 所述的医药组合物,其中所述母药包含青霉素 V,阿司匹林,齐留通,奥西那林和非索非那定。

27. 如权利要求 18 所述的医药组合物,其中所述母药包含阿司匹林,和齐留通。

28. 如权利要求 18 所述的医药组合物,其中所述母药包含头孢西丁,阿司匹林,齐留通,沙丁胺醇,和氯马斯汀。

29. 如权利要求 18 所述的医药组合物,其中所述母药包含头孢西丁,阿司匹林,孟鲁司特,沙丁胺醇,和阿伐斯汀。

30. 如权利要求 18 所述的医药组合物,其中所述母药包含头孢西丁,布洛芬,孟鲁司特,沙丁胺醇,和氯马斯汀。

31. 如权利要求 18 所述的医药组合物,其中所述第二母药是阿伐斯汀,并且所述第一母药包含头孢西丁,布洛芬,孟鲁司特,和沙丁胺醇。

32. 如权利要求 18 所述的医药组合物,其中所述第一母药包含布洛芬,孟鲁司特和阿伐斯汀。

33. 如权利要求 18 所述的医药组合物,其中所述第二母药选自右美沙芬喷托维林,阿伐斯汀,苯海拉明,多西拉,地氯雷他定,氯苯那敏,麻黄碱,和左甲苯丙胺。

34. 如权利要求 18 所述的医药组合物,其中所述第二母药是阿伐斯汀,并且所述第一母药包含头孢西丁,布洛芬和孟鲁司特。

35. 如权利要求 18 所述的医药组合物,其中所述第一母药包含双氯酚酸,孟鲁司特,吡布特罗和阿伐斯汀。

36. 如权利要求 18 所述的医药组合物,其中所述第二母药是阿伐斯汀,并且所述第一母药包含双氯酚酸,孟鲁司特和吡布特罗。

37. 如权利要求 18 所述的医药组合物,其中所述第一母药包含二氟尼柳,齐留通,特布他林,和阿伐斯汀。

38. 如权利要求 18 所述的医药组合物,其中所述第二母药是阿伐斯汀,并且所述第一母药包含二氟尼柳,齐留通,和特布他林。

39. 如权利要求 18 所述的医药组合物,其中所述第一母药包含阿洛西林,二氟尼柳,孟鲁司特和阿伐斯汀。

40. 如权利要求 18 所述的医药组合物,其中所述第二母药是阿伐斯汀,并且所述第一母药包含阿洛西林,二氟尼柳,和孟鲁司特。

41. 如权利要求 18 所述的医药组合物,其中所述第一母药包含哌拉西林,双氯酚酸,齐留通,奥西那林和阿伐斯汀。

42. 如权利要求 18 所述的医药组合物,其中所述第二母药是阿伐斯汀,并且所述第一母药包含其哌拉西林,阿司匹林,齐留通,和奥西那林。

43. 一种用于治疗肺部疾病的医药组合物,其包含药学可接受的载体,至少一种高穿透力前药,以及至少一种选自西地那非,伐地那非,他达拉非,红地那非,阿伐那非,罗地那非,米罗那非,氯马斯汀,奥西那林,乌地那非及其盐中的第二化合物;所述高穿透力前药含有通过链接单元共价键链接到输送单元的功能单元;所述功能单元包含母药或该母药的相关化合物的部分;所述母药选自抗组织胺类药, β 2 肾上腺素能受体激动剂,5-脂氧合酶激活蛋白 (FLAP) 抑制剂,5-脂氧合酶抑制剂,白三烯受体拮抗剂,镇咳药物,抗生素,消炎药,和解充血药物;所述输送单元包含可质子化的氨基;和所述链接单元包含能够在所述高穿透力前药穿过生物屏障后被裂解的化学键。

44. 如权利要求 41 所述的医药组合物,其中所述第二化合物是西地那非和奥西那林,并且所述母药是 6-苯氧基乙酰乙酰氨基乙酯青霉烷酸,阿司匹林,齐留通和非索非那定。

45. 如权利要求 41 所述的医药组合物,其中所述第二化合物是伐地那非和奥西那林,并且所述母药是 6-苯氧基乙酰乙酰氨基青霉烷酸,阿司匹林,齐留通和非索非那定。

46. 如权利要求 41 所述的医药组合物,其中所述第二化合物是他达拉非和氯马斯汀,并且所述母药是 3-[[[(氨羰基)氧基]甲基]-7-甲氧基-8-酮-7-[(2-噻吩基乙酰基)氨基]-5-硫杂-1-氮杂双环[4.2.0]辛-2-烯-2-羧酸,阿司匹林和孟鲁司特。

47. 如权利要求 41 所述的医药组合物,其中所述第二化合物是乌地那非和氯马斯汀,并且所述母药是 3-[[[(氨羰基)氧基]甲基]-7-甲氧基-8-酮-7-[(2-噻吩基乙酰基)氨基]-5-硫杂-1-氮杂双环[4.2.0]辛-2-烯-2-羧酸,布洛芬和孟鲁司特。

48. 如权利要求 41 所述的医药组合物,其中所述第二化合物是乌地那非和氯马斯汀,并且所述母药是 3-[[[(氨羰基)氧基]甲基]-7-甲氧基-8-酮-7-[(2-噻吩基乙酰基)氨基]-5-硫杂-1-氮杂双环[4.2.0]辛-2-烯-2-羧酸,布洛芬和齐留通。

49. 一种治疗生物对象中的肺部疾病的方法,其包括向所述生物对象给药如权利要求 1 所述的高穿透力药或者如权利要求 15,17,或 41 所述的药学组合物。

50. 如权利要求 47 所述的方法,其中所述肺部疾病选自哮喘,下和上呼吸道感染,慢性支气管炎,慢性阻塞性肺疾患,肺气肿,囊性纤维化,肺炎,肉状瘤病,肺纤维化,过敏性鼻炎

炎,过敏性结膜炎,瘙痒,和流鼻涕。

治疗肺部疾病的高穿透力前药组合物和医药组合物

[0001] 交叉参考相关应用

[0002] 本申请要求于 2012 年 5 月 16 号递交的中国专利申请号 20121015155.7 的优先权，其以参考方式全文纳入到目前申请之中，如同于此处全面阐述一样。

技术领域

[0003] 本发明是关于可以穿过一个或多个生物屏障的医药组合物和用这些医药组合物预防和 / 或治疗人类和动物的肺部疾病（如哮喘、下呼吸道和上呼吸道感染）的方法。本发明也与使用该医药组合物作为筛选新药的方法有关。

背景技术

[0004] 过敏、发炎、细菌感染、或其组合均可以引起肺部疾病。例如，哮喘是一种呼吸道（气管）慢性炎症，特点是气流闭塞和支气管痉挛。哮喘可以分为一种可变的和部分可逆的气流阻塞，包括粘液腺过度发达，疤痕和炎症造成的气管变厚，和支气管狭窄。支气管狭窄是由水肿和可能由过敏原引起的免疫反应所触发的肿胀引起。上呼吸道的细菌感染也可能恶化哮喘的症状。

[0005] 哮喘患者的气管或者患有慢性的肺部疾病（如肺气肿和慢性支气管炎）的实验对象的气管可能由于疤痕和炎症的原因变厚。因此，在医药领域需要有一种能够以最小副作用来有效率并能有效果地到达肺部疾病（如哮喘、下呼吸道和上呼吸道炎症）的病征作用点以预防、减轻或治疗病症的新型组合物。

发明内容

[0006] 发明的详细描述

[0007] I. 高穿透力前药 (HPP) 或高穿透力组合物 (HPC) 的结构

[0008] 本发明的一个方面是有关高穿透力前药 (HPP) 或高穿透力组合物 (HPC)。术语“高穿透力前药”或“HPP”或者“高穿透力组合物”或“HPC”在本发明中是指包括了功能单元与输送单元通过链接单元共价连接的组合物。

[0009] 功能单元

[0010] 高穿透力前药 (HPP) 或高穿透力组合物 (HPC) 的功能单元包括母药的一部分，并具有以下特点：1) 将该高穿透力前药 (HPP) / 高穿透力组合物 (HPC) 或该母药输送到生物体和 / 或让该母药穿透一个或多个生物屏障输送到作用点是所希望的；2) 该高穿透力前药 (HPP) / 高穿透力组合物 (HPC) 可以穿透或者穿过一个或多个生物屏障，和 3) 该高穿透力前药 (HPP) / 高穿透力组合物 (HPC) 可以分解以将该母药的一部分转变为该母药或母药的代谢物。

[0011] 在某些实施例中，功能单元可以是亲水性的、亲脂性的，或者两亲性（亲水和亲脂性）。功能单元的亲脂性部分可以是固有的或通过转变功能单元的一个或多个亲水性基团为亲脂性的基团而得到。例如，功能单元的亲脂性可以通过有机合成将功能单元的一个或

多个亲水性基团改造为亲脂性的基团而来。亲水性基团包括,但不限于,羧基、羟基、硫醇基、氨基、磷酸酯/膦酸酯,胍基和羰基。通过对这些亲水基团的修饰得到的亲脂性的基团,包括但不限于,醚、硫醚、酯、硫酯、碳酸酯、氨基甲酸酯、酰胺、磷酸酯和脞。在某些实施例中,功能单元通过乙酰化作用或酰化作用(烷链酰化)转变为一个更亲脂的基团。在某些实施例中,功能单元通过酯化反应转变成一个更亲脂的基团。

[0012] 在某些实施例中,高穿透力前药或高穿透力组合物的母药是一种可以单独或联合其它药物来治疗肺部疾病(如:哮喘、下呼吸道和上呼吸道感染、慢性支气管炎、慢性阻塞性肺病、肺气肿、囊性纤维变性、肺炎、肉状瘤病和肺纤维化)的药物或其相关的化合物。母药相关的化合物是指包含母药结构、母药代谢物结构,或者一个在高穿透力前药或高穿透力组合物穿过一个或多个生物屏障后能代谢成母药或母药代谢物的试剂的结构的化合物。母药相关化合物可以进一步包括母药类似物或模拟物,或母药代谢物的类似物或模拟物,或在高穿透力前药或高穿透力组合物穿过一个或多个生物屏障后能代谢为母药类似物(或模拟物)或母药代谢物的类似物(或模拟物)的试剂的化合物。

[0013] 如上所述,母药部分或母药相关化合物部分可以进一步被转化成亲脂性的部分。可以用于治疗肺部疾病(如:哮喘、下和上呼吸道感染、慢性支气管炎、慢性阻塞性肺病、肺气肿、囊性纤维变性、肺炎、肉状瘤病和肺纤维化)的药物的主要种类包括,但不限于,抗组胺药、 β 2-肾上腺素受体激动剂、5-脂氧合酶激活蛋白(FLAP)抑制剂、5-脂氧合酶抑制剂、白三烯受体拮抗剂、消炎药、镇咳剂、解充血药和抗菌剂。

[0014] 5-脂氧合酶激活蛋白(FLAP)抑制剂的例子包括,但不限于MK-886[3-[1-(4-氯苄基)-3-叔丁硫基-5-异丙基吡啶-2-基]-2,2-二甲基丙酸],MK-0591[3-[1-(4-氯苄基)-3-叔丁硫基-5-(喹啉基-2-基-甲氧基)吡啶-2-基]-2,2-二甲基丙酸],2-环戊基-2-[4-(喹啉-2-基-甲氧基)苯基]乙酸,和3-[[1-(4-氯苄基)-4-甲基-6-(5-苯基吡啶-2-基)甲氧基]-4,5-二氢-1H-硫代吡喃酮[2,3,4-c,d]吡啶-2-基]-2,2-二甲基丙酸。

[0015] 5-脂氧合酶抑制剂的例子包括,但不限于,齐留通(zileuton)[(RS)-N-[1-(1-苯并噻吩-2-基)乙基]-N-羟基脲],茶碱(theophylline)[1,3-二甲基-7H-嘌呤-2,6-二酮],2,6-二甲基-4-[2-(4-氟苯基)乙烯基]苯酚,2,6-二甲基-4-[2-(3-吡啶基)乙烯基]苯酚,和2,6-二甲基-4-[2-(2-噻吩基)乙烯基]苯酚。

[0016] 白三烯受体拮抗剂的例子包括,但不限于,孟鲁司特(montelukast)[R-(E)]-1-[[[1-[3-[2-(7-氯-2-喹啉基)乙烯基]苯基]-3-[2-(1-羟基-1-甲基乙基)苯基]丙基]硫]甲基]环丙烷乙酸,7-[3-(4-乙酰基-3-羟基-2-丙基苯氧基)-2-羟基丙氧基]-4-酮-8-丙基-4H-1-苯并吡喃-2-羧酸,(E)-3-[[[3-[2-(7-氯-2-喹啉基)乙烯基]苯基][3-二甲基氨基]-3-酮丙基]硫]甲基]硫]丙酸钠,2(S)-羟基-3(R)-羧乙硫)-3-[2-(8-苯辛基)苯基]丙酸,4-[4-[3-(4-乙酰基-3-羟基-2-丙基苯氧基)丙基磺酰基]苯基]-4-酮-丁酸,和3-(3-(2-(7-氯-2-喹啉基)乙烯基)苯基)((3-二甲基氨基-3-酮丙基)硫)甲基)硫丙酸。

[0017] 抗组胺类药物的例子包括,但不限于,非索非那定(fexofenadine)((RS)-2-[4-[1-羟基-4-[4-(羟基-二苯基-甲基)-1-哌啶基]丁基]苯基]-2-甲基-丙酸),氯马斯汀(clemastine)((2R)-2-{2-[(1R)-1-(4-氯苯基)-1-苯基乙氧基]

乙基}-1-甲基吡咯烷), 苯海拉明 (diphenhydramine) (2-(二苯基甲氧基)-N, N-二甲基乙胺), 多西拉敏 (doxylamine) [(RS)-N, N-二甲基-2-(1-苯基-1-吡啶-2-基-乙氧基)-乙胺], 地氯雷他定 (desloratadine) [8-氯-6,11-二氢-11-(4-哌啶烯基)-5H-苯并[5,6]环庚基[1,2-b]吡啶], 溴苯那敏 (brompheniramine) (3-(4-溴苯基)-N, N-二甲基-3-吡啶-2-基-1-丙-1-胺), 扑尔敏 (chlorophenamine) [3-(4-氯苯基)-N, N-二甲基-3-吡啶-2-基-1-丙-1-胺], 非尼拉敏 (pheniramine), 氟苯那敏 (fluorpheniramine), 右氯苯那敏 (dexchlorpheniramine) (普敏灵 (Polaramin)), 去氯苯那敏 (deschlorpheniramine), 二苯那敏 (dipheniramine), 碘苯那敏 (iodopheniramine), 色甘酸 (cromoglicic acid) (5,5'-(2-羟基丙烷-1,3-二基)双(氧杂)双(4-酮-4H-苯并吡喃-2-羧酸), 氯雷他定 (loratadin) [4-(8-氯-5,6-二氢-11H-苯并[5,6]环庚[1,2-b]吡啶-11-γ啶)-1-哌啶羧酸乙酯], 阿伐斯丁 (acrivastine) [(E)-3-{6-[(E)-1-(4-甲基苯基)-3-吡咯烷-1-基-丙-1-烯基]吡啶-2-基}丙-2-烯酸], 依巴斯汀 (ebastine) [4-(4-二苯甲基氧基-1-哌啶基)-1-(4-叔-丁基苯基)丁-1-酮], 卡瑞巴斯汀 (carebastine), 普鲁米近 (promethazine) [(RS)-N, N-二甲基-1-(10H-吩噻嗪-10-基)丙-2-胺], 和奥洛他定 (olopatadine) {(11Z)-11-[3-(二甲基氨基)-亚丙基]-6,11-二氢二苯并[b,e]氧杂环庚三烯-2-氨基}乙酸}。

[0018] β₂-肾上腺素能受体激动剂的例子包括,但不限于,沙丁胺醇 (albuterol) [(RS)-4-[2-(叔-丁胺)-1-羟乙基]-2-(羟甲基)苯酚], 左旋沙丁胺醇 (levosalbuterol) [4-[(1R)-2-(叔-丁胺)-1-羟乙基]-2-(羟甲基)苯酚], 特布他林 (terbutaline) [(RS)-5-[2-(叔-丁胺)-1-羟乙基]苯-1,3-二酚], 吡布特罗 (pirbuterol) [(RS)-6-[2-(叔-丁胺)-1-羟乙基]-2-(羟甲基)吡啶-3-酚], 丙卡特罗 (procaterol) [(±)-(1R,2S)-rel-8-羟基-5-[1-羟基-2-(异丙氨)丁基]-喹啉-2(1H)-酮], 奥西那林 (metaproterenol) [(RS)-5-[1-羟基-2-(异丙氨)乙基]苯-1,3-二酚], 非诺特罗 (fenoterol) [(RR, SS)-5-(1-羟基-2-{[2-(4-羟基苯基)-1-甲基乙基]氨基}乙基)苯-1,3-二酚], 双甲苯喘定甲磺酸盐 (bitolterol mesylate) [(RS)-[4-(1-羟基-2-叔-丁氨基-乙基)-2-(4-甲基苯甲酰)氧杂-苯基]4-甲基苯甲酸酯], 利托君 (ritodrine) [4-((1R,2S)-1-羟基-2-{[2-(4-羟基苯基)乙基]氨基}丙基)苯酚], 沙美特罗 (salmeterol) [(RS)-2-(羟基甲基)-4-{1-羟基-2-[6-(4-苯基丁氧基)己基氨基]乙基}苯酚], 福英特罗 (formoterol) [(RS, SR)-N-[2-羟基-5-[1-羟基-2-[1-(4-甲氧基苯基)丙烷-2-基-氨基]乙基]苯基]甲酰胺], 班布特罗 (bambuterol) [(RS)-5-[2-(叔-丁氨基)-1-羟乙基]苯-1,3-二基双(二甲基氨基甲酸酯)], 克伦特罗 (clenbuterol) [(RS)-1-(4-氨基-3,5-二氯苯基)-2-(叔-丁氨基)乙醇], 和茚达特罗 (indacaterol) [(R)-5-[2-[(5,6-二乙基-2,3-二氢-1H-茚-2-基)氨基]-1-羟乙基]-8-羟基喹啉-2(1H)-酮]。

[0019] 消炎药的例子包括,但不限于,非甾体消炎药 (“NSAIDs”, 如阿司匹林、布洛芬, 二氟尼柳和双氯芬酸)。

[0020] 镇咳药的例子包括,但不限于,右甲吗南 (dextromethorphan) [(+)-3-甲氧基-17-甲基-(9α,13α,14α)-吗啡喃], 替培定 (tipecidine) [3-(二-2-噻吩基亚甲基)-1-甲基哌啶], 氯哌斯汀 (cloperastine) [1-[2-[(4-氯苯基)-苯基-甲氧基]乙基]

哌啶], 苯丙哌林 (benproperine) [1-[2-(2- 苄基苯氧基)-1- 甲基乙基] 哌啶], 二氧丙嗪 (dioxopromethazine) (9,9- 二酮丙嗪), 普罗吗 (promolate) (2- 吗啉代乙基-2- 苯氧基-2- 甲基丙酸酯), 福米诺苯 (fominoben) (N-2- 氯-6- 苯甲酰基- 氨基苄基- 甲氨基乙酰基- 吗啉) 和维静宁 (pentoxyverine) (1- 苄基环戊烷羧酸 2-[2-(二乙氨基) 乙氧基] 乙酯)。

[0021] 解充血药的例子包括,但不限于,麻黄素 (ephedrine) [(R, S)-2-(甲基氨基)-1- 苯基丙-1- 醇], 左甲苯丙胺 (levomethamphetamine) [(R)-N- 甲基-1- 苯基- 丙-2- 胺], 苯肾上腺素 (phenylephrine) [(R)-3-[-1- 羟基-2-(甲氨基) 乙基] 苯酚], 六氢脱氧麻黄碱 (propylhexedrine) [(RS)-N, α - 二甲基- 环己基乙胺], 假麻黄碱 (pseudoephedrine) [(R*, R*)-2- 甲氨基-1- 苯基丙-1- 醇], 辛弗林 (synephrine) [4-[1- 羟基-2-(甲基氨基) 乙基] 苯酚], 和四氢唑啉 (tetrahydrozoline) [(RS)-2-(1, 2,3,4- 四氢萘-1- 基)-4,5- 二氢-1H- 咪唑]。

[0022] 抗生素的例子包括,但不限于, β -内酰胺类抗生素 (beta-lactam antibiotics), 磺胺药 (sulfonamide) 和喹诺酮 (quinolones)。 β -内酰胺类抗生素的例子包括,但不限于,青霉素衍生物 (penicillin derivatives), 先锋霉素族抗菌素 (cephalosporins), 青霉烯类 (penems), 单酰胺菌素 (monobactams), 碳青霉烯类 (carbapenems), β -内酰胺酶抑制剂 (beta-lactamase inhibitors), 和以上的组合。青霉素衍生物包括但不限于,氨基青霉素 (aminopenicillins, 如羟胺苄青霉素 (amoxicillin)、胺比西林 (ampicillin) 和依比青霉素 (epicillin)); 羧基青霉素 (carboxypenicillins) (如羧苄青霉素 (carbenicillin)、羟基噻吩青霉素 (ticarcillin) 和替莫西林 (temocillin)); 脲基青霉素 (ureidopenicillins) (如阿洛西林 (azlocillin)、哌拉西林 (piperacillin) 和美洛西林 (mezlocillin)); 甲亚胺青霉素 (mecillinam), 磺苄西林 (sulbenicillin), 苄星青霉素 (benzathine penicillin), 青霉素 G (penicillin G, 苄青霉素 (benzylpenicillin)), 青霉素 V (penicillin V, 苯氧甲基青霉素 (phenoxymethylpenicillin)), 青霉素 O (penicillin O, 丙烯硫甲基青霉素 (allylmercaptomethylpenicillin)), 普鲁卡因青霉素 (procaine penicillin), 苯唑西林 (oxacillin), 甲氧苄青霉素 (methicillin), 萘夫西林 (nafcillin), 氯洒西林 (cloxacillin), 双氯青霉素 (dicloxacillin), 氟氯西林 (flucloxacillin), 匹胺青霉素 (pivampicillin), 海他西林 (hetacillin), 巴卡西林 (becampicillin), 甲烯胺苄青霉素 (metampicillin), 酞胺西林 (talampicillin), 奥先片 (co-amoxiclav) (阿莫西林 (amoxicillin) 加克拉维酸 (clavulanic acid)), 和派拉西林 (piperacillin)。先锋霉素族抗菌素 (cephalosporins) 的例子包括,但不限于,头孢胺苄 (cephalexin), 头孢菌素 (cephalothin), 头孢唑啉 (cefazolin), 头孢克洛 (cefaclor), 头孢呋辛 (cefuroxime), 头孢孟多 (cefamandole), 头孢替坦 (cefotetan), 头孢西丁 (cefoxitin), 头孢雷特 (ceforanide), 头孢曲松 (ceftriaxone), 头孢噻肟 (cefotaxime), 头孢泊肟 (cefpodoxime proxetil), 头孢他啶 (ceftazidime), 头孢吡肟 (cefepime), 头孢哌酮 (cefoperazone), 头孢唑肟 (ceftizoxime), 头孢克肟 (cefixime) 和头孢匹罗 (cefpirome)。青霉烯类 (penems) 的例子包括,但不限于,法罗培南 (faropenem)。单酰胺菌素 (monobactams) 的例子包括,但不限于,胺曲南 (aztreonam) 和替吉莫南 (tigemonam)。碳青霉烯类 (carbapenems) 的例子包括,但不限于,比阿培南

(biapenem), 多利培南 (doripenem), 厄他培南 (ertapenem), 亚胺培南 (imipenem), 美罗培南 (meropenem) 和帕尼培南 (panipenem)。β-内酰胺酶 (beta-lactamase) 抑制剂的例子包括,但不限于,他佐巴坦 (tazobactam, [2S-(2α, 3β, 5α)]-3-甲基-7-酮-3-(1H-1, 2,3-三氮唑-1-基甲基)-4-硫杂-1-氮杂双环 [3,2,0] 庚烷-2-羧酸钠-4,4-二氧化物), 舒巴克坦 (sulbactam) ((2S,5R)-3,3-二甲基-7-酮-4-硫杂-1-氮杂双环 [3.2.0] 庚烷-2-羧酸钠-4,4-二氧化物) 和克拉维酸 (clavulanic acid, (2S,5R, Z)-3-(2-羟亚乙基)-7-酮-4-氧杂-1-氮杂双环 [3.2.0] 庚烷-2-羧酸)。其它抗生素的例子包括,但不限于, [(N-苄氧基羰基氨基) 甲基]-膦酸单-(4-硝基苯) 酯钠盐, [(N-苄氧基羰基氨基) 甲基]-膦酸单-(3-吡啶) 酯钠盐, 磺胺 (4-氨基苯磺酰胺), 柳氮磺胺吡啶 (sulfasalazine) (6-酮-3-(2-[4-(N-吡啶-2-基-胺磺酰) 苯基] 亚联氨基) 环己基-1, 4-二烯羧酸), 1-环丙基-6-氟-4-酮-7-哌嗪-1-基-喹啉-3-羧酸, 和萘啶酸 (1-乙基-7-甲基-4-酮-[1,8] 萘啶-3-羧酸)。

[0023] 磺胺类药物 (sulfonamides) 的例子包括,但不限于,磺胺二甲基异噁啉 (sulfaisodimidine), 磺胺 (sulfanilamide), 磺胺嘧啶 (sulfadiazine), 硫代异噁唑 (sulfisoxazole), 新诺明 (sulfamethoxazole), 磺胺地索辛 (sulfadimethoxine), 磺胺甲氧嗪 (sulfamethoxy pyridazine), 磺胺醋酰 (sulfacetamide), 磺胺多辛 (sulfadoxine), 乙酰唑胺 (acetazolamide), 布美他尼 (bumetanide), 氯噻酮 (chlorthalidone), 氯哌酰胺 (clopamide), 利尿磺胺 (furosemide), 双氢氯噻嗪 (hydrochlorothiazide), 吲达胺 (indapamide), 美夫西特 (mefruside), 甲苯唑酮 (metolazone), 希帕胺 (xipamide), 二氯磺胺 (dichlorophenamide), 多佐胺 (dorzolamide), 乙酰唑胺 (acetazolamide), 乙氧唑磺胺 (ethoxzolamide), 舒噻嗪 (sultiam), 唑尼沙胺 (zonisamide), 磺胺米隆 (mafenide), 塞来考昔 (celecoxib), 地瑞拉韦 (darunavir), 丙磺舒 (probenecid), 柳氮磺胺吡啶 (sulfasalazine) 和舒马曲坦 (sumatriptan)。

[0024] 喹诺酮类药物 (quinolones) 的例子包括,但不限于,西诺沙星 (cinoxacin), 氟甲喹 (flumequine), 萘啶酸 (nalidixic acid), 奥索利酸 (oxolinic acid), 吡咯嘧啶酸 (piromidic acid), 吡哌酸 (pipemidic acid), 罗索沙星 (rosoxacin), 环丙沙星 (ciprofloxacin), 依诺沙星 (enoxacin), 氟罗沙星 (fleroxacin), 洛米沙星 (lomefloxacin), 那氟沙星 (nadifloxacin), 诺氟沙星 (norfloxacin), 氧氟沙星 (ofloxacin), 培氟沙星 (pefloxacin), 芦氟沙星 (rufloxacin), 巴洛沙星 (balofloxacin), 加替沙星 (gatifloxacin), 格雷沙星 (grepafloxacin), 左氧氟沙星 (levofloxacin), 莫西沙星 (moxifloxacin), 帕珠沙星 (pazufloxacin), 施怕沙星 (sparfloxacin), 替马氟沙星 (temafloxacin), 多氟啶酸 (tosufloxacin), 克林沙星 (clinafloxacin), 吉米沙星 (gemifloxacin), 西他沙星 (sitafloxacin), 曲伐沙星 (trovafloxacin), 普卢利沙星 (prulifloxacin), 加雷沙星 (garenoxacin), 依索唑胺 (ecinofloxacin), 德拉沙星 (delafloxacin) 和萘啶酸 (nalidixic acid)。

[0025] 输送单元

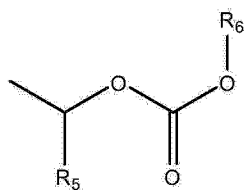
[0026] 高穿透力前药的输送单元含有一个可质子化的氨基,氨基能帮助高穿透力前药 (如比母药的穿透速度快超过约 20 倍,超过约 50 倍,超过约 100 倍,超过约 300 倍,超过约 500 倍,超过约 1,000 倍或更多) 输送或穿过一个或多个生物屏障。在某些实施例中,在生

理 pH 条件下,相当大量的可质子化的氨基被质子化。在某些实施例中,氨基的质子化是可逆的。在某些实施例中,当高穿透力前药穿过一个或多个生物屏障后输送单元可以或可以不与功能单元分开。

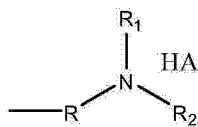
[0027] 在某些实施例中,功能单元也可以含有一个或多个输送单元,特别是至少具有一个自由氨基的母药。在某些实施例中,当功能单元含有一个或多个输送单元时,功能单元可以被修饰成只含有一个或两个可以质子化的氨基。在某些实施例中,功能单元含有一个或两个氨基。这些功能单元可以被修饰或无需修饰直接作为高穿透力组合物使用。具有一个或两个氨基的化合物包括,但不限于,非尼拉敏 (pheniramine)、氟苯那敏 (fluorpheniramine)、氯苯比胺 (chlorpheniramine)、右氯苯那敏 (dexchlorpheniramine, 马来酸右氯苯那)、去氯苯那敏 (deschlorpheniramine),二苯拉敏 (dipheniramine),碘苯那敏 (iodopheniramine)、沙丁胺醇 (albuterol),左沙丁胺醇 (levoalbuterol),吡布特罗 (pirbuterol),丙卡特罗 (procaterol),双甲苯喘定甲磺酸盐 (bitolterol mesylate),羟苻羟麻黄碱 (ritodrine),沙美特罗 (salmeterol),福英特罗 (formoterol),班布特罗 (bambuterol),双氯醇胺 (clenbuterol),和茛达特罗 (indacaterol)。

[0028] 在某些实施例中,可质子化的氨基可选自药学可接受的取代和未取代的氨基,结构式 W-1,结构式 W-2,结构式 W-3,结构式 W-4,结构式 W-5,结构式 W-6,结构式 W-7,结构式 W-8,结构式 W-9,结构式 W-10,结构式 W-11,结构式 W-12,结构式 W-13,结构式 W-14,结构式 W-15,结构式 W-16,结构式 W-17 和结构式 W-18 :

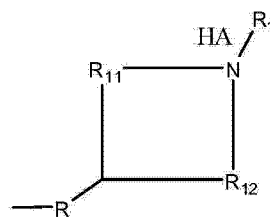
[0029]



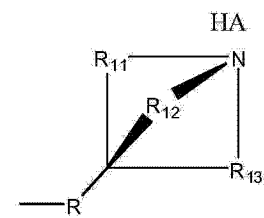
结构式 Wa



结构式 W-1

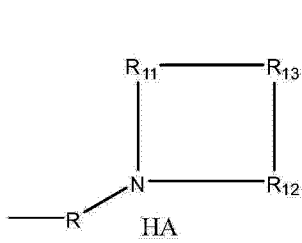


结构式 W-2

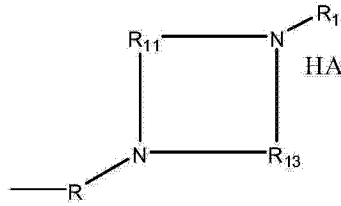


结构式 W-3

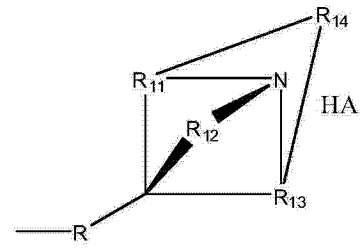
[0030]



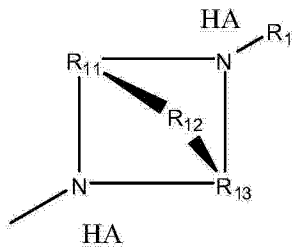
结构式 W-4



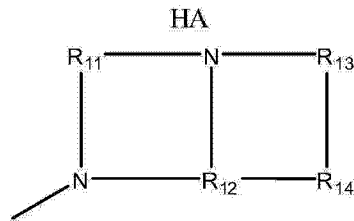
结构式 W-5



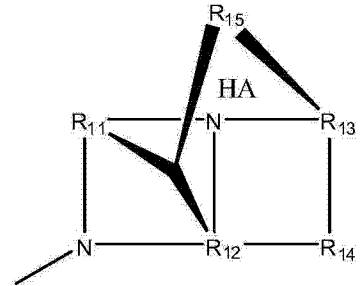
结构式 W-6



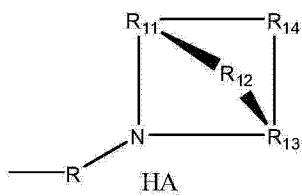
结构式 W-7



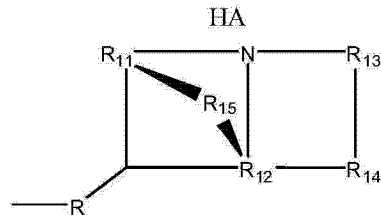
结构式 W-8



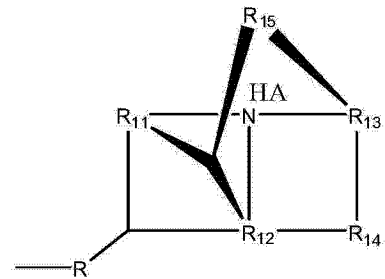
结构式 W-9



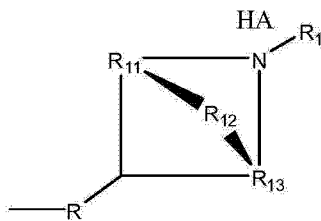
结构式 W-10



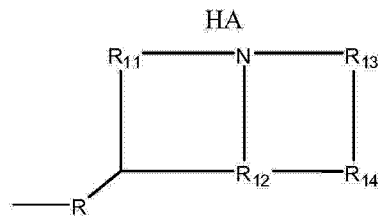
结构式 W-11



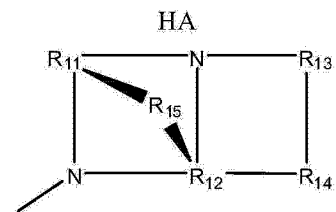
结构式 W-12



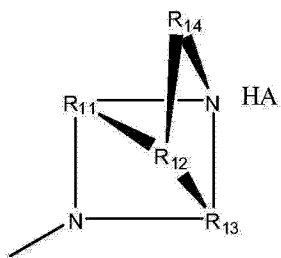
结构式 W-13



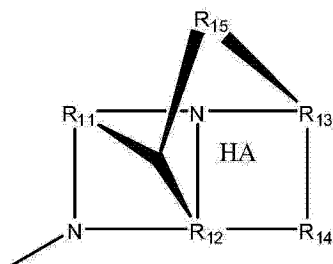
结构式 W-14



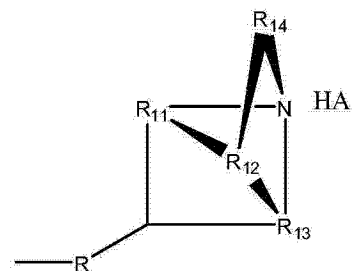
结构式 W-15



结构式 W-16



结构式 W-17



结构式 W-18

[0031] 包括其立体异构体和药学可接受的盐。

[0032] 除非有其它说明,HA 可以选自没有任何东西(无),和药学可接受的酸,如氢溴酸、盐酸、氢碘酸、硝酸、硫酸、硫酸氢酸、磷酸、亚磷酸、磷酸、异烟酸、乙酸、乳酸、水杨酸、柠檬酸、酒石酸、泛酸、酒石氢酸、抗坏血酸、琥珀酸、马来酸、龙胆酸、富马酸、葡萄糖酸、葡糖醛酸、糖二酸、蚁酸、苯甲酸、谷氨酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸和亚甲基双羟萘酸

(pamoic acid) ;

[0033] R 选自没有任何东西(无)、 $\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OR}_6$ 、取代和未取代的烷基、取代和未取代的环烷基、取代和未取代的杂环烷基、取代和未取代的烷氧基、取代和未取代的全氟烷基、取代和未取代的卤代烷基、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、和取代和未取代的杂芳基,其中 R 上的任何 CH_2 可以进一步被 O、S、P、 NR_6 、或其它任何药理学可接受的基团代替;

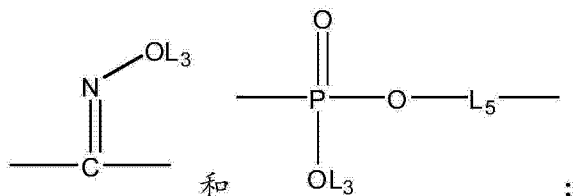
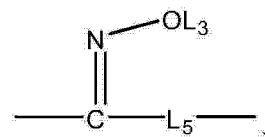
[0034] R_6 独立选自 H、F、Cl、Br、I、 Na^+ 、 K^+ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{R}_5$ 、2- 酮 -1- 咪唑烷基、苯基、5- 茛满基、2,3- 二氢 -1H- 茛 -5- 基、4- 羟基 -1,5- 萘啶 -3- 基,取代和未取代的烷基、取代和未取代的环烷基、取代和未取代的杂环烷基、取代和未取代的烯基、取代和未取代的炔基、取代和未取代的烷氧基、取代和未取代的环烷基、取代和未取代的芳基、取代和未取代的杂芳基、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{W}$ 、 $-\text{L}_1-\text{L}_4-\text{L}_2-\text{W}$ 和 W ;

[0035] R_5 独立选自 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、取代和未取代的烷基、取代和未取代的环烷基、取代和未取代的杂环烷基、取代和未取代的烷氧基、取代和未取代的环烷氧基、取代和未取代的芳基、取代和未取代的杂芳基、取代和未取代的烷羰基、取代和未取代的烷氨基、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{W}$ 、 $-\text{L}_1-\text{L}_4-\text{L}_2-\text{W}$ 和 W ;

[0036] L_1 选自没有任何东西(无)、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 $-\text{S}-\text{CH}(\text{L}_3)-\text{O}-$;

[0037] L_2 选自没有任何东西(无)、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 ;

[0038] L_4 可以选自没有任何东西(无)、 $\text{C}=\text{O}$ 、 $\text{C}=\text{S}$ 、



[0039] 每一个 L_1 、 L_2 和 L_4 中的每一个 L_3 和 L_5 独立选自没有任何东西(无)、H、 $\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OL}_6$ 、取代和未取代的烷基、取代和未取代的环烷基、取代和未取代的杂环烷基、取代和未取代的芳基、取代和未取代的杂芳基、取代和未取代的烷氧基、取代和未取代的烷硫基、取代和未取代的烷氨基、取代和未取代的全氟烷基、和取代和未取代的卤代烷基,其中任何碳原子或氢原子分别可以进一步被 O、S、P、 NL_3 、或其它任何药理学接受的基团代替。

[0040] 每一个 L_6 和 L_7 独立选自没有任何东西(无)、H、OH、Cl、F、Br、I、取代和未取代的烷基、取代和未取代的环烷基、取代和未取代的杂环烷基、取代和未取代的芳基、取代和未取代的杂芳基、取代和未取代的烷氧基、取代和未取代的烷硫基、取代和未取代的烷氨基、取代和未取代的全氟烷基、和取代和未取代的卤代烷基,其中任何碳原子或氢原子分别可以进一步被 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、杂芳基或环状基团代替;

[0041] W 选自 H、取代和未取代的烷基、取代和未取代的环烷基、取代和未取代的杂环烷基、取代和未取代的烷氧基、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、取代和未取代的杂芳基、可质子化的氨基、药学可接受的取代和未取代的氨基、结构式 Wa、结构式 W-1、结构式 W-2、结构式 W-3、结构式 W-4、结构式 W-5、结构式 W-6、结构式 W-7、结构式 W-8、结构式 W-9、结构式 W-10、结构式 W-11、结构式 W-12、结构式 W-13、结构式 W-14、结构式 W-15、结构式 W-16、结构式 W-17 和结构式 W-18；

[0042] R_1 和 R_2 独立选自 H、取代和未取代的烷基、取代和未取代的环烷基、取代和未取代的杂环烷基、取代和未取代的烷氧基、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、和取代和未取代的杂芳基；

[0043] R_{11} - R_{15} 独立选自没有任何东西（无）、H、 $\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OR}_{11}$ 取代和未取代的烷基、取代和未取代的环烷基、取代和未取代的杂环烷基、取代和未取代的烷氧基、取代和未取代的全氟烷基、取代和未取代的卤代烷基、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、和取代和未取代的杂芳基，和其中任何 CH_2 基团可以进一步被 O、S、或 NH 代替。

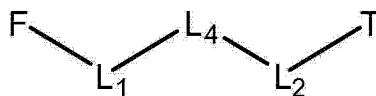
[0044] 链接单元

[0045] 在某些实施例中，将高穿透力前药的功能单元和输送部分共价链接的链接单元含有一个高穿透力前药穿过一个或多个生物屏障后可以裂解的键。可裂解的键包括，如，共价键、醚键、硫醚键、酰胺键、酯键、硫酸酯键、碳酸酯键、氨基甲酸酯键、磷酸酯键或脲键。

[0046] 高穿透力前药的结构

[0047] 母药的或母药的相关化合物的高穿透力前药具有以下结构式 L-1 所表示的结构：

[0048]



结构式 L-1

[0049] 包括其立体异构体和药学上可接受的盐；

[0050] F 是功能单元，例如，选自抗组胺药、 β 2- 肾上腺素受体激动剂、5- 脂氧合酶激活蛋白 (FLAP) 抑制剂、5- 脂氧合酶抑制剂、白三烯受体拮抗剂、消炎药、镇咳剂、解充血药和抗菌药；

[0051] T 是输送单元，例如，选自可质子化的氨基、药学上可以接受的取代和未取代的一级胺、药学上可以接受的取代和未取代的二级胺、药学上可以接受的取代和未取代的三级胺，如上所定义的结构式 W-1、结构式 W-2、结构式 W-3、结构式 W-4、结构式 W-5、结构式 W-6、结构式 W-7、结构式 W-8、结构式 W-9、结构式 W-10、结构式 W-11、结构式 W-12、结构式 W-13、结构式 W-14、结构式 W-15、结构式 W-16、结构式 W-17 和结构式 W-18；

[0052] L_1 、 L_2 和 L_4 如上所定义，在某些实施例中， $-\text{L}_1-\text{L}_4-\text{L}_2-$ 可以选自没有任何东西（无）、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{X}-$ 、 $-\text{O}-\text{X}-$ 、 $-\text{N}-\text{X}-$ 、 $-\text{S}-\text{X}-$ 、 $-\text{X}_5-$ 、 $-\text{O}-\text{X}_5-$ 、 $-\text{N}-\text{X}_5-$ 、 $-\text{S}-\text{X}_5-$ 、 $-\text{O}-\text{X}_7-$ 、 $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{N}-$ 、和 $\text{C}(=\text{O})-\text{X}-$ ；

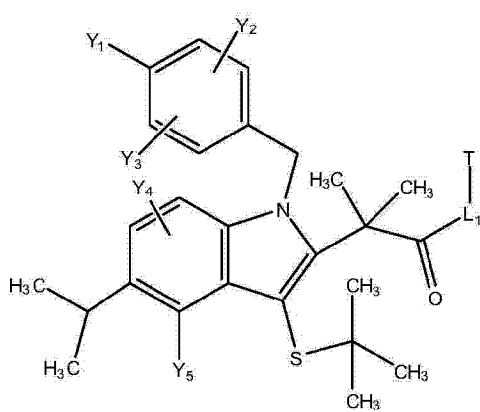
[0053] X 可以选自没有任何东西（无）、 $\text{C}(=\text{O})$ 、 $\text{OC}(=\text{O})$ 、 CH_2 、CH、S、NH、 NR_6 、和 O；

[0054] X_5 可以选自没有任何东西（无）、 $\text{C}(=\text{O})$ 、 $\text{C}(=\text{S})$ 、 $\text{OC}(=\text{O})$ 、 CH_2 、CH、S、O 和 NR_5 ；和

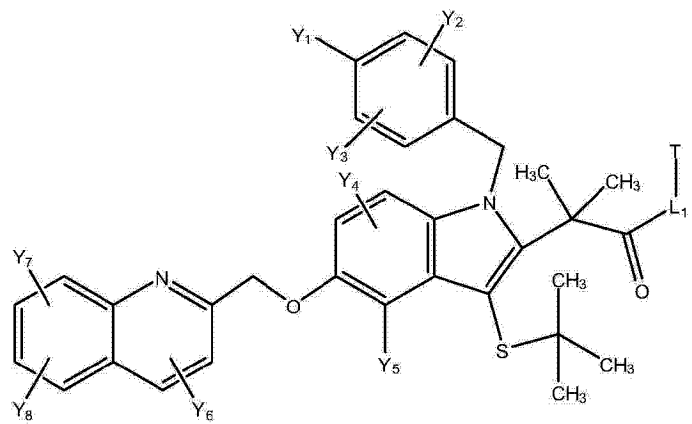
[0055] X_7 可以选自没有任何东西（无）、 $\text{C}(=\text{O})$ 、 $\text{C}(=\text{S})$ 、 $\text{OC}(=\text{O})$ 、 CH_2 、CH、S、O 和 NR_5 。

[0056] 可以用于治疗肺部疾病（如：哮喘、下和上呼吸道感染、慢性支气管炎、慢性阻塞性肺病、肺气肿、囊性纤维变性、肺炎、肉状瘤病和肺纤维化）的药物或相关化合物的高穿透力前药包括，例如，结构式 FLAP-1、结构式 FLAP-2、结构式 FLAP-3、结构式 FLAP-4、结构式 FLAP-5、结构式 FLAP-6、结构式 5-LI-1、结构式 5-LI-2、结构式 5-LI-3、结构式 5-LI-4、结构式 5-LI-5、结构式 5-LI-6、结构式 5-LI-7、结构式 5-LI-8、结构式 LRA-1、结构式 LRA-2、结构式 LRA-3、结构式 LRA-4、结构式 LRA-5、结构式 LRA-6、结构式 ARA-1、结构式 ARA-2、结构式 ARA-3、结构式 ARA-4、结构式 ARA-5、结构式 ARA-6、结构式 ARA-7、结构式 ARA-8、结构式 ARA-9、结构式 ARA-10、结构式 ARA-11、结构式 ARA-12、结构式 ARA-13、结构式 ARA-14、结构式 AH-1、结构式 AH-2、结构式 AH-3、结构式 AH-4、结构式 AH-5、结构式 AH-6、结构式 AH-7、结构式 AH-8、结构式 AH-9、结构式 AH-10、结构式 AH-11、结构式 AH-12、结构式 AH-13、结构式 AH-14、结构式 AH-15、结构式 AH-16、结构式 AH-17、结构式 AH-18、结构式 AH-19、结构式 AH-20、结构式 CS-1、结构式 CS-2、结构式 CS-3、结构式 CS-4、结构式 CS-5、结构式 CS-6、结构式 CS-7、结构式 CS-8、结构式 DEC-1、结构式 DEC-2、结构式 DEC-3、结构式 DEC-4、结构式 DEC-5、结构式 DEC-6、结构式 NSAID-1、结构式 NSAID-2、结构式 NSAID-3、结构式 NSAID-4、结构式 NSAID-5、结构式 NSAID-6、结构式 NSAID-7、结构式 NSAID-8、结构式 NSAID-9、结构式 NSAID-10、结构式 NSAID-11、结构式 NSAID-12、结构式 NSAID-13 和结构式 AB-1；

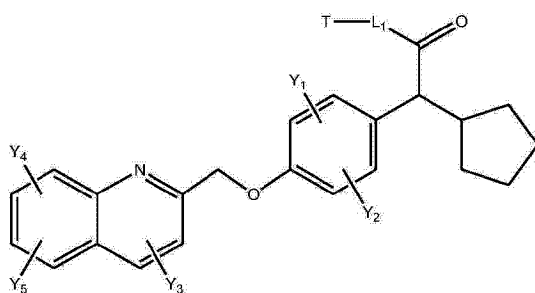
[0057]



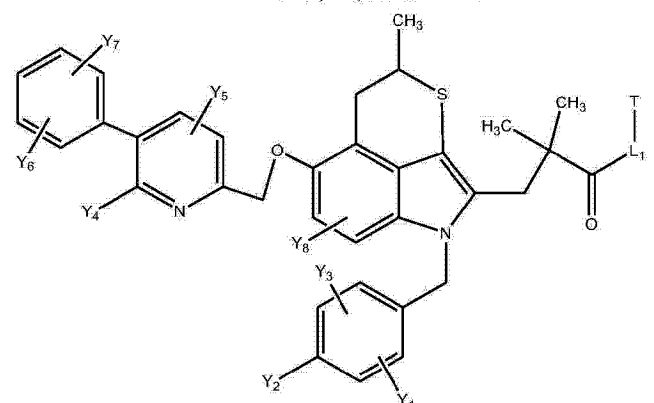
结构式 FLAP-1



结构式 FLAP-2

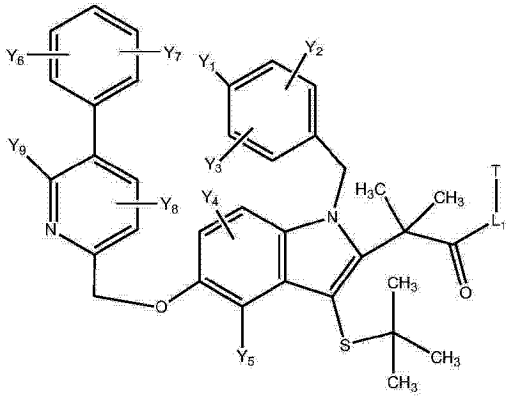


结构式 FLAP-3

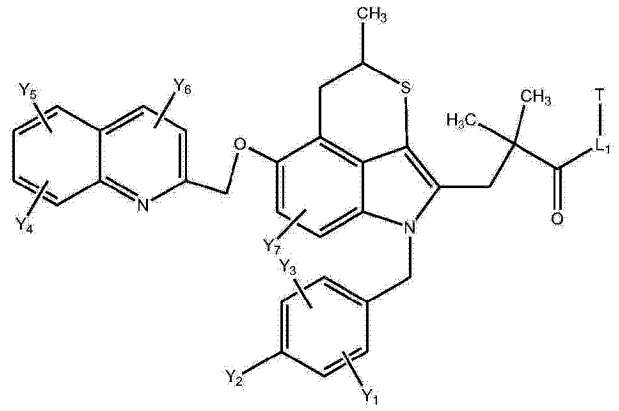


结构式 FLAP-4

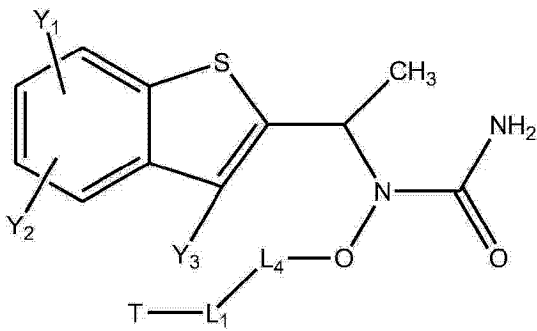
[0058]



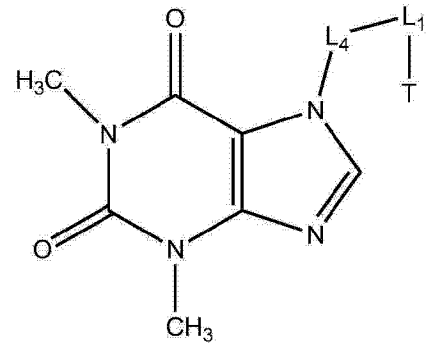
结构式 FLAP-5



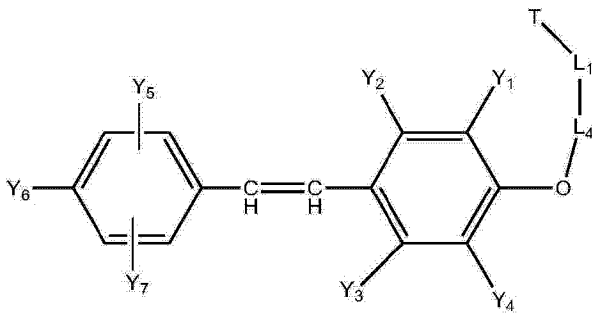
结构式 FLAP-6



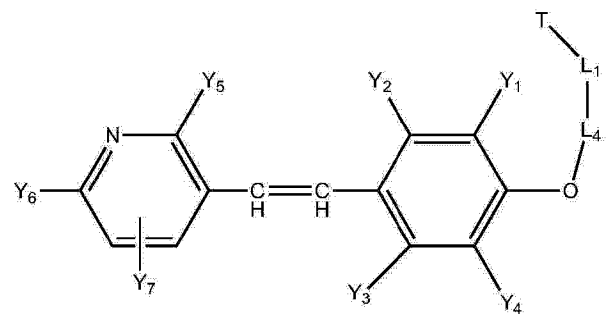
结构式 5-LI-1



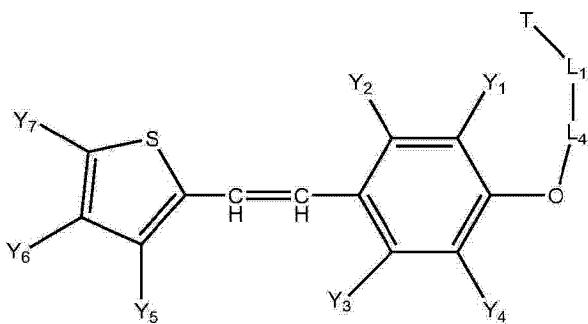
结构式 5-LI-2



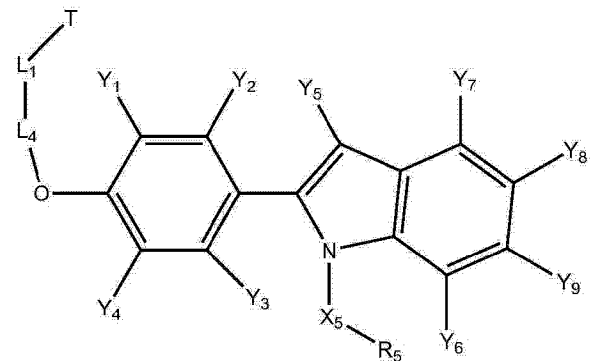
结构式 5-LI-3



结构式 5-LI-4

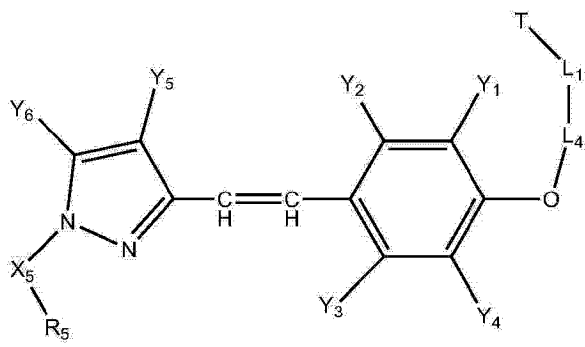


结构式 5-LI-5

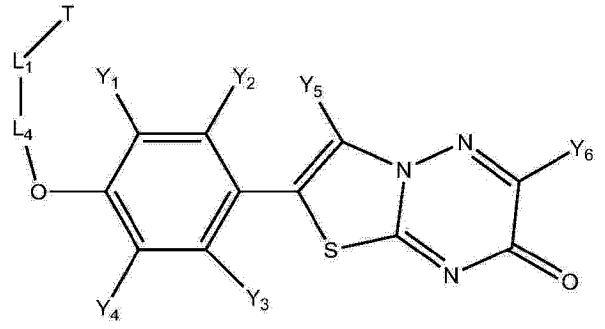


结构式 5-LI-6

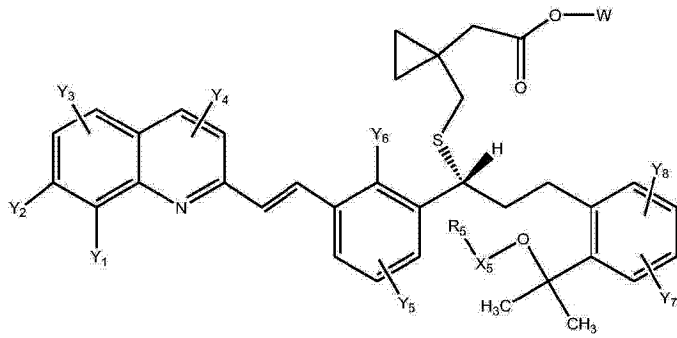
[0059]



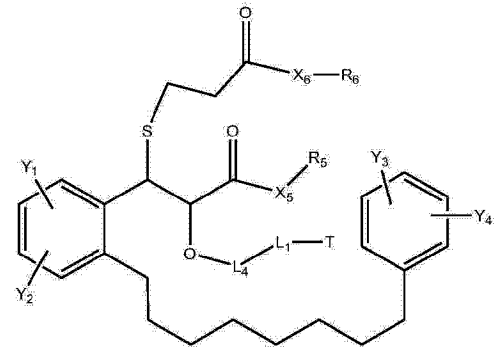
结构式 5-LI-7



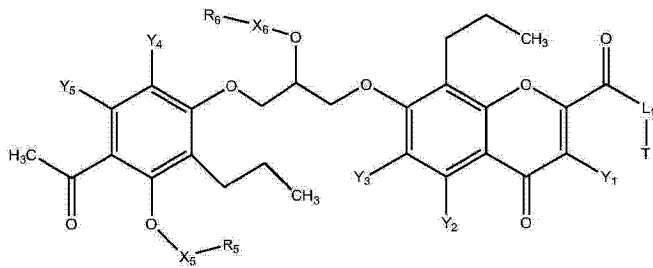
结构式 5-LI-8



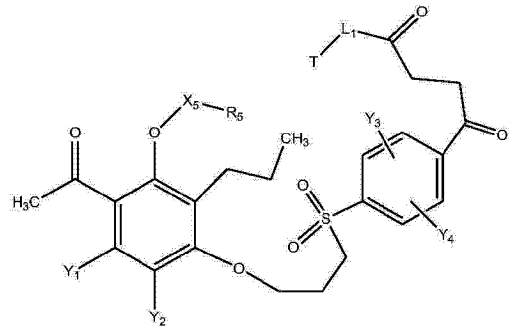
结构式 LRA-1



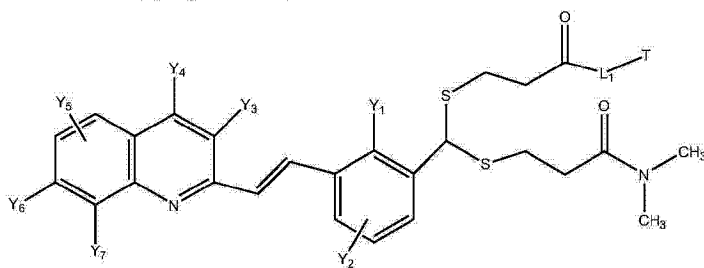
结构式 LRA-2



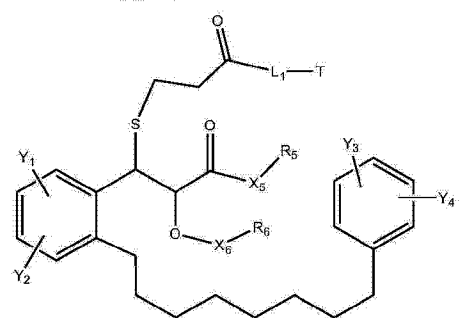
结构式 LRA-3



结构式 LRA-4

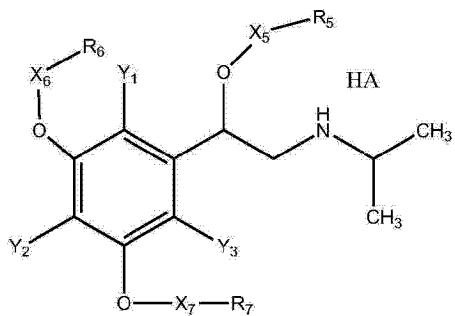


结构式 LRA-5

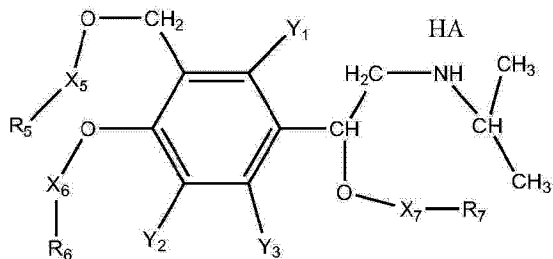


结构式 LRA-6

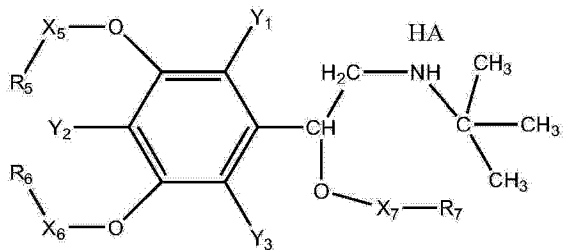
[0060]



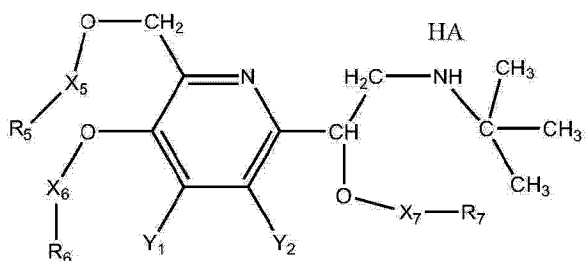
结构式 ARA-1



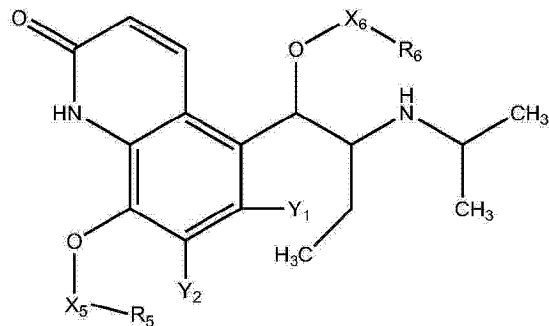
结构式 ARA-2



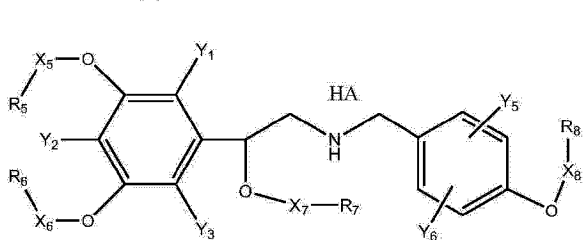
结构式 ARA-3



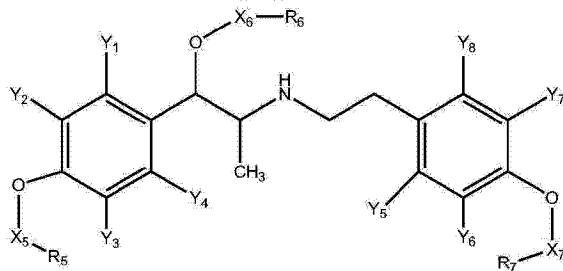
结构式 ARA-4



结构式 ARA-5



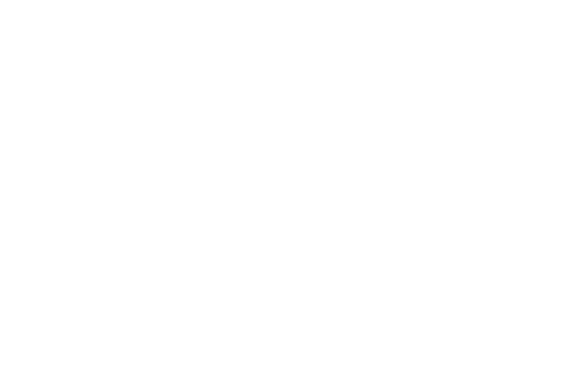
结构式 ARA-6

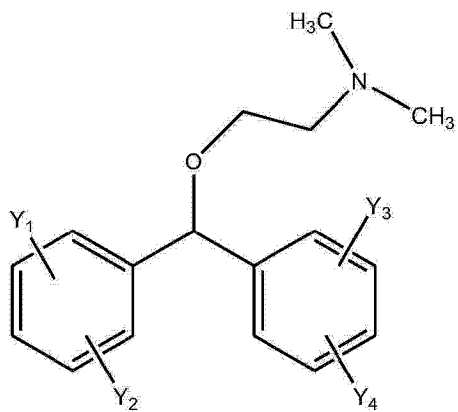


结构式 ARA-7

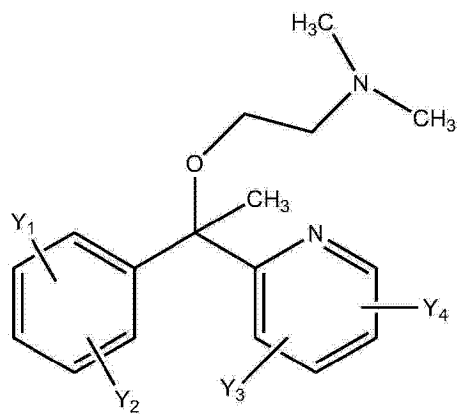
[0061]

结构式 ARA-8

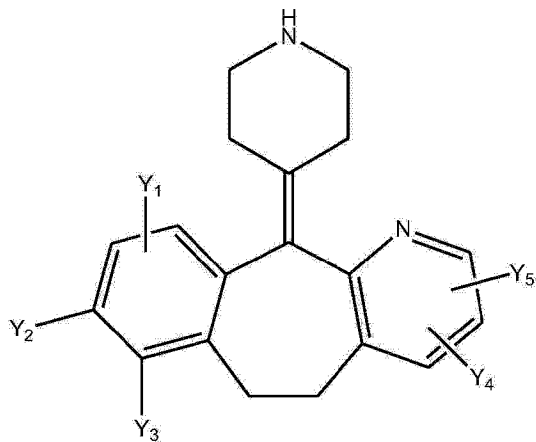




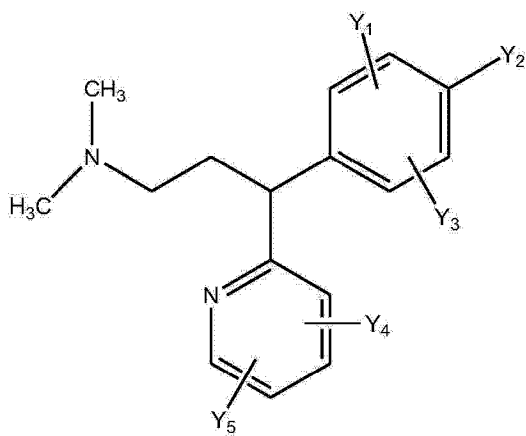
结构式 AH-3



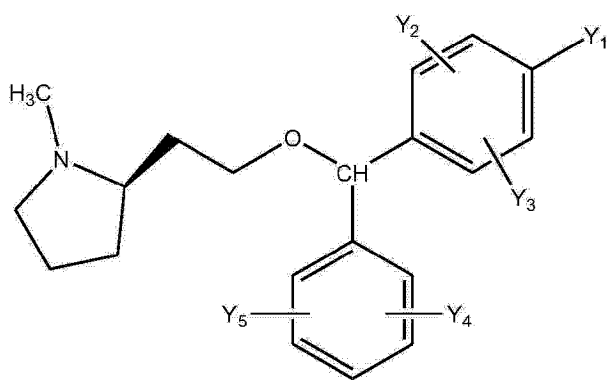
结构式 AH-4



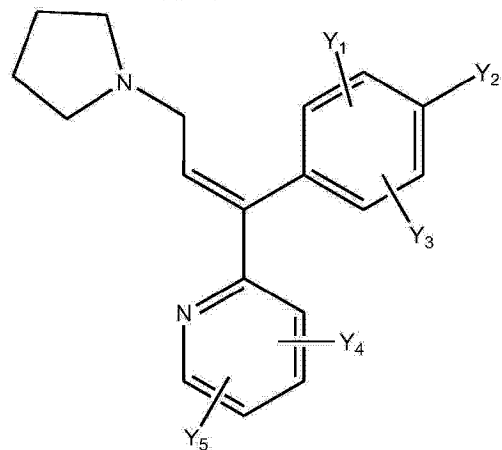
结构式 AH-5



结构式 AH-6

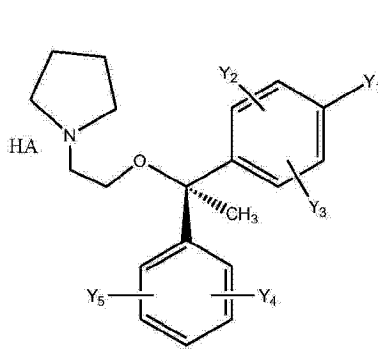


结构式 AH-7

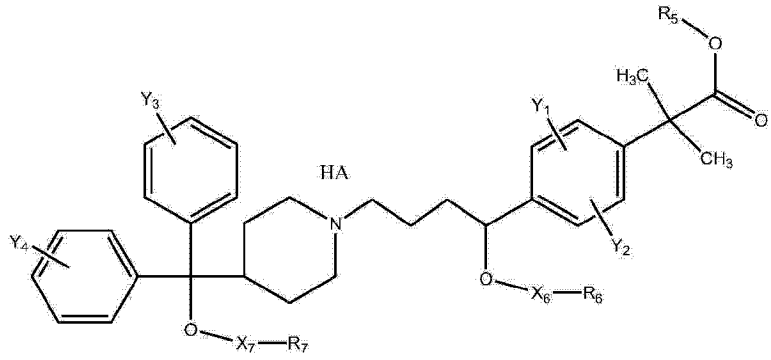


结构式 AH-8

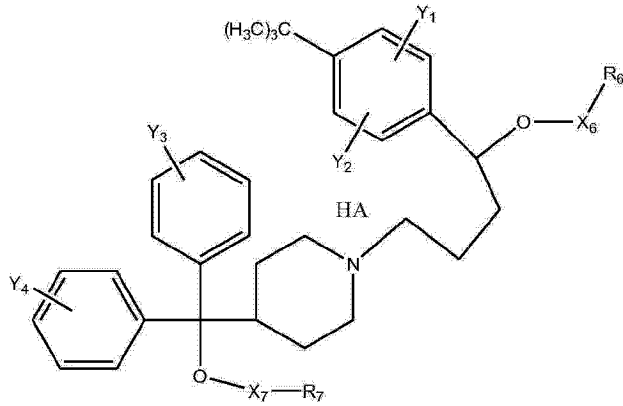
[0063]



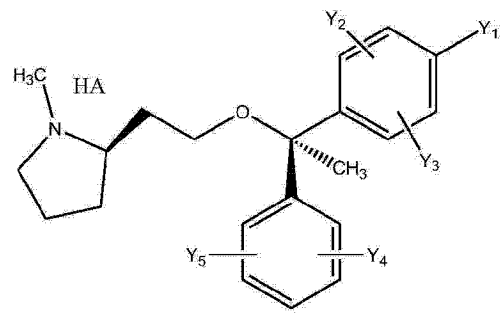
结构式 AH-9



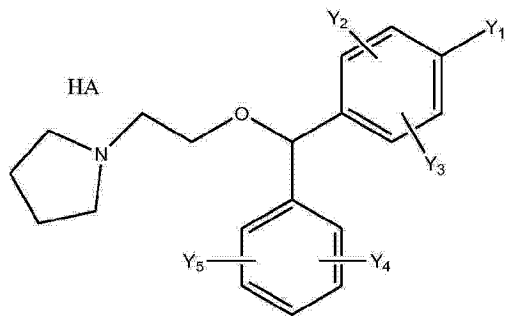
结构式 AH-10



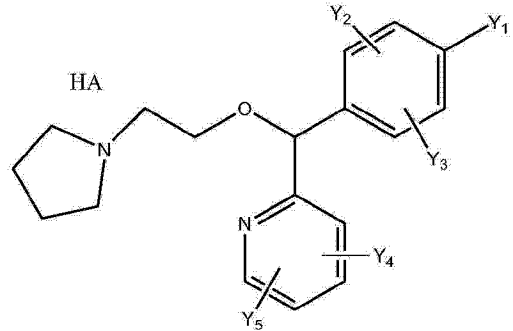
结构式 AH-11



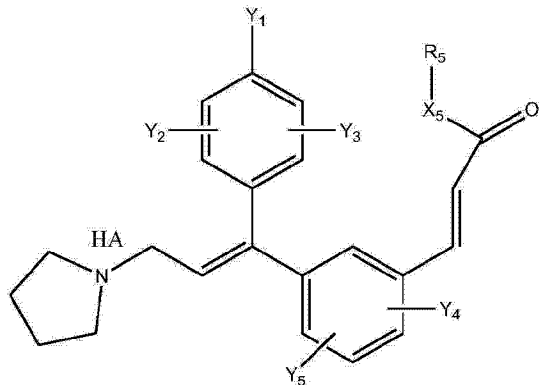
结构式 AH-12



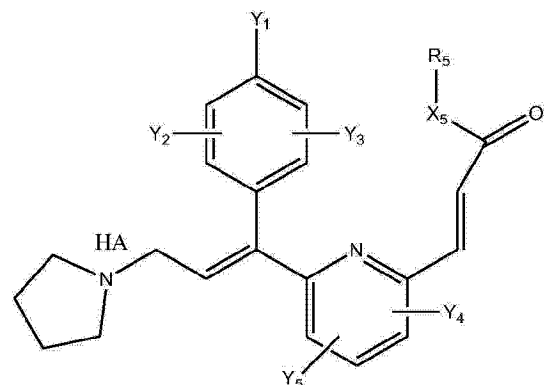
结构式 AH-13



结构式 AH-14

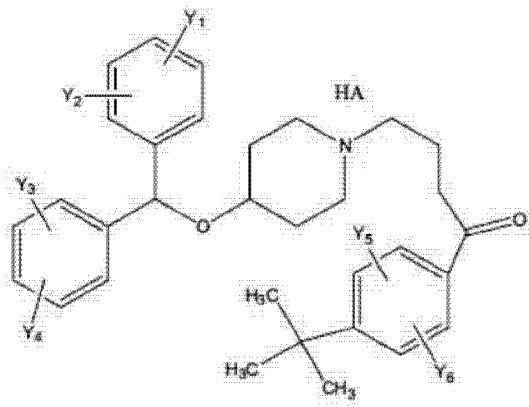


结构式 AH-15

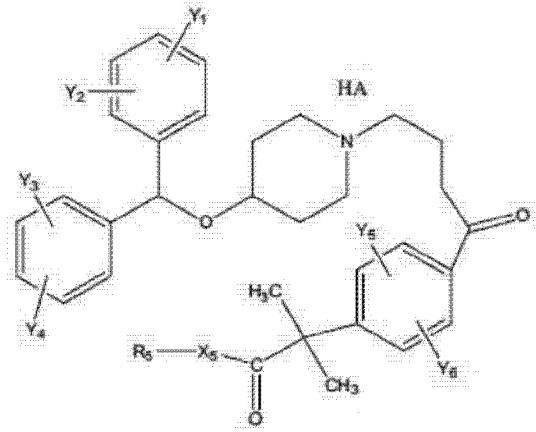


结构式 AH-16

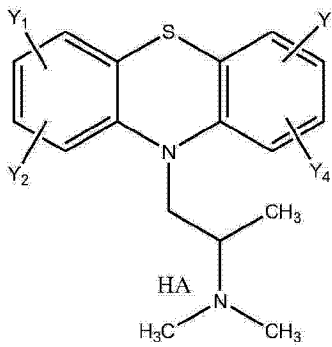
[0064]



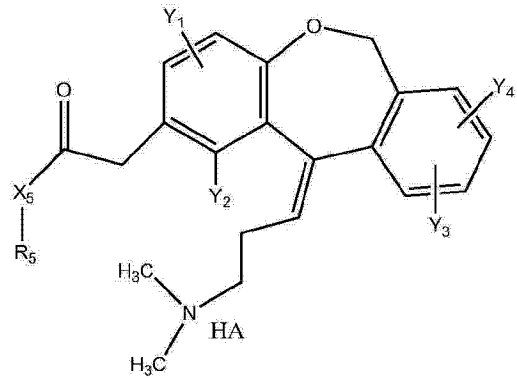
结构式 AH-17



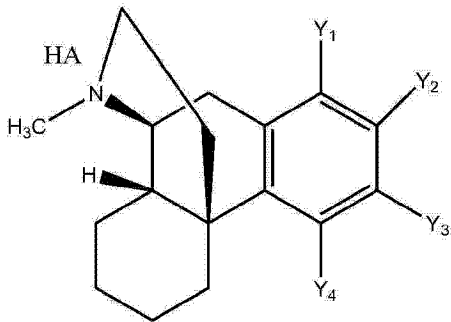
结构式 AH-18



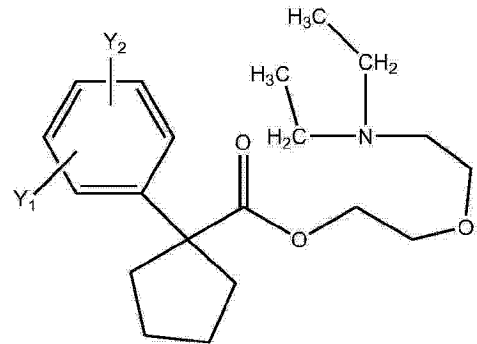
结构式 AH-19



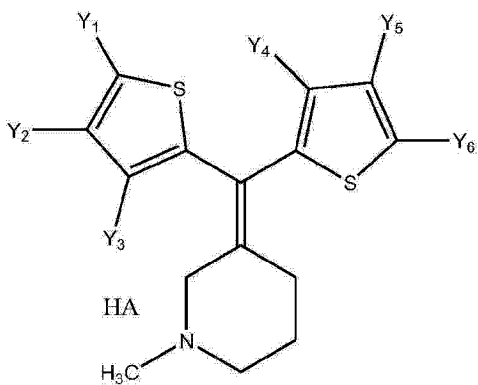
结构式 AH-20



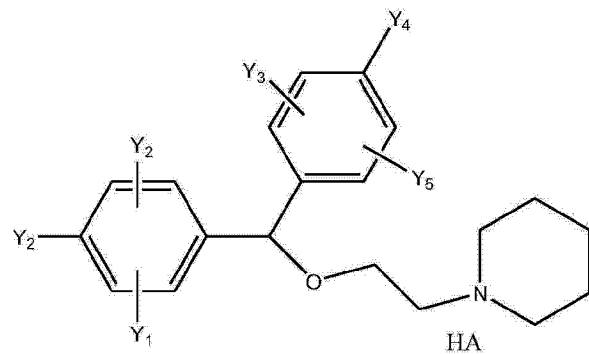
结构式 CS-1



结构式 CS-2

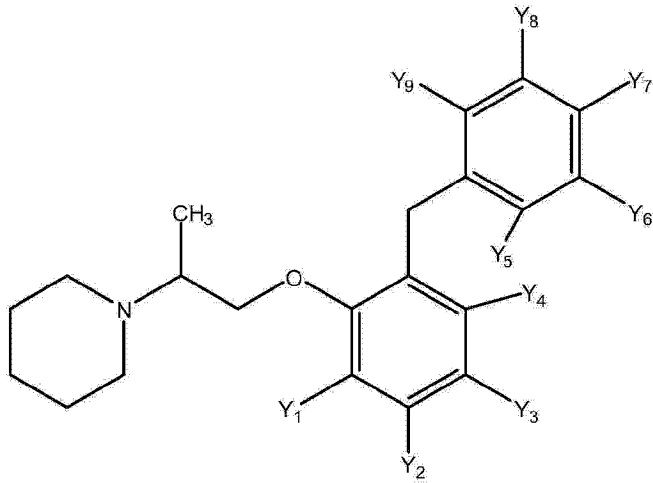


结构式 CS-3

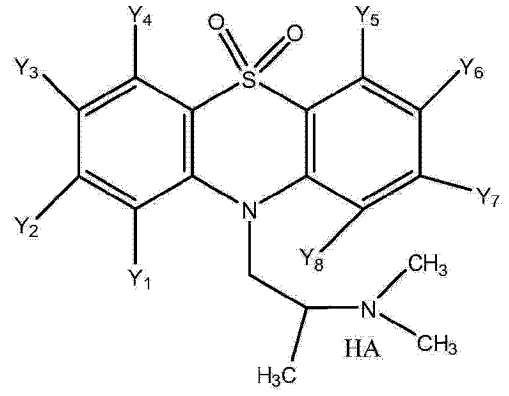


结构式 CS-4

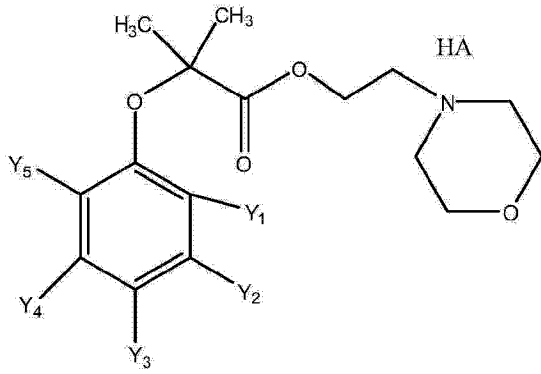
[0065]



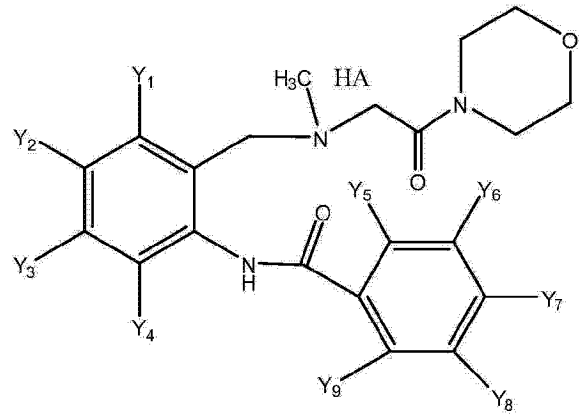
结构式 CS-5



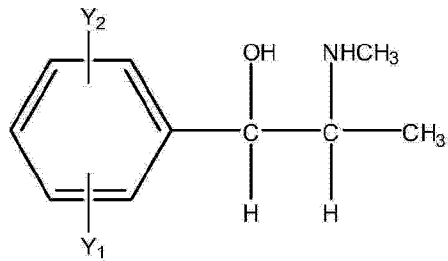
结构式 CS-6



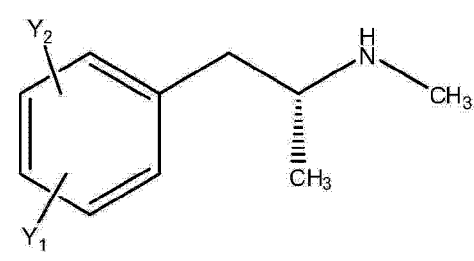
结构式 CS-7



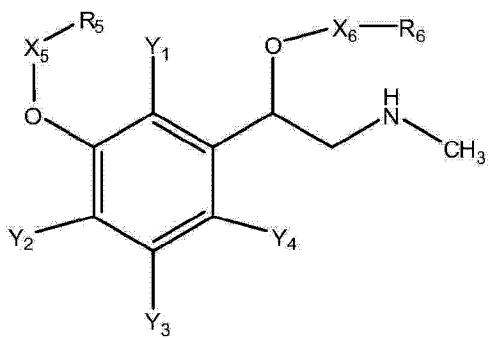
结构式 CS-8



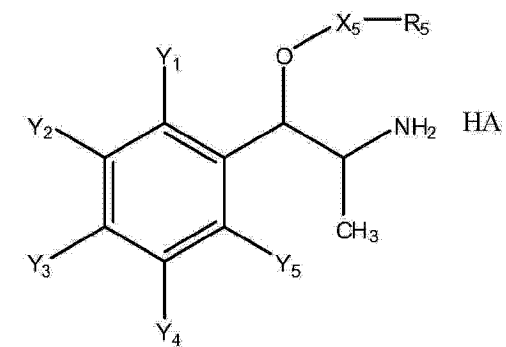
结构式 DEC-1



结构式 DEC-2

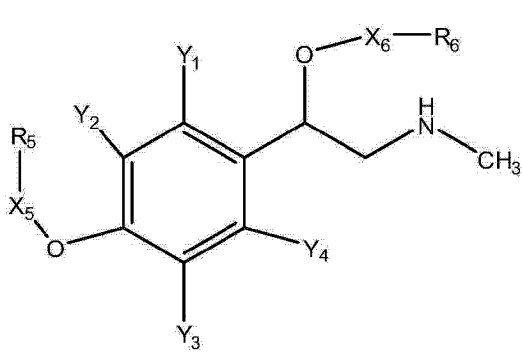


结构式 DEC-3

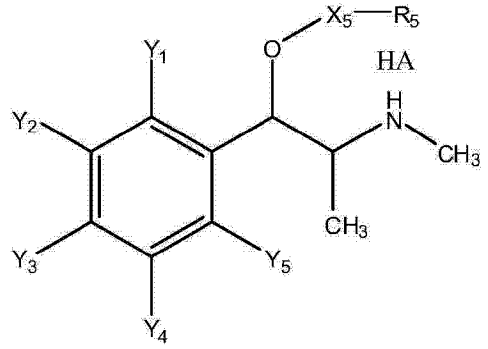


结构式 DEC-4

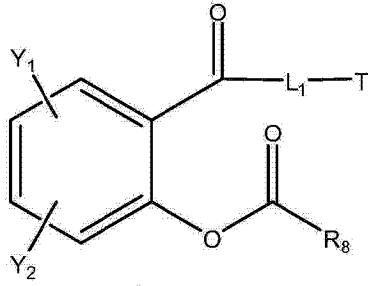
[0066]



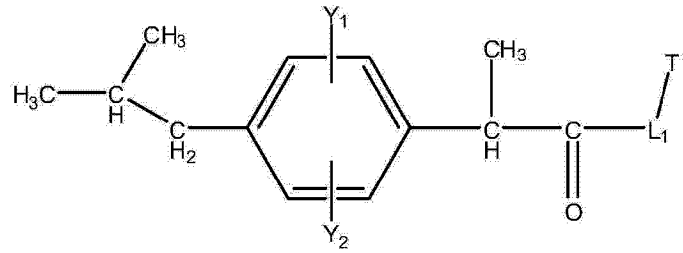
结构式 DEC-5



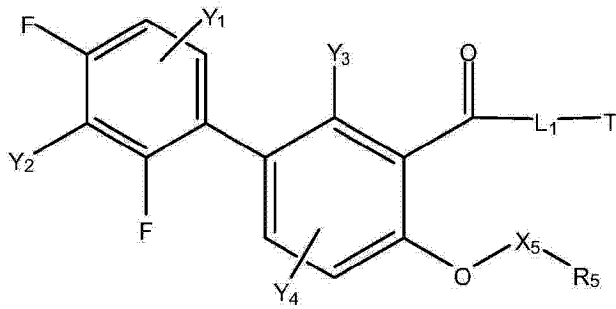
结构式 DEC-6



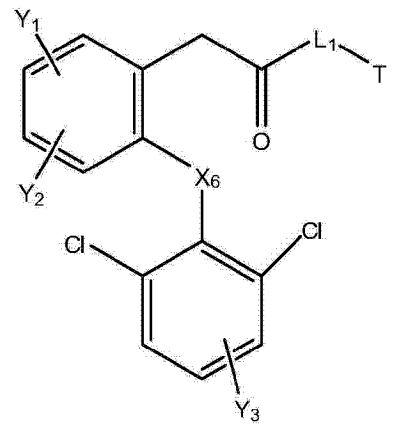
结构式 NSAID-1



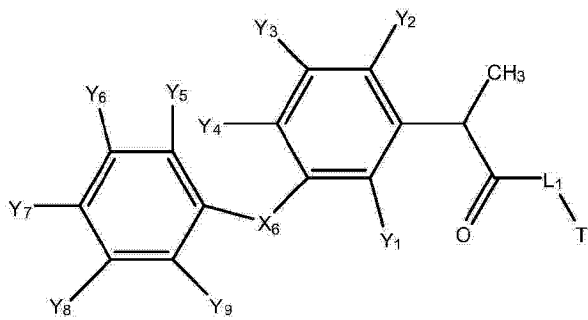
结构式 NSAID-2



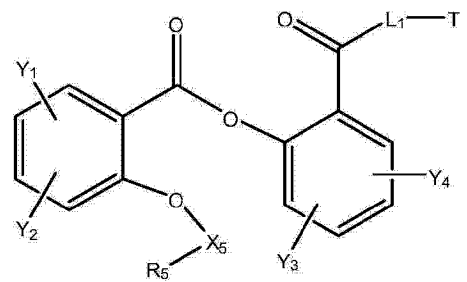
结构式 NSAID-3



结构式 NSAID-4

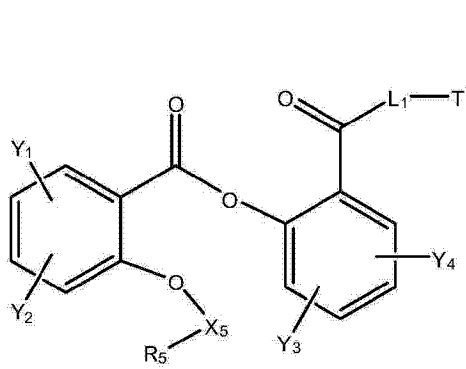


结构式 NSAID-5

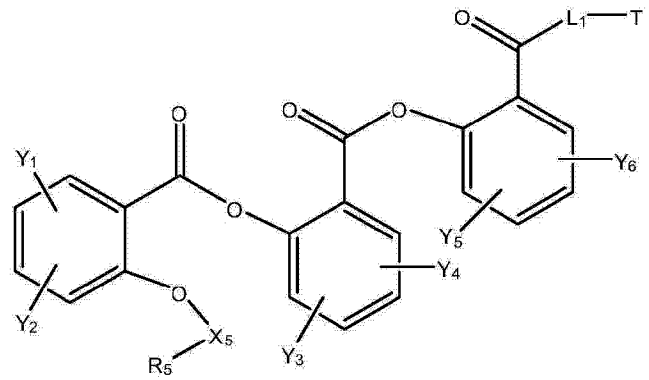


结构式 NSAID-6

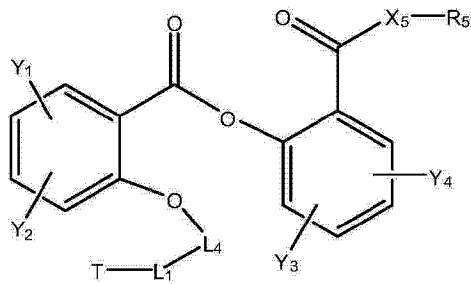
[0067]



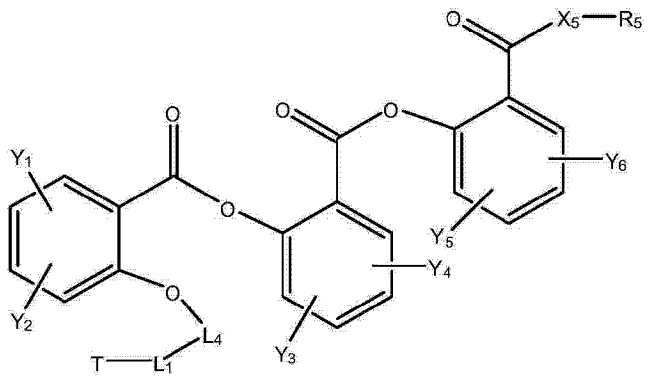
结构式 NSAID-7



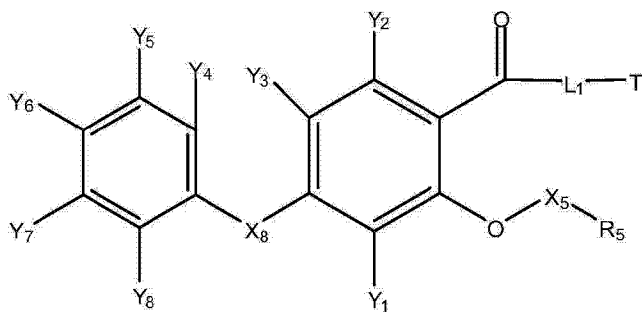
结构式 NSAID-8



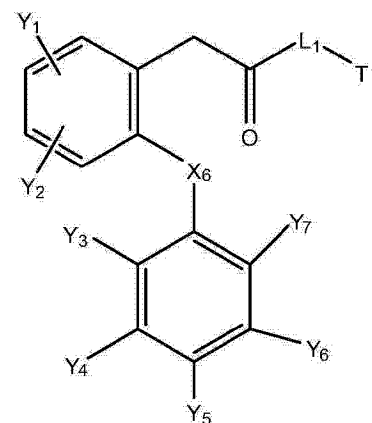
结构式 NSAID-9



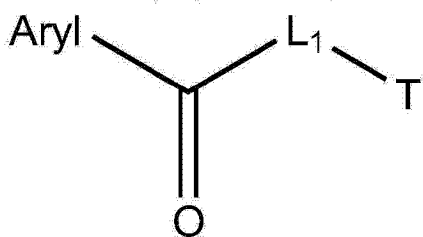
结构式 NSAID-10



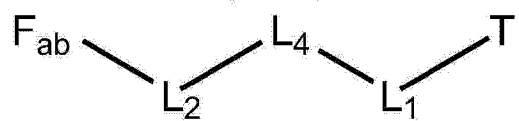
结构式 NSAID-11



结构式 NSAID-12



结构式 NSAID-13

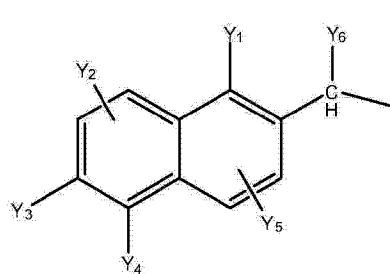


结构式 AB-1

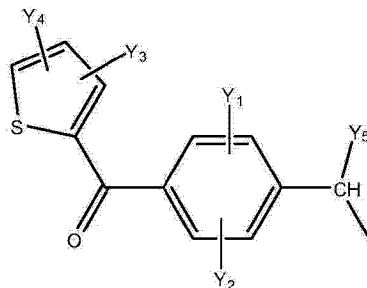
[0068] 包括其立体异构体和药学可接受的盐；

[0069] Aryl- 是抗炎药或抗炎药相关的化合物的高穿透力前药的功能单元, Aryl- 的例子包括,但不限于, Aryl-1, Aryl-2, Aryl-3, Aryl-4, Aryl-5, Aryl-6, Aryl-7, Aryl-8, Aryl-9, Aryl-10, Aryl-11, Aryl-12, Aryl-13, Aryl-14, Aryl-15, Aryl-16, Aryl-17, Aryl-18, Aryl-19, Aryl-20, Aryl-21, Aryl-22, Aryl-23, Aryl-24, Aryl-25, Aryl-26, Aryl-27, Aryl-28, Aryl-29, Aryl-30, Aryl-31, Aryl-32, Aryl-33, Aryl-34, Aryl-35,

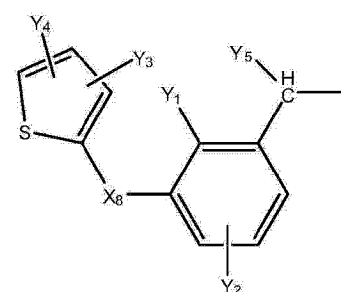
Aryl-36, Aryl-37, Aryl-38, Aryl-39, Aryl-40, Aryl-41, Aryl-42, Aryl-43, Aryl-44, Aryl-45, Aryl-46, Aryl-47, Aryl-48, Aryl-49, Aryl-50, Aryl-51, Aryl-52, Aryl-53, Aryl-54, Aryl-55, Aryl-56, Aryl-57, Aryl-58, Aryl-59, Aryl-60, Aryl-61, Aryl-62, Aryl-63, Aryl-64, Aryl-65, Aryl-66, Aryl-67, Aryl-68, Aryl-69, Aryl-70, 和 Aryl-71 :
[0070]



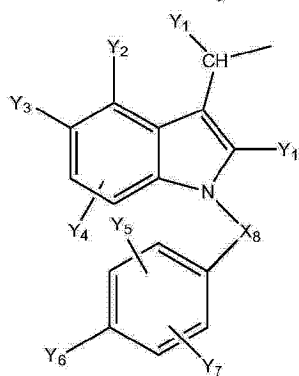
Aryl-1



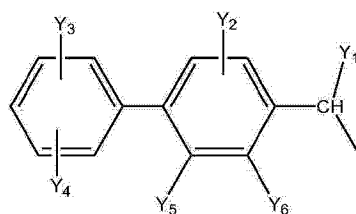
Aryl-2



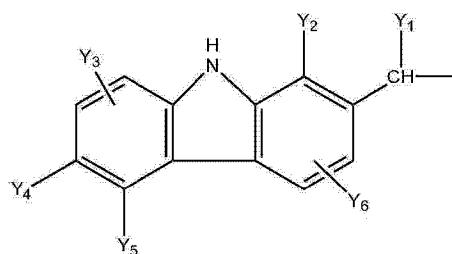
Aryl-3



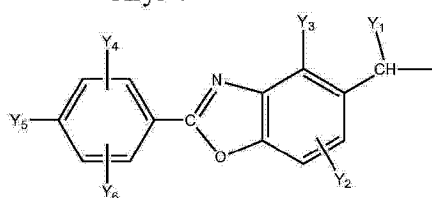
Aryl-4



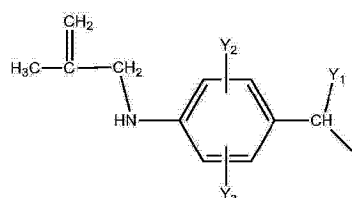
Aryl-5



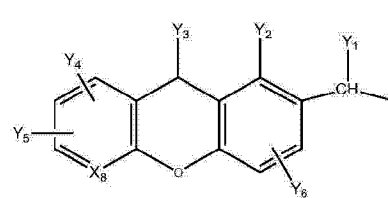
Aryl-6



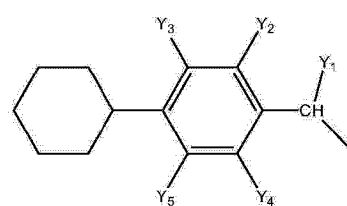
Aryl-7



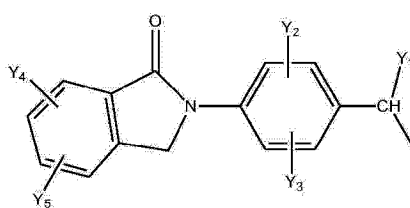
Aryl-8



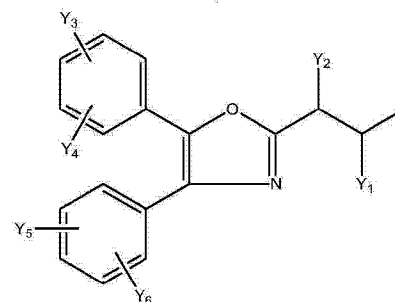
Aryl-9



Aryl-10

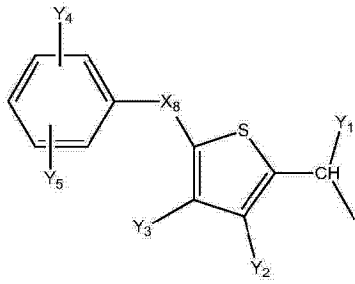


Aryl-11

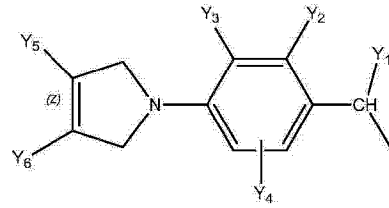


Aryl-12

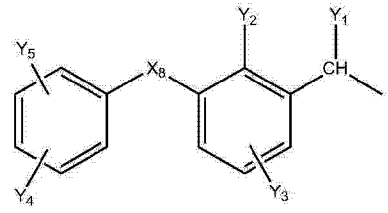
[0071]



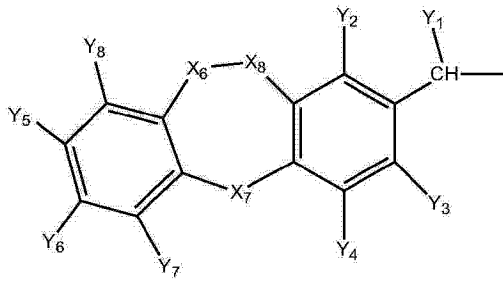
Aryl-13



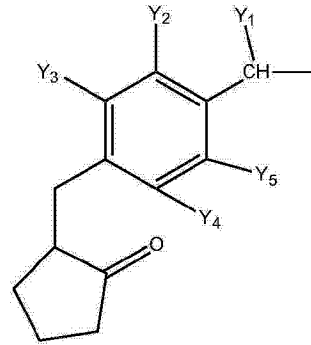
Aryl-14



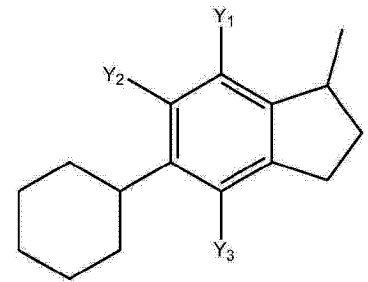
Aryl-15



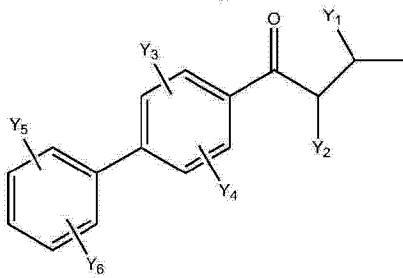
Aryl-16



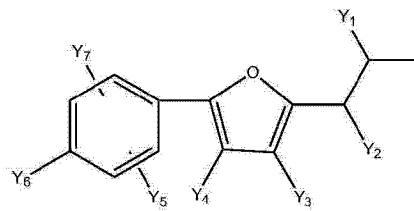
Aryl-17



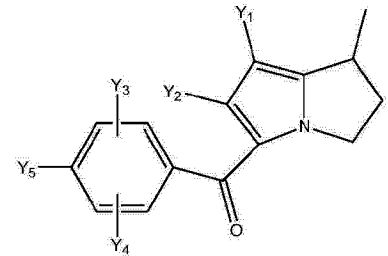
Aryl-18



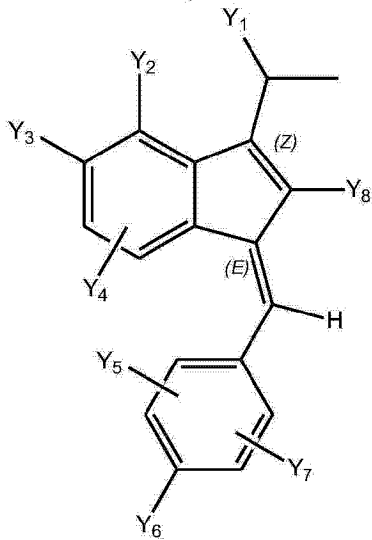
Aryl-19



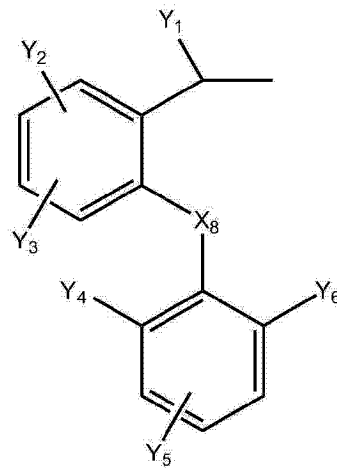
Aryl-20



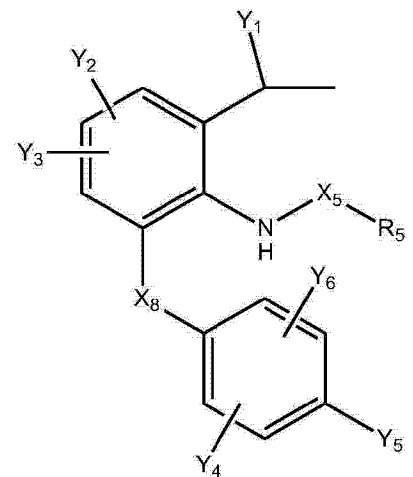
Aryl-21



Aryl-22

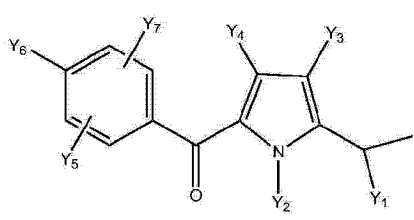


Aryl-23

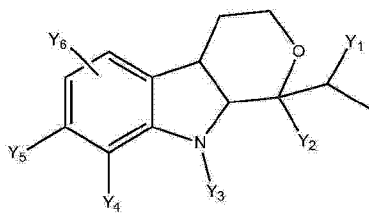


Aryl-24

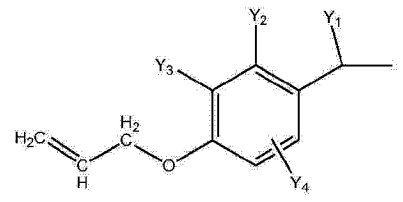
[0072]



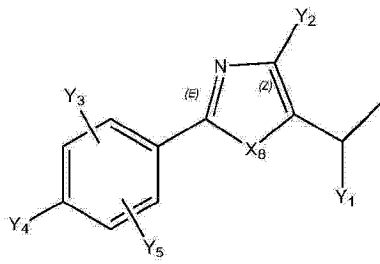
Aryl-25



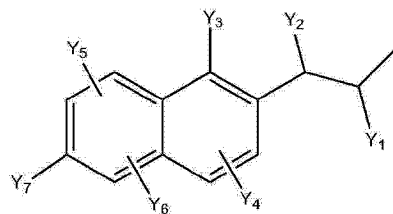
Aryl-26



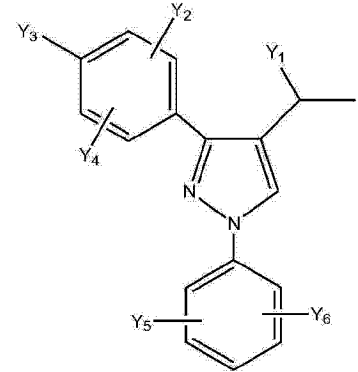
Aryl-27



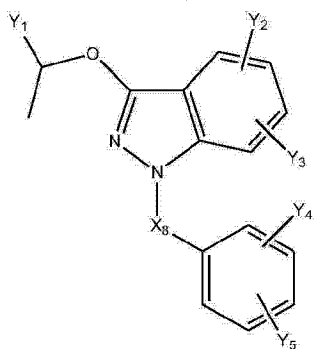
Aryl-28



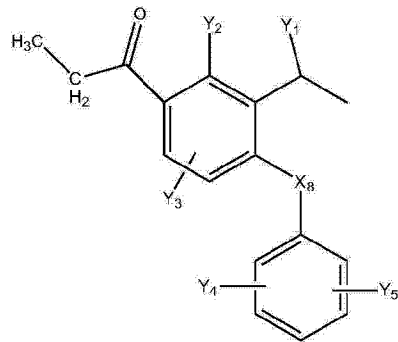
Aryl-29



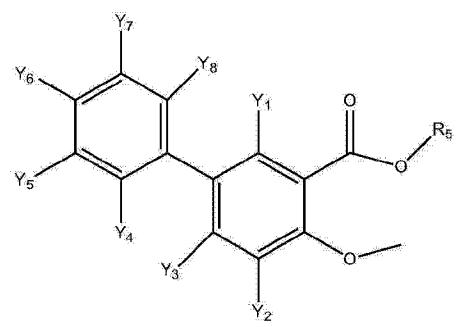
Aryl-30



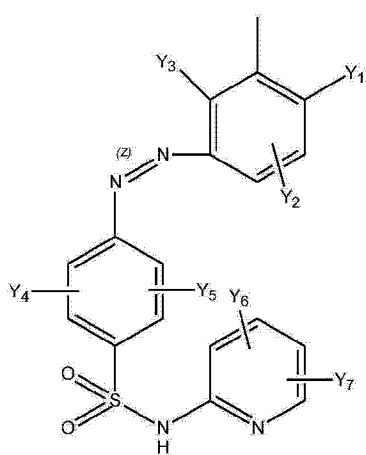
Aryl-31



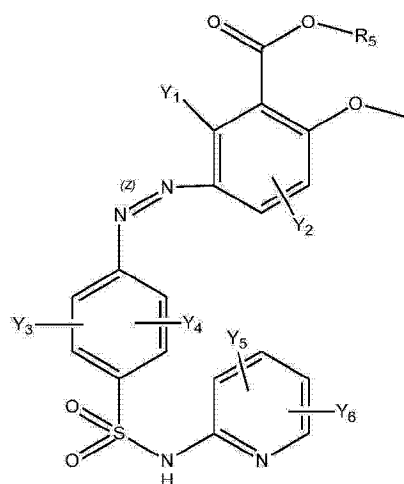
Aryl-32



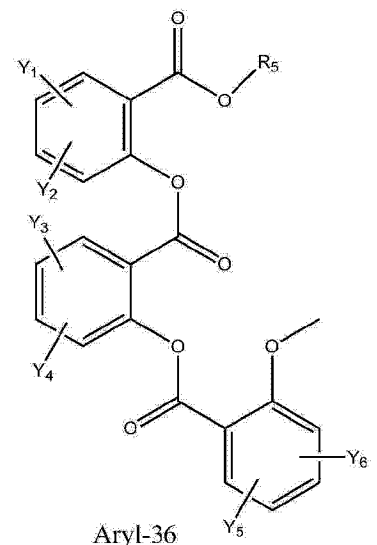
Aryl-33



Aryl-34

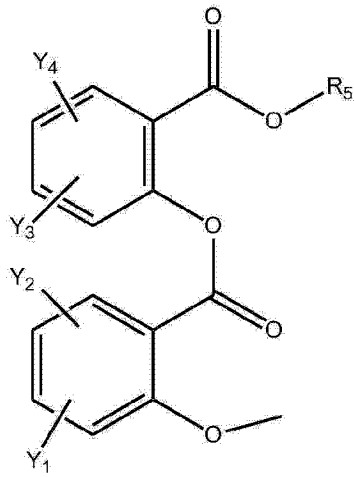


Aryl-35

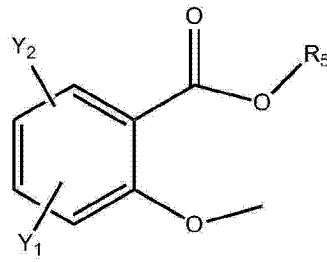


Aryl-36

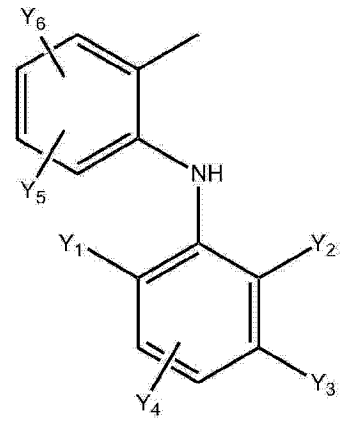
[0073]



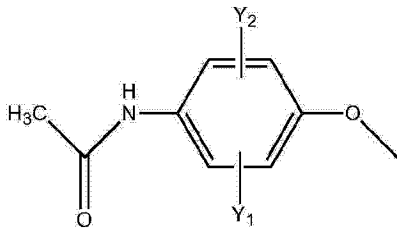
Aryl-37



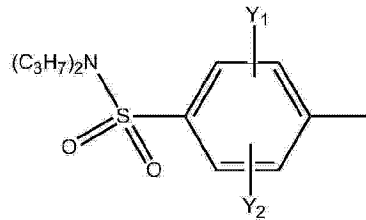
Aryl-38



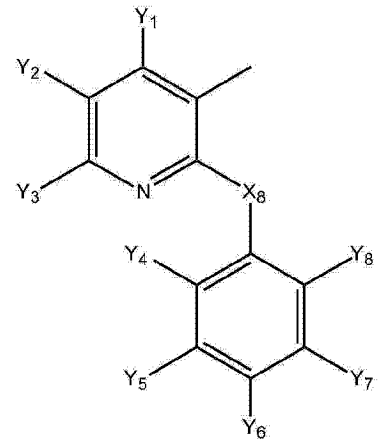
Aryl-39



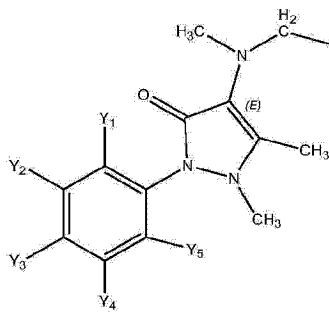
Aryl-40



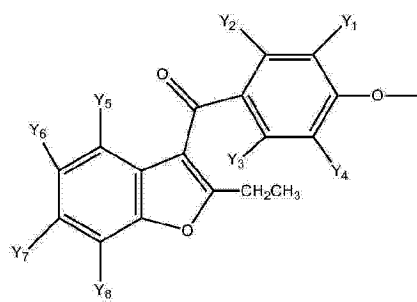
Aryl-41



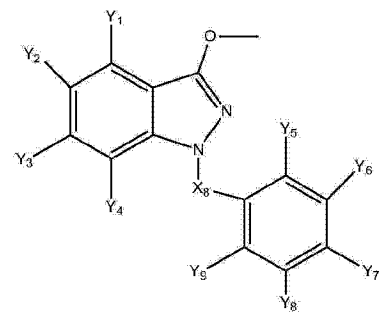
Aryl-42



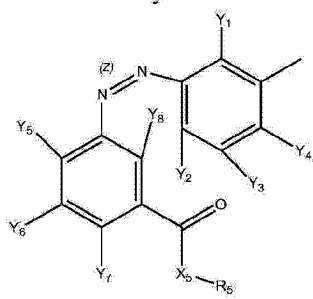
Aryl-43



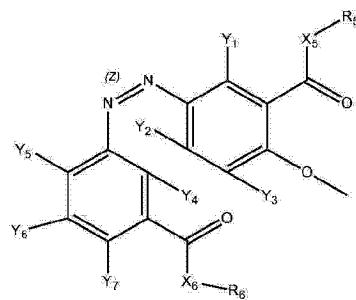
Aryl-44



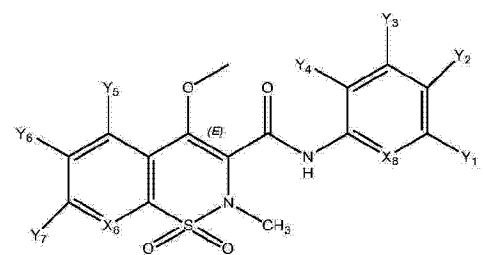
Aryl-45



Aryl-46

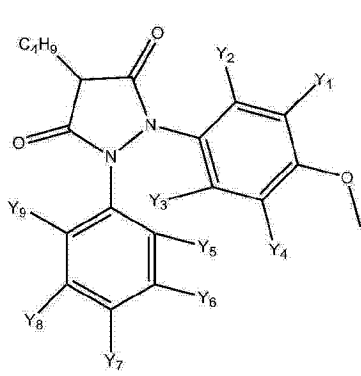


Aryl-47

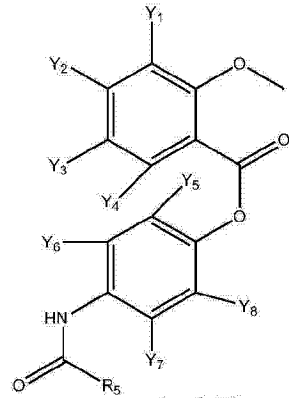


Aryl-48

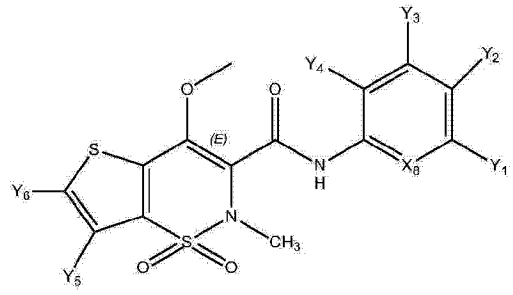
[0074]



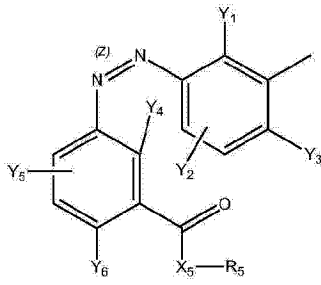
Aryl-49



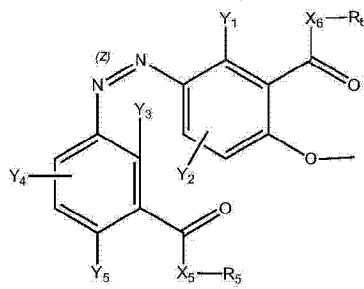
Aryl-50



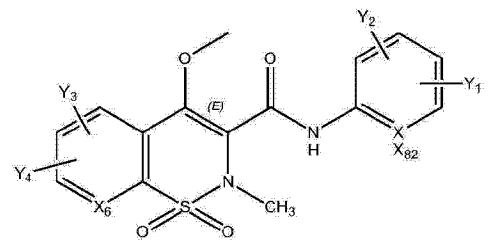
Aryl-51



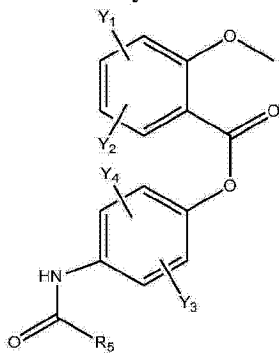
Aryl-52



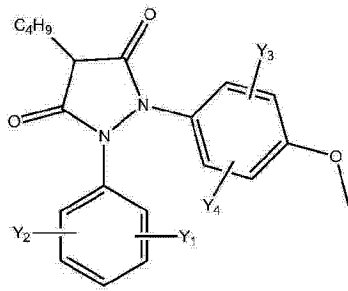
Aryl-53



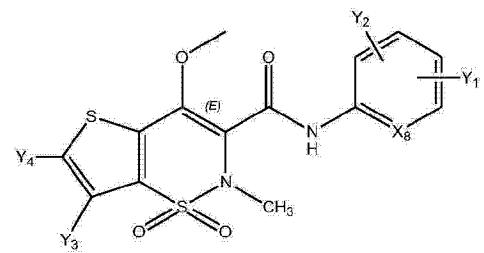
Aryl-54



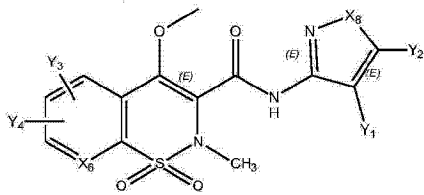
Aryl-55



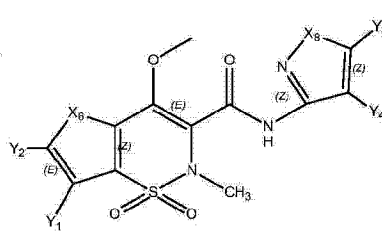
Aryl-56



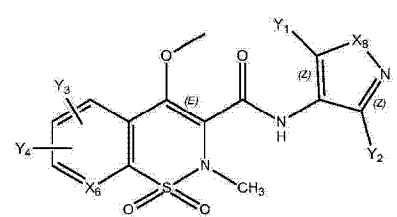
Aryl-57



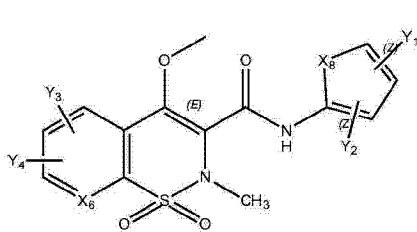
Aryl-58



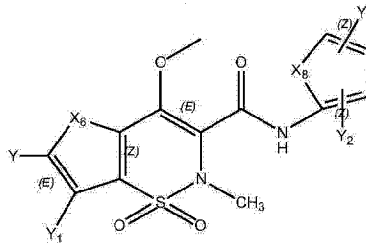
Aryl-59



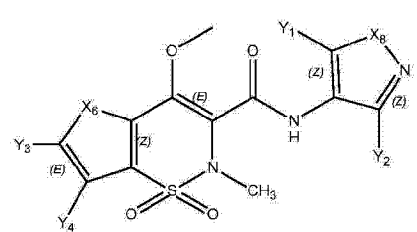
Aryl-60



Aryl-61

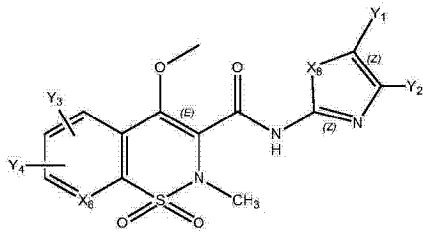


Aryl-62

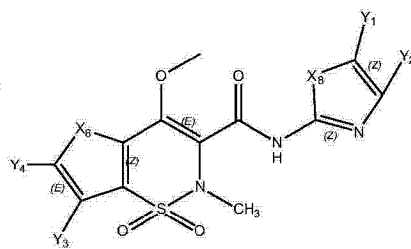


Aryl-63

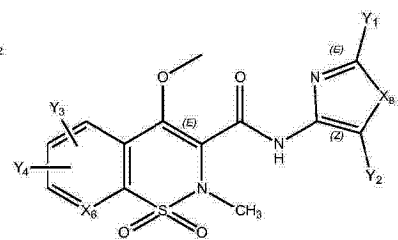
[0075]



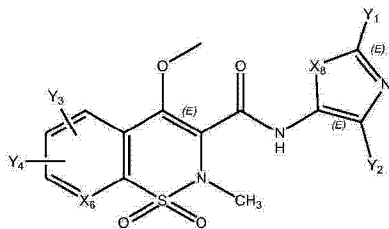
Aryl-64



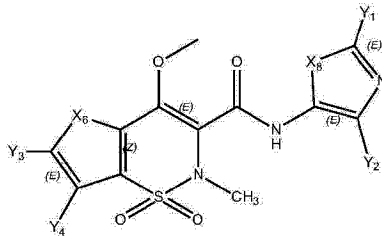
Aryl-65



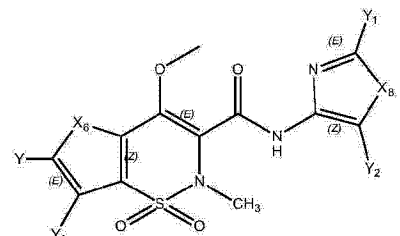
Aryl-66



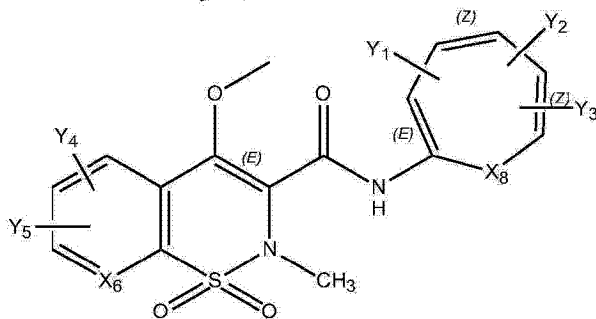
Aryl-67



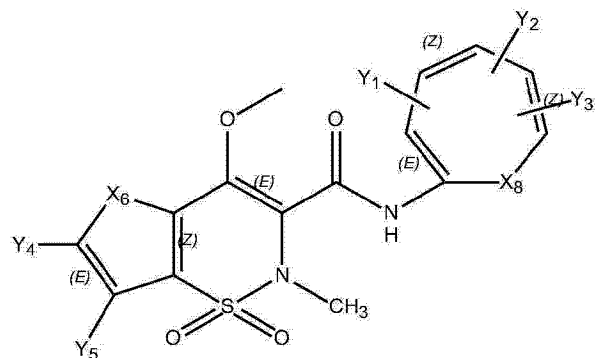
Aryl-68



Aryl-69



Aryl-70

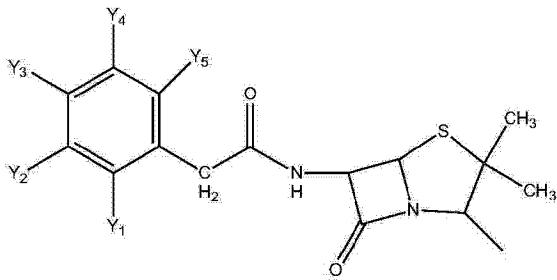


Aryl-71

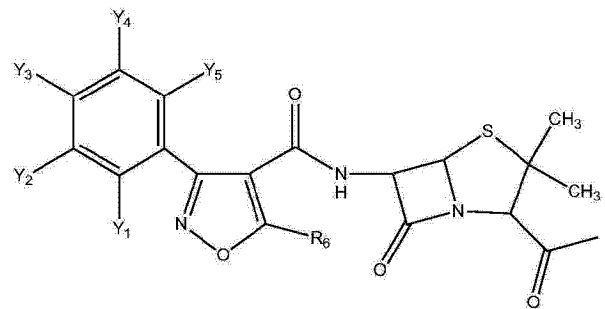
[0076] F_{ab} 是抗菌素或抗菌素相关的化合物的高穿透力前药的功能单元, F_{ab} 的例子包括,但不限于:结构式 FP-1、结构式 FP-2、结构式 FP-3、结构式 FP-4、结构式 FP-5、结构式 FP-6、结构式 FP-7、结构式 FP-8、结构式 FP-9、结构式 FP-10、结构式 FP-11、结构式 FP-12、结构式 FP-13、结构式 FP-14、结构式 FP-15、结构式 FP-16、结构式 FP-17、结构式 FP-18、结构式 FP-19、结构式 FP-20、结构式 FP-21、结构式 FP-22、结构式 FP-23、结构式 FP-24、结构式 FP-25、结构式 FP-26、结构式 FP-27、结构式 FP-28、结构式 FP-29、结构式 FP-30、结构式 FP-31、结构式 FP-32、结构式 FP-33、结构式 FP-34、结构式 FP-35、结构式 FP-36、结构式 FP-37、结构式 FP-38、结构式 FP-39、结构式 FP-40、结构式 FP-41、结构式 FP-42、结构式 FP-43、结构式 FP-44、结构式 FP-45、结构式 FP-46、结构式 FP-47、结构式 FP-48、结构式 FP-49、结构式 FP-50、结构式 FP-51、结构式 FP-52、结构式 FP-53、结构式 FP-54、结构式 FP-55、结构式 FP-56、结构式 FP-57、结构式 FP-58、结构式 FP-59、结构式 FP-60、结构式 FP-61、结构式 FP-62、结构式 FP-63、结构式 FP-64、结构式 FP-65、结构式 FP-66、结构式 FP-67、结构式 FP-68、结构式 FP-69、结构式 FP-70、结构式 FP-71、结构式 FP-72、结构式 FP-73、结构式 FP-74、结构式 FP-75、结构式 FP-76、结构式 FP-77、结构式 FP-78、结构式 FP-79、结构式 FP-80、结构式 FP-81、结构式 FP-82、结构式 FP-83、结构式 FP-84、结构式 FP-85、结构式 FP-86、结构式 FP-87、结构式 FP-88、结构式 FI-1、结构式 FI-2、结构式 FI-3、结构式 FI-4、结构式 FI-5、结构式 FI-6、结构式 FI-7、结构式 FI-8、结构式 FI-9、结构式 FI-10、结构式 FI-11、结构式 FI-12、结构式 FI-13、结构式 FI-14、结构式 FI-15、结

构式 FI-16、结构式 FI-17、结构式 FI-18、结构式 FI-19、结构式 FI-20、结构式 FI-21、结构式 FI-22、结构式 FI-23、结构式 FI-24、结构式 FI-25、结构式 FI-26、结构式 FI-27、结构式 FI-28、结构式 FI-29、结构式 FI-30、结构式 FI-31、结构式 FI-32、结构式 FI-33、结构式 FS-1、结构式 FS-2、结构式 FS-3、结构式 FS-4、结构式 FS-5、结构式 FS-6、结构式 FS-7、结构式 FS-8、结构式 FS-9、结构式 FS-10、结构式 FS-11、结构式 FS-12、结构式 FS-13、结构式 FS-14、结构式 FS-15、结构式 FS-16、结构式 FS-17、结构式 FS-18、结构式 FS-19、结构式 FS-20、结构式 FT-1、结构式 FT-2、结构式 FT-3、结构式 FT-4、结构式 FT-5、结构式 FT-6、结构式 FT-7、结构式 FT-8、结构式 FT-9、结构式 FT-10、结构式 FT-11、结构式 FT-12、结构式 FT-13、结构式 FT-14、结构式 FT-15、结构式 FT-16、结构式 FT-17、结构式 FT-18、结构式 FT-19 和结构式 FT-20；

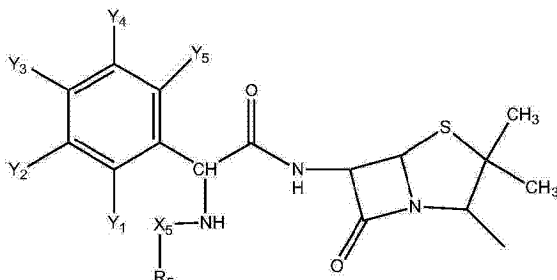
[0077]



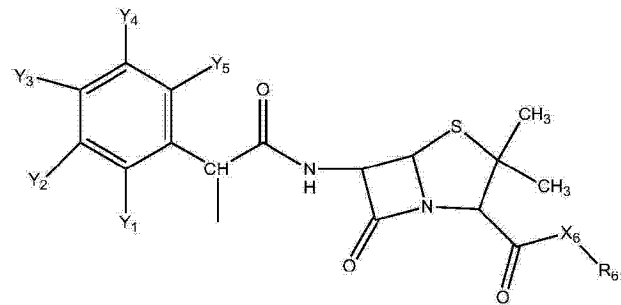
结构式 FP-1



结构式 FP-2

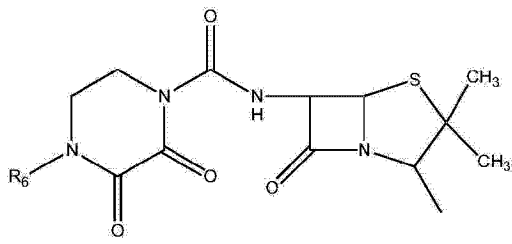


结构式 FP-3

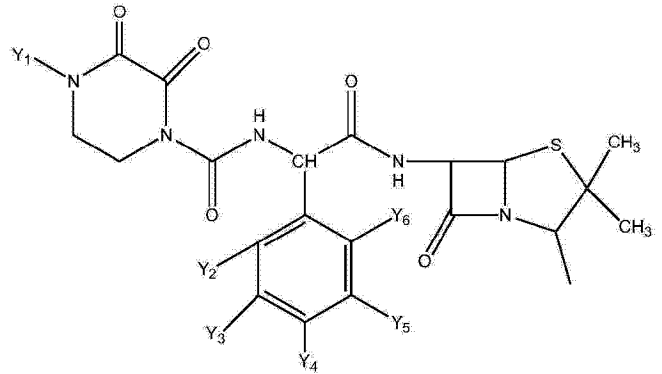


结构式 FP-4

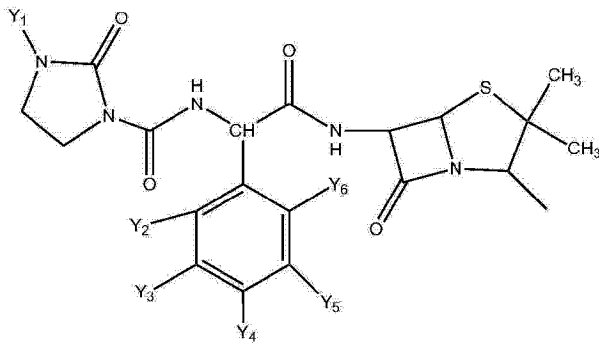
[0078]



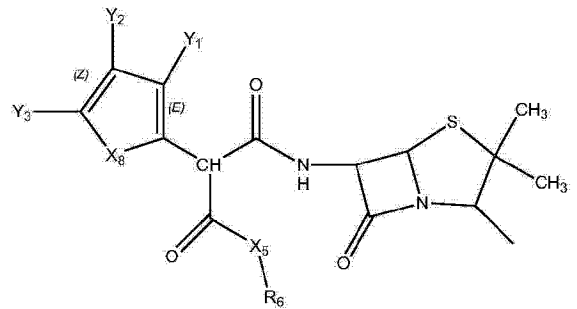
结构式 FP-5



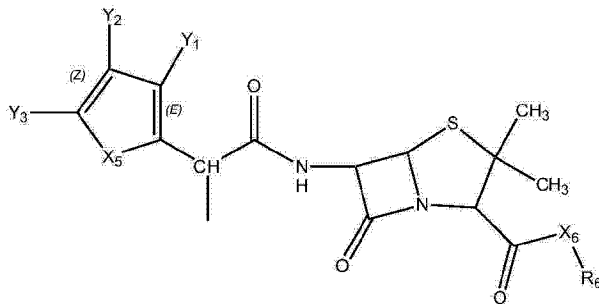
结构式 FP-6



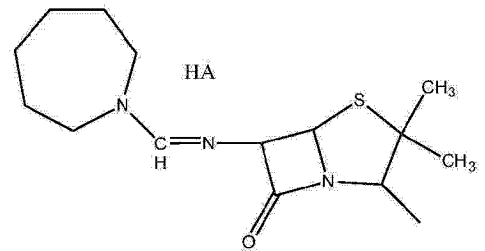
结构式 FP-7



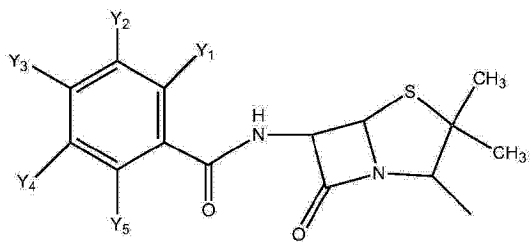
结构式 FP-8



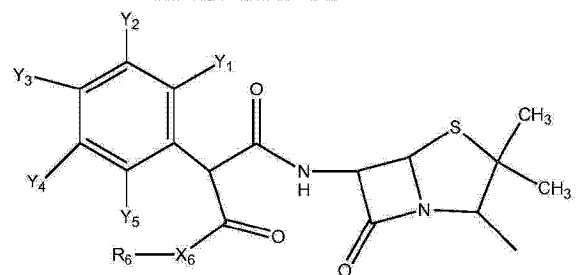
结构式 FP-9



结构式 FP-10

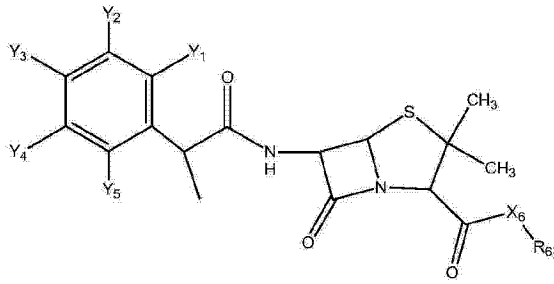


结构式 FP-11

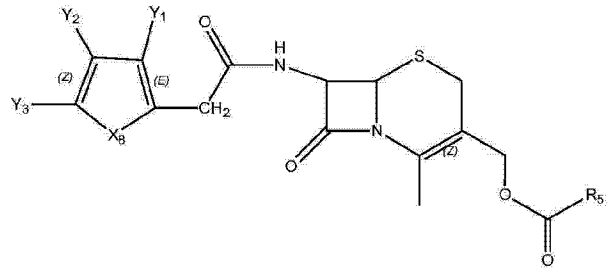


结构式 FP-12

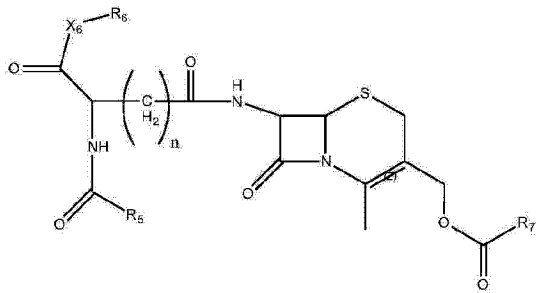
[0079]



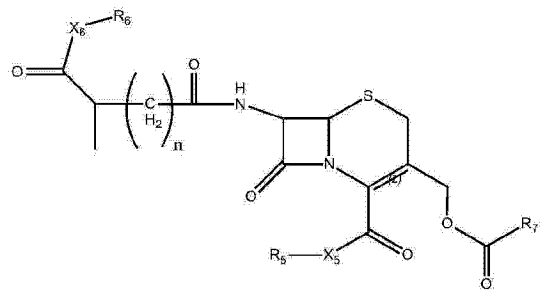
结构式 FP-13



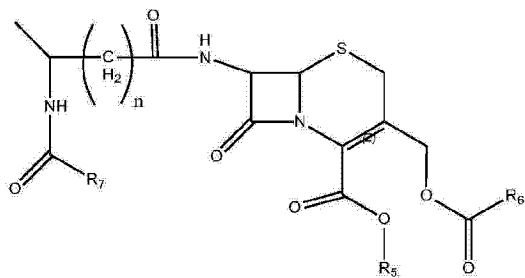
结构式 FP-14



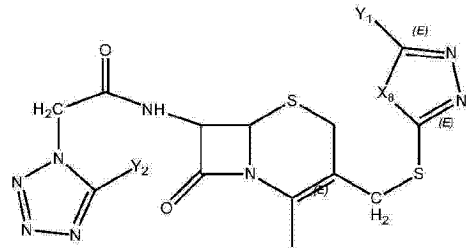
结构式 FP-15



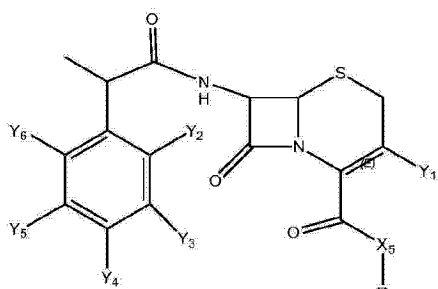
结构式 FP-16



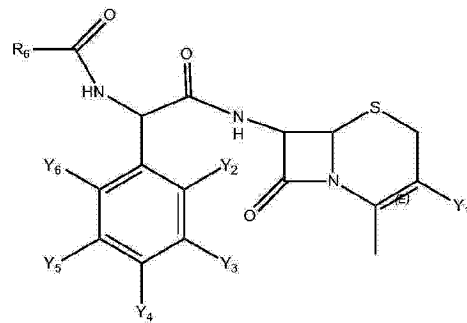
结构式 FP-17



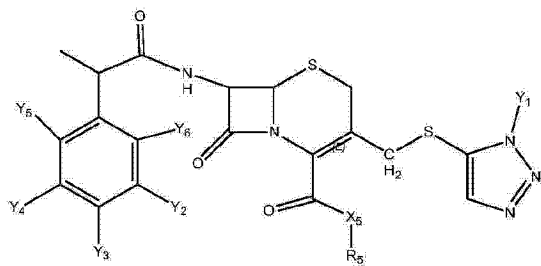
结构式 FP-18



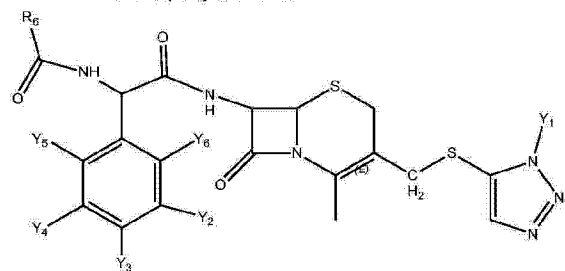
结构式 FP-19



结构式 FP-20

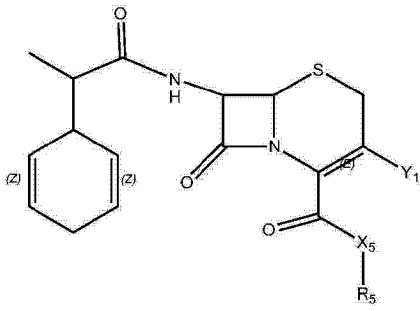


结构式 FP-21

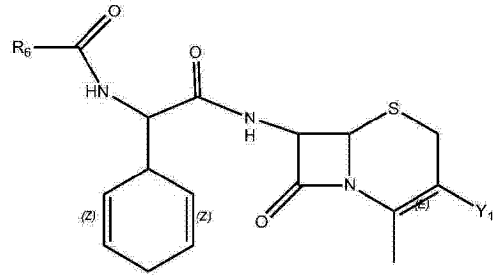


结构式 FP-22

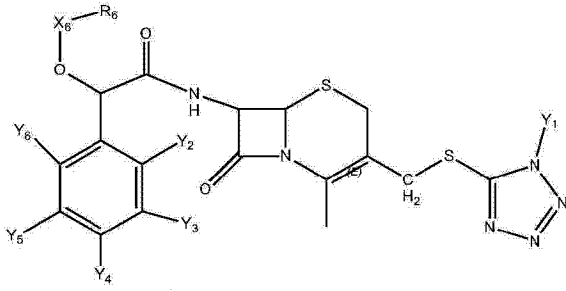
[0080]



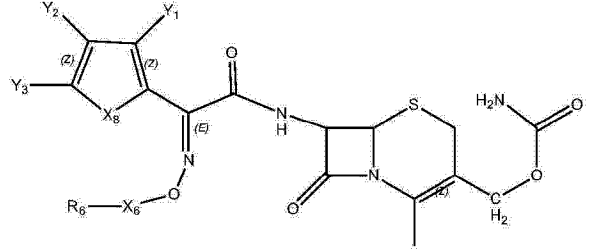
结构式 FP-23



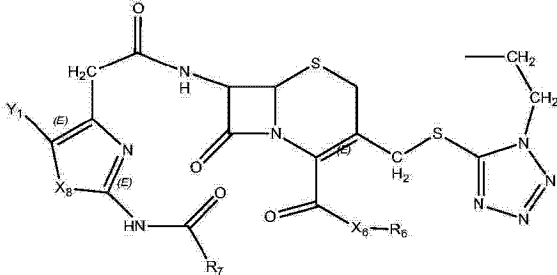
结构式 FP-24



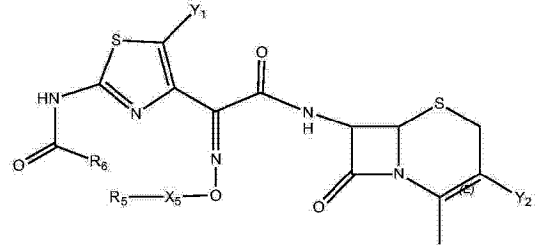
结构式 FP-25



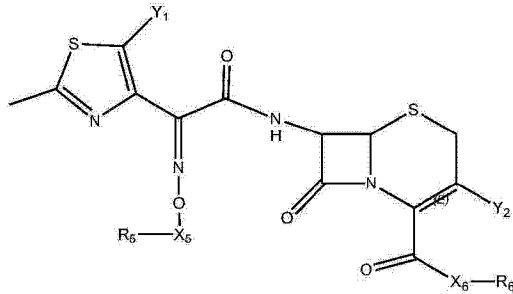
结构式 FP-26



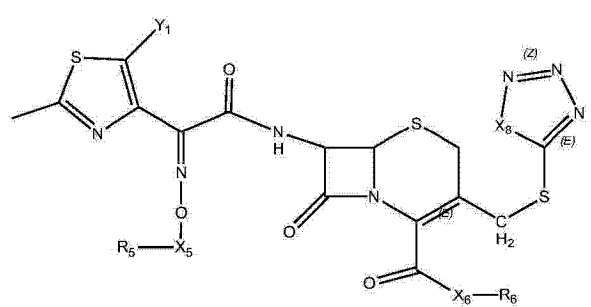
结构式 FP-27



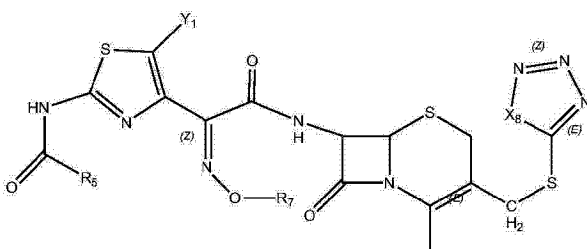
结构式 FP-28



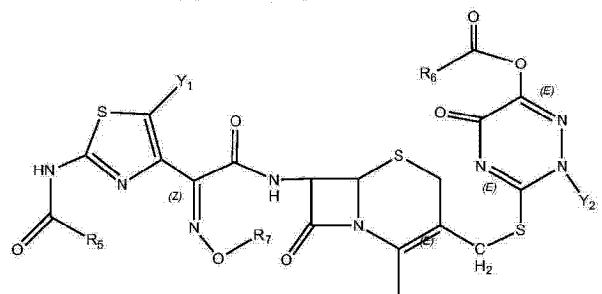
结构式 FP-29



结构式 FP-30

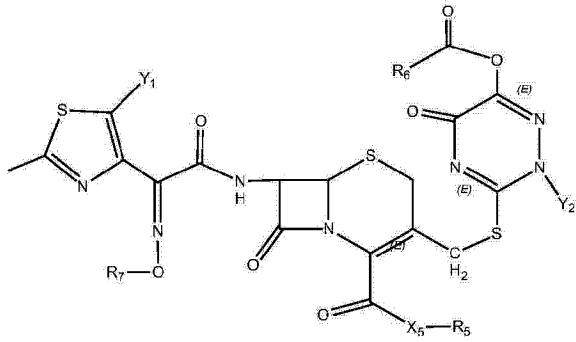


结构式 FP-31

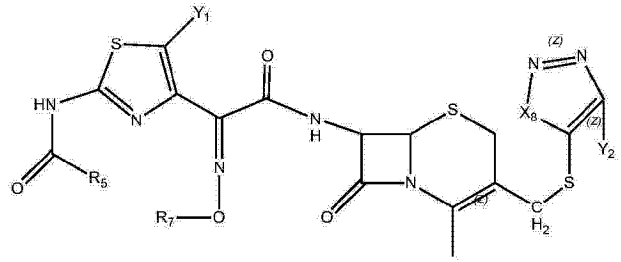


结构式 FP-32

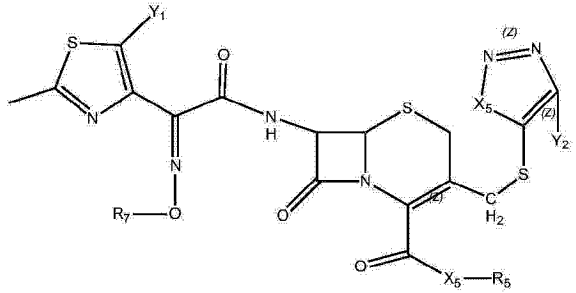
[0081]



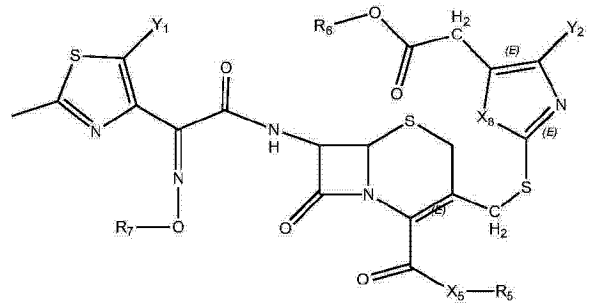
结构式 FP-33



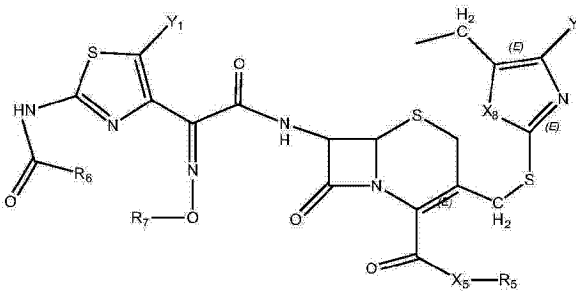
结构式 FP-34



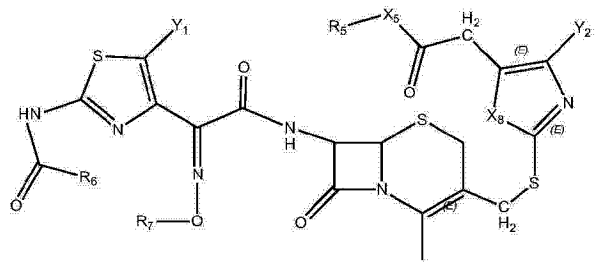
结构式 FP-35



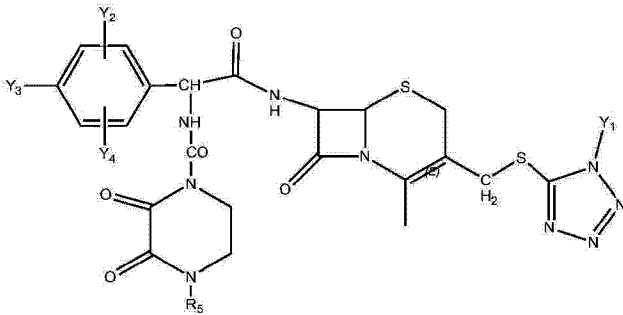
结构式 FP-36



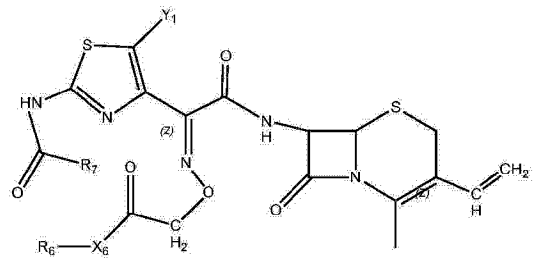
结构式 FP-37



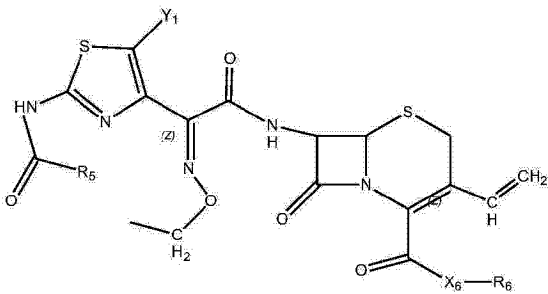
结构式 FP-38



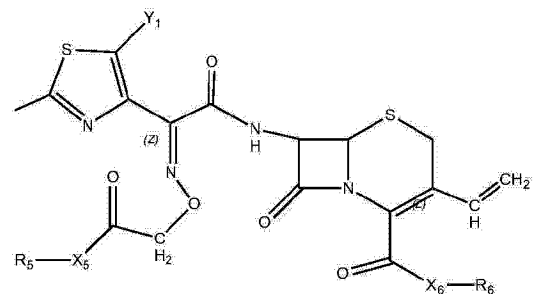
结构式 FP-39



结构式 FP-40

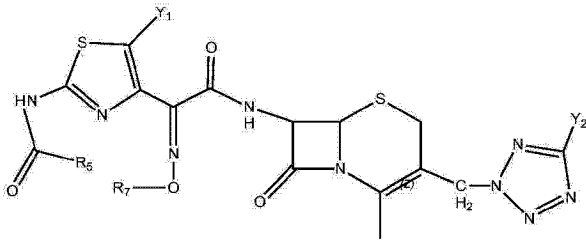


结构式 FP-41

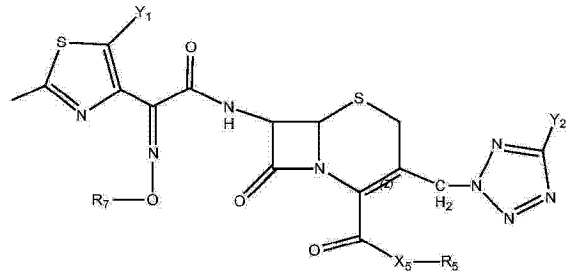


结构式 FP-42

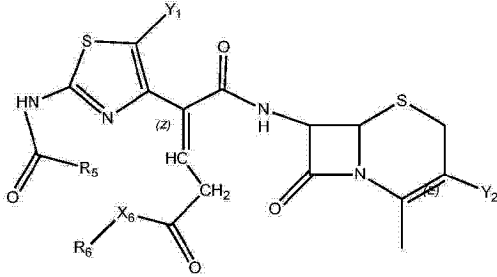
[0082]



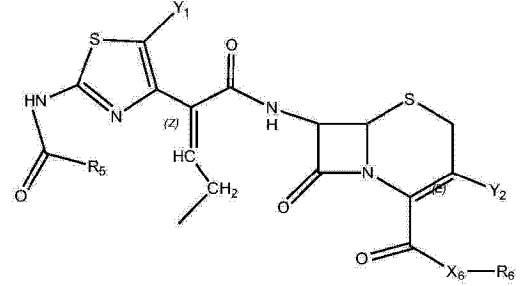
结构式 FP-43



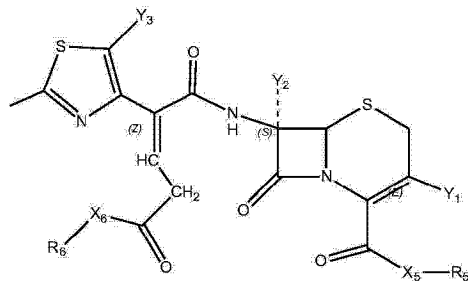
结构式 FP-44



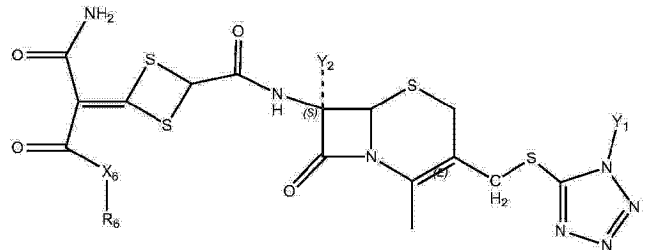
结构式 FP-45



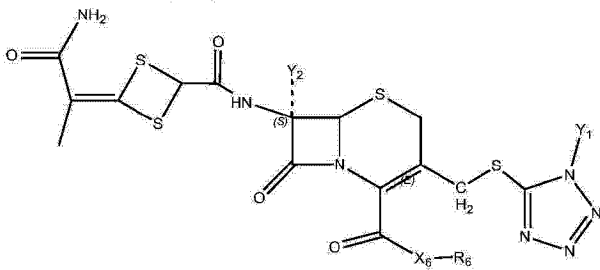
结构式 FP-46



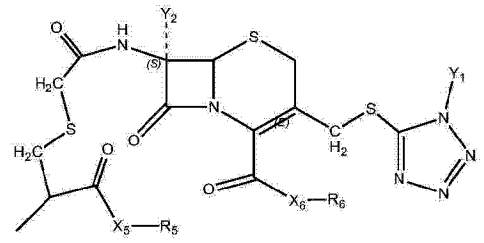
结构式 FP-47



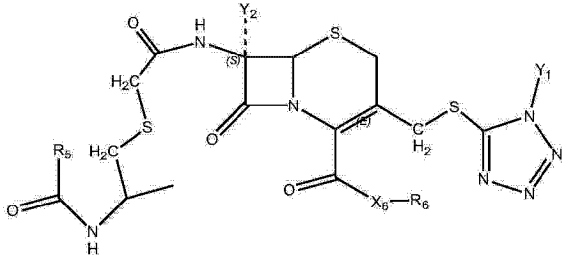
结构式 FP-48



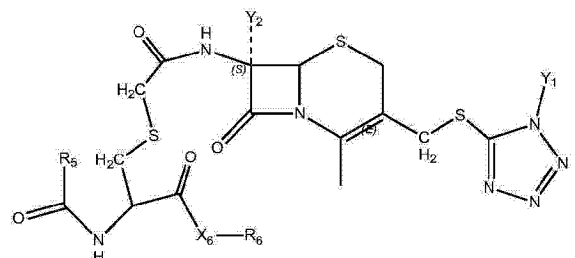
结构式 FP-49



结构式 FP-50

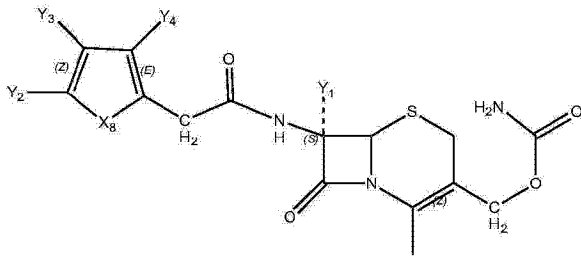


结构式 FP-51

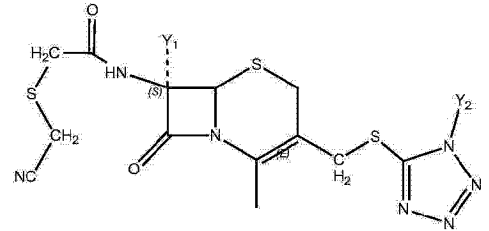


结构式 FP-52

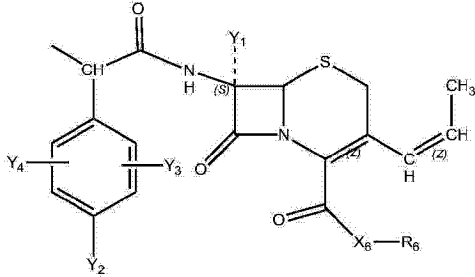
[0083]



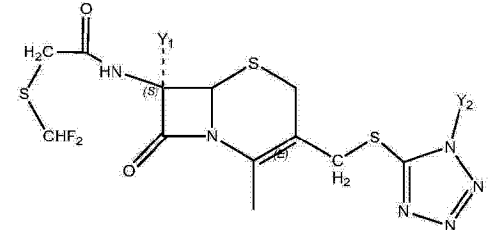
结构式 FP-53



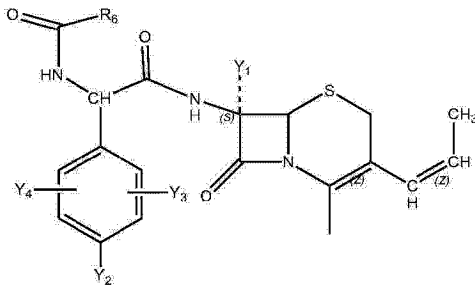
结构式 FP-54



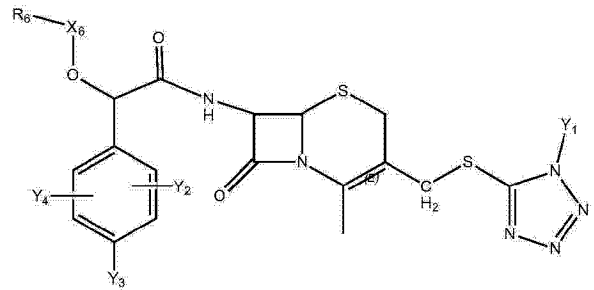
结构式 FP-55



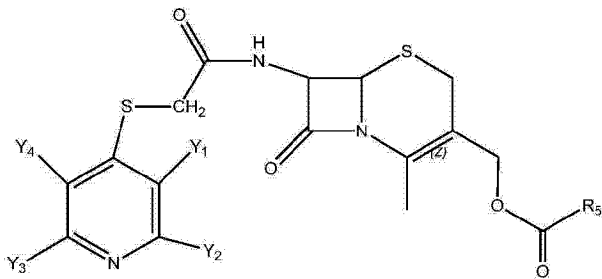
结构式 FP-56



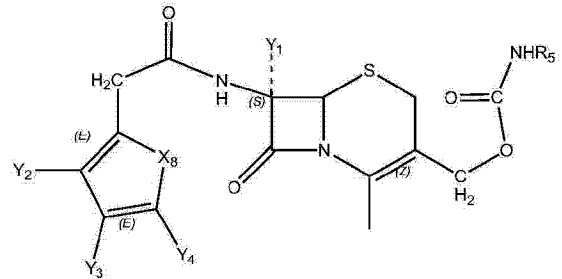
结构式 FP-57



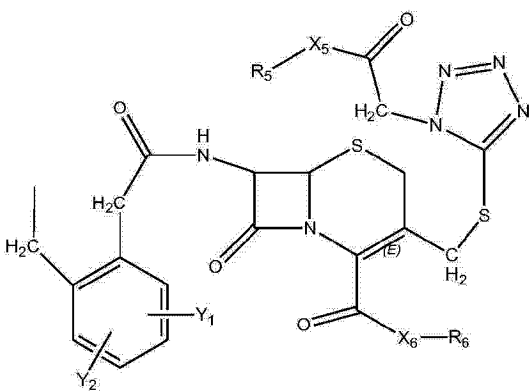
结构式 FP-58



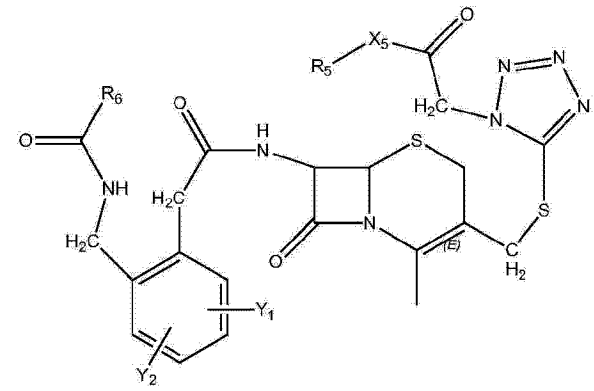
结构式 FP-59



结构式 FP-60

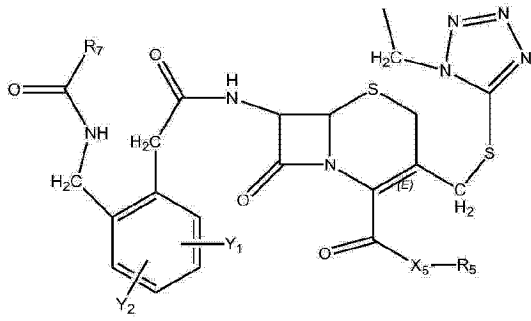


结构式 FP-61

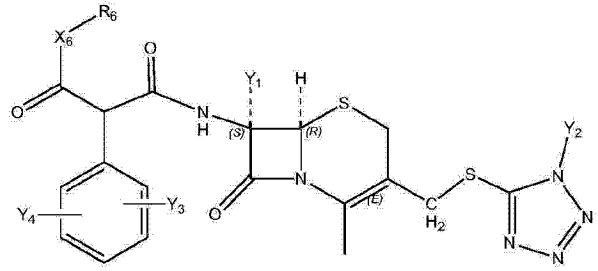


结构式 FP-62

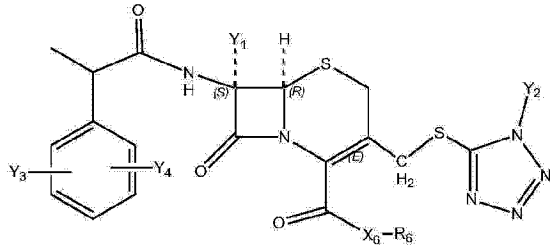
[0084]



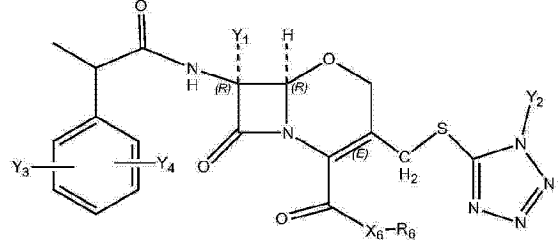
结构式 FP-63



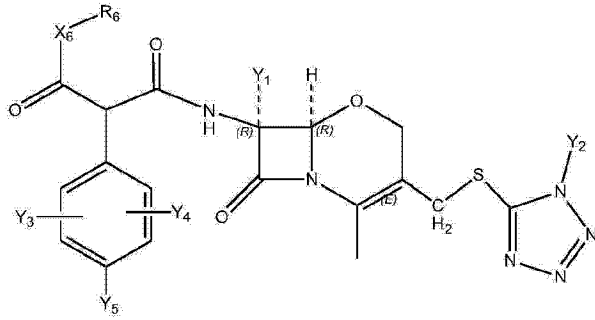
结构式 FP-64



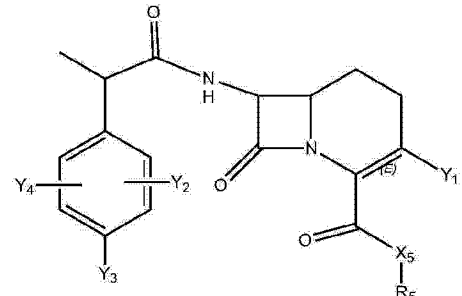
结构式 FP-65



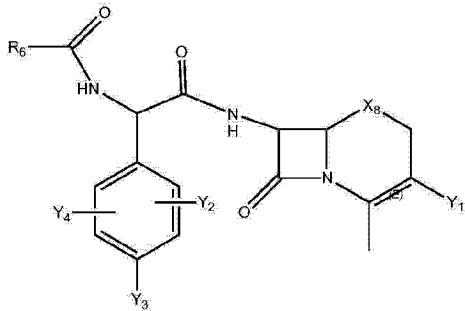
结构式 FP-66



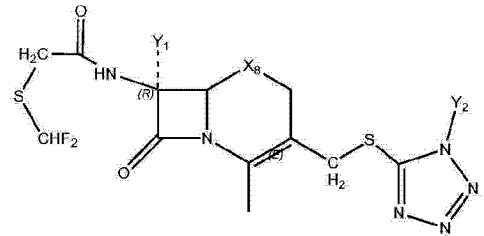
结构式 FP-67



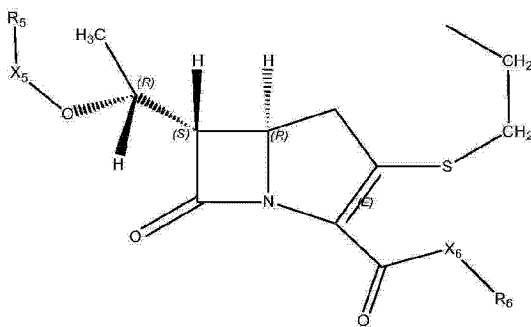
结构式 FP-68



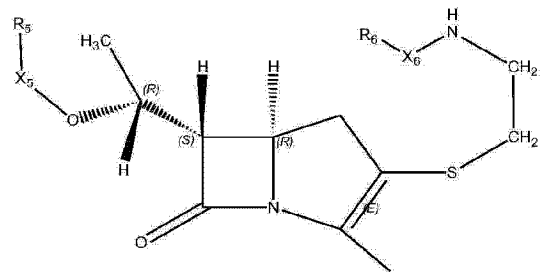
结构式 FP-69



结构式 FP-70

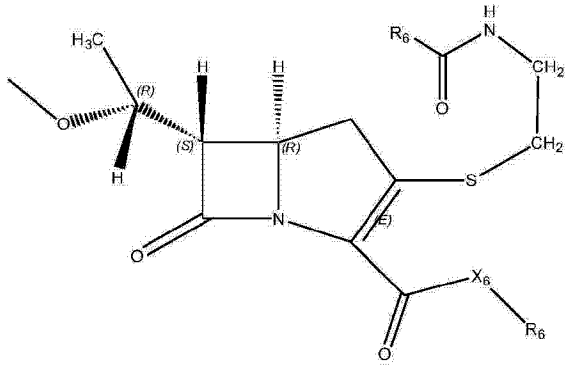


结构式 FP-71

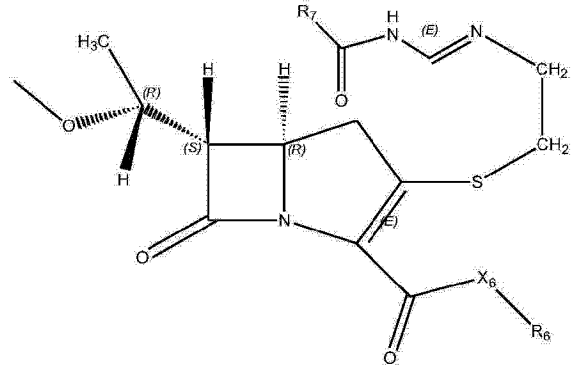


结构式 FP-72

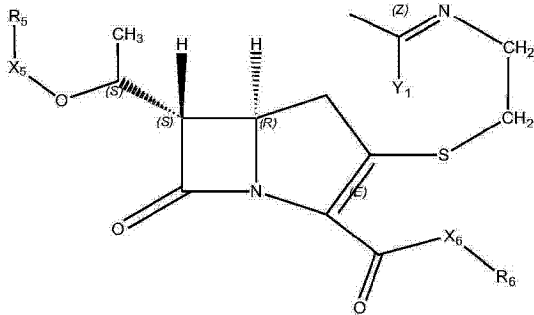
[0085]



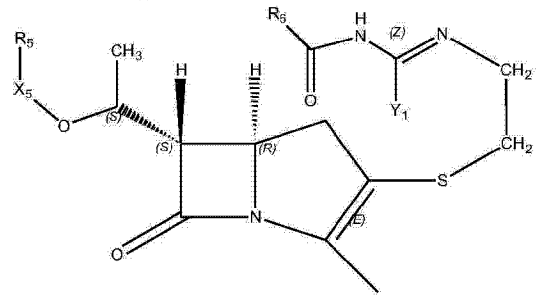
结构式 FP-73



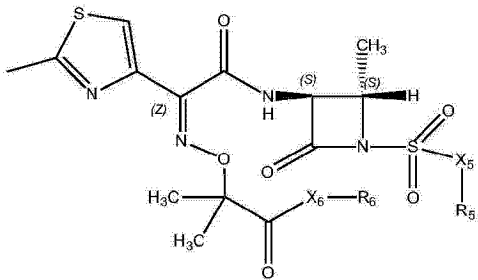
结构式 FP-74



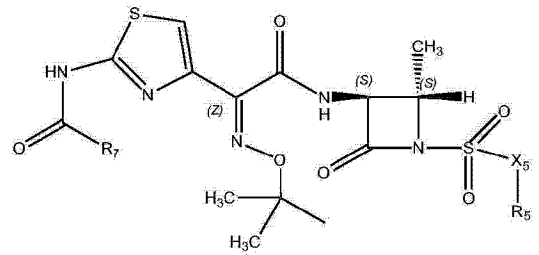
结构式 FP-75



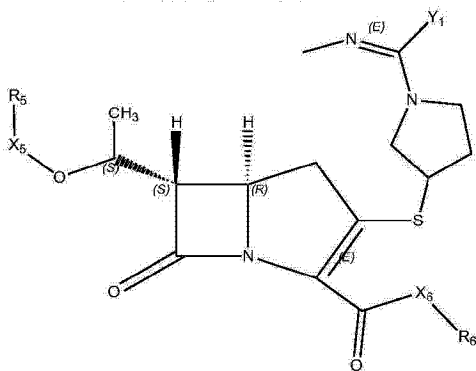
结构式 FP-76



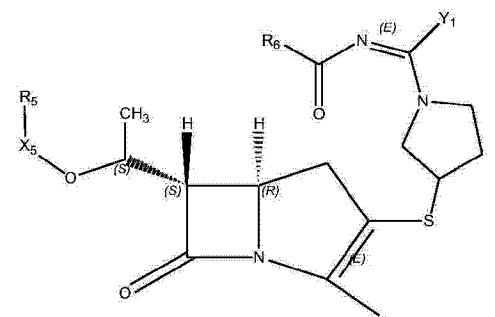
结构式 FP-77



结构式 FP-78

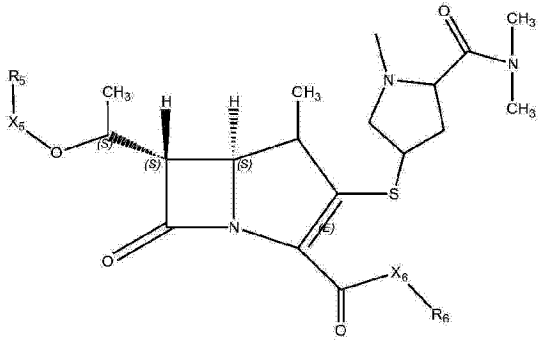


结构式 FP-79

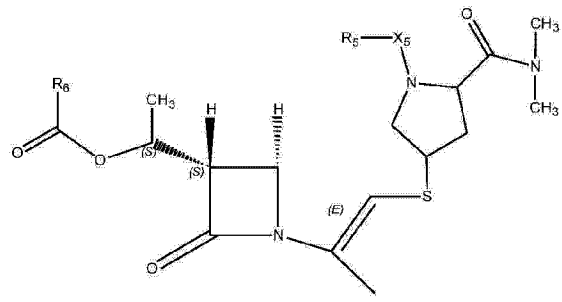


结构式 FP-80

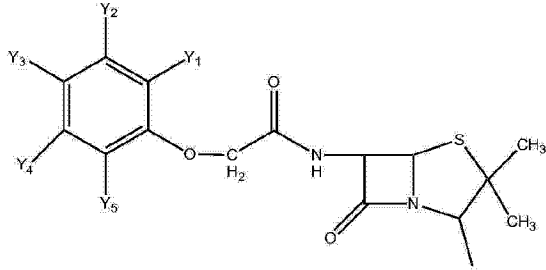
[0086]



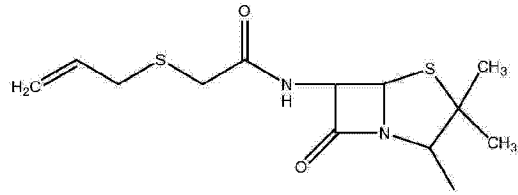
结构式 FP-81



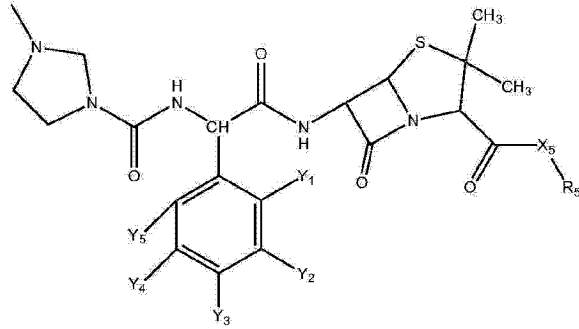
结构式 FP-82



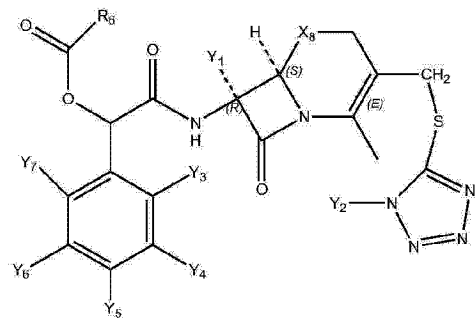
结构式 FP-83



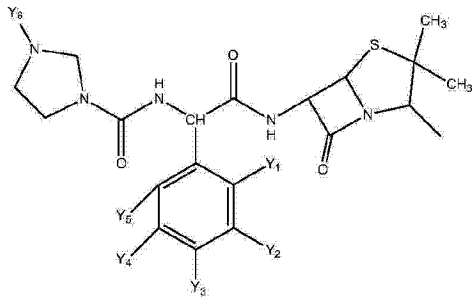
结构式 FP-84



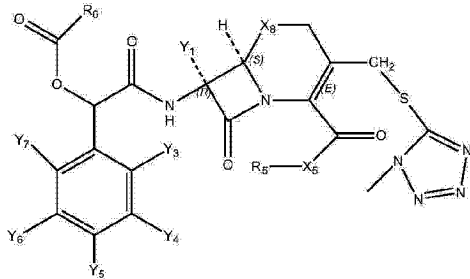
结构式 FP-85



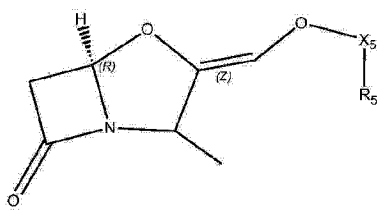
结构式 FP-86



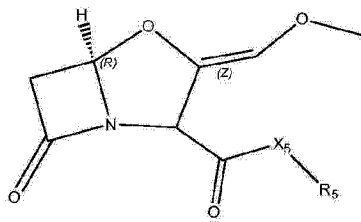
结构式 FP-87



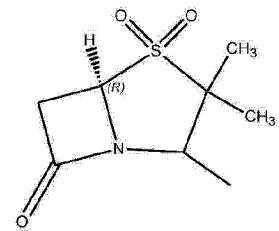
结构式 FP-88



结构式 FI-1

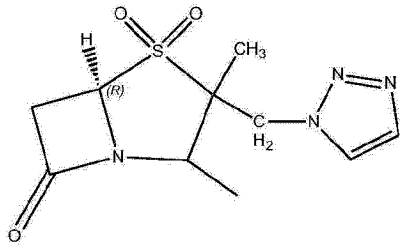


结构式 FI-2

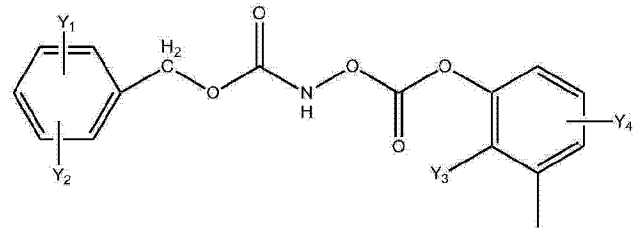


结构式 FI-3

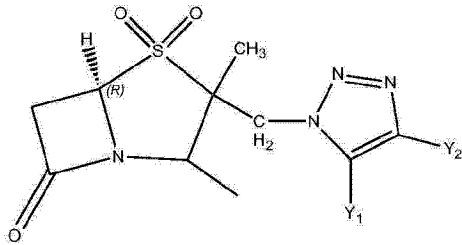
[0087]



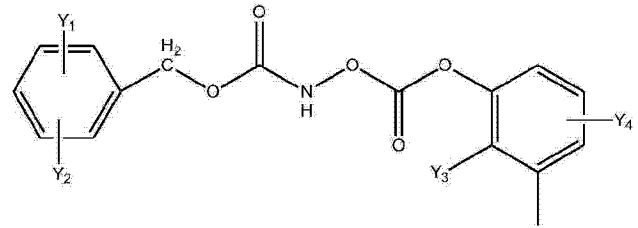
结构式 FI-4



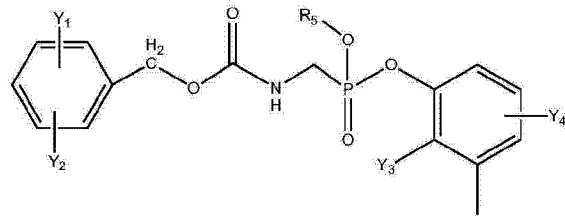
结构式 FI-5



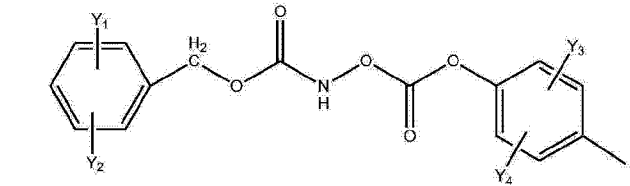
结构式 FI-6



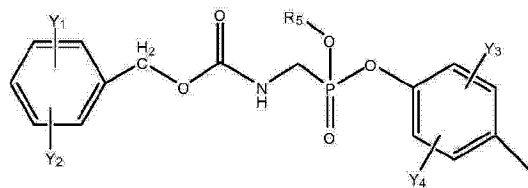
结构式 FI-7



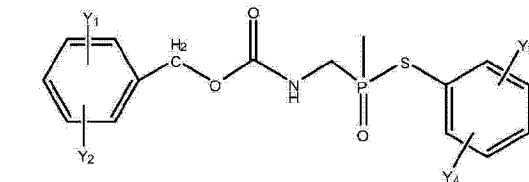
结构式 FI-8



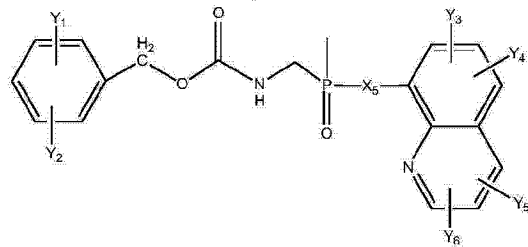
结构式 FI-9



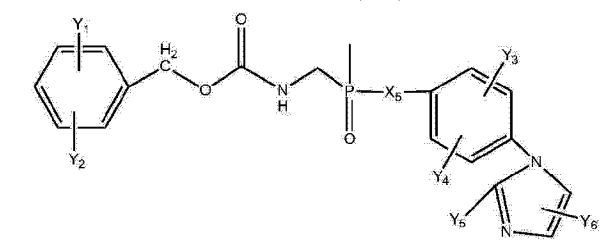
结构式 FI-10



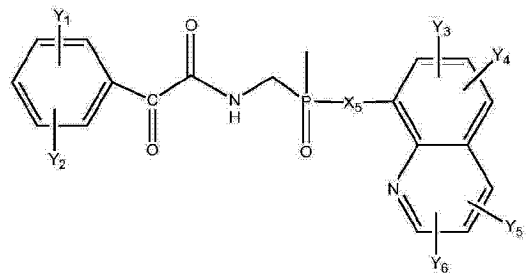
结构式 FI-11



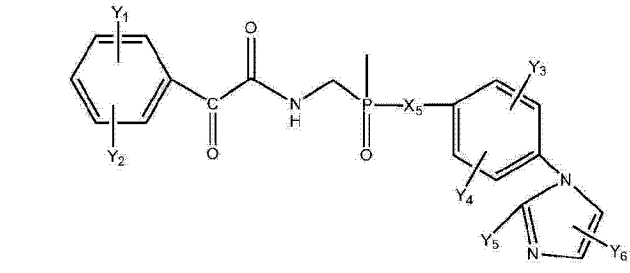
结构式 FI-12



结构式 FI-13

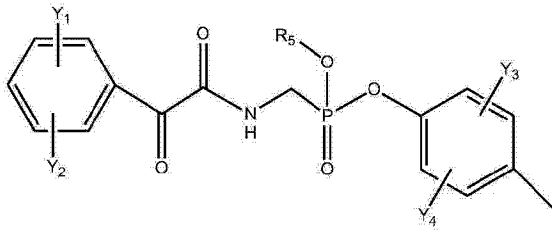


结构式 FI-14

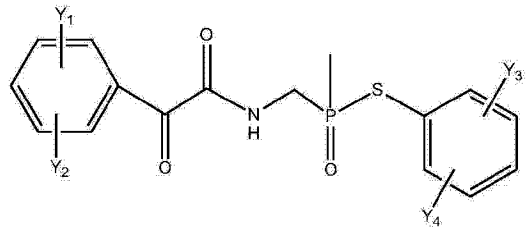


结构式 FI-15

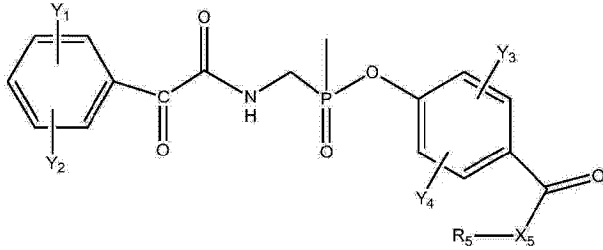
[0088]



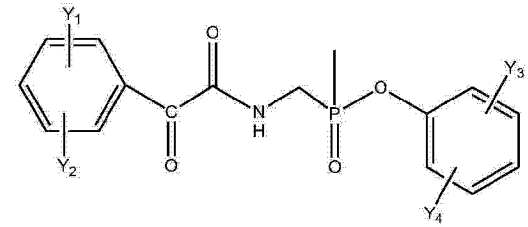
结构式 FI-16



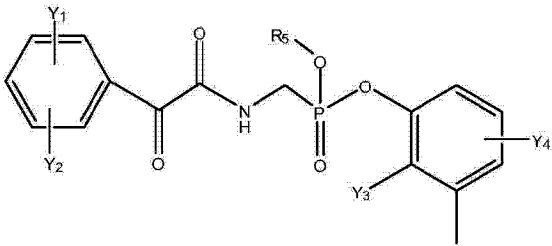
结构式 FI-17



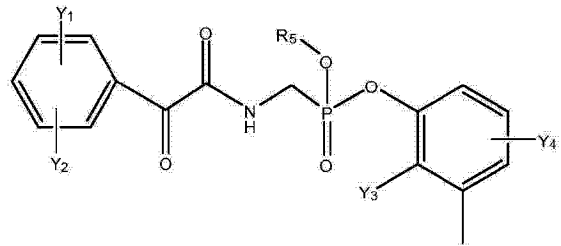
结构式 FI-18



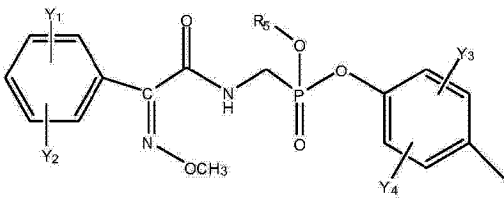
结构式 FI-19



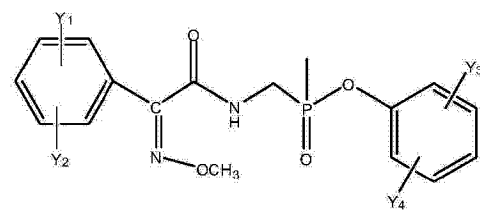
结构式 FI-20



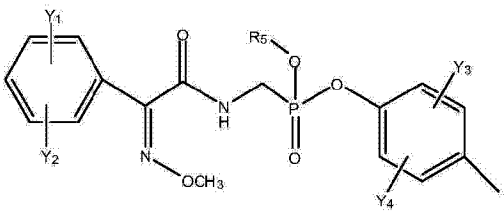
结构式 FI-21



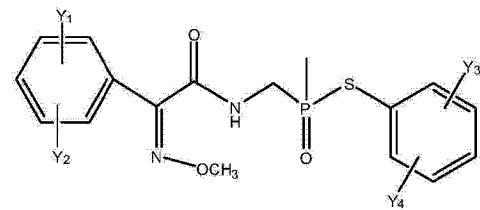
结构式 FI-22



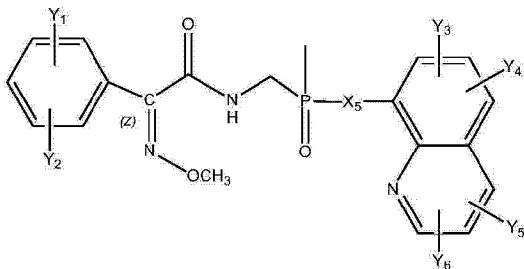
结构式 FI-23



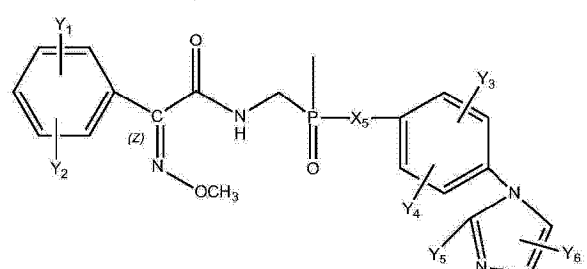
结构式 FI-24



结构式 FI-25

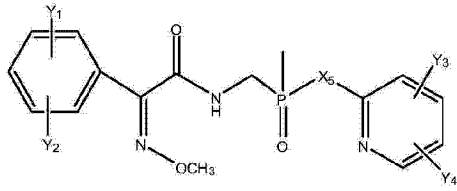


结构式 FI-26

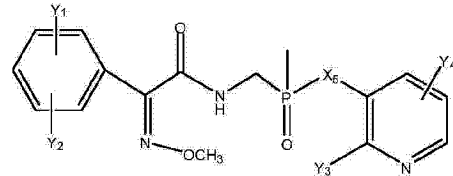


结构式 FI-27

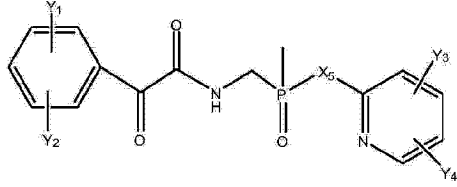
[0089]



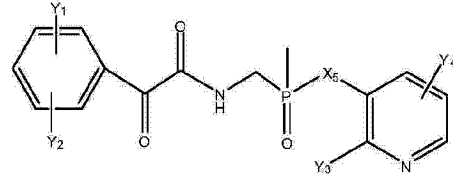
结构式 FI-28



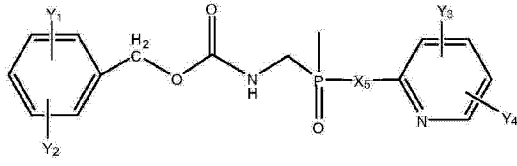
结构式 FI-29



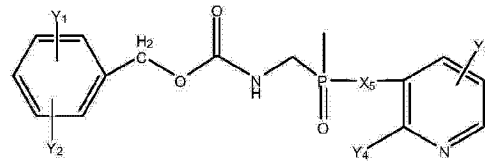
结构式 FI-30



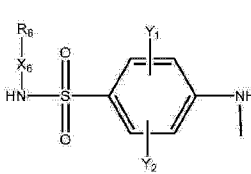
结构式 FI-31



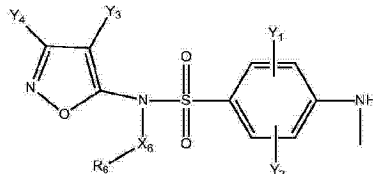
结构式 FI-32



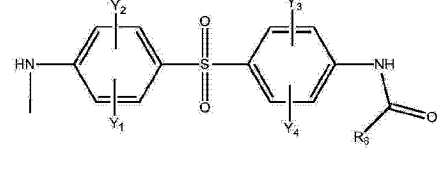
结构式 FI-33



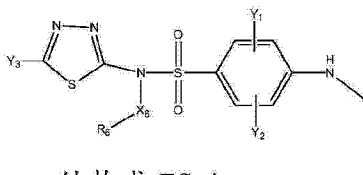
结构式 FS-1



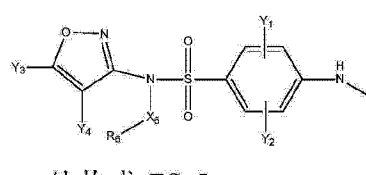
结构式 FS-2



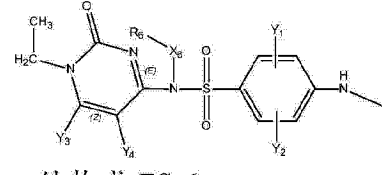
结构式 FS-3



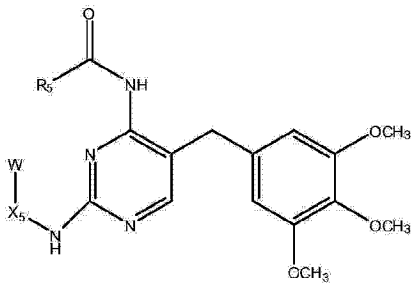
结构式 FS-4



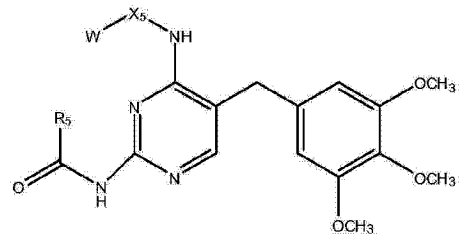
结构式 FS-5



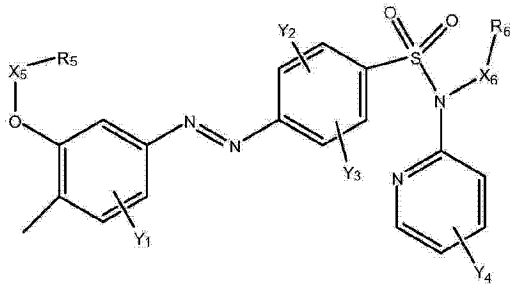
结构式 FS-6



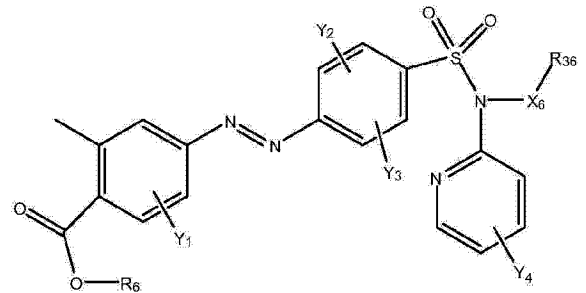
结构式 FS-7



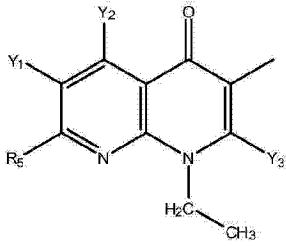
结构式 FS-8



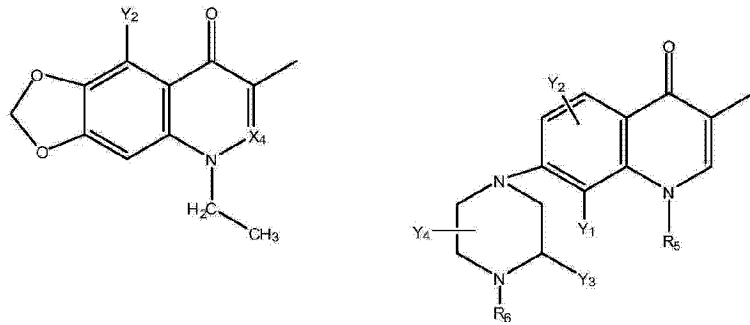
[0090]



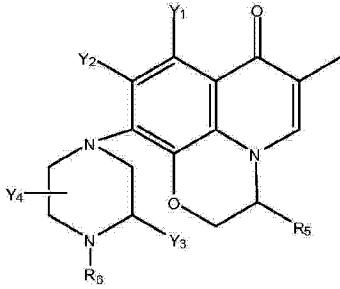
结构式 FS-9



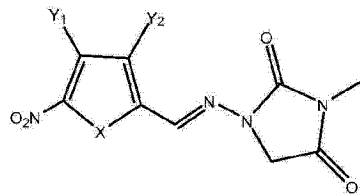
结构式 FS-10



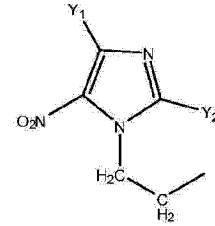
结构式 FS-11



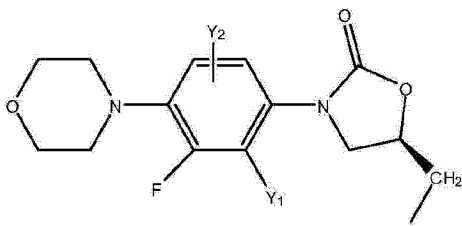
结构式 FS-12



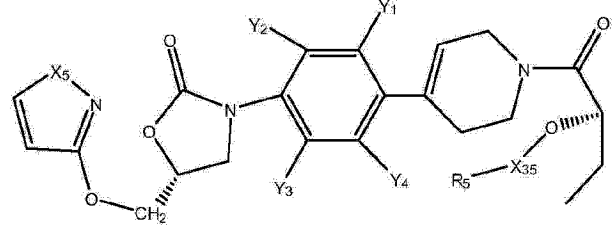
结构式 FS-13



结构式 FS-14

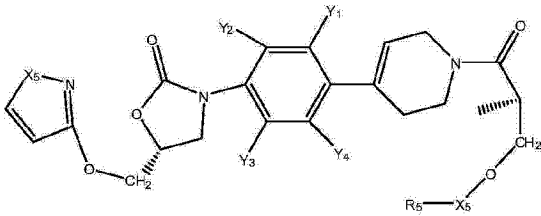


结构式 FS-15

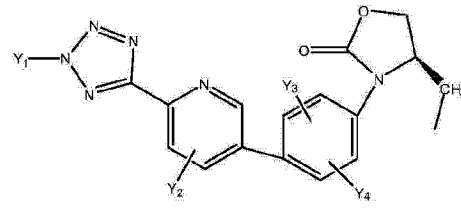


结构式 FS-16

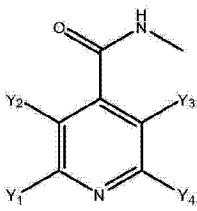
结构式 FS-17



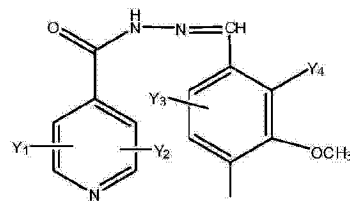
结构式 FS-18



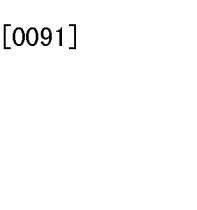
结构式 FS-19



结构式 FS-20



结构式 FT-1



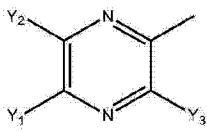
结构式 FT-2



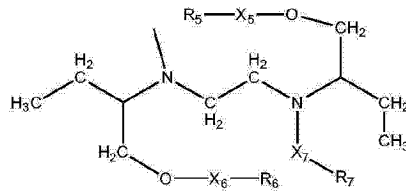
结构式 FT-3



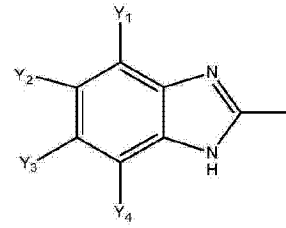
[0091]



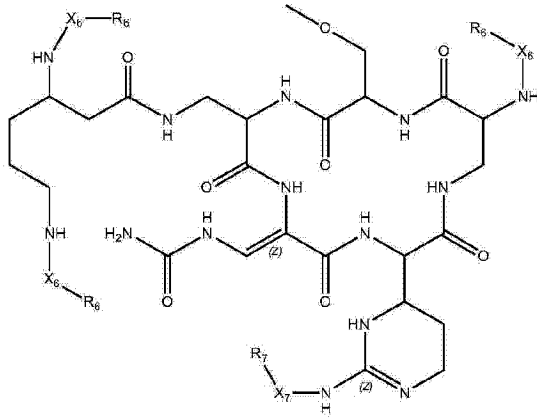
结构式 FT-4



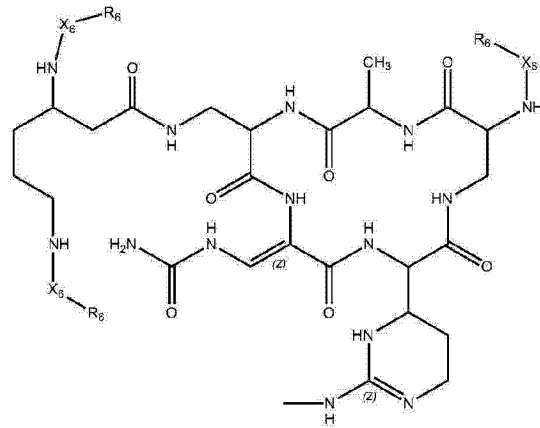
结构式 FT-5



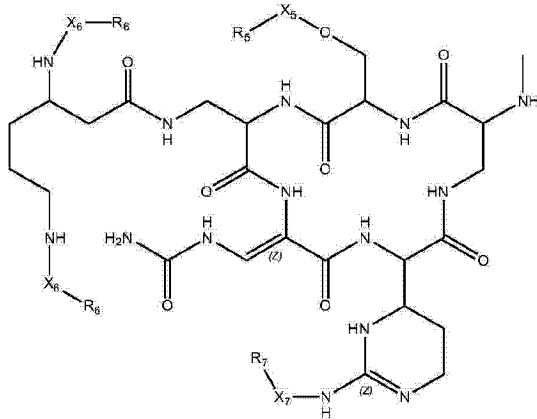
结构式 FT-6



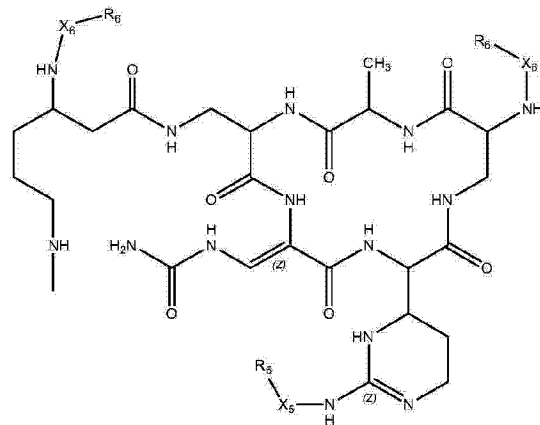
结构式 FT-7



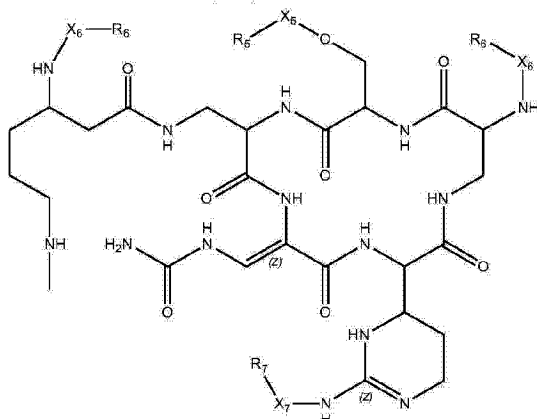
结构式 FT-8



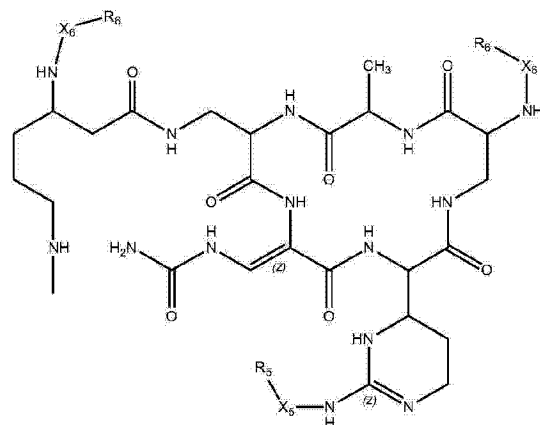
结构式 FT-9



结构式 FT-10

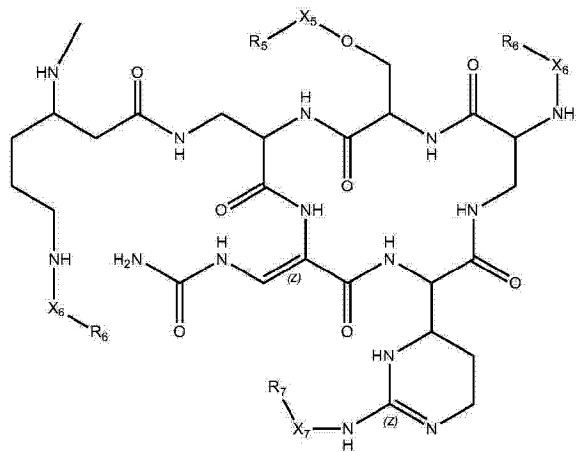


结构式 FT-11

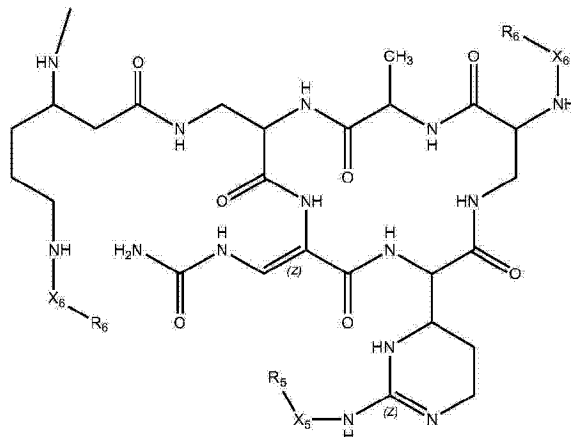


结构式 FT-12

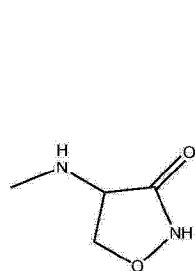
[0092]



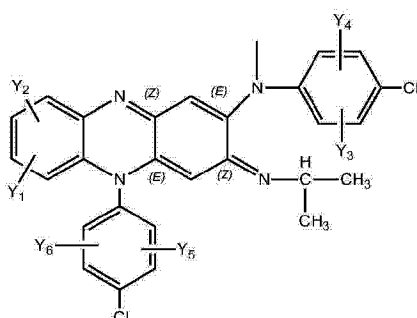
结构式 FT-13



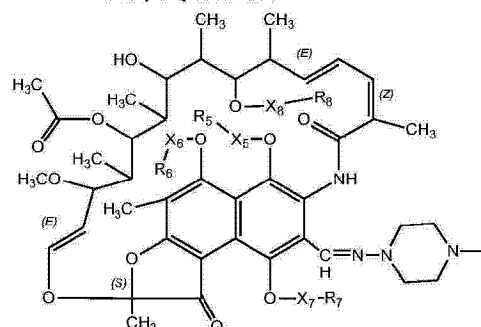
结构式 FT-14



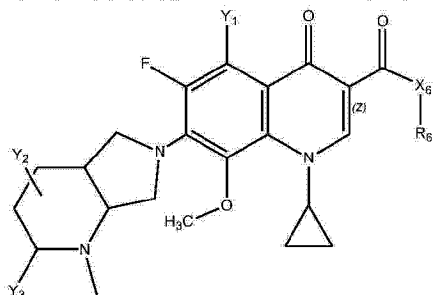
结构式 FT-15



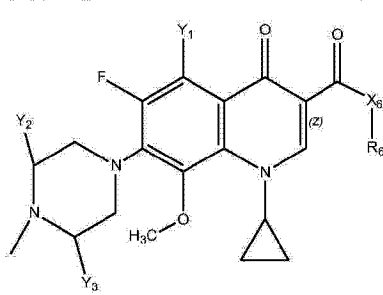
结构式 FT-16



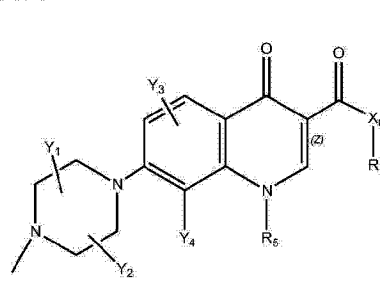
结构式 FT-17



结构式 FT-18



结构式 FT-19



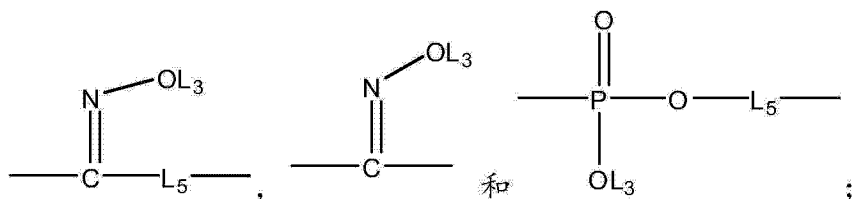
结构式 FT-20;

[0093] HA, W, T, L₁, L₂, L₄, R₅, R₆, X₅和 X₇如上所定义；

[0094] L₁选自没有任何东西（无），O, S, -N(L₃)-, -N(L₃)-CH₂-O-, -N(L₃)-CH₂-N(L₅)-, -O-C H₂-O-, -O-CH(L₃)-O 和 -S-CH(L₃)-O-；

[0095] L₂选自没有任何东西（无），O, S, -N(L₃)-, -N(L₃)-CH₂-O-, -N(L₃)-CH₂-N(L₅)-, -O-C H₂-O-, -O-CH(L₃)-O, -S-CH(L₃)-O-, -O-L₃-, -N-L₃-, -S-L₃-, -N(L₃)-L₅- 和 L₃；

[0096] L₄选自 C = O, C = S,



[0097] 对于每一个 L₁, L₂和 L₄, L₃和 L₅独立选自没有任何东西（无），H, CH₂C(=O)OL₆, 取代和未取代的烷基, 取代和未取代的环烷基, 取代和未取代的杂环烷基, 取代和未取代的

芳基,取代和未取代的杂芳基,取代和未取代的烷氧基,取代和未取代的烷硫基,取代和未取代的烷氨基,取代和未取代的全氟烷基,取代和未取代的卤代烷基,其中任何碳原子或氢原子分别可以进一步被 O, S, P, NL_3 , 或其它任何药学可接受的基团代替;

[0098] L_6 独立选自 H, OH, Cl, F, Br, I, 取代和未取代的烷基, 取代和未取代的环烷基, 取代和未取代的杂环烷基, 取代和未取代的芳基, 取代和未取代的杂芳基, 取代和未取代的烷氧基, 取代和未取代的烷硫基, 取代和未取代的烷氨基, 取代和未取代的全氟烷基, 和取代和未取代的卤代烷基, 其中任何碳原子或氢原子分别可以进一步被 O、S、N、P(O) OL_6 、CH=CH、C≡C、 CHL_6 、 CL_6L_7 、芳基、杂芳基、或环烷基代替;

[0099] L_7 独立选自 H, OH, Cl, F, Br, I, 取代和未取代的烷基, 取代和未取代的环烷基, 取代和未取代的杂环烷基, 取代和未取代的芳基, 取代和未取代的杂芳基, 取代和未取代的烷氧基, 取代和未取代的烷硫基, 取代和未取代的烷氨基, 取代和未取代的全氟烷基, 和取代和未取代的卤代烷基, 其中任何碳原子或氢原子分别可以进一步被 O、S、N、P(O) OL_6 、CH=CH、C≡C、 CHL_6 、 CL_6L_7 、芳基、杂芳基、或环烷基代替; 其中任何 CH_2 基团可以进一步被 O、S、或 NH 代替。

[0100] X_6 和 X_8 单独选自没有任何东西(无), C(=O), C(=S), OC(=O), OC(=S), CH_2 , CH, S, O 和 NR_5 ;

[0101] Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 、 Y_5 、 Y_6 、 Y_7 、 Y_8 和 Y_9 单独选自 H, OH, OW, OC(=O)W, $L_1-L_4-L_2-W$, OC(=O)CH₃, CH₃, C₂H₅, C₃H₇, C₄H₉, R₆, SO₃R₆, CH₂OR₆, CH₂OC(=O)R₆, CH₂C(=O)OR₆, OCH₃, OC₂H₅, OR₆, CH₃SO₂, R₆SO₂, CH₃SO₃, R₆SO₃, NO₂, CN, CF₃, OCF₃, CH₂(CH₂)_nNR₅R₆, CH₂(CH₂)_nOR₆, CH(C(=O)NH₂)NHR₆, CH₂C(=O)NH₂, F, Br, I, Cl, CH=CHC(=O)NHCH₂C(=O)OW, CH=CHC(=O)NHCH₂L_{1-L_4-L_2-W}, NR₆C(=O)R₅, SO₂NR₅R₆, C(=O)R₅, SR₅, R₆OOCCH(NHR₇)(CH₂)_nC(=O)NH-, R₆OOCCH(NHR₇)(CH₂)_nSC(=O)NH-, CF₃SCH₂C(=O)NH-, CF₃CH₂C(=O)NH-, CHF₂SCH₂C(=O)NH-, CH₂FSCCH₂C(=O)NH-, NH₂C(=O)CHFS-CH₂C(=O)NH-, R₇NHCH(C(=O)OW)CH₂SCH₂C(=O)NH-, R₇NHCH(L_{1-L_4-L_2-W})CH₂SCH₂C(=O)NH-, CNCH₂SCH₂C(=O)NH-, CH₃(CH₂)_nC(=O)NH-, R₇N=CHNR₇CH₂CH₂S-, R₇N=C(NHR₇)NHC(=O)-, R₇N=C(NHR₇)NHC(=O)CH₂, CH₃C(Cl)=CHCH₂SCH₂C(=O)NH-, (CH₃)₂C(OR₆)-, CNCH₂C(=O)NH-, CNCH₂CH₂S-, R₇HN=CH(NR₇)CH₂CH₂S-, CH₂=CHCH₂SCH₂C(=O)NH-, CH₃CH(OH)-, CH₃CH(OR₈)-, CH₃CH(Y₁)-, (CH₃)₂CH-, CH₃CH₂-, CH₃(CH₂)_nCH=CH(CH₂)_mC(=O)NH-, 取代和未取代的全氟烷基, 取代和未取代的烷氧基, 取代和未取代的烷硫基, 取代和未取代的烷氨基, 取代和未取代的全氟烷基, 取代和未取代的卤代烷基以及取代和未取代的烷基羧基;

[0102] R_7 独立选自 H, F, Cl, Br, I, CH₃NHC(=O)CH₂CH(NHR₈)C(=O), R₅N=C(NHR₆)NHC(=O)-, C(=O)CH₃, C(=O)R₆, PO(OR₅)OR₆, 取代和未取代的烷基, 取代和未取代的环烷基, 取代和未取代的杂环烷基, 取代和未取代的烷氧基, 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, 取代和未取代的杂芳基, 取代和未取代的烷基羰基, 和取代和未取代的烷氨基, $L_1-L_4-L_2-W$, 和 C-(=O)-W;

[0103] R_8 分别选自 H, F, Cl, Br, I, CH₃, C₂H₅, CF₃, CH₂CH₂F, CH₂CH₂Cl, CH₂CH₂Br, CH₂CH₂I, CH₂CHF₂, CH₂CF₃, CH₂F, CH₂Cl, CH₂Br, CH₂I, CH₂NR₆R₇, CH(NHR₇)CH₂C(=O)NH₂, C₃H₇, C₄H₉, C₅H₁₁, R₆, C(=O)R₆, C(=O)NH₂, CH₂C(=O)NH₂, CH₂OC(=O)NH₂, PO(OR₅)OR₆, C(CH₃)₂C(=O)OR₆, CH(CH₃)C(=O)OR₆, CH₂C(=O)OR₆, C(=O)-W, $L_1-L_4-L_2-W$, W, 取代和未取代的全氟烷基, 取

代和未取代的烷基,取代和未取代的环烷基,取代和未取代的杂环烷基,取代和未取代的烷氧基,取代和未取代的烷氨基,取代和未取代的全氟烷基,取代和未取代的卤代烷基,取代和未取代的烷基羰基。

[0104] 在本发明中,术语“药学可接受的盐”是指本发明中那些化合物的盐在实验对象上使用是安全的。药学可接受的盐包括本发明中的化合物的酸式或碱式盐。药学可接受酸加成盐包括,但不限于,盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硝酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、酸式磷酸盐、异烟酸盐、醋酸盐、乳酸盐、水杨酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、泛酸盐、酒石酸氢盐、抗坏血酸盐、琥珀酸盐、马来酸盐、龙胆酸盐、延胡索酸盐、葡糖酸盐、葡糖醛酸盐、糖酸盐、甲酸盐、安息香酸盐、谷氨酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐和扑酸盐(即 1,11-亚甲基-双-(2-羟基-3-萘甲酸盐))。本发明的某些化合物可以与各种氨基酸形成药学可接受的盐。合适的碱式盐包括,但不限于,铝、钙、锂、镁、钾、钠、锌和二乙醇胺盐。在此以参考方式引用并入 BERGE ET AL., 66J. PHARM. SCI. 1-19 (1977) 作为药学可接受的盐的综述文章。

[0105] 在本发明中,术语“烷基”是指一个支链或直链,饱和或不饱和,单价或多价的碳氢基团,包括饱和烷基、烯基和炔基。烷基的例子包括,但不限于,甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、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、异丁烯基、戊烯基、己烯基、庚烯基、辛烯基、壬烯基、癸烯基、十一烯基、十二烯基、乙炔基、丙炔基、丁炔基、异丁炔基、戊炔基、己炔基、庚炔基、辛炔基、壬炔基、癸炔基、十一炔基、十二炔基、亚甲基、亚乙基、亚丙基、亚异丙基、亚丁基、亚异丁基、亚叔丁基、亚戊基、亚己基、亚庚基、亚辛基、亚壬基、亚癸基、亚十一烷基、和亚十二烷基。在某些实施例中,碳氢基团含有 1-30 个碳原子。在某些实施例中,碳氢基团含有 1-20 个碳原子。在某些实施例中,碳氢基团含有 1-12 个碳原子。

[0106] 在本发明中,除非有特别说明,术语“环烷基”是指含有至少一个环并且无芳香环的烷基。环烷基包括,但不限于,环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环壬基、环癸基、环十一烷基、环十二烷基。在某些实施例中,碳氢基团含有 1-30 个碳原子。在某些实施例中,碳氢基团含有 1-20 个碳原子。在某些实施例中,碳氢基团含有 1-12 个碳原子。

[0107] 在本发明中,除非有特别说明,术语“杂环烷基”是指环烷基中至少有一个环上原子是非碳原子。非碳的环上原子包括,但不限于 S, O 和 N。

[0108] 在本发明中,除非有特别说明,术语“烷氧基”是指含有一个或多个氧原子的烷基、环烷基或杂环烷基。烷氧基的例子包括,但不限于, $-\text{CH}_2-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{O}-\text{R}_e$, $-\text{R}_e-\text{OH}$, $-\text{R}_{e1}-\text{O}-\text{R}_{e2}-$, 其中 R_e , R_{e1} 和 R_{e2} 可以是相同或不同的烷基、环烷基或杂环烷基。

[0109] 在本发明中,除非有特别说明,术语“卤代烷基”是指含有一个或多个卤素原子的烷基、环烷基或杂环烷基,其中卤素原子可以相同或不同。术语“卤素”是指氟、氯、溴或碘原子。卤代烷基的例子包括,但不限于, $-\text{R}_e-\text{F}$, $-\text{R}_e-\text{Cl}$, $-\text{R}_e-\text{Br}$, $-\text{R}_e-\text{I}$, $-\text{R}_e(\text{F})-$, $-\text{R}_e(\text{Cl})-$, $-\text{R}_e(\text{Br})-$ 和 $-\text{R}_e(\text{I})-$, 其中 R_e 是烷基,环烷基或杂环烷基。

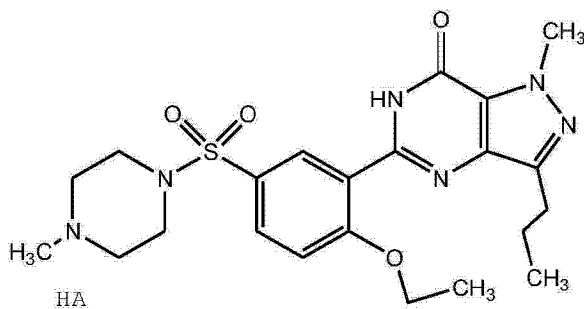
[0110] 在本发明中,除非有特别说明,术语“烷硫基”是指含有一个或多个硫原子的烷基、环烷基或杂环烷基。烷硫基的例子包括,但不限于, $-\text{CH}_2-\text{SH}$, $-\text{SCH}_3$, $-\text{S}-\text{R}_e$, $-\text{R}_e-\text{SH}$, $-\text{R}_{e1}-\text{S}-\text{R}_{e2}-$, 其中 R_e , R_{e1} 和 R_{e2} 是相同或不同的烷基,环烷基或杂环烷基。

[0111] 在本发明中,除非有特别说明,术语“烷氨基”是指含有一个或多个氮原子的烷基、

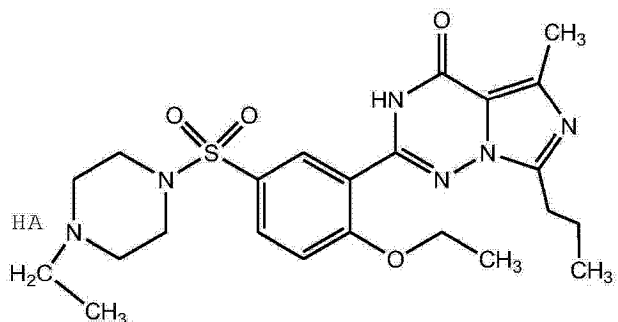
0.01mg/em²/h)。这些药物的例子包括,但不限于,右美沙芬,喷托维林,氯马斯汀,苯海拉明,多西拉敏,地氯雷他定,氯苯那敏,麻黄碱,和左甲苯丙胺。

[0121] 医药组合物可以进一步包括一个或多个环磷酸鸟苷-特异性的磷酸二酯酶5型(PDE5)抑制剂(cGMP-specific phosphodiesterase type 5(PDE5)inhibitors),西地那非(sildenafil),伐地那非(vardenafil),他达拉非(tadalafil),红地那非(acetildenafil),阿伐那非(avanafil),罗地那非(lodenafil),米罗那非(miroadenafil),乌地那非(udenafil),和其衍生物及盐。环磷酸鸟苷-特异性的磷酸二酯酶5型(PDE5)抑制剂(cGMP-specific phosphodiesterase type 5(PDE5)inhibitors)及衍生物的例子包括,但不限于,以下结构式PDE5-I-1,结构式PDE5-I-2,结构式PDE5-I-3,结构式PDE5-I-4,结构式PDE5-I-5,结构式PDE5-I-6,结构式PDE5-I-7,和结构式PDE5-I-8。更确切的说,结构式PDE5-I-1是西地那非(sildenafil)的盐,结构式PDE5-I-2是伐地那非(vardenafil)的盐,结构式PDE5-I-3是他达拉非(tadalafil)的盐,结构式PDE5-I-4是红地那非(acetildenafil)的盐,结构式PDE5-I-5是阿伐那非(avanafil)的衍生物,结构式PDE5-I-6是罗地那非(lodenafil),结构式PDE5-I-7是米罗那非(miroadenafil)的盐,结构式PDE5-I-8是乌地那非(udenafil)的盐。

[0122]

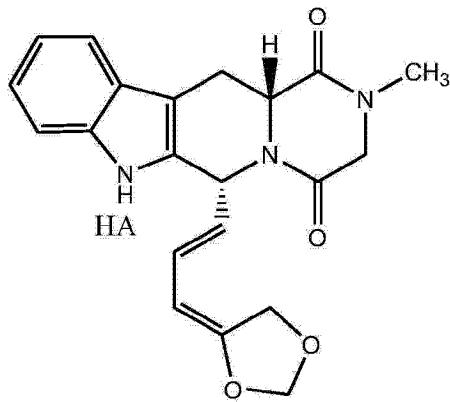


结构式 PDE5-I-1

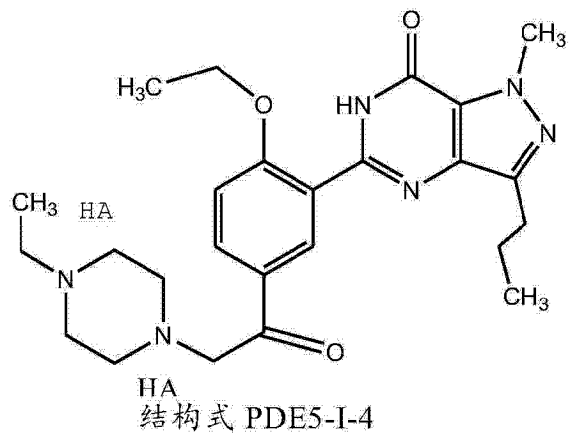


结构式 PDE5-I-2

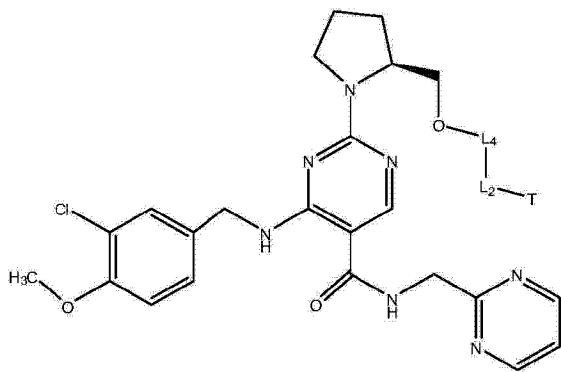
[0123]



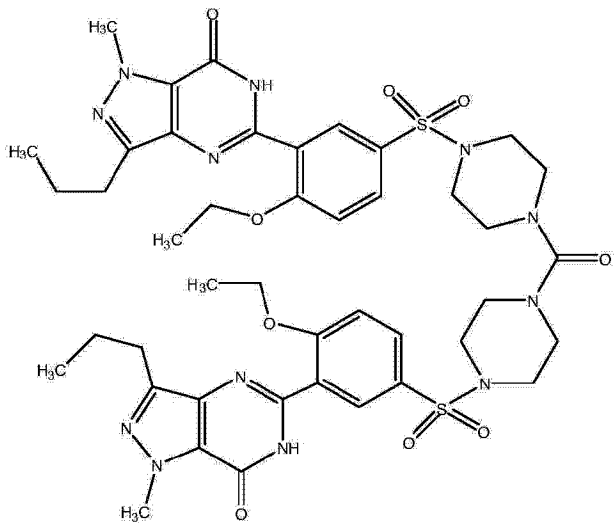
结构式 PDE5-I-3



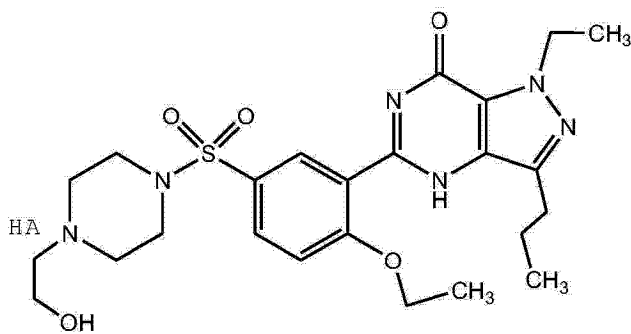
结构式 PDE5-I-4



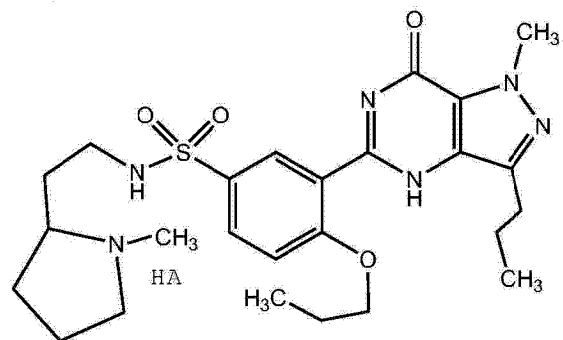
结构式 PDE5-I-5



结构式 PDE5-I-6



结构式 PDE5-I-7



结构式 PDE5-I-8,

[0124] HA, T, L₂, 和 L₄定义与前述一致。

[0125] 医药组合物可以进一步包括水。

[0126] 医药组合物可以进一步包括醇（如乙醇, 甘油, 异丙醇, 辛醇等）。

[0127] 在某些实施例中, 医药组合物包含母药的或其相关化合物的高穿透力前药, 该母药可以是青霉素 V 和 / 或其他抗生素, 例如, 包含选自结构式 AB-1 的化合物; 该母药可以是阿司匹林和 / 或其他抗炎药物, 例如, 包含选自结构式 NSAID-1、结构式 NSAID-2、结构式 NSAID-3、结构式 NSAID-4、结构式 NSAID-5、结构式 NSAID-6、结构式 NSAID-7、NSAID-8、结构式 NSAID-9、结构式 NSAID-10、结构式 NSAID-11、结构式 NSAID-12 和结构式 NSAID-13 的结构化合物; 该母药可以是齐留通和 / 或其它 5- 脂肪氧合酶抑制剂, 例如, 包含选自结构

式 5-LI-1、结构式 5-LI-2、结构式 5-LI-3、结构式 5-LI-4、结构式 5-LI-5 和结构式 5-LI-6 的结构的化合物；该母药可以是奥西那林和 / 或其他白三烯受体拮抗药，例如，包含选自结构式 LRA-1、结构式 LRA-2、结构式 LRA-3、结构式 LRA-4、结构式 LRA-5、和结构式 LRA-6 的结构的化合物；该母药可以是非索非那定和 / 或其它抗组织胺药，例如，包含选自结构式 AH-1、结构式 AH-2、结构式 AH-3、结构式 AH-4、结构式 AH-5、结构式 AH-6、结构式 AH-7、结构式 AH-8、结构式 AH-9、结构式 AH-10、结构式 AH-11、结构式 AH-12、结构式 AH-13、结构式 AH-14、结构式 AH-15、结构式 AH-16、结构式 AH-17、结构式 AH-18、结构式 AH-19 和结构式 AH-20 的结构的化合物；该母药可以是 MK-886[3-(1-(4-氯苄基)-3-叔-丁基硫-5-异丙基吡啶-2-基)-2,2-二甲基丙酸]和 / 或其它 5-脂加氧酶激活蛋白 (FLAP) 抑制剂，例如，包含选自结构式 FLAP-1、结构式 FLAP-2、结构式 FLAP-3、结构式 FLAP-4、结构式 FLAP-5 和结构式 FLAP-6 的结构的化合物；该母药可以是沙丁胺醇和 / 或其它 β 2-肾上腺素能受体激动剂，例如，包含选自结构式 ARA-1、结构式 ARA-2、结构式 ARA-3、结构式 ARA-4、结构式 ARA-5、结构式 ARA-6、结构式 ARA-7、结构式 ARA-8、结构式 ARA-9、结构式 ARA-10、结构式 ARA-11、结构式 ARA-12、结构式 ARA-13 和结构式 ARA-14 的结构的化合物；该母药可以是右美沙芬和 / 或其它镇咳药，例如，包含选自结构式 CS-1、结构式 CS-2、结构式 CS-3、结构式 CS-4、结构式 CS-5、结构式 CS-6、结构式 CS-7、和结构式 CS-8 的结构的化合物；该母药可以是麻黄碱和 / 或其它解充血药，例如，包含选自结构式 DEC-1、结构式 DEC-2、结构式 DEC-3、结构式 DEC-4、结构式 DEC-5 和结构式 DEC-6 的结构的化合物，和 / 或西地那非和 / 或其它环磷酸鸟苷-特异性的磷酸二酯酶 5 型 (PDE5) 抑制剂 (cGMP-specific phosphodiesterase type 5 (PDE5) inhibitors)，例如，包含选自结构式 PDE5-I-1、结构式 PDE5-I-2、结构式 PDE5-I-3、结构式 PDE5-I-4、结构式 PDE5-I-5、结构式 PDE5-I-6、结构式 PDE5-I-7、和结构式 PDE5-I-8 的结构的化合物。

[0128] 在某些实施例中，医药组合物包含 6-苯氧基乙酰氨基青霉烷酸 2-二乙氨基乙酯盐酸盐（青霉素 v 的高穿透力前药），乙酰水杨酸二乙氨基乙酯盐酸盐（阿斯匹林的高穿透力前药），(RS)-N-[1-(1-苯并噻吩-2-基)乙基]-N-(2-二乙氨基乙酰氧基)脲盐酸盐（齐留通的高穿透力前药），(RS)-5-[1-乙酰氧基-2-(异丙氨基)乙基]苯-1,3-二酚二乙酸酯盐酸盐（奥西那林的高穿透力前药），和 (±)-4-[1-羟基-4-[4-(羟基二苯甲基)-1-哌啶基]-丁基]- α ， α -二甲基苯乙酸异丙酯盐酸盐（非索非那定的高穿透力前药）。

[0129] 在某些实施例中，医药组合物包含母药的或其相关化合物的高穿透力前药，该母药是阿司匹林 (aspirin) 和齐留通 (zileuton)。

[0130] 在某些实施例中，医药组合物包含乙酰水杨酸二乙氨基乙酯盐酸盐，和 (RS)-N-[1-(1-苯并噻吩-2-基)乙基]-N-(2-二乙氨基乙酰氧基)脲盐酸盐。

[0131] 在某些实施例中，医药组合物包含母药的或其相关化合物的高穿透力前药，该母药是头孢西丁 (cefoxitin)，阿司匹林 (aspirin)，孟鲁司特 (montelukast)，奥西那林 (metaproterenol)，和非索非那定 (fexofenadine)。

[0132] 在某些实施例中，医药组合物包含母药的或其相关化合物的高穿透力前药，该母药是头孢西丁 (cefoxitin)，阿司匹林 (aspirin)，孟鲁司特 (montelukast)，奥西那林 (metaproterenol)，和非索非那定 (fexofenadine)。

[0133] 在某些实施例中,医药组合物包含母药的或它们的相关化合物的高穿透力前药,该母药是阿伐斯丁(acrivastine),头孢西丁,阿司匹林,孟鲁司特,和沙丁胺醇。

[0134] 在某些实施例中,医药组合物包含 3-[[[(氨基羰基)氧]甲基]-7-甲氧基-8-酮-7-[(2-噻吩基乙酰基)氨基]-5-硫杂-1-氮杂双环[4.2.0]辛-2-烯-2-羧酸 2-二乙氨基乙酯盐酸盐(头孢西丁的高穿透力前药),乙酰水杨酸二乙氨基乙酯盐酸盐, [R-(E)]-1-[[[1-[3-[2-(7-氯-2-喹啉基)乙烯基]苯基]-3-[2-(1-羟基-1-甲基乙基)苯基]丙基]硫代]甲基]环丙烷乙酸二乙氨基乙酯酯盐酸盐, (RS)-5-[2-(叔-丁氨基)-1-乙酰氧基乙基]苯-1,3-二酚二乙酸酯盐酸盐(特步他林的高穿透力前药),和 (E)-3-{6-[(E)-1-(4-甲基苯基)-3-吡咯烷-1-基-丙-1-烯基]吡啶-2-基}丙-2-烯酸异丙酯(阿伐斯丁的高穿透力前药)。

[0135] 在某些实施例中,医药组合物包含母药的或其相关化合物的高穿透力前药,该母药是头孢西丁(cefexitin),布洛芬(ibuprofen),孟鲁司特(montelukast),沙丁胺醇(albuterol),和阿伐斯丁(acrivastine)。

[0136] 在某些实施例中,医药组合物包含母药的或它们的相关化合物的高穿透力前药,该母药是阿伐斯丁(acrivastine),头孢西丁,布洛芬,孟鲁司特,和沙丁胺醇。

[0137] 在某些实施例中,医药组合物包含 3-[[[(氨基羰基)氧]甲基]-7-甲氧基-8-酮-7-[(2-噻吩乙酰基)氨基]-5-硫杂-1-氮杂双环[4.2.0]辛-2-烯-2-羧酸 2-二乙氨基乙酯盐酸盐,2-(ρ -异丁基苯基)丙酸二乙氨基乙酯盐酸盐, [R-(E)]-1-[[[1-[3-[2-(7-氯-2-喹啉基)乙烯基]苯基]-3-[2-(1-羟基-1-甲基乙基)苯基]丙基]硫代]甲基]环丙烷乙酸二乙氨基乙酯盐酸盐, (RS)-5-[2-(叔-丁胺)-1-乙酰氧基乙基]苯-1,3-二酚二乙酸酯盐酸盐(特布他林的高穿透力前药),和 (E)-3-{6-[(E)-1-(4-甲基苯基)-3-吡咯烷-1-基-丙-1-烯基]吡啶-2-基}丙-2-烯酸异丙酯。

[0138] 在某些实施例中,医药组合物包含母药的或其相关化合物的高穿透力前药,母药为布洛芬,孟鲁司特, [R-(E)]-1-[[[1-[3-[2-(7-氯-2-喹啉基)乙烯基]苯基]-3-[2-(1-羟基-1-甲基乙基)苯基]丙基]硫代]甲基]环丙烷乙酸二乙氨基乙酯盐酸盐, (RS)-5-[2-(叔-丁氨基)-1-乙酰氧基乙基]苯-1,3-二酚二乙酸酯盐酸盐(特布他林的高穿透力前药),和 (E)-3-{6-[(E)-1-(4-甲基苯基)-3-吡咯烷-1-基-丙-1-烯基]吡啶-2-基}丙-2-烯酸异丙酯。

[0139] 在某些实施例中,医药组合物包含母药的或其相关化合物的高穿透力前药,母药为阿伐斯丁,头孢西丁,布洛芬和孟鲁司特。在某些实施例中,医药组合物包含乌地那非和阿伐斯丁,头孢西丁,布洛芬和孟鲁司特的高穿透力前药。

[0140] 在某些实施例中,医药组合物包含 2-(ρ -异丁基苯基)丙酸二乙氨基乙酯盐酸盐, [R-(E)]-1-[[[1-[3-[2-(7-氯-2-喹啉基)乙烯基]苯基]-3-[2-(1-羟基-1-甲基乙基)苯基]丙基]硫代]甲基]环丙烷乙酸二乙氨基乙酯盐酸盐,和 (E)-3-{6-[(E)-1-(4-甲基苯基)-3-吡咯烷-1-基-丙-1-烯基]吡啶-2-基}丙-2-烯酸异丙酯。

[0141] 在某些实施例中,医药组合物包含母药的或它们的相关化合物的高穿透力前药,母药为二氯芬酸(diclofenac),孟鲁司特(montelukast),吡布特罗(pirbuterol)和阿伐

斯丁 (acrivastine)。

[0142] 在某些实施例中,医药组合物包含母药的或它们的相关化合物的高穿透力前药,母药为阿伐斯丁 (acrivastine),二氯芬酸 (diclofenac),孟鲁司特 (montelukast),和吡布特罗 (pirbuterol)。

[0143] 在某些实施例中,医药组合物包含 2[(2,6-二氯苯基)氨基]苯乙酸二乙氨基乙酯盐酸盐, [R-(E)]-1-[[[1-[3-[2-(7-氯-2-喹啉基)乙烯基]苯基]-3-[2-(1-羟基-1-甲基乙基)苯基]丙基]硫代]甲基]环丙烷乙酸二乙氨基乙酯盐酸盐, (RS)-6-[2-(叔-丁氨基)-1-乙酰氧乙基-2-乙酰氧甲基-3-乙酰氧基吡啶盐酸盐,和 (E)-3-{6-[(E)-1-(4-甲基苯基)-3-吡咯烷-1-基-丙-1-烯基]吡啶-2-基}丙-2-烯酸异丙酯。

[0144] 在某些实施例中,医药组合物包含母药的或它们的相关化合物的高穿透力前药,母药为二氟尼柳 (diflunisal)、齐留通、特布他林 (terbutaline) 和多西拉敏 (doxylamine)。

[0145] 在某些实施例中,医药组合物包含母药的或它们的相关化合物的高穿透力前药,母药为多西拉敏 (doxylamine) 和二氟尼柳、齐留通、和特布他林。

[0146] 在某些实施例中,医药组合物包含 5-(2,4-二氟苯基)水杨酸二乙氨基乙酯盐酸盐, (RS)-N-[1-(1-苯并噻吩-2-基)乙基]-N-(2-二乙氨基乙酰氧基)脲盐酸盐, (±)-α-[(叔-丁基氨基)甲基]-3,5-二乙酰氧基苄醇乙酸酯盐酸盐和多西拉敏。

[0147] 在某些实施例中,医药组合物包含母药的或它们的相关化合物的高穿透力前药,母药为阿洛西林 (azlocillin)、二氟尼柳、孟鲁司特和麻黄碱 (ephedrine)。

[0148] 在某些实施例中,医药组合物包含麻黄碱和母药的或它们的相关化合物的高穿透力前药,母药为阿洛西林 (azlocillin)、二氟尼柳和孟鲁司特。

[0149] 在某些实施例中,医药组合物包含 (2S,5R,6R)-3,3-二甲基-7-酮-6-[(2R)-2-[(2-酮咪唑啉-1-基)羰基]氨基]-2-苯基乙酰基]氨基]-4-硫杂-1-氮杂双环[3,2,0]庚烷-2-羧酸,5-(2,4-二氟苯基)水杨酸二乙氨基乙酯盐酸盐, [R-(E)]-1-[[[1-[3-[2-(7-氯-2-喹啉基)乙烯基]苯基]-3-[2-(1-羟基-1-甲基乙基)苯基]丙基]硫代]甲基]环丙烷乙酸二乙氨基乙酯盐酸盐,和麻黄碱。

[0150] 在某些实施例中,医药组合物包含母药的或它们的相关化合物的高穿透力前药,母药为哌拉西林 (piperacillin),阿司匹林,齐留通,奥西那林 (metaproterenol),和左甲苯丙胺 (levomethamphetamine)。

[0151] 在某些实施例中,医药组合物包含左甲苯丙胺 (levomethamphetamine) 和母药的或它们的相关化合物的高穿透力前药,母药为哌拉西林 (piperacillin),阿司匹林,齐留通,和奥西那林 (metaproterenol)。

[0152] 在某些实施例中,医药组合物包含 6-D(-)-α-(4-乙基-2,3-二酮-1-哌嗪基羰基)-α-苯基乙酰氨基青霉烷酸 2-二乙氨基乙酯盐酸盐,2[(2,6-二氯苯基)氨基]苯乙酸二乙氨基乙酯盐酸盐,乙酰水杨酸二乙氨基乙酯盐酸盐, (RS)-N-[1-(1-苯并噻吩-2-基)乙基]-N-(2-二乙氨基乙酰氧基)脲盐酸盐, (RS)-5-[1-乙酰氧基-2-(异丙氨基)乙基]苯-1,3-二酚二乙酸酯盐酸盐,和左甲苯丙胺。

[0153] 在某些实施例中,医药组合物包含 6-苯氧基乙酰氨基青霉烷酸 2-二乙氨基

乙酯盐酸盐,乙酰水杨酸二乙氨基乙酯盐酸盐,(RS)-N-[1-(1-苯并噻吩-2-基)乙基]-N-(2-二乙基氨基乙酰氧基)脲盐酸盐,西地那非柠檬酸盐(sildenafil citrate,结构式PDE5-I-1),和(±)-4-[1-羟基-4-[4-(羟基二苯甲基)-1-哌啶基]-丁基]- α , α -二甲基苯乙酸异丙酯盐酸盐。

[0154] 在某些实施例中,医药组合物包含6-苯氧基乙酰氨基青霉烷酸2-二乙氨基乙酯盐酸盐,乙酰水杨酸二乙氨基乙酯盐酸盐,(RS)-N-[1-(1-苯并噻吩-2-基)乙基]-N-(2-二乙基氨基乙酰氧基)脲盐酸盐,西伐地那非柠檬酸盐,和(±)-4-[1-羟基-4-[4-(羟基二苯甲基)-1-哌啶基]-丁基]- α , α -二甲基苯乙酸异丙酯盐酸盐。

[0155] 在某些实施例中,医药组合物包含2[(2,6-二氯苯基)氨基]苯乙酸二乙氨基乙酯盐酸盐,[R-(E)]-1-[[[1-[3-[2-(7-氯-2-喹啉基)乙烯基]苯基]-3-[2-(1-羟基-1-甲基乙基)苯基]丙基]硫代]甲基]环丙烷乙酸二乙氨基乙酯盐酸盐,伐地那非盐酸盐(vardenafil HCl),(R,S) α^6 -{[(1,1-二甲基乙基)氨基]甲基}-3-乙酰氧基-2,6-吡啶二甲醇二乙酸酯盐酸盐,和苯海拉明(diphenhydramine)[2-(二苯甲氧基)-N,N-二甲基乙胺]。

[0156] 在某些实施例中,医药组合物包含3-[[[(氨基羰基)氧基]甲基]-7-甲氧基-8-酮-7-[(2-噻吩乙酰基)氨基]-5-硫杂-1-氮杂双环[4.2.0]辛-2-烯-2-羧酸2-二乙氨基乙酯盐酸盐,乙酰水杨酸二乙氨基乙酯盐酸盐,[R-(E)]-1-[[[1-[3-[2-(7-氯-2-喹啉基)乙烯基]苯基]-3-[2-(1-羟基-1-甲基乙基)苯基]丙基]硫代]甲基]环丙烷乙酸二乙氨基乙酯盐酸盐,他达拉非(tadalafil),和氯马斯汀(clemastine)[(2R)-2-{2-[(1R)-1-(4-氯苯基)-1-苯基乙氧基]乙基}-1-甲基吡咯烷]。

[0157] 在某些实施例中,医药组合物包含3-[[[(氨基羰基)氧基]甲基]-7-甲氧基-8-酮-7-[(2-噻吩乙酰基)氨基]-5-硫杂-1-氮杂双环[4.2.0]辛-2-烯-2-羧酸2-二乙氨基乙酯盐酸盐,2-(ρ -异丁基苯基)丙羧酸二乙氨基乙酯盐酸盐,[R-(E)]-1-[[[1-[3-[2-(7-氯-2-喹啉基)乙烯基]苯基]-3-[2-(1-羟基-1-甲基乙基)苯基]丙基]硫代]甲基]环丙烷乙酸二乙氨基乙酯盐酸盐,乌地那非(udenafil),和氯马斯汀(clemastine)。

[0158] 在某些实施例中,医药组合物包含6-苯氧基乙酰氨基青霉烷酸2-二乙氨基乙酯盐酸盐,(RS)-N-[1-(1-苯并噻吩-2-基)乙基]-N-(2-二乙基氨基乙酰氧基)脲盐酸盐,西地那非柠檬酸盐(sildenafil citrate),和(±)-4-[1-羟基-4-[4-(羟基二苯甲基)-1-哌啶基]-丁基]- α , α -二甲基苯乙酸异丙酯盐酸盐。在某些实施例中,医药组合物包含3-[[[(氨基羰基)氧基]甲基]-7-甲氧基-8-酮-7-[(2-噻吩乙酰基)氨基]-5-硫杂-1-氮杂双环[4.2.0]辛-2-烯-2-羧酸2-二乙氨基乙酯盐酸盐,乙酰水杨酸二乙氨基乙酯盐酸盐,[R-(E)]-1-[[[1-[3-[2-(7-氯-2-喹啉基)乙烯基]苯基]-3-[2-(1-羟基-1-甲基乙基)苯基]丙基]硫代]甲基]环丙烷乙酸二乙氨基乙酯盐酸盐,红地那非(acetildenafil),和(E)-3-{6-[(E)-1-(4-甲基苯基)-3-吡咯烷-1-基-丙-1-烯基]吡啶-2-基}丙-2-烯酸异丙酯。

[0159] 在某些实施例中,医药组合物包含6-苯氧基乙酰氨基青霉烷酸2-二乙氨基乙酯盐酸盐,(RS)-N-[1-(1-苯并噻吩-2-基)乙基]-N-(2-二乙基氨基乙酰氧基)脲盐酸盐,

西地那非柠檬酸盐,和(±)-4-[1-羟基-4-[4-(羟基二苯甲基)-1-哌啶基]-丁基]-α, α-二甲基苯乙酸异丙酯盐酸盐。

[0160] 在某些实施例中,医药组合物包含左甲苯丙胺和母药的或它们的相关化合物的高穿透力前药,母药为哌拉西林,二氯芬酸,齐留通,以及奥西那林。

[0161] 在某些实施例中,医药组合物包含 6-D(-)-α-(4-乙基-2,3-二酮-1-哌嗪基羰基氨基)-α-苯基乙酰氨基青霉烷酸 2-二乙氨基乙酯盐酸盐,2[(2,6-二氯苯基)氨基]苯乙酸 2-二乙氨基乙酯盐酸盐,[R-(E)]-1-[[[1-[3-[2-(7-氯-2-喹啉基)乙烯基]苯基]-3-[2-(1-羟基-1-甲基乙基)苯基]丙基]硫代]甲基]环丙烷乙酸二乙氨基乙酯盐酸盐,红地那非,和异丙基(E)-3-{6-[(E)-1-(4-甲基苯基)-3-吡咯烷-1-基-丙-1-烯基]吡啶-2-基}丙-2-烯酸甲酯。

[0162] 在某些实施例中,医药组合物包含 6-苯氧基乙酰氨基青霉烷酸 2-二甲氨基乙酯盐酸盐,乙酰水杨酸二乙氨基乙酯盐酸盐,(RS)-N-[1-(1-苯并噻吩-2-基)乙基]-N-(2-二乙基氨基乙酰氧基)脲盐酸盐,西地那非柠檬酸盐,和(±)-4-[1-羟基-4-[4-(羟基二苯甲基)-1-哌啶基]-丁基]-α, α-二甲基苯乙酸异丙酯盐酸盐。

[0163] 在某些实施例中,医药组合物包含左甲苯丙胺(levomethamphetamine)和母药的或其相关化合物的高穿透力前药,母药为哌拉西林(piperacillin),双氯酚酸,齐留通,和奥西那林(metaproterenol)。(RS)-N-[1-(1-苯并噻吩-2-基)乙基]-N-(2-二乙基氨基乙酰氧基)脲盐酸盐,和(RS)-5-[1-乙酰氧基-2-(异丙氨基)乙基]苯-1,3-二酚二乙酸酯盐酸盐。

[0164] 在某些实施例中,医药组合物包含青霉素 V 的,阿司匹林的,齐留通的,奥西那林的,和非索非那定的高穿透力前药。

[0165] 在某些实施例中,医药组合物包含氯马斯汀,和头孢西丁的,阿司匹林的,孟鲁司特的,和特布他林的高穿透力前药。

[0166] 在某些实施例中,医药组合物包含氯马斯汀,和头孢西丁的,布洛芬的,孟鲁司特的,和特布他林的高穿透力前药。

[0167] 在某些实施例中,医药组合物包含苯海拉明,和双氯芬酸的,孟鲁司特的,和吡布特罗的高穿透力前药。

[0168] 在某些实施例中,医药组合物包含多西拉敏,和二氟尼柳的,齐留通的,和特布他林的高穿透力前药。

[0169] 在某些实施例中,医药组合物包含麻黄碱,和青霉素 V 的,二氟尼柳的,和孟鲁司特的高穿透力前药。

[0170] 在某些实施例中,医药组合物包含左甲苯丙胺,和哌拉西林的,双氯芬酸的,齐留通的,和奥西那林的高穿透力前药。

[0171] 在某些实施例中,医药组合物包含哌拉西林的,阿司匹林的,齐留通的,奥西那林的,和阿伐斯汀的高穿透力前药。

[0172] 在某些实施例中,医药组合物包含西地那非柠檬酸,和青霉素 V 的,阿司匹林的,齐留通的,奥西那林的,和非索非那定的高穿透力前药。

[0173] 在某些实施例中,医药组合物包含伐地那非盐酸,和青霉素 V 的,阿司匹林的,齐留通的,奥西那林的,和非索非那定的高穿透力前药。

[0174] 在某些实施例中,医药组合物包含他达拉非盐酸盐,和头孢西丁的,阿司匹林的,孟鲁司特的,和阿伐斯汀的高穿透力前药。

[0175] 在某些实施例中,医药组合物包含乌地那非盐酸盐,和头孢西丁的,布洛芬的,孟鲁司特的,和阿伐斯汀的高穿透力前药。

[0176] 在某些实施例中,医药组合物包含西地那非柠檬酸盐和青霉素 V 的,布洛芬的,齐留通的,奥西那林的和非索非那定的高穿透力前药。

[0177] 在某些实施例中,医药组合物包含伐地那非盐酸盐,和青霉素 V 的,布洛芬的,齐留通的,和非索非那定的高穿透力前药。

[0178] 在本发明中,术语“药学可接受的载体”是指药学可接受的原料,组合物或介质,如一种液态或固态的填料,稀释液,赋形剂,溶剂或封装材料,包括一种参与将高穿透力前药从生物体的一个位置,体液,组织,器官(内部或外部),或身体的一部分运送或运输到生物体的另一个位置,体液,组织,器官(内部或外部)。

[0179] 每种载体是其“药学可接受的”意为其具有与药物制剂的其它成分(如高穿透力前药)相容并适合于与生物体的组织或器官接触而不产生过多的毒性,刺激,过敏反应,致免疫性,或者其它问题或并发症,即具有合适的利弊比率。

[0180] 可以作为药学可接受载体的材料的例子包括:(1)糖,如乳糖、葡萄糖和蔗糖;(2)淀粉,如玉米粉和马铃薯粉;(3)纤维素,及其衍生物,如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和醋酸纤维素;(4)粉末黄芪胶;(5)麦芽;(6)白明胶;(7)滑石;(8)赋形剂,如可可油和栓剂石蜡;(9)油,如花生油、棉花子油、红花油,麻油、橄榄油、玉米油和豆油;(10)二醇类,如丙二醇;(11)多元醇,如丙三醇、山梨糖醇、甘露醇和聚乙二醇;(12)酯类,如油酸乙酯和十二酸乙酯;(13)琼脂;(14)缓冲试剂,如氢氧化镁和氢氧化铝;(15)褐藻酸;(16)灭菌水;(17)等渗压盐溶液;(18)林格氏溶液;(19)醇,如乙醇和丙醇;(20)磷酸缓冲溶液;以及(21)其它没有毒性的用于医药制剂中的相容物质,如丙酮。

[0181] 医药组合物可以包含药学上可接受的辅助物质以使医药组合物与生理条件相近,如 pH 调节和缓冲试剂,毒性调节剂以及类似物,例如,醋酸钠、氯化钠、氯化钾、氯化钙、乳酸钠以及类似物。

[0182] 在某一实施例中,药学可接受的载体是一个水性载体,如缓冲盐溶液以及类似物。在某些实施例中,药学可接受的载体是一个极性溶剂,如丙酮或醇类。

[0183] 在这些制剂中高穿透力前药的浓度变化范围可以很广,根据液体的体积、粘性、体重等和采取的给药方式和生物体的需要量而定。例如,浓度(重量)可以从约 0.0001% 到约 100%,从约 0.001% 到约 50%,从约 0.01% 到约 30%,从约 0.1% 到约 20%,及从约 1% 到约 10%。

[0184] 本发明的组合物可以用于预防、治疗和/或卫生用途。给药方式可以是局部给药、粘膜(如口腔、鼻腔、阴道、直肠)给药、非肠道给药,经皮给药,皮下给药,肌肉给药,静脉给药,吸入式给药,经眼睛给药以及其它方便的途径给药。高穿透力前药可以依据给药方式采取多种多样的单位剂形。例如,适合于口服给药包括粉末,药片,药丸,胶囊和锭剂和适合于透皮给药包括溶液,悬浮液和凝胶。

[0185] 因此,一个典型的用于透皮给药、口服给药或静脉注射给药的医药组合物的每个对象每天的用量是约 10^{-8} g 到约 100g;约 10^{-8} g 到约 10^{-5} g,约 10^{-6} g 到约 1g,约 10^{-6} g 到约

100g, 约 0.001g 到约 100g, 约 0.01g 到约 10g, 或约 0.1g 到约 1g。每个对象每天可以使用的剂量从约 0.001mg, 直到约 100g。配制非肠道给药方式的组合物的实际方法应为本领域技术人员所知或显而易见的, 并且在一些出版物如 Remington: The Science and Practice of Pharmacy 21st ed., Lippincott Williams & Wilkins, (2005) 的著作中有比较详尽的描述。

[0186] III. 高穿透力前药的应用

[0187] i) 穿过生物屏障的方法

[0188] 本发明的另一个方面是有关使用本发明的组合物穿过生物对象的一个或多个生物屏障的方法。方法包括将高穿透力前药或其医药组合物施用到生物对象上。在某些实施例中, 高穿透力前药穿过一个或多个生物屏障的速度比母药高约 20 倍或更多, 高约 50 倍或更多, > 约 100 倍或更多, > 约 200 倍或更多, > 约 300 倍或更多, > 约 500 倍或更多, > 约 1,000 倍或更多。

[0189] 在本发明中, 术语“生物屏障”是指把生物环境分成不同立体空间或隔室的生物层, 这种分隔能够调节(如防止、限制、增强或不影响)物质(substance)或物质(matter)从一个隔室或空间穿过、透过、或移位到另一个空间。本发明中不同的空间或隔室可以具有相同或不同化学或生物环境。本发明中的生物层包括, 但不限于, 生物膜, 细胞层, 生物结构, 对象、有机体、器官或体腔的内表面, 对象、有机体、器官或体腔的外表面, 或者其组合或复合体。

[0190] 生物膜的例子包括, 脂双层结构, 真核细胞膜, 原核细胞膜, 和细胞内膜(如核或细胞器膜, 例如高尔基氏体膜、粗面及光面内质网(ER)膜、核糖体被膜、液泡膜、小囊泡膜、脂质体膜、线粒体膜、溶酶体膜、细胞核被膜、叶绿体膜、植物色素体膜、过氧化物酶体膜或微体的膜)。

[0191] 脂双层是指脂质类分子的双层, 包括但不限于: 磷脂和胆固醇。在某些特定实施例中, 脂双层的脂质体是包含极性头基和非极性脂肪酸尾基的两亲性分子。脂双层是有两层脂质体以它们的脂肪酸尾部通过疏水作用相互相对排列在一起而形成一个油性的内核, 而它们带有电荷的头基面向生物膜两侧的水溶液。在一些特殊的实施例中, 脂双层可以含有一个或多个蛋白质和/或糖分子。

[0192] 细胞层包括真核细胞层(如上皮细胞、固有层和平滑肌或粘膜肌层(在胃肠道里)), 原核细胞层(如表面层或 S-层, S-层是由完全相同的蛋白质或糖蛋白组成二维结构的单分子层, 具体地说, S-层是在细菌和古生菌发现的细胞被膜的一部分), 生物薄膜(生物薄膜是微生物嵌在自发性地形成的聚合性的基体中并且附着于一个活性的或惰性的表面的结构性的微生物聚集体), 和植物细胞层(如表皮)。细胞可以是正常细胞或病理细胞(如疾病细胞, 癌细胞)。

[0193] 生物结构的例子包括紧密或相互锁闭连接成的一个防止毒素、细菌和病毒进入的封闭屏障结构, 如血-奶屏障和血-脑屏障(BBB)。尤其, 血-脑屏障由不可穿透的内皮细胞层组成, 它不仅是通过相邻的内皮细胞紧密结合形成的物理屏障还是含有流进流出转运体的转运屏障。生物结构也可以包含细胞、蛋白质和糖的混合物(如血栓)。

[0194] 对象、有机体、器官或体腔内表面的例子有颊粘膜、食道粘膜、胃粘膜、肠粘膜、嗅粘膜、口腔黏膜、支气管粘膜、子宫粘膜和子宫内膜(子宫的粘膜, 花粉粒细胞壁内膜或孢

子的内壁层),或者它们的结合体或复合体。

[0195] 对象、有机体、器官或体腔的外表面的例子包括毛细血管(如心脏组织中的毛细血管)、和皮肤相连的粘膜(如鼻孔、嘴唇、耳朵、生殖器官区和肛门的粘膜)、器官(如肝、肺、胃、脑、肾、心、耳、眼、鼻子、嘴巴、舌头、结肠、胰腺、胆囊、十二指肠、直肠胃部、结肠直肠、肠、静脉、呼吸系统、血管、肛门直肠和肛门)的外表面,皮肤、表皮(如表皮细胞的死层或角化细胞或动物毛发的重叠细胞的角质层,许多无脊椎动物外表皮的多层耐热结构,植物表皮或聚合体的蜡状质和/或胶膜),花粉壁的外层或孢子的外壁层),和其结合体或复合体。

[0196] 另外,生物屏障进一步包括糖层,蛋白质层或其它任何生物层,或者它们的结合体或复合体。例如,皮肤是一个生物层的复合体。皮肤包括一个表皮层(外表面),真皮层和皮下层。表皮层含有几层包括一个基底细胞层,棘细胞层,粒细胞层,和角质层。表皮层中的细胞被称作角蛋白细胞。角质层(角质层)是表皮的最外面一层,这里的细胞形状是扁平 and 鳞片状的(鳞状)。皮肤表面的这些细胞含有很多角蛋白,并且重叠排列以具有一个坚固的以及防油和防水的特点。

[0197] ii) 筛选具有期望特性的物质的方法

[0198] 本发明的另一个方面是有关筛选具有期望特性的高穿透力前药的方法。

[0199] 在某些实施例中,该方法包括:

[0200] 1) 通过一个链接单元将测试功能单元与输送单元共价链接成测试组合物(或通过链接单元将功能单元共价链接到测试输送单元,或者通过与一个测试链接单元将功能单元共价链接到输送单元);

[0201] 2) 将测试组合物施用到生物对象上;以及

[0202] 3) 判定测试组合物是否具有期望的特点或性质。

[0203] 在某一实施例中,预期的特性可以包括,例如 1) 测试功能单元形成高穿透力组合物或转变成母药的能力,2) 测试组合物的穿透能力和/或速度,3) 测试组合物的效率和/或有效性,4) 测试的输送单元的输送能力,和 5) 测试链接单元的裂解能力。

[0204] iii) 治疗生物体的肺部疾病的方法

[0205] 本发明的另一个方面是有关使用本发明中的组合物,或其医药组合物治疗生物对象的病症的方法。该方法包括将医药组合物施用到该生物对象上。

[0206] 在本发明中,术语“治疗(treating,动/名词)”是指治愈,减轻,抑制,或防止。术语“治疗(treat,动词)”是指治愈,减轻,抑制,或防止。术语“治疗(treatment,名词)”是指治愈,减轻,抑制,或防止。

[0207] 在本发明中,术语“生物对象(biological subject)”或“对象(subject)”是指一个器官或者为了一起工作完成某一特定任务的一组器官。在本发明中,术语“有机体”是指作为一个稳定或不太稳定的整体并且具有生命特征的一系列分子的集合,例如动物,植物,真菌,或微生物。

[0208] 在本发明中,术语“动物”是指可以自由移动的真核生物。动物包括,但不限于,脊椎动物门(如人类,哺乳动物,鸟类,爬行动物,两栖类,鱼类,囊腮类以及狭心纲),被囊类动物(如海樽类,尾海鞘纲,深水海鞘纲和海鞘纲),有关节类动物(如昆虫类,多足纲, malacapoda, 蛛形纲,海蜘蛛亚门,肢口纲,甲壳纲动物和环虫类),壁虎(anarthropoda),

以及蠕虫（如轮虫）。

[0209] 在本发明中，术语“植物”是指植物界的有机体。植物包括，但不限于，种子植物，苔藓植物，蕨类和拟蕨植物。种子植物包括，但不限于，苏铁类，银杏树，松柏类，买麻藤类，被子植物。苔藓植物包括，但不限于，苔类，金鱼藻和藓类。蕨类植物包括，但不限于，蕨类包括，但不限于，瓶尔小草目（如矛盾草，阴地蕨属和阴地蕨），合囊蕨科和薄囊蕨。拟蕨植物包括，但不限于，石松类植物（如石松、卷柏和水韭属），松叶蕨科（如石松门和松叶蕨目）以及木贼科（如楔叶类）。

[0210] 在本发明中，术语“真菌”是指真菌王国中的真核生物。真菌包括，但不限于，壶菌，blastocladiomycota, neocallimastigomycota, 接合菌类，球囊菌，子囊菌亚门和担子菌亚门。

[0211] 在本发明中，术语“微生物”是指一个微观的有机物（如长度是微米级的）。微生物的例子包括，但不限于，细菌，真菌，古细菌，原生生物和微观植物（如绿藻）和微观生物（如浮游生物，真涡虫和变形虫）。

[0212] 本发明能治疗的疾病状态的例子包括用高穿透力前药的母药可治疗的疾病状态。例如，但不限于，哮喘，下呼吸道感染，上呼吸道感染，过敏性鼻炎，过敏性结膜炎，痒和流鼻涕。

[0213] v). 使用高穿透力前药和医药组合物治疗肺部疾病的方法

[0214] 本发明的另一个方面是关于通过将一种或更多的高穿透力前药或其医药组合物施用到生物对象或对象上来用高穿透力前药或其医药组合物治疗该生物对象或对象的肺部疾病的方法。

[0215] 这些肺部疾病包括，但不限于，哮喘，下呼吸道和上呼吸道感染，慢性支气管炎，慢性阻塞性肺疾，肺气肿，囊性纤维化，肺炎，肉状瘤病，肺纤维化，过敏性鼻炎，过敏性结膜炎，痒和流鼻水。

[0216] 在某些实施例中，治疗生物体肺部疾病的方法包括将治疗有效量的一种或更多的高穿透力前药，或其医药组合物施用到对象上。

[0217] 在某些实施例中，一个如前所述的医药组合物，含有第一组高穿透力前药和一个药学可接受的载体，其中第一组高穿透力前药的母药为第一组母药，第一组母药有至少一个母药选自抗组织胺类药， $\beta 2$ 肾上腺素能受体激动剂，5-脂氧合酶激活蛋白 (FLAP) 抑制剂，5-脂氧合酶抑制剂，白三烯受体拮抗剂，抗炎药，镇咳药物，和解充血药物，第一组母药中的母药可以是相同或不同的，可以是相同或不同类型的母药。所述的医药组合物可以进一步包含第二组高穿透力前药，其中第二组高穿透力前药的母药为第二组母药，第二组母药有至少一个母药选自抗生素和抗炎药。第二组母药中的母药可以是相同或不同的，可以是相同或不同类型的母药。医药组合物可以进一步包含第三组药物，其中第三组药物选自西地那非，伐地那非，他达拉非，红地那非，阿伐那非，罗地那非，米罗那非，奥西那林，氯马斯汀，乌地那非和其盐，及其组合。

[0218] 在某些实施例中，第一个医药组合物含有第一组，第二组，和 / 或第三组高穿透力前药和一个药学可接受的载体首先被施用到对象，在情况好转后第二个医药组合物含有第二组高穿透力前药（如阿司匹林高穿透力前药）和一个药学可接受的载体继续被施用到对象上以防止肺部疾病的再次发生。

[0219] 高穿透力前药或医药组合物可以用现在已知的任何给药途径,包括但不限于,口服,经肠给药,经口腔给药,经鼻子给药,局部给药,直肠给药,阴道给药,喷雾给药,黏膜给药,表皮给药,经皮给药,经皮肤给药,经眼睛给药,经肺部给药,皮下给药,和 / 或肠胃外给药以施用到生物对象。医药组合物可以根据给药方式以各种单位剂型给药。

[0220] 肠道外给药方式是指通常涉及注射的给药方式,包括但不限于,静脉注射,肌肉注射,动脉内注射,鞘内注射,囊内注射,框内注射,心内注射,皮内注射,腹膜内注射,气管注射,皮下注射,表皮下注射,关节内注射,囊下注射,蛛网膜下注射,脊柱内注射,和 / 或胸骨内注射和 / 或注入。

[0221] 该一种或更多的高穿透力前药或其医药组合物以适合于每种给药途径的制剂或配方的形式用于对象。本发明的方法中有用的制剂包含一个或多个高穿透力前药,一个或多个药学可接受的载体,和其它任选的治疗成分。制剂可以方便地以单位剂量呈现并且可以根据药学上现有的任何方法配置。活性成分的剂量可以结合载体材料来得到一个单一剂量形式,活性成分的剂量将根据对象和特定的给药方式变化。高穿透力前药用以结合载体材料来得到一个高穿透力前药的治疗有效剂量一般为高穿透力前药产生疗效的剂量。按百分比计,一般地,高穿透力前药的这一含量由大约 0.01% 到大约 99% 变化,优选地从大约 0.1% 到大约 20%。

[0222] 配制这些制剂或组合物的方法包括将高穿透力前药和一种或多种药学可接受的载体,以及任选地一种或多种辅助成分混合的步骤。一般来说,通过使高穿透力前药和液体载体,和 / 或细碎的固体载体均一旦紧密地混合来制备该制剂,然后,如果需要的话,将成品做成一定的形状。

[0223] 适合于口服给药的剂型可以有胶囊,扁囊药剂,药丸,药片,锭剂(用一个调味品做基质,通常用蔗糖和阿拉伯胶或黄芪胶),粉末,小颗粒,或者水或非水的溶液或悬浮液,或者一个水包油或油包水的液体乳胶,或者一个酞剂或糖浆,或者作为锭剂(用惰性基质,如白明胶和甘油,或者蔗糖和阿拉伯树胶)和 / 或漱口剂以及类似物,每个制剂含有预定量的高穿透力前药作为活性成分。化合物也可以作为大药丸,膏剂,或糊状物给药。

[0224] 用于口服的固体剂型(如胶囊,药片,药丸,糖衣丸,粉末,小颗粒以及类似物)中,高穿透力前药与一种或多种药学可接受的载体混合,如柠檬酸钠和磷酸二钙,和 / 或以下任意载体:(1) 填料或混合剂,如淀粉,乳糖,蔗糖,葡萄糖,甘露醇,和 / 或硅酸;(2) 粘合剂,例如,羧甲基纤维素,藻酸盐,白明胶,聚乙烯吡咯烷酮,蔗糖和 / 或阿拉伯树胶;(3) 湿润剂,如甘油;(4) 崩解剂,如琼脂,碳酸钙,马铃薯或木薯淀粉,褐藻酸,某些硅酸盐,和碳酸钠;(5) 溶液阻滞剂,如石蜡;(6) 吸收促进剂,如季铵类化合物;(7) 湿润剂,例如,鲸蜡醇和单硬脂酸甘油酯;(8) 吸收剂,如高岭土和膨润土;(9) 润滑剂,如滑石,硬脂酸钙,硬脂酸镁,固体聚乙二醇类,月桂硫酸酯钠,和混合物;以及(10) 染色剂。就胶囊、药片和药丸来说,医药组合物也可以包含缓冲试剂。相似种类的固体组合物也可以作为填料运用在用乳糖或奶糖以及高分子量的聚乙二醇以及类似物等做辅料的软和硬的明胶胶囊。

[0225] 片剂可以与选择性地一个或多个附加成分通过挤压或成型制得。压缩片剂可以使用粘合剂(例如,白明胶或羟丙基甲基纤维素),润滑剂,惰性稀释剂,防腐剂,分解质(如,羟基乙酸淀粉钠或交链的羧甲基纤维素钠),表面活性剂或分散剂制得。模塑的片剂可以由高穿透力前药或高穿透力前药组合物的粉末和惰性液体稀释剂在适当的机器中成型。片剂

和其他固体制剂,例如糖衣丸,胶囊,药丸和颗粒剂,可以任选地划刻或与涂料和外壳(如肠溶涂料或者其它医药制剂界熟知的涂料)制成。为了慢慢释放或控制高穿透力前药的释放使用,可以用例如各种比例的羟丙基甲基纤维素,其它聚合物基质,脂质体和/或微球来制备试剂以得到期望的释放速度。它们可以通过例如截留细菌的滤器过滤或通过添加灭菌剂进行灭菌,所述灭菌剂是可在使用前即时被溶解于无菌水或一些其他无菌可注射的介质中的无菌固体组合物的形式。这些组合物也可以任选地含有抚平剂以及可以是含有一种仅仅或者优选地在肠胃道的特定部分任选地以延迟的方式释放高穿透力前药的组合物。可用的包埋组合物的例子包括聚合物和蜡。如果合适,高穿透力前药也可以和一种或多种上述辅料做成微胶囊。

[0226] 口服,透皮给药或外用液的液体制剂包括药学可接受的乳剂,微乳剂,溶液,悬浮液,糖浆剂和酞剂。除了高穿透力前药,液体制剂可以含有业内通用的惰性稀释液,例如,水或其它溶剂,增溶剂,乳化剂,例如乙醇,异丙醇,碳酸乙酯,乙酸乙酯,苜醇,苯甲酸苜酯,丙二醇,1,3-丁二醇,油(具体地,棉籽油,花生油,玉米油,胚芽油,橄榄油,蓖麻油和芝麻油),丙三醇,四氢呋喃 2-甲醇,聚乙烯二醇类和脂肪酸山梨聚糖酯,以及其混合物。除了惰性稀释剂,口服组合为也可以包含辅料如湿润剂,乳化和悬浮剂,甜味剂,调味剂,着色剂,香味剂和防腐剂。

[0227] 悬浮液,除了高穿透力前药,可以含有悬浮剂,例如,环氧乙烷化的异十八烷基聚,聚氧乙烯山梨醇和失水山梨醇酯,微晶纤维素,氢氧化铝氧化物,膨润土,琼脂和黄芪胶,和其混合物。

[0228] 直肠或阴道给药的剂型可以制成栓剂,通过将一或多个高穿透力前药与一或多个合适的无刺激的赋形剂或载体包括,例如可可油,聚乙二醇,栓剂蜡或水杨酸盐混合,并且在室温下是固体,但是在体温下是液体,因此,将在结肠或阴道溶解并且释放出活性试剂。适合于阴道给药的剂型也包括含有合适的已知的载体的阴道栓剂,棉棒,霜剂,凝胶,糊状物,泡沫或喷雾制剂。

[0229] 高穿透力前药组合物的局部或透皮或表皮或真皮给药的剂型包括粉末,喷雾,软膏,浆糊,霜剂,涂剂,凝胶剂,溶液,贴片和吸入剂。活性成分与药学可接受的载体,以及可能需要的保存剂,缓冲剂,或推进剂可以在无菌的条件下混合。软膏,浆糊,霜剂,和凝胶除了高穿透力前药组合物外,还可以包含赋形剂,如动物和植物油,油,蜡类,石蜡,淀粉,黄芪胶,纤维素衍生物,聚乙烯二醇类,硅酮,膨润土,硅酸,滑石和氧化锌,或者其混合物。粉末或喷雾剂除了高穿透力组合物外,可以包含赋形剂,如乳糖,滑石,硅酸,氢氧化铝,硅酸钙和聚酰胺粉末,或这些物质的混合物。喷雾剂另外可以含有常用的推进剂,例如氟氯烃,和挥发性的如未取代碳氢化合物,如丁烷和戊烷。局部给药或透皮给药的最佳剂型是纯水,溶液,水溶液,乙醇和水的溶液,和异丙醇和水的溶液。

[0230] 高穿透力前药或者其医药组合物也可以选用喷雾给药。喷雾剂可以制成含有高穿透力前药的水喷雾剂,脂质体制剂或固体颗粒。非水(如碳氟化合物推进剂)的悬浮液也可以使用。也可使用声波喷雾器。水喷雾剂通过将试剂的水溶液或悬浮液与常规的药学可接受的载体或稳定剂配制得到。载体和稳定剂随着具体化合物的需要而改变,但是一般包括非离子型表面活性剂(吐温类,普朗尼克类或聚乙二醇),象血清白蛋白的无害蛋白质,山梨坦酯,油酸,软磷脂,氨基酸如甘氨酸,缓冲剂,盐,糖或糖醇。气溶胶一般由等渗溶

液制得。

[0231] 透皮贴剂也可以用于将高穿透力前药组合物输送到靶点位置。可以通过把试剂溶解或分散在适当的介质制备这些制剂。为了提高高穿透力前药组合物穿过皮肤的流量也可以使用皮肤吸收促进剂。可以通过增加一个速度控制膜或把高穿透力前药组合物分散到聚合物介质或凝胶中来控制流量速度。

[0232] 经眼给药剂型,眼药膏,粉末,溶液以及类似物也属于本发明的范围内。

[0233] 适合于胃肠外注射给药的剂型包括高穿透力前药和一个或多个药学可接受的无菌等渗水或非水溶液,分散液,悬浮液或乳液,或者使用前可以复原成无菌注射溶液或分散液的无菌粉末,无菌粉末可以含有抗氧化剂,缓冲剂,抑菌剂,使制剂与预定接收者的血等渗的溶质或者悬浮剂或增稠剂。

[0234] 可以用于胃肠道外给药的制剂的合适的水和非水载体的例子包括水,乙醇,多元醇(例如甘油,丙二醇,聚乙二醇,以及类似物),和它们的适当混合物,植物油,例如橄榄油,和注射用的有机酯,如油酸乙酯。适当的流动性可以通过例如使用膜料(例如软磷脂),在分散剂中保持需要的颗粒大小,以及使用表面活性剂来得到。

[0235] 适合于非胃肠给药的制剂也可以包含辅料如防腐剂,湿润剂,乳化剂和分散剂。通过添加各种抗细菌和抗真菌的试剂,如,对羟基苯甲酸酯,氯丁醇,苯酚,山梨酸,和类似物来抑制微生物的生长。也可以采取添加等渗试剂,如糖,氯化钠,以及类似物到组合物。另外,可以添加延迟吸收的试剂如单硬脂酸铝和白明胶来延长注射用的医药制剂的吸收。

[0236] 把高穿透力前药制成微胶囊基质或包在生物可降解的聚合物如聚乳酸-聚乙二醇(poly lactide-polyglycolide)中以做成可注射的沉淀制型。药物的释放速度可以根据高穿透力前药与聚合物的比例和使用的特定聚合物的性质来控制。其它生物可降解的聚合物的例子包括聚(原酸酯)和聚(酸酐)。可注射的沉淀制型也可以通过将高穿透力前药包埋在与身体组织相容的脂质体或微乳液中。

[0237] 在某些实施例中,一种或多种高穿透力前药或其医药组合物以治疗有效剂量输送到作用位点。正如药理学所熟知的,能取得最佳治疗效果的高穿透力前药的最佳有效剂量的精确量取决于,例如,具体HPP的活性,特殊性质,药代动力学,药效学,以及其生物利用度,对象的生理状态(如种族,年龄,性别,体重,饮食,疾病类型和阶段,总体身体状况,对给药剂量和药物种类的响应性),制剂中药学可接受的载体的性质,所用的给药途径和给药频率,和所治疗的疾病状态的严重性和易感性。然而,上述的指导方针可以作为微调治疗的依据,如决定给药的最佳剂量,将仅仅需要包括检测受医者和调整剂量的例行试验。见雷明顿:The Science and Practice of Pharmacy(Gennaro ed. 20. sup. th edition, Williams&Wilkins PA, USA) (2000)。

[0238] 在某些实施例中,一个或多个高穿透力前药和/或其他药物的医药组合物根据所需应用(如治疗,筛选等)被施用于对象。

[0239] 当将多种药物(如一种或多种高穿透力前药和/或其他药物)的医药组合物应用于对象,每种药可能被单独施用,或其中的一种或多种药物可能以单独药物同时被施用(例如在大体上同时喷射两种或多种药物且喷射药物前未混合这些药物),或一种或多种药物可以在施用于对象前被混合在一起,或以上施用方法的组合。这些药物可以以任意的次序施用。

[0240] IV. 优势

[0241] 在某些实施例中,由于本发明的高穿透力前药或高穿透力组合物能够穿过一个或多个生物屏障,高穿透力前药或高穿透力组合物可以采取局部给药(如局部或透皮)而无需系统给药(如口服或注射)到达病症发生的位点。和母体试剂或母药的系统给药相比,高穿透力前药或高穿透力组合物的局部给药可以用更少剂量的高穿透力前药或高穿透力组合物达到与更大剂量的母体试剂或母药相同的局部浓度;或者,达到母体试剂或母药的系统给药可能根本达不到的治疗上有效的局部浓度,或者如可能达到治疗上有效的局部浓度,但系统给药时需要使用高得多的试剂或剂量。高穿透力前药/高穿透力组合物或它们分解后产生的母药的高局部浓度可能与系统给药的母药相比可以更有效或更快地治疗一个状况,也可以使在它们的母药系统给药时可能不可行的或未发现的新的疾病疗法成为可能。高穿透力前药或高穿透力组合物的局部给药能够让生物体减少系统给药带来的潜在痛苦,如由药物全身暴露引起的不良反应和胃肠的/肾脏的不良反应。另外,局部给药能够使高穿透力前药或高穿透力组合物穿过多个生物屏障并且达到整个系统,例如,体循环,这样可以避免系统给药(如注射给药)的必要及消除肠胃外给药带来的疼痛。

[0242] 在某些实施例中,本发明的高穿透力前药/高穿透力组合物或医药组合物可以采取系统给药(如,口服,透皮或胃肠外给药)。高穿透力前药/高穿透力组合物或高穿透力前药/高穿透力组合物的活性成分(如药物或代谢物)可以以比母药更快的速度进入整个循环系统和具有更快的速度进入病症的作用位点。另外,高穿透力前药/高穿透力组合物可以穿过如母药单独施用不能穿过的生物屏障(如血脑屏障和血奶屏障)从而提供以前不可能或未发现的新的疾病疗法。

[0243] V. 实施例

[0244] 以下提供的实施例是为了更好的解释本发明,而不能解释为对本发明范围的限制。所有以下描述的特定的组合物,原料,和方法,全部或部分,都属于本发明的范围。所有特定的组合物,原料,和方法都不对本发明的范围作任何限制。本领域技术人员在无需运用创造性的能力和不偏离本发明范围的情况下,即可能开发出等同的组合物,原料和方法。显然根据这里描述的过程可以做出许多变化而不超出本发明的范围。把这些变化包括在本发明的范围以内是本发明的发明者的意愿。此外,如同于此处全面阐述一样,此处所指所有文件均以参考方式全文并入到本文,如同在此完全呈现一样。

[0245] 实施例 1. 从母药制备高穿透力前药

[0246]

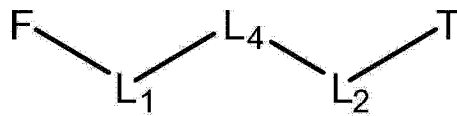
在某些实施例中,具有以下结构式 F-C 所表示的结构的母药:



结构式 F-C

[0247] 被转变成具有结构式 L-1 结构的高穿透力前药:

[0248]



结构式 L-1

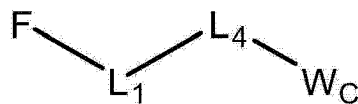
[0249] 包括其立体异构体和药学可接受的盐,其中:

[0250] F, L1, L2, 和 L4 如前定义;

[0251] T 是高穿透力前药的输送单元。例如, T 选自如前所定义的 W 和 R₆。

[0252] 在本发明的某些实施例中,具有结构式 L-1 结构的高穿透力前药通过有机合成是由具有结构式 D 结构的母药或母药的衍生物(如母药的酰卤,混合酸酐等):

[0253]



[0254]

结构式 D

[0255] 和结构式 E 的化合物反应制得(图解 1):

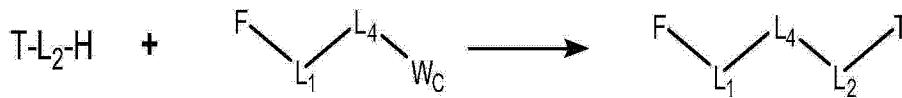
[0256] T-L₂-H

[0257] 结构式 E

[0258] 其中 W_c选自 OH, 卤素, 烷氧基羰基和取代的和没取代的芳氧羰基;和

[0259] F, L₁, L₂, L₄和 T 如前所定义。

[0260]

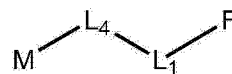


图解 1. 从母药制备高穿透力前药 (I)

[0261] 在某些实施例中,具有结构式 L-1 所表示的高穿透力前药可按照上述图解 1 制备,其中 L₄是 C = O。

[0262] 在某些实施例中,具有以下结构式 F-N 所表示的母药:

[0263]



结构式 F-N

[0264] 与以下结构式 G 所表示的化合物反应:

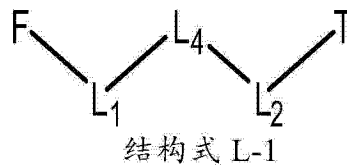
[0265]



结构式 G

[0266] 得到结构式 L-1 所表示的高穿透力前药:

[0267]



[0268] 包括其立体异构体和药学可接受的盐,其中

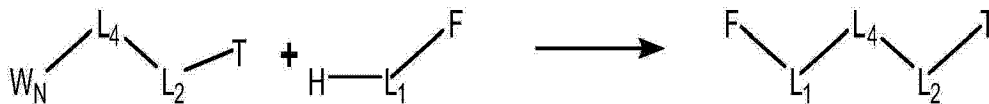
[0269] F, L₁, L₂, L₄和 T 如前所定义;

[0270] T 是高穿透力前药的一个输送单元。例如, T 选自如上定义的 W 和 R₆, 和

[0271] M 选自 Na, K, 或其它金属; 和

[0272] W_N选自 OH, 卤素, 烷氧羰基和取代和未取代的芳氧羰基。(图解 2)

[0273]



图解 2. 由母药制备高穿透力前药 (II)

[0274] 在某些实施例中,通过有机合成制备具有结构式 L-1 所表示结构的高穿透力前药,在按照如上所述的某一合成路线将输送单元与功能单元链接之前,其中不希望发生反应的基团如 -C(=O)OH, -NH₂, -OH, 或 -SH 需要被保护起来。在某些实施例中,被保护的高穿透力前药可以进一步部分或完全去保护得到一个部分保护的高穿透力前药或一个未保护的高穿透力前药。

[0275] 实施例 2. 哮喘和 / 或其它肺部疾病的治疗。

[0276] 将 0.5ml 水中的 30mg 6- 苯氧基乙酰乙酰氨基青霉烷酸 2- 二乙氨基乙酯盐酸盐, 50mg 乙酰水杨酸二乙氨基乙酯盐酸盐, 30mg (RS)-N-[1-(1- 苯并噻吩-2- 基)乙基]-N-(2- 二乙氨基乙酰氧基)脲盐酸盐 (齐留通的高穿透力前药示例), 3mg (RS)-5-[1- 乙酰氧基-2-(异丙氨基)乙基]苯-1,3- 二酚二乙酸酯盐酸盐 (或奥西那林三乙酯盐酸盐, 奥西那林的高穿透力前药示例), 和 30mg (±)-4-[1- 羟基-4-[4-(羟基二苯甲基)-1- 哌啶基]-丁基]-α, α- 二甲基苯乙酸异丙酯盐酸盐 (非索非那定的高穿透力前药示例), 于每天早上和晚上分别 (每日两次) 施于对象的胸颈部的皮肤, 直至疾病状态减轻或病愈。然后将 0.5ml 水中的 50mg 乙酰水杨酸二乙氨基乙酯盐酸盐于每天早上和晚上分别 (每日两次) 施于对象的胸颈部的皮肤以预防病症复发。

[0277] 实施例 3. 哮喘和 / 或其他肺部疾病的治疗

[0278] 将 0.5ml 水中的 30mg 6- 苯氧基乙酰乙酰氨基青霉烷酸 2- 二乙氨基乙酯盐酸盐, 30mg 乙酰水杨酸二乙氨基乙酯盐酸盐, 3mg [R-(E)]-1-[[[1-[3-[2-(7- 氯-2- 喹啉基) 乙烯基] 苯基]-3-[2-(1- 羟基-1- 甲基乙基) 苯基] 丙基] 硫代] 甲基] 环丙烷乙酸二乙氨基乙酯盐酸盐 (孟鲁司特的高穿透力前药), 3mg (RS)-5-[1- 乙酰氧基-2-(异丙氨基)乙基]苯-1,3- 二酚二乙酸酯盐酸盐 (或奥西那林三乙酯盐酸盐, 奥西那林的高穿透力前药示例), 和 30mg (±)-4-[1- 羟基-4-[4-(羟基二苯甲基)-1- 哌啶基]-丁基]-α, α- 二甲基苯乙酸异丙酯盐酸盐 (非索非那定的高穿透力前药示例), 于每天早上和晚上分别 (每日两次) 施于对象的胸颈部的皮肤, 直至疾病状态减轻或病愈。然后将 0.5ml 水中的 30mg 乙酰水杨酸二乙氨基乙酯盐酸盐, 于每天早上和晚上 (每日两次) 分别施于对象的胸颈部

的皮肤以预防病症复发。

[0279] 实施例 4. 哮喘和 / 或其它肺部疾病的治疗

[0280] 将 0.5ml 水中的 6- 苯氧基乙酰乙酰氨基青霉烷酸 2- 二乙氨基乙酯盐酸盐, 30mg 乙酰水杨酸二乙氨基乙酯盐酸盐, 3mg [R-(E)]-1-[[[1-[3-[2-(7- 氯 -2- 喹啉基) 乙烯基] 苯基]-3-[2-(1- 羟基 -1- 甲基乙基) 苯基] 丙基] 硫代] 甲基] 环丙烷乙酸二乙氨基乙酯盐酸盐 (孟鲁司特的高穿透力前药示例), 3mg (RS)-5-[1- 乙酰氧基 -2-(异丙氨基) 乙基] 苯 -1, 3- 二酚二乙酸酯盐酸盐 (或奥西那林三乙酯盐酸盐, 奥西那林的高穿透力前药示例), 和 30mg (±)-4-[1- 羟基 -4-[4-(羟基二苯甲基)-1- 哌啶基]-丁基]-α, α - 二甲基苯乙酸异丙酯盐酸盐 (非索非那定的高穿透力前药), 于每天早上和晚上分别 (每日两次) 施于对象的胸颈部的皮肤, 直至疾病状态减轻或病愈。然后将 0.5m 水中的 30mg 乙酰水杨酸二乙氨基乙酯盐酸盐和 3mg 氯马斯汀 [(2R)-2-{2-[(1-R)-1-(4- 氯苯基)-1- 苯基乙氧基] 乙基}-1- 甲基吡咯烷], 于每天早上和晚上分别 (每日两次) 施于对象的胸颈部的皮肤以预防病症复发。

[0281] 实施例 5. 哮喘和 / 或其它肺部疾病的治疗

[0282] 将 0.5ml 水中的 30mg 3-[[(氨基羰基) 氧基] 甲基]-7- 甲氧基 -8- 酮 -7-[(2- 噻吩基乙酰基) 氨基]-5- 硫杂 -1- 氮杂双环 [4. 2. 0] 辛 -2- 烯 -2- 羧酸 2- 二乙氨基乙酯盐酸盐 (头孢西丁的高穿透力前药), 15mg 二乙氨基乙基 2-(ρ - 异丁基苯基) 丙酸酯盐酸盐, 3mg 二乙氨基乙基 [R-(E)]-1-[[[1-[3-[2-(7- 氯 -2- 喹啉基) 乙烯基] 苯基]-3-[2-(1- 羟基 -1- 甲基乙基) 苯基] 丙基] 硫代] 甲基] 环丙烷乙酸酯盐酸盐 (孟鲁司特的高穿透力前药示例), 2mg (RS)-5-[2-(叔 - 丁胺)-1- 乙酰氧基乙基] 苯 -1, 3- 二酚二乙羧酯盐酸盐 (特布他林的高穿透力前药), 和 5mg (E)-3-[6-[(E)-1-(4- 甲基苯基)-3- 吡咯烷 -1- 基 - 丙 -1- 烯基] 吡啶 -2- 基] 丙 -2- 烯酸异丙酯, 于每天早上和晚上分别 (每日两次) 施于对象的胸颈部的皮肤, 直至疾病状态减轻或病愈。然后将 0.5ml 水中的 30mg 乙酰水杨酸二乙氨基乙酯盐酸盐和 3mg [R-(E)]-1-[[[1-[3-[2-(7- 氯 -2- 喹啉基) 乙烯基] 苯基]-3-[2-(1- 羟基 -1- 甲基乙基) 苯基] 丙基] 硫代] 甲基] 环丙烷乙酸二乙氨基乙酯盐酸盐, 于每天早上和晚上分别 (每日两次) 施于对象的胸颈部的皮肤以预防病症复发。

[0283] 实施例 6. 过敏性鼻炎, 过敏性结膜炎, 痒, 和流鼻涕的治疗。

[0284] 将 0.5ml 水中的 10mg 2[(2, 6- 二氯苯基) 氨基] 苯乙酸二乙氨基乙酯盐酸盐, 3mg [R-(E)]-1-[[[1-[3-[2-(7- 氯 -2- 喹啉基) 乙烯基] 苯基]-3-[2-(1- 羟基 -1- 甲基乙基) 苯基] 丙基] 硫代] 甲基] 环丙烷乙酸二乙氨基乙酯盐酸盐, 0.5mg (RS)-6-[2-(叔 - 丁氨基)-1- 乙酰氧乙基 -2- 乙酰氧甲基 -3- 乙酰氧基吡啶盐酸盐 (吡布特罗的高穿透力前药), 和 10mg 苯海拉明 [2-(二苯基甲氧基)-N, N- 二甲基乙胺], 于每天早上和晚上分别 (每日两次) 施于对象的胸颈部的皮肤, 直至疾病状态减轻或病愈。然后将 0.5ml 水中的 30mg 乙酰水杨酸二乙氨基乙酯盐酸盐和 3mg [R-(E)]-1-[[[1-[3-[2-(7- 氯 -2- 喹啉基) 乙烯基] 苯基]-3-[2-(1- 羟基 -1- 甲基乙基) 苯基] 丙基] 硫代] 甲基] 环丙烷乙酸二乙氨基乙酯盐酸盐, 于每天早上和晚上分别 (每日两次) 施于对象的胸颈部的皮肤以预防病症复发。

[0285] 实施例 7. 治疗过敏性鼻炎, 过敏性结膜炎, 痒, 和流鼻涕。

[0286] 将 0.5ml 水中的 20mg 5-(2, 4- 二氟苯基) 水杨酸二乙氨基乙酯盐酸

盐, 3mg [R-(E)]-1-[[[1-[3-[2-(7-氯-2-喹啉基) 乙烯基] 苯基]-3-[2-(1-羟基-1-甲基乙基) 苯基] 丙基] 硫代] 甲基] 环丙烷乙酸二乙氨基乙酯盐酸盐, 和 5mg (E)-3-{6-[(E)-1-(4-甲基苯基)-3-吡咯烷-1-基-丙-1-烯基] 吡啶-2-基} 丙-2-烯酸异丙酯, 于每天早上和晚上分别 (每日两次) 施于对象的胸颈部的皮肤, 直至疾病状态减轻或病愈。然后将 0.5ml 水中的 30mg 乙酰水杨酸二乙氨基乙酯盐酸盐, 于每天早上和晚上分别 (每日两次) 施于对象的胸颈部的皮肤以预防病症复发。

[0287] 实施例 8. 下呼吸道感染的治疗

[0288] 将 0.5ml 水中的 30mg D- α -[(咪唑啉-2-酮-1-基) 羰氨基] 苯基青霉素 2-吡咯烷甲酯盐酸盐 (阿洛西林的高穿透力前药), 30mg 5-(2,4-二氟苯基) 水杨酸二乙氨基乙酯盐酸盐, 3mg [R-(E)]-1-[[[1-[3-[2-(7-氯-2-喹啉基) 乙烯基] 苯基]-3-[2-(1-羟基-1-甲基乙基) 苯基] 丙基] 硫代] 甲基] 环丙烷乙酸二乙氨基乙酯盐酸盐, 和 5mg (E)-3-{6-[(E)-1-(4-甲基苯基)-3-吡咯烷-1-基-丙-1-烯基] 吡啶-2-基} 丙-2-烯酸异丙酯, 于每天早上和晚上分别 (每日两次) 施于对象的胸颈部的皮肤 2 星期或直至疾病状态减轻或病愈。然后将 0.5ml 水中的 30mg 乙酰水杨酸二乙氨基乙酯盐酸盐, 于每天早上和晚上分别 (每日两次) 施于对象的胸颈部的皮肤以预防病症复发。

[0289] 实施例 9 上呼吸道感染的治疗

[0290] 将 0.5ml 的 25% 乙醇中的 30mg 6-D(-)- α -(4-乙基-2,3-二酮-1-哌嗪基羰酰氨基)- α -苯基乙酰氨基青霉烷酸 2-二乙氨基乙酯盐酸盐 (哌拉西林的高穿透力前药), 10mg 2[(2,6-二氯苯基) 氨基] 苯乙酸 2-二乙氨基乙酯盐酸盐, 30mg 乙酰水杨酸二乙氨基乙酯盐酸盐, 30mg (RS)-N-[1-(1-苯并噻吩-2-基) 乙基]-N-(2-二乙基氨基乙酰氧基) 脲盐酸盐, 3mg (RS)-5-[1-乙酰氧基-2-(异丙氨基) 乙基] 苯-1,3-二酚二乙酸酯盐酸盐和 5mg (E)-3-{6-[(E)-1-(4-甲基苯基)-3-吡咯烷-1-基-丙-1-烯基] 吡啶-2-基} 丙-2-烯酸异丙酯, 于每天早上和晚上分别 (每日两次) 施于对象的胸颈部的皮肤, 直至疾病状态减轻或病愈。然后将 0.5ml 水中的 30mg 乙酰水杨酸二乙氨基乙酯盐酸盐, 于每天早上和晚上分别 (每日两次) 施于对象的胸颈部的皮肤以预防病症复发。

[0291] 实施例 10. 哮喘和 / 或其它肺部疾病的治疗

[0292] 将 0.5ml 的 25% 乙醇中的 30mg 6-苯氧基乙酰乙酰氨基青霉烷酸 2-二乙氨基乙酯盐酸盐, 30mg 乙酰水杨酸二乙氨基乙酯盐酸盐, 30mg (RS)-N-[1-(1-苯并噻吩-2-基) 乙基]-N-(2-二乙基氨基乙酰氧基) 脲盐酸盐 (齐留通的高穿透力前药示例), 15mg 西地那非柠檬酸盐 (具有结构式 PDE5-I-1 结构的化合物的一个例子, 在这里 HA 代表柠檬酸), 和 30mg (±)-4-[1-羟基-4-[4-(羟基二苯甲基)-1-哌啶基]-丁基]- α , α -二甲基苯乙酸异丙酯盐酸盐 (非索非那定的高穿透力前药示例), 于每天早上和晚上分别 (每日两次) 施于对象的胸颈部的皮肤, 直至疾病状态减轻或病愈。然后将 0.5ml 水中的 30mg 乙酰水杨酸二乙氨基乙酯盐酸盐, 于每天早上和晚上分别 (每日两次) 施于对象的胸颈部的皮肤以预防病症复发。

[0293] 实施例 11. 哮喘和 / 或其它肺部疾病的治疗

[0294] 将 0.5ml 的 25% 乙醇中的 30mg 6-苯氧基乙酰乙酰氨基青霉烷酸 2-二乙氨基乙酯盐酸盐, 30mg 乙酰水杨酸二乙氨基乙酯盐酸盐, 30mg (RS)-N-[1-(1-苯并噻吩-2-基) 乙基]-N-(2-二乙基氨基乙酰氧基) 脲盐酸盐, 5mg 伐地那非盐酸盐 (具有结构式 PDE5-1-2

结构的化合物的一个例子,在这里 HA 代表盐酸),和 30mg(±)-4-[1-羟基-4-[4-(羟基二苯甲基)-1-哌啶基]-丁基]-α, α-二甲基苯乙酸异丙酯盐酸盐,于每天早上和晚上分别(每日两次)施于对象的胸颈部的皮肤,直至疾病状态减轻或病愈。然后将 0.5ml 水中的 30mg 乙酰水杨酸二乙氨基乙酯盐酸盐,于每天早上和晚上分别(每日两次)施于对象的胸颈部的皮肤以预防病症复发。

[0295] 实施例 12. 哮喘和 / 或其它肺部疾病的治疗

[0296] 将 0.5ml 的 25 % 乙醇中的 30mg 3-[[[(氨基羰基)氧]甲基]-7-甲氧基-8-酮-7-[(2-噻吩乙酰基)氨基]-5-硫杂-1-氮杂双环[4.2.0]辛-2-烯-2-羧酸 2-二乙氨基乙酯盐酸盐, 30mg 乙酰水杨酸二乙氨基乙酯盐酸盐, 3mg[R-(E)]-1-[[[1-[3-[2-(7-氯-2-喹啉基)乙烯基]苯基]-3-[2-(1-羟基-1-甲基乙基)苯基]丙基]硫代]甲基]环丙烷乙酸二乙氨基乙酯盐酸盐(孟鲁司特的高穿透力前药示例), 5mg 他达拉非盐酸盐(具有结构式 PDE5-I-3 结构的化合物的一个例子,在这里 HA 代表盐酸),和 5mg(E)-3-{6-[(E)-1-(4-甲基苯基)-3-吡咯烷-1-基-丙-1-烯基]吡啶-2-基}丙-2-烯酸异丙酯,于每天早上和晚上分别(每日两次)施于对象的胸颈部的皮肤,直至疾病状态减轻或病愈。然后将 0.5ml 水中的 30mg 乙酰水杨酸二乙氨基乙酯盐酸盐,于每天早上和晚上分别(每日两次)施于对象的胸颈部的皮肤以预防病症复发。

[0297] 实施例 13. 哮喘和 / 或其它肺部疾病的治疗

[0298] 将 1ml 水中的 30mg 3-[[[(氨基羰基)氧]甲基]-7-甲氧基-8-酮-7-[(2-噻吩乙酰基)氨基]-5-硫杂-1-氮杂双环[4.2.0]辛-2-烯-2-羧酸 2-二乙氨基乙酯盐酸盐, 15mg 2-(ρ-异丁苯基)丙酸二乙氨基乙酯盐酸盐, 3mg[R-(E)]-1-[[[1-[3-[2-(7-氯-2-喹啉基)乙烯基]苯基]-3-[2-(1-羟基-1-甲基乙基)苯基]丙基]硫代]甲基]环丙烷乙酸二乙氨基乙酯盐酸盐, 10mg 乌地那非盐酸盐(具有结构式 PDE5-I-8 结构的化合物的一个例子,在这里 HA 代表盐酸),和 1ml 水中的 3mg 氯马斯汀,于每天早上和晚上(每日两次)分别施于对象的胸颈部的皮肤,持续 1-2 个月;然后用 0.5ml 的 25%乙醇中的 30mg 2-(ρ-异丁苯基)丙酸二乙氨基乙酯盐酸盐, 3mg[R-(E)]-1-[[[1-[3-[2-(7-氯-2-喹啉基)乙烯基]苯基]-3-[2-(1-羟基-1-甲基乙基)苯基]丙基]硫代]甲基]环丙烷乙酸二乙氨基乙酯,和 5mg(E)-3-{6-[(E)-1-(4-甲基苯基)-3-吡咯烷-1-基-丙-1-烯基]吡啶-2-基}丙-2-烯酸异丙酯,于每天早上和晚上分别(每日两次)施于对象的胸颈部的皮肤,直至疾病状态减轻或病愈。然后将 0.5ml 水中的 30mg 乙酰水杨酸二乙氨基乙酯盐酸盐,于每天早上和晚上(每日两次)分别施于对象的胸颈部的皮肤以预防病症复发。

[0299] 实施例 14. 哮喘和 / 或其它肺部疾病的治疗

[0300] 将 0.5ml 的 25%乙醇中的 30mg 6-苯氧基乙酰乙酰氨基青霉烷酸 2-二乙氨基乙酯盐酸盐, 15mg 2-(ρ-异丁苯基)丙酸二乙氨基乙酯盐酸盐, 30mg(RS)-N-[1-(1-苯并噻吩-2-基)乙基]-N-(2-二乙基氨基乙酰氧基)脲盐酸盐(齐留通的高穿透力前药示例), 10mg 西地那非柠檬酸盐(具有结构式 PDE5-I-1 结构的化合物的一个例子,在这里 HA 代表柠檬酸),和 30mg(±)-4-[1-羟基-4-[4-(羟基二苯甲基)-1-哌啶基]-丁基]-α, α-二甲基苯乙酸异丙酯盐酸盐(非索非那定的高穿透力前药示例),于每天早上和晚上分别(每日两次)施于对象的胸颈部的皮肤,直至疾病状态减轻或病愈。然后将 0.5ml 水中的 30mg 乙酰水杨酸二乙氨基乙酯盐酸盐,于每天早上和晚上分别(每日两次)施于对象的胸颈部

的皮肤以预防病症复发。

[0301] 实施例 15. 哮喘和 / 或其它肺部疾病的治疗

[0302] 将 0.5mL 的 25% 乙醇中的 30mg 6- 苯氧基乙酰乙酰氨基青霉烷酸 2- 二乙氨基乙酯盐酸盐, 15mg 2-(p- 异丁苯基) 丙酸二乙氨基乙酯盐酸盐, 30mg (RS)-N-[1-(1- 苯并噻吩-2- 基) 乙基]-N-(2- 二乙氨基乙酰氧基) 脲盐酸盐, 10mg 伐地那非盐酸盐 (具有结构式 PDE5-I-2 结构的化合物的一个例子, 在这里 HA 代表盐酸), 和 30mg (±)-4-[1- 羟基-4-[4-(羟基二苯甲基)-1- 哌啶基]-丁基]- α , α - 二甲基苯乙酸异丙酯盐酸盐, 于每天早上和晚上分别 (每日两次) 施于对象的胸颈部的皮肤, 直至疾病状态减轻或病愈。然后将 0.5mL 水中的 30mg 乙酰水杨酸二乙氨基乙酯盐酸盐, 于每天早上和晚上分别将 (每日两次) 施于对象的胸颈部的皮肤以预防病症复发。

[0303] 实施例 16. 本文公开的药物组合物的动物试验

[0304] 48 只雌性, 4-6 周龄的 BALB/c 小鼠从第 1 到第八天通过腹膜内注射 0.4mL 含 50 μ g 卵蛋白和 2.0mg 氢氧化铝的磷酸缓冲盐溶液。从第 15 到第 22 天已免疫的小鼠每天 30 分钟暴露于含 2.5% 的卵蛋白的磷酸缓冲盐溶液中。12 只小鼠被假免疫并受到磷酸缓冲盐溶液的激发, 被指定为对照组 (组 1)。

[0305] 48 只受激发的小鼠被随机分成 5 组; 假对照组 (组 1, n = 6), 阴性对照组 (组 2, n = 6), 低剂量组 (组 3, n = 12), 中等剂量组 (组 4, n = 12), 高剂量组 (组 5, n = 12)。组 1 (假对照组) 和组 2 (阴性对照组) 中的小鼠从第 15 至第 22 天用载体 (25% 的乙醇 / 水, 其施用的容量与高剂量组所用药物容量相同) 每天治疗一次。

[0306] 在组 3 中 (低剂量组), 从第 14 天至第 22 天, 每天一次对每只小鼠将 6- 苯氧基乙酰乙酰氨基青霉烷酸 3- 哌啶基酯盐酸盐 (10mg/kg, 25% 的乙醇 / 水中的 2% 溶液, 青霉素 V 的高穿透力前药), 乙酰水杨酸二丁氨基乙酯盐酸盐 (10mg/kg, 25% 的乙醇 / 水中的 2% 溶液, 阿斯匹林的高穿透力前药), (RS)-N-[1-(1- 苯并噻吩-2- 基) 乙基]-N-(2- 二乙氨基乙酰氧基) 脲盐酸盐 (齐留通的高穿透力前药) (10mg/kg, 25% 的乙醇 / 水中的 2% 溶液), (RS)-5-[1- 乙酰氧基-2-(异丙氨基) 乙基] 苯-1, 3- 二酚二乙酸酯盐酸盐 (或奥西那林三乙酯盐酸盐, 奥西那林的高穿透力前药, 结构式 AS-4) (1mg/kg, 25% 的乙醇 / 水中的 0.3% 溶液), (±)-4-[1- 羟基-4-[4-(羟基二苯甲基)-1- 哌啶基]-丁基]- α , α - 二甲基苯乙酸异丙酯盐酸盐 (非索非那定的高穿透力前药, 结构式 AS-3) (10mg/kg, 25% 的乙醇 / 水中的 2% 溶液) 的组合施用于颈部上的被剃光的皮肤。

[0307] 在组 4 中 (中等剂量组), 从第 15 天至第 22 天, 每天一次对每只小鼠将 6- 苯氧基乙酰乙酰氨基青霉烷酸 3- 哌啶基酯盐酸盐 (20mg/kg, 25% 的乙醇 / 水中的 4% 的溶液), 乙酰水杨酸二丁氨基乙酯盐酸盐 (20mg/kg, 25% 的乙醇 / 水中的 4% 溶液), (RS)-N-[1-(1- 苯并噻吩-2- 基) 乙基]-N-(2- 二乙氨基乙酰氧基) 脲盐酸盐 (20mg/kg, 25% 的乙醇 / 水中的 2% 溶液), (RS)-5-[1- 乙酰氧基-2-(异丙氨基) 乙基] 苯-1, 3- 二酚二乙酸酯盐酸盐 (2mg/kg, 25% 的乙醇 / 水中的 0.6% 溶液), 和 (±)-4-[1- 羟基-4-[4-(羟基二苯甲基)-1- 哌啶基]-丁基]- α , α - 二甲基苯乙酸异丙酯盐酸盐 (20mg/kg, 25% 的乙醇 / 水中的 4% 溶液) 的组合施用于颈部上的被剃光的皮肤。

[0308] 在组 5 中 (高剂量组), 从第 15 天至第 22 天, 每天一次对每只小鼠将 6- 苯氧基乙酰乙酰氨基青霉烷酸 3- 哌啶基酯盐酸盐 (30mg/kg, 25% 的乙醇 / 水中的 6% 溶液), 乙酰

水杨酸二丁氨基乙酯盐酸盐 (30mg/kg, 25%的乙醇 / 水中的 6%溶液), (RS)-N-[1-(1-苯并噻吩-2-基)乙基]-N-(2-二乙基氨基乙酰氧基)脲盐酸盐 (30mg/kg, 25%的乙醇 / 水中的 2%溶液), (RS)-5-[1-乙酰氧基-2-(异丙氨基)乙基]苯-1,3-二酚二乙酸酯盐酸盐 (3mg/kg, 25%的乙醇 / 水中的 0.9%溶液), 和 (±)-4-[1-羟基-4-[4-(羟基二苯甲基)-1-哌啶基]-丁基]- α , α -二甲基苯乙酸异丙酯盐酸盐 (30mg/kg, 25%的乙醇 / 水中的 6%溶液) 的组合施用于颈部上的被剃光的皮肤。

[0309] 当向对象施用多种药物 (例如一种或多种 HPP 和 / 或其他药物) 的组合时, 每种药物可被分开地施用, 或者所述药物中的一种或多种可被同时作为独立的药物施用 (例如在喷施前不混合两种或多种药物的情况下基本上同时地喷施所述药物), 或者可在施用于对象之前将一种或多种药物一起混合, 或者以上施用方法的任何组合。所述药物可以以任何可能的顺序被施用。

[0310] 表 1. 施用于组 3, 4 和 5 的高穿透力前药 / 药物剂量

[0311]

高穿透力前药/药物	母药	剂量 (mg/kg)	剂量 (mg/kg)	剂量 (mg/kg)
组号		3	4	5
6-苯氧基乙酰乙酰氨基青霉烷酸 3-哌啶基酯盐酸盐	青霉素 V	10	20	30
乙酰水杨酸二丁氨基乙酯盐酸盐	阿司匹林	10	20	30
(RS)-N-[1-(1-苯并噻吩-2-基)乙基]-N-(2-二乙基氨基乙酰氧基)脲盐酸盐	齐留通	10	20	30
(RS)-5-[1-乙酰氧基-2-(异丙氨基)乙基]苯-1,3-二酚二乙酸酯盐酸盐	奥西那林	1	2	3
(±)-4-[1-羟基-4-[4-(羟基二苯甲基)-1-哌啶基]-丁基]- α , α -二甲基苯乙酸异丙酯盐酸盐	非索非那定	10	20	30

[0312] 在第 21 天, 在用测试样品和载体最后一次治疗 (在最终激发后开始治疗) 3 小时后, 测定小鼠中对吸入的 β -乙酰甲胆碱的气道反应性 (跨肺阻力 (RL) 和动态顺应性 (Cdyn))。将动物用氯胺酮-甲苯噻嗪进行麻醉, 切开气管, 并在体积描记器室内机械地进

行人工呼吸。对用盐水激发而后增大 β -乙酰甲胆碱浓度 (6.25, 12.5, 25 和 50mg/mL) 的反应, 测量起因于胸廓扩张和气管压力的变化的体积变化。峰值被视为对被测乙酰甲胆碱浓度的最大响应值, 并由相对应盐控制的百分比变化所表达。结果在表 1.1 中显示。

[0313] 表 1.1 气道高反应性

[0314]

	空白	载体	低剂量	中等剂量	高剂量
跨肺阻力 (在 25 mg/mL 乙酰甲胆碱 时对盐控的百分比)	149±21*	316±58	187±25*	156±23*	148±18*
动态顺应性 (在 25 mg/mL 乙酰甲胆碱 时对盐控百分比)	-33.7±3.4*	-62.5±3.7	- 45.2±2.9*	-37.1±3.1*	- 34.8±2.7*

[0315] *P < 0.001, 与用载体处理的动物对比有显著性差异

[0316] 在第 22 天, 用戊巴比妥钠对小鼠实施安乐死。小心地打开每只动物的胸腔, 其后暴露出气管并插入导管。导管被固定, 灌注总体积为 1mL 的含 0.5% 柠檬酸钠的磷酸盐缓冲液 (PBS) 3 次 (每次分别为 0.3, 0.3 和 0.4mL)。获得支气管肺泡灌洗液 (BALF) 并置于冰上。立即在 Neubauer 室中进行总细胞计数。分类计数通过 Rosenfeld 染色的细胞离心涂片器制备获得。离心后 (405×g, 5min, 4°C), 收集 BALF 上清液, 并在 -70°C 保存, 用于后面的细胞因子测定。其结果显示在表 1.2 中。

[0317] 表 1.2. 在血液和支气管肺泡灌洗液 (BALF) 中的嗜酸性粒细胞数, 嗜中性粒细胞数, 和单核细胞数

[0318]

	空白	载体	低剂量	中等剂量	高剂量
血液中嗜酸性 粒细胞数 ($\times 10^6$ /mL)	0.039±0.008*	0.513±0.105	0.180±0.031	0.092±0.021*	0.051±0.018*

[0319]

血液中嗜中性粒细胞数 ($\times 10^6$ /mL)	0.49±0.16*	1.01±0.12	0.65±0.16*	0.58±0.14*	0.46±0.11*
血液中单核细胞数 ($\times 10^6$ /mL)	2.49±0.16	5.01±0.12	2.65±0.56	1.47±0.28*	1.36±0.21*
BALF 中嗜酸性粒细胞数 ($\times 10^6$ /mL)	0.29±0.06*	1.81±0.15	0.59±0.17*	0.38±0.14*	0.31±0.05*
BALF 中嗜中性粒细胞数 ($\times 10^6$ /mL)	0.35±0.11	0.57±0.13	0.41±0.15*	0.33±0.18*	0.29±0.11*
BALF 中单核细胞数 ($\times 10^6$ /mL)	0.28±0.05*	1.07±0.23	0.55±0.25*	0.38±0.20*	0.31±0.12*

[0320] *P < 0.001, 与用载体处理的动物对比有显著性差异。

[0321] 小鼠的肺部被取出, 称重并在 1.0mL PBS 中均浆, 离心 ($405 \times g$, 5 分钟, 4°C)。收集上清液并在 -70°C 保存, 以用于后面的细胞因子测定。测定每 mg 组织的细胞因子水平。商业用酶联免疫吸附试验抗体被用于测量肺部均浆中的白细胞介素 5。灵敏度大于 10pg/mL。其结果在表 1.3 中显示。

[0322] 表 1.3. 动物肺部均浆液中的白细胞介素 5

[0323]

组号	1	2	3	4	5
施用的药物	空白	载体	低剂量	中等剂量	高剂量
IL-5(pg/mg 组织)	0.39±0.12*	1.11±0.09	0.59±0.10*	0.43±0.08*	0.37±0.08*

[0324] *P < 0.001, 与用载体处理的动物对比有显著性差异。

[0325] 研究结果显示所测药物组合物有强抗炎症和抗哮喘作用。

[0326] 实施例 17. 在此公开的药物组合物的动物试验

[0327] 与实施例 16 中所述的那些相似地进行试验。如实施例 16 所述, 准备 48 只雌性, 4-6 周龄的 BALB/c 小鼠并进行分组。如在表 2 中所总结的剂量, 施用相同母药的高穿透力

前药但任选地输送单元不同。

[0328] 当向对象施用多种药物（例如一种或多种 HPP 和 / 或其他药物）的组合时，每种药物可被分开地施用，或者所述药物中的一种或多种可被同时作为独立的药物施用（例如在喷施前不混合两种或多种药物的情况下基本上同时地喷施所述药物），或者可在施用于对象之前将一种或多种药物一起混合，或者以上施用方法的任何组合。所述药物可以以任何可能的顺序被施用。

[0329] 表 2. 应用于组 3, 4 和 5 的高穿透力前药 / 药物剂量

[0330]

高穿透力前药/药物	母药	剂量 (mg/kg)	剂量 (mg/kg)	剂量 (mg/kg)
组号		3	4	5
6-苯氧基乙酰乙酰氨基青霉烷酸 2-(二乙氨基)-1-甲基乙基酯盐酸盐	青霉素 V	10	20	30
乙酰水杨酸 1-哌啶乙酯盐酸盐	阿司匹林	10	20	30
(RS)-N-[1-(1-苯并噻吩-2-基)乙基]-N-(2-二乙基氨基乙酰氧基)脲盐酸盐	齐留通	10	20	30
(RS)-5-[1-乙酰氧基-2-(异丙氨基)乙基]苯-1,3-二酚二乙酸酯盐酸盐	奥西那林	1	2	3
(±)-4-[1-羟基-4-[4-(羟基二苯甲基)-1-哌啶基]-丁基]- α,α -二甲基苯乙酸异丙酯盐酸盐	非索非那定	10	20	30

[0331] 尤其是，在组 3 中，从第 14 到第 22 天，每天一次对每只小鼠将 6-苯氧基乙酰乙酰氨基青霉烷酸 2-二乙氨基-1-甲基乙基酯盐酸盐 (10mg/kg, 25% 的乙醇 / 水中的 2% 溶液)，乙酰水杨酸 1-哌啶乙酯盐酸盐 (10mg/kg, 25% 的乙醇 / 水中的 2% 溶液)，(RS)-N-[1-(1-苯并噻吩-2-基)乙基]-N-(2-二乙基氨基乙酰氧基)脲盐酸盐 (10mg/kg, 25% 的乙醇 / 水中的 2% 溶液)，(RS)-5-[1-乙酰氧基-2-(异丙氨基)乙基]苯-1,3-二酚

二乙酸酯盐酸盐 (1mg/kg, 25% 的乙醇 / 水中的 0.3% 溶液), 和 (±)-4-[1-羟基-4-[4-(羟基二苯甲基)-1-哌啶基]-丁基]-α, α-二甲基苯乙酸异丙酯盐酸盐 (非索非那定的高穿透力前药, 结构式 AS-3) (10mg/kg, 25% 的乙醇 / 水中的 2% 溶液) 的组合施用于颈部上的被剃光的皮肤。

[0332] 在组 4 中 (中等剂量组), 从第 15 到第 22 天, 每天一次对每只小鼠将组合物 6-苯氧基乙酰乙酰氨基青霉烷酸 2-二乙氨基乙酯盐酸盐 (20mg/kg, 25% 的乙醇 / 水中的 4% 溶液), 乙酰水杨酸 1-哌啶基乙酯盐酸盐 (20mg/kg, 25% 的乙醇 / 水中的 4% 溶液), (RS)-N-[1-(1-苯并噻吩-2-基)乙基]-N-(2-二乙氨基乙酰氧基)脲盐酸盐 (20mg/kg, 25% 的乙醇 / 水中的 2% 的溶液), (RS)-5-[1-乙酰氧基-2-(异丙氨基)乙基]苯-1,3-二酚二乙酸酯盐酸盐 (2mg/kg, 25% 的乙醇 / 水中的 0.6% 溶液), 和 (±)-4-[1-羟基-4-[4-(羟基二苯甲基)-1-哌啶基]-丁基]-α, α-二甲基苯乙酸异丙酯盐酸盐 (20mg/kg, 25% 的乙醇 / 水中的 4% 溶液) 的组合施用于颈部上的被剃光的皮肤。

[0333] 在组 5 中 (高剂量组), 从第 15 到第 22 天, 每天一次对每只小鼠将 6-苯氧基乙酰乙酰氨基青霉烷酸 2-二乙氨基乙酯盐酸盐 (30mg/kg, 25% 的乙醇 / 水中的 6% 溶液), 乙酰水杨酸 1-哌啶基乙酯盐酸盐 (30mg/kg, 25% 的乙醇 / 水中的 6% 溶液), (RS)-N-[1-(1-苯并噻吩-2-基)乙基]-N-(2-二乙氨基乙酰氧基)脲盐酸盐 (30mg/kg, 25% 的乙醇 / 水中的 2% 溶液), (RS)-5-[1-乙酰氧基-2-(异丙氨基)乙基]苯-1,3-二酚二乙酸酯盐酸盐 (3mg/kg, 25% 的乙醇 / 水中的 0.9% 溶液), 和 (±)-4-[1-羟基-4-[4-(羟基二苯甲基)-1-哌啶基]-丁基]-α, α-二甲基苯乙酸异丙酯盐酸盐 (30mg/kg, 25% 的乙醇 / 水中的 6% 溶液) 的组合施用于颈部上的被剃光的皮肤。

[0334] 按照与实施例 16 中所述相同的方案测定对吸入的 β-乙酰甲胆碱的气道反应 (跨肺阻力 (RL) 和动态顺应性 (C_{dyn}))。其结果如表 2.1 中所示。

[0335] 表 2.1 气道高反应性

[0336]

	空白	载体	低剂量	中等剂量	高剂量
--	----	----	-----	------	-----

[0337]

跨肺阻力 (在 25 mg/ml 乙酰甲胆碱时对盐控的百分比)	151±23*	311±68	191±21*	151±20*	142±17*
动态顺应性 (在 25 mg/ml 乙酰甲胆碱时对盐控百分比)	-32.1±3.0*	-63.5±3.1	-47.2±2.3*	-39.0±2.8*	-34.1±2.9*

[0338] *P < 0.001, 与用载体处理的动物对比有显著性差异

[0339] 按照与实施例 16 中所述相同的方案测定在 BALF 中嗜酸性粒细胞数, 嗜中性粒细胞数, 单核细胞数。其结果在表 2.2 中显示。

[0340] 表 2.2. 在 BALF 中的嗜酸性粒细胞数, 嗜中性粒细胞数, 和单核细胞数

[0341]

	空白	载体	低剂量	中等剂量	高剂量
血液中嗜酸性粒细胞数 (X 10 ⁶ /mL)	0.037±0.010*	0.529±0.132	0.182±0.028	0.090±0.014*	0.047±0.015*
血液中嗜中性粒细胞数(X 10 ⁶ /mL)	0.51±0.13*	1.12±0.16	0.67±0.18*	0.62±0.11*	0.43±0.15*
血液中单核细胞数 (X 10 ⁶ /mL)	2.21±0.16	5.09±0.17	2.69±0.47	1.57±0.22*	1.32±0.25*
BALF 中嗜酸性粒细胞数 (X 10 ⁶ /mL)	0.31±0.05*	1.87±0.16	0.57±0.21*	0.41±0.12*	0.34±0.08*

[0342]

BALF 中嗜中性粒细胞数(X 10 ⁶ /mL)	0.32±0.13*	0.59±0.16	0.40±0.13*	0.35±0.14*	0.28±0.13*
BALF 中单核细胞数 (X 10 ⁶ /mL)	0.29±0.07*	1.10±0.21	0.59±0.27	0.42±0.18*	0.34±0.10*

[0343] *P < 0.001, 与用载体处理的动物对比有显著性差异

[0344] 按照与实施例 16 中所述相同的方案测定动物的肺匀浆中的 IL-5。其结果如表 2.3 所示。

[0345] 表 2.3. 动物的肺匀浆中的 IL-5

[0346]

药物应用管理	空白	赋形剂	低剂量	中等剂量	高剂量
IL-5(组织 pg/mg)	0.38±0.15*	1.09±0.12	0.62±0.14*	0.45±0.11*	0.39±0.07*

[0347] *P < 0.001, 与用载体处理的动物对比有显著性差异

[0348] 研究结果显示所测药物组合物有强抗炎症和抗哮喘作用。

[0349] 实施例 18. 此处公开的药物组合物的动物试验

[0350] 与实施例 16 中所述的那些相似地进行试验。如实施例 16 所述, 准备 48 只雌性, 4-6 周龄的 BALB/c 小鼠并进行分组。与实施例 16 中所述相同地对组 1 和组 2 进行处理。

[0351] 在组 3 中, 从第 14 到第 22 天, 每天一次对每只小鼠将 3-[[[(氨羰基)氧基]甲基]-7-甲氧基-8-酮-7-[(2-噻吩基乙酰基)氨基]-5-硫杂-1-氮杂双环[4.2.0]辛-2-烯-2-羧酸 4-哌啶甲基酯盐酸盐 (10mg/kg, 25% 的乙醇/水中的 2% 溶液), 乙酰水杨酸 3-哌啶甲酯盐酸盐 (10mg/kg, 25% 的乙醇/水中的 2% 溶液), [R-(E)]-1-[[[1-[3-[2-(7-氯-2-噻啉基)乙烯基]苯基]-3-[2-(1-羟基-1-甲基乙基)苯基]丙基]硫代]甲基]环丙烷乙酸二乙氨基乙酯盐酸盐 (1mg/kg, 25% 的乙醇/水中的 2% 溶液), (RS)-5-[2-(叔-丁胺)-1-乙酰氧基乙基]苯-1,3-二酚二乙羧酯盐酸盐 (0.6mg/kg, 25% 的乙醇/水中的 0.2% 溶液), 和氯马斯汀 [(2R)-2-{2-[(1R)-1-(4-氯苯基)-1-苯基乙氧基]乙基}-1-甲基吡咯烷, (1mg/kg, 25% 的乙醇/水中的 0.3% 溶液) 的组合施用于颈部上的被剃光的皮肤。

[0352] 在组 4 中, 从第 15 到第 22 天, 每天一次对每只小鼠将 3-[[[(氨羰基)氧基]甲基]-7-甲氧基-8-酮-7-[(2-噻吩基乙酰基)氨基]-5-硫杂-1-氮杂双环[4.2.0]辛-2-烯-2-羧酸 4-哌啶甲基酯盐酸盐 (20mg/kg, 25% 的乙醇/水中的 4% 溶液), 乙酰水杨酸 3-哌啶甲酯盐酸盐 (20mg/kg, 25% 的乙醇/水中的 4% 溶液), [R-(E)]-1-[[[1-[3-[2-(7-氯-2-噻啉基)乙烯基]苯基]-3-[2-(1-羟基-1-甲基乙基)苯基]丙基]硫代]甲基]环丙烷乙酸二乙氨基乙酯盐酸盐 (2mg/kg, 25% 的乙醇/水中的 2% 溶液), (RS)-5-[2-(叔-丁胺)-1-乙酰氧基乙基]苯-1,3-二酚二乙羧酯盐酸盐 (1.2mg/kg, 25% 的乙醇/水中的 0.4% 溶液), 和氯马斯汀 [(2R)-2-{2-[(1R)-1-(4-氯苯基)-1-苯基乙氧基]乙基}-1-甲基吡咯烷 (2mg/kg, 25% 的乙醇/水中的 0.6% 溶液) 的组合施用于颈部上的被剃光的皮肤。

[0353] 在组 5 中, 从第 15 到第 22 天, 每天一次对每只小鼠将 3-[[[(氨羰基)氧基]甲基]-7-甲氧基-8-酮-7-[(2-噻吩基乙酰基)氨基]-5-硫杂-1-氮杂双环[4.2.0]辛-2-烯-2-羧酸 4-哌啶甲基酯盐酸盐 (30mg/kg, 25% 的乙醇/水中的 6% 溶液), 乙酰水杨酸 3-哌啶甲酯盐酸盐 (30mg/kg, 25% 的乙醇/水中的 6% 溶液), [R-(E)]-1-[[[1-[3-[2-(7-氯-2-噻啉基)乙烯基]苯基]-3-[2-(1-羟基-1-甲基乙基)苯基]丙基]硫代]甲基]环丙烷乙酸二乙氨基乙酯盐酸盐 (3mg/kg, 25% 的乙醇/水中的 2% 溶液), (RS)-5-[2-(叔-丁胺)-1-乙酰氧基乙基]苯-1,3-二酚二乙羧酯盐酸盐

(1.8mg/kg, 25%的乙醇 / 水中的 0.6%溶液), 和氯马斯汀 [(2R)-2-{2-[(1R)-1-(4-氯苯基)-1-苯基乙氧基]乙基}-1-甲基吡咯烷 (3mg/kg, 25%的乙醇 / 水中的 0.9%溶液) 的组合施用于颈部上的被剃光的皮肤。

[0354] 表 3 中总结了施用于组 3, 4 和 5 的高穿透力前药和药物的剂量。

[0355] 当向对象施用多种药物 (例如一种或多种 HPP 和 / 或其他药物) 的组合时, 每种药物可被分开地施用, 或者所述药物中的一种或多种可被同时作为独立的药物施用 (例如在喷施前不混合两种或多种药物的情况下基本上同时地喷施所述药物), 或者可在施用于对象之前将一种或多种药物一起混合, 或者以上施用方法的任何组合。所述药物可以以任何可能的顺序被施用。

[0356] 表 3. 施用于组 3, 4 和 5 的高穿透力前药 / 药物的剂量

[0357]

高穿透力前药/药物	母药	剂量 (mg/kg)	剂量 (mg/kg)	剂量 (mg/kg)
-----------	----	---------------	---------------	---------------

[0358]

组号		3	4	5
3-[[[(羧基)氧基]甲基]-7-甲氧基-8-酮-7-[(2-噻吩基乙酰基)氨基]-5-硫杂-1-氮杂双环[4.2.0]辛-2-烯-2-羧酸 4-哌啶甲基酯 盐酸盐	头孢西汀	10	20	30
乙酰水杨酸 1-哌啶乙酯盐酸盐	阿司匹林	10	20	30
[R-(E)]-1-[[[1-[3-[2-(7-氯-2-喹啉基)乙烯基]苯基]-3-[2-(1-羟基-1-甲基乙基)苯基]丙基]硫]甲基]环丙烷乙酸二乙氨基乙酯 盐酸盐	孟鲁司特	1	2	3
(RS)-5-[2-(叔-丁胺)-1-乙酰氧基乙基]苯-1,3-二酚二乙羧酯盐酸盐	特布他林	0.6	1.2	1.8
氯马斯汀	N/A	1	2	3

[0359] 按照与实施例 16 中所述相同的方案测定对吸入的 β -乙酰甲胆碱的气道反应（跨肺阻力 (RL) 和动态顺应性 (Cdyn)）。其结果如表 3.1 中所示。

[0360] 表 3.1 气道高反应性

[0361]

	空白	载体	低剂量	中等剂量	高剂量
跨肺阻力 (在 25 mg/ml 乙酰甲胆碱时 对盐控的百分比)	159±21*	322±60	194±18*	157±18*	141±19*
动态顺应性 (在 25 mg/ml 乙酰甲胆碱时 对盐控百分比)	-34.5±3.1*	-64.1±3.9	-46.9±2.1*	-39.8±2.6*	-35.3±2.6*

[0362] *P < 0.001, 与用载体处理的动物对比有显著性差异

[0363] 按照与实施例 16 中所述相同的方案测定 BALF 中的嗜酸性粒细胞数、中性粒细胞数和单核细胞数。其结果如表 3.2 中所示。

[0364] 表 3.2. BALF 中的嗜酸性粒细胞数、中性粒细胞数和单核细胞数

[0365]

	空白	载体	低剂量	中等剂量	高剂量
血液中嗜酸性粒细胞数 (X 10 ⁶ /mL)	0.031±0.011*	0.572±0.121	0.192±0.023	0.095±0.021*	0.047±0.015*
血液中嗜中性粒细胞数(X 10 ⁶ /mL)	0.57±0.16*	1.17±0.15	0.69±0.21*	0.57±0.14*	0.53±0.12*
血液中单核细胞数 (X 10 ⁶ /mL)	2.09±0.19	5.17±0.21	2.73±0.36	1.79±0.23*	1.65±0.20*
BALF 中嗜酸性粒细胞数 (X 10 ⁶ /mL)	0.30±0.07*	1.80±0.15	0.59±0.18*	0.45±0.10*	0.37±0.10*
BALF 中嗜中性粒细胞数(X 10 ⁶ /mL)	0.36±0.11*	0.61±0.09	0.45±0.21	0.39±0.10*	0.34±0.10*
BALF 中单核细胞数 (X 10 ⁶ /mL)	0.33±0.09*	1.15±0.23	0.61±0.29	0.47±0.21*	0.32±0.15*

[0366] *P < 0.001, 与用载体处理的动物对比有显著性差异

[0367] 按照与实施例 16 中所述相同的方案测定动物的肺匀浆中的 IL-5。其结果如表 3.3 所示。

[0368] 表 3.3. 动物的肺匀浆中的 IL-5

[0369]

	空白	载体	低剂量	中等剂量	高剂量
IL-5(pg/mg 组织)	0.33±0.11*	1.13±0.15	0.58±0.17*	0.41±0.16*	0.36±0.09*

[0370] *P < 0.001, 与用载体处理的动物对比有显著性差异

[0371] 研究结果显示所测的药物组合物有强抗炎症和抗哮喘作用。

[0372] 实施例 19. 在此公开的药物组合物的动物试验

[0373] 与实施例 16 中所述的那些相似地进行试验。如实施例 16 所述, 准备 48 只雌性, 4-6 周龄的 BALB/c 小鼠并进行分组。如实施例 16 中所述对组 1 和组 2 进行处理。

[0374] 在组 3 中, 从第 14 到第 22 天, 每天一次对每只小鼠将 3-[[[(氨羰基) 氧基] 甲基]-7- 甲氧基 -8- 酮 -7-[(2- 噻吩基乙酰基) 氨基]-5- 硫杂 -1- 氮杂双环 [4.2.0]

辛-2-烯-2-羧酸 4 哌啶甲基酯盐酸盐 (10mg/kg, 25% 的乙醇 / 水中的 2% 溶液), 2-(ρ -异丁基苯基) 丙酸 3-哌啶甲酯盐酸盐 (5mg/kg, 25% 的乙醇 / 水中的 1% 溶液), 2-[1-[[[(1R)-1-[3-[2-(7-氯喹啉-2-基) 乙烯基] 苯基]-3-[2-(2-羟基丙烷-2-基) 苯基] 丙基] 硫甲基] 环丙基] 乙酸 2-吡咯烷甲酯盐酸盐 (1mg/kg, 25% 的乙醇 / 水中的 0.3% 溶液), (RS)-5-[2-(叔-丁胺)-1-乙酰氧基乙基] 苯-1,3-二酚二乙羧酯盐酸盐 (0.6mg/kg, 25% 的乙醇 / 水中的 0.2% 溶液), 和氯马斯汀 (1mg/kg, 25% 的乙醇 / 水中的 0.3% 溶液) 的组合施用于颈部上的被剃光的皮肤。

[0375] 在组 4 中, 从第 15 到第 22 天, 每天一次对每只小鼠将 3-[[[(氨羰基) 氧基] 甲基]-7-甲氧基-8-酮-7-[(2-噻吩基乙酰基) 氨基]-5-硫杂-1-氮杂双环 [4.2.0] 辛-2-烯-2-羧酸 4 哌啶甲基酯盐酸盐 (20mg/kg, 25% 的乙醇 / 水中的 4% 溶液), 2-(ρ -异丁基苯基) 丙酸 3-哌啶甲酯盐酸盐 (10mg/kg, 25% 的乙醇 / 水中的 2% 溶液), 2-[1-[[[(1R)-1-[3-[2-(7-氯喹啉-2-基) 乙烯基] 苯基]-3-[2-(2-羟基丙烷-2-基) 苯基] 丙基] 硫甲基] 环丙基] 乙酸 2-吡咯烷甲酯盐酸盐 (2mg/kg, 25% 的乙醇 / 水中的 0.6% 溶液), (RS)-5-[2-(叔-丁胺)-1-乙酰氧基乙基] 苯-1,3-二酚二乙羧酯盐酸盐 (1.2mg/kg, 25% 的乙醇 / 水中的 0.4% 溶液), 和氯马斯汀 (2mg/kg, 25% 的乙醇 / 水中的 0.6% 溶液) 的组合施用于颈部上的被剃光的皮肤。

[0376] 在组 5 中, 从第 15 到第 22 天, 每天一次对每只小鼠将 3-[[[(氨羰基) 氧基] 甲基]-7-甲氧基-8-酮-7-[(2-噻吩基乙酰基) 氨基]-5-硫杂-1-氮杂双环 [4.2.0] 辛-2-烯-2-羧酸 4 哌啶甲基酯盐酸盐 (30mg/kg, 25% 的乙醇 / 水中的 6% 溶液), 2-(ρ -异丁基苯基) 丙酸 3-哌啶甲酯盐酸盐 (15mg/kg, 25% 的乙醇 / 水中的 3% 溶液), 2-[1-[[[(1R)-1-[3-[2-(7-氯喹啉-2-基) 乙烯基] 苯基]-3-[2-(2-羟基丙烷-2-基) 苯基] 丙基] 硫甲基] 环丙基] 乙酸 2-吡咯烷甲酯盐酸盐 (3mg/kg, 25% 的乙醇 / 水中的 0.9% 的溶液), (RS)-5-[2-(叔-丁胺)-1-乙酰氧基乙基] 苯-1,3-二酚二乙羧酯盐酸盐 (1.8mg/kg, 25% 的乙醇 / 水中的 0.6% 溶液), 和氯马斯汀 (3mg/kg, 25% 的乙醇 / 水中的 0.9% 溶液) 的组合施用于颈部上的被剃光的皮肤。

[0377] 表 4 中总结了施用于组 3, 4 和 5 的高穿透力前药和药物的剂量

[0378] 当向对象施用多种药物 (例如一种或多种 HPP 和 / 或其他药物) 的组合时, 每种药物可被分开地施用, 或者所述药物中的一种或多种可被同时作为独立的药物施用 (例如在喷施前不混合两种或多种药物的情况下基本上同时地喷施所述药物), 或者可在施用于对象之前将一种或多种药物一起混合, 或者以上施用方法的任何组合。所述药物可以以任何可能的顺序被施用。

[0379] 表 4. 施用于组 3, 4 和 5 的高穿透力前药 / 药物的剂量

[0380]

高穿透力前药/药物	母药	剂量 (mg/kg)	剂量 (mg/kg)	剂量 (mg/kg)
组号		3	4	5
3-[[[(氨基)氧基]甲基]-7-甲氧基-8-酮 -7-[(2-噻吩基乙酰基)氨基]-5-硫杂-1-氮杂 双环[4.2.0]辛-2-烯-2-羧酸 4-吡啶甲基酯盐 酸盐	头孢西汀	10	20	30
2-(ρ -异丁基苯基)丙酸 3-吡啶甲酯盐酸 盐	布洛芬	5	10	15
2-[1-[[(1R) -1 - [3- [2- (7-氯喹啉-2 -基) 乙基]苯基] -3- [2- (2 -羟基丙烷-2 -基) 苯基]丙基]硫甲基]环丙基]乙酸 2 - 吡咯烷 甲酯盐酸盐	孟鲁司 特	1	2	3
(RS)-5-[2-(叔-丁胺)-1-乙酰氧基乙基]苯 -1,3-二酚二乙羧酯盐酸盐	特布他 林	0.6	1.2	1.8
氯马斯汀	N/A	1	2	3

[0381] 按照与实施例 16 中所述相同的方案测定对吸入的 β -乙酰甲胆碱的气管反应 [跨肺阻力 (RL) 和动态顺应性 (C_{dyn})]。其结果如表 4.1 中所示。

[0382] 表 4.1 气道高反应性

[0383]

	空白	载体	低剂量	中等剂量	高剂量
跨肺阻力 (在 25 mg/ml 乙酰甲胆碱时 对盐控的百分比)	166±20*	326±52	196±13*	157±19*	149±12*
动态顺应性 (在 25 mg/ml 乙酰甲胆碱时 对盐控百分比)	-34.7±3.3*	-63.1±2.9	-47.3±2.3*	-41.2±2.3*	-34.3±2.7*

[0384] *P < 0.001, 与用载体处理的动物对比有显著性差异

[0385] 按照与实施例 16 中所述相同的方案测定 BALF 中的嗜酸性粒细胞数、中性粒细胞数和单核细胞数。其结果如表 4.2 中所示。

[0386] 表 4.2. BALF 中的嗜酸性粒细胞数、中性粒细胞数和单核细胞数

[0387]

	空白	载体	低剂量	中等剂量	高剂量
血液中嗜酸性粒细胞数 (X 10 ⁶ /mL)	0.033±0.01	0.590±0.131	0.197±0.023	0.097±0.022*	0.041±0.013*
血液中嗜中性粒细胞数 (X 10 ⁶ /mL)	0.58±0.14*	1.15±0.17	0.71±0.18*	0.58±0.15*	0.51±0.14*
血液中单核细胞数 (X 10 ⁶ /mL)	2.25±0.17	5.17±0.23	2.75±0.38	1.82±0.21*	1.60±0.23*
BALF 中嗜酸性粒细胞数 (X 10 ⁶ /mL)	0.31±0.08*	1.80±0.14	0.56±0.16*	0.47±0.12*	0.39±0.11*

[0388]

BALF 中嗜中性粒细胞数 ($\times 10^6$ /mL)	0.38±0.10*	0.62±0.08	0.48±0.28	0.41±0.09*	0.38±0.12*
BALF 中单核细胞数 ($\times 10^6$ /mL)	0.31±0.06*	1.09±0.22	0.67±0.32	0.45±0.20*	0.33±0.12*

[0389] *P < 0.001, 与用载体处理的动物对比有显著性差异。

[0390] 按照与实施例 16 中所述相同的方案测定动物的肺匀浆中的 IL-5。其结果如表 4.3 所示。

[0391] 表 4.3. 动物的肺匀浆中的 IL-5

[0392]

	空白	载体	低剂量	中等剂	高剂量
IL-5(pg/mg 组织)	0.31±0.13*	1.15±0.19	0.59±0.18*	0.43±0.15*	0.37±0.08*

[0393] *P < 0.001, 与用载体处理的动物对比有显著性差异。

[0394] 研究结果显示所测的药物组合物有强抗炎症和抗哮喘作用。

[0395] 实施例 20. 在此公开的药物组合物的动物试验

[0396] 与实施例 16 中所述的那些相似地进行试验。如实施例 16 所述, 准备 48 只雌性, 4-6 周龄的 BALB/c 小鼠并所述进行分组。与实施例 16 中所述相同地对组 1 和 2 进行处理。

[0397] 在组 3 中, 从第 14 到第 22 天, 每天一次对每只小鼠将 2-[(2,6-二氯苯基)氨基]苯乙酸 2-吡咯烷甲基酯盐酸盐 (3mg/kg, 25% 的乙醇/水中的 1% 的溶液), 2-[1-[[[(1R)-1-[3-[2-(7-氯喹啉-2-基)乙烯基]苯基]-3-[2-(2-羟基丙烷-2-基)苯基]丙基]硫甲基]环丙基]乙酸二乙氨基乙酯 (孟鲁司特的高穿透力前药, 1mg/kg, 25% 的乙醇/水中的 0.3% 的溶液), (R,S) α^6 -{[(1,1-二甲基乙基)氨基]甲基}-3-乙酰氧基-2,6-吡啶二甲醇二乙酸酯盐酸盐 (0.2mg/kg, 25% 的乙醇/水中的 0.1% 的溶液) 和苯海拉明 (3mg/kg, 25% 的乙醇/水中的 1% 的溶液) 的组合施用于颈部上的被剃光的皮肤。

[0398] 在组 4 中, 从第 15 到第 22 天, 每天一次对每只小鼠将 2-[(2,6-二氯苯基)氨基]苯乙酸 2-吡咯烷甲基酯盐酸盐 (6mg/kg, 25% 的乙醇/水中的 2% 的溶液), 2-[1-[[[(1R)-1-[3-[2-(7-氯喹啉-2-基)乙烯基]苯基]-3-[2-(2-羟基丙烷-2-基)苯基]丙基]硫甲基]环丙基]乙酸二乙氨基乙酯 (2mg/kg, 25% 的乙醇/水中的 0.6% 的溶液), (R,S) α^6 -{[(1,1-二甲基乙基)氨基]甲基}-3-乙酰氧基-2,6-吡啶二甲醇二乙酸酯盐酸盐 (0.4mg/kg, 25% 的乙醇/水中的 0.2% 的溶液) 和苯海拉明 (6mg/kg, 25% 的乙醇/水中的 2% 的溶液) 的组合施用于颈部上的被剃光的皮肤。

[0399] 在组 5 中, 从第 15 到第 22 天, 每天一次对每只小鼠将 2-[(2,6-二氯苯基)

氨基]苯乙酸 2-吡咯烷甲基酯盐酸盐 (9mg/kg, 25% 的乙醇 / 水中的 3% 的溶液), 2-[1-[[(1R)-1-[3-[2-(7-氯喹啉-2-基) 乙烯基] 苯基]-3-[2-(2-羟基丙烷-2-基) 苯基] 丙基] 硫甲基] 环丙基] 乙酸二乙氨基乙酯 (3mg/kg, 25% 的乙醇 / 水中的 0.9% 的溶液), (R,S) α^6 -[[(1,1-二甲基乙基) 氨基] 甲基]-3-乙酰氧基-2,6-吡啶二甲醇二乙酸酯盐酸盐 (0.5mg/kg, 25% 的乙醇 / 水中的 0.3% 的溶液) 和苯海拉明 (9mg/kg, 25% 的乙醇 / 水中的 3% 的溶液) 的组合施用于颈部上的被剃光的皮肤。

[0400] 表 5 中总结了施用于组 3, 4, 和 5 的高穿透力前药和药物的剂量。

[0401] 当向对象施用多种药物 (例如一种或多种 HPP 和 / 或其他药物) 的组合时, 每种药物可被分开地施用, 或者所述药物中的一种或多种可被同时作为独立的药物施用 (例如在喷施前不混合两种或多种药物的情况下基本上同时地喷施所述药物), 或者可在施用于对象之前将一种或多种药物一起混合, 或者以上施用方法的任何组合。所述药物可以以任何可能的顺序被施用。

[0402] 表 5. 施用于组 3, 4, 和 5 的高穿透力前药 / 药物的剂量

[0403]

高穿透力前药/药物	母药	剂量 (mg/kg)	剂量 (mg/kg)	剂量 (mg/kg)
组号		3	4	5
2-[(2,6-二氯苯基)氨基]苯乙酸 2-吡咯烷甲基酯盐酸盐	双氯氨酸	3	6	9
2-[1-[[(1R)-1-[3-[2-(7-氯喹啉-2-基) 乙烯基] 苯基]-3-[2-(2-羟基丙烷-2-基) 苯基] 丙基] 硫甲基] 环丙基] 乙酸二乙氨基	孟鲁司特	1	2	3

[0404]

基乙酯				
(R, S) α^6 -{[(1,1-二甲基乙基)氨基]甲基}-3-乙酰氧基-2,6-吡啶二甲醇二乙酸酯盐酸盐	吡布特罗	0.2	0.4	0.5
苯海拉明	N/A	3	6	9

[0405] 按照与实施例 16 中所述相同的方案测定对吸入的 β -乙酰甲胆碱的气管反应 [跨肺阻力 (RL) 和动态顺应性 (Cdyn)]。其结果如表 5.1 中所示。

[0406] 表 5.1 气道高反应性

[0407]

	空白	载体	低剂量	中等剂量	高剂量
跨肺阻力 (在 25 mg/ml 乙酰甲胆碱时对盐控的百分比)	161±18*	331±46	211±19	168±18*	157±15*
动态顺应性 (在 25 mg/ml 乙酰甲胆碱时对盐控百分比)	-34.2±3.0*	-62.1±2.7	-47.6±2.1*	-45.2±2.0*	-37.3±2.1*

[0408] *P < 0.001, 与用载体处理的动物对比有显著性差异

[0409] 按照与实施例 16 中所述相同的方案测定 BALF 中的嗜酸性粒细胞数、中性粒细胞数和单核细胞数。其结果如表 5.2 中所示。

[0410] 表 5.2. BALF 中的嗜酸性粒细胞数、中性粒细胞数和单核细胞数

[0411]

	空白	载体	低剂量	中等剂量	高剂量
血液中嗜酸性粒细胞数 ($\times 10^6$ /mL)	0.039±0.015*	0.599±0.115	0.190±0.025	0.098±0.021*	0.045±0.015*

[0412]

血液中嗜中性粒细胞数 ($\times 10^6$ /mL)	0.57±0.15*	1.18±0.22	0.76±0.17*	0.62±0.14*	0.57±0.18*
血液中单核细胞数 ($\times 10^6$ /mL)	2.01±0.18	5.07±0.26	2.78±0.42	1.86±0.20*	1.69±0.26*
BALF 中嗜酸性粒细胞数 ($\times 10^6$ /mL)	0.30±0.11*	1.82±0.17	0.58±0.19*	0.49±0.17*	0.42±0.15*
BALF 中嗜中性粒细胞数 ($\times 10^6$ /mL)	0.36±0.13*	0.69±0.12	0.51±0.29	0.44±0.07*	0.39±0.13*
BALF 中单核细胞数 ($\times 10^6$ /mL)	0.30±0.08*	1.07±0.25	0.69±0.31	0.48±0.22*	0.41±0.14*

[0413] *P < 0.001, 与用载体处理的动物对比有显著性差异

[0414] 按照与实施例 16 中所述相同的方案测定动物的肺匀浆中的 IL-5。其结果如表 5.3 所示。

[0415] 表 5.3. 动物的肺匀浆中的 IL-5

[0416]

	空白	载体	低剂量	中等剂量	高剂量
IL-5(pg/mg 组织)	0.31±0.13*	1.15±0.19	0.59±0.18*	0.43±0.15*	0.37±0.08*

[0417] *P < 0.001, 与用载体处理的动物对比有显著性差异

[0418] 研究结果显示所测的药物组合物有强抗炎症和抗哮喘作用。

[0419] 实施例 21. 在此公开的药物组合物的动物试验

[0420] 与实施例 16 中所述的那些相似地进行试验。如实施例 16 所述, 准备 48 只雌性, 4-6 周龄的 BALB/c 小鼠并进行分组。与实施例 16 中所述对组 1 和组 2 相同地进行处理。

[0421] 在组 3 中, 从第 14 到第 22 天, 每天一次对每只小鼠将 5-(2,4-二氟苯基) 水杨酸二乙基氨基乙酯盐酸盐 (7mg/kg, 25% 的乙醇 / 水中的 1.5% 的溶液), (RS)-N-[1-(1-苯

并噻吩-2-基)乙基]-N-(2-二乙基氨基乙酰氧基)脲盐酸盐(10mg/kg,25%的乙醇/水中的2%的溶液), (\pm) - α -[(叔丁氨基)甲基]-3,5-二乙酰氧基苄基醇乙酸酯盐酸盐(0.07mg/kg,25%的乙醇/水中的0.05%的溶液),和多西拉敏[(RS)-N,N-二甲基-2-(1-苯基-1-吡啶-2-基-乙氧基)-乙胺](3mg/kg,25%的乙醇/水中的0.6%的溶液)的组合施用于颈部上的被剃光的皮肤。

[0422] 在组4中,从第15至第22天,每天一次对每只小鼠将5-(2,4-二氟苯基)水杨酸二乙基氨基乙酯盐酸盐(14mg/kg,25%的乙醇/水中的3%的溶液),(RS)-N-[1-(1-苯并噻吩-2-基)乙基]-N-(2-二乙基氨基乙酰氧基)脲盐酸盐(20mg/kg,25%的乙醇/水中的4%的溶液), (\pm) - α -[(叔丁氨基)甲基]-3,5-二乙酰氧基苄基醇乙酸酯盐酸盐(0.14mg/kg,25%的乙醇/水中的0.1%的溶液)和多西拉敏(6mg/kg,25%的乙醇/水中的1.2%的溶液)的组合施用于颈部上的被剃光的皮肤。

[0423] 在第5组中,从第15至第22天,每天一次对每只小鼠将5-(2,4-二氟苯基)水杨酸二乙基氨基乙酯盐酸盐(20mg/kg,25%的乙醇/水中的4.5%的溶液),(RS)-N-[1-(1-苯并噻吩-2-基)乙基]-N-(2-二乙基氨基乙酰氧基)脲盐酸盐,(30mg/kg,25%的乙醇/水中的6%的溶液), (\pm) - α -[(叔丁氨基)甲基]-3,5-二乙酰氧基苄基醇乙酸酯盐酸盐(0.2mg/kg,25%的乙醇/水中的0.15%的溶液)和多西拉敏(9mg/kg,25%的乙醇/水中的2%的溶液)的组合施用于颈部上的被剃光的皮肤。

[0424] 表3中总结了施用于组3,4,和5的高穿透力前药和药物的剂量。

[0425] 当向对象施用多种药物(例如一种或多种HPP和/或其他药物)的组合时,每种药物可被分开地施用,或者所述药物中的一种或多种可被同时作为独立的药物施用(例如在喷施前不混合两种或多种药物的情况下基本上同时地喷施所述药物),或者可在施用于对象之前将一种或多种药物一起混合,或者以上施用方法的任何组合。所述药物可以以任何可能的顺序被施用。

[0426] 表6. 施用于组3,4,和5的高穿透力前药/药物的剂量

[0427]

高穿透力前药/药物	母药	剂量 (mg/kg)	剂量 (mg/kg)	剂量 (mg/kg)
组号		3	4	5

[0428]

5 - (2,4 - 二氟苯基) 水杨酸二乙基氨基乙酯盐酸盐	二氟尼柳	7	14	20
(RS)-N-[1-(1-苯并噻吩-2-基)乙基]-N-(2-二乙基氨基乙酰氧基)脲盐酸盐	齐留通	10	20	30
(±)-α-[(叔丁氨基)甲基]-3,5-二乙酰氧基苄基醇乙酸酯盐酸盐	特布塔林	0.04	0.14	0.2
多西拉敏	N/A	3	6	9

[0429] 按照与实施例 16 中所述相同的方案测定对吸入的 β - 乙酰甲胆碱的气管反应 [跨跨肺阻力 (RL) 和动态顺应性 (Cdyn)]。其结果如表 6.1 中所示。

[0430] 表 6.1 气道高反应性

[0431]

	空白	载体	低剂量	中等剂量	高剂量
跨肺阻力 (在 25 mg/ml 乙酰甲胆碱时对盐控的百分比)	149±20*	320±57	198±25	162±17*	155±22*
动态顺应性 (在 25 mg/ml 乙酰甲胆碱时对盐控的百分比)	-34.1±2.8*	-64.5±3.2	-48.9±3.5	-41.8±2.0*	-37.9±3.6*

[0432] *P < 0.001, 与用载体处理的动物对比有显著性差异

[0433] 按照与实施例 16 中所述相同的方案测定 BALF 中的嗜酸性粒细胞数、中性粒细胞数和单核细胞数。其结果如表 6.2 中所示。

[0434] 表 6.2. BALF 中的嗜酸性粒细胞数、中性粒细胞数和单核细胞数

[0435]

	空白	载体	低剂量	中等剂量	高剂量
--	----	----	-----	------	-----

[0436]

血液中嗜酸性粒细胞数 ($\times 10^6$ /mL)	0.041±0.010*	0.592±0.134	0.232±0.028	0.097±0.025*	0.056±0.019*
血液中嗜中性粒细胞数 ($\times 10^6$ /mL)	0.58±0.18*	1.19±0.18	0.75±0.30	0.56±0.15*	0.54±0.17*
血液中单核细胞数 ($\times 10^6$ /mL)	2.01±0.17*	5.19±0.25	2.69±0.39	1.84±0.20*	1.61±0.25*
BALF 中嗜酸性粒细胞数 ($\times 10^6$ /mL)	0.33±0.08*	1.83±0.17	0.58±0.20*	0.49±0.12*	0.39±0.15*
BALF 中嗜中性粒细胞数 ($\times 10^6$ /mL)	0.35±0.14*	0.62±0.12	0.47±0.26	0.42±0.12*	0.38±0.15*
BALF 中单核细胞数 ($\times 10^6$ /mL)	0.32±0.08*	1.17±0.27	0.72±0.33	0.58±0.15*	0.37±0.18*

[0437] *P < 0.001, 与用载体处理的动物对比有显著性差异

[0438] 按照与实施例 16 中所述相同的方案测定动物的肺匀浆中的 IL-5。其结果如表 6.3 所示。

[0439] 表 6.3. 动物的肺匀浆中的 IL-5

[0440]

	空白	赋形剂	低剂量	中等剂量	高剂量
IL-5(pg/mg 组织)	0.37±0.13*	1.16±0.25	0.68±0.19*	0.48±0.22*	0.41±0.11*

[0441] *P < 0.001, 与用载体处理的动物对比有显著性差异

[0442] 研究结果显示所测的药物组合物有强抗炎症和抗哮喘作用。

[0443] 实施例 22. 在此公开的药物组合的动物试验

[0444] 与实施例 16 中所述的那些相似地进行试验。如实施例 16 所述,准备 48 只雌性,4-6 周龄的 BALB/c 小鼠并所述进行分组。如实施例 16 中所描述的对组 1 和组 2 进行处理。

[0445] 在组 3 中,从第 14 至第 22 天,每天一次对每只小鼠将 D- α -[(咪唑烷-2-酮-1-基)羰基氨基]苄青霉素 2-吡咯烷甲酯盐酸盐 (10mg/kg,在 25%乙醇/水中的 2%溶液)、5-(2,4-二氟苯基)水杨酸二乙氨基乙酯盐酸盐 (10mg/kg,在 25%乙醇/水中的 2%溶液)、[R-(E)]-1-[[[1-[3-[2-(7-氯-2-喹啉基)乙烯基]苯基]-3-[2-(1-羟基-1-甲基乙基)苯基]丙基]硫基]甲基]环丙烷乙酸二乙氨基乙酯盐酸盐 (1mg/kg,在 25%乙醇/水中的 0.3%溶液)以及麻黄碱 (3mg/kg,在 25%乙醇/水中的 1%溶液)的组合施用于颈部上的被剃光的皮肤。

[0446] 在组 4 中,从第 15 天至第 22 天,每天一次对每只小鼠将 D- α -[(咪唑烷-2-酮-1-基)羰基氨基]苄青霉素 2-吡咯烷甲酯盐酸盐 (20mg/kg,在 25%乙醇/水中的 4%溶液)、5-(2,4-二氟苯基)水杨酸二乙氨基乙酯盐酸盐 (20mg/kg,在 25%乙醇/水中的 4%溶液)、[R-(E)]-1-[[[1-[3-[2-(7-氯-2-喹啉基)乙烯基]苯基]-3-[2-(1-羟基-1-甲基乙基)苯基]丙基]硫基]甲基]环丙烷乙酸二乙氨基乙酯盐酸盐 (2mg/kg,在 25%乙醇/水中的 0.6%溶液)以及麻黄碱 (6mg/kg,在 25%乙醇/水中的 2%溶液)的组合施用于颈部上的被剃光的皮肤。

[0447] 在组 5 中,从第 15 天至第 22 天,每天一次对每只小鼠将 D- α -[(咪唑烷-2-酮-1-基)羰基氨基]苄青霉素 2-吡咯烷甲酯盐酸盐 (30mg/kg,在 25%乙醇/水中的 6%溶液)、5-(2,4-二氟苯基)水杨酸二乙氨基乙酯盐酸盐 (30mg/kg,在 25%乙醇/水中的 6%溶液)、[R-(E)]-1-[[[1-[3-[2-(7-氯-2-喹啉基)乙烯基]苯基]-3-[2-(1-羟基-1-甲基乙基)苯基]丙基]硫基]甲基]环丙烷乙酸二乙氨基乙酯盐酸盐 (3mg/kg,在 25%乙醇/水中的 0.9%溶液)以及麻黄碱 (9mg/kg,在 25%乙醇/水中的 3%溶液)的组合施用于颈部上的被剃光的皮肤。

[0448] 在表 7 中总结施用于组 3、4 和 5 的高穿透力前药和药物的剂量。

[0449] 当向对象施用多种药物(例如一种或多种高穿透力前药和/或其他药物)的组合时,每种药物可被分开地施用,或者所述药物中的一种或多种可被同时作为独立的药物施用(例如在喷施前不混合两种或多种药物的情况下基本上同时地喷施所述药物),或者可在施用于对象之前将一种或多种药物一起混合,或者以上施用方法的任何组合。所述药物可以以任何可能的顺序被施用。

[0450] 表 7. 施用于组 3、4 和 5 的高穿透力前药/药物的剂量

[0451]

高穿透力前药/药物	母药	剂量	剂量	剂量
-----------	----	----	----	----

[0452]

		(mg/kg)	(mg/kg)	(mg/kg)
组号		3	4	5
D- α -[(咪唑烷-2-酮-1-基)羰基氨基]苜青霉素 2-吡咯烷甲酯盐酸盐	青霉素 V	10	20	30
5-(2,4-二氟苯基)水杨酸二乙氨基乙酯盐酸盐	二氟尼柳	10	20	30
[R-(E)]-1-[[[1-[3-[2-(7-氯-2-喹啉基)乙烯基]苯基]-3-[2-(1-羟基-1-甲基乙基)苯基]丙基]硫基]甲基]环丙烷乙酸二乙氨基乙酯盐酸盐	孟鲁司特	1	2	3
麻黄碱	N/A	3	6	9

[0453] 按照与实施例 16 中所述相同的方案测定对吸入的 β -乙酰甲胆碱的气管反应 [跨肺阻力 (RL) 和动态顺应性 (C_{dyn})]。结果示于表 7.1 中。

[0454] 表 7.1. 气管过度反应性

[0455]

	空白	载体	低剂量	中等剂量	高剂量
跨肺阻力 (在 25 mg/ml 乙酰甲胆碱下 与盐水对照的百分比)	149±21*	307±65	195±17*	162±23*	152±18*
动态顺应性 (在 25 mg/ml 乙酰甲胆碱下 与盐水对照的百分比)	-31.1±3.1*	-62.5±3.5	-48.2±3.1 *	-43.0±2.5*	-34.9±3.0*

[0456] *P < 0.001, 与经载体处理的动物相比有显著差异

[0457] 按照与实施例 16 中所述相同的方案测定 BALF 中的嗜酸性粒细胞数、中性粒细胞数和单核细胞数。结果示于表 7.2 中。

[0458] 表 7.2. BALF 中的嗜酸性粒细胞数、中性粒细胞数和单核细胞数

[0459]

	空白	载体	低剂量	中等剂量	高剂量
血液中的嗜酸性 1*	0.041±0.01	0.592±0.132	0.189±0.048	0.099±0.017*	0.046±0.018*

[0460]

粒细胞数 (X 10 ⁶ /mL)					
血液中的中性粒 细胞数(X 10 ⁶ /mL)	0.50±0.15*	1.17±0.18	0.72±0.15*	0.65±0.13*	0.49±0.19*
血液中的单核细 胞数(X 10 ⁶ /mL)	2.80±0.16*	5.21±0.18	2.61±0.48	1.56±0.25*	1.30±0.29*
BALF中的嗜酸 性粒细胞数 (X 10 ⁶ /mL)	0.34±0.06*	1.86±0.18	0.69±0.18*	0.48±0.15*	0.39±0.18*
BALF中的中性 粒细胞数 (X 10 ⁶ /mL)	0.30±0.13*	0.58±0.17	0.42±0.11*	0.38±0.16*	0.36±0.15*
BALF中的单核 细胞数 (X 10 ⁶ /mL)	0.27±0.11*	1.11±0.23	0.67±0.33	0.48±0.17*	0.38±0.15*

[0461] *P < 0.001, 与经载体处理的动物相比有显著差异

[0462] 按照与实施例 16 中所述相同的方案测定动物的肺匀浆中的 IL-5。结果示于表 7.3 中。

[0463] 表 7.3. 动物的肺匀浆中的 IL-5

[0464]

	空白	载体	低剂量	中等剂量	高剂量
IL-5 (pg/mg 组织)	0.35±0.13*	1.12±0.15	0.65±0.12*	0.48±0.13*	0.38±0.12*

[0465] *P < 0.001, 与载体动物相比有显著差异。

[0466] 研究结果表明测试的药物组合具有强抗炎和抗哮喘活性。

[0467] 实施例 23. 在此公开的药物组合的动物试验

[0468] 与实施例 16 中所述的那些相似地进行试验。如实施例 16 所述, 准备 48 只雌性, 4-6 周龄的 BALB/c 小鼠并所述进行分组。如实施例 16 中所描述的对组 1 和组 2 进行处理。

[0469] 在第 3 组中,从第 14 至第 22 天,每天一次对每只小鼠将 6-D(-)- α -(4-乙基-2,3-二酮-1-哌嗪基羰基氨基)- α -苯基乙酰氨基青霉烷酸 2-二乙氨基乙酯盐酸盐 (10mg/kg, 在 25%乙醇/水中的 2%溶液)、2[(2,6-二氯苯基)氨基]苯乙酸 2-二乙氨基乙酯盐酸盐 (3mg/kg, 在 25%乙醇/水中的 0.6%溶液)、(RS)-N-[1-(1-苯并噻吩-2-基)乙基]-N-(2-二乙氨基乙酰氧基)脲盐酸盐 (齐留通的高穿透力前药, 10mg/kg, 在 25%乙醇/水中的 2%溶液)、(RS)-5-[1-乙酰氧基-2-(异丙基氨基)乙基]苯-1,3-二酚二乙酸酯盐酸盐 (1mg/kg, 在 25%乙醇/水中的 0.2%溶液) 以及左甲苯丙胺 (3mg/kg, 在 25%乙醇/水中的 0.6%溶液) 的组合施用于颈部上的被剃光的皮肤。

[0470] 在组 4 中,从第 15 天至第 22 天,每天一次对每只小鼠将 6-D(-)- α -(4-乙基-2,3-二酮-1-哌嗪基羰基氨基)- α -苯基乙酰氨基青霉烷酸 2-二乙氨基乙酯盐酸盐 (20mg/kg, 在 25%乙醇/水中的 4%溶液)、2[(2,6-二氯苯基)氨基]苯乙酸 2-二乙氨基乙酯盐酸盐 (6mg/kg, 在 25%乙醇/水中的 1.2%溶液)、(RS)-N-[1-(1-苯并噻吩-2-基)乙基]-N-(2-乙氨基乙酰氧基)脲盐酸盐 (10mg/kg, 在 25%乙醇/水中的 2%溶液)、(RS)-5-[1-乙酰氧基-2-(异丙基氨基)乙基]苯-1,3-二酚二乙酸酯盐酸盐 (2mg/kg, 在 25%乙醇/水中的 0.4%溶液) 以及左甲苯丙胺 (6mg/kg, 在 25%乙醇/水中的 1.2%溶液) 的组合施用于颈部上的被剃光的皮肤。

[0471] 在组 5 中,从第 15 天至第 22 天,每天一次对每只小鼠将 6-D(-)- α -(4-乙基-2,3-二酮-1-哌嗪基羰基氨基)- α -苯基乙酰氨基青霉烷酸 2-二乙氨基乙酯盐酸盐 (30mg/kg, 在 25%乙醇/水中的 6%溶液)、2[(2,6-二氯苯基)氨基]苯乙酸 2-二乙氨基乙酯盐酸盐 (9mg/kg, 在 25%乙醇/水中的 2%溶液)、(RS)-N-[1-(1-苯并噻吩-2-基)乙基]-N-(2-二乙氨基乙酰氧基)脲盐酸盐 (30mg/kg, 在 25%乙醇/水中的 6%溶液)、(RS)-5-[1-乙酰氧基-2-(异丙基氨基)乙基]苯-1,3-二酚二乙酸酯盐酸盐 (3mg/kg, 在 25%乙醇/水中的 0.6%溶液) 以及左甲苯丙胺 (9mg/kg, 在 25%乙醇/水中的 1.8%溶液) (6mg/kg, 在 25%乙醇/水中的 2%溶液) 的组合施用于颈部上的被剃光的皮肤。

[0472] 在表 8 中总结施用于组 3、4 和 5 的高穿透力前药和药物的剂量。

[0473] 当向对象施用多种药物 (例如一种或多种高穿透力前药和/或其他药物) 的组合时,每种药物可被分开地施用,或者所述药物中的一种或多种可被同时作为独立的药物施用 (例如在喷施前不混合两种或多种药物的情况下基本上同时地喷施所述药物),或者可在施用于对象之前将一种或多种药物一起混合,或者以上施用方法的任何组合。所述药物可以以任何可能的顺序被施用。

[0474] 表 8. 施用于组 3、4 和 5 的高穿透力前药/药物的剂量

[0475]

高穿透力前药/药物	母药	剂量 (mg/kg)	剂量 (mg/kg)	剂量 (mg/kg)
组号		3	4	5
6-D(-)- α -(4-乙基-2,3-二酮-1-哌嗪基羧基氨基)- α -苯基乙酰氨基青霉烷酸 2-二乙氨基乙酯盐酸盐	哌拉西林	10	20	30
2[(2,6-二氯苯基)氨基]苯乙酸 2-二乙氨基乙酯盐酸盐	双氯芬酸	3	6	9
(RS)-N-[1-(1-苯并噻吩-2-基)乙基]-N-(2-二乙氨基乙酰氧基)脲盐酸盐	齐留通	10	20	30
(RS)-5-[1-乙酰氧基-2-(异丙基氨基)乙基]苯-1,3-二酚二乙酸酯盐酸盐	奥西那林	1	2	3
左甲苯丙胺	N/A	3	6	9

[0476] 按照与实施例 16 中所述相同的方案测定对吸入的 β -乙酰甲胆碱的气管反应 [跨肺阻力 (RL) 和动态顺应性 (Cdyn)]。结果示于表 8.1 中。

[0477] 表 8.1. 气管过度反应性

[0478]

	空白	载体	低剂量	中等剂量	高剂量
跨肺阻力 (在 25 mg/ml 乙酰甲胆碱下 与盐水对照的百分比)	153±21*	313±61	196±17*	163±18*	152±19*
动态顺应性 (在 25 mg/ml 乙酰甲胆碱下 与盐水对照的百分比)	-33.1±2.8*	-63.1±3.2	-48.2±2.5 *	-39.5±2.9*	-36.1±2.8*

[0479] *P < 0.001, 与经载体处理的动物相比有显著差异

[0480] 按照与实施例 16 中所述相同的方案测定 BALF 中的嗜酸性粒细胞数、中性粒细胞数和单核细胞数。结果示于表 8.2 中。

[0481] 表 8.2. BALF 中的嗜酸性粒细胞数、中性粒细胞数和单核细胞数

[0482]

	空白	载体	低剂量	中等剂量	高剂量
血液中的嗜酸性粒细胞数 (X 10 ⁶ /mL)	0.038±0.012*	0.519±0.102	0.189±0.033	0.096±0.017*	0.049±0.019*
血液中的中性粒细胞数(X 10 ⁶ /mL)	0.50±0.14*	1.15±0.19	0.69±0.21*	0.61±0.17*	0.55±0.18*
血液中的单核细胞数(X 10 ⁶ /mL)	2.27±0.18*	5.12±0.29	2.79±0.53	1.68±0.21*	1.55±0.27*
BALF中的嗜酸性粒细胞数 (X 10 ⁶ /mL)	0.30±0.07*	1.82±0.18	0.65±0.24*	0.52±0.17*	0.41±0.16*
BALF中的中性粒细胞数 (X 10 ⁶ /mL)	0.35±0.16*	0.61±0.21	0.42±0.15*	0.39±0.16*	0.36±0.17*
BALF中的单核细胞数 (X 10 ⁶ /mL)	0.31±0.10*	1.11±0.16	0.63±0.29	0.47±0.15*	0.42±0.11*

[0483] *P < 0.001, 与用载体处理的动物对比有显著性差异。

[0484] 按照与实施例 16 中所述相同的方案测定动物的肺匀浆中的 IL-5。结果示于表 8.3 中。

[0485] 表 8.3. 动物的肺匀浆中的 IL-5

[0486]

	空白	载体	低剂量	中等剂量	高剂量
IL-5(pg/mg的组织)	0.37±0.14*	1.14±0.19	0.65±0.15*	0.53±0.14*	0.41±0.11*

[0487] *P < 0.001, 与用载体处理的动物对比有显著性差异。

[0488] 研究结果表明测试的药物组合具有强抗炎和抗哮喘活性。

[0489] 实施例 23. 在此公开的药物组合的动物试验

[0490] 与实施例 16 中所述的那些相似地进行试验。小鼠并按照实施例 16 中所述准备 48 只 4 至 6 周龄的雌性 BALB/c 进行分组。与实施例 16 中所述相同地对组 1 和 2 进行处理。

[0491] 在组 3 中,从第 14 至第 22 天,每天一次对每只小鼠将 6-D(-)- α -(4-乙基-2,3-二酮-1-哌嗪基羰基氨基)- α -苯基乙酰氨基青霉烷酸 2-(二乙氨基)乙酯盐酸盐 (10mg/kg,在 25%乙醇/水中的 2%溶液)、乙酰水杨酸二乙氨基乙酯盐酸盐 (10mg/kg,在 25%乙醇/水中的 2%溶液)、(RS)-N-[1-(1-苯并噁吩-2-基)乙基]-N-(2-二乙氨基乙酰氧基)脲盐酸盐(齐留通的高穿透力前药,10mg/kg,在 25%乙醇/水中的 2%溶液)、(RS)-5-[1-乙酰氧基-2-(异丙基氨基)乙基]苯-1,3-二酚二乙酸酯盐酸盐 (1mg/kg,在 25%乙醇/水中的 0.2%溶液)以及((E)-3-{6-[(E)-1-(4-甲基苯基)-3-吡咯烷-1-基-丙-1-烯基]吡啶-2-基}丙-2-烯酸异丙基酯)(1.5mg/kg,在 25%乙醇/水中的 0.1%溶液)的组合施用于颈部上的被剃光的皮肤。

[0492] 在组 4 中,从第 15 天至第 22 天,每天一次对每只小鼠将 6-D(-)- α -(4-乙基-2,3-二酮-1-哌嗪基羰基氨基)- α -苯基乙酰氨基青霉烷酸 2-(二乙氨基)乙酯盐酸盐 (20mg/kg,在 25%乙醇/水中的 4%溶液)、乙酰水杨酸二乙氨基乙酯盐酸盐 (20mg/kg,在 25%乙醇/水中的 4%溶液)、(RS)-N-[1-(1-苯并噁吩-2-基)乙基]-N-(2-二乙氨基乙酰氧基)脲盐酸盐 (20mg/kg,在 25%乙醇/水中的 4%溶液)、(RS)-5-[1-乙酰氧基-2-(异丙基氨基)乙基]苯-1,3-二酚二乙酸酯盐酸盐 (2mg/kg,在 25%乙醇/水中的 0.4%溶液)以及((E)-3-{6-[(E)-1-(4-甲基苯基)-3-吡咯烷-1-基-丙-1-烯基]吡啶-2-基}丙-2-烯酸异丙基酯)(3mg/kg,0. 在 25%乙醇/水中的 2%溶液)的组合施用于颈部上的被剃光的皮肤。

[0493] 在组 5 中,从第 15 天至第 22 天,每天一次对每只小鼠将 6-D(-)- α -(4-乙基-2,3-二酮-1-哌嗪基羰基氨基)- α -苯基乙酰氨基青霉烷酸 2-(二乙氨基)乙酯盐酸盐 (30mg/kg,在 25%乙醇/水中的 6%溶液)、乙酰水杨酸二乙氨基乙酯盐酸盐 (30mg/kg,在 25%乙醇/水中的 6%溶液)、(RS)-N-[1-(1-苯并噁吩-2-基)乙基]-N-(2-二乙氨基乙酰氧基)脲盐酸盐 (30mg/kg,在 25%乙醇/水中的 6%溶液)、(RS)-5-[1-乙酰氧基-2-(异丙基氨基)乙基]苯-1,3-二酚二乙酸酯盐酸盐 (3mg/kg,在 25%乙醇/水中的 0.6%溶液)以及((E)-3-{6-[(E)-1-(4-甲基苯基)-3-吡咯烷-1-基-丙-1-烯基]吡啶-2-基}丙-2-烯酸异丙基酯)(4.5mg/kg,在 25%乙醇/水中的 0.3%溶液)的组合施用于颈部上的被剃光的皮肤。

[0494] 在表 9 中总结施用于组 3、4 和 5 的高穿透力前药和药物的剂量。

[0495] 当向对象施用多种药物(例如一种或多种高穿透力前药和/或其他药物)的组合时,每种药物可被分开地施用,或者所述药物中的一种或多种可被同时作为独立的药物施用(例如在喷施前不混合两种或多种药物的情况下基本上同时地喷施所述药物),或者可在施用于对象之前将一种或多种药物一起混合,或者以上施用方法的任何组合。所述药物可以以任何可能的顺序被施用。

[0496] 表 9. 施用于组 3、4 和 5 的高穿透力前药/药物的剂量

[0497]

高穿透力前药/药物	母药	剂量 (mg/kg)	剂量 (mg/kg)	剂量 (mg/kg)
组号		3	4	5
6-D(-)- α -(4-乙基-2,3-二酮-1-哌嗪基 羰基氨基)- α -苯基乙酰氨基青霉烷 酸 2-(二乙氨基)乙酯盐酸盐	哌拉西林	10	20	30
乙酰水杨酸二乙氨基乙酯盐酸盐	阿司匹林	10	20	30
(RS)-N-[1-(1-苯并噻吩-2-基)乙 基]-N-(2-二乙氨基乙酰氧基)脲盐 酸盐	齐留通	10	20	30
(RS)-5-[1-乙酰氧基-2-(异丙基氨基) 乙基]苯-1,3-二酚二乙酸酯盐酸盐	奥西那林	1	2	3
((E)-3-{6-[(E)-1-(4-甲基苯基)-3-吡 咯烷-1-基-丙-1-烯基]吡啶-2-基}丙 -2-烯酸异丙基酯)	阿伐斯汀	1.5	3	4.5

[0498] 按照与实施例 16 中所述相同的方案测定对吸入的 β -乙酰甲胆碱的气管反应 [跨肺阻力 (RL) 和动态顺应性 (Cdyn)]。结果示于表 9.1 中。

[0499] 表 9.1. 气管过度反应性

[0500]

	空白	载体	低剂量	中等剂量	高剂量
跨肺阻力 (在 25 mg/ml 乙酰甲胆碱下)	151±23*	311±68	191±21*	151±20*	142±17*

[0501]

与盐水对照的百分比)					
动态顺应性 (在 25 mg/ml 乙酰甲胆碱下 与盐水对照的百分比)	-32.1±3.0*	-63.5±3.1	-47.2±2.3*	-39.0±2.8*	-34.1±2.9*

[0502] *P < 0.001, 与用载体处理的动物对比有显著性差异。

[0503] 按照与实施例 16 中所述相同的方案测定 BALF 中的嗜酸性粒细胞数、中性粒细胞数和单核细胞数。结果示于表 9.2 中。

[0504] 表 9.2. BALF 中的嗜酸性粒细胞数、中性粒细胞数和单核细胞数

[0505]

	空白	载体	低剂量	中等剂量	高剂量
血液中的嗜酸性粒细胞数 (X $10^6/\text{mL}$)	0.037±0.010*	0.529±0.132	0.182±0.028	0.090±0.014*	0.047±0.015*
血液中的中性粒细胞数(X $10^6/\text{mL}$)	0.51±0.13*	1.12±0.16	0.67±0.18*	0.62±0.11*	0.43±0.15*
血液中的单核细胞数(X $10^6/\text{mL}$)	2.21±0.16	5.09±0.17	2.69±0.47	1.57±0.22*	1.32±0.25*
BALF中的嗜酸性粒细胞数 (X $10^6/\text{mL}$)	0.31±0.05*	1.87±0.16	0.57±0.21*	0.41±0.12*	0.34±0.08*
BALF中的中性粒细胞数 (X $10^6/\text{mL}$)	0.32±0.13*	0.59±0.16	0.40±0.13*	0.35±0.14*	0.28±0.13*
BALF中的单核细胞数 (X $10^6/\text{mL}$)	0.29±0.07*	1.10±0.21	0.59±0.27	0.42±0.18*	0.34±0.10*

[0506] *P < 0.001, 与用载体处理的动物对比有显著性差异。

[0507] 按照与实施例 16 中所述相同的方案测定动物的肺匀浆中的 IL-5。结果示于表 9.3 中。

[0508] 表 9.3. 动物的肺匀浆中的 IL-5

[0509]

	空白	载体	低剂量	中等剂量	高剂量
IL-5(pg/mg的组 织)	0.38±0.15*	1.09±0.12	0.62±0.14*	0.45±0.11*	0.39±0.07*

[0510] *P < 0.001, 与载体动物相比有显著差异。

[0511] 研究结果表明测试的药物组合具有强抗炎和抗哮喘活性。

[0512] 实施例 25. 在此公开的药物组合的动物试验

[0513] 与实施例 16 中所述的那些相似地进行试验。按照实施例 16 中所述准备 48 只 4 至 6 周龄的雌性 BALB/c 小鼠并进行分组。与实施例 16 中所述对组 1 和 2 进行相同的处理。

[0514] 在组 3 中,从第 14 至第 22 天,每天一次对每只小鼠将 6-苯氧基乙酰基乙酰氨基青霉烷酸 2-(二乙氨基)乙酯盐酸盐 (10mg/kg, 在 25%乙醇/水中的 2%溶液)、乙酰水杨酸 2-(二乙氨基)乙酯盐酸盐 (10mg/kg, 在 25%乙醇/水中的 2%溶液)、(RS)-N-[1-(1-苯并噻吩-2-基)乙基]-N-(2-二乙氨基乙酰氧基)脲盐酸盐 (齐留通的高穿透力前药, 10mg/kg, 在 25%乙醇/水中的 2%溶液)、西地那非柠檬酸盐 (5mg/kg, 在 25%乙醇/水中的 2%) 以及 ((±)-4-[1-羟基-4-[4-(羟基二苯基甲基)-1-哌啶基]-丁基]-α, α-二甲基苯乙酸异丙基酯盐酸盐 (10mg/kg, 在 25%乙醇/水中的 2%溶液) 的组合施用于颈部上的被剃光的皮肤。

[0515] 在组 4 中,从第 15 天至第 22 天,每天一次对每只小鼠将 6-苯氧基乙酰基乙酰氨基青霉烷酸 2-(二乙氨基)乙酯盐酸盐 (20mg/kg, 在 25%乙醇/水中的 4%溶液)、乙酰水杨酸 2-(二乙氨基)乙酯盐酸盐 (20mg/kg, 在 25%乙醇/水中的 4%溶液)、(RS)-N-[1-(1-苯并噻吩-2-基)乙基]-N-(2-二乙氨基乙酰氧基)脲盐酸盐 (20mg/kg, 在 25%乙醇/水中的 4%溶液)、西地那非柠檬酸盐 (10mg/kg, 在 25%乙醇/水中 4%) 以及 ((±)-4-[1-羟基-4-[4-(羟基二苯基甲基)-1-哌啶基]-丁基]-α, α-二甲基苯乙酸异丙基酯盐酸盐 (20mg/kg, 在 25%乙醇/水中的 4%溶液) 的组合施用于颈部上的被剃光的皮肤。

[0516] 在组 5 中,从第 15 天至第 22 天,每天一次对每只小鼠将 6-苯氧基乙酰基乙酰氨基青霉烷酸 2-(二乙氨基)乙酯盐酸盐 (30mg/kg, 在 25%乙醇/水中的 6%溶液)、乙酰水杨酸 2-(二乙氨基)乙酯盐酸盐 (30mg/kg, 在 25%乙醇/水中的 6%溶液)、(RS)-N-[1-(1-苯并噻吩-2-基)乙基]-N-(2-二乙氨基乙酰氧基)脲盐酸盐 (30mg/kg, 在 25%乙醇/水中的 6%溶液)、西地那非柠檬酸盐 (15mg/kg, 在 25%乙醇/水中 6%) 以及 ((±)-4-[1-羟基-4-[4-(羟基二苯基甲基)-1-哌啶基]-丁基]-α, α-二甲基苯乙酸异丙基酯盐酸盐 (30mg/kg, 在 25%乙醇/水中的 6%溶液) 的组合施用于颈部上的被剃光的皮肤。

[0517] 在表 10 中总结施用于组 3、4 和 5 的高穿透力前药和药物的剂量。

[0518] 当向对象施用多种药物 (例如一种或多种高穿透力前药和/或其他药物) 的组合时,每种药物可被分开地施用,或者所述药物中的一种或多种可被同时作为独立的药物施用 (例如在喷施前不混合两种或多种药物的情况下基本上同时地喷施所述药物),或者可在施用于对象之前将一种或多种药物一起混合,或者以上施用方法的任何组合。所述药物可以以任何可能的顺序被施用。

[0519] 表 10. 施用于组 3、4 和 5 的高穿透力前药/药物的剂量

[0520]

高穿透力前药/药物	母药	剂量 (mg/kg)	剂量 (mg/kg)	剂量 (mg/kg)
组号		3	4	5
6-苯氧基乙酰乙酰氨基青霉烷酸 2-(二乙氨基)乙酯盐酸盐	青霉素 V	10	20	30
乙酰水杨酸 2-(二乙氨基)乙酯盐酸 盐	阿司匹林	10	20	30
(RS)-N-[1-(1-苯并噻吩-2-基)乙 基]-N-(2-二乙氨基乙酰氧基)脲 盐 酸盐	齐留通	10	20	30
西地那非柠檬酸盐	N/A	5	10	15
((±)-4-[1-羟基-4-[4-(羟基二苯基甲 基)-1-哌啶基]-丁基]- α,α -二甲基苯 乙酸异丙基酯盐酸盐	非索非那定	10	20	30

[0521] 按照与实施例 16 中所述相同的方案测定对吸入的 β -乙酰甲胆碱的气管反应 [跨肺阻力 (RL) 和动态顺应性 (C_{dyn})]。结果示于表 10.1 中。

[0522] 表 10.1. 气管过度反应性

[0523]

	空白	载体	低剂量	中等剂量	高剂量
跨肺阻力 (在 25 mg/ml 乙酰甲胆碱下 与盐水对照的百分比)	149±24*	317±61	193±20*	157±21*	143±18*

[0524]

动态顺应性 (在 25 mg/ml 乙酰甲胆碱下 与盐水对照的百分比)	-33.1±3.1*	-63.9±3.2	-47.9±2.1 *	-39.9±3.1*	-35.1±2.6*
---	------------	-----------	----------------	------------	------------

[0525] *P < 0.001, 与经载体处理的动物相比有显著差异。

[0526] 按照与实施例 16 中所述相同的方案测定 BALF 中的嗜酸性粒细胞数、中性粒细胞

数和单核细胞数。结果示于表 10.2 中。

[0527] 表 10.2. BALF 中的嗜酸性粒细胞数、中性粒细胞数和单核细胞数

[0528]

	空白	载体	低剂量	中等剂量	高剂量
血液中的嗜酸性粒细胞数 (X 10^6 /mL)	0.035±0.011*	0.539±0.135	0.199±0.025	0.098±0.015*	0.052±0.018*
血液中的中性粒细胞数(X 10^6 /mL)	0.52±0.15*	1.15±0.18	0.69±0.21*	0.61±0.15*	0.48±0.18*
血液中的单核细胞数(X 10^6 /mL)	2.27±0.17	5.12±0.19	2.77±0.48	1.54±0.23*	1.36±0.27*
BALF中的嗜酸性粒细胞数 (X 10^6 /mL)	0.35±0.05*	1.89±0.17	0.63±0.22*	0.48±0.15*	0.36±0.11*
BALF中的中性粒细胞数 (X 10^6 /mL)	0.31±0.15*	0.61±0.18	0.42±0.15*	0.38±0.16*	0.33±0.15*
BALF中的单核细胞数 (X 10^6 /mL)	0.31±0.08*	1.12±0.23	0.61±0.29	0.43±0.19*	0.35±0.12*

[0529] *P < 0.001, 与用载体处理的动物对比有显著性差异。

[0530] 按照与实施例 16 中所述相同的方案测定动物的肺匀浆中的 IL-5。结果示于表 10.3 中。

[0531] 表 10.3. 动物的肺匀浆中的 IL-5

[0532]

	空白	载体	低剂量	中等剂量	高剂量
--	----	----	-----	------	-----

[0533]

IL-5(pg/mg的组 织)	0.39±0.15*	1.10±0.13	0.65±0.15*	0.47±0.12*	0.42±0.09*
--------------------	------------	-----------	------------	------------	------------

[0534] *P < 0.001, 与用载体处理的动物对比有显著性差异。

[0535] 研究结果表明测试的药物组合具有强抗炎和抗哮喘活性。

[0536] 实施例 26. 在此公开的药物组合的动物试验

[0537] 与实施例 16 中所述的那些相似地进行试验。按照实施例 16 中所述准备 48 只 4 至 6 周龄的雌性 BALB/c 小鼠并进行分组。与实施例 16 中所述相同地对组 1 和 2 进行处理。

[0538] 在组 3 中,从第 14 至第 22 天,每天一次对每只小鼠将 6-苯氧基乙酰乙酰氨基青霉烷酸 2-(二乙氨基)乙酯盐酸盐 (10mg/kg,在 25%乙醇/水中的 2%溶液)、乙酰水杨酸 2-(二乙氨基)乙酯盐酸盐 (10mg/kg,在 25%乙醇/水中的 2%溶液)、(RS)-N-[1-(1-苯并噻吩-2-基)乙基]-N-(2-二乙氨基乙酰氧基)脲盐酸盐 (10mg/kg,在 25%乙醇/水中的 2%溶液)、伐地那非·HCl (1.5mg/kg,在 25%乙醇/水中 0.5%) 以及 ((±)-4-[1-羟基-4-[4-(羟基二苯基甲基)-1-哌啶基]-丁基]-α, α-二甲基苯乙酸异丙基酯盐酸盐 (10mg/kg,在 25%乙醇/水中的 2%溶液) 的组合施用于颈部上的被剃光的皮肤。

[0539] 在组 4 中,从第 15 天至第 22 天,每天一次对每只小鼠将 6-苯氧基乙酰乙酰氨基青霉烷酸 2-(二乙氨基)乙酯盐酸盐 (20mg/kg,在 25%乙醇/水中的 4%溶液)、乙酰水杨酸 2-(二乙氨基)乙酯盐酸盐 (20mg/kg,在 25%乙醇/水中的 4%溶液)、(RS)-N-[1-(1-苯并噻吩-2-基)乙基]-N-(2-二乙氨基乙酰氧基)脲盐酸盐 (20mg/kg,在 25%乙醇/水中的 4%溶液)、伐地那非·HCl (3mg/kg,在 25%乙醇/水中 1%) 以及 ((±)-4-[1-羟基-4-[4-(羟基二苯基甲基)-1-哌啶基]-丁基]-α, α-二甲基苯乙酸异丙基酯盐酸盐 (20mg/kg,在 25%乙醇/水中的 4%溶液) 的组合施用于颈部上的被剃光的皮肤。

[0540] 在组 5 中,从第 15 天至第 22 天,每天一次对每只小鼠将 6-苯氧基乙酰乙酰氨基青霉烷酸 2-(二乙氨基)乙酯盐酸盐 (30mg/kg,在 25%乙醇/水中的 6%溶液)、乙酰水杨酸 2-(二乙氨基)乙酯盐酸盐 (30mg/kg,在 25%乙醇/水中的 6%溶液)、(RS)-N-[1-(1-苯并噻吩-2-基)乙基]-N-(2-二乙氨基乙酰氧基)脲盐酸盐 (30mg/kg,在 25%乙醇/水中的 6%溶液)、伐地那非·HCl (4.5mg/kg,在 25%乙醇/水中 1.5%) 以及 ((±)-4-[1-羟基-4-[4-(羟基二苯基甲基)-1-哌啶基]-丁基]-α, α-二甲基苯乙酸异丙基酯盐酸盐 (30mg/kg,在 25%乙醇/水中的 6%溶液) 的组合施用于颈部上的被剃光的皮肤。

[0541] 在表 11 中总结施用于第 3、4 和 5 组的高穿透力前药和药物的剂量。

[0542] 当向对象施用多种药物(例如一种或多种高穿透力前药和/或其他药物)的组合时,每种药物可被分开地施用,或者所述药物中的一种或多种可被同时作为独立的药物施用(例如在喷施前不混合两种或多种药物的情况下基本上同时地喷施所述药物),或者可在施用于对象之前将一种或多种药物一起混合,或者以上施用方法的任何组合。所述药物可以以任何可能的顺序被施用。

[0543] 表 11. 施用于组 3、4 和 5 的高穿透力前药/药物的剂量

[0544]

高穿透力前药/药物	母药	剂量 (mg/kg)	剂量 (mg/kg)	剂量 (mg/kg)
组号		3	4	5
6-苯氧基乙酰乙酰氨基青霉烷酸 2-(二乙氨基)乙酯盐酸盐	青霉素 V	10	20	30
乙酰水杨酸 2-(二乙氨基)乙酯盐酸 盐	阿司匹林	10	20	30
(RS)-N-[1-(1-苯并噻吩-2-基)乙 基]-N-(2-二乙氨基乙酰氧基)脲盐 酸盐	齐留通	10	20	30
伐地那非.HCl	N/A	1.5	3	4.5
(±)-4-[1-羟基-4-[4-(羟基二苯基甲 基)-1-吡啶基]-丁基]- α,α -二甲基苯 乙酸异丙基酯盐酸盐	非索非那定	10	20	30

[0545] 按照与实施例 16 中所述相同的方案测定对吸入的 β -乙酰甲胆碱的气管反应 [跨肺阻力 (RL) 和动态顺应性 (Cdyn)]。结果示于表 11.1 中。

[0546] 表 11.1. 气管过度反应性

[0547]

	空白	载体	低剂量	中等剂量	高剂量
跨肺阻力 (在 25 mg/ml 乙酰甲胆碱下 与盐水对照的百分比)	148±24*	312±61	189±23*	155±22*	149±21*
动态顺应性	-34.1±3.1	-64.5±2.8	-49.2±2.5*	-41.0±2.9*	-34.7±2.7*

[0548]

(在 25 mg/ml 乙酰甲胆碱下 与盐水对照的百分比)	*				
----------------------------------	---	--	--	--	--

[0549] *P < 0.001, 与经载体处理的动物相比有显著差异

[0550] 按照与实施例 16 中所述相同的方案测定 BALF 中的嗜酸性粒细胞数、中性粒细胞

数和单核细胞数。结果示于表 11.2 中。

[0551] 表 11.2. BALF 中的嗜酸性粒细胞数、中性粒细胞数和单核细胞数

[0552]

	空白	载体	低剂量	中等剂量	高剂量
血液中的嗜酸性粒细胞数 (X 10 ⁶ /mL)	0.041±0.011*	0.551±0.123	0.198±0.035	0.111±0.015*	0.057±0.017*
血液中的中性粒细胞数(X 10 ⁶ /mL)	0.55±0.14*	1.17±0.17	0.76±0.17*	0.63±0.15*	0.53±0.18*
血液中的单核细胞数(X 10 ⁶ /mL)	2.25±0.16	5.29±0.19	2.88±0.55	1.87±0.23*	1.48±0.26*
BALF中的嗜酸性粒细胞数 (X 10 ⁶ /mL)	0.35±0.06*	1.81±0.18	0.87±0.24*	0.53±0.15*	0.41±0.11*
BALF中的中性粒细胞数 (X 10 ⁶ /mL)	0.31±0.15*	0.58±0.19	0.43±0.12*	0.39±0.13*	0.33±0.13*
BALF中的单核细胞数 (X 10 ⁶ /mL)	0.28±0.08*	1.12±0.20	0.67±0.25	0.46±0.16*	0.38±0.11*

[0553] *P < 0.001, 与用载体处理的动物对比有显著性差异。

[0554] 按照与实施例 16 中所述相同的方案测定动物的肺匀浆中的 IL-5。结果示于表 11.3 中。

[0555] 表 11.3. 动物的肺匀浆中的 IL-5

[0556]

	空白	载体	低剂量	中等剂量	高剂量
IL-5 (pg/mg 的组织)	0.34±0.16*	1.03±0.15	0.67±0.18*	0.51±0.17*	0.43±0.11*

[0557]

[0558] *P < 0.001, 与用载体处理的动物对比有显著性差异。

[0559] 研究结果表明测试的药物组合具有强抗炎和抗哮喘活性。

[0560] 实施例 27. 在此公开的药物组合的动物试验

[0561] 与实施例 16 中所述的那些相似地进行试验。按照实施例 16 中所述准备 48 只 4 至

6 周龄的雌性 BALB/c 小鼠并进行分组。与实施例 16 中所述相同地对组 1 和 2 进行处理。

[0562] 在组 3 中,从第 14 至第 22 天,每天一次对每只小鼠将 3-[[[(氨基羰基)氧基]甲基]-7-甲氧基-8-酮-7-[(2-噻吩基乙酰基)氨基]-5-硫杂-1-氮杂双环[4.2.0]辛-2-烯-2-甲酸 2-(二乙氨基)乙酯盐酸盐(10mg/kg,在 25%乙醇/水中的 2%溶液)、乙酰水杨酸 2-(二乙氨基)乙酯盐酸盐(10mg/kg,在 25%乙醇/水中的 2%溶液)、他达拉非盐酸盐(1.5mg/kg,在 25%乙醇/水中的 0.5%溶液)、2-[R-(E)]-1-[[[1-[3-[2-(7-氯-2-喹啉基)乙烯基]苯基]-3-[2-(1-羟基-1-甲基乙基)苯基]丙基]硫基]甲基]环丙烷乙酸 2-(二乙氨基)乙酯盐酸盐(1.5mg/kg,在 25%乙醇/水中的 0.5%溶液)以及(E)-3-{6-[(E)-1-(4-甲基苯基)-3-吡咯烷-1-基-丙-1-烯基]吡啶-2-基}丙-2-烯酸异丙基酯(1.5mg/kg,在 25%乙醇/水中的 0.3%溶液)的组合施用于颈部上的被剃光的皮肤。

[0563] 在组 4 中,从第 15 天至第 22 天,每天一次对每只小鼠将 3-[[[(氨基羰基)氧基]甲基]-7-甲氧基-8-酮-7-[(2-噻吩基乙酰基)氨基]-5-硫杂-1-氮杂双环[4.2.0]辛-2-烯-2-甲酸 2-(二乙氨基)乙酯盐酸盐(20mg/kg,在 25%乙醇/水中的 4%溶液)、乙酰水杨酸 2-(二乙氨基)乙酯盐酸盐(20mg/kg,在 25%乙醇/水中的 4%溶液)、他达拉非盐酸盐(3mg/kg,在 25%乙醇/水中的 1%溶液)、2-[R-(E)]-1-[[[1-[3-[2-(7-氯-2-喹啉基)乙烯基]苯基]-3-[2-(1-羟基-1-甲基乙基)苯基]丙基]硫基]甲基]环丙烷乙酸 2-(二乙氨基)乙酯盐酸盐(3mg/kg,在 25%乙醇/水中的 1%溶液)以及(E)-3-{6-[(E)-1-(4-甲基苯基)-3-吡咯烷-1-基-丙-1-烯基]吡啶-2-基}丙-2-烯酸异丙基酯(3mg/kg,在 25%乙醇/水中的 0.6%溶液)的组合施用于颈部上的被剃光的皮肤。

[0564] 在组 5 中,从第 15 天至第 22 天,每天一次对每只小鼠将 3-[[[(氨基羰基)氧基]甲基]-7-甲氧基-8-酮-7-[(2-噻吩基乙酰基)氨基]-5-硫杂-1-氮杂双环[4.2.0]辛-2-烯-2-甲酸 2-(二乙氨基)乙酯盐酸盐(30mg/kg,在 25%乙醇/水中的 6%溶液)、乙酰水杨酸 2-(二乙氨基)乙酯盐酸盐(30mg/kg,在 25%乙醇/水中的 6%溶液)、他达拉非盐酸盐(145mg/kg,在 25%乙醇/水中的 1.5%溶液)、2-[R-(E)]-1-[[[1-[3-[2-(7-氯-2-喹啉基)乙烯基]苯基]-3-[2-(1-羟基-1-甲基乙基)苯基]丙基]硫基]甲基]环丙烷乙酸 2-(二乙氨基)乙酯盐酸盐(4.5mg/kg,在 25%乙醇/水中的 1.5%溶液)以及(E)-3-{6-[(E)-1-(4-甲基苯基)-3-吡咯烷-1-基-丙-1-烯基]吡啶-2-基}丙-2-烯酸异丙基酯(4.5mg/kg,在 25%乙醇/水中的 0.9%溶液)的组合施用于颈部上的被剃光的皮肤。

[0565] 在表 12 中总结施用于组 3、4 和 5 的高穿透力前药和药物的剂量。

[0566] 当向对象施用多种药物(例如一种或多种高穿透力前药和/或其他药物)的组合时,每种药物可被分开地施用,或者所述药物中的一种或多种可被同时作为独立的药物施用(例如在喷施前不混合两种或多种药物的情况下基本上同时地喷施所述药物),或者可在施用于对象之前将一种或多种药物一起混合,或者以上施用方法的任何组合。所述药物可以以任何可能的顺序被施用。

[0567] 表 12. 施用于组 3、4 和 5 的高穿透力前药/药物的剂量

[0568]

高穿透力前药/药物	母药	剂量 (mg/kg)	剂量 (mg/kg)	剂量 (mg/kg)
组号		3	4	5
3-[[[(氨基羰基)氧基]甲基]-7-甲氧基-8-酮-7-[(2-噻吩基乙酰基)氨基]-5-硫杂-1-氮杂双环[4.2.0]辛-2-烯-2-甲酸 2-(二乙氨基)乙酯盐酸盐	头孢西丁	10	20	30
乙酰水杨酸 2-(二乙氨基)乙酯盐酸盐	阿司匹林	10	20	30
他达拉非盐酸盐	N/A	1.5	3	4.5
2-[R-(E)]-1-[[[1-[3-[2-(7-氯-2-喹啉基)乙烯基]苯基]-3-[2-(1-羟基-1-甲基乙基)苯基]丙基]硫基]甲基]环丙烷乙酸 2-(二乙氨基)乙酯盐酸盐	孟鲁司特	1.5	3	4.5
((E)-3-{6-[(E)-1-(4-甲基苯基)-3-吡咯烷-1-基-丙-1-烯基]吡啶-2-基}丙-2-烯酸异丙基酯)	阿伐斯汀	1.5	3	4.5

[0569] 按照与实施例 16 中所述相同的方案测定对吸入的 β -乙酰甲胆碱的气管反应 [跨肺阻力 (RL) 和动态顺应性 (C_{dyn})]。结果示于表 12.1 中。

[0570] 表 12.1. 气管过度反应性

[0571]

	空白	载体	低剂量	中等剂量	高剂量
跨肺阻力 (在 25 mg/ml 乙酰甲胆碱下 与盐水对照的百分比)	153±21*	319±62	212±20*	167±23*	159±18*
动态顺应性 (在 25 mg/ml 乙酰甲胆碱下 与盐水对照的百分比)	-32.6±3.1*	-62.5±2.9	-49.2±2.1*	-41.0±2.4*	-33.9±2.8*

[0572] *P < 0.001, 与经载体处理的动物相比有显著差异

[0573] 按照与实施例 16 中所述相同的方案测定 BALF 中的嗜酸性粒细胞数、中性粒细胞数和单核细胞数。结果示于表 12.2 中。

[0574] 表 12.2. BALF 中的嗜酸性粒细胞数、中性粒细胞数和单核细胞数

[0575]

	空白	载体	低剂量	中等剂量	高剂量
血液中的嗜酸性粒细胞数 (X 10 ⁶ /mL)	0.043±0.015*	0.556±0.127	0.199±0.025	0.120±0.017*	0.053±0.016*
血液中的中性粒细胞数(X 10 ⁶ /mL)	0.52±0.15*	1.09±0.18	0.72±0.19*	0.65±0.13*	0.53±0.17*
血液中的单核细胞数(X 10 ⁶ /mL)	2.17±0.19	5.01±0.19	2.99±0.51	1.66±0.24*	1.53±0.28*
BALF中的嗜酸性粒细胞数 (X 10 ⁶ /mL)	0.32±0.06*	1.89±0.17	0.71±0.23*	0.62±0.13*	0.44±0.11*
BALF中的中性粒细胞数 (X 10 ⁶ /mL)	0.30±0.15*	0.61±0.17	0.42±0.14*	0.39±0.17*	0.34±0.15*
BALF中的单核细胞数 (X 10 ⁶ /mL)	0.28±0.08*	1.11±0.18	0.61±0.21	0.44±0.15*	0.39±0.11*

[0576] *P < 0.001, 与用载体处理的动物对比有显著性差异。

[0577] 按照与实施例 16 中所述相同的方案测定动物的肺匀浆中的 IL-5。结果示于表 12.3 中。

[0578] 表 12.3. 动物的肺匀浆中的 IL-5

[0579]

	空白	载体	低剂量	中等剂量	高剂量
IL-5(pg/mg的组织)	0.37±0.13*	1.07±0.15	0.69±0.17*	0.52±0.13*	0.41±0.09*

[0580] *P < 0.001, 与用载体处理的动物对比有显著性差异。

[0581] 研究结果表明测试的药物组合具有强抗炎和抗哮喘活性。

[0582] 实施例 28. 在此公开的药物组合的动物试验

[0583] 与实施例 16 中所述的那些相似地进行试验。按照实施例 16 中所述准备 48 只 4 至 6 周龄的雌性 BALB/c 小鼠并进行分组。与实施例 16 中所述相同地对组 1 和 2 进行处理。

[0584] 在组 3 中, 从第 14 至第 22 天, 每天一次对每只小鼠将 3-[[(氨基羰基) 氧基]

甲基]-7-甲氧基-8-酮-7-[(2-噻吩基乙酰基)氨基]-5-硫杂-1-氮杂双环[4.2.0]辛-2-烯-2-甲酸 2-(二乙氨基)乙酯盐酸盐(10mg/kg,在25%乙醇/水中的2%溶液)、2-(ρ -异丁基苯基)丙酸 2-(二乙氨基)乙酯盐酸盐(5mg/kg,在25%乙醇/水中的1%溶液)、[R-(E)]-1-[[[1-3-[2-(7-氯-2-喹啉基)乙烯基]苯基]-3-[2-(1-羟基-1-甲基乙基)苯基]丙基]硫基]甲基]环丙烷乙酸二乙氨基乙酯盐酸盐(1mg/kg,在25%乙醇/水中的0.3%溶液)、优地那非盐酸盐(3mg/kg,在25%乙醇/水中的1%溶液)以及((E)-3-{6-[(E)-1-(4-甲基苯基)-3-吡咯烷-1-基-丙-1-烯基]吡啶-2-基}丙-2-烯酸异丙基酯)(1.5mg/kg,在25%乙醇/水中的0.3%溶液)的组合施用于颈部上的被剃光的皮肤。

[0585] 在组4中,从第15天至第22天,每天一次对每只小鼠将3-[[[(氨基羰基)氧基]甲基]-7-甲氧基-8-酮-7-[(2-噻吩基乙酰基)氨基]-5-硫杂-1-氮杂双环[4.2.0]辛-2-烯-2-甲酸 2-(二乙氨基)乙酯盐酸盐(20mg/kg,在25%乙醇/水中的4%溶液)、2-(ρ -异丁基苯基)丙酸 2-(二乙氨基)乙酯盐酸盐(10mg/kg,在25%乙醇/水中的2%溶液)、[R-(E)]-1-[[[1-3-[2-(7-氯-2-喹啉基)乙烯基]苯基]-3-[2-(1-羟基-1-甲基乙基)苯基]丙基]硫基]甲基]环丙烷乙酸二乙氨基乙酯盐酸盐(2mg/kg,在25%乙醇/水中的0.6%溶液)、优地那非盐酸盐(6mg/kg,在25%乙醇/水中的2%溶液)以及((E)-3-{6-[(E)-1-(4-甲基苯基)-3-吡咯烷-1-基-丙-1-烯基]吡啶-2-基}丙-2-烯酸异丙基酯)(3mg/kg,在25%乙醇/水中的0.6%溶液)的组合施用于颈部上的被剃光的皮肤。

[0586] 在组5中,从第15天至第22天,每天一次对每只小鼠将3-[[[(氨基羰基)氧基]甲基]-7-甲氧基-8-酮-7-[(2-噻吩基乙酰基)氨基]-5-硫杂-1-氮杂双环[4.2.0]辛-2-烯-2-甲酸 2-(二乙氨基)乙酯盐酸盐(30mg/kg,在25%乙醇/水中的6%溶液)、2-(ρ -异丁基苯基)丙酸 2-(二乙氨基)乙酯盐酸盐(15mg/kg,在25%乙醇/水中的3%溶液)、[R-(E)]-1-[[[1-3-[2-(7-氯-2-喹啉基)乙烯基]苯基]-3-[2-(1-羟基-1-甲基乙基)苯基]丙基]硫基]甲基]环丙烷乙酸二乙氨基乙酯盐酸盐(3mg/kg,在25%乙醇/水中的0.9%溶液)、优地那非盐酸盐(9mg/kg,在25%乙醇/水中的3%溶液)以及((E)-3-{6-[(E)-1-(4-甲基苯基)-3-吡咯烷-1-基-丙-1-烯基]吡啶-2-基}丙-2-烯酸异丙基酯)(4.5mg/kg,在25%乙醇/水中的0.9%溶液)的组合施用于颈部上的被剃光的皮肤。

[0587] 在表13中总结施用于组3、4和5的高穿透力前药/药物的剂量。

[0588] 当向对象施用多种药物(例如一种或多种高穿透力前药和/或其他药物)的组合时,每种药物可被分开地施用,或者所述药物中的一种或多种可被同时作为独立的药物施用(例如在喷施前不混合两种或多种药物的情况下基本上同时地喷施所述药物),或者可在施用于对象之前将一种或多种药物一起混合,或者以上施用方法的任何组合。所述药物可以以任何可能的顺序被施用。

[0589] 表13. 施用于组3、4和5的高穿透力前药/药物的剂量

[0590]

高穿透力前药/药物	母药	剂量 (mg/kg)	剂量 (mg/kg)	剂量 (mg/kg)
组号		3	4	5
3-[[[(氨基羰基)氧基]甲基]-7-甲氧基-8-酮-7-[(2-噻吩基乙酰基)氨基]-5-硫杂-1-氮杂双环[4.2.0]辛-2-烯-2-甲酸 2-(二乙氨基)乙酯盐酸盐	头孢西丁	10	20	30
2-(p-异丁基苯基)丙酸 2-(二乙氨基)乙酯盐酸盐	布洛芬	5	10	15
[R-(E)-1-[[[1-[3-[2-(7-氯-2-喹啉基)乙烯基]苯基]-3-[2-(1-羟基-1-甲基乙基)苯基]丙基]硫基]甲基]环丙烷	孟鲁司特	1	2	3

[0591]

乙酸二乙氨基乙酯盐酸盐				
优地那非盐酸盐	N/A	3	6	9
((E)-3-{6-[(E)-1-(4-甲基苯基)-3-吡咯烷-1-基-丙-1-烯基]吡啶-2-基}丙-2-烯酸异丙基酯)	阿伐斯汀	1.5	3	4.5

[0592] 按照与实施例 16 中所述相同的方案测定对吸入的 β -乙酰甲胆碱的气管反应 [跨肺阻力 (RL) 和动态顺应性 (C_{dyn})]。结果示于表 13.1 中。

[0593] 表 13.1. 气管过度反应性

[0594]

	空白	载体	低剂量	中等剂量	高剂量
跨肺阻力 (在25 mg/ml乙酰甲胆碱下 与盐水对照的百分比)	149±21*	307±63	211±23*	187±21*	152±19*
动态顺应性 (在25 mg/ml乙酰甲胆碱下 与盐水对照的百分比)	-32.7±3.0*	-65.1±3.4	-49.2±2.1*	-41.6±2.7*	-35.1±2.6*

[0595] *P < 0.001, 与经载体处理的动物相比有显著差异

[0596] 按照与实施例 16 中所述相同的方案测定 BALF 中的嗜酸性粒细胞数、中性粒细胞数和单核细胞数。结果示于表 13.2 中。

[0597] 表 13.2. BALF 中的嗜酸性粒细胞数、中性粒细胞数和单核细胞数

[0598]

	空白	载体	低剂量	中等剂量	高剂量
血液中的嗜酸性 粒细胞数 (X 10 ⁶ /mL)	0.039±0.011*	0.527±0.12 7	0.191±0.031	0.123±0.016*	0.056±0.016*
血液中的中性粒 细胞数(X 10 ⁶ /mL)	0.52±0.14*	1.11±0.18	0.71±0.17*	0.64±0.13*	0.45±0.16*
血液中的单核细 胞数(X 10 ⁶ /mL)	1.92±0.17	5.11±0.18	2.73±0.49	1.97±0.21*	1.62±0.24*
BALF中的嗜酸	0.30±0.06*	1.81±0.14	0.62±0.23*	0.51±0.16*	0.39±0.09*

[0599]

性粒细胞数 (X 10 ⁶ /mL)					
BALF中的中性 粒细胞数 (X 10 ⁶ /mL)	0.34±0.14*	0.63±0.18	0.49±0.16*	0.41±0.17*	0.35±0.16*
BALF中的单核 细胞数 (X 10 ⁶ /mL)	0.31±0.09*	1.11±0.24	0.64±0.21	0.51±0.15*	0.39±0.13*

[0600] *P < 0.001, 与用载体处理的动物对比有显著性差异。

[0601] 按照与实施例 16 中所述相同的方案测定动物的肺匀浆中的 IL-5。结果示于表 13.3 中。

[0602] 表 13.3. 动物的肺匀浆中的 IL-5

[0603]

	空白	载体	低剂量	中等剂量	高剂量
IL-5(pg/mg的组 织)	0.39±0.16*	1.11±0.14	0.65±0.16*	0.49±0.12*	0.42±0.10*

[0604] *P < 0.001, 与用载体处理的动物对比有显著性差异。

[0605] 研究结果显示所测的药物组合物有强抗炎症和抗哮喘作用。

[0606] 实施例 29. 在此公开的药物组合物的动物试验

[0607] 与实施例 16 中所述的那些相似地进行试验。按照实施例 16 中所述准备 48 只 4 至 6 周龄的雌性 BALB/c 小鼠并进行分组。与实施例 16 中所述相同地对组 1 和 2 进行处理。

[0608] 在组 3 中, 从第 14 至第 22 天, 每天一次对每只小鼠将 6- 苯氧基乙酰乙酰氨基青霉烷酸 2- 二乙氨基乙酯盐酸盐 (10mg/kg, 在 25% 乙醇 / 水中的 2% 溶液)、2-(ρ - 异丁基苯基) 丙酸 2-(二乙氨基) 乙酯盐酸盐 (5mg/kg, 在 25% 乙醇 / 水中的 1% 溶液)、(RS)-N-[1-(1- 苯并噻吩 -2- 基) 乙基]-N-(2- 二乙氨基乙酰氧基) 脲盐酸盐 (10mg/kg, 在 25% 乙醇 / 水中的 2% 溶液)、西地那非柠檬酸盐 (3mg/kg, 在 25% 乙醇 / 水中的 0.6% 溶液) 以及 (±)-4-[1- 羟基 -4-[4-(羟基二苯基甲基)-1- 哌啶基]- 丁基]- α , α - 二甲基苯乙酸异丙基酯盐酸盐 (10mg/kg, 在 25% 乙醇 / 水中的 2% 溶液) 的组合施用于颈部上的被剃光的皮肤。

[0609] 在组 4 中, 从第 15 天至第 22 天, 每天一次对每只小鼠将 6- 苯氧基乙酰乙酰氨基青霉烷酸 2- 二乙氨基乙酯盐酸盐 (20mg/kg, 在 25% 乙醇 / 水中的 4% 溶液)、2-(ρ - 异丁基苯基) 丙酸 2-(二乙氨基) 乙酯盐酸盐 (10mg/kg, 在 25% 乙醇 / 水中的 2% 溶液)、(RS)-N-[1-(1- 苯并噻吩 -2- 基) 乙基]-N-(2- 二乙氨基乙酰氧基) 脲盐酸盐 (20mg/kg, 在 25% 乙醇 / 水中的 4% 溶液)、西地那非柠檬酸盐 (6mg/kg, 在 25% 乙醇 / 水中的 1.2% 溶液) 以及 (±)-4-[1- 羟基 -4-[4-(羟基二苯基甲基)-1- 哌啶基]- 丁基]- α , α - 二甲基苯乙酸异丙基酯盐酸盐 (20mg/kg, 在 25% 乙醇 / 水中的 4% 溶液) 的组合施用于颈部上的被剃光的皮肤。

[0610] 在组 5 中, 从第 15 天至第 22 天, 每天一次对每只小鼠将 6- 苯氧基乙酰乙酰氨基青霉烷酸 2- 二乙氨基乙酯盐酸盐 (30mg/kg, 在 25% 乙醇 / 水中的 6% 溶液)、2-(ρ - 异丁基苯基) 丙酸 2-(二乙氨基) 乙酯盐酸盐 (15mg/kg, 在 25% 乙醇 / 水中的 3% 溶液)、(RS)-N-[1-(1- 苯并噻吩 -2- 基) 乙基]-N-(2- 二乙氨基乙酰氧基) 脲盐酸盐 (30mg/kg, 在 25% 乙醇 / 水中的 6% 溶液)、西地那非柠檬酸盐 (9mg/kg, 在 25% 乙醇 / 水中的 1.8% 溶液) 以及 (±)-4-[1- 羟基 -4-[4-(羟基二苯基甲基)-1- 哌啶基]- 丁基]- α , α - 二甲基苯乙酸异丙基酯盐酸盐 (30mg/kg, 在 25% 乙醇 / 水中的 6% 溶液) 的组合施用于颈部上的被剃光的皮肤。

[0611] 表 14 中总结了施用于组 3, 4, 和 5 的高穿透力前药和药物的剂量。

[0612] 当向对象施用多种药物（例如一种或多种高穿透力前药和 / 或其他药物）的组合时, 每种药物可被分开地施用, 或者所述药物中的一种或多种可被同时作为独立的药物施用（例如在喷施前不混合两种或多种药物的情况下基本上同时地喷施所述药物）, 或者可在施用于对象之前将一种或多种药物一起混合, 或者以上施用方法的任何组合。所述药物可以以任何可能的顺序被施用。

[0613] 表 14. 施用于组 3、4 和 5 的高穿透力前药 / 药物的剂量

[0614]

高穿透力前药/药物	母药	剂量 (mg/kg)	剂量 (mg/kg)	剂量 (mg/kg)
组号		3	4	5
6-苯氧基乙酰乙酰氨基青霉烷酸 2-二乙氨基乙酯盐酸盐	青霉素 V	10	20	30
2-(ρ -异丁基苯基) 丙酸 2-(二乙氨基)乙酯盐酸盐	布洛芬	5	10	15
(RS)-N-[1-(1-苯并噻吩-2-基)乙基]-N-(2-二乙氨基乙酰氧基)脲 盐酸盐	齐留通	10	20	30

[0615]

西地那非柠檬酸盐	N/A	3	6	9
(\pm)-4-[1-羟基-4-[4-(羟基二苯基甲基)-1-吡啶基]-丁基]- α,α -二甲基苯乙酸异丙基酯盐酸盐	非索非那定	10	20	30

[0616] 按照与实施例 16 中所述相同的方案测定对吸入的 β -乙酰甲胆碱的气管反应 [跨肺阻力 (RL) 和动态顺应性 (C_{dyn})]。结果示于表 14.1 中。

[0617] 表 14.1. 气管过度反应性

[0618]

	空白	载体	低剂量	中等剂量	高剂量
跨肺阻力 (在25 mg/ml乙酰甲胆碱下 与盐水对照的百分比)	147±24*	301±60	197±23*	171±18*	152±19*
动态顺应性 (在25 mg/ml乙酰甲胆碱下 与盐水对照的百分比)	-32.4±3.0*	-64.1±3.0	-49.1±2.1 *	-41.0±2.7*	-37.1±2.1*

[0619] *P < 0.001, 与经载体处理的动物相比有显著差异。

[0620] 按照与实施例 16 中所述相同的方案测定 BALF 中的嗜酸性粒细胞数、中性粒细胞数和单核细胞数。结果示于表 14.2 中。

[0621] 表 14.2. BALF 中的嗜酸性粒细胞数、中性粒细胞数和单核细胞数

[0622]

	空白	载体	低剂量	中等剂量	高剂量
血液中的嗜酸性 粒细胞数 (X 10 ⁶ /mL)	0.042±0.01 1*	0.511±0.117	0.193±0.031	0.115±0.016*	0.057±0.016*
血液中的中性粒 细胞数(X 10 ⁶ /mL)	0.53±0.14*	1.11±0.19	0.73±0.19*	0.61±0.13*	0.49±0.11*
血液中的单核细 胞数(X 10 ⁶ /mL)	2.01±0.17	5.11±0.14	2.89±0.45	1.77±0.25*	1.52±0.29*
BALF 中的嗜酸 性粒细胞数 (X	0.33±0.07*	1.81±0.17	0.79±0.27*	0.49±0.17*	0.39±0.14*

[0623]

10 ⁶ /mL)					
BALF 中的中性 粒细胞数 (X 10 ⁶ /mL)	0.31±0.18*	0.61±0.17	0.49±0.18*	0.46±0.17*	0.38±0.17*
BALF 中的单核 细胞数 (X 10 ⁶ /mL)	0.32±0.09*	1.11±0.20	0.64±0.22	0.49±0.11*	0.41±0.14*

[0624] *P < 0.001, 与载体动物相比有显著差异。

[0625] 按照与实施例 16 中所述相同的方案测定动物的肺匀浆中的 IL-5。结果示于表 14.3 中。

[0626] 表 14.3. 动物的肺匀浆中的 IL-5

[0627]

	空白	载体	低剂量	中等剂量	高剂量
IL-5(pg/mg的组 织)	0.41±0.16*	1.01±0.11	0.65±0.17*	0.55±0.16*	0.45±0.15*

[0628] *P < 0.001, 与用载体处理的动物对比有显著性差异。

[0629] 研究结果显示所测的药物组合物有强抗炎症和抗哮喘作用。

[0630] 实施例 30. 在此公开的药物组合物的动物试验

[0631] 与实施例 16 中所述的那些相似地进行试验。按照实施例 16 中所述准备 48 只 4 至 6 周龄的雌性 BALB/c 小鼠并进行分组。与实施例 16 中所述相同地对组 1 和 2 进行处理。

[0632] 在组 3 中, 从第 14 至第 22 天, 每天一次对每只小鼠将 6- 苯氧基乙酰乙酰氨基青霉烷酸 2- 二乙氨基乙酯盐酸盐 (10mg/kg, 在 25% 乙醇 / 水中的 2% 溶液)、2-(ρ - 异丁基苯基) 丙酸 2-(二乙氨基) 乙酯盐酸盐 (5mg/kg, 在 25% 乙醇 / 水中的 1% 溶液)、(RS)-N-[1-(1- 苯并噁吩 -2- 基) 乙基]-N-(2- 二乙氨基乙酰氧基) 脲盐酸盐 (10mg/kg, 在 25% 乙醇 / 水中的 2% 溶液)、伐地那非盐酸盐 (3mg/kg, 在 25% 乙醇 / 水中的 0.6% 溶液) 以及 (±)-4-[1- 羟基 -4-[4-(羟基二苯基甲基)-1- 哌啶基]- 丁基]- α , α - 二甲基苯乙酸异丙基酯盐酸盐 (10mg/kg, 在 25% 乙醇 / 水中的 2% 溶液) 的组合施用于颈部上的被剃光的皮肤。

[0633] 在组 4 中, 从第 15 天至第 22 天, 每天一次对每只小鼠将 6- 苯氧基乙酰乙酰氨基青霉烷酸 2- 二乙氨基乙酯盐酸盐 (20mg/kg, 在 25% 乙醇 / 水中的 4% 溶液)、2-(ρ - 异丁基苯基) 丙酸 2-(二乙氨基) 乙酯盐酸盐 (10mg/kg, 在 25% 乙醇 / 水中的 2% 溶液)、(RS)-N-[1-(1- 苯并噁吩 -2- 基) 乙基]-N-(2- 二乙氨基乙酰氧基) 脲盐酸盐 (20mg/kg, 在 25% 乙醇 / 水中的 4% 溶液)、伐地那非盐酸盐 (6mg/kg, 在 25% 乙醇 / 水中的 1.2% 溶液) 以及 (±)-4-[1- 羟基 -4-[4-(羟基二苯基甲基)-1- 哌啶基]- 丁基]- α , α - 二甲基苯乙酸异丙基酯盐酸盐 (20mg/kg, 在 25% 乙醇 / 水中的 4% 溶液) 的组合施用于颈部上的被剃光的皮肤。

[0634] 在组 5 中, 从第 15 天至第 22 天, 每天一次对每只小鼠将 6- 苯氧基乙酰乙酰氨基青霉烷酸 2- 二乙氨基乙酯盐酸盐 (30mg/kg, 在 25% 乙醇 / 水中的 6% 溶液)、2-(ρ - 异丁基苯基) 丙酸 2-(二乙氨基) 乙酯盐酸盐 (15mg/kg, 在 25% 乙醇 / 水中的 3% 溶液)、(RS)-N-[1-(1- 苯并噁吩 -2- 基) 乙基]-N-(2- 二乙氨基乙酰氧基) 脲盐酸盐 (30mg/kg, 在 25% 乙醇 / 水中的 6% 溶液)、伐地那非盐酸盐 (9mg/kg, 在 25% 乙醇 / 水中的 2% 溶液) 以及 (±)-4-[1- 羟基 -4-[4-(羟基二苯基甲基)-1- 哌啶基]- 丁基]- α , α - 二甲基苯乙酸异丙基酯盐酸盐 (30mg/kg, 在 25% 乙醇 / 水中的 6% 溶液) 的组合施用于颈部上的被剃光的皮肤。

[0635] 表 15 中总结了施用于组 3, 4, 和 5 的高穿透力前药和药物的剂量。

[0636] 当向对象施用多种药物（例如一种或多种高穿透力前药和 / 或其他药物）的组合时，每种药物可被分开地施用，或者所述药物中的一种或多种可被同时作为独立的药物施用（例如在喷施前不混合两种或多种药物的情况下基本上同时地喷施所述药物），或者可在施用于对象之前将一种或多种药物一起混合，或者以上施用方法的任何组合。所述药物可以以任何可能的顺序被施用。

[0637] 表 15. 施用于组 3、4 和 5 的高穿透力前药 / 药物的剂量

[0638]

高穿透力前药/药物	母药	剂量 (mg/kg)	剂量 (mg/kg)	剂量 (mg/kg)
组号		3	4	5
6-苯氧基乙酰乙酰氨基青霉烷酸 2-二乙氨基乙酯盐酸盐	青霉素 V	10	20	30
2-(ρ -异丁基苯基)丙酸 2-(二乙氨基)乙酯盐酸盐	布洛芬	5	10	15
(RS)-N-[1-(1-苯并噻吩-2-基)乙基]-N-(2-二乙氨基乙酰氧基)脲盐酸盐	齐留通	10	20	30

[0639]

伐地那非盐酸盐	N/A	3	6	9
(\pm)-4-[1-羟基-4-[4-(羟基二苯基甲基)-1-哌啶基]-丁基]- α,α -二甲基苯乙酸异丙基酯盐酸盐	非索非那定	10	20	30

[0640] 按照与实施例 16 中所述相同的方案测定对吸入的 β -乙酰甲胆碱的气管反应 [跨肺阻力 (RL) 和动态顺应性 (Cdyn)]。结果示于表 15.1 中。

[0641] 表 15.1. 气管过度反应性

[0642]

	空白	载体	低剂量	中等剂量	高剂量
跨肺阻力 (在25 mg/ml乙酰甲胆碱下 与盐水对照的百分比)	149±26*	301±62	215±19*	181±21*	148±19*
动态顺应性 (在25 mg/ml乙酰甲胆碱下 与盐水对照的百分比)	-33.5±3.1*	-64.5±3.0	-48.9±2.1*	-39.9±2.2*	-35.9±2.5*

[0643] *P < 0.001, 与经载体处理的动物相比有显著差异。

[0644] 按照与实施例 16 中所述相同的方案测定 BALF 中的嗜酸性粒细胞数、中性粒细胞数和单核细胞数。结果示于表 15.2 中。

[0645] 表 15.2. BALF 中的嗜酸性粒细胞数、中性粒细胞数和单核细胞数

[0646]

	空白	载体	低剂量	中等剂量	高剂量
血液中的嗜酸性 粒细胞数 (X 10 ⁶ /mL)	0.050±0.01 1*	0.517±0.141	0.196±0.026	0.115±0.017*	0.053±0.017*
血液中的中性粒 细胞数(X 10 ⁶ /mL)	0.49±0.14*	1.11±0.17	0.75±0.19*	0.63±0.13*	0.47±0.17*
血液中的单核细 胞数(X 10 ⁶ /mL)	2.26±0.17	5.01±0.18	2.71±0.42	1.55±0.21*	1.34±0.21*
BALF 中的嗜酸 性粒细胞数 (X	0.30±0.07*	1.89±0.18	0.71±0.25*	0.49±0.18*	0.38±0.13*

[0647]

10 ⁶ /mL)					
BALF 中的中性 粒细胞数 (X 10 ⁶ /mL)	0.30±0.15*	0.56±0.17	0.41±0.15*	0.38±0.17*	0.32±0.15*
BALF 中的单核 细胞数 (X 10 ⁶ /mL)	0.28±0.07*	1.17±0.20	0.71±0.25	0.51±0.17*	0.37±0.13*

[0648] *P < 0.001, 与用载体处理的动物对比有显著性差异。

[0649] 按照与实施例 16 中所述相同的方案测定动物的肺匀浆中的 IL-5。结果示于表 15.3 中。

[0650] 表 15.3. 动物的肺匀浆中的 IL-5

[0651]

	空白	载体	低剂量	中等剂量	高剂量
IL-5(pg/mg的组 织)	0.34±0.13*	1.01±0.15	0.66±0.16*	0.47±0.15*	0.37±0.13*

[0652] *P < 0.001, 与用载体处理的动物对比有显著性差异。

[0653] 研究结果显示所测的药物组合物有强抗炎症和抗哮喘作用。