



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 106456662 A

(43)申请公布日 2017.02.22

(21)申请号 201580022057.4

(22)申请日 2015.02.24

(30)优先权数据

61/943,824 2014.02.24 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2016.10.24

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2015/017205 2015.02.24

(87)PCT国际申请的公布数据

W02015/127416 EN 2015.08.27

(71)申请人 奥利金制药公司

地址 美国特拉华州威明顿市

申请人 C·洛厄尔·帕森斯

迈克尔·高伯格

克里斯托弗·P·米南

(72)发明人 C·洛厄尔·帕森斯

迈克尔·高伯格

克里斯托弗·P·米南

(74)专利代理机构 北京冠和权律师事务所

11399

代理人 朱健 陈国军

(51)Int.Cl.

A61K 31/715(2006.01)

C07H 5/10(2006.01)

A61K 47/14(2006.01)

A61P 19/02(2006.01)

权利要求书80页 说明书76页

(54)发明名称

口服给药的戊聚糖多硫酸盐的组合物及其使用方法

(57)摘要

本发明涉及治疗间质性膀胱炎和其他泌尿道疾病和病症的具有改善的生物利用度的戊聚糖多硫酸钠的口服给药的药物组合物和方法,所述药物组合物包括:(1)治疗有效量的戊聚糖多硫酸钠;(2)一定量的渗透增强剂,用以改善戊聚糖多硫酸钠的生物利用度;和(3)任选地,药学上可接受的载体。所述组合物和方法以较低的剂量施用戊聚糖多硫酸钠,从而降低副作用的频率和严重性。

1. 一种药物组合物,包括:
 - (a) 治疗有效量的戊聚糖多硫酸盐;
 - (b) 一定量的渗透增强剂,用以改善戊聚糖多硫酸盐的生物利用度;和
 - (c) 任选地,药学上可接受的载体。
2. 根据权利要求1所述的药物组合物,其中所述戊聚糖多硫酸盐选自戊聚糖多硫酸钠、戊聚糖多硫酸盐钾和戊聚糖多硫酸钙组成的组。
3. 根据权利要求2所述的药物组合物,其中所述戊聚糖多硫酸盐为戊聚糖多硫酸钠。
4. 根据权利要求3所述的药物组合物,其中初始存在于该组合物的戊聚糖多硫酸钠的量是每单位剂量组合物约50mg至约300mg。
5. 根据权利要求4所述的药物组合物,其中初始存在于该组合物的戊聚糖多硫酸钠的量是每单位剂量组合物约50mg至约200mg。
6. 根据权利要求3所述的药物组合物,其中实际吸收的戊聚糖多硫酸钠的治疗有效量是每单位剂量组合物约2.5mg至约20mg。
7. 根据权利要求6所述的药物组合物,其中实际吸收的戊聚糖多硫酸钠的治疗有效量是每单位剂量组合物约10mg至约20mg。
8. 根据权利要求1所述的药物组合物,其中渗透增强剂的量是每单位剂量组合物约50mg至约800mg。
9. 根据权利要求8所述的药物组合物,其中渗透增强剂的量是每单位剂量组合物约100mg至约500mg。
10. 根据权利要求9所述的药物组合物,其中渗透增强剂的量是每单位剂量组合物约150mg至约400mg。
11. 根据权利要求3所述的药物组合物,其中渗透增强剂的量是每单位剂量组合物约50mg至约800mg。
12. 根据权利要求11所述的药物组合物,其中渗透增强剂的量是每单位剂量组合物约100mg至约500mg。
13. 根据权利要求12所述的药物组合物,其中渗透增强剂的量是每单位剂量组合物约150mg至约400mg。
14. 根据权利要求1所述的药物组合物,其中按重量计,渗透增强剂与戊聚糖多硫酸盐的比例是约0.167:1至约8:1。
15. 根据权利要求14所述的药物组合物,其中按重量计,渗透增强剂与戊聚糖多硫酸盐的比例是约0.50:1至约3:1。
16. 根据权利要求15所述的药物组合物,其中按重量计,渗透增强剂与戊聚糖多硫酸盐的比例是约0.75:1至约2:1。
17. 根据权利要求3所述的药物组合物,其中按重量计,渗透增强剂与戊聚糖多硫酸钠的比例是约0.167:1至约8:1。
18. 根据权利要求17所述的药物组合物,其中按重量计,渗透增强剂与戊聚糖多硫酸钠的比例是约0.50:1至约3:1。
19. 根据权利要求18所述的药物组合物,其中按重量计,渗透增强剂与戊聚糖多硫酸钠的比例是约0.75:1至约2:1。

20. 根据权利要求3所述的药物组合物,其中渗透增强剂的使用量是足以提高戊聚糖多硫酸钠的生物利用度至少5%。

21. 根据权利要求20所述的药物组合物,其中渗透增强剂的使用量是足以提高戊聚糖多硫酸钠的生物利用度至少10%。

22. 根据权利要求21所述的药物组合物,其中渗透增强剂的使用量是足以提高戊聚糖多硫酸钠的生物利用度至少20%。

23. 根据权利要求22所述的药物组合物,其中渗透增强剂的使用量是足以提高戊聚糖多硫酸钠的生物利用度至少30%。

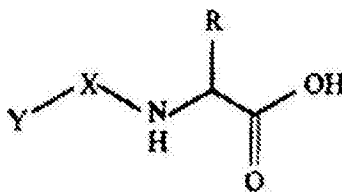
24. 根据权利要求3所述的药物组合物,其中在组合物给药后约0.1小时至约3小时所述组合物提供戊聚糖多硫酸钠的峰值血浆浓度。

25. 根据权利要求24所述的药物组合物,其中在组合物给药后约0.2小时至约0.6小时所述组合物提供戊聚糖多硫酸钠的峰值血浆浓度。

26. 根据权利要求25所述的药物组合物,其中在组合物给药后约0.3小时至约0.4小时所述组合物提供戊聚糖多硫酸钠的峰值血浆浓度。

27. 根据权利要求3所述的药物组合物,其中在组合物给药后约0.3小时所述组合物提供戊聚糖多硫酸钠的第一峰值血浆浓度;在组合物给药后约1.1小时所述组合物提供戊聚糖多硫酸钠的第二峰值血浆浓度。

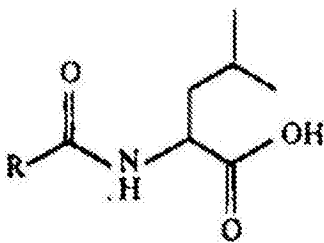
28. 根据权利要求1所述的药物组合物,其中所述渗透增强剂选自由式(II)的N-苯甲酰基- α -氨基酸及其盐、类似物或生物电子等排体组成的组:



(II)

其中,所述 α -氨基酸选自由甘氨酸、丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸、苯丙氨酸、酪氨酸、天冬氨酸、谷氨酸、赖氨酸、鸟氨酸、精氨酸和丝氨酸组成的组,其中X选自由C(O)和SO₂组成的组,并且其中Y选自由苯基和环己基组成的组。

29. 根据权利要求1所述的药物组合物,其中所述渗透增强剂选自由式(III)的衍生的亮氨酸及其盐、类似物或生物电子等排体组成的组:

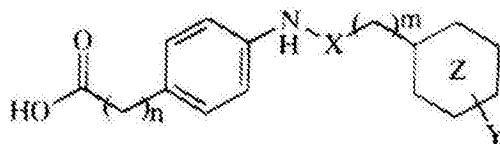


(III)

其中R选自由环己基、2-甲基环己基、3-甲基环己基、4-甲基环己基、环庚基、环戊基、环丙基、2-羧基环己基、苯甲酰基、3-甲氧基苯基、2-硝基苯基、3-硝基苯基、4-硝基苯基和

(CH₂)₂环己基组成的组。

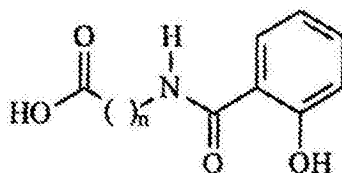
30. 根据权利要求1所述的药物组合物,其中所述渗透增强剂选自由式(VI)的4-氨基苯甲酸、2-(4-氨基苯基)乙酸、3-(4-氨基苯基)丙酸或4-(4-氨基苯基)丁酸衍生物及其盐、类似物或生物电子等排体组成的组:



(VI)

其中:(a) Y是选自由H、F、2-OH、2,3-苯基、4-苯基、3,4-苯基、4-OCH₃、4-F、2-Cl、2-F、2,4-(OH)₂、3-CF₃、3-Cl、2-CH₃、2,6-(OH)₂、3-N(CH₃)、3,4-OCH₂O、2,6-diCH₃、2-COOH、2-NO₂、2-OCH₃、3-NO₂、2-OCF₃、4-CH₃和4-i-Bu组成的组;(b) n是0、1、2、3、4或乙烯基;(c) m是0、1,或2,乙烯基团,CHMe基团,CHEt基团,(CH₂)₂O基团,(CH₂)₂C=O基团,或(CH₂OH)₂基团;(d) X为C=O、SO₂或CH₂;并且(e) Z为苯基、环己基或环庚基。

31. 根据权利要求1所述的药物组合物,其中所述渗透增强剂选自由式(VII)的化合物及其盐、类似物或生物电子等排体组成的组:



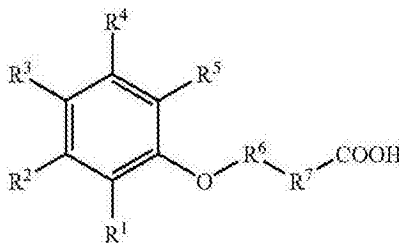
(VII)

其中n是1、2、3、4、5、6、7、8、9、10或11。

32. 根据权利要求31所述的药物组合物,其中所述渗透增强剂选自由式(VII)化合物及其盐组成的组,其中n为7、8或9。

33. 根据权利要求1所述的药物组合物,其中所述渗透增强剂选自N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸钠。

34. 根据权利要求1所述的药物组合物,其中所述渗透增强剂选自式(VIII)的苯氧基羧酸化合物组成的组:

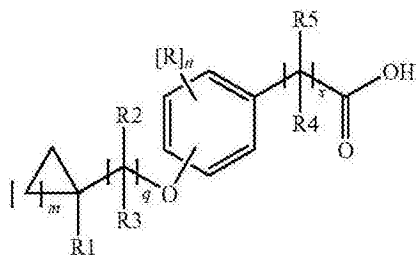


(VIII)

其中:(i) R¹、R²、R³和R⁴各自独立地为氢、羟基、卤素、C₁-C₄烷基、C₂-C₄链烯基、C₁-C₄烷氧基、-C(O)R⁸、-NO₂、-NR⁹R¹⁰或-N⁺R⁹R¹⁰R¹¹(R¹²)⁻; (ii) R⁵是氢、羟基、-NO₂、卤素、三氟甲基、-NR¹⁴R¹⁵、-N⁺R¹⁴R¹⁵R¹⁶(R¹³)⁻、酰胺基、C₁-C₁₂烷氧基、C₁-C₁₂烷基、C₂-C₁₂烯基、氨基甲酸酯基、碳

酸酯基、脲基或 $-C(O)R^{18}$; (iii) R^5 任选地被卤素、羟基、巯基或羧基取代; (iv) R^5 任选地被O、N、S或 $-C(O)-$ 插入; (v) R^6 为 C_1-C_{12} 亚烷基、 C_2-C_{12} 亚烯基或亚芳基; (vi) C^6 任选地被 C_1-C_4 烷基、 C_2-C_4 烯基、 C_1-C_4 烷氧基、羟基、巯基、卤素、氨基或 $-CO_2R^8$ 取代; (vii) R^6 任选地被O或N插入; (viii) R^7 是结合键或亚芳基; (ix) R^7 任选取代有羟基、卤素、 $-C(O)CH_3$ 、 $-NR^{10}R^{11}$ 或 $-N^+R^{10}R^{11}R^{12}(R^{13})^-$; (x) R^8 为氢、 C_1-C_4 烷基、 C_2-C_4 烯基或氨基; (xi) R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 和 R^{12} 各自独立地为氢或 C_1-C_{10} 烷基; (xii) R^{13} 是卤化物、氢氧化物、硫酸盐、四氟硼酸盐或磷酸盐; (xiv) R^{14} 、 R^{15} 和 R^{16} 各自独立地是氢、 C_1-C_{10} 烷基、羧基取代的 C_1-C_{10} 烷基、 C_2-C_{12} 烯基、羧基取代的 C_2-C_{12} 烯基或 $C(O)R^{17}$; (xv) R^{17} 为羟基、 C_1-C_{10} 烷基或 C_2-C_{12} 烯基; (xvi) R^{18} 为氢、 C_1-C_6 烷基、羟基、 $-NR^{14}R^{15}$ 或 $-N^+R^{14}R^{15}R^{16}(R^{13})^-$; 并且满足如下条件: (a) 当 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 是氢和 R^7 是结合键时, R^6 不是 C_1-C_6 、 C_9 或 C_{10} 烷基; (b) 当 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 是氢、 R^5 是羟基、且 R^7 是结合键时, R^6 不是 C_1-C_3 烷基; (c) 当 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 中的至少一个不是氢、 R^5 为羟基、且 R^7 是结合键时, R^6 不是 C_1-C_4 烷基; (d) 当 R^1 、 R^2 和 R^3 是氢、 R^4 是 $-OCH_3$ 、 R^5 是 $C(O)CH_3$ 、且 R^6 是结合键时, R^7 不是 C_3 烷基; 以及 (e) 当 R^1 、 R^2 、 R^4 和 R^5 是氢、 R^3 为羟基、且 R^7 是结合键时, R^6 不是甲基。

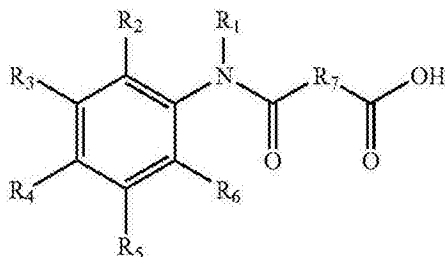
35. 根据权利要求1所述的药物组合物, 其中所述渗透增强剂选自式(IX)的具有环状部分的化合物组成的组:



(IX)

其中: m 是1、2、3、4、5或6; n 为0、1、2、3或4, q 和 x 独立选自0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10; R 可以相同或不同, 选自氢、卤素、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的烯氧基、取代或未取代的炔氧基和取代或未取代的芳氧基; 并且 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 独立地选自氢、卤素、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的烷氧基、取代或未芳氧基取代的芳氧基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的环烷基和取代或未取代的杂环烷基。

36. 根据权利要求1所述的药物组合物, 其中所述渗透增强剂选自式(X)的具有芳香核的化合物组成的组:

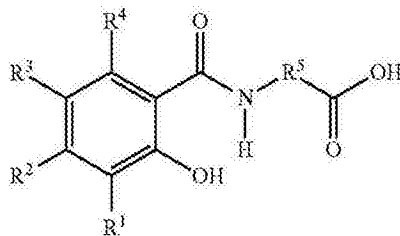


(X)

其中: (i) R_1 为 $-(CH_2)_m-R_8$, 其中 m 是0或1; (ii) R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_6 各自独立地选自氢、羟基、

卤素、C₁-C₄烷基、C₂-C₄烯基、C₂-C₄炔基、C₁-C₄烷氧基和氰基；(iii) R₇选自C₁-C₁₀烷基、C₂-C₁₀烯基和C₂-C₁₀炔基；(iv) R₈选自环戊基、环己基和苯基，其中当R₈是苯基时，m是1；并且(v) R₈是任选被C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷氧基、卤素、羟基或它们的组合取代。

37. 根据权利要求1所述的药物组合物，其中所述渗透增强剂选自下述组成的组：(1) 式(XI)的二钠盐；(2) 式(XI)的二钠盐的一水合物；以及(3) 式(XI)的二钠盐的醇溶剂化物，其中，所述醇是甲醇、乙醇、丙醇、丙二醇或其它单羟基或二羟基醇：



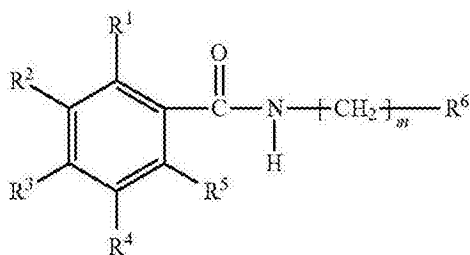
(XI)

其中：(i) R¹、R²、R³和R⁴各自独立地为氢、羟基、-NR⁶R⁷、卤素、C₁-C₄烷基或C₁-C₄烷氧基；(ii) R⁵是取代或未取代的C₂-C₁₆亚烷基、取代或未取代的C₁-C₁₂烷基(亚芳基)、或取代或未取代的芳基(C₁-C₁₂亚烷基)；以及(iii) R⁶和R⁷各自独立地为氢、氧、或C₁-C₄烷基。

38. 根据权利要求37所述的药物组合物，其中所述渗透增强剂选自自由N-(5-氯水杨酰基)-8-氨基辛酸(5-CNAC)、N-(10-[2-羟基苯甲酰基]氨基)癸酸(SNAD)、N-(8-[2-羟基苯甲酰基]氨基)辛酸(SNAC)、8-(N-2-羟基-4-甲氧基苯甲酰基)氨基辛酸和N-(9-(2-羟基苯甲酰基)氨基)氨基壬酸组成的组。

39. 根据权利要求1所述的药物组合物，其中所述渗透增强剂选自自由8-(N-2-羟基-4-甲氧基苯甲酰基)-氨基辛酸(“4-MOAC”)、N-(8-[2-羟基苯甲酰基]氨基)辛酸(“NAC”)、N-(8-[2-羟基苯甲酰基]氨基)癸酸(“NAD”)、N-(8-[2-羟基-5-氯苯甲酰基]-氨基)辛酸(“5-CNAC”)和4-[(2-羟基-4-氯苯甲酰基)氨基]丁酸盐(“4-CNAB”)组成的组。

40. 根据权利要求1所述的药物组合物，其中所述渗透增强剂选自式(XII)的化合物组成的组：

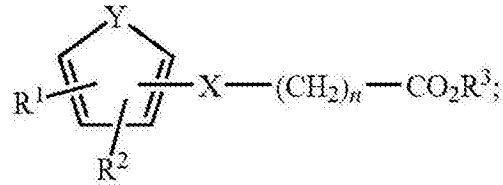


(XII)

其中：(i) R¹、R²、R³、R⁴和R⁵各自独立地选自氢、卤素、羟基、-OCH₃、C₁-C₄烷基、氨基、甲氨基、二甲氨基或硝基；(ii) m是0、1、2、3或4；(iii) R⁶是在邻、间或对位被-O-R⁷-COOH取代的苯基；(iv) R⁶任选被选自氢、卤素、羟基、-OCH₃、C₁-C₄烷基、氨基、甲氨基、二甲氨基或硝基中的一个或多个取代基取代；以及(v) R⁷是C₁-C₁₂烷基。

41. 根据权利要求1所述的药物组合物，其中所述渗透增强剂选自式(XIII)的化合物组

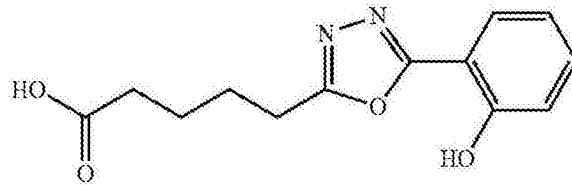
成的组：



(XIII)

其中：(i) R^1 和 R^2 各自独立为氢、羟基、氰基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 CF_3 、卤素或 $NR^4R^{4'}$ ；(ii) R^3 是H或 C_1 - C_6 烷基；(iii) X为任选被 C_1 - C_4 烷基取代的五元芳香杂环；其中所述杂环包含至少两个或三个选自N、S和O的杂原子，且其中至少一个杂原子为N；(iv) Y是S、 $CR^5=N$ 或 $N=CR^5$ ；(v) n为2、3、4、5、6或7；(vi) R^4 是H、 COR^6 、 SO_2R^7 或 C_1 - C_6 烷基；(vii) $R^{4'}$ 是H或 C_1 - C_6 烷基；(viii) R^5 是H或与X形成结合键；(ix) R^6 是H或 C_1 - C_6 烷基；和(x) R^7 是H或 C_1 - C_6 烷基。

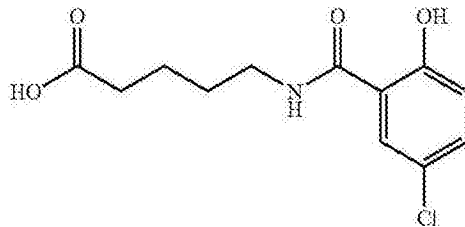
42. 根据权利要求1所述的药物组合物，其中所述渗透增强剂为式(XIV)的化合物：



(XIV)。

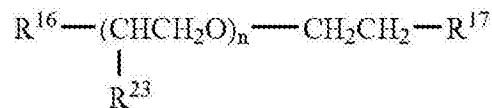
43. 根据权利要求1所述的药物组合物，其中所述渗透增强剂为4-[(4-氯-2-羟基苯甲酰基)氨基]丁酸钠。

44. 根据权利要求1所述的药物组合物，其中所述渗透增强剂为式(XV)的化合物：



(XV)。

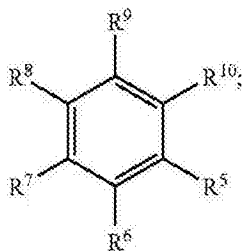
45. 根据权利要求1所述的药物组合物，其中所述渗透增强剂为式(XVa)的聚合渗透增强剂：



(XVa)

其中：(i) R^{16} 是 R^3-R^4 ；(ii) R^3 是 $-NHC(O)NH-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-OOC-$ 、 $-COO-$ 、 $-NHC(O)O-$ 、 $-OC(O)NH-$ 、 $-CH_2NH-$ 、 $-NHCH_2-$ 、 $-CH_2NHC(O)O-$ 、 $-OC(O)NHCH_2-$ 、 $-CH_2NHC(O)CH_2O-$ 、 $-OCH_2C(O)$

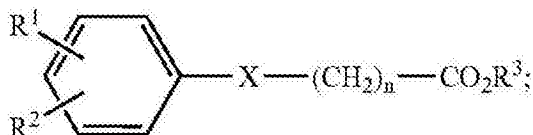
NHCH₂-、-NHC(O)CH₂O-、-OCH₂C(O)NH-、-NH-、-O-或碳-碳键；R⁴是式(XVIa(1))的化合物：



(XVIa(1))；

R⁵、R⁶、R⁷、R⁸和R⁹各自独立地为与R³的结合键或氢、氯、溴、氟、羟基、甲基、甲氧基或-(CH₂)_mCH₃；R¹⁰为与R³的结合键、羧基或-C(O)NHR¹¹R¹²；R¹¹是具有1至11个碳原子链长的取代或未取代的直链或支链亚烷基、或-R¹³R¹⁴-；R¹²为与R³的结合键、羧基、氨基、羟基、-C(O)-R¹⁵、-COO-R¹⁵、-NHR¹⁵、-OR¹⁵、氯或溴；R¹³是取代或未取代的苯基；R¹⁴是具有1至5个碳原子链长的取代或未取代的直链或支链亚烷基；R¹⁵为与R³的结合键；m是1、2、3或4；R¹⁷是羟基或甲氧基；R²³为氢或甲基；并且n是从3到200的整数。

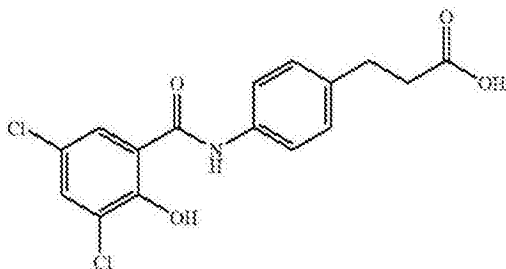
46. 根据权利要求1所述的药物组合物，其中所述渗透增强剂为式(XVI)的渗透增强剂：



(XVI)

其中：(i) R¹和R²各自独立为氢、羟基、氰基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、CF₃、卤素或NR⁴R^{4'}；(ii) R³是H或C₁-C₆烷基；(iii) R⁴是H、COR⁵、SO₂R⁶或C₁-C₆烷基；(iv) R^{4'}是H或C₁-C₆烷基；(v) R⁵为H或C₁-C₆烷基；(vi) R⁶是H或C₁-C₆烷基；(vii) X为任选被C₁-C₄烷基取代的五元芳香杂环，其中所述杂环包含至少两个或三个选自N、S和O的杂原子，且其中至少一个杂原子为N，并且其中所述杂环不是1,3,4-恶二唑；并且(ix) n为2、3、4、5、6或7。

47. 根据权利要求1所述的药物组合物，其中所述渗透增强剂为式(XVII)的渗透增强剂：

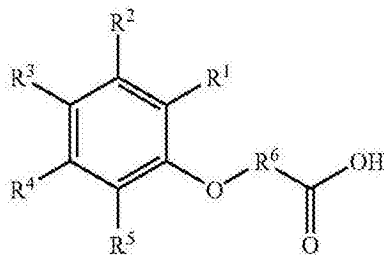


(XVII)。

48. 根据权利要求1所述的药物组合物，其中所述渗透增强剂为(5-(2-羟基-4-氯苯甲酰基)氨基)戊酸。

49. 根据权利要求1所述的药物组合物，其中所述渗透增强剂选自由式(XVIII)的氰基

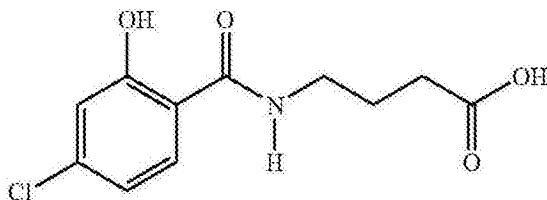
苯氧基羧酸化合物组成的组：



(XVIII)

其中：(i) R¹、R²、R³、R⁴和R⁵各自独立地是氢、氰基、羟基、-OCH₃或卤素，其中R¹、R²、R³、R⁴和R⁵中的至少一个是氰基；(ii) R⁶是C₁-C₁₂直链或支链的亚烷基、亚烯基、亚芳基、烷基(亚芳基)或芳基(亚烷基)；其条件是其中R¹为氰基，R⁴为氢或氰基，并且R²、R³和R⁵不是亚甲基。

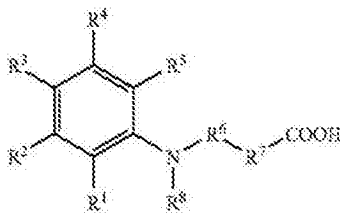
50. 根据权利要求1所述的药物组合物，其中所述渗透增强剂为式(XIX)的渗透增强剂：



(XIX)。

51. 根据权利要求1所述的药物组合物，其中所述渗透增强剂选自由4-(8-(2-羟基苯氧基)辛基)吗啉、8-(2-羟基苯氧基)辛基二乙醇胺、7-(4-(2-羟基苯氧基)庚基)吗啉、4-(6-(4-羟基苯氧基)己基)吗啉、4-(6-(2-羟基苯氧基)己基)吗啉、8-(4-羟基苯氧基)辛胺、6-(2-乙酰基苯氧基)-1-二甲氨基己烷、7-(2-羟基苯氧基)庚基-2-异丙基咪唑、6-(2-羟基苯氧基)己基-2-甲基咪唑和5-氯-4-甲基-2-(8-吗啉-4-辛氧基)苯乙酮组成的组。

52. 根据权利要求1所述的药物组合物，其中所述渗透增强剂为式(XX)的渗透增强剂：



(XX)

包括具有以下取代基组合的化合物：(1) R¹、R²、R³和R⁴各自是氢，R⁵是羧基，R⁶是(CH₂)₇，R⁷是结合键，且R⁸是氢；(2) R¹、R²、R³和R⁴各自是氢，R⁵是C(O)NH₂，R⁶是((CH₂)₇)，R⁷是结合键，且R⁸是氢；(3) R¹、R²、R³和R⁴各自是氢，R⁵是C(O)CH₃，R⁶是(CH₂)₇，R⁷是结合键，且R⁸是氢；(4) R¹、R²、R³和R⁴各自是氢，R⁵是C(O)NH₂，R⁶是(CH₂)，R⁷是对苯基，且R⁸是氢；和(5) R¹、R²、R³和R⁴各自是氢，R⁵是硝基，R⁶是(CH₂)₇，R⁷是结合键，且R⁸是氢。

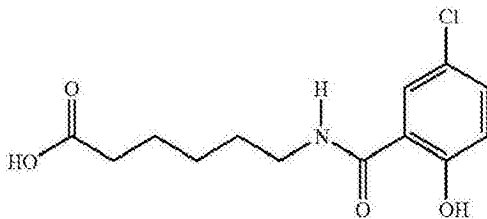
53. 根据权利要求1所述的药物组合物，其中所述渗透增强剂为式(XXI)的二酮哌嗪渗透增强剂：



(XXI)

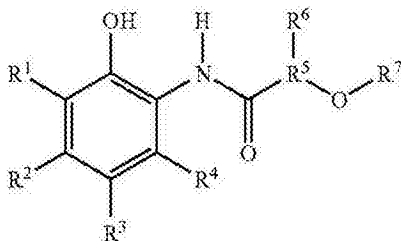
其中：(i) R和R¹是具有选自卤素、氧、硫或氮的官能团的C₁-C₂₄烷基；(ii) R和R¹任选被O、N或S插入；(iii) R和R¹任选被C₁-C₄烷基、C₁-C₄烯基或CO₂R²或它们的任意组合取代；和(iv) R²是氢、C₁-C₄烷基或C₁-C₄烯基。

54. 根据权利要求1所述的药物组合物，其中所述渗透增强剂为式(XXII)的渗透增强剂：



(XXII)。

55. 根据权利要求1所述的药物组合物，其中所述渗透增强剂为式(XXIII)的渗透增强剂：

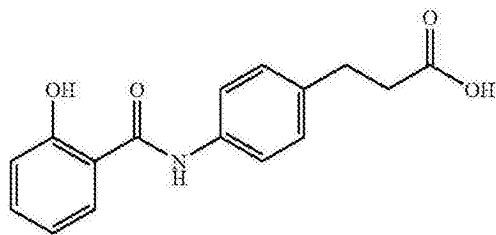


(XXIII)

其中：(i) R¹、R²、R³和R⁴各自独立为氢、羟基、卤素、C₁-C₄烷氧基、C₁-C₄烷基、C₂-C₄烯基、C₂-C₄炔基和芳基；(ii) R¹、R²、R³和R⁴任选地被卤素、羟基、C₁-C₄烷氧基或C₁-C₄烷基取代；(iii) R⁵是C₁-C₄烷基；(iv) R⁶是氢或C₁-C₄烷基；(v) R⁷是氢、C₁-C₄烷基或芳基；且R⁷是任选被卤素或羟基取代。

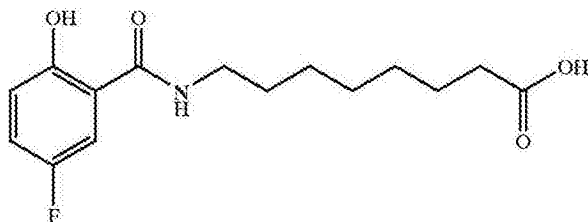
56. 根据权利要求1所述的药物组合物，其中所述渗透增强剂为含有一个或多个芳族部分的氨基取代的羧酸；其中所述芳族部分选自由苯基、吡嗪基、嘧啶基和色酮基组成的组。

57. 根据权利要求1所述的药物组合物，其中所述渗透增强剂为式(XXIV)的渗透增强剂：



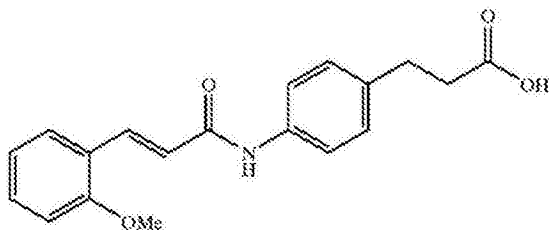
(XXIV)。

58. 根据权利要求1所述的药物组合物,其中所述渗透增强剂为式(XXV)的渗透增强剂:



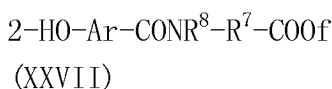
(XXV)。

59. 根据权利要求1所述的药物组合物,其中所述渗透增强剂为式(XXVI)的渗透增强剂:



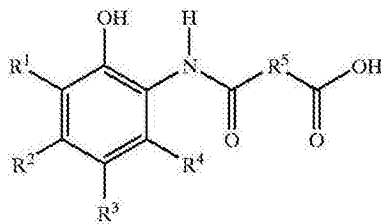
(XXVI)。

60. 根据权利要求1所述的药物组合物,其中所述渗透增强剂为式(XXVII)的渗透增强剂:



其中:(i) Ar为被C₁-C₅烷基、C₂-C₄链烯基、氟、氯、羟基、-SO₂、羧基、或-SO₃H中的至少一种取代的苯基或萘基;(ii) R⁷选自C₄-C₂₀烷基、C₄-C₂₀烯基、苯基、萘基、(C₁-C₁₀烷基)苯基、(C₁-C₁₀烯基)苯基、C₁-C₁₀烷基萘基、(C₁-C₁₀烯基)萘基、苯基(C₁-C₁₀烷基)、苯基(C₁-C₁₀烯基)、萘基(C₁-C₁₀烷基)和苯基(C₁-C₁₀链烯基)组成的组;(iii) R⁷任选地被C₁-C₄烷基、C₁-C₅烯基、C₁-C₅烷氧基、羟基、巯基和-CO₂R⁹或它们的任意组合取代;(iv) R⁷任选被O、N、S或它们的任意组合插入;(v) R⁸选自氢、C₁-C₄烷基、C₁-C₄烯基、羟基和C₁-C₄烷氧基组成的组;(vi) R⁸任选被C₁-C₄烷基、C₁-C₅烯基、C₁-C₅烷氧基、羟基、巯基和-CO₂R⁹或它们的任意组合取代;且(vii) R⁹是氢、C₁-C₄烷基或C₁-C₄烯基,条件是该化合物在酸基的α位置未被氨基取代。

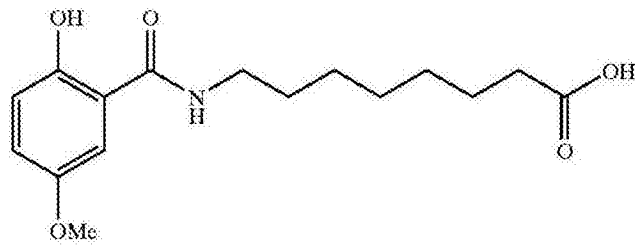
61. 根据权利要求1所述的药物组合物,其中所述渗透增强剂为式(XXVIII)的化合物:



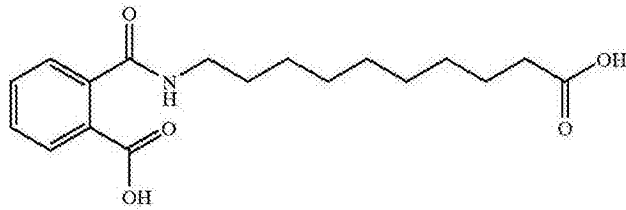
(XXVIII)

其中：(i) R¹、R²、R³和R⁴独立地是氢、羟基、卤素、C₁-C₄烷氧基、C₁-C₄烷基、C₂-C₄烯基、C₂-C₄炔基或芳基；(ii) R¹、R²、R³和R⁴任选地被卤素、羟基、C₁-C₄烷氧基或C₁-C₄烷基取代；和(iii) R⁵是C₂-C₁₆支链亚烷基，任选地被卤素取代。

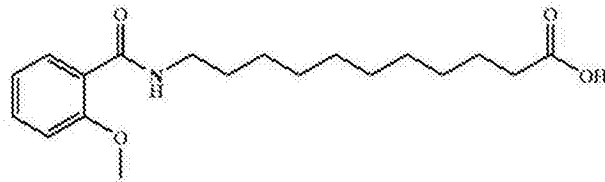
62. 根据权利要求1所述的药物组合物，其中所述渗透增强剂选自由式 (XXX)、(XXXI)、(XXXII)、(XXXIII)、(XXXIV)、(XXXV)、(XXXVI)、(XXXVII)、(XXXVIII)、(XXXIX)、(XL) 和 (XLI) 的化合物组成的组：



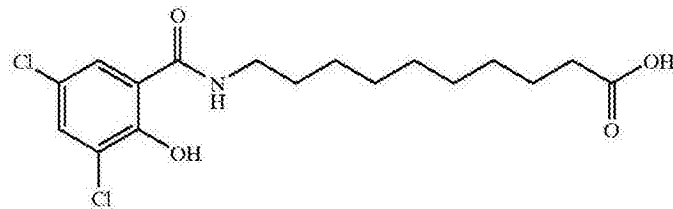
(XXX)



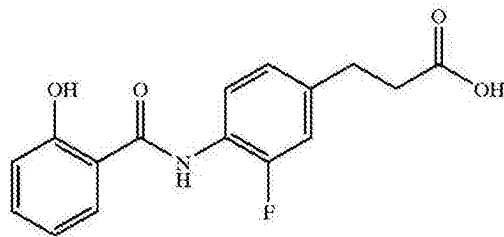
(XXXI)



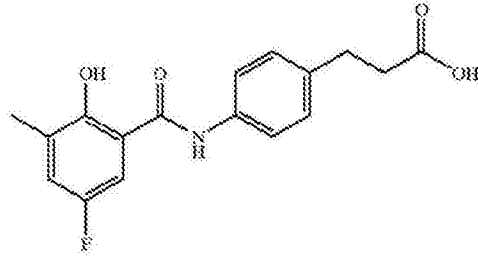
(XXXII)



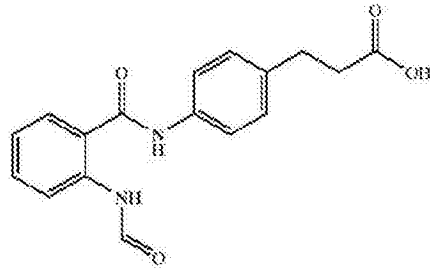
(XXXIII)



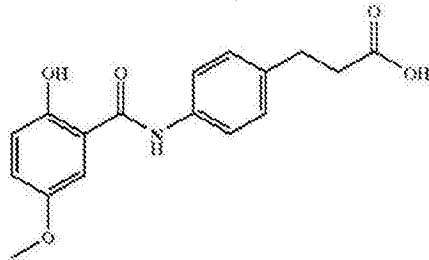
(XXXIV)



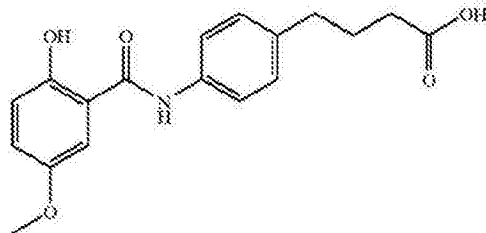
(XXXV)



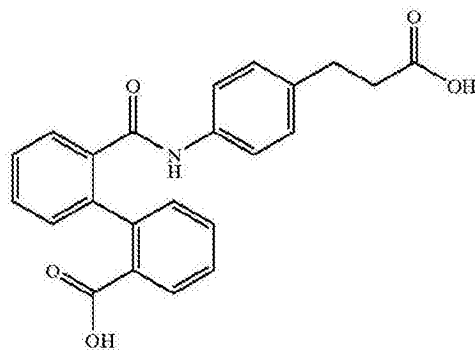
(XXXVI)



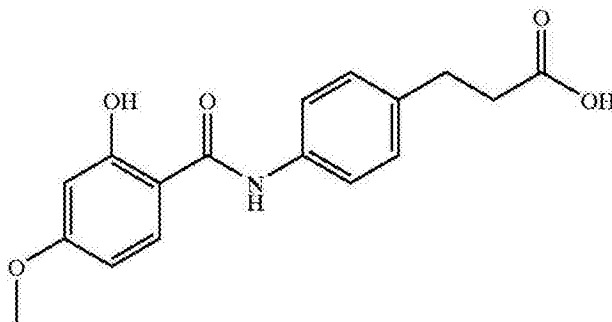
(XXXVII)



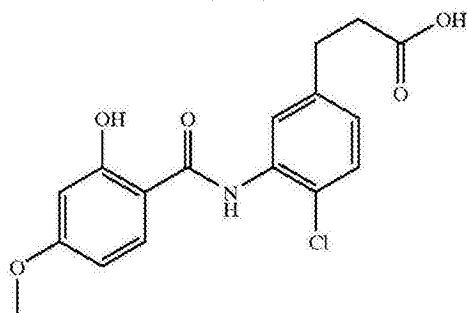
(XXXVIII)



(XXXIX)

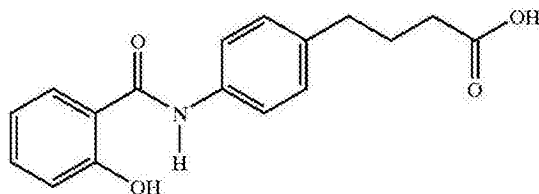


(XL)



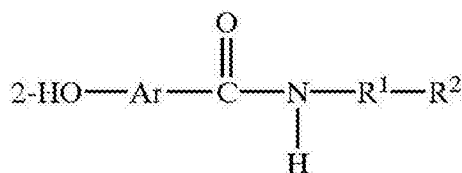
(XLI)。

63. 根据权利要求1所述的药物组合物,其中所述渗透增强剂为式(XLII)的渗透增强剂:



(XLII)。

64. 根据权利要求1所述的药物组合物,其中所述渗透增强剂为式(XLIII)的化合物:

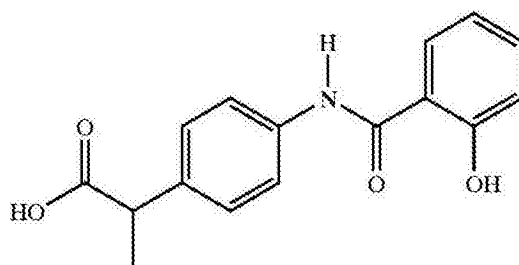


(XLIII)

其中:(i) Ar为苯基或萘基;(ii) Ar是任选地被C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷氧基、C₂-C₄烯基、C₂-C₄炔基、芳基、芳氧基、杂环、C₅-C₇碳环、卤素、羟基、巯基、CO₂R⁶、NR⁷R⁸或N⁺R⁷R⁸R⁹Y取代;(iii) (a) R¹是C₁-C₁₆的亚烷基、C₂-C₁₆亚烯基、C₂-C₁₆亚炔基、C₆-C₁₆亚芳基、(C₁-C₁₆烷基)亚芳基或芳基(C₁-C₁₆亚烷基);R²是-NR³R⁴、-N⁺R³R⁴或-N⁺R³R⁴R⁵Y;R³和R⁴各自独立地是氢、氧、羟基、取代的或未取代的C₁-C₁₆烷基、取代或未取代的C₂-C₁₆烯基、取代或未取代的C₂-C₁₆炔基、取代

或未被取代的芳基、取代或未取代的烷基羰基、取代或未取代的芳基羰基、取代或未取代的烷基亚磺酰基、取代或未取代的芳基亚磺酰基、取代或未取代的烷基磺酰基、取代或未取代的芳基磺酰基、取代或未取代的烷氧基羰基、或取代或未取代芳氧基羰基； R^5 是氢、取代的或未取代的 C_1-C_{16} 烷基、取代或未取代的 C_2-C_{16} 烯基、取代或未取代的 C_2-C_{16} 炔基、取代的或未被取代的芳基、取代或未取代的烷基羰基、取代或未取代的芳基羰基、取代或未取代的烷基亚磺酰基、取代的或未取代的芳基亚磺酰基、取代或未取代的烷基磺酰基、取代或未取代的芳基磺酰基、取代或未取代的烷氧基羰基、或取代或未取代芳氧基羰基；(b) R^1 、 R^2 和 R^5 如上(a)所述、且 R^3 和 R^4 结合上述以形成5-、6-或7-元杂环或芳氧羰基；(b) R^1 、 R^2 和 R^5 如上(a)所述、且 R^3 和 R^4 结合以形成5-、6-或7-元杂环或被 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、芳基、芳氧基、氧代或碳环取代的5-、6-或7-元杂环；或(c) R^2 和 R^5 如上(a)所述、 R^1 和 R^3 结合以形成5-、6-或7-元杂环或被 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、芳基、芳氧基、氧代或碳环取代的5-、6-或7-元杂环；(iv) R^4 是氢、氧、羟基、取代的或未取代的 C_1-C_{16} 烷基、取代或未取代的 C_2-C_{16} 烯基、取代或未取代的 C_2-C_{16} 炔基、取代的或未被取代的芳基、取代或未取代的烷基羰基、取代或未取代的芳基羰基、取代或未取代的烷基亚磺酰基、取代或未取代的芳基亚磺酰基、取代或未取代的烷基磺酰基、取代或未取代的芳基磺酰基、取代或未取代的烷氧基羰基、或取代或未取代芳氧基羰基；(v) R^6 为氢、 C_1-C_4 烷基、被卤素或羟基取代的 C_1-C_4 烷基、 C_2-C_4 烯基、或被卤素或羟基取代的 C_2-C_4 烯基；(vi) R^7 、 R^8 和 R^9 各自独立地为氢、氧、 C_1-C_4 烷基、被卤素或羟基取代的 C_1-C_4 烷基、 C_2-C_4 烯基、或被卤素或羟基取代的 C_2-C_4 烯基；和(vii) Y是卤素、氢氧化物、硫酸盐、硝酸盐、磷酸盐、烷氧基、高氯酸盐、四氟硼酸盐或羧酸盐。

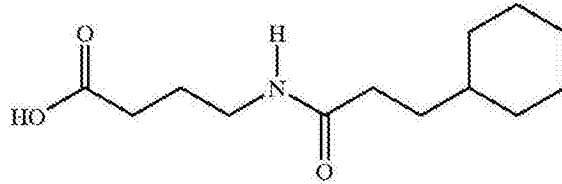
65. 根据权利要求1所述的药物组合物，其中所述渗透增强剂为式(XLIV)的渗透增强剂：



(XLIV)。

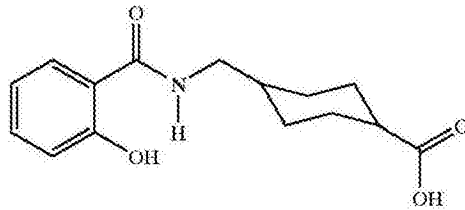
66. 根据权利要求1所述的药物组合物，其中所述渗透增强剂为聚合物递送剂，所述聚合物递送剂包括经由选自 $-NHC(O)NH-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-OOC-$ 、 $-COO-$ 、 $-NHC(O)O-$ 、 $OC(O)NH-$ 、 $-CH_2NH-$ 、 $-NHCH_2-$ 、 $-CH_2NHC(O)O-$ 、 $-OC(O)NH_2-$ 、 $-CH_2NHC(O)CH_2O-$ 、 $-OCH_2C(O)NHCH_2-$ 、 $-NHC(O)CH_2O-$ 、 $-OCH_2C(O)NH-$ 、 $-NH-$ 、 $-O-$ 和碳-碳键组成的组中的连接基团缀合到修饰的氨基酸或其衍生物的聚合物，其条件是该聚合物递送剂不是多肽或聚氨基酸，其中所述修饰的氨基酸是酰化或磺化氨基酸、酰化或磺化氨基酸酮或醛、及其盐、或任意前述的聚氨基酸或多肽，并且所述聚合物选自由聚乙烯、聚丙烯酸酯、聚甲基丙烯酸酯、聚(氧乙烯)、聚(丙烯)、聚丙二醇、聚乙二醇(PEG)、PEG-马来酸酐共聚物、及它们的衍生物和它们的组合组成的组。

67. 根据权利要求1所述的药物组合物，其中所述渗透增强剂为式(XLV)的渗透增强剂：



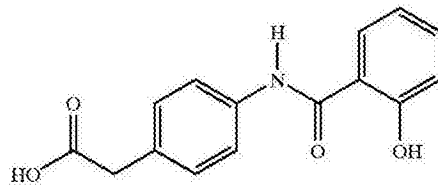
(XLV)。

68. 根据权利要求1所述的药物组合物,其中所述渗透增强剂为式(XLVI)的渗透增强剂:



(XLVI)。

69. 根据权利要求1所述的药物组合物,其中所述渗透增强剂为式(XLVII)的渗透增强剂:



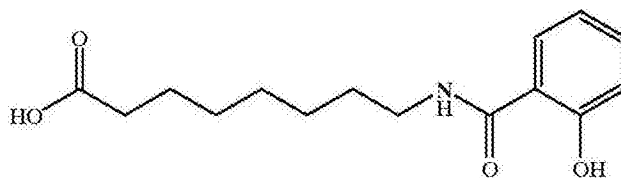
(XLVII)。

70. 根据权利要求1所述的药物组合物,其中所述渗透增强剂选自自由6-N-(3,5-二氯-2-羟基苯甲酰基)氨基己酸,8-(2-氨基苯甲酰基氨基)辛酸,8-(2-三氟甲氧基)苯甲酰基氨基辛酸,N-(2-羟基苯甲酰基)异哌啶酸,4-[4-(2-氨基苯甲酰基氨基)苯基]丁酰羟肟酸,4-(4-(五氟苯甲酰基)氨基苯基)丁酸,4-(4-(3-甲氧基苯甲酰基)氨基苯基)丁酸,8-(3-甲氧基苯甲酰基)氨基辛酸,4-(4-(苯氧基乙酰基)氨基苯基)丁酸,4-(4-(2-硝基苯磺酰基)氨基苯基)丁酸,8-(2-硝基苯磺酰基)氨基辛酸,6-(4-(水杨酰基)氨基苯基)己酸,8-(2-甲氧基苯甲酰基)氨基辛酸,2-[4-水杨酰基氨基苯基]乙基甲基砷,1-水杨酰基-2琥珀酰肼,3-(4-(2,5-二甲氧基肉桂酰基)氨基苯基)丙酸,4-(4-(2,5-二甲氧基肉桂酰基)氨基苯基)丁酸,1-水杨酰基-2-戊二酰肼,琥珀酰基-4-氨基水杨酸,8-(苯氧基乙酰氨基)辛酸,8-(2-吡嗪羰基)氨基辛酸,4-(4-(2-吡嗪羰基)氨基苯基)丁酸,6-(4-(N-2-硝基苯甲酰基)氨基苯基)己酸,6-(4-(N-2-氨基苯甲酰基)氨基苯基)己酸,4-(4-(2-(3-羰基)吡嗪羰基)氨基苯基)丁酸,4-(2-硝基苯甲酰基)氨基苯基琥珀酸,8-(2-(三氟甲氧基)苯甲酰基)氨基辛酸,8-(苄基羰基氨基)辛酸,8-(苯基羰基氨基)辛酸,2-[4-(2-甲氧基苯甲酰基氨基)苯基]乙基H₂PO₄,1-水杨酰基-2-辛二酰肼,4-(4-苄氧羰基氨基苯基)丁酸,4-(4-2-羟基烟酰基)氨基苯基)丁酸,9-水杨酰基氨基壬酸,4-(4-苯氧基羰基氨基苯基)丁酸,3-(2-甲氧基苯甲酰基氨基)-1-丙醇,8-(2-羟基烟酰基)氨基辛酸,6-(2-甲氧基苯甲酰基)氨基烟酸,水杨酰甘氨酸,4-(1-(2-噻啶基)哌嗪基)丁酸,8-(色酮-3-羰基)氨基辛酸,8-(乙烯基苯甲酰基)氨

基辛酸,4-(4-(色酮-3-羰基)氨基苯基)丁酸,8-肉桂酰基氨基辛酸,5-(N-水杨酰基氨基)戊酸,N-(4-水杨酰基氨基)-6-己酸,4'-黄酮酸,11-肉桂酰基氨基十一烷酸,4-辛酰基氨基-3-羟基苯甲酸,(3-苯基-2,3-二羟丙酰基)-8-氨基辛酸,8-[N-(3-香豆羰基)]氨基辛酸,8-[N-(4-氯苄基)]氨基辛酸,8-[N-(3-氟苄基)]氨基辛酸,8-(N-2,5-二羟基苯甲酰基)氨基辛酸,8-(N-3,5-双乙酰氧基苯甲酰基)氨基辛酸,8-(N-4-羟基苯甲酰基)氨基辛酸(二聚体),8-(N-2,4-二羟基苯甲酰基)氨基辛酸,1-(1-(N-2-甲氧基苯胺基)癸二酸,10-(N-2-甲氧基苯胺基)癸二酸,8-(N-苯甲酰基)氨基辛酸,2-甲氧基苯基氨基癸酸,8-(N-苯甲酰基)氨基辛酸,8-(N-2-羟基-4-甲氧基苯甲酰基)氨基辛酸,8-(N-4-氟苯甲酰基)氨基辛酸,8-(N-3-溴苯甲酰基)氨基辛酸,8-(4-(1,2-二羟乙基)苯甲酰基)氨基辛酸,8-(N-4-溴苯甲酰基)氨基辛酸,8-(N-4-碘代苯甲酰基)氨基辛酸,4-{4-[N-(2-碘苯甲酰基)氨基苯基]}丁酸,4-{4-[N-(1-羟基-2-萘甲酰基)氨基苯基]}丁酸,4-(4-(2,4-二甲氧基苯甲酰基)氨基苯基)丁酸,4-(邻-甲氧基苯甲酰基)氨基苯基乙酸,3-[4-(2,4-二甲氧基苯甲酰基)氨基苯基]丙酸,4-{4-[N-(4-碘苯甲酰基)]氨基苯基}丁酸,3-[4-(2,3-二甲氧基苯甲酰基)氨基苯基]丙酸,4-{4-[N-2-溴苯甲酰基)]氨基苯基}丁酸,4-{4-[N-3-[溴苯甲酰基)氨基苯基]}丁酸,8-(N-3,5-二羟基苯甲酰基)氨基辛酸,8-(N-3,5-二甲氧基-4-羟基苯甲酰基)氨基辛酸,8-(N-2,6-二甲氧基苯甲酰基)氨基辛酸,4-{4-[N-(4-溴苯甲酰基)氨基苯基]}丁酸,8-(2-羟基-4-氯苯甲酰基)氨基辛酸,8-(N-2,6-二羟基苯甲酰基)氨基辛酸,8-(N-2-羟基-6-甲氧基苯甲酰基)氨基辛酸,8-(5-氯-邻-甲氧基苯甲酰基)氨基辛酸,4-(4-(2,3-二甲氧基苯甲酰基)氨基苯基)丁酸,4-(4-(5-氯-邻-甲氧基苯甲酰基)氨基苯基)丁酸,4-(4-(4-氯-邻-甲氧基苯甲酰基)氨基苯基)丁酸,8-(4-氯-邻-甲氧基苯甲酰基)氨基辛酸,3-(4-(2,5-二甲氧基苯甲酰基)氨基苯基)丙酸,4-{N-[4-(3-碘苯甲酰基)氨基苯基]}丁酸,7-肉桂酰基氨基庚酸,8-N-(3-碘苯甲酰基)氨基辛酸,8-N-(4-甲氧基-3-硝基苯甲酰基)氨基辛酸,8-N-(2-甲氧基-4-硝基苯甲酰基)氨基辛酸,4-{N-[4-(2-甲氧基-4-硝基苯甲酰基)氨基苯基]}丁酸,4-(4-(2,5-二甲氧基苯甲酰基)氨基苯基)丁酸,8-(N-2-羟基-5-溴苯甲酰基)氨基辛酸,3-吡啶丁酸,4-(4-(2,6-二甲氧基苯甲酰基)氨基苯基)丁酸,4-[4-N-(4-甲氧基-3-硝基苯甲酰基)氨基苯基]丁酸,8-(N-2-羟基-5-氯苯甲酰基)氨基辛酸,8-(N-2-羟基-5-碘苯甲酰基)氨基辛酸,8-(3-羟基-2-萘甲酰基)氨基辛酸,8-(N-2-羟基-2-硝基苯甲酰基)氨基辛酸,8-(N-3-甲基水杨酰基)氨基辛酸,8-(N-5-甲基水杨酰基)氨基辛酸,4-[N-(2-羟基-4-溴苯甲酰基)氨基苯基]丁酸,8-(N-2,3-二羟基苯甲酰基)氨基辛酸,9-(肉桂酰基氨基)壬酸,4-(4-(2-氯-5-硝基苯甲酰基)氨基苯基)丁酸,4-[N-(2-羟基-5-碘苯甲酰基)]氨基苯基丁酸,N-2-硝基苯基-N'-(8-辛酸)脲,8-[N-(2-乙酰氧基-3,5-二溴苯甲酰基)氨基辛酸,8-N-(2-氯-6-氟苯甲酰基)氨基辛酸,8-N-(4-羟基-3-硝基苯甲酰基)辛酸,4-(4-水杨酰基氨基苯基)-4-氧代丁酸,12-肉桂酰基十二酸,4-{4-[N-(3-羟基-2-萘甲酰基)氨基苯基]}丁酸,8-(4-氯-3-硝基苯甲酰基)氨基辛酸,8-(2-氯烟酰基)氨基辛酸,8-(2-氯-5-硝基苯甲酰基)氨基辛酸,4-(4-邻苯二甲酰亚胺基苯基)丁酸,4-{4-[N-(3-羟基-2-萘甲酰基)氨基苯基]}丙酸,3-(4-(2,6-二甲氧基苯甲酰基)氨基苯基)丙酸,8-(N-2-羟基-3,5-二碘苯甲酰基)氨基辛酸,8-(N-2-氯-4-氟苯甲酰基)氨基辛酸,8-(N-1-羟基-2-萘甲酰基)氨基辛酸,8-(邻苯二甲酰亚胺基)辛酸,10-(4-氯-2-羟基苯胺基)癸二酸单酰胺,6-(甲氧基苯甲酰基)氨基己酸,4-(4-(4-氯-3-硝基苯甲酰基)氨基苯基)丁酸,11-N-(1-羟

基-2-萘甲酰基)氨基十一烷酸,双(N-2-羧基苯基-N-(N'-8-辛酸)脲)草二酰胺,2-[2-N-(2-氯苯甲酰基)氨基乙氧基]乙醇,2-[2-N-(4-氯苯甲酰基)氨基乙氧基]乙醇,4-(2-甲基苯甲酰基)氨基-3-羧基亚砷,4-(2-甲氧基苯甲酰基)氨基-3-羧基丙基砷,4-(4-(3-羟基邻苯二甲酰亚胺基)苯基)丁酸,2-[2-N-(2-甲氧基苯甲酰基)氨基乙氧基]乙醇,2-[2-N-(3-氯苯甲酰基)氨基乙氧基]乙醇,双(N-2-羧基苯基)-N-(N'-3-(4-氨基苯基)丙酸)脲)草二酰胺,反式4-(2-氨基苯甲酰氨基甲基)环己烷羧酸,11-N-(3,5-二氯-2-羟基苯甲酰基)氨基十一烷酸,2-[N-(2-溴苯甲酰基)氨基乙氧基]乙醇,7-N-(3,5-二氯-2-羟基苯甲酰基)氨基庚酸,N-[3,5-二氯-2-羟基苯甲酰基-4-(4-氨基苯基)]丁酸,反式-4-(N-水杨酰基氨基甲基)环己烷羧酸,N-[3,5-二氯-2-羟基苯甲酰基-3-(4-氨基苯基)]丙酸,12-N-(3,5-二氯-2-羟基苯甲酰基)氨基癸酸,N-(2-羟基-4-羧基)-6-庚烯酰胺,N-(2-溴苯甲酰基)吗啉,8-N-环己酰基氨基辛酸,2-[N-(2-碘苯甲酰基)氨基乙氧基]乙醇,5-(4-氯-2-羟基苯胺基羰基)戊酸,8-(2-羟基苯氧基)-氨基辛酸,N-水杨酰基-5-(3-氨基苯基)戊酸,4-(4-(2-乙氧基苯甲酰基)氨基苯基)丁酸,9-[2-(3-羟基)吡啶基氨基羰基]壬酸,7-(2-羟基苯氧基乙酰基)氨基辛酸,2-[N-2-羟基苯甲酰基氨基乙氧基]乙醇,4-[N-(3,5-二氯-2-羟基苯甲酰基)氨基苯基乙酸,8-(2-羟基-5-氯苯胺基羰基)辛酸,N-水杨酰基-5-(4-氨基苯基)戊酸,9-(2-羟基-5-甲基苯胺基羰基)壬酸,5-(2-羟基-5-甲基苯胺基羰基)戊酸,8-(五氟苯甲酰基)氨基辛酸,3-(3-(水杨酰基)氨基苯基)丙酸,8-(2-乙氧基苯甲酰基)氨基辛酸,4-(4-(2-二甲基氨基苯甲酰基)氨基苯基)丁酸,8-(3-苯氧基丙酰基氨基)辛酸,4-(水杨酰基)氨基苯基乙基四唑,4-(4-(N-(2-氟肉桂酰基))氨基苯基)丁酸,4-(4-(N-8-水杨酰基)氨基辛酰基)氨基苯基)丁酸,8-(对-甲氧基苯甲酰基)氨基辛酸,8-(4-羟基苯甲酰基)氨基辛酸,8-(3-羟基苯甲酰基)氨基辛酸,8-(3,4,5-三甲氧基苯甲酰基)氨基辛酸,8-(N-4-甲基水杨酰基)氨基辛酸,N-10-(2-羟基-5-硝基苯胺基)癸酸,和4-(4-(2-氯烟酰基)氨基苯基)丁酸组成的组。

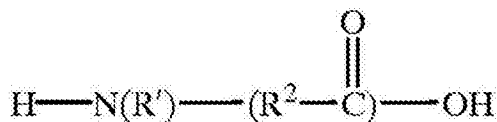
71. 根据权利要求1所述的药物组合物,其中所述渗透增强剂为式(XLVIII)的渗透增强剂:



(XLVIII)。

72. 根据权利要求1所述的药物组合物,其中所述渗透增强剂为8-[(2-羟基-4-甲氧基苯甲酰基)氨基]辛酸。

73. 根据权利要求1所述的药物组合物,其中所述渗透增强剂包括:(i)至少一种酰化氨基酸;(ii)至少一种包含一种酰化氨基酸的肽;或(iii)(i)和(ii)的组合,其中,所述酰化氨基酸被下述酰化:(1)C₃-C₁₀环烷基酰化剂,所述酰化剂任选地被C₁-C₇烷基、C₂-C₇烯基、C₁-C₇烷氧基、羟基、苯基、苯氧基或-CO₂R取代,其中R是氢、C₁-C₄烷基或C₂-C₄烯基;或(2)C₁-C₆烷基取代的C₃-C₁₀环烷基酰化剂,其中所述氨基酸为式(XLIX)的化合物:

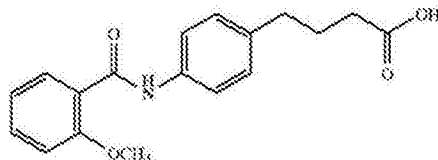


(XLIX)

其中： R^1 是氢、 C_1 - C_4 烷基或 C_2 - C_4 烯基； R^2 是 C_1 - C_{24} 烷基、 C_2 - C_{24} 烯基、 C_3 - C_{10} 环烷基、 C_3 - C_{10} 环烯基、苯基、萘基、 $(\text{C}_1$ - C_{10} 烷基)苯基、 $(\text{C}_2$ - C_{10} 烯基)苯基、 $(\text{C}_1$ - C_{10} 烷基)萘基、 $(\text{C}_2$ - C_{10} 烯基)萘基、苯基、 $(\text{C}_1$ - C_{10} 烷基)苯基、 $(\text{C}_2$ - C_{10} 烯基)苯基、萘基、 $(\text{C}_1$ - C_{10} 烷基)萘基、 $(\text{C}_2$ - C_{10} 烯基)萘基； R^2 可以任选被以下基团取代： C_1 - C_4 烷基、 C_2 - C_4 烯基； C_1 - C_4 烷氧基；羟基；巯基； $-\text{CO}_2\text{R}^3$ ； C_3 - C_{10} 环烷基； C_3 - C_{10} 环烯基；具有3-10个环原子的杂环，其中杂原子是N、O或S中的一个或多个，或它们的任意组合；芳基； C_1 - C_{10} 烷芳基；芳基（ C_1 - C_{10} 烷基）；或它们的任何组合； R^2 可以任选被O、N、S或它们的任意组合插入；且 R^3 是氢、 C_1 - C_4 烷基或 C_2 - C_4 烯基。

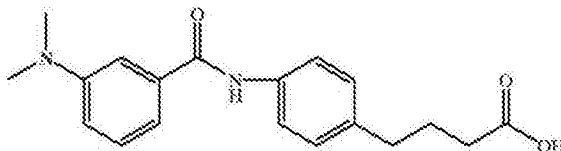
74. 根据权利要求1所述的药物组合物，其中所述渗透增强剂为通过氨基酸的酰化或磺化来制备的修饰的氨基酸，其中所述氨基酸选自自由氨基丁酸、氨基己酸和氨基辛酸组成的组。

75. 根据权利要求1所述的药物组合物，其中所述渗透增强剂为式(L)的化合物：



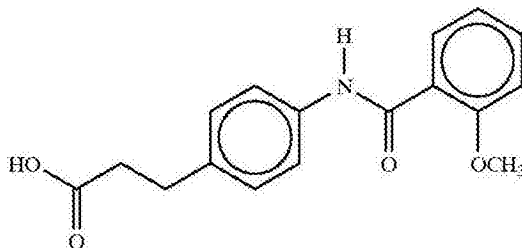
(L)。

76. 根据权利要求1所述的药物组合物，其中所述渗透增强剂为式(LI)化合物：



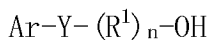
(LI)。

77. 根据权利要求1所述的药物组合物，其中所述渗透增强剂为式(LII)化合物：

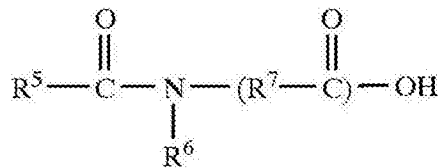


(LII)。

78. 根据权利要求1所述的药物组合物，其中所述渗透增强剂为式(LIII)或(LIV)中的任意一种被修饰的氨基酸：



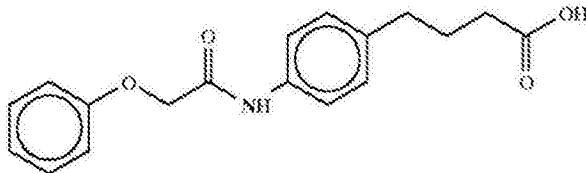
(LIII), 和



(LIV)

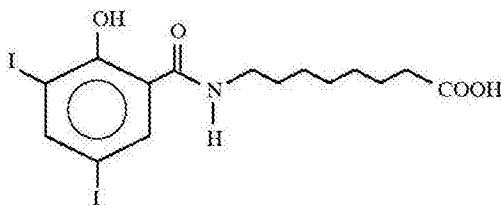
其中: (i) Ar是未取代或取代的苯基或萘基; (ii) Y是-C(O)-或-S(O₂)-; (iii) R¹为式-N(R³)-R²-C(O)-; (iv) R²是C₁-C₂₄烷基、C₁-C₂₄烯基、苯基、萘基、(C₁-C₁₀烷基)苯基、(C₁-C₁₀烯基)苯基、(C₁-C₁₀烷基)萘基、(C₁-C₁₀烯基)萘基、苯基(C₁-C₁₀烷基)、苯基(C₁-C₁₀烯基)、萘基(C₁-C₁₀烷基)或萘基(C₁-C₁₀烯基); (v) R²为任选地被C₁-C₄烷基、C₁-C₄烯基、C₁-C₄烷氧基、羟基、巯基、CO₂R⁴或它们的任意组合所取代; (vi) R⁴是氢、C₁-C₄烷基或C₁-C₄烯基; (vii) R²为任选地被O、N、S或它们的任意组合插入; (viii) R³是氢、C₁-C₄烷基或C₁-C₄烯基; (ix) R⁵是: (A) 任选地被C₁-C₇烷基、C₂-C₇烯基、C₁-C₇烷氧基、羟基、苯基、苯氧基或-CO₂R⁸取代的C₃-C₁₀环烷基, 其中R⁸是氢、C₁-C₄烷基或C₂-C₄烯基; 或 (B) 被C₃-C₁₀环烷基取代的C₁-C₆烷基; (x) R⁶是C₃-C₁₀环烷基; R⁷是C₁-C₂₄烷基、C₂-C₂₄烯基、C₃-C₁₀环烷基、苯基、萘基、(C₁-C₁₀烷基)苯基、(C₂-C₁₀烯基)苯基、(C₁-C₁₀烷基)萘基、(C₂-C₁₀烯基)萘基、苯基(C₁-C₁₀烷基)、苯基(C₂-C₁₀烯基)、萘基(C₁-C₁₀烷基)或萘基(C₂-C₁₀烯基); (xi) R⁷任选地被以下基团取代: C₁-C₄烷基; C₂-C₄烯基; C₁-C₄烷氧基; 羟基; 巯基; -CO₂R⁹; C₃-C₁₀环烷基; C₃-C₁₀环烯基; 具有3-10个环原子的杂环, 其中杂原子是N、O或S中的一个或多个或它们的任意组合; 芳基; (C₁-C₁₀)烷芳基; 芳基(C₁-C₁₀烷基); 或它们的任何组合; (xii) R⁷任选地被O、N、S或它们的任意组合插入; 且 (xiii) R⁹是氢、C₁-C₄烷基或C₂-C₄烯基。

79. 根据权利要求1所述的药物组合物, 其中所述渗透增强剂为式 (LV) 的化合物:



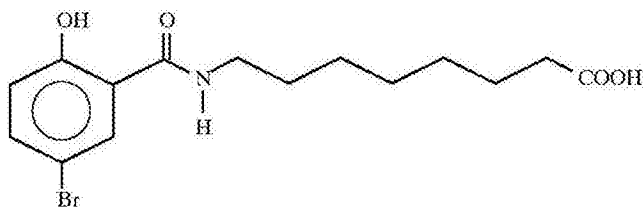
(LV)。

80. 根据权利要求1所述的药物组合物, 其中所述渗透增强剂为式 (LVI) 的化合物:



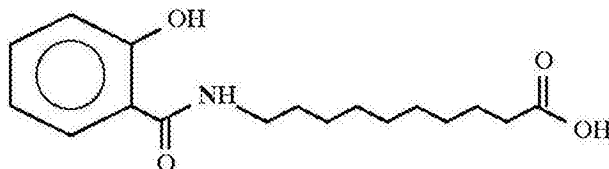
(LVI)。

81. 根据权利要求1所述的药物组合物, 其中所述渗透增强剂为式 (LVII) 的化合物:



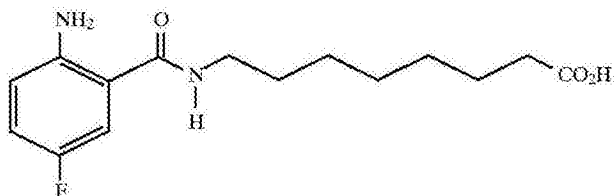
(LVII)。

82. 根据权利要求1所述的药物组合物,其中所述渗透增强剂为式(LVIII)的化合物:

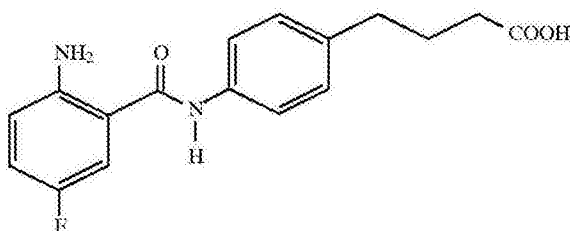


(LVIII)。

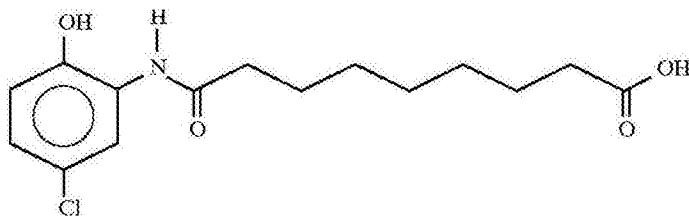
83. 根据权利要求1所述的药物组合物,其中所述渗透增强剂选自由式(LIX)、(LX)和(LXI)组成的组:



(LIX);

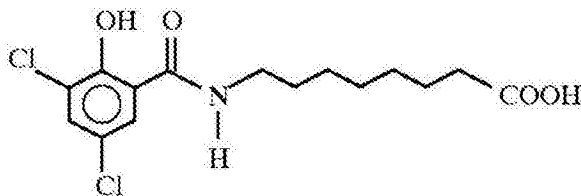


(LX); 和



(LXI)。

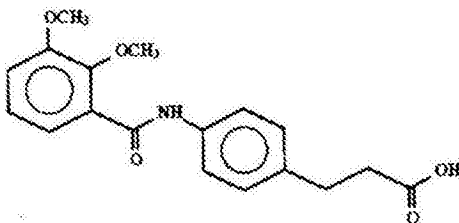
84. 根据权利要求1所述的药物组合物,其中所述渗透增强剂为式(LXII)的化合物:



(LXII)。

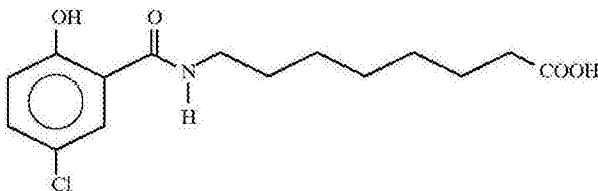
85. 根据权利要求1所述的药物组合物,其中所述渗透增强剂选自下述组成的组:(1) (a) 至少一种氨基酸的酰化醛,(b) 至少一种氨基酸的酰化酮,(c) 至少一种肽的酰化醛,(d) 至少一种肽的酰化酮,(e) (1) (a)、(1) (b)、(1) (c) 和(1) (d) 的任意组合;(2) (a) 羧甲基-苯基丙氨酰亮氨酸;(b) 2-羧基-3-苯基丙酰基亮氨酸;(c) 2-苄基琥珀酸;(d) (苯基磺酰胺) 苯基丁酸;和(e) (2) (a)、(2) (b)、(2) (c) 和(2) (d) 的任意组合;或(3) (1) 和(2) 的组合。

86. 根据权利要求1所述的药物组合物,其中所述渗透增强剂为式(LXIII)的化合物:



(LXIII)。

87. 根据权利要求1所述的药物组合物,其中所述渗透增强剂为式(LXIV)的化合物:



(LXIV)。

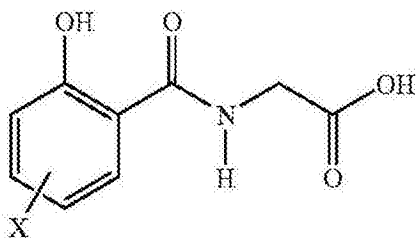
88. 根据权利要求1所述的药物组合物,其中所述渗透增强剂选自下述组成的组:(1) (a) 至少一种氨基酸的酰化醛,(b) 至少一种氨基酸的酰化酮,(c) 至少一种肽的酰化醛,(d) 至少一种肽的酰化酮,(e) (1) (a)、(1) (b)、(1) (c) 和(1) (d) 的任意组合;(2) (a) 羧甲基-苯基丙氨酰亮氨酸;(b) 2-羧基-3-苯基丙酰基亮氨酸;(c) 2-苄基琥珀酸;(d) 放线酰胺素;(e) 具有式 $Ar-Y-(R^1)_n-OH$ 的化合物,其中:(i) Ar为取代或未取代的苯基或萘基;(ii) Y是 $-C(O)-$ 或 $-SO_2-$;(iii) R^1 是 $-N(R^4)-R^3-C(O)-$,其中:(A) R^3 是 C_1-C_{24} 烷基、 C_1-C_{24} 烯基、苯基、萘基、 (C_1-C_{10}) 烷基苯基、 (C_1-C_{10}) 烷基萘基、 (C_1-C_{10}) 烯基苯基、 C_1-C_{10} 烯基(萘基)、苯基(C_1-C_{10} 烷基)、苯基(C_1-C_{10} 烯基)、萘基(C_1-C_{10} 烷基)或萘基(C_1-C_{10} 烯基);(B) R^3 是任选被以下基团取代: C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 烯基、 C_1-C_4 烷氧基、羟基、巯基、 $-CO_2R^5$ 、环烷基、环烯基、杂环基、芳基、烷芳基、杂芳基、杂烷基,或它们的任意组合;(C) R^5 是氢、 C_1-C_4 烷基或 C_1-C_4 烯基;(D) R^3 任选被O、N、S或它们的任意组合插入;(E) R^4 是氢、 C_1-C_4 烷基或 C_1-C_4 烯基;和(F) n为1至5的整数;或(f) (2) (a)、(2) (b)、(2) (c)、(2) (d) 和(2) (e) 的任意组合;或(3) (1) 和(2) 的组合。

89. 根据权利要求1所述的药物组合物,其中所述渗透增强剂选自由环己烷羧酸、环戊

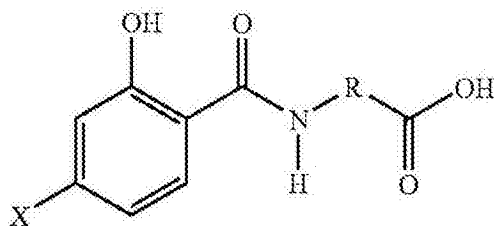
烷羧酸、环庚烷羧酸、己酸、3-环己烷丙酸、甲基环己烷羧酸、1,2-环己烷二羧酸、1,3-环己烷二羧酸、1,4-环己烷二羧酸、1-金刚烷甲酸、苯基丙酸、己二酸、环己烷戊酸、环己烷丁酸、戊基环己烷酸、2-环戊烷己酸、环己烷丁酸和(4-甲基苯基)环己烷乙酸组成的组的酸或酸盐。

90. 根据权利要求1所述的药物组合物,其中所述渗透增强剂选自由4-[(4-氯-2-羟基苯甲酰基)氨基]丁酸和4-[(4-氯-2-羟基苯甲酰基)氨基]丁酸盐(“4-CNAB”)组成的组。

91. 根据权利要求1所述的药物组合物,其中所述渗透增强剂为式(LXV)或(LXVI)的化合物:



(LXV)

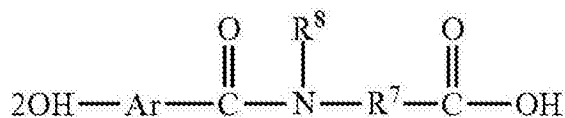


(LXVI):

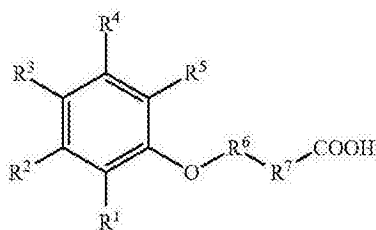
其中,在式(LXV)中,X是一个或多个氢、卤素、羟基或C₁-C₃烷氧基;在式(LXVI)中,X是卤素,且R是取代或未取代的C₁-C₃亚烷基或取代或未取代的C₁-C₃亚烯基。

92. 根据权利要求1所述的药物组合物,其中所述渗透增强剂选自由4-(4-甲氧基苯基)丁酸、5-(2-甲氧基苯基)戊酸、5-(3-氟苯基)戊酸、5-(3-甲氧基苯基)戊酸、6-(3-氟苯基)己酸、3-(4-叔丁基苯基)丙酸、3-(4-正丁基苯基)丙酸、3-(4-正丙基苯基)丙酸、3-(4-正丙氧基苯基)丙酸、3-(4-异丙氧基苯基)丙酸、3-(4-正丁氧基苯基)丙酸、3-(3-苯氧基苯基)丙酸、3-(3-乙氧基苯基)丙酸、3-(3-异丙氧基苯基)丙酸、3-(3-正丁氧基苯基)丙酸、3-(3-正丙氧基苯基)丙酸、3-(3-异丁氧基苯基)丙酸、3-(4-异丁氧基苯基)丙酸、4-(4-乙基苯基)丁酸、4-(4-异丙基苯基)丁酸和5-(4-乙基苯基)戊酸组成的组。

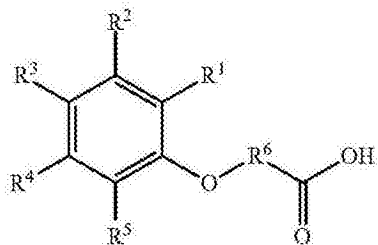
93. 根据权利要求1所述的药物组合物,其中所述渗透增强剂选自由式(LXVII)、式(LXVIII)和式(LXIX)的化合物组成的组:



(LXVII);



(LXVIII);

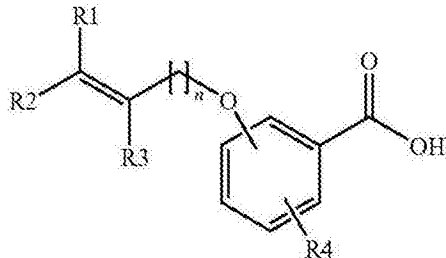


(LXIX);

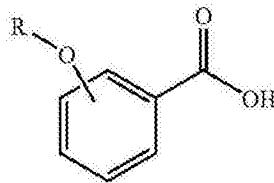
其中：在式 (LXVII) 中：(i) Ar 为苯基或萘基；(ii) Ar 任选被一个或多个羟基、卤素、C₁-C₄烷基、C₁-C₄烯基、C₁-C₄烷氧基或 C₁-C₄卤代烷氧基取代；(iii) R⁷选自 C₄-C₂₀烷基、C₄-C₂₀烯基、苯基、萘基、(C₁-C₁₀烷基) 苯基、(C₁-C₁₀烯基) 苯基、(C₁-C₁₀烷基) 萘基、(C₁-C₁₀烯基) 萘基、苯基 (C₁-C₁₀烷基)、苯基 (C₁-C₁₀烯基)、萘基 (C₁-C₁₀烷基) 或萘基 (C₁-C₁₀烯基)；(iv) R⁷任选被 O、N、S 或它们的任意组合插入；(v) R⁷任选地被 C₁-C₄烷基、C₂-C₄烯基、C₁-C₄烷氧基、C₁-C₄卤代烷氧基、羟基、巯基、-CO₂R⁹以及它们的组合取代；(vi) R⁸选自氢、C₁-C₄烷基、C₂-C₄烯基、C₁-C₄烷氧基和 C₁-C₄卤代烷氧基；和 (vii) R⁹是氢、C₁-C₄烷基或 C₂-C₄烯基；在式 (LXVIII) 中：(i) R¹、R²、R³和 R⁴各自独立为氢、羟基、卤素、C₁-C₄烷基、C₂-C₄烯基、C₁-C₄烷氧基、-C(O)R⁸、-NO₂、-NR⁹R¹⁰和 -N⁺R⁹R¹⁰R¹¹(R¹²)⁻；(ii) R⁵是氢、羟基、硝基、卤素、三氟甲基、-NR¹⁴R¹⁵、-N⁺R¹⁴R¹⁵R¹⁶(R¹³)⁻、酰胺、C₁-C₁₂烷基、C₂-C₁₂烯基、氨基甲酸酯基、碳酸酯基、脲基或 -C(O)R¹⁸；(iii) R⁵任选地被卤素、羟基、巯基或 -COOH 取代；(iv) R⁵任选被氧、氮、硫、或 -C(O)- 插入；(v) R⁶为 C₁-C₁₂亚烷基、C₁-C₁₂亚烯基或亚芳基；(vi) R⁶任选地被 C₁-C₄烷基、C₂-C₄烯基、C₁-C₄烷氧基、羟基、巯基、卤素、氨基或 -CO₂R⁸取代；(vii) R⁶任选地被 C₁-C₄烷基、C₂-C₄烯基、C₁-C₄烷氧基、羟基、巯基、氨基或 -CO₂R⁸取代；(viii) R⁶任选地被 N 或 O 插入；(ix) R⁷是结合键或亚芳基；(x) R⁷任选被羟基、卤素、-C(O)CH₃、-NR¹⁰R¹¹、-N⁺R¹⁰R¹¹R¹²(R¹³)⁻取代；(xi) R⁸是氢、C₁-C₄烷基、C₂-C₄烯基或氨基；(xii) R⁹、R¹⁰、R¹¹和 R¹²各自独立地为氢或 C₁-C₁₀烷基；(xiii) R¹³是卤化物、氢氧化物、硫酸盐、四氟硼酸盐或磷酸盐；(xiv) R¹⁴、R¹⁵和 R¹⁶各自独立地为氢、C₁-C₁₀烷基、被 -COOH 取代的 C₁-C₁₀烷基、C₂-C₁₂烯基、被 -COOH 取代的 C₂-C₁₂烯基、或 -C(O)R¹⁷；(xv) R¹⁷为羟基、

C₁-C₁₀烷基或C₂-C₁₂烯基;和(xvi)R¹⁸为氢、C₁-C₆烷基、羟基、-NR¹⁴R¹⁵、或N⁺R¹⁴R¹⁵R¹⁶(R¹³);及在式(LXIX)中:(i)R¹、R²、R³、R⁴和R⁵独立地是氢、氰基、羟基、-OCH₃或卤素,条件是R¹、R²、R³、R⁴和R⁵中的至少一个是氰基;和(ii)R⁶为C₁-C₁₂直链或支链的亚烷基、亚烯基、亚芳基、烷基(亚芳基)或芳基(亚烷基)。

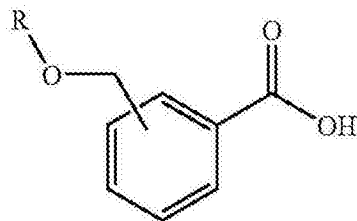
94. 根据权利要求1所述的药物组合物,其中所述渗透增强剂选自由式(LXX)、式(LXXI)和式(LXXII)的化合物组成的组:



(LXX);



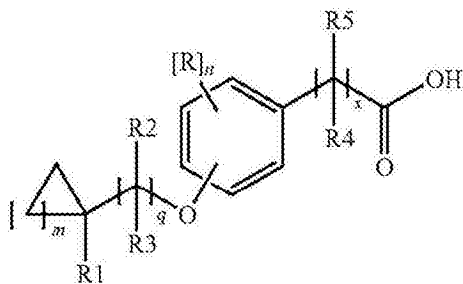
(LXXI); 及



(LXXII)

其中:在式(LXX)中:(i)R¹、R²和R³独立地为氢、甲基或卤素;(ii)R⁴是氢、甲基、甲氧基、羟基、卤素、乙酰基或2-羟基-乙氧基;和(iii)n是1、2、3或4;在式(LXXI)中:R是C₁-C₆直链或支链烷基;及在式(LXXII)中:R是甲基、乙基、异丙基、丙基、丁基、烯丙基、1-甲基烯丙基、2-甲基烯丙基或丁烯基。

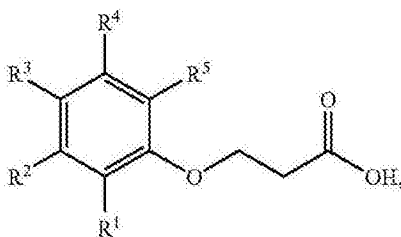
95. 根据权利要求1所述的药物组合物,其中所述渗透增强剂为具有环状部分的式(LXXIII)的化合物:



(LXXIII)

其中：(i) m 是 1、2、3、4、5 或 6；(ii) n 是 0、1、2、3 或 4；(iii) q 和 x 各独立地选自 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10；(iv) $[R]_n$ 中的 R (其中 n 可以是如上所述 0、1、2、3 或 4) 可以相同或不同 (如果 n 为 2、3 或 4)，并且是氢、卤素、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的烯氧基、或取代或未取代的芳氧基；及 (v) R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 各自独立地选自氢、卤素、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的芳氧基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的环烷基和取代或未取代的杂环芳基。

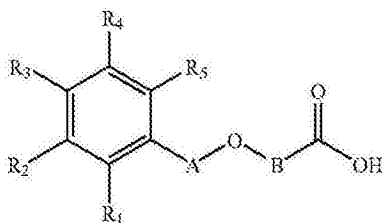
96. 根据权利要求 1 所述的药物组合物，其中所述渗透增强剂为式 (LXXIV) 的丙基苯基醚：



(LXXIV)

其中：(i) R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 独立地选自氢、卤素、未取代或取代的烷基、未取代或取代的烯基、未取代或取代的烷氧基、未取代或取代的卤代烷氧基、羟基、 $-C(O)R^8$ 、硝基、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-N^+R^9R^{10}R^{11}$ (R^{12})、碳酸酯基、脲基、 CX_3 和氰基；(ii) R^8 为氢、 C_1 - C_4 烷基、 C_2 - C_4 烯基或氨基；(iii) R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 和 R^{12} 各自独立地为氢或 C_1 - C_{10} 烷基；和 (iv) X 是卤素。

97. 根据权利要求 1 所述的药物组合物，其中所述渗透增强剂为式 (LXXV) 的二烷基醚：



(LXXV)

其中：(i) A 是直链或支链或取代或未取代的 C_1 - C_6 亚烷基；(ii) B 是直链或支链或取代或未取代的 C_1 - C_2 亚烷基；(iii) R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 各自独立为氢、卤素、未取代或取代的烷基、未

取代或取代的烯基、未取代或取代的烷氧基、未取代或取代的卤代烷氧基、羟基、 $-C(O)R^8$ 、硝基、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-N^+R^9R^{10}R^{11}(R^{12})$ 、碳酸酯基、脲基、 $-CX_3$ 或氰基，任选被O、N、S或 $-C(O)-$ 基团插入，其中A和 R_1 可以一起形成环烷基；(iii) R^8 是氢、 C_1-C_4 烷基、 C_2-C_4 烯基或氨基；(iv) R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 和 R^{12} 各自独立地为氢或 C_1-C_{10} 烷基；且X是卤素。

98. 根据权利要求1所述的药物组合物，其中所述渗透增强剂为芳基酮化合物，选自自由4-氧代-4-苯基丁酸；10-(4-羟基-苯基)-10-氧代癸酸；10-(2-羟基-苯基)-10-氧代癸酸；4-(4-甲氧基-苯基)-4-氧代-丁酸；5-(4-甲氧基-苯基)-5-氧代-戊酸；4-(3,5-二氟-苯基)-4-氧代-丁酸；5-氧代-5-苯基-戊酸；4-(2,4-二甲基-苯基)-4-氧代-丁酸；6-(4-甲氧基-3,5-二甲基-苯基)-6-氧代己酸；5-(4-异丙基-苯基)-5-氧代-戊酸；4-(2-甲氧基-苯基)-4-氧代-丁酸；4-(4-氟-苯基)-4-氧代-丁酸；6-(4-甲氧基-苯基)-6-氧代己酸；4-(3,5-二甲基苯基)-4-氧代-丁酸；6-(3,4-二甲基-苯基)-6-氧代己酸；4-(3,4-二甲基-苯基)-4-氧代-丁酸；4-氧代-4-(4-苯氧基-苯基)-丁酸；4-(2,5-二甲基-苯基)-4-氧代-丁酸；8-(3,5-二甲基苯基)-8-氧代-辛酸；6-(2,5-二氯-苯基)-6-氧代己酸；4-(2,5-二氯-苯基)-4-氧代-丁酸；6-(3,5-二甲基-苯基)-6-氧代己酸；10-(2,5-二羟基-苯基)-10-氧代癸酸；8-氧代-8-苯基辛酸；6-(2,5-二氟-苯基)-6-氧代己酸；7-氧代-7-苯基-庚酸；4-(4-乙基-苯基)-4-氧代-丁酸；4-(2,4-二氟-苯基)-4-氧代-丁酸；4-(4-丁氧基-苯基)-4-氧代-丁酸；4-氧代-4-(4-丙基-苯基)-丁酸；4-氧代-4-(4-戊基苯基)-丁酸；4-(4-己氧基-苯基)-4-氧代-丁酸；4-(2,5-二氟-苯基)-4-氧代-丁酸；5-(4-氯-苯基)-5-氧代-戊酸；6-(3,5-二氟-苯基)-6-氧代己酸；4-氧代-4-对甲苯基-丁酸；6-氧代-6-苯基-己酸；5-氧代-5-(4-苯氧基-苯基)-戊酸；5-氧代-5-(3-苯氧基苯基)-戊酸；和7-氧代-7-(3-苯氧基-苯基)-庚酸组成的组。

99. 根据权利要求1所述的药物组合物，其中所述渗透增强剂选自下述组成的组：

(a) 选自由花生四烯酸、月桂酸、辛酸、癸酸、肉豆蔻酸、棕榈酸、硬脂酸、亚油酸、亚麻酸、二癸酸酯、三癸酸酯、单油酸酯、二月桂精、甘油基1-单癸酸酯、1-十二烷基氮杂环庚-2-酮、酰基肉碱、酰基胆碱、 C_{1-10} 烷基酯、单甘油酯、甘油二酯和它们药学上可接受的盐组成的组中的化合物；

(b) 胆汁盐，选自胆酸、脱氢胆酸、脱氧胆酸、谷氨酸胆酸、甘氨酸胆酸、甘氨酸脱氧胆酸、牛磺胆酸、牛磺脱氧胆酸、鹅去氧胆酸、熊去氧胆酸、牛磺-24,25-二氢夫西地钠和甘氨酸二氢夫西地钠；

(c) 聚氧乙烯-9-月桂基醚；

(d) 选自EDTA和柠檬酸的螯合剂；

(e) 水杨酸酯；

(f) 胶原的N-酰基衍生物；

(g) β -二酮的N-氨基酰基衍生物；

(h) 离子或非离子表面活性剂；

(i) 聚氧乙烯-20-十六烷基醚；

(j) 全氟化合物乳剂；及

(k) 选自由不饱和环脲、1-烷基-烷酮、1-链烯基氮杂环烷酮、乙二醇、吡咯、氮酮和萘烯组成的组中的化合物。

100. 根据权利要求1所述的药物组合物,其中所述渗透增强剂选自由多元脂肪族C₂-C₁₀醇、具有C₂-C₄亚烷基的聚亚烷基二醇、多元脂肪族C₂-C₁₀醇和具有C₂-C₄亚烷基的聚亚烷基二醇的非烷氧基化醚、氮酮、萜烯、萜类化合物、吡咯烷酮和亚砷组成的组。

101. 根据权利要求1所述的药物组合物,其中所述渗透剂为由聚合物构成的纳米颗粒和胶束,所述聚合物选自由葡聚糖、羧甲基葡聚糖、壳聚糖、三甲基壳聚糖、聚(乳酸-共-乙醇酸)(PLGA)、聚乳酸(PLA)、聚乙醇酸(PGA)、聚乙烯醇(PVA)、聚酞、聚丙烯酸酯、聚甲基丙烯酸酯、聚丙烯酰胺、聚甲基丙烯酸酯、葡聚糖、壳聚糖、纤维素、羟丙基甲基纤维素、淀粉、树状聚物、肽、蛋白质、聚乙二醇和聚(乙二醇-共-丙二醇)和它们的合成衍生物组成的组。

102. 根据权利要求1所述的药物组合物,其中所述渗透剂是人工合成的肽配体。

103. 根据权利要求1的药物组合物,其中所述渗透剂是可生物降解的聚合物,所述聚合物为乳酸和乙醇酸或它们的对映异构体的共聚物。

104. 根据权利要求1的药物组合物,其中所述渗透剂选自由基于肽序列的膜易位全长肽序列、及其片段、由其衍生的基序、其衍生物、其类似物以及肽模拟物组成的组。

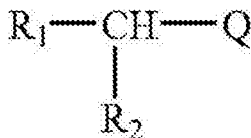
105. 根据权利要求1的药物组合物,其中所述渗透增强剂为D-型逆转化的肽。

106. 根据权利要求1的药物组合物,其中所述渗透增强剂为组合物包括:(1)一种渗透增强剂,其:(i)在室温下是固体;和(ii)是颗粒形式的具有从8至14个碳原子的碳长度的中链脂肪酸的盐;和(2)速率控制聚合物。

107. 根据权利要求1的药物组合物,其中所述渗透增强剂选自由中链或长链的脂肪酸的单、二和三甘油酯;脂肪酸和二醇的酯以及混合脂肪酸和二醇的酯以及它们的混合物;具有约7至约55个碳原子的丙二醇的二酯;具有19至23个碳原子的癸酸和辛酸的丙二醇酯;以及它们的混合物组成的组。

108. 根据权利要求1所述的药物组合物,其中所述渗透增强剂是具有6至20个碳原子的碳链长度的中链脂肪酸或中链脂肪酸衍生物;条件是(i)当增强剂是中链脂肪酸的酯时,所述从6至20个碳原子的碳链长度涉及羧酸部分的碳链长度,和(ii)当所述增强剂是中链脂肪酸的醚时,至少一个烷氧基具有6个原子的碳链长度,并且其中所述渗透增强剂在室温下是固体。

109. 根据权利要求1所述的药物组合物,其中所述渗透增强剂为式(LXXVII)的化合物:



(LXXVII)

其中Q是:(1)部分或完全中和的-COOH,或(2)部分或完全中和的-SO₃H,或(3)具有1至约12个碳原子的单或二-取代的烷基或烯基,其取代基是部分或完全中和的-COOH或部分或完全中和的-SO₃H;且R₁和R₂独立地是:(1)具有1到约12个碳原子的未取代的烷基或烯基,或(2)具有1至约12个碳原子的取代的烷基或烯基,其取代基选自(i)部分或完全中和的-COOH,(ii)部分或完全中和的-SO₃H,(iii)-NH₂,(iv)-CONH₂;及(v)-OH。

110. 根据权利要求1所述的药物组合物,其中所述渗透增强剂为包含12-聚L-肽或其同源物的纯化的合成多肽的配体。

111. 根据权利要求1所述的药物组合物,其中所述渗透增强剂是包括同时具有疏水性氨基酸和带电荷的氨基酸的肽序列的肽;任选地,所述肽序列通过疏水部分进行修饰。

112. 根据权利要求1所述的药物组合物,其中所述渗透增强剂是与基本上疏水的介质相关联的中链脂肪酸盐。

113. 根据权利要求1所述的药物组合物,其中所述渗透增强剂包括:(1) 辛酸盐、癸酸钠、十二烷酸钠以及它们的组合;(2) 疏水介质以产生悬浮液,其中所述疏水介质选自脂肪族分子、环状分子、芳族分子及它们组合所组成的组;以及(3) 卵磷脂、胆汁盐或非离子型洗涤剂。

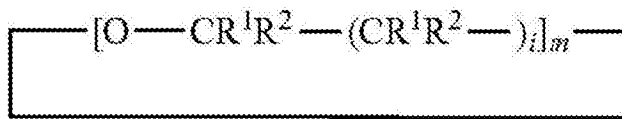
114. 根据权利要求1所述的药物组合物,其中所述渗透增强剂包括液体形式的阳离子两亲性抗衡离子,任选通过加入疏水部分进行修饰。

115. 根据权利要求1所述的药物组合物,其中所述渗透增强剂是由大肠杆菌衍生的肽;任选地所述肽被修饰以增加其疏水性。

116. 根据权利要求1所述的药物组合物,其中所述渗透增强剂是磷酸钙纳米粒子。

117. 根据权利要求1所述的药物组合物,其中所述渗透增强剂包括脂肪酸、中链甘油酯、表面活性剂、类固醇类洗涤剂、酰基肉毒碱、烷酰基胆碱、N-乙酰化氨基酸、酯、它们的盐和衍生物、或它们的任意组合。

118. 根据权利要求1所述的药物组合物,其中所述渗透增强剂是式(LXXVIII)的冠醚的原酸酯衍生物:



(LXXVIII)

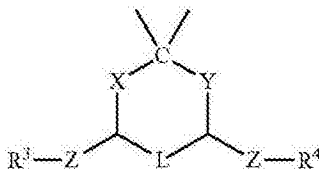
其中:

(i) m是4、5、6、7或8;

(ii) i每次出现时独立地为1或2;

(iii) R¹和R²每次出现时独立地选自氢;直链或支链的和取代或未取代的C₁-C₁₀烷基、烯基或炔基;和取代的或未取代的具有至多10个环原子的芳基,或者R¹和R²形成氧代基团;

(iv) R¹、R²在冠醚中至少出现一次,与R¹和R²结合的碳和直接结合到式(LXXVIII)的醚氧的碳,一起形成子式(LXXVIII(a))的结构:



(LXXVIII(a))

其中L连接基是不存在的或选自共价键和(CR⁵R⁶)_n,每一次出现R⁵和R⁶时其独立地选自:氢;直链或支链的和取代或未取代的C₁-C₁₀烷基,烯基或炔基;和取代的或未取代的具有至多10个环原子的芳基;n是1、2或3;X和Y,彼此独立地选自O和S;Z,独立地每次出现时,是不存在的或是吸电子基团;R³和R⁴,独立地每次出现时,选自:氢;直链或支链的和取代或未取

代的C₁-C₁₀烷基,烯基或炔基;和取代的或未取代的具有至多10个环原子的芳基;H(OCH₂CH₂)_k-H(OCH₂CH₂)_kO⁻,其中k为1、2、3、4、5、6、7、8、9或10;并且其中取代基,如果存在的话,选自羟基、卤素和O-CH₃。

119. 根据权利要求1所述的药物组合物,其中所述渗透增强剂是在非水疏水载体中的冠化合物,任选地冠化合物与抗衡离子关联,其中所述冠化合物选自下述组成的组:(i)环状聚酯;(ii)环聚酰胺;(iii)环聚醚;(iv)环状聚脲;(v)聚硫酯;(vi)氨基甲酸聚合物;(vii)聚二硫化物;(viii)环状聚二恶烷酮,和(ix)属于(i)至(ix)中一个以上的环状化合物,其中所述冠为能够与阳离子形成电荷掩蔽络合物的阳离子结合冠化合物。

120. 根据权利要求1所述的药物组合物,其中所述渗透增强剂与膜转运体共价结合,所述膜转运体是肽、脂肪酸或胆汁酸。

121. 根据权利要求1所述的药物组合物,其中所述渗透增强剂是酰基-L-肉毒碱。

122. 根据权利要求121所述的药物组合物,其中所述渗透增强剂是月桂酰基-L-肉毒碱。

123. 根据权利要求1所述的药物组合物,其中所述渗透增强剂包括:(i)胆固醇衍生物的阴离子剂,(ii)负电荷中和剂和阴离子表面活性剂的混合物,(iii)非离子表面活性剂,以及(iv)阳离子型表面活性剂。

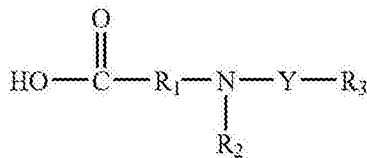
124. 根据权利要求1所述的药物组合物,其中所述渗透增强剂是(4-[(4-氯-2-羟基苯甲酰基)氨基]丁酸)。

125. 根据权利要求1所述的药物组合物,其中所述渗透增强剂选自下述组成的组:3-[4-(环丙基甲氧基)苯基]丙酸;4-(环丁基甲氧基)苯甲酸;[4-(环丁基甲氧基)-3-甲氧基苯基]乙酸;4-(环丙基甲氧基)苯甲酸;[4-(环丙基甲氧基)苯基]乙酸;2-(环丁基甲氧基)苯甲酸;[4-(环戊氧基)-3-甲氧基苯基]乙酸;[4-(环丙基甲氧基)-3-甲氧基苯基]乙酸;2-(环丙基甲氧基)苯甲酸;2-(环戊基氧基)苯甲酸;2-(环己基甲氧基)苯甲酸;3-(环丙基甲氧基)苯甲酸;3-(环丁基甲氧基)苯甲酸;3-(环戊氧基)苯甲酸;3-(环己基甲氧基)苯甲酸;4-(环戊氧基)苯甲酸;4-(环戊氧基)苯甲酸;[4-(环丁基甲氧基)苯基]乙酸;3-[4-(环丁基甲氧基)苯基]丙酸;[4-(环己基甲氧基)苯基]乙酸;3-[4-(环己基甲氧基)苯基]丙酸;[4-(环己基甲氧基)-3-甲氧基苯基]乙酸;3-[2-(环丙基甲氧基)苯基]丙酸;[4-(环戊氧基)苯基]乙酸和3-[4-(环戊氧基)苯基]丙酸。

126. 根据权利要求1所述的药物组合物,其中所述渗透增强剂是选自N-(5-氯水杨酰基)-8-氨基辛酸、N-(10-[2-羟基苯甲酰基]氨基)癸酸和N-(8-[2-羟基苯甲酰基]氨基)辛酸组成的组的化合物的二钠盐、乙醇溶剂化物以及水合物。

127. 根据权利要求1所述的药物组合物,其中所述渗透增强剂是N-(5-氯水杨酰基)-8-氨基辛酸二钠盐的晶体形式。

128. 根据权利要求1所述的药物组合物,其中所述渗透增强剂是式(LXXIX)的渗透增强剂:



(LXXIX)

其中：

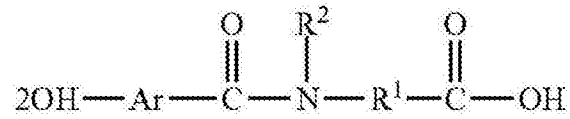
(i) Y是羰基或SO₂；

(ii) R₁是C₃-C₂₄烷基、C₂-C₂₀烯基、C₂-C₂₀炔基、环烷基或芳基；

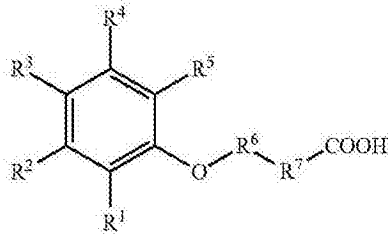
(iii) R₂是氢、C₁-C₄烷基或C₂-C₄烯基；

(iv) R₃为C₁-C₇烷基、C₃-C₁₀环烷基、芳基、噻吩基、吡咯基或吡啶基，其中R₃任选被一个或多个C₁-C₅烷基、C₂-C₄烯基、卤素，SO₂、COOH或SO₃H取代。

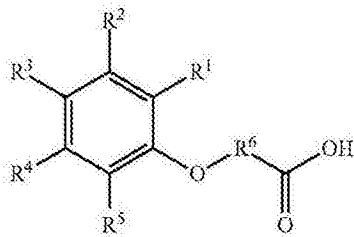
129. 根据权利要求1所述的药物组合物，其中所述渗透增强剂是平均颗粒尺寸小于约1000微米的微粒或纳米颗粒的形式，且所述渗透增强剂是式(LXXX)、(LXXXI)、(LXXXII)、(LXXXIII)或(LXXXIV)的渗透增强剂：



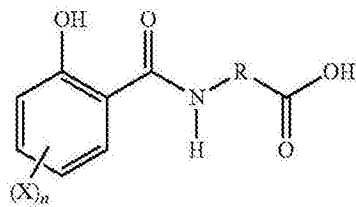
(LXXX);



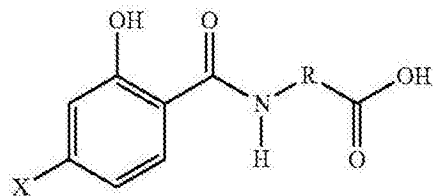
(LXXXI);



(LXXXII);



(LXXXIII);



(LXXXIV)

其中:

(a) 在式 (LXXX) 中:

(i) Ar 为苯基或萘基;

(ii) Ar任选取代有一个或多个羟基、卤素、C₁-C₄烷基、C₁-C₄烯基、C₁-C₄烷氧基或C₁-C₄卤代烷氧基；

(iii) R¹是C₃-C₂₀烷基、C₄-C₂₀烯基、苯基、萘基、(C₁-C₁₀烷基)苯基、(C₁-C₁₀烯基)苯基、(C₁-C₁₀烷基)萘基、(C₁-C₁₀烯基)萘基、苯基(C₁-C₁₀烷基)、苯基(C₁-C₁₀烯基)、萘基(C₁-C₁₀烷基)或萘基(C₁-C₁₀烯基)；

(iv) R¹任选被C₁-C₄烷基、C₂-C₄烯基、C₁-C₄烷氧基、C₁-C₄卤代烷氧基、羟基、巯基或它们的任意组合取代；

(v) R²是氢、C₁-C₄烷基或C₂-C₄烯基；和

(vi) R¹任选被O、N、S或它们的任意组合插入；其中术语“2-OH-Ar”指的是在2-位上具有羟基的苯基或萘基；

(b) 在式(LXXXI)中：

(i) R¹、R²、R³和R⁴各自独立为氢、羟基、卤素、C₁-C₄烷基、C₂-C₄烯基、C₁-C₄烷氧基、-C(O)R⁸、-NO₂、-NR⁹R¹⁰或-N⁺R⁹R¹⁰R¹¹(R¹²)⁻；

(ii) R⁵是氢、羟基、-NO₂、卤素、-CF₃、-NR¹⁴R¹⁵、-N⁺R¹⁴R¹⁵R¹⁶(R¹³)⁻、酰胺基、C₁-C₁₂烷氧基、C₁-C₁₂烷基、C₁-C₁₂烯基、氨基甲酸酯基、碳酸酯基、脲基、或-C(O)R¹⁸；

(iii) R⁵任选地被卤素、羟基、巯基或羧基取代；

(iv) R⁵是任选被O、N、S或-C(O)-插入；

(v) R⁶为C₁-C₁₂亚烷基、C₁-C₁₂亚烯基或亚芳基；

(vi) R⁶任选地被C₁-C₄烷基、C₂-C₄烯基、C₁-C₄烷氧基、羟基、巯基、卤素、氨基或-CO₂R⁸取代；

(vii) R⁶任选被O或N插入；

(viii) R⁷是结合键或亚芳基；

(ix) R⁷任选地被羟基、卤素、-C(O)CH₃、-NR¹⁰R¹¹或-N⁺R¹⁰R¹¹R¹²(R¹³)⁻取代；

(x) R⁸为氢、C₁-C₄烷基、C₂-C₄烯基或氨基；

(xi) R⁹、R¹⁰、R¹¹和R¹²独立地是氢或C₁-C₁₀烷基；

(xii) R¹³是卤化物、氢氧化物、硫酸盐、四氟硼酸盐或磷酸盐；

(xiii) R¹⁴、R¹⁵和R¹⁶各自独立地是氢、C₁-C₁₀烷基、羧基取代的C₁-C₁₀烷基、C₂-C₁₂烯基、羧基取代的C₂-C₁₂烯基或-C(O)R¹⁷；

(xiv) R¹⁷为羟基、C₁-C₁₀烷基或C₂-C₁₂烯基；

(xv) R¹⁸为氢、C₁-C₆烷基、羟基、-NR¹⁴R¹⁵或-N⁺R¹⁴R¹⁵R¹⁶(R¹³)⁻；

(c) 在式(LXXXII)中：

(i) R¹、R²、R³、R⁴和R⁵各自独立为氢、-CN、羟基、-OCH₃或卤素，其中R¹、R²、R³、R⁴和R⁵中至少一个是-CN；和

(ii) R⁶是C₁-C₁₂直链或支链的亚烷基、亚烯基、亚芳基、烷基(亚芳基)或芳基(亚烷基)；

(d) 在式(LXXXIII)中：

(i) X每次出现时为氢、卤素、羟基或C₁-C₃烷氧基；

(ii) R是取代或未取代的C₁-C₃亚烷基或取代的或未取代的C₂-C₃亚烯基；和

(iii) n是1、2、3或4；

(e) 在式(LXXXIV)中：

(i) X为卤素;和

(ii) R是取代或未取代的C₁-C₃亚烷基或取代的或未取代的C₂-C₃亚烯基。

130. 根据权利要求1所述的药物组合物,其中所述渗透增强剂选自由3-(3-己氧基-2-羟基-丙氧基)-丙烷-1,2-二醇和3-[2-羟基-3-(2-羟基-2-辛氧基-丙氧基)-丙氧基]-丙烷-1,2-二醇组成的组。

131. 根据权利要求1所述的药物组合物,其中所述渗透增强剂选自由多晶型形式的SNAC和4-CNAB钠组成的组。

132. 根据权利要求1所述的药物组合物,其中所述渗透增强剂选自由4-(4-甲氧基苯基)丁酸,5-(2-甲氧基苯基)戊酸,5-(3-氟苯基)戊酸,5-(3-甲氧基苯基)戊酸,6-(3-氟苯基)己酸,3-(4-叔丁基苯基)丙酸,3-(4-正丁基苯基)丙酸,3-(4-正丙基苯基)丙酸,3-(4-正丙氧基苯基)丙酸,3-(4-异丙氧基苯基)丙酸,3-(4-正丁氧基苯基)丙酸,3-(3-苯氧基苯基)丙酸,3-(3-乙氧基苯基)丙酸,3-(3-异丙氧基苯基)丙酸,3-(3-正丁氧基苯基)丙酸,3-(3-正丙氧基苯基)丙酸,3-(3-异丁氧基苯基)丙酸,3-(4-异丁氧基苯基)丙酸,4-(4-乙基苯基)丁酸,4-(4-异丙基苯基)丁酸,5-(4-乙基苯基)戊酸,和它们药学上可接受的盐组成的组。

133. 根据权利要求1所述的药物组合物,其中所述渗透增强剂为其非离子化形式是渗透增强剂的化合物的盐。

134. 根据权利要求133所述的药物组合物,其中所述盐在离子化形式渗透增强剂的阴离子和正电荷基团之间形成,并且其中所述阴离子选自下述组成的组:氯化物,溴化物,碘化物,碳酸盐,硝酸盐,硫酸盐,硫酸氢盐,磷酸盐,一氢磷酸盐,二氢磷酸盐,偏磷酸盐,焦磷酸盐,甲酸盐,乙酸盐,己二酸盐,丁酸盐,丙酸盐,琥珀酸盐,羟乙酸盐,葡糖酸盐,乳酸盐,苹果酸盐,酒石酸盐,柠檬酸盐,抗坏血酸盐,葡糖醛酸盐,马来酸盐,富马酸盐,丙酮酸盐,天冬氨酸盐,谷氨酸盐,苯甲酸盐,邻氨基苯甲酸盐,甲磺酸盐,4'-羟基苯甲酸盐,苯乙酸盐,扁桃酸盐,双羟萘酸盐(扑酸盐),甲磺酸盐,乙磺酸盐,乙烷二磺酸盐,苯磺酸盐,泛酸盐,2-羟乙基磺酸盐,对甲苯磺酸盐,磺胺酸盐,环己胺磺酸盐,樟脑酸盐,樟脑磺酸盐,二葡糖酸盐,环戊烷丙酸盐,十二烷基硫酸盐,葡庚糖酸盐,磷酸甘油,庚酸盐,2-羟乙基磺酸盐,烟酸盐,异烟酸盐,1-萘磺酸盐,2-萘磺酸盐,草酸盐,棕榈酸盐,果胶酸盐,过硫酸盐,2-苯基丙酸盐,苦味酸盐,新戊酸盐,硫氰酸盐,甲磺酸盐,十一烷酸盐,硬脂酸盐,海藻酸盐, β -羟基丁酸盐,水杨酸盐,粘酸盐,半乳糖醛酸盐,辛酸盐,异丁酸盐,丙二酸盐,辛二酸盐,癸二酸盐,氯苯甲酸盐,甲基苯甲酸盐,二硝基苯甲酸盐,邻苯二甲酸盐,苯乙酸盐,羟乙磺酸盐,乳糖酸盐,对氨基苯甲酸盐,氨基磺酸盐,二乙基乙酸盐,庚二酸盐,氨基磺酸盐,丙烯酸盐, γ -羟基丁酸盐,和甲氧基苯甲酸盐。

135. 根据权利要求133所述的药物组合物,其中所述盐在离子化形式渗透增强剂的阳离子和带负电荷的基团之间形成,并且所述阳离子选自下述组成的组:钠,铝,锂,钙,镁,锌,铵,咖啡因,精氨酸,二乙胺,N-乙基哌啶,组氨酸,葡糖胺,异丙胺,赖氨酸,吗啉,N-乙基吗啉,哌嗪,哌啶,三乙胺,三甲胺,乙醇胺,二乙醇胺,N-甲基葡糖胺,及三(羟甲基)氨基甲烷。

136. 根据权利要求1所述的药物组合物,其中所述渗透增强剂同时包括至少一个疏水基团与至少一个亲水基团。

137. 根据权利要求136所述的药物组合物,其中所述至少一个疏水基团选自由苯基、萘基、环己基和长链脂族基团组成的组。

138. 根据权利要求136所述的药物组合物,其中所述至少一个亲水基团选自由羧酸基团、羧酸酯基、酰胺基、氨基和羰基组成的组。

139. 根据权利要求1所述的药物组合物,其中所述药物组合物包含药学上可接受的载体。

140. 根据权利要求139所述的药物组合物,其中所述药学上可接受的载体选自下述组成的组:酸化剂,气溶胶推进剂,空气置换剂,醇变性剂,碱化剂,消泡剂,抗微生物防腐剂,抗氧化剂,缓冲剂,螯合剂,涂层剂,着色剂,配位剂,干燥剂,乳化剂和/或增溶剂,过滤助剂,香精或香料,助流剂和/或防结块剂,保湿剂,增塑剂,聚合物,溶剂,吸附剂,二氧化碳吸附剂,硬化剂,悬浮剂和/或粘度增加剂,甜味剂,片剂粘合剂,片剂和/或胶囊稀释剂,片剂崩解剂,等渗剂,调味和/或增甜赋形剂,油性媒介物,固体载体赋形剂,无菌载体,憎水剂,和润湿和/或增溶剂。

141. 根据权利要求1所述的药物组合物,其中所述药物组合物的剂型选自舌下剂型,口腔快溶剂型和薄膜剂型组成的组。

142. 一种治疗下泌尿道上皮功能障碍(LUDE)或与LUDE相关的疾病、病症或综合征的方法,包括按以下步骤口服给药:(1) 药学上有效量的戊聚糖多硫酸钠;和(2) 一定量的渗透增强剂,用以改善戊聚糖多硫酸钠的生物利用度,给需要治疗LUDE或与LUDE相关的疾病、病症或综合征的患者,以治疗LUDE或与LUDE相关的疾病、病症或综合征。

143. 根据权利要求142所述的方法,其中所述戊聚糖多硫酸钠和渗透增强剂是以药物组合物给药。

144. 根据权利要求142所述的方法,其中所述戊聚糖多硫酸钠和渗透增强剂单独给药。

145. 根据权利要求142所述的方法,其中所述戊聚糖多硫酸钠和渗透增强剂分别或一起与至少一种填充剂、赋形剂或载体一起给药。

146. 根据权利要求142所述的方法,其中根据所述方法治疗的与LUDE相关的疾病、病症或综合征是间质性膀胱炎。

147. 根据权利要求142所述的方法,其中根据所述方法治疗的与LUDE相关的疾病、病症或综合征选自由肾结石、放射性膀胱炎、前列腺炎、膀胱过动症以及尿道感染组成的组。

148. 根据权利要求143所述的方法,其中所述药物组合物包含:

(1) 治疗有效量的戊聚糖多硫酸盐;

(2) 一定量的渗透增强剂,用以改善戊聚糖多硫酸盐的生物利用度;和

(3) 任选地,药学上可接受的载体。

149. 根据权利要求148所述的方法,其中戊聚糖多硫酸钠的给药量是每单位剂量组合物约50mg至约300mg。

150. 根据权利要求149所述的方法,其中戊聚糖多硫酸钠的给药量是每单位剂量组合物约100mg至约200mg。

151. 根据权利要求148所述的方法,其中实际吸收的戊聚糖多硫酸钠的治疗有效量是每单位剂量组合物约2.5mg至约20mg。

152. 根据权利要求151所述的方法,其中实际吸收的戊聚糖多硫酸钠的治疗有效量是

每单位剂量组合物约10mg至约20mg。

153. 根据权利要求148所述的方法,其中渗透增强剂的量是每单位剂量组合物约50mg至约800mg。

154. 根据权利要求153所述的方法,其中渗透增强剂的量是每单位剂量组合物约100mg至约500mg。

155. 根据权利要求154所述的方法,其中渗透增强剂的量是每单位剂量组合物约150mg至约400mg。

156. 根据权利要求148所述的方法,其中按重量计,渗透增强剂与戊聚糖多硫酸钠的比例是约0.167:1至约8:1。

157. 根据权利要求156所述的方法,其中按重量计,渗透增强剂与戊聚糖多硫酸钠的比例是约0.50:1至约3:1。

158. 根据权利要求157所述的方法,其中按重量计,渗透增强剂与戊聚糖多硫酸钠的比例是约0.75:1至约2:1。

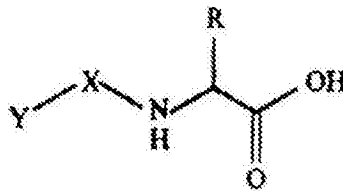
159. 根据权利要求148所述的方法,其中渗透增强剂的使用量是足以提高戊聚糖多硫酸钠的生物利用度至少5%。

160. 根据权利要求159所述的方法,其中渗透增强剂的使用量是足以提高戊聚糖多硫酸钠的生物利用度至少10%。

161. 根据权利要求160所述的方法,其中渗透增强剂的使用量是足以提高戊聚糖多硫酸钠的生物利用度至少20%。

162. 根据权利要求161所述的方法,其中渗透增强剂的使用量是足以提高戊聚糖多硫酸钠的生物利用度至少30%。

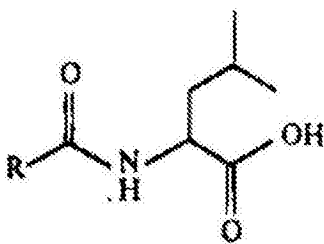
163. 根据权利要求142所述的方法,其中所述渗透增强剂选自由式(II)的N-苯甲酰基- α -氨基酸及其盐、类似物或生物电子等排体组成的组:



(II)

其中,所述 α -氨基酸选自由甘氨酸、丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸、苯丙氨酸、酪氨酸、天冬氨酸、谷氨酸、赖氨酸、鸟氨酸、精氨酸和丝氨酸组成的组,其中X选自由C(O)和SO₂组成的组,并且其中Y选自由苯基和环己基组成的组。

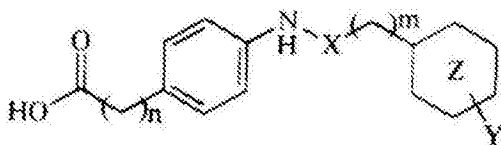
164. 根据权利要求142所述的方法,其中所述渗透增强剂选自由式(III)衍生的亮氨酸及其盐、类似物或生物电子等排体组成的组:



(III)

其中R选自环己基、2-甲基环己基、3-甲基环己基、4-甲基环己基、环庚基、环戊基、环丙基、2-羧基环己基、苯甲酰基、3-甲氧基苯基、2-硝基苯基、3-硝基苯基、4-硝基苯基和 $(\text{CH}_2)_2$ 环己基组成的组。

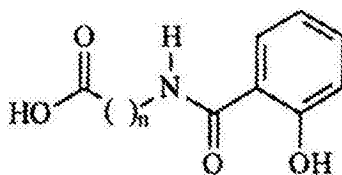
165. 根据权利要求142所述的方法, 其中所述渗透增强剂选自自由式(VI)的4-氨基苯甲酸、2-(4-氨基苯基)乙酸、3-(4-氨基苯基)丙酸或4-(4-氨基苯基)丁酸衍生物及其盐、类似物或生物电子等排体组成的组:



(VI)

其中: (a) Y是选自H、F、2-OH、2,3-苯基、4-苯基、3,4-苯基、4-OCH₃、4-F、2-Cl、2-F、2,4-(OH)₂、3-CF₃、3-Cl、2-CH₃、2,6-(OH)₂、3-N(CH₃)₂、3,4-OCH₂O、2,6-diCH₃、2-COOH、2-NO₂、2-OCH₃、3-NO₂、2-OCF₃、4-CH₃和4-i-Bu组成的组; (b) n是0、1、2、3、4或乙烯基; (c) m是0、1或2, 乙烯基团, CHMe基团, CH₂t基团, (CH₂)₂O基团, (CH₂)₂C=O基团, 或(CH₂OH)₂基团; (d) X为C=O、SO₂或CH₂; 并且(e) Z为苯基、环己基或环庚基。

166. 根据权利要求142所述的方法, 其中所述渗透增强剂选自自由式(VII)化合物及其盐、类似物或生物电子等排体组成的组:



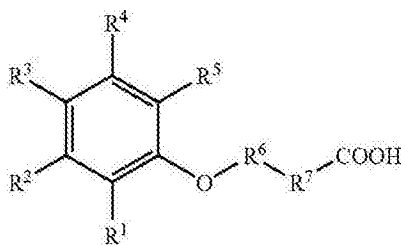
(VII)

其中n是1、2、3、4、5、6、7、8、9、10或11。

167. 根据权利要求166所述的方法, 其中所述渗透增强剂选自自由式(VII)化合物及其盐组成的组, 其中n为7、8或9。

168. 根据权利要求167所述的方法, 其中所述渗透增强剂选自N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸钠。

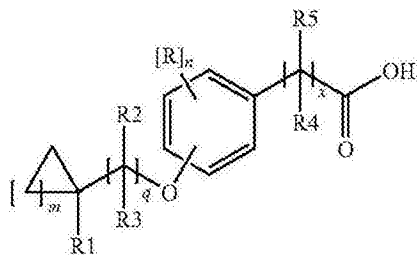
169. 根据权利要求142所述的方法, 其中所述渗透增强剂选自式(VIII)的苯氧基羧酸化合物组成的组:



(VIII)

其中：(i) R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 各自独立地为氢、羟基、卤素、 C_1 - C_4 烷基、 C_2 - C_4 链烯基、 C_1 - C_4 烷氧基、 $-C(O)R^8$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^9R^{10}$ 或 $-N^+R^9R^{10}R^{11}(R^{12})^-$ ；(ii) R^5 是氢、羟基、 $-NO_2$ 、卤素、三氟甲基、 $-NR^{14}R^{15}$ 、 $-N^+R^{14}R^{15}R^{16}(R^{13})^-$ 、酰胺基、 C_1 - C_{12} 烷氧基、 C_1 - C_{12} 烷基、 C_2 - C_{12} 烯基、氨基甲酸酯基、碳酸酯基、脲基或 $-C(O)R^{18}$ ；(iii) R^5 任选地被卤素、羟基、巯基或羧基取代；(iv) R^5 任选被O、N、S或 $-C(O)-$ 插入；(v) R^6 为 C_1 - C_{12} 亚烷基、 C_2 - C_{12} 亚烯基或亚芳基；(vi) R^6 任选地被 C_1 - C_4 烷基、 C_2 - C_4 烯基、 C_1 - C_4 烷氧基、羟基、巯基、卤素、氨基或 $-CO_2R^8$ 取代；(vii) R^6 任选被O或N插入；(viii) R^7 是结合键或亚芳基；(ix) R^7 任选取代有羟基、卤素、 $-C(O)CH_3$ 、 $-NR^{10}R^{11}$ 或 $-N^+R^{10}R^{11}R^{12}(R^{13})^-$ ；(x) R^8 为氢、 C_1 - C_4 烷基、 C_2 - C_4 烯基或氨基；(xi) R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 和 R^{12} 各自独立地为氢或 C_1 - C_{10} 烷基；(xii) R^{13} 是卤化物、氢氧化物、硫酸盐、四氟硼酸盐或磷酸盐；(xiv) R^{14} 、 R^{15} 和 R^{16} 各自独立地是氢、 C_1 - C_{10} 烷基、羧基取代的 C_1 - C_{10} 烷基、 C_2 - C_{12} 烯基、羧基取代的 C_2 - C_{12} 烯基或 $-C(O)R^{17}$ ；(xv) R^{17} 为羟基、 C_1 - C_{10} 烷基或 C_2 - C_{12} 烯基；(xvi) R^{18} 为氢、 C_1 - C_6 烷基、羟基、 $-NR^{14}R^{15}$ 或 $-N^+R^{14}R^{15}R^{16}(R^{13})^-$ ；并且满足如下条件：(a) 当 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 是氢和 R^7 是结合键时， R^6 不是 C_1 - C_6 、 C_9 或 C_{10} 烷基；(b) 当 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 是氢、 R^5 是羟基、且 R^7 是结合键时， R^6 不是 C_1 - C_3 烷基；(c) 当 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 中的至少一个不是氢、 R^5 为羟基、且 R^7 是结合键时， R^6 不是 C_1 - C_4 烷基；(d) 当 R^1 、 R^2 和 R^3 是氢、 R^4 是 $-OCH_3$ 、 R^5 是 $C(O)CH_3$ 、且 R^6 是结合键时， R^7 不是 C_3 烷基；以及(e) 当 R^1 、 R^2 、 R^4 和 R^5 是氢、 R^3 为羟基、且 R^7 是结合键时， R^6 不是甲基。

170. 根据权利要求142所述的方法，其中所述渗透增强剂选自式 (IX) 的具有环状部分的化合物组成的组：

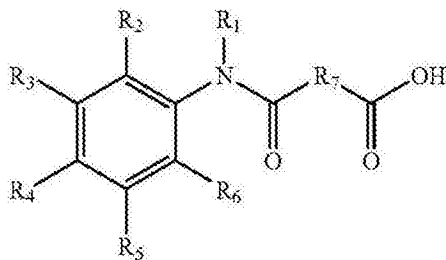


(IX)

其中： m 是1、2、3、4、5或6； n 为0、1、2、3或4， q 和 x 独立选自0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10； R 可以相同或不同，选自氢、卤素、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的烯氧基、取代或未取代的炔氧基和取代或未取代的芳氧基；并且 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 独立地选自氢、卤素、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的烷氧基、取代或未芳氧基取代的芳氧基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的环烷基和取代或未取代的杂环烷基。

171. 根据权利要求142所述的方法，其中所述渗透增强剂选自式 (X) 的具有芳香核的化

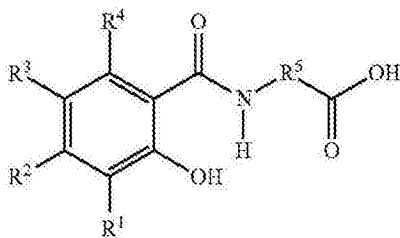
合物组成的组:



(X)

其中: (i) R_1 为 $-(CH_2)_m-R_8$, 其中 m 是 0 或 1; (ii) R_2, R_3, R_4, R_5 和 R_6 各自独立地选自氢、羟基、卤素、 C_1-C_4 烷基、 C_2-C_4 烯基、 C_2-C_4 炔基、 C_1-C_4 烷氧基和氰基; (iii) R_7 选自 C_1-C_{10} 烷基、 C_2-C_{10} 烯基和 C_2-C_{10} 炔基; (iv) R_8 选自环戊基、环己基和苯基, 其中当 R_8 是苯基时, m 是 1; 并且 (v) R_8 是任选被 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 烷氧基、卤素、羟基或它们的组合取代。

172. 根据权利要求 142 所述的方法, 其中所述渗透增强剂选自下述组成的组: (1) 式 (XI) 的二钠盐; (2) 式 (XI) 的二钠盐的一水合物; 以及 (3) 式 (XI) 的二钠盐的醇溶剂化物, 其中, 所述醇是甲醇、乙醇、丙醇、丙二醇或其它单羟基或二羟基醇:



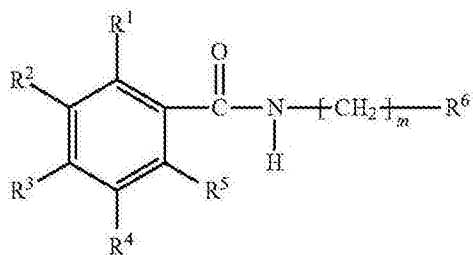
(XI)

其中: (i) R^1, R^2, R^3 和 R^4 各自独立地为氢、羟基、 $-NR^6R^7$ 、卤素、 C_1-C_4 烷基或 C_1-C_4 烷氧基; (ii) R^5 是取代或未取代的 C_2-C_{16} 亚烷基、取代或未取代的 C_1-C_{12} 烷基 (亚芳基)、或取代或未取代的芳基 (C_1-C_{12} 亚烷基); 以及 (iii) R^6 和 R^7 各自独立地为氢、氧、或 C_1-C_4 烷基。

173. 根据权利要求 142 所述的方法, 其中所述渗透增强剂选自由 N-(5-氯水杨酰基)-8-氨基辛酸 (5-CNAC)、N-(10-[2-羟基苯甲酰基]氨基) 癸酸 (SNAD)、N-(8-[2-羟基苯甲酰基]氨基) 辛酸 (SNAC)、8-(N-2-羟基-4-甲氧基苯甲酰基) 氨基辛酸和 N-(9-(2-羟基苯甲酰基) 氨基壬酸组成的组。

174. 根据权利要求 142 所述的方法, 其中所述渗透增强剂选自由 8-(N-2-羟基-4-甲氧基苯甲酰基)-氨基辛酸 (“4-MOAC”)、N-(8-[2-羟基苯甲酰基]氨基) 辛酸 (“NAC”)、N-(8-[2-羟基苯甲酰基]氨基) 癸酸 (“NAD”)、N-(8-[2-羟基-5-氯苯甲酰基]-氨基) 辛酸 (“5-CNAC”) 和 4-[(2-羟基-4-氯苯甲酰基) 氨基] 丁酸盐 (“4-CNAB”) 组成的组。

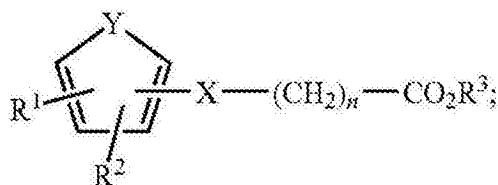
175. 根据权利要求 142 所述的方法, 其中所述渗透增强剂选自式 (XII) 的化合物组成的组:



(XII)

其中：(i) R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 各自独立地选自氢、卤素、羟基、 $-OCH_3$ 、 C_1 - C_4 烷基、氨基、甲氨基、二甲氨基或硝基；(ii) m 是0、1、2、3或4；(iii) R^6 是在邻、间或对位被 $-O-R^7-COOH$ 取代的苯基；(iv) R^6 任选被选自氢、卤素、羟基、 $-OCH_3$ 、 C_1 - C_4 烷基、氨基、甲氨基、二甲氨基或硝基中的一个或多个取代基取代；以及(v) R^7 是 C_1 - C_{12} 烷基。

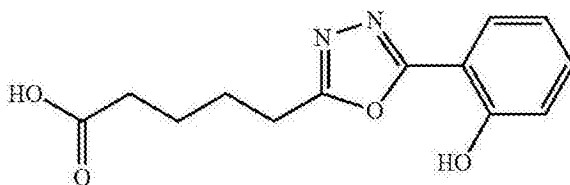
176. 根据权利要求142所述的方法，其中所述渗透增强剂选自式(XIII)的化合物组成的组：



(XIII)

其中：(i) R^1 和 R^2 各自独立为氢、羟基、氰基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 CF_3 、卤素或 $NR^4R^{4'}$ ；(ii) R^3 是H或 C_1 - C_6 烷基；(iii) X 为任选被 C_1 - C_4 烷基取代的五元芳香杂环；其中所述杂环包含至少两个或三个选自N、S和O的杂原子，且其中至少一个杂原子为N；(iv) Y 是S、 $CR^5=N$ 或 $N=CR^5$ ；(v) n 为2、3、4、5、6或7；(vi) R^4 是H、 COR^6 、 SO_2R^7 或 C_1 - C_6 烷基；(vii) $R^{4'}$ 是H或 C_1 - C_6 烷基；(viii) R^5 是H或与 X 形成结合键；(ix) R^6 是H或 C_1 - C_6 烷基；和(x) R^7 是H或 C_1 - C_6 烷基。

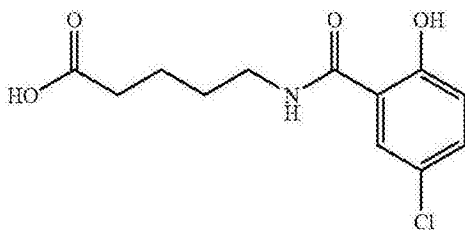
177. 根据权利要求142所述的方法，其中所述渗透增强剂为式(XIV)的化合物：



(XIV)。

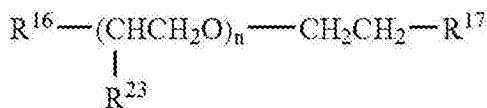
178. 根据权利要求142所述的方法，其中所述渗透增强剂为4-[(4-氯-2-羟基苯甲酰基)氨基]丁酸钠。

179. 根据权利要求142所述的方法，其中所述渗透增强剂为式(XV)的化合物：



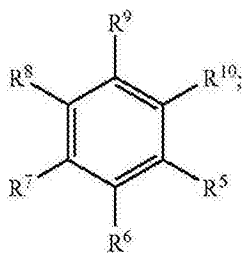
(XV)。

180. 根据权利要求142所述的方法,其中所述渗透增强剂为式(XVa)的聚合渗透增强剂:



(XVa)

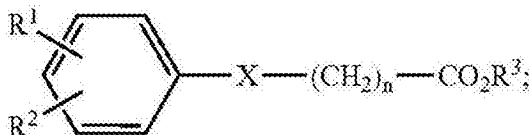
其中:(i) R¹⁶是R³-R⁴; (ii) R³是-NHC(O)NH-, -C(O)NH-, -NHC(O)-, -OOC-, -COO-, -NHC(O)O-, -OC(O)NH-, -CH₂NH-, -NHCH₂-, -CH₂NHC(O)O-, -OC(O)NHCH₂-, -CH₂NHCOCH₂O-, -OCH₂C(O)NHCH₂-, -NHC(O)CH₂O-, -OCH₂C(O)NH-, -NH-, -O-或碳-碳键; R⁴是式(XVIa(1))的化合物:



(XVIa(1));

R⁵、R⁶、R⁷、R⁸和R⁹各自独立地为与R³的结合键或氢、氯、溴、氟、羟基、甲基、甲氧基或-(CH₂)_mCH₃; R¹⁰为与R³的结合键、羧基或-C(O)NHR¹¹R¹²; R¹¹是具有1至11个碳原子链长的取代或未取代的直链或支链亚烷基、或-R¹³R¹⁴-; R¹²为与R³的结合键、羧基、氨基、羟基、-C(O)-R¹⁵、-COO-R¹⁵、-NHR¹⁵、-OR¹⁵、氯或溴; R¹³是取代或未取代的苯基; R¹⁴是具有1至5个碳原子链长的取代或未取代的直链或支链亚烷基; R¹⁵为与R³的结合键; m是1、2、3或4; R¹⁷是羟基或甲氧基; R²³为氢或甲基; 并且n是从3到200的整数。

181. 根据权利要求142所述的方法,其中所述渗透增强剂为式(XVI)的渗透增强剂:

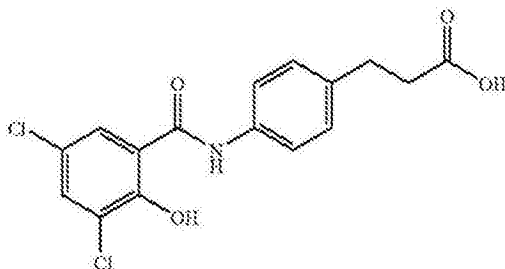


(XVI)

其中:(i) R¹和R²各自独立为氢、羟基、氰基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、CF₃、卤素或NR⁴R^{4'}; (ii) R³是H或C₁-C₆烷基; (iii) R⁴是H、COR⁵、SO₂R⁶或C₁-C₆烷基; (iv) R^{4'}是H或C₁-C₆烷基; (v) R⁵

为H或C₁-C₆烷基；(vi) R⁶是H或C₁-C₆烷基；(vii) X为任选被C₁-C₄烷基取代的五元芳香杂环，其中所述杂环包含至少两个或三个选自N、S和O的杂原子，且其中至少一个杂原子为N，并且其中所述杂环不是1,3,4-恶二唑；并且(ix) n为2、3、4、5、6或7。

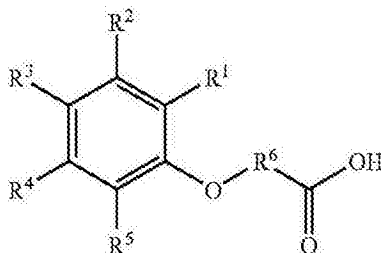
182. 根据权利要求142所述的方法，其中所述渗透增强剂为式(XVII)的渗透增强剂：



(XVII)。

183. 根据权利要求142所述的方法，其中所述渗透增强剂为(5-(2-羟基-4-氯苯甲酰基)氨基戊酸)。

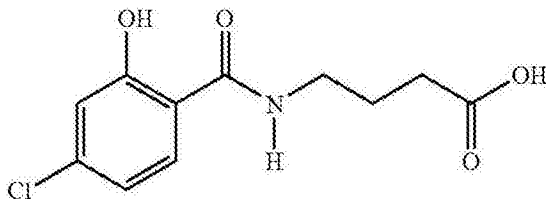
184. 根据权利要求142所述的方法，其中所述渗透增强剂选自由式(XVIII)的氰基苯氧基羧酸化合物组成的组：



(XVIII)

其中：(i) R¹、R²、R³、R⁴和R⁵各自独立地是氢、氰基、羟基、-OCH₃或卤素，其中R¹、R²、R³、R⁴和R⁵中的至少一个是氰基；(ii) R⁶是C₁-C₁₂直链或支链的亚烷基、亚烯基、亚芳基、烷基(亚芳基)或芳基(亚烷基)；其条件是其中R¹为氰基，R⁴为氢或氰基，并且R²、R³和R⁵不是亚甲基。

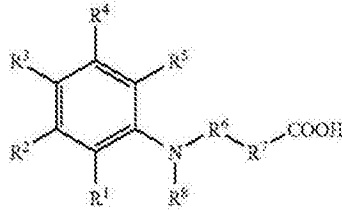
185. 根据权利要求142所述的方法，其中所述渗透增强剂为式(XIX)的渗透增强剂：



(XIX)。

186. 根据权利要求142所述的方法，其中所述渗透增强剂选自由4-(8-(2-羟基苯氧基)辛基)吗啉、8-(2-羟基苯氧基)辛基二乙醇胺、7-(4-(2-羟基苯氧基)庚基)吗啉、4-(6-(4-羟基苯氧基)己基)吗啉、4-(6-(2-羟基苯氧基)己基)吗啉、8-(4-羟基苯氧基)辛胺、6-(2-乙酰基苯氧基)-1-二甲氨基己烷、7-(2-羟基苯氧基)庚基-2-异丙基咪唑、6-(2-羟基苯氧基)己基-2-甲基咪唑和5-氯-4-甲基-2-(8-吗啉-4-辛氧基)苯乙酮组成的组。

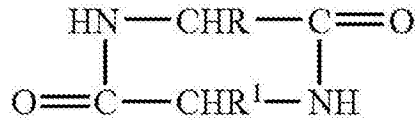
187. 根据权利要求142所述的方法，其中所述渗透增强剂为式(XIX)的渗透增强剂：



(XX)

包括具有以下取代基组合的化合物：(1) R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 各自是氢， R^5 是羧基， R^6 是 $(CH_2)_7$ ， R^7 是结合键，且 R^8 是氢；(2) R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 各自是氢， R^5 是 $C(O)NH_2$ ， R^6 是 $((CH_2)_7)$ ， R^7 是结合键，且 R^8 是氢；(3) R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 各自是氢， R^5 是 $C(O)CH_3$ ， R^6 是 $(CH_2)_7$ ， R^7 是结合键，且 R^8 是氢；(4) R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 各自是氢， R^5 是 $C(O)NH_2$ ， R^6 是 (CH_2) ， R^7 是对苯基，且 R^8 是氢；和(5) R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 各自是氢， R^5 是硝基， R^6 是 $(CH_2)_7$ ， R^7 是结合键，且 R^8 是氢。

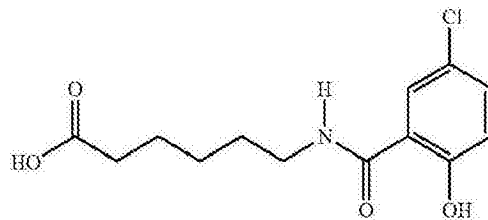
188. 根据权利要求142所述的方法，其中所述渗透增强剂为式(XXI)的二酮哌嗪渗透增强剂：



(XXI)

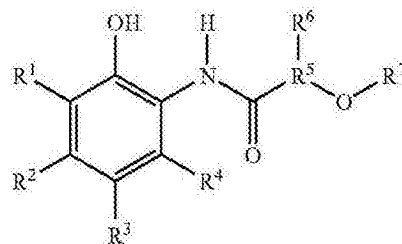
其中：(i) R 和 R^1 是具有选自卤素、氧、硫或氮的官能团的 C_1 - C_{24} 烷基；(ii) R 和 R^1 任选被 O 、 N 或 S 插入；(iii) R 和 R^1 任选被 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烯基或 CO_2R^2 或它们的任意组合取代；和(iv) R^2 是氢、 C_1 - C_4 烷基或 C_1 - C_4 烯基。

189. 根据权利要求142所述的方法，其中所述渗透增强剂为式(XXII)的渗透增强剂：



(XXII)

190. 根据权利要求142所述的方法，其中所述渗透增强剂为式(XXIII)的渗透增强剂：

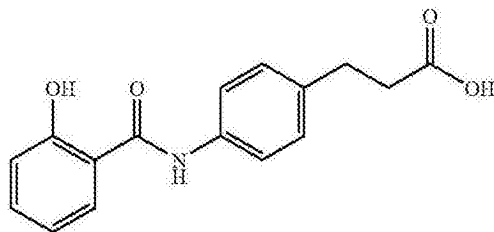


(XXIII)

其中：(i) R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 各自独立为氢、羟基、卤素、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 烷基、 C_2 - C_4 烯基、 C_2 - C_4 炔基和芳基；(ii) R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 任选地被卤素、羟基、 C_1 - C_4 烷氧基或 C_1 - C_4 烷基取代；(iii) R^5 是 C_1 - C_4 烷基；(iv) R^6 是氢或 C_1 - C_4 烷基；(v) R^7 是氢、 C_1 - C_4 烷基或芳基；且 R^7 是任选被卤素或羟基取代。

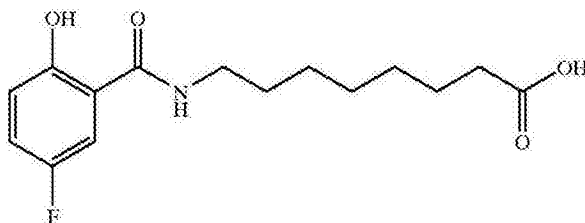
191. 根据权利要求142所述的方法，其中所述渗透增强剂为含有一个或多个芳族部分的氨基取代的羧酸作为渗透增强剂；其中所述芳族部分选自由苯基、吡嗪基、嘧啶基和色酮基组成的组。

192. 根据权利要求142所述的方法，其中所述渗透增强剂为式 (XXIV) 的渗透增强剂：



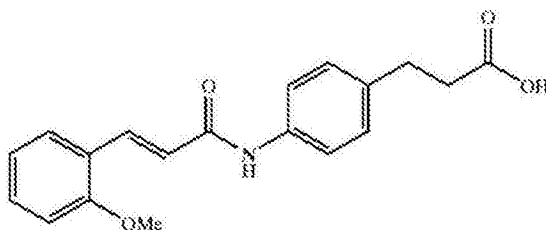
(XXIV)。

193. 根据权利要求142所述的方法，其中所述渗透增强剂为式 (XXV) 的渗透增强剂：



(XXV)。

194. 根据权利要求142所述的方法，其中所述渗透增强剂为式 (XXVI) 的渗透增强剂：



(XXVI)。

195. 根据权利要求142所述的方法，其中所述渗透增强剂为式 (XXVII) 的渗透增强剂：

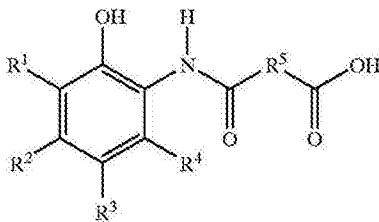


(XXVII)

其中：(i) Ar为被 C_1 - C_5 烷基、 C_2 - C_4 链烯基、氟、氯、羟基、 $-SO_2$ 、羧基、或 $-SO_3H$ 中的至少一种取代的苯基或萘基；(ii) R^7 选自 C_4 - C_{20} 烷基、 C_4 - C_{20} 烯基、苯基、萘基、(C_1 - C_{10} 烷基)苯基、(C_1 - C_{10} 烯基)苯基、 C_1 - C_{10} 烷基萘基、(C_1 - C_{10} 烯基)萘基、苯基(C_1 - C_{10} 烷基)、苯基(C_1 - C_{10} 烯基)、萘基(C_1 - C_{10} 烷基)和苯基(C_1 - C_{10} 链烯基)组成的组；(iii) R^7 任选地被 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_5 烯基、 C_1 - C_5 烷氧基、羟基、巯基和 $-CO_2R^9$ 或它们的任意组合取代；(iv) R^7 任选被O、N、S或它们的任意组合插入；(v) R^8 选自氢、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烯基、羟基和 C_1 - C_4 烷氧基组成的组；(vi) R^8 任

选被C₁-C₄烷基、C₁-C₅烯基、C₁-C₅烷氧基、羟基、巯基和-CO₂R⁹或它们的任意组合取代；且
(vii) R⁹是氢、C₁-C₄烷基或C₁-C₄烯基，条件是化合物在酸基的 α 位置未被氨基取代。

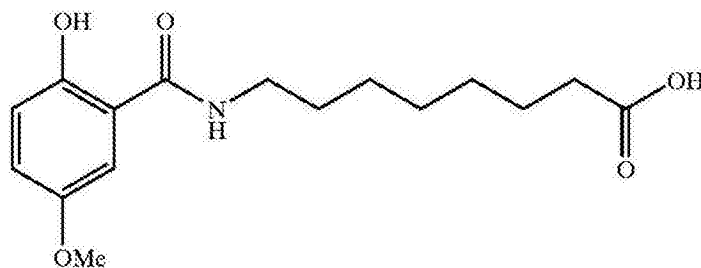
196. 根据权利要求142所述的方法，其中所述渗透增强剂为式 (XXVIII) 的化合物：



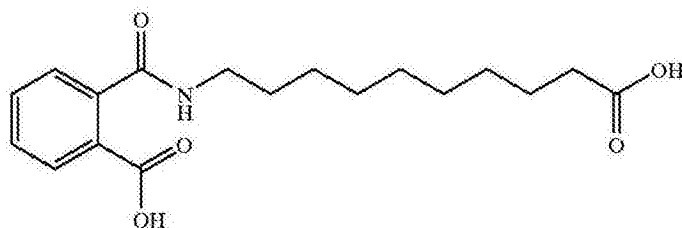
(XXVIII)

其中：(i) R¹、R²、R³和R⁴独立地是氢、羟基、卤素、C₁-C₄烷氧基、C₁-C₄烷基、C₂-C₄烯基、C₂-C₄炔基或芳基；(ii) R¹、R²、R³和R⁴任选地被卤素、羟基、C₁-C₄烷氧基或C₁-C₄烷基取代；和
(iii) R⁵是C₂-C₁₆支链亚烷基，任选地被卤素取代。

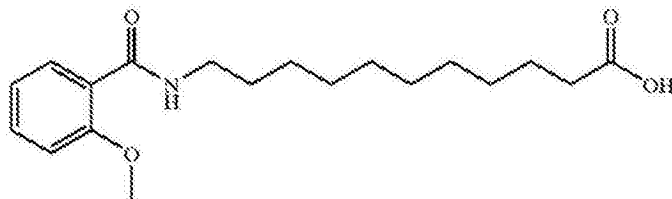
197. 根据权利要求142所述的方法，其中所述渗透增强剂选自由式 (XXX)、(XXXI)、(XXXII)、(XXXIII)、(XXXIV)、(XXXV)、(XXXVI)、(XXXVII)、(XXXVIII)、(XXXIX)、(XL) 和 (XLI) 的化合物组成的组：



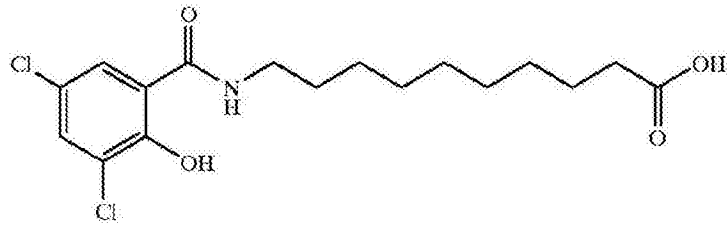
(XXX)



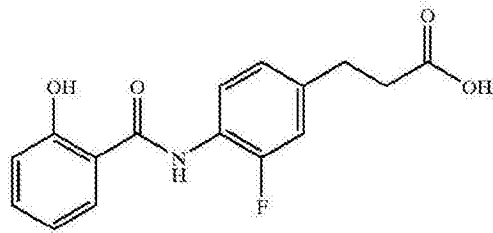
(XXXI)



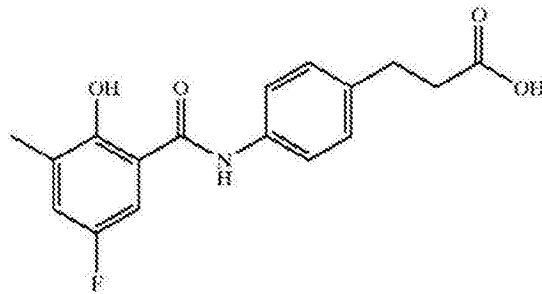
(XXXII)



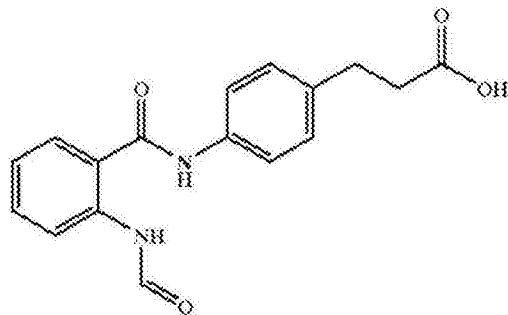
(XXXIII)



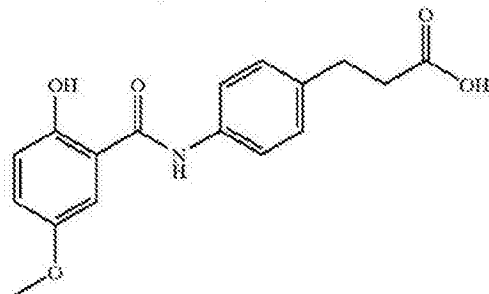
(XXXIV)



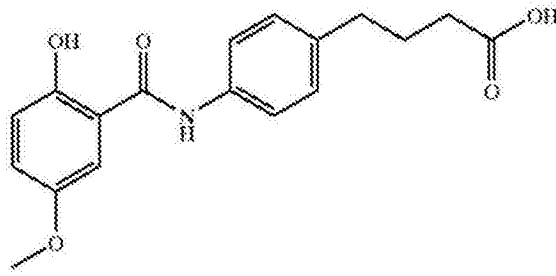
(XXXV)



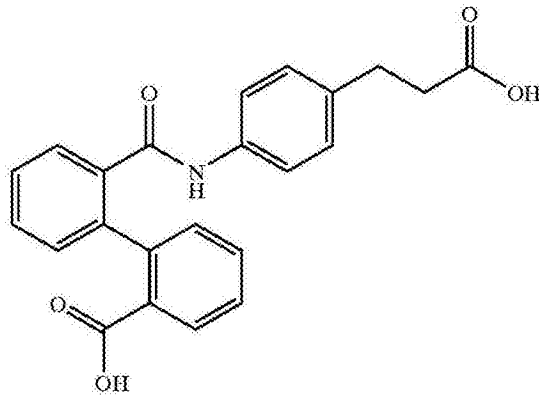
(XXXVI)



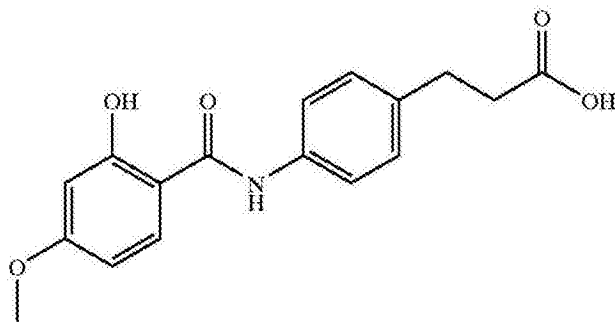
(XXXVII)



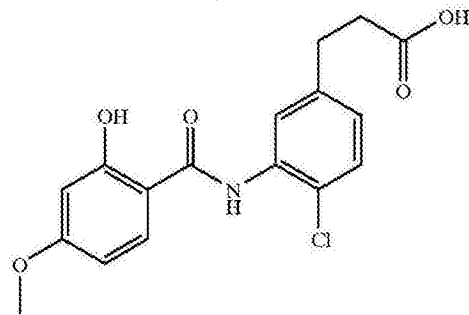
(XXXVIII)



(XXXIX)

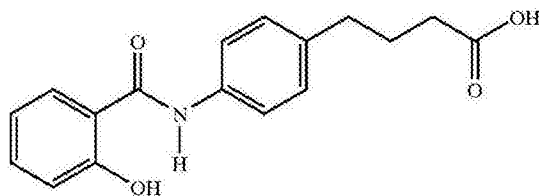


(XL)



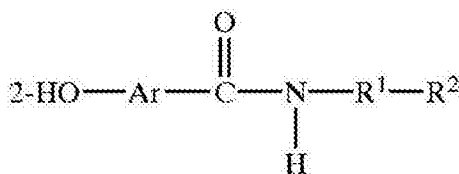
(XLI)。

198. 根据权利要求142所述的方法,其中所述渗透增强剂为式(XLII)的渗透增强剂:



(XLII)。

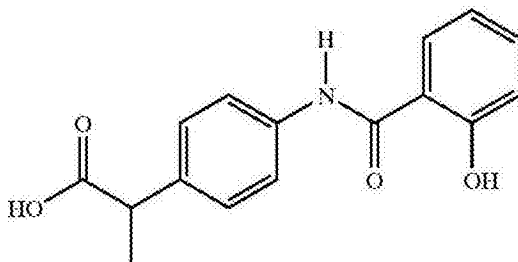
199. 根据权利要求142所述的方法,其中所述渗透增强剂为式(XLIII)的化合物:



(XLIII)

其中:(i) Ar为苯基或萘基;(ii) Ar是任选地被C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷氧基、C₂-C₄烯基、C₂-C₄炔基、芳基、芳氧基、杂环、C₅-C₇碳环、卤素、羟基、巯基、CO₂R⁶、NR⁷R⁸或N⁺R⁷R⁸R⁹Y取代;(iii) (a) R¹是C₁-C₁₆的亚烷基、C₂-C₁₆亚烯基、C₂-C₁₆亚炔基、C₆-C₁₆亚芳基、(C₁-C₁₆烷基)亚芳基或芳基(C₁-C₁₆亚烷基);R²是-NR³R⁴、-N⁺R³R⁴或-N⁺R³R⁴R⁵Y;R³和R⁴各自独立地是氢、氧、羟基、取代的或未取代的C₁-C₁₆烷基、取代或未取代的C₂-C₁₆烯基、取代或未取代的C₂-C₁₆炔基、取代或未被取代的芳基、取代或未取代的烷基羰基、取代或未取代的芳基羰基、取代或未取代的烷基亚磺酰基、取代或未取代的芳基亚磺酰基、取代或未取代的烷基磺酰基、取代或未取代的芳基磺酰基、取代或未取代的烷氧基羰基、或取代或未取代芳氧基羰基;R⁵是氢、取代的或未取代的C₁-C₁₆烷基、取代或未取代的C₂-C₁₆烯基、取代或未取代的C₂-C₁₆炔基、取代的或未被取代的芳基、取代或未取代的烷基羰基、取代或未取代的芳基羰基、取代或未取代的烷基亚磺酰基、取代的或未取代的芳基亚磺酰基、取代或未取代的烷基磺酰基、取代或未取代的芳基磺酰基、取代或未取代的烷氧基羰基、或取代或未取代芳氧基羰基;(b) R¹、R²和R⁵如上(a)所述、且R³和R⁴结合上述以形成5-、6-或7-元杂环或芳氧羰基;(b) R¹、R²和R⁵如上(a)所述、且R³和R⁴结合以形成5-、6-或7-元杂环或被C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、芳基、芳氧基、氧代或碳环取代的5-、6-或7-元杂环;或(c) R²和R⁵如上(a)所述、R¹和R³结合以形成5-、6-或7-元杂环或被C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、芳基、芳氧基、氧代或碳环取代的5-、6-或7-元杂环;(iv) R⁴是氢、氧、羟基、取代的或未取代的C₁-C₁₆烷基、取代或未取代的C₂-C₁₆烯基、取代或未取代的C₂-C₁₆炔基、取代的或未被取代的芳基、取代或未取代的烷基羰基、取代或未取代的芳基羰基、取代或未取代的烷基亚磺酰基、取代或未取代的芳基亚磺酰基、取代或未取代的烷基磺酰基、取代或未取代的芳基磺酰基、取代或未取代的烷氧基羰基、或取代或未取代芳氧基羰基;(v) R⁶为氢、C₁-C₄烷基、被卤素或羟基取代的C₁-C₄烷基、C₂-C₄烯基、或被卤素或羟基取代的C₂-C₄烯基;(vi) R⁷、R⁸和R⁹各自独立地为氢、氧、C₁-C₄烷基、被卤素或羟基取代的C₁-C₄烷基、C₂-C₄烯基、或被卤素或羟基取代的C₂-C₄烯基;和(vii) Y是卤素、氢氧化物、硫酸盐、硝酸盐、磷酸盐、烷氧基、高氯酸盐、四氟硼酸盐或羧酸盐。

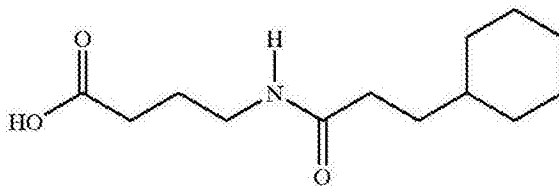
200. 根据权利要求142所述的方法,其中所述渗透增强剂为式(XLIV)的渗透增强剂:



(XLIV)。

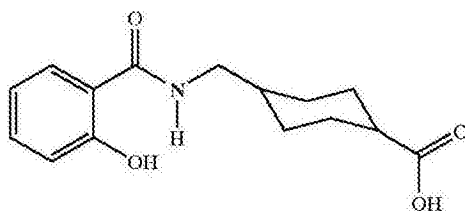
201. 根据权利要求142所述的方法,其中所述渗透增强剂为聚合物递送剂,所述聚合物递送剂包括经由选自-NHC(O)NH-、-C(O)NH-、-NHC(O)-、-OOC-、-COO-、-NHC(O)O-、OC(O)NH-、-CH₂NH-、-NHCH₂-、-CH₂NHC(O)O-、-OC(O)NH₂-、-CH₂NHCOCH₂O-、-OCH₂C(O)NHCH₂-、-NHC(O)CH₂O-、-OCH₂C(O)NH-、-NH-、-O-和碳-碳键组成的组中的连接基团缀合到修饰的氨基酸或其衍生物的聚合物,其条件是该聚合物递送剂不是多肽或聚氨基酸,其中所述修饰的氨基酸是酰化或磺化氨基酸、酰化或磺化氨基酸酮或醛、及其盐、或任意前述的聚氨基酸或多肽,并且所述聚合物选自由聚乙烯、聚丙烯酸酯、聚甲基丙烯酸酯、聚(氧乙烯)、聚(丙烯)、聚丙二醇、聚乙二醇(PEG)、PEG-马来酸酐共聚物、及它们的衍生物和它们的组合组成的组。

202. 根据权利要求142所述的方法,其中所述渗透增强剂为式(XLV)的渗透增强剂:



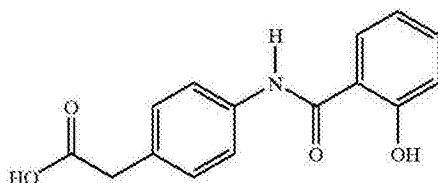
(XLV)。

203. 根据权利要求142所述的方法,其中所述渗透增强剂为式(XLVI)的渗透增强剂:



(XLVI)。

204. 根据权利要求142所述的方法,其中所述渗透增强剂为式(XLVII)的渗透增强剂:



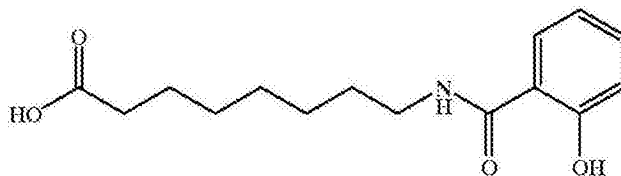
(XLVII)。

205. 根据权利要求142所述的方法,其中所述渗透增强剂选自由6-N-(3,5-二氯-2-羟基苯甲酰基)氨基己酸,8-(2-氨基苯甲酰基氨基)辛酸,8-(2-三氟甲氧基)苯甲酰基氨基辛

酸, N-(2-羟基苯甲酰基) 异哌啶酸, 4-[4-(2-氨基苯甲酰基氨基) 苯基] 丁酰羟肟酸, 4-(4-(五氟苯甲酰基) 氨基苯基) 丁酸, 4-(4-(3-甲氧基苯甲酰基) 氨基苯基) 丁酸, 8-(3-甲氧基苯甲酰基) 氨基辛酸, 4-(4-(苯氧基乙酰基) 氨基苯基) 丁酸, 4-(4-(2-硝基苯磺酰基) 氨基苯基) 丁酸, 8-(2-硝基苯磺酰基) 氨基辛酸, 6-(4-(水杨酰基) 氨基苯基) 己酸, 8-(2-甲氧基苯甲酰基) 氨基辛酸, 2-[4-水杨酰基氨基苯基] 乙基甲基砷, 1-水杨酰基-2琥珀酰肼, 3-(4-(2,5-二甲氧基肉桂酰基) 氨基苯基) 丙酸, 4-(4-(2,5-二甲氧基肉桂酰基) 氨基苯基) 丁酸, 1-水杨酰基-2-戊二酰肼, 琥珀酰基-4-氨基水杨酸, 8-(苯氧基乙酰氨基) 辛酸, 8-(2-吡嗪羰基) 氨基辛酸, 4-(4-(2-吡嗪羰基) 氨基苯基) 丁酸, 6-(4-(N-2-硝基苯甲酰基) 氨基苯基) 己酸, 6-(4-(N-2-氨基苯甲酰基) 氨基苯基) 己酸, 4-(4-(2-(3-羰基) 吡嗪羰基) 氨基苯基) 丁酸, 4-(2-硝基苯甲酰基) 氨基苯基琥珀酸, 8-(2-(三氟甲氧基) 苯甲酰基) 氨基辛酸, 8-(苄基羰基氨基) 辛酸, 8-(苯基羰基氨基) 辛酸, 2-[4-(2-甲氧基苯甲酰基氨基) 苯基] 乙基 H_2PO_4 , 1-水杨酰基-2-辛二酰肼, 4-(4-苄氧羰基氨基苯基) 丁酸, 4-(4-2-羟基烟酰基) 氨基苯基) 丁酸, 9-水杨酰基氨基壬酸, 4-(4-苯氧基羰基氨基苯基) 丁酸, 3-(2-甲氧基苯甲酰基氨基) -1-丙醇, 8-(2-羟基烟酰基) 氨基辛酸, 6-(2-甲氧基苯甲酰基) 氨基烟酸, 水杨酰甘氨酸, 4-(1-(2-噻啶基) 哌嗪基) 丁酸, 8-(色酮-3-羰基) 氨基辛酸, 8-(乙烯基苯甲酰基) 氨基辛酸, 4-(4-(色酮-3-羰基) 氨基苯基) 丁酸, 8-肉桂酰基氨基辛酸, 5-(N-水杨酰基氨基) 戊酸, N-(4-水杨酰基氨基) -6-己酸, 4'-黄酮酸, 11-肉桂酰基氨基十一烷酸, 4-辛酰基氨基-3-羟基苯甲酸, (3-苯基-2,3-二羟丙酰基) -8-氨基辛酸, 8-[N-(3-香豆羰基)] 氨基辛酸, 8-[N-(4-氯苄基)] 氨基辛酸, 8-[N-(3-氟苄基)] 氨基辛酸, 8-(N-2,5-二羟基苯甲酰基) 氨基辛酸, 8-(N-3,5-双乙酰氧基苯甲酰基) 氨基辛酸, 8-(N-4-羟基苯甲酰基) 氨基辛酸(二聚体), 8-(N-2,4-二羟基苯甲酰基) 氨基辛酸, 1-(1-(N-2-甲氧基苯胺基) 癸二酸, 10-(N-2-甲氧基苯胺基) 癸二酸, 8-(N-苯甲酰基) 氨基辛酸, 2-甲氧基苯基氨基癸酸, 8-(N-苯甲酰基) 氨基辛酸, 8-(N-2-羟基-4-甲氧基苯甲酰基) 氨基辛酸, 8-(N-4-氟苯甲酰基) 氨基辛酸, 8-(N-3-溴苯甲酰基) 氨基辛酸, 8-(4-(1,2-二羟乙基) 苯甲酰基) 氨基辛酸, 8-(N-4-溴苯甲酰基) 氨基辛酸, 8-(N-4-碘代苯甲酰基) 氨基辛酸, 4-{4-[N-(2-碘苯甲酰基) 氨基苯基]} 丁酸, 4-{4-[N-(1-羟基-2-萘甲酰基) 氨基苯基]} 丁酸, 4-(4-(2,4-二甲氧基苯甲酰基) 氨基苯基) 丁酸, 4-(邻-甲氧基苯甲酰基) 氨基苯基乙酸, 3-[4-(2,4-二甲氧基苯甲酰基) 氨基苯基] 丙酸, 4-{4-[N-(4-碘苯甲酰基)] 氨基苯基} 丁酸, 3-[4-(2,3-二甲氧基苯甲酰基) 氨基苯基] 丙酸, 4-{4-[N-2-溴苯甲酰基)] 氨基苯基} 丁酸, 4-{4-[N-3-[溴苯甲酰基) 氨基苯基]} 丁酸, 8-(N-3,5-二羟基苯甲酰基) 氨基辛酸, 8-(N-3,5-二甲氧基-4-羟基苯甲酰基) 氨基辛酸, 8-(N-2,6-二甲氧基苯甲酰基) 氨基辛酸, 4-{4-[N-(4-溴苯甲酰基) 氨基苯基] 丁酸, 8-(2-羟基-4-氯苯甲酰基) 氨基辛酸, 8-(N-2,6-二羟基苯甲酰基) 氨基辛酸, 8-(N-2-羟基-6-甲氧基苯甲酰基) 氨基辛酸, 8-(5-氯-邻-甲氧基苯甲酰基) 氨基辛酸, 4-(4-(2,3-二甲氧基苯甲酰基) 氨基苯基) 丁酸, 4-(4-(5-氯-邻-甲氧基苯甲酰基) 氨基苯基) 丁酸, 4-(4-(4-氯-邻-甲氧基苯甲酰基) 氨基苯基) 丁酸, 8-(4-氯-邻-甲氧基苯甲酰基) 氨基辛酸, 3-(4-(2,5-二甲氧基苯甲酰基) 氨基苯基) 丙酸, 4-[N-[4-(3-碘苯甲酰基) 氨基苯基] 丁酸, 7-肉桂酰基氨基庚酸, 8-N-(3-碘苯甲酰基) 氨基辛酸, 8-N-(4-甲氧基-3-硝基苯甲酰基) 氨基辛酸, 8-N-(2-甲氧基-4-硝基苯甲酰基) 氨基辛酸, 4-{N-[4-(2-甲氧基-4-硝基苯甲酰基) 氨基苯基]} 丁酸, 4-(4-(2,5-二甲氧基苯甲酰基) 氨基苯基) 丁酸, 8-(N-2-羟基-5-溴苯甲酰

基)氨基辛酸,3-吡啶丁酸,4-(4-(2,6-二甲氧基苯甲酰基)氨基苯基)丁酸,4-[4-N-(4-甲氧基-3-硝基苯甲酰基)氨基苯基]丁酸,8-(N-2-羟基-5-氯苯甲酰基)氨基辛酸,8-(N-2-羟基-5-碘苯甲酰基)氨基辛酸,8-(3-羟基-2-萘甲酰基)氨基辛酸,8-(N-2-羟基-2-硝基苯甲酰基)氨基辛酸,8-(N-3-甲基水杨酰基)氨基辛酸,8-(N-5-甲基水杨酰基)氨基辛酸,4-[N-(2-羟基-4-溴苯甲酰基)氨基苯基]丁酸,8-(N-2,3-二羟基苯甲酰基)氨基辛酸,9-(肉桂酰基氨基)壬酸,4-(4-(2-氯-5-硝基苯甲酰基)氨基苯基)丁酸,4-[N-(2-羟基-5-碘苯甲酰基)]氨基苯基丁酸,N-2-硝基苯基-N'-(8-辛酸)脲,8-[N-(2-乙酰氧基-3,5-二溴苯甲酰基)氨基辛酸,8-N-(2-氯-6-氟苯甲酰基)氨基辛酸,8-N-(4-羟基-3-硝基苯甲酰基)辛酸,4-(4-水杨酰基氨基苯基)-4-氧代丁酸,12-肉桂酰基十二酸,4-{4-[N-(3-羟基-2-萘甲酰基)氨基苯基]}丁酸,8-(4-氯-3-硝基苯甲酰基)氨基辛酸,8-(2-氯烟酰基)氨基辛酸,8-(2-氯-5-硝基苯甲酰基)氨基辛酸,4-(4-邻苯二甲酰亚胺基苯基)丁酸,4-{4-[N-(3-羟基-2-萘甲酰基)氨基苯基]}丙酸,3-(4-(2,6-二甲氧基苯甲酰基)氨基苯基)丙酸,8-(N-2-羟基-3,5-二碘苯甲酰基)氨基辛酸,8-(N-2-氯-4-氟苯甲酰基)氨基辛酸,8-(N-1-羟基-2-萘甲酰基)氨基辛酸,8-(邻苯二甲酰亚胺基)辛酸,10-(4-氯-2-羟基苯胺基)癸二酸单酰胺,6-(甲氧基苯甲酰基)氨基己酸,4-(4-(4-氯-3-硝基苯甲酰基)氨基苯基)丁酸,11-N-(1-羟基-2-萘甲酰基)氨基十一烷酸,双(N-2-羧基苯基-N'(N'-8-辛酸)脲)草二酰胺,2-[2-N-(2-氯苯甲酰基)氨基乙氧基]乙醇,2-[2-N-(4-氯苯甲酰基)氨基乙氧基]乙醇,4-(2-甲基苯甲酰基)氨基-3-羧基亚砷,4-(2-甲氧基苯甲酰基)氨基-3-羧基丙基砷,4-(4-(3-羟基邻苯二甲酰亚胺基)苯基)丁酸,2-[2-N-(2-甲氧基苯甲酰基)氨基乙氧基]乙醇,2-[2-N-(3-氯苯甲酰基)氨基乙氧基]乙醇,双(N-2-羧基苯基)-N-(N'-3-(4-氨基苯基)丙酸)脲)草二酰胺,反式4-(2-氨基苯甲酰氨基甲基)环己烷羧酸,11-N-(3,5-二氯-2-羟基苯甲酰基)氨基十一烷酸,2-[N-(2-溴苯甲酰基)氨基乙氧基]乙醇,7-N-(3,5-二氯-2-羟基苯甲酰基)氨基庚酸,N-[3,5-二氯-2-羟基苯甲酰基-4-(4-氨基苯基)]丁酸,反式-4-(N-水杨酰基氨基甲基)环己烷羧酸,N-[3,5-二氯-2-羟基苯甲酰基-3-(4-氨基苯基)]丙酸,12-N-(3,5-二氯-2-羟基苯甲酰基)氨基癸酸,N-(2-羟基-4-羧基)-6-庚烯酰胺,N-(2-溴苯甲酰基)吗啉,8-N-环己酰基氨基辛酸,2-[N-(2-碘苯甲酰基)氨基乙氧基]乙醇,5-(4-氯-2-羟基苯胺基羰基)戊酸,8-(2-羟基苯氧基)-氨基辛酸,N-水杨酰基-5-(3-氨基苯基)戊酸,4-(4-(2-乙氧基苯甲酰基)氨基苯基)丁酸,9-[2-(3-羟基)吡啶基氨基羰基]壬酸,7-(2-羟基苯氧基乙酰基)氨基辛酸,2-[N-2-羟基苯甲酰基氨基]乙氧基]乙醇,4-[N-(3,5-二氯-2-羟基苯甲酰基)]氨基苯基乙酸,8-(2-羟基-5-氯苯胺基羰基)辛酸,N-水杨酰基-5-(4-氨基苯基)戊酸,9-(2-羟基-5-甲基苯胺基羰基)壬酸,5-(2-羟基-5-甲基苯胺基羰基)戊酸,8-(五氟苯甲酰基)氨基辛酸,3-(3-(水杨酰基)氨基苯基)丙酸,8-(2-乙氧基苯甲酰基)氨基辛酸,4-(4-(2-二甲基氨基苯甲酰基)氨基苯基)丁酸,8-(3-苯氧基丙酰基氨基)辛酸,4-(水杨酰基)氨基苯基乙基四唑,4-(4-(N-(2-氟肉桂酰基))氨基苯基)丁酸,4-(4-(N-8-水杨酰基)氨基辛酰基)氨基苯基)丁酸,8-(对-甲氧基苯甲酰基)氨基辛酸,8-(4-羟基苯甲酰基)氨基辛酸,8-(3-羟基苯甲酰基)氨基辛酸,8-(3,4,5-三甲氧基苯甲酰基)氨基辛酸,8-(N-4-甲基水杨酰基)氨基辛酸,N-10-(2-羟基-5-硝基苯胺基)癸酸,和4-(4-(2-氯烟酰基)氨基苯基)丁酸组成的组。

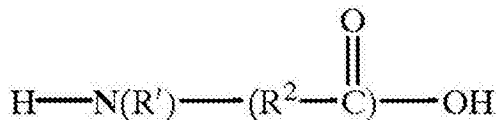
206. 根据权利要求142所述的方法,其中所述渗透增强剂为式(XLVIII)的渗透增强剂:



(XLVIII)。

207. 根据权利要求142所述的方法,其中所述渗透增强剂为8-[(2-羟基-4-甲氧基苯甲酰基) 氨基] 辛酸。

208. 根据权利要求142所述的方法,其中所述渗透增强剂包括:(i) 至少一种酰化氨基酸;(ii) 至少一种包含一种酰化氨基酸的肽;或(iii) (i) 和(ii) 的组合,其中,所述酰化氨基酸被下述酰化:(1) C₃-C₁₀环烷基酰化剂,所述酰化剂任选地被C₁-C₇烷基、C₂-C₇烯基、C₁-C₇烷氧基、羟基、苯基、苯氧基或-CO₂R取代,其中R是氢、C₁-C₄烷基或C₂-C₄烯基;或(2) C₁-C₆烷基取代的C₃-C₁₀环烷基酰化剂,其中所述氨基酸为式(XLIX)的化合物:

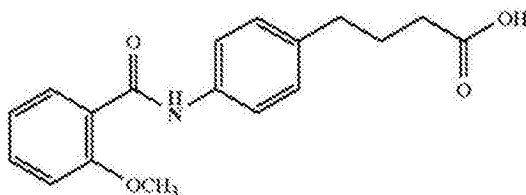


(XLIX)

其中:R¹是氢、C₁-C₄烷基或C₂-C₄烯基;R²是C₁-C₂₄烷基、C₂-C₂₄烯基、C₃-C₁₀环烷基、C₃-C₁₀环烯基、苯基、萘基、(C₁-C₁₀烷基) 苯基 (C₂-C₁₀烯基) 苯基、(C₁-C₁₀烷基) 萘基 (C₂-C₁₀烯基) 萘基、苯基 (C₁-C₁₀烷基)、苯基 (C₂-C₁₀烯基)、萘基 (C₁-C₁₀烷基) 萘基 (C₂-C₁₀烯基);R²可以任选被以下基团取代:C₁-C₄烷基C₂-C₄烯基;C₁-C₄烷氧基;羟基;巯基;-CO₂R³;C₃-C₁₀环烷基;C₃-C₁₀环烯基;具有3-10个环原子的杂环,其中杂原子是N、O或S中的一个或多个,或它们的任意组合;芳基;C₁-C₁₀烷芳基;芳基 (C₁-C₁₀烷基);或它们的任何组合;R²可以任选被O、N、S或它们的任意组合插入;且R³是氢、C₁-C₄烷基或C₂-C₄烯基。

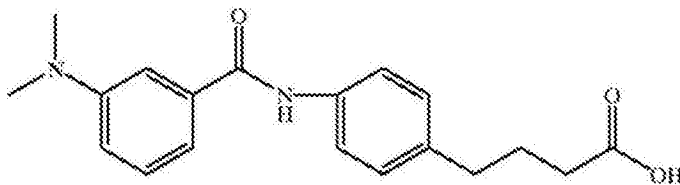
209. 根据权利要求142所述的方法,其中所述渗透增强剂为通过氨基酸的酰化或磺化来制备的修饰的氨基酸,其中所述氨基酸选自由氨基丁酸、氨基己酸和氨基辛酸组成的组。

210. 根据权利要求142所述的方法,其中所述渗透增强剂为式(L)的化合物:



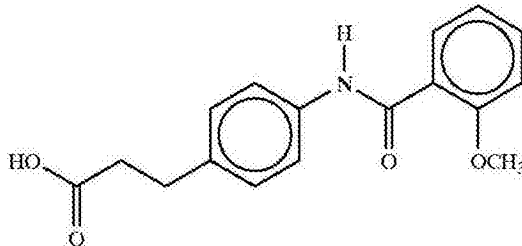
(L)。

211. 根据权利要求142所述的方法,其中所述渗透增强剂为式(LI)的化合物:



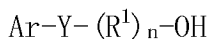
(LI)。

212. 根据权利要求142所述的方法,其中所述渗透增强剂为式(LII)的化合物:

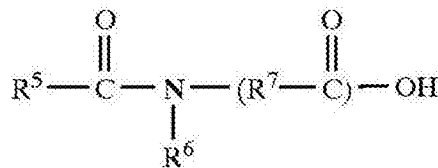


(LII)。

213. 根据权利要求142所述的方法,其中所述渗透增强剂为式(LIII)或(LIV)中的任意一种被修饰的氨基酸:



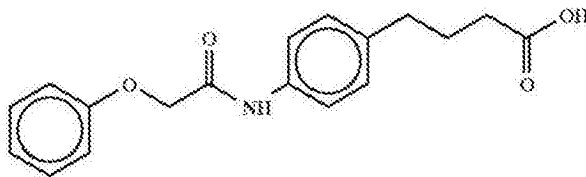
(LIII), 和



(LIV)

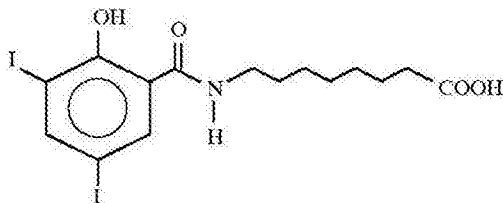
其中:(i) Ar是未取代或取代的苯基或萘基;(ii) Y是-C(O)-或-S(O₂)-;(iii) R¹为式-N(R³)-R²-C(O)-;(iv) R²是C₁-C₂₄烷基、C₁-C₂₄烯基、苯基、萘基、(C₁-C₁₀烷基)苯基、(C₁-C₁₀烯基)苯基、(C₁-C₁₀烷基)萘基、(C₁-C₁₀烯基)萘基、苯基(C₁-C₁₀烷基)、苯基(C₁-C₁₀烯基)、萘基(C₁-C₁₀烷基)或萘基(C₁-C₁₀烯基);(v) R²为任选地被C₁-C₄烷基、C₁-C₄烯基、C₁-C₄烷氧基、羟基、巯基、CO₂R⁴或它们的任意组合所取代;(vi) R⁴是氢、C₁-C₄烷基或C₁-C₄烯基;(vii) R²为任选地被O、N、S或它们的任意组合插入;(viii) R³是氢、C₁-C₄烷基或C₁-C₄烯基;(ix) R⁵是:(A)任选地被C₁-C₇烷基、C₂-C₇烯基、C₁-C₇烷氧基、羟基、苯基、苯氧基或-CO₂R⁸取代的C₃-C₁₀环烷基,其中R⁸是氢、C₁-C₄烷基或C₂-C₄烯基;或(B)被C₃-C₁₀环烷基取代的C₁-C₆烷基;(x) R⁶是C₃-C₁₀环烷基;R⁷是C₁-C₂₄烷基、C₂-C₂₄烯基、C₃-C₁₀环烷基、苯基、萘基、(C₁-C₁₀烷基)苯基、(C₂-C₁₀烯基)苯基、(C₁-C₁₀烷基)萘基、(C₂-C₁₀烯基)萘基、苯基(C₁-C₁₀烷基)、苯基(C₂-C₁₀烯基)、萘基(C₁-C₁₀烷基)或萘基(C₂-C₁₀烯基);(xi) R⁷任选地被以下基团取代:C₁-C₄烷基;C₂-C₄烯基;C₁-C₄烷氧基;羟基;巯基;-CO₂R⁹;C₃-C₁₀环烷基;C₃-C₁₀环烯基;具有3-10个环原子的杂环,其中杂原子是N、O或S中的一个或多个或它们的任意组合;芳基;(C₁-C₁₀)烷芳基;芳基(C₁-C₁₀烷基);或它们的任何组合;(xii) R⁷任选地被O、N、S或它们的任意组合插入;且(xiii) R⁹是氢、C₁-C₄烷基或C₂-C₄烯基。

214. 根据权利要求142所述的方法,其中所述渗透增强剂为式(LV)的化合物:



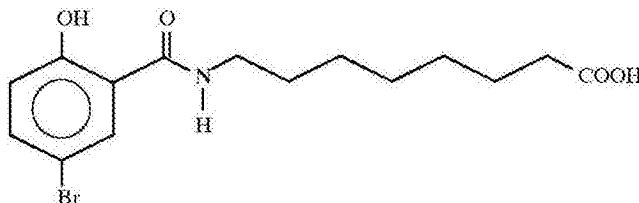
(LV)。

215. 根据权利要求142所述的方法,其中所述渗透增强剂为式(LVI)的化合物:



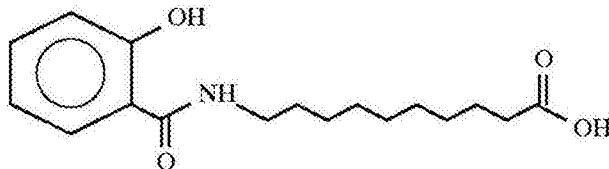
(LVI)。

216. 根据权利要求142所述的方法,其中所述渗透增强剂为式(LVII)的化合物:



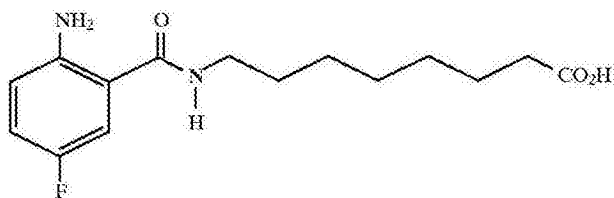
(LVII)。

217. 根据权利要求142所述的方法,其中所述渗透增强剂为式(LVIII)的化合物:

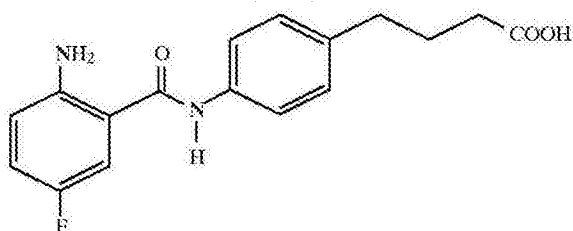


(LVIII)。

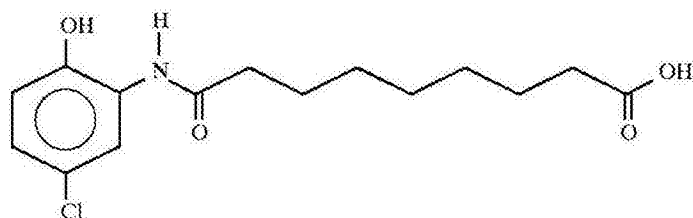
218. 根据权利要求142所述的方法,其中所述渗透增强剂选自由式(LIX)、(LX)和(LXI)组成的组:



(LIX);

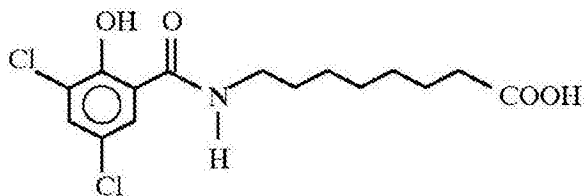


(LX); 和



(LXI)。

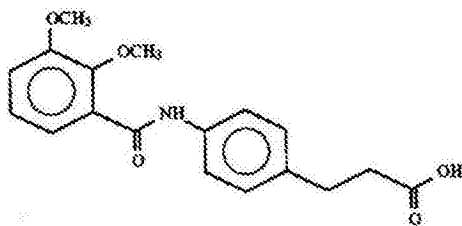
219. 根据权利要求142所述的方法,其中所述渗透增强剂为式(LXII)的化合物:



(LXII)。

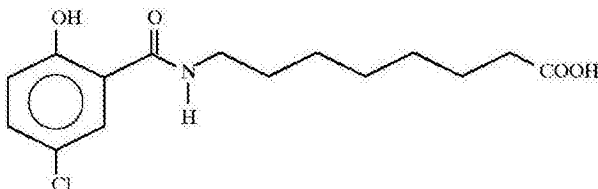
220. 根据权利要求142所述的方法,其中所述渗透增强剂选自下述组成的组:(1) (a) 至少一种氨基酸的酰化醛,(b) 至少一种氨基酸的酰化酮,(c) 至少一种肽的酰化醛,(d) 至少一种肽的酰化酮,(e) (1) (a)、(1) (b)、(1) (c) 和(1) (d) 的任意组合;(2) (a) 羧甲基-苯基丙氨酰亮氨酸;(b) 2-羧基-3-苯基丙酰基亮氨酸;(c) 2-苄基琥珀酸;(d) (苯基磺酰胺) 苯基丁酸;和(e) (2) (a)、(2) (b)、(2) (c) 和(2) (d) 的任意组合;或(3) (1) 和(2) 的组合。

221. 根据权利要求142所述的方法,其中所述渗透增强剂为式(LXIII)的化合物:



(LXIII)。

222. 根据权利要求142所述的方法,其中所述渗透增强剂为式(LXIV)的化合物:



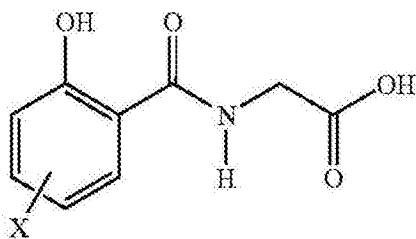
(LXIV)。

223. 根据权利要求142所述的方法,其中所述渗透增强剂选自下述组成的组:(1) (a) 至少一种氨基酸的酰化醛,(b) 至少一种氨基酸的酰化酮,(c) 至少一种肽的酰化醛,(d) 至少一种肽的酰化酮,(e) (1) (a)、(1) (b)、(1) (c) 和(1) (d) 的任意组合;(2) (a) 羧甲基-苯基丙氨酰亮氨酸;(b) 2-羧基-3-苯基丙酰基亮氨酸;(c) 2-苄基琥珀酸;(d) 放线酰胺素;(e) 具有式 $Ar-Y-(R^1)_n-OH$ 的化合物,其中:(i) Ar为取代或未取代的苯基或萘基;(ii) Y是 $-C(O)-$ 或 $-SO_2-$;(iii) R^1 是 $-N(R^4)-R^3-C(O)-$,其中:(A) R^3 是 C_1-C_{24} 烷基、 C_1-C_{24} 烯基、苯基、萘基、(C_1-C_{10} 烷基)苯基、(C_1-C_{10} 烷基)萘基、(C_1-C_{10} 烯基)苯基、 C_1-C_{10} 烯基(萘基)、苯基(C_1-C_{10} 烷基)、苯基(C_1-C_{10} 烯基)、萘基(C_1-C_{10} 烷基)或萘基(C_1-C_{10} 烯基);(B) R^3 是任选被以下基团取代: C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 烯基、 C_1-C_4 烷氧基、羟基、巯基、 $-CO_2R^5$ 、环烷基、环烯基、杂环基、芳基、烷芳基、杂芳基、杂烷基,或它们的任意组合;(C) R^5 是氢、 C_1-C_4 烷基或 C_1-C_4 烯基;(D) R^3 任选被O、N、S或它们的任意组合插入;(E) R^4 是氢、 C_1-C_4 烷基或 C_1-C_4 烯基;和(F) n为1至5的整数;或(f) (2) (a)、(2) (b)、(2) (c)、(2) (d) 和(2) (e) 的任意组合;或(3) (1) 和(2) 的组合。

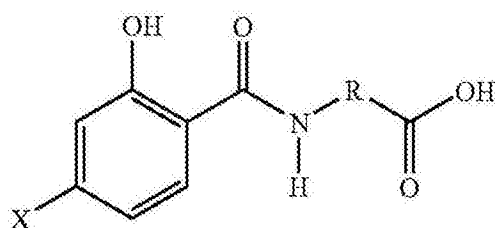
224. 根据权利要求142所述的方法,其中所述渗透增强剂选自由环己烷羧酸、环戊烷羧酸、环庚烷羧酸、己酸、3-环己烷丙酸、甲基环己烷羧酸、1,2-环己烷二羧酸、1,3-环己烷二羧酸、1,4-环己烷二羧酸、1-金刚烷甲酸、苯基丙酸、己二酸、环己烷戊酸、环己烷丁酸、戊基环己烷酸、2-环戊烷己酸、环己烷丁酸和(4-甲基苯基)环己烷乙酸组成的组的酸或酸盐。

225. 根据权利要求142所述的方法,其中所述渗透增强剂选自由4-[(4-氯-2-羟基苯甲酰基)氨基]丁酸和4-[(4-氯-2-羟基苯甲酰基)氨基]丁酸盐(“4-CNAB”)组成的组。

226. 根据权利要求142所述的方法,其中所述渗透增强剂为式(LXV)或(LXVI)的化合物:



(LXV)



(LXVI);

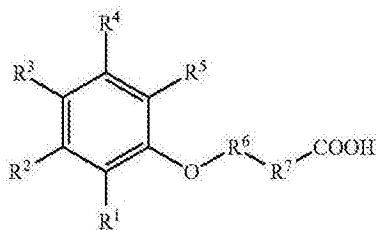
其中,在式(LXV)中,X是一个或多个氢、卤素、羟基或C₁-C₃烷氧基;在式(LXIV)中,X是卤素,且R是取代或未取代的C₁-C₃亚烷基或取代或未取代的C₁-C₃亚烯基。

227. 根据权利要求142所述的方法,其中所述渗透增强剂选自由4-(4-甲氧基苯基)丁酸、5-(2-甲氧基苯基)戊酸、5-(3-氟苯基)戊酸、5-(3-甲氧基苯基)戊酸、6-(3-氟苯基)己酸、3-(4-叔丁基苯基)丙酸、3-(4-正丁基苯基)丙酸、3-(4-正丙基苯基)丙酸、3-(4-正丙氧基苯基)丙酸、3-(4-异丙氧基苯基)丙酸、3-(4-正丁氧基苯基)丙酸、3-(3-苯氧基苯基)丙酸、3-(3-乙氧基苯基)丙酸、3-(3-异丙氧基苯基)丙酸、3-(3-正丁氧基苯基)丙酸、3-(3-正丙氧基苯基)丙酸、3-(3-异丁氧基苯基)丙酸、3-(4-异丁氧基苯基)丙酸、4-(4-乙基苯基)丁酸、4-(4-异丙基苯基)丁酸和5-(4-乙基苯基)戊酸组成的组。

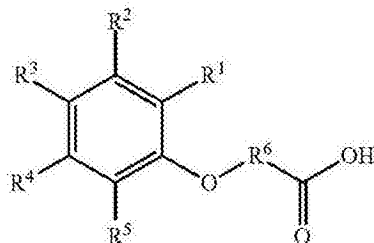
228. 根据权利要求142所述的方法,其中所述渗透增强剂选自由式(LXVII)、式(LXVIII)和式(LXIX)的化合物组成的组:



(LXVII);



(LXVIII);

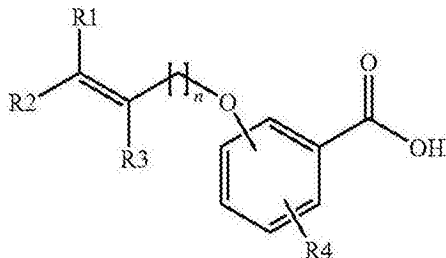


(LXIX);

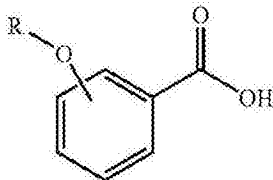
其中：在式 (LXVII) 中：(i) Ar 为苯基或萘基；(ii) Ar 任选被一个或多个羟基、卤素、C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 烯基、C₁-C₄ 烷氧基或 C₁-C₄ 卤代烷氧基取代；(iii) R⁷ 选自 C₄-C₂₀ 烷基、C₄-C₂₀ 烯基、苯基、萘基、(C₁-C₁₀ 烷基) 苯基、(C₁-C₁₀ 烯基) 苯基、(C₁-C₁₀ 烷基) 萘基、(C₁-C₁₀ 烯基) 萘基、苯基 (C₁-C₁₀ 烷基)、苯基 (C₁-C₁₀ 烯基)、萘基 (C₁-C₁₀ 烷基) 或萘基 (C₁-C₁₀ 烯基)；(iv) R⁷ 任选被 O、N、S 或它们的任意组合插入；(v) R⁷ 任选地被 C₁-C₄ 烷基、C₂-C₄ 烯基、C₁-C₄ 烷氧基、C₁-C₄ 卤代烷氧基、羟基、巯基、-CO₂R⁹ 以及它们的组合取代；(vi) R⁸ 选自氢、C₁-C₄ 烷基、C₂-C₄ 烯基、C₁-C₄ 烷氧基和 C₁-C₄ 卤代烷氧基；和 (vii) R⁹ 是氢、C₁-C₄ 烷基或 C₂-C₄ 烯基；在式 (LXVIII) 中：(i) R¹、R²、R³ 和 R⁴ 各自独立为氢、羟基、卤素、C₁-C₄ 烷基、C₂-C₄ 烯基、C₁-C₄ 烷氧基、-C(O)R⁸、-NO₂、-NR⁹R¹⁰ 和 -N⁺R⁹R¹⁰R¹¹(R¹²)⁻；(ii) R⁵ 是氢、羟基、硝基、卤素、三氟甲基、-NR¹⁴R¹⁵、-N⁺R¹⁴R¹⁵R¹⁶(R¹³)⁻、酰胺、C₁-C₁₂ 烷基、C₂-C₁₂ 烯基、氨基甲酸酯基、碳酸酯基、脲基或 -C(O)R¹⁸；(iii) R⁵ 任选地被卤素、羟基、巯基或 -COOH 取代；(iv) R⁵ 任选被氧、氮、硫、或 -C(O)- 插入；(v) R⁶ 为 C₁-C₁₂ 亚烷基、C₁-C₁₂ 亚烯基或亚芳基；(vi) R⁶ 任选地被 C₁-C₄ 烷基、C₂-C₄ 烯基、C₁-C₄ 烷氧基、羟基、巯基、卤素、氨基或 -CO₂R⁸ 取代；(vii) R⁶ 任选地被 C₁-C₄ 烷基、C₂-C₄ 烯基、C₁-C₄ 烷氧基、羟基、巯基、氨基或 -CO₂R⁸ 取代；(viii) R⁶ 任选地被 N 或 O 插入；(ix) R⁷ 是结合键或亚芳基；(x) R⁷ 任选被羟基、卤素、-C(O)CH₃、-NR¹⁰R¹¹、-N⁺R¹⁰R¹¹R¹²(R¹³)⁻ 取代；(xi) R⁸ 是氢、C₁-C₄ 烷基、C₂-C₄ 烯基或氨基；(xii) R⁹、R¹⁰、R¹¹ 和 R¹² 各自独立地为氢或 C₁-C₁₀ 烷基；(xiii) R¹³ 是卤化物、氢氧化物、硫酸盐、四氟硼酸盐或磷酸盐；(xiv) R¹⁴、R¹⁵ 和 R¹⁶ 各自独立地为氢、C₁-C₁₀ 烷基、被 -COOH 取代的 C₁-C₁₀ 烷基、C₂-C₁₂ 烯基、被 -COOH 取代的 C₂-C₁₂ 烯基、或 -C(O)R¹⁷；(xv) R¹⁷ 为羟基、

C₁-C₁₀烷基或C₂-C₁₂烯基;和(xvi)R¹⁸为氢、C₁-C₆烷基、羟基、-NR¹⁴R¹⁵、或N⁺R¹⁴R¹⁵R¹⁶(R¹³);及在式(LXIX)中:(i)R¹、R²、R³、R⁴和R⁵独立地是氢、氰基、羟基、-OCH₃或卤素,条件是R¹、R²、R³、R⁴和R⁵中的至少一个是氰基;和(ii)R⁶为C₁-C₁₂直链或支链的亚烷基、亚烯基、亚芳基、烷基(亚芳基)或芳基(亚烷基)。

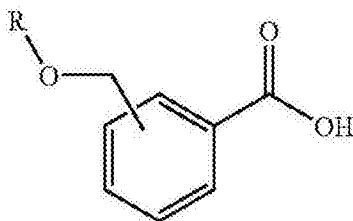
229.根据权利要求142所述的方法,其中所述渗透增强剂选自由式(LXX)、式(LXXI)和式(LXXII)的化合物组成的组:



(LXX);



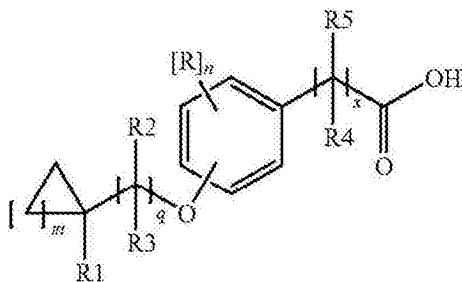
(LXXI); 及



(LXXII)

其中:在式(LXX)中:(i)R¹、R²和R³独立地为氢、甲基或卤素;(ii)R⁴是氢、甲基、甲氧基、羟基、卤素、乙酰基或2-羟基-乙氧基;和(iii)n是1、2、3或4;在式(LXXI)中:R是C₁-C₆直链或支链烷基;及在式(LXXII)中:R是甲基、乙基、异丙基、丙基、丁基、烯丙基、1-甲基烯丙基、2-甲基烯丙基或丁烯基。

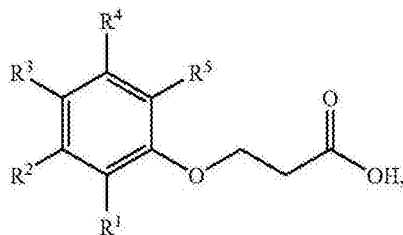
230.根据权利要求142所述的方法,其中所述渗透增强剂为具有环状部分的式(LXXIII)的化合物:



(LXXIII)

其中：(i) m 是 1、2、3、4、5 或 6；(ii) n 是 0、1、2、3 或 4；(iii) q 和 x 各独立地选自 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10；(iv) $[R]_n$ 中的 R (其中 n 可以是如上所述 0、1、2、3 或 4) 可以相同或不同 (如果 n 为 2、3 或 4)，并且是氢、卤素、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的烯氧基、或取代或未取代的芳氧基；及 (v) R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 各自独立地选自氢、卤素、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的芳氧基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的环烷基和取代或未取代的杂环芳基。

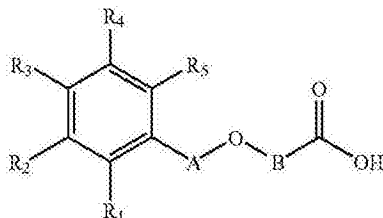
231. 根据权利要求 142 所述的方法，其中所述渗透增强剂为式 (LXXIV) 的丙基苯基醚：



(LXXIV)

其中：(i) R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 独立地选自氢、卤素、未取代或取代的烷基、未取代或取代的烯基、未取代或取代的烷氧基、未取代或取代的卤代烷氧基、羟基、 $-C(O)R^8$ 、硝基、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-N^+R^9R^{10}R^{11}$ (R^{12})、碳酸酯基、脲基、 CX_3 和氰基；(ii) R^8 为氢、 C_1 - C_4 烷基、 C_2 - C_4 烯基或氨基；(iii) R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 和 R^{12} 各自独立地为氢或 C_1 - C_{10} 烷基；和 (iv) X 是卤素。

232. 根据权利要求 142 所述的方法，其中所述渗透增强剂为式 (LXXV) 的二烷基醚：



(LXXV)

其中：(i) A 是直链或支链或取代或未取代的 C_1 - C_6 亚烷基；(ii) B 是直链或支链或取代或未取代的 C_1 - C_2 亚烷基；(iii) R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 各自独立为氢、卤素、未取代或取代的烷基、未取代或取代的烯基、未取代或取代的烷氧基、未取代或取代的卤代烷氧基、羟基、 $-C(O)R^8$ 、硝基、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-N^+R^9R^{10}R^{11}$ (R^{12})、碳酸酯基、脲基、 $-CX_3$ 或氰基，任选被 O 、 N 、 S 或 $-C(O)-$ 基团插

入,其中A和R₁可以一起形成环烷基;(iii)R⁸是氢、C₁-C₄烷基、C₂-C₄烯基或氨基;(iv)R⁹、R¹⁰、R¹¹和R¹²各自独立地为氢或C₁-C₁₀烷基;且X是卤素。

233. 根据权利要求142所述的方法,其中所述渗透增强剂为芳基酮化合物,选自由4-氧代-4-苯基丁酸;10-(4-羟基-苯基)-10-氧代癸酸;10-(2-羟基-苯基)-10-氧代癸酸;4-(4-甲氧基-苯基)-4-氧代-丁酸;5-(4-甲氧基-苯基)-5-氧代-戊酸;4-(3,5-二氟-苯基)-4-氧代-丁酸;5-氧代-5-苯基-戊酸;4-(2,4-二甲基-苯基)-4-氧代-丁酸;6-(4-甲氧基-3,5-二甲基-苯基)-6-氧代己酸;5-(4-异丙基-苯基)-5-氧代-戊酸;4-(2-甲氧基-苯基)-4-氧代-丁酸;4-(4-氟-苯基)-4-氧代-丁酸;6-(4-甲氧基-苯基)-6-氧代己酸;4-(3,5-二甲基苯基)-4-氧代-丁酸;6-(3,4-二甲基-苯基)-6-氧代己酸;4-(3,4-二甲基-苯基)-4-氧代-丁酸;4-氧代-4-(4-苯氧基-苯基)-丁酸;4-(2,5-二甲基-苯基)-4-氧代-丁酸;8-(3,5-二甲基苯基)-8-氧代-辛酸;6-(2,5-二氯-苯基)-6-氧代己酸;4-(2,5-二氯-苯基)-4-氧代-丁酸;6-(3,5-二甲基-苯基)-6-氧代己酸;10-(2,5-二羟基-苯基)-10-氧代癸酸;8-氧代-8-苯基辛酸;6-(2,5-二氟-苯基)-6-氧代己酸;7-氧代-7-苯基-庚酸;4-(4-乙基-苯基)-4-氧代-丁酸;4-(2,4-二氟-苯基)-4-氧代-丁酸;4-(4-丁氧基-苯基)-4-氧代-丁酸;4-氧代-4-(4-丙基-苯基)-丁酸;4-氧代-4-(4-戊基苯基)-丁酸;4-(4-己氧基-苯基)-4-氧代-丁酸;4-(2,5-二氟-苯基)-4-氧代-丁酸;5-(4-氯-苯基)-5-氧代-戊酸;6-(3,5-二氟-苯基)-6-氧代己酸;4-氧代-4-对甲苯基-丁酸;6-氧代-6-苯基-己酸;5-氧代-5-(4-苯氧基-苯基)-戊酸;5-氧代-5-(3-苯氧基苯基)-戊酸;和7-氧代-7-(3-苯氧基-苯基)-庚酸组成的组。

234. 根据权利要求142所述的方法,其中所述渗透增强剂选自下述组成的组:

(a) 选自由花生四烯酸、月桂酸、辛酸、癸酸、肉豆蔻酸、棕榈酸、硬脂酸、亚油酸、亚麻酸、二癸酸酯、三癸酸酯、单油酸酯、二月桂精、甘油基1-单癸酸酯、1-十二烷基氮杂环庚-2-酮、酰基肉碱、酰基胆碱、C₁₋₁₀烷基酯、单甘油酯、甘油二酯和它们药学上可接受的盐组成的组中的化合物;

(b) 胆汁盐,选自胆酸、脱氢胆酸、脱氧胆酸、谷氨酸胆酸、甘氨酸胆酸、甘氨酸脱氧胆酸、牛磺胆酸、牛磺脱氧胆酸、鹅去氧胆酸、熊去氧胆酸、牛磺-24,25-二氢夫西地钠和甘氨酸二氢夫西地钠;

(c) 聚氧乙烯-9-月桂基醚;

(d) 选自EDTA和柠檬酸的螯合剂;

(e) 水杨酸酯;

(f) 胶原的N-酰基衍生物;

(g) β-二酮的N-氨基酰基衍生物;

(h) 离子或非离子表面活性剂;

(i) 聚氧乙烯-20-十六烷基醚;

(j) 全氟化合物乳剂;及

(k) 选自由不饱和环脲、1-烷基-烷酮、1-链烯基氮杂环烷酮、乙二醇、吡咯、氮酮和萘烯组成的组中的化合物。

235. 根据权利要求142所述的方法,其中所述渗透增强剂选自由多元脂肪族C₂-C₁₀醇、具有C₂-C₄亚烷基的聚亚烷基二醇、多元脂肪族C₂-C₁₀醇和具有C₂-C₄亚烷基的聚亚烷基二醇的非烷氧基化醚、氮酮、萘烯、萘类化合物、吡咯烷酮和亚砷组成的组。

236. 根据权利要求142所述的方法,其中所述渗透剂为由聚合物构成的纳米颗粒和胶束,所述聚合物选自由葡聚糖、羧甲基葡聚糖、壳聚糖、三甲基壳聚糖、聚(乳酸-共-乙醇酸)(PLGA)、聚乳酸(PLA)、聚乙醇酸(PGA)、聚乙烯醇(PVA)、聚酞、聚丙烯酸酯、聚甲基丙烯酸酯、聚丙烯酰胺、聚甲基丙烯酸酯、葡聚糖、壳聚糖、纤维素、羟丙基甲基纤维素、淀粉、树状聚物、肽、蛋白质、聚乙二醇和聚(乙二醇-共-丙二醇)和它们的合成衍生物组成的组。

237. 根据权利要求142所述的方法,其中所述渗透剂是人工合成的肽配体。

238. 根据权利要求142的方法,其中所述渗透剂是可生物降解的聚合物,所述聚合物为乳酸和乙醇酸或它们的对映异构体的共聚物。

239. 根据权利要求142的方法,其中所述渗透剂选自由基于肽序列的膜易位全长肽序列、及其片段、由其衍生的基序、其衍生物、其类似物以及肽模拟物组成的组。

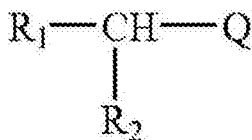
240. 根据权利要求142的方法,其中所述渗透增强剂为D-型逆转化的肽。

241. 根据权利要求142的方法,其中所述渗透增强剂为组合物包括:(1)一种渗透增强剂,其:(i)在室温下是固体;和(ii)是颗粒形式的具有从8至14个碳原子的碳长度的中链脂肪酸的盐;和(2)速率控制聚合物。

242. 根据权利要求142的方法,其中所述渗透增强剂选自由中链或长链的脂肪酸的单、二和三甘油酯;脂肪酸和二醇的酯以及混合脂肪酸和二醇的酯以及它们的混合物;具有约7至约55个碳原子的丙二醇的二酯;具有19至23个碳原子的癸酸和辛酸的丙二醇酯;以及它们的混合物组成的组。

243. 根据权利要求142所述的方法,其中所述渗透增强剂是具有6至20个碳原子的碳链长度的中链脂肪酸或中链脂肪酸衍生物;条件是(i)当增强剂是中链脂肪酸的酯时,所述从6至20个碳原子的碳链长度涉及羧酸部分的碳链长度,和(ii)当所述增强剂是中链脂肪酸的醚时,至少一个烷氧基具有6个原子的碳链长度,并且其中所述渗透增强剂在室温下是固体。

244. 根据权利要求142所述的方法,其中所述渗透增强剂为式(LXXVII)的化合物:



(LXXVII)

其中Q是:(1)部分或完全中和的-COOH,或(2)部分或完全中和的-SO₃H,或(3)具有1至约12个碳原子的单或二-取代的烷基或烯基,其取代基是部分或完全中和的-COOH或部分或完全中和的-SO₃H;且R₁和R₂独立地是:(1)具有1到约12个碳原子的未取代的烷基或烯基,或(2)具有1至约12个碳原子的取代的烷基或烯基,其取代基选自(i)部分或完全中和的-COOH,(ii)部分或完全中和的-SO₃H,(iii)-NH₂,(iv)-CONH₂;及(v)-OH。

245. 根据权利要求142所述的方法,其中所述渗透增强剂为包含12-聚L-肽或其同源物的纯化的合成多肽的配体。

246. 根据权利要求142所述的方法,其中所述渗透增强剂是包括同时具有疏水性氨基酸和带电荷的氨基酸的肽序列的肽;任选地,所述肽序列通过疏水部分进行修饰。

247. 根据权利要求142所述的方法,其中所述渗透增强剂是与基本上疏水的介质相关

联的中链脂肪酸盐。

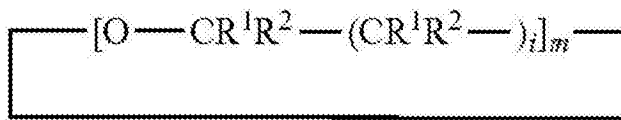
248. 根据权利要求142所述的方法,其中所述渗透增强剂包括:(1)辛酸盐、癸酸钠、十二烷酸钠以及它们的组合;(2)疏水介质以产生悬浮液,其中所述疏水介质选自由脂族分子、环状分子、芳族分子及它们组合所组成的组;以及(3)卵磷脂、胆汁盐或非离子型洗涤剂。

249. 根据权利要求142所述的方法,其中所述渗透增强剂是由大肠杆菌衍生的肽;任选地所述肽被修饰以增加其疏水性。

250. 根据权利要求142所述的方法,其中所述渗透增强剂是磷酸钙纳米粒子。

251. 根据权利要求142所述的方法,其中所述渗透增强剂包括脂肪酸、中链甘油酯、表面活性剂、类固醇类洗涤剂、酰基肉毒碱、烷酰基胆碱、N-乙酰化氨基酸、酯、它们的盐和衍生物、或它们的任意组合。

252. 根据权利要求142所述的方法,其中所述渗透增强剂是式(LXXVIII)的冠醚的原酸酯衍生物:



(LXXVIII)

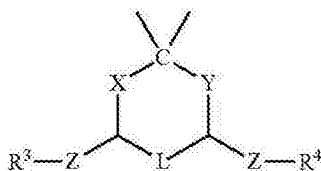
其中:

(i) m是4、5、6、7或8;

(ii) i每次出现时独立地为1或2;

(iii) R¹和R²每次出现时独立地选自氢;直链或支链的和取代或未取代的C₁-C₁₀烷基、烯基或炔基;和取代的或未取代的具有至多10个环原子的芳基,或者R¹和R²形成氧代基团;

(iv) R¹、R²在冠醚中至少出现一次,与R¹和R²结合的碳和直接结合到式(LXXVIII)的醚氧的碳,一起形成子式(LXXVIII(a))的结构:



(LXXVIII(a))

其中L连接基是不存在的或选自共价键和(CR⁵R⁶)_n,每一次出现R⁵和R⁶时其独立地选自:氢;直链或支链的和取代或未取代的C₁-C₁₀烷基,烯基或炔基;和取代的或未取代的具有至多10个环原子的芳基;n是1、2或3;X和Y,彼此独立地选自O和S;Z,独立地每次出现时,是不存在的或是吸电子基团;R³和R⁴,独立地每次出现时,选自:氢;直链或支链的和取代或未取代的C₁-C₁₀烷基,烯基或炔基;和取代的或未取代的具有至多10个环原子的芳基;H(OCH₂CH₂)_k-H(OCH₂CH₂)_kO-,其中k为1、2、3、4、5、6、7、8、9或10;并且其中取代基,如果存在的话,选自羟基、卤素和O-CH₃。

253. 根据权利要求142所述的方法,其中所述渗透增强剂是在非水疏水载体中的冠化合物,任选地冠化合物与抗衡离子关联,其中所述冠化合物选自下述组成的组:(i)环状聚酯;(ii)环聚酰胺;(iii)环聚醚;(iv)环状聚脲;(v)聚硫酯;(vi)氨基酸聚合物;(vii)聚

二硫化物；(viii) 环状聚二恶烷酮，和 (ix) 属于 (i) 至 (ix) 中一个以上的环状化合物，其中所述冠为能够与阳离子形成电荷掩蔽络合物的阳离子结合冠化合物。

254. 根据权利要求142所述的方法，其中所述渗透增强剂与膜转运体的共价结合，所述膜转运体是肽、脂肪酸、或胆汁酸。

255. 根据权利要求142所述的方法，其中所述渗透增强剂是酰基-L-肉毒碱。

256. 根据权利要求255所述的方法，其中所述渗透增强剂是月桂酰基-L-肉毒碱。

257. 根据权利要求142所述的方法，其中所述渗透增强剂包括：(i) 胆固醇衍生物的阴离子剂，(ii) 负电荷中和剂和阴离子表面活性剂的混合物，(iii) 非离子表面活性剂，以及 (iv) 阳离子型表面活性剂。

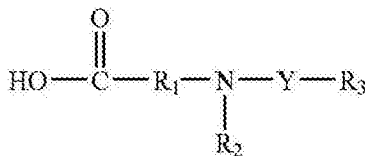
258. 根据权利要求142所述的方法，其中所述渗透增强剂是4-[(4-氯-2-羟基苯甲酰基)氨基]丁酸。

259. 根据权利要求142所述的方法，其中所述渗透增强剂选自下述组成的组：3-[4-(环丙基甲氧基)苯基]丙酸；4-(环丁基甲氧基)苯甲酸；[4-(环丁基甲氧基)-3-甲氧基苯基]乙酸；4-(环丙基甲氧基)苯甲酸；[4-(环丙基甲氧基)苯基]乙酸；2-(环丁基甲氧基)苯甲酸；[4-(环戊氧基)-3-甲氧基苯基]乙酸；[4-(环丙基甲氧基)-3-甲氧基苯基]乙酸；2-(环丙基甲氧基)苯甲酸；2-(环戊基氧基)苯甲酸；2-(环己基甲氧基)苯甲酸；3-(环丙基甲氧基)苯甲酸；3-(环丁基甲氧基)苯甲酸；3-(环戊氧基)苯甲酸；3-(环己基甲氧基)苯甲酸；4-(环戊氧基)苯甲酸；4-(环戊氧基)苯甲酸；[4-(环丁基甲氧基)苯基]乙酸；3-[4-(环丁基甲氧基)苯基]丙酸；[4-(环己基甲氧基)苯基]乙酸；3-[4-(环己基甲氧基)苯基]丙酸；[4-(环己基甲氧基)-3-甲氧基苯基]乙酸；3-[2-(环丙基甲氧基)苯基]丙酸；[4-(环戊氧基)苯基]乙酸和3-[4-(环戊氧基)苯基]丙酸。

260. 根据权利要求142所述的方法，其中所述渗透增强剂是选自N-(5-氯水杨酰基)-8-氨基辛酸、N-(10-[2-羟基苯甲酰基]氨基)癸酸和N-(8-[2-羟基苯甲酰基]氨基)辛酸钠组成的组的化合物的二钠盐、乙醇溶剂化物以及水合物。

261. 根据权利要求142所述的方法，其中所述渗透增强剂是N-(5-氯水杨酰基)-8-氨基辛酸二钠盐的晶体形式。

262. 根据权利要求142所述的方法，其中所述渗透增强剂是式(LXXIX)的渗透增强剂：



(LXXIX)

其中：

(i) Y是羰基或SO₂；

(ii) R₁是C₃-C₂₄烷基、C₂-C₂₀烯基、C₂-C₂₀炔基、环烷基或芳基；

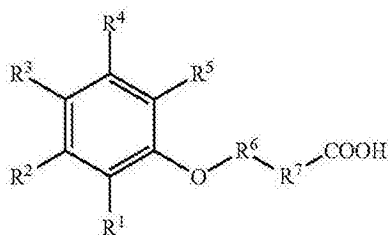
(iii) R₂是氢、C₁-C₄烷基或C₂-C₄烯基；

(iv) R₃为C₁-C₇烷基、C₃-C₁₀环烷基、芳基、噻吩基、吡咯基或吡啶基，其中R₃任选被一个或多个C₁-C₅烷基、C₂-C₄烯基、卤素，SO₂、COOH或SO₃H取代。

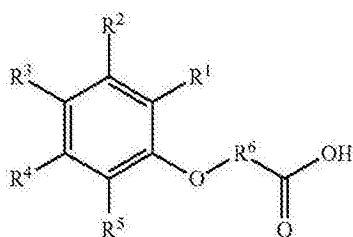
263. 根据权利要求142所述的方法,其中所述渗透增强剂是平均颗粒尺寸小于约1000微米的微粒或纳米颗粒的形式,且所述渗透增强剂是式(LXXX)、(LXXXI)、(LXXXII)、(LXXXIII)或(LXXXIV)的渗透增强剂:



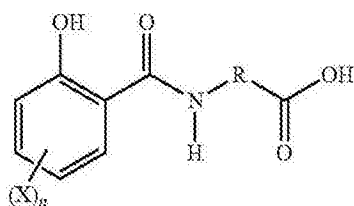
(LXXX);



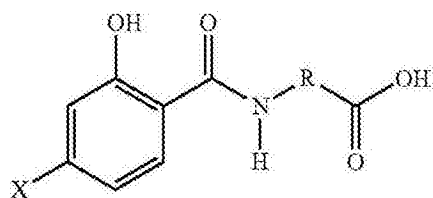
(LXXXI);



(LXXXII);



(LXXXIII);



(LXXXIV)

其中:

(a) 在式 (LXXX) 中:

(i) Ar 为苯基或萘基;

(ii) Ar 任选取代有一个或多个羟基、卤素、C₁-C₄烷基、C₁-C₄烯基、C₁-C₄烷氧基或 C₁-C₄卤代烷氧基;

(iii) R¹ 是 C₃-C₂₀烷基、C₄-C₂₀烯基、苯基、萘基、(C₁-C₁₀烷基) 苯基、(C₁-C₁₀烯基) 苯基、(C₁-C₁₀烷基) 萘基、(C₁-C₁₀烯基) 萘基、苯基 (C₁-C₁₀烷基)、苯基 (C₁-C₁₀烯基)、萘基 (C₁-C₁₀烷基) 或萘基 (C₁-C₁₀烯基);

(iv) R¹ 任选被 C₁-C₄烷基、C₂-C₄烯基、C₁-C₄烷氧基、C₁-C₄卤代烷氧基、羟基、巯基或它们的任意组合取代;

(v) R² 是氢、C₁-C₄烷基或 C₂-C₄烯基; 和

(vi) R¹ 任选被 O、N、S 或它们的任意组合插入; 其中术语“2-OH-Ar”指的是在 2-位上具有羟基的苯基或萘基;

(b) 在式 (LXXXI) 中:

(i) R¹、R²、R³ 和 R⁴ 各自独立为氢、羟基、卤素、C₁-C₄烷基、C₂-C₄烯基、C₁-C₄烷氧基、-C(O)R⁸、-NO₂、-NR⁹R¹⁰ 或 -N⁺R⁹R¹⁰R¹¹ (R¹²)⁻;

(ii) R⁵ 是氢、羟基、-NO₂、卤素、-CF₃、-NR¹⁴R¹⁵、-N⁺R¹⁴R¹⁵R¹⁶ (R¹³)⁻、酰胺基、C₁-C₁₂烷氧基、C₁-C₁₂烷基、C₁-C₁₂烯基、氨基甲酸酯基、碳酸酯基、脲基、或 -C(O)R¹⁸;

(iii) R⁵ 任选地被卤素、羟基、巯基或羧基取代;

(iv) R⁵ 是任选被 O、N、S 或 -C(O)- 插入;

(v) R⁶ 为 C₁-C₁₂亚烷基、C₁-C₁₂亚烯基或亚芳基;

(vi) R⁶ 任选地被 C₁-C₄烷基、C₂-C₄烯基、C₁-C₄烷氧基、羟基、巯基、卤素、氨基或 -CO₂R⁸ 取代;

(vii) R⁶ 任选被 O 或 N 插入;

(viii) R⁷ 是结合键或亚芳基;

(ix) R⁷ 任选地被羟基、卤素、-C(O)CH₃、-NR¹⁰R¹¹ 或 -N⁺R¹⁰R¹¹R¹² (R¹³)⁻ 取代;

(x) R⁸ 为氢、C₁-C₄烷基、C₂-C₄烯基或氨基;

(xi) R⁹、R¹⁰、R¹¹ 和 R¹² 独立地是氢或 C₁-C₁₀烷基;

(xii) R¹³ 是卤化物、氢氧化物、硫酸盐、四氟硼酸盐或磷酸盐;

(xiii) R¹⁴、R¹⁵ 和 R¹⁶ 各自独立地是氢、C₁-C₁₀烷基、羧基取代的 C₁-C₁₀烷基、C₂-C₁₂烯基、羧基取代的 C₂-C₁₂烯基或 -C(O)R¹⁷;

(xiv) R¹⁷ 为羟基、C₁-C₁₀烷基或 C₂-C₁₂烯基;

(xv) R¹⁸ 为氢、C₁-C₆烷基、羟基、-NR¹⁴R¹⁵ 或 -N⁺R¹⁴R¹⁵R¹⁶ (R¹³)⁻;

(c) 在式 (LXXXII) 中:

(i) R¹、R²、R³、R⁴ 和 R⁵ 各自独立为氢、-CN、羟基、-OCH₃ 或卤素, 其中 R¹、R²、R³、R⁴ 和 R⁵ 中至少一个是 -CN; 和

(ii) R⁶ 是 C₁-C₁₂直链或支链的亚烷基、亚烯基、亚芳基、烷基 (亚芳基) 或芳基 (亚烷基);

(d) 在式 (LXXXIII) 中:

(i) X 每次出现时为氢、卤素、羟基或 C₁-C₃烷氧基;

(ii) R 是取代或未取代的 C₁-C₃亚烷基或取代的或未取代的 C₂-C₃亚烯基; 和

(iii) n是1、2、3或4;

(e) 在式(LXXXIV)中:

(i) X为卤素;和

(ii) R是取代或未取代的C₁-C₃亚烷基或取代的或未取代的C₂-C₃亚烯基。

264. 根据权利要求142所述的方法,其中所述渗透增强剂选自由3-(3-己氧基-2-羟基-丙氧基)-丙烷-1,2-二醇和3-[2-羟基-3-(2-羟基-2-辛氧基-丙氧基)-丙氧基]-丙烷-1,2-二醇组成的组。

265. 根据权利要求142所述的方法,其中所述渗透增强剂选自由多晶型形式的SNAC和4-CNAB钠组成的组。

266. 根据权利要求142所述的方法,其中所述渗透增强剂选自由4-(4-甲氧基苯基)丁酸,5-(2-甲氧基苯基)戊酸,5-(3-氟苯基)戊酸,5-(3-甲氧基苯基)戊酸,6-(3-氟苯基)己酸,3-(4-叔丁基苯基)丙酸,3-(4-正丁基苯基)丙酸,3-(4-正丙基苯基)丙酸,3-(4-正-丙氧基苯基)丙酸,3-(4-异丙氧基苯基)丙酸,3-(4-正丁氧基苯基)丙酸,3-(3-苯氧基苯基)丙酸,3-(3-乙氧基苯基)丙酸,3-(3-异丙氧基苯基)丙酸,3-(3-正丁氧基苯基)丙酸,3-(3-正丙氧基苯基)丙酸,3-(3-异丁氧基苯基)丙酸,3-(4-异丁氧基苯基)丙酸,4-(4-乙基苯基)丁酸,4-(4-异丙基苯基)丁酸,5-(4-乙基苯基)戊酸,和它们药学上可接受的盐组成的组。

267. 根据权利要求142所述的方法,其中所述渗透增强剂为其非离子化形式是渗透增强剂的化合物的盐。

268. 根据权利要求267所述的方法,其中所述盐在离子化形式渗透增强剂的阴离子和正电荷基团之间形成,并且其中所述阴离子选自下述组成的组:氯化物,溴化物,碘化物,碳酸盐,硝酸盐,硫酸盐,硫酸氢盐,磷酸盐,一氢磷酸盐,二氢磷酸盐,偏磷酸盐,焦磷酸盐,甲酸盐,乙酸盐,己二酸盐,丁酸盐,丙酸盐,琥珀酸盐,羟乙酸盐,葡糖酸盐,乳酸盐,苹果酸盐,酒石酸盐,柠檬酸盐,抗坏血酸盐,葡糖醛酸盐,马来酸盐,富马酸盐,丙酮酸盐,天冬氨酸盐,谷氨酸盐,苯甲酸盐,邻氨基苯甲酸盐,甲磺酸盐,4'-羟基苯甲酸盐,苯乙酸盐,扁桃酸盐,双羟萘酸盐(扑酸盐),甲磺酸盐,乙磺酸盐,乙烷二磺酸盐,苯磺酸盐,泛酸盐,2-羟乙基磺酸盐,对甲苯磺酸盐,磺胺酸盐,环己胺磺酸盐,樟脑酸盐,樟脑磺酸盐,二葡糖酸盐,环戊烷丙酸盐,十二烷基硫酸盐,葡庚糖酸盐,磷酸甘油,庚酸盐,2-羟乙基磺酸盐,烟酸盐,异烟酸盐,1-萘磺酸盐,2-萘磺酸盐,草酸盐,棕榈酸盐,果胶酸盐,过硫酸盐,2-苯基丙酸盐,苦味酸盐,新戊酸盐,硫氰酸盐,甲磺酸盐,十一烷酸盐,硬脂酸盐,海藻酸盐, β -羟基丁酸盐,水杨酸盐,粘酸盐,半乳糖醛酸盐,辛酸盐,异丁酸盐,丙二酸盐,辛二酸盐,癸二酸盐,氯苯甲酸盐,甲基苯甲酸盐,二硝基苯甲酸盐,邻苯二甲酸盐,苯乙酸盐,羟乙磺酸盐,乳糖酸盐,对氨基苯甲酸盐,氨基磺酸盐,二乙基乙酸盐,庚二酸盐,氨基磺酸盐,丙烯酸盐, γ -羟基丁酸盐,和甲氧基苯甲酸盐。

269. 根据权利要求267所述的方法,其中所述盐在离子化形式渗透增强剂的阳离子和带负电荷的基团之间形成,并且所述阳离子选自下述组成的组:钠,铝,锂,钙,镁,锌,铵,咖啡因,精氨酸,二乙胺,N-乙基哌啶,组氨酸,葡糖胺,异丙胺,赖氨酸,吗啉,N-乙基吗啉,哌嗪,哌啶,三乙胺,三甲胺,乙醇胺,二乙醇胺,N-甲基葡糖胺,及三(羟甲基)氨基甲烷。

270. 根据权利要求142所述的方法,其中所述渗透增强剂同时包括至少一个疏水基团

与至少一个亲水基团。

271. 根据权利要求270所述的方法,其中所述至少一个疏水基团选自苯基、萘基、环己基和长链脂族基团组成的组。

272. 根据权利要求270所述的方法,其中所述至少一个亲水基团选自羧酸基团、羧酸酯基、酰胺基、氨基和巯基组成的组。

273. 根据权利要求148所述的方法,其中所述药物组合包含药学上可接受的载体。

274. 根据权利要求273所述的方法,其中所述药学上可接受的载体选自下述组成的组:酸化剂,气溶胶推进剂,空气置换剂,醇变性剂,碱化剂,消泡剂,抗微生物防腐剂,抗氧化剂,缓冲剂,螯合剂,涂层剂,着色剂,配位剂,干燥剂,乳化剂和/或增溶剂,过滤助剂,香精或香料,助流剂和/或防结块剂,保湿剂,增塑剂,聚合物,溶剂,吸附剂,二氧化碳吸附剂,硬化剂,悬浮剂和/或粘度增加剂,甜味剂,片剂粘合剂,片剂和/或胶囊稀释剂,片剂崩解剂,等渗剂,调味和/或增甜赋形剂,油性媒介物,固体载体赋形剂,无菌载体,憎水剂,和润湿和/或增溶剂。

275. 根据权利要求148所述的方法,其中所述药物组合物的剂型选自舌下剂型,口腔快溶剂型和薄膜剂型组成的组。

276. 根据权利要求142所述的方法,其中该方法还包括膀胱内施用治疗有效量的组合物,所述组合物包括肝素、局部麻醉剂和缓冲剂的化合物。

277. 根据权利要求142所述的方法,其中该方法还包括施用治疗有效量的选自氯化奥昔布宁和托特罗定组成的组中的抗胆碱能药物。

278. 根据权利要求142所述的方法,其中该方法还包括施用治疗有效量的美司钠。

279. 根据权利要求142所述的方法,其中该方法还包括施用治疗有效量的止痛剂或麻醉剂,以控制疼痛。

280. 一种治疗选自HIV感染、前列腺癌、骨关节炎、朊病毒、包括变体克罗伊茨费尔特-雅各布病、炎性心肌损伤、骨坏死、椎间盘变性、阿尔茨海默病中 β -淀粉样蛋白诱导的毒性、动脉粥样硬化和异常凝血组成的组的疾病或病症的方法,包括口服给药的步骤:

(a) 药学上有效量的选自戊聚糖多硫酸钠、戊聚糖多硫酸钾和戊聚糖多硫酸钙组成的组的戊聚糖多硫酸盐;

(b) 一定量的渗透增强剂,用以改善戊聚糖多硫酸盐的生物利用度;和

(c) 任选的,药学可接受的载体,

给需要治疗选自HIV感染、前列腺癌、骨关节炎、朊病毒、包括变体克罗伊茨费尔特-雅各布病、炎性心肌损伤、骨坏死、椎间盘变性、阿尔茨海默病中 β -淀粉样蛋白诱导的毒性、动脉粥样硬化和异常凝血组成的组的疾病或病症的患者,以治疗选自HIV感染、前列腺癌、骨关节炎、朊病毒、包括变体克罗伊茨费尔特-雅各布病、炎性心肌损伤、骨坏死、椎间盘变性、阿尔茨海默病中 β -淀粉样蛋白诱导的毒性、动脉粥样硬化和异常凝血组成的组的疾病或病症。

281. 一种治疗与炎症相关的疾病或病症的方法,包括以下给药的步骤:

(a) 治疗有效量的戊聚糖多硫酸盐;及

(b) 一定量的渗透增强剂用以改善戊聚糖多硫酸盐的生物利用度。

282. 根据权利要求281的方法,其中所述炎症相关的疾病或病症选自类风湿关节炎、幼

年型类风湿关节炎、骨关节炎、银屑病、银屑病关节炎、强直性脊柱炎、红斑狼疮、多发性硬化症或哮喘组成的组。

283. 根据权利要求282的方法,其中所述炎症相关的疾病或病症选自骨关节炎和类风湿关节炎组成的组。

284. 根据权利要求281的方法,其中所述受试者为人类受试者。

285. 根据权利要求281的方法,其中所述受试者是选自由狗、猫、马、驴、牛、猪、山羊和绵羊组成的组的社会性或经济性重要的动物。

286. 根据权利要求281的方法,其中所述戊聚糖多硫酸盐选自由戊聚糖多硫酸钠、戊聚糖多硫酸钙、戊聚糖多硫酸钾组成的组。

287. 根据权利要求286的方法,其中所述戊聚糖多硫酸盐是戊聚糖多硫酸钠。

288. 根据权利要求281的方法,其中所述戊聚糖多硫酸盐在药物组合物中给药,其中所述药物组合物还包含至少一种药学上可接受的载体、赋形剂或填充剂。

289. 根据权利要求286的方法,其中所述药物组合物包含渗透促进剂。

290. 根据权利要求281的方法,其中所述方法可以进一步包括施用治疗有效量的至少一种治疗炎症有效的另外的药剂。

291. 根据权利要求290的方法,其中所述渗透增强剂能够有效地增加所施用的至少一种另外的药剂的生物利用度。

292. 根据权利要求290的方法,其中当施用一个另外的药剂时,施用方式选自:

(a) (i) 药物组合物中的戊聚糖多硫酸盐; (ii) 所述药物组合物中的渗透增强剂; 和 (iii) 也在所述药物组合物中的至少一种另外的药剂;

(b) (i) 戊聚糖多硫酸盐; (ii) 渗透增强剂; 和 (iii) 至少一种另外的药剂;

(c) (i) 药物组合物中的戊聚糖多硫酸盐; (ii) 所述药物组合物中的渗透增强剂; 和 (iii) 至少一种另外的药剂;

(d) (i) 第一药物组合物中的戊聚糖多硫酸盐; (ii) 第一药物组合物中的渗透增强剂; 和 (iii) 第二药物组合物中的至少一种另外的药剂; 以及

(e) (i) 戊聚糖多硫酸盐; (ii) 渗透增强剂; 和 (iii) 药物组合物中的至少一种另外的药剂。

293. 根据权利要求290的方法,其中另外的治疗药剂选自由以下组成的组:

(1) 选自由鲑降钙素、鳗鱼降钙素和人降钙素的组成的组的降钙素;

(2) 选自包括(Asu^{1,7}) 鳗鱼降钙素、降钙素的变体、包括降钙素的17-21氨基酸残基的降钙素的片段、以及缺失1-9氨基酸残基的降钙素的截短衍生物的降钙素衍生物;

(3) 选自由唑来膦酸、依替膦酸盐、氯膦酸盐、替鲁膦酸盐、帕米膦酸盐、奈立膦酸盐、奥帕膦酸盐、阿仑膦酸盐、伊班膦酸盐、米诺膦酸盐、伊卡膦酸盐和利塞膦酸盐组成的组的双膦酸盐;

(4) 雷奈酸锶;

(5) 骨形态发生蛋白-7 (BMP-7), 和其包括一个或多个保守氨基酸取代的同源物;

(6) 选择性iNOS (诱导型一氧化氮合酶) 抑制剂, 包括cindunistat; 盐酸氨基胍; 2-氨基-5,6-二氢-6-甲基-4H-1,3-噻嗪盐酸盐; AR-C 102222 (5-[(4'-氨基-5',8'-二氟螺[哌啶-4,2'(1'H)-喹啉]-1-基)羰基]-2-吡啶甲腈盐酸盐); BYK 191023二盐酸盐 (2-[2-(4-

甲氧基-2-吡啶基)乙基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶二盐酸盐);(S)-乙基异硫脲氢溴酸盐;2-氨基哌啶盐酸盐;(S)-异丙基异硫脲氢溴酸盐;(S)-甲基异硫脲硫酸盐; N^6 -(1-亚氨基乙基)-L-赖氨酸盐酸盐; N^5 -(1-亚氨基乙基)-L-鸟氨酸盐酸盐;和N-[[3-(氨基甲基)苯基]甲基]-乙脒二盐酸盐);

(7) 基质金属蛋白酶(MMP)抑制剂,其中所述基质金属蛋白酶选自由以下组成的组:聚集蛋白聚糖,MMP-1,MMP-13,MMP-3,组织蛋白酶K,或者在组织破坏的分解代谢过程参与的另一酶,包括巴马司他,马立马司他,伊洛马司他,普淋司他,西马司他,MMI-166(N- α -[4-(2-苯基-2H-四唑-5-基)苯基磺酰基]-D-色氨酸),MMI-270((2R)-N-羟基-2-[(4-甲氧基苯基)磺酰基(吡啶-3-基甲基)氨基]-3-甲基丁酰胺),ABT-770((S)-N-[1-[[4'三氟甲氧基-[1,1'-联苯]-4-基]氧基]甲基-2-(4,4-二甲基-2,5-二氧代-1-咪唑烷基)乙基]-N-羟基甲酰胺),RS-130830(4-(((3-(4-氯苯氧基)苯基)磺酰基)甲基)-N-羟基四氢-2H-吡喃-4-甲酰胺),CAS登记号239796-97-5(1-苄基-(4-(4-氯苯氧基)苯基)磺酰基)-N-羟基哌啶-4-甲酰胺),索利司他,KB-R-7785,GI-129471,rebimastat,坦诺司他,Ro-28-2653,544678-85-5,吡啶二酰胺,868-68-30-3,CAS登记号582311-81-7,强力霉素,和metastat;

(8) 金属蛋白酶内源性抑制剂,包括TIMP3;

(9) 组织蛋白酶K抑制剂,包括odanacatib;

(10) COX-2抑制剂,例如罗非考昔,伐地考昔,塞来考昔,艾托考昔,罗美昔布,帕瑞考昔,地拉考昔,替拉考昔(tiracoxib),美洛昔康,尼美舒利,(1,1-二甲基庚基)-6a,7,10,10a-四氢-1-羟基-6,6-二甲基-6H-二苯并[b,d]吡喃羧酸(CT-3),5,5-二甲基-3-(2-丙氧基)-4-甲磺酰基苯基-2(5H)-咪唑酮;卡布洛芬;2-(乙酰氧基)苯甲酸3-[(硝基氧基)甲基]苯基酯(NCX4016),P54(一种姜黄衍生物);2,6-双(1,1-二甲基乙基)[(E)-(2-乙基-1,1-二氧代异噻唑烷亚基)甲基]苯酚(S-2474),5(R)-硫代磺胺-3(2H)-苯并咪唑酮(SVT-2016)和N-[3-(甲酰基-氨基)氧苯氧基-4H苯并吡喃]甲磺酰胺(T-614);或其药学上可接受的盐;

(11) COX-1/COX-2混合抑制剂如双氯芬酸;

(12) TNF α 抑制剂如依那西普,阿达木单抗,或英夫利昔单抗;

(13) 非甾体抗炎药(NSAID)止痛剂例如:选自由吡罗昔康,替诺昔康和美洛昔康的组成的组中的烯醇酸;选自由托美丁,酮咯酸,米索前列醇,和佐美酸组成的组中的杂芳基乙酸;选自由吡罗美辛,甲芬那酸,舒林酸和依托度酸组成的组中的吡罗或茚乙酸;选自由非那西汀和乙酰氨基酚组成的组中的对氨基苯酚衍生物;选自由萘普生,氟比洛芬,非诺洛芬,奥沙普秦,卡洛芬,酮洛芬和布洛芬组成的组中的丙酸;选自由尼美舒利组成的组中的磺酰苯胺;选自由甲灭酸,甲氯芬那和氟灭酸组成的组中的芬那酸(fenamate);烷酮;选自由泰松,羟布宗,安替比林,氨基比林和酮保泰松(kebuzone)组成的组中的吡唑啉酮;以及选自由乙酰水杨酸(阿司匹林),水杨酸盐,双水杨酯,二氟尼柳,奥沙拉秦,芬多沙(fendosal),柳氮磺吡啶和硫代水杨酸组成的组中的水杨酸;

(14) 选自由抗DKK1抗体和激活素拮抗剂组成的组中的骨形成剂;

(15) 骨抗吸收剂;

(16) 雌激素、部分雌激素激动剂、或雌激素-孕激素组合的类固醇激素,其中所述激素选自由泼尼松龙,泼尼松,甲泼尼龙,倍他米松,氢化可的松,可的松,曲安西龙,地塞米松,倍氯米松,布地奈德,脱氧皮质酮和氟氢可的松组成的组;

(17) SERM (选择性雌激素受体调节剂), 选自由巴多昔芬乙酸盐, 欧司哌米芬, 雷洛昔芬, 阿佐昔芬, 屈洛昔芬, 他莫昔芬, 4-羟基他莫昔芬, 4'-碘他莫昔芬, 托瑞米芬, (去氨基羟基)-托瑞米芬, 氯地芬 (chlomiphene), 左美洛昔芬, 奥美昔芬, 苯并二氢吡喃衍生物, 香豆素衍生物, 碘昔芬, 萘福昔定, 米泼昔芬磷酸盐 (TAT-59), 阿佐昔芬, 拉索昔芬, (E)-1-丁胺, 4-(4-(2-氯-1,2-二苯基乙烯基)苯氧基)-N,N-二乙基二氢柠檬酸盐 (MDL-103323), 阿考比芬, (EM-652), EM-800, 氟维司群, N-(正丁基)-11-[3,17 β -雌二醇-1,3,5(10)-三烯7 α -基]N-甲基十一酰胺 (ICI 164,384), 己烯雌酚, 染料木黄酮, 萘福昔定, 硝米芬, 甲氧炔雌醇, 二酚羟基甾, 赤型-MEA, 6-羟基-2-萘丙酸, 异喹啉-3-硫酸盐, 环吩嗪, 氯烯雌酚醚, 乙胺氧三苯醇, 拉索昔芬, 巴多昔芬, 染料木素, 替勃龙, 欧司哌米芬, 替米利芬, 屈洛昔芬, 帕诺米芬, 秦哌昔芬, 米泼昔芬和faslodex组成的组;

(18) 维生素D或其类似物;

(19) 选自由PTH(1-84)、PTH(1-34)、PTH(1-36)、PTH(1-38)、PTH(1-31)NH₂和PTS893组成的组中的甲状旁腺激素(PTH)、PTH片段或PTH衍生物;

(20) 选自由2-氯-N-[(1R)-1-(3-甲氧基苯基)乙基]-苯丙胺盐酸盐和西那卡塞组成的组中的PTH释放剂;

(21) 含锶的化合物, 选自由丙二酸锶, 琥珀酸锶, 富马酸锶, 抗坏血酸锶, L-和/或D型天冬氨酸锶, L-和/或D型谷氨酸锶, 丙酮酸锶, 酒石酸锶, 戊二酸锶, 马来酸锶, 甲磺酸锶, 苯磺酸锶, 乙酰水杨酸锶, 水杨酸锶, 柠檬酸锶, 阿仑膦酸锶, 利塞膦酸锶, 氯膦酸锶, 依替膦酸锶及L-苏糖酸锶, 伊班膦酸锶, 布洛芬酸锶, 氟比洛芬锶, 酮洛芬锶, 佛波醇12,13-二癸酸20-高香草酸锶, 吡啶美辛锶, 卡洛芬酸锶, 甲氧萘丙酸锶, 乙酰氧基苯甲酸锶, 2-亚氨基哌啶锶, 氨甲喋呤锶, 双水杨酸锶, 柳氮磺胺吡啶锶组成的组中的有机锶盐;

(22) 葡萄糖;

(23) 选自由多西环素, 硫酸软骨素, 甲氨蝶呤, 来氟米特, 二甲基亚硝胺, 硫唑嘌呤, 羟基环孢菌素, 环孢霉素, 米诺环素, 柳氮磺胺吡啶, 青霉胺, 金硫丁(金盐), 环磷酰胺, 硫唑嘌呤和它们的药理学上的活性代谢物的组成的组中的改善病情抗风湿化合物(DMARD);

(24) 选自由氨鲁米特, 睾内酯, 阿那曲唑, 来曲唑, 依西美坦, 伏氯唑, 福美坦, 法萘唑, 4-羟基雄烯二酮, 1,4,6-雄烷三烯-3,17-二酮和4-雄甾烯-3,6,17三酮组成的组中的芳香酶抑制剂;

(25) 选自由对乙酰氨基酚, 安乃近, 安替比林, 和二甲基氨基吡啶组成的组中的COX-3抑制剂;

(26) 选自由芬太尼, 吗啡, 羟考酮, 氢可酮, 美沙酮, 丁丙诺啡, 喷他佐辛, 布托啡诺, 地佐辛, 纳布啡, 哌替啶, 去甲哌替啶, 氢化吗啡酮, 可待因, 左啡诺, 曲马多, 内啡肽, 痛敏肽, 内啡肽及其活性代谢物组成的组的阿片类药物;

(27) 特异性结合IL-1的单克隆抗体或可溶性IL-1受体衍生物的IL-1的抑制剂/拮抗剂;

(28) 白细胞介素I的转化酶的抑制剂/拮抗剂;

(29) 选自由OPG和单克隆抗体162组成的组中的RANK配体的抑制剂;

(30) 选自下组中的合成代谢生长因子: (i) 由选自从I型胶原, II型胶原, IX型胶原, XI型胶原, 骨唾液酸蛋白(BSP), 骨粘连蛋白, 骨桥蛋白, 骨钙素(也称为骨GLA蛋白), 软骨寡聚

基质蛋白 (COMP), 软骨中间层蛋白 (CILP) 和聚集蛋白聚糖的区段或片段组成的组中的骨或软骨基质蛋白衍生的合成代谢生长因子; (ii) 人生长激素 (hGH); (iii) 胰高血糖素样肽-2 (GLP-2); 和 (iv) 具有或不具有胰岛素样生长因子结合蛋白-3 (IGFBP-3) 的胰岛素样生长因子-1 (IGF-1);

(31) 选自由制霉菌素、普伐他汀、氟伐他汀、阿托伐他汀、西伐他汀以及它们的治疗活性的衍生物组成的组中的他汀类药物;

(32) 选自由波生坦, 西他生坦, 安贝生坦, 阿曲生坦, BQ-123 (2-[(3R, 6R, 9S, 12R, 15S)-6-(1H-吡啶-3-基甲基)-9-(2-甲基丙基)-2, 5, 8, 11, 14-戊氧代-12-丙烷-2-基-1, 4, 7, 10, 13-戊氮杂二环 [13.3.0] 十八烷-3-基] 乙酸), zibotentan, 美西特田, tenosentan, BQ-788 (N-[(顺式-2, 6-二甲基-1-哌啶基) 羰基]-4-甲基-L-亮氨酸-1-(甲氧基羰基)-D-色氨酸基-D-正亮氨酸钠盐) 和 A192621 ((2R, 3R, 4S)-4-(1, 3-苯并二氧戊环-5-基)-1-[2-(2, 6-二乙基苯胺基)-2-氧代乙基]-2-(4-丙氧基苯基) 吡咯烷-3-甲酸) 组成的组中的内皮素-1拮抗剂/抑制剂;

(33) 选自由R-2-氨基-5-膦酰基戊酸酯, 2-氨基-7-膦酰基庚酸, 3-[(R)-2-羧基哌嗪-4-基]-丙基-2-烯基-1-膦酸, 塞福太, 金刚烷胺, 阿托西汀, 拉尼西明, 右啡烷, 地佐环平, 加环利定, 美金刚, 硝基美金刚, 奈拉美生, 依利罗地, WMS-259 ((2S, 4S)-2-[(4S)-2, 2-二苯基-1, 3-二氧戊环-4-基]-4-氟哌啶) 瑞马西胺, delucemine, 阿替加奈, rapastinel, NRX-1074 1-氨基环丙烷-1-羧酸和5, 7-二氯犬尿酸组成的组中的NMDA受体拮抗剂;

(34) 选自由包括olcegepant, 替卡格洋, ubrogepant及特异性地结合至降钙素基因相关肽- α 的抗体或其片段组成的组中的降钙素基因相关肽- α 拮抗剂;

(35) 硫酸软骨素;

(36) 硫酸角质素;

(37) 选自由荷包牡丹, 番木鳖碱和羟基马桑毒素组成的组中的甘氨酸拮抗剂;

(38) 选自由AMG 517 (N-(4-((6-(4-三氟甲基) 苄基) 嘧啶-4-基) 氧基) 苄并[d]噻唑-2-基) 乙酰胺, SB-705498 ((R)-1-(2-溴苄基)-3-(1-(5-(三氟甲基) 吡啶-2-基) 吡咯烷-3-基) 脲), GRC6211, AZD1386和NGD 8243组成的组中的香草素受体拮抗剂;

(39) 选自由六甲铵, 美加明, 咪噻吩, 阿曲库铵, 多沙氯铵, 米库氯铵, 泮库溴铵, 维库溴铵和18-甲氧基狗牙花碱组成的组中的N-乙酰胆碱受体拮抗剂;

(40) 选自由RPR-100893 ((2S)-1-[(3aS, 4S, 7aS)-4-羟基-4-(2-甲氧基苄基)-7, 7-二苯基-1, 3, 3a, 5, 6, 7a-六氢异吡啶-2-基]-2-(2-甲氧基苄基) 丙-1-酮), CP-99994 ((2S, 3S)-N-[(2-甲氧基苄基) 甲基]-2-苄基-3-哌啶胺二盐酸盐), L-733060 ((2S, 3S)-3-[[3, 5-二(三氟甲基) 苄基] 氧基]-2-苄基哌啶), 阿瑞吡坦, 福沙吡坦, 沃佛匹坦, 拉奈匹坦和TAK-637 (R)-7-(3, 5-二(三氟甲基) 苄基)-9-甲基-5-(对甲苯基)-8, 9, 10, 11-四氢7H-[1, 4] 二氮杂环辛并[2, 1-g][1, 7] 萘啶-6, 13-二酮) 组成的组中的神经激肽拮抗剂;

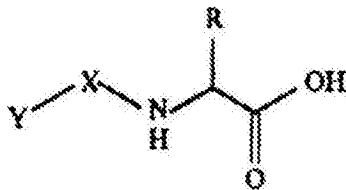
(41) 选自由苯哌利多, 溴哌利多, 氟哌利多, 氟哌啶醇, 莫哌隆, 匹洋哌隆, 替米哌隆, 氟司必林, 五氟利多, 匹莫齐特, 乙酰丙嗪, 氯丙嗪, 氟美马嗪, 地西拉嗪, 氟奋乃静, 左美丙嗪, 美索达嗪, 培拉嗪, 哌氟嗪, 奋乃静, 哌泊嗪, 丙氯拉嗪, 丙嗪, 异丙嗪, 丙硫喷地, 硫丙硫利达嗪, 三氟拉嗪, 三氟丙嗪, 泰尔登, 氯哌嗪, 氟哌嗪, 替沃嗪, 氯哌嗪, 氯嗪平, 多虑平, 丙硫喷地, 丙咪嗪, 氯丙咪嗪, 茚酮, 莫沙帕明, 舒必利, 舒托必利, 维拉必利, 阿米舒必

利,阿莫沙平,阿立哌唑,阿塞那平,氯氮平,布南色林,伊潘立酮,鲁拉西酮,美哌隆,尼莫纳地,奥氮平,帕潘立酮,哌罗匹隆,喹硫平,瑞莫必利,利培酮,舍吡啶,曲米帕明,齐拉西酮和佐替平组成的组中的神经安定剂;

(42) 选自由AC-55541 (N-[[1-(3-溴-苯基)-乙-(E)-基-肼基羰基]-(4-氧代-3,4-二氢-酞嗪-1-基)-甲基]-苯甲酰胺)和AC-264613 (2-氧代-4-苯基吡咯烷-3-羧酸[1-(3-溴-苯基)-(E/Z)-亚乙基]酰肼组成的组中的PAR2受体拮抗剂;及

(43) 硫酸化环糊精。

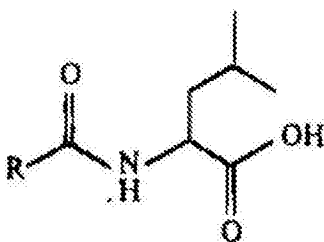
294. 根据权利要求281所述的方法,其中所述渗透增强剂选自由式(II)的N-苯甲酰基- α -氨基酸及其盐、类似物或生物电子等排体组成的组



(II)

其中,所述 α -氨基酸选自由甘氨酸、丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸、苯丙氨酸、酪氨酸、天冬氨酸、谷氨酸、赖氨酸、鸟氨酸、精氨酸和丝氨酸组成的组,其中X选自由C(O)和SO₂组成的组,并且其中Y选自由苯基和环己基组成的组。

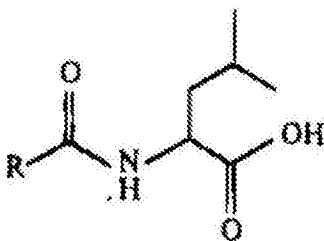
295. 根据权利要求281所述的方法,其中所述渗透增强剂选自式(III)的衍生的亮氨酸及其盐、类似物或生物电子等排体组成的组:



(III)

其中R选自由环己基、2-甲基环己基、3-甲基环己基、4-甲基环己基、环庚基、环戊基、环丙基、2-羧基环己基、苯甲酰基、3-甲氧基苯基、2-硝基苯基、3-硝基苯基、4-硝基苯基和(CH₂)₂环己基组成的组。

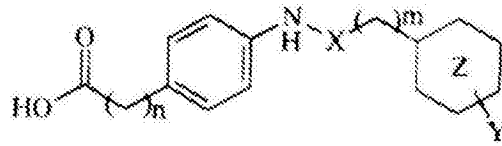
296. 根据权利要求281所述的方法,其中所述渗透增强剂选自由式(III)的衍生的亮氨酸及其盐、类似物或生物电子等排体组成的组:



(III)

其中R选自自由环己基、2-甲基环己基、3-甲基环己基、4-甲基环己基、环庚基、环戊基、环丙基、2-羧基环己基、苯甲酰基、3-甲氧基苯基、2-硝基苯基、3-硝基苯基、4-硝基苯基和 $(\text{CH}_2)_2$ 环己基组成的组。

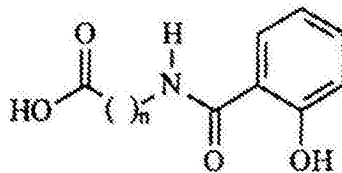
297. 根据权利要求281所述的方法, 其中所述渗透增强剂选自自由式(VI)的4-氨基苯甲酸、2-(4-氨基苯基)乙酸、3-(4-氨基苯基)丙酸、或4-(4-氨基苯基)丁酸衍生物及其盐、类似物或生物电子等排体组成的组:



(VI)

其中: (a) Y是选自自由H、F、2-OH、2,3-苯基、4-苯基、3,4-苯基、4-OCH₃、4-F、2-Cl、2-F、2,4-(OH)₂、3-CF₃、3-Cl、2-CH₃、2,6-(OH)₂、3-N(CH₃)、3,4-OCH₂O、2,6-diCH₃、2-COOH、2-NO₂、2-OCH₃、3-NO₂、2-OCF₃、4-CH₃和4-i-Bu组成的组; (b) n是0、1、2、3、4或乙烯基; (c) m是0、1, 或2, 乙烯基团, CHMe基团, CHEt基团, (CH₂)₂O基团, (CH₂)₂C=O基团, 或(CH₂OH)₂基团; (d) X为C=O、SO₂或CH₂; 并且(e) Z为苯基、环己基或环庚基。

298. 根据权利要求281所述的方法, 其中所述渗透增强剂选自自由式(VII)化合物及其盐、类似物或生物电子等排体组成的组:



(VII)

其中n是1、2、3、4、5、6、7、8、9、10或11。

299. 根据权利要求298所述的方法, 其中所述渗透增强剂选自自由式(VII)化合物及其盐组成的组, 其中n为7、8或9。

300. 根据权利要求299所述的方法, 其中所述渗透增强剂为N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸钠。

301. 一种配制用于治疗或预防与炎症相关的疾病或病症的药物组合物, 包括:

- (1) 治疗有效量的戊聚糖多硫酸盐;
- (2) 一定量的渗透增强剂用以改善戊聚糖多硫酸盐的生物利用度; 及
- (3) 任选的, 药学上可接受的载体。

302. 根据权利要求301的药物组合物, 其中所述炎症相关的疾病或病症选自类风湿关节炎、幼年型类风湿关节炎、骨关节炎、银屑病、银屑病关节炎、强直性脊柱炎、红斑狼疮、多发性硬化症和哮喘组成的组。

303. 根据权利要求302的药物组合物, 其中所述炎症相关的疾病或病症选自骨关节炎和类风湿关节炎组成的组。

304. 根据权利要求301的药物组合物, 其中所述戊聚糖多硫酸盐选自自由戊聚糖多硫酸

钠、戊聚糖多硫酸钙、戊聚糖多硫酸钾组成的组。

305. 根据权利要求304的药物组合物,其中所述戊聚糖多硫酸盐是戊聚糖多硫酸钠。

306. 根据权利要求301的药物组合物,其中所述药物组合物进一步包括至少一种治疗炎症有效的另外的药剂。

307. 根据权利要求306的药物组合物,其中另外的治疗药剂选自自由以下组成的组:

(1) 选自自由蛙降钙素、鳗鱼降钙素和人降钙素的组成的组的降钙素;

(2) 选自包括(Asu^{1,7}) 鳗鱼降钙素、降钙素的变体、包括降钙素的17-21氨基酸残基的降钙素的片段、以及缺失1-9氨基酸残基的降钙素的截短衍生物的降钙素衍生物;

(3) 选自自由唑来膦酸、依替膦酸盐、氯膦酸盐、替鲁膦酸盐、帕米膦酸盐、奈立膦酸盐、奥帕膦酸盐、阿仑膦酸盐、伊班膦酸盐、米诺膦酸盐、伊卡膦酸盐和利塞膦酸盐组成的组的双膦酸盐;

(4) 雷奈酸锶;

(5) 骨形态发生蛋白-7 (BMP-7), 和其包括一个或多个保守氨基酸取代的同源物;

(6) 选择性iNOS(诱导型一氧化氮合酶)抑制剂,包括cindunistat; 盐酸氨基胍; 2-氨基-5,6-二氢-6-甲基-4H-1,3-噻嗪盐酸盐; AR-C 102222 (5-[(4'-氨基-5',8'-二氟螺[哌啶-4,2'(1'H)-喹唑啉]-1-基)羰基]-2-吡啶甲腈盐酸盐); BYK 191023二盐酸盐(2-[2-(4-甲氧基-2-吡啶基)乙基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶二盐酸盐); (S)-乙基异硫脲氢溴酸盐; 2-氨基哌啶盐酸盐; (S)-异丙基异硫脲氢溴酸盐; (S)-甲基异硫脲硫酸盐; N⁶-(1-亚氨基乙基)-L-赖氨酸盐酸盐; N⁵-(1-亚氨基乙基)-L-鸟氨酸盐酸盐; 和N-[[3-(氨基甲基)苯基]甲基]-乙脒二盐酸盐);

(7) 基质金属蛋白酶(MMP)抑制剂,其中所述基质金属蛋白酶选自自由以下组成的组: 聚集蛋白聚糖, MMP-1, MMP-13, MMP-3, 组织蛋白酶K, 或者在组织破坏的分解代谢过程参与的另一蛋白酶, 包括巴马司他, 马立马司他, 伊洛马司他, 普淋司他, 西马司他, MMI-166 (N- α -[4-(2-苯基-2H-四唑-5-基)苯基磺酰基]-D-色氨酸), MMI-270 ((2R)-N-羟基-2-[(4-甲氧基苯基)磺酰基(吡啶-3-基甲基)氨基]-3-甲基丁酰胺), ABT-770 ((S)-N-[1-[[4'-三氟甲氧基-[1,1'-联苯]-4-基]氧基]甲基-2-(4,4-二甲基-2,5-二氧化-1-咪唑烷基)乙基]-N-羟基甲酰胺), RS-130830 (4-(((3-(4-氯苯氧基)苯基)磺酰基)甲基)-N-羟基四氢-2H-吡喃-4-甲酰胺), CAS登记号239796-97-5 (1-苄基-(4-(4-氯苯氧基)苯基)磺酰基)-N-羟基哌啶-4-甲酰胺), 索利司他, KB-R-7785, GI-129471, rebimastat, 坦诺司他, Ro-28-2653, 544678-85-5, 吡啶二酰胺, 868-68-30-3, CAS登记号582311-81-7, 强力霉素, 和metastat;

(8) 金属蛋白酶内源性抑制剂, 包括TIMP3;

(9) 组织蛋白酶K抑制剂, 包括odanacatib;

(10) COX-2抑制剂, 例如罗非考昔, 伐地考昔, 塞来考昔, 艾托考昔, 罗美昔布, 帕瑞考昔, 地拉考昔, 替拉考昔(tiracoxib), 美洛昔康, 尼美舒利, (1,1-二甲基庚基)-6a,7,10,10a-四氢-1-羟基-6,6-二甲基-6H-二苯并[b,d]吡喃羧酸(CT-3), 5,5-二甲基-3-(2-丙氧基)-4-甲磺酰基苯基-2(5H)-呋喃酮; 卡布洛芬; 2-(乙酰氧基)苯甲酸3-[(硝基氧基)甲基]苯基酯(NCX4016), P54(一种姜黄衍生物); 2,6-双(1,1-二甲基乙基)[(E)-(2-乙基-1,1-二氧化异噻唑烷亚基)甲基]苯酚(S-2474), 5(R)-硫代磺胺-3(2H)-苯并呋喃酮(SVT-2016)和N-[3-(甲酰基-氨基)氧苯氧基-4H苯并吡喃]甲磺酰胺(T-614); 或其药学上可接受的盐;

(11) COX-1/COX-2混合抑制剂如双氯芬酸;

(12) TNF α 抑制剂如依那西普,阿达木单抗,或英夫利昔单抗;

(13) 非甾体抗炎药(NSAID)止痛剂例如:选自由吡罗昔康,替诺昔康和美洛昔康的组成的组中的烯醇酸;选自由托美丁,酮咯酸,米索前列醇,和佐美酸组成的组中的杂芳基乙酸;选自由吡罗美辛,甲芬那酸,舒林酸和依托度酸组成的组中的吡唑或茚乙酸;选自由非那西汀和乙酰氨基酚组成的组中的对氨基苯酚衍生物;选自由萘普生,氟比洛芬,非诺洛芬,奥沙普秦,卡洛芬,酮洛芬和布洛芬组成的组中的丙酸;选自由尼美舒利组成的组中的磺酰苯胺;选自由甲灭酸,甲氯芬那和氟灭酸组成的组中的芬那酸(fenamate);烷酮;选自由泰松,羟布宗,安替比林,氨基比林和酮保泰松(kebuzone)组成的组中的吡唑啉酮;以及选自由乙酰水杨酸(阿司匹林),水杨酸盐,双水杨酯,二氟尼柳,奥沙拉秦,芬多沙(fendosal),柳氮磺吡啶和硫代水杨酸组成的组中的水杨酸;

(14) 选自由抗DKK1抗体和激活素拮抗剂组成的组中的骨形成剂;

(15) 骨抗吸收剂;

(16) 雌激素、部分雌激素激动剂、或雌激素-孕激素组合的类固醇激素,其中所述激素选自由泼尼松龙,泼尼松,甲泼尼龙,倍他米松,氢化可的松,可的松,曲安西龙,地塞米松,倍氯米松,布地奈德,脱氧皮质酮和氟氢可的松组成的组;

(17) SERM(选择性雌激素受体调节剂),选自由巴多昔芬乙酸盐,欧司哌米芬,雷洛昔芬,阿佐昔芬,屈洛昔芬,他莫昔芬,4-羟基他莫昔芬,4'-碘他莫昔芬,托瑞米芬,(去氨基羟基)-托瑞米芬,氯地芬(chlomiphene),左美洛昔芬,奥美昔芬,苯并二氢吡喃衍生物,香豆素衍生物,碘昔芬,萘福昔定,米泼昔芬磷酸盐(TAT-59),阿佐昔芬,拉索昔芬,(E)-1-丁胺,4-(4-(2-氯-1,2-二苯基乙烯基)苯氧基)-N,N-二乙基二氢柠檬酸盐(MDL-103323),阿考比芬,(EM-652),EM-800,氟维司群,N-(正丁基)-11-[3,17 β -雌二醇-1,3,5(10)-三烯7 α -基]N-甲基十一酰胺(ICI 164,384),己烯雌酚,染料木黄酮,萘福昔定,硝米芬,甲氧炔雌醇,二酚羟基蒽,赤型-MEA,6-羟基-2-萘丙酸,异喹啉-3-硫酸盐,环吩嗪,氯烯雌酚醚,乙胺氧三苯醇,拉索昔芬,巴多昔芬,染料木素,替勃龙,欧司哌米芬,替米利芬,屈洛昔芬,帕诺米芬,秦噪昔芬,米泼昔芬和faslodex组成的组;

(18) 维生素D或其类似物;

(19) 选自由PTH(1-84),PTH(1-34),PTH(1-36),PTH(1-38),PTH(1-31)NH₂和PTS893组成的组中的甲状旁腺激素(PTH),PTH片段或PTH衍生物;

(20) 选自由2-氯-N-[(1R)-1-(3-甲氧基苯基)乙基]-苯丙胺盐酸盐和西那卡塞组成的组中的PTH释放剂;

(21) 含锶的化合物,选自由丙二酸锶,琥珀酸锶,富马酸锶,抗坏血酸锶,L-和/或D型天冬氨酸锶,L-和/或D型谷氨酸锶,丙酮酸锶,酒石酸锶,戊二酸锶,马来酸锶,甲磺酸锶,苯磺酸锶,乙酰水杨酸锶,水杨酸锶,柠檬酸锶,阿仑膦酸锶,利塞膦酸锶,氯膦酸锶,依替膦酸锶及L-苏糖酸锶,伊班膦酸锶,布洛芬酸锶,氟比洛芬锶,酮洛芬锶,佛波醇12,13-二癸酸20-高香草酸锶,吡罗美辛锶,卡洛芬酸锶,甲氧萘丙酸锶,乙酰氧基苯甲酸锶,2-亚氨基哌啶锶,氨甲喋呤锶,双水杨酸锶,柳氮磺胺吡啶锶组成的组中的有机锶盐;

(22) 葡萄糖;

(23) 选自由多西环素,硫酸软骨素,甲氨蝶呤,来氟米特,二甲基亚硝胺,硫唑嘌呤,羟

基环孢菌素,环孢霉素,米诺环素,柳氮磺胺吡啶,青霉胺,金硫丁(金盐),环磷酰胺,硫唑嘌呤和它们的药理学上的活性代谢物的组成的组中的改善病情抗风湿化合物(DMARD);

(24) 选自由氨鲁米特,鞣内酯,阿那曲唑,来曲唑,依西美坦,伏氯唑,福美坦,法倔唑,4-羟基雄烯二酮,1,4,6-雄烷三烯-3,17-二酮和4-雄甾烯-3,6,17三酮组成的组中的芳香酶抑制剂;

(25) 选自由对乙酰氨基酚,安乃近,安替比林,和二甲氨基吡啶组成的组中的COX-3抑制剂;

(26) 选自由芬太尼,吗啡,羟考酮,氢可酮,美沙酮,丁丙诺啡,喷他佐辛,布托啡诺,地佐辛,纳布啡,哌替啶,去甲哌替啶,氢化吗啡酮,可待因,左啡诺,曲马多,内啡肽,痛敏肽,内啡肽及其活性代谢物组成的组的阿片类药物;

(27) 特异性结合IL-1的单克隆抗体或可溶性IL-1受体衍生物的IL-1的抑制剂/拮抗剂;

(28) 白细胞介素I的转化酶的抑制剂/拮抗剂;

(29) 选自由OPG和单克隆抗体162组成的组中的RANK配体的抑制剂;

(30) 选自下组中的合成代谢生长因子:(i) 由选自从I型胶原,II型胶原,IX型胶原,XI型胶原,骨唾液酸蛋白(BSP),骨粘连蛋白,骨桥蛋白,骨钙素(也称为骨GLA蛋白),软骨寡聚基质蛋白(COMP),软骨中间层蛋白(CILP)和聚集蛋白聚糖的区段或片段组成的组中的骨或软骨基质蛋白衍生的合成代谢生长因子;(ii) 人生长激素(hGH);(iii) 胰高血糖素样肽-2(GLP-2);和(iv) 具有或不具有胰岛素样生长因子结合蛋白-3(IGFBP-3)的胰岛素样生长因子-1(IGF-1);

(31) 选自由制霉菌素,普伐他汀,氟伐他汀,阿托伐他汀,西伐他汀以及它们的治疗活性的衍生物组成的组中的他汀类药物;

(32) 选自由波生坦,西他生坦,安贝生坦,阿曲生坦,BQ-123(2-[(3R,6R,9S,12R,15S)-6-(1H-吡啶-3-基甲基)-9-(2-甲基丙基)-2,5,8,11,14-戊氧代-12-丙烷-2-基-1,4,7,10,13-戊氮杂二环[13.3.0]十八烷-3-基]乙酸),zibotentan,美西特田,tenosentan,BQ-788(N-[(顺式-2,6-二甲基-1-哌啶基)羰基]-4-甲基-L-亮氨酸-1-(甲氧基羰基)-D-色氨酸酰基-D-正亮氨酸钠盐)和A192621((2R,3R,4S)-4-(1,3-苯并二氧戊环-5-基)-1-[2-(2,6-二乙基苯胺基)-2-氧代乙基]-2-(4-丙氧基苯基)吡咯烷-3-甲酸)组成的组中的内皮素-1拮抗剂/抑制剂;

(33) 选自由R-2-氨基-5-膦酰基戊酸酯,2-氨基-7-膦酰基庚酸,3-[(R)-2-羧基哌嗪-4-基]-丙基-2-烯基-1-膦酸,塞福太,金刚烷胺,阿托西汀,拉尼西明,右啡烷,地佐环平,加环利定,美金刚,硝基美金刚,奈拉美生,依利罗地,WMS-259((2S,4S)-2-[(4S)-2,2-二苯基-1,3-二氧戊环-4-基]-4-氟哌啶)瑞马西胺,delucemine,阿替加奈,rapastinel,NRX-1074 1-氨基环丙烷-1-羧酸和5,7-二氯犬尿酸组成的组中的NMDA受体拮抗剂;

(34) 选自由包括olcegepant,替卡格泮,ubrogepant及特异性地结合至降钙素基因相关肽- α 的抗体或其片段组成的组中的降钙素基因相关肽- α 拮抗剂;

(35) 硫酸软骨素;

(36) 硫酸角质素;

(37) 选自由荷包牡丹,番木鳖碱和羟基马桑毒素组成的组中的甘氨酸拮抗剂;

(38) 选自由AMG 517 (N-(4-((6-(4-三氟甲基)苯基)嘧啶-4-基)氧基)苯并[d]噻唑-2-基)乙酰胺, SB-705498 ((R)-1-(2-溴苯基)-3-(1-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡咯烷-3-基)脲), GRC6211, AZD1386和NGD 8243组成的组中的香草素受体拮抗剂;

(39) 选自由六甲铵, 美加明, 咪噻吩, 阿曲库铵, 多沙氯铵, 米库氯铵, 泮库溴铵, 维库溴铵和18-甲氧基狗牙花碱组成的组中的N-乙酰胆碱受体拮抗剂;

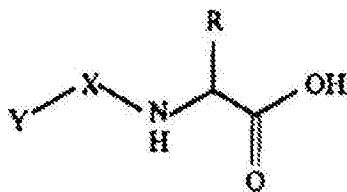
(40) 选自由RPR-100893 ((2S)-1-[(3aS, 4S, 7aS)-4-羟基-4-(2-甲氧基苯基)-7,7-二苯基-1,3,3a,5,6,7a-六氢异吲哚-2-基]-2-(2-甲氧基苯基)丙-1-酮), CP-99994 ((2S, 3S)-N-[(2-甲氧基苯基)甲基]-2-苯基-3-哌啶胺二盐酸盐), L-733060 ((2S, 3S)-3-{[3,5-二(三氟甲基)苄基]氧基}-2-苯基哌啶), 阿瑞吡坦, 福沙吡坦, 沃佛匹坦, 拉奈匹坦和TAK-637 (R)-7-(3,5-二(三氟甲基)苄基)-9-甲基-5-(对甲苯基)-8,9,10,11-四氢7H-[1,4]二氮杂环辛并[2,1-g][1,7]萘啶-6,13-二酮)组成的组中的神经激肽拮抗剂;

(41) 选自由苯哌利多, 溴哌利多, 氟哌利多, 氟哌啶醇, 莫哌隆, 匹洋哌隆, 替米哌隆, 氟司必林, 五氟利多, 匹莫齐特, 乙酰丙嗪, 氯丙嗪, 氟美马嗪, 地西拉嗪, 氟奋乃静, 左美丙嗪, 美索达嗪, 培拉嗪, 哌氰嗪, 奋乃静, 哌泊嗪, 丙氯拉嗪, 丙嗪, 异丙嗪, 丙硫喷地, 硫丙硫利达嗪, 三氟拉嗪, 三氟丙嗪, 泰尔登, 氯哌嗪, 氟哌嗪, 替沃嗪, 氯哌嗪, 氯嗪平, 多虑平, 丙硫喷地, 丙咪嗪, 氯丙咪嗪, 茚酮, 莫沙帕明, 舒必利, 舒托必利, 维拉必利, 阿米舒必利, 阿莫沙平, 阿立哌唑, 阿塞那平, 氯氮平, 布南色林, 伊潘立酮, 鲁拉西酮, 美哌隆, 尼莫纳地, 奥氮平, 帕潘立酮, 哌罗匹隆, 喹硫平, 瑞莫必利, 利培酮, 舍吲哚, 曲米帕明, 齐拉西酮和佐替平组成的组中的神经安定剂;

(42) 选自由AC-55541 (N-[[1-(3-溴-苯基)-乙-(E)-基-胍基羰基]-(4-氧代-3,4-二氢-酞嗪-1-基)-甲基]-苯甲酰胺)和AC-264613 (2-氧代-4-苯基吡咯烷-3-羧酸[1-(3-溴-苯基)-(E/Z)-亚乙基]酰肼)组成的组中的PAR2受体拮抗剂;及

(43) 硫酸化环糊精。

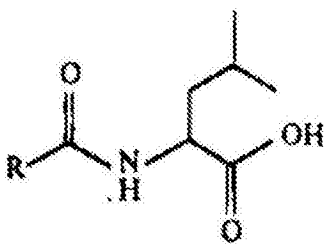
308. 根据权利要求301所述的药物组合物, 其中所述渗透增强剂选自由式(II)的N-苯甲酰基- α -氨基酸及其盐、类似物或生物电子等排体组成的组



(II)

其中, 所述 α -氨基酸选自由甘氨酸、丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸、苯丙氨酸、酪氨酸、天冬氨酸、谷氨酸、赖氨酸、鸟氨酸、精氨酸和丝氨酸组成的组, 其中X选自由C(O)和SO₂组成的组, 并且其中Y选自由苯基和环己基组成的组。

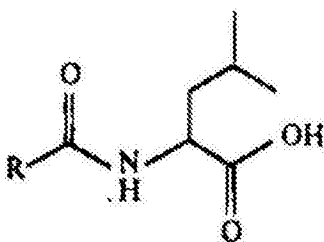
309. 根据权利要求301所述的药物组合物, 其中所述渗透增强剂选自由从由式(III)的衍生的亮氨酸及其盐、类似物或生物电子等排体组成的组:



(III)

其中R选自由环己基、2-甲基环己基、3-甲基环己基、4-甲基环己基、环庚基、环戊基、环丙基、2-羧基环己基、苯甲酰基、3-甲氧基苯基、2-硝基苯基、3-硝基苯基、4-硝基苯基和 $(\text{CH}_2)_2$ 环己基组成的组。

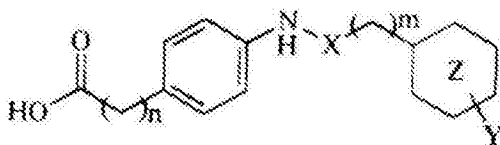
310. 根据权利要求301所述的药物组合物,其中所述渗透增强剂选自由从由式(III)衍生的亮氨酸及其盐、类似物或生物电子等排体组成的组:



(III)

其中R选自由环己基、2-甲基环己基、3-甲基环己基、4-甲基环己基、环庚基、环戊基、环丙基、2-羧基环己基、苯甲酰基、3-甲氧基苯基、2-硝基苯基、3-硝基苯基、4-硝基苯基和 $(\text{CH}_2)_2$ 环己基组成的组。

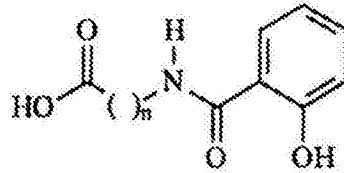
311. 根据权利要求301所述的药物组合物,其中所述渗透增强剂选自由式(VI)的4-氨基苯甲酸、2-(4-氨基苯基)乙酸、3-(4-氨基苯基)丙酸、或4-(4-氨基苯基)丁酸衍生物及其盐、类似物或生物电子等排体组成的组:



(VI)

其中:(a) Y是选自由H、F、2-OH、2,3-苯基、4-苯基、3,4-苯基、4-OCH₃、4-F、2-Cl、2-F、2,4-(OH)₂、3-CF₃、3-Cl、2-CH₃、2,6-(OH)₂、3-N(CH₃)、3,4-OCH₂O、2,6-diCH₃、2-COOH、2-NO₂、2-OCH₃、3-NO₂、2-OCF₃、4-CH₃和4-i-Bu组成的组;(b) n是0、1、2、3、4或乙烯基;(c) m是0、1、或2,乙烯基团,CHMe基团,CHEt基团,(CH₂)₂O基团,(CH₂)₂C=O基团,或(CH₂OH)₂基团;(d) X为C=O、SO₂或CH₂;并且(e) Z为苯基、环己基或环庚基。

312. 根据权利要求301所述的药物组合物,其中所述渗透增强剂选自由式(VII)化合物及其盐、类似物或生物电子等排体组成的组:



(VII)

其中n是1、2、3、4、5、6、7、8、9、10或11。

313. 根据权利要求312所述的药物组合物,其中所述渗透增强剂选自由式(VII)化合物及其盐组成的组,其中n为7、8或9。

314. 根据权利要求313所述的药物组合物,其中所述渗透增强剂选自N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸钠。

315. 根据权利要求301所述的药物组合物,其中所述药物组合物选自舌下剂型、口腔快溶剂型和薄膜剂型组成的组。

口服给药的戊聚糖多硫酸盐的组合物及其使用方法

[0001] 交叉引用相关申请

[0002] 本申请要求2014年2月24日递交的美国临时申请序列号61/943824的权益,申请人为C·洛厄尔·帕森斯博士、迈克尔·高伯格博士和克里斯托弗·P·米南,申请名称为“使用口服给药的戊聚糖多硫酸钠和其他戊聚糖多硫酸盐的组合物及用于治疗疾病和病症的方法”,将其全部内容通过引用并入本申请。

技术领域

[0003] 本发明涉及口服给药的戊聚糖多硫酸钠的组合物及用于治疗一系列疾病和病症的方法,包括间质性膀胱炎和其他泌尿道疾病和病症,例如,但不限于,肾结石、辐射膀胱炎、前列腺炎、膀胱过动症和泌尿系统感染,以及其他疾病和病症,包括但不限于:HIV感染、前列腺癌、骨关节炎、类风湿性关节炎、幼年型类风湿关节炎、牛皮癣关节炎、强直性脊柱炎、红斑狼疮、多发性硬化、哮喘、朊病毒病、包括变体克罗伊茨费尔特-雅各布病、炎性心肌损伤、骨坏死、椎间盘变性、阿尔茨海默氏病中 β -淀粉样蛋白诱导的毒性、动脉粥样硬化和异常凝血。所述疾病和病症可以在人类和动物进行治疗。

背景技术

[0004] 大量的疾病和病症发生在下泌尿道,并与疼痛、尿急、尿频或尿失禁中的一个或多个盆腔症状有关联。在妇科患者中,盆腔疼痛被称为慢性盆腔疼痛,其病因不明确或可能与细菌性膀胱炎、真菌/酵母膀胱炎、外阴前庭、外阴痛、性交痛或子宫内膜异位症有关联。不管盆腔疼痛的感知来源是什么,在许多情况下,疼痛的实际源可能是膀胱和/或下泌尿道。尿频和尿急一起构成膀胱过动症的症状。膀胱过动症也可与尿失禁相关联,尤其是急迫性尿失禁。

[0005] 在用细胞毒性疗法治疗癌症的男性和女性患者中,可能导致盆腔疼痛、尿急、尿频或尿失禁中的任意一个或多个下泌尿道症状。由于膀胱、颈椎、卵巢癌、直肠、结肠、阴道/外阴或前列腺癌治疗时针对骨盆的局部放射治疗,可能导致损坏膀胱壁的上皮,进而导致出现疼痛、尿急和/或尿频中的一种或多种下泌尿道症状。细胞毒性癌症化疗,最值得注意的是环磷酰胺和异环磷酰胺治疗乳腺癌患者(男性和女性)也可能导致相同的一系列症状。

[0006] 在男性患者中,前列腺炎、慢性盆腔疼痛综合征、尿道综合症或膀胱过度活动症患者中可以观察到盆腔疼痛、尿急、尿频或尿失禁中的任何一种或多种下泌尿道骨盆症状。

[0007] 对于下泌尿道盆腔疼痛没有特定的治疗方法,取而代之的是患者遵医嘱口服NSAIDs如阿司匹林或对乙酰氨基酚。对于严重的慢性疼痛,有的患者依靠口服和/或经皮麻醉剂,通常会导致不可逆转的症状恶化。

[0008] 对于尿急和尿频的症状,也称为膀胱过动症,口服抗胆碱能药如氯化奥昔布宁(DitropanXL®)和托特罗定(Detrusitol®, DetrolLA®)降低膀胱壁的平滑肌的收缩。然而,这些药物不能治疗该问题的根本原因。此外,这些药物在接受它们治疗的约50%患者中可能会导致诸如口干、便秘、头痛、视力模糊、高血压、嗜睡和尿潴留等副作用。因为只有20%

的患者会延用他们的处方,这些药物的优势似乎并没有战胜他们的风险/危害。

[0009] 有一个试剂, Mesnex® (美司钠), 其用于服用异环磷酰胺治疗的癌症患者预防出血性膀胱炎。此试剂是解毒剂和联合解毒抗癌药。该药物不治疗急性疼痛, 实际上会导致非常高的不良反应的发生率(静脉注射不良反应=85%, 口服不良反应=89%), 最显著的不良反应有恶心、呕吐和便秘。

[0010] 虽然基于肝素疗法(肝素或口服剂戊聚糖多硫酸钠(PPS))是一种有效的治疗间质性膀胱炎(IC)的方法, 在经历疼痛和尿急/尿频缓解之前, 患者可能需要数月或更多的治疗(P.M.Hanno, “长期使用爱泌罗治疗间质性膀胱炎的分析”, 泌尿外科, 49(增刊5A):93-99(1997))。肝素类似物, 被认为在疾病的多种情况下能够增加功能失调的上皮细胞, 需要时间逆转疾病的进程, 从而减少症状以达到充分效能(C.L.Parsons, “治疗间质性膀胱炎的上皮涂层技术”, 泌尿外科, 49(增刊5A):100-104(1997))。此外, 特别是在间质性膀胱炎严重或长期发展的情况下, 膀胱感觉神经会显著上调。(T.J.Christma等, “间质性膀胱炎中神经纤维增生”, Virchows Archiv.A Pathol.Anat.416:447-451(1990); X.Pang等, “间质性膀胱炎中阳性神经纤维P物质的数量的增加”, Br.J.Urol.75:744-750(1995); C.A.Buffington&S.A.Wolfe, Jr., “间质性膀胱炎猫膀胱中的^[3H]P物质高亲和力结合的位点”, J.Urol.160:605-611(1998))。肝素类似物通过逐渐恢复粘液的屏障功能从而防止尿中成分例如钾进一步刺激, 从而允许神经随时间的自然下调, (J.C.Nickel等, “戊聚糖多硫酸钠(PPS)对间质性膀胱炎(IC)的随机、双盲、剂量范围研究”, J.Urol.165(5Suppl):67(2001); C.L.Parsons等, “多硫酸戊聚糖疗法对膀胱敏感性钾的作用”, Urology 59:329-333(2002))。使用肝素不破坏神经末梢因而不能达到及时的症状缓解(T.W.Cannon&M.B.Chancell, “膀胱过度活动症的药物治疗和给药进展”, Clin.Obstet.Gynecol.45:205-17(2002); M.B.Chancell&N.Yoshimura, “间质性膀胱炎的治疗”, Urology 63(3 Suppl 1):85-89(2004); M.Lazzeri等, “原位给药系统的树脂毒素膀胱灌注的暂时性治疗间质性膀胱炎:初步研究”, Eur.Urol.45:98-102(2004)), 或使用麻醉剂。

[0011] 尽管肝素类似物已经被证明对于治疗IC及类似病症是有效的, 如上所述, 肝素本身并不能口服给药并且并未通过口服给药的方式治疗经历这些疾病或病症的IC及类似病症的患者。

[0012] 膀胱剂作为IC口服治疗方案的附加剂或二线治疗剂已经使用了许多年。其中最广泛的是肝素, 其治疗的约50%患者中有效。肝素是被认为是增大自然膀胱表面粘液的保护作用的硫酸化多糖。然而, 膀胱内肝素制剂本身, 不能快速和持续的缓解IC症状。同口服肝素类似物一样, 他们需要数月才能使得症状缓解。此外, 如上面所指出的, 肝素不能用于口服给药。

[0013] 虽然尝试过其他治疗, 但很少成功。例如, 使用二甲基亚砷(DMSO)治疗, 在不受控制的试验的数据的基础上于1977年批准用于治疗IC, 使用时每周膀胱灌注持续为6至8周, 此后每两周进行持续3-12个月从而进行维持作用。然而使用DMSO治疗结果大约只有50%间质性膀胱炎患者有效并且需要治疗很长的时间以减轻症状。此外, 该治疗剂会导致由于局部麻醉药本身缺乏被膀胱壁吸收而未减轻的疼痛。使用麻醉剂可以立即缓解症状, 然而, 它们仅仅最低限度地有效。麻醉剂的使用, 当然, 带来了耐受性及成瘾的显著风险。有些患者从正式的8至12周开始受益, 一对一的行为调节。还建议患者避免食用富含钾的食物, 尤其

是柑橘类水果、西红柿、巧克力和咖啡。

[0014] 许多泌尿科医生通过将药物或它们的混合物施用至膀胱的内腔的“自制”药物治疗间质性膀胱炎患者。这些过程通常在办公室完成,没有对治疗之前或之后的初始症状的严重程度的任何定量评估,这些治疗的益处的评估没有科学严谨。因此,患者使用非批准的药物,没有真正的科学的指导病人是否会从中受益。

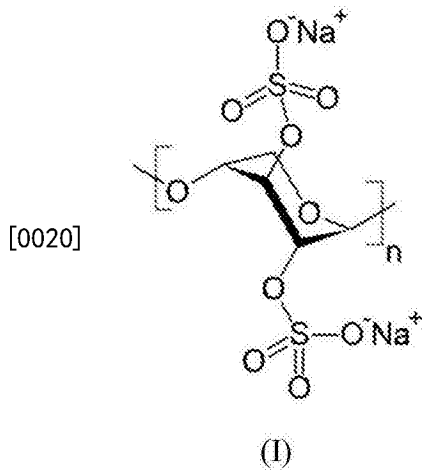
[0015] 因此,为了治疗下泌尿道症状和病症,尤其是为那些严重的间质性膀胱炎提供快速缓解,对于科学验证和改进治疗方法有巨大的需求。此外,这些治疗方法应基于验证的效益定量评估,而不是基于未经定量评估的泌尿科医师的“自制”的治疗方法的妄想。对于给患者提供快速缓解并且直到患者体验到缓解不需要数月的改进治疗方法和组合物有特殊的需求。特别是,对于用于IC和其它有关病症的改善的口服治疗方法有一定需求,因为对于患者而言口服治疗方法远比膀胱内治疗更容易实施和耐受,并且不会带来膀胱内治疗可能携带的风险,如从导管感染或损伤的风险。

[0016] 此前,Parsons (Parsons, C.L., “用于识别和管理IC的以证据为基础的战略”, *Contemporary Urology*, 2003年2月,第22-35页),公开了三种FDA批准的治疗间质性膀胱炎的药物成分,所述间质性膀胱炎是一种病因不明的膀胱疼痛症。药物成分为在15毫升总体积水中,有80毫克利多卡因(8毫升1%利多卡因),40000单位肝素(4毫升10000单位/ml肝素硫酸钠),以及252毫克碳酸氢钠(8.4%碳酸氢钠3ml)。

[0017] 如在2003当代泌尿科文章中所描述的,Parsons的方法的一个附加的限制是,所述成分必须在从三个单独的溶液在使用前立即测出来。在许多治疗条件下如诊所或医生的办公室中既没有从原液测量出这些成分的合格的医药人才资源,并且由于偶然误测导致不正确的治疗或利多卡因过量的潜在的可能性是存在的。此外,在非无菌的环境进行混合,可能会导致带有感染剂或其它有害成分的污染被直接灌输至受损膀胱中。

[0018] 一种制剂已经被证明在间质性膀胱炎和相关症状治疗中具有一定价值,即戊聚糖多硫酸钠,商品名Elmiron®。戊聚糖多硫酸钠在美国第5180715号专利中被描述,通过引用并入本文。在美国第5180715号专利中,描述了戊聚糖多硫酸钠通过滴注施用到膀胱以及通过口服途径。(E.L.Davis等,“膀胱内使用和口服戊聚糖多硫酸钠治疗间质性膀胱炎的安全性和疗效:一项随机双盲试验”,*J.Urol.* 179:177-185 (2008); J.C.Nickel等,“间质性膀胱炎的患者施用高达900毫克/天多硫酸钠(Elmiron)的安全性和疗效”,*Urology* 57 (Suppl.1):122-123 (2001))。然而,戊聚糖多硫酸钠的口服利用度是非常有限的,约2-6%。

[0019] 戊聚糖多硫酸钠的结构如下述式(I):



[0021] 戊聚糖多硫酸钠的生物利用度差的原因包括带电基团(硫酸部分)的存在。公知的是带电基团难以穿透细胞膜的脂质双层,因为这种脂质双层是极其疏水的并且具有多个带电基团如硫酸部分的化合物穿过脂质双层是非常不利的。分子大小的相对大也导致其生物利用度差。

[0022] 一项研究(M.Simon等,“ $[^3\text{H}]$ 戊聚糖多硫酸钠(PPS)在健康人类志愿者中的代谢,”*Xenobiotica* 35:775-784(2005),通过引用并入本文),报道,有超过94%戊聚糖多硫酸钠未经代谢而排泄在粪便而不提供任何有益效果,只有6%是通过尿排泄。然而,这项研究中使用氙标记戊聚糖多硫酸,并没有直接测量戊聚糖多硫酸,氙化戊聚糖多硫酸自发释放 ^3H 。本研究的关键点在于,戊聚糖多硫酸的口服吸收度低。

[0023] 因此,由于戊聚糖多硫酸钠的相对较差的生物利用度,当使用戊聚糖多硫酸钠口服给药治疗间质性膀胱炎和其它疾病或病症时需要相对大的剂量从而影响尿路。这样大剂量的要求可能导致副作用。采取口服戊聚糖多硫酸钠的病人已经报道有各种副作用,主要是胃肠道疾病,如腹泻、胃灼热和胃痛。脱发、头痛、皮疹和失眠等也有报道。

[0024] 由于发现除了用于尿路疾病和病症的治疗以外,戊聚糖多硫酸钠还可用于相当数量的疾病和病症的治疗,提供可以改进戊聚糖多硫酸钠生物利用度的组合物和方法的重要性也有所增加。这些疾病和病症包括:HIV感染(M.Wityrouw等人,“确定硫酸葡聚糖和戊聚糖多硫酸的血清水平的生物测定方法的建立,两种人免疫缺陷病毒的强效抑制剂”,*J.Acquir.Immune Defic.Syndr.*3:343-347(1990);M.Peters等,“HIV阳性患者静脉注射戊聚糖多硫酸(HOE/BAY 946)的药代动力学,”*AIDS* 5:1534-1535(1991);M.Rusnati等,“戊聚糖多硫酸作为细胞外HIV-1Tat的抑制剂,”*J.Biol.Chem.*276:22420-22425(2001));前列腺癌(S.Zaslau等,“戊聚糖多硫酸(Elmiron):对前列腺癌细胞生长和血管内皮生长因子的产生的体外影响”,*Am.J.Surg.*192:640-643(2006));骨性关节炎(K.Kumagai等,“戊聚糖多硫酸钠使得膝骨性关节炎的软骨改善--开放式临床试验”,*BMC Clin.Pharmacol.*10:7(2010);P.Ghosh等,“戊聚糖多硫酸,用于治疗骨关节炎的合理治疗剂。双盲安慰剂对照临床试验结果”,*Ann.Rheum.Dis.*64:1578(2005);P.Ghosh,“骨性关节炎的病理学及其治疗中使用戊聚糖多硫酸盐的理由”,*Semin.Arthritis Rheum.*28:211-267(1999));类风湿性关节炎及其他风湿性疾病;朊病毒引起的疾病包括变异型克雅氏病(A.Parry等,“脑室内戊聚糖多硫酸治疗的患有变异型克雅氏病的病人的长期生存”,*J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry* 78:733-734(2007);S.Dealler&N.G.Rainov,“戊聚糖多硫酸作为朊病毒疾病的预防和

治疗剂, IDrugs 6:470-478 (2003)); 股骨头坏死 (N.Miyata等“戊聚糖降低SHRSP股骨头坏死,” Clin.Exp.Hypertens.32:511-516 (2010)); 补体介导心肌损伤 (K.S.Kilgore等, “半合成戊聚糖多硫酸多糖防止兔灌流心脏的补体介导心肌损伤”, J.Pharmacol.Exp.Ther.285:987 (1998)); 椎间盘退变 (J.G.Zhao等人, “戊聚糖多硫酸钙和戊聚糖多硫酸钠可用于治疗椎间盘退变”, Med.Hypotheses 76:610-613 (2011)); 阿尔茨海默氏病中 β -淀粉样蛋白诱导的毒性, (M.A.Deli等, “通过戊聚糖抑制 β -淀粉样蛋白诱导的毒性保护血脑屏障”, J.Alzheimers Dis.22:777-794 (2010)); 以及动脉粥样硬化 (E.Lupia等, “戊聚糖多硫酸抑制Watanabe遗传性高脂血症兔的动脉粥样硬化:金属蛋白酶-2和-9的差分调制”, Lab.Invest.92:236-245 (2012); A.Klegeris等, “C反应蛋白和戊聚糖多硫酸盐对人类补体激活的影响”, Immunology 106:381-388 (2002))。此外, 戊聚糖多硫酸可以并用作抗凝血剂, 以控制或防止凝血异常, 如在血栓性病症如深静脉血栓形成、肺栓塞, 或需要抑制或控制凝血的其他疾病或病症。

[0025] 因此, 有一个未实现的需要, 开发含有具有改善的生物利用度的戊聚糖多硫酸钠口服制剂, 用于疾病和病症如间质性膀胱炎和其他泌尿道疾病和病症的治疗, 通常被描述为下泌尿道上皮功能失调 (LUDE), 除IC外其可以包括膀胱过动症 (OAB)、前列腺炎 (CP/CPPS)、尿道综合征 (US) 和妇科慢性盆腔疼痛 (CPP)、肾结石、放射性膀胱炎, 以及除其他的疾病和病症外的泌尿系统感染。此外, 还有一个未实现的需要, 开发含有具有改善的生物利用度的戊聚糖多硫酸钠或其他戊聚糖多硫酸盐的口服制剂, 如戊聚糖多硫酸钙和戊聚糖多硫酸钾, 用于其他的疾病和病症的治疗, 例如但不限于, 艾滋感染、前列腺癌、骨关节炎、类风湿关节炎、其它风湿病症、朊病毒病、炎性心肌损伤、骨坏死、椎间盘变性、阿尔茨海默病中 β -淀粉样蛋白诱导的毒性、动脉粥样硬化和异常凝血。优选地, 这样的口服制剂允许戊聚糖多硫酸钠或其他戊聚糖多硫酸盐的较低剂量的施用并保留治疗有效性, 同时减少可能的副作用的频率和严重性。

发明内容

[0026] 因此, 我们已开发了改善生物利用度的戊聚糖多硫酸钠的口服给药的组合物和方法, 用于间质性膀胱炎和其他泌尿道疾病和病症的治疗。所述组合物和方法允许戊聚糖多硫酸钠在较低剂量施用以减少副作用的频率和严重程度。

[0027] 本发明的一个方面是一种药物组合物, 包括:

[0028] (1) 治疗有效量的戊聚糖多硫酸钠;

[0029] (2) 一定量的渗透增强剂用以改善戊聚糖多硫酸钠的生物利用度; 和

[0030] (3) 任选地, 药学上可接受的载体。

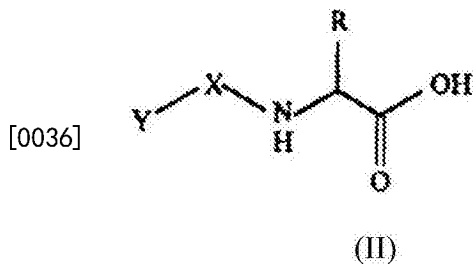
[0031] 通常情况下, 初始存在于该组合物的戊聚糖多硫酸钠的治疗有效量是每单位剂量组合物约50mg至约300mg。优选地, 初始存在于该组合物的戊聚糖多硫酸钠的治疗有效量是每单位剂量组合物约100mg至约200mg。所述剂量是指向患者实际给药的组合物中存在的剂量, 而不是指被吸收和生物利用的剂量。

[0032] 通常情况下, 所述渗透增强剂的量是每单位剂量组合物约50mg至约800mg。优选地, 所述渗透增强剂的量是每单位剂量组合物约100mg至约500mg。更优选地, 所述渗透增强剂的量是每单位剂量组合物约150mg至约400mg。

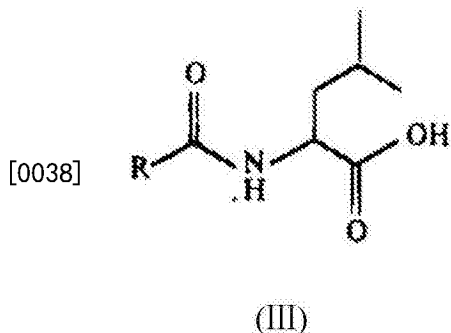
[0033] 通常情况下,按重量计,渗透增强剂与戊聚糖多硫酸钠的比例是约0.167:1至约8:1。优选地,按重量计,渗透增强剂与戊聚糖多硫酸钠的比例是约0.50:1至约3:1。更优选地,按重量计,渗透增强剂与戊聚糖多硫酸钠的比例是约0.75:1至约2:1。

[0034] 通常情况下,渗透增强剂的使用量是足以提高戊聚糖多硫酸钠的生物利用度至至少5%。优选地,渗透增强剂的使用量是足以提高戊聚糖多硫酸钠的生物利用度至至少10%。更优选地,渗透增强剂的使用量是足以提高戊聚糖多硫酸钠的生物利用度至至少20%。更优选地,渗透增强剂的使用量是足以提高戊聚糖多硫酸钠的生物利用度至至少30%。

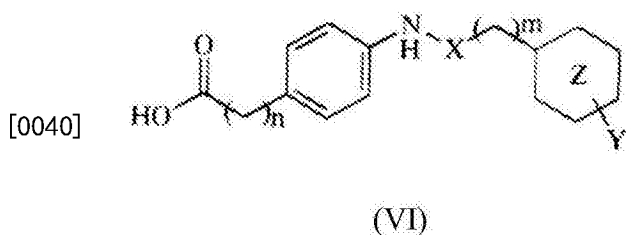
[0035] 在本领域中大量跨细胞和旁细胞渗透增强剂是已知的,并且可以使用。这些包括,但不限于:(1)渗透增强剂选自式(II)的N-苯甲酰基- α -氨基酸及其盐、类似物或生物电子等排体组成的组:



[0037] 其中,所述 α -氨基酸选自由甘氨酸、丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸、苯丙氨酸、酪氨酸、天冬氨酸、谷氨酸、赖氨酸、鸟氨酸、精氨酸和丝氨酸组成的组,其中X选自由C(O)和SO₂组成的组,并且其中Y选自由苯基和环己基组成的组;(2)渗透增强剂选自由式(III)的衍生的亮氨酸及其盐、类似物或生物电子等排体组成的组:

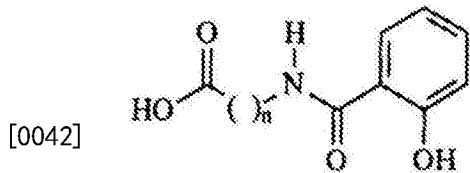


[0039] 其中R选自由环己基、2-甲基环己基、3-甲基环己基、4-甲基环己基、环庚基、环戊基、环丙基、2-羧基环己基、苯甲酰基、3-甲氧基苯基、2-硝基苯基、3-硝基苯基、4-硝基苯基和(CH₂)₂环己基组成的组;(3)渗透增强剂选自由式(VI)的4-氨基苯甲酸、2-(4-氨基苯基)乙酸、3-(4-氨基苯基)丙酸、或4-(4-氨基苯基)丁酸衍生物及其盐、类似物或生物电子等排体组成的组:



[0041] 其中:(a)Y是选自由H,F,2-OH,2,3-苯基,4-苯基,3,4-苯基,4-OCH₃,4-F,2-Cl,2,

4-(OH)₂, 3-CF₃, 3-Cl, 2-CH₃, 2,6-(OH)₂, 3-N(CH₃)₂, 3,4-OCH₂O, 2,6-diCH₃, 2-COOH, 2-NO₂, 2-OCH₃, 3-NO₂, 2-OCF₃, 4-CH₃和4-i-Bu组成的组; (b) n是0, 1, 2, 3, 4, 或乙烯基; (c) m是0, 1或2, 乙烯基团, CHMe基团, CHEt基团; (CH₂)₂O基团, (CH₂)₂C=O基团, 或(CH₂OH)₂基团; (d) X为C=O, SO₂, 或CH₂; 并且(e) Z为苯基, 环己基或环庚基; 和(4)渗透增强剂选自式(VII)的化合物:



(VII)

[0043] 其中n是1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10或11, 及其盐、类似物或生物电子等排体, 其中优选的渗透增强剂n为7, 8或9, 包括N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸钠。其它渗透增强剂已经被描述并且在本领域中是公知的。

[0044] 根据本发明的组合物, 所述渗透增强剂可以是其非离子化形式是渗透增强剂的化合物的盐。在另一个替代方案中, 渗透增强剂可以是同时具有至少一个疏水基团和至少一个亲水性基团的化合物。所述至少一个疏水性基团可以选自由羧酸基、羧酸酯基、酰胺基、氨基和羰基组成的组。

[0045] 当所述药物组合物包含药学上可接受的载体, 药学上可接受的载体可以选自由酸化剂、气溶胶推进剂、空气置换剂(air displacement)、醇变性剂、碱化剂、消泡剂、抗微生物防腐剂、抗氧化剂、缓冲剂、螯合剂、涂层剂、着色剂、配位剂、干燥剂、乳化剂和/或增溶剂、过滤助剂、香精或香料、助流剂和/或防结块剂、保湿剂、增塑剂、聚合物、溶剂、吸附剂、二氧化碳吸附剂、硬化剂、悬浮剂和/或粘度增加剂、甜味剂、片剂粘合剂、片剂和/或胶囊稀释剂、片剂崩解剂, 等渗剂、调味和/或增甜剂、油性媒介物, 固体载体媒介物、无菌载体、防水剂, 以及润湿和/或增溶剂。

[0046] 本发明的另一个方面是治疗下泌尿道上皮功能障碍(LUDE)或与LUDE相关的疾病、病症或综合征的方法, 包括口服给药的步骤: (1) 药学上有效量的戊聚糖多硫酸钠; 和(2) 给与需要治疗LUDE或与LUDE相关的疾病、病症或综合征的病人一定量的渗透增强剂用以改善戊聚糖多硫酸钠的生物利用度, 从而治疗LUDE或与LUDE相关的疾病、病症或综合征。

[0047] 在上述方法中, 一个替代方案是, 戊聚糖多硫酸钠和渗透增强剂是通过如上所述的药物组合物给药。在另一个替代方案是, 戊聚糖多硫酸钠和渗透增强剂分别给药。在上述替代方案中, 无论戊聚糖多硫酸钠还是渗透增强剂或二者同时给药时, 都可与填充剂、赋形剂或载体中的至少一种一起给药。

[0048] 通常情况下, 所述用所述方法治疗的与LUDE相关的疾病、病症或综合征是间质性膀胱炎。

[0049] 在另一种替代方案中, 戊聚糖多硫酸, 包括戊聚糖多硫酸钠, 并且在一些应用中, 戊聚糖多硫酸钾和戊聚糖多硫酸钙, 可被用于治疗其它的疾病和病症, 包括但不限于: HIV感染, 前列腺癌症, 骨关节炎, 朊病毒病, 包括变体克罗伊茨费尔特-雅各布病, 炎性心肌损伤, 骨坏死, 椎间盘变性, 阿尔茨海默病中β-淀粉样蛋白诱导的毒性, 和动脉粥样硬化。在这

些疾病和病症的治疗中,戊聚糖多硫酸钠,或者,在某些情况下戊聚糖多硫酸钾或戊聚糖多硫酸钙,与渗透增强剂可以以药物组合物给药。在另一替代方案中,在这些疾病和病症的治疗中,戊聚糖多硫酸钠,或者,在某些情况下戊聚糖多硫酸钾或戊聚糖多硫酸钙,与渗透增强剂可以分别给药。在这种替代方案中,无论戊聚糖多硫酸钠(或者,在某些情况下戊聚糖多硫酸钾或戊聚糖多硫酸钙)还是渗透增强剂或二者同时给药时,都可与填充剂、赋形剂或载体中的至少一种一起给药。

[0050] () 根据本发明适用于本发明方法的药物组合物如上所述。

[0051] 然而,本发明的另一个方面是,一种治疗与炎症相关的疾病或病症的方法,包括以下给药步骤:

[0052] (1) 治疗有效量的戊聚糖多硫酸盐;和

[0053] (2) 足够量的渗透增强剂,以提高戊聚糖多硫酸盐的生物利用度。

[0054] 通常情况下,与炎症有关的疾病或病症选自自由类风湿关节炎、幼年型类风湿关节炎、骨关节炎、银屑病、银屑病关节炎、强直性脊柱炎、红斑狼疮、多发性硬化症或哮喘组成的组。优选地,与炎症有关的疾病或病症选自自由骨关节炎和类风湿关节炎组成的组。这些方法中,受试者可以是人类受试者或可以是选自自由狗、猫、马、驴、牛、猪、山羊和绵羊组成的组的社会性或经济性重要的动物。通常情况下,戊聚糖多硫酸盐选自自由戊聚糖多硫酸钠、戊聚糖多硫酸钙、戊聚糖多硫酸钾组成的组。优选的是,戊聚糖多硫酸盐是戊聚糖多硫酸钠。通常情况下,戊聚糖多硫酸盐在药物组合物中给药,其中所述药物组合物还包含至少一种药学上可接受的载体、赋形剂或填充剂。在一种替代方案中,药物组合物包含渗透促进剂。

[0055] 所述方法可以进一步包括施用治疗有效量的至少一种治疗炎症有效的另外的药剂。在一种替代方案中,当所述方法进一步包括施用至少一种另外的药剂时,所述渗透增强剂可以有效地增加所施用的至少一种另外的药剂的生物利用度。该戊聚糖多硫酸盐和至少一种另外的药剂的各种组合可以被包含在一种或多种药物组合物中。所述至少一种另外的药剂可以选自自由以下组成的组:

[0056] (1) 选自自由鲑降钙素、鳗降钙素和人降钙素的组成的组的降钙素;

[0057] (2) 选自包括(Asu^{1,7}) 鳗降钙素、降钙素的变体、包括降钙素的17-21氨基酸残基的降钙素的片段、以及缺失1-9氨基酸残基的降钙素的截短衍生物的降钙素衍生物;

[0058] (3) 选自自由唑来膦酸、依替膦酸盐、氯膦酸盐、替鲁膦酸盐、帕米膦酸盐、奈立膦酸盐、奥帕膦酸盐、阿仑膦酸盐、伊班膦酸盐、米诺膦酸盐、伊卡膦酸盐和利塞膦酸盐组成的组的双膦酸盐;

[0059] (4) 雷奈酸锶;

[0060] (5) 骨形态发生蛋白-7 (BMP-7), 和其包括一个或更多个保守氨基酸取代的同源物;

[0061] (6) 选择性iNOS(诱导型一氧化氮合酶)抑制剂,包括cindunistat; 盐酸氨基胍; 2-氨基-5,6-二氢-6-甲基-4H-1,3-噻嗪盐酸盐; AR-C 102222 (5-[(4'-氨基-5',8'-二氟螺[哌啶-4,2'(1'H)-喹唑啉]-1-基)羰基]-2-吡啶甲腈盐酸盐); BYK 191023 二盐酸盐 (2-[2-(4-甲氧基-2-吡啶基)乙基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶二盐酸盐); (S)-乙基异硫脲氢溴酸盐; 2-氨基哌啶盐酸盐; (S)-异丙基异硫脲氢溴酸盐; (S)-甲基异硫脲硫酸盐; N⁶-(1-亚氨基乙基)-L-赖氨酸盐酸盐; N⁵-(1-亚氨基乙基)-L-鸟氨酸盐酸盐; 和N-[[3-(氨基甲基)苯

基]甲基)-乙脒二盐酸盐);

[0062] (7) 基质金属蛋白酶(MMP)抑制剂,其中所述基质金属蛋白酶选自由以下组成的组:聚集蛋白聚糖,MMP-1,MMP-13,MMP-3,组织蛋白酶K,或者在组织破坏的分解代谢过程参与的另一蛋白酶,包括巴马司他,马立马司他,伊洛马司他,普啉司他,西马司他,MMI-166(N- α -[4-(2-苯基-2H-四唑-5-基)苯基磺酰基]-D-色氨酸),MMI-270((2R)-N-羟基-2-[(4-甲氧基苯基)磺酰基(吡啶-3-基甲基)氨基]-3-甲基丁酰胺),ABT-770((S)-N-[1-[[4'-三氟甲氧基-[1,1'-联苯]-4-基]氧基]甲基-2-(4,4-二甲基-2,5-二氧代-1-咪唑烷基)乙基]-N-羟基甲酰胺),RS-130830(4-(((3-(4-氯苯氧基)苯基)磺酰基)甲基)-N-羟基四氢-2H-吡喃-4-甲酰胺),CAS登记号239796-97-5(1-苄基-(4-(4-氯苯氧基)苯基)磺酰基)-N-羟基吡啶-4-甲酰胺),索利司他,KB-R-7785,GI-129471,rebimastat,坦诺司他,Ro-28-2653,544678-85-5,吡啶二酰胺,868-68-30-3,CAS登记号582311-81-7,强力霉素,和metastat;

[0063] (8) 金属蛋白酶内源性抑制剂,包括TIMP3;

[0064] (9) 组织蛋白酶K抑制剂,包括odanacatib;

[0065] (10) COX-2抑制剂,例如罗非考昔,伐地考昔,塞来考昔,艾托考昔,罗美昔布,帕瑞考昔,地拉考昔,替拉考昔(tiracoxib),美洛昔康,尼美舒利,(1,1-二甲基庚基)-6a,7,10,10a-四氢-1-羟基-6,6-二甲基-6H-二苯并[b,d]吡喃羧酸(CT-3),5,5-二甲基-3-(2-丙氧基)-4-甲磺酰基苯基-2(5H)-咪喃酮;卡布洛芬;2-(乙酰氧基)苯甲酸3-[(硝基氧基)甲基]苯基酯(NCX4016),P54(一种姜黄衍生物);2,6-双(1,1-二甲基乙基)[(E)-(2-乙基-1,1-二氧代异噻唑烷亚基)甲基]苯酚(S-2474),5(R)-硫代磺胺-3(2H)-苯并咪喃酮(SVT-2016)和N-[3-(甲酰基-氨基)氧苯氧基-4H苯并吡喃]甲磺酰胺(T-614);或其药学上可接受的盐;

[0066] (11) COX-1/COX-2混合抑制剂如双氯芬酸;

[0067] (12) TNF α 抑制剂如依那西普,阿达木单抗,或英夫利昔单抗;

[0068] (13) 非甾体抗炎药(NSAID)止痛剂例如:选自由吡罗昔康,替诺昔康和美洛昔康的组成的组中的烯醇酸;选自由托美丁,酮咯酸,米索前列醇,和佐美酸组成的组中的杂芳基乙酸;选自由吡啶美辛,甲芬那酸,舒林酸和依托度酸组成的组中的吡啶或茚乙酸;选自由非那西汀和乙酰氨基酚组成的组中的对氨基苯酚衍生物;选自由萘普生,氟比洛芬,非诺洛芬,奥沙普秦,卡洛芬,酮洛芬和布洛芬组成的组中的丙酸;选自由尼美舒利组成的组中的磺酰苯胺;选自由甲灭酸,甲氯芬那和氟灭酸组成的组中的芬那酸(fenamate);烷酮;选自由泰松,羟布宗,安替比林,氨基比林和酮保泰松(kebuzone)组成的组中的吡啶咪喃酮;以及选自由乙酰水杨酸(阿司匹林),水杨酸盐,双水杨酯,二氟尼柳,奥沙拉秦,芬多沙(fendosal),柳氮磺吡啶和硫代水杨酸组成的组中的水杨酸;

[0069] (14) 选自由抗DKK1抗体和激活素拮抗剂组成的组中的骨形成剂;

[0070] (15) 骨抗吸收剂;

[0071] (16) 雌激素、部分雌激素激动剂、或雌激素-孕激素组合的类固醇激素,其中所述激素选自由泼尼松龙,泼尼松,甲泼尼龙,倍他米松,氢化可的松,可的松,曲安西龙,地塞米松,倍氯米松,布地奈德,脱氧皮质酮和氟氢可的松组成的组;

[0072] (17) SERM(选择性雌激素受体调节剂),选自由巴多昔芬乙酸盐,欧司哌米芬,雷洛昔芬,阿佐昔芬,屈洛昔芬,他莫昔芬,4-羟基他莫昔芬,4'-碘他莫昔芬,托瑞米芬,(去氨基羟基)-托瑞米芬,氯地芬(chlomiphene),左美洛昔芬,奥美昔芬,苯并二氢吡喃衍生物,香

豆素衍生物,碘昔芬,萘福昔定,米泼昔芬磷酸盐(TAT-59),阿佐昔芬,拉索昔芬,(E)-1-丁胺,4-(4-(2-氯-1,2-二苯基乙烯基)苯氧基)-N,N-二乙基二氢柠檬酸盐(MDL-103323),阿考比芬,(EM-652),EM-800,氟维司群,N-(正丁基)-11-[3,17β-雌二醇-1,3,5(10)-三烯7α-基]N-甲基十一酰胺(ICI 164,384),己烯雌酚,染料木黄酮,萘福昔定,硝米芬,甲氧炔雌醇(moxesterol),二酚羟基蒽(diphenol hydrochrysene),赤型-MEA,6-羟基-2-萘丙酸,异喹啉-3-硫酸盐,环吩嗪,氯烯雌酚醚(chlorotrianisene),乙胺氧三苯醇(ethamoxytriphetol),拉索昔芬,巴多昔芬,染料木素,替勃龙,欧司哌米芬,替米利芬,屈洛昔芬,帕诺米芬,秦咪昔芬,米泼昔芬和faslodex组成的组;

[0073] (18) 维生素D或其类似物;

[0074] (19) 选自由PTH(1-84)、PTH(1-34)、PTH(1-36)、PTH(1-38)、PTH(1-31)NH₂和PTS893组成的组中的甲状旁腺激素(PTH)、PTH片段或PTH衍生物;

[0075] (20) 选自由2-氯-N-[(1R)-1-(3-甲氧基苯基)乙基]-苯丙胺盐酸盐和西那卡塞组成的组中的PTH释放剂;

[0076] (21) 含锶的化合物,为选自由丙二酸锶,琥珀酸锶,富马酸锶,抗坏血酸锶,L-和/或D型天冬氨酸锶,L-和/或D型谷氨酸锶,丙酮酸锶,酒石酸锶,戊二酸锶,马来酸锶,甲磺酸锶,苯磺酸锶,乙酰水杨酸锶,水杨酸锶,柠檬酸锶,阿仑膦酸锶,利塞膦酸锶,氯膦酸锶,依替膦酸锶及L-苏糖酸锶,伊班膦酸锶,布洛芬酸锶,氟比洛芬锶,酮洛芬锶,佛波醇12,13-二癸酸20-高香草酸锶,吡啶美辛锶,卡洛芬酸锶,甲氧萘丙酸锶,乙酰氧基苯甲酸锶,2-亚氨基哌啶锶,氨甲喋呤锶,双水杨酸锶,柳氮磺胺吡啶锶组成的组中的有机锶盐;

[0077] (22) 葡萄糖;

[0078] (23) 选自由多西环素,硫酸软骨素,甲氨蝶呤,来氟米特,二甲基亚硝胺,硫唑嘌呤,羟基环孢菌素,环孢霉素,米诺环素,柳氮磺吡啶(salazopyrine),青霉胺,金硫丁(金盐),环磷酰胺,硫唑嘌呤和它们的药理学上的活性代谢物的组成的组中的改善病情抗风湿化合物(DMARD);

[0079] (24) 选自由氨鲁米特,睾内酯,阿那曲唑,来曲唑,依西美坦,伏氯唑,福美坦,法偲唑,4-羟基雄烯二酮,1,4,6-雄烷三烯-3,17-二酮和4-雄甾烯-3,6,17三酮组成的组中的芳香酶抑制剂;

[0080] (25) 选自由对乙酰氨基酚,安乃近,安替比林,和二甲氨基吡啶组成的组中的COX-3抑制剂;

[0081] (26) 选自由芬太尼,吗啡,羟考酮,氢可酮,美沙酮,丁丙诺啡,喷他佐辛,布托啡诺,地佐辛,纳布啡,哌替啶,去甲哌替啶,氢化吗啡酮,可待因,左啡诺,曲马多,内啡肽,痛敏肽,内啡肽及其活性代谢物组成的组的阿片类药物;

[0082] (27) 特异性结合IL-1的单克隆抗体或可溶性IL-1受体衍生物的IL-1的抑制剂/拮抗剂;

[0083] (28) 白细胞介素I的转化酶的抑制剂/拮抗剂;

[0084] (29) 选自由OPG和单克隆抗体162组成的组中的RANK配体的抑制剂;

[0085] (30) 选自下组中的合成代谢生长因子:(i)由选自从I型胶原,II型胶原,IX型胶原,XI型胶原,骨唾液酸蛋白(BSP),骨粘连蛋白,骨桥蛋白,骨钙素(也称为骨GLA蛋白),软骨寡聚基质蛋白(COMP),软骨中间层蛋白(CILP)和聚集蛋白聚糖的区段或片段组成的组中

的骨或软骨基质蛋白衍生的合成代谢生长因子；(ii) 人生长激素 (hGH)；(iii) 胰高血糖素样肽-2 (GLP-2)；和 (iv) 具有或不具有胰岛素样生长因子结合蛋白-3 (IGFBP-3) 的胰岛素样生长因子-1 (IGF-1)；

[0086] (31) 选自由制霉菌素, 普伐他汀, 氟伐他汀, 阿托伐他汀, 西伐他汀以及它们的治疗活性的衍生物组成的组中的他汀类药物；

[0087] (32) 选自由波生坦, 西他生坦, 安贝生坦, 阿曲生坦, BQ-123 (2-[(3R, 6R, 9S, 12R, 15S)-6-(1H-吡啶-3-基甲基)-9-(2-甲基丙基)-2, 5, 8, 11, 14-戊氧代-12-丙烷-2-基-1, 4, 7, 10, 13-戊氮杂二环[13.3.0]十八烷-3-基]乙酸), zibotentan, 美西特田, tenosentan, BQ-788 (N-[(顺式-2, 6-二甲基-1-哌啶基)羰基]-4-甲基-L-亮氨酸-1-(甲氧基羰基)-D-色氨酸基-D-正亮氨酸钠盐) 和 A192621 ((2R, 3R, 4S)-4-(1, 3-苯并二氧戊环-5-基)-1-[2-(2, 6-二乙基苯胺基)-2-氧代乙基]-2-(4-丙氧基苯基)吡咯烷-3-甲酸) 组成的组中的内皮素-1拮抗剂/抑制剂；

[0088] (33) 选自由R-2-氨基-5-膦酰基戊酸酯, 2-氨基-7-膦酰基庚酸, 3-[(R)-2-羧基哌嗪-4-基]-丙基-2-烯基-1-膦酸, 塞福太, 金刚烷胺, 阿托西汀, 拉尼西明, 右啡烷, 地佐环平, 加环利定, 美金刚, 硝基美金刚, 奈拉美生, 依利罗地, WMS-259 ((2S, 4S)-2-[(4S)-2, 2-二苯基-1, 3-二氧戊环-4-基]-4-氟哌啶) 瑞马西胺, delucemine, 阿替加奈, rapastinel, NRX-1074 1-氨基环丙烷-1-羧酸和5, 7-二氯犬尿酸组成的组中的NMDA受体拮抗剂；

[0089] (34) 选自由包括olcegepant, 替卡格泮, ubrogepant及特异性地结合至降钙素基因相关肽- α 的抗体或其片段组成的组中的降钙素基因相关肽- α 拮抗剂；

[0090] (35) 硫酸软骨素；

[0091] (36) 硫酸角质素；

[0092] (37) 选自由荷包牡丹, 番木鳖碱和羟基马桑毒素组成的组中的甘氨酸拮抗剂；

[0093] (38) 选自由AMG 517 (N-(4-((6-(4-三氟甲基)苯基)嘧啶-4-基)氧基)苯并[d]噻唑-2-基)乙酰胺, SB-705498 ((R)-1-(2-溴苯基)-3-(1-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡咯烷-3-基)脲), GRC 6211, AZD1386和NGD 8243组成的组中的香草素受体拮抗剂；

[0094] (39) 选自由六甲铵, 美加明, 咪噻吩, 阿曲库铵, 多沙氯铵, 米库氯铵, 泮库溴铵, 维库溴铵和18-甲氧基狗牙花碱组成的组中的N-乙酰胆碱受体拮抗剂；

[0095] (40) 选自由RPR-100893 ((2S)-1-[(3aS, 4S, 7aS)-4-羟基-4-(2-甲氧基苯基)-7, 7-二苯基-1, 3, 3a, 5, 6, 7a-六氢异吡啶-2-基]-2-(2-甲氧基苯基)丙-1-酮), CP-99994 ((2S, 3S)-N-[(2-甲氧基苯基)甲基]-2-苯基-3-哌啶胺二盐酸盐), L-733060 ((2S, 3S)-3-[[3, 5-二(三氟甲基)苄基]氧基]-2-苯基哌啶), 阿瑞吡坦, 福沙吡坦, 沃佛匹坦, 拉奈匹坦和TAK-637 (R)-7-(3, 5-二(三氟甲基)苄基)-9-甲基-5-(对甲苯基)-8, 9, 10, 11-四氢7H-[1, 4]二氮杂环辛并[2, 1-g][1, 7]萘啶-6, 13-二酮) 组成的组中的神经激肽拮抗剂；

[0096] (41) 选自由苯哌利多, 溴哌利多, 氟哌利多, 氟哌啶醇, 莫哌隆, 匹洋哌隆, 替米哌隆, 氟司必林, 五氟利多, 匹莫齐特, 乙酰丙嗪, 氯丙嗪, 氟美马嗪, 地西拉嗪, 氟奋乃静, 左美丙嗪, 美索达嗪, 培拉嗪, 哌氟嗪, 奋乃静, 哌泊嗪, 丙氯拉嗪, 丙嗪, 异丙嗪, 丙硫喷地, 硫丙硫利达嗪, 三氟拉嗪, 三氟丙嗪, 泰尔登, 氯哌嗪, 氟哌嗪, 替沃嗪, 氯哌嗪, 氯嗪平, 多虑平, 丙硫喷地, 丙咪嗪, 氯丙咪嗪, 茚酮, 莫沙帕明, 舒必利, 舒托必利, 维拉必利, 阿米舒必利, 阿莫沙平, 阿立哌唑, 阿塞那平, 氯氮平, 布南色林, 伊潘立酮, 鲁拉西酮, 美哌隆,

尼莫纳地,奥氮平,帕潘立酮,哌罗匹隆,喹硫平,瑞莫必利,利培酮,舍吡哌,曲米帕明,齐拉西酮和佐替平组成的组中的神经安定剂;

[0097] (42) 选自由AC-55541 (N-[[1-(3-溴-苯基)-乙-(E)-亚基-胍基羰基]-(4-氧代-3,4-二氢-酞嗪-1-基)-甲基]-苯甲酰胺)和AC-264613 (2-氧代-4-苯基吡咯烷-3-羧酸 [1-(3-溴-苯基)-(E/Z)-亚乙基]酰肼组成的组中的PAR2受体拮抗剂;及

[0098] (43) 硫酸化环糊精。

[0099] 适当的渗透增强剂如上所述。

[0100] 然而,本发明的另一个方面是配制用于治疗或预防与炎症相关的疾病或病症的药物组合物,包括:

[0101] (1) 治疗有效量的戊聚糖多硫酸盐;

[0102] (2) 一定量的渗透增强剂用以改善戊聚糖多硫酸盐的生物利用度;和

[0103] (3) 任选地,药学上可接受的载体。

[0104] 与炎症有关的疾病或症状如上所述。适当的渗透增强剂如上所述。在一种替代方案中,所述药物组合物还进一步包含可有效治疗炎症的至少一种另外的药剂。适当的另外的药剂如上所述。

[0105] 发明详述

[0106] 本发明的一个方面是一种药物组合物,包括:

[0107] (1) 治疗有效量的戊聚糖多硫酸盐;

[0108] (2) 一定量的渗透增强剂用以改善戊聚糖多硫酸盐的生物利用度;和

[0109] (3) 任选地,至少一种填充剂、赋形剂或载体。

[0110] 戊聚糖多硫酸盐(PPS)是一种半合成的、包括多电荷阴离子多糖的混合物的多硫酸化寡糖。PPS是从木本植物如山毛榉树中通过多糖如木聚糖的化学硫酸化制备而获得的。所得到的产物在分散聚合分子的混合物中通常以每糖残基约1.5-1.9共价结合的硫酸基团的形式含有约15-17%的硫,估计具有约4000至约10,000道尔顿的分子量。PPS由硫酸化的、约12至30 1-4共轭 β -D-吡喃木糖单位($M_r = \sim 4000 - \sim 10000$)的线性多糖组成,它在约每十个单位具有一个D-葡萄糖酸。PPS也可以从微生物得到。

[0111] Ellinghuysen等的美国专利申请公开号2011/0212914,通过引用并入本文,公开了稳定的戊聚糖多硫酸制剂,包括那些无需经过冷冻而在pH约4至8或pH约7至8的溶液稳定的制剂。在另一替代方案中,所述制剂在经过终端灭菌后无需经过冷冻而稳定。所述制剂可以包括浓度约25毫克/毫升至大约500毫克/毫升,优选约100mg/mL至约250毫克/毫升的戊聚糖多硫酸盐。所述制剂可通过伴有或不伴有快速冷却液的湿法加热、环氧乙烷、或辐射进行终端灭菌。制剂可以包括附加成分,例如一种或多种缓冲剂,例如亚硫酸氢钠,柠檬酸钠,或柠檬酸;一种或多种螯合剂,例如EDTA;一种或多种防腐剂;一种或多种抗微生物剂,例如对羟基苯甲酸甲酯;一种或多种抗氧化剂;或其他适当的赋形剂。戊聚糖多硫酸制剂还可以包括氨基糖和透明质酸。

[0112] 因为戊聚糖多硫酸是聚阴离子,因此需要一个抗衡离子。如下所述,通常,当戊聚糖多硫酸用于治疗下泌尿道疾病或病症例如间质性膀胱炎时,所述抗衡离子是钠,形成戊聚糖多硫酸钠。然而,在其他治疗性应用中,特别是所述治疗性应用不涉及影响下泌尿道的疾病或病症时,其他抗衡离子,如钾或钙,可以替代地使用,从而形成戊聚糖多硫酸钾或形

成戊聚糖多硫酸钙。因此,戊聚糖多硫酸盐通常选自自由戊聚糖多硫酸钠,戊聚糖多硫酸钾和戊聚糖多硫酸钙组成的组。

[0113] 在描述戊聚糖多硫酸钠(或者,可替代地,其它盐如下所述如戊聚糖多硫酸钾或戊聚糖多硫酸钙)的剂量时,区分它的给药剂量与实际吸收的治疗有效量是很重要的。当指的是单位剂量的组合物中的戊聚糖多硫酸钠(或其它盐)的量时,其指所施用的剂量,而不是被受试体实际吸收的治疗有效量;实际吸收的治疗有效量是特别描述的。

[0114] 通常情况下,药物组合物中初始存在于该组合物的戊聚糖多硫酸钠的量是每单位剂量约50mg至约300mg。优选地,药物组合物中初始存在于该组合物的戊聚糖多硫酸钠的量是每单位剂量约100mg至约200mg。

[0115] 通常情况下,不使用根据本发明的渗透增强剂的情况下,戊聚糖多硫酸钠实际吸收的治疗有效量是组合物中每单位剂量约2.5mg至约5.0mg(通过给予两个唯一可用的强度100mg的胶囊共200mg)。优选地,使用根据本发明的渗透增强剂的情况下,戊聚糖多硫酸钠实际吸收的治疗有效量是组合物中每单位剂量约2.5mg至约20mg。更优选地,使用根据本发明的渗透增强剂的情况下,戊聚糖多硫酸钠实际吸收的治疗有效量是组合物中每单位剂量约10mg至约15mg。

[0116] 通常情况下,渗透增强剂的量是每单位剂量组合物约50mg至约800mg。优选地,渗透增强剂的量是每单位剂量组合物约100mg至约500mg。更优选地,渗透增强剂的量是每单位剂量组合物约150mg至约400mg。

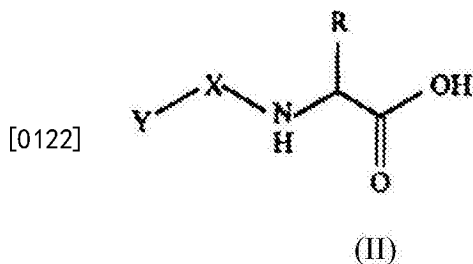
[0117] 通常情况下,按重量计,渗透增强剂与戊聚糖多硫酸钠的比例是约0.167:1至约8:1。优选地,按重量计,渗透增强剂与戊聚糖多硫酸钠的比例是约0.50:1至约3:1。更优选地,按重量计,渗透增强剂与戊聚糖多硫酸钠的比例是约0.75:1至约2:1。

[0118] 通常情况下,所述渗透增强剂的使用量是足以提高戊聚糖多硫酸钠的生物利用度至至少5%。优选地,所述渗透增强剂的使用量是足以提高戊聚糖多硫酸钠的生物利用度至至少10%。更优选地,所述渗透增强剂的使用量是足以提高戊聚糖多硫酸钠的生物利用度至至少20%。更优选地,所述渗透增强剂的使用量是足以提高戊聚糖多硫酸钠的生物利用度至至少30%。

[0119] 适当的渗透增强剂以及使用的药学上可接受的载体,如下所述。

[0120] 适用于根据本发明所述方法的渗透增强剂可以包括,但不限于下面(1)-(10)描述的促进剂。以下描述的附加的渗透增强剂可以用于根据本发明所述的方法中。

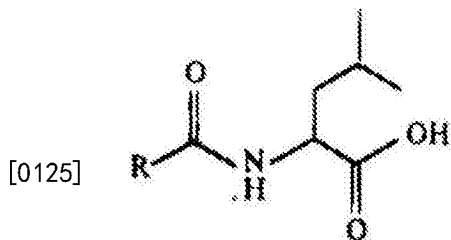
[0121] 一组渗透增强剂为:(I)式(II)的N-苯甲酰基- α -氨基酸及其盐、类似物或生物电子等排体:



[0123] 其中,所述 α -氨基酸选自自由甘氨酸、丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸、苯丙氨酸、酪氨酸、天冬氨酸、谷氨酸、赖氨酸、鸟氨酸、精氨酸和丝氨酸组成的组,其中X选自自由C(O)和SO₂组成的

组,并且其中Y选自由苯基和环己基组成的组。

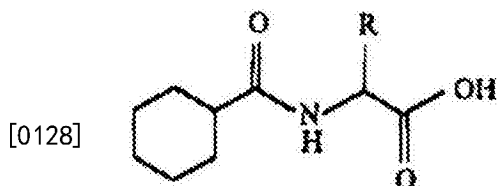
[0124] 另一组渗透增强剂为:(2)式(III)衍生的亮氨酸及其盐、类似物或生物电子等排体:



(III)

[0126] 其中R选自由环己基、2-甲基环己基、3-甲基环己基、4-甲基环己基、环庚基、环戊基、环丙基、2-羧基环己基、苯甲酰基、3-甲氧基苯基、2-硝基苯基、3-硝基苯基、4-硝基苯基和(CH₂)₂环己基组成的组。

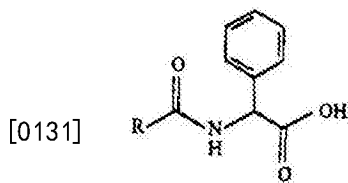
[0127] 另一组渗透增强剂为:(3)式(IV)N-环己基甲酰基氨基酸及其盐、类似物或生物电子等排体:



(IV)

[0129] 其中R选自由CH₂Ph、(CH₂)₃NHC(NH)NH₂、异丁基、仲丁基、(CH₂)₄NH、CH₂(4-C₆H₄OH)、(CH₂)₃NHC(O)NH₂、CH₂(咪唑)和苯基组成的组。

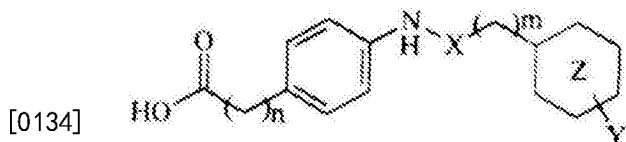
[0130] 另一组渗透增强剂为:(4)式(V)衍生的苯甘氨酸及其盐、类似物或生物电子等排体:



(V)

[0132] 其中R选自由环己基,环戊基,环庚基,甲基环己基,(CH₂)₂环己基,苯基和2-羟基苯基组成的组。

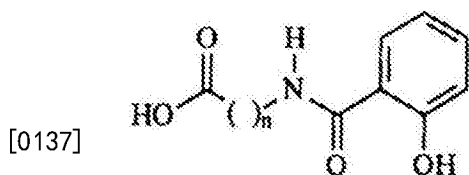
[0133] 另一组渗透增强剂为:(5)式(VI)4-氨基苯甲酸、2-(4-氨基苯基)乙酸、3-(4-氨基苯基)丙酸或4-(4-氨基苯基)丁酸的衍生物及其盐、类似物或生物电子等排体:



(VI)

[0135] 其中：(a) Y是选自由H,F,2-OH,2,3-苯基,4-苯基,3,4-苯基,4-OCH₃,4-F,2-Cl,2-F,2,4-(OH)₂,3-CF₃,3-Cl,2-CH₃,2,6-(OH)₂,3-N(CH₃),3,4-OCH₂O,2,6-diCH₃,2-COOH,2-NO₂,2-OCH₃,3-NO₂,2-OCF₃,4-CH₃和4-i-Bu组成的组；(b) n是0,1,2,3,4,或乙烯基；(c) m是0,1或2,乙烯基团,CHMe基团,CHEt基团；(CH₂)₂O基团,(CH₂)₂C=O基团,或(CH₂OH)₂基团；(d) X为C=O,SO₂,或CH₂；并且(e) Z为苯基,环己基或环庚基。

[0136] 另一组渗透增强剂为：(6)式(VII)化合物：

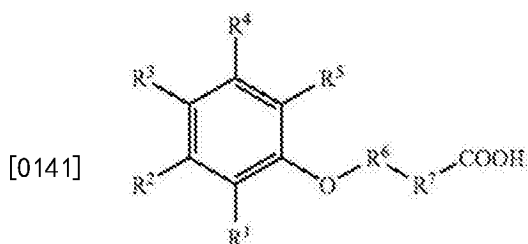


(VII)

[0138] 其中n是1,2,3,4,5,6,7,8,9,10或11,及其盐、类似物或生物电子等排体。优选地,其中所述渗透增强剂选自由式(VII)化合物及其盐组成的组,其中n为7,8,或9。

[0139] 一种特别优选的渗透促进剂是N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸钠,也称为 salcaprozate sodium或SNAC(S.A.Mousa等,“健康人受试者口服肝素固体剂型的药代动力学和药效学”,J.Clin.Pharmacol.47:1508-1520(2007),通过引用并入本文)。这是式(VI)的化合物中n等于7的钠盐。

[0140] 其它渗透增强剂为本领域中公知的。Leone-Bay等的美国第8410309号专利,通过引用并入本文,公开了苯氧基羧酸化合物作为渗透增强剂,特别是式(VIII)的苯氧基羧酸化合物：

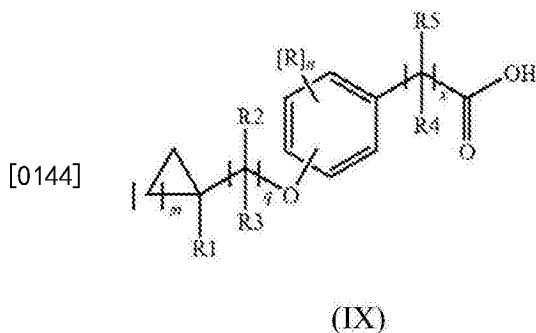


(VIII)

[0142] 其中：(i) R¹,R²,R³和R⁴各自独立地为氢,羟基,卤素,C₁-C₄烷基,C₂-C₄链烯基,C₁-C₄烷氧基,-C(O)R⁸,-NO₂,-NR⁹R¹⁰,或-N⁺R⁹R¹⁰R¹¹(R¹²)⁻；(ii) R⁵是氢,羟基,-NO₂,卤素,三氟甲基,-NR¹⁴R¹⁵,-N⁺R¹⁴R¹⁵R¹⁶(R¹³)⁻,酰胺,C₁-C₁₂烷氧基,C₁-C₁₂烷基,C₂-C₁₂烯基,氨基甲酸酯,碳酸酯,脲,或-C(O)R¹⁸；(iii) R⁵任选地被卤素,羟基,巯基或羧基取代；(iv) R⁵任选被插入O,N,S或-C(O)-；(v) R⁶为C₁-C₁₂亚烷基,C₂-C₁₂亚烯基,或亚芳基；(vi) C⁶任选地被C₁-C₄烷基,C₂-C₄烯基,C₁-C₄烷氧基,羟基,巯基,卤素,氨基,或-CO₂R⁸取代；(vii) R⁶任选被插入O或N；

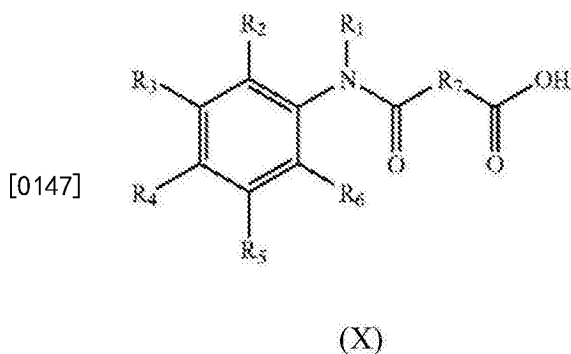
(viii) R^7 是结合键或亚芳基; (ix) R^7 任选取代有羟基, 卤素, $-C(O)CH_3$, $-NR^{10}R^{11}$, 或 $-N^+R^{10}R^{11}R^{12}(R^{13})^-$; (x) R^8 为氢, C_1-C_4 烷基, C_2-C_4 烯基, 或氨基; (xi) R^9, R^{10}, R^{11} 和 R^{12} 各自独立地为氢或 C_1-C_{10} 烷基; (xii) R^{13} 是卤化物, 氢氧化物, 硫酸盐, 四氟硼酸盐, 或磷酸盐; (xiv) R^{14}, R^{15} , 和 R^{16} 各自独立地是氢, C_1-C_{10} 烷基, 羧基取代的 C_1-C_{10} 烷基, C_2-C_{12} 烯基, 羧基取代的 C_2-C_{12} 烯基, 或 $C(O)R^{17}$; (xv) R^{17} 为羟基, C_1-C_{10} 烷基, 或 C_2-C_{12} 烯基; (xvi) R^{18} 为氢, C_1-C_6 烷基, 羟基, $-NR^{14}R^{15}$, 或 $-N^+R^{14}R^{15}R^{16}(R^{13})^-$; 并且满足如下条件: (a) 当 R^1, R^2, R^3, R^4 和 R^5 是氢和 R^7 是结合键时, R^6 不是 C_1-C_6, C_9 或 C_{10} 烷基; (b) 当 R^1, R^2, R^3 和 R^4 是氢, R^5 是羟基, 且 R^7 是结合键时, R^6 不是 C_1-C_3 烷基; (c) 当 R^1, R^2, R^3 和 R^4 中的至少一个不是氢, R^5 为羟基, 且 R^7 是结合键时, R^6 不是 C_1-C_4 烷基; (d) 当 R^1, R^2 和 R^3 是氢, R^4 是 $-OCH_3$, R^5 是 $C(O)CH_3$, 且 R^6 是结合键时, R^7 不是 C_3 烷基; 以及 (e) 当 R^1, R^2, R^4 , 和 R^5 是氢, R^3 为羟基, 且 R^7 是结合键时, R^6 不是甲基。

[0143] Tang 等的美国第 8383852 号专利, 通过引用并入本文, 公开了具有环状结构的化合物作为渗透增强剂, 具体是式 (IX) 的化合物:



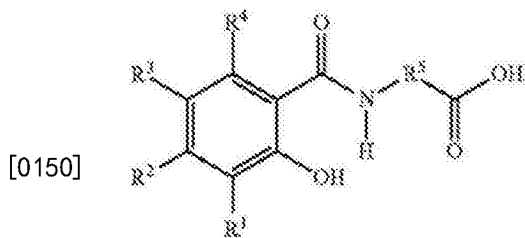
[0145] 其中: m 是 1, 2, 3, 4, 5, 或 6; n 为 0, 1, 2, 3, 或 4, q 和 x 独立选自 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 或 10; R 可以相同或不同, 选自氢, 卤素, 取代或未取代的烷基, 取代或未取代的烷氧基, 取代或未取代的烯氧基, 取代或未取代的炔氧基和取代或未取代的芳氧基; 并且 R_1, R_2, R_3, R_4 和 R_5 独立地选自氢, 卤素, 取代或未取代的烷基, 取代或未取代的烯基, 取代或未取代的炔基, 取代或未取代的烷氧基, 取代或未取代的芳氧基, 取代或未取代的芳基, 取代或未取代的杂芳基, 取代或未取代的环烷基和取代的或未取代的杂环基。

[0146] Gomez-Orellana 等的美国第 8273794 号专利, 通过引用并入本文, 公开了式 (X) 具有芳香核的化合物作为渗透增强剂:



[0148] 其中: (i) R_1 为 $-(CH_2)_m-R_8$, 其中 m 是 0 或 1; (ii) R_2, R_3, R_4, R_5 和 R_6 各自独立地选自氢, 羟基, 卤素, C_1-C_4 烷基, C_2-C_4 烯基, C_2-C_4 炔基, C_1-C_4 烷氧基, 和氰基; (iii) R_7 选自 C_1-C_{10} 烷基, C_2-C_{10} 烯基和 C_2-C_{10} 炔基; (iv) R_8 选自环戊基, 环己基和苯基, 其中当 R_8 是苯基时, m 是 1; 并且 (v) R_8 任选地被 C_1-C_4 烷基, C_1-C_4 烷氧基, 卤素, 羟基, 或它们的组合取代。

[0149] Bay等的美国第8207227号专利,通过引用并入本文,公开了二钠盐,一水合物,和乙醇溶剂化物作为渗透增强剂。具体地讲,所述渗透增强剂是:(1)式(XI)的二钠盐;(2)式(XI)的二钠盐的一水合物;以及(3)式(XI)的二钠盐的醇溶剂化物,其中,所述醇是甲醇,乙醇,丙醇,丙二醇,或其它单羟基或二羟基醇:



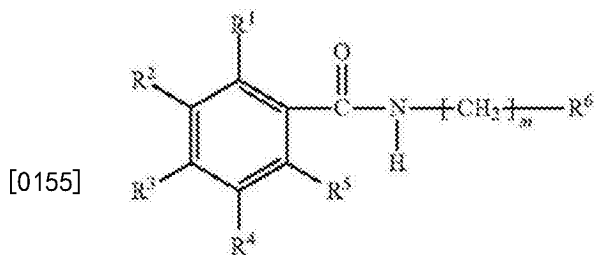
(XI)

[0151] 其中:(i) R^1, R^2, R^3 和 R^4 各自独立地为氢,羟基, $-NR^6R^7$,卤素, C_1-C_4 烷基,或 C_1-C_4 烷氧基;(ii) R^5 是取代或未取代的 C_2-C_{16} 亚烷基,取代或未取代的 C_1-C_{12} 烷基(亚芳基),或取代的或未取代的芳基(C_1-C_{12} 亚烷基);(iii) R^6 和 R^7 各自独立地为氢,氧,或 C_1-C_4 烷基。优选地,式(XI)的化合物包括N-(5-氯水杨酰基)-8-氨基辛酸(5-CNAC),N-(10-[2-羟基苯甲酰基]氨基)癸酸(SNAD),N-(8-[2-羟基苯甲酰基]氨基)辛酸(SNAC),8-(N-2-羟基-4-甲氧基苯甲酰基)氨基辛酸,和N-(9-(2-羟基苯甲酰基)氨基)壬酸。

[0152] Lee等的美国第8110547号专利,通过引用并入本文,公开了一些渗透增强剂,包括但不限于,8-(N-2-羟基-4-甲氧基苯甲酰基)-氨基辛酸(“4-MOAC”),N-(8-[2-羟基苯甲酰基]氨基)辛酸(“NAC”),N-(8-[2-羟基苯甲酰基]氨基)癸酸(“NAD”),N-(8-[2-羟基-5-氯苯甲酰基]-氨基)辛酸(“5-CNAC”),以及4-[(2-羟基-4-氯苯甲酰基)氨基]丁酸酯(“4-CNAB”)。

[0153] Dhoot等的美国第8,026,392号专利,通过引用并入本文,公开了N-(5-氯水杨酰基)-8-氨基辛酸二钠盐作为渗透增强剂。

[0154] Boyd等的美国第7,977,506号专利,通过引用并入本文,公开了式(XII)的化合物作为渗透增强剂:

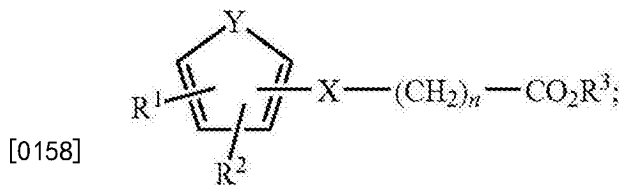


(XII)

[0156] 其中:(i) R^1, R^2, R^3, R^4 和 R^5 各自独立地选自氢,卤素,羟基, $-OCH_3$, C_1-C_4 烷基,氨基,甲氨基,二甲氨基,或硝基;(ii) m 是0,1,2,3,或4;(iii) R^6 是邻,间,或对位由 $-O-R^7-COOH$ 取代的苯基;(iv) R^6 任选被选自氢,卤素,羟基, $-OCH_3$, C_1-C_4 烷基,氨基,甲氨基,二甲氨基,或硝基中的一个或多个取代基取代;以及(iv) R^7 是 C_1-C_{12} 烷基。

[0157] Jungheim等的美国第7,947,841号专利,通过引用并入本文,公开了式(XIII)的化

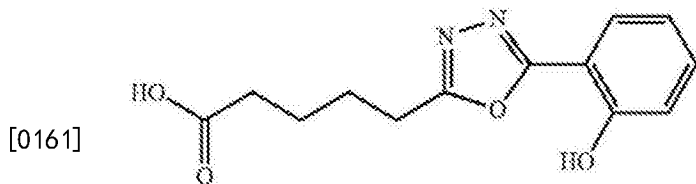
合物作为渗透增强剂:



(XIII)

[0159] 其中: (i) R^1 和 R^2 各自独立为氢,羟基,氰基, C_1 - C_6 烷基, C_1 - C_6 烷氧基, CF_3 ,卤素,或 NR^4R^4' ; (ii) R^3 是H或 C_1 - C_6 烷基; (iii) X为任选被 C_1 - C_4 烷基取代的五元芳香杂环;其中所述杂环包含至少两个或三个选自N,S和O的杂原子,且其中至少一个杂原子为N; (iv) Y是S, $CR^5=N$ 或 $N=CR^5$; (v) n为2,3,4,5,6或7; (vi) R^4 是H, COR^6 , SO_2R^7 ,或 C_1 - C_6 烷基; (vii) R^4' 是H或 C_1 - C_6 烷基; (viii) R^5 是H或以X形成结合键; (ix) R^6 是H或 C_1 - C_6 烷基;和(x) R^7 是H或 C_1 - C_6 烷基。

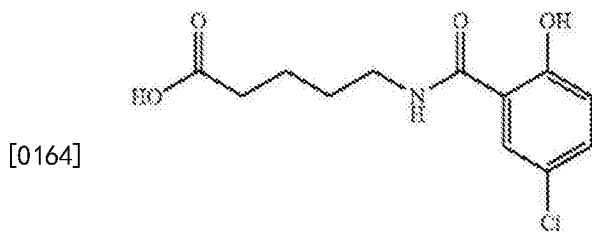
[0160] Khan等的美国第7,939,494号专利,通过引用并入本文,公开了式(XIV)的化合物作为渗透增强剂:



(XIV)。

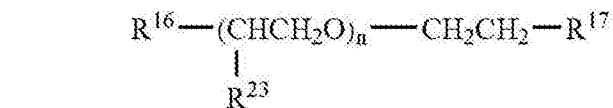
[0162] Bhandarkar等的美国第7,893,297号专利,通过引用并入本文,公开了4-[4-氯-2-羟基苯甲酰基)氨基]丁酸钠作为渗透增强剂。

[0163] Gschneidner等的美国第7,744,910号专利,通过引用并入本文,公开了式(XV)的化合物作为渗透增强剂:



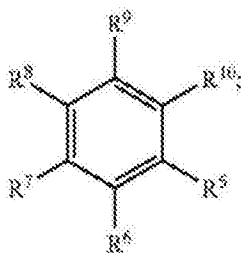
(XV)。

[0165] Milstein等的美国第7,727,558号专利,通过引用并入本文,公开了式(XVa)的化合物作为聚合渗透增强剂:



(XVa)

[0167] 其中：(i) R^{16} 是 R^3-R^4 ；(ii) R^3 是 $-NHC(O)NH-$ ， $-C(O)NH-$ ， $-NHC(O)-$ ， $-OOC-$ ， $-COO-$ ， $-NHC(O)O-$ ， $-OC(O)NH-$ ， $-CH_2NH-$ ， $-NHCH_2-$ ， $-CH_2NHC(O)O-$ ， $-OC(O)NHCH_2-$ ， $-CH_2NHC(O)O-$ ， $-OCH_2C(O)NHCH_2-$ ， $-NHC(O)CH_2O-$ ， $-OCH_2C(O)NH-$ ， $-NH-$ ， $-O-$ ，或碳-碳键； R^4 是式 (XVIa(1)) 化合物：

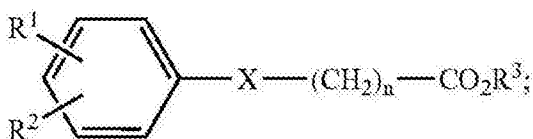


[0168]

(XVIa(1)):

[0169] R^5 ， R^6 ， R^7 ， R^8 和 R^9 各自独立地为与 R^3 的结合键或氢，氯，溴，氟，羟基，甲基，甲氧基，或 $-(CH_2)_mCH_3$ ； R^{10} 为与 R^3 的结合键，羧基，或 $-C(O)NHR^{11}R^{12}$ ； R^{11} 是具有 1 至 11 个碳原子链长的取代或未取代的、直链或支链亚烷基或 $-R^{13}R^{14}-$ ； R^{12} 为与 R^3 的结合键，羧基，氨基，羟基， $-C(O)-R^{15}$ ， $-COO-R^{15}$ ， $-NHR^{15}$ ，或 $-OR^{15}$ ，氯或溴； R^{13} 是取代或未取代的亚苯基； R^{14} 是具有 1 至 5 个碳原子链长的取代的或未取代的、直链或支链亚烷基； R^{15} 为与 R^3 的结合键； m 是 1, 2, 3, 或 4； R^{17} 是羟基或甲氧基； R^{23} 为氢或甲基；并且 n 是从 3 到 200 的整数。

[0170] Herr 等的美国第 7,662,771 号专利，通过引用并入本文，公开了式 (XVI) 的化合物作为渗透增强剂：

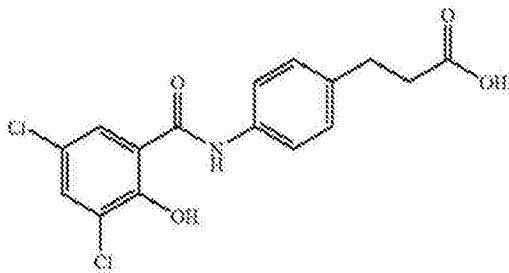


[0171]

(XVI)

[0172] 其中：(i) R^1 和 R^2 各自独立为氢，羟基，氰基， C_1-C_6 烷基， C_1-C_6 烷氧基， CF_3 ，卤素，或 $NR^4R^{4'}$ ；(ii) R^3 是 H 或 C_1-C_6 烷基；(iii) R^4 是 H， COR^5 ， SO_2R^6 ，或 C_1-C_6 烷基；(iv) $R^{4'}$ 是 H 或 C_1-C_6 烷基；(v) R^5 为 H 或 C_1-C_6 烷基；(vi) R^6 是 H 或 C_1-C_6 烷基；(vii) X 为任选被 C_1-C_4 烷基取代的五元芳香杂环，其中所述杂环包含至少两个或三个选自 N、S 和 O 的杂原子，且其中至少一个杂原子为 N，其中所述杂环包含至少两个或选自 N、S 和 O 中选择三个杂，其中至少一个杂原子是 N，并且其中所述杂环不是 1,3,4-恶二唑；并且 (ix) n 为 2, 3, 4, 5, 6 或 7。

[0173] Sarubbi 等的美国第 7,553,872 号专利，通过引用并入本文，公开了式 (XVII) 的化合物作为渗透增强剂：

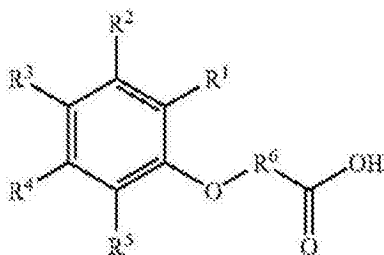


[0174]

(XVII)。

[0175] () () () () () () () Gschneider等的美国第7,495,030号专利,通过引用并入本文,公开了(5-(2-羟基-4-氯苯甲酰基)氨基)戊酸作为渗透增强剂。

[0176] Moyer-Sherman等的美国第7,390,834号专利,通过引用并入本文,公开了式(XVIII)的氰基苯氧基羧酸化合物作为渗透增强剂:

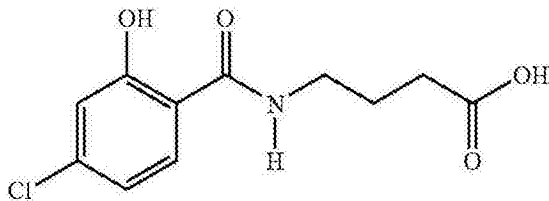


[0177]

[0178] (XVIII)

[0179] 其中:(i) R^1, R^2, R^3, R^4 和 R^5 各自独立地是氢,氰基,羟基, $-OCH_3$ 或卤素,其中 R^1, R^2, R^3, R^4 和 R^5 中的至少一个是氰基;(ii) R^6 是 C_1-C_{12} 直链或支链的亚烷基,亚烯基,亚芳基,烷基(亚芳基),或芳基(亚烷基);其条件是其中 R^1 为氰基, R^4 为氢或氰基,并且 R^2, R^3 和 R^5 不是亚甲基。

[0180] Weidner等的美国第7,351,741号专利,通过引用并入本文,公开了式(XIX)的化合物作为渗透增强剂:

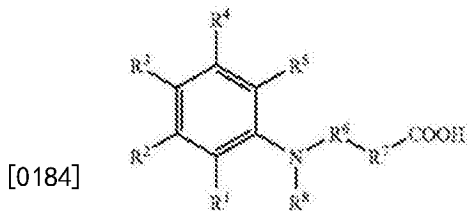


[0181]

(XIX)。

[0182] Gschneider等的美国第7,297,794号专利,通过引用并入本文,公开苯氧氨基化合物作为渗透增强剂,包括4-(8-(2-羟基苯氧基)辛基)吗啉,8-(2-羟基苯氧基)辛二醇胺,7-(4-2-羟基苯氧基)庚基吗啉,4-(6-(4-羟基苯氧基)己基)吗啉,4-(6-(2-羟基苯氧基)己基)吗啉,8-(4-羟基苯氧基)辛胺,6-(2-乙酰基苯氧基)-1-二甲氨基己烷,7-(2-羟基苯氧基)庚基-2-异丙基咪唑,6-(2-羟基苯氧基)己基-2-甲基咪唑和5-氯-4-甲基-2-(8-吗啉-4-辛氧基)苯乙酮。

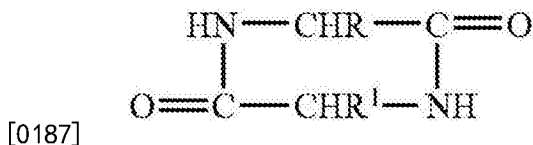
[0183] Leone-Bay等的美国第7,279,597号专利,通过引用并入本文,公开了式(XX)的化合物作为渗透增强剂:



(XX)

[0185] 包括与以下取代基结合的化合物：(1) R¹, R², R³和R⁴各自是氢, R⁵是羧基, R⁶是(CH₂)₇, R⁷是结合键, 且R⁸是氢；(2) R¹, R², R³和R⁴各自是氢, R⁵是C(O)NH₂, R⁶是((CH₂)₇, R⁷是结合键, 且R⁸是氢；(3) R¹, R², R³和R⁴各自是氢, R⁵是C(O)CH₃, R⁶是(CH₂)₇, R⁷是结合键, 且R⁸是氢；(4) R¹, R², R³和R⁴各自是氢, R⁵是C(O)NH₂, R⁶是(CH₂)₇, R⁷是对苯基, 且R⁸是氢；和(5) R¹, R², R³和R⁴各自是氢, R⁵是硝基, R⁶是(CH₂)₇, R⁷是结合键, 且R⁸是氢。

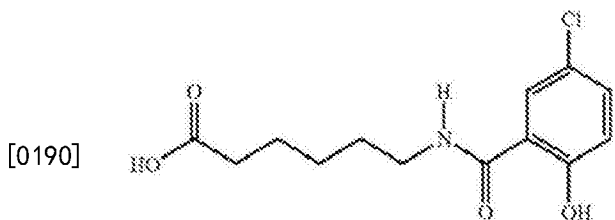
[0186] Milstein等的美国第7,276,534号专利,通过引用并入本文,公开了式(XXI)的碳-取代的二酮哌嗪化合物作为渗透增强剂：



(XXI)

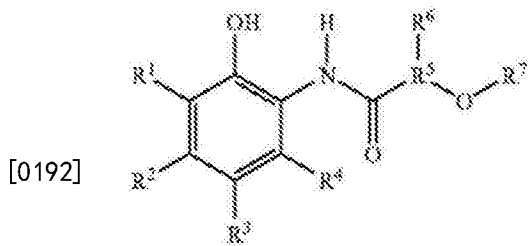
[0188] 其中：(i) R和R¹是具有选自卤素,氧,硫或氮的官能团的C₁-C₂₄烷基；(ii) R和R¹被任选O,N或S插入；(iii) R和R¹任选被C₁-C₄烷基, C₁-C₄烯基,或CO₂R²或它们的任意组合取代；和(iv) R²是氢, C₁-C₄烷基,或C₁-C₄烯基。

[0189] Gschneidner等的美国第7,186,414号专利,通过引用并入本文,公开了包括式(XXII)化合物作为渗透增强剂：



(XXII)。

[0191] Tang的美国第7,138,546号专利,通过引用并入本文,公开了包括式(XXIII)化合物作为渗透增强剂：



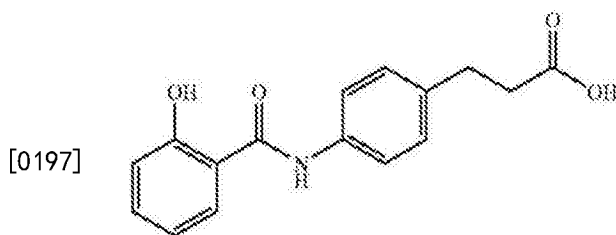
(XXIII)

[0193] 其中：(i) R^1, R^2, R^3 和 R^4 各自独立为氢, 羟基, 卤素, C_1 - C_4 烷氧基, C_1 - C_4 烷基, C_2 - C_4 烯基, C_2 - C_4 炔基和芳基；(ii) R^1, R^2, R^3 和 R^4 任选地被卤素, 羟基, C_1 - C_4 烷氧基或 C_1 - C_4 烷基取代；(iii) R^5 是 C_1 - C_4 烷基；(iv) R^6 是氢或 C_1 - C_4 烷基；(v) R^7 是氢, C_1 - C_4 烷基, 或芳基；且 R^7 是任选被卤素或羟基取代。

[0194] Leone-Bay 等的美国第 7,125,910 号专利, 通过引用并入本文, 公开了包括一个或多个芳族结构的氨基取代的羧酸作为渗透增强剂；所述芳族结构可以包括苯基, 吡嗪基, 嘧啶基, 色酮基 (chromonyl), 或其他芳族基团。

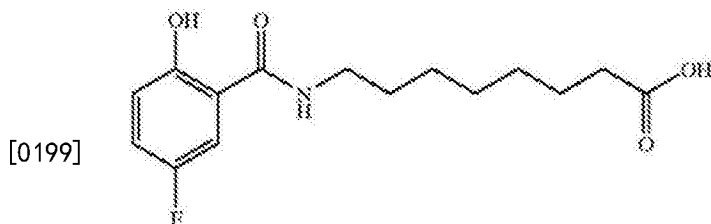
[0195] Gschneidner 等的美国第 7,084,279 号专利, 通过引用并入本文, 公开了恶二唑作为渗透增强剂。

[0196] Leone-Bay 等的美国第 7,067,119 号专利, 通过引用并入本文, 公开了包括修饰的氨基酸的化合物作为渗透增强剂。所述修饰的氨基酸的化合物可以是肽。优选地, 所述渗透增强剂具有式 (XXIV) 的结构：



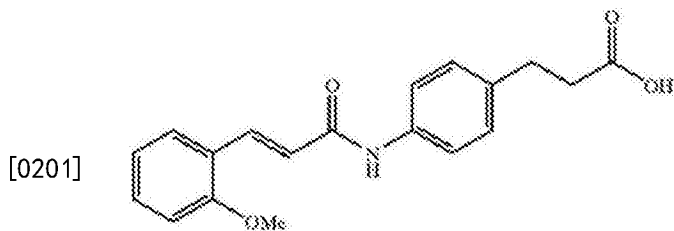
(XXIV)。

[0198] Gschneidner 等的美国第 6,991,798 号专利, 通过引用并入本文, 公开了包括式 (XXV) 的化合物作为渗透增强剂：



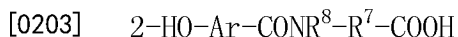
(XXV)。

[0200] Leone-Bay 等的美国第 6,972,300 号专利, 通过引用并入本文, 公开了包括式 (XXVI) 的化合物作为渗透增强剂：



(XXVI)。

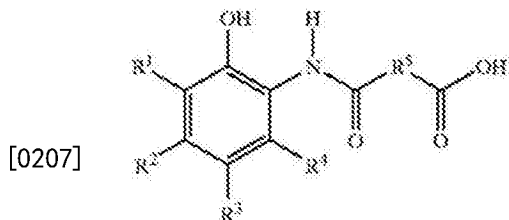
[0202] Leone-Bay等的美国第6,960,355号专利,通过引用并入本文,公开了式(XXVII)的渗透增强剂:



[0204] (XXVII)

[0205] 其中:(i) Ar为被 $\text{C}_1\text{-C}_5$ 烷基, $\text{C}_2\text{-C}_4$ 链烯基,氟,氯,羟基, $-\text{SO}_2$,羧基,或 $-\text{SO}_3\text{H}$ 中的至少一种取代的苯基或萘基;(ii) R^7 选自 $\text{C}_4\text{-C}_{20}$ 烷基, $\text{C}_4\text{-C}_{20}$ 烯基,苯基,萘基,($\text{C}_1\text{-C}_{10}$ 烷基)苯基,($\text{C}_1\text{-C}_{10}$ 烯基)苯基,($\text{C}_1\text{-C}_{10}$ 烷基)萘基,($\text{C}_1\text{-C}_{10}$ 烯基)萘基,苯基($\text{C}_1\text{-C}_{10}$ 烷基),苯基($\text{C}_1\text{-C}_{10}$ 烯基),萘基($\text{C}_1\text{-C}_{10}$ 烷基)和苯基($\text{C}_1\text{-C}_{10}$ 链烯基)组成的组;(iii) R^7 任选地被 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基, $\text{C}_1\text{-C}_5$ 烯基, $\text{C}_1\text{-C}_5$ 烷氧基,羟基,巯基,和 $-\text{CO}_2\text{R}^9$ 或它们的任意组合取代;(iv) R^7 是任选被O,N,S,或它们的任意组合插入;(v) R^8 选自氢, $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基, $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烯基,羟基,和 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷氧基组成的组;(vi) R^8 任选被 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基, $\text{C}_1\text{-C}_5$ 烯基, $\text{C}_1\text{-C}_5$ 烷氧基,羟基,巯基,和 $-\text{CO}_2\text{R}^9$ 或它们的任意组合取代;且(vii) R^9 是氢, $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基,或 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烯基,条件是该化合物的酸基的 α 位置未被氨基取代。

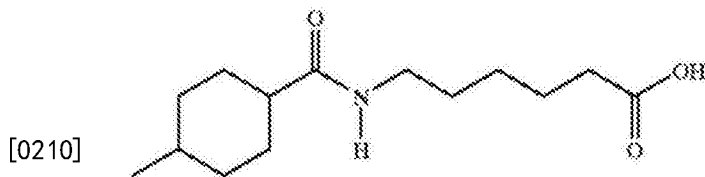
[0206] Tang的美国第6,846,844号专利,通过引用并入本文,公开了式(XXVIII)的渗透增强剂:



(XXVIII)

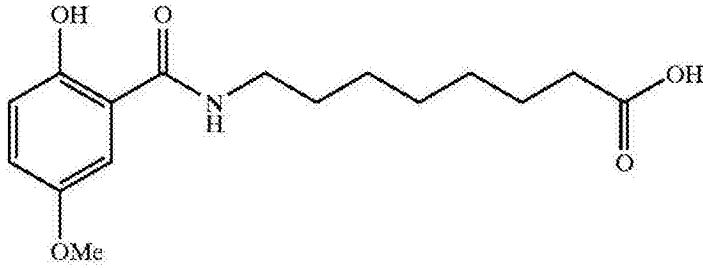
[0208] 其中:(i) R^1 , R^2 , R^3 和 R^4 独立地是氢,羟基,卤素, $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷氧基, $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基, $\text{C}_2\text{-C}_4$ 烯基, $\text{C}_2\text{-C}_4$ 炔基,或芳基;(ii) R^1 , R^2 , R^3 和 R^4 任选地被卤素,羟基, $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷氧基或 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基取代;和(iii) R^5 是 $\text{C}_2\text{-C}_{16}$ 支链亚烷基,任选地被卤素取代。

[0209] Leone-Bay等的美国第6,699,467号专利,通过引用并入本文,公开了式(XXIX)的渗透增强剂:

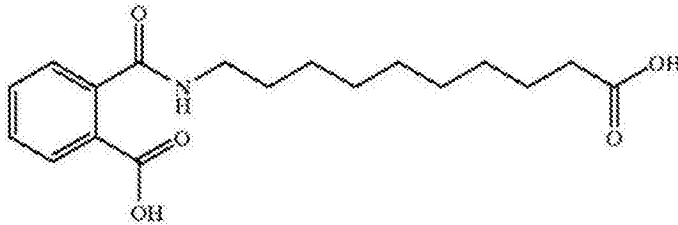


(XXIX)。

[0211] Gschneidner等的美国第6,693,208号专利,通过引用并入本文,公开了式(XXX), (XXXI), (XXXII), (XXXIII), (XXXIV), (XXXV), (XXXVI), (XXXVII), (XXXVIII), (XXXIX), (XL) 和 (XLI) 的渗透增强剂:

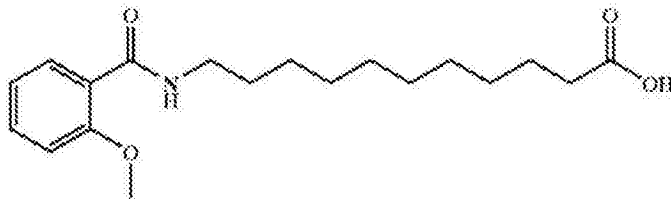


(XXX)

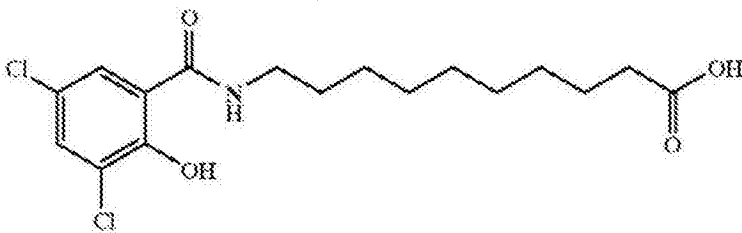


(XXXI)

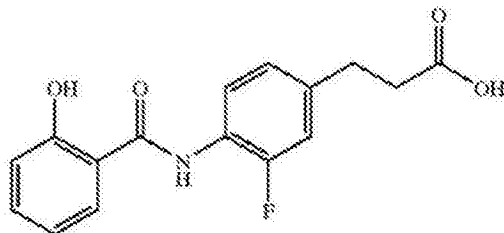
[0212]



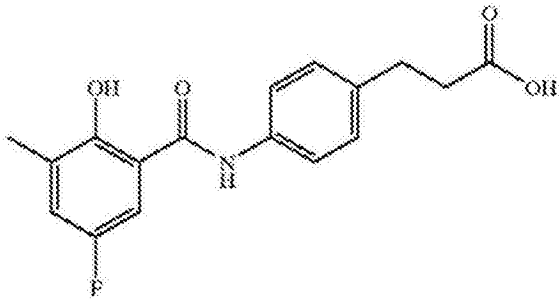
(XXXII)



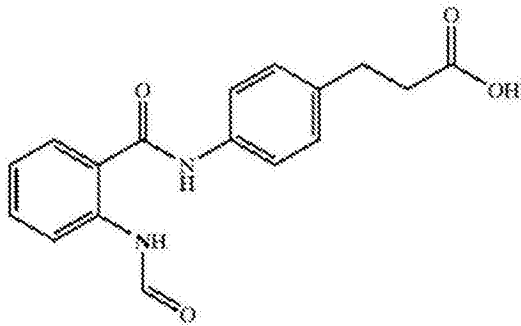
(XXXIII)



(XXXIV)

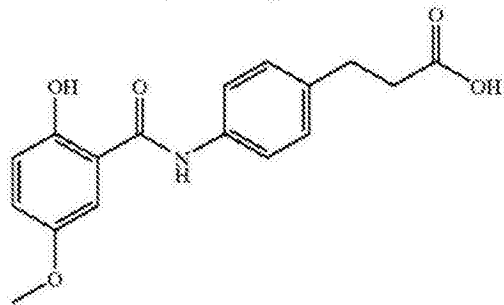


(XXXV)

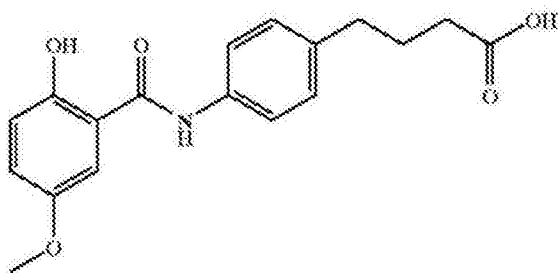


(XXXVI)

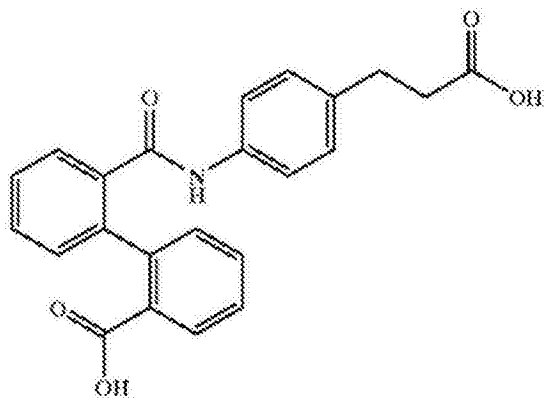
[0213]



(XXXVII)

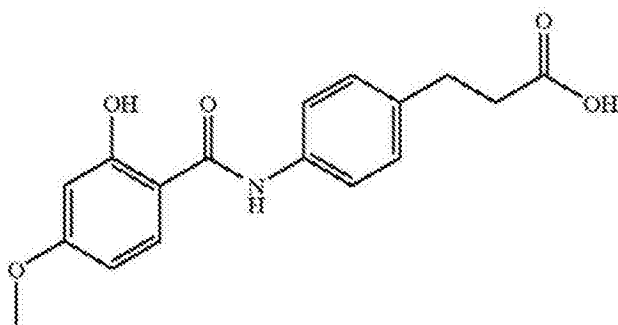


(XXXVIII)

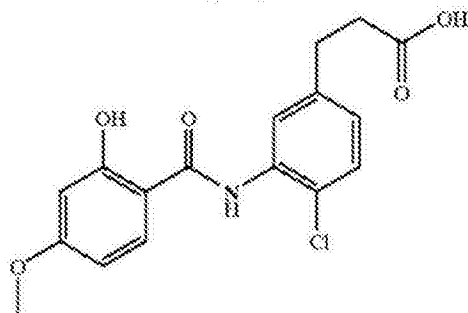


(XXXIX)

[0214]



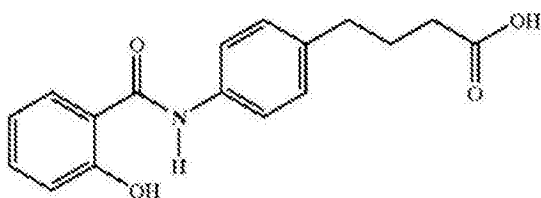
(XL)



(XLI)。

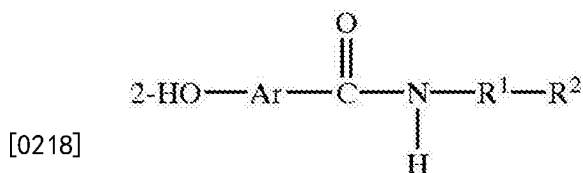
[0215] Leone-Bay等的美国第6,663,887号专利,通过引用并入本文,公开了式(XLII)的渗透增强剂:

[0216]



(XLII)。

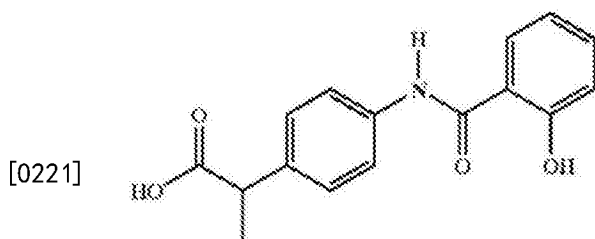
[0217] Tang等的美国第6,646,162号专利,通过引用并入本文,公开了式(XLIII)的渗透增强剂:



(XLIII)

[0219] 其中：(i) Ar为苯基或萘基；(ii) Ar是任选地被C₁-C₄烷基，C₁-C₄烷氧基，C₂-C₄烯基，C₂-C₄炔基，芳基，芳氧基，杂环，C₅-C₇碳环，卤素，羟基，巯基，CO₂R⁶，NR⁷R⁸，或N⁺R⁷R⁸R⁹Y取代；(iii) (a) R¹是C₁-C₁₆的亚烷基，C₂-C₁₆亚烯基，C₂-C₁₆亚炔基，C₆-C₁₆亚芳基，(C₁-C₁₆烷基)亚芳基，或芳基(C₁-C₁₆亚烷基)；R²是-NR³R⁴，-N⁺R³R⁴或-N⁺R³R⁴R⁵Y；R³和R⁴各自独立地是氢，氧，羟基，取代的或未取代的C₁-C₁₆烷基，取代或未取代的C₂-C₁₆烯基，取代或未取代的C₂-C₁₆炔基，取代的或未被取代的芳基，取代或未取代的烷基羰基，取代或未取代的芳基羰基，取代或未取代的烷基亚磺酰基，取代或未取代的芳基亚磺酰基，取代或未取代的烷基磺酰基，取代或未取代的芳基磺酰基，取代或未取代的烷氧基羰基，或取代或未取代芳氧基羰基；R⁵是氢，取代的或未取代的C₁-C₁₆烷基，取代或未取代的C₂-C₁₆烯基，取代或未取代的C₂-C₁₆炔基，取代的或未被取代的芳基，取代或未取代的烷基羰基，取代或未取代的芳基羰基，取代或未取代的烷基亚磺酰基，取代的或未取代的芳基亚磺酰基，取代或未取代的烷基磺酰基，取代或未取代的芳基磺酰基，取代或未取代的烷氧基羰基，或取代或未取代芳氧基羰基；(b) R¹，R²和R⁵如上(a)所述，且R³和R⁴结合形成5-，6-或7-元杂环或芳氧羰基；(b) R¹，R²和R⁵如上(a)所述，且R³和R⁴结合形成5-，6-或7-元杂环或被C₁-C₆烷基，C₁-C₆烷氧基，芳基，芳氧基，氧代，或碳环取代的5-，6-或7-元杂环；或(c) R²和R⁵如上(a)所述，R¹和R³结合形成5-，6-或7-元杂环或被C₁-C₆烷基，C₁-C₆烷氧基，芳基，芳氧基，氧代，或碳环取代的5-，6-或7-元杂环；(iv) R⁴是氢，氧，羟基，取代的或未取代的C₁-C₁₆烷基，取代或未取代的C₂-C₁₆烯基，取代或未取代的C₂-C₁₆炔基，取代的或未被取代的芳基，取代或未取代的烷基羰基，取代或未取代的芳基羰基，取代或未取代的烷基亚磺酰基，取代或未取代的芳基亚磺酰基，取代或未取代的烷基磺酰基，取代或未取代的芳基磺酰基，取代或未取代的烷氧基羰基，或取代或未取代的芳氧基羰基；(v) R⁶为氢，C₁-C₄烷基，被卤素或羟基取代的C₁-C₄烷基，C₂-C₄烯基，或被卤素或羟基取代的C₂-C₄烯基；(vi) R⁷，R⁸和R⁹各自独立地为氢，氧，C₁-C₄烷基，被卤素或羟基取代的C₁-C₄烷基，C₂-C₄烯基或被卤素或羟基取代的C₂-C₄烯基；和(vii) Y是卤素，氢氧化物，硫酸盐，硝酸盐，磷酸盐，烷氧基，高氯酸盐，四氟硼酸盐，或羧酸盐。

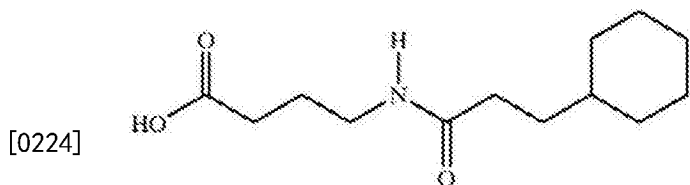
[0220] Leone-Bay等的美国第6,642,411号专利，通过引用并入本文，公开了式(XLIV)的渗透增强剂：



(XLIV)。

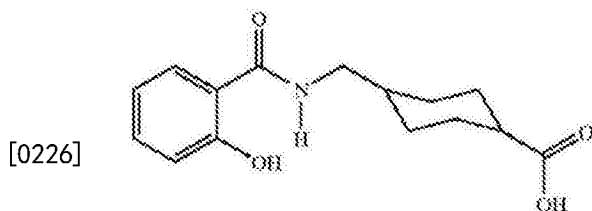
[0222] Milstein等的美国第6,627,228号专利,通过引用并入本文,公开了聚合物递送剂。所述聚合物递送剂包括经由选自-NHC(O)NH-, -C(O)NH-, -NHC(O)-, -OOC-, -COO-, -NHC(O)O-, -OC(O)NH-, -CH₂NH-, -NHCH₂-, -CH₂NHC(O)O-, -OC(O)NH₂-, -CH₂NHCOCH₂O-, -OCH₂C(O)NHCH₂-, -NHC(O)CH₂O-, -OCH₂C(O)NH-, -NH-, -O-, 和碳-碳键组成的组中的连接基团缀合到修饰的氨基酸或其衍生物的聚合物,其条件是该聚合物递送剂不是多肽或聚氨基酸,其中所述修饰的氨基酸是酰化或磺化氨基酸,酰化或磺化氨基酸的酮或醛,及其盐,或任意前述的聚氨基酸或多肽,并且所述聚合物选自由聚乙烯,聚丙烯酸酯,聚甲基丙烯酸酯,聚(氧乙烯),聚(丙烯),聚丙二醇,聚乙二醇(PEG),PEG-马来酸酐共聚物,及其衍生物和它们的组合组成的组。

[0223] Leone-Bay等的美国第6,623,731号专利,通过引用并入本文,公开了式(XLV)的渗透增强剂:



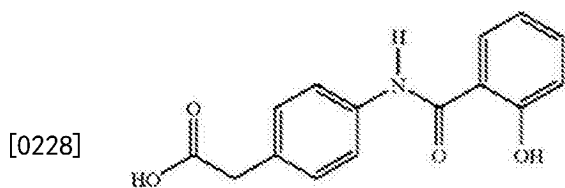
(XLV)。

[0225] Leone-Bay等的美国第6,525,020号专利,通过引用并入本文,公开了包括式(XLVI)的渗透增强剂:



(XLVI)。

[0227] Leone-Bay等的美国第6,428,780号专利,通过引用并入本文,公开了包括式(XLVII)的渗透增强剂:



(XLVII)。

[0229] Leone-Bay等的美国第6,358,504号专利,通过引用并入本文,公开了一些渗透增强剂,包括6-N-(3,5-二氯-2-羟基苯甲酰基)氨基己酸,8-(2-氨基苯甲酰基氨基)辛酸,8-(2-三氟甲氧基)苯甲酰基氨基辛酸,N-(2-羟基苯甲酰基)异哌啶酸,4-[4-(2-氨基苯甲酰基氨基)苯基]丁酰羟肟酸,4-(4-(五氟苯甲酰基)氨基苯基)丁酸,4-(4-(3-甲氧基苯甲酰基)氨基苯基)丁酸,8-(3-甲氧基苯甲酰基)氨基辛酸,4-(4-(苯氧基乙酰基)氨基苯基)丁

酸,4-(4-(2-硝基苯磺酰基)氨基苯基)丁酸,8-(2-硝基苯磺酰基)氨基辛酸,6-(4-(水杨酰基)氨基苯基)己酸,8-(2-甲氧基苯甲酰基)氨基辛酸,2-[4-水杨酰基氨基苯基]乙基甲基砒,1-水杨酰基-2琥珀酰肼,3-(4-(2,5-二甲氧基肉桂酰基)氨基苯基)丙酸,4-(4-(2,5-二甲氧基肉桂酰基)氨基苯基)丁酸,1-水杨酰基-2-戊二酰肼,琥珀酰基-4-氨基水杨酸,8-(苯氧基乙酰氨基)辛酸,8-(2-吡嗪羰基)氨基辛酸,4-(4-(2-吡嗪羰基)氨基苯基)丁酸,6-(4-(N-2-硝基苯甲酰基)氨基苯基)己酸,6-(4-(N-2-氨基苯甲酰基)氨基苯基)己酸,4-(4-(2-(3-羰基)吡嗪羰基)氨基苯基)丁酸,4-(2-硝基苯甲酰基)氨基苯基琥珀酸,8-(2-(三氟甲氧基)苯甲酰基)氨基辛酸,8-(苄基羰基氨基)辛酸,8-(苯基羰基氨基)辛酸,2-[4-(2-甲氧基苯甲酰基氨基)苯基]乙基H₂PO₄,1-水杨酰基-2-辛二酰肼,4-(4-苄氧羰基氨基苯基)丁酸,4-(4-2-羟基烟酰基)氨基苯基)丁酸,9-水杨酰基氨基壬酸,4-(4-苯氧基羰基氨基苯基)丁酸,3-(2-甲氧基苯甲酰基氨基)-1-丙醇,8-(2-羟基烟酰基)氨基辛酸,6-(2-甲氧基苯甲酰基)氨基烟酸,水杨酰甘氨酸,4-(1-(2-噻啉基)哌嗪基)丁酸,8-(色酮-3-羰基)氨基辛酸,8-(乙烯基苯甲酰基)氨基辛酸,4-(4-(色酮-3-羰基)氨基苯基)丁酸,8-肉桂酰基氨基辛酸,5-(N-水杨酰基氨基)戊酸,N-(4-水杨酰基氨基)-6-己酸,4'-黄酮酸,11-肉桂酰基氨基十一烷酸,4-辛酰基氨基-3-羟基苯甲酸,(3-苯基-2,3-二羟丙酰基)-8-氨基辛酸,8-[N-(3-香豆羰基)]氨基辛酸,8-[N-(4-氯苄基)]氨基辛酸,8-[N-(3-氟苄基)]氨基辛酸,8-(N-2,5-二羟基苯甲酰基)氨基辛酸,8-(N-3,5-双乙酰氧基苯甲酰基)氨基辛酸,8-(N-4-羟基苯甲酰基)氨基辛酸(二聚体),8-(N-2,4-二羟基苯甲酰基)氨基辛酸,1-(1-(N-2-甲氧基苯胺基)癸二酸,10-(N-2-甲氧基苯胺基)癸二酸,8-(N-苯甲酰基)氨基辛酸,2-甲氧基苯基氨基癸酸,8-(N-苯甲酰基)氨基辛酸,8-(N-2-羟基-4-甲氧基苯甲酰基)氨基辛酸,8-(N-4-氟苯甲酰基)氨基辛酸,8-(N-3-溴苯甲酰基)氨基辛酸,8-(4-(1,2-二羟乙基)苯甲酰基)氨基辛酸,8-(N-4-溴苯甲酰基)氨基辛酸,8-(N-4-碘代苯甲酰基)氨基辛酸,4-{4-[N-(2-碘苯甲酰基)氨基苯基]}丁酸,4-{4-[N-(1-羟基-2-萘甲酰基)氨基苯基]}丁酸,4-(4-(2,4-二甲氧基苯甲酰基)氨基苯基)丁酸,4-(邻-甲氧基苯甲酰基)氨基苯基乙酸,3-[4-(2,4-二甲氧基苯甲酰基)氨基苯基]丙酸,4-{4-[N-(4-碘苯甲酰基)]氨基苯基}丁酸,3-[4-(2,3-二甲氧基苯甲酰基)氨基苯基]丙酸,4-{4-[N-2-溴苯甲酰基)]氨基苯基}丁酸,4-{4-[N-3-[溴苯甲酰基)氨基苯基]}丁酸,8-(N-3,5-二羟基苯甲酰基)氨基辛酸,8-(N-3,5-二甲氧基-4-羟基苯甲酰基)氨基辛酸,8-(N-2,6-二甲氧基苯甲酰基)氨基辛酸,4-{4-[N-(4-溴苯甲酰基)氨基苯基]丁酸,8-(2-羟基-4-氯苯甲酰基)氨基辛酸,8-(N-2,6-二羟基苯甲酰基)氨基辛酸,8-(N-2-羟基-6-甲氧基苯甲酰基)氨基辛酸,8-(5-氯-邻-甲氧基苯甲酰基)氨基辛酸,4-(4-(2,3-二甲氧基苯甲酰基)氨基苯基)丁酸,4-(4-(5-氯-邻-甲氧基苯甲酰基)氨基苯基)丁酸,4-(4-(4-氯-邻-甲氧基苯甲酰基)氨基苯基)丁酸,8-(4-氯-邻-甲氧基苯甲酰基)氨基辛酸,3-(4-(2,5-二甲氧基苯甲酰基)氨基苯基)丙酸,4-{N-[4-(3-碘苯甲酰基)氨基苯基]丁酸,7-肉桂酰基氨基庚酸,8-N-(3-碘苯甲酰基)氨基辛酸,8-N-(4-甲氧基3-硝基苯甲酰基)氨基辛酸,8-N-(2-甲氧基4硝基苯甲酰基)氨基辛酸,4-{N-[4-(2-甲氧基-4-硝基苯甲酰基)氨基苯基]}丁酸,4-(4-(2,5-二甲氧基苯甲酰基)氨基苯基)丁酸,8-(N-2-羟基-5-溴苯甲酰基)氨基辛酸,3-吡啶丁酸,4-(4-(2,6-二甲氧基苯甲酰基)氨基苯基)丁酸,4-[4-N-(4-甲氧基-3-硝基苯甲酰基)氨基苯基]丁酸,8-(N-2-羟基-5-氯苯甲酰基)氨基辛酸,8-(N-2-羟基-5-碘苯甲酰基)氨基辛酸,8-(3-羟基-2-萘甲酰基)氨基辛酸,8-(N-

2-羟基-2-硝基苯甲酰基)氨基辛酸,8-(N-3-甲基水杨酰基)氨基辛酸,8-(N-5-甲基水杨酰基)氨基辛酸,4-[N-(2-羟基-4-溴苯甲酰基)氨基苯基]丁酸,8-(N-2,3-二羟基苯甲酰基)氨基辛酸,9-(肉桂酰基氨基)壬酸,4-(4-(2-氯-5-硝基苯甲酰基)氨基苯基)丁酸,4-[N-(2-羟基-5-碘苯甲酰基)]氨基苯基丁酸,N-2-硝基苯基-N'-(8-辛酸)脲,8-[N-(2-乙酰氧基-3,5-二溴苯甲酰基)氨基辛酸,8-N-(2-氯-6-氟苯甲酰基)氨基辛酸,8-N-(4-羟基-3-硝基苯甲酰基)辛酸,4-(4-水杨酰基氨基苯基)-4-氧代丁酸,12-肉桂酰基十二酸,4-{4-[N-(3-羟基-2-萘甲酰基)氨基苯基]}丁酸,8-(4-氯-3-硝基苯甲酰基)氨基辛酸,8-(2-氯烟酰基)氨基辛酸,8-(2-氯-5-硝基苯甲酰基)氨基辛酸,4-(4-邻苯二甲酰亚胺基苯基)丁酸,4-{4-[N-(3-羟基-2-萘甲酰基)氨基苯基]}丙酸,3-(4-(2,6-二甲氧基苯甲酰基)氨基苯基)丙酸,8-(N-2-羟基-3,5-二碘苯甲酰基)氨基辛酸,8-(N-2-氯-4-氟苯甲酰基)氨基辛酸,8-(N-1-羟基-2-萘甲酰基)氨基辛酸,8-(邻苯二甲酰亚胺基)辛酸,10-(4-氯-2-羟基苯胺基)癸二酸单酰胺,6-(甲氧基苯甲酰基)氨基己酸,4-(4-(4-氯-3-硝基苯甲酰基)氨基苯基)丁酸,11-N-(1-羟基-2-萘甲酰基)氨基十一烷酸,双(N-2-羧基苯基-N-(N'-8-辛酸)脲)草二酰胺,2-[2--N-(2-氯苯甲酰基)氨基乙氧基]乙醇,2-[2-N-(4-氯苯甲酰基)氨基乙氧基]乙醇,4-(2-甲基苯甲酰基)氨基-3-羧基亚砷,4-(2-甲氧基苯甲酰基)氨基-3-羧基丙基砷,4-(4-(3-羟基邻苯二甲酰亚胺基)苯基)丁酸,2-[2-N-(2-甲氧基苯甲酰基)氨基乙氧基]乙醇,2-[2-N-(3-氯苯甲酰基)氨基乙氧基]乙醇,双(N-2-羧基苯基)-N-(N'-3-(4-氨基苯基)丙酸)脲)草二酰胺,反式4-(2-氨基苯甲酰氨基甲基)环己烷羧酸,11-N-(3,5-二氯-2-羟基苯甲酰基)氨基十一烷酸,2-[N-(2-溴苯甲酰基)氨基乙氧基]乙醇,7-N-(3,5-二氯-2-羟基苯甲酰基)氨基庚酸,N-[3,5-二氯-2-羟基苯甲酰基-4-(4-氨基苯基)]丁酸,反式-4-(N-水杨酰基氨基甲基)环己烷羧酸,N-[3,5-二氯-2-羟基苯甲酰基-3-(4-氨基苯基)]丙酸,12-N-(3,5-二氯-2-羟基苯甲酰基)氨基癸酸,N-(2-羟基-4-羧基)-6-庚烯酰胺,N-(2-溴苯甲酰基)吗啉,8-N-环己酰基氨基辛酸,2-[N-(2-碘苯甲酰基)氨基乙氧基]乙醇,5-(4-氯-2-羟基苯胺基羰基)戊酸,8-(2-羟基苯氧基)-氨基辛酸,N-水杨酰基-5-(3-氨基苯基)戊酸,4-(4-(2-乙氧基苯甲酰基)氨基苯基)丁酸,9-[2-(3-羟基)吡啶基氨基羰基]壬酸,7-(2-羟基苯氧基乙酰基)氨基辛酸,2-[N-2-羟基苯甲酰基氨基]乙氧基]乙醇,4-[N-(3,5-二氯-2-羟基苯甲酰基)]氨基苯基乙酸,8-(2-羟基-5-氯苯胺基羰基)辛酸,N-水杨酰基-5-(4-氨基苯基)戊酸,9-(2-羟基-5-甲基苯胺基羰基)壬酸,5-(2-羟基-5-甲基苯胺基羰基)戊酸,8-(五氟苯甲酰基)氨基辛酸,3-(3-(水杨酰基)氨基苯基)丙酸,8-(2-乙氧基苯甲酰基)氨基辛酸,4-(4-(2-二甲基氨基苯甲酰基)氨基苯基)丁酸,8-(3-苯氧基丙酰基氨基)辛酸,4-(水杨酰基)氨基苯基乙基四唑,4-(4-(N-(2-氟肉桂酰基))氨基苯基)丁酸,4-(4-(N-8-水杨酰基)氨基辛酰基)氨基苯基)丁酸,8-(对-甲氧基苯甲酰基)氨基辛酸,8-(4-羟基苯甲酰基)氨基辛酸,8-(3-羟基苯甲酰基)氨基辛酸,8-(3,4,5-三甲氧基苯甲酰基)氨基辛酸,8-(N-4-甲基水杨酰基)氨基辛酸,N-10-(2-羟基-5-硝基苯胺基)癸酸,和4-(4-(2-氯烟酰基)氨基苯基)丁酸

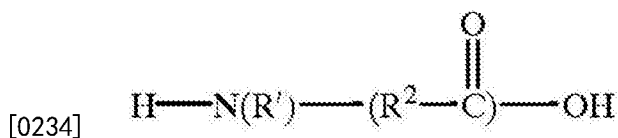
[0230] Leone-Bay等的美国第6,344,213号专利,通过引用并入本文,公开了包括式(XLVIII)的渗透增强剂:



(XLVIII)。

[0232] Leone-Bay等的美国第6,313,088号专利,通过引用并入本文,公开了8-[(2-羟基-4-甲氧基苯甲酰基) 氨基] 辛酸作为渗透增强剂。

[0233] Leone-Bay等的美国第6,180,140号专利,通过引用并入本文,公开了修饰的氨基酸作为渗透增强剂。所述渗透增强剂包括: (i) 至少一种酰化氨基酸; (ii) 至少一种包含一种酰化氨基酸的肽; 或 (iii) (i) 和 (ii) 的组合, 其中, 所述酰化的氨基酸被下述酰化: (1) C₃-C₁₀环烷基酰化剂, 所述酰化剂任选地被C₁-C₇烷基, C₂-C₇烯基, C₁-C₇烷氧基, 羟基, 苯基, 苯氧基, 或-CO₂R取代, 其中R是氢, C₁-C₄烷基, 或C₂-C₄烯基; 或 (2) 被C₁-C₆烷基取代的C₃-C₁₀环烷基酰化剂。适用于这些渗透增强剂的氨基酸通常如式 (XLIX) 所述:



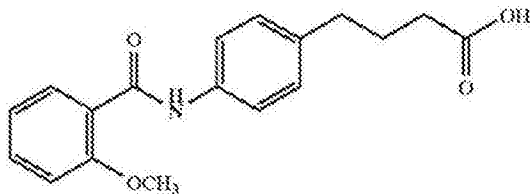
(XLIX)

[0235] 其中: R¹是氢、C₁-C₄烷基或C₂-C₄烯基; R²是C₁-C₂₄烷基、C₂-C₂₄烯基、C₃-C₁₀环烷基、C₃-C₁₀环烯基、苯基、萘基、(C₁-C₁₀烷基) 苯基 (C₂-C₁₀烯基) 苯基、(C₁-C₁₀烷基) 萘基 (C₂-C₁₀烯基) 萘基、苯基 (C₁-C₁₀烷基)、苯基 (C₂-C₁₀烯基)、萘基 (C₁-C₁₀烷基) 萘基 (C₂-C₁₀烯基); R²可以任选被以下基团取代: C₁-C₄烷基C₂-C₄烯基; C₁-C₄烷氧基; 羟基; 巯基; -CO₂R³; C₃-C₁₀环烷基; C₃-C₁₀环烯基; 具有3-10个环原子的杂环, 其中杂原子是N、O或S中的一个或多个, 或它们的任意组合; 芳基; C₁-C₁₀烷芳基; 芳基 (C₁-C₁₀烷基); 或它们的任何组合; R²可以任选被O、N、S或它们的任意组合插入; 且R³是氢、C₁-C₄烷基或C₂-C₄烯基。氨基酸可以是以下天然存在的氨基酸之一: 丙氨酸, 精氨酸, 天冬酰胺, 天冬氨酸, 瓜氨酸, 半胱氨酸, 胱氨酸, 谷氨酰胺, 甘氨酸, 组氨酸, 异亮氨酸, 亮氨酸, 赖氨酸, 甲硫氨酸, 鸟氨酸, 苯丙氨酸, 脯氨酸, 丝氨酸, 苏氨酸, 色氨酸, 酪氨酸, 缬氨酸, 羟脯氨酸, γ-羧基谷氨酸, 苯基甘氨酸, 或O-磷酸丝氨酸。可替代地, 氨基酸可以是以下非天然存在的氨基酸之一: β-丙氨酸, α-氨基丁酸, γ-氨基丁酸, γ-(氨基苯基) 丁酸, α-氨基异丁酸, ε-氨基己酸, 7-氨基庚酸, β-天冬氨酸, 氨基苯甲酸, 氨基苯基乙酸, 氨基苯基丁酸, γ-谷氨酸, S-乙酰氨基甲基-L-半胱氨酸, ε-赖氨酸, ε-赖氨酸 (A-Fmoc), 甲硫氨酸砜, 正亮氨酸, 正缬氨酸, 鸟氨酸, D-鸟氨酸, 对-硝基-苯丙氨酸, 1,2,3,4-四氢异喹啉-3-羧酸和硫代脯氨酸。

[0236] Leone-Bay等的美国第6,071,510号专利,通过引用并入本文,公开了修饰的氨基酸作为渗透增强剂。其中所述修饰的氨基酸可以通过氨基酸的酰化或磺化来制备,如氨基丁酸,氨基己酸,或氨基辛酸。

[0237] Leone-Bay等的美国第6,001,347号专利,通过引用并入本文,公开了包括式 (L) 化合物的渗透增强剂:

[0238]



(L)。

[0239] Leone-Bay等的美国第5,989,539号专利,通过引用并入本文,公开了包括式(LI)化合物的渗透增强剂:

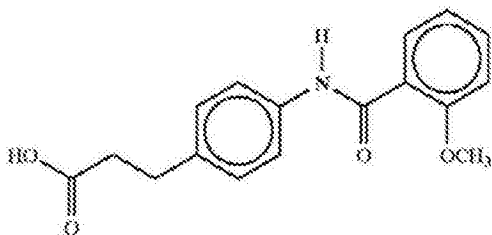
[0240]



(LI)。

[0241] Leone-Bay等的美国第5,965,121号专利,通过引用并入本文,公开了包括式(LII)化合物的渗透增强剂:

[0242]



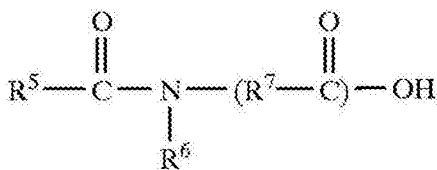
(LII)。

[0243] Leone-Bay等的美国第5,955,103号专利,通过引用并入本文,公开了渗透增强剂为被修饰的氨基酸,且为式(LIII)或(LIV)的中的任意一种:

[0244] $\text{Ar}-\text{Y}-(\text{R}^1)_n-\text{OH}$

[0245] (LIII), 和

[0246]

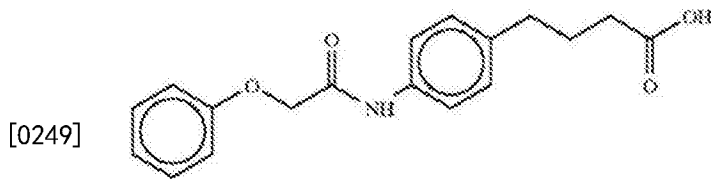


(LIV)

[0247] 其中: (i) Ar是未取代或取代的苯基或萘基; (ii) Y是-C(O)-或-S(O₂)-; (iii) R¹为式-N(R³)-R²-C(O)-; (iv) R²是C₁-C₂₄烷基、C₁-C₂₄烯基、苯基、萘基、(C₁-C₁₀烷基)苯基、(C₁-C₁₀烯基)苯基、(C₁-C₁₀烷基)萘基、(C₁-C₁₀烯基)萘基、苯基(C₁-C₁₀烷基)、苯基(C₁-C₁₀烯基)、萘基(C₁-C₁₀烷基)或萘基(C₁-C₁₀烯基); (v) R²为任选地被C₁-C₄烷基、C₁-C₄烯基、C₁-C₄烷氧基、羟基、巯基、CO₂R⁴或它们的任意组合所取代; (vi) R⁴是氢、C₁-C₄烷基或C₁-C₄烯基; (vii) R²为任选被O、N、S或它们的任意组合插入; (viii) R³是氢、C₁-C₄烷基或C₁-C₄烯基; (ix) R⁵是: (A)

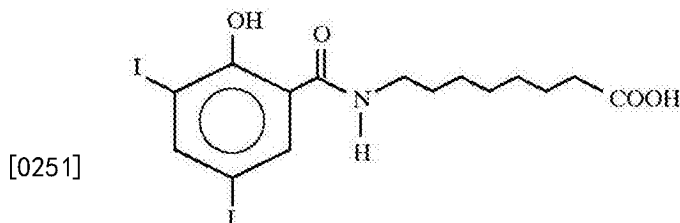
任选地被C₁-C₇烷基、C₂-C₇烯基、C₁-C₇烷氧基、羟基、苯基、苯氧基或-CO₂R⁸取代的C₃-C₁₀环烷基,其中R⁸是氢、C₁-C₄烷基或C₂-C₄烯基;或(B)被C₃-C₁₀环烷基取代的C₁-C₆烷基;(x)R⁶是C₃-C₁₀环烷基;R⁷是C₁-C₂₄烷基、C₂-C₂₄烯基、C₃-C₁₀环烷基、苯基、萘基、(C₁-C₁₀烷基)苯基、(C₂-C₁₀烯基)苯基、(C₁-C₁₀烷基)萘基、(C₂-C₁₀烯基)萘基、苯基(C₁-C₁₀烷基)、苯基(C₂-C₁₀烯基)、萘基(C₁-C₁₀烷基)或萘基(C₂-C₁₀烯基);(xi)R⁷任选地被以下基团取代:C₁-C₄烷基;C₂-C₄烯基;C₁-C₄烷氧基;羟基;巯基;-CO₂R⁹;C₃-C₁₀环烷基;C₃-C₁₀环烯基;具有3-10个环原子的杂环,其中杂原子是N、O或S中的一个或多个或它们的任意组合;芳基;(C₁-C₁₀)烷芳基;芳基(C₁-C₁₀烷基);或它们的任何组合;(xii)R⁷任选被O、N、S或它们的任意组合插入;且(xiii)R⁹是氢、C₁-C₄烷基或C₂-C₄烯基。

[0248] Leone-Bay等的美国第5,939,381号专利,通过引用并入本文,公开了渗透增强剂包括式(LV)的渗透增强剂:



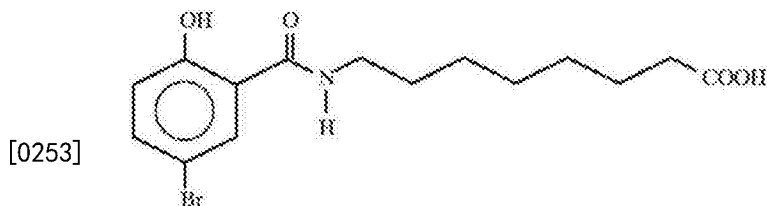
(LV)。

[0250] Leone-Bay等的美国第5,879,681号专利,通过引用并入本文,公开了渗透增强剂包括式(LVI)的渗透增强剂:



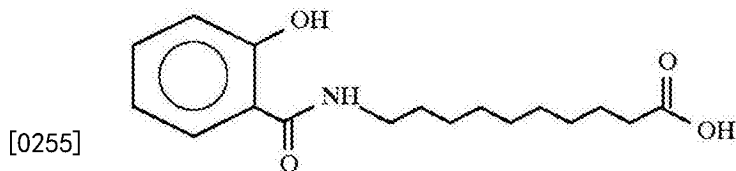
(LVI)。

[0252] Leone-Bay等的美国第5,876,710号专利,通过引用并入本文,公开了渗透增强剂包括式(LVII)的渗透增强剂:



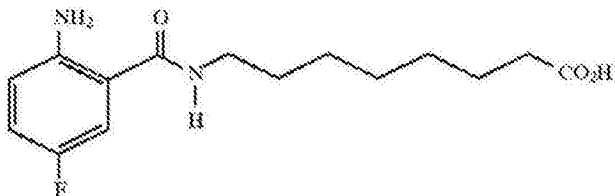
(LVII)。

[0254] Leone-Bay等的美国第5,866,536号专利,通过引用并入本文,公开了渗透增强剂包括式(LVIII)的渗透增强剂:

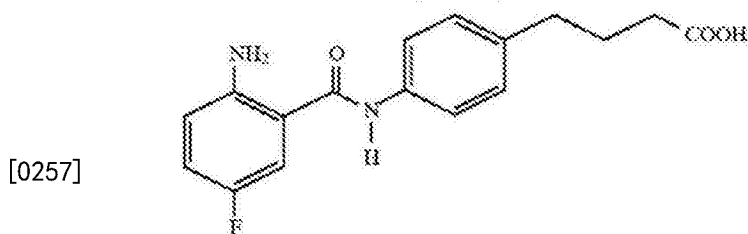


(LVIII)。

[0256] Leone-Bay等的美国第5,863,944号专利,通过引用并入本文,公开了渗透增强剂包括式(LVIX), (LX)和(LXI)的渗透增强剂:



(LVIX);

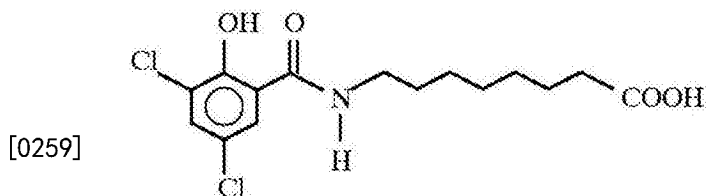


(LX); 和



(LXI)。

[0258] Leone-Bay等的美国第5,804,688号专利,通过引用并入本文,公开了渗透增强剂包括式(LXII)的渗透增强剂:

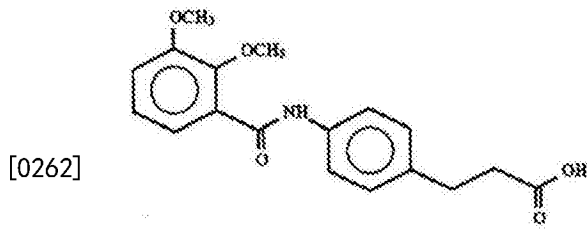


(LXII)。

[0260] Sarubbi等的美国第5,792,451号专利,通过引用并入本文,公开了适宜口服给药的渗透增强剂,包括:(1) (a)至少一种氨基酸的酰化醛,(b)至少一种氨基酸的酰化酮,(c)至少一种肽的酰化醛,(d)至少一种肽的酰化酮,(e) (1) (a)、(1) (b)、(1) (c)和(1) (d)的任意组合;(2) (a)羧甲基-苯基丙氨酰亮氨酸;(b)2-羧基-3-苯基丙酰基亮氨酸;(c)2-苄基琥

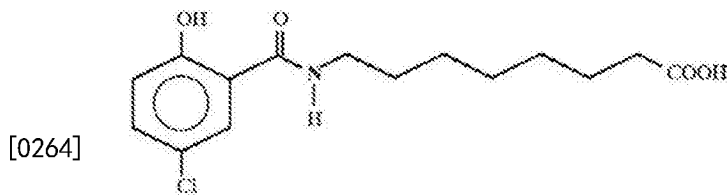
珀酸; (d) (苯基磺酰胺) 苯基丁酸; 和 (e) (2) (a)、(2) (b)、(2) (c) 和 (2) (d) 的任意组合; 或 (3) (1) 和 (2) 的组合。

[0261] Leone-Bay 等的美国第 5,776,888 号专利, 通过引用并入本文, 公开了包括式 (LXIII) 的渗透增强剂:



(LXIII)。

[0263] Leone-Bay 等的美国第 5,773,647 号专利, 通过引用并入本文, 公开了包括式 (LXIV) 的渗透增强剂:



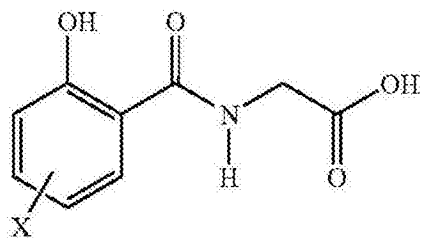
(LXIV)。

[0265] Milstein 等的美国第 5,766,633 号专利, 通过引用并入本文, 公开了适宜口服给药的渗透增强剂, 包括: (1) (a) 至少一种氨基酸的酰化醛, (b) 至少一种氨基酸的酰化酮, (c) 至少一种肽的酰化醛, (d) 至少一种肽的酰化酮, (e) (1) (a), (1) (b), (1) (c) 和 (1) (d) 的任意组合; (2) (a) 羧甲基-苯基丙氨酰亮氨酸; (b) 2-羧基-3-苯基丙亮氨酸; (c) 2-苄基琥珀酸; (d) 放线酰胺素 (actinonin); (e) 具有式 $\text{Ar}-\text{Y}-(\text{R}^1)_n-\text{OH}$ 的化合物, 其中: (i) Ar 为取代或未取代的苯基或萘基; (ii) Y 是 $-\text{C}(\text{O})-$ 或 $-\text{SO}_2-$; (iii) R^1 是 $-\text{N}(\text{R}^4)-\text{R}^3-\text{C}(\text{O})-$, 其中: (A) R^3 是 C_1 - C_{24} 烷基, C_1 - C_{24} 烯基, 苯基, 萘基, (C_1 - C_{10} 烷基) 苯基, (C_1 - C_{10} 烷基) 萘基, (C_1 - C_{10} 烯基) 苯基, C_1 - C_{10} 烯基 (萘基), 苯基 (C_1 - C_{10} 烷基), 苯基 (C_1 - C_{10} 烯基), 萘基 (C_1 - C_{10} 烷基), 或萘基 (C_1 - C_{10} 烯基); (B) R^3 是任选被 C_1 - C_4 烷基, C_1 - C_4 烯基, C_1 - C_4 烷氧基, 羟基, 巯基, $-\text{CO}_2\text{R}^5$, 环烷基, 环烯基, 杂环基, 芳基, 烷芳基, 杂芳基, 或杂烷基或它们的任意组合取代; (C) R^5 是氢, C_1 - C_4 烷基, 或 C_1 - C_4 烯基; (D) R^3 任选被 O, N, S 或它们的任意组合插入; (E) R^4 是氢, C_1 - C_4 烷基, 或 C_1 - C_4 烯基; 和 (F) n 为 1 至 5 的整数; 或 (f) (2) (a), (2) (b), (2) (c), (2) (d) 和 (2) (e) 的任意组合; 或 (3) (1) 和 (2) 的组合。

[0266] Leone-Bay 等的美国第 5,541,155 号专利, 通过引用并入本文, 公开了渗透增强剂具有式 RCO_2H 的酸或酸盐, 其中 R 是 C_1 - C_{24} 烷基, C_2 - C_{24} 烯基, C_3 - C_{10} 环烷基, C_3 - C_4 环烯基, 苯基, 萘基, (C_1 - C_{10} 烷基) 苯基, (C_2 - C_{10} 烯基) 苯基, (C_1 - C_{10} 烷基) 萘基, (C_2 - C_{10} 烯基) 萘基, 苯基 (C_1 - C_{10} 烷基), 苯基 (C_2 - C_{10} 烯基), 萘基 (C_1 - C_{10} 烷基) 或萘基 (C_2 - C_{10} 烯基), 其中 R 任选被 C_1 - C_{10} 烷基, C_2 - C_{10} 烯基, C_1 - C_4 烷氧基, 羟基, 巯基, CO_2R^1 , C_3 - C_{10} 环烷基, C_3 - C_{10} 环烯基, 具有 3-10 个环原子的杂环基 (其中所述杂原子是 N, O, S 的一个或多个原子或它们的任意组合), 芳基, (C_1 - C_{10} 烷基) 芳基, 芳基 (C_1 - C_{10} 烷基), 或它们的任意组合取代, R 任选地被 O, N, S 或它们的任意

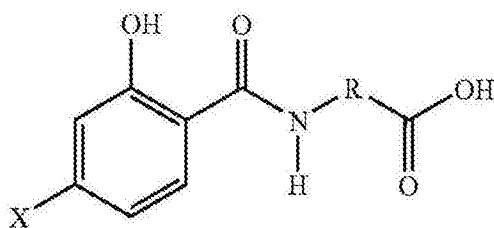
组合插入；和 R^1 是氢， C_1 - C_4 烷基，或 C_2 - C_4 烯基。所述渗透增强剂可以包括：(i)如上所述的酸；(ii)所述酸的盐；或(iii)(i)和(ii)的组合。优选的羧酸是环己烷羧酸，环戊烷羧酸，环庚烷羧酸，己酸，3-环己烷丙酸，甲基环己烷羧酸，1,2-环己烷二羧酸，1,3-环己烷二羧酸，1,4-环己烷二羧酸，1-金刚烷甲酸，苯基丙酸，己二酸，环己烷戊酸，环己烷丁酸，戊基环己烷羧酸，2-环戊烷己酸，环己烷丁酸，和(4-甲基苯基)环己烷乙酸。

[0267] Arbit等的美国第7,429,564号专利，通过引用并入本文，公开了使用4-[(4-氯-2-羟基苯甲酰基)氨基]丁酸和其钠盐，4-[(4-氯-2-羟基苯甲酰基)氨基]丁酸单钠(“4-CNAB”)。还公开了附加渗透增强剂，即式(LXV)及(LXVI)的渗透增强剂：



(LXV)

[0268]



(LXVI)。

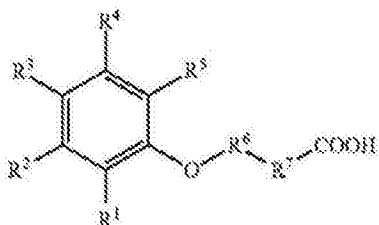
[0269] 在式(LXV)中，X是一个或多个氢，卤素，羟基或 C_1 - C_3 烷氧基。在式(LXVI)中，X是卤素且R是取代或未取代的 C_1 - C_3 亚烷基或取代或未取代的 C_1 - C_3 亚烯基。

[0270] Gschneidner等的美国专利申请公开号2012/0258911，通过引用并入本文，公开了苯基烷基羧酸作为渗透增强剂，包括但不限于，4-(4-甲氧基苯基)丁酸，5-(2-甲氧基苯基)戊酸，5-(3-氟苯基)戊酸，5-(3-甲氧基苯基)戊酸，6-(3-氟苯基)己酸，3-(4-叔丁基苯基)丙酸，3-(4-正丁基苯基)丙酸，3-(4-正丙基苯基)丙酸，3-(4-正丙氧基苯基)丙酸，3-(4-异丙氧基苯基)丙酸，3-(4-正丁氧基苯基)丙酸，3-(3-苯氧基苯基)丙酸，3-(3-乙氧基苯基)丙酸，3-(3-异丙氧基苯基)丙酸，3-(3-正丁氧基苯基)丙酸，3-(3-正丙氧基苯基)丙酸，3-(3-异丁氧基苯基)丙酸，3-(4-异丁氧基苯基)丙酸，4-(4-乙基苯基)丁酸，4-(4-异丙基苯基)丁酸和5-(4-乙基苯基)戊酸。

[0271] Dinh的美国专利申请公开号2011/0183898，通过引用并入本文，公开了渗透增强剂包括式(LXVII)、(LXVIII)和(LXIX)的渗透增强剂：

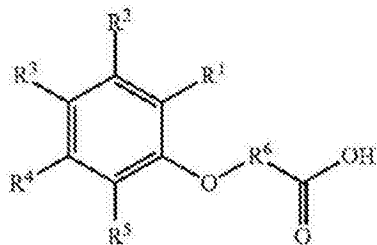


(LXVII);



[0272]

(LXVIII);

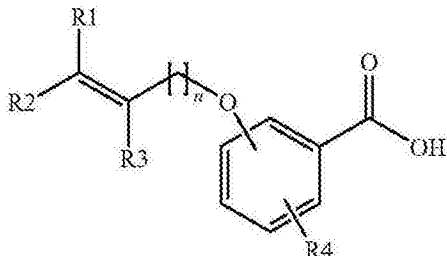


(LXIX);

[0273] 其中:在式(LXVII)中:(i) Ar为苯基或萘基;(ii) Ar任选取代有一个或多个羟基,卤素,C₁-C₄烷基,C₁-C₄烯基,C₁-C₄烷氧基,或C₁-C₄卤代烷氧基;(iii) R⁷选自C₄-C₂₀烷基,C₄-C₂₀烯基,苯基,萘基,(C₁-C₁₀烷基)苯基,(C₁-C₁₀烯基)苯基,(C₁-C₁₀烷基)萘基,(C₁-C₁₀烯基)萘基,苯基(C₁-C₁₀烷基),苯基(C₁-C₁₀烯基),萘基(C₁-C₁₀烷基)或萘基(C₁-C₁₀烯基);(iv) R⁷任选地被O,N,S,或它们的任意组合插入;(v) R⁷任选地被C₁-C₄烷基,C₂-C₄烯基,C₁-C₄烷氧基,C₁-C₄卤代烷氧基,羟基,巯基,-CO₂R⁹,以及它们的组合取代;(vi) R⁸选自氢,C₁-C₄烷基,C₂-C₄烯基,C₁-C₄烷氧基,C₁-C₄卤代烷氧基;和(vii) R⁹是氢,C₁-C₄烷基,或C₂-C₄烯基;在式(LXVIII)中:(i) R¹,R²,R³和R⁴各自独立为氢,羟基,卤素,C₁-C₄烷基,C₂-C₄烯基,C₁-C₄烷氧基,-C(O)R⁸,-NO₂,-NR⁹R¹⁰和-N⁺R⁹R¹⁰R¹¹(R¹²)⁻;(ii) R⁵是氢,羟基,硝基,卤素,三氟甲基,-NR¹⁴R¹⁵,-N⁺R¹⁴R¹⁵R¹⁶(R¹³)⁻,酰胺,C₁-C₁₂烷基,C₂-C₁₂烯基,氨基甲酸酯,碳酸酯,脲或-C(O)R¹⁸;(iii) R⁵任选地被卤素,羟基,巯基或-COOH取代;(iv) R⁵任选地被氧,氮,硫,或-C(O)-插入;(v) R⁶为C₁-C₁₂亚烷基,C₁-C₁₂亚烯基,或亚芳基;(vi) R⁶任选地被C₁-C₄烷基,C₂-C₄烯基,C₁-C₄烷氧基,羟基,巯基,卤素,氨基,或-CO₂R⁸取代;(vii) R⁶任选地被C₁-C₄烷基,C₂-C₄烯基,C₁-C₄烷氧基,羟基,巯基,氨基或-CO₂R⁸取代;(viii) R⁶任选地被O或N插入;(ix) R⁷是结合键或亚芳基;(x) R⁷任选地被羟基,卤素,-C(O)CH₃,-NR¹⁰R¹¹,-N⁺R¹⁰R¹¹R¹²(R¹³)⁻取代;(xi) R⁸是氢,C₁-C₄烷基,C₂-C₄烯基,或氨基;(xii) R⁹,R¹⁰,R¹¹和R¹²各自独立地为氢或C₁-C₁₀烷基;(xiii) R¹³是卤化物,氢氧化物,硫酸盐,四氟硼酸盐,或磷酸盐;(xiv) R¹⁴,R¹⁵,和R¹⁶各自独立地为氢,C₁-C₁₀烷基,被-COOH取代的C₁-C₁₀烷基,C₂-C₁₂烯基,被-COOH取代的C₂-C₁₂烯基,或-C(O)R¹⁷;(xv) R¹⁷为羟

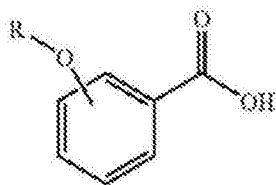
基, C₁-C₁₀烷基, 或C₂-C₁₂烯基; 和 (xvi) R¹⁸为氢, C₁-C₆烷基, 羟基, -NR¹⁴R¹⁵, 或N⁺R¹⁴R¹⁵R¹⁶ (R¹³); 及在式 (LXIX) 中: (i) R¹, R², R³, R⁴和R⁵独立地是氢, 氰基, 羟基, -OCH₃, 或卤素, 条件是R¹, R², R³, R⁴和R⁵中的至少一个是氰基; 和 (ii) R⁶为C₁-C₁₂直链或支链的亚烷基, 亚烯基, 亚芳基, 烷基 (亚芳基), 或芳基 (亚烷基)。

[0274] Song的美国专利申请公开号2010/0105604, 通过引用并入本文, 公开了烷氧基和烷氧基苯甲酸渗透增强剂, 包括式 (LXX), (LXXI) 和 (LXXII) 的渗透增强剂:



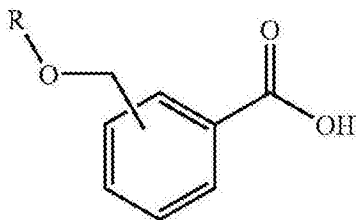
[0275]

(LXX);



[0276]

(LXXI); 及

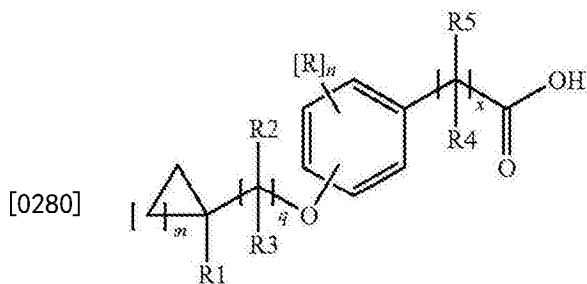


[0277]

(LXXII)

[0278] 其中: 在式 (LXX) 中: (i) R¹, R²和R³独立地为氢, 甲基, 或卤素; (ii) R⁴是氢, 甲基, 甲氧基, 羟基, 卤素, 乙酰基或2-羟基-乙氧基; 和 (iii) n是1, 2, 3, 或4; 在式 (LXXI) 中: R是C₁-C₆直链或支链烷基; 及在式 (LXXII) 中: R是甲基, 乙基, 异丙基, 丙基, 丁基, 烯丙基, 1-甲基烯丙基, 2-甲基烯丙基, 或丁烯基。

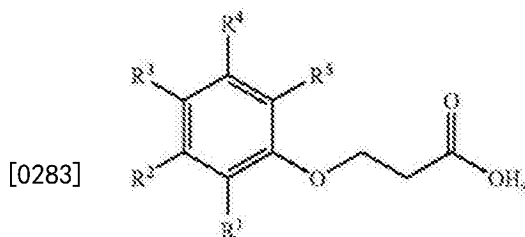
[0279] Tang等的美国专利申请公开号20100074861, 通过引用并入本文, 公开了具有环状基团的式 (LXXIII) 的渗透增强剂:



(LXXIII)

[0281] 其中：(i) m 是 1, 2, 3, 4, 5, 或 6；(ii) n 是 0, 1, 2, 3, 或 4；(iii) q 和 x 各独立地选自 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 或 10；(iv) $[R]_n$ 中的 R (其中 n 可以是如上所述 0, 1, 2, 3, 或 4) 可以相同或不同 (如果 n 为 2, 3, 或 4), 并且是氢, 卤素, 取代或未取代的烷基, 取代的或未取代的烷氧基, 取代或未取代的烯氧基, 或取代或未取代的芳氧基；及 (v) R_1, R_2, R_3, R_4 和 R_5 各自独立地选自氢, 卤素, 取代或未取代的烷基, 取代或未取代的烯基, 取代或未取代的炔基, 取代或未取代的烷氧基, 取代或未取代的芳氧基, 取代或未取代的芳基, 取代或未取代的杂芳基, 取代或未取代的环烷基和取代或未取代的杂环芳基。

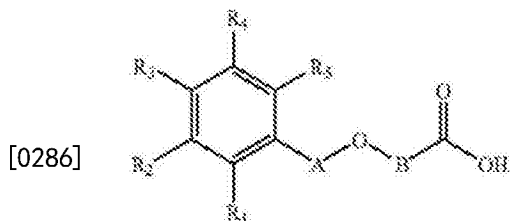
[0282] Song 的美国专利申请公开号 20100062970, 通过引用并入本文, 公开了丙基苯基醚作为渗透增强剂, 包括式 (LXXIV) 的化合物:



(LXXIV)

[0284] 其中：(i) R^1, R^2, R^3, R^4 和 R^5 独立地选自氢, 卤素, 未取代或取代的烷基, 未取代或取代的烯基, 未取代或取代的烷氧基, 未取代或取代的卤代烷氧基, 羟基, $-C(O)R^8$, 硝基, $-NR^9R^{10}$, $-N^+R^9R^{10}R^{11}$ (R^{12}), 碳酸酯基, 脲基, CX_3 和氰基；(ii) R^8 为氢, C_1-C_4 烷基, C_2-C_4 烯基, 或氨基；(iii) R^9, R^{10}, R^{11} 和 R^{12} 各自独立地为氢或 C_1-C_{10} 烷基；和 (iv) X 是卤素。

[0285] Song 的美国专利申请公开号 2009/0092580, 通过引用并入本文, 公开了二烷基醚渗透增强剂, 包括式 (LXXV) 的二烷基醚渗透增强剂:

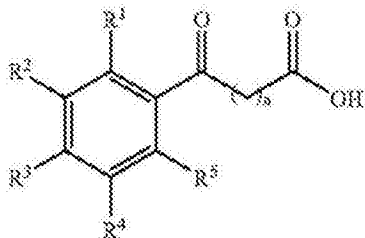


(LXXV)

[0287] 其中：(i) A 是直链或支链或取代的或未取代的 C_1-C_6 亚烷基；(ii) B 是直链或支链或取代的或未取代的 C_1-C_2 亚烷基；(iii) R_1, R_2, R_3, R_4 和 R_5 各自独立为氢, 卤素, 未取代或取代

的烷基,未取代或取代的烯基,未取代或取代的烷氧基,未取代或取代的卤代烷氧基,羟基, $-C(O)R^8$,硝基, $-NR^9R^{10}$, $-N^+R^9R^{10}R^{11}(R^{12})$,碳酸酯基,脲基, $-CX_3$ 或氰基,任选被O,N,S或 $-C(O)$ -基团插入,其中A和 R_1 可以一起形成环烷基;(iii) R^8 是氢, C_1 - C_4 烷基, C_2 - C_4 烯基,或氨基;(iv) R^9 , R^{10} , R^{11} 和 R^{12} 各自独立地为氢或 C_1 - C_{10} 烷基;且X是卤素。

[0288] Rath等的美国专利申请公开号2008/01672170,通过引用并入本文,公开了芳基酮渗透增强剂,包括式(LXXVI)的芳基酮渗透增强剂:



[0289]

(LXXVI)

[0290] 其中:(i)n是1,2,3,4,5,6,7,8,或9;和(ii) R_1 , R_2 , R_3 , R_4 和 R_5 各自独立地为氢, C_1 - C_6 烷基, C_1 - C_6 烷氧基, C_2 - C_6 烯基,卤素,羟基, $-NHC(O)-CH_3$,或 $-O-C_6H_5$ 。优选的化合物包括4-氧代-4-苯基丁酸;10-(4-羟基-苯基)-10-氧代癸酸;10-(2-羟基-苯基)-10-氧代癸酸;4-(4-甲氧基-苯基)-4-氧代-丁酸;5-(4-甲氧基-苯基)-5-氧代-戊酸;4-(3,5-二氟-苯基)-4-氧代-丁酸;5-氧代-5-苯基-戊酸;4-(2,4-二甲基-苯基)-4-氧代-丁酸;6-(4-甲氧基-3,5-二甲基-苯基)-6-氧代己酸;5-(4-异丙基-苯基)-5-氧代-戊酸;4-(2-甲氧基-苯基)-4-氧代-丁酸;4-(4-氟-苯基)-4-氧代-丁酸;6-(4-甲氧基-苯基)-6-氧代己酸;4-(3,5-二甲基-苯基)-4-氧代-丁酸;6-(3,4-二甲基-苯基)-6-氧代己酸;4-(3,4-二甲基-苯基)-4-氧代-丁酸;4-氧代-4-(4-苯氧基-苯基)-丁酸;4-(2,5-二甲基-苯基)-4-氧代-丁酸;8-(3,5-二甲基-苯基)-8-氧代-辛酸;6-(2,5-二氯-苯基)-6-氧代己酸;4-(2,5-二氯-苯基)-4-氧代-丁酸;6-(3,5-二甲基-苯基)-6-氧代己酸;10-(2,5-二羟基-苯基)-10-氧代癸酸;8-氧代-8-苯基辛酸;6-(2,5-二氟-苯基)-6-氧代己酸;7-氧代-7-苯基-庚酸;4-(4-乙基-苯基)-4-氧代-丁酸;4-(2,4-二氟-苯基)-4-氧代-丁酸;4-(4-丁氧基-苯基)-4-氧代-丁酸;4-氧代-4-(4-丙基-苯基)-丁酸;4-氧代-4-(4-戊基-苯基)-丁酸;4-(4-己氧基-苯基)-4-氧代-丁酸;4-(2,5-二氟-苯基)-4-氧代-丁酸;5-(4-氯-苯基)-5-氧代-戊酸;6-(3,5-二氟-苯基)-6-氧代己酸;4-氧代-4-对甲苯基-丁酸;6-氧代-6-苯基-己酸;5-氧代-5-(4-苯氧基-苯基)-戊酸;5-氧代-5-(3-苯氧基-苯基)-戊酸;和7-氧代-7-(3-苯氧基-苯基)-庚酸。

[0291] Manoharan等的美国第8,575,123号专利,通过引用并入本文,公开了一系列渗透增强剂,例如花生四烯酸,月桂酸,辛酸,癸酸,肉豆蔻酸,棕榈酸,硬脂酸,亚油酸,亚麻酸,二癸酸酯,三癸酸酯,单油酸酯,二月桂精,甘油基1-单癸酸酯,1-十二烷基氮杂环庚-2-酮,酰基肉碱,酰基胆碱,或 C_{1-10} 烷基酯,单甘油酯,甘油二酯,或其药学上可接受的盐;也可以是胆汁盐如胆酸,脱氢胆酸,脱氧胆酸,谷氨酸胆酸,甘氨酸胆酸,甘氨酸脱氧胆酸,牛磺胆酸,牛磺脱氧胆酸,鹅去氧胆酸,熊去氧胆酸,牛磺-24,25-二氢夫西地钠,或甘氨酸二氢夫西地钠;聚氧乙烯-9-月桂基醚;也可以是螯合剂如EDTA或柠檬酸;水杨酸酯,胶原的N-酰基衍生物, β -二酮的N-氨基酰基衍生物;表面活性剂,包括离子或非离子表面活性剂,如月桂基硫酸钠,聚氧乙烯-20-十六烷基醚,全氟化合物乳剂;或者,可以作为渗透增强剂的其他化合

物,如不饱和环脲,1-烷基-烷酮,1-链烯基氮杂环烷酮,乙二醇,吡咯,氮酮和萘烯。

[0292] Melzer等的美国第8,569,320号专利,通过引用并入本文,公开了一系列渗透增强剂,包括多元脂肪族C₂-C₁₀醇,具有C₂-C₄亚烷基的聚亚烷基二醇,多元脂肪族C₂-C₁₀醇和具有C₂-C₄亚烷基的聚亚烷基二醇的非烷氧基化醚,氮酮,萘烯,萘类化合物,吡咯烷酮和亚砷。

[0293] Nowotnik的美国专利申请公开号2012/0231069,通过引用并入本文,公开了纳米颗粒和胶束作为渗透剂。纳米颗粒和胶束可以由聚合物构成,例如但不一定限于,葡聚糖,羧甲基葡聚糖,壳聚糖,三甲基壳聚糖,聚(乳酸-共-乙醇酸)(PLGA),聚乳酸(PLA),聚乙醇酸(PGA),聚乙烯醇(PVA),聚酞,聚丙烯酸酯,聚甲基丙烯酸酯,聚丙烯酰胺,聚甲基丙烯酸酯,葡聚糖,壳聚糖,纤维素,羟丙基甲基纤维素,淀粉,树状聚物,肽,蛋白质,聚乙二醇和聚(乙二醇-共-丙二醇),和上述聚合物的合成衍生物。所述治疗活性剂(本申请中戊聚糖多硫酸盐)可能通过连接基共价连接到聚合物。所述连接基可以是,例如,短肽链(H-[NHCHR-CO]_n-OH),其中n是1-20,对于n个氨基酸的每一个R相同或不同,并且是22个已知存在的天然氨基酸侧基之一;短烷基链(CH₂)_n,其中n=2-10,被两个氨基或两个羧基或一个氨基和一个羧基封端;低聚氧乙烯链(CH₂CH₂O)_n,其中n=2-100,被两个氨基或两个羧基或一个氨基和一个羧基封端;聚(乳酸-共-乙醇酸)(PLGA),聚乳酸(PLA),平均分子量为2kDa至70kDa的并被两个氨基或两个羧基或一个氨基和一个羧基封端的聚乙醇酸(PGA);及上述任何连接基两种或多种的任意组合。胶束和脂质体也有描述。该聚合物可以是线性、支链或交联的多糖。当载体是胶束或脂质体时,脂质可以包括,但不限于,一端被带电的或中性亲水性基团官能化的直链或支链烷烃或烯烃。为实现本发明所要求的目的,所述脂质可以任选被一个或多个治疗活性剂分子的共价连接修饰,无论是直接修饰或通过适合的连接基。合适的脂质包括,但不限于,单链两亲物与双链两亲物,例如磷脂(例如磷脂酰胆碱)。本领域中已知的修饰的脂质体和胶束的特性的其他成分如胆固醇、脂肪酸和其它脂溶性分子也可以用于纳米胶囊的形成。所述纳米载体可被修饰,例如通过引入带电或离子化基团,所述治疗活性剂的共价连接,以及引入既增强纳米载体形成又获得纳米载体的药物性质的官能团(例如,疏水性或亲水性)。类似地,脂质可以被修饰,包括但不限于引入带电或离子化基团,该治疗活性剂的连接,以及引入既增强纳米载体形成又获得纳米载体的药物性质的官能团(例如,疏水性或亲水性)。所述载体可以在纳米颗粒形成之前、形成过程中或形成之后包括附加的成分,从而控制纳米颗粒的大小,控制稳定性和/或药物释放曲线。可能的附加组分包括,但不限于,聚乙二醇(PEG)和PEG嵌段共聚物,聚丙烯酸,聚甲基丙烯酸和其它合成聚合物,淀粉,纤维素和其他多糖,脂肪酸和其它表面活性剂,和金属离子,特别是二价和三价离子,如锌,镁和钙。附加的组分还可以包括交联剂,例如环氧化合物,二醛淀粉,戊二醛,甲醛,二甲亚胺,碳二亚胺,琥珀酰亚胺,二异氰酸酯,酰基叠氮化物,罗伊氏素,并且交联通过紫外线照射进行。

[0294] O' Mahoney等的美国第6,916,789号专利,通过引用并入本文,公开了人工合成的肽配体作为渗透增强剂。

[0295] Brayden的美国第7,087,236号专利,通过引用并入本文,公开了可生物降解的聚合物,即乳酸和乙醇酸或其对映异构体的共聚物作为渗透增强剂。

[0296] O' Mahoney等的美国第7,268,214号专利,通过引用并入本文,公开了基于所述肽序列的膜易位全长肽序列,以及其片段,由其衍生的基序,其衍生物,其类似物,以及肽模拟

物作为渗透增强剂。

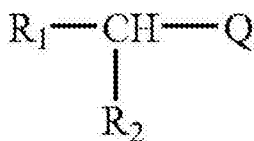
[0297] O' Mahoney等的美国第7,491,796号专利,通过引用并入本文,公开了D-型逆转化的肽作为渗透增强剂;这些肽具有相反的顺序,使包含L-氨基酸的肽的原氨基末端变为包含D-氨基酸的肽的羧基末端;例如通过糖基化,乙酰化,磷酸化,酰胺化,通过已知的保护/阻断基团衍生化,蛋白水解裂解,连接到抗体分子或其它细胞配体或其它方法完成氨基酸取代及肽的修饰,作为渗透促进剂。

[0298] Cumming等的美国第7,658,938号专利,通过引用并入本文,公开了渗透增强剂,其:(i)在室温下是固体;和(ii)是颗粒形式的具有从8至14个碳原子的碳长度的中链脂肪酸的盐,例如辛酸钠,癸酸钠和月桂酸钠;速率控制聚合物如纤维素,如羟丙基纤维素和羟丙基甲基纤维素;聚(乙烯)氧化物;烷基纤维素如乙基纤维素和甲基纤维素;羧甲基纤维素,亲水纤维素衍生物;聚乙二醇;聚乙烯吡咯烷酮;乙酸纤维素;乙酸丁酸纤维素;乙酸邻苯二甲酸纤维素;醋酸纤维素偏苯三酸酯;聚醋酸乙烯邻苯二甲酸酯;羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯;羟丙基甲基纤维素醋酸琥珀酸酯;聚乙烯乙醛二乙胺乙酸酯;聚(甲基丙烯酸烷基酯)和聚(乙酸乙烯酯),或其他适当的疏水性聚合物(包括由丙烯酸或甲基丙烯酸及其各自的酯衍生的聚合物和/或共聚物),玉米蛋白,蜡,虫胶和氢化植物油都可以使用。

[0299] Clancy等的美国第7,670,626号专利,通过引用并入本文,公开了渗透增强剂,例如中链(长度超过约6个碳原子)和长链(长度超过约12个碳原子)的脂肪酸的单、二和三甘油酯,脂肪酸和二醇的酯以及混合脂肪酸和二醇的酯以及它们的混合物;具有约7至约55个碳原子的丙二醇的二酯,具有19至23个碳原子的癸酸和辛酸的丙二醇酯,以及它们的混合物。

[0300] Leonard的美国第7,704,977号专利,通过引用并入本文,公开了渗透增强剂是具有6至20个碳原子的碳链长度的中链脂肪酸或中链脂肪酸衍生物;条件是(i)当增强剂是中链脂肪酸的酯时,所述从6至20个碳原子的碳链长度涉及羧酸部分的碳链长度,和(ii)当所述增强剂是中链脂肪酸的醚时,至少一个烷氧基具有6个原子的碳链长度,并且其中所述增强剂和组合物在室温下是固体。

[0301] Raouf等的美国第7,820,722号专利,通过引用并入本文,公开了渗透增强剂为式(LXXVII)的化合物:



[0302]

(LXXVII)

[0303] 其中Q是:(1)部分或完全中和的-COOH,或(2)部分或完全中和的-SO₃H,或(3)具有1至约12个碳原子的单或二-取代的烷基或烯基,所述取代基(多个)是部分或完全中和的-COOH或部分或完全中和的-SO₃H;且R₁和R₂独立地是:(1)具有1到约12个碳原子的未取代的烷基或烯基,或(2)具有1至约12个碳原子的取代的烷基或烯基,所述取代基选自(i)部分或完全中和的-COOH,(ii)部分或完全中和的-SO₃H,(iii)-NH₂,(iv)-CONH₂;及(v)-OH。

[0304] Cumming等的美国第8,119,159号专利,通过引用并入本文,公开了渗透增强剂,其:(i)在室温下为固体;和(ii)是颗粒形式的具有从8至14个碳原子的碳长度的中链脂肪

酸的盐,例如辛酸钠,癸酸钠和月桂酸钠;速率控制聚合物如纤维素,如羟丙基纤维素和羟丙基甲基纤维素;聚(乙烯)氧化物;烷基纤维素如乙基纤维素和甲基纤维素;羧甲基纤维素,亲水纤维素衍生物;聚乙二醇;聚乙烯吡咯烷酮;乙酸纤维素;乙酸丁酸纤维素;乙酸邻苯二甲酸纤维素;醋酸纤维素偏苯三酸酯;聚醋酸乙烯邻苯二甲酸酯;羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯;羟丙基甲基纤维素醋酸琥珀酸酯;聚乙烯醇乙醛二乙胺乙酸酯;聚(甲基丙烯酸烷基酯)和聚(乙酸乙烯酯),或其他适当的疏水性聚合物(包括由丙烯酸或甲基丙烯酸及其各自的酯衍生的聚合物和/或共聚物),玉米蛋白,蜡,虫胶和氢化植物油都可以使用。

[0305] O' Mahoney等的美国专利申请公开号2010/0016549,通过引用并入本文,公开了渗透增强剂是包含12-聚(12-mer)L-肽或其同源物的纯化的合成多肽的配体。

[0306] Ben-Sasson等的美国第7,115,707号专利,通过引用并入本文,公开了渗透增强剂,包括同时具有疏水性氨基酸和带电荷的氨基酸的肽序列;任选地,所述肽序列可以通过疏水部分进行修饰。

[0307] Salama等的美国第8,535,695号专利,通过引用并入本文,公开了渗透增强剂是与基本上疏水的介质相关联的中链脂肪酸盐,优选蓖麻油。

[0308] Ben-Sasson的美国第8,241,670号专利,通过引用并入本文,公开了渗透增强剂包括辛酸盐,癸酸钠,十二烷酸钠,以及它们的组合。该组合物还包括疏水介质以产生悬浮液,其中所述疏水介质选自自由脂族分子,环状分子,芳族分子及其组合的组中;以及卵磷脂,胆汁盐或非离子型洗涤剂。

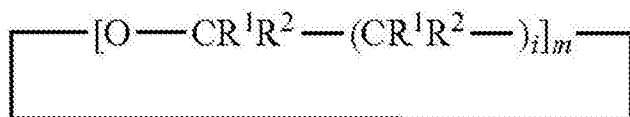
[0309] Ben-Sasson等的美国专利申请公开号2007/0275055,通过引用并入本文,公开了渗透增强剂包括抗衡离子;抗衡离子是液体形式,例如阳离子两亲性分子等,咪唑鎓衍生物,吡啶鎓衍生物,磷化合物或四烷基铵化合物;阳离子的作用可通过加入疏水部分进行修饰;疏水剂可以是单个分子或者是疏水性分子的组合,如脂族或芳族分子;脂肪族疏水剂的实例包括脂肪酸,单、二或三-甘油酯,醚,或脂肪酸的胆固醇酯。

[0310] Ben-Sasson等的美国专利申请公开号2006/0251713,通过引用并入本文,公开了由大肠杆菌衍生的肽作为渗透增强剂;所述肽可以被修饰以使它们更疏水。

[0311] Lee的美国第7,651,694号专利,通过引用并入本文,公开了磷酸钙纳米粒子作为渗透增强剂。

[0312] Lee等的美国专利申请公开号2010/0142889,通过引用并入本文,公开了渗透增强剂包括脂肪酸,中链甘油酯,表面活性剂,类固醇类洗涤剂,酰基肉毒碱,烷酰基胆碱,N-乙酰化氨基酸,酯,其盐和衍生物,或它们的任意组合。

[0313] Botti等的美国专利申请公开号2012/0301401,通过引用并入本文,公开了渗透增强剂是冠醚的原酸酯衍生物。通常情况下,这些渗透增强剂是式(LXXVIII)的化合物:



[0314]

(LXXVIII)

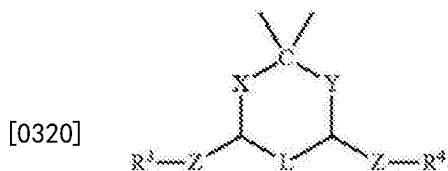
[0315] 其中:

[0316] (i) m是4,5,6,7,或8;

[0317] (ii) i每次出现时独立地为1或2;

[0318] (iii) R^1 和 R^2 每次出现时独立地选自氢;直链或支链的和取代或未取代 C_1 - C_{10} 烷基,烯基或炔基;和取代的或未取代的具有至多10个环原子的芳基,或者 R^1 和 R^2 形成氧代基团;

[0319] (iv) R^1 、 R^2 在冠醚中至少出现一次,与 R^1 和 R^2 直接结合的碳以及直接结合到式(LXXVIII)的醚氧的碳,一起形成子式(LXXVIII(a))的结构:



(LXXVIII(a))

[0321] 其中L连接基是不存在的或选自共价键和 $(CR^5R^6)_n$ 的连接基,每一次出现 R^5 和 R^6 其独立地选自:氢;直链或支链的和取代或未取代 C_1 - C_{10} 烷基,烯基或炔基;和取代的或未取代的具有至多10个环原子的芳基;n是1,2或3;X和Y,彼此独立地选自O和S;Z,独立地每次出现时,是不存在的或是吸电子基团; R^3 和 R^4 ,独立地每次出现时,选自:氢;直链或支链的和取代或未取代 C_1 - C_{10} 烷基,烯基或炔基;和取代的或未取代的具有至多10个环原子的芳基;H $(OCH_2CH_2)_k$ -H $(OCH_2CH_2)_k$ O-,其中k为1,2,3,4,5,6,7,8,9或10;并且其中取代基,如果存在的话,选自羟基,卤素和O-CH₃。

[0322] Botti等的美国专利申请公开号2012/0302502,通过引用并入本文,公开了渗透增强剂是在非水疏水载体中的冠化合物;冠化合物可以与抗衡离子关联。所述冠化合物包括,例如,环状聚醚(冠醚,例如,18-冠-6)和环状聚酯(冠酯,例如,聚内酯如无活菌素和四环素,聚乙醇酸或乳酸酯),及其类似物/衍生物。特别是冠状化合物选自(i)环状聚酯;(ii)环聚酰胺;(iii)环聚醚;(iv)环状聚脲;(v)聚硫酯;(vi)氨基酸聚合物;(vii)聚二硫化物;(viii)环状聚二恶烷酮,和(ix)属于(i)至(ix)中一个以上的环状化合物,其中所述冠为能够与阳离子形成电荷掩蔽络合物的阳离子结合冠化合物,如质子化伯氨基和/或质子化仲氨基和/或质子化胍基。在一些替代方案中,冠状化合物是环状聚醚,环状聚酯,或环状缩肽。冠化合物可包括生物可降解的连接键。所述冠醚可以是包含4至8配位性氧环原子、8至16个环碳原子和至少一个氧代基取代的侧链(如氧代-(18-冠-6))的氧代冠醚化合物及其类似物或它们的衍生物,例如包含从选自氧代-(18-冠-6)、氧代-(18-冠-6)酒石酸二乙酯和氧代-(18-冠-6)二甘油酒石酸中组成的组的结构。

[0323] Stern等的美国第5,912,014和第6,086,918号专利,通过引用并入本文,公开了渗透增强剂包括酰基肉碱,磷脂和胆汁酸。

[0324] Stern等的美国第6,673,574号专利,通过引用并入本文,公开了渗透增强剂与膜转运体(translocator)共价结合,所述膜转运体为肽,脂肪酸,或胆汁酸。

[0325] Crotts等的美国第7,316,819号专利,通过引用并入本文,公开了月桂酰-L-肉毒碱作为渗透增强剂。其它酰基-L-肉毒碱在Mehta的公开号2004/0197323的美国专利申请中被公开,通过引用并入本文。

[0326] Mehta等的美国第8,088,734号专利,通过引用并入本文,公开了渗透增强剂包括:(i)胆固醇衍生物的阴离子剂,(ii)负电荷中和剂和阴离子表面活性剂的混合物,(iii)非离

子表面活性剂,以及(iv)阳离子型表面活性剂。所述阳离子表面活性剂和阴离子表面活性剂可以是胆甾醇衍生物。所述阴离子表面活性剂可以是胆汁酸。

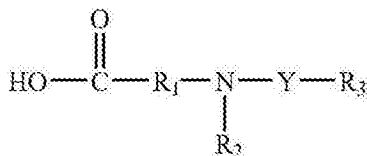
[0327] Arbit等的美国第8,324,156号专利,通过引用并入本文,公开了(4-[(4-氯-2-羟基苯甲酰基)氨基]丁酸作为渗透增强剂

[0328] Tang等的美国第8,383,852号专利,通过引用并入本文,公开了渗透增强剂是具有环状结构的化合物,包括:3-[4-(环丙基甲氧基)苯基]丙酸;4-(环丁基甲氧基)苯甲酸;[4-(环丁基甲氧基)-3-甲氧基苯基]乙酸;4-(环丙基甲氧基)苯甲酸;[4-(环丙基甲氧基)苯基]乙酸;2-(环丁基甲氧基)苯甲酸;[4-(环戊氧基)-3-甲氧基苯基]乙酸;[4-(环丙基甲氧基)-3-甲氧基苯基]乙酸;2-(环丙基甲氧基)苯甲酸;2-(环戊基氧基)苯甲酸;2-(环己基甲氧基)苯甲酸;3-(环丙基甲氧基)苯甲酸;3-(环丁基甲氧基)苯甲酸;3-(环戊氧基)苯甲酸;3-(环己基甲氧基)苯甲酸;4-(环戊氧基)苯甲酸;4-(环戊氧基)苯甲酸;[4-(环丁基甲氧基)苯基]乙酸;3-[4-(环丁基甲氧基)苯基]丙酸;[4-(环己基甲氧基)苯基]乙酸;3-[4-(环己基甲氧基)苯基]丙酸;[4-(环己基甲氧基)-3-甲氧基苯基]乙酸;3-[2-(环丙基甲氧基)苯基]丙酸;[4-(环戊氧基)苯基]乙酸和3-[4-(环戊氧基)苯基]丙酸。

[0329] Bay等的美国第8,207,227号专利,通过引用并入本文,公开了一系列渗透增强剂的二钠盐、乙醇溶剂化物和水合物,包括N-(5-氯水杨酰基)-8-氨基辛酸,N-(10-[2-羟基苯甲酰基]氨基)癸酸,和N-(8-[2-羟基苯甲酰基]氨基)辛酸钠。

[0330] Dhoot等的美国第8,431,736号专利,通过引用并入本文,公开了N-(5-氯水杨酰基)-8-氨基辛酸二钠盐的晶体形式作为渗透增强剂。

[0331] Abbas等的美国第8,513,300号专利,通过引用并入本文,公开了式(LXXIX)的渗透增强剂:



[0332]

(LXXIX)

[0333] 其中:

[0334] (i) Y是羰基或SO₂;

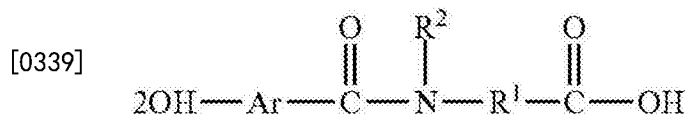
[0335] (ii) R₁是C₃-C₂₄烷基,C₂-C₂₀烯基,C₂-C₂₀炔基,环烷基或芳族;

[0336] (iii) R₂是氢,C₁-C₄烷基,或C₂-C₄烯基;

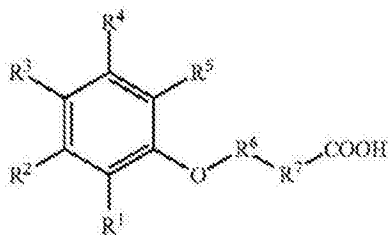
[0337] (iv) R₃为C₁-C₇烷基,C₃-C₁₀环烷基,芳基,噻吩基,吡咯基或吡啶基,其中R₃任选被一个或多个C₁-C₅烷基,C₂-C₄烯基,卤素,SO₂,COOH或SO₃H取代。

[0338] Dhoot等的美国专利申请公开号2012/0189666,通过引用并入本文,公开了微颗粒或纳米颗粒的形式的渗透增强剂。所述颗粒可包含活性剂,例如,在这种情况下,戊聚糖多硫酸盐,和渗透增强剂。在一种替代方案中,包含递送剂化合物和活性剂的颗粒具有平均颗粒尺寸约900或1000微米以下的。例如,平均颗粒尺寸可以为约45至约850微米,约45至约150微米,约150至约250微米,约250至约425微米,约425至约850微米,从约100至约1000纳米,或从约500至约1000纳米。根据另一个实施例,所述颗粒具有小于约1微米的平均颗粒尺

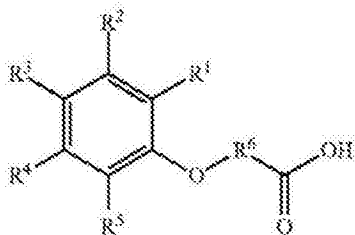
寸。在一些实施例中,颗粒可以小到约1纳米和大到约999微米。例如,所述颗粒可具有约999微米以下的平均颗粒尺寸,约1纳米至约999微米,约1至约999微米,约1至约999纳米,约45至约850微米,约45至约150微米,约150至约250微米,约250至约425微米,约425至约850微米,约100至约1000纳米,或约500至约1000纳米。可选择地,渗透增强剂本身可以是颗粒的形式。所述颗粒可具有小于约999微米的平均颗粒尺寸,约1纳米至约999微米,约1至约999纳米,或约7至约16微米。该颗粒可以是细颗粒或微珠形式,并且可以包括粘膜粘合剂。所述渗透增强剂可以是式(LXXX)、(LXXXI)、(LXXXII)、(LXXXIII)或(LXXXIV)的渗透增强剂:



(LXXX);

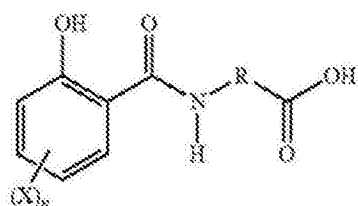


(LXXXI);

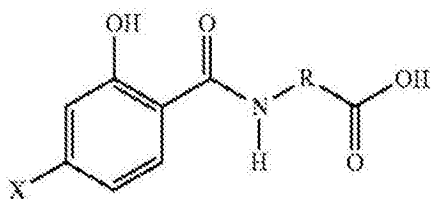


[0340]

(LXXXII);



(LXXXIII);



(LXXXIV)。

[0341] 其中:在式(LXXX)中:

[0342] (i) Ar为苯基或萘基;

[0343] (ii) Ar任选取代有一个或多个羟基,卤素,C₁-C₄烷基,C₁-C₄烯基,C₁-C₄烷氧基,或C₁-C₄卤代烷氧基;[0344] (iii) R¹是C₃-C₂₀烷基,C₄-C₂₀烯基,苯基,萘基,(C₁-C₁₀烷基)苯基,(C₁-C₁₀烯基)苯基,(C₁-C₁₀烷基)萘基,(C₁-C₁₀烯基)萘基,苯基(C₁-C₁₀烷基),苯基(C₁-C₁₀烯基),萘基(C₁-C₁₀烷基)或萘基(C₁-C₁₀烯基);

[0345] (iv) R^1 任选被 C_1-C_4 烷基, C_2-C_4 烯基, C_1-C_4 烷氧基, C_1-C_4 卤代烷氧基, 羟基或巯基或它们的任意组合取代;

[0346] (v) R^2 是氢, C_1-C_4 烷基, 或 C_2-C_4 烯基; 和

[0347] (vi) R^1 任选被 O, N, S, 或它们的任意组合插入; 其中术语“2-OH-Ar”指的是在 2-位上具有羟基的苯基或萘基。

[0348] 在式 (LXXXI) 中:

[0349] (i) R^1, R^2, R^3 和 R^4 各自独立为氢, 羟基, 卤素, C_1-C_4 烷基, C_2-C_4 烯基, C_1-C_4 烷氧基, $-C(O)R^8, -NO_2, -NR^9R^{10}$ 或 $-N^+R^9R^{10}R^{11}(R^{12})^-$;

[0350] (ii) R^5 是氢, 羟基, $-NO_2$, 卤素, $-CF_3, -NR^{14}R^{15}, -N^+R^{14}R^{15}R^{16}(R^{13})^-$, 酰胺, C_1-C_{12} 烷氧基, C_1-C_{12} 烷基, C_1-C_{12} 烯基, 氨基甲酸酯基, 碳酸酯基, 脲基, 或 $-C(O)R^{18}$;

[0351] (iii) R^5 任选地被卤素, 羟基, 巯基, 或羧基取代;

[0352] (iv) R^5 是任选被 O, N, S 或 $-C(O)-$ 插入;

[0353] (v) R^6 为 C_1-C_{12} 亚烷基, C_1-C_{12} 链烯基, 或亚芳基;

[0354] (vi) R^6 任选地被 C_1-C_4 烷基, C_2-C_4 烯基, C_1-C_4 烷氧基, 羟基, 巯基, 卤素, 氨基, 或 $-CO_2R^8$ 取代;

[0355] (viii) R^6 任选被 O 或 N 插入;

[0356] (viii) R^7 是结合键或亚芳基;

[0357] (ix) R^7 任选地被羟基, 卤素, $-C(O)CH_3, -NR^{10}R^{11}$, 或 $-N^+R^{10}R^{11}R^{12}(R^{13})^-$ 取代;

[0358] (x) R^8 为氢, C_1-C_4 烷基, C_2-C_4 烯基, 或氨基;

[0359] (xi) R^9, R^{10}, R^{11} 和 R^{12} 独立地是氢或 C_1-C_{10} 烷基;

[0360] (xii) R^{13} 是卤化物, 氢氧化物, 硫酸盐, 四氟硼酸盐, 或磷酸盐;

[0361] (xiii) R^{14}, R^{15} , 和 R^{16} 各自独立地是氢, C_1-C_{10} 烷基, 具有羧基取代的 C_1-C_{10} 烷基, C_2-C_{12} 烯基, 羧基取代的 C_2-C_{12} 烯基, 或 $-C(O)R^{17}$;

[0362] (xiv) R^{17} 为羟基, C_1-C_{10} 烷基, 或 C_2-C_{12} 烯基;

[0363] (xv) R^{18} 为氢, C_1-C_6 烷基, 羟基, $-NR^{14}R^{15}$, 或 $-N^+R^{14}R^{15}R^{16}(R^{13})^-$ 。

[0364] 在式 (LXXXII) 中:

[0365] (i) R^1, R^2, R^3, R^4 和 R^5 各自独立为氢, $-CN$, 羟基, $-OCH_3$, 或卤素, 其中 R^1, R^2, R^3, R^4 和 R^5 中至少一个是 $-CN$; 和

[0366] (ii) R^6 是 C_1-C_{12} 直链或支链的亚烷基, 亚烯基, 亚芳基, 烷基 (亚芳基) 或芳基 (亚烷基)。

[0367] 在式 (LXXXIII) 中:

[0368] (i) X 每次出现时为氢, 卤素, 羟基, 或 C_1-C_3 烷氧基;

[0369] (ii) R 是取代或未取代的 C_1-C_3 亚烷基或取代的或未取代的 C_2-C_3 亚烯基; 和

[0370] (iii) n 是 1, 2, 3, 或 4。

[0371] 在式 (LXXXIV) 中:

[0372] (i) X 为卤素; 和

[0373] (ii) R 是取代或未取代的 C_1-C_3 亚烷基或取代的或未取代的 C_2-C_3 亚烯基。

[0374] Eib1 等的美国专利申请公开号 2012/0064147, 通过引用并入本文, 公开了渗透增强剂包括 3-(3-己氧基-2-羟基-丙氧基)-丙烷-1, 2-二醇和 3-[2-羟基-3-(2-羟基-2-辛氧

基-丙氧基)-丙氧基]-丙烷-1,2-二醇。

[0375] Levchik等的美国专利申请公开号2009/0143330,通过引用并入本文,公开了渗透增强剂包括SNAC的多晶型形式。

[0376] Bhandarkar等的美国专利申请公开号2009/0010882,通过引用并入本文,公开了渗透增强剂包括的多晶型形式的4-[(4-氯-2-羟基苯甲酰基)氨基]丁酸钠(4-CNAB钠)。

[0377] Gschneidner等的美国专利申请公开号2012/0258911,通过引用并入本文,公开了渗透增强剂是苯基烷基酸,包括4-(4-甲氧基苯基)丁酸,5-(2-甲氧基苯基)戊酸,5-(3-氟苯基)戊酸,5-(3-甲氧基苯基)戊酸,6-(3-氟苯基)己酸,3-(4-叔丁基苯基)丙酸,3-(4-正丁基苯基)丙酸,3-(4-正丙基苯基)丙酸,3-(4-正丙氧基苯基)丙酸,3-(4-异丙氧基苯基)丙酸,3-(4-正丁氧基苯基)丙酸,3-(3-苯氧基苯基)丙酸,3-(3-乙氧基苯基)丙酸,3-(3-异丙氧基苯基)丙酸,3-(3-正丁氧基苯基)丙酸,3-(3-正丙氧基苯基)丙酸,3-(3-异丁氧基苯基)丙酸,3-(4-异丁氧基苯基)丙酸,4-(4-乙基苯基)丁酸,4-(4-异丙基苯基)丁酸和5-(4-乙基苯基)戊酸,或其药学上可接受的盐。

[0378] 公开渗透增强剂的其他美国专利包括Song等的美国第8,466,199号专利,Khan的美国第8,492,330号专利,Tang等的美国第8,541,362号专利,Jungheim等的美国第8,546,581号专利,Herr等的美国第8,552,039号专利,全部通过引用并入本文。

[0379] 公开渗透增强剂的其他美国专利包括Bay等的公开号2012/0264834的美国专利申请,Bay等的公开号2011/0251125的美国专利申请,Bay等的公开号2010/0009621的美国专利申请,Jungheim等的公开号2011/0190205的美国专利申请,Arbit等的公开号2010/0048454的美国专利申请,Sarubbi的公开号2010/0016229的美国专利申请,Khan等的公开号2009/0286735的美国专利申请,全部通过引用并入本文。

[0380] 其它渗透增强剂是在本领域中公知的。在一般情况下,这种渗透增强剂是具有疏水和亲水成分的化合物。疏水成分可以是,例如,芳族结构部分或中链和长链脂肪酸的脂族部分。亲水成分可以是,例如,羧酸或它们的衍生物。此外,可使用上述渗透增强剂的衍生物或电子等排体。电子等排体被定义为具有化学或物理相似性和产生大体相似的生物学性质的取代基或基团的存在。许多电子等排取代或置换是公知的部分,例如甲基基团,氯基,溴基,碘基,亚甲基,酯,酰胺,芳族结构部分,羰基,羧酸基,羟基,儿茶酚基团,硫醚基团,硫脲部分和间隔基团,在R.B.Silverman,“药物设计和药物作用的有机化学”(第2版,Elsevier,2004年),第29-34页进行描述,通过引用并入本文。

[0381] 在一般情况下,在诸如上述那些使用渗透增强剂的组合物中,可以通过在所述组合物给药后监测戊聚糖多硫酸钠的血浆含量,检测本发明的药物组合物治疗的受试者的戊聚糖多硫酸钠的吸收度。活性剂达到血液中峰值浓度所花费的时间(t_{max})可取决于许多因素,如以下:单位剂量的性质(即,固体,液体,片剂,胶囊,悬浮液);使组合物中活性剂的吸收延迟的制剂的使用;活性剂和渗透增强剂在胃肠(GI)道中的渗透增强剂的浓度,受试者的营养状况,受试者的饮食,受试者的健康状况,活性剂与渗透增强剂的比率。在一种替代方案中,使用4-CNAB作为渗透增强剂,在组合物给药后约0.1小时至约3小时所述组合物使得戊聚糖多硫酸钠的血浆浓度达到峰值。优选地,在组合物给药后约0.2小时至约0.6小时所述组合物使得戊聚糖多硫酸钠的血浆浓度达到峰值。更优选地,在组合物给药后约0.3小时至约0.4小时所述组合物使得戊聚糖多硫酸钠的血浆浓度达到峰值。在另一个替代方案

中,在组合物给药后约0.3小时所述组合物使得戊聚糖多硫酸钠的血浆浓度达到第一峰值;在组合物给药后约1.1小时所述组合物使得戊聚糖多硫酸钠的血浆浓度达到第二峰值。

[0382] 渗透增强剂达到血液中峰值浓度所花费的时间(t_{max})可取决于许多因素,如以下:单位剂量的性质(即,固体,液体,片剂,胶囊,悬浮液);活性剂和渗透增强剂在胃肠(GI)道中的渗透增强剂的浓度,受试者的营养状况,受试者的饮食,受试者的健康状况,活性剂与渗透增强剂的比率。根据本发明的组合物中所使用的渗透增强剂当以快速释放的剂型口服施用时迅速地被胃肠道吸收,优选地在口服给药后约0.1小时至约8小时使得血浆浓度达到峰值,优选地在口服给药后约0.1小时至约3小时使得血浆浓度达到峰值。在一个优选的实施例中,渗透增强剂的在口服给药后约0.3小时至约1.5小时达到 t_{max} 。在某些实施例中,渗透增强剂口服后约2小时达到 t_{max} ,最优选地,口服后约1小时达到 t_{max} 。

[0383] 为充分的将活性剂递送到需要该活性剂的治疗效果的受试者的血液中,渗透增强剂的剂量需要根据以下一个或多个因素进行变化;活性剂的化学性质;特定渗透促进剂的化学结构;活性剂和渗透增强剂之间的性质和相互作用的程度,包括非共价相互作用,如氢键,盐链接,疏水键和范德华相互作用;单位剂量的性质,即,固体,液体,片剂,胶囊,悬浮液;在胃肠(GI)道中的渗透增强剂的浓度;受试者的摄食状况;受试者的饮食;受试者的健康状况和渗透增强剂与活性剂的比率。根据本发明的一个特定的优选实施例中,优选的药物组合物中的渗透增强剂的量为约1毫克至约2000毫克渗透增强剂,更优选约1毫克至约800毫克的渗透增强剂,更优选约50毫克至约700毫克的渗透增强剂,甚至更优选为约70毫克至约700毫克的所述渗透增强剂,还更优选为约100至约600毫克。

[0384] 戊聚糖多硫酸钠与渗透增强剂的最佳比例可以根据要递送的戊聚糖多硫酸钠的剂量、存在或不存在其他载体或赋形剂以及所采用的具体的渗透增强剂而变化。普通技术人员可以容易地确定这个比率,例如,利用药代动力学参数,例如:(1)生物利用度(bioavailability),其定义为药物或试剂被受试者的治疗部位吸收或以别的方式利用的程度或比值(%);在戊聚糖多硫酸钠的情况下,在治疗部位是下泌尿道的上皮;生物利用度是由下式计算:

$$[0385] \quad \text{Rel. Bioavailability}(\%) = \frac{\text{Dose SC}}{\text{Dose Oral}} \times \frac{\text{AUC}_{INS\text{Oral}}}{\text{AUC}_{INS\text{SC}}} \times 100$$

[0386] (2)生物效能(biopotency),其定义为药物或试剂对被受试者的治疗部位有作用的程度或比值(%),并通过下式计算:

$$[0387] \quad \text{Rel. Biopotency}(\%) = \frac{\text{Dose SC}}{\text{Dose Oral}} \times \frac{\text{AUC}_{GIR\text{Oral}}}{\text{AUC}_{GIR\text{SC}}} \times 100$$

[0388] (3) F_{rel} ,是指通过比较口服戊聚糖多硫酸钠的剂量校正AUC计算戊聚糖多硫酸的相对生物利用度(定义为滴注的戊聚糖多硫酸钠的剂量校正的AUC以下);(4) K_{e1} ,通过对数浓度对时间曲线的末端直线部分的线性回归计算的末端消除速率常数;(5) $AUC_{(0-x)}$,从给药后时间0到时间x小时的使用线性梯形求和得到的血浆浓度-时间曲线下的面积;(6) $AUC_{(0-t)}$,从给药后时间0到时间t小时的使用线性梯形求和得到的血浆浓度-时间曲线下的面积,其中t是最后测量浓度(C_t)的时间;(7) $AUC_{(0-\infty)}$,从时间0到无穷大的血浆浓度-时间曲线下的面积; $AUC_{(0-\infty)} = AUC_{(0-t)} + C_t/K_{e1}$;(8) $AUC\%_{\text{Extrap}}$ 是指通过外推法所获得的总 $AUC_{(0-\infty)}$ 的百分

比；(9) $AEUC_{(0-x)}$ 表示从给药后时间0到时间x小时的浓度使用线性梯形求和计算出的效果-时间曲线下的面积；(10) $AEUC_{(0-t)}$ 是指，从给药后时间0到时间t的浓度使用线性梯形求和计算出效果-时间曲线下的面积，其中t是最后测量效果(E)的时间；(11) $AURC_{(0-x)}$ 表示从时间零到时间x的浓度(减去基线AUEC)使用线性梯形求和计算出的响应-时间曲线下的面积；(12) $AURC_{(0-x)}$ 表示从时间0到时间t的浓度(减去基线AUEC)使用线性梯形求和计算出的响应-时间曲线，其中t是最后测量响应(R)的时间；(12) 术语CL/F是指通过剂量/ $AUC_{(0-\infty)}$ 计算出的表观全身总清除率；(13) MRT是指平均停留时间，计算方法为第一时刻下的血浆浓度-时间曲线下的面积(AUMC)和血浆浓度-时间曲线下的面积的比值(AUMC)/ $AUC_{(0-\infty)}$ 。

[0389] 所述递送剂可以通过将一种或多种这样的递送剂与活性剂(例如，戊聚糖多硫酸钠)在给药前直接混合使用。递送剂和活性剂可以干粉形式混合或湿法制粒在一起。所述混合物中，可加入其它药学上可接受的赋形剂。所述混合物可以进行压片或放入含有单位剂量的活性剂和递送剂的明胶胶囊。可替代地，所述递送剂/活性剂的混合物可以制备成口服溶液或悬浮液。递送剂和活性剂不需要在给药之前被混合在一起，例如，在某些实施例中，活性剂(有或没有其它药学上可接受的赋形剂)的单位剂量并未包含本发明的递送剂而被口服施用，递送剂在活性剂之前、之后或同时分别口服施用(有或没有其它药学上可接受的赋形剂)。

[0390] 在一些优选的实施例中，根据本发明口服制剂形式为固体。干粉形式的未修饰的戊聚糖多硫酸钠是稳定的，并且在某些优选实施例中可以以所需的比例与递送剂简单地混合。然后在有或没有任意的药物赋形剂的情况下可以将干粉混合物灌装到明胶胶囊中。可替代地，干粉形式的未修饰的戊聚糖多硫酸钠可与递送剂与任意的药物赋形剂一起混合，并且该混合物可以按照本领域的普通技术人员的公知的标准压片程序压片。

[0391] 本发明的剂型可通过首先将活性剂和递送剂溶解成一个溶液或单独的溶液来制备。所述溶剂优选是水溶液，但在必要时为溶解递送剂也可使用有机溶剂或含水有机溶剂的混合物。如果使用两种溶液，将提供正确量的活性剂或递送剂所需的各部分混合，并且所得溶液可以通过冻干或等效的方式被干燥。在本发明的一个实施例中，口服药物剂型被干燥并在口服给药之前水化。

[0392] 施用的混合物可以例如通过在给药之前混合递送剂的水溶液与活性成分(如戊聚糖多硫酸钠)的水溶液进行制备。可替代地，递送剂和生物或化学活性成分可以在制造过程中混合。所述溶液可以任意地含有添加剂，如磷酸盐缓冲盐，柠檬酸，乙酸，明胶和阿拉伯树胶。

[0393] 稳定添加剂可以掺入递送剂溶液。在一些药物中，所述添加剂的存在促进溶液中试剂的稳定性和分散性。稳定添加剂浓度可以为约0.1%至约5% (w/v)，优选地约0.5% (w/v)。适当的，但非限制性的，稳定添加剂的实例包括阿拉伯树胶，明胶，甲基纤维素，聚乙二醇，羧酸和它们的盐，和聚赖氨酸。优选的稳定添加剂是阿拉伯树胶，明胶和甲基纤维素。

[0394] 活性剂，例如，戊聚糖多硫酸钠的量，是有效地完成具体活性剂的目的的量。在组合物中的量是治疗有效剂量，即，药理学或生物学有效量。然而，当该组合物以剂量单位形式使用，诸如胶囊，片剂或液体，该量可以小于药理学或生物学有效量，因为剂量单位形式可含有多个递送剂/生物或化学上的活性剂的组合物，或可以含有各自药理学或生物学有效量。总有效量可以以累计单位给药，所述累计单位总共包含药理学或生物学或化学活性

量的生物学或药理学活性剂。

[0395] 本发明所述的口服剂型,包含活性剂(例如,戊聚糖多硫酸钠)、和递送剂(例如4-CNAB)、或如上文所述的另一种渗透增强剂的混合物,或分别含有活性剂和渗透增强剂,可以包括本领域技术人员已知的额外的材料作为填充剂,赋形剂,或载体。这些材料通常也称为药学上可接受的载体。可以使用任何赋形剂或成分,包括药物成分或赋形剂。这样的药物赋形剂包括,例如如下所述:酸化剂(乙酸,冰醋酸,柠檬酸,富马酸,盐酸,稀盐酸,苹果酸,硝酸,磷酸,稀磷酸,硫酸,酒石酸);气溶胶推进剂(丁烷,二氯二氟甲烷,二氯四氟乙烷,异丁烷,丙烷,三氯一氟甲烷);空气位移剂(二氧化碳,氮气);醇变性剂(苯甲酸地那铵,甲基异丁基酮,蔗糖八乙酸酯);碱化剂(浓氨溶液,碳酸铵,二乙醇胺,二异丙醇胺,氢氧化钾,碳酸氢钠,硼酸钠,碳酸钠,氢氧化钠,三乙醇胺);抗结剂(见助流剂);消泡剂(二甲基硅氧烷,二甲基硅油);抗微生物防腐剂(苯扎氯铵,苯扎氯溶液,苜索氯铵,苯甲酸,苜醇,对羟基苯甲酸丁酯,西吡氯铵,氯丁醇,氯甲酚,甲酚,脱氢乙酸,对羟基苯甲酸乙酯,对羟基苯甲酸甲酯,对羟基苯甲酸甲酯钠,苯酚,苯乙醇,醋酸苯汞,硝酸苯汞,苯甲酸钾,山梨酸钾,对羟基苯甲酸丙酯,对羟基苯甲酸丙酯钠,苯甲酸钠,脱氢乙酸钠,丙酸钠,山梨酸,硫柳汞,百里酚);抗氧化剂(抗坏血酸,抗坏血酸棕榈酸酯,丁基化羟基苯甲醚,丁基羟基甲苯,次磷酸,一硫代甘油,倍酸丙酯,甲醛次硫酸氢钠,焦亚硫酸钠,硫代硫酸钠,二氧化硫,生育酚,生育酚赋形剂);缓冲剂(乙酸,碳酸铵,磷酸铵,硼酸,柠檬酸,乳酸,磷酸,柠檬酸钾,偏磷酸钾,磷酸二氢钾,乙酸钠,柠檬酸钠,乳酸钠溶液,磷酸氢二钠,磷酸二氢钠磷酸盐,碳酸氢盐,三(三(羟甲基)氨基甲烷),MOPS(3-(N-吗啉代)丙磺酸),HEPES(N-(2-羟乙基)哌嗪N'-(2-乙磺酸)),ACES(2-[(2-氨基-2-氧代乙基)氨基]乙磺酸),ADA(N-(2-乙酰氨基)-2-亚氨基二乙酸),AMPSO(3-[(1,1-二甲基-2-羟乙基氨基)-2-丙磺酸]),BES(N,N-双(2-羟乙基)-2-氨基乙磺酸),Bicine(N,N-双(2-羟乙基)甘氨酸),双-三(双-(2-羟乙基)亚氨基-三(羟甲基)甲烷),CAPS(3-(环己基氨基)-1-丙磺酸),CAPSO(3-(环己基氨基)-2-羟基-1-丙磺酸),CHES(2-(N-环己基氨基)乙磺酸),DIPSO(3-[N,N-双(2-羟基乙基氨基)-2-羟基丙磺酸]),HEPPS(N-(2-羟乙基哌嗪)-N'-(3-丙磺酸)),HEPPSO(N-(2-羟乙基)哌嗪N'-(2-羟基丙磺酸)),MES(2-(N-吗啉代)乙磺酸),三乙醇胺,咪唑,甘氨酸,乙醇胺,磷酸盐,MOPSO(3-(N-吗啉代)-2-羟基丙磺酸),PIPES(哌嗪-N,N'-双(2-乙磺酸)),POPSO(哌嗪-N,N'-双(2-羟基丙磺酸)),TAPS(N-三[羟甲基]甲基-3-氨基丙磺酸),TAPSO(3-[N-三(羟甲基)甲氨基]-2-羟基丙磺酸),TES(N-三(羟甲基)甲基-2-氨基乙磺酸),tricine(N-三(羟甲基)甲基甘氨酸),2-氨基-2-甲基-1,3-丙二醇和2-氨基-2-甲基-1-丙醇);胶囊润滑油(见片剂和胶囊润滑剂);螯合剂(乙二胺四乙酸二钠,乙二胺四乙酸和盐);包衣剂(羧甲基纤维素钠,乙酸纤维素,乙酸邻苯二甲酸纤维素,乙基纤维素,明胶,药用釉,羟丙基纤维素,羟丙基甲基纤维素,羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯,甲基丙烯酸共聚物,甲基纤维素,聚乙二醇,聚醋酸乙烯邻苯二甲酸酯,虫胶,蔗糖,二氧化钛,巴西棕榈蜡,微晶蜡,玉米醇溶蛋白);着色剂(焦糖,红色,黄色,黑色或共混物,氧化铁);络合剂(乙二胺四乙酸及其盐(EDTA),龙胆酸乙醇胺,硫酸羟喹啉);干燥剂(氯化钙,硫酸钙,二氧化硅);乳化剂和/或增溶剂(阿拉伯胶,胆固醇,二乙醇胺(辅助),单硬脂酸甘油酯,羊毛脂醇,卵磷脂,单和二甘油酯,单乙醇胺(辅助),油酸(辅助),油醇(稳定剂),泊洛沙姆,聚氧乙烯50硬脂酸酯,聚氧乙烯35蓖麻油,聚氧乙烯40氢化蓖麻油,聚氧乙烯10油基醚,聚氧乙烯20十六烷基-十八烷基醚,聚氧乙烯40硬脂酸酯,聚山梨醇

酯20,聚山梨醇酯40,聚山梨醇酯60,聚山梨醇酯80,丙二醇二乙酸酯,丙二醇单硬脂酸酯,月桂基硫酸钠,硬脂酸钠,山梨糖醇单月桂酸酯,去水山梨糖醇单油酸酯,去水山梨醇单棕榈酸酯,去水山梨醇单硬脂酸酯,硬脂酸,三乙醇胺,乳化蜡);过滤助剂(粉末状纤维素,纯化的硅藻土);香精和香料(茴香脑,苯甲醛,乙基香兰素,薄荷醇,水杨酸甲酯,谷氨酸单钠,橙花油,薄荷,薄荷油,薄荷精,玫瑰油,强玫瑰水,麝香草酚,吐鲁香脂酊,香草,香草酊,香草醛);助流剂和/或防结块剂(硅酸钙,硅酸镁,胶体二氧化硅,滑石);湿润剂(甘油,己二醇,丙二醇,山梨糖醇);增塑剂(蓖麻油,二乙酰化单甘油酯,邻苯二甲酸二乙酯,甘油,单-和二-乙酰化单甘油酯,聚乙二醇,丙二醇,甘油三乙酸酯,柠檬酸三乙酯);聚合物(例如,乙酸纤维素,烷基纤维素,羟烷基纤维素,丙烯酸聚合物和共聚物);溶剂(丙酮,乙醇,稀释醇,戊烯水合物,苯甲酸苄酯,丁醇,四氯化碳,氯仿,玉米油,棉子油,乙酸乙酯,甘油,己二醇,异丙醇,甲醇,二氯甲烷,甲基异丁基酮,矿物油,花生油,聚乙二醇,碳酸丙烯酯,丙二醇,芝麻油,注射用水,无菌注射用水,无菌冲洗水,纯净水);吸附剂(粉末状纤维素,木炭,纯化的硅藻土);二氧化碳吸附剂(氢氧化钡石灰,碱石灰);硬化剂(氢化蓖麻油,鲸蜡硬脂醇,鲸蜡醇,十六烷基酯蜡,硬脂,石蜡,聚乙烯赋形剂,十八烷醇,乳化蜡,白蜡,黄蜡);悬浮剂和/或粘度增加剂(阿拉伯树胶,琼脂,藻酸,单硬脂酸铝,膨润土,纯化膨润土,岩浆膨润土,卡波姆934p,羧甲基纤维素钙,羧甲基纤维素钠,羧甲基纤维素钠12,角叉菜胶,微晶和羧甲基纤维素钠纤维素,糊精,明胶,瓜尔胶,羟乙基纤维素,羟丙基纤维素,羟丙基甲基纤维素,硅酸镁铝,甲基纤维素,果胶,聚环氧乙烷,聚乙烯醇,聚维酮,藻酸丙二醇酯,二氧化硅,胶体二氧化硅,藻酸钠,黄蓍胶,黄原胶);甜味剂(阿斯巴甜,葡萄糖结合剂,葡萄糖,赋形剂葡萄糖,果糖,甘露糖醇,糖精,糖精钙,糖精钠,山梨糖醇,溶液山梨醇,蔗糖,可压缩糖,糖粉,糖浆);片剂粘合剂(阿拉伯胶,海藻酸,羧甲基纤维素钠,微晶纤维素,糊精,乙基纤维素,明胶,液体葡萄糖,瓜尔胶,羟丙基甲基纤维素,甲基纤维素,聚环氧乙烷,聚乙烯吡咯烷酮,预胶凝淀粉,糖浆);片剂和/或胶囊稀释剂(碳酸钙,磷酸氢钙,磷酸三钙,硫酸钙,微晶纤维素,粉状纤维素,葡萄糖结合剂,糊精,右旋糖赋形剂,果糖,高岭土,乳糖,甘露醇,山梨醇,淀粉,预胶凝淀粉,蔗糖,可压缩糖,糖粉);片剂崩解剂(藻酸,微晶纤维素,交联羧甲基钠,交联聚乙烯吡咯烷酮,波拉克林钾,淀粉羟乙酸钠,淀粉,预胶化淀粉);片剂和/或胶囊润滑剂(硬脂酸钙,山萘酸甘油酯,硬脂酸镁,轻质矿物油,聚乙二醇,硬脂酰富马酸钠,硬脂酸,纯化的硬脂酸,滑石,氢化植物油,硬脂酸锌);张力剂(葡萄糖,甘油,甘露糖醇,氯化钾,氯化钠);赋形剂:风味和/或增甜(芳香族酞剂,化合物苯甲醛酞剂,异醇酞剂,薄荷水,山梨糖醇溶液,糖浆,吐鲁香脂糖浆);赋形剂:含油(杏仁油,玉米油,棉籽油,油酸乙酯,肉豆蔻酸异丙酯,棕榈酸异丙酯,矿物油,轻质矿物油,肉豆蔻醇,辛基十二烷醇,橄榄油,花生油,杏仁油,芝麻油,大豆油,角鲨烷);赋形剂:固体载体(糖丸);赋形剂:无菌(抑菌性注射用水,抑菌的注射用氯化钠);粘度增加(见悬浮剂);憎水剂(环甲基硅酮,二甲聚硅氧烷,二甲基硅油);和润湿剂和/或增溶剂(苯扎氯铵,苄索氯铵,西吡氯铵,多库酯钠,壬苯醇醚9,壬苯醇醚10,辛苯聚醇9,泊洛沙姆,聚氧乙烯35蓖麻油,聚氧乙烯40氢化蓖麻油,聚氧乙烯50硬脂酸酯,聚氧乙烯10油醚,聚氧乙烯20,鲸蜡硬脂醚,聚氧乙烯40硬脂酸酯,聚山梨醇酯20,聚山梨醇酯40,聚山梨醇酯60,聚山梨醇酯80,月桂基硫酸钠,脱水山梨醇单月桂酸酯,脱水山梨醇单油酸酯,脱水山梨醇单棕榈酸酯,脱水山梨醇单硬脂酸酯,四丁酚醛)。这个列举并不意味着是排他性的,而是仅仅是代表性的赋形剂的种类和可在本发明的口服剂型中使用

的特定赋形剂其。也可使用其他辅料。

[0396] 在本领域中公知的其它渗透增强剂。例如,而不是通过限制的方式,上述渗透增强剂的可药用盐的非离子化形式也可以使用。例如,可在离子化形式渗透增强剂的阴离子和正电荷的基团(例如,氨基)之间形成盐。适当的阴离子包括氯化物,溴化物,碘化物,碳酸盐,硝酸盐,硫酸盐,硫酸氢盐,磷酸盐,一氢磷酸盐,二氢磷酸盐,偏磷酸盐,焦磷酸盐,甲酸盐,乙酸盐,己二酸盐,丁酸盐,丙酸盐,琥珀酸盐,羟乙酸盐,葡糖酸盐,乳酸盐,苹果酸盐,酒石酸盐,柠檬酸盐,抗坏血酸盐,葡糖醛酸盐,马来酸盐,富马酸盐,丙酮酸盐,天冬氨酸盐,谷氨酸盐,苯甲酸盐,邻氨基苯甲酸盐,甲磺酸盐,4'-羟基苯甲酸盐,苯乙酸盐,扁桃酸盐,双羟萘酸盐(扑酸盐),甲磺酸盐,乙磺酸盐,乙烷二磺酸盐,苯磺酸盐,泛酸盐,2-羟乙基磺酸盐,对甲苯磺酸盐,磺胺酸盐,环己胺磺酸盐,樟脑酸盐,樟脑磺酸盐,二葡糖酸盐,环戊烷丙酸盐,十二烷基硫酸盐,葡庚糖酸盐,磷酸甘油,庚酸盐,2-羟乙基磺酸盐,烟酸盐,异烟酸盐,1-萘磺酸盐,2-萘磺酸盐,草酸盐,棕榈酸盐,果胶酸盐,过硫酸盐,2-苯基丙酸盐,苦味酸盐,新戊酸盐,硫氰酸盐,甲磺酸盐,十一烷酸盐,硬脂酸盐,海藻酸盐, β -羟基丁酸盐,水杨酸盐,粘酸盐,半乳糖醛酸盐,辛酸盐,异丁酸盐,丙二酸盐,辛二酸盐,癸二酸盐,氯苯甲酸盐,甲基苯甲酸盐,二硝基苯甲酸盐,邻苯二甲酸盐,苯乙酸盐,羟乙磺酸盐,乳糖酸盐,对氨基苯甲酸盐,氨基磺酸盐,二乙基乙酸盐,庚二酸盐,氨基磺酸盐,丙烯酸盐, γ -羟基丁酸盐,和甲氧基苯甲酸盐。同样地,也可以在试剂的阳离子和带负电荷的基团(例如,羧酸根)之间形成盐。合适的阳离子包括钠,铝,锂,钙,镁,锌,铵,咖啡因,精氨酸,二乙胺,N-乙基哌啶,组氨酸,葡糖胺,异丙胺,赖氨酸,吗啉,N-乙基吗啉,哌嗪,哌啶,三乙胺,三甲胺,乙醇胺,二乙醇胺,N-甲基葡糖胺,及三(羟甲基)氨基甲烷。作为抗衡离子的钾特别要避免,因为它与间质性膀胱炎和其他下尿路功能障碍的病因相关,但也可以在其目的是要治疗不是由钾的给药或加剧的疾病和病症中使用,或者在戊聚糖多硫酸盐未显著到达尿道的路线中进行用药的应用中使用。

[0397] 可以使用在本领域中已知的其它渗透增强剂。通常情况下,这种渗透增强剂为同时包括疏水基团和亲水基团的化合物,疏水基团如苯基,萘基,环己基,和长链脂族基团,亲水基团例如羧酸基团,羧酸酯基,酰胺基,氨基和羰基。渗透增强剂还可以包括多疏水基团,如多苯基。

[0398] 如上所述的渗透增强剂及本领域中公知的渗透增强剂或根据上述原理构成的渗透增强剂,可以任选的取代有不会明显的影响渗透增强剂增加口服施用戊聚糖多硫酸钠吸收或生物利用度的能力的一个或多个基团。下面描述了一定数量的可以用于可选的取代基的常规基团的定义;然而,只要任选的取代基的化学和药理要求满足要求,从所述定义中省略的任何取代基不能被理解为这样的取代基不能被用于任选的取代基。

[0399] 如本文所用,术语“任选取代的”表示称为任选取代的特定基团可以不具有非氢取代基,或所述特定基团可以具有一个或多个的与所得分子的化学和药理活性一致的非氢取代基。如果没有另外指明,这些取代基的总数等于所描述的基团的未取代形式上的氢原子的总数;少于这样的取代基的最大数目。其中,任选的取代基通过双键连接,例如羰基氧($C=O$),该基团占用连接任选的取代基的碳原子上的两个可用化合价,从而所包括的取代基的总数可根据可用化合价的数目而减少。如本文所用,术语“取代的”,无论是用作“任选取代的”部分或以其它方式出现,当用于修饰一个特定基团、结构部分或基团时,是指一个或

多个氢原子,各自彼此独立地,被具有相同或不同的取代基或多个取代基取代。

[0400] 用于取代特定基团、结构部分或基团中饱和的碳原子的取代基,包括但不限于, $-Z^a$ 、 $=O$ 、 $-OZ^b$ 、 $-SZ^b$ 、 $=S^-$ 、 $-NZ^cZ^c$ 、 $=NZ^b$ 、 $=N-OZ^b$ 、三卤甲基、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OCN$ 、 $-SCN$ 、 $-NO$ 、 $-NO_2$ 、 $=N_2$ 、 $-N_3$ 、 $-S(O)2Z^b$ 、 $-S(O)2NZ^b$ 、 $-S(O)2O^-$ 、 $-S(O)2OZ^b$ 、 $-OS(O)2OZ^b$ 、 $-OS(O)2O^-$ 、 $-OS(O)2OZ^b$ 、 $-P(O)(O^-)2$ 、 $-P(O)(OZ^b)(O^-)$ 、 $-P(O)(OZ^b)(OZ^b)$ 、 $-C(O)Z^b$ 、 $-C(S)Z^b$ 、 $-C(NZ^b)Z^b$ 、 $-C(O)O^-$ 、 $-C(O)OZ^b$ 、 $-C(S)OZ^b$ 、 $-C(O)NZ^cZ^c$ 、 $-C(NZ^b)NZ^cZ^c$ 、 $-OC(O)Z^b$ 、 $-OC(S)Z^b$ 、 $-OC(O)O^-$ 、 $-OC(O)OZ^b$ 、 $-OC(S)OZ^b$ 、 $-NZ^bC(O)Z^b$ 、 $-NZ^bC(S)Z^b$ 、 $-NZ^bC(O)O^-$ 、 $-NZ^bC(O)OZ^b$ 、 $-NZ^bC(S)OZ^b$ 、 $-NZ^bC(O)NZ^cZ^c$ 、 $-NZ^bC(NZ^b)Z^b$ 、 $-NZ^bC(NZ^b)NZ^cZ^c$,其中 Z^a 选自烷基,环烷基,杂烷基,环杂烷基,芳基,芳烷基,杂芳基和杂芳烷基组成的组;各 Z^b 独立地为氢或 Z^a ;并且 Z^c 独立地为 Z^b ,或者任选地,两个 Z^c 可以与键合它们的氮原子一起形成4-、5-、6-或7-元杂烷基环结构,所述杂烷基环结构可任选包括1-4个选自N、O、S组成的组中的相同或不同的杂原子。作为具体实例, $-NZ^cZ^c$ 意味着包括 $-NH_2$ 、 $-NH$ -烷基、 $-N$ -吡咯烷基和 $-N$ -吗啉基,但不限于这些具体的替代品,并包括本领域中已知的其他替代品。同样,作为另一个具体实例,一个取代的烷基是指包括-亚烷基-O-烷基、-亚烷基-杂芳基、-亚烷基-环杂芳基、-亚烷基- $C(O)OZ^b$ 、-亚烷基- $C(O)NZ^bZ^b$ 和 $-CH_2-CH_2-C(O)-CH_3$,但并不限于这些具体的替代品,并包括本领域中已知的其他替代品。所述一个或多个取代基,与它们所键合的原子一起,可以形成环状环,其中包括,但不限于,环烷基和环杂烷基。

[0401] 类似的,用于取代特定基团、结构部分或基团中饱和的碳原子的取代基,包括但不限于, $-Z^a$ 、卤素、 $-O^-$ 、 $-OZ^b$ 、 $-SZ^b$ 、 $-S^-$ 、 $-NZ^cZ^c$ 、三卤甲基、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OCN$ 、 $-SCN$ 、 $-NO$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-S(O)2Z^b$ 、 $-S(O)2O^-$ 、 $-S(O)2OZ^b$ 、 $-OS(O)2OZ^b$ 、 $-OS(O)2O^-$ 、 $-P(O)(O^-)2$ 、 $-P(O)(OZ^b)(O^-)$ 、 $-P(O)(OZ^b)(OZ^b)$ 、 $-C(O)Z^b$ 、 $-C(S)Z^b$ 、 $-C(NZ^b)Z^b$ 、 $-C(O)O^-$ 、 $-C(O)OZ^b$ 、 $-C(S)OZ^b$ 、 $-C(O)NZ^cZ^c$ 、 $-C(NZ^b)NZ^cZ^c$ 、 $-OC(O)Z^b$ 、 $-OC(S)Z^b$ 、 $-OC(O)O^-$ 、 $-OC(O)OZ^b$ 、 $-OC(S)OZ^b$ 、 $-NZ^bC(O)OZ^b$ 、 $-NZ^bC(S)OZ^b$ 、 $-NZ^bC(O)NZ^cZ^c$ 、 $-NZ^bC(NZ^b)Z^b$ 和 $-NZ^bC(NZ^b)NZ^cZ^c$,其中 Z^a 、 Z^b 和 Z^c 如上所述。

[0402] 类似的,用于取代杂烷基和环杂烷基中N原子的取代基,包括但不限于, $-Z^a$ 、卤素、 $-O^-$ 、 $-OZ^b$ 、 $-SZ^b$ 、 $-S^-$ 、 $-NZ^cZ^c$ 、三卤甲基、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OCN$ 、 $-SCN$ 、 $-NO$ 、 $-NO_2$ 、 $-S(O)2Z^b$ 、 $-S(O)2O^-$ 、 $-S(O)2OZ^b$ 、 $-OS(O)2OZ^b$ 、 $-OS(O)2O^-$ 、 $-P(O)(O^-)2$ 、 $-P(O)(OZ^b)(O^-)$ 、 $-P(O)(OZ^b)(OZ^b)$ 、 $-C(O)Z^b$ 、 $-C(S)Z^b$ 、 $-C(NZ^b)Z^b$ 、 $-C(O)OZ^b$ 、 $-C(S)OZ^b$ 、 $-C(O)NZ^cZ^c$ 、 $-C(NZ^b)NZ^cZ^c$ 、 $-OC(O)Z^b$ 、 $-OC(S)Z^b$ 、 $-OC(O)OZ^b$ 、 $-OC(S)OZ^b$ 、 $-NZ^bC(O)Z^b$ 、 $-NZ^bC(S)Z^b$ 、 $-NZ^bC(O)OZ^b$ 、 $-NZ^bC(S)OZ^b$ 、 $-NZ^bC(O)NZ^cZ^c$ 、 $-NZ^bC(NZ^b)Z^b$ 和 $-NZ^bC(NZ^b)NZ^cZ^c$,其中 Z^a 、 Z^b 和 Z^c 如上所述。

[0403] 本文所述的化合物可含有一个或多个手性中心和/或双键,因此,可能存在立体异构体,如双键异构体(即,几何异构体,例如E和Z),对映体或非对映体。本发明包括每一个分离的立体异构体形式(如纯的对映体异构体,E和Z异构体,以及其它立体异构形式),以及不同程度的手性纯度或E和Z百分比的立体异构体混合物,包括外消旋混合物,非对映体的混合物,以及E和Z异构体的混合物。因此,本文中所描述的化学结构包括所说明的化合物的包括纯的立体异构形式(例如,几何纯,对映异构纯或非对映异构纯)以及对映体和立体异构体混合物在内的所有可能的对映体和立体异构体。对映体和立体异构体混合物可使用单独的分选技术或本领域技术人员公知的手性合成技术被分解成它们的组分对映体或立体异构体。本发明包括每一个分离的立体异构体形式以及在不同程度手性纯度的立体异构体的混合物,包括外消旋混合物。也包括各种对映体。可能会有其他结构用来描绘特定的异构

体,但是这仅仅是为了方便,并且不限制本发明到所描述的烯炔异构体。当化学名称中未指定化合物的异构体形式时,是指可以是化合物可能的异构体形式的任一种或化合物的这些异构体形式的混合物。

[0404] 所述渗透促进剂也可以存在几种互变异构形式,本文中描绘一个互变异构体仅是为了方便,还可以理解为包括所示出的形式的其它互变异构体。因此,本文中所描述的化学结构包括所说明的化合物的所有可能的互变异构形式。如本文所用的术语“互变异构体”指的是非常容易变成彼此的使他们能够达到平衡共存的异构体。例如,酮和烯醇是一种化合物的两种互变异构形式。

[0405] 如本文所用的术语“溶剂化物”是指由溶剂化形成的化合物(溶剂分子与溶质分子或离子的组合),或者是由一个溶质离子或分子(即,本发明的化合物)与一个或多个溶剂分子组成的聚集体。当水为溶剂时,相应的溶剂化物是“水合物”。水合物的实例包括,但不限于,半水合物,一水合物,二水合物,三水合物,六水合物,及其它水合物形式。由本领域普通技术人员应当理解的是,本发明化合物的药学上可接受的盐和/或前药也可以溶剂化物形式存在。所述溶剂化物可以通过水合作用而形成,所述水合作用是本发明化合物的制备过程的一部分或通过本发明的无水化合物的自然吸收水分。

[0406] 如本文所用的术语“酯”是指本发明的化合物中的分子的任何-COOH官能团被-COOR官能团取代的任何酯,其中酯的R部分是形成稳定酯部分的任何含碳基团,包括但不限于烷基,烯基,炔基,环烷基,环烷基烷基,芳基,芳烷基,杂环基,杂环基烷基和它们的取代衍生物。本发明化合物的可水解的酯是其羧基以可水解的酯基形式存在的化合物。也就是说,这些酯是药学上可接受的和可在体内水解成相应的羧酸。

[0407] 除上面描述的取代基外,烷基,烯基和炔基可以可选地或额外地被C₁-C₈酰基、C₂-C₈杂酰基、C₆-C₁₀芳基、C₃-C₈环烷基、C₃-C₈杂环基或C₅-C₁₀杂芳基取代,其各自可以任选被取代。另外,当能够形成5-8元环的两个基团存在于相同或相邻原子时,这两个基团可任选地与键合它们的取代基的原子连接而形成这样的环。

[0408] “杂烷基”、“杂烯基”和“杂炔基”及其类似基团被定义为与相应的烃基(烷基、烯基和炔基)基团等相似,但术语‘杂’是指包含1-3个在骨干残留的O、S或N杂原子或其组合;因而相应的烷基、烯基或炔基的至少一个碳原子被指定的杂原子中的一个取代从而分别形成杂烷基、杂烯基或杂炔基。基于化学稳定性的原因,可以理解的是,除非另外指明,除了在硝基或磺酰基中氧代基出现在N或S上,这些基团不包括多于两个相邻的杂原子。

[0409] 这里使用的“烷基”包括环烷基和环烷基烷基,本文中所用术语“环烷基”用于描述通过环碳原子连接的碳环非芳族基团,“环烷基烷基”用于描述通过烷基连接基连接到该分子的碳环非芳族基团。

[0410] 类似地,“杂环基”可用于描述含有至少一个杂原子(通常情况下选自N、O和S)作为环成员的非芳族环状基团,并且通过环原子连接至分子,其可以是C(碳-连接的)或N(氮-连接的);“杂环基烷基”可用于描述通过连接基连接到另一个分子的基团。杂环基可以是完全饱和或部分饱和的,但非芳族的。适合于环烷基、环烷基烷基、杂环基和杂环基烷基的大小和取代基与以上针对烷基所描述的相同。杂环基团通常包含1,2或3个杂原子,选自N、O和S作为环成员;在杂环系统中N或S能被这些原子中常见的基团取代。如本文所用的这些术语还包括含有一个或两个双键的环,只要连接的环不是芳族环。取代的环烷基和杂环基还包

括稠合到芳环或杂芳环的环烷基或杂环,条件是基团的连接点是环烷基或杂环基环而不是芳香族/杂芳环。

[0411] 如本文所用,“酰基”包括包含连接在羰基碳原子的两个可用化合价位置之一的烷基,烯基,炔基,芳基或芳基烷基,杂酰基是指除了羰基碳以外的至少一个碳被选自N、O和S的杂原子取代的相应基团。

[0412] 酰基和杂酰基键合至它们通过羰基碳原子的开放化合价所附着的任何基团或分子。通常情况下,它们是C₁-C₈酰基基团,其包括甲酰基,乙酰基,新戊酰基,和苯甲酰基,和C₂-C₈杂酰基,其包括甲氧基乙酰基,乙氧羰基,和4-吡啶酰基。

[0413] 类似地,“芳基烷基”和“杂芳基烷基”是指,通过连接基团如亚烷基,包括取代的或未取代的、饱和或不饱和、环状或无环连接基,结合到其连接点的芳环和杂芳环系统。通常,所述连接基为C₁-C₈烷基。这些连接基也可包括羰基,从而使它们能够提供作为酰基或杂酰基部分的取代基。芳基烷基或杂芳基烷基的芳基或杂芳基环可被与上述芳基中所述的相同的取代基所取代。优选地,芳基烷基基团包括被任选取代有上述芳基所定义的基团的苯环和未取代或取代有一个或两个C₁-C₄烷基或杂烷基的C₁-C₄的亚烷基,其中所述烷基或杂烷基可任选环化形成环如环丙烷、二氧戊环或氧环戊烷。类似地,杂芳基烷基优选包括任选被上述作为典型的芳基的取代基和未取代或取代有一个或两个C₁-C₄烷基或杂烷基的C₁-C₄亚烷基基团取代,或它包括任选取代的苯基环或C₅-C₆单环杂芳基和未取代或取代有一个或两个C₁-C₄烷基或杂烷基的C₁-C₄的亚杂烷基,其中所述烷基或杂烷基可任选环化以形成环,如环丙烷、二氧戊环或氧环戊烷。

[0414] 其中,描述了芳基烷基或杂芳基烷基任选被取代,所述取代基可以在基团的烷基部分或杂烷基部分上或在芳基或杂芳基部分上。任选存在于所述烷基或杂烷基部分上的取代基与如上所述的用于普通的烷基的取代基相同;任选存在于所述芳基或杂芳基部分上的取代基与如上所述的用于普通的芳基的取代基相同。

[0415] 如本文中所未使用“芳烷基”基团,如果未被取代,其是烃基,并且通过在环和亚烷基或类似连接基中碳原子的总数进行描述。因此,苄基为C₇-芳烷基,和苯乙基是C₈-芳烷基。

[0416] 如上所述“杂芳基烷基”是指包含通过连接基团连接的芳基基团的部分,其与“芳烷基”的区别是在芳基部分的至少一个环原子杂原子或连接基团中的一个原子是选自N、O和S的杂原子。根据本文中的在环和连接基相结合的原子总数描述杂芳烷基基,并且它们包括通过杂烷基连接基连接的芳基;通过烃基连接基如亚烷基连接的杂芳基;以及通过一个杂烷基连接基连接的杂芳基。因此,例如,C₇-杂芳基烷基可以包括吡啶基甲基、苯氧基和N-吡咯甲氧基。

[0417] 本文所用的“亚烷基”是指二价烃基;因为其是二价的,它可以连接两组其他基团。通常情况下,它指的是-(CH₂)_n-,其中n是1-8,和优选n是1-4,虽然在这里指定,亚烷基也可被其它基团取代,并且可以是其它长度,并且开放化合价不必是在链的相对端。一般术语“亚烷基”包括更具体的实例如“亚乙基”,其中n为2,“亚丙基”,其中n是3,和“亚丁基”,其中n是4。所述亚烷基的烃基可以任选地如上所述被取代。

[0418] 在一般情况下,被包含在取代基的任何烷基、烯基、炔基、酰基或芳基或芳烷基本身可以任选地通过另外的取代基取代。如果该取代基不进行另外的描述,则这些取代基的性质与描述的初级取代基本身性质相似。

[0419] 如本文所用的“氨基”是指 -NH_2 ，但是，当其中的氨基被描述为“取代的”或“任选取代的”时，该术语包括 $\text{NR}'\text{R}''$ 其中每个 R' 和 R'' 独立地为H，或者是烷基、烯基、炔基、酰基、芳基或芳烷基，并且每个烷基、烯基、炔基、酰基、芳基或芳基烷基任选地被本文中描述的适合于相应基团的取代基取代；所述 R' 和 R'' 基团和与连接它们的N原子可任选形成3至8元环，该环可以是饱和的、不饱和的或芳香族的并且独立含有选自N、O和S的1-3个杂原子作为环成员，并且其任选被描述为适合于烷基基团的取代基所取代，或者，如果 $\text{NR}'\text{R}''$ 是芳族基，任选被描述为典型的杂芳基基团的取代基所取代。

[0420] 如本文所使用的术语“碳环”、“碳环基”或“碳环的”指的是在环中仅含有碳原子的环状环，而术语“杂环”或“杂环的”是指包含杂原子的环。所述碳环基可以是完全饱和或部分饱和的，但非芳族的。例如，普通的术语“碳环基”包括环烷基。所述碳环的和杂环的结构包括具有单环、双环或多环系统的化合物；且这样的系统可以混合芳族的、杂环的和碳环的环。混合环系统是根据结合到所述化合物的其余部分进行描述。

[0421] 如本文所用术语“杂原子”是指任何不是碳或氢的原子，如氮、氧或硫。当它是一个链或环的主链或骨架的一部分时，杂原子必须至少是二价的，并且通常情况下选自N、O、P和S。

[0422] 如本文所用术语“烷酰基”是指共价连接至羰基($\text{C}=\text{O}$)的烷基。术语“低级烷酰基”是指其中所述烷酰基的烷基部分是 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 的烷酰基。所述烷酰基的烷基部分可以如上文所述被任选取代。术语“烷基羰基”，可以替代地使用。类似地，术语“烯基羰基”和“炔基羰基”是指烯基或炔基分别连接至羰基。

[0423] 如本文所用的术语“烷氧基”是指共价连接至一个氧原子的烷基；所述烷基可以被认为是取代羟基基团的氢原子。术语“低级烷氧基”是指其中烷氧基的烷基部分是 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 的烷氧基。所述烷氧基的烷基部分可以如上文所述被任选取代。如本文所用，术语“卤代烷氧基”是指其中烷基部分被一个或多个卤素基团取代的烷氧基。

[0424] 如本文中所述的术语“磺基”是指磺酸($\text{-SO}_3\text{H}$)取代基。

[0425] 如本文中所述的术语“氨基磺酰基”是指具有 $\text{-S(O)}_2\text{NH}_2$ 结构的取代基，其中，该基团的 NH_2 部分的氮可如上所述被任选取代。

[0426] 如本文中所述的术语“羧基”是指具有 $\text{-C(O)}_2\text{H}$ 的结构基团

[0427] 如本文中所述的术语“氨基甲酰基”是指具有 -C(O)NH_2 结构的基团，其中，该基团的 NH_2 部分的氮可如上所述被任选取代。

[0428] 如本文中所述的术语“单烷基氨基烷基”和“二烷基氨基烷基”指的是具有 $\text{-Alk}_1\text{-NH-Alk}_2$ 和 $\text{-Alk}_1\text{-N(Alk}_2\text{)(Alk}_3\text{)}$ 结构的基团，其中， Alk_1 、 Alk_2 和 Alk_3 指如上所述烷基基团。

[0429] 如本文所用的术语“烷基磺酰基”是指具有 $\text{-S(O)}_2\text{-Alk}$ 结构的基团，其中 Alk 是指如上所述烷基基团。术语“烯基磺酰基”和“炔基磺酰基”分别指类似的共价结合到烯基和炔基的磺酰基。术语“芳基磺酰基”是指具有 $\text{-S(O)}_2\text{-Ar}$ 结构的基团，其中 Ar 指如上所述芳基基团。术语“芳氧基磺酰基”是指具有 $\text{-S(O)}_2\text{-Alk-O-Ar}$ 结构的基团，其中 Alk 是指如上所述烷基基团且 Ar 是指如上所述芳基基团。术语“芳基烷基磺酰基”是具有 $\text{-S(O)}_2\text{-Alk-Ar}$ 结构的基团，其中 Alk 是指如上所述烷基基团且 Ar 是指如上所述芳基基团。

[0430] 如本文所用的术语“烷氧基羰基”是指酯取代基，包括烷基基团，其中羰基碳是附着于该分子的位点。一个实例是乙氧羰基，其为 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OC(O)-}$ 。类似地，术语“烯氧基羰基”、

“炔氧基羰基”和“环烷基羰基”指的是类似的酯取代基,包括分别的烯基、炔基或环烷基。类似地,术语“芳氧基羰基”是指酯取代基包括芳基,其中羰基碳是附着于该分子的位点。类似地,术语“芳氧基烷基羰基”是指酯取代基包括烷基,其中烷基本身由芳氧基取代的。

[0431] 在本领域中取代基的其它组合是已知的,并且,例如,Jung等的美国第8,344,162号专利进行公开,通过引用并入本文。例如,术语“硫代羰基”和包括“硫代羰基”的取代基的组合包括在所述基团中双键硫替换正常的双键氧的羰基基团。术语“烷叉基(alkylidene)”和类似的术语是指一个烷基、烯基、炔基或环烷基,从一个碳原子去除两个氢原子,使得该基团双键结合到剩余的结构。

[0432] 精准的制剂、给药途径和剂量可以通过考虑患者的病情的个体医生来选择。(参见例如,Fingl等,治疗学的药理学基础,1975,第一章第1页)。应当指出的是,根据毒性或器官功能障碍,主治医师将知道如何和何时终止、中断或调整给药。相反地,如果临床反应不充分(排除毒性),主治医师也将知道调整治疗到更高的水平。在对所关心的病症进行管理时给药剂量的大小将根据待治疗的疾病的严重程度和给药途径而变化。病症的严重性可以被评价,例如通过标准预后评价方法。此外,剂量和可能的剂量频率,也将根据年龄、体重和个体患者的反应,以及如药物动力学因素如肝和肾功能变化等因素而变化。

[0433] 根据本发明所述的方法,当戊聚糖多硫酸盐是戊聚糖多硫酸钠时,戊聚糖多硫酸钠口服给药时通常施用的剂型是可口的且患者易接受的。许多合适的剂型是本领域公知的。通常情况下,所述戊聚糖多硫酸钠以如上所述的药物组合物的形式给药。所述药物组合物包括戊聚糖多硫酸钠、渗透增强剂,和任选如上所述的填充剂、赋形剂或载体。当戊聚糖多硫酸是除戊聚糖多硫酸钠以外的戊聚糖多硫酸钾或戊聚糖多硫酸钙时,可以应用类似的原理制备合适的剂型或药物组合物。

[0434] 例如,在一般情况下,对于戊聚糖多硫酸钠的口服剂型可以是片剂、糖衣丸、胶囊剂或溶液的形式,因为对适口性和可接受性的原因,通常优选的是固体剂型。肝素的口服给药的合适的固体剂型可以通过将肝素、阳离子抗衡离子、渗透增强剂,如果存在的话,和任何其他成分,例如稳定剂、防腐剂或赋形剂,根据需要添加其它惰性成分来制备正确体积的混合物,并研磨该混合物至均匀。所得混合物可以被压成片剂或糖衣丸或掺入胶囊,如下面进一步描述。

[0435] 合适的赋形剂,特别是填充剂如糖,包括乳糖,蔗糖,甘露醇或山梨醇;纤维素制剂诸如,例如,玉米淀粉,小麦淀粉,米淀粉,马铃薯淀粉,明胶,黄蓍胶,甲基纤维素,羟丙基甲基纤维素,羧甲基纤维素钠,和/或聚乙烯吡咯烷酮(PVP)。如果需要的话,可以加入崩解剂,如交联聚乙烯吡咯烷酮,琼脂,或藻酸或其盐如藻酸钠。其他合适的填充剂、载体和赋形剂如上所述。

[0436] 糖衣丸芯需要合适的包衣。为了这个目的,可以使用浓缩的糖溶液,其可任选含有阿拉伯树胶、滑石,聚乙烯吡咯烷酮、卡波姆凝胶、聚乙二醇和/或二氧化钛,包衣溶液和合适的有机溶剂或溶剂混合物。染料或色素可加入片剂或糖衣丸包衣用于辨识或表征活性化合物的不同剂量、不同的渗透增强剂,或不同浓度的渗透增强剂或不同浓度的戊聚糖多硫酸钠。

[0437] 可以口服使用的药物制剂包括由明胶制成的推入配合胶囊,以及由明胶和增塑剂制成的软的、密封胶囊,增塑剂如甘油或山梨糖醇。推入配合胶囊可以包含与填充剂例如乳

糖、粘合剂如淀粉和/或润滑剂如滑石或硬脂酸镁和任选的稳定剂混合的活性成分。在软胶囊中,活性化合物可以溶解或悬浮在合适的液体中,如脂肪油,液体石蜡,或液体聚乙二醇。此外,可以加入稳定剂。

[0438] 一个特别优选的用于给药的剂型是,戊聚糖多硫酸钠和渗透增强剂SNAC掺入到软的明胶胶囊中。

[0439] 其它合适的剂型是本领域公知的。

[0440] 如本文中所使用的,诸如“处理”、“治疗”和类似术语不意味着采用戊聚糖多硫酸的盐,如戊聚糖多硫酸钠、戊聚糖多硫酸钾或戊聚糖多硫酸钙可以将LUDE或与LUDE相关的疾病、病症或综合征如间质性膀胱炎,或,如下详述的其他疾病、病症或综合征疾病的完全治愈。诸如“处理”、“治疗”和类似术语意味着根据本发明所述的方法采用戊聚糖多硫酸的盐,如戊聚糖多硫酸钠、戊聚糖多硫酸钾或戊聚糖多硫酸钙治疗的患者,可以使LUDE或与LUDE相关的疾病、病症或综合征如间质性膀胱炎,或,如下详述的其他疾病、病症或综合征疾病的得到改善的可检测的结果。对于间质性膀胱炎或其他与LUDE相关联疾病、病症,得到改善的可检测的结果可以是,但不限于,疼痛的减少,尿频的降低,尿急的减少,尿失禁的减少,膀胱容量的增加,膀胱上皮的钾渗透性的减少,或由患者经历的任何其他客观或主观结果。对于其它疾病或病症,这样改善的可检测的结果可以通过在本领域治疗疾病或病症的从业者认可的可检测的临床结果;改善的可检测的结果可以是客观或主观的。

[0441] 根据本发明的用于治疗LUDE或与LUDE相关的疾病、病症或综合征的方法可与用于治疗LUDE或与LUDE相关的疾病、病症或综合征包括间质性膀胱炎的其他方法相结合。在这些方法中使用的药物组合物可以通过口服或其他适当地途径施用。这样的方法包括将治疗有效量组合物的膀胱内给药,治疗有效量组合物包括肝素、局部麻醉剂和缓冲剂的化合物,如在Parsons的美国第7,414,039号专利中描述的和在Flashner等的申请公开号W02007/073397的PCT专利中描述的其它方法,如施用治疗有效量的口服抗胆碱能药物如detro盐酸奥昔布宁(Ditropan XL®)或托特罗定(Detrusitol®或Detrol LA),或施用治疗有效量的美司钠(Mesnex®),或施用治疗有效量的二甲基亚砷(DMSO),或施用治疗有效量的止痛剂或麻醉剂以控制疼痛。

[0442] 本发明的另一个方面是包含适于口服给药的形式的戊聚糖多硫酸钠的药物组合物。该药物组合物被配制用于治疗LUDE或与LUDE相关的疾病、病症或综合征,包括间质性膀胱炎。

[0443] 替代地,在本发明的另一个方面是包含适合于口服给药的形式的戊聚糖多硫酸盐的药物组合物,包括选自戊聚糖多硫酸钠、戊聚糖多硫酸钾和戊聚糖多硫酸钙组成的组。该药物组合物被配制用于治疗选自HIV感染、前列腺癌、骨关节炎、朊病毒疾病、包括变体克罗伊茨费尔特-雅各布病、炎性心肌损伤、骨坏死、椎间盘变性、阿尔茨海默病中 β -淀粉样蛋白诱导的毒性及动脉粥样硬化组成的组中的疾病和病症。

[0444] 因此,如上所述,一般情况下,根据本发明适合于治疗LUDE或与LUDE相关的疾病、病症或综合征的药物组合物,包含:

[0445] (1) 一定量的药学上足以治疗LUDE或与LUDE相关的疾病、病症或综合征的戊聚糖多硫酸钠;

[0446] (2) 一定量的足以改善戊聚糖多硫酸钠的生物利用度的如上所述的渗透增强剂;

和

[0447] (3) 任选地,至少一种填充剂、赋形剂或载体;

[0448] 其中所述药物组合物被配制用于治疗LUDE或与LUDE相关的疾病、病症或综合征。

[0449] 作为另一种替代,如以上描述的,一般情况下,药物组合物适用于治疗的疾病或病症,选自由HIV感染、前列腺癌、骨关节炎、朊病毒疾病组成的组中的疾病和病症、包括变体克罗伊茨费尔特-雅各布病、炎性心肌损伤、骨坏死、椎间盘变性、阿尔茨海默病中 β -淀粉样蛋白诱导的毒性及动脉粥样硬化,根据本发明药物组合物包括:

[0450] (1) 一定量的选自戊聚糖多硫酸钠、戊聚糖多硫酸钾和戊聚糖多硫酸钙组成的组的戊聚糖多硫酸盐,药学上足以治疗选自由HIV感染、前列腺癌、骨关节炎、朊病毒疾病、包括变体克罗伊茨费尔特-雅各布病、炎性心肌损伤、骨坏死、椎间盘变性、阿尔茨海默病中 β -淀粉样蛋白诱导的毒性及动脉粥样硬化组成的组中的疾病和病症,;

[0451] (2) 一定量的足以改善戊聚糖多硫酸钠的生物利用度的如上所述的渗透增强剂;

和

[0452] (3) 任选地,至少一种填充剂、赋形剂或载体;

[0453] 其中所述药物组合物被配制用于治疗选自HIV感染、前列腺癌、骨关节炎、朊病毒病、包括变体克罗伊茨费尔特-雅各布病、炎性心肌损伤、骨坏死、椎间盘变性、阿尔茨海默病中 β -淀粉样蛋白诱导的毒性及动脉粥样硬化组成的组中的疾病或病症。

[0454] 通常情况下,根据本发明的药物组合物包括戊聚糖多硫酸钠的量以每单位剂量组合物约10mg至约400mg。更典型地,根据本发明的药物组合物包括戊聚糖多硫酸钠的量以每单位剂量组合物约50mg至约200mg。优选地,根据本发明的药物组合物包括戊聚糖多硫酸钠的量以每单位剂量组合物约75mg至约150mg。根据本发明的药物组合物中使用的其他戊聚糖多硫酸盐如戊聚糖多硫酸钾或戊聚糖多硫酸钙的量,可以由本领域技术人员通过考虑所涉及的抗衡离子的不同分子量(钾或钙与钠)计算相对数值来决定。

[0455] 如上所述,如在根据本发明的药物组合物中使用的特别优选的渗透增强剂是N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸钠(SNAC),如上所述。本领域中已知的其它渗透剂如上所述。

[0456] 根据本发明的药物组合物的剂型典型地是片剂、糖衣丸、胶囊剂或溶液;优选地,所述剂型是片剂、糖衣丸或胶囊。特别优选的剂型是胶囊,如软明胶胶囊。肠溶片剂和胶囊剂都可以使用。合适的肠溶包衣是本领域中已知的,并且例如在由Dansereau等的公开号2013/0331361美国专利申请中进行描述,通过引用并入本文。通常情况下,这样的肠溶包衣是pH依赖性的并利用从部分甲基酯化的甲基丙烯酸聚合物制成的pH依赖性肠溶性包衣材料。典型地,所述肠溶包衣在pH低于5.5时(即,在口腔、咽、食道和胃中的pH值)不溶或基本上不溶,但在pH 5.5或更高时可溶(即,通常小肠中的pH值)。特别合适的包衣是Eudragit L®,特别是Eudragit L 30D-55®或Eudragit L100-55®;这些由德国达姆施塔特的Rohm Pharma GmbH制造。包衣可以,而且通常含有增塑剂和可能的其它包衣赋形剂如着色剂、表面活性剂、滑石和/或硬脂酸镁,其中许多在包衣领域中是公知的。特别是,阴离子羧酸丙烯酸聚合物通常含有10-25%(重量)的增塑剂,特别是柠檬酸三乙酯、柠檬酸三丁酯、柠檬酸乙酰基三乙酯、邻苯二甲酸二丁酯、邻苯二甲酸二乙酯、聚乙二醇、乙酰化单甘油酯丙二醇和甘油三乙酸酯。常规的包衣技术,例如流化床或锅包衣可用来进行包衣。包衣厚度必须

足以确保该口服剂型在达到下部胃肠道的期望递送部位之前基本上保持不变。也可以使用本领域中已知的其他可替代的剂型,例如舌下剂型、口腔快速融化片剂剂型和薄膜剂型。在Bryson等的美国第8,846,074号专利、Palme等的美国第8,778,394号专利中描述的舌下剂型,都通过引用并入本文。在Wasley等的美国第8,957,105号专利、Spencer等的美国第8,911,769号专利中描述的口腔快溶剂型,都通过引用并入本文。在Leichs等的美国第8,580,830号专利、Wynn等的美国第8,007,825号专利中描述的薄膜剂型,都通过引用并入本文。

[0457] 根据本发明的药物组合物的剂型,另一个替代方案是采用用于药物递送的包衣纳米颗粒。采用在K.S.Soppimath等,“作为药物递送载体的生物可降解的聚合物纳米粒”,*J.Controlled Release* 70:1-20 (2001);M.L.Hans和A.M.Lowman,“用于药物递送的生物可降解纳米粒子和靶点”,*Curr.Opin.Solid State&Mater.Sci.*6:319-327 (2002);和W.H.De Jong和P.J.A.Borm,“药物递送和纳米粒子:应用和危害”,*Int.J.Nanomedicine* 3:133-149 (2008)中描述的包衣纳米颗粒。

[0458] 本发明的另一个方面是一种治疗下泌尿道上皮功能障碍(LUDE)或与LUDE相关的疾病、病症或综合征的方法,包括按以下步骤口服给药:(1)药学上有效量的戊聚糖多硫酸钠;和(2)一定量的渗透增强剂用以改善戊聚糖多硫酸钠的生物利用度,给需要治疗LUDE或与LUDE相关的疾病、病症或综合征的患者,以治疗LUDE或与LUDE相关的疾病、病症或综合征。

[0459] 所述渗透增强剂典型地选自如上所述的渗透增强剂中的一个。优选的渗透增强剂如上所述。

[0460] 通常情况下,如上所述,戊聚糖多硫酸钠和渗透增强剂是在一个药物组合物中给药。可替代地,戊聚糖多硫酸钠和渗透增强剂可单独给药。如果戊聚糖多硫酸钠和渗透增强剂分别给药,其中一个或两个一起可与至少一种填充剂、赋形剂或载体一起给药。合适的填充剂、赋形剂和载体如上所述。

[0461] 通常情况下,戊聚糖多硫酸钠的给药量以每单位剂量组合物约10mg至约400mg。优选地,戊聚糖多硫酸钠的给药量以每单位剂量组合物约50mg至约200mg。更优选地,根据本发明的药物组合物包括戊聚糖多硫酸钠的量以每单位剂量组合物约75mg至约150mg。

[0462] 通常情况下,渗透增强剂的给药量以每单位剂量组合物约50mg至约800mg。优选地,渗透增强剂的给药量以每单位剂量组合物约100mg至约500mg。更优选地,渗透增强剂的给药量以每单位剂量组合物约150mg至约400mg。

[0463] 通常情况下,按重量计,渗透增强剂与戊聚糖多硫酸钠的比例是约0.167:1至约8:1。优选地,按重量计,渗透增强剂与戊聚糖多硫酸钠的比例是约0.50:1至约3:1。更优选地,按重量计,渗透增强剂与戊聚糖多硫酸钠的比例是约0.75:1至约2:1。

[0464] 通常情况下,渗透增强剂的使用量是足以提高戊聚糖多硫酸钠的生物利用度至少5%。优选地,渗透增强剂的使用量是足以提高戊聚糖多硫酸钠的生物利用度至少10%。更优选地,其中渗透增强剂的使用量是足以提高戊聚糖多硫酸钠的生物利用度至少20%。更优选地,其中渗透增强剂的使用量是足以提高戊聚糖多硫酸钠的生物利用度至少30%。

[0465] 通常情况下,所述与LUDE相关的疾病、病症或综合征是间质性膀胱炎。然而,根据本发明的方法可用于治疗另一种与LUDE相关的疾病、病症或综合征,例如但不一定限于,肾结石、放射性膀胱炎、前列腺炎、膀胱过动症以及尿道感染。

[0466] 术语“治疗”指延缓、停止、减轻、逆转或预防所述疾病、病症或综合征的一种或多种症状的发作、进展。如本文所用，术语“治疗”并不意味着对于所述疾病、病症或综合征的治愈、永久作用或其他含义。治疗的有效性可以通过客观或主观标准来测量。客观标准包括减少尿频和减少尿路上皮细胞的钾通透性。主观标准包括由受试者采用该方法的治疗后报告的疼痛的减少、心情的改善、健康的改善或残疾的减少。

[0467] 本发明的另一个方面是一种治疗选自HIV感染、前列腺癌、骨关节炎、朊病毒、包括变体克罗伊茨费尔特-雅各布病、炎性心肌损伤、骨坏死、椎间盘变性、阿尔茨海默病中 β -淀粉样蛋白诱导的毒性和动脉粥样硬化疾病组成的组的方法，包括口服给药的步骤：(1) 药学上有效量的选自戊聚糖多硫酸钠、戊聚糖多硫酸钾和戊聚糖多硫酸钠组成的组的戊聚糖多硫酸盐；(2) 一定量的渗透增强剂用以改善戊聚糖多硫酸盐的生物利用度；和(3) 任选的，药学可接受的载体，给需要治疗选自HIV感染、前列腺癌、骨关节炎、朊病毒、包括变体克罗伊茨费尔特-雅各布病、炎性心肌损伤、骨坏死、椎间盘变性、阿尔茨海默病中 β -淀粉样蛋白诱导的毒性和动脉粥样硬化疾病组成的组的疾病或病症的患者，以治疗选自HIV感染、前列腺癌、骨关节炎、朊病毒、包括变体克罗伊茨费尔特-雅各布病、炎性心肌损伤、骨坏死、椎间盘变性、阿尔茨海默病中 β -淀粉样蛋白诱导的毒性和动脉粥样硬化疾病组成的组的疾病或病症。

[0468] 在这个替代方案中，患者也可以给予另外的常规治疗剂用于治疗选自HIV感染、前列腺癌、骨关节炎、朊病毒、包括变体克罗伊茨费尔特-雅各布病、炎性心肌损伤、骨坏死、椎间盘变性、阿尔茨海默病中 β -淀粉样蛋白诱导的毒性和动脉粥样硬化疾病组成的组的疾病或病症。另外的常规治疗剂可以与戊聚糖多硫酸盐一起或分别给药，并且，如果分开施用，可以与药学上可接受的载体以药物组合物给药。

[0469] 所述渗透增强剂典型地选自如上所述的渗透增强剂中的一个。优选的渗透增强剂如上所述。

[0470] 通常情况下，如上所述，戊聚糖多硫酸盐和渗透增强剂是以药物组合物给药。可替代地，戊聚糖多硫酸盐和渗透增强剂可单独给药。如果戊聚糖多硫酸盐和渗透增强剂分别给药，其中一个或两个一起可与至少一种填充剂、赋形剂或载体一起施给药用。合适的填充剂、赋形剂和载体如上所述。

[0471] 通常情况下，当戊聚糖多硫酸盐为戊聚糖多硫酸钠时，戊聚糖多硫酸钠的给药量以每单位剂量组合物约10mg至约400mg。优选地，戊聚糖多硫酸钠的给药量以每单位剂量组合物约50mg至约200mg。更优选地，根据本发明的药物组合物包括戊聚糖多硫酸钠的量以每单位剂量组合物约75mg至约150mg。根据本发明的药物组合物中使用的其他戊聚糖多硫酸盐如戊聚糖多硫酸钾或戊聚糖多硫酸钙的量，可以由本领域技术人员通过考虑所涉及的抗衡离子的不同分子量(钾或钙与钠)计算相对数值来决定。戊聚糖多硫酸盐的给药量，可以通过本领域普通技术人员根据戊聚糖多硫酸盐的施用条件、靶器官、给药后的响应、药代动力学因素例如肾和肝功能、受试者的年龄和体重和其他变量而进行变化。

[0472] 通常情况下，渗透增强剂的给药量以每单位剂量组合物约50mg至约800mg。优选地，渗透增强剂的给药量以每单位剂量组合物约100mg至约500mg。更优选地，渗透增强剂的给药量以每单位剂量组合物约150mg至约400mg。

[0473] 通常情况下，按重量计，渗透增强剂与戊聚糖多硫酸盐的比例是约0.167:1至约8:

1. 优选地,按重量计,渗透增强剂与戊聚糖多硫酸盐的比例是约0.50:1至约3:1。更优选地,按重量计,渗透增强剂与戊聚糖多硫酸盐的比例是约0.75:1至约2:1。

[0474] 通常情况下,渗透增强剂的使用量是足以提高戊聚糖多硫酸盐的生物利用度至少5%。优选地,渗透增强剂的使用量是足以提高戊聚糖多硫酸盐的生物利用度至少10%。更优选地,其中渗透增强剂的使用量是足以提高戊聚糖多硫酸盐的生物利用度至少20%。更优选地,其中渗透增强剂的使用量是足以提高戊聚糖多硫酸盐的生物利用度至少30%。

[0475] 本发明的另一个方面是使用戊聚糖多硫酸盐,包括,但不限于戊聚糖多硫酸钠,用于治疗与炎症相关的疾病或病症。所述与炎症相关的疾病或病症可以是但不必限于,类风湿关节炎,幼年型类风湿关节炎,骨关节炎,银屑病,银屑病关节炎,强直性脊柱炎,红斑狼疮,多发性硬化症,或哮喘。使用戊聚糖多硫酸盐在治疗骨关节炎或类风湿性关节炎的治疗中特别有效。使用戊聚糖多硫酸盐以治疗关节炎病症诸如骨关节炎不限于在人类患者中使用;戊聚糖多硫酸盐也可用于治疗在动物中的关节炎病症,包括社会性或经济性重要的动物,如狗,猫,马,驴,牛,猪,山羊或绵羊。使用戊聚糖多硫酸盐的在兽医学中治疗骨关节炎,特别是在狗中,在“Cartrophen Vet:一种疾病缓解骨关节炎药物”,Biopharm Australia Pty.Ltd.(2006年6月)中进行描述,通过引用并入本文。如上所述戊聚糖多硫酸盐与渗透增强剂一起施用。在一种替代方案中,戊聚糖多硫酸盐和渗透增强剂以单一药物组合物给药。所述药物组合物可包括如上所述的常规载体、填充剂或赋形剂。在另一个替代方案中,戊聚糖多硫酸盐和渗透增强剂分开给药;在该替代方案中,戊聚糖多硫酸盐可掺入药物组合物。

[0476] 如下进一步详述,戊聚糖多硫酸盐,如戊聚糖多硫酸钠,可以以治疗有效量作为单一药剂施用,单独或连同如上所述的渗透增强剂(所述渗透增强剂可以掺入如上所述的药物组合物,或者可以分开施用)一起作为药物组合物的一部分施用。可替代地,戊聚糖多硫酸盐可以以治疗有效量连同治疗有效量的至少一种治疗炎症有效的另外的药剂施用;如上所述渗透增强剂也可以施用。渗透增强剂可以有效地提高口服给药的戊聚糖多硫酸盐的生物利用度;在某些情况下,渗透增强剂也可以有效地提高口服给药的一种或多种另外的药剂的生物利用度。无论是戊聚糖多硫酸盐或至少一种另外的药剂可以包括在药物组合物中;该戊聚糖多硫酸盐或至少一种另外的药剂可包含在同一药物组合物或在不同的药物组合物中,这取决于另外的药剂最佳给药途径,其依赖于生物利用度和其它药代动力学考虑。各种组合是可能的并且在本发明的范围之内。例如,在一个替代方案中,当一个另外的药剂给药,所施用的可以是:(i) 药物组合物中的戊聚糖多硫酸盐;(ii) 所述药物组合物中的渗透增强剂;和(iii) 也在所述药物组合物中的至少一种另外的药剂。在另一个替代方案中,所施用的可以是:(i) 戊聚糖多硫酸盐;(ii) 渗透增强剂;和(iii) 至少一种另外的药剂。在另一种替代方案中,所施用的可以是:(i) 药物组合物中的戊聚糖多硫酸盐;(ii) 在所述药物组合物中的渗透增强剂;和(iii) 至少一种另外的药剂。在另一种替代方案中,所施用的可以是:(i) 第一药物组合物中的戊聚糖多硫酸盐;(ii) 第一药物组合物中的渗透增强剂;和(iii) 第二药物组合物中的至少一种另外的药剂。在另一替代方案中,所施用的可以是:(i) 戊聚糖多硫酸盐;(ii) 渗透增强剂;和(iii) 药物组合物中的至少一种另外的药剂。在一般情况下,如上所述戊聚糖多硫酸盐和渗透增强剂的所有可能的组合都可以使用。戊聚糖多硫酸盐根据本发明的方法口服给药。所述至少一种另外的药剂可以口服施用或根据另外的药剂或试剂的化学结构和本领域中已知的药物代谢动力学因素通过其他途径施用。

[0477] 有效治疗炎症的另外的药剂描述如下。当有效治疗炎症的至少一种另外的药剂与戊聚糖多硫酸盐同时给药时,所述至少一种另外的药剂和戊聚糖多硫酸盐可以以如上所述的单独的药物组合物给药。所述药物组合物可以包括常规的载体、填充剂或赋形剂。或者,所述有效治疗炎症的至少一种另外的药剂可以如上所述的分别给药,如在包括有效治疗炎症的一种或多种另外的药剂的药物组合物施用。所述药物组合物可以包括常规的载体、填充剂或赋形剂。

[0478] 戊聚糖多硫酸盐治疗关节炎的应用在P.Ghosh等的“戊聚糖硫酸促进成人骨髓间充质前体细胞增殖和软骨分化”,*Arthritis Res.Ther.*12:R28(2010);K.Kumagai等,“戊聚糖多硫酸钠使得膝骨性关节炎的软骨改善—开放式临床试验”,*BMC Clin.Pharmacol.*10:7(2010);P.Ghosh等,“戊聚糖多硫酸,用于治疗骨关节炎的合理治疗剂。双盲安慰剂对照临床试验结果”,*Ann.Rheum.Dis.*64:1578(2005);P.Ghosh,“骨性关节炎的病理学及其治疗中使用戊聚糖多硫酸的理由”,*Semin.Arthritis Rheum.*28:211-267(1999)中进行描述,全部通过引用并入本文。

[0479] 可以与戊聚糖多硫酸盐,如戊聚糖多硫酸钠同时施用的有效治疗炎症的另外的药剂是降钙素,包括人降钙素,鳗鱼降钙素,鲑降钙素,牛降钙素,鸡降钙素,或合成降钙素变体如(Asu^{1,7})鳗鱼降钙素,其中“Asu”是指非天然存在的氨基酸氨基辛二酸。如下详述,其它改性的天然存在的降钙素的变体,包括由一个或多个保守氨基酸取代的降钙素的变体,都可以使用。市售口服降钙素制剂在R.C.Hamdy和D.N.Daley,“口服降钙素”,*Int.J.Women's Health* 4:471-479(2012)进行描述,通过引用并入本文。

[0480] 如下详述,除了降钙素,本领域中已知的可以有效治疗炎症的其他另外的药剂,可以与戊聚糖多硫酸盐一起施用。一种或多种所述药剂可以以治疗有效量与戊聚糖多硫酸盐一起施用。

[0481] Azria等的美国第8,835,389号专利,通过引入并入本文,公开了使用游离或盐形式的鲑降钙素治疗类风湿性关节炎,包括输送药剂例如N-(5-氯水杨酰基)-8-氨基辛酸(5-CNAC),N-(10-[2-羟基苯甲酰基]氨基)癸酸(SNAD),N-(8-[2-羟基苯甲酰基]氨基)辛酸(SNAC),任选与其他的药剂一起,例如,降钙素类似物或衍生物,COX-2抑制剂例如罗美昔布、塞来考昔、罗非考昔、伐地考昔、艾托考昔,COX-1/COX-2混合抑制剂如双氯芬酸、依那西普,止痛剂例如阿司匹林或对乙酰氨基酚,骨形成剂和骨抗吸收剂。代替鲑降钙素,可以使用人降钙素或(Asu^{1,7})鳗鱼降钙素,也可使用其他的降钙素如猪降钙素。降钙素还可以与结合稳定的肽或蛋白质组合物一起被输送。

[0482] Azria等的美国第8,765,675号专利,通过引入并入本文,公开了使用游离或盐形式的鲑降钙素治疗骨关节炎,包括输送药剂例如N-(5-氯水杨酰基)-8-氨基辛酸(5-CNAC),N-(10-[2-羟基苯甲酰基]氨基)癸酸(SNAD),N-(8-[2-羟基苯甲酰基]氨基)辛酸(SNAC),任选与其他的药剂一起,例如,降钙素类似物或衍生物,COX-2抑制剂例如罗美昔布、塞来考昔、罗非考昔、伐地考昔、艾托考昔,COX-1/COX-2混合抑制剂如双氯芬酸、依那西普,止痛剂例如阿司匹林或对乙酰氨基酚,骨形成剂和骨抗吸收剂。代替鲑降钙素,可以使用人降钙素或(Asu^{1,7})鳗鱼降钙素,也可使用其他的降钙素如猪降钙素。降钙素还可以与结合稳定的肽或蛋白质组合物一起被输送。还可以使用其他的药剂,包括类固醇激素例如雌激素、部分雌激素激动剂、或雌激素-孕激素组合,SERM(选择性雌激素受体调节剂),例如雷洛昔芬、拉索

昔芬, TSE-424, FC-1271, 替勃龙, 维生素D或其类似物或甲状旁腺激素(PTH), PTH片段或PTH衍生物, 例如PTH(1-84)、PTH(1-34)、PTH(1-36)、PTH(1-38)、PTH(1-31)NH₂或PTS893, 双膦酸盐(例如阿仑膦酸盐、利塞膦酸盐、唑来膦酸、伊班膦酸盐); 蛋白酶抑制剂, 例如组织蛋白酶抑制剂, 优选组织蛋白酶K抑制剂; PTH释放剂; SARM(选择性雄激素受体分子)。

[0483] Christgau等的美国专利申请公开第2009/0035315号, 通过引入并入本文, 公开了含锶的化合物单独或与一种或多种另外的药剂组合使用治疗骨关节炎和类风湿性关节炎。所述含锶的化合物选自由丙二酸锶, 琥珀酸锶, 富马酸盐锶, 抗坏血酸锶, L-和/或D型天冬氨酸锶, L-和/或D型谷氨酸锶, 丙酮酸锶, 酒石酸锶, 戊二酸锶, 马来酸锶, 甲磺酸锶, 苯磺酸锶, 雷奈酸锶, 乙酰水杨酸锶, 水杨酸锶, 柠檬酸锶, 阿仑膦酸锶, 利塞膦酸锶, 氯膦酸锶, 依替膦酸锶及L-苏糖酸锶, 伊班膦酸锶, 布洛芬酸锶, 氟比洛芬锶, 酮洛芬锶, 佛波醇12, 13-二癸酸20-高香草酸锶, 吲哚美辛锶, 卡洛芬酸锶, 甲氧萘丙酸锶, 乙酰氧基苯甲酸锶, 2-亚氨基哌啶锶, 氨甲喋呤锶, 双水杨酸锶, 和柳氮磺胺吡啶锶的有机锶盐组成的组。所述一种或多种另外的药剂可以是选自由二膦酸盐, 葡糖胺, 姑息剂, 止痛剂, 改善病情抗风湿化合物(DMARDs), 选择性雌激素受体调节剂(SERMs), 芳香酶抑制剂, 非类固醇类抗炎剂(NSAIDs), COX-2抑制剂, COX-3抑制剂, 阿片类药物, IL-1的抑制剂/拮抗剂, TNF α 的抑制剂/拮抗剂, 基质金属蛋白酶抑制剂(MMPs), 组织蛋白酶K抑制剂, RANK配体的抑制剂/拮抗剂, 他汀类药物, 糖皮质激素, 硫酸软骨素, 硫酸角蛋白, 他汀类药物, 内皮素-1拮抗剂或抑制剂, NMDA受体拮抗剂, 白介素转换酶抑制剂, 降钙素基因相关肽拮抗剂, 甘氨酸拮抗剂, 香草素受体拮抗剂, 诱导型一氧化氮合成酶(iNOS)的抑制剂, N-乙酰胆碱受体激动剂, 神经激肽拮抗剂, 神经安定剂, PAR2受体拮抗剂, 硫酸化环糊精, 和作用于关节的组织成分的合成代谢生长因子组成的组。所述二膦酸可以选自由伊班膦酸盐, 唑来膦酸盐, 阿仑膦酸盐, 利塞膦酸盐, 依替膦酸盐, 氯膦酸盐, 替鲁膦酸盐, 米诺膦酸盐, 伊卡膦酸盐, 奥帕膦酸盐和帕米膦酸盐组成的组。所述阿片类药物可以选自芬太尼, 吗啡, 羟考酮, 氢可酮, 美沙酮, 丁丙诺啡, 喷他佐辛, 布托啡诺, 地佐辛, 纳布啡, 哌替啶, 去甲哌替啶, 氢化吗啡酮, 可待因, 左啡诺, 曲马多, 内啡肽, 痛敏肽, 内啡肽和活性代谢物组成的组。所述NSAID可以选自以下组: 烯醇酸, 例如吡罗昔康, 替诺昔康和美洛昔康; 杂芳基乙酸如双氯芬酸, 托美丁, 酮咯酸, 米索前列醇和佐美酸; 吲哚和茚乙酸, 如吲哚美辛, 甲灭酸, 舒林酸和依托度酸; 对氨基苯酚衍生物, 如非那西丁和对乙酰氨基酚; 丙酸类包括萘普生, 氟比洛芬, 非诺洛芬, 奥沙普秦, 卡洛芬, 酮洛芬和布洛芬; 磺酰苯胺类, 如尼美舒利; 芬那酸类, 包括甲灭酸, 甲氯芬那和氟芬那酸; 烷酮如萘丁美酮; 吡唑啉酮, 包括保泰松, 羟基保泰松, 安替比林, 氨基比林和酮保泰松; 水杨酸类包括乙酰水杨酸(阿司匹林), 水杨酸盐, 双水杨酯, 二氟尼柳, 奥沙拉秦, 芬多沙, 柳氮磺吡啶和硫代水杨酸; 对乙酰氨基酚; 或其药学上可接受的盐。选择性COX-2抑制剂可以是与COX-1相比对COX-2的同种型具有10倍或更大亲和力的COX-2抑制剂, 并且可以选自罗非考昔, 伐地考昔, 塞来昔布, 艾托考昔, 罗美昔布, 帕瑞考昔, 地拉考昔, 替拉考昔, 美洛昔康, 尼美舒利, (1,1-二甲基庚基)-6a,7,10,10a-四氢-1-羟基-6,6-二甲基-6H-二苯并[b,d]吡喃羧酸(CT-3), 5,5-二甲基-3-(2-丙氧基)-4-甲磺酰基苯基)-2(5H)-呋喃酮; 卡布洛芬; 2-(乙酰氧基)苯甲酸3-[(硝基氧基)甲基]苯基酯(NCX4016), P54(姜黄衍生物); 2,6-双(1,1-二甲基乙基)[(E)-2-乙基-1,1-二氧化代异噻唑烷亚基]甲基]苯酚(S-2474), 5(R)-硫代磺胺-3(2H)-苯并呋喃酮(SVT-2016)和N-[3-(甲酰基-氨基)氧代苯氧基-4H-苯并吡喃]甲磺酰

胺(T-614);或其药学上可接受的盐组成的组。所述DMARD可以选自多西环素,硫酸软骨素,甲氨蝶呤,来氟米特,二甲基亚硝胺,硫唑嘌呤,羟基环孢菌素,环孢霉素,米诺环素,柳氮磺胺吡啶,青霉胺,金硫丁(金盐),环磷酰胺,硫唑嘌呤和它们的药理学上的活性代谢物的组成的组。选择性雌激素受体调节剂(SERM)可以选自雷洛昔芬,阿佐昔芬,屈洛昔芬,他莫昔芬,4-羟基他莫昔芬,4'-碘代他莫昔芬,托瑞米芬,(去氨基)-托瑞米芬,氯地芬,左美洛昔芬,或奥美昔芬,苯并二氢吡喃衍生物,香豆素衍生物,碘昔芬,萘福昔定,米泼昔芬磷酸盐(TAT-59),阿佐昔芬,拉索昔芬,(E)-1-丁胺,4-(4-(2-氯-1,2-二苯基乙烯基)苯氧基)-N,N-二乙基二氢柠檬酸盐(MDL-103323)(R.J.Bauman等人,“克罗米酚类似物在体外和体内对人乳腺癌细胞的活动”,*Biochem.Pharmacol.*15:841-851(1998),阿考比芬,(EM-652),EM-800,氟维司群,N-(正丁基)-11-[3,17 β -雌二醇-1,3,5(10)-三烯7 α -基]N-二甲基十一酰胺(ICI 164,384),己烯雌酚,染料木黄酮,萘福昔定,硝米芬,甲氧炔雌醇,二酚羟基蒽,赤型-MEA,6-羟基-2-萘丙酸,异喹啉-3-硫酸盐,环吩嗪,氯烯雌酚醚,乙胺氧三苯醇,拉索昔芬,巴多昔芬,染料木素,替勃龙,欧司哌米芬,替米利芬,屈洛昔芬,帕诺米芬,秦咪昔芬,米泼昔芬和faslodex以及它们的药理学活性代谢物组成的组。IL-1的抑制剂可以是特异性结合IL-1的单克隆抗体如阿那白滞或可溶性IL-1受体衍生物,包括通过连接到聚乙二醇修饰的衍生物。白介素转换酶抑制剂可以是pralnacasan。TNF α 的抑制剂可以是依那西普,阿达木单抗,和英夫利昔单抗。RANK配体的抑制剂可以OPG和单克隆抗体162。基质金属蛋白酶抑制剂可以是聚集蛋白聚糖酶的抑制剂,MMP-1,MMP-13,MMP-3,组织蛋白酶K,或者在组织破坏分解过程中参与的另一酶。糖皮质激素可以选自泼尼松龙,泼尼松,甲泼尼龙,倍他米松,氢化可的松,可的松,曲安西龙,地塞米松,倍氯米松,布地奈德,羟考酮或氟氢可的松组成的组中。合成代谢生长因子可以由骨或软骨基质蛋白衍生的诸如I型胶原、II型胶原、IX型胶原、XI型胶原、骨唾液酸蛋白(BSP),骨粘连蛋白、骨桥蛋白、骨钙素(也称为骨GLA蛋白)、软骨寡聚基质蛋白(COMP)、软骨中间层蛋白(CILP)和聚集蛋白聚糖的区段或片段的合成代谢生长因子。可替代地,合成代谢生长因子可以是合成代谢生长因子如人生长激素(hGH),甲状旁腺激素(PTH),胰高血糖素样肽-2(GLP-2),具有或不具有胰岛素样生长因子结合蛋白-3(IGFBP-3)的胰岛素样生长因子-1(IGF-1)。他汀类药物可以是选自由制霉菌素,普伐他汀,氟伐他汀,阿托伐他汀,西伐他汀以及它们的治疗活性的衍生物组成的组中的他汀。

[0484] MacIntyre等的公开号2008/0160025的美国专利申请,通过引入并入本文,公开了使用降钙素来治疗炎性疾病或病症。所述炎性疾病或病症可以是类风湿性关节炎,幼年型类风湿性关节炎,骨关节炎,银屑病,银屑病关节炎,强直性脊柱炎,红斑狼疮,多发性硬化症,或哮喘。可替代地,降钙素可以用作免疫抑制剂使用。其它试剂也可与降钙素一起施用,包括糖皮质激素,抗风湿药,和单克隆抗体。糖皮质激素可以是泼尼松龙,地塞米松,甲泼尼龙,布地奈德,氢化可的松,倍他米松,曲安西龙或氟氢可的松。所述抗风湿药可以是甲氨蝶呤。所述单克隆抗体可以是特异性结合肿瘤坏死因子受体的抗体或其片段,如依那西普。降钙素可以是人、鲑鱼、鳗鱼、猪、牛、或鸡降钙素。所述多肽的序列如下:

[0485] Cys-Ser-Asn-Leu-Ser-Thr-Cys-Val-Leu-Ser-Ala-Tyr-Trp-Arg-Asn-Leu-Asn-Asn-Phe-His-Arg-Phe-Ser-Gly-Met-Gly-Phe-Gly-Pro-Glu-Thr-Pro(猪)(SEQ ID NO:1);

[0486] Cys-Ser-Asn-Leu-Ser-Thr-Cys-Val-Leu-Ser-Ala-Tyr-Trp-Lys-Asp-Leu-Asn-

Asn-Tyr-His-Arg-Phe-Ser-Gly-Met-Gly-Phe-Gly-Pro-Glu-Thr-Pro (牛) (SEQ ID NO:2) ;

[0487] Cys-Ser-Asn-Leu-Ser-Thr-Cys-Val-Leu-Gly-Lys-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Lys-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Thr-Gly-Ser-Gly-Thr-Pro (鲑鱼) (SEQ ID NO:3) ;

[0488] Cys-Ser-Asn-Leu-Ser-Thr-Cys-Val-Leu-Gly-Lys-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Lys-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asp-Val-Gly-Ala-Gly-Thr-Pro (鳗鱼) (SEQ ID NO:4) ;

[0489] Cys-Gly-Asn-Leu-Ser-Thr-Cys-Met-Leu-Gly-Thr-Tyr-Thr-Gln-Asp-Phe-Asn-Lys-Phe-His-Thr-Phe-Pro-Gln-Thr-Ala-Leu-Gly-Val-Gly-Ala-Pro (人) (SEQ ID NO:5) ;
和

[0490] Cys-Ala-Ser-Leu-Ser-Thr-Cys-Val-Leu-Gly-Lys-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Lys-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asp-Val-Gly-Ala-Gly-Thr-Pro (鸡) (SEQ ID NO:6) 。

[0491] 所使用的降钙素可以是变体、片段或衍生物,包括融合蛋白。可替代地,降钙素可以通过缺失1-9氨基酸残基而被截短。还可以有其它缺失,优选的是17-21氨基酸残基,至少保留在降钙素片段。截短的序列如下:

[0492] Ser-Ala-Tyr-Trp-Arg-Asn-Leu-Asn-Asn-Phe-His-Arg-Phe-Ser-Gly-Met-Gly-Phe-Gly-Pro-Glu-Thr-Pro (猪(截短)) (SEQ ID NO:7) ;

[0493] Ser-Ala-Tyr-Trp-Lys-Asp-Leu-Asn-Asn-Tyr-His-Arg-Phe-Ser-Gly-Met-Gly-Phe-Gly-Pro-Glu-Thr-Pro (牛(截短)) (SEQ ID NO:8) ;

[0494] Gly-Lys-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Lys-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Thr-Gly-Ser-Gly-Thr-Pro (鲑鱼(截短)) (SEQ ID NO:9) ;

[0495] Gly-Lys-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Lys-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asp-Val-Gly-Ala-Gly-Thr-Pro (鳗鱼(截短)) (SEQ ID NO:10) ;

[0496] Gly-Thr-Tyr-Thr-Gln-Asp-Phe-Asn-Lys-Phe-His-Thr-Phe-Pro-Gln-Thr-Ala-Leu-Gly-Val-Gly-Ala-Pro (人(截短)) (SEQ ID NO:11) ;和

[0497] Gly-Lys-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Lys-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asp-Val-Gly-Ala-Gly-Thr-Pro (鸡(截短)) (SEQ ID NO:12) 。

[0498] 保守氨基酸取代在本领域是公知的。更具体地,在肽或蛋白质,氨基酸的适合的保守取代是本领域中技术人员已知的,并且可以一般不改变所得分子的生物活性而得到。本领域的技术人员认识到,在一般情况下,在多肽的非必需区域的单个氨基酸取代基本上不改变其生物学活性(参见,例如Watson等,基因的分子生物学,4th Edition,1987, Benjamin/Cummings, p.224)。特别是,这样的保守变体具有修饰的氨基酸序列,使得该变化基本上不改变该蛋白质的(所述保守变体的)二级或三级结构和/或活性,在本申请中特别指结合活性。保守氨基酸取代通常涉及具有相似特性残基的氨基酸取代(例如,酸性,碱性,带正电荷或负电荷,极性或非极性等)使得关键氨基酸的取代基本上不改变结构和/或活性。提供功能相似的氨基酸的保守取代表是本领域公知的。例如,一种示例性准则来选择保守取代包括(原始残基后面是示例性取代):Ala/Gly或Ser;Arg/Lys;Asn/Gln或His;Asp/Glu;Cys/Ser;Gln/Asn;Gly/Asp;Gly/Ala或Pro;His/Asn或Gln;Ile/Leu或Val;Leu/Ile或Val;Lys/Arg或Gln或Glu;Met/Leu或Tyr或Ile;Phe/Met或Leu或Tyr;Ser/Thr;Thr/Ser;

Trp/Tyr; Tyr/Trp或Phe; Val/Ile或Leu。一个替代的示例性准则使用以下六组, 每组包含的氨基酸是彼此保守取代的: alanine (A或Ala), serine (S或Ser), threonine (T或Thr); (2) aspartic acid (D或Asp), glutamic acid (E或Glu); (3) asparagine (N或Asn), glutamine (Q或Gln); (4) arginine (R或Arg), lysine (K或Lys); (5) isoleucine (I或Ile), leucine (L或Leu), methionine (M或Met), valine (V或Val); 和 (6) phenylalanine (F或Phe), tyrosine (Y或Tyr), tryptophan (W或Trp); (参见, 例如Creighton (1984) 蛋白质, W.H. Freeman and Company; Schulz和Schimer (1979) 蛋白质结构的原理, Springer-Verlag)。本领域的技术人员能够理解, 上述列出的取代不是唯一可能的保守取代。例如, 出于某些目的, 无论是正或负, 可以把所有带电荷的氨基酸视为彼此保守取代。

[0499] 在某些情况下, 非天然存在的氨基酸可并入降钙素变体。在Tian等的美国第8, 569, 233号专利、Kraynov等的美国第8, 735, 539号专利、以及Miao等的美国第8, 791, 231号专利中描述了所述非天然存在的氨基酸的掺入, 全部通过引用并入本文。用于实现的非天然存在的氨基酸的掺入方法是本领域已知的。

[0500] Allan等的公开号2011/0305711的美国专利申请, 涉及人类工程抗体特异性结合多肽 α -CGRP (α -降钙素基因相关肽) 的使用。所述抗体或抗原结合片段可用于治疗骨关节炎。人类 α -CGRP的氨基酸序列是ACDTATCVTHRLAGLLSRSGGVVKNFVPTNVGSKAF (SEQ ID NO: 13)。此外, α -CGRP拮抗剂均可使用, 其中包括, 但不限于, olcegepant, 替卡格洋, 和 ubrogepant。

[0501] 降钙素在治疗骨关节炎或类风湿性关节炎的活动机制在公元前已有描述。Sondergaard等, “降钙素通过对关节软骨细胞中基质金属蛋白酶表达和活性的抑制, 直接衰减II型胶原降解”, *Osteoarthritis Cartilage* 14:759-768 (2006); M.A. Karsdal等, “回顾: 涉及软骨稳态的降钙素: 用降钙素口服治疗?”, *Osteoarthritis Cartilage* 14:617-624 (2006); 和S. Aida “鳗鱼降钙素对类风湿性关节炎的影响”, *Ann. Rheumat. Dis.* 50:202-203 (1991), 全部通过引用并入本文。

[0502] 基质金属蛋白酶 (MMP) 抑制剂的使用, 在J.F. Fisher和S. Mobashery, “MMP抑制剂的设计的最新进展”, *Cancer Metastasis Rev.* 25:115-136 (2006) 中进行描述, 在此通过引用并入本文。其他疾病修饰骨关节炎药 (DMOAD) 在A. J. Barr&P. G. Conaghan, “疾病修饰骨关节炎药物 (DMOAD): 它们是什么, 我们可以从它们身上期望什么”, *Medicographica* 35:189-196 (2013) 中进行描述, 通过引用并入本文。

[0503] 因此, 以下的另外的药剂可与戊聚糖多硫酸一起用于骨关节炎或类风湿性关节炎的治疗:

[0504] (1) 降钙素, 包括鲑降钙素, 鳗降钙素和人降钙素;

[0505] (2) 降钙素衍生物, 包括选自包括 (Asu^{1,7}) 鳗鱼降钙素, 降钙素的变体, 降钙素片段, 特别是包括降钙素的17-21氨基酸残基的降钙素片段, 以及缺失1-9氨基酸残基的降钙素的截短衍生物;

[0506] (3) 双膦酸盐, 包括唑来膦酸, 依替膦酸盐, 氯膦酸盐, 替鲁膦酸盐, 帕米膦酸盐, 奈立膦酸盐, 阿仑膦酸盐, 奥帕膦酸盐, 伊班膦酸盐, 米诺膦酸盐, 伊卡膦酸盐和利塞膦酸盐;

[0507] (4) 雷奈酸锶;

[0508] (5) 骨形态发生蛋白-7 (BMP-7), 和其包括一个或更多个保守氨基酸取代的同源

物,优选1-5个氨基酸取代;

[0509] (6) 选择性iNOS(诱导型一氧化氮合酶)抑制剂,选自以下组成的组:cindunistat; 盐酸氨基胍;2-氨基-5,6-二氢-6-甲基-4H-1,3-噻嗪盐酸盐;AR-C 102222(5-[4'-氨基-5',8'-二氟螺[哌啶-4,2'(1'H)-喹啉]-1-基)羰基]-2-吡啶甲腈盐酸盐);BYK 191023二盐酸盐(2-[2-(4-甲氧基-2-吡啶基)乙基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶二盐酸盐);(S)-乙基异硫脲氢溴酸;2-亚氨基哌啶盐酸盐;(S)-异丙基异硫脲氢溴酸;(S)-甲基异硫脲硫酸盐; N^6 -(1-亚氨基乙基)-L-赖氨酸盐酸盐; N^5 -(1-亚氨基乙基)-L-鸟氨酸二盐酸盐;和N-[3-(氨基甲基)苯基]甲基-乙脘二盐酸盐);

[0510] (7) 基质金属蛋白酶(MMP)抑制剂,其中所述基质金属蛋白酶选自由聚集蛋白聚糖,MMP-1,MMP-13,MMP-3,组织蛋白酶K,或者在组织破坏的分解代谢过程参与的另一种蛋白酶,包括巴马司他,马立马司他,伊洛马司他,普琳司他,西马司他,MMI-166(N- α -[4-(2-苯基2H-四唑-5-基)苯基磺酰基]-D-色氨酸),MMI-270((2R)-N-羟基-2-[(4-甲氧基苯基)磺酰基(吡啶-3-基甲基)氨基]-3-甲基丁酰胺),ABT-770((S)-N-[1-[[4'-三氟甲氧基-[1,1'联苯]-4-基]氧基]甲基-2-(4,4-二甲基-2,5-二氧代-1-咪唑烷基)乙基]-N-羟基甲酰胺),RS-130830(4-(((3-(4-氯苯氧基)苯基)磺酰基)甲基)-N-羟基四氢-2H-吡喃-4-甲酰胺),CAS登记号239796-97-5(1-苄基-(4-(4-氯苯氧基)苯基)磺酰基)-N-羟基哌啶-4-甲酰胺),索利司他,KB-R-7785,GI-129471,rebimastat,坦诺司他,R0-28-2653,544678-85-5,吡啶二酰胺,868-68-30-3,CAS登记号582311-81-7,强力霉素,和metastat组成的组;

[0511] (8) 金属蛋白酶内源性抑制剂;

[0512] (9) 组织蛋白酶K抑制剂;

[0513] (10) COX-2抑制剂,选自以下组成的组:罗非考昔,伐地考昔,塞来考昔,艾托考昔,罗美昔布,帕瑞考昔,地拉考昔,替拉考昔,美洛昔康,尼美舒利,(1,1-二甲基庚基)-6a,7,10,10a-四氢-1-羟基-6,6-二甲基-6H-二苯并[b,d]吡喃羧酸(CT-3),5,5-二甲基-3-(2-丙氧基)-4-甲磺酰基苯基)-2(5H)-呋喃酮;卡布洛芬;2-(乙酰氧基)苯甲酸3-[(硝基氧基)甲基]苯基酯(NCX4016),P54(一种姜黄衍生物);2,6-双(1,1-二甲基乙基)[(E)-2-乙基-1,1-二氧代异噻唑烷亚基]甲基]苯酚(S-2474),5(R)-硫代磺胺-3(2H)-苯并呋喃酮(SVT-2016)和N-[3-(甲酰基-氨基)氧苯氧基-4H苯并吡喃]甲磺酰胺(T-614);和其药理学上可接受的盐;

[0514] (11) COX-1/COX-2混合抑制剂如双氯芬酸;

[0515] (12) TNF α 抑制剂如依那西普,阿达木单抗,或英夫利昔单抗;

[0516] (13) 非甾体抗炎药(NSAID)止痛剂例如:选自由吡罗昔康,替诺昔康和美洛昔康的组成的组中的烯醇酸;选自由托美丁,酮咯酸,米索前列醇,和佐美酸组成的组中的杂芳基乙酸;选自由吲哚美辛,甲芬那酸,舒林酸和依托度酸组成的组中的吲哚或茚乙酸;选自由非那西汀和乙酰氨基酚组成的组中的对氨基苯酚衍生物;选自由萘普生,氟比洛芬,非诺洛芬,奥沙普秦,卡洛芬,酮洛芬和布洛芬组成的组中的丙酸;选自由尼美舒利组成的组中的磺酰苯胺;选自由甲灭酸,甲氯芬那和氟灭酸组成的组中的芬那酸(fenamate);烷酮;选自由泰松,羟布宗,安替比林,氨基比林和酮保泰松(kebuzone)组成的组中的吡啶酮;以及选自由乙酰水杨酸(阿司匹林),水杨酸盐,双水杨酯,二氟尼柳,奥沙拉秦,芬多沙(fendosal),柳氮磺吡啶和硫代水杨酸组成的组中的水杨酸;

[0517] (14) 骨形成剂,例如抗DKK1抗体和激活素拮抗剂如RAP-011;

[0518] (15) 骨抗吸收剂;

[0519] (16) 类固醇激素, 例如雌激素、部分雌激素激动剂或雌激素-孕激素组合, 包括泼尼松龙, 泼尼松, 甲泼尼龙, 倍他米松, 氢化可的松, 可的松, 曲安西龙, 地塞米松, 倍氯米松, 布地奈德, 脱氧皮质酮和氟氢可的松;

[0520] (17) SERM (选择性雌激素受体调节剂) 例如巴多昔芬乙酸盐, 欧司哌米芬, 雷洛昔芬, 阿佐昔芬, 屈洛昔芬, 他莫昔芬, 4-羟基他莫昔芬, 4'-碘代他莫昔芬, 托瑞米芬, (去氨基羟基)-托瑞米芬, 氯地芬, 左美洛昔芬, 或奥美昔芬, 苯并二氢吡喃衍生物, 香豆素衍生物, 碘昔芬, 萘福昔定, 米泼昔芬磷酸盐 (TAT-59), 阿佐昔芬, 拉索昔芬, (E)-1-丁胺, 4-(4-(2-氯-1,2-二苯基乙烯基)苯氧基)-N,N-二乙基二氢柠檬酸盐 (MDL-103323), 阿考比芬, (EM-652), EM-800, 氟维司群, N-(正丁基)-11-[3,17 β -雌二醇-1,3,5(10)-三烯7 α -基]N-二甲基十一酰胺 (ICI 164,384), 己烯雌酚, 染料木黄酮, 萘福昔定, 硝米芬, 甲氧炔雌醇, 二酚羟基蒽, 赤型-MEA, 6-羟基-2-萘丙酸, 异喹啉-3-硫酸盐, 环吩嗪, 氯烯雌酚醚, 乙胺氧三苯醇, 拉索昔芬, 巴多昔芬, 染料木素, 替勃龙, 欧司哌米芬, 替米利芬, 屈洛昔芬, 帕诺米芬, 秦咪昔芬, 米泼昔芬和faslodex;

[0521] (18) 维生素D或其类似物;

[0522] (19) 甲状旁腺激素 (PTH)、PTH片段或PTH衍生物, 例如PTH(1-84), PTH(1-34), PTH(1-36), PTH(1-38), PTH(1-31)NH₂和PTS893;

[0523] (20) PTH释放剂, 包括2-氯-N-[(1R)-1-(3-甲氧基苯基)乙基]-苯丙胺盐酸盐和西那卡塞;

[0524] (21) 含锶的化合物, 例如有机锶盐包括丙二酸锶, 琥珀酸锶, 富马酸锶, 抗坏血酸锶, L-和/或D型天冬氨酸锶, L-和/或D型谷氨酸锶, 丙酮酸锶, 酒石酸锶, 戊二酸锶, 马来酸锶, 甲磺酸锶, 苯磺酸锶, 乙酰水杨酸锶, 水杨酸锶, 柠檬酸锶, 阿仑膦酸锶, 利塞膦酸锶, 氯膦酸锶, 依替膦酸锶及L-苏糖酸锶, 伊班膦酸锶, 布洛芬酸锶, 氟比洛芬锶, 酮洛芬锶, 佛波醇12,13-二癸酸20-高香草酸锶, 吲哚美辛锶, 卡洛芬酸锶, 甲氧萘丙酸锶, 乙酰氧基苯甲酸锶, 2-亚氨基哌啶锶, 氨甲喋呤锶, 双水杨酸锶, 柳氮磺胺吡啶锶;

[0525] (22) 葡萄糖;

[0526] (23) 改善病情抗风湿化合物 (DMARD) 例如多西环素, 硫酸软骨素, 甲氨蝶呤, 来氟米特, 二甲基亚硝胺, 硫唑嘌呤, 羟基环孢菌素, 环孢霉素, 米诺环素, 柳氮磺胺吡啶, 青霉胺, 金硫丁 (金盐), 环磷酰胺, 硫唑嘌呤和它们的药理学上的活性代谢物;

[0527] (24) 芳香酶抑制剂, 例如氨鲁米特, 睾内酯, 阿那曲唑, 来曲唑, 依西美坦, 伏氯唑, 福美坦, 法倔唑, 4-羟基雄烯二酮, 1,4,6-雄烷三烯-3,17-二酮和4-雄甾烯-3,6,17三酮;

[0528] (25) COX-3抑制剂, 包括对乙酰氨基酚, 安乃近, 安替比林, 和二甲基吡啶;

[0529] (26) 阿片类药物, 包括芬太尼, 吗啡, 羟考酮, 氢可酮, 美沙酮, 丁丙诺啡, 喷他佐辛, 布托啡诺, 地佐辛, 纳布啡, 哌替啶, 去甲哌替啶, 氢化吗啡酮, 可待因, 左啡诺, 曲马多, 内啡肽, 痛敏肽, 内啡肽及其活性代谢物;

[0530] (27) IL-1的抑制剂/拮抗剂, 包括特异性结合IL-1的单克隆抗体例如阿那白滞或可溶性IL-1受体衍生物, 包括通过附着到聚乙二醇修饰的衍生物;

[0531] (28) 白细胞介素I的转化酶的抑制剂/拮抗剂, 包括pralnacasan;

[0532] (29) RANK配体的抑制剂, 包括OPG和单克隆抗体162;

[0533] (30) 合成代谢生长因子:例如从I型胶原、II型胶原、IX型胶原、XI型胶原、骨唾液酸蛋白(BSP)、骨粘连蛋白、骨桥蛋白、骨钙素(也称为骨GLA蛋白)、软骨寡聚基质蛋白(COMP)、软骨中间层蛋白(CILP)和聚集蛋白聚糖的区段或片段的骨或软骨基质蛋白衍生的合成代谢生长因子,人生长激素(hGH),胰高血糖素样肽-2(GLP-2),具有或不具有胰岛素样生长因子结合蛋白-3(IGFBP-3)的胰岛素样生长因子-1(IGF-1);

[0534] (31) 他汀类药物,包括制霉菌素,普伐他汀,氟伐他汀,阿托伐他汀,西伐他汀以及它们的治疗活性的衍生物;

[0535] (32) 内皮素-1拮抗剂/抑制剂,包括波生坦,西他生坦,安贝生坦,阿曲生坦,BQ-123(2-[(3R,6R,9S,12R,15S)-6-(1H-吡啶-3-基甲基)-9-(2-甲基丙基)-2,5,8,11,14-戊氧代-12-丙烷-2-基-1,4,7,10,13-戊氮杂二环[13.3.0]十八烷-3-基]乙酸),zibotentan,美西特田,tenosentan,BQ-788(N-[(顺式-2,6-二甲基-1-哌啶基)羰基]-4-甲基-L-亮氨酸-1-(甲氧基羰基)-D-色氨酸基-D-正亮氨酸钠盐)和A192621((2R,3R,4S)-4-(1,3-苯并二氧戊环-5-基)-1-[2-(2,6-二乙基苯胺基)-2-氧代乙基]-2-(4-丙氧基苯基)吡咯烷-3-甲酸);

[0536] (33) NMDA受体拮抗剂,包括R-2-氨基-5-膦酰基戊酸酯,2-氨基-7-膦酰基庚酸,3-[(R)-2-羧基哌嗪-4-基]-丙基-2-烯基-1-膦酸,塞福太,金刚烷胺,阿托西汀,拉尼西明,右啡烷,地佐环平,加环利定,美金刚,硝基美金刚,奈拉美生,依利罗地,WMS-259((2S,4S)-2-[(4S)-2,2-二苯基-1,3-二氧戊环-4-基]-4-氟哌啶)瑞马西胺,delucemine,阿替加奈,rapastinel,NRX-1074 1-氨基环丙烷-1-羧酸和5,7-二氯犬尿酸;

[0537] (34) 降钙素基因相关肽- α 拮抗剂,包括olcegepant,替卡格洋,ubrogepant及特异性地结合至降钙素基因相关肽- α 的抗体或其片段,包括人类或人工化抗体;

[0538] (35) 硫酸软骨素;

[0539] (36) 硫酸角质素;

[0540] (37) 甘氨酸拮抗剂,包括荷包牡丹,番木鳖碱和羟基马桑毒素;

[0541] (38) 香草素受体拮抗剂,包括AMG 517(N-(4-((6-(4-三氟甲基)苯基)嘧啶-4-基)氧基)苯并[d]噻唑-2-基)乙酰胺,SB-705498((R)-1-(2-溴苯基)-3-(1-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡咯烷-3-基)脲),GRC 6211,AZD1386和NGD 8243;

[0542] (39) N-乙酰胆碱受体拮抗剂,包括六甲铵,美加明,咪噻吩,阿曲库铵,多沙氯铵,米库氯铵,泮库溴铵,维库溴铵和18-甲氧基狗牙花碱;

[0543] (40) 神经激肽拮抗剂,包括RPR-100893((2S)-1-[(3aS,4S,7aS)-4-羟基-4-(2-甲氧基苯基)-7,7-二苯基-1,3,3a,5,6,7a-六氢异吡啶-2-基]-2-(2-甲氧基苯基)丙-1-酮),CP-99994((2S,3S)-N-[(2-甲氧基苯基)甲基]-2-苯基-3-哌啶胺二盐酸盐),L-733060((2S,3S)-3-[[3,5-二(三氟甲基)苄基]氧基]-2-苯基哌啶),阿瑞吡坦,福沙吡坦,沃佛匹坦,拉奈匹坦和TAK-637(R)-7-(3,5-二(三氟甲基)苄基)-9-甲基-5-(对甲苯基)-8,9,10,11-四氢7H-[1,4]二氮杂环辛并[2,1-g][1,7]萘啶-6,13-二酮);

[0544] (41) 神经安定剂,包括苯哌利多,溴哌利多,氟哌利多,氟哌啶醇,莫哌隆,匹泮哌隆,替米哌隆,氟司必林,五氟利多,匹莫齐特,乙酰丙嗪,氯丙嗪,氟美马嗪,地西拉嗪,氟奋乃静,左美丙嗪,美索达嗪,培拉嗪,哌氟嗪,奋乃静,哌泊嗪,丙氯拉嗪,丙嗪,异丙嗪,丙硫喷地,硫丙硫利达嗪,三氟拉嗪,三氟丙嗪,泰尔登,氯哌嗪,氟哌嗪,替沃嗪,氯哌

噻吨, 氯噻平, 多虑平, 丙硫喷地, 丙咪嗪, 氯丙咪嗪, 茚酮, 莫沙帕明, 舒必利, 舒托必利, 维拉必利, 阿米舒必利, 阿莫沙平, 阿立哌唑, 阿塞那平, 氯氮平, 布南色林, 伊潘立酮, 鲁拉西酮, 美哌隆, 尼莫纳地, 奥氮平, 帕潘立酮, 哌罗匹隆, 喹硫平, 瑞莫必利, 利培酮, 舍吡哌, 曲米帕明, 齐拉西酮和佐替平;

[0545] (42) PAR2受体拮抗剂, 包括AC-55541 (N-[[1-(3-溴-苯基)-乙-(E)-亚基-胍基羰基)-(4-氧代-3,4-二氢-酞嗪-1-基)-甲基]-苯甲酰胺) 和AC-264613 (2-氧代-4-苯基吡咯烷-3-羧酸 [1-(3-溴-苯基)-(E/Z)-亚乙基] 酰肼); 及

[0546] (43) 硫酸化环糊精(在本文中指的是“另外的药剂(1)-(43)”)。

[0547] 因此, 本发明的另一个方面是治疗与炎症有关的疾病或病症的方法。该方法包括以下给药步骤: (i) 如上文所述的治疗有效量的戊聚糖多硫酸盐; 和(ii) 如上文所述的一定量的渗透增强剂, 足以改善戊聚糖多硫酸钠的生物利用度, 给予与具有炎症相关的疾病或病症的或处于感染这种疾病或病症的风险的受试者, 以提高如上所述戊聚糖多硫酸盐的生物利用度。具有炎症相关的疾病或病症的或处于感染这种疾病或病症的风险的受试者可以是人, 可替代地, 可以是一个社会或经济上重要的动物, 如狗, 猫, 马, 驴, 牛, 猪, 山羊或绵羊。所述疾病或病症可以是类风湿性关节炎, 幼年型类风湿性关节炎, 骨关节炎, 银屑病, 银屑病关节炎, 强直性脊柱炎, 红斑狼疮, 多发性硬化症, 或哮喘。典型地, 所述疾病或病症是类风湿性关节炎或骨关节炎。适合的戊聚糖多硫酸盐如上所述。通常情况下, 戊聚糖多硫酸盐是戊聚糖多硫酸钠。适合的渗透增强剂如上所述。

[0548] 在一种替代方案中, 该方法还包括给予至少一种治疗有效量的另外的药剂而有效治疗与炎症有关的疾病或病症。通常情况下, 有效地治疗与炎症有关的疾病或病症的至少一种另外的药剂是另外的药剂(1)-(43)中的至少一种。

[0549] 所述戊聚糖多硫酸盐可以包括在进一步包括如上所述的至少一种载体、赋形剂或填充剂的药物组合物中。在一种替代方案中, 所述渗透增强剂一起包含在与戊聚糖多硫酸盐的药物组合物中。如果另外的药剂被施用, 它可以包括在包括所述戊聚糖多硫酸盐的药物组合物中。可替代地, 它可以单独施用, 单独或作为包含至少一种载体、赋形剂或填充剂的第二药物组合物的一部分; 所述第二药物组合物不包括戊聚糖多硫酸盐。所述戊聚糖多硫酸盐和另外的药剂的各种组合中, 如果使用的话, 在上文将戊聚糖多硫酸盐和另外的药剂包括在一种或多种药物组合物中的方式进行了描述; 所有这些组合都在本发明的范围之内。

[0550] 然而, 本发明的另一个方面是配制成用于治疗或预防与炎症相关的疾病或病症的药物组合物, 包括:

[0551] (1) 如上所述的治疗有效量的戊聚糖多硫酸盐;

[0552] (2) 如上所述的一定量的渗透增强剂用以改善戊聚糖多硫酸盐的生物利用度; 和

[0553] (3) 任选地, 药学上可接受的载体。

[0554] 所述药物组合物可以配制用于治疗类风湿性关节炎, 幼年型类风湿性关节炎, 骨关节炎, 银屑病, 银屑病关节炎, 强直性脊柱炎, 红斑狼疮, 多发性硬化症, 或哮喘。典型地, 所述疾病或病症是类风湿性关节炎或骨关节炎。

[0555] 所述药物组合物可以进一步包含治疗有效量的用于治疗所述疾病或病症的至少一种另外的药剂。典型地, 所述另外的药剂是另外的药剂(1)-(43)中的至少一种。

[0556] 以下参考文献可能对理解本发明是有用的。这些参考文献不一定是现有技术且在本文未标识为现有技术。这些参考文献在本文通过在括号中的标号提及,例如(1)。

[0557] 1.Parsons,C.L.,et al.,Abnormal sensitivity to intravesical potassium in interstitial cystitis and radiation cystitis.Neurourol Urodyn.1994;13(5):515-20.

[0558] 2.Parsons,C.L.,The role of the urinary epithelium in the pathogenesis of interstitial cystitis/prostatitis/urethritis.Urology.2007;69(4Suppl):9-16.

[0559] 3.Hanno PM,Landis JR,Matthews-Cook Y,Kusek J,Nyberg L Jr The diagnosis of interstitial cystitis revisited:lessons learned from the National Institutes of Health Interstitial Cystitis Database study.J Urol.1999 Feb;161(2):553-7.

[0560] 4.Parsons,C.L.,et al.,Abnormal urinary potassium metabolism in patients with interstitial cystitis.J Urol.2005;173(4):1182-5.

[0561] 5.Parsons,C.L.,et al.,The role of urinary potassium in the pathogenesis and diagnosis of interstitial cystitis.J Urol.1998;159(6):1862-6;discussion 1866-7.

[0562] 6.Hassan AA,Elgamal SA,Sabaa MA,Salem K Evaluation of intravesical potassium sensitivity test and bladder biopsy in patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome.Int J Urol.2007 Aug;14(8):738-42.

[0563] 7.Daha,L.,et al.,Comparative(saline vs.0.2M potassium chloride) assessment of maximum bladder capacity:a well tolerated alternative to the 0.4M potassium sensitivity test(PST).J Urol.2001;165(suppl):68.

[0564] 8.Philip,J.,S.Willmott,and P.Irwin,Interstitial cystitis versus detrusor overactivity:a comparative,randomized,controlled study of cystometry using saline and 0.3 M potassium chloride.J Urol.2006;175(2):566-70; discussion 570-1.

[0565] 9.Abrams P,Hanno P,Wein A Overactive Bladder and Painful Bladder Syndrome:There Need not be Confusion.Neurourology and Urodynamics 24:149-150 (2005)

[0566] 10.Parsons,C.L.,et al.,The prevalence of interstitial cystitis in gynecologic patients with pelvic pain,as detected by intravesical potassium sensitivity.Am J Obstet Gynecol.2002;187(5):1395-400.

[0567] 11.Parsons CL,The potassium sensitivity test:a new gold standard for diagnosing and understanding the pathophysiology of interstitial cystitis.J Urol.2009 Aug;182(2):432-4

[0568] 12.Parsons CL,Successful management of radiation cystitis with sodium pentosanpolysulfate.J Urol.1986 Oct;136(4):813-4

[0569] 13.Parsons CL,et al Treatment of interstitial cystitis with intravesical heparin Br J Urol.1994 May;73(5):504-7).

[0570] 14.Parsons CL et al,A quantitatively controlled method to study prospectively interstitial cystitis and demonstrate the efficacy of pentosanpolysulfate.J Urol.1993 Sep;150 (3) :845-8)

[0571] 15.Parsons CL et al,Inhibition of sodium urate crystal adherence to bladder surface by polysaccharide.J Urol.1985 Sep;134 (3) :614-6.

[0572] 16.Mousa SA et al,Pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral heparin solid dosage form in healthy human subjects.J Clin Pharmacol.2007 Dec;47 (12) :1508-20.

[0573] 本发明的优点

[0574] 本发明提供用于口服治疗LUDE或与LUDE相关的疾病、病症或综合征改进的治疗方法和组合物,包括间质性膀胱炎,膀胱过动症(OAB),前列腺炎(CP/CPSP),尿道综合征(美国)和妇科慢性盆腔疼痛(CPP),肾结石,放射性膀胱炎,和泌尿系统感染以及其他疾病和病症,例如选自由HIV感染、前列腺癌、骨关节炎、朊病毒疾病、包括变体克罗伊茨费尔特-雅各布病、炎性心肌损伤、骨坏死、椎间盘变性、阿尔茨海默病中 β -淀粉样蛋白诱导的毒性及动脉粥样硬化组成的组中的疾病和病症,以及一些炎症相关的疾病和病症,包括类风湿性关节炎、青少年类风湿性关节炎、牛皮癣关节炎、强直性脊柱炎、红斑狼疮、多发性硬化症和哮喘。根据本发明的治疗方法和组合物,使得药理学活性剂戊聚糖多硫酸钠的口服递送和生物利用度改善并且很好地被患者接受。它们没有副作用并且可与治疗LUDE的其它疗法同时使用,或者,可选地,选自由HIV感染、前列腺癌、骨关节炎、朊病毒疾病、包括变体克罗伊茨费尔特-雅各布病、炎性心肌损伤、骨坏死、椎间盘变性、阿尔茨海默病中 β -淀粉样蛋白诱导的毒性、动脉粥样硬化和异常凝血组成的组中的疾病和病症。

[0575] 根据本发明的制备口服治疗LUDE或与LUDE相关的疾病、病症或综合征,包括间质性膀胱炎、膀胱过动症(OAB)、前列腺炎(CP/CPSP)、尿道综合征(US)和妇科慢性盆腔疼痛(CPP)、肾结石、放射性膀胱炎、和泌尿系统感染,或者,选自HIV感染、前列腺癌、骨关节炎、朊病毒病、包括变异克雅氏病、炎性心肌损伤、骨坏死、椎间盘变性、阿尔茨海默病中 β -淀粉样蛋白诱导的毒性、动脉粥样硬化和凝血异常组成的组中的疾病或病症,以及类风湿性关节炎、幼年类风湿性关节炎、银屑病关节炎、强直性脊柱炎、红斑狼疮、多发性硬化症和哮喘的药物的方法具备工业实用性。根据本发明的药物组合物作为物质的组合物也具有工业适用性。

[0576] 本发明的方法权利要求,提供的不仅是自然法则的一般应用,除了在权利要求中记载或暗示的自然法则的具体应用,这些实施的方法步骤需要采用除本领域公知的方法步骤以外的特定方法步骤,从而将权利要求书中记载的范围限制到此处记载的特定的应用范围。在某些情况下,这些权利要求是针对使用现有药物的新方法。

[0577] 关于数值的范围,除非上下文清楚地另外指明,本发明包括所述范围的上限和下限之间的每个中间值,直到下限单位的至少十分之一。此外,除非从所述范围具体排除,本发明包括任何其它所述中间值和范围包括所述范围的上限和下限之中的一个或两者。

[0578] 除非另有定义,本文使用的所有技术和科学术语的含义是指那些本发明所属的领域中的普通技术人员的通常的理解。本领域的普通技术人员也将理解,类似或等同于本文描述的任何方法和材料也可用于实施或测试本发明。

[0579] 本文所讨论的出版物和专利仅仅是为了先于本申请的申请日的公开。没有什么理由可以被解释为承认本发明无权早于在先发明的优点。进一步地,所提供的出版物的日期可能不同于其实际出版日期,其需要被独立地确认。

[0580] 所有引用的出版物通过整体引用并入本文中,包括所有公开的专利、专利申请和参考文献,以及已被纳入到这些出版物的公布文件。然而,通过引用并入本文的任何出版物是指信息已被公开发布,申请人不承认在本申请的申请日之后公布的任何信息是现有技术。

[0581] 如在本说明书和所附权利要求书中所使用的,单数形式包括复数形式。此处所使用的术语的目的是仅用于描述特定的实施例,而不是意在限制。例如,术语“一”、“一个”和“所述”包括复数形式,除非内容另有明确说明。另外,在一系列元素前的术语“至少”要理解为指该系列中的每个元素。本文说明性地描述的发明可以适当地在不存在任何要素、一种或多种限制的情况下实施,本文未具体公开。因此,例如,术语“包括”、“包含”、“有…组成”等应被宽泛并非限制性解读。另外,术语和这里所用的表达已经被用作描述的术语而非限制,并且无意使用这样的术语和排除所示的未来的任何等同物表达的和描述或它们的任何部分,并且认识到,在本发明的权利范围内的各种修改是可能的。因此,应当理解,虽然本发明已通过优选实施方案和任选的特征,在此公开的基础上可以由本领域的技术人员可以对本发明进行修改和变化,应当理解的是,本领域的技术人员可以进行所述改变或修改而不脱离本发明的范围和精神。本发明已被广泛地和一般地进行描述。每个落入一般性公开范围内的更低的种类和亚属分组也构成本发明的一部分。这包括每个发明的带有附带条件或消极限制从该属中去除任何主题,无论该材料是否具体进行一般性描述。此外,当本发明的特征或各方面以马库什基团来描述,那些本领域中受过教育的人会认识到本发明也因此以马库什组的任何个别成员或成员的亚组来进行描述。也应该理解,如上所述说明书旨在解释而非进行限制。在阅读如上所述说明书后许多实施方案将是显而易见的。因此本发明的范围应当不参考上述描述来确定,而应当参照所附权利要求来确定的,以及这些权利要求享有权利的全部等价范围。本领域的技术人员能够明白,或能够使用非常规实验,以确定许多等同于所描述发明的具体实施方案。这样的等同方案被以下权利要求所涵盖。