



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 103857440 B

(45)授权公告日 2018.09.25

(21)申请号 201280040827.4
 (22)申请日 2012.06.22
 (65)同一申请的已公布的文献号
 申请公布号 CN 103857440 A
 (43)申请公布日 2014.06.11
 (30)优先权数据
 1770/DEL/2011 2011.06.22 IN (续)
 (85)PCT国际申请进入国家阶段日
 2014.02.21
 (86)PCT国际申请的申请数据
 PCT/US2012/043717 2012.06.22
 (87)PCT国际申请的公布数据
 W02012/177986 EN 2012.12.27
 (73)专利权人 维奥姆生物科学有限公司
 地址 印度德里
 (72)发明人 阿希杰特·S·巴帕特
 戈塔米·马赫什 (续)
 (74)专利代理机构 北京信慧永光知识产权代理
 有限责任公司 11290
 代理人 洪俊梅 张淑珍

(51)Int.Cl.
 A61K 47/54(2017.01) (续)
 (56)对比文件
 TW 200838561 A,2008.10.01,
 WO 2008034019 A2,2008.03.20,
 TW 200838561 A,2008.10.01,
 WO 2008034019 A2,2008.03.20,
 WO 9015628 ,1990.12.27,
 US 20070292404 A1,2007.12.20,
 WO 2007023398 A2,2007.03.01,
 Andrea Guiotto.PEGylation of the
 antimicrobial peptide nisin A: problems
 and.《Il Farmaco》.2003,第58卷(第1期),第45-
 50页. (续)

审查员 许慧

权利要求书6页 说明书79页 附图52页

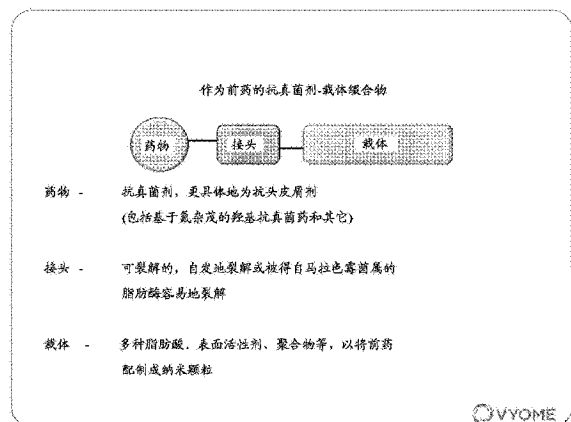
(54)发明名称

基于缀合物的抗真菌和抗细菌前药

(57)摘要

本发明提供了基于缀合物的抗真菌或抗细菌前药,其通过用至少一个接头和/或载体偶联至少一个抗真菌剂或抗细菌剂而形成。所述前药具有或:(i)(AFA)_m-X-(L)_n;(ii)[(AFA)_m'-X]_p-L;(iii)AFA-[X-(L)_n']_q;或(iv)(AFA)_m"-X,其中:AFA是抗真菌剂或抗细菌剂;L是载体;X是接头;m的范围为1-10;n的范围为2-10;m'是1-10;p是1-10;n'是1-10;且q是1-10,前提条件是,q'和n不都是1;且m"是1-10。本发明也提供了包含基于缀合物的前药的纳米颗粒。另外,本发明也提供了纳米颗粒形式的未缀合的抗真菌剂和抗细菌剂。

CN 103857440 B



[接上页]

(30) 优先权数据

61/514,305 2011.08.02 US

(72) 发明人 拉杰什·S·戈卡莱

赛阿里·S·沙阿

希莱蒂塔亚·森古普塔

苏当安德·普拉萨德

苏马纳·高希 祖雷斯·R·沙赖

尼迪·阿罗拉 D·斯里达·雷迪

马利克·米什拉 基尔提·巴贾杰

A61K 8/02(2006.01)*A61K 8/49*(2006.01)*A61K 8/60*(2006.01)*A61K 8/34*(2006.01)*A61Q 19/10*(2006.01)*A61Q 19/00*(2006.01)*A61Q 5/02*(2006.01)*A61Q 5/12*(2006.01)**(51) Int.Cl.***A61K 47/60*(2017.01)*A61K 45/00*(2006.01)*A61K 31/496*(2006.01)*A61K 31/7056*(2006.01)*A61K 31/085*(2006.01)*A61P 31/10*(2006.01)*A61P 31/04*(2006.01)*A61P 17/10*(2006.01)**(56) 对比文件**

Hu Yang et al. Penicillin V-conjugated PEG-PAMAM star polymers.《Journal of biomaterials science, polymer edition》.2003,第14卷(第10期),第1043-1056页.

Agnieszka K. Muszanska et al. Pluronicelysozyme conjugates as anti-adhesive and antibacterial bifunctional.《Biomaterials》.2011,第32卷(第26期),第6333-6341页.

1. 下式的基于缀合物的抗真菌前药:

(i) $(\text{AFA})_m\text{-X-(L)}_n$, 其中:AFA是抗真菌剂;L是载体;X是接头;m的范围为1-10;且n的范围为2-10;

(ii) $[(\text{AFA})_{m'}\text{-X}]_p\text{-L}$, 其中:AFA是抗真菌剂;L是载体;X是接头; m' 是1-10;且p是1、3、4或5;或者

(iii) $\text{AFA-[X-(L)}_n\text{)]}_q$, 其中:AFA是抗真菌剂;L是载体;X是接头; n' 是1-10;且q是1-10, 前提条件是,q和 n' 不都是1;以及

其中,上述(i)-(iii)中的所述接头为:

$-\text{CH}(\text{R}^1)-$, 其中 R^1 是H或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基,其任选地被杂原子、芳基、杂芳基、环基和杂环基中的一个或多个取代;

并且其中,所述载体是包含 $\text{C}_6\text{-C}_{26}$ 烷基的脂肪酸,其任选地被杂原子、芳基、杂芳基、环基或杂环基取代;

并且其中,所述接头被脂肪酶裂解。

2. 根据权利要求1所述的基于缀合物的前药,其中 m' 和p是1。

3. 根据权利要求1所述的基于缀合物的前药,其中q是1且 n' 是2。

4. 根据权利要求1所述的基于缀合物的前药,其中所述基于缀合物的前药是纳米颗粒。

5. 根据权利要求4所述的基于缀合物的前药,其中所述纳米颗粒的尺寸为1nm至1000nm。

6. 根据权利要求1-5中的任一项所述的基于缀合物的前药,其中所述前药配制选自以下的纳米颗粒:脂质体、聚合纳米颗粒、纳米乳剂、自微乳化药物递送系统(SMEDDS)、固体-脂质纳米颗粒、纳米结构化的液晶和它们的任意组合。

7. 根据权利要求6所述的基于缀合物的前药,其中所述纳米颗粒的尺寸为20nm-500nm。

8. 根据权利要求1-5中的任一项所述的基于缀合物的前药,其中所述接头连接至所述抗真菌剂的氮杂茂部分的环-氮,或者所述接头连接至所述抗真菌剂的羟基。

9. 根据权利要求1所述的基于缀合物的前药,其中所述接头被得自真菌马拉色霉菌属的脂肪酶裂解。

10. 根据权利要求9所述的基于缀合物的前药,其中所述真菌属于马拉色霉菌属。

11. 根据权利要求1-5中的任一项所述的基于缀合物的前药,其中所述抗真菌剂包含氮杂茂部分或羟基。

12. 根据权利要求1-5中的任一项所述的基于缀合物的前药,其中所述抗真菌剂选自:氟康唑、艾沙康唑、伊曲康唑、酮康唑、咪康唑、克霉唑、伏立康唑、泊沙康唑、雷夫康唑、那他霉素、鲁斯霉素、制霉菌素、两性霉素B、棘球白素、科赛斯、普拉米星、贝那米星、华光霉素、粪壳菌素、烯丙胺、三氯生、吡罗克酮、丁苯吗啉、特比萘芬和抗真菌肽。

13. 根据权利要求1-5中的任一项所述的基于缀合物的前药,其中所述载体包含羧基或羟基。

14. 根据权利要求1-5中的任一项所述的基于缀合物的前药,其中所述载体是未取代的包含 $\text{C}_6\text{-C}_{26}$ 烷基的脂肪酸。

15. 根据权利要求1-5中的任一项所述的基于缀合物的前药,其中所述载体是选自以下的脂肪酸:辛酸、壬酸、癸酸、十一烷酸、月桂酸、十三烷酸、肉豆蔻酸、十五烷酸、棕榈酸、十

七烷酸、硬脂酸、十九烷酸、花生酸、二十一烷酸、山嵛酸、二十三烷酸、木蜡酸、二十五烷酸、蜡酸、二十七烷酸、褐煤酸、肉豆蔻烯酸、棕榈油酸、十六烯-6-酸、油酸、反油酸、异油酸、亚油酸、反亚油酸、 α -亚麻酸、 γ -亚麻酸、花生四烯酸、二十碳五烯酸、芥酸、二十二碳六烯酸、顺式-11-十八碳烯酸、顺式-11-二十碳烯酸、十一烯酸、顺式-13-二十二碳烯酸、新庚酸、新壬酸、新癸酸和异硬脂酸。

16. 根据权利要求1-5中的任一项所述的基于缀合物的前药,其中所述载体选自:十一烯酸;棕榈酸;油酸、亚油酸和月桂酸。

17. 根据权利要求1-5中的任一项所述的基于缀合物的前药,其中所述缀合物是酮康唑棕榈酸甲酯、酮康唑棕榈酸1-乙酯、酮康唑月桂酸甲酯、酮康唑月桂酸1-乙酯、酮康唑十一烯酸甲酯、酮康唑十一烯酸1-乙酯、酮康唑油酸甲酯、酮康唑油酸1-乙酯、酮康唑亚油酸甲酯或酮康唑亚油酸1-乙酯。

18. 一种纳米颗粒,其包含:(i) 权利要求1-17中的任一项所述的基于缀合物的前药;和(ii) 第二组分,所述第二组分选自脂质、聚合物或它们的组合。

19. 根据权利要求18所述的纳米颗粒,其中基于所述纳米颗粒的总重量,所述第一组分是0.01重量%至99重量%。

20. 根据权利要求18或19所述的纳米颗粒,其中基于所述纳米颗粒的总重量,所述脂质是0.01重量%至99重量%。

21. 根据权利要求18或19所述的纳米颗粒,其中所述第一组分和所述第二组分没有共价地彼此连接。

22. 根据权利要求18或19所述的纳米颗粒,其中所述纳米颗粒选自:脂质体、聚合纳米颗粒、纳米乳剂、自微乳化药物递送系统(SMEDDS)、固体-脂质纳米颗粒(SLN)、纳米结构化的液晶、基于白蛋白的纳米颗粒、树枝状聚合物、碳纳米管、纳米结构化的脂质载体(NLC)、聚合物囊泡、纳米晶体。

23. 根据权利要求18或19所述的纳米颗粒,其中纳米颗粒的尺寸为1nm至1000nm。

24. 根据权利要求18或19所述的纳米颗粒,其中所述纳米颗粒的尺寸为20nm至500nm。

25. 根据权利要求18或19所述的纳米颗粒,其中所述纳米颗粒进一步包含表面活性剂。

26. 根据权利要求25所述的纳米颗粒,其中基于所述纳米颗粒的总重量,所述表面活性剂是0.01重量%至30重量%。

27. 根据权利要求18或19所述的纳米颗粒,其中所述纳米颗粒进一步包含载体或赋形剂。

28. 根据权利要求27所述的纳米颗粒,其中基于所述纳米颗粒的总重量,所述赋形剂是0.01重量%至30重量%。

29. 根据权利要求18或19所述的纳米颗粒,其中所述脂质选自:脂肪酸、脂肪醇、甘油酯、磷脂、鞘脂、甾醇脂质、戊二烯醇脂质、糖脂质、聚酮化合物和它们的任意组合。

30. 根据权利要求18或19所述的纳米颗粒,其中所述脂质为甘油磷脂。

31. 根据权利要求29所述的纳米颗粒,其中所述甘油酯选自甘油单酯、甘油二酯和甘油三酯。

32. 根据权利要求18或19所述的纳米颗粒,其中所述脂质选自:三棕榈酸甘油酯、鲸蜡醇聚醚-10, 蛋卵磷脂、大豆卵磷脂、单辛酸甘油酯、Capmul MCM C10, 三辛酸甘油酯/癸酸甘

油酯、二硬脂酸甘油酯(I型)EP、月桂酸、十三烷酸、肉豆蔻酸、十五烷酸、棕榈酸、十七烷酸、硬脂酸、十九烷酸、花生酸、二十一烷酸、山嵛酸、二十三烷酸、木蜡酸、二十五烷酸、蜡酸、二十七烷酸、褐煤酸、二十九烷酸、蜂花酸、三十一烷酸、紫胶蜡酸、三十三烷酸、格地酸、蜡塑酸(Ceroplastic acid)、三十六烷酸(Hexatriacontylic acid)、 α -亚麻酸、十八碳四烯酸、二十碳五烯酸、二十二碳六烯酸、亚油酸、 γ -亚麻酸、二高- γ -亚麻酸、花生四烯酸、油酸、反油酸、二十碳烯酸、芥酸、神经酸、Mead、肉豆蔻烯酸、棕榈油酸、十六烯-6-酸、异油酸、反亚油酸、辛酸、壬酸、癸酸、十一烷酸、顺式-11-十八碳烯酸、顺式-11-二十碳烯酸、十一烯酸、顺式-13-二十二碳烯酸、新庚酸、新壬酸、新癸酸、异硬脂酸、10-十一碳烯酸、磷脂酸、磷脂酰乙醇胺(脑磷脂,PE)、磷脂酰胆碱(卵磷脂,PC)、磷脂酰丝氨酸(PS)、磷脂酰肌醇(PI)、磷脂酰肌醇磷酸酯(PIP)、磷脂酰肌醇双磷酸酯(PIP2)、磷脂酰肌醇三磷酸酯(PIP3)、神经酰胺磷酸胆碱、神经酰胺磷酸基乙醇胺、神经酰胺磷酸基甘油、胆甾烷、胆烷、孕烷、雄烷、雌烷、胆固醇、辛醇、2-乙基己醇、壬醇、癸醇、十一烷醇、月桂醇、十三烷醇、肉豆蔻醇、十五烷醇、鲸蜡醇、棕榈油醇、十七烷醇、硬脂醇、异硬脂醇、反油醇、油醇、亚油醇、反油酸亚油醇、亚麻醇、反油酸亚麻醇、蓖麻油醇、十九烷醇、花生醇、二十一烷醇、山嵛醇、芥醇、木蜡醇、蜡醇、1-二十七烷醇、褐煤醇、二十八烷醇、1-二十九烷醇、蜂蜡醇、蜂花醇、1-三十二烷醇、三十四烷醇、鲸蜡硬脂醇、丙二醇二癸酸酯、1,3-丙二醇二辛酸酯、饱和的C12-C18脂肪醇的辛酸/癸酸酯、丙二醇二癸酰基癸酸酯、1,3-丙二醇二辛酸酯/二癸酸酯、甘油基三辛酸酯/三癸酸酯、辛酸/癸酸甘油三酯、甘油基三辛酸酯/癸酸酯/月桂酸酯、三辛酸甘油酯/癸酸甘油酯、三乙酸甘油酯、三辛酸甘油酯、三油精和它们的任意组合。

33. 一种个人护理组合物,其包含有效量的根据权利要求1-17中的任一项所述的基于缀合物的前药或根据权利要求18-32中的任一项所述的纳米颗粒。

34. 根据权利要求33所述的个人护理组合物,其中所述组合物进一步包含药物或表面试剂。

35. 根据权利要求34所述的个人护理组合物,其中所述药物或所述表面试剂选自:改善或根除老年斑、角化病和皱纹的药物或表面试剂;局部镇痛药和麻醉药;抗痤疮剂;抗菌剂;抗酵母剂;抗真菌剂;抗病毒剂;抗头皮屑剂;抗皮炎剂;抗组胺剂;止痒剂;止吐剂;抗晕动病剂;抗炎剂;抗过度角质层分离剂;止汗剂;抗银屑病剂;抗皮脂溢剂;护发素和头发处理剂;抗老化剂和抗皱纹剂;遮阳剂和防晒剂;皮肤光亮剂;脱色剂;维生素;皮质类固醇;鞣剂;保湿剂;激素;维A酸类;龈疾病或口腔护理剂;局部心血管试剂;颗粒、硬结和疣除去剂;脱毛剂;和它们的任意组合。

36. 根据权利要求34或35所述的个人护理组合物,其中所述药物或所述表面试剂选自:壬二酸、三氯生、 α -羟酸、羟乙酸、扁桃酸、 β -羟酸、水杨酸、多羟酸、乳糖酸、半乳糖、葡糖酸、阿达帕林、阿巴卡韦、醋丁洛尔、对乙酰氨基酚、醋氨沙洛、乙酰唑胺、乙酰氧肟酸、乙酰基水杨酸、阿维A、阿氯米松、阿伐斯汀、芬太尼、阿昔洛韦、阿达帕林、阿德福韦二匹伏酯、腺苷、沙丁胺醇、阿夫唑嗪、别嘌醇、别黄嘌呤、阿莫曲坦、阿普唑仑、阿普洛尔、醋酸铝、氯化铝、水合氯化铝、氢氧化铝、金刚烷胺、阿米洛利、氨吡啶、氨基苯甲酸(PABA)、氨基己酸、氨基水杨酸、胺碘酮、阿米替林、氨氯地平、阿莫卡嗪、阿莫地喹、阿莫罗芬、阿莫沙平、苯丙胺、氨苄西林、阿那格雷、阿那曲唑、地蒎酚、阿扑吗啡、阿瑞匹坦、熊果苷、阿立哌唑、抗坏血酸、抗坏血酸棕榈酸酯、阿扎那韦、阿替洛尔、阿托西汀、阿托品、硫唑嘌呤、壬二酸、氮卓斯汀、阿奇霉

素、杆菌肽、二丙酸倍氯米松、贝美格、贝那普利、苜氟噻嗪、苯佐卡因、苯佐那酯、二苯甲酮、苯扎托品、苜普地尔、二丙酸倍他米松、戊酸倍他米松、溴莫尼定、溴苯那敏、布比卡因、丁丙诺啡、安非他酮、布立马胺、布替萘芬、布康唑、卡麦角林、咖啡酸、咖啡因、卡泊三烯、樟脑、坎地沙坦酯、辣椒素、卡马西平、头孢妥仑匹酯、头孢吡肟、头孢泊肟酯、塞来考昔、西替利嗪、西维美林、壳聚糖、氯氮卓、氯己定、氯喹、氯噻嗪、氯二甲酚、氯苯那敏、氯丙嗪、氯磺丙脲、环吡酮、西洛他唑、西咪替丁、西那卡塞、环丙沙星、西酞普兰、柠檬酸、克拉屈滨、克拉霉素、氯马斯汀、克林霉素、氯碘羟喹、丙酸氯倍他索、氯米芬、可乐定、氯吡格雷、克霉唑、氯氮平、可卡因、可待因、色甘酸、克罗米通、赛克力嗪、环苯扎林、环丝氨酸、阿糖胞苷、达卡巴嗪、达福普汀、氨苯砜、达托霉素、柔红霉素、去铁胺、脱氢表雄酮、地拉韦啉、地昔帕明、地氯雷他定、去氨加压素、去羟米松、地塞米松、右美托咪定、右哌甲酯、右丙亚胺、右苯丙胺、地西洋、双环维林、去羟肌苷、双氢可待因、双氢吗啡、地尔硫卓、6,8-二巯基辛酸(二氢硫辛酸)、苯海拉明、地芬诺酯、双嘧达莫、丙吡胺、多巴酚丁胺、多非利特、多拉司琼、多奈哌齐、多巴酯、多巴酰胺、多巴胺、多佐胺、多塞平、多柔比星、多西环素、多西拉敏、多西平、度洛西汀、达克罗宁、益康唑、依氟鸟氨酸、依来曲坦、恩曲他滨、依那普利、麻黄碱、肾上腺素、麻黄宁、表柔比星、依替巴肽、麦角胺、红霉素、艾司西酞普兰、艾司洛尔、埃索美拉唑、艾司唑仑、雌二醇、依他尼酸、炔雌醇、依替卡因、依托咪酯、泛昔洛韦、法莫替丁、非洛地平、芬太尼、阿魏酸、非索非那定、氟卡尼、氟康唑、氟胞嘧啶、醋酸肤轻松、醋酸氟轻松、5-氟尿嘧啶、氟西汀、氟奋乃静、氟西洋、氟伏沙明、福莫特罗、吠塞米、半乳糖二酸内酯、半乳糖酸、半乳糖酸内酯、加兰他敏、加替沙星、吉非替尼、吉西他滨、吉米沙星、羟乙酸、灰黄霉素、愈创甘油醚、胍乙啶、N-脘基组胺、氟哌啶醇、卤普罗近、己雷琐辛、后马托品、胡莫柳酯、胍屈嗪、氢氯噻嗪、氢化可的松、氢化可的松21-乙酸酯、氢化可的松17-丁酸酯、氢化可的松17-戊酸酯、氢吗啡酮、氢醌、氢醌单醚、羟嗪、莨菪碱、次黄嘌呤、布洛芬、鱼石脂、伊达比星、伊马替尼、丙米嗪、咪喹莫特、茛地那韦、吡哌美辛、厄贝沙坦、伊立替康、异他林、异丙肾上腺素、伊曲康唑、卡那霉素、氯胺酮、酮色林、酮康唑、酮洛芬、酮替芬、曲酸、拉贝洛尔、乳酸、乳糖酸、拉米夫定、拉莫三嗪、兰索拉唑、来曲唑、亮丙瑞林、左旋沙丁胺醇、左氧氟沙星、利多卡因、利奈唑胺、洛贝林、洛哌丁胺、氯沙坦、洛沙平、麦角二乙基酰胺、磺胺米隆、苹果酸、麦芽糖酸、扁桃酸、马普替林、甲苯达唑、美卡拉明、美克洛嗪、甲氯环素、美金刚、薄荷醇、哌替啶、甲哌卡因、巯嘌呤、麦司卡林、甲基福林、奥西那林、间羟胺、二甲双胍、美沙酮、甲基苯丙胺、甲氨蝶呤、甲氧明、甲基多巴酯、甲基多巴酰胺、3,4-亚甲基二氧基甲基苯丙胺、甲基乳酸、烟酸甲酯、哌甲酯、水杨酸甲酯、甲硫米特、美托拉宗、美托洛尔、甲硝唑、美西律、咪康唑、咪达唑仑、米多君、麦格司他、米诺环素、米诺地尔、米氮平、米托蒽醌、莫昔普利拉、吗茛酮、莫诺苯宗、吗啡、莫西沙星、莫索尼定、莫匹罗星、纳多洛尔、萘替芬、纳布啡、纳美芬、纳洛酮、萘普生、奈法唑酮、奈非那韦、新霉素、奈韦拉平、尼卡地平、烟碱、硝苯地平、尼莫地平、尼索地平、尼扎替丁、去甲肾上腺素、制霉菌素、奥克巴胺、奥曲肽、甲氧基肉桂酸辛酯、水杨酸辛酯、氧氟沙星、奥氮平、奥美沙坦酯、奥洛他定、奥美拉唑、昂丹司琼、奥昔康唑、氧代震颤素、羟苯甲酮、奥昔布宁、羟考酮、羟甲唑啉、帕地马酯0、帕洛诺司琼、泛酸、泛酰基内酯、帕罗西汀、匹莫林、喷昔洛韦、青霉胺、青霉素、喷他佐辛、戊巴比妥、喷司他丁、己酮可可碱、培高利特、培哌普利、扑灭司林、苯环利定、苯乙肼、非尼拉敏、芬美曲秦、苯巴比妥、苯酚、酚苄明、酚妥拉明、去氧肾上腺素、苯丙醇胺、苯妥英、毒扁豆碱、毛果芸香碱、匹莫齐特、吡哌洛尔、

吡格列酮、匹哌马嗪、胡椒基丁醚、哌仑西平、鬼臼毒素、鬼臼树脂、普拉克索、普莫卡因、哌唑嗪、泼尼松、普瑞特罗、丙胺卡因、普鲁卡因胺、普鲁卡因、丙卡巴肼、丙嗪、异丙嗪、丙酸异丙嗪、普罗帕酮、右丙氧芬、普萘洛尔、丙硫氧嘧啶、普罗替林、伪麻黄碱、除虫菊酯、美吡拉敏、乙胺嘧啶、喹硫平、喹那普利、喹乙宗、奎尼丁、奎奴普丁、雷贝拉唑、利舍平、间苯二酚、视黄醛、13-顺式视黄酸、视黄酸、视黄醇、乙酸视黄酯、棕榈酸视黄酯、利巴韦林、核糖酸、核糖酸内酯、利福平、利福喷汀、利福昔明、利鲁唑、金刚乙胺、利塞膦酸、利培酮、利托君、卡巴拉汀、利扎曲普坦、罗匹尼罗、罗哌卡因、水杨酰胺、水杨酸、沙美特罗、东莨菪碱、司来吉兰、二硫化硒、5-羟色胺、舍吡啶、舍曲林、西布曲明、西地那非、索他洛尔、链霉素、士的宁、硫康唑、磺胺苯、磺胺苯酰、磺胺溴二甲嘧啶、磺胺醋酰、磺胺氯达嗪、磺胺西汀、磺胺嘧啶、磺胺地索辛、磺胺多辛、磺胺胍诺、磺胺林、磺胺甲二唑、磺胺甲噁唑、磺胺、磺胺吡嗪、磺胺吡啶、柳氮磺吡啶、磺胺异噁唑、磺胺噁唑、磺胺异噁唑、他达拉非、坦洛新、酒石酸、他扎罗汀、替加色罗、泰利霉素、替米沙坦、替莫唑胺、替诺福韦酯、特拉唑嗪、特比萘芬、特布他林、特康唑、特非那定、丁卡因、四环素、四氢唑林、可可碱、茶碱、噻苯唑、硫利达嗪、替沃噻吨、麝香草酚、噻加宾、噻吗洛尔、替硝唑、噻康唑、替罗非班、替扎尼定、妥布霉素、妥拉唑林、甲苯磺丁脲、托萘酯、托特罗定、曲马多、反苯环丙胺、曲唑酮、曲安奈德、二乙酸曲安西龙、己曲安奈德、氨苯蝶啶、三唑仑、三氯生、三氟丙嗪、甲氧苄啶、曲米帕明、曲吡那敏、曲普利啶、氨丁三醇、托品酸、酪胺、十一烯酸、脲、尿刊酸、熊去氧胆酸、伐地那非、文拉法辛、维拉帕米、醋酸维生素E、伏立康唑、华法林、黄嘌呤、扎鲁司特、扎来普隆、巯氧吡啶锌、齐拉西酮、佐米曲普坦、唑吡坦和它们的任意组合。

37. 根据权利要求33-35中的任一项所述的个人护理组合物,其中所述组合物进一步包含至少一种选自以下的化妆品原料或佐剂:抗氧化剂、防腐剂、填充剂、表面活性剂、UVA和/或UVB防晒剂、香料、稠化剂、润湿剂、阴离子聚合物、非离子聚合物、两性聚合物、粘度/泡沫稳定剂、遮光剂/珠光剂、掩蔽剂、稳定剂、头发调理剂、保湿剂、抗静电剂、防冻剂、缓冲剂、染料、颜料、烃、酯、脂肪醇、脂肪酸、乳化剂、粘度改进剂、基于有机硅的材料、软化剂、湿润剂、成膜物质、着色剂、螯合剂、防腐剂、抗氧化剂、pH调节剂、防水剂、干燥感觉调节剂、维生素、植物提取物、羟酸、有机防晒剂、无机防晒剂和阴暗鞣剂。

38. 根据权利要求33-35中的任一项所述的个人护理组合物,其中所述组合物进一步包含基于肽的无机防晒剂。

39. 根据权利要求33-35中的任一项所述的个人护理组合物,其中所述个人护理组合物是选自以下的护发组合物:洗发剂、调理剂、染发液、洗剂、气雾剂、凝胶、摩丝和染发剂。

40. 根据权利要求33-35中的任一项所述的个人护理组合物,其中所述个人护理组合物是选自以下的皮肤养护组合物:洗剂、乳膏剂、凝胶、棒、喷雾剂、软膏剂、清洁固体条、糊剂、泡沫、粉剂、剃毛霜和拭子。

41. 根据权利要求40所述的个人护理组合物,其中,所述洗剂是清洁液体洗剂。

42. 根据权利要求1-17中的任一项所述的基于缀合物的前药或权利要求18-32中的任一项所述的纳米颗粒在制备用于治疗或预防受试者中的真菌或细菌感染的药物中的用途。

43. 根据权利要求42所述的用途,其中,将所述药物配制成用于表面施用或全身性施用。

44. 根据权利要求42或43所述的用途,其中所述真菌或细菌感染选自:口腔/阴道念珠

菌病、癣菌病、甲感染、耳感染和它们的任意组合。

45. 根据权利要求44所述的用途,其中,所述癣菌病为身体、头皮、胡须的癣感染,边缘性湿疹,或足癣。

46. 根据权利要求42或43所述的用途,其中所述受试者是哺乳动物。

47. 根据权利要求42或43所述的用途,其中所述受试者是人。

48. 根据权利要求42或43所述的用途,其中所述受试者是非人哺乳动物。

基于缀合物的抗真菌和抗细菌前药

[0001] 相关申请

[0002] 本申请要求2011年6月22日提交的印度专利申请号IN1770/DEL/201在美国法典第35篇第119(a)-119(d)条中的一条或多条下和2011年8月2日提交的美国临时申请号61/514,305在美国法典第35篇第119(e)条下的权益,两篇申请的内容通过引用整体并入本文。

技术领域

[0003] 本发明涉及个人护理产品领域。更具体地,本发明涉及通过用接头或载体偶联抗真菌剂或抗细菌剂而形成的基于缀合物的抗真菌和抗细菌前药以及包含所述基于缀合物的前药的纳米颗粒。本发明也涉及纳米颗粒形式的缀合的前药。本发明也涉及与一种或多种脂质在一起的纳米颗粒形式的未缀合的抗真菌剂和抗细菌剂。

背景技术

[0004] 头皮屑是一种造成皮肤的脱皮和片落的慢性头皮病症。没有完全明白头皮屑的原因。目前,认为马拉色霉菌属(*Malassezia*)的真菌是可能的致病菌(Dawson, Thomas L., J. Investig. Dermatol. Symp. Proc. (2007), 12:1519)。这些真菌高度依赖于外部脂质进行体外生长(Chen TA, Hill PV 2005, Vet Dermatol 16:4)。马拉色霉菌属的脂质依赖性可以通过脂肪酸合酶基因的明显缺失来解释(Jun Xu, 等人PNAS, 2007, 104:18730)。此外,合成脂肪酸的无能可以通过多种分泌型脂肪酶的存在来补足,以辅助收获宿主脂质。结果,这些真菌通过这些脂肪酶而代谢存在于皮脂中的甘油三酯,从而产生脂质副产物。这些脂质副产物中的一些对表皮顶层(即角质层)的穿透会在易感者中引起炎症应答,这会破坏体内稳态,从而造成角质层细胞的不稳定裂解。头皮屑的主要治疗是抗真菌剂的表面施用,其会降低头皮上的马拉色霉菌属水平。通常,将抗真菌剂作为洗发剂或其它护发组合物的组分施用于头皮。但是,抗头皮屑剂与头皮接触短时间段,从而需要长期重复使用护发组合物。持久的、耐久的头皮屑治疗将代表本领域中的进步。

[0005] 考虑到上述内容,存在对这样的抗头皮屑剂的需求:其为持久效应提供提高的耐久性,且容易地和廉价地制备。

发明内容

[0006] 本文描述了新颖的基于缀合物的抗真菌或抗细菌前药,其通过用至少一个接头和/或载体偶联至少一个抗真菌剂或抗细菌剂而形成。在某些实施方案中,所述基于缀合物的前药具有通式结构:

[0007] $(AFA)_m-X-(L)_n$, 其中:

[0008] AFA是抗真菌剂或抗细菌剂;

[0009] L是载体;

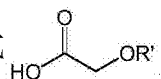
[0010] X是接头;

[0011] m的范围为2-10;且

- [0012] n的范围为2-10。
- [0013] 通常,m是2、3、4或5。且n是2、3、4或5。
- [0014] 在某些实施方案中,所述基于缀合物的前药具有通式:
- [0015] $[(AFA)_{m'}-X]_p-L$,其中:
- [0016] AFA是抗真菌剂或抗细菌剂;
- [0017] L是载体;
- [0018] X是接头;
- [0019] m'是1-10;且
- [0020] p是1-10。
- [0021] 通常,m是1、2、3、4或5。并且,p是1、2、3、4或5。在某些实施方案中,m'和p都是1。
- [0022] 在某些实施方案中,所述基于缀合物的前药具有通式:
- [0023] $AFA-[X-(L)_{n'}]_q$,其中:
- [0024] AFA是抗真菌剂或抗细菌剂;
- [0025] L是载体;
- [0026] X是接头;
- [0027] n'是1-10;且
- [0028] q是1-10,前提条件是,q'和n不都是1。
- [0029] 通常,n'是1、2、3、4或5。通常,q是1、2、3、4或5。在某些实施方案中,q是1,且n'是2。
- [0030] 在某些实施方案中,所述基于缀合物的抗真菌前药具有通式:
- [0031] $(AFA)_{m''}-X$,其中:
- [0032] AFA是抗真菌剂或抗细菌剂;
- [0033] X是接头;且
- [0034] m''是1-10。
- [0035] 通常,m''是1、2、3、4或5。在某些实施方案中,m''是2。
- [0036] 当缀合物包含2个或更多个抗真菌剂和/或抗细菌剂时,这样的试剂可以是相同的或不同的。类似地,当缀合物包含2个或更多个载体时,这样的试剂可以是相同的或不同的。
- [0037] 本文也描述了个人护理组合物,其包含有效量的本文描述的基于缀合物的抗真菌或抗细菌前药。
- [0038] 在另一个方面,本发明提供了一种用于治疗或预防头皮屑的方法,所述方法包括:将本文描述的个人护理组合物施用于有此需要的受试者的头皮。
- [0039] 在另一个方面,本发明提供了一种用于治疗或预防痤疮的方法,所述方法包括:将本文描述的个人护理组合物施用于有此需要的受试者的皮肤。

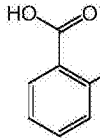
附图说明

[0040] 图1A-21显示了示例性的缀合的前药、载体和接头。在图13和14中,RC₂OH可以选自、但不限于:羧酸,其选自包含C₈至C₂₆碳链的饱和或不饱和脂肪酸;具有末端-CO₂H官能团的聚合物(例如,PLGA、PLA、HO₂C-PEG-CO₂H等);具有-CO₂H官能团的抗细菌剂,α-羟酸;β-羟酸;壬二酸;阿达帕林;羟乙酸或其式

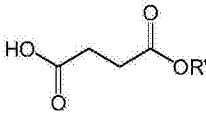


衍生物,其中R'可以是具有-CO₂H官能团的

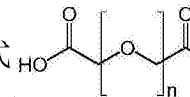
抗菌剂或可以用于调控缀合物(例如,PLGA)的‘亲水亲油平衡’的羧酸;水杨酸或其式



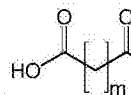
衍生物,其中R'可以是具有-CO₂H官能团的抗菌剂或可以用于调控缀合物(例如,PLGA)的‘亲水亲油平衡’的羧酸;氨基酸或肽、10-十一碳烯酸、琥珀酸或其式



的衍生物,其中R'是具有-OH官能团的抗菌剂或可以用于调控缀合物(例如,HO-PEG-OH)的‘亲水亲油平衡’的醇。在图17和20中,R(CO₂H)₂可以是任意的二元羧酸,例

如,R(CO₂H)₂可以选自壬二酸、式  的含氧二元酸(oxadiazole acid)(其中n是1-

500)、式  的PEG-二琥珀酸酯(其中n是1-500);式



的二元酸,其中m是1-28;天冬氨酸、谷氨酸、在两端具有-CO₂H官能团的聚合物(例如,HO₂C-PEG-CO₂H);或在两端具有-CO₂H官能团的天然的或合成的接头。

[0041] 图22是本发明的缀合的前药的示意图。

[0042] 图23和24显示了本文描述的包含克林霉素十一烷烯(图23)和月桂酸克林霉素(图24)的纳米颗粒的尺寸分布。

[0043] 图25-27是基于TEG的缀合物(图25)、基于亚甲基和亚乙基的缀合物(图26)、KMP和KAH缀合物(图27)的MIC琼脂平板测定的照片。使用的药物的浓度是0.0625μg/ml至16μg/ml(图25)、0.0625μg/ml至8μg/ml以及生长对照、生理盐水和1%DMSO(图26)、和0.125μg/ml和4μg/ml(图27)。

[0044] 图28是通过琼脂孔扩散方法测得的代表性抑制地带的照片。

[0045] 图29的线图显示了通过抑制地带在对照酮康唑、酮康唑亚甲基棕榈酸酯(KMP)和阴性对照酮-N-十六烷基乙酰胺(KAH)之间的生物效能对比。前药缀合物包含酯键,而阴性对照KAH包含酰胺键。

[0046] 图30的线图显示了用0.25μg/ml浓度的酮康唑和酮康唑-亚甲基-辛酸酯(KMC)对糠秕马拉色霉菌(M.furfur)的Time杀死测定。

[0047] 图31A的线图显示了用不同浓度的前药KMC对糠秕马拉色霉菌的Time杀死测定。前药KMC的浓度范围为0.125μg/ml至1.0μg/ml。

[0048] 图31B的线图显示了用不同浓度的未缀合的酮康唑对糠秕马拉色霉菌的Time杀死测定。酮康唑的浓度范围为0.125μg/ml至1.0μg/ml。

[0049] 图32A-32C是纳米颗粒(NP)的滤泡内停留和增强的真菌或细菌对药物的摄取的示意图。图32A是毛囊的横截面的示意图,显示了微生物在角质层上的存在。它也显示了保留在滤泡内空间中朝向表皮的纳米颗粒,其与汗液和皮脂一起缓慢地和连续地外渗。图32B是显示完整纳米颗粒、释放的药物和释放的脂质部分与微生物的相互作用的示意图。脂质部

分(其作为亲脂微生物的食品)的存在会增强完整的纳米颗粒和/或释放的药物的摄取,最终导致细胞死亡。图32C是本文描述的纳米颗粒的一个实施方案的示意图。

具体实施方式

[0050] 本文描述了新颖的基于缀合物的抗真菌和/或抗细菌前药,其通过将至少一个抗真菌剂或抗细菌剂与至少一个载体直接地或经由接头偶联而形成。本文也描述了包含未缀合的抗真菌剂或抗细菌剂和脂质的纳米颗粒。

[0051] 本文描述的组合物(例如,基于缀合物的抗真菌或抗细菌组合物、包含它们的纳米颗粒、以及包含未缀合的抗真菌剂或抗细菌剂和脂质的纳米颗粒)可以用于治疗真菌或细菌感染。可以局部地(例如,表面地)或全身性地施用本文描述的组合物。

[0052] 本文描述的组合物可以用在个人护理组合物(诸如护发组合物和皮肤养护组合物)中。这些个人护理组合物可以用于治疗或预防头皮屑。本文描述的组合物还可以用在皮肤养护组合物中用于治疗或预防痤疮。在某些实施方案中,本文描述的组合物可以用于治疗真菌或细菌感染。例如,本文描述的组合物可以用于治疗口腔/阴道念珠菌病、环形肠虫(ring worm)、(身体、头皮、胡须的癣感染,边缘性湿疹,和足癣)、甲感染、耳感染等。

[0053] 在某些实施方案中,所述基于缀合物的前药具有通式结构:

[0054] AFA-X-L,其中:

[0055] AFA是抗真菌剂或抗细菌剂;

[0056] L是载体;且

[0057] X是接头。

[0058] 在某些实施方案中,所述基于缀合物的抗真菌或抗细菌前药具有通式:

[0059] AFA-X-AFA,其中:

[0060] AFA是抗真菌剂或抗细菌剂;且

[0061] X是接头。

[0062] 不希望受理论约束,与未缀合的抗真菌剂和/或抗细菌剂相比,本发明的缀合的前药会提供许多优点。例如,将缀合的前药配制成纳米颗粒,会允许更好地捕集在皮肤或头皮微裂纹中。这又可以允许增加在皮肤和/或头皮上的保留时间;从而允许更少量的活性剂和提高生物利用度。所述接头和/或所述载体可以提供协同效应。另外,所述接头和/或所述载体可以提供穿透增强。所述缀合的前药还可以提供抗真菌剂或抗细菌剂的持续释放,从而提供更好的药代动力学。

[0063] 纳米颗粒

[0064] 可以将基于缀合物的前药和未缀合的抗真菌剂或抗细菌剂配制成颗粒,例如纳米颗粒或微米颗粒。将基于缀合物的前药或未缀合的药物配制成颗粒可以是有利的。例如,颗粒可以更好地捕集在皮肤或头皮的微裂纹中,从而提供耐久的持久效应。因此,与常规抗真菌剂和抗细菌剂相比,可能使用更低浓度的抗真菌剂或抗细菌剂。

[0065] 本文中使用的术语“纳米颗粒”表示这样的颗粒:其大小是在1米的 10^{-9} 或十亿分之一且低于1米的 10^{-6} 或百万分之一的量级。术语“纳米颗粒”包括纳米球;纳米棒;纳米壳;和纳米棱柱;且这些纳米颗粒可以是纳米网络的一部分。术语“纳米颗粒”也包括具有纳米颗粒尺寸的脂质体和脂质颗粒。所述颗粒可以是例如单分散体或多分散体,且给定分散体的

颗粒的直径可以变化,例如,在约0.1-100nm之间的颗粒直径。

[0066] 非限制性地,可以配制至少7种类型的纳米颗粒:(1)从聚合物或其它材料形成的纳米颗粒,基于缀合物的前药吸收/吸附在所述聚合物或其它材料上或在纳米颗粒芯上形成涂层;(2)从由基于缀合物的前药形成的芯形成的纳米颗粒,所述芯涂有聚合物或其它材料;(3)从聚合物或其它材料形成的纳米颗粒,基于缀合物的前药与所述聚合物或其它材料共价连接;(4)从基于缀合物的前药和其它分子形成的纳米颗粒;(5)纳米颗粒,其被形成以致于包含基于缀合物的前药与纳米颗粒或其它非药用物质的组分的通常均匀的混合物;(6)纯药物或药物混合物与在基于缀合物的前药芯上面的涂层的纳米颗粒;和(7)完全由基于缀合物的前药组成的纳米颗粒。尽管上面参考缀合的前药进行了讨论,还可以制备类似类型的具有未缀合的抗菌剂或抗真菌剂的纳米颗粒。

[0067] 在某些实施方案中,所述纳米颗粒的大小为约1nm至约1000nm、约50nm至约500nm、约100nm至约250nm、或约200nm至约350nm。在一个实施方案中,所述纳米颗粒为约100nm至约1000nm。在另一个实施方案中,所述纳米颗粒的大小为约80nm至约200nm。在一个实施方案中,纳米颗粒的大小为约50nm至约500nm。在某些实施方案中,纳米颗粒的大小为约158nm、约218nm、或约305nm。在某些实施方案中,纳米颗粒的大小为约337nm、约526nm、约569nm、约362nm、约476nm、约480nm、约676nm、约445nm、约434nm、约462nm、约492nm、约788nm、约463nm、或约65nm。

[0068] 本文描述的纳米颗粒通常具有通过多分散性指数(PdI)测得的狭窄尺寸分布。本文中使用的术语“多分散性指数”是样品的分布宽度的度量,且通常被定义为关联衰变速率分布的相对变异,如本领域技术人员已知的。关于半不变量直径和多分散性的讨论,参见B J.Fisken,“Revisiting the method of cumulants for the analysis of dynamic light-scattering data,”*Applied Optics*,40(24),4087-4091(2001)。通常,本文描述的纳米颗粒的多分散性是小于约0.8。在某些实施方案中,所述纳米颗粒的多分散性是小于约0.5、小于约0.4、小于约0.3、小于约0.25、小于约0.2、小于约0.15、小于约0.1或小于约0.05。在某些实施方案中,所述纳米颗粒的多分散性是约0.072、约0.1、约0.149或约0.236、约0.165、约0.221、约0.177、约0.213、约0.264、约0.241、约0.251、约0.273、约0.211、约0.181、约0.249、约0.298、约0.348或约0.282。

[0069] 非限制性地,所述纳米颗粒可以包含除了本文描述的前药缀合物或未缀合的药物以外的其它组分。例如,所述纳米颗粒可以包含以下的一种或多种:聚合物、阴离子聚合物、阳离子聚合物、两亲聚合物、表面活性剂、脂质、磷脂、阳离子脂质、两亲脂质、赋形剂等。如果存在于纳米颗粒中,每种额外组分可以以下述范围的量存在:纳米颗粒的总重量的约0.01%至约90%,例如,约0.01%至约80%、约0.01%至约70%、约0.01%至约60%、约0.01%至约50%、约0.01%至约40%、约0.01%至约30%、约0.01%至约25%。应当理解,一种组分的量独立于脂质体或乳剂中的第二种组分的量。

[0070] 在某些实施方案中,所述额外组分是硬脂酸-PEG-硬脂酸或卵磷脂。

[0071] 可以加入纳米颗粒中的表面活性剂可以是阴离子型、阳离子型、两性型和非离子型表面活性剂中的任一种。阴离子表面活性剂的例子包括:脂肪酸酯诸如硬脂酸钠、油酸钾和可半固化的牛脂脂肪酸钠;烷基硫酸盐诸如十二烷基硫酸钠、三(2-羟乙基)十二烷基硫酸铵和十八烷基硫酸钠;苯磺酸盐诸如壬基苯磺酸钠、十二烷基苯磺酸钠、十八烷基苯磺酸

钠和十二烷基二苯基醚二磺酸钠;萘磺酸盐诸如十二烷基萘磺酸钠和萘磺酸福尔马林缩合物;磺基琥珀酸盐诸如双十二烷基磺基琥珀酸钠和双十八烷基磺基琥珀酸钠;聚氧乙烯硫酸盐诸如聚氧乙烯十二烷基醚硫酸钠、三(2-羟乙基)氨聚氧乙烯十二烷基醚硫酸盐、聚氧乙烯十八烷基醚硫酸钠和聚氧乙烯十二烷基苯基醚硫酸钠;和磷酸盐诸如十二烷基磷酸钾和十八烷基磷酸钠。阳离子表面活性剂的例子包括:烷基胺盐诸如十八烷基乙酸铵和椰子油乙酸铵;和季铵盐诸如十二烷基三甲基氯化铵、十八烷基三甲基氯化铵、双十八烷基二甲基氯化铵和十二烷基苄基二甲基氯化铵。两性表面活性剂的例子包括:烷基甜菜碱诸如十二烷基甜菜碱和十八烷基甜菜碱;和胺氧化物诸如十二烷基二甲基胺氧化物。非离子型表面活性剂的例子包括:聚氧乙烯烷基醚诸如聚氧乙烯十二烷基醚、聚氧乙烯十六烷基醚、聚氧乙烯十八烷基醚和聚氧乙烯(9-十八烷基)醚;聚氧乙烯苯基醚诸如聚氧乙烯辛基苯基醚和聚氧乙烯壬基苯基醚;环氧乙烷聚合物诸如聚氧化乙烯以及环氧乙烷和环氧丙烷的共聚物;脱水山梨糖醇脂肪酸酯诸如脱水山梨糖醇十二烷酸酯、脱水山梨糖醇十六烷酸酯、脱水山梨糖醇十八烷酸酯、脱水山梨糖醇(9-十八碳烯酸)酯、脱水山梨糖醇(9-十八碳烯酸)三酯、聚氧乙烯脱水山梨糖醇十二烷酸酯、聚氧乙烯脱水山梨糖醇十六烷酸酯、聚氧乙烯脱水山梨糖醇十八烷酸酯、聚氧乙烯脱水山梨糖醇辛烷酸三酯、聚氧乙烯脱水山梨糖醇(9-十八碳烯酸)酯和聚氧乙烯脱水山梨糖醇(9-十八碳烯酸)三酯;山梨醇脂肪酸酯诸如聚氧乙烯山梨醇(9-十八碳烯酸)四酯;甘油脂肪酸酯诸如甘油十八烷酸酯和甘油(9-十八碳烯酸)酯;聚环氧烷烃嵌段共聚物诸如泊洛沙姆(可在商标 **PLURONIC**[®](BASF)下商购得到)。

[0072] 合适的商购可得的两性表面活性剂包括、但不限于:可从Rhodia Novecare (Cranbury, N. J.) 得到的 **MIRANOL**[®]HMA月桂酰两性基乙酸钠(38%固体)和 **MIRANOL**[®]ULTRA L32月桂酰两性基乙酸钠。合适的商购可得的直链醇乙氧基化物包括、但不限于:可从Huntsman Performance Products(The Woodlands, Tex.) 得到的直链10-12碳数伯醇的 **SURFONIC**[®]L12-6六摩尔乙氧基化物。合适的商购可得的烷基硫酸盐包括、但不限于:可从Stepan Company (Northfield, 111.) 得到的 **POLYSTEP**[®]B-29辛基硫酸钠。合适的商购可得的非离子型表面活性剂包括、但不限于:氧代-醇聚乙二醇醚诸如可从Clariant Corporation (Cranbury, N. J.) 得到的 **GENAPOL**[®]UD 070 CI1-氧代-醇聚乙二醇醚(7E0)。合适的商购可得的直链烷基苯磺酸和它们的盐包括、但不限于:可从Nease Corporate (Cincinnati, Ohio) 得到的 **NAXSOFT**[®]98S十二烷基苯磺酸和 **NAXSOFT**[®]40S十二烷基苯磺酸钠。

[0073] 在某些实施方案中,表面活性剂是PEG-35氢化蓖麻油、泊洛沙姆188或月桂醇聚醚硫酸钠。

[0074] 可以充当赋形剂的材料的一些例子包括:(1)糖类,诸如甘露醇、乳糖、麦芽糖、葡萄糖和蔗糖;(2)淀粉类,诸如玉米淀粉和马铃薯淀粉;(3)纤维素、及其衍生物,诸如羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、乙基纤维素、微晶纤维素和醋酸纤维素;(4)黄蓍胶粉末;(5)麦芽;(6)明胶;(7)润滑剂,诸如硬脂酸镁、月桂基硫酸钠和滑石粉;(8)赋形剂,诸如可可脂和栓剂蜡;(9)油,诸如花生油、棉籽油、红花油、芝麻油、橄榄油、玉米油和大豆油;(10)二醇类,诸如丙二醇;(11)多元醇类,诸如甘油、山梨醇、甘露醇和聚乙二醇(PEG);(12)酯类,诸如油

酸乙酯和月桂酸乙酯；(13) 琼脂；(14) 缓冲剂，诸如氢氧化镁和氢氧化铝；(15) 海藻酸；(16) 无热原水；(17) 等张盐水；(18) 林格氏溶液；(19) 乙醇；(20) pH缓冲溶液；(21) 聚酯、聚碳酸酯和/或聚酸酐；(22) 填充剂，诸如多肽和氨基酸；(23) 血清组分，诸如血清白蛋白、HDL和LDL；(22) C₂-C₁₂醇类，诸如乙醇；和(23) 在药物制剂中采用的其它无毒的相容物质。

[0075] 在某些实施方案中，赋形剂是甘露醇。

[0076] 非限制性地，可以将所述缀合物配制成任意类型的纳米颗粒，包括、但不限于，脂质体、乳剂、微乳剂、纳米乳剂、自微乳化药物递送系统(SMEDDS)、聚合纳米颗粒、固体-脂质纳米颗粒、纳米结构化的液晶等。

[0077] 在某些实施方案中，可以将缀合的前药或未缀合的药物配制成脂质体。本文中使用的术语“脂质体”包括由脂质层(其可以是单层或双层)包封的任意隔室。可以通过膜类型和通过大小来表征脂质体。脂质体在本领域中也称作为脂囊泡。为了形成脂质体，脂质分子包含长形非极性(疏水)部分和极性(亲水)部分。所述分子的疏水和亲水部分优选地位于长形分子结构的两端。当将这样的脂质分散在水中时，它们自发地形成双层膜，后者被称作薄层或自排列的囊泡。薄层由脂质分子的2个单层片组成，它们的非极性(疏水)表面彼此面对，且它们的极性(亲水)表面面向水性介质。由脂质形成的膜以与包封细胞内容物的细胞膜类似的方式包封水相的一部分。因而，脂质体的双层与在细胞膜中没有蛋白组分的细胞膜具有相似性。

[0078] 在本发明中使用的脂质体优选地由这样的脂质形成：所述脂质当组合时会形成相对稳定的囊泡。多种可用于制备这样的脂质体的脂质是本领域已知的。优选的脂质包括、但不限于：中性的和带负电荷的磷脂或鞘脂和甾醇，诸如胆固醇。通常考虑例如个人护理组合物中的脂质体大小和稳定性来引导脂质的选择。

[0079] 脂质体包括由单个脂质层构成且通常具有20-100纳米直径的单层囊泡；大单层囊泡(LUVS)通常大于100nm，其还可以通过对多层脂质体进行超声处理来产生。在某些实施方案中，脂质体具有在20nm至400nm范围内的直径。

[0080] 脂质体可以进一步包含一种或多种额外脂质和/或其它组分诸如甾醇，例如，胆固醇。可以为多种目的而在脂质体组合物中包括额外脂质，诸如防止脂质氧化，使双层稳定，在形成过程中减少聚集，或将载体附着于脂质体表面上。许多额外脂质和/或其它组分中的任一种可以存在，包括两亲的、中性的、阳离子的、阴离子的脂质和可编程的融合脂质。这样的脂质和/或组分可以单独地或组合地使用。

[0081] 可以通过本领域已知的多种方法来制备脂质体组合物。参见例如，美国专利号4,235,871、4,737,323、4,897,355和5,171,678；公开的国际申请W01996/14057和W01996/37194；Felgner, P.L.等人, Proc. Natl. Acad. Sci., USA (1987) 8:7413-7417, Bangham, 等人. M. Mol. Biol. (1965) 23:238, Olson, 等人. Biochim. Biophys. Acta (1979) 557:9, Szoka, 等人. Proc. Natl. Acad. Sci. (1978) 75:4194, Mayhew, 等人. Biochim. Biophys. Acta (1984) 775:169, Kim, 等人. Biochim. Biophys. Acta (1983) 728:339, 和Fukunaga, 等人. Endocrinol. (1984) 115:757, 它们全部的内容通过引用并入本文。

[0082] 在某些实施方案中，可以将缀合的前药或未缀合的药物配制成乳剂。本文中使用的“乳剂”是一种液体以微滴形式分散在另一种液体中的异质系统。乳剂经常是由2个不混溶的液相构成的两相系统，所述液相彼此亲密地混合和分散。乳剂的任一个相可以是半固

体或固体,乳剂型软膏基质和乳膏剂的情况也是如此。所述缀合物可以作为在水相、油相中的溶液存在,或者作为单独相自己存在。

[0083] 在某些实施方案中,将所述组合物配制为纳米乳剂。术语“纳米乳剂”是指这样的乳剂:其中所述颗粒具有纳米规模的尺寸。纳米乳剂也包括2种不混溶的液体的热力学上稳定的各向同性澄清分散体,其被表面活性分子的界面膜稳定化。已经在文献中综述了经由皮肤病学的、经口的和非肠道的途径施用乳剂制剂和它们的制备方法,例如参见Idson, *Pharmaceutical Dosage Forms*, Lieberman, Rieger和Banker (编), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., 第1卷, 第199页; Rosoff, *Pharmaceutical Dosage Forms*, Lieberman, Rieger和Banker (编), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., 第1卷, 第245页; 和Block, *Pharmaceutical Dosage Forms*, Lieberman, Rieger和Banker (编), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., 第1卷, 第335页, 它们全部的内容通过引用整体并入本文。

[0084] 在某些实施方案中,可以将缀合的前药或未缀合的药物配制成聚合纳米颗粒。本文中使用的术语“聚合纳米颗粒”表示在其中保留、包囊或吸附前药缀合物的载体系统。术语聚合纳米颗粒可以用于表示纳米球和纳米胶囊。纳米球由在其中保留、包囊或吸附前药缀合物的聚合物基质构成。纳米胶囊由包封核的聚合物容器构成,其中所述前药缀合物可以溶解、保留或分散在所述核中和/或吸附在聚合的壁中。

[0085] 总体上,可以将聚合物纳米颗粒的生产方法分类为原位聚合方法或使用预形成的聚合物的方法。在纳米颗粒的制备中常用的聚合物是,例如聚(丙交酯)、聚(丙交酯乙交酯)、聚(乙交酯)、聚(己内酯)、聚(酰胺)、聚(酸酐)、聚(氨基酸)、聚(酯)、聚(氰基丙烯酸酯)、聚(膦腈)、聚(磷酸酯)、聚(酯酰胺)、聚(二噁烷酮)、聚(缩醛)、聚(缩醛)、聚(碳酸酯)、聚(原碳酸酯)、可降解的聚(氨基甲酸酯)、甲壳质、壳聚糖、聚(羟基丁酸酯)、聚(羟基戊酸酯)、聚(马来酸)、聚(亚烷基草酸酯)、聚(亚烷基琥珀酸酯)、聚(羟基丁酸酯-共聚-羟基戊酸酯)和共聚物、三元共聚物、氧化的纤维素或这些材料的组合或混合物。经证实特别令人感兴趣的一些聚合物是聚(ϵ -己内酯) (PCL; 例如,聚(ϵ -己内酯) 65Kd—Sigma Aldrich); 甲基丙烯酸共聚物和甲基丙烯酸酯或丙烯酸酯(例如**EUDRAGITS®**); 聚(甲基丙烯酸烷基酯); 聚(甲基丙烯酸甲酯)(例如PMM)。

[0086] 可以生产聚合纳米颗粒,例如,通过以下方法:(i) 预形成的聚合物的单体(胶乳)或分散体(假胶乳或人工胶乳)的原位聚合,描述在De Jaeghere F等人.*Nanoparticles*. In: Mathiowitz E, 编. *The Encyclopedia of Controlled Drug Delivery*. New York, N.Y.: Wiley and Sons Inc; 1999: 641-664和Couvreur P, 等人.*Controlled drug delivery with nanoparticles*: *Eur J Pharm Biopharm*. 1995; 41: 2-13; (ii) 用于药用的乳剂-蒸发方法,其首先由Gurny R, Peppas N A, Harrington D D, Banker G S. *Development of biodegradable and injectable lattices for controlled release of potent drugs*. *Drug Dev Ind Pharm*. 1981; 7: 1-25(基于专利美国专利号4,177,177)提出,其中将聚合物溶解在与水不混溶的挥发性有机溶剂中,将有机溶液分散在含有乳化剂和油/水乳状液形成促进剂的水相中; 和(iii) Fessi等人在专利美国专利号5,049,322中描述的预形成的聚合物的界面沉积方法(纳米沉淀)。在本段落中引用的所有参考文献的内容通过引用并入本文。

[0087] 可以用于制备纳米颗粒的有机溶剂是：小链醇（甲醇、乙醇、异丙醇等）、小链酮（丙酮、甲基-乙基-甲酮等）、轻烃或轻烃的混合物（己烷、石油醚等）、轻度氯酸酯化的烃（氯仿、亚甲基盐酸盐、三盐酸盐亚乙基等）或其它常见的轻溶剂诸如乙腈（acetonitrile）、二噁烷等。丙酮是一种特别令人感兴趣的溶剂。

[0088] 表面活性剂常用于避免颗粒在储存时的聚集。可以使用的表面活性剂的例子是：卵磷脂、合成的、阴离子的（例如月桂基硫酸钠）、阳离子的（例如季铵）或非离子的（例如含有或不含有聚氧乙烯残基的脱水山梨糖醇单酯，由脂肪醇和聚乙二醇形成的醚，聚氧乙烯-聚丙二醇，等）。特别令人感兴趣的组合包括：具有低亲水亲脂（EHL）平衡值的亲脂表面活性剂（例如脱水山梨糖醇酯—Span20或Span60），和具有高EHL值（乙氧基化的脱水山梨糖醇酯—吐温80）的亲水表面活性剂，或者实际上具有高EHL的仅单一非离子型表面活性剂（诸如吐温80）。

[0089] 在某些实施方案中，可以将前药缀合物配制成自微乳化药物递送系统（SMEDDS）。可以将自微乳化药物递送系统描述为油、表面活性剂和药物的光学上各向同性的系统，其在有水存在下在轻轻搅拌后形成水包油微乳剂。药用的SMEDDS因而可以视作浓缩物，其当引入体内时会快速地分散以形成水包油微乳剂。

[0090] 在某些实施方案中，可以将前药缀合物配制成固体脂质纳米颗粒。可以以本领域的任意常规方式制备固体脂质纳米颗粒，例如，如在Stuchlik, M. 和Zak, S. (Lipid-Based Vehicle for Oral Delivery, Biomed. Papers 145 (2) : 17-26, (2001)) 中所述。通过在高温匀浆化熔化的脂质，可以在热匀浆化方法中制备固体脂质纳米颗粒。在该方法中，将固体脂质熔化，并将前药缀合物溶解在熔化的脂质中。然后将预热的分散介质与负载缀合物的脂质熔化物混合，并用均质机混合所述组合以形成粗制前乳剂。然后在高于脂质熔点的温度进行高压匀浆化以产生油/水-纳米乳剂。将纳米乳剂冷却至室温以形成固体脂质纳米颗粒。

[0091] 可替换地，可以在冷匀浆化过程中制备固体脂质纳米颗粒。在该过程中，将脂质熔化，并将前药缀合物溶解在熔化的脂质中。然后将负载前药的脂质在液氮或干冰中固化。在粉末碾磨机中碾磨固体前药-脂质以形成50-100 μ m颗粒。然后将脂质颗粒分散在冷的水性分散介质中并在室温或以下均质化以形成固体脂质纳米颗粒。

[0092] 抗真菌剂

[0093] 本文中使用的术语“抗真菌剂”意图表示，能够抑制或阻止真菌细胞的生长、生存力和/或繁殖的物质。优选的抗真菌剂是能够预防或治疗动物或植物的真菌感染的的那些。一种优选的抗真菌剂是广谱抗真菌剂。但是，抗真菌剂还可以是对一个或多个特定真菌种特异性的。

[0094] 抗真菌剂的例子包括、但不限于：氮杂茂类（例如，氟康唑、艾沙康唑、伊曲康唑、酮康唑、咪康唑、克霉唑、伏立康唑、泊沙康唑、雷夫康唑等）、多烯类（例如，那他霉素、鲁斯霉素、制霉菌素、两性霉素B等）、棘球白素类（例如，科赛斯（Cancidas））、普拉米星（例如，贝那米星、华光霉素、粪壳菌素、烯丙胺等）、三氯生、吡罗克酮、丁苯吗啉、特比萘芬、以及它们的衍生物和类似物。其它抗真菌剂包括在例如以下文献中描述的那些：国际专利公开号W02001/066551、W02002/090354、W02000/043390、W02010/032652、W02003/008391、W02004/018485、W02005/006860、W02003/086271、W02002/067880；美国专利申请公开号2008/

0194661、2008/0287440、2005/0130940、2010/0063285、2008/0032994、2006/0047135、2008/0182885；和美国专利号6,812,238、4,588,525、6,235,728、6,265,584、4,942,162和6,362,172，它们全部的内容通过引用并入本文。

[0095] 在某些实施方案中，所述抗真菌剂是基于氮杂茂的抗真菌剂。基于氮杂茂的抗真菌剂是指在它的结构中包含至少一个氮杂茂的抗真菌剂。优选的氮杂茂包括咪唑和三唑。示例性的基于氮杂茂的抗真菌剂包括、但不限于：氟康唑、艾沙康唑、伊曲康唑、酮康唑、咪康唑、克霉唑、伏立康唑、泊沙康唑和雷夫康唑。在某些实施方案中，所述基于氮杂茂的抗真菌剂通过氮杂茂部分的环-氮连接至接头或载体。

[0096] 在某些实施方案中，所述抗真菌剂包含至少一个游离羟基。示例性的包含游离羟基的抗真菌剂包括、但不限于：环吡酮、氟康唑、伏立康唑、吡罗克酮、三氯生、雷夫康唑和艾沙康唑。在某些实施方案中，包含游离羟基的抗真菌剂通过所述游离羟基连接至接头或载体。

[0097] 在某些实施方案中，所述抗真菌剂是抗真菌肽。抗真菌肽是本领域众所周知的（参见例如，De Lucca等人，*Rev. Iberoam. Micol.* 17:116-120 (2000)）。抗真菌肽可以是天然存在的肽或其类似物，或它可以是合成的肽。本文中使用的术语“类似物”表示已经经过化学修饰以提高它的有效性和/或减少它的毒/副作用的天然存在的抗真菌肽。示例性的抗真菌肽可以包括、但不限于：丁香霉素、syringostatin、丁香毒素、华光霉素、棘球白素、纽莫康定、阿库来菌素、牟伦多菌素、杀菌肽、 α -防卫素、 β -防卫素、novispirin和它们的组合。其它抗真菌肽包括在例如美国专利号6,255,279和美国专利申请公开号2005/0239709、2005/0187151、2005/0282755和2005/0245452中描述的那些，它们全部的内容通过引用并入本文。

[0098] 本文中使用的术语“真菌”包括多种有核的、承载孢子的生物体，其没有叶绿素。例子包括酵母、霉菌 (mildews)、霉菌 (molds)、锈菌和蘑菇。真菌的例子包括、但不限于：烟曲霉菌 (*Aspergillus fumigates*)、黄曲霉 (*Aspergillus flavus*)、构巢曲霉 (*Aspergillus nidulans*)、白色假丝酵母 (*Candida albicans*)、光滑假丝酵母 (*Candida glabrata*)、季也蒙念珠菌 (*Candida guilliermondii*)、克鲁斯念珠菌 (*Candida krusei*)、葡萄牙念珠菌 (*Candida lusitaniae*)、近平滑念珠菌 (*Candida parapsilosis*)、热带假丝酵母 (*Candida tropicalis*)、新型隐球菌 (*Cryptococcus neoformans*)、东方伊萨酵母 (*Issatchenkia orientalis*)、球孢子菌属 (*Coccidioides*)、副球孢子菌属 (*Paracoccidioides*)、组织胞浆菌属 (*Histoplasma*)、芽生菌属 (*Blastomyces*) 和粗糙链孢霉 (*Neurospora crassa*)。

[0099] 在某些实施方案中，真菌属于马拉色霉菌属 (例如，糠秕马拉色霉菌、厚皮病马拉色菌 (*M. pachydermatis*)、球形马拉色菌 (*M. globosa*)、限制性马拉色菌 (*M. restricta*)、斯洛菲马拉色菌 (*M. slooffiae*)、合轴马拉色菌 (*M. sympodialis*)、微小马拉色菌 (*M. nana*)、大和马拉色菌 (*M. yamatoensis*)、皮炎马拉色菌 (*M. dermatis*) 和钝形马拉色菌 (*M. obtuse*)。

[0100] 不希望受理论约束，在人类中造成大多数皮肤疾病的马拉色霉菌属种 (包括头皮屑和脂溢性皮炎的最常见原因) 是球形马拉色菌 (尽管也涉及限制性马拉色菌和糠秕马拉色霉菌)。花斑癣 (花斑糠疹) 的皮疹也是由于该真菌的感染。由于真菌需要脂肪才能生长，它最常见于具有许多皮脂腺的区域：头皮、面部和身体的上部。当真菌过快地生长时，细胞的天然更新会被扰乱，且头皮屑与瘙痒一起出现 (类似的过程也可能与其它真菌或细菌一

起出现)。

[0101] 因此,在某些实施方案中,所述抗真菌剂是对马拉色霉菌属真菌有效的抗真菌剂。在这方面的一些其它的实施方案中,所述抗真菌剂是对球形马拉色菌真菌有效的抗真菌剂。

[0102] 在某些实施方案中,所述抗真菌剂是伊曲康唑或酮康唑。

[0103] 抗细菌剂

[0104] 本文中使用的术语“抗细菌剂”被定义为这样的化合物:所述化合物在与细菌接触以后具有杀细菌或抑制细菌的作用。本文中使用的术语“杀细菌的”被定义为是指,对细菌具有破坏性杀死作用。本文中使用的术语“抑制细菌的”被定义为是指,对细菌的生长具有抑制作用。

[0105] 抗细菌剂的例子包括、但不限于:大环内酯类或酮内酯类诸如红霉素、阿奇霉素、克拉霉素和泰利霉素; β -内酰胺类,包括青霉素、头孢菌素和碳青霉烯类诸如碳青霉烯、亚胺培南和美罗培南;单菌胺类诸如青霉素G、青霉素V、甲氧西林、苯唑西林、氯唑西林、双氯西林、萘夫西林、氨苄西林、阿莫西林、羧苄西林、替卡西林、美洛西林、哌拉西林、阿洛西林、替莫西林、头孢噻吩、头孢匹林、头孢拉定、头孢噻啶、头孢唑林、头孢孟多、头孢呋辛、头孢氨苄、头孢丙烯、头孢克洛、氯碳头孢、头孢西丁、头孢美唑、头孢噻肟、头孢唑肟、头孢曲松、头孢哌酮、头孢他啶、头孢克肟、头孢泊肟、头孢布烯、头孢地尼、头孢匹罗、头孢吡肟和氨曲南;喹诺酮类诸如萘啶酸、奥索利酸、诺氟沙星、培氟沙星、依诺沙星、氧氟沙星、左氧氟沙星、环丙沙星、替马沙星、洛美沙星、氟罗沙星、格帕沙星、司帕沙星、曲伐沙星、克林沙星、加替沙星、莫西沙星、西他沙星、加雷沙星(ganefloxacin)、吉米沙星和帕珠沙星;抗细菌的磺酰胺和抗细菌的氨基磺胺,包括对氨基苯甲酸、磺胺嘧啶、磺胺异噁唑、磺胺甲噁唑和酞磺胺噻唑;氨基糖苷类诸如链霉素、新霉素、卡那霉素、巴龙霉素、庆大霉素、妥布霉素、阿米卡星、奈替米星、大观霉素、西索米星、地贝卡星和异帕米星;四环素类诸如四环素、金霉素、脱甲氯环素、米诺环素、土霉素、美他环素、多西环素;利福霉素类诸如利发霉素(rifampicin)(也称为利福平(rifampin))、利福喷汀、利福布汀、苯并噁嗪并利福霉素和利福昔明;林可胺类诸如林可霉素和克林霉素;糖肽类诸如万古霉素和替考拉宁;链霉杀阳菌素类诸如奎奴普丁和达福普汀;噁唑烷酮类诸如利奈唑胺;多粘菌素、粘菌素和粘杆菌素;甲氧苄啶、杆菌肽和磷霉素。

[0106] 在某些实施方案中,所述抗细菌剂对痤疮丙酸杆菌(*P. acnes*)是有效的。

[0107] 在某些实施方案中,所述抗细菌剂是抗痤疮剂。本文中使用的术语“抗痤疮剂”表示可有效地治疗痤疮和/或与其有关的症状的任何化学试剂。抗痤疮剂是本领域众所周知的,诸如美国专利申请公开号2006/0008538和美国专利号5,607,980,它们二者的内容通过引用并入本文。有用的抗痤疮剂的例子包括、但不限于:角质软化剂,诸如水杨酸、水杨酸衍生物和间苯二酚;维A酸类,诸如视黄酸、维A酸、阿达帕林、他扎罗汀;含硫的D-和L-氨基酸和它们的衍生物和盐;硫辛酸;抗生素和抗微生物剂,诸如过氧苯甲酰、三氯生、氯己定葡萄糖酸盐、羟甲辛吡酮、四环素、2,4,4'-三氯-2'-羟基二苯基醚、3,4,4'-三氯banilide、烟酰胺、茶树油、罗非昔布、壬二酸及其衍生物、苯氧乙醇、苯氧基丙醇、苯氧乙醇、乙酸乙酯、克林霉素、红霉素和甲氯环素;sebostats,诸如类黄酮;和胆汁盐,诸如鲨胆甾醇硫酸盐及其衍生物、脱氧胆酸盐和胆酸盐;和它们的组合。这些试剂是众所周知的,且通常用于个人护

理领域中。

[0108] 另外,抗痤疮剂可以是对痤疮丙酸杆菌具有活性的抗微生物肽。抗微生物肽在自然界中普遍存在,且在许多物种的先天性免疫系统中起重要作用(Zaslloff, Nature 415: 389-395 (2002) 和 Epanand 等人, Biochim Biophys Acta 1462:11-28 (1999))。抗微生物肽可以是天然存在的肽或其类似物,或者它可以是合成的肽。本文中使用的“类似物”表示,已经经过化学修饰以提高它的有效性和/或减少它的毒副作用的天然存在的抗微生物肽。抗微生物肽可以是已知对革兰氏阳性细菌有效的肽。非限制性例子包括:抗生素,诸如乳链球菌素、枯草菌素、表皮菌素和 gallidermin;防卫素;天蚕抗菌肽,诸如麻蝇毒素;杀菌肽类,诸如杀菌肽A、杀细菌素和鳞翅类(lepidopteran);爪蟾抗菌肽类;蜂毒肽类;富组蛋白类;brevinins;和它们的组合。另外,已经报道了对痤疮丙酸杆菌具有活性的抗微生物肽,例如,在美国专利申请公开号2005/0282755、2005/02455452和2005/0209157以及美国专利号6,255,279中,它们全部的内容通过引用并入本文。对痤疮丙酸杆菌具有报道的活性的抗微生物肽的合适例子包括、但不限于:novispirins (Hogenhaug, 出处同上), 和在美国专利申请公开号2007/0265431(其内容通过引用并入本文)中描述的那些。

[0109] 在某些实施方案中,所述抗细菌剂是克林霉素。

[0110] 载体

[0111] 可以将多种实体(例如,载体)偶联至抗真菌剂或抗细菌剂。载体可以包括天然存在的分子、或重组的或合成的分子。载体可以包括、但不限于:聚合物;羧基化的聚合物、羟基化的聚合物、聚乙二醇(PEG);单-或二-甲酸酯化的PEG;包含C₆-C₂₆烷基的脂肪酸,其可以任选地被杂原子、芳基、杂芳基、环基或杂环基取代和/或散布;包含C₆-C₂₆烷基的醇,其可以任选地被杂原子、芳基、杂芳基、环基或杂环基取代和/或散布;甘油;甘油的衍生物,氨基酸;核酸;抗细菌剂;抗真菌剂; α -羟酸; β -羟酸;二元酸;含氧二元酸;肽;肽拟似物;聚赖氨酸,阳离子基团;精胺;精脒;多胺;促甲状腺素;促黑色素细胞素;凝集素;糖蛋白;表面活性蛋白A;粘蛋白;糖基化的聚氨基酸;转铁蛋白,适体;免疫球蛋白(例如,抗体);胰岛素,转铁蛋白;白蛋白;糖;亲脂分子(例如,类固醇、胆汁酸、胆固醇、胆酸和脂肪酸);维生素A;维生素E;维生素K;维生素B;叶酸;B12;核黄素;生物素;吡哆醛;维生素辅因子;脂多糖;激素和激素受体;凝集素;碳水化合物;多价碳水化合物;放射性地标记的标志物;荧光染料;和它们的任意组合。载体可以被一个或多个(例如,1、2、3、4、5、6、7、8、9、10个或更多个)取代基取代。载体可以是治疗剂。

[0112] 在某些实施方案中,所述载体包含游离羧基或游离羟基。该羧基或羟基可以是接头的连接点。

[0113] 在某些实施方案中,所述载体是包含6-25个碳的脂肪酸。在某些实施方案中,所述载体是选自以下的脂肪酸:辛酸、壬酸、癸酸、十一烷酸、月桂酸、十三烷酸、肉豆蔻酸、十五烷酸、棕榈酸、十七烷酸、硬脂酸、十九烷酸、花生酸、二十一烷酸、山嵛酸、二十三烷酸、木蜡酸、二十五烷酸、蜡酸、二十七烷酸、褐煤酸、肉豆蔻烯酸、棕榈油酸、十六烯-6-酸、油酸、反油酸、异油酸、亚油酸、反亚油酸(Linoleic acid)、 α -亚麻酸、 γ -亚麻酸、花生四烯酸、二十碳五烯酸、芥酸、二十二碳六烯酸、顺式-11-十八碳烯酸、顺式-11-二十碳烯酸、十一烯酸、顺式-13-二十二碳烯酸、新庚酸、新壬酸、新癸酸、异硬脂酸、10-十一碳烯酸和阿达帕林。

[0114] 在某些实施方案中,所述载体是烷醇,例如,C₆-C₂₅烷醇。在某些实施方案中,所述载体是选自以下的烷醇:十一烷醇、月桂醇、肉豆蔻醇、鲸蜡醇、油醇。

[0115] 在某些实施方案中,所述载体是聚乙二醇(PEG)或其类似物或衍生物。PEG载体可以具有通式-O-CH₂CH₂[OCH₂CH₂]_aR,其中a是1-500,且R可以是H、OH、O-烷基(例如O-CH₃)、氨基、烷基化的氨基、受保护的氨基。合适的PEG包括、但不限于具有在约200g/摩尔至约30,000g/摩尔范围内的平均分子量的PEG。

[0116] 在某些实施方案中,所述载体是生物相容的聚合物。本文中使用的术语“生物相容的”是指,当与体液或组织接触时,基本上没有表现出细胞毒性或免疫原性。本文中使用的术语“聚合物”表示寡聚体、共聚寡聚体、聚合物和共聚物,例如,随机嵌段共聚物、多段共聚物、星形共聚物、接枝共聚物、梯度共聚物和它们的组合。

[0117] 术语“生物相容的聚合物”表示这样的聚合物:当在受试者内部使用时,其为无毒的、化学上惰性的和基本上非免疫原性的,且其基本上不溶于血液中。生物相容的聚合物可以是不可生物降解的或优选地可生物降解的。优选地,生物相容的聚合物在原位使用时也是非炎症性的。

[0118] 在本领域中公开了可生物降解的聚合物。合适的可生物降解的聚合物的例子包括、但不限于直链聚合物诸如聚丙交酯、聚乙醇酸交酯、聚己内酯、聚乳酸和聚乙醇酸的共聚物、聚酸酐、聚ε己内酯、聚酰胺、聚氨酯、聚酯酰胺、聚原酸酯、聚二噁烷酮、聚缩醛、聚缩酮、聚碳酸酯、聚原碳酸酯、聚二氢吡喃、聚磷腈、聚羟基丁酸酯、聚羟基戊酸酯、聚亚烷基草酸酯、聚亚烷基琥珀酸酯、聚(苹果酸)、聚(氨基酸)、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇、多羟基纤维素、聚甲基丙烯酸甲酯、甲壳质、壳聚糖、聚乳酸和聚乙醇酸的共聚物、聚(癸二酸甘油酯)(PGS)和共聚物、三元共聚物和包括前述一种或多种的共聚物。其它可生物降解的聚合物包括,例如,明胶、胶原、蚕丝、壳聚糖、海藻酸盐、纤维素、聚核酸等。

[0119] 合适的不可生物降解的生物相容的聚合物包括,作为例子,醋酸纤维素(包括二乙酸纤维素)、聚乙烯、聚丙烯、聚丁烯、聚对苯二甲酸乙二醇酯(PET)、聚氯乙烯、聚苯乙烯、聚酰胺、尼龙、聚碳酸酯、聚硫化物、聚砷、水凝胶(例如,丙烯酸)、聚丙烯腈、聚乙酸乙烯酯、醋酸丁酸纤维素、硝酸纤维素、氨基甲酸酯/碳酸酯的共聚物、苯乙烯/马来酸的共聚物、聚(乙烯亚胺)、Pluronic(泊洛沙姆407、188)、透明质酸酶(Hyaluron)、肝素、琼脂糖、普鲁兰多糖和包括前述一种或多种的共聚物,诸如乙烯/乙醇共聚物(EVOH)。

[0120] 在某些实施方案中,所述生物相容的聚合物是聚乳酸和聚乙醇酸的共聚物、聚(癸二酸甘油酯)(PGS)、聚(乙烯亚胺)、Pluronic(泊洛沙姆407、188)、透明质酸酶、肝素、琼脂糖或普鲁兰多糖。

[0121] 在某些实施方案中,所述载体是氨基酸或肽。本文中使用的术语“肽”表示2个或更多个通过酰胺键或修饰的酰胺键或修饰的肽键彼此连接的氨基酸。肽载体可以通过它的N-端氨基、C-端羧基或在肽的氨基酸的侧链处的官能团(例如,氨基、羟基、硫醇、羧基)连接。在某些实施方案中,肽载体通过它的C-端羧基连接。在某些实施方案中,肽包含2-20个氨基酸。在一个实施方案中,所述肽包含2-10个氨基酸。肽可以包含选自以下的氨基酸:丙氨酸;精氨酸;天冬酰胺;天冬氨酸;半胱氨酸;谷氨酸;谷氨酰胺;甘氨酸;组氨酸;异亮氨酸;亮氨酸;赖氨酸;甲硫氨酸;苯丙氨酸;脯氨酸;丝氨酸;苏氨酸;色氨酸;酪氨酸;缬氨酸;高半胱氨酸;磷酸丝氨酸;磷酸苏氨酸;磷酸酪氨酸;羟基脯氨酸;γ-羧基谷氨酸;马尿酸;八氢吡

咪-2-甲酸;抑胃酶氨酸;1,2,3,4,-四氢异喹啉-3-甲酸;青霉胺(3-巯基-D-缬氨酸);鸟氨酸(Orn);瓜氨酸; α -甲基-丙氨酸;对-苯甲酰基苯丙氨酸;对-氨基苯丙氨酸;对-氟苯丙氨酸;苯基甘氨酸;炔丙基甘氨酸;N-甲基甘氨酸(肌氨酸,Sar);和叔丁基甘氨酸;二氨基丁酸;7-羟基-四氢异喹啉羧酸;萘基丙氨酸;联苯基丙氨酸;环己基丙氨酸;氨基-异丁酸(Aib);正缬氨酸;正亮氨酸(Nle);叔亮氨酸;四氢异喹啉羧酸;2-哌啶甲酸;苯基甘氨酸;高苯丙氨酸;环己基甘氨酸;脱氢亮氨酸;2,2-二乙基甘氨酸;1-氨基-1-环戊烷甲酸;1-氨基-1-环己烷甲酸;氨基-苯甲酸;氨基-萘甲酸; γ -氨基丁酸;二氟苯丙氨酸;3-哌啶甲酸;N- α -咪唑乙酸(IMA);噻吩基-丙氨酸;叔丁基甘氨酸;脱氨基-Tyr;氨基戊酸(Ava);焦谷氨酸(\llcorner Glu); α -氨基异丁酸(α Aib); γ -氨基丁酸(γ Abu); α -氨基丁酸(α Abu); α γ -氨基丁酸(α γ Abu);3-吡啶基丙氨酸(Pal);异丙基- α -N^c赖氨酸(ILys);萘丙氨酸(Nal); α -萘丙氨酸(α -Nal); β -萘丙氨酸(β -Nal);乙酰基- β -萘丙氨酸(Ac- β -萘丙氨酸); α , β -萘丙氨酸;N^c-picoloyl-赖氨酸(PicLys);4-卤代-苯基;4-pyrrolidyl丙氨酸;六氢异烟酸(inip); β -氨基酸;它们的异构体、类似物和衍生物;和它们的任意组合。本领域技术人员知道,该定义包括D-和L-氨基酸、 α -和 β -氨基酸、化学修饰的氨基酸、天然存在的不能生成蛋白的氨基酸、罕见氨基酸和具有本领域已知的氨基酸特有性质的化学合成化合物。

[0122] 此外,本文中使用的术语“氨基酸”包括这样的化合物:其脱离天然存在的氨基酸的结构,但是其实质上具有氨基酸的结构,使得它们可以在肽内被取代,所述肽保留它的活性,例如,生物活性。因而,例如,在某些实施方案中,氨基酸还可以包括具有侧链修饰或取代的氨基酸,且也包括有关的有机酸、酰胺等。非限制性地,氨基酸可以是能生成蛋白的或不能生成蛋白的氨基酸。本文中使用的术语“能生成蛋白的”指示,所述氨基酸可以通过众所周知的代谢途径在细胞中掺入蛋白中。

[0123] 在某些实施方案中,肽载体包含至少一个(例如,1、2、3、4、5、6、7、8、9、10个或更多个)D氨基酸。所述D氨基酸可以存在于肽中的任意位置处。当存在超过一个D氨基酸时,它们的位置可以彼此相邻或不相邻。当存在3个或更多个D氨基酸时,所述D氨基酸中的一些可以紧靠另一个D氨基酸存在,同时所述D氨基酸中的一些不紧靠另一个D氨基酸存在。

[0124] 在某些实施方案中,肽载体包含至少一个(例如,1、2、3、4、5、6、7、8、9、10个或更多个)经修饰的酰胺键,以将所述肽中的2个氨基酸连接到一起。所述修饰的肽键可以存在于肽中的任意位置处。当存在超过肽置换连接时,它们的位置可以彼此紧邻(例如,在给定氨基酸的两侧)或不紧邻(例如,给定氨基酸的仅一侧经由肽置换连接而连接至下一个氨基酸)。示例性的经修饰的酰胺键包括、但不限于:还原的psi肽键、脲、硫脲、氨基甲酸酯、磺酰基脲、三氟乙胺、邻-(氨基烷基)-苯乙酸、对-(氨基烷基)-苯乙酸、间-(氨基烷基)-苯乙酸、硫代酰胺、四唑、硼酸酯和烯族基团。

[0125] 在某些实施方案中,肽载体包含至少一个(例如,1、2、3、4、5、6、7、8、9、10个或更多个) β -氨基酸。所述 β -氨基酸可以存在于肽中的任意位置处。当存在超过一个 β -氨基酸时,它们的位置可以彼此紧邻或不紧邻,它们的位置可以彼此紧邻或不紧邻。当存在3个或更多个 β -氨基酸时,所述 β -氨基酸中的一些可以紧靠另一个 β -氨基酸存在,同时所述 β -氨基酸中的一些不紧靠另一个 β -氨基酸存在。示例性的 β -氨基酸包括、但不限于:L- β -高脯氨酸盐酸盐;(±)-3-(Boc-氨基)-4-(4-联苯基)丁酸;(±)-3-(Fmoc-氨基)-2-苯基丙酸;(1S,

3R) - (+) - 3- (Boc-氨基) 环戊烷甲酸; (2R, 3R) - 3- (Boc-氨基) - 2-羟基-4-苯基丁酸; (2S, 3R) - 3- (Boc-氨基) - 2-羟基-4-苯基丁酸; (R) - 2- [(Boc-氨基) 甲基] - 3-苯基丙酸; (R) - 3- (Boc-氨基) - 2-甲基丙酸; (R) - 3- (Boc-氨基) - 2-苯基丙酸; (R) - 3- (Boc-氨基) - 4- (2-萘基) 丁酸; (R) - 3- (Boc-氨基) - 5-苯基戊酸; (R) - 3- (Fmoc-氨基) - 4- (2-萘基) 丁酸; (R) - (-) - 吡咯烷-3-甲酸; (R) - Boc-3, 4-二甲氧基-β-Phe-OH; (R) - Boc-3- (3-吡啶基) -β-Ala-OH; (R) - Boc-3- (三氟甲基) -β-Phe-OH; (R) - Boc-3-氰基-β-Phe-OH; (R) - Boc-3-甲氧基-β-Phe-OH; (R) - Boc-3-甲基-β-Phe-OH; (R) - Boc-4- (4-吡啶基) -β-高丙氨酸-OH; (R) - Boc-4- (三氟甲基) -β-高苯丙氨酸-OH; (R) - Boc-4- (三氟甲基) -β-Phe-OH; (R) - Boc-4-溴-β-Phe-OH; (R) - Boc-4-氯-β-高苯丙氨酸-OH; (R) - Boc-4-氯-β-Phe-OH; (R) - Boc-4-氰基-β-高苯丙氨酸-OH; (R) - Boc-4-氰基-β-Phe-OH; (R) - Boc-4-氟-β-Phe-OH; (R) - Boc-4-甲氧基-β-Phe-OH; (R) - Boc-4-甲基-β-Phe-OH; (R) - Boc-β-Tyr-OH; (R) - Fmoc-4- (3-吡啶基) -β-高丙氨酸-OH; (R) - Fmoc-4-氟-β-高苯丙氨酸-OH; (S) - (+) - 吡咯烷-3-甲酸; (S) - 3- (Boc-氨基) - 2-甲基丙酸; (S) - 3- (Boc-氨基) - 4- (2-萘基) 丁酸; (S) - 3- (Boc-氨基) - 5-苯基戊酸; (S) - 3- (Fmoc-氨基) - 2-甲基丙酸; (S) - 3- (Fmoc-氨基) - 4- (2-萘基) 丁酸; (S) - 3- (Fmoc-氨基) - 5-己烯酸; (S) - 3- (Fmoc-氨基) - 5-苯基-戊酸; (S) - 3- (Fmoc-氨基) - 6-苯基-5-己烯酸; (S) - Boc-2- (三氟甲基) -β-高苯丙氨酸-OH; (S) - Boc-2- (三氟甲基) -β-高苯丙氨酸-OH; (S) - Boc-2- (三氟甲基) -β-Phe-OH; (S) - Boc-2-氰基-β-高苯丙氨酸-OH; (S) - Boc-2-甲基-β-Phe-OH; (S) - Boc-3, 4-二甲氧基-β-Phe-OH; (S) - Boc-3- (三氟甲基) -β-高苯丙氨酸-OH; (S) - Boc-3- (三氟甲基) -β-Phe-OH; (S) - Boc-3-甲氧基-β-Phe-OH; (S) - Boc-3-甲基-β-Phe-OH; (S) - Boc-4- (4-吡啶基) -β-高丙氨酸-OH; (S) - Boc-4- (三氟甲基) -β-Phe-OH; (S) - Boc-4-溴-β-Phe-OH; (S) - Boc-4-氯-β-高苯丙氨酸-OH; (S) - Boc-4-氯-β-Phe-OH; (S) - Boc-4-氰基-β-高苯丙氨酸-OH; (S) - Boc-4-氰基-β-Phe-OH; (S) - Boc-4-氟-β-Phe-OH; (S) - Boc-4-碘-β-高苯丙氨酸-OH; (S) - Boc-4-甲基-β-高苯丙氨酸-OH; (S) - Boc-4-甲基-β-Phe-OH; (S) - Boc-β-Tyr-OH; (S) - Boc-γ, γ-二苯基-β-高丙氨酸-OH; (S) - Fmoc-2-甲基-β-高苯丙氨酸-OH; (S) - Fmoc-3, 4-二氟-β-高苯丙氨酸-OH; (S) - Fmoc-3- (三氟甲基) -β-高苯丙氨酸-OH; (S) - Fmoc-3-氰基-β-高苯丙氨酸-OH; (S) - Fmoc-3-甲基-β-高苯丙氨酸-OH; (S) - Fmoc-γ, γ-二苯基-β-高丙氨酸-OH; 2- (Boc-氨基甲基) 苯乙酸; 3-氨基-3- (3-溴苯基) 丙酸; 3-氨基-4, 4, 4-三氟丁酸; 3-氨基丁酸; DL-3-氨基异丁酸; DL-β-氨基异丁酸超纯; DL-β-高亮氨酸; DL-β-高甲硫氨酸; DL-β-高苯丙氨酸; DL-β-亮氨酸; DL-β-苯丙氨酸; L-β-高丙氨酸盐酸盐; L-β-高谷氨酸盐酸盐; L-β-高谷氨酰胺盐酸盐; L-β-高羟基脯氨酸盐酸盐; L-β-高异亮氨酸盐酸盐; L-β-高亮氨酸盐酸盐; L-β-高赖氨酸二盐酸盐; L-β-高甲硫氨酸盐酸盐; L-β-高苯丙氨酸烯丙基酯盐酸盐; L-β-高苯丙氨酸盐酸盐; L-β-高丝氨酸; L-β-高苏氨酸; L-β-高色氨酸盐酸盐; L-β-高酪氨酸盐酸盐; L-β-亮氨酸盐酸盐; Boc-D-β-Leu-OH; Boc-D-β-Phe-OH; Boc-β³-高脯氨酸-OH; Boc-β-Glu (OBzl) -OH; Boc-β-高精氨酸 (Tos) -OH; Boc-β-高谷氨酸 (OBzl) -OH; Boc-β-高羟脯氨酸 (Bzl) -OH (二环己基铵) 盐工业级; Boc-β-高赖氨酸 (Z) -OH; Boc-β-高丝氨酸 (Bzl) -OH; Boc-β-高苏氨酸 (Bzl) -OH; Boc-β-高酪氨酸 (Bzl) -OH; Boc-β-Ala-OH; Boc-β-Gln-OH; Boc-β-高丙氨酸-OAl1; Boc-β-高丙氨酸-OH; Boc-β-高谷氨酰胺-OH; Boc-β-高异亮氨酸-OH; Boc-β-高亮氨酸-OH; Boc-β-高甲硫氨酸-OH; Boc-β-高苯丙氨酸-OH; Boc-β-高色氨酸-OH; Boc-β-高色氨酸-OMe; Boc-β-Leu-OH; Boc-β-Lys (Z) -OH (二环己基铵) 盐;

Boc- β -Phe-OH; 乙基3-(苄基氨基)丙酸盐; Fmoc-D- β -高苯丙氨酸-OH; Fmoc-L- β^3 -高脯氨酸; Fmoc- β -D-Phe-OH; Fmoc- β -Gln (Trt) -OH; Fmoc- β -Glu (OtBu) -OH; Fmoc- β -高精氨酸 (Pmc) -OH; Fmoc- β -高谷氨酰胺 (Trt) -OH; Fmoc- β -高谷氨酸 (OtBu) -OH; Fmoc- β -高羟脯氨酸 (tBu) -OH; Fmoc- β -高赖氨酸 (Boc) -OH; Fmoc- β -高丝氨酸 (tBu) -OH; Fmoc- β -高苏氨酸 (tBu) -OH; Fmoc- β -高酪氨酸 (tBu) -OH; Fmoc- β -Ala-OH; Fmoc- β -Gln-OH; Fmoc- β -高丙氨酸-OH; Fmoc- β -高谷氨酰胺-OH; Fmoc- β -高异亮氨酸-OH; Fmoc- β -高亮氨酸-OH; Fmoc- β -高甲硫氨酸-OH; Fmoc- β -高苯丙氨酸-OH; Fmoc- β -高色氨酸-OH; Fmoc- β -Leu-OH; Fmoc- β -Phe-OH; N-乙酰基-DL- β -苯丙氨酸; Z-D- β -Dab (Boc) -OH; Z-D- β -Dab (Fmoc) -OH纯; Z-DL- β -高丙氨酸; Z- β -D-高丙氨酸-OH; Z- β -Glu (OtBu) -OH工业级; Z- β -高色氨酸 (Boc) -OH; Z- β -Ala-OH纯; Z- β -Ala-ONp纯; Z- β -Dab (Boc) -OH; Z- β -Dab (Fmoc) -OH; Z- β -高丙氨酸-OH; β -丙氨酸; β -丙氨酸BioXtra; β -丙氨酸乙基酯盐酸盐; β -丙氨酸甲基酯盐酸盐; β -谷氨酸盐酸盐; 顺式-2-氨基-3-环戊烯-1-甲酸盐酸盐; 顺式-3-(Boc-氨基)环己烷甲酸; 和顺式-3-(Fmoc-氨基)环己烷甲酸。

[0126] 在某些实施方案中,所述肽包含选自以下的氨基酸:Lys、Arg、His和它们的任意组合。在某些实施方案中,与接头连接的氨基酸选自Tyr、Ser和Thr。因此,肽可以包含在N-端或C-端处的Tyr、Ser或Thr,用于连接至缀合物的其它部分。在一个实施方案中,肽载体是Lys-His-Lys-His-Lys-His六肽。

[0127] 在某些实施方案中,所述载体选自:十一烯酸;棕榈酸;油酸、亚油酸、月桂酸、Lys-His-Lys-His-Lys-His六肽;L-或D-酪氨酸;L-或D-丝氨酸;L-或D-苏氨酸;2-10个氨基酸的肽;壳聚糖;普鲁兰多糖;和它们的任意组合。在某些实施方案中,所述载体是2-10个氨基酸的肽,其中所述N-端或C-端氨基酸是L-或D-酪氨酸、L-或D-丝氨酸或L-或D-苏氨酸;壳聚糖;普鲁兰多糖;和它们的任意组合。

[0128] 所述载体可以用于将缀合的前药配制成纳米颗粒。例如,所述载体可以是自装配以形成颗粒的部分。所述载体可以是分子,例如可以配制成凝胶的聚合物,例如,水凝胶或有机凝胶。术语“水凝胶”指示交联的、不溶于水的、含水的材料。水凝胶具有许多对于生物医学应用而言合乎需要的性能。例如,可以将它们制成无毒的且与组织相容,且它们经常可高度透过水、离子和小分子。

[0129] 凝胶通常包含能够形成与相互渗透溶胀剂平衡的稳定系统的固体交联聚合物网络。许多形成凝胶的聚合物是本领域已知的。合适的凝胶包括基于含有可电离基团或可聚合双键的单体的聚合物、共聚物和嵌段聚合物。示例性的单体包括、但不限于:丙烯酸、甲基丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸、丙烯酸乙酯、乙烯基磺酸、苯乙烯、苯乙烯磺酸(例如,对-苯乙烯磺酸)、马来酸、丁烯酸、磷酸乙烯酯、膦酸乙烯酯、乙烯、丙烯、苯乙烯、乙烯基甲基醚、乙酸乙烯酯、乙烯醇、丙烯腈、丙烯酰胺、N-(C₁-C₆烷基)丙烯酰胺(诸如N-异丙基丙烯酰胺、N-叔丁基丙烯酰胺)等。通过使前述单体中的任一种同聚或共聚而制备凝胶。其它合适的凝胶材料可以包括海藻酸盐、壳聚糖、胶原、明胶、透明质酸盐、纤维蛋白、琼脂糖、及其衍生物。所述凝胶可以是如上所述的共聚物,其中已经掺入缀合的前药作为一种共聚单体组分。

[0130] 可以使凝胶交联,以使它当水合或脱水时呈现物理上稳定的形式。通过将约0.5重量%至约1.5重量%的交联剂掺入凝胶中,可以提供合适的交联。还可以通过将约0.01mol%至约15mol%的交联剂掺入凝胶中而提供交联。

[0131] 合适的交联剂包括这样的化合物：其分子具有多个反应基团。这样的分子交联剂可以是N,N'-亚甲基-二丙烯酰胺或二乙烯基苯(DVB)、乙二醇二甲基丙烯酸酯、二乙烯基酮、乙烯基甲基丙烯酸酯和二乙烯基草酸酯。还可以采用使用离子(诸如金属离子)的离子交联。使用电磁波(诸如 γ 射线)的交联也是可能的。交联还可以基于静电相互作用、氢键合、疏水相互作用或(微)晶化。

[0132] 可离子交联的聚合物在性质上可以是阴离子的或阳离子的,且包括、但不限于:羧基、硫酸酯、羟基和胺官能化聚合物。用于交联聚合物的交联离子可以是阴离子或阳离子,取决于所述聚合物是阴离子地或阳离子地可交联的。适当的交联离子包括、但不限于选自以下的阳离子:钙、镁、钡、锶、硼、铍、铝、铁、铜、钴、铅和银离子。阴离子可以选自、但不限于:磷酸盐、柠檬酸盐、硼酸盐、琥珀酸盐、马来酸盐、己二酸盐和草酸盐离子。更广泛地,阴离子源自多元有机或无机酸。优选的交联阳离子是钙、铁和钡离子。最优选的交联阳离子是钙和钡离子。最优选的交联阴离子是磷酸盐。通过使聚合物与含有溶解的离子的雾化微滴接触可以进行交联。例如,在有离子交联剂或二价阳离子(诸如 Ca^{2+} 、 Ba^{2+} 和 Sr^{2+})存在下,发生胶原或海藻酸盐的胶凝。

[0133] 接头

[0134] 本文中使用的术语“接头”表示连接化合物的2个部分的有机部分。接头通常包含:直连键或原子诸如氧或硫,单位诸如 NR^1 、 $\text{C}(\text{O})$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NH}$ 、 SO 、 SO_2 、 SO_2NH 或原子链,诸如被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的烯基、被取代的或未被取代的炔基、芳基烷基、芳基烯基、芳基炔基、杂芳基烷基、杂芳基烯基、杂芳基炔基、杂环基烷基、杂环基烯基、杂环基炔基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷基芳基烷基、烷基芳基烯基、烷基芳基炔基、烯基芳基烷基、烯基芳基烯基、烯基芳基炔基、炔基芳基烷基、炔基芳基烯基、炔基芳基炔基、烷基杂芳基烷基、烷基杂芳基烯基、烷基杂芳基炔基、烯基杂芳基烷基、烯基杂芳基烯基、烯基杂芳基炔基、炔基杂芳基烷基、炔基杂芳基烯基、炔基杂芳基炔基、烷基杂环基烷基、烷基杂环基烯基、烷基杂环基炔基、烯基杂环基烷基、烯基杂环基烯基、烯基杂环基炔基、炔基杂环基烷基、炔基杂环基烯基、炔基杂环基炔基、烷基芳基、烯基芳基、炔基芳基、烷基杂芳基、烯基杂芳基、炔基杂芳基,其中一个或多个亚甲基可以被O、S、 $\text{S}(\text{O})$ 、 SO_2 、 $\text{N}(\text{R}^1)_2$ 、 $\text{C}(\text{O})$ 、可裂解的连接基团、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基、被取代的或未被取代的杂环中断或以它们封端;其中 R^1 是氢、酰基、脂族基团或被取代的脂族基团。

[0135] 所述接头可以连接至抗真菌剂或抗细菌剂的氮杂茂部分的环氮。可替换地,所述接头可以连接至抗真菌剂或抗细菌剂的羟基或羧基。所述接头还可以连接至抗真菌剂或抗细菌剂的杂原子,例如,O、S或N。

[0136] 在某些实施方案中,所述接头包含至少一个可裂解的连接基团,即,所述接头是可裂解的接头。不希望受理论约束,使用可裂解的接头可以提供抗真菌剂或抗细菌剂从缀合物的持续释放。这可以提供更好的药代动力学。例如,使用脂肪酶可裂解的接头,在没有真菌存在下不会发生裂解或发生轻微裂解。因此,不会释放药物或释放轻微量的药物,从而降低药物的任何毒性。

[0137] 可裂解的连接基团是这样的:其足够稳定,但是其在特定条件下或用特定酶裂解。在一个优选的实施方案中,与参比条件相比,所述可裂解的连接基团在特定条件下或在第

一参比条件(例如可以选择该条件来模仿或代表细胞内条件)下的裂解速率快至少10倍或更多倍,优选至少100倍。

[0138] 接头可以包括可被特定酶裂解的可裂解的连接基团。掺入接头中的可裂解的连接基团的类型可以取决于目标用途。例如,球形马拉色菌使用8种不同类型的脂肪酶以及3种磷脂酶来分解头皮上的油。因此,与没有球形马拉色菌存在下相比,在有球形马拉色菌存在下包含酯键的接头会被更有效地裂解。

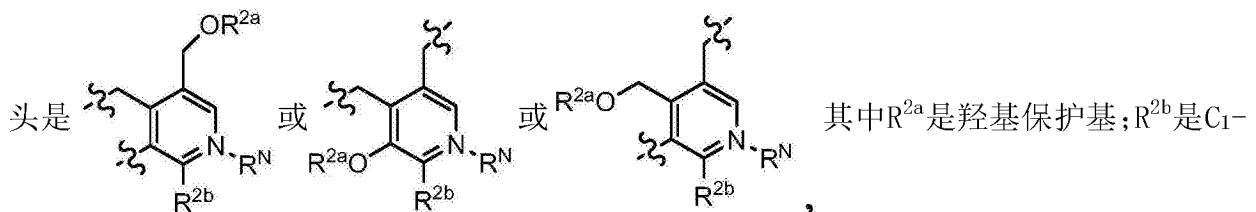
[0139] 可裂解的连接基团可以是对裂解剂(例如,pH、氧化还原电位或降解分子的存在)敏感的。通常,与在血清或血液中相比,裂解剂在细胞内以更高的水平或活性存在或发现。这样的降解剂的例子包括:氧化还原剂,其针对特定底物进行选择,或其不具有底物特异性,包括、例如,氧化酶或还原酶或存在于细胞中的可以通过还原而降解氧化还原可裂解的连接基团的还原剂诸如硫醇;酯酶;酰胺酶;可以产生酸性环境的核内体或试剂,例如,产生5或更低pH的那些;可以通过充当广义酸而水解或降解酸可裂解的连接基团的酶,肽酶(其可以是底物特异性的)和蛋白酶,和磷酸酶。

[0140] 在某些实施方案中,与在没有马拉色霉菌属种存在下相比,在有马拉色霉菌属种存在下可裂解的连接基团的裂解速度快至少1.25、1.5、1.75、2、3、4、5、10、25、50或100倍。在某些实施方案中,与在有马拉色霉菌属种存在下相比,在没有马拉色霉菌属种存在下可裂解的连接基团被裂解了小于90%、80%、70%、60%、50%、40%、30%、20%、10%、5%或1%。

[0141] 在某些实施方案中,所述接头是公认为安全的(GRAS)赋形剂。

[0142] 在某些实施方案中,接头是 $-\text{CH}(\text{R}^1)-$,其中 R^1 是H或 C_1-C_6 烷基,后者可以任选地被杂原子、芳基、杂芳基、环基和杂环基中的一个或多个取代和/或散布。在该接头的实施方案中, R^1 是H或甲基,即,所述接头是 $-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 。如图1所示,当该接头用于将基于氮杂茂的抗真菌剂或抗细菌剂与羧基化的载体连接时,在所述连接被酯酶裂解以释放基于氮杂茂的试剂和甲醛或乙醛以后,所述缀合物可以经历自发裂解。当将接头用于连接在抗真菌剂或抗细菌剂的非环氮原子处时,还可以发生类似的自发裂解。一些示例性的包含该接头的缀合物显示在图1中。使用醛,例如甲醛、乙醛、低聚甲醛和副醛,可以合成包含该接头的缀合物。尽管图1将该接头显示为用于连接在所述试剂的氮杂茂部分的环氮处,该接头还可以用于连接在所述试剂的非环氮处。通过该接头连接的第二部分可以包含羧基或羟基。因而,包含游离羧基或游离羟基的任何部分可以与所述试剂缀合。因此,该接头可以用于将第二接头(例如,包含游离羧基和/或游离羟基的接头)连接至所述试剂,如图5-7所示。

[0143] 接头可以是吡哆素(维生素B₆)或其类似物或衍生物。因此,在某些实施方案中,接



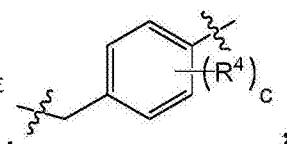
C_6 烷基,其可以任选地被一个或多个杂原子、芳基、杂芳基、环基和杂环基取代或散布;且 R^N 是不存在、H、 C_1-C_6 烷基或酰基,它们中的每一个可以任选地被取代。在该接头的某些实施方案中, R^{2a} 是酰基,即, $\text{C}(\text{O})\text{R}^{2c}$,其中 R^{2c} 是 C_1-C_6 烷基。在一个实施方案中, R^{2a} 是 $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 。优选地, R^{2b} 是甲基或乙基。当 R^N 是时,所述接头包含反阴离子。反阴离子可以是 Cl^- 、 Br^- 、 I^- 、或药

学上可接受的阴离子。一些示例性的包含该接头的缀合物显示在图2中。可以用吡哆素合成包含该接头的缀合物。

[0144] 在某些实施方案中,所述接头是聚乙二醇(PEG)或其类似物或衍生物。PEG接头可以具有通式 $-\text{CH}_2\text{CH}_2[\text{OCH}_2\text{CH}_2]_a\text{OHC}_2\text{CH}_2-$,其中a是1-500。合适的PEG包括、但不限于具有在约200g/摩尔至约30,000g/摩尔范围内的平均分子量的PEG。使用式 $\text{HOCH}_2\text{CH}_2[\text{OCH}_2\text{CH}_2]_a\text{OHC}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 的二羟基PEG,可以合成包含PEG接头的缀合物,其中a是1-500。

[0145] 在某些实施方案中,所述接头是 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{R}^{3a}\text{R}^{3b})\text{CH}(\text{OR}^{3c})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{3d})-(\text{CH}_2)_b-$,其中 R^{3a} 和 R^{3b} 独立地是H或 C_1 - C_6 烷基,其可以任选地被一个或多个杂原子、芳基、杂芳基、环基和杂环基取代和/或散布; R^{3c} 是H或载体; R^{3d} 是H,烷基、烯基、炔基、环基、杂环基、芳基或杂芳基,它们中的每一个可以任选地被取代;且b是1-10。 R^{3a} 和 R^{3b} 可以是相同的或不同的。在一个例子中, R^{3a} 和 R^{3b} 都是甲基。在该接头的某些实施方案中,b是2或3。该接头可以用于将2个抗真菌剂或抗细菌剂连接到一起。当用于将2个抗真菌剂或抗细菌剂连接到一起时,载体可以连接在羟基处。使用醛(例如,低聚甲醛或副醛)和泛醇或二羟基PEG,可以合成包含该接头的缀合物。这类接头可以经历水介导的裂解。

[0146] 在某些实施方案中,所述接头是



其中 R^4 是卤代、CN、 CF_3 、烷基、烯基、环基、杂环基、芳基、杂芳基、 NO_2 、 OR^6 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{4a}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{4a}$ 、 $\text{N}(\text{R}^{4a})_2$ 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{4a}$ 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{OR}^{4a}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{4a}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{4a}$ 、 SR^{4a} 或 SO_2R^{4a} ,它们中的每一个可以任选地被取代; R^{4a} 在每次出现时独立地是H、烷基、烯基、炔基、环基、杂环基、芳基或杂芳基,它们中的每一个可以任选地被取代;且c是0-4。在一个实施方案中,c是0。使用对羟基苯甲醇可以合成包含该接头的缀合物。一些示例性的包含该接头的缀合物显示在图3和4中。如图3和4所示,该接头的裂解会导致对羟基苯甲醇或其类似物或衍生物的形成。

[0147] 在某些实施方案中,所述接头是基于二醇,例如, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{R}^6)-$,其中R是H或 C_1 - C_6 烷基,其可以任选地被一个或多个杂原子、芳基、杂芳基、环基和杂环基取代和/或散布。在该接头的一个实施方案中, R^6 是甲基。当该接头用于连接基于氮杂茂的抗真菌剂或抗细菌剂和羧基化的载体时,在酯酶裂解连接以释放二醇以后,所述缀合物经历自发裂解。使用 $\text{HOCH}_2\text{CH}(\text{R}^6)\text{OH}$ 形式的二醇,可以合成包含该接头的缀合物。

[0148] 所述接头可以基于 α -羟酸或其类似物或衍生物。因此,在某些实施方案中,所述接头是 $-\text{CH}(\text{R}^7)\text{C}(\text{O})-$,其中 R^7 是H、 C_1 - C_6 烷基、芳基、杂芳基、环基或杂环基,它们中的每一个可以任选地被一个或多个杂原子、芳基、杂芳基、环基和杂环基取代和/或散布。在一个实施方案中, R^7 是甲基。通常,该接头用于在载体的羟基处连接载体。当该接头用于连接基于氮杂茂的抗真菌剂或抗细菌剂和包含羟基的载体时,在酯酶裂解连接以释放 α -羟酸(例如,乳酸或其类似物或衍生物)以后,所述缀合物经历自发裂解。使用 α -羟酸(诸如羟乙酸、乳酸和扁桃酸),可以合成包含该接头的缀合物。

[0149] 在某些实施方案中,所述接头是 $-\text{CH}(\text{R}^8)\text{OC}(\text{O})-\text{L}'-\text{C}(\text{O})\text{O}-$,其中 R^8 是H或 C_1 - C_6 烷基;且 L' 是烷基,其可以任选地被一个或多个杂原子、芳基、杂芳基、环基或杂环基取代和/或散布,它们中的每一个可以任选地被取代。在该接头的一个实施方案中, L' 是 $-(\text{CH}_2\text{OCH}_2)_d-$,其中d是1-500。在该接头的一个实施方案中, L' 是 $-(\text{CH}_2)_e-$,其中e是1-28。在该

接头的一个实施方案中, L' 是 $-\text{CH}(\text{N}(\text{R}^{\text{N}})_2) - (\text{CH}(\text{R}^{8\text{a}}))_f -$, 其中 $\text{R}^{8\text{a}}$ 是 H 或 C_1 - C_6 烷基; R^{N} 在每次出现时独立地是 H、烷基、烯基、炔基、环基、杂环基、芳基或杂芳基, 它们中的每一个可以任选地被取代; 且 f 是 1-10。优选地 f 是 1、2 或 3。优选地 $\text{R}^{8\text{a}}$ 是 H 或甲基。在一个实施方案中, R^{N} 是甲基。在另一个实施方案中, L' 是 $-\text{O}-\text{CH}(\text{R}^{8\text{b}}) -$, 其中 $\text{R}^{8\text{b}}$ 是 H 或 C_1 - C_6 烷基。在一个实施方案中, $\text{R}^{8\text{b}}$ 是甲基。在一个实施方案中, L' 是 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{O}-[\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}]_{f'}\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2-$, 其中 f' 是 1-500。该接头可以用于连接包含羟基的载体。使用醛(例如, 低聚甲醛或副醛)和二羧酸(诸如图 5 所示的那些和本文描述的那些), 可以合成包含该接头的缀合物。一些示例性的包含该接头的缀合物显示在图 5 中。在一个实施方案中, 所述接头是壬二酸。

[0150] 在某些实施方案中, 所述接头是 $-\text{CH}(\text{R}^9)\text{OC}(\text{O})-$ 或 $-\text{CH}(\text{R}^9)\text{OC}(\text{O})-\text{L}'-$ 或 $-\text{CH}(\text{R}^9)\text{OC}(\text{O})-\text{L}'-\text{Y}-\text{C}(\text{O})-$, 其中 R^9 是 H 或 C_1 - C_6 烷基; Y 是 O、S 或 NH; 且 L' 是烷基, 其可以任选地被一个或多个杂原子、芳基、杂芳基、环基或杂环基取代和/或散布, 它们中的每一个可以任选地被取代。在该接头的一个实施方案中, L' 是 $-(\text{CH}_2\text{OCH}_2)_g\text{CH}_2-$, 其中 g 是 1-500。在该接头的一个实施方案中, L' 是 $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_g\text{CH}_2\text{CH}_2-$, 其中 g 是 1-500。在该接头的一个实施方案中, L' 是 $-(\text{CH}_2)_h\text{CH}_2-$, 其中 h 是 1-28。在该接头的一个实施方案中, L' 是 $-\text{CH}(\text{N}(\text{R}^{\text{N}})_2)(\text{CH}(\text{R}^{9\text{a}}))_i-$, 其中 $\text{R}^{9\text{a}}$ 是 H 或任选地被取代的 C_1 - C_6 烷基; R^{N} 在每次出现时独立地是 H、烷基、烯基、炔基、环基、杂环基、芳基或杂芳基, 它们中的每一个可以任选地被取代; 且 i 是 1-10。优选地 i 是 1、2 或 3。在一个实施方案中, R^{N} 是甲基。在一个实施方案中, $\text{R}^{9\text{a}}$ 是 H 或甲基。在另一个实施方案中, L' 是 $-\text{O}-\text{CH}(\text{R}^{8\text{b}}) -$, 其中 $\text{R}^{8\text{b}}$ 是 H 或 C_1 - C_6 烷基。在一个实施方案中, $\text{R}^{8\text{b}}$ 是甲基。在一个实施方案中, L' 是 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{O}-[\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}]_{i'}\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2-$, 其中 i' 是 1-500。在该接头的某些实施方案中, i' 是。在该接头的一个实施方案中, 接头是 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{OC}(\text{O})\text{O}-[\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}]_{i'}\text{CH}_2\text{CH}_2-$, 其中 i' 是 1-500。在该接头的一个实施方案中, 所述接头是 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{OC}(\text{O})\text{O}-[\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}]_{i'}\text{CH}_2\text{CH}_2-$, 其中 i' 是 1-500。在该接头的一个实施方案中, 所述接头是 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{OC}(\text{O})\text{O}-[\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}]_{i'}\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{OC}(\text{O})-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, 其中 i' 是 1-500。在该接头的一个实施方案中, 所述接头是 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{OC}(\text{O})\text{O}-[\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}]_{i'}\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{OC}(\text{O})-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, 其中 i' 是 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14 或 15。在该接头的另一个实施方案中, 所述接头是 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{OC}(\text{O})\text{O}-[\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}]_{i'}\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{OC}(\text{O})-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, 其中 i' 是 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14 或 15。在该接头的另一个实施方案中, 所述接头是 $-\text{CH}_2-\text{OC}(\text{O})\text{O}-[\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}]_{h'}-\text{C}(\text{O})-$, 其中 h' 是 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14 或 15。使用醛(例如, 低聚甲醛或副醛)和羧酸(诸如图 6 所示的那些), 或使用 1-卤代烷基酯(例如化合物), 可以合成包含该接头的缀合物。在某些实施方案中, 1-卤代烷基酯可以是 1-氯乙基酯。在本段落中描述的一些示例性的包含接头的缀合物显示在图 6 中。

[0151] 在某些实施方案中, 所述接头是 $-\text{CH}(\text{R}^{10\text{a}})\text{OC}(\text{O})-\text{L}'-\text{C}(\text{O})\text{OCH}(\text{R}^{10\text{b}})-$, 其中 $\text{R}^{10\text{a}}$ 和 $\text{R}^{10\text{b}}$ 独立地是 H 或 C_1 - C_6 烷基, 其可以任选地被取代; 且 L' 是烷基, 其可以任选地被一个或多个杂原子、芳基、杂芳基、环基或杂环基取代和/或散布, 它们中的每一个可以任选地被取代。 $\text{R}^{10\text{a}}$ 和 $\text{R}^{10\text{b}}$ 可以是相同的或不同的。在一个实施方案中, $\text{R}^{10\text{a}}$ 和 $\text{R}^{10\text{b}}$ 都是甲基。在一个实施方案中, $\text{R}^{10\text{a}}$ 和 $\text{R}^{10\text{b}}$ 都是 H。在该接头的一个实施方案中, L' 是 $-(\text{CH}_2\text{OCH}_2)_j-$, 其中 j 是 1-500。在该接头的一个实施方案中, L' 是 $-(\text{CH}_2)_k-$, 其中 k 是 1-28。在该接头的一个实施方案中, L' 是 $-\text{CH}(\text{N}(\text{R}^{\text{N}})_2)(\text{CH}(\text{R}^{10\text{c}}))_t-$, 其中 $\text{R}^{10\text{c}}$ 是 H 或任选地被取代的 C_1 - C_6 烷基; R^{N} 在每次出现时独立地是 H、烷基、烯基、炔基、环基、杂环基、芳基或杂芳基, 它们中的每一个可以任选地被取代; 且 t 是 1-10。优选地 t 是 1、2 或 3。在一个实施方案中, R^{N} 是甲基。在一个实施方案中, $\text{R}^{10\text{c}}$ 是 H 或甲基。在

另一个实施方案中, L' 是 $-O-CH(R^{10d})-$, 其中 R^{10d} 是 H 或 C_1-C_6 烷基。在一个实施方案中, R^{10d} 是甲基。在一个实施方案中, L' 是 $-CH_2CH_2C(O)O-[CH_2CH_2O]_{t'}C(O)CH_2CH_2-$, 其中 t' 是 1-500; $-CH_2-OC(O)-(CH_2)_{k'}-C(O)O-CH_2-$, 其中 k' 是 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14 或 15。在该接头的一个实施方案中, 所述接头是使用醛(例如, 低聚甲醛或副醛)和二羧酸(诸如图 7 所示的那些和本文描述的那些)可以合成的包含该接头的缀合物。一些示例性的包含该接头的缀合物显示在图 7 中。

[0152] 在某些实施方案中, 所述接头是 $-C(O)-L'-C(O)-$ 、 $-C(O)-L'-$ 、 $-C(O)-L'-Y-$ 或 $-C(O)-L'-Y-C(O)-$, 其中 Y 是 O、S 或 NH; 且 L' 是烷基, 其可以任选地被一个或多个杂原子、芳基、杂芳基、环基或杂环基取代和/或散布, 它们中的每一个可以任选地被取代。在该接头的一个实施方案中, L' 是 $-(CH_2OCH_2)_{a'}$, 其中 a' 是 1-500。在该接头的一个实施方案中, L' 是 $-(CH_2)_{b'}$, 其中 b' 是 1-28。在某些实施方案中, L' 是 C_1-C_6 烷基, 例如, 甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基或亚乙基。在该接头的一个实施方案中, L' 是 $-CH(N(R^N)_2)(CH(R^{11c}))_{c'}$, 其中 R^{11c} 是 H 或任选地被取代的 C_1-C_6 烷基; R^N 在每次出现时独立地是 H、烷基、烯基、炔基、环基、杂环基、芳基或杂芳基, 它们中的每一个可以任选地被取代; 且 c' 是 1-10。优选地 c' 是 1、2 或 3。在一个实施方案中, R^N 是甲基。在一个实施方案中, R^{11c} 是 H 或甲基。在另一个实施方案中, L' 是 $-O-CH(R^{11d})-$, 其中 R^{11d} 是 H 或 C_1-C_6 烷基。在一个实施方案中, R^{11d} 是甲基。在一个实施方案中, L' 是 $-CH_2CH_2C(O)O-[CH_2CH_2O]_{d'}C(O)CH_2CH_2-$, 其中 d' 是 1-500。使用二羧酸诸如草酸、丙二酸、琥珀酸、戊二酸、己二酸、庚二酸、软木酸、壬二酸、癸二酸、十一烷二酸和十二烷二酸, 可以合成包含该接头的缀合物。另外, 使用在图 11 和 12 中显示的二元酸, 可以合成包含该接头的缀合物。一些示例性的包含该接头的缀合物显示在图 11、12 和 17-21 中。这类接头可以用于将 2 个抗真菌剂和/或抗细菌剂缀合到一起, 如图 17-21 所示。2 个连接到一起的抗真菌剂和/或抗细菌剂可以是相同的或不同的。

[0153] 在某些实施方案中, 所述接头是 $-C(O)-L'-C(O)O-[CH_2CH_2O]_{v'}$, 其中 v' 是 1-500, 且 L' 是 C_1-C_{20} 烷基, 其可以任选地被一个或多个杂原子、芳基、杂芳基、环基或杂环基取代和/或散布, 它们中的每一个可以任选地被取代。在该接头的一个实施方案中, L' 是 $-(CH_2OCH_2)_{e'}$, 其中 e' 是 1-500。在该接头的一个实施方案中, L' 是 $-(CH_2)_{f'}$, 其中 f' 是 1-28。在某些实施方案中, L' 是 C_1-C_6 烷基, 例如, 甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基或亚乙基。在该接头的一个实施方案中, L' 是 $-CH(N(R^N)_2)(CH(R^{12c}))_{g'}$, 其中 R^{12c} 是 H 或任选地被取代的 C_1-C_6 烷基; R^N 在每次出现时独立地是 H、烷基、烯基、炔基、环基、杂环基、芳基或杂芳基, 它们中的每一个可以任选地被取代; 且 g' 是 1-10。优选地 g' 是 1、2 或 3。在一个实施方案中, R^N 是甲基。在一个实施方案中, R^{12c} 是 H 或甲基。在另一个实施方案中, L' 是 $-O-CH(R^{13d})-$, 其中 R^{13d} 是 H 或 C_1-C_6 烷基。在一个实施方案中, R^{13d} 是甲基。在一个实施方案中, L' 是 $-CH_2CH_2C(O)O-[CH_2CH_2O]_{h'}C(O)CH_2CH_2-$, 其中 h' 是 1-500。使用二羧酸和 PEG 可以合成包含该接头的缀合物。一些示例性的包含该接头的缀合物显示在图 16 中。

[0154] 接头可以是二羧酸。示例性的二羧酸包括、但不限于: 丙酮二羧酸; 乙炔二羧酸; N-乙酰基谷氨酸; ACPD; 己二酸; 醛糖二酸; 2-氨基-3-羧基粘康酸半醛; α -氨基己二酸; 2-氨基粘康酸; 天冬氨酸; 壬二酸; 4,4'-偶氮双(4-氰基戊酸); Bacillithiol; 双金鸡宁酸; 樟脑酸; 氨甲酰基天冬氨酸; 羧甲司坦; 菊苣酸; 西司他丁; 克利贝特; 二氨基庚二酸; 二羟乙酸; 二羟基丙二酸; 二聚酸; 二巯琥珀酸; 二吡啶甲酸; 二十二烷二酸; 十二烷二酸; 叶酸; 富马

酸;富马酰乙酰乙酸盐;2,5-呋喃二羧酸;戊烯二酸;谷氨酸;4-(γ -谷氨酰基氨基)丁酸;戊二酸;3-羟基天冬氨酸; α -羟基戊二酸;降糖氨酸B;亚氨基二乙酸;梨果仙人掌黄素;异酞酸;衣康酸; α -酮己二酸; α -酮戊二酸;Lepidolide;马来酸;马来酰乙酸;苹果酸;丙二酸;袂康酸;美格鲁托;甲基延胡索酸;丙酮二酸;N-甲基-D-天冬氨酸;3-甲基戊烯二酸;甲基丙二酸;粘康酸;奈多罗米;草酸;草酰乙酸;草酰基二氨基丙酸;N-草酰基甘氨酸;扑酸;PCCG-4;酞酸;庚二酸;预苯酸;喹啉酸;癸二酸; γ -黎豆氨酸;软木酸;琥珀酸;酒石酸;羟基丙二酸;对酞酸;硫代苹果酸;噻二西酸;和愈伤酸。另外,包含2个或更多个羧基的聚合物还可以用作接头如二羧酸。一些示例性的包含二羧酸作为接头的缀合物显示在图17-21中。

[0155] 在某些实施方案中,接头是 β -羟酸。可以用作接头的 β 羟酸的例子包括、但不限于:3-羟基1-链烷酸,其中所述烷烃选自具有约3至约25个碳原子的烷烃。一些 β -羟酸是3-羟基丁酸、3-羟基戊酸、3-羟基己酸、托品酸和曲索卡酸。其它合适的 β -羟酸描述在美国专利号5,665,776中。一种优选的用作接头的 β -羟酸是水杨酸。

[0156] β 羟酸(BHA)是油溶性的。因此,BHA会通过穿透进被皮脂和死细胞积累堵塞的孔内而非常有效地起清扫白头和黑头的作用。BHA是分解孔中的皮肤塞的强效脱落剂,且能够到达与 α 羟酸相比更深的受感染孔中。BHA由于它的抗炎作用而具有更低的皮肤刺激风险。BHA可以减少晒伤的皮肤的斑点出现。BHA的潜在副作用包括发痒、疼痛、灼热和发红。在深色人中瘢痕形成的风险较高。

[0157] 一种示例性的BHA是水杨酸。水杨酸可有效地减少和消除硬结、湿疹、银屑病、疣和头皮屑。水杨酸通过促进受损伤的皮肤细胞的脱落和新皮肤细胞的生长而起作用。它保持皮肤孔清洁,因此使堵塞最小化,并主动分解所有形式的痤疮。水杨酸通过软化表皮蛋白-角蛋白而放松干燥的和受损伤的皮肤斑块。它在皮肤表面上保留足够长以充分治疗孔。水杨酸对于敏感皮肤是安全的;微小的副作用包括干燥、光刺感觉、发红和起皮。

[0158] 在某些实施方案中,所述接头是多羟酸,其通常是在分子中具有至少2个羟基且具有约100至约300的优选分子量的有机羧酸化合物。所述多羟酸可以分成醛糖酸(alonic acid)、醛糖二酸和糖醛酸(aluronic acid)。这些多羟酸包括葡糖酸、核糖酸、半乳糖酸、葡庚糖酸、葡糖醛酸、半乳糖醛酸、葡萄糖二酸、半乳糖二酸、乳糖酸等。

[0159] α 羟酸(AHA)通过阻止皮肤表面上的细胞彼此附着而起作用。AHA可以造成皮肤顶层脱皮和脱落,从而展现下面的新的且更光滑的皮肤。它可有效地清除皮肤问题,诸如湿疹、银屑病、痤疮和老年斑;并帮助刺激细胞中的胶原生长。AHA的一个主要副作用是施用区域的阳光敏感性的增加。AHA可以造成皮肤的刺激、发红、瘙痒或灼热,且有时可以导致更深色皮肤色调的瘢痕形成。

[0160] 一种示例性的AHA是羟乙酸。羟乙酸具有优良的穿透皮肤的能力。羟乙酸会减少皱纹、瘢痕形成和色素沉着过多和许多其它皮肤病症,如光化性角化病、角化过度、脂溢性角化病,且可以用于改善皮肤外观和纹理。羟乙酸会与表皮的上层反应,减弱将死亡的皮肤细胞保持在一起的脂质的结合性能。这允许角质层剥落,从而暴露活的皮肤细胞。它可以是皮肤刺激剂。

[0161] 另一种AHA是扁桃酸。扁桃酸具有抗菌性能,且在皮肤养护中被用作羟乙酸的替代物。

[0162] 尽管AHA是允许快速穿透皮肤的单链分子;多羟酸(PHA)是多链分子(和更大的尺

寸),这使它更缓慢地穿透皮肤。PHA以更慢的速率被吸收,这可以减少副作用诸如刺痛或刺激。PHA被视作AHA的下一代,因为它们可以是天然的和无毒的。PHA可以调控角化、皮肤顶层中的细胞发育,并使角质层表皮剥脱和厚度正常化。温和的表面穿透会减少敏感性和不适。示例性的PHA包括、但不限于:乳糖酸、半乳糖和葡糖酸。

[0163] 乳糖酸是源自母牛奶中的乳糖的PHA(葡糖酸内酯+半乳糖)。由于它的结合更多水的8个羟基,它的性能胜过其它保湿剂诸如甘油、山梨醇和羟乙酸。乳糖酸具有阻断氧自由基诱导的组织损伤的抗氧化性能。它形成凝胶膜,所述膜结合皮肤从而提供光滑和愈合益处,并增加水合和溶胀。它具有抗老化益处,特别是针对敏感的皮肤。

[0164] 半乳糖是化学中性的PHA。半乳糖帮助伤口愈合和蛋白合成。半乳糖被用于可以增强伤口愈合的胶原合成和细胞迁移中。

[0165] 葡糖酸是已知会给皮肤提供有益效果的PHA。

[0166] 当碳水化合物(也称为醛糖)在碳1位处从醛氧化为羧基时,产物被称作醛糖酸。例如,当葡萄糖在碳1位处被氧化时,产物是葡糖酸。醛糖酸通常具有多个羟基。醛糖酸可以作为立体异构体如D、L和DL、或者R、S和RS形式存在。许多醛糖酸通过在羧基和1个羟基之间除去1摩尔的水而形成分子内内酯,即葡糖醛酸内酯。下面是代表性的醛糖酸:2,3-二羟基丙酸(甘油酸);2,3,4-三羟基丁酸(立体异构体;赤酮酸和赤酮酸内酯、苏糖酸和苏糖酸内酯);2,3,4,5-四羟基戊酸(立体异构体;核糖酸和核糖酸内酯、阿拉伯酸和阿拉伯糖酸内酯、木糖酸和木糖酸内酯、来苏糖酸和来苏糖酸内酯);2,3,4,5,6-五羟基己酸(立体异构体;阿洛糖酸和阿洛糖酸内酯、阿卓糖酸和阿卓糖酸内酯、葡糖酸和葡糖酸内酯、甘露糖酸和甘露糖酸内酯、古洛糖酸和古洛糖酸内酯、艾杜糖酸和艾杜糖酸内酯、半乳糖酸和半乳糖酸内酯、塔罗糖酸和塔罗糖酸内酯);2,3,4,5,6,7-六羟基庚酸(立体异构体;阿洛庚糖酸和阿洛庚糖酸内酯、阿卓庚糖酸和阿卓庚糖酸内酯、葡庚糖酸和葡庚糖酸内酯、甘露庚糖酸和甘露庚糖酸内酯、古洛庚糖酸和古洛庚糖酸内酯、艾杜庚糖酸和艾杜庚糖酸内酯、半乳庚糖酸和半乳庚糖酸内酯、塔罗庚糖酸和塔罗庚糖酸内酯)。

[0167] 醛糖二酸通常具有多个羟基,所述羟基连接至被2个羧基包围的碳链。许多醛糖二酸通过在2个羧基之一和1个羟基之间除去1摩尔的水而形成分子内内酯,即醛糖内酯,诸如从葡萄糖二酸形成葡糖二酸内酯。醛糖二酸可以作为立体异构体如D、L和DL、或者R、S和RS形式存在。示例性的醛糖二酸包括、但不限于:2,3-二羟基丁烷-1,4-二酸(立体异构体;赤糖二酸和苏糖二酸);2,3,4-三羟基戊烷-1,5-二酸(立体异构体;核糖二酸和核糖二酸内酯、阿拉伯糖二酸和阿拉伯糖二酸内酯、木糖二酸和木糖二酸内酯、来苏糖二酸和来苏糖二酸内酯);2,3,4,5-四羟基己烷-1,6-二酸(立体异构体;阿洛糖二酸和阿洛糖二酸内酯、阿卓糖二酸和阿卓糖二酸内酯、葡萄糖二酸和葡糖二酸内酯、甘露糖二酸和甘露糖二酸内酯、古洛糖二酸和古洛糖二酸内酯、艾杜糖二酸和艾杜糖二酸内酯、半乳糖二酸和半乳糖二酸内酯(galactarolactone)、塔罗糖二酸和塔罗糖二酸内酯);2,3,4,5,6-五羟基庚烷-1,7-二酸(立体异构体;阿洛庚糖二酸和阿洛庚糖二酸内酯、阿卓庚糖二酸和阿卓庚糖二酸内酯、葡庚糖二酸和葡庚糖二酸内酯、甘露庚糖二酸和甘露庚糖二酸内酯、古洛庚糖二酸和古洛庚糖二酸内酯、艾杜庚糖二酸和艾杜庚糖二酸内酯、半乳庚糖二酸和半乳庚糖二酸内酯、塔罗庚糖二酸和塔罗庚糖二酸内酯)。

[0168] 糖醛酸通常通过将末端碳氧化成羧基而从碳水化合物(醛糖)得到,且碳1位保留

为醛基,诸如来自葡萄糖的葡糖醛酸。类似于醛糖酸和醛糖二酸,糖醛酸也具有多个羟基,所述羟基连接至2个官能团(在该情况下,一个醛基和一个羧基)之间的碳链。许多糖醛酸作为分子内内酯(葡糖醛酸内脂,诸如来自葡糖醛酸的葡糖醛酸内酯)存在。糖醛酸可以作为立体异构体如D、L和DL、或者R、S和RS形式存在。示例性的糖醛酸包括、但不限于:赤糖醛酸和苏糖醛酸、核糖醛酸和核糖醛酸内酯、阿拉伯糖醛酸和阿拉伯糖醛酸内酯、木糖醛酸和木糖醛酸内酯、来苏糖醛酸和来苏糖醛酸内酯、阿洛糖醛酸和阿洛糖醛酸内酯、阿卓糖醛酸和阿卓糖醛酸内酯、葡糖醛酸和葡糖醛酸内酯、甘露糖醛酸和甘露糖醛酸内酯、古洛糖醛酸和古洛糖醛酸内酯、艾杜糖醛酸和艾杜糖醛酸内酯、半乳糖醛酸和半乳糖醛酸内酯、塔罗糖醛酸和塔罗糖醛酸内酯、阿洛庚糖醛酸和阿洛庚糖醛酸内酯、阿卓庚糖醛酸和阿卓庚糖醛酸内酯、葡庚糖醛酸和葡庚糖醛酸内酯、甘露庚糖醛酸和甘露庚糖醛酸内酯、古洛庚糖醛酸和古洛庚糖醛酸内酯、艾杜庚糖醛酸和艾杜庚糖醛酸内酯、半乳庚糖醛酸和半乳庚糖醛酸内酯、塔罗庚糖醛酸和塔罗庚糖醛酸内酯。

[0169] 在某些实施方案中,所述接头是直连键。具有键作为接头的示例性缀合物包括在图16和17中显示的克林霉素月桂酸缀合物、克林霉素阿达帕林缀合物和红霉素-月桂酸缀合物。

[0170] 在某些实施方案中,所述接头是PLGA、PLA。包含PLGA作为接头的示例性缀合物显示在图17中。

[0171] 在某些实施方案中,所述接头是支链接头。支链接头的分支点可以是至少三价,但是可以是四价、五价或六价原子,或呈现这样的多个化合价的基团。在某些实施方案中,所述分支点是 $-N$ 、 $-N(Q)$ -C、 $-O$ -C、 $-S$ -C、 $-SS$ -C、 $-C(O)N(Q)$ -C、 $-OC(O)N(Q)$ -C、 $-N(Q)C(O)$ -C或 $-N(Q)C(O)O$ -C;其中Q在每次出现时独立地是H或任选地被取代的烷基。在某些实施方案中,所述分支点是甘油或其衍生物。

[0172] 本文描述的接头可以一起用于形成更长的接头,其包含2个或更多个本文描述的接头。例如可以将 $-CH(R^1)$ -型接头连接至基于羧酸分子的接头。一种这样的示例性的延长的接头是如上所述的 $-CH(R^9)OC(O)$ -或 $-CH(R^9)OC(O)-L'$ -或 $-CH(R^9)OC(O)-L'-Y-C(O)-$ 。

[0173] 在某些实施方案中,本发明的基于缀合物的前药可以包含2个或更多个载体分子。当2个或更多个载体存在于缀合的前药中时,所述载体可以是相同的,全部不同的,或相同和不同的组合。非限制性地,每个载体可以通过类似的接头或通过不同类型的接头而连接。

[0174] 个人护理组合物

[0175] 本发明的基于缀合物的前药可以用在个人护理组合物(诸如护发组合物和皮肤养护组合物)中。本发明的个人护理组合物包含有效量的至少一种基于缀合物的前药,其范围为组合物总重量的约0.001重量%至约10重量%、优选约0.1重量%至约5重量%、和更优选约0.5重量%至约3重量%。本文中使用的术语“有效量”是达到期望的改善所必需的个人护理组合物中的基于缀合物的前药的量。

[0176] 除了基于缀合物的前药以外,本发明的个人护理组合物还可以包括其它药物或表面试剂以实现增效或协同效应。可以掺入所述组合物中的药物和其它表面试剂包括:改善或根除老年斑、角化病和皱纹的那些;局部镇痛药和麻醉药;抗痤疮剂;抗细菌剂;抗酵母剂;抗真菌剂;抗病毒剂;抗头皮屑剂;抗皮炎剂;抗组胺剂;止痒剂;止吐剂;抗晕动病剂;抗炎剂;抗过度角质层分离剂;止汗剂;抗银屑病剂;抗皮脂溢剂;护发素和头发处理剂;抗老

化剂和抗皱纹剂；遮阳剂和防晒剂；皮肤光亮剂；脱色剂；维生素；皮质类固醇；鞣剂；保湿剂；激素；维A酸类；龈疾病或口腔护理剂；局部心血管试剂；颗粒、硬结和疣除去剂；和脱毛剂。

[0177] 上述试剂的例子包括、但不限于：壬二酸、三氯生、 α -羟酸、羟乙酸、扁桃酸、 β -羟酸、水杨酸、多羟酸、乳糖酸、半乳糖、葡糖酸、阿达帕林、阿巴卡韦、醋丁洛尔、对乙酰氨基酚、醋氨沙洛、乙酰唑胺、乙酰氧肟酸、乙酰基水杨酸、阿维A、阿氯米松、阿伐斯汀、芬太尼 (actiq)、阿昔洛韦、阿达帕林、阿德福韦二匹伏酯、腺苷、沙丁胺醇、阿夫唑嗪、别嘌醇、别嘌啉、阿莫曲坦、阿普唑仑、阿普洛尔、醋酸铝、氯化铝、水合氯化铝、氢氧化铝、金刚烷胺、阿米洛利、氨吡啶、氨基苯甲酸 (PABA)、氨基己酸、氨基水杨酸、胺碘酮、阿米替林、氨氯地平、阿莫卡嗪、阿莫地喹、阿莫罗芬、阿莫沙平、苯丙胺、氨苄西林、阿那格雷、阿那曲唑、地萘酚、阿扑吗啡、阿瑞匹坦、熊果苷、阿立哌唑、抗坏血酸、抗坏血酸棕榈酸酯、阿扎那韦、阿替洛尔、阿托西汀、阿托品、硫唑嘌呤、壬二酸、氮卓斯汀、阿奇霉素、杆菌肽、二丙酸倍氯米松、贝美格、贝那普利、苄氟噻嗪、苯佐卡因、苯佐那酯、二苯甲酮、苯扎托品、苄普地尔、二丙酸倍他米松、戊酸倍他米松、溴莫尼定、溴苯那敏、布比卡因、丁丙诺啡、安非他酮、布立马胺、布替萘芬、布康唑、卡麦角林、咖啡酸、咖啡因、卡泊三烯、樟脑、坎地沙坦酯、辣椒素、卡马西平、头孢妥仑匹酯、头孢吡肟、头孢泊肟酯、塞来考昔、西替利嗪、西维美林、壳聚糖、氯氮卓、氯己定、氯喹、氯噻嗪、氯二甲酚、氯苯那敏、氯丙嗪、氯磺丙脲、环吡酮、西洛他唑、西咪替丁、西那卡塞、环丙沙星、西酞普兰、柠檬酸、克拉屈滨、克拉霉素、氯马斯汀、克林霉素、氯碘羟喹、丙酸氯倍他索、氯米芬、可乐定、氯吡格雷、克霉唑、氯氮平、可卡因、可待因、色甘酸、克罗米通、赛克力嗪、环苯扎林、环丝氨酸、阿糖胞苷、达卡巴嗪、达福普汀、氨苯砜、达托霉素、柔红霉素、去铁胺、脱氢表雄酮、地拉韦啶、地昔帕明、地氯雷他定、去氨加压素、去羟米松、地塞米松、右美托咪定、右哌甲酯、右丙亚胺、右苯丙胺、地西洋、双环维林、去羟肌苷、双氢可待因、双氢吗啡、地尔硫卓、6,8-二巯基辛酸 (二氢硫辛酸)、苯海拉明、地芬诺酯、双嘧达莫、丙吡胺、多巴酚丁胺、多非利特、多拉司琼、多奈哌齐、多巴酯、多巴酰胺、多巴胺、多佐胺、多塞平、多柔比星、多西环素、多西拉敏、多西平、度洛西汀、达克罗宁、益康唑、依氟鸟氨酸 (eflornithine)、依来曲坦、恩曲他滨、依那普利、麻黄碱、肾上腺素、麻黄宁、表柔比星、依替巴肽、麦角胺、红霉素、艾司西酞普兰、艾司洛尔、埃索美拉唑、艾司唑仑、雌二醇、依他尼酸、炔雌醇、依替卡因、依托咪酯、泛昔洛韦、法莫替丁、非洛地平、芬太尼、阿魏酸、非索非那定、氟卡尼、氟康唑、氟胞嘧啶、醋酸肤轻松、醋酸氟轻松、5-氟尿嘧啶、氟西汀、氟奋乃静、氟西洋、氟伏沙明、福莫特罗、呋塞米、半乳糖二酸内酯、半乳糖酸、半乳糖酸内酯、加兰他敏、加替沙星、吉非替尼、吉西他滨、吉米沙星、羟乙酸、灰黄霉素、愈创甘油醚、胍乙啶、N-脘基组胺、氟哌啶醇、卤普罗近、己雷琐辛、后马托品、胡莫柳酯、胍屈嗪、氢氯噻嗪、氢化可的松、氢化可的松21-乙酸酯、氢化可的松17-丁酸酯、氢化可的松17-戊酸酯、氢吗啡酮、氢醌、氢醌单醚、羟嗪、莨菪碱、次黄嘌呤、布洛芬、鱼石脂、伊达比星、伊马替尼、丙米嗪、咪喹莫特、茚地那韦、吡啶美辛、厄贝沙坦、伊立替康、异他林、异丙肾上腺素、伊曲康唑、卡那霉素、氯胺酮、酮色林、酮康唑、酮洛芬、酮替芬、曲酸、拉贝洛尔、乳酸、乳糖酸、拉米夫定、拉莫三嗪、兰索拉唑、来曲唑、亮丙瑞林、左旋沙丁胺醇、左氧氟沙星、利多卡因、利奈唑胺、洛贝林、洛哌丁胺、氯沙坦、洛沙平、麦角二乙基酰胺、磺胺米隆、苹果酸、麦芽糖酸、扁桃酸、马普替林、甲苯达唑、美卡拉明、美克洛嗪、甲氯环素、美金刚、薄荷醇、哌替啶、甲哌卡因、巯嘌呤、麦司

卡林、甲基福林、奥西那林、间羟胺、二甲双胍、美沙酮、甲基苯丙胺、甲氨蝶呤、甲氧明、甲基多巴酯、甲基多巴酰胺、3,4-亚甲基二氧基甲基苯丙胺、甲基乳酸、烟酸甲酯、哌甲酯、水杨酸甲酯、甲硫米特、美托拉宗、美托洛尔、甲硝唑、美西律、咪康唑、咪达唑仑、米多君、麦格司他、米诺环素、米诺地尔、米氮平、米托蒽醌、莫昔普利拉、吗茛酮、莫诺苯宗、吗啡、莫西沙星、莫索尼定、莫匹罗星、纳多洛尔、萘替芬、纳布啡、纳美芬、纳洛酮、萘普生、奈法唑酮、奈非那韦、新霉素、奈韦拉平、尼卡地平、烟碱、硝苯地平、尼莫地平、尼索地平、尼扎替丁、去甲肾上腺素、制霉菌素、奥克巴胺、奥曲肽、甲氧基肉桂酸辛酯、水杨酸辛酯、氧氟沙星、奥氮平、奥美沙坦酯、奥洛他定、奥美拉唑、昂丹司琼、奥昔康唑、氧代震颤素、羟苯甲酮、奥昔布宁、羟考酮、羟甲唑啉、帕地马酯0、帕洛诺司琼、泛酸、泛酰基内酯、帕罗西汀、匹莫林、喷昔洛韦、青霉胺、青霉素、喷他佐辛、戊巴比妥、喷司他丁、己酮可可碱、培高利特、培哌普利、扑灭司林、苯环利定、苯乙肼、非尼拉敏、芬美曲秦、苯巴比妥、苯酚、酚苄明、酚妥拉明、去氧肾上腺素、苯丙醇胺、苯妥英、毒扁豆碱、毛果芸香碱、匹莫齐特、吲哚洛尔、吡格列酮、匹哌马嗪、胡椒基丁醚、哌仑西平、鬼臼毒素、鬼臼树脂、普拉克索(pratipexole)、普莫卡因、哌唑嗪、泼尼松、普瑞特罗、丙胺卡因、普鲁卡因胺、普鲁卡因、丙卡巴肼、丙嗪、异丙嗪、丙酸异丙嗪、普罗帕酮、右丙氧芬、普萘洛尔、丙硫氧嘧啶、普罗替林、伪麻黄碱、除虫菊酯、美吡拉敏、乙胺嘧啶、喹硫平、喹那普利、喹乙宗、奎尼丁、奎奴普丁、雷贝拉唑、利舍平、间苯二酚、视黄醛、13-顺式视黄酸、视黄酸、视黄醇、乙酸视黄酯、棕榈酸视黄酯、利巴韦林、核糖酸、核糖酸内酯、利福平、利福喷汀、利福昔明、利鲁唑、金刚乙胺、利塞膦酸、利培酮、利托君、卡巴拉汀(rivasfigmine)、利扎曲普坦、罗匹尼罗、罗哌卡因、水杨酰胺、水杨酸、沙美特罗、东莨菪碱、司来吉兰、二硫化硒、5-羟色胺、舍吲啉、舍曲林、西布曲明、西地那非、索他洛尔、链霉素、士的宁、硫康唑、磺胺苯、磺胺苯酰、磺胺溴二甲嘧啶、磺胺醋酰、磺胺氯达嗪、磺胺西汀、磺胺嘧啶、磺胺地索辛、磺胺多辛、磺胺胍诺、磺胺林、磺胺甲二唑、磺胺甲噁唑、磺胺、磺胺吡嗪、磺胺吡啶、柳氮磺吡啶、磺胺异噁唑、磺胺噁唑、磺胺异噁唑、他达拉非、坦洛新、酒石酸、他扎罗汀、替加色罗、泰利霉素、替米沙坦、替莫唑胺、替诺福韦酯、特拉唑嗪、特比萘芬、特布他林、特康唑、特非那定、丁卡因、四环素、四氢唑林、可可碱、茶碱、噻苯唑、硫利达嗪、替沃噻吨、麝香草酚、噻加宾、噻吗洛尔、替硝唑、噻康唑、替罗非班、替扎尼定、妥布霉素、妥卡尼、妥拉唑林、甲苯磺丁脲、托萘酯、托特罗定、曲马多、反苯环丙胺、曲唑酮、曲安奈德、二乙酸曲安西龙、己曲安奈德、氨苯蝶啶、三唑仑、三氯生、三氟丙嗪、甲氧苄啶、曲米帕明、曲吡那敏、曲普利啶、氨丁三醇、托品酸、酪胺、十一烯酸、脲、尿刊酸、熊去氧胆酸、伐地那非、文拉法辛、维拉帕米、乙酸维生素E、伏立康唑、华法林、黄嘌呤、扎鲁司特、扎来普隆、巯氧吡啶锌、齐拉西酮、佐米曲普坦和唑吡坦。

[0178] 壬二酸是天然存在的二羧酸。壬二酸可以抑制角质形成细胞的DNA合成,且是粉刺溶解性的(comedolytic)。壬二酸对表皮葡萄球菌和痤疮丙酸杆菌具有剂量依赖性的抗微生物作用。在较高的浓度,壬二酸可以产生灼热感。

[0179] 三氯生是在许多家居用品(如急救乳膏、漱口水、除臭剂、牙膏、手肥皂和洗面剂(Clearsil))中存在的抗菌剂。三氯生会清除掉细菌在皮肤表面下面的积累。三氯生的主要益处是,它在长时间内保留在皮肤上的能力。三氯生不是非常水溶性的,且具有缓慢的降解时间,这允许它在清洗以后保留在皮肤上和继续破坏细菌。过度使用可以造成具有抗生素抗性的新细菌菌株的发展,且可以造成环境危害。当与含有过氧苯甲酰或水杨酸的产

品相组合时,三氯生是最成功的。三氯生可以充当增加痤疮的其它治疗的持久性和有效性的保护剂。

[0180] α 羟酸(AHA)通过阻止皮肤表面上的细胞彼此附着而起作用。AHA可以造成皮肤顶层脱皮和脱落,从而展现下面的新的且更光滑的皮肤。它可有效地清除皮肤问题,诸如湿疹、银屑病、痤疮和老年斑;并帮助刺激细胞中的胶原生长。AHA的一个主要副作用是施用区域的阳光敏感性的增加。AHA可以造成皮肤的刺激、发红、瘙痒或灼热,且有时可以导致更深色皮肤色调的瘢痕形成。

[0181] 一种示例性的AHA是羟乙酸。羟乙酸具有优良的穿透皮肤的能力。羟乙酸会减少皱纹、瘢痕形成和色素沉着过多和许多其它皮肤病症,如光化性角化病、角化过度、脂溢性角化病,且可以用于改善皮肤外观和纹理。羟乙酸会与表皮的上层反应,减弱将死亡的皮肤细胞保持在一起的脂质的结合性能。这允许角质层剥落,从而暴露活的皮肤细胞。它可以是皮肤刺激剂。

[0182] 另一种AHA是扁桃酸。扁桃酸具有抗菌性能,且在皮肤养护中被用作羟乙酸的替代物。

[0183] β 羟酸(BHA)是油溶性的。因此,BHA会通过穿透进被皮脂和死细胞积累堵塞的孔内而非常有效地起清扫白头和黑头的作用。BHA是分解孔中的皮肤塞的强效脱落剂,且能够达到与 α 羟酸相比更深的受感染孔中。BHA由于它的抗炎作用而具有更低的皮肤刺激风险。BHA可以减少晒伤的皮肤的斑点出现。BHA的潜在副作用包括发痒、疼痛、灼热和发红。在深色人中瘢痕形成的风险较高。

[0184] 一种示例性的BHA是水杨酸。水杨酸可有效地减少和消除硬结、湿疹、银屑病、疣和头皮屑。水杨酸通过促进受损伤的皮肤细胞的脱落和新皮肤细胞的生长而起作用。它保持皮肤孔清洁,因此使堵塞最小化,并主动分解所有形式的痤疮。水杨酸通过软化表皮蛋白-角蛋白而放松干燥的和受损伤的皮肤斑块。它在皮肤表面上保留足够长以充分治疗孔。水杨酸对于敏感皮肤是安全的;微小的副作用包括干燥、光刺感觉、发红和起皮。

[0185] 尽管AHA是允许快速穿透皮肤的单链分子;多羟酸(PHA)是多链分子(和更大的尺寸),这使它更缓慢地穿透皮肤。PHA以更慢的速率被吸收,这可以减少副作用诸如刺痛或刺激。PHA被视作AHA的下一代,因为它们可以是天然的和无毒的。PHA可以调控角化、皮肤顶层中的细胞发育,并使角质层表皮剥脱和厚度正常化。温和的表面穿透会减少敏感性和不适。示例性的PHA包括、但不限于:乳糖酸、半乳糖和葡糖酸。

[0186] 乳糖酸是源自母牛奶中的乳糖的PHA(葡糖酸内酯+半乳糖)。由于它的结合更多水的8个羟基,它的性能胜过其它保湿剂诸如甘油、山梨醇和羟乙酸。乳糖酸具有阻断氧自由基诱导的组织损伤的抗氧化性能。它形成凝胶膜,所述膜结合皮肤从而提供光滑和愈合益处,并增加水合和溶胀。它具有抗老化益处,特别是针对敏感的皮肤。

[0187] 半乳糖是化学中性的PHA。半乳糖帮助伤口愈合和蛋白合成。半乳糖被用于可以增强伤口愈合的胶原合成和细胞迁移中。

[0188] 葡糖酸是已知会给皮肤提供有益效果的PHA。

[0189] 已经证实阿达帕林会增强表面克林霉素的效力。在施用克林霉素之前3-5分钟向皮肤施用阿达帕林凝胶会增强克林霉素向皮肤中的穿透。它具有表皮剥脱和抗炎效应。在痤疮的治疗中,它可能比维A酸0.025%凝胶更有效。

[0190] 本发明的个人护理组合物可以进一步包含一种或多种任选的已知用于护发或个人护理产品中的组分,前提条件是,所述任选的组分与本文描述的必需组分在物理上和化学上相容,或者不会在其它方面不适当地损害产品稳定性、美学或性能。这样的任选组分的个别浓度可以在组合物重量的约0.001%至约10%的范围内。

[0191] 用于组合物中的任选组分的非限制性例子包括沉积助剂、阳离子聚合物、非离子聚合物、分散的颗粒、调理剂(有机硅和有机调理油)、保湿剂、助悬剂、其它抗头皮屑活性剂、粘度改进剂、染料、非挥发性的溶剂或稀释剂(水溶性的和不溶性的)、珠光助剂、泡沫加强剂、其它表面活性剂或非离子的助表面活性剂、灭虱剂、pH调节剂、香料、防腐剂、螯合剂、蛋白质、皮肤活性剂、防晒剂、紫外吸收剂、维生素、抗氧化剂、防腐剂、填充剂、表面活性剂、UVA和/或UVB防晒剂、香料、稠化剂、润湿剂、阴离子聚合物、非离子聚合物、两性聚合物、粘度/泡沫稳定剂、遮光剂/珠光剂、掩蔽剂、稳定剂、头发调理剂、保湿剂、抗静电剂、防冻剂、缓冲剂、染料和颜料。这些佐剂是化妆品领域中众所周知的,且被描述在许多出版物中,例如参见Harry's Book of Cosmetology,第8版,Martin Rieger,编,Chemical Publishing,New York(2000)。

[0192] 本发明的个人护理组合物可以包括沉积助剂。包括沉积助剂以有效地增强个人护理组合物组分的沉积。所述沉积助剂可以包含增强个人护理组合物组分在头发、头皮或皮肤上的沉积的任何物质。优选地,所述沉积助剂是阳离子聚合物。个人护理组合物中的沉积助剂的浓度应当足以有效地增强组分的沉积,且通常在个人护理组合物重量的约0.05%至约5%、优选约0.075%至约2.5%、更优选约0.1%至约1.0%的范围内。

[0193] 本发明的组合物可以含有阳离子聚合物。所述组合物中的阳离子聚合物的浓度通常在组合物重量的约0.05%至约3%、优选约0.075%至约2.0%、更优选约0.1%至约1.0%的范围内。优选的阳离子聚合物具有至少约0.9meq/gm、优选至少约1.2meq/gm、更优选至少约1.5meq/gm、但是也优选地小于约7meq/gm、更优选地小于约5meq/gin的阳离子电荷密度。所述组合物的预期应用的pH通常在约pH3至约pH9、优选地在约pH4至约pH8的范围内。这样的合适的阳离子聚合物的平均分子量通常是约10,000至1000万,优选约50,000至约500万,更优选约100,000至约300万。

[0194] 用于本发明的组合物中的合适阳离子聚合物含有阳离子的含氮部分诸如季铵或阳离子的质子化的氨基部分。阳离子的质子化的胺可以是伯胺、仲胺或叔胺(优选仲胺或叔胺),取决于特定物质和所述组合物的选定pH。任何阴离子抗衡离子可以与阳离子聚合物结合使用,只要所述聚合物保持可溶于水、所述组合物中、或所述组合物的凝聚相中,且只要所述抗衡离子与所述组合物的必需组分在物理上和化学上相容,或者不会在其它方面不适当地损害产品性能、稳定性或美学。这样的抗衡离子的非限制性例子包括卤化物(例如,氯化物、氟化物、溴化物、碘化物)、硫酸盐和甲基硫酸盐。

[0195] 阳离子聚合物的非限制性例子描述在CTFA Cosmetic Ingredient Dictionary,第3版,Estrin,Crosley,和Haynes编,(The Cosmetic,Toiletry,and Fragrance Association,Inc.,Washington,D.C.(1982))。

[0196] 合适的阳离子聚合物的非限制性例子包括具有阳离子的质子化胺或季铵官能团的乙烯基单体与水溶性的隔离单体(诸如丙烯酰胺、甲基丙烯酰胺、烷基和二烷基丙烯酰胺、烷基和二烷基甲基丙烯酰胺、丙烯酸烷基酯、甲基丙烯酸烷基酯、乙烯基己内酯或乙烯

基吡咯烷酮)的共聚物。

[0197] 用于包含在本文的组合物中的阳离子聚合物的合适阳离子的质子化氨基和季铵单体包括:被丙烯酸二烷基氨基烷基酯、甲基丙烯酸二烷基氨基烷基酯、丙烯酸单烷基氨基烷基酯、甲基丙烯酸单烷基氨基烷基酯、三烷基甲基丙烯基氧基烷基铵盐、三烷基丙烯氧基烷基铵盐、二烯丙基季铵盐取代的乙烯基化合物,和具有环状阳离子的含氮环的乙烯基季铵单体,诸如吡啶鎓、咪唑鎓和季铵化的吡咯烷酮,例如,烷基乙烯基咪唑鎓、烷基乙烯基吡啶鎓、烷基乙烯基吡咯烷酮盐。

[0198] 用于所述组合物中的其它合适的阳离子聚合物包括:1-乙烯基-2-吡咯烷酮和1-乙烯基-3-甲基咪唑鎓盐(例如,盐酸盐)的共聚物(在工业上被Cosmetic,Toiletry,and Fragrance Association(“CTFA”)称作聚季铵盐-16);1-乙烯基-2-吡咯烷酮和甲基丙烯酸二甲基氨基乙酯的共聚物(在工业上被CTFA称作聚季铵盐-11);阳离子的含有二烯丙基季铵的聚合物,包括,例如,二甲基二烯丙基氯化铵同聚物,丙烯酰胺和二甲基二烯丙基氯化铵的共聚物(在工业上分别被CTFA称作聚季铵盐6和聚季铵盐7);丙烯酸的两性共聚物,包括丙烯酸和二甲基二烯丙基氯化铵的共聚物(在工业上被CTFA称作聚季铵盐22),丙烯酸与二甲基二烯丙基氯化铵和丙烯酰胺的三元共聚物(在工业上被CTFA称作聚季铵盐39),和丙烯酸与甲基丙烯基酰氨基丙基三甲基氯化铵和丙烯酸甲酯的三元共聚物(在工业上被CTFA称作聚季铵盐47)。

[0199] 用于所述组合物中的其它合适的阳离子聚合物包括多糖聚合物,诸如阳离子的纤维素衍生物和阳离子的淀粉衍生物。优选的阳离子的纤维素聚合物是与三甲基铵取代的环氧化物反应的羟乙基纤维素的盐,其在工业中(CTFA)被称作聚季铵盐10且可得自Amerchol Corp.(Edison,N.J.,USA)作为它们的Polymer LR、JR和KG系列的聚合物。其它合适类型的阳离子纤维素包括与月桂基二甲基铵-取代的环氧化物反应的羟乙基纤维素的聚合季铵盐,其在工业中(CTFA)被称作聚季铵盐24。这些物质可在商业名称Polymer LM-200下得自Amerchol Corp.。

[0200] 其它合适的阳离子聚合物包括阳离子的瓜尔胶衍生物,诸如瓜尔羟丙基三甲基氯化铵,其具体例子包括:可从Rhone-Poulenc Incorporated商业得到的Jaguar系列,和可从Aqualon Division of Hercules,Inc.商业得到的N-Hance系列。其它合适的阳离子聚合物包括季含氮纤维素醚,其一些例子描述在美国专利号3,962,418中。其它合适的阳离子聚合物包括醚化的纤维素、瓜耳和淀粉的共聚物,其一些例子描述在美国专利号3,958,581中。当使用时,本文中的阳离子聚合物可溶于组合物或可溶于前文描述的阳离子聚合物和阴离子的、两性的和/或两性离子的去污表面活性剂组分形成的组合物中的复杂凝聚相。阳离子聚合物的复杂凝聚相也可以用组合物中的其它带电荷的物质形成。

[0201] 具有超过约1000的分子量的聚亚烷基二醇类在本文中是有用的。在本文中有用的聚乙二醇聚合物是PEG-2M(也被称作**Polyox WSR®**N-10,其可得自Union Carbide和作为PEG-2,000);PEG-5M(也被称作**Polyox WSR®**N-35和**Polyox WSR®**N-80,可得自Union Carbide和作为PEG-5,000和聚乙二醇300,000);PEG-7M(也被称作**Polyox WSR®**N-750,可得自Union Carbide);PEG-9M(也被称作**Polyox WSR®**N-3333,可得自Union

Carbide);和PEG-14M(也被称作Polyox **WSR**®N-3000,可得自Union Carbide)。

[0202] 本发明的组合物可以包括分散的颗粒。本发明的组合物可以包括至少0.025重量%的分散的颗粒,更优选至少0.05重量%、更优选至少0.1重量%、甚至更优选至少0.25重量%和更优选至少0.5重量%的分散的颗粒。在本发明的组合物中,优选的是,掺入不超过约20重量%的分散的颗粒,更优选地不超过约10重量%、更优选地不超过5重量%、甚至更优选地不超过3重量%和更优选地不超过2重量%的分散的颗粒。

[0203] 调理剂包括用于给头发和/或皮肤提供特定调理益处的任何物质。在本发明的组合物中有用的调理剂通常包含不溶于水的、水可分散的、非挥发性的液体,其形成乳化的液体颗粒或者被表面活性剂胶束溶解,溶解在阴离子的去污表面活性剂组分(上述)中。用于所述组合物中的合适调理剂是通常被表征为有机硅(例如,硅油、阴离子的有机硅、有机硅树胶、高折射有机硅和有机硅树脂)、有机调理油(例如,烃油、聚烯烃和脂肪酸酯)或它们的组合的那些调理剂,或者否则会在本文的水性表面活性剂基质中形成液体分散颗粒的那些调理剂。

[0204] 本发明的组合物的调理剂可以是不溶性的有机硅调理剂。所述有机硅调理剂颗粒可以包含挥发性的有机硅、非挥发性的有机硅或它们的组合。优选的是非挥发性的有机硅调理剂。如果存在挥发性的有机硅,对于它们作为商购可得形式的非挥发性的有机硅材料成分(诸如有机硅树胶和树脂)的溶剂或载体而言,它们通常是非主要的。有机硅调理剂颗粒可以包含有机硅流体调理剂,且也可以包含其它成分,诸如有机硅树脂,以改善有机硅流体沉积效率或增强头发的光泽度。

[0205] 有机硅调理剂的浓度通常在组合物重量的约0.01%至约10%范围内,优选约0.1%至约8%、更优选约0.1%至约5%、更优选约0.2%至约3%。合适的有机硅调理剂和有机硅的任选助悬剂的非限制性例子描述在美国重授权专利号34,584、美国专利号5,104,646和美国专利号5,106,609中。用在本发明的组合物中的有机硅调理剂优选地具有在25°C测得的下述粘度:约20至约2,000,000厘沱("cSk"),更优选约1,000至约1,800,000cSk,甚至更优选约50,000至约1,500,000cSk,更优选约100,000至约1,500,000cSk。

[0206] 分散的有机硅调理剂颗粒通常具有在约0.01 μ m至约50 μ m范围内的体积平均颗粒直径。对于应用于头发的小颗粒,所述体积平均颗粒直径的范围通常是约0.01 μ m至约41 μ m、优选约0.01 μ m至约2 μ m、更优选约0.01 μ m至约0.51 μ m。对于应用于头发的较大颗粒,所述体积平均颗粒直径的范围通常是约5 μ m至约125 μ m、优选约10 μ m至约90 μ m、更优选约15 μ m至约70 μ m、更优选约20 μ m至约50 μ m。

[0207] 关于有机硅的背景材料,包括讨论有机硅流体、树胶和树脂、以及有机硅制备的部分,参见:Encyclopedia of Polymer Science and Engineering,第15卷,第2版,第204-308页,John Wiley & Sons,Inc.(1989)。

[0208] 有机硅流体包括硅油,其为具有在25°C测得的下述粘度的可流动有机硅材料:小于1,000,000cSk,优选约5cSk至约1,000,000cSk,更优选约100cSk至约600,000cSk。用在本发明的组合物中的合适硅油包括聚烷基硅氧烷、聚芳基硅氧烷、聚烷基芳基硅氧烷、聚醚硅氧烷共聚物、及其混合物。还可以使用具有头发调理性能的其他不溶性的、非挥发性的有机硅流体。

[0209] 适合用在本发明的组合物中的其它有机硅流体是不溶性的有机硅树胶。这些树胶

是具有在25℃测得的大于或等于1,000,000cSk的粘度的聚有机硅氧烷材料。有机硅树胶描述在:美国专利号4,152,416;Noll和Walter,Chemistry and Technology of Silicones, New York:Academic Press (1968);和General Electric Silicone Rubber Product Data Sheets SE30,SE33,SE54和SE76。用在本发明的组合物中的有机硅树胶的具体非限制性例子包括:聚二甲基硅氧烷、(聚二甲基硅氧烷)(甲基乙基硅氧烷)共聚物、聚二甲基硅氧烷(二苯基硅氧烷)(甲基乙基硅氧烷)共聚物及其混合物。

[0210] 适合用在本发明的组合物中的其它非挥发性的、不溶性的有机硅流体调理剂是被称作“高折射率有机硅”的那些,其具有至少约1.46、优选至少约1.48、更优选至少约1.52、更优选至少约1.55的折射率。聚硅氧烷流体的折射率通常是小于约1.70,通常小于约1.60。在该背景下,聚硅氧烷“流体”包括油以及树胶。

[0211] 适合用在本发明的组合物中的有机硅流体公开在美国专利号2,826,551、美国专利号3,964,500、美国专利号4,364,837、英国专利号849,433,和Silicon Compounds, Petrarch Systems, Inc. (1984)。

[0212] 可以在本发明的组合物的有机硅调理剂中包含有机硅树脂。这些树脂是高度交联的聚合硅氧烷系统。通过在制备有机硅树脂的过程中与单功能硅烷或双功能硅烷或二者一起掺入三功能硅烷和四功能硅烷,引入交联。

[0213] 具体地可以根据本领域普通技术人员称作“MDTQ”命名法的速记命名法系统而方便地鉴别有机硅材料和有机硅树脂。在该系统下,根据构成有机硅的不同硅氧烷单体单元的存在而描述有机硅。简而言之,符号M表示单功能单元(CH₃)₃SiO_{0.5};D表示双功能单元(CH₃)₂SiO;T表示三功能单元(CH₃)SiO_{1.5};且Q表示四(quadra)-或四(tetra)-功能单元SiO₂。单元符号的首字母(例如M'、D'、T和Q')表示除了甲基以外的取代基,且必须针对每次出现明确定义。

[0214] 用在本发明的组合物中的优选有机硅树脂包括、但不限于:MQ、MT、MTQ、MDT和MDTQ树脂。甲基是优选的有机硅取代基。特别优选的有机硅树脂是MQ树脂,其中M:Q比例是约0.5:1.0至约1.5:1.0,且有机硅树脂的平均分子量是约1000至约10,000。

[0215] 本发明的组合物的调理组分也可以包含占组合物重量的约0.05%至约3%、优选约0.08%至约1.5%、更优选约0.1%至约1%的至少一种有机调理油作为调理剂,无论是单独的还是与其它调理剂诸如有机硅(上述)相组合。

[0216] 用作本发明的组合物中的调理剂的合适有机调理油包括、但不限于:具有至少约10个碳原子的烃油,诸如环烃、直链脂族烃(饱和或不饱和的)和支链脂族烃(饱和或不饱和的),包括聚合物及其混合物。直链烃油优选地是约C₈至约C₁₉。支链烃油(包括烃聚合物)通常含有超过19个碳原子。

[0217] 这些烃油的具体非限制性例子包括:石蜡油、矿物油、饱和的和饱和的十二烷、饱和的和饱和的十三烷、饱和的和饱和的十四烷、饱和的和饱和的十五烷、饱和的和饱和的十六烷、聚丁烯、聚癸烯、及其混合物。还可以使用这些化合物以及较高链长度烃的支链异构体,其例子包括高支化的、饱和或不饱和的烷烃,诸如全甲基取代的异构体,例如,十六烷和二十烷的全甲基取代的异构体,诸如可得自Permethyl Corporation的2,2,4,4,6,6,8,8-二甲基-10-甲基十一烷和2,2,4,4,6,6-二甲基-8-甲基壬烷。诸如聚丁烯和聚癸烯等烃聚合物是优选的。一种优选的烃聚合物是聚丁烯,诸如异丁烯和丁烯的共聚物。这

类商购可得的材料是得自Amoco Chemical Corporation的L-14聚丁烯。

[0218] 用在本发明的组合物中的有机调理油还可以包括液体聚烯烃,更优选液体聚- α -烯烃,更优选氢化的液体聚- α -烯烃。通过C4至约C14烯烃单体(优选约C6至约C12)的聚合来制备用于本文中的聚烯烃。

[0219] 用于制备本文中的聚烯烃液体的烯烃单体的非限制性例子包括:乙烯、丙烯、1-丁烯、1-戊烯、1-己烯、1-辛烯、1-癸烯、1-十二烯、1-十四烯、支链异构体诸如4-甲基-1-戊烯、及其混合物。含有烯烃的精炼厂原料或流出物也适合用于制备聚烯烃液体。优选的氢化的 α -烯烃单体包括、但不限于:1-己烯至1-十六烯、1-辛烯至1-十四烯、及其混合物。

[0220] 用作本发明的组合物中的调理剂的其它合适的有机调理油包括、但不限于,具有至少10个碳原子的脂肪酸酯。这些脂肪酸酯包括具有源自脂肪酸或醇的烃基链的酯(例如单-酯、多元醇酯和二-和三-甲酸酯)。其脂肪酸酯的烃基残基可以包括或具有与其共价地键合的其它相容的官能团,诸如酰胺和烷氧基部分(例如,乙氧基或醚键等)。

[0221] 优选的脂肪酸酯的具体例子包括、但不限于:异硬脂酸异丙酯、月桂酸己酯、异月桂酸己酯、棕榈酸异己酯、棕榈酸异丙酯、油酸癸酯、异油酸癸酯、硬脂酸十六烷酯、硬脂酸癸酯、己二酸二己基癸酯、乳酸月桂酯、乳酸肉豆蔻酯、乳酸鲸蜡酯、油醇硬脂酸酯、油醇油酸酯、油醇肉豆蔻酸酯、乙酸月桂酯、丙酸鲸蜡酯和己二酸油烯酯。

[0222] 适合用在本发明的组合物中的其它脂肪酸酯是通式R'COOR的单-甲酸酯,其中R'和R是烷基或烯基残基,且R'和R中的碳原子的总和是至少10,优选至少22。

[0223] 适合用在本发明的组合物中的其它脂肪酸酯是羧酸的二-和三-烷基和烯基酯,诸如C4至C8二羧酸的酯(例如琥珀酸、戊二酸和己二酸的C1至C22酯,优选地C1至C6)。羧酸的二-和三-烷基和烯基酯的具体非限制性例子包括硬脂酰硬脂酸异鲸蜡酯、己二酸二异丙酯和三硬脂醇柠檬酸酯。

[0224] 适合用在本发明的组合物中的其它脂肪酸酯是被称作多元醇酯的那些。这样的多元醇酯包括亚烷基乙二醇酯,诸如乙二醇单-和二-脂肪酸酯、二乙二醇单-和二-脂肪酸酯、聚乙二醇单-和二-脂肪酸酯、丙二醇单-和二-脂肪酸酯、聚丙二醇单油酸酯、聚丙二醇2000单硬脂酸酯、乙氧基化的丙二醇单硬脂酸酯、单-和二-脂肪酸甘油酯、聚甘油聚-脂肪酸酯、乙氧基化的单硬脂酸甘油酯、1,3-丁二醇单硬脂酸酯、1,3-丁二醇二硬脂酸酯、聚氧乙烯多元醇脂肪酸酯、脱水山梨糖醇脂肪酸酯和聚氧乙烯脱水山梨糖醇脂肪酸酯。

[0225] 适合用在本发明的组合物中的其它脂肪酸酯是甘油酯,包括、但不限于,单-、二-、和三-甘油酯,优选二-和三-甘油酯,更优选甘油三酯。为了用于本文描述的组合物中,所述甘油酯优选地是甘油和长链羧酸(诸如C10至C22羧酸)的单-、二-、和三-酯。这些类型的物质中的多种可以得自植物和动物脂肪和油,诸如蓖麻油、红花油、棉籽油、玉米油、橄榄油、鳕鱼肝油、扁桃仁油、鳄梨油、棕榈油、芝麻油、羊毛脂和大豆油。合成的油包括、但不限于:三油精和三硬脂精二月桂酸甘油酯。

[0226] 适合用在本发明的组合物中的其它脂肪酸酯是不溶于水的合成的脂肪酸酯。

[0227] 用在本发明的组合物中的合适的合成的脂肪酸酯的具体非限制性例子包括:P-43(三羟甲基丙烷的C8-C10三酯)、MCP-684(3,3-二乙醇-1,5-戊二醇的四酯)、MCP121(己二酸的C8-C10二酯),它们都可得自Mobil Chemical Company。

[0228] Procter & Gamble Company在美国专利号5,674,478,和5,750,122中描述的调理

剂也适合用于本文组合物中。在美国专利号4,529,586 (Clairol)、美国专利号4,507,280 (Clairol)、美国专利号4,663,158 (Clairol)、美国专利号4,197,865 (L'Oreal)、美国专利号4,217,914 (L'Oreal)、美国专利号4,381,919 (L'Oreal) 和美国专利号4,422,853 (L'Oreal) 中描述的那些调理剂也适合用于本文的用途中。

[0229] 本发明的组合物可以含有保湿剂。本文中的保湿剂选自：多元醇、水溶性的烷氧基化的非离子聚合物、及其混合物。当在本文中使用时，保湿剂优选地以下述水平使用：组合物重量的约0.1%至约20%、更优选约0.5%至约5%。

[0230] 在本文中有用的多元醇包括：甘油、山梨醇、丙二醇、丁二醇、己二醇、乙氧基化的葡萄糖、1,2-己二醇、己三醇、双丙二醇、赤藓醇、海藻糖、二甘油、木糖醇、麦芽糖醇、麦芽糖、葡萄糖、果糖、硫酸软骨素钠、透明质酸钠、磷酸腺苷钠、乳酸钠、吡咯烷酮碳酸盐、葡糖胺、环糊精、及其混合物。

[0231] 在本文中有用的水溶性的烷氧基化的非离子聚合物包括，具有多达约1000的分子量的聚乙二醇和聚丙二醇，诸如具有CTFA名称PEG-200、PEG-400、PEG-600、PEG-1000的那些及其混合物。

[0232] 本发明的组合物可以进一步包含特定浓度的助悬剂，所述浓度可有效地将分散形式的水不溶物悬浮在组合物中或调节组合物的粘度。这样的浓度范围为组合物重量的约0.1%至约10%，优选约0.3%至约5.0%。

[0233] 合适的助悬剂包括可以归类为酰基衍生物、长链胺氧化物的结晶性助悬剂或它们的组合。这些助悬剂描述在美国专利号4,741,855中。

[0234] 本发明的组合物也可以含有维生素和氨基酸，诸如：水溶性的维生素诸如维生素B1、B2、B6、B12、C、泛酸、泛醇乙醚、泛醇、生物素和它们的衍生物，水溶性的氨基酸诸如天冬酰胺、丙氨酸、吡咯、谷氨酸和它们的盐，不溶于水的维生素诸如维生素A、D、E和它们的衍生物，不溶于水的氨基酸诸如酪氨酸、色胺和它们的盐。

[0235] 本发明的组合物也可以含有颜料材料，诸如亚硝基、单偶氮基、双偶氮基、类胡萝卜素、三苯基甲烷、三芳基甲烷、咕吨、喹啉、噁嗪、吡嗪、葱醌、靛青、硫代靛类、喹吡啶酮、酞菁、植物的和天然的染料，包括水溶性的染料组分。本发明的组合物也可以含有螯合剂。

[0236] 个人护理组合物是本领域众所周知的。参见例如，美国专利号6,274,150、6,599,513、6,0969,169、4,735,742、6,451,300、4,942,161、5,456,851、5,854,246、6,099,870、7,094,422、7,732,450、6,663,875、6,812,238、7,732,450、5,654,293、6,099,870、6,375,939、6,451,300、6,616,941、6,649,155、6,974,569、6,491,902、6,524,594、6,419,913、6,284,234、6,908,889、6,495,498和6,514,490，美国专利申请公开号US2010/0183539、US2009/0317502、US2006/0269501、US2003/0003070、US2008/0107749、US2008/0200539、US2003/0206958、US2002/0176894、US2006/0110415、US2010/0104646、US2010/0040697、US2010/0215775、US2009/0214628、US2007/0110700和US20080152611，以及国际专利公开号W02001051014、W02001066551、W02002090354、W02003006009、W02000043390、W02001032652、W02001066551、W02002090354、W02003008391、W02004028502、W02004018485、W02005006860、W02010138674、W02003086271、W02002067880、W02010/051918、W02006109642、W02009006212、W02007021789、W02008006712、W02010149424、W02010127924、W02009071408、W02009053431、W02008006712、W02008003677、W02004035015

和WO2002067880,它们全部的内容通过引用并入本文。可以用本发明的缀合的前药配制上述组合物。例如,可以用本发明的缀合的前药替代上述组合物的活性成分。

[0237] 在某些实施方案中,所述个人护理组合物是护发组合物。护发组合物可以用于预防头皮屑。在本文中护发组合物定义为可用于处理头发的组合物,包括、但不限于,洗发剂、调理剂、染发液、洗剂、气雾剂、凝胶、摩丝和染发剂。本发明的护发组合物包含有效量的至少一种基于缀合物的前药(例如,基于缀合物的抗真菌前药),按重量计,其范围为组合物总重量的约0.001%至约10%、优选约0.1%至约5%和更优选约0.5%至约3%。本文中使用的术语“有效量”是实现期望的改善所需的护发组合物中的基于缀合物的抗真菌前药的量。

[0238] 除了基于缀合物的前药以外,所述护发组合物可以包含护发组合物的化妆上可接受的介质,其例子描述在例如美国专利号6,280,747、6,139,851和6,013,250中,它们都通过引用并入本文。例如,这些护发组合物可以是水性的、醇的或水-醇溶液,所述醇优选地是乙醇或异丙醇,按重量计其比例为水-醇溶液的总重量的约1至约75%。另外,所述护发组合物可以含有一种或多种常规的化妆用的或皮肤病学的添加剂或佐剂,包括、但不限于,抗氧化剂、防腐剂、填充剂、表面活性剂、UVA和/或UVB防晒剂、香料、稠化剂、润湿剂、阴离子聚合物、非离子聚合物、两性聚合物、粘度/泡沫稳定剂、遮光剂/珠光剂、掩蔽剂、稳定剂、头发调理剂、保湿剂、抗静电剂、防冻剂、缓冲剂、染料和颜料。这些佐剂是化妆品领域中众所周知的,且描述在许多出版物中,例如参见Harry's Book of Cosmetology,第8版,Martin Rieger,编,Chemical Publishing,New York(2000)。

[0239] 基于缀合物的抗真菌前药可以用在洗发剂中。合适的洗发剂组合物是本领域众所周知的。例如,Wells等人在美国专利号6,930,078中、Patel等人在美国专利号5,747,436中和Niemiec等人在美国专利号6,908,889中描述了洗发剂组合物的组分。所述洗发剂组合物可以是水溶液、水-醇溶液或水包油(O/W)或水包油包水(W/O/W)乳剂。本发明的洗发剂组合物含有有效量的基于缀合物的抗真菌前药,按重量计其为组合物总重量的约0.001%至约10%、优选约0.1%至约5%、和更优选约0.5%至约3%。所述洗发剂组合物的余量由流体媒介物、表面活性剂和其它添加剂构成。通常,所述流体媒介物包含水和其它溶剂,所述溶剂可以包括、但不限于矿物油和脂肪醇。

[0240] 表面活性剂是洗发剂组合物的主要组分。主要表面活性剂的量通常是在约10%和20%之间的范围内,基于最终的组合物重量,更典型地是约8至约18%。还可以存在第二种表面活性剂,通常在约0至约6%的范围内。根据本发明的洗发剂组合物的表面活性剂可以包括阴离子的、非离子的、两性的或阳离子的表面活性剂中的一种或多种或它们的组合。阴离子表面活性剂的例子包括、但不限于:肥皂、烷基和烷基醚硫酸盐和 α -烯炔磺酸盐。优选的阴离子表面活性剂是月桂基(铵、钠、三乙醇胺和二乙醇胺和月桂醇聚醚(钠和铵))硫酸盐。第二种阴离子表面活性剂包括、但不限于:磺基琥珀酸盐、直链烷基苯磺酸盐、N-酰基甲基牛磺酸盐、N-酰基肌氨酸盐、酰基异硫代硫酸盐、N-酰基多肽缩合物、聚烷氧基化的醚乙醇酸盐、甘油单酯硫酸盐、脂肪基甘油醚磺酸盐。非离子型表面活性剂的例子包括、但不限于:脂肪基烷醇酰胺、胺氧化物、聚合的醚、聚山梨酯20、PEG-80脱水山梨糖醇和壬苯醇醚。两性表面活性剂的例子包括、但不限于:甜菜碱、烷基-取代的氨基酸(月桂氨基丙酸钠和月桂亚氨基丙酸钠)。

[0241] 根据本发明的洗发剂组合物也可以包含粘度和泡沫稳定剂,基于最终的组合物重

量,其量通常在约1.5至约5%的范围内。粘度/泡沫稳定剂的具体例子包括、但不限于:烷醇酰胺(诸如椰油酰胺MEA)。

[0242] 另外,所述洗发剂组合物可以含有小部分的一种或多种常规化妆用的或皮肤病学的添加剂或佐剂,前提条件是,它们不会干扰终产物期望的温和、性能或美学特征。按总组合物的重量计算,添加的成分的总浓度经常是小于5%、优选地小于3%。这样的次要组分包括、但不限于:遮光剂/珠光剂,诸如硬脂酸衍生物(例如,乙二醇单硬脂酸酯或乙二醇二硬脂酸酯);溶剂;掩蔽剂,诸如乙二胺四乙酸二钠(EDTA)及其盐、柠檬酸或多磷酸盐;稳定剂;稠化剂,诸如阴离子制剂的盐(例如,氯化钠或氯化铵);用于阴离子的/非离子的制剂的PEG-120甲基葡萄糖二油酸酯和PEG-150季戊四醇四硬脂酸酯;头发调理剂,诸如阳离子聚合物聚季铵盐10(Ucare Polymers)、阳离子的瓜尔(Jacquar C-261N)、聚季铵盐-7(Merquat Polymers)和有机硅诸如聚二甲基硅氧烷和氨基聚二甲基硅氧烷;保湿剂;抗静电剂;防冻剂,缓冲剂;抗氧化剂,诸如BHT、BHA和生育酚;紫外吸收剂,诸如二苯甲酮;防腐剂,诸如对羟基苯甲酸酯;香料;和染料或颜料。这些佐剂是化妆品领域众所周知的,且描述在许多出版物中,例如参见Harry's Book of Cosmeticology,出处同上。

[0243] 洗发剂组合物中的最终必需组分是水,其会提供构成洗发剂组合物的余量的水性介质。通常,按得到的洗发剂组合物的重量计算,水的比例范围为约53%至约95%,优选68%至约92%,最优选约80%至约87%。

[0244] 使用常规制剂和混合技术,可以制备本发明的洗发剂组合物。在需要熔化或溶解固体表面活性剂或蜡组分的情况下,可以将这些加入表面活性剂的预混合物或一些部分的表面活性剂中,并加热以熔化固体组分,例如,约50°C至约95°C。然后可以任选地通过高剪切碾磨机加工该混合物,并冷却,然后混合进剩余的组分。所述组合物通常具有约2,000至约20,000cps(厘泊)的最终粘度。通过常规技术,包括根据需要加入氯化钠或二甲苯磺酸铵,可以调节组合物的粘度。

[0245] 护发组合物还可以包括一种或多种抗头皮屑剂。本文中使用的术语“抗头皮屑剂”表示可有效地治疗头皮屑和/或与其有关的症状的任意化学试剂。抗头皮屑剂是本领域众所周知的。参见例如,美国专利申请公开号2004/0202636和2003/0003070,和美国专利号6,284,234,它们全部的内容通过引用并入本文。通常,抗头皮屑剂是对真菌马拉色霉菌属有效的抗真菌剂。合适的抗头皮屑剂包括、但不限于:吡啶硫酮盐,诸如钙、镁、钡、锶、锌和锆吡啶硫酮盐;唑类,诸如氯咪巴唑、酮康唑和伊曲康唑、吡罗克酮乙醇胺盐(羟甲辛吡酮);十一烯酸、十一碳烯酰氨基丙基甜菜碱(AMPHORAM^U®)、煤焦油(NeutrogenaT/gel,CAS No.8030-31-7;水杨酸(Ionil T);二硫化硒(Selsun Blue)和茶树、及其混合物。一种吡啶硫酮盐是1-羟基-2-吡啶硫酮的锌盐(也被称作吡啶硫酮锌)。这些抗真菌剂通常可得自商业来源。例如,吡啶硫酮锌可得自Olin Corporation(Norwalk,Conn.);羟甲辛吡酮可得自Hoechst AG(法兰克福,德国);AMPHORAM^U®可得自CECA Arkema Group(法国);和酮康唑可得自Alfa Chem(Kings Point,N.Y.)。

[0246] 在某些实施方案中,所述个人护理组合物是皮肤养护组合物。皮肤养护组合物可以用于预防痤疮。在本文中将皮肤养护组合物定义为用于处理皮肤的组合物,包括、但不限于,皮肤调理剂、湿润剂、粉底霜、抗皱纹产品、皮肤清洁剂和沐浴露。本发明的皮肤养护组合物包括可以表面地施用于皮肤的任意组合物,包括、但不限于,洗剂、乳膏剂、凝胶、棒、喷

雾剂、软膏剂、清洁液体洗剂、清洁固体条、糊剂、泡沫、粉剂、剃毛霜和拭子。

[0247] 本发明的皮肤养护组合物可以包含几种类型的化妆上可接受的表面载体,包括、但不限于溶液、胶体混悬液、分散体、乳剂(微乳剂、纳米乳剂、复合型乳剂和非水性乳剂)、水凝胶和囊泡(脂质体、类脂囊泡、多层微囊(novasomes))。合适的化妆上可接受的表面载体的组分和配制方法是本领域众所周知的,且描述在例如美国专利号6,797,697和美国专利申请公开号2005/0142094和2005/0008604,国际专利申请公开号2006/029818和2000/062743,它们全部的内容通过引用并入本文。本领域技术人员会明白用于生产这些不同产品形式的不同方法。

[0248] 本发明的皮肤养护组合物包含有效量的至少一种基于缀合物的前药(例如基于缀合物的抗细菌前药),按重量计其范围为组合物总重量的约0.001%至约10%、优选约0.1%至约5%、和更优选约0.5%至约3%。本文中使用的术语“有效量”是达到期望的改善所必需的皮肤养护组合物中的基于缀合物的前药的量。

[0249] 通常,用于皮肤养护组合物的化妆上可接受的介质包含水和其它溶剂,所述溶剂包括、但不限于矿物油和脂肪醇。化妆上可接受的介质是组合物的约10重量%至约99.99重量%,优选组合物的约50重量%至约99重量%,且可以在没有其它添加剂存在下形成组合物的余量。

[0250] 本文中使用的术语“化妆上可接受的介质”表示这样的制剂:其用于处理皮肤、头发和/或指(趾)甲,且含有一种或多种本领域技术人员用于配制处理皮肤、头发和/或指(趾)甲所用的产品的成分。化妆上可接受的介质可以是任意适合形式,即,液体、乳膏剂、乳剂、凝胶、增稠洗剂或粉末,且通常含有水,且可以含有化妆上可接受的溶剂和/或一种或多种表面活性剂。

[0251] 所述皮肤养护组合物可以进一步包含下述基础化妆用原料,包括、但不限于烃、酯、脂肪醇、脂肪酸、乳化剂、保湿剂、粘度改进剂和基于有机硅的材料。本发明的组合物可以含有多种这些基础组分。添加的成分的总浓度通常是总组合物的小于50%、优选地小于20%、最优选地小于10重量%。本领域技术人员会明白采用这些基础组分实现期望的产物形式的不同浓度和组合。

[0252] 可以用在本发明的组合物中的合适的烃包括、但不限于:矿物油、异十六烷、角鲨烷、氢化的聚异丁烯、矿脂、石蜡、微晶蜡和聚乙烯。

[0253] 可以用在本发明的组合物中的合适的酯包括、但不限于:棕榈酸异丙酯、硬脂酸辛酯、辛酸/癸酸甘油三酯、植物蜡(Canelilla、Caranauba)、植物油(天然的甘油酯)和植物油(霍霍巴)。

[0254] 可以用在本发明的组合物中的合适的脂肪醇包括、但不限于:肉豆蔻醇、鲸蜡醇、硬脂醇、异硬脂醇和山嵛醇。

[0255] 可以用在本发明的组合物中的合适的乳化剂包括、但不限于:阴离子的(TEA/K硬脂酸盐(三乙醇胺/硬脂酸钾)、月桂醇硬脂酸钠、鲸蜡硬脂基硫酸钠和蜂蜡/硼砂)、非离子的(二硬脂酸甘油酯、PEG(聚乙二醇)-100硬脂酸酯、聚山梨酯20、硬脂醇聚醚2和硬脂醇聚醚20)、和阳离子的(二硬脂酰二甲基氯化铵、山嵛基苄基二甲基氯化铵和司吡氯铵)、聚合的(丙烯酸酯/丙烯酸C10-30烷基酯交联聚合物、聚丙烯酰胺、聚季铵盐-37、丙二醇、二辛酸酯/二癸酸酯和PPG-1十三醇聚醚-6)和基于有机硅的材料(烷基修饰的二甲硅油共聚多元

醇)和聚甘油基酯和乙氧基化的二-脂肪酸酯。

[0256] 用在本发明的组合物中的示例性的保湿剂包括、但不限于:丙二醇、山梨醇、丁二醇、己二醇、乙酰胺MEA(乙酰基乙醇胺)、蜂蜜和PCA钠(2-吡咯烷酮羧酸钠)。

[0257] 可以用在本发明的组合物中的粘度改进剂包括、但不限于:黄原胶、硅酸镁铝、羧甲基纤维素钠和氢化蓖麻油。

[0258] 此外,所述皮肤养护组合物可以包含一种或多种常规的功能性的化妆用的或皮肤病学的添加剂或佐剂,只要它们不会干扰终产物期望的温和、性能或美学特征。CTFA(The Cosmetic,Toiletry,and Fragrance Association;现在被称作Personal Care Products Council)International Cosmetic Ingredient Dictionary and Handbook,第十一版(2006),和McCutcheon's Functional Materials,北美洲和国际版,MC Publishing Co.(2007)描述了多种在皮肤养护组合物中常用的化妆用和药用成分,它们适合用在本发明的组合物中。本发明的组合物可以含有多种这样的额外任选组分。加入的成分的总浓度通常是总组合物的重量的小于约20%、优选地小于约5%和最优选地小于约3%。这样的组分包括、但不限于:表面活性剂、软化剂、湿润剂、稳定剂、成膜物质、香料、着色剂、螯合剂、防腐剂、抗氧化剂、pH调节剂、抗微生物剂、防水剂、干燥感觉调节剂、维生素、植物提取物、羟酸(诸如 α -羟酸和 β -羟酸)和阴暗鞣剂。用于痤疮治疗组合物的常见原料和合适佐剂的例子描述在:Beumer等人,出处同上和Robinson等人,出处同上。

[0259] 治疗方法

[0260] 本发明也提供了一种用于治疗或预防受试者的真菌或细菌感染的的方法。所述方法包括:给有此需要的受试者施用本文描述的组合物。非限制性地,真菌或细菌感染可以选自:口腔/阴道念珠菌病、环形肠虫(身体、头皮、胡须的癣感染,边缘性湿疹,和足癣)、甲感染、耳感染等。此外,所述受试者可以是人或非人动物(例如,用于兽医学应用),即

[0261] 本文中使用的术语“施用”表示,通过导致组合物至少部分地局部化在期望部位的方法或途径,将本文描述的组合物放入受试者中。本文描述的组合物可以通过导致受试者的有效治疗的任何适当途径来施用,即施用会导致向受试者中的期望位置的递送,在所述物质中递送至少一部分组合物。示例性的施用模式包括、但不限于:注射、输注、滴注或摄取。“注射”包括、但不限于,静脉内的、肌肉内的、动脉内的、鞘内的、心室内的、囊内的、眶内的、心内的、真皮内的、腹膜内的、经气管的、皮下的、表皮下的、关节内的、囊下的、蛛网膜下的、椎管内的、脑脊髓内的和胸骨内的注射和输注。非限制性地,施用可以是局部的或全身性的。

[0262] 在某些实施方案中,施用是表面的,例如,将组合物表面地施用于期望的部位。

[0263] 本发明也提供了一种用于治疗或预防头皮屑的方法,所述方法包括:向受试者的头皮施用护发组合物,其包含至少一种如本文中所述的基于缀合物的抗真菌前药。所述护发组合物可以从头皮冲洗掉或者留在头皮上,取决于使用的组合物的类型。本文描述的组合物可以通过多种方式来施用于头皮,包括、但不限于喷、刷和用手涂。

[0264] 在另一个方面,提供了一种用于治疗或预防痤疮的方法,所述方法包括:将本文描述的皮肤养护组合物施用于有此需要的受试者的皮肤。在施用后,皮肤养护组合物可以从皮肤冲洗掉或者留在皮肤上,取决于使用的组合物的类型。所述皮肤养护组合物可以通过多种方式来施用于头皮,包括、但不限于喷、刷和用手涂。

[0265] 本文中使用的“受试者”是指人或动物。通常,动物是脊椎动物诸如灵长类动物、啮齿动物、家养动物或狩猎动物。灵长类动物包括黑猩猩、食蟹猴、蜘蛛猴和猕猴,例如,恒河猴。啮齿类动物包括小鼠、大鼠、土拨鼠、雪貂、兔和仓鼠。家养动物和狩猎动物包括母牛、马、猪、鹿、野牛、水牛、猫科动物物种,例如,家养的猫、犬科动物物种,例如,狗、狐狸、狼,禽物种,例如,鸡、鹌鹑、鸵鸟,和鱼,例如,鳟鱼、鲈鱼和鲑鱼。患者或受试者包括前述的任意子集,例如,上述的全部,但是不包括一个或多个群或物种诸如人类、灵长类动物或啮齿类动物。在本文描述的方面的某些实施方案中,所述受试者是哺乳动物,例如,灵长类动物,例如,人。术语“患者”和“受试者”在本文中可互换地使用。术语“患者”和“受试者”在本文中可互换地使用。受试者可以是雄性或雌性。

[0266] 优选地,所述受试者是哺乳动物。所述哺乳动物可以是人、非人灵长类动物、小鼠、大鼠、狗、猫、马或母牛,但不限于这些例子。除了人类以外的哺乳动物可以有利地用作受试者,其代表与自身免疫病或炎症有关的障碍的动物模型。另外,本文描述的方法和组合物可以用于治疗驯化的动物和/或宠物。

[0267] 在某些实施方案中,所述受试者是人。

[0268] 在一些其它的实施方案中,所述受试者是非人动物。

[0269] 受试者可以是这样的受试者:其以前已经被诊断出具有、或者被鉴别为遭受或具有以真菌或细菌感染为特征的障碍。

[0270] 在某些实施方案中,所述受试者需要治疗头皮屑和/或痤疮。

[0271] 在某些实施方案中,所述受试者需要治疗口腔或阴道念珠菌病、环形肠虫(身体、头皮、胡须的癣感染,边缘性湿疹,和足癣)、甲感染或耳感染。

[0272] 受试者可以是这样的受试者:其目前正在治疗头皮屑、痤疮、口腔或阴道念珠菌病、环形肠虫(身体、头皮、胡须的癣感染,边缘性湿疹,和足癣)、甲感染或耳感染。

[0273] 在本文描述的方面的某些实施方案中,所述方法进一步包括:在使用本文描述的方法的治疗开始之前,诊断受试者的真菌感染。

[0274] 在本文描述的方面的某些实施方案中,所述方法进一步包括:在使用本文描述的方法的治疗开始之前,诊断受试者的头皮屑、痤疮、口腔或阴道念珠菌病、环形肠虫(身体、头皮、胡须的癣感染,边缘性湿疹,和足癣)、甲感染或耳感染。

[0275] 在某些实施方案中,所述受试者是动物,即,用于兽医学应用的本文描述的组合物和方法。

[0276] 前药

[0277] 不希望受理论约束,本文描述的基于缀合物的前药是抗真菌或抗细菌前药。本文中使用的“前药”表示这样的化合物:其可以经由一些化学或生理学过程(例如,酶促过程和代谢水解)转化成活性化合物。因而,术语“前药”也表示药学上可接受的生物活性化合物的前体。前药当施用给受试者时可以是无活性的,即酯,但是在体内转化成活性化合物,例如,通过水解成游离羧酸或游离羟基。前药化合物经常提供可溶性、组织相容性或在生物体中的延迟释放的优点。术语“前药”也意图包括任何共价地键合的载体,当将这样的前药施用给受试者时,其在体内释放出活性化合物。通过以下述方式修饰存在于活性化合物中的官能团,可以制备活性化合物的前药:

[0278] 所述修饰在常规操作中或在体内被裂解成亲本活性化合物。前药包括这样的化合

物:其中羟基、氨基或巯基键合至这样的任意基团:当将活性化合物的前药施用给受试者时,所述基团裂解以分别形成游离羟基、游离氨基或游离巯基。前药的例子包括、但不限于:醇的乙酸酯、甲酸酯和苯甲酸酯衍生物,或者活性化合物中的胺官能团的乙酰胺、甲酰胺和苯甲酰胺衍生物,等。参见Harper,“Drug Latentiation”,Jucker,编.Progress in Drug Research4:221-294(1962);Morozowich等人,“Application of Physical Organic Principles to Prodrug Design”,E.B.Roche编.Design of Biopharmaceutical Properties through Prodrugs and Analogs,APHA Acad.Pharm.Sci.40(1977);Bioreversible Carriers in Drug in Drug Design,Theory and Application,E.B.Roche,编,APHA Acad.Pharm.Sci.(1987);Design of Prodrugs,H.Bundgaard,Elsevier(1985);Wang等人.“Prodrug approaches to the improved delivery of peptide drug”,Curr.Pharm.Design.5(4):265-287(1999);Pauletti等人(1997)Improvement in peptide bioavailability:Peptidomimetics and Prodrug Strategies,Adv Drug.Delivery Rev.27:235-256;Mizen等人(1998)“The Use of Esters as Prodrugs for Oral Delivery of(3-Lactam antibiotics,”Pharm.Biotech.11,:345-365;Gaignault等人(1996)“Designing Prodrugs and Bioprecursors I.CarrierProdrugs,”Pract.Med.Chem.671-696;Asgharnejad,“Improving Oral Drug Transport”,Transport Processes in Pharmaceutical Systems,G.L.Amidon,P.I.Lee和E.M.Topp,编,Marcell Dekker,第185-218页(2000);Balant等人,“Prodrugs for the improvement of drug absorption via different routes of administration”,Eur.J Drug Metab.Pharmacokinet.,15(2):143-53(1990);Balimane和Sinko,“Involvement of multiple transporters in the oral absorption of nucleoside analogues”,Adv Drug Delivery Rev.,39(1-3):183-209(1999);Browne,“Fosphenytoin (Cerebyx)”,Clin.Neuropharmacol.20(1):1-12(1997);Bundgaard,“Bioreversible derivatization of drugs—principle and applicability to improve the therapeutic effects of drugs”,Arch.Pharm.Chem.86(1):1-39(1979);Bundgaard H.“Improved drug delivery by the prodrug approach”,Controlled Drug Delivery17:179-96(1987);Bundgaard H.“Prodrugs as a means to improve the delivery of peptide drugs”,Arfv Drug Delivery Rev.8(1):1-38(1992);Fleisher等人.“Improved oral drug delivery:solubility limitations overcome by the use of prodrugs”,Arfv Drug Delivery Rev.19(2):115-130(1996);Fleisher等人.“Design of prodrugs for improved gastrointestinal absorption by intestinal enzyme targeting”,Methods Enzymol.112(Drug Enzyme Targeting,Pt.A):360-81,(1985);Farquhar D,等人,“Biologically Reversible Phosphate-Protective Groups”,Pharm.Sci.,72(3):324-325(1983);Freeman S,等人,“Bioreversible Protection for the Phospho Group: Chemical Stability and Bioactivation of Di(4-acetoxy-benzyl)Methylphosphonate with Carboxyesterase,”Chem.Soc.,Chem.Commun.,875-877(1991);Friis和Bundgaard,“Prodrugs of phosphates and phosphonates:Novel lipophilic alphaacyloxyalkyl ester derivatives of phosphate-or phosphonate containing drugs masking the negative charges of these groups”,Eur.J.Pharm.Sci.4:49-59(1996);Gangwar等人,

“Pro-drug, molecular structure and percutaneous delivery”, Des. Biopharm. Prop. Prodrugs Analogs, [Symp.] Meeting Date 1976, 409-21. (1977); Nathwani和Wood, “Penicillins: a current review of their clinical pharmacology and therapeutic use”, Drugs 45 (6): 866-94 (1993); Sinhababu和Thakker, “Prodrugs of anticancer agents”, Adv. Drug Delivery Rev. 19 (2): 241-273 (1996); Stella等人, “Prodrugs. Do they have advantages in clinical practice?”, Drugs 29 (5): 455-73 (1985); Tan等人, “Development and optimization of anti-HIV nucleoside analogs and prodrugs: A review of their cellular pharmacology, structure-activity relationships and pharmacokinetics”, Adv. Drug Delivery Rev. 39 (1-3): 117-151 (1999); Taylor, “Improved passive oral drug delivery via prodrugs”, Adv. Drug Delivery Rev., 19 (2): 131-148 (1996); Valentino和Borchardt, “Prodrug strategies to enhance the intestinal absorption of peptides”, Drug Discovery Today 2 (4): 148-155 (1997); Wiebe和Knaus, “Concepts for the design of anti-HIV nucleoside prodrugs for treating cephalic HIV infection”, Adv. Drug Delivery Rev.: 39 (1-3): 63-80 (1999); Waller等人, “Prodrugs”, Br. J. Clin. Pharmac. 28: 497-507 (1989), 它们全部的内容通过引用整体并入本文。

[0279] 包含活性剂和脂质的纳米颗粒

[0280] 可得到的表面的抗真菌和抗细菌制剂的主要限制之一是, 非常短的药物在施用表面上的残留时间。例如, 在施用于头皮和头发上的抗头皮屑洗发剂的情况下, 活性药物在头发洗涤以后立即从头皮洗掉。这样, 药物不会获得足够的时间来引起它的应答作为抗真菌效应。因此, 存在未得到满足的设计制剂的需求, 所述制剂可以允许药物在头皮上停留更长的时间, 使得它可以显示出它对真菌的作用。为了服务该目的, 本文提供了适当尺寸范围的纳米微粒化的系统, 其会增强纳米颗粒在施用区域上的停留。在头皮屑的情况下, 尽管预期纳米颗粒会被捕获在头皮的微裂纹和毛囊内空间中并停留更长的时间, 纳米颗粒的性质会允许药物的控释。此外, 可以利用亲脂真菌和细菌的脂质依赖性来开发纳米微粒化的系统, 其包含充当微生物的食品的合适脂质源(例如, 脂肪酸; 三-、二-、或单-甘油酯; 或其它脂质)。因而, 纳米微粒化的系统会利用‘特洛伊木马策略’而增强完整纳米颗粒或释放的药物的摄取。

[0281] 因此, 在另一个方面, 本文提供了一种纳米颗粒, 其包含: (i) 第一组分, 其选自抗真菌剂、抗细菌剂或它们的组合; 和 (ii) 第二组分, 其选自脂质、聚合物或它们的组合。应当理解, 上面讨论的纳米颗粒的讨论和实施方案也适用于该方面。

[0282] 所述第一和第二组分可以以任意量存在于纳米颗粒中。例如, 基于纳米颗粒的总重量, 所述第一和第二组分可以独立地以约0.01重量%至约99重量%的量存在。在某些实施方案中, 基于纳米颗粒的总重量, 所述第一或第二组分以约0.01重量%至约99重量%、约0.01重量%至约90重量%、约0.01重量%至约80重量%、约0.01重量%至约70重量%、约0.01重量%至约60重量%、约0.01重量%至约50重量%、约0.01重量%至约40重量%、约0.01重量%至约30重量%、约0.01重量%至约25重量%、约0.1重量%至约80重量%、约0.1重量%至约70重量%、约0.1重量%至约60重量%、约0.1重量%至约50重量%、约0.1重量%至约40重量%、约0.1重量%至约30重量%、约0.0重量%至约25重量%的量存在。

[0283] 在某些实施方案中,基于纳米颗粒的总重量,所述第一或第二组分以特定量存在,所述量具有约0.1、0.5、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、30、50、60、70、80或85重量%的下限和约22、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、30、50、60、70、80、85或90重量%的上限。

[0284] 在某些实施方案中,所述第一和第二组分可以彼此共价地连接。当所述第一和第二组分共价地彼此连接时,它们可以呈如上讨论的缀合的前药的形式。可替换地,所述第一组分和所述第二组分没有彼此共价地连接。

[0285] 包含所述第一和第二组分的纳米颗粒可以选自:脂质体、聚合纳米颗粒、纳米乳剂、自微乳化药物递送系统(SMEDDS)、固体-脂质纳米颗粒(SLN)、纳米结构化的液晶、基于白蛋白的纳米颗粒、树枝状聚合物、碳纳米管、纳米结构化的脂质载体(NLC)、聚合物囊泡、纳米晶体、纳米乳剂等。

[0286] 在某些实施方案中,包含所述第一和第二组分的纳米颗粒可以进一步包含表面活性剂。示例性的表面活性剂如上所述。

[0287] 在某些实施方案中,包含所述第一和第二组分的纳米颗粒可以进一步包含赋形剂。可以用作赋形剂的示例性分子也如上所述。

[0288] 在某些实施方案中,所述第二组分是脂质。所述脂质可以选自:脂肪酸、脂肪醇、甘油酯(例如,甘油单酯、甘油二酯和甘油三酯)、磷脂、甘油磷脂、鞘脂、甾醇脂质、戊二烯醇脂质(prenol lipid)、糖脂质、聚酯化合物和它们的任意组合。

[0289] 在某些实施方案中,所述脂质可以选自:三棕榈酸甘油酯(Tripalm)、鲸蜡醇聚醚-10、蛋卵磷脂、大豆卵磷脂、单辛酸甘油酯(Capmul MCM C8EP)、Capmul MCM C10、三辛酸甘油酯/癸酸甘油酯(CAPTEX[®] 355EP/NF)、二硬脂酸甘油酯(I型)EP(Precirol AT05)、月桂酸、十三烷酸、肉豆蔻酸、十五烷酸、棕榈酸、十七烷酸、硬脂酸、十九烷酸、花生酸、二十一烷酸、山嵛酸、二十三烷酸、木蜡酸、二十五烷酸、蜡酸、二十七烷酸、褐煤酸、二十九烷酸、蜂花酸、三十一烷酸(Henatriacontylic acid)、紫胶蜡酸、三十三烷酸、格地酸、三十六烷酸(Ceroplastic acid)、三十六烷酸(Hexatriacontylic acid)、 α -亚麻酸、十八碳四烯酸、二十碳五烯酸、二十二碳六烯酸、亚油酸、 γ -亚麻酸、二高- γ -亚麻酸、花生四烯酸、油酸、反油酸、二十碳烯酸、芥酸、神经酸、Mead、肉豆蔻烯酸、棕榈油酸、十六烯-6-酸、油酸、反油酸、异油酸、亚油酸、反亚油酸、 α -亚麻酸、花生四烯酸、二十碳五烯酸、芥酸、二十二碳六烯酸、辛酸、壬酸、癸酸、十一烷酸、月桂酸、十三烷酸、肉豆蔻酸、十五烷酸、棕榈酸、十七烷酸、硬脂酸、十九烷酸、花生酸、二十一烷酸、山嵛酸、二十三烷酸、木蜡酸、二十五烷酸、蜡酸、二十七烷酸、褐煤酸、肉豆蔻烯酸、棕榈油酸、十六烯-6-酸、油酸、反油酸、异油酸、亚油酸、反亚油酸、 α -亚麻酸、 γ -亚麻酸、花生四烯酸、二十碳五烯酸、芥酸、二十二碳六烯酸、顺式-11-十八碳烯酸、顺式-11-二十碳烯酸、十一烯酸、顺式-13-二十二碳烯酸、新庚酸、新壬酸、新癸酸、异硬脂酸、10-十一碳烯酸、磷脂酸(磷脂酸盐,PA)、磷脂酰乙醇胺(脑磷脂,PE)、磷脂酰胆碱(卵磷脂,PC)、磷脂酰丝氨酸(PS)、磷脂酰肌醇(PI)、磷脂酰肌醇磷酸酯(PIP)、磷脂酰肌醇双磷酸酯(PIP2)、磷脂酰肌醇三磷酸酯(PIP3)、神经酰胺磷酸胆碱(鞘磷脂,SPH)、神经酰胺磷酸基乙醇胺(鞘磷脂,Cer-PE)、神经酰胺磷酸基甘油、胆甾烷、胆烷、孕烷、雄烷、雌烷、胆固醇、辛醇、2-乙基己醇、壬醇、癸醇、十一烷醇、月桂醇、十三烷醇、肉豆蔻醇、十五烷

醇、鲸蜡醇、棕榈油醇、十七烷醇、硬脂醇、异硬脂醇、反油醇、油醇、亚油醇、反油酸亚油醇、亚麻醇、反油酸亚麻醇、蓖麻油醇、十九烷醇、花生醇、二十一烷醇、山嵛醇、芥醇、木蜡醇、蜡醇、1-二十七烷醇、褐煤醇、二十八烷醇、1-二十九烷醇、蜂蜡醇、蜂花醇、1-三十二烷醇、三十四烷醇、鲸蜡硬脂醇、丙二醇二癸酸酯、1,3-丙二醇二辛酸酯、饱和的C12-C18脂肪醇的辛酸/癸酸酯、丙二醇二癸酰基癸酸酯、丙二醇二癸酰基癸酸酯、1,3-丙二醇二辛酸酯/二癸酸酯、甘油基三辛酸酯/三癸酸酯、辛酸/癸酸甘油三酯、甘油基三辛酸酯/癸酸酯/月桂酸酯、甘油基三辛酸酯/三癸酸酯、辛酸/癸酸甘油三酯、三辛酸甘油酯/癸酸甘油酯、三乙酸甘油酯、三辛酸甘油酯、三油精和它们的任意组合。

[0290] 本文描述的纳米微粒化的系统提供了一种新颖的用于增强亲脂真菌和亲脂细菌对完整纳米颗粒和/或释放的药物的摄取的机制。这些纳米微粒系统可用于治疗人和其它哺乳动物中的真菌和细菌感染。本发明提供了由一般图形表示代表的纳米颗粒(图32)。

[0291] 这里公开的纳米微粒化的系统可以配制为聚合纳米颗粒、脂质体、基于白蛋白的纳米颗粒、树枝状聚合物、碳纳米管、固体脂质纳米颗粒(SLN)、纳米结构化的脂质载体(NLC)、自微乳化药物递送系统(SMEDDS)、聚合物囊泡、纳米晶体、纳米乳剂等。使用本领域技术人员常用的制备不同类型的纳米颗粒的方法,可以制备这些纳米颗粒。

[0292] 生产以后,可以对纳米颗粒分散体进行高速离心以沉淀纳米颗粒,或者使用离心过滤装置、透析膜、切向(交叉)流过滤系统进行浓缩。可以使用冷冻保护剂低压冻干浓缩的分散体,以获得自由流动的纳米颗粒。使用扫描电子显微术(SEM)和/或透射电子显微术(TEM)和/或原子力显微术(AFM)成像和其它方式,可以表征纳米颗粒分散体或低压冻干的粉末。此外,最后根据针对特定临床适应症的医学应用,可以将纳米颗粒配制成任何剂型。

[0293] 下述编号段落中的一个或多个可以进一步描述本发明。

[0294] 1. 下式的基于缀合物的抗真菌或抗细菌前药:

[0295] (i) $(AFA)_m-X-(L)_n$, 其中:AFA是抗真菌剂或抗细菌剂;L是载体;X是接头;m的范围为1-10;且n的范围为2-10;

[0296] (ii) $[(AFA)_{m'}-X]_p-L$, 其中:AFA是抗真菌剂或抗细菌剂;L是载体;X是接头; m' 是1-10;且p是1-10;

[0297] (iii) $AFA-[X-(L)_{n'}]_q$, 其中:AFA是抗真菌剂或抗细菌剂;L是载体;X是接头; n' 是1-10;且q是1-10,前提条件是, q' 和n不都是1;或者

[0298] (iv) $(AFA)_{m''}-X$, 其中:AFA是抗真菌剂或抗细菌剂;X是接头;且 m'' 是1-10。

[0299] 2. 段落1的基于缀合物的前药,其中 m' 和p是1。

[0300] 3. 段落1的基于缀合物的前药,其中q是1且 n' 是2。

[0301] 4. 段落1的基于缀合物的前药,其中 m'' 是2。

[0302] 5. 段落1的基于缀合物的前药,其中所述基于缀合物的前药是纳米颗粒。

[0303] 6. 段落5的基于缀合物的前药,其中所述纳米颗粒的尺寸为1nm至1000nm。

[0304] 7. 段落1-6中的任一个的基于缀合物的前药,其中所述前药配制成选自以下的纳米颗粒:脂质体、聚合纳米颗粒、纳米乳剂、自微乳化药物递送系统(SMEDDS)、固体-脂质纳米颗粒、纳米结构化的液晶和它们的任意组合。

[0305] 8. 段落7的基于缀合物的前药,其中所述纳米颗粒的尺寸为20nm-500nm。

[0306] 9. 段落1-8中的任一个的基于缀合物的前药,其中所述接头连接至所述抗真菌剂

或所述抗菌剂的氮杂茂部分的环-氮,或者所述接头连接至所述抗真菌剂或所述抗菌剂的羟基。

[0307] 10.段落1-9中的任一个的基于缀合物的前药,其中所述接头是可裂解的接头。

[0308] 11.段落1-10中的任一个的基于缀合物的前药,其中所述接头被酯酶裂解。

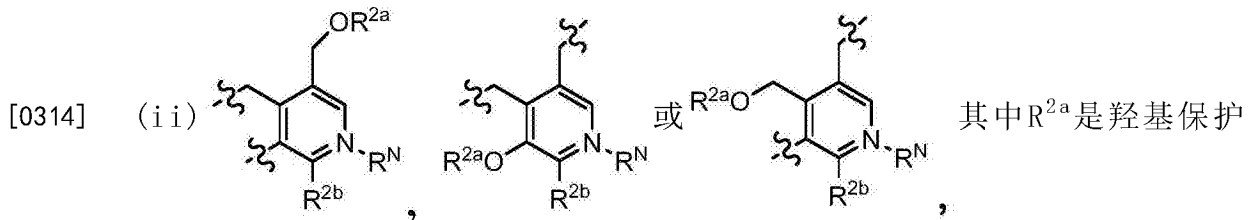
[0309] 12.段落11的基于缀合物的前药,其中所述酯酶是脂肪酶。

[0310] 13.段落1-12中的任一个的基于缀合物的前药,其中所述接头被得自真菌马拉色霉菌属的脂肪酶裂解。

[0311] 14.段落13的基于缀合物的前药,其中所述真菌属于马拉色霉菌属。

[0312] 15.段落1-14中的任一个的基于缀合物的前药,其中所述接头选自:

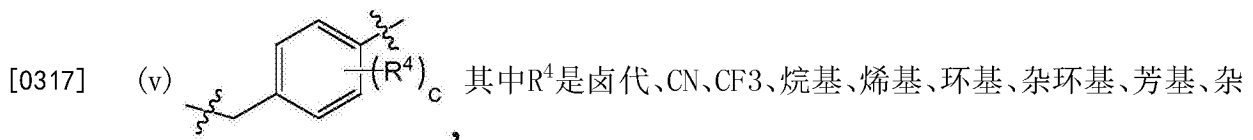
[0313] (i) $-\text{CH}(\text{R}^1)-$, 其中 R^1 是H或 C_1-C_6 烷基,其可以任选地被杂原子、芳基、杂芳基、环基和杂环基中的一个或多个取代和/或散布;



基; R^{2b} 是 C_1-C_6 烷基,其可以任选地被一个或多个杂原子、芳基、杂芳基、环基和杂环基取代或散布;且 R^N 是不存在、H、 C_1-C_6 烷基或酰基,它们中的每一个可以任选地被取代;

[0315] (iii) 式 $-\text{CH}_2\text{CH}_2[\text{OCH}_2\text{CH}_2]_a\text{OHC}_2\text{CH}_2-$ 的聚乙二醇,其中a是1-50;

[0316] (iv) $-\text{CH}_2\text{C}(\text{R}^{3a}\text{R}^{3b})\text{CH}(\text{OR}^{3c})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{3d})-(\text{CH}_2)_b-$, 其中 R^{3a} 和 R^{3b} 独立地是H或 C_1-C_6 烷基,其可以任选地被一个或多个杂原子、芳基、杂芳基、环基和杂环基取代和/或散布; R^{3c} 是H或载体; R^{3d} 是H、烷基、烯基、炔基、环基、杂环基、芳基或杂芳基,它们中的每一个可以任选地被取代;且b是1-10;



芳基、 NO_2 、 OR^6 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{4a}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{4a}$ 、 $\text{N}(\text{R}^{4a})_2$ 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{4a}$ 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{OR}^{4a}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{4a}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{4a}$ 、 SR^{4a} 或 SO_2R^{4a} ,它们中的每一个可以任选地被取代; R^{4a} 在每次出现时独立地是H、烷基、烯基、炔基、环基、杂环基、芳基或杂芳基,它们中的每一个可以任选地被取代;且c是0-4;

[0318] (vi) $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{R}^6)-$, 其中R是H或 C_1-C_6 烷基,其可以任选地被一个或多个杂原子、芳基、杂芳基、环基和杂环基取代和/或散布;

[0319] (vii) $-\text{CH}(\text{R}^7)\text{C}(\text{O})-$, 其中 R^7 是H、 C_1-C_6 烷基、芳基、杂芳基、环基或杂环基,它们中的每一个可以任选地被一个或多个杂原子、芳基、杂芳基、环基和杂环基取代和/或散布;

[0320] (viii) $-\text{CH}(\text{R}^8)\text{OC}(\text{O})-\text{L}'-\text{C}(\text{O})\text{O}-$, 其中 R^8 是H或 C_1-C_6 烷基;和 L' 是烷基,其可以任选地被一个或多个杂原子、芳基、杂芳基、环基或杂环基取代和/或散布,它们中的每一个还可以任选地被取代;

[0321] (ix) $-\text{CH}(\text{R}^9)\text{OC}(\text{O})-$ 、 $-\text{CH}(\text{R}^9)\text{OC}(\text{O})-\text{L}'-$ 、 $-\text{CH}(\text{R}^9)\text{OC}(\text{O})-\text{L}'-\text{Y}-$ 或 $-\text{CH}(\text{R}^9)\text{OC}(\text{O})-\text{L}'-\text{Y}-\text{C}(\text{O})-$, 其中 R^9 是H或 C_1-C_6 烷基;Y是O、S或NH;且 L' 是烷基,其可以任选地被一个或多个杂原子、芳基、杂芳基、环基或杂环基取代和/或散布,它们中的每一个可以任选地被取代;

[0322] (x) $-\text{CH}(\text{R}^{10\text{a}})\text{OC}(\text{O})-\text{L}'-\text{C}(\text{O})\text{OCH}(\text{R}^{10\text{b}})-$, 其中 $\text{R}^{10\text{a}}$ 和 $\text{R}^{10\text{b}}$ 独立地是H或 C_1-C_6 烷基,其可以任选地被取代;且 L' 是 C_1-C_{20} 烷基,其可以任选地被一个或多个杂原子、芳基、杂芳基、环基或杂环基取代和/或散布,它们中的每一个可以任选地被取代;

[0323] (xi) $-\text{C}(\text{O})-\text{L}'-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{L}'-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{L}'-\text{Y}-$ 或 $-\text{C}(\text{O})-\text{L}'-\text{Y}-\text{C}(\text{O})-$, 其中Y是O、S或NH;和 L' 是烷基,其可以任选地被一个或多个杂原子、芳基、杂芳基、环基或杂环基取代和/或散布,它们中的每一个可以任选地被取代;

[0324] (xii) $-\text{C}(\text{O})-\text{L}'-\text{C}(\text{O})\text{O}-[\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}]_{\text{v}}-$, 其中 v' 是1-500和 L' 是烷基,其可以任选地被一个或多个杂原子、芳基、杂芳基、环基或杂环基取代和/或散布,它们中的每一个可以任选地被取代;

[0325] (xiii) PLGA;

[0326] (xiv) 直连键;

[0327] (xv) 二羧酸;

[0328] (xvi) β -羟酸;

[0329] (xvii) 多羟酸;和

[0330] (xviii) 它们的任意组合。

[0331] 16. 段落1-15中的任一个的基于缀合物的前药,其中所述抗真菌剂包含氮杂茂部分或羟基。

[0332] 17. 段落1-16中的任一个的基于缀合物的前药,其中所述抗真菌剂选自:氟康唑、艾沙康唑、伊曲康唑、酮康唑、咪康唑、克霉唑、伏立康唑、泊沙康唑、雷夫康唑、那他霉素、鲁斯霉素、制霉菌素、两性霉素B、棘球白素、科赛斯、普拉米星、贝那米星、华光霉素、粪壳菌素、烯丙胺、三氯生、吡罗克酮、丁苯吗啉、特比萘芬、抗真菌肽和它们的衍生物和类似物。

[0333] 18. 段落1-17中的任一个的基于缀合物的前药,其中所述抗菌剂对痤疮丙酸杆菌是有效的。

[0334] 19. 段落1-15或18中的任一个的基于缀合物的前药,其中所述抗菌剂选自:大环内酯类或酮内酯类诸如红霉素、阿奇霉素、克拉霉素和泰利霉素; β -内酰胺类,包括青霉素、头孢菌素,和碳青霉烯类诸如碳青霉烯、亚胺培南和美罗培南;单菌胺类诸如青霉素G、青霉素V、甲氧西林、苯唑西林、氯唑西林、双氯西林、萘夫西林、氨苄西林、阿莫西林、羧苄西林、替卡西林、美洛西林、哌拉西林、阿洛西林、替莫西林、头孢噻吩、头孢匹林、头孢拉定、头孢噻啶、头孢唑林、头孢孟多、头孢呋辛、头孢氨苄、头孢丙烯、头孢克洛、氯碳头孢、头孢西丁、头孢美唑、头孢噻肟、头孢唑肟、头孢曲松、头孢哌酮、头孢他啶、头孢克肟、头孢泊肟、头孢布烯、头孢地尼、头孢匹罗、头孢吡肟和氨曲南;喹诺酮类诸如萘啶酸、奥索利酸、诺氟沙星、培氟沙星、依诺沙星、氧氟沙星、左氧氟沙星、环丙沙星、替马沙星、洛美沙星、氟罗沙星、格帕沙星、司帕沙星、曲伐沙星、克林沙星、加替沙星、莫西沙星、西他沙星、加雷沙星、吉米沙星和帕珠沙星;抗细菌的磺酰胺和抗细菌的氨基磺胺,包括对氨基苯甲酸、磺胺嘧啶、磺胺异噁唑、磺胺甲噁唑和酞磺胺噻唑;氨基糖苷类诸如链霉素、新霉素、卡那霉素、巴龙霉素、庆大霉素、妥布霉素、阿米卡星、奈替米星、大观霉素、西索米星、地贝卡星和异帕米星;四环素类诸如四环素、金霉素、脱甲氯环素、米诺环素、土霉素、美他环素、多西环素;利福霉素类诸如利发霉素(也称为利福平)、利福喷汀、利福布汀、苯并噁嗪并利福霉素和利福昔明;林可胺类诸如林可霉素和克林霉素;糖肽类诸如万古霉素和替考拉宁;链霉杀阳菌素类诸如

奎奴普丁和达福普汀；噁唑烷酮类诸如利奈唑胺；多粘菌素、粘菌素和粘杆菌素；和甲氧苄啶和杆菌肽。

[0335] 20. 段落1-19中的任一个的基于缀合物的前药，其中所述载体包含羧基或羟基。

[0336] 21. 段落1-20中的任一个的基于缀合物的前药，其中所述载体是聚合物；羧基化的聚合物、羟基化的聚合物、聚乙二醇；羧基化的PEG，包含C₆-C₂₆烷基的脂肪酸，其可以任选地被杂原子、芳基、杂芳基、环基或杂环基取代和/或散布；氨基酸；肽；核酸；甘油、被取代的甘油、抗细菌剂、抗真菌剂； α -羟酸、 β -羟酸、二羧酸、含氧二元酸和它们的任意组合。

[0337] 22. 段落1-21中的任一个的基于缀合物的前药，其中所述载体是选自以下的脂肪酸：辛酸、壬酸、癸酸、十一烷酸、月桂酸、十三烷酸、肉豆蔻酸、十五烷酸、棕榈酸、十七烷酸、硬脂酸、十九烷酸、花生酸、二十一烷酸、山嵛酸、二十三烷酸、木蜡酸、二十五烷酸、蜡酸、二十七烷酸、褐煤酸、肉豆蔻烯酸、棕榈油酸、十六烯-6-酸、油酸、反油酸、异油酸、亚油酸、反亚油酸、 α -亚麻酸、 γ -亚麻酸、花生四烯酸、二十碳五烯酸、芥酸、二十二碳六烯酸、顺式-11-十八碳烯酸、顺式-11-二十碳烯酸、十一烯酸，顺式-13-二十二碳烯酸、新庚酸、新壬酸、新癸酸、异硬脂酸、10-十一烯酸、阿达帕林、

[0338] 23. 段落1-21中的任一个的基于缀合物的前药，其中所述载体是选自以下的聚合物：PLGA、PLA、PEG、壳聚糖、普鲁兰多糖、聚丙交酯、聚乙醇酸交酯、聚己内酯、聚乳酸和聚乙醇酸的共聚物、聚酸酐、聚 ϵ 己内酯、聚酰胺、聚氨酯、聚酯酰胺、聚原酸酯、聚二噁烷酮、聚缩醛、聚缩酮、聚碳酸酯、聚原碳酸酯、聚二氢吡喃、聚磷腈、聚羟基丁酸酯、聚羟基戊酸酯、聚亚烷基草酸酯、聚亚烷基琥珀酸酯、聚(苹果酸)、聚(氨基酸)、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇、多羟基纤维素、聚甲基丙烯酸甲酯、甲壳质、壳聚糖、聚乳酸和聚乙醇酸的共聚物、聚(癸二酸甘油酯)(PGS)和共聚物、三元共聚物、明胶、胶原、蚕丝、壳聚糖、海藻酸盐、纤维素、聚核酸、醋酸纤维素(包括二乙酸纤维素)、聚乙烯、聚丙烯、聚丁烯、聚对苯二甲酸乙二醇酯(PET)、聚氯乙烯、聚苯乙烯、聚酰胺、尼龙、聚碳酸酯、聚硫化物、聚砜、水凝胶(例如，丙烯酸)、聚丙烯腈、聚乙酸乙烯酯、醋酸丁酸纤维素、硝酸纤维素、氨基甲酸酯/碳酸酯的共聚物、苯乙烯/马来酸的共聚物、聚(乙烯亚胺)、Pluronic(泊洛沙姆407、188)、透明质酸酶、肝素、琼脂糖、普鲁兰多糖、乙烯/乙醇共聚物(EVOH)和包括前述一种或多种的共聚物。

[0339] 24. 段落1-21中的任一个的基于缀合物的前药，其中所述载体选自：十一烯酸；棕榈酸；油酸、亚油酸、月桂酸、lys-his-lys-his-lys-his六肽；L-或D-酪氨酸；L-或D-丝氨酸；L-或D-苏氨酸；2-10个氨基酸的肽；壳聚糖和普鲁兰多糖。

[0340] 25. 段落1-24中的任一个的基于缀合物的前药，其中所述缀合物是酮康唑棕榈酸甲酯、酮康唑棕榈酸-1-乙酯、酮康唑月桂酸甲酯、酮康唑月桂酸-1-乙酯、酮康唑十一烯酸甲酯、酮康唑十一烯酸-1-乙酯、酮康唑油酸甲酯、酮康唑油酸-1-乙酯、酮康唑亚油酸甲酯、酮康唑亚油酸-1-乙酯、酮康唑-亚甲基-PLGA、酮康唑-吡哆素-十一烯酸、酮康唑-泛醇二聚体、酮康唑-丙二醇-六肽、酮康唑-乳酸-壳聚糖、酮康唑-亚甲基-含氧酸(oxaacid)-壳聚糖、酮康唑-亚甲基-含氧二元酸二聚体、酮康唑-亚甲基-谷氨酸二聚体、克林霉素月桂酸缀合物、克林霉素-羟乙酸-PLGA缀合物、克林霉素-琥珀酸-PLGA缀合物、克林霉素-阿达帕林缀合物、红霉素-月桂酸缀合物、红霉素-乳酸-月桂酸缀合物、月桂酸-PLGA-红霉素缀合物、阿达帕林-三亚乙基糖基-红霉素缀合物、克林霉素二聚体、克林霉素与壬二酸的二聚体、克林霉素与羧基化的PEG的二聚体、克林霉素与谷氨酸的二聚体、克林霉素与氧基二乙酸的二

聚体、克林霉素三氯生缀合物、克林霉素-谷氨酸-三氯生缀合物或克林霉素-氧基二乙酸-三氯生缀合物

[0341] 26. 一种纳米颗粒,其包含:(i)第一组分,其选自抗真菌剂、抗细菌剂或它们的组合;和(ii)第二组分,其选自脂质、聚合物或它们的组合。

[0342] 27. 段落26的纳米颗粒,其中基于纳米颗粒的总重量,所述第一组分是约0.01重量%至约99重量%。

[0343] 28. 段落26或27的纳米颗粒,其中基于纳米颗粒的总重量,所述脂质是约0.01重量%至约99重量%。

[0344] 29. 段落26-28中的任一个的缀合物,其中所述第一组分和所述第二组分没有共价地彼此连接。

[0345] 30. 段落26-29中的任一个的纳米颗粒,其中所述纳米颗粒选自:脂质体、聚合纳米颗粒、纳米乳剂、自微乳化药物递送系统(SMEDDS)、固体-脂质纳米颗粒(SLN)、纳米结构化的液晶、基于白蛋白的纳米颗粒、树枝状聚合物、碳纳米管、纳米结构化的脂质载体(NLC)、聚合物囊泡、纳米晶体、纳米乳剂等。

[0346] 31. 段落26-30中的任一个的纳米颗粒,其中纳米颗粒的尺寸为约1nm至约1000nm。

[0347] 32. 段落26-31中的任一个的纳米颗粒,其中所述纳米颗粒的尺寸为约20nm至约500nm。

[0348] 33. 段落26-32中的任一个的纳米颗粒,其中所述纳米颗粒进一步包含表面活性剂。

[0349] 34. 段落33的方法,其中基于纳米颗粒的总重量,所述表面活性剂是约0.01重量%至约30重量%。

[0350] 35. 段落26-34中的任一个的纳米颗粒,其中所述纳米颗粒进一步包含载体或赋形剂。

[0351] 36. 段落35的纳米颗粒,其中基于纳米颗粒的总重量,所述赋形剂是约0.01重量%至约30重量%。

[0352] 37. 段落26-36中的任一个的纳米颗粒,其中所述脂质选自:脂肪酸、脂肪醇、甘油脂(例如,甘油单酯、甘油二酯和甘油三酯)、磷脂、甘油磷脂、鞘脂、甾醇脂质、戊二烯醇脂质、糖脂质、聚酮化合物和它们的任意组合。

[0353] 38. 段落26-37中的任一个的纳米颗粒,其中所述脂质选自:三棕榈酸甘油酯(Tripalm)、鲸蜡醇聚醚-10, 蛋卵磷脂、大豆卵磷脂、单辛酸甘油酯(Capmul MCM C8EP)、Capmul MCM C10, 三辛酸甘油酯/癸酸甘油酯(CAPTEX[®]355EP/NF)、二硬脂酸甘油酯(I型)EP(Precirol AT05)、月桂酸、十三烷酸、肉豆蔻酸、十五烷酸、棕榈酸、十七烷酸、硬脂酸、十九烷酸、花生酸、二十一烷酸、山嵛酸、二十三烷酸、木蜡酸、二十五烷酸、蜡酸、二十七烷酸、褐煤酸、二十九烷酸、蜂花酸、三十一烷酸、紫胶蜡酸、三十三烷酸、格地酸、三十六烷酸、三十六烷酸、 α -亚麻酸、十八碳四烯酸、二十碳五烯酸、二十二碳六烯酸、亚油酸、 γ -亚麻酸、二高- γ -亚麻酸、花生四烯酸、油酸、反油酸、二十碳烯酸、芥酸、神经酸、Mead、肉豆蔻烯酸、棕榈油酸、十六烯-6-酸、油酸、反油酸、异油酸、亚油酸、反亚油酸、 α -亚麻酸、花生四烯酸、二十碳五烯酸、芥酸、二十二碳六烯酸、辛酸、壬酸、癸酸、十一烷酸、月桂酸、十三烷酸、肉豆蔻酸、十五烷酸、棕榈酸、十七烷酸、硬脂酸、十九烷酸、花生酸、二十一烷酸、山嵛

酸、二十三烷酸、木蜡酸、二十五烷酸、蜡酸、二十七烷酸、褐煤酸、肉豆蔻烯酸、棕榈油酸、十六烯-6-酸、油酸、反油酸、异油酸、亚油酸、反亚油酸、 α -亚麻酸、 γ -亚麻酸、花生四烯酸、二十碳五烯酸、芥酸、二十二碳六烯酸、顺式-11-十八碳烯酸、顺式-11-二十碳烯酸、十一烯酸、顺式-13-二十二碳烯酸、新庚酸、新壬酸、新癸酸、异硬脂酸、10-十一碳烯酸、磷脂酸(磷脂酸盐,PA)、磷脂酰乙醇胺(脑磷脂,PE)、磷脂酰胆碱(卵磷脂,PC)、磷脂酰丝氨酸(PS)、磷脂酰肌醇(PI)、磷脂酰肌醇磷酸酯(PIP)、磷脂酰肌醇双磷酸酯(PIP2)、磷脂酰肌醇三磷酸酯(PIP3)、神经酰胺磷酰胆碱(鞘磷脂,SPH)、神经酰胺磷酰基乙醇胺(鞘磷脂,Cer-PE)、神经酰胺磷酰基甘油、胆甾烷、胆烷、孕烷、雄烷、雌烷、胆固醇、辛醇、2-乙基己醇、壬醇、癸醇、十一烷醇、月桂醇、十三烷醇、肉豆蔻醇、十五烷醇、鲸蜡醇、棕榈油醇、十七烷醇、硬脂醇、异硬脂醇、反油醇、油醇、亚油醇、反油酸亚油醇、亚麻醇、反油酸亚麻醇、蓖麻油醇、十九烷醇、花生醇、二十一烷醇、山嵛醇、芥醇、木蜡醇、蜡醇、1-二十七烷醇、褐煤醇、二十八烷醇、1-二十九烷醇、蜂蜡醇、蜂花醇、1-三十二烷醇、三十四烷醇、鲸蜡硬脂醇、丙二醇二癸酸酯、1,3-丙二醇二辛酸酯、饱和的C12-C18脂肪醇的辛酸/癸酸酯、丙二醇二癸酰基癸酸酯、丙二醇二癸酰基癸酸酯、1,3-丙二醇二辛酸酯/二癸酸酯、甘油基三辛酸酯/三癸酸酯、辛酸/癸酸甘油三酯、甘油基三辛酸酯/癸酸酯/月桂酸酯、甘油基三辛酸酯/三癸酸酯、辛酸/癸酸甘油三酯、三辛酸甘油酯/癸酸甘油酯、三乙酸甘油酯、三辛酸甘油酯、三油精和它们的任意组合。

[0354] 39. 段落26-38中的任一个的缀合物,其中所述抗真菌剂选自:巯氧吡啶锌、吡罗克酮乙醇胺盐、阿巴芬净、阿巴康唑、大蒜素、阿莫罗芬、阿尼芬净、苯甲酸与角质层分离剂、布替萘芬、布康唑、卡泊芬净、环吡酮(环吡酮胺)、香茅油、克霉唑、椰子油、结晶紫、益康唑、芬替康唑、氟康唑、氟胞嘧啶或5-氟胞嘧啶、灰黄霉素、卤普罗近、碘、艾沙康唑、异康唑、伊曲康唑、酮康唑、柠檬香桃木、米卡芬净、咪康唑、萘替芬、楝树种子油、橄榄叶提取物、奥莫康唑、橙油、奥昔康唑、玫瑰草油、广藿香、水蓼二醛、泊沙康唑、雷夫康唑、硒、舍他康唑、硫康唑、茶树油-ISO4730(“Oil of Melaleuca, Terpinen-4-ol type(白千层属的油,松油烯-4-醇型)”)、特比萘芬、特康唑、噻康唑、托萘酯、十一烯酸、伏立康唑、锌二硫化硒、氟康唑、艾沙康唑、伊曲康唑、酮康唑、咪康唑、克霉唑、伏立康唑、泊沙康唑、雷夫康唑、那他霉素、鲁斯霉素、制霉菌素、两性霉素B、棘球白素、科赛斯、普拉米星、贝那米星、华光霉素、粪壳菌素、烯丙胺、三氯生、吡罗克酮、丁苯吗啉、特比萘芬、抗真菌肽和它们的衍生物和类似物。

[0355] 40. 段落26-39中的任一个的缀合物,其中所述抗细菌剂选自:大环内酯类或酮内酯类诸如红霉素、阿奇霉素、克拉霉素和泰利霉素; β -内酰胺类,包括青霉素、头孢菌素和碳青霉烯类诸如碳青霉烯、亚胺培南和美罗培南;单菌胺类诸如青霉素G、青霉素V、甲氧西林、苯唑西林、氯唑西林、双氯西林、萘夫西林、氨苄西林、阿莫西林、羧苄西林、替卡西林、美洛西林、哌拉西林、阿洛西林、替莫西林、头孢噻吩、头孢匹林、头孢拉定、头孢噻啶、头孢唑林、头孢孟多、头孢呋辛、头孢氨苄、头孢丙烯、头孢克洛、氯碳头孢、头孢西丁、头孢美唑、头孢噻肟、头孢唑肟、头孢曲松、头孢哌酮、头孢他啶、头孢克肟、头孢泊肟、头孢布烯、头孢地尼、头孢匹罗、头孢吡肟和氨曲南;喹诺酮类诸如萘啶酸、奥索利酸、诺氟沙星、培氟沙星、依诺沙星、氧氟沙星、左氧氟沙星、环丙沙星、替马沙星、洛美沙星、氟罗沙星、格帕沙星、司帕沙星、曲伐沙星、克林沙星、加替沙星、莫西沙星、西他沙星、加雷沙星、吉米沙星和帕珠沙星;抗细菌的磺酰胺和抗细菌的氨基磺胺,包括对氨基苯甲酸、磺胺嘧啶、磺胺异噁唑、磺胺甲噁唑和酞磺胺噁唑;氨基糖苷类诸如链霉素、新霉素、卡那霉素、巴龙霉素、庆大霉素、妥布

霉素、阿米卡星、奈替米星、大观霉素、西索米星、地贝卡星和异帕米星；四环素类诸如四环素、金霉素、脱甲氯环素、米诺环素、土霉素、美他环素、多西环素；利福霉素类诸如利发霉素（也称为利福平）、利福喷汀、利福布汀、苯并噁嗪并利福霉素和利福昔明；林可胺类诸如林可霉素和克林霉素；糖肽类诸如万古霉素和替考拉宁；链霉素类诸如奎奴普丁和达福普汀；噁唑烷酮类诸如利奈唑胺；多粘菌素、粘菌素和粘杆菌素；和甲氧苄啶和杆菌肽。

[0356] 41. 一种个人护理组合物，其包含有效量的段落1-25中的任一个的基于缀合物的前药或段落26-40中的任一个的纳米颗粒。

[0357] 42. 段落41的个人护理组合物，其中所述组合物进一步包含药物或表面活性剂。

[0358] 43. 段落42的个人护理组合物，其中所述药物或所述表面活性剂选自：改善或根除老年斑、角化病和皱纹的那些；局部镇痛药和麻醉药；抗痤疮剂；抗细菌剂；抗酵母剂；抗真菌剂；抗病毒剂；抗头皮屑剂；抗皮炎剂；抗组胺剂；止痒剂；止吐剂；抗晕动病剂；抗炎剂；抗过度角质层分离剂；止汗剂；抗银屑病剂；抗皮脂溢剂；护发素和头发处理剂；抗老化剂和抗皱纹剂；遮阳剂和防晒剂；皮肤光亮剂；脱色剂；维生素；皮质类固醇；鞣剂；保湿剂；激素；维A酸类；龈疾病或口腔护理剂；局部心血管试剂；颗粒、硬结和疣除去剂；脱毛剂；和它们的任意组合。

[0359] 44. 段落42或43的个人护理组合物，其中所述药物或所述表面活性剂选自：壬二酸、三氯生、 α -羟酸、羟乙酸、扁桃酸、 β -羟酸、水杨酸、多羟酸、乳糖酸、半乳糖、葡糖酸、阿达帕林、阿巴卡韦、醋丁洛尔、对乙酰氨基酚、醋氨沙洛、乙酰唑胺、乙酰氧肟酸、乙酰基水杨酸、阿维A、阿氯米松、阿伐斯汀、芬太尼、阿昔洛韦、阿达帕林、阿德福韦二匹伏酯、腺苷、沙丁胺醇、阿夫唑嗪、别嘌醇、别嘌啉、阿莫曲坦、阿普唑仑、阿普洛尔、醋酸铝、氯化铝、水合氯化铝、氢氧化铝、金刚烷胺、阿米洛利、氨吡啶、氨基苯甲酸(PABA)、氨基己酸、氨基水杨酸、胺碘酮、阿米替林、氨氯地平、阿莫卡嗪、阿莫地喹、阿莫罗芬、阿莫沙平、苯丙胺、氨苄西林、阿那格雷、阿那曲唑、地蒎酚、阿扑吗啡、阿瑞匹坦、熊果苷、阿立哌唑、抗坏血酸、抗坏血酸棕榈酸酯、阿扎那韦、阿替洛尔、阿托西汀、阿托品、硫唑嘌呤、壬二酸、氮卓斯汀、阿奇霉素、杆菌肽、二丙酸倍氯米松、贝美格、贝那普利、苄氟噻嗪、苯佐卡因、苯佐那酯、二苯甲酮、苯扎托品、苄普地尔、二丙酸倍他米松、戊酸倍他米松、溴莫尼定、溴苯那敏、布比卡因、丁丙诺啡、安非他酮、布立马胺、布替萘芬、布康唑、卡麦角林、咖啡酸、咖啡因、卡泊三烯、樟脑、坎地沙坦酯、辣椒素、卡马西平、头孢妥仑匹酯、头孢吡肟、头孢泊肟酯、塞来考昔、西替利嗪、西维美林、壳聚糖、氯氮卓、氯己定、氯喹、氯噻嗪、氯二甲酚、氯苯那敏、氯丙嗪、氯磺丙脲、环吡酮、西洛他唑、西咪替丁、西那卡塞、环丙沙星、西酞普兰、柠檬酸、克拉屈滨、克拉霉素、氯马斯汀、克林霉素、氯碘羟喹、丙酸氯倍他索、氯米芬、可乐定、氯吡格雷、克霉唑、氯氮平、可卡因、可待因、色甘酸、克罗米通、赛克力嗪、环苯扎林、环丝氨酸、阿糖胞苷、达卡巴嗪、达福普汀、氨苯砜、达托霉素、柔红霉素、去铁胺、脱氢表雄酮、地拉韦啶、地昔帕明、地氯雷他定、去氨加压素、去羟米松、地塞米松、右美托咪定、右哌甲酯、右丙亚胺、右苯丙胺、地西洋、双环维林、去羟肌苷、双氢可待因、双氢吗啡、地尔硫卓、6,8-二巯基辛酸(二氢硫辛酸)、苯海拉明、地芬诺酯、双嘧达莫、丙吡胺、多巴酚丁胺、多非利特、多拉司琼、多奈哌齐、多巴酯、多巴酰胺、多巴胺、多佐胺、多塞平、多柔比星、多西环素、多西拉敏、多西平、度洛西汀、达克罗宁、益康唑、依氟鸟氨酸、依来曲坦、恩曲他滨、依那普利、麻黄碱、肾上腺素、麻黄宁、表柔比星、依替巴肽、麦角胺、红霉素、艾司西酞普兰、艾司洛尔、埃索美拉唑、艾司唑仑、雌二醇、

依他尼酸、炔雌醇、依替卡因、依托咪酯、泛昔洛韦、法莫替丁、非洛地平、芬太尼、阿魏酸、非索非那定、氟卡尼、氟康唑、氟胞嘧啶、醋酸肤轻松、醋酸氟轻松、5-氟尿嘧啶、氟西汀、氟奋乃静、氟西洋、氟伏沙明、福莫特罗、吠塞米、半乳糖二酸内酯、半乳糖酸、半乳糖酸内酯、加兰他敏、加替沙星、吉非替尼、吉西他滨、吉米沙星、羟乙酸、灰黄霉素、愈创甘油醚、胍乙啶、N-脘基组胺、氟哌啶醇、卤普罗近、己雷琐辛、后马托品、胡莫柳酯、胍屈嗪、氢氯噻嗪、氢化可的松、氢化可的松21-乙酸酯、氢化可的松17-丁酸酯、氢化可的松17-戊酸酯、氢吗啡酮、氢醌、氢醌单醚、羟嗪、莨菪碱、次黄嘌呤、布洛芬、鱼石脂、伊达比星、伊马替尼、丙米嗪、咪唑莫特、茛地那韦、吡哌美辛、厄贝沙坦、伊立替康、异他林、异丙肾上腺素、伊曲康唑、卡那霉素、氯胺酮、酮色林、酮康唑、酮洛芬、酮替芬、曲酸、拉贝洛尔、乳酸、乳糖酸、拉米夫定、拉莫三嗪、兰索拉唑、来曲唑、亮丙瑞林、左旋沙丁胺醇、左氧氟沙星、利多卡因、利奈唑胺、洛贝林、洛哌丁胺、氯沙坦、洛沙平、麦角二乙基酰胺、磺胺米隆、苹果酸、麦芽糖酸、扁桃酸、马普替林、甲苯达唑、美卡拉明、美克洛嗪、甲氯环素、美金刚、薄荷醇、哌替啶、甲哌卡因、巯嘌呤、麦司卡林、甲基福林、奥西那林、间羟胺、二甲双胍、美沙酮、甲基苯丙胺、甲氨蝶呤、甲氧明、甲基多巴酯、甲基多巴酰胺、3,4-亚甲基二氧基甲基苯丙胺、甲基乳酸、烟酸甲酯、哌甲酯、水杨酸甲酯、甲硫米特、美托拉宗、美托洛尔、甲硝唑、美西律、咪康唑、咪达唑仑、米多君、麦格司他、米诺环素、米诺地尔、米氮平、米托蒽醌、莫昔普利拉、吗茛酮、莫诺苯宗、吗啡、莫西沙星、莫索尼定、莫匹罗星、纳多洛尔、萘替芬、纳布啡、纳美芬、纳洛酮、萘普生、奈法唑酮、奈非那韦、新霉素、奈韦拉平、尼卡地平、烟碱、硝苯地平、尼莫地平、尼索地平、尼扎替丁、去甲肾上腺素、制霉菌素、奥克巴胺、奥曲肽、甲氧基肉桂酸辛酯、水杨酸辛酯、氧氟沙星、奥氮平、奥美沙坦酯、奥洛他定、奥美拉唑、昂丹司琼、奥昔康唑、氧代震颤素、羟苯甲酮、奥昔布宁、羟考酮、羟甲唑啉、帕地马酯0、帕洛诺司琼、泛酸、泛酰基内酯、帕罗西汀、匹莫林、喷昔洛韦、青霉胺、青霉素、喷他佐辛、戊巴比妥、喷司他丁、己酮可可碱、培高利特、培哌普利、扑灭司林、苯环利定、苯乙肼、非尼拉敏、芬美曲秦、苯巴比妥、苯酚、酚苄明、酚妥拉明、去氧肾上腺素、苯丙醇胺、苯妥英、毒扁豆碱、毛果芸香碱、匹莫齐特、吡哌洛尔、吡格列酮、匹哌马嗪、胡椒基丁醚、哌仑西平、鬼臼毒素、鬼臼树脂、普拉克索、普莫卡因、哌唑嗪、泼尼松、普瑞特罗、丙胺卡因、普鲁卡因胺、普鲁卡因、丙卡巴肼、丙嗪、异丙嗪、丙酸异丙嗪、普罗帕酮、右丙氧芬、普萘洛尔、丙硫氧嘧啶、普罗替林、伪麻黄碱、除虫菊酯、美吡拉敏、乙胺嘧啶、喹硫平、喹那普利、喹乙宗、奎尼丁、奎奴普丁、雷贝拉唑、利舍平、间苯二酚、视黄醛、13-顺式视黄酸、视黄酸、视黄醇、乙酸视黄酯、棕榈酸视黄酯、利巴韦林、核糖酸、核糖酸内酯、利福平、利福喷汀、利福昔明、利鲁唑、金刚乙胺、利塞膦酸、利培酮、利托君、卡巴拉汀、利扎曲普坦、罗匹尼罗、罗哌卡因、水杨酰胺、水杨酸、沙美特罗、东莨菪碱、司来吉兰、二硫化硒、5-羟色胺、舍吡啶、舍曲林、西布曲明、西地那非、索他洛尔、链霉素、士的宁、硫康唑、磺胺苯、磺胺苯酰、磺胺溴二甲嘧啶、磺胺醋酰、磺胺氯达嗪、磺胺西汀、磺胺嘧啶、磺胺地索辛、磺胺多辛、磺胺胍诺、磺胺林、磺胺甲二唑、磺胺甲噁唑、磺胺、磺胺吡嗪、磺胺吡啶、柳氮磺吡啶、磺胺异噻唑、磺胺噻唑、磺胺异噁唑、他达拉非、坦洛新、酒石酸、他扎罗汀、替加色罗、泰利霉素、替米沙坦、替莫唑胺、替诺福韦酯、特拉唑嗪、特比萘芬、特布他林、特康唑、特非那定、丁卡因、四环素、四氢唑林、可可碱、茶碱、噻苯唑、硫利达嗪、替沃噻吨、麝香草酚、噻加宾、噻吗洛尔、替硝唑、噻康唑、替罗非班、替扎尼定、妥布霉素、妥卡尼、妥拉唑林、甲苯磺丁脲、托萘酯、托特罗定、曲马多、反苯环丙胺、曲唑酮、曲安奈德、二乙酸曲安西龙、己曲

安奈德、氨苯蝶啶、三唑仑、三氯生、三氟丙嗪、甲氧苄啶、曲米帕明、曲吡那敏、曲普利啶、氨丁三醇、托品酸、酪胺、十一烯酸、脲、尿刊酸、熊去氧胆酸、伐地那非、文拉法辛、维拉帕米、乙酸维生素E、伏立康唑、华法林、黄嘌呤、扎鲁司特、扎来普隆、巯氧吡啶锌、齐拉西酮、佐米曲普坦、唑吡坦和它们的任意组合。

[0360] 45. 段落41-44中的任一个的个人护理组合物,其中所述组合物进一步包含至少一种选自以下的化妆品原料或佐剂:抗氧化剂、防腐剂、填充剂、表面活性剂、UVA和/或UVB防晒剂、香料、稠化剂、润湿剂、阴离子聚合物、非离子聚合物、两性聚合物、粘度/泡沫稳定剂、遮光剂/珠光剂、掩蔽剂、稳定剂、头发调理剂、保湿剂、抗静电剂、防冻剂、缓冲剂、染料、颜料、烃、酯、脂肪醇、脂肪酸、乳化剂、粘度改进剂、基于有机硅的材料、表面活性剂、软化剂、湿润剂、稳定剂、成膜物质、香料、着色剂、螯合剂、防腐剂、抗氧化剂、pH调节剂、防水剂、干燥感觉调节剂、维生素、植物提取物、羟酸、有机防晒剂、无机防晒剂、基于肽的无机防晒剂和阴暗鞣剂。

[0361] 46. 段落41-45中的任一个的个人护理组合物,其中所述个人护理组合物是选自以下的护发组合物:洗发剂、调理剂、染发液、洗剂、气雾剂、凝胶、摩丝和染发剂。

[0362] 47. 一种用于治疗或预防头皮屑的方法,所述方法包括下述步骤:将段落41-46中的任一个的组合物施用给有此需要的受试者的头皮。

[0363] 48. 段落41-45中的任一个的个人护理组合物,其中所述个人护理组合物是选自以下的皮肤养护组合物:洗剂、乳膏剂、凝胶、棒、喷雾剂、软膏剂、清洁液体洗剂、清洁固体条、糊剂、泡沫、粉剂、剃毛霜和拭子。

[0364] 49. 一种用于治疗或预防受试者的痤疮的方法,所述方法包括下述步骤:将段落41-46或48中的任一个的组合物施用给有此需要的受试者的皮肤。

[0365] 50. 一种治疗或预防受试者中的真菌或细菌感染的方法,所述方法包括:施用段落1-25或26-40中的任一个的组合物。

[0366] 51. 段落50的方法,其中所述施用是表面的或全身性的。

[0367] 52. 段落50或51的方法,其中所述真菌或细菌感染选自:口腔/阴道念珠菌病、环形肠虫(例如,身体、头皮、胡须的癣感染,边缘性湿疹,足癣)、甲感染、耳感染和它们的任意组合。

[0368] 53. 段落50-52中的任一个的方法,其中所述受试者是哺乳动物。

[0369] 54. 段落50-53中的任一个的方法,其中所述受试者是人。

[0370] 55. 段落50-53中的任一个的方法,其中所述受试者是非人哺乳动物。

[0371] 56. 段落1-25或26-40中的任一个的组合物用于治疗或预防受试者中的真菌或细菌感染的用途。

[0372] 57. 段落56的用途,其中表面地施加或全身性地施用所述组合物。

[0373] 58. 段落56或57的用途,其中所述真菌或细菌感染选自:口腔/阴道念珠菌病、环形肠虫(例如,身体、头皮、胡须的癣感染,边缘性湿疹,足癣)、甲感染、耳感染和它们的任意组合。

[0374] 59. 段落56-58中的任一个的用途,其中所述受试者是哺乳动物。

[0375] 60. 段落56-59中的任一个的用途,其中所述受试者是人。

[0376] 61. 段落56-59中的任一个的用途,其中所述受试者是非人哺乳动物。

[0377] 定义

[0378] 为了方便,在这里收集了在本文中、在说明书、实施例和所附权利要求中使用的若干术语。除非另有说明或在上下文中有所暗示,下列术语和短语包括下文提供的含义。除非另有明确说明或从上下文显而易见,下列术语和短语不排除该术语或短语在其所属领域已具有的含义。提供所述定义以辅助描述特定实施方案,且无意限制要求保护的发明,因为本发明的范围仅由权利要求书限定。而且,除非上下文有其它规定,单数形式的术语应当包括复数,而复数形式的术语应当包括单数。

[0379] 除非另外定义,在本文中使用的所有技术和科学术语具有与本发明所属领域的普通技术人员通常理解的那些相同的含义。尽管任何已知方法、装置和材料可以用于实践或试验本发明,但是在本文中描述了在这方面的方法、装置和材料。

[0380] 本文中使用的术语“包含”或“包括”用于表示本发明必要的组合物、方法及其各自的组成部分,并且无论是否必要都仍然对未指定的要素保持开放。

[0381] 本文中使用的术语“基本上由……组成”表示给定的实施方案所需的那些要素。该术语允许存在不会实质上影响本发明实施方案的基础的和新颖的或功能性的特征的额外要素。

[0382] 术语“由……组成”表示本文所述的组合物、方法及其各自的组成部分,其排除在实施方案的描述中没有列出的任何要素。

[0383] 除了在工作实施例中或另有指示的地方,本文所用的表示成分的量或反应条件的全部数值在所有情况下都应该被理解为被术语“约”修饰。与百分比连用的术语“约”可意味着 $\pm 1\%$ 。

[0384] 除非上下文另外清楚地指出,单数术语“一个”、“一种”、和“所述”包括复数指示物。类似地,除非上下文另外清楚地指出,词语“或”意图包括“和”。

[0385] 尽管与本文描述的那些类似或等效的方法和材料可以用于实践或试验本公开内容,下面描述了合适的方法和材料。术语“包含”是指“包括”。缩写“e.g. (例如)”源自拉丁文 *exempli gratia* (例如),且在本文中用于指示非限制性例子。因而,缩写“e.g. (例如)”与术语“for example (例如)”同义。

[0386] 术语“降低 (decrease)”、“减少 (reduced/reduction)”、“降低 (decrease)”或“抑制 (inhibit)”都在本文中通常用于表示减少统计上显著的量。然而,为了避免疑义,“减少 (reduced/reduction)”或“降低 (decrease)”或“抑制 (inhibit)”表示相对于参比水平降低至少10%,例如降低至少约20%、或至少约30%、或至少约40%、或至少约50%、或至少约60%、或至少约70%、或至少约80%、或至少约90%、或上至并包括降低100% (例如,相对于参比样品的缺乏水平)、或相对于参比水平在10-100%之间的任意降低。

[0387] 术语“增加 (increased/increase)”或“增强 (enhance)”或“活化 (activate)”都在本文中通常用于表示增加统计上显著的量;为了避免任何疑义,术语“增加 (increased/increase)”或“增强 (enhance)”或“活化 (activate)”表示相对于参比水平增加至少10%,例如增加至少约20%、或至少约30%、或至少约40%、或至少约50%、或至少约60%、或至少约70%、或至少约80%、或至少约90%、或上至并包括增加100%、或相对于参比水平在10-100%之间的任意增加;或相对于参比水平至少约2倍、或至少约3倍、或至少约4倍、或至少约5倍或至少约10倍的增加、或在2倍至10倍之间或更大的任意增加。

[0388] 术语“统计上显著的”或“显著地”表示统计显著性,并且通常意味着比正常标志物浓度低或高2个标准差(2SD)。该术语表示存在差异的统计证据。它被定义为,当零假设实际上是真时,作出否决该零假设的决定的可能性。通常使用p-值来作出决定。

[0389] “治疗”、“预防”或“改善”是指,延迟或预防疾病或障碍的发作,逆转、减轻、改善、抑制、减慢或停止与这样的疾病或障碍有关的病症的进展、加重或退化、进展或严重程度。在一个实施方案中,疾病或障碍的至少一种征状减轻了至少5%、至少10%、至少20%、至少30%、至少40%或至少50%。

[0390] 本文中使用的术语“有效的”和“有效性”包括药理学有效性和生理学安全性。药理学有效性表示所述治疗在患者中产生期望的生物学效应的能力。生理学安全性表示,由治疗的施用引起的在细胞、器官和/或生物体水平(经常被称作副作用)的毒性水平或其它不利生理效应。“低有效性的”是指,所述治疗产生治疗上显著更低水平的药理学有效性和/或治疗上更大水平的不利生理效应。

[0391] 为简洁起见,在全文中定义和提及的化学部分可以是本领域技术人员明白的适当结构情况下的单价化学部分(例如,烷基、芳基等)或多价部分。例如,“烷基”部分可以表示单价残基(例如 $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-}$),或在其它情况下,二价连接部分可以是“烷基”,在该情况下,本领域技术人员会理解,所述烷基是二价残基(例如, $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$),其等同于术语“亚烷基”。类似地,在需要二价部分且描述为“烷氧基”、“烷基氨基”、“芳氧基”、“烷硫基”、“芳基”、“杂芳基”、“杂环的”、“烷基”、“烯基”、“炔基”、“脂族”或“环烷基”的情况下,本领域技术人员会理解,术语“烷氧基”、“烷基氨基”、“芳氧基”、“烷硫基”、“芳基”、“杂芳基”、“杂环的”、“烷基”、“烯基”、“炔基”、“脂族”或“环烷基”表示对应的二价部分。

[0392] 术语“卤素”表示氟、氯、溴或碘的任意残基。

[0393] 术语“酰基”表示烷基羰基、环烷基羰基、芳基羰基、杂环基羰基或杂芳基羰基取代基,它们中的任一个可以进一步被取代基取代。示例性的酰基包括、但不限于:($\text{C}_1\text{-C}_6$) 烷酰基(例如,甲酰基、乙酰基、丙酰基、丁酰基、戊酰基、己酰基、t-丁基乙酰基等)、($\text{C}_3\text{-C}_6$) 环烷基羰基(例如,环丙基羰基、环丁基羰基、环戊基羰基、环己基羰基等)、杂环的羰基(例如,吡咯烷基羰基、吡咯烷-2-酮-5-羰基、哌啶基羰基、哌嗪基羰基、四氢呋喃基羰基等)、芳酰基(例如,苯甲酰基)和杂芳酰基(例如,噻吩基-2-羰基、噻吩基-3-羰基、呋喃基-2-羰基、呋喃基-3-羰基、1H-吡咯甲酰基-2-羰基、1H-吡咯甲酰基-3-羰基、苯并[b]噻吩基-2-羰基等)。另外,所述酰基的烷基、环烷基、杂环、芳基和杂芳基部分可以在各个定义中描述的任一个基团。

[0394] 术语“烷基”表示饱和的或不饱和的非芳烃链,其可以是直链或支链,含有指定数目的碳原子(这些包括、但不限于丙基、烯丙基或炔丙基),其可以任选地插有N、O或S。例如, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 指示,所述基团可以在其中具有1-6(包括端值)个碳原子。

[0395] 术语“烯基”表示包含至少一个双键的烷基。示例性的烯基包括、但不限于:例如,乙烯基、丙烯基、丁烯基、1-甲基-2-丁烯-1-基等。

[0396] 术语“炔基”表示包含至少一个三键的烷基。

[0397] 术语“烷氧基”表示-O-烷基残基。

[0398] 术语“氨基烷基”表示被氨基取代的烷基。

[0399] 术语“巯基”表示-SH残基。

[0400] 术语“硫基烷基氧基”表示-S-烷基残基。

[0401] 术语“芳基”表示单环、二环或三环芳族环系,其中每个环的0、1、2、3或4个原子可以被取代基取代。示例性的芳基包括、但不限于:苯基、萘基、蒽基、环戊并环庚五烯基、茚基、茚满基、茚基、萘基、苯基、四氢萘基等。

[0402] 术语“芳基烷基”表示被芳基取代的烷基。

[0403] 术语“环基”或“环烷基”表示饱和的和部分不饱和的环烷基,其具有3-12个碳,例如,3-8个碳,和,例如,3-6个碳,其中所述环烷基额外地可以任选地被取代。示例性的环烷基包括、但不限于:环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环庚基、环辛基等。

[0404] 术语“杂芳基”表示芳族5-8元单环、8-12元二环或11-14元三环环系,其具有1-3个杂原子(如果是单环的话)、1-6个杂原子(如果是二环的话)或1-9个杂原子(如果是三环的话),所述杂原子选自O、N或S(例如,碳原子和1-3、1-6或1-9个N、O或S的杂原子(分别如果是单环、二环或三环的情况下)),其中每个环的0、1、2、3或4个原子可以被取代基取代。示例性的杂芳基包括、但不限于:吡啶基、咪唑基或咪唑基、咪唑基、苯并咪唑基、噻啶基、噻吩基或噻吩基、哒嗪基、吡嗪基、喹啉基、吲哚基、噻唑基、萘啶基等。

[0405] 术语“杂芳基烷基”表示被杂芳基取代的烷基。

[0406] 术语“杂环基”表示非芳族的5-8元单环、8-12元二环或11-14元三环环系,其具有1-3个杂原子(如果是单环的话)、1-6个杂原子(如果是二环的话)或1-9个杂原子(如果是三环的话),所述杂原子选自O、N或S(例如,碳原子和1-3、1-6或1-9个N、O或S的杂原子(分别如果是单环、二环或三环的情况下)),其中每个环的0、1、2或3个原子可以被取代基取代。示例性的杂环基包括、但不限于:哌嗪基、吡咯烷基、二氧杂环己烷基、吗啉基、四氢咪唑基等。

[0407] 术语“卤代烷基”表示具有1、2、3个或更多个与其连接的卤素原子的烷基。示例性的卤代烷基包括、但不限于:氯甲基、溴乙基、三氟甲基等。

[0408] 术语“任选地取代”是指,指定的基团或部分(诸如烷基、烯基、炔基、环基、杂环基、芳基、杂芳基等)是未被取代的或被1个或多个(通常1-4个)取代基取代,所述取代基独立地选自在下面在“取代基”的定义中列出的取代基或另外指定。

[0409] 术语“取代基”表示在烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂环基或杂芳基上在该基团的任意原子处“被取代的”基团。合适的取代基包括、但不限于,卤代、羟基、氧代、硝基、卤代烷基、烷基、烯基、炔基、烷芳基、芳基、芳烷基、烷氧基、芳氧基、氨基、酰基氨基、烷基羰酰基(carbanoyl)、芳基羰酰基(carbanoyl)、氨基烷基、烷氧基羰基、羧基、羟基烷基、烷烃磺酰基、芳烃磺酰基、烷烃磺酰氨基、芳烃磺酰氨基、芳烷基磺酰氨基、烷基羰基、酰氧基、氰基或脲基。在某些情况下,2个取代基与它们所连接的碳一起可以形成环。

[0410] 在许多情况下,在本发明的化合物的制备过程中使用保护基。本文中使用的术语“保护”是指,指定的部分具有附加在其上面的保护基。在本发明的某些优选的实施方案中,化合物含有一个或多个保护基。在本发明的方法中可以采用多种保护基。一般而言,保护基会提供对特定反应条件惰性的化学官能团,且可以附加至分子中的这样的官能团和从所述官能团除去,而不实质上破坏分子的其它部分。

[0411] 代表性的保护基公开在:Greene和Wuts,Protective Groups in Organic Synthesis,第2章,第2版,John Wiley & Sons,New York,199。羟基保护基的例子包括、但

不限于：叔丁基、叔丁氧基甲基、甲氧基甲基、四氢吡喃基、1-乙氧基乙基、1-(2-氯乙氧基)乙基、2-三甲基甲硅烷基乙基、对-氯苄基、2,4-二硝基苄基、苄基、2,6-二氯苄基、二苯基甲基、p,p'-二硝基二苯甲基、对-硝基苄基、三苯基甲基、三甲基甲硅烷基、三乙基甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基、叔丁基二苯基甲硅烷基、三苯基甲硅烷基、苯甲酰基甲酸酯、乙酸酯、氯乙酸酯、三氯乙酸酯、三氟乙酸酯、新戊酸酯、苯甲酸酯、对-苄基苯甲酸酯、9-芴基甲基碳酸酯、甲磺酸酯和甲苯磺酸酯。示例性的氨基-保护基包括、但不限于：氨基甲酸酯保护基，诸如2-三甲基甲硅烷基乙氧基羰基(Teoc)、1-甲基-1-(4-联苯基)乙氧基羰基(Bpoc)、叔丁氧基羰基(BOC)、烯丙氧基羰基(Alloc)、9-芴基甲氧羰基(Fmoc)，和苄氧基羰基(Cbz)；酰胺保护基，诸如甲酰基、乙酰基、三卤乙酰基、苯甲酰基和硝基苄基乙酰基；磺酰胺保护基，诸如2-硝基苯磺酰基；和亚胺和环酰亚胺保护基，诸如邻苯二甲酰亚胺基和二硫杂琥珀酰基。

[0412] 本文中使用的术语“异构体”表示，具有相同分子式但是在结构上不同的化合物。差别仅在于构型和/或构象的异构体被称作“立体异构体”。术语“异构体”也用于表示对映异构体。

[0413] 术语“对映异构体”用于描述彼此成镜像且不可重叠的一对分子异构体之一。用于指定或指代对映异构体的其它术语包括“立体异构体”(因为手性中心周围的不同排布或立体化学；尽管所有的对映异构体都是立体异构体，但不是所有的立体异构体都是对映异构体)或“光学异构体”(因为纯对映异构体的光学活性，所述光学活性是不同的纯对映异构体使平面偏振光在不同方向旋转的能力)。对映异构体一般具有相同的物理性质，如熔点和沸点，并且还具有相同的光谱性质。对映异构体可以在它们与平面偏振光的相互作用方面以及生物活性方面彼此区分。

[0414] 符号“R和S”用于表示分子关于其手性中心的绝对构型。所述符号可以作为前缀或作为后缀出现；它们可以被或未与连字符与异构体分开；它们可以用或不用连字符连接；并且它们可以被或未与括弧包围。

[0415] 符号或前缀“(+)和(-)”用于指定化合物使平面偏振光旋转的符号，(-)意指化合物是左旋的(向左旋转)，前缀有(+)的化合物是右旋的(向右旋转)。

[0416] 术语“外消旋混合物”、“外消旋的化合物”或“外消旋体”表示一种化合物的两种对映异构体的混合物。理想的外消旋混合物是这样的：其中存在化合物的两种对映异构体的50:50混合物，使得(+)对映异构体的旋光度抵消(-)对映异构体的旋光度。

[0417] 术语“拆分”当用于指外消旋混合物时，表示将外消旋体分离成它的两种镜像对映体形式(即，(+)和(-)；(R)和(S)形式)。该术语也可以表示外消旋体的一种异构体向产物的对映选择性转化。

[0418] 术语“对映体过量”或“ee”表示其中产生的一种对映异构体的量超过另一种的反应产物，并针对(+)和(-)对映异构体的混合物进行定义，给出的组成为摩尔比或重量比或体积比 $F_{(+)}$ 和 $F_{(-)}$ (其中， $F_{(+)}$ 和 $F_{(-)}$ 的总和=1)。对映体过量被定义为 $*F_{(+)}-F_{(-)}*$ ，且对映体过量的百分数为 $100 \times *F_{(+)}-F_{(-)}*$ 。对映异构体的“纯度”由它的ee或ee百分值(%ee)来描述。

[0419] 不论表示为“纯化的对映异构体”还是“纯对映异构体”或“拆分的对映异构体”或“对映体过量的化合物”，这些术语都意图指示，一种对映异构体的量超过另一种对映异构体的量。因此，当提及对映异构体制品时，可以同时使用主要对映异构体的百分比(例如摩

尔或重量或体积)和(或)主要对映异构体的对映体过量百分比(或其中任一种)来确定该制品是否代表纯化的对映异构体制品。

[0420] 术语异构体的“对映异构纯度”或“对映异构体纯度”表示,纯化的对映异构体的定性或定量度量;通常,这种度量是基于ee或对映体过量来表示。

[0421] 术语“基本上纯化的对映异构体”、“基本上拆分的对映异构体”“基本上纯化的对映异构体制品”都意指这样的制品(例如,源自非光学活性的起始原料、底物或中间体):其中一种对映异构体已经被富集超过另一种,且更优选地,其中另一种对映异构体占对映异构体或对映异构体制品的小于20%,更优选小于10%,和更优选小于5%,和更优选小于2%。

[0422] 术语“纯化的对映异构体”、“拆分的对映异构体”和“纯化的对映异构体制品”都意指这样的制品(例如,源自非光学活性的起始原料、底物或中间体):其中一种对映异构体(例如,R-对映异构体)已经被富集超过另一种,且更优选地,其中另一种对映异构体(例如S-对映异构体)占制品的小于30%、优选地小于20%、更优选地小于10%(例如在该特定情况下,R-对映异构体基本上不含S-对映异构体)和更优选地小于5%和更优选地小于2%。可以合成基本上不含其它对映异构体的纯化的对映异构体,或者可以在立体优选的操作中合成纯化的对映异构体,随后进行分离步骤,或者可以从外消旋混合物衍生出纯化的对映异构体。

[0423] 术语“对映选择性”(也称作对映体比,以符号“E”表示)是指,酶在产物外消旋混合物中从外消旋底物相对于另一种对映异构体产生一种对映异构体的选择能力;换言之,它是酶的区别对映异构体的能力的度量。一个非选择性的反应具有1的E,而具有超过20的E的分辨力一般被认为有利于合成或拆分。对映选择性存在于目标对映异构体之间的转化率的差异。所得反应产物富含对映异构体中的一种;相反,残余底物富含另一种对映异构体。为了实用目的,一般希望得到大量过量的一种对映异构体。这通过在一一定的转化度处终止转化过程来实现。

[0424] 本文中使用的术语“药学上可接受的盐”表示化合物的常规无毒盐或季铵盐,例如,得自无毒的有机或无机酸。这些盐可以在给药媒介物或剂型制备过程中原位制备,或者如下制备:单独地使处于它的游离碱或酸形式的纯化的化合物与合适的有机或无机酸或碱反应,并在随后的纯化过程中分离如此形成的盐。常规无毒的盐包括:源自无机酸的盐,所述无机酸例如硫酸、氨基磺酸、磷酸、硝酸等;以及从有机酸制备的盐,所述有机酸例如乙酸、丙酸、琥珀酸、羟乙酸、硬脂酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、棕榈酸、马来酸、羟基马来酸、苯乙酸、谷氨酸、苯甲酸、水杨酸、对氨基苯磺酸、2-乙酰氧基苯甲酸、富马酸、甲苯磺酸、甲磺酸、乙烷二磺酸、草酸、羟乙磺酸等。参见,例如,Berge等人,“Pharmaceutical Salts”,J.Pharm.Sci.66:1-19(1977,其内容通过引用整体并入本文。

[0425] 在本文描述的方面的某些实施方案中,代表性的盐包括:氢溴酸盐、盐酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、硝酸盐、乙酸盐、琥珀酸盐、戊酸盐、油酸盐、棕榈酸盐、硬脂酸盐、月桂酸盐、苯甲酸盐、乳酸盐、磷酸盐、甲苯磺酸盐、柠檬酸盐、马来酸盐、富马酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、茶酸盐、甲磺酸盐、葡庚糖酸盐、乳糖酸盐和月桂基磺酸盐等。

[0426] 本文中使用的术语“类似物”表示不同有机基团或氢原子从母体化合物的取代、替换或删除产生的化合物。这样,一些类单萜可以视作单萜的类似物,或在某些情况下,其它类单萜的类似物(包括单萜的衍生物)。类似物在结构上与母体化合物类似,但是可以相差甚至与它替换的元素相同的化合价和周期表族的单个元素。

[0427] 本文中使用的术语“衍生物”表示在结构上与另一种物质(即,“原始”物质,其可以被称作“母体”化合物)有关的化学物质。可以在一个或多个步骤中从结构上相关的母体化合物制备“衍生物”。短语“密切相关的衍生物”是指这样的衍生物:其分子量没有与母体化合物的重量相差超过50%。密切相关的衍生物的一般物理和化学性质也类似于母体化合物。

[0428] 尽管在本文中已经详细描绘和描述了优选实施方案,相关领域的技术人员会明白,可以做出不同的修饰、添加、置换等,而不脱离本发明的精神,且这些因此被认为是在随后的权利要求书中定义的发明范围内。此外,在尚未指出的情况下,本领域普通技术人员会理解,可以进一步修改本文中描述和解释的不同实施方案中的任一个,以并入本文中公开的任意其它实施方案中显示的特征。

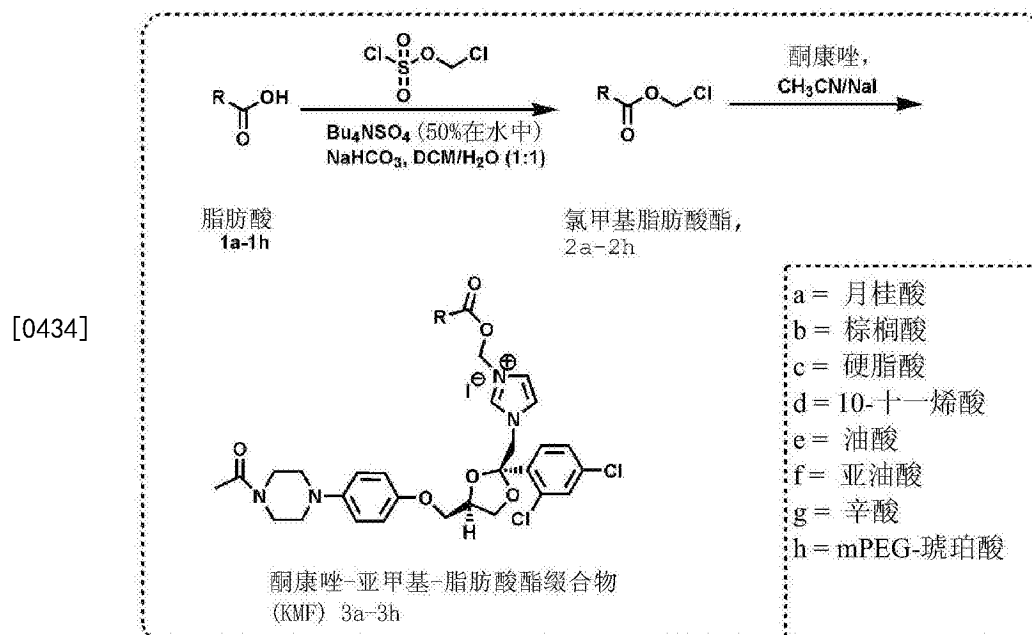
[0429] 下述实施例解释了本发明的一些实施方案和方面。相关领域技术人员会明白,可以做出不同的修饰、添加、置换等,而不改变本发明的精神或范围,且这样的修改和变化被包括在随后的权利要求书中定义的发明范围内。下述实施例不以任何方式限制本发明。

[0430] 实施例

[0431] 实施例1:酮康唑-亚甲基-脂肪酸酯缀合物的合成.

[0432] 如路线图1所示,合成酮康唑-亚甲基-脂肪酸缀合物(3a-3h)。

[0433] 路线图1



[0435] 酮康唑-亚甲基-棕榈酸酯缀合物(3b):

[0436] 步骤-1:棕榈酸氯甲酯(2b)的合成:将棕榈酸(0.3g, 1.17mmol)溶解在5ml二氯甲烷(DCM)中,随后加入碳酸氢钠(0.4g, 4.68mmol)、5ml水和四丁基硫酸铵(0.135ml, 0.117mmol)。将得到的溶液在0℃剧烈搅拌。10min以后,将在DCM中的氯硫酸氯甲酯(0.14ml, 1.4mmol)加入反应混合物中,并将得到的溶液剧烈搅拌直到达到室温。将有机层用DCM萃取,用盐水洗涤,最后经硫酸钠干燥,得到纯的棕榈酸氯甲酯(0.3g, 85%收率)。

[0437] 步骤-2:酮康唑-亚甲基-棕榈酸酯缀合物(3b)的合成:将酮康唑(0.26g, 0.49mmol)、棕榈酸氯甲酯(0.3g, 0.98mmol)、碘化钠(0.147g, 0.98mmol)悬浮于乙腈中,并将得到的溶液在氩气氛下回流4小时。将反应混合物过滤、浓缩,并将残余物与乙醚一起研

磨,得到粗产物。通过硅胶(silica) (60-120目)柱色谱法纯化粗产物,用4-5%MeOH/DCM洗脱,得到黄色固体化合物(0.3克,65%收率)。¹H-NMR (500MHz, CDCl₃): δ_H0.885 (t, 3H), 1.24-1.25 (bs, 24H), 1.668-1.73 (m, 2H), 2.157 (s, 3H), 2.28-2.31 (t, 2H), 3.07-3.14 (dd, 4H), 3.667-3.71 (d, 3H), 3.74-3.75 (d, 2H), 3.72 (m, 1H), 3.81-4.11 (m, 2H), 4.12-4.413 (m, 1H), 4.856 (s, 2H), 6.0-6.117 (dd, 2H), 6.84 (d, J=9Hz, 2H), 6.93 (d, J=9Hz, 2H), 7.31-7.36 (m, 2H), 7.48 (s, 2H), 7.7-7.72 (d, J=8.5Hz, 1H), 9.9 (s, 1H)。ESI-MS, m/z 观测值为799.5 (M), 计算值为799.4 (M)。

[0438] 类似地,也使用与上面关于3b所述类似的操作,从酮康唑合成其它亚甲基脂肪酸酯缀合物。一些合成的酮康唑-亚甲基-脂肪酸缀合物的质谱法数据显示在表1中。

[0439] 表1:

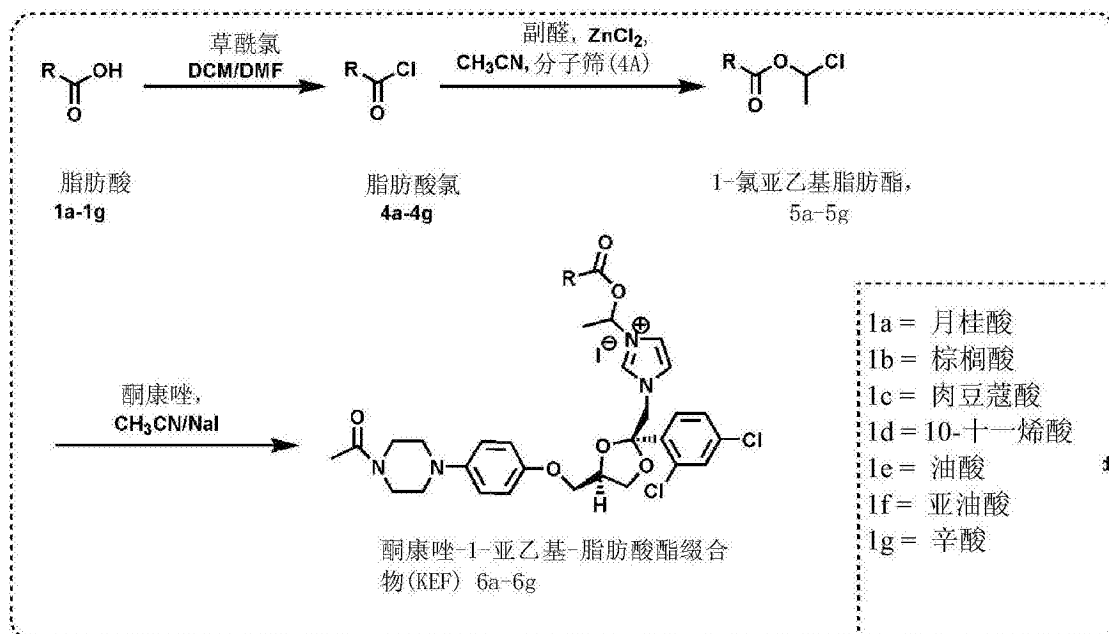
化合物名称	计算的质量	观测的质量
酮康唑-亚甲基-月桂酸酯, 3a	743.33	743.58 (M)
酮康唑-亚甲基-10-十一烯酸酯, 3d	727.3	727.4 (M), 462.2 (M/2)
酮康唑-亚甲基-油酸酯, 3e	825.41	825.7 (M), 412.2 (M/2)
酮康唑-亚甲基-亚油酸酯, 3f	823.39	823.71 (M)
酮康唑-亚甲基-辛酸酯, 3g	687.27	687.2, 343.83 (M/2), 366.29 (M/2 + 23)

[0441] 实施例2:酮康唑-1-亚乙基-脂肪酸酯缀合物的合成.

[0442] 如路线图2所示,合成酮康唑-1-亚乙基-脂肪酸酯缀合物(6a-6g)。

[0443] 路线图2

[0444]



[0445] 酮康唑-1-亚乙基-棕榈酸酯缀合物(6b):

[0446] 步骤1:棕榈酰氯(4b)的合成:向棕榈酸(0.2g, 0.78mmol)在6-7ml DCM中的搅拌溶液中,加入一滴二甲基甲酰胺(DMF),随后加入草酰氯(0.087ml, 1.014mmol)。将反应混合物

在室温搅拌3小时。在真空中除去溶剂,并将得到的产物(85-90%分离收率)不经进一步纯化地用于下一步。

[0447] 步骤2:棕榈酸-1-氯乙酯(5b)的合成:将棕榈酰氯(2.0ml,6.6mmol)溶解在最小量的乙腈和副醛(0.3ml,2.2mmol)中,将氯化锌(anhy)(0.027g,0.199mmol)与4Å分子筛一起加入得到的反应混合物中。将反应混合物在60-65°C加热2小时,并将其冷却至室温。将得到的混合物用二氯甲烷稀释,并穿过硅藻土(Celite)过滤。浓缩滤液,并通过快速硅胶(silica)柱色谱法(60-120目)纯化残余物。在用1-2%EtOAc/己烷洗脱的同时,得到需要的半固体白色产物(0.84克,40%收率)。

[0448] 步骤3:酮康唑-1-亚乙基-棕榈酸酯缀合物(6b)的合成:将酮康唑(0.1g,0.19mmol)、棕榈酸-1-氯乙酯(0.121g,0.38mmol)、碘化钠(NaI,0.057g,0.38mmol)悬浮于10ml乙腈中,并将得到的溶液在氩气氛下回流4小时。将反应混合物冷却、过滤并浓缩,得到粗残余物。将残余物与乙醚一起研磨,并通过快速硅胶(silica)(60-120目)柱色谱法纯化,用4-6%MeOH/DCM洗脱,得到黄色固体化合物(0.1g,60%收率)。¹H-NMR(500MHz,CDCl₃): δ 0.894(t,3H),1.24-1.3(bs,24H),1.67(m,2H),1.89-1.92(m,3H),2.16(s,3H),2.27-2.31(m,2H),3.03-3.1(dd,4H),3.62-3.65(m,2H),3.77-3.808(m,4H),3.81-3.942(m,2H),4.3-4.45(m,1H),4.94-5.07(m,2H),6.84(d,J=9Hz,2H),6.93(d,J=9Hz,2H),7.31-7.36(m,2H),7.48(s,2H),7.7-7.72(d,J=8.5Hz,1H),9.9(s,1H)。ESI-MS,m/z观测值为813.73(M),407.3(M/2),428.18(M/2+23),计算值为813.41(M)。

[0449] 类似地,使用与上面关于6b所述类似的操作,也从酮康唑合成其它亚乙基脂肪酸酯缀合物。一些合成的酮康唑-亚乙基-脂肪酸缀合物的质谱法数据显示在表2中。

[0450] 表2:

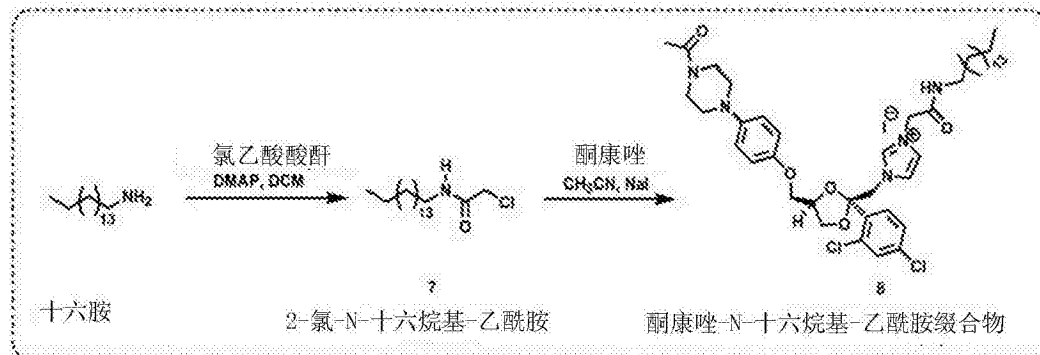
化合物名称	观测的质量	计算的质量
酮康唑-1-亚乙基-月桂酸酯, 6a	757.35	757.58
酮康唑-1-亚乙基-肉豆蔻酸酯, 6c	785.38	785.35
[0451] 酮康唑-1-亚乙基-10-十一烯酸酯, 6d	741.32	741.45, 371.55 (M/2), 391.69 (M/2 + 23)
酮康唑-1-亚乙基-油酸酯, 6e	839.43	839.7, 419.31 (M/2), 440.59 (M/2 + 23)
酮康唑-1-亚乙基-亚油酸酯, 6f	837.41	837.24
酮康唑-1-亚乙基-辛酸酯, 6g	701.3	701.26

[0452] 实施例3:酮康唑-N-十六烷基-乙酰胺缀合物(8)的合成。

[0453] 如路线图3所示,合成酮康唑-N-十六烷基-乙酰胺缀合物(8)。将它视作阴性对照化合物,用于与亚甲基和亚乙基脂肪酸酯前药缀合物进行对比。将该化合物8的生物效能与其它前药酯和碳酸酯缀合物进行了对比。

[0454] 路线图3

[0455]



[0456] 步骤-1: 2-氯-N-十六烷基-乙酰胺 (7) 的合成: 向十六烷基胺 (0.4g, 1.65mmol) 在 10ml DCM 中的搅拌溶液中, 加入 4-二甲基氨基吡啶 (DMAP, 0.243g, 1.98mmol)。将溶液在 -15°C 冷却, 并将氯乙酸酐 (0.24g, 1.98mmol) 的 DCM 溶液逐滴加入反应混合物中, 同时将温度维持在 -15°C 。搅拌 5-6 小时以后, 使得到的溶液达到室温。将反应混合物用乙酸乙酯稀释, 用水、1N HCl 洗涤, 最后用盐水洗涤。将合并的有机层经硫酸钠干燥并蒸发, 得到粗制的褐色固体。得到的固体是几乎纯的, 并不经进一步纯化直接地用于下一步。

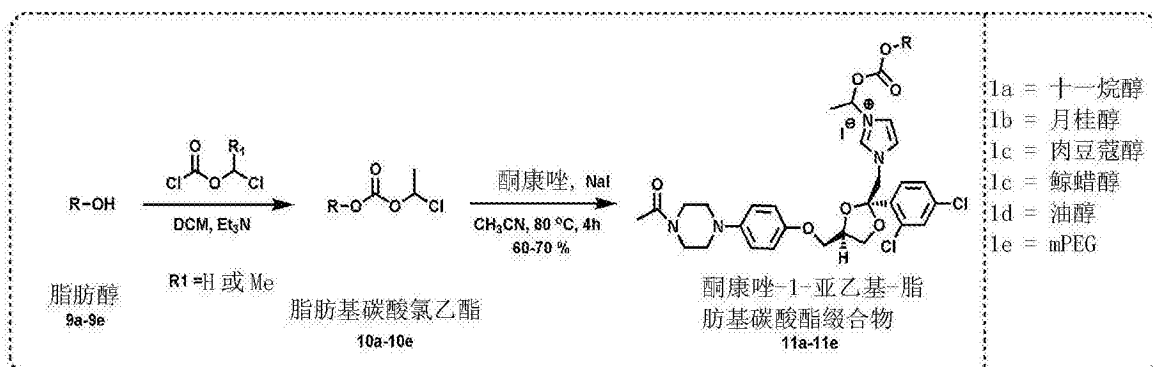
[0457] 步骤-2: 酮康唑-N-十六烷基-乙酰胺缀合物 (8) 的合成: 将酮康唑 (0.15g, 0.28mmol)、2-氯-N-十六烷基-乙酰胺 (0.3g, 0.946mmol)、碘化钠 (0.142g, 0.946mmol) 悬浮于 10ml 乙腈中, 并将得到的溶液在氩气氛下回流 4 小时。将反应混合物过滤、浓缩, 并将残余物与乙醚一起研磨, 得到粗产物。通过硅胶 (silica) 柱色谱法纯化粗产物, 用 4-6% MeOH/DCM 洗脱, 得到黄色固体化合物 (0.17g, 65% 收率)。 $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3): δ_{H} 0.87 (t, 3H), 1.23-1.25 (bs, 26H), 1.44-1.46 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 3.08 (q, 2H), 3.21-3.36 (m, 4H), 3.67-4.07 (m, 8H), 4.39-4.43 (m, 1H), 4.81 (s, 2H), 5.98 (s, 2H), 6.84 (d, $J=9\text{Hz}$, 2H), 6.93 (d, $J=9\text{Hz}$, 2H), 7.31-7.36 (m, 2H), 7.48 (s, 2H), 7.7-7.72 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 9.9 (s, 1H)。ESI-MS, m/z 观测值为 812.54 (M), 406.84 (M/2), 427.17 (M/2+23), 计算值为 812.43 (M)。

[0458] 实施例 4: 酮康唑-1-亚乙基-脂肪酸碳酸酯缀合物的合成。

[0459] 如路线图 4 所示, 合成酮康唑-1-亚乙基-脂肪酸碳酸酯缀合物 (11a-e)。

[0460] 路线图 4

[0461]



[0462] 酮康唑-1-亚乙基-脂肪酸碳酸酯缀合物 (11b) 的合成:

[0463] 步骤-1: 月桂基碳酸-1-氯乙酯 (10b) 的合成: 将月桂醇 (1g, 5.36mmol) 溶解在 6ml DCM 中, 并向其中加入三乙胺 (1.2ml, 8.58mmol)。将得到的溶液在 -15°C 冷却, 并将在 DCM 中的氯甲酸氯乙酯 (0.75ml, 6.97mmol) 缓慢地加入反应混合物中。将得到的溶液搅拌至达到

室温。在8小时结束时,将反应混合物用DCM稀释,用水和盐水溶液洗涤,最后经硫酸钠干燥。将粗制液体直接地用于下一步用酮康唑季铵化。

[0464] 步骤-2: 酮康唑-1-亚乙基-月桂基碳酸酯(11b)的合成: 将酮康唑(0.7g, 1.32mmol)、月桂基碳酸-1-氯乙酯(1.1g, 3.95mmol)和碘化钠(0.6g, 3.95mmol)悬浮于15ml 乙腈中,并将得到的溶液在氩气氛下回流4小时。将反应混合物过滤、浓缩,并将残余物与乙醚一起研磨,得到粗产物。通过硅胶(silica)柱(60-120目)色谱法纯化粗产物,用4-5% MeOH/DCM洗脱,得到黄色固体化合物(0.72g, 60%收率)。¹H-NMR(500MHz, CDCl₃): δ_H0.9(t, 3H), 1.27(bs, 16H), 1.61-1.63(m, 2H), 1.92-1.96(dd, 3H), 2.18(s, 3H), 3.17-3.23(m, 4H), 3.82-4.20(m, 11H), 4.4-4.43(m, 1H), 4.89-5.06(m, 2H), 6.84(d, J=9Hz, 2H), 6.93(d, J=9Hz, 2H), 7.31-7.36(m, 2H), 7.48(s, 2H), 7.7-7.72(d, J=8.5Hz, 1H), 9.9(s, 1H)。ESI-MS, m/z 观测值为787.58(M), 计算值为787.36(M)。

[0465] 类似地,使用与上面关于11b所述类似的操作,也从酮康唑合成其它脂肪酸碳酸酯缀合物。一些合成的酮康唑-碳酸酯-脂肪酸缀合物的质谱法数据显示在表3中。

[0466] 表3:

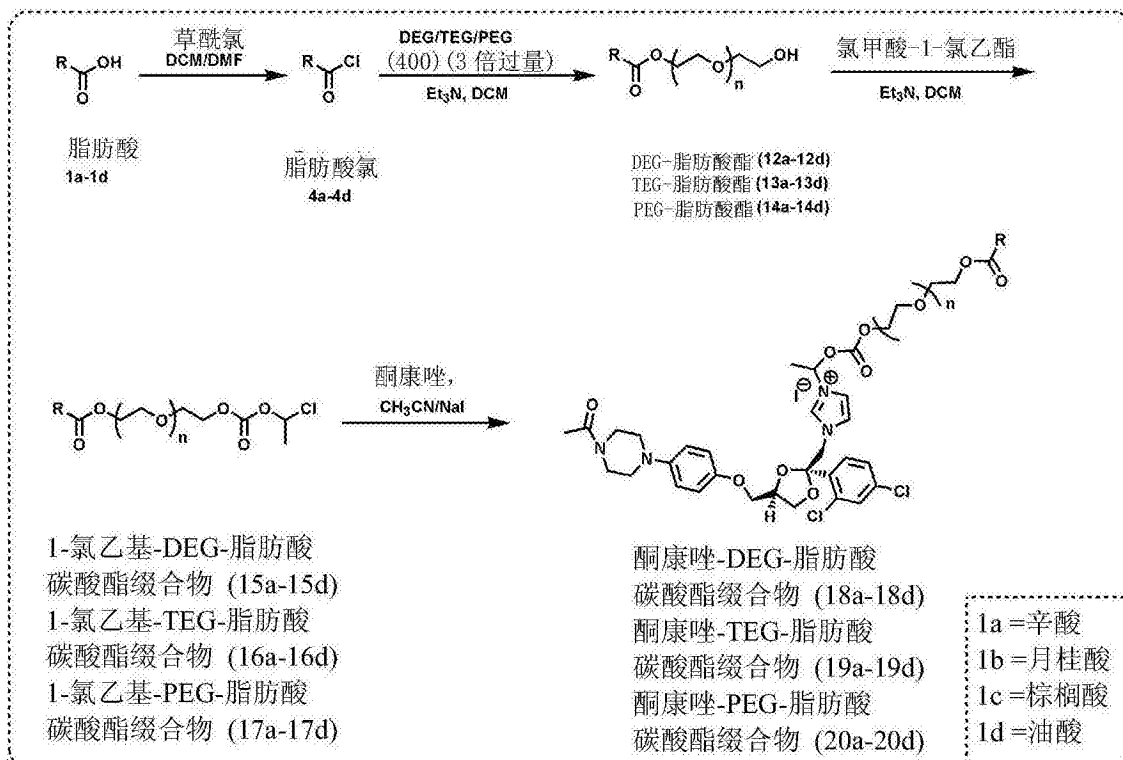
化合物名称	观测的质量	计算的质量
[0467] 酮康唑-1-亚乙基-十六烷基碳酸酯缀合物, 11c	843.42	843.73 (M), 674.22 (片段化).
酮康唑-1-亚乙基-油烯基碳酸酯缀合物, 11d	869.44	869.5 (M), 434.8 (M/2).

[0468] 实施例5: 酮康唑-1-亚乙基-DEG/TEG/PEG-脂肪酸碳酸酯缀合物18a-d、19a-d和20a-d的合成。

[0469] 如路线图5所示,合成酮康唑-1-亚乙基-DEG/TEG/PEG-脂肪酸碳酸酯缀合物18a-d、19a-d和20a-d。

[0470] 路线图5

[0471]



[0472] 酮康唑-月桂基三亚乙基甘油基-碳酸酯缀合物 (19b) 的合成:

[0473] 步骤-1: 月桂基氯 (4b) 的合成: 向月桂酸 (1g, 5.0mmol) 在 10ml 二氯甲烷中的搅拌溶液中, 加入一滴二甲基甲酰胺, 随后加入草酰氯 (0.556ml, 6.48mmol)。将反应混合物在室温搅拌 3 小时。在真空中除去溶剂, 并将得到的 0.98g (85-90% 收率) 产物不经进一步纯化地用于下一步。

[0474] 步骤-2: 三亚乙基甘油基-月桂酸酯 (13b) 的合成: 将三甘醇 (TEG, 1.65ml, 12.36mmol) 溶解在 10ml DCM 中, 并向其中加入三乙胺 (0.7ml, 4.94mmol)。将月桂酰氯 (0.9g, 4.12mmol) 溶解在最小 DCM 中, 并缓慢地加入反应混合物中。将得到的溶液在氩气氛下在室温搅拌过夜。将反应混合物用 DCM 稀释, 并接连地用水 (2×10ml)、0.5N HCl (10ml×2) 洗涤, 最后经硫酸钠干燥, 得到粗制的纯的固体产物 (0.9g, 70% 收率), 将其直接地用于氯乙基化反应。¹H-NMR (500MHz, CDCl₃): δ_H 0.874 (t, 3H), 1.25 (bs, 16H), 1.59-1.64 (m, 2H), 2.31-2.35 (m, 2H), 2.96-2.98 (m, 1H), 3.62-3.77 (m, 10H), 4.23 和 4.31-4.32 (bs, 2H)。ESI-MS, m/z 观测值为 332.5 (M), 计算值为 332.2 (M)。

[0475] 步骤-3: 1-氯乙基-月桂基三亚乙基甘油基-碳酸酯 (16b) 的合成: 向氯甲酸-1-氯乙酯 (0.2ml, 1.95mmol) 在 6ml DCM 中的搅拌溶液中, 逐滴加入三亚乙基甘油基-月桂酸酯 (0.5g, 1.5mmol) 和三乙胺 (0.3ml, 2.1mmol) 在 10ml DCM 中的混合物, 同时维持温度在 -15℃。搅拌反应物直到达到室温。将反应混合物用 DCM 稀释, 接连地用水、0.5N HCl、盐水溶液洗涤, 最后经硫酸钠干燥。将原油状产物 (0.46g, 70%) 直接用于下一步用酮康唑季铵化。

[0476] 步骤-4: 酮康唑-月桂基三亚乙基甘油基-碳酸酯缀合物 (19b) 的合成: 将酮康唑 (0.454g, 0.85mmol)、1-氯乙基-月桂基三亚乙基甘油基-碳酸酯 (1.12g, 2.55mmol) 和碘化钠 (0.39g, 2.6mmol) 悬浮于 15ml 乙腈中, 并将得到的溶液在氩气氛下回流 3-4 小时。将反应混合物过滤、浓缩, 将残余物与乙醚一起研磨, 得到粗产物。通过硅胶 (silica) 柱色谱法纯

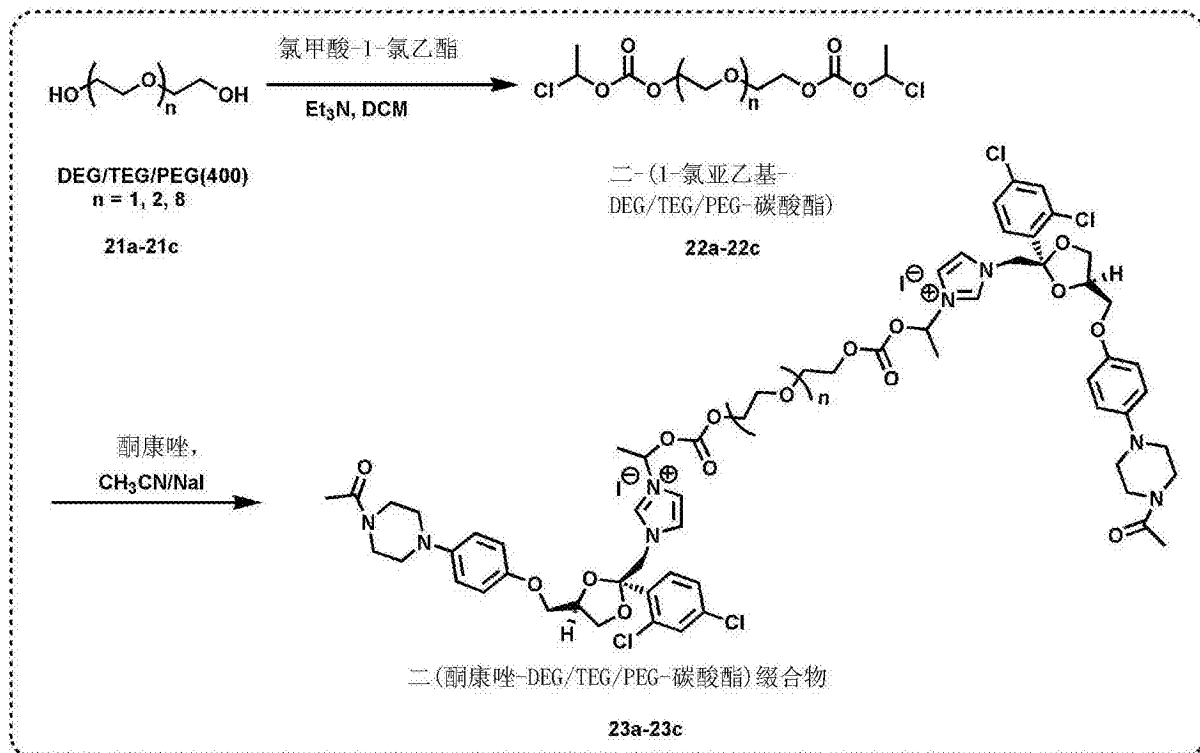
化粗产物,用4-5%MeOH/DCM洗脱,得到黄色纯固体化合物(0.5g,55%收率)。¹H-NMR(500MHz, CDCl₃): δ_{H} 0.875(t,3H),1.25(bs,16H),1.57-1.61(m,2H),1.92-1.96(dd,3H),2.18(s,3H),2.3(t,2H),3.07-3.13(m,4H),3.63-4.04(m,12H),4.14-4.45(m,12H),4.89-5.06(m,2H),6.84(d,J=9Hz,2H),6.93(d,J=9Hz,2H),7.31-7.36(m,2H),7.48(s,2H),7.7-7.72(d,J=8.5Hz,1H),9.9(s,1H)。ESI-MS,m/z观测值为933.8(M),计算值为933.42(M)。

[0477] 实施例6:二-(酮康唑-1-亚乙基)-DEG/TEG/PEG-二碳酸酯缀合物23a-c的合成。

[0478] 如路线图6所示,合成二-(酮康唑-1-亚乙基)-DEG/TEG/PEG-二碳酸酯缀合物(23a-c)。

[0479] 路线图6

[0480]



[0481] [二-(酮康唑-1-亚乙基)]-三亚乙基甘油基-二碳酸酯缀合物(23b)的合成:

[0482] 步骤-1:二-(1-氯乙基)-三亚乙基甘油基-二碳酸酯(22b)的合成:向氯甲酸-1-氯乙酯(5.6ml,52mmol)在10ml DCM中的搅拌溶液中,逐滴加入三亚乙基二醇(3.0g,20mmol)和三乙胺(6.9ml,50.0mmol)的混合物,同时维持温度在-15℃。使反应混合物达到室温并搅拌6-8h。结束后,将反应混合物用DCM稀释,用水、盐水洗涤,最后经硫酸钠干燥。蒸发有机层,得到粗制物。将粗制物(4.1克,65%)不经进一步纯化地直接用于下一步。

[0483] 步骤-2:[二-(酮康唑-1-亚乙基)]-三亚乙基甘油基-二碳酸酯缀合物(23b)的合成:向二-[1-氯乙基-三亚乙基甘油基碳酸酯](0.3g,0.94mmol)在10ml乙腈中的搅拌溶液中,加入碘化钠(0.35g,2.35mmol)和酮康唑(1.0g,1.88mmol)。将反应混合物在85℃加热4-5小时。将得到的溶液冷却至室温、过滤并浓缩,得到粗制物。通过快速硅胶(silica)柱色谱法纯化粗制物,并用5-6%MeOH/DCM洗脱,以50%(0.75gm)分离收率得到黄色纯固体化合物。

¹H-NMR(500MHz,CDCl₃): δ_{H} 1.86-1.93(t,6H),2.15(s,6H),3.09-3.27(dd,8H),3.62-3.97(m,32H),4.15-4.367(m,4H),4.86-5.0(m,4H),6.6-6.67(d,2H),6.84(d,J=9Hz,4H),6.93

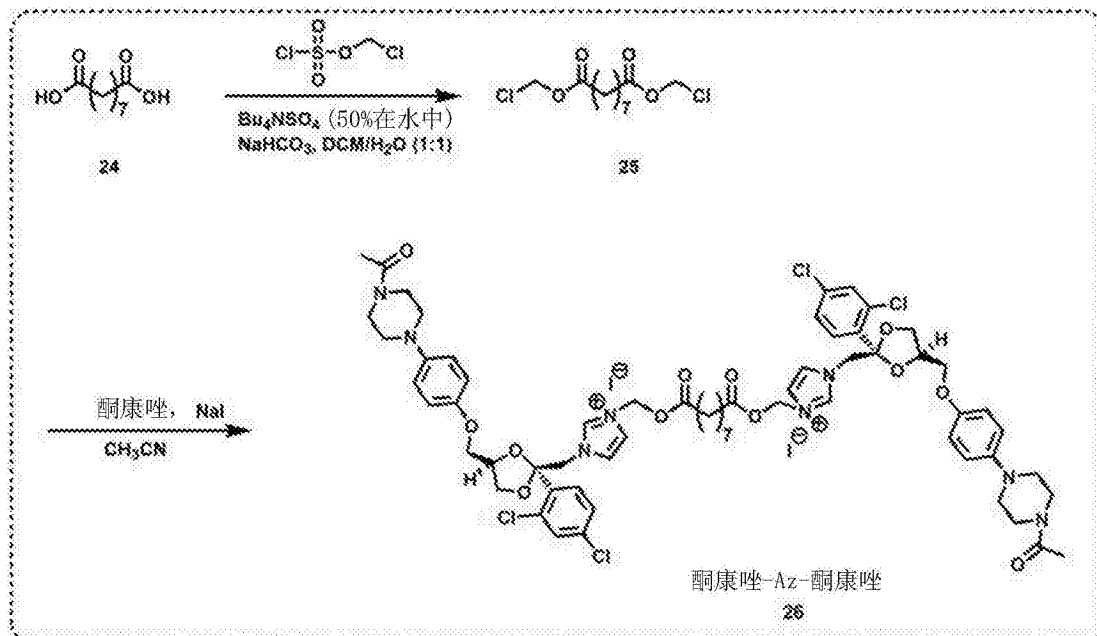
(d, J=9Hz, 4H), 7.31-7.36 (m, 4H), 7.48 (s, 4H), 7.7-7.72 (d, J=8.5Hz, 2H), 9.9 (s, 2H)。MALDI-TOF, m/z 观测值为1479.4 (M+碘抗衡离子), 计算值为1352.4 (M)。

[0484] 实施例7: 二-(酮康唑-亚甲基-酸酯) 缀合物的合成。

[0485] 如路线图7所示, 合成二-(酮康唑-亚甲基-酸酯) 缀合物 (26)。

[0486] 路线图7

[0487]



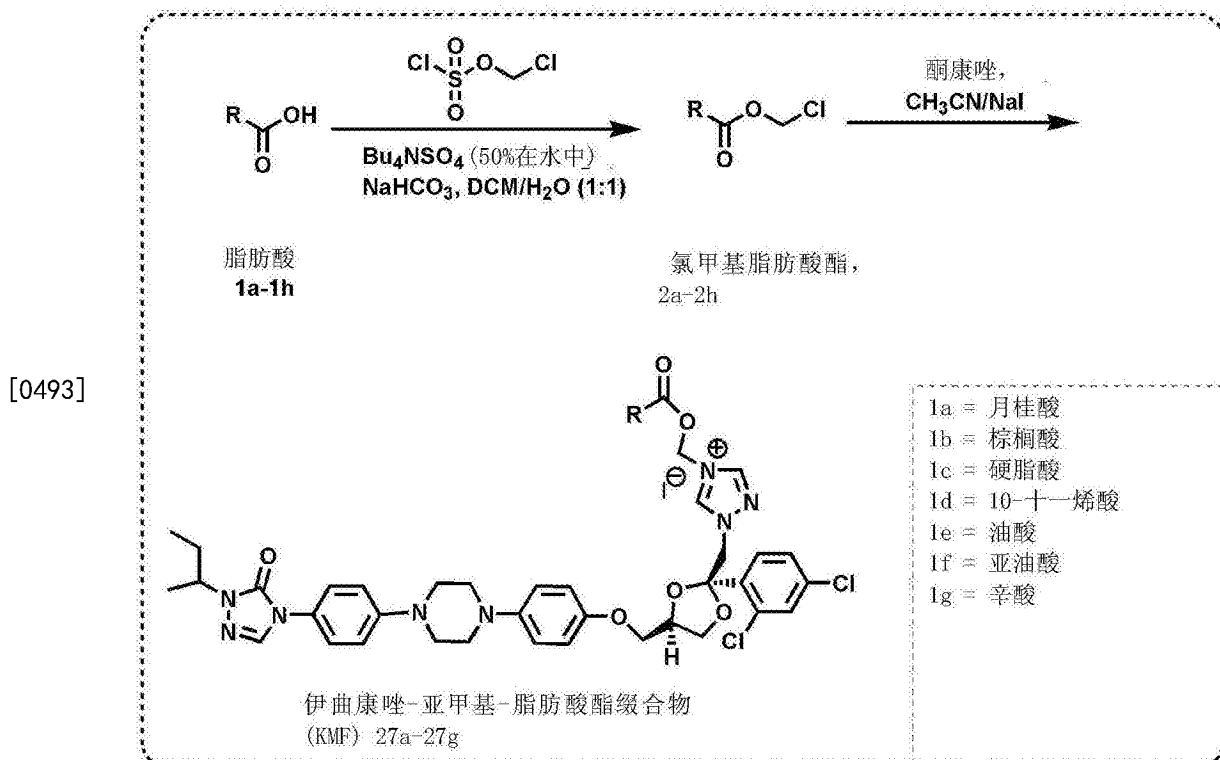
[0488] 步骤-1: 二-(1-氯甲基)-壬烷-二酯 (25) 的合成: 将壬二酸 (3.0g, 15.94mmol) 溶解在50ml DCM中, 随后加入碳酸氢钠 (10.71g, 127.52mmol)、50ml水和四丁基硫酸铵 (3.7ml, 3.19mmol)。将得到的溶液在0°C 剧烈搅拌。10min以后, 将在DCM中的氯硫酸氯甲酯 (3.9ml, 38.25mmol) 加入反应混合物中, 并将得到的溶液剧烈搅拌至达到室温。将有机层用DCM萃取, 用盐水洗涤, 最后经硫酸钠干燥, 得到纯的二-(1-氯甲基)-壬烷-二酸酯 (3.8g, 85%收率)。

[0489] 步骤-2: [二-(酮康唑-亚甲基)]-壬烷-二酯缀合物 (26) 的合成: 将酮康唑 (7.48g, 14.08mmol)、二-(1-氯甲基)-壬烷-二酯 (2.0g, 7.04mmol)、碘化钠 (2.1g, 14.08mmol) 悬浮于乙腈中, 并将得到的溶液在氩气氛下回流4小时。将反应混合物过滤、浓缩, 并将残余物与乙醚一起研磨, 得到粗产物。通过硅胶 (silica) (60-120目) 柱色谱法纯化粗产物, 用4-5% MeOH/DCM洗脱, 得到黄色固体化合物 (5克, 50%收率)。¹H-NMR (500MHz, CDCl₃): δ_H 1.23-1.26 (m, 3H), 1.52-1.61 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.29 (q, 2H), 3.07-3.14 (dd, 4H), 3.667-3.71 (d, 3H), 3.74-3.75 (d, 2H), 3.72 (m, 1H), 3.81-4.11 (m, 2H), 4.12-4.413 (m, 1H), 4.856 (s, 2H), 6.0-6.117 (dd, 2H), 6.84 (d, J=9Hz, 2H), 6.93 (d, J=9Hz, 2H), 7.31-7.36 (m, 2H), 7.48 (s, 2H), 7.7-7.72 (d, J=8.5Hz, 1H), 9.9 (s, 1H)。

[0490] 实施例8: 伊曲康唑-亚甲基-脂肪酸酯缀合物的合成。

[0491] 如路线图8所示, 合成伊曲康唑-亚甲基-脂肪酸酯缀合物 (27a-g)。

[0492] 路线图8



[0494] 伊曲康唑-亚甲基-辛酸酯缀合物 (27g) 的合成:

[0495] 步骤-1: 辛酸氯甲酯 (2g) 的合成: 将辛酸 (5.0g, 34.7mmol) 溶解在40ml DCM中, 随后加入碳酸氢钠 (11.66g, 138.8mmol)、40ml水和四丁基硫酸铵 (3.7ml, 3.47mmol)。将得到的溶液在0℃剧烈搅拌。10min以后, 将在DCM中的氯硫酸氯甲酯 (4.2ml, 41.6mmol) 加入反应混合物中, 并将得到的溶液剧烈搅拌至达到室温。将有机层用DCM萃取, 用盐水洗涤, 最后经硫酸钠干燥, 得到纯的辛酸氯甲酯 (5.3g, 80%收率)。

[0496] 步骤-2: 伊曲康唑-亚甲基-辛酸酯缀合物 (27g) 的合成: 将伊曲康唑 (3.67g, 5.2mmol)、辛酸氯甲酯 (2.0g, 10.41mmol)、碘化钠 (1.56g, 10.41mmol) 悬浮于乙腈中, 并将得到的溶液在氩气氛下回流4小时。将反应混合物过滤、浓缩, 并将残余物与乙醚一起研磨, 得到粗产物。通过硅胶 (silica) (60-120目) 柱色谱法纯化粗产物, 用4-5%MeOH/DCM洗脱, 得到黄色固体化合物 (2.7克, 60%收率)。ESI-MS, m/z观测值为861.7 (M), 计算值为861.36 (M)。

[0497] 实施例9: 酮康唑前药缀合物的纳米颗粒化。

[0498] 通过2种不同的方法, 检验了一些酮康唑-脂肪酸缀合物的纳米颗粒化: 纳米沉淀和纳米乳剂。

[0499] 纳米沉淀: 在该方法中, 首先将前药缀合物和不同的外部两亲载体 (如脂质或聚合物) 溶解在四氢呋喃和丙酮 (1:3) 的混合物溶液中, 并在剧烈搅拌条件下逐滴加入含有表面活性剂 (0.1-0.25%) 的水中。然后将最终的溶液在室温搅拌18-20小时以蒸发有机溶剂。然后将得到的溶液稀释、离心, 并通过ζ-尺寸分选机进行分析, 以得到颗粒尺寸和溶液的同质性。表4显示了从酮康唑-亚甲基-辛酸酯缀合物 (KMC) 制备的一些纳米颗粒的组成、大小和多分散性 (PDI)。

[0500] 表4:

前药缀合物	外部载体	在水中的表面活性剂	Z_{avg} nm (PDI)
[0501] KMC (15 mg)	15 mg 硬脂酸-PEG-硬脂酸 (SA-PEG-SA)	0.25 % 泊洛沙姆	256.3-268.2 (0.142)
	15 mg SA-PEG-SA	0.5 % PVA	252.3-277.6 (0.15-0.227)
	30 mg PLGA		213.3-230.2 (0.03-0.07)
	0.1% 吐温 80	0.25 % 泊洛沙姆	185.5-210.4 (0.15-0.2)
	30 mg 卵磷脂 (得自蛋)	0.25 % 泊洛沙姆	178.2-190.8 (0.17-0.2)

[0502] 纳米乳剂:在该方法中,将前药溶解在月桂醇或者乙醇和captex355(辛酸的甘油二酯/甘油三酯)的混合物中。将该基于脂质的溶液加入特定百分比的表面活性剂中,所述表面活性剂例如氢化的PEG35蓖麻油(克列莫佛EL)。然后将脂质和表面活性剂的混合物滴定在水中,直到它形成混浊的液体,所述液体看起来由粗乳状液组成。通过 ζ -尺寸分选机分析得到的溶液,以得到颗粒尺寸和溶液的同质性。表5显示了从酮康唑-亚甲基-辛酸酯缀合物(KMC)制备的一些纳米乳剂的组成和大小。

[0503] 表5:

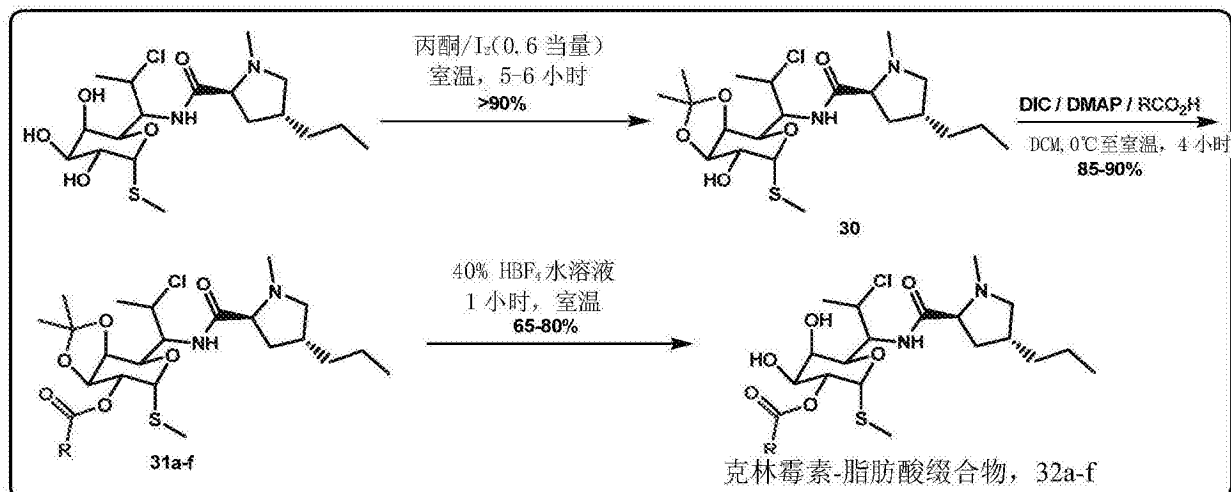
油相	表面活性剂	油: 表面活性剂	水%	微滴大小 (nm)
月桂醇	PEG-35 氢化蓖麻油	1:2	70	341
			80	273
			90	107
[0504] 月桂醇: Captex 355 (1:1)	PEG-35 氢化蓖麻油	1:2	70	1016
			80	274
			90	124
Captex 355: 乙醇 (2:1)	PEG-35 氢化蓖麻油	1:2	70	140
			80	40
			90	33

[0505] 实施例10:抗细菌的克林霉素缀合物的合成。

[0506] 如路线图9所示,合成了克林霉素脂肪酸缀合物32a-f。

[0507] 路线图9

[0508]



[0509] 十一烯酸克林霉素 (32a) 的合成

[0510] 步骤-1: 克林霉素丙酮化合物 (30) 的合成: 在氩气下在室温, 向克林霉素盐酸盐 (1g, 2.167mmol) 在丙酮 (20ml) 中的混悬液中, 加入碘片 (0.220g, 0.866mmol)。将反应混合物在室温搅拌5-6小时。然后用饱和硫代硫酸钠水溶液淬灭碘, 并使用旋转蒸发器蒸发多余的丙酮。用DCM (3X15ml) 萃取剩余的水相。将合并的有机物用盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 并在真空中浓缩。使得到的残余物穿过硅胶 (silica) 柱 (洗脱液-MeOH:DCM; 0.2:9.8), 得到作为白色蓬松粉末的克林霉素丙酮化合物。R_f0.6 (MeOH:DCM; 1:9)

[0511] 步骤-2: 克林霉素丙酮化合物十一烯酸酯 (31a) 的合成: 向十一烯酸 (0.238g, 1.292mmol) 在无水DCM中的搅拌溶液中, 在0°C逐滴加入DIC。将反应混合物在室温搅拌15min。然后, 在0°C逐滴加入克林霉素丙酮化合物 (0.5g, 1.077mmol) 和DMAP (0.039g, 0.323mmol) 在DCM中的溶液, 并继续搅拌另外4小时。将反应混合物用DCM稀释, 用饱和氯化铵水溶液和1N HCl淬灭。将合并的有机物用无水硫酸钠干燥, 并在真空中浓缩。使得到的残余物穿过硅胶 (silica) 柱 (洗脱液-MeOH:DCM; 0.1:9.9), 得到作为粘性黄色化合物的克林霉素丙酮化合物十一烯酸酯。R_f0.9 (MeOH:DCM; 1:9)。

[0512] 步骤-3: 十一烯酸克林霉素 (32a) 的合成: 在0°C, 向克林霉素丙酮化合物十一烯酸酯 (0.713g, 1.1308mmol) 在MeOH中的搅拌溶液中, 逐滴加入水溶液HBF₄ (1.34ml)。将反应混合物在室温搅拌1小时。蒸发甲醇; 将NaHCO₃水悬液加入残余物中, 然后用DCM (3X15ml) 萃取。将合并的有机物用无水硫酸钠干燥, 并在真空中浓缩。使得到的残余物穿过硅胶 (silica) 柱 (洗脱液-MeOH:DCM; 0.125:9.875), 得到作为糖浆状淡黄色化合物的克林霉素十一烯酸酯。R_f0.7 (MeOH:DCM; 1:9)。δ_H (500MHz, CDCl₃) 0.93 (3H, t, J6.5), 1.25-1.45 (16H, m), 1.54 (3H, d, J6.5), 1.66 (1H, m), 2.05 (2H, m), 2.11 (2H, m), 2.14 (3H, s), 2.41 (2H, t, J7.5), 2.45 (3H, s), 2.75 (1H, d, J10.5), 3.09 (1H, dd, J7.0和3.0), 3.25 (1H, br s), 3.67-3.69 (2H, m), 3.87 (1H, dd, J9.5和10.0), 4.10 (1H, d, J9.5), 4.20 (1H, dd, J9.5和10.0), 4.72 (1H, q, J7.0), 4.94 (1H, d, J10.5), 5.00 (1H, d, J17.0), 5.13 (1H, br s), 5.16 (1H, dd, J5.5和10.0), 5.56 (1H, d, J5.5), 5.79-5.87 (1H, m), 8.13 (1H, d, J9.0)。HRMS, m/z 观测值为591.2728, C₂₉H₅₂ClN₂O₆S⁺ (M+H)⁺ 计算值为591.3229。

[0513] 棕榈酸克林霉素 (32b) 的合成: 以与关于十一烯酸克林霉素所述类似的方式, 从克

林霉素合成棕榈酸克林霉素。 δ_{H} (500MHz, CDCl_3) 0.92 (6H, m, J6.5), 1.25–1.52 (24H, m), 1.53 (3H, J6.5), 1.67 (2H, m), 1.95 (2H, m), 2.11 (2H, m), 2.12 (3H, s), 2.38 (2H, t, J7.5), 2.42 (3H, s), 2.73 (1H, d, J10.5), 3.08 (1H, dd, J10.5和3.5), 3.23 (1H, br s), 3.67 (1H, br s), 3.85 (1H, dd, J10.5和10.0), 4.08 (1H, d, J10), 4.19 (1H, dd, J8.5和10.0), 4.72 (1H, q, J6.5), 5.10 (1H, br s), 5.16 (1H, dd, J5.5和10.0), 5.55 (1H, d, J5.5), 8.115 (1H, d, J9.5). HRMS, m/z 观测值为663.6183, $\text{C}_{34}\text{H}_{64}\text{ClN}_2\text{O}_6\text{S}^+$ (M+H) $^+$ 计算值为663.4168.

[0514] 类似地, 使用与上面关于32b所述类似的操作, 也从克林霉素合成其它脂肪酸缀合物。一些合成的克林霉素缀合物脂肪酸缀合物的质谱法数据显示在表6中。

[0515] 表6:

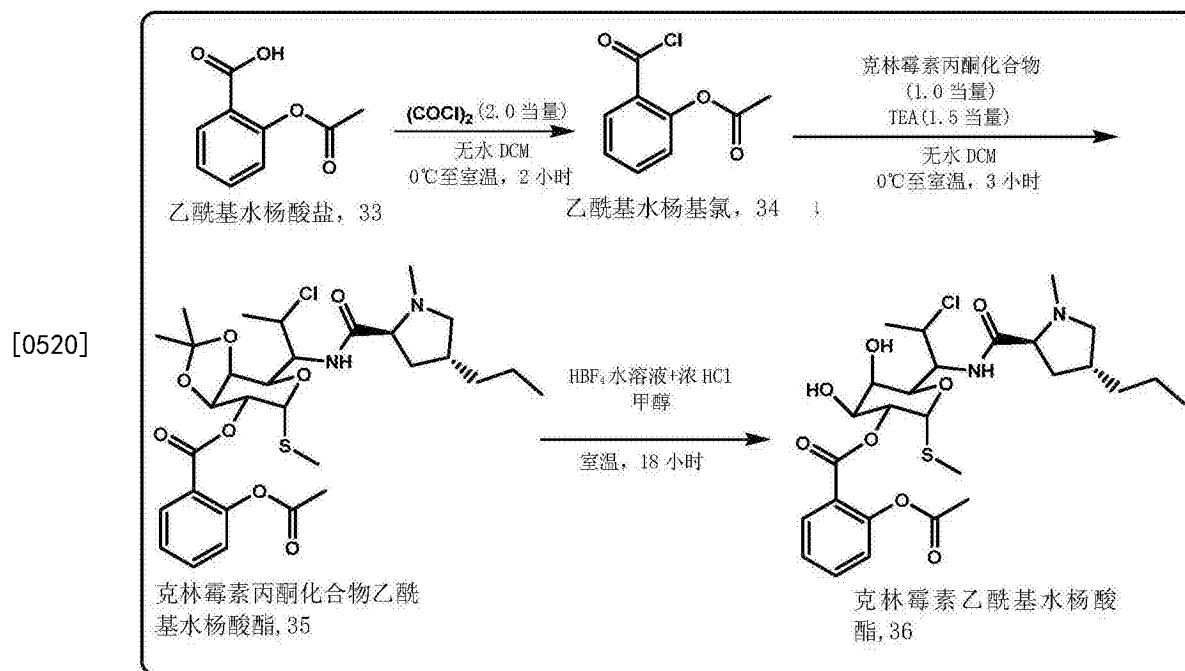
[0516]

化合物名称	分子式	观测的质量	计算的质量
月桂酸克林霉素 (32c)	$\text{C}_{30}\text{H}_{56}\text{ClN}_2\text{O}_6\text{S}^+$ [M+1] $^+$	607.2750	607.3542
硬脂酸克林霉素 (32d)	$\text{C}_{36}\text{H}_{68}\text{ClN}_2\text{O}_6\text{S}^+$ [M+1] $^+$	691.4557	691.4481
油酸克林霉素 (32e)	$\text{C}_{36}\text{H}_{66}\text{ClN}_2\text{O}_6\text{S}^+$ [M+1] $^+$	689.4393	689.4325
亚油酸克林霉素 (32f)	$\text{C}_{36}\text{H}_{64}\text{ClN}_2\text{O}_6\text{S}^+$ [M+1] $^+$	687.4228	687.4168

[0517] 实施例11: 克林霉素水杨酸缀合物的合成.

[0518] 如路线图10所示, 合成克林霉素水杨酸缀合物。

[0519] 路线图10



[0521] 步骤-1: 克林霉素丙酮化合物 (30) 的合成: 在氩气下在室温, 向克林霉素盐酸盐 (1g, 2.167mmol) 在丙酮 (20ml) 中的混悬液中, 加入碘片 (0.220g, 0.866mmol)。将反应混合物在室温搅拌5–6小时。然后用饱和硫代硫酸钠水溶液淬灭碘, 并使用旋转蒸发器蒸发多余的丙酮。用DCM (3X15ml) 萃取剩余的水相。将合并的有机物用盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 并在真空中浓缩。使得到的残余物穿过硅胶 (silica) 柱 (洗脱液–MeOH:DCM; 0.2:9.8), 得到作为白色蓬松粉末的克林霉素丙酮化合物。 R_f 0.6 (MeOH:DCM; 1:9)。

[0522] 步骤-2: 克林霉素丙酮化合物乙酰基水杨酸酯 (35) 的合成: 在0℃, 向含有草酰氯 (0.21g, 1.666mmol) 和DCM的搅拌反应混合物中, 逐滴加入DMF (0.5ml)。鼓泡停止以后, 将该混合物加入含有乙酰基水杨酸盐 (阿司匹林) (0.15g, 0.833mmol) 和DCM的搅拌反应混合物中, 并搅拌2小时。在0℃, 将反应混合物逐滴加入含有克林霉素丙酮化合物 (0.351g, 0.7575mmol)、TEA (0.114g, 1.1363mmol) 的无水DCM溶液的反应混合物中, 并搅拌3小时。将反应混合物用1N HCl洗涤, 并用DCM萃取。将合并的有机物用无水硫酸钠干燥, 并在真空中浓缩, 得到微黄色粉末。R_f0.4 (EtOAc:Hex; 1:1)。

[0523] 步骤-3: 克林霉素乙酰基水杨酸酯 (36) 的合成: 在0℃, 向含有克林霉素丙酮化合物乙酰基水杨酸酯 (0.5g, 0.7972mmol) 和MeOH的搅拌反应混合物中, 逐滴加入水溶液HBF₄ (1.5ml), 并搅拌5小时。加入几滴浓HCl, 并搅拌72小时。蒸发甲醇, 并加入NaHCO₃水悬液, 并用DCM (3X15ml) 萃取。将合并的有机物用无水硫酸钠干燥, 并在真空中浓缩。使得到的残余物穿过硅胶 (silica) 柱 (洗脱液-MeOH:DCM; 0.15:9.85), 得到微黄色粉末。R_f0.2 (MeOH:DCM; 0.2:9.8)。δ_H (500MHz, CDCl₃) 0.93 (6H, m), 1.250-1.411 (7H, m), 1.537 (3H, s), 2.005 (3H, s), 2.353-2.459 (1H, m), 2.485 (3H, br s), 3.014-3.038 (1H, m), 3.117 (1H, s), 3.298 (1H, m), 4.064-4.078 (1H, d, J7), 4.437 (1H, m), 4.477 (1H, m), 4.553 (1H, m), 4.668 (1H, m), 4.668 (1H, m), 5.400-5.612 (2H, m), 6.886-6.917 (1H, m), 6.961-6.977 (1H, m), 7.14-7.19 (1H, m), 7.448-7.464 (1H, m), 7.859 (1H, brs), HRMS, m/z观测值为545.2108, C₂₅H₃₈ClN₂O₇S⁺ (M-Ac+H)⁺计算值为545.2083。

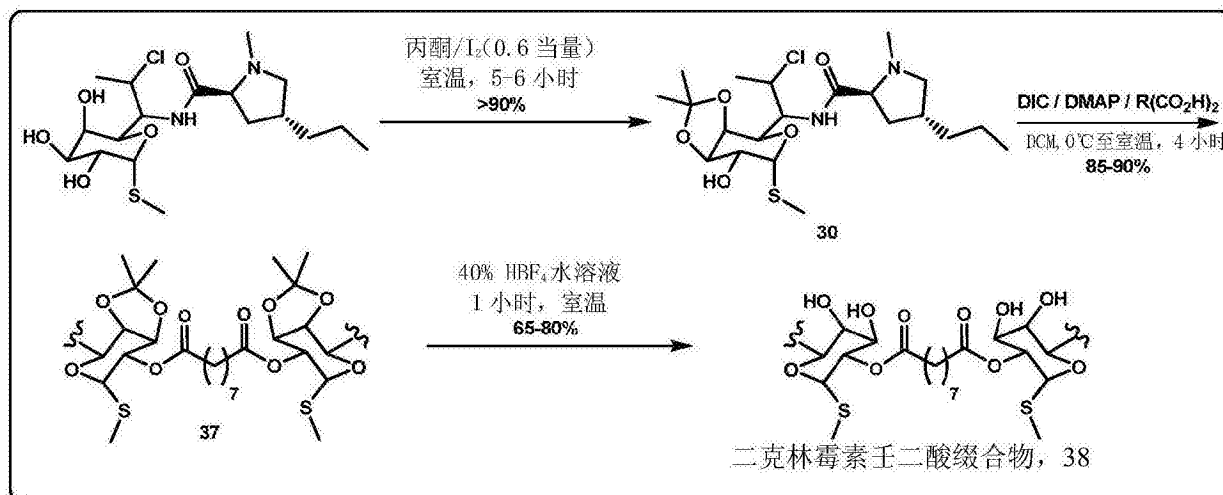
[0524] 类似地, 使用与上面关于克林霉素乙酰基水杨酸酯36所述类似的操作, 也从酮康唑合成了其它亚甲基脂肪酸酯缀合物。

[0525] 实施例12: 壬二酸的克林霉素二聚体的合成。

[0526] 如路线图11所示, 合成壬二酸的克林霉素二聚体 (38)。

[0527] 路线图11

[0528]



[0529] 步骤-1: 克林霉素丙酮化合物 (30) 的合成: 在氩气下在室温, 向克林霉素盐酸盐 (1g, 2.167mmol) 在丙酮 (20ml) 中的混悬液中, 加入碘片 (0.220g, 0.866mmol)。将反应混合物在室温搅拌5-6小时。然后用饱和硫代硫酸钠水溶液淬灭碘, 并使用旋转蒸发器蒸发多余的丙酮。用DCM (3X15ml) 萃取剩余的水相。将合并的有机物用盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥,

并在真空中浓缩。使得到的残余物穿过硅胶 (silica) 柱 (洗脱液-MeOH:DCM;0.2:9.8), 得到作为白色蓬松粉末的克林霉素丙酮化合物。R_f0.6 (MeOH:DCM;1:9)

[0530] 步骤-2: 克林霉素丙酮化合物与壬二酸的二聚体 (37) 的合成: 在0℃, 向壬二酸 (0.202g, 1.077mmol) 在无水DCM中的搅拌溶液中, 逐滴加入DIC (0.380g, 3.015mmol)。将反应混合物在室温搅拌15min。然后, 在0℃逐滴加入克林霉素丙酮化合物 (1.0g, 2.154mmol) 和DMAP (0.078g, 0.646mmol) 在DCM中的溶液, 并继续搅拌4小时。将反应混合物用饱和氯化铵水溶液和1N HCl淬灭, 并用DCM萃取。将合并的有机物用无水硫酸钠干燥, 并在真空中浓缩。使得到的残余物穿过硅胶 (silica) 柱 (洗脱液-MeOH:DCM;0.1:9.9), 得到作为固体无色化合物的期望的克林霉素衍生物。R_f0.8 (MeOH:DCM;1:9)。

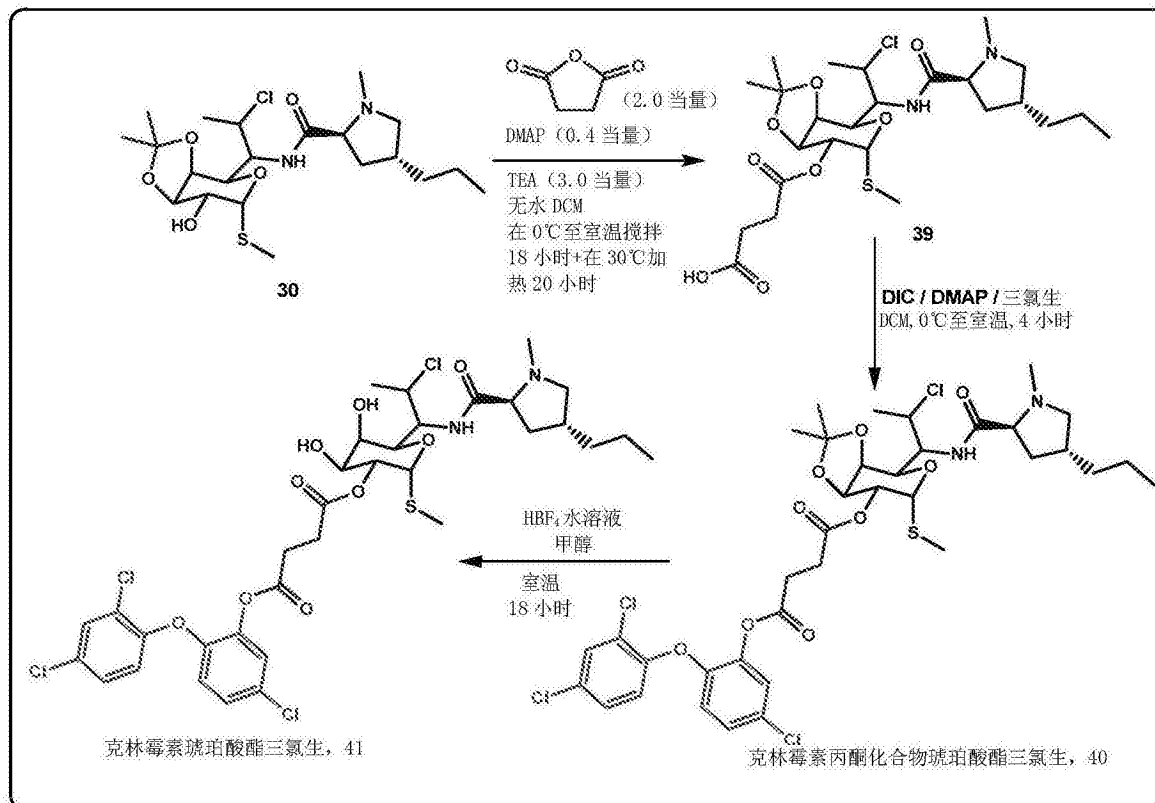
[0531] 步骤-3: 克林霉素与壬二酸的二聚体 (38) 的合成: 在0℃, 向含有克林霉素丙酮化合物与壬二酸的二聚体 (0.690g, 0.689mmol) 和甲醇的搅拌反应混合物中, 逐滴加入HBF₄水溶液 (1.16ml), 并将其搅拌2小时。蒸发甲醇; 将NaHCO₃的水悬液加入残余物中, 然后用DCM (3X15ml) 萃取。将合并的有机物用无水硫酸钠干燥, 并在真空中浓缩。使得到的残余物穿过硅胶 (silica) 柱 (洗脱液-MeOH:DCM;0.1:9.9), 得到作为固体无色化合物的期望的克林霉素二聚体衍生物。R_f0.6 (MeOH:DCM;1:9)。δ_H (500MHz, CDCl₃) 0.93 (6H, t, J6.5,), 1.27-1.35 (8H, m,), 1.44 (2H, d, J11.5), 1.54 (6H, d, J7.0,), 1.66 (2H, m,), 2.05 (4H, m,), 2.11 (4H, m), 2.13 (6H, s,), 2.41 (4H, t, J7.5,), 2.45 (6H, br s,), 2.75 (2H, d, J11,), 3.08 (2H, dd, J10.0和3.0,), 3.25 (2H, br s,), 3.69 (2H, m,), 3.86 (2H, dd, J10.0和10.0,), 4.10 (2H, d, J9.5,), 4.19 (2H, dd, J9.5和9.5,), 4.73 (2H, q, J6.5,), 5.11 (2H, br s,), 5.16 (2H, dd, J5.5和10.0,), 5.55-5.56 (2H, d, J5.5,), 8.12 (2H, d, J9.0,)。ESI-MS, m/z观测值为501.73, C₄₅H₈₀Cl₂N₄O₁₂S₂₂⁺ [(M+2H)/2]⁺²计算值为501.23。

[0532] 实施例13: 克林霉素三氯生缀合物的合成。

[0533] 如路线图12所示, 合成克林霉素三氯生缀合物 (41)。

[0534] 路线图12

[0535]



[0536] 步骤-1: 克林霉素丙酮化合物琥珀酸酯 (39) 的合成: 在 0°C, 向含有琥珀酸酐 (0.214g, 2.154mmol) 和 THF 的搅拌反应混合物中, 逐滴加入 DMAP (N,N'-二甲基氨基吡啶) (0.052g, 0.4308mmol) 在 THF 中的溶液, 并搅拌 1 小时。在 0°C, 向上述搅拌反应混合物中, 逐滴加入克林霉素丙酮化合物 (0.5g, 1.077mmol) 和 TEA 在 THF 中的溶液, 并搅拌 18 小时。然后将它在 35°C 加热 20 小时。在真空中浓缩搅拌反应混合物。将残余物用 1N HCl 洗涤, 并用 DCM (3X15ml) 萃取。将合并的有机物用无水硫酸钠干燥, 并在真空中浓缩。R_f0.4 (MeOH:DCM; 1:9)。

[0537] 步骤-2: 克林霉素丙酮化合物琥珀酸酯三氯生 (40) 的合成: 在 0°C, 向含有克林霉素丙酮化合物琥珀酸酯 (0.323g, 0.5715mmol) 和无水 DCM 的搅拌反应混合物中, 逐滴加入 DIC (0.1g, 0.8001mmol), 并搅拌 10 分钟。向上述搅拌反应混合物中, 在 0°C 逐滴加入三氯生 (0.165g, 0.5715mmol) 和 DMAP (N,N'-二甲基氨基吡啶) (0.020g, 0.1714mmol) 在无水 DCM 中的溶液, 并搅拌 3 小时。将反应混合物用饱和氯化铵水溶液和 1N HCl 淬灭, 并用 DCM (3X15ml) 萃取。将合并的有机物用无水硫酸钠干燥, 并在真空中浓缩, 得到粘性的黄色化合物。R_f0.9 (MeOH:DCM; 1:9)。

[0538] 步骤-3: 克林霉素琥珀酸酯三氯生 (41) 的合成: 在 0°C, 向含有克林霉素丙酮化合物琥珀酸酯三氯生 (0.210g, 0.2510mmol) 和 MeOH 的搅拌反应混合物中, 逐滴加入水溶液 HBF₄ (0.4ml), 并搅拌 18 小时。蒸发甲醇; 加入 NaHCO₃ 水悬液, 并用 DCM (3X ml) 萃取。将合并的有机物用无水硫酸钠干燥, 并在真空中浓缩。使得到的残余物穿过硅胶 (silica) 柱 (洗脱液 -MeOH:DCM; 1:9), 得到微黄色粉末。R_f0.7 (MeOH:DCM; 0.2:9.8)。δ_H (500MHz, CDCl₃) 0.90 (3H, m), 1.135-1.467 (7H, m), 1.514 (3H, s), 2.160 (3H, s), 2.472 (3H, br s), 2.719-2.826 (3H, m), 3.039-3.077 (1H, m), 3.117 (1H, br s), 3.190-3.229 (1H, d, J19.5), 3.663-3.688

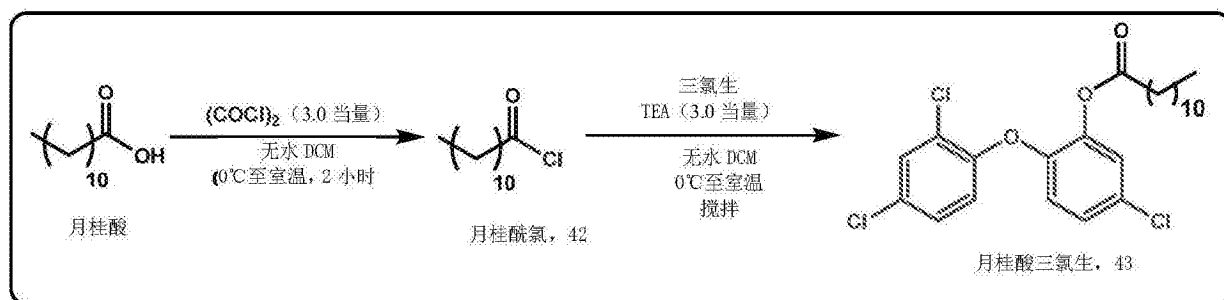
(1H,m), 3.847 (1H,m), 3.979-4.011 (1H,m), 4.058-4.076 (1H,d,J9), 4.152-4.169 (1H,d,J8.5), 4.348-4.468 (2H,m), 4.686 (1H,br s), 5.159-5.149 (1H,br s), 5.489 (1H,m), 6.814-6.797 (1H,d,J8.5), 6.875-6.857 (1H,d,J9), 7.229-7.142 (3H,m), 7.449 (1H,s)。ESI-MS,m/z观测值为797.07, $C_{34}H_{43}Cl_4N_2O_9S^+$ (M+H)⁺计算值为797.14。

[0539] 实施例14:三氯生脂肪酸缀合物的合成。

[0540] 如路线图13所示,合成三氯生脂肪酸缀合物(43)。

[0541] 路线图13

[0542]



[0543] 步骤-1:月桂酸三氯生(43)的合成:在0℃,向含有草酰氯(2.534g,19.96mmol)和DCM的搅拌反应混合物中,逐滴加入DMF(0.6ml)。鼓泡停止以后,将该混合物加入含有月桂酸(2.0g,9.98mmol)和DCM的搅拌反应混合物中,并搅拌2小时。在0℃,将反应混合物逐滴加入含有三氯生(2.64g,9.14mmol)、TEA(2.09g,20.72mmol)和无水DCM的反应混合物中,搅拌3小时。将反应混合物用1N HCl洗涤,并用DCM萃取。将合并的有机物用无水硫酸钠干燥,并在真空中浓缩。使得到的残余物穿过硅胶(silica)柱(洗脱液-MeOH:DCM;0:10),得到油状液体。 R_f 0.9(MeOH:DCM;0.2:10)。 δ_H (500MHz,CDCl₃)0.881(3H,t,J6.5),1.230-1.252(16H,m),1.632(2H,quin,J7,7.5),2.463(2H,t,J7.5),6.838(1H,d,J3),6.856(1H,d,J3.5),7.149-7.157(1H,m),7.186-7.191(1H,m),7.444(1H,d,J2.5)ESI-MS, $C_{24}H_{29}Cl_3O_3$ 的m/z观测值为501.73, $C_{24}H_{29}Cl_3O_3^+[(M+2H)/2]^+$ 计算值为501.23。

[0544] 实施例16:克林霉素缀合物的纳米颗粒的制备。

[0545] 对一些克林霉素前药克林霉素缀合物进行纳米颗粒形成。通过2种技术形成纳米颗粒:通过纳米沉淀形成聚合纳米颗粒,和通过膜水合方法形成自装配纳米颗粒。

[0546] 通过纳米沉淀形成聚合纳米颗粒:将十一烯酸克林霉素(25mg)溶解在THF(1.0ml)中。然后在1200rpm搅拌下在室温将该溶液逐滴加入1%PVA水溶液中。继续搅拌24小时以除去THF。然后将分散体在1000rpm离心10min以除去任何较大的颗粒。如图23所示,得到的分散体具有约218nm的平均颗粒尺寸,其具有尖锐分布(PDI=0.149)。

[0547] 通过膜水合方法形成自装配纳米颗粒:将蛋卵磷脂(3mg)和月桂酸克林霉素(10mg)溶解在4.0ml二氯甲烷中。在真空下除去溶剂,并用1.0ml水水合残余物。将得到的混合物在旋转蒸发器上在常压下在60℃旋转1小时,以得到粗制的自装配的颗粒(或脂质体)。使粗制颗粒穿过Sephadex G-25柱以除去任何游离月桂酸克林霉素。收集最初的浑浊级分,合并到一起,最后穿过用200nm膜固定的大小挤出机(30X分隔)。通过Malvern ZetaSizer表征经过处理的脂质体混悬液,得到尺寸分布。得到的分布是狭窄的,且脂质体的平均尺寸是约158nm,如图24所示。

- [0548] 实施例17:合成的抗真菌缀合物的体外生物效能研究.
- [0549] 主要通过3种方法研究了本发明的抗真菌缀合物的效力:
- [0550] (i) 通过a) 琼脂平板系列稀释物和b) 通过液体培养基大量和微量稀释方法确定最小抑制浓度(MIC)
- [0551] (ii) 通过a) 琼脂孔扩散方法和b) Kirby Bauer盘扩散方法确定抑制地带(ZOI)
- [0552] (iii) 通过阿拉玛蓝和活菌计数方法进行时间杀死动力学测定
- [0553] 最小抑制浓度(MIC):在这里将MIC视作抑制100%的真菌生长的最小抑制浓度,其等同于最小杀真菌浓度(MFC)。
- [0554] 在用Leeming Notman (LN) 培养基制备的琼脂平板上,培养糠秕马拉色霉菌 [Journal of Clinical Microbiology (1987), 25:2017-9和其中的参考文献]。为了通过琼脂稀释方法得到MIC,将溶解的抗真菌组合物的适当稀释液加入高压灭菌的含有熔化的LN培养基的量筒中。将溶液涡旋,并将内容物倒入相应地标记的单独无菌培养皿中。一旦平板凝固,将调节至特定CFU/ml的糠秕马拉色霉菌接种物在琼脂平板上划线,并在CO₂气氛中温育2天。温育以后,肉眼观察平板,以观察糠秕马拉色霉菌生长。将MIC定义为不产生生长的抗真菌活性剂的最低试验稀释度。进行抗真菌活性剂的MIC值与对照化合物酮康唑的MIC值的对比。通过对应的MIC值,指示抗真菌活性剂的效能。
- [0555] 设备和试剂:微生物:糠秕马拉色霉菌 (MTCC1374); 琼脂培养基:60ml Leeming Notman培养基用于处于它们各种浓度的待试验的每种活性剂; 溶剂:DMSO (二甲基亚砷), 水, 适合用于活性剂的其它溶剂; 培养皿:每种抗真菌活性剂每种待试验的浓度3个培养皿, 灭菌, 大小=15mmx100mm。
- [0556] 实验操作:液体培养基和琼脂稀释液是常规地用于抗微生物剂易感性试验的方法。因此,为了研究MIC,用LN培养基进行琼脂平板稀释方法。一式三份地进行每个实验方案,且如下执行:
- [0557] (i) 根据生产商的说明书,制备LN培养基。
- [0558] (ii) 将培养基高压灭菌(121°C, 15min), 冷却至50°C。相应地加入抗生素氯霉素(工作浓度0.25mg/ml) 和放线菌酮(工作浓度0.04mg/ml) 和2%橄榄油。
- [0559] (iii) 培养基冷却后,计算抗真菌组合物和对照溶液的需要量。在DMSO中制备特定浓度的抗真菌组合物和对照的储备液。根据抗真菌剂的MIC, 检验浓度范围。
- [0560] (iv) 分别从储备液取出适当体积(对于最高稀释度), 并用LN培养基进一步稀释, 以在终体积达到需要的范围。
- [0561] (v) 作为一个例子,将第一稀释液补足至120ml,并在无菌条件下混合进200ml高压灭菌的量筒中,涡旋20秒,并将各20ml倒入适当地标记的3个无菌的培养皿中。类似地,也用上述操作制备对照。以此方式,完成所有稀释,并制备含有抗真菌组合物和对照的琼脂平板。
- [0562] (vi) 将平板放置在生物安全柜中固化,固化以后,堆叠并储存它们,在次日进行污染检查。
- [0563] (vii) 次日进行接种物的制备,将接种物密度调节至 5.1×10^3 ,并对含有药物的琼脂平板进行无菌划线。
- [0564] (viii) 将平板在CO₂培养箱中在(30 ± 2) °C和5%CO₂温育,每24小时后得到读出,持

续6天。

[0565] 图25显示了基于TEG的缀合物的MIC琼脂平板测定的代表性照片。图26显示了基于亚甲基和亚乙基的缀合物的MIC琼脂平板测定的代表性照片。图27显示了缀合物KMP和KAH的MIC琼脂平板测定的代表性照片。

[0566] 一些示例性的酮康唑前药缀合物的MIC值总结在表7中。

[0567] 表7:一些示例性的酮康唑缀合物的MIC值。

[0568]

缀合物	MIC (μM)
酮康唑-亚甲基-辛酸酯 (KMC)	0.94-3.7
酮康唑-亚甲基-油酸酯 (KMO)	1.88-7.5
酮康唑-亚甲基-亚油酸酯 (KMLi)	7.5
酮康唑-亚甲基-月桂酸酯 (KML)	1.88-3.7
酮康唑-亚甲基-十一烯酸酯 (KMU)	3.7-7.5
酮康唑-亚甲基-棕榈酸酯 (KMP)	1.88
酮康唑-亚乙基-辛酸酯 (KEC)	1.88
酮康唑-1-亚乙基-油酸酯 (KEO)	1.88-3.7
酮康唑-1-亚乙基-月桂酸酯 (KEL)	1.88-3.7
酮康唑-1-亚乙基-十一烯酸酯 (KEU)	1.88-7.5
酮康唑-1-亚乙基-棕榈酸酯 (KEP)	3.7-7.5
酮康唑-1-亚乙基-肉豆蔻酸酯 (KEM)	1.88-3.7
酮康唑-1-亚乙基-油烯基碳酸酯 (KCO)	1.88
酮康唑-三亚乙基甘油基-酮康唑	0.94-3.7
酮康唑-油烯基-三亚乙基甘油基碳酸酯	7.5-15

[0569] 通过抑制地带 (ZOI) 测定进行的酮康唑缀合物的对比研究: 糠秕马拉色霉菌是人皮肤的正常微生物区系, 其分泌细胞外的脂肪酶, 该酶作用于它们的周围环境中的脂肪酸的酯键/碳酸酯键, 并为它们的存活提供营养物。如在实施例3中所述, 合成阴性对照化合物酮-N-十六烷基乙酰胺 (KAH)。KAH充当阴性对照, 因为在脂肪酸和酮康唑之间的接头是酰胺键。脂肪酶不能作用于酰胺键并将化合物裂解回酮康唑。用酮康唑缀合物 (KMP) 和阴性对照 (KAH) 和阳性对照酮康唑进行对比生物效能研究。

[0570] 通过琼脂孔扩散方法确定ZOI, 以研究微生物生长的完全抑制。

[0571] 设备和试剂: 微生物: 糠秕马拉色霉菌 (MTCC 1374); 琼脂培养基: 60ml Leeming Notman培养基用于处于它们各种浓度的待试验的每种活性剂; 溶剂: DMSO, 水, 适合用于活性剂的其它溶剂; 培养皿: 每种抗真菌活性剂每种待试验的浓度3个培养皿, 灭菌, 大小=15mmx100mm; 和无菌吸管, 用于在琼脂平板中穿孔 (6mm直径)。

[0572] 实验操作: 通过琼脂孔扩散方法确定ZOI, 以显示微生物生长的抑制。如下进行实验:

[0573] (i) 根据生产商的说明书, 制备Sabaroud氏葡萄糖琼脂 (SDA) 培养基。

[0574] (ii) 将SDA培养基高压灭菌 (121 °C, 15min), 冷却至50 °C。相应地加入氯霉素 (工作浓度0.25mg/ml)、放线菌酮 (工作浓度0.04mg/ml) 和2%橄榄油。

[0575] (iii) 通过血球计数器制备接种物,将接种物密度调节至 5.1×10^3 ,并对含有药物的琼脂平板进行无菌划线。

[0576] (iv) 培养基冷却后,使用无菌吸管在琼脂平板上穿出6mm宽的孔。

[0577] (v) 根据需要计算抗真菌组合物和对照溶液的量。在DMSO中制备具有特定浓度的抗真菌组合物和对照的储备液。

[0578] (vi) 从含有各种前药浓度以及阴性对照化合物的储备液取出60 μ l的适当体积。

[0579] (vii) 将平板在CO₂培养箱中在(30 \pm 2) °C和5%CO₂温育,每24小时得出读出,持续6天。将ZOI定义为,当在孔周围观察到糠秕马拉色霉菌的完全抑制时的最低药物浓度。

[0580] 图28显示了通过琼脂孔扩散方法测得的代表性ZOI的照片。如总结在图29中的数据表明的,酮康唑-脂肪酸缀合物和酮康唑的抑制地带大小是类似的。但是,阴性对照KAH的抑制地带大小是不存在的。

[0581] 时间杀死动力学测定:进行实验以证实微生物生长的抑制。在受控条件下确定一种或多种抗真菌剂对酵母分离物的杀死,被称作时间杀死测定。时间杀死动力学结果是抗-真菌/细菌效力的指标度量。通常,真菌生长的抑制与试验的前药化合物的抗-真菌效力直接成比例。

[0582] 给装有含有2%橄榄油的Sabouraud氏葡萄糖液体培养基(SDB)的烧瓶接种糠秕马拉色霉菌。然后将特定浓度的活性前药化合物以及对照化合物酮康唑加入液体培养基中。在预定的时间点从烧瓶取出样品,用无菌水稀释,并在SDA琼脂平板上划线。在特定温度温育平板以后,观察到糠秕马拉色霉菌菌落的可见生长。计数观察到的菌落的数目,并将该数目转化成菌落形成单位/ml,即CFU/ml SDB培养基。因此,CFU/ml值越低,试验化合物的抗真菌作用越好。

[0583] 设备和试剂:微生物:糠秕马拉色霉菌(MTCC1374);琼脂培养基:60ml Leeming Notman培养基用于处于它们各种浓度的待试验的每种活性剂;溶剂:DMSO,水,适合用于活性剂的其它溶剂;培养皿:每种抗真菌活性剂每种待试验的浓度3个培养皿,灭菌,大小=15mmx100mm;和试管:15ml falcon无菌试管。

[0584] 实验操作:如下进行实验:

[0585] (i) 通过在SDA琼脂平板上培养过夜,使糠秕马拉色霉菌达到对数期。通过血球计数器确定细胞浓度,用于得到实验的开始接种物密度。将1ml经过调节的接种物加入9ml含有2%橄榄油的SDB中,后者具有放线菌酮和氯霉素抗生素。

[0586] (ii) 加入液体培养基以后,将接种物密度减小至稀释因子1:10,例如开始接种物为 5×10^5 CFU/ml,将其稀释至 5×10^4 CFU/ml。

[0587] (iii) 将1.5ml每种液体培养基稀释的接种物加入15ml falcon试管中。将这些反应试管准备用于0.25xMIC、0.5xMIC、1xMIC、2xMIC和4xMIC和8xMIC浓度的前药化合物,并轻轻涡旋试管。

[0588] (iv) 相应地选择预定点。在每个时间间隔,将各100 μ l移出并涡旋30秒。将反应试管尽可能快地返回30 °C、5%CO₂的培养箱。

[0589] (v) 从100 μ l溶液,将各30 μ l铺板在SDA琼脂平板上。将平板划线并温育后,在48h以后手工计数菌落。

[0590] 酵母的抗真菌时间杀死试验的标准化参数显示在表8中。时间杀死动力学测定的

结果显示在表9和图30-31B中。图30中时间杀死曲线的数据(在4小时,使用0.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$)表明KMC相对于酮康唑的更好摄取。因而,发现KMC在0.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 比酮康唑更快地起作用。如在图31A和31B中所证实的,对于酮康唑和KMC的浓度范围(0.125-1.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$),该观察是有效的。

[0591] 表8:抗真菌药对酵母的时间杀死测定的标准化方案

[0592]

试验方法.....	大量稀释(10 ml) 时间杀死
培养基.....	含有 2% 橄榄油的 Sabouraud 氏葡萄糖液体培养基(SDB)
接种物大小.....	5×10^5 CFU/ml
温育条件(液体培养基)	
温度($^{\circ}\text{C}$).....	35
持续时间(小时).....	24
取样时间(小时).....	0, 2, 4, 8, 12, 和 24
转移体积(μl).....	30
取样前涡旋.....	是
琼脂培养基.....	Sabouraud 氏葡萄糖琼脂
温育条件(琼脂)	
温度($^{\circ}\text{C}$).....	35
持续时间(h).....	48
定量限(CFU/ml).....	50 判读
杀真菌剂.....	与起始接种物相比 99.9%或 3- \log_{10} -单位下降 (CFU/ml)

[0593] 表9:酮康唑、KMC和在没有药物存在下的时间杀死动力学测定的数据

[0594]

抗微生物剂浓度($\mu\text{g}/\text{ml}$)	繁殖的平板面积(mm^2)			
	0 小时	2 小时	4 小时	6 小时
没有药物	1.00E+05	1.30E+06	2.30E+06	3.30E+06
0.125 $\mu\text{g}/\text{ml}$ KMC	1.00E+05	1.00E+06	6.60E+05	1.70E+05
0.125 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 酮康唑	1.00E+05	1.30E+06	6.80E+05	1.30E+05
0.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ KMC	1.00E+05	1.00E+06	1.00E+05	9.30E+04
0.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 酮康唑	1.00E+05	6.90E+05	6.10E+05	1.50E+05
0.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ KMC	1.00E+05	8.50E+05	4.30E+04	4.30E+04
0.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 酮康唑	1.00E+05	6.30E+05	8.50E+05	6.60E+04
1.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ KMC	1.00E+05	4.90E+05	6.00E+04	2.00E+04
1.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 酮康唑	1.00E+05	8.00E+05	7.60E+05	1.80E+05

[0595] 脂肪酶介导的酮康唑缀合物的水解:在该研究中,研究了脂肪酶介导的酮康唑缀合物的水解。

[0596] 设备和试剂:微生物:糠秕马拉色霉菌(MTCC1374);培养基:50ml SDB,含有2种不同浓度(125和250 $\mu\text{g}/\text{ml}$)的要试验的活性剂;溶剂:培养基,水,适合用于活性剂的其它溶剂;和试管:15ml falcon无菌试管。

[0597] 实验操作:如下进行实验:

[0598] (i) 通过在SDA琼脂平板上培养过夜,使糠秕马拉色霉菌达到对数期。通过血球计数器确定细胞浓度,用于得到实验的开始接种物密度。

[0599] (ii) 将1ml经过调节的接种物(10^5 CFU/ml)加入10ml含有2%橄榄油的SDB中,后者具有放线菌酮和氯霉素抗生素以及在250 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 浓度的前药。将最终的混合物涡旋30秒。

[0600] (iii) 将5ml上述混合物移入15ml falcon试管,并将5ml SDB0(含有橄榄油的SDB)系列加入以制备125 μ g/ml的前药浓度,将得到的溶液涡旋。

[0601] (iv) 类似地,将阴性对照KAH放入SDB0培养基中,后者含有相同浓度的前药,不含接种物。然后将试管在32 $^{\circ}$ C、5%CO₂温育。在第3天,取出1ml反应混合物(包括含有KAH溶液的反应混合物),并用乙酸乙酯萃取3次,以在相同实验条件下定量地测量剩余的前药和转化的药物。

[0602] (v) 浓缩样品并通过HPLC进行分析。

[0603] 从表10的数据可以看出,与酰胺缀合物KAH相比,酮康唑缀合物对真菌分泌的脂肪酶是敏感的。通过HPLC,分析前药向药物的裂解百分比的确定。试验生物体为糠秕马拉色霉菌,进行试验原理作为前药的水解速率的评价。

[0604] 表10:通过HPLC分析确定的脂肪酶介导的前药向药物的裂解。

[0605]

	125 μ g/ml		250 μ g/ml	
	酮=19%	KAH=80.4%	N/A	N/A
KAH + 接种物	酮=19%	KAH=80.4%	N/A	N/A
KAH (无接种物)	酮=17.3%	KAH=82.6%	N/A	N/A
KEC+ 接种物	酮=77.0%	KEC=23%	酮=74.05%	KEC=25.95%
KEC(无接种物)	酮=21.8%	KEC=78.19%	酮=16.8%	KEC=83.2%
KMC +接种物	酮=78.0%	KMC=21.0%	酮=71.7%	KMC=28.2%
KMC (无接种物)	酮=22.8%	KMC=77.1%	酮=20.47%	KMC=79.5%

[0606] 实施例18:合成的抗细菌缀合物的体外效力研究。

[0607] 除了许多其它类型的感染以外,金黄色葡萄球菌会造成皮肤感染。它可以造成蜂窝织炎(位于皮下紧邻处的皮肤和组织的感染)、疖(脓填充的毛囊感染)、脓肿(脓在皮肤中或皮下的积累)、痈(比脓肿更大的感染,通常具有几个向皮肤的开口)、脓疱病(具有脓填充的水泡的皮肤感染)和疹(呈现为淡红色或红色区域的皮肤)。为了研究本发明的合成缀合物的效力,进行实验来证实微生物的生长的完全抑制。在该实验中,通过琼脂平板系列稀释方法来确定MIC,以评价合成的缀合物的效力。

[0608] 最小抑制浓度(MIC):MIC是测量抗痤疮效力的指标。通常,组合物的MIC值越低,它的抗细菌效力越高,因为它固有的抑制细菌生长的能力。

[0609] 在该实验中,在用Chapman培养基[American Veterinary Research(1947)8:173]制成的琼脂平板上培养金黄色葡萄球菌。为了通过琼脂稀释方法确定MIC,将溶解的抗细菌组合物的适当稀释液加入高压灭菌的装有熔化的Chapman培养基(CM)的测量筒中。将筒涡旋,并将内容物倒入相应地标记的单独无菌培养皿中。平板固化以后,用调节至特定CFU/ml的金黄色葡萄球菌接种物在琼脂平板上划线,并在厌氧罐中温育2天。温育后,针对可见的金黄色葡萄球菌生长来观察平板。将MIC定义为不产生生长的抗细菌活性剂的最低试验稀释度。进行抗细菌活性剂的MIC值与对照化合物克林霉素的MIC值的对比。抗细菌活性剂的效能由MIC值指示。

[0610] 设备和试剂:微生物:金黄色葡萄球菌(MTCC3160);琼脂培养基:60ml Chapman培养基用于处于它们各种浓度的待试验的每种活性剂;溶剂:DMSO(二甲基亚砷),水,适合于活性剂的其它溶剂;和每种抗真菌活性剂每种待试验的浓度一式三份灭菌培养皿。

[0611] 实验操作:液体培养基和琼脂稀释液是常规地用于抗微生物剂易感性试验的方

法。为了研究最小抑制浓度，用Chapman培养基进行琼脂平板稀释方法。一式三份地进行每个实验方案。如下执行实验：

[0612] (i) 根据生产商的说明书，制备Chapman培养基。

[0613] (ii) 将培养基高压灭菌(121℃,15min)，冷却至50℃，随后加入抗生素。

[0614] (iii) 培养基冷却后，计算抗细菌组合物和对照溶液的需要量。在DMSO中制备所需浓度的抗细菌组合物和对照的储备液。

[0615] (iv) 分别从储备液取出适当体积，并用Chapman培养基进一步稀释，以在终体积达到需要的范围。

[0616] (v) 作为一个例子，将第一稀释液补足至120ml，并在无菌条件下混合，涡旋20秒，并将各20ml倒入适当地标记的3个无菌的培养皿中。类似地，也用上述操作制备对照。

[0617] (vi) 将平板放置在生物安全柜中固化；固化以后，堆叠并储存平板。

[0618] (vii) 次日进行接种物的制备，调节接种物密度，并对含有药物的琼脂平板进行无菌划线。

[0619] (viii) 将平板在培养箱中在(36±2)℃在厌氧条件下温育，每24小时后得到读出，持续6天。将MIC定义为观察到金黄色葡萄球菌的完全抑制时的最低药物浓度。

[0620] 一些克林霉素前药缀合物的MIC值显示在表11中。

[0621] 表11：不同克林霉素缀合物的MIC值，μg/ml浓度。

[0622]

缀合物	MIC (μg/ml)
克林霉素-棕榈酸酯	128
克林霉素-月桂酸酯	128
克林霉素-硬脂酸酯	32
克林霉素-10-十一烯酸酯	128
克林霉素-琥珀酸酯-三氯生	32

[0623] 实施例19：抗真菌剂和抗细菌剂的纳米化

[0624] 对一些用于表面应用的抗真菌剂和抗细菌剂进行纳米化。使用2个方案形成纳米颗粒：使用单一聚合物和使用聚合物的组合，进行纳米沉淀。使用吡硫鎓锌作为抗真菌剂，例证使用纳米沉淀进行的聚合纳米颗粒形成和得到的分散体的进一步加工。

[0625] ZPTO的聚合纳米颗粒的制备

[0626] 使用吡硫鎓锌以及不同的聚合物和脂肪酸/脂质的组合来制备几种纳米颗粒分散体，对其中的一些进行进一步加工以最后得到自由流动的粉末，所述粉末具有稳定的纳米颗粒和可察觉的药物含量。

[0627] 使用聚(乙烯醇)(PVA)纳米沉淀ZPTO：在约1200rpm搅拌下，将巯氧吡啶锌、DMSO和THF的溶液逐滴加入1%的PVA水溶液(80%水解)。将分散体继续搅拌24小时，以便除去THF，然后在1000rpm离心10分钟以除去较大的颗粒(如果存在的话)。然后，使用Malvern ZetaSizer ZS90，对制品进行动态光散射(DLS)分析[Z_{avg}:337nm,PDI:0.165]。

[0628] 使用棕榈精(三棕榈酸甘油酯)和PVA纳米沉淀ZPTO：在约1200rpm搅拌下，将巯氧吡啶锌、棕榈精、DMSO和THF的溶液逐滴加入1%的PVA水溶液(80%水解)。将分散体继续搅拌24小时，以便除去THF，然后在1000rpm离心10分钟以除去较大的颗粒(如果存在的话)。然

后,对制品进行DLS分析 [Z_{avg} :526nm, PDI:0.221]。

[0629] 使用Capmul MCM C8EP (单辛酸甘油酯) 和PVA纳米沉淀ZPT0:在约1200rpm搅拌下,将巯氧吡啶锌、capmul MCM C8EP (得自Abitec)、DMSO和THF的溶液逐滴加入1%的PVA水溶液(80%水解)。将分散体继续搅拌24小时,然后在1000rpm离心10分钟以除去较大的颗粒(如果存在的话)。通过离心过滤器单元(50KD;得自Millipore)浓缩上清液。然后,对浓缩的分散体进行DLS分析 [Z_{avg} :731nm, PDI:0.349]、药物负载效率(90%)、与未纳米制剂化的ZPT0的生物活性对比。最后用蔗糖作为冷冻保护剂(5%) 低压冻干浓缩的分散体,也确定药物含量(7%)。

[0630] 用PLGA、Capmul MCM C8EP和PVA纳米沉淀ZPT0:在约1200rpm搅拌下,将巯氧吡啶锌、PLGA、capmul MCM C8 EP (得自Abitec) 和DMSO的溶液逐滴加入1%PVA水溶液(80%水解)。将分散体继续搅拌24小时,然后在1000rpm离心10分钟以除去较大的颗粒(如果存在的话)。然后,对制品进行DLS分析 [Z_{avg} :330nm, PDI:0.176]。

[0631] 使用PLGA、Capmul MCM C8EP和SLES纳米沉淀ZPT0 (月桂醇聚醚硫酸钠):在约1200rpm搅拌下,将巯氧吡啶锌、PLGA、capmul MCM C8 EP和DMSO的溶液逐滴加入0.1%SLES水溶液。将分散体继续搅拌另外48小时,然后在1000rpm离心10分钟以除去较大的颗粒(如果存在的话)。通过离心过滤器单元(50KD;from Millipore)浓缩上清液。然后,对浓缩的分散体进行DLS分析 [Z_{avg} :140nm, PDI:0.231]、药物负载效率(48%) 与未纳米制剂化的ZPT0的生物活性对比。最后用甘露醇作为冷冻保护剂(2-5%) 低压冻干浓缩的分散体,也确定药物含量(8%)。

[0632] 表12总结了一些示例性的巯氧吡啶锌纳米制品的数据。

[0633] 表12:一些巯氧吡啶锌纳米制品的平均尺寸分布 (Z_{avg})、多分散性指数(PDI) 和主要组成。

[0634]

制品芯	Z _{avg} (nm)	PDI	前组分
VZP-NP-028	337	0.165	(ZPTO: DMSO: THF) + 1% PVA
VZP-NP-054	526	0.221	(ZPTO: DMSO: THF: Tripalm) + 1% PVA
VZP-NP-063	569	0.177	(ZPTO: DMSO: THF: 鲸蜡醇聚醚-10) + 1% PVA
VZP-NP-068	362	0.213	(ZPTO: DMSO: THF: Capmul MCM C10) + 1% PVA
VZP-NP-070	476	0.264	(ZPTO: DMSO: THF: Capmul MCM C8 EP + Precirol ATO 5) + 1% PVA
VZP-NP-072	480	0.241	(ZPTO: DMSO: THF: Captex 355 EP/NP) + 1% PVA
VZP-NP-083	676	0.251	(ZPTO: DMSO: THF: Tripalm) + 1% 泊洛沙姆 188
VZP-NP-092	445	0.273	(ZPTO: DMSO: THF: Captex 355 EP/NP + 硬脂酸) + 1% 泊洛沙姆 188
VZP-NP-100	434	0.211	(ZPTO: DMSO: THF: 蛋黄磷脂在 THF 中) + 1% PVA
VZP-NP-108	462	0.181	(ZPTO: DMSO: THF: 大豆卵磷脂在 THF 中) + 1% PVA
VZP-NP-112	492	0.249	(ZPTO: DMSO: THF: Capmul MCM C8 EP) + 1% PVA
VZP-NP-115	788	0.298	(ZPTO: DMSO: THF: Capmul MCM C8 EP + 硬脂酸) + 1% PVA
VZP-NP-120	463	0.348	(ZPTO: DMSO: THF: Capmul MCM C8 EP + Capmul MCM C10) + 1% PVA
VZP-NP-148	65.3	0.282	(ZPTO: DMSO: PLGA: Capmul MCM C8 EP) + 1% PVA

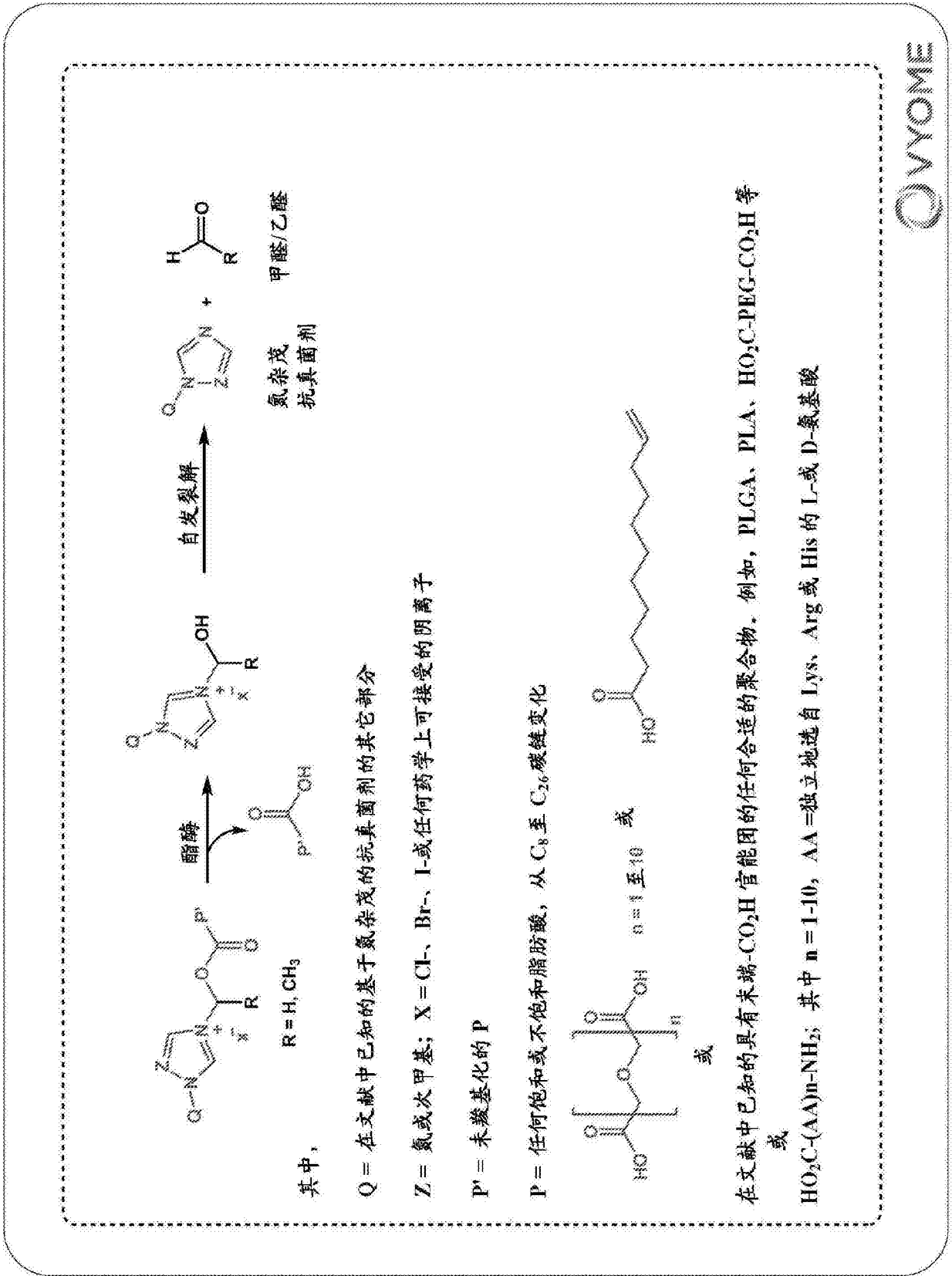


图1A

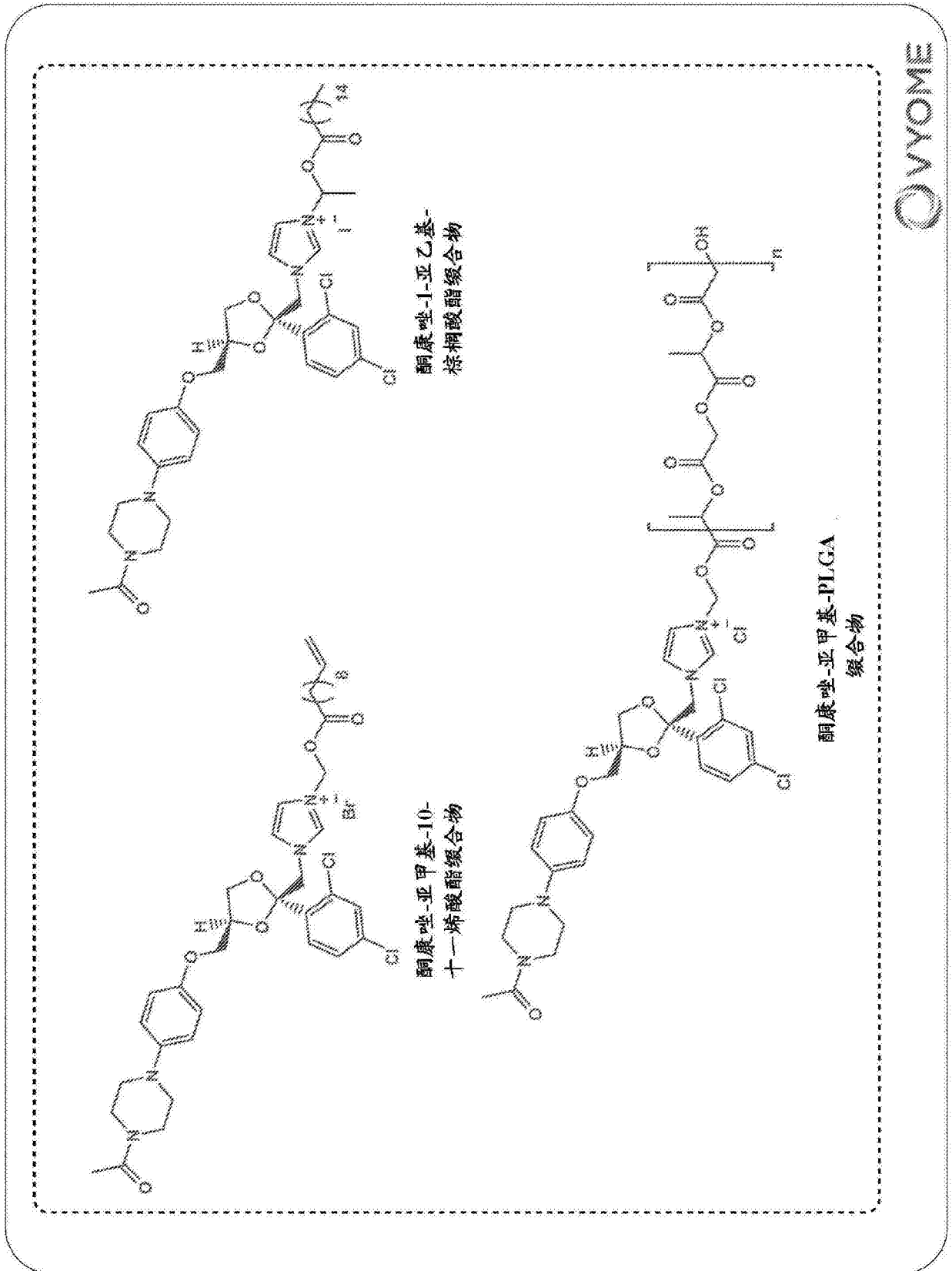


图1B

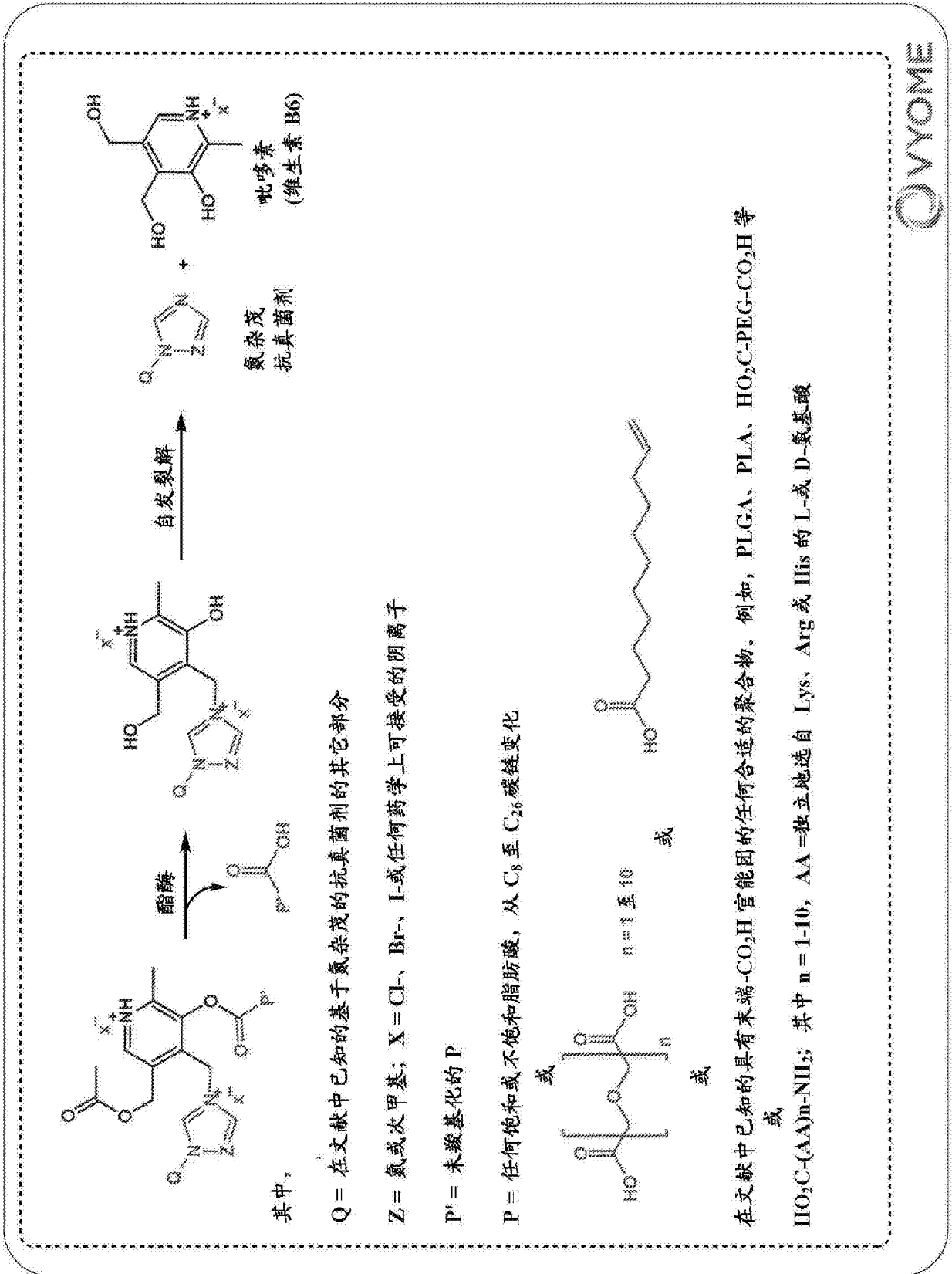


图2A

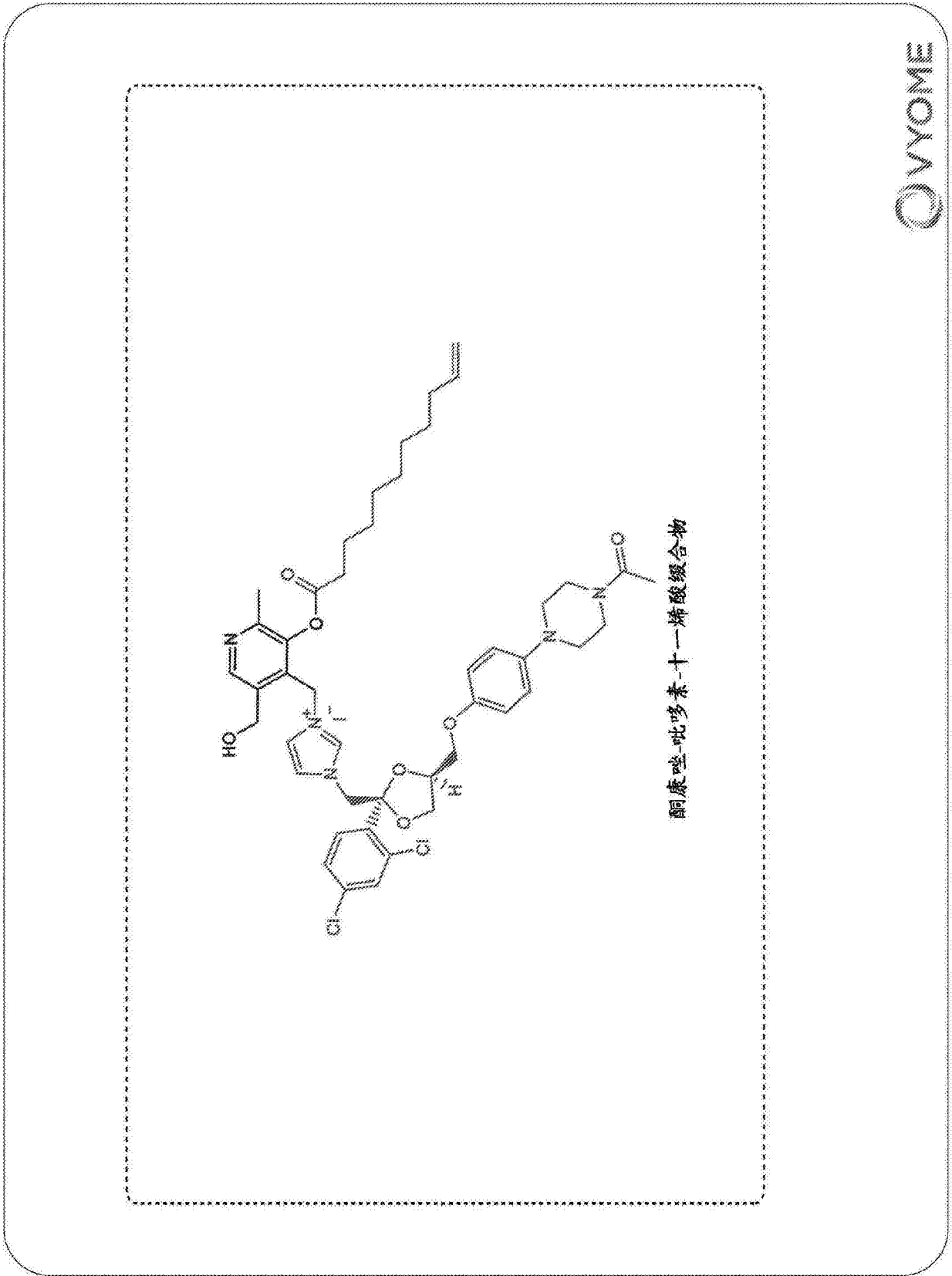


图2B

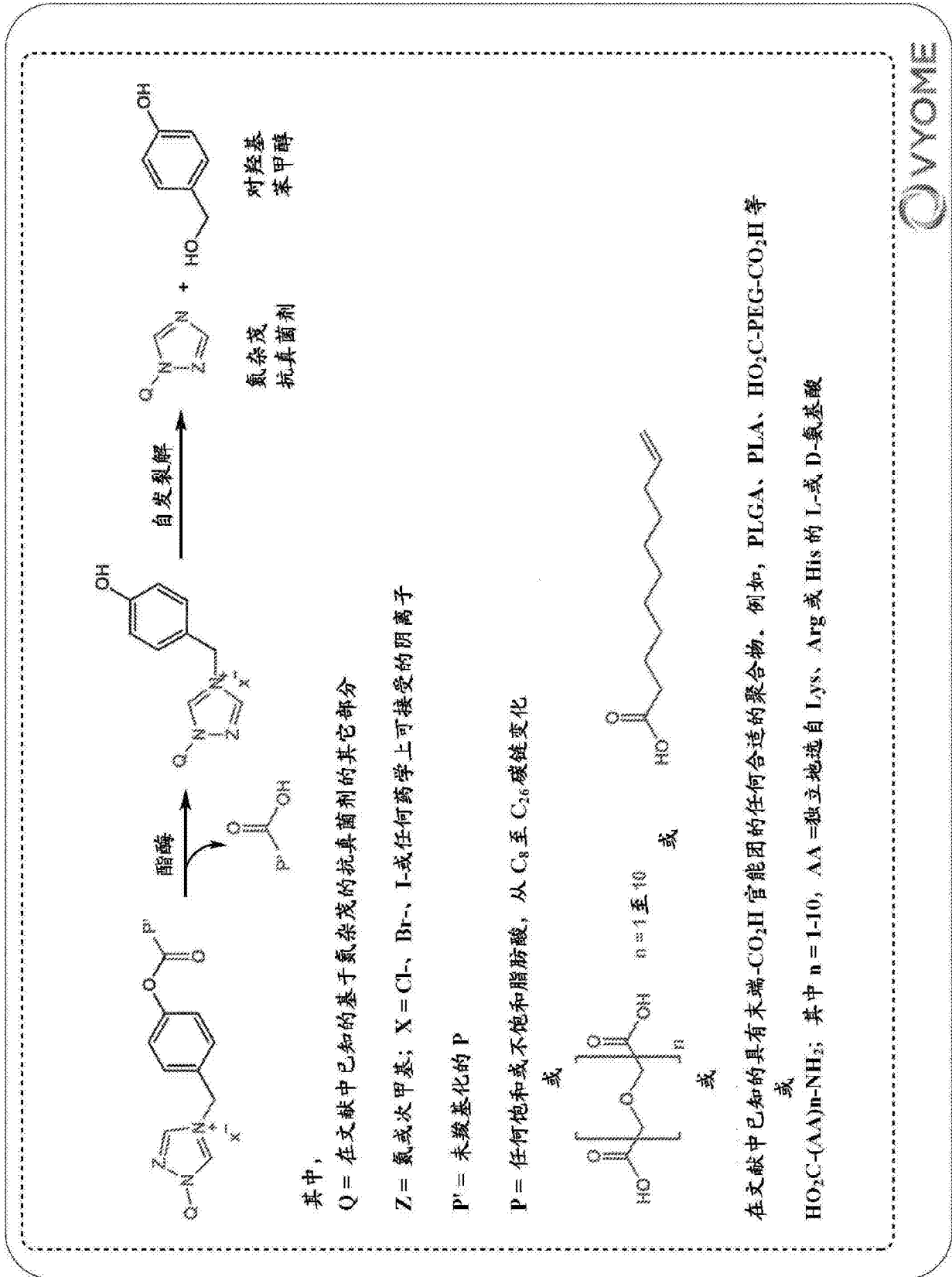


图3A

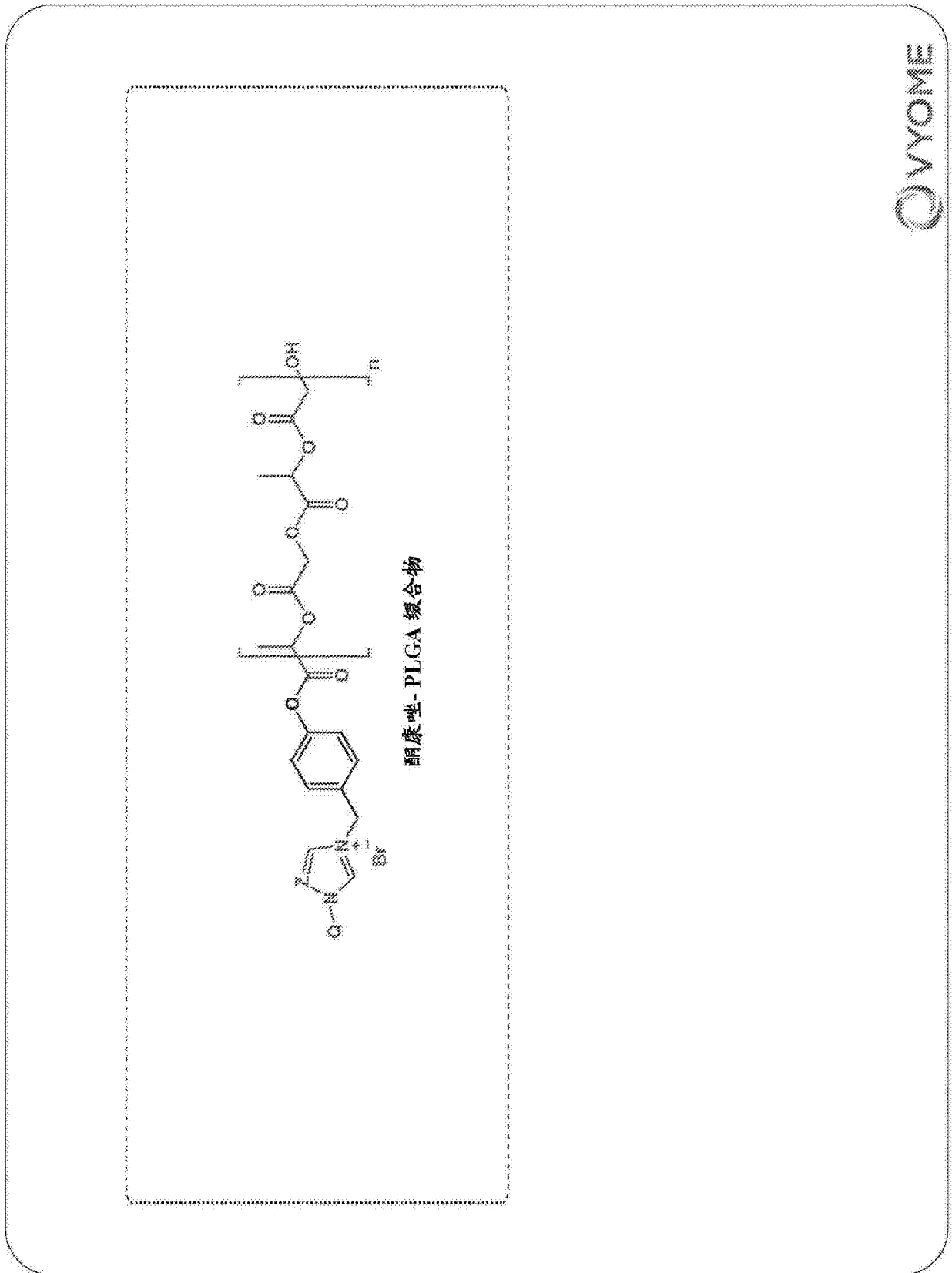


图3B

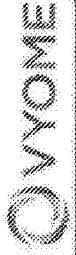
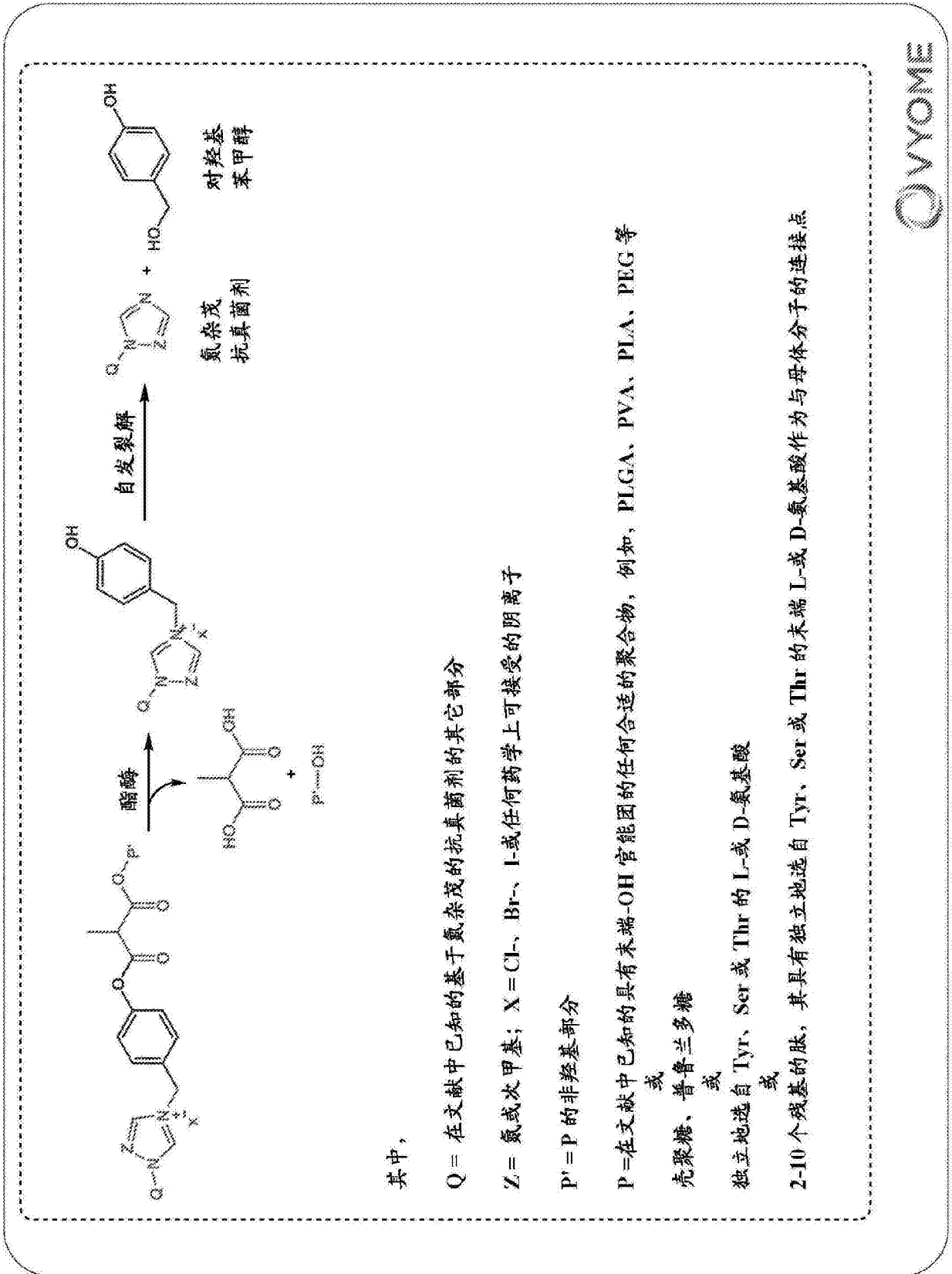


图4A

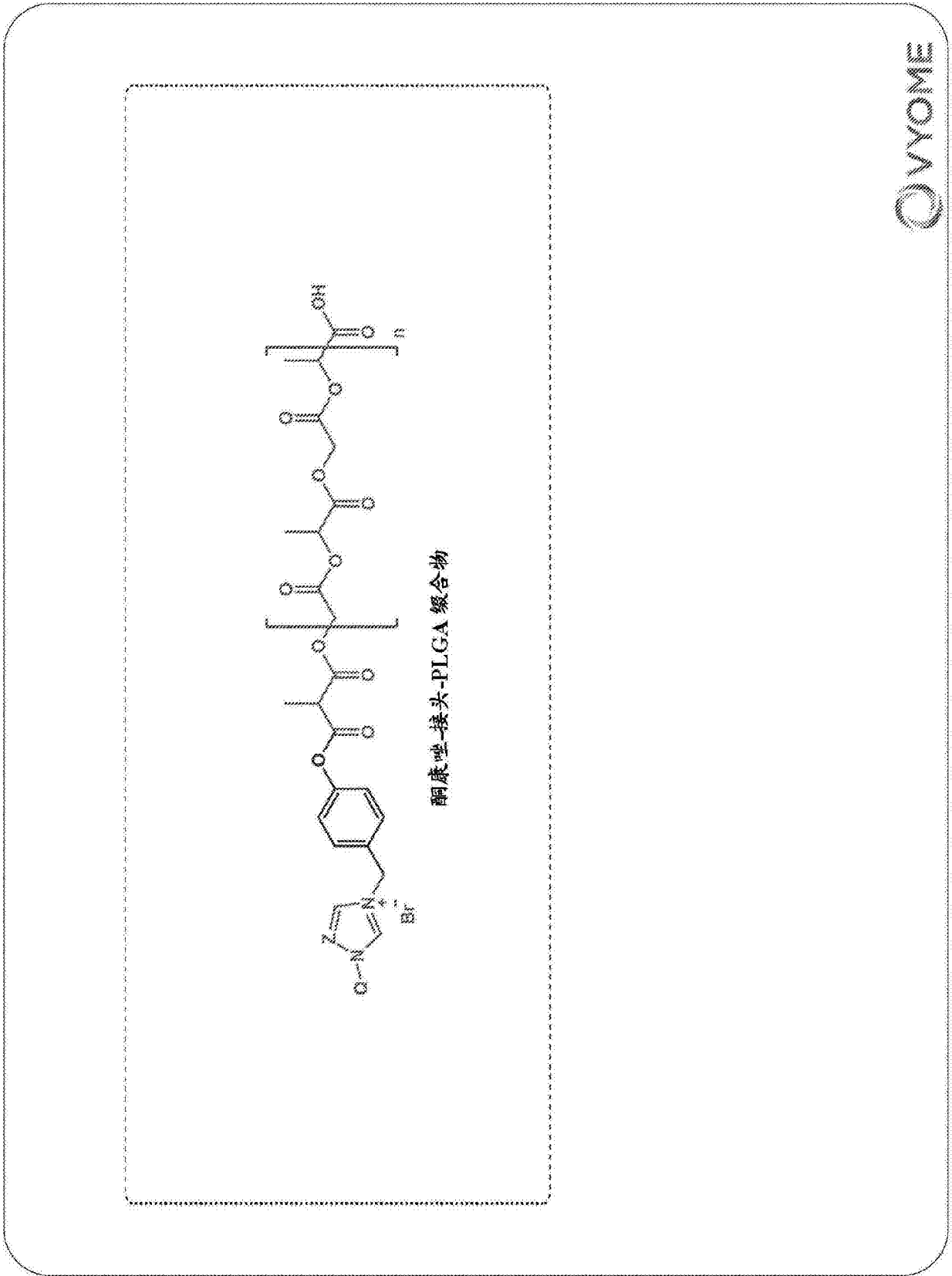


图4B

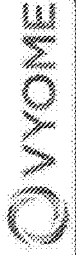
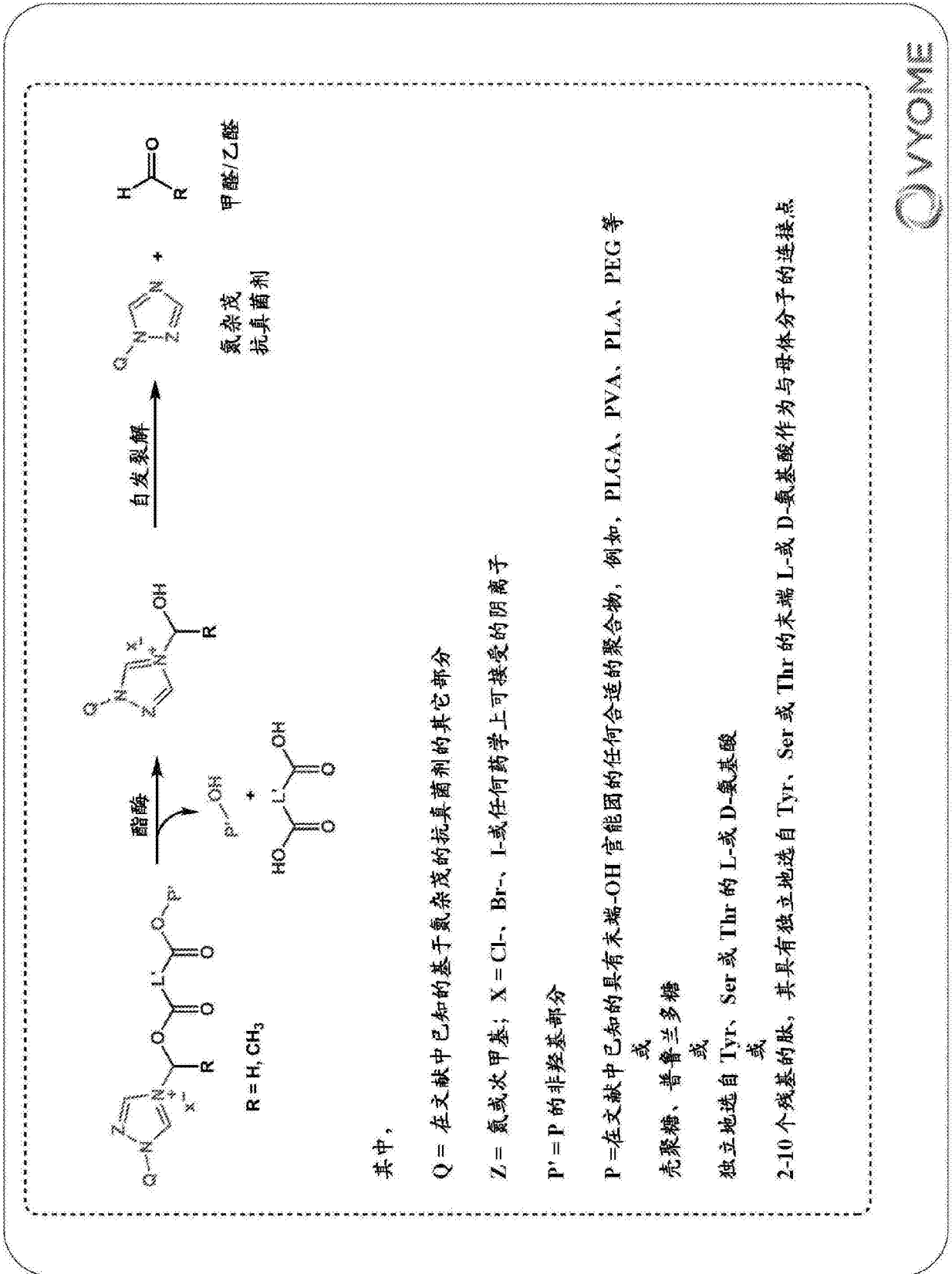


图5A

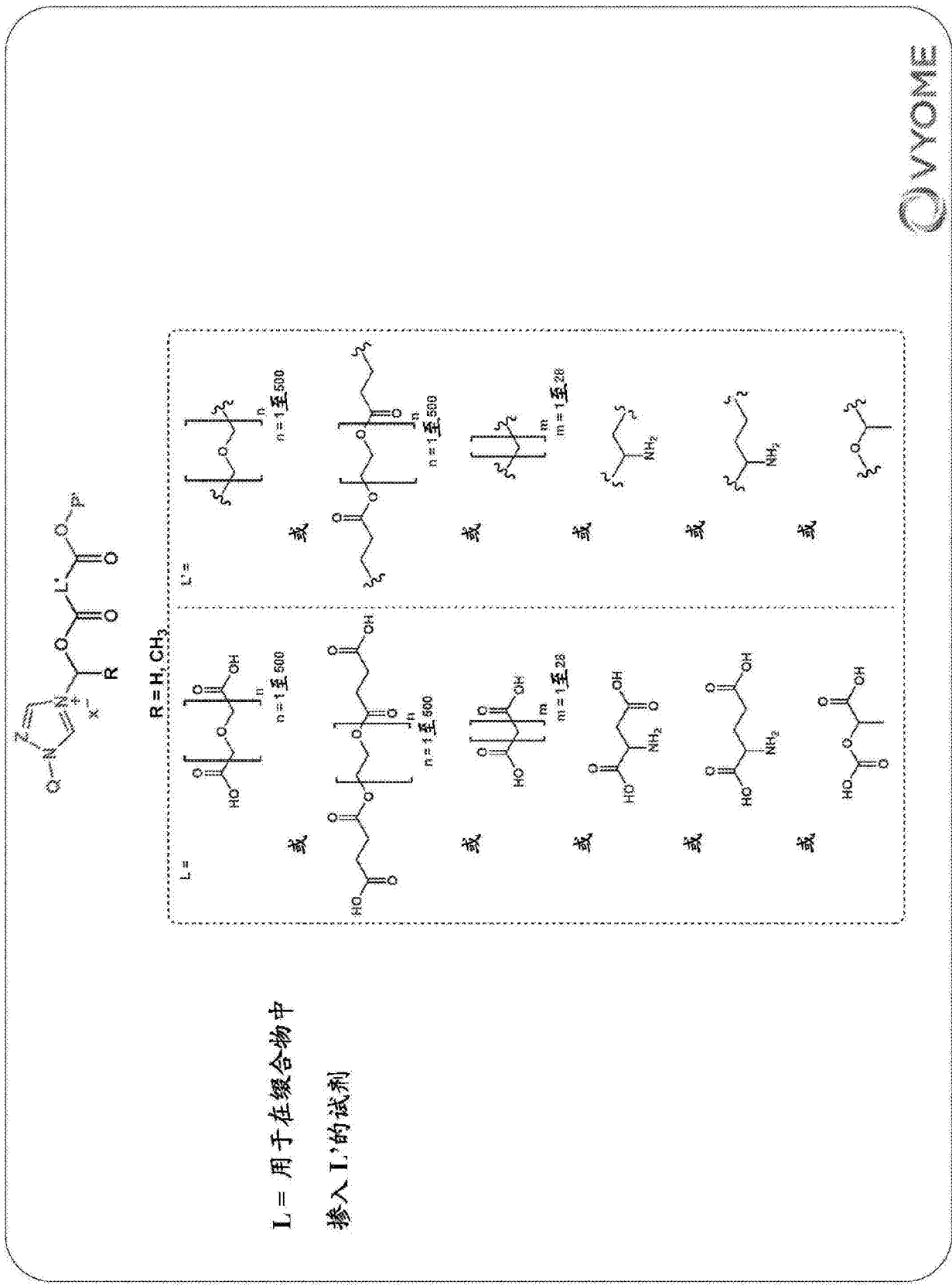


图5B

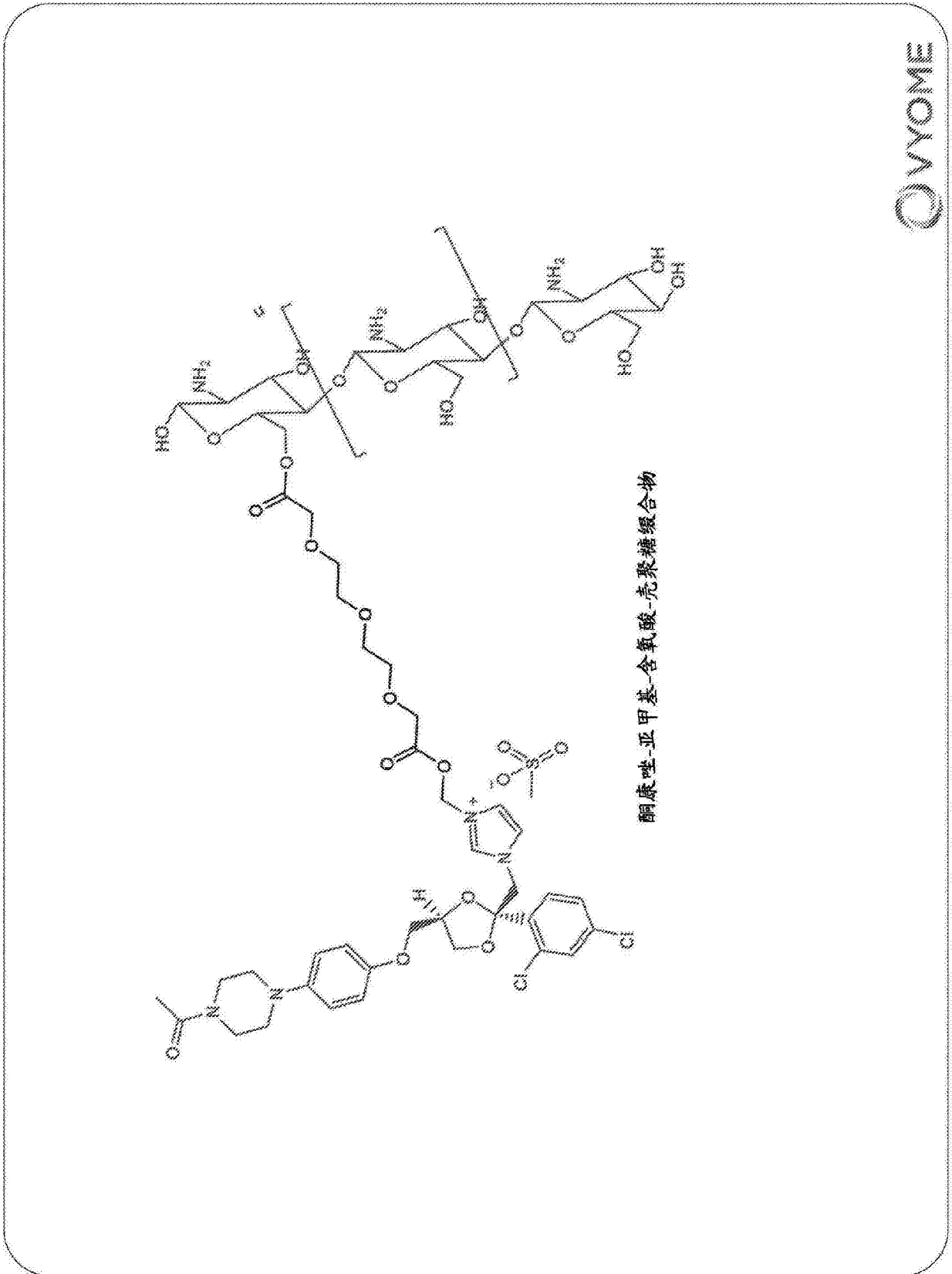


图5C

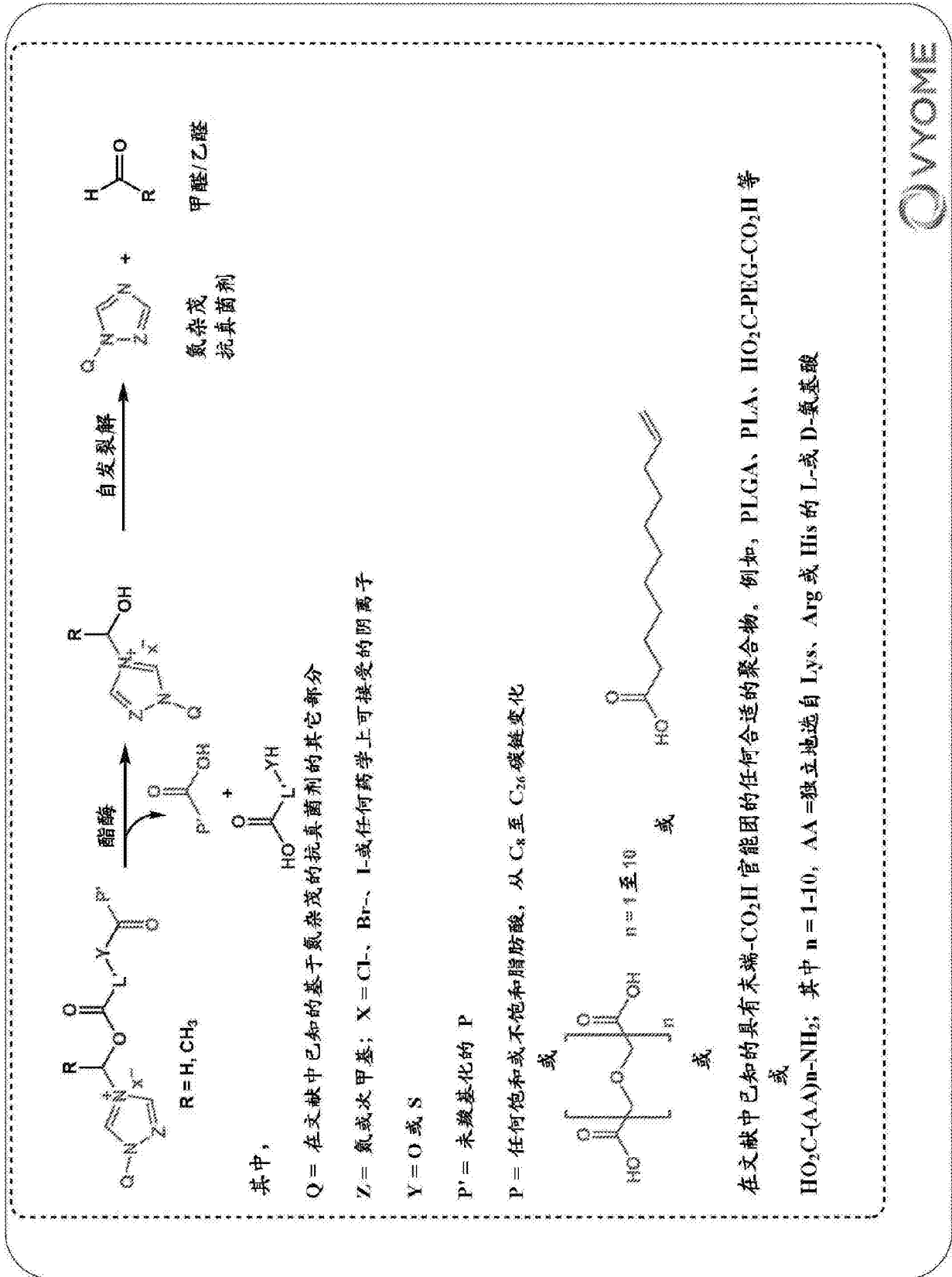


图6A

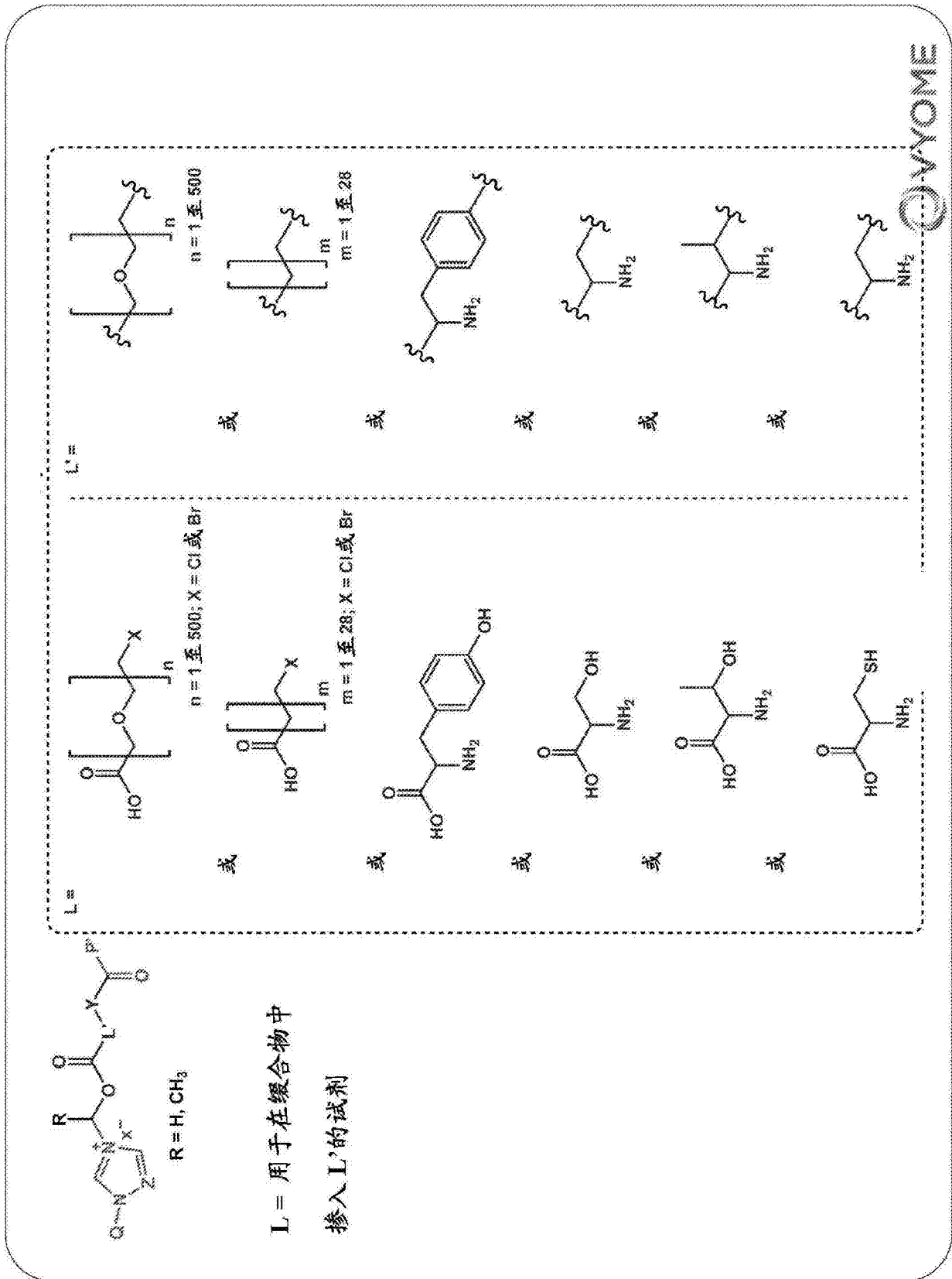


图6B

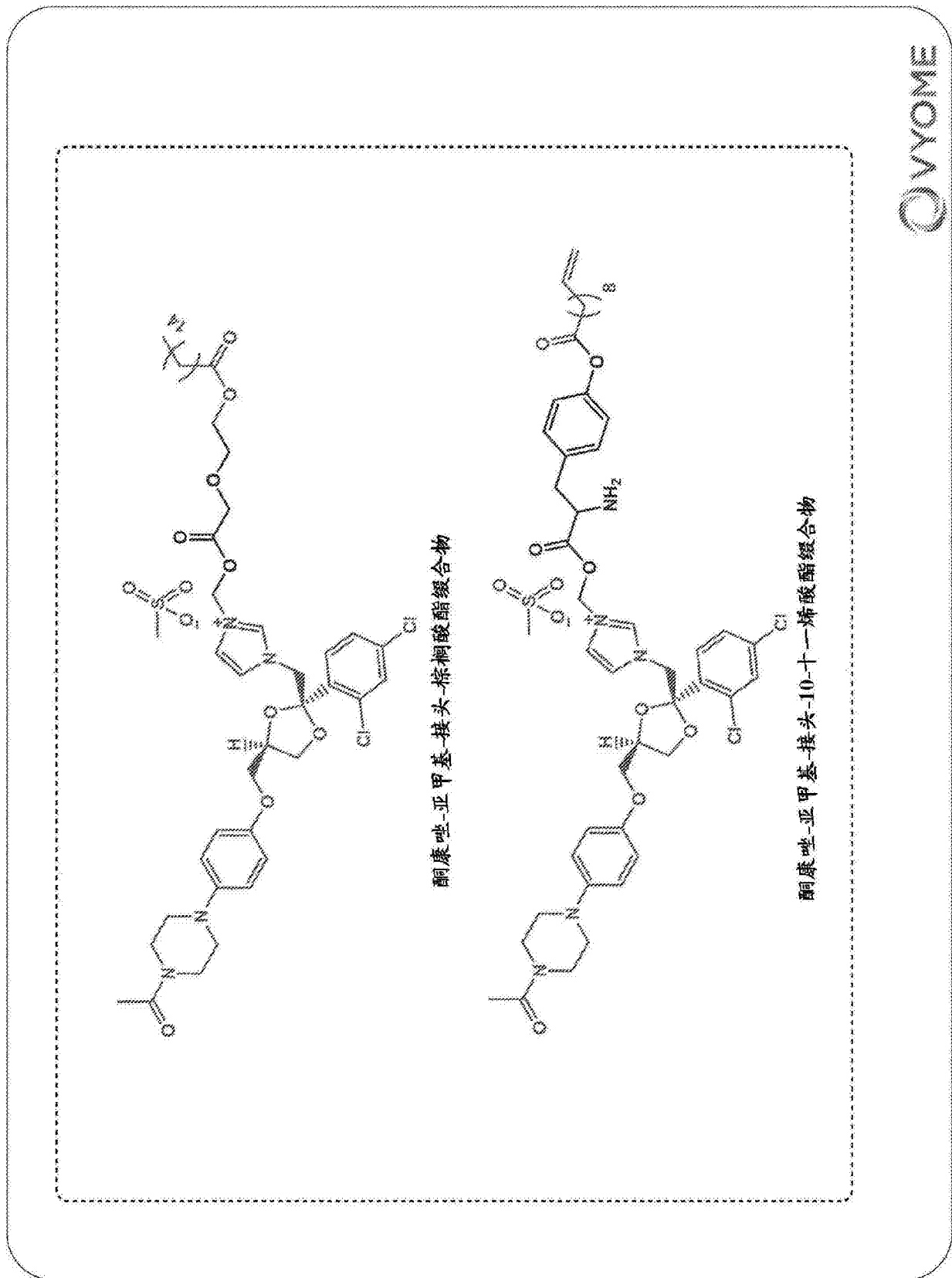
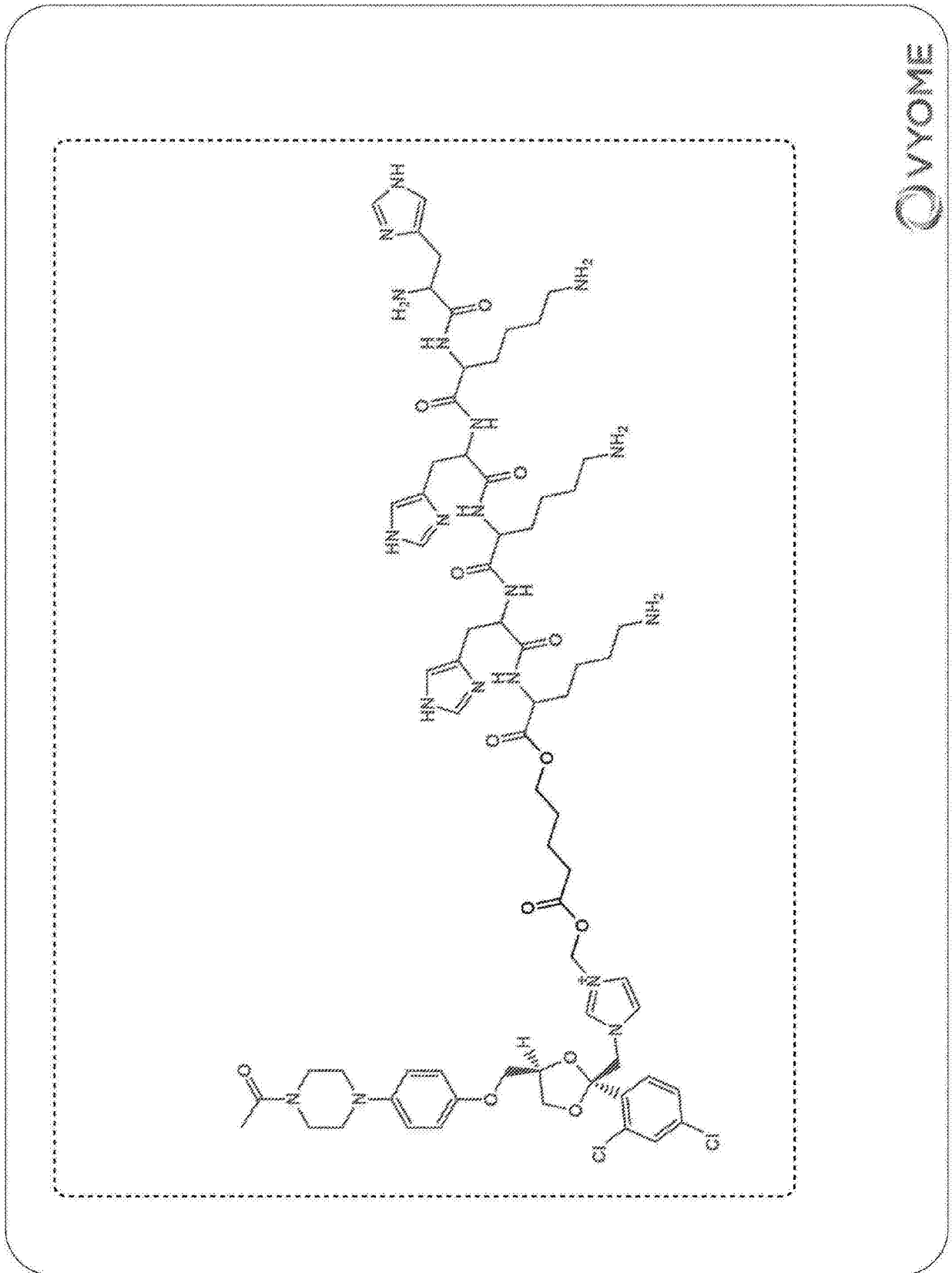
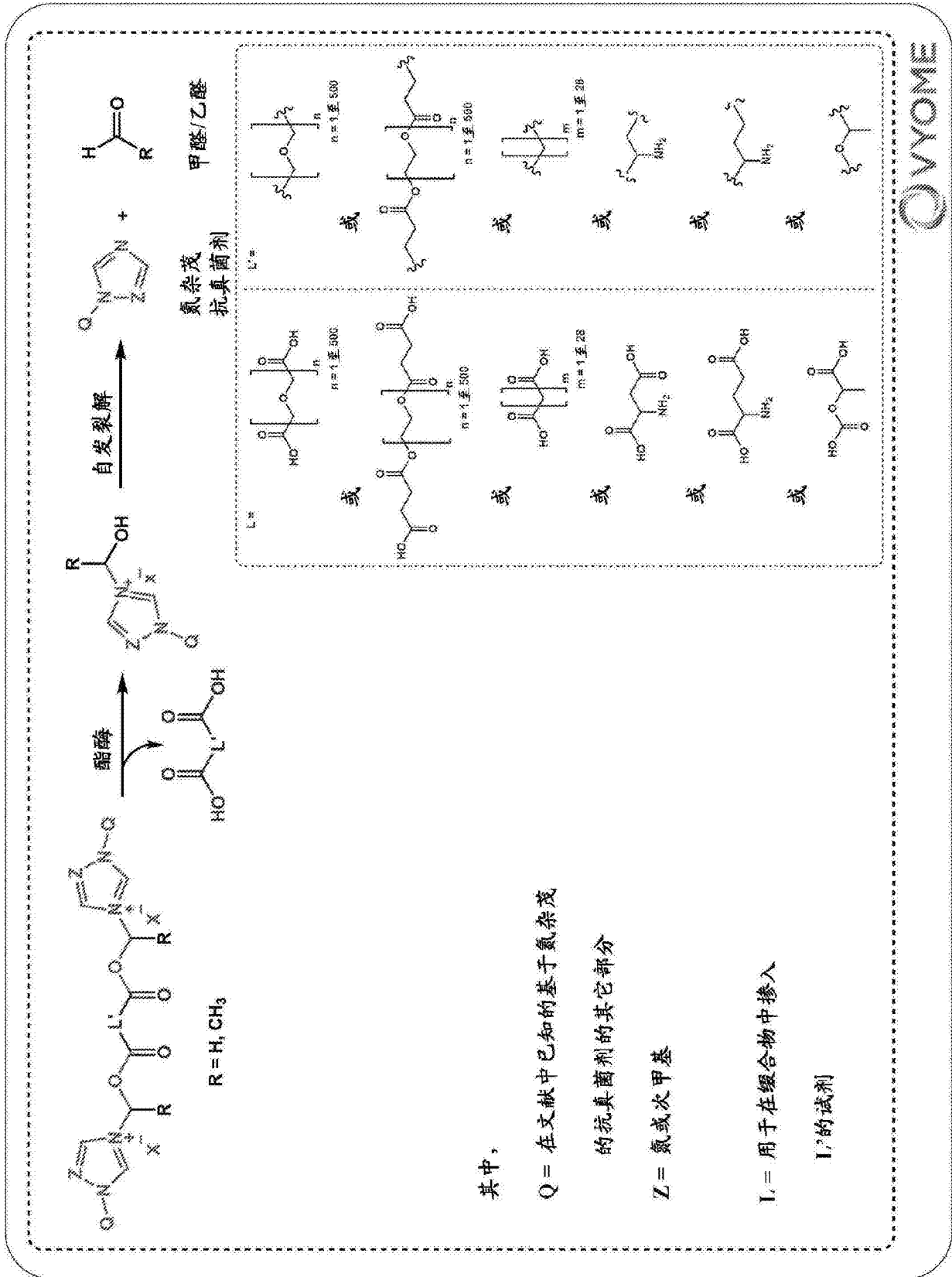


图6C



QVYOME

图6D



QVYOME

图7A

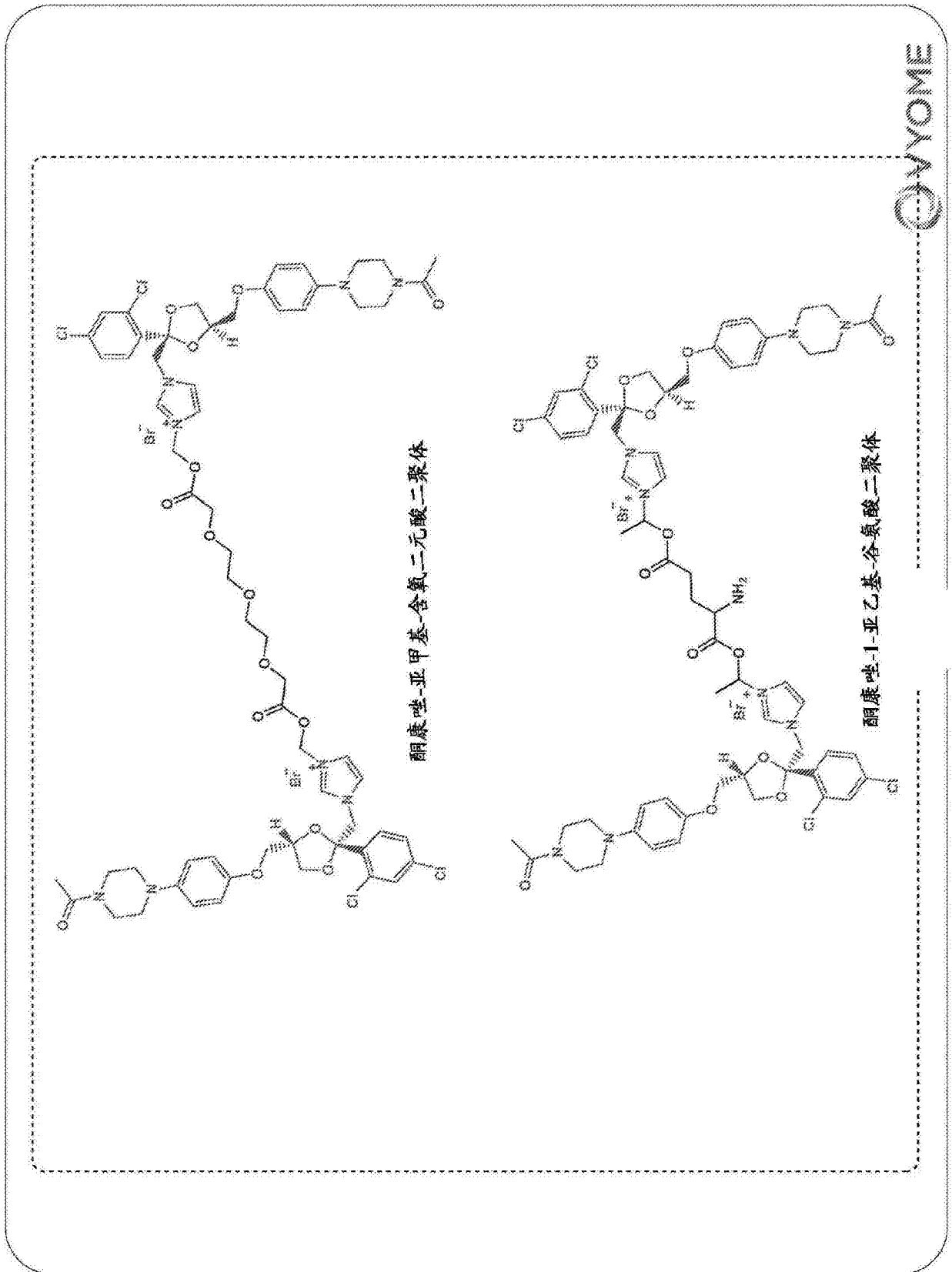


图7B

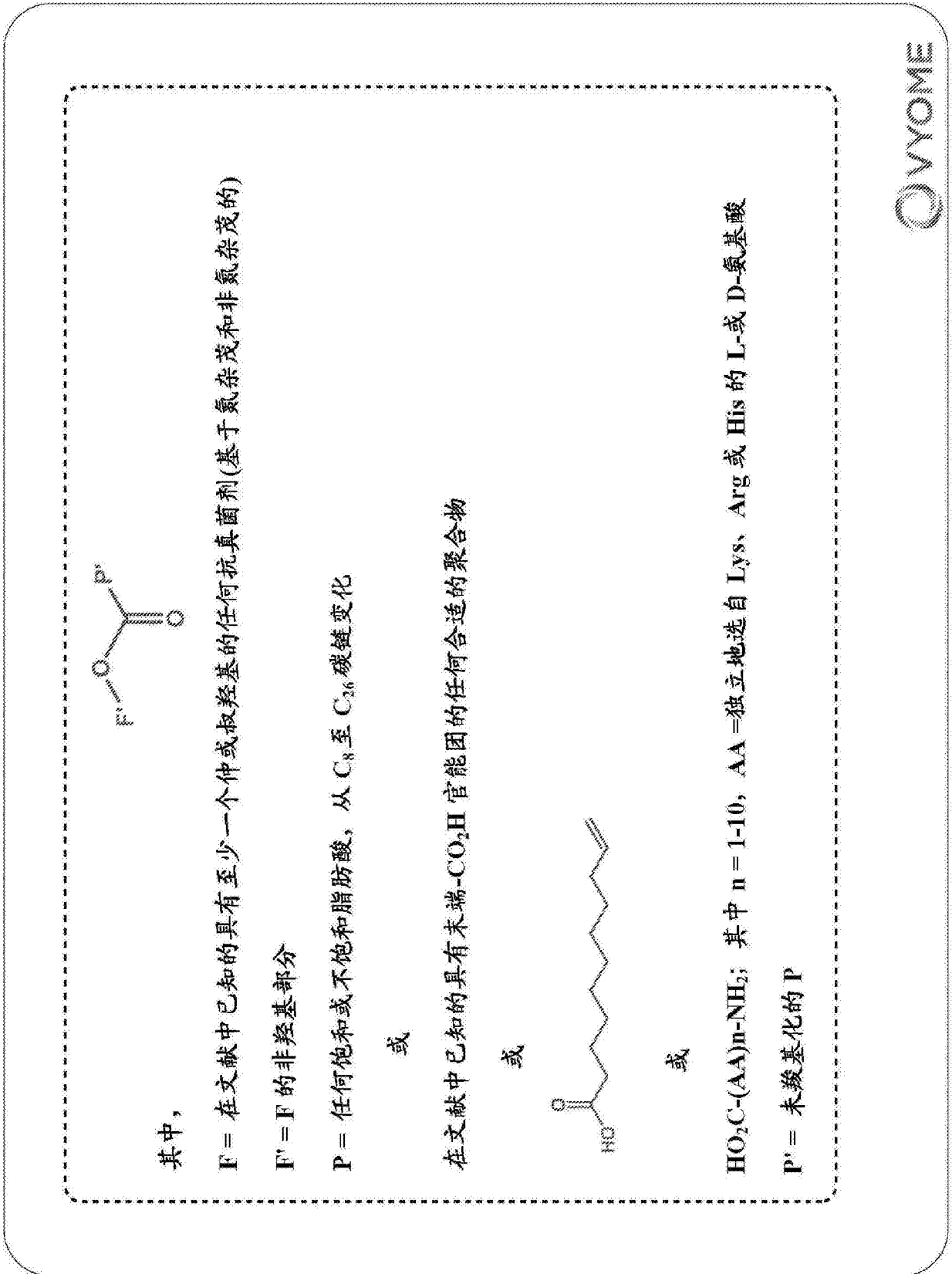


图8A

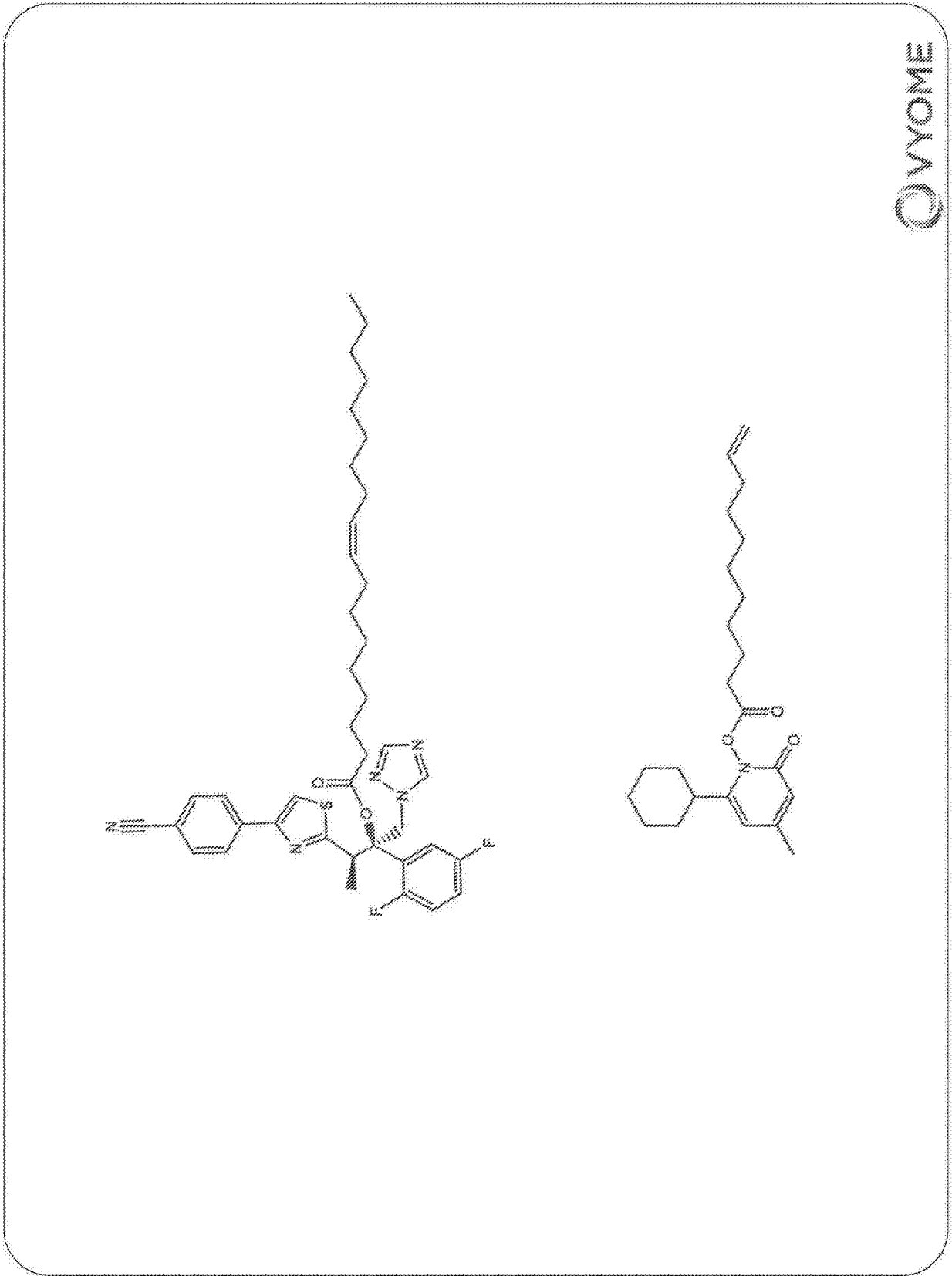


图8B

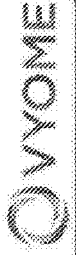
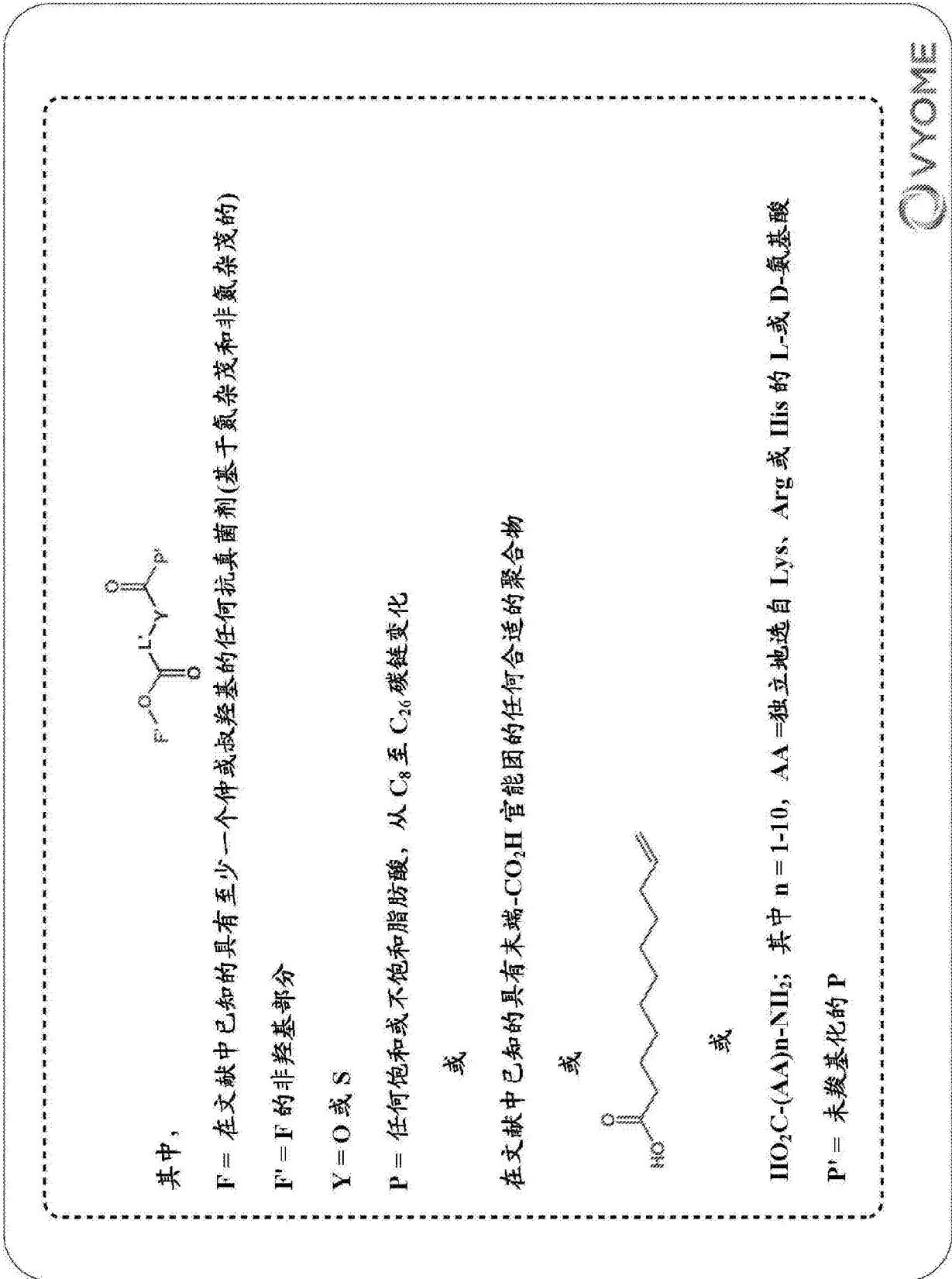


图9A

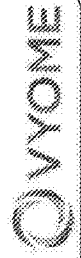
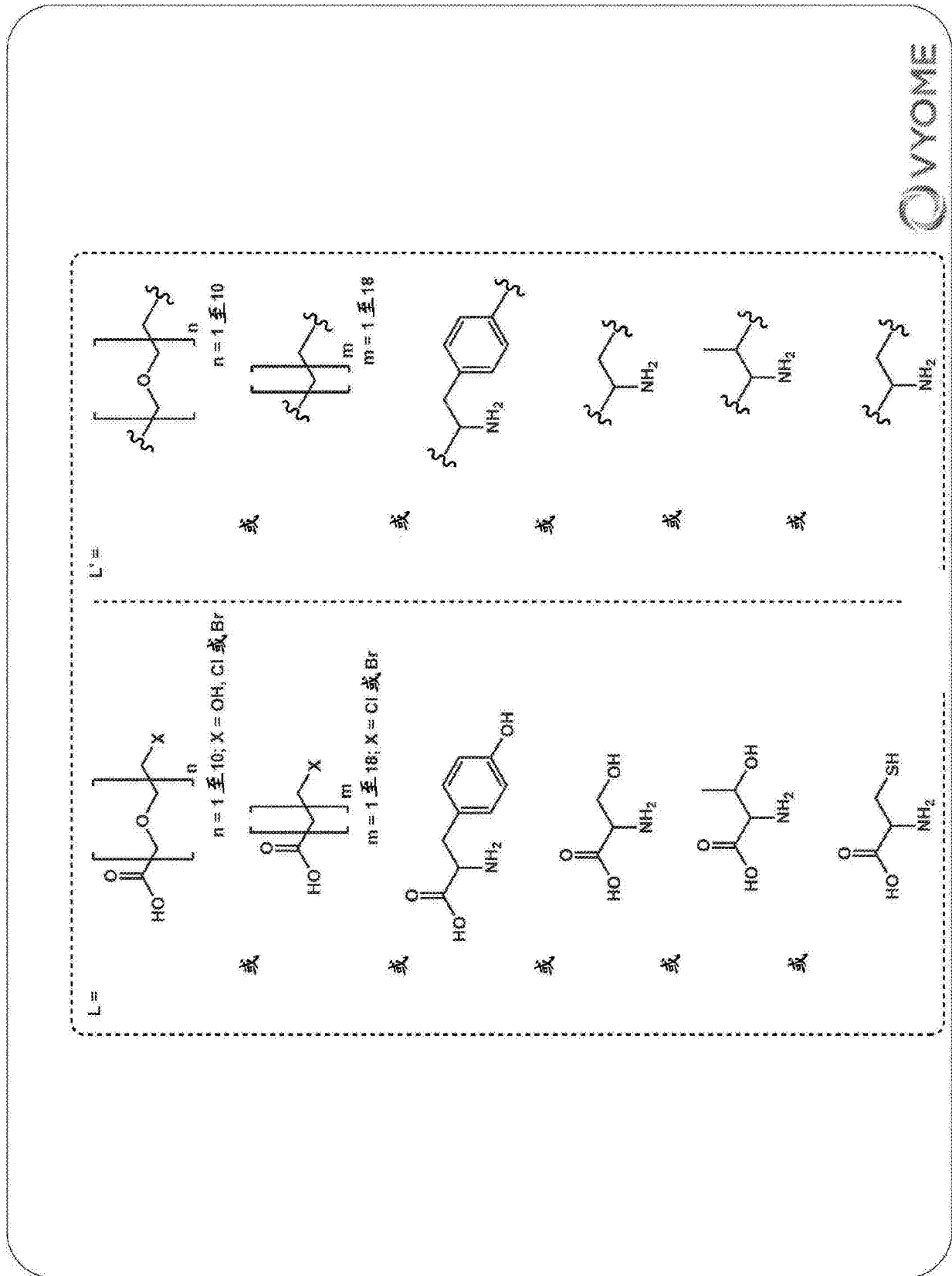


图9A(续)

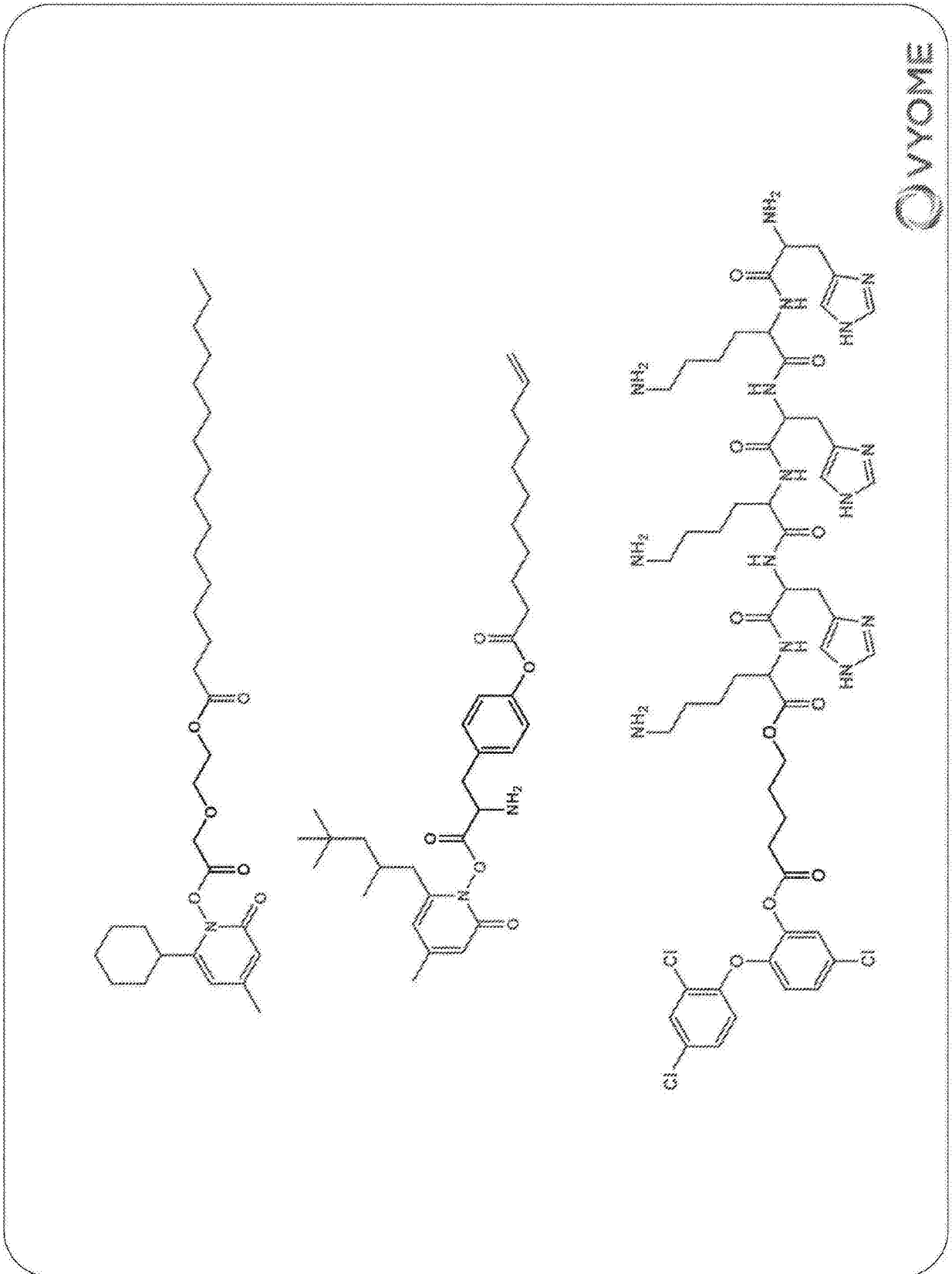


图9B

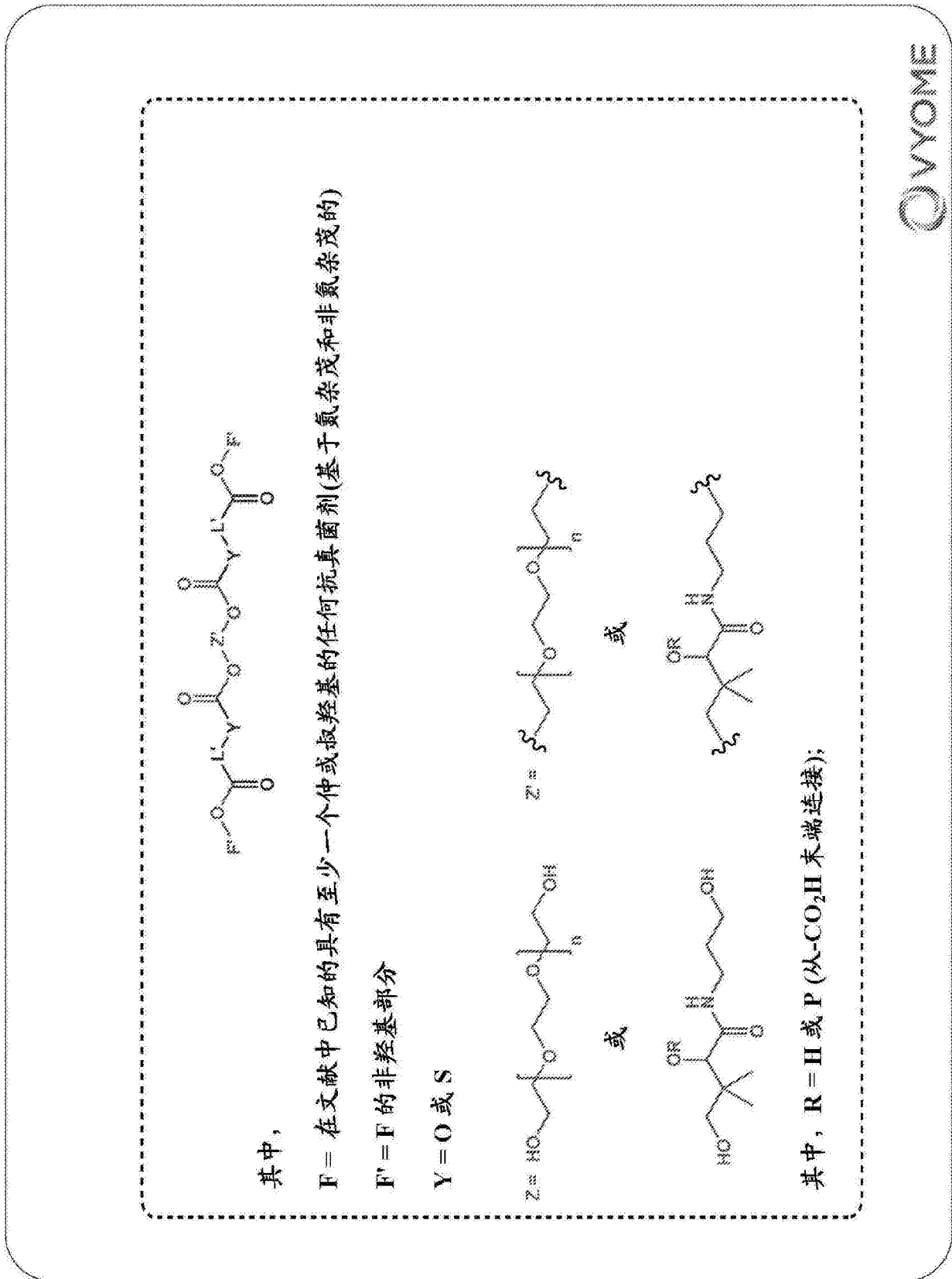


图10A

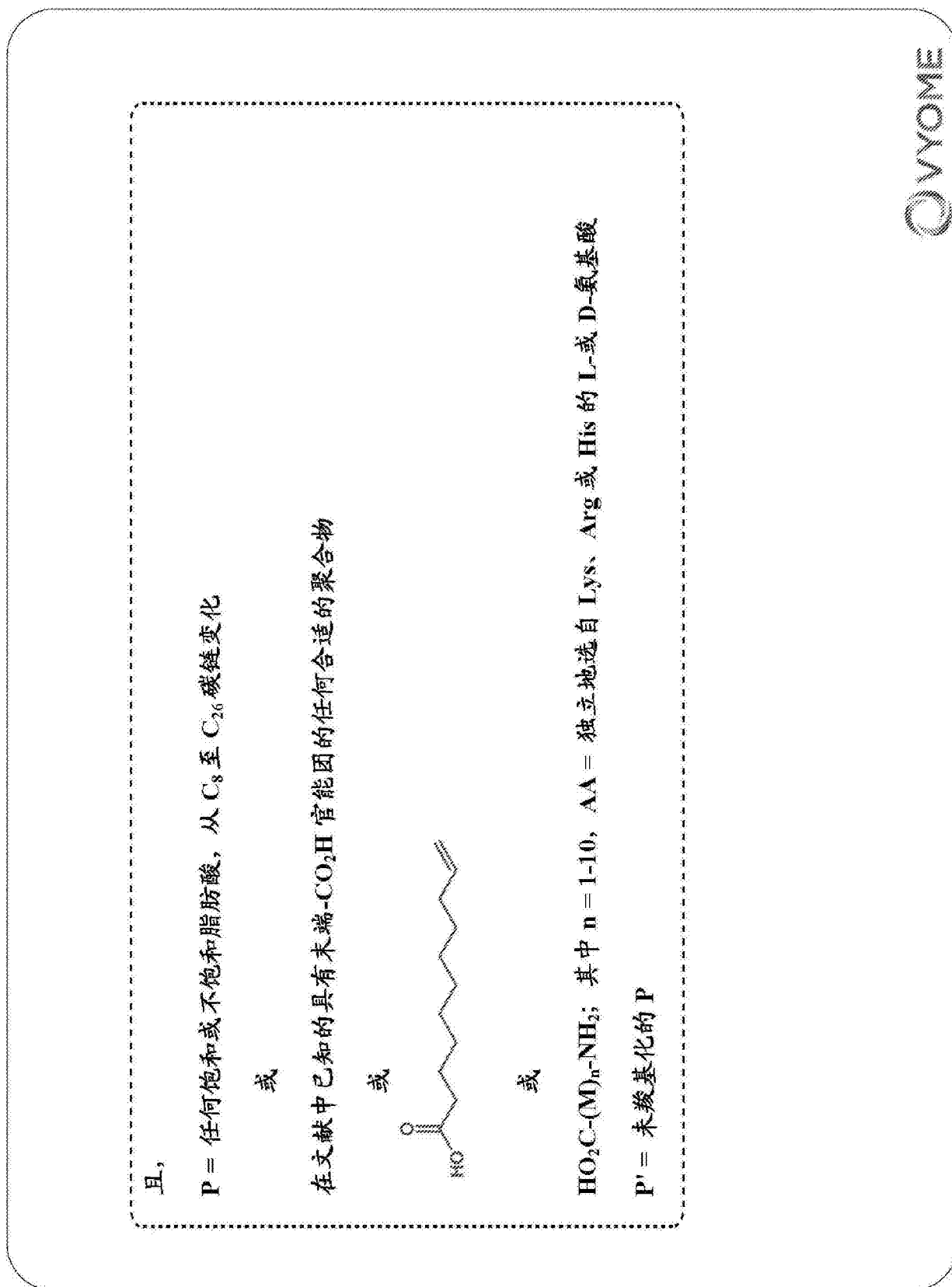


图10A (续)

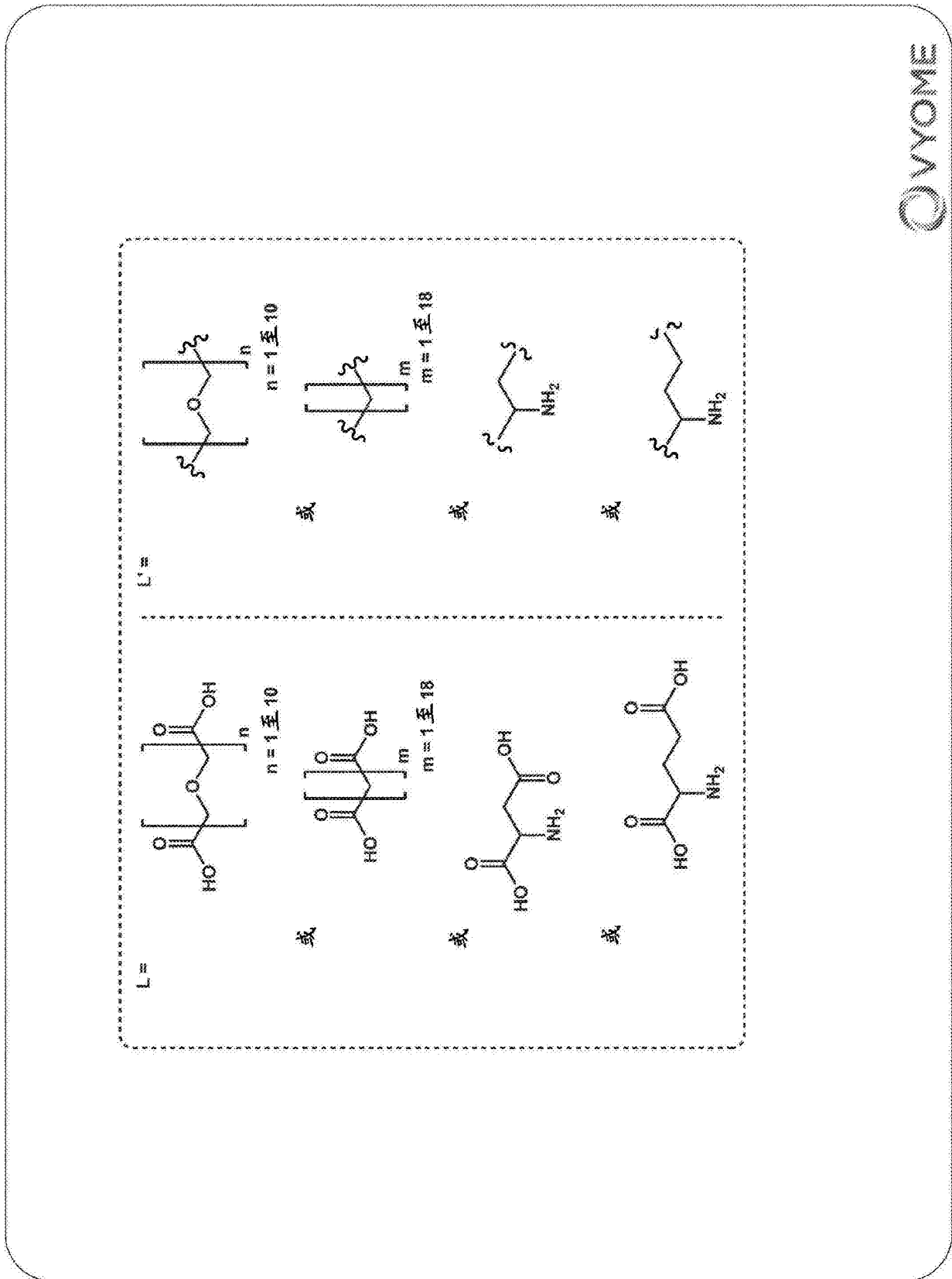
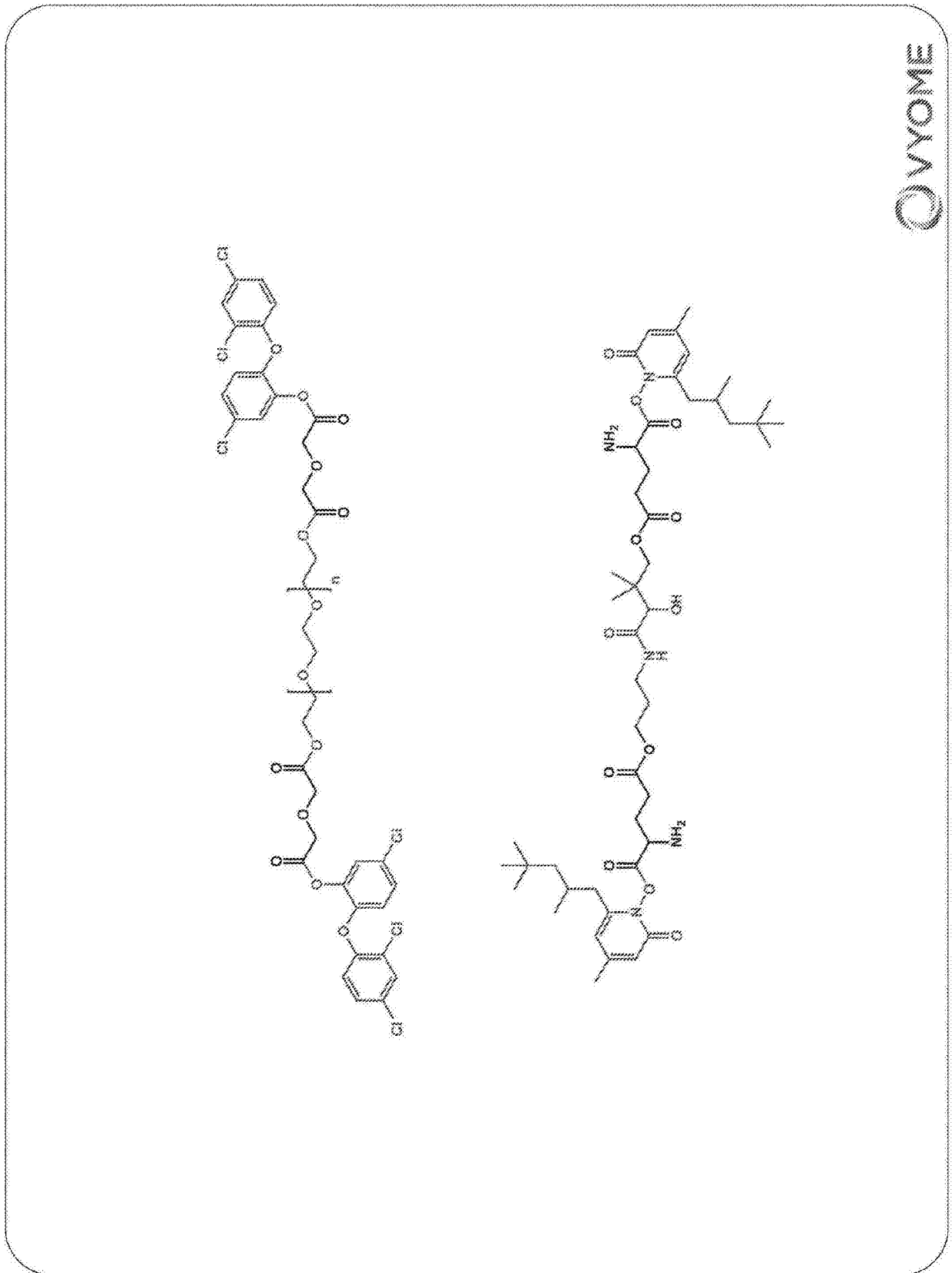


图10A (续)



QVYOME

图10B

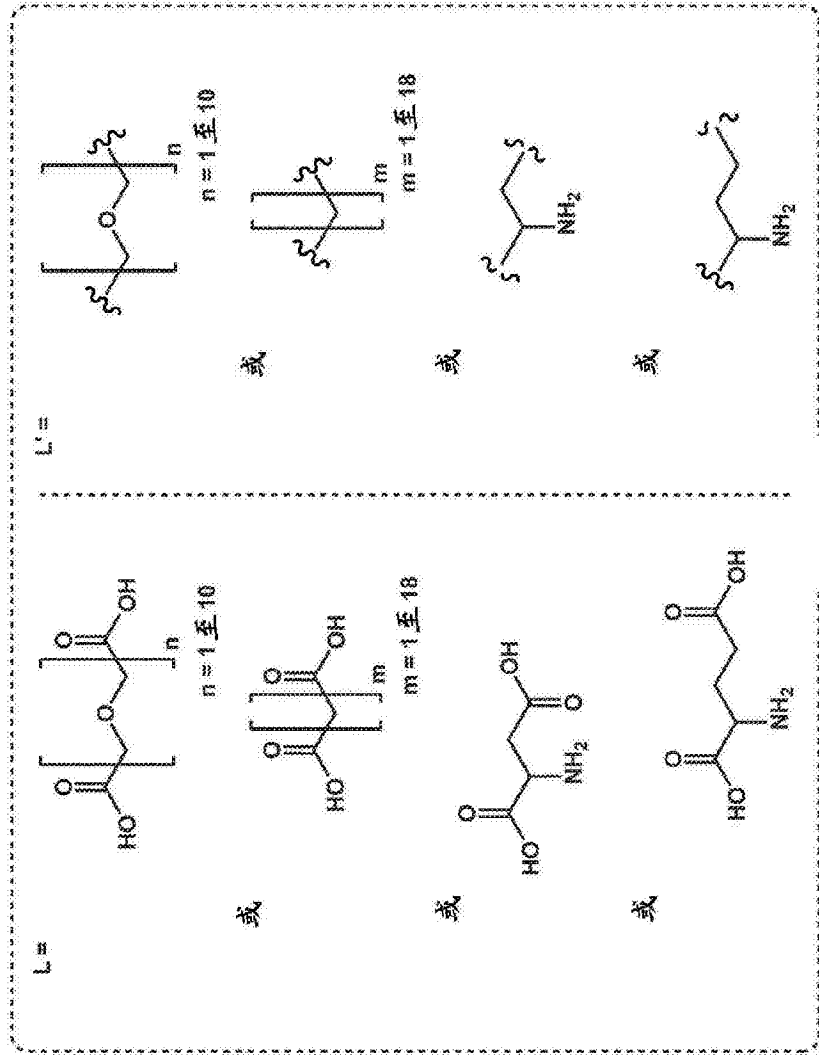
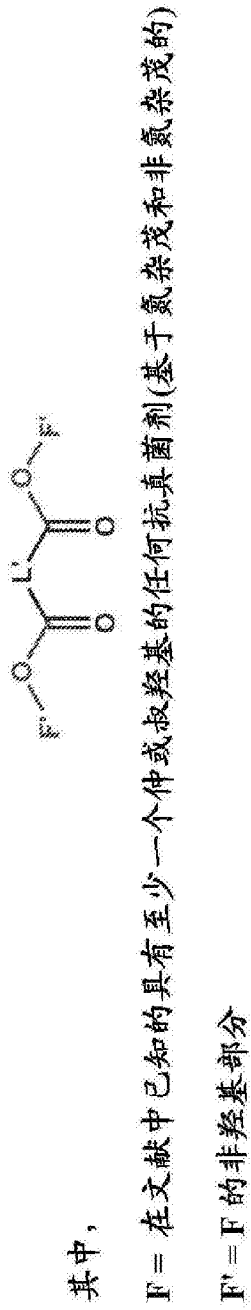


图11A

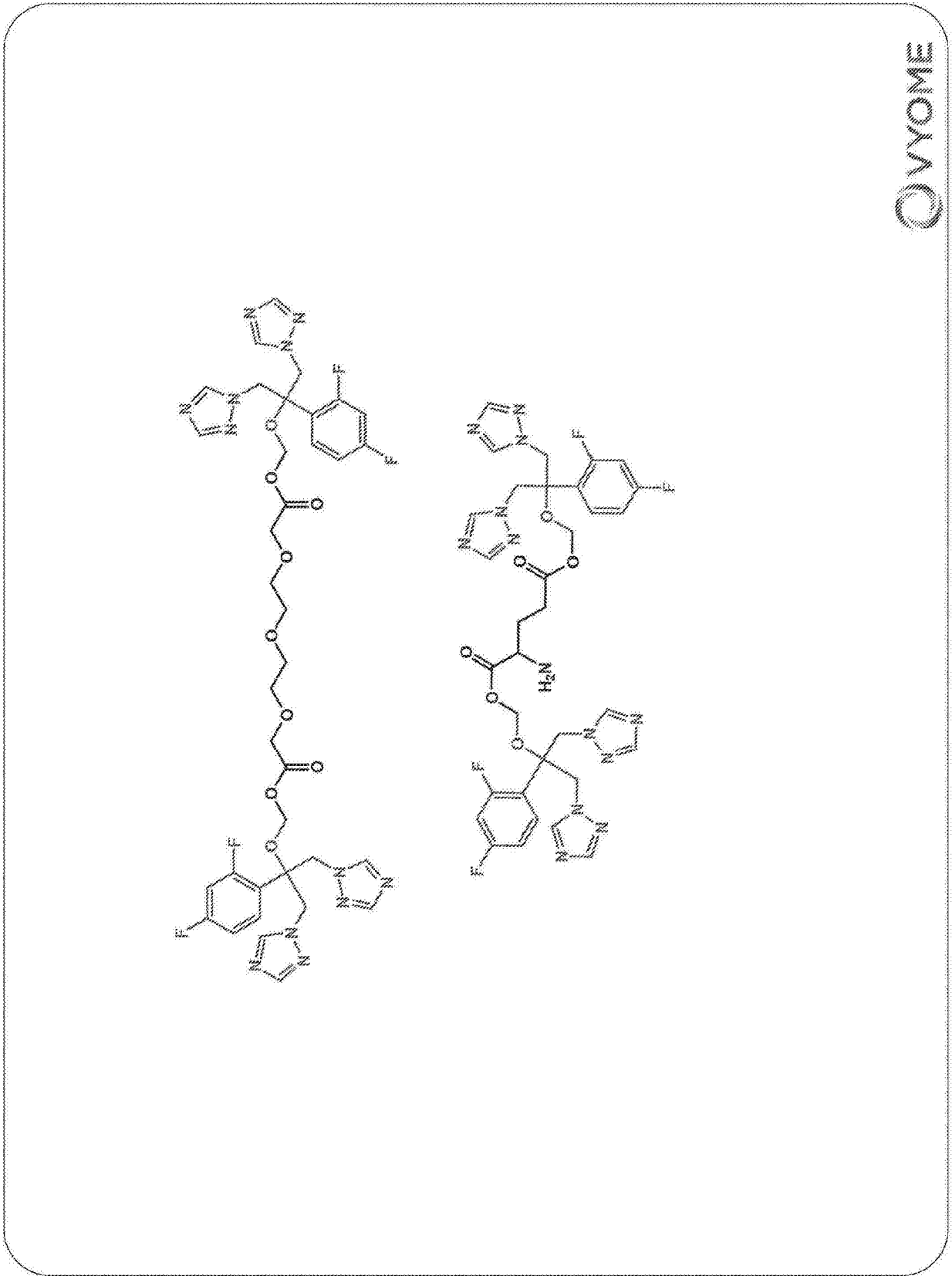


图11B

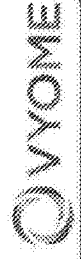
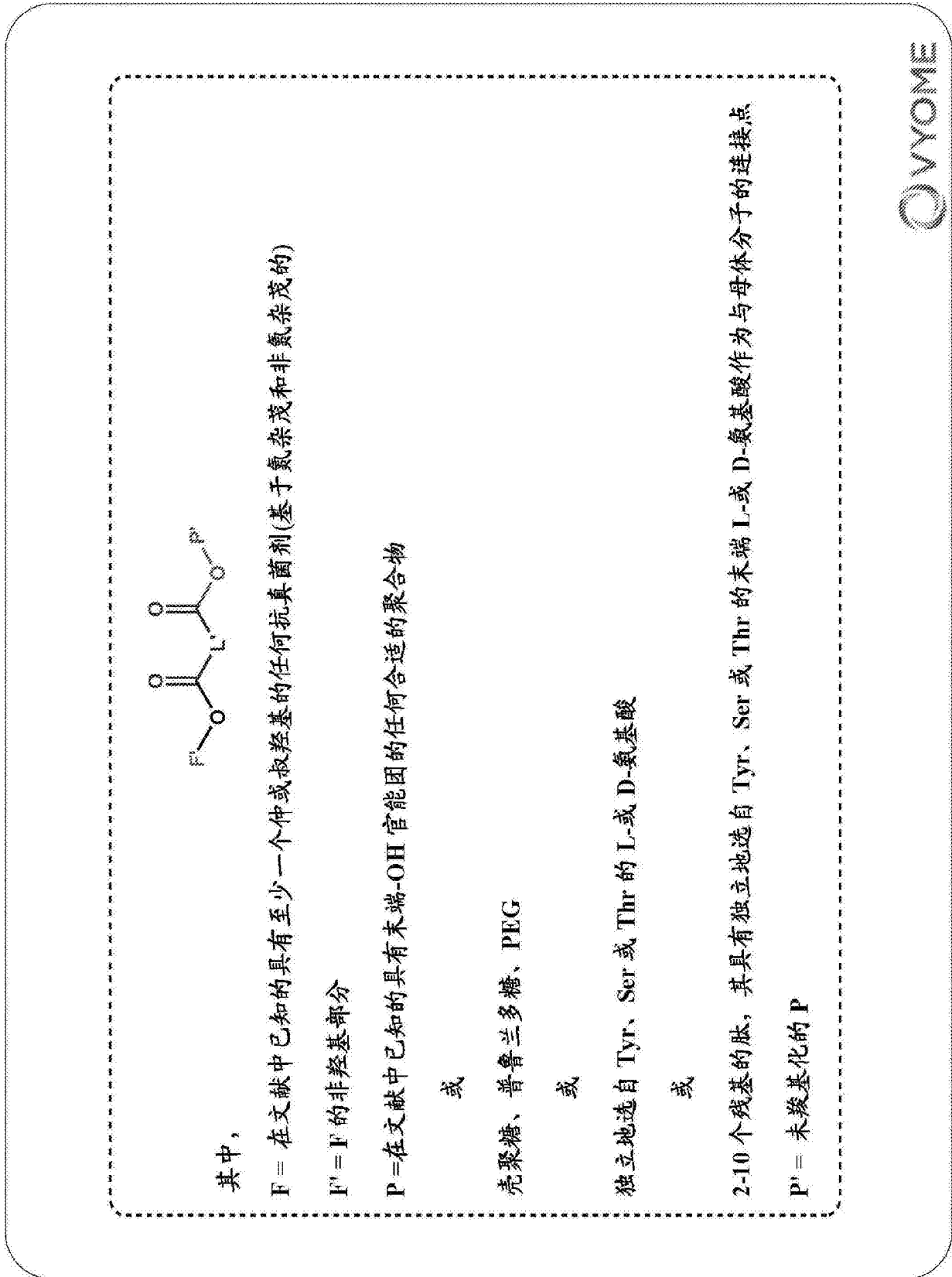
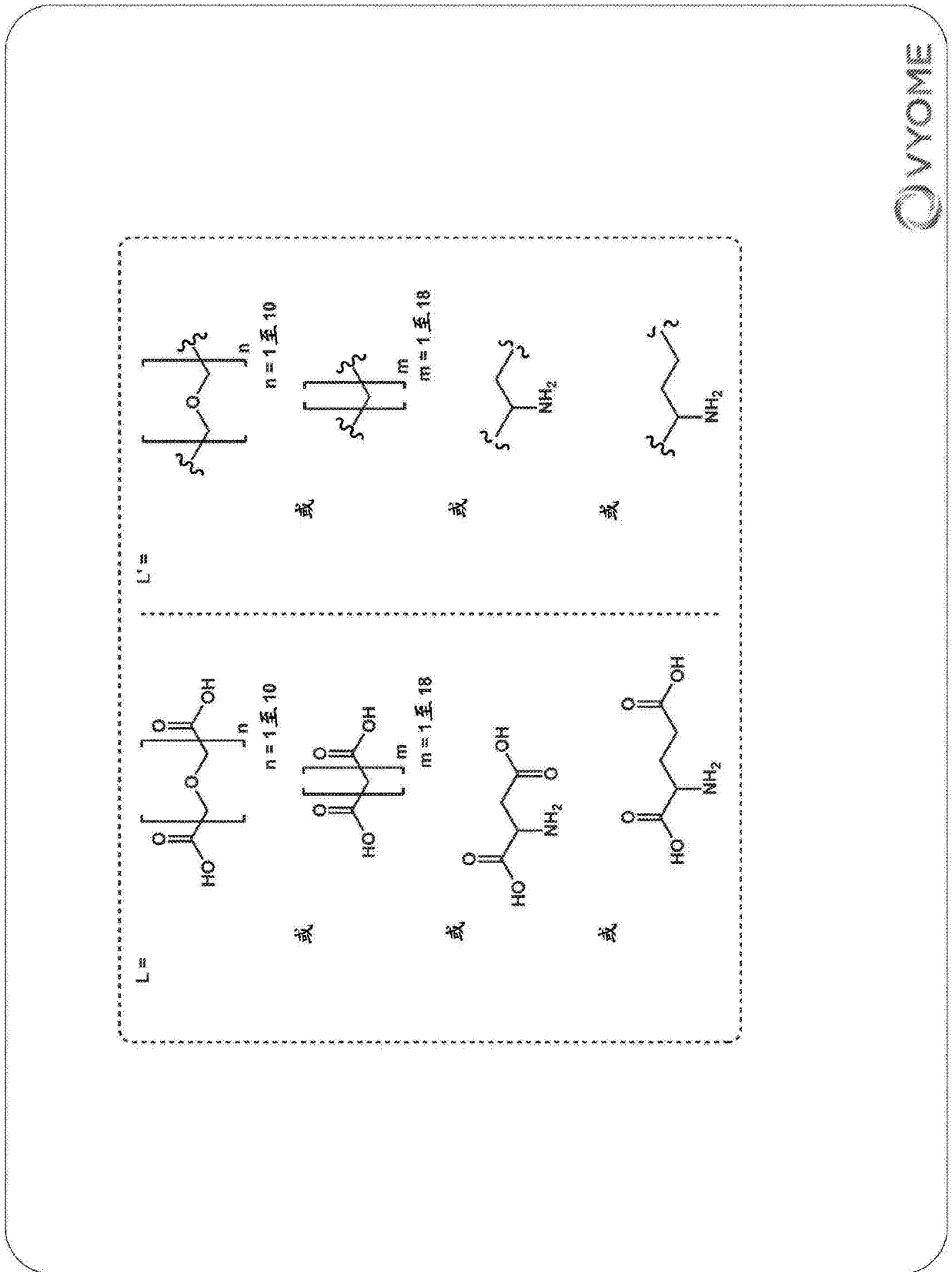


图12A



QVYOME

图12A (续)

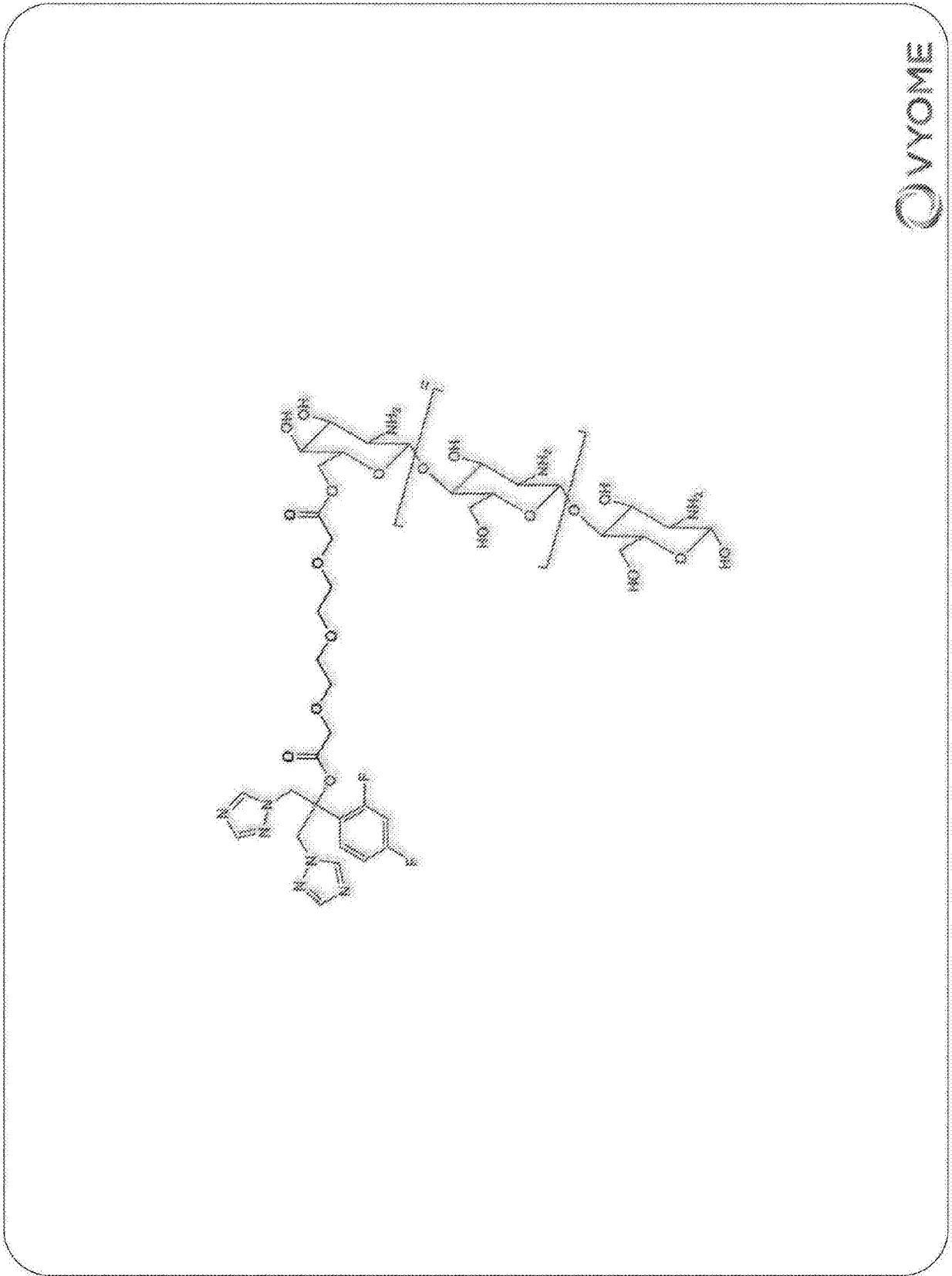


图12B

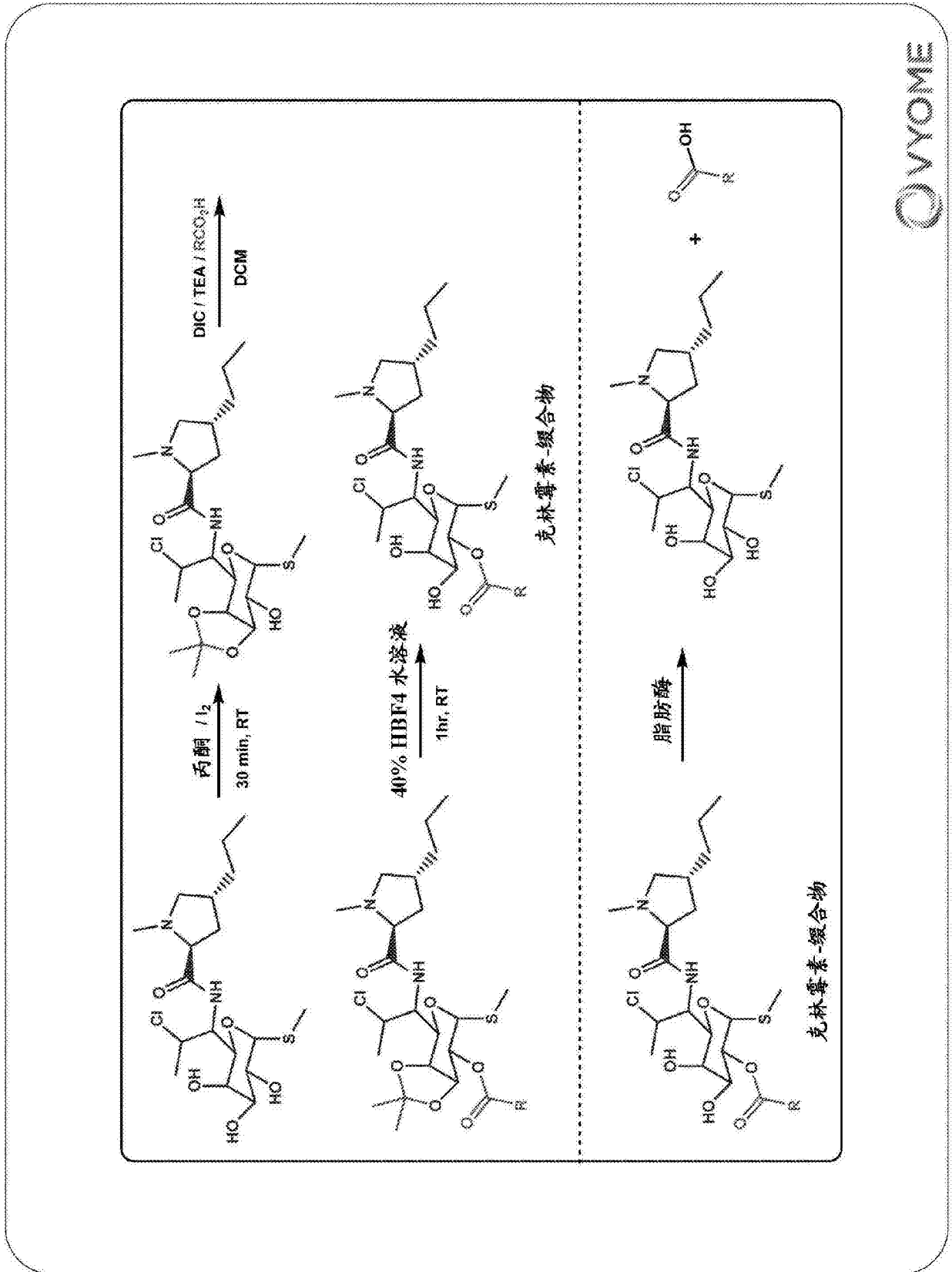


图13

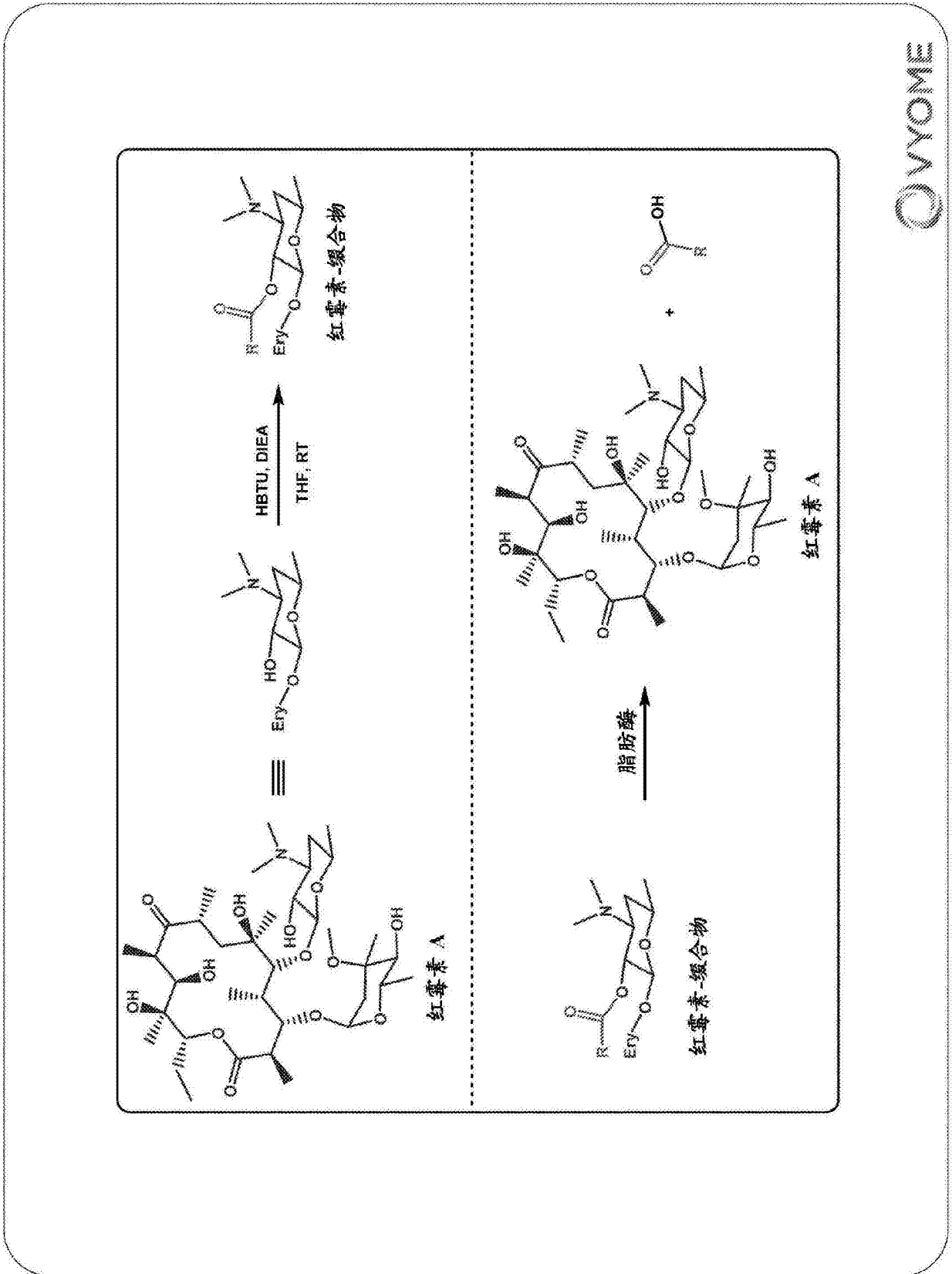


图14

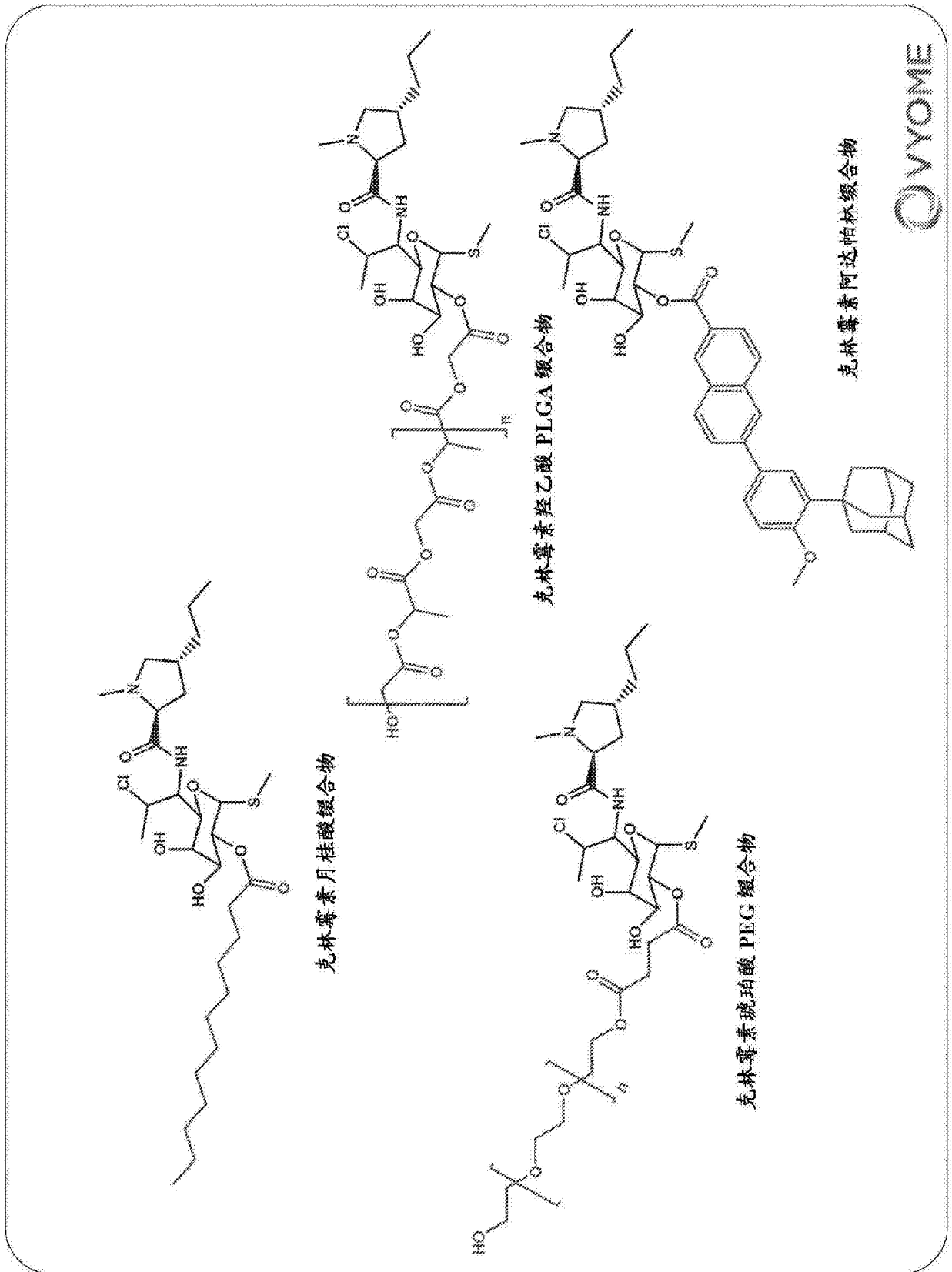


图15

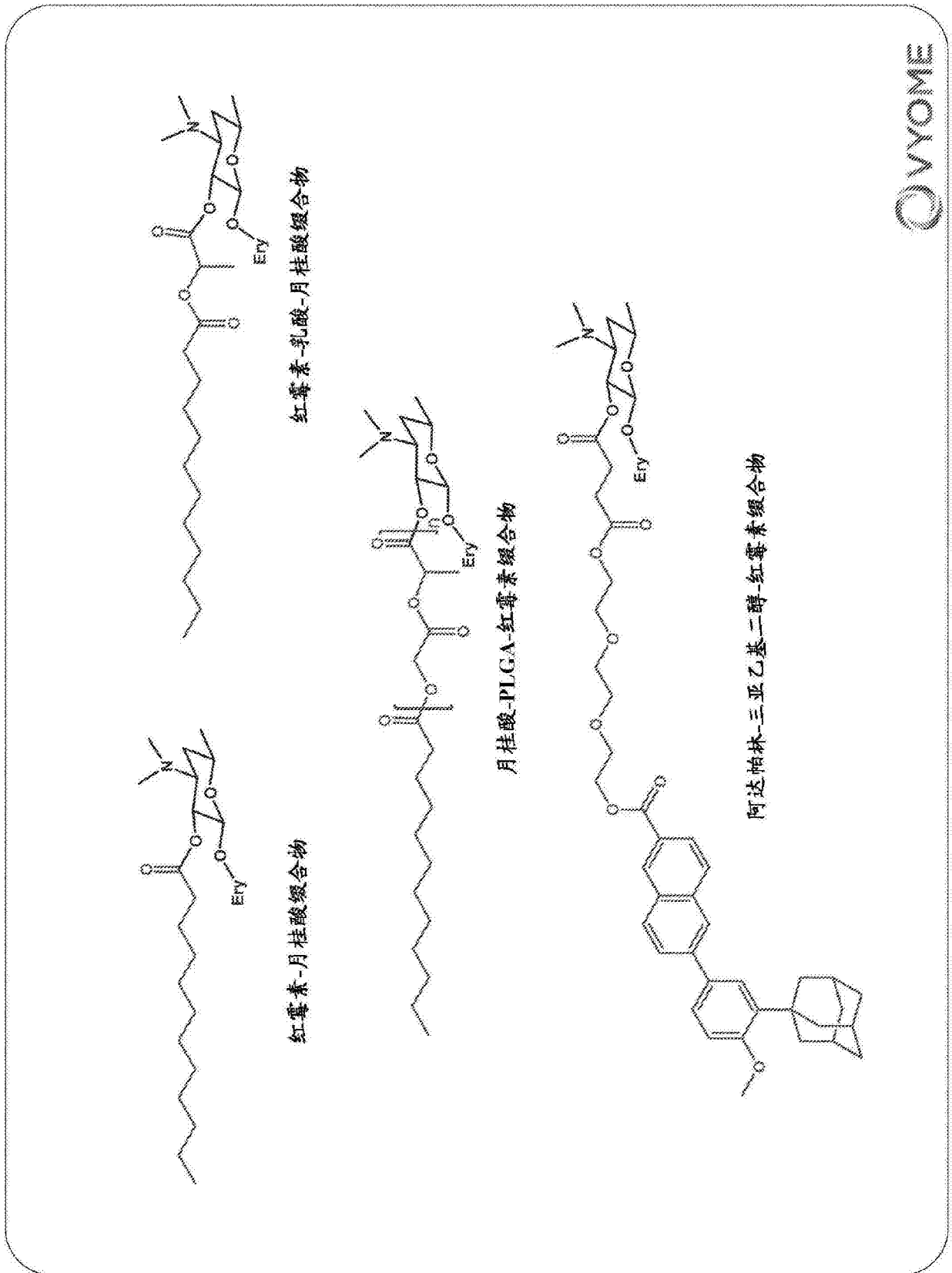


图16

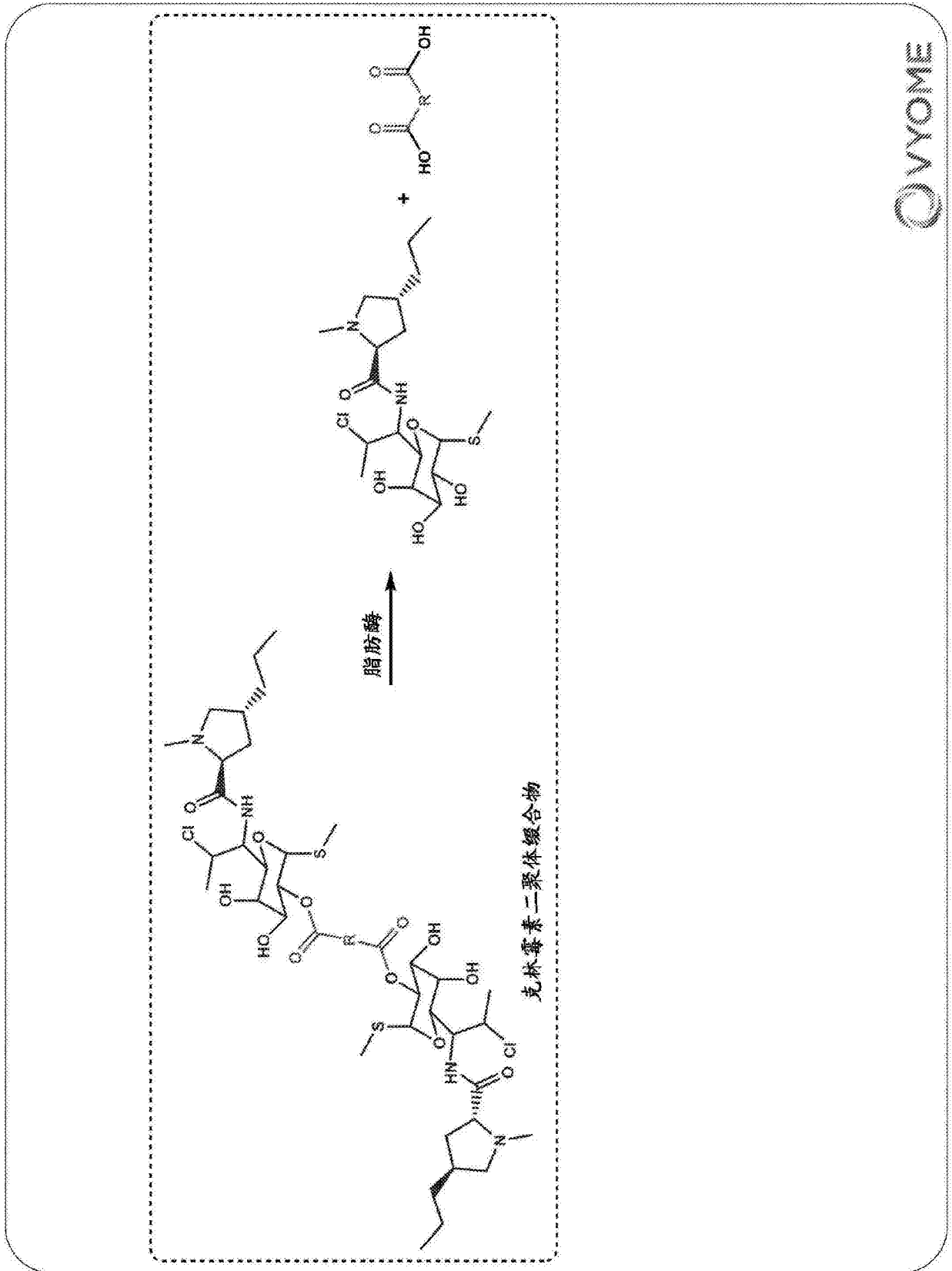


图17

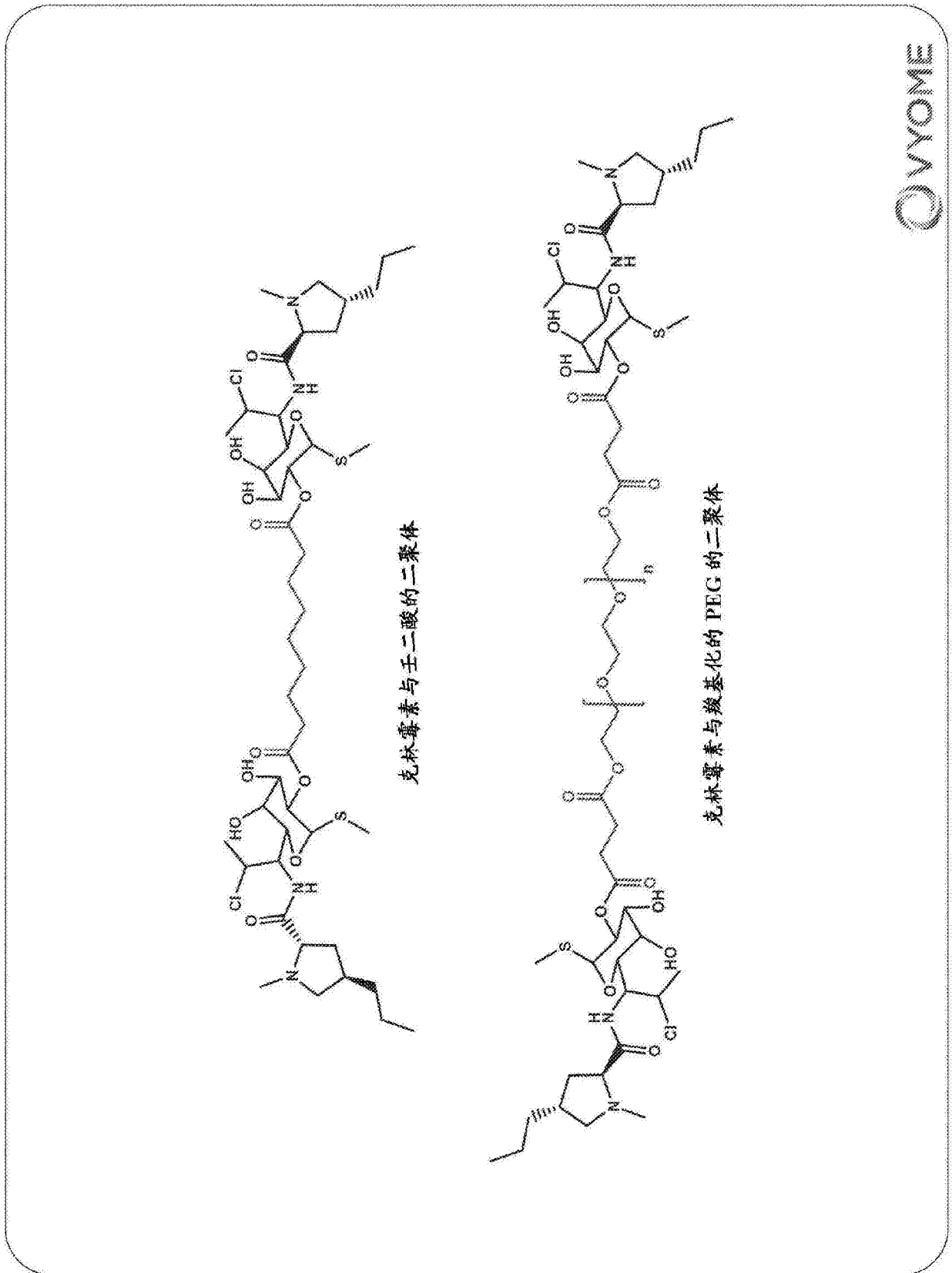


图18

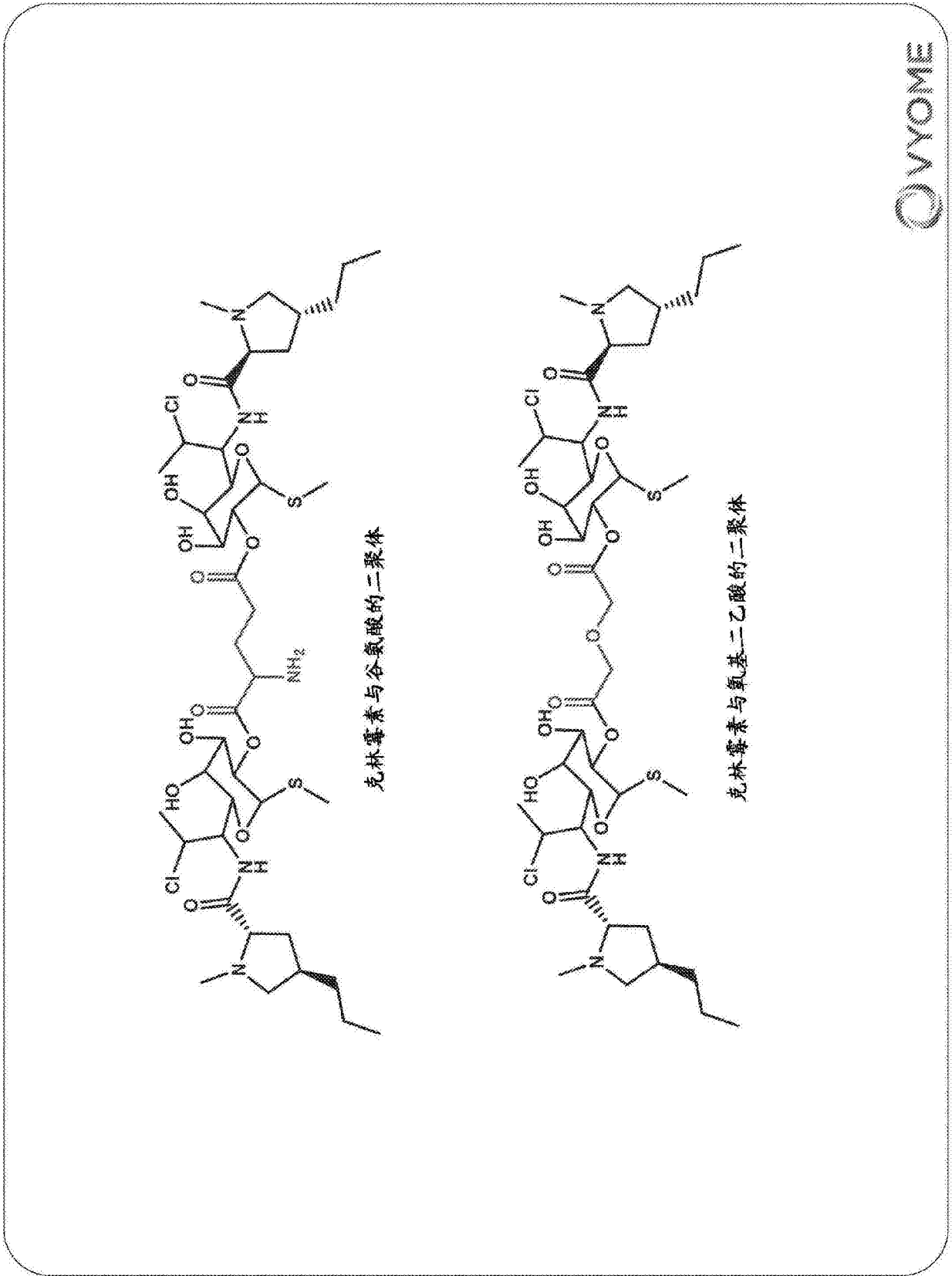
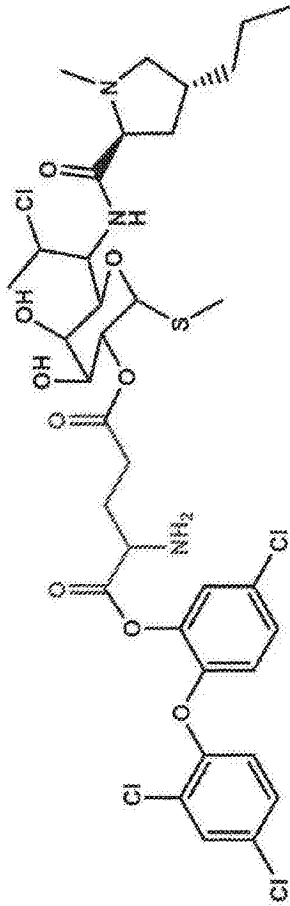
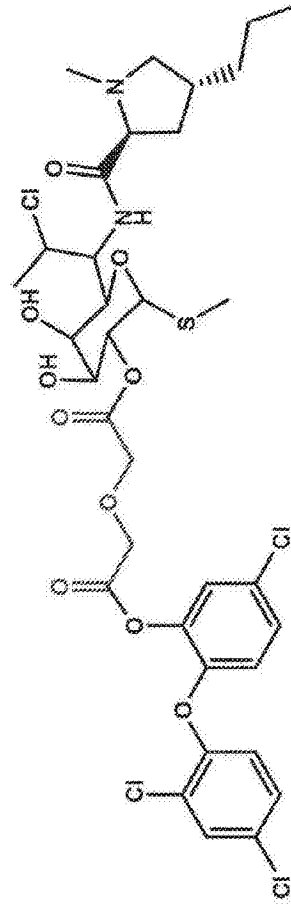


图19



克林霉素三氯生和谷氨酸



克林霉素三氯生和氧基二乙酸

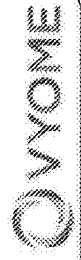
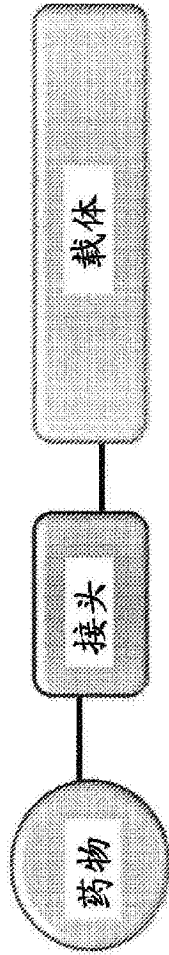


图21

作为前药的抗真菌剂-载体缀合物



药物 - 抗真菌剂，更具体地为抗头皮屑剂
(包括基于氮杂茂的羟基抗真菌药和其它)

接头 - 可裂解的，自发地裂解或被得自马拉色霉菌属的
脂肪酶容易地裂解

载体 - 多种脂肪酸、表面活性剂、聚合物等，以将前药
配制成纳米颗粒

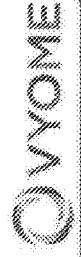


图22

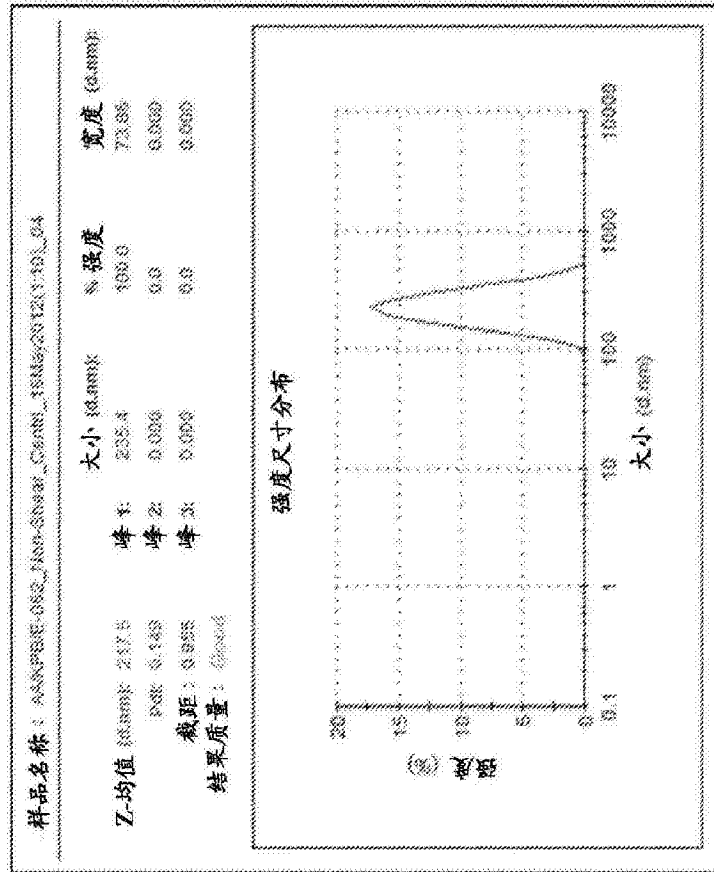


图 23

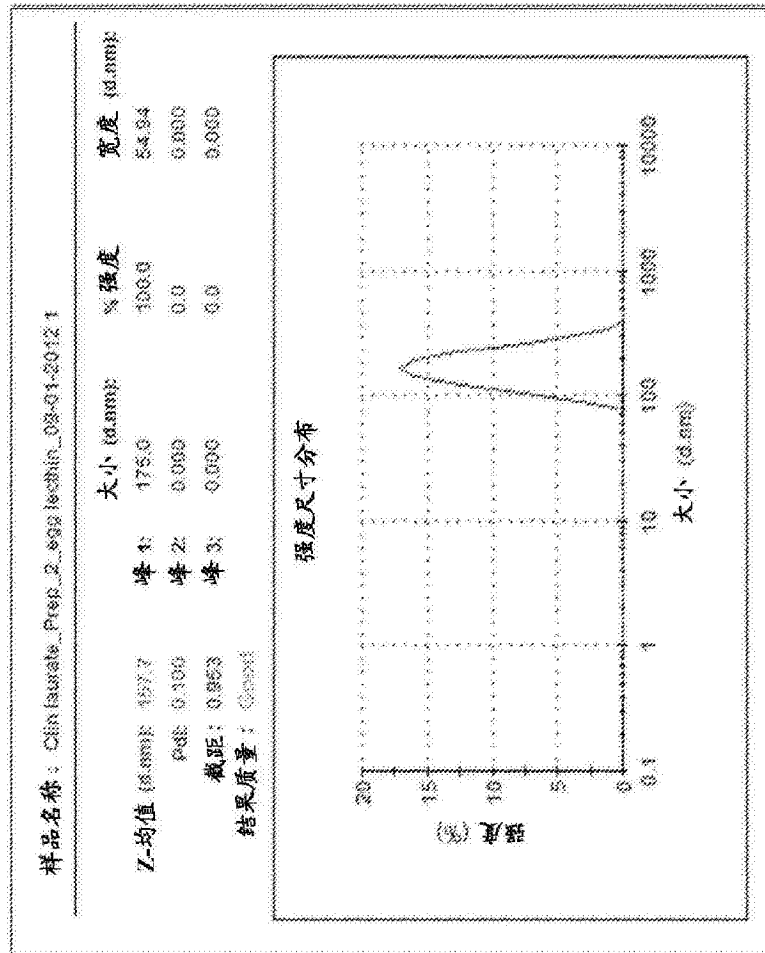
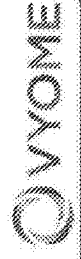


图24

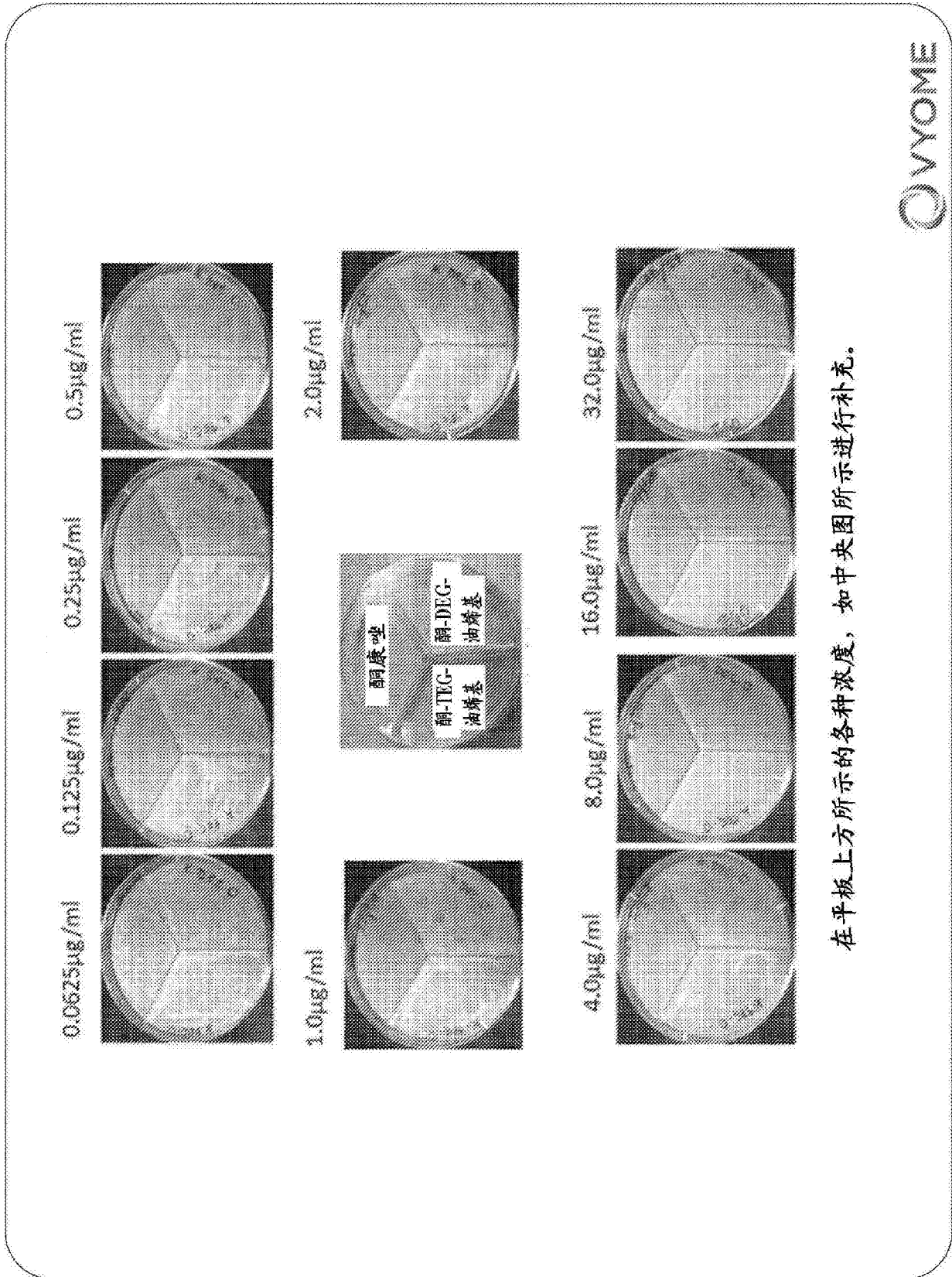


图25

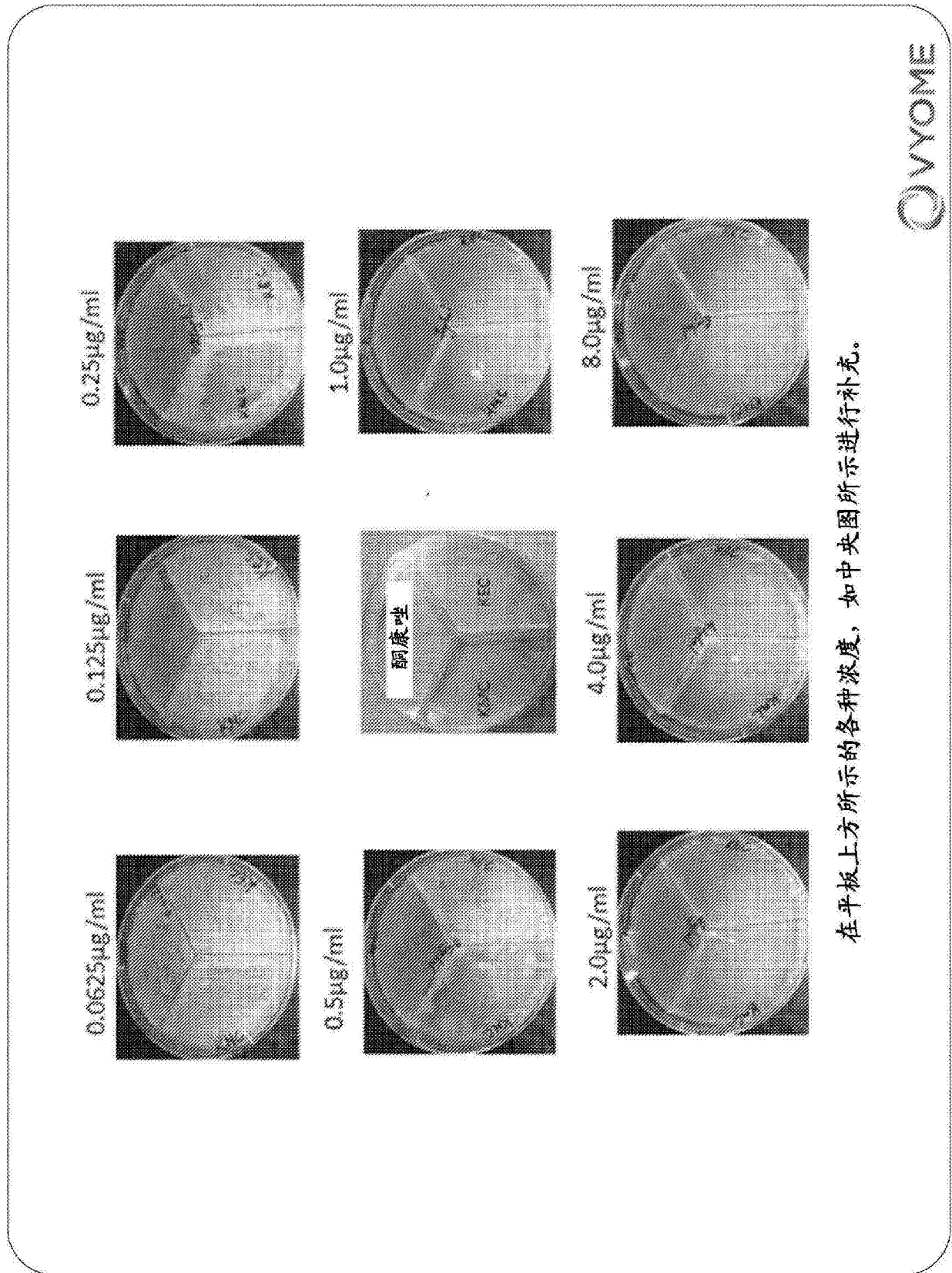


图26

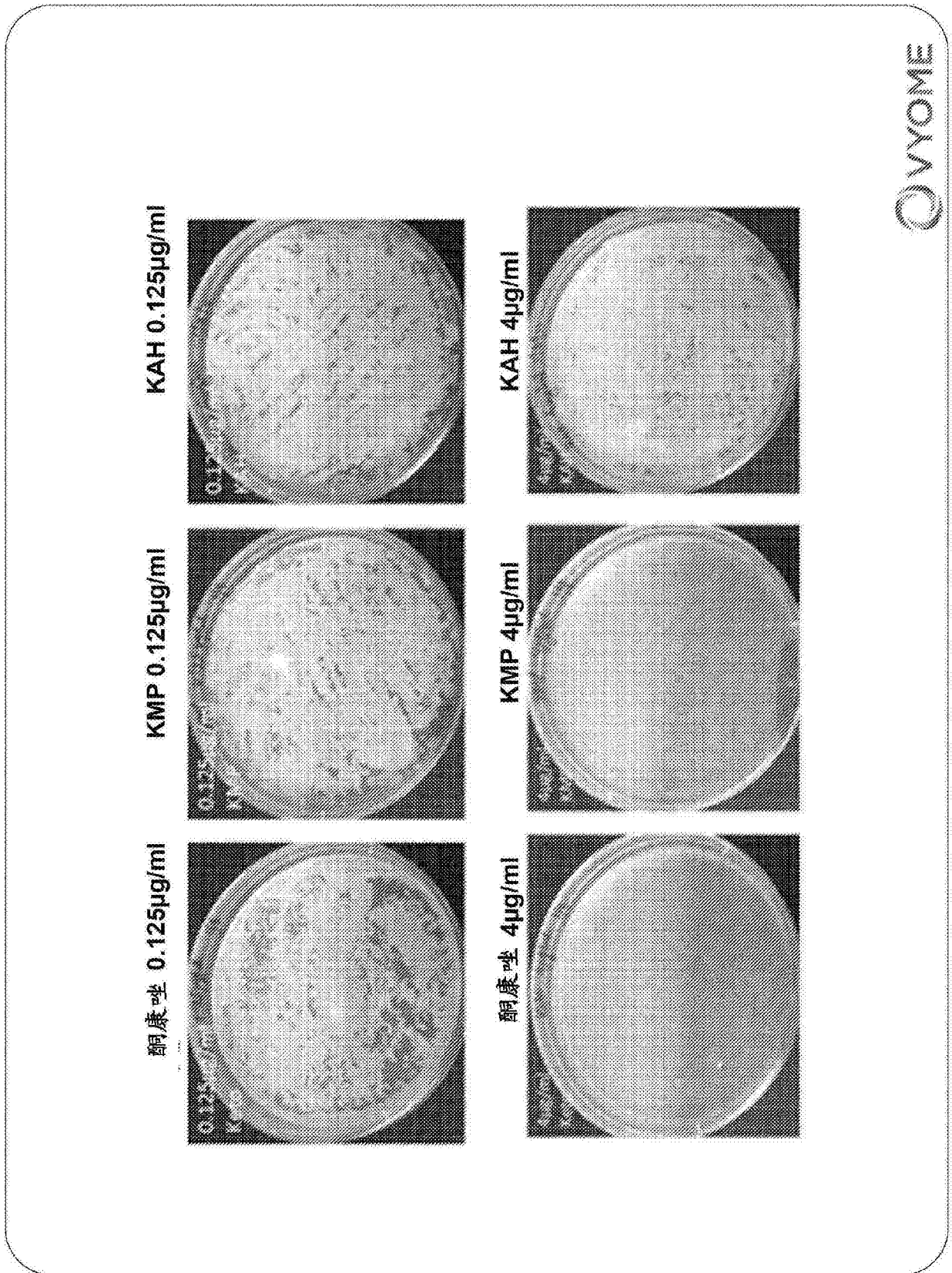


图27

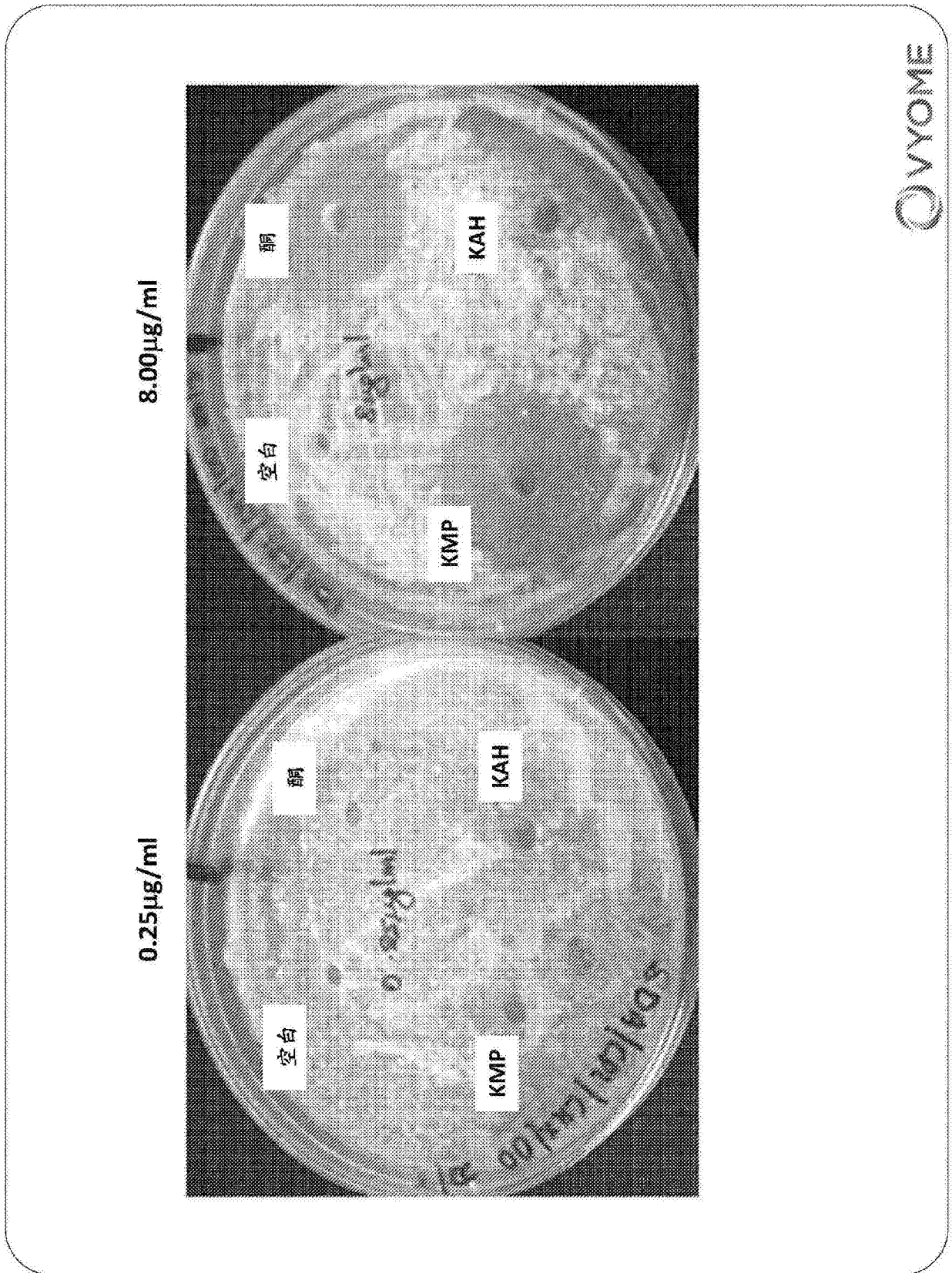


图28

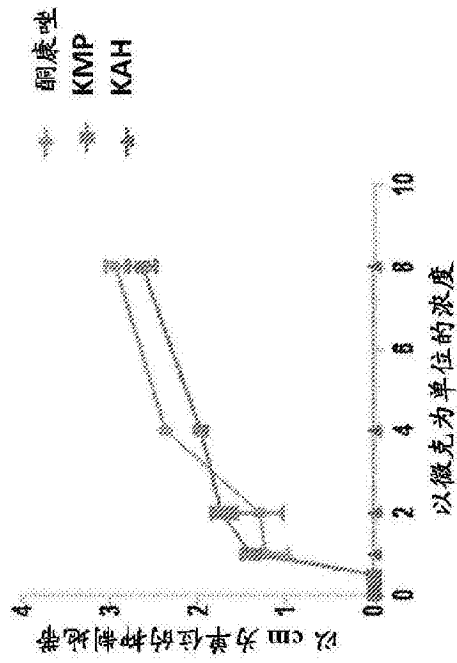
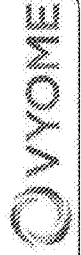


图29

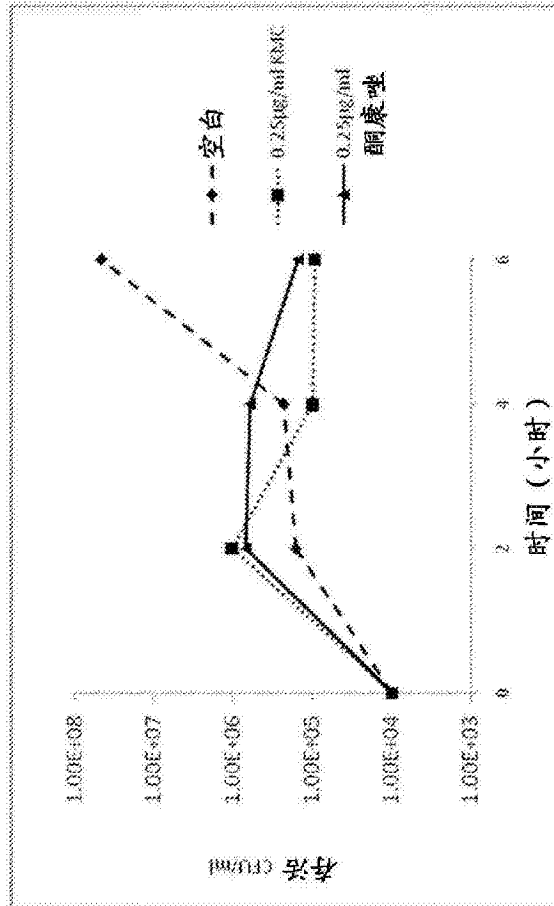
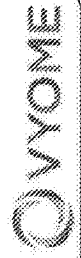


图30

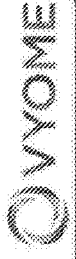
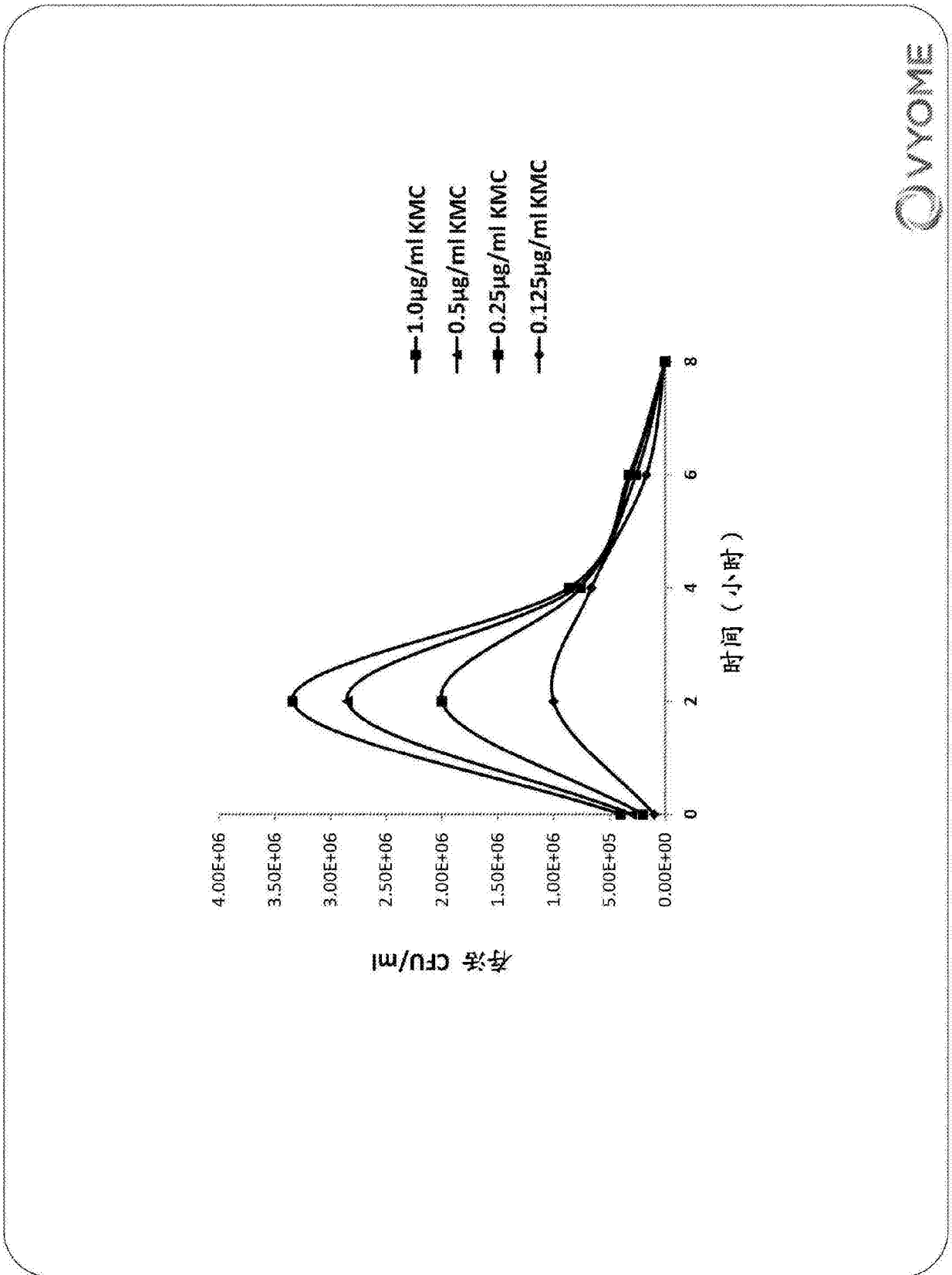


图31A

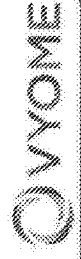
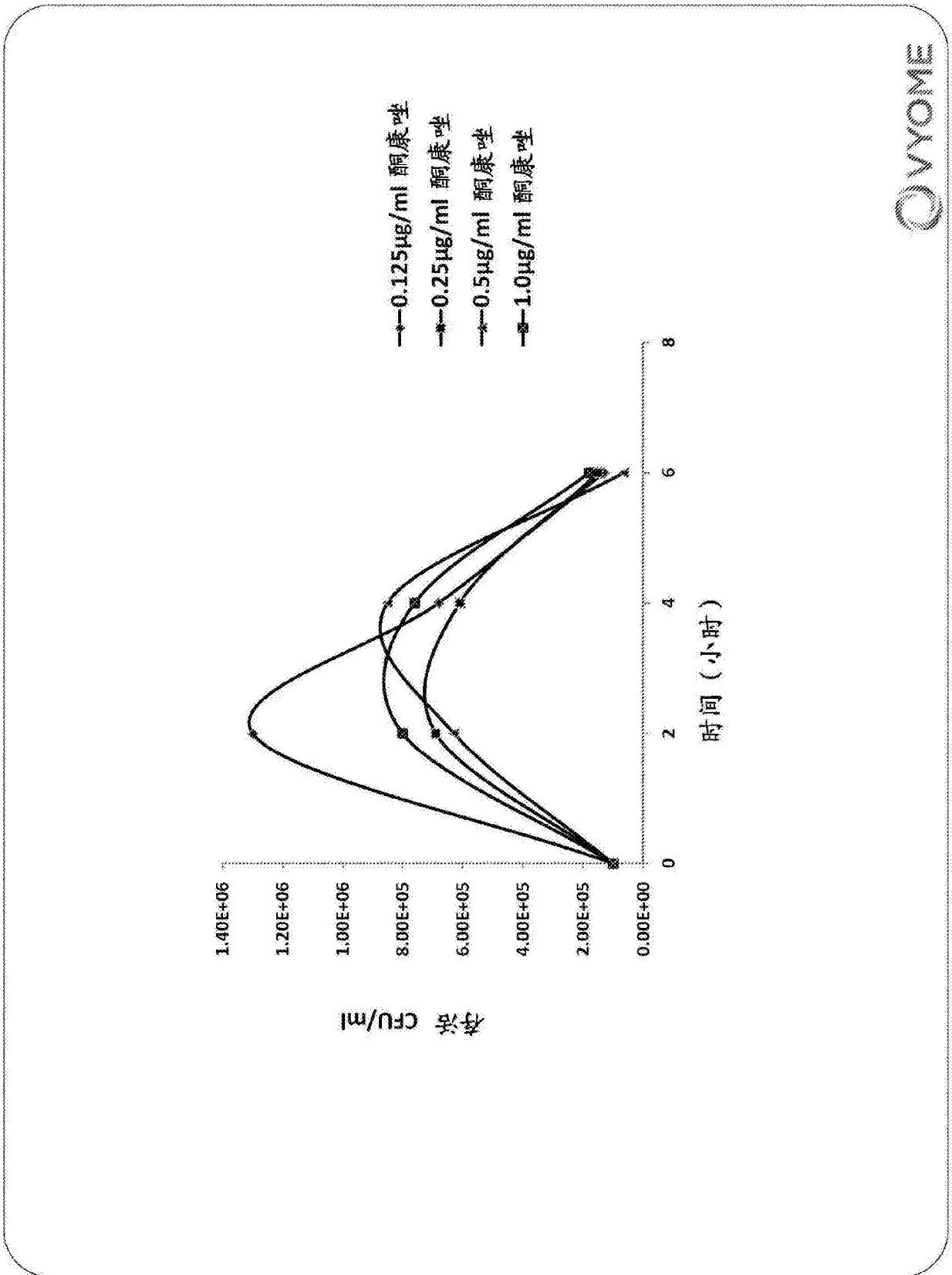


图31B

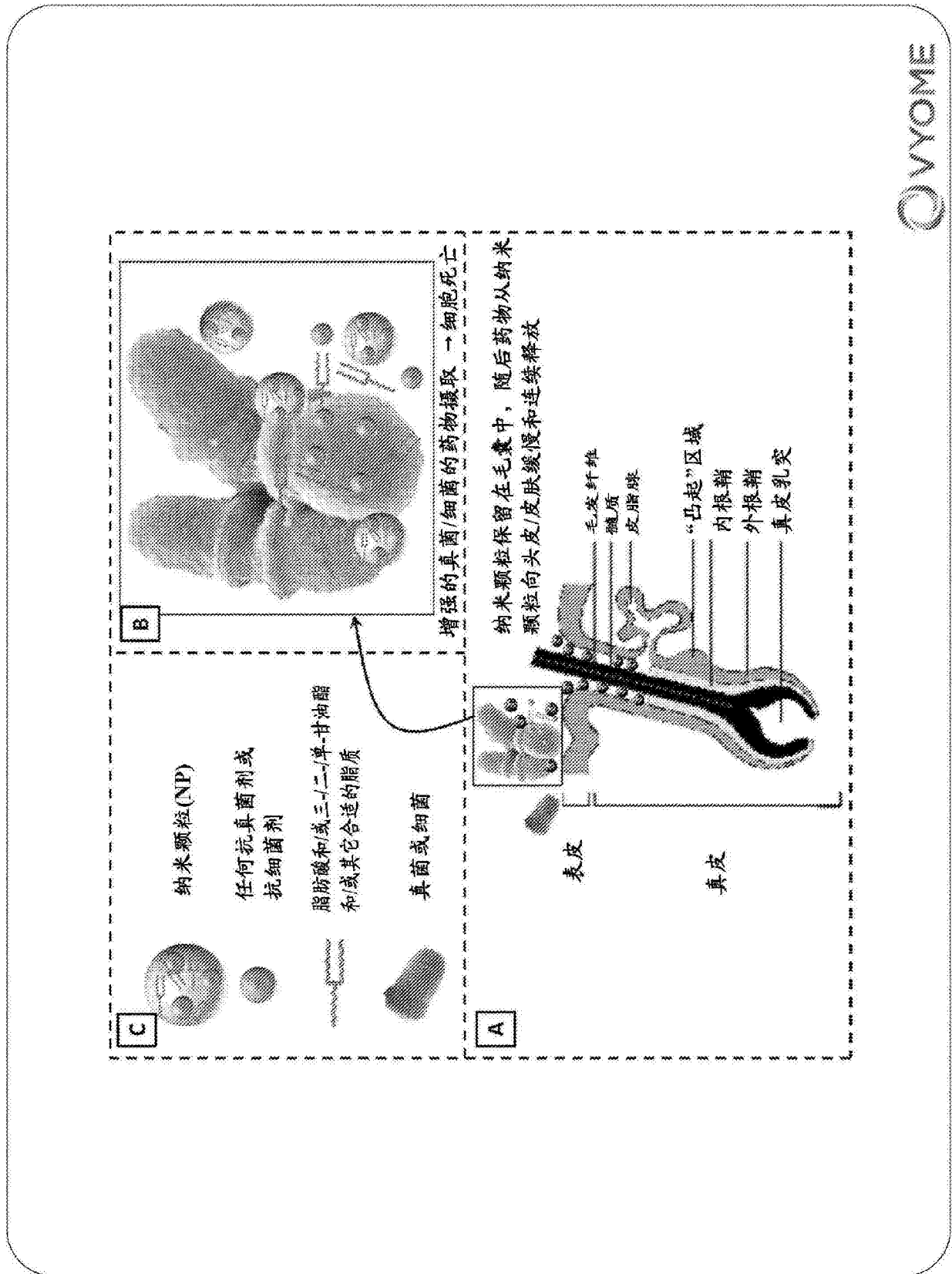


图32