(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2022-548464
(P2022-548464A)
(43)公表日　令和4年11月21日(2022.11.21)

(51)国際特許分類			FI		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｌ	*27/54*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｌ	27/54	４Ｃ０８１
Ａ６１Ｌ	*27/40*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｌ	27/40	４Ｃ０８６
Ａ６１Ｋ	*31/573*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/573	
Ａ６１Ｐ	*29/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	29/00	

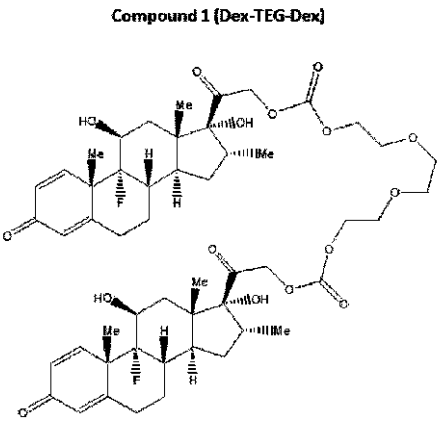
審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全141頁）

(21)出願番号　特願2022-501255(P2022-501255)
(86)(22)出願日　令和2年7月9日(2020.7.9)
(85)翻訳文提出日　令和4年3月7日(2022.3.7)
(86)国際出願番号　PCT/IB2020/000663
(87)国際公開番号　WO2021/005417
(87)国際公開日　令和3年1月14日(2021.1.14)
(31)優先権主張番号　62/872,506
(32)優先日　令和1年7月10日(2019.7.10)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　62/880,737
(32)優先日　令和1年7月31日(2019.7.31)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA
最終頁に続く

(71)出願人　522011296
リップル セラピューティクス コーポレーションズ
カナダ エム５ジー アイエル７ オンタリオ州 トロント カレッジ・ストリート １０１ エムエーアールエス・センター サウスタワー スイート ３００
(74)代理人　100082072
弁理士　清原 義博
(72)発明者　パッラグ，イアン チャールズ
カナダ エム５ジー アイエル７ オンタリオ州 トロント カレッジ・ストリート １０１ エムエーアールエス・センター サウスタワー スイート ３００
(72)発明者　ステイサム，マシュー アレクサンダー
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　二量体ステロイドプロドラッグを含む表面コーティングおよび埋込み可能なデバイス、およびその使用

(57)【要約】
【解決手段】
本開示は表面からの薬物の持続送達のための、および疾患または疾病の処置のための、プロドラッグ二量体から形成された表面コーティングを特徴とする。さらに、埋込み可能な医療デバイスとの組み合わせにおける使用のために薬物の持続送達のためのプロドラッグ二量体から形成された薬物デポが本明細書に提供される。前記二量体ステロイドプロドラッグは、式Ｄ１－Ｌ－Ｄ２によって代表され、Ｄ１およびＤ２は別々にステロイドラジカルであり、ＬはＤ１をＤ２に共有結合するリンカーである。
【選択図】図１


Compound 1 (Dex-TEG-Dex)
HO
OH
Me
Me
H
F
H
O
O
O

【特許請求の範囲】
【請求項１】
物品本体およびステロイド物質を含むシステムであって、ステロイド物質は式（Ａ－ＶＩＩＩ）：
Ｄ１－Ｌ－Ｄ２
の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を含み、
式中、
（ｉ）Ｄ１およびＤ２の各々は別々にステロイドラジカルであり、並びにＬはＤ１をＤ２に共有結合するリンカーであり、
（ｉｉ）ステロイド物質は少なくとも９０％（ｗ／ｗ）の量で式（Ａ－ＶＩＩＩ）の化合物を含む、システム。
【請求項２】
物品本体およびステロイド物質を含む物品であって、ステロイド物質は式（Ａ－ＶＩＩＩ）：
Ｄ１－Ｌ－Ｄ２
の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を含み、
式中、
（ｉ）Ｄ１およびＤ２の各々は別々にステロイドラジカルであり、並びにＬはＤ１をＤ２に共有結合するリンカーであり、
（ｉｉ）ステロイド物質は少なくとも９０％（ｗ／ｗ）の量で式（Ａ－ＶＩＩＩ）の化合物を含む、物品。
【請求項３】
ステロイド物質は第２の本体の形をとり、第２の本体は物品本体とパッケージ化されるか（例えば、キットとして）、物品本体に添付される、請求項１または２のいずれか１つに記載のシステムまたは物品。
【請求項４】
第２の本体は、接着剤、クランプ、またはボルトで物品本体に添付される、請求項３に記載のシステムまたは物品。
【請求項５】
ステロイド物質はコーティングの形態であり、コーティングは物品本体の少なくとも１つの表面上にある（例えば、少なくとも部分的にカバーしている）、請求項１または２のいずれか１つに記載のシステムまたは物品。
【請求項６】
物品本体はインプラント（例えば、センサーの埋込）である、請求項１から５のいずれか１つに記載のシステムまたは物品である。
【請求項７】
ステロイド物質（または第２の本体またはコーティング）は、制御放出賦形剤がない（例えば、５ｗｔ％未満、２ｗｔ％未満、１ｗｔ％未満を含む）、請求項１から６のいずれか１つに記載のシステムまたは物品。
【請求項８】
ステロイド物質は制御放出賦形剤を必要とすることなく、そこから遊離ステロイドの放出を提供する、請求項１から７のいずれか１つに記載のシステムまたは物品。
【請求項９】
ステロイド物質（または物品本体またはコーティング）は、t_{10}がt_{50}の１／１０以上になるような速度で、１００％のウシの血清中で３７℃またはＰＢＳ中で３７℃で、Ｄ１およびＤ２を放出する、請求項１から８のいずれか１つに記載のシステムまたは物品。
【請求項１０】
ステロイド物質（または物品本体またはコーティング）は、０．０１から１０％（ｗ／ｗ）の１つ以上の可塑剤を含む、請求項１から請求項９のいずれか１つに記載のシステム

または物品。
【請求項１１】
ステロイド物質は表面コーティングまたは共インプラント（例えば、物品本体と共に埋込まれた薬物デポ）である、請求項１から１０のいずれか１つに記載のシステムまたは物品。
【請求項１２】
表面コーティングは物品本体の半分以下（４分の１未満、８分の１未満、または１６分の１未満）をコーティングする、請求項１１に記載のシステムまたは物品。
【請求項１３】
表面コーティングは物品本体上で連続層である（例えば、表面コーティングは割れ、破損、隙間などを含まない）、請求項１１に記載のシステムまたは物品。
【請求項１４】
共インプラント（例えば、物品本体と共に埋込まれた薬物デポ）は、ペレット、シリンダー、中空管、マイクロ粒子、ナノ粒子、または成形品から選択される、請求項１１に記載のシステムまたは物品。
【請求項１５】
共インプラント（例えば、物品本体と共に埋込まれた薬物デポ）は、物品本体（例えば、埋込み可能な医療デバイス）と分離している、請求項１１に記載のシステムまたは物品。
【請求項１６】
共インプラント（例えば、物品本体が共に埋込まれた薬物デポ）は、物品本体（例えば、埋込み可能な医療デバイス）に添付される（例えば、接着添付、ねじ止め、ボルト締めされるなど）、請求項１１に記載のシステムまたは物品。
【請求項１７】
Ｄ１およびＤ２はそれぞれ、遊離形態の抗炎症性ステロイド（例えば、デキサメタゾン）、またはその薬学的に許容可能な塩である、請求項１から１６のいずれか１つに記載のシステムまたは物品。
【請求項１８】
Ｄ１およびＤ２はそれぞれ、遊離形態の眼内圧（ＩＯＰ）低下ステロイド（例えば、アネコルタブ）、またはその薬学的に許容可能な塩である、請求項１から１７のいずれか１つに記載のシステムまたは物品。
【請求項１９】
個体へのインプラントを提供する方法であって、前記方法は（ｉ）埋込位置でインプラント物品を個体へ埋込む工程、および（ｉｉ）個体へステロイド物質を埋込む工程を含み、前記ステロイド物質は埋込位置に近接して（例えば、２０ｍｍ内、１０ｍｍ内、５ｍｍ内、３ｍｍ内、またはそれ未満に）埋込まれ、前記ステロイド物質は請求項１から１８のいずれか１つに記載されている通りである、方法。
【請求項２０】
インプラント物品およびステロイド物質は同時に投与される（例えば、ステロイド物質はインプラント物品に添付されるかコーティングされる）、請求項１９に記載の方法。
【請求項２１】
インプラント物品およびステロイド物質は順次投与される（例えば、インプラント物品またはステロイド物質が最初に埋込まれ、その後他のインプラントが埋込まれる）、請求項１９に記載の方法。
【請求項２２】
ステロイド物質は少なくとも１日、１週間、２週間、１ヶ月、またはそれより長い間、個体に埋込まれたままである、請求項１９から２１のいずれか１つに記載の方法。
【請求項２３】
ステロイド物質の少なくとも一部は、埋込位置内または埋込位置の周辺で、生理作用をもたらし（例えば、炎症を軽減する（例えば、炎症反応を最小限にする）、圧力を低下さ

せる（例えば、眼内圧（ＩＯＰ）を低下させる）のに十分な速度で、個体によって取り込まれる、請求項１９から２２のいずれか１つに記載の方法。
【請求項２４】
１００％のウシの血清中で３７℃またはＰＢＳ中で３７℃での速度は、t_{10}がt_{50}の１／１０以上になるようなものである、請求項１９から２３のいずれか１つに記載の方法。
【請求項２５】
埋込位置内または埋込位置の周辺の炎症は（例えば、少なくとも１０％、少なくとも２０％、少なくとも３０％、少なくとも５０％）減少する、請求項１９から２４のいずれか１つに記載の方法。
【請求項２６】
埋込位置内または埋込位置の周辺の炎症は、線維性層の厚み（例えばμｍ）、コラーゲン量（例えばμＭ）、ヒドロキシプロリン量（例えばμＭ）、炎症細胞数（例えばマクロファージ、異物巨細胞などの数）、炎症細胞型（例えば筋線維芽細胞）、炎症性サイトカイン（例えばＩＬ－１β、ＴＮＦ－αなど）、または同様のものによって、測定される。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
相互参照
本出願は、２０１９年７月１０日に出願された米国仮特許出願第６２／８７２，５０６号と、２０１９年７月３１日に出願された米国仮特許出願第６２／８８０，７３７号の利益を主張するものであり、これらの文献は参照により全体として本明細書に組み込まれる。
【背景技術】
【０００２】
デバイスの表面に対する適切な生物学的反応は生体適合性にとって重大である。医療デバイス、またはそのコーティングはさらに、（例えば、薬物デポを含む医療デバイスを用いるなど）生物活性剤の送達のためのリポジトリとして役立ち得る。薬物の放出を制御するために使用されるコーティングまたは薬物デポは、有害な生物学的反応をもたらすことを回避しなければならず（例えば、炎症反応を引き起こさない）、所望の放出特性を産生しなければならず、機械的か医療デバイスに要求される他の決定的性質に悪影響をおよぼしてはならない。さらに、活性剤が医薬品の場合、長期間にわたって医療デバイスから局所的に薬物を放出することは多くの場合望ましい。
【０００３】
生物活性剤を放出の画定された特性で送達することを提供する薬物送達プラットフォームが必要とされる。
【発明の概要】
【０００４】
ある実施形態では、第１の構成要素および第２の構成要素を含むような多構成要素システムが本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、第１の構成要素は、埋込み可能なセンサー、埋込み可能な薬物デポまたは送達デバイス、あるいは他の埋込み可能な物品またはデバイス、例えば有害な生物学的反応（例えば炎症反応）をもたらすことは観察されるか有害な生物学的反応（例えば炎症反応）をもたらす疑いのある埋込み可能な物品または埋込み可能なデバイスなど、埋込み可能な物品を含む。ある実施形態では、第２の構成要素は第１の構成要素と近い関係にあるか、または第１の構成要素が個体に埋込まれる場合に、第１の構成要素と近い関係にあるように構成される。いくつかの実施形態では、第２の構成要素は、第１の構成要素の表面上で（例えば第１の構成要素の１つ以上の表面を少なくとも部分的にコーティングする）構成されたコーティングである。ある実施形態では、第２の構成要素は、第１の構成要素（例えばその表面）に添付させられるか粘着させられる第２の物品（例えば共インプラント）である。他の実施形態では、第２の構成要

素は、個体へ埋込まれた場合、第１の構成要素と近い関係で構成されるような様式で埋込まれる明確な物品から成る。ある例では、第２の構成要素が第１の構成要素と近い関係で構成される場合、有害な生物学的反応（例えば炎症反応）は防がれるか、妨げられる（例えば、第１の構成要素が第２の構成要素がない時に投与される場合に観察される反応と比較して、減少する）。ある実施形態では、さらに、第１の構成要素との関係から別々に、第２の構成要素が本明細書に提供される。

【０００５】

ある実施形態では、本明細書に記載された第２の構成要素は、式（Ａ－ＶＩＩＩ）：Ｄ１－Ｌ－Ｄ２（Ａ－ＶＩＩＩ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩など、本明細書に提供される任意の適切な化合物を含む。

【０００６】

ある実施形態では、Ｄ１とＤ２の各々は、別々に、ステロイドから形成されたラジカルである（例えば、本明細書ではステロイドまたはステロイドラジカルとも呼ばれる）。ある実施形態では、ＬはＤ２にＤ１を結合するリンカーである。特定の実施形態では、ＬはＤ２にＤ１を共有結合するリンカーである。

【０００７】

いくつかの実施形態では、第２の構成要素は任意の適切な量の化合物（例えば式（Ａ－ＶＩＩＩ）の）を含む。いくつかの実施形態では、第２の構成要素は少なくとも５０％（ｗ／ｗ）（例えば少なくとも６０％（ｗ／ｗ）、少なくとも７０％（ｗ／ｗ）、少なくとも８０％（ｗ／ｗ）、少なくとも９０％（ｗ／ｗ）、少なくとも９５％（ｗ／ｗ）、少なくとも９８％（ｗ／ｗ）、少なくとも９９％（ｗ／ｗ）など）を含む。いくつかの実施形態では、第２の構成要素は、制御放出（例えばポリマー）マトリックスのような制御放出賦形剤がないか、またはほぼない。ある実施形態では、（例えば本明細書に記載されるように高濃度）の化合物を含む（例えば低濃度の制御放出賦形剤の有無に関わらない）化合物（例えばコーティングまたは共インプラント）は、良好な放出特性および／または動態を有する。例えば、いくつかの例では、組織（例えば個々の）、血清（例えば個々またはウシの血清（例えば放出動態および／または放出特性を測定するために利用された基準））、または緩衝液（リン酸緩衝食塩水、ＰＢＳなど）中の化合物および／またはその構成部分（例えば、それらの遊離（非ラジカル）形態のＤ１およびＤ２）の持続放出である。そのような放出特性は、約３７°Ｃなど（例えば個体の身体中、または個体の温度を模倣する温度として）、任意の適切な温度で決定される。いくつかの実施形態では、化合物および／またはその構成部分持続放出は、（例えば遊離形態の）は、少なくとも１か月、少なくとも２か月、少なくとも３か月、またはそれ以上の期間にわたって（例えば本明細書に記載される条件下で）達成される。ある実施形態では、化合物および／またはその構成部分の放出は、ゼロ次またはゼロ次に近い。

【０００８】

特定の実施形態では、本明細書に記載されるように、第２の構成要素でコーティングされる物品（例えばセンサーのような埋込み可能なデバイス）が、本明細書に提供される。他の特定の実施形態では、第１の物品に添付された第２の物品を有する第１の物品（例えばセンサーのような埋込み可能なデバイス）が本明細書に提供され、第２の物品は本明細書に記載されるように、第２の構成要素であるか、第２の構成要素を含む。さらなる別の実施形態では、第１の物品（例えばセンサーのような埋込み可能なデバイス）および本明細書に記載されるように、第２の構成要素を含むような、第２の物品を含むキットが本明細書に提供される。ある実施形態では、第１の物品（例えばセンサーのような埋込み可能なデバイス）および本明細書に記載されるように、第２の構成要素を含むような、第２の物品を含む組成物が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、第１の物品（例えばセンサーのような埋込み可能なデバイス）を第１の物品を含む（例えばその必要がある）個体へ埋込む方法が本明細書に提供され；プロセスは（１）第１の物品を個体に埋込む工程；および（２）第２の物品（例えば本明細書に記載されるように、第２の構成要素を

含むような）を個体へ埋込む工程であって、第２の物品は第１の物品の近くに埋込まれる、工程を含む。特定の実施形態では、第２の物品は第１の物品に十分に近くに埋込まれ、そうすることで有害な生物学的反応（例えば炎症反応）を防ぐか妨げるようになる（例えばこのような有害な生物学的反応は、第１の構成要素が第２の構成要素がない時に埋込まれた場合に観察される反応と比較して減少する）。

【０００９】

ある実施形態では、物品のボディおよびステロイド物質を含むシステムが本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、物品のボディおよびステロイド物質を含む物品が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、ステロイド物質は式（Ａ－ＶＩＩＩ）：

Ｄ１－Ｌ－Ｄ２（Ａ－ＶＩＩＩ）

の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を含む。

【００１０】

いくつかの実施形態では、Ｄ１およびＤ２の各々は別々にステロイドラジカルであり、ＬはＤ２にＤ１を共有結合するリンカーである。いくつかの実施形態では、ステロイド物質は、少なくとも９０％（ｗ／ｗ）の量で式（Ａ－ＶＩＩＩ）の化合物を含む。

【００１１】

いくつかの実施形態では、物品のボディおよびステロイド物質を含むシステムが本明細書に提供され、ステロイド物質は式（Ａ－ＶＩＩＩ）：

Ｄ１－Ｌ－Ｄ２（Ａ－ＶＩＩＩ）

の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を含み、

式中

（ｉ）Ｄ１およびＤ２の各々は別々にステロイドラジカルであり、ＬはＤ２にＤ１を共有結合するリンカーであり、

（ｉｉ）ステロイド物質は少なくとも９０％（ｗ／ｗ）の量で式（Ａ－ＶＩＩＩ）の化合物を含む。

【００１２】

いくつかの実施形態では、物品のボディおよびステロイド物質を含む物品が本明細書に提供され、ステロイド物質は式（Ａ－ＶＩＩＩ）：

Ｄ１－Ｌ－Ｄ２（Ａ－ＶＩＩＩ）

の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を含み、

式中

（ｉ）Ｄ１およびＤ２の各々は別々にステロイドラジカルであり、ＬはＤ２にＤ１を共有結合するリンカーであり、

（ｉｉ）ステロイド物質は少なくとも９０％（ｗ／ｗ）の量で式（Ａ－ＶＩＩＩ）の化合物を含む。

【００１３】

いくつかの実施形態では、ステロイド物質は第２のボディの形態である。いくつかの実施形態では、第２のボディは物品のボディとパッケージ化される。いくつかの実施形態では、第２のボディは物品のボディとキットとしてパッケージ化される。いくつかの実施形態では、第２のボディは本体から分離する。いくつかの実施形態では、第２のボディは物品のボディに添付される。いくつかの実施形態では、第２のボディは物品のボディに直接添付される。いくつかの実施形態では、第２のボディは接着剤、クランプ、ワッシャー、ボルトなど（例えばねじ）で物品のボディに添付される。

【００１４】

いくつかの実施形態では、ステロイド物質は、表面コーティング、薬物デポ、物品、または、本明細書に記載された化合物を含むような本明細書に記載された他の物質あるいは形態である。

【００１５】

いくつかの実施形態では、ステロイド物質はコーティングの形態である。いくつかの実施形態では、ステロイド物質は物品のボディ上のコーティングである。いくつかの実施形

態では、ステロイド物質は物品のボディの少なくとも１つの表面をコーティングする。いくつかの実施形態では、ステロイド物質は物品のボディを少なくとも部分的にカバーするコーティングである。いくつかの実施形態では、ステロイド物質はコーティングの形態であり、コーティングは物品のボディの少なくとも１つの表面にある（例えば少なくとも部分的にカバーする）。

【００１６】

いくつかの実施形態では、物品のボディはインプラントである。いくつかの実施形態では、物品のボディはセンサーのインプラントである。いくつかの実施形態では、物品のボディは埋込み可能なデバイスである。いくつかの実施形態では、物品のボディは埋込み可能な医療デバイスである。いくつかの実施形態では、物品のボディは例えばプロステーシス、メッシュ、ステントなど、本明細書に提供された埋込み可能なデバイスである。

【００１７】

いくつかの実施形態では、ステロイド物質は、５ｗｔ％未満、２ｗｔ％未満、または１ｗｔ％未満の制御放出賦形剤を含む。いくつかの実施形態では、ステロイド物質（例えば第２のボディまたはコーティング）は制御放出賦形剤がない。

【００１８】

いくつかの実施形態では、ステロイド物質は、遊離ステロイドの制御放出をそこから提供する。いくつかの実施形態では、ステロイド物質は、制御放出賦形剤を必要とすることなく遊離ステロイドの制御放出をそこから提供する。いくつかの実施形態では、ステロイド物質（例えば物品のボディまたはコーティング）は制御された速度でＤ１およびＤ２を放出する。いくつかの実施形態では、ステロイド物質（例えば物品のボディまたはコーティング）は安定した速度でＤ１およびＤ２を放出する。いくつかの実施形態では、ステロイド物質（例えば物品のボディまたはコーティング）は制御されて安定した速度でＤ１およびＤ２を放出する。いくつかの実施形態では、ステロイド物質（例えば物品のボディまたはコーティング）は、ステロイド物質の最外層の連続溶解を通じてＤ１およびＤ２を放出する。いくつかの実施形態では、ステロイド物質（例えば物品のボディまたはコーティング）は表面浸食を通じてＤ１およびＤ２を放出する。いくつかの実施形態では、ステロイド物質（例えば物品のボディまたはコーティング）は、ウシの血清またはリン酸緩衝食塩水（ＰＢＳ）中でステロイド物質（例えば物品のボディまたはコーティング）の溶解速度でＤ１およびＤ２を放出する。いくつかの実施形態では、ステロイド物質（例えば物品のボディまたはコーティング）は、t_{10}がt_{50}の１／１０以上になるような速度で、ウシの血清中で３７℃またはリン酸緩衝食塩水（ＰＢＳ）中で３７℃でＤ１およびＤ２を放出する。

【００１９】

いくつかの実施形態では、ステロイド物質（例えば物品のボディまたはコーティング）は、少なくとも０．０１％（ｗ／ｗ）、０．１％（ｗ／ｗ）、１％（ｗ／ｗ）、１０％（ｗ／ｗ）、またはそれ以上の１以上の可塑剤を含む。いくつかの実施形態では、ステロイド物質（例えば物品のボディまたはコーティング）は、最大で１０％（ｗ／ｗ）、１％（ｗ／ｗ）、０．１％（ｗ／ｗ）、０．０１％（ｗ／ｗ）、またはそれ未満の１以上の可塑剤を含む。いくつかの実施形態では、ステロイド物質（例えば物品のボディまたはコーティング）は、０．０１～１０％（ｗ／ｗ）の１以上の可塑剤を含む。

【００２０】

いくつかの実施形態では、ステロイド物質は表面コーティングである。いくつかの実施形態では、コーティングは物品のボディの全体（例えばワッシャー）をコーティングする。いくつかの実施形態では、表面コーティングは物品のボディの断片をコーティングする。いくつかの実施形態では、表面コーティングは、物品のボディの半分以下、４分の１、８分の１、１６分の１、またはそれ未満をコーティングする。いくつかの実施形態では、表面コーティングは、物品のボディの少なくとも１６分の１、８分の１、４分の１、半分、またはそれ以上をコーティングする。

【００２１】

いくつかの実施形態では、表面コーティングは物品のボディ上の連続層である。いくつかの実施形態では、表面コーティングは物品のボディの少なくとも一部の連続層である。いくつかの実施形態では、表面コーティングは割れ、破損、隙間などを含まない。いくつかの実施形態では、表面コーティングは表面コーティングの層が連続のままであるように溶解する。

【００２２】

いくつかの実施形態では、ステロイド物質は共インプラントである。いくつかの実施形態では、共インプラントは薬物デポである。いくつかの実施形態では、ステロイド物質は物品のボディと共に同時に埋込まれた薬物デポである。

【００２３】

いくつかの実施形態では、共インプラント（例えば物品のボディと共に同時に埋込まれた薬物デポ）は、物品のボディと分離している。いくつかの実施形態では、共インプラントは物品のボディと分離して埋込まれる。

【００２４】

いくつかの実施形態では、共インプラント（物品のボディと共に同時に埋込まれた薬物デポ）は、ペレット、シリンダー、中空管、マイクロ粒子、ナノ粒子、または成形品から選択される。

【００２５】

いくつかの実施形態では、共インプラントは物品のボディ上で、または物品のボディと埋込まれる。

【００２６】

いくつかの実施形態では、物品のボディは埋込み可能な医療デバイスである。いくつかの実施形態では、共インプラント（例えば物品のボディと共に同時に埋込まれた薬物デポ）は、物品のボディに添付される。いくつかの実施形態では、共インプラントは、物品のボディに接着添付、ねじ止め、ボルト締め、または別の方法で添付される。

【００２７】

いくつかの実施形態では、共インプラントはステロイド物質でコーティングされる。いくつかの実施形態では、共インプラントはコーティングされたデバイスまたはコーティングされた物質である。いくつかの実施形態では、共インプラントはコーティングされた医療ハードウェアである。いくつかの実施形態では、コーティングされた医療ハードウェアはデバイスの構成要素である。いくつかの実施形態では、デバイスは医療デバイスである。いくつかの実施形態では、デバイスは埋込み可能な医療デバイスである。

【００２８】

いくつかの実施形態では、Ｄ１およびＤ２はそれぞれ、それらの遊離形態で、本明細書に提供されたステロイド、またはその薬学的に許容可能な塩である。いくつかの実施形態では、Ｄ１およびＤ２はそれぞれ、それらの遊離形態で、抗炎症性ステロイド、またはその薬学的に許容可能な塩である。いくつかの実施形態では、Ｄ１およびＤ２はそれぞれ、それらの遊離形態で、本明細書に提供された抗炎症性ステロイド、またはその薬学的に許容可能な塩である。いくつかの実施形態では、Ｄ１およびＤ２はそれぞれ、それらの遊離形態で、コルチコステロイド（例えば本明細書に提供されたように）、またはその薬学的に許容可能な塩である。いくつかの実施形態では、Ｄ１およびＤ２はそれぞれ、それらの遊離形態で、グルココルチコイド（例えば本明細書に提供されたように）、またはその薬学的に許容可能な塩である。いくつかの実施形態では、Ｄ１およびＤ２はそれぞれ、別々に、それらの遊離形態で、デキサメタゾン、トリアムシノロン、トリアムシノロンアセトニド、プレドニゾロン、ヒドロコルチゾン、ベタメタゾン、およびプレドニゾン、その薬学的に許容可能な塩から選択される。いくつかの実施形態では、Ｄ１およびＤ２はそれぞれ、それらの遊離形態で、デキサメタゾン、またはその薬学的に許容可能な塩である。いくつかの実施形態では、Ｄ１およびＤ２はそれぞれ、それらの遊離形態で、眼内圧（ＩＯＰ）低下ステロイド、またはその薬学的に許容可能な塩である。いくつかの実施形態では、Ｄ１およびＤ２はそれぞれ、それらの遊離形態で、本明細書に提供された眼内圧（ＩＯ

Ｐ）低下ステロイド、またはその薬学的に許容可能な塩である。いくつかの実施形態では、Ｄ１およびＤ２はそれぞれ、それらの遊離形態で、アネコルタブ、またはその薬学的に許容可能な塩である。

【００２９】

いくつかの実施形態では、個体へインプラントを提供する方法が、本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、方法は埋込位置で個体へインプラントを埋込む工程を含む。いくつかの実施形態では、方法は個体へステロイド物質を埋込む工程を含む。いくつかの実施形態では、ステロイド物質は埋込位置に近接して埋込まれる。いくつかの実施形態では、ステロイド物質は２０ｍｍ内、１０ｍｍ内、５ｍｍ内、３ｍｍ内、またはそれ未満の埋込位置で埋込まれる。いくつかの実施形態では、ステロイド物質は３ｍｍ内、５ｍｍ内、１０ｍｍ内、２０ｍｍ内、またはそれ以上の埋込位置で埋込まれる。いくつかの実施形態では、ステロイド物質は３ｍｍ～２０ｍｍ内の埋込位置で埋込まれる。いくつかの実施形態では、ステロイド物質は本明細書の他の場所に記載されているとおりである。

【００３０】

ある実施形態では、個体へのインプラントを提供する方法が本明細書に提供され、前記方法は（ｉ）埋込位置でインプラント物品を個体へ埋込む工程、および（ｉｉ）個体へステロイド物質を埋込む工程を含み、前記ステロイド物質は埋込位置に近接して（例えば、２０ｍｍ内、１０ｍｍ内、５ｍｍ内、３ｍｍ内、またはそれ未満に）埋込まれ、前記ステロイド物質は本明細書の他の場所に記載されているとおりである。

【００３１】

いくつかの実施形態では、インプラント物品およびステロイド物質は同時に投与される。いくつかの実施形態では、ステロイド物質はインプラント物品に添付されるかインプラント物品上でコーティングされる。いくつかの実施形態では、インプラント物品およびステロイド物質は同時に投与され、およびステロイド物質はインプラント物品に添付される。いくつかの実施形態では、インプラント物品およびステロイド物質は同時に投与され、およびステロイド物質はインプラント物品上でコーティングされる。いくつかの実施形態では、インプラント物品および／またはステロイド物質は手術後に投与される。

【００３２】

いくつかの実施形態では、インプラント物品およびステロイド物質は順次投与される。いくつかの実施形態では、インプラント物品はステロイド物質の前に埋込まれる。いくつかの実施形態では、インプラント物品はステロイド物質の後に埋込まれる。いくつかの実施形態では、インプラント物品および／またはステロイド物質は手術後に投与される。

【００３３】

いくつかの実施形態では、ステロイド物質は手術後の処置の間、個体へ埋込まれたままである。いくつかの実施形態では、ステロイド物質は物品のボディの寿命の間、個体へ埋込まれたままである。いくつかの実施形態では、ステロイド物質は個体の回復期間の間、個体へ埋込まれたままである。いくつかの実施形態では、ステロイド物質は少なくとも１日、１週間、２週間、１ヶ月、またはそれより長い間、個体に埋込まれたままである。いくつかの実施形態では、ステロイド物質は最大で１ヶ月、２週間、１週間、１日、またはそれ未満の間、個体に埋込まれたままである。

【００３４】

いくつかの実施形態では、ステロイド物質、またはその放出製剤は、個体の回復期間の間、個体によって取り込まれる。いくつかの実施形態では、ステロイド物質の少なくとも一部、またはその放出製剤は、個体中で生理作用を産生するのに十分な速度で個体によって取り込まれる。いくつかの実施形態では、ステロイド物質の少なくとも一部は、個体の埋込位置内または埋込位置の周辺で生理作用を産生するのに十分な速度で個体によって取り込まれる。いくつかの実施形態では、１００％のウシの血清中で３７℃またはＰＢＳ中で３７℃での速度は、t_{10}がt_{50}の１／１０以上になるようなものである。

【００３５】

いくつかの実施形態では、ステロイド物質、またはその放出製剤は、埋込位置内または

埋込位置の周辺で炎症を減少させ、圧力を低下させるなどする。いくつかの実施形態では、ステロイド物質、またはその放出製剤は、埋込位置内または埋込位置の周辺で、炎症反応を減少させ、眼内圧（ＩＯＰ）を低下させるなどする。いくつかの実施形態では、埋込位置は本明細書の他の場所に記載されている。

【００３６】

いくつかの実施形態では、埋込位置内または埋込位置の周辺の炎症は、少なくとも１０％、少なくとも２０％、少なくとも３０％、少なくとも５０％減少する。いくつかの実施形態では、埋込位置内または埋込位置の周辺の圧力は、少なくとも１０％、少なくとも２０％、少なくとも３０％、少なくとも５０％低下する。

【００３７】

いくつかの実施形態では、埋込位置内または埋込位置の周辺の炎症は、線維性層の厚み（例えばμｍ）、コラーゲン量（例えばμＭ）、ヒドロキシプロリン量（例えばμＭ）、炎症細胞数（例えばマクロファージ、異物巨細胞などの数）、炎症細胞型（例えば筋線維芽細胞）、炎症性サイトカイン（例えばＩＬ－１β、ＴＮＦ－αなど）、または同様のものによって、測定される。

【００３８】

ある実施形態では、本発明は、表面コーティングを含む物品を特徴とし、表面コーティングは式（Ａ－ＶＩＩＩ）：

Ｄ１－Ｌ－Ｄ２（Ａ－ＶＩＩＩ）

の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を含み、式中、（ｉ）Ｄ１およびＤ２の各々は、別々に、ステロイドから形成されたラジカルであり、ＬはＤ１をＤ２に共有結合するリンカーであり、（ｉｉ）表面コーティングの少なくとも９０％（ｗ／ｗ）（例えば、少なくとも９２％、９４％、９６％、９８％、９９％、またはそれ以上（ｗ／ｗ））は、式（Ａ－ＶＩＩＩ）の化合物であり、（ｉｉｉ）表面コーティングは制御放出賦形剤がなく、および（ｉｖ）t_{10}がt_{50}の１／１０以上になるような速度で、Ｄ１およびＤ２は１００％のウシの血清中で３７℃またはＰＢＳ中で３７℃で、コーティングされた表面から放出される。

【００３９】

いくつかの実施形態では、表面コーティングは制御放出表面コーティングである。

【００４０】

ある例では、本発明は薬物デポを含む埋込み可能な医療デバイスを特徴とし、薬物デポは式（Ａ－ＶＩＩＩ）：

Ｄ１－Ｌ－Ｄ２（Ａ－ＶＩＩＩ）

の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を含み、式中、（ｉ）Ｄ１およびＤ２の各々は、別々に、ステロイドから形成されたラジカルであり、ＬはＤ１をＤ２に共有結合するリンカーであり、（ｉｉ）薬物デポの少なくとも７０％（ｗ／ｗ）（例えば、少なくとも７５％、８０％、８５％、９０％、９２％、９４％、９６％、９８％、または９９％（ｗ／ｗ））は、式（Ａ－ＶＩＩＩ）の化合物であり、（ｉｉｉ）薬物デポは制御放出ポリマーがなく、および（ｉｖ）t_{10}がt_{50}の１／１０以上になるような速度で、Ｄ１およびＤ２は１００％のウシの血清中で３７℃またはＰＢＳ中で３７℃で、薬物デポから放出される。

【００４１】

一実施形態では、埋込み可能な医療デバイスは薬物デポを保持するためのリザーバまたはホルダーを含む。リザーバは、繊維、繊維メッシュ、織布、非織布、ペレット、シリンダー、中空管、マイクロ粒子、ナノ粒子、または成形品の形態の薬物デポを含むことができる。特定の実施形態では、ホルダーはホルダー内またはホルダー上に配置するために構成されたシース、カラー、リング、ワッシャ―、繊維のポーチ、またはねじ込みの成形品の形態の薬物デポを含むことで、薬物デポは埋込み可能な医療デバイスによって保持されるようになるか、医療デバイスの直接の構成要素になる。他の実施形態では、薬物デポは前記埋込み可能な医療デバイスに接着添付される。埋込み可能な医療デバイスに接着添付

された薬物デポは、繊維、繊維メッシュ、織布、非織布、ウエハ、シート、フィルム、ペレット、シリンダー、中空管、マイクロ粒子、ナノ粒子、または成形品の形態であり得る。他の実施形態では、薬物デポは接着添付されず、機械構成要素（例えば、ねじ、ナット、ボルト、ワッシャ―）を通してデバイスによって保持され、またはそれ自体がデバイスの一部になる（例えばデバイス周辺の繊維のポーチ）。

【００４２】

関連する態様では、本発明は表面コーティングを含む物品を特徴とし、表面コーティングは式（Ａ－ＶＩＩＩ）：

Ｄ１－Ｌ－Ｄ２（Ａ－ＶＩＩＩ）

の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を含み、式中、（ｉ）Ｄ１およびＤ２の各々は、別々に、ステロイドから形成されたラジカルであり、ＬはＤ１をＤ２に共有結合するリンカーであり、（ｉｉ）表面コーティングの少なくとも９０％（ｗ／ｗ）（例えば少なくとも９２％、９４％、９６％、９８％、または９９％（ｗ／ｗ））は、式（Ａ－ＶＩＩＩ）の化合物であり、（ｉｉｉ）表面コーティングは０．０１～１０％（ｗ／ｗ）（例えば０．１～１％、０．５～２％、１～５％、または２～８％（ｗ／ｗ））の１つ以上の可塑剤を含み、および（ｉｖ）表面コーティングは制御放出賦形剤がない。

【００４３】

特定の実施形態では、１以上の可塑剤は、グリセロール、エチレングリコール、ジエチレングリコール、トリエチレングリコール、テトラエチレングリコール、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、トリアセチン、ソルビトール、マンニトール、キシリトール、脂肪酸、単糖（例えばグルコース、マンノース、フルクトース、スクロース）、エタノールアミン、尿素、トリエタノールアミン、植物油、レシチン、およびワックスから選択される。

【００４４】

ある実施形態では、本発明は表面コーティングを含む物品を特徴とし、表面コーティングは式（Ａ－ＶＩＩＩ）：

Ｄ１－Ｌ－Ｄ２（Ａ－ＶＩＩＩ）

の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を含み、式中、（ｉ）Ｄ１およびＤ２はそれぞれ、別々に、ステロイドから形成されたラジカルであり、ＬはＤ１をＤ２に共有結合するリンカーであり、（ｉｉ）表面コーティングの少なくとも９０％（ｗ／ｗ）（例えば、少なくとも９２％、９４％、９６％、９８％、９９％、またはそれ以上（ｗ／ｗ））は、式（Ａ－ＶＩＩＩ）の化合物であり、表面コーティングは（ａ）溶液を形成するために溶媒中の式（Ａ－ＶＩＩＩ）の化合物を溶解すること、（ｂ）溶液を物品の表面に適用すること、（ｃ）表面コーティングを形成するために物品の表面上で溶媒を蒸発させること、および（ｄ）（ｂ）および（ｃ）を繰り返すことによって、物品の表面に適用される。

【００４５】

特定の実施形態では、溶媒はテトラヒドロフラン、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、ジエチルアミン、クロロホルム、メチルｔ－ブチルエーテル、トルエン、ベンゼン、エーテル、ｐ－キシレン、二硫化炭素、四塩化炭素、シクロヘキサン、ペンタン、ヘキサン、ヘプタン、ジオキサン、酢酸エチル、ジメトキシエタン、エチルベンゾエート、アニソール、クロロベンゼン、ピリジン、アセトン、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、エタノール、ｎ－プロパノール、トルエン、メタノール、ベンジルアルコール、およびそれらの混合物から選択される。溶媒中の式（Ａ－ＶＩＩＩ）の化合物の濃度は、１０と２５０ｍｇ／ｍＬの間（例えば１０と５０、２５と７５、６０と１２０、８０と１５０ｍｇ／ｍＬ、または１２５と２５０ｍｇ／ｍＬの間）であり得る。特定の実施形態では、（ｂ）と（ｃ）は２～１００回繰り返される（例えば、２～２５、１０～５０、２０～７５、または４０～１００回繰り返される）。（ｂ）はディップコーティング、ドロップコーティング、ドロップアンドドラッグコーティング、または物品の表面上の溶液のスプレーコーティング、または表面コーティングを形成するために、溶液のエレクトロスピニングまたはエレクトロスプレーを含む。ある実施形態では、（ｃ）は、ガラス状態の組成物を有する

表面コーティングを形成するために溶媒を蒸発させることを含む。他の実施形態では、（ｃ）に続いて、表面コーティングはアニールされる。いくつかの実施形態では、ガラス状態の組成物はアモルファス組成物である。

【００４６】

関連する態様では、本発明は表面コーティングを含む物品を特徴とし、表面コーティングは式（Ａ－ＶＩＩＩ）：

Ｄ１－Ｌ－Ｄ２（Ａ－ＶＩＩＩ）

の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を含み、式中、（ｉ）Ｄ１およびＤ２の各々は、別々に、ステロイドから形成されたラジカルであり、ＬはＤ１をＤ２に共有結合するリンカーであり、および（ｉｉ）表面コーティングの少なくとも９０％（ｗ／ｗ）は式（Ａ－ＶＩＩＩ）の化合物であり、表面コーティングは（ａ）コーティングされる表面上に式（Ａ－ＶＩＩＩ）の化合物を含む個体を蓄積させること、および（ｂ）表面コーティングを形成するためにヒートプレスを固体に適用すること、によって物品の表面に適用される。

【００４７】

ある実施形態では、（ａ）はコーティングされる表面上に式（Ａ－ＶＩＩＩ）の化合物を含む粉末を蓄積することを含む。他の実施形態では、（ａ）はコーティングされる表面上に式（Ａ－ＶＩＩＩ）の化合物の融解物を形成することを含む。いくつかの実施形態では、固体は粉末としてコーティングされる表面上に蓄積される。いくつかの実施形態では、固体はコーティングされる表面上に蓄積される前に、融解前の固体または中程度のガラス状態の固体に処理される。

【００４８】

上記の表面コーティングまたは薬物デポのいずれか一つの実施形態では、化合物、Ｄ１またはＤ２は、表面浸食を通してコーティングまたは薬物デポから放出される。

【００４９】

上記の表面コーティングまたは薬物デポのいずれかのある実施形態では、表面浸食は、５日、６日、７日、８日、９日、１０日、１２日、またはそれ以上にわたって、３７℃で１００％のウシの血清中、（プロドラッグ形態のコーティングまたは薬物デポ中に存在する、全薬物、Ｄ１またはＤ２の割合として）Ｄ１またはＤ２の２０％未満（例えば１８％、１５％、１２％、１０％、または５％未満）を放出する（例えば５日にわたって１００％のウシの血清中の３７℃でＤ１またはＤ２の１０％未満）。上記のコーティングまたは薬物デポのいずれかの他の実施形態では、表面浸食は、５日、７日、１０日、１４日、またはそれ以上にわたって３７°ＣでＰＢＳ中、（プロドラッグ形態のコーティングまたは薬物デポ中に存在する、全薬物、Ｄ１またはＤ２の割合として）Ｄ１またはＤ２の２．０％未満（例えば１．８％、１．５％、１．２％、１．０％、または０．５％未満）を放出する（例えば５日にわたって３７°ＣでＰＢＳ中、Ｄ１またはＤ２の２％未満）。上記のコーティングまたは薬物デポのいずれかのさらなる他の実施形態では、表面浸食は、６日、８日、１０日、または１２日以上にわたって、３７℃で１００％のウシの血清中、（プロドラッグ形態のコーティングまたは薬物デポ中に存在する、全薬物、Ｄ１またはＤ２の割合として）Ｄ１またはＤ２の２０％を越えて（例えば２２％、２４％、２６％、２８％、または３０％を越えて）を放出する（例えば１０日にわたって３７℃で１００％のウシの血清中、Ｄ１またはＤ２の２４％を越えて）。上記のコーティングまたは薬物デポのいずれかの他の実施形態では、表面浸食は、６日、８日、１０日、または１２日以上にわたって、３７°ＣでＰＢＳ中、（プロドラッグ形態のコーティングまたは薬物デポ中に存在する、全薬物、Ｄ１またはＤ２の割合として）Ｄ１またはＤ２の５．０％を越えて（例えば６．０％、８．０％、１０％、１２％、または１５％を越えて）を放出する（例えば１０日にわたって３７°ＣでＰＢＳ中、Ｄ１またはＤ２の５％を越えて）。他の実施形態では、t_{10}がt_{50}の１／１０以上になるような速度で、化合物（Ｄ１および／またはＤ２）はコーティングまたは薬物デポから放出される。

【００５０】

ある実施形態では、表面コーティングまたは薬物デポは、さらに、０．１％～１０％（ｗ／ｗ）の１以上の添加剤を含み、１以上の添加剤は抗酸化物質、結合剤、潤滑剤、放射線不透過性剤、およびそれらの混合物である。

【００５１】

上記の表面コーティングまたは薬物デポのいずれかの一実施形態では、コーティングまたは薬物デポはガラス状態を呈し、本開示の化合物から形成される。

【００５２】

上記物品のいずれかの一実施形態では、Ｌは８０～８００Ｄａ、例えば８０～１００Ｄａ、８０～２００Ｄａ、８０～３００Ｄａ、８０～４００Ｄａ、８０～５００Ｄａ、８０～６００Ｄａ、または８０～７００Ｄａの分子量を有する。上記の物品のいずれかの別の実施形態では、Ｌは、１以上のエステル、炭酸、炭酸エステル、または無水物結合を介して、Ｄ１およびＤ２に共有結合する。特定の実施形態では、Ｌは１以上の炭酸結合を介してＤ１およびＤ２に共有結合する。

【００５３】

上記の物品のいずれかの特定の実施形態では、Ｌはラジカル－Ｃ（Ｏ）－（R^A）－Ｃ（Ｏ）－または－Ｏ－（R^A）－Ｏ－を含み；R^Aはポリオールのラジカルであり、少なくとも１つの遊離のヒドロキシル基またはR^Aは、C_{1-20}アルキレン、１～２０原子の直鎖または分岐のヘテロアルキレン、直鎖または分岐のC_{2-20}アルケニレン、直鎖または分岐のC_{2-20}アルキニレン、C_{5-10}アリーレン、３～１０原子の環状系、－（CH_2CH_2O）$_q$$CH_2CH_2$－、－（$CH_2CH_2CH_2CH_2O$）$_r$$CH_2CH_2CH_2CH_2$－、または－（$CH_2CH(CH_3)O$）$_s$$CH_2CH(CH_3)$－を含み；およびｑ、ｒ、およびｓは１～１０（例えば、１～１０、１～５、または５～１０）の整数である。

【００５４】

上記の物品のいずれかの一実施形態では、Ｄ１およびＤ２の各々は、タンパク質同化ステロイド、アンドロゲンステロイド、プロゲスチンステロイド、エストロゲンステロイド、癌処置ステロイド、抗生物質ステロイド、グルココルチコイドステロイド、良性ステロイド、抗血管新生ステロイド、眼内圧（ＩＯＰ）低下ステロイド、コール酸関連胆汁酸ステロイド、コレステロール誘導体、他のステロイド、フェロモン、ステロイド代謝物質、プロゲスチン、神経ステロイド、およびコルチコステロイドである。いくつかの実施形態では、ステロイドはミネラルコルチコイドである。上記の物品のいずれかの特定の実施形態では、化合物はさらに、本明細書に記載される式（ＩＩ）―（ＬＸＸＶＩＩＩ）の１つによって、説明される。上記の物品のいずれかの別の実施形態では、Ｄ１およびＤ２の各々は、別々に、本明細書に記載される式（Ｉ－ａ）から（Ｉ－ｖｖｖ）のいずれか１つによって説明される。

【００５５】

本開示の物品または薬物デポでは、Ｄ１およびＤ２は同じステロイドから形成することができ、またはＤ１およびＤ２は異なるステロイドから形成することができる。

【００５６】

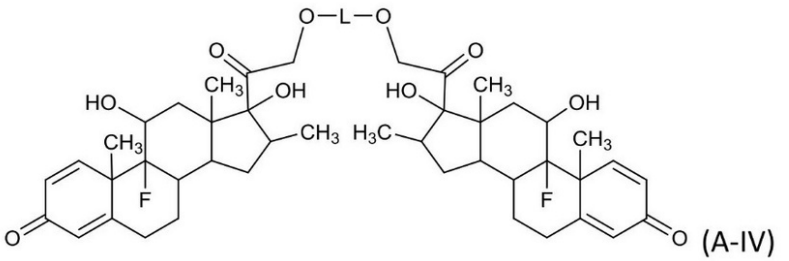
上記の物品または薬物デポのいずれかの特定の実施形態では、物品は式（Ａ－ＶＩＩＩ）の２つ以上の化合物の混合物を含む。

【００５７】

上記の物品または薬物デポのいずれかの一実施形態では、式（Ａ－ＶＩＩＩ）の化合物はさらに、式（Ａ－ＩＶ）：

【００５８】

【化１】



(A-IV)

またはその薬学的に許容可能な塩によって説明され、式中、Ｌは－Ｃ（Ｏ）Ｏ－（Ｒ^{A}）－ＯＣ（Ｏ）－であり；Ｒ^{A}はＣ$_{1-20}$アルキレン、１～２０原子の直鎖または分岐のヘテロアルキレン、直鎖または分岐のＣ$_{2-20}$アルケニレン、直鎖または分岐のＣ$_{2-20}$アルキニレン、Ｃ$_{5-10}$アリーレン、３～１０原子の環状系、またはＯ－（Ｒ^{A}）－Ｏはポリオールのラジカルであり、少なくとも１つの遊離のヒドロキシル基を含み、またはＯ－（Ｒ^{A}）－Ｏは：－Ｏ（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_n$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－、－Ｏ（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_m$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－、または－Ｏ（ＣＨ$_2$ＣＨ（ＣＨ$_3$）Ｏ）$_p$ＣＨ$_2$ＣＨ（ＣＨ$_3$）Ｏ－であり；ｎ、ｍ、およびｐは１～１０の整数である。いくつかの実施形態では、Ｏ－（Ｒ^{A}）－Ｏは、アルカンジオール（例えばＣ$_{1-10}$ジオール）、ジエチレングリコール、トリエチレングリコール、テトラエチレングリコール、またはペンタエチレングリコールから形成されたラジカルである。

【００５９】

上記の物品または薬物デポのいずれかの一実施形態では、表面コーティングまたは薬物デポは、物品または埋込み可能な医療デバイスの表面の中または表面上に形成され、アニールされる。本開示の表面コーティングを有する薬物デポまたは物品は、５分～４８時間の間（例えば５分～１時間、１時間～４時間、２時間～１２時間、１０時間～４８時間）、そのガラス転移温度、Ｔｇを越えて式（Ａ－ＶＩＩＩ）の化合物を加熱すること（例えば化合物によって、１１０－１４５°Ｃ、１３０－１８５°Ｃ、１５０－２１５°Ｃ、または１８０－２４０°Ｃまで加熱すること）によってアニールされ得、その後アニールされた物品または薬物デポを形成するために冷却され得る。いくつかの実施形態では、本開示の表面コーティングを有する薬物デポまたは物品は、１秒から４８時間の間（例えば１秒～１５分、５分～１時間、１時間～４時間、２時間～１２時間、または１０時間～４８時間）、そのガラス転移温度、Ｔｇを越えて式（Ａ－ＶＩＩＩ）の化合物を加熱すること（例えば化合物によって、少なくとも５０°Ｃ、１００°Ｃ、１５０°Ｃ、２００°Ｃ、２５０°Ｃ、またはそれ以上（例えば１１０－１４５°Ｃ、１３０－１８５°Ｃ、１５０－２１５°Ｃ、または１８０－２４０°Ｃまで加熱すること）によってアニールされ得、その後アニールされた物品または薬物デポを形成するために冷却され得る。ある実施形態では、所望の厚さの表面コーティングは、多層の表面コーティングを形成するために、多層のコーティング溶液を物品の表面に適用することによって形成され、多層の表面コーティングはそれからアニールされる。多層の表面コーティングのアニールは、脆性を低下させ、層の１以上の割れ、剥落、または剥離のリスクを減少させ得る。いくつかの実施形態では、本明細書に提供された物品または薬物デポは、割れたり、剥落したり、剥離したりなどしない。

【００６０】

上記物品または薬物デポのある実施形態では、物品または埋込み可能な医療デバイスの表面はセラミックまたは金属である。上記の物品または薬物デポの他の実施形態では、物品または埋込み可能な医療デバイスの表面はポリマー（例えばポリシリコーン、ポリウレタン、またはポリイミドから形成された表面）である。特定の実施形態では、ポリマーの表面は電気伝導性ポリマーを含む。他の実施形態では、ポリマーの表面は電気絶縁性ポリマーを含む。

【００６１】

上記物品の他の実施形態では、表面コーティングは０．５～１２０μｍの間（例えば０．５～５、１～１０、５～５０、または２５～１２０μｍの間）の厚さを有する。

【００６２】

物品は医療デバイスであり得、表面コーティングは医療デバイスの表面上に存在する。例えば、物品は、血液中の医療デバイス（例えば心臓弁、脈管ステント、血管内コイル、またはカテーテル）、尿中の医療デバイス（例えばドレナージカテーテルまたは尿管ステント）、および／または皮下中の医療デバイス（例えば埋込み可能なセンサー）であり得る。いくつかの実施形態では、埋込み可能な医療デバイスは、血液中の医療デバイス（例えば心臓弁、脈管ステント、血管内コイル、またはカテーテル）、尿中の医療デバイス（例えばドレナージカテーテルまたは尿管ステント）、および／または皮下中の医療デバイス（例えば埋込み可能なセンサー）であり得る。物品または埋込み可能な医療デバイスは、プロステーシスペースメーカー、電気リード、除細動器、人工心臓、心室補助装置、解剖学的な再構築プロステーシス、人工心臓弁、心臓弁ステント、心膜パッチ、外科用パッチ、冠状動脈ステント、人工血管、血管および構造的ステント、血管または心血管シャント、生物学的導管、プレッジ、縫合糸、人工弁輪、ステープル、弁付きグラフト、創傷治癒のための皮膚グラフト、整形外科用脊椎インプラント、眼科用インプラント、子宮内器具、顎顔面再構築プレーティング、眼内レンズ、クリップ、および胸骨ワイヤーから選択される埋込み可能なデバイスであり得る。特定の実施形態では、埋込み可能なデバイスはワイヤー、ピン、ロッド、くぎ、ネジ、ディスク、プレート、ブラケット、または副木から選択される整形外科用デバイスである。埋込み可能な医療デバイスは、本明細書に記載された任意の埋込み可能な医療デバイスであり得る。他の実施形態では、物品または埋込み可能なデバイスは、歯科用デバイス、薬物送達デバイス、グラフト、ステント、埋込み可能な心血管除細動器、心臓弁、大静脈フィルタ、血管内コイル、カテーテル、シャント、創部ドレイン、ドレナージカテーテル、注入ポート、蝸牛インプラント、気管内チューブ、気管切開チューブ、人工呼吸チューブ、埋込み可能なセンサー、眼科用デバイス、整形外科用デバイス、歯科用インプラント、歯周インプラント、豊胸用インプラント、陰茎インプラント、顎顔面インプラント、美容インプラント、弁、アプライアンス、スキャフォールディング、縫合用材料、針、ヘルニア修復メッシュ、張力がない膣テープおよび膣スリング、人工神経内科用デバイス、耳管、創傷被覆材、包帯、ガーゼ、テープ、パッド、スポンジ、避妊器具、および婦人用衛生製品から選択される。いくつかの実施形態では、埋込み可能な医療デバイスは皮下に埋込み可能なセンサーである。

【００６３】

関連する態様では、本発明は、被験体の埋込み部位にステロイドを投与するための方法を特徴とし、前記方法は、（ａ）埋込み可能なデバイスと（ｂ）式（Ａ－ＶＩＩＩ）：

Ｄ１－Ｌ－Ｄ２（Ａ－ＶＩＩＩ）

の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を含む薬物デポを部位で被験体に埋込む工程を含み、式中、（ｉ）Ｄ１およびＤ２はそれぞれ、別々に、ステロイドから形成されたラジカルであり、ＬはＤ１をＤ２に共有結合するリンカーであり、（ｉｉ）薬物デポの少なくとも７０％（ｗ／ｗ）（例えば７５％、８０％、８５％、９０％、９２％、９４％、９６％、９８％、または９９％（ｗ／ｗ））は式（Ａ－ＶＩＩＩ）の化合物であり、（ｉｉｉ）薬物デポは制御放出ポリマーがなく、および（ｉｖ）t_{10}がt_{50}の１／１０以上になるような速度で、Ｄ１およびＤ２は１００％のウシの血清中で３７℃またはＰＢＳ中で３７℃で、薬物デポから放出される。

【００６４】

一実施形態では、薬デポは、繊維、繊維メッシュ、織布、非織布、ペレット、シリンダー、中空管、マイクロ粒子、ナノ粒子、または成形品の形態である。特定の実施形態では、埋込み可能な医療デバイスおよび薬物デポは同時に埋込まれる。ある実施形態では、方法は埋込み可能な医療デバイスによって保持されるか、または埋込み可能な医療デバイスに添付される薬物デポを有する本発明の埋込み可能な医療デバイスを被験体に埋込む工程を含む。他の実施形態では、埋込み可能な医療デバイスおよび薬物デポは別々に埋込まれ

る。いくつかの実施形態では、薬物デポは、１か月から１年の間に、部位または部位の近くに、２、３、４、５、またはそれ以上の回数で埋込まれる。

【００６５】

上記方法のいずれかの一実施形態では、Ｄ１またはＤ２は表面浸食を通して薬物デポから放出される。

【００６６】

上記方法のいずれかのある実施形態では、表面浸食は、５日、６日、７日、８日、９日、１０日、または１２日にわたって、３７℃で１００％のウシの血清中、（プロドラッグ形態の薬物デポ中に存在する、全薬物、Ｄ１またはＤ２の割合として）Ｄ１またはＤ２の２０％未満（例えば１８％、１５％、１２％、１０％、または５％未満）を放出する（例えば５日にわたって、３７℃で１００％のウシの血清中、Ｄ１またはＤ２の１０％未満）。上記方法のいずれかの他の実施形態では、表面浸食は、５日、７日、１０日、１４日、にわたって、３７°ＣでＰＢＳ中、（プロドラッグ形態の薬物デポ中に存在する、全薬物、Ｄ１またはＤ２の割合として）Ｄ１またはＤ２の２．０％未満（例えば１．８％、１．５％、１．２％、１．０％、または０．５％未満）を放出する（例えば５日にわたって、３７°ＣでＰＢＳ中、Ｄ１またはＤ２の２％未満）。上記方法のいずれかのさらなる他の実施形態では、表面浸食は、６日、８日、１０日、１２日、またはそれ以上にわたって、３７℃で１００％のウシの血清中、（プロドラッグ形態の薬物デポ中に存在する、全薬物、Ｄ１またはＤ２の割合として）Ｄ１またはＤ２の２０％を超えて（例えば２２％、２４％、２６％、２８％、または３０％を超えて）を放出する（例えば１０日にわたって、３７℃で１００％のウシの血清中、Ｄ１またはＤ２の２４％を超えて）。上記の方法のいずれかの他の実施形態では、表面浸食は、６日、８日、１０日、または１２日にわたって、３７°ＣでＰＢＳ中、（プロドラッグ形態の薬物デポ中に存在する、全薬物、Ｄ１またはＤ２の割合として）Ｄ１またはＤ２の５．０％を超えて（例えば６．０％、８．０％、１０％、１２％、または１５％を超えて）を放出する（例えば１０日にわたって、３７°ＣでＰＢＳ中、Ｄ１またはＤ２の５％を超えて）。他の実施形態では、t_{10}がt_{50}の１／１０以上になるような速度で、化合物（Ｄ１および／またはＤ２）は薬物デポから放出される。

【００６７】

ある実施形態では、薬物デポは、さらに、０．１％から１０％（ｗ／ｗ）の１以上の添加剤を含み、１以上の添加剤は抗酸化物質、結合剤、潤滑剤、放射線不透過性剤、およびそれらの混合物である。

【００６８】

一実施形態では、薬物デポは、ガラスの状態を呈し、開示の化合物から形成される。

【００６９】

上記方法のいずれかの一実施形態では、Ｌは８０～８００Ｄａ、例えば８０～１００Ｄａ、８０～２００Ｄａ、８０～３００Ｄａ、８０～４００Ｄａ、８０～５００Ｄａ、８０～６００Ｄａ、または８０～７００Ｄａの分子量を有する。別の実施形態では、上記方法のいずれかの別の実施形態では、Ｌは、１つ以上のエステル、炭酸、炭酸エステル、または無水物結合を介して、Ｄ１およびＤ２に共有結合する。特定の実施形態では、Ｌは１以上の炭酸結合を介して、Ｄ１およびＤ２に共有結合する。

【００７０】

上記方法のいずれかの特定の実施形態では、Ｌはラジカル－Ｃ（Ｏ）－（R^A）－Ｃ（Ｏ）－または－Ｏ－（R^A）－Ｏ－を含み；R^Aはポリオールのラジカルであり、少なくとも１つの遊離のヒドロキシル基またはR^Aは、C_{1-20}アルキレン、１～２０の原子の直鎖または分岐のヘテロアルキレン、直鎖または分岐のC_{2-20}アルケニレン、直鎖または分岐のC_{2-20}アルキニレン、C_{5-10}アリーレン、３～１０の原子の環状系、－（CH_2CH_2O）$_q$$CH_2CH_2$－、－（$CH_2CH_2CH_2CH_2O$）$_r$$CH_2CH_2CH_2CH_2$－、または－（$CH_2CH(CH_3)O$）$_s$$CH_2CH(CH_3)$－；およびｑ、ｒ、およびｓは１～１０（例えば、１～１０、１～５、または５～１０）の整数で

ある。

【００７１】

上記方法のいずれかの一実施形態では、Ｄ１およびＤ２はそれぞれ、タンパク質同化ステロイド、アンドロゲンステロイド、プロゲスチンステロイド、エストロゲンステロイド、ミネラルコルチコイドステロイド、癌処置ステロイド、抗生物質ステロイド、グルココルチコイドステロイド、良性ステロイド、抗血管新生ステロイド、眼内圧（ＩＯＰ）低下ステロイド、コール酸関連胆汁酸ステロイド、コレステロール誘導体、他のステロイド、フェロモン、ステロイド代謝物質、プロゲスチン、神経ステロイド、およびコルチコステロイドである。上記方法のいずれかの特定の実施形態では、化合物は、さらに本明細書に記載される式（ＩＩ）―（ＬＸＸＶＩＩＩ）の１つによって、説明される。上記方法のいずれかの別の実施形態では、Ｄ１およびＤ２はそれぞれ、別々に、本明細書に記載される式（Ｉ－ａ）から（Ｉ－ｖｖｖ）のいずれか１つによって説明される。

【００７２】

本開示の薬物デポでは、Ｄ１およびＤ２は同じステロイドから形成することができ、またはＤ１およびＤ２は異なるステロイドから形成することができる。

【００７３】

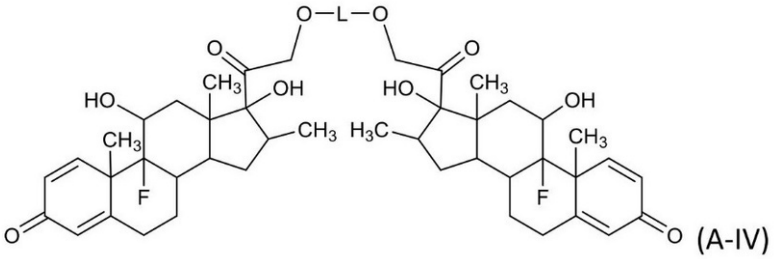
上記方法のいずれかの特定の実施形態では、薬物デポは式（Ａ－ＶＩＩＩ）の２以上の化合物の混合物を含む。

【００７４】

上記方法のいずれかの一実施形態では、式（Ａ－ＶＩＩＩ）の化合物は、さらに式（Ａ－ＩＶ）：

【００７５】

【化２】



またはその薬学的に許容可能な塩によって説明され、式中、Ｌは―Ｃ（Ｏ）Ｏ―（Ｒ^{A}）―ＯＣ（Ｏ）―であり；Ｒ^{A}はＣ$_{1-20}$アルキレン、１～２０原子の直鎖または分岐のヘテロアルキレン、直鎖または分岐のＣ$_{2-20}$アルケニレン、直鎖または分岐のＣ$_{2-20}$アルキニレン、Ｃ$_{5-10}$アリーレン、３～１０原子の環状系、またはＯ―（Ｒ^{A}）―Ｏはポリオールのラジカルであり、少なくとも１つの遊離のヒドロキシル基を含み、またはＯ―（Ｒ^{A}）―Ｏは－Ｏ（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_n$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－、－Ｏ（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_m$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－、または－Ｏ（ＣＨ$_2$ＣＨ（ＣＨ$_3$）Ｏ）$_p$ＣＨ$_2$ＣＨ（ＣＨ$_3$）Ｏ―；ｎ、ｍ、およびｐは１～１０の整数である。いくつかの実施形態では、Ｏ－（Ｒ^{A}）－Ｏは、アルカンジオール（例えばＣ$_{1-10}$ジオール）、ジエチレングリコール、トリエチレングリコール、テトラエチレングリコール、またはペンタエチレングリコールから形成されたラジカルである。

【００７６】

本明細書に提供された方法のある実施形態では、埋込み可能な医療デバイスの表面はセラミックまたは金属である。上記方法の他の実施形態では、埋込み可能な医療デバイスの表面（例えばポリシリコーン、ポリウレタン、またはポリイミドから形成された表面）はポリマーである。特定の実施形態では、ポリマーの表面は電気伝導性ポリマーを含む。他の実施形態では、ポリマーの表面は電気絶縁性ポリマーを含む。

【００７７】

埋込み可能な医療デバイスは、血中の医療デバイス（例えば心臓弁、脈管ステント、血

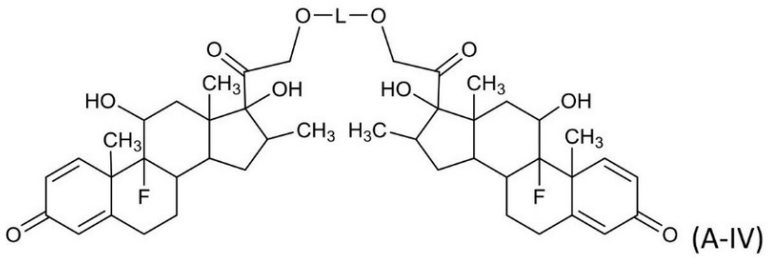
管内コイル、またはカテーテル）、尿中の医療デバイス（例えばドレナージカテーテルまたは尿管ステント）、および／または皮下中の医療デバイス（例えば埋込み可能なセンサー）であり得る。埋込み可能な医療デバイスは、プロステーシスペースメーカー、電気リード、除細動器、人工心臓、心室補助装置、解剖学的な再構築プロステーシス、人工心臓弁、心臓弁ステント、心膜パッチ、外科用パッチ、冠状動脈ステント、人工血管、血管および構造的ステント、血管または心血管シャント、生物学的導管、プレッジ、縫合糸、人工弁輪、ステープル、弁付きグラフト、創傷治癒のための皮膚グラフト、整形外科用脊椎インプラント、眼科用インプラント、子宮内器具、顎顔面再構築プレーティング、眼内レンズ、クリップ、および胸骨ワイヤーから選択され得る。特定の実施形態では、埋込み可能なデバイスはワイヤー、ピン、ロッド、くぎ、ネジ、ディスク、プレート、ブラケット、または副木から選択される整形外科用デバイスである。埋込み可能な医療デバイスは、本明細に記載された任意の埋込み可能な医療デバイスであり得る。他の実施形態では、埋込み可能なデバイスは、歯科用デバイス、薬物送達デバイス、グラフト、ステント、埋込み可能な心血管除細動器、心臓弁、大静脈フィルタ、血管内コイル、カテーテル、シャント、創部ドレイン、ドレナージカテーテル、注入ポート、蝸牛インプラント、気管内チューブ、気管切開チューブ、人工呼吸チューブ、埋込み可能なセンサー、眼科用デバイス、整形外科用デバイス、歯科用インプラント、歯周インプラント、豊胸用インプラント、陰茎インプラント、顎顔面インプラント、美容インプラント、弁、アプライアンス、スキャフォールディング、縫合用材料、針、ヘルニア修復メッシュ、張力がない膣テープおよび膣スリング、人工神経内科用デバイス、耳管、および創傷ドレッシングから選択される。特定の実施形態では、埋込み可能な医療デバイスは皮下に埋込み可能なセンサーである。

【００７８】

いくつかの実施形態では、方法は被験体の埋込み部位で炎症を改善する工程を含み、式（Ａ－ＶＩＩＩ）の化合物は、さらに式（Ａ－ＩＶ）：

【００７９】

【化３】



(A-IV)

またはその薬学的に許容可能な塩によって説明され、式中、Ｌは－Ｃ（Ｏ）Ｏ－（Ｒ^{A}）－ＯＣ（Ｏ）－であり；Ｒ^{A}はＣ$_{1-20}$アルキレン、１～２０原子の直鎖または分岐のヘテロアルキレン、直鎖または分岐のＣ$_{2-20}$アルケニレン、直鎖または分岐のＣ$_{2-20}$アルキニレン、Ｃ$_{5-10}$アリーレン、３～１０原子の環状系、またはＯ－（Ｒ^{A}）－Ｏはポリオールのラジカルであり、少なくとも１つの遊離のヒドロキシル基を含み、またはＯ－（Ｒ^{A}）－Ｏは－Ｏ（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_n$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－、－Ｏ（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_m$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－、または－Ｏ（ＣＨ$_2$ＣＨ（ＣＨ$_3$）Ｏ）$_p$ＣＨ$_2$ＣＨ（ＣＨ$_3$）Ｏ－；ｎ、ｍ、およびｐは１～１０の整数である。いくつかの実施形態では、Ｏ－（Ｒ^{A}）－Ｏは、アルカンジオール（例えばＣ$_{1-10}$ジオール）、ジエチレングリコール、トリエチレングリコール、テトラエチレングリコール、またはペンタエチレングリコールから形成されたラジカルである。特定の実施形態では、埋込み可能な医療デバイスは皮下に埋込み可能なセンサーである。ある実施形態では、方法は埋込み可能な医療デバイスによって保持されるか、または埋込み可能な医療デバイスに添付される薬物デポを有する本発明の埋込み可能な医療デバイスを被験体に埋込む工程を含む。一実施形態では、埋込み可能な医療デバイスは薬物デポを保持するためのリザーバまたはホルダーを含む。リザーバは、繊維、繊維メッシュ、織布、非織布、ペレット、シリンダ

ー、中空管、マイクロ粒子、ナノ粒子、または成形品の形態の薬物デポを含むことができる。特定の実施形態では、ホルダーはホルダー内またはホルダー上に配置するために構成されたシース、カラー、リング、ワッシャー、繊維ポーチ、またはねじ込みの成形品の形態の薬物デポを含むことで、薬物デポは埋込み可能な医療デバイスによって保持されるようになる。他の実施形態では、薬物デポは前記埋込み可能な医療デバイスに接着添付される。埋込み可能な医療デバイスに接着添付された薬物デポは、繊維、繊維メッシュ、織布、非織布、ウエハ、シート、フィルム、ペレット、シリンダー、中空管、マイクロ粒子、ナノ粒子、または成形品の形態であり得る。他の実施形態では、薬物デポは接着添付されず、機械構成要素（例えば、ねじ、ナット、ボルト、ワッシャー）を通してデバイスによって保持され、またはそれ自体がデバイスの一部になる（例えばデバイス周辺の繊維ポーチ）。

【００８０】

本発明はさらに、埋込み可能な医療デバイスによって保持されるか、または埋込み可能な医療デバイスに添付される薬物デポを有する埋込み可能な医療デバイスを作る工程を特徴とする。方法は、（ｉ）埋込み可能な医療デバイスおよび薬物デポを提供する工程、および（ｉｉ）埋込み可能な医療デバイスの薬物デポを添付する工程を含む。例えば、薬物デポは、（ａ）粘着表面を形成するためにデポの表面に熱または有機溶媒を適用すること、（ｂ）埋込み可能な医療デバイスにデポを添付するために埋込み可能な医療デバイスに粘着表面を接触させることによって、埋込み可能な医療デバイスに添付され得る。いくつかの実施形態では、デポは埋込み可能な医療デバイスに添付されるフィルムの形態である。別の実施形態では、デポは、埋込み可能な医療デバイスの表面上にデポの繊維をエレクトロスピニングすることによって、埋込み可能な医療デバイスに添付される。いくつかの実施形態では、添付された繊維は埋込み可能な医療デバイスを取り囲む。いくつかの実施形態では、デポおよび埋込み可能な医療デバイスのポリマー部分は、埋込み可能な医療デバイスのポリマー部分の表面に添付されたデポを形成するために、熱処理され、共押出される。

【００８１】

本発明の物品上に表面コーティングを形成する方法が本明細書に提供され、方法は、（ａ）溶液を形成するための溶媒中で、式（Ａ－ＶＩＩＩ）：

Ｄ１－Ｌ－Ｄ２（Ａ－ＶＩＩＩ）

の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を溶解する工程、式中、Ｄ１およびＤ２はそれぞれ、別々に、ステロイドから形成されたラジカルであり、ＬはＤ１をＤ２に共有結合するリンカーであり、（ｂ）物品の表面に溶液を適用する工程、（ｃ）表面コーティングを形成するために物品の表面上で溶媒を蒸発させる工程、および（ｄ）（ｂ）および（ｃ）を繰り返す工程、を含む。

【００８２】

関連する態様では、本発明の物品上に表面コーティングを形成する方法が本明細書に提供され、方法は、（ａ）溶液を形成するための溶媒中で、式（Ａ－ＶＩＩＩ）：

Ｄ１－Ｌ－Ｄ２（Ａ－ＶＩＩＩ）

の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を溶解する工程、式中、Ｄ１およびＤ２はそれぞれ、別々に、ステロイドから形成されたラジカルであり、ＬはＤ１をＤ２に共有結合するリンカーであり、（ｂ）物品の表面に溶液を適用する工程、（ｃ）表面コーティングを形成するために物品の表面上で溶媒を蒸発させる工程、および（ｄ）表面コーティングをアニールする工程、を含む。上記物品のいずれかの一実施形態では、表面コーティングは物品の表面上に形成され、アニールされる。本開示の表面コーティングを有する物品は、５分～４８時間の間（例えば５分～１時間、１時間～４時間、２時間～１２時間、または１０時間～４８時間）、そのガラス転移温度、Ｔｇ以上まで式（Ａ－ＶＩＩＩ）の化合物を加熱すること（例えば化合物によって、１１０－１４５°Ｃ、１３０－１８５°Ｃ、１５０－２１５°Ｃ、または１８０－２４０°Ｃまで加熱すること）によってアニールされ得、その後アニールされた物品を形成するために冷却され得る。

【００８３】
ある実施形態では、本発明の物品上に表面コーティングを形成する方法が本明細書に提供され、方法は、（ａ）溶液を形成するための溶媒中で、式（Ａ－ＶＩＩＩ）：
Ｄ１－Ｌ－Ｄ２（Ａ－ＶＩＩＩ）
の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を溶解する工程、（ｂ）溶液を形成するための溶媒中で可塑剤を溶解する工程、式中、Ｄ１およびＤ２はそれぞれ、別々に、ステロイドから形成されたラジカルであり、ＬはＤ１をＤ２に共有結合するリンカーであり、（ｃ）物品の表面に溶液を適用する工程、（ｄ）表面コーティングを形成するために物品の表面上で溶媒を蒸発させる工程、を含む。特定の実施形態では、１つ以上の可塑剤は、グリセロール、エチレングリコール、ジエチレングリコール、トリエチレングリコール、テトラエチレングリコール、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、トリアセチン、ソルビトール、マンニトール、キシリトール、脂肪酸、単糖（例えばグルコース、マンノース、フルクトース、スクロース）、エタノールアミン、尿素、トリエタノールアミン、植物油、レシチン、およびワックスから選択される。

【００８４】
特定の実施形態では、溶媒はテトラヒドロフラン、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、ジエチルアミン、ジクロロメタン、クロロホルム、メチルｔ－ブチルエーテル、トルエン、ベンゼン、エーテル、ｐ－キシレン、二硫化炭素、四塩化炭素、シクロヘキサン、ペンタン、ヘキサン、ヘプタン、ジオキサン、酢酸エチル、ジメトキシエタン、エチルベンゾエート、アニソール、クロロベンゼン、ピリジン、アセトン、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、エタノール、ｎ－プロパノール、トルエン、メタノール、ベンジルアルコール、およびそれらの混合物から選択される。

【００８５】
溶媒中の式（Ａ－ＶＩＩＩ）の化合物の濃度は、１０と２５０ｍｇ／ｍＬの間（例えば１０と５０、２５と７５、６０と１２０、８０と１５０ｍｇ／ｍＬ、または１２５と２５０ｍｇ／ｍＬの間）であり得る。いくつかの実施形態では、（ｂ）と（ｃ）は２～１００回繰り返される（例えば、２～２５、１０～５０、２０～７５、または４０～１００回繰り返される）。（ｂ）はディップコーティング、ドロップコーティング、ドロップアンドドラッグコーティング、または溶液を物品の表面上にスプレーコーティングすること、または溶液をエレクトロスピニングまたはエレクトロスプレーをして表面コーティング形成することを含む。ある実施形態では、（ｃ）は、ガラス状態の組成物を有する表面コーティングを形成するために溶媒を蒸発することを含む。

【００８６】
ある実施形態では、本発明は本発明の物品上に表面コーティングを形成する方法を特徴とし、方法は：（ａ）式（Ａ－ＶＩＩＩ）：
Ｄ１－Ｌ－Ｄ２（Ａ－ＶＩＩＩ）
の化合物、

【００８７】
またはその薬学的に許容可能な塩を含む粉末、物品の表面上に配置する工程、および（ｂ）表面コーティングを形成するために粉末（例えばアモルファス固体）をアニールする工程、を含み、式中、Ｄ１およびＤ２はそれぞれ、別々に、ステロイドから形成されたラジカルであり、ＬはＤ１をＤ２に共有結合するリンカーである。ある実施形態では、本発明は本発明の物品上に表面コーティングを形成する方法を特徴とし、方法は：（ａ）式（Ａ－ＶＩＩＩ）：
Ｄ１－Ｌ－Ｄ２（Ａ－ＶＩＩＩ）
の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を含む粉末、物品の表面上に配置する工程；および（ｂ）表面コーティングを形成するために粉末（例えば結晶性固体）を融解する工程を含み、式中、Ｄ１およびＤ２はそれぞれ、別々に、ステロイドから形成されたラジカルであり、ＬはＤ１をＤ２に共有結合するリンカーである。特定の実施形態では、粉末はさらに、グリセロール、エチレングリコール、ジエチレングリコール、トリエチレングリ

コール、テトラエチレングリコール、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、トリアセチン、ソルビトール、マンニトール、キシリトール、脂肪酸、単糖（例えばグルコース、マンノース、フルクトース、スクロース）、エタノールアミン、尿素、トリエタノールアミン、植物油、レシチン、およびワックスから選択される１以上の可塑剤を含む。いくつかの実施形態では、粉末コーティングおよびアニーリングは２～１００回繰り返される（例えば、２～２５、１０～５０、２０～７５、または４０～１００回繰り返される）。

【００８８】

ある実施形態では、本発明の物品上に表面コーティングを形成する方法が本明細書に提供され、方法は：（ａ）式（Ａ－ＶＩＩＩ）：

Ｄ１－Ｌ－Ｄ２（Ａ－ＶＩＩＩ）

の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を、表面に提供する工程、式中、Ｄ１およびＤ２はそれぞれ、別々に、ステロイドから形成されたラジカルであり、ＬはＤ１をＤ２に共有結合するリンカーであり、（ｂ）物品の表面上に化合物を蓄積する工程、および（ｃ）表面コーティングを形成するために個体にヒートプレスを適用する工程、を含む。いくつかの実施形態では、化合物は固体である。いくつかの実施形態では、固体は表面に直接適用される。いくつかの実施形態では、固体は溶媒、溶液などで溶解される。いくつかの実施形態では、溶媒、溶液などは表面に適用される。いくつかの実施形態では、溶媒を蒸発し、表面に固体を提供する（例えば、その後溶媒は表面コーティングを形成するためにヒートプレスされる）。

【００８９】

ある実施形態では、本発明の物品上に表面コーティングを形成する方法が本明細書に提供され、方法は：（ａ）式（Ａ－ＶＩＩＩ）：

Ｄ１－Ｌ－Ｄ２（Ａ－ＶＩＩＩ）

の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を含む固体、溶液を形成するための溶媒中に提供する工程、式中、Ｄ１およびＤ２はそれぞれ、別々に、ステロイドから形成されたラジカルであり、ＬはＤ１をＤ２に共有結合するリンカーであり、（ｂ）固体を物品の表面上に蓄積させる工程、および（ｃ）表面コーティングを形成するために固体にヒートプレスを適用する工程、を含む。

【００９０】

ある実施形態では、（ｂ）は式（Ａ－ＶＩＩＩ）の化合物を含む粉末を表面上に蓄積することを含む。他の実施形態では、（ｂ）は表面上に式（Ａ－ＶＩＩＩ）の融解物を形成するために固体を加熱することを含む。いくつかの実施形態では、固体の少なくとも９０％（ｗ／ｗ）　（例えば、少なくとも９２％、９４％、９６％、９８％、または９９％（ｗ／ｗ））は式（Ａ－ＶＩＩＩ）の化合物である。随意に、（ｃ）に続いて、表面コーティングはアニールされる。上記方法のいくつかの実施形態では、（ｃ）は１０分、５分、３分、２分、１分、または３０秒未満の間、固体に熱と圧力を適用することを含む。いくつかの実施形態では、（ｃ）は１０分、２０分、またはそれ以上の間固体に熱と圧力を適用することを含む。いくつかの実施形態では、（ｃ）は、５０°Ｃ、１００°Ｃ、１１０°Ｃ、１２０°Ｃ、１３０°Ｃ、１４０°Ｃ、１５０°Ｃ、１６０°Ｃ、１７０°Ｃ、１８０°Ｃ、１９０°Ｃ、２００°Ｃ、２５０°Ｃ、またはそれ以上の温度で、１０分、５分、３分、２分、１分、３０秒、またはそれ未満の間、固体に熱と圧力を適用することを含む。いくつかの実施形態では、（ｃ）は１５０°Ｃ以上、１６０°Ｃ以上、１７０°Ｃ以上、１８０°Ｃ以上、またはそれ以上の温度で、５分未満、３分未満、２分未満、１分未満、３０秒未満、またはそれ未満の間、固体に熱と圧力を適用することを含む。いくつかの実施形態では、（ｃ）は３０秒未満の間固体に熱と圧力を適用することを含む。例えば、（ｃ）は少なくとも１５０°Ｃまで固体を加熱すること（例えば、化合物によって、１５０－２１５°Ｃまたは１８０－２４０°Ｃに加熱すること）を含む。（ｃ）は少なくとも５００ＰＳＩ（例えば、少なくとも５００ＰＳＩ、少なくとも６００ＰＳＩ、少なくとも７００ＰＳＩ、少なくとも８００ＰＳＩ、少なくとも９００ＰＳＩ、少なくとも１，

０００ＰＳＩ、少なくとも１，５００ＰＳＩ、少なくとも２，０００ＰＳＩ、少なくとも２，５００ＰＳＩ、少なくとも３，０００ＰＳＩ、またはそれ以上（例えば、約５００ＰＳＩ～約３，０００ＰＳＩ、約１，０００ＰＳＩ～約２，０００ＰＳＩ、または約１，０００ＰＳＩ～約１，５００ＰＳＩ））の圧力下で固体を配置することを含み得る。ある実施形態では、物品の表面はセラミック、ポリマー、または金属である。いくつかの実施形態では、表面コーティングは０．５～１２０μｍの間（例えば０．５～５、１～１０、５～５０、または２５～１２０μｍの間）の厚さを有する。

【００９１】

いくつかの実施形態では、アニーリングプロセスは熱で実行される。いくつかの実施形態では、アニーリングプロセスは圧力で実行される。いくつかの実施形態では、アニーリングプロセスは熱と圧力で実行される。いくつかの実施形態では、アニーリングプロセスは平坦面上で熱と圧力で実行される。いくつかの実施形態では、アニーリングプロセスは平坦、長方形、球状、立方、多角形などの表面上で熱で実行される。

【００９２】

いくつかの実施形態では、化合物、Ｄ１またはＤ２は、表面浸食を通してコーティングから放出される。

【００９３】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物から形成される、ガラス状態を有する表面コーティングが、本明細書に提供される。

【００９４】

いくつかの実施形態では、本開示のコーティングを含む埋込み可能な医療デバイスが本明細書に提供され、コーティングは埋込み可能な医療デバイスの表面上に存在する。

【００９５】

上記の物品、デポ、および／または方法のいずれかの別の実施形態では、化合物はさらに、本明細書に記載される、式（ＩＩ）－（ＬＸＸＶＩＩＩ）の１つによって説明される。

【００９６】

上記の物品、デポ、および／または方法のいずれかのさらなる別の実施形態では、R^Aは－（CH_2CH_2O）$_q$$CH_2CH_2$－であり、ｑは１～１０の整数であり、加水分解の際に、Ｄ１およびＤ２はそれぞれ、別々に、デキサメタゾン、トリアムシノロン、ベタメタゾン、プレドニゾロン、プレドニゾン、フルオシノロン、フルオシノロンアセトニド、モメタゾン、モメタゾンフロ酸、アネコルタブ、ヒドロコルチゾン、トリアムシノロンアセトニド、メチルプレドニゾロン、ブデソニド、フシジン酸、アルドステロン、またはフルドロコルチゾンを形成する。

【００９７】

いくつかの実施形態では、化合物は、ガラス状態の固体を形成するために、本明細書に記載されるように処理される（例えば融解処理または溶媒処理される）。ガラス状態の固体は、その後、５分～４８時間の間（例えば５分～１時間、１時間～４時間、２時間～１２時間、または１０時間～４８時間）そのガラス転移温度、Ｔｇを越えて加熱およびアニールされ、その後冷却される。

【００９８】

いくつかの実施形態では（例えば本明細書に提供された物品、薬物デポ、または方法の）、物品または薬物デポは制御放出賦形剤がない。

【００９９】

いくつかの実施形態では（例えば本明細書に提供された物品、薬物デポ、または方法の）、物品または薬物デポは結晶化阻害賦形剤がない。

【０１００】

いくつかの実施形態では（例えば本明細書に提供された物品、薬物デポ、または方法の）、物品または薬物デポは結合賦形剤がない。

【０１０１】

いくつかの実施形態では（例えば本明細書に提供された物品、薬物デポ、または方法の）、表面コーティングはチェッカーボードパターン、ドットパターン、またはストライプパターンから選択される物品の表面上のパターン化されたコーティングである。他の実施形態では、物品は２つ以上の側面を有し、側面の少なくとも１つは表面コーティングを含まない。

【０１０２】

いくつかの実施形態では（例えば本明細書に提供された物品、薬物デポ、または方法の）、方法は片側またはパターン化されたコーティング（例えばチェッカーボードパターン、ドットパターン、またはストライプパターン）を産生するために、物品の一部または側面をマスキングする工程を含む。

【０１０３】

定義

用語「アニーリング」は、本明細書に使用されるように、脆性を低下したり、表面コーティングまたは薬物デポの割れ、剥落、または剥離のリスクを減少させるのに十分な期間（例えば少なくとも１秒間（例えば５分～４８時間））に、そのガラス転移温度、Ｔｇを越えて式（Ａ－ＶＩＩＩ）の化合物から形成された表面コーティングまたは薬物デポを加熱し（例えば化合物によって、少なくとも５０°Ｃ（例えば１１０－１４５°Ｃ、１３０－１８５°Ｃ、１５０－２１５°Ｃ、または１８０－２４０°Ｃまで加熱し）、その後冷却するプロセスを指す。いくつかの実施形態では、脆性を低下したり、表面コーティングまたは薬物デポの割れ、剥落、または剥離のリスクを減少させるのに十分な期間は、５分未満（例えば５分未満、４分未満、３分未満、２分未満、１分未満、３０秒未満、または５秒未満）である。

【０１０４】

用語「ヒートプレス」は、本明細書に使用されるように、表面コーティングを形成するために、本明細書に提供される固体（例えば式（Ａ－ＶＩＩＩ）の化合物を含む）を同時に加熱およびプレスする（例えば圧力を加える）プロセスを指す。例えば、固体は、５０°Ｃを超える温度まで（例えば、化合物によって、１５０－２１５°Ｃ、または１８０－２４０°Ｃまで加熱する）加熱し得、一方で同時に圧力を固体に適用する（５００－３０００ＰＳＩ）。ヒートプレスを適用するプロセスは、図１３に記載されるように、薬物ローディングを劇的に増加させ得る。ヒートプレスを適用するプロセスは、例えば図１６Ａ、１６Ｂ、および１７に示されるように、コーティングの統一性を劇的に改善し得る。

【０１０５】

用語「制御放出ポリマーがない」は、本明細書に使用されるように、一般的に、ポリマー材料を含まない他の点では同一の表面コーティングまたは薬物デポ（例えば放出特性は３７°Ｃで１００％のウシ胎仔血清（ＦＢＳ）中、測定される）で観察された放出特性と比較して、表面コーティングまたは薬物デポからステロイド二量体の放出を遅延させたり遅らせたりするのに十分である、本明細書に提供される表面コーティングまたは薬物デポ中の１０ＫＤａを超えるポリマー材料の量の欠如（例えば５ｗｔ．％未満、２ｗｔ．％未満、１ｗｔ．％未満）を指す。

【０１０６】

用語「結晶化阻害賦形剤がない」は、本明細書に使用されるように、一般的に、賦形剤を含まない他の点では同一の表面コーティングまたは薬物デポで観察された結晶性ステロイド二量体と比較して、表面コーティングまたは薬物デポ中の結晶性ステロイド二量体の量を減らしたりするのに十分である、本開示の表面コーティングまたは薬物デポ中の賦形剤の量の欠如（例えば５ｗｔ％未満、２ｗｔ％未満、１ｗｔ％未満）を指す。結晶化度のレベルはＤＳＣまたはＸＲＤを使用して測定され得る。いくつかの実施形態では、本開示の表面コーティングまたは薬物デポは、１０ＫＤａを超えるポリマー材料である結晶化阻害賦形剤がない。

【０１０７】

用語「結合剤がない」は、本明細書に使用されるように、一般的に、結合剤を含まない

他の点では同一の表面コーティングまたは薬物デポで観察された、３７℃で１００％のＦＢＳ中、測定される、放出特性と比較して、表面コーティングまたは薬物デポからのステロイド二量体放出を遅延させたり、遅らせたりするのに十分である、本開示の表面コーティングまたは薬物デポ中の賦形剤の量の欠如（例えば５ｗｔ％未満、２ｗｔ％未満、１ｗｔ％未満）を指す。

【０１０８】

用語「抗血管新生ステロイド」は、新しい血管を発達させるプロセス（すなわち血管新生）を停止するステロイドを指す。抗血管新生ステロイドの例は、アネコルタブアセテート、アネコルタブ、１１－エピコルチゾール、１７α－ヒドロキシプロゲステロン、テトラヒドロカルバゾール、およびテトラヒドロコルチゾールを含む。

【０１０９】

用語「良性ステロイド」は、本明細書に使用されるように、低グルココルチコイド活性および低ミネラルコルチコイド活性を指す。良性ステロイドは、限定することなく、コレステロール、胆汁酸（コール酸など）、およびフィトステロール（ベータシトステロールなど）を含む。例示的な良性ステロイドは、コレステロール、１１－デオキシコルチゾール、１１－デオキシコルチコステロン、プレグネノロン、コール酸、ケノデオキシコール酸、ウルソデオキシコール酸、オベチコール酸、テトラヒドロコルチゾン、テトラハイドロデオキシコルチゾール、テトラヒドロコルチコステロン、５α－ジヒドロコルチコステロン、および５α－ジヒドロプリゲステロンを含む。

【０１１０】

用語「コレステロール誘導体」は、コレステロールに由来するステロイドを指す。コレステロール誘導体の例は、２２Ｒ－ヒドロキシコレステロール、および２０α－２２Ｒ－ジヒドロキシコレステロールである。

【０１１１】

用語「コール酸関連胆汁酸ステロイド」は、コール酸から由来するステロイドを指す。コール酸関連胆汁酸ステロイドの例は、デオキシコール酸、アポコール酸、デヒドロコール酸、グリコケノデオキシコール酸、グリココール酸、グリコデオキシコール酸、ヒオデオキシコール酸、リトコール酸、α－ムリコール酸、β－ムリコール酸、γ－ムリコール酸、ω－ムリコール酸、タウロケノデオキシコール酸、タウロコール酸、タウロデオキシコール酸、タウロリソコール酸、およびタウロウルソデオキシコール酸である。

【０１１２】

用語「シリンダー」は、本明細書に使用されるように、平行な側面および円形、また楕円形の断面、または成形された断面（例えば星形の断面）を有する、本開示の薬物デポの形を指す。シリンダーの平均径は、直径が約０．０１～１ｍｍ、例えば、約０．０１～０．２ｍｍ、約０．１～０．３ｍｍ、約０．１～０．４ｍｍ、約０．２～０．５ｍｍ、約０．１～０．６ｍｍ、約０．１～０．７ｍｍ、約０．１～０．８ｍｍ、または約０．１～０．９ｍｍに及び得る。シリンダーの平均長は、約０．０５～２０ｍｍ、例えば、約０．０５～１ｍｍ、約０．５～２ｍｍ、約０．５～４ｍｍ、約０．５～６ｍｍ、約０．５～８ｍｍ、約０．５～１０ｍｍ、約０．５～１２ｍｍ、約０．５～１４ｍｍ、約０．５から１６ｍｍ、または０．５～１８ｍｍに及び得る。いくつかの実施形態では、シリンダーの平均径は約０．０１～１ｍｍの範囲であり、およびシリンダーの平均長は約０．１ｍｍ～４．０ｍｍである。いくつかの実施形態では、シリンダーの平均長は、約０．５～１０ｍｍ、または約１～１０ｍｍである。

【０１１３】

用語「繊維」は、本明細書に使用されるように、伸長しているか糸状の本開示の薬物デポの形を指す。繊維の平均径は、約０．０１～１ｍｍ、例えば０．０５～０．３ｍｍ、０．１～０．３ｍｍ、０．１５～０．３ｍｍ、０．２～０．３ｍｍ、０．２５～０．３ｍｍ、０．０１～０．１ｍｍ、０．０１～０．２ｍｍ、０．０１～０．３ｍｍ、０．０１～０．４ｍｍ、０．０１～０．５ｍｍ、０．０１～０．６ｍｍ、０．０１～０．７ｍｍ、０．０１～０．８ｍｍ、または０．０１～０．９ｍｍに及び得る。繊維の平均長は、約２０～

２０，０００ｍｍ、例えば２０～１０００ｍｍ、約２０～２，０００ｍｍ、約１００～２，０００ｍｍ、約１００～５，０００ｍｍ、約１，０００～８，０００ｍｍ、約２，０００～８，０００ｍｍ、約２，０００～１０，０００ｍｍ、約２，０００～１２，０００ｍｍ、約２，０００から１５，０００ｍｍ、または約５，０００～１８，０００ｍｍに及び得る。

【０１１４】

用語「繊維メッシュ」は、本明細書に使用されるように、少なくとも１つの付着する繊維または織布を有するウェブまたはネットを指す。繊維メッシュは整列したモフォロジーと整列していないモフォロジーを有し得る。

【０１１５】

用語「ガラス状態」は、本明細書に使用されるように、本開示の１以上の薬物二量体の７０％、８０％、９０％、９５％、９８％、または９９％（ｗ／ｗ）を超えて含み、３８～１５０°Ｃに及ぶガラス転移温度を示すアモルファス固体を指す。いくつかの実施形態では、本明細書に記載された化合物のガラス転移温度は、３８°Ｃ以上のガラス転移温度を示す。いくつかの実施形態では、本明細書に記載された化合物のガラス転移温度は、１５０°Ｃ以上のガラス転移温度を示す。ガラス状態では、ＤＳＣまたはＸＲＤによって測定されるように、結晶化度のレベルは低く、０－１５％、例えば０－１％、０－３％、０－５％、０－７％、０－９％、０－１０％、または０－１３％に及ぶ。本開示のガラス形成は、１つ以上の薬物二量体の熱処理または溶媒処理を使用して形成され得る。

【０１１６】

用語「眼内圧（ＩＯＰ）低下ステロイド」は、眼圧を低下するステロイドを指す。眼内圧（ＩＯＰ）低下ステロイドの例は、アネコルタブアセテート、アネコルタブ、１１－エピコルチゾール、１７α－ヒドロキシプロゲステロン、テトラヒドロコルテクソロン、およびテトラヒドロコルチゾールである。

【０１１７】

用語「マイクロ粒子」は、本明細書に記載されるように、本開示の薬物デポの形を指し、これは規則的または不規則的に成形され得る。マイクロ粒子の平均径は、約１～１０００μｍ、例えば約１０～１０００μｍ、約１００～１０００μｍ、約２００～１０００μｍ、約５００～１０００μｍ、約７００～１０００μｍ、または約９００～１０００μｍに及び得る。本明細書に使用されるように、「ミクロビーズ」は球状のマイクロ粒子を指す。

【０１１８】

用語「ミネラルコルチコイドステロイド」は、身体中の塩バランスに影響を与え得るステロイドを指す。ミネラルコルチコイドステロイドの例は、フルドロコルチゾンおよびａｌｄｏｃｏｒｔｉｓｏｎｅである。

【０１１９】

用語「ナノ粒子」は、本明細書に使用されるように、本開示の薬物デポの形を指し、これは規則的または不規則的に成形され得る。ナノ粒子の平均径は、約０．０１～１μｍ、例えば約０．０５～１μｍ、約０．１～１μｍ、約０．２～１μｍ、約０．３～１μｍ、約０．４～１μｍ、約０．５～１μｍ、約０．６～１μｍ、約０．７～１μｍ、約０．８～１μｍ、または約０．９～１μｍに及び得る。本明細書に使用されるように、「ナノビーズ」は球状のナノ粒子を指す。

【０１２０】

用語「神経ステロイド」は、リガンドにゲートされたイオンチャネルおよび他の細胞の表面受容体との相互作用を通して、神経細胞の興奮性を急速に変える内在性ステロイドまたは外来性ステロイドを指す。例示的な神経ステロイドは、アルファキサロン、アルファドロン、ヒドロキシジオン、ミナキソロン、テトラハイドロデオキシコルチコステロン、アロプレグナノロン、プレグナノロン、ガノキソロン、３α－アンドロスタンジオール、ｅｐｉｐｒｅｇｎａｎｏｌｏｎｅ、ｉｓｏｐｒｅｇｎａｎｏｌｏｎｅ、および２４（Ｓ）－ヒドロキシコレステロールである。

【０１２１】
用語「非織布」は、本明細書に使用されるように、繊維をもつれさせることにより共に結合したウェブ構造を指す。
【０１２２】
用語「他のステロイド」は、ステロイドに基づいた構造を有する化合物を指す。ステロイドの例は、フルゲストン、ｐｒｅｂｅｄｉｏｌｏｎｅ、酢酸クロルマジノン、メドロゲストン、およびｓｅｇｅｓｔｅｒｏｎｅアセテートである。
【０１２３】
用語「ペレット」は、本明細書に使用されるように、円形、球状、または円柱状、またはそれらの組み合わせである、本開示の医薬組成物の形を指す。ペレットの平均径は、約０．２～５ｍｍ、例えば約０．２～１ｍｍ、約０．２～２ｍｍ、約０．３～３ｍｍ、約１．５～５ｍｍ、約２～５ｍｍ、約２．５～５ｍｍ、約３～５ｍｍ、約３．５～５ｍｍ、約４～５ｍｍ、または約４．５～５ｍｍに及び得る。
【０１２４】
用語「薬学的に許容可能な塩」は、本明細書で使用されるように、正当な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー反応などなくヒトおよび動物の組織に接触させて使用するのに適切であり、および合理的なベネフィットリスク比に見合った塩を表す。薬学的に許容可能な塩は当該技術分野で周知である。例えば、Ｓ．Ｍ．Ｂｅｒｇｅ ｅｔ ａｌ．は、Ｊ．Ｐｈａｒｍ．Ｓｃｉ．６６：１－１９，１９７７で薬学的に許容可能な塩を説明する。塩は、本開示の化合物の最終的な単離および精製中にインサイツで調製し得、または遊離塩基基を適切な有機酸と反応させることによって別々に調製し得る。代表的な酸付加塩は、アセテート、アジペート、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、カンフォレート、カンファースルホン酸塩、炭酸塩、塩化物、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコネート、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、フマル酸塩、グルコヘプトネート、グリセロホスフェート、ヘミサルフェート、ヘプトン酸、ヘキサン酸、臭化水素酸塩、塩酸塩、ヨウ化水素酸塩、２－ヒドロキシエタンスルホン酸塩、ラクトビオン酸塩、乳酸塩、ラウレート、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、２－ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミテート、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、３－フェニルプロピオネート、ホスフェート、ピクレート、ピバレート、プロピオネート、ステアレート、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアネート、トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、吉草酸塩などを含む。代表的なアルカリまたはアルカリ土類金属塩は、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムなど、および、アンモニウム、テトラメチルアンモニウム、テトラエチルアンモニウム、メチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、エチルアミンなどを含むがこれらに限定されない、無毒のアンモニウム、四級アンモニウム、およびアミンカチオンを含む。
【０１２５】
用語「フェロモン」はステロイドホルモンを指す。フェロモンの例は、アンドロスタジエノール、アンドロスタジエノン、アンドロステノール、アンドロステノン、エストラテトラエノール、５－デヒドロプロゲステロン、６－デヒドロ－レトロプロゲステロン、アロプレグナノロン、およびヒドロキシプロゲステロンカプロエートである。
【０１２６】
用語「ステロイド代謝物質」は、ステロイドの代謝物を指す。ステロイド代謝物質の例は、テトラヒドロトリアムシノロン、コルチエン酸、１１－デヒドロコルチコステロン、１１β－ヒドロキシプレグネノロン、ケトプロゲステロン、１７－ヒドロキシプレグネノロン、１７，２１－ジヒドロキシプレグネノロン、１８－ヒドロキシコルチコステロン、デオキシコルチコネ、２１－ヒドロキシプレグネノロン、およびプロゲステロンである。
【０１２７】
用語「プロゲスチン」は天然ステロイドホルモンまたは合成ステロイドホルモンを指す

。プロゲスチンの例は、アロプレグナン－３α，２０α－ジオール、アロプレグナン－３β，２０β－ジオール、アロプレグナン－３β，２１－ジオール－１１，２０－ジオン、アロプレグナン－３β，１７α－ジオール－２０－オン，３，２０－アロプレグナンジオン、３β，１１β，１７α、２０β，２１－ペントール、アロプレグナン－３β，１７α，２０β，２１－テトロール、アロプレグナン－３α，１１β，１７α，２１－テトロール－２０－オン、アロプレグナン－３β，１１β，１７α，２１－テトロール－２０－オン、アロプレグナン－３β，１７α，２０β－トリオール、アロプレグナン－３β，１７α，２１－トリオール－１１，２０－ジオン、アロプレグナン－３β，１１β，２１－トリオール－２０－オン、アロプレグナン－３β，１７α，２１－トリオール－２０－オン、アロプレグナン－３α－オール－２０－オン、アロプレグナン－３β－オール－２０－オン、プレグナンジオール、３，２０－プレグナンジオン、４－プレグナン－２０，２１－ジオール－３，１１－ジオン、４－プレグナン－１１β、１７α、２０β、２１－テトロール－３－オン、４－プレグナン－１７α，２０β，２１－トリオール－３，１１－ジオン、４－プレグナン－１７α，２０β，２１－トリオール－３－オン、およびプレグナンである。

【０１２８】

用語「表面浸食」は、本明細書に使用されるように、本明細書に提供される物品、デポ、化合物、および／または医薬組成物が徐々に壊変または溶解するプロセスを指す。いくつかの実施形態では、表面浸食は、薬物二量体から遊離薬物を放出する基準である。表面浸食は、所望の薬物放出速度を達成するために調整することができる。表面浸食は、薬物二量体の薬物組成物であり得、加水分解および／または酵素分解を通して、薬物リンカー結合の切断によって、調節され得る。表面浸食および薬物二量体から所与の薬物を放出する速度はさらに、最終の薬物二量体製剤の割合として充填された薬物二量体の量、表面コーティングまたは薬物デポの厚さ、薬物二量体の溶解性（例えば適切な薬物および／またはリンカーの選択を通して）、および／または表面コーティングまたは薬物デポの表面積次第であり得る。例えば、薬物放出の表面浸食の機構によって、埋込み可能なデバイスは、表面コーティングまたは薬物デポからの所望の薬物放出を達成するために、特異的な物理的特徴（寸法、直径、表面積、全質量など）で調整することができ、薬物放出は数分または数時間内に開始されるように設計され得、埋込み後数日、数週間、数か月、または数年にわたって生じ続け得る。

【０１２９】

本明細書に述べられるように、「t_{50}」は、放出可能な薬物の５０％が開示の表面コーティングまたは薬物デポから放出された時間である。時間t_{10}は、同様に、放出可能な薬物の１０％が開示の表面コーティングまたは薬物デポから放出された時間である。放出曲線が完全に直線の場合、t_{10}＝t_{50}の１／５である。放出された薬物の初期バーストがある場合、t_{10}はt_{50}の１／５よりはるかに小さい。本開示の組成物および方法では、t_{10}はt_{50}の１／１０以上であり得る。本開示の表面コーティング、薬物デポ、または化合物からの薬物放出は、例１に記載されるように、１００％のウシの血清で３７　°Ｃ、またはＰＢＳ（リン酸緩衝食塩水）中で３７°Ｃで、測定され得る。

【０１３０】

化学の定義

「アシル」によって、式‐Ｃ（Ｏ）Ｒ’を有する化学部分を意味し、Ｒ’はC_{1-10}アルキル、C_{2-20}アルケン、ヘテロアルキル、C_{2-20}アルキン、C_{5-10}アリール、および環状系から選択される。アシル基の例は、限定なしに、アセチル、プロパノイル、ブタノイル、ペンタノイル、およびテトラヒドロフラン－２－オイル含む。

【０１３１】

「脂肪族」によって、炭化水素の非芳香化学部分を意味する。脂肪族はサイクリック、ストレート、または分岐鎖であり得、飽和または不飽和であり得、一重結合、二重結合、または三重結合を有し得る。

【０１３２】

「アルコキシ」によって、式－ＯＲの化学置換を意味し、Ｒはアルキル基である。「アリールオキシ」によって、式－ＯＲの化学置換を意味し、ＲはＣ５－１０アルキル基である。

【０１３３】

本明細書に使用するように、用語「アルキレン」、「アルケニレン」、「アルキニレン」、および接頭辞「ａｌｋ」は、特定のサイズ、典型的には、飽和基（例えばアルキレンまたはａｌｋ）にはＣ１－１０またはＣ１－２０、および非飽和基（例えばアルキレン（ａｌｋｅｎｙｌｅｎｅ）またはアルキレン（ａｌｋｙｎｙｌｅｎｅ））にはＣ２－２０またはＣ２－２０、を有する二価基を指す。それらは直鎖、分岐鎖、および環状形態と、それらの組み合わせを含み、置換されない場合にＣとＨのみを含む。それらは二価であるため、それらは分子の２つの部分をともに結合させ得る。例は、メチレン、エチレン、プロピレン、シクロプロパン－１，１－ジイル、エチリデン、２－ブテン－１，４－ジイルなどである。これら基は、本明細書に記載の、アルキル、アルケニル、およびアルキニル基の置換基として典型的に適切な基によって、置換され得る。従って、例えば、Ｃ＝Ｏは＝Ｏによって置換されるＣ１アルキレンである。

【０１３４】

「アルキルチオ」によって、式―ＳＲの化学置換基を意味し、Ｒはアルキル基である。

【０１３５】

「アリールチオ」によって、式―ＳＲの化学の置換基を意味し、ＲはＣ５－１０アリール基である。

【０１３６】

「Ｃ１－２０アルキル」によって、分岐または非分岐の飽和炭化水素基を意味し、包括的な１～２０の炭素原子を有する。アルキルは随意に、単環式、二環式、または三環式のリングを含み、各リングは望ましいように、３から６のメンバーを有する。アルキル基は置換される場合もあれば、置換されない場合もある。例示的な置換基は、アルコキシ、アリールオキシ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリールチオ、ハロゲン、ヒドロキシル、フルオロアルキル、パーフルオロアルキル、アミノ、アミノアルキル、二置換アミノ、四級アミノ、ヒドロキシアルキル、カルボキシアルキル、およびカルボキシル基を含む。

【０１３７】

「Ｃ２－２０アルケン」によって、１以上の二重結合を含む分岐または非分岐の炭化水素基を意味し、望ましいように２～１０の炭素原子を有する。Ｃ２－２０アルケンは随意に、単環式、二環式、または三環式のリングを含み、各リングは望ましいように、５から６のメンバーを有する。Ｃ２－２０アルケン基は置換される場合もあれば、置換されない場合もある。例示的な置換基は、アルコキシ、アリールオキシ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリールチオ、ハロゲン、ヒドロキシル、フルオロアルキル、パーフルオロアルキル、アミノ、アミノアルキル、二置換アミノ、四級アミノ、ヒドロキシアルキル、カルボキシアルキル、およびカルボキシル基を含む。

【０１３８】

「Ｃ２－２０アルキン」によって、１以上の三重結合を含む分岐炭化水素基または分岐していない炭化水素基を意味し、望ましいように２～１０の炭素原子を有する。Ｃ２－２０アルキンは随意に、単環式、二環式、または三環式のリングを含み、各リングは望ましいように、５から６のメンバーを有する。Ｃ２－２０アルキン基は置換される場合もあれば、置換されない場合もある。例示的な置換基は、アルコキシ、アリールオキシ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリールチオ、ハロゲン、ヒドロキシル、フルオロアルキル、パーフルオロアルキル、アミノ、アミノアルキル、二置換アミノ、四級アミノ、ヒドロキシアルキル、カルボキシアルキル、およびカルボキシル基を含む。

【０１３９】

「炭酸塩エステル」によって、式―Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｃ（Ｏ）－Ｏ－を有する連鎖群を意味する。

【０１４０】

「カルボキシアルキル」によって、式－（Ｒ）－ＣＯＯＨを有する化学部分を意味し、Ｒはアルキル基である。

【０１４１】

「環状アセタール」によって、随意に置換される炭素原子によって分離された２つの酸素原子を含むリング構造を意味する（例えば１、３－ジオキソラン）。例示的な置換基は、限定なしに、アルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、アリールオキシ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリールチオ、ハロゲン、フルオロアルキル、カルボキシル、カルボキシアルキル、アミノ、アミノアルキル、一置換アミノ、二置換アミノ、四級アミノ、ホスホジエステル、ホスホルアミデート、ホスフェート、ホスホネート、ホスホネートエステル、スルホネート、サルフェート、スルフヒドリル、フェノール、アミジン、グアニジン、およびイミダゾール基を含む。

【０１４２】

用語「環状アセタール」は、１以上の共有結合の閉じたリング構造を含む化合物を指し、リングのバックボーンを形成する原子は、炭素、酸素、窒素、硫黄、およびリンのいずれかの組み合わせから成る。環状系は置換される場合もあれば、置換されない場合もある。例示的な置換基は、限定なしに、アルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、アリールオキシ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリールチオ、ハロゲン、フルオロアルキル、カルボキシル、カルボキシアルキル、アミノ、アミノアルキル、一置換アミノ、二置換アミノ、および四級アミノ基を含む。

【０１４３】

「フルオロアルキル」によって、フッ素と置換されるアルキル基を意味する。

【０１４４】

「ヘテロアルキル」によって、分岐アルキル基または分岐していないアルキル基を意味し、窒素、酸素、硫黄、カルボニル、チオカルボニル、ホスホリル、またはスルホニル部分と１つ以上のメチレン（－CH_2－）が取り替えられる。いくつかの例は、第三級アミン、エーテル、チオエーテル、アミド、チオアミド、カルバメート、チオカルバメート、ホスホルアミデート、スルホンアミド、およびジスルフィドを含む。ヘテロアルキルは随意に、単環式、二環式、または三環式のリングを含み、各リングは望ましいように、３から６のメンバーを有する。ヘテロアルキル基は置換される場合もあれば、置換されない場合もある。例示的な置換基は、アルコキシ、アリールオキシ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリールチオ、ハロゲン、ヒドロキシル、フルオロアルキル、パーフルオロアルキル、アミノ、アミノアルキル、二置換アミノ、四級アミノ、ヒドロキシアルキル、カルボキシアルキル、およびカルボキシル基を含む。

【０１４５】

「ヒドロキシアルキル」によって、式－（Ｒ）－ＯＨを有する化学部分を意味し、Ｒはアルキル基である。

【図面の簡単な説明】

【０１４６】

【図１】本明細書に提供される組成物（例えば、化合物１（デキサメタゾン－トリエチレン）（グリコール－デキサメタゾン）、Ｄｅｘ－ＴＥＧ－Ｄｅｘ）の構造である。

【図２Ａ】コーティングされていない基体（ＳＩＢＳ、チタン、およびDacron）、本明細書に記載された組成物（例えば化合物１）でコーティングされた基体、または遊離デキサメタゾンでコーティングされた基体の一連を示す。

【図２Ｂ】コーティングされていない基体（ＳＩＢＳ、チタン、およびDacron）、本明細書に記載された組成物（例えば化合物１）でコーティングされた基体、または遊離デキサメタゾンでコーティングされた基体の一連を示す。

【図２Ｃ】コーティングされていない基体（ＳＩＢＳ、チタン、およびDacron）、本明細書に記載された組成物（例えば化合物１）でコーティングされた基体、または遊離デキサメタゾンでコーティングされた基体の一連を示す。

【図３】図２Ｂで示される本明細書で提供される組成物（例えば化合物１）がガラス基体

上にコーティングされた表面からの薬物放出を示し、同様に図２Ｃで示されるデキサメタゾンがガラス基体上にコーティングされた表面からの薬物放出を示す。
【図４】薬物は緩衝液を放出した後、異なる基体上でコーティングを保持する、本明細書に記載された組成物（例えば化合物１）を示すグラフである。
【図５】１ｃｍ^{2}の表面積を有する基体上に本明細書に記載された組成物（例えば化合物１）のローディングを示すグラフである。
【図６】３－６ｍｍ^{2}の表面積を有する基体上に本明細書に記載された組成物（例えば化合物１）のローディングを示すグラフである。
【図７】ディップコーティング後の基体上の本明細書に記載された組成物（例えば化合物１）のローディングを示すグラフである。
【図８】スプレーコーティング後の基体上の本明細書に記載された組成物（例えば化合物１）のローディングを示すグラフである。
【図９】３７°Ｃの緩衝液での２４時間のインキュベーション後に保持される、本明細書に記載された組成物（例えば化合物１）のスプレーコーティングの割合を示すグラフである。
【図１０Ａ】滅菌前および滅菌後に線維性メッシュ上にコーティングされた、本明細書に提供された組成物（例えば化合物１）からの純度および薬物放出を示すグラフの一連を示す。
【図１０Ｂ】滅菌前および滅菌後に線維性メッシュ上にコーティングされた、本明細書に提供された組成物（例えば化合物１）からの純度および薬物放出を示すグラフの一連を示す。
【図１１】ポリマー表面上にエレクトロスプレーされたおよびアニールされた、本明細書に記載された組成物（例えば化合物１）の画像である。
【図１２Ａ】血管形成術用バルーンおよび心臓ステント上にコーティングされた本明細書に提供された組成物（例えば化合物１）の画像の一連を示す。
【図１２Ｂ】血管形成術用バルーンおよび心臓ステント上にコーティングされた本明細書に提供された組成物（例えば化合物１）の画像の一連を示す。
【図１３Ａ】本明細書に提供された組成物（例えば、化合物２（ヒドロコルチゾン－トリエチレン）（グリコール－ヒドロコルチゾン）；ＨＣ－ＴＥＧ－ＨＣ））の構造、および基体のコーティングされた表面からの薬物放出を示す。
【図１３Ｂ】本明細書に提供された組成物（例えば、化合物２（ヒドロコルチゾン－トリエチレン）（グリコール－ヒドロコルチゾン）；ＨＣ－ＴＥＧ－ＨＣ））の構造、および基体のコーティングされた表面からの薬物放出を示す。
【図１４Ａ】本明細書に提供された組成物（例えば、化合物３（トリアムシノロンアセトニド－トリエチレングリコール－トリアムシノロンアセトニド；ＴＡ－ＴＥＧ－Ｔ））の構造、および基体のコーティングされた表面からの薬物放出を示す。
【図１４Ｂ】本明細書に提供された組成物（例えば、化合物３（トリアムシノロンアセトニド－トリエチレングリコール－トリアムシノロンアセトニド；ＴＡ－ＴＥＧ－Ｔ））の構造、および基体のコーティングされた表面からの薬物放出を示す。
【図１５Ａ】本明細書に提供された組成物（例えば、化合物４（（デキサメタゾン－ヘキサン－デキサメタゾン）；Ｄｅｘ－ＨＥＸ－Ｄｅｘ））の構造、および基体のコーティングされた表面からの薬物放出を示す。
【図１５Ｂ】本明細書に提供された組成物（例えば、化合物４（（デキサメタゾン－ヘキサン－デキサメタゾン）；Ｄｅｘ－ＨＥＸ－Ｄｅｘ））の構造、および基体のコーティングされた表面からの薬物放出を示す。
【図１６Ａ】ヒートプレスとスプレーコーティング方法を並べて比較したものを示す。
【図１６Ｂ】ヒートプレスとスプレーコーティング方法を並べて比較したものを示す。
【図１７】異なる表面積と同様の薬物密度でのヒートプレスコーティングを示す。
【図１８Ａ】デキサメタゾンでコーティングされたディスクと、本明細書に提供された組成物（例えば、化合物１および化合物４）でコーティングされたディスクとの間で対比さ

れた線維化および薬物放出特性を示す。反応の低下は持続する薬物放出に相関する。
【図１８Ｂ】デキサメタゾンでコーティングされたディスクと、本明細書に提供された組成物（例えば、化合物１および化合物４）でコーティングされたディスクとの間で対比された線維化反応および薬物放出特性を示す。反応の低下は持続する薬物放出に相関する。
【図１９Ａ】本明細書に提供された例示的なコンジュゲート（例えば化合物１）の注入可能なシリンダー、および注入可能なシリンダーからのインビトロ薬物放出である。
【図１９Ｂ】本明細書に提供された例示的なコンジュゲート（例えば化合物１）の注入可能なシリンダー、および注入可能なシリンダーからのインビトロ薬物放出である。
【図２０Ａ】本明細書に提供された組成物（例えば化合物１）の線維性メッシュを示す。
【図２０Ｂ】本明細書に提供された組成物（例えば化合物１）の線維性メッシュを示す。
【図２０Ｃ】開始粉末および溶媒処理された線維性メッシュとして、本明細書に提供された組成物（例えば化合物１）の示差走査熱量測（ＤＳＣ）分析を描写する。
【図２０Ｄ】開始粉末および溶媒処理された線維性メッシュとして、本明細書に提供された組成物（例えば化合物１）の粉末Ｘ線回折（ＰＸＲＤ）分析を描写する。
【図２１Ａ】本明細書に提供された組成物（例えば化合物１）のシリンダーおよびラットの皮下組織に互いに隣接して注入された縫合糸を示し、およびグラフはシリンダーからの薬物放出を示す。
【図２１Ｂ】本明細書に提供された組成物（例えば化合物１）のシリンダーおよびラットの皮下組織に互いに隣接して注入された縫合糸を示し、およびグラフはシリンダーからの薬物放出を示す。
【図２１Ｃ】本明細書に提供された組成物（例えば化合物１）のシリンダーおよびラットの皮下組織に互いに隣接して注入された縫合糸を示し、およびグラフはシリンダーからの薬物放出を示す。
【発明を実施するための形態】
【０１４７】
ここ数十年の間、長期間の（例えば数日から数か月または数年にすら及ぶ）間、薬物の治療的濃度を維持するために、薬物放出が維持される送達システムの臨床的重要性が広く認められているが、今日に至るまで、市場で成功裏に市販されている製品の数は限られている。持続的な薬物送達システムを開発するために、例えば製剤過程中の薬物分解、薬物放出に関わる拡散メカニズムおよびバルク浸食メカニズムに関連する、望まれていないバーストまたは不完全な放出を含む、制御放出の欠如、低カプセル化効率、および製剤の複雑さ、などの、技術的困難を克服しなければならないことが、本明細書において認識される。薬物放出システムが、表面コーティングまたは薬物デポ内に完全に含有される場合、長い線形放出特性を達成することは、特に困難となり得る。
【０１４８】
固体または液体として（例えば融解物または溶液から）処理可能である二量体から形成された、表面コーティングおよび薬物デポが、本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、個体または液体は、医療デバイスなどの物品をコーティングするために使用される。いくつかの実施形態では、表面コーティングのほとんどの物質は、随意にガラス状態にある。表面コーティングは、数日、数週間、数か月、または数年にわたる薬物放出に関する制御速度を提供することができ、これは、表面では浸食が進みつつ、ほとんどアモルフォス状態で存在し、形作られた形態を無傷の状態に保持する、分子間の相互作用による。本開示はまた、埋込み可能な医療デバイスとの組み合わせによる使用のための、薬物デポを記載する。いくつかの実施形態では、薬物デポは、二量体から形成される。薬物デポは、数日、数週間、数か月、または数年にわたる薬物放出に関する制御速度を提供することができ、これは、表面では浸食が進みつつ、ほとんどアモルフォス状態で存在し、形作られた形態を無傷の状態に保持する、分子間の相互作用による。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される表面コーティングおよび薬物デポは、（物品または薬物デポから表面浸食を受ける薬物／プロドラッグは、例えば非マイクロ粒子（例えばアモルファス）形態の生物環境で放出され得るため）炎症反応を最小限に抑える。ある例では、抗炎症性

ステロイドから形成されたコーティングおよび薬物デポは、プロドラッグ形状の形態から放出されている薬物からの抗炎症性活性を有する。

【０１４９】

いくつかの実施形態では、本明細書に提供される表面コーティングまたは薬物デポは、物品をコーティングするために、あるいは埋込み可能な医療デバイスとの組み合わせでそれぞれ使用される、プロドラッグ二量体からのステロイド薬物の、制御された、かつ維持される放出のために設計されている。本開示の表面コーティングまたは薬物デポからの放出速度は、いくつかの操作可能な設計パラメータを通じて制御することができ、当該設計パラメータとしては：１）ステロイド薬物の選択；２）コンジュゲーション（例えば複数存在する場合）のための薬物の官能基の選択；３）リンカーの選択；４）結合群（例えばエステル、炭酸、炭酸エステル、または無水結合）の選択；５）表面コーティングまたは薬物デポの表面積の選択；および、６）表面コーティングまたは薬物デポにおける、薬物ローディングの選択（例えば、表面コーティングまたは薬物デポを作る際の賦形剤として、従来の医薬品賦形剤を添加すること、または他のステロイド二量体を混合することによってなど）、が挙げられる。薬物の２以上のラジカルを含むコーティングおよび／または薬物デポが、本明細書におけるある例で提供される。（例えば、リンカーと共に得られ、本明細書に提供される二量体を形成する）$_2$以上のステロイドラジカルを含むコーティングおよび／または薬物デポが、本明細書におけるある例で提供される。いくつかの実施形態では、２以上のステロイドラジカルを含むコーティングおよび／または薬物デポは、コーティングおよび／または薬物デポからの制御放出（例えば、２以上のステロイドラジカルの遊離形態として）を有する。いくつかの実施形態では、２以上のステロイドラジカルは共にあり、ヘテロ二量体（例えば、本明細書に提供されるリンカーの２つの末端上の異なるステロイド薬物）を形成する。いくつかの実施形態では、２以上のステロイドは共にあり、ホモ二量体（例えば、本明細書に提供されるリンカーの２つの末端上の同じステロイド薬物）を形成する。いくつかの実施形態では、コーティングおよび／または薬物デポは、ステロイドヘテロ二量体、ステロイドホモ二量体、またはその混合物を含む。本明細書に提供される化合物から形成された表面コーティングまたは薬物デポは、ステロイド化合物の持続的かつ均一的な放出を生み出すことができる（例えば、いずれの爆発放出をも伴わず（例えば、t_{10}はt_{50}の１／１０以上であり得え）、および、（炎症などの）望まれない局所的副反応を引き起こし得る、分解可能性のある母材に依存することもない）。いくつかの実施形態では、コーティングおよび／または薬物デポは、数日から数週間、数ヶ月、さらに数年もの期間にわたってステロイド薬物の局所的に効果的な濃度を生成するのに適した、薬物ローディングを有する。

【０１５０】

ステロイドは、様々な医療分野にとって、併用製品として、医療デバイスとの併用で使用することができたり、または補助療法として使用することができ、それらの分野の例としては、例えば、眼科、腫瘍科、咽喉科、内分泌科および代謝疾患、リューマチ科、泌尿器科、神経科、心臓科、歯科、皮膚科、耳鼻科、術後医科、整形外科、疼痛管理科、および婦人科が挙げられる。

【０１５１】

ある実施形態では、、物品のボディおよびステロイド物質を含むシステムが、本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、システムは、物品のボディおよびステロイド物質を含む物品である。

【０１５２】

いくつかの実施形態では、本明細書に、式（Ａ－ＶＩＩＩ）の化合物から形成された表面コーティング、および式（Ａ－ＶＩＩＩ）：

Ｄ１－Ｌ－Ｄ２（Ａ－ＶＩＩＩ）

の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩から形成された物品または薬物デポが提供され、式中、Ｄ１およびＤ２はそれぞれ、別々に、ステロイドから形成されたラジカルであり、および、ＬはＤ１をＤ２に共有結合するリンカーである。Ｄ１およびＤ２はそれぞれ

、別々に、タンパク質同化ステロイド、アンドロゲンステロイド、プロゲスチンステロイド、エストロゲンステロイド、癌処置ステロイド、抗生物質ステロイド、グルココルチコイドステロイド、良性ステロイド、またはコルチコステロイドから選択され得る。いくつかの実施形態では、Ｄ１および／またはＤ２はミネラルコルチコイドステロイドである。Ｌは、１以上のエステル、炭酸、炭酸エステル、または無水物結合を介して、Ｄ１およびＤ２に共有結合し得る。Ｄ１およびＤ２で官能基から形成されたエステル、炭酸、炭酸エステル、または無水物結合は、例えば、ヒドロキシルまたはカルボキシルから選択され得る。例えば、Ｌはラジカル－Ｃ（Ｏ）－（R^A）－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）－ＯＣ（Ｏ）－（R^A）－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｃ（Ｏ）－、または－Ｏ－（R^A）－Ｏ－を含み得、R^Aはポリオールのラジカルであり、少なくとも１つの遊離ヒドロキシル基を含み、またはR^AはC_{1-20}アルキレン、１～２０原子の直鎖または分岐のヘテロアルキレン、直鎖または分岐のC_{2-20}アルケニレン、直鎖または分岐のC_{2-20}アルキニレン、C_{5-10}アリーレン、３～１０原子の環状系、－（CH_2CH_2O）$_q$$CH_2CH_2$－、－（$CH_2CH_2CH_2CH_2O$）$_r$$CH_2CH_2CH_2CH_2$－、または－（$CH_2CH(CH_3)O$）$_s$$CH_2CH(CH_3)$－から選択され、$_q$、$_r$、および$_s$は１～１０（例えば、１～１０、１～５、または５～１０）の整数である。表面コーティングまたは薬物デポがそれぞれ、適用される物品または埋込み可能な医療デバイスは、本明細書に記載される、任意の物品および／または医療デバイス、またはその表面であり得る。

【０１５３】

いくつかの実施形態では、化合物は、式（Ａ－ＩＩ）：

Ｄ１－Ｏ－Ｌ－Ｏ－Ｄ２（Ａ－ＩＩ）

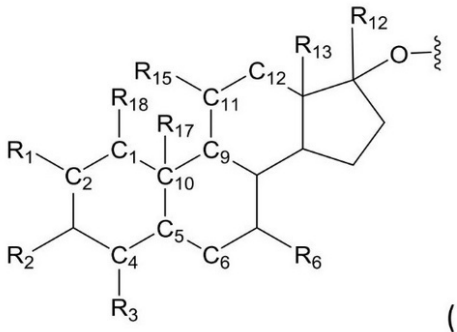
、またはその薬学的に許容可能な塩の構造を有し、式中、Ｄ１－ＯおよびＤ２－Ｏは、それぞれ別々にステロイドから形成されたラジカルである。

【０１５４】

いくつかの実施形態では、Ｄ１－ＯおよびＤ２－Ｏはそれぞれ、別々に式（Ｉ－ａ）から（Ｉ－ｚｚｚ）：

【０１５５】

【化４】



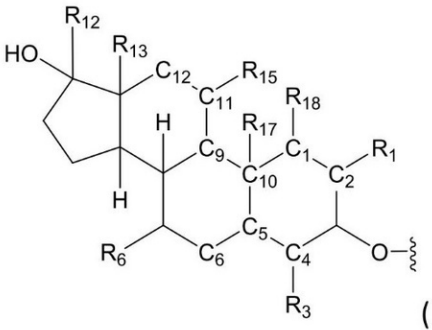
(I-a)

のいずれか１つによって説明され、

式中、C_1とC_2との間、C_4とC_5との間、C_5とC_6との間、C_9とC_{10}との間、およびC_{11}とC_{12}との間の結合は、一重結合または二重結合であり；R_1はＨ、CH_3、またはＨＣ（Ｏ）を表わし；R_2は＝Ｏ、ＯＨ、またはＨを表わし；または、R_1およびR_2は、それらが付着するカーボンと共に得られ、イソオキサゾールを形成し；R_3はＨ、ハロゲン原子、またはＯＨを表わし；R_6はＨまたはCH_3を表わし；R_{12}はＨ、CH_3、またはCH_3CH_2を表わし；R_{13}はCH_3またはCH_3CH_2を表わし；R_{15}はＨまたはＯＨを表わし；R_{17}はＨまたはCH_3を表わし；およびR_{18}はＨまたはCH_3を表わし；

【０１５６】

【化５】

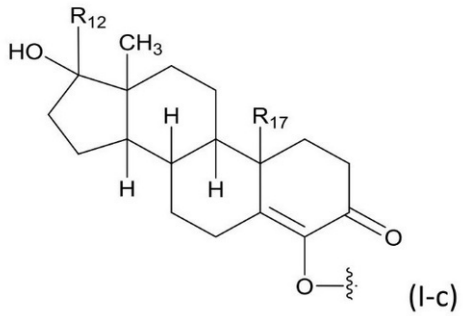


(I-b)

式中、Ｃ１とＣ２との間、Ｃ４とＣ５との間、Ｃ５とＣ６との間、Ｃ９とＣ１０との間、およびＣ１１とＣ１２との間の結合は、一重結合または二重結合であり；Ｒ１はＨ、ＣＨ３、またはＨＣ（Ｏ）を表わし；Ｒ３はＨ、ハロゲン原子、またはＯＨを表わし；Ｒ６はＨまたはＣＨ３を表わし；Ｒ１２はＨ、ＣＨ３、またはＣＨ３ＣＨ２を表わし；Ｒ１３はＣＨ３またはＣＨ３ＣＨ２を表わし；Ｒ１５はＨまたはＯＨを表わし；Ｒ１７はＨまたはＣＨ３を表わし；およびＲ１８はＨまたはＣＨ３を表わし；

【０１５７】

【化６】

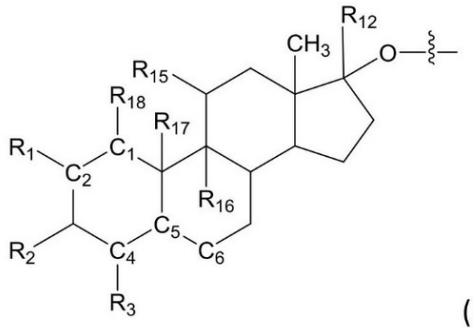


(I-c)

式中、Ｒ１２はＨまたはＣＨ３を表わし；およびＲ１７はＨまたはＣＨ３を表わし；

【０１５８】

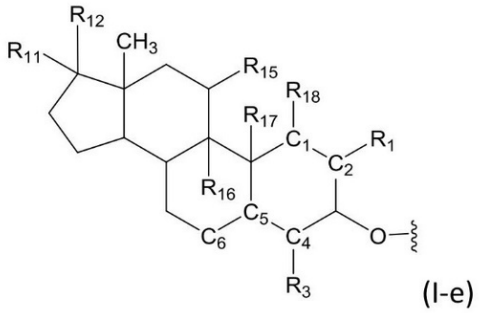
【化７】



(I-d)

式中、Ｃ１とＣ２との間、Ｃ４とＣ５との間、およびＣ５とＣ６との間の結合は、一重結合または二重結合であり；Ｃ２はＯ、Ｃ、またはＣＨ２であり；Ｒ１はＨ、－ＣＨＯＨを表わすか、または存在しておらず；Ｒ２は＝ＯまたはＯＨを表わし；または、Ｒ１およびＲ２は、それらが付着するカーボンと共に得られ、ピラゾールを形成し；Ｒ３はＨまたはＯＨを表わし；Ｒ１２はＨ、ＣＨ３、随意に置換されたアルキニレン、Ｃ１－６アルコキシ、またはＣＨ３ＣＨ２を表わし；Ｒ１５はＨまたはＯＨを表わし；Ｒ１６はＨまたはハロゲン原子を表わし；Ｒ１７はＨまたはＣＨ３を表わし；およびＲ１８はＨまたはＣＨ３を表わし；

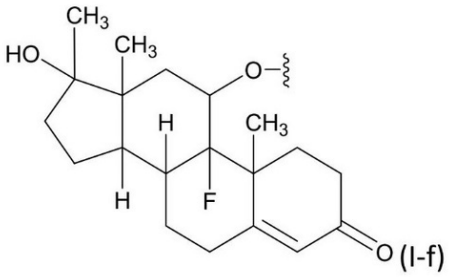
【０１５９】
【化８】



(I-e)

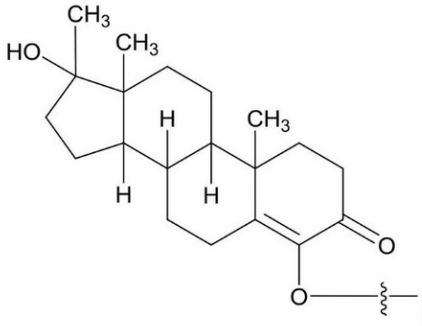
式中、C_1とC_2との間、C_4とC_5との間、およびC_5とC_6との間の結合は、一重結合または二重結合であり；C_2はO、C、またはCH_2であり；R_1はH、－CHOHを表わすか、または存在しておらず；R_3はHまたはOHを表わし；R_{11}はH，OH，CH_3、随意に置換されたアルキニレン、CH_3CH_2、＝O、－OC（O）CH_2CH_3を表すか、または存在しておらず；R_{12}はH、OH、CH_3、随意に置換されたアルキニレン、CH_3CH_2、＝O、－OC（O）CH_2CH_3を表すか、または存在しておらず；R_{15}はHまたはOHを表わし；R_{16}はHまたはハロゲン原子を表わし；R_{17}はHまたはCH_3を表わし；およびR_{18}はHまたはCH_3を表わし；

【０１６０】
【化９】



(I-f)

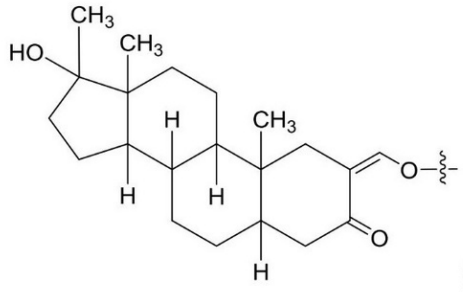
【０１６１】
【化１０】



(I-g)

【０１６２】

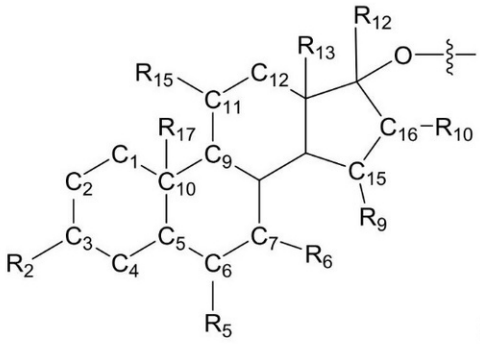
【化１１】



(I-h)

【０１６３】

【化１２】

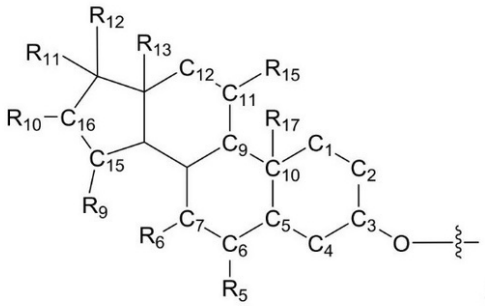


(I-i)

式中、Ｃ１とＣ１０との間、Ｃ２とＣ３との間、Ｃ３とＣ４との間、Ｃ４とＣ５との間、Ｃ５とＣ６との間、Ｃ６とＣ７との間、Ｃ５とＣ１０との間、Ｃ９とＣ１０との間、Ｃ１１とＣ１２との間、Ｃ１５とＣ１６との間の結合は、一重結合または二重結合であり；Ｒ２はＨ、＝Ｏ、ＯＨ、－ＮＯＨ、またはＣ１－６アルコキシを表わし；Ｒ５はＨ、ＣＨ３、またはハロゲン原子を表わし；Ｒ６はＨまたはＣＨ３を表わし；または、Ｒ５およびＲ６は、それらが付着するカーボンと共に得られ、シクロプロパンを形成し；Ｒ９はＨであり；Ｒ１０はＨまたは＝ＣＨ２であり；または、Ｒ９およびＲ１０は、それらが付着するカーボンと共に得られ、シクロプロパンを形成し；Ｒ１２はＨ、随意に置換されたアルキニレン、－ＣＨ２ＣＨ＝ＣＨ２、ＣＨ３、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ３、または－ＣＨ＝ＣＨ２を表わし；Ｒ１３はＣＨ３またはＣＨ２ＣＨ３を表わし；Ｒ１５はＨまたは＝ＣＨ２を表わし；およびＲ１７はＨ、ＣＨ３を表わすか、または存在しておらず；

【０１６４】

【化１３】



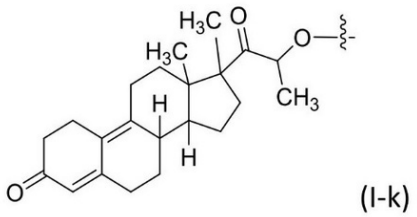
(I-j)

式中、Ｃ１とＣ１０との間、Ｃ２とＣ３との間、Ｃ４とＣ５との間、Ｃ６とＣ７との間、Ｃ５とＣ１０との間、Ｃ９とＣ１０との間、Ｃ１１とＣ１２との間、Ｃ１５とＣ１６との間の結合は、一重結合または二重結合であり；Ｒ５はＨ、ＣＨ３、またはハロゲン原子を表わし；Ｒ６はＨまたはＣＨ３を表わし；または、Ｒ５およびＲ６は、それらが付着する炭素

カーボンと共に得られ、シクロプロパンを形成し；R_9はＨであり；R_{10}はＨまたは＝CH_2であり；または、R_9およびR_{10}は、それらが付着するカーボンと共に得られ、シクロプロパンを形成し；R_{11}は、Ｈ、ＯＨ、随意に置換されたアルキニレン、－Ｃ（Ｏ）CH_3、－$CH_2CH=CH_2$、ハロゲン原子、－ＣＨ＝CH_2、－ＯＣ（Ｏ）CH_3、CH_3、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（ＯＨ）CH_3を表し；R_{12}は、Ｈ、ＯＨ、随意に置換されたアルキニレン、－Ｃ（Ｏ）CH_3、－$CH_2CH=CH_2$、ハロゲン原子、－ＣＨ＝CH_2、－ＯＣ（Ｏ）CH_3、CH_3、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（ＯＨ）CH_3を表し；または、R_{11}およびR_{12}は、それらが付着するカーボンと共に得られ、ラクトンを形成し；R_{13}はCH_3またはCH_2CH_3を表わし；R_{15}はＨまたは＝CH_2を表わし；およびR_{17}はＨ、CH_3を表わすか、または存在しておらず；

【０１６５】

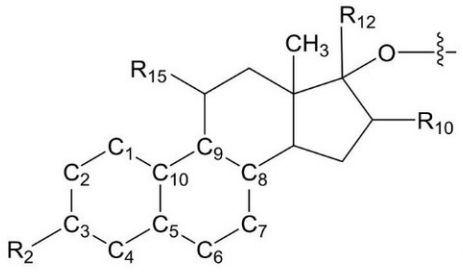
【化１４】



(I-k)

【０１６６】

【化１５】

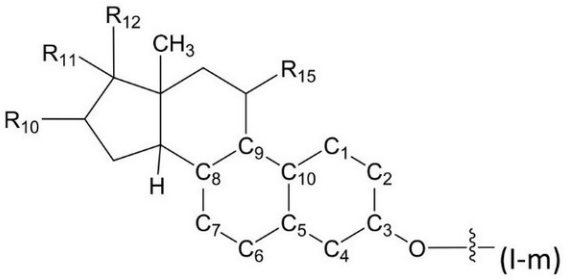


(I-l)

式中、C_1とC_2との間、C_1とC_{10}との間、C_2とC_3との間、C_3とC_4との間、C_4とC_5との間、C_6とC_7との間、C_5とC_{10}との間、C_7とC_8との間、およびC_8とC_9との間の結合は、一重結合または二重結合であり；R_2はＯＨ、－ＯＣ（Ｏ）Ｐｈ、またはC_{1-6}アルコキシを表わし；R_{10}はＨまたはＯＨを表わし；R_{12}はＨ、随意に置換されたアルキニレンを表し；およびR_{15}はＨまたはC_{1-6}アルコキシを表わし；

【０１６７】

【化１６】



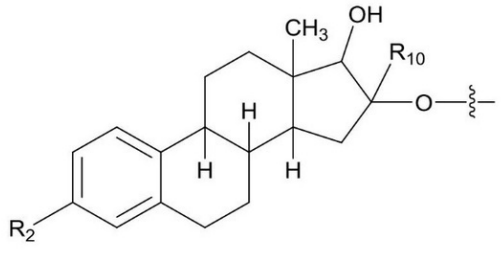
(I-m)

式中、C_1とC_2との間、C_1とC_{10}との間、C_2とC_3との間、C_3とC_4との間、C_4とC_5との間、C_6とC_7との間、C_5とC_{10}との間、C_7とC_8との間、およびC_8とC_9との間の結合は、一重結合または二重結合であり；R_{10}はＨまたはＯＨを表わし

；R_{11}はＨ、ＯＨ、随意に置換されたアルキニレン、＝Ｏを表わすか、または存在しておらず；R_{12}はＨ、ＯＨ、随意に置換されたアルキニレン、＝Ｏを表わすか、または存在しておらず；およびR_{15}はＨまたはC_{1-6}アルコキシを表わし；

【０１６８】

【化１７】

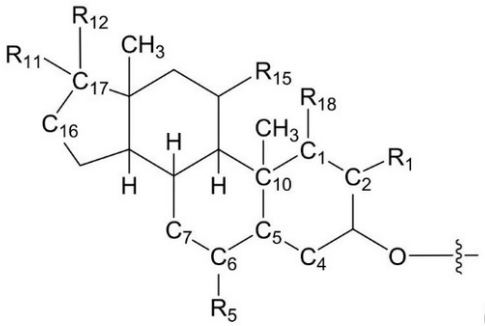


(I-n)

式中、R_2はＯＨまたはC_{1-6}アルコキシを表わし；およびR_{10}はＨまたはCH_3を表わし；

【０１６９】

【化１８】

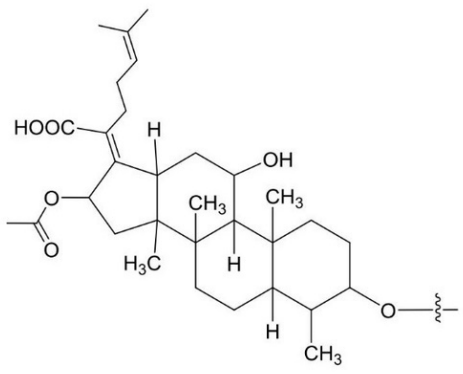


(I-o)

式中、C_1とC_2との間、C_4とC_5との間、C_5とC_6との間、C_6とC_7との間、およびC_{16}とC_{17}との間の結合は、一重結合または二重結合であり；C_4はＮＨ、ＣＨ、またはCH_2であり；R_1はＨを表わし；R_5はＨまたはハロゲン原子を表わし；R_{11}はＨ、随意に置換されたヘテロアリール、－Ｃ（Ｏ）C_{1-6}アルキル、－Ｃ（Ｏ）ＯC_{1-6}アルキル、－Ｃ（Ｏ）ＮＨＲを表し、式中、Ｒは随意に置換されたアルキルまたはアリールであり；R_{12}はＨ、随意に置換されたヘテロアリール、－Ｃ（Ｏ）C_{1-6}アルキル、－Ｃ（Ｏ）ＯC_{1-6}アルキル、または－Ｃ（Ｏ）ＮＨＲを表し、式中、Ｒは随意に置換されたアルキルまたはアリールであり；およびR_{18}はＨを表わし；または、R_1およびR_{18}は、それらが付着するカーボンと共に得られ、シクロプロパンを形成し；

【０１７０】

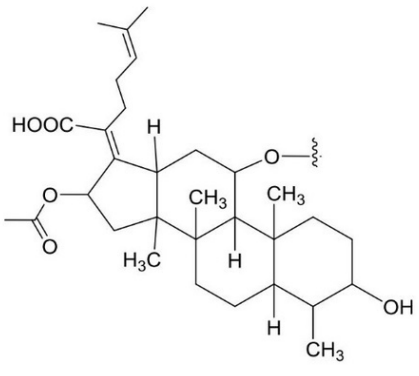
【化１９】



(I-p)

【０１７１】

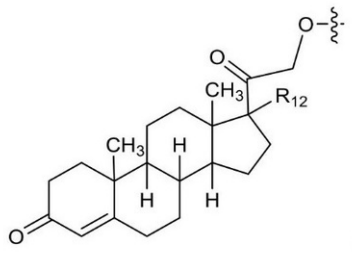
【化２０】



(I-q)

【０１７２】

【化２１】

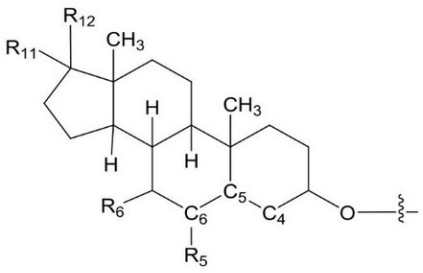


(I-r)

式中、Ｒ１２はＨまたはＯＨであり；

【０１７３】

【化２２】

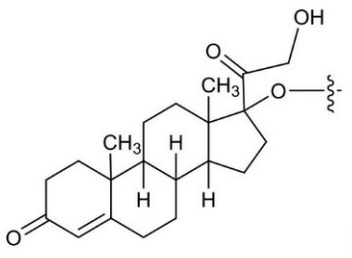


(I-s)

式中、Ｃ４とＣ５との間、およびＣ５とＣ６との間の結合は一重結合または二重結合であり；Ｒ５はＨまたはＣ１－６アルキルを表わし；Ｒ６はＨまたはＯＨを表わし；Ｒ１１はＨ、ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）Ｃ１－６アルキル、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ２ＯＨ、または－ＣＨ（ＣＨ３）ＣＨ２ＣＨ２Ｃ（Ｏ）ＯＨを表し；およびＲ１２はＨ、ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）Ｃ１－６アルキル、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ２ＯＨ、または－ＣＨ（ＣＨ３）ＣＨ２ＣＨ２Ｃ（Ｏ）ＯＨを表し；

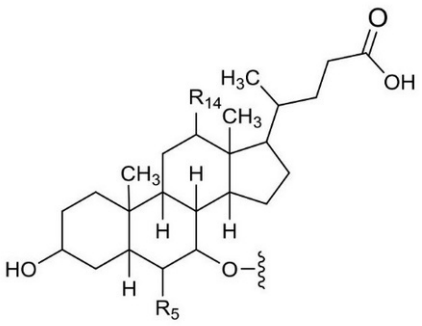
【０１７４】

【化２３】



(I-t)

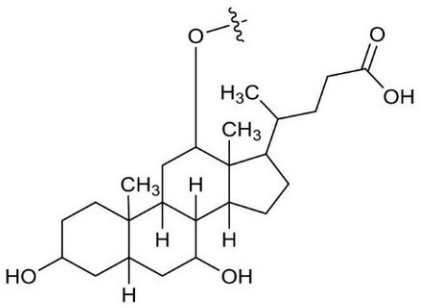
【０１７５】
【化２４】



(I-u)

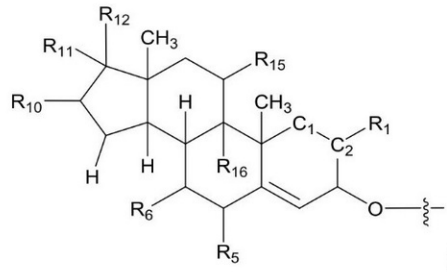
式中、R_5はＨまたはCH_2CH_3を表わし；およびR_{14}はＨまたはＯＨを表わし；

【０１７６】
【化２５】



(I-v)

【０１７７】
【化２６】



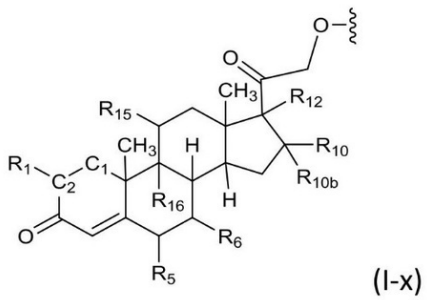
(I-w)

式中、C_1とC_2との間の結合は一重結合または二重結合であり；R_1はＨまたはハロゲン原子を表わし；R_5はＨ、C_{1-6}アルキル、またはハロゲン原子を表わし；R_6はＨまたはハロゲン原子を表わし；R_{10}はＨ、C_{1-6}アルキル、ＯＨ、または＝CH_2を表わし；R_{11}はＨ、ＯＨ、C_{1-6}アルキル、随意に置換された－Ｃ（Ｏ）C_{1-6}アルキル、Ｃ（Ｏ）CH_2OC（Ｏ）C_{1-6}アルキル、随意に置換された－ＯＣ（Ｏ）C_{1-6}アルキル、－ＯＣ（Ｏ）Ｐｈ、－ＯＣ（Ｏ）ヘテロシクリル、－CH_2C（Ｏ）CH_2OH、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）OC_{1-6}アルキル、－Ｃ（Ｏ）SCH_2F、または－ＯＣ（Ｏ）OC_{1-6}アルキルを表し；または、R_{10}およびR_{11}は、それらが付着するカーボンと共に得られ、随意に置換された環状アセタールまたは随意に置換されたヘテロシクリルを形成し；R_{12}はＨ、ＯＨ、C_{1-6}アルキル、随意に置換された－Ｃ（Ｏ）C_{1-6}アルキル、－Ｃ（Ｏ）CH_2OC（Ｏ）C_{1-6}アルキル、随意に置換された－ＯＣ（Ｏ）C_{1-6}アルキル、－ＯＣ（Ｏ）Ｐｈ、－ＯＣ（Ｏ）ヘテロシクリル、－CH_2C（Ｏ）CH_2OH、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）OC_{1-6}アルキル、－Ｃ（Ｏ）SCH_2F、または－ＯＣ（Ｏ）OC_{1-6}アルキ

ルを表し；または、R_{10}およびR_{12}は、それらが付着するカーボンと共に得られ、随意に置換された環状アセタールまたは随意に置換されたヘテロシクリルを形成し；R_{15}はＨ、ＯＨ、＝Ｏ、またはハロゲン原子を表わし；およびR_{16}はＨまたはハロゲン原子を表わし；

【０１７８】

【化２７】

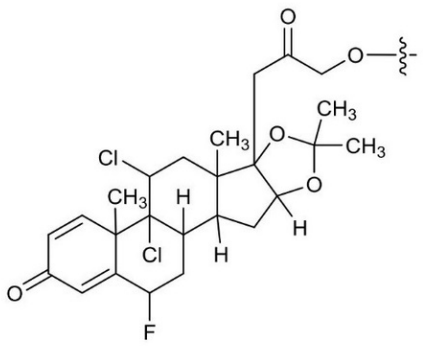


(I-x)

式中、C_1とC_2との間の結合は一重結合または二重結合であり；R_1はＨまたはハロゲン原子を表わし；R_5はＨ、C_{1-6}アルキル、またはハロゲン原子を表わし；R_6はＨまたはハロゲン原子を表わし；R_{10}はＨ、C_{1-6}アルキル、ＯＨ、または＝CH_2を表わし；R_{10b}はＨ、C_{1-6}アルキル、ＯＨ、＝CH_2を表すか、または存在しておらず；R_{12}はＨ、ＯＨ、随意に置換された－Ｃ（Ｏ）C_{1-6}アルキル、－Ｃ（Ｏ）CH_2ＯＣ（Ｏ）C_{1-6}アルキル、随意に置換された－ＯＣ（Ｏ）C_{1-6}アルキル、または－ＯＣ（Ｏ）Ｐｈを表し；または、R_{10}およびR_{11}は、それらが付着するカーボンと共に得られ、随意に置換された環状アセタールまたは随意に置換されたヘテロシクリルを形成し；R_{15}はＨ、ＯＨ、＝Ｏ、またはハロゲン原子を表わし；およびR_{16}はＨまたはハロゲン原子を表わし；

【０１７９】

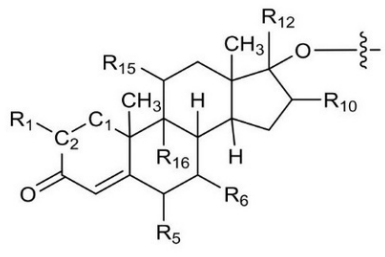
【化２８】



(I-y)

【０１８０】

【化２９】



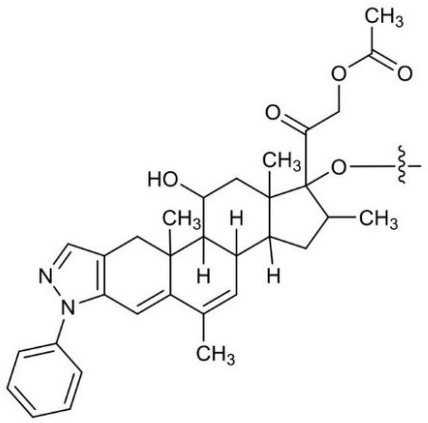
(I-z)

式中、C_1とC_2との間の結合は一重結合または二重結合であり；R_1はＨまたはハロゲン原子を表わし；R_5はＨ、ハロゲン原子、またはCH_3を表わし；R_6はＨ、ハロゲン

原子を表わし；R_{10}はH、OH、CH_3、または＝CH_2を表わし；R_{12}は随意に置換された－C（O）C_{1-6}アルキル、－C（O）CH_2OC（O）C_{1-6}アルキル、または－C（O）SCH_2Fを表わし；R_{15}はOHまたは＝Oを表わし；および、R_{16}はHまたはハロゲン原子を表わし；

【０１８１】

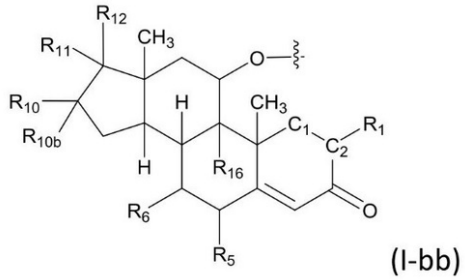
【化３０】



(I-aa)

【０１８２】

【化３１】

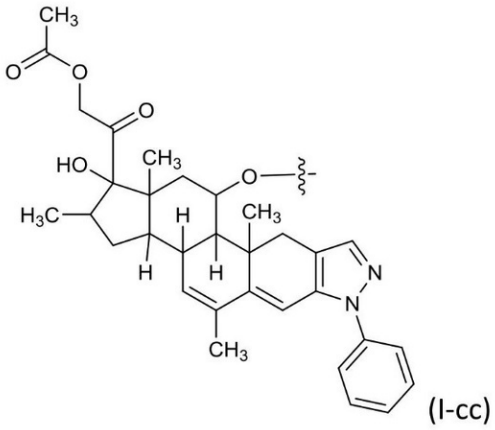


(I-bb)

式中、C_1とC_2との間の結合は一重結合または二重結合であり；R_1はHまたはハロゲン原子を表わし；R_5はH、C_{1-6}アルキル、またはハロゲン原子を表わし；R_6はHまたはハロゲン原子を表わし；R_{10}はH、C_{1-6}アルキル、OH、または＝CH_2を表わし；R_{10b}はH、C_{1-6}アルキル、OH、または＝CH_2を表わすか、または存在しておらず；R_{11}は、H、OH、C_{1-6}アルキル、随意に置換された－C（O）C_{1-6}アルキル、－C（O）CH_2OC（O）C_{1-6}アルキル、随意に置換された－OC（O）C_{1-6}アルキル、－OC（O）Ph、－OC（O）ヘテロシクリル、－CH_2C（O）CH_2OH、－C（O）C（O）OH、－C（O）C（O）OC_{1-6}アルキル、－C（O）SCH_2F、または－OC（O）OC_{1-6}アルキルを表わし；または、R_{10}およびR_{11}は、それらが付着するカーボンと共に得られ、随意に置換された環状アセタールまたは随意に置換されたヘテロシクリルを形成し；R_{12}はH、OH、C_{1-6}アルキル、随意に置換された－C（O）C_{1-6}アルキル、C（O）CH_2OC（O）C_{1-6}アルキル、随意に置換された－OC（O）C_{1-6}アルキル、－OC（O）Ph、－OC（O）ヘテロシクリル、－CH_2C（O）CH_2OH、－C（O）C（O）OH、－C（O）C（O）OC_{1-6}アルキル、－C（O）SCH_2F、または－OC（O）OC_{1-6}アルキルを表し；または、R_{10}およびR_{12}は、それらが付着するカーボンと共に得られ、随意に置換された環状アセタールまたは随意に置換されたヘテロシクリルを形成し；およびR_{16}はHまたはハロゲン原子を表わし；

【０１８３】

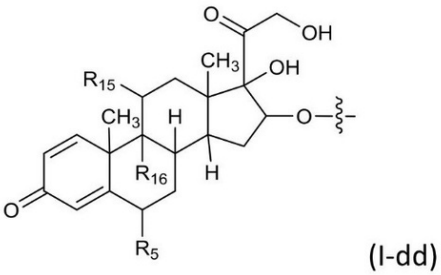
【化３２】



(I-cc)

【０１８４】

【化３３】

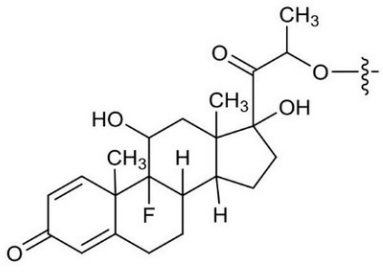


(I-dd)

式中、R_5はＨまたはハロゲン原子を表わし；R_{15}はハロゲン原子またはＯＨを表わし；およびR_{16}はＨまたはハロゲン原子を表わし；

【０１８５】

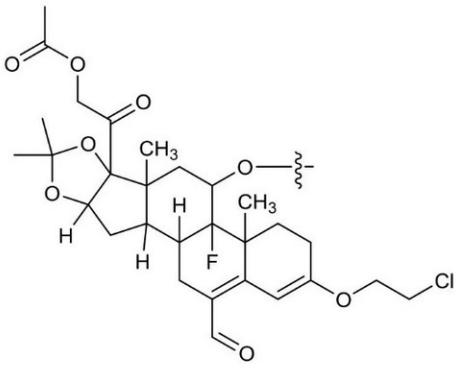
【化３４】



(I-ee)

【０１８６】

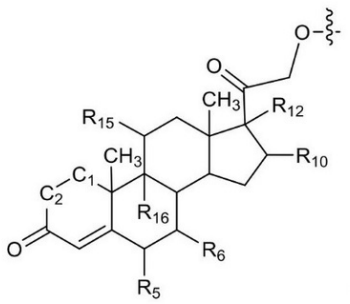
【化３５】



(I-ff)、および

【０１８７】

【化３６】

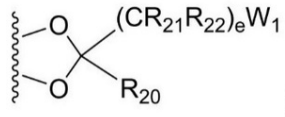


(I-gg)

式中、C_1とC_2との間の結合は二重結合または一重結合であり；R_{16}はＨまたはハロゲン原子を表わし；R_5はＨ、CH_3、またはハロゲン原子を表わし；R_{12}はＨまたはハロゲン原子を表わし；R_{15}は＝Ｏまたは－ＯＨを表わし；R_{12}およびR_{10}はそれぞれ、別々に、－Ｈ、C_{1-10}アルキル、－ＯＨ、－Ｏ－アシル－を表すか、またはR_{12}およびR_{10}は式（ＸＶＩＩＩ－ａ）の環状アセタールを形成するために組み合わされ；

【０１８８】

【化３７】

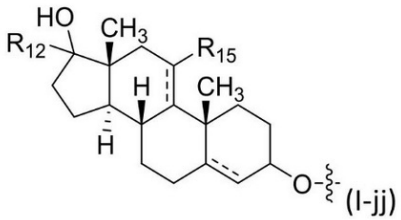


(I-gga)

式中、ｅは０～６の整数であり、R_{20}、R_{21}、およびR_{22}はそれぞれ、別々に、ＨまたはC_{1-10}アルキルを表わし；およびW_1はＨまたはCH_3を表わし；

【０１８９】

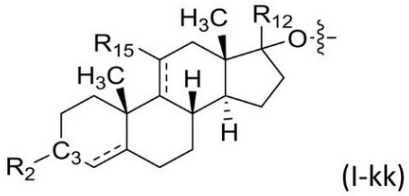
【化３８】



(I-jj)

【０１９０】

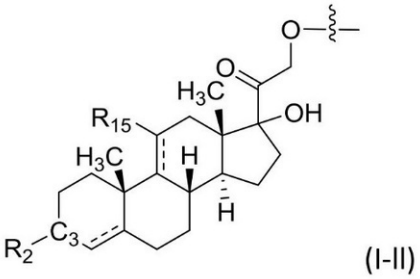
【化３９】



(I-kk)

【０１９１】

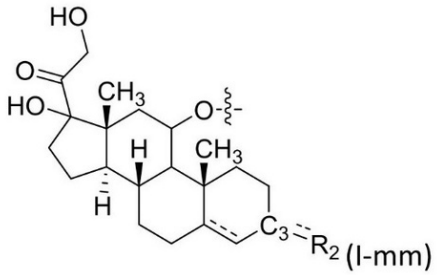
【化４０】



(I-ll)

【０１９２】

【化４１】

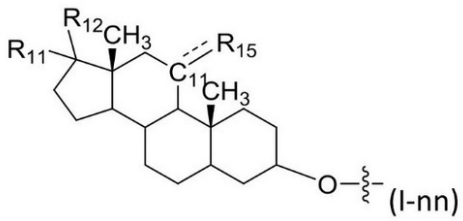


(I-mm)

式中、C_3とR_2との間の結合は一重結合または二重結合であり；R_2はＯＨまたは＝Ｏを表わし；R_{12}は－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ$_2$ＯＣ（＝Ｏ）ＣＨ$_3$、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ$_2$ＯＨ、または－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ$_3$を表わし；R_{15}はＨまたはＯＨを表わし；

【０１９３】

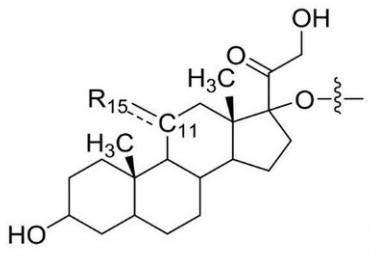
【化４２】



(I-nn)

【０１９４】

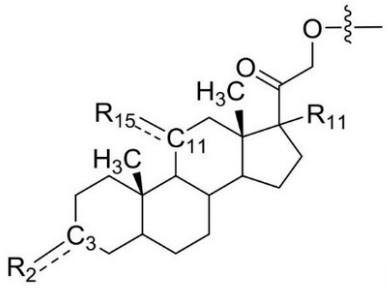
【化４３】



(I-oo)

【０１９５】

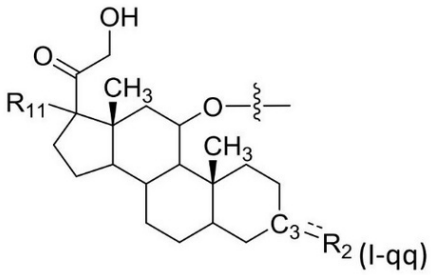
【化４４】



(I-pp)

【０１９６】

【化４５】

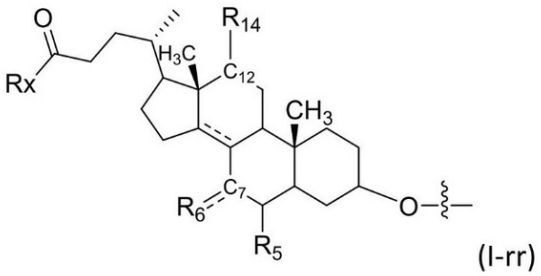


(I-qq)

式中、C_3とR_2との間およびC_{11}とR_{15}との間の結合は一重結合または二重結合であり；R_2はＯＨまたは＝Ｏを表わし；R_{11}はＨ、ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）CH_2ＯＨ、または－Ｃ（＝Ｏ）CH_3を表し；R_{12}はＨ、ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）CH_2ＯＨ、または－Ｃ（＝Ｏ）CH_3を表し；R_{15}はＨ、＝Ｏ、またはＯＨを表わし；

【０１９７】

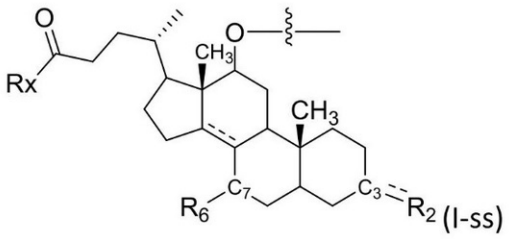
【化４６】



(I-rr)

【０１９８】

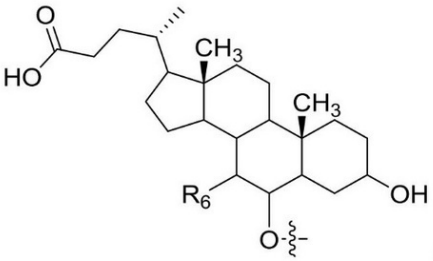
【化４７】



(I-ss)

【０１９９】

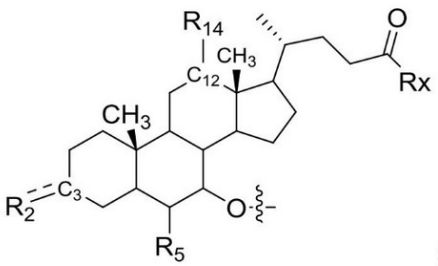
【化４８】



(I-tt)

【０２００】

【化４９】

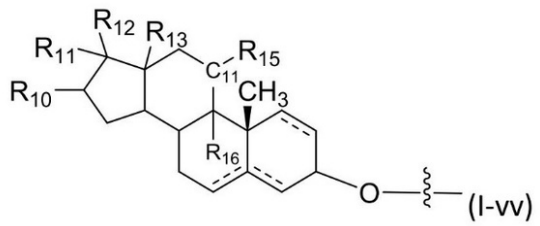


(I-uu)

式中、C_3とR_2との間、C_7とR_6との間、およびC_{12}とR_{14}との間の結合は一重結合または二重結合であり；Ｒｘは－ＮＨＣＨ$_2$Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、または－ＮＨＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＳＯ$_2$ＯＨを表わし；R_2はＯＨまたは＝Ｏを表わし；R_5はＨまたはＯＨを表わし；R_6はＨ、＝Ｏ、またはＯＨを表わし；R_{14}はＨ、＝Ｏ、またはＯＨを表わし；

【０２０１】

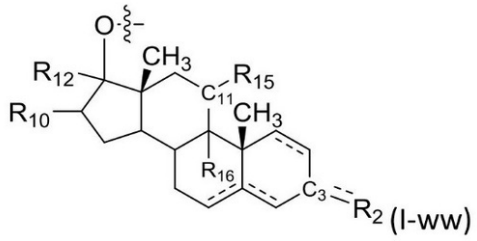
【化５０】



(I-vv)

【０２０２】

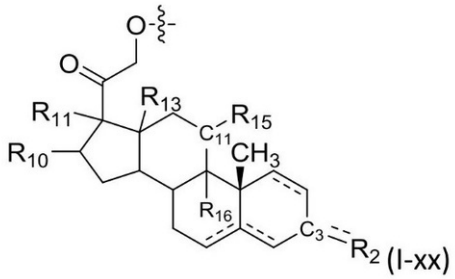
【化５１】



(I-ww)

【０２０３】

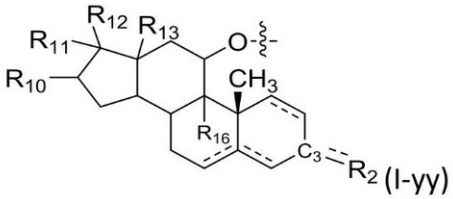
【化５２】



(I-xx)

【０２０４】

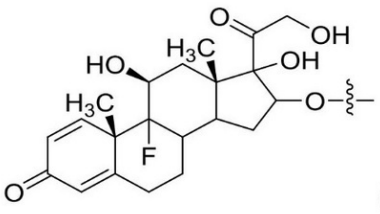
【化５３】



(I-yy)

【０２０５】

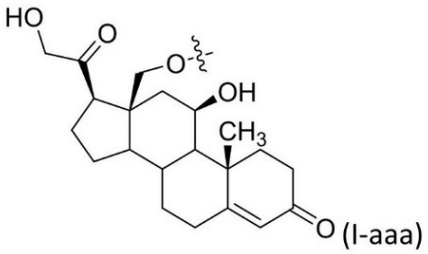
【化５４】



(I-zz)

【０２０６】

【化５５】



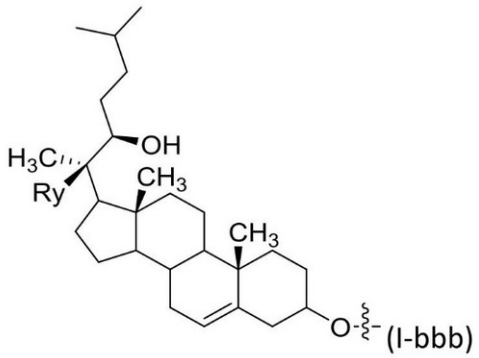
(I-aaa)

式中、C_3とR_2との間、およびC_{11}とR_{15}との間の結合は一重結合または二重結合であり；R_2はＯＨまたは＝Ｏを表わし；R_{10}はＨまたはＯＨを表わし；R_{11}はＨ、

ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ$_2$ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ$_2$ＯＨ、または－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ$_3$を表わし；Ｒ$_{12}$はＨ、ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ$_2$ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ$_2$ＯＨ、または－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ$_3$を表わし；Ｒ$_{13}$は－ＣＨ$_2$ＯＨまたは－ＣＨ$_3$を表わし；Ｒ$_{15}$はＨ、ＯＨ、または＝Ｏを表わし；Ｒ$_{16}$はＨまたはＦを表わし；

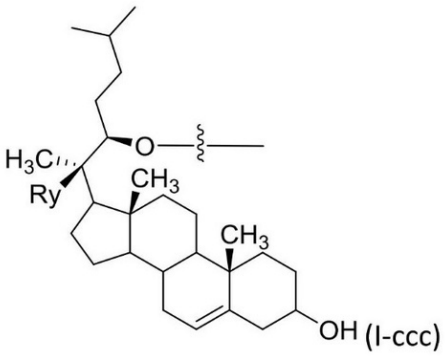
【０２０７】

【化５６】



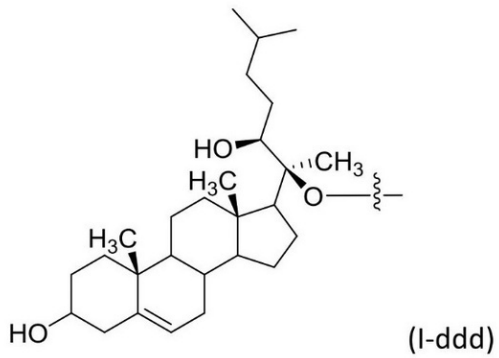
【０２０８】

【化５７】



【０２０９】

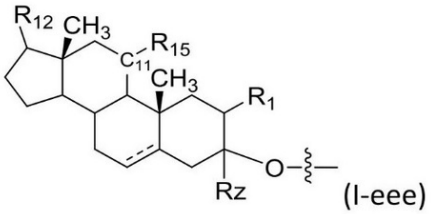
【化５８】



式中、Ｒ$_y$はＨまたはＯＨを表わし；

【０２１０】

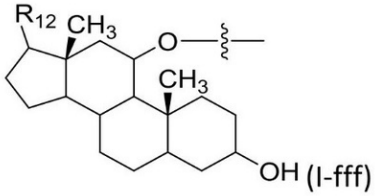
【化５９】



(I-eee)

【０２１１】

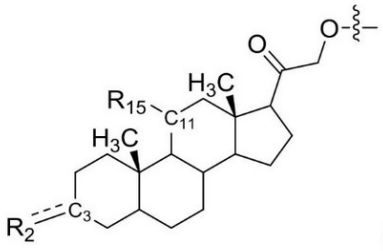
【化６０】



(I-fff)

【０２１２】

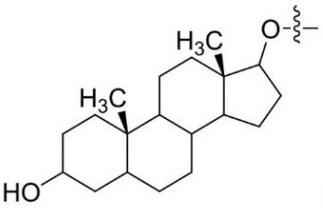
【化６１】



(I-ggg)

【０２１３】

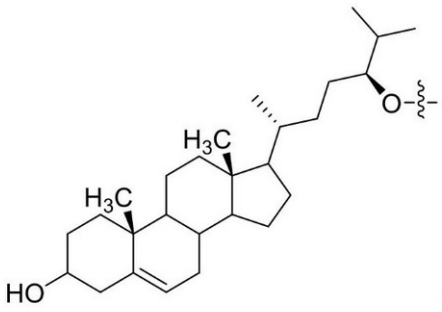
【化６２】



(I-hhh)

【０２１４】

【化６３】



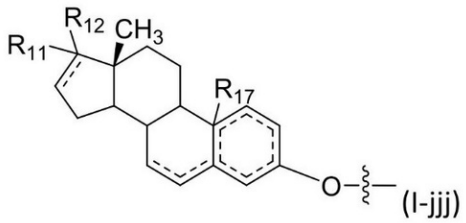
(I-iii)

式中、C_3とR_2との間、およびC_{11}とR_{15}との間の結合は一重結合または二重結合であり；Ｒｚは－ＣＨ３であり；R_1はＨまたは－ＯＣＨ２ＣＨ３を表わし；R_2はＯＨまたは＝Ｏを表わし；R_{12}は－ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ３、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ

$_2$ＯＨ、または－ＣＨ（ＣＨ$_3$）（ＣＨ$_2$）$_2$ＣＨ（ＯＨ）ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$を表わし；
Ｒ$_{15}$はＨ、－Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、または＝Ｏを表わし；

【０２１５】

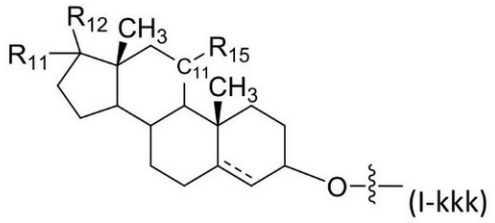
【化６４】



式中、Ｃ$_3$とＲ$_2$との間の結合は一重結合または二重結合であり；Ｒ$_2$はＯＨまたは＝Ｏを表わし；Ｒ$_{11}$はＨ、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ$_3$、－ＯＣ（＝Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_4$ＣＨ$_3$を表すか、または存在しておらず；Ｒ$_{12}$はＨ、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ$_3$、－ＯＣ（＝Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_4$ＣＨ$_3$を表すか、または存在しておらず；Ｒ$_{17}$はＣＨ$_3$を表わすか、または存在しておらず；

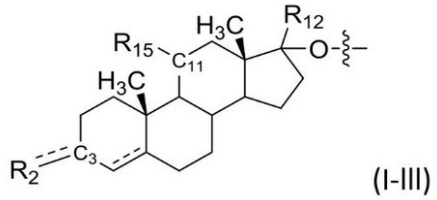
【０２１６】

【化６５】



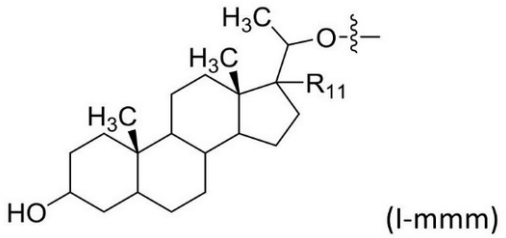
【０２１７】

【化６６】



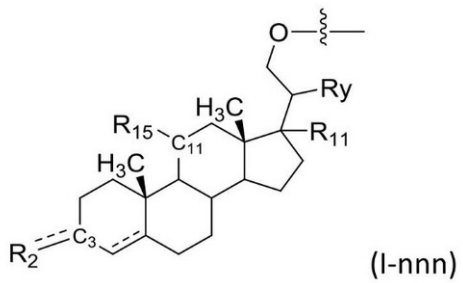
【０２１８】

【化６７】



【０２１９】

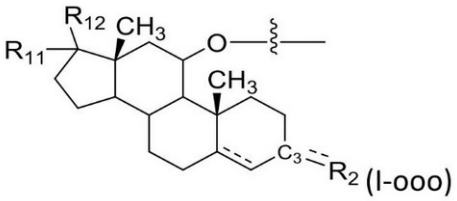
【化６８】



(I-nnn)

【０２２０】

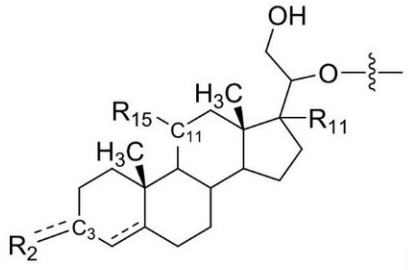
【化６９】



(I-ooo)

【０２２１】

【化７０】

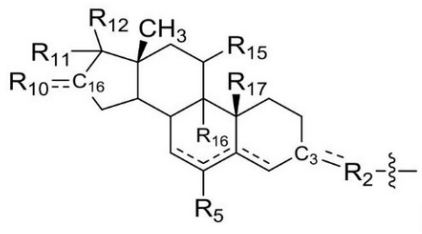


(I-ppp)

式中、C_3とR_2との間およびC_{11}とR_{15}との間の結合は一重結合または二重結合であり；R_yはＯＨまたは＝Ｏを表わし；R_2はＯＨまたは＝Ｏを表わし；R_{11}はＨ、ＯＨ、－ＣＨ（ＯＨ）CH_3、－Ｃ（＝Ｏ）CH_2OH、－Ｃ（＝Ｏ）CH_3、または－ＣＨ（ＯＨ）CH_2OHを表わし；R_{12}はＨ、ＯＨ、－ＣＨ（ＯＨ）CH_3、－Ｃ（＝Ｏ）CH_2OH、－Ｃ（＝Ｏ）CH_3、または－ＣＨ（ＯＨ）CH_2OHを表わし；R_{15}はＨ、＝Ｏ、またはＯＨを表わし；

【０２２２】

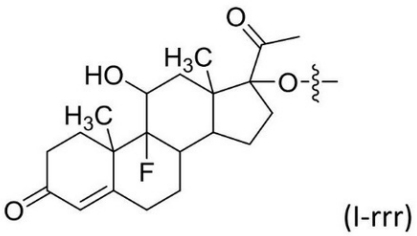
【化７１】



(I-qqq)

【０２２３】

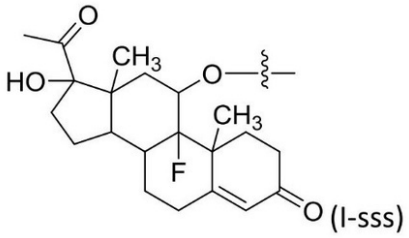
【化７２】



(I-rrr)

【０２２４】

【化７３】

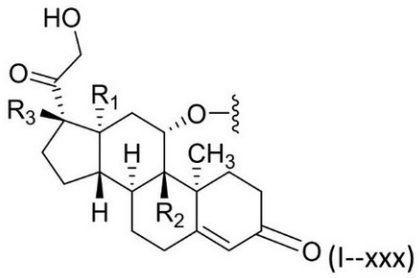


(I-sss)

式中、Ｃ３とＲ２との間およびＣ１６とＲ１０との間の結合は一重結合または二重結合であり；Ｒ２はＯＨまたは＝Ｏを表わし；Ｒ５はＨ、Ｃｌ、または－ＣＨ３を表し；Ｒ１０はＨまたは＝ＣＨ２を表わし；Ｒ１１はＨ、ＯＨ、－ＣＨ３、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ３、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ２ＯＣ（＝Ｏ）ＣＨ３、または－ＯＣ（＝Ｏ）ＣＨ３を表わし；Ｒ１２はＨ、ＯＨ、－ＣＨ３、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ３、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ２ＯＣ（＝Ｏ）ＣＨ３、または－ＯＣ（＝Ｏ）ＣＨ３を表わし；Ｒ１５はＨまたはＯＨを表わし；Ｒ１６はＦまたはＨを表わし；Ｒ１７はＨまたは－ＣＨ３を表し；または

【０２２５】

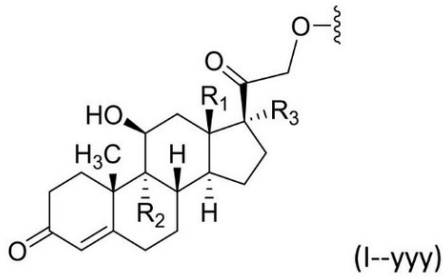
【化７４】



(I--xxx)

【０２２６】

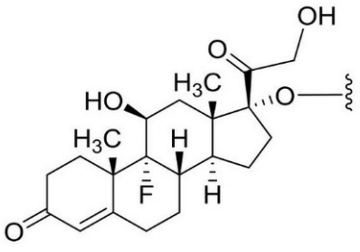
【化７５】



(I--yyy)

【０２２７】

【化７６】



(I--zzz)

式中、R_1はＣ（Ｏ）ＨまたはＣH_3であり；R_2はＨまたはＦを表わし；R_3はＨまたはＯＨを表わす。

【０２２８】

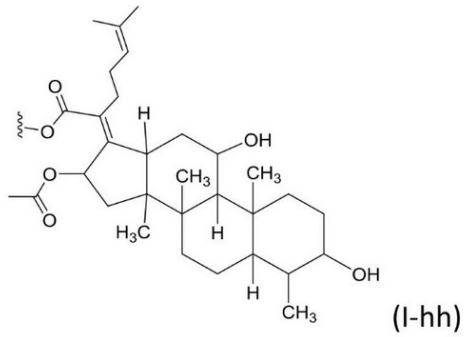
ある実施形態では、化合物は、式（Ａ－ＶＩＩ）：

Ｄ１－Ｃ（Ｏ）－Ｌ－Ｃ（Ｏ）－Ｄ２（Ａ－ＶＩＩ）、

の構造、またはその薬学的に許容可能な塩を含み、式中、Ｄ１－Ｃ（Ｏ）およびＤ２－Ｃ（Ｏ）の各々は、別々に、ステロイドから形成されたラジカルであり；Ｌは、－Ｏ－Ｃ（Ｏ）－Ｏ－（R^A）－Ｏ－Ｃ（Ｏ）－Ｏ－であり；そして、ＲＡは、C_{1-20}アルキレン、１～２０の原子の直鎖または分岐のヘテロアルキレン、直鎖または分岐のC_{2-20}アルケニレン、直鎖または分岐のC_{2-20}アルキニレン、C_{5-10}アリーレン、３～１０の原子の環状系から選択される。Ｄ１－Ｃ（Ｏ）およびＤ２－Ｃ（Ｏ）の各々は、例えば、フシジン酸、コール酸、ケノデオキシコール酸、ウルソデオキシコール酸、またはオベチコール酸から、別々に形成され得る。式（Ａ－ＶＩＩ）の薬物二量体では、Ｄ１－Ｃ（Ｏ）－およびＤ２－Ｃ（Ｏ）－は、例えば、以下の式、（Ｉ－ｈｈ）、（Ｉ－ｉｉ）、（Ｉ－ｔｔｔ）、（Ｉ－ｕｕｕ）、および（Ｉ－ｖｖｖ）によって、さらに説明され得る。

【０２２９】

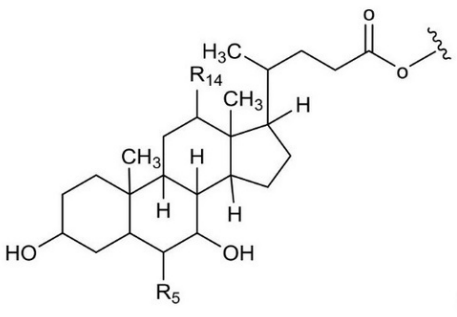
【化７７】



(I-hh)

【０２３０】

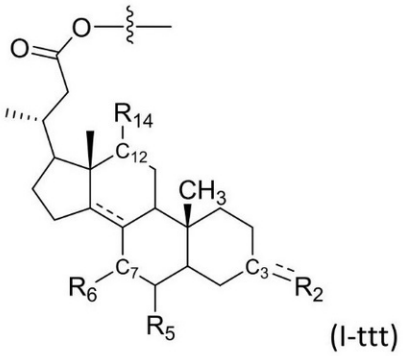
【化７８】



(I-ii)

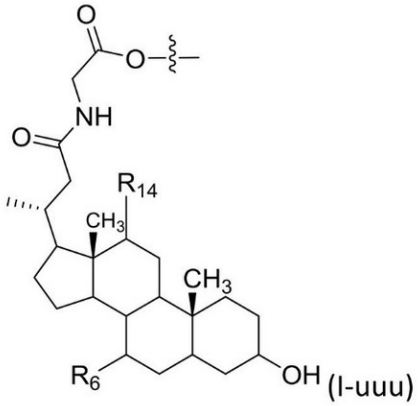
式中、R_5は、ＨまたはＣ$_{1-6}$アルキルを表わし、R_{14}は、ＨまたはＯＨを表わし；

【０２３１】
【化７９】



(I-ttt)

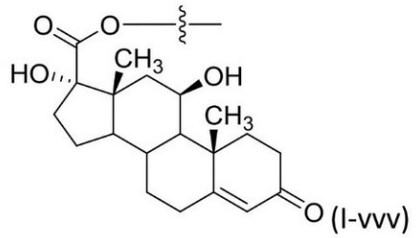
【０２３２】
【化８０】



(I-uuu)

式中、C_3とR_2との間、C_7とR_6との間、およびC_{12}とR_{14}との間の結合は、一重結合または二重結合であり；R_2は、ＯＨまたは＝Ｏを表わし；R_5は、ＨまたはＯＨを表わし；R_6は、Ｈ、＝Ｏ、またはＯＨを表わし；R_{14}は、Ｈ、＝Ｏ、またはＯＨを表わす。

【０２３３】
【化８１】



(I-vvv)

【０２３４】
いくつかの実施形態では、本明細書に提供される薬物二量体は、ホモ二量体およびヘテロ二量体である。いくつかの実施形態では、薬物二量体はステロイドを含み、その例としては、例えば、タンパク質同化ステロイド、および、アンドロゲンステロイド、プロゲスチンステロイド、エストロゲンステロイド、癌処置ステロイド、抗生物質ステロイド、グルココルチコイドステロイド、良性ステロイド、コルチコステロイド、抗血管新生ステロイド、眼内圧（ＩＯＰ）低下ステロイド、コール酸関連胆汁酸ステロイド、ステロイド代謝物質、コレステロール誘導体、神経ステロイド、フェロモン、プロゲスチン、または他のステロイドが挙げられる。タンパク質同化ステロイドの例としては、アンドロイソキサ

ゾール、アンドロステンジオール、ボランジオール、ボラステロン、クロステボール、エチルエストレノール、ホルミルジエノロン、４－ヒドロキシ－１９－ノルテストステロン、メタンドリオール、メテノロン、メチルトリエノロン、ナンドロロン、ノルボレトン、オキシメステロン、ステンボロン、およびトレンボロンを含むがこれらに限定されない。アンドロゲンステロイドは、例えば、ボルデノン、フルオキシメステロン、メスタノロン、メステロロン、メタンドロステノロン、１７－メチルテストステロン、１７－α－メチルテストステロン３－シクロペンチルエノールエーテル、ノルエタンドロロン、ノルメタンドロン、オキサンドロロン、オキシメステロン、オキシメトロン、プラステロン、スタンロロン、スタノゾロール、テストステロン、テストステロン１７－クロラール・ヘミアセタール、テストステロンプロピオナート、エナント酸テストステロンチオメステロンデヒドロエピアンドロステロン（ＤＨＥＡ）、アンドロステンジオン、アンドロステンジオール、アンドロステロン、ジヒドロテストステロン（ＤＨＴ）、アンドロスタノロン、およびそれらの誘導体である。例示的なプロゲスチンステロイドは、ノルエチステロン、ノルエチステロンアセテート、ゲストデン、レボノルゲストレル、アリルエストレノール、アナゲストン、デソゲストレル、ジメチステロン、ジドロゲステロン、エチステロン、エチノジオール、エチノジオールジアセタート、エトノゲストレル、ゲストデン、エチニルエストラジオール、ハロプロゲステロン、１７－ヒドロキシ－１６－メチレン－プロゲステロン、１７－アルファ－ヒドロキシプロゲステロン、リネストレノール、メドロキシプロゲステロン、メレンゲストロール、ノルエチンドロン、ノルエチノドレル、ノルゲステロン、ゲストノロン、ノルエチステロン、ノルゲスチメート、ノルゲストレル、レボノルゲストレル、ノルゲストリエノン、ノルビニステロン、ペンタゲストロン、ＭＥＮＴ（７－メチル－１９－テストステロン）；ノルエルゲストロミン、そしてトリミゲストン（ｔｒｉｍｉｇｅｓｔｏｎｅ）ドロスピレノン、チボロン、メゲストロール、およびそれらの誘導体である。エストロゲンステロイドの例は、エストロゲン、エグレニン（ｅｇｕｉｌｅｎｉｎ）、エキリン、１７β－エストラジオール、安息香酸エストラジオール、エストリオール、エチニルエストラジオール、メストラノール、モクセストロール、ミタトリエンジオール、キネストラジオール、およびキネストロールである。癌処置に使用されるステロイドは、例えば、アビラテロン、シプロテロンアセテート、デュタステリド、エンザルタミド、フィナステリド、およびガレテロンである。例示的な抗生物質ステロイドは、フシジン酸である。グルココルチコイドとしては、例えば、メドリゾン、アルクロメタゾン、アルクロメタゾンジプロピオナート、アムシノニド、ベクロメタゾン、ベクロメタゾンジプロピオナート、ベタメタゾン、ベタメタゾンベンゾアート、吉草酸ベタメタゾン、ブデソニド、シクレソニド、クロベタゾール、クロベタゾールブチレート、クロベタゾールプロピオナート、クロベタゾン、クロコルトロン、ロプレドノール（ｌｏｐｒｅｄｎｏｌ）、コルチゾール、コルチゾン、コルチバゾール、デフラザコート、デソニド、デスオキシメタゾン、デスオキシコルトン、デスオキシメタゾン、デキサメサゾン、ジフロラゾン、ジフロラゾンジアセタート、ジフルコルトロン、ジフルコルトロンバレラート、ジフルオロコルトロン、ジフルプレドナート、フルクロロロン、フルクロロロンアセトニド、フルドロキシコルチド、フルメタゾン（ｆｌｕｍｅｔａｓｏｎｅ）、フルメタゾン（ｆｌｕｍｅｔｈａｓｏｎｅ）、フルメタゾンピバレート、フルニソリド、フルニソリド、フルオシノロン、フルオシノロンアセトニド、フルオシノニド、フルオコルチン、フルオコルチン（ｆｌｕｏｃｏｒｉｔｉｎ）ブチル、フルオコルトロン、フロオロコルチゾン、フルオロメトロン、フルペロロン、フルプレドニデン、フルプレドニデンアセテート、フルプレドニソロン、フルチカゾン、フルチカゾンプロピオネート、ホルモコータル、ハルシノニド、ハロメタゾン、ヒドロコルチゾン、酢酸ヒドロコルチゾン、ヒドロコルチゾンアセポナート、ヒドロコルチゾンブテプラート、酪酸ヒドロコルチゾン、ロテプレドノール、メプレドニゾン、６ａ－メチルプレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、メチルプレドニゾロン・アセタート、メチルプレドニゾロンアセポナート、モメタゾン、モメタゾンフロアート、モメタゾンフロアート一水和物、パラメタゾン、プレドニカルベート、プレドニゾロン、プレドニゾン、プレドニリデン、リメキソロン、チキソコルトール、トリアムシ

ノロン、トリアムシノロンアセトニド、およびウロベタゾールが挙げられる。例示的な良性ステロイドは、コレステロール、１１－デオキシコルチゾール、１１－デオキシコルチコステロン、プレグネノロン、コール酸、ケノデオキシコール酸、ウルソデオキシコール酸、オベチコール酸、テトラヒドロコルチゾン、テトラヒドロデオキシコルチゾール、テトラヒドロコルチコステロン、５α－ジヒドロコルチコステロン、および５α－ジヒドロプロゲステロンである。例示的な抗血管新生ステロイド、または眼内圧（ＩＯＰ）低下ステロイドは、アネコルタブアセテート、アネコルタブ、１１－エピコルチゾール（ｅｐｉｃｏｒｔｉｓｏｌ）、１７α－ヒドロキシプロゲステロン、テトラヒドロコルテクソロン、およびテトラヒドロコルチゾールである。例示的なコール酸関連胆汁酸ステロイドは、デオキシコール酸、アポコール酸、デヒドロコール酸、グリコケノデオキシコール酸、グリココール酸、グリコデオキシコール酸、ヒオデオキシコール酸、リトコール酸、α－ムリコール酸、β－ムリコール酸、γ－ムリコール酸、ω－ムリコール酸、タウロケノデオキシコール酸、タウロコール酸、タウロデオキシコール酸、タウロリソコール酸、およびタウロウルソデオキシコール酸である。例示的なミネラルコルチコイド・ステロイドは、フルドロコルチゾン、およびアルドコルチゾン（ａｌｄｏｃｏｒｔｉｓｏｎｅ）である。例示的な神経ステロイドは、アルファキサロン、アルファドロン、ヒドロキシジオン、ミナキソロン、テトラヒドロデオキシコルチコステロン、アロプレグナノロン、プレグナノロン、ガノキソロン（ｇａｎｏｘｏｌｏｎｅ）、３α－アンドロスタンジオール、エピプレグナノロン、イソプレグナノロン、および２４（Ｓ）－ヒドロキシコレステロールである。例示的な他のステロイドは、フルゲストン、プレベジオロン、クロルマジノンアセテート、メドロゲストン、およびセゲステロンアセテートである。例示的なフェロモンは、アンドロスタジエノール、アンドロスタジエノン、アンドロステノール、アンドロステノン、エストラテトラエノール、５－ジヒドロプロゲステロン、６－デヒドロ－レトロプロゲステロン、アロプレグナノロン、およびカプロン酸ヒドロキシプロゲステロンである。例示的なステロイド代謝物質は、テトラヒドロトリアムシノロン、コルチエン酸、１１－デヒドロコルチコステロン、１１β－ヒドロキシプレグネノロン、ケトプロゲステロン、１７－ヒドロキシプレグネノロン、１７，２１－ジヒドロキシプレグネノロン、１８－ヒドロキシコルチコステロン、デオキシコルチゾン、２１－ヒドロキシプレグネノロン、およびプロゲステロンである。例示的なプロゲスチンは、アロプレグノン－３α，２０α－ジオール、アロプレグノン－３β，２０β－ジオール、アロプレグナン－３β，２１－ジオール－１１，２０－ジオン、アロプレグナン－３β，１７α－ジオール－２０－オン、３，２０－アロプレグナンジオン（ａｌｌｏｐｒｅｇｎａｎｅｄｉｏｎｅ），３β，１１β，１７α，２０β，２１－ペントール、アロプレグナン－３β，１７α，２０β，２１－テトロール、アロプレグナン－３α，１１β，１７α，２１－テトロール－２０－オン、アロプレグナン－３β，１１β，１７α，２１－テトロール－２０－オン、アロプレグナン－３β，１７α，２０β－トリオール、アロプレグナン－３β，１７α，２１－トリオール－１１，２０－ジオン、アロプレグナン－３β，１１β，２１－トリオール－２０－オン、アロプレグナン－３β，１７α，２１－トリオール－２０－オン、アロプレグナン－３α－オール－２０－オン、アロプレグナン－３β－オール－２０－オン、プレグナンジオール、３，２０－プレグナンジオン、４－プレグネン－２０，２１－ジオール－３，１１－ジオン、４－プレグネン－１１β，１７α，２０β，２１－テトロール－３－オン、４－プレグネン－１７α，２０β，２１－トリオール－３，１１－ジオン、４－プレグネン－１７α，２０β，２１－トリオール－３－オン、およびプレグネノロンである。

【０２３５】

本開示の物品または薬物デポを作る際に有用である薬物二量体は、本明細書に記載される式（Ａ－Ｉ）－（ＬＸＸＶＩＩＩ）のいずれかを有することができる。

【０２３６】

ステロイドホモ二量体

本明細書におけるいくつかの実施形態に提供されるのは、式（Ｉ）：

Ｄ１－Ｌ－Ｄ２（Ａ－ＶＩＩＩ）

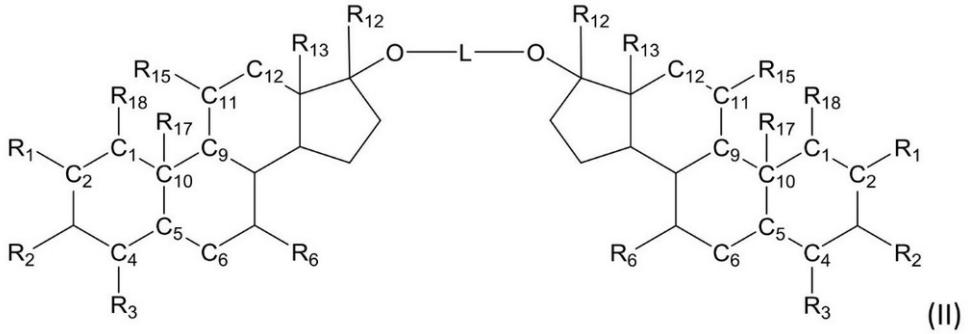
のホモ二量体（例えば、ホモ二量体から形成された薬物デポまたは表面コーティング）、またはその薬学的に許容可能な塩であり、式中、Ｄ１およびＤ２は、同じステロイドから形成されたラジカルである。Ｌは、１以上のエステル、炭酸、炭酸エステル、または無水結合を介して、Ｄ１に、およびＤ２に共有結合され得る。Ｄ１およびＤ２上で官能基から形成された、エステル、炭酸、炭酸エステル、または無水結合は、例えば、ヒドロキシル、またはカルボキシから選択され得る。例えば、Ｌは、ラジカル－Ｃ（Ｏ）－（R^A）－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）－ＯＣ（Ｏ）－（R^A）－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｃ（Ｏ）－、または－Ｏ－（R^A）－Ｏ－を含むことができ、式中、ＲＡは、ポリオールのラジカルであり、かつ、少なくとも１つの遊離ヒドロキシル基を含むか、または、ＲＡは、C_{1-20}アルキレン、１～２０の原子の直鎖または分岐のヘテロアルキレン、直鎖または分岐のC_{2-20}アルケニレン、直鎖または分岐のC_{2-20}アルキニレン、C_{5-10}アリーレン、３～１０の原子の環状系、－（CH_2CH_2O）$_q$$CH_2CH_2$－、－（$CH_2CH_2CH_2CH_2O$）$_r$$CH_2CH_2CH_2CH_2$－、または－（$CH_2CH$（$CH_3$）Ｏ）$_s$$CH_2CH$（$CH_3$）－から選択され、および、ｑ、ｒ、およびｓは、１から１０（例えば１～１０、１～５、または５～１０）の整数である。ホモ二量体は、以下の、式（ＩＩ）－（ＬＸＸＶＩＩＩ）の１つによって、さらに説明され得る。

【０２３７】

いくつかの実施形態では、ステロイドは、タンパク質同化ステロイドであり、そして、薬物二量体は、式（ＩＩ）：

【０２３８】

【化８２】



(II)

によって、さらに説明され、式中、C_1とC_2との間、C_4とC_5との間、C_5とC_6との間、C_9とC_{10}との間、およびC_{11}とC_{12}との間の結合は、一重結合または二重結合であり；R_1は、Ｈ、CH_3、またはＨＣ（Ｏ）を表わし；R_2は、＝Ｏ、ＯＨ、またはＨを表わし；または、R_1およびR_2は、それらが付けられるカーボンと共に得られ、イソオキサゾールを形成し；R_3は、Ｈ、ハロゲン原子、またはＯＨを表わし；R_6は、ＨまたはCH_3を表わし；R_{12}は、Ｈ、CH_3、またはCH_3CH_2を表わし；R_{13}は、CH_3またはCH_3CH_2を表わし；R_{15}は、ＨまたはＯＨを表わし；R_{17}は、ＨまたはＣＨ３を表わし；R_{18}は、ＨまたはＣＨ３を表わし；Ｌは、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－（R^A）－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）－ＯＣ（Ｏ）－（R^A）－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｃ（Ｏ）－、または－Ｃ（Ｏ）－（R^B）－Ｃ（Ｏ）Ｏ－（R^A）－ＯＣ（Ｏ）－（R^B）－Ｃ（Ｏ）－であり；ＲＡは、C_{1-20}アルキレン、１～２０の原子の直鎖または分岐のヘテロアルキレン、直鎖または分岐のC_{2-20}アルケニレン、直鎖または分岐のC_{2-20}アルキニレン、C_{5-10}アリーレン、３～１０の原子の環状系から選択されるか、または、Ｏ－（R^A）－Ｏは、ポリオールのラジカルであり、かつ、少なくとも１つの遊離ヒドロキシル基を含むか、または、Ｏ－（R^A）－Ｏは、－Ｏ（CH_2CH_2O）$_n$$CH_2CH_2$Ｏ－、－Ｏ（$CH_2CH_2CH_2CH_2O$）$_m$$CH_2CH_2CH_2CH_2$Ｏ－、または－Ｏ（$CH_2CH$（$CH_3$）Ｏ）$_p$$CH_2CH$（$CH_3$）Ｏ－から選択され；ｎ、ｍ、およびｐは、１から１０までの整数であり；および、各R^Bは、C_{1-20}アルキレン、１～２０の原子の直鎖または分岐のヘテロアルキレン、直鎖または分岐のC_{2-20}アルケニレ

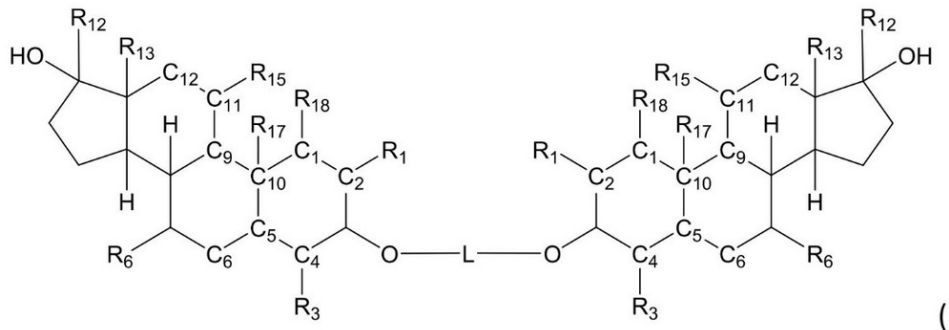
ン、直鎖または分岐のＣ２－２０アルキニレン、Ｃ５－１０アリーレン、３～１０の原子の環状系から、別々に選択される。式（ＩＩ）の薬物二量体は、アンドロイソキサゾール、アンドロステンジオール、ボランジオール、ボラステロン、クロステボール、エチルエストレノール、ホルミルジエノロン、４－ヒドロキシ－１９－ノルテストステロン、メタンドリオール、メテノロン、メチルトリエノロン、ナンドロロン、ノルボレトン、オキシメステロン、ステンボロン、およびトレンボロンからなる群から選択される、タンパク質同化ステロイドから形成され得る。

【０２３９】

ある実施形態では、ステロイドは、タンパク質同化ステロイドであり、そして、薬物二量体は、式（ＩＩＩ）：

【０２４０】

【化８３】



(III)

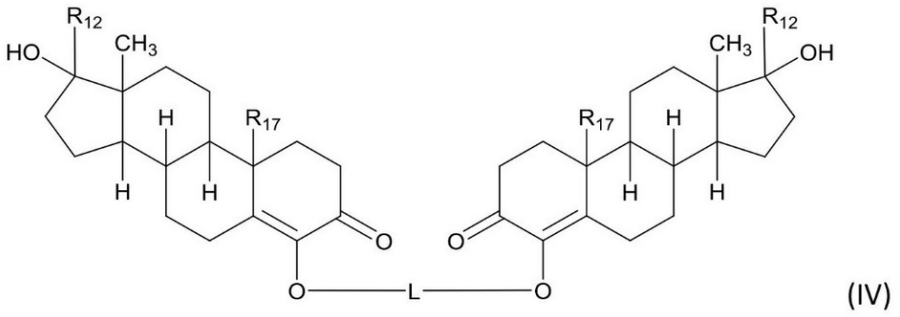
によって、さらに説明され、式中、Ｃ１とＣ２との間、Ｃ４とＣ５との間、Ｃ５とＣ６との間、Ｃ９とＣ１０との間、およびＣ１１とＣ１２との間の結合は、一重結合または二重結合であり；Ｒ１は、Ｈ、ＣＨ３、またはＨＣ（Ｏ）を表わし；Ｒ３は、Ｈ、ハロゲン原子、またはＯＨを表わし；Ｒ６は、ＨまたはＣＨ３を表わし；Ｒ１２は、Ｈ、ＣＨ３、またはＣＨ３ＣＨ２を表わし；Ｒ１３は、ＣＨ３またはＣＨ３ＣＨ２を表わし；Ｒ１５は、ＨまたはＯＨを表わし；Ｒ１７は、ＨまたはＣＨ３を表わし；Ｒ１８は、ＨまたはＣＨ３を表わし；Ｌは、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－（Ｒ^{A}）－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）－ＯＣ（Ｏ）－（Ｒ^{A}）－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｃ（Ｏ）－、または－Ｃ（Ｏ）－（Ｒ^{B}）－Ｃ（Ｏ）Ｏ－（Ｒ^{A}）－ＯＣ（Ｏ）－（Ｒ^{B}）－Ｃ（Ｏ）－であり；ＲＡは、Ｃ１－２０アルキレン、１～２０の原子の直鎖または分岐のヘテロアルキレン、直鎖または分岐のＣ２－２０アルケニレン、直鎖または分岐のＣ２－２０アルキニレン、Ｃ５－１０アリーレン、３～１０の原子の環状系から選択されるか、または、Ｏ－（Ｒ^{A}）－Ｏは、ポリオールのラジカルであり、かつ、少なくとも１つの遊離ヒドロキシル基を含むか、または、Ｏ－（Ｒ^{A}）－Ｏは、－Ｏ（ＣＨ２ＣＨ２Ｏ）$_{n}$ＣＨ２ＣＨ２Ｏ－、－Ｏ（ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２Ｏ）$_{m}$ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２Ｏ－、または－Ｏ（ＣＨ２ＣＨ（ＣＨ３）Ｏ）$_{p}$ＣＨ２ＣＨ（ＣＨ３）Ｏ－から選択され；ｎ、ｍ、およびｐは、１から１０までの整数であり；および、各Ｒ^{B}は、Ｃ１－２０アルキレン、１～２０の原子の直鎖または分岐のヘテロアルキレン、直鎖または分岐のＣ２－２０アルケニレン、直鎖または分岐のＣ２－２０アルキニレン、Ｃ５－１０アリーレン、３～１０の原子の環状系から、別々に選択される。式（ＩＩＩ）の薬物二量体は、アンドロステンジオール、ボランジオール、ボラステロン、クロステボール、ホルミルジエノロン、４－ヒドロキシ－１９－ノルテストステロン、メタンドリオール、メテノロン、メチルトリエノロン、ナンドロロン、ノルボレトン、オキシメステロン、ステンボロン、およびトレンボロンからなる群から選択される、タンパク質同化ステロイドから形成され得る。

【０２４１】

いくつかの実施形態では、ステロイドは、タンパク質同化ステロイドであり、そして、薬物二量体は、式（ＩＶ）：

【０２４２】

【化８４】



(IV)

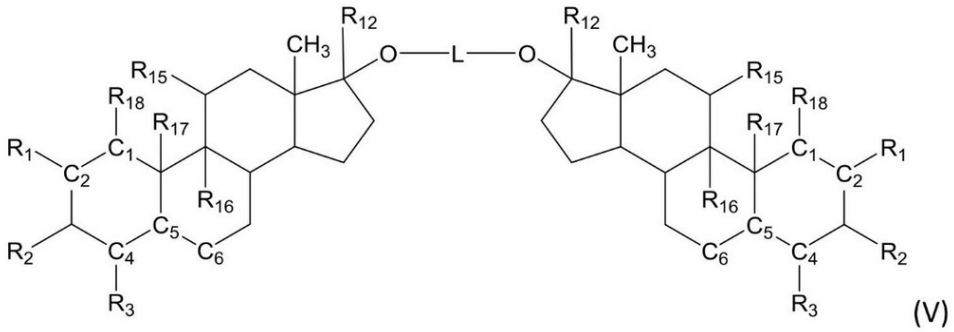
によって、さらに説明され、式中、R_{12}は、ＨまたはＣＨ３を表わし；R_{17}は、ＨまたはＣＨ３を表わし；Ｌは、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－（R^A）－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）－ＯＣ（Ｏ）－（R^A）－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｃ（Ｏ）－、または－Ｃ（Ｏ）－（R^B）－Ｃ（Ｏ）Ｏ－（R^A）－ＯＣ（Ｏ）－（R^B）－Ｃ（Ｏ）－であり；ＲＡは、C_{1-20}アルキレン、１～２０の原子の直鎖または分岐のヘテロアルキレン、直鎖または分岐のC_{2-20}アルケニレン、直鎖または分岐のC_{2-20}アルキニレン、C_{5-10}アリーレン、３～１０の原子の環状系から選択されるか、または、Ｏ－（R^A）－Ｏは、ポリオールのラジカルであり、かつ、少なくとも１つの遊離ヒドロキシル基を含むか、または、Ｏ－（R^A）－Ｏは、－Ｏ（ＣＨ２ＣＨ２Ｏ）$_n$ＣＨ２ＣＨ２Ｏ－、－Ｏ（ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２Ｏ）$_m$ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２Ｏ－、または－Ｏ（ＣＨ２ＣＨ（ＣＨ３）Ｏ）$_p$ＣＨ２ＣＨ（ＣＨ３）Ｏ－から選択され；ｎ、ｍ、およびｐは、１から１０までの整数であり；および、各R^Bは、C_{1-20}アルキレン、１～２０の原子の直鎖または分岐のヘテロアルキレン、直鎖または分岐のC_{2-20}アルケニレン、直鎖または分岐のC_{2-20}アルキニレン、C_{5-10}アリーレン、３～１０の原子の環状系から、別々に選択される。式（ＩＶ）の薬物二量体は、４－ヒドロキシ－１９－ノルテストステロンまたはオキシメステロンから選択される、タンパク質同化ステロイドから形成され得る。

【０２４３】

ある実施形態では、ステロイドは、タンパク質同化ステロイドであり、そして、薬物二量体は、式（Ｖ）：

【０２４４】

【化８５】



(V)

によって、さらに説明され、式中、C_1とC_2との間、C_4とC_5との間、およびC_5とC_6との間の結合は、一重結合または二重結合であり；C_2は、Ｏ、Ｃ、またはＣＨ２であり；R_1は、Ｈ、－ＣＨＯＨを表わすか、または存在しておらず；R_2は、＝ＯまたはＯＨを表わし；または、R_1およびR_2は、それらが付けられるカーボンと共に得られ、ピラゾールを形成し；R_3は、ＨまたはＯＨを表わし；R_{12}は、Ｈ、ＣＨ３、随意に置換されたアルキニレン、C_{1-6}アルコキシ、またはＣＨ３ＣＨ２を表わし；R_{15}は、ＨまたはＯＨを表わし；R_{16}は、Ｈまたはハロゲン原子を表わし；R_{17}は、ＨまたはＣＨ３を表わし；R_{18}は、ＨまたはＣＨ３を表わし；Ｌは、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－（R^A）－

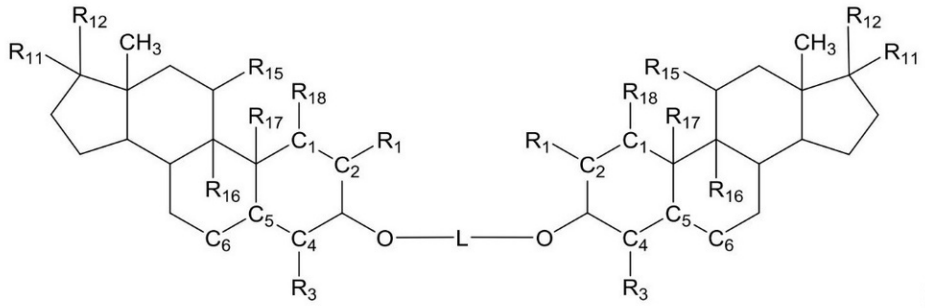
ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）－ＯＣ（Ｏ）－（$Ｒ^{Ａ}$）－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｃ（Ｏ）－、または－Ｃ（Ｏ）－（$Ｒ^{Ｂ}$）－Ｃ（Ｏ）Ｏ－（$Ｒ^{Ａ}$）－ＯＣ（Ｏ）－（$Ｒ^{Ｂ}$）－Ｃ（Ｏ）－であり；ＲＡは、$Ｃ_{1-20}$アルキレン、１～２０の原子の直鎖または分岐のヘテロアルキレン、直鎖または分岐の$Ｃ_{2-20}$アルケニレン、直鎖または分岐の$Ｃ_{2-20}$アルキニレン、$Ｃ_{5-10}$アリーレン、３～１０の原子の環状系から選択されるか、または、Ｏ－（$Ｒ^{Ａ}$）－Ｏは、ポリオールのラジカルであり、かつ、少なくとも１つの遊離ヒドロキシル基を含むか、または、Ｏ－（$Ｒ^{Ａ}$）－Ｏは、－Ｏ（$ＣＨ_{2}ＣＨ_{2}Ｏ）_{n}ＣＨ_{2}ＣＨ_{2}Ｏ$－、－Ｏ（$ＣＨ_{2}ＣＨ_{2}ＣＨ_{2}ＣＨ_{2}Ｏ）_{m}ＣＨ_{2}ＣＨ_{2}ＣＨ_{2}ＣＨ_{2}Ｏ$－、または－Ｏ（$ＣＨ_{2}ＣＨ（ＣＨ_{3}）Ｏ）_{p}ＣＨ_{2}ＣＨ（ＣＨ_{3}）Ｏ$－から選択され；ｎ、ｍ、およびｐは、１から１０までの整数であり；および、各$Ｒ^{Ｂ}$は、$Ｃ_{1-20}$アルキレン、１～２０の原子の直鎖または分岐のヘテロアルキレン、直鎖または分岐の$Ｃ_{2-20}$アルケニレン、直鎖または分岐の$Ｃ_{2-20}$アルキニレン、$Ｃ_{5-10}$アリーレン、３～１０の原子の環状系から、別々に選択される。式（Ｖ）の薬物二量体は、ボルデノン、フルオキシメステロン、メスタノロン、メステロロン、メタンドロステノロン、１７－メチルテストステロン、１７－α－メチルテストステロン３－シクロペンチルエノールエーテル、ノルエタンドロロン、ノルメタンドロン、オキサンドロロン、オキシメステロン、オキシメトロン、プラステロン、スタンロロン、スタノゾロール、テストステロン、エナント酸テストステロンチオメステロンデヒドロエピアンドロステロン（ＤＨＥＡ）、アンドロステンジオン、アンドロステンジオール、アンドロステロン、およびジヒドロテストステロン（ＤＨＴ）からなる群から選択される、アンドロゲンステロイドから形成され得る。

【０２４５】

いくつかの実施形態では、ステロイドは、タンパク質同化ステロイドであり、そして、薬物二量体は、式（ＶＩ）：

【０２４６】

【化８６】



によって、さらに説明され、式中、$Ｃ_{1}$と$Ｃ_{2}$との間、$Ｃ_{4}$と$Ｃ_{5}$との間、および$Ｃ_{5}$と$Ｃ_{6}$との間の結合は、一重結合または二重結合であり；$Ｃ_{2}$は、Ｏ、Ｃ、または$ＣＨ_{2}$であり；$Ｒ_{1}$は、Ｈ、－ＣＨＯＨを表わすか、または存在しておらず；$Ｒ_{3}$は、ＨまたはＯＨを表わし；$Ｒ_{11}$は、Ｈ、ＯＨ、$ＣＨ_{3}$、随意に置換されたアルキニレン、$ＣＨ_{3}ＣＨ_{2}$、＝Ｏ、－ＯＣ（Ｏ）$ＣＨ_{2}ＣＨ_{3}$を表すか、または存在しておらず；$Ｒ_{12}$は、Ｈ、ＯＨ、$ＣＨ_{3}$、随意に置換されたアルキニレン、$ＣＨ_{3}ＣＨ_{2}$、＝Ｏ、－ＯＣ（Ｏ）$ＣＨ_{2}ＣＨ_{3}$を表すか、または存在しておらず；$Ｒ_{15}$は、ＨまたはＯＨを表わし；$Ｒ_{16}$は、Ｈまたはハロゲン原子を表わし；$Ｒ_{17}$は、Ｈまたは$ＣＨ_{3}$を表わし；$Ｒ_{18}$は、Ｈまたは$ＣＨ_{3}$を表わし；Ｌは、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－（$Ｒ^{Ａ}$）－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）－ＯＣ（Ｏ）－（$Ｒ^{Ａ}$）－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｃ（Ｏ）－、または－Ｃ（Ｏ）－（$Ｒ^{Ｂ}$）－Ｃ（Ｏ）Ｏ－（$Ｒ^{Ａ}$）－ＯＣ（Ｏ）－（$Ｒ^{Ｂ}$）－Ｃ（Ｏ）－であり；ＲＡは、$Ｃ_{1-20}$アルキレン、１～２０の原子の直鎖または分岐のヘテロアルキレン、直鎖または分岐の$Ｃ_{2-20}$アルケニレン、直鎖または分岐の$Ｃ_{2-20}$アルキニレン、$Ｃ_{5-10}$アリーレン、３～１０の原子の環状系から選択されるか、または、Ｏ－（$Ｒ^{Ａ}$）－Ｏは、ポリオールのラジカルであり、かつ、少なくとも１つの遊離ヒドロキシル基を含むか、または、Ｏ－（$Ｒ^{Ａ}$）－

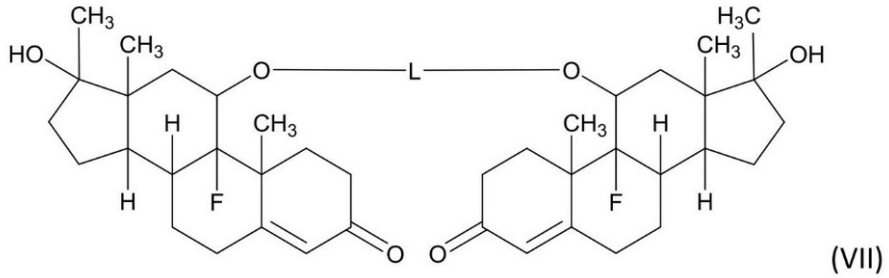
Oは、－O（CH_2CH_2O）$_n$$CH_2CH_2O$－、－O（$CH_2CH_2CH_2CH_2O$）$_m$$CH_2CH_2CH_2CH_2O$－、または－O（$CH_2CH(CH_3)O$）$_p$$CH_2CH(CH_3)O$－から選択され；n、m、およびpは、１から１０までの整数であり；および、各R^Bは、C_{1-20}アルキレン、１～２０の原子の直鎖または分岐のヘテロアルキレン、直鎖または分岐のC_{2-20}アルケニレン、直鎖または分岐のC_{2-20}アルキニレン、C_{5-10}アリーレン、３～１０の原子の環状系から、別々に選択される。式（ＶＩ）の薬物二量体は、ボルデノン、フルオキシメステロン、メスタノロン、メステロロン、メタンドロステノロン、１７－メチルテストステロン、ノルエタンドロロン、ノルメタンドロン、オキサンドロロン、オキシメステロン、オキシメトロン、プラステロン、スタンロロン、テストステロン、テストステロンプロピオナート、エナント酸テストステロンチオメステロンデヒドロエピアンドロステロン（ＤＨＥＡ）、アンドロステンジオン、アンドロステンジオール、アンドロステロン、およびジヒドロテストステロン（ＤＨＴ）からなる群から選択される、アンドロゲンステロイドから形成され得る。

【０２４７】

ある実施形態では、ステロイドは、タンパク質同化ステロイドであり、そして、薬物二量体は、式（ＶＩＩ）：

【０２４８】

【化８７】



(VII)

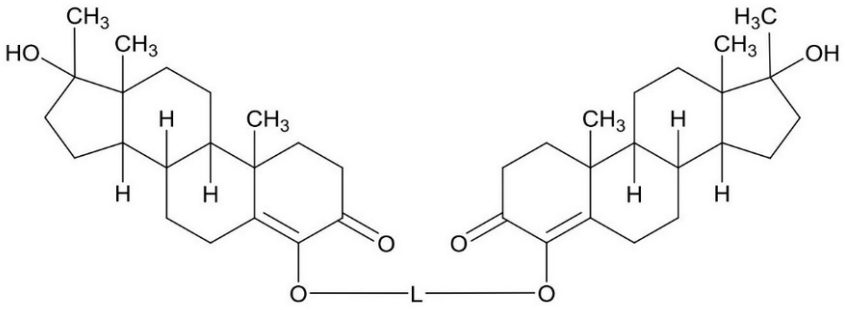
によって、さらに説明され、式中、Ｌは、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－（R^A）－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）－ＯＣ（Ｏ）－（R^A）－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｃ（Ｏ）－、または－Ｃ（Ｏ）－（R^B）－Ｃ（Ｏ）Ｏ－（R^A）－ＯＣ（Ｏ）－（R^B）－Ｃ（Ｏ）－であり；R^Aは、C_{1-20}アルキレン、１～２０の原子の直鎖または分岐のヘテロアルキレン、直鎖または分岐のC_{2-20}アルケニレン、直鎖または分岐のC_{2-20}アルキニレン、C_{5-10}アリーレン、３～１０の原子の環状系から選択されるか、または、Ｏ－（R^A）－Ｏは、ポリオールのラジカルであり、かつ、少なくとも１つの遊離ヒドロキシル基を含むか、または、Ｏ－（R^A）－Ｏは、－Ｏ（CH_2CH_2O）$_n$$CH_2CH_2O$－、－Ｏ（$CH_2CH_2CH_2CH_2O$）$_m$$CH_2CH_2CH_2CH_2O$－、または－Ｏ（$CH_2CH(CH_3)O$）$_p$$CH_2CH(CH_3)O$－から選択され；n、m、およびpは、１から１０までの整数であり；および、各R^Bは、C_{1-20}アルキレン、１～２０の原子の直鎖または分岐のヘテロアルキレン、直鎖または分岐のC_{2-20}アルケニレン、直鎖または分岐のC_{2-20}アルキニレン、C_{5-10}アリーレン、３～１０の原子の環状系から、別々に選択される。式（ＶＩＩ）の薬物二量体は、アンドロゲンステロイド・フルオキシメステロンから形成され得る。

【０２４９】

いくつかの実施形態では、ステロイドは、タンパク質同化ステロイドであり、そして、薬物二量体は、式（ＶＩＩＩ）：

【０２５０】

【化８８】



(VIII)

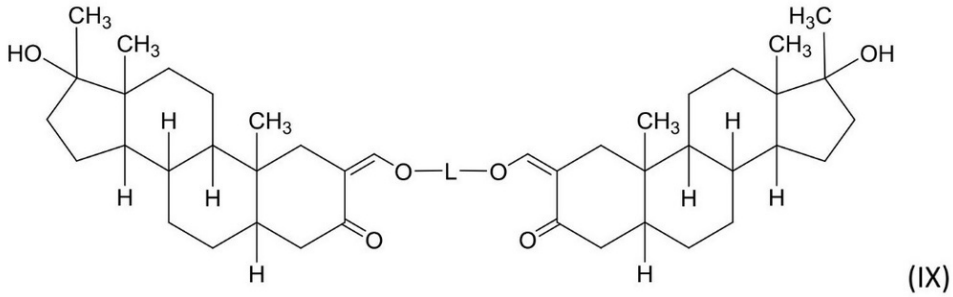
によって、さらに説明され、式中、Ｌは、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－（Ｒ^{A}）－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）－ＯＣ（Ｏ）－（Ｒ^{A}）－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｃ（Ｏ）－、または－Ｃ（Ｏ）－（Ｒ^{B}）－Ｃ（Ｏ）Ｏ－（Ｒ^{A}）－ＯＣ（Ｏ）－（Ｒ^{B}）－Ｃ（Ｏ）－であり；ＲＡは、Ｃ$_{1-20}$アルキレン、１～２０の原子の直鎖または分岐のヘテロアルキレン、直鎖または分岐のＣ$_{2-20}$アルケニレン、直鎖または分岐のＣ$_{2-20}$アルキニレン、Ｃ$_{5-10}$アリーレン、３～１０の原子の環状系から選択されるか、または、Ｏ－（Ｒ^{A}）－Ｏは、ポリオールのラジカルであり、かつ、少なくとも１つの遊離ヒドロキシル基を含むか、または、Ｏ－（Ｒ^{A}）－Ｏは、－Ｏ（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_n$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－、－Ｏ（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_m$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－、または－Ｏ（ＣＨ$_2$ＣＨ（ＣＨ$_3$）Ｏ）$_p$ＣＨ$_2$ＣＨ（ＣＨ$_3$）Ｏ－から選択され；ｎ、ｍ、およびｐは、１から１０までの整数であり；および、各Ｒ^{B}は、Ｃ$_{1-20}$アルキレン、１～２０の原子の直鎖または分岐のヘテロアルキレン、直鎖または分岐のＣ$_{2-20}$アルケニレン、直鎖または分岐のＣ$_{2-20}$アルキニレン、Ｃ$_{5-10}$アリーレン、３～１０の原子の環状系から、別々に選択される。式（ＶＩＩＩ）の薬物二量体は、アンドロゲンステロイド・オキシメステロンから形成され得る。

【０２５１】

いくつかの実施形態では、ステロイドは、タンパク質同化ステロイドであり、そして、薬物二量体は、式（ＩＸ）：

【０２５２】

【化８９】



(IX)

によって、さらに説明され、式中、Ｌは、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－（Ｒ^{A}）－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）－ＯＣ（Ｏ）－（Ｒ^{A}）－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｃ（Ｏ）－、または－Ｃ（Ｏ）－（Ｒ^{B}）－Ｃ（Ｏ）Ｏ－（Ｒ^{A}）－ＯＣ（Ｏ）－（Ｒ^{B}）－Ｃ（Ｏ）－であり；ＲＡは、Ｃ$_{1-20}$アルキレン、１～２０の原子の直鎖または分岐のヘテロアルキレン、直鎖または分岐のＣ$_{2-20}$アルケニレン、直鎖または分岐のＣ$_{2-20}$アルキニレン、Ｃ$_{5-10}$アリーレン、３～１０の原子の環状系から選択されるか、または、Ｏ－（Ｒ^{A}）－Ｏは、ポリオールのラジカルであり、かつ、少なくとも１つの遊離ヒドロキシル基を含むか、または、Ｏ－（Ｒ^{A}）－Ｏは、－Ｏ（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_n$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－、－Ｏ（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_m$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－、または－Ｏ（ＣＨ$_2$ＣＨ（ＣＨ$_3$）Ｏ）$_p$ＣＨ$_2$ＣＨ（ＣＨ$_3$）Ｏ－から選択され；ｎ、ｍ、およびｐは、１から１０までの整数で

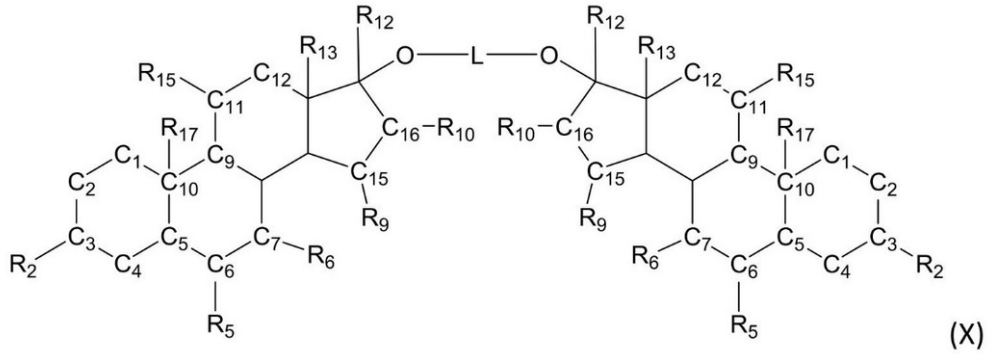
あり；および、各R^Bは、C_{1-20}アルキレン、１～２０の原子の直鎖または分岐のヘテロアルキレン、直鎖または分岐のC_{2-20}アルケニレン、直鎖または分岐のC_{2-20}アルキニレン、C_{5-10}アリーレン、３～１０の原子の環状系から、別々に選択される。式（ＩＸ）の薬物二量体は、アンドロゲンステロイド・オキシメトロンから形成され得る。

【０２５３】

特定の実施形態では、ステロイドは、プロゲスチンステロイドであり、そして、薬物二量体は、式（Ｘ）：

【０２５４】

【化９０】



によって、さらに説明され、式中、C_1とC_{10}との間、C_2とC_3との間、C_3とC_4との間、C_4とC_5との間、C_5とC_6との間、C_6とC_7との間、C_5とC_{10}との間、C_9とC_{10}との間、C_{11}とC_{12}との間、C_{15}とC_{16}との間の結合は、一重結合または二重結合であり；R_2は、Ｈ、＝Ｏ、ＯＨ、－ＮＯＨ、またはC_{1-6}アルコキシを表わし；R_5は、Ｈ、CH_3、またはハロゲン原子を表わし；R_6は、ＨまたはCH_3を表わし；または、R_5およびR_6は、それらが付けられるカーボンと共に得られ、シクロプロパンを形成し；R_9はＨであり、R_{10}は、Ｈまたは＝CH_2であり；または、R_9およびR_{10}は、それらが付けられるカーボンと共に得られ、シクロプロパンを形成し；R_{12}は、Ｈ、随意に置換されたアルキニレン、－CH_2CH＝CH_2、CH_3、－Ｃ（Ｏ）CH_3、または－Ｃ Ｈ＝CH_2を表わし；R_{13}は、CH_3またはCH_2CH_3を表わし；R_{15}は、Ｈまたは＝CH_2を表わし；R_{17}は、Ｈ、CH_3を表わすか、または存在しておらず；Ｌは、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－（R^A）－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）－ＯＣ（Ｏ）－（R^A）－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｃ（Ｏ）－、または－Ｃ（Ｏ）－（R^B）－Ｃ（Ｏ）Ｏ－（R^A）－ＯＣ（Ｏ）－（R^B）－Ｃ（Ｏ）－であり；ＲＡは、C_{1-20}アルキレン、１～２０の原子の直鎖または分岐のヘテロアルキレン、直鎖または分岐のC_{2-20}アルケニレン、直鎖または分岐のC_{2-20}アルキニレン、C_{5-10}アリーレン、３～１０の原子の環状系から選択されるか、または、Ｏ－（R^A）－Ｏは、ポリオールのラジカルであり、かつ、少なくとも１つの遊離ヒドロキシル基を含むか、または、Ｏ－（R^A）－Ｏは、－Ｏ（CH_2CH_2O）$_n$$CH_2CH_2O$－、－Ｏ（$CH_2CH_2CH_2CH_2O$）$_m$$CH_2CH_2CH_2CH_2O$－、または－Ｏ（$CH_2CH$（$CH_3$）Ｏ）$_p$$CH_2CH$（$CH_3$）Ｏ－から選択され；ｎ、ｍ、およびｐは、１から１０までの整数であり；および、各R^Bは、C_{1-20}アルキレン、１～２０の原子の直鎖または分岐のヘテロアルキレン、直鎖または分岐のC_{2-20}アルケニレン、直鎖または分岐のC_{2-20}アルキニレン、C_{5-10}アリーレン、３～１０の原子の環状系から、別々に選択される。式（Ｘ）の薬物二量体は、ノルエチステロン、ゲストデン、レボノルゲストレル、アリルエストレノール、アナゲストン、デソゲストレル、ジメチステロン、ジドロゲステロン、エチステロン、エチノジオール、エトノゲストレル、ゲストデン、エチニルエストラジオール、１７－ヒドロキシ－１６－メチレン－プロゲステロン、１７－アルファ－ヒドロキシプロゲステロン、リネストレノール、メドロキシプロゲステロン、メレンゲストロール、ノルエチンド

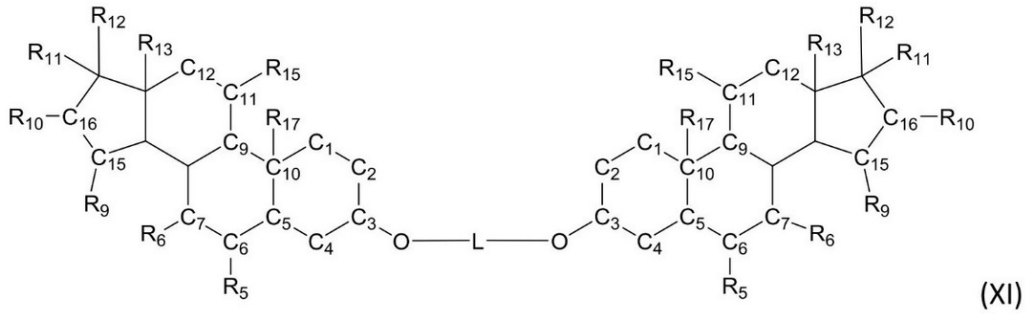
ロン、ノルエチノドレル、ノルゲステロン、ゲストノロン、ノルエチステロン、ノルゲストレル、レボノルゲストレル、ノルゲストリエノン、ペンタゲストロン、７－メチル－１９－テストステロン（ＭＥＮＴ）、ノルエルゲストロミン、チボロン、およびメゲストロールからなる群から選択される、プロゲスチンステロイドから形成され得る。

【０２５５】

ある実施形態では、ステロイドは、プロゲスチンステロイドであり、そして、薬物二量体は、式（ＸＩ）：

【０２５６】

【化９１】



によって、さらに説明され、式中、C_1とC_{10}との間、C_2とC_3との間、C_4とC_5との間、C_6とC_7との間、C_5とC_{10}との間、C_9とC_{10}との間、C_{11}とC_{12}との間、C_{15}とC_{16}との間の結合は、一重結合または二重結合であり；R_5は、Ｈ、CH_3、またはハロゲン原子を表わし；R_6は、ＨまたはCH_3を表わし；または、R_5およびR_6は、それらが付けられるカーボンと共に得られ、シクロプロパンを形成し；R_9はＨであり、R_{10}は、Ｈまたは＝CH_2であり；または、R_9およびR_{10}は、それらが付けられるカーボンと共に得られ、シクロプロパンを形成し；R_{11}は、Ｈ、ＯＨ、随意に置換されたアルキニレン、－Ｃ（Ｏ）CH_3、－CH_2CH＝CH_2、ハロゲン原子、－ＣＨ＝CH_2、－ＯＣ（Ｏ）CH_3、CH_3、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（ＯＨ）CH_3を表わし；R_{12}は、Ｈ、ＯＨ、随意に置換されたアルキニレン、－Ｃ（Ｏ）CH_3、－CH_2CH＝CH_2、ハロゲン原子、－ＣＨ＝CH_2、－ＯＣ（Ｏ）CH_3、CH_3、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（ＯＨ）CH_3を表わし；または、R_{11}およびR_{12}は、それらが付けられるカーボンと共に、ラクトンを形成し；R_{13}は、CH_3またはCH_2CH_3を表わし；R_{15}は、Ｈまたは＝CH_2を表わし；R_{17}は、Ｈ、CH_3を表わすか、または存在しておらず；Ｌは、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－（R^A）－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）－ＯＣ（Ｏ）－（R^A）－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｃ（Ｏ）－、または－Ｃ（Ｏ）－（R^B）－Ｃ（Ｏ）Ｏ－（R^A）－ＯＣ（Ｏ）－（R^B）－Ｃ（Ｏ）－であり；ＲＡは、C_{1-20}アルキレン、１～２０の原子の直鎖または分岐のヘテロアルキレン、直鎖または分岐のC_{2-20}アルケニレン、直鎖または分岐のC_{2-20}アルキニレン、C_{5-10}アリーレン、３～１０の原子の環状系から選択されるか、または、Ｏ－（R^A）－Ｏは、ポリオールのラジカルであり、かつ、少なくとも１つの遊離ヒドロキシル基を含むか、または、Ｏ－（R^A）－Ｏは、－Ｏ（CH_2CH_2O）$_n$$CH_2CH_2O$－、－Ｏ（$CH_2CH_2CH_2CH_2O$）$_m$$CH_2CH_2CH_2CH_2O$－、または－Ｏ（$CH_2CH(CH_3)O$）$_p$$CH_2CH(CH_3)O$－から選択され；ｎ、ｍ、およびｐは、１から１０までの整数であり；および、各R^Bは、C_{1-20}アルキレン、１～２０の原子の直鎖または分岐のヘテロアルキレン、直鎖または分岐のC_{2-20}アルケニレン、直鎖または分岐のC_{2-20}アルキニレン、C_{5-10}アリーレン、３～１０の原子の環状系から、別々に選択される。式（ＸＩ）の薬物二量体は、ノルエチステロン、ノルエチステロンアセテート、ゲストデン、レボノルゲストレル、ジメチステロン、ジドロゲステロン、エチステロン、エチノジオール、エトノゲストレル、ゲストデン、エチニルエストラジオール、ハロプロゲステロン、１７－ヒドロキシ－１６－メチレン－プロゲステロン、１７アルファ－ヒドロキシプロゲステロン、メドロキシプ

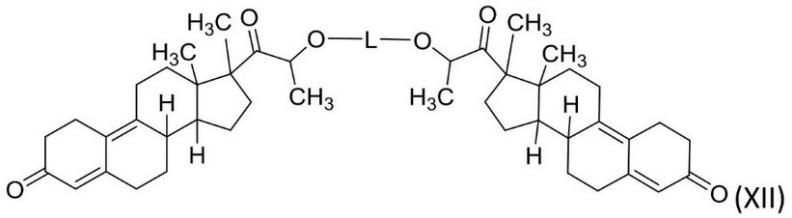
ロゲステロン、メレンゲストロール、ノルエチンドロン、ノルエチノドレル、ノルゲステロン、ゲストノロン、ノルエチステロン、ノルゲスチメート、ノルゲストレル、レボノルゲストレル、ノルゲストリエノン、７－メチル－１９－テストステロン（ＭＥＮＴ）、ノルエルゲストロミン、トリミゲストン（ｔｒｉｍｉｇｅｓｔｏｎｅ）、ドロスピレノン、チボロン、およびメゲストロールからなる群から選択される、プロゲスチンステロイドから形成され得る。

【０２５７】

いくつかの実施形態では、ステロイドは、プロゲスチンステロイドであり、そして、薬物二量体は、式（ＸＩＩ）：

【０２５８】

【化９２】



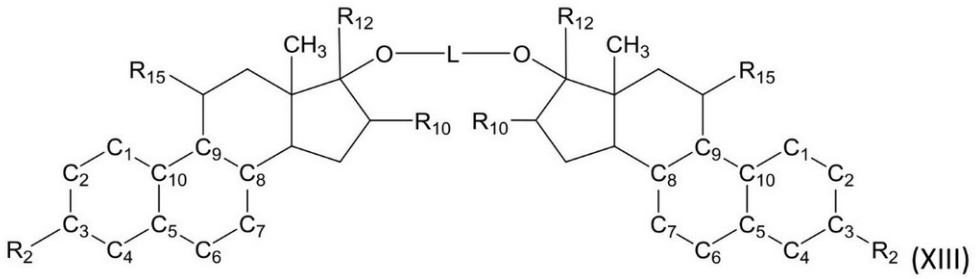
によって、さらに説明され、式中、Ｌは、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－（Ｒ^{A}）－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）－ＯＣ（Ｏ）－（Ｒ^{A}）－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｃ（Ｏ）－、または－Ｃ（Ｏ）－（Ｒ^{B}）－Ｃ（Ｏ）Ｏ－（Ｒ^{A}）－ＯＣ（Ｏ）－（Ｒ^{B}）－Ｃ（Ｏ）－であり；ＲＡは、Ｃ$_{1-20}$アルキレン、１～２０の原子の直鎖または分岐のヘテロアルキレン、直鎖または分岐のＣ$_{2-20}$アルケニレン、直鎖または分岐のＣ$_{2-20}$アルキニレン、Ｃ$_{5-10}$アリーレン、３～１０の原子の環状系から選択されるか、または、Ｏ－（Ｒ^{A}）－Ｏは、ポリオールのラジカルであり、かつ、少なくとも１つの遊離ヒドロキシル基を含むか、または、Ｏ－（Ｒ^{A}）－Ｏは、－Ｏ（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_n$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－、－Ｏ（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_m$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－、または－Ｏ（ＣＨ$_2$ＣＨ（ＣＨ$_3$）Ｏ）$_p$ＣＨ$_2$ＣＨ（ＣＨ$_3$）Ｏ－から選択され；ｎ、ｍ、およびｐは、１から１０までの整数であり；および、各Ｒ^{B}は、Ｃ$_{1-20}$アルキレン、１～２０の原子の直鎖または分岐のヘテロアルキレン、直鎖または分岐のＣ$_{2-20}$アルケニレン、直鎖または分岐のＣ$_{2-20}$アルキニレン、Ｃ$_{5-10}$アリーレン、３～１０の原子の環状系から、別々に選択される。式（ＸＩＩ）の薬物二量体は、プロゲスチンステロイド・トリミゲストン（ｔｒｉｍｉｇｅｓｔｏｎｅ）から形成され得る。

【０２５９】

特定の実施形態では、ステロイドは、エストロゲンステロイドであり、そして、薬物二量体は、式（ＸＩＩＩ）：

【０２６０】

【化９３】



によって、さらに説明され、式中、Ｃ$_1$とＣ$_2$との間、Ｃ$_1$とＣ$_{10}$との間、Ｃ$_2$とＣ$_3$との間、Ｃ$_3$とＣ$_4$との間、Ｃ$_4$とＣ$_5$との間、Ｃ$_6$とＣ$_7$との間、Ｃ$_5$とＣ$_{10}$との間、Ｃ$_7$とＣ$_8$との間、およびＣ$_8$とＣ$_9$との間の結合は、一重結合または二重結合であり；

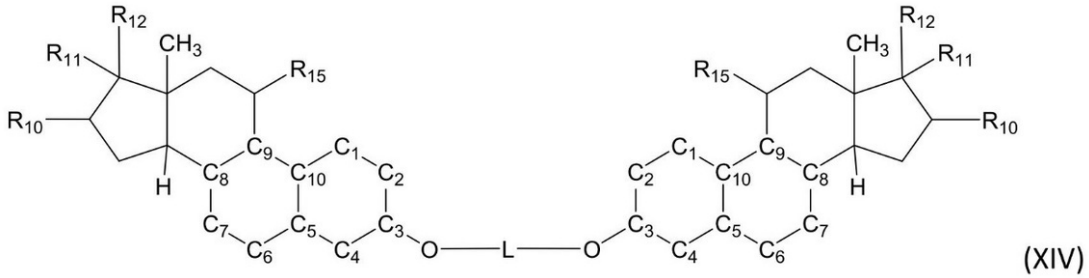
R_2は、ＯＨ、－ＯＣ（Ｏ）Ｐｈ、またはC_{1-6}アルコキシを表わし；R_{10}は、ＨまたはＯＨを表わし；R_{12}は、Ｈ、随意に置換されたアルキニレンを表わし；R_{15}は、ＨまたはC_{1-6}アルコキシを表わし；Ｌは、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－（R^A）－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）－ＯＣ（Ｏ）－（R^A）－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｃ（Ｏ）－、または－Ｃ（Ｏ）－（R^B）－Ｃ（Ｏ）Ｏ－（R^A）－ＯＣ（Ｏ）－（R^B）－Ｃ（Ｏ）－であり；R^Aは、C_{1-20}アルキレン、１～２０の原子の直鎖または分岐のヘテロアルキレン、直鎖または分岐のC_{2-20}アルケニレン、直鎖または分岐のC_{2-20}アルキニレン、C_{5-10}アリーレン、３～１０の原子の環状系から選択されるか、または、Ｏ－（R^A）－Ｏは、ポリオールのラジカルであり、かつ、少なくとも１つの遊離ヒドロキシル基を含むか、または、Ｏ－（R^A）－Ｏは、－Ｏ（$CH_2CH_2O)_nCH_2CH_2O$－、－Ｏ（$CH_2CH_2CH_2CH_2O)_mCH_2CH_2CH_2CH_2O$－、または－Ｏ（$CH_2CH(CH_3)O)_pCH_2CH(CH_3)O$－から選択され；ｎ、ｍ、およびｐは、１から１０までの整数であり；および、各R^Bは、C_{1-20}アルキレン、１～２０の原子の直鎖または分岐のヘテロアルキレン、直鎖または分岐のC_{2-20}アルケニレン、直鎖または分岐のC_{2-20}アルキニレン、C_{5-10}アリーレン、３～１０の原子の環状系から、別々に選択される。式（ＸＩＩＩ）の薬物二量体は、エストロゲン、エグレニン（ｅｇｕｉｌｅｎｉｎ）、エキリン、１７β－エストラジオール、安息香酸エストラジオール、エストリオール、エチニルエストラジオール、メストラノール、モクセストロール、ミタトリエンジオール、キネストラジオール、およびキネストロールからなる群から選択される、エストロゲンステロイドから形成され得る。

【０２６１】

いくつかの実施形態では、ステロイドは、エストロゲンステロイドであり、そして、薬物二量体は、式（ＸＩＶ）：

【０２６２】

【化９４】



によって、さらに説明され、式中、C_1とC_2との間、C_1とC_{10}との間、C_2とC_3との間、C_3とC_4との間、C_4とC_5との間、C_6とC_7との間、C_5とC_{10}との間、C_7とC_8との間、およびC_8とC_9との間の結合は、一重結合または二重結合であり；R_{10}は、ＨまたはＯＨを表わし；R_{11}は、Ｈ、ＯＨ、随意に置換されたアルキニレン、＝Ｏを表すか、または存在しておらず；R_{12}は、Ｈ、ＯＨ、随意に置換されたアルキニレン、＝Ｏを表すか、または存在しておらず；R_{15}は、ＨまたはC_{1-6}アルコキシを表わし；Ｌは、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－（R^A）－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）－ＯＣ（Ｏ）－（R^A）－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｃ（Ｏ）－、または－Ｃ（Ｏ）－（R^B）－Ｃ（Ｏ）Ｏ－（R^A）－ＯＣ（Ｏ）－（R^B）－Ｃ（Ｏ）－であり；R^Aは、C_{1-20}アルキレン、１～２０の原子の直鎖または分岐のヘテロアルキレン、直鎖または分岐のC_{2-20}アルケニレン、直鎖または分岐のC_{2-20}アルキニレン、C_{5-10}アリーレン、３～１０の原子の環状系から選択されるか、または、Ｏ－（R^A）－Ｏは、ポリオールのラジカルであり、かつ、少なくとも１つの遊離ヒドロキシル基を含むか、または、Ｏ－（R^A）－Ｏは、－Ｏ（$CH_2CH_2O)_nCH_2CH_2O$－、－Ｏ（$CH_2CH_2CH_2CH_2O)_mCH_2CH_2CH_2CH_2O$－、または－Ｏ（$CH_2CH(CH_3)O)_pCH_2CH(CH_3)O$－から選択され；ｎ、ｍ、およびｐは、１から１０までの整数であり；および、各R^Bは

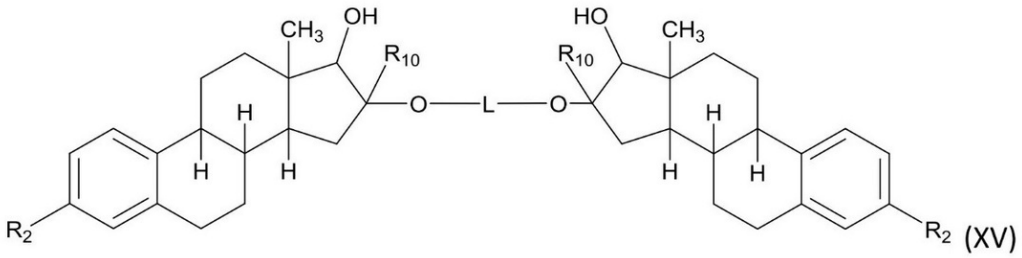
、Ｃ１－２０アルキレン、１～２０の原子の直鎖または分岐のヘテロアルキレン、直鎖または分岐のＣ２－２０アルケニレン、直鎖または分岐のＣ２－２０アルキニレン、Ｃ５－１０アリーレン、３～１０の原子の環状系から、別々に選択される。式（ＸＩＶ）の薬物二量体は、エストロゲン、エグレニン（ｅｇｕｉｌｅｎｉｎ）、エキリン、１７β－エストラジオール、エストリオール、エチニルエストラジオール、およびモクセストロールからなる群から選択される、エストロゲンステロイドから形成され得る。

【０２６３】

いくつかの実施形態では、ステロイドは、エストロゲンステロイドであり、そして、薬物二量体は、式（ＸＶ）：

【０２６４】

【化９５】



(XV)

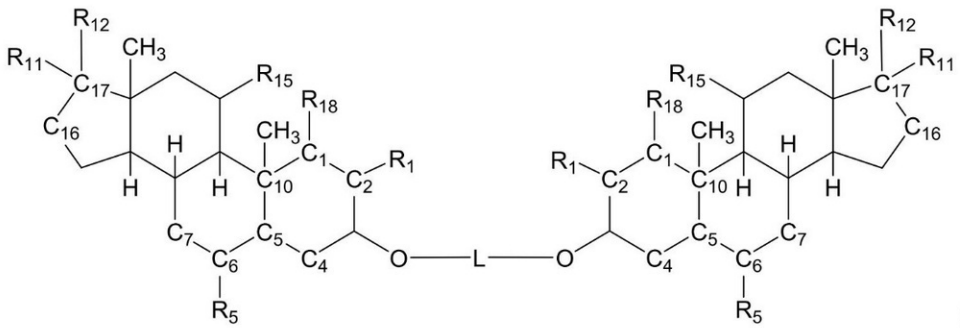
によって、さらに説明され、式中、Ｒ２は、ＯＨまたはＣ１－６アルコキシを表わし；Ｒ１０は、ＨまたはＣＨ３を表わし；Ｌは、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－（Ｒ^{A}）－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）－ＯＣ（Ｏ）－（Ｒ^{A}）－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｃ（Ｏ）－、または－Ｃ（Ｏ）－（Ｒ^{B}）－Ｃ（Ｏ）Ｏ－（Ｒ^{A}）－ＯＣ（Ｏ）－（Ｒ^{B}）－Ｃ（Ｏ）－であり；ＲＡは、Ｃ１－２０アルキレン、１～２０の原子の直鎖または分岐のヘテロアルキレン、直鎖または分岐のＣ２－２０アルケニレン、直鎖または分岐のＣ２－２０アルキニレン、Ｃ５－１０アリーレン、３～１０の原子の環状系から選択されるか、または、Ｏ－（Ｒ^{A}）－Ｏは、ポリオールのラジカルであり、かつ、少なくとも１つの遊離ヒドロキシル基を含むか、または、Ｏ－（Ｒ^{A}）－Ｏは、－Ｏ（ＣＨ２ＣＨ２Ｏ）$_{n}$ＣＨ２ＣＨ２Ｏ－、－Ｏ（ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２Ｏ）$_{m}$ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２Ｏ－、または－Ｏ（ＣＨ２ＣＨ（ＣＨ３）Ｏ）$_{p}$ＣＨ２ＣＨ（ＣＨ３）Ｏ－から選択され；ｎ、ｍ、およびｐは、１から１０までの整数であり；および、各Ｒ^{B}は、Ｃ１－２０アルキレン、１～２０の原子の直鎖または分岐のヘテロアルキレン、直鎖または分岐のＣ２－２０アルケニレン、直鎖または分岐のＣ２－２０アルキニレン、Ｃ５－１０アリーレン、３～１０の原子の環状系から、別々に選択される。式（ＸＶ）の薬物二量体は、エストリオール、ミタトリエンジオール、およびキネストラジオールからなる群から選択される、エストロゲンステロイドから形成され得る。

【０２６５】

特定の実施形態では、ステロイドは、癌処置ステロイドであり、そして、薬物二量体は、式（ＸＶＩ）：

【０２６６】

【化９６】



(XVI)

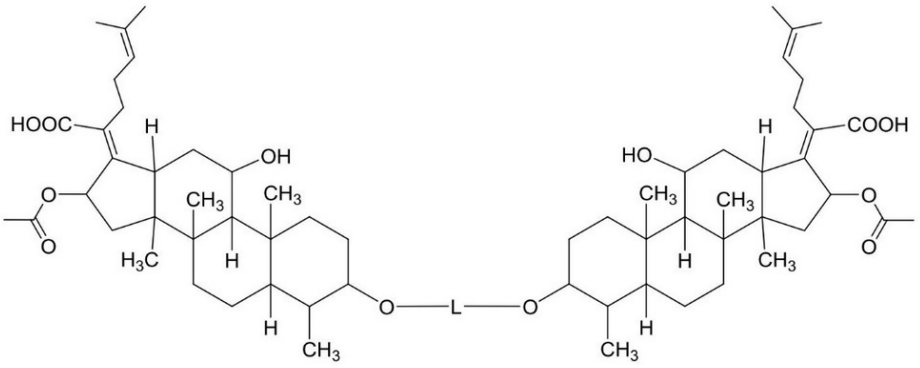
によって、さらに説明され、式中、C_1とC_2との間、C_4とC_5との間、C_5とC_6との間、C_6とC_7との間、およびC_{16}とC_{17}との間の結合は、一重結合または二重結合であり；C_4は、NH、CH、またはCH_2であり；R_1は、Hを表わし；R_5は、Hまたはハロゲン原子を表わし；R_{11}は、H、随意に置換されたヘテロアリール、－C（O）C_{1-6}アルキル、－C（O）OC_{1-6}アルキル、または－C（O）NHRを表わし、式中、Rは、随意に置換されたアルキルまたはアリールであり；R_{12}は、H、随意に置換されたヘテロアリール、－C（O）C_{1-6}アルキル、C（O）OC_{1-6}アルキル、または－C（O）NHRを表わし、式中、Rは、随意に置換されたアルキルまたはアリールであり；R_{18}は、Hを表わし；または、R_1およびR_{18}は、それらが付けられるカーボンと共に得られ、シクロプロパンを形成し；Lは、－C（O）O－（R^A）－OC（O）－、－C（O）－OC（O）－（R^A）－C（O）O－C（O）－、または－C（O）－（R^B）－C（O）O－（R^A）－OC（O）－（R^B）－C（O）－であり；RAは、C_{1-20}アルキレン、１～２０の原子の直鎖または分岐のヘテロアルキレン、直鎖または分岐のC_{2-20}アルケニレン、直鎖または分岐のC_{2-20}アルキニレン、C_{5-10}アリーレン、３～１０の原子の環状系から選択されるか、または、O－（R^A）－Oは、ポリオールのラジカルであり、かつ、少なくとも１つの遊離ヒドロキシル基を含むか、または、O－（R^A）－Oは、－O（CH_2CH_2O）$_nCH_2CH_2O$－、－O（$CH_2CH_2CH_2CH_2O$）$_mCH_2CH_2CH_2CH_2O$－、または－O（$CH_2CH(CH_3)O$）$_pCH_2CH(CH_3)O$－から選択され；n、m、およびpは、１から１０までの整数であり；および、各R^Bは、C_{1-20}アルキレン、１～２０の原子の直鎖または分岐のヘテロアルキレン、直鎖または分岐のC_{2-20}アルケニレン、直鎖または分岐のC_{2-20}アルキニレン、C_{5-10}アリーレン、３～１０の原子の環状系から、別々に選択される。式（ＸＶＩ）の薬物二量体は、アビラテロン、シプロテロンアセテート、デュタステリド、フィナステリド、およびガレテロンからなる群から選択される、癌処置ステロイドから形成され得る。

【０２６７】

いくつかの実施形態では、ステロイドは、抗生物質ステロイドであり、そして、薬物二量体は、式（ＸＶＩＩ）：

【０２６８】

【化９７】



(XVII)

によって、さらに説明され、式中、Lは、－C（O）O－（R^A）－OC（O）－、－C（O）－OC（O）－（R^A）－C（O）O－C（O）－、または－C（O）－（R^B）－C（O）O－（R^A）－OC（O）－（R^B）－C（O）－であり；RAは、C_{1-20}アルキレン、１～２０の原子の直鎖または分岐のヘテロアルキレン、直鎖または分岐のC_{2-20}アルケニレン、直鎖または分岐のC_{2-20}アルキニレン、C_{5-10}アリーレン、３～１０の原子の環状系から選択されるか、または、O－（R^A）－Oは、ポリオールのラジカルであり、かつ、少なくとも１つの遊離ヒドロキシル基を含むか、または、O－（R^A）－Oは、－O（CH_2CH_2O）$_nCH_2CH_2O$－、－O（$CH_2CH_2CH_2CH_2O$）$_mCH_2CH_2CH_2CH_2O$－、または－O（$CH_2CH(CH_3)O$）$_p$

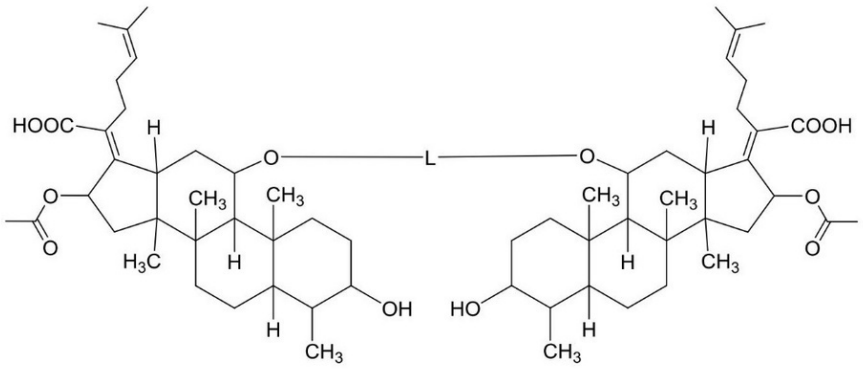
ＣＨ２ＣＨ（ＣＨ３）Ｏ－から選択され；ｎ、ｍ、およびｐは、１から１０までの整数であり；および、各Ｒ^Ｂは、Ｃ１－２０アルキレン、１～２０の原子の直鎖または分岐のヘテロアルキレン、直鎖または分岐のＣ２－２０アルケニレン、直鎖または分岐のＣ２－２０アルキニレン、Ｃ５－１０アリーレン、３～１０の原子の環状系から、別々に選択される。式（ＸＶＩＩ）の薬物二量体は、ステロイド抗生物質フシジン酸（ｓｔｅｒｏｉｄ　ａｎｔｉｂｉｏｔｉｃ　ｆｕｓｉｄｉｃ　ａｃｉｄ）から形成され得る。

【０２６９】

いくつかの実施形態では、ステロイドは、抗生物質ステロイドであり、そして、薬物二量体は、式（ＸＶＩＩＩ）：

【０２７０】

【化９８】



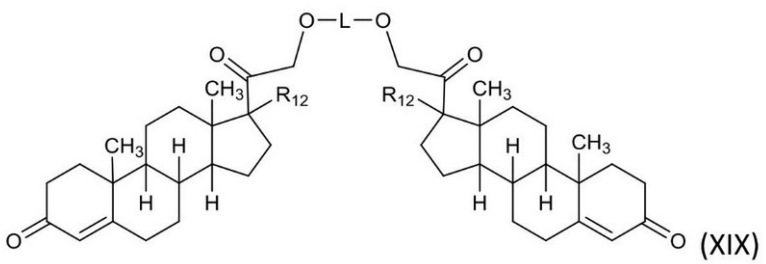
によって、さらに説明され、式中、Ｌは、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－（Ｒ^Ａ）－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）－ＯＣ（Ｏ）－（Ｒ^Ａ）－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｃ（Ｏ）－、または－Ｃ（Ｏ）－（Ｒ^Ｂ）－Ｃ（Ｏ）Ｏ－（Ｒ^Ａ）－ＯＣ（Ｏ）－（Ｒ^Ｂ）－Ｃ（Ｏ）－であり；ＲＡは、Ｃ１－２０アルキレン、１～２０の原子の直鎖または分岐のヘテロアルキレン、直鎖または分岐のＣ２－２０アルケニレン、直鎖または分岐のＣ２－２０アルキニレン、Ｃ５－１０アリーレン、３～１０の原子の環状系から選択されるか、または、Ｏ－（Ｒ^Ａ）－Ｏは、ポリオールのラジカルであり、かつ、少なくとも１つの遊離ヒドロキシル基を含むか、または、Ｏ－（Ｒ^Ａ）－Ｏは、－Ｏ（ＣＨ２ＣＨ２Ｏ）ｎＣＨ２ＣＨ２Ｏ－、－Ｏ（ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２Ｏ）ｍＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２Ｏ－、または－Ｏ（ＣＨ２ＣＨ（ＣＨ３）Ｏ）ｐＣＨ２ＣＨ（ＣＨ３）Ｏ－から選択され；ｎ、ｍ、およびｐは、１から１０までの整数であり；および、各Ｒ^Ｂは、Ｃ１－２０アルキレン、１～２０の原子の直鎖または分岐のヘテロアルキレン、直鎖または分岐のＣ２－２０アルケニレン、直鎖または分岐のＣ２－２０アルキニレン、Ｃ５－１０アリーレン、３～１０の原子の環状系から、別々に選択される。式（ＸＶＩＩＩ）の薬物二量体は、ステロイド抗生物質フシジン酸（ｓｔｅｒｏｉｄ　ａｎｔｉｂｉｏｔｉｃ　ｆｕｓｉｄｉｃ　ａｃｉｄ）から形成され得る。

【０２７１】

いくつかの実施形態では、ステロイドは、良性ステロイドであり、そして、薬物二量体は、式（ＸＩＸ）：

【０２７２】

【化９９】



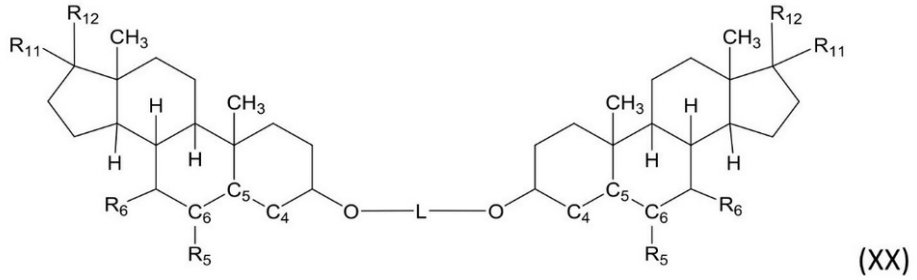
によって、さらに説明され、式中、R_{12}は、HまたはOHであり；Lは、－C（O）O－（R^A）－OC（O）－、－C（O）－OC（O）－（R^A）－C（O）O－C（O）－、または－C（O）－（R^B）－C（O）O－（R^A）－OC（O）－（R^B）－C（O）－であり；RAは、C_{1-20}アルキレン、１～２０の原子の直鎖または分岐のヘテロアルキレン、直鎖または分岐のC_{2-20}アルケニレン、直鎖または分岐のC_{2-20}アルキニレン、C_{5-10}アリーレン、３～１０の原子の環状系から選択されるか、または、O－（R^A）－Oは、ポリオールのラジカルであり、かつ、少なくとも１つの遊離ヒドロキシル基を含むか、または、O－（R^A）－Oは、－O（CH_2CH_2O）$_n$$CH_2CH_2O$－、－O（$CH_2CH_2CH_2CH_2O$）$_m$$CH_2CH_2CH_2CH_2O$－、または－O（$CH_2CH(CH_3)O$）$_p$$CH_2CH(CH_3)O$－から選択され；n、m、およびpは、１から１０までの整数であり；および、各R^Bは、C_{1-20}アルキレン、１～２０の原子の直鎖または分岐のヘテロアルキレン、直鎖または分岐のC_{2-20}アルケニレン、直鎖または分岐のC_{2-20}アルキニレン、C_{5-10}アリーレン、３～１０の原子の環状系から、別々に選択される。式（ＸＩＸ）の薬物二量体は、１１－デオキシコルチゾールおよび１１－デオキシコルチコステロンから選択される、良性ステロイドから形成され得る。

【０２７３】

いくつかの実施形態では、ステロイドは、良性ステロイドであり、そして、薬物二量体は、式（ＸＸ）：

【０２７４】

【化１００】



によって、さらに説明され、式中、C_4とC_5との間、およびC_5とC_6との間の結合は、一重結合または二重結合であり；R_5は、HまたはC_{1-6}アルキルを表わし；R_6は、HまたはOHを表わし；R_{11}は、H、OH、－C（O）C_{1-6}アルキル、－C（O）CH_2OH、または$CH(CH_3)CH_2CH_2C(O)OH$を表わし；R_{12}は、H、OH、－C（O）C_{1-6}アルキル、－C（O）CH_2OH、または$CH(CH_3)CH_2CH_2C(O)OH$を表わし；Lは、－C（O）O－（R^A）－OC（O）－、－C（O）－OC（O）－（R^A）－C（O）O－C（O）－、または－C（O）－（R^B）－C（O）O－（R^A）－OC（O）－（R^B）－C（O）－であり；RAは、C_{1-20}アルキレン、１～２０の原子の直鎖または分岐のヘテロアルキレン、直鎖または分岐のC_{2-20}アルケニレン、直鎖または分岐のC_{2-20}アルキニレン、C_{5-10}アリーレン、３～１０の原子の環状系から選択されるか、または、O－（R^A）－Oは、ポリオールのラジカルであり、かつ、少なくとも１つの遊離ヒドロキシル基を含むか、または、O－（R^A）－Oは、－O（CH_2CH_2O）$_n$$CH_2CH_2O$－、－O（$CH_2CH_2CH_2CH_2O$）$_m$$CH_2CH_2CH_2CH_2O$－、または－O（$CH_2CH(CH_3)O$）$_p$$CH_2CH(CH_3)O$－から選択され；n、m、およびpは、１から１０までの整数であり；および、各R^Bは、C_{1-20}アルキレン、１～２０の原子の直鎖または分岐のヘテロアルキレン、直鎖または分岐のC_{2-20}アルケニレン、直鎖または分岐のC_{2-20}アルキニレン、C_{5-10}アリーレン、３～１０の原子の環状系から、別々に選択される。式（ＸＸ）の薬物二量体は、コレステロール、１１－デオキシコルチゾール、１１－デオキシコルチコステロン、プレグネノロン、コール酸、ケノデオキシコール酸、ウルソデ

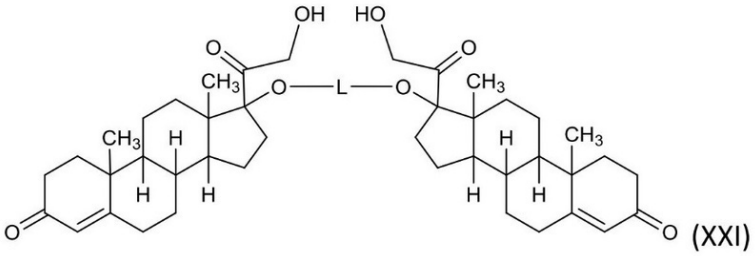
オキシコール酸、およびオベチコール酸からなる群から選択される、良性ステロイドから形成され得る。

【０２７５】

いくつかの実施形態では、ステロイドは、良性ステロイドであり、そして、薬物二量体は、式（ＸＸＩ）：

【０２７６】

【化１０１】



(XXI)

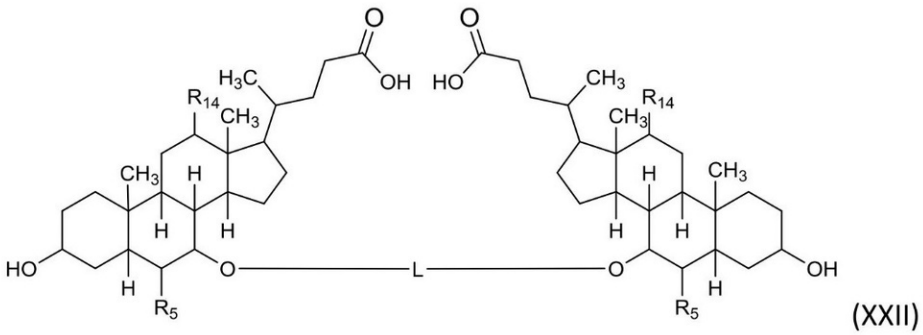
によって、さらに説明され、式中、Ｌは、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－（Ｒ^{A}）－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）－ＯＣ（Ｏ）－（Ｒ^{A}）－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｃ（Ｏ）－、または－Ｃ（Ｏ）－（Ｒ^{B}）－Ｃ（Ｏ）Ｏ－（Ｒ^{A}）－ＯＣ（Ｏ）－（Ｒ^{B}）－Ｃ（Ｏ）－であり；ＲＡは、Ｃ$_{1-20}$アルキレン、１～２０の原子の直鎖または分岐のヘテロアルキレン、直鎖または分岐のＣ$_{2-20}$アルケニレン、直鎖または分岐のＣ$_{2-20}$アルキニレン、Ｃ$_{5-10}$アリーレン、３～１０の原子の環状系から選択されるか、または、Ｏ－（Ｒ^{A}）－Ｏは、ポリオールのラジカルであり、かつ、少なくとも１つの遊離ヒドロキシル基を含むか、または、Ｏ－（Ｒ^{A}）－Ｏは、－Ｏ（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_n$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－、－Ｏ（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_m$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－、または－Ｏ（ＣＨ$_2$ＣＨ（ＣＨ$_3$）Ｏ）$_p$ＣＨ$_2$ＣＨ（ＣＨ$_3$）Ｏ－から選択され；ｎ、ｍ、およびｐは、１から１０までの整数であり；および、各Ｒ^{B}は、Ｃ$_{1-20}$アルキレン、１～２０の原子の直鎖または分岐のヘテロアルキレン、直鎖または分岐のＣ$_{2-20}$アルケニレン、直鎖または分岐のＣ$_{2-20}$アルキニレン、Ｃ$_{5-10}$アリーレン、３～１０の原子の環状系から、別々に選択される。式（ＸＸＩ）の薬物二量体は、１１－デオキシコルチゾールを含む、良性ステロイドから形成され得る。

【０２７７】

いくつかの実施形態では、ステロイドは、良性ステロイドであり、そして、薬物二量体は、式（ＸＸＩＩ）：

【０２７８】

【化１０２】



(XXII)

によって、さらに説明され、式中、Ｒ$_5$は、ＨまたはＣＨ$_2$ＣＨ$_3$を表わし；Ｒ$_{14}$は、ＨまたはＯＨを表わし；Ｌは、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－（Ｒ^{A}）－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）－ＯＣ（Ｏ）－（Ｒ^{A}）－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｃ（Ｏ）－、または－Ｃ（Ｏ）－（Ｒ^{B}）－Ｃ（Ｏ）Ｏ－（Ｒ^{A}）－ＯＣ（Ｏ）－（Ｒ^{B}）－Ｃ（Ｏ）－であり；ＲＡは、Ｃ$_{1-20}$アルキレン、１～２０の原子の直鎖または分岐のヘテロアルキレン、直鎖または分岐のＣ$_{2-20}$

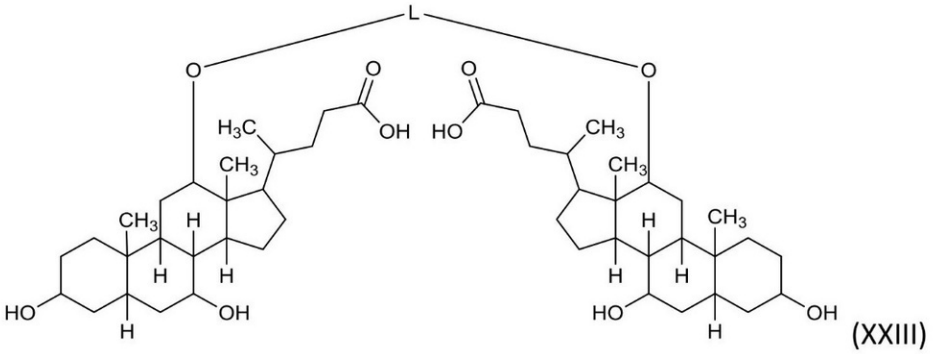
アルケニレン、直鎖または分岐のC2－20アルキニレン、C5－10アリーレン、3～10の原子の環状系から選択されるか、または、O－（RA）－Oは、ポリオールのラジカルであり、かつ、少なくとも1つの遊離ヒドロキシル基を含むか、または、O－（RA）－Oは、－O（CH2CH2O）nCH2CH2O－、－O（CH2CH2CH2CH2O）mCH2CH2CH2CH2O－、または－O（CH2CH（CH3）O）pCH2CH（CH3）O－から選択され；n、m、およびpは、1から10までの整数であり；および、各RBは、C1－20アルキレン、1～20の原子の直鎖または分岐のヘテロアルキレン、直鎖または分岐のC2－20アルケニレン、直鎖または分岐のC2－20アルキニレン、C5－10アリーレン、3～10の原子の環状系から、別々に選択される。式（XXII）の薬物二量体は、コール酸、ケノデオキシコール酸、ウルソデオキシコール酸、およびオベチコール酸からなる群から選択される、良性ステロイドから形成され得る。

【0279】

いくつかの実施形態では、ステロイドは、良性ステロイドであり、そして、薬物二量体は、式（XXIII）：

【0280】

【化103】



(XXIII)

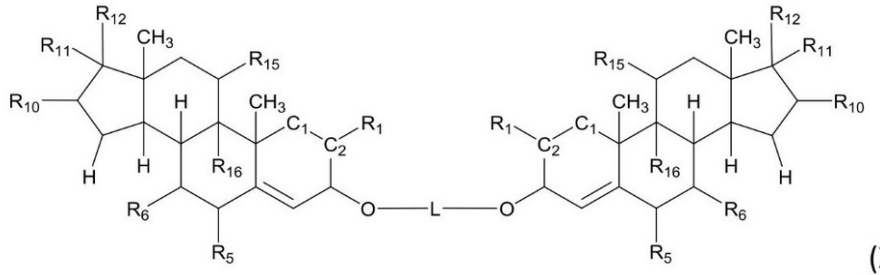
によって、さらに説明され、式中、Lは、－C（O）O－（RA）－OC（O）－、－C（O）－OC（O）－（RA）－C（O）O－C（O）－、または－C（O）－（RB）－C（O）O－（RA）－OC（O）－（RB）－C（O）－であり；RAは、C1－20アルキレン、1～20の原子の直鎖または分岐のヘテロアルキレン、直鎖または分岐のC2－20アルケニレン、直鎖または分岐のC2－20アルキニレン、C5－10アリーレン、3～10の原子の環状系から選択されるか、または、O－（RA）－Oは、ポリオールのラジカルであり、かつ、少なくとも1つの遊離ヒドロキシル基を含むか、または、O－（RA）－Oは、－O（CH2CH2O）nCH2CH2O－、－O（CH2CH2CH2CH2O）mCH2CH2CH2CH2O－、または－O（CH2CH（CH3）O）pCH2CH（CH3）O－から選択され；n、m、およびpは、1から10までの整数であり；および、各RBは、C1－20アルキレン、1～20の原子の直鎖または分岐のヘテロアルキレン、直鎖または分岐のC2－20アルケニレン、直鎖または分岐のC2－20アルキニレン、C5－10アリーレン、3～10の原子の環状系から、別々に選択される。式（XXIII）の薬物二量体は、良性ステロイドコール酸（benign steroid cholic acid）から形成され得る。

【0281】

いくつかの実施形態では、ステロイドは、グルココルチコイドステロイドであり、そして、薬物二量体は、式（XXIV）：

【0282】

【化１０４】



(XXIV)

によって、さらに説明され、式中、Ｃ１とＣ２との間の結合は、一重結合または二重結合であり；Ｒ１は、ＨまたはハロゲンＨを表わし；Ｒ５は、Ｈ、Ｃ１－６アルキル、またはハロゲン原子を表わし；Ｒ６は、ＨまたはハロゲンＨを表わし；Ｒ１０は、Ｈ、Ｃ１－６アルキル、ＯＨ、または＝ＣＨ２を表わし；Ｒ１１は、Ｈ、ＯＨ、Ｃ１－６アルキル、随意に置換された－Ｃ（Ｏ）Ｃ１－６アルキル、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ２ＯＣ（Ｏ）Ｃ１－６アルキル、随意に置換された－ＯＣ（Ｏ）Ｃ１－６アルキル、－ＯＣ（Ｏ）Ｐｈ、－ＯＣ（Ｏ）ヘテロシクリル、－ＣＨ２Ｃ（Ｏ）ＣＨ２ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）ＯＣ１－６アルキル、－Ｃ（Ｏ）ＳＣＨ２Ｆ、または－ＯＣ（Ｏ）ＯＣ１－６アルキルを表わし；または、Ｒ１０およびＲ１１は、それらが付けられるカーボンと共に得られ、随意に置換された環状アセタールまたは随意に置換されたヘテロシクリルを形成し；Ｒ１２は、Ｈ、ＯＨ、Ｃ１－６アルキル、随意に置換された－Ｃ（Ｏ）Ｃ１－６アルキル、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ２ＯＣ（Ｏ）Ｃ１－６アルキル、随意に置換された－ＯＣ（Ｏ）Ｃ１－６アルキル、－ＯＣ（Ｏ）Ｐｈ、－ＯＣ（Ｏ）ヘテロシクリル、－ＣＨ２Ｃ（Ｏ）ＣＨ２ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）ＯＣ１－６アルキル、－Ｃ（Ｏ）ＳＣＨ２Ｆ、または－ＯＣ（Ｏ）ＯＣ１－６アルキルを表わし；または、Ｒ１０およびＲ１２は、それらが付けられるカーボンと共に得られ、随意に置換された環状アセタールまたは随意に置換されたヘテロシクリルを形成し；Ｒ１５は、Ｈ、ＯＨ、＝Ｏ、またはハロゲン原子を表わし；Ｒ１６は、ＨまたはハロゲンＨを表わし；Ｌは、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－（ＲＡ）－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）－ＯＣ（Ｏ）－（ＲＡ）－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｃ（Ｏ）－、または－Ｃ（Ｏ）－（ＲＢ）－Ｃ（Ｏ）Ｏ－（ＲＡ）－ＯＣ（Ｏ）－（ＲＢ）－Ｃ（Ｏ）－であり；ＲＡは、Ｃ１－２０アルキレン、１～２０の原子の直鎖または分岐のヘテロアルキレン、直鎖または分岐のＣ２－２０アルケニレン、直鎖または分岐のＣ２－２０アルキニレン、Ｃ５－１０アリーレン、３～１０の原子の環状系から選択されるか、または、Ｏ－（ＲＡ）－Ｏは、ポリオールのラジカルであり、かつ、少なくとも１つの遊離ヒドロキシル基を含むか、または、Ｏ－（ＲＡ）－Ｏは、－Ｏ（ＣＨ２ＣＨ２Ｏ）ｎＣＨ２ＣＨ２Ｏ－、－Ｏ（ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２Ｏ）ｍＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２Ｏ－、または－Ｏ（ＣＨ２ＣＨ（ＣＨ３）Ｏ）ｐＣＨ２ＣＨ（ＣＨ３）Ｏ－から選択され；ｎ、ｍ、およびｐは、１から１０までの整数であり；および、各ＲＢは、Ｃ１－２０アルキレン、１～２０の原子の直鎖または分岐のヘテロアルキレン、直鎖または分岐のＣ２－２０アルケニレン、直鎖または分岐のＣ２－２０アルキニレン、Ｃ５－１０アリーレン、３～１０の原子の環状系から、別々に選択される。式（ＸＸＩＶ）の薬物二量体は、メドリゾン、アルクロメタゾン、ジプロピオン酸アルクロメタゾン、アムシノニド、ベクロメタゾン、ジプロピオン酸ベクロメタゾン、ベタメタゾン、安息香酸ベタメタゾン、吉草酸ベタメタゾン、ブデソニド、シクレソニド、クロベタゾール、酪酸クロベタゾール、プロピオン酸クロベタゾール、クロベタゾン、クロコルトロン、コルチゾール、コルチゾン、デフラザコート、デソニド、デスオキシメタゾン、デスオキシコルトン、デスオキシメタゾン、デキサメサゾン、ジフロラゾン、酢酸ジフロラゾン、ジフルコルトロン、吉草酸ジフルコルトロン、ジフルオロコルトロン、ジフルプレドナート、フルクロロロン、フルクロロロンアセトニド、フルドロキシコルチド、フルメタゾン（ｆｌｕｍｅｔａｓｏｎｅ）、フルメタゾン（ｆｌｕｍｅｔｈａｓｏｎｅ）、フルメタゾンピバレート、フルニソリド、フルニソリド、フルオ

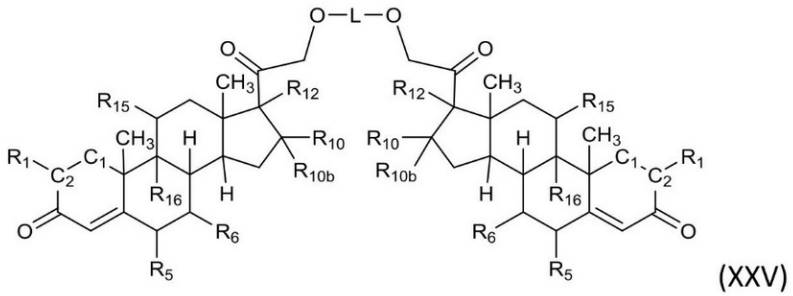
シノロン、フルオシノロンアセトニド、フルオシノニド、フルオコルチン、フルオコルチン（ｆｌｕｏｃｏｒｉｔｉｎ）ブチル、フルオコルトロン、フロオロコルチゾン、フルオロメトロン、フルペロロン、フルプレドニデン、フルプレドニデンアセテート、フルプレドニソロン、フルチカゾン、フルチカゾンプロピオネート、ハルシノニド、ハロメタゾン、ヒドロコルチゾン、酢酸ヒドロコルチゾン、ヒドロコルチゾンアセポナート、ヒドロコルチゾンブテプラート、酪酸ヒドロコルチゾン、ロテプレドノール、メプレドニゾン、６ａ－メチルプレドニゾロン、、メチルプレドニゾロン、メチルプレドニゾロンアセテート、メチルプレドニゾロンアセポナート、モメタゾン、モメタゾンフロアート、モメタゾンフロアート一水和物、パラメタゾン、プレドニカルベート、プレドニゾロン、プレドニゾン、プレドニリデン、リメキソロン、チキソコルトール、トリアムシノロン、トリアムシノロンアセトニド、およびウロベタゾールからなる群から選択される、グルココルチコイドステロイドから形成され得る。

【０２８３】

いくつかの実施形態では、ステロイドは、グルココルチコイドステロイドであり、そして、薬物二量体は、式（ＸＸＶ）：

【０２８４】

【化１０５】



によって、さらに説明され、式中、Ｃ$_1$とＣ$_2$との間の結合は、一重結合または二重結合であり；Ｒ$_1$は、Ｈまたはハロゲン原子を表わし；Ｒ$_5$は、Ｈ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、またはハロゲン原子を表わし；Ｒ$_6$は、Ｈまたはハロゲン原子を表わし；Ｒ$_{10}$は、Ｈ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、ＯＨ、または＝ＣＨ$_2$を表わし；Ｒ$_{10b}$は、Ｈ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、ＯＨ、＝ＣＨ$_2$を表わすか、または存在しておらず；Ｒ$_{12}$は、Ｈ、ＯＨ、随意に置換された－Ｃ（Ｏ）Ｃ$_{1-6}$アルキル、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_2$ＯＣ（Ｏ）Ｃ$_{1-6}$アルキル、随意に置換された－ＯＣ（Ｏ）Ｃ$_{1-6}$アルキル、または－ＯＣ（Ｏ）Ｐｈを表わし；または、Ｒ$_{10}$およびＲ$_{11}$は、それらが付けられるカーボンと共に得られ、随意に置換された環状アセタールまたは随意に置換されたシヘテロシクリルを形成し；Ｒ$_{15}$は、Ｈ、ＯＨ、＝Ｏ、またはハロゲン原子を表わし；Ｒ$_{16}$は、Ｈまたはハロゲン原子を表わし；Ｌは、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－（Ｒ^A）－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）－ＯＣ（Ｏ）－（Ｒ^A）－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｃ（Ｏ）－、または－Ｃ（Ｏ）－（Ｒ^B）－Ｃ（Ｏ）Ｏ－（Ｒ^A）－ＯＣ（Ｏ）－（Ｒ^B）－Ｃ（Ｏ）－であり；ＲＡは、Ｃ$_{1-20}$アルキレン、１～２０の原子の直鎖または分岐のヘテロアルキレン、直鎖または分岐のＣ$_{2-20}$アルケニレン、直鎖または分岐のＣ$_{2-20}$アルキニレン、Ｃ$_{5-10}$アリーレン、３～１０の原子の環状系から選択されるか、または、Ｏ－（Ｒ^A）－Ｏは、ポリオールのラジカルであり、かつ、少なくとも１つの遊離ヒドロキシル基を含むか、または、Ｏ（Ｒ^A）－Ｏは、－Ｏ（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_n$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－、－Ｏ（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_m$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－、または－Ｏ（ＣＨ$_2$ＣＨ（ＣＨ$_3$）Ｏ）$_p$ＣＨ$_2$ＣＨ（ＣＨ$_3$）Ｏ－から選択され；ｎ、ｍ、およびｐは、１から１０までの整数であり；および、各Ｒ^{B}は、Ｃ$_{1-20}$アルキレン、１～２０の原子の直鎖または分岐のヘテロアルキレン、直鎖または分岐のＣ$_{2-20}$アルケニレン、直鎖または分岐のＣ$_{2-20}$アルキニレン、Ｃ$_{5-10}$アリーレン、３～１０の原子の環状系から、別々に選択される。式（ＸＸＶ）の薬物二量体は、アルクロメタゾン、ベクロメタゾン、ベタメタゾン、安息香酸ベタメタゾン、吉草酸ベタメタゾン、

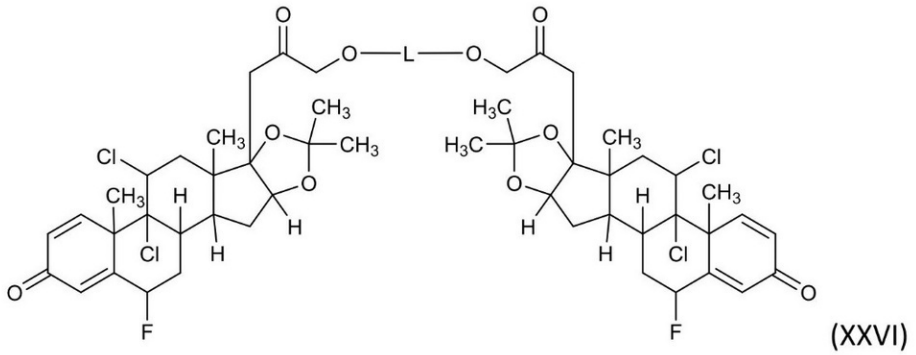
ブデソニド、コルチゾール、コルチゾン、デソニド、デスオキシメタゾン、デスオキシコルトン、デスオキシメタゾン、デキサメサゾン、ジフロラゾン、ジフルコルトロン、ジフルオロコルトロン、フルクロロロン、フルクロロロンアセトニド、フルドロキシコルチド、フルメタゾン（ｆｌｕｍｅｔａｓｏｎｅ）、フルメタゾン（ｆｌｕｍｅｔｈａｓｏｎｅ）、フルニソリド、フルニソリド、フルオシノロン、フルオシノロンアセトニド、フルオコルトロン、フロオロコルチゾン、フルプレドニデン、フルプレドニソロン、ハロメタゾン、ヒドロコルチゾン、酪酸ヒドロコルチゾン、メプレドニゾン、６ａ－メチルプレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、パラメタゾン、プレドニゾロン、プレドニゾン、プレドニリデン、トリアムシノロン、およびトリアムシノロンアセトニドからなる群から選択される、グルココルチコイドステロイドから形成され得る。

【０２８５】

いくつかの実施形態では、ステロイドは、グルココルチコイドステロイドであり、そして、薬物二量体は、式（ＸＸＶＩ）：

【０２８６】

【化１０６】



(XXVI)

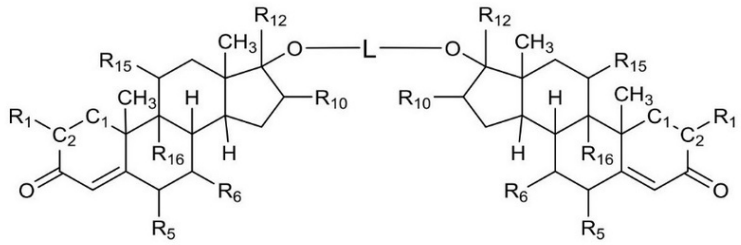
によって、さらに説明され、式中、Ｌは、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－（Ｒ^{A}）－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）－ＯＣ（Ｏ）－（Ｒ^{A}）－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｃ（Ｏ）－、または－Ｃ（Ｏ）－（Ｒ^{B}）－Ｃ（Ｏ）Ｏ－（Ｒ^{A}）－ＯＣ（Ｏ）－（Ｒ^{B}）－Ｃ（Ｏ）－であり；ＲＡは、Ｃ$_{1-20}$アルキレン、１～２０の原子の直鎖または分岐のヘテロアルキレン、直鎖または分岐のＣ$_{2-20}$アルケニレン、直鎖または分岐のＣ$_{2-20}$アルキニレン、Ｃ$_{5-10}$アリーレン、３～１０の原子の環状系から選択されるか、または、Ｏ－（Ｒ^{A}）－Ｏは、ポリオールのラジカルであり、かつ、少なくとも１つの遊離ヒドロキシル基を含むか、または、Ｏ－（Ｒ^{A}）－Ｏは、－Ｏ（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_n$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－、－Ｏ（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_m$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－、または－Ｏ（ＣＨ$_2$ＣＨ（ＣＨ$_3$）Ｏ）$_p$ＣＨ$_2$ＣＨ（ＣＨ$_3$）Ｏ－から選択され；ｎ、ｍ、およびｐは、１から１０までの整数であり；および、各Ｒ^{B}は、Ｃ$_{1-20}$アルキレン、１～２０の原子の直鎖または分岐のヘテロアルキレン、直鎖または分岐のＣ$_{2-20}$アルケニレン、直鎖または分岐のＣ$_{2-20}$アルキニレン、Ｃ$_{5-10}$アリーレン、３～１０の原子の環状系から、別々に選択される。式（ＸＸＶＩ）の薬物二量体は、グルココルチコイドステロイド・フルクロロロンアセトニドから形成され得る。

【０２８７】

いくつかの実施形態では、ステロイドは、グルココルチコイドステロイドであり、そして、薬物二量体は、式（ＸＸＶＩＩ）：

【０２８８】

【化１０７】



(XXVII)

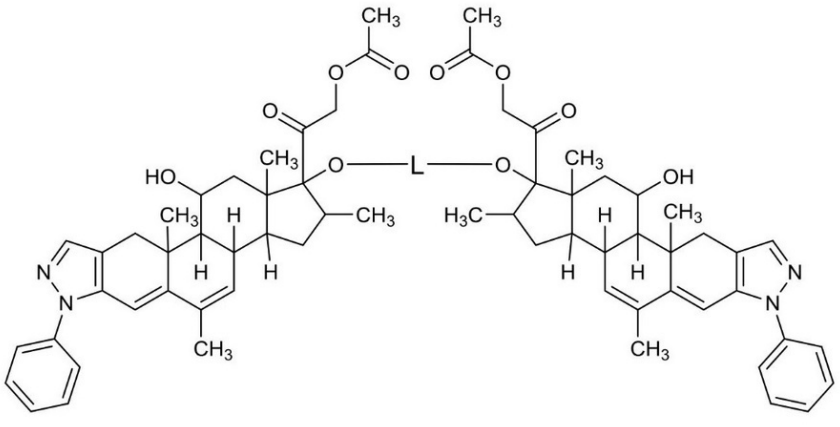
によって、さらに説明され、式中、C_1とC_2との間の結合は、一重結合または二重結合であり；R_1は、Hまたはハロゲン原子を表わし；R_5は、H、ハロゲン原子、またはCH_3を表わし；R_6は、H、ハロゲン原子を表わし；R_{10}は、H、OH、CH_3、または＝CH_2を表わし；R_{12}は、随意に置換された－C（O）C_{1-6}アルキル、－C（O）CH_2OC（O）C_{1-6}アルキル、または－C（O）SCH_2Fを表わし；R_{15}は、OHまたは＝Oを表わし；R_{16}は、Hまたはハロゲン原子を表わし；Lは、－C（O）O－（R^A）－OC（O）－、－C（O）－OC（O）－（R^A）－C（O）O－C（O）－、または－C（O）－（R^B）－C（O）O－（R^A）－OC（O）－（R^B）－C（O）－であり；RAは、C_{1-20}アルキレン、１～２０の原子の直鎖または分岐のヘテロアルキレン、直鎖または分岐のC_{2-20}アルケニレン、直鎖または分岐のC_{2-20}アルキニレン、C_{5-10}アリーレン、３～１０の原子の環状系から選択されるか、または、O－（R^A）－Oは、ポリオールのラジカルであり、かつ、少なくとも１つの遊離ヒドロキシル基を含むか、または、O－（R^A）－Oは、－O（CH_2CH_2O）$_n$$CH_2CH_2O$－、－O（$CH_2CH_2CH_2CH_2O$）$_m$$CH_2CH_2CH_2CH_2O$－、または－O（$CH_2CH$（$CH_3$）O）$_p$$CH_2CH$（$CH_3$）O－から選択され；n、m、およびpは、１から１０までの整数であり；および、各R^Bは、C_{1-20}アルキレン、１～２０の原子の直鎖または分岐のヘテロアルキレン、直鎖または分岐のC_{2-20}アルケニレン、直鎖または分岐のC_{2-20}アルキニレン、C_{5-10}アリーレン、３～１０の原子の環状系から、別々に選択される。式（ＸＸＶＩＩ）の薬物二量体は、アルクロメタゾン、ベクロメタゾン、ベタメタゾン、クロベタゾール、クロベタゾン、コルチゾール、コルチゾン、デキサメサゾン、ジフロラゾン、フルクロロロン、フルメタゾン（ｆｌｕｍｅｔａｓｏｎｅ）、フルメタゾン（ｆｌｕｍｅｔｈａｓｏｎｅ）、フルメタゾンピバレート、フルオシノロン、フロオロコルチゾン、フルオロメトロン、フルペロロン、フルプレドニデン、フルプレドニデンアセテート、フルプレドニソロン、フルチカゾン、ハロメタゾン、ヒドロコルチゾン、酢酸ヒドロコルチゾン、酪酸ヒドロコルチゾン、メプレドニゾン、６ａ－メチルプレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、メチルプレドニゾロンアセテート、モメタゾン、パラメタゾン、プレドニゾロン、プレドニゾン、プレドニリデン、チキソコルトール、トリアムシノロン、およびウロベタゾールからなる群から選択されるグルココルチコイドステロイドから形成され得る。

【０２８９】

いくつかの実施形態では、ステロイドは、グルココルチコイドステロイドであり、そして、薬物二量体は、式（ＸＸＶＩＩＩ）：

【０２９０】

【化１０８】



(XXVIII)

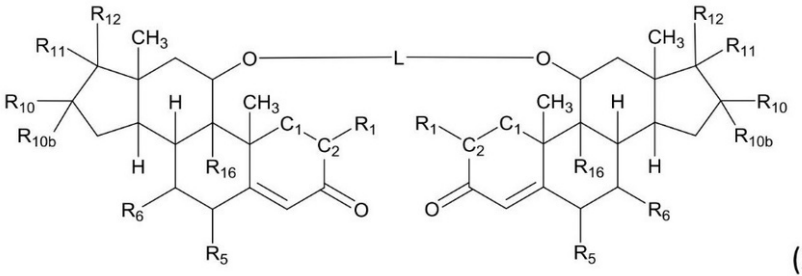
によって、さらに説明され、式中、Ｌは、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－（Ｒ^{A}）－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）－ＯＣ（Ｏ）－（Ｒ^{A}）－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｃ（Ｏ）－、または－Ｃ（Ｏ）－（Ｒ^{B}）－Ｃ（Ｏ）Ｏ－（Ｒ^{A}）－ＯＣ（Ｏ）－（Ｒ^{B}）－Ｃ（Ｏ）－であり；ＲＡは、Ｃ$_{1-20}$アルキレン、１～２０の原子の直鎖または分岐のヘテロアルキレン、直鎖または分岐のＣ$_{2-20}$アルケニレン、直鎖または分岐のＣ$_{2-20}$アルキニレン、Ｃ$_{5-10}$アリーレン、３～１０の原子の環状系から選択されるか、または、Ｏ－（Ｒ^{A}）－Ｏは、ポリオールのラジカルであり、かつ、少なくとも１つの遊離ヒドロキシル基を含むか、または、Ｏ－（Ｒ^{A}）－Ｏは、－Ｏ（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_n$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－、－Ｏ（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_m$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－、または－Ｏ（ＣＨ$_2$ＣＨ（ＣＨ$_3$）Ｏ）$_p$ＣＨ$_2$ＣＨ（ＣＨ$_3$）Ｏ－から選択され；ｎ、ｍ、およびｐは、１から１０までの整数であり；および、各Ｒ^{B}は、Ｃ$_{1-20}$アルキレン、１～２０の原子の直鎖または分岐のヘテロアルキレン、直鎖または分岐のＣ$_{2-20}$アルケニレン、直鎖または分岐のＣ$_{2-20}$アルキニレン、Ｃ$_{5-10}$アリーレン、３～１０の原子の環状系から、別々に選択される。式（ＸＸＶＩＩＩ）の薬物二量体は、グルココルチコイドステロイドコルチバゾールから形成され得る。

【０２９１】

いくつかの実施形態では、ステロイドは、グルココルチコイドステロイドであり、そして、薬物二量体は、式（ＸＸＩＸ）：

【０２９２】

【化１０９】



(XXIX)

によって、さらに説明され、式中、Ｃ$_1$とＣ$_2$との間の結合は、一重結合または二重結合であり；Ｒ$_1$は、Ｈまたはハロゲン原子を表わし；Ｒ$_5$は、Ｈ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、またはハロゲン原子を表わし；Ｒ$_6$は、Ｈまたはハロゲン原子を表わし；Ｒ$_{10}$は、Ｈ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、ＯＨ、または＝ＣＨ$_2$を表わし；Ｒ$_{10b}$は、Ｈ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、ＯＨ、または＝ＣＨ$_2$を表わすか、または存在しておらず；Ｒ$_{11}$は、Ｈ、ＯＨ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、随意に置換された－Ｃ（Ｏ）Ｃ$_{1-6}$アルキル、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_2$ＯＣ（Ｏ）Ｃ$_{1-6}$アルキル、随意に置換された－ＯＣ（Ｏ）Ｃ$_{1-6}$アルキル、－ＯＣ（Ｏ）Ｐｈ、－ＯＣ（Ｏ）ヘテロシクリル、－ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_2$ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）ＯＨ、

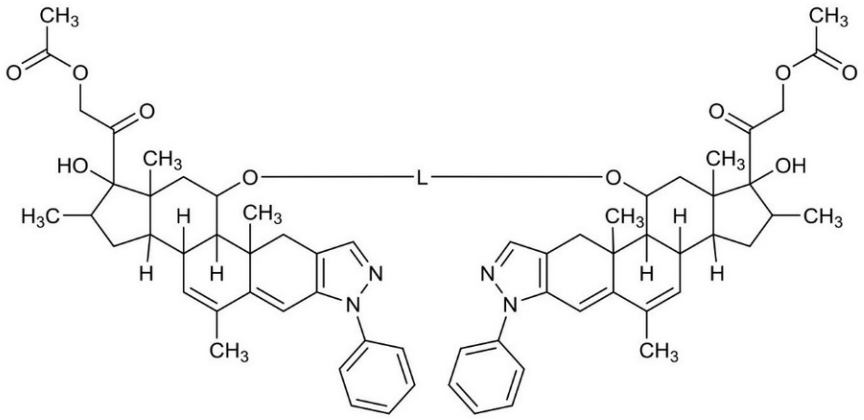
－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）ＯＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ（Ｏ）ＳＣＨ$_2$Ｆ、または－ＯＣ（Ｏ）ＯＣ$_{1-6}$アルキルを表わし；または、Ｒ$_{10}$およびＲ$_{11}$は、それらが付けられるカーボンと共に得られ、随意に置換された環状アセタールまたは随意に置換されたシヘテロシクリルを形成し；Ｒ$_{12}$は、Ｈ、ＯＨ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、随意に置換された－Ｃ（Ｏ）Ｃ$_{1-6}$アルキル、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_2$ＯＣ（Ｏ）Ｃ$_{1-6}$アルキル、随意に置換された－ＯＣ（Ｏ）Ｃ$_{1-6}$アルキル、－ＯＣ（Ｏ）Ｐｈ、－ＯＣ（Ｏ）ヘテロシクリル、－ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_2$ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）ＯＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ（Ｏ）ＳＣＨ$_2$Ｆ、または－ＯＣ（Ｏ）ＯＣ$_{1-6}$アルキルを表わし；または、Ｒ$_{10}$およびＲ$_{12}$は、それらが付けられるカーボンと共に得られ、随意に置換された環状アセタールまたは随意に置換されたシヘテロシクリルを形成し；Ｒ$_{16}$は、ＨまたはハロゲンＨ原子を表わし；Ｌは、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－（Ｒ^A）－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）－ＯＣ（Ｏ）－（Ｒ^A）－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｃ（Ｏ）－、または－Ｃ（Ｏ）－（Ｒ^B）－Ｃ（Ｏ）Ｏ－（Ｒ^A）－ＯＣ（Ｏ）－（Ｒ^B）－Ｃ（Ｏ）－であり；ＲＡは、Ｃ$_{1-20}$アルキレン、１～２０の原子の直鎖または分岐のヘテロアルキレン、直鎖または分岐のＣ$_{2-20}$アルケニレン、直鎖または分岐のＣ$_{2-20}$アルキニレン、Ｃ$_{5-10}$アリーレン、３～１０の原子の環状系から選択されるか、または、Ｏ－（Ｒ^A）－Ｏは、ポリオールのラジカルであり、かつ、少なくとも１つの遊離ヒドロキシル基を含むか、または、Ｏ－（Ｒ^A）－Ｏは、－Ｏ（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_n$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ、－Ｏ（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_m$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－、または－Ｏ（ＣＨ$_2$ＣＨ（ＣＨ$_3$）Ｏ）$_p$ＣＨ$_2$ＣＨ（ＣＨ$_3$）Ｏ－から選択され；ｎ、ｍ、およびｐは、１から１０までの整数であり；および、各Ｒ^{B}は、Ｃ$_{1-20}$アルキレン、１～２０の原子の直鎖または分岐のヘテロアルキレン、直鎖または分岐のＣ$_{2-20}$アルケニレン、直鎖または分岐のＣ$_{2-20}$アルキニレン、Ｃ$_{5-10}$アリーレン、３～１０の原子の環状系から、別々に選択される。式（ＸＸＩＸ）の薬物二量体は、メドリゾン、アルクロメタゾン、ジプロピオン酸アルクロメタゾン、アムシノニド、ベクロメタゾン、ジプロピオン酸ベクロメタゾン、ベタメタゾン、安息香酸ベタメタゾン、吉草酸ベタメタゾン、ブデソニド、シクレソニド、クロベタゾール、クロベタゾールブチラート、プロピオン酸クロベタゾール、クロベタゾン、クロコルトロン、コルチゾール、コルチゾン、コルチバゾール、デフラザコート、デソニド、デスオキシメタゾン、デスオキシコルトン、デスオキシメタゾン、デキサメサゾン、ジフロラゾン、酢酸ジフロラゾン、ジフルコルトロン、吉草酸ジフルコルトロン、ジフルオロコルトロン、ジフルプレドナート、フルクロロロンアセトニド、フルドロキシコルチド、フルメタゾン（ｆｌｕｍｅｔａｓｏｎｅ）、フルメタゾン（ｆｌｕｍｅｔｈａｓｏｎｅ）、フルメタゾンピバレート、フルニソリド、フルニソリド、フルオシノロン、フルオシノロンアセトニド、フルオシノニド、フルオコルチン、フルオコルチン（ｆｌｕｏｃｏｒｉｔｉｎ）ブチル、フルオコルトロン、フロオロコルチゾン、フルオロメトロン、フルペロロン、フルプレドニデン、フルプレドニデンアセテート、フルプレドニソロン、フルチカゾン、フルチカゾンプロピオネート、ホルモコータル、ハルシノニド、ハロメタゾン、ヒドロコルチゾン、酢酸ヒドロコルチゾン、ヒドロコルチゾンアセポナート、ヒドロコルチゾンブテプラート、酪酸ヒドロコルチゾン、ロテプレドノール、メプレドニゾン、６ａ－メチルプレドニゾロン、、メチルプレドニゾロン、メチルプレドニゾロンアセテート、メチルプレドニゾロンアセポナート、モメタゾン、モメタゾンフロアート、モメタゾンフロアート一水和物、パラメタゾン、プレドニカルベート、プレドニゾロン、プレドニゾン、プレドニリデン、リメキソロン、チキソコルトール、トリアムシノロン、トリアムシノロンアセトニド、およびウロベタゾールからなる群から選択される、グルココルチコイドステロイドから形成され得る。

【０２９３】

いくつかの実施形態では、ステロイドは、グルココルチコイドステロイドであり、そして、薬物二量体は、式（ＸＸＸ）：

【０２９４】

【化１１０】



(XXX)

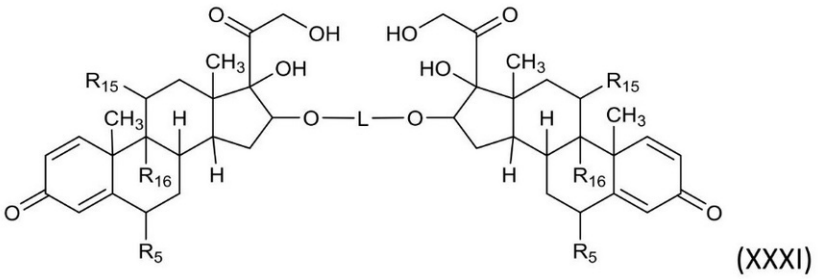
によって、さらに説明され、式中、Ｌは、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－（Ｒ^{A}）－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）－ＯＣ（Ｏ）－（Ｒ^{A}）－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｃ（Ｏ）－、または－Ｃ（Ｏ）－（Ｒ^{B}）－Ｃ（Ｏ）Ｏ－（Ｒ^{A}）－ＯＣ（Ｏ）－（Ｒ^{B}）－Ｃ（Ｏ）－であり；ＲＡは、Ｃ$_{1-20}$アルキレン、１～２０の原子の直鎖または分岐のヘテロアルキレン、直鎖または分岐のＣ$_{2-20}$アルケニレン、直鎖または分岐のＣ$_{2-20}$アルキニレン、Ｃ$_{5-10}$アリーレン、３～１０の原子の環状系から選択されるか、または、Ｏ－（Ｒ^{A}）－Ｏは、ポリオールのラジカルであり、かつ、少なくとも１つの遊離ヒドロキシル基を含むか、または、Ｏ－（Ｒ^{A}）－Ｏは、－Ｏ（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_n$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－、－Ｏ（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_m$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－、または－Ｏ（ＣＨ$_2$ＣＨ（ＣＨ$_3$）Ｏ）$_p$ＣＨ$_2$ＣＨ（ＣＨ$_3$）Ｏ－から選択され；ｎ、ｍ、およびｐは、１から１０までの整数であり；および、各Ｒ^{B}は、Ｃ$_{1-20}$アルキレン、１～２０の原子の直鎖または分岐のヘテロアルキレン、直鎖または分岐のＣ$_{2-20}$アルケニレン、直鎖または分岐のＣ$_{2-20}$アルキニレン、Ｃ$_{5-10}$アリーレン、３～１０の原子の環状系から、別々に選択される。式（ＸＸＸ）の薬物二量体は、グルココルチコイドステロイド・コルチバゾールから形成され得る。

【０２９５】

いくつかの実施形態では、ステロイドは、グルココルチコイドステロイドであり、そして、薬物二量体は、式（ＸＸＸＩ）：

【０２９６】

【化１１１】



(XXXI)

によって、さらに説明され、式中、Ｒ$_5$は、Ｈまたはハロゲン原子を表わし；Ｒ$_{15}$は、ハロゲン原子またはＯＨを表わし；Ｒ$_{16}$は、Ｈまたはハロゲン原子を表わし；Ｌは、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－（Ｒ^{A}）－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）－ＯＣ（Ｏ）－（Ｒ^{A}）－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｃ（Ｏ）－、または－Ｃ（Ｏ）－（Ｒ^{B}）－Ｃ（Ｏ）Ｏ－（Ｒ^{A}）－ＯＣ（Ｏ）－（Ｒ^{B}）－Ｃ（Ｏ）－であり；ＲＡは、Ｃ$_{1-20}$アルキレン、１～２０の原子の直鎖または分岐のヘテロアルキレン、直鎖または分岐のＣ$_{2-20}$アルケニレン、直鎖または分岐のＣ$_{2-20}$アルキニレン、Ｃ$_{5-10}$アリーレン、３～１０の原子の環状系から選択される

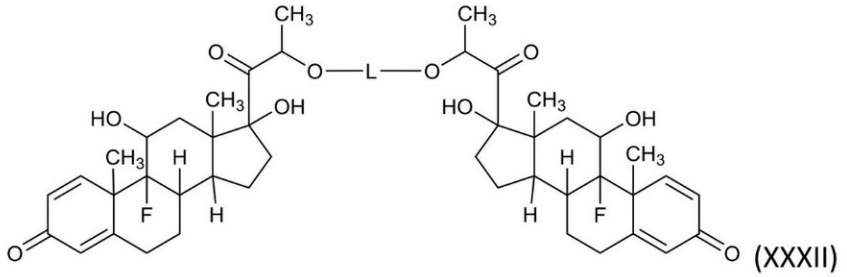
か、または、Ｏ－（Ｒ^{A}）－Ｏは、ポリオールのラジカルであり、かつ、少なくとも１つの遊離ヒドロキシル基を含むか、または、Ｏ－（Ｒ^{A}）－Ｏは、－Ｏ（ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｏ）$_{n}$ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｏ－、－Ｏ（ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｏ）$_{m}$ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｏ－、または－Ｏ（ＣＨ$_{2}$ＣＨ（ＣＨ$_{3}$）Ｏ）$_{p}$ＣＨ$_{2}$ＣＨ（ＣＨ$_{3}$）Ｏ－から選択され；ｎ、ｍ、およびｐは、１から１０までの整数であり；および、各Ｒ^{B}は、Ｃ$_{1-20}$アルキレン、１～２０の原子の直鎖または分岐のヘテロアルキレン、直鎖または分岐のＣ$_{2-20}$アルケニレン、直鎖または分岐のＣ$_{2-20}$アルキニレン、Ｃ$_{5-10}$アリーレン、３～１０の原子の環状系から、別々に選択される。式（ＸＸＩ）の薬物二量体は、フルクロロロン、フルオシノロン、およびトリアムシノロンからなる群から選択される、グルココルチコイドステロイドから形成され得る。

【０２９７】

いくつかの実施形態では、ステロイドは、グルココルチコイドステロイドであり、そして、薬物二量体は、式（ＸＸＸＩＩ）：

【０２９８】

【化１１２】



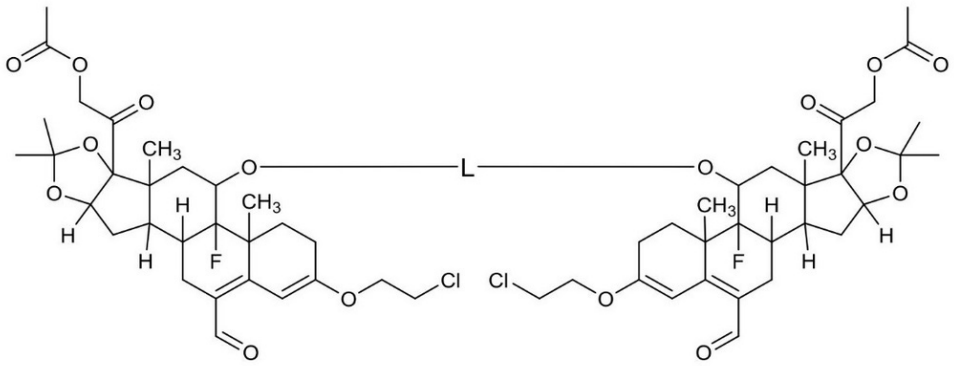
によって、さらに説明され、式中、Ｌは、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－（Ｒ^{A}）－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）－ＯＣ（Ｏ）－（Ｒ^{A}）－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｃ（Ｏ）－、または－Ｃ（Ｏ）－（Ｒ^{B}）－Ｃ（Ｏ）Ｏ－（Ｒ^{A}）－ＯＣ（Ｏ）－（Ｒ^{B}）－Ｃ（Ｏ）－であり；ＲＡは、Ｃ$_{1-20}$アルキレン、１～２０の原子の直鎖または分岐のヘテロアルキレン、直鎖または分岐のＣ$_{2-20}$アルケニレン、直鎖または分岐のＣ$_{2-20}$アルキニレン、Ｃ$_{5-10}$アリーレン、３～１０の原子の環状系から選択されるか、または、Ｏ－（Ｒ^{A}）－Ｏは、ポリオールのラジカルであり、かつ、少なくとも１つの遊離ヒドロキシル基を含むか、または、Ｏ－（Ｒ^{A}）－Ｏは、－Ｏ（ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｏ）$_{n}$ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｏ－、－Ｏ（ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｏ）$_{m}$ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｏ－、または－Ｏ（ＣＨ$_{2}$ＣＨ（ＣＨ$_{3}$）Ｏ）$_{p}$ＣＨ$_{2}$ＣＨ（ＣＨ$_{3}$）Ｏ－から選択され；ｎ、ｍ、およびｐは、１から１０までの整数であり；および、各Ｒ^{B}は、Ｃ$_{1-20}$アルキレン、１～２０の原子の直鎖または分岐のヘテロアルキレン、直鎖または分岐のＣ$_{2-20}$アルケニレン、直鎖または分岐のＣ$_{2-20}$アルキニレン、Ｃ$_{5-10}$アリーレン、３～１０の原子の環状系から、別々に選択される。式（ＸＸＩＩ）の薬物二量体は、フルペロロンから形成され得る。

【０２９９】

いくつかの実施形態では、ステロイドは、グルココルチコイドステロイドであり、そして、薬物二量体は、式（ＸＸＩＩＩ）：

【０３００】

【化１１３】



(XXXIII)

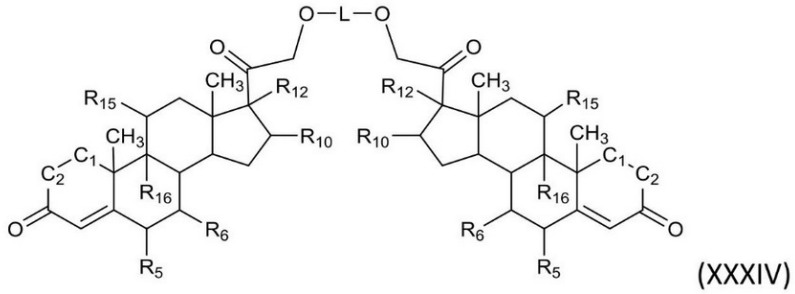
によって、さらに説明され、式中、Ｌは、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－（Ｒ^{A}）－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）－ＯＣ（Ｏ）－（Ｒ^{A}）－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｃ（Ｏ）－、または－Ｃ（Ｏ）－（Ｒ^{B}）－Ｃ（Ｏ）Ｏ－（Ｒ^{A}）－ＯＣ（Ｏ）－（Ｒ^{B}）－Ｃ（Ｏ）－であり；ＲＡは、Ｃ$_{1-20}$アルキレン、１～２０の原子の直鎖または分岐のヘテロアルキレン、直鎖または分岐のＣ$_{2-20}$アルケニレン、直鎖または分岐のＣ$_{2-20}$アルキニレン、Ｃ$_{5-10}$アリーレン、３～１０の原子の環状系から選択されるか、または、Ｏ－（Ｒ^{A}）－Ｏは、ポリオールのラジカルであり、かつ、少なくとも１つの遊離ヒドロキシル基を含むか、または、Ｏ－（Ｒ^{A}）－Ｏは、－Ｏ（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_n$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－、－Ｏ（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_m$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－、または－Ｏ（ＣＨ$_2$ＣＨ（ＣＨ$_3$）Ｏ）$_p$ＣＨ$_2$ＣＨ（ＣＨ$_3$）Ｏ－から選択され；ｎ、ｍ、およびｐは、１から１０までの整数であり；および、各Ｒ^{B}は、Ｃ$_{1-20}$アルキレン、１～２０の原子の直鎖または分岐のヘテロアルキレン、直鎖または分岐のＣ$_{2-20}$アルケニレン、直鎖または分岐のＣ$_{2-20}$アルキニレン、Ｃ$_{5-10}$アリーレン、３～１０の原子の環状系から、別々に選択される。式（ＸＸＩＩＩ）の薬物二量体は、ホルモコータルから形成され得る。

【０３０１】

特定の実施形態では、ステロイドは、コルチコステロイドであり、そして、薬物二量体は、式（ＸＸＩＶ）：

【０３０２】

【化１１４】

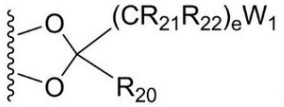


(XXXIV)

によって、さらに説明され、式中、Ｃ$_1$とＣ$_2$との間の結合は、二重結合または一重結合であり；Ｒ$_{16}$は、Ｈまたはハロゲン原子を表わし；Ｒ$_5$は、Ｈ、ＣＨ$_3$、またはハロゲン原子を表わし；Ｒ$_{12}$は、Ｈまたはハロゲン原子を表わし；Ｒ$_{15}$は、＝ＯまたはＯＨを表わし；Ｒ$_{12}$およびＲ$_{10}$は各々、－Ｈ、Ｃ$_{1-10}$アルキル、－ＯＨ、－Ｏ－アシルを別々に表わすか、または、Ｒ$_{12}$およびＲ$_{10}$は組み合わせで、式（ＸＶＩＩＩ－ａ）の環状アセタールを形成し、

【０３０３】

【化１１５】



(XXXIV-a)

式中、ｅは、０～６の整数であり、R_{20}、R_{21}、およびR_{22}は各々、ＨまたはC_{1-10}アルキルを別々に表わし；W_1は、ＨまたはCH_3を表わし；Ｌは、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－（R^A）－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）－ＯＣ（Ｏ）－（R^A）－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｃ（Ｏ）－、または－Ｃ（Ｏ）－（R^B）－Ｃ（Ｏ）Ｏ－（R^A）－ＯＣ（Ｏ）－（R^B）－Ｃ（Ｏ）－であり；ＲＡは、C_{1-20}アルキレン、１～２０の原子の直鎖または分岐のヘテロアルキレン、直鎖または分岐のC_{2-20}アルケニレン、直鎖または分岐のC_{2-20}アルキニレン、C_{5-10}アリーレン、３～１０の原子の環状系から選択されるか、または、Ｏ－（R^A）－Ｏは、ポリオールのラジカルであり、かつ、少なくとも１つの遊離ヒドロキシル基を含むか、または、Ｏ－（R^A）－Ｏは、－Ｏ（CH_2CH_2O）$_n$$CH_2CH_2$Ｏ－、－Ｏ（$CH_2CH_2CH_2CH_2O$）$_m$$CH_2CH_2CH_2CH_2$Ｏ－、または－Ｏ（$CH_2CH(CH_3)O$）$_p$$CH_2CH(CH_3)$Ｏ－から選択され；ｎ、ｍ、およびｐは、１から１０までの整数であり；および、各R^Bは、C_{1-20}アルキレン、１～２０の原子の直鎖または分岐のヘテロアルキレン、直鎖または分岐のC_{2-20}アルケニレン、直鎖または分岐のC_{2-20}アルキニレン、C_{5-10}アリーレン、３～１０の原子の環状系から、別々に選択される。式（ＸＸＩＶ）の薬物二量体は、アルクロメタゾン、ベクロメタゾン、ベタメタゾン、吉草酸ベタメタゾン、ブデソニド、クロロプレドニゾン、クロプレドノール、コルチコステロン、コルチゾン、デソニド、デスオキシメラゾン（ｄｅｓｏｘｉｍｅｒａｓｏｎｅ）、デキサメサゾン、ジフロラゾン、ジフルコルトロン、エノキソロン、フルクロロニド、フルメタゾン、フルニソリド、フルオシノロンアセトニド、フルオコルトロン、フルプレドニソロン、フルドロキシコルチド（ｆｌｕｒａｎｄｒｅｎｏｌｉｄｅ）、ハロメタゾン、ヒドロコルチゾン、酪酸ヒドロコルチゾン、メプレドニゾン、メチルプレドニゾロン（ｍｅｔｈｙｌｐｒｅｄｎｉｃｏｌｏｎｅ）、パラメタゾン、プレドニゾロン、プレドニゾン、プレドニバル（ｐｒｅｄｎｉｖａｌ）、プレドニリデン、トリアムシノロン、およびトリアムシノロンアセトニドからなる群から選択される、コルチコステロイドから形成され得る。

【０３０４】

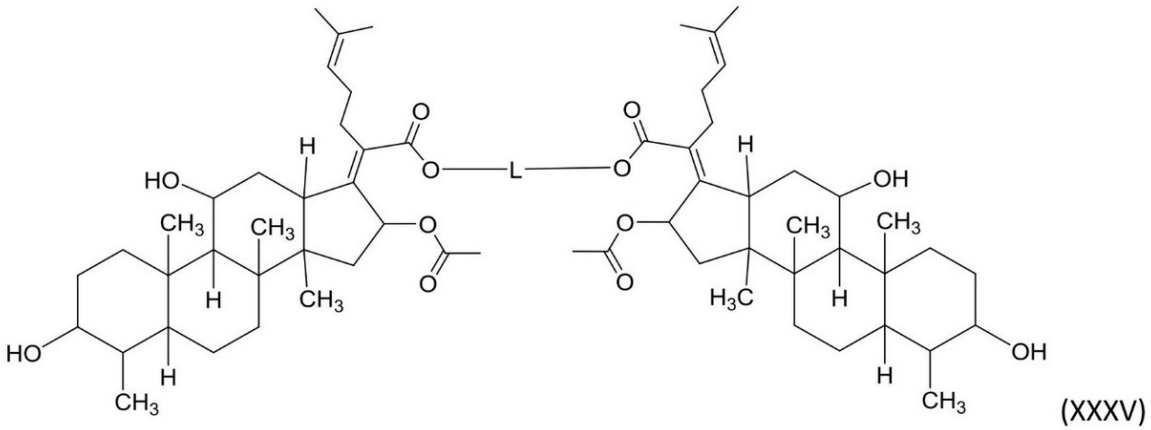
上記の式（ＩＩ）－（ＸＸＸＩＶ）のいずれかでは、Ｏ－（R^A）－Ｏは、シクリトール、および糖アルコール、またはグリセリンから形成されたポリオールのラジカルであり得るか；または、Ｏ－（R^A）－Ｏは、アルカンジオール（例えばC_{1-10}アルカンジオール）、ジエチレングリコール、トリエチレングリコール、テトラエチレングリコール、またはペンタエチレングリコールから形成されたラジカルであり得る。

【０３０５】

いくつかの実施形態では、ステロイドは、コルチコステロイドであり、そして、薬物二量体は、式（ＸＸＸＶ）：

【０３０６】

【化１１６】



(XXXV)

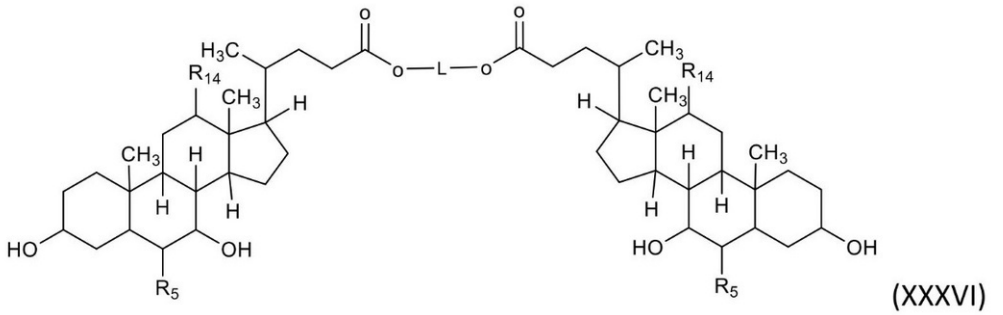
によって、さらに説明され、式中、Ｌは、－Ｃ（Ｏ）－（Ｒ^{A}）－Ｃ（Ｏ）－、－（Ｒ^{A}）－、または－Ｃ（Ｏ）－Ｏ－（Ｒ^{A}）－Ｏ－Ｃ（Ｏ）－であり、および、ＲＡは、Ｃ$_{1-20}$アルキレン、１～２０の原子の直鎖または分岐のヘテロアルキレン、直鎖または分岐のＣ$_{2-20}$アルケニレン、直鎖または分岐のＣ$_{2-20}$アルキニレン、Ｃ$_{5-10}$アリーレン、３～１０の原子の環状系から選択されるか、または、Ｌは、－Ｏ－（Ｒ^{A}）－Ｏ－および、ＲＡは、Ｃ$_{1-20}$アルキレン、１～２０の原子の直鎖または分岐のヘテロアルキレン、直鎖または分岐のＣ$_{2-20}$アルケニレン、直鎖または分岐のＣ$_{2-20}$アルキニレン、Ｃ$_{5-10}$アリーレン、３～１０の原子の環状系から選択されるか、または、Ｏ－（Ｒ^{A}）－Ｏは、ポリオールのラジカルであり、かつ、少なくとも１つの遊離ヒドロキシル基を含むか、または、Ｏ－（Ｒ^{A}）－Ｏは、Ｏ（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_n$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－、－Ｏ（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_m$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－、および－Ｏ（ＣＨ$_2$ＣＨ（ＣＨ$_3$）Ｏ）$_p$ＣＨ$_2$ＣＨ（ＣＨ$_3$）Ｏ－から選択され；および、ｎ、ｍ、およびｐは、１から１０までの整数である。式（ＸＸＸＶ）の薬物二量体は、フシジン酸から形成され得る。

【０３０７】

いくつかの実施形態では、ステロイドは、コルチコステロイドであり、そして、薬物二量体は、式（ＸＸＸＶＩ）：

【０３０８】

【化１１７】



(XXXVI)

によって、さらに説明され、式中、Ｒ$_5$は、ＨまたはＣ$_{1-6}$アルキルを表わし；Ｒ$_{14}$は、ＨまたはＯＨを表わし；および、Ｌは、－Ｃ（Ｏ）－（Ｒ^{A}）－Ｃ（Ｏ）－、－（Ｒ^{A}）－、または－Ｃ（Ｏ）－Ｏ－（Ｒ^{A}）－Ｏ－Ｃ（Ｏ）－であり、および、ＲＡは、Ｃ$_{1-20}$アルキレン、１～２０の原子の直鎖または分岐のヘテロアルキレン、直鎖または分岐のＣ$_{2-20}$アルケニレン、直鎖または分岐のＣ$_{2-20}$アルキニレン、Ｃ$_{5-10}$アリーレン、３～１０の原子の環状系から選択されるか、または、Ｌは、－Ｏ－（Ｒ^{A}）－Ｏ－および、ＲＡは、Ｃ$_{1-20}$アルキレン、１～２０の原子の直鎖または分岐のヘテロアルキレン、直鎖または分岐のＣ$_{2-20}$アルケニレン、直鎖または分岐のＣ$_{2-20}$アル

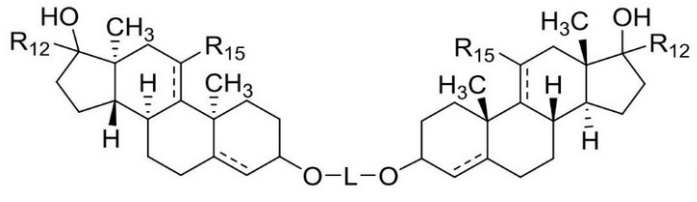
キニレン、Ｃ５－１０アリーレン、３～１０の原子の環状系から選択されるか、または、Ｏ－（ＲＡ）－Ｏは、ポリオールのラジカルであり、かつ、少なくとも１つの遊離ヒドロキシル基を含むか、または、Ｏ－（ＲＡ）－Ｏは、－Ｏ（ＣＨ２ＣＨ２Ｏ）ｎＣＨ２ＣＨ２Ｏ－、－Ｏ（ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２Ｏ）ｍＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２Ｏ－、および－Ｏ（ＣＨ２ＣＨ（ＣＨ３）Ｏ）ｐＣＨ２ＣＨ（ＣＨ３）Ｏ－から選択され；および、ｎ、ｍ、およびｐは、１から１０までの整数である。式（ＸＸＸＶＩ）の薬物二量体は、ケノデオキシコール酸、ウルソデオキシコール酸、またはオベチコール酸から形成され得る。

【０３０９】

いくつかの実施形態では、ステロイドは、抗血管新生ステロイドまたは眼内圧（ＩＯＰ）低下ステロイドであり、そして、薬物二量体は、式（ＸＸＸＶＩＩ）：

【０３１０】

【化１１８】



(XXXVII)

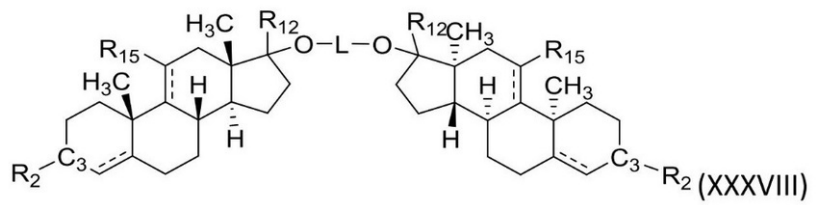
によって、さらに説明され、式中、Ｒ１２は、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ２ＯＣ（＝Ｏ）ＣＨ３、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ２ＯＨ、または－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ３を表わし；Ｒ１５は、ＨまたはＯＨを表わし；および、Ｌは、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－（ＲＡ）－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）－ＯＣ（Ｏ）－（ＲＡ）－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｃ（Ｏ）－、または－Ｃ（Ｏ）－（ＲＢ）－Ｃ（Ｏ）Ｏ－（ＲＡ）－ＯＣ（Ｏ）－（ＲＢ）－Ｃ（Ｏ）－であり；ＲＡは、Ｃ１－２０アルキレン、１～２０の原子の直鎖または分岐のヘテロアルキレン、直鎖または分岐のＣ２－２０アルケニレン、直鎖または分岐のＣ２－２０アルキニレン、Ｃ５－１０アリーレン、３～１０の原子の環状系から選択されるか、または、Ｏ－（ＲＡ）－Ｏは、ポリオールのラジカルであり、かつ、少なくとも１つの遊離ヒドロキシル基を含むか、または、Ｏ－（ＲＡ）－Ｏは、－Ｏ（ＣＨ２ＣＨ２Ｏ）ｎＣＨ２ＣＨ２Ｏ－、－Ｏ（ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２Ｏ）ｍＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２Ｏ－、または－Ｏ（ＣＨ２ＣＨ（ＣＨ３）Ｏ）ｐＣＨ２ＣＨ（ＣＨ３）Ｏ－から選択され；ｎ、ｍ、およびｐは、１から１０までの整数であり；および、各ＲＢは、Ｃ１－２０アルキレン、１～２０の原子の直鎖または分岐のヘテロアルキレン、直鎖または分岐のＣ２－２０アルケニレン、直鎖または分岐のＣ２－２０アルキニレン、Ｃ５－１０アリーレン、３～１０の原子の環状系から、別々に選択される。式（ＸＸＸＶＩＩ）の薬物二量体は、酢酸アネコルタブ、アネコルタブ、１１－エピコルチゾール（ｅｐｉｃｏｒｔｉｓｏｌ）、１７α－ヒドロキシプロゲステロン、テトラヒドロコルテクソロン、またはテトラヒドロコルチゾールから形成され得る。

【０３１１】

いくつかの実施形態では、ステロイドは、抗血管新生ステロイドまたは眼内圧（ＩＯＰ）低下ステロイドであり、そして、薬物二量体は、式（ＸＸＸＶＩＩＩ）：

【０３１２】

【化１１９】



(XXXVIII)

によって、さらに説明され、式中、Ｃ３とＲ２との間の結合は、一重結合または二重結合

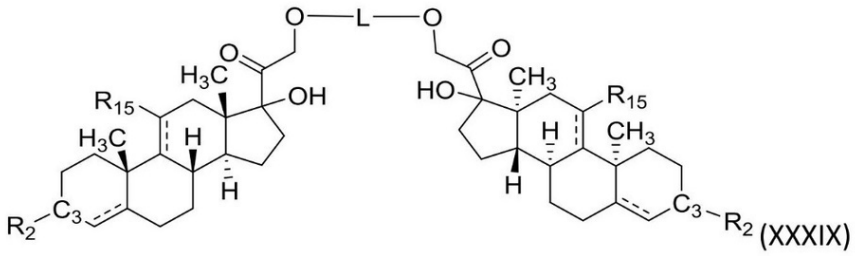
であり；R_2は、ＯＨまたは＝Ｏを表わし；R_{12}は、－Ｃ（＝Ｏ）CH_2OC（＝Ｏ）CH_3、－Ｃ（＝Ｏ）CH_2OH、または－Ｃ（＝Ｏ）CH_3を表わし；R_{15}は、ＨまたはＯＨを表わし；および、Ｌは、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－（R^A）－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）－ＯＣ（Ｏ）－（R^A）－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｃ（Ｏ）－、または－Ｃ（Ｏ）－（R^B）－Ｃ（Ｏ）Ｏ－（R^A）－ＯＣ（Ｏ）－（R^B）－Ｃ（Ｏ）－であり；ＲＡは、C_{1-20}アルキレン、１～２０の原子の直鎖または分岐のヘテロアルキレン、直鎖または分岐のC_{2-20}アルケニレン、直鎖または分岐のC_{2-20}アルキニレン、C_{5-10}アリーレン、３～１０の原子の環状系から選択されるか、または、Ｏ－（R^A）－Ｏは、ポリオールのラジカルであり、かつ、少なくとも１つの遊離ヒドロキシル基を含むか、または、Ｏ－（R^A）－Ｏは、－Ｏ（$CH_2CH_2O)_nCH_2CH_2O$－、－Ｏ（$CH_2CH_2CH_2CH_2O)_mCH_2CH_2CH_2CH_2O$－、または－Ｏ（$CH_2CH(CH_3)O)_pCH_2CH(CH_3)O$－から選択され；ｎ、ｍ、およびｐは、１から１０までの整数であり；および、各R^Bは、C_{1-20}アルキレン、１～２０の原子の直鎖または分岐のヘテロアルキレン、直鎖または分岐のC_{2-20}アルケニレン、直鎖または分岐のC_{2-20}アルキニレン、C_{5-10}アリーレン、３～１０の原子の環状系から、別々に選択される。式（ＸＸＶＩＩＩ）の薬物二量体は、酢酸アネコルタブ、アネコルタブ、１１－エピコルチゾール（ｅｐｉｃｏｒｔｉｓｏｌ）、１７α－ヒドロキシプロゲステロン、テトラヒドロコルテクソロン、またはテトラヒドロコルチゾールから形成され得る。

【０３１３】

いくつかの実施形態では、ステロイドは、抗血管新生ステロイドまたは眼内圧（ＩＯＰ）低下ステロイドであり、そして、薬物二量体は、式（ＸＸＸＩＸ）：

【０３１４】

【化１２０】



によって、さらに説明され、式中、C_3とR_2との間の結合は、一重結合または二重結合であり；R_2は、ＯＨまたは＝Ｏを表わし；R_{15}は、ＨまたはＯＨを表わし；および、Ｌは、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－（R^A）－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）－ＯＣ（Ｏ）－（R^A）－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｃ（Ｏ）－、または－Ｃ（Ｏ）－（R^B）－Ｃ（Ｏ）Ｏ－（R^A）－ＯＣ（Ｏ）－（R^B）－Ｃ（Ｏ）－であり；ＲＡは、C_{1-20}アルキレン、１～２０の原子の直鎖または分岐のヘテロアルキレン、直鎖または分岐のC_{2-20}アルケニレン、直鎖または分岐のC_{2-20}アルキニレン、C_{5-10}アリーレン、３～１０の原子の環状系から選択されるか、または、Ｏ－（R^A）－Ｏは、ポリオールのラジカルであり、かつ、少なくとも１つの遊離ヒドロキシル基を含むか、または、Ｏ－（R^A）－Ｏは、－Ｏ（$CH_2CH_2O)_nCH_2CH_2O$－、－Ｏ（$CH_2CH_2CH_2CH_2O)_mCH_2CH_2CH_2CH_2O$－、または－Ｏ（$CH_2CH(CH_3)O)_pCH_2CH(CH_3)O$－から選択され；ｎ、ｍ、およびｐは、１から１０までの整数であり；および、各R^Bは、C_{1-20}アルキレン、１～２０の原子の直鎖または分岐のヘテロアルキレン、直鎖または分岐のC_{2-20}アルケニレン、直鎖または分岐のC_{2-20}アルキニレン、C_{5-10}アリーレン、３～１０の原子の環状系から、別々に選択される。式（ＸＸＸＩＸ）の薬物二量体は、アネコルタブ、１１－エピコルチゾール（ｅｐｉｃｏｒｔｉｓｏｌ）、テトラヒドロコルテクソロン、またはテトラヒドロコルチゾールから形成され得る。

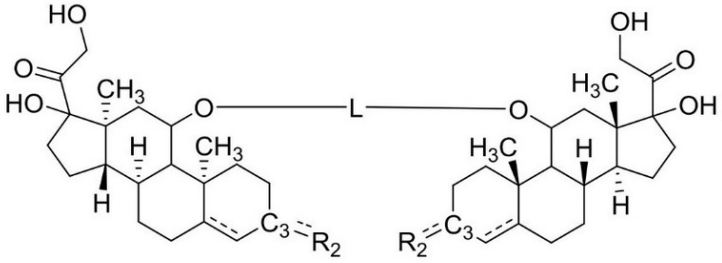
【０３１５】

いくつかの実施形態では、ステロイドは、抗血管新生ステロイドまたは眼内圧（ＩＯＰ

）低下ステロイドであり、そして、薬物二量体は、式（ＸＬ）：

【０３１６】

【化１２１】



(XL)

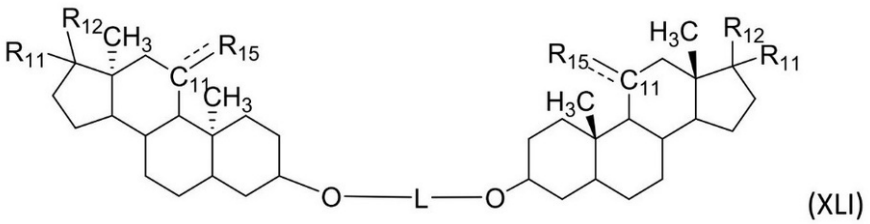
によって、さらに説明され、式中、Ｃ３とＲ２との間の結合は、一重結合または二重結合であり；Ｒ２は、ＯＨまたは＝Ｏを表わし；および、Ｌは、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－（Ｒ^{A}）－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）－ＯＣ（Ｏ）－（Ｒ^{A}）－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｃ（Ｏ）－、または－Ｃ（Ｏ）－（Ｒ^{B}）－Ｃ（Ｏ）Ｏ－（Ｒ^{A}）－ＯＣ（Ｏ）－（Ｒ^{B}）－Ｃ（Ｏ）－であり；ＲＡは、Ｃ$_{1-20}$アルキレン、１～２０の原子の直鎖または分岐のヘテロアルキレン、直鎖または分岐のＣ$_{2-20}$アルケニレン、直鎖または分岐のＣ$_{2-20}$アルキニレン、Ｃ$_{5-10}$アリーレン、３～１０の原子の環状系から選択されるか、または、Ｏ－（Ｒ^{A}）－Ｏは、ポリオールのラジカルであり、かつ、少なくとも１つの遊離ヒドロキシル基を含むか、または、Ｏ－（Ｒ^{A}）－Ｏは、－Ｏ（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_n$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－、－Ｏ（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_m$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－、または－Ｏ（ＣＨ$_2$ＣＨ（ＣＨ$_3$）Ｏ）$_p$ＣＨ$_2$ＣＨ（ＣＨ$_3$）Ｏ－から選択され；ｎ、ｍ、およびｐは、１から１０までの整数であり；および、各Ｒ^{B}は、Ｃ$_{1-20}$アルキレン、１～２０の原子の直鎖または分岐のヘテロアルキレン、直鎖または分岐のＣ$_{2-20}$アルケニレン、直鎖または分岐のＣ$_{2-20}$アルキニレン、Ｃ$_{5-10}$アリーレン、３～１０の原子の環状系から、別々に選択される。式（ＸＬ）の薬物二量体は、１１－エピコルチゾール（ｅｐｉｃｏｒｔｉｓｏｌ）、またはテトラヒドロコルチゾールから形成され得る。

【０３１７】

いくつかの実施形態では、ステロイドは、良性ステロイドであり、そして、薬物二量体は、式（ＸＬＩ）：

【０３１８】

【化１２２】



(XLI)

によって、さらに説明され、式中、Ｃ$_{11}$とＲ$_{15}$との間の結合は、一重結合または二重結合であり；Ｒ$_{11}$は、Ｈ、ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ$_2$ＯＨ、または－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ$_3$を表わし；Ｒ$_{12}$は、Ｈ、ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ$_2$ＯＨ、または－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ$_3$を表わし；Ｒ$_{15}$は、Ｈ、＝Ｏ、またはＯＨを表わし；および、Ｌは、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－（Ｒ^{A}）－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）－ＯＣ（Ｏ）－（Ｒ^{A}）－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｃ（Ｏ）－、または－Ｃ（Ｏ）－（Ｒ^{B}）－Ｃ（Ｏ）Ｏ－（Ｒ^{A}）－ＯＣ（Ｏ）－（Ｒ^{B}）－Ｃ（Ｏ）－であり；ＲＡは、Ｃ$_{1-20}$アルキレン、１～２０の原子の直鎖または分岐のヘテロアルキレン、直鎖または分岐のＣ$_{2-20}$アルケニレン、直鎖または分岐のＣ$_{2-20}$アルキニレン、Ｃ$_{5-10}$アリーレン、３～１０の原子の環状系から選択されるか、または、Ｏ－（Ｒ^{A}）－Ｏは、ポリオールのラジカルであり、かつ、少なくとも１つの遊離ヒドロキシ

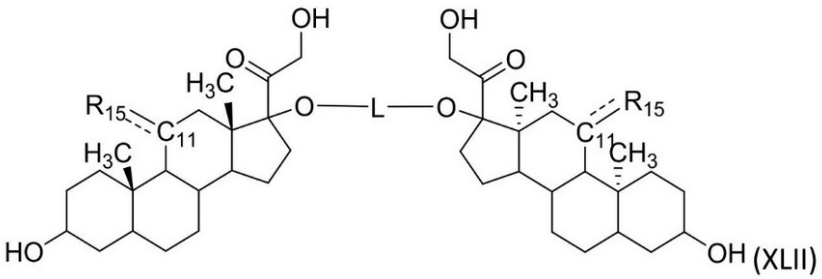
ル基を含むか、または、Ｏ－（Ｒ^{A}）－Ｏは、－Ｏ（ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｏ）$_{n}$ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｏ－、－Ｏ（ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｏ）$_{m}$ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｏ－、または－Ｏ（ＣＨ$_{2}$ＣＨ（ＣＨ$_{3}$）Ｏ）$_{p}$ＣＨ$_{2}$ＣＨ（ＣＨ$_{3}$）Ｏ－から選択され；ｎ、ｍ、およびｐは、１から１０までの整数であり；および、各Ｒ^{B}は、Ｃ$_{1-20}$アルキレン、１～２０の原子の直鎖または分岐のヘテロアルキレン、直鎖または分岐のＣ$_{2-20}$アルケニレン、直鎖または分岐のＣ$_{2-20}$アルキニレン、Ｃ$_{5-10}$アリーレン、３～１０の原子の環状系から、別々に選択される。式（ＸＬＩ）の薬物二量体は、テトラヒドロコルチゾン、テトラヒドロデオキシコルチゾール、テトラヒドロコルチコステロン、５α－ジヒドロコルチコステロン、または５α－ジヒドロプロゲステロンから形成され得る。

【０３１９】

いくつかの実施形態では、ステロイドは、良性ステロイドであり、そして、薬物二量体は、式（ＸＬＩＩ）：

【０３２０】

【化１２３】



(XLII)

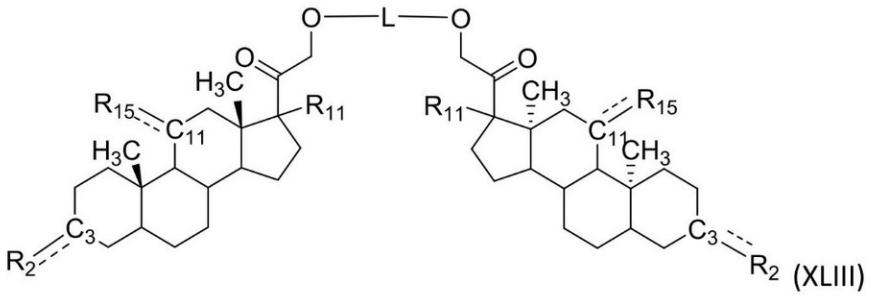
によって、さらに説明され、式中、Ｃ$_{11}$とＲ$_{15}$との間の結合は、一重結合または二重結合であり；Ｒ$_{15}$は、Ｈまたは＝Ｏを表わし；および、Ｌは、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－（Ｒ^{A}）－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）－ＯＣ（Ｏ）－（Ｒ^{A}）－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｃ（Ｏ）－、または－Ｃ（Ｏ）－（Ｒ^{B}）－Ｃ（Ｏ）Ｏ－（Ｒ^{A}）－ＯＣ（Ｏ）－（Ｒ^{B}）－Ｃ（Ｏ）－であり；ＲＡは、Ｃ$_{1-20}$アルキレン、１～２０の原子の直鎖または分岐のヘテロアルキレン、直鎖または分岐のＣ$_{2-20}$アルケニレン、直鎖または分岐のＣ$_{2-20}$アルキニレン、Ｃ$_{5-10}$アリーレン、３～１０の原子の環状系から選択されるか、または、Ｏ－（Ｒ^{A}）－Ｏは、ポリオールのラジカルであり、かつ、少なくとも１つの遊離ヒドロキシル基を含むか、または、Ｏ－（Ｒ^{A}）－Ｏは、－Ｏ（ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｏ）$_{n}$ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｏ－、－Ｏ（ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｏ）$_{m}$ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｏ－、または－Ｏ（ＣＨ$_{2}$ＣＨ（ＣＨ$_{3}$）Ｏ）$_{p}$ＣＨ$_{2}$ＣＨ（ＣＨ$_{3}$）Ｏ－から選択され；ｎ、ｍ、およびｐは、１から１０までの整数であり；および、各Ｒ^{B}は、Ｃ$_{1-20}$アルキレン、１～２０の原子の直鎖または分岐のヘテロアルキレン、直鎖または分岐のＣ$_{2-20}$アルケニレン、直鎖または分岐のＣ$_{2-20}$アルキニレン、Ｃ$_{5-10}$アリーレン、３～１０の原子の環状系から、別々に選択される。式（ＸＬＩＩ）の薬物二量体は、テトラヒドロコルチゾン、またはテトラヒドロコルチゾールから形成され得る。

【０３２１】

いくつかの実施形態では、ステロイドは、良性ステロイドであり、そして、薬物二量体は、式（ＸＬＩＩＩ）：

【０３２２】

【化１２４】



(XLIII)

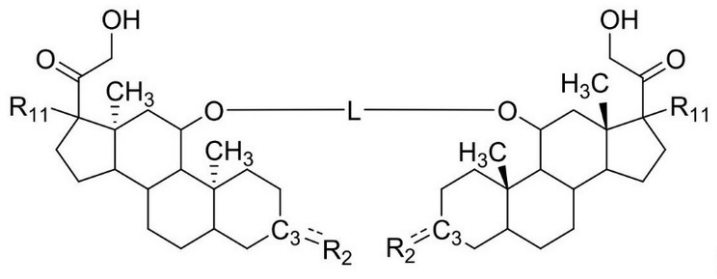
によって、さらに説明され、式中、C_3とR_2との間、およびC_{11}とR_{15}との間の結合は、一重結合または二重結合であり；R_2は、ＯＨまたは＝Ｏを表わし；R_{11}は、ＨまたはＯＨを表わし；R_{15}は、Ｈ、＝Ｏ、またはＯＨを表わし；および、Ｌは、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－（R^A）－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）－ＯＣ（Ｏ）－（R^A）－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｃ（Ｏ）－、または－Ｃ（Ｏ）－（R^B）－Ｃ（Ｏ）Ｏ－（R^A）－ＯＣ（Ｏ）－（R^B）－Ｃ（Ｏ）－であり；ＲＡは、C_{1-20}アルキレン、１～２０の原子の直鎖または分岐のヘテロアルキレン、直鎖または分岐のC_{2-20}アルケニレン、直鎖または分岐のC_{2-20}アルキニレン、C_{5-10}アリーレン、３～１０の原子の環状系から選択されるか、または、Ｏ－（R^A）－Ｏは、ポリオールのラジカルであり、かつ、少なくとも１つの遊離ヒドロキシル基を含むか、または、Ｏ－（R^A）－Ｏは、－Ｏ（CH_2CH_2O）$_n$$CH_2CH_2O$－、－Ｏ（$CH_2CH_2CH_2CH_2O$）$_m$$CH_2CH_2CH_2CH_2O$－、または－Ｏ（$CH_2CH(CH_3)O$）$_p$$CH_2CH(CH_3)O$－から選択され；ｎ、ｍ、およびｐは、１から１０までの整数であり；および、各R^Bは、C_{1-20}アルキレン、１～２０の原子の直鎖または分岐のヘテロアルキレン、直鎖または分岐のC_{2-20}アルケニレン、直鎖または分岐のC_{2-20}アルキニレン、C_{5-10}アリーレン、３～１０の原子の環状系から、別々に選択される。式（ＸＬＩＩＩ）の薬物二量体は、テトラヒドロコルチゾン、テトラヒドロデオキシコルチゾール、テトラヒドロコルチコステロン、または５α－ジヒドロコルチコステロンから形成され得る。

【０３２３】

いくつかの実施形態では、ステロイドは、良性ステロイドであり、そして、薬物二量体は、式（ＸＬＩＶ）：

【０３２４】

【化１２５】



(XLIV)

によって、さらに説明され、式中、C_3とR_2との間の結合は、一重結合または二重結合であり；R_2は、ＯＨまたは＝Ｏを表わし；R_{11}は、ＨまたはＯＨを表わし；および、Ｌは、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－（R^A）－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）－ＯＣ（Ｏ）－（R^A）－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｃ（Ｏ）－、または－Ｃ（Ｏ）－（R^B）－Ｃ（Ｏ）Ｏ－（R^A）－ＯＣ（Ｏ）－（R^B）－Ｃ（Ｏ）－であり；ＲＡは、C_{1-20}アルキレン、１～２０の原子の直鎖または分岐のヘテロアルキレン、直鎖または分岐のC_{2-20}アルケニレン、直鎖または分岐のC_{2-20}アルキニレン、C_{5-10}アリーレン、３～１０の原子の環状系から選択されるか、または、Ｏ－（R^A）－Ｏは、ポリオールのラジカルであり、かつ、少なく

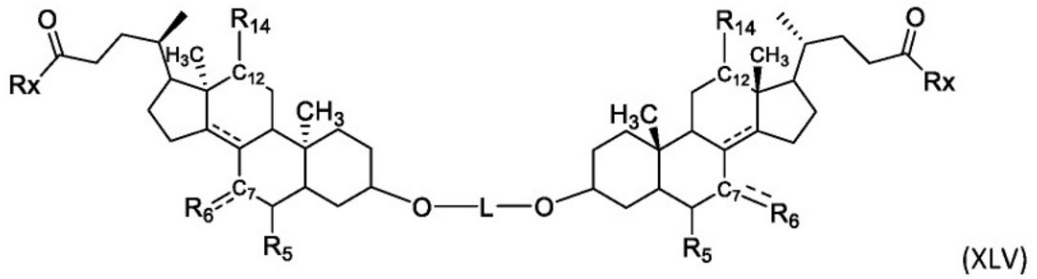
とも１つの遊離ヒドロキシル基を含むか、または、Ｏ－（ＲＡ）－Ｏは、－Ｏ（ＣＨ２ＣＨ２Ｏ）ｎＣＨ２ＣＨ２Ｏ－、－Ｏ（ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２Ｏ）ｍＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２Ｏ－、または－Ｏ（ＣＨ２ＣＨ（ＣＨ３）Ｏ）ｐＣＨ２ＣＨ（ＣＨ３）Ｏ－から選択され；ｎ、ｍ、およびｐは、１から１０までの整数であり；および、各ＲＢは、Ｃ１－２０アルキレン、１～２０の原子の直鎖または分岐のヘテロアルキレン、直鎖または分岐のＣ２－２０アルケニレン、直鎖または分岐のＣ２－２０アルキニレン、Ｃ５－１０アリーレン、３～１０の原子の環状系から、別々に選択される。式（ＸＬＩＶ）の薬物二量体は、テトラヒドロコルチゾン、テトラヒドロコルチコステロン、または５α－ジヒドロコルチコステロンから形成され得る。

【０３２５】

いくつかの実施形態、ステロイドはコール酸関連の胆汁酸ステロイドであり、および、その薬物二量体は式（ＸＬＶ）によってさらに記載される：

【０３２６】

【化１２６】



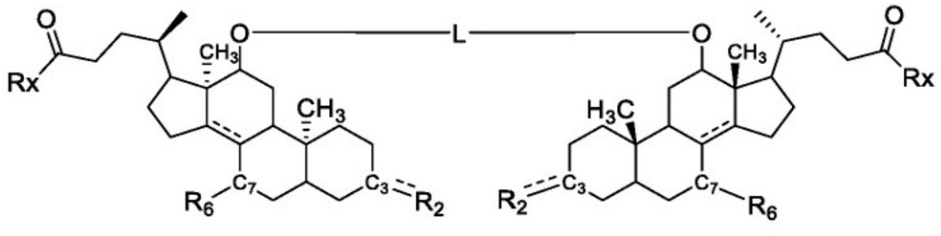
式中、Ｃ７とＲ６との間の結合、およびＣ１２とＲ１４との間の結合は、単結合または二重結合であり；Ｒｘは、ＯＨ、－ＮＨＣＨ２Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、または－ＮＨＣＨ２ＣＨ２ＳＯ２ＯＨを表わし、Ｒ２は、ＯＨまたは＝Ｏを表わし、Ｒ５は、ＨまたはＯＨを表わし、Ｒ６は、Ｈ、＝Ｏ、またはＯＨを表わし、Ｒ１４は、Ｈ、＝Ｏ、またはＯＨを表わし、および、Ｌは、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－（ＲＡ）－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）－ＯＣ（Ｏ）－（ＲＡ）－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｃ（Ｏ）－、または－Ｃ（Ｏ）－（ＲＢ）－Ｃ（Ｏ）Ｏ－（ＲＡ）－ＯＣ（Ｏ）－（ＲＢ）－Ｃ（Ｏ）－であり；ＲＡは、Ｃ１－２０アルキレン、１～２０の原子の直鎖または分岐のヘテロアルキレン、直鎖または分岐のＣ２－２０アルケニレン、直鎖または分岐のＣ２－２０アルキニレン、Ｃ５－１０アリーレン、３～１０の原子の環状系から選択されるか、または、Ｏ－（ＲＡ）－Ｏは、ポリオールのラジカルであり、かつ、少なくとも１つの遊離ヒドロキシル基を含むか、または、Ｏ－（ＲＡ）－Ｏは、Ｏ（ＣＨ２ＣＨ２Ｏ）ｎＣＨ２ＣＨ２Ｏ－、－Ｏ（ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２Ｏ）ｍＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２Ｏ－、または－Ｏ（ＣＨ２ＣＨ（ＣＨ３）Ｏ）ｐＣＨ２ＣＨ（ＣＨ３）Ｏ－から選択され；ｎ、ｍ、およびｐは１から１０までの整数であり、および、ＲＢは各々、独立して、Ｃ１－２０アルキレン、１～２０の原子の直鎖または分岐のヘテロアルキレン、直鎖または分岐のＣ２－２０アルケニレン、直鎖または分岐のＣ２－２０アルキニレン、Ｃ５－１０アリーレン、３～１０の原子の環系から選択される。式（ＸＬＶ）の薬物二量体は、デオキシコール酸、アポコール酸、デヒドロコール酸、グリコケノデオキシコール酸、グリココール酸、グリコケノデオキシコール酸、ヒオデオキシコール酸、リトコール酸、α－ムリコール酸、β－ムリコール酸、γ－ムリコール酸、ω－ムリコール酸、タウロケノデオキシコール酸、タウロコール酸、タウロデオキシコール酸、タウロリソコール酸、またはタウロウルソデオキシコール酸から形成され得る。

【０３２７】

いくつかの実施形態では、ステロイドは、コール酸関連の胆汁酸ステロイドであり、および、その薬物二量体は式（ＸＬＶＩ）によってさらに説明され：

【０３２８】

【化１２７】



(XLVI)

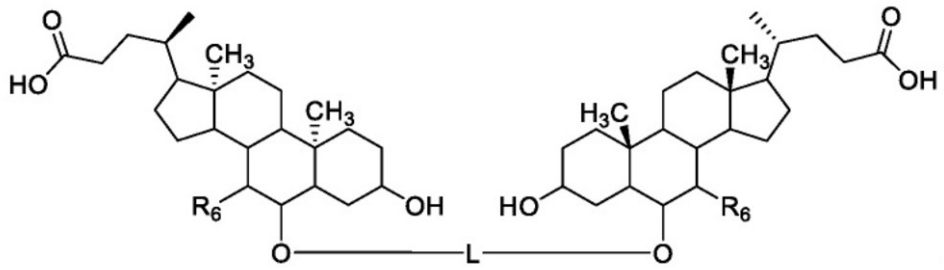
式中、C_3とR_2との間の結合、およびC_7とR_6との間の結合は、単結合または二重結合であり；Ｒｘは、ＯＨ、－ＮＨＣＨ$_2$Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、または－ＮＨＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＳＯ$_2$ＯＨを表わし、R_2は、ＯＨまたは＝Ｏを表わし、R_6は、Ｈ、＝Ｏ、またはＯＨを表わし、および、Ｌは、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－（Ｒ^A）－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）－ＯＣ（Ｏ）－（Ｒ^A）－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｃ（Ｏ）－、または－Ｃ（Ｏ）－（Ｒ^B）－Ｃ（Ｏ）Ｏ－（Ｒ^A）－ＯＣ（Ｏ）－（Ｒ^B）－Ｃ（Ｏ）－であり；Ｒ^{A}は、C_{1-20}アルキレン、１～２０の原子の直鎖または分岐のヘテロアルキレン、直鎖または分岐のC_{2-20}アルケニレン、直鎖または分岐のC_{2-20}アルキニレン、C_{5-10}アリーレン、３～１０の原子の環状系から選択されるか、または、Ｏ－（Ｒ^A）－Ｏは、ポリオールのラジカルであり、かつ、少なくとも１つの遊離ヒドロキシル基を含むか、または、Ｏ－（Ｒ^A）－Ｏは、Ｏ（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_n$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－、－Ｏ（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_m$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－、または－Ｏ（ＣＨ$_2$ＣＨ（ＣＨ$_3$）Ｏ）$_p$ＣＨ$_2$ＣＨ（ＣＨ$_3$）Ｏ－から選択され；ｎ、ｍ、およびｐは、１から１０までの整数であり、および、Ｒ^{B}は各々、独立して、C_{1-20}アルキレン、１～２０の原子の直鎖または分岐のヘテロアルキレン、直鎖または分岐のC_{2-20}アルケニレン、直鎖または分岐のC_{2-20}アルキニレン、C_{5-10}アリーレン、３～１０の原子の環系から選択される。式（ＸＬＶＩ）の薬物二量体は、デオキシコール酸、アポコール酸、デヒドロコール酸、グリココール酸、グリコケノデオキシコール酸、タウロコール酸、またはタウロデオキシコール酸から形成され得る。

【０３２９】

いくつかの実施形態では、ステロイドはコール酸関連の胆汁酸ステロイドであり、および、その薬物二量体は式（ＸＬＶＩＩ）によってさらに説明され：

【０３３０】

【化１２８】



(XLVII),

式中、R_6は、ＨまたはＯＨを表わし、および、Ｌは、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－（Ｒ^A）－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）－ＯＣ（Ｏ）－（Ｒ^A）－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｃ（Ｏ）－、または－Ｃ（Ｏ）－（Ｒ^B）－Ｃ（Ｏ）Ｏ－（Ｒ^A）－ＯＣ（Ｏ）－（Ｒ^B）－Ｃ（Ｏ）－であり；Ｒ^{A}は、C_{1-20}アルキレン、１～２０の原子の直鎖または分岐のヘテロアルキレン、直鎖または分岐のC_{2-20}アルケニレン、直鎖または分岐のC_{2-20}アルキニレン、C_{5-10}アリーレン、３～１０の原子の環状系から選択されるか、または、Ｏ－（Ｒ^A）－Ｏは、ポリオールのラジカルであり、かつ、少なくとも１つの遊離ヒドロキシル基を含むか、または、Ｏ－（Ｒ^A）－Ｏは、Ｏ（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_n$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－、－Ｏ（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_m$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－、または－Ｏ（ＣＨ$_2$ＣＨ（

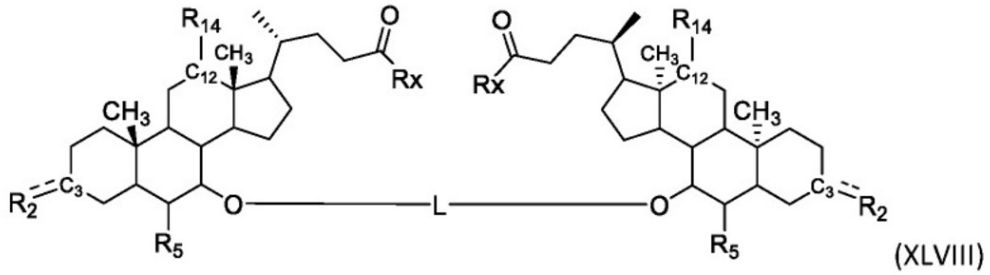
ＣＨ３）Ｏ）ｐＣＨ２ＣＨ（ＣＨ３）Ｏ－から選択され；ｎ、ｍ、およびｐは、１から１０までの整数であり、および、ＲＢは各々、独立して、Ｃ１－２０アルキレン、１～２０の原子の直鎖または分岐のヘテロアルキレン、直鎖または分岐のＣ２－２０アルケニレン、直鎖または分岐のＣ２－２０アルキニレン、Ｃ５－１０アリーレン、３～１０の原子の環系から選択される。式（ＸＬＶＩＩ）の薬物二量体は、ヒオデオキシコール酸、α－ムリコール酸、β－ムリコール酸、γ－ムリコール酸、またはω－ムリコール酸から形成され得る。

【０３３１】

いくつかの実施形態では、ステロイドはコール酸関連の胆汁酸ステロイドであり、および、その薬物二量体は式（ＸＬＶＩＩＩ）によってさらに説明され：

【０３３２】

【化１２９】



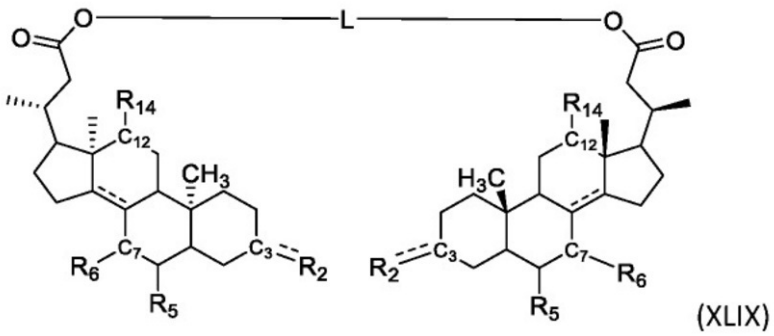
式中、Ｃ３とＲ２との間の結合、およびＣ１２とＲ１４との間の結合は、単結合または二重結合であり；Ｒｘは、ＯＨ、－ＮＨＣＨ２Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、または－ＮＨＣＨ２ＣＨ２ＳＯ２ＯＨを表わし、Ｒ２は、ＯＨまたは＝Ｏを表わし、Ｒ５は、ＨまたはＯＨを表わし、Ｒ１４は、Ｈ、＝Ｏ、またはＯＨを表わし、および、Ｌは、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－（ＲＡ）－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）－ＯＣ（Ｏ）－（ＲＡ）－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｃ（Ｏ）－、または－Ｃ（Ｏ）－（ＲＢ）－Ｃ（Ｏ）Ｏ－（ＲＡ）－ＯＣ（Ｏ）－（ＲＢ）－Ｃ（Ｏ）－であり；ＲＡは、Ｃ１－２０アルキレン、１～２０の原子の直鎖または分岐のヘテロアルキレン、直鎖または分岐のＣ２－２０アルケニレン、直鎖または分岐のＣ２－２０アルキニレン、Ｃ５－１０アリーレン、３～１０の原子の環状系から選択されるか、または、Ｏ－（ＲＡ）－Ｏは、ポリオールのラジカルであり、かつ、少なくとも１つの遊離ヒドロキシル基を含むか、または、Ｏ－（ＲＡ）－Ｏは、－Ｏ（ＣＨ２ＣＨ２Ｏ）ｎＣＨ２ＣＨ２Ｏ－、－Ｏ（ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２Ｏ）ｍＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２Ｏ－、または－Ｏ（ＣＨ２ＣＨ（ＣＨ３）Ｏ）ｐＣＨ２ＣＨ（ＣＨ３）Ｏ－から選択され；ｎ、ｍ、およびｐは、１から１０までの整数であり、および、ＲＢは各々、独立して、Ｃ１－２０アルキレン、１～２０の原子の直鎖または分岐のヘテロアルキレン、直鎖または分岐のＣ２－２０アルケニレン、直鎖または分岐のＣ２－２０アルキニレン、Ｃ５－１０アリーレン、３～１０の原子の環系から選択される。式（ＸＬＶＩＩＩ）の薬物二量体は、デヒドロコール酸、グリコケノデオキシコール酸、グリココール酸、α－ムリコール酸、β－ムリコール酸、γ－ムリコール酸、ω－ムリコール酸、タウロケノデオキシコール酸、タウロコール酸、またはタウロウルソデオキシコール酸から形成され得る。

【０３３３】

いくつかの実施形態では、ステロイドはコール酸関連の胆汁酸ステロイドであり、および、その薬物二量体は式（ＸＬＩＸ）によってさらに説明され：

【０３３４】

【化１３０】



(XLIX)

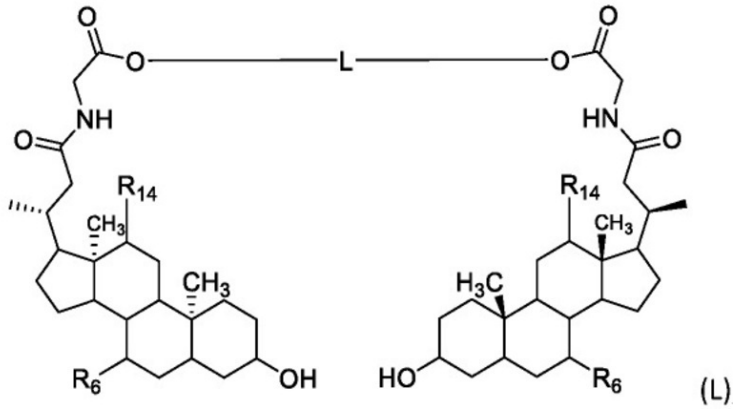
式中、C_3とR_2との間の結合、C_7とR_6との結合、およびC_{12}とR_{14}の結合は、単結合または二重結合であり、R_2は、ＯＨまたは＝Ｏを表わし、R_5は、ＨまたはＯＨを表わし、R_6は、Ｈ、＝Ｏ、またはＯＨを表わし、R_{14}は、Ｈ、＝Ｏ、またはＯＨを表わし、および、Ｌは、－Ｃ（Ｏ）－（R^A）－Ｃ（Ｏ）－、－（R^A）－、または－Ｃ（Ｏ）－Ｏ－（R^A）－Ｏ－Ｃ（Ｏ）－であり、R^Aは、C_{1-20}アルキレン、１～２０の原子の直鎖または分岐のヘテロアルキレン、直鎖または分岐のC_{2-20}アルケニレン、直鎖または分岐のC_{2-20}アルキニレン、C_{5-10}アリーレン、３～１０の原子の環状系から選択されるか、または、Ｌは、－Ｏ－（R^A）－Ｏ－であり、および、R^Aは、C_{1-20}アルキレン、１～２０の原子の直鎖または分岐のヘテロアルキレン、直鎖または分岐のC_{2-20}アルケニレン、直鎖または分岐のC_{2-20}アルキニレン、C_{5-10}アリーレン、３～１０の原子の環状系から選択されるか、または、Ｏ－（R^A）－Ｏは、ポリオールのラジカルであり、かつ、少なくとも１つの遊離ヒドロキシル基を含むか、または、Ｏ－（R^A）－Ｏは、－Ｏ（CH_2CH_2O）$_n$$CH_2CH_2O$－、－Ｏ（$CH_2CH_2CH_2CH_2O$）$_m$$CH_2CH_2CH_2CH_2O$－、および－Ｏ（$CH_2CH(CH_3)O$）$_p$$CH_2CH(CH_3)O$－から選択され；ならびに、ｎ、ｍ、およびｐは、１から１０までの整数である。式（ＸＬＩＸ）の薬物二量体は、デオキシコール酸、アポコール酸、デヒドロコール酸、ヒオデオキシコール酸、リトコール酸、α－ムリコール酸、β－ムリコール酸、γ－ムリコール酸、またはω－ムリコール酸から形成され得る。

【０３３５】

いくつかの実施形態では、ステロイドはコール酸関連の胆汁酸ステロイドであり、および、その薬物二量体は式（Ｌ）によってさらに説明され：

【０３３６】

【化１３１】



(L)

式中、R_6は、ＨまたはＯＨを表わし、R_{14}は、ＨまたはＯＨを表わし、および、Ｌは、－Ｃ（Ｏ）－（R^A）－Ｃ（Ｏ）－、－（R^A）－または－Ｃ（Ｏ）－Ｏ－（R^A）－Ｏ－Ｃ（Ｏ）－であり、R^Aは、C_{1-20}アルキレン、１～２０原子の直鎖または分岐のヘテロアルキレン、直鎖または分岐のC_{2-20}アルケニレン、直鎖または分岐のＣ

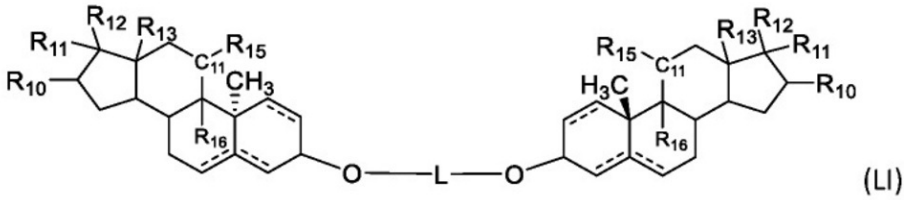
２－２０アルキニレン、Ｃ５－１０アリーレン、３～１０原子の環系から選択され、または、Ｌは－Ｏ－（Ｒ^{A}）－Ｏ－であり、および、Ｒ^{A}は、Ｃ１－２０アルキレン、１～２０の原子の線形または分枝状のヘテロアルキレン、線形または分枝状のＣ２－２０アルケニレン、線形または分枝状のＣ２－２０アルキニレン、Ｃ５－１０アリーレン、３～１０の原子の環状系から選択されるか、または、Ｏ－（Ｒ^{A}）－Ｏは、ポリオールのラジカルであり、かつ、少なくとも１つの遊離ヒドロキシル基を含むか、または、Ｏ－（Ｒ^{A}）－Ｏは、－Ｏ（ＣＨ２ＣＨ２Ｏ）ｎＣＨ２ＣＨ２Ｏ－、－Ｏ（ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２Ｏ）ｍＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２Ｏ－、およびＯ（ＣＨ２ＣＨ（ＣＨ３）Ｏ）ｐＣＨ２ＣＨ（ＣＨ３）Ｏ－から選択され；ならびに、ｎ、ｍ、およびｐは、１から１０までの整数である。式（Ｌ）の薬物二量体は、グリコケノデオキシコール酸、グリココール酸、またはグリコデオキシコール酸から形成され得る。

【０３３７】

いくつかの実施形態では、ステロイドは、ステロイド代謝物質であり、および、薬物二量体は、式（ＬＩ）によってさらに説明され：

【０３３８】

【化１３２】

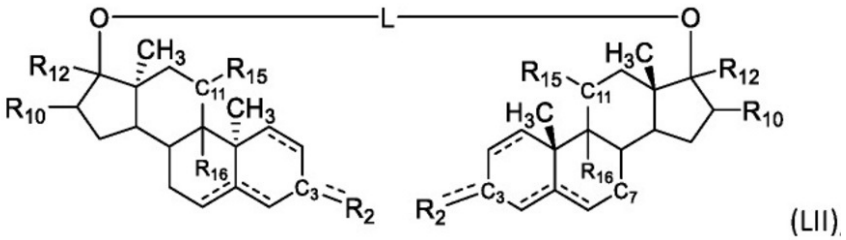


式中、Ｃ１１とＲ１５との間の結合は、単結合または二重結合であり；Ｒ２は、ＯＨまたは＝Ｏを表わし；Ｒ１０は、ＨまたはＯＨを表わし；Ｒ１１は、Ｈ、ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ２ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ２ＯＨ、または－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ３を表わし；Ｒ１２は、Ｈ、ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ２ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ２ＯＨ、または－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ３を表わし；Ｒ１３は、－ＣＨ２ＯＨ、または－ＣＨ３を表わし；Ｒ１５は、Ｈ、ＯＨ、または＝Ｏを表わし；Ｒ１６は、ＨまたはＦを表わし；および、Ｌは、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－（Ｒ^{A}）－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）－ＯＣ（Ｏ）－（Ｒ^{A}）－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｃ（Ｏ）－、または、－Ｃ（Ｏ）－（Ｒ^{B}）－Ｃ（Ｏ）Ｏ－（Ｒ^{A}）－ＯＣ（Ｏ）－（Ｒ^{B}）－Ｃ（Ｏ）－であり；Ｒ^{A}は、Ｃ１－２０アルキレン、１～２０の原子の線形または分枝状のヘテロアルキレン、線形または分枝状のＣ２－２０アルケニレン、線形または分枝状のＣ２－２０アルキニレン、Ｃ５－１０アリーレン、３～１０の原子の環状系から選択されるか、または、Ｏ－（Ｒ^{A}）－Ｏは、ポリオールのラジカルであり、かつ、少なくとも１つの遊離ヒドロキシル基を含むか、または、Ｏ－（Ｒ^{A}）－Ｏは、Ｏ（ＣＨ２ＣＨ２Ｏ）ｎＣＨ２ＣＨ２Ｏ－、－Ｏ（ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２Ｏ）ｍＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２Ｏ－、またはＯ（ＣＨ２ＣＨ（ＣＨ３）Ｏ）ｐＣＨ２ＣＨ（ＣＨ３）Ｏ－から選択され；ｎ、ｍ、およびｐは、１から１０までの整数であり；および、各Ｒ^{B}は、Ｃ１－２０アルキレン、１～２０の原子の線形または分枝状のヘテロアルキレン、線形または分枝状のＣ２－２０アルケニレン、線形または分枝状のＣ２－２０アルキニレン、Ｃ５－１０アリーレン、３～１０の原子の環状系から、別々に選択される。式（ＬＩ）の薬物二量体は、テトラヒドロトリアムシノロン、コルチエン酸、１１－デヒドロコルチコステロン、１１β－ヒドロキシプレグネノロン、ケトプロゲステロン、１７－ヒドロキシプレグネノロン、１７，２１－ジヒドロキシプレグネノロン、１８－ヒドロキシコルチコステロン、デオキシコルチゾン、２１－ヒドロキシプレグネノロン、またはプロゲステロンから形成され得る。

【０３３９】

いくつかの実施形態では、ステロイドは、ステロイド代謝物質であり、および、薬物二量体は、式（ＬＩＩ）によってさらに説明され：

【０３４０】
【化１３３】

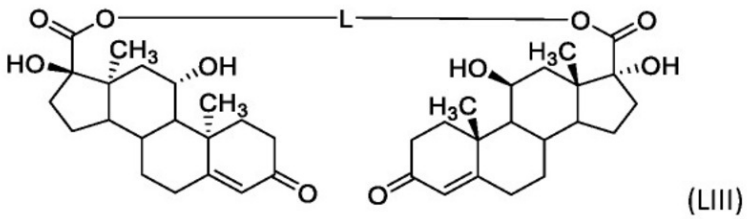


(LII)

式中、C_3とR_2との間の結合、およびC_{11}とR_{15}との間の結合は、単結合または二重結合であり；R_2は、ＯＨまたは＝Ｏを表わし；R_{10}は、ＨまたはＯＨを表わし；R_{12}は、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ$_2$ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ$_2$ＯＨ、または－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ$_3$を表わし；R_{15}は、Ｈ、ＯＨまたは＝Ｏを表わし；R_{16}は、ＨまたはＦを表わし；および、Ｌは、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－（R^A）－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）－ＯＣ（Ｏ）－（R^A）－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｃ（Ｏ）－、または、－Ｃ（Ｏ）－（R^B）－Ｃ（Ｏ）Ｏ－（R^A）－ＯＣ（Ｏ）－（R^B）－Ｃ（Ｏ）－であり；R^Aは、C_{1-20}アルキレン、１～２０の原子の線形または分枝状のヘテロアルキレン、線形または分枝状のC_{2-20}アルケニレン、線形または分枝状のC_{2-20}アルキニレン、C_{5-10}アリーレン、３～１０の原子の環状系から選択されるか、または、Ｏ－（R^A）－Ｏは、ポリオールのラジカルであり、かつ、少なくとも１つの遊離ヒドロキシル基を含むか、または、Ｏ－（R^A）－Ｏは、Ｏ（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_n$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－、－Ｏ（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_m$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－、または－Ｏ（ＣＨ$_2$ＣＨ（ＣＨ$_3$）Ｏ）$_p$ＣＨ$_2$ＣＨ（ＣＨ$_3$）Ｏ－から選択され；ｎ、ｍ、およびｐは、１から１０までの整数であり；および、各R^Bは、C_{1-20}アルキレン、１～２０の原子の線形または分枝状のヘテロアルキレン、線形または分枝状のC_{2-20}アルケニレン、線形または分枝状のC_{2-20}アルキニレン、C_{5-10}アリーレン、３～１０の原子の環状系から、別々に選択される。式（ＬＩＩ）の薬物二量体は、テトラヒドロトリアムシノロン、コルチエン酸、１７－ヒドロキシプレグネノロン、１７，２１－ジヒドロキシプレグネノロン、またはデオキシコルチゾンから形成され得る。

【０３４１】
いくつかの実施形態では、ステロイドは、ステロイド代謝物質であり、および、薬物二量体は、式（ＬＩＩＩ）によってさらに説明され：

【０３４２】
【化１３４】



(LIII)

式中、Ｌは、－Ｃ（Ｏ）－（R^A）－Ｃ（Ｏ）－、－（R^A）－、または－Ｃ（Ｏ）－Ｏ－（R^A）－Ｏ－Ｃ（Ｏ）－であり、かつR^Aは、C_{1-20}アルキレン、１～２０原子の直鎖または分岐のヘテロアルキレン、直鎖または分岐のC_{2-20}アルケニレン、直鎖または分岐のC_{2-20}アルキニレン、C_{5-10}アリーレン、３～１０原子の環系から選択されるか；または、Ｌは、－Ｏ－（R^A）－Ｏ－であり、かつR^Aは、C_{1-20}アルキレン、１～２０の原子の線形または分枝状のヘテロアルキレン、線形または分枝状のC_{2-20}アルケニレン、線形または分枝状のC_{2-20}アルキニレン、C_{5-10}アリーレン、３～１０の原子の環状系から選択されるか、または、Ｏ－（R^A）－Ｏは、ポリオ

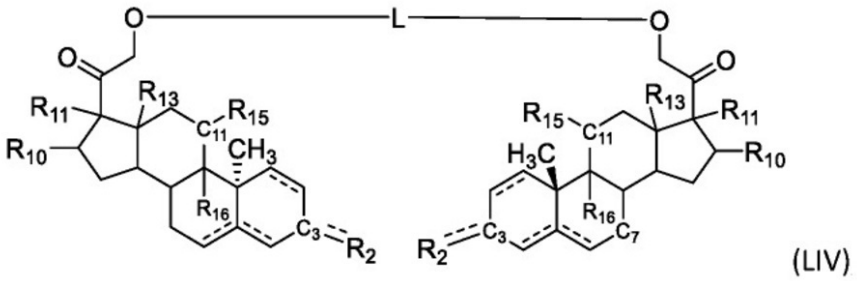
ールのラジカルであり、かつ、少なくとも１つの遊離ヒドロキシル基を含むか、または、Ｏ－（Ｒ^{A}）－Ｏは、－Ｏ（ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｏ）$_{n}$ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｏ－、－Ｏ（ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｏ）$_{m}$ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｏ－、および－Ｏ（ＣＨ$_{2}$ＣＨ（ＣＨ$_{3}$）Ｏ）$_{p}$ＣＨ$_{2}$ＣＨ（ＣＨ$_{3}$）Ｏ－から選択され；および、ｎ、ｍ、およびｐは、１から１０までの整数である。式（ＬＩＩＩ）の薬物二量体は、コルチエン酸から形成される。

【０３４３】

いくつかの実施形態では、ステロイドは、ステロイド代謝物質であり、および、薬物二量体は、式（ＬＩＶ）によってさらに説明され：

【０３４４】

【化１３５】



(LIV)

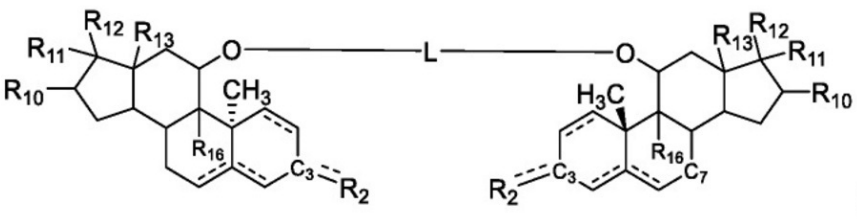
式中、Ｃ$_{3}$とＲ$_{2}$との間の結合、およびＣ$_{11}$とＲ$_{15}$との間の結合は、単結合または二重結合であり；Ｒ$_{2}$は、ＯＨまたは＝Ｏを表わし；Ｒ$_{10}$は、ＨまたはＯＨを表わし；Ｒ$_{11}$は、ＨまたはＯＨを表わし；Ｒ$_{13}$は、Ｈ、－ＣＨ$_{2}$ＯＨ、または－ＣＨ$_{3}$を表わし；Ｒ$_{15}$は、Ｈ、ＯＨ、または＝Ｏを表わし；Ｒ$_{16}$は、ＨまたはＦを表わし；および、Ｌは、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－（Ｒ^{A}）－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）－ＯＣ（Ｏ）－（Ｒ^{A}）－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｃ（Ｏ）－、または、－Ｃ（Ｏ）－（Ｒ^{B}）－Ｃ（Ｏ）Ｏ－（Ｒ^{A}）－ＯＣ（Ｏ）－（Ｒ^{B}）－Ｃ（Ｏ）－であり；Ｒ^{A}は、Ｃ$_{1-20}$アルキレン、１～２０の原子の線形または分枝状のヘテロアルキレン、線形または分枝状のＣ$_{2-20}$アルケニレン、線形または分枝状のＣ$_{2-20}$アルキニレン、Ｃ$_{5-10}$アリーレン、３～１０の原子の環状系から選択されるか、または、Ｏ－（Ｒ^{A}）－Ｏは、ポリオールのラジカルであり、かつ、少なくとも１つの遊離ヒドロキシル基を含むか、または、Ｏ－（Ｒ^{A}）－Ｏは、Ｏ（ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｏ）$_{n}$ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｏ－、－Ｏ（ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｏ）$_{m}$ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｏ－、または－Ｏ（ＣＨ$_{2}$ＣＨ（ＣＨ$_{3}$）Ｏ）$_{p}$ＣＨ$_{2}$ＣＨ（ＣＨ$_{3}$）Ｏ－から選択され；ｎ、ｍ、およびｐは、１から１０までの整数であり；および、各Ｒ^{B}は、Ｃ$_{1-20}$アルキレン、１～２０の原子の線形または分枝状のヘテロアルキレン、線形または分枝状のＣ$_{2-20}$アルケニレン、線形または分枝状のＣ$_{2-20}$アルキニレン、Ｃ$_{5-10}$アリーレン、３～１０の原子の環状系から、別々に選択される。式（ＬＩＶ）の薬物二量体は、テトラヒドロトリアムシノロン、１１－デヒドロコルチコステロン、１７，２１－ジヒドロキシプレグネノロン、１８－ヒドロキシコルチコステロン、または２１－ヒドロキシプレグネノロンから形成され得る。

【０３４５】

いくつかの実施形態では、ステロイドは、ステロイド代謝物質であり、および、薬物二量体は、式（ＬＶ）によってさらに説明され：

【０３４６】

【化１３６】



(LV)

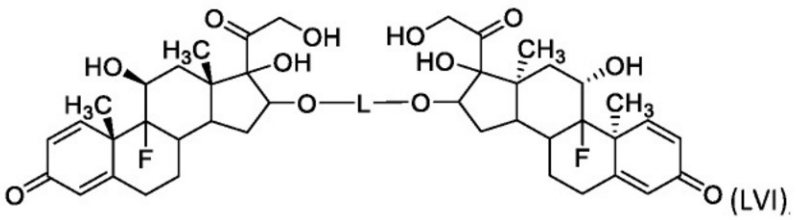
式中、C_3とR_2との間の結合は、単結合または二重結合であり；R_2は、ＯＨまたは＝Ｏを表わし；R_{10}は、ＨまたはＯＨを表わし；R_{11}は、ＨまたはＯＨを表わし；R_{12}は、－Ｃ（＝Ｏ）CH_2OH、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）CH_2OH、または－Ｃ（＝Ｏ）CH_3を表わし；R_{13}は、Ｈ、$-CH_2OH$、または$-CH_3$を表わし；R_{16}は、ＨまたはＦを表わし；および、Ｌは、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－（R^A）－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）－ＯＣ（Ｏ）－（R^A）－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｃ（Ｏ）－、または、－Ｃ（Ｏ）－（R^B）－Ｃ（Ｏ）Ｏ－（R^A）－ＯＣ（Ｏ）－（R^B）－Ｃ（Ｏ）－であり；R^Aは、C_{1-20}アルキレン、１～２０の原子の線形または分枝状のヘテロアルキレン、線形または分枝状のC_{2-20}アルケニレン、線形または分枝状のC_{2-20}アルキニレン、C_{5-10}アリーレン、３～１０の原子の環状系から選択されるか、または、Ｏ－（R^A）－Ｏは、ポリオールのラジカルであり、かつ、少なくとも１つの遊離ヒドロキシル基を含むか、または、Ｏ－（R^A）－Ｏは、Ｏ（CH_2CH_2O）$_nCH_2CH_2O$－、－Ｏ（$CH_2CH_2CH_2CH_2O$）$_mCH_2CH_2CH_2CH_2O$－、または－Ｏ（$CH_2CH(CH_3)O$）$_pCH_2CH(CH_3)O$－から選択され；ｎ、ｍ、およびｐは、１から１０までの整数であり；および、各R^Bは、C_{1-20}アルキレン、１～２０の原子の線形または分枝状のヘテロアルキレン、線形または分枝状のC_{2-20}アルケニレン、線形または分枝状のC_{2-20}アルキニレン、C_{5-10}アリーレン、３～１０の原子の環状系から、別々に選択される。式（ＬＶ）の薬物二量体は、テトラヒドロトリアムシノロン、コルチエン酸、１１－デヒドロコルチコステロン、１１β－ヒドロキシプレグネノロン、ケトプロゲステロン、１８－ヒドロキシコルチコステロン、またはデオキシコルチゾン。

【０３４７】

いくつかの実施形態では、ステロイドは、ステロイド代謝物質であり、および、薬物二量体は、式（ＬＶＩ）によってさらに説明され：

【０３４８】

【化１３７】



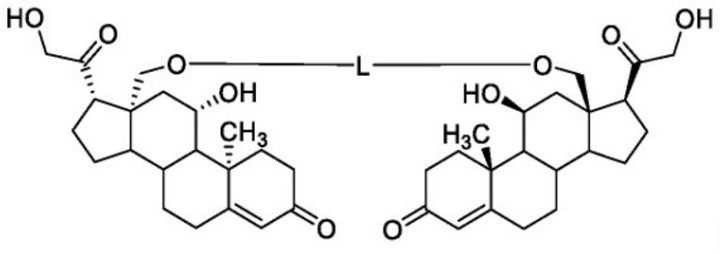
式中、Ｌは、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－（R^A）－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）－ＯＣ（Ｏ）－（R^A）－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｃ（Ｏ）－、または、－Ｃ（Ｏ）－（R^B）－Ｃ（Ｏ）Ｏ－（R^A）－ＯＣ（Ｏ）－（R^B）－Ｃ（Ｏ）－であり；R^Aは、C_{1-20}アルキレン、１～２０の原子の線形または分枝状のヘテロアルキレン、線形または分枝状のC_{2-20}アルケニレン、線形または分枝状のC_{2-20}アルキニレン、C_{5-10}アリーレン、３～１０の原子の環状系から選択されるか、または、Ｏ－（R^A）－Ｏは、ポリオールのラジカルであり、かつ、少なくとも１つの遊離ヒドロキシル基を含むか、または、Ｏ－（R^A）－Ｏは、Ｏ（CH_2CH_2O）$_nCH_2CH_2O$－、－Ｏ（$CH_2CH_2CH_2CH_2O$）$_mCH_2CH_2CH_2CH_2O$－、または－Ｏ（$CH_2CH(CH_3)O$）$_pCH_2CH(CH_3)O$－から選択され；ｎ、ｍ、およびｐは、１から１０までの整数であり；および、各R^Bは、C_{1-20}アルキレン、１～２０の原子の線形または分枝状のヘテロアルキレン、線形または分枝状のC_{2-20}アルケニレン、線形または分枝状のC_{2-20}アルキニレン、C_{5-10}アリーレン、３～１０の原子の環状系から、別々に選択される。式（ＬＶＩ）の薬物二量体は、テトラヒドロトリアムシノロンから形成され得る。

【０３４９】

いくつかの実施形態では、ステロイドは、ステロイド代謝物質であり、および、薬物二量体は、式（ＬＶＩＩ）によってさらに説明され：

【０３５０】

【化１３８】



(LVII)

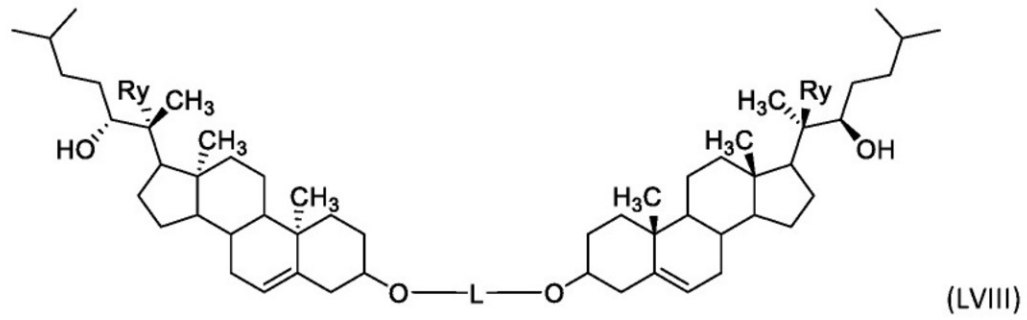
式中、Ｌは、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－（Ｒ^{A}）－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）－ＯＣ（Ｏ）－（Ｒ^{A}）－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｃ（Ｏ）－、または、－Ｃ（Ｏ）－（Ｒ^{B}）－Ｃ（Ｏ）Ｏ－（Ｒ^{A}）－ＯＣ（Ｏ）－（Ｒ^{B}）－Ｃ（Ｏ）－であり；Ｒ^{A}は、Ｃ$_{1-20}$アルキレン、１～２０の原子の線形または分枝状のヘテロアルキレン、線形または分枝状のＣ$_{2-20}$アルケニレン、線形または分枝状のＣ$_{2-20}$アルキニレン、Ｃ$_{5-10}$アリーレン、３～１０の原子の環状系から選択されるか、または、Ｏ－（Ｒ^{A}）－Ｏは、ポリオールのラジカルであり、かつ、少なくとも１つの遊離ヒドロキシル基を含むか、または、Ｏ－（Ｒ^{A}）－Ｏは、Ｏ（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_n$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－、－Ｏ（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_m$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－、または－Ｏ（ＣＨ$_2$ＣＨ（ＣＨ$_3$）Ｏ）$_p$ＣＨ$_2$ＣＨ（ＣＨ$_3$）Ｏ－から選択され；ｎ、ｍ、およびｐは、１から１０までの整数であり；および、各Ｒ^{B}は、Ｃ$_{1-20}$アルキレン、１～２０の原子の線形または分枝状のヘテロアルキレン、線形または分枝状のＣ$_{2-20}$アルケニレン、線形または分枝状のＣ$_{2-20}$アルキニレン、Ｃ$_{5-10}$アリーレン、３～１０の原子の環状系から、別々に選択される。式（ＬＶＩＩ）の薬物二量体は、１８－ヒドロキシコルチコステロンから形成され得る。

【０３５１】

いくつかの実施形態では、ステロイドは、コレステロール誘導体であり、および、薬物二量体は、式（ＬＶＩＩＩ）によってさらに説明され：

【０３５２】

【化１３９】



(LVIII)

Ｒ$_y$は、ＨまたはＯＨを表わし；および、Ｌは、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－（Ｒ^{A}）－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）－ＯＣ（Ｏ）－（Ｒ^{A}）－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｃ（Ｏ）－、または、－Ｃ（Ｏ）－（Ｒ^{B}）－Ｃ（Ｏ）Ｏ－（Ｒ^{A}）－ＯＣ（Ｏ）－（Ｒ^{B}）－Ｃ（Ｏ）－であり；Ｒ^{A}は、Ｃ$_{1-20}$アルキレン、１～２０の原子の線形または分枝状のヘテロアルキレン、線形または分枝状のＣ$_{2-20}$アルケニレン、線形または分枝状のＣ$_{2-20}$アルキニレン、Ｃ$_{5-10}$アリーレン、３～１０の原子の環状系から選択されるか、または、Ｏ－（Ｒ^{A}）－Ｏは、ポリオールのラジカルであり、かつ、少なくとも１つの遊離ヒドロキシル基を含むか、または、Ｏ－（Ｒ^{A}）－Ｏは、Ｏ（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_n$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－、－Ｏ（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_m$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－、または－Ｏ（ＣＨ$_2$ＣＨ（ＣＨ$_3$）Ｏ）$_p$ＣＨ$_2$ＣＨ（ＣＨ$_3$）Ｏ－から選択され；ｎ、ｍ、およびｐは、１から１０までの整数であり；および、各Ｒ^{B}は、Ｃ$_{1-20}$アルキレン、１～２０の原子の線形または分枝状のヘテロアルキレン、線形または分枝状のＣ$_{2-20}$アルケニレン、線形または分枝状のＣ$_{2-20}$アルキニレン、Ｃ$_{5-10}$アリーレン、３～１０の原子の環状系

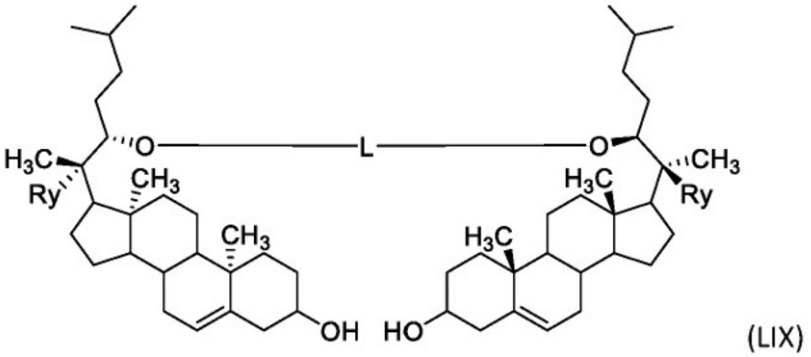
から、別々に選択される。式（ＬＶＩＩＩ）の薬物二量体は、２２Ｒ－ヒドロキシコレステロールまたは２０α－２２Ｒ－ジヒドロキシコレステロールから形成され得る。

【０３５３】

いくつかの実施形態では、ステロイドは、コレステロール誘導体であり、および、薬物二量体は、式（ＬＩＸ）によってさらに説明され：

【０３５４】

【化１４０】



(LIX)

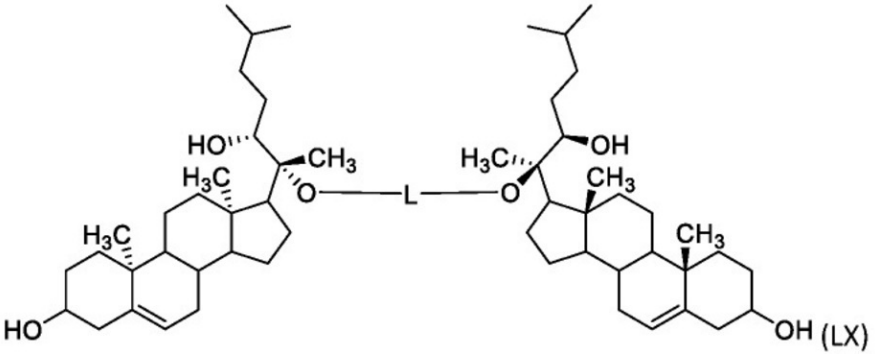
R_yは、ＨまたはＯＨを表わし；および、Ｌは、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－（R^A）－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）－ＯＣ（Ｏ）－（R^A）－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｃ（Ｏ）－、または、－Ｃ（Ｏ）－（R^B）－Ｃ（Ｏ）Ｏ－（R^A）－ＯＣ（Ｏ）－（R^B）－Ｃ（Ｏ）－であり；R^Aは、C_{1-20}アルキレン、１～２０の原子の線形または分枝状のヘテロアルキレン、線形または分枝状のC_{2-20}アルケニレン、線形または分枝状のC_{2-20}アルキニレン、C_{5-10}アリーレン、３～１０の原子の環状系から選択されるか、または、Ｏ－（R^A）－Ｏは、ポリオールのラジカルであり、かつ、少なくとも１つの遊離ヒドロキシル基を含むか、または、Ｏ－（R^A）－Ｏは、Ｏ（CH_2CH_2O）$_n$$CH_2CH_2O$－、－Ｏ（$CH_2CH_2CH_2CH_2O$）$_m$$CH_2CH_2CH_2CH_2O$－、または－Ｏ（$CH_2CH$（$CH_3$）Ｏ）$_p$$CH_2CH$（$CH_3$）Ｏ－から選択され；ｎ、ｍ、およびｐは、１から１０までの整数であり；および、各R^Bは、C_{1-20}アルキレン、１～２０の原子の線形または分枝状のヘテロアルキレン、線形または分枝状のC_{2-20}アルケニレン、線形または分枝状のC_{2-20}アルキニレン、C_{5-10}アリーレン、３～１０の原子の環状系から、別々に選択される。式（ＬＩＸ）の薬物二量体は、２２Ｒ－ヒドロキシコレステロールまたは２０α－２２Ｒ－ジヒドロキシコレステロールから形成され得る。

【０３５５】

いくつかの実施形態では、ステロイドは、コレステロール誘導体であり、および、薬物二量体は、式（ＬＸ）によってさらに説明され：

【０３５６】

【化１４１】



(LX)

式中、Ｌは、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－（R^A）－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）－ＯＣ（Ｏ）－（R^A）－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｃ（Ｏ）－、または、－Ｃ（Ｏ）－（R^B）－Ｃ（Ｏ）Ｏ－（R^A）

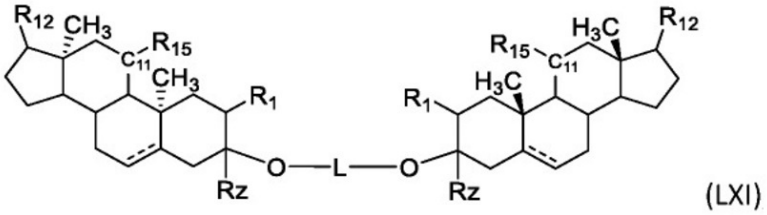
－ＯＣ（Ｏ）－（Ｒ^{B}）－Ｃ（Ｏ）－であり；Ｒ^{A}は、Ｃ$_{1-20}$アルキレン、１～２０の原子の線形または分枝状のヘテロアルキレン、線形または分枝状のＣ$_{2-20}$アルケニレン、線形または分枝状のＣ$_{2-20}$アルキニレン、Ｃ$_{5-10}$アリーレン、３～１０の原子の環状系から選択されるか、または、Ｏ－（Ｒ^{A}）－Ｏは、ポリオールのラジカルであり、かつ、少なくとも１つの遊離ヒドロキシル基を含むか、または、Ｏ－（Ｒ^{A}）－Ｏは、Ｏ（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_n$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－、－Ｏ（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_m$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－、または－Ｏ（ＣＨ$_2$ＣＨ（ＣＨ$_3$）Ｏ）$_p$ＣＨ$_2$ＣＨ（ＣＨ$_3$）Ｏ－から選択され；ｎ、ｍ、およびｐは、１から１０までの整数であり；および、各Ｒ^{B}は、Ｃ$_{1-20}$アルキレン、１～２０の原子の線形または分枝状のヘテロアルキレン、線形または分枝状のＣ$_{2-20}$アルケニレン、線形または分枝状のＣ$_{2-20}$アルキニレン、Ｃ$_{5-10}$アリーレン、３～１０の原子の環状系から、別々に選択される。式（ＬＸ）の薬物二量体は、２２Ｒ－ヒドロキシコレステロールまたは２０α－２２Ｒ－ジヒドロキシコレステロールから形成され得る。

【０３５７】

いくつかの実施形態では、ステロイドは、神経ステロイドであり、および、薬物二量体は、式（ＬＸＩ）によってさらに説明され：

【０３５８】

【化１４２】



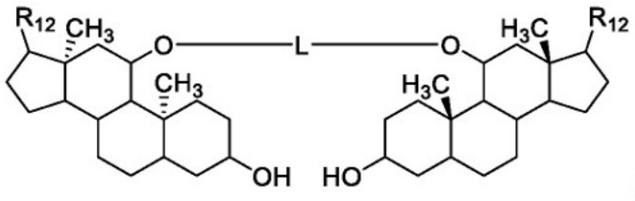
(LXI)

式中、Ｃ$_{11}$とＲ$_{15}$との間の結合は、単結合または二重結合であり；Ｒｚは、Ｈまたは－ＣＨ$_3$を表わし；Ｒ$_1$は、Ｈまたは－ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$を表わし；Ｒ$_2$は、ＯＨまたは＝Ｏを表わし；Ｒ$_{12}$は、－ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ$_3$、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ$_2$ＯＨ、または－ＣＨ（ＣＨ$_3$）（ＣＨ$_2$）$_2$ＣＨ（ＯＨ）ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$を表わし；Ｒ$_{15}$は、Ｈ、－Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、または＝Ｏを表わし；および、Ｌは、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－（Ｒ^{A}）－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）－ＯＣ（Ｏ）－（Ｒ^{A}）－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｃ（Ｏ）－、または、－Ｃ（Ｏ）－（Ｒ^{B}）－Ｃ（Ｏ）Ｏ－（Ｒ^{A}）－ＯＣ（Ｏ）－（Ｒ^{B}）－Ｃ（Ｏ）－であり；Ｒ^{A}は、Ｃ$_{1-20}$アルキレン、１～２０の原子の線形または分枝状のヘテロアルキレン、線形または分枝状のＣ$_{2-20}$アルケニレン、線形または分枝状のＣ$_{2-20}$アルキニレン、Ｃ$_{5-10}$アリーレン、３～１０の原子の環状系から選択されるか、または、Ｏ－（Ｒ^{A}）－Ｏは、ポリオールのラジカルであり、かつ、少なくとも１つの遊離ヒドロキシル基を含むか、または、Ｏ－（Ｒ^{A}）－Ｏは、Ｏ（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_n$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－、－Ｏ（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_m$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－、または－Ｏ（ＣＨ$_2$ＣＨ（ＣＨ$_3$）Ｏ）$_p$ＣＨ$_2$ＣＨ（ＣＨ$_3$）Ｏ－から選択され；ｎ、ｍ、およびｐは、１から１０までの整数であり；および、各Ｒ^{B}は、Ｃ$_{1-20}$アルキレン、１～２０の原子の線形または分枝状のヘテロアルキレン、線形または分枝状のＣ$_{2-20}$アルケニレン、線形または分枝状のＣ$_{2-20}$アルキニレン、Ｃ$_{5-10}$アリーレン、３～１０の原子の環状系から、別々に選択される。式（ＬＸＩ）の薬物二量体は、アルファキサロン、アルファドロン、ヒドロキシジオン、ミナキソロン、テトラヒドロデオキシコルチコステロン、アロプレグナノロン、プレグナノロン、ガノキソロン、３α－アンドロスタンジオール、エピプレグナノロン、イソプレグナノロン、または２４（Ｓ）－ヒドロキシコレステロールである。

【０３５９】

いくつかの実施形態では、ステロイドは、神経ステロイドであり、および、薬物二量体は、式（ＬＸＩＩ）によってさらに説明され：

【０３６０】
【化１４３】

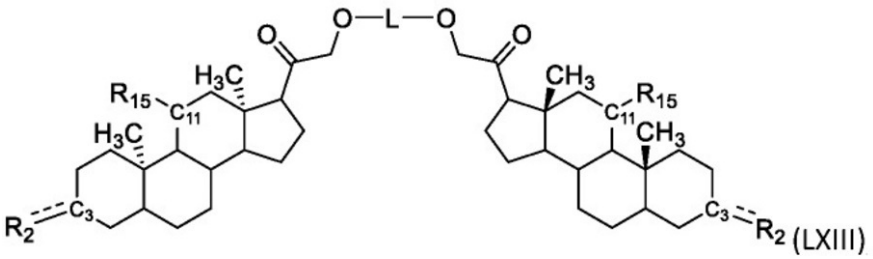


(LXII)

式中、Ｒ１２は、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ３、または－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ２ＯＨを表わし、および、Ｌは、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－（ＲＡ）－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）－ＯＣ（Ｏ）－（ＲＡ）－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｃ（Ｏ）－、または－Ｃ（Ｏ）－（ＲＢ）－Ｃ（Ｏ）Ｏ－（ＲＡ）－ＯＣ（Ｏ）－（ＲＢ）－Ｃ（Ｏ）－であり；ＲＡは、Ｃ１－２０アルキレン、１～２０の原子の線形または分枝状のヘテロアルキレン、線形または分枝状のＣ２－２０アルケニレン、線形または分枝状のＣ２－２０アルキニレン、Ｃ５－１０アリーレン、３～１０の原子の環状系から選択されるか、または、Ｏ－（ＲＡ）－Ｏは、ポリオールのラジカルであり、かつ、少なくとも１つの遊離ヒドロキシル基を含むか、または、Ｏ－（ＲＡ）－Ｏは、Ｏ（ＣＨ２ＣＨ２Ｏ）ｎＣＨ２ＣＨ２Ｏ－、－Ｏ（ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２Ｏ）ｍＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２Ｏ－、または－Ｏ（ＣＨ２ＣＨ（ＣＨ３）Ｏ）ｐＣＨ２ＣＨ（ＣＨ３）Ｏ－から選択され；ｎ、ｍ、およびｐは、１から１０までの整数であり；および、各ＲＢは、Ｃ１－２０アルキレン、１～２０の原子の線形または分枝状のヘテロアルキレン、線形または分枝状のＣ２－２０アルケニレン、線形または分枝状のＣ２－２０アルキニレン、Ｃ５－１０アリーレン、３～１０の原子の環状系から、別々に選択される。式（ＬＸＩＩ）の薬物二量体は、アルファキサロンまたはアルファドロンから形成され得る。

【０３６１】
いくつかの実施形態では、ステロイドは、神経ステロイドであり、および、薬物二量体は、式（ＬＸＩＩＩ）によってさらに説明され：

【０３６２】
【化１４４】



(LXIII)

式中、Ｃ３とＲ２との間の結合、およびＣ１１とＲ１５との間の結合は、単結合または二重結合であり；Ｒ２は、ＯＨまたは＝Ｏを表わし；Ｒ１５は、Ｈまたは＝Ｏを表わし；および、Ｌは、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－（ＲＡ）－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）－ＯＣ（Ｏ）－（ＲＡ）－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｃ（Ｏ）－、または、－Ｃ（Ｏ）－（ＲＢ）－Ｃ（Ｏ）Ｏ－（ＲＡ）－ＯＣ（Ｏ）－（ＲＢ）－Ｃ（Ｏ）－であり；ＲＡは、Ｃ１－２０アルキレン、１～２０の原子の線形または分枝状のヘテロアルキレン、線形または分枝状のＣ２－２０アルケニレン、線形または分枝状のＣ２－２０アルキニレン、Ｃ５－１０アリーレン、３～１０の原子の環状系から選択されるか、または、Ｏ－（ＲＡ）－Ｏは、ポリオールのラジカルであり、かつ、少なくとも１つの遊離ヒドロキシル基を含むか、または、Ｏ－（ＲＡ）－Ｏは、Ｏ（ＣＨ２ＣＨ２Ｏ）ｎＣＨ２ＣＨ２Ｏ－、－Ｏ（ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２Ｏ）ｍＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２Ｏ－、または－Ｏ（ＣＨ２ＣＨ（ＣＨ３）Ｏ）ｐＣＨ２ＣＨ（ＣＨ３）Ｏ－から選択され；ｎ、ｍ、およびｐは、１から１０までの整数であり；および、各ＲＢは、Ｃ１－２０アルキレン、１～２０の原子の線形または分枝状のヘテロアルキレン、

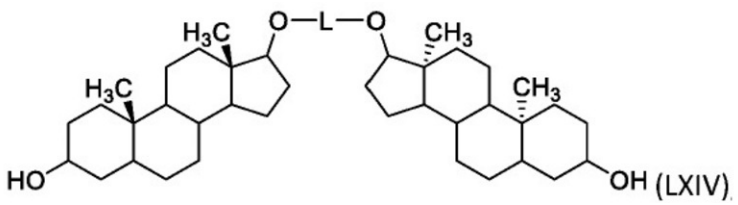
線形または分枝状のC2－20アルケニレン、線形または分枝状のC2－20アルキニレン、C5－10アリーレン、3～10の原子の環状系から、別々に選択される。式（LXII）の薬物二量体は、アルファドロン、ヒドロキシジオン、またはテトラヒドロデオキシコルチコステロンから形成され得る。

【0363】

いくつかの実施形態では、ステロイドは、神経ステロイドであり、および、薬物二量体は、式（LXIV）によってさらに説明され：

【0364】

【化145】



(LXIV)

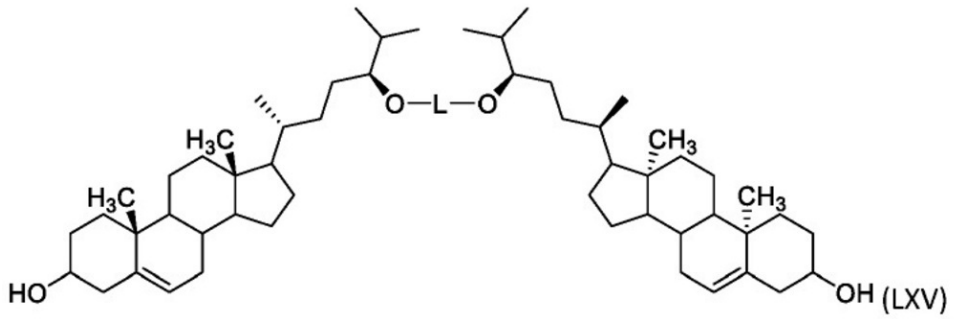
式中、Lは、－C（O）O－（RA）－OC（O）－、－C（O）－OC（O）－（RA）－C（O）O－C（O）－、または、－C（O）－（RB）－C（O）O－（RA）－OC（O）－（RB）－C（O）－であり；RAは、C1－20アルキレン、1～20の原子の線形または分枝状のヘテロアルキレン、線形または分枝状のC2－20アルケニレン、線形または分枝状のC2－20アルキニレン、C5－10アリーレン、3～10の原子の環状系から選択されるか、または、O－（RA）－Oは、ポリオールのラジカルであり、かつ、少なくとも1つの遊離ヒドロキシル基を含むか、または、O－（RA）－Oは、O（CH2CH2O）nCH2CH2O－、－O（CH2CH2CH2CH2O）mCH2CH2CH2CH2O－、または－O（CH2CH（CH3）O）pCH2CH（CH3）O－から選択され；n、m、およびpは、1から10までの整数であり；および、各RBは、C1－20アルキレン、1～20の原子の線形または分枝状のヘテロアルキレン、線形または分枝状のC2－20アルケニレン、線形または分枝状のC2－20アルキニレン、C5－10アリーレン、3～10の原子の環状系から、別々に選択される。式（LXIV）の薬物二量体は、3α－アンドロスタンジオールから形成され得る。

【0365】

いくつかの実施形態では、ステロイドは、神経ステロイドであり、および、薬物二量体は、式（LXV）によってさらに説明され：

【0366】

【化146】



(LXV)

式中、Lは、－C（O）O－（RA）－OC（O）－、－C（O）－OC（O）－（RA）－C（O）O－C（O）－、または、－C（O）－（RB）－C（O）O－（RA）－OC（O）－（RB）－C（O）－であり；RAは、C1－20アルキレン、1～20の原子の線形または分枝状のヘテロアルキレン、線形または分枝状のC2－20アルケニレン、線形または分枝状のC2－20アルキニレン、C5－10アリーレン、3～10の原子の環状系から選択されるか、または、O－（RA）－Oは、ポリオールのラジカルであり、かつ、少なくとも1つの遊離ヒドロキシル基を含むか、または、O－（RA）－Oは

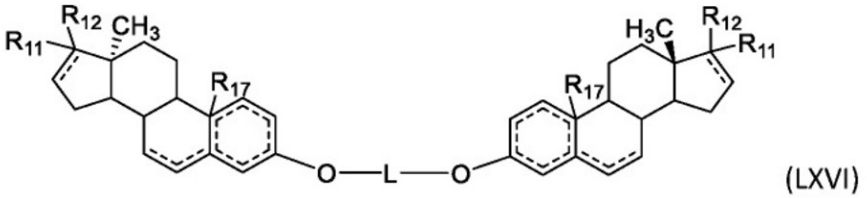
、Ｏ（ＣＨ２ＣＨ２Ｏ）ｎＣＨ２ＣＨ２Ｏ－、－Ｏ（ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２Ｏ）ｍＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２Ｏ－、または－Ｏ（ＣＨ２ＣＨ（ＣＨ３）Ｏ）ｐＣＨ２ＣＨ（ＣＨ３）Ｏ－から選択され；ｎ、ｍ、およびｐは、１から１０までの整数であり；および、各ＲＢは、Ｃ１－２０アルキレン、１～２０の原子の線形または分枝状のヘテロアルキレン、線形または分枝状のＣ２－２０アルケニレン、線形または分枝状のＣ２－２０アルキニレン、Ｃ５－１０アリーレン、３～１０の原子の環状系から、別々に選択される。式（ＬＸＶ）の薬物二量体は、２４（Ｓ）－ヒドロキシコレステロールから形成され得る。

【０３６７】

いくつかの実施形態では、ステロイドは、フェロモンであり、および、薬物二量体は、式（ＬＸＶＩ）によってさらに説明され：

【０３６８】

【化１４７】



(LXVI)

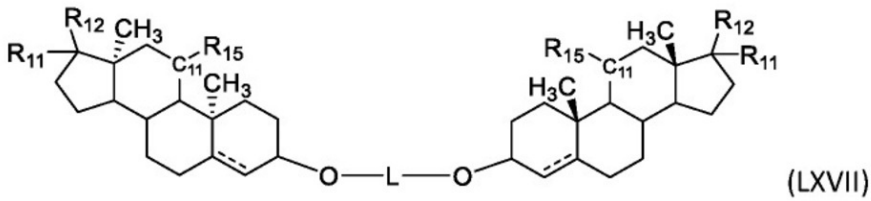
式中、Ｒ２は、ＯＨまたは＝Ｏを表わし；Ｒ１１は、Ｈ、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ３、－ＯＣ（＝Ｏ）（ＣＨ２）４ＣＨ３を表わすか、または不在であり；Ｒ１２はＨ、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ３、－ＯＣ（＝Ｏ）（ＣＨ２）４ＣＨ３を表わすか、または不在であり；Ｒ１７は、ＣＨ３を表わすかまたは不在であり；および、Ｌは、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－（ＲＡ）－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）－ＯＣ（Ｏ）－（ＲＡ）－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｃ（Ｏ）－、または－Ｃ（Ｏ）－（ＲＢ）－Ｃ（Ｏ）Ｏ－（ＲＡ）－ＯＣ（Ｏ）－（ＲＢ）－Ｃ（Ｏ）－であり；ＲＡは、Ｃ１－２０アルキレン、１～２０の原子の線形または分枝状のヘテロアルキレン、線形または分枝状のＣ２－２０アルケニレン、線形または分枝状のＣ２－２０アルキニレン、Ｃ５－１０アリーレン、３～１０の原子の環状系から選択されるか、または、Ｏ－（ＲＡ）－Ｏは、ポリオールのラジカルであり、かつ、少なくとも１つの遊離ヒドロキシル基を含むか、または、Ｏ－（ＲＡ）－Ｏは、Ｏ（ＣＨ２ＣＨ２Ｏ）ｎＣＨ２ＣＨ２Ｏ－、－Ｏ（ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２Ｏ）ｍＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２Ｏ－、または－Ｏ（ＣＨ２ＣＨ（ＣＨ３）Ｏ）ｐＣＨ２ＣＨ（ＣＨ３）Ｏ－から選択され；ｎ、ｍ、およびｐは、１から１０までの整数であり；および、各ＲＢは、Ｃ１－２０アルキレン、１～２０の原子の線形または分枝状のヘテロアルキレン、線形または分枝状のＣ２－２０アルケニレン、線形または分枝状のＣ２－２０アルキニレン、Ｃ５－１０アリーレン、３～１０の原子の環状系から、別々に選択される。式（ＬＸＶＩ）の薬物二量体は、アンドロスタジエノール、アンドロスタジエノン、アンドロステノール、アンドロステノン、エストラテトラエノール、５－ジヒドロプロゲステロン、６－デヒドロ－レトロプロゲステロン、アロプレグナノロン、またはカプロン酸ヒドロキシプロゲステロンで形成され得る。

【０３６９】

いくつかの実施形態では、ステロイドは、プロゲスチンであり、および、薬物二量体は、式（ＬＸＶＩＩ）によってさらに説明され：

【０３７０】

【化１４８】



(LXVII)

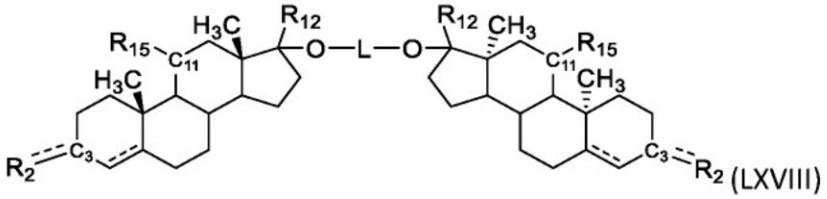
式中、C_{11}とR_{15}との間の結合は、単結合または二重結合であり；R_2は、ＯＨまたは＝Ｏを表わし；R_{11}は、Ｈ、ＯＨ、－ＣＨ（ＯＨ）CH_3、－Ｃ（＝Ｏ）CH_2ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）CH_3、または－ＣＨ（ＯＨ）CH_2ＯＨを表わし；R_{12}は、Ｈ、ＯＨ、－ＣＨ（ＯＨ）CH_3、－Ｃ（＝Ｏ）CH_2ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）CH_3、または－ＣＨ（ＯＨ）CH_2ＯＨを表わし；R_{15}は、Ｈ、＝Ｏ、またはＯＨを表わし；および、Ｌは、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－（R^A）－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）－ＯＣ（Ｏ）－（R^A）－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｃ（Ｏ）－、または、－Ｃ（Ｏ）－（R^B）－Ｃ（Ｏ）Ｏ－（R^A）－ＯＣ（Ｏ）－（R^B）－Ｃ（Ｏ）－であり；R^Aは、C_{1-20}アルキレン、１～２０の原子の線形または分枝状のヘテロアルキレン、線形または分枝状のC_{2-20}アルケニレン、線形または分枝状のC_{2-20}アルキニレン、C_{5-10}アリーレン、３～１０の原子の環状系から選択されるか、または、Ｏ－（R^A）－Ｏは、ポリオールのラジカルであり、かつ、少なくとも１つの遊離ヒドロキシル基を含むか、または、Ｏ－（R^A）－Ｏは、Ｏ（CH_2CH_2O）$_n$$CH_2CH_2O$－、－Ｏ（$CH_2CH_2CH_2CH_2O$）$_m$$CH_2CH_2CH_2CH_2O$－、または－Ｏ（$CH_2CH$（$CH_3$）Ｏ）$_p$$CH_2CH$（$CH_3$）Ｏ－から選択され；ｎ、ｍ、およびｐは、１から１０までの整数であり；および、各R^Bは、C_{1-20}アルキレン、１～２０の原子の線形または分枝状のヘテロアルキレン、線形または分枝状のC_{2-20}アルケニレン、線形または分枝状のC_{2-20}アルキニレン、C_{5-10}アリーレン、３～１０の原子の環状系から、別々に選択される。式（ＬＸＶＩＩ）の薬物二量体は、アロプレグノン－３α，２０α－ジオール、アロプレグノン－３β，２０β－ジオール、アロプレグナン－３β，２１－ジオール－１１，２０－ジオン、アロプレグナン－３β、１７α－ジオール－２０－オン、３，２０－アロプレグナンジオン，３β，１１β，１７α，２０β，２１－ペントール、アロプレグナン－３β，１７α，２０β，２１－テトロール、アロプレグナン－３α，１１β，１７α，２１－テトロール－２０－オン、アロプレグナン－３β，１１β，１７α，２１－テトロール－２０－オン、アロプレグナン－３β，１７α，２０β－トリオール、アロプレグナン－３β，１７α，２１－トリオール－１１，２０－ジオン、アロプレグナン－３β，１１β，２１－トリオール－２０－オン、アロプレグナン－３β，１７α，２１－トリオール－２０－オン、アロプレグナン－３α－オール－２０－オン；アロプレグナン－３β－オール－２０－オン、プレグナンジオール，３，２０－プレグナンジオン、４－プレグネン－２０，２１－ジオール－３，１１－ジオン、４－プレグネン－１１β，１７α，２０β，２１－テトロール－３－オン、４－プレグネン－１７α，２０β，２１－トリオール－３，１１－ジオン、４－プレグネン－１７α，２０β，２１－トリオール－３－オン、またはプレグネノロンから形成され得る。

【０３７１】

いくつかの実施形態では、ステロイドは、プロゲスチンであり、および、薬物二量体は、式（ＬＸＶＩＩＩ）によってさらに説明され：

【０３７２】

【化１４９】



(LXVIII)

式中、C_3とR_2との間の結合、およびC_{11}とR_{15}との間の結合は、単結合または二重結合であり；R_2は、ＯＨまたは＝Ｏを表わし；R_{12}は、Ｈ、ＯＨ、－ＣＨ（ＯＨ）CH_3、－Ｃ（＝Ｏ）CH_2ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）CH_3、または－ＣＨ（ＯＨ）CH_2ＯＨを表わし；R_{15}は、Ｈ、＝Ｏ、またはＯＨを表わし；および、Ｌは、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－（R^A）－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）－ＯＣ（Ｏ）－（R^A）－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｃ（Ｏ）－、または、－Ｃ（Ｏ）－（R^B）－Ｃ（Ｏ）Ｏ－（R^A）－ＯＣ（Ｏ）－（R^B）－Ｃ

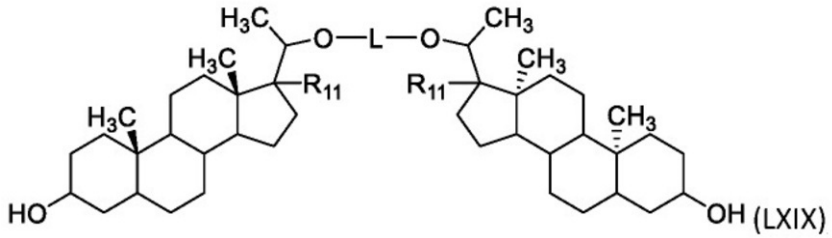
（Ｏ）－であり；R^Aは、C_{1-20}アルキレン、１～２０の原子の線形または分枝状のヘテロアルキレン、線形または分枝状のC_{2-20}アルケニレン、線形または分枝状のC_{2-20}アルキニレン、C_{5-10}アリーレン、３～１０の原子の環状系から選択されるか、または、Ｏ－（R^A）－Ｏは、ポリオールのラジカルであり、かつ、少なくとも１つの遊離ヒドロキシル基を含むか、または、Ｏ－（R^A）－Ｏは、Ｏ（CH_2CH_2O）$_n$$CH_2CH_2O$－、－Ｏ（$CH_2CH_2CH_2CH_2O$）$_m$$CH_2CH_2CH_2CH_2O$－、または－Ｏ（$CH_2CH(CH_3)O$）$_p$$CH_2CH(CH_3)O$－から選択され；ｎ、ｍ、およびｐは、１から１０までの整数であり；および、各R^Bは、C_{1-20}アルキレン、１～２０の原子の線形または分枝状のヘテロアルキレン、線形または分枝状のC_{2-20}アルケニレン、線形または分枝状のC_{2-20}アルキニレン、C_{5-10}アリーレン、３～１０の原子の環状系から、別々に選択される。式（ＬＸＶＩＩＩ）の薬物二量体は、アロプレグナン－３β，１７α－ジオール－２０－オン、３，２０－アロプレグナンジオン，３β，１１β，１７α，２０β，２１－ペントール、アロプレグナン－３β，１７α，２０β，２１－テトロール、アロプレグナン－３α，１１β，１７α，２１－テトロール－２０－オン、アロプレグナン－３β，１１β，１７α，２１－テトロール－２０－オン、アロプレグナン－３β，１７α，２０β－トリオール、アロプレグナン－３β，１７α，２１－トリオール－１１，２０－ジオン、アロプレグナン－３β，１７α，２１－トリオール－２０－オン、４－プレグネン－１１β，１７α，２０β，２１－テトロール－３－オン、４－プレグネン－１７α，２０β，２１－トリオール－３，１１－ジオン、または、４－プレグネン－１７α，２０β，２１－トリオール－３－オンから形成され得る。

【０３７３】

いくつかの実施形態では、ステロイドは、プロゲスチンであり、および、薬物二量体は、式（ＬＸＩＸ）によってさらに説明され：

【０３７４】

【化１５０】



(LXIX)

式中、R_{11}は、Ｈ、ＯＨ、－ＣＨ（ＯＨ）CH_3、－Ｃ（＝Ｏ）CH_2OH、－Ｃ（＝Ｏ）CH_3、または－ＣＨ（ＯＨ）CH_2OHを表わし；R_{15}は、ＨまたはＯＨを表わし；および、Ｌは、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－（R^A）－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）－ＯＣ（Ｏ）－（R^A）－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｃ（Ｏ）－、または、－Ｃ（Ｏ）－（R^B）－Ｃ（Ｏ）Ｏ－（R^A）－ＯＣ（Ｏ）－（R^B）－Ｃ（Ｏ）－であり；R^Aは、C_{1-20}アルキレン、１～２０の原子の線形または分枝状のヘテロアルキレン、線形または分枝状のC_{2-20}アルケニレン、線形または分枝状のC_{2-20}アルキニレン、C_{5-10}アリーレン、３～１０の原子の環状系から選択されるか、または、Ｏ－（R^A）－Ｏは、ポリオールのラジカルであり、かつ、少なくとも１つの遊離ヒドロキシル基を含むか、または、Ｏ－（R^A）－Ｏは、Ｏ（CH_2CH_2O）$_n$$CH_2CH_2O$－、－Ｏ（$CH_2CH_2CH_2CH_2O$）$_m$$CH_2CH_2CH_2CH_2O$－、または－Ｏ（$CH_2CH(CH_3)O$）$_p$$CH_2CH(CH_3)O$－から選択され；ｎ、ｍ、およびｐは、１から１０までの整数であり；および、各R^Bは、C_{1-20}アルキレン、１～２０の原子の線形または分枝状のヘテロアルキレン、線形または分枝状のC_{2-20}アルケニレン、線形または分枝状のC_{2-20}アルキニレン、C_{5-10}アリーレン、３～１０の原子の環状系から、別々に選択される。式（ＬＸＩＸ）の薬物二量体は、アロプレグノン－３α，２０α－ジオール、アロプレグノン

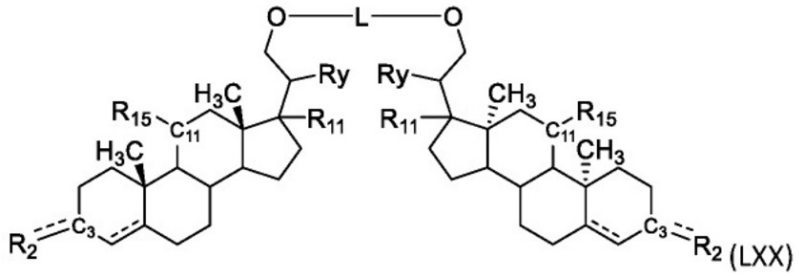
－３β，２０β－ジオール、または、アロプレグナン－３β，１７α，２０β－トリオールから形成され得る。

【０３７５】

いくつかの実施形態では、ステロイドは、プロゲスチンであり、および、薬物二量体は、式（ＬＸＸ）によってさらに説明され：

【０３７６】

【化１５１】



(LXX)

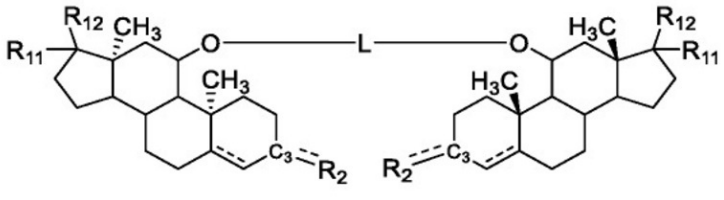
式中、C_3とR_2との間の結合、およびC_{11}とR_{15}との間の結合は、単結合または二重結合であり；R_yは、ＯＨまたは＝Ｏを表わし；R_2は、ＯＨまたは＝Ｏを表わし；R_{11}は、Ｈ、ＯＨ、－ＣＨ（ＯＨ）CH_3、－Ｃ（＝Ｏ）CH_2OH、－Ｃ（＝Ｏ）CH_3、または－ＣＨ（ＯＨ）CH_2OHを表わし；R_{12}は、Ｈ、ＯＨ、－ＣＨ（ＯＨ）CH_3、－Ｃ（＝Ｏ）CH_2OH、－Ｃ（＝Ｏ）CH_3、または－ＣＨ（ＯＨ）CH_2OHを表わし；R_{15}は、Ｈ、＝Ｏ、またはＯＨを表わし；および、Ｌは、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－（R^A）－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）－ＯＣ（Ｏ）－（R^A）－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｃ（Ｏ）－、または、－Ｃ（Ｏ）－（R^B）－Ｃ（Ｏ）Ｏ－（R^A）－ＯＣ（Ｏ）－（R^B）－Ｃ（Ｏ）－であり；R^Aは、C_{1-20}アルキレン、１～２０の原子の線形または分枝状のヘテロアルキレン、線形または分枝状のC_{2-20}アルケニレン、線形または分枝状のC_{2-20}アルキニレン、C_{5-10}アリーレン、３～１０の原子の環状系から選択されるか、または、Ｏ－（R^A）－Ｏは、ポリオールのラジカルであり、かつ、少なくとも１つの遊離ヒドロキシル基を含むか、または、Ｏ－（R^A）－Ｏは、Ｏ（CH_2CH_2O）$_n$$CH_2CH_2O$－、－Ｏ（$CH_2CH_2CH_2CH_2O$）$_m$$CH_2CH_2CH_2CH_2O$－、または－Ｏ（$CH_2CH(CH_3)O$）$_p$$CH_2CH(CH_3)O$－から選択される。ｎ、ｍ、およびｐは、１から１０までの整数であり；および、各R^Bは、C_{1-20}アルキレン、１～２０の原子の線形または分枝状のヘテロアルキレン、線形または分枝状のC_{2-20}アルケニレン、線形または分枝状のC_{2-20}アルキニレン、C_{5-10}アリーレン、３～１０の原子の環状系から、別々に選択される。式（ＬＸＸ）の薬物二量体は、アロプレグナン－３β，２１－ジオール－１１，２０－オン、３，２０－アロプレグナンジオン，３β，１１β，１７α，２０β，２１－ペントール、アロプレグナン－３β，１７α，２０β，２１－テトロール、アロプレグナン－３α，１１β，１７α，２１－テトロール－２０－オン、アロプレグナン－３β，１１β，１７α，２１－テトロール－２０－オン、アロプレグナン－３β，１７α，２１－トリオール－１１，２０－ジオン、アロプレグナン－３β，１１β，２１－トリオール－２０－オン、アロプレグナン－３β，１７α，２１－トリオール－２０－オン、４－プレグネン－２０，２１－ジオール－３，１１－ジオン、４－プレグネン－１１β，１７α，２０β，２１－テトロール－３－オン、４－プレグネン－１７α，２０β，２１－トリオール－３，１１ジオン、または、４－プレグネン－１７α，２０β，２１－トリオール－３－オンから形成され得る。

【０３７７】

ある実施形態では、ステロイドは、プロゲスチンであり、および、薬物二量体は、式（ＬＸＸＩ）によってさらに説明され：

【０３７８】

【化１５２】



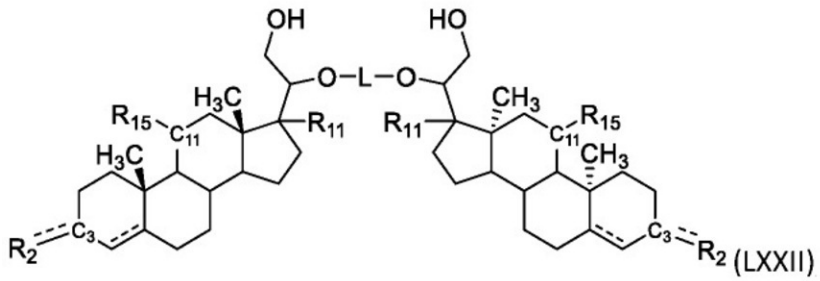
(LXXI)

式中、Ｃ３とＲ２との間の結合は、単結合または二重結合であり；Ｒ２は、ＯＨまたは＝Ｏを表わし；Ｒ１１は、Ｈ、ＯＨ、－ＣＨ（ＯＨ）ＣＨ３、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ２ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ３、または－ＣＨ（ＯＨ）ＣＨ２ＯＨを表わし；Ｒ１２は、Ｈ、ＯＨ、－ＣＨ（ＯＨ）ＣＨ３、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ２ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ３、または－ＣＨ（ＯＨ）ＣＨ２ＯＨを表わし；および、Ｌは、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－（Ｒ^{A}）－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）－ＯＣ（Ｏ）－（Ｒ^{A}）－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｃ（Ｏ）－、または、－Ｃ（Ｏ）－（Ｒ^{B}）－Ｃ（Ｏ）Ｏ－（Ｒ^{A}）－ＯＣ（Ｏ）－（Ｒ^{B}）－Ｃ（Ｏ）－であり；Ｒ^{A}は、Ｃ$_{1-20}$アルキレン、１～２０の原子の線形または分枝状のヘテロアルキレン、線形または分枝状のＣ$_{2-20}$アルケニレン、線形または分枝状のＣ$_{2-20}$アルキニレン、Ｃ$_{5-10}$アリーレン、３～１０の原子の環状系から選択されるか、または、Ｏ－（Ｒ^{A}）－Ｏは、ポリオールのラジカルであり、かつ、少なくとも１つの遊離ヒドロキシル基を含むか、または、Ｏ－（Ｒ^{A}）－Ｏは、Ｏ（ＣＨ２ＣＨ２Ｏ）$_{n}$ＣＨ２ＣＨ２Ｏ－、－Ｏ（ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２Ｏ）$_{m}$ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２Ｏ－、または－Ｏ（ＣＨ２ＣＨ（ＣＨ３）Ｏ）$_{p}$ＣＨ２ＣＨ（ＣＨ３）Ｏ－から選択され；ｎ、ｍ、およびｐは、１から１０までの整数であり；および、各Ｒ^{B}は、Ｃ$_{1-20}$アルキレン、１～２０の原子の線形または分枝状のヘテロアルキレン、線形または分枝状のＣ$_{2-20}$アルケニレン、線形または分枝状のＣ$_{2-20}$アルキニレン、Ｃ$_{5-10}$アリーレン、３～１０の原子の環状系から、別々に選択される。式（ＬＸＸＩ）の薬物二量体は、アロプレグナン－３β，２１－ジオール－１１，２０－ジオン、３，２０－アロプレグナンジオン，３β，１１β，１７α，２０β，２１－ペントール、アロプレグナン－３α，１１β，１７α，２１－テトロール－２０－オン、アロプレグナン－３β，１１β，１７α，２１－テトロール－２０－オン、アロプレグナン－３β，１７α，２１－トリオール－１１，２０－ジオン、アロプレグナン－３β，１１β，２１－トリオール－２０－オン、４－プレグネン－２０，２１－ジオール－３，１１－ジオン、４－プレグネン－１１β，１７α，２０β，２から形成され得る。

いくつかの特定の実施形態では、ステロイドは、プロゲスチンであり、および、薬物二量体は、式（ＬＸＸＩＩ）によってさらに説明され：

【０３７９】

【化１５３】



(LXXII)

式中、Ｃ３とＲ２との間の結合、およびＣ１１とＲ１５との間の結合は、単結合または二重結合であり；Ｒ２は、ＯＨまたは＝Ｏを表わし；Ｒ１１は、ＨまたはＯＨを表わし；Ｒ１５は、Ｈ、＝Ｏ、またはＯＨを表わし；および、Ｌは、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－（Ｒ^{A}）－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）－ＯＣ（Ｏ）－（Ｒ^{A}）－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｃ（Ｏ）－、または、－Ｃ（Ｏ）－（Ｒ^{B}）－Ｃ（Ｏ）Ｏ－（Ｒ^{A}）－ＯＣ（Ｏ）－（Ｒ^{B}）－Ｃ（Ｏ）－であり

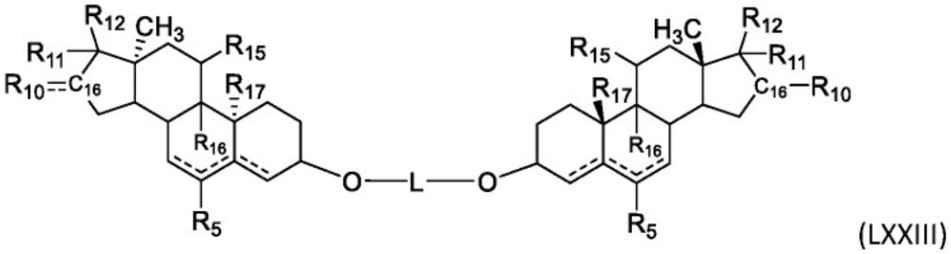
；R^Aは、C_{1-20}アルキレン、１～２０の原子の線形または分枝状のヘテロアルキレン、線形または分枝状のC_{2-20}アルケニレン、線形または分枝状のC_{2-20}アルキニレン、C_{5-10}アリーレン、３～１０の原子の環状系から選択されるか、または、Ｏ－（R^A）－Ｏは、ポリオールのラジカルであり、かつ、少なくとも１つの遊離ヒドロキシル基を含むか、または、Ｏ－（R^A）－Ｏは、Ｏ（CH_2CH_2O）$_n$$CH_2CH_2O$－、－Ｏ（$CH_2CH_2CH_2CH_2O$）$_m$$CH_2CH_2CH_2CH_2O$－、または－Ｏ（$CH_2CH(CH_3)O$）$_p$$CH_2CH(CH_3)O$－から選択される。ｎ、ｍ、およびｐは、１から１０までの整数であり；および、各R^Bは、C_{1-20}アルキレン、１～２０の原子の線形または分枝状のヘテロアルキレン、線形または分枝状のC_{2-20}アルケニレン、線形または分枝状のC_{2-20}アルキニレン、C_{5-10}アリーレン、３～１０の原子の環状系から、別々に選択される。式（ＬＸＸＩＩ）の薬物二量体は、３，２０－アロプレグナンジオン，３β，１１β，１７α，２０β，２１－ペントール、アロプレグナン－３β，１７α，２０β，２１テトロール、４－プレグネン－２０，２１－ジオール－３，１１－ジオン、４－プレグネン－１１β，１７α，２０β，２１－テトロール－３－オン、４－プレグネン－１７α，２０β，２１－トリオール－３，１１－ジオンまたは４－プレグネン－１７α，２０β，２１－トリオール－３－オンから形成され得る。

【０３８０】

いくつかの実施形態では、ステロイドは、他のステロイドであり、および、薬物二量体は、式（ＬＸＸＩＩＩ）によってさらに説明され：

【０３８１】

【化１５４】



(LXXIII)

式中、C_{16}とR_{10}との間の結合は、単結合または二重結合であり；R_2は、ＯＨまたは＝Ｏを表わし；R_5は、Ｈ、Ｃｌ、または－CH_3を表わし；R_{10}は、Ｈまたは＝CH_2を表わし；R_{11}は、Ｈ、ＯＨ、－CH_3、－Ｃ（＝Ｏ）CH_3、－Ｃ（＝Ｏ）CH_2OC（＝Ｏ）CH_3、または－ＯＣ（＝Ｏ）CH_3を表わし；R_{12}は、Ｈ、ＯＨ、－CH_3、－Ｃ（＝Ｏ）CH_3、－Ｃ（＝Ｏ）CH_2OC（＝Ｏ）CH_3、または－ＯＣ（＝Ｏ）CH_3を表わし；R_{15}は、ＨまたはＯＨを表わし；R_{16}は、ＦまたはＨを表わし；R_{17}は、Ｈまたは－CH_3を表わし；および、Ｌは、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－（R^A）－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）－ＯＣ（Ｏ）－（R^A）－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｃ（Ｏ）－、または、－Ｃ（Ｏ）－（R^B）－Ｃ（Ｏ）Ｏ－（R^A）－ＯＣ（Ｏ）－（R^B）－Ｃ（Ｏ）－であり；R^Aは、C_{1-20}アルキレン、１～２０の原子の線形または分枝状のヘテロアルキレン、線形または分枝状のC_{2-20}アルケニレン、線形または分枝状のC_{2-20}アルキニレン、C_{5-10}アリーレン、３～１０の原子の環状系から選択されるか、または、Ｏ－（R^A）－Ｏは、ポリオールのラジカルであり、かつ、少なくとも１つの遊離ヒドロキシル基を含むか、または、Ｏ－（R^A）－Ｏは、Ｏ（CH_2CH_2O）$_n$$CH_2CH_2O$－、－Ｏ（$CH_2CH_2CH_2CH_2O$）$_m$$CH_2CH_2CH_2CH_2O$－、または－Ｏ（$CH_2CH(CH_3)O$）$_p$$CH_2CH(CH_3)O$－から選択される。ｎ、ｍ、およびｐは、１から１０までの整数であり；および、各R^Bは、C_{1-20}アルキレン、１～２０の原子の線形または分枝状のヘテロアルキレン、線形または分枝状のC_{2-20}アルケニレン、線形または分枝状のC_{2-20}アルキニレン、C_{5-10}アリーレン、３～１０の原子の環状系から、別々に選択される。式（ＬＸＸＩＩＩ）の薬物二量体は、フルゲストン、プレベジオロン、酢酸クロルマジノン、メドロゲストン、または酢酸セゲステロンか

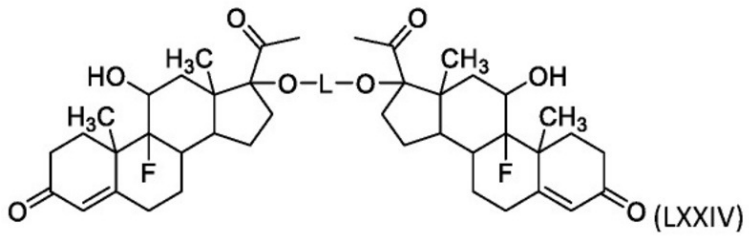
ら形成され得る。

【０３８２】

いくつかの実施形態では、ステロイドは、他のステロイドであり、および、薬物二量体は、式（ＬＸＸＩＶ）によってさらに説明され：

【０３８３】

【化１５５】



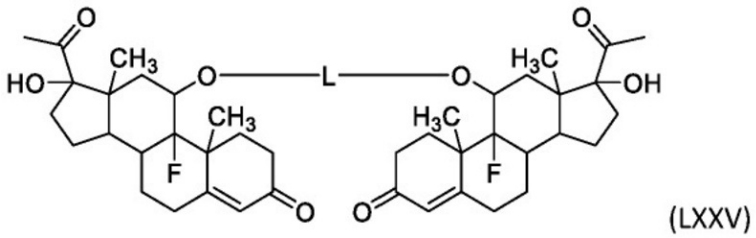
式中、Ｌは、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－（Ｒ^{A}）－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）－ＯＣ（Ｏ）－（Ｒ^{A}）－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｃ（Ｏ）－、または、－Ｃ（Ｏ）－（Ｒ^{B}）－Ｃ（Ｏ）Ｏ－（Ｒ^{A}）－ＯＣ（Ｏ）－（Ｒ^{B}）－Ｃ（Ｏ）－であり；Ｒ^{A}は、Ｃ$_{1-20}$アルキレン、１～２０の原子の線形または分枝状のヘテロアルキレン、線形または分枝状のＣ$_{2-20}$アルケニレン、線形または分枝状のＣ$_{2-20}$アルキニレン、Ｃ$_{5-10}$アリーレン、３～１０の原子の環状系から選択されるか、または、Ｏ－（Ｒ^{A}）－Ｏは、ポリオールのラジカルであり、かつ、少なくとも１つの遊離ヒドロキシル基を含むか、または、Ｏ－（Ｒ^{A}）－Ｏは、Ｏ（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_n$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－、－Ｏ（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_m$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－、または－Ｏ（ＣＨ$_2$ＣＨ（ＣＨ$_3$）Ｏ）$_p$ＣＨ$_2$ＣＨ（ＣＨ$_3$）Ｏ－から選択され；ｎ、ｍ、およびｐは、１から１０までの整数であり；および、各Ｒ^{B}は、Ｃ$_{1-20}$アルキレン、１～２０の原子の線形または分枝状のヘテロアルキレン、線形または分枝状のＣ$_{2-20}$アルケニレン、線形または分枝状のＣ$_{2-20}$アルキニレン、Ｃ$_{5-10}$アリーレン、３～１０の原子の環状系から、別々に選択される。式（ＬＸＸＩＶ）の薬物二量体は、フルゲストンから形成され得る。

【０３８４】

いくつかの実施形態では、ステロイドは、他のステロイドであり、および、薬物二量体は、式（ＬＸＸＶ）によってさらに説明され：

【０３８５】

【化１５６】



式中、Ｌは、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－（Ｒ^{A}）－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）－ＯＣ（Ｏ）－（Ｒ^{A}）－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｃ（Ｏ）－、または、－Ｃ（Ｏ）－（Ｒ^{B}）－Ｃ（Ｏ）Ｏ－（Ｒ^{A}）－ＯＣ（Ｏ）－（Ｒ^{B}）－Ｃ（Ｏ）－であり；Ｒ^{A}は、Ｃ$_{1-20}$アルキレン、１～２０の原子の線形または分枝状のヘテロアルキレン、線形または分枝状のＣ$_{2-20}$アルケニレン、線形または分枝状のＣ$_{2-20}$アルキニレン、Ｃ$_{5-10}$アリーレン、３～１０の原子の環状系から選択されるか、または、Ｏ－（Ｒ^{A}）－Ｏは、ポリオールのラジカルであり、かつ、少なくとも１つの遊離ヒドロキシル基を含むか、または、Ｏ－（Ｒ^{A}）－Ｏは、Ｏ（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_n$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－、－Ｏ（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_m$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－、または－Ｏ（ＣＨ$_2$ＣＨ（ＣＨ$_3$）Ｏ）$_p$ＣＨ$_2$ＣＨ（ＣＨ$_3$）Ｏ－から選択され；ｎ、ｍ、およびｐは、１から１０までの整数であり；および、各Ｒ

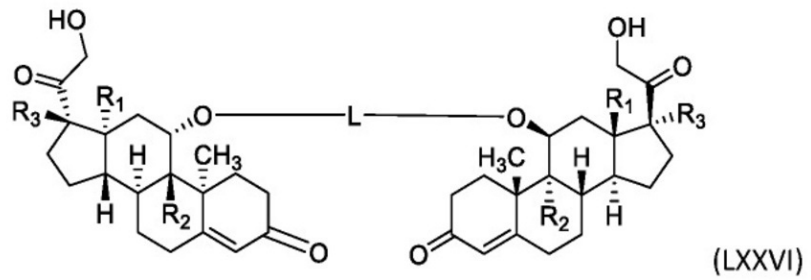
^{B}は、C_{1-20}アルキレン、１～２０の原子の線形または分枝状のヘテロアルキレン、線形または分枝状のC_{2-20}アルケニレン、線形または分枝状のC_{2-20}アルキニレン、C_{5-10}アリーレン、３～１０の原子の環状系から、別々に選択される。式（ＬＸＸＶ）の薬物二量体は、フルゲストンから形成され得る。

【０３８６】

いくつかの実施形態では、ステロイドは、鉱質コルチコイドステロイドであり、および、薬物二量体は、式（ＬＸＸＶＩ）によってさらに説明され：

【０３８７】

【化１５７】



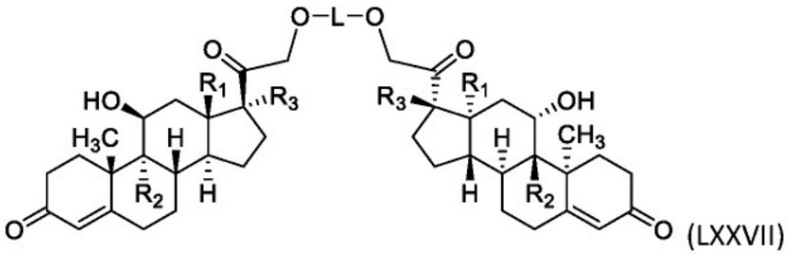
式中、R_1は、Ｃ（Ｏ）ＨまたはＣＨ$_3$であり；R_2は、ＨまたはＦを表わし；R_3は、ＨまたはＯＨを表わし；および、Ｌは、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－（R^A）－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）－ＯＣ（Ｏ）－（R^A）－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｃ（Ｏ）－、または、－Ｃ（Ｏ）－（R^B）－Ｃ（Ｏ）Ｏ－（R^A）－ＯＣ（Ｏ）－（R^B）－Ｃ（Ｏ）－であり；R^Aは、C_{1-20}アルキレン、１～２０の原子の線形または分枝状のヘテロアルキレン、線形または分枝状のC_{2-20}アルケニレン、線形または分枝状のC_{2-20}アルキニレン、C_{5-10}アリーレン、３～１０の原子の環状系から選択されるか、または、Ｏ－（R^A）－Ｏは、ポリオールのラジカルであり、かつ、少なくとも１つの遊離ヒドロキシル基を含むか、または、Ｏ－（R^A）－Ｏは、Ｏ（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_n$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－、－Ｏ（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_m$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－、または－Ｏ（ＣＨ$_2$ＣＨ（ＣＨ$_3$）Ｏ）$_p$ＣＨ$_2$ＣＨ（ＣＨ$_3$）Ｏ－から選択され；ｎ、ｍ、およびｐは、１から１０までの整数であり；および、各R^Bは、C_{1-20}アルキレン、１～２０の原子の線形または分枝状のヘテロアルキレン、線形または分枝状のC_{2-20}アルケニレン、線形または分枝状のC_{2-20}アルキニレン、C_{5-10}アリーレン、３～１０の原子の環状系から、別々に選択される。式（ＬＸＸＶＩ）の薬物二量体は、フルドロコルチゾンまたはアルドコルチゾンから形成され得る。

【０３８８】

いくつかの実施形態では、ステロイドは、鉱質コルチコイドステロイドであり、および、薬物二量体は、式（ＬＸＸＶＩＩ）によってさらに説明され：

【０３８９】

【化１５８】



式中、R_1は、Ｃ（Ｏ）ＨまたはＣＨ$_3$であり；R_2は、ＨまたはＦを表わし；R_3は、ＨまたはＯＨを表わし；および、Ｌは、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－（R^A）－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）－ＯＣ（Ｏ）－（R^A）－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｃ（Ｏ）－、または、－Ｃ（Ｏ）－（R^B

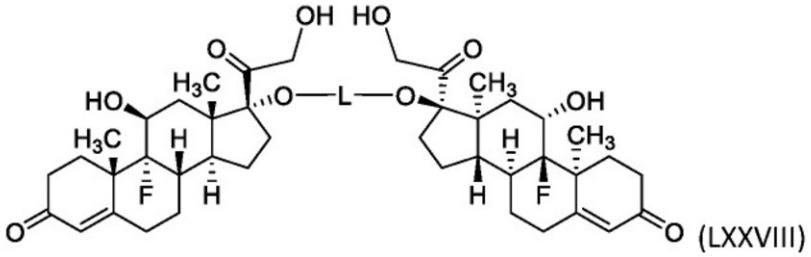
）－Ｃ（Ｏ）Ｏ－（Ｒ^{A}）－ＯＣ（Ｏ）－（Ｒ^{B}）－Ｃ（Ｏ）－であり；Ｒ^{A}は、Ｃ$_{1-20}$アルキレン、１～２０の原子の線形または分枝状のヘテロアルキレン、線形または分枝状のＣ$_{2-20}$アルケニレン、線形または分枝状のＣ$_{2-20}$アルキニレン、Ｃ$_{5-10}$アリーレン、３～１０の原子の環状系から選択されるか、または、Ｏ－（Ｒ^{A}）－Ｏは、ポリオールのラジカルであり、かつ、少なくとも１つの遊離ヒドロキシル基を含むか、または、Ｏ－（Ｒ^{A}）－Ｏは、Ｏ（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_n$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－、－Ｏ（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_m$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－、または－Ｏ（ＣＨ$_2$ＣＨ（ＣＨ$_3$）Ｏ）$_p$ＣＨ$_2$ＣＨ（ＣＨ$_3$）Ｏ－から選択され；ｎ、ｍ、およびｐは、１から１０までの整数であり；および、各Ｒ^{B}は、Ｃ$_{1-20}$アルキレン、１～２０の原子の線形または分枝状のヘテロアルキレン、線形または分枝状のＣ$_{2-20}$アルケニレン、線形または分枝状のＣ$_{2-20}$アルキニレン、Ｃ$_{5-10}$アリーレン、３～１０の原子の環状系から、別々に選択される。式（ＬＸＸＶＩＩ）の薬物二量体は、フルドロコルチゾンまたはアルドコルチゾンから形成され得る。

【０３９０】

いくつかの実施形態では、ステロイドは、鉱質コルチコイドステロイドであり、および、薬物二量体は、式（ＬＸＸＶＩＩＩ）によってさらに説明され：

【０３９１】

【化１５９】



(LXXVIII)

式中、Ｌは、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－（Ｒ^{A}）－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）－ＯＣ（Ｏ）－（Ｒ^{A}）－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｃ（Ｏ）－、または、－Ｃ（Ｏ）－（Ｒ^{B}）－Ｃ（Ｏ）Ｏ－（Ｒ^{A}）－ＯＣ（Ｏ）－（Ｒ^{B}）－Ｃ（Ｏ）－であり；Ｒ^{A}は、Ｃ$_{1-20}$アルキレン、１～２０の原子の線形または分枝状のヘテロアルキレン、線形または分枝状のＣ$_{2-20}$アルケニレン、線形または分枝状のＣ$_{2-20}$アルキニレン、Ｃ$_{5-10}$アリーレン、３～１０の原子の環状系から選択されるか、または、Ｏ－（Ｒ^{A}）－Ｏは、ポリオールのラジカルであり、かつ、少なくとも１つの遊離ヒドロキシル基を含むか、または、Ｏ－（Ｒ^{A}）－Ｏは、Ｏ（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_n$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－、－Ｏ（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_m$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－、または－Ｏ（ＣＨ$_2$ＣＨ（ＣＨ$_3$）Ｏ）$_p$ＣＨ$_2$ＣＨ（ＣＨ$_3$）Ｏ－から選択され；ｎ、ｍ、およびｐは、１から１０までの整数であり；および、各Ｒ^{B}は、Ｃ$_{1-20}$アルキレン、１～２０の原子の線形または分枝状のヘテロアルキレン、線形または分枝状のＣ$_{2-20}$アルケニレン、線形または分枝状のＣ$_{2-20}$アルキニレン、Ｃ$_{5-10}$アリーレン、３～１０の原子の環状系から、別々に選択される。式（ＬＸＸＶＩＩＩ）の薬物二量体は、フルドロコルチゾンから形成され得る。

【０３９２】

処理方法

いくつかの実施形態では、本明細書において提供される物品または薬物デポは、例えば、式（Ｉ）の薬物二量体の加熱処理または溶媒処理などの、本明細書に提供される方法を使用して、形成される。加熱処理は、表面被覆が形成された後、アニーリングを含み得る。熱処理は、薬物デポが形成された後、熱成形、射出成形、押出し、３Ｄ印刷、融解電界紡糸、繊維紡糸、繊維押出し、吹込み成型、および／またはアニーリングをさらに含む。溶媒処理は、コーティング、マイクロ印刷、エマルジョン処理、ドット印刷、マイクロパターニング、ディップコーティング、吹付コーティング、スタンプコーティング、刷毛塗りコーティング、ドロップアンドドラッグコーティング（ｄｒｏｐ　ａｎｄ　ｄｒａｇ

ｃｏａｔｉｎｇ）、エレクトロスプレー法、および電界紡糸を含み得、それにより表面において１以上の層を生成する。溶媒処理は、また、医療デバイスあるいは医療デバイスの構成要素の表面上または周りの、１以上の層に対し、薬物デポをエレクトロスプレーし、および電解紡糸することを含む。粉体コーティングを含む無溶媒のコーティング法が使用されてもよく、その後にアニーリングが続く。無溶媒の方法は、また、本発明の薬物デポを形成するための粉末をアニーリングすることを含めて使用されてもよい。いくつかの実施形態では、所望の形状の薬物デポを生み出すために、型が使用される。例えば、開示の化合物は、融解物を形成するために加熱処理されてもよく、および冷ましたときに成形された薬物デポが生じるように型に注がれてもよい。

【０３９３】

いくつかの実施形態では、物品の一部または側面は、マスキングされ、それにより物品上に片面の、またはパターン化された（例えば、チェス盤パターン、ドットパターン、または縞柄パターン）コーティングを生じる。

【０３９４】

エレクトロスプレー法　いくつかの実施形態では、本明細書において提供される化合物は、ある溶媒（例えば、アセトン）中に、例えば、０～３０％ｗ／ｖにわたる濃度で溶解され、および、本発明の表面コーティングまたは薬物デポを形成するために表面上にエレクトロスプレーされる。溶液は、シリンジに装填される場合があり、および、固定された収集プレートに特定の速さ（例えば、０．５ｍＬ／ｈ）で導入することができる。針と収集表面との間において、例えば、１８ｋＶの、電位差が維持され得る。１０～３０％ｗ／ｖの濃度は例示的であり、薬物デポまたは表面上へと層化される材料の所望厚さに依存する。

【０３９５】

繊維紡糸（Ｆｉｂｅｒ　ｓｐｉｎｎｉｎｇ）の方法

いくつかの実施形態では、本開示の薬デポは、医療デバイスまたはデバイスの構成要素のまわりの繊維性の袋であるか、または医療デバイスに隣接して挿入される線維性のウエハである。線維性のメッシュは、整列されたモフォロジーおよび整列されていないモフォロジーを有する場合があり、そして電気紡糸により調製される。本開示の医薬組成物は、溶媒（例えば、ＴＨＦ、または１：１比のＤＣＭ／ＴＨＦ）中に溶解される。溶液は、特定の速度で回転しているデバイスまたは医療デバイスの構成要素上に、特定の速さ（例えば、０．５ｍＬ／ｈ）でシリンジから導入してもよく、例えば、１１５０ｒｐｍで回転させると、デバイスまたは構成要素のまわりに整列された繊維が得られ、または、３０ｒｐｍで回転させると、デバイスまたは構成要素のまわりに整列されていない繊維が得られ、または、固定されたデバイスまたは構成要素上に導入すると、１側面だけに整列されていない繊維が得られる。電位差（例えば、８ｋＶまたは１７ｋＶ）が、針と繊維およびランダムな繊維のための収集表面との間で維持される場合がある。

【０３９６】

他の実施形態では、高温の融解物から、ガラス状態中間物、または、溶媒（例えば、ＤＣＭ、ＴＨＦ、またはクロロホルム）中に本開示の医薬組成物を溶解させることによる溶液のいずれかから調製される。本明細書で使用されるように、融解紡糸は、融解状態からの加熱処理を説明し、加熱紡糸は、ガラス状態からの加熱処理を説明し、ならびに、湿式、乾式、およびゲル式紡糸は、溶液処理を説明する。

【０３９７】

粘着性の融解物、中間物、または溶液は、出糸突起によって供給され得、繊維は、冷却されたとき（融解紡糸または加熱紡糸）、または、化合物が糸突起を出るときに温風で溶剤蒸発させることに続いて（乾式紡糸）、形成される。当該技術分野で知られている方法によって行なわれる湿式およびゲル式紡糸もまた、本開示の繊維を生成するために使用され得る。加熱紡糸は、本質的に融解紡糸プロセスと同じプロセスを記載するが、ガラス状態中間物を用いて実行され、融解物の代わりに粘性流体を押し出し／紡糸するためにガラス転移温度（Ｔｇ）より高温に加熱される。

【０３９８】
押出し成形法
いくつかの実施形態では、医薬組成物から作られたシリンダーは、埋込みと同時に、および／またはデバイスの埋込み後の様々な時点にて、医療デバイスに隣接して導入され得、および、加熱押し出しによって形成されている場合がある。医薬組成物はホットメルト押出機に装填され、融点（結晶組成物の場合）またはガラス転移温度（予め融解された又はアモルファス組成物の場合）より高温に加熱される場合があり、および、ノズルを通して材料を押すための軽い圧縮力と押出機から材料を引き出すための軽い引張力とを使用して、押し出され得る。押出物は、関心の適応症に対する適切な薬物を投与するのための所望の長さに切断される場合がある。
【０３９９】
中間ガラス状態の物品または薬物デポを使用する低温処理
ある実施形態では、二量体は、熱安定性の限られた期間（例えば、数秒から数分の短い時間フレーム）を有し、その期間内では、二量体の純度は、上昇された温度において最小限の影響を受ける。いくつかの実施形態では、中間ガラス状態の形態の表面コーティングまたは薬物デポを作ることは有益である。このことは、材料の結晶度を除去するかまたは低減させて、ガラス状態の組成物を形成するように、加熱処理または溶媒処理を行なうことによって達成されうる。ガラス状態組成物は、次により低い温度で加熱処理される（例えば、ガラス転移温度（Ｔｇ）のすぐ上の、および融解温度（Ｔｍ）より下の温度での処理）。このことは、加工条件が物品または薬物デポ中のプロドラッグ二量体の純度に与える影響を低減させながら、ガラス状態の材料を最終的な表面コーティングまたは薬物デポへと加熱処理（例えば、アニーリング）するためのより長い時間フレームをもたらし得る。
【０４００】
例示的な処理の詳細は、実施例において提供される。
【０４０１】
薬物の送達
いくつかの実施形態では、本明細書において提供される組成物（例えば、医薬組成物）、物品、および薬物デポは、薬物の最適な送達に適合される（例えば、本明細書において提供される物品または薬物デポから、制御された方式、例えば、表面侵食によって、薬物を放出する）。薬物放出の表面侵食の仕組みは、いくつかのポリマー・ベースの薬物放出ビークル（例えば、ポリ乳酸／グリコール酸）に特徴的な大量の侵食とは異なり、コーティングまたは薬物デポが、（例えば、固形石鹸のように）表面が侵食されるに従ってサイズを徐々に減少させながら、その物理的形態（形状）が保持されることを可能にし得る。このことは、バースト放出を防止し、炎症性の粒子状物質の形成を抑制する場合がある。薬物は、所望の期間にわたって送達されるように制御され得る。送達のより遅くより安定した速さは（例えば、Ｄ１またはＤ２の１０％未満（プロドラッグ形態の表面コーティングまたは薬物デポ中に存在する全薬物Ｄ１またはＤ２のパーセンテージとして）を３７℃にて１００％のウシ血清中に５日にわたって放出）、結果として、デバイスの機能と寿命の改善、そして、医薬品が投与されなければならない頻度の削減をもたらす場合があり、および、薬物の使用に関連する全身性の副作用を低減または回避させる場合がある。薬物放出は、また、比較的短い期間にわたる安定した放出を提供するように表面コーティングまたは薬物デポを操作することによって、薬物のより遅くより長い放出の副作用を回避するように適合され得る。適応症、医療デバイス、および薬物に応じて、薬物放出は、関心の適応症に適切な投与量と持続時間に適合され得る。
【０４０２】
いくつかの実施形態では、薬物放出の速度は、薬物二量体の薬物組成物に依存する。薬物二量体で形成された物体からの薬物放出の速度は、加水分解または酵素分解を介して薬物リンカー結合を切断することによって、調節され得る。　いくつかの実施形態では、リンカーは、薬物放出の速度に影響する場合がある。　いくつかの実施形態では、薬物放出

速度は、リンカーを介してコンジュゲートするための薬物の官能基を、例えば、第１級ステロイドヒドロキシル基と第２級ステロイドヒドロキシル基との間で、選択することによって制御される。薬物二量体からの所与の薬物の放出速度は、また、最終的な薬物二量体の調合のパーセントとして、ロードされた薬物二量体の量に依存する場合があり、例えば、前記調合は、薬学的な賦形剤（例えば、充填剤／賦形剤）、あるいは、ホモ二量体混合物としての、または同じ分子内にあって充填剤として作用するヘテロ二量体としての、第２のステロイド剤（例えば、活性または良性の）を使用することによる。　いくつかの実施形態では、薬物の放出は、薬物二量体の溶解性に基づいて適合され（例えば、適切な薬物および／またはリンカーを選択することを通じて）、そのことは、物品または薬物デポからの表面侵食（例えば、溶解／分解）の速度に影響を及ぼすことになる。他の実施形態では、薬物の放出は、例えば、所望のコーティング厚が得られるまで層を適用することによる、あるいは、薬物デポまたはコーティングが適用される表面積のサイズを変更することによる、製剤の、厚みおよび／または表面積における変化によって影響を受ける。上記の要素を調節することによって、溶解、分解、拡散、および制御された放出は、広い範囲にわたって変えられ得る。例えば、放出は、数分から数時間にわたって発生されるように計画され、そして数日、数週間、数か月、または数年にわたる期間に延長される場合がある。

【０４０３】

使用および製薬組成物の配合および薬物デポ

　いくつかの実施形態では、本明細書において提供される二量体は、最小限の添加剤とともに、埋込み可能な薬物送達デバイス（または、例えば、薬物デポ）に適用される。このことにより、局所の徐放性の放出と局所の生物学的作用が達成され得、同時に全身性の反応を最小限にし得る。いくつかの実施形態では、添加剤は、存在するとき、小量であり、物理的特性またはバルク特性に影響しない。いくつかの実施形態では、添加剤は、存在するとき、医薬組成物からの薬物放出特性を変更しないが、むしろ、プロドラッグ二量体をデバイスのコーティングまたは薬物デポにする処理を改善するために作用する。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、可塑剤（例えば、熱転移温度を下げるための）、酸化防止剤（例えば、加熱処理中に安定性を増加させるための）、結合剤（例えば、繊維に柔軟性を付加するための）、充填剤（例えば、全薬物含量を低減するための）、潤滑剤、放射線不透過性の作用物質、またはそれらの混合物などの、添加剤を包含する。添加剤は、３０％（ｗ／ｗ）で、例えば、２０％（ｗ／ｗ）、１０％（ｗ／ｗ）、７％（ｗ／ｗ）、５％（ｗ／ｗ）、３％（ｗ／ｗ）、１％（ｗ／ｗ）、０．５％（ｗ／ｗ）、または０．１％（ｗ／ｗ）で、存在してもよい。可塑剤の例はポリオールであり、その例として、グリセロール、エチレングリコール、ジエチレングリコール、トリエチレングリコール、テトラエチレングリコール、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、トリアセチン、ソルビトール、マンニトール、キシリトール、脂肪酸、単糖（例えば、グルコース、マンノース、フルクトース、スクロース）、エタノールアミン、尿素、トリエタノールアミン、植物油、レシチン、またはワックスが挙げられる。例示的な抗酸化剤は、グルタチオン、アスコルビン酸、システイン、またはトコフェロールである。結合剤と充填剤は、例えば、ポリビニルピロリドン（ｐｏｌｙｖｖｉｎｙｌｐｙｒｒｏｌｉｄｏｎｅ）（ＰＶＰ）、デンプンのり、インスタントスターチ、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（ＨＰＭＣ）、カルボキシメチルセルロース（ＣＭＣ）、またはポリエチレングリコール（ＰＥＧ）６０００であり得る。

【０４０４】

製剤の滅菌

　一般に、医療デバイスが、被験体への投与の前に、またはその適用と同時に、滅菌されていることは望ましい。いくつかの実施形態では、滅菌した製剤は、細菌、微生物、真菌類、ウィルス、胞子、酵母、カビ、および一般的に感染症に関係する他のものなどの、病原性微生物を本質的に持たないない。いくつかの実施形態では、本明細書において提供される表面コーティングまたは薬物デポを包含する医療デバイスは、無菌処理および／また

は他の滅菌処理にかけられる。いくつかの実施形態では、無菌処理は、加熱、ガンマ線照射、エチレンオキシド、または濾過して滅菌した環境中に組み込むなどの処理を通じて、デバイスの構成要素、最終的なデバイス、および／または組合せ製品の容器クロージャーを滅菌することを伴う。場合によっては、無菌処理が選好される。他の実施形態では、最終滅菌が選好される。

【０４０５】

薬物デポを医療デバイスと組み合わせて用いる処置方法および治療

ある例では、本明細書において提供される表面コーティングまたは薬物デポは、埋込み可能な医療デバイス（例えば、眼科学、腫瘍学、喉頭病学、内分泌内科学、代謝病、リューマチ学、泌尿器学、神経病学、心臓学、歯科医学、皮膚科学、耳科学、手術後の医学、整形外科、疼痛管理、および婦人科学の分野において使用される）と組み合わせて使用される。

【０４０６】

いくつかの実施形態では、本明細書において提供される化合物は、所望の特性のために選択され、例えば、炎症性疾患または症状を処置するための、またはデバイス自体またはデバイスの埋込み手術に起因する炎症または異物反応を低減するための、コルチコステロイド二量体の使用、あるいは、感染症を処置するか、またはデバイスに関連する感染症を予防するための、抗生ステロイド二量体の使用などが挙げられる。

【０４０７】

外科手術

いくつかの実施形態では、本明細書において提供される表面コーティングまたは薬デポは、外科手術と共に使用される。例えば、、本明細書において提供される表面コーティングまたは薬剤デポを支持するデバイスは、感染、炎症のリスクを減らすために、または状態を監視するために、外科手術の部位に埋込まれ得る（埋込み可能なセンサーにおける用途に組み合わされる場合など）。

【０４０８】

物品および埋込み可能な医療デバイス

任意の物品が、本発明の表面コーティングでコーティングされ得る。例えば、医療用などの、体液との接触に適している物品が、本明細書に記載される組成物を使用してコーティングされ得る。例えば、物品は、血液中の医療デバイス（例えば、心臓弁、血管内ステント、血管内コイル、またはカテーテル）、尿中の医療デバイス（例えば、導尿用カテーテル、または尿管ステント）、および／または、皮下中の医療デバイス（例えば、埋込み可能なセンサー）であり得る。例えば、外科用器具、またはインプラントなどの長期用途の物品としては、接触の継続時間は短い場合がある。

【０４０９】

任意の埋込み可能な医療デバイスが、本発明の表面コーティングまたは薬剤デポと組み合わせて使用され得る。例えば、埋込み可能な医療デバイスは、血液中の医療デバイス（例えば、心臓弁、血管内ステント、血管内コイル、またはカテーテル）、尿中の医療デバイス（例えば、導尿用カテーテル、または尿管ステント）、および／または、皮下中の医療デバイス（例えば、埋込み可能なセンサー）であり得る。埋込み可能な医療デバイスは、制限することなく、カテーテル、ガイドワイヤ、血管内ステント、プローブ、センサー、経皮用パッチ、脈管用パッチ、整形外科材料（例えば、ネジやプレート）、ヘルニア・メッシュ、眼科のデバイス（すなわち、涙点プラグ、コンタクトレンズ、最小限に侵襲的な緑内障外科（ＭＩＧＳ）デバイス、眼内レンズ）、膣スリング、および管材料を含む。例えば、物品は、歯科のデバイス、歯科インプラント、薬物送達デバイス、グラフト、ステント、埋込み可能な除細動器、心臓弁、大静脈フィルタ、血管内コイル、カテーテル、シャント、創傷排液具、導尿用カテーテル、点滴ポート、人工耳、気管内チューブ、気管ストーマ管、ベンチレーター呼吸管、埋込み可能なセンサー、眼科用デバイス、整形外科用デバイス、歯周根のインプラント、乳房インプラント、陰茎インプラント、顎顔面インプラント、美容インプラント、バルブ、装具、足場、縫合材、針、ヘルニア修復メッシュ

、テンションフリー膣テープ、膣スリング、人工神経デバイス、耳管、創傷包帯剤、帯具、ガーゼ、テープ、パッド、スポンジ、避妊器具、および婦人衛生用品から選択され得る。

【０４１０】

いくつかの実施形態では、埋込み可能なデバイスは、歯科のデバイス、歯科インプラント、薬物送達デバイス、グラフト、ステント、埋込み可能な除細動器、心臓弁、大静脈フィルタ、血管内コイル、カテーテル、シャント、創傷排液具、導尿用カテーテル、点滴ポート、人工耳、気管内チューブ、気管ストーマ管、ベンチレーター呼吸管、埋込み可能なセンサー、眼科用デバイス、整形外科用デバイス、歯周根のインプラント、乳房インプラント、陰茎インプラント、顎顔面インプラント、美容インプラント、バルブ、装具、スキャフォールド、縫合材、針、ヘルニア修復メッシュ、テンションフリー膣テープ、膣スリング、人工神経デバイス、耳管、創傷包帯剤、帯具、ガーゼ、テープ、パッド、スポンジ、避妊器具、および婦人衛生用品、人工装具、ペースメーカー、電気リード、除細動器、人工心臓、心室補助装置、解剖学的再構築の人工装具、人工心臓弁、心臓弁ステント、心膜パッチ、外科用パッチ、冠状動脈ステント、人工血管、血管および構造的ステント、血管または心血管シャント、生物学的導管、プレッジ、縫合、人工弁輪、ステント、ステープル、弁付きグラフト、創傷治癒のための皮膚グラフト、整形外科用脊椎インプラント、眼科用インプラント、子宮内器具、最大限の顔の再構築プレーティング、眼内レンズ、ＭＩＧＳデバイス、クリップ、および胸骨ワイヤーから選択され得る。

【０４１１】

いくつかの実施形態では、本明細書において提供される表面コーティングは、物品を覆う表面として使用される（例えば、ポリマーまたは混合剤が、１）自己支持構造体、２）フィルム；または、３）好ましくは織られているか編まれている、繊維へと形成することができるタイプである場合）。組成物は、物品の表面または全体または部分を含む場合がある（例えば、生物医学的なデバイスまたは一般的な生物工学用途のデバイス）。いくつかの実施形態では、応用は、心臓補助装置、組織工学ポリマー・スキャフォールドとその関連デバイス、心臓の代置デバイス、心中隔パッチ、大動脈内バルーン、経皮的心臓補助装置、体外循環路、Ａ－Ｖ フィステル（ｆｉｓｔｕａｌ）、透析構成部品（管材料、フィルタ、膜、など）、アフォレシス（ａｐｈｏｒｅｓｉｓ）ユニット、膜型人工肺、心臓のバイパス構成材料（管材料、フィルタ、など）、心膜嚢、コンタクトレンズ、耳蝸牛インプラント、縫合糸、裁縫リング、カニューレ、避妊具、シリンジ、ｏ－リング、ブラダー、陰茎インプラント、薬物送達システム、排膿管、ペースメーカーリード絶縁体、心臓弁、血液バッグ、埋込み可能なワイヤーのコーティング、カテーテル、血管ステント、血管形成術用バルーンと関連デバイス、包帯、心臓マッサージカップ、気管チューブ、乳房インプラントコーティング、人工管、頭蓋顔面および顎顔面再建の用途、靭帯、卵管を含む。

【０４１２】

いくつかの実施形態では、本明細書において提供される薬物デポは、埋込み可能な医療デバイスのそばに保持されるか、または埋込み可能な医療デバイスに添付される。例えば、薬物デポは、埋込み可能な医療デバイスの表面に接着されるか、またはネジ、ワッシャー、またはボルトによって保持され得る。いくつかの実施形態では、埋込み可能な医療デバイスは、本明細書において提供される薬物デポを保持するためのリザーバを含むか、または、自己保持し得る（例えば、デバイスまたは構成部品のまわりの線維性の袋）。別の実施形態では、薬物デポは、埋込み可能な医療デバイスに隣接して（例えば、医療デバイスとは別個に）埋込みされる（例えば、外科的埋込みの時点で、および／または医療デバイスの埋込みの後に続けて）。

【０４１３】

医療デバイスは、埋込みされるデバイス、経皮的なデバイス、または皮膚のデバイスであり得る。埋込みされるデバイスは、患者に完全に埋込まれる物品を含み、例えば、完全に体内にある。経皮的なデバイスは、皮膚を貫通する要素を含み、これにより、身体の外

側から内側に伸長する。皮膚のデバイスは、表面的に使用される。埋込みされるデバイスは、制限することなく、ペースメーカー、ペーシングリードなどの電気的リード、除細動器、人工心臓、心室補助装置、乳房インプラントなどの解剖学的再構築の人工装具、人工心臓弁、心臓弁ステント、心膜パッチ、外科用パッチ、冠状動脈ステント、人工血管、血管および構造的ステント、血管または心血管シャント、生物学的導管、プレッジ、縫合、人工弁輪、ステント、ステープル、弁付きグラフト、創傷治癒のための皮膚グラフト、整形外科用脊椎インプラント、整形外科用ピン、子宮内器具、膀胱ステント、顎顔面再構築プレーティング、歯科用インプラント、眼内レンズ、クリップ、胸骨ワイヤー、骨、皮膚、靭帯、腱、およびそれらの組合わせなどの、人工装具を含む。経皮的なデバイスは、限定することなく、カテーテルまたは様々なテープ、カニューレ、胸腔チューブなどのドレナージ管、鉗子、開創器、針、およびグローブなどの外科用器具、およびカテーテルカフを含む。皮膚のデバイスは、制限することなく、火傷包帯材、創傷包帯剤、架工義歯支持体およびバランス部材などの歯科用ハードウェアを含む。

【０４１４】

いくつかの実施形態では、本明細書において提供される埋込み可能な医療デバイスは、一般に、基材金属、セラミック、または固体状態形式にあるポリマー・プラットフォームから構築される。いくつかの実施形態において、本明細書において提供される組成物は、単独でまたは混和物として、局所的薬物送達用途のためのデバイスからの治療剤の放出を制御する。

【０４１５】

下記に規定され、および、表３に要約されるとおりの以下の実施例は、当該技術分野における通常の技術者に、本発明において請求される方法と化合物がどのように実行され、作られ、および評価されるかの完全な開示と記載を提供するためにもたらされ、および、本発明の純粋な典型であるように意図され、および、発明者が自身の発明と見なす範囲を制限するようには意図されない。

【実施例】

【０４１６】

下記に規定され、および、表３に要約されるとおりの以下の実施例は、当該技術分野における通常の技術者に、本明細書において開示される組成物と方法がどのように使用され、作られ、および評価されるかの完全な開示と記載を提供するためにもたらされ、および、本発明の純粋な典型であるように意図され、および、発明者が自身の開示と見なす範囲を制限するようには意図されない。

【０４１７】

実施例１．合成され、様々な基体上にコーティングされ得、および、コーティングされた表面からの徐放性を示す、化合物１（Ｄｅｘ－ＴＥＧ－Ｄｅｘ）

デキサメタゾン（１モル当量）をジクロロメタン中に氷浴上で懸濁し、および、トリエチルアミン（２モル当量）とトリエチレングリコールビス（クロロフォルメート）（０．６モル当量）を混合物に添加した。氷浴を室温まで暖め、一晩撹拌した。溶媒を取り除き、そして固形残留物をカラムクロマトグラフィーによって精製した。生成物を、２回、アセトニトリルから再結晶し、オフホワイトの結晶性固体として、化合物１（図１）を得た。

【０４１８】

化合物１：ＨＰＬＣ（移動相：H_2O／ＴＦＡおよびＭｅＣＮ／ＴＦＡ）３１．７分、元素分析：Ａｎａｌ．　Ｃａｌｃｄ　$C_{52}H_{68}F_2O_{16}$について：Ｃ，６３．２７；Ｈ，６．９４；Ｎ，０．００；Ｃｌ，０．００　検出：Ｃ，６２．６２；Ｈ，６．８４；Ｎ，＜０．５０；Ｃｌ＜１００ｐｐｍ。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ（ｐｐｍ）０．８０（ｄ，Ｊ＝７Ｈｚ，６Ｈ，２×C_{16}　α－CH_3）；０．９０（ｓ，６Ｈ，２×C_{18}－CH_3）；１．０８（ｍ，２Ｈ，２×C_{16}－Ｈ）；１．３５（ｍ，２　Ｈ，２×C_{14}－Ｈ）；１．４９（ｓ，６Ｈ，２×C_{19}－CH_3）；１．５４（ｑ，Ｊ＝１３Ｈｚ，２Ｈ，２×C_{13}－Ｈ）；１．６４（ｑ，Ｊ＝１１Ｈｚ，２Ｈ，

２×C_{15}－CH_2）；１．７７（ｍ，２Ｈ，２×C_{15}－CH_2）；２．１５（ｍ，４Ｈ，２×C_6－CH_2）；２．３２（ｍ，４Ｈ，２×C_7－CH_2）；２．６２（ｍ，２Ｈ，２×C_{12}－CH_2）；２．８９（ｍ，２Ｈ，２×C_{12}－CH_2）；３．５７（ｓ，４Ｈ，２×ＴＥＧ　OCH_2）；３．６５（ｍ，４Ｈ，２×ＴＥＧ　OCH_2）；４．１５（ｍ，２Ｈ，２×ＯＣＨ）；４．２２（ｍ，４Ｈ，２×ＴＥＧ　OCH_2）；４．７９（ｄ，２Ｈ，ＡＢ，Ｊ＝１８．５Ｈｚ，２Ｈ，C_{21}－CH_2O－）；５．０９（ｄ，２Ｈ，ＡＢ，Ｊ＝１８．５Ｈｚ，２Ｈ，C_{21}－CH_2O－）；５．１８（ｓ，２Ｈ，C_{17}－ＯＨ）；５．４０（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝４．５Ｈｚ，C_{11}－ＯＨ）；６．０１（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝１．９Ｈｚ，２ｘアルケン　C_4－ＣＨ）；６．２３（ｄｄ，２Ｈ，Ｊ＝１０．１および１．９Ｈｚ，ＣＨ，２×アルケン　C_2－ＣＨ）；７．２９（ｄ，２Ｈ，C_1－ＣＨ　２×アルケン　ＣＨ，１０．１Ｈｚ，２Ｈ）。ＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］＋　Ｃａｌｃｄ　$C_{52}H_{69}F_2O_{16}$について　９８７．４６；検出　９８７．４６。

【０４１９】

ポリ（スチレン－ブロック－イソブチレン－ブロック－スチレン（ＳＩＢＳ）フィルム、チタン・クーポン、および線維性のDacron（ポリエチレンテレフタレート）メッシュを含む様々な基体（図２Ａ）をアセトンからの化合物１で、ドロップコーティングによってコーティングして（図２Ｂ）、アモルファス（ガラス質）コーティングを形成させた。遊離デキサメタゾンも表面上にドロップコーティングし（図２Ｃ）、結晶性コーティングのモフォロジーを示す。ガラスバイアルの底部を、ドロップコーティング法を使用して、化合物１とジクロロメタン由来のデキサメタゾン（ＤＣＭ）でコーティングした。３７℃でのＰＢＳ中のコーティングされた面からの薬物放出は（図３）、結晶性のデキサメタゾン・コーティングについてはバースト放出を実証し、および、化合物１のコーティングからの遅い薬物徐放性を実証した。

【０４２０】

化合物１を、有機溶液（アセトン）由来の化合物１と同じ総量で、ＳＩＢＳフィルム、Dacronフィルム、および線維性のDacronメッシュ上へとドロップコーティングし、そして、３７℃にて１００％ＦＢＳ中で薬物放出を行なった。コーティングを様々な時間点において基体から抽出し、そして、経時的に保持されたコーティングのパーセンテージとしてプロットした（図４）。線維性のDacronメッシュ上の薄く、高い表面積のコーティングは、結果として表面からの速い放出をもたらした。これに対して、ＳＩＢＳとDacronフィルム上のより厚く、より低い表面積のコーティングは、結果として表面からのより低くより長い徐放性をもたらした。

【０４２１】

実施例２．基体に対する化合物１のドロップコーティング

化合物１を様々な濃度（１０～１００ｍｇ／ｍＬ）でアセトン中に溶解させ、様々なサイズの基体表面上に様々な体積（０．２～５μＬ）でドロップコーティングした。基体に１から５のコーティング層を適用し、および前記コーティングを、周囲条件で一晩乾燥させた。コーティングを抽出し、そして、表面にロードされた化合物１の総量を、ＨＰＬＣによって求めた。

【０４２２】

ドロップコーティングは、より大きな基体表面積（１ｃｍ^{2}の表面積）上で、化合物１の予測可能なローディングに帰結したが（図５）、より小さな表面積（３～６ｍｍ^{2}の表面積）（図６）のローディングにおいて、より大きな変動性が観察された。より小さな基体上のコーティング溶液は、基体のエッジを越えて広がり、および、この観察された変動性の原因となった。基体の１側面だけのコーティングが必要な時に、基体のエッジを超えたコーティングの流出は望ましくないだろう。

【０４２３】

実施例３．基体に対する化合物１のディップコーティング

化合物１を様々な濃度（１～２５ｍｇ／ｍＬ）でアセトン中に溶解させた。基体材料（６－１２ｍｍ^{2}の表面積）を、５秒間に一回、コーティング溶液に浸漬し、そして、周囲

条件中で一晩乾燥させた。コーティングを抽出し、ＨＰＬＣ分析で濃度を測定することにより、薬物のローディングを求めた（図７）。ディップコーティングでは、実施例５のドロップコーティングと比較して、薬物のローディングが比較的低くなった。この方法では、基体の両面をコーティングすることになり、ある用途では好ましいが、一方で、他の用途では好ましくない場合がある。

【０４２４】

実施例４．基体に対する化合物１のスプレーコーティング

化合物１を様々な濃度（２０～２００ｍｇ／ｍＬ）でアセトン中に溶解させた。化合物１のコーティング溶液をスプレコータに充填し、そして、スプレーノズル下（１０ｃｍの距離）に置かれた基体材料（３～６mm^2の表面積）上にスプレーした。複数回のスプレーを、スプレー間に２秒から１分で変動する遅延をおいて施した。スプレー掛の後、コーティングされた基体を周囲条件の中で一晩乾燥させた。コーティングを抽出し、ＨＰＬＣ分析で濃度を測定することにより、薬物のローディングを求めた。スプレーコーティングは、スプレー溶液の濃度とスプレー回数に関連した予測可能な薬物ローディングをもたらした（図８）。濃度や噴霧回数を増やすことにより、最大１２０μｇまでの、高い薬物ローディングが可能である。スプレーコーティングは、基体の１側面だけのコーティングに帰着する。

【０４２５】

実施例５．化合物１のインビトロインキュベーションの間のコーティング保持率

ドロップコーティングまたはスプレーコーティングにより化合物１をコーティングした基体を、ウシ胎児血清中でインキュベートし、経時的に保持された化合物１の量を求めた。各コーティング基体を４ｍＬのＦＢＳを含むガラスバイアルに入れ、回転台上で３７℃にてインキュベートした。１～４日後、残ったコーティングを抽出し、ＨＰＬＣで定量した（図９）。ＦＢＳ中で１日培養した後の化合物１の保持量は、最初にロードした量の１５～１００％であり、およびコーティングの厚み（総ロード量）とほぼ相関があった。最も厚いコーティングは、クラックが発生したため、予想以上に保持力が低く、およびアニールによって改善され得る。

【０４２６】

実施例６．化合物１のコーティングのエチレンオキサイド（ＥＴＯ）ガス滅菌処理

線維性のDacronメッシュ上にコーティングされた化合物１を、５５℃の温度にてエチレンオキシド（ＥＴＯ）ガスによって滅菌した。ＥＴＯ滅菌前と後のコーティングされたメッシュをＨＰＬＣで分析し、ＥＴＯ滅菌プロセスを原因とするコーティング（化合物１）の純度における変化はなことが実証され（図１０Ａ）、および、薬物放出（図１０Ｂ）は、放出特性における変化がないことが実証された。薬物放出を、３７℃にてＰＢＳ中で行なった。

【０４２７】

実施例７：化合物１（Ｄｅｘ－ＴＥＧ－Ｄｅｘ）をエレクトロスプレーしてアニールし、最終コーティングを形成

化合物１をアセトン中に溶解させ、ポリマー表面にエレクトロスプレーで吹き付け、中間的なガラス状態のコーティングを形成した。スプレーされた表面を～１５０℃まで加熱して化合物１をアニールし，図１１に示すとおりの最終コーティングを得た。

【０４２８】

実施例８：血管形成用バルーンおよび心臓ステントにコーティングされた、化合物１（Ｄｅｘ－ＴＥＧ－Ｄｅｘ）

化合物１をアセトン中に溶解させ，血管形成用バルーンに滴下した（図１２Ａ）。同様に、化合物１を心臓ステントにスプレーコーティングした（図１２Ｂ）。

【０４２９】

実施例９．化合物１のコーティングを伴うラットの研究

様々なデキサメタゾン量（１．４～２３．３μｇ）の化合物１のコーティングを実施例４に記載したように基体にスプレーコーティングし、ＥＴＯガスで滅菌した。コーティン

グされた基体を、体重１００－１２４ｇのＳＤ系雄ラットの背面皮下に注入した（Ｅｎｖｉｇｏ，Ｆｒｅｄｉｒｉｃｋ，ＭＤ　ＵＳＡ）。０、３、７、１４日目に動物を安楽死させ、注入部位の周囲の皮膚を剥離した。各時点で残っているコーティングをＨＰＬＣで定量した。

【０４３０】

１４日目の動物では，最も高いコーティング量（２３．３μｇ）の周囲の皮膚で皮膚の白化が認められた．これらの結果から、化合物１コーティングから放出されたデキサメタゾンは、局所ドラッグデリバリーに適した用量で生物学的活性を有することが示唆された。

【０４３１】

実施例１０：化合物２（ヒドロコルチゾン－トリエチレングリコール－ヒドロコルチゾン）の合成、基体表面へのコーティング、およびコーティングされた表面からの薬物放出

ヒドロコルチゾン（４２．６８ｇ、１１８ｍｍｏｌ）（ＵＳＰグレード）を高温無水エタノールから再結晶し、高純度の出発薬物（１６．９４ｇ、４０％回収）を得た。再結晶したヒドロコルチゾン（５ｇ、１３．８ｍｍｏｌ，１ｅｑｕｉｖ）を氷浴上（～０℃）でジクロロメタン（３００ｍＬ）中に懸濁し、および、トリエチルアミン（３．８６ｍＬ，２．８０ｇ、２７．６ｍｍｏｌ，２ｅｑｕｉｖ）とトリエチレングリコールビス（クロロフォルメート）（１．７０ｍＬ，２．２８ｇ、８．２８ｍｍｏｌ，０．６ｅｑｕｉｖ）を混合物に添加した。氷浴を室温まで温め、反応物を一晩（～１８時間）撹拌した。溶媒を真空内で除去し、そして固形残渣を順相自動カラムクロマトグラフィー（ヘキサン－酢酸エチル勾配）により精製した。生成物を含む画分を合わせ、真空内で濃縮し、そして固体をエタノールから２回結晶化させた。最終生成物を高真空下、５０℃にて４時間乾燥させ、化合物２（図１３Ａ）をオフホワイトの結晶性固体として得た（１．９２ｇ、３０％）。

【０４３２】

化合物２：ＨＰＬＣ（移動相：H_2O／ＴＦＡおよび$MeCN$／ＴＦＡ）$_2$９．９分；元素分析：Ａｎａｌ．　Ｃａｌｃｄ　$C_{50}H_{70}O_{16}$について：Ｃ，６４．７８；Ｈ，７．６１；Ｎ，０．００；Ｃｌ，０．００　検出：Ｃ，６３．０７；Ｈ，７．７１；Ｎ，＜０．５０；Ｃｌ＜３００ｐｐｍ。^1H　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ（ｐｐｍ）０．７８（ｓ，６Ｈ，２×C_{19}　α－CH_3）；０．８６（ｄｄ，Ｊ＝２．９および１１．１Ｈｚ，２Ｈ，２×C_{14}－Ｈ），０．９９（ｄｄ，Ｊ＝４．０および１３．７Ｈｚ，２Ｈ，２×C_8－Ｈ），１．２８（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ，２×C_7－ＣＨ）；１．３６（ｓ，６Ｈ，２×C_{18}－CH_3）；１．４５（ｍ，２Ｈ，２×C_7－Ｈ’）；１．６５（ｍ，６Ｈ，２×C_{15}－Ｈ，２×C_1－ＣＨ）；１．７８（ｄｔ，Ｊ＝４．２および１３．４Ｈｚ，２Ｈ，２×C_1－ＣＨ’），１．９２（ｍ，６Ｈ，２×C_{16}－CH_2およびC_6－CH_2），２．０９（ｍ，２Ｈ，C_6－CH_2’），２．１８（ｍ，２Ｈ，２×C_9－CH_2），２．４２（ｍ，６Ｈ，２×C_2－CH_2，２×C_9－ＣＨ）；３．５６（ｓ，４Ｈ，２×ＴＥＧ　OCH_2）；３．６４（ｍ，４Ｈ，２×ＴＥＧ　OCH_2）；４．２２（ｍ，４Ｈ，２×ＴＥＧ　OCH_2）；４．２６（ｍ，２Ｈ，２×C_{11}－ＯＣＨ）；４．３６（ｄ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，ＯＨ）；４．７６（ｄ，２Ｈ，ＡＢ，Ｊ＝１７．７Ｈｚ，２Ｈ，C_{21}－CH_2O－）；５．１１（ｄ，２Ｈ，ＡＢ，Ｊ＝１７．７Ｈｚ，２Ｈ，C_{21}－CH_2O’－）；５．４２（ｓ，２Ｈ，C_{17}－ＯＨ）；５．５６（ｍ，２Ｈ，２ｘアルケン　C_4－ＣＨ）。ＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］＋　Ｃａｌｃｄ　$C_{50}H_{71}O_{16}$について　９２７．４７；検出　９２７．４７。

【０４３３】

化合物２をＤＣＭ中に溶解させ、ガラスバイアルの底部上へとドロップコーティングし、および、表面コーティングを形成するために溶媒を蒸発させた。薬物放出をＰＢＳ中で、３７℃にてバッファーを交換しながら行い、ＨＰＬＣによってモニターした。累積薬物放出量をコーティング中の全薬物から計算し（図１３Ｂ）、そして、コーティングされた表面からの経時的に一貫した薬物放出を実証した。

【０４３４】
実施例１１．化合物３（トリアムシノロンアセトニド－トリエチレングリコール－トリアムシノロンアセトニド）の合成、基体表面上へのコーティング、コーティングされた表面からの薬物放出
トリアムシノロンアセトニド（ＵＳＰグレード；５ｇ、１１．５ｍｍｏｌ、１ｅｑｕｉｖ）を氷浴（～０℃）上でジクロロメタン（２００ｍＬ）中に懸濁し、そして、トリエチルアミン（３．２１ｍＬ、２．３３ｇ、２３．０ｍｍｏｌ、２ｅｑｕｉｖ）とトリエチレングリコールビス（クロロフォルメート）（１．４２ｍＬ、１．９０ｇ、６．９０ｍｍｏｌ、０．６ｅｑｕｉｖ）を混合物に付加した。氷浴を室温まで暖め、そして反応物を一晩撹拌した（～１８時間）。溶媒を真空内で除去し、そして固形残渣を順相自動カラムクロマトグラフィー（ヘキサン－酢酸エチル勾配）により精製した。生成物を含む画分を合わせ、真空内で濃縮し、そして固体をエタノールから２回結晶化させた。最終生成物を高真空下、５０℃にて４時間乾燥させ、化合物３（図１４Ａ）をオフホワイトの結晶性固体として得た（１．１６ｇ、１９％）。
【０４３５】
化合物３：ＨＰＬＣ（移動相：H_2O／ＴＦＡおよびＭｅＣＮ／ＴＦＡ）３６．２分；元素分析：Ａｎａｌ．　Ｃａｌｃｄ　$C_{56}H_{72}F_2O_{18}$について：Ｃ，６２．７９；Ｈ，６．７８；Ｎ，０．００；Ｃｌ，０．００　検出：Ｃ，６２．６４；Ｈ，６．７７；Ｎ，＜０．５０；Ｃｌ＜２２５ｐｐｍ。 ^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ（ｐｐｍ）０．８４（ｓ，６Ｈ，２×CH_3）；１．１４（ｓ，６Ｈ，２×CH_3）；１．３４（ｓ，６Ｈ，２×CH_3），１．３６（ｍ，２Ｈ，２×ＣＨ）；１．４８（ｓ，６Ｈ，２×CH_3）；１．５６（ｍ，４Ｈ，２×CH_2）；１．６９（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，２Ｈ，２×ＣＨ）；１．８２（ｍ，２Ｈ，２×ＣＨ）；１．９３（ｄｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．６および１２．３Ｈｚ，２×ＣＨ）；２．０３（ｄｔ，２Ｈ，Ｊ＝３．２および１３．３Ｈｚ，２×ＣＨ）；２．３３（ｄｄ，２Ｈ，Ｊ＝３．５および１３．４Ｈｚ，２×ＣＨ）；２．４４（ｍ，２Ｈ，２×ＣＨ）；２．５３（ｍ，２Ｈ，２×ＣＨ）；２．６２（ｄｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．０および１３．３Ｈｚ，２×ＣＨ）；３．５７（ｓ，４Ｈ，２×ＴＥＧ　OCH_2）；３．６５（ｍ，４Ｈ，２×ＴＥＧ　OCH_2）；４．２０（ｍ，２Ｈ，２×ＯＣＨ），４．２４（ｍ，４Ｈ，２×ＴＥＧ　OCH_2）；４．７５（ｄ，２Ｈ，ＡＢ，Ｊ＝１８．０Ｈｚ，２Ｈ，C_{21}－CH_2O－）；４．８７（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝４．６Ｈｚ，２×C_{11}－ＯＣＨ），５．１８（ｄ，２Ｈ，ＡＢ，Ｊ＝１８．０Ｈｚ，２Ｈ，C_{21}－CH_2O－）；５．４８（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝３．９Ｈｚ，２×C_{11}－ＯＨ）；６．０２（ｍ，２Ｈ，２ｘアルケン　C_4－ＣＨ）；６．２３（ｄｄ，２Ｈ，Ｊ＝１０．１および１．９Ｈｚ，ＣＨ，２×アルケン　C_2－ＣＨ）；７．２９（ｄ，２Ｈ，C_1－ＣＨ　２×アルケン　ＣＨ，１０．１Ｈｚ，２Ｈ）。　ＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］＋Ｃａｌｃｄ　$C_{56}H_{73}O_{18}F_2$について　１０７１．４８；検出　１０７１．４８。
【０４３６】
化合物３をＤＣＭ中に溶解させ、ガラスバイアルの底部上へとドロップコーティングし、および、表面コーティングを形成するために溶媒を蒸発させた。薬物放出をＰＢＳ中で、３７℃にてバッファーを交換しながら行い、ＨＰＬＣによってモニターした。累積薬物放出量をコーティング中の全薬物から計算し（図１４Ｂ）、そして、コーティングされた表面からの経時的に一貫した薬物放出を実証した。
【０４３７】
実施例１２：化合物４（デキサメタゾン－ヘキサン－デキサメタゾン）の合成、基体表面へのコーティング、およびコーティングされた表面からの薬物放出
デキサメタゾン（１５７ｍｇ、０．４０ｍｍｏｌ、１．０ｅｑｕｉｖ）を窒素下でＴＨＦ（１ｍＬ）中に溶解させ、そして、ホスゲン溶液（トルエン中の１．４Ｍ溶液、２．８６ｍＬ、４．０ｍｍｏｌ、１０ｅｑｕｉｖ）を溶液に添加した。混合物を６時間室温で撹拌した。超過ホスゲンと溶媒を真空内で除去し、そして、固形残留物をＤＣＭ（２０ｍＬ

）中で再融解した。１，６－ヘキサンジオール（２４ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ、０．５ｅｑｕｉｖ）をピリジン（６５μＬ、６３ｍｇ、０．８０ｍｍｏｌ、２．０ｅｑｕｉｖ）とともに溶液に添加した。混合物を室温で一晩撹拌した（～１８ｈ）。混合物を逆相シリカ（１ｇ）上に濃縮し、自動逆相クロマトグラフィー（アセトニトリル－常水）によって精製した。生成物を含む画分を合わせ、真空内で濃縮した。最終生成物を高真空下、５０℃にて４時間乾燥させ、化合物４をオフホワイトのガラス固体として得た（３８ｍｇ、２０％）。

【０４３８】

化合物４：ＨＰＬＣ（移動相：H_2O／ＴＦＡおよびＭｅＣＮ／ＴＦＡ）３６．１分；^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ（ｐｐｍ）０．７９（ｄ，Ｊ＝７Ｈｚ，６Ｈ，２×C_{16} α－CH_3）；０．９０（ｓ，６Ｈ，Ｄｅｘ ２×C_{18}－CH_3）；１．０８（ｍ，２Ｈ，２×C_{16}－Ｈ）；１．３７（ｍ，６Ｈ，２×CH_2，２×ＣＨ）；１．４９（ｓ，６Ｈ，C_{19}－CH_3）；１．６３（ｍ，８Ｈ，４×CH_2）；１．７８（ｍ，２Ｈ，C_{15}－CH_2）；２．１５（ｍ，４Ｈ，２×CH_2）；２．４０（ｍ，４Ｈ，２×CH_2）；２．６２（ｍ，２Ｈ，２×ＣＨ）；２．８８（ｍ，２Ｈ，２×C_{12}－ＣＨ）；４．１３（ｍ，６Ｈ，２×OCH_2，２×C_{11}－ＯＣＨ）；４．７７（ｄ，２Ｈ，ＡＢ，Ｊ＝１８．５Ｈｚ，２Ｈ，C_{21}－CH_2O－）；５．０７（ｄ，２Ｈ，ＡＢ，Ｊ＝１８．５Ｈｚ，２Ｈ，C_{21}－CH_2O－）；５．２０（ｓ，２Ｈ，C_{17}－ＯＨ）；５．４２（ｓ，２Ｈ，C_{17}－ＯＨ）；６．０１（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝１．９Ｈｚ，アルケン C_4－ＣＨ）；６．２２（ｄｄ，２Ｈ，Ｊ＝１０．１および１．９Ｈｚ，ＣＨ，アルケン C_2－ＣＨ）；７．３０（ｄ，２Ｈ，C_1－ＣＨ アルケン ＣＨ，Ｊ＝１０．１Ｈｚ，２Ｈ）。 ＭＳ（ＥＳＩ＋）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］＋ Ｃａｌｃｄ $C_{52}H_{69}F_2O_{14}$について ９５５．４７；検出 ９５５．４７。

【０４３９】

化合物４を基体（３～６mm^2の表面積）上に、例４において示されるとおりの化合物に類似するやり方で、スプレーコーティングした。２０ｍｇ／ｍＬのコーティング溶液の２０のスプレーを使用して、化合物４のかたちをとるデキサメタゾンのローディングは３．１±１．０μｇだった。

【０４４０】

コーティングされた表面からの薬物放出を研究するために、化合物４を基体（７mm^2の表面積）上にドロップコーティングし、および、表面コーティングを形成するために溶媒を蒸発させた。撹拌状態の１００％ＦＢＳ中で、３７℃にて、バッファーを交換しながら薬物放出を行い、ＨＰＬＣによってモニターした。累積薬物放出量をコーティング中の全薬物から計算し（図１５Ｂ）、そして、コーティングされた表面からの経時的に一貫した薬物放出を実証した。

【０４４１】

実施例１３．基体表面をコーティングする熱プレス処理、およびコーティングされた表面からの薬物の放出

化合物１（Ｄｅｘ－ＴＥＧ－ＤＥＸ）の結晶性粉末を、コーティング被験体の表面にわたって均一に分配し、そして、１枚のアルミニウムフォイル（または別の材料）を上に配置した。粉末を付加的な圧力なしで１８５℃にて２分間、予め融解させた。その後、デキサメタゾンのサンプルを１５００ＰＳＩで３０秒間圧縮した。

【０４４２】

この熱プレス処理を使用して、より大きな厚みを有する表面コーティングがもたらされ、および、従って、スプレーコーティングと比較してより高い薬物ロード（３７．１±８．１μｇ／mm^2）がもたらされ、および、乾燥の結果（７．８±１．２μｇ／mm^2）、クラッキングと表面の欠陥はより少なかった（図１６Ａ）。スプレーコーティングされた表面のコーティングを、５０ｍｇ／ｍＬの溶液および８０のスプレーを使用して、実施例４に記載されるように生成した。熱プレスの方法は、厚みが４～５倍のコーティングについて低減されたクラッキングを示し、無欠陥性がより高い薬物ローディングをもたらし

た。同様の薬物密度において、熱プレスとスプレーコーティングは同様の薬物放出プロファイルを有した。

【０４４３】

化合物１質量に依存して、１５０℃～１８０℃の温度および７００～３０００ ＰＳＩの圧力を１０分間適用することにより、多様な薬物ローディング（４～３７μｇ／ｍｍ^2）が達成された。温度と圧力は、金属のホットプレートを備えたＣａｒｖｅｒの実験室用プレス器を使用して適用され、および、コーティングは、ポリマーと金属性基材とに堆積された。

【０４４４】

熱プレス処理から、およびスプレーコーティング処理から形成された、同様の薬物密度（８．２－８．３μｇ／ｍｍ^2）を有する化合物１の表面コーティングからの薬物放出のプロファイルは、類似しており（図１６Ｂ）、薬物放出は、物質の特性に影響され、コーティング技術には影響されないことを確認した。

【０４４５】

実施例１４．様々な表面積にて同様の薬物密度で基体表面をコーティングするための熱プレス処理

化合物１の結晶性粉末を１枚のアルミニウムフォイルにわたって均一に分配し、そして加圧せずに１８５℃にて２分間、予め融解させ、アモルファス状態に転換させた。予め融解された化合物１をモルタルと乳棒を使用して手作業で粉砕した。

【０４４６】

ポリエステルのストリップをコーティング・テンプレートとして使用し、基体の上に様々な距離で（５ｍｍ～２５ｍｍ）別々に配置した。アモルファスの化合物１を露出した基体（ポリエステルのストリップ間）に小さなパイル状に分配し、アルミニウムフォイルで覆い、そして、金属板が１８０℃の温度に熱されたＣａｒｖｅｒ実験室用プレス器に転送した。露出した基体をコーティングするために、１２００ＰＳＩの圧力を１分間基体に適用した。初期のコーティングの後、基体を加熱されたプレスから取り除き、周囲条件で徐々に冷まさせた。冷まされるとすぐに、アルミニウムフォイルを上面から取り除き、そして、コーティングを１８０℃にて２０秒間アニールした。コーティングは、均一であり、欠陥がないと観察された（図１７）。

【０４４７】

実施例１５．様々な基体にコーティングされた化合物１に関するラットを用いた調査

化合物１をアセトン中に溶解させ、そしてポリマー基体の薄いフィルム上にスプレーコーティングするか、または、様々なポリマー基体のディスク上にドロップコーティングした。両方のコーティングを一晩中常温で乾燥させ，エチレンオキシド（ＥＴＯ）ガスで滅菌した。その後、コーティングされた基体を、体重２５０～２９０ｇのＷｉｓｔａｒ雌ラットの背面皮下に埋込んだ。動物を３日目と７日目の炎症期のピークで安楽死させた。両方の基体の周辺領域における細胞を、関連する組織とともに切除された基体の断面の形態測定の画像分析によって評価したが、前記組織は、ＣＤ６８（炎症性細胞マーカー）、ＡＳＭＡ（繊維芽細胞マーカー）、およびＤＡＰＩ（ヌクレアーゼ・マーカー）について染色していた。ＣＤ６８陽性細胞の数は、化合物１でコーティングされた両方の基材に反応して、コーティングされていない基材と比較して減少した。このように、化合物１は、ラット皮下モデルの中で、コーティング方法または基体に影響されずに、デバイスに関する異物反応における炎症と繊維症を抑制する。

【０４４８】

実施例１６．繊維症の抑制を調べるための、化合物１、化合物４、およびデキサメタゾンのコーティングを用いたラットの調査

化合物１および化合物４をアセトンに中で溶解させ、ポリマーのディスク（直径：３ｍｍ、厚み：２ｍｍ）上にドロップコーティングした。また，化合物１および４でコーティングしたディスクと同様の薬物量を得るために，アセトン中に溶解させたデキサメタゾンを用いてディスクをドロップコーティングした。両方のコーティングを一晩中常温で乾燥

させ、エチレンオキシド（ＥＴＯ）ガスで滅菌した。その後、コーティングされた基体を、体重２５０～２９０ｇのＷｉｓｔａｒ雌ラットの背面皮下に埋込んだ。動物は、組織の、コーティングされたインプラントへの反応とコーティングされていないインプラントへの反応を対比して評価するために、７日目（炎症性フェーズ）および２１日目（繊維症のフェーズ）で安楽死させた。インプラントを囲む膠原性のカプセル壁の厚みを、Ｍａｓｓｏｎ’ｓ　Ｔｒｉｃｈｒｏｍｅで染色された関連する組織とともに切除されたカプセルの断面の形態測定の画像分析によって定量した。無コーティングのインプラントの周囲のカプセル壁径（線維化層厚）は、７日目から２１日目にかけて２倍に増加した。デキサメタゾンでコーティングされたインプラント周囲の組織は、コーティングされていないディスクとの違いを示さなかったが、一方、化合物１および４については、両時点で統計的により薄くなっていた。従って、デキサメタゾンには、化合物１および４と比較して、デバイスに関連する線維症を抑制する効果がない（図１８Ａ）。これは、デキサメタゾンのバースト放出および化合物１および４の徐放性を示すインビトロの薬物放出プロファイルとよく相関している（図１８Ｂ）。

【０４４９】

実施例１９．化合物１（デキサメタゾン－トリエチレングリコール－デキサメタゾン；Ｄｅｘ－ＴＥＧ－Ｄｅｘ）をガラス状態の注射可能なシリンダーまたはガラス状態のシリンダー状薬物デポに押出し、表面侵食により薬物を放出させる。

化合物１を押出成形前に予め融解することにより、中間ガラス状態から加熱押出し成形でシリンダー状に成形した。シリンダーを２３Ｇと３０Ｇのノズルで押出し成形し、図１９Ａに示すように異なる長さに切断した作成した。ＰＢＳ中で３７℃にてインビトロの薬物放出を実施し、そして、薬物放出をＨＰＬＣによって定量した。累積の薬物放出量を、図１９Ｂに示すように、各シリンダー内の全薬物に対する割合としてプロットし、および薬物放出は、表面侵食を介して生じた。シリンダーは、医療デバイス内の薬物デポとして使用され得、または医療デバイスに隣接して注入してデキサメタゾンを放出させ得る。

【０４５０】

実施例２０．ガラス状態において線維性のメッシュの薬物デポを形成し得る、化合物１（Ｄｅｘ－ＴＥＧ－Ｄｅｘ）

エレクトロスピニング法により、整列された（図２０Ａ）、および整列されていない（図２０Ｂ）不織繊維メッシュを調製した。化合物１をテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）中に溶解させ、シリンダー回転マンドレルにエレクトロスプレーして整列された繊維を得るか、固定コレクター表面にスプレーして整列されていない繊維を得た。出発粉末としての化合物１と、溶媒処理した繊維性のメッシュをＤＳＣ（図２０Ｃ）およびＰＸＲＤ（図２０Ｄ）で試験し、メッシュがガラス状態であることを確認した。繊維性のメッシュは、医療デバイスに隣接するウエハとして挿入するか、またはデバイスやデバイス部品の周りにエレクトロスピニングして、デキサメタゾンを放出する薬物デポとして機能する繊維性のパウチを形成することができる。

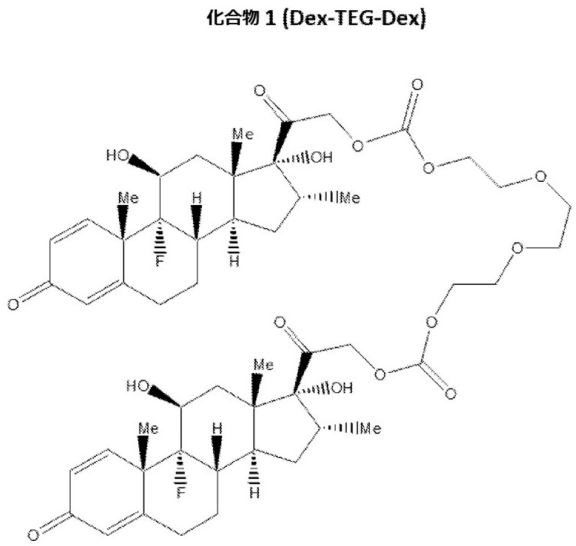
【０４５１】

実施例２１．縫合糸などの医療具に隣接して注射し、抗炎症性コルチコステロイドを放出することができる、化合物１（Ｄｅｘ－ＴＥＧ－Ｄｅｘ）の注射可能なシリンダー

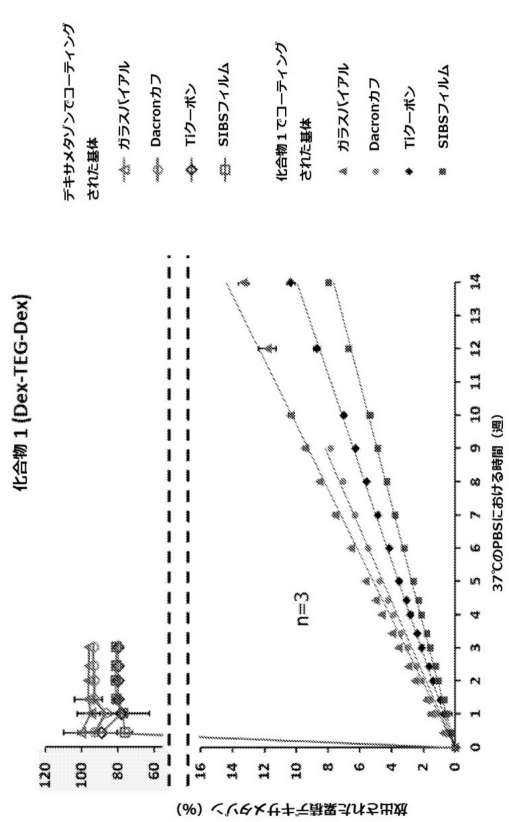
化合物１のシリンダーを、例１に記載されているように、様々な直径（２３Ｇ～３２Ｇ）および長さ２ｍｍのへと加工し、そして、図２１Ａの中で示されるように、医療用縫合糸の小片とともに針にロードされた。ロードした針を、エチレンオキサイド・ガスによって滅菌した。シリンダーと縫合糸を、出発体重が１００～１２４ｇのオスのＳｐｒａｇｕｅ　Ｄａｗｌｅｙラットの背の皮下の空間に注入した（Ｅｎｖｉｇｏ，Ｆｒｅｄｉｒｉｃｋ，ＭＤ　ＵＳＡ）。動物を７日目と２８日目に安楽死させ、注射部位の周囲の皮膚を剥離した。皮下組織におけるシリンダーと縫合糸の画像を図２１Ｂに示す。各時点でのペレット薬物量をインサイツ画像解析から算出し、ＨＰＬＣで確認し、シリンダーからの累積薬物放出量としてプロットした（図２１Ｃ）。結果は、ラットの皮下組織において、注射用化合物１のシリンダーからデキサメタゾンが持続的に放出されることを示した。

【図面】

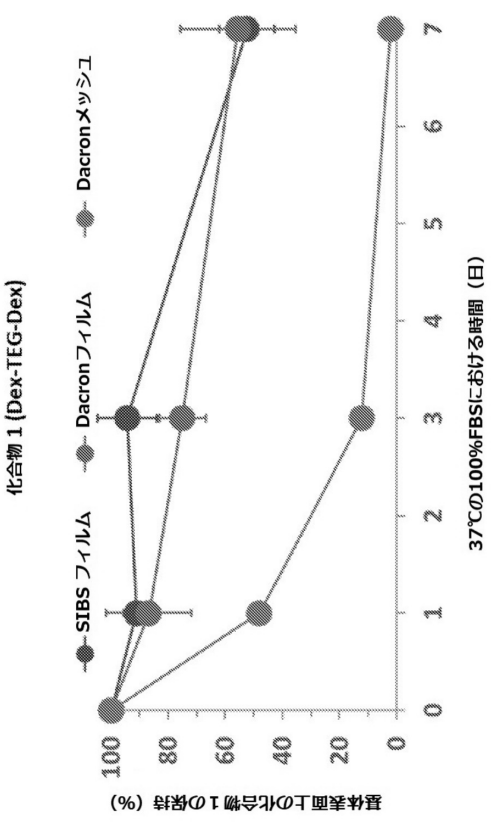
【図１】


化合物１(Dex-TEG-Dex)
HO
Me
OH
Me
H
Me
O
O
O

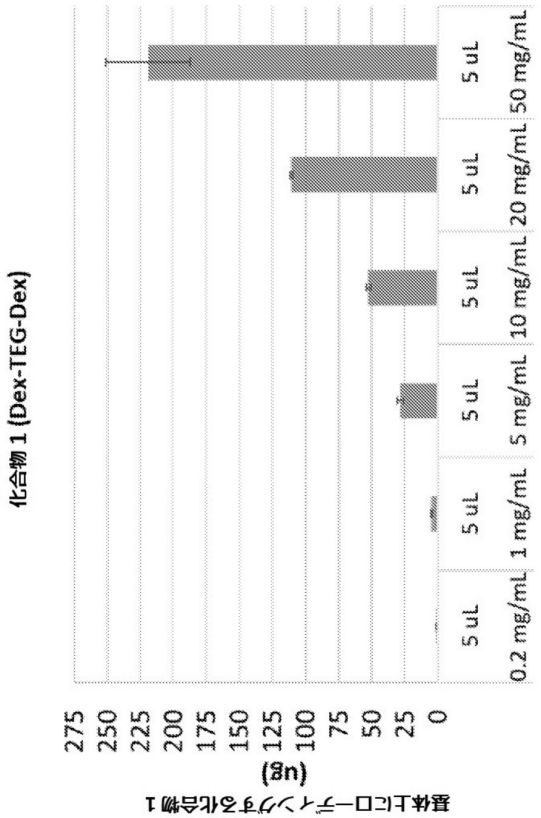
【図３】


化合物１(Dex-TEG-Dex)
テキサメタゾンでコーティングされた基体
ガラスバイアル
Dacronカフ
Tiクーポン
SIBSフィルム
化合物１でコーティングされた基体
ガラスバイアル
Dacronカフ
Tiクーポン
SIBSフィルム
n=3
放出された累積テキサメタゾン (%)
37℃のPBSにおける時間 (週)

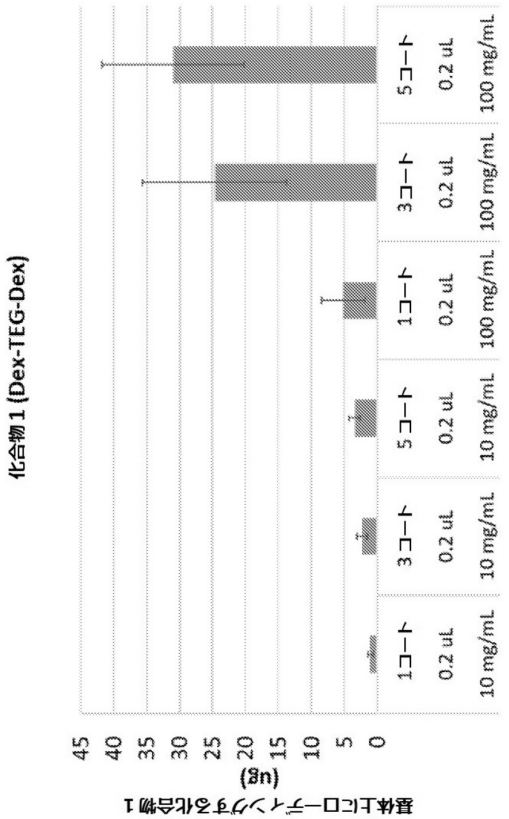
【図４】


化合物１(Dex-TEG-Dex)
SIBS フィルム
Dacronフィルム
Dacronメッシュ
基体表面上の化合物１の保持 (%)
37℃の100%FBSにおける時間 (日)

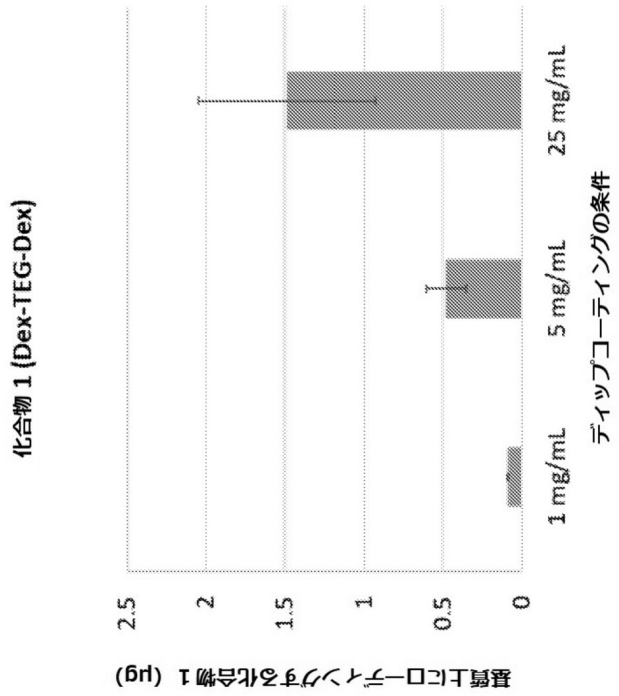
【図５】


化合物１(Dex-TEG-Dex)
基体上にローディングする化合物１ (μg)
0.2 mg/mL
1 mg/mL
5 mg/mL
10 mg/mL
20 mg/mL
50 mg/mL
5 uL
1cm²の基体上のドロップコーティング条件

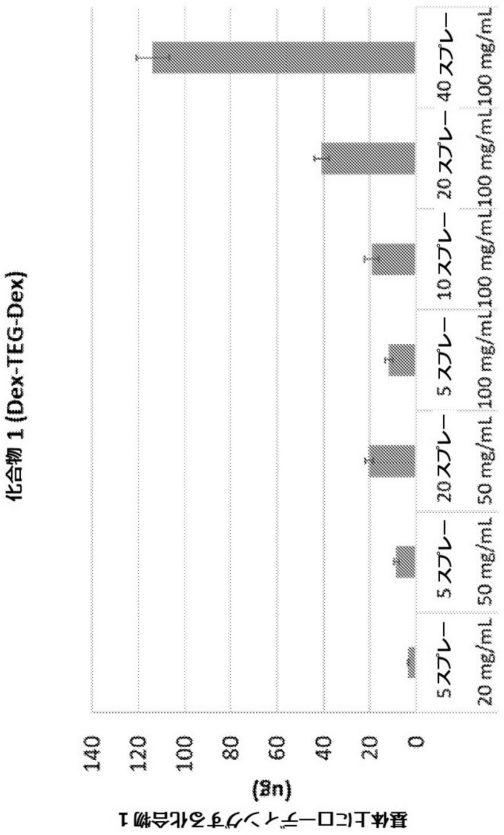
【図６】


化合物１(Dex-TEG-Dex)
基体上にローディングする化合物１ (μg)
1コート
3コート
5コート
0.2 uL
10 mg/mL
100 mg/mL
3～6㎟の基体上のドロップコーティング条件

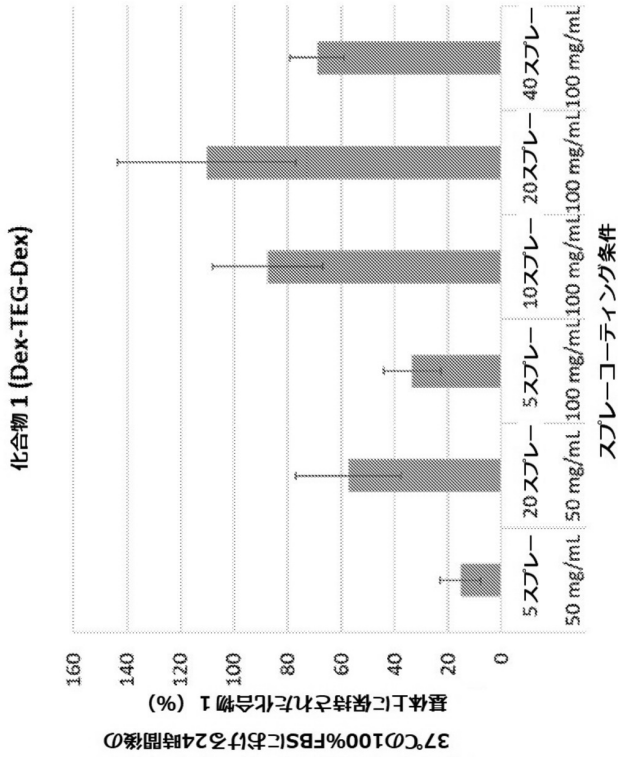
【図７】


化合物１(Dex-TEG-Dex)
基質上にロードされる化合物１ (μg)
2.5
2
1.5
1
0.5
0
1 mg/mL
5 mg/mL
25 mg/mL
ディップコーティングの条件

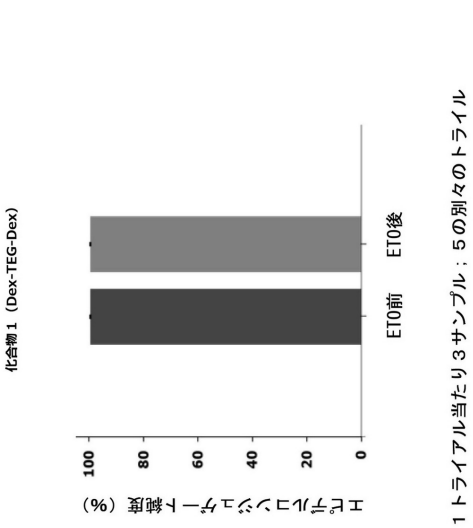
【図８】


化合物１(Dex-TEG-Dex)
基体上にロードされる化合物１
(μg)
140
120
100
80
60
40
20
0
5スプレー 20 mg/mL
5スプレー 50 mg/mL
20スプレー 50 mg/mL
5スプレー 100 mg/mL
10スプレー 100 mg/mL
20スプレー 100 mg/mL
40スプレー 100 mg/mL
スプレーコーティング条件

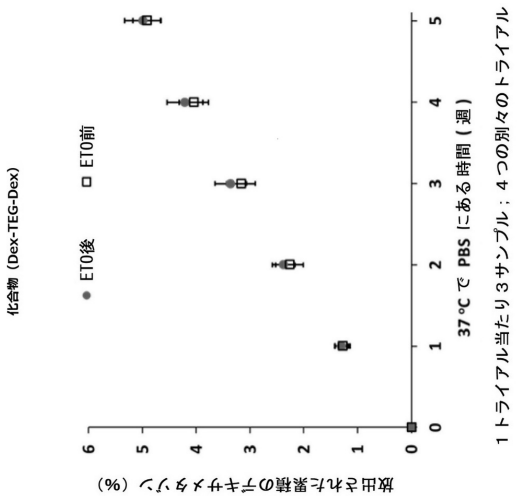
【図９】


化合物１(Dex-TEG-Dex)
37℃の100%FBSにおける24時間後の基体上に保持されたた化合物１ (%)
160
140
120
100
80
60
40
20
0
5スプレー 50 mg/mL
20スプレー 50 mg/mL
5スプレー 100 mg/mL
10スプレー 100 mg/mL
20スプレー 100 mg/mL
40スプレー 100 mg/mL
スプレーコーティング条件

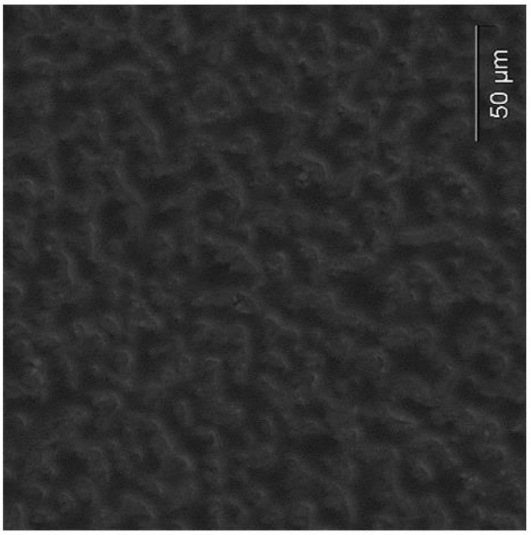
【図１０Ａ】


化合物１ (Dex-TEG-Dex)
エピサルコンジュゲート純度 (%)
100
80
60
40
20
0
ETO前
ETO後
１トライアル当たり３サンプル；５の別々のトライル

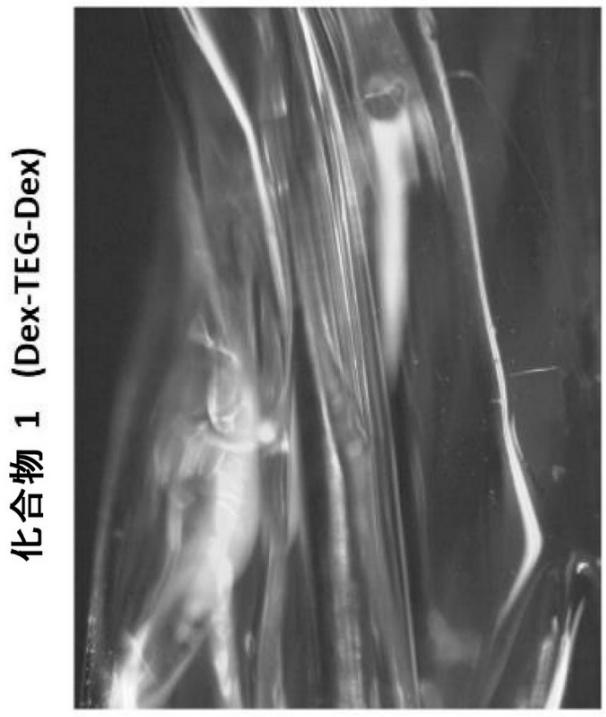
【図１０Ｂ】



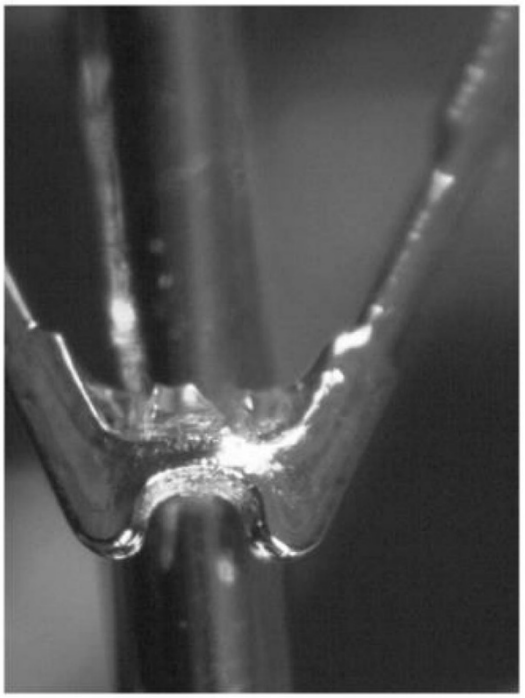
【図１１】



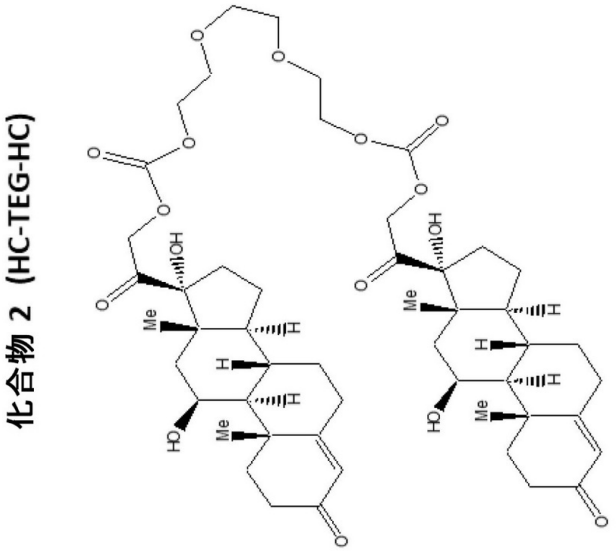
【図１２Ａ】



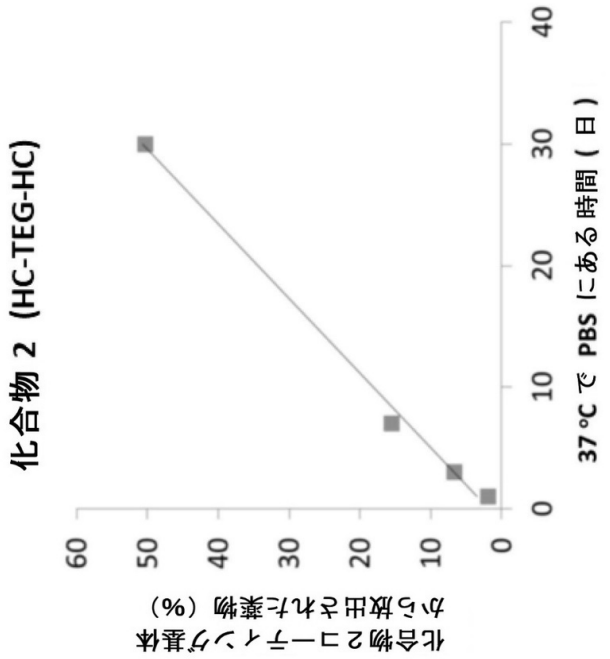
【図１２Ｂ】



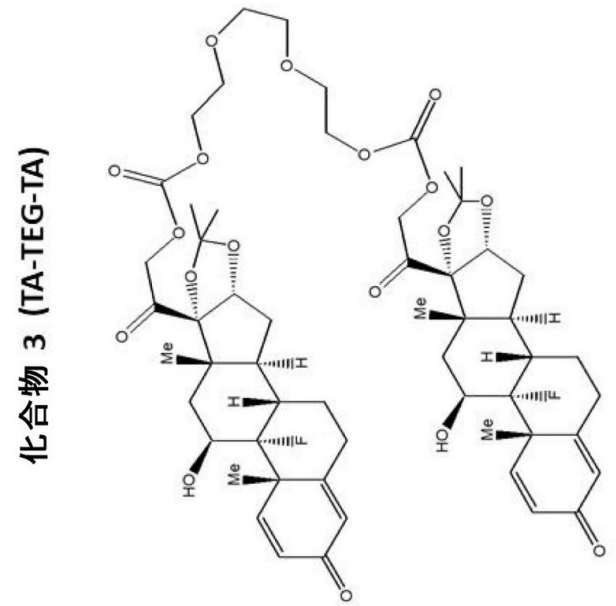
【図１３Ａ】



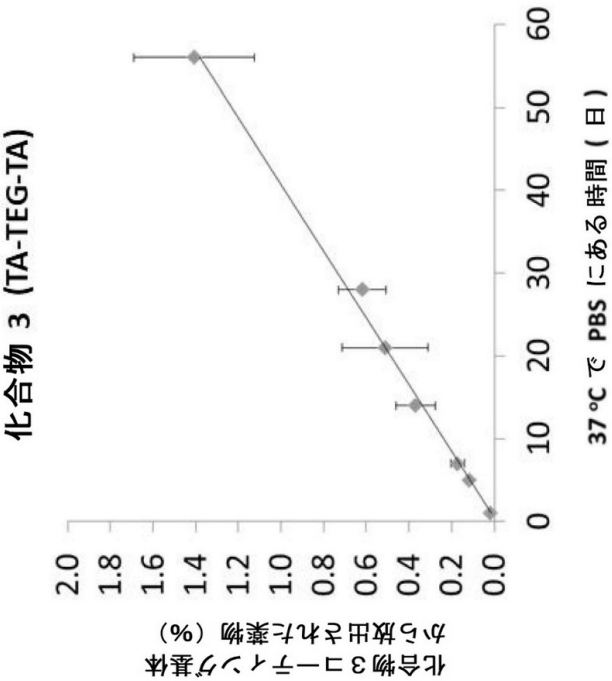
【図１３Ｂ】



【図１４Ａ】

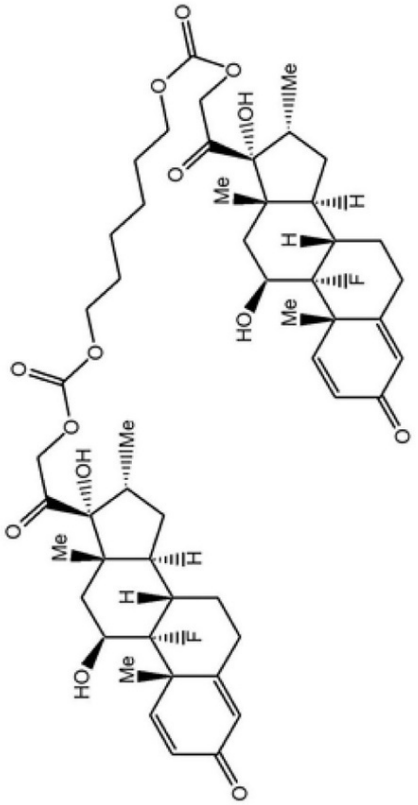


【図１４Ｂ】

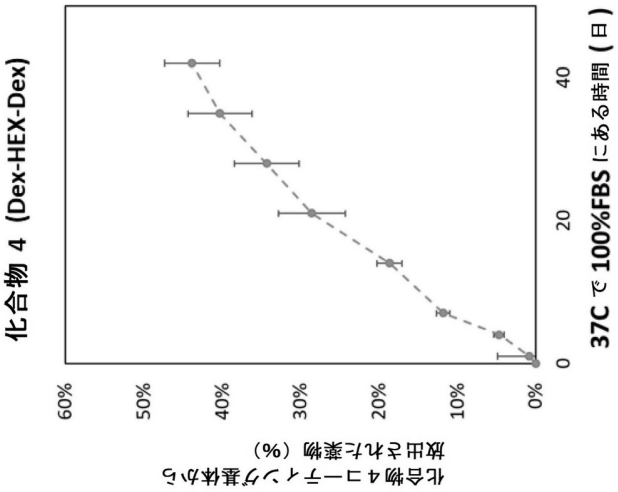


【図１５Ａ】

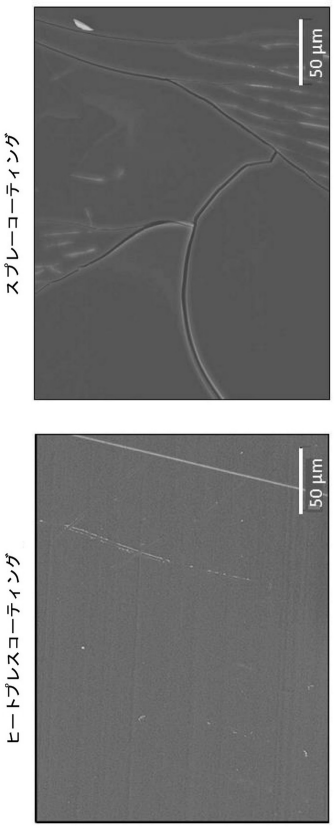
化合物４（Dex-HEX-Dex）



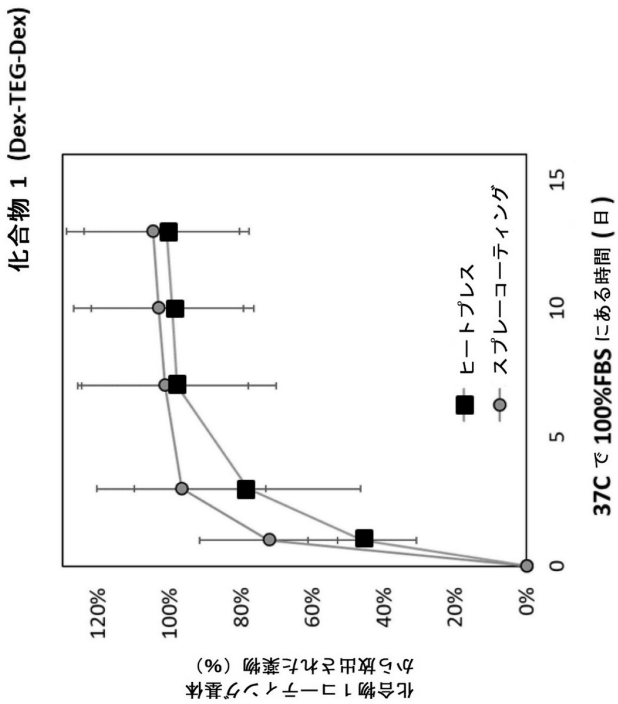
【図１５Ｂ】



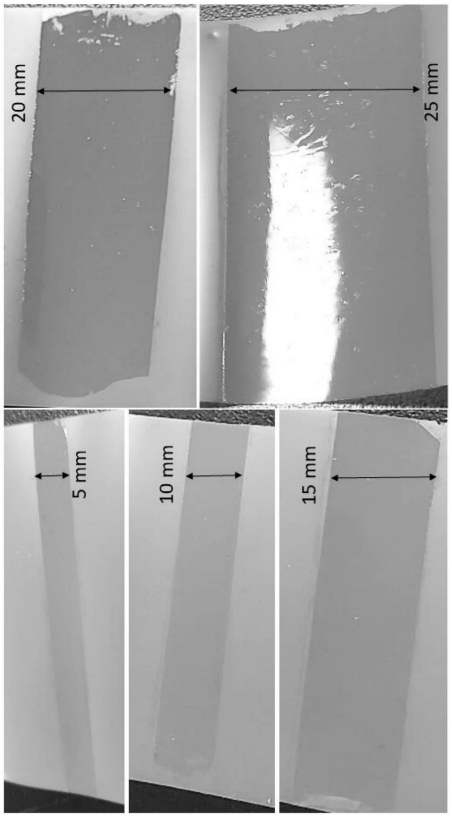
【図１６Ａ】



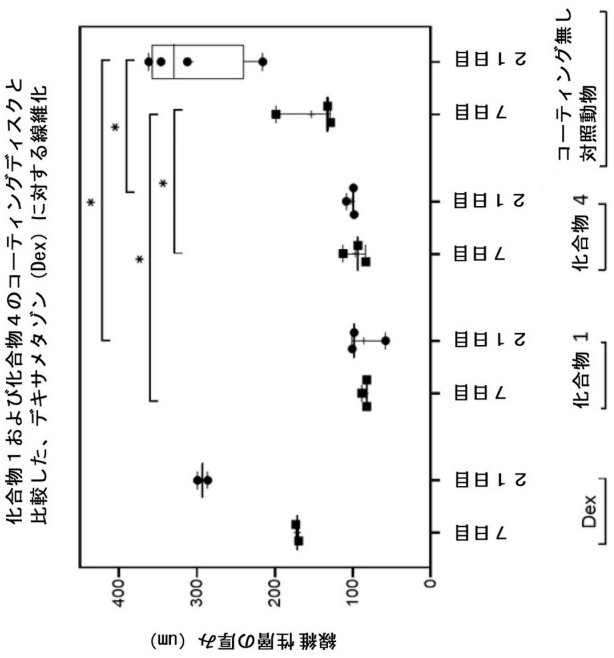
【図１６Ｂ】



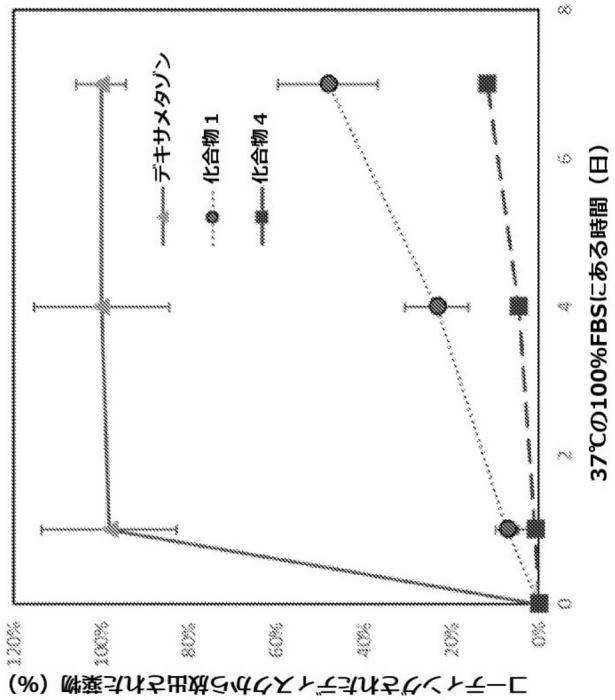
【図１７】



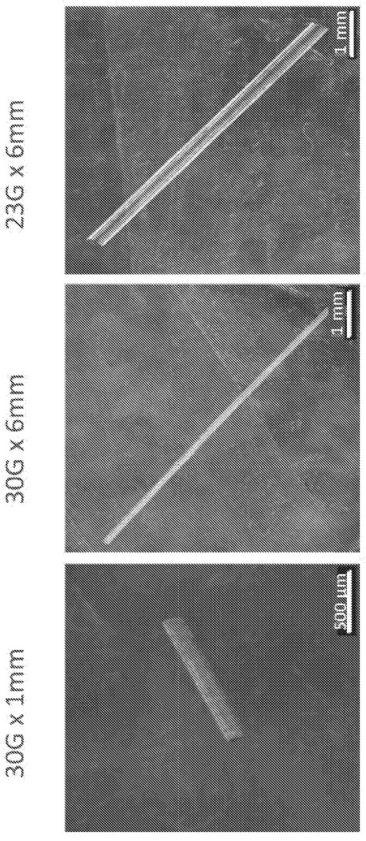
【図１８Ａ】



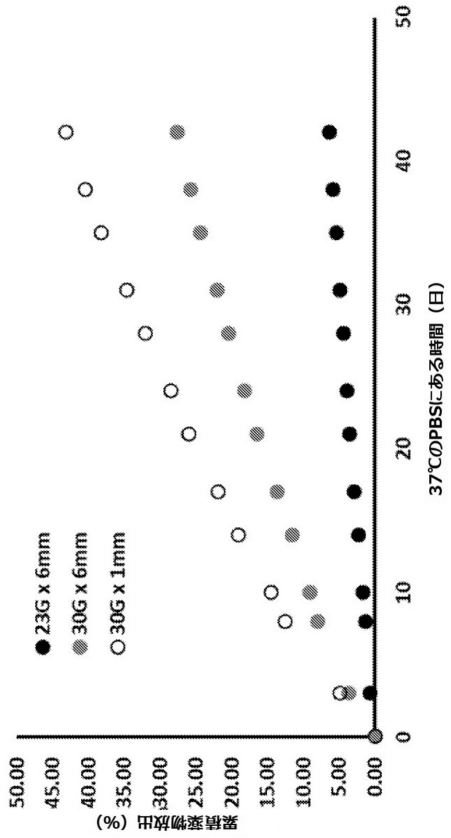
【図１８Ｂ】



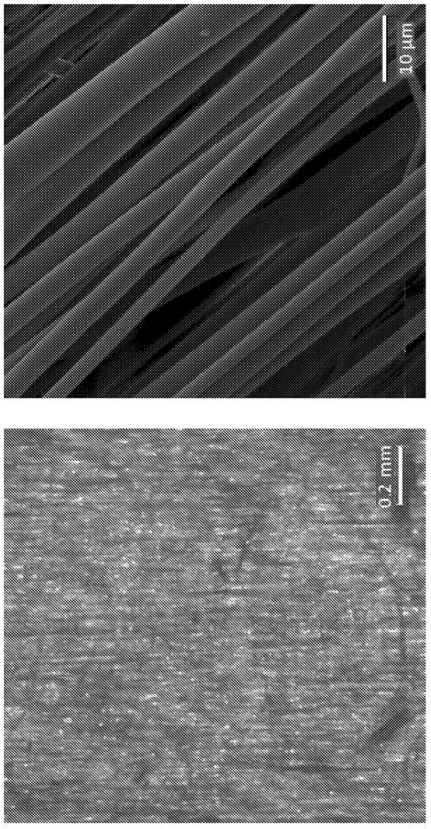
【図１９Ａ】



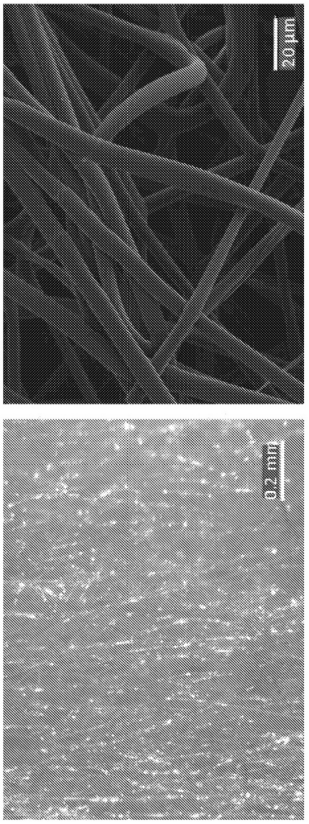
【図１９Ｂ】



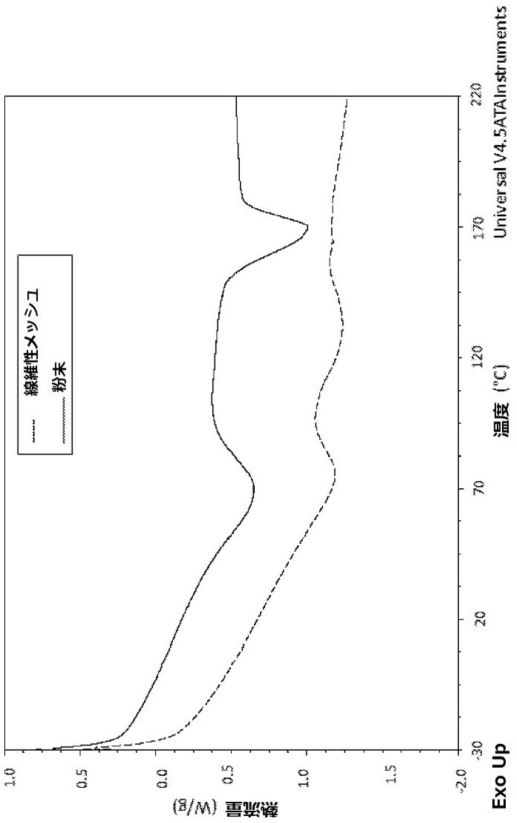
【図２０Ａ】



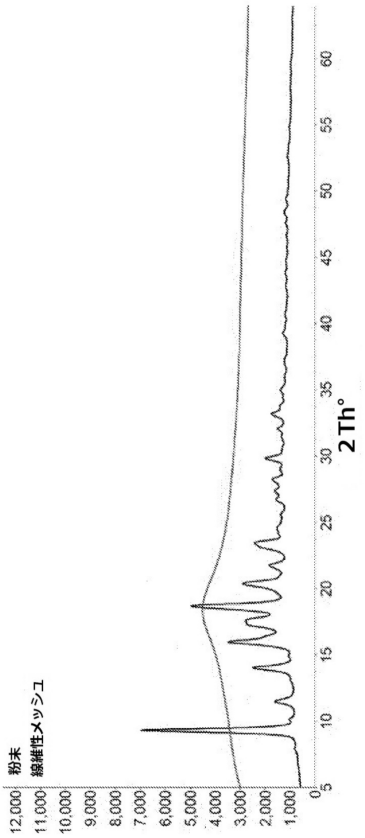
【図２０Ｂ】



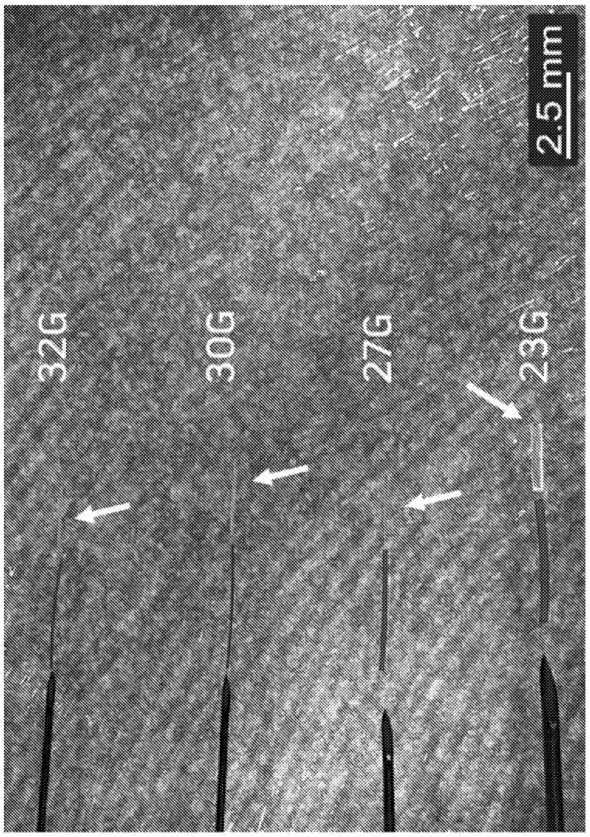
【図２０Ｃ】



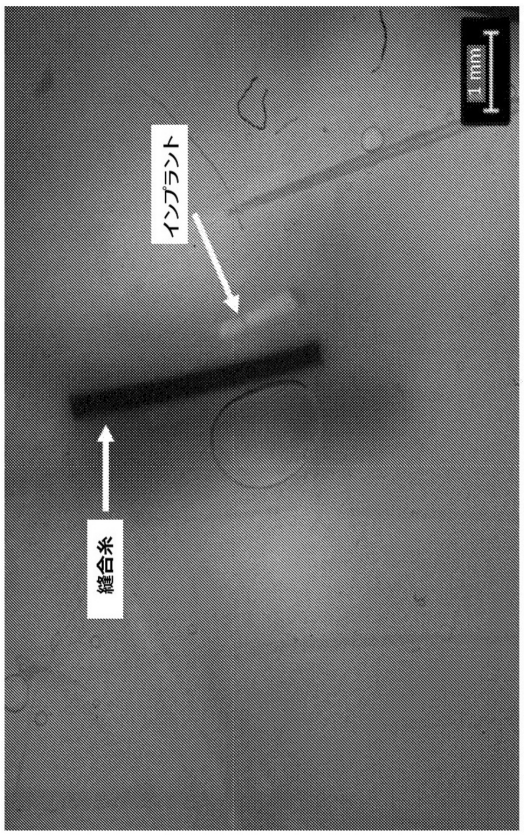
【図２０Ｄ】



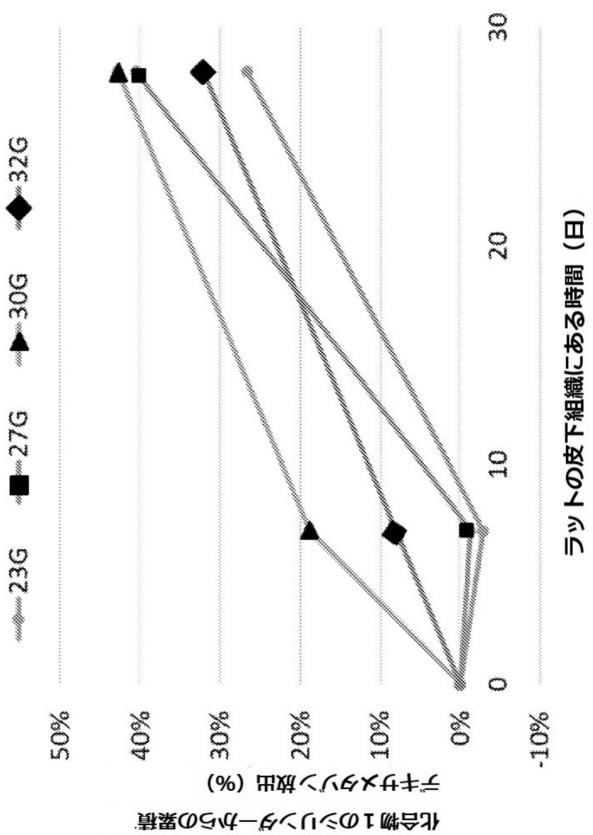
【図２１Ａ】



【図２１Ｂ】



【図２１Ｃ】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IB2020/000663

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC: **A61L 27/54** (2006.01)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61L 27/54

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic database(s) consulted during the international search (name of database(s) and, where practicable, search terms used)
STN (REGISTRY, CAPLUS), Scopus, QUESTEL-ORBIT (FAMPAT)
STN Control Terms: dimers, linking agents, coatings, pharmaceutical implants, anti-inflammatory agents, intraocular pressure, ocular hypertension.
Keywords: steroid*, corticosteroid*, dimer*, implant*, pellet*, codrug*, coating

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CA2906238A1 (SANTERRE, P. J.) 18 September 2014 (18-09-2014) *page 2, lines 9-22; page 3, lines 1-10, 32-41; page 11, 1st entry in table; page 16, lines 1-38*	1-3, 5-9, 11-13, 17, 19, 20, 22-25
X	WO9520567A1 (ASHTON, P.) 3 August 1995 (03-08-1995) *page 7, lines 26-33; page 9, line 32 to page 10, line 8; page 12, lines 30-33; page 13, lines 24-31; page 14, lines 17-20; claims 5, 6, 15, 10, 20, 25, 26, 42*	1-9, 11-14, 16, 17, 20, 22-25

☑ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☑ See patent family annex.

*	Special categories of cited documents:	"T"	later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A"	document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"D"	document cited by the applicant in the international application	"Y"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"E"	earlier application or patent but published on or after the international filing date	"&"	document member of the same patent family
"L"	document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)		
"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means		
"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		

Date of the actual completion of the international search 24 November 2020 (24-11-2020)	Date of mailing of the international search report 01 December 2020 (01-12-2020)
Name and mailing address of the ISA/CA Canadian Intellectual Property Office Place du Portage I, C114 - 1st Floor, Box PCT 50 Victoria Street Gatineau, Quebec K1A 0C9 Facsimile No.: 819-953-2476	Authorized officer Geneviève Fortier, PhD (819) 639-8658

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IB2020/000663

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO03043657A1 (WALTERS, K. A.) 30 May 2003 (30-05-2003) * page 6, line 24 to page 7, line 8; page 13, lines 1-2, 8-14; page 14, line 1-26; page 15, line 9-10; page 35, line 23 to page 36, line 9; page 41, lines 14-19; page 48, line 29 to page 49, line 1; page 52, lines 8-9; page 54, lines 12-14*	1-3, 7, 8, 17
X	US2005164994A1 (ASHTON, P.) 28 July 2005 (28-07-2005) *paragraphs [0011]-[0015], [0017]-[0019], [0052]-[0056], [0049], [0073], [0085], [0087], [0099]-[0103], [0117]-[0119], [0226], [0232], [0239], [0241], [0260]*	1-26
P, X	WO2019148291A1 (PARRAG, I. C.) 8 August 2019 (08-08-2019) *the whole document*	1-3, 5-12, 17-20, 22-25
P, X	WO2019148293A1 (PARRAG, I. C.) 8 August 2019 (08-08-2019) *the whole document*	1-3, 5-12, 17-20, 22-25
P, X	WO2019148294A1 (PARRAG, I. C.) 8 August 2019 (08-08-2019) *the whole document*	1-3, 5-12, 17-20, 22-25
A	HOWARD-SPARKS, M.: "A Novel Chemical Delivery System Comprising an Ocular Sustained Release Formulation of a 3α-17α-21-trihydroxy-5β-pregnan-20-one-BIS-5-Fluorouracil Codrug" *Drug Development and Industrial Pharmacy*, Vol. 33, pages 677-682, 2007 *the whole document*	1-26

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/IB2020/000663

Patent Document Cited in Search Report	Publication Date	Patent Family Member(s)	Publication Date
CA2906238A1	18 September 2014 (18-09-2014)	CN105377319A	02 March 2016 (02-03-2016)
		DK3357522T3	27 January 2020 (27-01-2020)
		EP2968698A1	20 January 2016 (20-01-2016)
		EP2968698A4	23 November 2016 (23-11-2016)
		EP2968698B1	10 January 2018 (10-01-2018)
		EP3357522A1	08 August 2018 (08-08-2018)
		EP3357522B1	16 October 2019 (16-10-2019)
		ES2665425T3	25 April 2018 (25-04-2018)
		ES2773179T3	09 July 2020 (09-07-2020)
		JP2016514001A	19 May 2016 (19-05-2016)
		JP6518198B2	22 May 2019 (22-05-2019)
		JP2019030671A	28 February 2019 (28-02-2019)
		US2016038651A1	11 February 2016 (11-02-2016)
		WO2014139033A1	18 September 2014 (18-09-2014)
WO9520567A1	03 August 1995 (03-08-1995)	AP645A	24 April 1998 (24-04-1998)
		AP1103A	04 September 2002 (04-09-2002)
		AR008355A1	19 January 2000 (19-01-2000)
		AR057242A2	21 November 2007 (21-11-2007)
		AT218557T	15 June 2002 (15-06-2002)
		AT228839T	15 December 2002 (15-12-2002)
		AT267798T	15 June 2004 (15-06-2004)
		AT281166T	15 November 2004 (15-11-2004)
		AU2344095A	10 November 1995 (10-11-1995)
		AU689582B2	02 April 1998 (02-04-1998)
		AU6254594A	15 August 1995 (15-08-1995)
		AU705226B2	20 May 1999 (20-05-1999)
		AU7289598A	27 November 1998 (27-11-1998)
		AU740022B2	25 October 2001 (25-10-2001)
		AU5785901A	11 October 2001 (11-10-2001)
		AU756451B2	16 January 2003 (16-01-2003)
		BG100884A	31 July 1997 (31-07-1997)
		BG62932B1	30 November 2000 (30-11-2000)
		BG103958A	31 July 2000 (31-07-2000)
		BG64973B1	30 November 2006 (30-11-2006)
		BG65679B1	30 June 2009 (30-06-2009)
		BG109365A	31 August 2006 (31-08-2006)
		BR9507371A	23 September 1997 (23-09-1997)
		BR9808722A	11 July 2000 (11-07-2000)
		CA2182228A1	03 August 1995 (03-08-1995)
		CA2182228C	16 September 2008 (16-09-2008)
		CA2187110A1	26 October 1995 (26-10-1995)
		CA2187110C	19 March 2002 (19-03-2002)
		CA2288003A1	12 November 1998 (12-11-1998)
		CA2288003C	21 October 2003 (21-10-2003)
		CA2418634A1	12 November 1998 (12-11-1998)
		CA2418634C	26 October 2004 (26-10-2004)
		CN1145621A	19 March 1997 (19-03-1997)
		CN1072654C	10 October 2001 (10-10-2001)
		CN1255060A	31 May 2000 (31-05-2000)
		CN1158074C	21 July 2004 (21-07-2004)
		CN1552322A	08 December 2004 (08-12-2004)
		CN100515420C	22 July 2009 (22-07-2009)
		CO4950538A1	01 September 2000 (01-09-2000)
		CU22990A3	29 September 2004 (29-09-2004)
		CU23318A7	22 October 2008 (22-10-2008)
		CZ295996A3	12 March 1997 (12-03-1997)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/IB2020/000663

Patent Document Cited in Search Report	Publication Date	Patent Family Member(s)	Publication Date
		CZ287002B6	16 August 2000 (16-08-2000)
		CZ391199A3	12 July 2000 (12-07-2000)
		CZ298269B6	08 August 2007 (08-08-2007)
		CZ298270B6	08 August 2007 (08-08-2007)
		DE69433818D1	01 July 2004 (01-07-2004)
		DE69433818T2	16 June 2005 (16-06-2005)
		DE69526936D1	11 July 2002 (11-07-2002)
		DE69526936T2	20 February 2003 (20-02-2003)
		DE69809928D1	16 January 2003 (16-01-2003)
		DE69809928T2	24 April 2003 (24-04-2003)
		DE69827417D1	09 December 2004 (09-12-2004)
		DE69827417T2	27 October 2005 (27-10-2005)
		DK0740650T3	27 September 2004 (27-09-2004)
		DK0755386T3	26 August 2002 (26-08-2002)
		DK1005342T3	24 March 2003 (24-03-2003)
		DK1222921T3	07 March 2005 (07-03-2005)
		EA199901012A1	28 August 2000 (28-08-2000)
		EA002908B1	31 October 2002 (31-10-2002)
		EA200100956A1	28 February 2002 (28-02-2002)
		EA002920B1	31 October 2002 (31-10-2002)
		EE9900578A	15 August 2000 (15-08-2000)
		EE04870B1	15 August 2007 (15-08-2007)
		EP0740650A1	06 November 1996 (06-11-1996)
		EP0740650A4	19 April 2000 (19-04-2000)
		EP0740650B1	26 May 2004 (26-05-2004)
		EP0755386A1	29 January 1997 (29-01-1997)
		EP0755386B1	05 June 2002 (05-06-2002)
		EP1005342A1	07 June 2000 (07-06-2000)
		EP1005342A4	07 February 2001 (07-02-2001)
		EP1005342B1	04 December 2002 (04-12-2002)
		EP1222921A1	17 July 2002 (17-07-2002)
		EP1222921B1	03 November 2004 (03-11-2004)
		ES2150404T1	01 December 2000 (01-12-2000)
		ES2150404T3	01 July 2003 (01-07-2003)
		ES2161201T1	01 December 2001 (01-12-2001)
		ES2161201T3	01 December 2002 (01-12-2002)
		ES2222455T3	01 February 2005 (01-02-2005)
		ES2232687T3	01 June 2005 (01-06-2005)
		FI964031A	08 October 1996 (08-10-1996)
		FI120258B	31 August 2009 (31-08-2009)
		GEP20032970B	10 December 2002 (10-12-2002)
		HK1025907A1	01 December 2000 (01-12-2000)
		HU9602798D0	30 December 1996 (30-12-1996)
		HUT77404A	28 April 1998 (28-04-1998)
		HU0003330A2	28 May 2001 (28-05-2001)
		HU0003330A3	28 October 2002 (28-10-2002)
		HU229641B1	28 March 2014 (28-03-2014)
		ID24828A	24 August 2000 (24-08-2000)
		IL132516D0	19 March 2001 (19-03-2001)
		IL132516A	10 December 2003 (10-12-2003)
		IL155799D0	23 December 2003 (23-12-2003)
		IL155799A	31 August 2004 (31-08-2004)
		IS5223A	19 October 1999 (19-10-1999)
		IS2087B	15 March 2006 (15-03-2006)
		JPH09511997A	02 December 1997 (02-12-1997)
		JP3224395B2	29 October 2001 (29-10-2001)
		JP2001503067A	06 March 2001 (06-03-2001)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/IB2020/000663

Patent Document Cited in Search Report	Publication Date	Patent Family Member(s)	Publication Date
		JP3739802B2	25 January 2006 (25-01-2006)
		JPH09509151A	16 September 1997 (16-09-1997)
		JP4039683B2	30 January 2008 (30-01-2008)
		KR100348440B1	29 November 2002 (29-11-2002)
		KR100373081B1	25 February 2003 (25-02-2003)
		KR20010020322A	15 March 2001 (15-03-2001)
		KR100426657B1	13 April 2004 (13-04-2004)
		KR20040004544A	13 January 2004 (13-01-2004)
		KR100576646B1	08 May 2006 (08-05-2006)
		LT99141A	25 August 2000 (25-08-2000)
		LT4751B	25 January 2001 (25-01-2001)
		LV12492A	20 June 2000 (20-06-2000)
		LV12492B	20 January 2001 (20-01-2001)
		ME00530B	10 October 2011 (10-10-2011)
		MX9604483A	28 February 1998 (28-02-1998)
		NO995406D0	04 November 1999 (04-11-1999)
		NO995406L	04 January 2000 (04-01-2000)
		NO313983B1	13 January 2003 (13-01-2003)
		NO20021832L	04 January 2000 (04-01-2000)
		NO20021832D0	18 April 2002 (18-04-2002)
		NO335781B1	16 February 2015 (16-02-2015)
		NZ284800A	26 February 1998 (26-02-1998)
		NZ500149A	30 November 2001 (30-11-2001)
		NZ513881A	25 October 2002 (25-10-2002)
		OA10463A	03 April 2002 (03-04-2002)
		OA11169A	25 April 2003 (25-04-2003)
		PL316757A1	03 February 1997 (03-02-1997)
		PL186504B1	30 January 2004 (30-01-2004)
		PL336805A1	17 July 2000 (17-07-2000)
		PL193275B1	31 January 2007 (31-01-2007)
		PL193556B1	28 February 2007 (28-02-2007)
		PT740650E	29 October 2004 (29-10-2004)
		PT755386E	29 November 2002 (29-11-2002)
		PT1005342E	28 February 2003 (28-02-2003)
		PT1222921E	28 February 2005 (28-02-2005)
		RO118293B1	30 April 2003 (30-04-2003)
		RO120605B1	30 May 2006 (30-05-2006)
		RO122247B1	30 March 2009 (30-03-2009)
		RS49831B	07 August 2008 (07-08-2008)
		RS20070379A	05 June 2008 (05-06-2008)
		RS50046B	28 November 2008 (28-11-2008)
		RU2140915C1	10 November 1999 (10-11-1999)
		SI20149A	31 August 2000 (31-08-2000)
		SI20149B	31 August 2001 (31-08-2001)
		SI0755386T1	31 October 2002 (31-10-2002)
		SK130796A3	04 June 1997 (04-06-1997)
		SK281949B6	11 September 2001 (11-09-2001)
		SK151199A3	11 July 2000 (11-07-2000)
		SK283946B6	04 May 2004 (04-05-2004)
		SK283947B6	04 May 2004 (04-05-2004)
		TR199902733T2	21 March 2000 (21-03-2000)
		UA57079C2	16 June 2003 (16-06-2003)
		US5387598A	07 February 1995 (07-02-1995)
		US5578621A	26 November 1996 (26-11-1996)
		US5856348A	05 January 1999 (05-01-1999)
		US5859038A	12 January 1999 (12-01-1999)
		US5886013A	23 March 1999 (23-03-1999)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/IB2020/000663

Patent Document Cited in Search Report	Publication Date	Patent Family Member(s)	Publication Date
		US5965590A	12 October 1999 (12-10-1999)
		US5968961A	19 October 1999 (19-10-1999)
		US6020353A	01 February 2000 (01-02-2000)
		US6051576A	18 April 2000 (18-04-2000)
		US6117894A	12 September 2000 (12-09-2000)
		WO9528393A1	26 October 1995 (26-10-1995)
		WO9850035A1	12 November 1998 (12-11-1998)
		ZA983849B	27 August 1999 (27-08-1999)
WO03043657A1	30 May 2003 (30-05-2003)	AU2002350207A1	10 June 2003 (10-06-2003)
		CA2467559A1	30 May 2003 (30-05-2003)
		EP1448231A1	25 August 2004 (25-08-2004)
		JP2005518354A	23 June 2005 (23-06-2005)
		US2003118528A1	26 June 2003 (26-06-2003)
		US2007082041A1	12 April 2007 (12-04-2007)
		US2008107720A1	08 May 2008 (08-05-2008)
US2005164994A1	28 July 2005 (28-07-2005)	AU2002360555A1	23 June 2003 (23-06-2003)
		AU2002360555A8	23 June 2003 (23-06-2003)
		EP1461122A2	29 September 2004 (29-09-2004)
		EP1461122A4	23 August 2006 (23-08-2006)
		JP2005513050A	12 May 2005 (12-05-2005)
		US2003170286A1	11 September 2003 (11-09-2003)
		WO03049804A2	19 June 2003 (19-06-2003)
		WO03049804A3	09 October 2003 (09-10-2003)
		WO2005009480A2	03 February 2005 (03-02-2005)
		WO2005009480A3	14 July 2005 (14-07-2005)
WO2019148291A1	08 August 2019 (08-08-2019)	AU2019214347A1	20 August 2020 (20-08-2020)
		CA3087898A1	08 August 2019 (08-08-2019)
		KR20200121816A	26 October 2020 (26-10-2020)
		US2019247311A1	15 August 2019 (15-08-2019)
		US10588862B2	17 March 2020 (17-03-2020)
		US2019275167A1	12 September 2019 (12-09-2019)
		US10632075B2	28 April 2020 (28-04-2020)
		US2020113833A1	16 April 2020 (16-04-2020)
		US2020113834A1	16 April 2020 (16-04-2020)
		WO2019148293A1	08 August 2019 (08-08-2019)
		WO2019148294A1	08 August 2019 (08-08-2019)
		WO2020154815A1	06 August 2020 (06-08-2020)
WO2019148293A1	08 August 2019 (08-08-2019)	AU2019214347A1	20 August 2020 (20-08-2020)
		CA3087898A1	08 August 2019 (08-08-2019)
		KR20200121816A	26 October 2020 (26-10-2020)
		US2019247311A1	15 August 2019 (15-08-2019)
		US10588862B2	17 March 2020 (17-03-2020)
		US2019275167A1	12 September 2019 (12-09-2019)
		US10632075B2	28 April 2020 (28-04-2020)
		US2020113833A1	16 April 2020 (16-04-2020)
		US2020113834A1	16 April 2020 (16-04-2020)
		WO2019148291A1	08 August 2019 (08-08-2019)
		WO2019148294A1	08 August 2019 (08-08-2019)
		WO2020154815A1	06 August 2020 (06-08-2020)
WO2019148294A1	08 August 2019 (08-08-2019)	AU2019214347A1	20 August 2020 (20-08-2020)
		CA3087898A1	08 August 2019 (08-08-2019)
		KR20200121816A	26 October 2020 (26-10-2020)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/IB2020/000663

Patent Document Cited in Search Report	Publication Date	Patent Family Member(s)	Publication Date
		US2019247311A1	15 August 2019 (15-08-2019)
		US10588862B2	17 March 2020 (17-03-2020)
		US2019275167A1	12 September 2019 (12-09-2019)
		US10632075B2	28 April 2020 (28-04-2020)
		US2020113833A1	16 April 2020 (16-04-2020)
		US2020113834A1	16 April 2020 (16-04-2020)
		WO2019148291A1	08 August 2019 (08-08-2019)
		WO2019148293A1	08 August 2019 (08-08-2019)
		WO2020154815A1	06 August 2020 (06-08-2020)

フロントページの続き

,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

ジョン
カナダ エム５ジー アイエル７ オンタリオ州 トロント カレッジ・ストリート １０１ エムエーアールエス・センター サウスタワー スイート ３００
(72)発明者 ロウカ，ディミトラ
カナダ エム５ジー アイエル７ オンタリオ州 トロント カレッジ・ストリート １０１ エムエーアールエス・センター サウスタワー スイート ３００
(72)発明者 バチストン，カイル ジョバンニ
カナダ エム５ジー アイエル７ オンタリオ州 トロント カレッジ・ストリート １０１ エムエーアールエス・センター サウスタワー スイート ３００
(72)発明者 サンテール，ジェイ．ポール
カナダ エム５ジー アイエル７ オンタリオ州 トロント カレッジ・ストリート １０１ エムエーアールエス・センター サウスタワー スイート ３００
(72)発明者 ナイマーク，ウェンディ，アリソン
カナダ エム５ジー アイエル７ オンタリオ州 トロント カレッジ・ストリート １０１ エムエーアールエス・センター サウスタワー スイート ３００
(72)発明者 イラガン，ベルナデッタ
カナダ エム５ジー アイエル７ オンタリオ州 トロント カレッジ・ストリート １０１ エムエーアールエス・センター サウスタワー スイート ３００
(72)発明者 マッキー，ジリアン クレール
カナダ エム５ジー アイエル７ オンタリオ州 トロント カレッジ・ストリート １０１ エムエーアールエス・センター サウスタワー スイート ３００
(72)発明者 フィッシャー，ハンス クリスチャン
カナダ エム５ジー アイエル７ オンタリオ州 トロント カレッジ・ストリート １０１ エムエーアールエス・センター サウスタワー スイート ３００
(72)発明者 スウェノール，ジェイミー ロバート
カナダ エム５ジー アイエル７ オンタリオ州 トロント カレッジ・ストリート １０１ エムエーアールエス・センター サウスタワー スイート ３００
(72)発明者 ウートン，ケリー－アン ニコル
カナダ エム５ジー アイエル７ オンタリオ州 トロント カレッジ・ストリート １０１ エムエーアールエス・センター サウスタワー スイート ３００

Ｆターム（参考） 4C081 BB06 CE02 DC03 EA06
4C086 AA01 AA02 DA10 MA01 MA04 MA67 NA10 ZB11