(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 114599406 A
(43)申请公布日 2022.06.07

(21)申请号 202080063703.2

(22)申请日 2020.07.09

(30)优先权数据
62/872,506 2019.07.10 US
62/880,737 2019.07.31 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2022.03.10

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/IB2020/000663 2020.07.09

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2021/005417 EN 2021.01.14

(71)申请人 波纹疗法公司
地址 加拿大安大略省

(72)发明人 伊恩·查尔斯·帕拉格
马修·亚历山大·约翰·斯坦森
迪米特拉·卢卡
凯尔·乔瓦尼·巴蒂斯通
J·保罗·桑特雷
温迪·艾莉森·奈马克
B·伊拉根
吉莉安·克莱尔·麦基
汉斯·克里斯蒂安·费舍尔
J·R·斯维诺
凯利-安妮·尼科尔·伍顿

(74)专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司 11262
专利代理师 贺淑东

(51)Int.Cl.
A61L 27/54(2006.01)

权利要求书2页 说明书90页 附图29页

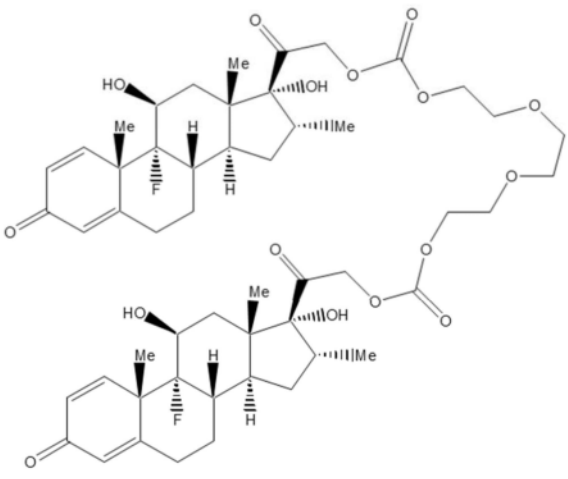
(54)发明名称

包含二聚类固醇前药的表面涂层和可植入装置及其用途

(57)摘要

本公开的特征在于用于药物从表面的延长递送以及用于治疗疾病或病症的由二聚类固醇前药形成的表面涂层。本文还提供了用于与可植入医疗装置组合使用的用于药物的延长递送的由二聚类固醇前药形成的药物贮库。所述二聚类固醇前药由式D1-L-D2表示,其中D1和D2独立地是类固醇基团并且L是共价连接D1至D2的连接基。

化合物1（Dex-TEG-Dex）



CN 114599406 A

1.一种包含制品主体和类固醇材料的系统,所述类固醇材料包含式(A-VIII)的化合物:

D1-L-D2(A-VIII)

或其药学上可接受的盐,

其中

(i)D1和D2各自独立地为类固醇基团;且L为共价连接D1至D2的连接基,并且

(ii)所述类固醇材料包含至少90%(w/w)的量的所述式(A-VIII)的化合物。

2.一种制品,其包含制品主体和类固醇材料,所述类固醇材料包含式(A-VIII)的化合物:

D1-L-D2(A-VIII)

或其药学上可接受的盐,

其中

(i)D1和D2各自独立地为类固醇基团;且L为共价连接D1至D2的连接基,并且

(ii)所述类固醇材料包含至少90%(w/w)的量的所述式(A-VIII)的化合物。

3.根据权利要求1或2中任一项所述的系统或制品,其中所述类固醇材料呈第二主体的形式,所述第二主体与所述制品主体一起包装(例如,作为试剂盒)或固定到所述制品主体。

4.根据权利要求3所述的系统或制品,其中,采用粘合剂、夹具或螺栓将所述第二主体固定到所述制品主体。

5.根据权利要求1或2中任一项所述的系统或制品,其中所述类固醇材料呈涂层的形式,所述涂层在所述制品主体的至少一个表面上(例如,至少部分地覆盖)。

6.根据前述权利要求中任一项所述的系统或制品,其中所述制品主体是植入物(例如,传感器植入物)。

7.根据前述权利要求中任一项所述的系统或制品,其中所述类固醇材料(或第二主体或涂层)不含(例如,包含小于5wt%、小于2wt%、小于1wt%)控释赋形剂。

8.根据前述权利要求中任一项所述的系统或制品,其中所述类固醇材料在不需要控释赋形剂情况下提供从其释放游离类固醇。

9.根据前述权利要求中任一项所述的系统或制品,其中所述类固醇材料(或制品主体或涂层)在37℃在100%牛血清或在37℃在PBS中以使得t_{10}大于或等于t_{50}的1/10的速率释放D1和D2。

10.根据前述权利要求中任一项所述的系统或制品,其中所述类固醇材料(或制品主体或涂层)包含0.01%至10%(w/w)的一种或多种增塑剂。

11.根据前述权利要求中任一项所述的系统或制品,其中所述类固醇材料是表面涂层或共植入物(例如,与所述制品主体共植入的药物贮库)。

12.根据权利要求11所述的系统或制品,其中所述表面涂层涂覆所述制品主体的至多一半(例如,小于四分之一、小于八分之一或小于十六分之一)。

13.根据权利要求11所述的系统或制品,其中所述表面涂层是所述制品主体上的连续层(例如,所述表面涂层不包含裂纹、裂缝、间隙等)。

14.根据权利要求11所述的系统或制品,其中所述共植入物(例如,与所述制品主体共植入的所述药物贮库)选自丸粒、圆柱体、中空管、微粒、纳米颗粒或成形制品。

15.根据权利要求11所述的系统或制品，其中所述共植入物(例如，与所述制品主体共植入的所述药物贮库)与所述制品主体(例如，可植入医疗装置)分开。

16.根据权利要求11所述的系统或制品，其中所述共植入物(例如，与所述制品主体共植入的所述药物贮库)固定(例如，粘附固定、用螺钉固定、用螺栓固定等)至所述制品主体(例如，可植入医疗装置)。

17.根据前述权利要求中任一项所述的系统或制品，其中，D1和D2各自为游离形式的抗炎类固醇(例如，地塞米松)或其药学上可接受的盐。

18.根据前述权利要求中任一项所述的系统或制品，其中，D1和D2各自为游离形式的降低眼内压(IOP)的类固醇(例如，阿奈可他)或其药学上可接受的盐。

19.一种将植入物提供到个体中的方法，所述方法包括(i)将植入物制品植入到所述个体中的植入位置处，以及(ii)将类固醇材料植入到所述个体中，所述类固醇材料在所述植入位置附近(例如，20mm内、10mm内、5mm内、3mm内或更短距离内)植入，所述类固醇材料如前述权利要求中任一项所述。

20.根据权利要求19所述的方法，其中所述植入物制品和所述类固醇材料同时施用(例如，其中所述类固醇材料固定至所述植入物制品或涂覆在所述植入物制品上)。

21.根据权利要求19所述的方法，其中所述植入物制品和所述类固醇材料被顺序施用(例如，所述植入物制品或所述类固醇材料首先植入，随后植入另一者)。

22.根据前述权利要求中任一项所述的方法，其中所述类固醇材料保持植入所述个体中至少1天、1周、2周、1个月或更长时间。

23.根据前述权利要求中任一项所述的方法，其中所述个体以足以在所述植入物位置中或周围产生生理效应(例如，减少炎症(例如，使炎症反应最小化)、或减少压力(例如，降低眼内压(IOP))等)的速率摄取所述类固醇材料的至少一部分。

24.根据前述权利要求中任一项所述的方法，其中，在37℃在100％牛血清中或在37℃在PBS中的速率使得t_{10}大于或等于t_{50}的1/10。

25.根据前述权利要求中任一项所述的方法，其中所述植入物位置中或周围的炎症减少(例如，减少至少10％、至少20％、至少30％、至少50％)。

26.根据前述权利要求中任一项所述的方法，其中，通过纤维化层厚度(例如，μM)、胶原含量(例如，μM)、羟脯氨酸含量(例如，μM)、炎性细胞计数(例如，巨噬细胞、异物巨细胞等的数目)、炎性细胞类型(例如，肌成纤维细胞)、或炎性细胞因子(例如，IL-1β、TNF-α等)等，来测量所述植入物位置中或周围的炎症。

包含二聚类固醇前药的表面涂层和可植入装置及其用途

交叉引用

[0001] 本申请要求2019年7月10日提交的美国临时申请号62/872,506和2019年7月31提交的美国临时申请号62/880,737的权益,特此通过引用将它们各自全文并入。

背景技术

[0002] 对装置表面的适当生物学反应对于生物相容性是至关重要的。医疗装置或其涂层也可用作递送生物活性剂的储存库(例如,如包括药物贮库的医疗装置)。用于控制药物释放的涂层或药物贮库必须避免触发不良生物反应(例如不诱导炎症反应),必须产生所需的释放谱,并且不得对医疗装置所需的机械或其它关键性质产生不良影响。此外,当活性剂是药物时,通常期望在延长的时间段内从医疗装置局部地释放药物。

[0003] 需要提供具有确定释放谱的生物活性剂递送的药物递送平台。

发明内容

[0004] 在本文的某些实施方案中提供多组件系统,例如包括第一组件和第二组件。在一些实施方案中,所述第一组件包括可植入制品,例如可植入传感器、可植入药物贮库或递送装置,或其它可植入制品或装置,例如观察到或怀疑可能导致不良生物反应(例如炎症反应)的可植物制品或装置。在某些实施方案中,所述第二组件与所述第一组件处于邻近关系或当所述第一组件植入个体中时被配置为与所述第一组件处于邻近关系。在一些实施方案中,所述第二组件是配置在第一组件的表面上的涂层(例如,至少部分地涂覆所述第一组件的一个或多个表面)。在某些实施方案中,所述第二组件是固定或粘附到所述第一组件(例如其表面)的第二制品(例如共植入物)。在其它实施方案中,所述第二组件由不同制品构成,当被植入个体中时,其与所述第一组件以处于邻近关系配置的方式被植入。在某些情况下,当所述第二组件与所述第一组件以邻近关系配置时,不良生物反应(例如炎症反应)被阻止或抑制(例如相对于在不存在所述第二组件的情况下施用所述第一组件时将观察到的反应而言,这种不良生物反应被降低)。在某些实施方案中,本文还提供了所述第二组件,其独立于其与单独第一组件的关系。

[0005] 在某些实施方案中,本文所述的第二组件包括本文提供的任何合适的化合物,例如式(A-VIII)的化合物:

D1-L-D2 (A-VIII)

或其药学上可接受的盐。

[0006] 在某些实施方案中,D1和D2各自独立为由类固醇形成的基团(例如本文也称为类固醇或类固醇基团)。在某些实施方案中,L是连接D1至D2的连接基。在特定实施方案中,L是共价连接D1至D2的连接基。

[0007] 在一些实施方案中,所述第二组件包含任何合适量的化合物(例如式(A-VIII)的化合物)。在一些实施方案中,所述第二组件包含至少50%(w/w)(例如,至少60%(w/w)、至少70%(w/w)、至少80%(w/w)、至少90%(w/w)、至少95%(w/w)、至少98%(w/w)、至少99%

(w/w)等)。在一些实施方案中,所述第二组件不含或基本上不含控释赋形剂,例如控释(例如聚合物)基质。在某些实施方案中,包含(例如如本文所述的高浓度)化合物的(例如,甚至没有或具有低浓度的控释赋形剂)组件(例如涂层或共植入物)具有良好的释放谱和/或动力学。例如,在一些情况下,在(如个体的)组织、血清(如个体或牛血清(例如用于测量释放动力学和/或谱的标准品))或缓冲剂(如磷酸盐缓冲盐水PBS)中所述化合物和/或其组成部分(例如以其游离(非基团)形态的D1和D2)的延长释放。在任何合适的温度下,例如约37℃(例如在个体的身体中,或作为模拟个体温度的温度)测定此类释放谱。在一些实施方案中,所述化合物和/或其组成部分(例如以游离形式)的延长释放在至少1个月、至少2个月、至少3个月或更长的时间内(例如在本文所述的条件下)实现。在某些实施方案中,所述化合物和/或其组成部分的释放是零级或接近零级。

[0008] 在一个具体实施方案中,本文提供了用如本文所述的第二组件涂覆的制品(例如如传感器的可植入装置)。在其它特定实施方案中,本文提供了具有固定到第一制品的第二制品的第一制品(例如如传感器的可植入装置),例如其中所述第二制品是或包含如本文所述的第二组件。在另一个实施方案中,本文提供了一种试剂盒,其包括第一制品(例如如传感器的可植入装置)和第二制品,其例如包括如本文所述的第二组件。在某些实施方案中,本文提供了包含第一制品(例如如传感器的可植入装置)和第二制品(其例如包括如本文所述的第二组件)的组合物。在一些实施方案中,本文提供了将第一制品(例如如传感器的可植入装置)植入到包含第一制品的个体(例如有需要的个体)中的方法;该方法包括(1)将所述第一制品植入所述个体;和(2)将所述第二制品(其例如包含如本文所述的第二组件)植入所述个体,且所述第二制品在所述第一制品附近植入。在特定实施方案中,所述第二制品被植入得足够靠近所述第一制品,以便防止或抑制不良生物反应(例如炎症反应)(例如相对于在不存在第二组件的情况下植入第一组件时将观察到的反应,这种不良生物反应被降低)。

[0009] 在某些实施方案中,本文提供了一种包含制品主体和类固醇材料的系统。在一些实施方案中,本文提供了一种制品,其包括制品主体和类固醇材料。在一些实施方案中,所述类固醇材料包含式(A-VIII)的化合物:

D1-L-D2 (A-VIII)

或其药学上可接受的盐。

[0010] 在一些实施方案中,D1和D2各自独立为类固醇基团;L是共价连接D1至D2的连接基。在一些实施方案中,所述类固醇材料包含至少90%(w/w)的量的式(A-VIII)的化合物。

[0011] 在一些实施方案中,本文提供了一种包含制品主体和类固醇材料的系统,所述类固醇材料包含式(A-VIII)的化合物:

D1-L-D2 (A-VIII)

或其药学上可接受的盐,

其中

(i)D1和D2各自独立地为类固醇基团;且L为共价连接D1至D2的连接基,并且

(ii)所述类固醇材料包含至少90%(w/w)的量的式(A-VIII)的化合物。

[0012] 在一些实施方案中,本文提供了一种制品,其包含制品主体和类固醇材料,所述类固醇材料包含式(A-VIII)的化合物:

D1-L-D2 (A-VIII)

或其药学上可接受的盐，

其中

(i)D1和D2各自独立地为类固醇基团;且L为共价连接D1至D2的连接基,并且

(ii)所述类固醇材料包含至少90％(w/w)的量的式(A-VIII)的化合物。

[0013] 在一些实施方案中,所述类固醇材料呈第二主体的形式。在一些实施方案中,所述第二主体与所述制品主体包装在一起。在一些实施方案中,所述第二主体与所述制品主体包装为试剂盒。在一些实施方案中,所述第二主体与所述制品主体分离。在一些实施方案中,所述第二主体固定到所述制品主体。在一些实施方案中,所述第二主体直接固定到所述制品主体。在一些实施方案中,所述第二主体用粘合剂、夹具、垫圈、螺栓等(例如螺钉)固定到所述制品主体。

[0014] 在一些实施方案中,所述类固醇材料是表面涂层、药物贮库、制品或本文所述的例如包含本文所述的化合物的其它材料或形式。

[0015] 在一些实施方案中,所述类固醇材料呈涂层的形式。在一些实施方案中,所述类固醇材料是所述制品主体上的涂层。在一些实施方案中,所述类固醇材料涂覆所述制品主体的至少一个表面。在一些实施方案中,所述类固醇材料是至少部分覆盖所述制品主体的涂层。在一些实施方案中,所述类固醇材料呈涂层的形式,所述涂层在所述制品主体的至少一个表面上(例如至少部分地涂覆)。

[0016] 在一些实施方案中,所述制品主体是植入物。在一些实施方案中,所述制品主体是传感器植入物。在一些实施方案中,所述制品主体是可植入装置。在一些实施方案中,所述制品主体是可植入的医疗装置。在一些实施方案中,所述制品主体是本文提供的可植入装置,例如假体、网状织物、支架等。

[0017] 在一些实施方案中,所述类固醇材料包含一种小于5wt.％、小于2wt.％或小于1wt.％的控释赋形剂。在一些实施方案中,所述类固醇材料(例如第二主体或涂层)不含控释赋形剂。

[0018] 在一些实施方案中,所述类固醇材料提供从其控释游离类固醇。在一些实施方案中,所述类固醇材料提供从其释放游离类固醇,且不需要控释赋形剂。在一些实施方案中,所述类固醇材料(例如制品主体或涂层)以可控速率释放D1和D2。在一些实施方案中,所述类固醇材料(例如制品主体或涂层)以稳定速率释放D1和D2。在一些实施方案中,所述类固醇材料(例如制品主体或涂层)以可控和稳定速率释放D1和D2。在一些实施方案中,所述类固醇材料(例如制品主体或涂层)通过所述类固醇材料的一个或多个最外层的连续溶解释放D1和D2。在一些实施方案中,所述类固醇材料(例如制品主体或涂层)通过表面侵蚀释放D1和D2。在一些实施方案中,所述类固醇材料(例如制品主体或涂层)以牛血清或磷酸盐缓冲盐水(PBS)中类固醇材料(例如制品主体或涂层)的溶解速率释放D1和D2。在一些实施方案中,所述类固醇材料(例如制品主体或涂层)在37℃在牛血清或磷酸盐缓冲盐水(PBS)中以使得t_{10}大于或等于t_{50}的1/10的速率释放D1和D2。

[0019] 在一些实施方案中,所述类固醇材料(例如制品主体或涂层)包含至少0.01％(w/w)、0.1％(w/w)、1％(w/w)、10％(w/w)或更多的一种或多种增塑剂。在一些实施方案中,所述类固醇材料(例如制品主体或涂层)包含至多10％(w/w)、1％(w/w)、0.1％(w/w)、0.01％

(w/w)或更少的一种或多种增塑剂。在一些实施方案中,所述类固醇材料(例如制品主体或涂层)包含0.01至10%(w/w)的一种或多种增塑剂。

[0020] 在一些实施方案中,所述类固醇材料是一种表面涂层。在一些实施方案中,所述涂层涂覆所述整个制品主体(例如垫圈)。在一些实施方案中,所述表面涂层涂覆所述制品主体的一部分。在一些实施方案中,所述表面涂层涂覆所述制品主体的至多一半、四分之一、八分之一、十六分之一或更少。在一些实施方案中,所述表面涂层涂覆制品所述物体的至少十六分之一、八分之一、四分之一、一半或更多。

[0021] 在一些实施方案中,所述表面涂层为所述制品主体上的连续层。在一些实施方案中,所述表面涂层为所述制品主体的至少一部分上的连续层。在一些实施方案中,所述表面涂层不包含裂纹、裂缝、间隙等。在一些实施方案中,所述表面涂层溶解使得所述表面涂层的层保持连续。

[0022] 在一些实施方案中,所述类固醇材料是一种共植入物。在一些实施方案中,所述共植入物是药物储库。在一些实施方案中,所述类固醇材料是与所述制品主体共同植入的药物贮库。

[0023] 在一些实施方案中,所述共植入物(例如与所述制品主体共植入的药物贮库)与所述制品主体分离。在一些实施方案中,所述共植入物与所述制品主体分开植入。

[0024] 在一些实施方案中,所述共植入物(例如与所述制品主体共植入的药物贮库)选自丸粒、圆柱体、中空管、微颗粒、纳米颗粒或成形制品。

[0025] 在一些实施方案中,将所述共植入物在所述制品主体上植入或与所述制品主体一起植入。

[0026] 在一些实施方案中,所述制品主体是一种可植入的医疗装置。在一些实施方案中,所述共植入物(例如与所述制品主体共植入的药物贮库)被固定到所述制品主体。在一些实施方案中,所述共植入物被粘附地固定、用螺钉、用螺栓或以其他方式附到所述制品主体。

[0027] 在一些实施方案中,所述共植入物涂覆有所述类固醇材料。在一些实施方案中,所述共植入物是一种涂覆的装置或涂覆的制品。在一些实施方案中,所述共植入物是涂覆的医疗硬件。在一些实施方案中,所述涂覆的医疗硬件是装置的组件。在一些实施方案中,所述装置是一种医疗装置。在一些实施方案中,所述装置是一种可植入医疗装置。

[0028] 在一些实施方案中,D1和D2各自为游离形式的本文提供的类固醇或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,D1和D2各自为游离形式的抗炎类固醇或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,D1和D2各自为游离形式的本文提供的抗炎类固醇或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,D1和D2各自为游离形式的(例如如本文所提供的)皮质类固醇或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,D1和D2各自为游离形式的(例如如本文所提供的)糖皮质激素或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,D1和D2各自独立选自游离形式的地塞米松、去炎松、曲安奈德、泼尼松龙、氢化可的松、倍他米松和泼尼松、其药学可接受的盐。在一些实施方案中,D1和D2各自为游离形式的地塞米松或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,D1和D2各自为游离形式的降低眼内压(IOP)的类固醇或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,D1和D2各自为游离形式的本文提供的降低眼内压(IOP)的类固醇或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,D1和D2各自为游离形式的阿奈可他或其药学上可接受的盐。

[0029] 在本文的一些实施方案中提供了一种将植入物提供到个体中的方法。在一些实施方案中，所述方法包括在植入位置将植入物制品植入个体中。在一些实施方案中，所述方法包括将类固醇材料植入个体中。在一些实施方案中，所述类固醇材料被植入在植入物位置附近。在一些实施方案中，所述类固醇材料在所述植入位置的20mm内、10mm内、5mm内、3mm内或更小范围内植入。在一些实施方案中，所述类固醇材料在所述植入位置的3mm内、5mm内、10mm内、20mm内或更大范围内植入。在一些实施方案中，所述类固醇材料在所述植入位置的3mm至20mm范围内植入。在一些实施方案中，所述类固醇材料如本文另外所述。

[0030] 在某些实施方案中，本文提供了一种将植入物提供到个体中的方法，所述方法包括(i)在植入位置处将植入物制品植入到所述个体中，和(ii)将类固醇材料植入到所述个体中，所述类固醇材料被植入到所述植入位置附近(例如在20mm内、在10mm内、在5mm内、在3mm内或更小的附文内)，所述类固醇材料如本文另外所述。

[0031] 在一些实施方案中，所述植入物制品和所述类固醇材料同时施用。在一些实施方案中，所述类固醇材料被固定到或涂覆在所述植入物制品上。在一些实施方案中，所述植入物制品和所述类固醇材料同时施用，并且所述类固醇材料被固定到所述植入物制品。在一些实施方案中，所述植入物制品和所述类固醇材料同时施用，并且所述类固醇材料涂覆在所述植入物制品上。在一些实施方案中，所述植入物制品和和/或所述类固醇材料在手术后施用。

[0032] 在一些实施方案中，所述植入物制品和所述类固醇材料是顺序施用的。在一些实施方案中，所述植入物制品在所述类固醇材料之前植入。在一些实施方案中，所述植入物制品在所述类固醇材料之后植入。在一些实施方案中，所述植入物制品和和/或所述类固醇材料在手术后施用。

[0033] 在一些实施方案中，所述类固醇材料在术后程序的持续时间内保持植入在所述个体中。在一些实施方案中，所述类固醇材料在所述制品主体的寿命期间保持植入在所述个体中。在一些实施方案中，所述类固醇材料在所述个体的恢复期的持续时间内保持植入在所述个体中。在一些实施方案中，所述类固醇材料保持植入在所述个体中至少1天、1周、2周、1个月或更长时间。在一些实施方案中，所述类固醇材料保持植入在所述个体中至多1个月、2周、1周、1天或更短时间。

[0034] 在一些实施方案中，所述类固醇材料或其释放产物在所述个体恢复期的持续时间内被所述个体摄取。在一些实施方案中，所述类固醇材料或其释放产物的至少一部分被所述个体以足以在所述个体中产生生理效应的速率摄取。在一些实施方案中，所述类固醇材料的至少一部分被所述个体以足以在所述个体的所述植入物部位中或周围产生生理效应的速率摄取。在一些实施方案中，在37℃在100％牛血清中或在37℃在PBS中的速率使得t_{10}大于或等于t_{50}的1/10。

[0035] 在一些实施方案中，所述类固醇材料或其释放产物在植入物部位中或周围减少炎症、降低压力等。在一些实施方案中，所述类固醇材料或其释放产物在植入物部位中或周围减少炎症反应、降低眼内压(IOP)等。在一些实施方案中，所述植入物位置如本文另外所述。

[0036] 在一些实施方案中，在所述植入物位置内或周围的炎症降减少少10％、至少20％、至少30％、至少50％。在一些实施方案中，在所述植入物位置内或周围的压力降低至少10％、至少20％、至少30％、至少50％。

[0037] 在一些实施方案中，在所述植入物部位中或周围的炎症通过纤维化层厚度(例如μM)、胶原含量(例如，μM)、羟脯氨酸含量(例如μM)、炎性细胞计数(例如巨噬细胞、异物巨细胞等的数目)、炎性细胞类型(例如肌成纤维细胞)和炎细胞因子(例如IL-1β、TNF-α等)等测量。

[0038] 在某些实施方案中，本发明的特征在于包括表面涂层的制品，其中所述表面涂层包括式(A-VIII)的化合物：

D1-L-D2 (A-VIII)

或其药学上可接受的盐，其中(i)D1和D2各自独立地为由类固醇形成的基团；并且L为将D1共价连接至D2的连接基，(ii)至少90％(w/w)(例如至少92％、94％、96％、98％、99％或更高(w/w))的表面涂层为式(A-VIII)的化合物，(iii)表面涂层不含控释赋形剂，并且(iv)D1和D2在37℃在100％牛血清中或在37℃在PBS中以使得t_{10}大于或等于t_{50}的1/10的速率从涂覆表面释放。

[0039] 在一些实施方案中，所述表面涂层是控释表面涂层。

[0040] 在某些情况下，本发明的特征在于包括药物贮库的可植入医疗装置，其中所述药物贮库包括式(A-VIII)的化合物：

D1-L-D2 (A-VIII)

或其药学上可接受的盐，其中(i)D1和D2各自独立地为由类固醇形成的基团；并且L为将D1共价连接至D2的连接基，(ii)至少70％(w/w)(例如至少75％、80％、85％、90％、92％、94％、96％、98％或99％(w/w))的药物贮库是式(A-VIII)的化合物，(iii)所述药物贮库不含控释聚合物，并且(iv)D1和D2在37℃在100％牛血清或37℃PBS中以使得t_{10}大于或等于t_{50}的1/10的速率从所述药物贮库中释放。

[0041] 在一个实施方案中，所述可植入医疗装置包括用于保持所述药物贮库的贮存器或保持器。所述贮存器可以包括呈纤维、纤维网、纤维织物、非纤维织物、丸粒、圆柱体、中空管、微颗粒、纳米颗粒或成形制品形式的药物贮库。在特定的实施方案中，所述保持器包括呈护套、套环、环、垫圈、纤维袋或螺纹成形制品形式的药物贮库，其被配置为放置在所述保持器内或所述保持器上，使得所述药物贮库被所述可植入医疗装置保持或成为所述医疗装置的直接组件。在其它实施方案中，所述药物贮库粘附地固定到所述可植入医疗装置。粘附地固定到所述可植入医疗装置的所述药物贮库可以呈纤维、纤维网、纤维织物、非纤维织物、圆片、片材、膜、丸粒、圆柱体、中空管、微颗粒、纳米颗粒或成形制品的形式。在其它实施方案中，所述药物贮库不是粘附地固定的，并且通过机械组件(例如螺钉、螺母、螺栓、垫圈)由所述装置保持，或自身成为所述装置的一部分(例如围绕所述装置的纤维袋)。

[0042] 在相关方面，本发明的特征在于包括表面涂层的制品，其中所述表面涂层包括式(A-VIII)的化合物：

D1-L-D2 (A-VIII)

或其药学上可接受的盐，其中(i)D1和D2各自独立地为由类固醇形成的基团；并且L为将D1共价连接至D2的连接基，(ii)至少90％(w/w)(例如至少92％、94％、96％、98％或99％(w/w))的表面涂层是式(A-VIII)的化合物，(iii)所述表面涂层包括0.01-10％(w/w)(例如0.1-1％、0.5-2％、1-5％或2-8％(w/w))的一种或多种增塑剂，和(iv)所述表面涂层不含控释赋形剂。

[0043] 在特定的实施方案中，所述一种或多种增塑剂选自甘油、乙二醇、二甘醇、三甘醇、四甘醇、聚乙二醇、丙二醇、三醋精、山梨醇、甘露醇、木糖醇、脂肪酸、单糖(例如葡萄糖、甘露糖、果糖、蔗糖)、乙醇胺、脲、三乙醇胺、植物油、卵磷脂和蜡。

[0044] 在某些实施方案中，本发明的特征在于包括表面涂层的制品，其中所述表面涂层包括式(A-VIII)的化合物：

D1-L-D2 (A-VIII)，

或其药学上可接受的盐，其中(i)D1和D2各自独立地为由类固醇形成的基团；并且L为将D1共价连接至D2的连接基，(ii)至少90％(w/w)(例如至少92％、94％、96％、98％、99％或更高(w/w))的表面涂层为式(A-VIII)的化合物，并且其中通过(a)将式(A-VIII)的化合物溶解在溶剂中形成溶液，(b)将所述溶液施加在所述制品的表面，(c)蒸发在所述制品表面上的溶剂形成所述表面涂层，和(d)重复(b)和(c)来将所述表面涂层施加在所述制品的表面上。

[0045] 在具体的实施方案中，所述溶剂选自四氢呋喃、N,N-二甲基甲酰胺、二乙胺、氯仿、甲基叔丁基醚、甲苯、苯、乙醚、对二甲苯、二硫化碳、四氯化碳、环己烷、戊烷、己烷、庚烷、二噁烷、乙酸乙酯、二甲氧基乙烷、苯甲酸乙酯、苯甲醚、氯苯、吡啶、丙酮、二甲亚砜、乙腈、乙醇、正丙醇、甲苯、甲醇、苄醇及其混合物。溶液中式(A-VIII)的化合物的浓度可为10至250mg/mL(例如10至50、25至75、60至120、80至150mg/mL或125至250mg/mL)。在特定的实施方案中，(b)和(c)重复2至100次(例如重复2至25次、10至50次、20至75次或40至100次)。(b)可包括浸涂、滴涂、滴拖涂覆，或将所述溶液喷涂到所述制品表面上，或电纺或电喷涂所述溶液以形成所述涂层。在某些实施方案中，(c)包括蒸发所述溶剂以形成具有玻璃态组合物的所述表面涂层。在其它实施方案中，在(c)之后，将所述表面涂层退火。在一些实施方案中，所述玻璃态组合物为无定形组合物。

[0046] 在相关方面，本发明的特征在于包括表面涂层的制品，其中所述表面涂层包括式(A-VIII)的化合物：

D1-L-D2(A-VIII)

或其药学上可接受的盐，其中(i)D1和D2各自独立地为由类固醇形成的基团；并且L为将D1共价连接至D2的连接基，(ii)至少90％(w/w)的所述表面涂层是式(A-VIII)的化合物，其中通过(a)将包括式(A-VIII)的化合物的固体沉积在待涂覆的表面上，和(b)对所述固体施加热压以形成所述表面涂层来将所述表面涂层施加在所述制品的表面上。

[0047] 在某些实施方案中，(a)包括将包含式(A-VIII)的化合物的粉末沉积在待涂覆的表面上。在其它实施方案中，(a)包括在所述待涂覆的表面上形成式(A-VIII)的化合物的熔体。在一些实施方案中，所述固体作为粉末沉积在所述待涂覆的表面上。在一些实施方案中，在沉积在所述待涂覆的表面上之前，将所述固体加工成预熔融或中间玻璃态固体。

[0048] 在任何上述表面涂层或药物贮库的实施方案中，所述化合物D1或D2通过表面侵蚀从所述涂层或药物贮库中释放。

[0049] 在任何上述表面涂层或药物贮库的某些实施方案中，表面侵蚀在37℃在100％牛血清中历经5天、6天、7天、8天、9天、10天、12天或更长时间释放出少于20％(例如，少于18％、15％、12％、10％或5％)的D1或D2(作为以前药形式存在于涂层或药物贮库中的总药物D1或D2的百分比)(例如，在37℃下于100％牛血清中经过5天，少于10％的D1或D2)。在任

何上述涂层或药物贮库的其它实施方案中，表面侵蚀在37℃在PBS中历经5天、7天、10天、14天或更长时间释放出少于2.0％(例如，少于1.8％、1.5％、1.2％、1.0％或0.5％)的D1或D2(作为以前药形式存在于涂层或药物贮库中的总药物D1或D2的百分比)(例如，在37℃下于PBS中经过5天，少于2％的D1或D2)。在任何上述涂层或药物贮库的其它实施方案中，所述表面侵蚀在37℃下于100％牛血清中经过不少于6天、8天、10天或12天释放大于20％(例如大于22％、24％、26％、28％或30％)的D1或D2(作为以前药形式存在于所述涂层或药物贮库中的总药物D1或D2的百分比)(例如，在37℃下于100％牛血清中经过10天，多于24％的D1或D2)。在上述涂层或药物贮库的任何一个的其它实施方案中，表面侵蚀在37℃下于PBS中经过不少于6天、8天、10天或12天释放出多于5.0％(例如，多于6.0％、8.0％、10％、12％或15％)的D1或D2(作为以前药形式存在于涂层或药物贮库中的总药物D1或D2的百分比)(例如，在37℃下于PBS中经过10天，多于5％的D1或D2)。在其它实施方案中，化合物(D1和/或D2)以使得t_{10}大于或等于t_{50}的1/10的速率从涂层或药物贮库中释放。

[0050] 在某些实施方案中，所述表面涂层或药物贮库还包括0.1％至10％(w/w)的一种或多种添加剂，其中所述一种或多种添加剂是抗氧化剂、粘合剂、润滑剂、不透射线剂及其混合物。

[0051] 在任何上述表面涂层或药物贮库的实施方案中，所述涂层或药物贮库具有玻璃态并且由本公开的化合物形成。

[0052] 在任何上述制品的实施方案中，L的分子量为80至800Da，例如，80至100Da、80至200Da、80至300Da、80至400Da、80至500Da、80至600Da或80至700Da。在任何上述制品的另一个实施方案中，L经由一个或多个酯、碳酸盐、碳酸酯或酸酐键共价连接至D1和D2。在特定的实施方案中，L经由一个或多个碳酸酯键共价连接至D1和至D2。

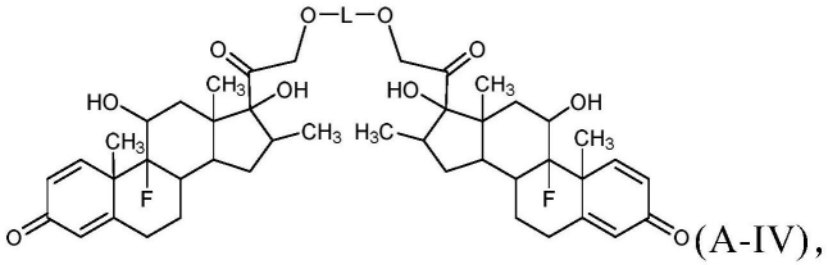
[0053] 在任何上述制品的特定实施方案中，L包括基团-C(O)-(R^A)-C(O)-或-O-(R^A)-O-；R^A为多元醇的基团并且包含至少一个游离羟基，或者R^A为C_{1-20}亚烷基、1至20个原子的直链或支链亚杂烷基、直链或支链C_{2-20}亚烯基、直链或支链C_{2-20}亚炔基、C_{5-10}亚芳基、3至10个原子的环系、-$(CH_2CH_2O)_qCH_2CH_2$-、-$(CH_2CH_2CH_2CH_2O)_rCH_2CH_2CH_2CH_2$-或-$(CH_2CH(CH_3)O)_sCH_2CH(CH_3)$-；并且q、r和s为1至10的整数(例如，1至10、1至5或5至10)。

[0054] 在任何上述制品的实施方案中，D1和D2各自为合成代谢类固醇、雄激素类固醇、黄体酮类固醇、雌激素类固醇、癌症治疗类固醇、抗生素类固醇、糖皮质激素类固醇、温和类固醇、抗血管生成类固醇、降低眼内压(IOP)的类固醇、胆酸相关的胆汁酸类固醇、胆固醇衍生物、其他类固醇、信息素、类固醇代谢物、黄体酮、神经类固醇和皮质类固醇。在一些实施方案中，所述类固醇是盐皮质激素类固醇。在任何上述制品的特定实施方案中，所述化合物进一步由本文所述的式(II)-(LXXVIII)之一描述。在任何上述制品的另一个实施方案中，D1和D2各自独立地由本文所述的式(I-a)至(I-vvv)中的任何一个描述。

[0055] 在本公开的制品或药物贮库中，D1和D2可以由相同的类固醇形成，或者D1和D2可以由不同的类固醇形成。

[0056] 在任何上述制品或药物贮库的特定实施方案中，该纤维包括两种或更多种式(A-VIII)化合物的混合物。

[0057] 在上述任一项制品或药物贮库的一个实施方案中，式(A-VIII)的化合物进一步由式(A-IV)：



(A-IV),

或其药学上可接受的盐描述，其中L是-C(O)O-(R^A)-OC(O)-；R^A包括C_{1-20}亚烷基、1-20个原子的直链或支链亚杂烷基、直链或支链C_{2-20}亚烯基、直链或支链C_{2-20}亚炔基、C_{5-10}亚芳基、3-10个原子的环状系统，或O-(R^A)-O为多元醇的基团并包括至少一个游离羟基，或O-(RA)-O为：-O(CH_2CH_2O)$_n$$CH_2CH_2O$-、-O($CH_2CH_2CH_2CH_2O$)$_m$$CH_2CH_2CH_2CH_2O$-或-O($CH_2CH(CH_3)O$)$_p$$CH_2CH(CH_3)O$-；n、m和p是1至10之间的整数。在一些实施方案中，O-(R^A)-O是由链烷二醇(例如C_{1-10}二醇)、二甘醇、三甘醇、四甘醇或五甘醇形成的基团。

[0058] 在任何上述制品或药物贮库的实施方案中，所述表面涂层或药物贮库在所述制品或可植入的医疗装置的表面中或表面上形成并退火。可通过将式(A-VIII)的化合物加热到高于其玻璃化转变温度Tg(例如，根据化合物，加热到110-145℃、130-185℃、150-215℃或180-240℃)保持5分钟至48小时的时间(例如，5分钟至1小时、1至4小时、2至12小时或10至48小时)，然后冷却以形成退火制品或药物贮库使带有本公开的表面涂层的药物贮库或制品退火。在一些实施方案中，可通过将式(A-VIII)的化合物加热至高于其玻璃化转变温度Tg(例如，根据化合物，加热至至少50℃、100℃、150℃、200℃、250℃或更高(例如，110-145℃、130-185℃、150-215℃或180-240℃)保持1秒至48小时的时间(例如，1秒至15分钟、5分钟至1小时、1至4小时、2至12小时或10至48小时)，然后冷却以形成退火制品或药物贮库使带有本公开的表面涂层的药物贮库或制品退火。在某些实施方案中，通过将多层涂层溶液施加到制品的表面以形成多层表面涂层，然后退火所述多层表面涂层形成所需厚度的表面涂层。所述多层表面涂层的退火可以降低脆性，并降低一个或多个层的破裂、剥落或分层的风险。在一些实施方案中，本文提供的所述制品或药物贮库不破裂、剥落、分层等。

[0059] 在上述制品或药物贮库的某些实施方案中，所述制品或可植入医疗装置的表面是陶瓷或金属的。在上述制品或药物贮库的其它实施方案中，所述制品或可植入医疗装置的表面是聚合物的(例如由聚硅氧烷、聚氨酯或聚酰亚胺形成的表面)。在特定的实施方案中，所述聚合物表面包含导电聚合物。在其它实施方案中，所述聚合物表面包含电绝缘聚合物。

[0060] 在上述制品的其它实施方案中，所述表面涂层的厚度为0.5至120μm(例如，0.5至5、1至10、5至50或25至120μm)。

[0061] 所述制品可以是一种医疗装置，并且所述表面涂层存在于所述医疗装置的表面上。例如，所述制品可以是血液留置医疗装置(例如心脏瓣膜、血管支架、血管内线圈或导管)、尿液留置医疗装置(例如引流导管或输尿管支架)和/或皮下留置医疗装置(例如可植入传感器)。在一些实施方案中，所述可植入医疗装置可以是血液留置医疗装置(例如心脏瓣膜、血管支架、血管内线圈或导管)、尿液留置医疗装置(例如引流导管或输尿管支架)和/或皮下留置医疗装置(例如可植入传感器)。所述制品或可植入医疗装置可以是一种可植入装置，其选自假体起搏器、电导线、除颤器、人工心脏、心室辅助装置、解剖重建假体、人工心脏瓣膜、心脏瓣膜支架、心包补片、手术补片、冠状动脉支架、人工血管、血管和结构支架、血

管或心血管分流器、生物导管、拭子、缝合线、瓣环成形术环、钉、瓣膜移植物、用于伤口愈合的真皮移植物、整形外科脊柱植入物、眼科植入物、宫内节育器、上颌面重建板、人工晶体、夹子和胸骨线。在具体实施方案中，所述可植入装置是选自线、销、杆、钉、螺钉、盘、板、支架或夹板的矫形装置。所述可植入医疗装置可以是本文所述的任何可植入医疗装置。在其它实施方案中，所述制品或可植入装置选自牙科装置、药物递送装置、移植物、支架、可植入复律器-除颤器、心脏瓣膜、腔静脉滤器、血管内线圈、导管、分流器、伤口引流器、引流导管、输注端口、耳蜗植入物、气管内导管、气管造口管、呼吸机呼吸管、可植入传感器、眼科装置、矫形装置、种植牙、牙周植入物、乳房植入物、阴茎植入物、上颌面植入物、美容植入物、瓣膜、器具、支架、缝合材料、针、疝修复网、经阴道无张力悬吊带和阴道吊带、假体神经装置、耳管、伤口敷料、绷带、纱布、胶带、衬垫、海绵、避孕器和女性卫生产品。在一些实施方案中，所述可植入医疗装置是一种皮下可植入传感器。

[0062] 在相关方面，本发明的特征在于在对象的植入部位施用类固醇的方法，所述方法包括在所述部位向对象植入(a)可植入医疗装置和(b)药物贮库，其包含式(A-VIII)的化合物：

D1-L-D2 (A-VIII)，

或其药学上可接受的盐，其中(i)D1和D2各自独立地为由类固醇形成的基团；并且L为将D1共价连接至D2的连接基，(ii)至少70％(w/w)(例如至少75％、80％、85％、90％、92％、94％、96％、98％或99％(w/w))的药物贮库是式(A-VIII)的化合物，(iii)所述药物贮库不含控释聚合物，并且(iv)D1和D2在37℃在100％牛血清或37℃PBS中以使得t_{10}大于或等于t_{50}的1/10的速率从所述药物贮库中释放。

[0063] 在一个实施方案中，所述药物贮库制剂为一种纤维、纤维网、纤维织物、非纤维织物、丸粒、圆柱体、中空管、微颗粒、纳米颗粒或成形制品的形式。在特定的实施方案中，所述可植入医疗装置和药物贮库同时植入。在某些实施方案中，所述方法包括将本发明的可植入医疗装置植入所述对象，且所述可植入医疗装置具有由可植入医疗装置保持或固定到所述可植入医疗装置的药物贮库。在其它实施方案中，所述可植入医疗装置和药物贮库分开植入。在一些实施方案中，在一个月至一年的过程中将所述药物贮库在所述部位处或附近植入两次、三次、四次、五次或更多次。

[0064] 在上述方法中任一种的实施方案中，所述化合物D1或D2通过表面侵蚀从所述药物贮库中释放。

[0065] 在任何上述方法的某些实施方案中，所述表面侵蚀在37℃在100％牛血清中历经5天、6天、7天、8天、9天、10天或12天释放出少于20％(例如少于18％、15％、12％、10％或5％)的D1或D2(作为以前药形式存在于所述药物贮库中的总药物D1或D2的百分比)(例如在37℃在100％牛血清中历经5天释放出少于10％的D1或D2)。在任何上述方法的其它实施方案中，所述表面侵蚀在37℃在PBS中历经5天、7天、10天或14天释放出少于2.0％(例如少于1.8％、1.5％、1.2％、1.0％或0.5％)的D1或D2(作为以前药形式存在药物贮库中的总药物D1或D2的百分比)(例如在37℃在PBS中历经5天释放出少于2％的D1或D2)。在任何上述方法的其它实施方案中，所述表面侵蚀在37℃在100％牛血清中历经不少于6天、8天、10天、12天或更多天释放出多于20％(例如多于22％、24％、26％、28％或30％)的D1或D2(作为以前药形式存在于所述药物贮库中的总药物D1或D2的百分比)(例如在37℃在100％牛血清中历经10天释

放出多于24％的D1或D2)。在任何上述方法的其它实施方案中，所述表面侵蚀在37℃在PBS中历经不少于6天、8天、10天或12天释放出多于5.0％(例如多于6.0％、8.0％、10％、12％或15％)的D1或D2(作为以前药形式存在于所述药物贮库中的总药物D1或D2的百分比)(例如在37℃在PBS中历经10天释放出多于5％的D1或D2)。在其它实施方案中，所述化合物(D1和/或D2)从所述药物贮库中以使得t_{10}大于或等于t_{50}的1/10的速率释放。

[0066] 在某些实施方案中，所述药物贮库还包含0.1％至10％(w/w)的一种或多种添加剂，其中所述一种或多种添加剂为抗氧化剂、粘合剂、润滑剂、不透射线剂及其混合物。

[0067] 在任何上述方法的一个实施方案中，所述药物贮库具有玻璃态并且由本公开的化合物形成。

[0068] 在任何上述方法的实施方案中，L的分子量可为80至800Da，例如，80至100Da、80至200Da、80至300Da、80至400Da、80至500Da、80至600Da或80至700Da。在任何上述方法的另一个实施方案中，L经由一个或多个酯、碳酸盐、碳酸酯或酸酐键共价连接至D1和D2。在特定的实施方案中，L经由一个或多个碳酸酯键共价连接至D1和D2。

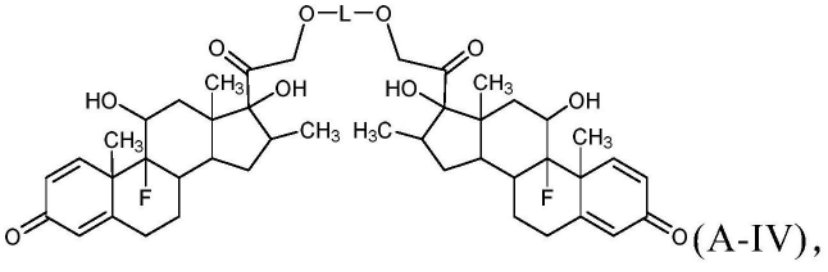
[0069] 在任何上述方法的特定实施方案中，L包括基团-(C(O)-(R^A)-C(O)-或-O-(R^A)-O-；R^A为多元醇的基团并且包含至少一个游离羟基，或者R^A为C_{1-20}亚烷基、1至20个原子的直链或支链亚杂烷基、直链或支链C_{2-20}亚烯基、直链或支链C_{2-20}亚炔基、C_{5-10}亚芳基、3至10个原子的环系、-$(CH_2CH_2O)_qCH_2CH_2$-、-$(CH_2CH_2CH_2CH_2O)_rCH_2CH_2CH_2CH_2$-或-$(CH_2CH(CH_3)O)_sCH_2CH(CH_3)$-；并且q、r和s为1至10的整数(例如，1至10、1至5或5至10)。

[0070] 在任何上述方法的实施方案中，D1和D2各自为合成代谢类固醇、雄激素类固醇、黄体酮类固醇、雌激素类固醇、盐皮质激素类固醇、癌症治疗类固醇、抗生素类固醇、糖皮质激素类固醇、温和类固醇、抗血管生成类固醇、降低眼内压(IOP)的类固醇、胆酸相关的胆汁酸类固醇、胆固醇衍生物、其他类固醇、信息素、类固醇代谢物、黄体酮、神经类固醇和皮质类固醇。在任何上述方法的特定实施方案中，所述化合物进一步由本文所述的式(II)-(LXXVII)之一描述。在任何上述制品的另一个实施方案中，D1和D2各自独立地由本文所述的式(I-a)至(I-vvv)中的任何一个描述。

[0071] 在本公开的药物贮库中，D1和D2可以由相同的类固醇形成，或者D1和D2可以由不同的类固醇形成。

[0072] 在任何上述方法的特定实施方案中，该药物贮库包括两种或更多种式(A-VIII)化合物的混合物。

[0073] 在上述方法中任一种的一个实施方案中，式(A-VIII)的化合物进一步由式(A-IV)：



(A-IV)，

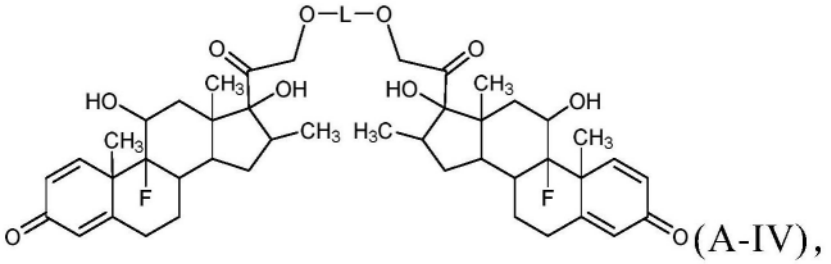
或其药学上可接受的盐描述，其中L是-C(O)O-(R^A)-OC(O)-；R^A包括C_{1-20}亚烷基、1-20个原子的直链或支链亚杂烷基、直链或支链C_{2-20}亚烯基、直链或支链C_{2-20}亚炔基、C_{5-10}亚

芳基、3-10个原子的环状系统，或O-(R^A)-O为多元醇的基团并包括至少一个游离羟基，或O-(R^A)-O为：-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-或-O(CH$_2$CH(CH$_3$)O)$_p$CH$_2$CH(CH$_3$)O-；n、m和p是1至10之间的整数。在一些实施方案中，O-(R^A)-O是由链烷二醇(例如C$_{1-10}$二醇)、二甘醇、三甘醇、四甘醇或五甘醇形成的基团。

[0074] 在本文提供的方法的某些实施方案中，所述可植入医疗装置的表面是陶瓷或金属的。在上述方法的其它实施方案中，所述可植入医疗装置的表面是聚合物的(例如由聚硅氧烷、聚氨酯或聚酰亚胺形成的表面)。在特定的实施方案中，所述聚合物表面包含导电聚合物。在其它实施方案中，所述聚合物表面包含电绝缘聚合物。

[0075] 所述可植入医疗装置可以是血液留置医疗装置(例如心脏瓣膜、血管支架、血管内线圈或导管)、尿液留置医疗装置(例如引流导管或输尿管支架)和/或皮下留置医疗装置(例如可植入传感器)。所述可植入装置可以选自假体起搏器、电导线、除颤器、人工心脏、心室辅助装置、解剖重建假体、人工心脏瓣膜、心脏瓣膜支架、心包补片、手术补片、冠状动脉支架、人工血管、血管和结构支架、血管或心血管分流器、生物导管、拭子、缝合线、瓣环成形术环、钉、瓣膜移植物、用于伤口愈合的真皮移植物、整形外科脊柱植入物、眼科植入物、宫内节育器、上颌面重建板、人工晶体、夹子和胸骨线。在具体实施方案中，所述可植入装置是选自线、销、杆、钉、螺钉、盘、板、支架或夹板的矫形装置。所述可植入医疗装置可以是本文所述的任何可植入医疗装置。在其它实施方案中，可植入装置选自牙科装置、药物递送装置、移植物、支架、可植入复律器-除颤器、心脏瓣膜、腔静脉滤器、血管内线圈、导管、分流器、伤口引流器、引流导管、输注端口、耳蜗植入物、气管内导管、气管造口管、呼吸机呼吸管、可植入传感器、眼科装置、矫形装置、种植牙、牙周植入物、乳房植入物、阴茎植入物、上颌面植入物、美容植入物、瓣膜、器具、支架、缝合材料、针、疝修复网、经阴道无张力悬吊带和阴道吊带、假体神经装置、耳管和伤口敷料。在特定实施方案中，所述可植入医疗装置是一种皮下可植入传感器。

[0076] 在一些实施方案中，所述方法包括改善对象中植入部位的炎症，其中式(A-VIII)的化合物进一步由式(A-IV)：



(A-IV)，

或其药学上可接受的盐描述，其中L是-C(O)O-(R^A)-OC(O)-；R^{A}包括C$_{1-20}$亚烷基、1-20个原子的直链或支链亚杂烷基、直链或支链C$_{2-20}$亚烯基、直链或支链C$_{2-20}$亚炔基、C$_{5-10}$亚芳基、3-10个原子的环状系统，或O-(R^A)-O为多元醇的基团并包括至少一个游离羟基，或O-(R^A)-O为：-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-或-O(CH$_2$CH(CH$_3$)O)$_p$CH$_2$CH(CH$_3$)O-；n、m和p是1至10之间的整数。在一些实施方案中，O-(R^A)-O是由链烷二醇(例如C$_{1-10}$二醇)、二甘醇、三甘醇、四甘醇或五甘醇形成的基团。在特定实施方案中，所述可植入医疗装置是皮下可植入传感器。在某些实施方案中，所述方法包括将本发明的可植入医疗装置植入所述对象，且所述可植入医疗装置具有由可植入医疗装置保持或固定到所述可

植入医疗装置的药物贮库。在一个实施方案中，所述可植入医疗装置包括用于保持所述药物贮库的贮存器或保持器。所述贮存器可以包括纤维、纤维网、纤维织物、非纤维织物、丸粒、圆柱体、中空管、微颗粒、纳米颗粒或成形制品形式的药物贮库。在特定实施方案中，所述保持器包括以护套、套环、环、垫圈、纤维袋或螺纹成形制品形式的药物贮库，其经配置用于放置在所述保持器内或所述保持器上，使得所述药物贮库被所述可植入医疗装置保持。在其它实施方案中，所述药物贮库粘附地固定到所述可植入医疗装置。粘附地固定到所述可植入医疗装置的所述药物贮库可以是纤维、纤维网、纤维织物、非纤维织物、圆片、片材、膜、丸粒、圆柱体、中空管、微颗粒、纳米颗粒或成形制品的形式。在其它实施方案中，所述药物贮库不是粘附地固定的，并且通过机械组件(例如螺钉、螺母、螺栓、垫圈)由所述装置保持，或自身成为所述装置的一部分(例如围绕所述装置的纤维袋)。

[0077] 本发明的特征还在于用于制造带有由可植入医疗装置保持或固定到可植入医疗装置的药物贮库的所述可植入医疗装置的方法，所述方法包括(i)提供所述可植入医疗装置和药物贮库；和(ii)将所述药物贮库固定到所述可植入医疗装置。例如，可通过(a)将热或有机溶剂施加到所述贮库表面以形成粘性表面；和(b)使粘性表面与所述可植入医疗装置接触以将所述贮库固定到所述可植入医疗装置。在一些实施方案中，所述贮库为固定到所述可植入医疗装置的膜的形式。在另一个实施方案中，通过将贮库纤维电纺到所述可植入医疗装置的表面上而将所述贮库固定到可植入医疗装置。在一些实施方案中，所述固定的纤维包围所述可植入医疗装置。在一些实施方案中，将所述贮库和所述可植入医疗装置的聚合物部分热处理并共挤以形成固定到所述可植入医疗装置的所述聚合物部分的表面的贮库。

[0078] 本文提供了一种在本发明的制品上形成表面涂层的方法，所述方法包括：(a)将式(A-VIII)的化合物：

D1-L-D2 (A-VIII)，

或其药学上可接受的盐溶解在溶剂中形成溶液，其中D1和D2各自独立地为由类固醇形成的基团；且L是共价连接D1至D2的连接基，(b)将所述溶液施加到所述制品的表面，(c)蒸发所述制品表面上的溶剂以形成所述表面涂层，和(d)重复(b)和(c)。

[0079] 在相关方面，本文提供了在本发明的制品上形成表面涂层的方法，所述方法包括：(a)将式(A-VIII)的化合物：

D1-L-D2 (A-VIII)，

或其药学上可接受的盐溶解在溶剂中形成溶液，其中D1和D2各自独立地为由类固醇形成的基团；且L是共价连接D1至D2的连接基，(b)将所述溶液施加到所述制品的表面，(c)蒸发所述制品表面上的溶剂以形成所述表面涂层，和(d)退火所述表面涂层。在任何上述制品的一个实施方案中，所述表面涂层形成在所述制品的表面上并退火。可通过将式(A-VIII)的化合物加热到高于其玻璃化转变温度Tg(例如根据所述化合物，加热至110-145℃、130-185℃、150-215℃或180-240℃)保持5分钟至48小时的时间(例如，5分钟至1小时、1至4小时、2至12小时或10至48小时)，然后冷却以形成退火制品使带有本公开的表面涂层的制品退火。

[0080] 在某些实施方案中，本文提供了在本发明的制品上形成表面涂层的方法，所述方法包括：(a)溶解式(A-VIII)的化合物：

D1-L-D2 (A-VIII)，

或其药学上可接受的盐，和(b)将增塑剂溶解在一种溶剂中形成溶液，其中D1和D2各自独立地为由类固醇形成的基团；L是共价连接D1至D2的连接基，(c)将所述溶液施加到所述制品的表面，(d)蒸发所述制品表面上的溶剂以形成所述表面涂层。在特定的实施方案中，一种或多种增塑剂选自甘油、乙二醇、二甘醇、三甘醇、四甘醇、聚乙二醇、丙二醇、三醋精、山梨醇、甘露醇、木糖醇、脂肪酸、单糖(例如葡萄糖、甘露糖、果糖、蔗糖)、乙醇胺、脲、三乙醇胺、植物油、卵磷脂和蜡。

[0081] 在本文提供的任何方法中，所述溶剂可以选自四氢呋喃、N,N-二甲基甲酰胺、二乙胺、二氯甲烷、氯仿、甲基叔丁基醚、甲苯、苯、乙醚、对二甲苯、二硫化碳、四氯化碳、环己烷、戊烷、己烷、庚烷、二噁烷、乙酸乙酯、二甲氧基乙烷、苯甲酸乙酯、苯甲醚、氯苯、吡啶、丙酮、二甲亚砜、乙腈、乙醇、正丙醇、甲苯、甲醇、苄醇及其混合物。

[0082] 所述溶液中式(A-VIII)的化合物的浓度可为10至250mg/mL(例如10至50、25至75、60至120、80至150mg/mL或125至250mg/mL)。在一些实施方案中，(b)和(c)重复2至100次(例如重复2至25、10至50、20至75或40至100次)。(b)可包括浸涂、滴涂、滴拖涂覆，或将所述溶液喷涂到所述制品表面上，或电纺或电喷涂所述溶液以形成所述表面涂层。在某些实施方案中，(c)包括蒸发所述溶剂以形成具有玻璃态组合物的表面涂层。

[0083] 在某些实施方案中，本发明的特征在于一种在本发明的制品上形成表面涂层的方法，所述方法包括：(a)将包含式(A-VIII)的化合物：

D1-L-D2 (A-VIII)，

[0084] 或其药学上可接受的盐的粉末置于制品的表面上；和(b)使粉末(例如无定形固体)退火以形成所述表面涂层，其中D1和D2各自独立地为由类固醇形成的基团；L是共价连接D1至D2的连接基。在某些实施方案中，本发明的特征在于在本发明的制品上形成表面涂层的方法，所述方法包括：(a)将包含式(A-VIII)的化合物：

D1-L-D2 (A-VIII)，

或其药学上可接受的盐的粉末置于制品的表面上；和(b)熔融所述粉末(例如结晶固体)以形成所述表面涂层，其中D1和D2各自独立地为由类固醇形成的基团；L是共价连接D1至D2的连接基。在具体的实施方案中，所述粉末还包括一种或多种增塑剂，其选自甘油、乙二醇、二甘醇、三甘醇、四甘醇、聚乙二醇、丙二醇、三醋精、山梨醇、甘露醇、木糖醇、脂肪酸、单糖(例如葡萄糖、甘露糖、果糖、蔗糖)、乙醇胺、脲、三乙醇胺、植物油、卵磷脂和蜡。在一些实施方案中，粉末涂覆和退火重复2至100次(例如重复2至25、10至50、20至75或40至100次)。

[0085] 在某些实施方案中，本文提供了一种在本发明的制品上形成表面涂层的方法，所述方法包括：(a)向表面提供式(A-VIII)的化合物：

D1-L-D2 (A-VIII)，

或其药学上可接受的盐，其中D1和D2各自独立地为由类固醇形成的基团；L是共价连接D1至D2的连接基，(b)将所述化合物沉积在所述制品的表面上，和(c)对所述固体施加热压以形成所述表面涂层。在一些实施方案中，所述化合物是一种固体。在一些实施方案中，将所述固体直接施加到所述表面。在一些实施方案中，将所述固体溶解在溶剂或溶液等中。在一些实施方案案中，将所述溶剂、溶液等施加到所述表面。在一些实施方案中，蒸发所

述溶剂以在所述表面上提供所述固体(例如然后热压所述溶剂以形成所述表面涂层)。

[0086] 在某些实施方案中,本文提供了一种在本发明的制品上形成表面涂层的方法,所述方法包括:(a)将一种包含式(A-VIII)的化合物:

D1-L-D2 (A-VIII),

或其药学上可接受的盐的固体提供在溶剂中形成溶液,其中D1和D2各自独立地为由类固醇形成的基团;L是共价连接D1至D2的连接基,(b)将所述固体沉积在所述制品的表面上,和(c)对所述固体施加热压以形成所述表面涂层。

[0087] 在某些实施方案中,(b)包括将包含式(A-VIII)的化合物的粉末沉积在所述表面上。在其它实施方案中,(b)包括加热所述固体以在所述表面上形成式(A-VIII)的化合物的熔体。在一些实施方案中,至少90%(w/w)(例如至少92%、94%、96%、98%或99%(w/w))的所述固体是式(A-VIII)的化合物。任选地,在(c)之后,将所述表面涂层退火。在上述方法的一些实施方案中,(c)包括对所述固体施加热和压力小于10分钟、5分钟、3分钟、2分钟、1分钟或30秒。在一些实施方案中,(c)包括对所述固体施加热和压力超过10分钟、20分钟或更长。在一些实施方案中,(c)包括在大于约50℃、100℃、110℃、120℃、130℃、140℃、150℃、160℃、170℃、180℃、190℃、200℃、250℃或更高的温度下对所述固体施加小于10分钟、5分钟、3分钟、2分钟、1分钟、30秒或更短时间的热和压力。在一些实施方案中,(c)包括在高于约150℃、160℃、170℃、180℃或更高的温度下对所述固体施加小于5分钟、3分钟、2分钟、1分钟、30秒或更短的热和压力。在一些实施方案中,(c)包括对所述固体施加小于30秒的热和压力。例如,(c)可包括将所述固体加热至至少150℃(例如,根据化合物加热至150-215℃或180-240℃)。(c)可包括将所述固体置于至少500PSI(例如,至少500PSI、至少600PSI、至少700PSI、至少800PSI、至少900PSI、至少1,000PSI、至少1,500PSI、至少2,000PSI、至少2,500PSI、至少3,000PSI或更高(例如,约500PSI至约3,000PSI、约1,000PSI至约2,000PSI或约1,000PSI至约1,500PSI))的压力下。在某些实施方案中,所述制品的表面是陶瓷、聚合物或金属的。在一些实施方案中,所述表面涂层具有0.5至120μm之间(例如,0.5至5、1至10、5至50或25至120μm之间)的厚度。

[0088] 在一些实施方案中,所述退火过程是在热存在的情况下进行的。在一些实施方案中,所述退火过程是在压力下进行的。在一些实施方案中,所述退火过程是在热和压力下进行的。在一些实施方案中,所述退火过程是在平坦表面上在热和压力下进行的。在一些实施方案中,所述退火过程是在平坦、椭球体、球体、立方体、多边形等表面上在热存在的情况下进行的。

[0089] 在一些实施方案中,所述化合物D1或D2通过表面侵蚀从所述涂层释放。

[0090] 在本文的一些实施方案中提供了一种由本公开的化合物形成的具有玻璃态的表面涂层。

[0091] 在本文的一些实施方案中提供了一种包括本公开的涂层的可植入医疗装置,其中所述涂层位于所述可植入医疗装置的表面上。

[0092] 在上述制品、贮库和/或方法中的任一个的另一个实施方案中,所述化合物进一步由本文所述的式(II)-(LXXVIII)之一进行描述。

[0093] 在上述制品、贮库和/或方法中的任一个的另一个实施方案中,R^A为-$(CH_2CH_2O)_qCH_2CH_2$-,q为1至10之间的整数,并且在水解后D1和D2各自独立地形成地塞米松、去炎松、倍

他米松、泼尼松龙、泼尼松、氟轻松、氟西奈德、莫米松、糠酸莫米松、阿奈可他、氢化可的松、曲安奈德、甲基强的松龙、布地奈德、夫西地酸、醛固酮或氟氢可的松。

[0094] 在一些实施方案中，如本文所述处理所述化合物(例如，熔融处理或溶剂处理)以形成玻璃态固体。随后将所述玻璃态固体加热到高于其玻璃化转变温度Tg，并退火5分钟至48小时的时间(例如5分钟至1小时、1至4小时、2至12小时或10至48小时)，随后进行冷却。

[0095] 在一些实施方案中(例如，本文提供的制品、药物贮库和方法的实施方案中)，所述制品或药物贮库不含控释赋形剂。

[0096] 在一些实施方案中(例如，本文提供的制品、药物贮库和方法的实施方案中)，所述制品或药物贮库不含抑制结晶的赋形剂。

[0097] 在一些实施方案中(例如，本文提供的制品、药物贮库和方法的实施方案中)，所述制品或药物贮库不含粘合赋形剂。

[0098] 在一些实施方案中(例如，本文提供的制品、药物贮库和方法的实施方案中)，所述表面涂层是制品表面上的图案化涂层，其选自棋盘图案、点图案或条纹图案。在其它实施方案中，所述制品具有两个或更多个侧面，并且至少一个侧面不含表面涂层。

[0099] 在一些实施方案中(例如，本文提供的制品、药物贮库和方法的实施方案中)，所述方法包括掩蔽所述制品的一部分或侧面以产生单面涂层或图案化涂层(例如棋盘图案、点图案或条纹图案)。

定义

[0100] 本文所用的术语“退火”是指冷却之前将由式(A-VIII)的化合物形成的表面涂层或药物贮库加热至高于其玻璃化转变温度Tg(例如，取决于化合物，加热至至少50℃(例如110-145℃、130-185℃、150-215℃或180-240℃)一段足以降低脆性或降低所述表面涂层或药物贮库破裂、剥落或分层的风险的时间段(例如，至少1秒(例如，5分钟至48小时)的工艺。在一些实施方案中，足以降低脆性或降低所述表面涂层的破裂、剥落或分层的风险的时间段小于5分钟(例如小于5分钟、小于4分钟、小于3分钟、小于2分钟、小于1分钟、小于30秒或小于5秒)。

[0101] 本文所用的术语“热压”是指同时加热和压制(例如加压至)本文提供的固体(例如包括式(A-VIII)的化合物)以形成表面涂层的工艺。例如，可将所述固体加热至大于50℃的温度(例如，根据化合物，加热至150-215℃或180-240℃)，同时对固体施加压力(500-3000PSI)。所述施加热压的工艺可以显著增加如实施例13所述的药物载量。所述施加热压的工艺可显著改善涂层完整性并减少缺陷，例如，如图16A、16B和17所示。

[0102] 本文所用的术语“不含控释聚合物”通常是指在本文提供的所述表面涂层或药物贮库中不存在一定量(例如小于5wt.％、小于2wt.％、小于1wt.％)的大于10KDa的聚合物材料，与不含所述聚合物材料的其它方面相同的表面涂层或药物贮库所观察到的释放谱相比(例如，其中释放谱在37℃在100％胎牛血清(FBS)中测量)，所述量的聚合物材料足以延迟或减缓类固醇二聚体从所述表面涂层或药物贮库的释放。

[0103] 本文所用的术语“不含抑制结晶的赋形剂”通常是指在本公开的所述表面涂层或药物贮库中不存在一定量(例如，小于5wt.％、小于2wt.％、小于1wt.％)的赋形剂，与在不含所述赋形剂的其它方面相同的表面涂层或药物贮库中观察到的结晶类固醇二聚体的量相比，所述量足以减少所述表面涂层或药物贮库中的结晶类固醇二聚体的量。结晶度水平

可以使用DSC或XRD进行测量。在一些实施方案中，本公开的所述表面涂层或药物贮库不含抑制结晶的赋形剂，所述赋形剂是大于10KDa的聚合物材料。

[0104] 如本文所用，术语“不含粘合赋形剂”通常是指在本公开的所述表面涂层或药物贮库中不存在一定量(例如，小于5wt.％、小于2wt.％、小于1wt.％)的赋形剂，与在不含所述粘合赋形剂的其它方面相同的表面涂层或药物贮库中观察到的释放谱相比，所述量足以延迟或减缓类固醇二聚体从所述表面涂层或药物贮库中的释放，其中所述释放谱在37℃在100％FBS中测量。

[0105] 术语“抗血管生成类固醇”是指中止发展新血管的过程(即，血管生成)的类固醇。抗血管生成类固醇的示例包括醋酸阿奈可他、阿奈可他、11-表皮质醇、17α-羟基孕酮、四氢皮质酮和四氢皮质醇。

[0106] 如本文所用的，术语“温和类固醇”是指低糖皮质激素活性和低盐皮质激素活性。温和类固醇包括但不限于胆固醇、胆汁酸(如胆酸)和植物甾醇(如β-谷甾醇)。示例性温和类固醇包括胆固醇、11-脱氧皮质醇、11-脱氧皮质酮、孕烯醇酮、胆酸、鹅去氧胆酸、熊去氧胆酸、奥贝胆酸、四氢可的松、四氢脱氧皮质醇、四氢皮质酮、5α-二氢皮质酮和5α-二氢孕酮。

[0107] 术语“胆固醇衍生物”是指衍生自胆固醇的类固醇。胆固醇衍生物的示例是22R-羟基胆固醇和20α-22R-二羟基胆固醇。

[0108] 术语“胆酸相关的胆汁酸类固醇”是指衍生自胆酸的类固醇。胆酸相关的胆汁酸类固醇的示例是去氧胆酸、原胆酸、去氢胆酸、甘氨鹅去氧胆酸、甘胆酸、甘氨脱氧胆酸、猪去氧胆酸、石胆酸、α-多酚酸(α-muricholic acid)、β-多酚酸、γ-多酚酸、ω-多酚酸、牛磺鹅去氧胆酸、牛磺胆酸、牛磺去氧胆酸、牛磺石胆酸和牛磺熊去氧胆酸。

[0109] 如本文所用的，术语“圆柱体”是指本公开的药物贮库的形状，其具有平行的侧面和圆形或椭圆形的横截面，或一定形状的横截面(例如，星形的横截面)。圆柱体的平均直径可以在约0.01至1mm直径，例如，约0.01至0.2mm、约0.1至0.3mm、约0.1至0.4mm、约0.2至0.5mm、约0.1至0.6mm、约0.1至0.7mm、约0.1至0.8mm或约0.1至0.9mm的范围内。圆柱体的平均长度可以在约0.05至20mm，例如，约0.05至1mm、约0.5至2mm、约0.5至4mm、约0.5至6mm、约0.5至8mm、约0.5至10mm、约0.5至12mm、约0.5至14mm、约0.5至16mm或约0.5至18mm的范围内。在一些实施方案中，圆柱体的平均直径在约0.01至1mm的范围内，并且圆柱体的平均长度为约0.1mm至4.0mm。在一些实施方案中，圆柱体的平均长度为约0.5至10mm或约1至10mm。

[0110] 如本文所用的，术语“纤维”是指本公开的药物贮库的形状，其为细长的或线状的。纤维的平均直径可以在约0.01至1mm，例如，0.05至0.3mm、0.1至0.3mm、0.15至0.3mm、0.2至0.3mm、0.25至0.3mm、0.01至0.1mm、0.01至0.2mm、0.01至0.3mm、0.01至0.4mm、0.01至0.5mm、0.01至0.6mm、0.01至0.7mm、0.01至0.8mm或0.01至0.9mm的范围内。纤维的平均长度可以在约20至20,000mm，例如，约20至1000mm、约20至2,000mm、约100至2,000mm、约100至5,000mm、约1,000至8,000mm、约2,000至8,000mm、约2,000至10,000mm、约2,000至12,000mm、约2,000至15,000mm或约5,000至18,000mm的范围内。

[0111] 如本文所用的，术语“纤维网”是指具有至少一个附着或编织的纤维的网或网络。纤维网可以具有对齐的和未对齐的形态。

[0112] 本文所用的，术语“玻璃态”是指无定形固体，其包括大于70％、80％、90％、95％、

98％或99％(w/w)的一种或多种本公开的药物二聚体，并且表现出38℃至150℃范围内的玻璃化转变温度。在一些实施方案中，本文所述的化合物的玻璃态温度表现出大于或等于38℃的玻璃化转变温度。在一些实施方案中，本文所述的化合物的玻璃态温度表现出大于或等于150℃的玻璃化转变温度。在玻璃态下，如通过DSC或XRD所测量的，结晶度水平较低，范围为0-15％，例如，0-1％、0-3％、0-5％、0-7％、0-9％、0-10％或0-13％。可以采用热加工或溶剂加工一种或多种药物二聚体来形成本公开的玻璃制剂。

[0113] 术语“降低眼内压(IOP)的类固醇”是指降低眼内压的类固醇。降低眼内压(IOP)的类固醇的示例是醋酸阿奈可他、阿奈可他、11-表皮质醇、17α-羟基孕酮、四氢皮质酮和四氢皮质醇。

[0114] 如本文所用的，术语“微粒”是指本公开的药物组合物的形状，其可以是规则或不规则的形状。微粒的平均直径可以在约1至1000μm，例如，约10至1000μm、约100至1000μm、约200至1000μm、约500至1000μm、约700至1000μm或约900至1000μm的范围内。如本文所用的，“微珠”是指球形的微粒。

[0115] 术语“盐皮质激素类固醇”是指可以影响体内的盐平衡的类固醇。盐皮质激素类固醇的示例是氟氢可的松和醛可的松。

[0116] 如本文所用的，术语“纳米颗粒”是指本公开的药物贮库的形状，其可以是规则或不规则的形状。纳米颗粒的平均直径可以在约0.01至1μm，例如，约0.05至1μm、约0.1至1μm、约0.2至1μm、约0.3至1μm、约0.4至1μm、约0.5至1μm、约0.6至1μm、约0.7至1μm、约0.8至1μm或约0.9至1μm的范围内。如本文所用的，“纳米珠”是指球形的纳米颗粒。

[0117] 术语“神经类固醇”是指通过与配体门控离子通道和其他细胞表面受体相互作用而迅速改变神经元兴奋性的内源性或外源性类固醇。示例性的神经固醇是阿法沙龙、阿法多龙、羟孕二酮、米那索龙、四氢脱氧皮质酮、别孕烷醇酮、孕烷醇酮、甘诺酮(ganoxolone)、3α-雄烷二醇、表孕甾烷醇酮、异孕烯醇酮和24(S)-羟基胆固醇。

[0118] 如本文所用的，术语“非织造织物”是指通过缠结纤维而粘合在一起的网状结构。

[0119] 术语“其他类固醇”是指具有基于类固醇的结构的化合物。所述类固醇的示例是氟孕酮、prebediolone、醋酸氯地孕酮、美屈孕酮和醋酸塞孕酮。

[0120] 如本文所用的，术语“丸粒”是指本公开的药物组合物的形状，其为圆形、球形或圆柱形或其组合。丸粒的平均直径可以在约0.2至5mm，例如，约0.2至1mm、约0.2至2mm、约0.3至3mm、约1.5至5mm、约2至5mm、约2.5至5mm、约3至5mm、约3.5至5mm、约4至5mm或约4.5至5mm的范围内。

[0121] 如本文所用的，术语“药学上可接受的盐”表示在合理的医学判断范围内适用于与人和动物的组织接触而没有过度的毒性、刺激性、变态反应等，并且与合理的受益/风险比相称的那些盐。药学上可接受的盐是本领域公知的。例如，S.M.Berge等人在J.Pharm.Sci.66:1-19,1977中详细描述了药学上可接受的盐。这些盐可以在本公开化合物的最终分离和纯化过程中原位制备，或者通过使游离碱基团与合适的有机酸反应而分开制备。代表性的酸加成盐包括乙酸盐、己二酸盐、藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、碳酸盐、氯化物、柠檬酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、甘油磷酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、氢溴酸盐、盐酸盐、氢碘酸盐、2-羟基乙磺酸盐、乳糖醛酸盐、

乳酸盐、月桂酸盐、月桂基硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、甲苯磺酸盐、十一酸盐、戊酸盐等。代表性的碱金属或碱土金属盐包括钠、锂、钾、钙、镁等，以及无毒铵、季铵和胺阳离子，包括但不限于铵、四甲基铵、四乙基铵、甲胺、二甲胺、三甲胺、三乙胺、乙胺等。

[0122] 术语“信息素”是指类固醇激素。信息素的示例是雄甾二烯醇、雄甾二烯酮、雄烯醇、雄烯酮、雌烯醇、5-脱氢孕酮、6-脱氢-孕酮、别孕烷醇酮和己酸羟孕酮。

[0123] 术语“类固醇代谢物”是指类固醇的代谢产物。类固醇代谢物的示例是四氢曲安西龙、可替尼克酸(cortienic acid)、11-脱氢皮质酮、11β-羟基孕烯醇酮、酮孕酮、17-羟基孕烯醇酮、17,21-二羟基孕烯醇酮、18-羟基皮质酮、脱氧可的松、21-羟基孕烯醇酮和孕酮。

[0124] 术语“黄体酮”是指天然或合成的类固醇激素。黄体酮的示例是别孕烷-3α,20α-二醇、别孕烷-3β,20β-二醇、别孕烷-3β,21-二醇-11,20-二酮、别孕烷-3β,17α-二醇-20-酮、3,20-别孕烷二酮、3β,11β,17α、20β,21-五醇、别孕烷-3β,17α,20β,21-四醇、别孕烷-3α,11β,17α,21-四醇-20-酮、别孕烷-3β,11β,17α,21-四醇-20-酮、别孕烷-3β,17α,20β-三醇、别孕烷-3β,17α,21-三醇-11,20-二酮、别孕烷-3β,11β,21-三醇-20-酮、别孕烷-3β,17α,21-三醇-20-酮、别孕烷-3α-醇-20-酮、别孕烷-3β-醇-20-酮、孕烷二醇、3,20-孕烷二酮、4-孕烯-20,21-二醇-3,11-二酮、4-孕烯-11β,17α,20β,21-四醇-3-酮、4-孕烯-17α,20β,21-三醇-3,11-二酮、4-孕烯-17α,20β,21-三醇-3-酮和孕烯醇酮。

[0125] 如本文所用，术语“表面侵蚀”是指本文提供的制品、贮库、化合物和/或药物组合物的逐渐崩解或溶解的过程。在一些实施方案中，表面侵蚀是游离药物从药物二聚体中释放的措施。可以定制表面侵蚀以获得所需的药物释放速率。表面侵蚀可以取决于药物二聚体的药物组成，并且可以通过经水解和/或酶促降解切割药物-连接基键来调节。表面侵蚀和给定药物从药物二聚体的释放的速率还可取决于作为最终药物二聚体制剂的百分比的负载药物二聚体的量、表面涂层或药物贮库厚度、药物二聚体的溶解度(例如，通过选择合适的药物和/或连接基)和/或表面涂层或药物贮库的表面积。例如，药物释放的表面侵蚀机制允许可植入装置通过特定的物理特征(尺寸、直径、表面积、总质量等)而调整以实现从表面涂层或药物贮库的期望的药物释放速率，并且药物释放可以被设计为在几分钟或几小时内开始，并且可以在植入后的超过几天、几周、几个月或几年时间继续发生。

[0126] 如本文所述，“t_{50}”是50％的可释放药物已从本公开的表面涂层或药物贮库释放的时间。时间t_{10}相应地是10％的可释放药物已从本公开的表面涂层或药物贮库释放的时间。当所述释放曲线完全线性时，$t_{10}=t_{50}$的1/5。当释放的药物具有初期突释时，t_{10}比t_{50}的1/5小得多。在本公开的所述组合物和方法中，t_{10}可等于或大于t_{50}的1/10。如实施例1所述，可以在37℃在100％牛血清中或在37℃在PBS(磷酸盐缓冲盐水)中测量药物从本公开的表面涂层、药物贮库或化合物的释放。

化学定义

[0127] “酰基”是指具有式-C(O)R’的化学部分，其中R’选自C_{1-10}烷基、C_{2-20}烯基、杂烷基、C_{2-20}炔基、C_{5-10}芳基和环系。酰基的示例包括但不限于乙酰基、丙酰基、丁酰基、戊酰基和四氢呋喃-2-酰基。

[0128] “脂族”是指烃的非芳族化学部分。脂族可以是环状、直链或支链的，并且可以是饱和或不饱和的，并且可以具有单键、双键或三键。

[0129] “烷氧基”是指式-OR的化学取代基，其中R为烷基。“芳氧基”是指式-OR的化学取代基，其中R为C_{5-10}芳基。

[0130] 如本文所用的，术语“亚烷基”、“亚烯基”、“亚炔基”和前缀“烷(alk)”是指具有指定大小的二价基团，对于饱和基团(例如，亚烷基或烷)通常为C_{1-10}或C_{1-20}，而对于不饱和基团(例如，亚烯基或亚炔基)通常为C_{2-20}或C_{2-20}。它们包括直链、支链和环状形式，以及这些形式的组合，未取代时仅包含C和H。因为它们是二价的，所以它们可以将分子的两个部分连接在一起。示例是亚甲基、亚乙基、亚丙基、环丙烷-1,1-二基、乙叉、2-丁烯-1,4-二基等。这些基团可以被通常适合作为本文所述的烷基、烯基和炔基的取代基的基团取代。因此，C＝O是例如为被＝O取代的C1亚烷基。

[0131] “烷基硫基”是指式-SR的化学取代基，其中R为烷基。

[0132] “芳基硫基”是指式-SR的化学取代基，其中R为C_{5-10}芳基。

[0133] “C_{1-20}烷基”是指具有1至20个碳原子(含)的支链或非支链饱和烃基团。烷基可以任选地包括单环、双环或三环，其中每个环理想地具有三至六个成员。烷基可以是取代的或未取代的。示例性的取代基包括烷氧基、芳基氧基、巯基、烷基硫基、芳基硫基、卤素、羟基、氟烷基、全氟烷基、氨基、氨基烷基、二取代的氨基、季氨基、羟基烷基、羧基烷基和羧基。

[0134] “C_{2-20}烯烃”是指含有一个或多个双键的支链或非支链烃基团，理想地具有2至10个碳原子。C_{2-20}烯烃可以任选地包括单环、双环或三环，其中每个环理想地具有五个或六个成员。C_{2-20}烯基可以是取代的或未取代的。示例性的取代基包括烷氧基、芳基氧基、巯基、烷基硫基、芳基硫基、卤素、羟基、氟烷基、全氟烷基、氨基、氨基烷基、二取代的氨基、季氨基、羟基烷基、羧基烷基和羧基。

[0135] “C_{2-20}炔烃”是指含有一个或多个三键的支链或非支链烃基团，理想地具有2至10个碳原子。C_{2-20}炔烃可以任选地包括单环、双环或三环，其中每个环理想地具有五个或六个成员。C_{2-20}炔基可以是取代的或未取代的。示例性的取代基包括烷氧基、芳基氧基、巯基、烷基硫基、芳基硫基、卤素、羟基、氟烷基、全氟烷基、氨基、氨基烷基、二取代的氨基、季氨基、羟基烷基、羧基烷基和羧基。

[0136] “碳酸酯”是指具有式-C(O)O-C(O)-O-的连接基。

[0137] “羧基烷基”是指具有式-(R)-COOH的化学部分，其中R为烷基。

[0138] “环状缩醛”是指包括两个被碳原子隔开的氧原子的环结构，所述碳原子任选地被取代(例如，1,3-二氧戊环)。示例性的取代基包括但不限于烷基、羟基、烷氧基、芳基氧基、巯基、烷基硫基、芳基硫基、卤素、氟烷基、羧基、羧基烷基、氨基、氨基烷基、单取代的氨基、二取代的氨基、季氨基、磷酸二酯、氨基磷酸酯、磷酸酯、膦酸、膦酸酯、磺酸酯、硫酸酯、巯基、苯酚、脒、胍和咪唑基团。

[0139] 术语“环系”是指包含一个或多个共价闭合的环结构的化合物，其中构成环骨架的原子由以下原子的任意组合构成：碳、氧、氮、硫和磷。环系可以是取代的或未取代的。示例性的取代基包括但不限于烷基、羟基、烷氧基、芳基氧基、巯基、烷基硫基、芳基硫基、卤素、氟烷基、羧基、羧基烷基、氨基、氨基烷基、单取代的氨基、二取代的氨基和季氨基。

[0140] “氟烷基”是指被氟取代的烷基。

[0141] “杂烷基”是指其中一个或多个亚甲基(-CH_2-)被氮、氧、硫、羰基、硫代羰基、磷酰基或磺酰基部分替代的支链或非支链烷基。一些示例包括叔胺、乙醚、硫醚、酰胺、硫代酰胺、氨基甲酸酯、硫代氨基甲酸酯、氨基磷酸酯、磺酰胺和二硫化物。杂烷基可以任选地包括单环、双环或三环,其中每个环理想地具有三至六个成员。杂烷基可以是取代的或未取代的。示例性的取代基包括烷氧基、芳基氧基、巯基、烷基硫基、芳基硫基、卤素、羟基、氟烷基、全氟烷基、氨基、氨基烷基、二取代的氨基、季氨基、羟基烷基、羧基烷基和羧基。

[0142] “羟基烷基”是指具有式-(R)-OH的化学部分,其中R为烷基。

附图说明

[0143] 图1是本文提供的组合物(例如,化合物1(地塞米松-三甘醇-地塞米松,Dex-TEG-Dex))的结构。

[0144] 图2A-2C示出了一系列未涂覆的、涂覆有本文提供的组合物(例如化合物1)的或涂覆有游离地塞米松的基体(SIBS、钛和涤纶)。

[0145] 图3是显示从图2B和2C所示的涂覆表面以及涂覆在玻璃基底上的本文提供的组合物(例如化合物1)和地塞米松的药物释放的图。

[0146] 图4是显示在缓冲溶液中药物释放后,本文提供的组合物(例如化合物1)在不同基体上的涂层保留的图。

[0147] 图5是显示在表面积为1cm^2的基体上本文提供的组合物(例如化合物1)的负载的图。

[0148] 图6是显示在表面积为3-6mm^2的基体上本文提供的组合物(例如化合物1)的负载的图。

[0149] 图7是显示浸涂后在基体上本文提供的组合物(例如化合物1)的负载的图。

[0150] 图8是显示在喷涂之后在基体上本文提供的组合物(例如化合物1)的负载的图。

[0151] 图9是显示在37℃在缓冲溶液中孵育24小时后保留的本文提供的组合物(例如化合物1)喷涂的百分比的图。

[0152] 图10A-10B示出了显示灭菌前和灭菌后的涂覆到纤维网上的本文提供的组合物(例如化合物1)纯度和药物释放的一系列图。

[0153] 图11是电喷涂到并退火到聚合物表面上的本文提供的组合物(例如化合物1)的图像。

[0154] 图12A-12B示出了涂覆在血管成形术球囊和心脏支架上的本文提供的组合物(例如化合物1)的一系列图像。

[0155] 图13A-13B示出了本文提供的组合物(例如化合物2(氢化可的松-三甘醇-氢化可的松;HC-TEG-HC))的结构和药物从基体的涂覆表面的释放。

[0156] 图14A-14B示出了本文提供的组合物(例如化合物3(曲安奈德-三甘醇-曲安奈德;TA-TEG-TA))的结构和药物从基体的涂覆表面的释放。

[0157] 图15A-B示出了本文提供的组合物(例如化合物4(地塞米松-己烷-地塞米松;Dex-HEX-Dex))的结构和药物从基体的涂覆表面的释放。

[0158] 图16A-B示出热压和喷涂方法的并排比较。

[0159] 图17示出了在不同表面积和相似药物密度下的热压涂层。

[0160] 图18A-B示出了地塞米松涂覆的盘相比于本文提供的组合物(例如化合物1和化合物4)涂覆的盘之间的纤维化反应和药物释放谱。反应降低与药物缓释相关。

[0161] 图19A-19B示出了本文提供的示例性缀合的的可注射圆柱体(例如化合物1)和从所述可注射圆柱体的体外药物释放。

[0162] 图20A-20B示出了本文提供的组合物(例如化合物1)的纤维网。图20C描绘了作为起始粉末和溶剂处理过的纤维网的本文提供的组合物(例如化合物1)的差示扫描量热法(DSC)分析。图20D描绘了作为起始粉末和溶剂处理过的纤维网的本文提供的组合物(例如化合物1)的粉末x射线衍射(PXRD)分析。

[0163] 图21A-21C示出了在大鼠皮下组织中彼此相邻注入的本文提供的组合物(例如化合物1)的圆柱体和缝合线,以及显示药物从圆柱体释放的图。

具体实施方式

[0164] 尽管数十年来已经公认药物缓释递送系统在延长的时段(例如,数天到数周、到数月或甚至数年)中保持药物治疗浓度的临床重要性,但是迄今为止市场上成功商业化的产品数量有限。在本公开中认识到,要开发缓释药物递送系统,必须克服技术上的困难,例如在配制过程中的药物降解;缺乏控释,包括与药物释放的扩散或整体侵蚀机制相关的不希望的突释或不完全释放;封装效率低;以及配制复杂性。在药物释放系统完全包含在表面涂层或药物贮库中的情况下,实现长的线性释放谱可能是特别困难的。

[0165] 本文提供了由可加工为固体或液体(例如来自熔体或溶液)的二聚物形成的表面涂层和药物贮库。在一些实施方案中,所述固体或液体用于涂覆制品,例如医疗装置。在一些实施方案中,所述表面涂层中的大部分材料任选地处于玻璃态。由于以大部分无定形状态存在的分子之间的相互作用,同时在表面侵蚀时保持成形形式完整,表面涂层可以提供历经数天、数周、数月或数年的受控速率的药物释放。本公开还描述了与可植入医疗装置组合使用的药物贮库。在一些实施方案中,所述药物贮库由二聚体形成。由于以大部分无定形状态存在的分子之间的相互作用,同时在表面侵蚀时保持成形形式完整,因此所述药物贮库可提供历经数天、数周、数月或数年的受控速率的药物释放。在一些实施方案中,本文提供的表面涂层和药物贮库使炎症反应最小化(例如,因为从制品或药物贮库经历表面侵蚀的药物/前药可以在生物环境中以非颗粒(例如非结晶)形式释放)。在某些情况下,由抗炎类固醇形成的涂层和药物贮库具有来自从前药成形形式释放的药物的抗炎活性。

[0166] 在一些实施方案中,本文提供的所述表面涂层或药物贮库分别设计为从用于涂覆所述制品或与可植入医疗装置组合的前药二聚体受控和延长释放类固醇药物。从本公开的表面涂层或药物贮库的释放速率可以通过几个可工程化的设计参数进行控制,包括:1)类固醇药物的选择;2)用于缀合的药物的官能团(例如,如果存在多个)的选择;3)连接基的选择;4)连接基团(例如酯类、碳酸盐、碳酸酯或酸酐类)的选择;5)所述表面涂层或药物贮库的表面积的选择;和6)负载在所述表面涂层或药物贮库中的药物的选择(例如,在制备所述表面涂层或药物贮库时通过加入传统的药物赋形剂或混合其它作为赋形剂的类固醇二聚体)。在本文的某些情况下提供了一种包含两个或更多个药物基团的涂层和/或药物贮库。在本文的某些情况下提供了一种包含两个或更多个类固醇基团(例如,与连接基一起形成本文提供的二聚体)的涂层和/或药物贮库。在一些实施方案中,包含两个或更多个类固醇

基团的所述涂层和/或药物贮库具有从所述涂层和/或药物贮库的受控释放(例如,作为两个或更多个类固醇基团的游离形式)。在一些实施方案中,所述两个或多个类固醇基团一起形成异二聚体(例如,本文提供的连接基两端上的不同类固醇药物)。在一些实施方案中,所述两个或更多个类固醇一起形成同二聚体(例如,本文提供的连接基两端上的相同类固醇药物)。在一些实施方案中,所述涂层和/或药物贮库包含类固醇异二聚体、类固醇同二聚体或其混合物。由本文提供的化合物形成的表面涂层或药物贮库可以产生所述类固醇化合物的持续和均匀释放(例如不出现任何突释(例如t_{10}可以等于或大于t_{50}的1/10),并且不依赖于可引起不期望的局部副作用(例如炎症))的可降解基质。在一些实施方案中,所述涂层和/或药物贮库具有适于产生局部有效浓度的类固醇药物持续数天至数周至数月或甚至数年的时间段的载药量。

[0167] 类固醇可以与医疗装置一同使用作为组合产品,或作为辅助疗法用于多种医疗领域,包括例如眼科学、肿瘤学、喉学、内分泌学和代谢疾病、风湿病学、泌尿学、神经学、心脏病学、牙科医学、皮肤病学、耳科学、术后医学、整形外科、疼痛管理和妇科学。

[0168] 在某些实施方案中,本文提供了一种包含制品主体和类固醇材料的系统。在一些实施方案中,所述系统是一种包含制品主体和类固醇材料的制品。

[0169] 在本文的一些实施方案中提供了由式(A-VIII)的化合物形成的表面涂层和由式(A-VIII)的化合物形成的制品或药物贮库:

D1-L-D2(A-VIII)

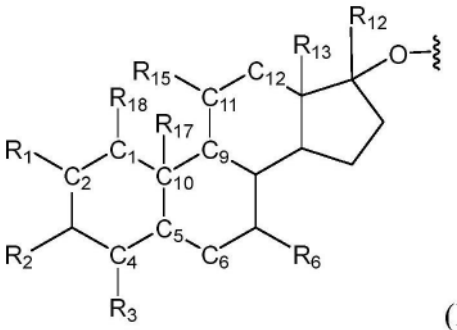
或其药学上可接受的盐,其中D1和D2各自独立地是由类固醇形成的基团;并且L是将D1与D2共价连接的连接基。D1和D2中的每一个可以独立地选自合成代谢类固醇、雄激素类固醇、黄体酮类固醇、雌激素类固醇、癌症治疗类固醇、抗生素类固醇、糖皮质激素类固醇、温和类固醇或皮质类固醇。在一些实施方案中,D1和/或D2是一种盐皮质激素类固醇。L可以经由一个或多个酯、碳酸盐、碳酸酯或酸酐键共价连接至D1和D2。由D1和D2上的官能团形成的酯、碳酸盐、碳酸酯或酸酐键可以选自例如羟基或羧基。例如,L可以包括基团-C(O)-(R^A)-C(O)-、-C(O)-OC(O)-(R^A)-C(O)O-C(O)-或-O-(R^A)-O-,其中R^A为多元醇的基团并且包含至少一个游离羟基,或者R^A选自C_{1-20}亚烷基、1至20个原子的直链或支链亚杂烷基、直链或支链C_{2-20}亚烯基、直链或支链C_{2-20}亚炔基、C_{5-10}亚芳基、3至10个原子的环系、-(CH_2CH_2O)$_q$$CH_2CH_2$-、-($CH_2CH_2CH_2CH_2O$)$_r$$CH_2CH_2CH_2CH_2$-或-($CH_2CH(CH_3)O$)$_s$$CH_2CH(CH_3)$-,且q、r和s为1至10的整数(例如,1至10、1至5或5至10)。分别施加所述表面涂层或药物贮库的所述制品或可植入医疗装置可以是本文所述的任何制品和/或医疗装置或其表面。

[0170] 在一些实施方案中,所述化合物具有式(A-II)的结构:

D1-O-L-O-D2(A-II),

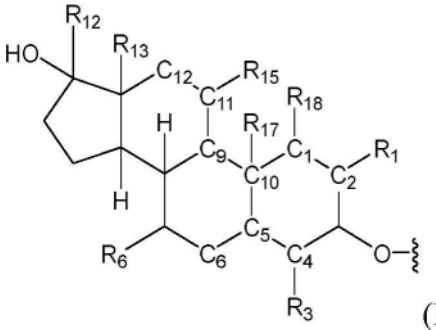
或其药学上可接受的盐,其中D1-O和D2-O中的每一个独立地为由类固醇形成的基团。

[0171] 在一些实施方案中,D1-O和D2-O各自独立地由式(I-a)至(I-zzz)中的任一个描述



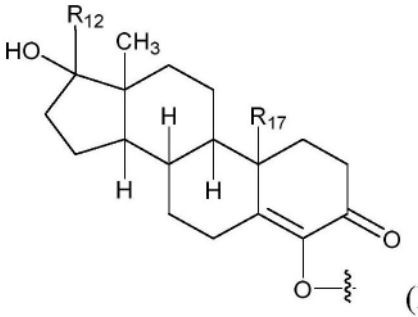
(I-a),

其中C_1与C_2、C_4与C_5、C_5与C_6、C_9与C_{10}和C_{11}与C_{12}之间的键是单键或双键；R_1表示H、CH_3或HC(O)；R_2表示=O、OH或H；或者R_1和R_2与它们所连接的碳一起形成异噁唑；R_3表示H、卤素原子或OH；R_6表示H或CH_3；R_{12}表示H、CH_3或CH_3CH_2；R_{13}表示CH_3或CH_3CH_2；R_{15}表示H或OH；R_{17}表示H或CH_3；且R_{18}表示H或CH_3；



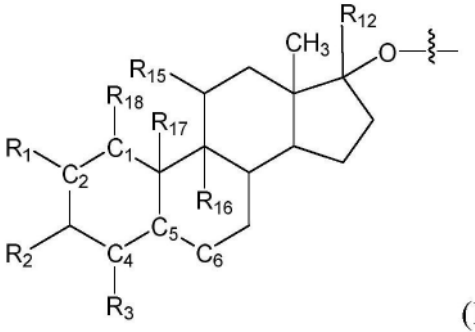
(I-b),

其中C_1与C_2、C_4与C_5、C_5与C_6、C_9与C_{10}和C_{11}与C_{12}之间的键是单键或双键；R_1表示H、CH_3或HC(O)；R_3表示H、卤素原子或OH；R_6表示H或CH_3；R_{12}表示H、CH_3或CH_3CH_2；R_{13}表示CH_3或CH_3CH_2；R_{15}表示H或OH；R_{17}表示H或CH_3；且R_{18}表示H或CH_3；



(I-c),

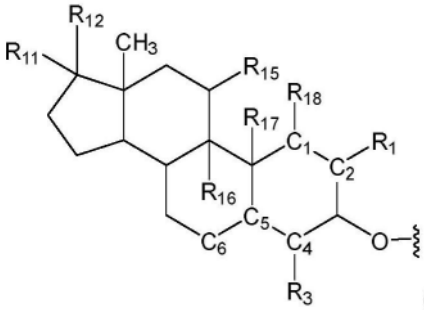
其中R_{12}表示H或CH_3；且R_{17}表示H或CH_3；



(I-d),

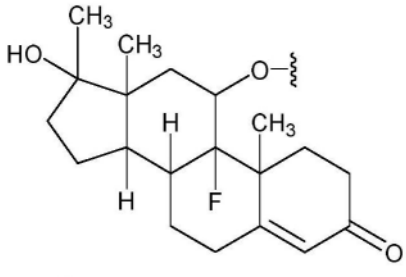
其中C_1与C_2、C_4与C_5和C_5与C_6之间的键是单键或双键；C_2为O、C或CH_2；R_1表示H、-CHOH或不存在；R_2表示=O或OH；或者R_1和R_2与它们所连接的碳一起形成吡唑；R_3表示H或OH；R_{12}表

示H、CH_3、任选取代的亚炔基、C_{1-6}烷氧基或CH_3CH_2；R_{15}表示H或OH；R_{16}表示H或卤素原子；R_{17}表示H或CH_3；且R_{18}表示H或CH_3；

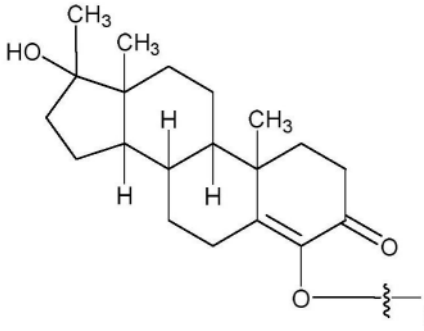


(I-e)，

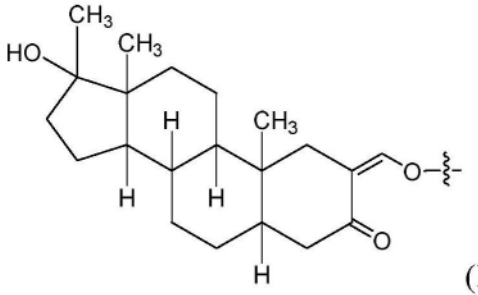
其中C_1与C_2、C_4与C_5和C_5与C_6之间的键是单键或双键；C_2为O、C或CH_2；R_1表示H、-CHOH或不存在；R_3表示H或OH；R_{11}表示H、OH、CH_3、任选取代的亚炔基、CH_3CH_2、=O、-OC(O)CH_2CH_3或不存在；R_{12}表示H、OH、CH_3、任选取代的亚炔基、CH_3CH_2、=O、-OC(O)CH_2CH_3或不存在；R_{15}表示H或OH；R_{16}表示H或卤素原子；R_{17}表示H或CH_3；且R_{18}表示H或CH_3；



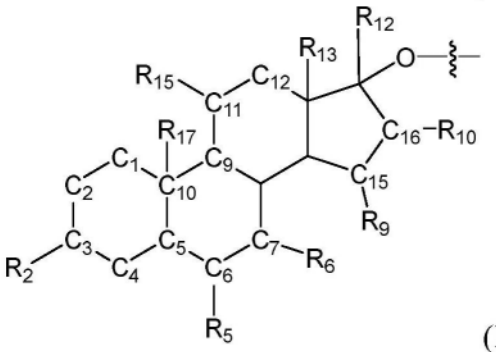
(I-f);



(I-g);

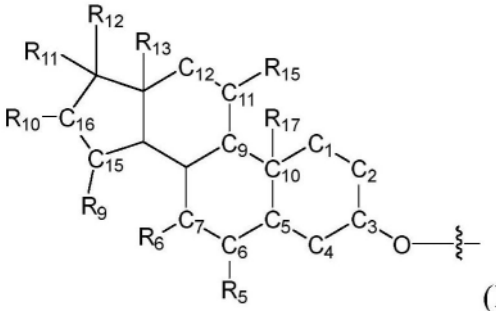


(I-h);



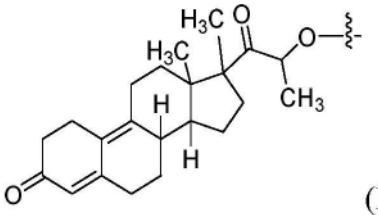
(I-i),

其中C_1与C_{10}、C_2与C_3、C_3与C_4、C_4与C_5、C_5与C_6、C_6与C_7、C_5与C_{10}、C_9与C_{10}、C_{11}与C_{12}、C_{15}与C_{16}之间的键是单键或双键;R_2表示H、=O、OH、-NOH或C_{1-6}烷氧基;R_5表示H、CH_3或卤素原子;R_6表示H或CH_3;或者R_5和R_6与它们所连接的碳一起形成环丙烷;R_9是H;R_{10}是H或=CH_2;或R_9和R_{10}与它们所连接的碳一起形成环丙烷;R_{12}表示H、任选取代的亚炔基、-CH_2CH=CH_2、CH_3、-C(O)CH_3或-CH=CH_2;R_{13}表示CH_3或CH_2CH_3;R_{15}表示H或=CH_2;且R_{17}表示H、CH_3或不存在;

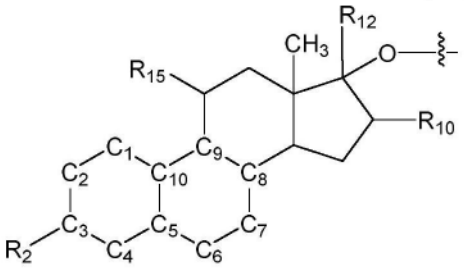


(I-j),

其中C_1与C_{10}、C_2与C_3、C_4与C_5、C_6与C_7、C_5与C_{10}、C_9与C_{10}、C_{11}与C_{12}、C_{15}与C_{16}之间的键是单键或双键；R_5表示H、CH_3或卤素原子；R_6表示H或CH_3；或者R_5和R_6与它们所连接的碳一起形成环丙烷；R_9为H；R_{10}为H或＝CH_2；或者R_9和R_{10}与它们所连接的碳一起形成环丙烷；R^{11}表示H、OH、任选取代的亚炔基、-C(O)CH_3、-CH_2CH＝CH_2、卤素原子、-CH＝CH_2、-OC(O)CH_3、CH_3、-C(O)C(OH)CH_3；R_{12}表示H、OH、任选取代的亚炔基、-C(O)CH_3、-CH_2CH＝CH_2、卤素原子、-CH＝CH_2、-OC(O)CH_3、CH_3、-C(O)C(OH)CH_3；或者R_{11}和R_{12}与它们所连接的碳一起形成内酯；R_{13}表示CH_3或CH_2CH_3；R_{15}表示H或＝CH_2；且R_{17}表示H、CH_3或不存在；

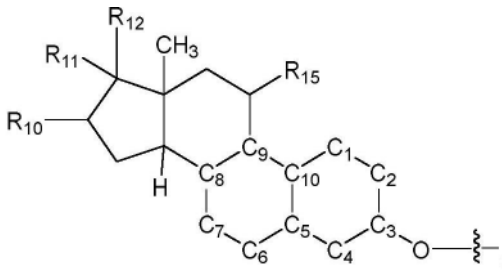


(I-k)；



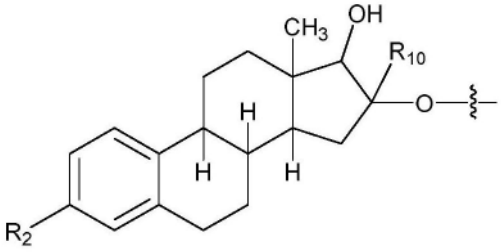
(I-l)，

其中C_1与C_2、C_1与C_{10}、C_2与C_3、C_3与C_4、C_4与C_5、C_6与C_7、C_5与C_{10}、C_7与C_8和C_8与C_9之间的键是单键或双键；R_2表示OH、-OC(O)Ph或C_{1-6}烷氧基；R_{10}表示H或OH；R_{12}表示H、任选取代的亚炔基；且R_{15}表示H或C_{1-6}烷氧基；



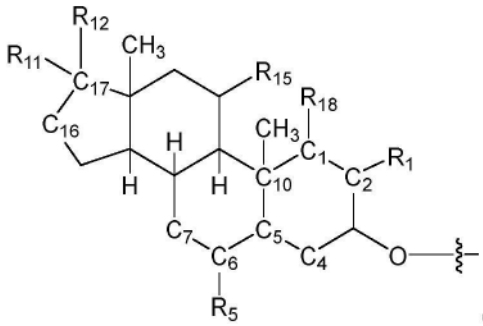
(I-m)，

其中C_1与C_2、C_1与C_{10}、C_2与C_3、C_3与C_4、C_4与C_5、C_6与C_7、C_5与C_{10}、C_7与C_8和C_8与C_9之间的键是单键或双键；R_{10}表示H或OH；R_{11}表示H、OH、任选取代的亚炔基、＝O或不存在；R_{12}表示H、OH、任选取代的亚炔基、＝O或不存在；且R_{15}表示H或C_{1-6}烷氧基；



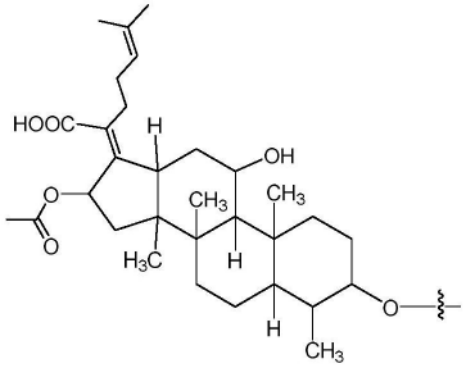
(I-n)，

其中R_2表示OH或C_{1-6}烷氧基；且R_{10}表示H或CH_3；

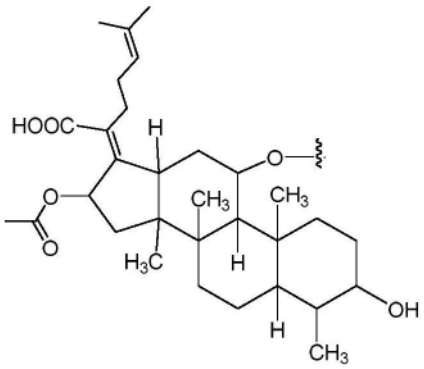


(I-o),

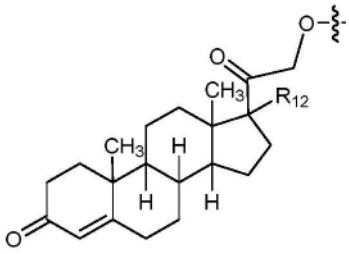
其中C_1与C_2、C_4与C_5、C_5与C_6、C_6与C_7和C_{16}与C_{17}之间的键是单键或双键；C_4为NH、CH或CH_2；R_1表示H；R_5表示H或卤素原子；R_{11}表示H、任选取代的杂芳基、-C(O)C_{1-6}烷基、-C(O)OC_{1-6}烷基或-C(O)NHR，其中R为任选取代的烷基或芳基；R_{12}表示H、任选取代的杂芳基、-C(O)C_{1-6}烷基、-C(O)OC_{1-6}烷基或-C(O)NHR，其中R为任选取代的烷基或芳基；且R_{18}表示H；或者R_1和R_{18}与它们所连接的碳一起形成环丙烷；



(I-p)；

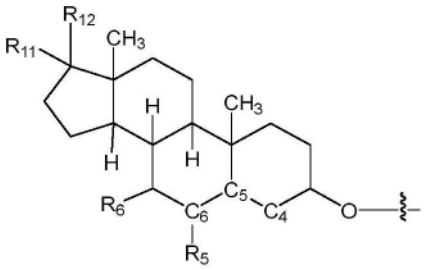


(I-q)；



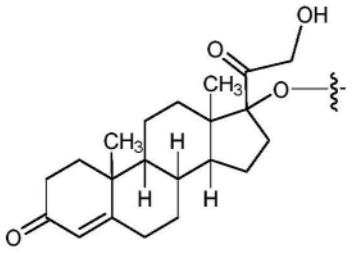
(I-r),

其中R_{12}为H或OH；

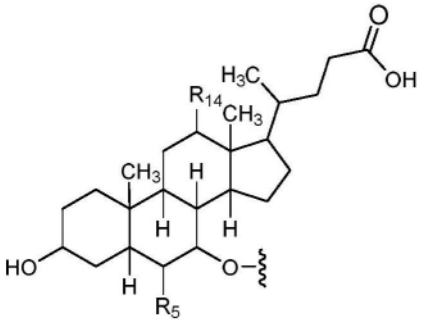


(I-s),

其中C_4与C_5和C_5与C_6之间的键是单键或双键;R_5表示H或C_{1-6}烷基;R_6表示H或OH;R_{11}表示H、OH、-C(O)C_{1-6}烷基、-C(O)CH_2OH或-CH(CH_3)CH_2CH_2C(O)OH;且R_{12}表示H、OH、-C(O)C_{1-6}烷基、-C(O)CH_2OH或-CH(CH_3)CH_2CH_2C(O)OH;

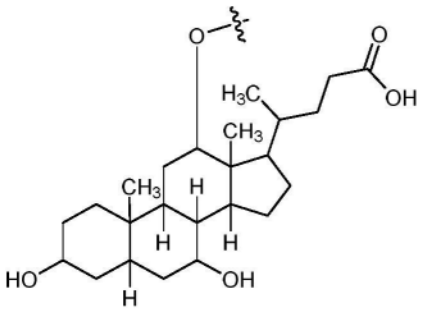


(I-t);

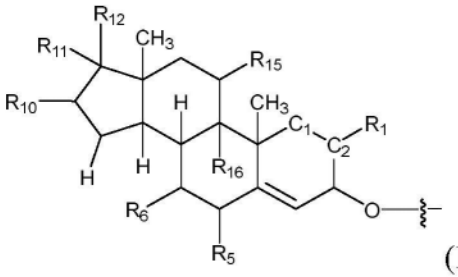


(I-u),

其中R_5表示H或CH_2CH_3;且R_{14}表示H或OH;



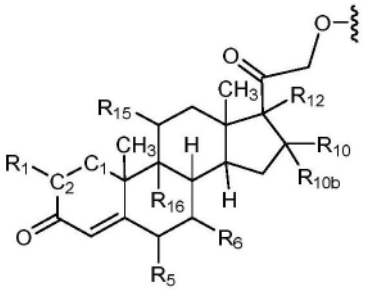
(I-v);



(I-w),

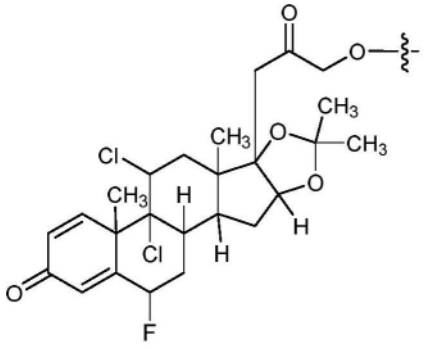
其中C_1与C_2之间的键是单键或双键;R_1表示H或卤素原子;R_5表示H、C_{1-6}烷基或卤素原子;R_6表示H或卤素原子;R_{10}表示H、C_{1-6}烷基、OH或=CH_2;R_{11}表示H、OH、C_{1-6}烷基、任选取代的-C(O)C_{1-6}烷基、-C(O)CH_2OC(O)C_{1-6}烷基、任选取代的-OC(O)C_{1-6}烷基、-OC(O)Ph、-OC(O)杂

环基、-CH_2C(O)CH_2OH、-C(O)C(O)OH、-C(O)C(O)OC_{1-6}烷基、-C(O)SCH_2F或-OC(O)OC_{1-6}烷基；或者R_{10}和R_{11}与它们所连接的碳一起形成任选取代的环状缩醛或任选取代的杂环基；R_{12}表示H、OH、C_{1-6}烷基、任选取代的-C(O)C_{1-6}烷基、-C(O)CH_2OC(O)C_{1-6}烷基、任选取代的-OC(O)C_{1-6}烷基、-OC(O)Ph、-OC(O)杂环基、-CH_2C(O)CH_2OH、-C(O)C(O)OH、-C(O)C(O)OC_{1-6}烷基、-C(O)SCH_2F或-OC(O)OC_{1-6}烷基；或者R_{10}和R_{12}与它们所连接的碳一起形成任选取代的环状缩醛或任选取代的杂环基；R_{15}表示H、OH、=O或卤素原子；且R_{16}表示H或卤素原子；

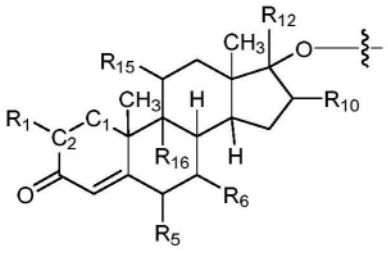


(I-x)，

其中C_1与C_2之间的键是单键或双键；R_1表示H或卤素原子；R_5表示H、C_{1-6}烷基或卤素原子；R_6表示H或卤素原子；R_{10}表示H、C_{1-6}烷基、OH或=CH_2；R_{10b}表示H、C_{1-6}烷基、OH、=CH_2或不存在；R_{12}表示H、OH、任选取代的-C(O)C_{1-6}烷基、-C(O)CH_2OC(O)C_{1-6}烷基、任选取代的-OC(O)C_{1-6}烷基或-OC(O)Ph；或者R_{10}和R_{11}与它们所连接的碳一起形成任选取代的环状缩醛或任选取代的杂环基；R_{15}表示H、OH、=O或卤素原子；且R_{16}表示H或卤素原子；

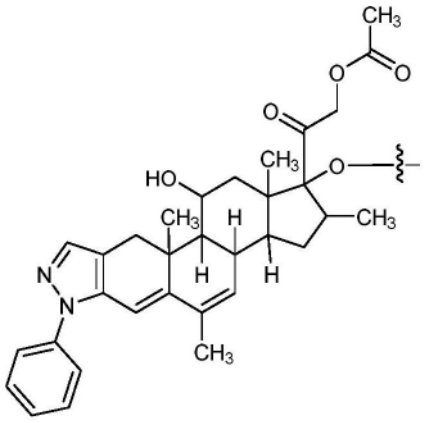


(I-y)；

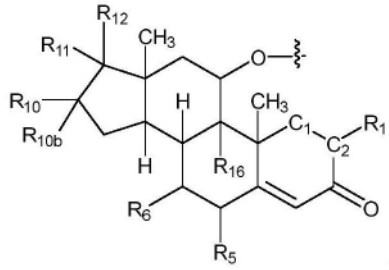


(I-z)，

其中C_1与C_2之间的键是单键或双键；R_1表示H或卤素原子；R_5表示H、卤素原子或CH_3；R_6表示H、卤素原子；R_{10}表示H、OH、CH_3或=CH_2；R_{12}表示任选取代的-C(O)C_{1-6}烷基、-C(O)CH_2OC(O)C_{1-6}烷基或-C(O)SCH_2F；R_{15}表示OH或=O；且R_{16}表示H或卤素原子；

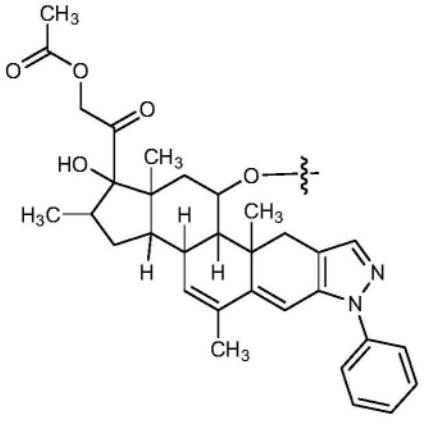


(I-aa);

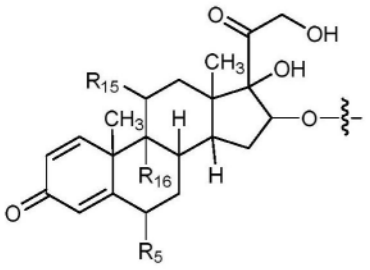


(I-bb),

其中C_1与C_2之间的键是单键或双键;R_1表示H或卤素原子;R_5表示H、C_{1-6}烷基或卤素原子;R_6表示H或卤素原子;R_{10}表示H、C_{1-6}烷基、OH或=CH_2;R_{10b}表示H、C_{1-6}烷基、OH或=CH_2或不存在;R_{11}表示H、OH、C_{1-6}烷基、任选取代的-C(O)C_{1-6}烷基、-C(O)CH_2OC(O)C_{1-6}烷基、任选取代的-OC(O)C_{1-6}烷基、-OC(O)Ph、-OC(O)杂环基、-CH_2C(O)CH_2OH、-C(O)C(O)OH、-C(O)C(O)OC_{1-6}烷基、-C(O)SCH_2F或-OC(O)OC_{1-6}烷基;或者R_{10}和R_{11}与它们所连接的碳一起形成任选取代的环状缩醛或任选取代的杂环基;R_{12}表示H、OH、C_{1-6}烷基、任选取代的-C(O)C_{1-6}烷基、-C(O)CH_2OC(O)C_{1-6}烷基、任选取代的-OC(O)C_{1-6}烷基、-OC(O)Ph、-OC(O)杂环基、-CH_2C(O)CH_2OH、-C(O)C(O)OH、-C(O)C(O)OC_{1-6}烷基、-C(O)SCH_2F或-OC(O)OC_{1-6}烷基;或者R_{10}和R_{12}与它们所连接的碳一起形成任选取代的环状缩醛或任选取代的杂环基;且R_{16}表示H或卤素原子;

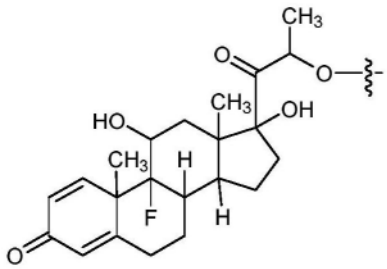


(I-cc);

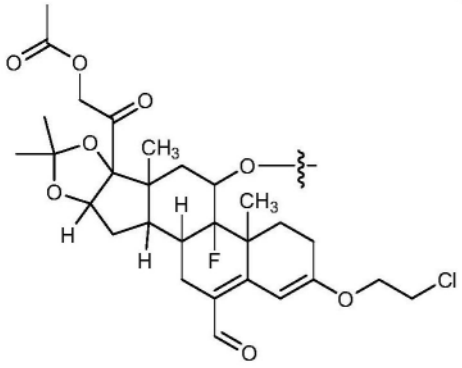


(I-dd),

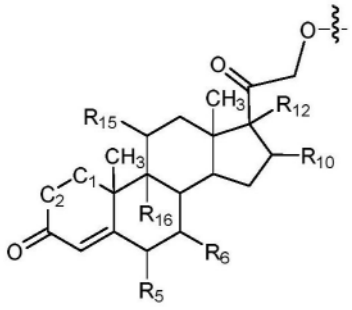
其中R_5表示H或卤素原子;R_{15}表示卤素原子或OH;且R_{16}表示H或卤素原子



(I-ee);



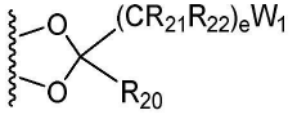
(I-ff); 和



(I-gg),

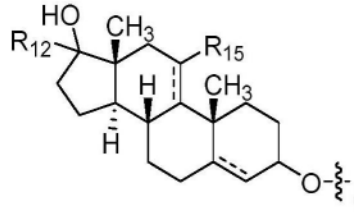
其中C_1与C_2之间的键是双键或单键;R_{16}表示H或卤素原子;R_5表示H、CH_3或卤素原子;R_{12}表示H或卤素原子;R_{15}表示=O或OH;R_{12}和R_{10}各自独立地表示-H、C_{1-10}烷基、-OH、-O-酰

基，或者R_{12}和R_{10}组合形成式(XVIII-a)的环状缩醛，其中：

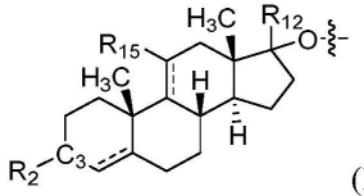


(I-gga)；

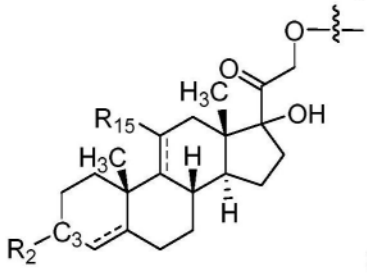
e为0至6的整数；R_{20}、R_{21}和R_{22}各自独立地表示H或C_{1-10}烷基；且W_1表示H或CH_3；



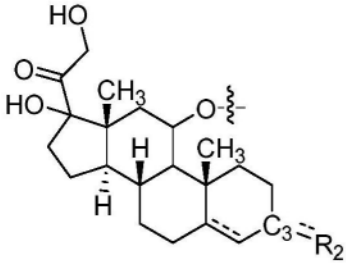
(I-jj)；



(I-kk)；

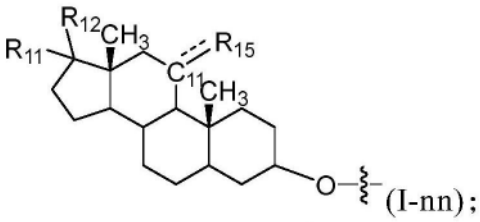


(I-ll)；

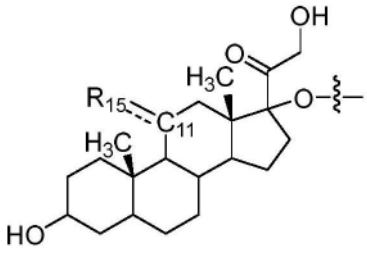


(I-mm)，

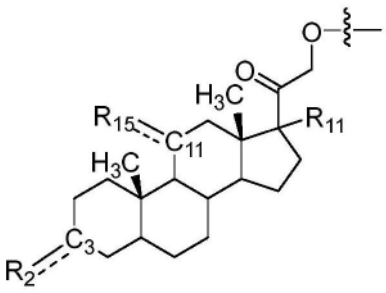
其中C_3与R_2之间的键是单键或双键；R_2表示OH或＝O；R_{12}表示-C(＝O)CH_2OC(＝O)CH_3、-C(＝O)CH_2OH或-C(＝O)CH_3；R_{15}表示H或OH；



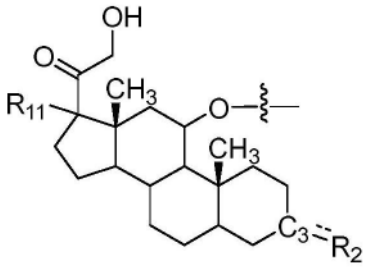
(I-nn);



(I-oo);

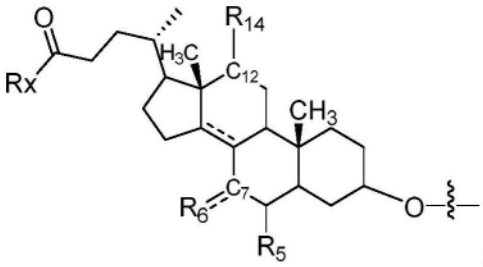


(I-pp);

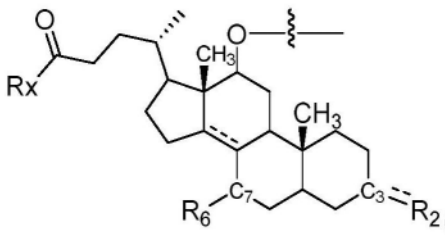


(I-qq),

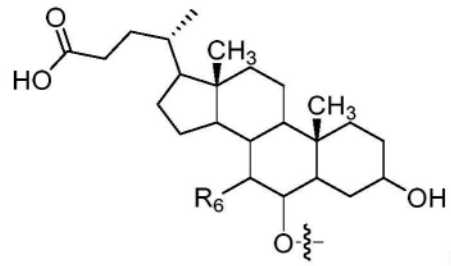
其中C_3与R_2和C_{11}与R_{15}之间的键是单键或双键;R_2表示OH或=O;R_{11}表示H、OH、-C(=O)CH_2OH或-C(=O)CH_3;R_{12}表示H、OH、-C(=O)CH_2OH或-C(=O)CH_3;R_{15}表示H、=O或OH;



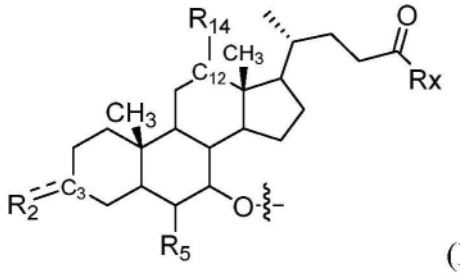
(I-rr);



(I-ss);

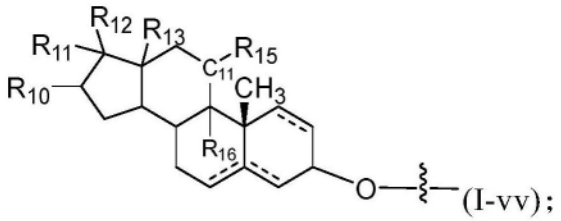


(I-tt);

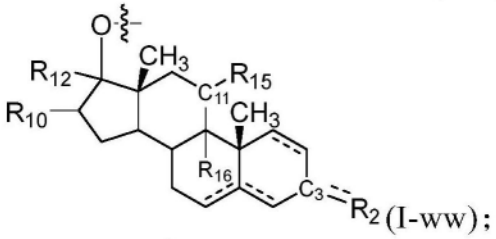


(I-uu),

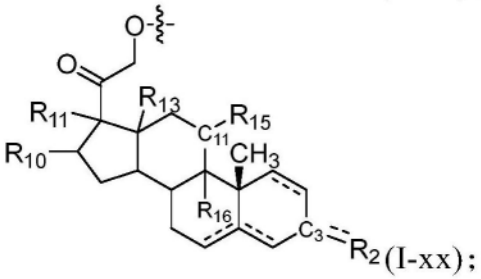
其中C_3与R_2、C_7与R_6和C_{12}与R_{14}之间的键是单键或双键;Rx表示OH、-$NHCH_2C$(=O)OH或-$NHCH_2CH_2SO_2OH$;R_2表示OH或=O;R_5表示H或OH;R_6表示H、=O或OH;R_{14}表示H、=O或OH;



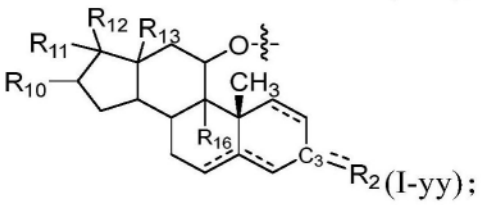
(I-vv);



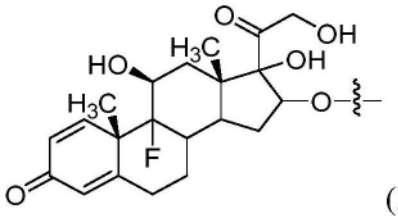
(I-ww);



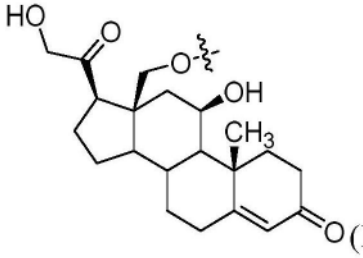
(I-xx);



(I-yy);

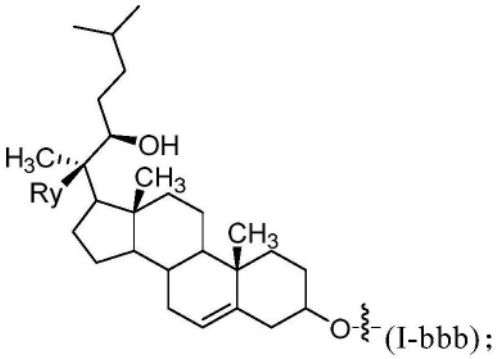


(I-zz);

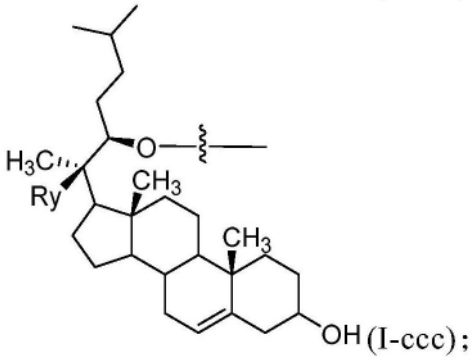


(I-aaa),

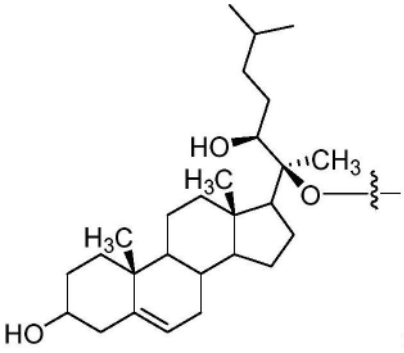
其中C_3与R_2和C_{11}与R_{15}之间的键是单键或双键;R_2表示OH或=O;R_{10}表示H或OH;R_{11}表示H、OH、-C(=O)CH_2OH、-C(=O)OH、-C(=O)CH_2OH或-C(=O)CH_3;R_{12}表示H、OH、-C(=O)CH_2OH、-C(=O)OH、-C(=O)CH_2OH或-C(=O)CH_3;R_{13}表示-CH_2OH或-CH_3;R_{15}表示H、OH或=O;R_{16}表示H或F;



(I-bbb);

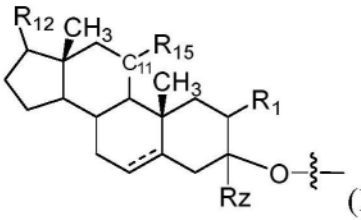


(I-ccc);

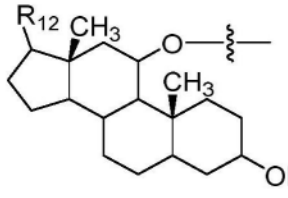


(I-ddd),

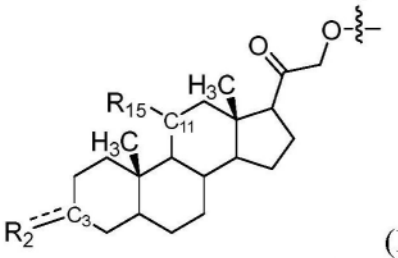
其中Ry表示H或OH;



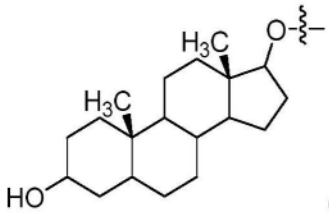
(I-eee)；



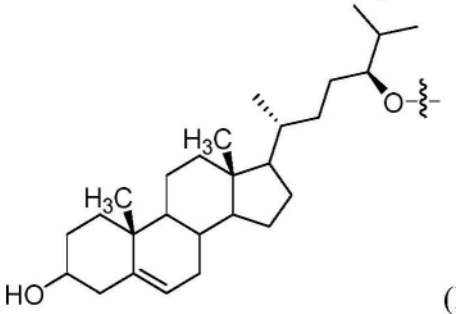
(I-fff)；



(I-ggg)；

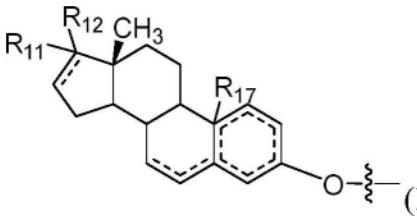


(I-hhh)；



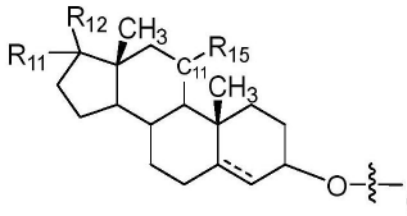
(I-iii)，

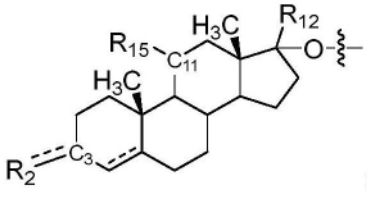
其中C_3与R_2和C_{11}与R_{15}之间的键是单键或双键；Rz表示H或-CH_3；R_1表示H或-OCH_2CH_3；R_2表示OH或＝O；R_{12}表示-OH、-C(＝O)CH_3、-C(＝O)CH_2OH或-CH(CH_3)(CH_2)$_2$CH(OH)CH(CH_3)$_2$；R_{15}表示H、-N(CH_3)$_2$或＝O；

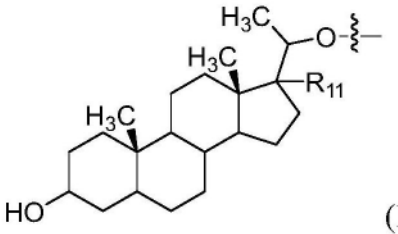


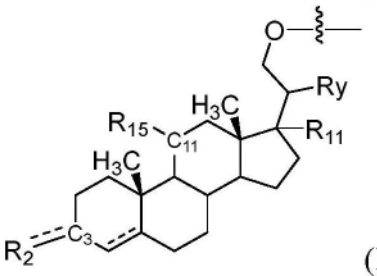
(I-jjj)，

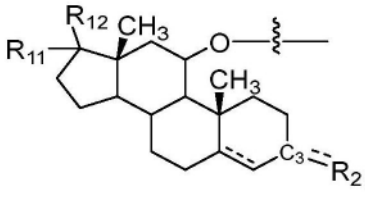
其中C_3与R_2之间的键是单键或双键；R_2表示OH或＝O；R_{11}表示H、-C(＝O)CH_3、-OC(＝O)(CH_2)$_4CH_3$或不存在；R_{12}表示H、-C(＝O)CH_3、-OC(＝O)(CH_2)$_4CH_3$或不存在；R_{17}表示CH_3或不存在；

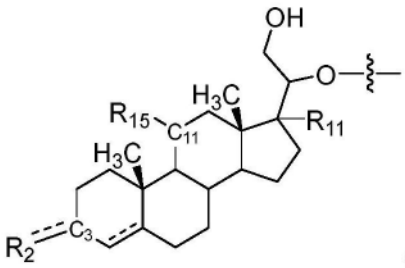

(I-kkk);


(I-lll);

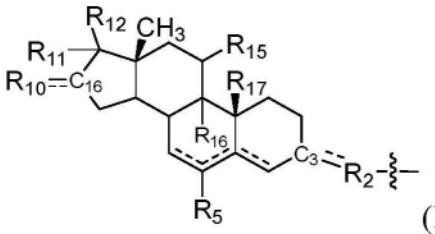

(I-mmm);


(I-nnn);

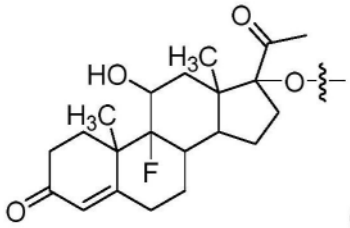

(I-ooo);


(I-ppp),

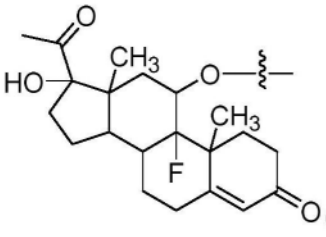
其中C_3与R_2和C_{11}与R_{15}之间的键是单键或双键;Ry表示OH或＝O;R_2表示OH或＝O;R_{11}表示H、OH、-CH(OH)CH_3、-C(＝O)CH_2OH、-C(＝O)CH_3或-CH(OH)CH_2OH;R_{12}表示H、OH、-CH(OH)CH_3、-C(＝O)CH_2OH、-C(＝O)CH_3或-CH(OH)CH_2OH;R_{15}表示H、＝O或OH;



(I-qqq);

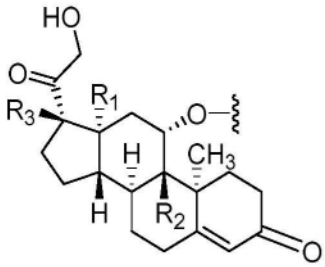


(I-rrr);

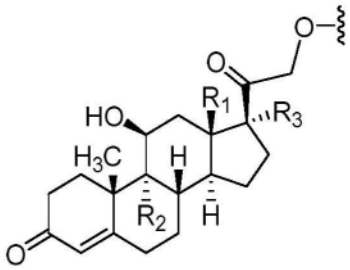


(I-sss),

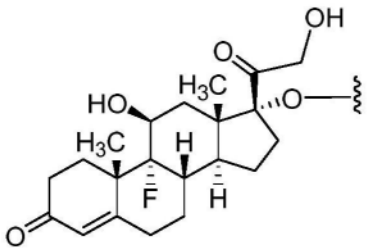
其中C_3与R_2和C_{16}与R_{10}之间的键是单键或双键;R_2表示OH或=O;R_5表示H、Cl或-CH_3;R_{10}表示H或=CH_2;R_{11}表示H、OH、-CH_3、-C(=O)CH_3、-C(=O)CH_2OC(=O)CH_3或-OC(=O)CH_3;R_{12}表示H、OH、-CH_3、-C(=O)CH_3、-C(=O)CH_2OC(=O)CH_3或-OC(=O)CH_3;R_{15}表示H或OH;R_{16}表示F或H;R_{17}表示H或-CH_3;或



(I--xxx),



(I--yyy),



(I--zzz),

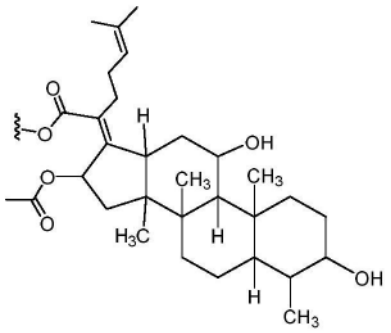
其中R_1为C(O)H或CH_3;R_2表示H或F;R_3表示H或OH。

[0172] 在另一个实施方案中,所述化合物具有式(A-VII)的结构:

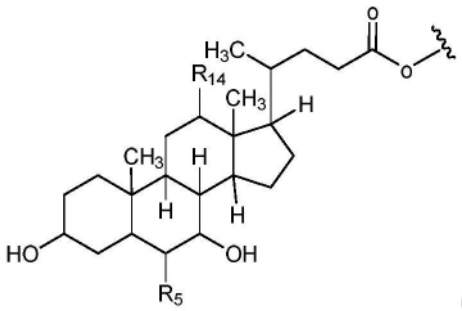
D1-C(O)-L-C(O)-D2 (A-VII),

或其药学上可接受的盐,其中D1-C(O)和D2-C(O)各自独立地是由类固醇形成的基团;L为-O-C(O)-O-(R^A)-O-C(O)-O-;且R^A选自C_{1-20}亚烷基、1至20个原子的直链或支链亚杂烷基、直链或支链C_{2-20}亚烯基、直链或支链C_{2-20}亚炔基、C_{5-10}亚芳基、3至10个原子的环系。D1-C(O)和D2-C(O)中的每一个可以独立地由例如夫西地酸、胆酸、鹅去氧胆酸、熊去氧胆酸

或奥贝胆酸形成。在式(A-VII)的药物二聚体中,D1-C(O)-和D2-C(O)-可以进一步例如由以下式(I-hh)、(I-ii)、(I-ttt)、(I-uuu)和(I-vvv)描述。

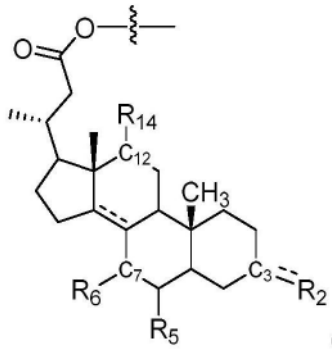


(I-hh)

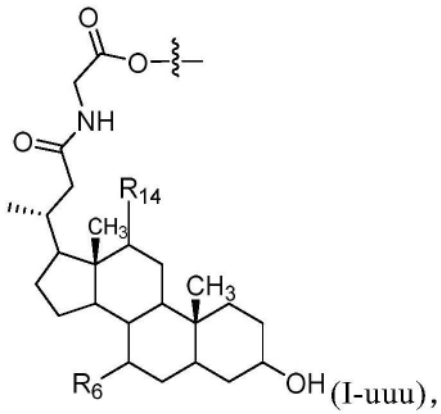


(I-ii),

其中R_5表示H或C_{1-6}烷基,R_{14}表示H或OH;

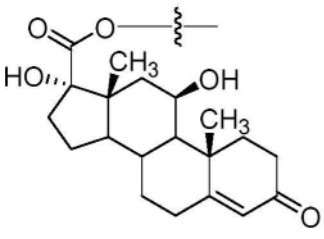


(I-ttt);



(I-uuu),

其中C_3与R_2、C_7与R_6和C_{12}与R_{14}之间的键是单键或双键;R_2表示OH或=O;R_5表示H或OH;R_6表示H、=O或OH;R_{14}表示H、=O或OH;



(I-vvv)。

[0173] 在一些实施方案中,本文提供的药物二聚体包括同二聚体和异二聚体。在一些实施方案中,药物二聚体包括类固醇,包括例如合成代谢类固醇、和雄激素类固醇、黄体酮类固醇、雌激素类固醇、癌症治疗类固醇、抗生素类固醇、糖皮质激素类固醇、温和类固醇、皮质类固醇、抗血管生成类固醇、降低眼内压(IOP)的类固醇、胆酸相关的胆汁酸类固醇、类固

醇代谢物、胆固醇衍生物、神经类固醇、信息素、黄体酮或其他类固醇。合成代谢类固醇的示例包括雄异噁唑、雄烯二醇、勃雄二醇、勃拉睾酮、氯司替勃、乙雌烯醇、甲酰勃龙、4-羟基-19-去甲睾酮、美雄醇、美替诺龙、甲雌三烯醇酮、诺龙、诺勃酮、羟甲睾酮、司腾勃龙和群勃龙。雄激素类固醇是，例如，勃地酮、氟甲睾酮、美雄诺龙、美睾酮、羟甲雄二烯酮、17-甲基睾酮、17-α-甲基睾酮3-环戊基烯醇醚、诺乙雄龙、甲诺酮、氧雄龙、羟甲睾酮、羟甲烯龙、普拉睾酮、stanlolone、司坦唑醇、睾酮、睾酮17-氯醛半缩醛、丙酸睾酮、庚酸睾酮硫甲睾酮脱氢表雄酮(DHEA)、雄烯二酮、雄烯二醇、雄甾酮、双氢睾酮(DHT)、雄甾烷醇酮及其衍生物。示例性黄体酮类固醇是炔诺酮、乙酸炔诺酮、孕二烯酮、左炔诺孕酮、烯丙雌醇、阿那孕酮、去氧孕烯、地美炔酮、地屈孕酮、炔孕酮、炔诺醇、双醋炔诺醇、依托孕烯、孕二烯酮、炔雌醇、卤孕酮、17-羟基-16-亚甲基-孕酮、17α-羟基孕酮、利奈孕酮、甲羟孕酮、美仑孕酮、炔诺酮、异炔诺酮、诺孕酮、孕诺酮、炔诺酮、诺孕酯、炔诺孕酮、左炔诺孕酮、诺孕烯酮、诺乙烯酮、喷他孕酮、MENT(7-甲基-19-睾酮)；诺孕曲明，和曲美石屈螺酮、替勃龙、甲地孕酮及其衍生物。雌激素类固醇的示例是雌激素、马萘雌酮(eguilenin)、马烯雌酮、17β-雌二醇、苯甲酸雌二醇、雌三醇、炔雌醇、美雌醇、莫克雌醇、双甲雌三醇、雌三醇环戊醚和炔雌醚。在癌症治疗中使用的类固醇是，例如，阿比特龙、醋酸环丙孕酮、度他雄胺、恩杂鲁胺、非那雄胺和盖乐泰酮(galeterone)。示例性的抗生素类固醇是夫西地酸。糖皮质激素包括，例如，甲羟松、阿氯米松、双丙酸阿氯米松、安西奈德、倍氯米松、二丙酸倍氯米松、倍他米松、苯甲酸倍他米松、戊酸倍他米松、布地奈德、环索奈德、氯倍他索、丁酸氯倍他索、丙酸氯倍他索、氯倍他松、氯可托龙、loprednol、氢化可的松、可的松、可的伐唑、地夫可特、地奈德、去羟米松、去氧皮质酮、脱氧米塞松、地塞米松、二氟拉松、双醋二氟拉松、二氟可龙、戊酸二氟可龙、二氟皮质酮、二氟泼尼酯、氟氯洛龙、氟氯奈德、氟氢缩松、氟米松、氟地塞米松、特戊酸氟地塞米松、氟尼缩松、氟尼缩松、氟轻松、氟轻松酮、醋酸氟轻松、氟可丁、氟可丁丁基、氟可龙、氟可的松、氟米龙、氟培龙、氟泼尼定、醋酸氟泼尼定、氟泼尼龙、氟替卡松、丙酸氟替卡松、福莫可他、哈西奈德、卤米松、氢化可的松、醋酸氢化可的松、醋丙氢化可的松、丁丙氢化可的松、丁酸氢化可的松、氯替泼诺、甲泼尼松、6a-甲泼尼龙、甲泼尼龙、醋酸甲泼尼龙、醋丙甲泼尼龙、莫米松、糠酸莫米松、糠酸莫米松一水合物、帕拉米松、泼尼卡酯、泼尼松龙、泼尼松、泼尼立定、利美索龙、替可的松、曲安西龙、曲安奈德和乌倍他索。示例性的温和类固醇是胆固醇、11-脱氧皮质醇、11-脱氧皮质酮、孕烯醇酮、胆酸、鹅去氧胆酸、熊去氧胆酸、奥贝胆酸、四氢可的松、四氢脱氧皮质醇、四氢皮质酮、5α-二氢皮质酮和5α-二氢孕酮。示例性的抗血管生成类固醇或降低眼内压(IOP)的类固醇是醋酸阿奈可他、阿奈可他、11-表皮质醇、17α-羟基孕酮、四氢皮质酮和四氢皮质醇。示例性的胆酸相关的胆汁酸类固醇是去氧胆酸、原胆酸、去氢胆酸、甘氨鹅去氧胆酸、甘胆酸、甘氨脱氧胆酸、猪去氧胆酸、石胆酸、α-多酚酸(α-muricholic acid)、β-多酚酸、γ-多酚酸、ω-多酚酸、牛磺鹅去氧胆酸、牛磺胆酸、牛磺去氧胆酸、牛磺石胆酸和牛磺熊去氧胆酸。示例性盐皮质激素类固醇是氟氢可的松和醛可的松。示例性的神经类固醇是阿法沙龙、阿法多龙、羟孕二酮、米那索龙、四氢脱氧皮质酮、别孕烷醇酮、孕烷醇酮、甘诺酮(ganoxolone)、3α-雄烷二醇、表孕甾烷醇酮、异孕烯醇酮和24(S)-羟基胆固醇。示例性的其他类固醇是氟孕酮、prebediolone、醋酸氯地孕酮、美屈孕酮和醋酸塞孕酮。示例性的信息素是雄甾二烯醇、雄甾二烯酮、雄烯醇、雄烯酮、雌烯醇、5-脱氢孕酮、6-脱氢-孕酮、别孕烷醇酮和己酸羟孕酮。示例性的类固醇代谢物是四氢曲安西龙、

可替尼克酸、11-脱氢皮质酮、11β-羟基孕烯醇酮、酮孕酮、17-羟基孕烯醇酮、17,21-二羟基孕烯醇酮、18-羟基皮质酮、脱氧可的松、21-羟基孕烯醇酮和孕酮。示例性的黄体酮是别孕烷-3α,20α-二醇、别孕烷-3β,20β-二醇、别孕烷-3β,21-二醇-11,20-二酮、别孕烷-3β,17α-二醇-20-酮、3,20-别孕烷二酮、3β,11β,17α,20β,21-五醇、别孕烷-3β,17α,20β,21-四醇、别孕烷-3α,11β,17α,21-四醇-20-酮、别孕烷-3β,11β,17α,21-四醇-20-酮、别孕烷-3β,17α,20β-三醇、别孕烷-3β,17α,21-三醇-11,20-二酮、别孕烷-3β,11β,21-三醇-20-酮、别孕烷-3β,17α,21-三醇-20-酮、别孕烷-3α-醇-20-酮、别孕烷-3β-醇-20-酮、孕烷二醇、3,20-孕烷二酮、4-孕烯-20,21-二醇-3,11-二酮、4-孕烯-11β,17α,20β,21-四醇-3-酮、4-孕烯-17α,20β,21-三醇-3,11-二酮、4-孕烯-17α,20β,21-三醇-3-酮和孕烯醇酮。

[0174] 可用于制备本公开的制品和药物贮库的药物二聚体可具有本文所述的式(A-I)-(LXXVIII)中的任一个。

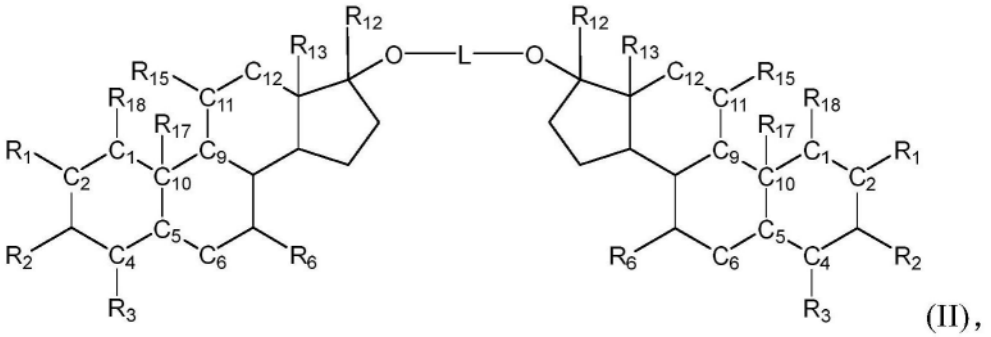
类固醇同二聚体

[0175] 在本文的一些实施方案中提供了式(I)的同二聚体(例如,由同二聚体形成的药物贮库或表面涂层):

D1-L-D2(A-VIII)

或其药学上可接受的盐,其中D1和D2是由相同的类固醇形成的基团。L可以经由一个或多个酯、碳酸盐、碳酸酯或酸酐键共价连接至D1和D2。由D1和D2上的官能团形成的酯、碳酸盐、碳酸酯或酸酐键可以选自,例如,羟基或羧基。例如,L可以包括基团-C(O)-(R^A)-C(O)-、-C(O)-OC(O)-(R^A)-C(O)O-C(O)-或-O-(R^A)-O-,其中R^A为多元醇的基团并且包含至少一个游离羟基,或者R^A选自C_{1-20}亚烷基、1至20个原子的直链或支链亚杂烷基、直链或支链C_{2-20}亚烯基、直链或支链C_{2-20}亚炔基、C_{5-10}亚芳基、3至10个原子的环系、-$(CH_2CH_2O)_qCH_2CH_2$-、-$(CH_2CH_2CH_2CH_2O)_rCH_2CH_2CH_2CH_2$-或-$(CH_2CH(CH_3)O)_sCH_2CH(CH_3)$-,且q、r和s为1至10的整数(例如,1至10、1至5或5至10)。所述同二聚体可以进一步由以下式(II)-(LXXVIII)之一描述。

[0176] 在一些实施方案中,所述类固醇是合成代谢类固醇,并且所述药物二聚体进一步由式(II)描述:

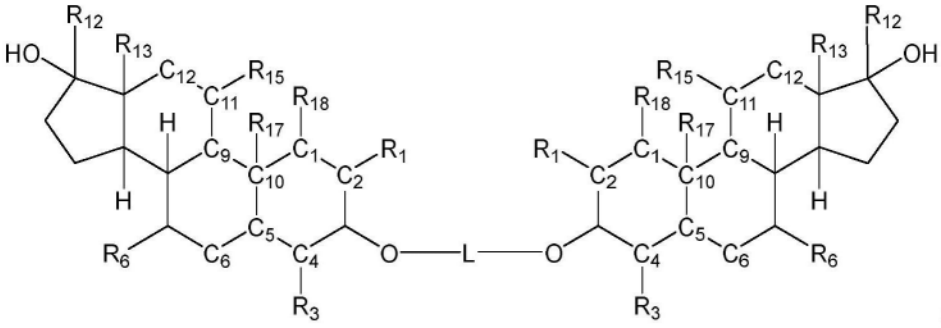


(II),

其中C_1与C_2、C_4与C_5、C_5与C_6、C_9与C_{10}和C_{11}与C_{12}之间的键是单键或双键;R_1表示H、CH_3或HC(O);R_2表示=O、OH或H;或者R_1和R_2与它们所连接的碳一起形成异噁唑;R_3表示H、卤素原子或OH;R_6表示H或CH_3;R_{12}表示H、CH_3或CH_3CH_2;R_{13}表示CH_3或CH_3CH_2;R_{15}表示H或OH;R_{17}表示H或CH_3;R_{18}表示H或CH_3;L为-C(O)O-(R^A)-OC(O)-、-C(O)-OC(O)-(R^A)-C(O)O-C(O)-或-C(O)-(R^B)-C(O)O-(R^A)-OC(O)-(R^B)-C(O)-;R^A选自C_{1-20}亚烷基、1至20个原子的直链或支链亚杂烷基、直链或支链C_{2-20}亚烯基、直链或支链C_{2-20}亚炔基、C_{5-10}亚芳基、3至10个原子的环系,或者

O-(R^A)-O为多元醇的基团并且包含至少一个游离羟基，或者O-(R^A)-O选自：-O(CH_2CH_2O)$_n$$CH_2CH_2O$-、-O($CH_2CH_2CH_2CH_2O$)$_m$$CH_2CH_2CH_2CH_2O$-或-O($CH_2CH(CH_3)O$)$_p$$CH_2CH(CH_3)O$-；n、m和p为1至10的整数；且每个$R^B$独立地选自$C_{1-20}$亚烷基、1至20个原子的直链或支链亚杂烷基、直链或支链C_{2-20}亚烯基、直链或支链C_{2-20}亚炔基、C_{5-10}亚芳基、3至10个原子的环系。式(II)的药物二聚体可以由选自雄异噁唑、雄烯二醇、勃雄二醇、勃拉睾酮、氯司替勃、乙雌烯醇、甲酰勃龙、4-羟基-19-去甲睾酮、美雄醇、美替诺龙、甲雌三烯醇酮、诺龙、诺勃酮、羟甲睾酮、司腾勃龙和群勃龙的合成代谢类固醇形成。

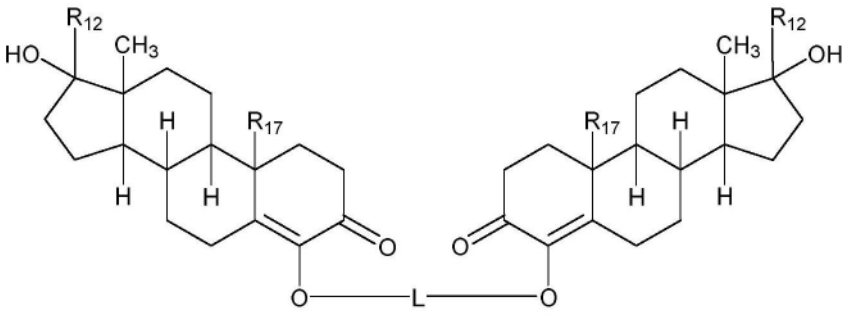
[0177] 在某些实施方案中，所述类固醇是合成代谢类固醇，并且所述药物二聚体进一步由式(III)描述：



(III)，

其中C_1与C_2、C_4与C_5、C_5与C_6、C_9与C_{10}和C_{11}与C_{12}之间的键是单键或双键；R_1表示H、CH_3或HC(O)；R_3表示H、卤素原子或OH；R_6表示H或CH_3；R_{12}表示H、CH_3或CH_3CH_2；R_{13}表示CH_3或CH_3CH_2；R_{15}表示H或OH；R_{17}表示H或CH_3；R_{18}表示H或CH_3；L为-C(O)O-(R^A)-OC(O)-、-C(O)-OC(O)-(R^A)-C(O)O-C(O)-或-C(O)-(R^B)-C(O)O-(R^A)-OC(O)-(R^B)-C(O)-；R^A选自C_{1-20}亚烷基、1至20个原子的直链或支链亚杂烷基、直链或支链C_{2-20}亚烯基、直链或支链C_{2-20}亚炔基、C_{5-10}亚芳基、3至10个原子的环系，或者O-(R^A)-O为多元醇的基团并且包含至少一个游离羟基，或者O-(R^A)-O选自：-O(CH_2CH_2O)$_n$$CH_2CH_2O$-、-O($CH_2CH_2CH_2CH_2O$)$_m$$CH_2CH_2CH_2CH_2O$-或-O($CH_2CH(CH_3)O$)$_p$$CH_2CH(CH_3)O$-；n、m和p为1至10的整数；且每个$R^B$独立地选自$C_{1-20}$亚烷基、1至20个原子的直链或支链亚杂烷基、直链或支链C_{2-20}亚烯基、直链或支链C_{2-20}亚炔基、C_{5-10}亚芳基、3至10个原子的环系。式(III)的药物二聚体可以由选自雄烯二醇、勃雄二醇、勃拉睾酮、氯司替勃、甲酰勃龙、4-羟基-19-去甲睾酮、美雄醇、美替诺龙、甲雌三烯醇酮、诺龙、诺勃酮、羟甲睾酮、司腾勃龙和群勃龙的合成代谢类固醇形成。

[0178] 在一些实施方案中，所述类固醇是合成代谢类固醇，并且所述药物二聚体进一步由式(IV)描述：

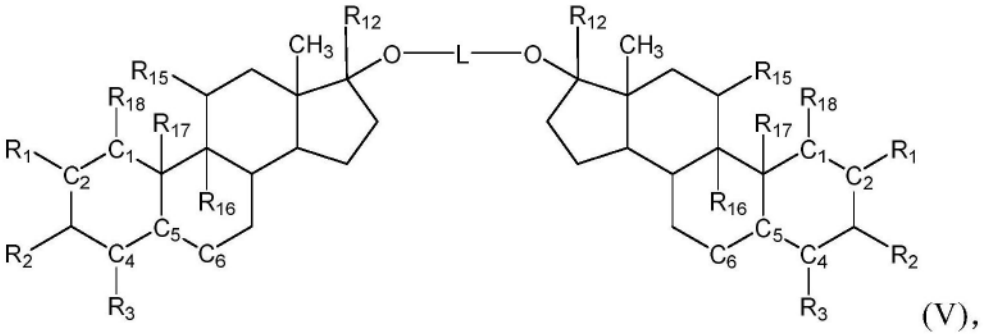


(IV)，

其中R_{12}表示H或CH_3；R_{17}表示H或CH_3；L为-C(O)O-(R^A)-OC(O)-、-C(O)-OC(O)-(R^A)-C(O)O-C(O)-或-C(O)-(R^B)-C(O)O-(R^A)-OC(O)-(R^B)-C(O)-；R^A选自C_{1-20}亚烷基、1至20个原子

的直链或支链亚杂烷基、直链或支链C_{2-20}亚烯基、直链或支链C_{2-20}亚炔基、C_{5-10}亚芳基、3至10个原子的环系，或者O-(R^A)-O为多元醇的基团并且包含至少一个游离羟基，或者O-(R^A)-O选自：-O(CH_2CH_2O)$_n$$CH_2CH_2O$-、-O($CH_2CH_2CH_2CH_2O$)$_m$$CH_2CH_2CH_2CH_2O$-或-O($CH_2CH(CH_3)O$)$_p$$CH_2CH(CH_3)O$-；n、m和p为1至10的整数；且每个$R^B$独立地选自$C_{1-20}$亚烷基、1至20个原子的直链或支链亚杂烷基、直链或支链C_{2-20}亚烯基、直链或支链C_{2-20}亚炔基、C_{5-10}亚芳基、3至10个原子的环系。式(IV)的药物二聚体可以由选自4-羟基-19-去甲睾酮或羟甲睾酮的合成代谢类固醇形成。

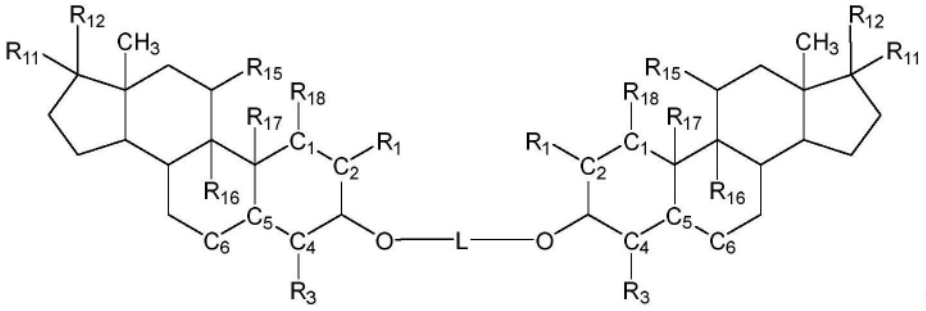
[0179] 在某些实施方案中，所述类固醇是雄激素类固醇，并且所述药物二聚体进一步由式(V)描述：



(V),

其中C_1与C_2、C_4与C_5和C_5与C_6之间的键是单键或双键；C_2为O、C或CH_2；R_1表示H、-CHOH或不存在；R_2表示=O或OH；或者R_1与R_2与它们所连接的碳一起形成吡唑；R_3表示H或OH；R_{12}表示H、CH_3、任选取代的亚炔基、C_{1-6}烷氧基或CH_3CH_2；R_{15}表示H或OH；R_{16}表示H或卤素原子；R_{17}表示H或CH_3；R_{18}表示H或CH_3；L为-C(O)O-(R^A)-OC(O)-、-C(O)-OC(O)-(R^A)-C(O)O-C(O)-或-C(O)-(R^B)-C(O)O-(R^A)-OC(O)-(R^B)-C(O)-；R^A选自C_{1-20}亚烷基、1至20个原子的直链或支链亚杂烷基、直链或支链C_{2-20}亚烯基、直链或支链C_{2-20}亚炔基、C_{5-10}亚芳基、3至10个原子的环系，或者O-(R^A)-O为多元醇的基团并且包含至少一个游离羟基，或者O-(R^A)-O选自：-O(CH_2CH_2O)$_n$$CH_2CH_2O$-、-O($CH_2CH_2CH_2CH_2O$)$_m$$CH_2CH_2CH_2CH_2O$-或-O($CH_2CH(CH_3)O$)$_p$$CH_2CH(CH_3)O$-；n、m和p为1至10的整数；且每个$R^B$独立地选自$C_{1-20}$亚烷基、1至20个原子的直链或支链亚杂烷基、直链或支链C_{2-20}亚烯基、直链或支链C_{2-20}亚炔基、C_{5-10}亚芳基、3至10个原子的环系。式(V)的药物二聚体可以由选自勃地酮、氟甲睾酮、美雄诺龙、美睾酮、羟甲雄二烯酮、17-甲基睾酮、17-α-甲基睾酮3-环戊基烯醇醚、诺乙雄龙、甲诺酮、氧雄龙、羟甲睾酮、羟甲烯龙、普拉睾酮、stanlolone、司坦唑醇、睾酮、庚酸睾酮硫甲睾酮脱氢表雄酮(DHEA)、雄烯二酮、雄烯二醇、雄甾酮和双氢睾酮(DHT)的雄激素类固醇形成。

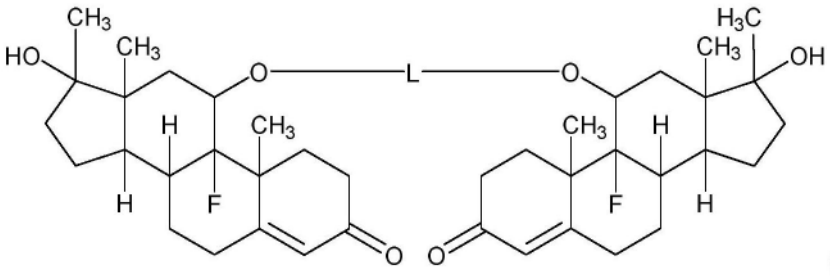
[0180] 在一些实施方案中，所述类固醇是雄激素类固醇，并且所述药物二聚体进一步由式(VI)描述：



(VI),

其中C_1与C_2、C_4与C_5和C_5与C_6之间的键是单键或双键;C_2为O、C或CH_2;R_1表示H、-CHOH或不存在;R_3表示H或OH;R_{11}表示H、OH、CH_3、任选取代的亚炔基、CH_3CH_2、=O、-OC(O)CH_2CH_3或不存在;R_{12}表示H、OH、CH_3、任选取代的亚炔基、CH_3CH_2、=O、-OC(O)CH_2CH_3或不存在;R_{15}表示H或OH;R_{16}表示H或卤素原子;R_{17}表示H或CH_3;R_{18}表示H或CH_3;L为-C(O)O-(R^A)-OC(O)-、-C(O)-OC(O)-(R^A)-C(O)O-C(O)-或-C(O)-(R^B)-C(O)O-(R^A)-OC(O)-(R^B)-C(O)-;R^A选自C_{1-20}亚烷基、1至20个原子的直链或支链亚杂烷基、直链或支链C_{2-20}亚烯基、直链或支链C_{2-20}亚炔基、C_{5-10}亚芳基、3至10个原子的环系,或者O-(R^A)-O为多元醇的基团并且包含至少一个游离羟基,或者O-(R^A)-O选自:-O(CH_2CH_2O)$_nCH_2CH_2O$-、-O($CH_2CH_2CH_2CH_2O$)$_mCH_2CH_2CH_2CH_2O$-或-O($CH_2CH(CH_3)O$)$_pCH_2CH(CH_3)O$-;n、m和p为1至10的整数;且每个R^B独立地选自C_{1-20}亚烷基、1至20个原子的直链或支链亚杂烷基、直链或支链C_{2-20}亚烯基、直链或支链C_{2-20}亚炔基、C_{5-10}亚芳基、3至10个原子的环系。式(VI)的药物二聚体可以由选自勃地酮、氟甲睾酮、美雄诺龙、美睾酮、羟甲雄二烯酮、17-甲基睾酮、诺乙雄龙、甲诺酮、氧雄龙、羟甲睾酮、羟甲烯龙、普拉睾酮、stanlolone、睾酮、丙酸睾酮、庚酸睾酮硫甲睾酮脱氢表雄酮(DHEA)、雄烯二酮、雄烯二醇、雄甾酮和双氢睾酮(DHT)的雄激素类固醇形成。

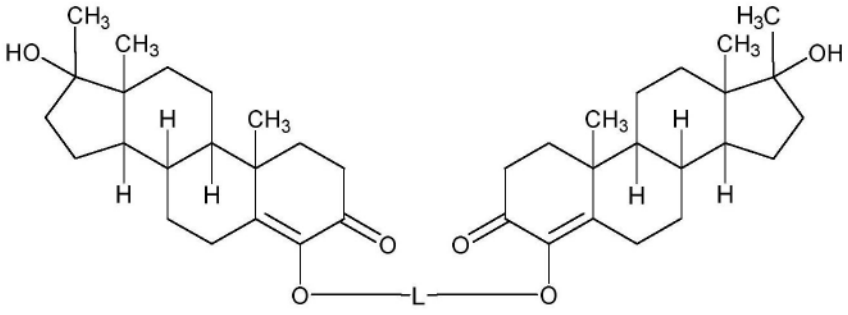
[0181] 在某些实施方案中,所述类固醇为雄激素类固醇,并且所述药物二聚体进一步由式(VII)描述:



(VII),

其中L为-C(O)O-(R^A)-OC(O)-、-C(O)-OC(O)-(R^A)-C(O)O-C(O)-或-C(O)-(R^B)-C(O)O-(R^A)-OC(O)-(R^B)-C(O)-;R^A选自C_{1-20}亚烷基、1至20个原子的直链或支链亚杂烷基、直链或支链C_{2-20}亚烯基、直链或支链C_{2-20}亚炔基、C_{5-10}亚芳基、3至10个原子的环系,或者O-(R^A)-O为多元醇的基团并且包含至少一个游离羟基,或者O-(R^A)-O选自:-O(CH_2CH_2O)$_nCH_2CH_2O$-、-O($CH_2CH_2CH_2CH_2O$)$_mCH_2CH_2CH_2CH_2O$-或-O($CH_2CH(CH_3)O$)$_pCH_2CH(CH_3)O$-;n、m和p为1至10的整数;且每个R^B独立地选自C_{1-20}亚烷基、1至20个原子的直链或支链亚杂烷基、直链或支链C_{2-20}亚烯基、直链或支链C_{2-20}亚炔基、C_{5-10}亚芳基、3至10个原子的环系。式(VII)的药物二聚体可以由雄激素类固醇氟甲睾酮形成。

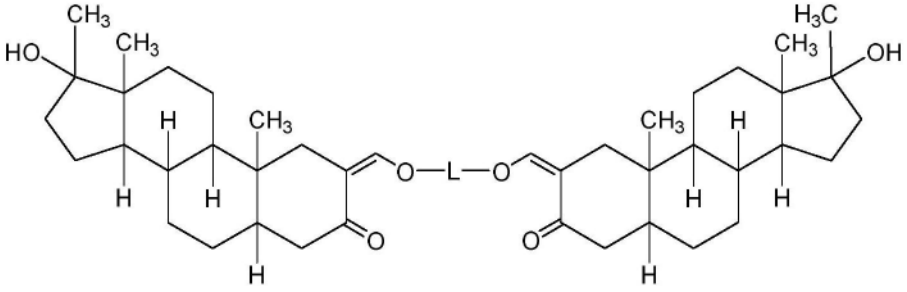
[0182] 在一些实施方案中,所述类固醇是雄激素类固醇,并且所述药物二聚体进一步由式(VIII)描述:



(VIII),

其中L为-C(O)O-(R^A)-OC(O)-、-C(O)-OC(O)-(R^A)-C(O)O-C(O)-或-C(O)-(R^B)-C(O)O-(R^A)-OC(O)-(R^B)-C(O)-；R^A选自C_{1-20}亚烷基、1至20个原子的直链或支链亚杂烷基、直链或支链C_{2-20}亚烯基、直链或支链C_{2-20}亚炔基、C_{5-10}亚芳基、3至10个原子的环系，或者O-(R^A)-O为多元醇的基团并且包含至少一个游离羟基，或者O-(R^A)-O选自：-O(CH_2CH_2O)$_n$$CH_2CH_2O$-、-O($CH_2CH_2CH_2CH_2O$)$_m$$CH_2CH_2CH_2CH_2O$-或-O($CH_2CH(CH_3)O$)$_p$$CH_2CH(CH_3)O$-；n、m和p为1至10的整数；且每个$R^B$独立地选自$C_{1-20}$亚烷基、1至20个原子的直链或支链亚杂烷基、直链或支链C_{2-20}亚烯基、直链或支链C_{2-20}亚炔基、C_{5-10}亚芳基、3至10个原子的环系。式(VIII)的药物二聚体可以由雄激素类固醇羟甲睾酮形成。

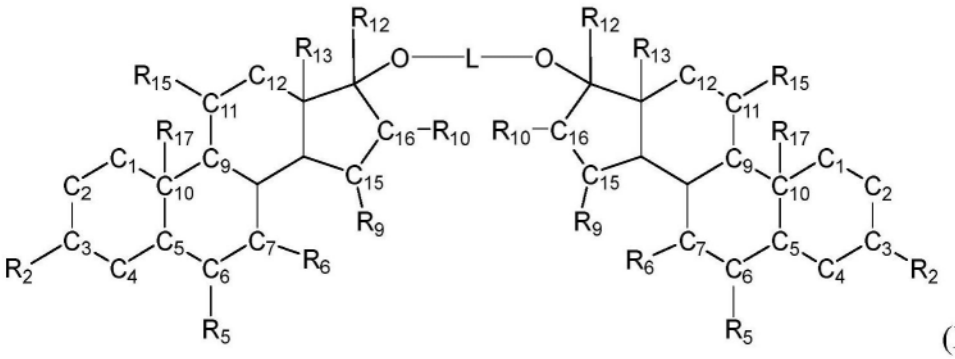
[0183] 在一些实施方案中，所述类固醇是雄激素类固醇，并且所述药物二聚体进一步由式(IX)描述：



(IX),

其中L为-C(O)O-(R^A)-OC(O)-、-C(O)-OC(O)-(R^A)-C(O)O-C(O)-或-C(O)-(R^B)-C(O)O-(R^A)-OC(O)-(R^B)-C(O)-；R^A选自C_{1-20}亚烷基、1至20个原子的直链或支链亚杂烷基、直链或支链C_{2-20}亚烯基、直链或支链C_{2-20}亚炔基、C_{5-10}亚芳基、3至10个原子的环系，或者O-(R^A)-O为多元醇的基团并且包含至少一个游离羟基，或者O-(R^A)-O选自：-O(CH_2CH_2O)$_n$$CH_2CH_2O$-、-O($CH_2CH_2CH_2CH_2O$)$_m$$CH_2CH_2CH_2CH_2O$-或-O($CH_2CH(CH_3)O$)$_p$$CH_2CH(CH_3)O$-；n、m和p为1至10的整数；且每个$R^B$独立地选自$C_{1-20}$亚烷基、1至20个原子的直链或支链亚杂烷基、直链或支链C_{2-20}亚烯基、直链或支链C_{2-20}亚炔基、C_{5-10}亚芳基、3至10个原子的环系。式(IX)的药物二聚体可以由雄激素类固醇羟甲烯龙形成。

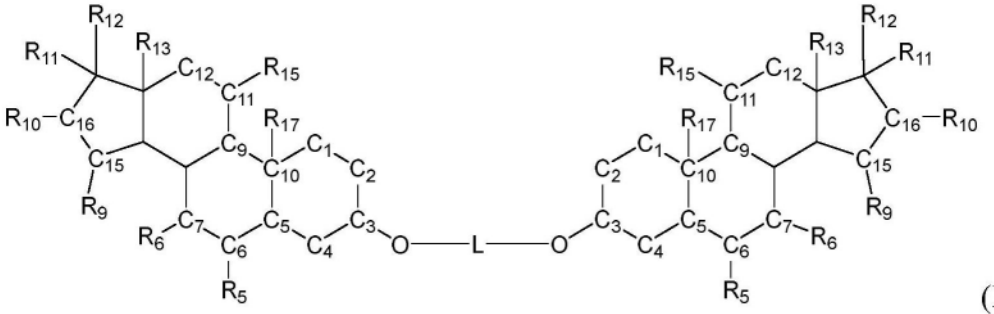
[0184] 在一些实施方案中，所述类固醇是黄体酮类固醇，并且所述药物二聚体进一步由式(X)描述：



(X),

其中C_1与C_{10}、C_2与C_3、C_3与C_4、C_4与C_5、C_5与C_6、C_6与C_7、C_5与C_{10}、C_9与C_{10}、C_{11}与C_{12}、C_{15}与C_{16}之间的键是单键或双键;R_2表示H、=O、OH、-NOH或C_{1-6}烷氧基;R_5表示H、CH_3或卤素原子;R_6表示H或CH_3;或者R_5和R_6与它们所连接的碳一起形成环丙烷;R_9为H;R_{10}为H或$=CH_2$;或者R_9和R_{10}与它们所连接的碳一起形成环丙烷;R_{12}表示H、任选取代的亚炔基、$-CH_2CH=CH_2$、CH_3、-C(O)CH_3或$-CH=CH_2$;R_{13}表示CH_3或CH_2CH_3;R_{15}表示H或$=CH_2$;R_{17}表示H、CH_3或不存在;L为-C(O)O-(R^A)-OC(O)-、-C(O)-OC(O)-(R^A)-C(O)O-C(O)-或-C(O)-(R^B)-C(O)O-(R^A)-OC(O)-(R^B)-C(O)-;R^A选自C_{1-20}亚烷基、1至20个原子的直链或支链亚杂烷基、直链或支链C_{2-20}亚烯基、直链或支链C_{2-20}亚炔基、C_{5-10}亚芳基、3至10个原子的环系,或者O-(R^A)-O为多元醇的基团并且包含至少一个游离羟基,或者O-(R^A)-O选自:$-O(CH_2CH_2O)_nCH_2CH_2O-$、$-O(CH_2CH_2CH_2CH_2O)_mCH_2CH_2CH_2CH_2O-$或$-O(CH_2CH(CH_3)O)_pCH_2CH(CH_3)O-$;n、m和p为1至10的整数;且每个$R^B$独立地选自$C_{1-20}$亚烷基、1至20个原子的直链或支链亚杂烷基、直链或支链C_{2-20}亚烯基、直链或支链C_{2-20}亚炔基、C_{5-10}亚芳基、3至10个原子的环系。式(X)的药物二聚体可以由选自炔诺酮、孕二烯酮、左炔诺孕酮、烯丙雌醇、阿那孕酮、去氧孕烯、地美炔酮、地屈孕酮、炔孕酮、炔诺醇、依托孕烯、孕二烯酮、炔雌醇、17-羟基-16-亚甲基-孕酮、17α-羟基孕酮、利奈孕酮、甲羟孕酮、美仑孕酮、炔诺酮、异炔诺酮、诺孕酮、孕诺酮、炔诺酮、炔诺孕酮、左炔诺孕酮、诺孕烯酮、喷他孕酮、7-甲基-19-睾酮(MENT)、诺孕曲明、替勃龙和甲地孕酮的黄体酮类固醇形成。

[0185] 在某些实施方案中,所述类固醇是黄体酮类固醇,并且所述药物二聚体进一步由式(XI)描述:

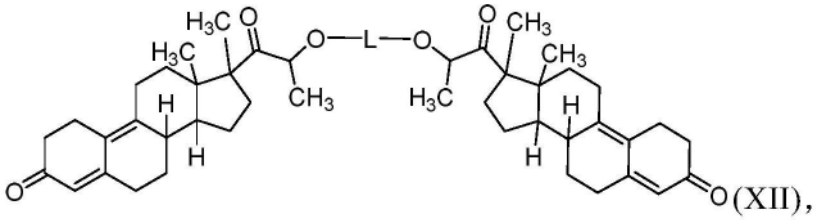


(XI),

其中C_1与C_{10}、C_2与C_3、C_4与C_5、C_6与C_7、C_5与C_{10}、C_9与C_{10}、C_{11}与C_{12}、C_{15}与C_{16}之间的键为单键或双键;R_5表示H、CH_3或卤素原子;R_6表示H或CH_3;或者R_5和R_6与它们所连接的碳一起形成环丙烷;R_9为H;R_{10}为H或$=CH_2$;或者R_9和R_{10}与它们所连接的碳一起形成环丙烷;R^{11}表示H、OH、任选取代的亚炔基、-C(O)CH_3、$-CH_2CH=CH_2$、卤素原子、$-CH=CH_2$、-OC(O)CH_3、CH_3、-C(O)C(OH)CH_3;R_{12}表示H、OH、任选取代的亚炔基、-C(O)CH_3、$-CH_2CH=CH_2$、卤素原子、$-CH=CH_2$、-OC(O)CH_3、CH_3、-C(O)C(OH)CH_3;或者R_{11}和R_{12}与它们所连接的碳一起形成内酯;R_{13}表示CH_3或

CH_2CH_3；R_{15}表示H或＝CH_2；R_{17}表示H、CH_3或不存在；L为-C(O)O-(R^A)-OC(O)-、-C(O)-OC(O)-(R^A)-C(O)O-C(O)-或-C(O)-(R^B)-C(O)O-(R^A)-OC(O)-(R^B)-C(O)-；R^A选自C_{1-20}亚烷基、1至20个原子的直链或支链亚杂烷基、直链或支链C_{2-20}亚烯基、直链或支链C_{2-20}亚炔基、C_{5-10}亚芳基、3至10个原子的环系，或者O-(R^A)-O为多元醇的基团并且包含至少一个游离羟基，或者O-(R^A)-O选自：-O(CH_2CH_2O)$_n$$CH_2CH_2O$-、-O($CH_2CH_2CH_2CH_2O$)$_m$$CH_2CH_2CH_2CH_2O$-或-O($CH_2CH(CH_3)O$)$_p$$CH_2CH(CH_3)O$-；n、m和p为1至10的整数；且每个$R^B$独立地选自$C_{1-20}$亚烷基、1至20个原子的直链或支链亚杂烷基、直链或支链C_{2-20}亚烯基、直链或支链C_{2-20}亚炔基、C_{5-10}亚芳基、3至10个原子的环系。式(XI)的药物二聚体可以由选自炔诺酮、乙酸炔诺酮、孕二烯酮、左炔诺孕酮、地美炔酮、地屈孕酮、炔孕酮、炔诺醇、依托孕烯、孕二烯酮、炔雌醇、卤孕酮、17-羟基-16-亚甲基-孕酮、17α-羟基孕酮、甲羟孕酮、美仑孕酮、炔诺酮、异炔诺酮、诺孕酮、孕诺酮、炔诺酮、诺孕酯、炔诺孕酮、左炔诺孕酮、诺孕烯酮、7-甲基-19-睾酮(MENT)、诺孕曲明、曲美石(trimigestone)、屈螺酮、替勃龙和甲地孕酮的黄体酮类固醇形成。

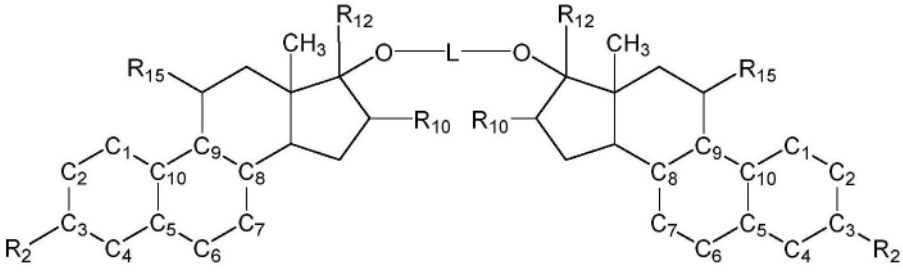
[0186] 在一些实施方案中，所述类固醇是黄体酮类固醇，并且所述药物二聚体进一步由式(XII)描述：



(XII),

其中L为-C(O)O-(R^A)-OC(O)-、-C(O)-OC(O)-(R^A)-C(O)O-C(O)-或-C(O)-(R^B)-C(O)O-(R^A)-OC(O)-(R^B)-C(O)-；R^A选自C_{1-20}亚烷基、1至20个原子的直链或支链亚杂烷基、直链或支链C_{2-20}亚烯基、直链或支链C_{2-20}亚炔基、C_{5-10}亚芳基、3至10个原子的环系，或者O-(R^A)-O为多元醇的基团并且包含至少一个游离羟基，或者O-(R^A)-O选自：-O(CH_2CH_2O)$_n$$CH_2CH_2O$-、-O($CH_2CH_2CH_2CH_2O$)$_m$$CH_2CH_2CH_2CH_2O$-或-O($CH_2CH(CH_3)O$)$_p$$CH_2CH(CH_3)O$-；n、m和p为1至10的整数；且每个$R^B$独立地选自$C_{1-20}$亚烷基、1至20个原子的直链或支链亚杂烷基、直链或支链C_{2-20}亚烯基、直链或支链C_{2-20}亚炔基、C_{5-10}亚芳基、3至10个原子的环系。式(XII)的药物二聚体可以由黄体酮类固醇曲美石形成。

[0187] 在一些实施方案中，所述类固醇是雌激素类固醇，并且所述药物二聚体进一步由式(XIII)描述：

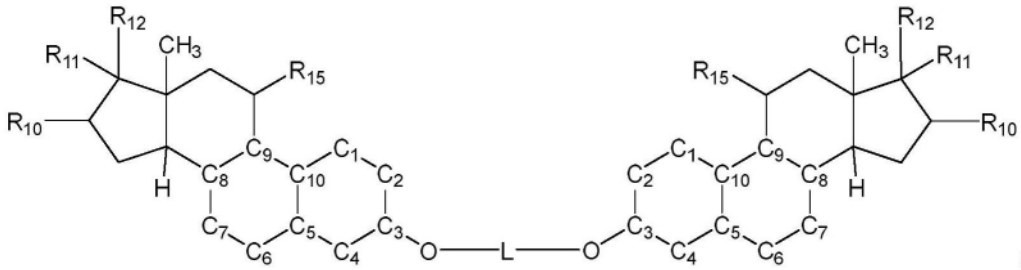


(XIII),

其中C_1与C_2、C_1与C_{10}、C_2与C_3、C_3与C_4、C_4与C_5、C_6与C_7、C_5与C_{10}、C_7与C_8和C_8与C_9之间的键是单键或双键；R_2表示OH、-OC(O)Ph或C_{1-6}烷氧基；R_{10}表示H或OH；R_{12}表示H、任选取代的亚炔基；R_{15}表示H或C_{1-6}烷氧基；L为-C(O)O-(R^A)-OC(O)-、-C(O)-OC(O)-(R^A)-C(O)O-C(O)-或-C(O)-(R^B)-C(O)O-(R^A)-OC(O)-(R^B)-C(O)-；R^A选自C_{1-20}亚烷基、1至20个原子的直链或支链

亚杂烷基、直链或支链C_{2-20}亚烯基、直链或支链C_{2-20}亚炔基、C_{5-10}亚芳基、3至10个原子的环系，或者O-(R^A)-O为多元醇的基团并且包含至少一个游离羟基，或者O-(R^A)-O选自：-O(CH_2CH_2O)$_n$$CH_2CH_2O$-、-O($CH_2CH_2CH_2CH_2O$)$_m$$CH_2CH_2CH_2CH_2O$-或-O($CH_2CH(CH_3)O$)$_p$$CH_2CH(CH_3)O$-；n、m和p为1至10的整数；且每个$R^B$独立地选自$C_{1-20}$亚烷基、1至20个原子的直链或支链亚杂烷基、直链或支链C_{2-20}亚烯基、直链或支链C_{2-20}亚炔基、C_{5-10}亚芳基、3至10个原子的环系。式(XIII)的药物二聚体可以由选自雌激素、马萘雌酮(eguilenin)、马烯雌酮、17β-雌二醇、苯甲酸雌二醇、雌三醇、炔雌醇、美雌醇、莫克雌醇、双甲雌三醇、雌三醇环戊醚和炔雌醚的雌激素类固醇形成。

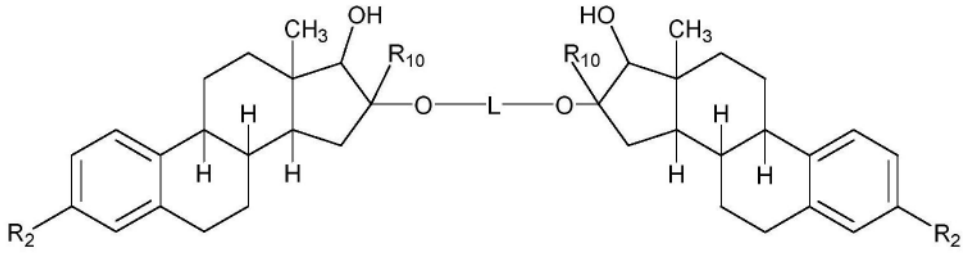
[0188] 在一些实施方案中，所述类固醇是雌激素类固醇，并且所述药物二聚体进一步由式(XIV)描述：



(XIV),

其中C_1与C_2、C_1与C_{10}、C_2与C_3、C_3与C_4、C_4与C_5、C_6与C_7、C_5与C_{10}、C_7与C_8和C_8与C_9之间的键是单键或双键；R_{10}表示H或OH；R_{11}表示H、OH、任选取代的亚炔基、=O或不存在；R_{12}表示H、OH、任选取代的亚炔基、=O或不存在；R_{15}表示H或C_{1-6}烷氧基；L为-C(O)O-(R^A)-OC(O)-、-C(O)-OC(O)-(R^A)-C(O)O-C(O)-或-C(O)-(R^B)-C(O)O-(R^A)-OC(O)-(R^B)-C(O)-；R^A选自C_{1-20}亚烷基、1至20个原子的直链或支链亚杂烷基、直链或支链C_{2-20}亚烯基、直链或支链C_{2-20}亚炔基、C_{5-10}亚芳基、3至10个原子的环系，或者O-(R^A)-O为多元醇的基团并且包含至少一个游离羟基，或者O-(R^A)-O选自：-O(CH_2CH_2O)$_n$$CH_2CH_2O$-、-O($CH_2CH_2CH_2CH_2O$)$_m$$CH_2CH_2CH_2CH_2O$-或-O($CH_2CH(CH_3)O$)$_p$$CH_2CH(CH_3)O$-；n、m和p为1至10的整数；且每个$R^B$独立地选自$C_{1-20}$亚烷基、1至20个原子的直链或支链亚杂烷基、直链或支链C_{2-20}亚烯基、直链或支链C_{2-20}亚炔基、C_{5-10}亚芳基、3至10个原子的环系。式(XIV)的药物二聚体可以由选自雌激素、马萘雌酮(eguilenin)、马烯雌酮、17β-雌二醇、雌三醇、炔雌醇和莫克雌醇的雌激素类固醇形成。

[0189] 在一些实施方案中，所述类固醇是雌激素类固醇，并且所述药物二聚体进一步由式(XV)描述：

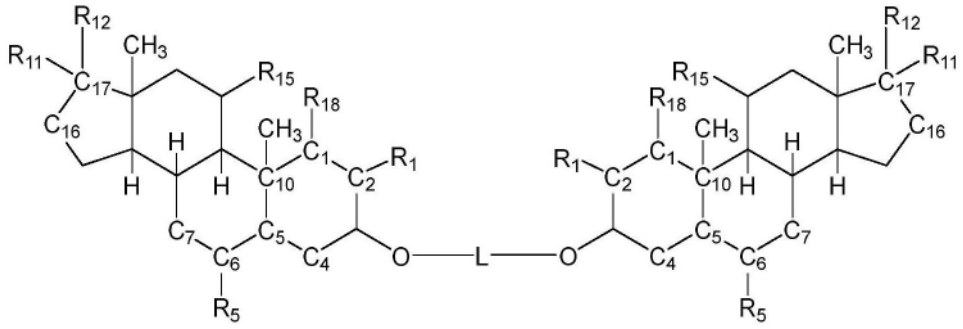


(XV),

其中R_2表示OH或C_{1-6}烷氧基；R_{10}表示H或CH_3；L为-C(O)O-(R^A)-OC(O)-、-C(O)-OC(O)-(R^A)-C(O)O-C(O)-或-C(O)-(R^B)-C(O)O-(R^A)-OC(O)-(R^B)-C(O)-；R^A选自C_{1-20}亚烷基、1至20个原子的直链或支链亚杂烷基、直链或支链C_{2-20}亚烯基、直链或支链C_{2-20}亚炔基、C_{5-10}亚芳基、3至10个原子的环系，或者O-(R^A)-O为多元醇的基团并且包含至少一个游离羟基，

或者O-(R^A)-O选自：-O(CH2CH2O)nCH2CH2O-、-O(CH2CH2CH2CH2O)mCH2CH2CH2CH2O-或-O(CH2CH(CH3)O)pCH2CH(CH3)O-；n、m和p为1至10的整数；且每个R^B独立地选自C1-20亚烷基、1至20个原子的直链或支链亚杂烷基、直链或支链C2-20亚烯基、直链或支链C2-20亚炔基、C5-10亚芳基、3至10个原子的环系。式(XV)的药物二聚体可以由选自雌三醇、双甲雌三醇和雌三醇环戊醚的雌激素类固醇形成。

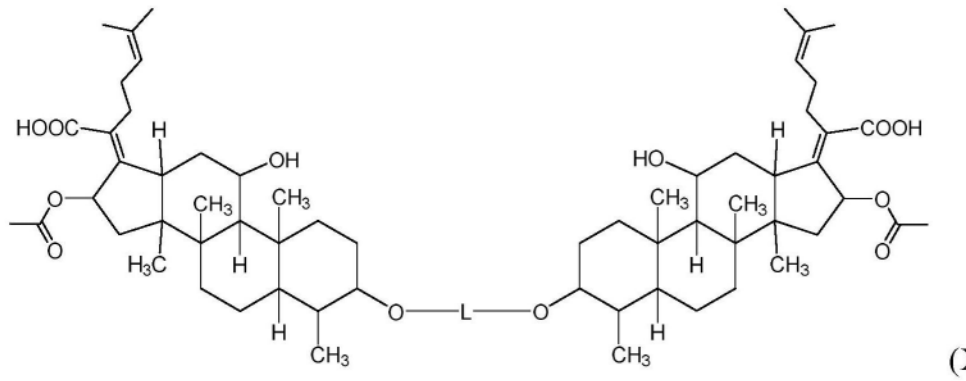
[0190] 在特定实施方案中，所述类固醇是癌症治疗类固醇，并且所述药物二聚体进一步由式(XVI)描述：



(XVI),

其中C1与C2、C4与C5、C5与C6、C6与C7和C16与C17之间的键是单键或双键；C4为NH、CH或CH2；R1表示H；R5表示H或卤素原子；R11表示H、任选取代的杂芳基、-C(O)C1-6烷基、-C(O)OC1-6烷基或-C(O)NHR，其中R为任选取代的烷基或芳基；R12表示H、任选取代的杂芳基、-C(O)C1-6烷基、-C(O)OC1-6烷基或-C(O)NHR，其中R为任选取代的烷基或芳基；R18表示H；或者R1与R18与它们所连接的碳一起形成环丙烷；L为-C(O)O-(R^A)-OC(O)-、-C(O)-OC(O)-(R^A)-C(O)O-C(O)-或-C(O)-(R^B)-C(O)O-(R^A)-OC(O)-(R^B)-C(O)-；R^A选自C1-20亚烷基、1至20个原子的直链或支链亚杂烷基、直链或支链C2-20亚烯基、直链或支链C2-20亚炔基、C5-10亚芳基、3至10个原子的环系，或者O-(R^A)-O为多元醇的基团并且包含至少一个游离羟基，或者O-(R^A)-O选自：-O(CH2CH2O)nCH2CH2O-、-O(CH2CH2CH2CH2O)mCH2CH2CH2CH2O-或-O(CH2CH(CH3)O)pCH2CH(CH3)O-；n、m和p为1至10的整数；且每个R^B独立地选自C1-20亚烷基、1至20个原子的直链或支链亚杂烷基、直链或支链C2-20亚烯基、直链或支链C2-20亚炔基、C5-10亚芳基、3至10个原子的环系。式(XVI)的药物二聚体可以由选自阿比特龙、醋酸环丙孕酮、度他雄胺、非那雄胺和盖乐泰酮的癌症治疗类固醇形成。

[0191] 在一些实施方案中，所述类固醇是抗生素类固醇，并且所述药物二聚体进一步由式(XVII)描述：

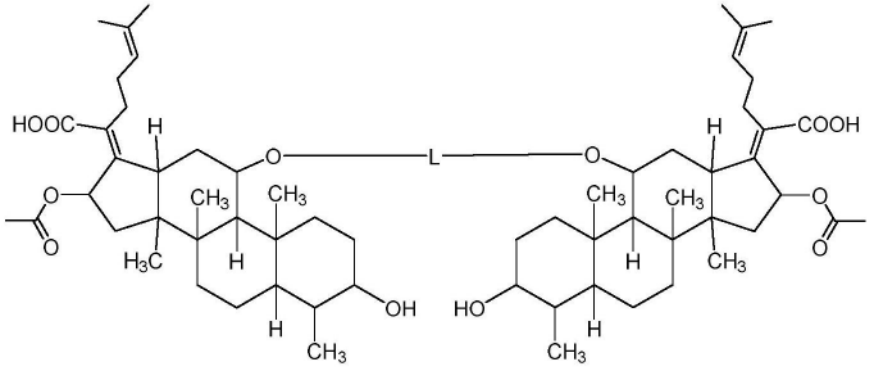


(XVII),

其中L为-C(O)O-(R^A)-OC(O)-、-C(O)-OC(O)-(R^A)-C(O)O-C(O)-或-C(O)-(R^B)-C

(O)O-(R^A)-OC(O)-(R^B)-C(O)-；R^A选自C_{1-20}亚烷基、1至20个原子的直链或支链亚杂烷基、直链或支链C_{2-20}亚烯基、直链或支链C_{2-20}亚炔基、C_{5-10}亚芳基、3至10个原子的环系，或者O-(R^A)-O为多元醇的基团并且包含至少一个游离羟基，或者O-(R^A)-O选自：-O$(CH_2CH_2O)_nCH_2CH_2O$-、-O$(CH_2CH_2CH_2CH_2O)_mCH_2CH_2CH_2CH_2O$-或-O$(CH_2CH(CH_3)O)_pCH_2CH(CH_3)O$-；n、m和p为1至10的整数；且每个$R^B$独立地选自$C_{1-20}$亚烷基、1至20个原子的直链或支链亚杂烷基、直链或支链C_{2-20}亚烯基、直链或支链C_{2-20}亚炔基、C_{5-10}亚芳基、3至10个原子的环系。式(XVII)的药物二聚体可以由类固醇抗生素夫西地酸形成。

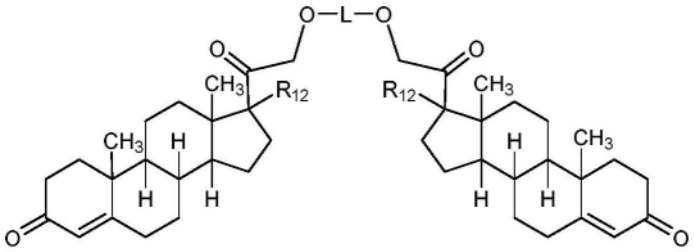
[0192] 在一些实施方案中，所述类固醇是抗生素类固醇，并且所述药物二聚体进一步由式(XVIII)描述：



(XVIII),

其中L为-C(O)O-(R^A)-OC(O)-、-C(O)-OC(O)-(R^A)-C(O)O-C(O)-或-C(O)-(R^B)-C(O)O-(R^A)-OC(O)-(R^B)-C(O)-；R^A选自C_{1-20}亚烷基、1至20个原子的直链或支链亚杂烷基、直链或支链C_{2-20}亚烯基、直链或支链C_{2-20}亚炔基、C_{5-10}亚芳基、3至10个原子的环系，或者O-(R^A)-O为多元醇的基团并且包含至少一个游离羟基，或者O-(R^A)-O选自：-O$(CH_2CH_2O)_nCH_2CH_2O$-、-O$(CH_2CH_2CH_2CH_2O)_mCH_2CH_2CH_2CH_2O$-或-O$(CH_2CH(CH_3)O)_pCH_2CH(CH_3)O$-；n、m和p为1至10的整数；且每个$R^B$独立地选自$C_{1-20}$亚烷基、1至20个原子的直链或支链亚杂烷基、直链或支链C_{2-20}亚烯基、直链或支链C_{2-20}亚炔基、C_{5-10}亚芳基、3至10个原子的环系。式(XVIII)的药物二聚体可以由类固醇抗生素夫西地酸形成。

[0193] 在一些实施方案中，所述类固醇是温和类固醇，并且所述药物二聚体进一步由式(XIX)描述：

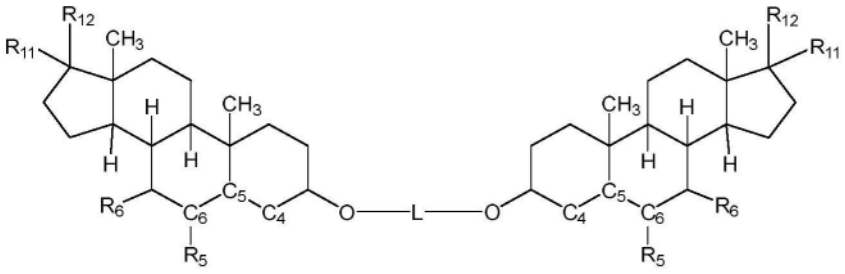


(XIX),

其中R_{12}为H或OH；L为-C(O)O-(R^A)-OC(O)-、-C(O)-OC(O)-(R^A)-C(O)O-C(O)-或-C(O)-(R^B)-C(O)O-(R^A)-OC(O)-(R^B)-C(O)-；R^A选自C_{1-20}亚烷基、1至20个原子的直链或支链亚杂烷基、直链或支链C_{2-20}亚烯基、直链或支链C_{2-20}亚炔基、C_{5-10}亚芳基、3至10个原子的环系，或者O-(R^A)-O为多元醇的基团并且包含至少一个游离羟基，或者O-(R^A)-O选自：-O$(CH_2CH_2O)_nCH_2CH_2O$-、-O$(CH_2CH_2CH_2CH_2O)_mCH_2CH_2CH_2CH_2O$-或-O$(CH_2CH(CH_3)O)_pCH_2CH(CH_3)O$-；n、m和p为1至10的整数；且每个$R^B$独立地选自$C_{1-20}$亚烷基、1至20个原子的直链或支链亚杂烷

基、直链或支链C_{2-20}亚烯基、直链或支链C_{2-20}亚炔基、C_{5-10}亚芳基、3至10个原子的环系。式(XIX)的药物二聚体可以由选自11-脱氧皮质醇和11-脱氧皮质酮的温和类固醇形成。

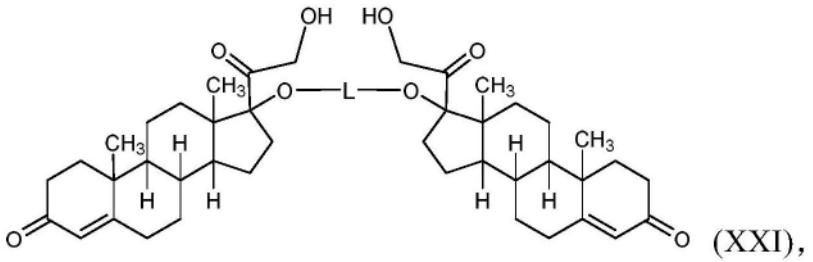
[0194] 在一些实施方案中，所述类固醇是温和类固醇，并且所述药物二聚体进一步由式(XX)描述：



(XX)，

其中C_4与C_5和C_5与C_6之间的键是单键或双键；R_5表示H或C_{1-6}烷基；R_6表示H或OH；R_{11}表示H、OH、-C(O)C_{1-6}烷基、-C(O)CH_2OH或-CH(CH_3)CH_2CH_2C(O)OH；R_{12}表示H、OH、-C(O)C_{1-6}烷基、-C(O)CH_2OH或-CH(CH_3)CH_2CH_2C(O)OH；L为-C(O)O-(R^A)-OC(O)-、-C(O)-OC(O)-(R^A)-C(O)O-C(O)-或-C(O)-(R^B)-C(O)O-(R^A)-OC(O)-(R^B)-C(O)-；R^A选自C_{1-20}亚烷基、1至20个原子的直链或支链亚杂烷基、直链或支链C_{2-20}亚烯基、直链或支链C_{2-20}亚炔基、C_{5-10}亚芳基、3至10个原子的环系，或者O-(R^A)-O为多元醇的基团并且包含至少一个游离羟基，或者O-(R^A)-O选自：-O(CH_2CH_2O)$_n$$CH_2CH_2O$-、-O($CH_2CH_2CH_2CH_2O$)$_m$$CH_2CH_2CH_2CH_2O$-或-O($CH_2CH$($CH_3$)O)$_p$$CH_2CH$($CH_3$)O-；n、m和p为1至10的整数；且每个$R^B$独立地选自$C_{1-20}$亚烷基、1至20个原子的直链或支链亚杂烷基、直链或支链C_{2-20}亚烯基、直链或支链C_{2-20}亚炔基、C_{5-10}亚芳基、3至10个原子的环系。式(XX)的药物二聚体可以由选自胆固醇、11-脱氧皮质醇、11-脱氧皮质酮、孕烯醇酮、胆酸、鹅去氧胆酸、熊去氧胆酸和奥贝胆酸的温和类固醇形成。

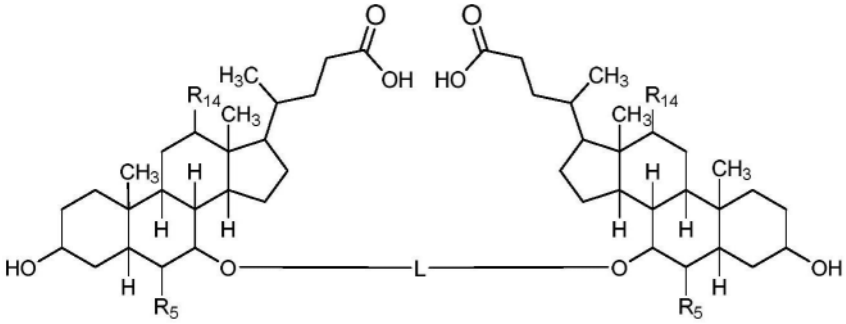
[0195] 在一些实施方案中，所述类固醇是温和类固醇，并且所述药物二聚体进一步由式(XXI)描述：



(XXI)，

其中L为-C(O)O-(R^A)-OC(O)-、-C(O)-OC(O)-(R^A)-C(O)O-C(O)-或-C(O)-(R^B)-C(O)O-(R^A)-OC(O)-(R^B)-C(O)-；R^A选自C_{1-20}亚烷基、1至20个原子的直链或支链亚杂烷基、直链或支链C_{2-20}亚烯基、直链或支链C_{2-20}亚炔基、C_{5-10}亚芳基、3至10个原子的环系，或者O-(R^A)-O为多元醇的基团并且包含至少一个游离羟基，或者O-(R^A)-O选自：-O(CH_2CH_2O)$_n$$CH_2CH_2O$-、-O($CH_2CH_2CH_2CH_2O$)$_m$$CH_2CH_2CH_2CH_2O$-或-O($CH_2CH$($CH_3$)O)$_p$$CH_2CH$($CH_3$)O-；n、m和p为1至10的整数；且每个$R^B$独立地选自$C_{1-20}$亚烷基、1至20个原子的直链或支链亚杂烷基、直链或支链C_{2-20}亚烯基、直链或支链C_{2-20}亚炔基、C_{5-10}亚芳基、3至10个原子的环系。式(XXI)的药物二聚体可以由包括11-脱氧皮质醇在内的温和类固醇形成。

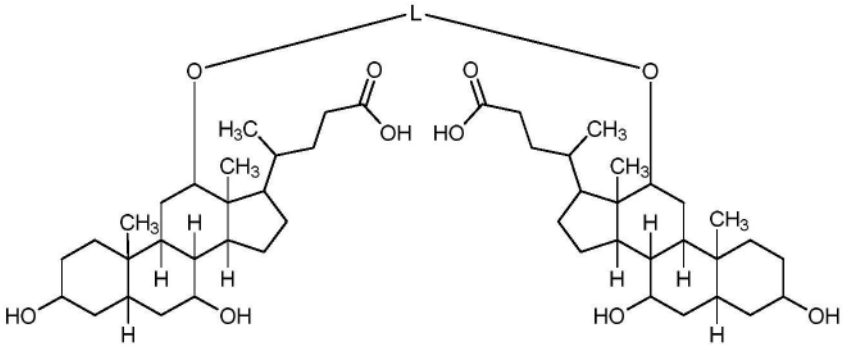
[0196] 在一些实施方案中，所述类固醇是温和类固醇，并且所述药物二聚体进一步由式(XXII)描述：



(XXII),

其中R_5表示H或CH_2CH_3;R_{14}表示H或OH;L为-C(O)O-(R^A)-OC(O)-、-C(O)-OC(O)-(R^A)-C(O)O-C(O)-或-C(O)-(R^B)-C(O)O-(R^A)-OC(O)-(R^B)-C(O)-;R^A选自C_{1-20}亚烷基、1至20个原子的直链或支链亚杂烷基、直链或支链C_{2-20}亚烯基、直链或支链C_{2-20}亚炔基、C_{5-10}亚芳基、3至10个原子的环系,或者O-(R^A)-O为多元醇的基团并且包含至少一个游离羟基,或者O-(R^A)-O选自:-O(CH_2CH_2O)$_n$$CH_2CH_2O$-、-O($CH_2CH_2CH_2CH_2O$)$_m$$CH_2CH_2CH_2CH_2O$-或-O($CH_2CH(CH_3)O$)$_p$$CH_2CH(CH_3)O$-;n、m和p为1至10的整数;且每个$R^B$独立地选自$C_{1-20}$亚烷基、1至20个原子的直链或支链亚杂烷基、直链或支链C_{2-20}亚烯基、直链或支链C_{2-20}亚炔基、C_{5-10}亚芳基、3至10个原子的环系。式(XXII)的药物二聚体可以由选自胆酸、鹅去氧胆酸、熊去氧胆酸和奥贝胆酸的温和类固醇形成。

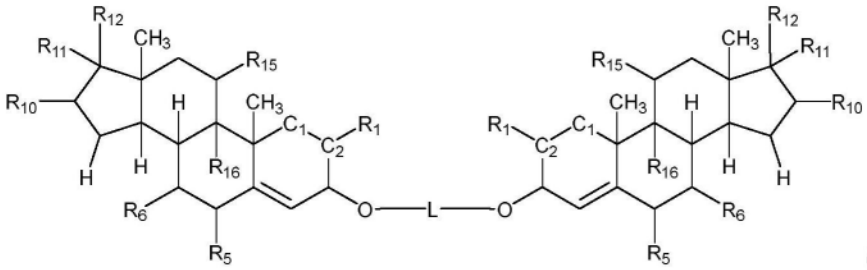
[0197] 在一些实施方案中,所述类固醇是温和类固醇,并且所述药物二聚体进一步由式(XXIII)描述:



(XXIII),

其中L为-C(O)O-(R^A)-OC(O)-、-C(O)-OC(O)-(R^A)-C(O)O-C(O)-或-C(O)-(R^B)-C(O)O-(R^A)-OC(O)-(R^B)-C(O)-;R^A选自C_{1-20}亚烷基、1至20个原子的直链或支链亚杂烷基、直链或支链C_{2-20}亚烯基、直链或支链C_{2-20}亚炔基、C_{5-10}亚芳基、3至10个原子的环系,或者O-(R^A)-O为多元醇的基团并且包含至少一个游离羟基,或者O-(R^A)-O选自:-O(CH_2CH_2O)$_n$$CH_2CH_2O$-、-O($CH_2CH_2CH_2CH_2O$)$_m$$CH_2CH_2CH_2CH_2O$-或-O($CH_2CH(CH_3)O$)$_p$$CH_2CH(CH_3)O$-;n、m和p为1至10的整数;且每个$R^B$独立地选自$C_{1-20}$亚烷基、1至20个原子的直链或支链亚杂烷基、直链或支链C_{2-20}亚烯基、直链或支链C_{2-20}亚炔基、C_{5-10}亚芳基、3至10个原子的环系。式(XXIII)的药物二聚体可以由温和类固醇胆酸形成。

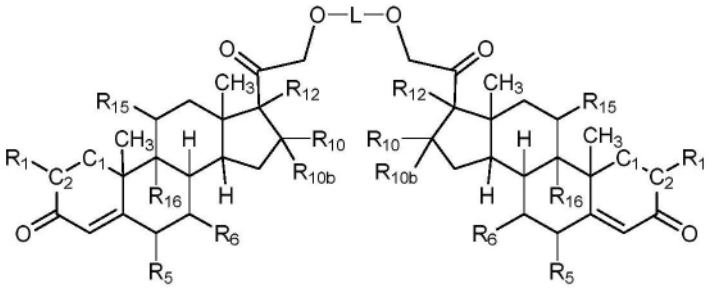
[0198] 在一些实施方案中,所述类固醇是糖皮质激素类固醇,并且所述药物二聚体进一步由式(XXIV)描述:



(XXIV),

其中C_1与C_2之间的键是单键或双键;R_1表示H或卤素原子;R_5表示H、C_{1-6}烷基或卤素原子;R_6表示H或卤素原子;R_{10}表示H、C_{1-6}烷基、OH或=CH_2;R_{11}表示H、OH、C_{1-6}烷基、任选取代的-C(O)C_{1-6}烷基、-C(O)CH_2OC(O)C_{1-6}烷基、任选取代的-OC(O)C_{1-6}烷基、-OC(O)Ph、-OC(O)杂环基、-CH_2C(O)CH_2OH、-C(O)C(O)OH、-C(O)C(O)OC_{1-6}烷基、-C(O)SCH_2F或-OC(O)OC_{1-6}烷基;或者R_{10}和R_{11}与它们所连接的碳一起形成任选取代的环状缩醛或任选取代的杂环基;R_{12}表示H、OH、C_{1-6}烷基、任选取代的-C(O)C_{1-6}烷基、-C(O)CH_2OC(O)C_{1-6}烷基、任选取代的-OC(O)C_{1-6}烷基、-OC(O)Ph、-OC(O)杂环基、-CH_2C(O)CH_2OH、-C(O)C(O)OH、-C(O)C(O)OC_{1-6}烷基、-C(O)SCH_2F或-OC(O)OC_{1-6}烷基;或者R_{10}和R_{12}与它们所连接的碳一起形成任选取代的环状缩醛或任选取代的杂环基;R_{15}表示H、OH、=O或卤素原子;R_{16}表示H或卤素原子;L为-C(O)O-(R^A)-OC(O)-、-C(O)-OC(O)-(R^A)-C(O)O-C(O)-或-C(O)-(R^B)-C(O)O-(R^A)-OC(O)-(R^B)-C(O)-;R^A选自C_{1-20}亚烷基、1至20个原子的直链或支链亚杂烷基、直链或支链C_{2-20}亚烯基、直链或支链C_{2-20}亚炔基、C_{5-10}亚芳基、3至10个原子的环系,或者O-(R^A)-O为多元醇的基团并且包含至少一个游离羟基,或者O-(R^A)-O选自:-O(CH_2CH_2O)$_n$$CH_2CH_2O$-、-O($CH_2CH_2CH_2CH_2O$)$_m$$CH_2CH_2CH_2CH_2O$-或-O($CH_2CH(CH_3)O$)$_p$$CH_2CH(CH_3)O$-;n、m和p为1至10的整数;且每个$R^B$独立地选自$C_{1-20}$亚烷基、1至20个原子的直链或支链亚杂烷基、直链或支链C_{2-20}亚烯基、直链或支链C_{2-20}亚炔基、C_{5-10}亚芳基、3至10个原子的环系。式(XXIV)的药物二聚体可以由选自甲羟松、阿氯米松、双丙酸阿氯米松、安西奈德、倍氯米松、二丙酸倍氯米松、倍他米松、苯甲酸倍他米松、戊酸倍他米松、布地奈德、环索奈德、氯倍他索、丁酸氯倍他索、丙酸氯倍他索、氯倍他松、氯可托龙、氢化可的松、可的松、地夫可特、地奈德、去羟米松、去氧皮质酮、脱氧米塞松、地塞米松、二氟拉松、双醋二氟拉松、二氟可龙、戊酸二氟可龙、二氟皮质酮、二氟泼尼酯、氟氯洛龙、氟氯奈德、氟氢缩松、氟米松、氟地塞米松、特戊酸氟地塞米松、氟尼缩松、氟尼缩松、氟轻松、氟西奈德、醋酸氟轻松、氟可丁、氟可丁丁基、氟可龙、氟可的松、氟米龙、氟培龙、氟泼尼定、醋酸氟泼尼定、氟泼尼龙、氟替卡松、丙酸氟替卡松、哈西奈德、卤米松、氢化可的松、醋酸氢化可的松、醋丙氢化可的松、丁丙氢化可的松、丁酸氢化可的松、氯替泼诺、甲泼尼松、6a-甲泼尼龙、甲泼尼龙、醋酸甲泼尼龙、醋丙甲泼尼龙、莫米松、糠酸莫米松、糠酸莫米松一水合物、帕拉米松、泼尼卡酯、泼尼松龙、泼尼松、泼尼立定、利美索龙、替可的松、曲安西龙、曲安奈德和乌倍他索的糖皮质激素类固醇形成。

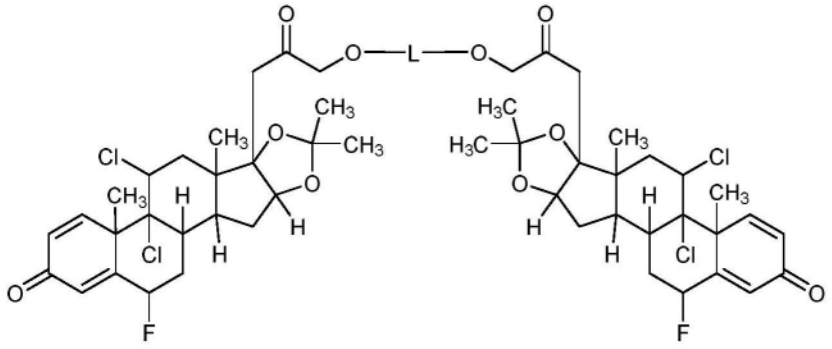
[0199] 在一些实施方案中,所述类固醇是糖皮质激素类固醇,并且所述药物二聚体进一步由式(XXV)描述:



(XXV),

其中C_1与C_2之间的键是单键或双键;R_1表示H或卤素原子;R_5表示H、C_{1-6}烷基或卤素原子;R_6表示H或卤素原子;R_{10}表示H、C_{1-6}烷基、OH或=CH_2;R_{10b}表示H、C_{1-6}烷基、OH、=CH_2或不存在;R_{12}表示H、OH、任选取代的-C(O)C_{1-6}烷基、-C(O)CH_2OC(O)C_{1-6}烷基、任选取代的-OC(O)C_{1-6}烷基或-OC(O)Ph;或者R_{10}和R_{11}与它们所连接的碳一起形成任选取代的环状缩醛或任选取代的杂环基;R_{15}表示H、OH、=O或卤素原子;R_{16}表示H或卤素原子;L为-C(O)O-(R^A)-OC(O)-、-C(O)-OC(O)-(R^A)-C(O)O-C(O)-或-C(O)-(R^B)-C(O)O-(R^A)-OC(O)-(R^B)-C(O)-;R^A选自C_{1-20}亚烷基、1至20个原子的直链或支链亚杂烷基、直链或支链C_{2-20}亚烯基、直链或支链C_{2-20}亚炔基、C_{5-10}亚芳基、3至10个原子的环系,或者O-(R^A)-O为多元醇的基团并且包含至少一个游离羟基,或者O-(R^A)-O选自:-O(CH_2CH_2O)$_n$$CH_2CH_2O$-、-O($CH_2CH_2CH_2CH_2O$)$_m$$CH_2CH_2CH_2CH_2O$-或-O($CH_2CH(CH_3)O$)$_p$$CH_2CH(CH_3)O$-;n、m和p为1至10的整数;且每个$R^B$独立地选自$C_{1-20}$亚烷基、1至20个原子的直链或支链亚杂烷基、直链或支链C_{2-20}亚烯基、直链或支链C_{2-20}亚炔基、C_{5-10}亚芳基、3至10个原子的环系。式(XXV)的药物二聚体可以由选自阿氯米松、倍氯米松、倍他米松、苯甲酸倍他米松、戊酸倍他米松、布地奈德、氢化可的松、可的松、地奈德、去羟米松、去氧皮质酮、脱氧米塞松、地塞米松、二氟拉松、二氟可龙、二氟皮质酮、氟氯洛龙、氟氯奈德、氟氢缩松、氟米松、氟地塞米松、氟尼缩松、氟尼缩松、氟轻松、氟西奈德、氟可龙、氟可的松、氟泼尼定、氟泼尼龙、卤米松、氢化可的松、丁酸氢化可的松、甲泼尼松、6a-甲泼尼龙、甲泼尼龙、帕拉米松、泼尼松龙、泼尼松、泼尼立定、曲安西龙和曲安奈德的糖皮质激素类固醇形成。

[0200] 在一些实施方案中,所述类固醇是糖皮质激素类固醇,并且所述药物二聚体进一步由式(XXVI)描述:

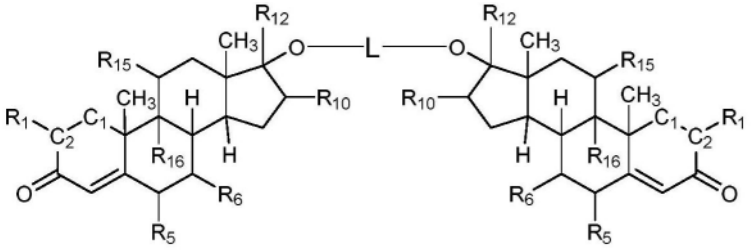


(XXVI),

其中L为-C(O)O-(R^A)-OC(O)-、-C(O)-OC(O)-(R^A)-C(O)O-C(O)-或-C(O)-(R^B)-C(O)O-(R^A)-OC(O)-(R^B)-C(O)-;R^A选自C_{1-20}亚烷基、1至20个原子的直链或支链亚杂烷基、直链或支链C_{2-20}亚烯基、直链或支链C_{2-20}亚炔基、C_{5-10}亚芳基、3至10个原子的环系,或者O-(R^A)-O为多元醇的基团并且包含至少一个游离羟基,或者O-(R^A)-O选自:-O(CH_2CH_2O)

$_n$$CH_2CH_2O$-、-O($CH_2CH_2CH_2CH_2O$)$_m$$CH_2CH_2CH_2CH_2O$-或-O($CH_2CH(CH_3)O$)$_p$$CH_2CH(CH_3)O$-；n、m和p为1至10的整数；且每个$R^B$独立地选自$C_{1-20}$亚烷基、1至20个原子的直链或支链亚杂烷基、直链或支链C_{2-20}亚烯基、直链或支链C_{2-20}亚炔基、C_{5-10}亚芳基、3至10个原子的环系。式(XXVI)的药物二聚体可以由糖皮质激素类固醇氟氯奈德形成。

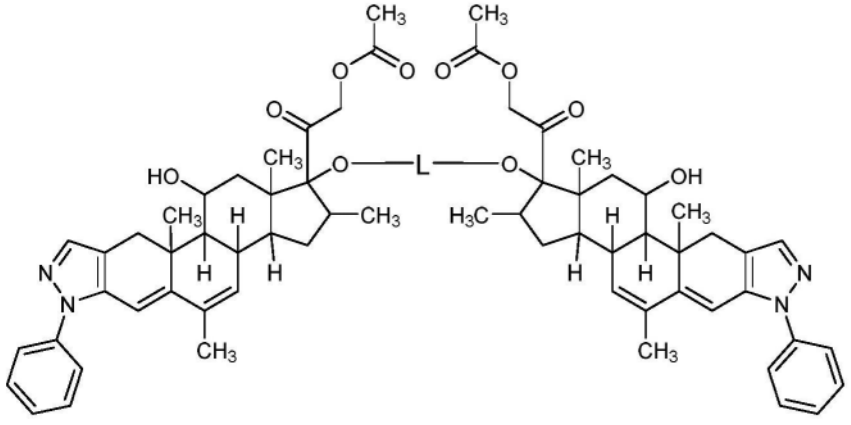
[0201] 在一些实施方案中，所述类固醇是糖皮质激素类固醇，并且所述药物二聚体进一步由式(XXVII)描述：



(XXVII),

其中C_1与C_2之间的键是单键或双键；R_1表示H或卤素原子；R_5表示H、卤素原子或CH_3；R_6表示H、卤素原子；R_{10}表示H、OH、CH_3或=CH_2；R_{12}表示任选取代的-C(O)C_{1-6}烷基、-C(O)CH_2OC(O)C_{1-6}烷基或-C(O)SCH_2F；R_{15}表示OH或=O；R_{16}表示H或卤素原子；L为-C(O)O-(R^A)-OC(O)-、-C(O)-OC(O)-(R^A)-C(O)O-C(O)-或-C(O)-(R^B)-C(O)O-(R^A)-OC(O)-(R^B)-C(O)-；R^A选自C_{1-20}亚烷基、1至20个原子的直链或支链亚杂烷基、直链或支链C_{2-20}亚烯基、直链或支链C_{2-20}亚炔基、C_{5-10}亚芳基、3至10个原子的环系，或者O-(R^A)-O为多元醇的基团并且包含至少一个游离羟基，或者O-(R^A)-O选自：-O(CH_2CH_2O)$_n$$CH_2CH_2O$-、-O($CH_2CH_2CH_2CH_2O$)$_m$$CH_2CH_2CH_2CH_2O$-或-O($CH_2CH(CH_3)O$)$_p$$CH_2CH(CH_3)O$-；n、m和p为1至10的整数；且每个$R^B$独立地选自$C_{1-20}$亚烷基、1至20个原子的直链或支链亚杂烷基、直链或支链C_{2-20}亚烯基、直链或支链C_{2-20}亚炔基、C_{5-10}亚芳基、3至10个原子的环系。式(XXVII)的药物二聚体可以由选自阿氯米松、倍氯米松、倍他米松、氯倍他索、氯倍他松、氢化可的松、可的松、地塞米松、二氟拉松、氟氯洛龙、氟米松、氟地塞米松、特戊酸氟地塞米松、氟轻松、氟可的松、氟米龙、氟培龙、氟泼尼定、醋酸氟泼尼定、氟泼尼龙、氟替卡松、卤米松、氢化可的松、醋酸氢化可的松、丁酸氢化可的松、甲泼尼松、6a-甲泼尼龙、甲泼尼龙、醋酸甲泼尼龙、莫米松、帕拉米松、泼尼松龙、泼尼松、泼尼立定、替可的松、曲安西龙和乌倍他索的糖皮质激素类固醇形成。

[0202] 在一些实施方案中，所述类固醇是糖皮质激素类固醇，并且所述药物二聚体进一步由式(XXVIII)描述：

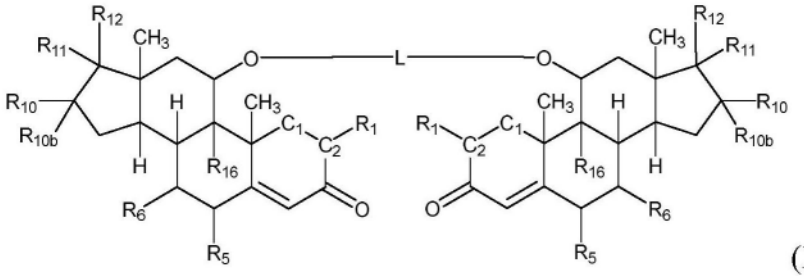


(XXVIII),

其中L为-C(O)O-(R^A)-OC(O)-、-C(O)-OC(O)-(R^A)-C(O)O-C(O)-或-C(O)-(R^B)-C

(O)O-(R^A)-OC(O)-(R^B)-C(O)-；R^A选自C_{1-20}亚烷基、1至20个原子的直链或支链亚杂烷基、直链或支链C_{2-20}亚烯基、直链或支链C_{2-20}亚炔基、C_{5-10}亚芳基、3至10个原子的环系，或者O-(R^A)-O为多元醇的基团并且包含至少一个游离羟基，或者O-(R^A)-O选自：-O(CH_2CH_2O)$_n$$CH_2CH_2O$-、-O($CH_2CH_2CH_2CH_2O$)$_m$$CH_2CH_2CH_2CH_2O$-或-O($CH_2CH(CH_3)O$)$_p$$CH_2CH(CH_3)O$-；n、m和p为1至10的整数；且每个$R^B$独立地选自$C_{1-20}$亚烷基、1至20个原子的直链或支链亚杂烷基、直链或支链C_{2-20}亚烯基、直链或支链C_{2-20}亚炔基、C_{5-10}亚芳基、3至10个原子的环系。式(XXVIII)的药物二聚体可以由糖皮质激素类固醇可的伐唑形成。

[0203] 在一些实施方案中，所述类固醇是糖皮质激素类固醇，并且所述药物二聚体进一步由式(XXIX)描述：

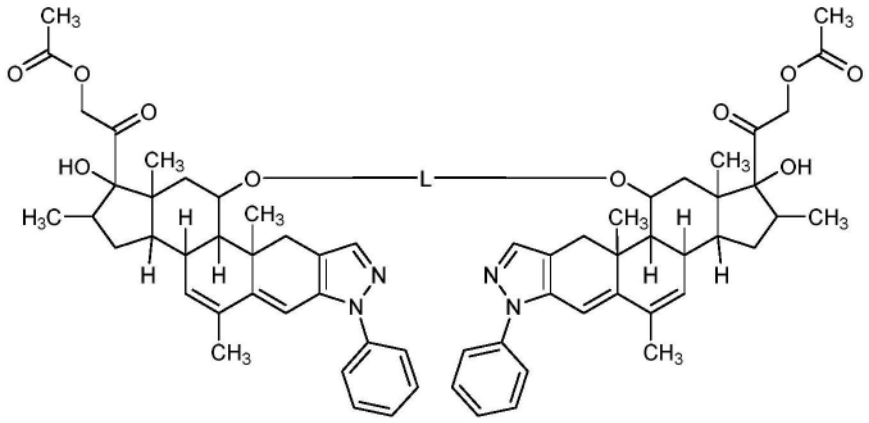


(XXIX),

其中C_1与C_2之间的键是单键或双键；R_1表示H或卤素原子；R_5表示H、C_{1-6}烷基或卤素原子；R_6表示H或卤素原子；R_{10}表示H、C_{1-6}烷基、OH或=CH_2；R_{10b}表示H、C_{1-6}烷基、OH或=CH_2或不存在；R_{11}表示H、OH、C_{1-6}烷基、任选取代的-C(O)C_{1-6}烷基、-C(O)CH_2OC(O)C_{1-6}烷基、任选取代的-OC(O)C_{1-6}烷基、-OC(O)Ph、-OC(O)杂环基、-CH_2C(O)CH_2OH、-C(O)C(O)OH、-C(O)C(O)OC_{1-6}烷基、-C(O)SCH_2F或-OC(O)OC_{1-6}烷基；或者R_{10}和R_{11}与它们所连接的碳一起形成任选取代的环状缩醛或任选取代的杂环基；R_{12}表示H、OH、C_{1-6}烷基、任选取代的-C(O)C_{1-6}烷基、-C(O)CH_2OC(O)C_{1-6}烷基、任选取代的-OC(O)C_{1-6}烷基、-OC(O)Ph、-OC(O)杂环基、-CH_2C(O)CH_2OH、-C(O)C(O)OH、-C(O)C(O)OC_{1-6}烷基、-C(O)SCH_2F或-OC(O)OC_{1-6}烷基；或者R_{10}和R_{12}与它们所连接的碳一起形成任选取代的环状缩醛或任选取代的杂环基；R_{16}表示H或卤素原子；L为-C(O)O-(R^A)-OC(O)-、-C(O)-OC(O)-(R^A)-C(O)O-C(O)-或-C(O)-(R^B)-C(O)O-(R^A)-OC(O)-(R^B)-C(O)-；R^A选自C_{1-20}亚烷基、1至20个原子的直链或支链亚杂烷基、直链或支链C_{2-20}亚烯基、直链或支链C_{2-20}亚炔基、C_{5-10}亚芳基、3至10个原子的环系，或者O-(R^A)-O为多元醇的基团并且包含至少一个游离羟基，或者O-(R^A)-O选自：-O(CH_2CH_2O)$_n$$CH_2CH_2O$、-O($CH_2CH_2CH_2CH_2O$)$_m$$CH_2CH_2CH_2CH_2O$-或-O($CH_2CH(CH_3)O$)$_p$$CH_2CH(CH_3)O$-；n、m和p为1至10的整数；且每个$R^B$独立地选自$C_{1-20}$亚烷基、1至20个原子的直链或支链亚杂烷基、直链或支链C_{2-20}亚烯基、直链或支链C_{2-20}亚炔基、C_{5-10}亚芳基、3至10个原子的环系。式(XXIX)的药物二聚体可以由选自甲羟松、阿氯米松、双丙酸阿氯米松、安西奈德、倍氯米松、二丙酸倍氯米松、倍他米松、苯甲酸倍他米松、戊酸倍他米松、布地奈德、环索奈德、氯倍他索、丁酸氯倍他索、丙酸氯倍他索、氯倍他松、氯可托龙、氢化可的松、可的松、可的伐唑、地夫可特、地奈德、去羟米松、脱氧米塞松、地塞米松、二氟拉松、双醋二氟拉松、二氟可龙、戊酸二氟可龙、二氟皮质酮、二氟泼尼酯、氟氢缩松、氟米松、氟地塞米松、特戊酸氟地塞米松、氟尼缩松、氟尼缩松、氟轻松、氟西奈德、醋酸氟轻松、氟可丁、氟可丁丁基、氟可龙、氟可的松、氟米龙、氟培龙、氟泼尼定、醋酸氟泼尼定、氟泼尼龙、氟替卡松、丙酸氟替卡松、福莫可他、哈西奈德、卤米松、氢化可的松、醋酸氢化可的松、醋丙氢化可的松、丁丙氢化可的松、丁酸氢化可的松、氯替泼

诺、甲泼尼松、6a-甲泼尼龙、甲泼尼龙、醋酸甲泼尼龙、醋丙甲泼尼龙、莫米松、糠酸莫米松、糠酸莫米松一水合物、帕拉米松、泼尼卡酯、泼尼松龙、泼尼松、泼尼立定、利美索龙、替可的松、曲安西龙、曲安奈德和乌倍他索的糖皮质激素类固醇形成。

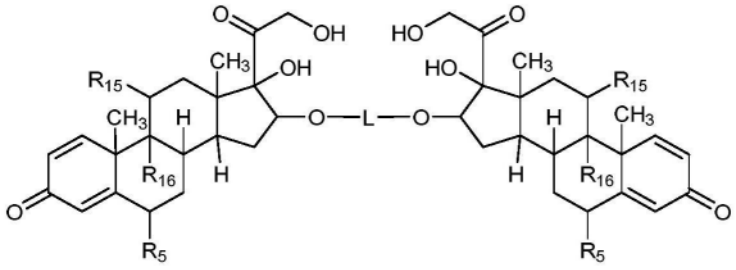
[0204] 在一些实施方案中，所述类固醇是糖皮质激素类固醇，并且所述药物二聚体进一步由式(XXX)描述：



(XXX)，

其中L为-C(O)O-(R^A)-OC(O)-、-C(O)-OC(O)-(R^A)-C(O)O-C(O)-或-C(O)-(R^B)-C(O)O-(R^A)-OC(O)-(R^B)-C(O)-；R^A选自C_{1-20}亚烷基、1至20个原子的直链或支链亚杂烷基、直链或支链C_{2-20}亚烯基、直链或支链C_{2-20}亚炔基、C_{5-10}亚芳基、3至10个原子的环系，或者O-(R^A)-O为多元醇的基团并且包含至少一个游离羟基，或者O-(R^A)-O选自：-O(CH_2CH_2O)$_n$$CH_2CH_2O$-、-O($CH_2CH_2CH_2CH_2O$)$_m$$CH_2CH_2CH_2CH_2O$-或-O($CH_2CH(CH_3)O$)$_p$$CH_2CH(CH_3)O$-；n、m和p为1至10的整数；且每个$R^B$独立地选自$C_{1-20}$亚烷基、1至20个原子的直链或支链亚杂烷基、直链或支链C_{2-20}亚烯基、直链或支链C_{2-20}亚炔基、C_{5-10}亚芳基、3至10个原子的环系。式(XXX)的药物二聚体可以由糖皮质激素类固醇可的伐唑形成。

[0205] 在一些实施方案中，所述类固醇是糖皮质激素类固醇，并且所述药物二聚体进一步由式(XXXI)描述：

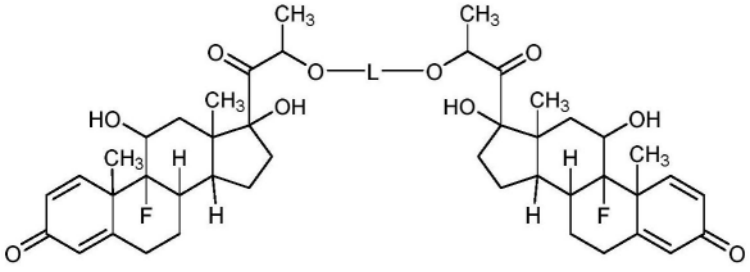


(XXXI)，

其中R_5表示H或卤素原子；R_{15}表示卤素原子或OH；R_{16}表示H或卤素原子；L为-C(O)O-(R^A)-OC(O)-、-C(O)-OC(O)-(R^A)-C(O)O-C(O)-或-C(O)-(R^B)-C(O)O-(R^A)-OC(O)-(R^B)-C(O)-；R^A选自C_{1-20}亚烷基、1至20个原子的直链或支链亚杂烷基、直链或支链C_{2-20}亚烯基、直链或支链C_{2-20}亚炔基、C_{5-10}亚芳基、3至10个原子的环系，或者O-(R^A)-O为多元醇的基团并且包含至少一个游离羟基，或者O-(R^A)-O选自：-O(CH_2CH_2O)$_n$$CH_2CH_2O$-、-O($CH_2CH_2CH_2CH_2O$)$_m$$CH_2CH_2CH_2CH_2O$-或-O($CH_2CH(CH_3)O$)$_p$$CH_2CH(CH_3)O$-；n、m和p为1至10的整数；且每个$R^B$独立地选自$C_{1-20}$亚烷基、1至20个原子的直链或支链亚杂烷基、直链或支链C_{2-20}亚烯基、直链或支链C_{2-20}亚炔基、C_{5-10}亚芳基、3至10个原子的环系。式(XXXI)的药物二聚体可以由选自氟氯洛

龙、氟轻松和曲安西龙的糖皮质激素类固醇形成。

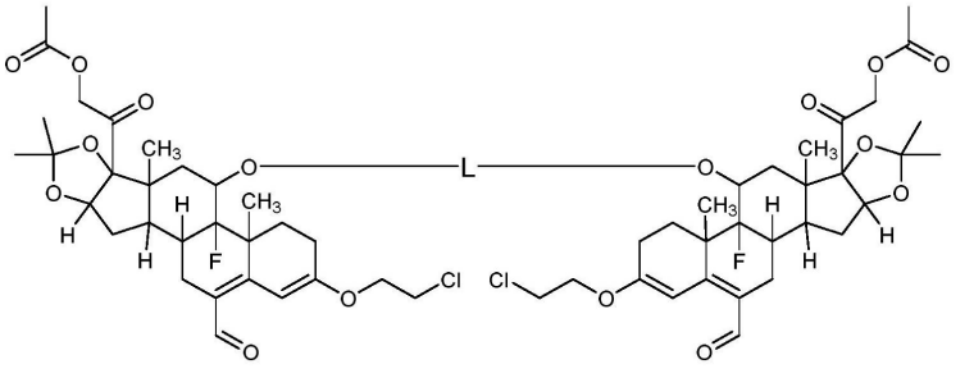
[0206] 在一些实施方案中，所述类固醇是糖皮质激素，并且所述药物二聚体进一步由式(XXXII)描述：



(XXXII),

其中L为-C(O)O-(R^A)-OC(O)-、-C(O)-OC(O)-(R^A)-C(O)O-C(O)-或-C(O)-(R^B)-C(O)O-(R^A)-OC(O)-(R^B)-C(O)-；R^A选自C_{1-20}亚烷基、1至20个原子的直链或支链亚杂烷基、直链或支链C_{2-20}亚烯基、直链或支链C_{2-20}亚炔基、C_{5-10}亚芳基、3至10个原子的环系，或者O-(R^A)-O为多元醇的基团并且包含至少一个游离羟基，或者O-(R^A)-O选自：-O(CH_2CH_2O)$_n$$CH_2CH_2O$-、-O($CH_2CH_2CH_2CH_2O$)$_m$$CH_2CH_2CH_2CH_2O$-或-O($CH_2CH(CH_3)O$)$_p$$CH_2CH(CH_3)O$-；n、m和p为1至10的整数；且每个$R^B$独立地选自$C_{1-20}$亚烷基、1至20个原子的直链或支链亚杂烷基、直链或支链C_{2-20}亚烯基、直链或支链C_{2-20}亚炔基、C_{5-10}亚芳基、3至10个原子的环系。式(XXXII)的药物二聚体可以由氟培龙形成。

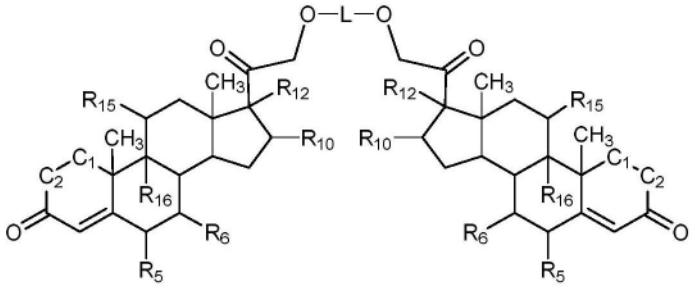
[0207] 在一些实施方案中，所述类固醇是糖皮质激素类固醇，并且所述药物二聚体进一步由式(XXXIII)描述：



(XXXIII),

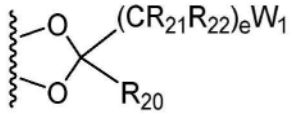
其中L为-C(O)O-(R^A)-OC(O)-、-C(O)-OC(O)-(R^A)-C(O)O-C(O)-或-C(O)-(R^B)-C(O)O-(R^A)-OC(O)-(R^B)-C(O)-；R^A选自C_{1-20}亚烷基、1至20个原子的直链或支链亚杂烷基、直链或支链C_{2-20}亚烯基、直链或支链C_{2-20}亚炔基、C_{5-10}亚芳基、3至10个原子的环系，或者O-(R^A)-O为多元醇的基团并且包含至少一个游离羟基，或者O-(R^A)-O选自：-O(CH_2CH_2O)$_n$$CH_2CH_2O$-、-O($CH_2CH_2CH_2CH_2O$)$_m$$CH_2CH_2CH_2CH_2O$-或-O($CH_2CH(CH_3)O$)$_p$$CH_2CH(CH_3)O$-；n、m和p为1至10的整数；且每个$R^B$独立地选自$C_{1-20}$亚烷基、1至20个原子的直链或支链亚杂烷基、直链或支链C_{2-20}亚烯基、直链或支链C_{2-20}亚炔基、C_{5-10}亚芳基、3至10个原子的环系。式(XXXIII)的药物二聚体可以由福莫可他形成。

[0208] 在一些实施方案中，所述类固醇是皮质类固醇，并且所述药物二聚体进一步由式(XXXIV)描述：



(XXXIV),

其中C_1与C_2之间的键是双键或单键;R_{16}表示H或卤素原子;R_5表示H、CH_3或卤素原子;R_{12}表示H或卤素原子;R_{15}表示=O或OH;R_{12}和R_{10}各自独立地表示-H、C_{1-10}烷基、-OH、-O-酰基,或者R_{12}和R_{10}组合形成式(XVIII-a)的环状缩醛,其中:

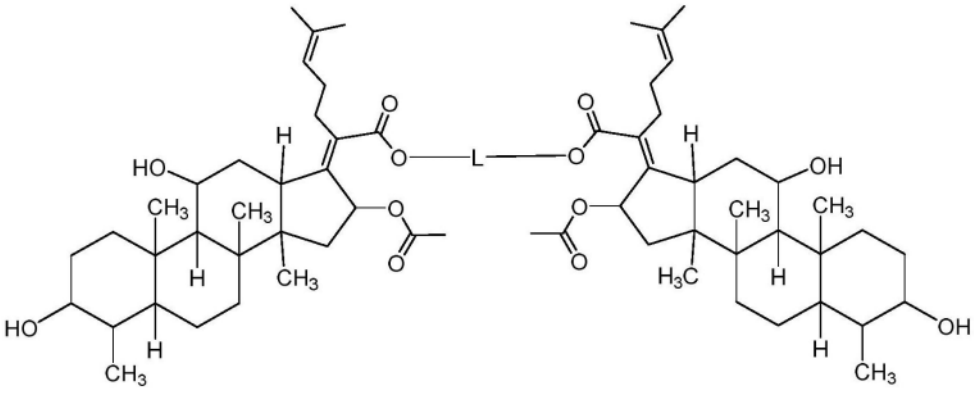


(XXXIV-a),

e为0至6的整数;R_{20}、R_{21}和R_{22}各自独立地表示H或C_{1-10}烷基;W_1表示H或CH_3;L为-C(O)O-(R^A)-OC(O)-、-C(O)-OC(O)-(R^A)-C(O)O-C(O)-或-C(O)-(R^B)-C(O)O-(R^A)-OC(O)-(R^B)-C(O)-;R^A选自C_{1-20}亚烷基、1至20个原子的直链或支链亚杂烷基、直链或支链C_{2-20}亚烯基、直链或支链C_{2-20}亚炔基、C_{5-10}亚芳基、3至10个原子的环系,或者O-(R^A)-O为多元醇的基团并且包含至少一个游离羟基,或者O-(R^A)-O选自:-O(CH_2CH_2O)$_n$$CH_2CH_2O$-、-O($CH_2CH_2CH_2CH_2O$)$_m$$CH_2CH_2CH_2CH_2O$-或-O($CH_2CH(CH_3)O$)$_p$$CH_2CH(CH_3)O$-;n、m和p为1至10的整数;且每个$R^B$独立地选自$C_{1-20}$亚烷基、1至20个原子的直链或支链亚杂烷基、直链或支链C_{2-20}亚烯基、直链或支链C_{2-20}亚炔基、C_{5-10}亚芳基、3至10个原子的环系。式(XXXIV)的药物二聚体可以由选自阿氯米松、倍氯米松、倍他米松、戊酸倍他米松、布地奈德、氯泼尼松、氯泼尼醇、皮质酮、可的松、地奈德、去羟米松(desoximerasone)、地塞米松、二氟拉松、二氟可龙、甘草次酸、氟氯奈德、氟米松、氟尼缩松、氟西奈德、氟可龙、氟泼尼龙、氟氢缩松、卤米松、氢化可的松、丁酸氢化可的松、甲泼尼松、甲泼尼龙、帕拉米松、泼尼松龙、泼尼松、泼尼松龙戊酸酯、泼尼立定、曲安西龙和曲安奈德的皮质类固醇形成。

[0209] 在以上式(II)-(XXXIV)中的任何一个中,O-(R^A)-O可以是由环醇和糖醇或甘油形成的多元醇的基团;或者O-(R^A)-O可以是由链烷二醇(例如,C_{1-10}链烷二醇)、二甘醇、三甘醇、四甘醇或五甘醇形成的基团。

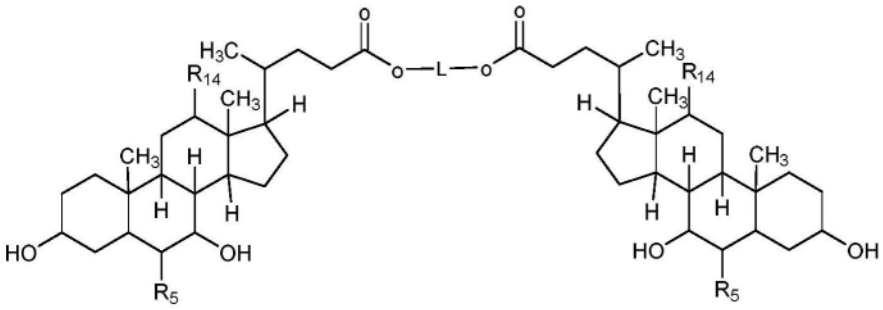
[0210] 在一些实施方案中,所述类固醇是皮质类固醇,并且所述药物二聚体进一步由式(XXXV)描述:



(XXXV),

其中L为-C(O)-(R^A)-C(O)-、-(R^A)-或-C(O)-O-(R^A)-O-C(O)-且R^A选自C_{1-20}亚烷基、1至20个原子的直链或支链亚杂烷基、直链或支链C_{2-20}亚烯基、直链或支链C_{2-20}亚炔基、C_{5-10}亚芳基、3至10个原子的环系;或者L为-O-(R^A)-O-且R^A选自C_{1-20}亚烷基、1至20个原子的直链或支链亚杂烷基、直链或支链C_{2-20}亚烯基、直链或支链C_{2-20}亚炔基、C_{5-10}亚芳基、3至10个原子的环系,或者O-(R^A)-O为多元醇的基团并且包含至少一个游离羟基,或者O-(R^A)-O选自-O$(CH_2CH_2O)_nCH_2CH_2O$-、-O$(CH_2CH_2CH_2CH_2O)_mCH_2CH_2CH_2CH_2O$和-O$(CH_2CH(CH_3)O)_pCH_2CH(CH_3)O$-;且n、m和p为1至10的整数。式(XXXV)的药物二聚体可以由夫西地酸形成。

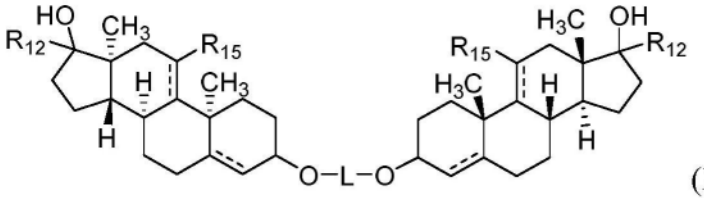
[0211] 在一些实施方案中,所述类固醇是皮质类固醇,并且所述药物二聚体进一步由式(XXXVI)描述:



(XXXVI),

其中R_5表示H或C_{1-6}烷基;R_{14}表示H或OH;且L为-C(O)-(R^A)-C(O)-、-(R^A)-或-C(O)-O-(R^A)-O-C(O)-且R^A选自C_{1-20}亚烷基、1至20个原子的直链或支链亚杂烷基、直链或支链C_{2-20}亚烯基、直链或支链C_{2-20}亚炔基、C_{5-10}亚芳基、3至10个原子的环系;或者L为-O-(R^A)-O-且R^A选自C_{1-20}亚烷基、1至20个原子的直链或支链亚杂烷基、直链或支链C_{2-20}亚烯基、直链或支链C_{2-20}亚炔基、C_{5-10}亚芳基、3至10个原子的环系,或者O-(R^A)-O为多元醇的基团并且包含至少一个游离羟基,或者O-(R^A)-O选自-O$(CH_2CH_2O)_nCH_2CH_2O$-、-O$(CH_2CH_2CH_2CH_2O)_mCH_2CH_2CH_2CH_2O$-和-O$(CH_2CH(CH_3)O)_pCH_2CH(CH_3)O$-;且n、m和p为1至10的整数。式(XXXVI)的药物二聚体可以由鹅去氧胆酸、熊去氧胆酸或奥贝胆酸形成。

[0212] 在一些实施方案中,所述类固醇是抗血管生成类固醇或降低眼内压(IOP)的类固醇,并且所述药物二聚体进一步由式(XXXVII)描述:

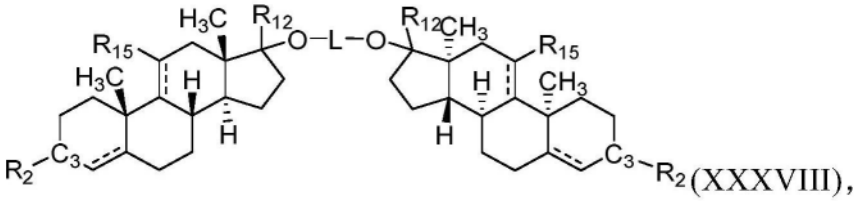


(XXXVII),

其中R_{12}表示-C(=O)$CH_2OC(=O)CH_3$、-C(=O)CH_2OH或-C(=O)CH_3;R_{15}表示H或OH;且L为-C(O)O-(R^A)-OC(O)-、-C(O)-OC(O)-(R^A)-C(O)O-C(O)-或-C(O)-(R^B)-C(O)O-(R^A)-OC(O)-(R^B)-C(O)-;R^A选自C_{1-20}亚烷基、1至20个原子的直链或支链亚杂烷基、直链或支链C_{2-20}亚烯基、直链或支链C_{2-20}亚炔基、C_{5-10}亚芳基、3至10个原子的环系,或者O-(R^A)-O为多元醇的基团并且包含至少一个游离羟基,或者O-(R^A)-O选自:-O$(CH_2CH_2O)_nCH_2CH_2O$-、-O$(CH_2CH_2CH_2CH_2O)_mCH_2CH_2CH_2CH_2O$-或-O$(CH_2CH(CH_3)O)_pCH_2CH(CH_3)O$-;n、m和p为1至10的整数;且每个$R^B$独立地选自$C_{1-20}$亚烷基、1至20个原子的直链或支链亚杂烷基、直链或支链C_{2-20}亚烯基、直链或支链C_{2-20}亚炔基、C_{5-10}亚芳基、3至10个原子的环系。式(XXXVII)的药物二聚体

可以由醋酸阿奈可他、阿奈可他、11-表皮质醇、17α-羟基孕酮、四氢皮质酮和四氢皮质醇形成。

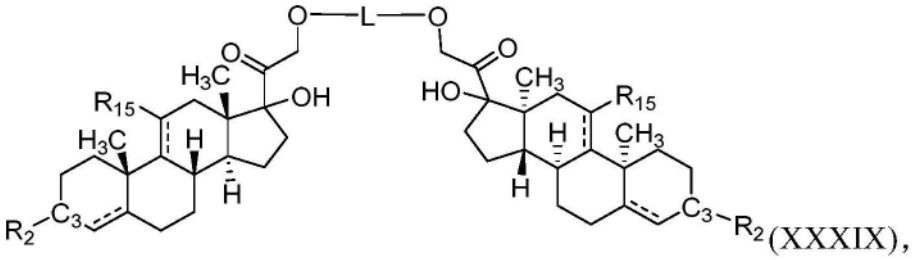
[0213] 在一些实施方案中，所述类固醇是抗血管生成类固醇或降低眼内压(IOP)的类固醇，并且所述药物二聚体进一步由式(XXXVIII)描述：



(XXXVIII),

其中C_3与R_2之间的键是单键或双键；R_2表示OH或＝O；R_{12}表示-C(＝O)CH_2OC(＝O)CH_3、-C(＝O)CH_2OH或-C(＝O)CH_3，R_{15}表示H或OH；且L为-C(O)O-(R^A)-OC(O)-、-C(O)-OC(O)-(R^A)-C(O)O-C(O)-或-C(O)-(R^B)-C(O)O-(R^A)-OC(O)-(R^B)-C(O)-；R^A选自C_{1-20}亚烷基、1至20个原子的直链或支链亚杂烷基、直链或支链C_{2-20}亚烯基、直链或支链C_{2-20}亚炔基、C_{5-10}亚芳基、3至10个原子的环系，或者O-(R^A)-O为多元醇的基团并且包含至少一个游离羟基，或者O-(R^A)-O选自：-O(CH_2CH_2O)$_n$$CH_2CH_2O$-、-O($CH_2CH_2CH_2CH_2O$)$_m$$CH_2CH_2CH_2CH_2O$-或-O($CH_2CH(CH_3)O$)$_p$$CH_2CH(CH_3)O$-；n、m和p为1至10的整数；且每个$R^B$独立地选自$C_{1-20}$亚烷基、1至20个原子的直链或支链亚杂烷基、直链或支链C_{2-20}亚烯基、直链或支链C_{2-20}亚炔基、C_{5-10}亚芳基、3至10个原子的环系。式(XXXVIII)的药物二聚体可以由醋酸阿奈可他、阿奈可他、11-表皮质醇、17α-羟基孕酮、四氢皮质酮和四氢皮质醇形成。

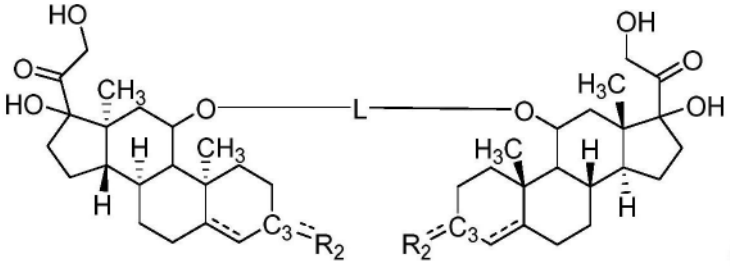
[0214] 在一些实施方案中，所述类固醇是抗血管生成类固醇或降低眼内压(IOP)的类固醇，并且所述药物二聚体进一步由式(XXXIX)描述：



(XXXIX),

其中C_3与R_2之间的键是单键或双键；R_2表示OH或＝O；R_{15}表示H或OH；且L为-C(O)O-(R^A)-OC(O)-、-C(O)-OC(O)-(R^A)-C(O)O-C(O)-或-C(O)-(R^B)-C(O)O-(R^A)-OC(O)-(R^B)-C(O)-；R^A选自C_{1-20}亚烷基、1至20个原子的直链或支链亚杂烷基、直链或支链C_{2-20}亚烯基、直链或支链C_{2-20}亚炔基、C_{5-10}亚芳基、3至10个原子的环系，或者O-(R^A)-O为多元醇的基团并且包含至少一个游离羟基，或者O-(R^A)-O选自：-O(CH_2CH_2O)$_n$$CH_2CH_2O$-、-O($CH_2CH_2CH_2CH_2O$)$_m$$CH_2CH_2CH_2CH_2O$-或-O($CH_2CH(CH_3)O$)$_p$$CH_2CH(CH_3)O$-；n、m和p为1至10的整数；且每个$R^B$独立地选自$C_{1-20}$亚烷基、1至20个原子的直链或支链亚杂烷基、直链或支链C_{2-20}亚烯基、直链或支链C_{2-20}亚炔基、C_{5-10}亚芳基、3至10个原子的环系。式(XXXIX)的药物二聚体可以由阿奈可他、11-表皮质醇、四氢皮质酮和四氢皮质醇形成。

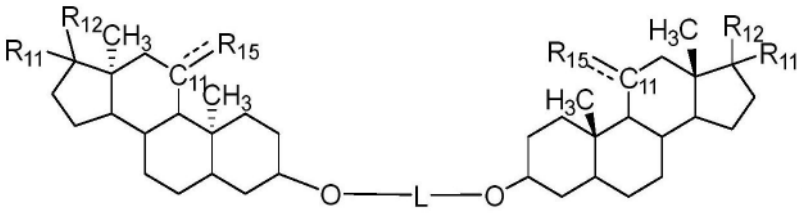
[0215] 在一些实施方案中，所述类固醇是抗血管生成类固醇或降低眼内压(IOP)的类固醇，并且所述药物二聚体进一步由式(XL)描述：



(XL),

其中C_3与R_2之间的键是单键或双键;R_2表示OH或=O;且L为-C(O)O-(R^A)-OC(O)-、-C(O)-OC(O)-(R^A)-C(O)O-C(O)-或-C(O)-(R^B)-C(O)O-(R^A)-OC(O)-(R^B)-C(O)-;R^A选自C_{1-20}亚烷基、1至20个原子的直链或支链亚杂烷基、直链或支链C_{2-20}亚烯基、直链或支链C_{2-20}亚炔基、C_{5-10}亚芳基、3至10个原子的环系,或者O-(R^A)-O为多元醇的基团并且包含至少一个游离羟基,或者O-(R^A)-O选自:-O$(CH_2CH_2O)_nCH_2CH_2O$-、-O$(CH_2CH_2CH_2CH_2O)_mCH_2CH_2CH_2CH_2O$-或-O$(CH_2CH(CH_3)O)_pCH_2CH(CH_3)O$-;n、m和p为1至10的整数;且每个$R^B$独立地选自$C_{1-20}$亚烷基、1至20个原子的直链或支链亚杂烷基、直链或支链C_{2-20}亚烯基、直链或支链C_{2-20}亚炔基、C_{5-10}亚芳基、3至10个原子的环系。式(XL)的药物二聚体可以由11-表皮质醇或四氢皮质醇形成。

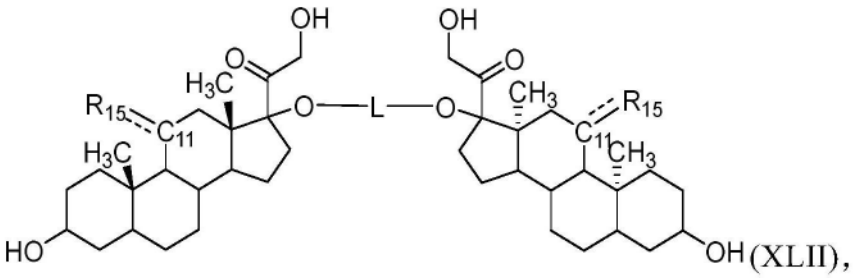
[0216] 在一些实施方案中,所述类固醇是温和类固醇,并且所述药物二聚体进一步由式(XLI)描述:



(XLI),

其中C_{11}与R_{15}之间的键是单键或双键;R_{11}表示H、OH、-C(=O)CH_2OH或-C(=O)CH_3;R_{12}表示H、OH、-C(=O)CH_2OH或-C(=O)CH_3;R_{15}表示H、=O或OH;且L为-C(O)O-(R^A)-OC(O)-、-C(O)-OC(O)-(R^A)-C(O)O-C(O)-或-C(O)-(R^B)-C(O)O-(R^A)-OC(O)-(R^B)-C(O)-;R^A选自C_{1-20}亚烷基、1至20个原子的直链或支链亚杂烷基、直链或支链C_{2-20}亚烯基、直链或支链C_{2-20}亚炔基、C_{5-10}亚芳基、3至10个原子的环系,或者O-(R^A)-O为多元醇的基团并且包含至少一个游离羟基,或者O-(R^A)-O选自:-O$(CH_2CH_2O)_nCH_2CH_2O$-、-O$(CH_2CH_2CH_2CH_2O)_mCH_2CH_2CH_2CH_2O$-或-O$(CH_2CH(CH_3)O)_pCH_2CH(CH_3)O$-;n、m和p为1至10的整数;且每个$R^B$独立地选自$C_{1-20}$亚烷基、1至20个原子的直链或支链亚杂烷基、直链或支链C_{2-20}亚烯基、直链或支链C_{2-20}亚炔基、C_{5-10}亚芳基、3至10个原子的环系。式(XLI)的药物二聚体可以由四氢可的松、四氢脱氧皮质醇、四氢皮质酮、5α-二氢皮质酮和5α-二氢孕酮形成。

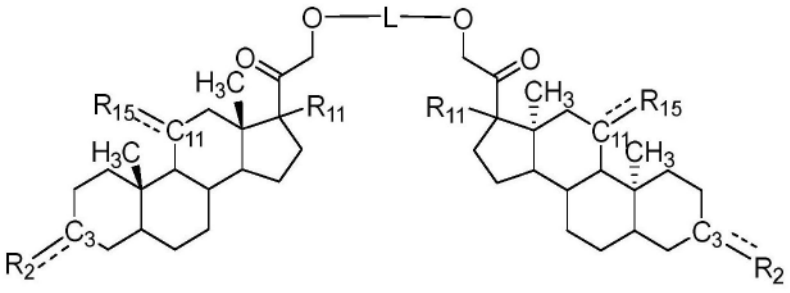
[0217] 在一些实施方案中,所述类固醇是温和类固醇,并且所述药物二聚体进一步由式(XLII)描述:



(XLII),

其中C_{11}与R_{15}之间的键是单键或双键；R_{15}表示H或＝O；且L为-C(O)O-(R^A)-OC(O)-、-C(O)-OC(O)-(R^A)-C(O)O-C(O)-或-C(O)-(R^B)-C(O)O-(R^A)-OC(O)-(R^B)-C(O)-；R^A选自C_{1-20}亚烷基、1至20个原子的直链或支链亚杂烷基、直链或支链C_{2-20}亚烯基、直链或支链C_{2-20}亚炔基、C_{5-10}亚芳基、3至10个原子的环系，或者O-(R^A)-O为多元醇的基团并且包含至少一个游离羟基，或者O-(R^A)-O选自：-O(CH_2CH_2O)$_n$$CH_2CH_2O$-、-O($CH_2CH_2CH_2CH_2O$)$_m$$CH_2CH_2CH_2CH_2O$-或-O($CH_2CH(CH_3)O$)$_p$$CH_2CH(CH_3)O$-；n、m和p为1至10的整数；且每个$R^B$独立地选自$C_{1-20}$亚烷基、1至20个原子的直链或支链亚杂烷基、直链或支链C_{2-20}亚烯基、直链或支链C_{2-20}亚炔基、C_{5-10}亚芳基、3至10个原子的环系。式(XLII)的药物二聚体可以由四氢可的松或四氢脱氧皮质醇形成。

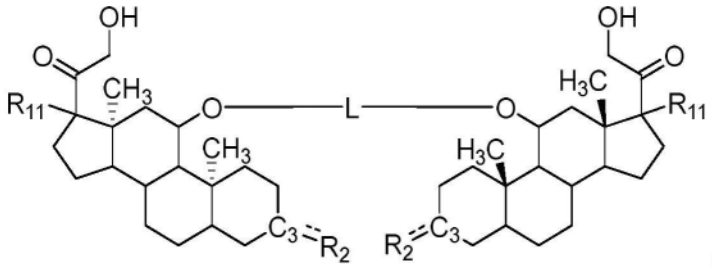
[0218] 在一些实施方案中，所述类固醇是温和类固醇，并且所述药物二聚体进一步由式(XLIII)描述：



(XLIII),

其中C_3与R_2和C_{11}与R_{15}之间的键是单键或双键；R_2表示OH或＝O；R_{11}表示H或OH；R_{15}表示H、＝O或OH；且L为-C(O)O-(R^A)-OC(O)-、-C(O)-OC(O)-(R^A)-C(O)O-C(O)-或-C(O)-(R^B)-C(O)O-(R^A)-OC(O)-(R^B)-C(O)-；R^A选自C_{1-20}亚烷基、1至20个原子的直链或支链亚杂烷基、直链或支链C_{2-20}亚烯基、直链或支链C_{2-20}亚炔基、C_{5-10}亚芳基、3至10个原子的环系，或者O-(R^A)-O为多元醇的基团并且包含至少一个游离羟基，或者O-(R^A)-O选自：-O(CH_2CH_2O)$_n$$CH_2CH_2O$-、-O($CH_2CH_2CH_2CH_2O$)$_m$$CH_2CH_2CH_2CH_2O$-或-O($CH_2CH(CH_3)O$)$_p$$CH_2CH(CH_3)O$-；n、m和p为1至10的整数；且每个$R^B$独立地选自$C_{1-20}$亚烷基、1至20个原子的直链或支链亚杂烷基、直链或支链C_{2-20}亚烯基、直链或支链C_{2-20}亚炔基、C_{5-10}亚芳基、3至10个原子的环系。式(XLIII)的药物二聚体可以由四氢可的松、四氢脱氧皮质醇、四氢皮质酮或5α-二氢皮质酮形成。

[0219] 在一些实施方案中，所述类固醇是温和类固醇，并且所述药物二聚体进一步由式(XLIV)描述：

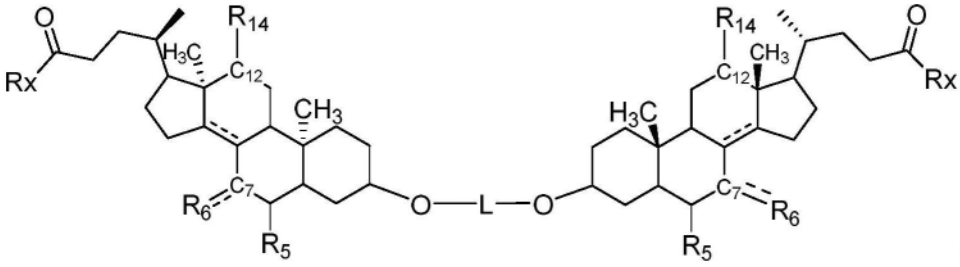


(XLIV),

其中C_3与R_2之间的键是单键或双键；R_2表示OH或＝O；R_{11}表示H或OH；且L为-C(O)O-(R^A)-OC(O)-、-C(O)-OC(O)-(R^A)-C(O)O-C(O)-或-C(O)-(R^B)-C(O)O-(R^A)-OC(O)-(R^B)-C(O)-；R^A选自C_{1-20}亚烷基、1至20个原子的直链或支链亚杂烷基、直链或支链C_{2-20}亚烯基、直链或支链C_{2-20}亚炔基、C_{5-10}亚芳基、3至10个原子的环系，或者O-(R^A)-O为多元醇的基团并且

包含至少一个游离羟基，或者O-(R^A)-O选自：-O(CH2CH2O)nCH2CH2O-、-O(CH2CH2CH2CH2O)mCH2CH2CH2CH2O-或-O(CH2CH(CH3)O)pCH2CH(CH3)O-；n、m和p为1至10的整数；且每个R^B独立地选自C1-20亚烷基、1至20个原子的直链或支链亚杂烷基、直链或支链C2-20亚烯基、直链或支链C2-20亚炔基、C5-10亚芳基、3至10个原子的环系。式(XLIV)的药物二聚体可以由四氢可的松、四氢皮质酮或5α-二氢皮质酮形成。

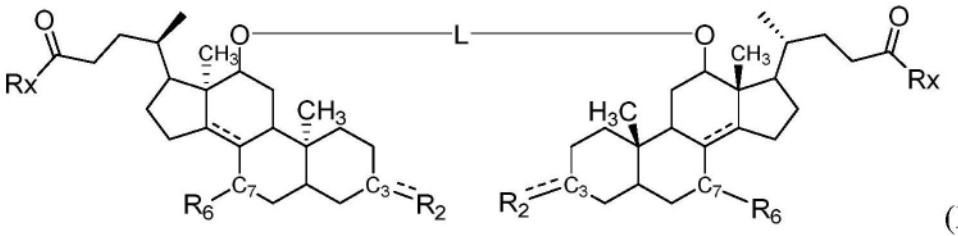
[0220] 在一些实施方案中，所述类固醇是胆酸相关的胆汁酸类固醇，并且所述药物二聚体进一步由式(XLV)描述：



(XLV),

其中C7与R6和C12与R14之间的键是单键或双键；Rx表示OH、-NHCH2C(=O)OH或-NHCH2CH2SO2OH；R2表示OH或=O；R5表示H或OH；R6表示H、=O或OH；R14表示H、=O或OH；且L为-C(O)O-(R^A)-OC(O)-、-C(O)-OC(O)-(R^A)-C(O)O-C(O)-或-C(O)-(R^B)-C(O)O-(R^A)-OC(O)-(R^B)-C(O)-；R^A选自C1-20亚烷基、1至20个原子的直链或支链亚杂烷基、直链或支链C2-20亚烯基、直链或支链C2-20亚炔基、C5-10亚芳基、3至10个原子的环系，或者O-(R^A)-O为多元醇的基团并且包含至少一个游离羟基，或者O-(R^A)-O选自：-O(CH2CH2O)nCH2CH2O-、-O(CH2CH2CH2CH2O)mCH2CH2CH2CH2O-或-O(CH2CH(CH3)O)pCH2CH(CH3)O-；n、m和p为1至10的整数；且每个R^B独立地选自C1-20亚烷基、1至20个原子的直链或支链亚杂烷基、直链或支链C2-20亚烯基、直链或支链C2-20亚炔基、C5-10亚芳基、3至10个原子的环系。式(XLV)的药物二聚体可以由去氧胆酸、原胆酸、去氢胆酸、甘氨鹅去氧胆酸、甘胆酸、甘氨脱氧胆酸、猪去氧胆酸、石胆酸、α-鼠胆酸(α-muricholic acid)、β-鼠胆酸、γ-鼠胆酸、ω-鼠胆酸、牛磺鹅去氧胆酸、牛磺胆酸、牛磺去氧胆酸、牛磺石胆酸或牛磺熊去氧胆酸形成。

[0221] 在一些实施方案中，所述类固醇是胆酸相关的胆汁酸类固醇，并且所述药物二聚体进一步由式(XLVI)描述：

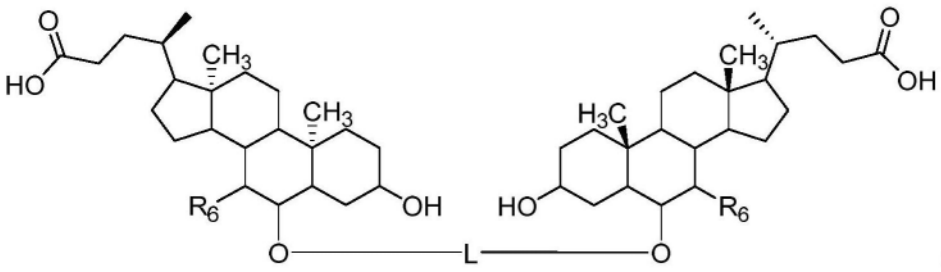


(XLVI),

其中C3与R2和C7与R6之间的键是单键或双键；Rx表示OH、-NHCH2C(=O)OH或-NHCH2CH2SO2OH；R2表示OH或=O；R6表示H、=O或OH；且L为-C(O)O-(R^A)-OC(O)-、-C(O)-OC(O)-(R^A)-C(O)O-C(O)-或-C(O)-(R^B)-C(O)O-(R^A)-OC(O)-(R^B)-C(O)-；R^A选自C1-20亚烷基、1至20个原子的直链或支链亚杂烷基、直链或支链C2-20亚烯基、直链或支链C2-20亚炔基、C5-10亚芳基、3至10个原子的环系，或者O-(R^A)-O为多元醇的基团并且包含至少一个游离羟基，或者O-(R^A)-O选自：-O(CH2CH2O)nCH2CH2O-、-O(CH2CH2CH2CH2O)mCH2CH2CH2CH2O-或-O(CH2CH

$(CH_3)O)_pCH_2CH(CH_3)O-$；n、m和p为1至10的整数；且每个R^B独立地选自C_{1-20}亚烷基、1至20个原子的直链或支链亚杂烷基、直链或支链C_{2-20}亚烯基、直链或支链C_{2-20}亚炔基、C_{5-10}亚芳基、3至10个原子的环系。式(XLVI)的药物二聚体可以由去氧胆酸、原胆酸、去氢胆酸、甘胆酸、甘氨脱氧胆酸、牛磺胆酸或牛磺去氧胆酸形成。

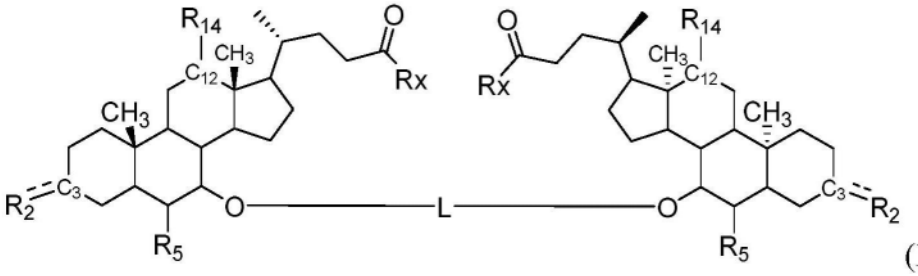
[0222] 在一些实施方案中，所述类固醇是胆酸相关的胆汁酸类固醇，并且所述药物二聚体进一步由式(XLVII)描述：



(XLVII),

其中R_6表示H或OH；且L为$-C(O)O-(R^A)-OC(O)-$、$-C(O)-OC(O)-(R^A)-C(O)O-C(O)-$或$-C(O)-(R^B)-C(O)O-(R^A)-OC(O)-(R^B)-C(O)-$；$R^A$选自$C_{1-20}$亚烷基、1至20个原子的直链或支链亚杂烷基、直链或支链C_{2-20}亚烯基、直链或支链C_{2-20}亚炔基、C_{5-10}亚芳基、3至10个原子的环系，或者$O-(R^A)-O$为多元醇的基团并且包含至少一个游离羟基，或者$O-(R^A)-O$选自：$-O(CH_2CH_2O)_nCH_2CH_2O-$、$-O(CH_2CH_2CH_2CH_2O)_mCH_2CH_2CH_2CH_2O-$或$-O(CH_2CH(CH_3)O)_pCH_2CH(CH_3)O-$；n、m和p为1至10的整数；且每个$R^B$独立地选自$C_{1-20}$亚烷基、1至20个原子的直链或支链亚杂烷基、直链或支链C_{2-20}亚烯基、直链或支链C_{2-20}亚炔基、C_{5-10}亚芳基、3至10个原子的环系。式(XLVII)的药物二聚体可以由猪去氧胆酸、α-鼠胆酸(α-muricholic acid)、β-鼠胆酸、γ-鼠胆酸或ω-鼠胆酸形成。

[0223] 在一些实施方案中，所述类固醇是胆酸相关的胆汁酸类固醇，并且所述药物二聚体进一步由式(XLVIII)描述：

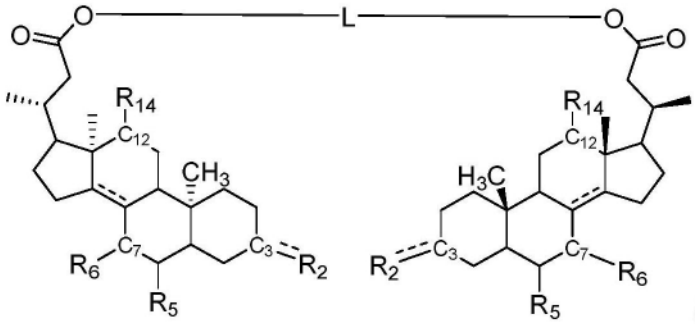


(XLVIII),

其中C_3与R_2和C_{12}与R_{14}之间的键是单键或双键；Rx表示OH、$-NHCH_2C(=O)OH$或$-NHCH_2CH_2SO_2OH$；R_2表示OH或=O；R_5表示H或OH；R_{14}表示H、=O或OH；且L为$-C(O)O-(R^A)-OC(O)-$、$-C(O)-OC(O)-(R^A)-C(O)O-C(O)-$或$-C(O)-(R^B)-C(O)O-(R^A)-OC(O)-(R^B)-C(O)-$；$R^A$选自$C_{1-20}$亚烷基、1至20个原子的直链或支链亚杂烷基、直链或支链C_{2-20}亚烯基、直链或支链C_{2-20}亚炔基、C_{5-10}亚芳基、3至10个原子的环系，或者$O-(R^A)-O$为多元醇的基团并且包含至少一个游离羟基，或者$O-(R^A)-O$选自：$-O(CH_2CH_2O)_nCH_2CH_2O-$、$-O(CH_2CH_2CH_2CH_2O)_mCH_2CH_2CH_2CH_2O-$或$-O(CH_2CH(CH_3)O)_pCH_2CH(CH_3)O-$；n、m和p为1至10的整数；且每个$R^B$独立地选自$C_{1-20}$亚烷基、1至20个原子的直链或支链亚杂烷基、直链或支链C_{2-20}亚烯基、直链或支链C_{2-20}亚炔基、C_{5-10}亚芳基、3至10个原子的环系。式(XLVIII)的药物二聚体可以由去氢胆酸、甘氨鹅去氧胆酸、甘胆酸、α-鼠胆酸(α-muricholic acid)、β-鼠胆酸、γ-鼠胆酸、ω-鼠胆

酸、牛磺鹅去氧胆酸、牛磺胆酸或牛磺熊去氧胆酸形成。

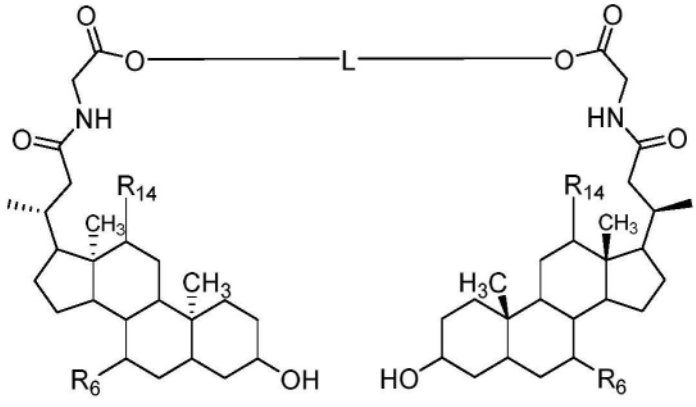
[0224] 在一些实施方案中，所述类固醇是胆酸相关的胆汁酸类固醇，并且所述药物二聚体进一步由式(XLIX)描述：



(XLIX)，

其中C_3与R_2、C_7与R_6和C_{12}与R_{14}之间的键是单键或双键；R_2表示OH或=O；R_5表示H或OH；R_6表示H、=O或OH；R_{14}表示H、=O或OH；且L为-C(O)-(R^A)-C(O)-、-(R^A)-或-C(O)-O-(R^A)-O-C(O)-且R^A选自C_{1-20}亚烷基、1至20个原子的直链或支链亚杂烷基、直链或支链C_{2-20}亚烯基、直链或支链C_{2-20}亚炔基、C_{5-10}亚芳基、3至10个原子的环系；或者L为-O-(R^A)-O-且R^A选自C_{1-20}亚烷基、1至20个原子的直链或支链亚杂烷基、直链或支链C_{2-20}亚烯基、直链或支链C_{2-20}亚炔基、C_{5-10}亚芳基、3至10个原子的环系，或者O-(R^A)-O为多元醇的基团并且包含至少一个游离羟基，或者O-(R^A)-O选自-O(CH_2CH_2O)$_n$$CH_2CH_2O$-、-O($CH_2CH_2CH_2CH_2O$)$_m$$CH_2CH_2CH_2CH_2O$-和-O($CH_2CH(CH_3)O$)$_p$$CH_2CH(CH_3)O$-；且n、m和p为1至10的整数。式(XLIX)的药物二聚体可以由去氧胆酸、原胆酸、去氢胆酸、猪去氧胆酸、石胆酸、α-鼠胆酸(α-muricholic acid)、β-鼠胆酸、γ-鼠胆酸或ω-鼠胆酸形成。

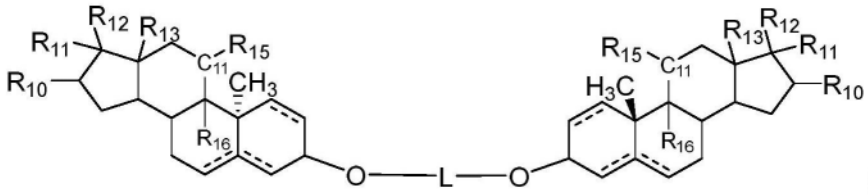
[0225] 在一些实施方案中，所述类固醇是胆酸相关的胆汁酸类固醇，并且所述药物二聚体进一步由式(L)描述：



(L)，

其中R_6表示H或OH；R_{14}表示H或OH；且L为-C(O)-(R^A)-C(O)-、-(R^A)-或-C(O)-O-(R^A)-O-C(O)-且R^A选自C_{1-20}亚烷基、1至20个原子的直链或支链亚杂烷基、直链或支链C_{2-20}亚烯基、直链或支链C_{2-20}亚炔基、C_{5-10}亚芳基、3至10个原子的环系；或者L为-O-(R^A)-O-且R^A选自C_{1-20}亚烷基、1至20个原子的直链或支链亚杂烷基、直链或支链C_{2-20}亚烯基、直链或支链C_{2-20}亚炔基、C_{5-10}亚芳基、3至10个原子的环系，或者O-(R^A)-O为多元醇的基团并且包含至少一个游离羟基，或者O-(R^A)-O选自-O(CH_2CH_2O)$_n$$CH_2CH_2O$-、-O($CH_2CH_2CH_2CH_2O$)$_m$$CH_2CH_2CH_2CH_2O$-和-O($CH_2CH(CH_3)O$)$_p$$CH_2CH(CH_3)O$-；且n、m和p为1至10的整数。式(L)的药物二聚体可以由甘氨鹅去氧胆酸、甘胆酸或甘氨脱氧胆酸形成。

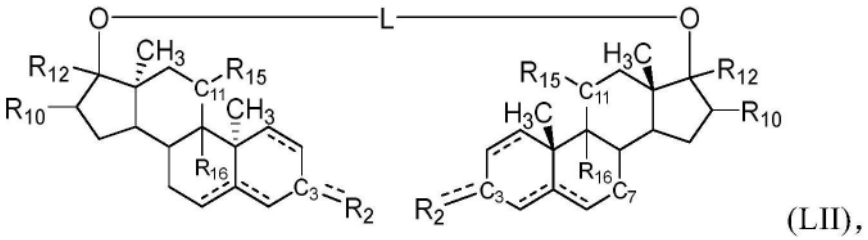
[0226] 在一些实施方案中，所述类固醇是类固醇代谢物，并且所述药物二聚体进一步由式(LI)描述：



(LI)，

其中C_{11}与R_{15}之间的键是单键或双键；R_2表示OH或＝O；R_{10}表示H或OH；R_{11}表示H、OH、-C(＝O)CH_2OH、-C(＝O)OH、-C(＝O)CH_2OH或-C(＝O)CH_3；R_{12}表示H、OH、-C(＝O)CH_2OH、-C(＝O)OH、-C(＝O)CH_2OH或-C(＝O)CH_3；R_{13}表示-CH_2OH或-CH_3；R_{15}表示H、OH或＝O；R_{16}表示H或F；且L为-C(O)O-(R^A)-OC(O)-、-C(O)-OC(O)-(R^A)-C(O)O-C(O)-或-C(O)-(R^B)-C(O)O-(R^A)-OC(O)-(R^B)-C(O)-；R^A选自C_{1-20}亚烷基、1至20个原子的直链或支链亚杂烷基、直链或支链C_{2-20}亚烯基、直链或支链C_{2-20}亚炔基、C_{5-10}亚芳基、3至10个原子的环系，或者O-(R^A)-O为多元醇的基团并且包含至少一个游离羟基，或者O-(R^A)-O选自：-O(CH_2CH_2O)$_n$$CH_2CH_2O$-、-O($CH_2CH_2CH_2CH_2O$)$_m$$CH_2CH_2CH_2CH_2O$-或-O($CH_2CH(CH_3)O$)$_p$$CH_2CH(CH_3)O$-；n、m和p为1至10的整数；且每个$R^B$独立地选自$C_{1-20}$亚烷基、1至20个原子的直链或支链亚杂烷基、直链或支链C_{2-20}亚烯基、直链或支链C_{2-20}亚炔基、C_{5-10}亚芳基、3至10个原子的环系。式(LI)的药物二聚体可以由四氢曲安西龙、可替尼克酸、11-脱氢皮质酮、11β-羟基孕烯醇酮、酮孕酮、17-羟基孕烯醇酮、17,21-二羟基孕烯醇酮、18-羟基皮质酮、脱氧可的松、21-羟基孕烯醇酮或孕酮形成。

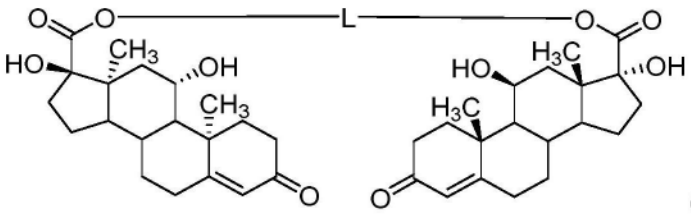
[0227] 在一些实施方案中，所述类固醇是类固醇代谢物，并且所述药物二聚体进一步由式(LII)描述：



(LII)，

其中C_3与R_2和C_{11}与R_{15}之间的键是单键或双键；R_2表示OH或＝O；R_{10}表示H或OH；R_{12}表示-C(＝O)CH_2OH、-C(＝O)OH、-C(＝O)CH_2OH或-C(＝O)CH_3；R_{15}表示H、OH或＝O；R_{16}表示H或F；且L为-C(O)O-(R^A)-OC(O)-、-C(O)-OC(O)-(R^A)-C(O)O-C(O)-或-C(O)-(R^B)-C(O)O-(R^A)-OC(O)-(R^B)-C(O)-；R^A选自C_{1-20}亚烷基、1至20个原子的直链或支链亚杂烷基、直链或支链C_{2-20}亚烯基、直链或支链C_{2-20}亚炔基、C_{5-10}亚芳基、3至10个原子的环系，或者O-(R^A)-O为多元醇的基团并且包含至少一个游离羟基，或者O-(R^A)-O选自：-O(CH_2CH_2O)$_n$$CH_2CH_2O$-、-O($CH_2CH_2CH_2CH_2O$)$_m$$CH_2CH_2CH_2CH_2O$-或-O($CH_2CH(CH_3)O$)$_p$$CH_2CH(CH_3)O$-；n、m和p为1至10的整数；且每个$R^B$独立地选自$C_{1-20}$亚烷基、1至20个原子的直链或支链亚杂烷基、直链或支链C_{2-20}亚烯基、直链或支链C_{2-20}亚炔基、C_{5-10}亚芳基、3至10个原子的环系。式(LII)的药物二聚体可以由四氢曲安西龙、可替尼克酸、17-羟基孕烯醇酮、17,21-二羟基孕烯醇酮或脱氧可的松形成。

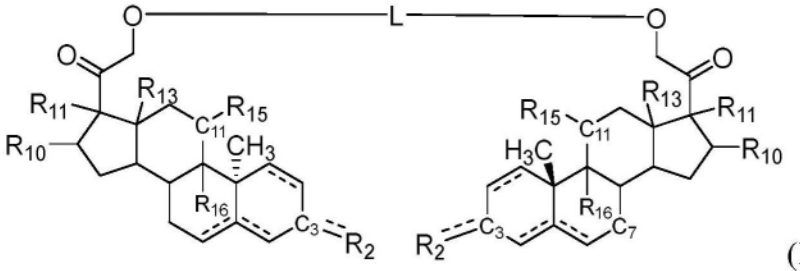
[0228] 在一些实施方案中，所述类固醇是类固醇代谢物，并且所述药物二聚体进一步由式(LIII)描述：



(LIII),

其中L为-C(O)-(R^A)-C(O)-、-(R^A)-或-C(O)-O-(R^A)-O-C(O)-且R^A选自C_{1-20}亚烷基、1至20个原子的直链或支链亚杂烷基、直链或支链C_{2-20}亚烯基、直链或支链C_{2-20}亚炔基、C_{5-10}亚芳基、3至10个原子的环系;或者L为-O-(R^A)-O-且R^A选自C_{1-20}亚烷基、1至20个原子的直链或支链亚杂烷基、直链或支链C_{2-20}亚烯基、直链或支链C_{2-20}亚炔基、C_{5-10}亚芳基、3至10个原子的环系,或者O-(R^A)-O为多元醇的基团并且包含至少一个游离羟基,或者O-(R^A)-O选自-O(CH_2CH_2O)$_n$$CH_2CH_2O$-、-O($CH_2CH_2CH_2CH_2O$)$_m$$CH_2CH_2CH_2CH_2O$-和-O($CH_2CH(CH_3)O$)$_p$$CH_2CH(CH_3)O$-;且n、m和p为1至10的整数。式(LIII)的药物二聚体可以由可替尼克酸形成。

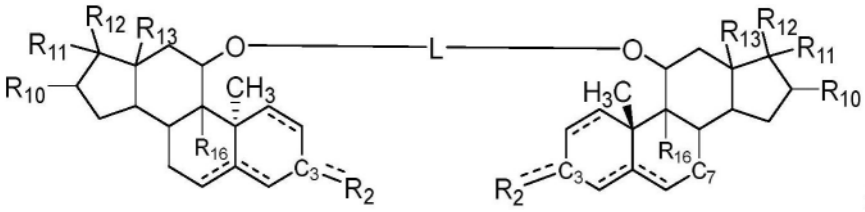
[0229] 在一些实施方案中,所述类固醇是类固醇代谢物,并且所述药物二聚体进一步由式(LIV)描述:



(LIV),

其中C_3与R_2和C_{11}与R_{15}之间的键是单键或双键;R_2表示OH或=O;R_{10}表示H或OH;R_{11}表示H或OH;R_{13}表示H、-CH_2OH或-CH_3;R_{15}表示H、OH或=O;R_{16}表示H或F;且L为-C(O)O-(R^A)-OC(O)-、-C(O)-OC(O)-(R^A)-C(O)O-C(O)-或-C(O)-(R^B)-C(O)O-(R^A)-OC(O)-(R^B)-C(O)-;R^A选自C_{1-20}亚烷基、1至20个原子的直链或支链亚杂烷基、直链或支链C_{2-20}亚烯基、直链或支链C_{2-20}亚炔基、C_{5-10}亚芳基、3至10个原子的环系,或者O-(R^A)-O为多元醇的基团并且包含至少一个游离羟基,或者O-(R^A)-O选自:-O(CH_2CH_2O)$_n$$CH_2CH_2O$-、-O($CH_2CH_2CH_2CH_2O$)$_m$$CH_2CH_2CH_2CH_2O$-或-O($CH_2CH(CH_3)O$)$_p$$CH_2CH(CH_3)O$-;n、m和p为1至10的整数;且每个$R^B$独立地选自$C_{1-20}$亚烷基、1至20个原子的直链或支链亚杂烷基、直链或支链C_{2-20}亚烯基、直链或支链C_{2-20}亚炔基、C_{5-10}亚芳基、3至10个原子的环系。式(LIV)的药物二聚体可以由四氢曲安西龙、11-脱氢皮质酮、17,21-二羟基孕烯醇酮、18-羟基皮质酮或21-羟基孕烯醇酮形成。

[0230] 在一些实施方案中,所述类固醇是类固醇代谢物,并且所述药物二聚体进一步由式(LV)描述:

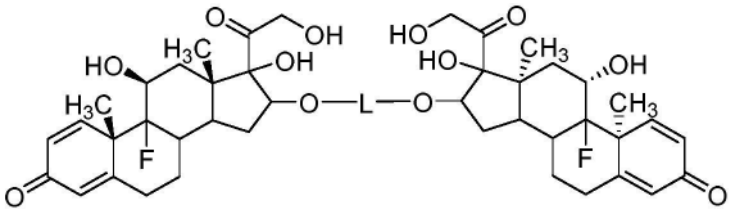


(LV),

其中C_3与R_2之间的键是单键或双键;R_2表示OH或=O;R_{10}表示H或OH;R_{11}表示H或OH;R_{12}表示-C(=O)CH_2OH、-C(=O)OH、-C(=O)CH_2OH或-C(=O)CH_3;R_{13}表示H、-CH_2OH或-CH_3;R_{16}

表示H或F;且L为-C(O)O-(R^A)-OC(O)-、-C(O)-OC(O)-(R^A)-C(O)O-C(O)-或-C(O)-(R^B)-C(O)O-(R^A)-OC(O)-(R^B)-C(O)-;R^A选自C_{1-20}亚烷基、1至20个原子的直链或支链亚杂烷基、直链或支链C_{2-20}亚烯基、直链或支链C_{2-20}亚炔基、C_{5-10}亚芳基、3至10个原子的环系,或者O-(R^A)-O为多元醇的基团并且包含至少一个游离羟基,或者O-(R^A)-O选自:-O(CH_2CH_2O)$_n$$CH_2CH_2O$-、-O($CH_2CH_2CH_2CH_2O$)$_m$$CH_2CH_2CH_2CH_2O$-或-O($CH_2CH(CH_3)O$)$_p$$CH_2CH(CH_3)O$-;n、m和p为1至10的整数;且每个$R^B$独立地选自$C_{1-20}$亚烷基、1至20个原子的直链或支链亚杂烷基、直链或支链C_{2-20}亚烯基、直链或支链C_{2-20}亚炔基、C_{5-10}亚芳基、3至10个原子的环系。式(LV)的药物二聚体可以由四氢曲安西龙、可替尼克酸、11-脱氢皮质酮、11β-羟基孕烯醇酮、酮孕酮、18-羟基皮质酮或脱氧可的松形成。

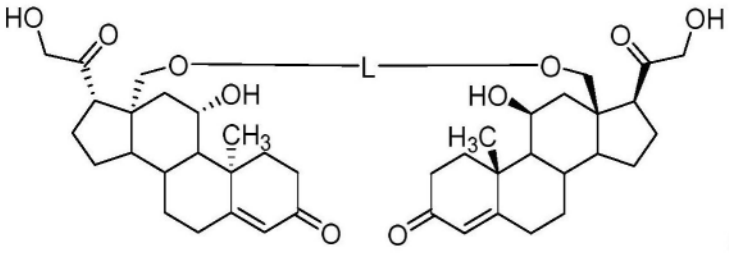
[0231] 在一些实施方案中,所述类固醇是类固醇代谢物,并且所述药物二聚体进一步由式(LVI)描述:



(LVI),

其中L为-C(O)O-(R^A)-OC(O)-、-C(O)-OC(O)-(R^A)-C(O)O-C(O)-或-C(O)-(R^B)-C(O)O-(R^A)-OC(O)-(R^B)-C(O)-;R^A选自C_{1-20}亚烷基、1至20个原子的直链或支链亚杂烷基、直链或支链C_{2-20}亚烯基、直链或支链C_{2-20}亚炔基、C_{5-10}亚芳基、3至10个原子的环系,或者O-(R^A)-O为多元醇的基团并且包含至少一个游离羟基,或者O-(R^A)-O选自:-O(CH_2CH_2O)$_n$$CH_2CH_2O$-、-O($CH_2CH_2CH_2CH_2O$)$_m$$CH_2CH_2CH_2CH_2O$-或-O($CH_2CH(CH_3)O$)$_p$$CH_2CH(CH_3)O$-;n、m和p为1至10的整数;且每个$R^B$独立地选自$C_{1-20}$亚烷基、1至20个原子的直链或支链亚杂烷基、直链或支链C_{2-20}亚烯基、直链或支链C_{2-20}亚炔基、C_{5-10}亚芳基、3至10个原子的环系。式(LVI)的药物二聚体可以由四氢曲安西龙形成。

[0232] 在一些实施方案中,所述类固醇是类固醇代谢物,并且所述药物二聚体进一步由式(LVII)描述:

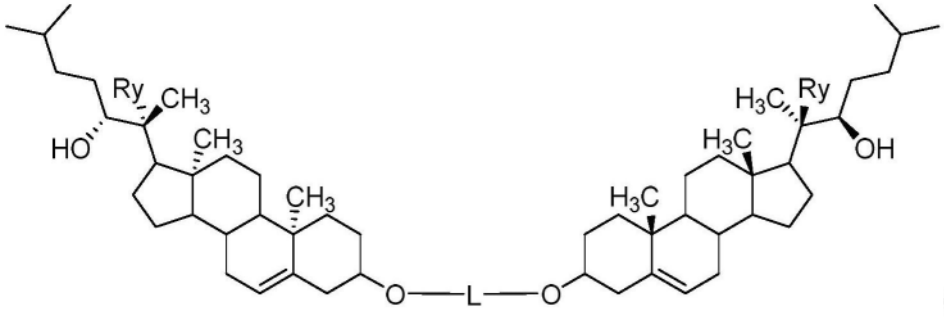


(LVII),

其中L为-C(O)O-(R^A)-OC(O)-、-C(O)-OC(O)-(R^A)-C(O)O-C(O)-或-C(O)-(R^B)-C(O)O-(R^A)-OC(O)-(R^B)-C(O)-;R^A选自C_{1-20}亚烷基、1至20个原子的直链或支链亚杂烷基、直链或支链C_{2-20}亚烯基、直链或支链C_{2-20}亚炔基、C_{5-10}亚芳基、3至10个原子的环系,或者O-(R^A)-O为多元醇的基团并且包含至少一个游离羟基,或者O-(R^A)-O选自:-O(CH_2CH_2O)$_n$$CH_2CH_2O$-、-O($CH_2CH_2CH_2CH_2O$)$_m$$CH_2CH_2CH_2CH_2O$-或-O($CH_2CH(CH_3)O$)$_p$$CH_2CH(CH_3)O$-;n、m和p为1至10的整数;且每个$R^B$独立地选自$C_{1-20}$亚烷基、1至20个原子的直链或支链亚杂烷基、直链或支链C_{2-20}亚烯基、直链或支链C_{2-20}亚炔基、C_{5-10}亚芳基、3至10个原子的环系。式(LVII)的药

物二聚体可以由18-羟基皮质酮形成。

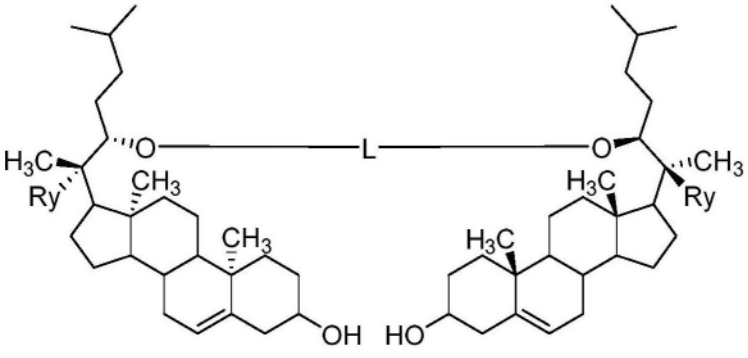
[0233] 在一些实施方案中，所述类固醇是胆固醇衍生物，并且所述药物二聚体进一步由式(LVIII)描述：



(LVIII),

其中Ry表示H或OH；且L为-C(O)O-(R^A)-OC(O)-、-C(O)-OC(O)-(R^A)-C(O)O-C(O)-或-C(O)-(R^B)-C(O)O-(R^A)-OC(O)-(R^B)-C(O)-；R^A选自C_{1-20}亚烷基、1至20个原子的直链或支链亚杂烷基、直链或支链C_{2-20}亚烯基、直链或支链C_{2-20}亚炔基、C_{5-10}亚芳基、3至10个原子的环系，或者O-(R^A)-O为多元醇的基团并且包含至少一个游离羟基，或者O-(R^A)-O选自：-O$(CH_2CH_2O)_nCH_2CH_2O$-、-O$(CH_2CH_2CH_2CH_2O)_mCH_2CH_2CH_2CH_2O$-或-O$(CH_2CH(CH_3)O)_pCH_2CH(CH_3)O$-；n、m和p为1至10的整数；且每个$R^B$独立地选自$C_{1-20}$亚烷基、1至20个原子的直链或支链亚杂烷基、直链或支链C_{2-20}亚烯基、直链或支链C_{2-20}亚炔基、C_{5-10}亚芳基、3至10个原子的环系。式(LVIII)的药物二聚体可以由22R-羟基胆固醇或20α-22R-二羟基胆固醇形成。

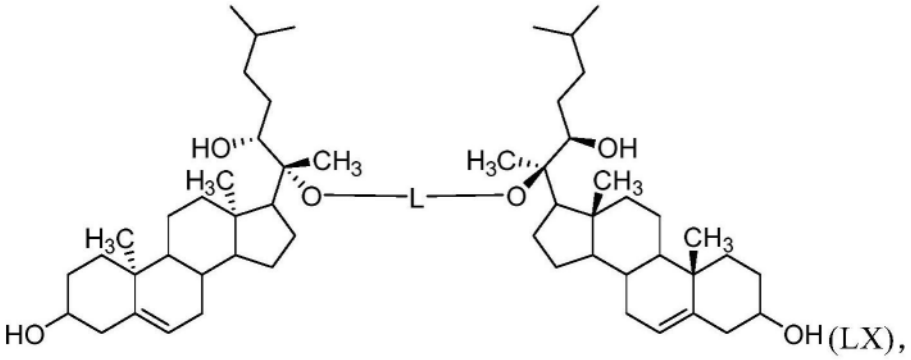
[0234] 在一些实施方案中，所述类固醇是胆固醇衍生物，并且所述药物二聚体进一步由式(LIX)描述：



(LIX),

其中Ry表示H或OH；且L为-C(O)O-(R^A)-OC(O)-、-C(O)-OC(O)-(R^A)-C(O)O-C(O)-或-C(O)-(R^B)-C(O)O-(R^A)-OC(O)-(R^B)-C(O)-；R^A选自C_{1-20}亚烷基、1至20个原子的直链或支链亚杂烷基、直链或支链C_{2-20}亚烯基、直链或支链C_{2-20}亚炔基、C_{5-10}亚芳基、3至10个原子的环系，或者O-(R^A)-O为多元醇的基团并且包含至少一个游离羟基，或者O-(R^A)-O选自：-O$(CH_2CH_2O)_nCH_2CH_2O$-、-O$(CH_2CH_2CH_2CH_2O)_mCH_2CH_2CH_2CH_2O$-或-O$(CH_2CH(CH_3)O)_pCH_2CH(CH_3)O$-；n、m和p为1至10的整数；且每个$R^B$独立地选自$C_{1-20}$亚烷基、1至20个原子的直链或支链亚杂烷基、直链或支链C_{2-20}亚烯基、直链或支链C_{2-20}亚炔基、C_{5-10}亚芳基、3至10个原子的环系。式(LIX)的药物二聚体可以由22R-羟基胆固醇或20α-22R-二羟基胆固醇形成。

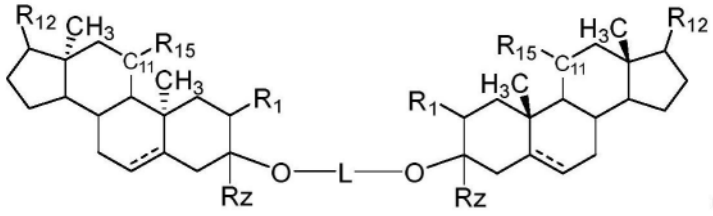
[0235] 在一些实施方案中，所述类固醇是胆固醇衍生物，并且所述药物二聚体进一步由式(LX)描述：



(LX),

其中L为-C(O)O-(R^A)-OC(O)-、-C(O)-OC(O)-(R^A)-C(O)O-C(O)-或-C(O)-(R^B)-C(O)O-(R^A)-OC(O)-(R^B)-C(O)-;R^A选自C_{1-20}亚烷基、1至20个原子的直链或支链亚杂烷基、直链或支链C_{2-20}亚烯基、直链或支链C_{2-20}亚炔基、C_{5-10}亚芳基、3至10个原子的环系,或者O-(R^A)-O为多元醇的基团并且包含至少一个游离羟基,或者O-(R^A)-O选自:-O(CH_2CH_2O)$_n$$CH_2CH_2O$-、-O($CH_2CH_2CH_2CH_2O$)$_m$$CH_2CH_2CH_2CH_2O$-或-O($CH_2CH(CH_3)O$)$_p$$CH_2CH(CH_3)O$-;n、m和p为1至10的整数;且每个$R^B$独立地选自$C_{1-20}$亚烷基、1至20个原子的直链或支链亚杂烷基、直链或支链C_{2-20}亚烯基、直链或支链C_{2-20}亚炔基、C_{5-10}亚芳基、3至10个原子的环系。式(LX)的药物二聚体可以由20α-22R-二羟基胆固醇形成。

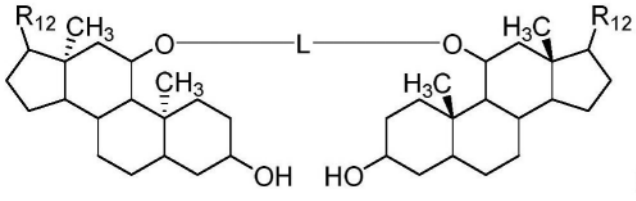
[0236] 在一些实施方案中,所述类固醇是神经类固醇,并且所述药物二聚体进一步由式(LXI)描述:



(LXI),

其中C_{11}与R_{15}之间的键是单键或双键;Rz表示H或-CH_3;R_1表示H或-OCH_2CH_3;R_2表示OH或=O;R_{12}表示-OH、-C(=O)CH_3、-C(=O)CH_2OH或-CH(CH_3)(CH_2)$_2$CH(OH)CH(CH_3)$_2$;R_{15}表示H、-N(CH_3)$_2$或=O;且L为-C(O)O-(R^A)-OC(O)-、-C(O)-OC(O)-(R^A)-C(O)O-C(O)-或-C(O)-(R^B)-C(O)O-(R^A)-OC(O)-(R^B)-C(O)-;R^A选自C_{1-20}亚烷基、1至20个原子的直链或支链亚杂烷基、直链或支链C_{2-20}亚烯基、直链或支链C_{2-20}亚炔基、C_{5-10}亚芳基、3至10个原子的环系,或者O-(R^A)-O为多元醇的基团并且包含至少一个游离羟基,或者O-(R^A)-O选自:-O(CH_2CH_2O)$_n$$CH_2CH_2O$-、-O($CH_2CH_2CH_2CH_2O$)$_m$$CH_2CH_2CH_2CH_2O$-或-O($CH_2CH(CH_3)O$)$_p$$CH_2CH(CH_3)O$-;n、m和p为1至10的整数;且每个$R^B$独立地选自$C_{1-20}$亚烷基、1至20个原子的直链或支链亚杂烷基、直链或支链C_{2-20}亚烯基、直链或支链C_{2-20}亚炔基、C_{5-10}亚芳基、3至10个原子的环系。式(LXI)的药物二聚体可以由阿法沙龙、阿法多龙、羟孕二酮、米那索龙、四氢脱氧皮质酮、别孕烷醇酮、孕烷醇酮、甘诺酮(ganoxolone)、3α-雄烷二醇、表孕甾烷醇酮、异孕烯醇酮或24(S)-羟基胆固醇形成。

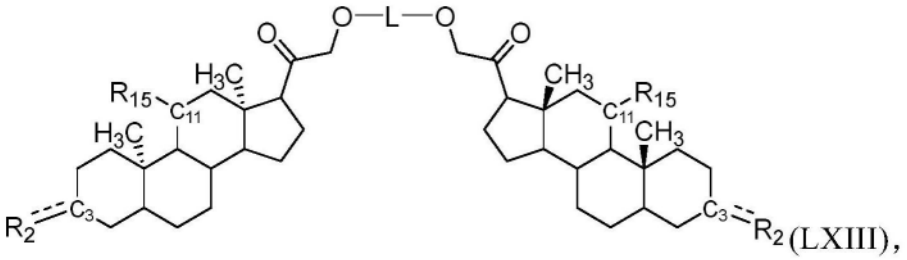
[0237] 在一些实施方案中,所述类固醇是神经类固醇,并且所述药物二聚体进一步由式(LXII)描述:



(LXII),

其中R_{12}表示-C(=O)CH_3或-C(=O)CH_2OH;且L为-C(O)O-(R^A)-OC(O)-、-C(O)-OC(O)-(R^A)-C(O)O-C(O)-或-C(O)-(R^B)-C(O)O-(R^A)-OC(O)-(R^B)-C(O)-;R^A选自C_{1-20}亚烷基、1至20个原子的直链或支链亚杂烷基、直链或支链C_{2-20}亚烯基、直链或支链C_{2-20}亚炔基、C_{5-10}亚芳基、3至10个原子的环系,或者O-(R^A)-O为多元醇的基团并且包含至少一个游离羟基,或者O-(R^A)-O选自:-O$(CH_2CH_2O)_nCH_2CH_2O$-、-O$(CH_2CH_2CH_2CH_2O)_mCH_2CH_2CH_2CH_2O$-或-O$(CH_2CH(CH_3)O)_pCH_2CH(CH_3)O$-;n、m和p为1至10的整数;且每个$R^B$独立地选自$C_{1-20}$亚烷基、1至20个原子的直链或支链亚杂烷基、直链或支链C_{2-20}亚烯基、直链或支链C_{2-20}亚炔基、C_{5-10}亚芳基、3至10个原子的环系。式(LXII)的药物二聚体可以由阿法沙龙或阿法多龙形成。

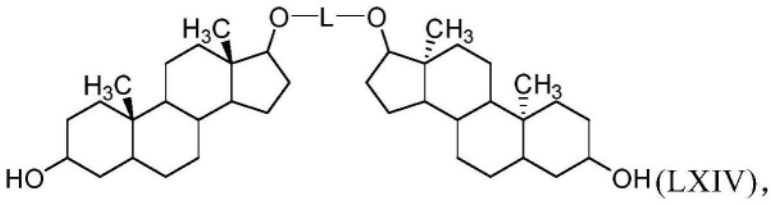
[0238] 在一些实施方案中,所述类固醇是神经类固醇,并且所述药物二聚体进一步由式(LXIII)描述:



(LXIII),

其中C_3与R_2和C_{11}与R_{15}之间的键是单键或双键;R_2表示OH或=O;R_{15}表示H或=O;且L为-C(O)O-(R^A)-OC(O)-、-C(O)-OC(O)-(R^A)-C(O)O-C(O)-或-C(O)-(R^B)-C(O)O-(R^A)-OC(O)-(R^B)-C(O)-;R^A选自C_{1-20}亚烷基、1至20个原子的直链或支链亚杂烷基、直链或支链C_{2-20}亚烯基、直链或支链C_{2-20}亚炔基、C_{5-10}亚芳基、3至10个原子的环系,或者O-(R^A)-O为多元醇的基团并且包含至少一个游离羟基,或者O-(R^A)-O选自:-O$(CH_2CH_2O)_nCH_2CH_2O$-、-O$(CH_2CH_2CH_2CH_2O)_mCH_2CH_2CH_2CH_2O$-或-O$(CH_2CH(CH_3)O)_pCH_2CH(CH_3)O$-;n、m和p为1至10的整数;且每个$R^B$独立地选自$C_{1-20}$亚烷基、1至20个原子的直链或支链亚杂烷基、直链或支链C_{2-20}亚烯基、直链或支链C_{2-20}亚炔基、C_{5-10}亚芳基、3至10个原子的环系。式(LXIII)的药物二聚体可以由阿法多龙、羟孕二酮或四氢脱氧皮质酮形成。

[0239] 在一些实施方案中,所述类固醇是神经类固醇,并且所述药物二聚体进一步由式(LXIV)描述:

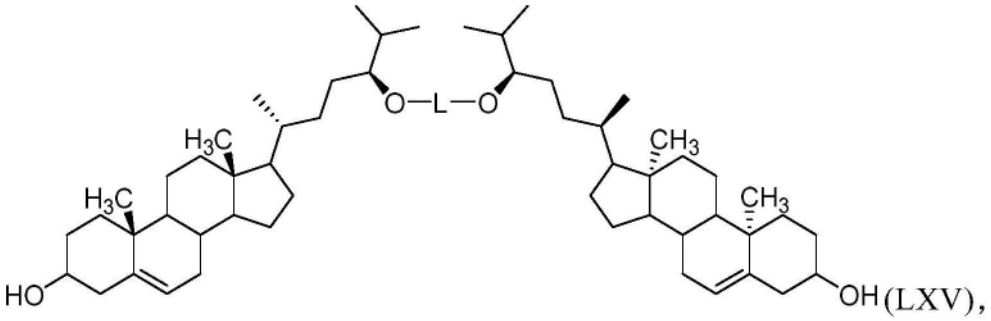


(LXIV),

其中L为-C(O)O-(R^A)-OC(O)-、-C(O)-OC(O)-(R^A)-C(O)O-C(O)-或-C(O)-(R^B)-C(O)O-(R^A)-OC(O)-(R^B)-C(O)-;R^A选自C_{1-20}亚烷基、1至20个原子的直链或支链亚杂烷基、直链或支链C_{2-20}亚烯基、直链或支链C_{2-20}亚炔基、C_{5-10}亚芳基、3至10个原子的环系,或者O-

(R^A)-O为多元醇的基团并且包含至少一个游离羟基，或者O-(R^A)-O选自：-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-或-O(CH$_2$CH(CH$_3$)O)$_p$CH$_2$CH(CH$_3$)O-；n、m和p为1至10的整数；且每个R^{B}独立地选自C$_{1-20}$亚烷基、1至20个原子的直链或支链亚杂烷基、直链或支链C$_{2-20}$亚烯基、直链或支链C$_{2-20}$亚炔基、C$_{5-10}$亚芳基、3至10个原子的环系。式(LXIV)的药物二聚体可以由3α-雄烷二醇形成。

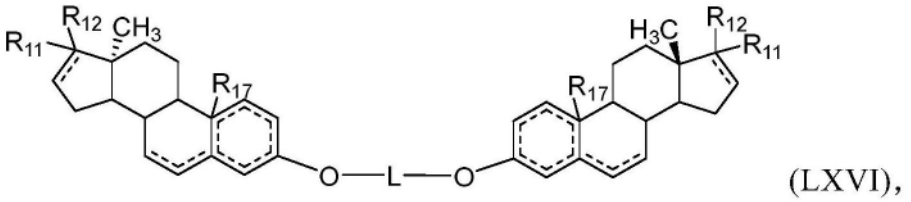
[0240] 在一些实施方案中，所述类固醇是神经类固醇，并且所述药物二聚体进一步由式(LXV)描述：



(LXV),

其中L为-C(O)O-(R^A)-OC(O)-、-C(O)-OC(O)-(R^A)-C(O)O-C(O)-或-C(O)-(R^B)-C(O)O-(R^A)-OC(O)-(R^B)-C(O)-；R^{A}选自C$_{1-20}$亚烷基、1至20个原子的直链或支链亚杂烷基、直链或支链C$_{2-20}$亚烯基、直链或支链C$_{2-20}$亚炔基、C$_{5-10}$亚芳基、3至10个原子的环系，或者O-(R^A)-O为多元醇的基团并且包含至少一个游离羟基，或者O-(R^A)-O选自：-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-或-O(CH$_2$CH(CH$_3$)O)$_p$CH$_2$CH(CH$_3$)O-；n、m和p为1至10的整数；且每个R^{B}独立地选自C$_{1-20}$亚烷基、1至20个原子的直链或支链亚杂烷基、直链或支链C$_{2-20}$亚烯基、直链或支链C$_{2-20}$亚炔基、C$_{5-10}$亚芳基、3至10个原子的环系。式(LXV)的药物二聚体可以由24(S)-羟基胆固醇形成。

[0241] 在一些实施方案中，所述类固醇是信息素，并且所述药物二聚体进一步由式(LXVI)描述：

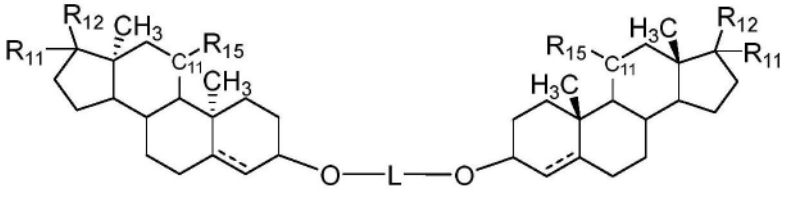


(LXVI),

其中R$_2$表示OH或=O；R$_{11}$表示H、-C(=O)CH$_3$、-OC(=O)(CH$_2$)$_4$CH$_3$或不存在；R$_{12}$表示H、-C(=O)CH$_3$、-OC(=O)(CH$_2$)$_4$CH$_3$或不存在；R$_{17}$表示CH$_3$或不存在；且L为-C(O)O-(R^A)-OC(O)-、-C(O)-OC(O)-(R^A)-C(O)O-C(O)-或-C(O)-(R^B)-C(O)O-(R^A)-OC(O)-(R^B)-C(O)-；R^{A}选自C$_{1-20}$亚烷基、1至20个原子的直链或支链亚杂烷基、直链或支链C$_{2-20}$亚烯基、直链或支链C$_{2-20}$亚炔基、C$_{5-10}$亚芳基、3至10个原子的环系，或者O-(R^A)-O为多元醇的基团并且包含至少一个游离羟基，或者O-(R^A)-O选自：-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-或-O(CH$_2$CH(CH$_3$)O)$_p$CH$_2$CH(CH$_3$)O-；n、m和p为1至10的整数；且每个R^{B}独立地选自C$_{1-20}$亚烷基、1至20个原子的直链或支链亚杂烷基、直链或支链C$_{2-20}$亚烯基、直链或支链C$_{2-20}$亚炔基、C$_{5-10}$亚芳基、3至10个原子的环系。式(LXVI)的药物二聚体可以由雄甾二烯醇、雄甾二烯酮、雄烯醇、雄烯酮、雌烯醇、5-脱氢孕酮、6-脱氢-逆孕酮、别孕烷醇酮或己酸羟孕

酮形成。

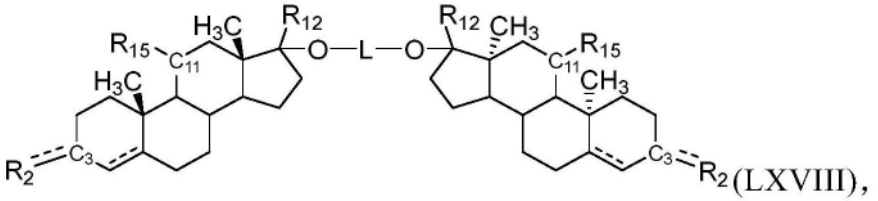
[0242] 在一些实施方案中，所述类固醇是黄体酮，并且所述药物二聚体进一步由式(LXVII)描述：



(LXVII)，

其中C_{11}与R_{15}之间的键是单键或双键；R_2表示OH或=O；R_{11}表示H、OH、-CH(OH)CH_3、-C(=O)CH_2OH、-C(=O)CH_3或-CH(OH)CH_2OH；R_{12}表示H、OH、-CH(OH)CH_3、-C(=O)CH_2OH、-C(=O)CH_3或-CH(OH)CH_2OH；R_{15}表示H、=O或OH；且L为-C(O)O-(R^A)-OC(O)-、-C(O)-OC(O)-(R^A)-C(O)O-C(O)-或-C(O)-(R^B)-C(O)O-(R^A)-OC(O)-(R^B)-C(O)-；R^A选自C_{1-20}亚烷基、1至20个原子的直链或支链亚杂烷基、直链或支链C_{2-20}亚烯基、直链或支链C_{2-20}亚炔基、C_{5-10}亚芳基、3至10个原子的环系，或者O-(R^A)-O为多元醇的基团并且包含至少一个游离羟基，或者O-(R^A)-O选自：-O(CH_2CH_2O)$_n$$CH_2CH_2O$-、-O($CH_2CH_2CH_2CH_2O$)$_m$$CH_2CH_2CH_2CH_2O$-或-O($CH_2CH(CH_3)O$)$_p$$CH_2CH(CH_3)O$-；n、m和p为1至10的整数；且每个$R^B$独立地选自$C_{1-20}$亚烷基、1至20个原子的直链或支链亚杂烷基、直链或支链C_{2-20}亚烯基、直链或支链C_{2-20}亚炔基、C_{5-10}亚芳基、3至10个原子的环系。式(LXVII)的药物二聚体可以由别孕酮-3α,20α-二醇、别孕酮-3β,20β-二醇、别孕烷-3β,21-二醇-11,20-二酮、别孕烷-3β,17α-二醇-20-酮、3,20-别孕烷二酮、3β,11β,17α,20β,21-五醇、别孕烷-3β,17α,20β,21-四醇、别孕烷-3α,11β,17α,21-四醇-20-酮、别孕烷-3β,11β,17α,21-四醇-20-酮、别孕烷-3β,17α,20β-三醇、别孕烷-3β,17α,21-三醇-11,20-二酮、别孕烷-3β,11β,21-三醇-20-酮、别孕烷-3β,17α,21-三醇-20-酮、别孕烷-3α-醇-20-酮；别孕烷-3β-醇-20-酮、孕烷二醇、3,20-孕烷二酮、4-孕烯-20,21-二醇-3,11-二酮、4-孕烯-11β,17α,20β,21-四醇-3-酮、4-孕烯-17α,20β,21-三醇-3,11-二酮、4-孕烯-17α,20β,21-三醇-3-酮或孕烯醇酮形成。

[0243] 在一些实施方案中，所述类固醇是黄体酮，并且所述药物二聚体进一步由式(LXVIII)描述：

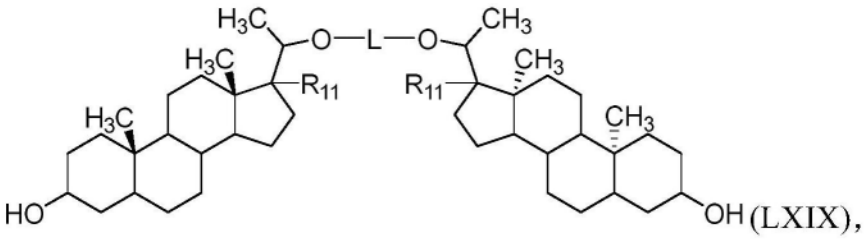


(LXVIII)，

其中C_3与R_2和C_{11}与R_{15}之间的键是单键或双键；R_2表示OH或=O；R_{12}表示H、OH、-CH(OH)CH_3、-C(=O)CH_2OH、-C(=O)CH_3或-CH(OH)CH_2OH；R_{15}表示H、=O或OH；且L为-C(O)O-(R^A)-OC(O)-、-C(O)-OC(O)-(R^A)-C(O)O-C(O)-或-C(O)-(R^B)-C(O)O-(R^A)-OC(O)-(R^B)-C(O)-；R^A选自C_{1-20}亚烷基、1至20个原子的直链或支链亚杂烷基、直链或支链C_{2-20}亚烯基、直链或支链C_{2-20}亚炔基、C_{5-10}亚芳基、3至10个原子的环系，或者O-(R^A)-O为多元醇的基团并且包含至少一个游离羟基，或者O-(R^A)-O选自：-O(CH_2CH_2O)$_n$$CH_2CH_2O$-、-O($CH_2CH_2CH_2CH_2O$)$_m$$CH_2CH_2CH_2CH_2O$-或-O($CH_2CH(CH_3)O$)$_p$$CH_2CH(CH_3)O$-；n、m和p为1至10的整数；且每个$R^B$独立地选自$C_{1-20}$亚烷基、1至20个原子的直链或支链亚杂烷基、直链或支链C_{2-20}亚烯基、直链或支链

C_{2-20}亚炔基、C_{5-10}亚芳基、3至10个原子的环系。式(LXVIII)的药物二聚体可以由别孕烷-3β,17α-二醇-20-酮、3,20-别孕烷二酮、3β,11β,17α,20β,21-五醇、别孕烷-3β,17α,20β,21-四醇、别孕烷-3α,11β,17α,21-四醇-20-酮、别孕烷-3β,11β,17α,21-四醇-20-酮、别孕烷-3β,17α,20β-三醇、别孕烷-3β,17α,21-三醇-11,20-二酮、别孕烷-3β,17α,21-三醇-20-酮、4-孕烯-11β,17α,20β,21-四醇-3-酮、4-孕烯-17α,20β,21-三醇-3,11-二酮或4-孕烯-17α,20β,21-三醇-3-酮形成。

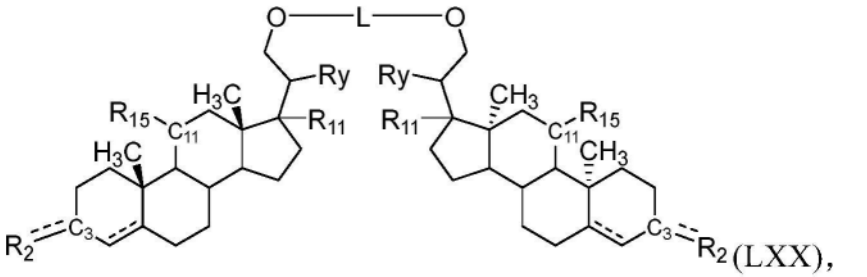
[0244] 在一些实施方案中,所述类固醇是黄体酮,并且所述药物二聚体进一步由式(LXIX)描述:



(LXIX),

其中R_{11}表示H、OH、-CH(OH)CH_3、-C(=O)CH_2OH、-C(=O)CH_3或-CH(OH)CH_2OH;R_{15}表示H或OH;且L为-C(O)O-(R^A)-OC(O)-、-C(O)-OC(O)-(R^A)-C(O)O-C(O)-或-C(O)-(R^B)-C(O)O-(R^A)-OC(O)-(R^B)-C(O)-;R^A选自C_{1-20}亚烷基、1至20个原子的直链或支链亚杂烷基、直链或支链C_{2-20}亚烯基、直链或支链C_{2-20}亚炔基、C_{5-10}亚芳基、3至10个原子的环系,或者O-(R^A)-O为多元醇的基团并且包含至少一个游离羟基,或者O-(R^A)-O选自:-O$(CH_2CH_2O)_nCH_2CH_2O$-、-O$(CH_2CH_2CH_2CH_2O)_mCH_2CH_2CH_2CH_2O$-或-O$(CH_2CH(CH_3)O)_pCH_2CH(CH_3)O$-;n、m和p为1至10的整数;且每个$R^B$独立地选自$C_{1-20}$亚烷基、1至20个原子的直链或支链亚杂烷基、直链或支链C_{2-20}亚烯基、直链或支链C_{2-20}亚炔基、C_{5-10}亚芳基、3至10个原子的环系。式(LXIX)的药物二聚体可以由别孕酮-3α,20α-二醇、别孕酮-3β,20β-二醇或别孕烷-3β,17α,20β-三醇形成。

[0245] 在一些实施方案中,所述类固醇是黄体酮,并且所述药物二聚体进一步由式(LXX)描述:

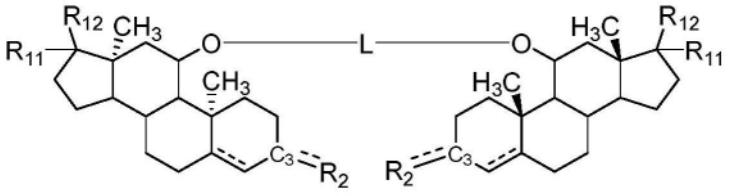


(LXX),

其中C_3与R_2和C_{11}与R_{15}之间的键是单键或双键;Ry表示OH或=O;R_2表示OH或=O;R_{11}表示H、OH、-CH(OH)CH_3、-C(=O)CH_2OH、-C(=O)CH_3或-CH(OH)CH_2OH;R_{12}表示H、OH、-CH(OH)CH_3、-C(=O)CH_2OH、-C(=O)CH_3或-CH(OH)CH_2OH;R_{15}表示H、=O或OH;且L为-C(O)O-(R^A)-OC(O)-、-C(O)-OC(O)-(R^A)-C(O)O-C(O)-或-C(O)-(R^B)-C(O)O-(R^A)-OC(O)-(R^B)-C(O)-;R^A选自C_{1-20}亚烷基、1至20个原子的直链或支链亚杂烷基、直链或支链C_{2-20}亚烯基、直链或支链C_{2-20}亚炔基、C_{5-10}亚芳基、3至10个原子的环系,或者O-(R^A)-O为多元醇的基团并且包含至少一个游离羟基,或者O-(R^A)-O选自:-O$(CH_2CH_2O)_nCH_2CH_2O$-、-O$(CH_2CH_2CH_2CH_2O)_mCH_2CH_2CH_2CH_2O$-或-O$(CH_2CH(CH_3)O)_pCH_2CH(CH_3)O$-;n、m和p为1至10的整数;且每个$R^B$独立地

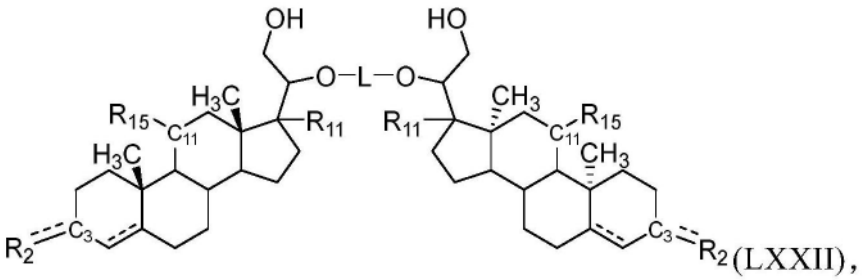
选自C_{1-20}亚烷基、1至20个原子的直链或支链亚杂烷基、直链或支链C_{2-20}亚烯基、直链或支链C_{2-20}亚炔基、C_{5-10}亚芳基、3至10个原子的环系。式(LXX)的药物二聚体可以由别孕烷-3β,21-二醇-11,20-二酮、3,20-别孕烷二酮、3β,11β,17α,20β,21-五醇、别孕烷-3β,17α,20β,21-四醇、别孕烷-3α,11β,17α,21-四醇-20-酮、别孕烷-3β,11β,17α,21-四醇-20-酮、别孕烷-3β,17α,21-三醇-11,20-二酮、别孕烷-3β,11β,21-三醇-20-酮、别孕烷-3β,17α,21-三醇-20-酮、4-孕烯-20,21-二醇-3,11-二酮、4-孕烯-11β,17α,20β,21-四醇-3-酮、4-孕烯-17α,20β,21-三醇-3,11-二酮或4-孕烯-17α,20β,21-三醇-3-酮形成。

[0246] 在一些实施方案中,所述类固醇是黄体酮,并且所述药物二聚体进一步由式(LXXI)描述:



(LXXI),

其中C_3与R_2之间的键是单键或双键;R_2表示OH或=O;R_{11}表示H、OH、-CH(OH)CH_3、-C(=O)CH_2OH、-C(=O)CH_3或-CH(OH)CH_2OH;R_{12}表示H、OH、-CH(OH)CH_3、-C(=O)CH_2OH、-C(=O)CH_3或-CH(OH)CH_2OH;且L为-C(O)O-(R^A)-OC(O)-、-C(O)-OC(O)-(R^A)-C(O)O-C(O)-或-C(O)-(R^B)-C(O)O-(R^A)-OC(O)-(R^B)-C(O)-;R^A选自C_{1-20}亚烷基、1至20个原子的直链或支链亚杂烷基、直链或支链C_{2-20}亚烯基、直链或支链C_{2-20}亚炔基、C_{5-10}亚芳基、3至10个原子的环系,或者O-(R^A)-O为多元醇的基团并且包含至少一个游离羟基,或者O-(R^A)-O选自:-O(CH_2CH_2O)$_n$$CH_2CH_2O$-、-O($CH_2CH_2CH_2CH_2O$)$_m$$CH_2CH_2CH_2CH_2O$-或-O($CH_2CH(CH_3)O$)$_p$$CH_2CH(CH_3)O$-;n、m和p为1至10的整数;且每个$R^B$独立地选自$C_{1-20}$亚烷基、1至20个原子的直链或支链亚杂烷基、直链或支链C_{2-20}亚烯基、直链或支链C_{2-20}亚炔基、C_{5-10}亚芳基、3至10个原子的环系。式(LXXI)的药物二聚体可以由别孕烷-3β,21-二醇-11,20-二酮、3,20-别孕烷二酮、3β,11β,17α,20β,21-五醇、别孕烷-3α,11β,17α,21-四醇-20-酮、别孕烷-3β,11β,17α,21-四醇-20-酮、别孕烷-3β,17α,21-三醇-11,20-二酮、别孕烷-3β,11β,21-三醇-20-酮、4-孕烯-20,21-二醇-3,11-二酮、4-孕烯-11β,17α,20β,2形成。在一些实施方案中,所述类固醇是黄体酮,并且所述药物二聚体进一步由式(LXXII)描述:

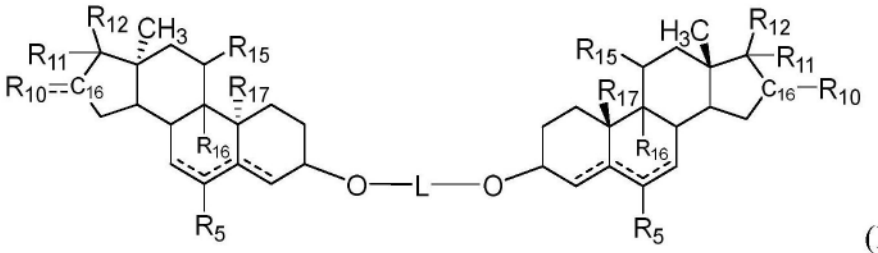


(LXXII),

其中C_3与R_2和C_{11}与R_{15}之间的键是单键或双键;R_2表示OH或=O;R_{11}表示H或OH;R_{15}表示H、=O或OH;且L为-C(O)O-(R^A)-OC(O)-、-C(O)-OC(O)-(R^A)-C(O)O-C(O)-或-C(O)-(R^B)-C(O)O-(R^A)-OC(O)-(R^B)-C(O)-;R^A选自C_{1-20}亚烷基、1至20个原子的直链或支链亚杂烷基、直链或支链C_{2-20}亚烯基、直链或支链C_{2-20}亚炔基、C_{5-10}亚芳基、3至10个原子的环系,或者O-(R^A)-O为多元醇的基团并且包含至少一个游离羟基,或者O-(R^A)-O选自:-O(CH_2CH_2O)

$_n$$CH_2CH_2O$-、-O($CH_2CH_2CH_2CH_2O$)$_m$$CH_2CH_2CH_2CH_2O$-或-O($CH_2CH(CH_3)O$)$_p$$CH_2CH(CH_3)O$-；n、m和p为1至10的整数；且每个$R^B$独立地选自$C_{1-20}$亚烷基、1至20个原子的直链或支链亚杂烷基、直链或支链C_{2-20}亚烯基、直链或支链C_{2-20}亚炔基、C_{5-10}亚芳基、3至10个原子的环系。式(LXXII)的药物二聚体可以由3,20-别孕烷二酮、3β,11β,17α,20β,21-五醇、别孕烷-3β,17α,20β,21-四醇、4-孕烯-20,21-二醇-3,11-二酮、4-孕烯-11β,17α,20β,21-四醇-3-酮、4-孕烯-17α,20β,21-三醇-3,11-二酮或4-孕烯-17α,20β,21-三醇-3-酮形成。

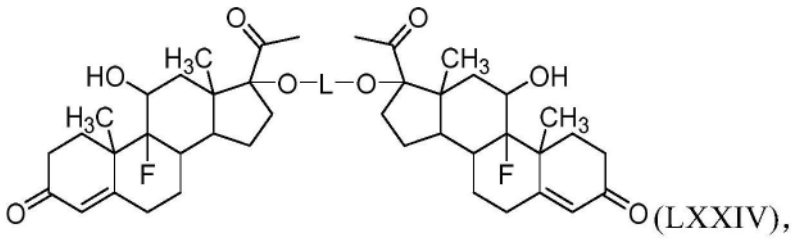
[0247] 在一些实施方案中，所述类固醇是其他类固醇，并且所述药物二聚体进一步由式(LXXIII)描述：



(LXXIII),

其中C_{16}与R_{10}之间的键是单键或双键；R_2表示OH或=O；R_5表示H、Cl或-CH_3；R_{10}表示H或=CH_2；R_{11}表示H、OH、-CH_3、-C(=O)CH_3、-C(=O)CH_2OC(=O)CH_3或-OC(=O)CH_3；R_{12}表示H、OH、-CH_3、-C(=O)CH_3、-C(=O)CH_2OC(=O)CH_3或-OC(=O)CH_3；R_{15}表示H或OH；R_{16}表示F或H；R_{17}表示H或-CH_3；且L为-C(O)O-(R^A)-OC(O)-、-C(O)-OC(O)-(R^A)-C(O)O-C(O)-或-C(O)-(R^B)-C(O)O-(R^A)-OC(O)-(R^B)-C(O)-；R^A选自C_{1-20}亚烷基、1至20个原子的直链或支链亚杂烷基、直链或支链C_{2-20}亚烯基、直链或支链C_{2-20}亚炔基、C_{5-10}亚芳基、3至10个原子的环系，或者O-(R^A)-O为多元醇的基团并且包含至少一个游离羟基，或者O-(R^A)-O选自：-O(CH_2CH_2O)$_n$$CH_2CH_2O$-、-O($CH_2CH_2CH_2CH_2O$)$_m$$CH_2CH_2CH_2CH_2O$-或-O($CH_2CH(CH_3)O$)$_p$$CH_2CH(CH_3)O$-；n、m和p为1至10的整数；且每个$R^B$独立地选自$C_{1-20}$亚烷基、1至20个原子的直链或支链亚杂烷基、直链或支链C_{2-20}亚烯基、直链或支链C_{2-20}亚炔基、C_{5-10}亚芳基、3至10个原子的环系。式(LXXIII)的药物二聚体可以由氟孕酮、prebediolone、醋酸氯地孕酮、美屈孕酮或醋酸塞孕酮形成。

[0248] 在一些实施方案中，所述类固醇是其他类固醇，并且所述药物二聚体进一步由式(LXXIV)描述：

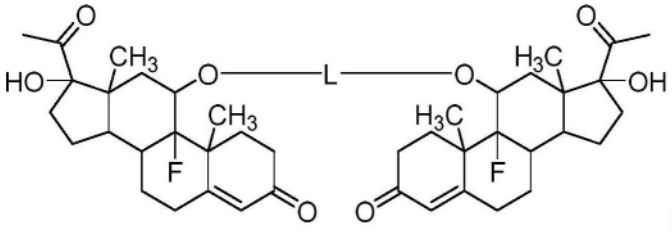


(LXXIV),

其中L为-C(O)O-(R^A)-OC(O)-、-C(O)-OC(O)-(R^A)-C(O)O-C(O)-或-C(O)-(R^B)-C(O)O-(R^A)-OC(O)-(R^B)-C(O)-；R^A选自C_{1-20}亚烷基、1至20个原子的直链或支链亚杂烷基、直链或支链C_{2-20}亚烯基、直链或支链C_{2-20}亚炔基、C_{5-10}亚芳基、3至10个原子的环系，或者O-(R^A)-O为多元醇的基团并且包含至少一个游离羟基，或者O-(R^A)-O选自：-O(CH_2CH_2O)$_n$$CH_2CH_2O$-、-O($CH_2CH_2CH_2CH_2O$)$_m$$CH_2CH_2CH_2CH_2O$-或-O($CH_2CH(CH_3)O$)$_p$$CH_2CH(CH_3)O$-；n、m和p为1至10的整数；且每个$R^B$独立地选自$C_{1-20}$亚烷基、1至20个原子的直链或支链亚杂烷基、直链或支链C_{2-20}亚烯基、直链或支链C_{2-20}亚炔基、C_{5-10}亚芳基、3至10个原子的环系。式(LXXIV)的药

物二聚体可以由氟孕酮形成。

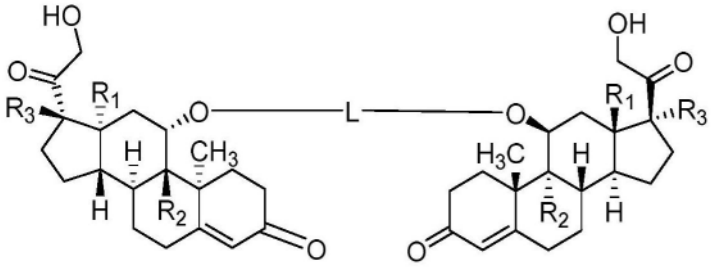
[0249] 在一些实施方案中，所述类固醇是其他类固醇，并且所述药物二聚体进一步由式(LXXV)描述：



(LXXV)，

其中L为-C(O)O-(R^A)-OC(O)-、-C(O)-OC(O)-(R^A)-C(O)O-C(O)-或-C(O)-(R^B)-C(O)O-(R^A)-OC(O)-(R^B)-C(O)-；R^A选自C_{1-20}亚烷基、1至20个原子的直链或支链亚杂烷基、直链或支链C_{2-20}亚烯基、直链或支链C_{2-20}亚炔基、C_{5-10}亚芳基、3至10个原子的环系，或者O-(R^A)-O为多元醇的基团并且包含至少一个游离羟基，或者O-(R^A)-O选自：-O(CH_2CH_2O)$_n$$CH_2CH_2O$-、-O($CH_2CH_2CH_2CH_2O$)$_m$$CH_2CH_2CH_2CH_2O$-或-O($CH_2CH(CH_3)O$)$_p$$CH_2CH(CH_3)O$-；n、m和p为1至10的整数；且每个$R^B$独立地选自$C_{1-20}$亚烷基、1至20个原子的直链或支链亚杂烷基、直链或支链C_{2-20}亚烯基、直链或支链C_{2-20}亚炔基、C_{5-10}亚芳基、3至10个原子的环系。式(LXXV)的药物二聚体可以由氟孕酮形成。

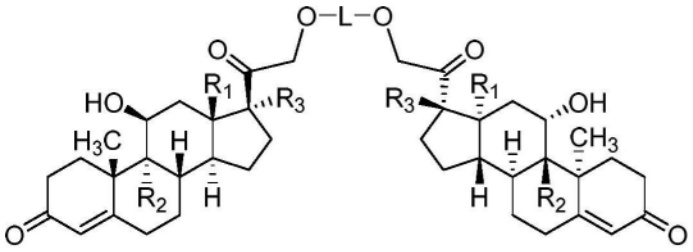
[0250] 在一些实施方案中，所述类固醇是盐皮质激素类固醇，并且所述药物二聚体进一步由式(LXXVI)描述：



（LXXVI），

其中R_1为C(O)H或CH_3；R_2代表H或F；R_3代表H或OH；并且L为-C(O)O-(R^A)-OC(O)-、-C(O)-OC(O)-(R^A)-C(O)O-C(O)-或-C(O)-(R^B)-C(O)O-(R^A)-OC(O)-(R^B)-C(O)-；R^A选自C_{1-20}亚烷基、1-20个原子的直链或支链亚杂烷基、直链或支链C_{2-20}亚烯基、直链或支链C_{2-20}亚炔基、C_{5-10}亚芳基、3-10个原子的环系，或O-(R^A)-O为多元醇的基团且包括至少一个游离羟基，或O-(R^A)-O选自：-O(CH_2CH_2O)$_n$$CH_2CH_2O$-、-O($CH_2CH_2CH_2CH_2O$)$_m$$CH_2CH_2CH_2CH_2O$-或-O($CH_2CH(CH_3)O$)$_p$$CH_2CH(CH_3)O$-；n、m和p是1至10之间的整数；和每个$R^B$独立地选自$C_{1-20}$亚烷基、1-20个原子的直链或支链亚杂烷基、直链或支链C_{2-20}亚烯基、直链或支链C_{2-20}亚炔基、C_{5-10}亚芳基、3-10个原子的环系。式(LXXVI)的药物二聚体可由氟氢可的松或醛可的松形成。

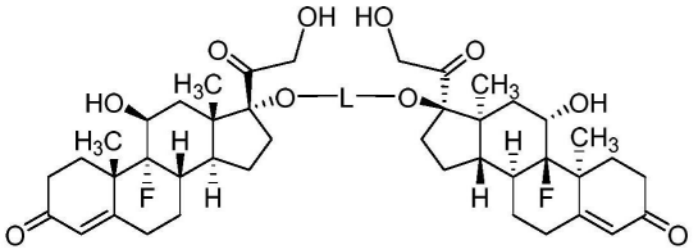
[0251] 在一些实施方案中，所述类固醇是盐皮质激素类固醇，并且所述药物二聚体进一步由式(LXXVII)描述：



（LXXVII），

其中R_1为C(O)H或CH_3；R_2代表H或F；R_3代表H或OH；并且L为-C(O)O-(R^A)-OC(O)-、-C(O)-OC(O)-(R^A)-C(O)O-C(O)-或-C(O)-(R^B)-C(O)O-(R^A)-OC(O)-(R^B)-C(O)-；R^A选自C_{1-20}亚烷基、1-20个原子的直链或支链亚杂烷基、直链或支链C_{2-20}亚烯基、直链或支链C_{2-20}亚炔基、C_{5-10}亚芳基、3-10个原子的环系，或O-(R^A)-O为多元醇的基团且包括至少一个游离羟基，或O-(R^A)-O选自：-O(CH_2CH_2O)$_n$$CH_2CH_2O$-、-O($CH_2CH_2CH_2CH_2O$)$_m$$CH_2CH_2CH_2CH_2O$-或-O($CH_2CH(CH_3)O$)$_p$$CH_2CH(CH_3)O$-；n、m和p是1至10之间的整数；和每个$R^B$独立地选自$C_{1-20}$亚烷基、1-20个原子的直链或支链亚杂烷基、直链或支链C_{2-20}亚烯基、直链或支链C_{2-20}亚炔基、C_{5-10}亚芳基和3-10个原子的环系。式(LXXVII)的药物二聚体可由氟氢可的松或醛可的松形成。

[0252] 在特定的实施方案中，所述类固醇是其他类固醇，并且所述药物二聚体进一步由式(LXXVIII)描述。



（LXXVIII），

其中L为-C(O)O-(R^A)-OC(O)-、-C(O)-OC(O)-(R^A)-C(O)O-C(O)-或-C(O)-(R^B)-C(O)O-(R^A)-OC(O)-(R^B)-C(O)-；R^A选自C_{1-20}亚烷基、1至20个原子的直链或支链亚杂烷基、直链或支链C_{2-20}亚烯基、直链或支链C_{2-20}亚炔基、C_{5-10}亚芳基、3至10个原子的环系，或者O-(R^A)-O为多元醇的基团并且包含至少一个游离羟基，或者O-(R^A)-O选自：-O(CH_2CH_2O)$_n$$CH_2CH_2O$-、-O($CH_2CH_2CH_2CH_2O$)$_m$$CH_2CH_2CH_2CH_2O$-或-O($CH_2CH(CH_3)O$)$_p$$CH_2CH(CH_3)O$-；n、m和p为1至10之间的整数；且每个$R^B$独立地选自$C_{1-20}$亚烷基、1至20个原子的直链或支链亚杂烷基、直链或支链C_{2-20}亚烯基、直链或支链C_{2-20}亚炔基、C_{5-10}亚芳基、3至10个原子的环系。式(LXXVIII)的药物二聚体可以由氟氢可的松形成。

处理方法

[0253] 在一些实施方案中，本文提供的制品或药物贮库使用本文提供的方法(例如式(I)的药物二聚体的热处理或溶剂处理)形成。热处理可包括在形成所述表面涂层之后进行退火。热处理还可以包括热塑成型、注射成型、挤出、3D打印、熔体电纺、纺丝、纤维挤出、吹塑成型和/或在形成药物贮库后的退火。溶剂处理可包括涂覆、微打印、乳液处理、点打印、微图案化、浸涂、喷涂、压印涂覆、刷涂覆、滴拖涂覆、电喷和电纺以在表面上产生一个或多个层。溶剂处理还可以包括将药物贮库电喷和电纺到所述医疗装置或所述医疗装置的组件的表面上或周围的一个或多个层上。还可以使用无溶剂涂覆方法，包括退火前的粉末涂覆。也可使用无溶剂方法，包括使粉末退火以形成本发明的药物贮库。在一些实施方案中，使用模

具以产生所需形状的药物贮库。例如，本公开的化合物可以被热处理以形成熔体，并且被倒入模具中以在冷却后产生成形的药物贮库。

[0254] 在一些实施方案中，掩蔽制品的一部分或侧面以在制品上产生单面涂层或图案化涂层(例如棋盘图案、点图案或条纹图案)。

电喷方法

[0255] 在一些实施方案中，将本文提供的化合物以例如10-30％w/v的浓度溶解在溶剂(例如丙酮)中，并且电喷到表面上以形成本发明的表面涂层或药物贮库。所述溶液可以装入注射器中，并可以以如0.5mL/h的特定速率注射到静止的收集板上。在所述针和收集表面之间，可以保持例如18kV的电势差。10至30％w/v的示例性浓度，其取决于分层到所述表面上的药物贮库或材料的所需厚度。

纤维纺丝方法

[0256] 在一些实施方案中，本公开的药物贮库是围绕所述医疗装置或所述装置的组件的纤维袋或邻近所述医疗装置插入的纤维薄片。所述纤维网可以具有对齐和未对齐的形态，并且通过电纺制备。将本公开的药物组合物溶解在溶剂(例如THF，或1:1的DCM/THF比例)中。所述溶液可以以特定的如0.5mL/h的速率从注射器注射到以特定转速，例如1150rpm旋转的装置或医疗装置的组件上，以获得围绕所述装置或组件的对齐的纤维，或30rpm的转速以获得围绕所述装置或组件的未对齐的纤维，或注射到固定的装置或组件上以获得仅在所述装置或组件的一侧上的未对齐的纤维。在针和用于对齐的和随机的纤维的收集表面之间可以保持电势差(例如18kV或17kV)。

[0257] 在其他实施方案中，由高温下的熔体、玻璃态中间体或通过将本公开的药物组合物溶解在溶剂(例如，DCM、THF或氯仿)中而形成的溶液制备纤维。如本文所用的，熔纺描述了从熔融态的热加工，热纺描述了从玻璃态的热加工，而湿纺、干纺和凝胶纺丝描述了溶液加工。

[0258] 可以将粘性的熔体、中间体或溶液送入喷丝头中，并且可以在冷却后(熔纺或热纺)或在化合物离开喷丝头时用热空气蒸发溶剂之后(干纺)形成纤维。根据本领域已知的方法进行的湿纺和凝胶纺丝也可以用于生产本公开的纤维。热纺描述了与熔纺工艺基本相同的工艺，但是用玻璃态中间体进行，并加热到高于玻璃化转变温度(Tg)以使粘性流体代替熔体挤出/纺丝。

挤出法

[0259] 在一些实施方案中，由所述药物组合物制成的圆柱体可以在植入后和/或在装置植入后的不同时间点邻近医疗装置注射，并且可以通过热挤出形成。可以将药物组合物加载到热熔挤出机中，加热到高于熔点的温度(对于结晶组合物)或玻璃化转变温度(对于预熔融的或无定形的组合物)，并使用轻压缩力挤出以推动材料通过喷嘴，以及使用轻拉力将材料从挤出机中拉出。可以将挤出物切成所需的长度以用于针对目的适应症进行适当的给药。

使用中间玻璃态制品或药物贮库的低温加工

[0260] 在某些实施方案中，二聚体具有有限的热稳定性窗口(例如，数秒至数分钟的短时间范围)，由此在升高的温度下对二聚体的纯度的影响最小。在一些实施方案中，制备表面涂层或药物贮库的中间玻璃态形式是有益的。这可以通过热加工或溶剂加工以去除或降低

材料的结晶度以形成玻璃态组合物来实现。随后在较低温度下对玻璃态组合物进行热加工(例如,在刚好高于玻璃化转变温度(Tg)且低于熔融温度(Tm)进行加工)。这可以为将玻璃态材料热加工成最终表面涂层或药物贮库(例如退火)提供更长的时间范围,同时减少加工条件对制品或药物贮库中前药二聚体的纯度的影响。

[0261] 实施例中提供了示例性加工细节。

药物递送

[0262] 在一些实施方案中,对本文提供的组合物(例如药物组合物)、制品和药物贮库进行调整用于药物的最优递送(例如,以受控方式从本文提供的制品或药物贮库释放药物,例如通过表面侵蚀)。药物释放的表面侵蚀机制可以使涂层或药物贮库保持其物理形式(形状),同时随着表面侵蚀而逐渐减小大小(例如,像肥皂块一样),而不是某些基于聚合物的药物释放媒介(例如,聚乳酸/乙醇酸)所特有的整体侵蚀。这可以抑制突释和减少炎性颗粒的形成。可以控制所述药物在预期的时间段内递送。在37℃在100%牛血清中历经5天,递送速率更慢且更稳定(例如,释放出少于10%的D1或D2(作为以前药形式存在于所述表面涂层或药物贮库中的总药物D1或D2的百分比))继而可导致装置功能和寿命改善,必须施用药物的频率降低,并且可减少或避免与使用药物相关的全身性副作用。还可以通过改造所述表面涂层或药物贮库以在相对较短的时间内提供稳定的释放来调整药物释放,以避免药物释放较慢和较长的副作用。根据适应症、所述医疗装置和药物,药物释放可以针对适于所关注的适应症的剂量和持续时间进行调整。

[0263] 在一些实施方案中,药物的释放速率取决于药物二聚体的药物组成。从药物二聚体形成的物体释放药物的速率可以通过经水解或酶促降解切割药物-连接基键来调节。在一些实施方案中,连接基可影响药物释放速率。在一些实施方案中,通过选择药物上将要缀合至连接基的官能团,例如第一与第二类固醇羟基,来控制药物释放速率。给定药物从药物二聚体释放的速率还可能取决于所负载的药物二聚体的量占最终药物二聚体制剂的百分比,例如,通过使用药物赋形剂(例如,填充剂/赋形剂)或第二类固醇药物(例如,活性的或温和的)作为同二聚体混合物,或与充当填充剂的异二聚体在同一分子内。在一些实施方案中,基于药物二聚体的溶解度(例如,通过选择合适的药物和/或连接基)来调整药物释放,该溶解度将影响从制品或药物贮库的表面侵蚀的速率(例如,溶解/降解)。在其他实施方案中,药物释放受制剂厚度和/或表面积变化的影响,例如,通过施加多层直到获得预期的涂层厚度,或通过改变所述药物贮库的尺寸或涂层所施加的表面积。通过调节上述因素,溶解、降解、扩散和控释可以在宽范围内变化。例如,释放可以被设计为在数分钟到数小时内开始,并且可以持续数天、数周、数月或数年的过程。

用途和药物组合物以及药物贮库

[0264] 在一些实施方案中,本公开的二聚体应用于对添加剂的需求最小的药物递送装置(或者,例如,药物贮库)。这可以实现局部的、缓慢的释放和局部的生物学作用,同时使全身反应最小化。在一些实施方案中,当存在时,添加剂是少量的,并且不影响物理或本体性质。在一些实施方案中,当存在时,添加剂不改变药物从药物组合物中的释放性质,而是起到改善将前药二聚体加工为装置涂层或药物贮库的作用。在一些实施方案中,药物组合物包含添加剂,如增塑剂(例如,以降低热转化温度)、抗氧化剂(例如,以提高热加工过程中的稳定性)、粘合剂(例如,以使纤维增加柔韧性)、填充剂(例如,以减少总药物含量)、润滑剂、不透

射线的试剂或其混合物。添加剂可以以30％(w/w)，例如20％(w/w)、10％(w/w)、7％(w/w)、5％(w/w)、3％(w/w)、1％(w/w)、0.5％(w/w)或0.1％(w/w)存在。增塑剂的示例是多元醇，例如甘油、乙二醇、二甘醇、三甘醇、四甘醇、聚乙二醇、丙二醇、三醋精、山梨醇、甘露醇、木糖醇、脂肪酸、单糖(例如葡萄糖、甘露糖、果糖、蔗糖)、乙醇胺、尿素、三乙醇胺、植物油、卵磷脂或蜡。示例性的抗氧化剂是谷胱甘肽、抗坏血酸、半胱氨酸或生育酚。粘合剂和填充剂可以是例如聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、淀粉糊、预胶化淀粉、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、羧甲基纤维素(CMC)或聚乙二醇(PEG)6000。

制剂的灭菌

[0265] 通常，希望医疗装置在施用给对象之前或之后是无菌的。在一些实施方案中，无菌制剂基本上不含如细菌、微生物、真菌、病毒、孢子、酵母、霉菌和其它通常与感染相关的微生物的致病微生物。在一些实施方案中，使含有本文提供的所述表面涂层或药物贮库的医疗装置经受无菌工艺和/或其它灭菌工艺。在一些实施方案中，无菌工艺涉及通过诸如加热、γ辐射、环氧乙烷或过滤的工艺对所述装置的组件、最终装置和/或组合产品的容器封闭件进行灭菌，并且然后在无菌环境中组合。在一些情况下，优选无菌工艺。在其它实施方案中，优选终末灭菌。

采用药物贮库与医疗装置组合的治疗方法和疗法

[0266] 在某些情况下，本文提供的所述表面涂层或药物贮库与可植入医疗装置(例如，用于眼科学、肿瘤学、喉学、内分泌学和代谢疾病、风湿病学、泌尿学、神经学、心脏病学、牙科医学、皮肤病学、耳科学、术后医学、整形外科、疼痛治疗和妇科学领域)组合使用。

[0267] 在一些实施方案中，选择本文提供的化合物用于所需性质，例如，用于治疗炎症疾病或病况或用于减少由于装置本身或装置植入过程引起的炎症或异物反应的皮质类固醇二聚体；或用于治疗感染或预防装置相关感染使用抗生素类固醇二聚体。

外科手术

[0268] 在一些实施方案中，本文提供的表面涂层或药物贮库与外科手术组合使用。例如，本文提供的具有表面涂层或药物贮库的装置可以植入手术部位以降低感染、炎症的风险，或监测病况(例如当其组合用于可植入传感器中时)。

制品和可植入医疗装置

[0269] 任何制品都可以用本发明的表面涂层涂覆。例如，适于与体液接触的制品，例如医疗装置可以使用本文所述的组合物进行涂覆。例如，所述制品可以是血液留置医疗装置(例如心脏瓣膜、血管支架、血管内线圈或导管)、尿液留置医疗装置(例如引流导管或输尿管支架)和/或皮下留置医疗装置(例如可植入传感器)。接触的持续时间可能较短，例如，如使用外科器械或的长期使用的制品，如植入物时。

[0270] 任何可植入医疗装置可与本发明的所述表面涂层或药物贮库组合使用。例如，所述可植入医疗装置可以是血液留置医疗装置(例如心脏瓣膜、血管支架、血管内线圈或导管)、尿液留置医疗装置(例如引流导管或输尿管支架)和/或皮下留置医疗装置(例如可植入传感器)。所述可植入医疗装置包括但不限于导管、导线、血管支架、探针、传感器、透皮贴剂、血管贴剂、整形装置(例如螺钉和板)、疝网、眼科装置(即泪腺塞、隐形眼镜、微创青光眼手术(MIGS)装置和人工晶状体)、阴道吊带和管子。例如，所述制品可以选自牙科装置、牙植入物、药物递送装置、移植物、支架、可植入复律器-除颤器、心脏瓣膜、腔静脉滤器、血管内

线圈、导管、分流器、伤口引流器、引流导管、输注端口、耳蜗植入物、气管内导管、气管造口管、呼吸机呼吸管、可植入传感器、眼科装置、矫形装置、牙周植入物、乳房植入物、阴茎植入物、上颌面植入物、美容植入物、瓣膜、器具、支架、缝合材料、针、疝修复网、经阴道无张力悬吊带和阴道吊带、假体神经装置、耳管、伤口敷料、绷带、纱布、胶带、衬垫、海绵、避孕器和女性卫生产品。

[0271] 在一些实施方案中，可植入装置选自牙科装置、牙科植入物、药物递送装置、移植物、支架、可植入复律器-除颤器、心脏瓣膜、腔静脉过滤器、血管内线圈、导管、分流器、伤口引流器、引流导管、输注端口、耳蜗植入物、气管内导管、气管造口管、呼吸机呼吸管、可植入传感器、眼科装置、矫形装置、牙周植入物、乳房植入物、阴茎植入物、上颌面植入物、美容植入物、瓣膜、器械、骨架、缝合材料、针、疝修复网、无张力阴道带和阴道吊带、神经假体装置、耳管、伤口敷料、绷带、纱布、带、垫、海绵、避孕装置、女性卫生产品、假体、起搏器、电导线、除颤器、人工心脏、心室辅助装置、解剖重建假体、人工心脏瓣膜、心脏瓣膜支架、心包补片、手术补片、冠状动脉支架、血管移植物、血管和结构支架、血管或心血管分流器、生物导管、拭子、缝合线、瓣环成形术环、支架、钉、瓣膜移植物、伤口愈合用真皮移植物、整形脊柱植入物、眼植入物、宫内节育器、上颌面重建钢板、人工晶体、MIGS装置、夹子和胸骨线。

[0272] 在一些实施方案中，本文提供的表面涂层用作制品的表面覆盖物(例如，其中，聚合物或混合物是能够形成以下的类型：1)自支撑结构体，2)膜；或3)纤维，优选地，纺织纤维或编织纤维)。组合物可以包含制品(例如，生物医学装置或一般生物技术用途的装置)的表面或全部或部分。在一些实施方案中，应用包括心脏辅助装置、组织工程聚合物支架和相关装置、心脏置换装置、心脏间隔补片、主动脉内球囊、经皮心脏辅助装置、体外回路、A-V瘘、透析组件(管、滤器、膜等)、无耐受力单元、膜氧合器、心脏旁路组件(管、滤器等)、心包囊、接触透镜、耳蜗耳植入物、缝合线、缝合环、套管、避孕药、注射器、O形环、膀胱、阴茎植入物、药物递送系统、引流管、起搏器导线绝缘体、心脏瓣膜、血袋、可植入线的涂层、导管、血管支架、血管成形术球囊和装置、绷带、心脏按摩杯、气管导管、乳房植入物涂层、人工导管、颅面和上颌面重建应用、韧带、输卵管。

[0273] 在一些实施方案中，本文提供的药物贮库由可植入医疗装置保留或固定到可植入医疗装置。例如，药物贮库可以被胶粘到可植入医疗装置的表面或通过螺钉、垫圈或螺栓保持。在一些实施方案中，可植入医疗装置包括用于容纳本文提供的药物贮库的贮存器，或可以独立地容纳(例如，围绕装置或组件的纤维袋)。在另一个实施方案中，药物贮库邻近可植入医疗装置(例如，与其分开)植入(例如，在手术植入时和/或在植入医疗装置之后)。

[0274] 医疗装置可以是植入装置、经皮装置或皮肤装置。植入装置包括完全植入患者体内，例如，完全是在身体内部的制品。经皮装置包括穿透皮肤，从而从身体外部延伸到身体内的制品。表面地使用皮肤装置。植入的装置包括，但不限于，假体(诸如，起搏器)、电导线(诸如，起搏导线)、除颤器、人造心脏、心室辅助装置、解剖重建假体(诸如，乳房植入物)、人造心脏瓣膜、心脏瓣膜支架、心包补片、手术补片、冠状动脉支架、血管移植物、血管和结构支架、血管或心血管分流器、生物导管、拭子、缝合线、瓣环成形术环、钉、瓣膜移植物、用于伤口愈合的真皮移植物、整形脊柱植入物、整形销、宫内节育器、泌尿支架、上颌面重建钢板、牙科植入物、人工晶体、夹子、胸骨线、骨、皮肤、韧带、腱及其组合。经皮装置包括，但不限于，导管或各种类型、套管、引流管(诸如，胸管)、手术器械(诸如，镊子)、牵开器、针和手

套、以及导管套囊。皮肤装置包括，但不限于，烧伤敷料、伤口敷料和牙科硬件，诸如，桥支持物和支撑性部件。

[0275] 在一些实施方案中，本文提供的可植入医疗装置通常由固态形式的基质金属、陶瓷或聚合物平台组构。在一些实施方案中，本文提供的组合物，单独或作为混合物，控制治疗剂从用于局部药物递送施用的装置的释放。

[0276] 以下实施例，如以下所列和如表3中所总结的，被提出以便为本领域普通技术人员提供如何进行、制备和评价本文要求保护的方法和化合物的完整公开和描述，并且旨在纯粹是本发明的示例，而不是旨在限制发明人所认为的其发明的范围。

实施例

[0277] 提出以下实施例以向本领域普通技术人员提供如何使用、制备和评价本文所述的组合物和方法的说明，并且其纯粹是本公开的示例，而并非意图限制发明人视为其公开内容的范围。

[0278] 实施例1.化合物1(Dex-TEG-Dex)可以被合成，涂覆在不同的基体上，并显示从涂覆的表面缓释

将地塞米松(1mol当量)悬浮在冰浴上的二氯甲烷中，并将三乙胺(2mol当量)和三甘醇双(氯甲酸酯)(0.6mol当量)加入到该混合物中。使冰浴升温至室温，并将反应搅拌过夜。除去溶剂，并通过柱色谱法纯化固体残余物。将产物从乙腈中重结晶两次，得到呈灰白色结晶固体的化合物1(图1)。

[0279] 化合物1:HPLC(流动相:H_2O/TFA和MeCN/TFA)31.7min;元素分析:针对$C_{52}H_{68}F_2O_{16}$计算的分析:C,63.27;H,6.94;N,0.00;Cl,0.00实测:C,62.62;H,6.84;N,<0.50;Cl<100ppm。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ(ppm)0.80(d,J＝7Hz,6H,2×C16α-CH_3);0.90(s,6H,2×C18-CH_3);1.08(m,2H,2×C16-H);1.35(m,2H,2×C14-H);1.49(s,6H,2×C19-CH_3);1.54(q,J＝13Hz,2H,2×C13-H);1.64(q,J＝11Hz,2H,2×C15-CH_2);1.77(m,2H,2×C15-CH_2);2.15(m,4H,2×C6-CH_2);2.32(m,4H,2×C7-CH_2);2.62(m,2H,2×C12-CH_2);2.89(m,2H,2×C12-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,C21-CH_2O-);5.09(d,2H,AB,J＝18.5Hz,2H,C21-CH_2O-);5.18(s,2H,C17-OH);5.40(d,2H,J＝4.5Hz,C11-OH);6.01(d,2H,J＝1.9Hz,2x烯烃C4-CH);6.23(dd,2H,J＝10.1和1.9Hz,CH,2×烯烃C2-CH);7.29(d,2H,C1-CH 2×烯烃CH,10.1Hz,2H)。MS(ESI+)m/z:[M+H]+,针对$C_{52}H_{69}F_2O_{16}$的计算值987.46;实测值987.46。

[0280] 通过滴涂(图2B)用来自丙酮的化合物1涂覆包括聚(苯乙烯-嵌段-异丁烯-嵌段-苯乙烯)(SIBS)膜、钛试样和纤维状涤纶(聚对苯二甲酸乙二醇酯)网(图2A)的不同基体，形成无定形(玻璃状)涂层。游离地塞米松也被滴涂到表面上(图2C)，并显示了结晶涂层形态。使用滴涂法，用化合物1和地塞米松(来自二氯甲烷(DCM))涂覆小玻璃瓶的底部。在37℃于PBS中，从的涂覆的表面的药物释放(图3)表明了结晶地塞米松涂层的突释和从化合物1涂层中的缓慢、持续药物释放。

[0281] 用来自有机溶液(丙酮)的相同总量的化合物1滴涂化合物1到SIBS膜、涤纶膜和纤维涤纶网上，并且在37℃在100％FBS中进行药物释放。在不同的时间点从基体提取涂层，并且绘制为随时间保留的涂层的百分比(图4)。纤维涤纶网上的薄的高表面积涂层导致涂层

从表面的快速释放。相反,SIBS和涤纶膜上较厚的、较低表面积的涂层导致从表面上较低和较长的缓释。

实施例2.在基体上滴涂化合物1

[0282] 将化合物1以各种浓度(10-100mg/mL)溶解在丙酮中,并且以各种体积(0.2-5μL)滴涂在不同尺寸的基体表面上。将一至五个涂层施加至基体,并且将涂层在环境条件下干燥过夜。提取涂层,并且通过HPLC测定装载到表面上的总化合物1。

[0283] 滴涂在较大基体表面积(1cm^{2}的表面积)上产生化合物1的可预测负载(图5),但在较小表面积(3-6mm^{2}的表面积)上的负载中观察到更多的变化(图6)。在较小基体上的涂层溶液扩散超出基体边缘,并导致了这种观察到的可变性。在仅需要涂覆基体的一侧的情况下,不希望涂层溢出基体边缘。

实施例3.在基体上浸涂化合物1

[0284] 将化合物1以各种浓度(1-25mg/mL)溶解在丙酮中。将基体材料(表面积为6-12mm^2)在涂层溶液中浸渍一次达5秒,并且然后在环境条件下干燥过夜。通过提取涂层并且通过HPLC分析测定浓度来测定载药量(图7)。与实施例5中的滴涂相比,浸涂导致相对低的载药量。该方法导致在基体的两侧进行涂覆,这在一些应用中可能是优选的,而在其它应用中是不期望的。

实施例4.在基体上喷涂化合物1

[0285] 将化合物1以各种浓度(20-200mg/mL)溶解在丙酮中。将化合物1的涂层溶液装入喷涂机中,并且喷涂到位于喷嘴下方(10cm距离)的基体材料(表面积为3-6mm^2)上。多次喷涂的分配在喷涂之间具有2秒至1分钟的延迟。喷涂后,将涂覆的基体在环境条件下干燥过夜。通过提取涂层并通过HPLC分析测定浓度来测定载药量。喷涂导致可预测的载药量,与喷涂溶液的浓度和喷涂次数有关(图8)。高载药量(最高达120μg)具有在增加的喷雾浓度和/或次数下更高负载的可能性。喷涂导致基体的仅一侧被涂覆。

实施例5.在体外孵育期间化合物1的涂层的保留

[0286] 将通过滴涂或喷涂而涂覆有化合物1的基体在胎牛血清(FBS)中孵育以确定随时间推移保留的化合物1的量。将每种涂覆的基体置于含有4mL FBS的小玻璃瓶中,并在37℃在旋转平台上孵育。1-4天后,提取剩余的涂层,并通过HPLC测定(图9)。在FBS中孵育1天后保留的化合物1的量为初始负载量的15至100%,并且大致与涂层的厚度(总负载量)相关。最厚涂层的破裂导致比预期低的保留,并且可以通过退火改善。

实施例6.化合物1的涂层的环氧乙烷(ETO)气体灭菌

[0287] 将涂覆在纤维状涤纶网上的化合物1通过环氧乙烷(ETO)气体在55℃的温度下灭菌。通过HPLC分析ETO灭菌之前和之后的涂覆网,以证明涂层(化合物1)纯度(图10A)和药物释放(图10B)没有变化,从而证明没有由于ETO灭菌过程的释放性质的变化。药物释放在37℃PBS中进行。

实施例7:化合物1(Dex-TEG-Dex)经电喷涂和退火以形成最终涂层

[0288] 将化合物1溶解在丙酮中,并电喷涂在聚合物表面上,以形成中间玻璃态涂层。将喷涂的表面加热至约150℃以使化合物1退火,并且获得如图11所示的最终涂层。

实施例8:涂覆在血管成形术球囊和心脏支架上的化合物1(Dex-TEG-Dex)

[0289] 将化合物1溶解在丙酮中,并且滴涂在血管成形术球囊上(图12A)。类似地将化合

物1喷涂到心脏支架上(图12B)。

实施例9.用化合物1的涂层进行大鼠研究

[0290] 如实施例4所述,将包含各种地塞米松量(1.4-23.3μg)的化合物1的涂层喷涂到基体上,并且用ETO气体灭菌。将涂覆的基体注射到雄性SD大鼠的背部皮下空间,起始重量为100-124g(Envigo,Fredirick,MD USA)。在第0天、第3天、第7天和第14天对动物实施安乐死,并且解剖注射部位周围的皮肤。通过HPLC定量在每个时间点保留的涂层。

[0291] 在第14天的动物中,注意到最高涂层量(23.3μg)周围的皮肤有皮肤漂白。这些结果表明,从化合物1涂层中释放的地塞米松在与局部药物递送相关的剂量下具有生物活性。

实施例10.化合物2(氢化可的松-三甘醇-氢化可的松)的合成、在基体表面的涂覆和从涂覆表面的药物释放

[0292] 氢化可的松(42.68g,118mmol)(USP级)从热无水乙醇中重结晶,以得到高纯形式的起始药物(16.94g,40%回收率)。在冰浴(约0℃)上将重结晶的氢化可的松(5g,13.8mmol,1当量)悬浮于二氯甲烷(300mL)中,并向混合物中加入三乙胺(3.86mL,2.80g,27.6mmol,2当量)和三甘醇双(氯甲酸酯)(1.70mL,2.28g,8.28mmol,0.6当量)。将冰浴升温至室温,并且将反应物搅拌过夜(约18h)。真空除去溶剂,并且固体残余物通过正相自动柱层析(己烷-乙酸乙酯梯度)纯化。合并含有产物的级分,真空浓缩,并且将固体从乙醇中结晶两次。将最终产物在50℃高真空下干燥4小时,以得到化合物2(图13A),为灰白色结晶固体(1.92g,30%)。

[0293] 化合物2:HPLC(流动相:H_2O/TFA和MeCN/TFA)29.9分钟;元素分析:针对C50H70O16计算的分析:C,64.78;H,7.61;N,0.00;Cl,0.00实测:C,63.07;H,7.71;N,<0.50;Cl<300ppm。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ(ppm)0.78(s,6H,2×C19α-CH_3);0.86(dd,J=2.9和11.1Hz,2H,2×C14-H),0.99(dd,J=4.0和13.7Hz,2H,2×C8-H),1.28(t,J=6.0Hz,2H,2×C7-CH);1.36(s,6H,2×C18-CH_3);1.45(m,2H,2×C7-H′);1.65(m,6H,2×C15-H,2×C1-CH);1.78(dt,J=4.2和13.4Hz,2H,2×C1-CH′),1.92(m,6H,2×C16-CH_2和C6-CH_2),2.09(m,2H,C6-CH_2′),2.18(m,2H,2×C9-CH_2),2.42(m,6H,2×C2-CH_2,2×C9-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×C11-OCH);4.36(d,J=4.0Hz,OH);4.76(d,2H,AB,J=17.7Hz,2H,C21-CH_2O-);5.11(d,2H,AB,J=17.7Hz,2H,C21-CH_2O′-);5.42(s,2H,C17-OH);5.56(m,2H,2x烯烃C4-CH)。MS(ESI+)m/z:[M+H]+针对$C_{50}H_{71}O_{16}$计算值927.47;实测927.47。

[0294] 将化合物2溶于DCM中,并将其滴涂到小玻璃瓶的底部,蒸发溶剂以形成表面涂层。在37℃PBS中更换缓冲剂进行药物释放,并且用HPLC监测。由涂层中的总药物计算累积药物释放(图13B)并且证明随时间推移从涂覆表面的一致药物释放。

实施例11.化合物3(曲安奈德-三甘醇-曲安奈德)的合成、在基体表面上的涂覆、以及从涂覆表面上的药物释放

[0295] 在冰浴(约0℃)上将曲安奈德(USP级;5g,11.5mmol,1当量)悬浮于二氯甲烷(200mL)中,并且向该混合物中加入三乙胺(3.21mL,2.33g,23.0mmol,2当量)和三甘醇双(氯甲酸酯)(1.42mL,1.90g,6.90mmol,0.6当量)。将冰浴升温至室温,并且将反应物搅拌过夜(约18h)。真空除去溶剂,并且固体残余物通过正相自动柱层析(己烷-乙酸乙酯梯度)纯化。合并含有产物的级分,真空浓缩,并切将固体从乙腈中结晶两次。将最终产物在50℃高

真空下干燥4小时，以得到化合物3(图14A)，为灰白色结晶固体(1.16g，19％)。

[0296] 化合物3:HPLC(流动相:H_2O/TFA和MeCN/TFA)36.2分钟;元素分析:针对$C_{56}H_{72}F_2O_{18}$计算的分析:C,62.79;H,6.78;N,0.00;Cl,0.00实测: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和12.3Hz,2×CH);2.03(dt,2H,J＝3.2和13.3Hz,2×CH);2.33(dd,2H,J＝3.5和13.4Hz,2×CH);2.44(m,2H,2×CH);2.53(m,2H,2×CH);2.62(dt,2H,J＝6.0和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,C21-CH_2O-);4.87(d,2H,J＝4.6Hz,2×C11-OCH),5.18(d,2H,AB,J＝18.0Hz,2H,C21-CH2O-);5.48(d,2H,J＝3.9Hz,2×C11-OH);6.02(m,2H,2x烯烃C4-CH);6.23(dd,2H,J＝10.1和1.9Hz,CH,2×烯烃C2-CH);7.29(d,2H,C1-CH 2×烯烃CH,10.1Hz,2H)。MS(ESI+)m/z:[M+H]+针对$C_{56}H_{73}O_{18}F_2$计算值1071.48;实测1071.48。

[0297] 将化合物3溶于DCM中，并将其滴涂到小玻璃瓶的底部，并蒸发溶剂以形成表面涂层。更换缓冲剂在37℃PBS中进行药物释放，并且用HPLC监测。由涂层中的总药物计算累积药物释放(图14B)并且证明随时间推移从涂覆表面的一致药物释放。

实施例12.化合物4(地塞米松-己烷-地塞米松)的合成、在基体表面的涂覆和从涂覆表面的药物释放

[0298] 在氮气下将地塞米松(157mg，0.40mmol，1.0当量)溶解在THF(20mL)中，并且将光气溶液(2.86mL的1.4M甲苯溶液，4.0mmol，10当量)加入到该溶液中。将混合物在室温下搅拌6小时。真空除去过量的光气和溶剂，并且将固体残余物重新溶解在DCM(20mL)中。将1,6-己二醇(24mg，0.20mmol，0.5当量)加入到含有吡啶(65μL，63mg，0.80mmol，2.0当量)的溶液中。将混合物在室温下搅拌过夜(约18小时)。将混合物浓缩到反相二氧化硅(1g)上，并且通过自动反相层析(乙腈-水)纯化。合并含有产物的级分，并且进行真空浓缩。将最终产物在50℃高真空下干燥4小时，以得到化合物4，为灰白色玻璃状固体(38mg，20％)。

[0299] 化合物4:HPLC(流动相:H_2O/TFA和MeCN/TFA)36.1分钟;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ(ppm)0.79(d,J＝7Hz,6H,2×C16α-CH_3);0.90(s,6H,Dex 2×C18-CH_3);1.08(m,2H,2×C16-H);1.37(m,6H,2×CH_2,2×CH);1.49(s,6H,C19-CH_3);1.63(m,8H,4×CH_2);1.78(m,2H,C15-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×C12-CH);4.13(m,6H,2×OCH_2,2×C11-OCH);4.77(d,2H,AB,J＝18.5Hz,2H,C21-CH_2O-);5.07(d,2H,AB,J＝18.5Hz,2H,C21-CH_2O-);5.20(s,2H,C17-OH);5.42(s,2H,C17-OH);6.01(d,2H,J＝1.9Hz,烯烃C4-CH);6.22(dd,2H,J＝10.1和1.9Hz,CH,烯烃C2-CH);7.30(d,2H,C1-CH烯烃CH,J＝10.1Hz,2H)。MS(ESI+)m/z:[M+H]+针对$C_{52}H_{69}F_2O_{14}$计算值955.47;实测955.47。

[0300] 以与实施例4中所示的化合物1类似的方式将化合物4喷涂在基体(表面积为3-6mm^2)上。使用20mg/mL涂层溶液的20次喷涂，化合物4形式的地塞米松的负载量为3.1±1.0μg。

[0301] 为了研究药物从涂覆表面的释放，将化合物4滴涂在基体(表面积为7mm^2)上，并且蒸发溶剂形成表面涂层。药物释放在100％FBS中进行，并在37℃搅拌，其中改变缓冲剂，并且用HPLC监测。由涂层中的总药物计算累积药物释放(图15B)并且证明随时间推移从涂覆

表面的一致药物释放。

实施例13.用于涂覆基体表面的热压工艺和从涂覆表面释放药物

[0302] 将化合物1的结晶粉末(Dex-TEG-DEX)均匀地分布在待涂覆的表面上,并且将一片铝箔或另一种材料置于顶部。在没有额外压力的情况下将粉末在185℃预熔融2分钟。然后将地塞米松样品以1500PSI压缩30秒。

[0303] 使用该热压工艺产生具有更大厚度的表面涂层,因此与喷涂并干燥(7.8±1.2μg/mm^2)相比具有更高的载药量(37.1±8.1μg/mm^2),以及更少的裂纹和表面缺陷(图16A)。如实施例4所述,使用50mg/mL溶液,喷涂80次制备喷涂的表面涂层。热压方法显示在4至5x厚度下涂层的裂纹减少,从而产生更高的无缺陷载药量。在相似的药物密度下,热压和喷涂具有相似的药物释放谱。

[0304] 根据化合物1的质量,通过施加150℃-180℃的温度和700-3000PSI的压力30秒-10分钟,获得宽范围的载药量(4-37μg/mm^2)。使用Carver实验室压机,用金属加热板施加温度和压力,并且将涂层沉积在聚合物和金属基体上。

[0305] 由热压工艺和喷涂工艺形成的具有相似药物密度(8.2-8.3μg/mm^2)的化合物1表面涂层的药物释放谱相似(图16B),证实药物释放是一种物质性质并不受涂覆技术影响。

实施例14.在不同表面区域用相似药物密度涂覆基体表面的热压方法

[0306] 将化合物1的结晶粉末均匀地分布在铝箔片上,在没有施加压力的情况下在185℃预熔融2分钟,以转化成无定形状态。使用研钵和研杵手动研磨预熔融的化合物1。

[0307] 聚酯条用作涂层模板,并且以各种距离间隔(5mm至25mm)放置在基体的顶部上。将无定形化合物1以小堆的形式分布在暴露的基体上(在聚酯条之间),用铝箔覆盖,并且转移到Carver实验室压机上,该压机带有180℃温度的加热金属板。1200PSI的压力被施加到基体上1分钟以涂覆暴露的基体。在初始涂覆之后,将基体从热压机中移出,并且使其在环境条件下逐渐冷却。一旦冷却,就从顶部除去铝箔,并且在180℃退火涂层20秒。涂层看起来均匀且无缺陷(图17)。

实施例15.涂覆在不同基体上的化合物1的大鼠研究

[0308] 将化合物1溶解在丙酮中,并喷涂到聚合物基体的薄膜上或滴涂到不同聚合物基体盘上。将两种涂层在环境条件下干燥过夜,并且使用环氧乙烷(ETO)气体灭菌。然后将涂覆的基体植入起始重量为250-290g的雌性Wistar大鼠的背部皮下空间。在第3天和第7天,在炎症期的峰值对动物实施安乐死。通过对带有相关组织的切除基体的横截面进行形态测定图像分析来评估两种基体周围区域中的细胞,所述组织被针对CD68(炎症细胞标记)、ASMA(成纤维细胞标记)和DAPI(核酸酶标记)染色。响应于用化合物1涂覆的两种基体,募集的CD68阳性细胞的数目与未涂覆的基体相比减少了。因此,化合物1抑制大鼠皮下模型中的装置相关的异物反应中的炎症和纤维化,而与涂覆方法或基体无关。

实施例16.用化合物1、化合物4和地塞米松的涂层的大鼠研究以研究对纤维化的抑制

[0309] 将化合物1和化合物4溶解在丙酮中并滴涂到聚合物盘(直径:3mm,厚度:2mm)上。还使用溶解在丙酮中的地塞米松对盘进行滴涂,以获得与用化合物1和化合物4涂覆的盘类似的药物量。将涂层在环境条件下干燥过夜,并且使用环氧乙烷(ETO)气体灭菌。然后将涂覆的基体植入起始重量为250-290g的雌性Wistar大鼠的背部皮下空间。在第7天(炎症期)

和第21天(纤维化期)对动物实施安乐死以评估组织对涂覆植入物相对于未涂覆植入物的反应。通过对具有用Masson三色染色的相关组织的切除胶囊的横截面进行形态测定图像分析,来定量围绕植入物的胶原胶囊壁的厚度。从第7天至第21天,未涂覆的植入物周围的胶囊壁直径(纤维化层厚度)增加至两倍。地塞米松涂覆的植入物周围的组织与未涂覆的盘之间没有显示任何差异,而化合物1和化合物4在两个时间点统计学上都更薄。因此,与化合物1和化合物4相比,地塞米松在抑制装置相关纤维化方面无效(图18A)。这与体外药物释放谱非常相关,表明地塞米松的突释和化合物1和化合物4的缓释(图18B)。

实施例19.化合物1(地塞米松-三甘醇-地塞米松;Dex-TEG-Dex)被挤出为玻璃态可注射圆柱体或玻璃态圆柱形药物贮库,并且通过表面侵蚀释放药物。

[0310] 通过在挤出之前预熔融化合物1而从中间玻璃态热挤出,将化合物1形成为圆柱体。如图19A所示,用23G和30G喷嘴挤出圆柱体,并切割成不同的长度。在37℃PBS中进行体外药物释放,并且通过HPLC定量药物释放。如图19B所示,将累积药物释放绘制为各圆柱体中总药物的百分比,并且药物释放通过表面侵蚀发生。圆柱体可以用作医疗装置内的药物贮库或邻近医疗装置注射以释放地塞米松。

实施例20.化合物1(Dex-TEG-Dex)在玻璃态下能够形成纤维网状药物贮库。

[0311] 具有对齐的(图20A)和未对齐的(图20B)形态的非织造纤维网通过电纺制备。将化合物1溶解于四氢呋喃(THF)中,电喷到圆柱形旋转心轴上以获得对齐的纤维,或电喷到固定的收集器表面上以获得未对齐的纤维。通过DSC(图20C)和PXRD(图20D)测试了作为起始粉末和溶剂加工的纤维网的化合物1,以确认该网处于玻璃态。纤维网能够作为薄片插入到医疗装置附近,或者能够是在装置或装置组件周围的电纺,形成充当药物贮库以释放地塞米松的纤维袋。

实施例21.化合物1(Dex-TEG-Dex)的可注射圆柱体可以邻近医疗装置诸如缝合线注射以释放抗炎皮质类固醇。

[0312] 如实施例1所述加工不同直径(23G-32G)和长度2mm的化合物1的圆柱体,并且将其装入带有一条如图21A所示的医用缝合线的针中。用环氧乙烷气体对装载的针进行灭菌。将圆柱体和缝合线注射到起始重量为100-124g的雄性Sprague Dawley大鼠的背部皮下空间(Enviou,Fredirick,MD USA)。在第7天和第28天对动物实施安乐死,并解剖注射部位周围的皮肤。图21B中示出了皮下组织中的圆柱体和缝合线的图像。通过原位图像分析计算每个时间点的丸粒药物含量,通过HPLC确认,并且以从圆柱体中累积药物释放作图(图21C)。结果显示大鼠的皮下组织中地塞米松从可注射化合物1圆柱体缓释。

化合物1（Dex-TEG-Dex）

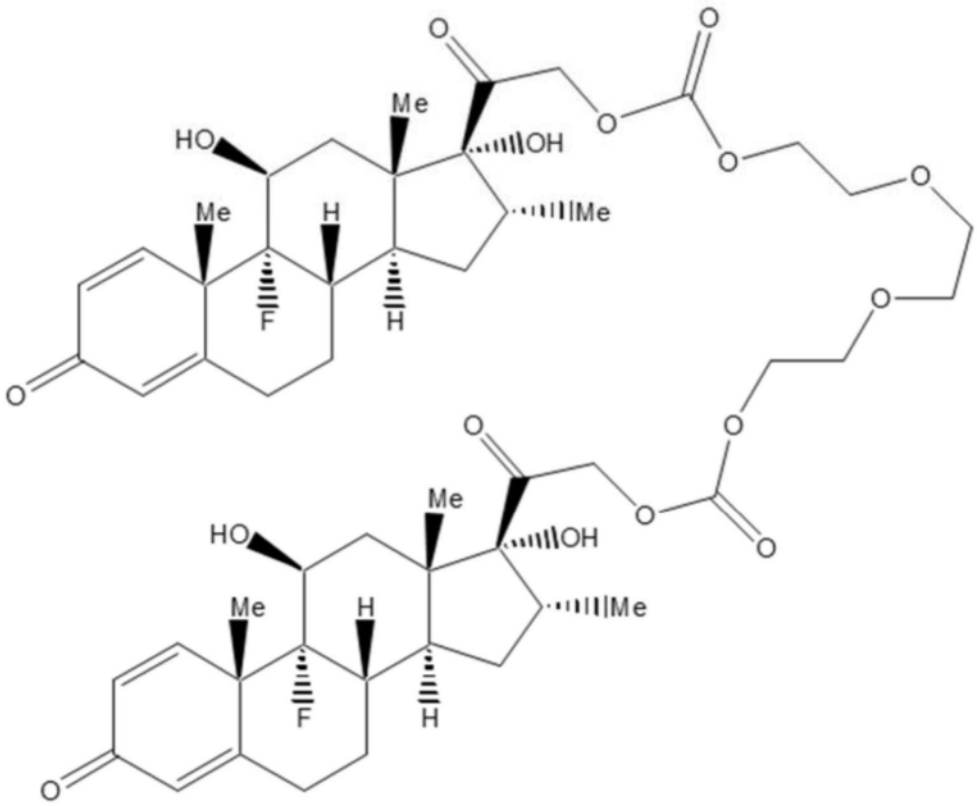


图1

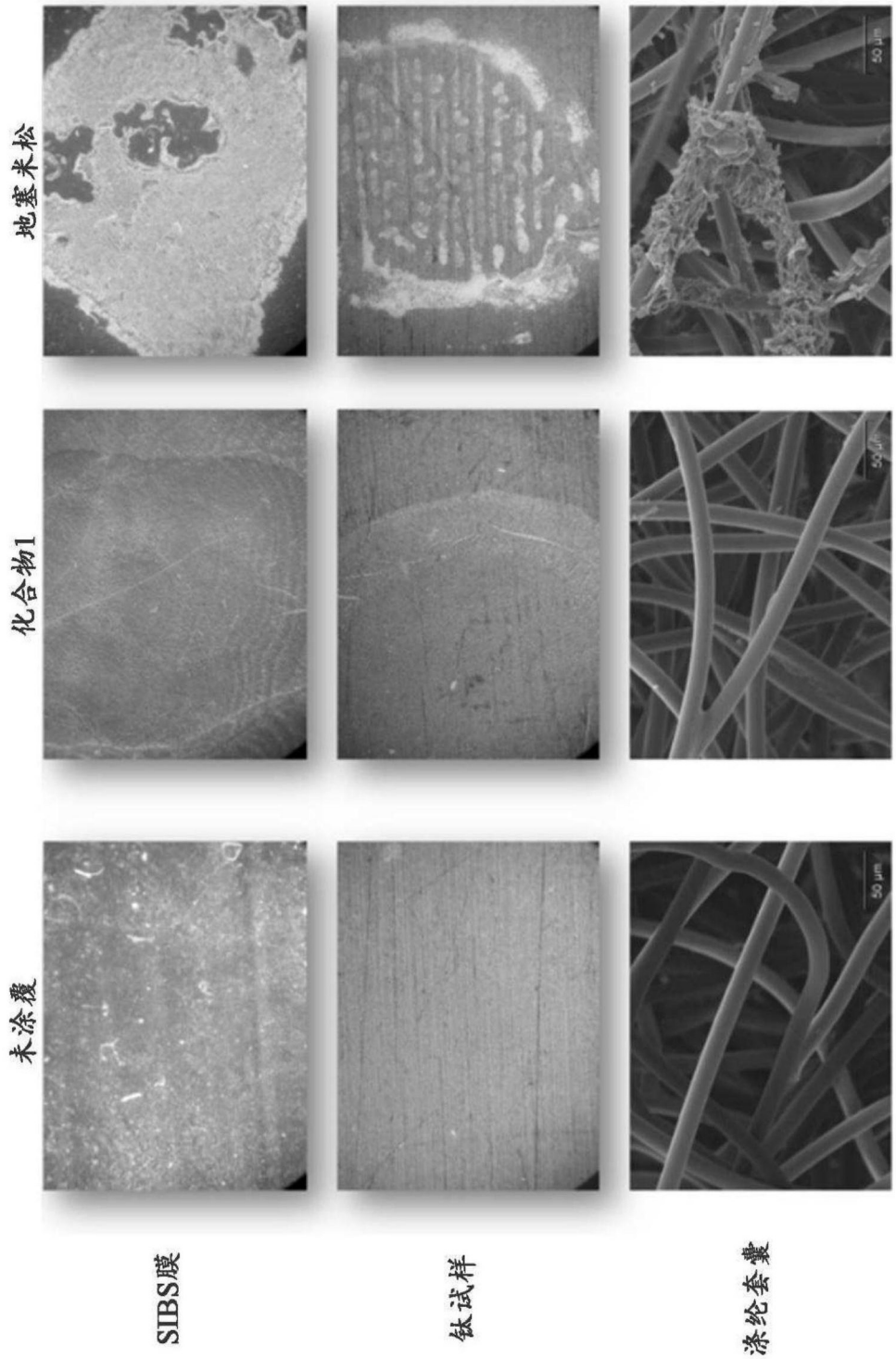


图 2C

图 2B

图 2A

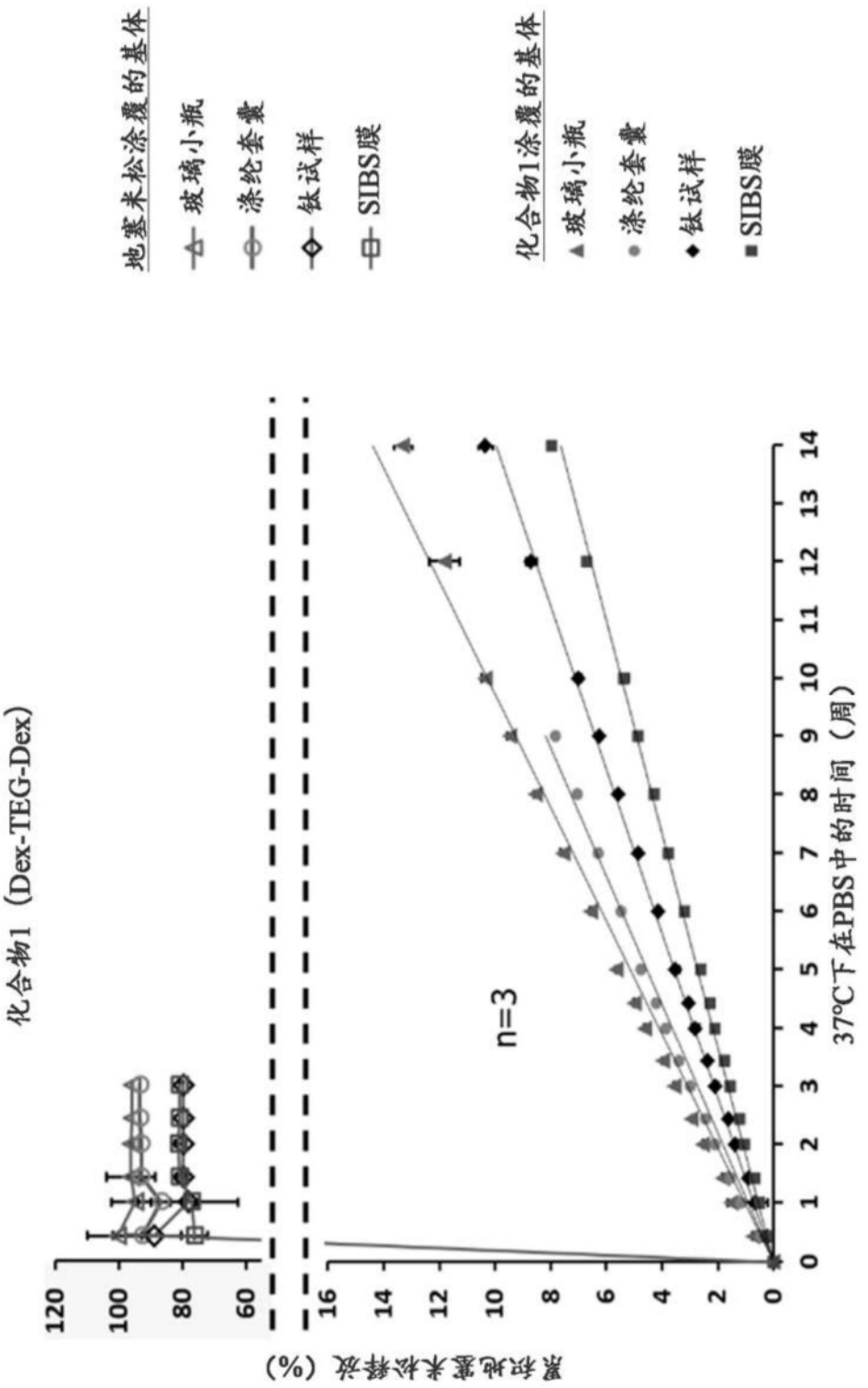

地塞米松涂覆的基体
玻璃小瓶
涂纶套囊
钛试样
SIBS膜
化合物1涂覆的基体
玻璃小瓶
涂纶套囊
钛试样
SIBS膜
化合物1 (Dex-TEG-Dex)
累积地塞米松释放 (%)
120
100
80
60
16
14
12
10
8
6
4
2
0
n=3
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14
37°C下在PBS中的时间（周）

图3

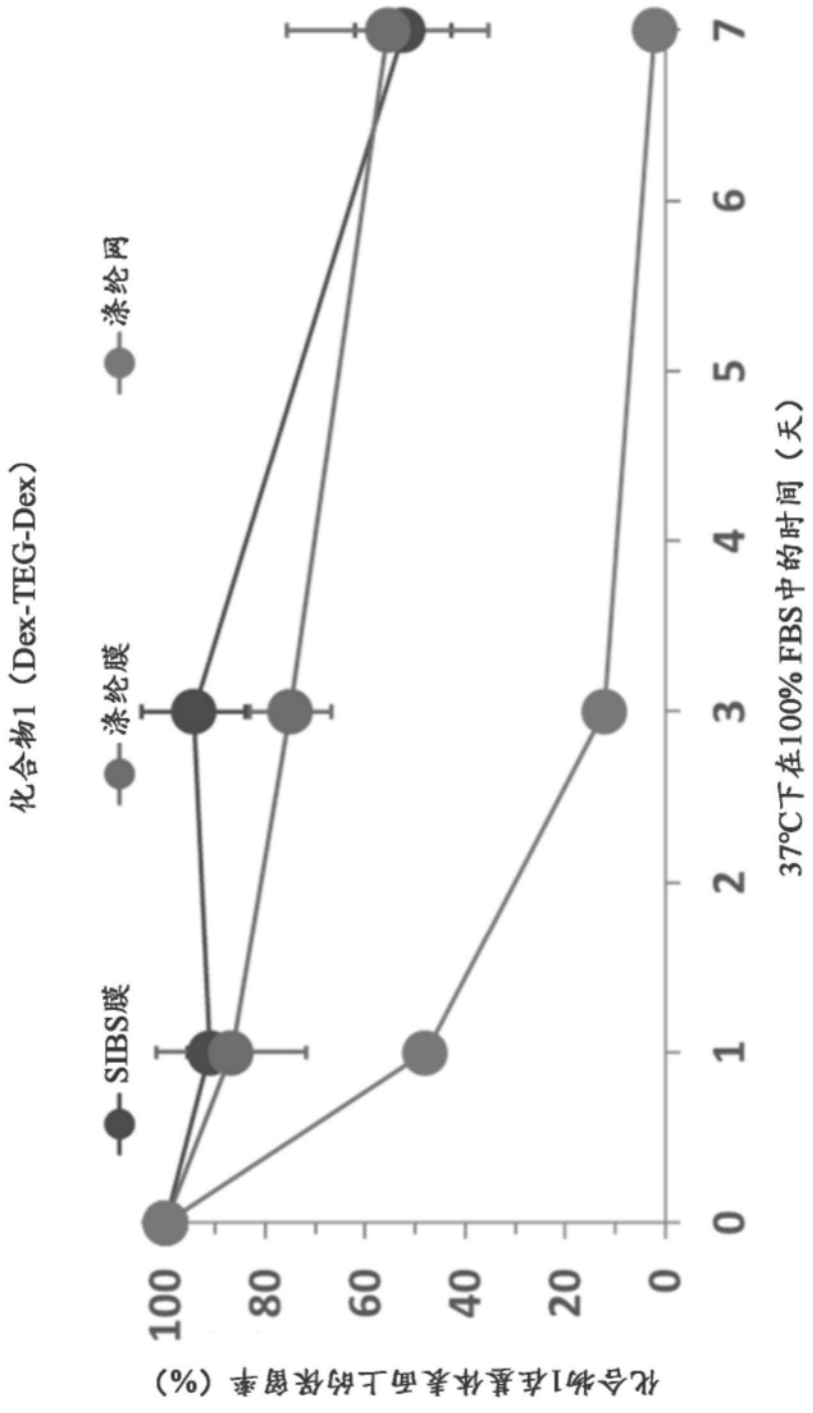

化合物1在基体表面上的保留率（%）
100
80
60
40
20
0
0
1
2
3
4
5
6
7
37℃下在100% FBS中的时间（天）
SIBS膜
涤纶膜
涤纶网
化合物1（Dex-TEG-Dex）

图4

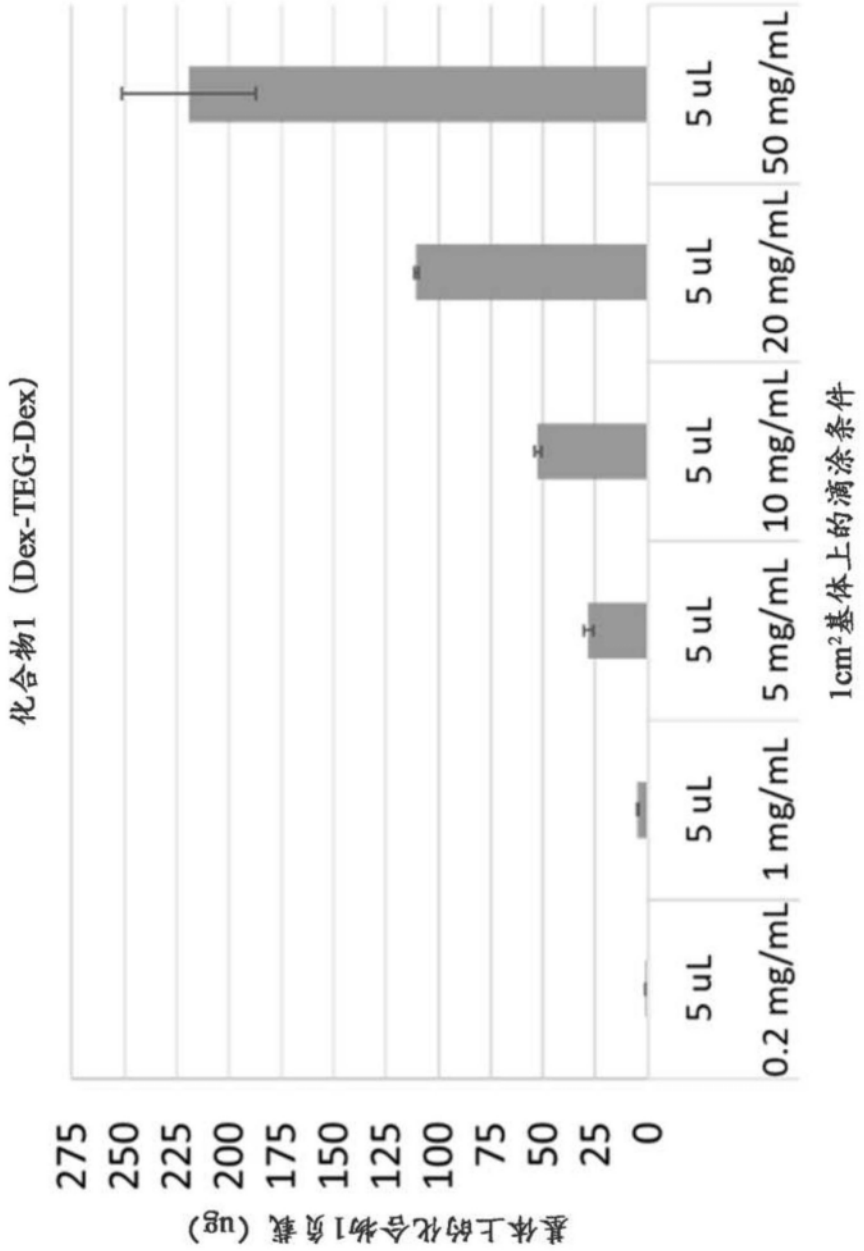

基体上的化合物1负载（ug）
275
250
225
200
175
150
125
100
75
50
25
0
化合物1（Dex-TEG-Dex）
1cm²基体上的滴涂条件
0.2 mg/mL
1 mg/mL
5 mg/mL
10 mg/mL
20 mg/mL
50 mg/mL
5 uL

图5

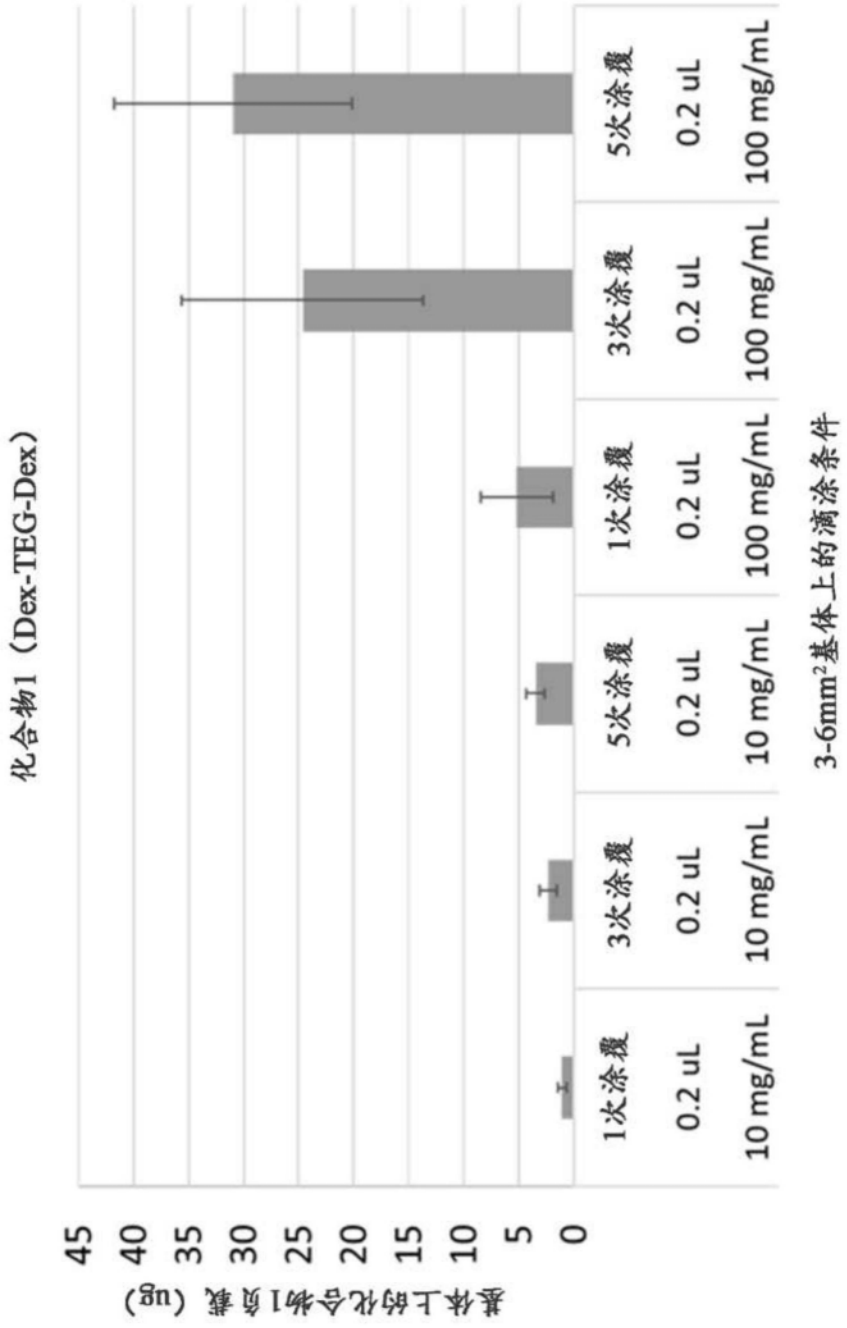

化合物1（Dex-TEG-Dex）
基体上的化合物1负载（ug）
45
40
35
30
25
20
15
10
5
0
1次涂覆
0.2 uL
10 mg/mL
3次涂覆
0.2 uL
10 mg/mL
5次涂覆
0.2 uL
10 mg/mL
1次涂覆
0.2 uL
100 mg/mL
3次涂覆
0.2 uL
100 mg/mL
5次涂覆
0.2 uL
100 mg/mL
3-6mm²基体上的滴涂条件

图6

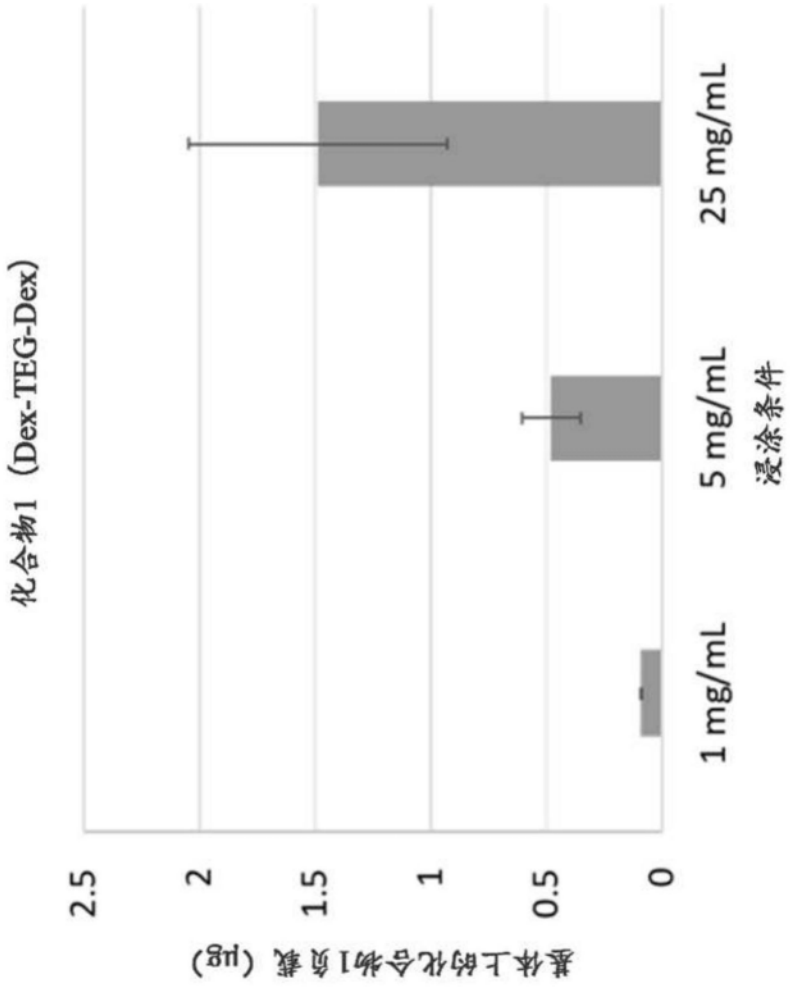

基体上的化合物1负载 (μg)
2.5
2
1.5
1
0.5
0
1 mg/mL
5 mg/mL
25 mg/mL
浸涂条件
化合物1 (Dex-TEG-Dex)

图7

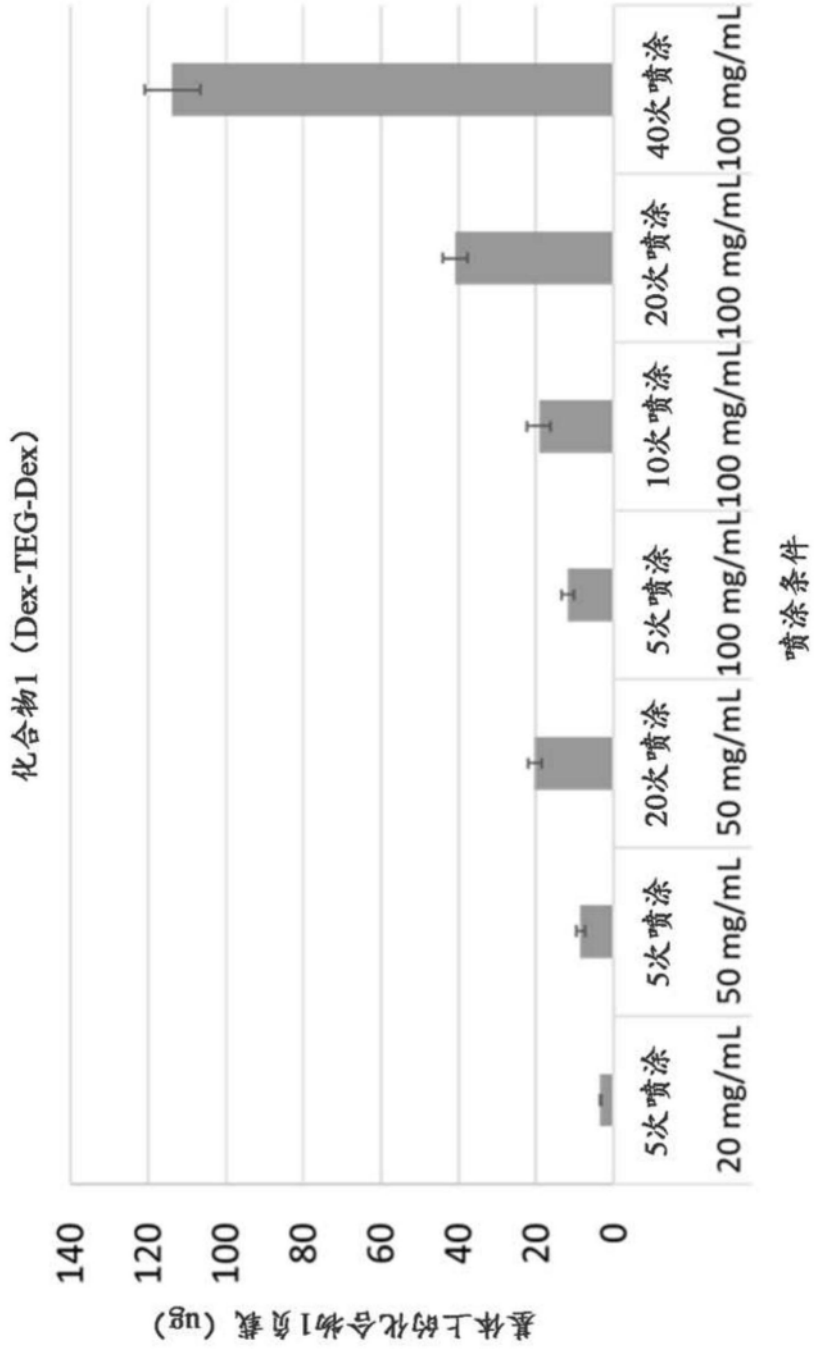

化合物1（Dex-TEG-Dex）
基体上的化合物1负载（ug）
140
120
100
80
60
40
20
0
喷涂条件
5次喷涂 20 mg/mL
5次喷涂 50 mg/mL
20次喷涂 50 mg/mL
5次喷涂 100 mg/mL
10次喷涂 100 mg/mL
20次喷涂 100 mg/mL
40次喷涂 100 mg/mL

图8

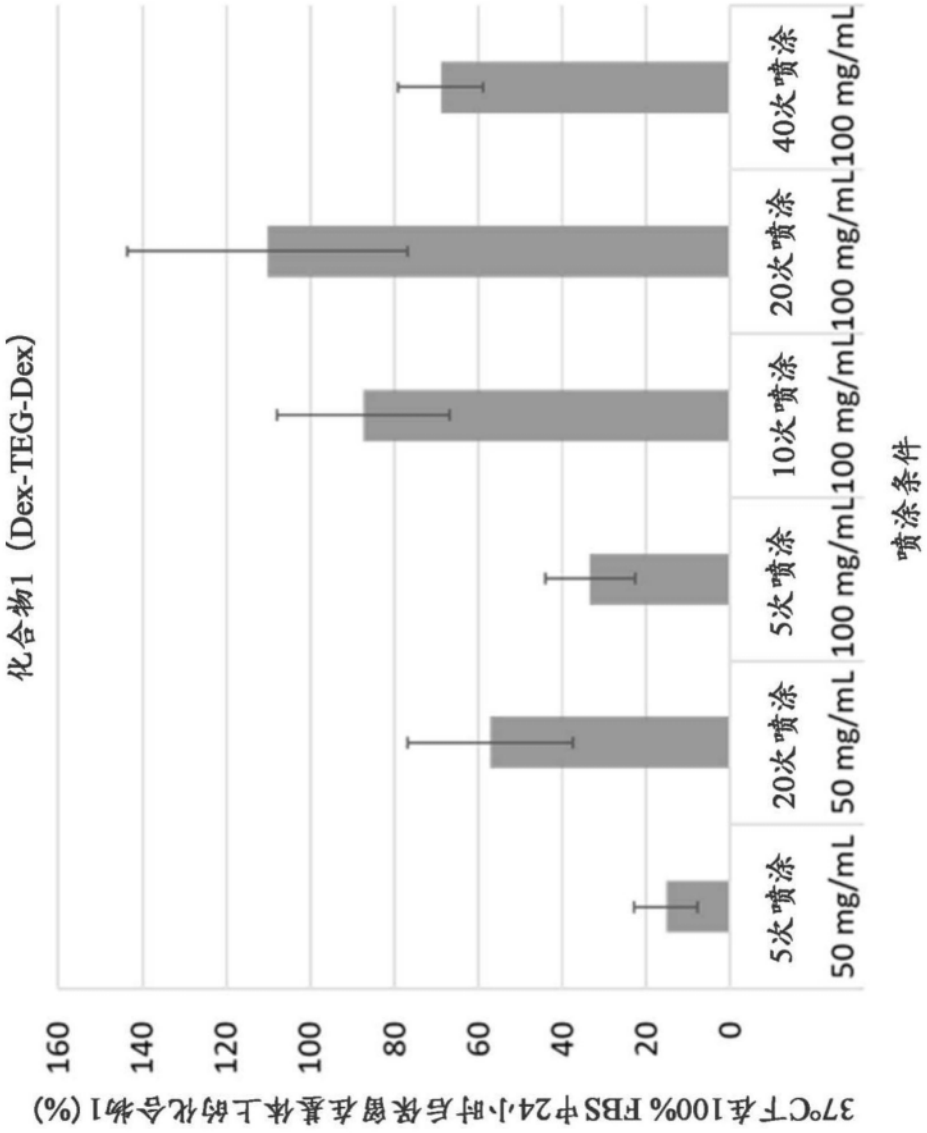

化合物1（Dex-TEG-Dex）
37°C下在100% FBS中24小时后保留在基体上的化合物1（%）
160
140
120
100
80
60
40
20
0
5次喷涂 50 mg/mL
20次喷涂 50 mg/mL
5次喷涂 100 mg/mL
10次喷涂 100 mg/mL
20次喷涂 100 mg/mL
40次喷涂 100 mg/mL
喷涂条件

图9

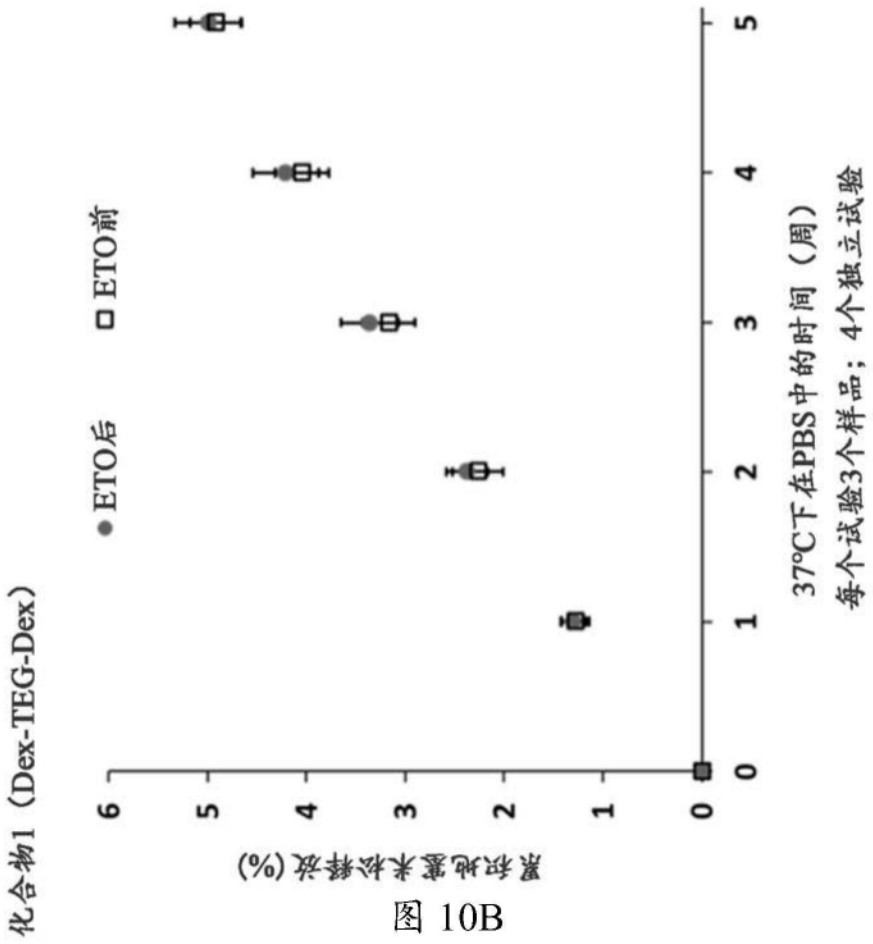

化合物1（Dex-TEG-Dex）
ETO后
ETO前
聚积地塞米松释放（%）
0
1
2
3
4
5
6
0
1
2
3
4
5
37°C下在PBS中的时间（周）
每个试验3个样品；4个独立试验

图 10B

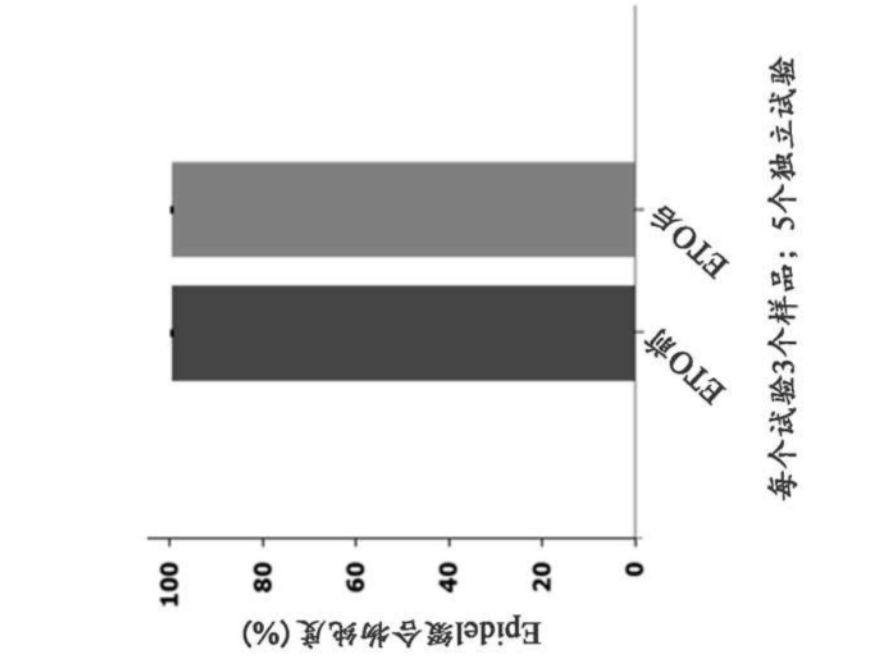

Epidel缀合物处理（%）
0
20
40
60
80
100
ETO前
ETO后
每个试验3个样品；5个独立试验

图 10A

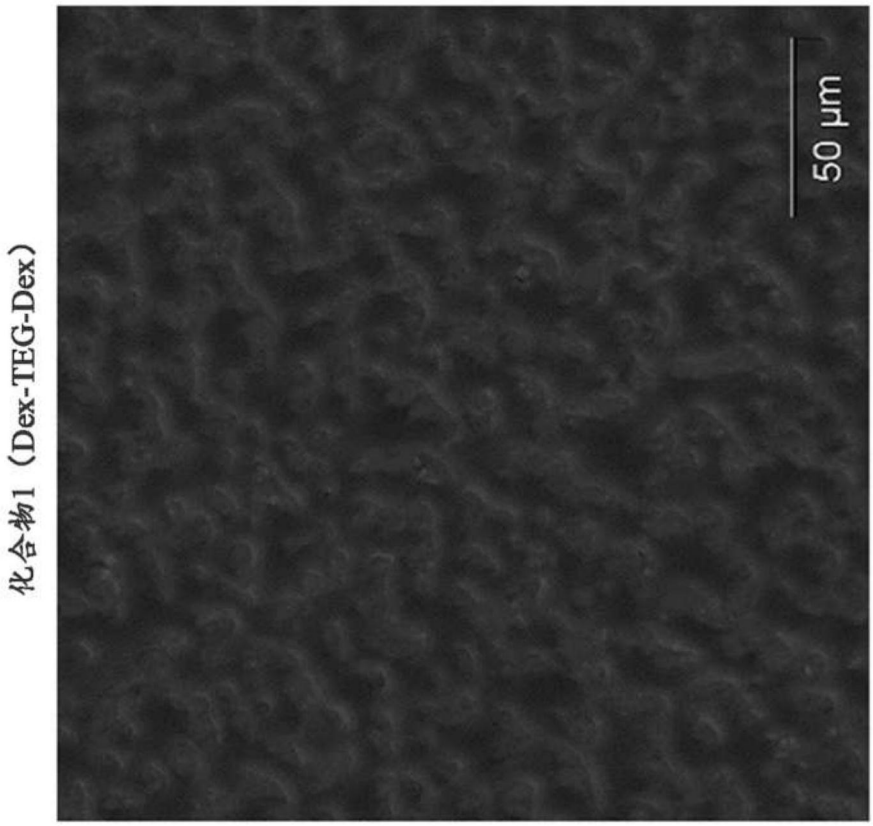


图11

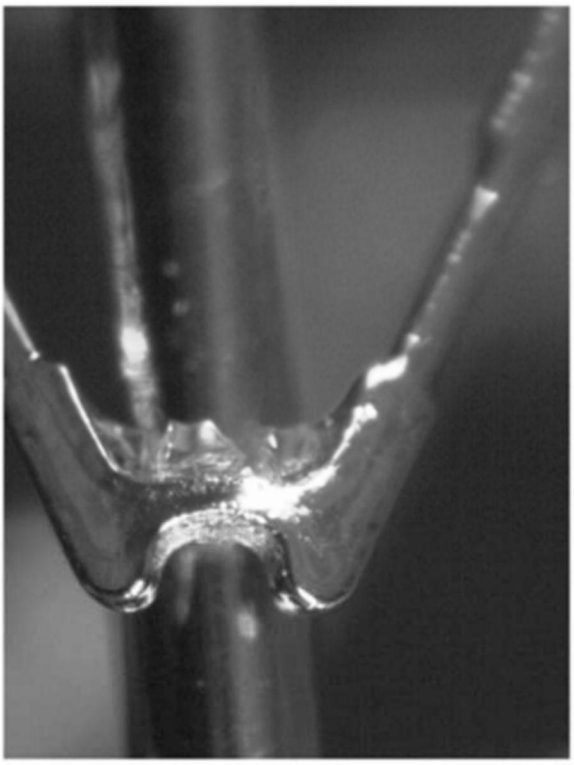
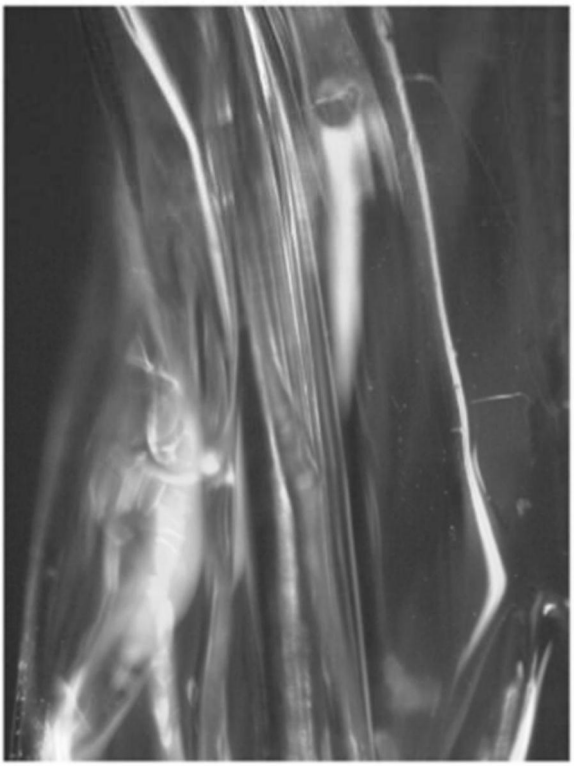


图 12B



化合物1（Dex-TEG-Dex）

图 12A

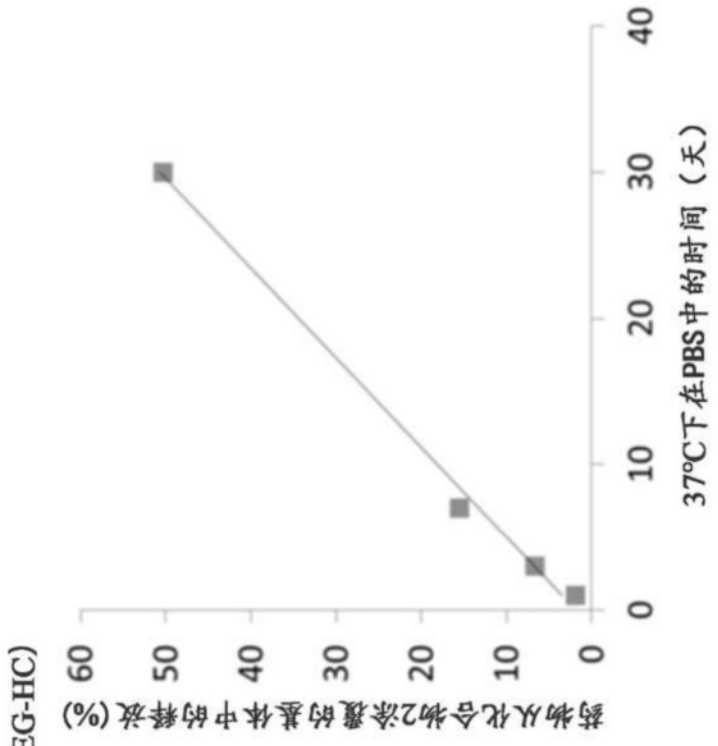

药物从化合物2涂覆的基体中的释放(%)
0
10
20
30
40
50
60
37℃下在PBS中的时间（天）
0
10
20
30
40

图 13B

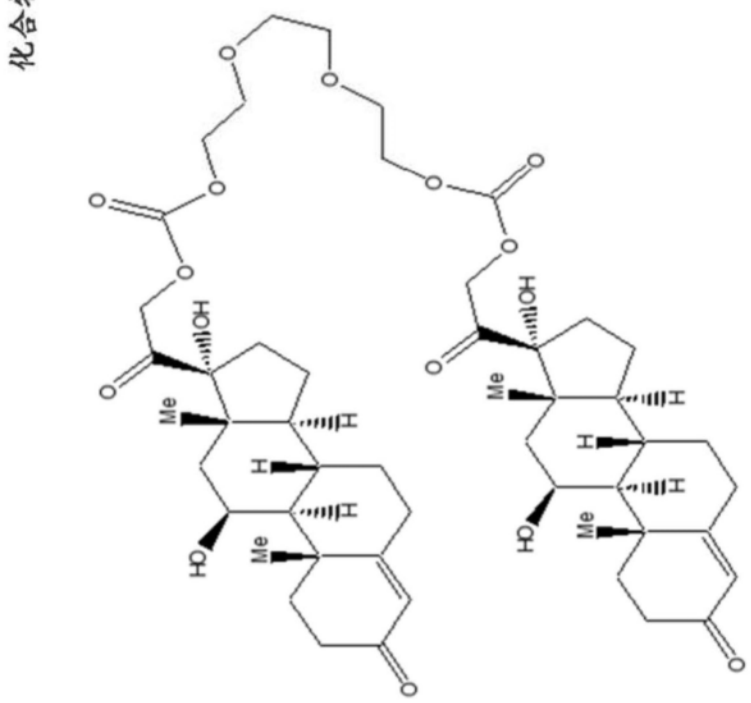

化合物2（HC-TEG-HC）
O
OH
Me
H
HO

图 13A

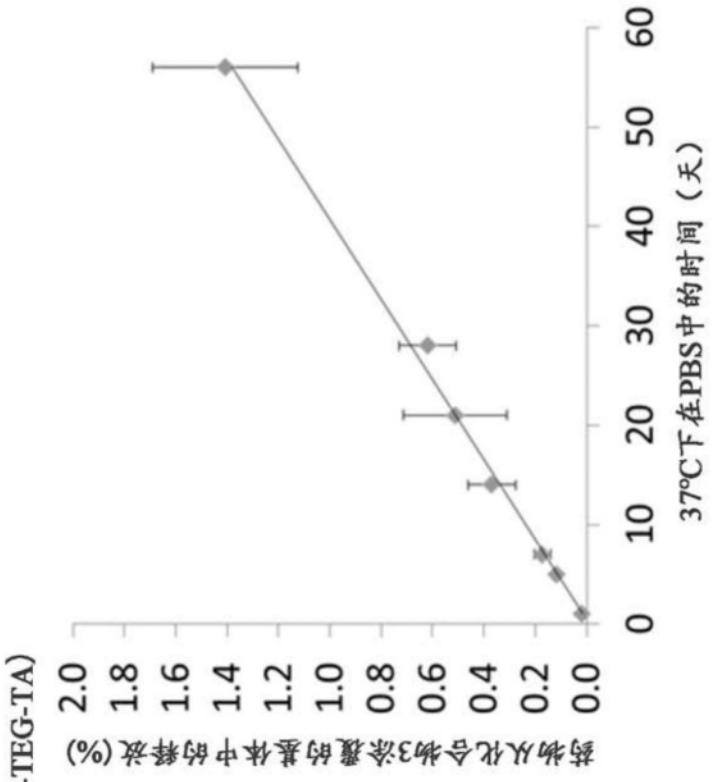

药物从化合物3涂覆的基体中的释放(%)
2.0
1.8
1.6
1.4
1.2
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
37℃下在PBS中的时间（天）
0
10
20
30
40
50
60

图 14B

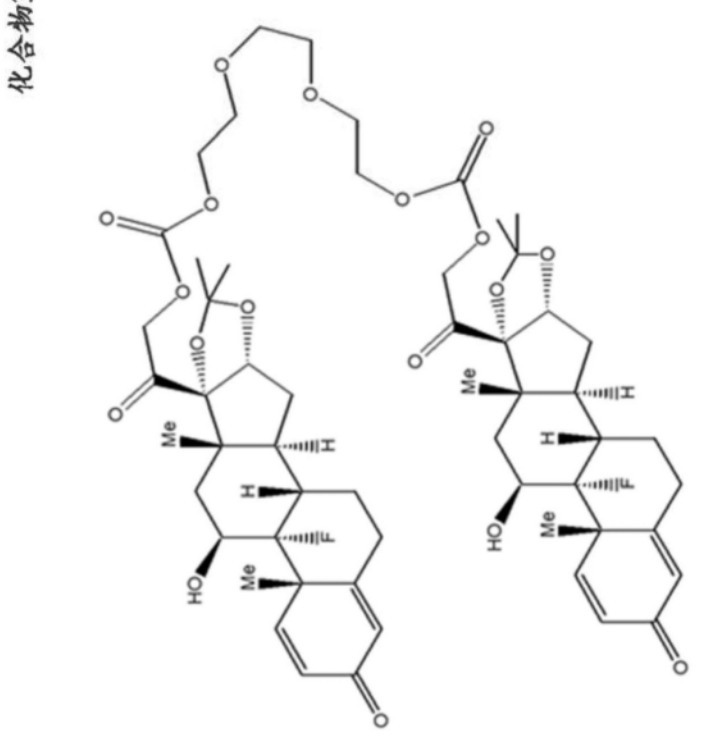

化合物3（TA-TEG-TA）
Me
H
HO
Me
H
H
Me
H
HO
Me

图 14A

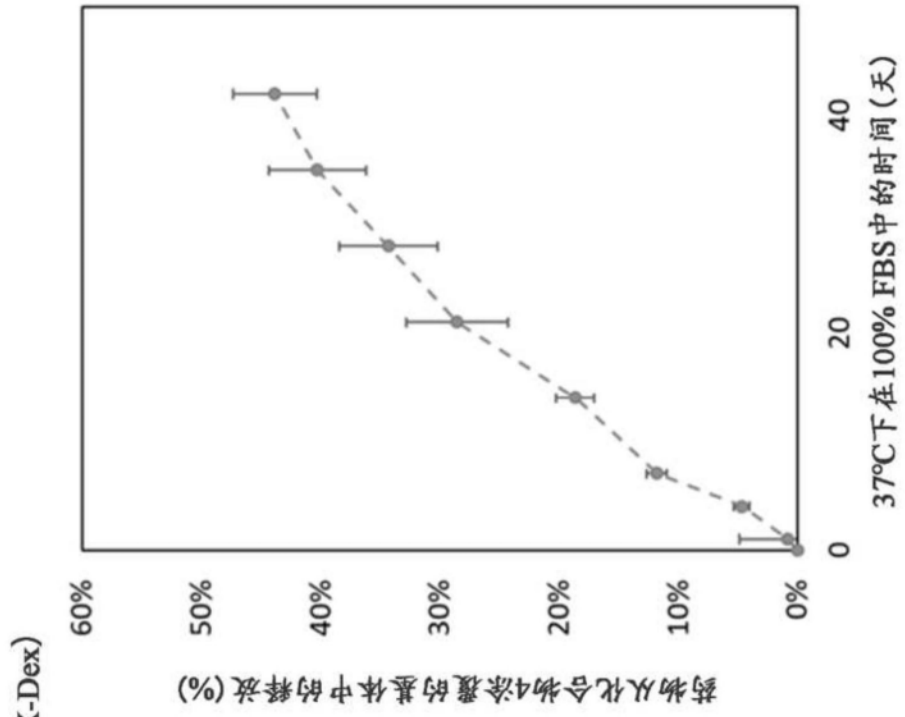

药物从化合物4涂覆的基体中的释放(%)
60%
50%
40%
30%
20%
10%
0%
0
20
40
37℃下在100% FBS中的时间(天)

图 15B

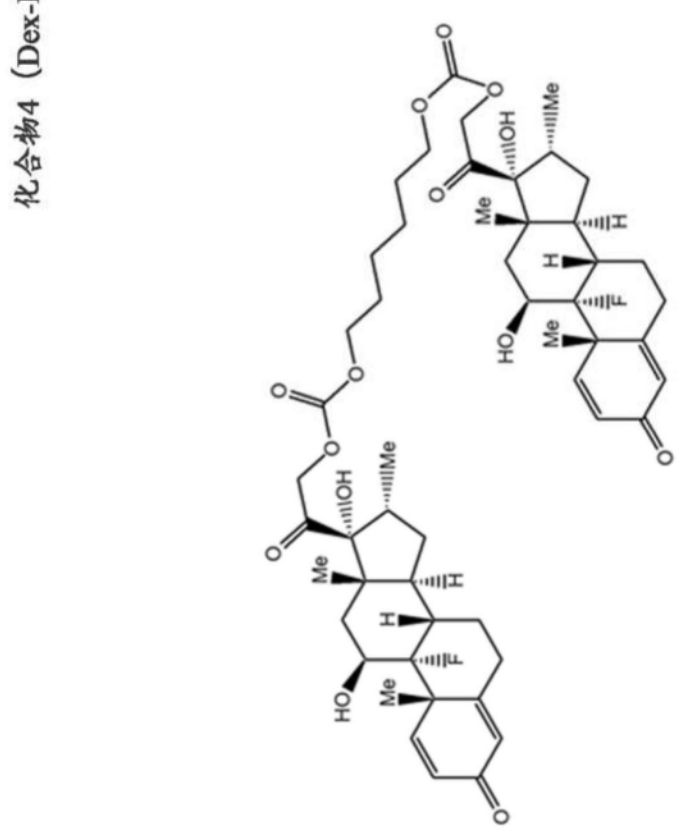

化合物4 (Dex-HEX-Dex)

图 15A

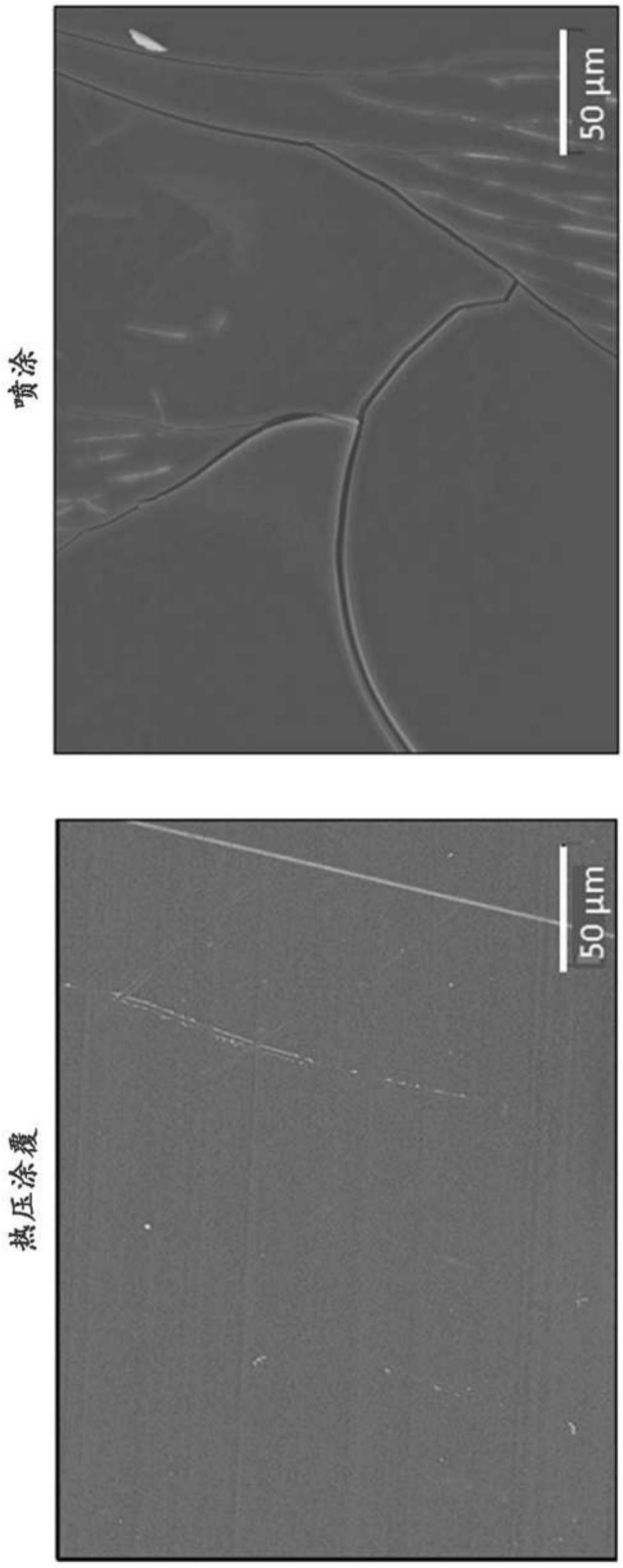


图16A

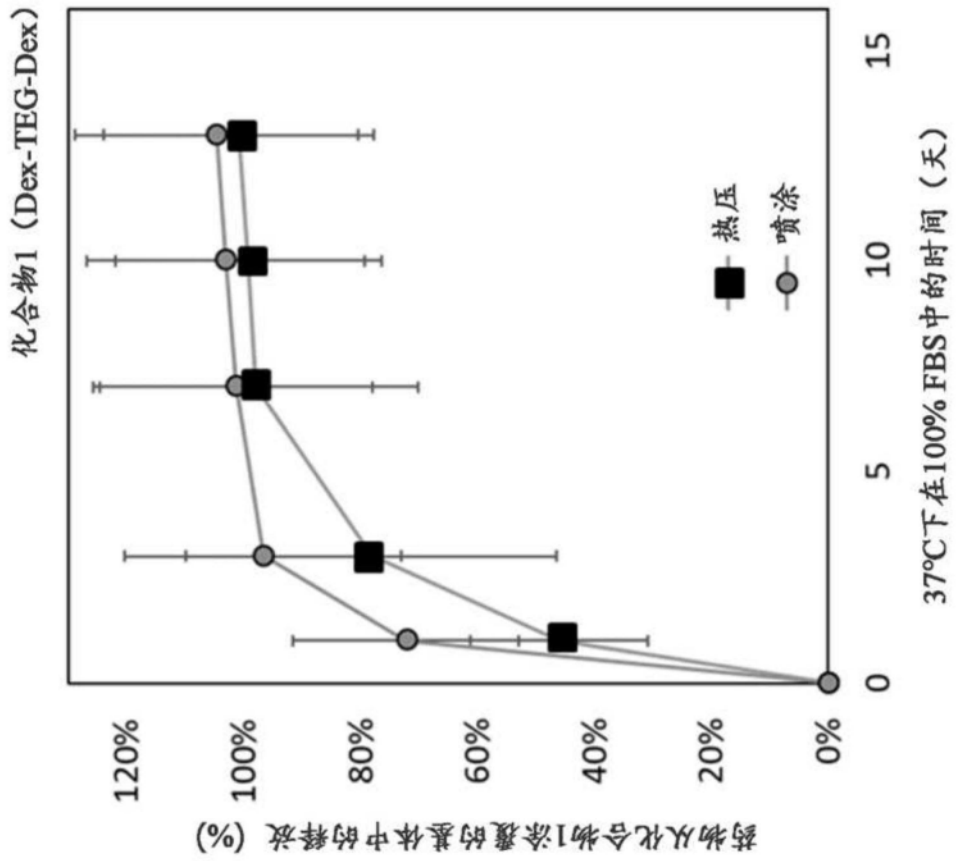

化合物1（Dex-TEG-Dex）
热压
喷涂
37℃下在100% FBS中的时间（天）
0
5
10
15
0%
20%
40%
60%
80%
100%
120%
药物从化合物1涂覆的基体中的释放（%）

图16B

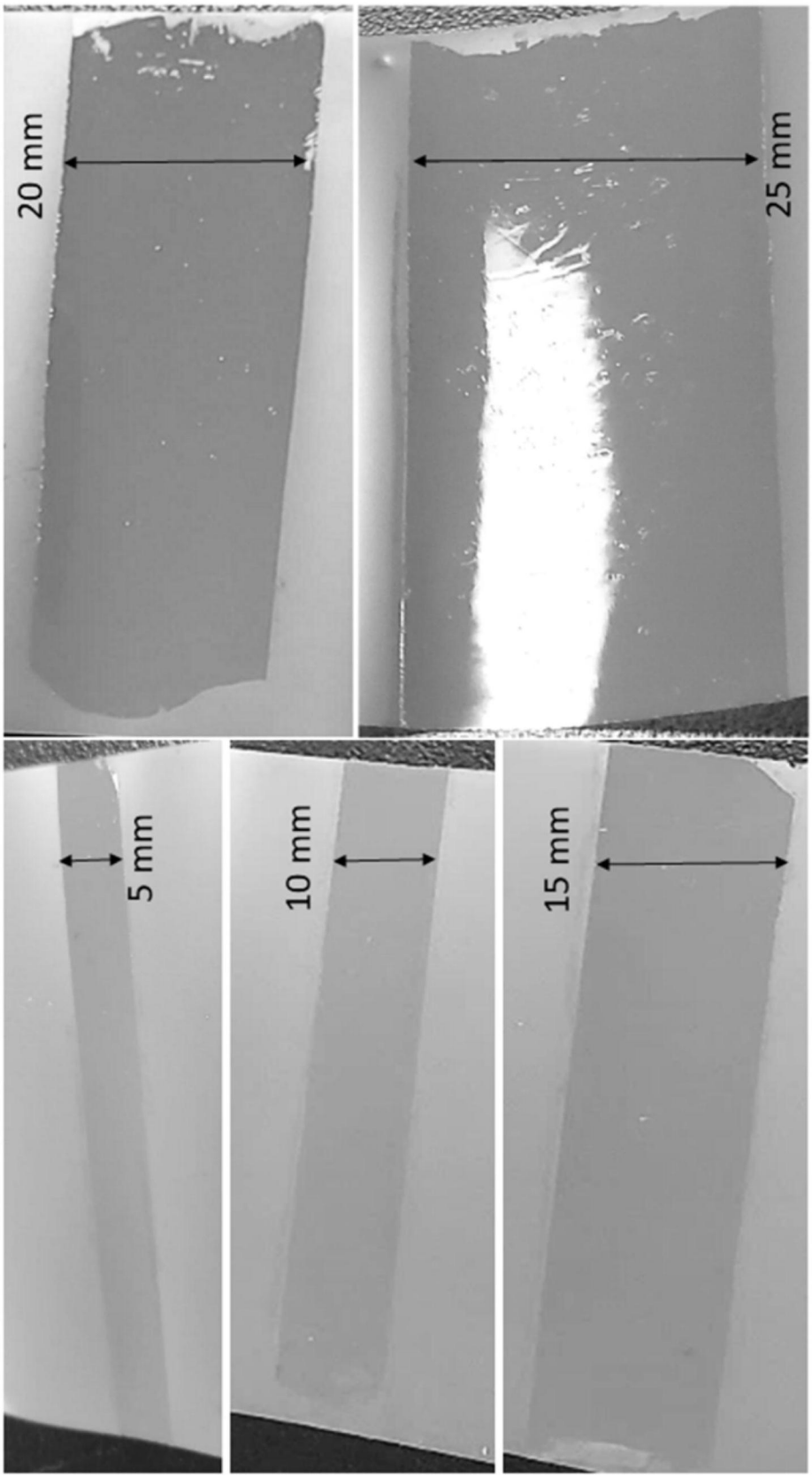


图17

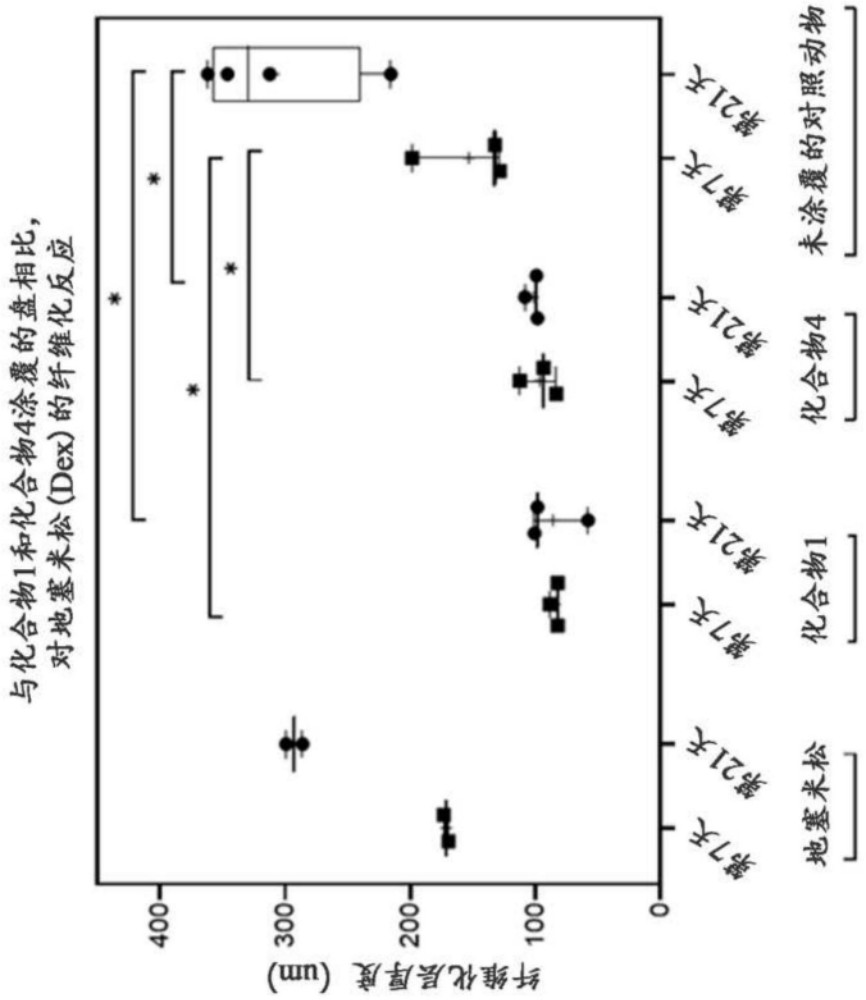

与化合物1和化合物4涂覆的盘相比，
对地塞米松(Dex)的纤维化反应
纤维化层厚度 (um)
0
100
200
300
400
*
*
*
*
第7天
第21天
第7天
第21天
第7天
第21天
第7天
第21天
地塞米松
化合物1
化合物4
未涂覆的对照动物

图18A

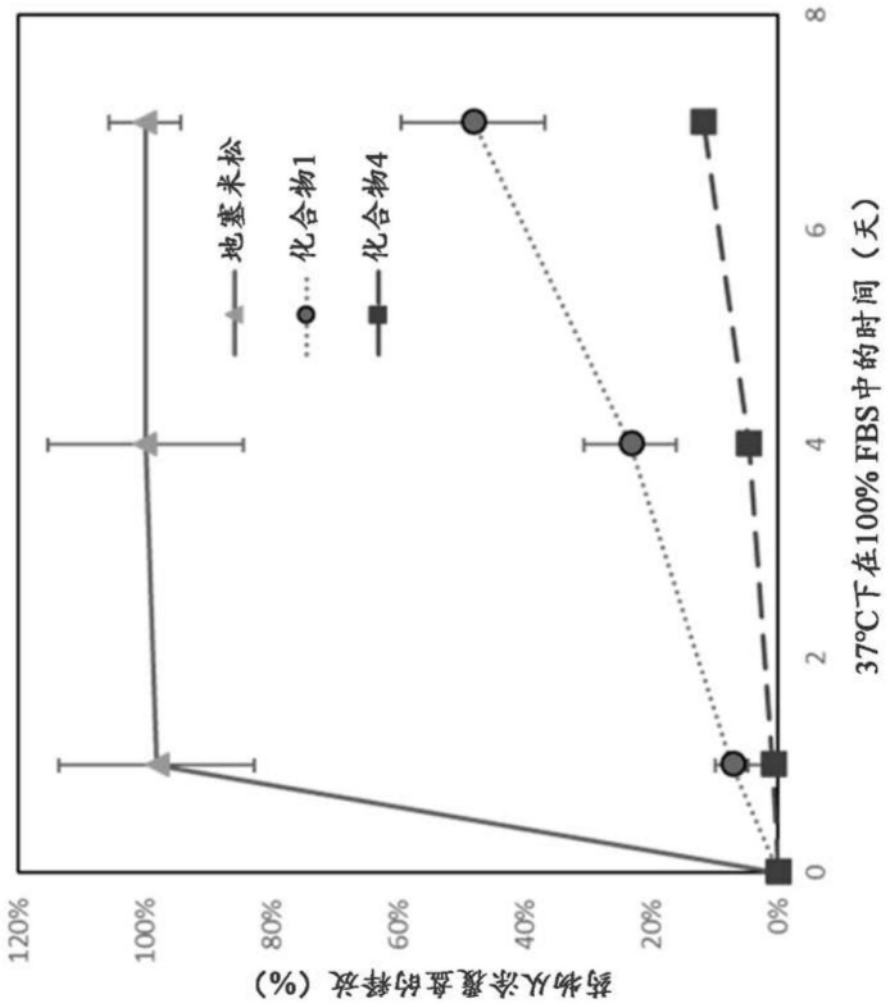

药物从涂覆盘的释放（%）
120%
100%
80%
60%
40%
20%
0%
0
2
4
6
8
37℃下在100% FBS中的时间（天）
地塞米松
化合物1
化合物4

图18B

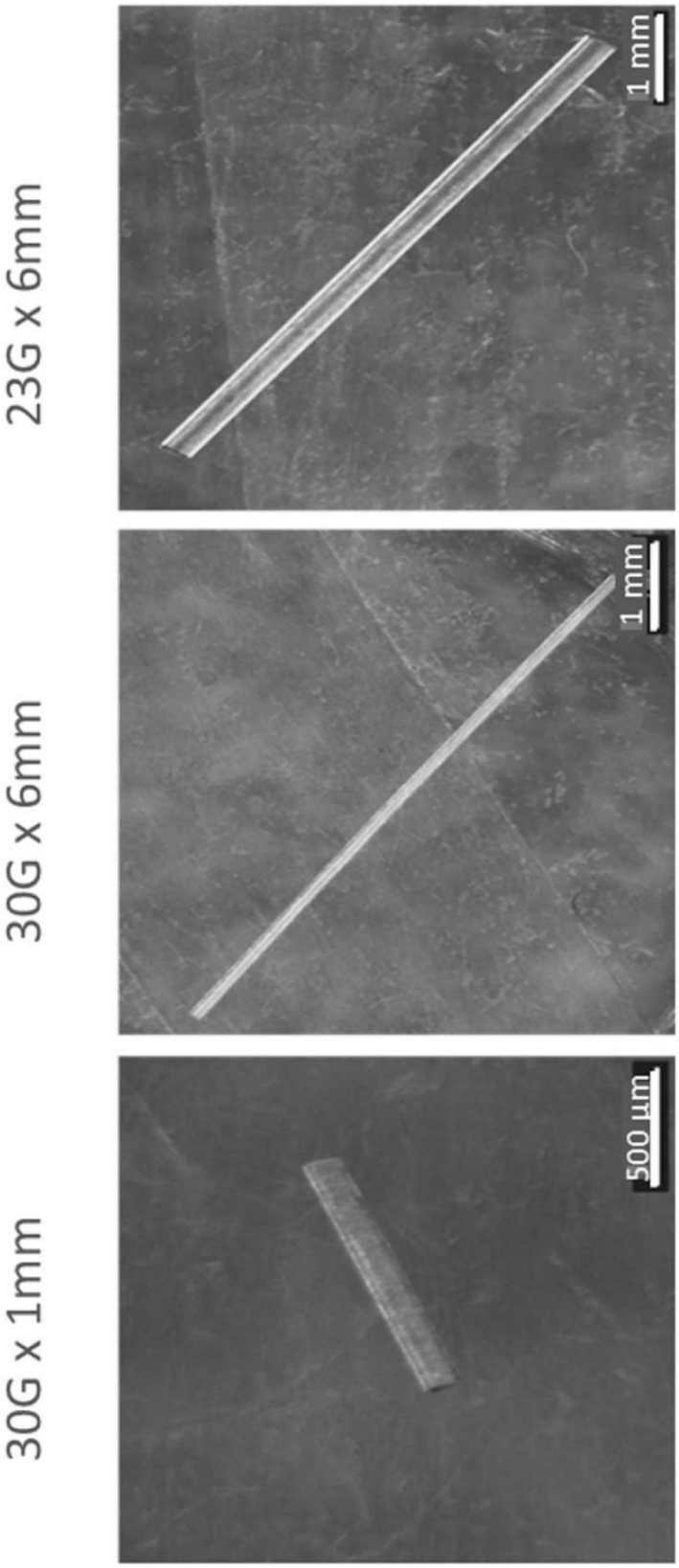


图19A

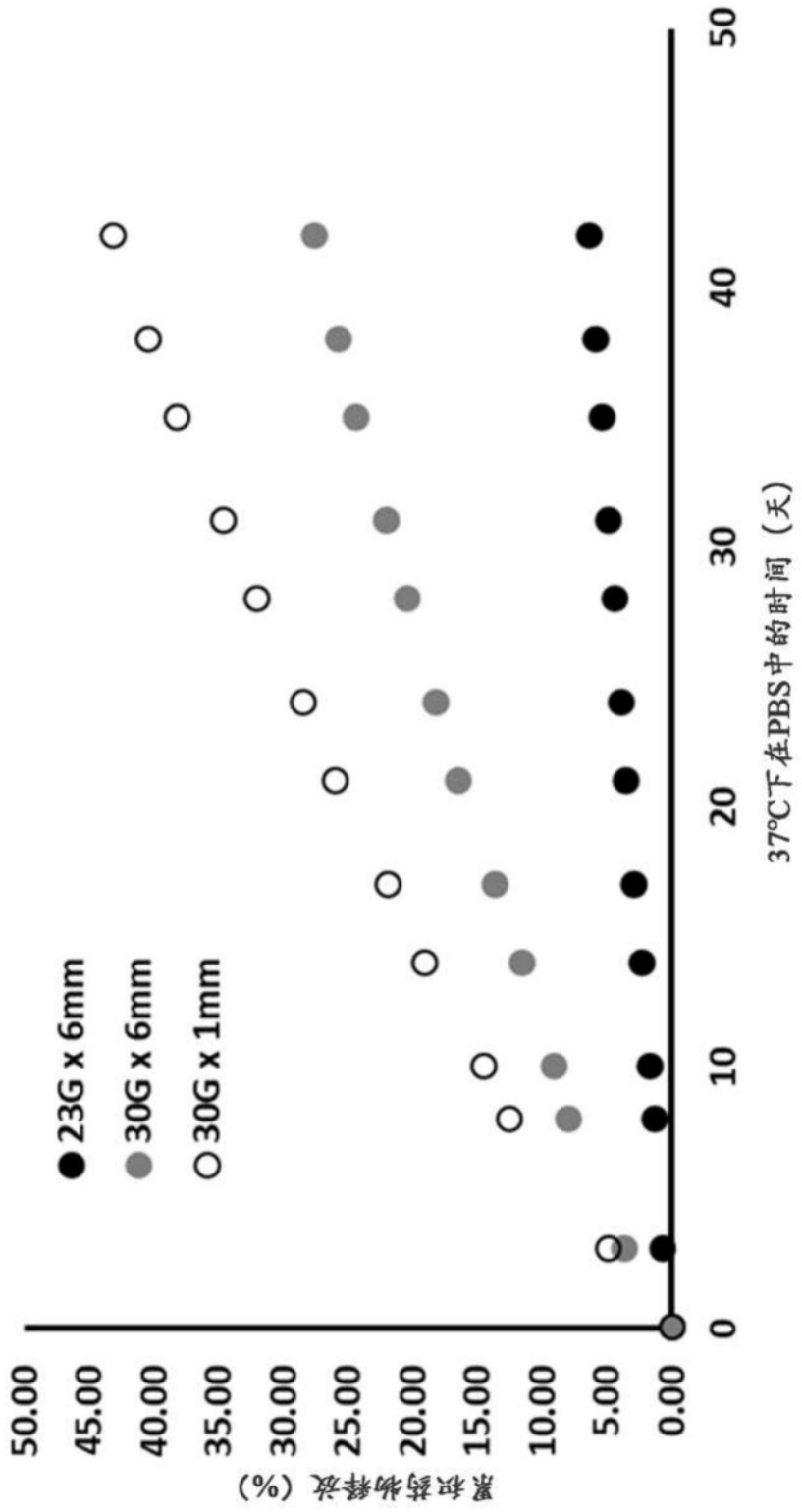

50.00
45.00
40.00
35.00
30.00
25.00
20.00
15.00
10.00
5.00
0.00
累积药物释放（%）
0
10
20
30
40
50
37℃下在PBS中的时间（天）
23G x 6mm
30G x 6mm
30G x 1mm

图19B

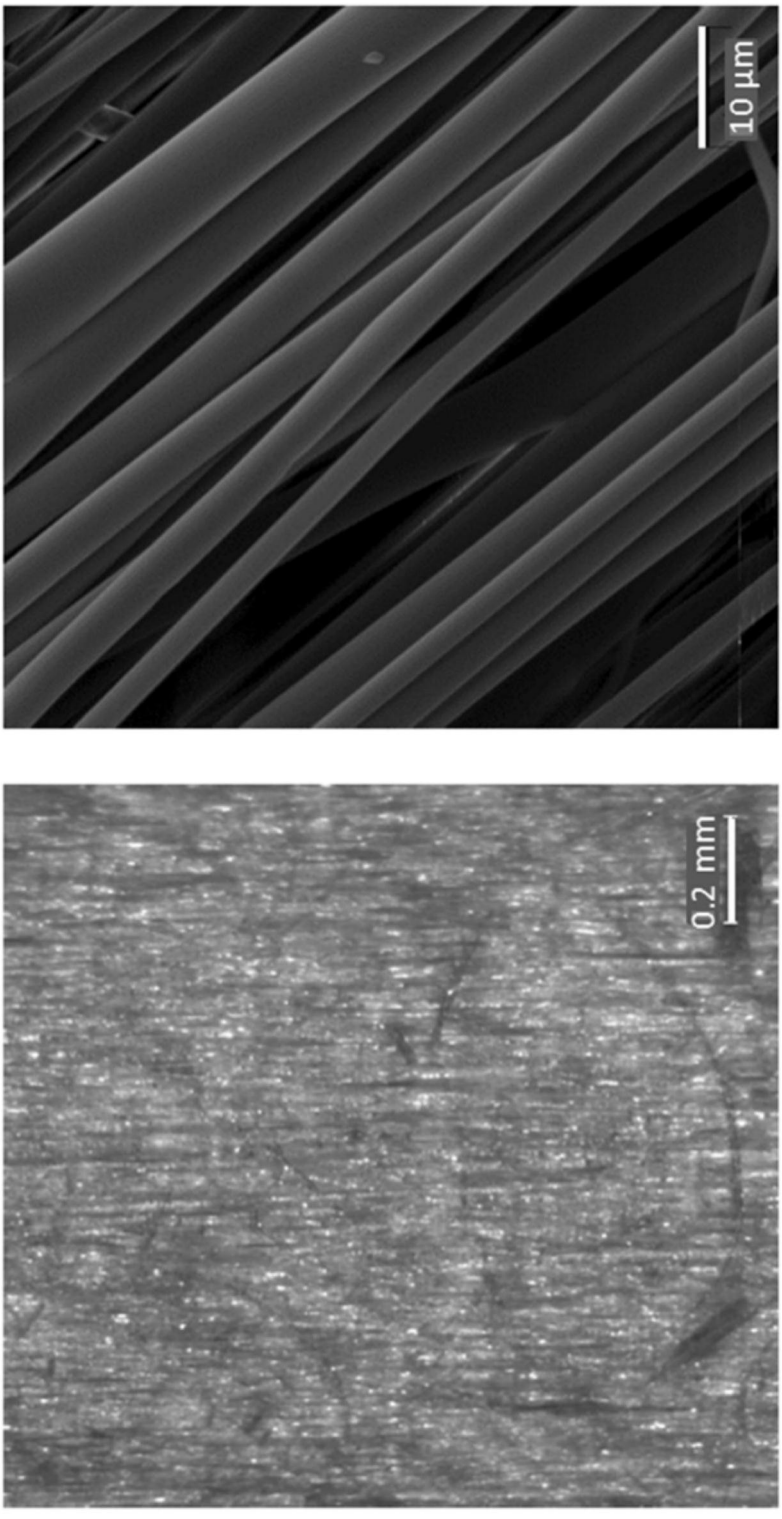


图20A

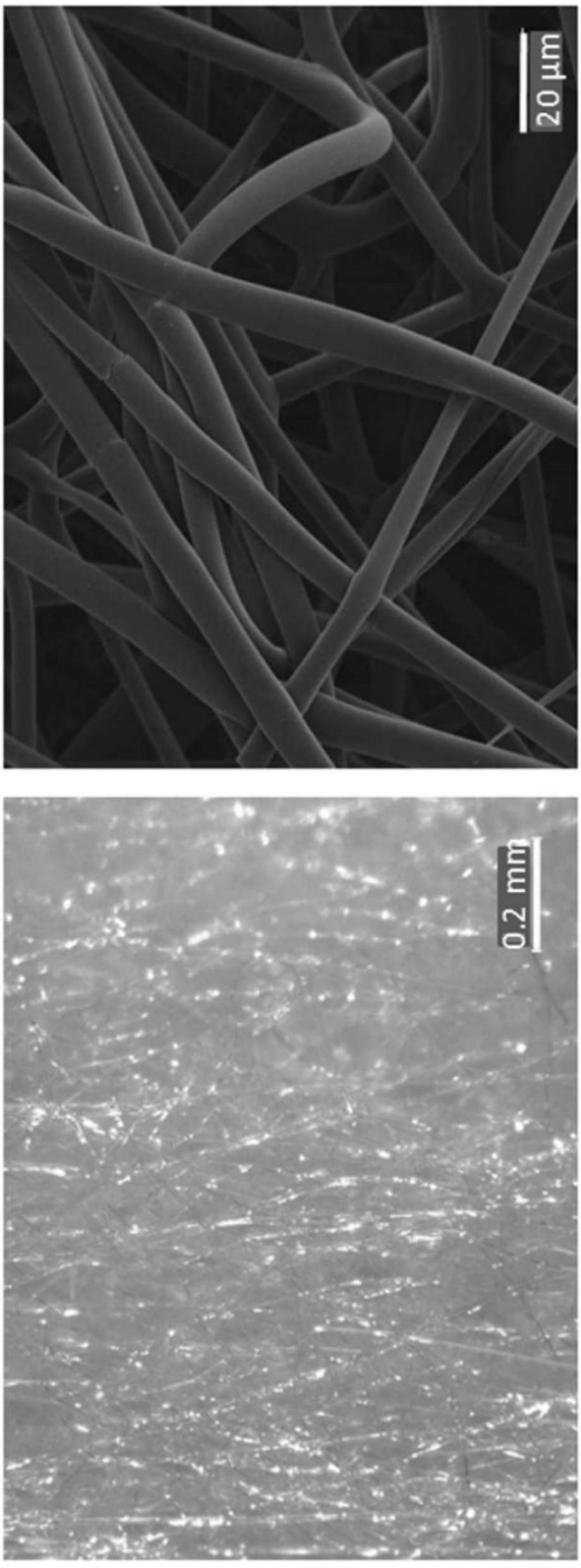


图20B

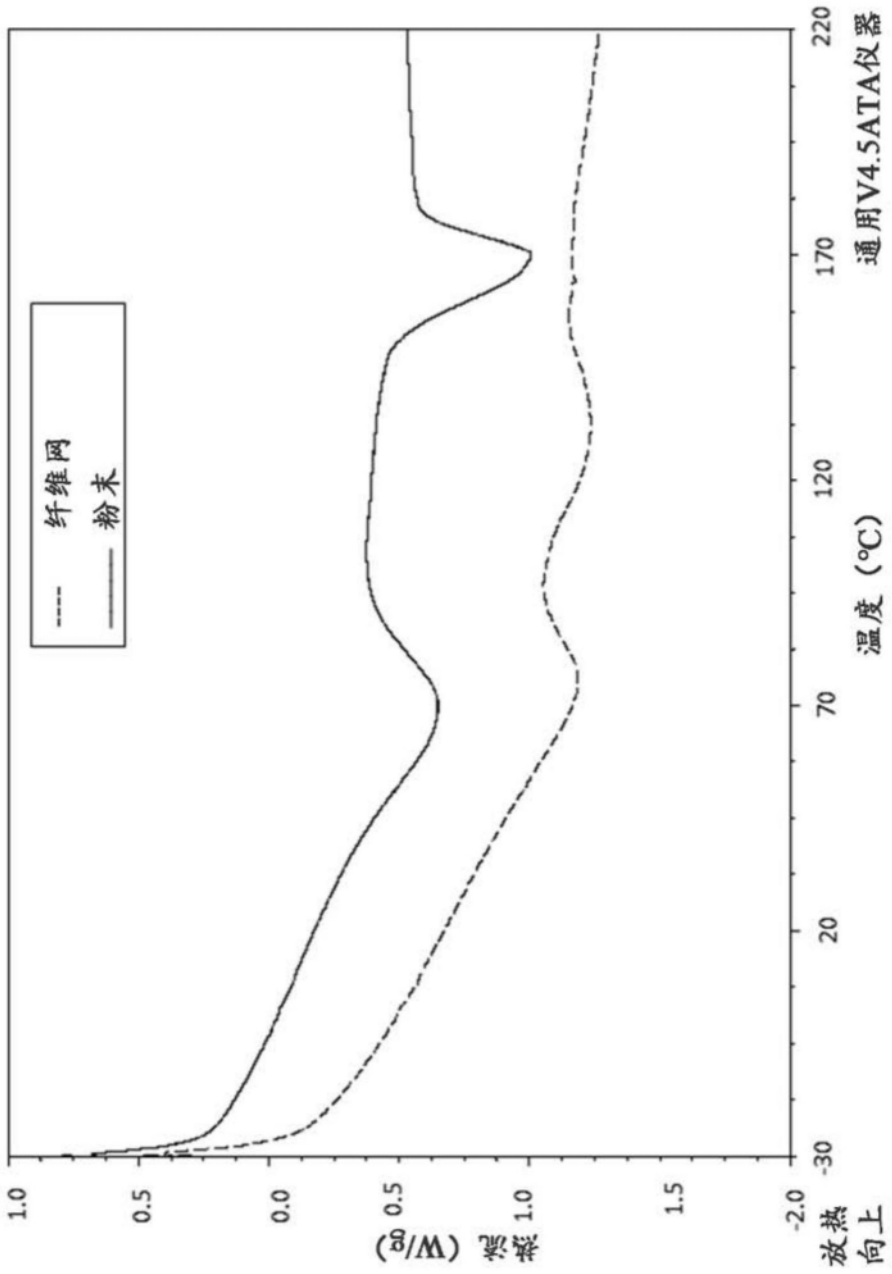

纤维网
粉末
1.0
0.5
0.0
0.5
1.0
1.5
-2.0
热流 (W/g)
放热向上
-30
20
70
120
170
220
温度 (°C)
通用V4.5ATA仪器

图20C

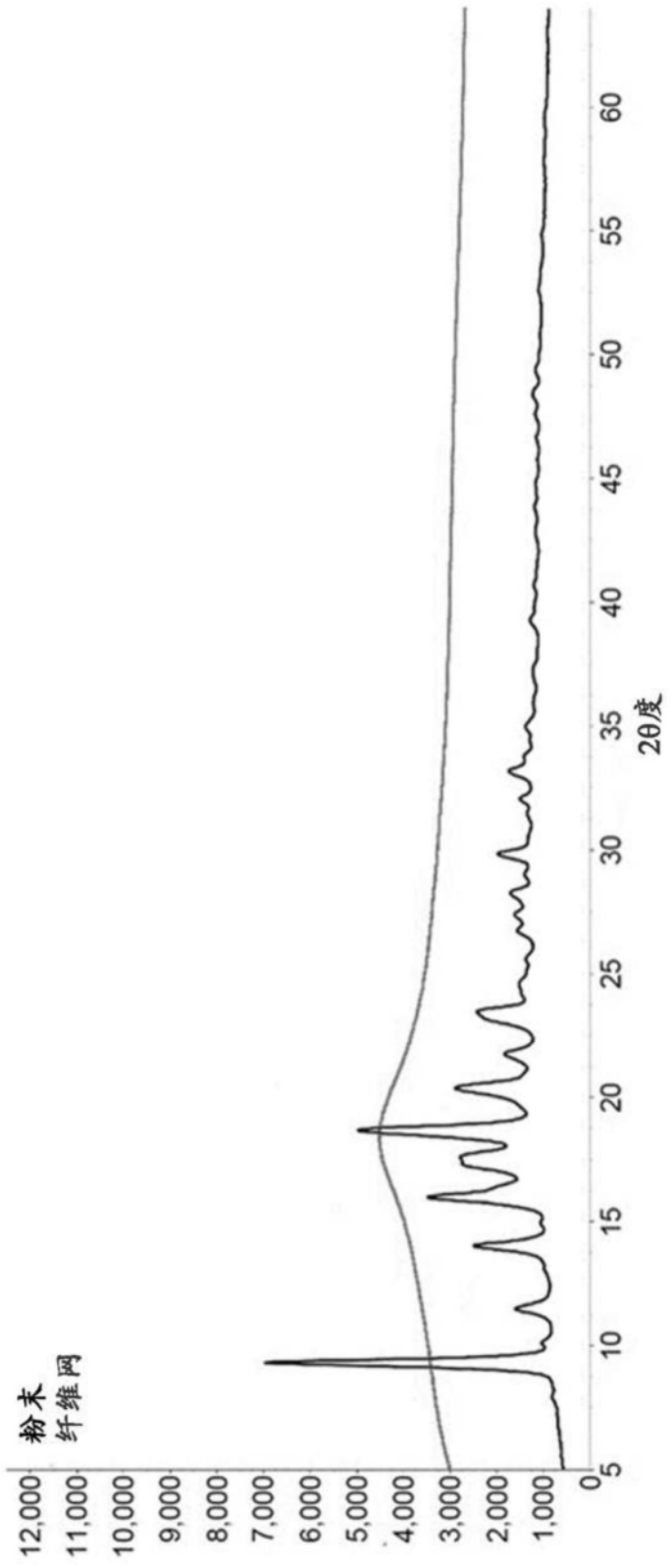

粉末
纤维网
12,000
11,000
10,000
9,000
8,000
7,000
6,000
5,000
4,000
3,000
2,000
1,000
0
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
2θ度

图20D

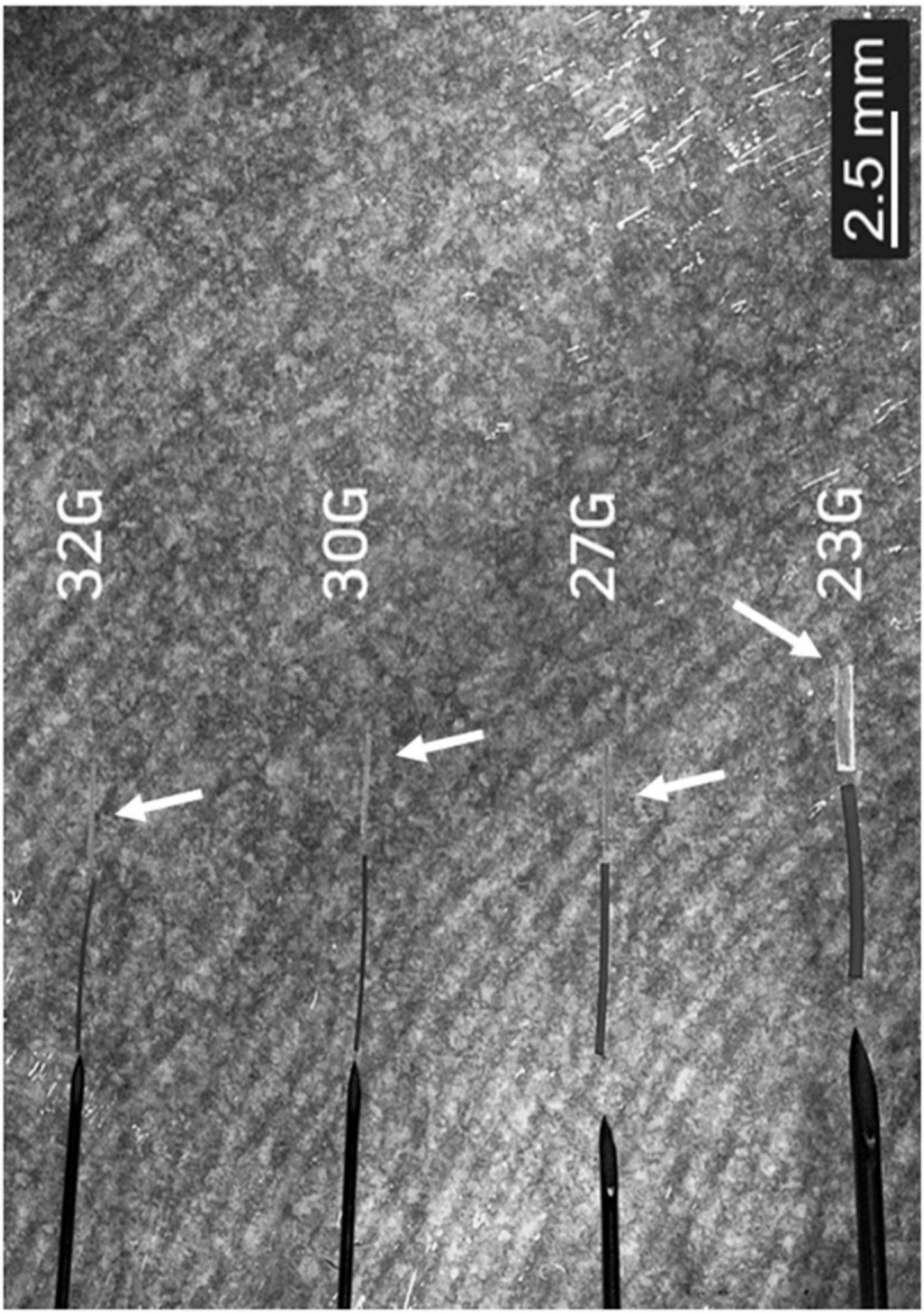


图21A

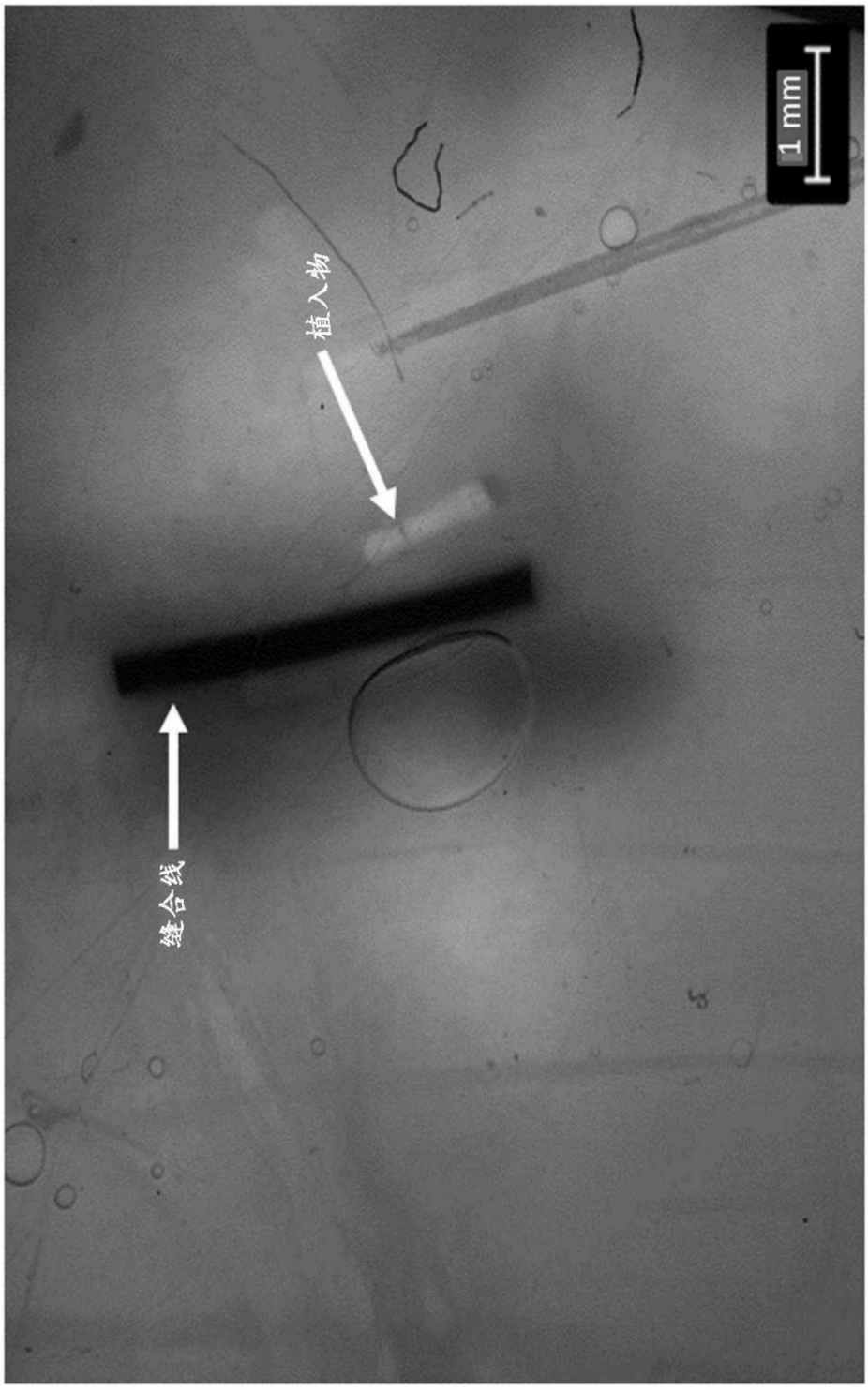


图21B

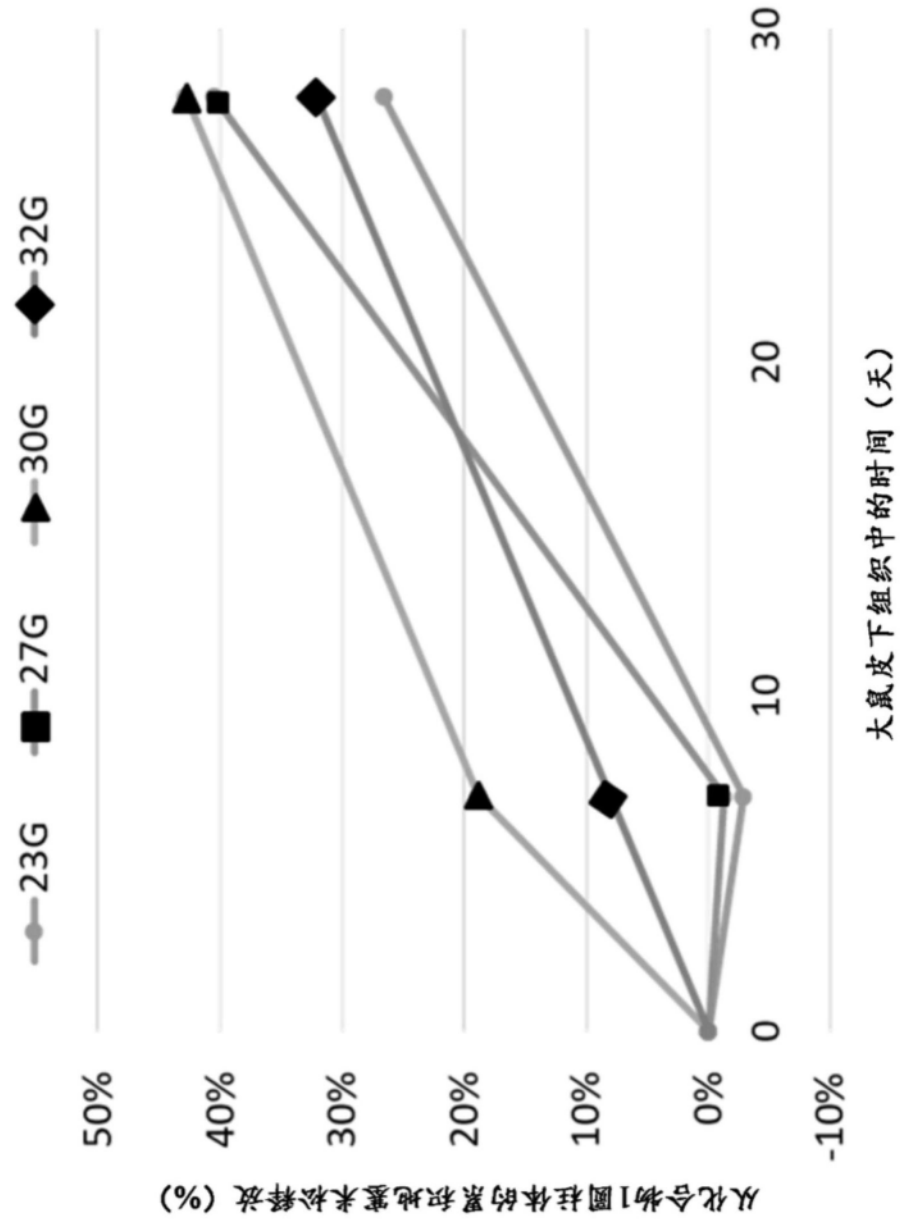

23G
27G
30G
32G
50%
40%
30%
20%
10%
0%
-10%
0
10
20
30
大鼠皮下组织中的时间（天）
从化合物1圆柱体的累积药物释放（%）

图21C