(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 114728011 A
(43)申请公布日 2022.07.08

(21)申请号 202080067487.9
(22)申请日 2020.07.24
(30)优先权数据
62/878,477 2019.07.25 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2022.03.24
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/IB2020/000620 2020.07.24
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2021/014217 EN 2021.01.28
(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
J·保罗·桑特雷
温迪·艾莉森·奈马克
亚当·布鲁斯·戴利
(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 武晶晶
(51)Int.Cl.
A61K 31/56(2006.01)
A61K 31/573(2006.01)
A61K 31/575(2006.01)
A61K 9/00(2006.01)
C07J 5/00(2006.01)
C07J 75/00(2006.01)

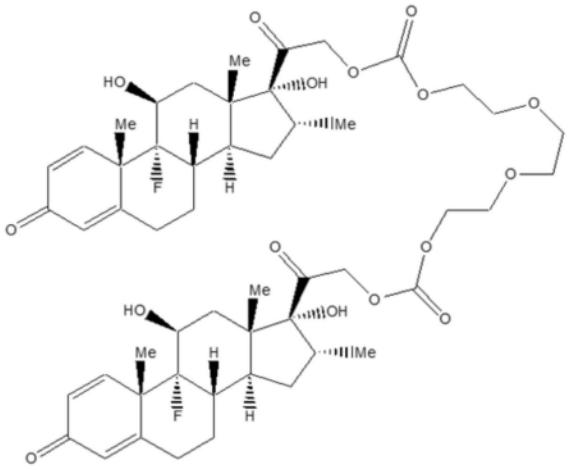
权利要求书2页 说明书98页 附图44页

(54)发明名称

包含类固醇二聚体的制品及其在治疗剂递送中的用途

(57)摘要

本发明涉及包含类固醇材料和至少一种治疗剂的制品以及这样的制品在持续释放递送系统中的用途，所述类固醇材料包含类固醇二聚体，所述至少一种治疗剂分布在整个类固醇材料中。所述制品可为纤维、纤维网、纺织品、无纺布、膜、球团、圆柱体、微粒、纳米颗粒、成形制品或基底(例如植入物)上的涂层。可通过选择类固醇二聚体内的类固醇、二聚体内缀合类固醇的连接基、类固醇与连接基之间的连接基团、制品表面积、所述至少一种治疗剂在制品内的位置和所述至少一种治疗剂在制品内的量来实现对所述至少一种治疗剂的释放曲线的控制。



CN 114728011 A

1.一种制品,其包含类固醇材料和至少一种治疗剂,所述类固醇材料包含式(A-I)化合物:

D1-L-D2(A-I)

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;并且L是共价连接D1至D2的连接基;并且

(ii)所述至少一种治疗剂分布(例如,均匀地)在整个所述类固醇材料中。

2.根据权利要求1所述的制品,其中所述制品包含所述类固醇材料与所述至少一种治疗剂的均匀混合物或非均匀混合物。

3.根据前述权利要求中任一项所述的制品,其中所述制品包含所述类固醇材料的第一部分和所述类固醇材料的第二部分,所述类固醇材料的所述第一部分包含分布(例如,均匀或非均匀地)在整个所述类固醇材料中的所述至少一种治疗剂,所述类固醇材料的所述第二部分不含所述至少一种治疗剂。

4.根据权利要求3所述的制品,其中所述类固醇材料的所述第一部分为所述制品的层(例如,涂覆所述类固醇材料的所述第二部分的外层)。

5.根据权利要求3所述的制品,其中所述类固醇材料的所述第二部分为所述制品的层(例如,涂覆所述类固醇材料的所述第一部分的外层)。

6.根据权利要求3-5中任一项所述的制品,其中所述制品包括一层或多层的(例如,在整个所述制品中连续重复的)所述第一部分、所述第二部分或它们的任何组合。

7.根据前述权利要求中任一项所述的制品,其中所述类固醇材料不含(例如,包含小于5wt.%、小于2wt.%、小于1wt.%的)控释赋形剂(例如,控释聚合物)。

8.根据前述权利要求中任一项所述的制品,其中所述制品包含45%至99%(w/w)的所述式(A-I)化合物。

9.根据权利要求8所述的制品,其中所述制品包含大于或等于90%(w/w)的所述式(A-I)化合物。

10.根据前述权利要求中任一项所述的制品,其中所述制品包含1%至55%(w/w)的所述至少一种治疗剂。

11.根据权利要求10所述的制品,其中所述制品包含小于或等于10%(w/w)的所述至少一种治疗剂。

12.根据前述权利要求中任一项所述的制品,其中所述制品具有的所述式(A-I)化合物与所述至少一种治疗剂的(w/w)比率为20:1至1:1。

13.根据前述权利要求中任一项所述的制品,其中所述制品具有的所述式(A-I)化合物与所述至少一种治疗剂的(w/w)比率为10:1至2:1。

14.根据前述权利要求中任一项所述的制品,其中所述至少一种治疗剂与至少一部分所述类固醇材料(例如,与游离形式的D1和/或D2)一起释放。

15.根据前述权利要求中任一项所述的制品,其中D1和D2以它们的游离形式(例如,在37℃下在100%牛血清中或在37℃下在PBS中)从所述制品释放,所述释放的速率使得t_{10}大于或等于t_{50}的1/10。

16.根据前述权利要求中任一项所述的制品,其中D1(例如,或其游离形式)、D2(或其游

离形式)、所述至少一种治疗剂或它们的任何组合通过表面侵蚀从所述制品释放。

17.根据前述权利要求中任一项所述的制品,其中(例如,占总制品的百分比)小于或等于20%(w/w)(例如,小于20%w/w、小于15%w/w、小于10%w/w或小于5%w/w)的D1和/或D2在37℃下在PBS中以它们的游离形式从所述制品释放5天或更长时间(例如,多于5天、多于7天或多于10天)。

18.根据前述权利要求中任一项所述的制品,其中(例如,占总制品的百分比)大于或等于50%(w/w)(例如,多于50%w/w、多于60%w/w或多于75%w/w)的所述至少一种治疗剂在37℃下在PBS中从所述制品释放1天或更长时间(例如,多于1天、多于2天或多于5天)。

19.根据权利要求1-17任一项所述的制品,其中(例如,占总制品的百分比)小于或等于20%(w/w)(例如,小于20%w/w、小于15%w/w、小于10%w/w或小于5%w/w)的所述至少一种治疗剂在37℃下在PBS中从所述制品释放2天或更长时间(例如,多于2天、多于5天或多于10天)。

20.根据前述权利要求中任一项所述的制品,其中D1和D2均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。

21.根据前述权利要求中任一项所述的制品,其中D1和D2均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。

22.根据前述权利要求中任一项所述的制品,其中所述至少一种治疗剂包括第一治疗剂和第二治疗剂。

23.一种用于治疗个体的疾病或病症的方法,所述方法包括将根据前述权利要求中任一项所述的制品植入所述个体中。

24.根据权利要求23所述的方法,其中根据前述权利要求中任一项所述的制品的至少一种组分(例如,所述至少一种治疗剂和/或游离(非基团)形式的D1和/或D2)向所述个体中释放大于或等于2天时间(例如,多于2天、多于5天、多于14天或多于30天)。

25.根据权利要求23或24所述的方法,其中所述疾病或病症是癌症、纤维化疾病或病症、感染(例如,细菌感染)、心脏疾病或病症、血管生成性疾病或病症,或眼部疾病或病症。

26.根据权利要求23-25中任一项所述的方法,其中所述疾病或病症是慢性状况。

27.一种用于治疗或预防对个体进行的(例如,外科手术)程序的状况、副作用或并发症的方法,所述方法包括将根据前述权利要求中任一项所述的制品植入所述个体中。

包含类固醇二聚体的制品及其在治疗剂递送中的用途

交叉引用

[0001] 本申请要求2019年7月25日提交的美国临时申请号62/878,477的权益,其特此通过引用全文并入。

背景技术

[0002] 几十年来,人们已经充分认识到持续药物释放递送系统在较长时间内(例如,几天到几周、几个月甚至几年)保持药物的治疗浓度在临床上的重要性。具有可工程化释放动力学的药物递送系统是重要的,且在医药的多个领域具有应用。在一些实施方案中,期望能够递送不同的治疗剂,并且在某些应用中递送两种或更多种活性药物作为组合治疗。为了开发成功的持续药物递送系统,必须克服许多技术困难。在各种情况下,这些困难的非限制性示例包括:配制过程中的药物降解;缺乏控制的释放,包括与药物释放的扩散或本体侵蚀机制相关的不希望的突发释放或不完全释放;封装效率低;配制复杂性;这些困难的组合;和/或其它困难。当同时递送药物的组合且每种药物有预定的释放曲线时,挑战尤其困难。

发明内容

[0003] 在本文的某些实施方案中提供了多组分系统,例如包括第一组分和第二组分。在一些实施方案中,第一组分包括药物二聚体,例如本文所述的(例如类固醇)二聚体。在一些实施方案中,第二组分是生物活性剂,例如本文所述的治疗剂,例如其在与第一组分结合时(例如在个体中)提供累加或协同(例如,生物)效应。在一些实施方案中,第一组分和第二组分彼此(例如,均匀地)混合(例如,第二组分(例如,均匀地)分散在第一组分中)。在一些实施方案中,将第一组分和第二组分组合以形成本文所述的制品(例如,可植入制品)或药物组合物。在一些实施方案中,本文提供了一种(例如,植入物)制品,其包含例如本文所述的第一组分和第二组分。在某些实施方案中,本文提供了包含例如本文所述的第一组分和第二组分的组合物。在一些实施方案中,第二组分与第一组分组合(例如,混合)在例如本文提供的制品或组合物中,使得制品或组合物释放第一组分(例如,或第一组分的至少一部分,例如,类固醇二聚体的单体(例如,以其游离形式))、第二组分或其组合(例如,释放至其所放置于的环境中,例如液体介质、个体(例如,植入位置)等)。在一些实施方案中,这样的释放提供累加或协同效应(例如,在植入包含第一组分和第二组分的制品的个体中)。

[0004] 在某些实施方案中,本文所述的第一组分包括本文提供的任何合适的化合物,例如式(A-I)的化合物:

D1-L-D2 (A-I),

或其药学上可接受的盐。

[0005] 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(例如本文中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。

[0006] 在一些实施方案中,所述第一组分包含任何合适量的化合物(例如式(A-I)的化合

物)。在一些实施方案中,所述第一组分包含至少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)的化合物(例如式(A-I)的化合物)。在一些实施方案中,所述第一组分不含或基本上不含控释赋形剂,例如控释(例如聚合物)基质。

[0007] 在一些实施方案中,第二组分与第一组分均匀混合(例如,提供配置为以受控速率释放至少一部分第一组分或第二组分的制品)。在某些实施方案中,(例如,即使不具有控释赋形剂或具有低浓度的控释赋形剂)包含(例如,高浓度的,例如本文所述的)第一组分和第二组分的制品具有良好的释放曲线和/或动力学。例如,在一些情况下,制品和/或其组成部分(例如,治疗剂和/或游离(非基团)形式的D1和D2)在组织(例如,个体的组织)、血清(例如,个体或牛血清(例如,用作测量释放动力学和/或曲线的标准)或缓冲液(如磷酸盐缓冲盐水,PBS)中延长释放。这样的释放曲线在任何合适的温度下确定,例如在约37℃(例如,在个体体内,或作为模拟个体温度的温度)。在一些实施方案中,实现了在至少1个月、至少2个月、至少3个月或更长时间内(例如,在本文描述的条件下)第一组分(例如,或其至少一部分(例如,游离形式的D1和/或D2))和/或第二组分(例如,治疗剂)的延长释放。在某些实施方案中,第一组分(例如,或其至少一部分(例如,游离形式的D1和/或D2))和/或第二组分(例如,治疗剂)的释放为零阶或接近零阶。

[0008] 在一些实施方案中,所述第一组分和第二组分共同构成本文提供的制品、植入物或组合物的任何适当量。在一些实施方案中,第一组分和第二组分共同构成制品或组合物的至少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,所述制品或组合物不含或基本不含控释赋形剂,例如控释(例如,聚合物)基质(例如,其不是第一组分)。

[0009] 在本文的某些情况中提供了一种包含类固醇材料和至少一种治疗剂的制品,所述类固醇材料包括式(A-I)化合物:

D1-L-D2 (A-I)

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)所述至少一种治疗剂(例如,均匀地)分布在整个类固醇材料中。

[0010] 在一些实施方案中,所述至少一种治疗剂均匀地与类固醇材料一起分布或分布在类固醇材料内,或与类固醇材料混合或在类固醇材料内混合(例如,以这样的方式,使得类固醇材料(例如,D1和/或D2的游离形式)和/或治疗剂从制品的释放为零阶或接近零阶)。在一些实施方案中,所述制品包含类固醇材料和至少一种治疗剂的均匀混合物。在一些实施方案中,所述制品包含类固醇材料和至少一种治疗剂的非均匀混合物。在一些实施方案中,类固醇材料和至少一种治疗剂的均匀混合物和/或非均匀混合物提供了一种制品,所述制品被配置为以受控(例如,延长或持续)的速率释放类固醇材料(例如,类固醇材料的组分(例如,游离(非基团)形式的D1和/或D2))和/或至少一种治疗剂。

[0011] 在一些实施方案中,受控速率接近零阶或为零阶。在一些实施方案中,受控速率为零阶。在一些实施方案中,受控速率接近零阶。在一些实施方案中,受控速率接近零阶或为零阶,并且制剂是类固醇材料和至少一种治疗剂的均匀混合物。在一些实施方案中,受控速

率接近零阶或为零阶，并且制剂是类固醇材料和至少一种治疗剂的非均匀混合物。

[0012] 在一些实施方案中，均匀混合物的释放速率比非均匀混合物更接近零阶。在一些实施方案中，均匀混合物的释放速率比非均匀混合物更接近类固醇材料的释放速率。在一些实施方案中，均匀混合物的释放速率与类固醇材料的释放速率(例如，基本上)相同。在一些实施方案中，非均匀混合物的释放速率与类固醇材料的释放速率(例如，基本上)相同。在一些实施方案中，非均匀混合物提供了产生所述至少一种治疗剂的突发释放的制剂。在一些实施方案中，非均匀混合物提供一种制剂，所述制剂产生所述至少一种治疗剂的突发释放和此后的接近零阶或零阶释放速率。在一些实施方案中，调节非均匀混合物的均匀混合物的释放速率以产生本文提供的释放速率(例如，所述释放速率被配置为提供用于本文所述的适应症、疾病或病症的释放速率)。

[0013] 在一些实施方案中，所述制品包含类固醇材料的一个或多个部分。在一些实施方案中，所述制品包含类固醇材料的第一部分和类固醇材料的第二部分。在一些实施方案中，类固醇材料的第一部分包含分布在整个类固醇材料中的至少一种治疗剂。在一些实施方案中，类固醇材料的第二部分包含分布在整个类固醇材料中的至少一种治疗剂。在一些实施方案中，所述至少一种治疗剂均匀地分布在整个类固醇材料中。在一些实施方案中，所述至少一种治疗剂非均匀地分布在整个类固醇材料中。在一些实施方案中，类固醇材料的第二部分不含所述至少一种治疗剂。在一些实施方案中，类固醇材料的第一部分包含分布在整个类固醇材料中的所述至少一种治疗剂，并且类固醇材料的第二部分不含所述至少一种治疗剂。

[0014] 在一些实施方案中，类固醇材料的第一部分是制品的层。在一些实施方案中，类固醇材料的第一部分是制品的内层(例如，远离制品的一个或多个表面)。在一些实施方案中，类固醇材料的第一部分是制品的外层。在一些实施方案中，类固醇材料的第一部分是涂覆类固醇材料的第二部分的制品的外层。

[0015] 在一些实施方案中，类固醇材料的第二部分是制品的层。在一些实施方案中，类固醇材料的第二部分是制品的内层。在一些实施方案中，类固醇材料的第二部分是制品的外层。在一些实施方案中，类固醇材料的第二部分是涂覆类固醇材料的第一部分的制品的外层。

[0016] 在一些实施方案中，本文提供一种制品，其包括至少两层(例如，三层、四层、五层或更多层)。在一些实施方案中，所述至少两层包括第一部分和第二部分。在一些实施方案中，制品包括一层或多层的第一部分、第二部分或其任何组合。在一些实施方案中，制品的所述一层或多层在整个制品中连续重复。在一些实施方案中，制品的所述一层或多层中的至少一层被配置为产生类固醇材料(例如，D1和/或D2的游离(非基团)形式)和/或所述至少一种治疗剂的立即释放(例如，在个体中)。在一些实施方案中，制品的所述一层或多层中的至少一层被配置为产生类固醇材料(例如，D1和/或D2的游离(非基团)形式)和/或所述至少一种治疗剂的受控(例如，持续或延长)释放(例如，在个体中)。

[0017] 在一些实施方案中，制品包含小于5wt.％、小于2wt.％或小于1wt.％的控释赋形剂。在一些实施方案中，类固醇材料包含小于5wt.％、小于2wt.％或小于1wt.％的控释赋形剂。在一些实施方案中，类固醇材料(例如，第二本体或涂层)不含控释赋形剂。在一些实施方案中，所述至少一种治疗剂和所述类固醇材料一起产生具有特定释放曲线(例如，立即释

放或控制释放)的制品。

[0018] 在一些实施方案中,类固醇材料和至少一种治疗剂以(例如,基本上)相同的速率从制品释放。在一些实施方案中,类固醇材料和至少一种治疗剂的比率影响以(例如,基本上)相同的速率从制品释放类固醇材料和至少一种治疗剂。在一些实施方案中,类固醇材料和至少一种治疗剂的比率不影响以(例如,基本上)相同的速率从制品释放类固醇材料和至少一种治疗剂。

[0019] 在一些实施方案中,类固醇材料和至少一种治疗剂以不同的速率从制品释放。在一些实施方案中,类固醇材料和至少一种治疗剂的比率影响以(例如,基本上)不同的速率从制品释放类固醇材料和至少一种治疗剂。在一些实施方案中,类固醇材料和至少一种治疗剂的比率不影响以不同速率从制品释放类固醇材料和至少一种治疗剂。

[0020] 在一些实施方案中,制品包含45%至99%(w/w)(例如,至少45%w/w、至少55%w/w、至少65%w/w、至少75%w/w、至少85%w/w、至少95%w/w、至少99%w/w或更多)的式(A-I)化合物。在一些实施方案中,制品包含小于或等于45%w/w(例如,最多45%w/w、最多35%w/w、最多25%w/w、最多15%w/w、最多5%w/w或更少)的式(A-I)化合物。在一些实施方案中,制品包含大于或等于90%w/w的式(A-I)化合物。

[0021] 在一些实施方案中,制品包含1%至55%(w/w)(例如,最多55%w/w、至少45%w/w、至少35%w/w、至少25%w/w、至少15%w/w、至少5%w/w、至少1%w/w或更少)的至少一种治疗剂。在一些实施方案中,制品包含大于或等于55%w/w(例如,至少55%w/w、至少65%w/w、至少75%w/w、至少85%w/w、至少95%w/w或更多)的至少一种治疗剂。在一些实施方案中,制品包含小于或等于10%w/w的至少一种治疗剂。

[0022] 在一些实施方案中,本文提供的类固醇材料(或本文提供的式的化合物)和(一种或多种)治疗剂共同构成本文提供的制品、植入物或组合物的任何适当量。在一些实施方案中,类固醇材料(或本文提供的式的化合物)和(一种或多种)治疗剂共同构成制品或组合物的至少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,制品或组合物不含或基本不含控释赋形剂,例如控释(例如,聚合物)基质(例如,其不是类固醇材料)。

[0023] 在一些实施方案中,制品具有的式(A-I)化合物与所述至少一种治疗剂的(w/w)比率为约1:20至约1:1(例如,约1:20、约1:15、约1:10、约1:5、约1:2或约1:1)。在一些实施方案中,制品具有的式(A-I)化合物与所述至少一种治疗剂的(w/w)比率为1:10至1:2。在一些实施方案中,制品具有的式(A-I)化合物与所述至少一种治疗剂的(w/w)比率为约1:10。在一些实施方案中,制品包含约10%的类固醇材料和约90%的所述至少一种治疗剂。在一些实施方案中,制品具有的式(A-I)化合物与所述至少一种治疗剂的(w/w)比率为约1:2。在一些实施方案中,制品包含约33%的类固醇材料和约66%的所述至少一种治疗剂。

[0024] 在一些实施方案中,制品具有的式(A-I)化合物与所述至少一种治疗剂的(w/w)比率为约20:1至约1:1(例如,约20:1、约15:1、约10:1、约5:1、约2:1或约1:1)。在一些实施方案中,制品具有的式(A-I)化合物与所述至少一种治疗剂的(w/w)比率为10:1至2:1。在一些实施方案中,制品具有的式(A-I)化合物与所述至少一种治疗剂的(w/w)比率为约10:1。在一些实施方案中,制品包含约90%的类固醇材料和约10%的所述至少一种治疗剂。在一些实施方案中,制品具有的式(A-I)化合物与所述至少一种治疗剂的(w/w)比率为约2:1。在一

些实施方案中，制品包含约66％的类固醇材料和约33％的所述至少一种治疗剂。

[0025] 在一些实施方案中，所述至少一种治疗剂与至少一部分类固醇材料(例如，游离(非基团)形式的D1和/或D2)一起从制品释放。在一些实施方案中，所述至少一种治疗剂与游离形式的D1和/或D2一起从制品释放。在一些实施方案中，D1和D2以它们的游离形式(例如，在37℃下在100％牛血清中或在37℃下在PBS中)从制品释放，所述释放的速率使得t_{10}大于或等于t_{50}的1/10。在一些实施方案中，所述至少一种治疗剂、D1和D2以它们的游离形式(例如，在37℃下在100％牛血清中或在37℃下在PBS中)从制品释放，所述释放的速率使得t_{10}大于或等于t_{50}的1/10。在一些实施方案中，D1(例如，或其游离形式)、D2(或其游离形式)、所述至少一种治疗剂或其任何组合通过表面侵蚀从制品释放。

[0026] 在一些实施方案中，(例如，占总制品的百分比)小于或等于20％(w/w)(例如，小于20％w/w、小于15％w/w、小于10％w/w或小于5％w/w)的所述至少一种治疗剂在37℃下在PBS中从制品释放2天或更长时间(例如，多于2天、多于5天或多于10天)。在一些实施方案中，(例如，占总制品的百分比)小于或等于20％(w/w)(例如，小于20％w/w、小于15％w/w、小于10％w/w或小于5％w/w)的所述至少一种治疗剂、D1和/或D2在37℃下在PBS中从制品释放2天或更长时间(例如，多于2天、多于5天或多于10天)。

[0027] 在一些实施方案中，(例如，占总制品的百分比)小于或等于20％(w/w)(例如，小于20％w/w、小于15％w/w、小于10％w/w或小于5％w/w)的D1和/或D2在37℃下在PBS中以它们的游离形式从制品释放5天或更长时间(例如，多于5天、多于7天或多于10天)。在一些实施方案中，(例如，占总制品的百分比)小于或等于20％(w/w)(例如，小于20％w/w、小于15％w/w、小于10％w/w或小于5％w/w)的所述至少一种治疗剂、D1和/或D2在37℃下在PBS中以它们的游离形式从制品释放5天或更长时间(例如，多于5天、多于7天或多于10天)。

[0028] 在一些实施方案中，(例如，占总制品的百分比)大于或等于50％(w/w)(例如，多于50％w/w、多于60％w/w或多于75％w/w)的所述至少一种治疗剂在37℃下在PBS中从制品释放1天或更长时间(例如，多于1天、多于2天或多于5天)。在一些实施方案中，(例如，占总制品的百分比)大于或等于50％(w/w)(例如，多于50％w/w、多于60％w/w或多于75％w/w)的所述至少一种治疗剂、D1和/或D2在37℃下在PBS中从制品释放1天或更长时间(例如，多于1天、多于2天或多于5天)。

[0029] 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各自独立地选自游离形式的地塞米松、去炎松缩、曲安奈德、泼尼松龙、氢化可的松、倍他米松和泼尼松或其药学可接受的盐。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。

[0030] 在一些实施方案中，所述至少一种治疗剂是本文所述的第二剂。在一些实施方案中，所述至少一种治疗剂是止痛剂、阿片类(例如，阿片类激动剂或阿片类拮抗剂)、抗微生物剂、抗增殖剂、激酶抑制剂、类固醇、非类固醇抗炎药(NSAID)、免疫调节剂、前列腺素或超过一种游离药物的组合。在一些实施方案中，所述至少一种治疗剂是本文所述的治疗剂或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中，所述至少一种治疗剂包含治疗剂的组合(例如，特定于治疗本文所述的特定疾病、病症或状况的治疗剂的组合)。在一些实施方案中，所述至少一种治疗剂包括第一治疗剂和第二治疗剂。在一些实施方案中，第一治疗剂和第二治疗剂属于不同的化学类别(例如，止痛剂和NSAID)。在一些实施方案中，第一治疗剂和第二治疗剂属于相同的化学类别(例如，两者均为NSAID)。

[0031] 在某些实施方案中，本文提供了一种用于治疗或预防对个体进行的(例如，外科手术)程序的状况、副作用或并发症的方法，所述方法包括将本文提供的制品植入个体中。

[0032] 在某些实施方案中，本文提供了一种用于治疗个体的疾病或病症的方法，所述方法包括将本文提供的制品植入个体中。

[0033] 在一些实施方案中，本文提供的制品的组分(例如，所述至少一种治疗剂和/或游离(非基团)形式的D1和/或D2)在个体的治疗方案期间释放到个体中。在一些实施方案中，制品的组分(例如，所述至少一种治疗剂和/或游离(非基团)形式的D1和/或D2)以零阶或接近零阶的速率连续释放到个体中(例如，在个体的治疗方案期间)。在一些实施方案中，本文提供的制品的组分(例如，所述至少一种治疗剂和/或游离(非基团)形式的D1和/或D2)向个体中释放至少1天(例如，多于2天、多于5天、多于14天或多于30天)。在一些实施方案中，本文提供的制品的组分(例如，所述至少一种治疗剂和/或游离(非基团)形式的D1和/或D2)向个体中释放大于或等于2天时间(例如，多于2天、多于5天、多于14天或多于30天)。

[0034] 在一些实施方案中，所述程序是辐射(例如，辐射治疗)。在一些实施方案中，所述程序是外科手术程序。在一些实施方案中，外科手术程序是眼科外科手术程序。在一些实施方案中，外科手术程序是紧急外科手术程序。在一些实施方案中，外科手术程序是标准外科手术程序。

[0035] 在一些实施方案中，(例如外科手术)程序的状况、副作用或并发症是炎症、细胞增殖、感染(例如细菌感染)、凝血、出血、高血压、低血压、免疫反应(例如自身免疫反应、过敏反应或皮疹)、纤维化反应(例如瘢痕化)、水肿或(例如眼内)压力升高。

[0036] 在一些实施方案中，所述疾病或病症是癌症、纤维化疾病或病症、感染(例如，细菌感染)、心脏疾病或病症、血管生成性疾病或病症，或眼部疾病或病症。在一些实施方案中，所述疾病或病症是慢性状况。在一些实施方案中，所述疾病或病症是本文描述的。

[0037] 在一些实施方案中，第二剂是眼部治疗剂(例如，具有治疗或减轻眼部疾病或病症(例如青光眼)症状的活性的治疗剂)。在一些实施方案中，第二剂是青光眼治疗剂(例如，具有治疗或减轻青光眼症状的活性的治疗剂)。在一些实施方案中，所述至少一种治疗剂选自前列腺素、β受体阻滞剂、rho激酶抑制剂、α肾上腺素能受体激动剂、碳酸酐酶抑制剂和胆碱能剂。在一些实施方案中，所述治疗剂是抗炎剂和/或眼压降低剂。

[0038] 在其它实施方案中，第二剂是抗VEGF激酶抑制剂，用于抑制与黄斑变性相关的不需要的血管化。

[0039] 在一些实施方案中，第二剂是治疗剂，用于治疗对个体进行的(例如，外科手术)程

序的状况、副作用或并发症。在一些实施方案中，所述程序是外科手术程序。在一些实施方案中，所述外科手术程序是眼科外科手术程序。

[0040] 在一些实施方案中，所述(例如，外科手术)程序的状况、副作用或并发症是炎症、感染(例如，细菌感染)或(例如眼内)压力升高。

[0041] 在一些实施方案中，第二剂是非类固醇抗炎药(NSAID)、抗生素、抗微生物剂、类固醇等。

[0042] 在某些实施方案中，本文提供了一种制品，其包含以下各项的混合物：(i)式(A-I)化合物：

D1-L-D2 (A-I)，

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；并且L为共价连接D1至D2的连接基，和(ii)第二剂，其中第二剂是治疗药物。在一些实施方案中，制品不含控释聚合物。第二剂可均匀地分布在混合物中，也可以非均匀地分布在混合物中。在一些实施方案中，第二剂是治疗药物的组合。

[0043] 在某些情况下，本文提供的制品包含：(i)45％至99％(w/w)(例如，50±5％、60±5％、70±5％、80±5％或90±5％(w/w))的式(A-I)化合物：

D1-L-D2 (A-I)，

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；并且L为共价连接D1至D2的连接基，和(ii)1％至55％(w/w)(例如，3±2％、5±3％、10±5％、20±5％、30±5％、40±5％或50±5％(w/w))的第二剂，其中第二剂为治疗药物或药物组合。在一些实施方案中，制品不含控释聚合物。在一些实施方案中，第二剂是治疗药物的组合。

[0044] 在一些实施方案中，L的分子范围为80Da至800Da。式A-I化合物可以是本文所述的任何式A-I化合物。在某些实施方案中，式A-I化合物控制治疗药物的释放。在一些实施方案中，制品是装置表面上的涂层。在一些实施方案中，至少70％、80％或90％(w/w)的制品为式(A-I)化合物。在某些实施方案中，小于30％、20％、10％或5％(w/w)的制品为第二剂。

[0045] 在一些实施方案中，式(A-I)化合物被配制为持续释放，且第二剂(例如，单一治疗剂或其组合)被配制为持续释放。制品可包括一种组合物，所述组合物包括(例如，均匀地)分布在式(A-I)化合物中的第二剂。在其它实施方案中，制品包含第一部分(包括分布在式(A-I)化合物内的第二剂)和不含第二剂的第二部分(例如，包括式(A-I)化合物)。第一部分可以是位于第二部分之上的制品的外层。或者，第二部分可以是位于第一部分之上的制品的外层。在一些情况下，(i)D1和D2通过表面侵蚀从制品释放(例如，在37℃下在PBS中，在5天内，表面侵蚀释放的D1或D2占以前药形式存在于制品中的药物、D1或D2总量的百分比小于20％)；并且(ii)制品释放少于20％(w/w)的存在于制品中的第二剂(例如，在37℃下在PBS中2天内)。在一些实施方案中，在3天、4天或5天内，在37℃下在PBS中，制品释放少于20％(w/w)的存在于制品中的第二剂。

[0046] 在一些实施方案中，式(A-I)化合物被配制为持续释放，且第二剂被配制为立即释放。在某些情况下，(i)D1和D2通过表面侵蚀从制品释放，并且在37℃下在PBS中，在5天内，表面侵蚀释放的D1或D2占以前药形式存在于制品中的药物、D1或D2总量的百分比小于5％；并且(ii)在37℃下在PBS中，在1天内，制品释放超过50％或75％(w/w)的存在于制品中的第二剂。

[0047] 在某些实施方案中，式(A-I)化合物被配制为持续释放，且第二剂被配制为延迟释放。在某些情况下，(i)D1和D2通过表面侵蚀从制品释放，并且在37℃下在PBS中，在5天内，表面侵蚀释放的D1或D2占以前药形式存在于制品中的药物、D1或D2总量的百分比小于5％；并且(ii)在释放至少50％(w/w)的式(A-I)化合物之前，在37℃下在PBS中，制品释放小于10％(w/w)的存在于制品中的第二剂。制品可通过用式(A-I)化合物涂覆包含第二剂的基底来形成。

[0048] 在某些实施方案中，式(A-I)化合物与第二剂的(w/w)比率为20:1至1:1(例如，20:1至15:1、15:1至4:1、4:1至2:1，或2:1至1:1)。

[0049] 在一些实施方案中，本文提供的制品包括以下各项的混合物：(i)5％至45％(w/w)(例如，7.5±2.5％、10±2.5％、12.5±2.5％、15±2.5％、20±5％、25±5％、30±5％或40±5％(w/w))的式(A-I)化合物：

D1-L-D2 (A-I)，

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；并且L为共价连接D1至D2的连接基；和(ii)55％至95％(w/w)(例如，60±5％、65±5％、70±5％、75±5％、80±5％、85±5％或90±5％(w/w))的第二剂，其中第二剂为治疗药物。在一些实施方案中，制品不含控释聚合物。在一些实施方案中，第二剂在混合物中非均匀分布。制品可以是第二剂和式(A-I)化合物的混合物，其中式(A-I)化合物作为粘结剂存在。在其它实施方案中，式(A-I)化合物控制第二剂从制品中的释放。在一个实施方案中，式(A-I)化合物与第二剂的(w/w)比率为1:2至1:20(例如，1:2至1:4、1:4至1:20，或1:8至1:20)。在一些实施方案中，第二剂是2种或更多种治疗剂的混合物。

[0050] 在一些实施方案中，第二剂的分子量为50Da至10000Da(例如，100±50、250±100、500±250、1000±200、3000±1000或6000±4000Da)。

[0051] 在一些实施方案中，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。在一些实施方案中，L经由一个或多个碳酸盐键共价连接至D1和D2。

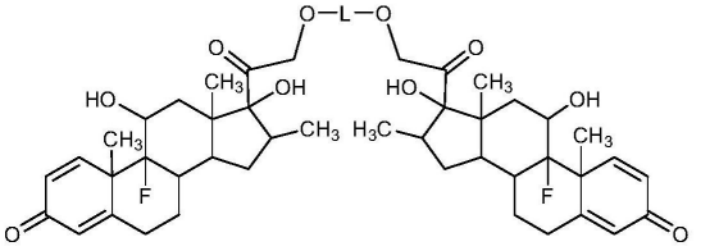
[0052] 在某些实施方案中，L包括基团-C(O)-(R^A)-C(O)-或-O-(R^A)-O-；R^A是多元醇的基团，且包括至少一个游离羟基，或R^A选自C_{1-20}亚烷基、1至20个原子的直链或支链亚杂烷基、直链或支链C_{2-20}亚烯基、直链或支链C_{2-20}亚炔基、C_{5-10}亚芳基、3至10个原子的环系、-$(CH_2CH_2O)_qCH_2CH_2$-、-$(CH_2CH_2CH_2CH_2O)_rCH_2CH_2CH_2CH_2$-或-$(CH_2CH(CH_3)O)_sCH_2CH(CH_3)$-；并且q、r、s为1至10的整数。

[0053] 在某些实施方案中，式(A-I)化合物由式(II)-(LXXVIII)之一进一步描述。在其它实施方案中，所述化合物可由式(A-II)进一步描述：

D1-O-L-O-D2 (A-II)，

其中，D1-O和D2-O各自独立地由式(I-a)至(I-zzz)中的任何一个描述。例如，水解D1和D2时可形成选自如下的温和类固醇：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。在一些实施方案中，水解D1和D2时形成选自如下的皮质类固醇：阿氯米松(alclometasone)、倍氯米松(beclomethasone)、倍他米松(betamethasone)、戊酸倍他米松(betamethasone valerate)、布地奈德(budesonide)、氯泼尼松(chloroprednisone)、氯泼尼醇(cloprednol)、皮质脂酮(corticosterone)、可的松(cortisone)、地奈德(desonide)、去羟米松(desoximerasone)、地塞米松

(dexamethasone)、双氟拉松(diflorasone)、二氟可龙(diflucortolone)、甘草次酸(enoxolone)、氟氯奈德(flucloronide)、氟米松(flumethasone)、氟尼缩松(flunisolide)、醋酸氟轻松(fluocinolone acetonide)、氟可龙(fluocortolone)、氟泼尼龙(fluprednisolone)、氟氢缩松(flurandrenolide)、卤米松(halometasone)、氢化可的松(hydrocortisone)、丁酸氢化可的松(hydrocortisone butyrate)、甲泼尼松(meprednisone)、甲泼尼龙(methylprednicolone)、帕拉米松(paramethasone)、泼尼松龙(prednisolone)、强的松(prednisone)、泼尼松龙戊酸酯(prednival)、泼尼立定(prednylidene)、去炎松(triamcinolone)和曲安奈德(triamcinolone acetonide)。在一些实施方案中,式(A-I)化合物由式(B-I)进一步描述:



(B-I),

或其药学上可接受的盐,其中L为-C(O)O-(R^A)-OC(O)-、-C(O)-OC(O)-(R^A)-C(O)O-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$(CH_2CH(CH_3)O)_pCH_2CH(CH_3)O$-;并且n、m和p为1至10的整数。

[0054] 在一些实施方案中,制品还包括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选自增塑剂、抗氧化剂、粘结剂、润滑剂、染料及它们的混合物。

[0055] 在一些实施方案中,本文提供的制品是纤维、纤维网、纺织品、无纺布、膜、球团、圆柱体、微粒、纳米颗粒、成形制品或基底上的涂层(例如,可植入装置上的涂层)。在一些实施方案中,制品为直径为约1-100μm的微粒。在其它实施方案中,制品为圆柱体、管、纤维或纤维网的形式。在一些实施方案中,本发明的制品是表面涂层,所述表面涂层是制品表面上的图案化涂层,选自棋盘图案、点图案或条纹图案。例如,可通过掩蔽被涂覆的表面(例如,医疗器械的表面)的一部分或侧面,以产生单侧或图案化涂层(例如,棋盘图案、点图案或条纹图案)来制备这些涂层。在一些实施方案中,制品包括两层或更多层,其中所述两层或更多层中的每一层包含预定(w/w)百分比的式(A-I)化合物和第二剂。

[0056] 在某些实施方案中,第二剂是止痛剂、抗微生物剂、抗增殖剂、激酶抑制剂、类固醇、NSAID、他汀类、抗高血压药、血管扩张剂、抗氧化剂、神经保护剂、免疫调节剂或前列腺素或它们的组合。第二剂可以是本文所述的任何第二剂。本文所述的任何第二剂或其药学上可接受的盐形式可用于本发明的制品中。在一些实施方案中,第二剂为类固醇,且式(A-I)化合物由第二剂形成(例如,第二剂为地塞米松,式(A-I)化合物为地塞米松的二聚体)。在一些实施方案中,第二剂不包括类固醇。在其它实施方案中,第二剂包括不止一种游离药物。

[0057] 在一些实施方案中,本文提供的制品通过包含以下步骤的方法形成:(a)加热式(A-I)化合物和第二剂以形成熔体;和(b)冷却熔体以形成制品,其中式(A-I)化合物和第二

剂被配制为持续释放。

[0058] 在一些实施方案中，本文提供的制品通过包含以下步骤的方法形成：(a)加热式(A-I)化合物以形成熔体；(b)将熔体与第二剂的颗粒混合；以及(c)冷却熔体以形成混合物，其中所述第二剂在混合物中非均匀地分布，并且式(A-I)化合物和第二剂被配制为持续释放。在其它实施方案中，本发明的制品通过包括以下步骤的方法形成：(a)将式(A-I)化合物的固体粉末与第二剂的固体粉末混合以形成混合物；(b)将混合物加热至高于式(A-I)化合物熔点且低于第二剂熔点的温度，以形成半熔体；以及(c)冷却半熔体以形成混合物，其中所述第二剂在混合物中非均匀地分布，并且式(A-I)化合物和第二剂被配制为持续释放。

[0059] 在一些实施方案中，本文提供的制品通过包含以下步骤的方法形成：(a)将式(A-I)化合物和第二剂溶解在溶剂中以形成溶液；和(b)蒸发溶剂以形成制品，其中式(A-I)化合物和第二剂被配制为持续释放。

[0060] 在一些实施方案中，本文提供的制品通过包含以下步骤的方法形成：(a)加热式(A-I)化合物以形成均匀熔体；(b)冷却熔体以形成核；以及(c)用第二剂涂覆核以形成制品，其中式(A-I)化合物被配制为持续释放，而第二剂被配制为立即释放。任选地，涂层包括式(A-I)化合物或粘合剂。

[0061] 在一个实施方案中，本文提供的制品通过包含以下步骤的方法形成：(a)将式(A-I)化合物溶解在溶剂中以形成溶液；(b)蒸发溶剂以形成核；以及(c)用第二剂涂覆核以形成制品，其中式(A-I)化合物被配制为持续释放，而第二剂被配制为立即释放。任选地，涂层包括式(A-I)化合物或粘合剂。

[0062] 在某些实施方案中，本文提供的制品通过包括以下步骤的方法形成：(a)提供包括第二剂的核；(b)加热式(A-I)化合物以形成均匀熔体；(c)用熔体涂覆核；以及(d)冷却熔体以形成制品，其中式(A-I)化合物被配制为持续释放，而第二剂被配制为延迟释放。任选地，涂层包括式(A-I)化合物或粘合剂。

[0063] 在一些实施方案中，本文提供的制品通过包括以下步骤的方法形成：(a)提供包括第二剂的核；(b)将式(A-I)化合物溶解在溶剂中以形成溶液；(c)用溶液涂覆核；以及(d)蒸发溶剂以形成制品，其中式(A-I)化合物被配制为持续释放，而第二剂被配制为延迟释放。任选地，核包括式(A-I)化合物或粘合剂。

[0064] 在一些实施方案中，所述核包括式(A-I)化合物和第二剂的混合物。

[0065] 制备制品的方法可包括以下步骤：(i)形成玻璃态组合物；和(ii)将玻璃态组合物加热至高于玻璃化转变温度的温度，并对玻璃态组合物进行成形以形成成形制品。

[0066] 在一些实施方案中，本文提供了一种制备制品的方法，其中所述制品通过包含以下步骤的方法形成：(i)对包括式(A-I)化合物和第二剂的材料进行热处理；和(ii)对材料进行模塑、注射成型、挤出、3D打印、熔融静电纺丝、纤维纺丝、纤维挤出和/或吹塑以形成制品。

[0067] 在一些实施方案中，本文提供了一种制备制品的方法，其中所述制品通过包含以下步骤的方法形成：(i)对包括式(A-I)化合物和第二剂的溶液进行溶剂处理；和(ii)对溶液进行涂覆、微印刷、乳液处理、点印刷、微图案化、纤维纺丝、溶剂吹塑、电喷雾和/或静电纺丝以形成制品。

[0068] 在一些实施方案中，本文提供了一种制备分层制品的方法，其中所述制品包括至

少两层(例如,三层、四层、五层或更多层)。

[0069] 在一些实施方案中,本文提供了一种制备分层制品的方法,其中所述制品包括至少两层(例如,三层、四层、五层或更多层),所述方法包括:(i)形成第一层;和(ii)在第一层上沉积第二层。

[0070] 在一些实施方案中,本文提供了一种制备分层制品的方法,其中所述制品包括第一层和第二层,所述方法包括:(i)形成第一层;和(ii)在第一层上沉积第二层。

[0071] 在一些实施方案中,本文提供了一种制备分层制品的方法,其中所述制品包括第一层和第二层,所述方法包括将第一层与第二层共挤出以形成分层制品。

定义

[0072] 如本文所用的,术语"不含控释聚合物"通常是指在本文提供的制品中不存在足以延迟或减缓类固醇二聚体从制品的释放(与不含所述聚合物材料的其它方面相同的制品所观察到的释放曲线相比,其中释放曲线于37℃在100%胎牛血清(FBS)中测量)的一定量(例如小于5wt.%、小于2wt.%、小于1wt.%)的大于10KDa的聚合物材料。

[0073] 术语"抗血管生成类固醇"通常是指中止发展新血管的过程(例如,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。

[0074] 如本文所用的,术语"温和类固醇"通常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。

[0075] 术语"胆固醇衍生物"通常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。

[0076] 术语"胆酸相关的胆汁酸类固醇"通常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-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、牛磺石胆酸和牛磺熊去氧胆酸。

[0077] 如本文所用的,术语"圆柱体"通常是指本文提供的药物组合物的形状,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。

[0078] 如本文所用的,术语"纤维"通常是指本文提供的药物组合物的形状,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。

[0079] 如本文所用的,术语"纤维网"通常是指具有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。

[0080] 如本文所用的,术语"玻璃态"通常是指无定形固体,其包括大于70%、80%、90%、95%、98%或99%(w/w)的一种或多种本文提供的药物二聚体,并且表现出大于38℃的玻璃化转变温度。在一些实施方案中,玻璃化转变温度在38℃至150℃范围内。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文提供的玻璃制剂。

[0081] 术语"降低眼内压(IOP)的类固醇"通常是指降低个体的眼内压的类固醇。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。

[0082] 如本文所用的,术语"微粒"通常是指本文提供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。

[0083] 如本文所用的,术语"纳米颗粒"通常是指本文提供的药物组合物的形状,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。

[0084] 术语"神经类固醇"通常是指通过与配体门控离子通道和其它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。示例性的神经固醇包括但不限于阿法沙龙、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、异孕烷醇酮和24(S)-羟基胆固醇。

[0085] 如本文所用的,术语"无纺布"通常是指通过缠结纤维而粘合在一起的网状结构。

[0086] 术语"其它类固醇"通常是指具有基于类固醇的结构的化合物。其它类固醇的示例是氟孕酮、前二氮酮、醋酸氯地孕酮、美屈孕酮和醋酸塞孕酮。

[0087] 如本文所用的,术语"球团"通常是指本文提供的药物组合物的形状,其为圆形、球形或圆柱形或其组合。球团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。

[0088] 如本文所用的,术语"药学上可接受的盐"表示这样的盐,其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。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。这些盐可以在本文提供的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。

[0089] 术语“信息素”通常是指类固醇激素。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-逆孕酮、别孕烷醇酮和己酸羟孕酮。

[0090] 术语“类固醇代谢物”通常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(ketoprogesterone)、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。

[0091] 术语“黄体酮”通常是指天然或合成的类固醇激素。黄体酮的示例是别孕酮-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-酮和孕烯醇酮。

[0092] 如本文所用的，术语“表面侵蚀”通常是指本文提供的制品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、制品大小(例如，尺寸)、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/或制品的表面积。例如，药物释放的表面侵蚀机制允许药物递送制品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。

[0093] 如本文所述，“t_{50}”是指50％的可释放药物从本文提供的制品中释放出来的时间。例如，时间t_{10}相应地是10％的可释放药物从本文提供的制品中释放的时间。在一些实施方案中，当释放曲线为线性时，$t_{10}=t_{50}$的1/5。在一些实施方案中，当释放的药物存在突发释

放时，t_{10}远小于t_{50}的1/5。在本文提供的组合物和方法中，t_{10}可等于或大于t_{50}的1/10。本文提供的制品或化合物的药物释放可在37℃下在100％牛血清中或在37℃下在磷酸盐缓冲盐水(PBS)中测量。

[0094] “持续释放”通常是指在磷酸盐缓冲盐水(PBS)中从本文提供的制品中释放药物(例如，D1、D2或第二剂)的释放曲线(例如，在37℃下，使得在2天的时间内从制品释放的药物少于20％)。

[0095] “立即释放”通常是指在磷酸盐缓冲盐水(PBS)中从本文提供的制品中释放第二剂的释放曲线(例如，在37℃下，使得多于50％的第二剂在2天的时间内从制品释放)。

[0096] “延迟释放”通常是指在磷酸盐缓冲盐水(PBS)中从本文提供的制品中释放第二剂的释放曲线(例如，在37℃下，使得在从制品释放至少50％(w/w)式(A-I)化合物之前，释放的第二剂少于10％(w/w))。

[0097] 如本文所用的，术语“纺织品”通常是指类似于通过纤维编织而形成的材料的药物组合物。

化学定义

[0098] “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。

[0099] “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。

[0100] “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。

[0101] 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。

[0102] “烷基硫基”是指式-SR的化学取代基，其中R为烷基。

[0103] “芳基硫基”是指式-SR的化学取代基，其中R为C_{5-10}芳基。

[0104] “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。

[0105] “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。

[0106] “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。

[0107] “碳酸酯”是指具有式-C(O)O-C(O)-O-的连接基团。

[0108] “羧基烷基”是指具有式-(R)-COOH的化学部分，其中R为烷基。

[0109] “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。

[0110] 术语“环系”是指包含一个或多个共价闭环结构的化合物，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。

[0111] “氟烷基”是指被氟取代的烷基。

[0112] “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、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。

[0113] “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

[0114] 图1A-1C显示了本文提供的并被加工成球团和膜的示例性组合物(例如化合物1(Dex-TEG-Dex))的化学结构。

[0115] 图2显示了从化合物1的球团释放地塞米松的图。

[0116] 图3A-3D显示了本文提供的示例性组合物(例如化合物1和紫杉醇组合)在不同物理形式和比率下的光学显微镜图像。

[0117] 图4A-4B显示了在37℃下在PBS中从本文提供的示例性组合物(例如化合物1和紫杉醇)的膜和球团进行的药物释放。

[0118] 图5A-5D显示了本文提供的示例性组合物(例如化合物1和利多卡因组合)在不同物理形式和比率下的光学显微镜图像。

[0119] 图6A-6B显示了在37℃下在PBS中从本文提供的示例性组合物(例如化合物1和利多卡因)的膜和球团进行的药物释放。

[0120] 图7A-7C显示了本文提供的示例性组合物(例如化合物1和盐酸环丙沙星组合)在不同物理形式和比率下的光学显微镜图像。

[0121] 图8A-8B显示了在37℃下在PBS中从本文提供的示例性组合物(例如化合物1和盐酸环丙沙星组合)的膜和球团进行的药物释放。

[0122] 图9A-9B显示了本文提供的示例性组合物(例如化合物1和苹果酸舒尼替尼球团)在不同组合比率下的光学显微镜图像。

[0123] 图10A-10B显示了在37℃下在PBS中从本文提供的示例性组合物(例如化合物1和苹果酸舒尼替尼)的球团进行的药物释放。

[0124] 图11A-11B显示了本文提供的示例性组合物(例如化合物1和曲伏前列素膜)在不同组合比率下的光学显微镜图像。

[0125] 图12A-12B显示了在37℃下在PBS中从本文提供的示例性组合物(例如化合物1和曲伏前列素)的膜进行的药物释放。

[0126] 图13显示了涂覆在钛(Ti)膜上的比率为2:1的本文提供的组合物(例如,化合物1和二醋酸洗必泰)。

[0127] 图14显示了图13的制品(例如,钛膜上的比率为2:1的化合物1和二醋酸洗必泰)在37℃下在PBS中的药物释放。

[0128] 图15A-15E显示了由本文提供的示例性组合物(例如,化合物1和不同的第二剂,包括利多卡因、盐酸环丙沙星、苹果酸舒尼替尼和曲伏前列素)形成的纤维的光学显微镜图像。

[0129] 图16A-16C显示了化合物2(HC-TEG-HC)的化学结构,以及从涂覆在玻璃上(例如,以10:1的比率,在37℃下在PBS中)的本文提供的示例性组合物(例如化合物2、布洛芬和萘普生)的药物释放。

[0130] 图17A-17E显示了化合物3(CHS-TEG-CHS)的化学结构,以及本文提供的示例性组合物(例如化合物3和第二剂,例如利多卡因或紫杉醇)在不同比率下的溶剂铸膜的光学显微镜图像。

[0131] 图18A-18D显示了本文提供的示例性组合物(例如化合物1和螺内酯球团)在不同组合比率下的光学显微镜图像。

[0132] 图19A-19B显示了在37℃下在PBS中从本文提供的示例性组合物(例如化合物1和螺内酯)的球团进行的释放药物。

[0133] 图20A-20E显示了化合物4(Pred-TEG-Pred)的化学结构,以及本文提供的示例性组合物(例如化合物4和双氯芬酸、双氯芬酸钠盐和氟比洛芬球团)在不同组合比率下的光学显微镜图像。

[0134] 图21A-21B显示了在37℃下在PBS中从本文提供的示例性组合物(例如化合物4和双氯芬酸、双氯芬酸钠盐和氟比洛芬)的球团进行的药物释放。

具体实施方式

[0135] 对于局部施用的持续释放递送系统,当药物载体或基质的质量平衡阻碍载药,或载体和基质产生不希望的影响(例如局部炎症)时,可能会出现挑战。

[0136] 对如下持续释放药物系统的需求尚未得到满足:所述系统能够在不使用或使用少量载体和/或赋形剂的情况下,以速率控制的方式,在较长时间内(例如,几天到几周、几个月甚至几年)同时递送多种药物,其中所述系统主要包含被递送的药物组合,并且所述系统

将与载体或基质的使用相关的副作用降至最低。

[0137] 本文提供了由类固醇二聚体形成的制品，所述制品控制制品上或制品内所含的第二剂的释放曲线。可以通过几个可工程化设计参数来控制第二剂从本文提供的制品的释放速率，这些参数包括但不限于：1)类固醇药物的选择；2)用于缀合的药物的官能团的选择(例如，如果存在多个)；3)连接基的选择；4)连接基团的选择(例如酯、碳酸盐、碳酸酯或酸酐)；5)成形制品表面积的选择；6)第二剂的位置(例如，与类固醇二聚体的均匀混合物，或位于制品上或制品中的层中)；以及7)第二剂在制品中的负载程度。在一些实施方案中，本文提供的制品和组合物包括通过使用游离类固醇(非缀合的D1或D2)作为第二剂(例如，其中第二剂为游离类固醇药物的本发明制品)，从而得到在二聚体中使用的类固醇的不同释放曲线。在一些实施方案中，本文提供的制品和组合物包括通过以下方式控制两种或更多类固醇药物的释放：通过使用异二聚体(例如，连接基两端的类固醇药物不同)与第二剂组合，或通过与第二剂组合使用两种或更多类固醇同二聚体、类固醇异二聚体的混合物或类固醇同二聚体和类固醇异二聚体两者的混合物来形成成形制品，或通过使用不同于二聚体中使用的类固醇药物的类固醇作为第二剂。例如，本文提供的制品可产生第二剂的持续释放，而不表现出任何突发释放(例如，t_{10}可等于或大于t_{50}的1/10)，且不依赖可导致不期望的局部副作用(例如炎症)的可降解基质(例如，控释聚合物)，例如，当第二剂(非均匀或均匀地)分布在类固醇二聚体基质中时。或者，当例如第二剂存在于由类固醇二聚体形成的核的表面上的层中时，本文提供的制品可产生第二剂的立即释放，其中所述核不含第二剂。在一些实施方案中，包含第二剂的层还包括粘合剂，并且/或者包含第二剂的层还包括类固醇二聚体。在一些实施方案中，当例如类固醇二聚体存在于由第二剂形成的核的表面上时，本文提供的制品产生第二剂的延迟释放。在一些实施方案中，由第二剂形成的核还包括粘合剂或类固醇二聚体。在一些实施方案中，本文提供的制品的高载药量适于在数天至数周、数月、甚至数年的时间内产生第二剂的局部有效浓度。

类固醇二聚体

[0138] 本公开的特征在于式(A-VIII)化合物和由式(A-VIII)化合物形成的制品：

D1-L-D2 (A-VIII)

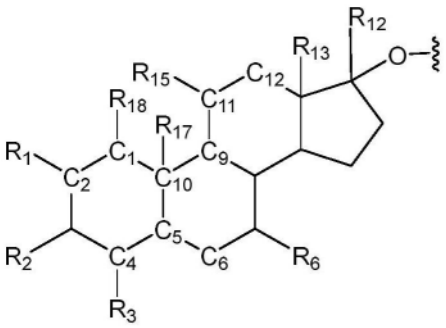
或其药学上可接受的盐，其中D1和D2各自独立地是由类固醇形成的基团；并且L是将D1与D2共价连接的连接基。D1和D2各自可以独立地选自合成代谢类固醇、雄激素类固醇、黄体酮类固醇、雌激素类固醇、癌症治疗类固醇、抗生素类固醇、糖皮质激素类固醇、温和类固醇或皮质类固醇。L可以经由一个或多个酯、碳酸盐、碳酸酯或酸酐键共价连接至D1和D2。由D1和D2上的官能团形成的酯、碳酸盐、碳酸酯或酸酐键可以选自例如羟基或羧基。例如，L可以包括基团-C(O)-(R^A)-C(O)-、-C(O)-OC(O)-(R^A)-C(O)O-C(O)-或-O-(R^A)-O-，其中R^A为多元醇的基团并且包含至少一个游离羟基，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)。本文提供的制品可经机加工、模制、乳液处理、静电纺丝、电喷雾、吹塑、干纺、热纺、熔纺、凝胶纺或挤出以形成纤维、纤维网、纺织品、无纺布、膜、球团、圆柱体、微粒(例如微珠)、纳米颗粒(例如纳米珠)或另一成形制品。

[0139] 所述化合物可由式(A-II)进一步描述：

D1-O-L-O-D2 (A-II)，

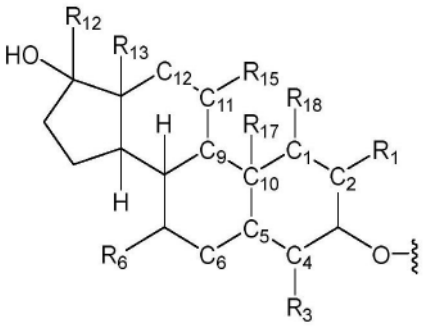
或其药学上可接受的盐，其中D1-O和D2-O各自独立地为由类固醇形成的基团。

[0140] 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：



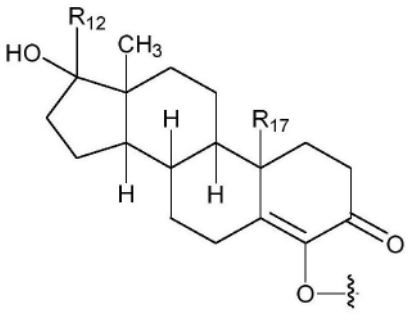
(I-a)，

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；



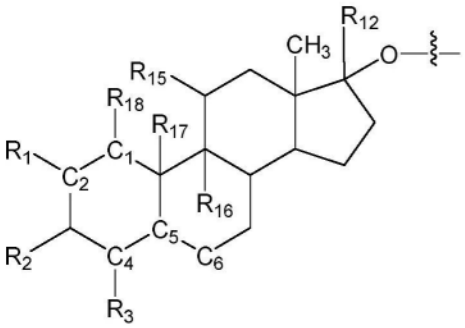
(I-b)，

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；



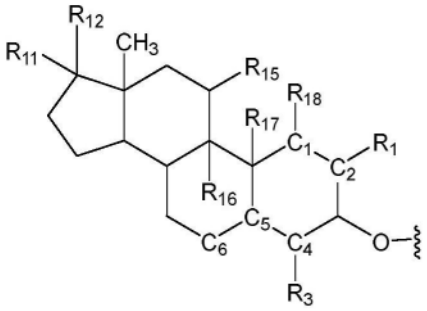
(I-c)，

其中R_{12}表示H或CH_3；且R_{17}表示H或CH_3；



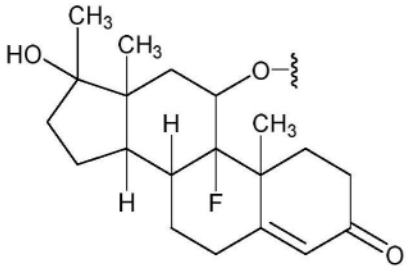
（I-d），

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；

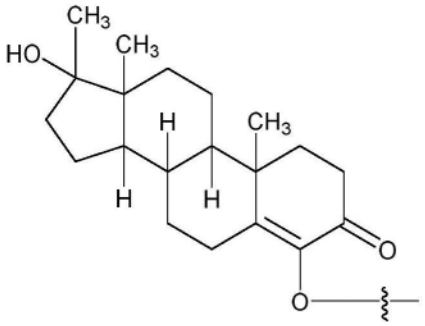


（I-e），

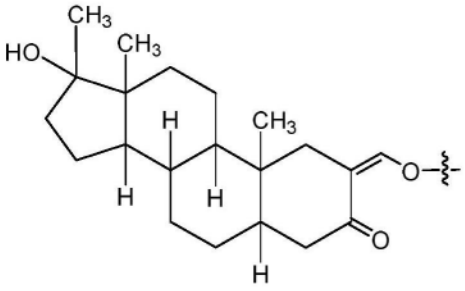
其中C_1与C_2、C_4与C_5和C_5与C_6之间的键是单键或双键；C_2为O、C或CH_2；R_1表示H、-CHOH或不存在；R_3表示H或OH；R_{11}表示H、OH、CH_3、任选取代的亚炔基、CH_3CH_2、＝O、-OC(O)CH_2CH_3或不存在；R_{12}表示H、OH、CH_3、任选取代的亚炔基、CH_3CH_2、＝O、-OC(O)CH_2CH_3或不存在；R_{15}表示H或OH；R_{16}表示H或卤素原子；R_{17}表示H或CH_3；且R_{18}表示H或CH_3；



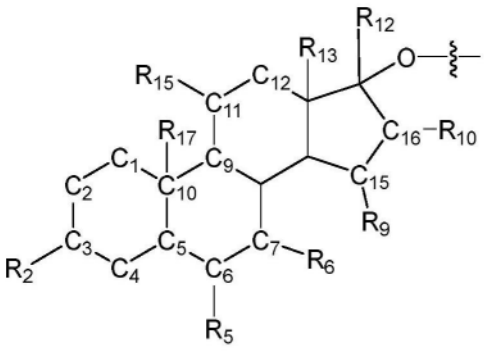
（I-f）；



（I-g）；

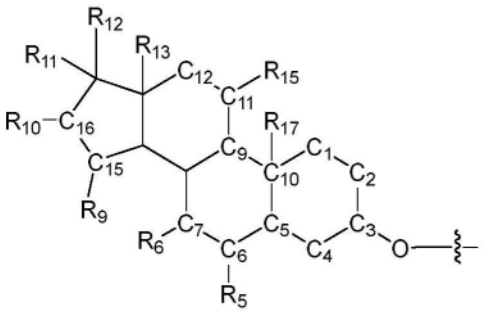


（I-h）；



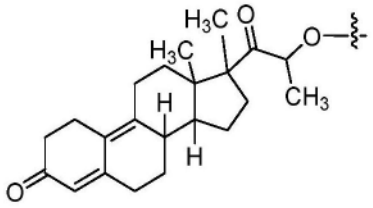
（I-i），

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；

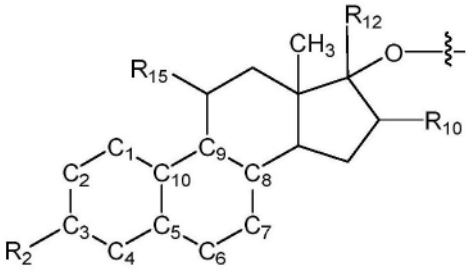


（I-j），

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；

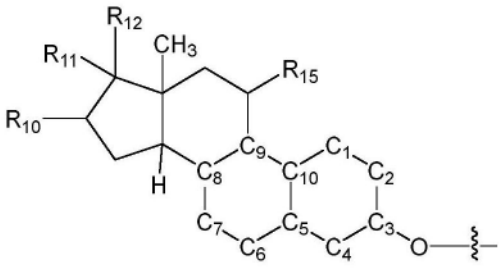


（I-k）；



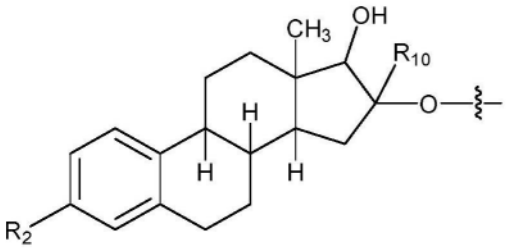
（I-l），

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；



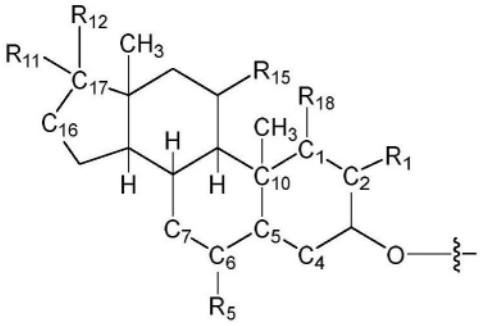
（I-m），

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；



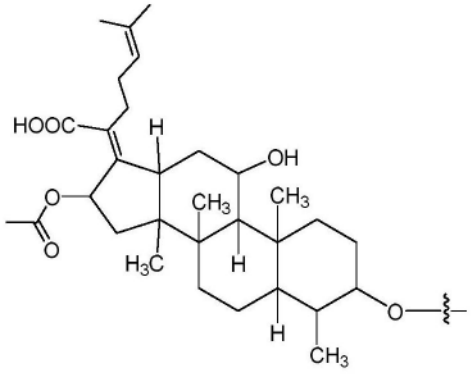
（I-n），

其中R_2表示OH或C_{1-6}烷氧基；且R_{10}表示H或CH_3；

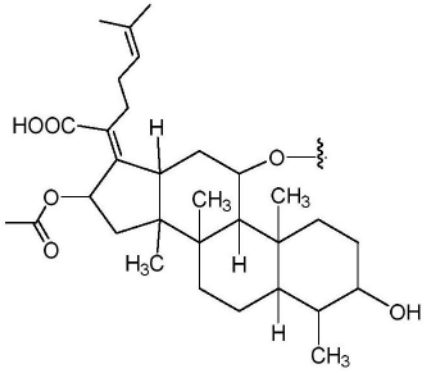


（I-o），

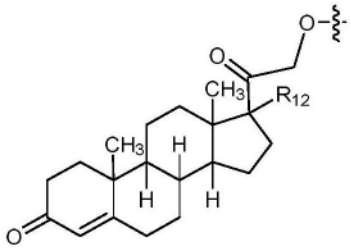
其中C_1与C_2、C_4与C_5、C_5与C_6、C_6与C_7和C_{16}与C_{17}之间的键是单键或双键；C_4为NH、CH或CH_2；R_1表示H；R_5表示H或卤素原子；R_{11}表示H、任选取代的杂芳基、-C(O)C_{1-6}烷基、-C(O)OC_{1-6}烷基或-C(O)NHR，其中R为任选取代的烷基或芳基；R_{12}表示H、任选取代的杂芳基、-C(O)C_{1-6}烷基、-C(O)OC_{1-6}烷基或-C(O)NHR，其中R为任选取代的烷基或芳基；且R_{18}表示H；或者R_1和R_{18}与它们所连接的碳一起形成环丙烷；



（I-p）；

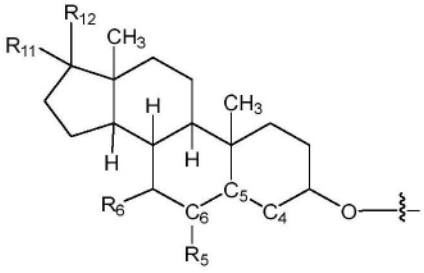


（I-q）；



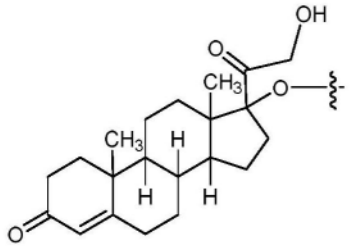
（I-r），

其中R_{12}为H或OH；

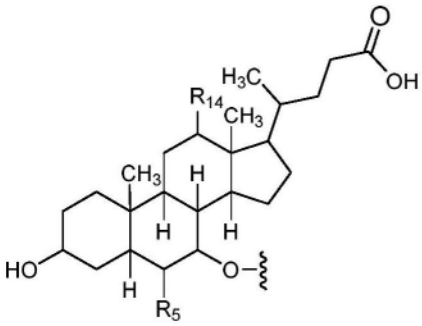


（I-s），

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；

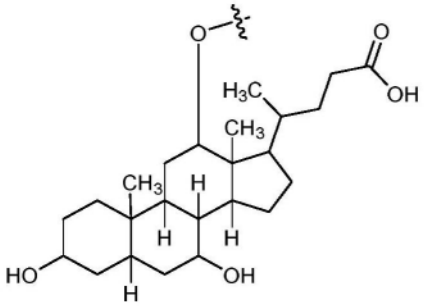


（I-t）；

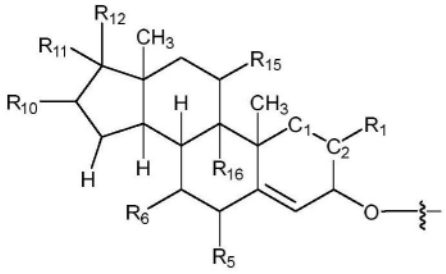


（I-u），

其中R_5表示H或CH_2CH_3；且R_{14}表示H或OH；

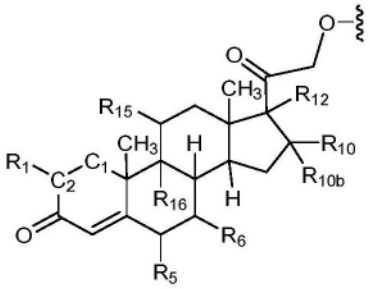


（I-v）；



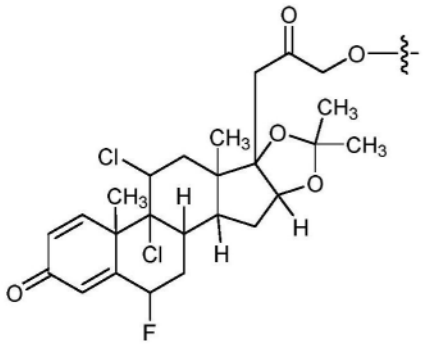
（I-w），

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；

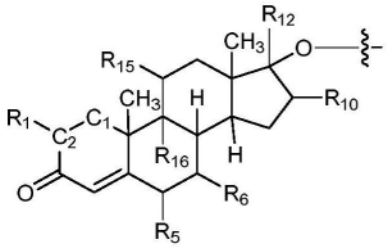


（I-x），

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；

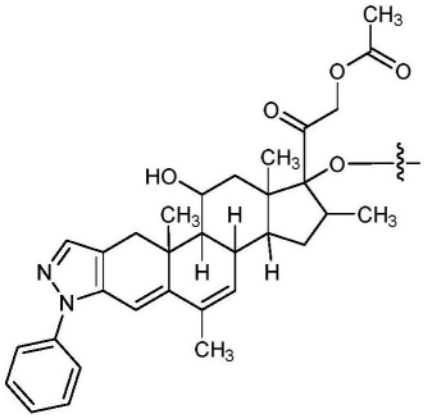


（I-y）；

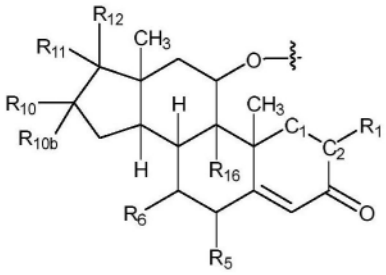


（I-z），

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；

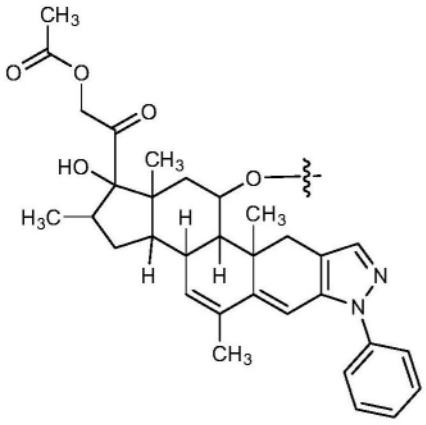


（I-aa）；

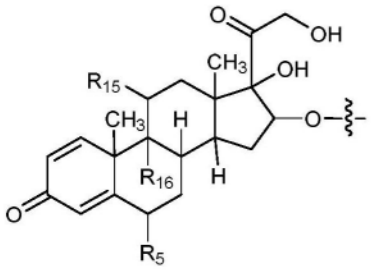


（I-bb），

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；

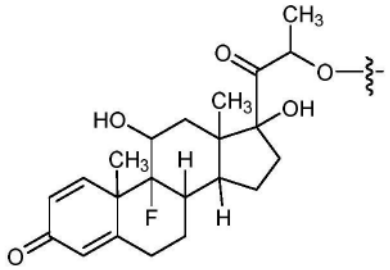


（I-cc）；

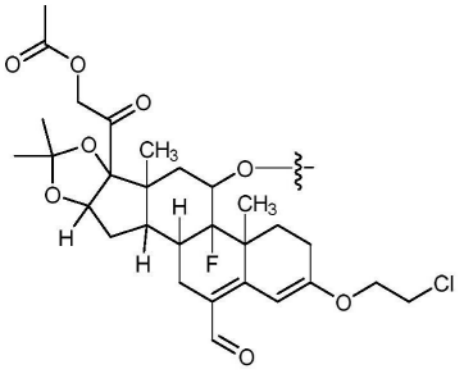


（I-dd），

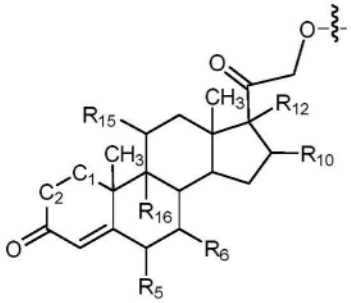
其中R_5表示H或卤素原子；R_{15}表示卤素原子或OH；且R_{16}表示H或卤素原子；



（I-ee）；



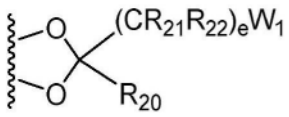
（I-ff）；和



（I-gg），

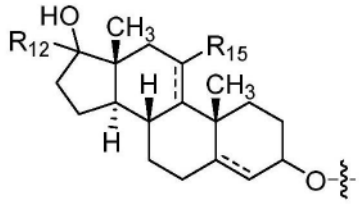
其中C_1与C_2之间的键是双键或单键；R_{16}表示H或卤素原子；R_5表示H、CH_3或卤素原

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:

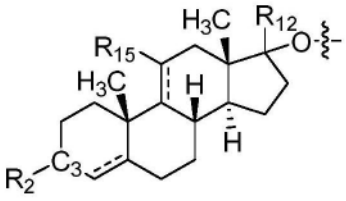


(I-gga);

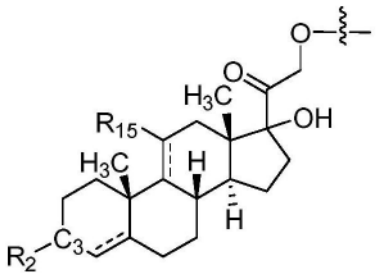
e为0至6的整数;R_{20}、R_{21}和R_{22}各自独立地表示H或C_{1-10}烷基;且W_1表示H或CH_3;



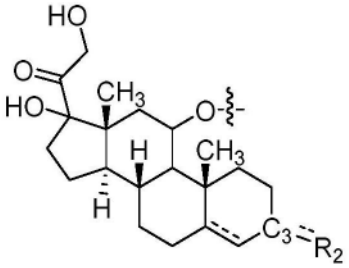
(I-jj);



(I-kk);

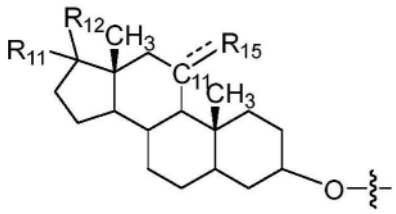


(I-ll);

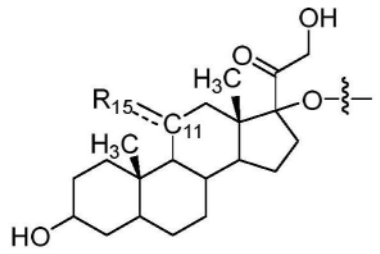


(I-mm),

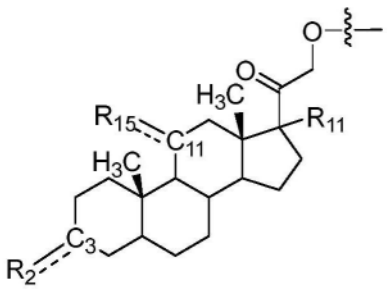
其中C_3与R_2之间的键是单键或双键;R_2表示OH或=O;R_{12}表示-C(=O)CH_2OC(=O)CH_3、-C(=O)CH_2OH或-C(=O)CH_3;R_{15}表示H或OH;



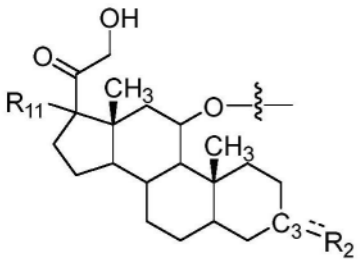
（I-nn）；



（I-oo）；

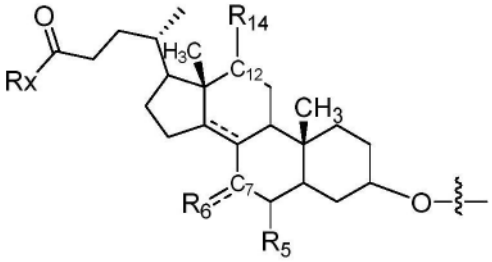


（I-pp）；

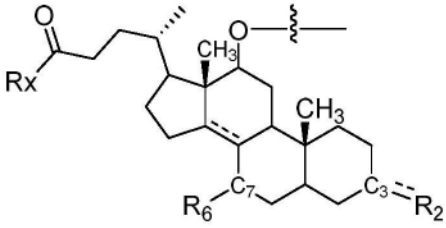


（I-qq），

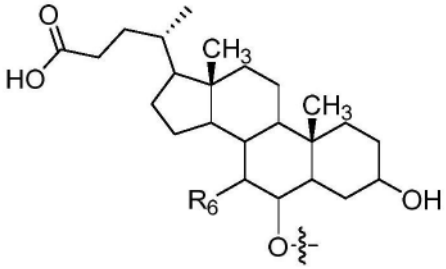
其中C_3与R_2和C_{11}与R_{15}之间的键是单键或双键；R_2表示OH或＝O；R_{11}表示H、OH、-C(＝O)CH_2OH或-C(＝O)CH_3；R_{12}表示H、OH、-C(＝O)CH_2OH或-C(＝O)CH_3；R_{15}表示H、＝O或OH；



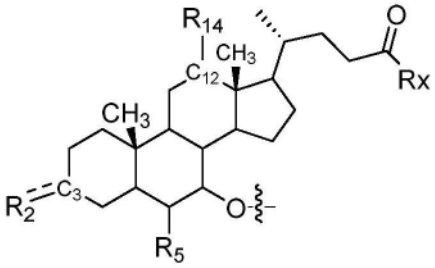
（I-rr）；



（I-ss）；

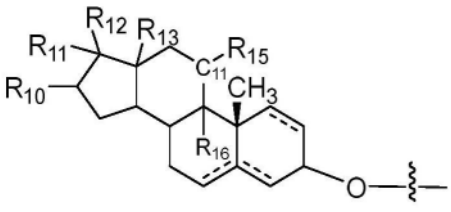


（I-tt）；

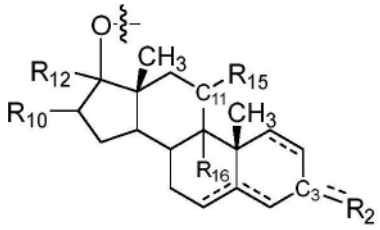


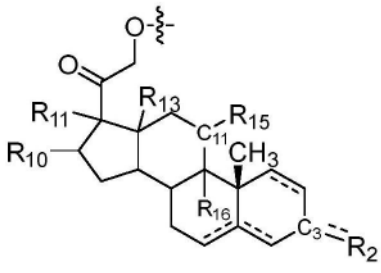
（I-uu），

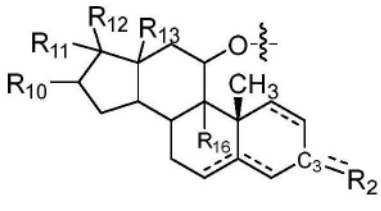
其中C_3与R_2、C_7与R_6和C_{12}与R_{14}之间的键是单键或双键；Rx表示OH、-$NHCH_2C$(=O)OH或-$NHCH_2CH_2SO_2OH$；R_2表示OH或=O；R_5表示H或OH；R_6表示H、=O或OH；R_{14}表示H、=O或OH；

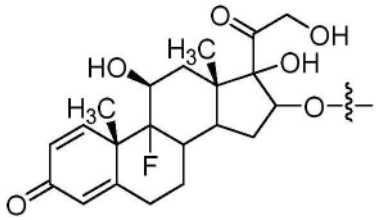


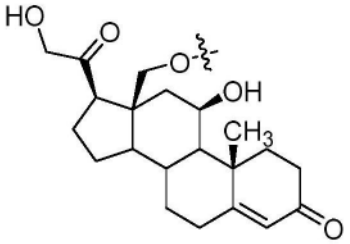
（I-vv）；


（I-ww）；

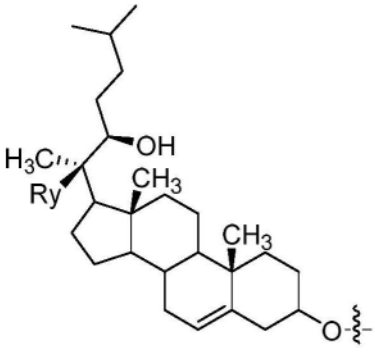

（I-xx）；


（I-yy）；

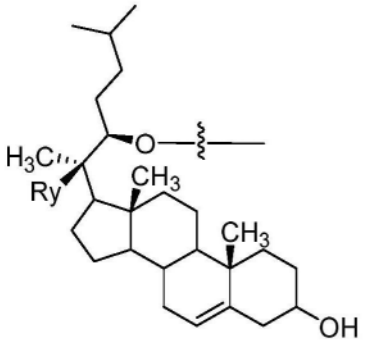

（I-zz）；


（I-aaa），

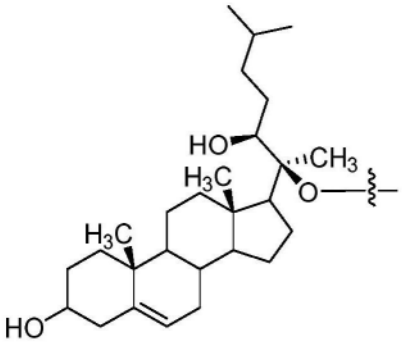
其中C_3与R_2和C_{11}与R_{15}之间的键是单键或双键；R_2表示OH或＝O；R_{10}表示H或OH；R_{11}表示H、OH、-C(＝O)CH_2OH、-C(＝O)OH、-C(＝O)CH_2OH或-C(＝O)CH_3；R_{12}表示H、OH、-C(＝O)CH_2OH、-C(＝O)OH、-C(＝O)CH_2OH或-C(＝O)CH_3；R_{13}表示-CH_2OH或-CH_3；R_{15}表示H、OH或＝O；R_{16}表示H或F；



（I-bbb）；

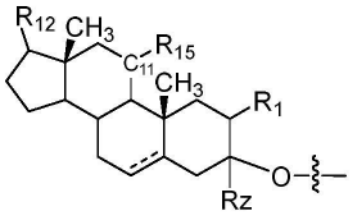


（I-ccc）；

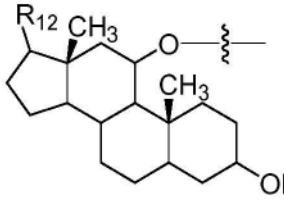


（I-ddd），

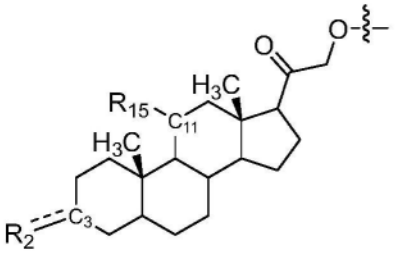
其中Ry表示H或OH；



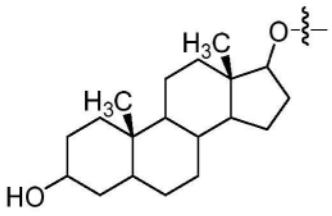
（I-eee）；



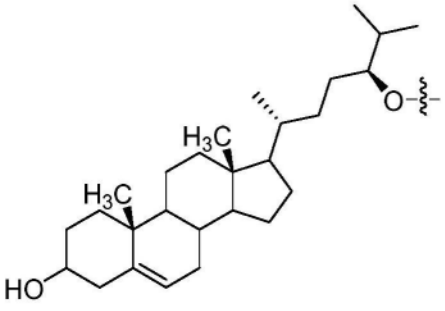
（I-fff）；



（I-ggg）；

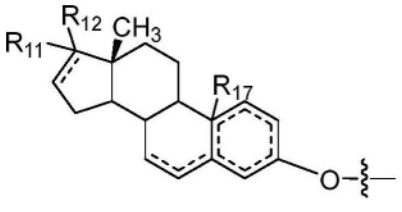


（I-hhh）；



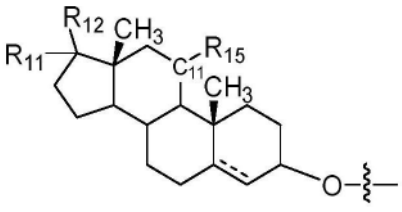
（I-iii），

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；

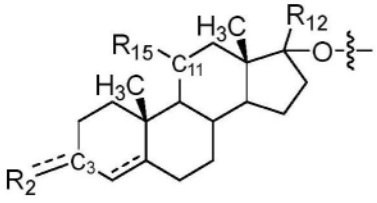


（I-jjj），

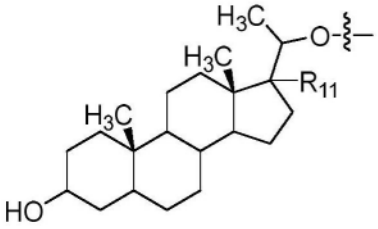
其中C_3与R_2之间的键是单键或双键；R_2表示OH或＝O；R_{11}表示H、-C(＝O)CH_3、-OC(＝O)(CH_2)$_4CH_3$或不存在；R_{12}表示H、-C(＝O)CH_3、-OC(＝O)(CH_2)$_4CH_3$或不存在；R_{17}表示CH_3或不存在；



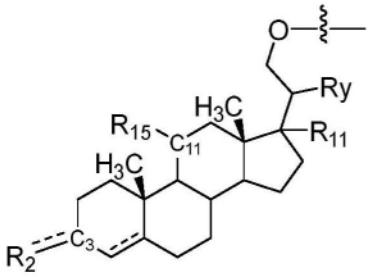
（I-kkk）；



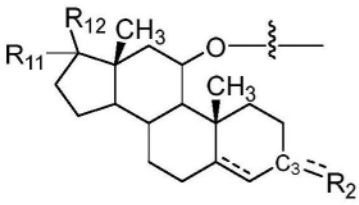
（I-lll）；



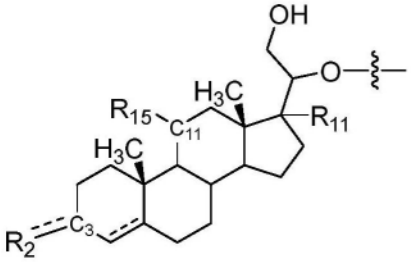
（I-mmm）；



（I-nnn）；

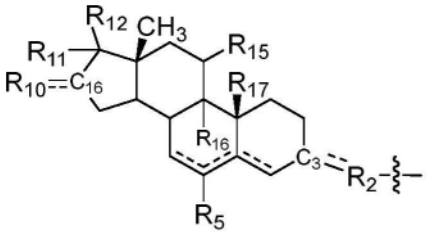


（I-ooo）；

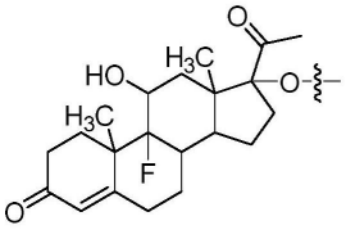


（I-ppp），

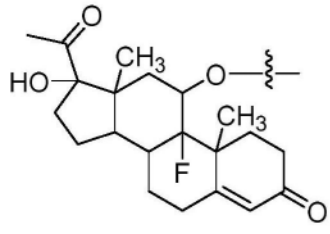
其中C_3与R_2和C_{11}与R_{15}之间的键是单键或双键；Ry表示OH或＝O；R_2表示OH或＝O；R_{11}表示H、OH、-CH(OH)CH_3、-C(＝O)CH_2OH、-C(＝O)CH_3或-CH(OH)CH_2OH；R_{12}表示H、OH、-CH(OH)CH_3、-C(＝O)CH_2OH、-C(＝O)CH_3或-CH(OH)CH_2OH；R_{15}表示H、＝O或OH；



（I-qqq）；

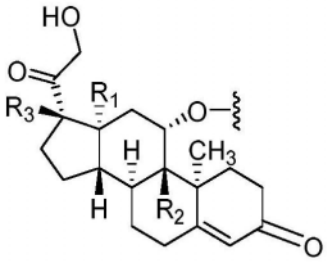


（I-rrr）；

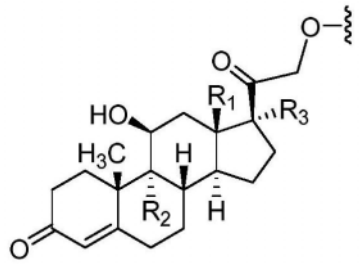


（I-sss），

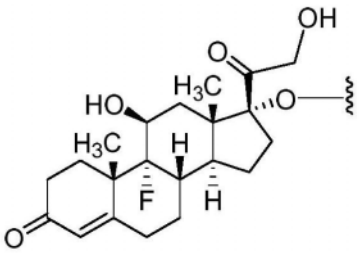
其中C_3与R_2和C_{16}与R_{10}之间的键是单键或双键；R_2表示OH或＝O；R_5表示H、Cl或-CH_3；R_{10}表示H或＝CH_2；R_{11}表示H、OH、-CH_3、-C(＝O)CH_3、-C(＝O)CH_2OC(＝O)CH_3或-OC(＝O)CH_3；R_{12}表示H、OH、-CH_3、-C(＝O)CH_3、-C(＝O)CH_2OC(＝O)CH_3或-OC(＝O)CH_3；R_{15}表示H或OH；R_{16}表示F或H；R_{17}表示H或-CH_3；或



（I--xxx），



（I--yyy），



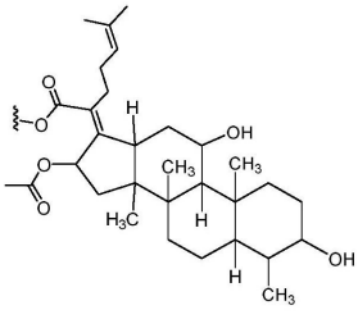
（I--zzz），

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。

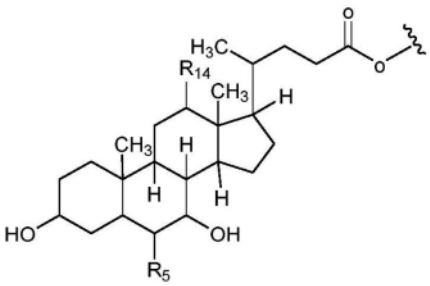
[0141] 在一些实施方案中，所述化合物由式(A-VII)描述：

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)各自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。



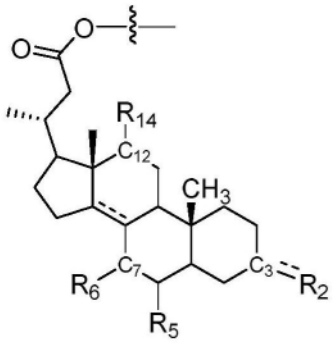
(I-hh)



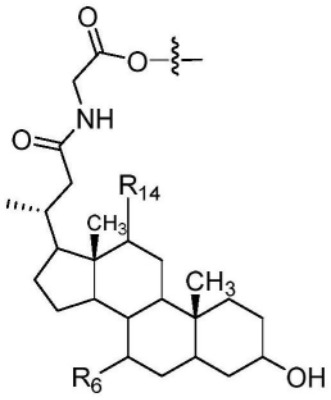
(I-ii)

，

其中R_5表示H或C_{1-6}烷基，R_{14}表示H或OH；

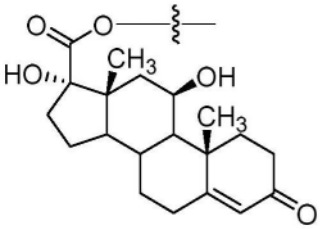


(I-ttt)；



(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)。

[0142] 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、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、盐皮质激素类固醇、神经类固醇、信息素、黄体酮或其它类固醇。合成代谢类固醇的示例包括雄异噁唑(androisoxazole)、雄烯二醇(androstenediol)、勃雄

二醇(bolandiol)、勃拉睾酮(bolasterone)、氯司替勃(clostebol)、乙雌烯醇(ethylestrenol)、甲酰勃龙(formyldienolone)、4-羟基-19-去甲睾酮(4-hydroxy-19-nortestosterone)、美雄醇(methandriol)、美替诺龙(methenolone)、甲雌三烯醇酮(methyltrienolone)、诺龙(nandrolone)、诺勃酮(norbolethone)、羟甲睾酮(oxymesterone)、司腾勃龙(stenbolone)和群勃龙(trenbolone)。雄激素类固醇是,例如,勃地酮(boldenone)、氟甲睾酮(fluoxymesterone)、美雄诺龙(mestanolone)、美睾酮(mesterolone)、羟甲雄二烯酮(methandrostenolone)、17-甲基睾酮(17-methyltestosterone)、17-α-甲基睾酮3-环戊基烯醇醚(17-α-methyltestosterone 3-cyclopentyl enol ether)、诺乙雄龙(norethandrolone)、甲诺酮(normethandrone)、氧雄龙(oxandrolone)、羟甲睾酮(oxymesterone)、羟甲烯龙(oxymetholone)、普拉睾酮(prasterone)、斯坦洛龙(stanlolone)、司坦唑醇(stanozolol)、睾酮(testosterone)、睾酮17-氯醛半缩醛(testosterone 17-chloral hemiacetal)、丙酸睾酮(testosterone proprionate)、庚酸睾酮硫甲睾酮脱氢表雄酮(testosterone enanthate tiomesterone dehydroepiandrosterone,DHEA)、雄烯二酮(androstenedione)、雄烯二醇(androstenediol)、雄甾酮(androsterone)、双氢睾酮(dihydrotestosterone,DHT)、雄甾烷醇酮(androstanolone)及其衍生物。示例性黄体酮类固醇是炔诺酮(norethisterone)、乙酸炔诺酮(norethisterone acetate)、孕二烯酮(gestodene)、左炔诺孕酮(levonorgestrel)、烯丙雌醇(allylestrenol)、阿那孕酮(anagestone)、去氧孕烯(desogestrel)、地美炔酮(dimethisterone)、地屈孕酮(dydrogesterone)、炔孕酮(ethisterone)、炔诺醇(ethynodiol)、双醋炔诺醇(ethynodiol diacetate)、依托孕烯(etonogestrel)、孕二烯酮(gestodene)、炔雌醇(ethinylestradiol)、卤孕酮(haloprogesterone)、17-羟基-16-亚甲基-孕酮(17-hydroxy-16-methylene-progesterone)、17α-羟基孕酮(17alpha-hydroxyprogesterone)、利奈孕酮(lynestrenol)、甲羟孕酮(medroxyprogesterone)、美仑孕酮(melengestrol)、炔诺酮(norethindrone)、异炔诺酮(norethynodrel)、诺孕酮(norgesterone)、孕诺酮(gestonorone)、炔诺酮(norethisterone)、诺孕酯(norgestimate)、炔诺孕酮(norgestrel)、左炔诺孕酮(levonorgestrel)、诺孕烯酮(norgestrienone)、诺乙烯酮(norvinisterone)、喷他孕酮(pentagestrone)、MENT(7-甲基-19-睾酮);诺孕曲明(norelgestromin)和曲美孕酮屈螺酮(trimigestone drospirenone)、替勃龙(tibolone)、甲地孕酮(megestrol)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(equilin)、17β-雌二醇(17β-estradiol)、苯甲酸雌二醇(estradiol benzoate)、雌三醇(estriol)、炔雌醇(ethinyl estradiol)、美雌醇(mestranol)、莫克雌醇(moxestrol)、双甲雌三醇(mytatrienediol)、雌三醇环戊醚(quinestradiol)和炔雌醚(quinestrol)。在癌症治疗中使用的类固醇是,例如,阿比特龙(abiraterone)、醋酸环丙孕酮(cyproterone acetate)、度他雄胺(dutasteride)、恩杂鲁胺(enzalutamide)、非那雄胺(finasteride)和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(medrysone)、阿氯米松(alclometasone)、双丙酸阿氯米松(alclometasone dipropionate)、安西奈德(amcinonide)、倍氯米松(beclometasone)、二丙酸倍氯米松(beclomethasone dipropionate)、倍他米松(betamethasone)、苯甲酸倍他米松

(betamethasone benzoate)、戊酸倍他米松(betamethasone valerate)、布地奈德(budesonide)、环索奈德(ciclesonide)、氯倍他索(clobetasol)、丁酸氯倍他索(clobetasol butyrate)、丙酸氯倍他索(clobetasol propionate)、氯倍他松(clobetasone)、氯可托龙(clocortolone)、loprednol、考的索(cortisol)、可的松(cortisone)、可的伐唑(cortivazol)、地夫可特(deflazacort)、地奈德(desonide)、去羟米松(desoximetasone)、去氧皮质酮(desoxycortone)、脱氧米塞松(desoxymethasone)、地塞米松(dexamethasone)、二氟拉松(diflorasone)、双醋二氟拉松(diflorasone diacetate)、二氟可龙(diflucortolone)、戊酸二氟可龙(diflucortolone valerate)、二氟皮质酮(difluorocortolone)、二氟泼尼酯(difluprednate)、氟氯洛龙(fluclorolone)、氟氯奈德(fluclorolone acetonide)、氟氢缩松(fludroxycortide)、氟米松(flumetasone)、氟地塞米松(flumethasone)、特戊酸氟地塞米松(flumethasone pivalate)、氟尼缩松(flunisolide)、氟尼缩松(flunisolide)、氟轻松(fluocinolone)、氟轻松酮(fluocinolone acetonide)、醋酸氟轻松(fluocinonide)、氟可丁(fluocortin)、氟可丁丁基(fluocoritin butyl)、氟可龙(fluocortolone)、氟可的松(fluorocortisone)、氟米龙(fluorometholone)、氟培龙(fluperolone)、氟泼尼定(fluprednidene)、醋酸氟泼尼定(fluprednidene acetate)、氟泼尼龙(fluprednisolone)、氟替卡松(fluticasone)、丙酸氟替卡松(fluticasone propionate)、福莫可他(formocortal)、哈西奈德(halcinonide)、卤米松(halometasone)、氢化可的松(hydrocortisone)、醋酸氢化可的松(hydrocortisone acetate)、醋丙氢化可的松(hydrocortisone aceponate)、丁丙氢化可的松(hydrocortisone buteprate)、丁酸氢化可的松(hydrocortisone butyrate)、氯替泼诺(loteprednol)、甲泼尼松(meprednisone)、6a-甲泼尼龙(6a-methylprednisolone)、甲泼尼龙(methylprednisolone)、醋酸甲泼尼龙(methylprednisolone acetate)、醋丙甲泼尼龙(methylprednisolone aceponate)、莫米松(mometasone)、糠酸莫米松(mometasone furoate)、糠酸莫米松一水合物(mometasone furoate monohydrate)、帕拉米松(paramethasone)、泼尼卡酯(prednicarbate)、泼尼松龙(prednisolone)、泼尼松(prednisone)、泼尼立定(prednylidene)、利美索龙(rimexolone)、替可的松(tixocortol)、曲安西龙(triamcinolone)、曲安奈德(triamcinolone acetonide)和乌倍他索(ulobetasol)。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(anecortave acetate)、阿奈可他(anecortave)、11-表皮质醇(11-epicortisol)、17α-羟基孕酮(17α-hydroxyprogesterone)、四氢皮质酮(tetrahydrocortexolone)和四氢皮质醇(tetrahydrocortisol)。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-鼠胆酸、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(alphaxalone)、阿法多龙(alphadolone)、羟孕二酮(hydroxydione)、米那索龙(minaxolone)、四氢脱氧皮质酮(tetrahydrodeoxycorticosterone)、别孕烷醇酮(allopregnanolone)、孕烷醇酮

(pregnanolone)、甘诺酮(ganoxolone)、3α-雄烷二醇(3α-androstanediol)、表孕甾烷醇酮(epipregnanolone)、异孕烷醇酮(isopregnanolone)和24(S)-羟基胆固醇。示例性的其它类固醇是氟孕酮(flugestone)、前二氮酮(prebediolone)、醋酸氯地孕酮(chlormadinone acetate)、美屈孕酮(medrogestone)和醋酸塞孕酮(segesterone acetate)。示例性的信息素是雄甾二烯醇(androstadienol)、雄甾二烯酮(androstadienone)、雄烯醇(androstenol)、雄烯酮(androstenone)、雌烯醇(estratetraenol)、5-脱氢孕酮(5-dehydroprogesterone)、6-脱氢-逆孕酮(6-dehydro-retroprogesterone)、别孕烷醇酮(allopregnanolone)和己酸羟孕酮(hydroxyprogesterone caproate)。示例性的类固醇代谢物是四氢曲安西龙(tetrahydrotriamcinolone)、可替尼克酸(cortienic acid)、11-脱氢皮质酮(11-dehydrocorticosterone)、11β-羟基孕烯醇酮(11β-hydroxypregnenolone)、酮孕酮(ketoprogesterone)、17-羟基孕烯醇酮(17-hydroxypregnenolone)、17,21-二羟基孕烯醇酮(17,21-dihydroxypregnenolone)、18-羟基皮质酮(18-hydroxycorticosterone)、脱氧可的松(deoxycortisone)、21-羟基孕烯醇酮(21-hydroxypregnenolone)和孕酮。示例性的黄体酮是别孕酮-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-酮和孕烯醇酮。

[0143] 可用于制备本文提供的制品的药物二聚体可具有本文所述的式(A-I)-(LXXVIII)中的任一个。

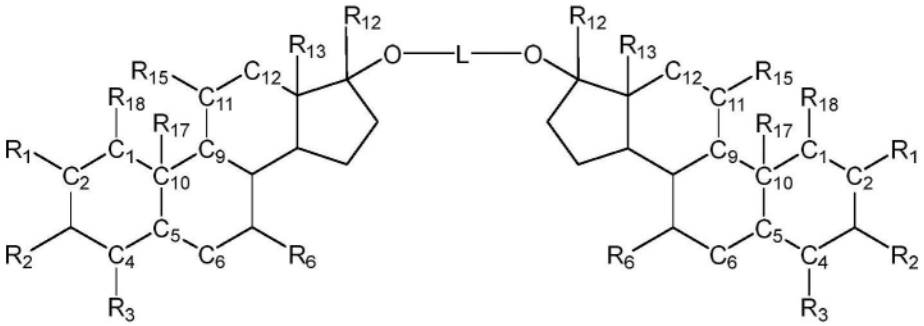
类固醇同二聚体

[0144] 在本文的一些实施方案中提供了式(I)的同二聚体(例如,由同二聚体形成的类固醇材料):

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。

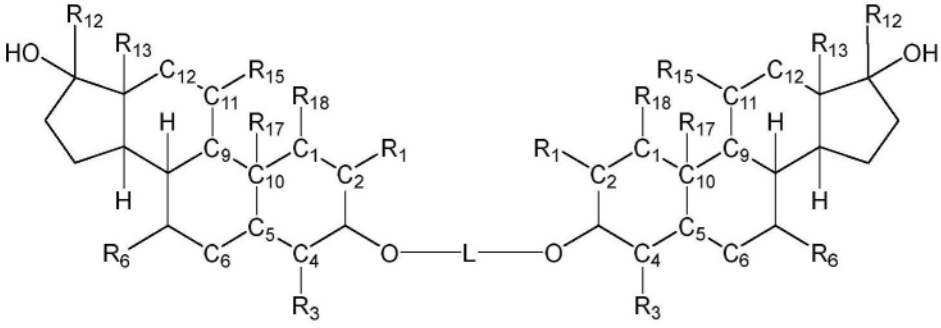
[0145] 在一些实施方案中,所述类固醇是合成代谢类固醇,并且所述药物二聚体进一步由式(II)描述:



（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。

[0146] 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：

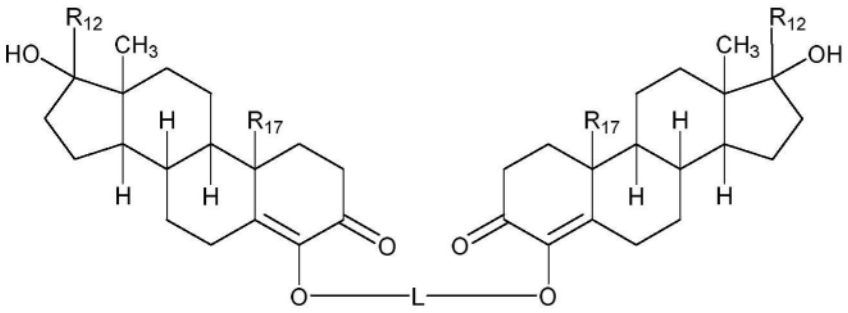


（III），

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。

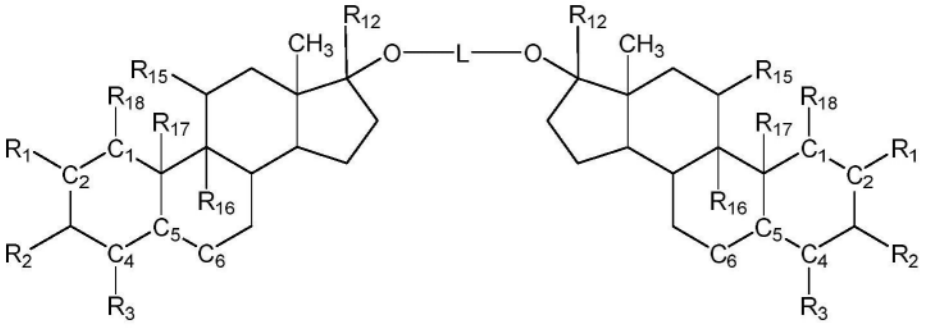
[0147] 在一些实施方案中，所述类固醇是合成代谢类固醇，并且所述药物二聚体进一步由式(IV)描述：



(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$(CH_2CH_2O)_nCH_2CH_2O$-、-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(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。

[0148] 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：

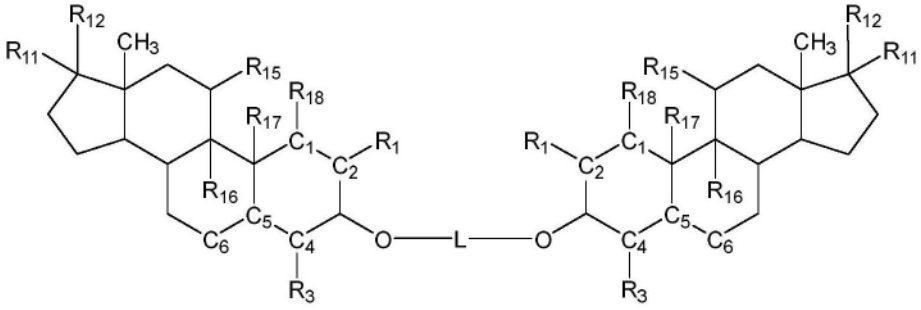


(V)，

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$(CH_2CH_2O)_nCH_2CH_2O$-、-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(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、斯坦洛龙、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。

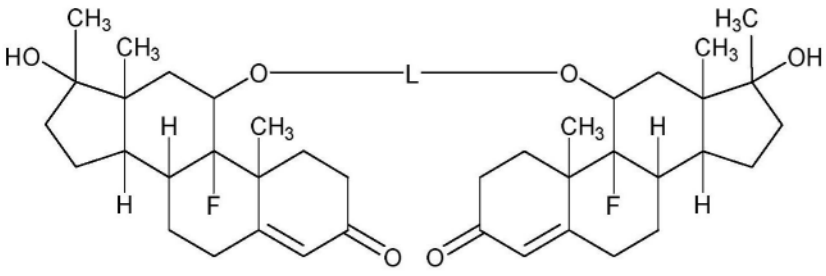
[0149] 在一些实施方案中,所述类固醇是雄激素类固醇,并且所述药物二聚体进一步由式(VI)描述:



(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、斯坦洛龙、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。

[0150] 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:

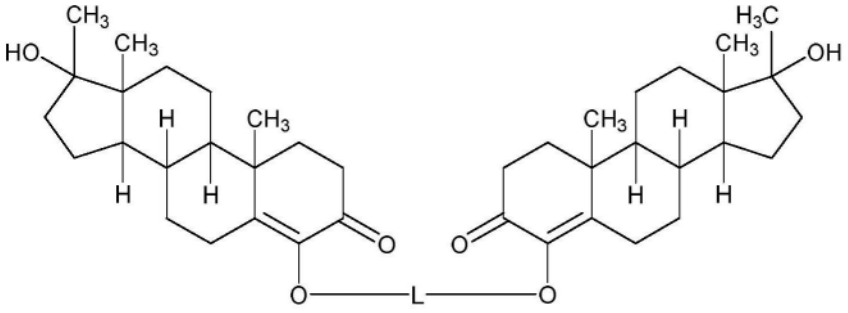


(VII),

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。

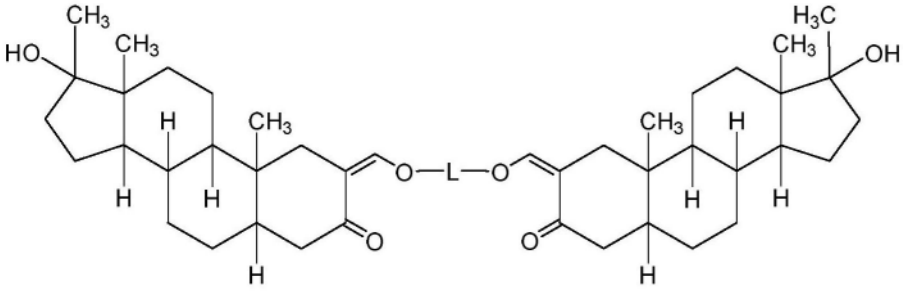
[0151] 在一些实施方案中，所述类固醇是雄激素类固醇，并且所述药物二聚体进一步由式(VIII)描述：



（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$(CH_2CH_2O)_nCH_2CH_2O$-、-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(VIII)的药物二聚体可以由雄激素类固醇羟甲睾酮形成。

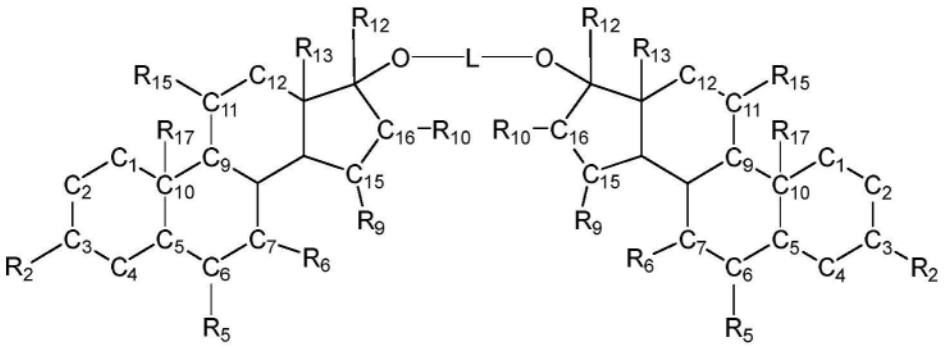
[0152] 在一些实施方案中，所述类固醇是雄激素类固醇，并且所述药物二聚体进一步由式(IX)描述：



（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$(CH_2CH_2O)_nCH_2CH_2O$-、-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(IX)的药物二聚体可以由雄激素类固醇羟甲烯龙形成。

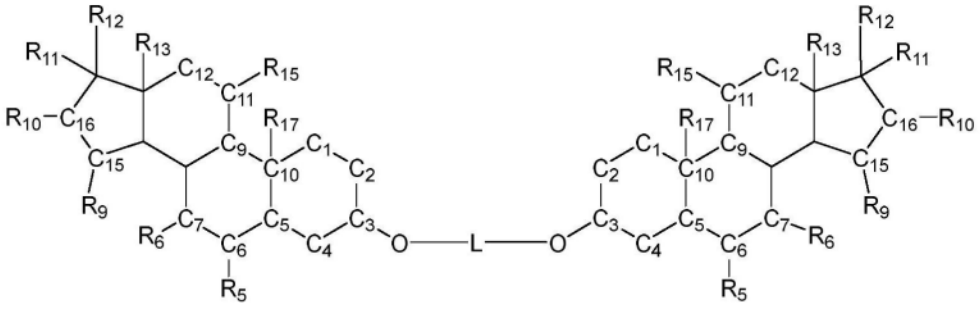
[0153] 在一些实施方案中，所述类固醇是黄体酮类固醇，并且所述药物二聚体进一步由式(X)描述：



(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。

[0154] 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：

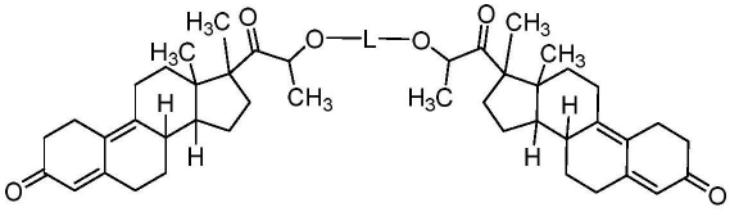


(XI)，

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)$_nCH_2CH_2O$-、-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(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、曲美孕酮、屈螺酮、替勃龙和甲地孕酮的黄体酮类固醇形成。

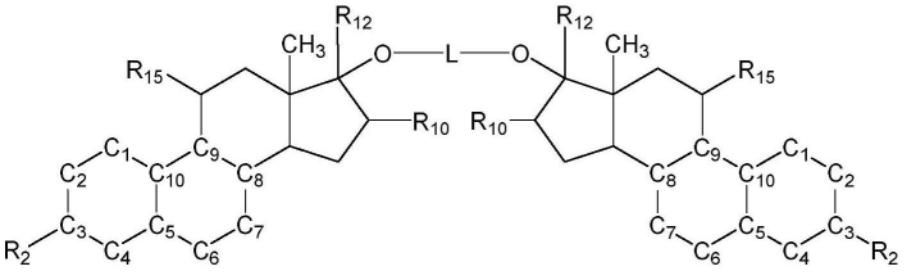
[0155] 在一些实施方案中,所述类固醇是黄体酮类固醇,并且所述药物二聚体进一步由式(XII)描述:



(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)$_nCH_2CH_2O$-、-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(XII)的药物二聚体可以由黄体酮类固醇曲美孕酮形成。

[0156] 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:

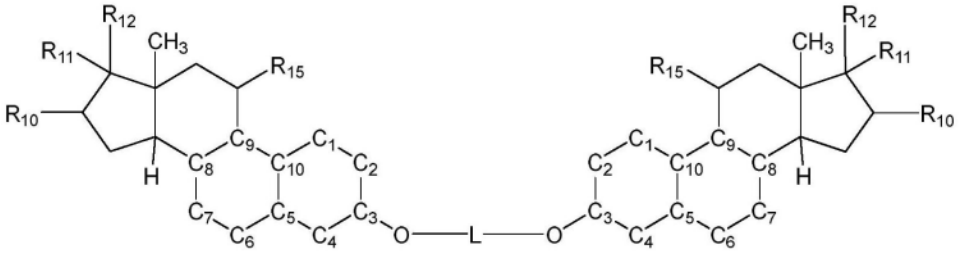


(XIII),

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、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。

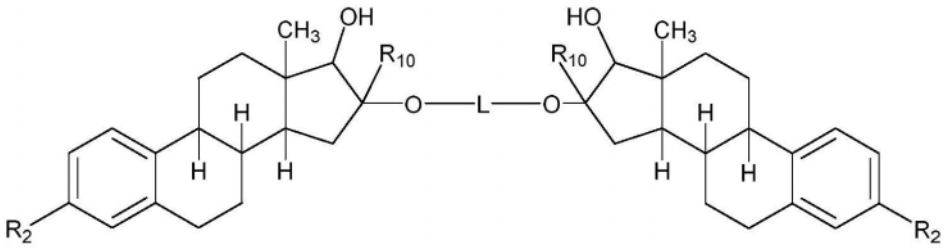
[0157] 在一些实施方案中，所述类固醇是雌激素类固醇，并且所述药物二聚体进一步由式(XIV)描述：



(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、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。

[0158] 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：

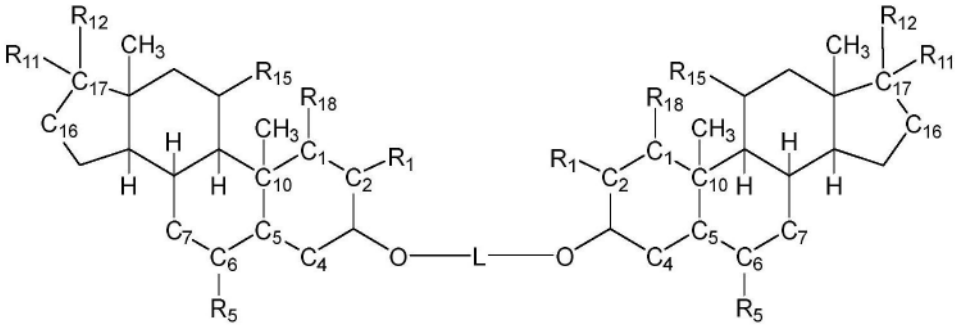


(XV)，

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(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(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。

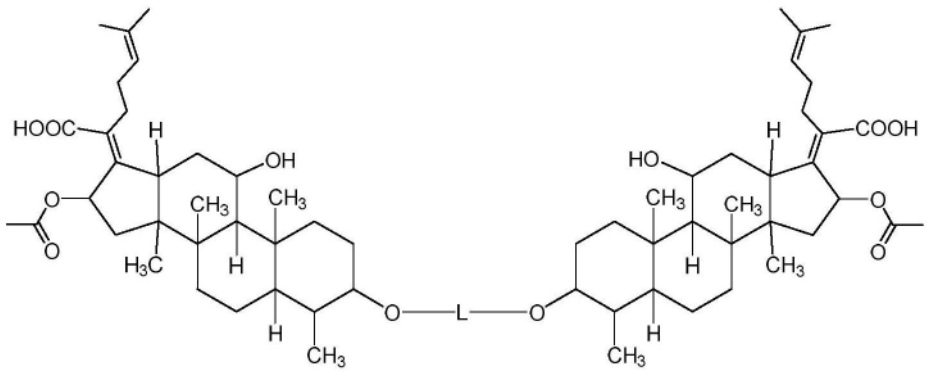
[0159] 在一些实施方案中，所述类固醇是癌症治疗类固醇，并且所述药物二聚体进一步由式(XVI)描述：



(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；R_{18}表示H；或者R_1与R_{18}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(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。

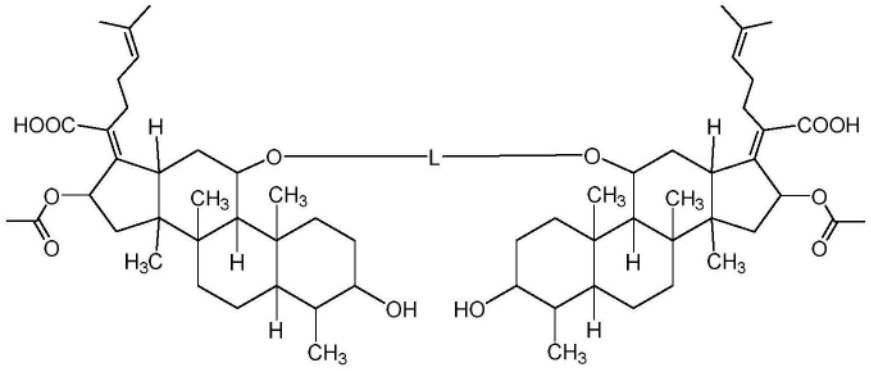
[0160] 在一些实施方案中，所述类固醇是抗生素类固醇，并且所述药物二聚体进一步由式(XVII)描述：



(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。

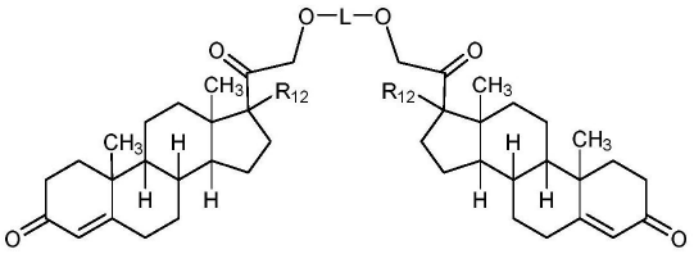
[0161] 在一些实施方案中，所述类固醇是抗生素类固醇，并且所述药物二聚体进一步由式(XVIII)描述：



（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。

[0162] 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：

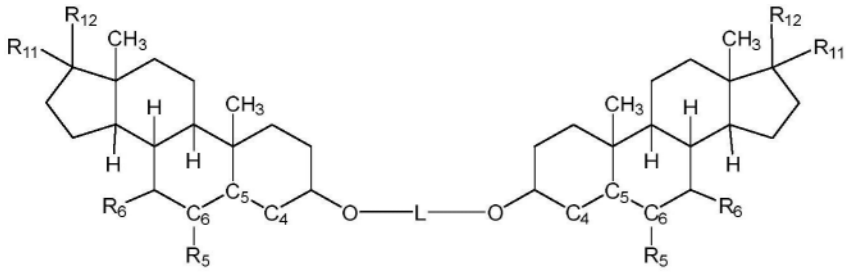


（XIX），

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。

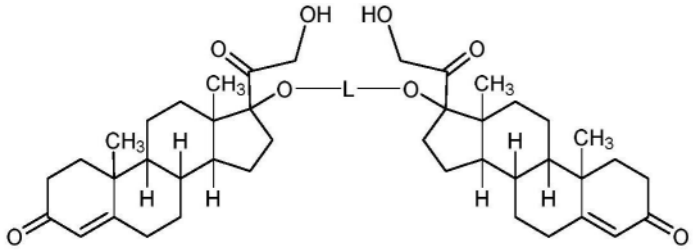
[0163] 在一些实施方案中，所述类固醇是温和类固醇，并且所述药物二聚体进一步由式(XX)描述：



(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：$-O(CH_2CH_2O)_nCH_2CH_2O-$、$-O(CH_2CH_2CH_2CH_2O)_mCH_2CH_2CH_2CH_2O-$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(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。

[0164] 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：



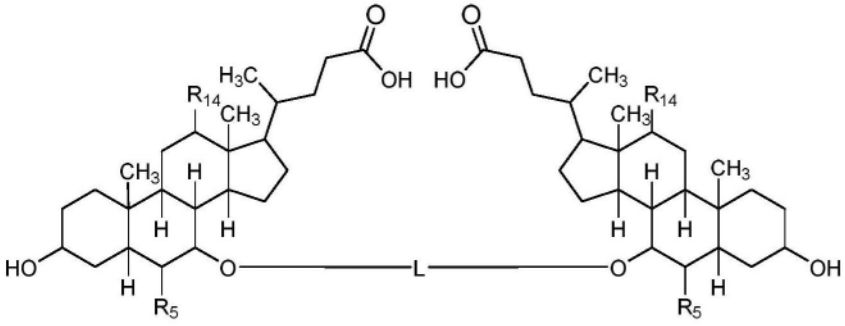
(XXI)，

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：$-O(CH_2CH_2O)_nCH_2CH_2O-$、$-O(CH_2CH_2CH_2CH_2O)_mCH_2CH_2CH_2CH_2O-$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。

[0165] 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。

[0166] 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

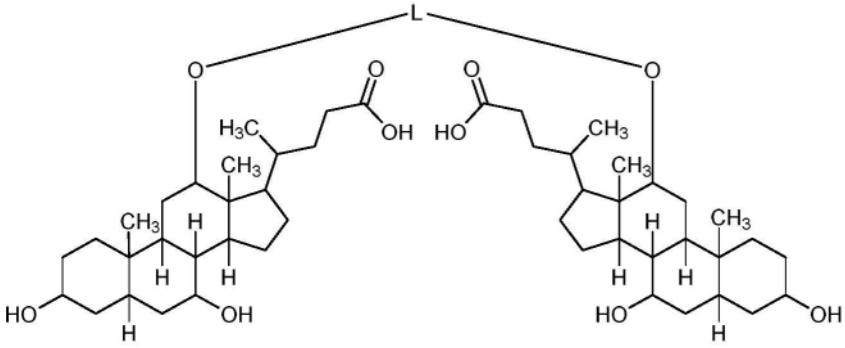
(XXII)描述：



（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。

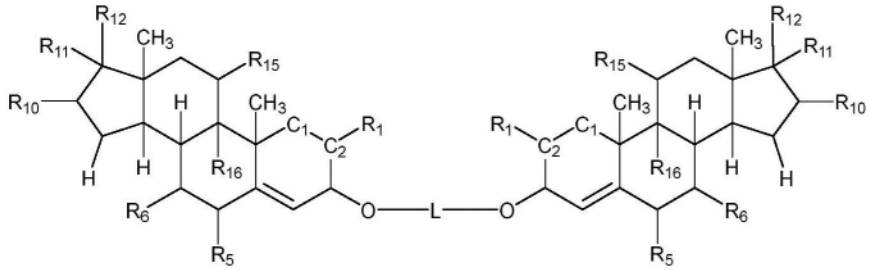
[0167] 在一些实施方案中，所述类固醇是温和类固醇，并且所述药物二聚体进一步由式(XXIII)描述：



（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。

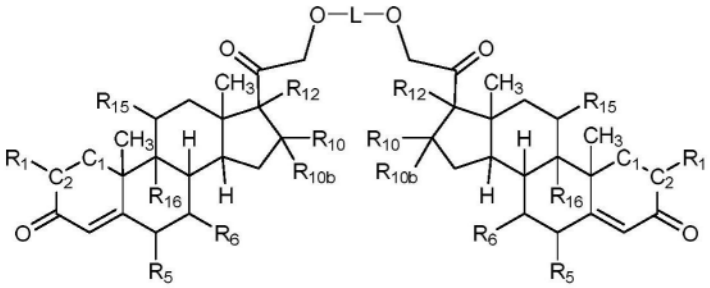
[0168] 在一些实施方案中，所述类固醇是糖皮质激素类固醇，并且所述药物二聚体进一步由式(XXIV)描述：



（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、考的索、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、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。

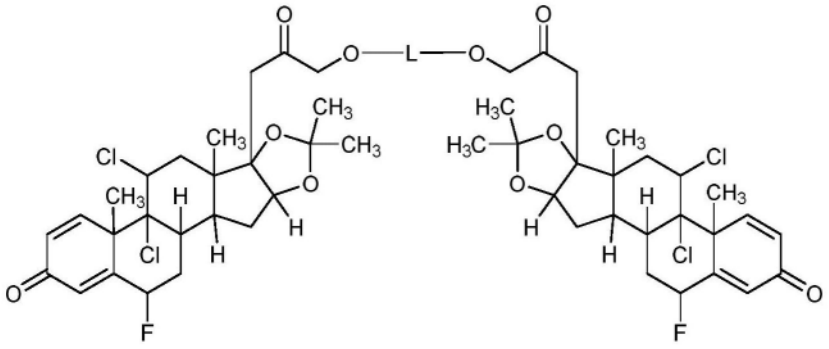
[0169] 在一些实施方案中，所述类固醇是糖皮质激素类固醇，并且所述药物二聚体进一步由式(XXV)描述：



（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、考的索、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、氟轻松酮、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。

[0170] 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：

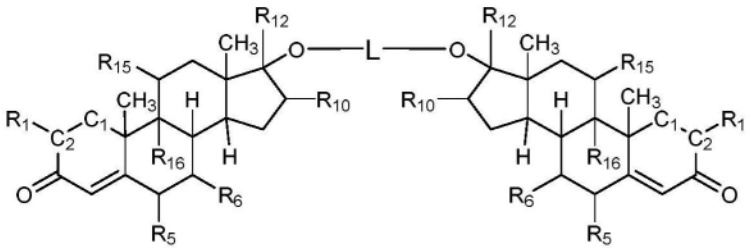


（XXVI），

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。

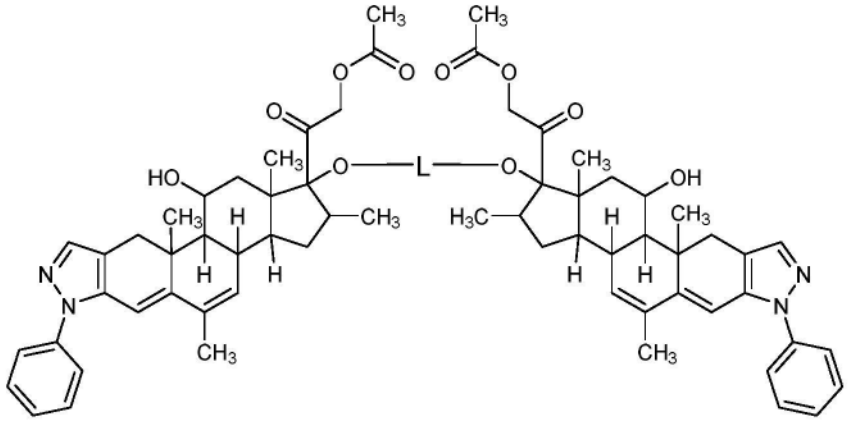
[0171] 在一些实施方案中,所述类固醇是糖皮质激素类固醇,并且所述药物二聚体进一步由式(XXVII)描述:



(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、考的索、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。

[0172] 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:

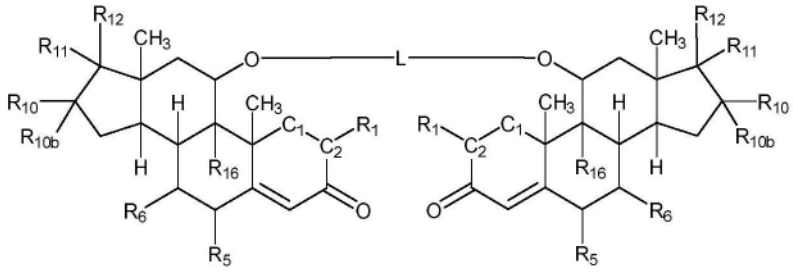


(XXVIII),

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。

[0173] 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：

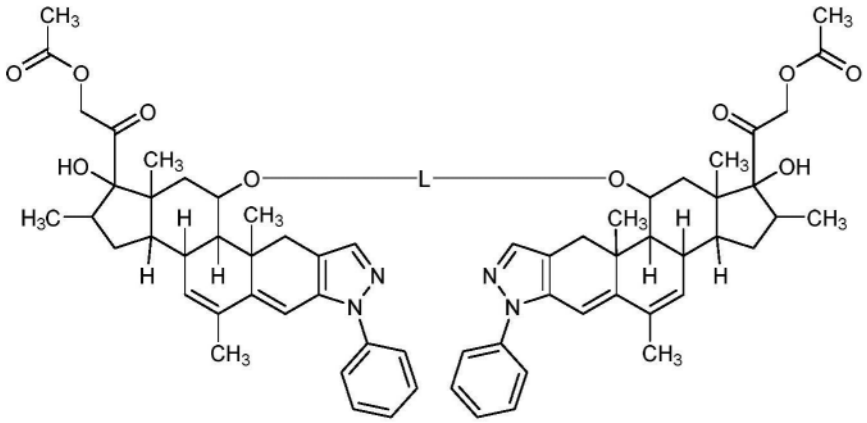


(XXIX)，

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、考的索、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的糖皮质激素类固醇形成。

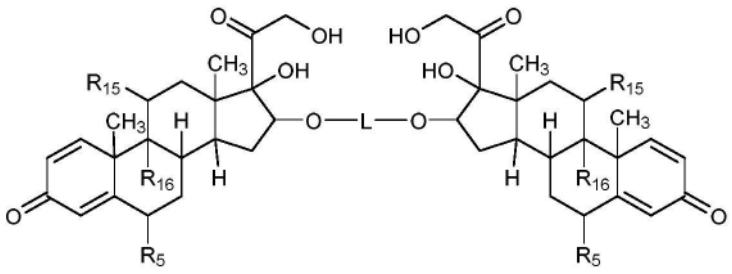
[0174] 在一些实施方案中，所述类固醇是糖皮质激素类固醇，并且所述药物二聚体进一步由式(XXX)描述：



(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。

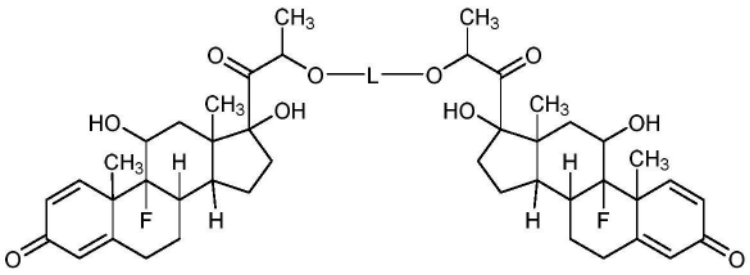
[0175] 在一些实施方案中，所述类固醇是糖皮质激素类固醇，并且所述药物二聚体进一步由式(XXXI)描述：



(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。

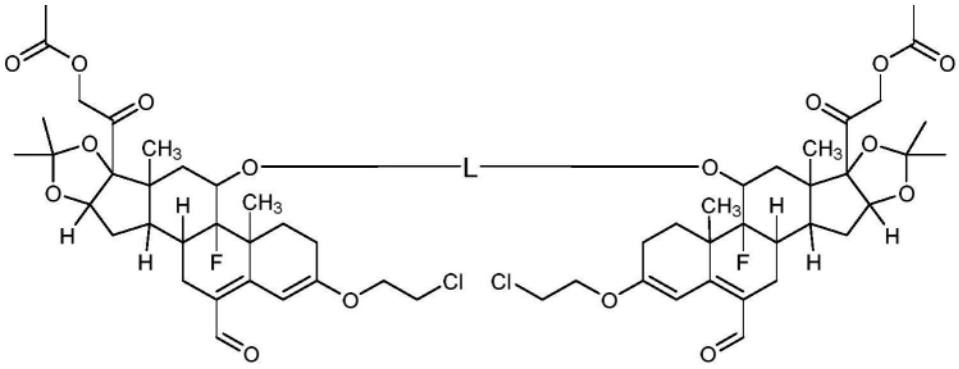
[0176] 在一些实施方案中，所述类固醇是糖皮质激素，并且所述药物二聚体进一步由式(XXXII)描述：



（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。

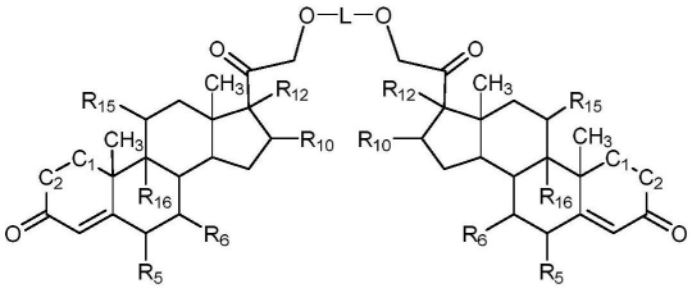
[0177] 在一些实施方案中，所述类固醇是糖皮质激素类固醇，并且所述药物二聚体进一步由式(XXXIII)描述：



（XXXIII），

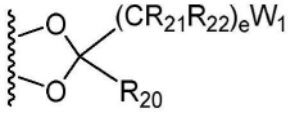
其中L为-C(O)O-(R^A)-OC(O)-、-C(O)-OC(O)-(R^A)-C(O)O-C(O)-或-C(O)-(R^B)-C(O)O-(R^A)-OC(O)-(R^B)-C(O)-；R^A选自C_{1-20}亚烷基、1至20个原子的直链或支链亚杂烷基、直链或支链C_{2-20}亚烯基、直链或支链C_{2-20}亚炔基、C_{5-10}亚芳基、3至10个原子的环系，或者O-(R^A)-O为多元醇的基团并且包含至少一个游离羟基，或者O-(R^A)-O选自：-O(CH_2CH_2O)$_n$$CH_2CH_2O$-、-O($CH_2CH_2CH_2CH_2O$)$_m$$CH_2CH_2CH_2CH_2O$-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

[0178] 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：

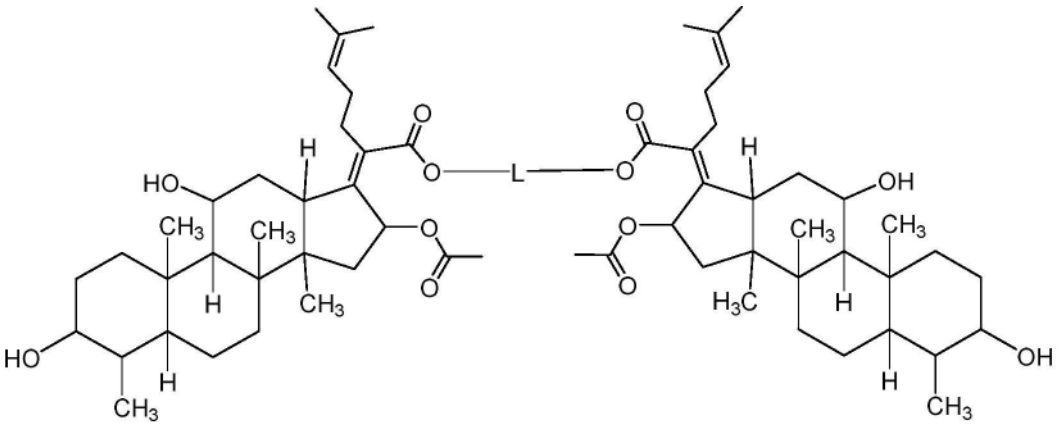


（XXXIV-a），

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、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、醋酸氟轻松、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。

[0179] 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)、二乙二醇、三乙二醇、四乙二醇或五乙二醇形成的基团。

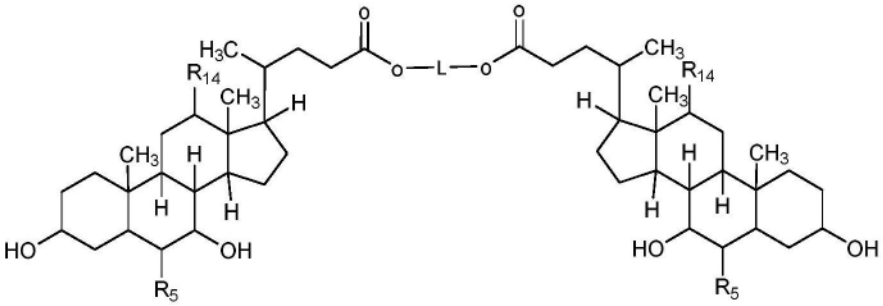
[0180] 在一些实施方案中，所述类固醇是皮质类固醇，并且所述药物二聚体进一步由式(XXXV)描述：



（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)$_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(XXXV)的药物二聚体可以由夫西地酸形成。

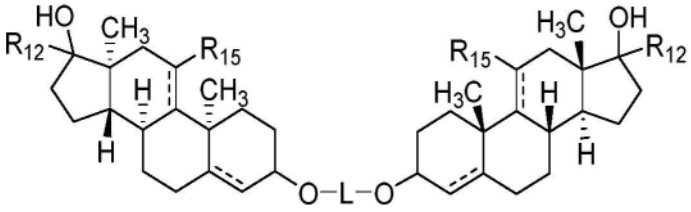
[0181] 在一些实施方案中，所述类固醇是皮质类固醇，并且所述药物二聚体进一步由式(XXXVI)描述：



（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)$_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(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。

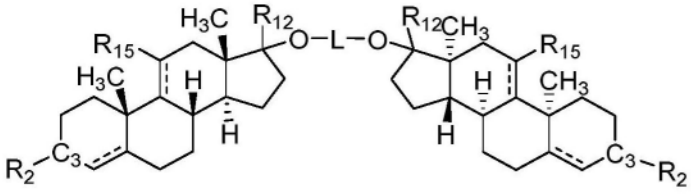
[0182] 在一些实施方案中，所述类固醇是抗血管生成类固醇或降低眼内压(IOP)的类固醇，并且所述药物二聚体进一步由式(XXXVII)描述：



（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)$_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(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、四氢皮质酮或四氢皮质醇形成。

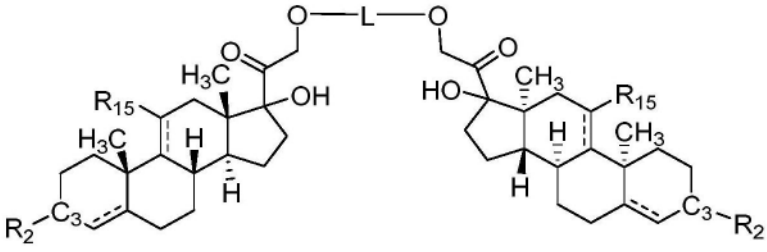
[0183] 在一些实施方案中，所述类固醇是抗血管生成类固醇或降低眼内压(IOP)的类固醇，并且所述药物二聚体进一步由式(XXXVIII)描述：



（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、四氢皮质酮或四氢皮质醇形成。

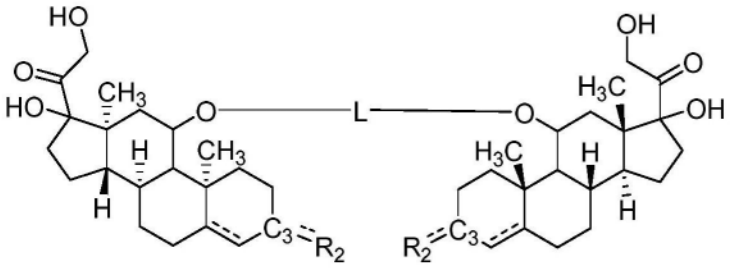
[0184] 在一些实施方案中，所述类固醇是抗血管生成类固醇或降低眼内压(IOP)的类固醇，并且所述药物二聚体进一步由式(XXXIX)描述：



（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、四氢皮质酮或四氢皮质醇形成。

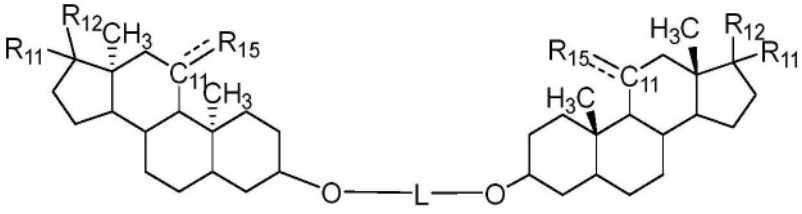
[0185] 在一些实施方案中,所述类固醇是抗血管生成类固醇或降低眼内压(IOP)的类固醇,并且所述药物二聚体进一步由式(XL)描述:



(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)$_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(XL)的药物二聚体可以由11-表皮质醇或四氢皮质醇形成。

[0186] 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:

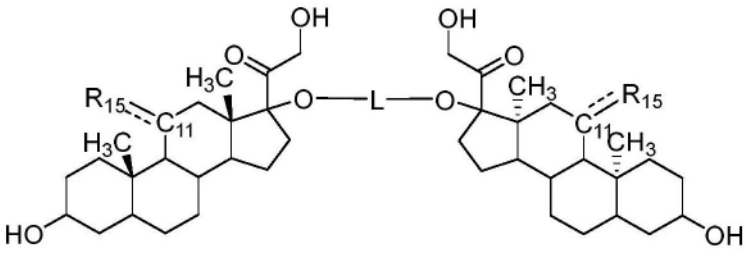


(XLI),

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)$_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(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-二氢皮质酮或5α-二氢孕酮形成。

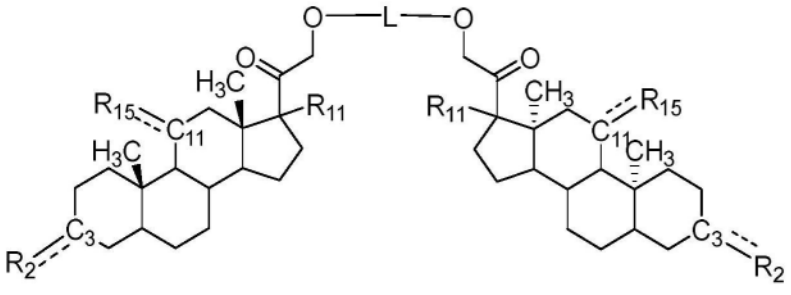
[0187] 在一些实施方案中，所述类固醇是温和类固醇，并且所述药物二聚体进一步由式(XLII)描述：



（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。

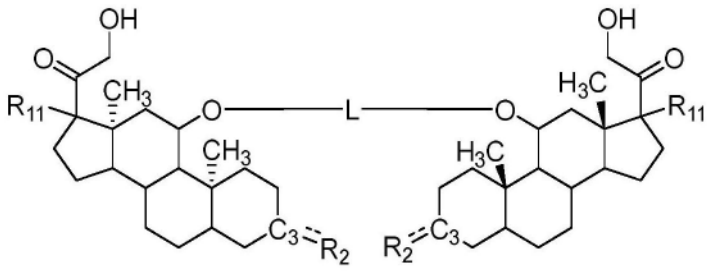
[0188] 在一些实施方案中，所述类固醇是温和类固醇，并且所述药物二聚体进一步由式(XLIII)描述：



（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。

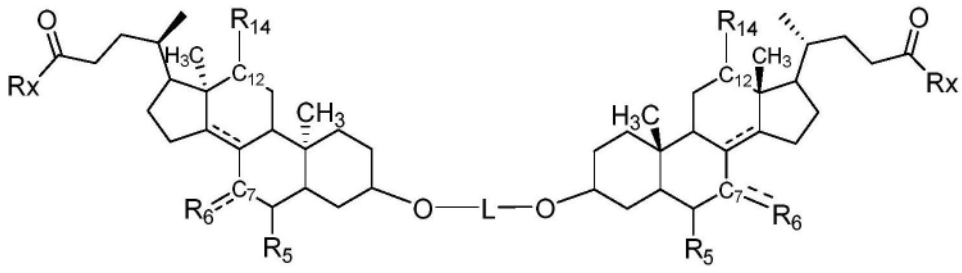
[0189] 在一些实施方案中，所述类固醇是温和类固醇，并且所述药物二聚体进一步由式(XLIV)描述：



（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(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(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。

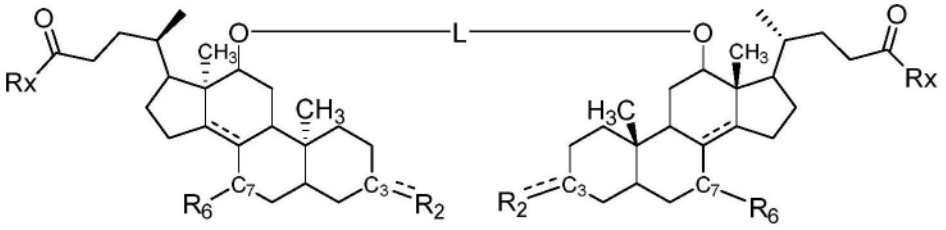
[0190] 在一些实施方案中，所述类固醇是胆酸相关的胆汁酸类固醇，并且所述药物二聚体进一步由式(XLV)描述：



（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；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(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、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。

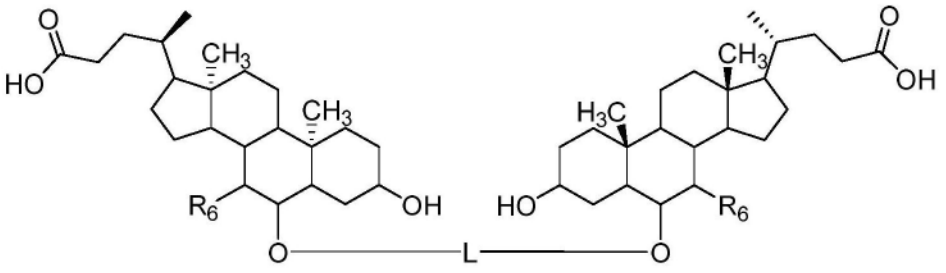
[0191] 在一些实施方案中，所述类固醇是胆酸相关的胆汁酸类固醇，并且所述药物二聚体进一步由式(XLVI)描述：



(XLVI)

其中C_3与R_2和C_7与R_6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_6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(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。

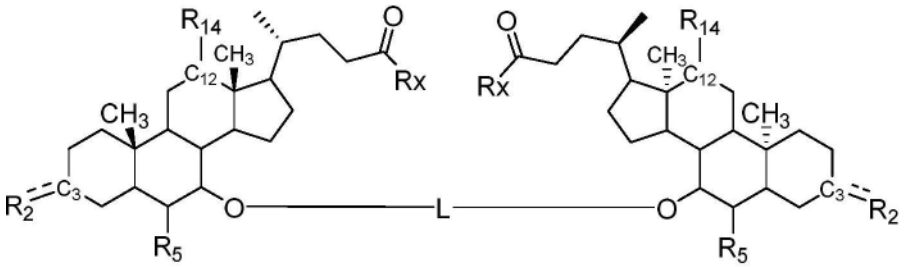
[0192] 在一些实施方案中,所述类固醇是胆酸相关的胆汁酸类固醇,并且所述药物二聚体进一步由式(XLVII)描述:



(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、β-鼠胆酸、γ-鼠胆酸或ω-鼠胆酸形成。

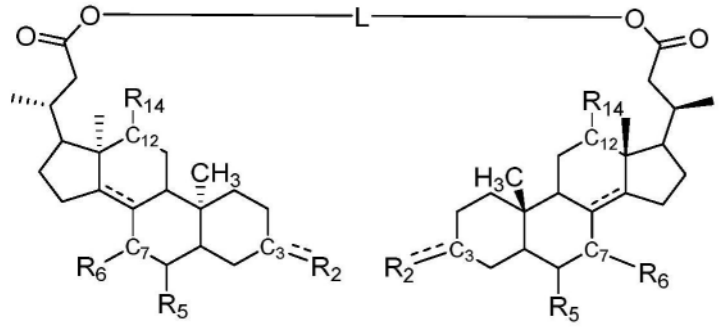
[0193] 在一些实施方案中,所述类固醇是胆酸相关的胆汁酸类固醇,并且所述药物二聚体进一步由式(XLVIII)描述:



（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)$_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(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、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。

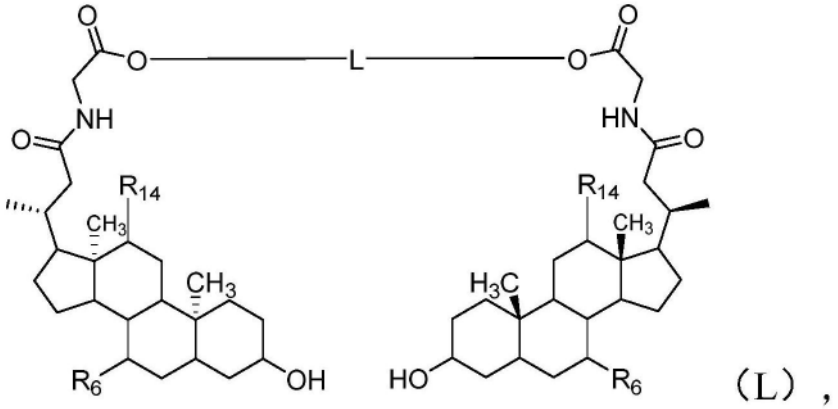
[0194] 在一些实施方案中，所述类固醇是胆酸相关的胆汁酸类固醇，并且所述药物二聚体进一步由式(XLIX)描述：



（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、β-鼠胆酸、γ-鼠胆酸或ω-鼠胆酸形成。

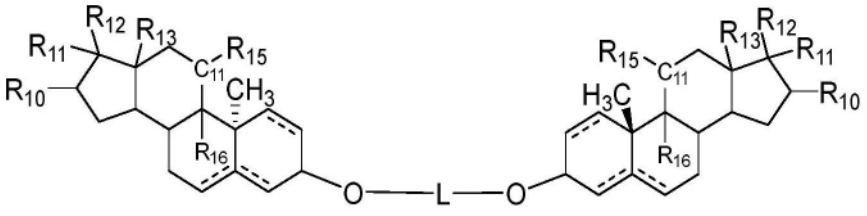
[0195] 在一些实施方案中，所述类固醇是胆酸相关的胆汁酸类固醇，并且所述药物二聚体进一步由式(L)描述：



（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。

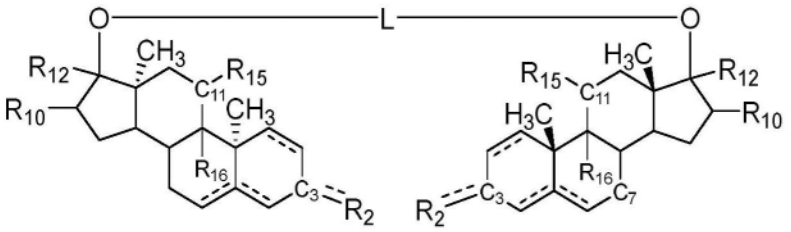
[0196] 在一些实施方案中，所述类固醇是类固醇代谢物，并且所述药物二聚体进一步由式(LI)描述：



（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。

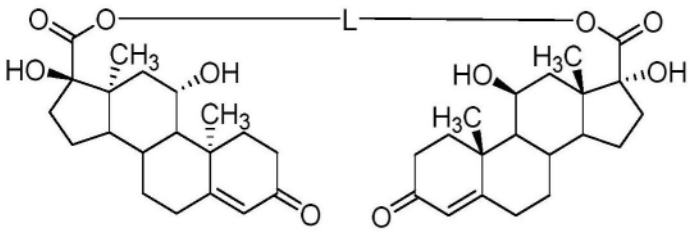
[0197] 在一些实施方案中，所述类固醇是类固醇代谢物，并且所述药物二聚体进一步由式(LII)描述：



（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。

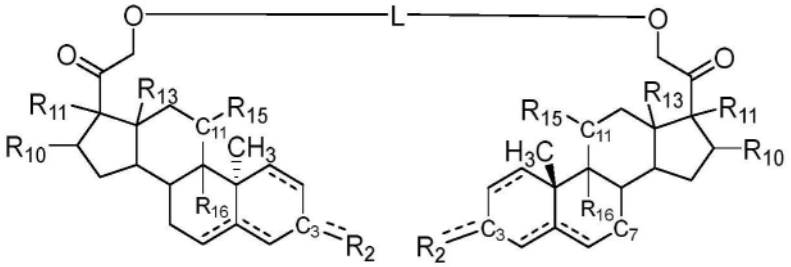
[0198] 在一些实施方案中，所述类固醇是类固醇代谢物，并且所述药物二聚体进一步由式(LIII)描述：



（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。

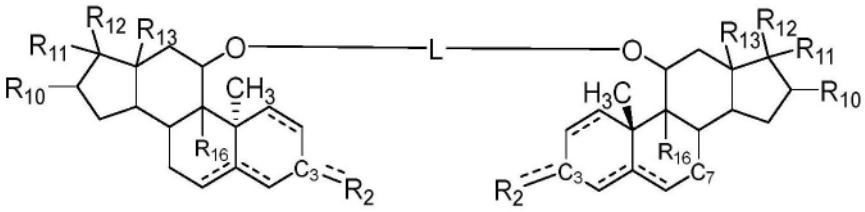
[0199] 在一些实施方案中，所述类固醇是类固醇代谢物，并且所述药物二聚体进一步由式(LIV)描述：



（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:$-O(CH_2CH_2O)_nCH_2CH_2O-$、$-O(CH_2CH_2CH_2CH_2O)_mCH_2CH_2CH_2CH_2O-$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(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。

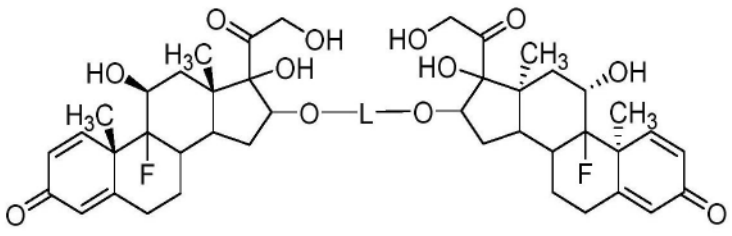
[0200] 在一些实施方案中,所述类固醇是类固醇代谢物,并且所述药物二聚体进一步由式(LV)描述:



(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:$-O(CH_2CH_2O)_nCH_2CH_2O-$、$-O(CH_2CH_2CH_2CH_2O)_mCH_2CH_2CH_2CH_2O-$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(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。

[0201] 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:

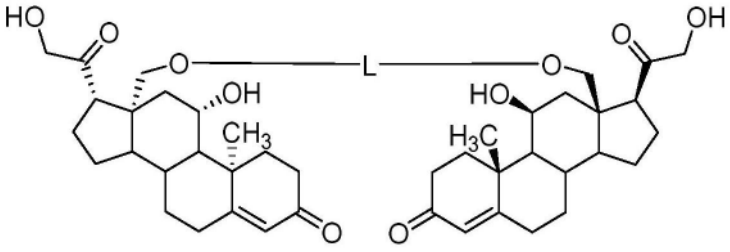


(LVI),

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:$-O(CH_2CH_2O)$

$_nCH_2CH_2O$-、-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(LVI)的药物二聚体可以由四氢曲安西龙形成。

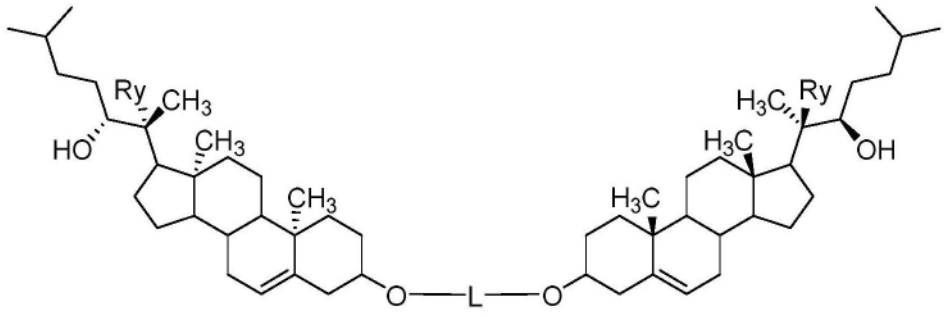
[0202] 在一些实施方案中，所述类固醇是类固醇代谢物，并且所述药物二聚体进一步由式(LVII)描述：



（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)$_nCH_2CH_2O$-、-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(LVII)的药物二聚体可以由18-羟基皮质酮形成。

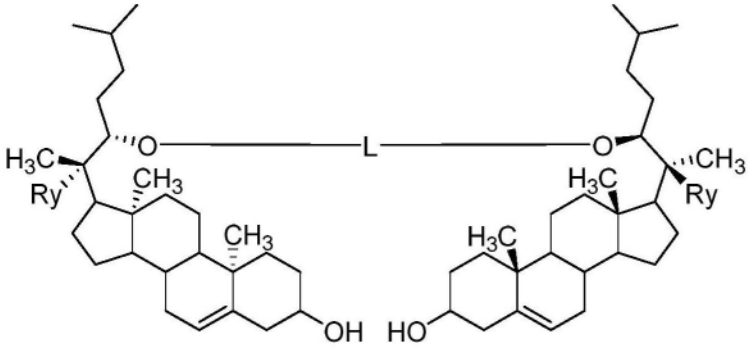
[0203] 在一些实施方案中，所述类固醇是胆固醇衍生物，并且所述药物二聚体进一步由式(LVIII)描述：



（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。

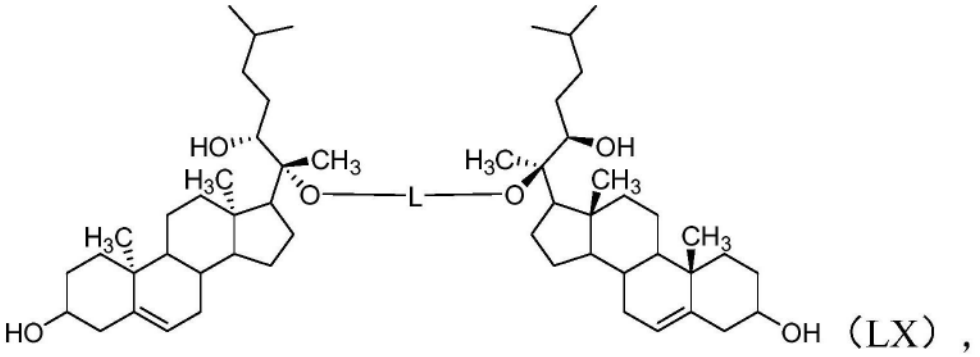
[0204] 在一些实施方案中，所述类固醇是胆固醇衍生物，并且所述药物二聚体进一步由式(LIX)描述：



（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。

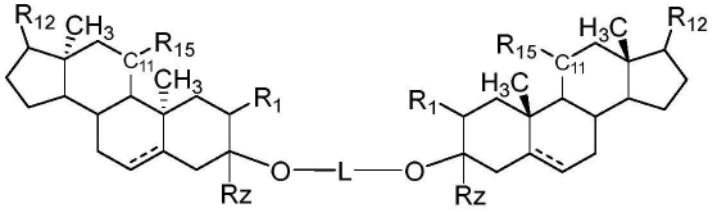
[0205] 在一些实施方案中，所述类固醇是胆固醇衍生物，并且所述药物二聚体进一步由式(LX)描述：



（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$(CH_2CH_2O)_nCH_2CH_2O$-、-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(LX)的药物二聚体可以由20α-22R-二羟基胆固醇形成。

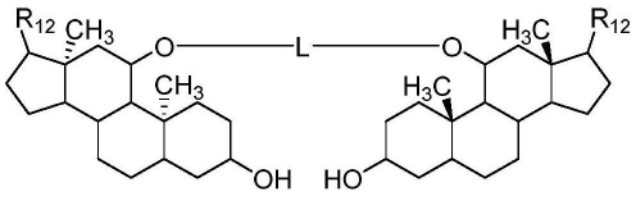
[0206] 在一些实施方案中，所述类固醇是神经类固醇，并且所述药物二聚体进一步由式(LXI)描述：



（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、3α-雄烷二醇、表孕甾烷醇酮、异孕烷醇酮或24(S)-羟基胆固醇形成。

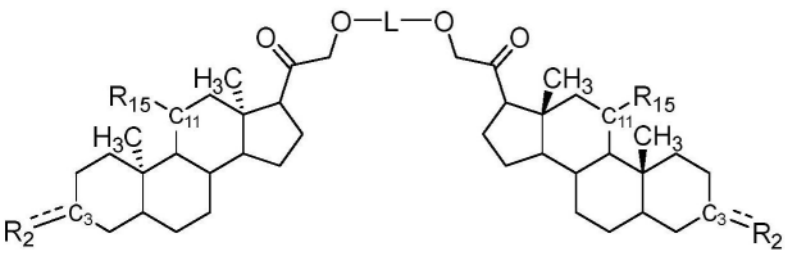
[0207] 在一些实施方案中，所述类固醇是神经类固醇，并且所述药物二聚体进一步由式(LXII)描述：



（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)$_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(LXII)的药物二聚体可以由阿法沙龙或阿法多龙形成。

[0208] 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：

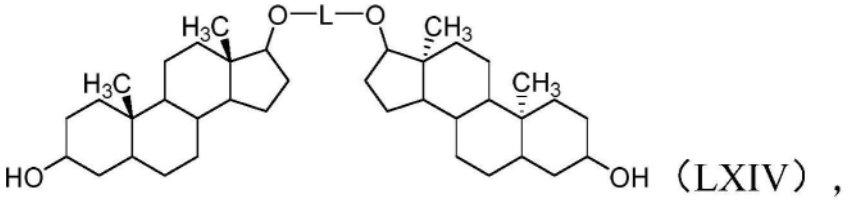


（LXIII），

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)$_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(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。

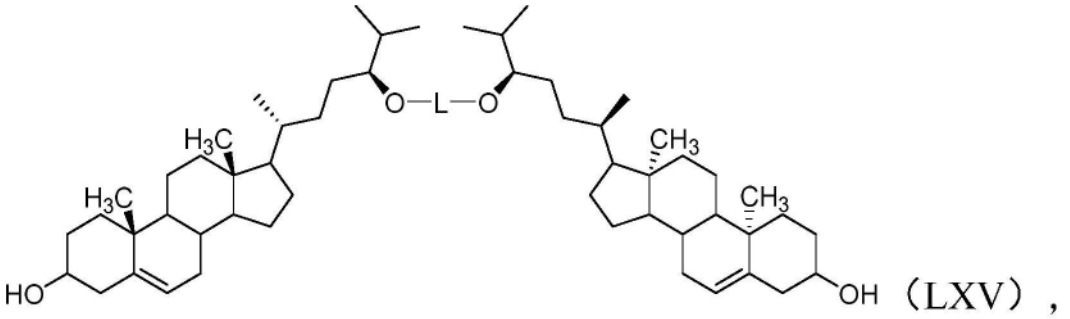
[0209] 在一些实施方案中，所述类固醇是神经类固醇，并且所述药物二聚体进一步由式(LXIV)描述：



（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_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(LXIV)的药物二聚体可以由3α-雄烷二醇形成。

[0210] 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：

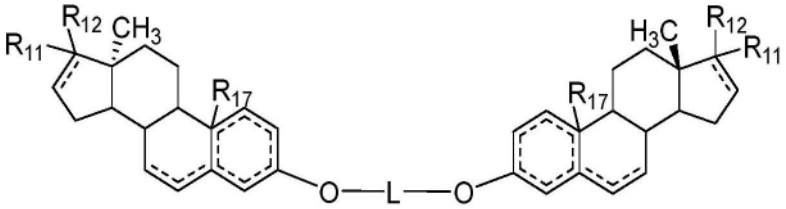


（LXV），

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_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(LXV)的药物

二聚体可以由24(S)-羟基胆固醇形成。

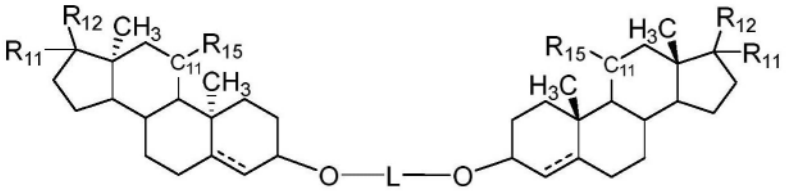
[0211] 在一些实施方案中，所述类固醇是信息素，并且所述药物二聚体进一步由式(LXVI)描述：



（LXVI），

其中R_2表示OH或＝O；R_{11}表示H、-C(＝O)CH_3、-OC(＝O)$(CH_2)_4CH_3$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；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(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。

[0212] 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：

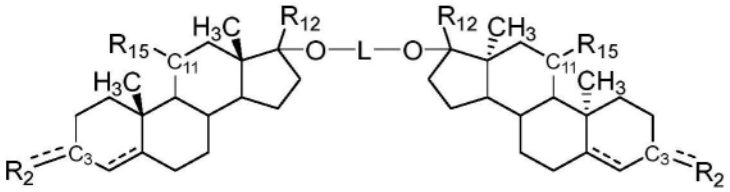


（LXVII），

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$(CH_2CH_2O)_nCH_2CH_2O$-、-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(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。

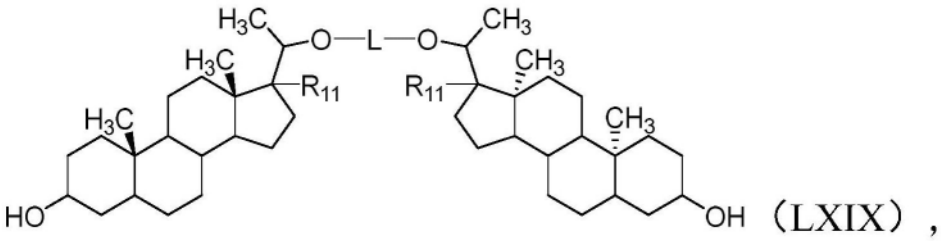
[0213] 在一些实施方案中,所述类固醇是黄体酮,并且所述药物二聚体进一步由式(LXVIII)描述:



(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。

[0214] 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:

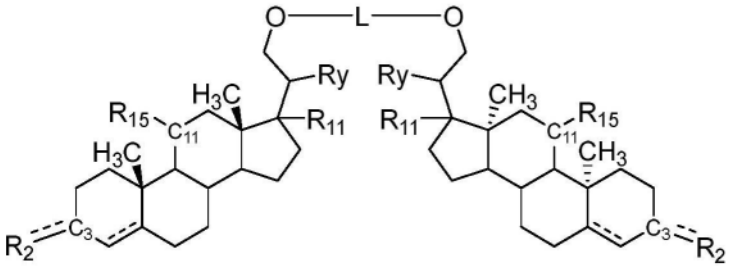


(LXIX),

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)$_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(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。

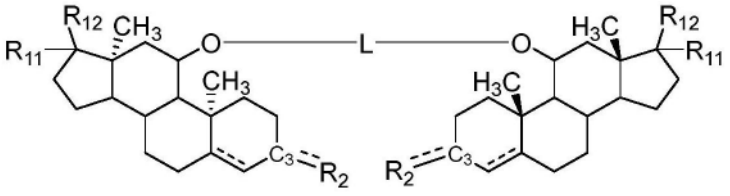
[0215] 在一些实施方案中,所述类固醇是黄体酮,并且所述药物二聚体进一步由式(LXX)描述:



(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。

[0216] 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:

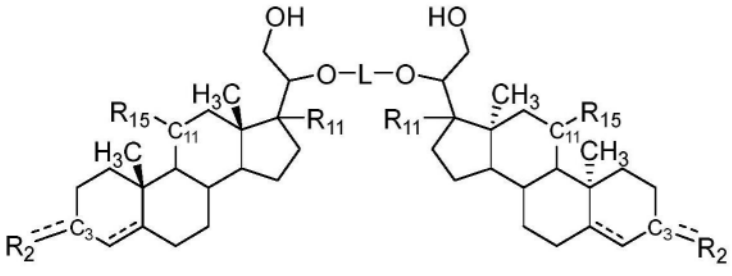


(LXXI),

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$(CH_2CH_2O)_nCH_2CH_2O$-、-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(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,21-四醇-3-酮或4-孕烯-17α,20β,21-三醇-3,11-二酮形成。

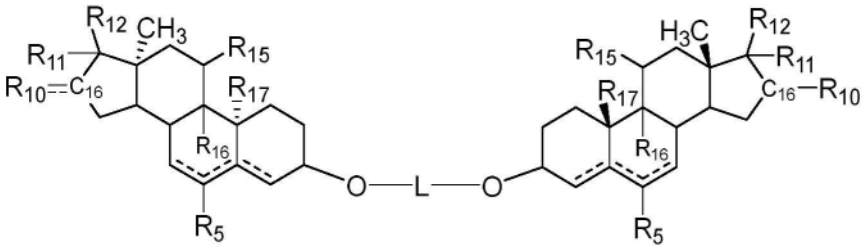
[0217] 在一些实施方案中,所述类固醇是黄体酮,并且所述药物二聚体进一步由式(LXXII)描述:



(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。

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

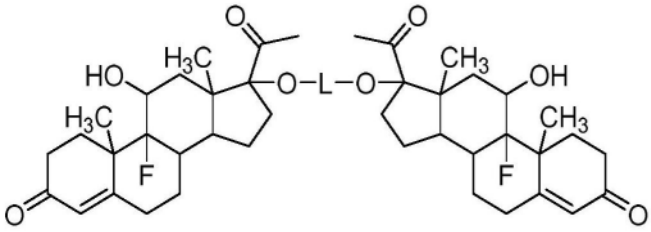


(LXXIII),

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、前二氮酮、醋酸氯地孕酮、美屈孕酮和醋酸塞孕酮形成。

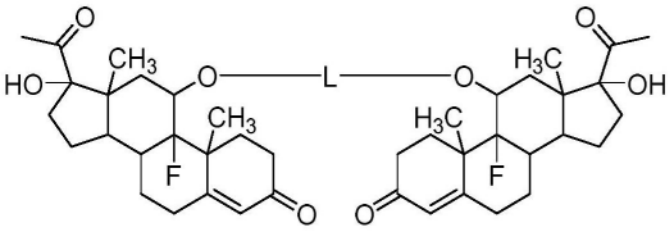
[0219] 在一些实施方案中，所述类固醇是其它类固醇，并且所述药物二聚体进一步由式(LXXIV)描述：



(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。

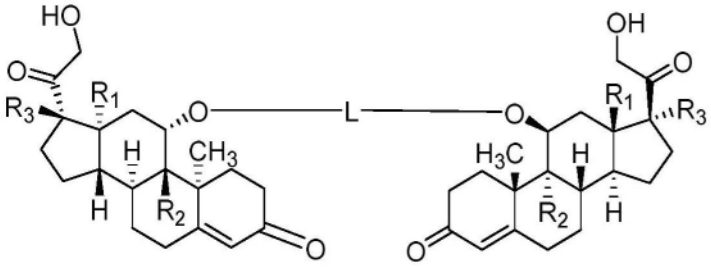
[0220] 在一些实施方案中，所述类固醇是另一类固醇，并且所述药物二聚体进一步由式(LXXV)描述：



(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。

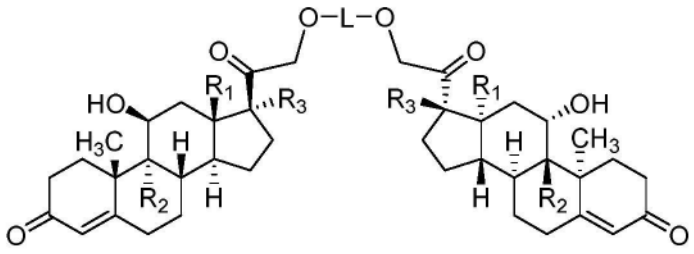
[0221] 在一些实施方案中，所述类固醇是盐皮质激素类固醇，并且所述药物二聚体进一步由式(LXXVI)描述：



（LXXVI），

其中R_1为C(O)H或CH_3；R_2表示H或F；R_3表示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为多元醇的基团且包括至少一个游离羟基，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(LXXVI)的药物二聚体可由氟氢可的松或醛可的松形成。

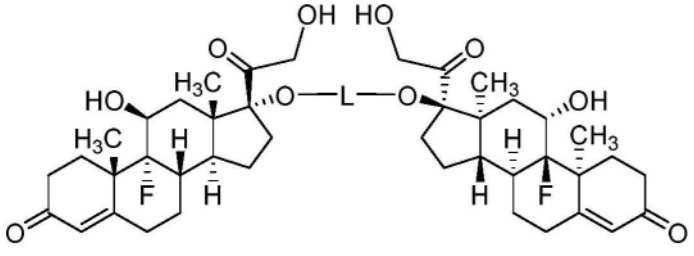
[0222] 在一些实施方案中，所述类固醇是盐皮质激素类固醇，并且所述药物二聚体进一步由式(LXXVII)描述：



（LXXVII），

其中R_1为C(O)H或CH_3；R_2表示H或F；R_3表示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为多元醇的基团且包括至少一个游离羟基，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(LXXVII)的药物二聚体可由氟氢可的松或醛可的松形成。

[0223] 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(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。

第二剂

[0224] 在一些实施方案中，第二剂是治疗剂。在一些实施方案中，治疗剂是任何合适的治疗剂，例如小分子或大分子(例如生物制剂)。

[0225] 在本文的一些实施方案中提供了包含第二剂的制品，所述第二剂具有延长、持续、立即和/或延迟释放曲线(例如，取决于制品的设计)。作为非限制性示例，第二剂可以是但不限于止痛剂、阿片类、抗微生物剂、抗增殖剂、激酶抑制剂、类固醇、非类固醇抗炎药(NSAID)、免疫调节剂或前列腺素或多于一种游离药物的组合。本文所述的任何第二剂(例如，或治疗剂)或其药学上可接受的盐形式可用于本文所提供的制品中。

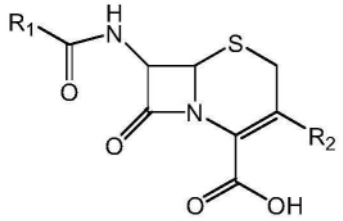
[0226] 在本文提供的某些情况下，第二剂为选自如下的止痛剂：利多卡因(lidocaine)、布比卡因(bupivacaine)、甲哌卡因(mepivacaine)、罗哌卡因(ropivacaine)、丁卡因(tetracaine)、依替卡因(etidocaine)、氯普鲁卡因(chloroprocaine)、丙胺卡因(prilocaine)、普鲁卡因(procaine)、苯佐卡因(benzocaine)、地布卡因(dibucaine)、盐酸达克罗宁(dyclonine hydrochloride)、盐酸普莫卡因(pramoxine hydrochloride)、苯佐卡因(benzocaine)、丙美卡因(proparacaine)及它们的药学上可接受的盐。包括止痛剂的制品可用于治疗、管理或降低疼痛风险。

[0227] 在本文提供的一些实施方案中，第二剂是阿片类激动剂。在一些实施方案中，第二剂是阿片类拮抗剂。在本文提供的任一制品和方法的一些实施方案中，第二剂是选自如下的阿片类：丁丙诺啡(buprenorphine)、去甲丁丙诺啡(nor-buprenorphine)、芬太尼(fentanyl)、美沙酮(methadone)、羟甲左吗喃(levorphanol)、吗啡(morphine)、氢化吗啡酮(hydromorphone)、羟吗啡酮可待因(oxymorphone codeine)、羟考酮(oxycodone)、氢可酮(hydrocodone)及它们的药学上可接受的盐。包括阿片类的制品可用于治疗疼痛或降低其风险。

[0228] 在某些实施方案中，第二剂是抗微生物剂，例如，非限制性示例为抗细菌剂、抗真菌剂或抗病毒剂。在一些实施方案中，本文提供的制剂包含治疗剂，例如β-内酰胺抗生素(如头孢菌素类(cephalosporins)、碳青霉烯类(carbapenems)、单环β-内酰胺类(monobactams)、青霉素类(penicillins)、青霉烯类(penems)、碳头孢烯类(carbacephems)和氧头孢烯类(oxacephems))。在一些实施方案中，治疗剂为头孢菌素或其盐(例如，头孢吡肟(cefepime)、头孢洛宁(cefalonium)、头孢噻啶(cephaloridine)、头孢咪唑(cefpimizole)、头孢他啶(ceftazidime)、头孢瑞南(cefluprenam)、头孢唑兰(cefozopran)、头孢匹罗(cefpirome)、头孢喹肟(cefquinome)、cefmepidium、头孢洛林(ceftaroline)、头孢洛林酯(ceftaroline fosamil)及它们的盐)。在一些实施方案中，治疗剂为头孢吡肟或其盐。在其它实施方案中，药物为碳青霉烯或其盐(例如美罗培南或厄他

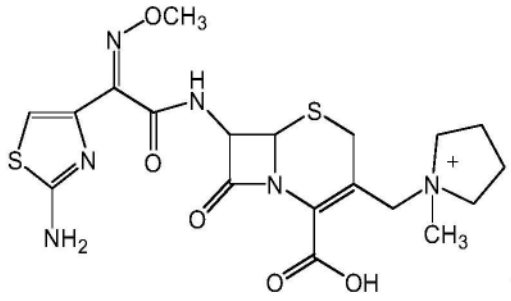
培南,或它们的盐)。

[0229] 头孢菌素是一类对革兰氏阳性和革兰氏阴性细菌具有广谱活性的β-内酰胺抗生素。许多头孢菌素具有式(A)所示的核心结构,其中R_1和R_2可以是任何取代基。

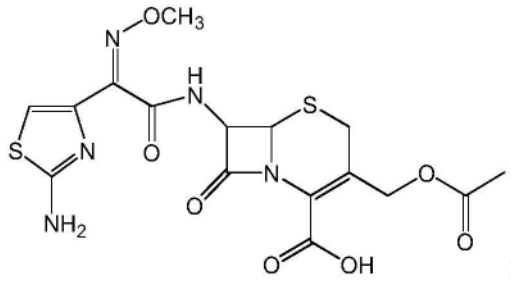


(A)。

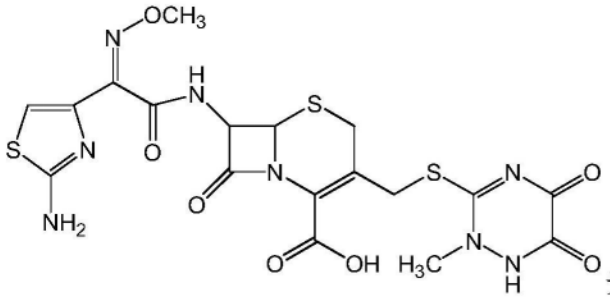
[0230] 在一些实施方案中,本文提供的制品包含例如头孢吡肟(Maxipime®、Maxcef®、Cepimax®、Cepimex®和Axepim®;1-[[6R,7R)-7-[2-(2-氨基-4-噻唑基)乙醛基酰胺基]-2-羧基-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂双环[4.2.0]辛-2-烯-3-基]甲基]-1-甲基吡咯烷鎓氯化物、72-(Z)-(O-甲基肟)、单盐酸盐、单水合物)、头孢噻肟(Claforan®, Taxime®;(6R,7R,Z)-3-(乙酰氧基甲基)-7-(2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(甲氧基亚氨基)乙酰胺基)-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂双环并[4.2.0]辛-2-烯-2-甲酸)、头孢曲松(Rocephin®)、头孢乙腈(cephacetrile)、头孢羟氨苄(cefadroxyl;duricef)、头孢噻利、头孢氨苄(cephalexin;Keflex®)、头孢来星(cephaloglycin)、头孢洛宁(cephalonium)、先锋霉素II(头孢噻啶)、头孢噻吩(cephalothin,Keflin®)、头孢匹林(cephapirin;Cefadryl®)、头孢曲嗪、头孢氮氟、头孢西酮、头孢唑林(先锋唑啉;Ancef®、Kefzol®)、头孢拉定(cephradine;Velosef®)、头孢沙定、头孢替唑、头孢克洛(Ceclor®、Distaclor®、Keflor®、Raniclor®)、头孢尼西(Monocid®)、头孢丙烯(头孢罗齐;Cefzil®)、头孢呋辛(Zinnat®、Zinacef®、Ceftin®、Biofuroksym®)、头孢呋辛酯(Ceftin®)、头孢唑南、头孢布宗、头孢美唑(Zefazone®)、头孢米诺、头孢替坦(Apatef®、Cefotan®)、头孢西丁(Mefoxin®)、头孢卡品、头孢达肟、头孢地尼(Omnicef®、Kefnir®)、头孢托伦、头孢他美、头孢克肟(Suprex®)、头孢甲肟、头孢地嗪、头孢咪唑、头孢泊肟(Vantin®、Pecef®)、头孢特仑、头孢布烯(Cedax®)、头孢噻呋、头孢噻林、头孢唑肟(Cefizox®)、头孢哌酮(Cefobid®)、头孢他啶(Fortum®、Fortaz®)、头孢克定、头孢瑞南、头孢噻利、头孢唑兰、头孢匹罗(Cefrom®)、头孢喹肟、头孢托罗(Medocaril®)、头孢氯嗪、头孢罗兰、头孢帕罗、头孢卡奈、头孢屈洛、头孢吡酮、头孢三唑、头孢维曲、头孢替林、cefmepidium、头孢维星、头孢噁唑、头孢罗替、头孢舒米、头孢洛林、头孢洛林酯(Teflaro™)、头孢噻氧、头孢呋汀、头孢托罗,或7-氨基头孢烷酸的其它衍生物或类似物。头孢吡肟、头孢噻肟和头孢曲松的结构如下所示。



头孢吡肟

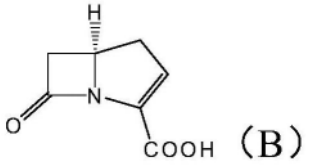


头孢噻肟



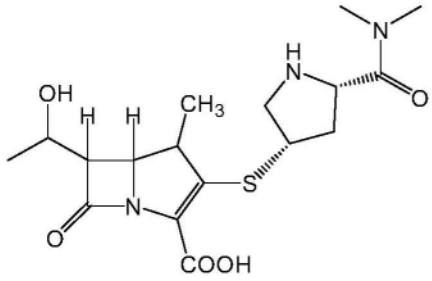
头孢曲松

[0231] 碳青霉烯是一类具有广谱抗菌活性的β-内酰胺抗生素。碳青霉烯在结构上与青霉素非常相似,但结构中的硫原子被碳原子取代,如下式(B)所示:

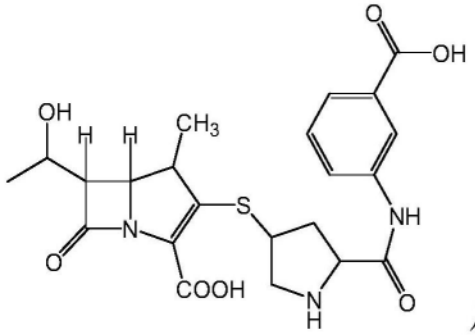


(B)

[0232] 这种结构改性使它们对β-内酰胺酶具有高度抗性。碳青霉烯类抗生素最初是由沙纳霉素发展而来,沙纳霉素是卡特利链霉菌(Streptomyces cattleya)的天然产物。可用于本发明的制品和方法的碳青霉烯包括例如亚胺培南、美罗培南、厄他培南、多利培南、帕尼培南/倍他米隆、比阿培南和PZ-601。美罗培南和厄他培南的结构如下:



美罗培南



厄他培南。

[0233] 可用于本发明的制品和方法的抗微生物剂包括,例如,单环β-内酰胺类抗生素(例如氨曲南(aztreonam))、多粘菌素类抗生素(例如多粘菌素B(polymyxin B))、利福霉素类抗生素(例如利福平(rifampin)、利福布丁(rifabutin)、利福喷丁(rifapentine)、利福拉齐(rifalazil))、喹诺酮类抗生素(例如氟甲喹(flumequine)、萘啶酸(nalidixic acid)、噁喹酸(oxolinic acid)、吡咯米酸(piromidic acid)、吡哌酸(pipemidic acid)、罗索沙星(rosoxacin)、环丙沙星(ciprofloxacin)、依诺沙星(enoxacin)、洛美沙星(lomefloxacin)、那氟沙星(nadifloxacin)、诺氟沙星(norfloxacin)、氧氟沙星(ofloxacin)、培氟沙星(pefloxacin)、芦氟沙星(rufloxacin)、巴洛沙星(balofloxacin)、加替沙星(gatifloxacin)、格雷沙星(grepafloxacin)、左氧氟沙星(levofloxacin)、莫西沙星(moxifloxacin)、帕珠沙星(pazufloxacin)、司帕沙星(sparfloxacin)、替马沙星(temafloxacin)、托氟沙星(tosufloxacin)、贝西沙星(besifloxacin)、德拉沙星(delafloxacin)、克林沙星(ciinafloxacin)、吉米沙星(gemifloxacin)、普卢利沙星(prulifloxacin)、西他沙星(sitafloxacin)、曲伐沙星(trovafloxacin))、氟喹诺酮类抗生素(例如德拉沙星(delafloxacin))、磺胺类抗生素(例如磺胺甲噻二唑(sulfamethizole)、磺胺甲噁唑(sulfamethoxazole)、甲氧苄氨嘧啶-磺胺甲噁唑(trimethoprim-sulfamethoxazole))、大环内酯类抗生素(例如非达霉素(fidaxomicin)、阿奇霉素(azithromycin)、红霉素(erythromycin)、克拉霉素(clarithrornycin)、罗红霉素(roxithromycin)、地红霉素(dirithromycin)、泰利霉素(telithromycin))、林可酰胺类抗生素(例如克林霉素(clindamycin)、林可霉素(lincomycin))、四环素类抗生素(例如地美环素(demeclocycline)、多西环素(doxycycline)、米诺环素(minocycline)、氧四环素(oxytetracycline)、四环素(tetracycline)、替加环素(tigecycline))、链霉杀阳菌素类抗生素(例如普那霉素(pristinamycin)、奎普司汀(quiupristin)/达福普汀(dalfopristin))、氨基糖苷类抗生素(例如阿米卡星(amikacin)、庆大霉素(gentamicin)、卡那霉素(kanamycin)、新霉素(neomycin)、奈替米星(netilmicin)、巴龙霉素(paromomycin)、链霉素(streptomycin)、妥布霉素(tobramycin))、环脂肽类抗生素(例如达托霉素(daptomycin))、脂糖肽类抗生素(例如泰拉万星(telavancin))、糖肽类抗生素

(例如万古霉素(vancomycin)、替考拉宁(teicoplanin))、甘氨酰环素类抗生素、噁唑烷酮类抗生素(例如利奈唑胺(linezolid)、环丝氨酸(cycloserine))、结核放线菌素类抗生素(例如紫霉素(viomycin)、卷曲霉素(capreomycin))、氯霉素(chloramphenicol)、甲硝哒唑(metronidazole)、替硝唑(tinidazole)、呋喃妥因(nitrofurantoin)或它们的组合。

[0234] 可用于本发明的制品和方法的其它抗微生物剂包括但不限于选自如下的抗真菌剂:两性霉素(amphotericin)、硝酸布康唑(butoconazole nitrate)、克霉唑(clotrimazole)、硝酸益康唑(econazole nitrate)、氟康唑(fluconazole)、氟胞嘧啶(flucytosine)、灰黄霉素(griseofulvin)、伊曲康唑(itraconazole)、酮康唑(ketoconazole)、咪康唑(miconazole)、纳他霉素(natamycin)、制霉菌素(nystatin)、硝酸硫康唑(sulconazole nitrate)、特比萘芬(terbinafine)、特康唑(terconazole)、噻康唑(tioconazole)、十一碳烯酸(undecenoic acid)及它们药学上可接受的盐。包含抗微生物剂的制品可用于治疗感染或降低其风险。

[0235] 在本文提供的任一制品和方法的一些实施方案中,第二剂可以是抗增殖剂。可用于本发明的制品和方法的抗增殖剂包括但不限于雷帕霉素(rapamycin)、CCI-779、依维莫司(Everolimus)、ABT-578、二氯甲基二乙胺(mechlorethamine)、环磷酰胺(cyclophosphamide)、iosfamide、美法仑(melphalan)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、尿嘧啶氮芥(uracil mustard)、雌莫司汀(estramustine)、丝裂霉素(mitomycin C)、AZQ、三胺硫磷(thiotepa)、白消安(busulfan)、hepsulfam、卡氮芥(carmustine)、洛莫司汀(lomustine)、司莫司汀(semustine)、链脲佐菌素(streptozocin)、氮烯唑胺(dacarbazine)、顺铂(cisplatin)、卡铂(carboplatin)、甲基苄肼(procarbazine)、甲胺蝶呤(methotrexate)、三甲曲沙(trimetrexate)、氟尿嘧啶(fluouracil)、氟尿苷(floxuridine)、阿糖胞苷(cytarabine)、氟达拉滨(fludarabine)、卡培他滨(capecitabine)、阿扎胞苷(azacitidine)、硫鸟嘌呤(thioguanine)、巯嘌呤(mercaptopurine)、别嘌呤(allopurine)、克拉屈滨(cladribine)、吉西他滨(gemcitabine)、喷司他丁(pentostatin)、长春花碱(vinblastine)、长春新碱(vincristine)、依托泊苷(etoposide)、替尼泊苷(teniposide)、托扑替康(topotecan)、伊立替康(irinotecan)、喜树碱(camptothecin)、9-氨基喜树碱(9-aminocamptothecin)、紫杉醇(paclitaxel)、多烯紫杉醇(docetaxel)、道诺霉素(daunorubicin)、阿霉素(doxorubicin)、放线菌素D(dactinomycin)、伊达比星(idarubincin)、普卡霉素(plicamycin)、丝裂霉素(plicamycin)、安吖啶(amsacrine)、博来霉素(bleomycin)、氨鲁米特(aminoglutethimide)、阿那曲唑(anastrozole)、非那雄胺(finasteride)、酮康唑(ketoconazole)、他莫昔芬(tamoxifen)、氟他胺(flutamide)、亮丙瑞林(leuprolide)、戈舍瑞林(goserelin)、Gleevec™、来氟米特(leflunomide)、SU5416、SU6668、PTK787(Novartis)、Iressa™(AstraZeneca)、Tarceva™、曲妥珠单抗(trastuzumab)、Erbitux™、PKI166、GW2016、EKB-509、EKB-569、MDX-H210、2C4、MDX-447、ABX-EGF、CI-1033、Avastin™、IMC-1C11、ZD4190、ZD6474、CEP-701、CEP-751、MLN518、PKC412、13-顺式视黄酸(13-cis-retinoic acid)、异维甲酸(isotretinoin)、棕榈酸视黄酯(retinyl palmitate)、4-(羟基碳苯基)视黄酰胺、甲氧甲基硝基咪唑乙醇(misonidazole)、二胺硝吖啶(nitracrine)、米托蒽醌(mitoxantrone)、羟基脲(hydroxyurea)、L-天冬酰胺酶(L-asparaginase)、干扰素

α、AP23573、西立伐他汀(Cerivastatin)、曲格列酮(Troglitazone)、CRx-026、DHA-紫杉醇、Taxoprexin、TPI-287、基于鞘氨醇的脂、米托坦(mitotane)和它们药学上可接受的盐。包含抗增殖剂的制品可用于治疗任何与不希望的细胞增殖相关的疾病或状况。

[0236] 在本文提供的任一制品和方法的一些实施方案中,第二剂是激酶抑制剂。可用于本发明的制品和方法的激酶抑制剂包括但不限于厄洛替尼(TARCEV A®)、吉非替尼(IRESSA®)、西妥昔单抗、索拉非尼(NEXAVAR)、达沙替尼、ZD6474(ZACTIMA)、拉帕替尼(TYKERB)、STI571、伊马替尼(GLEEVEC)、来他替尼(CEP-701)、马来酸舒尼替尼(SUTENT)、帕尼单抗、EMD 72000、TheraCIM hR3、EKB-569、2C4、AMG706、MP-412、XL647、XL 999、MLN518、PKC412、AMN107、AEE708、OSI-930、OSI-817、AG-013736及它们药学上可接受的盐。在一些实施方案中,第二剂为抗VEGF激酶抑制剂,其选自4-(4-溴-2-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-(1-甲基哌啶-4-基甲氧基)喹唑啉(ZD6474)、4-(4-氟-2-甲基吲哚-5-基氧基)-6-甲氧基-7-(3-吡咯烷-1-基丙氧基)喹唑啉(AZD2171)、瓦他拉尼(PTK787)、司马沙尼(SU5416)和SUTENT®(舒尼替尼),以及它们药物上可接受的盐。包含激酶抑制剂的制品可用于治疗与不希望的细胞增殖和/或不希望的血管化相关的任何疾病或状况。

[0237] 在上述任一制品和方法的实施方案中,第二剂可以选自如下的前列腺素:阿巴前列素(arbaprostil)、前列地尔(alprostadil)、贝前列素(beraprost)、比马前列素(bimatoprost)、卡前列素(carboprost)、氯前列烯醇(cloprostenol)、地莫前列素(dimoxaprost)、地诺前列素(dinoprost)、恩前列素(enprostil)、依尼前列素(enisoprost)、氟前列醇(fluprostenol)、芬前列林(fenprostalene)、氟氧前列素(froxiprost)、吉美前列素(gemeprost)、拉坦前列素(latanoprost)、利马前列素(limaprost)、甲烯前列素(meteneprost)、美昔前列素(mexiprostil)、米索前列醇(misoprostol)、米索前列素(misoprost)、米索前列醇酸(misoprostol acid)、诺氯前列素(nocloprost)、ONO 373、奥诺前列素(ornoprostil)、前列他林(prostalene)、PGE1、PGE2、PGF1、PGF2α、利奥前列素(rioprostil)、罗沙前列醇(rosaprostol)、瑞前列醇(remiprostol)、硫前列酮(sulprostone)、他氟前列素(tafluprost)、曲莫前列素(trimoprostil)、替前列胺(tiprostanide)、曲伏前列素(travoprost)、乌诺前列酮(unoprostone)、维前列醇(viprostol)及它们药学上可接受的盐。包含前列腺素的制品可用于治疗高血压或降低其风险。

[0238] 在本文提供的任一制品和方法的一些实施方案中,第二剂是选自如下的类固醇: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、皮质类固醇、抗血管生成类固醇、降眼压(IOP)类固醇、胆酸相关胆汁酸类固醇、类固醇代谢物、胆固醇衍生物、盐皮质激素类固醇、神经类固醇、信息素、黄体酮或可用于药物二聚体的其它类固醇。合成代谢类固醇的实例包括雄异噁唑(androisoxazole)、雄烯二醇(androstenediol)、勃雄二醇(bolandiol)、勃拉睾酮(bolasterone)、氯司替勃(clostebol)、乙雌烯醇(ethylestrenol)、甲酰勃龙(formyldienolone)、4-羟基-19-去甲睾酮(4-hydroxy-19-nortestosterone)、美雄醇(methandriol)、美替诺龙(methenolone)、甲雌三烯醇酮(methyltrienolone)、诺龙(nandrolone)、诺勃酮(norbolethone)、羟甲睾酮(oxymesterone)、司腾勃龙(stenbolone)

和群勃龙(trenbolone)。雄激素类固醇是,例如,勃地酮(boldenone)、氟甲睾酮(fluoxymesterone)、美雄诺龙(mestanolone)、美睾酮(mesterolone)、羟甲雄二烯酮(methandrostenolone)、17-甲基睾酮(17-methyltestosterone)、17-α-甲基睾酮3-环戊基烯醇醚(17-α-methyltestosterone 3-cyclopentyl enol ether)、诺乙雄龙(norethandrolone)、甲诺酮(normethandrone)、氧雄龙(oxandrolone)、羟甲睾酮(oxymesterone)、羟甲烯龙(oxymetholone)、普拉睾酮(prasterone)、斯坦洛龙(stanlolone)、司坦唑醇(stanozolol)、睾酮(testosterone)、睾酮17-氯醛半缩醛(testosterone 17-chloral hemiacetal)、丙酸睾酮(testosterone proprionate)、庚酸睾酮硫甲睾酮脱氢表雄酮(testosterone enanthate tiomesterone dehydroepiandrosterone,DHEA)、雄烯二酮(androstenedione)、雄烯二醇(androstenediol)、雄甾酮(androsterone)、双氢睾酮(dihydrotestosterone,DHT)、雄甾烷醇酮(androstanolone)及其衍生物。示例性黄体酮类固醇是炔诺酮(norethisterone)、乙酸炔诺酮(norethisterone acetate)、孕二烯酮(gestodene)、左炔诺孕酮(levonorgestrel)、烯丙雌醇(allylestrenol)、阿那孕酮(anagestone)、去氧孕烯(desogestrel)、地美炔酮(dimethisterone)、地屈孕酮(dydrogesterone)、炔孕酮(ethisterone)、炔诺醇(ethynodiol)、双醋炔诺醇(ethynodiol diacetate)、依托孕烯(etonogestrel)、孕二烯酮(gestodene)、炔雌醇(ethinylestradiol)、卤孕酮(haloprogesterone)、17-羟基-16-亚甲基-孕酮(17-hydroxy-16-methylene-progesterone)、17α-羟基孕酮(17alpha-hydroxyprogesterone)、利奈孕酮(lynestrenol)、甲羟孕酮(medroxyprogesterone)、美仑孕酮(melengestrol)、炔诺酮(norethindrone)、异炔诺酮(norethynodrel)、诺孕酮(norgesterone)、孕诺酮(gestonorone)、炔诺酮(norethisterone)、诺孕酯(norgestimate)、炔诺孕酮(norgestrel)、左炔诺孕酮(levonorgestrel)、诺孕烯酮(norgestrienone)、诺乙烯酮(norvinisterone)、喷他孕酮(pentagestrone)、MENT(7-甲基-19-睾酮);诺孕曲明(norelgestromin)和曲美孕酮屈螺酮(trimigestone drospirenone)、替勃龙(tibolone)、甲地孕酮(megestrol)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(equilin)、17β-雌二醇(17β-estradiol)、苯甲酸雌二醇(estradiol benzoate)、雌三醇(estriol)、炔雌醇(ethinyl estradiol)、美雌醇(mestranol)、莫克雌醇(moxestrol)、双甲雌三醇(mytatrienediol)、雌三醇环戊醚(quinestradiol)和炔雌醚(quinestrol)。在癌症治疗中使用的类固醇是,例如,阿比特龙(abiraterone)、醋酸环丙孕酮(cyproterone acetate)、度他雄胺(dutasteride)、恩杂鲁胺(enzalutamide)、非那雄胺(finasteride)和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(medrysone)、阿氯米松(alclometasone)、双丙酸阿氯米松(alclometasone dipropionate)、安西奈德(amcinonide)、倍氯米松(beclometasone)、二丙酸倍氯米松(beclomethasone dipropionate)、倍他米松(betamethasone)、苯甲酸倍他米松(betamethasone benzoate)、戊酸倍他米松(betamethasone valerate)、布地奈德(budesonide)、环索奈德(ciclesonide)、氯倍他索(clobetasol)、丁酸氯倍他索(clobetasol butyrate)、丙酸氯倍他索(clobetasol propionate)、氯倍他松(clobetasone)、氯可托龙(clocortolone)、loprednol、考的索(cortisol)、可的松

(cortisone)、可的伐唑(cortivazol)、地夫可特(deflazacort)、地奈德(desonide)、去羟米松(desoximetasone)、去氧皮质酮(desoxycortone)、脱氧米塞松(desoxymethasone)、地塞米松(dexamethasone)、二氟拉松(diflorasone)、双醋二氟拉松(diflorasone diacetate)、二氟可龙(diflucortolone)、戊酸二氟可龙(diflucortolone valerate)、二氟皮质酮(difluorocortolone)、二氟泼尼酯(difluprednate)、氟氯洛龙(fluclorolone)、氟氯奈德(fluclorolone acetonide)、氟氢缩松(fludroxycortide)、氟米松(flumetasone)、氟地塞米松(flumethasone)、特戊酸氟地塞米松(flumethasone pivalate)、氟尼缩松(flunisolide)、氟尼缩松(flunisolide)、氟轻松(fluocinolone)、氟轻松酮(fluocinolone acetonide)、醋酸氟轻松(fluocinonide)、氟可丁(fluocortin)、氟可丁丁基(fluocoritin butyl)、氟可龙(fluocortolone)、氟可的松(fluorocortisone)、氟米龙(fluorometholone)、氟培龙(fluperolone)、氟泼尼定(fluprednidene)、醋酸氟泼尼定(fluprednidene acetate)、氟泼尼龙(fluprednisolone)、氟替卡松(fluticasone)、丙酸氟替卡松(fluticasone propionate)、福莫可他(formocortal)、哈西奈德(halcinonide)、卤米松(halometasone)、氢化可的松(hydrocortisone)、醋酸氢化可的松(hydrocortisone acetate)、醋丙氢化可的松(hydrocortisone aceponate)、丁丙氢化可的松(hydrocortisone buteprate)、丁酸氢化可的松(hydrocortisone butyrate)、氯替泼诺(loteprednol)、甲泼尼松(meprednisone)、6a-甲泼尼龙(6a-methylprednisolone)、甲泼尼龙(methylprednisolone)、醋酸甲泼尼龙(methylprednisolone acetate)、醋丙甲泼尼龙(methylprednisolone aceponate)、莫米松(mometasone)、糠酸莫米松(mometasone furoate)、糠酸莫米松一水合物(mometasone furoate monohydrate)、帕拉米松(paramethasone)、泼尼卡酯(prednicarbate)、泼尼松龙(prednisolone)、泼尼松(prednisone)、泼尼立定(prednylidene)、利美索龙(rimexolone)、替可的松(tixocortol)、曲安西龙(triamcinolone)、曲安奈德(triamcinolone acetonide)和乌倍他索(ulobetasol)。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(anecortave acetate)、阿奈可他(anecortave)、11-表皮质醇(11-epicortisol)、17α-羟基孕酮(17α-hydroxyprogesterone)、四氢皮质酮(tetrahydrocortexolone)和四氢皮质醇(tetrahydrocortisol)。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-鼠胆酸、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(alphaxalone)、阿法多龙(alphadolone)、羟孕二酮(hydroxydione)、米那索龙(minaxolone)、四氢脱氧皮质酮(tetrahydrodeoxycorticosterone)、别孕烷醇酮(allopregnanolone)、孕烷醇酮(pregnanolone)、甘诺酮(ganoxolone)、3α-雄烷二醇(3α-androstanediol)、表孕甾烷醇酮(epipregnanolone)、异孕烷醇酮(isopregnanolone)和24(S)-羟基胆固醇。示例性的其它类固醇是氟孕酮(flugestone)、前二氮酮(prebediolone)、醋酸氯地孕酮(chlormadinone acetate)、美屈孕酮(medrogestone)和醋酸塞孕酮(segesterone acetate)。示例性的信息

素是雄甾二烯醇(androstadienol)、雄甾二烯酮(androstadienone)、雄烯醇(androstenol)、雄烯酮(androstenone)、雌烯醇(estratetraenol)、5-脱氢孕酮(5-dehydroprogesterone)、6-脱氢-逆孕酮(6-dehydro-retroprogesterone)、别孕烷醇酮(allopregnanolone)和己酸羟孕酮(hydroxyprogesterone caproate)。示例性的类固醇代谢物是四氢曲安西龙(tetrahydrotriamcinolone)、可替尼克酸(cortienic acid)、11-脱氢皮质酮(11-dehydrocorticosterone)、11β-羟基孕烯醇酮(11β-hydroxypregnenolone)、酮孕酮(ketoprogesterone)、17-羟基孕烯醇酮(17-hydroxypregnenolone)、17,21-二羟基孕烯醇酮(17,21-dihydroxypregnenolone)、18-羟基皮质酮(18-hydroxycorticosterone)、脱氧可的松(deoxycortisone)、21-羟基孕烯醇酮(21-hydroxypregnenolone)和孕酮。示例性的黄体酮是别孕酮-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-酮和孕烯醇酮。

[0239] 在本文提供的任一制品和方法的一些实施方案中,第二剂是选自如下的非类固醇抗炎药(NSAID):乙酰水杨酸(acetylsalicylic acid)、塞来昔布(celecoxib)、罗非昔布(rofecoxib)、伐地昔布(valdecoxib)、双氯芬酸(diclofenac)、二氟尼柳(diflunisal)、依托度酸(etodolac)、布洛芬(ibuprofen)、氟比洛芬(flurbiprofen)、吲哚美辛(indomethacin)、酮洛芬(ketoprofen)、酮咯酸(ketorolac)、萘丁美酮(nabumetone)、萘普生(naproxen)、奥沙普秦(oxaprozin)、吡罗昔康(piroxicam)、舒林酸(sulindac)、托美汀(tolmetin)、甲氯芬那酯(meclofenamate)、甲芬那酸(mefenamic acid)和美洛昔康(meloxicam)。

[0240] 在本文提供的任一制品和方法的一些实施方案中,第二剂是选自如下的免疫调节剂:环孢菌素、硫唑硫嘌呤、甲氨蝶呤、麦考酚酯、聚乙二醇非格司亭(Neulasta®)、来那度胺(CC-5013,Revlimid®)、沙利度胺(Thalomid®)、actimid(CC4047)、替西罗莫司、利达福莫司、依维莫司、雷帕霉素(Sirolimus®)、塞马莫德(simapimod)和埃姆西罗莫司(emsirolimus)。

[0241] 在本文提供的任一制品和方法的一些实施方案中,第二剂是选自如下的他汀类:阿托伐他汀(Lipitor®)、氟伐他汀(Lescol®、Lescol XL®)、洛伐他汀(Mevacor®、Altoprev®)、普伐他汀(Pravochol®)、瑞舒伐他汀(Crestor®)、辛伐他汀(Zoco®r)、匹伐他汀(Livalo®),及它们药物上可接受的盐。包含他汀类的制品可用于治疗高胆固醇或降低其风险。

[0242] 在本文提供的任一制品和方法的一些实施方案中,第二剂是选自如下的抗高血压药:噻嗪类利尿剂(例如氯噻嗪)、钙通道阻滞剂、ACE抑制剂、血管紧张素II受体拮抗剂和β

受体阻滞剂。抗高血压药可以是选自如下的钙通道阻滞剂:氨氯地平(amlodipine)、阿雷地平(aranidipine)、阿折地平(azelnidipine)、巴尼地平(barnidipine)、贝尼地平(benidipine)、西尼地平(cilnidipine)、氯维地平(clevidipine)、依福地平(efonidipine)、非洛地平(felodipine)、依拉地平(isradipine)、拉西地平(lacidipine)、乐卡地平(lercanidipine)、马尼地平(manidipine)、尼卡地平(nicardipine)、硝苯地平(nifedipine)、尼伐地平(nilvadipine)、尼莫地平(nimodipine)、尼索地平(nisoldipine)、尼群地平(nitrendipine)、尼群地平(nitrepin)、普拉地平(pranidipine)、芬地林(fendiline)、戈洛帕米(gallopamil)、维拉帕米(verapamil)及它们药学上可接受的盐。抗高血压药可以是选自如下的ACE抑制剂:贝那普利(benazepril)、佐芬普利(zofenopril)、培哚普利(perindopril)、群多普利(trandolapril)、卡托普利(captopril)、依那普利(enalapril)、赖诺普利(lisinopril)、雷米普利(ramipril)及它们药学上可接受的盐。抗高血压药可以是选自如下的血管紧张素II受体拮抗剂:坎地沙坦(candesartan)、厄贝沙坦(irbesartan)、氯沙坦(losartan)及它们药学上可接受的盐。抗高血压药可以是选自如下的β受体阻滞剂:普萘洛尔(propranolol)、布新洛尔(bucindolol)、卡替洛尔(carteolol)、卡维洛尔(carvedilol)、拉贝洛尔(labetalol)、纳多洛尔(nadolol)、氧烯洛尔(oxprenolol)、喷布洛尔(penbutolol)、吲哚洛尔(pindolol)、索他洛尔(sotalol)、噻吗洛尔(timolol)、醋丁洛尔(acebutolol)、阿替洛尔(atenolol)、倍他洛尔(betaxolol)、比索洛尔(bisoprolol)、塞利洛尔(celiprolol)、美托洛尔(metoprolol)、奈必洛尔(nebivolol)、艾司洛尔(esmolol)、布他沙明(butaxamine)及它们药学上可接受的盐。包括抗高血压药的制品可用于治疗高血压或降低其风险。

[0243] 在本文提供的任一制品和方法的一些实施方案中,第二剂是选自如下的血管扩张剂:前列腺素(例如,前列腺素D2或前列腺素E2)、组胺、L-精氨酸、烟酸、西地那非、伐地那非、他达拉非及它们药学上可接受的盐。包括血管扩张剂的制品可用于治疗高血压、心绞痛、充血性心力衰竭或勃起功能障碍或降低其风险。

[0244] 在本文提供的任一制品和方法的一些实施方案中,第二剂是选自如下的抗氧化剂:白藜芦醇、β-胡萝卜素、谷胱甘肽、维生素E、维生素C、丁羟甲苯、丁羟茴香醚、叔丁基氢醌、没食子酸丙酯、乙氧基喹啉及它们药学上可接受的盐。包含抗氧化剂的制品可用于治疗氧化应激或降低其风险。

[0245] 在本文提供的任一制品和方法的一些实施方案中,第二剂是选自如下的神经保护剂:NMDA受体兴奋剂(例如,司来吉林、尼古丁、咖啡因)和谷氨酸拮抗剂(例如,雌激素、人参皂苷、孕酮、辛伐他汀、美金刚)及它们药学上可接受的盐。包含神经保护剂的制品可用于治疗神经损伤或CNS疾病或降低其风险。

制品

[0246] 本发明的制品的形式可以是纤维、纤维网、纺织品、无纺布、膜、球团、圆柱体、微粒、纳米颗粒或其它成形制品。在一些实施方案中,本发明的药物组合物具有影响,例如增加表面积(例如,通过星形染料挤出)的非圆形形状。用于本发明的合适制品可以是规则形状或不规则形状的小颗粒,其可以是固体、多孔或中空的(例如,圆柱形管)。本发明的制品也可以是装置(例如植入式医疗装置)表面上的涂层。

[0247] 本发明的不同形式的制品(例如,纤维、纤维网、纺织品、无纺布、膜、球团、圆柱体、

微粒、纳米颗粒或其它成形制品)可具有如下优点:提供可控表面积、易于注射、药物释放完成后无需移除,并允许调节特定适应症所需的药物释放速率。当用作可注射药物递送装置时,药物释放速率和与细胞的相互作用强烈依赖于药物组合物形式的大小分布。

作为粘合剂的类固醇二聚体

[0248] 在一些实施方案中,通过使用式(A-I)的类固醇二聚体作为第二剂的粘结剂来形成本文提供的制品,其中第二剂在混合物中非均匀分布。这样的制品可由以下的混合物形成:(i)约5%至45%(w/w)(例如,7.5±2.5%、10±2.5%、12.5±2.5%、15±2.5%、20±5%、25±5%、30±5%、35±5%或40±5%(w/w))的式(A-I)化合物:

D1-L-D2 (A-I),

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是共价连接D1至D2的连接基;和(ii)55%至95%(w/w)(例如,60±5%、65±5%、70±5%、75±5%、80±5%、85±5%或90±5%(w/w))的第二剂,其中第二剂为治疗药物或多于1种治疗药物。制品可不含控释聚合物。在一个实施方案中,式(A-I)化合物与第二剂的(w/w)比率为1:2至1:20(例如,1:2至1:4、1:4至1:20或1:8至1:20)。在这种情况下,类固醇二聚体主要作为粘结剂以形成贮库(depot),但不一定改变或最低限度地改变第二剂的释放曲线。

处理方法

[0249] 在一些实施方案中,本文提供的制品或药物组合物使用例如如下方法形成:式(I)的药物二聚体的热处理或溶剂处理。热处理可以包括热成型、注射成型、挤出、3D打印、熔融静电纺丝、纤维纺丝、纤维挤出和/或吹塑。溶剂处理可包括涂覆、微印刷、乳液处理、点印刷、微图案化、拖放(drop and drag)、纤维纺丝、溶剂吹塑、电喷雾和静电纺丝。

电喷雾法

[0250] 在一些实施方案中,本文提供的药物组合物以例如10-30%w/v的浓度溶解在溶剂(例如丙酮)中,并电喷雾以形成微粒和/或纳米颗粒。溶液可装入注射器中,并可以以特定速率(例如0.5mL/h)注射在固定收集板上。在针和收集表面之间,可保持例如18kV的电位差。在一些实施方案中,使用10%w/v的浓度来获得纳米颗粒。在其它实施方案中,使用30%w/v的浓度来获得微粒。

纤维纺丝法

[0251] 在一些实施方案中,本文提供的药物组合物(例如,具有对齐和未对齐形态的纤维网)通过静电纺丝制备。本文提供的药物组合物溶解在溶剂(例如THF或1:1比率的DCM/THF)中。可将溶液以特定速率(例如0.5mL/h)从注射器注射到以特定转速(例如1150rpm)旋转的圆柱形心轴上,以获得对齐的纤维,或注射到固定收集器表面上,以获得未对齐的纤维。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位差(例如18kV或17kV)。

[0252] 在其它实施方案中,由高温下的熔体、玻璃态中间体或通过将本文提供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、干纺和凝胶纺描述了溶液加工。

[0253] 可以将黏性的熔体、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也可以用于生产本文提供的纤维。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)以使黏性流体代替熔体挤出/纺丝。或者，可以将镊子浸入熔融材料或浓缩溶液中，然后缓慢缩回，以拉动纤维。拉动速率和拉动距离可以不同，以产生不同粗细的纤维和柱状结构。

乳液法

[0254] 在一些实施方案中，可使用乳液方法形成由药物组合物制成的微粒或纳米颗粒。药物组合物可以溶解在有机溶剂(如DCM、THF等)中，并且表面活性剂(如SDS、PVA等)可以以低百分比(如1％)添加到该溶液/混合物。所得到的混合物可在室温下搅拌适当的时间以形成乳液。可随后将乳液加入到Milli-Q水中，搅拌适当时间(例如1小时)以去除残留溶剂。所得的微或纳米颗粒可通过离心收集并干燥以获得所需的形状。

挤出法

[0255] 在一些实施方案中，由药物组合物制成的可注射圆柱体可通过热挤出形成。可将药物组合物装入热熔挤出机中，加热至高于熔点的温度(对于晶体组合物)或玻璃化转变温度(对于预熔融或非晶组合物)，并使用轻微的压缩力挤出以将材料推过喷嘴，并使用轻微的拉伸力将材料拉出挤出机。可将挤出物切割至所需长度，用于对感兴趣的适应症进行适当的药物配量。

珠粒尺寸化和研磨

[0256] 在一些实施方案中，研磨工艺可用于减小本文提供的制品的大小，以形成微米(微珠)至纳米大小范围(纳米珠)的尺寸化颗粒，例如珠粒。可使用磨机或其它合适的设备进行研磨工艺。干磨和湿磨工艺，例如喷射磨、冷冻磨、球磨、介质磨、超声波和均匀化是已知的，并且可用于本文所述的方法。通常，在湿磨工艺中，在使用或不使用赋形剂的条件下搅拌用作核的材料的悬浮液，以减小颗粒大小。干磨是将用作制品核的材料与含或不含赋形剂的研磨介质混合以减小颗粒大小的工艺。在冷冻磨工艺中，在冷却温度下，将用作核的材料的悬浮液与含或不含赋形剂的研磨介质混合。在一些实施方案中，需要在高于Tg对经研磨的微粒进行后续加热以获得球形，或者可以使用经研磨的具有非球形形状的颗粒。

使用中间玻璃态制品的低温处理

[0257] 在某些实施方案中，前药二聚体或第二剂具有有限的热稳定性窗口(例如，几秒至几分钟的短时间框架)，由此二聚体或第二剂的纯度在高温下受到的影响最小化。在一些实施方案中，有益的是制备二聚体或第二剂或两者的中间玻璃态形式(例如，膜、球团、微粒或其它成形制品)。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，刚好在高于玻璃化转变温度(Tg)且在低于熔融温度(Tm)进行加工)。这可为将玻璃态材料热加工成最终成形制品提供更长的时间框架，同时减少加工条件对制品中前药二聚体和/或第二剂的纯度的影响。

分层和非分层制品

[0258] 本发明的制品可以是类固醇二聚体和第二剂的均匀混合物(例如，用于第二剂的持续释放)。在其它实施方案中，制品包括主要含有类固醇药物二聚体的第一部分和主要含有第二剂的第二部分。例如，由类固醇二聚体形成的核可被第二剂涂覆以产生经配制用于立即释放第二剂的制品。或者，由第二剂形成的核可被类固醇二聚体涂覆以产生经配制用于延迟释放第二剂的制品。

[0259] 分层可逐层进行，例如，先沉积一层然后将下一层沉积在顶部，并根据需要重复多次，以获得所需的制品。例如，可以通过不同的涂覆方法(例如滴涂、喷涂、浸涂等)、静电纺丝、电喷雾或通过溶剂或热处理的其它方法来完成。这也可以在一个过程中完成，例如，通过将核层与围绕核层的附加层共挤出来完成。

[0260] 实施例中提供了示例性的处理细节。

药物递送

[0261] 在一些实施方案中，本文提供的制品和药物组合物以受控方式(例如，通过表面侵蚀)提供药物(例如，D1、D2和/或第二剂)从制品释放的最佳递送。在一些实施方案中，第二剂释放的表面侵蚀机制可允许成形制品保持其物理形式，同时随着表面侵蚀而大小逐渐减小(例如，像肥皂条)。可控制药物在所需的时间内递送。更缓慢且更稳定的递送速率(例如在37℃温度下在100％牛血清中，在5天内释放小于10％的D1或D2(占以前药形式存在于制品或药物组合物中的药物、D1、D2、至少一种治疗剂或它们的组合的总量的百分比))进而可能会导致施用药物组合物或制品的频率降低并提高药物或药物组合的安全性谱。或者，制品可以设计为立即释放或延迟释放，以用于药物长期释放(即使是低剂量)可能导致不希望的副作用(例如，长期使用类固醇会在眼睛内形成白内障)或不希望的后果(例如抗生素耐药性)的情况。

[0262] 在一些实施方案中，第二剂的释放速率取决于许多因素，包括例如药物二聚体(例如类固醇二聚体)的药物组合物。从药物二聚体(例如类固醇二聚体)的制品的药物释放速率可以通过由水解或酶降解造成的药物连接基键的断裂来调节。在一些实施方案中，连接基可影响药物释放速率。这进而可调节由类固醇二聚体捕获的第二剂的释放。在一些实施方案中，通过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。另一个可能影响药物从例如微珠释放的速率的因素是微珠大小。在一些实施方案中，基于药物二聚体的溶解度来调节药物释放(例如，通过选择适当的药物和/或连接基)，溶解度将影响制品的表面侵蚀(例如，溶解/降解)速率。在其它实施方案中，药物释放受制剂表面积变化的影响，例如，通过改变微珠的直径。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

[0263] 在一些实施方案中，本发明的制品用作具有最小添加剂需求的药物递送装置(或，例如，药物贮库)。这可以实现局部的、持续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成形制品的作用。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)、粘结剂(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、二乙二醇、三乙二醇、四乙二醇、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。粘结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。

[0264] 涉及对对象进行治疗的方法可包括:预防在对象中发生疾病、病症或状况,所述对象可能易患所述疾病、病症和/或状况但尚未被诊断为患有所述疾病、病症和/或状况;抑制疾病、病症或状况,例如阻碍其进展;和缓解疾病、病症或状况,例如引起疾病、病症和/或状况消退。治疗疾病或状况包括改善特定疾病或状况的至少一个症状,即使基本病理生理学没有受到影响(例如,通过施用药剂治疗对象的疼痛,即使药剂没有治疗疼痛的病因)。

[0265] 含有本文所述的药物二聚体的药物组合物可通过本领域已知的任何途径施用至对象。这些途径包括但不限于口服、舌下、鼻内、皮内、皮下、肌肉内、直肠、阴道、静脉内、动脉内、脑池内、腹膜内、玻璃体内、眼周、局部(例如通过粉末、乳霜、软膏或滴剂)、口腔和吸入施用。理想情况下,本发明的制品作为注射(静脉注射、肌肉注射或皮下注射)进行肠胃外施用或作为注射(眼内注射或注入关节空间)局部施用。制剂在无菌条件下与药学上可接受的载体和可能需要的任何防腐剂或缓冲液混合。

[0266] 在一些实施方案中,向对象施用本文提供的制品,以递送治疗有效量的第二剂作为预防性或治疗性治疗的一部分。一般而言,第二剂的有效量指单独或与水解的类固醇二聚体组合产生预期生物反应所需的量。在一些实施方案中,(例如,在制品中)药剂的浓度提供具有特定物理和/或生物性质的制品,例如,制品任何组分的某种吸收曲线、失活曲线、排泄率、递送率、生物终点、递送剂或目标组织。需要注意的是,剂量值也可能随待缓解状况的严重程度而变化。应进一步理解的是,对于任何特定对象,应根据个人需要和施用或监督施用组合物的人员的专业判断,随时间调整特定剂量方案。在一些实施方案中,使用本领域技术人员已知的技术来确定给药方式。

[0267] 在一些实施方案中,待施用至对象的任何药剂的浓度和/或量由本领域的普通技术人员确定。已知的方法也可用于测定局部组织浓度、从药物二聚体的扩散率以及施用治疗制剂前后的局部血流量。

制剂的灭菌

[0268] 在某些方面,制品在施用至对象之前或时是无菌的。在一些实施方案中,无菌制剂基本上不含致病微生物,例如细菌、微生物、真菌、病毒、孢子、酵母、霉菌和其它通常与感染有关的微生物。在一些实施方案中,本文提供的制品经受无菌过程和/或其它灭菌过程。无菌过程可涉及通过加热、γ射线照射、环氧乙烷或过滤等过程对制剂、最终制剂和/或药品容器密封物的组分进行消毒,然后在无菌环境中组合。在一些情况下,优选采用无菌过程。在其它实施方案中,优选终端灭菌。

治疗方法

[0269] 在某些情况下,本文提供的制品和药物组合物植入个体中(例如,用于眼科、肿瘤学、喉科、内分泌和代谢疾病学、风湿病学、泌尿学、神经学、心脏病学、牙科医学、皮肤病学、耳科、术后医学、整形外科、疼痛管理和/或妇科等领域的植入物)。

[0270] 在一些实施方案中，本文提供的化合物针对特定性质选择，例如，用于治疗炎症疾病或状况的皮质类固醇二聚体；用于治疗感染的抗生素类固醇二聚体；用于治疗增殖性病症的抗癌类固醇二聚体；或用于控制第二剂的释放，且在前药类固醇二聚体水解后不产生任何显著的局部效应的温和类固醇。

眼科用途

[0271] 在某些实施方案中，本发明的制品可用于预防、治疗或管理眼睛后部(例如视网膜、黄斑、脉络膜、巩膜和/或葡萄膜)的疾病或状况。

[0272] 在一些实施方案中，本文提供了一种用于眼科的可注射药物递送装置(例如，包含本文提供的制品)(例如，玻璃体内注射，在微创青光眼手术(MIGS)装置上的涂层，或在水泡中的植入物)。在某些实施方案中，(例如，在玻璃体内注射期间)将本文提供的组合物(例如，制品、涂层、药物组合物)放置(例如，直接放置)到眼睛后部的空间(例如，称为玻璃体腔，其中填充有被称为玻璃体液凝胶的果冻状液体)中。玻璃体内注射可用于治疗视网膜疾病，如糖尿病视网膜病变、黄斑变性、黄斑水肿、葡萄膜炎和视网膜静脉阻塞。

[0273] 在某些实施方案中，本文提供的制品可用于治疗、预防或管理眼部状况，例如影响或涉及眼睛或眼睛的一个或多个部分或区域的疾病、疾症或状况。在一些实施方案中，本文提供的制品用于治疗、预防或管理对象眼睛前部的眼部状况。眼睛前部状况的非限制性实例包括但不限于疾病、疾痛或状况，例如手术后炎症、葡萄膜炎、感染、无晶状体、假晶状体、散光、眼睑痉挛、白内障、结膜疾病、结膜炎、角膜疾病、角膜溃疡、干眼症、眼睑疾病、泪器疾病、泪管阻塞、近视、老花眼、瞳孔失调、角膜新生血管、屈光不正和斜视。在一些实施方案中，本文提供的制品用于治疗、预防或管理对象眼睛后部的眼部状况。眼睛后部病症的非限制性实例包括但不限于疾病、病痛或状况，例如眼内黑色素瘤；急性黄斑神经视网膜病变；白塞氏病；脉络膜新生血管；葡萄膜炎；糖尿病性葡萄膜炎；组织胞浆菌病；感染，例如真菌或病毒引起的感染；黄斑变性，例如急性黄斑变性、非渗出性年龄相关性黄斑变性和渗出性年龄相关性黄斑变性；水肿，例如黄斑水肿(例如黄斑囊样水肿(CME)和糖尿病性黄斑水肿(DME))；多病灶性脉络膜炎；影响后部眼睛部位或位置的眼部创伤；眼部肿瘤；视网膜病症，例如中央视网膜静脉阻塞、糖尿病视网膜病变(包括增生性糖尿病视网膜病变)、增生性玻璃体视网膜病变(PVR)、视网膜动脉阻塞性疾病、视网膜脱离、葡萄膜炎性视网膜疾病；交感性眼炎；Vogt Koyanagi-Harada(VKH)综合征；葡萄膜扩散；由眼部激光治疗引起或影响的后部眼部状况；由光动力疗法、光凝固术、放射性视网膜病变、视网膜前膜疾病、视网膜分支静脉阻塞、前部缺血性视神经病变、非视网膜病变糖尿病性视网膜功能障碍、视网膜色素变性、视网膜母细胞瘤和青光眼引起或影响的后部眼部疾病。在一些实施方案中，本文提供了一种用于治疗、预防或管理对象的干眼症的制品。在一些实施方案中，本文提供的制品用于治疗、预防或管理对象眼睛中的炎症(例如，其中药物二聚体由一种或多种皮质类固醇形成)。在一些实施方案中，炎症与多种眼部病症相关。在一些实施方案中，包括白内障手术在内的眼科手术程序在个体中产生炎症反应。在一些实施方案中，递送到眼睛中的药剂或制品(例如，使用本文提供的制品和/或方法)可以是皮质类固醇。在某些实施方案中，药剂包括氢化可的松(hydrocortisone)、可的松(cortisone)、替可的松(tixocortol)、泼尼松龙(prednisolone)、甲基泼尼松龙(methylprednisolone)、强的松(prednisone)、曲安奈德(triamcinolone acetonide)、莫米松(mometasone)、安西奈德(amcinonide)、布地奈德

(budesonide)、地奈德(desonide)、醋酸氟轻松(fluocinonide)、氟轻松(fluocinolone)、哈西奈德(halcinonide)、倍他米松(betamethasone)、地塞米松(dexamethasone)、氟可龙(fluocortolone)、氢化可的松(hydrocortisone)、阿可罗米松(aclometasone)、泼尼卡酯(prednicarbate)、氯倍他松(clobetasone)、氯倍他索(clobetasol)、氟泼尼定(fluprednidene)、糖皮质激素(glucocorticoid)、盐皮质激素(mineralocorticoid)、醛固酮(aldosterone)、脱氧皮质酮(deoxycorticosterone)、氟氢可的松(fludrocortisone)、卤倍他索(halobetasol)、二氟拉松(diflorasone)、去羟米松(desoximetasone)、氟替卡松(fluticasone)、氟氢缩松(flurandrenolide)、阿氯米松(alclometasone)、二氟可龙(diflucortolone)、氟尼缩松(flunisolide)和倍氯米松(beclomethasone)。在一些实施方案中,本文提供的制品用作辅助治疗,以例如减少炎症和纤维化(例如,与本文所述的装置(例如,微创青光眼手术(MIGS)装置)相关)。在一些实施方案中,本文提供的制品用于治疗、预防或管理对象中的年龄相关性黄斑变性(AMD)。第二剂可以是前列腺素(例如,用于治疗、管理和/或降低眼内压(例如,眼压风险))。

[0274] 在一些实施方案中,第二剂是青光眼治疗剂(例如,具有治疗或减轻青光眼症状的活性的治疗剂)。在一些实施方案中,第二剂(例如,至少一种治疗剂)选自前列腺素(例如,拉坦前列素、比马前列素、曲伏前列素、他氟前列素、sepetaprost、异丙基奥米帕格(omidenepag isopropyl)和拉坦前列素硝酸酯(latanoprostene bunod))、β受体阻滞剂(例如,噻吗洛尔(例如,马来酸盐、半水合物)和倍他洛尔)、rho激酶抑制剂(例如法舒地尔和奈妥舒迪(netarsudil))、α肾上腺素能受体激动剂(例如溴莫尼定和阿可乐定)、碳酸酐酶抑制剂(多佐胺和布林佐胺)、肾上腺素能受体激动剂(例如肾上腺素)和胆碱能剂(例如毛果芸香碱)。在一些实施方案中,治疗剂是抗炎剂和/或眼压(IOP)降低剂。

骨关节炎治疗

[0275] 在一些实施方案中,本文提供了用于治疗骨关节炎(OA)的制品。作为非限制性示例,对于膝关节OA,当其它保守治疗方式无效时,关节内(IA)注射(例如类固醇)可能是优选的(例如,作为最后一种非手术方式)。类固醇可用于减轻骨关节炎关节中肌腱和韧带的炎症。IA类固醇注射可短期减轻OA疼痛,并可被视为缓解OA患者的中重度疼痛的核心治疗的辅助手段。用于治疗OA的示例性类固醇为倍他米松、甲基泼尼松龙、地塞米松和去炎松。在一些实施方案中,本文提供用于治疗OA的制品(例如,本文提供并注射到膝关节中的制品)。在一些实施方案中,本文提供的微球(例如,包含类固醇二聚体和至少一种治疗剂)用于治疗OA(例如,在注射到膝关节时)。第二剂可以是用于治疗关节疼痛或降低其风险的止痛剂或阿片类药物。

外科手术或术后护理

[0276] 在一些实施方案中,提供了一种用于治疗对个体进行的程序的状况、副作用或并发症的制品,方法包括将本文提供的制品植入个体中。

[0277] 在一些实施方案中,提供了一种用于预防对个体进行的程序的状况、副作用或并发症的制品,方法包括将本文提供的制品植入个体中。

[0278] 在一些实施方案中,在对个体进行程序后,将制品施用于有需要的个体。在一些实施方案中,在对个体进行程序之前,将制品施用于有需要的个体。在一些实施方案中,在对个体执行的程序期间,将该制品施用于有需要的个体。

[0279] 在一些实施方案中，所述程序是辐射。在一些实施方案中，所述程序为辐射治疗。在一些实施方案中，第二剂是抗增殖剂。在一些实施方案中，抗增殖剂降低癌症风险(例如，通过抑制手术后的过度细胞增殖)。

[0280] 在一些实施方案中，所述程序是紧急程序。在一些实施方案中，所述程序是计划的程序。在一些实施方案中，所述程序是标准程序。

外科手术程序

[0281] 在一些实施方案中，本发明的制品与外科手术程序结合使用。例如，可以将制品植入手术部位，以降低感染、炎症或通过外科手术程序治疗的疾病(如癌症)复发的风险。第二剂可以是用于治疗感染或降低其风险的抗微生物剂。

[0282] 在一些实施方案中，外科手术程序是紧急外科手术程序。在一些实施方案中，外科手术程序是标准外科手术程序。

实施例

[0283] 提出以下实施例是为了向本领域的普通技术人员提供如何使用、制备和评估本文所述的组合物和方法的描述，这些实施例旨在纯粹作为本发明的示例，而不是旨在限制发明人视为其发明的范围。

实施例1：化合物1(地塞米松-三乙二醇-地塞米松；Dex-TEG-Dex)可被合成并形成为提供地塞米松持续释放的玻璃态的球团和膜。

[0284] 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)和三乙二醇双(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1A)。

[0285] 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。^1H NMR(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。

[0286] 化合物1通过热成型形成玻璃态的球团(图1B)，或通过溶剂浇铸从溶液状态形成玻璃态的膜(图1C)。简单地说，结晶粉末在185℃下熔化，并由1mm x 1mm圆柱形模具形成球团。或者，结晶粉末也溶解在丙酮中，被溶剂浇铸在Dacron上，然后蒸发溶剂以形成膜。

[0287] 将化合物1的热成型球团(约1mm x 1mm)放入20mL玻璃瓶中，并添加2mL释放缓冲液——磷酸盐缓冲盐水(PBS)。样品在37℃下、在转速为115rpm的振动器上温育。在1天、3天、7天之后，以及随后以交替的3天和4天间隔(例如，1天、3天、7天、10天、14天等)，通过高

效液相色谱(HPLC)分析释放缓冲液,以量化药物产品。计算累积药物释放,并将其绘制为释放的每个球团中药物总量的百分比随时间的变化(图2)。图2显示了化合物1的制品至少100天的零阶(例如,接近零阶)释放。

实施例2:由化合物1(Dex-TEG-Dex)和紫杉醇组成的持续释放制剂可通过不同的加工技术形成多种物理形式。

[0288] 将化合物1和紫杉醇按10:1或2:1(质量:质量)的比率称重,放入陶瓷研钵中并研磨,直到外观上均匀。组合的结晶粉末在185℃熔化并由1mm×1mm圆柱形模具形成球团,以生产总质量为约1mg的球团(图3A和图3B分别为两个比率)。所形成的热成型球团导致化合物1处于玻璃态,而紫杉醇处于结晶态。

[0289] 使用溶剂浇铸(滴涂)技术在Dacron取样片上制备相同比率的膜。将化合物1溶解在丙酮中至100mg/mL的浓度,随后使用该溶液以10mg/mL和50mg/mL的浓度溶解紫杉醇,以获得与在球团形成期间使用的相同10:1和2:1比率。在1cm×1cm的Dacron取样片中间沉积液滴(10μL),并在通风橱内在气流下干燥过夜,以获得类似于球团负载量的约1mg材料的膜。所得膜的光学成像与具有较高量的紫杉醇的明显提高量的结晶度相符合,相对于透明(玻璃态)的化合物1膜而言(图3C和图3D分别为10:1和2:1的比率)。

[0290] 将含有不同比率化合物1和紫杉醇的涂覆的Dacron膜和热成型球团单独放入20mL玻璃瓶中,并添加4mL磷酸盐缓冲盐水(PBS)。样品在37℃下、在115rpm转速的振动器上温育。在1天、4天、7天、11天、14天以及随后以7天间隔,移取缓冲液以量化膜和球团的药物释放,并用4ml新鲜缓冲液替换该缓冲液。通过高效液相色谱(HPLC)对样品进行分析,以量化药物产品。计算累积药物释放,并将其绘制为释放的每个球团中药物总量的百分比随时间的变化。图4A显示了从膜和球团释放的紫杉醇,图4B显示了从膜和球团释放的地塞米松。

[0291] 如图4A和图4B所示,在100天内紫杉醇(实心方形和实心菱形)的释放速率在膜和球团之间不相同,而在100天内地塞米松(空心圆形和空心三角形)的释放速率在两种形式之间更相似。虽然作为总量百分比的紫杉醇释放速率对于同一形式中不同比率的药物(如10:1和2:1膜)是相似的,对于较高的紫杉醇与化合物1的比率,在每个时间点释放的总药物(例如,递送的剂量)相应较高。这使得紫杉醇的剂量可以通过使用紫杉醇与化合物1的比率进行调节,而持续时间可以通过形式和其它物理性质(如表面积)进行调节。

实施例3:化合物1(Dex-TEG-Dex)和不同第二剂的组合可通过产生持续释放制剂的不同加工技术以多种物理形式形成。

[0292] 使用类似于实施例2中所述的那些条件,显示了多种活性药物成分能够与化合物1配制,以提供多种物理形式,所述多种物理形式在37℃下在缓冲液PBS中进行体外试验时产生持续释放制剂。表1和表2总结了用化合物1和不同第二剂形成的持续释放制剂以及各自的药物释放曲线。

表1:含有化合物1的持续释放制剂的总结

第二剂（API）	10:1 球团	2:1 球团	10:1 膜	2:1 膜	药物释放	
					第二剂	地塞米松
利多卡因	图 5A	图 5B	图 5C	图 5D	图 6A	图 6B
盐酸环丙沙星	图 7A	图 7B	图 7C	N/A	图 8A	图 8B
苹果酸舒尼替尼	图 9A	图 9B	N/A	N/A	图 10A	图 10B
曲伏前列素	N/A	N/A	图 11A	图 11B	图 12A	图 12B
二醋酸洗必泰	N/A	N/A	N/A	图 13	图 14	图 14

表2:具有化合物1和螺内酯的持续释放制剂的总结

第二剂（API）	9:1 球团	4:1 球团	2:1 球团	1:1 球团	药物释放	
					第二剂	地塞米松
螺内酯	图 18A	图 18B	图 18C	图 18D	图 19A	图 19B

[0293] 在形成溶剂铸膜时,必须保持各组分的溶解性,直至膜沉积在表面上,否则可能会影响类固醇二聚体基质中第二剂的混合,从而影响形成持续释放制剂的能力。观察到化合物1和盐酸环丙沙星以10:1的比率形成溶剂铸膜,并形成立即释放制剂而不是预期的持续释放制剂(图8A)。相比之下,相同制剂(药物组合和比率)的热成型球团在二聚体基质中具有更好的第二剂分布,并形成更可控的持续释放制剂。

[0294] 化合物1和二醋酸洗必泰的溶剂铸膜显示出与化合物1和盐酸环丙沙星(10:1)膜相似的释放趋势,在最初几天内突发释放约48%,在之后20天内持续释放,释放速率与地塞米松相似(图14)。突发释放可能是由于化合物1和二醋酸洗必泰在成膜过程中使用的有机溶剂中的溶解度不同,导致约一半的二醋酸洗必泰在表面,其余的分布在二聚体基质中。

[0295] 化合物1和苹果酸舒尼替尼的球团形成持续释放制剂,并显示独立于药物比率的在一年内具有类似的药物释放速率(图10A)。这类似于在实施例2中以化合物1和紫杉醇所观察到的,其中速率相同,但由于游离第二剂的总量不同,每日释放的剂量不同。这提供了一种通过选择药物比率来控制每日剂量,同时使用其他参数(如形状因子或表面积)来控制持续时间的方法。

[0296] 一些药物与化合物1组合形成持续释放制剂,其药物释放速率与药物比率相对应。化合物1和利多卡因(图6A)、曲伏前列素(图12A)和螺内酯(图19A)均显示出这种行为,从而提供了通过选择药物比率来控制释放速率的机制。有趣的是,对于利多卡因(图6B)和曲伏前列素(图12B),这些制剂中释放的地塞米松在很大程度上与药物比率(以及形式,如果测试的话)无关,但螺内酯(图19B)显示了与地塞米松释放和药物比率的关系。例如,螺内酯是类固醇家族的成员(盐皮质激素受体拮抗剂),并且与类固醇二聚体的结构相似性可能会影响二聚体的溶解度,导致随着螺内酯的增加,地塞米松释放速率增加。

实施例4:化合物1(Dex-TEG-Dex)和不同第二剂的组合可直接从结晶状态或使用中间步骤从溶液状态热处理成细纤维。

[0297] 使用热处理技术,由化合物1和不同第二剂制备细纤维。如实施例2所述,通过称量和混合起始粉末来制备化合物1和第二剂的混合物。将粉末在平板上加热至185℃以熔化化合物1,并使用细尖镊子以不同速率牵拉所形成的黏性混合物以产生不同直径的纤维。表3总结了用于牵拉纤维的制剂和比率。对于其中第二剂不是固体例如是曲伏前列素的选定组合,使用中间步骤混合两种组分,类似于实施例2中的溶剂铸膜程序。然后将化合物1和第二剂(例如曲伏前列素)的滴铸薄膜加热至高于化合物1的玻璃化转变温度(例如150℃)的温度,并从黏性混合物牵拉纤维。

表3:形成纤维的热处理制剂的总结

第二剂(API)	第二剂与化合物1的比率	代表性图
利多卡因	1:10	图15A
盐酸环丙沙星	1:10	图15B
苹果酸舒尼替尼	1:10	图15C
	1:2	图15D
曲伏前列素	1:10	图15E

实施例5:可从溶剂铸膜形成由化合物2(氢化可的松-三乙二醇-氢化可的松;HC-TEG-HC)和非类固醇抗炎药(NSAID)布洛芬和萘普生组成的持续释放制剂

[0298] 使用与实施例1中化合物1所述相似的程序合成化合物2(HC-TEG-HC;图16A)。将化合物2和NSAID(布洛芬或萘普生)以化合物2:NSAID为10:1w/w的比率混合在一起,溶解在二氯甲烷(DCM)中,浇铸在玻璃瓶底部,并蒸发溶剂,以得到总共2mg化合物2和0.2mg NSAID。将释放缓冲液PBS(8mL)添加到玻璃瓶中,并在37℃温育后1周的不同时间点通过HPLC监测药物释放,在每个时间点更换缓冲液。所述膜首先突发释放NSAID,然后持续释放NSAID(例如布洛芬(图16B)和萘普生(图16C))。这种差异可能是布洛芬和萘普生溶解度不同的结果。观察到在两种制剂中氢化可的松从化合物2的持续释放,而未出现突发释放。

实施例6:含有化合物3(胆固醇-三乙二醇-胆固醇;CHS-TEG-CHS)和第二剂的制剂可以形成,但不释放药物

[0299] 使用与实施例1中化合物1所述相似的程序合成化合物3(CHS-TEG-CHS;图17A)。使用实施例2中概述的程序,使用四氢呋喃(THF)作为溶剂,采用化合物3与利多卡因以10:1(图17B)或2:1(图17C)的比率或与紫杉醇以10:1(图17D)或2:1(图17E)的比率浇铸成膜。与实施例2类似地进行了释放研究,但除利多卡因具有小的初始突发释放外,未观察到从任何制剂的释放。没有持续释放可归因于用作基质的化合物3的不溶性,因为由化合物1和相同的第二剂形成的类似膜(参见实施例2和3)导致了持续释放。

实施例7:含有由化合物1(Dex-TEG-Dex)形成的核和由化合物1和地塞米松的混合物形成的外层的分层圆柱体。

[0300] 通过从熔体或中间玻璃态的热挤出，仅由化合物1形成圆柱体核。将由65％(w/w)地塞米松和35％(w/w)化合物1在溶液中的混合物所形成的涂层施加于圆柱体核的表面，然后快速蒸发溶剂以形成外层。或者，对于结晶的起始化合物1，在高于化合物1的Tm的温度下，或对于中间玻璃态形式的化合物1，在高于化合物1的Tg的温度下，通过共挤出形成化合物1的圆柱体核及地塞米松和化合物1(65:35％w/w)的外层。

[0301] 所产生的分层圆柱体可以产生多阶段的地塞米松释放曲线，其中涂层在施用时提供地塞米松的立即释放，而圆柱体核提供地塞米松的延长释放。

[0302] 这样的制剂可例如在第一阶段(地塞米松的立即释放)期间用于治疗部位的急性或慢性的活性炎症，然后在地塞米松释放的第二阶段(地塞米松的持续释放)用于降低复发炎症的风险的维持治疗。

实施例8：可通过热处理形成由化合物4(泼尼松龙-三乙二醇-泼尼松龙；Pred-TEG-Pred)和非类固醇抗炎药(NSAID)双氯芬酸钠盐、双氯芬酸和氟比洛芬组成的持续释放制剂

[0303] 使用与实施例1中化合物1所述相似的程序合成化合物4(Pred-TEG-Pred；图20A)。在150℃的温度下使用类似于实施例2中所述的条件，将不同的NSAID与化合物4一起配制，以提供球团(图20B-20E)，所述球团在37℃的缓冲液PBS中进行体外试验时产生持续释放制剂(图21A和图21B)。表4总结了用化合物4和不同NSAID形成的持续释放制剂以及各自的药物释放曲线。

表4：持续释放制剂的总结

第二剂（API）	9:1 球团	2:1 球团	药物释放	
			第二剂	泼尼松龙
双氯芬酸钠盐	图 20B	N/A	图 21A	图 21B
双氯芬酸	图 20C	图 20D	图 21A	图 21B
氟比洛芬	图 20E	N/A	图 21A	图 21B

[0304] 含有NSAID和化合物4的持续释放制剂表现出与对于化合物1的不同制剂所观察到的释放特性相似的药物释放特性(图21A)。NSAID的释放速率与药物比率无关，正如9:1(空心圆圈)和2:1(实心圆圈)比率的化合物4和双氯芬酸的相似释放速率所观察到的(图21)，因此提供了通过物理性质控制剂量(通过药物比率)和持续时间的机制。当NSAID在球团中非均匀分布时(例如，在表面形成NSAID含量较高的层，如化合物4和双氯芬酸钠盐(实心三角形)所示)，观察到最初的突发释放，和随后的持续释放。双氯芬酸钠盐制剂在一旦突发释放完成后的持续释放行为的药物释放速率与其它NSAID的药物释放速率相似。这些制剂举例说明了如何控制药物释放特性，以获得所需的释放曲线。

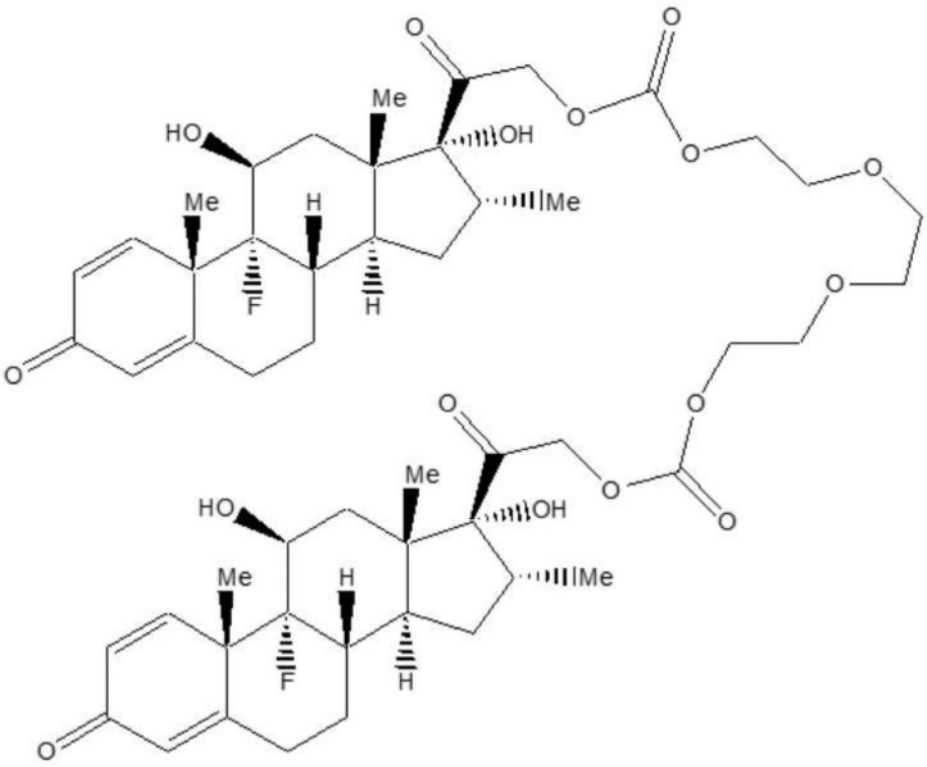


图1A

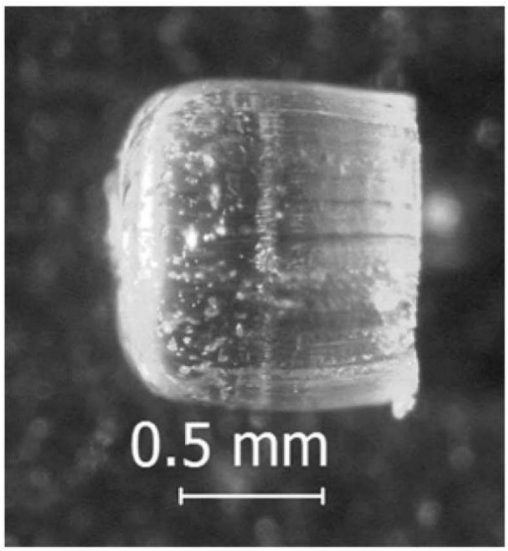


图1B

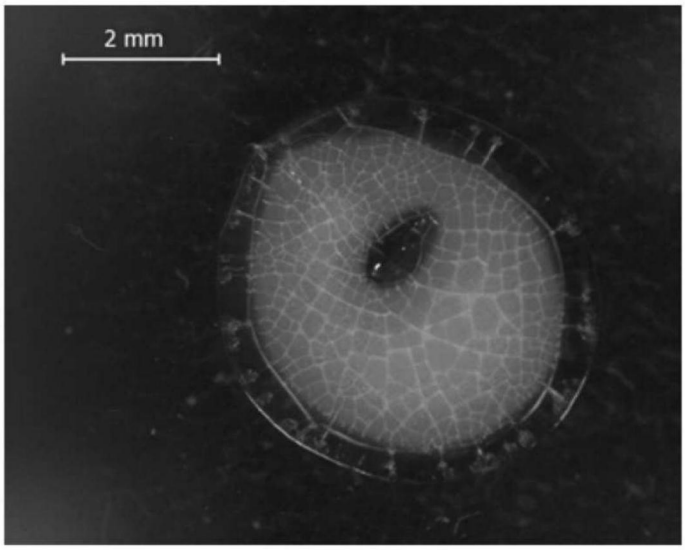


图1C

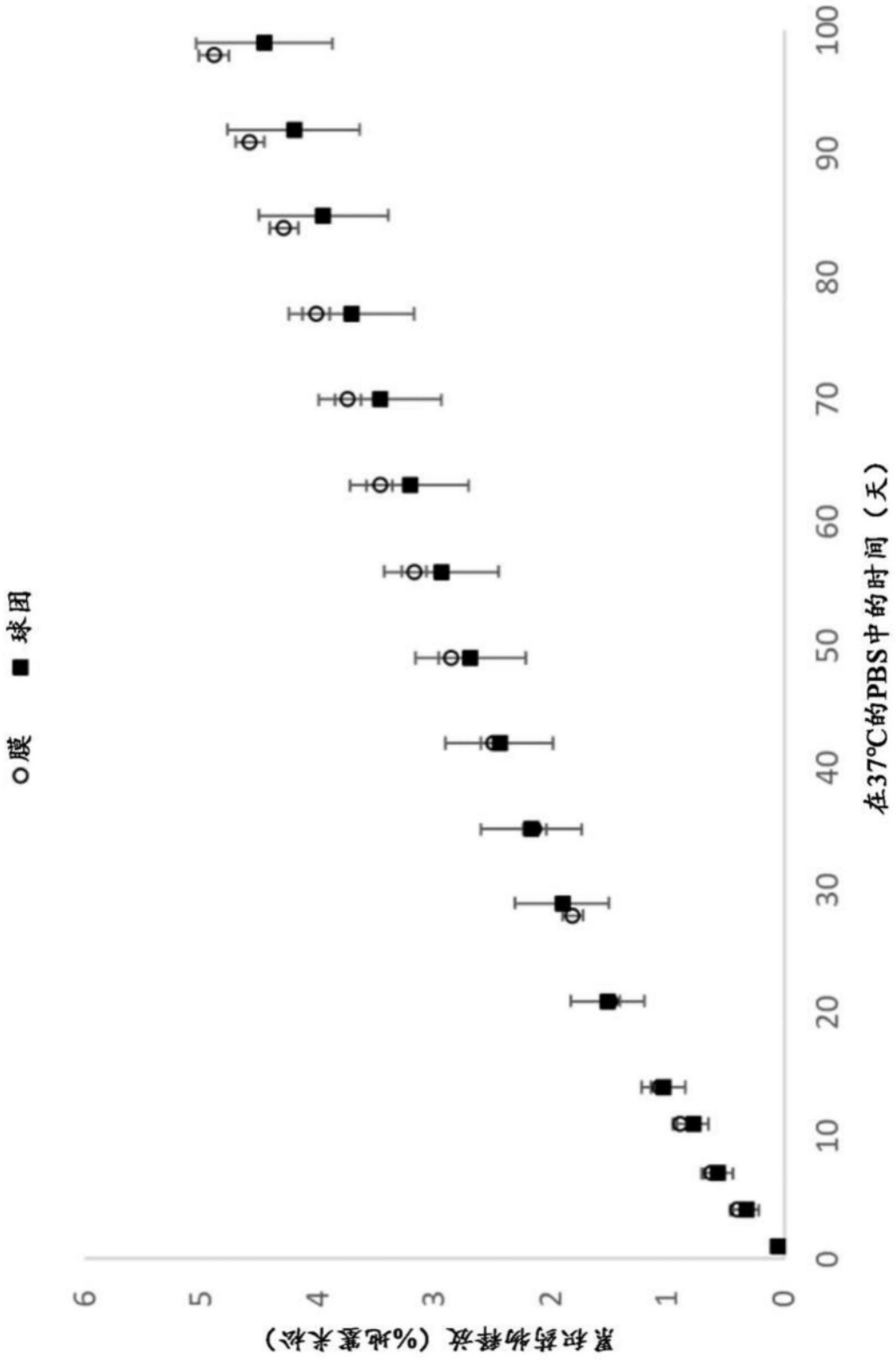
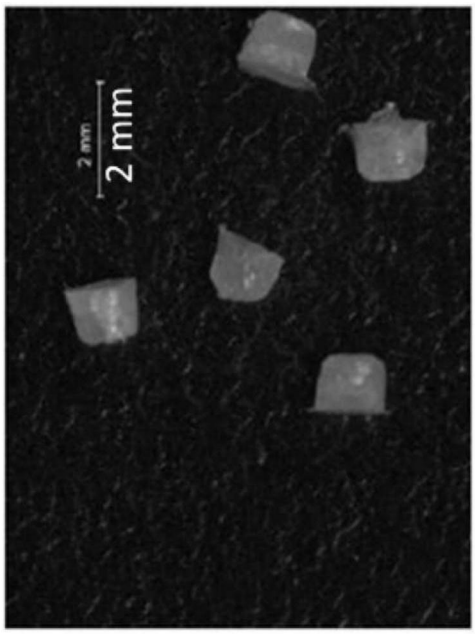
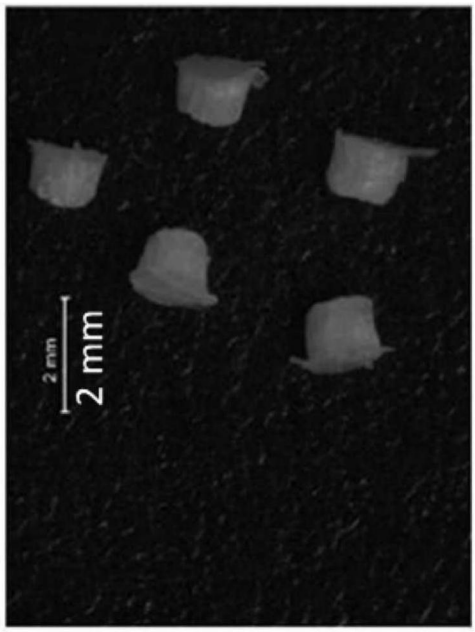

聚和药物释放（%地塞米松）
在37℃的PBS中的时间（天）
膜
球团
0
1
2
3
4
5
6
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100

图2



10:1

图3A



2:1

图3B

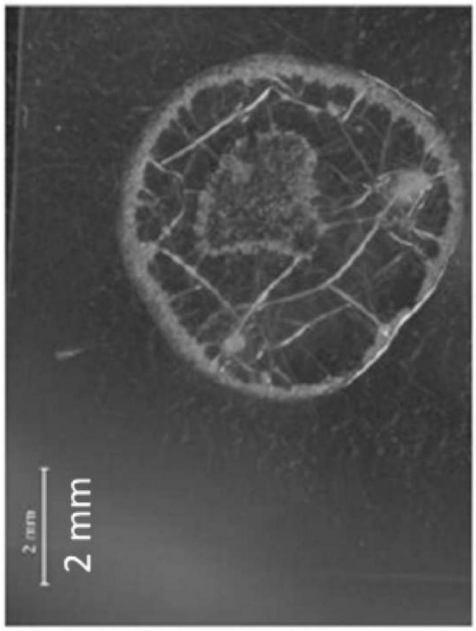


图3C

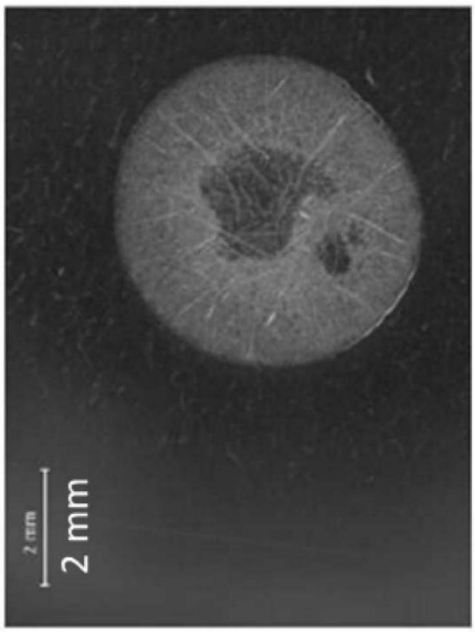


图3D

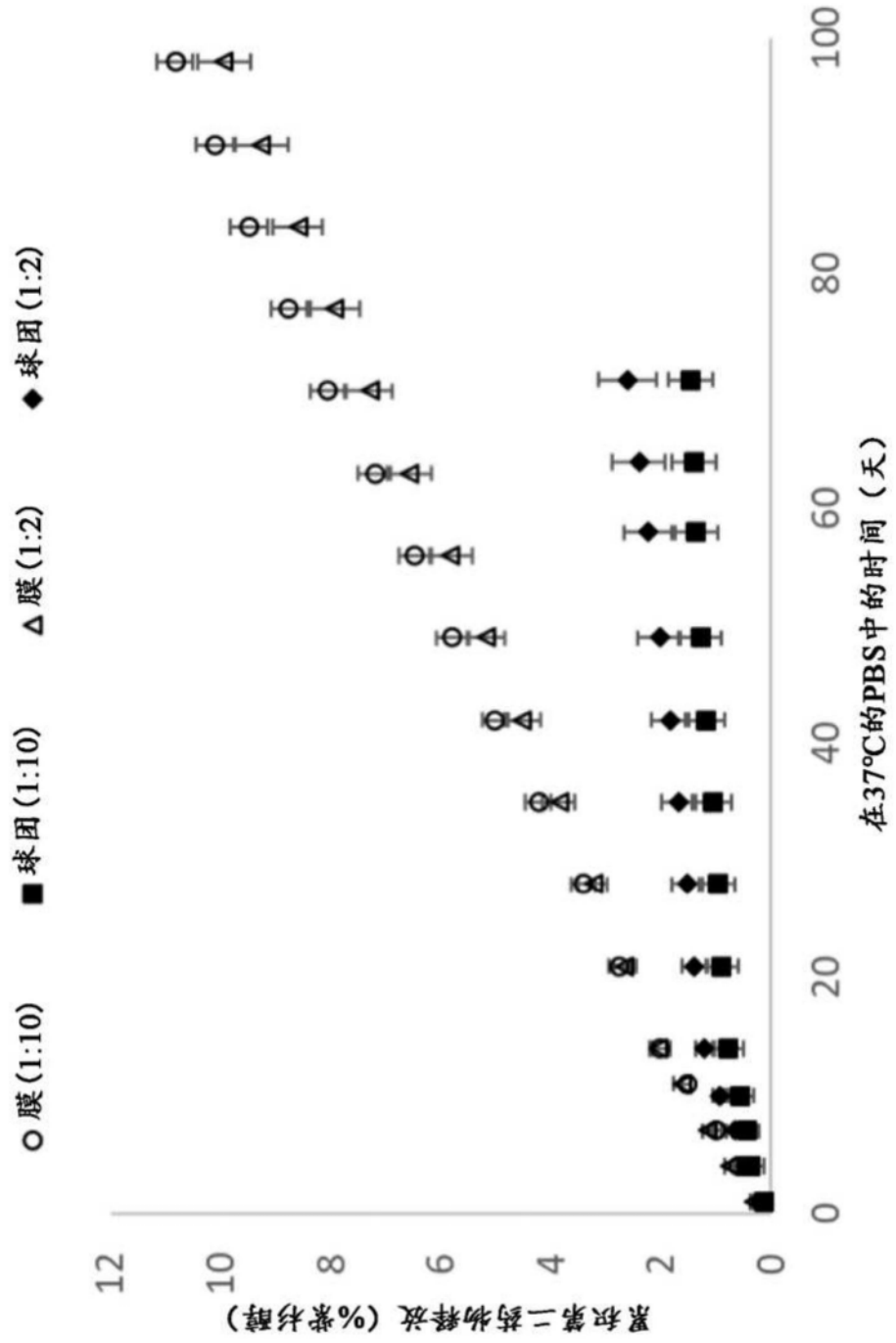

○膜(1:10)
■球团(1:10)
△膜(1:2)
◆球团(1:2)
累积第二药物释放（%紫杉醇）
在37℃的PBS中的时间（天）
0
2
4
6
8
10
12
0
20
40
60
80
100

图4A

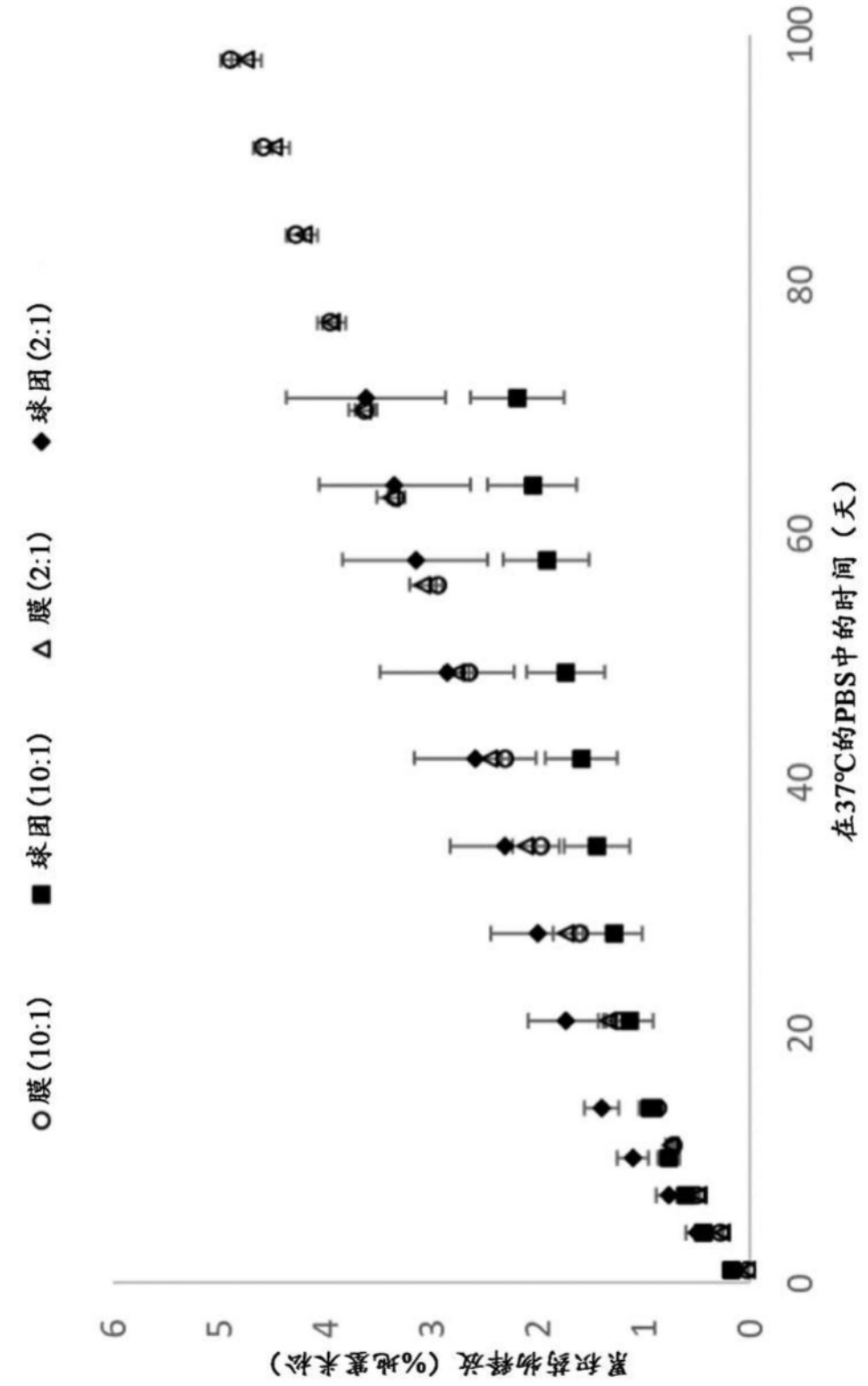

○膜(10:1)
■ 球团(10:1)
△ 膜(2:1)
◆ 球团(2:1)
累积药物释放（%地塞米松）
在37℃的PBS中的时间（天）
0
1
2
3
4
5
6
0
20
40
60
80
100

图4B

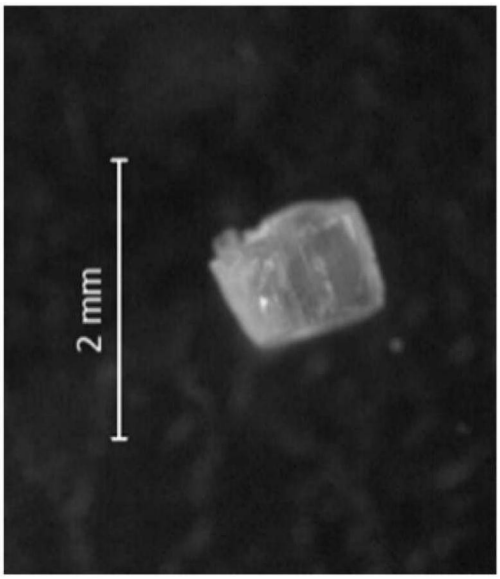


图5A

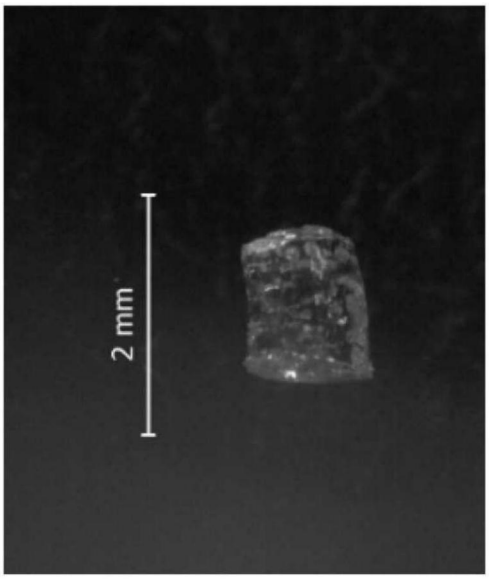


图5B

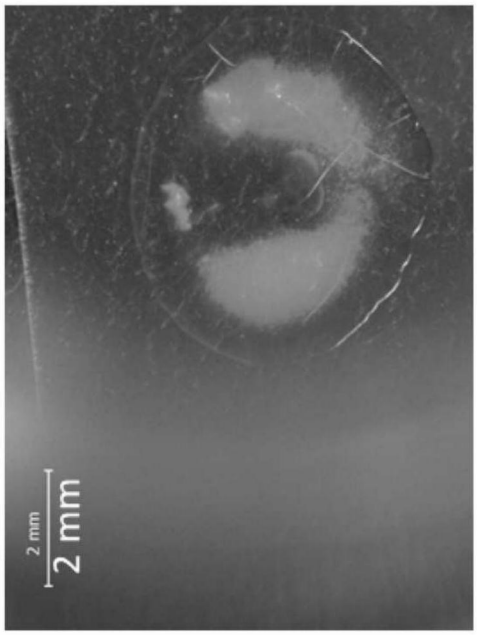


图5C

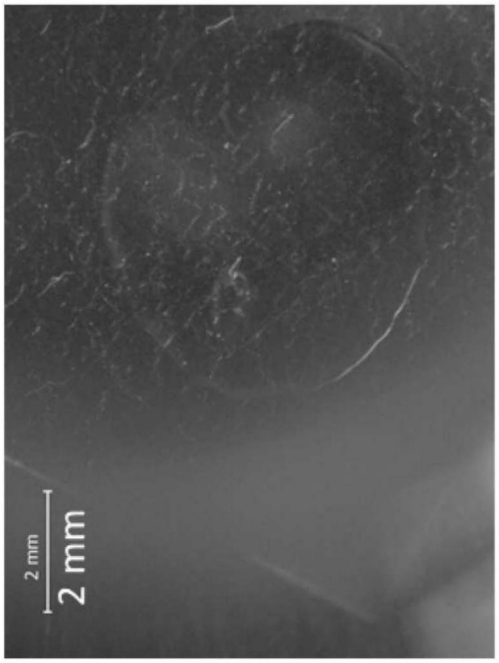


图5D

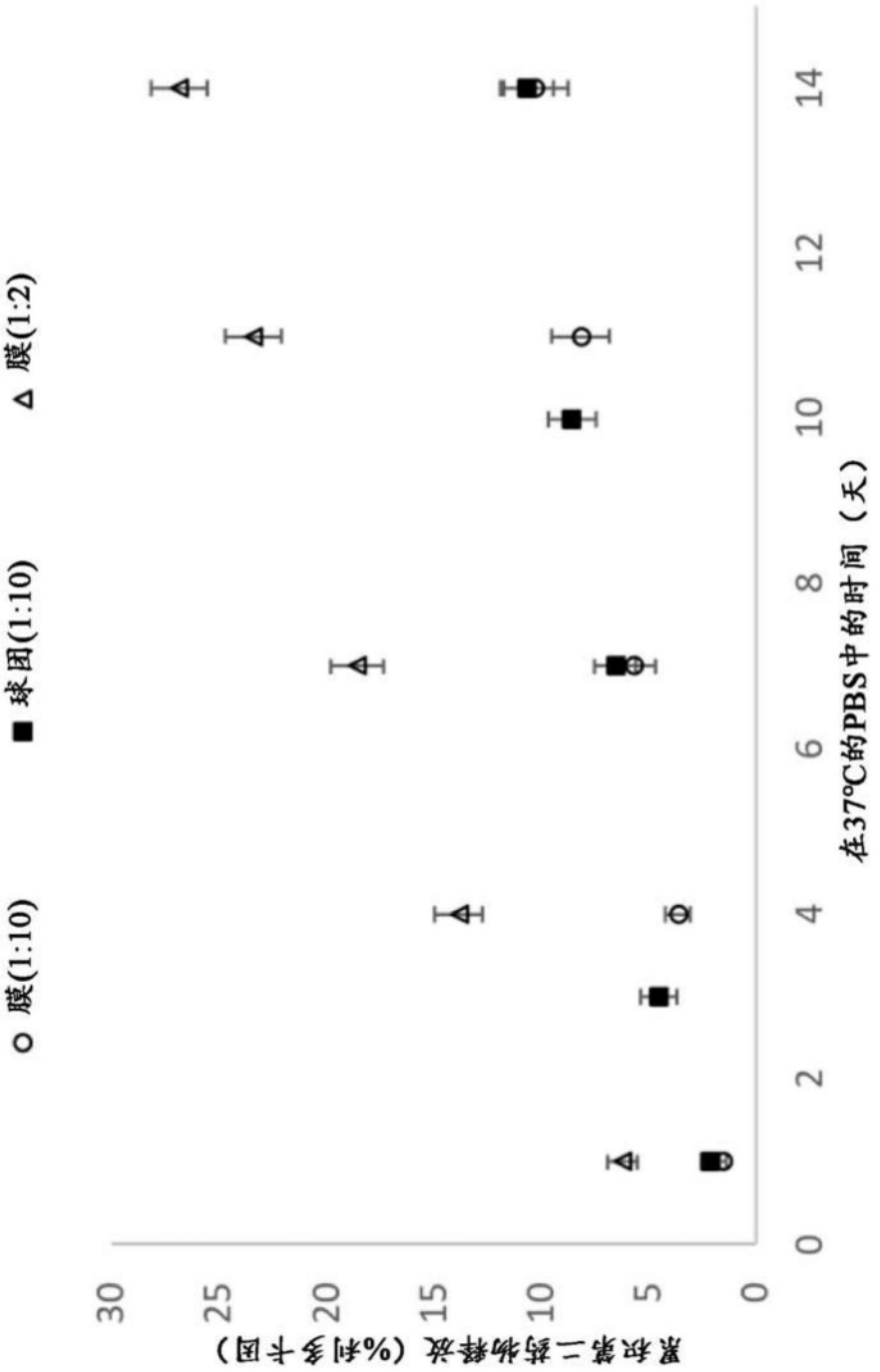

膜(1:10)
球团(1:10)
膜(1:2)
累积第二药物释放（%利多卡因）
在37℃的PBS中的时间（天）
0
5
10
15
20
25
30
0
2
4
6
8
10
12
14

图6A

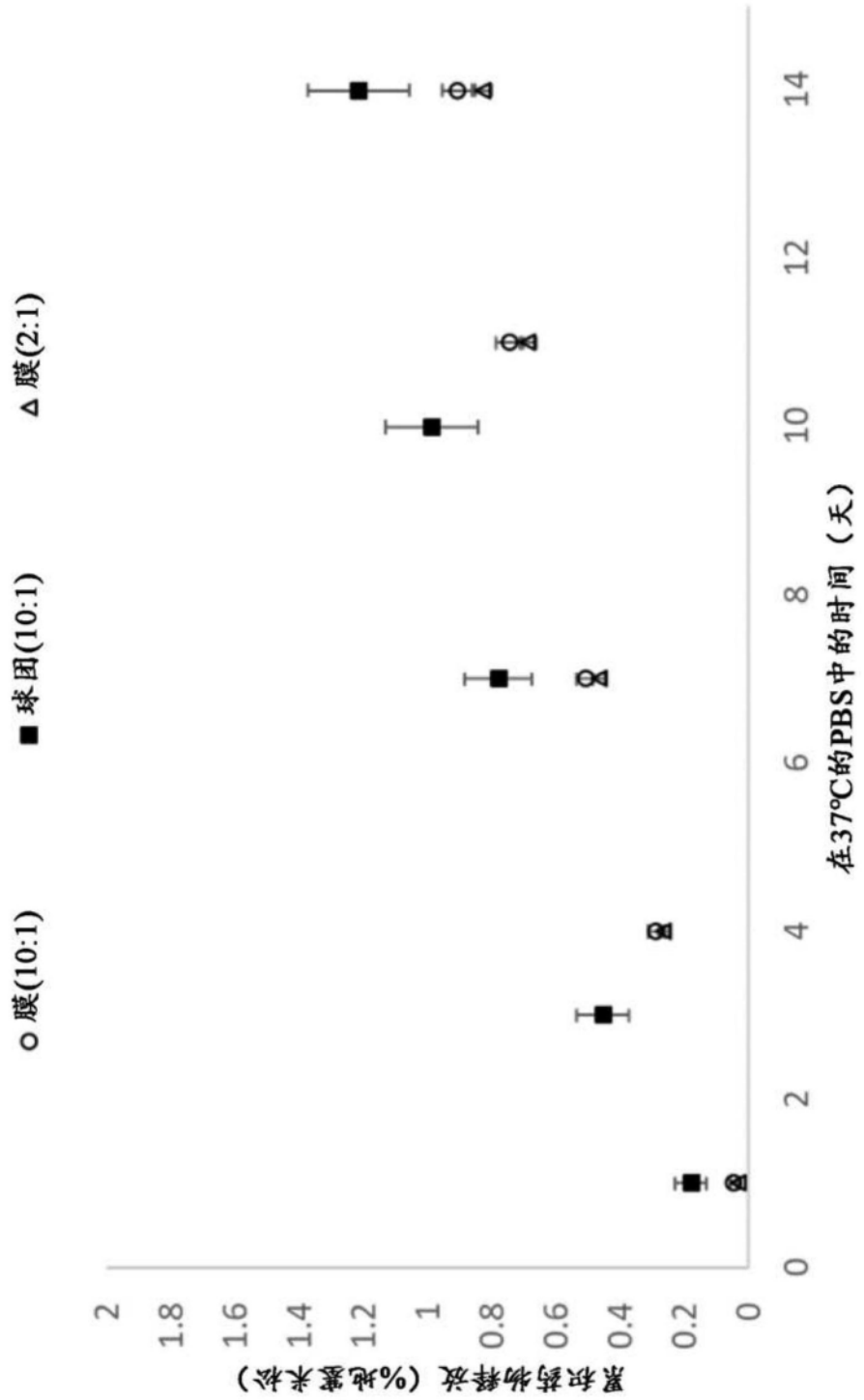

o 膜(10:1)
■ 球团(10:1)
Δ 膜(2:1)
累积药物释放（%地塞米松）
在37℃的PBS中的时间（天）
0
0.2
0.4
0.6
0.8
1
1.2
1.4
1.6
1.8
2
0
2
4
6
8
10
12
14

图6B

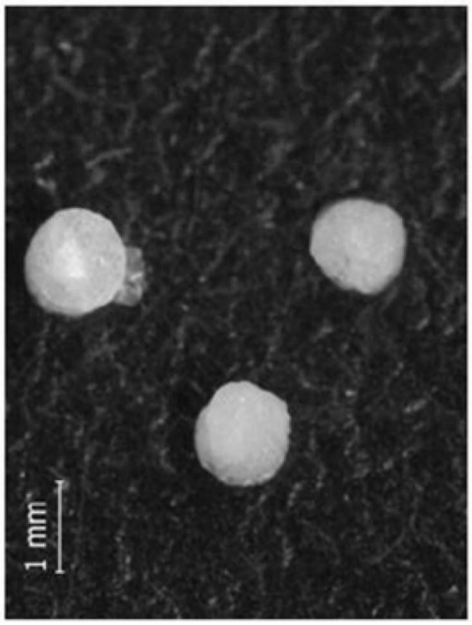


图7A

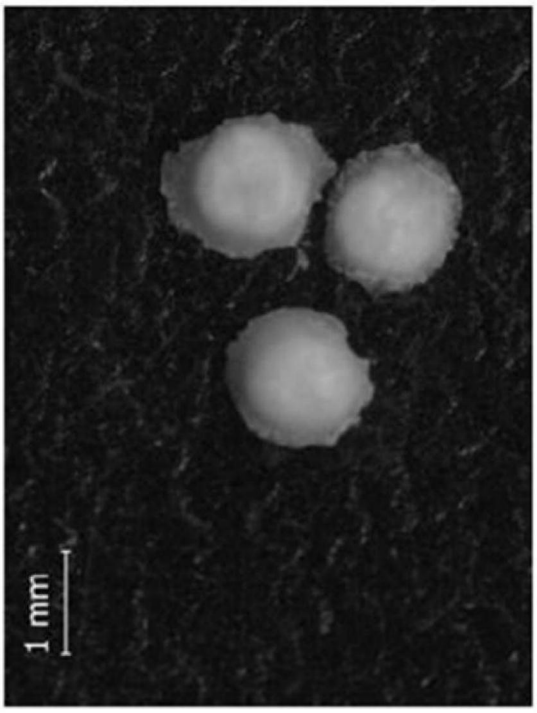


图7B

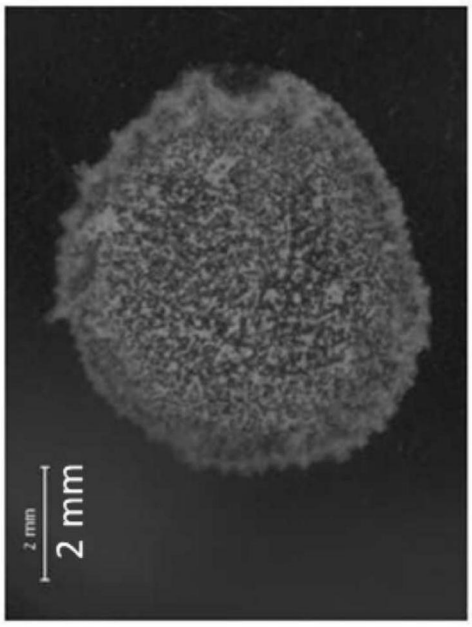


图7C

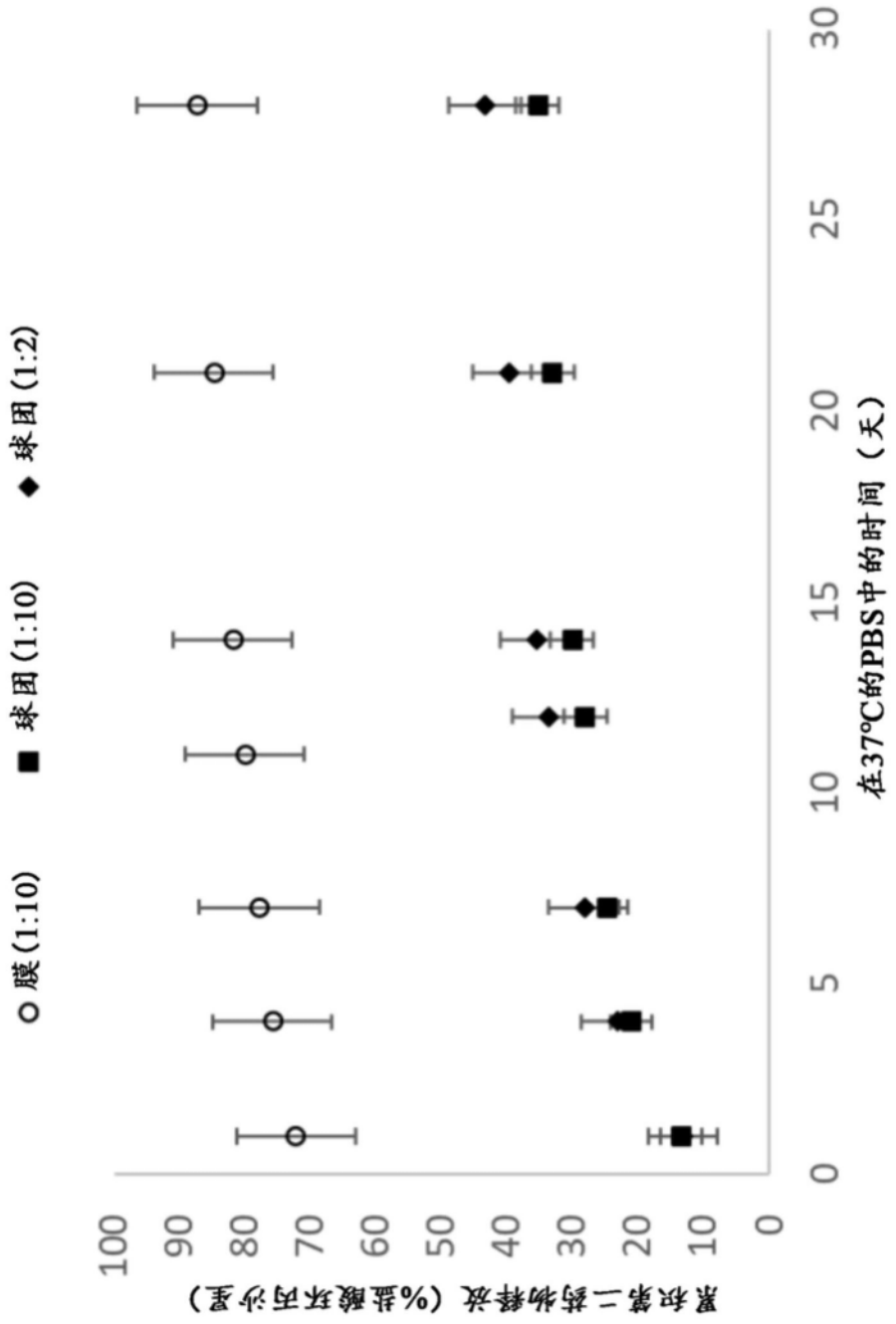

膜(1:10)
球团(1:10)
球团(1:2)
累积第二药物释放（%盐酸环丙沙星）
在37°C的PBS中的时间（天）
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
0
5
10
15
20
25
30

图8A

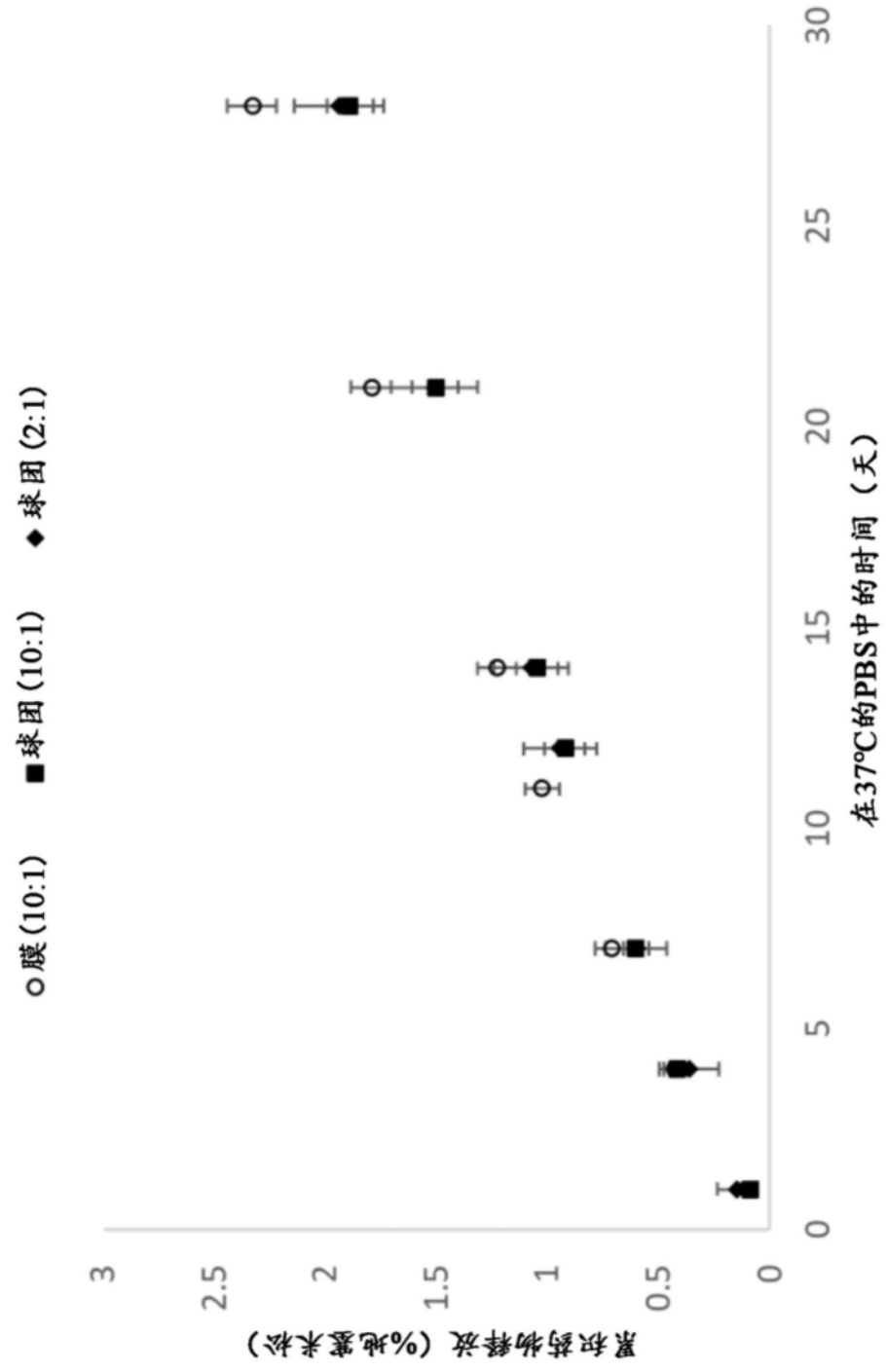

○膜(10:1)
■球团(10:1)
◆球团(2:1)
累积药物释放（%地塞米松）
在37℃的PBS中的时间（天）
0
0.5
1
1.5
2
2.5
3
0
5
10
15
20
25
30

图8B

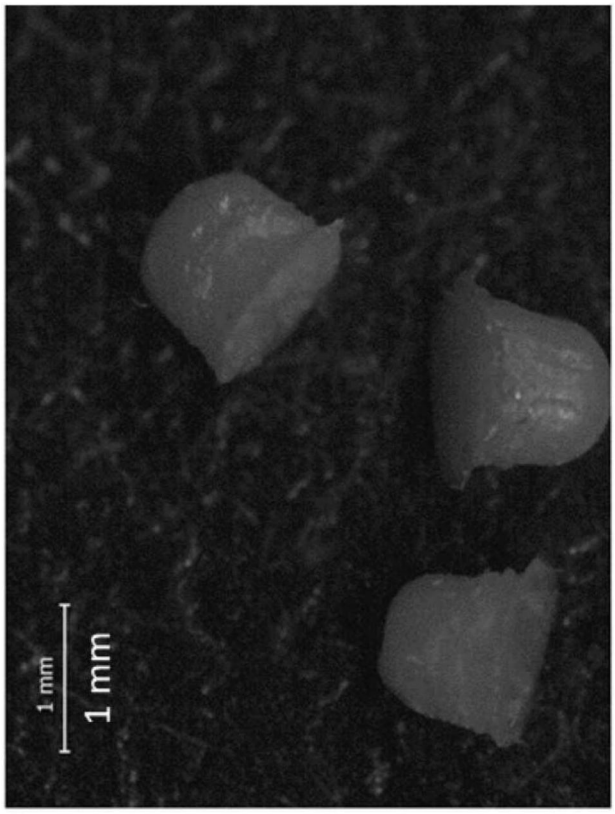


图9A

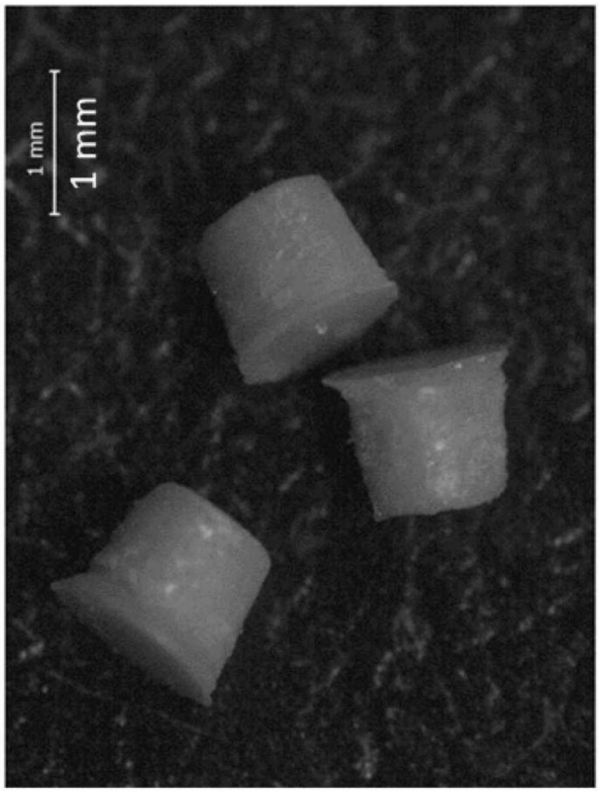


图9B

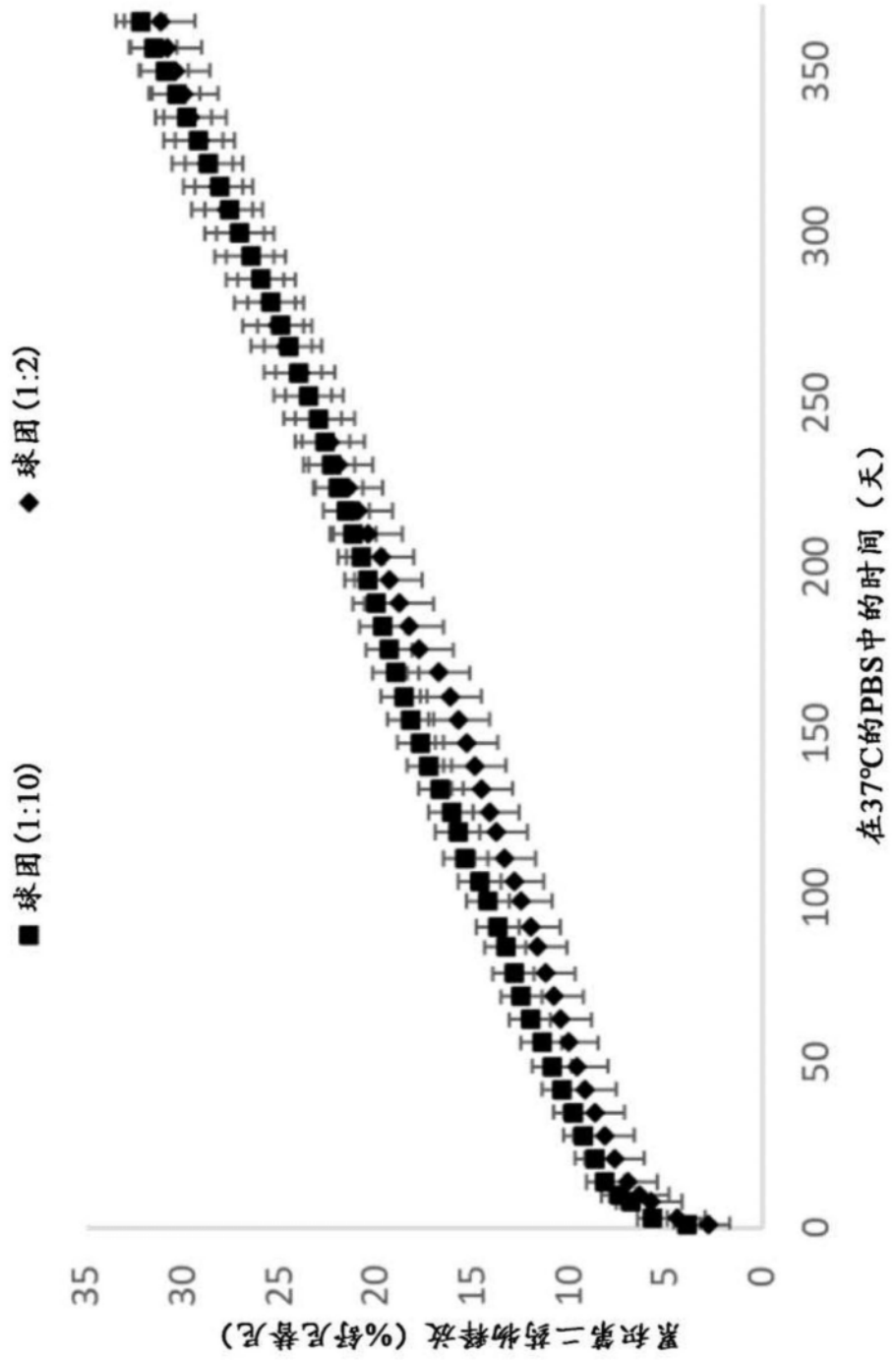

■ 球团(1:10)
◆ 球团(1:2)
累积第二药物释放（%舒尼替尼）
在37℃的PBS中的时间（天）
0
5
10
15
20
25
30
35
0
50
100
150
200
250
300
350

图10A

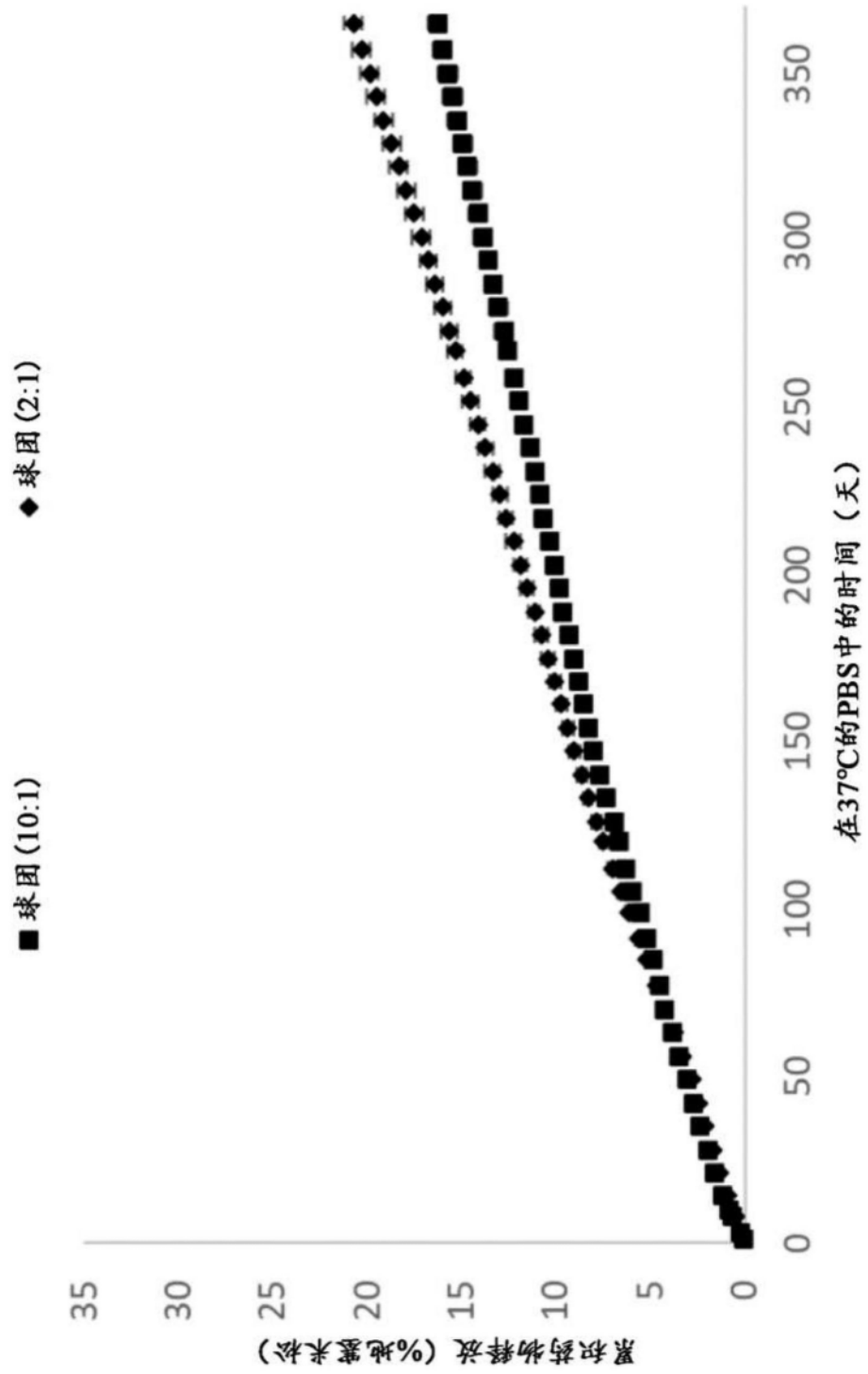

■球团(10:1)
◆球团(2:1)
在37℃的PBS中的时间（天）
0
50
100
150
200
250
300
350
累积药物释放（%地塞米松）
0
5
10
15
20
25
30
35

图10B

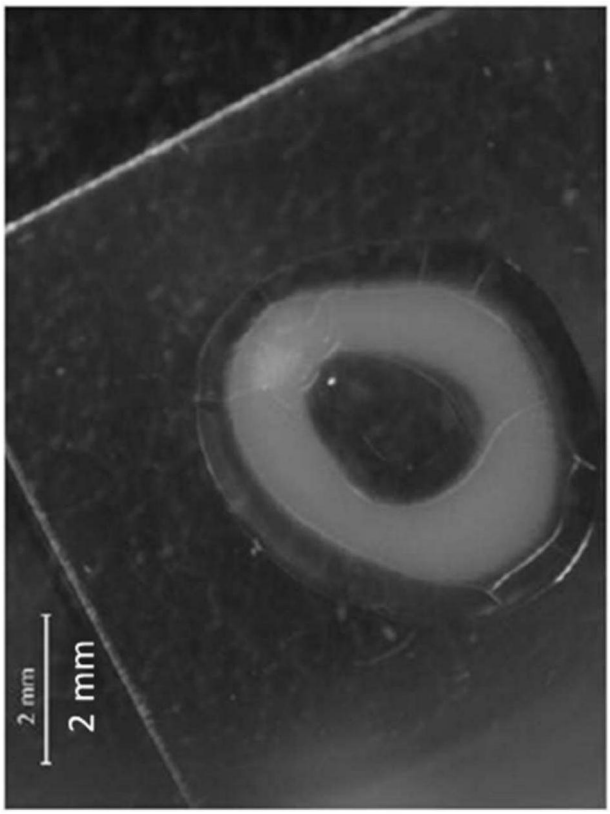


图11A

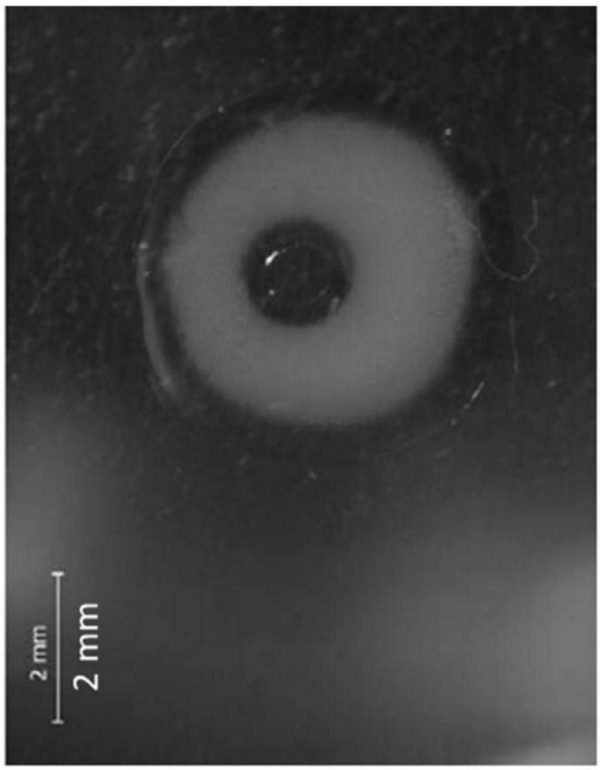


图11B

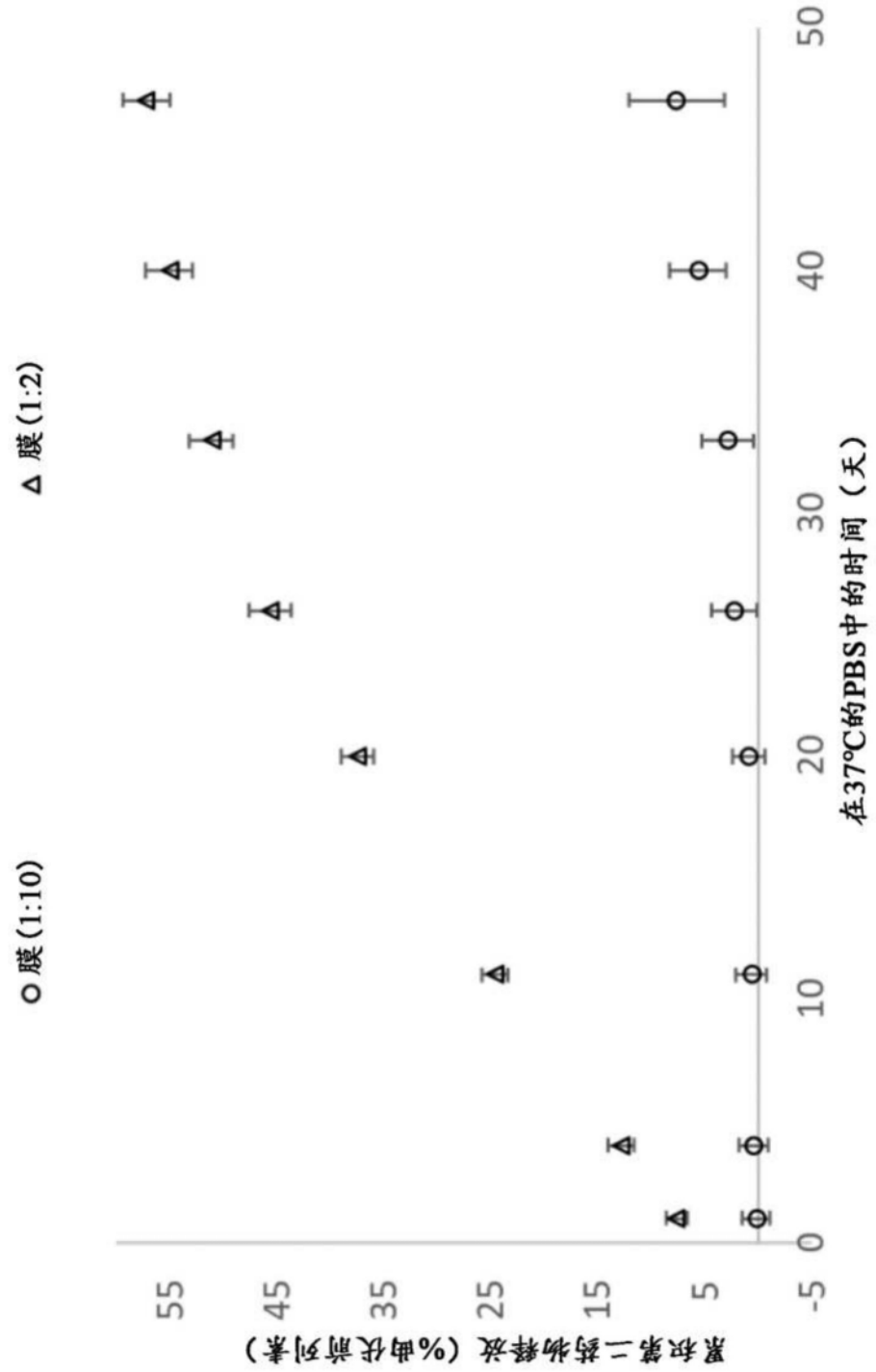

累积第二药物释放（%曲伏前列素）
在37℃的PBS中的时间（天）
△ 膜(1:2)
○ 膜(1:10)
55
45
35
25
15
5
-5
0
10
20
30
40
50

图12A

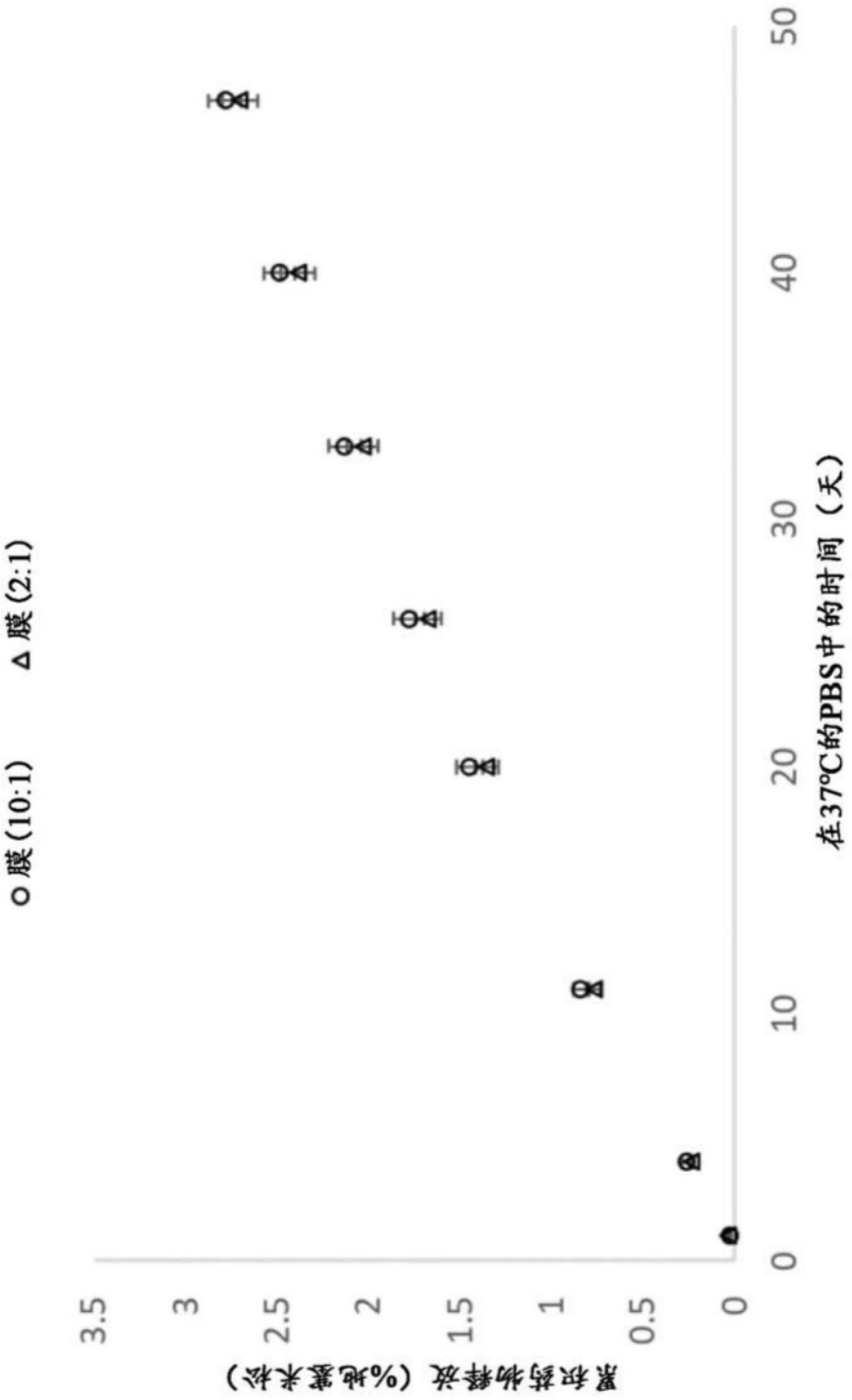

o 膜(10:1)
Δ 膜(2:1)
在37℃的PBS中的时间（天）
累积药物释放（%地塞米松）
0
10
20
30
40
50
0
0.5
1
1.5
2
2.5
3
3.5

图12B

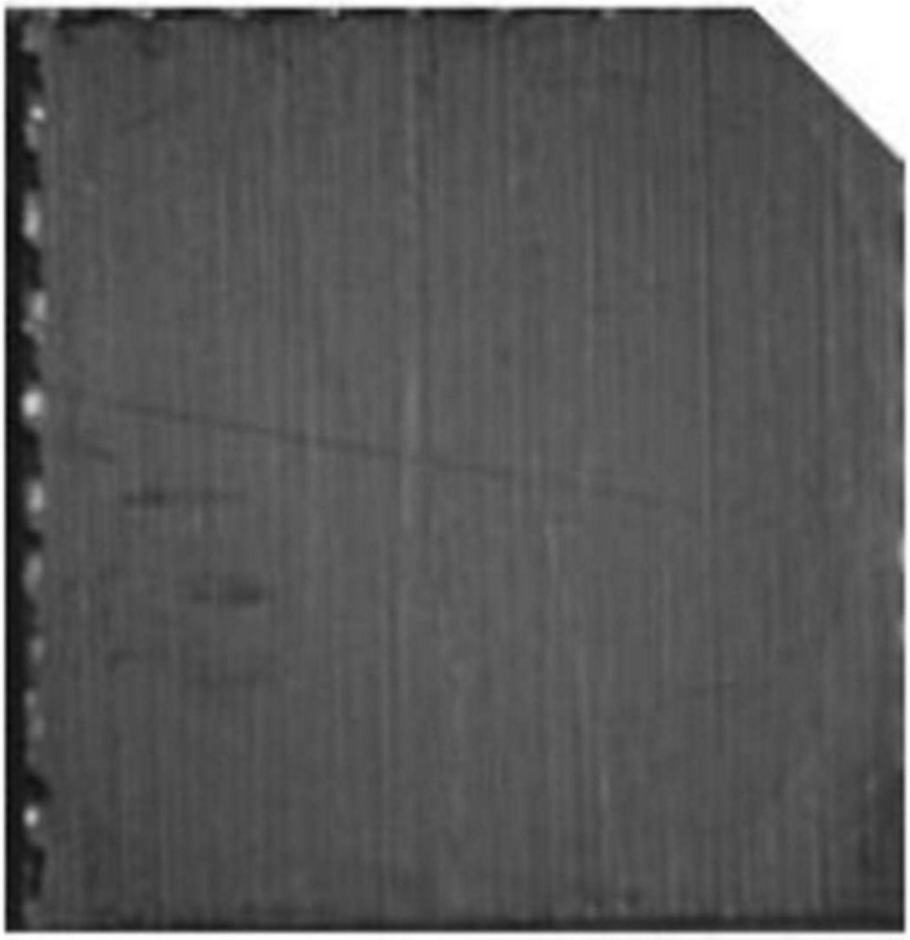


图13

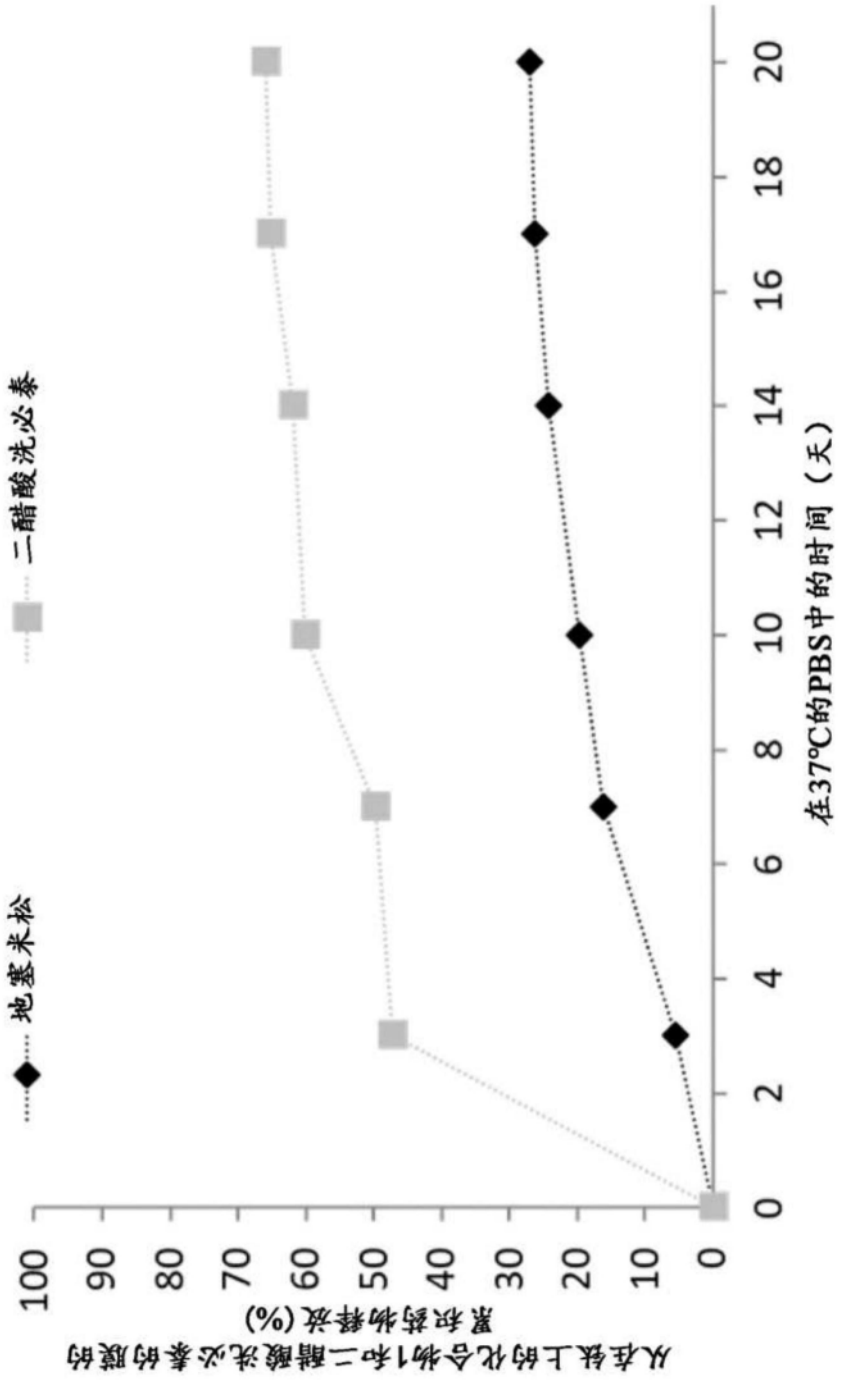

从在钛上的化合物1和二醋酸洗必泰的膜的
累积药物释放(%)
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
0
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20
在37℃的PBS中的时间（天）
地塞米松
二醋酸洗必泰

图14

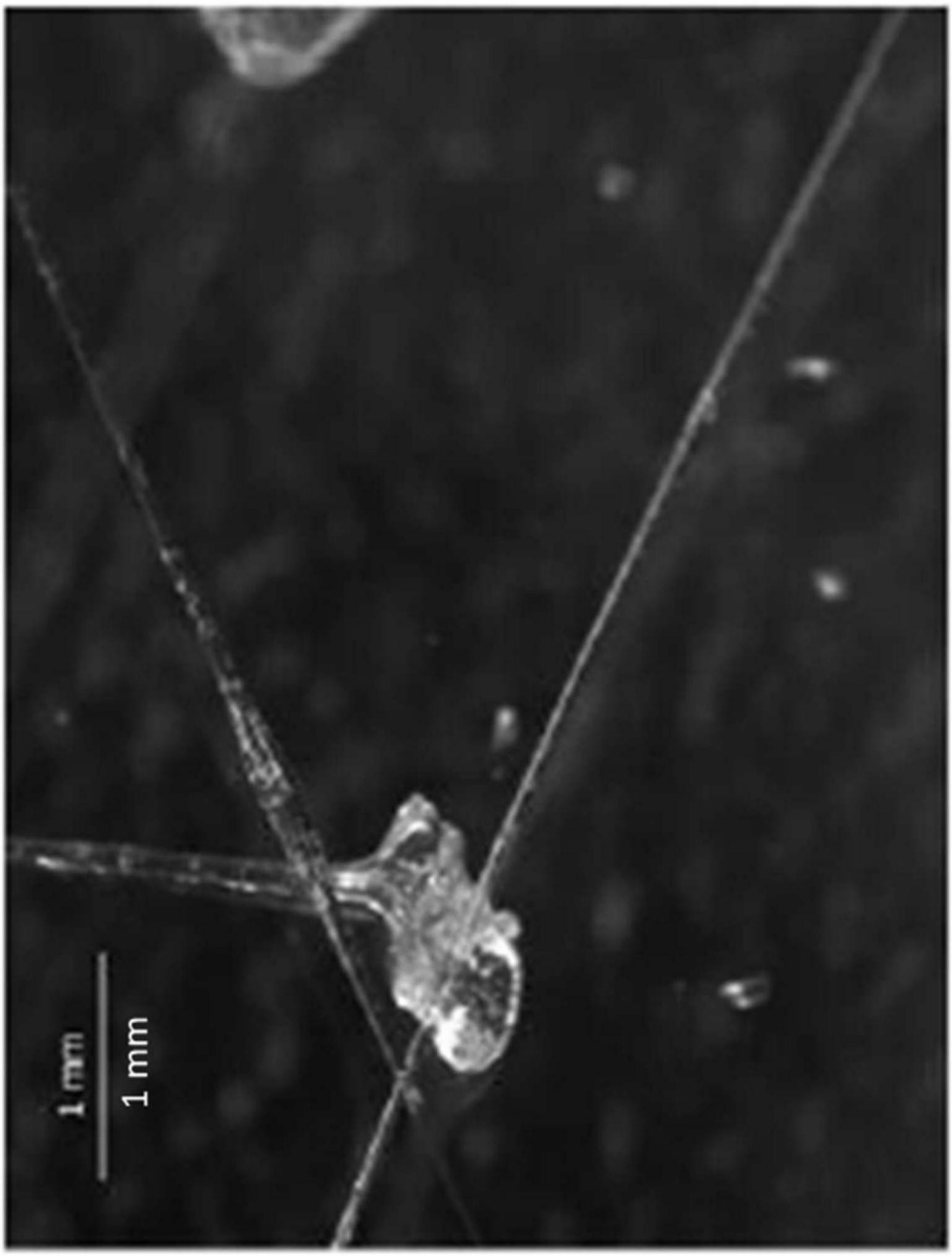


图15A

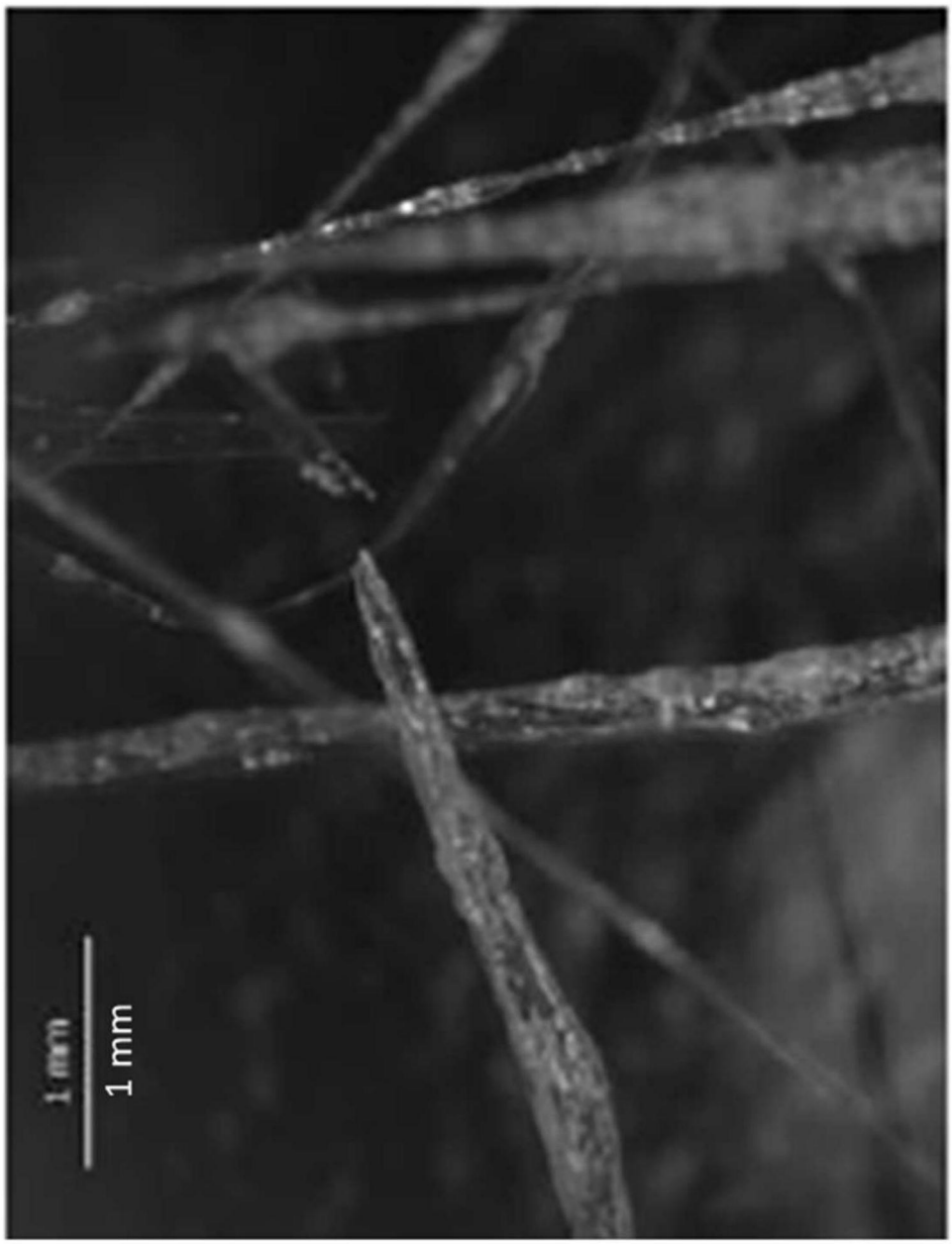


图15B

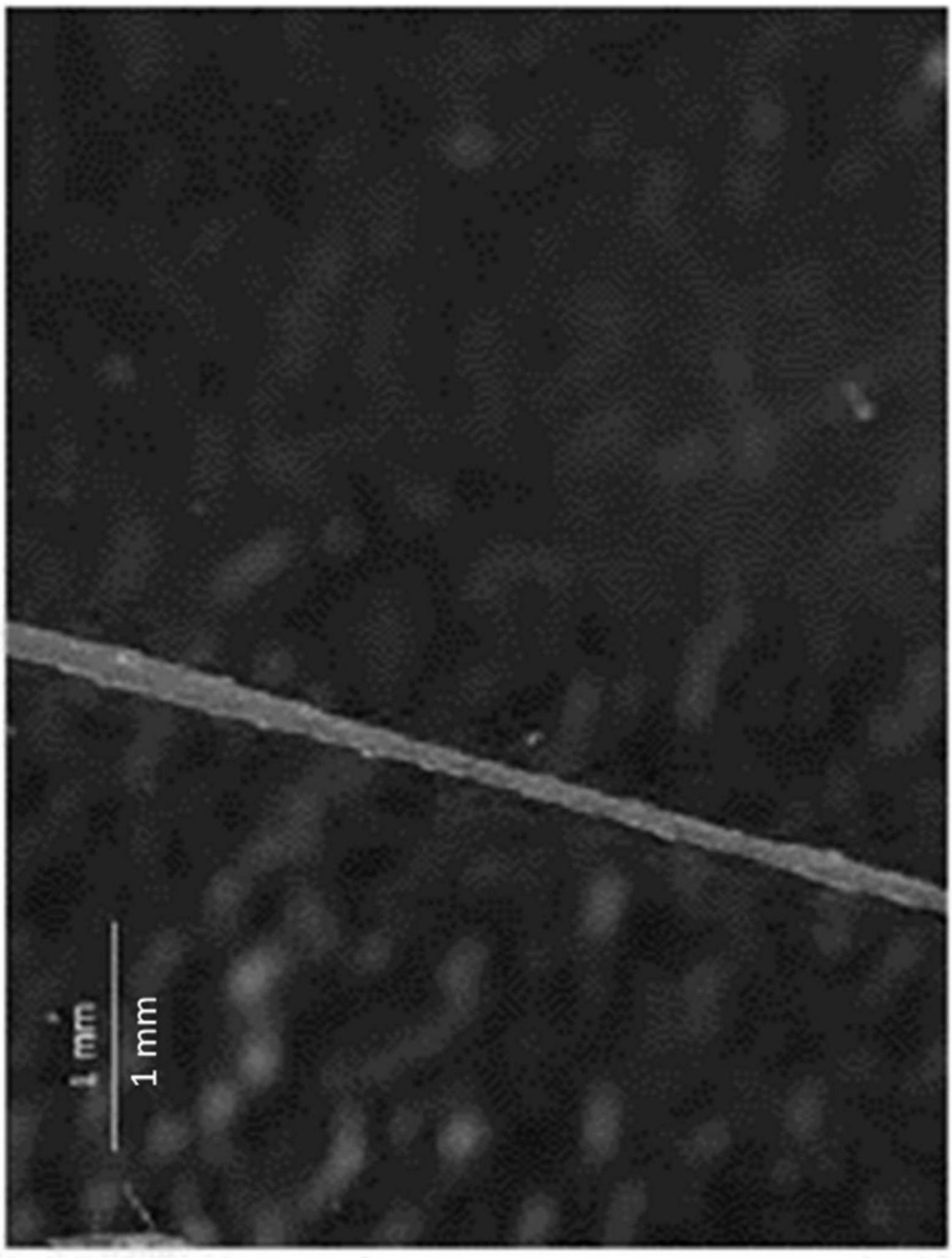


图15C

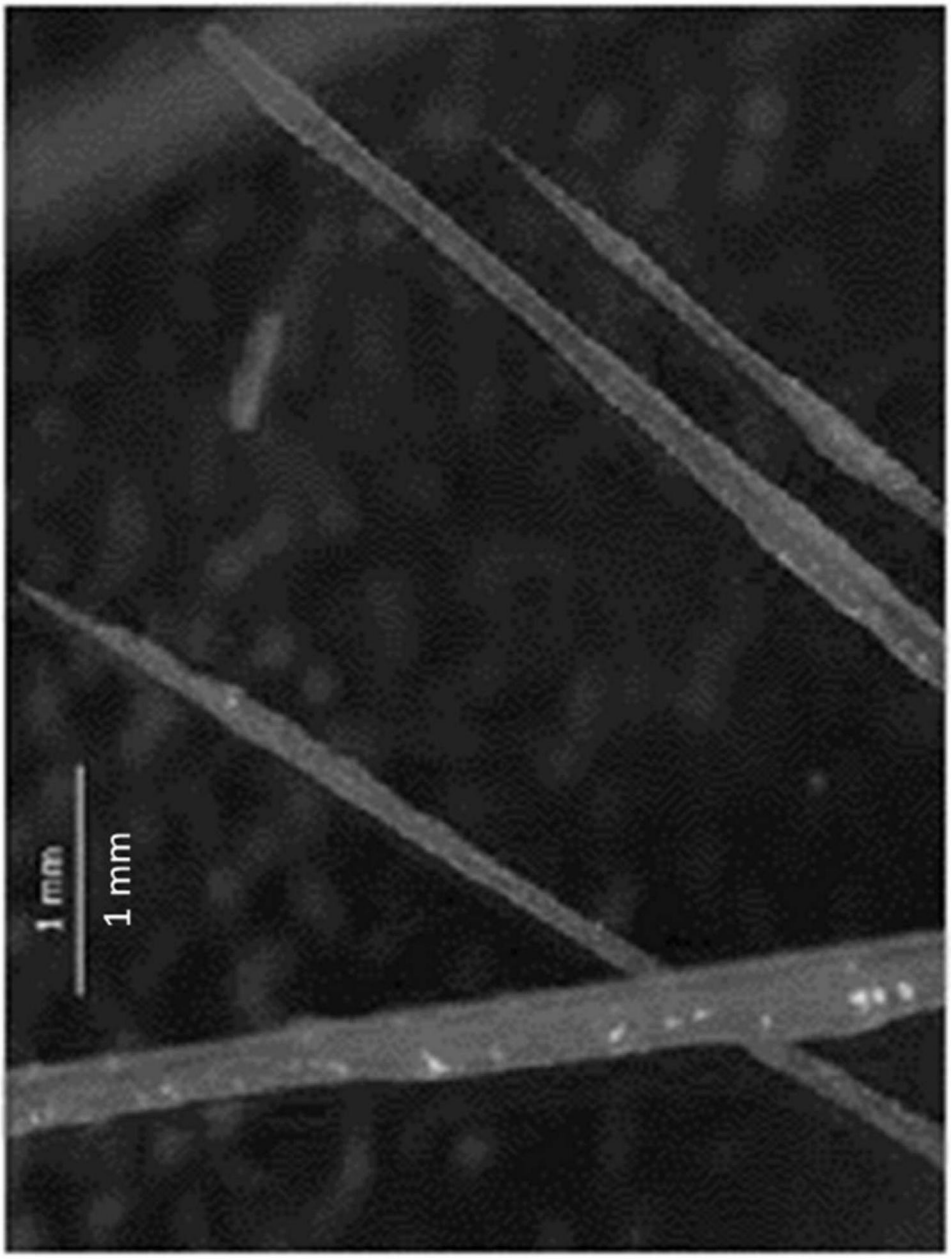


图15D

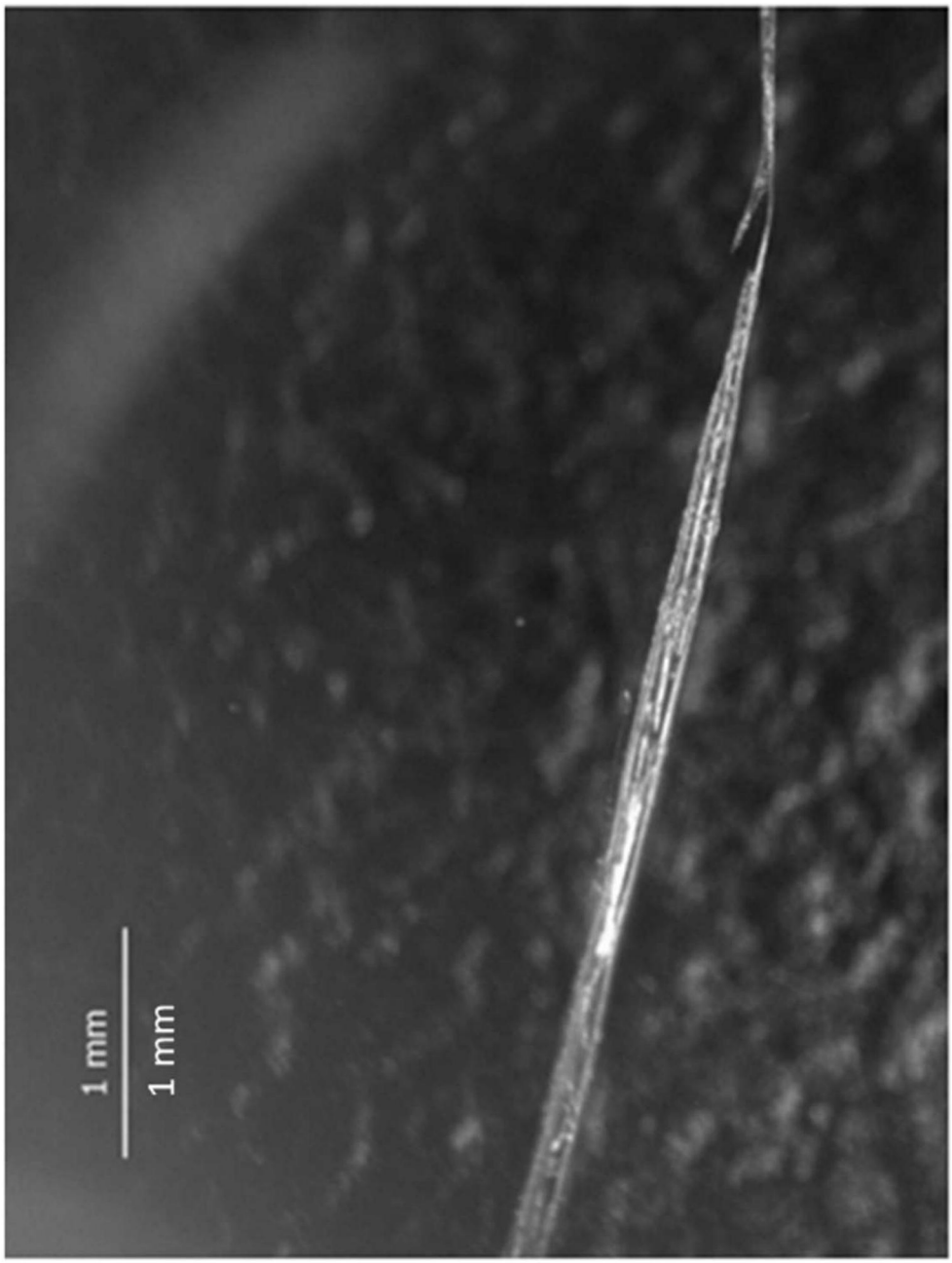


图15E

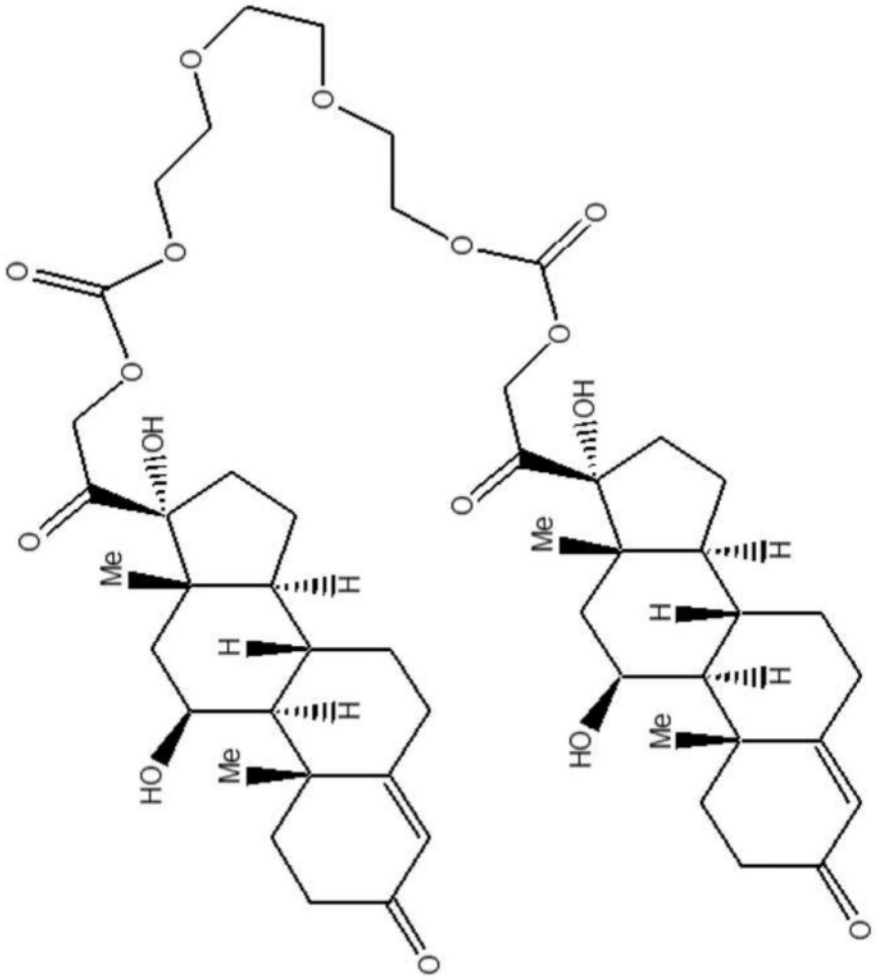


图16A

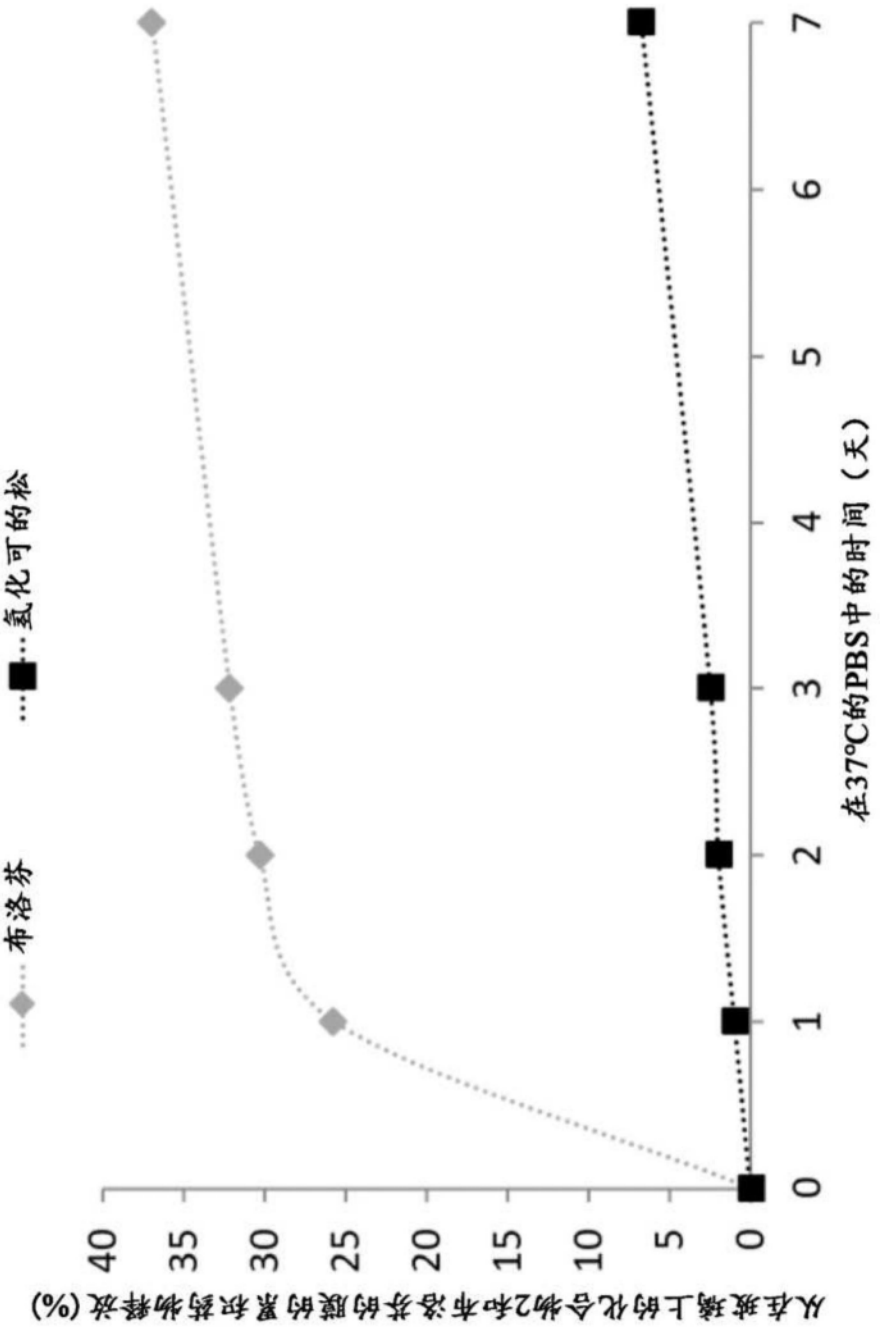

布洛芬
氯化可的松
0
5
10
15
20
25
30
35
40
0
1
2
3
4
5
6
7
在37℃的PBS中的时间（天）
从在玻璃上的化合物2和布洛芬的膜的累积药物释放（%）

图16B

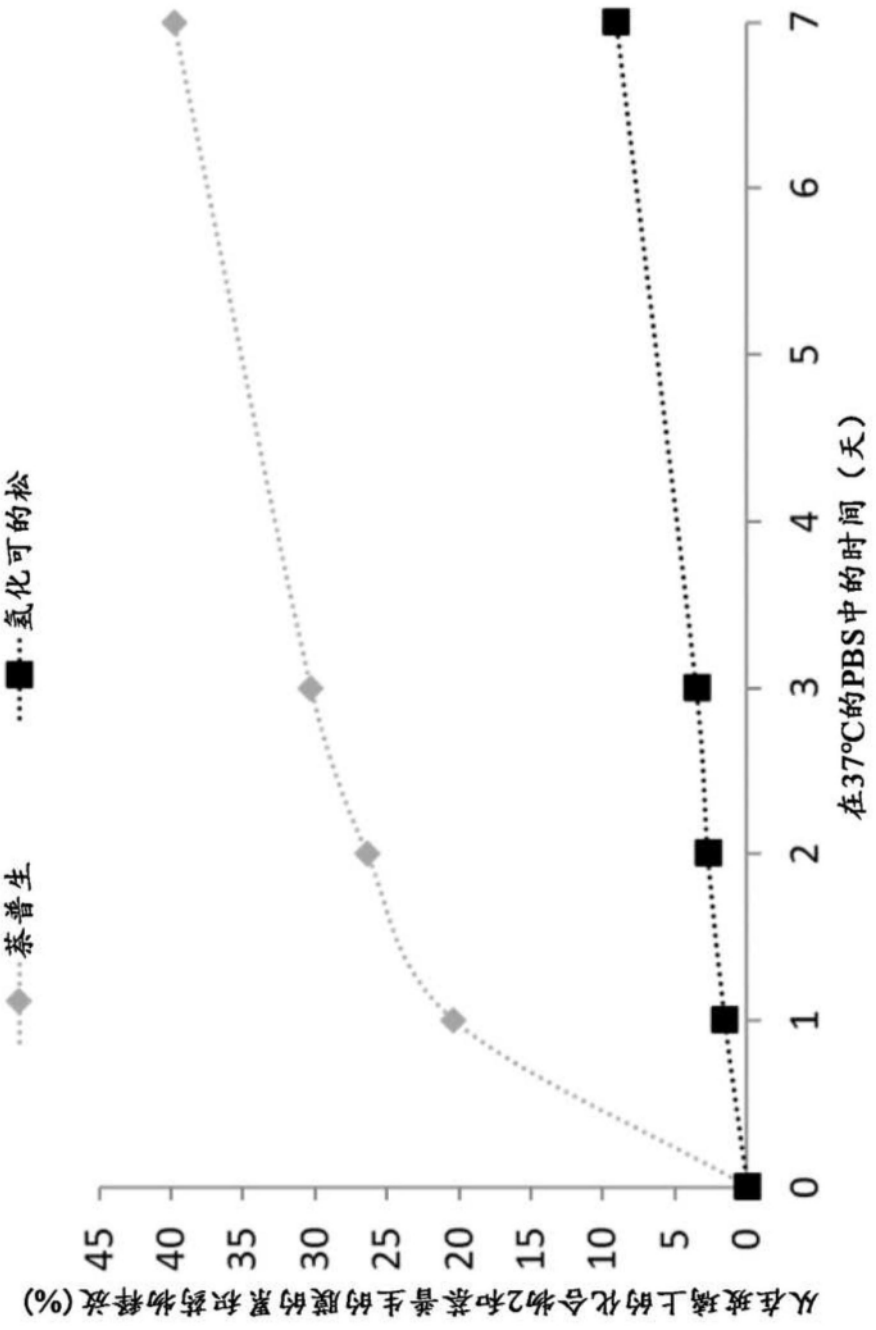

从在玻璃上的化合物2和萘普生的膜的累积药物释放(%)
0
5
10
15
20
25
30
35
40
45
在37°C的PBS中的时间（天）
0
1
2
3
4
5
6
7
氢化可的松
萘普生

图16C

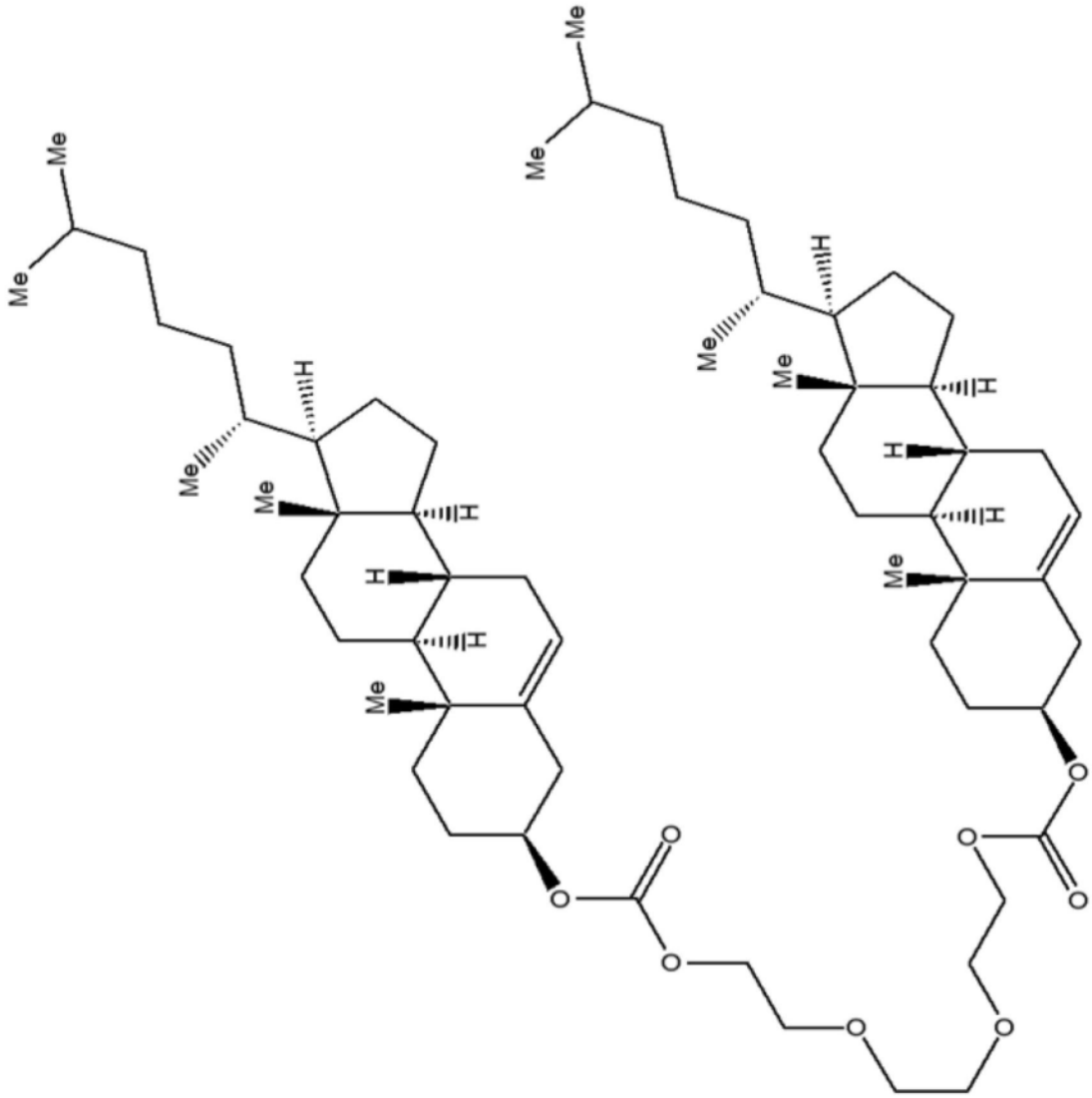


图17A

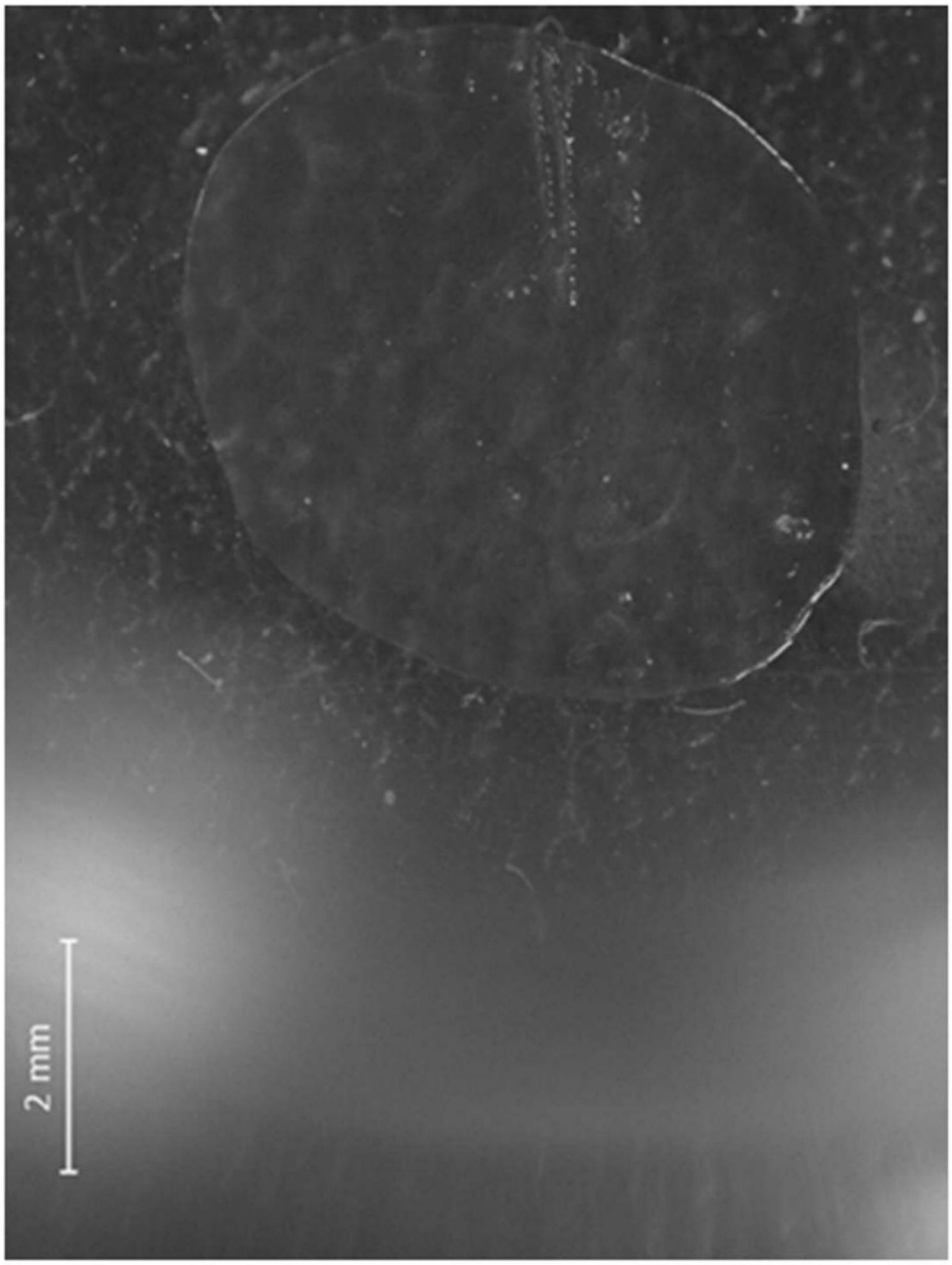


图17B

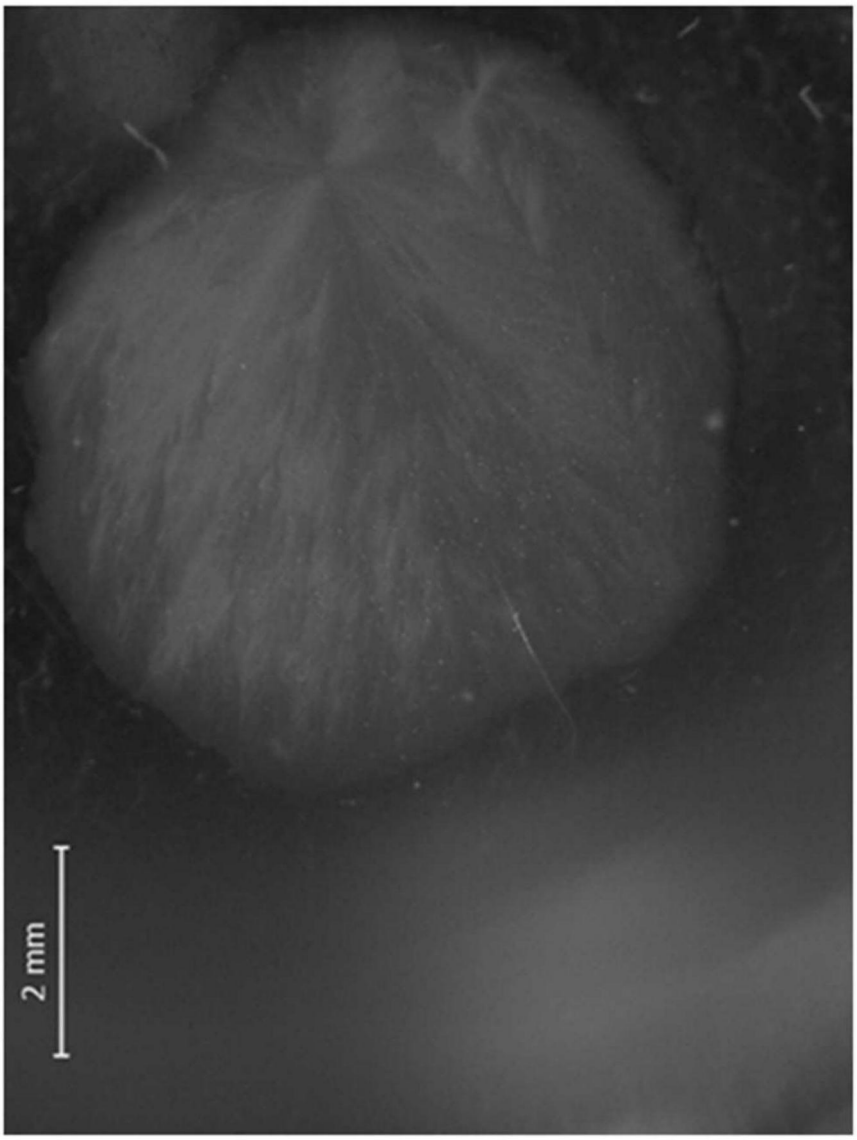


图17C

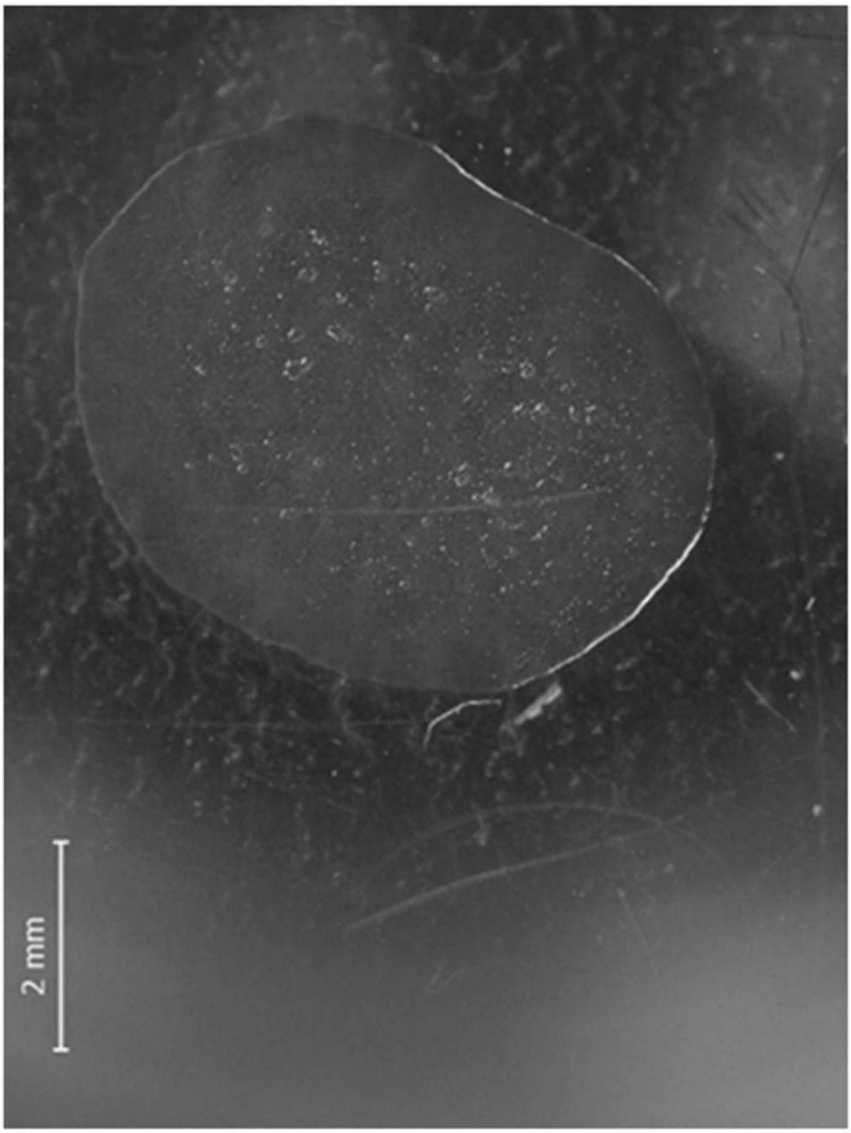


图17D

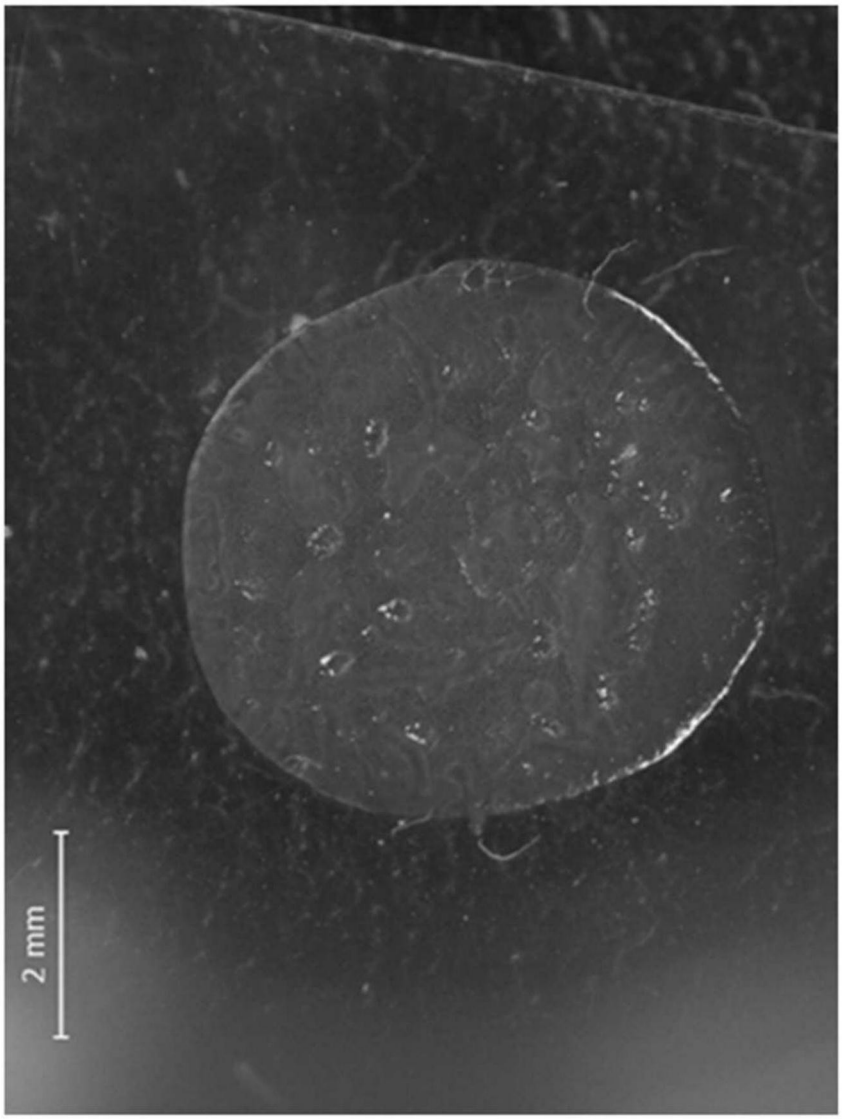


图17E

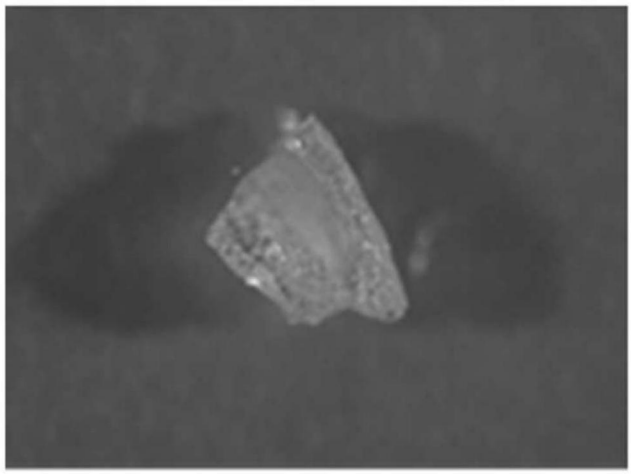


图18A

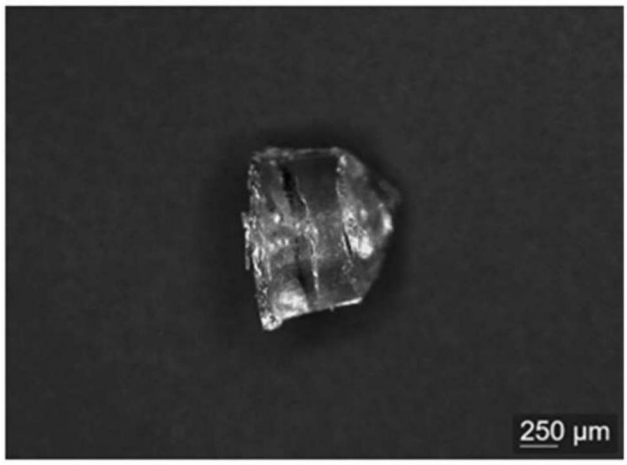


图18B

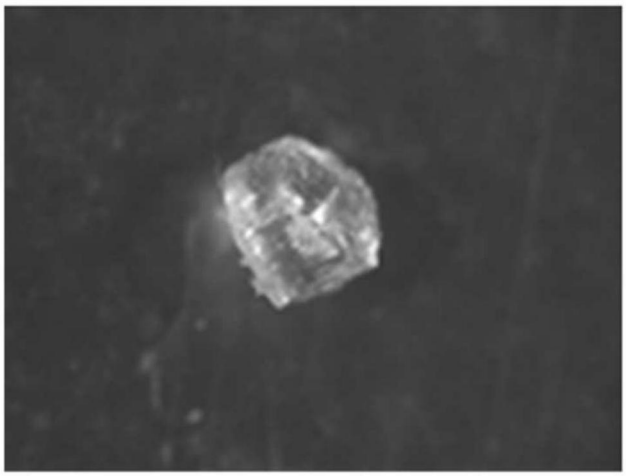


图18C

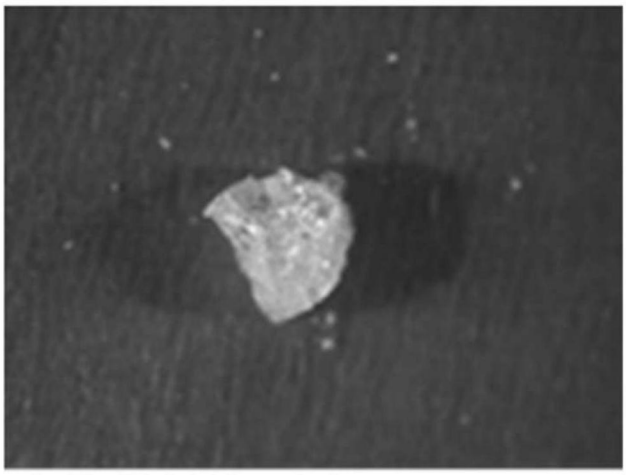


图18D

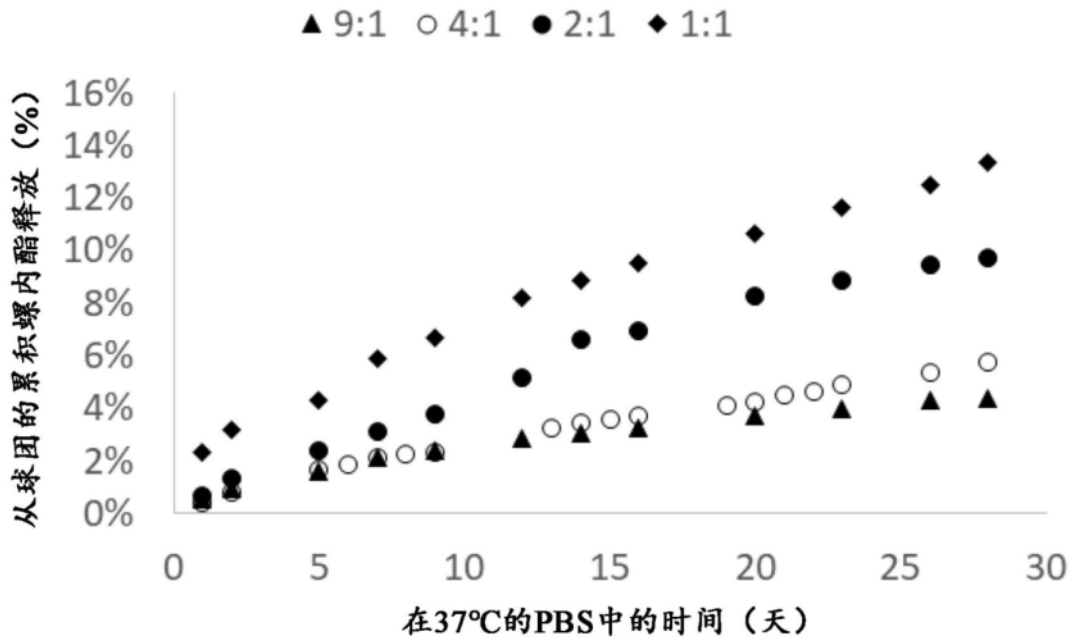

▲9:1 ○4:1 ●2:1 ◆1:1
从球团的累积螺内酯释放（%）
16%
14%
12%
10%
8%
6%
4%
2%
0%
0
5
10
15
20
25
30
在37℃的PBS中的时间（天）

图19A

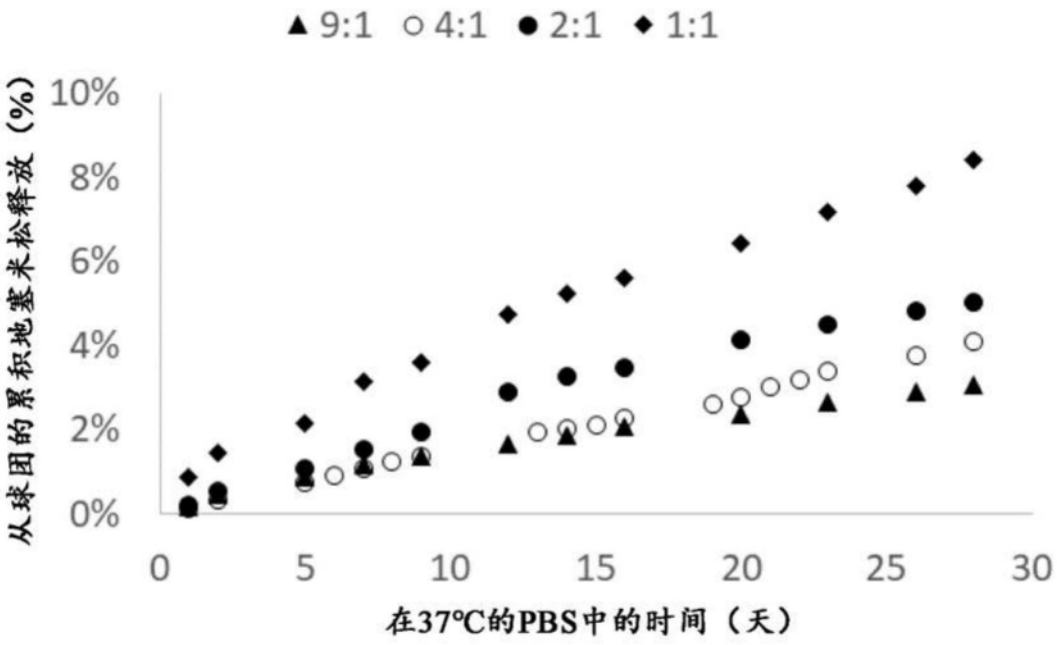
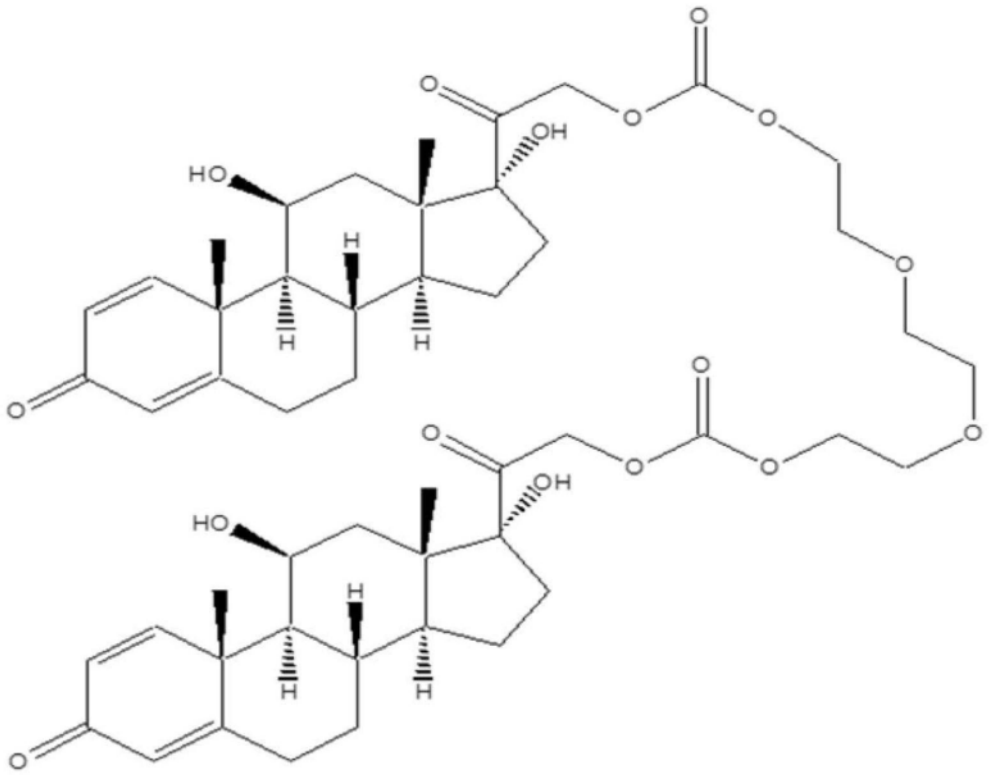


图19B


HO
OH
O
O
O

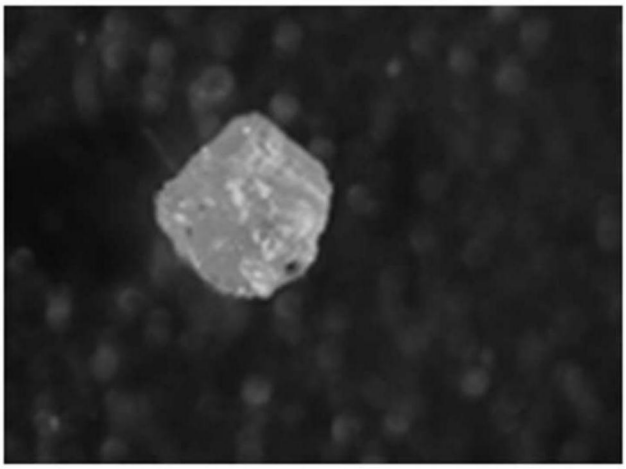


图20B

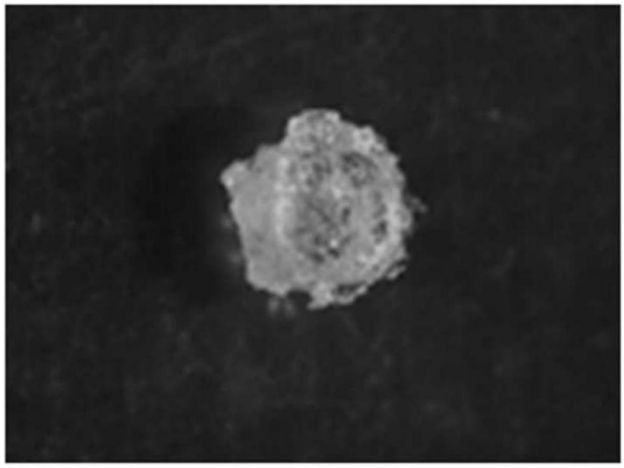


图20C

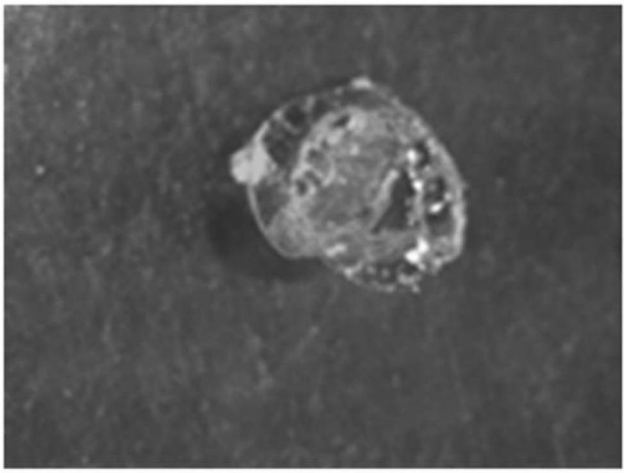


图20D

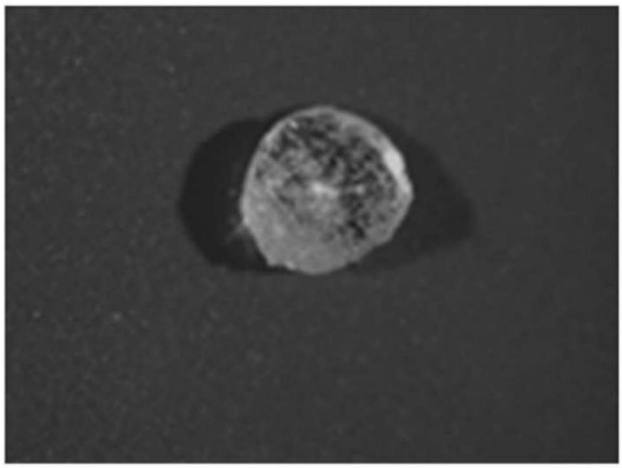


图20E

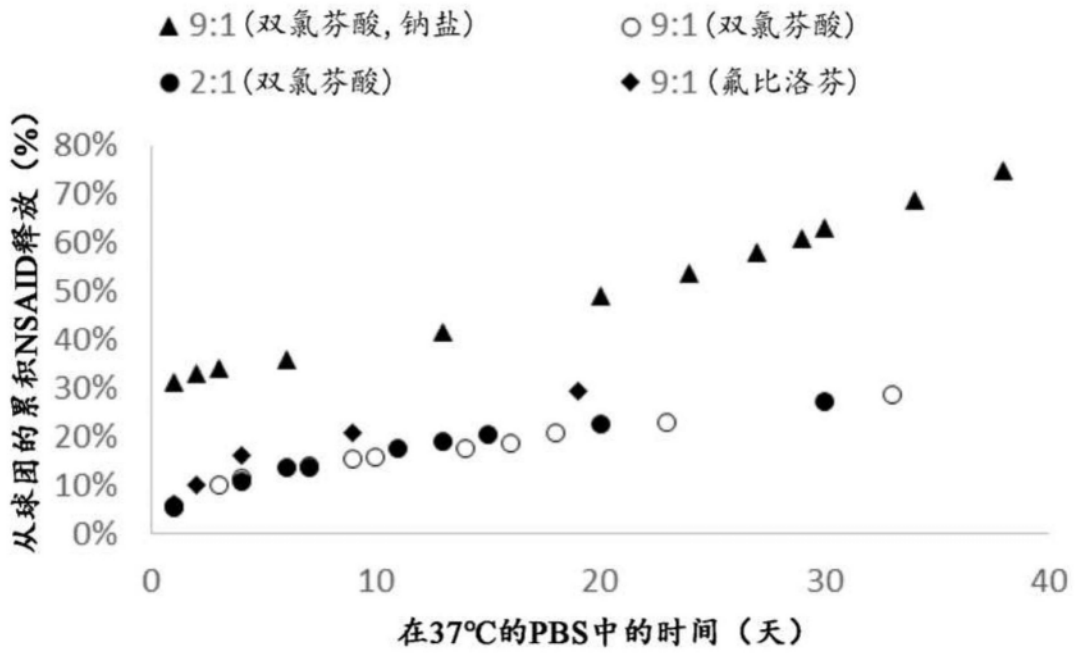

▲ 9:1(双氯芬酸,钠盐)
○ 9:1(双氯芬酸)
● 2:1(双氯芬酸)
◆ 9:1(氟比洛芬)
从球团的累积NSAID释放（%）
80%
70%
60%
50%
40%
30%
20%
10%
0%
0
10
20
30
40
在37℃的PBS中的时间（天）

图21A

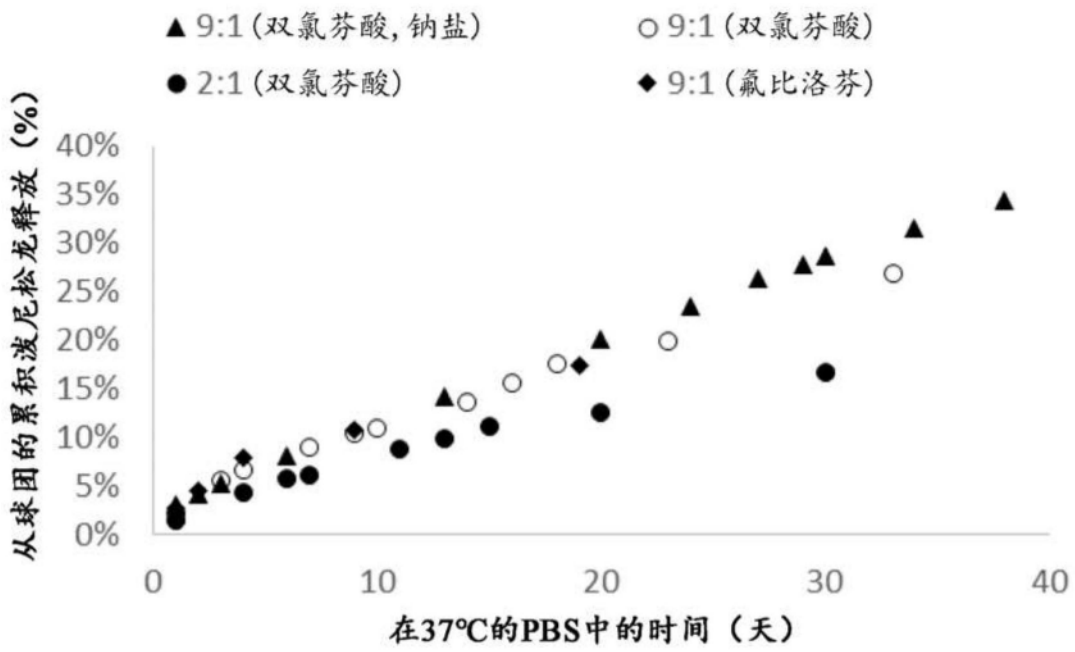

▲ 9:1 (双氯芬酸, 钠盐)
○ 9:1 (双氯芬酸)
● 2:1 (双氯芬酸)
◆ 9:1 (氟比洛芬)
从球团的累积波尼松龙释放 (%)
40%
35%
30%
25%
20%
15%
10%
5%
0%
0
10
20
30
40
在37℃的PBS中的时间 (天)

图21B