



## (12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 111201040 A

(43)申请公布日 2020.05.26

(21)申请号 201880031244.2

(74)专利代理机构 北京市金杜律师事务所  
11256

(22)申请日 2018.05.10

代理人 陈文平 韦嵘

(30)优先权数据

62/504,366 2017.05.10 US

62/508,355 2017.05.18 US

(51)Int.Cl.

A61K 47/10(2006.01)

A61K 47/36(2006.01)

A61K 9/50(2006.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日  
2019.11.11

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2018/032167 2018.05.10

(87)PCT国际申请的公布数据

W02018/209155 EN 2018.11.15

(71)申请人 灰色视觉公司

地址 美国加利福尼亚州

(72)发明人 杨明 J·科勒兰德 余韵  
于苇凌 J·凯斯

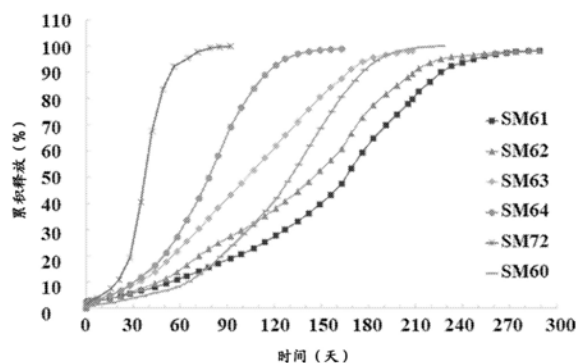
权利要求书56页 说明书313页 附图34页

(54)发明名称

用于医学疗法的缓释微粒及其悬浮液

(57)摘要

一种改进的微粒、或其冻干或可以其他方式重构的微粒组合物,其用于医学疗法,包括眼部疗法。



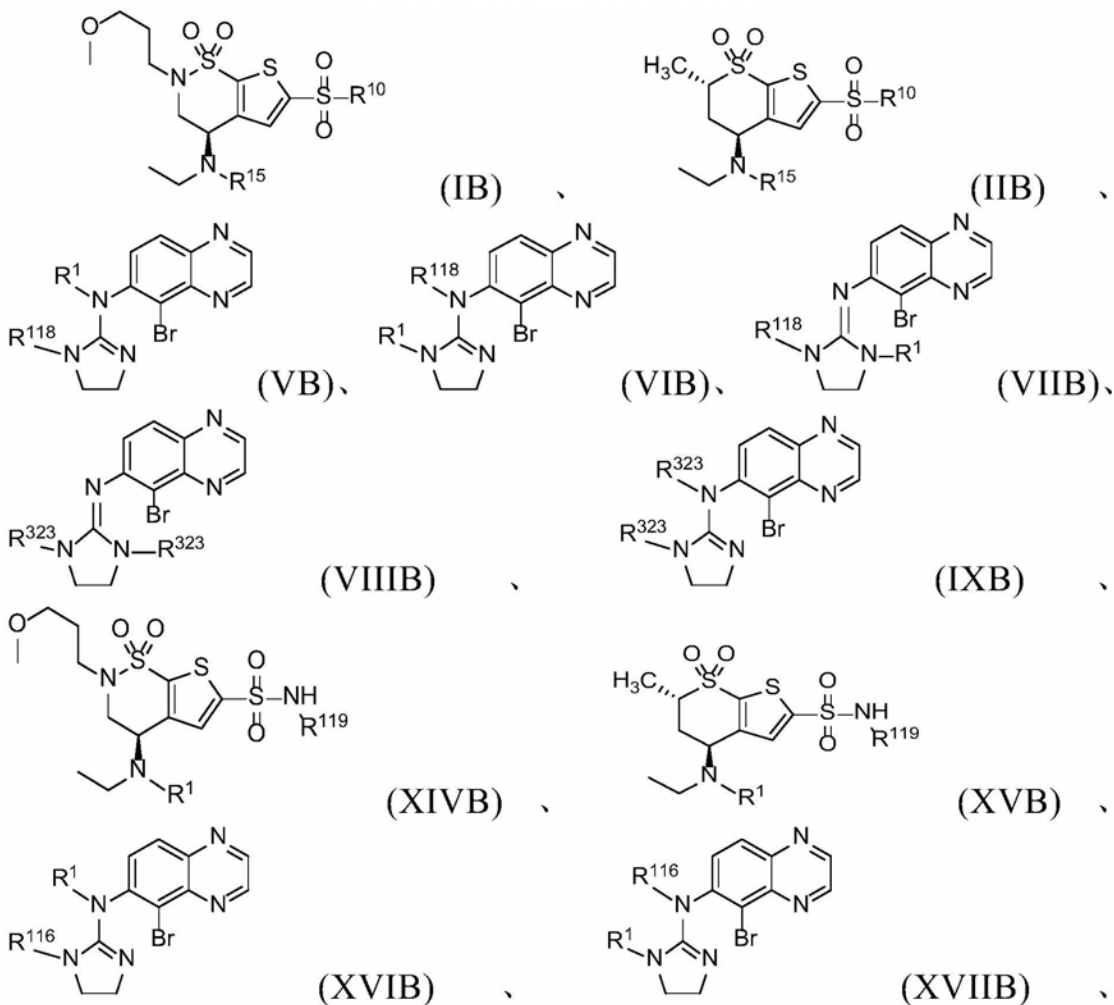
1. 一种固体聚集性微粒,其包含治疗活性化合物的前药和表面活性剂,所述前药被封装在至少一种可生物降解的聚合物和至少一种与亲水性聚合物共价结合的疏水性聚合物中,其中所述微粒的平均直径为 $10\mu\text{m}$ 至 $60\mu\text{m}$ ,并且

(i) 所述微粒具有以空隙空间与总体积之比计孔隙度小于10%的实心核;

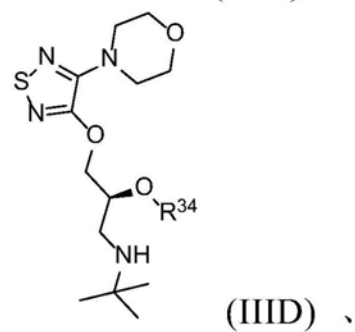
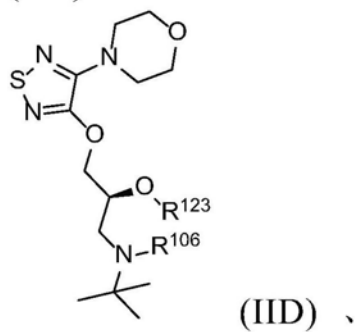
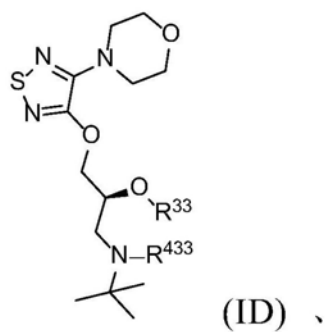
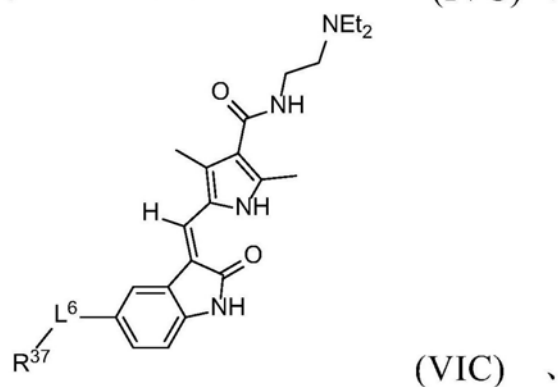
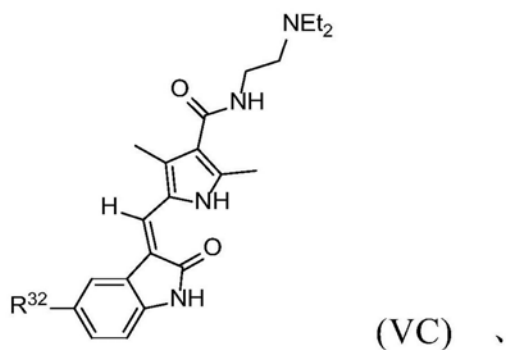
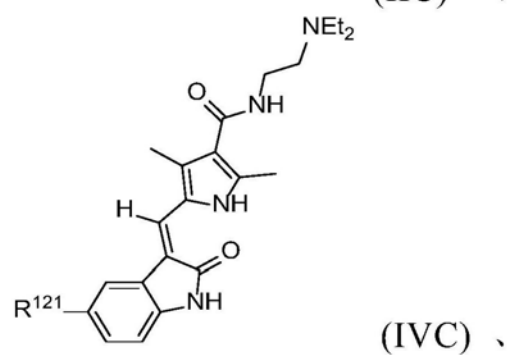
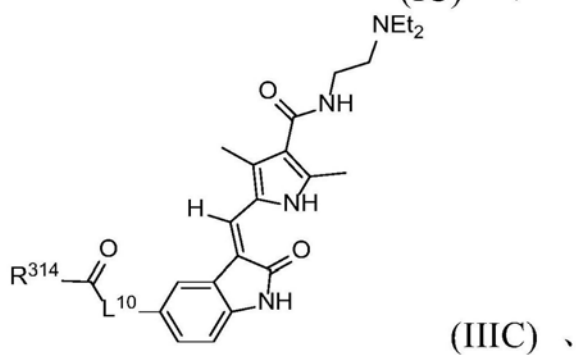
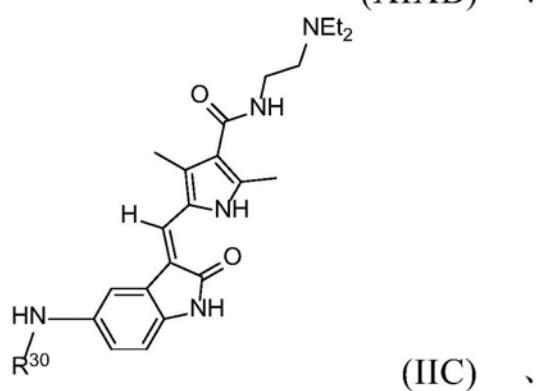
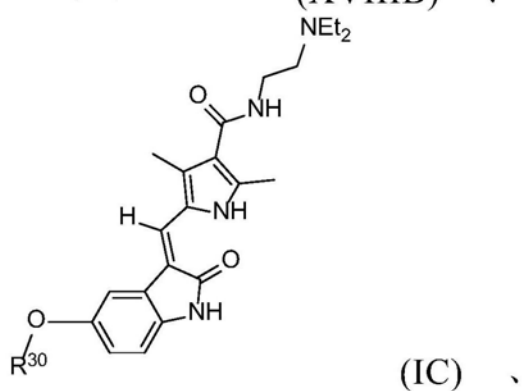
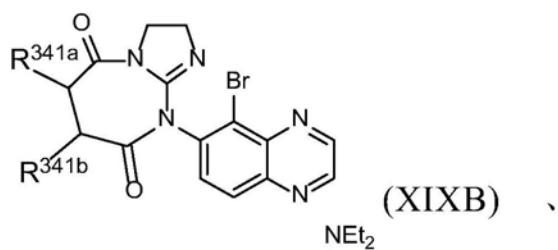
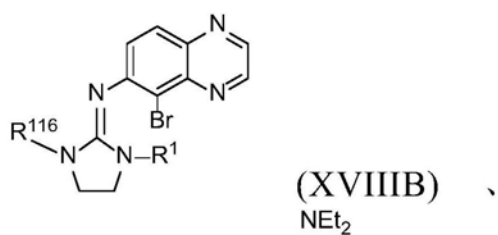
(ii) 所述微粒具有改性的表面,所述表面在温和条件下在低于约 $18^{\circ}\text{C}$ 的温度下进行了处理以除去表面活性剂;

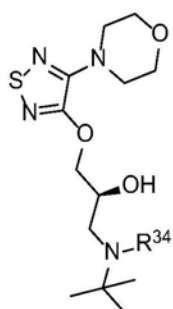
(iii) 所述微粒能够在体内聚集以在体内形成至少一个至少 $500\mu\text{m}$ 的丸粒,所述丸粒能够持续进行体内药物递送至少三个月;且

(iv) 其中所述前药选自:

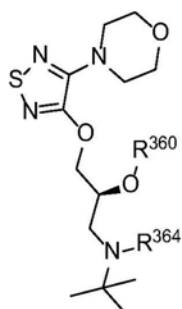




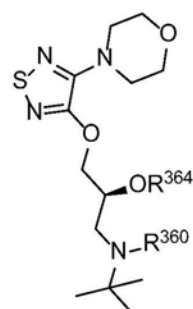




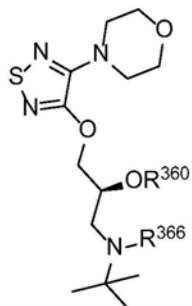
(IVD) 、



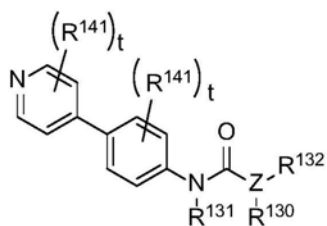
(VD) 、



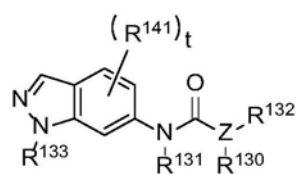
(VID) 、



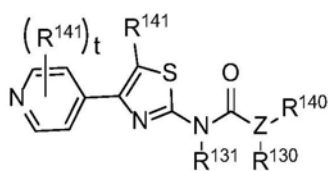
(VIID)、



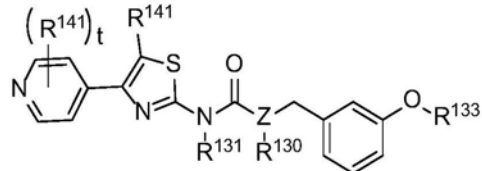
(IF)、



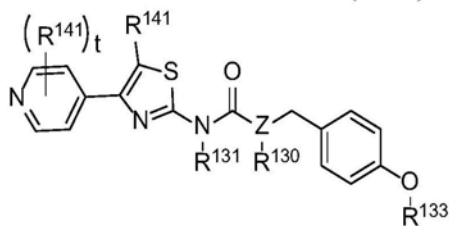
(IIF)、



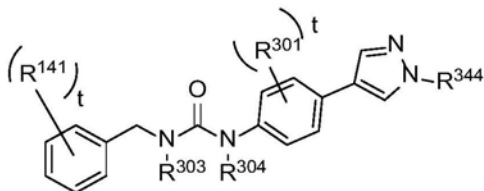
(IIIF) 、



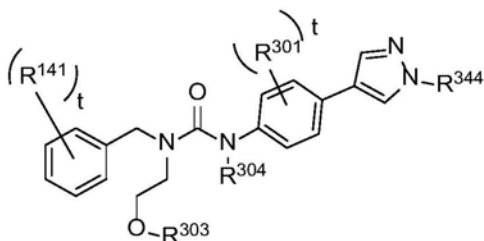
(IVF) 、



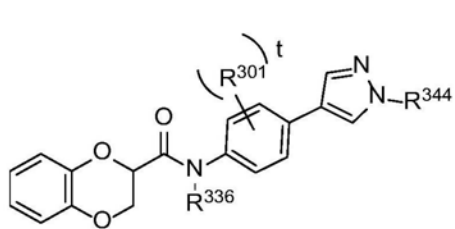
(VF) 、



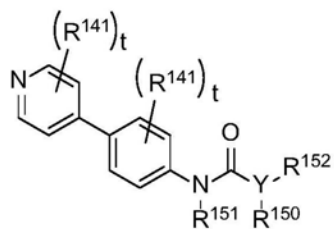
(VIF) 、



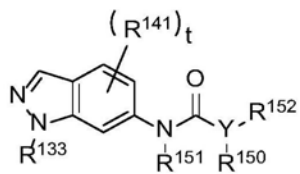
(VIIF) 、



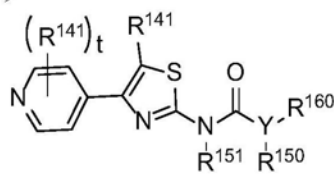
(VIII F) 、



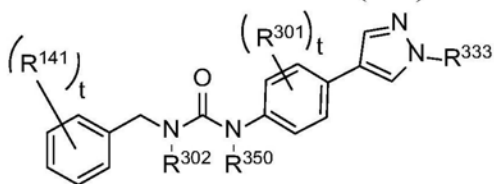
(IX F) 、



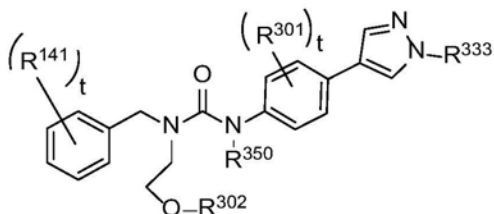
(XF) 、



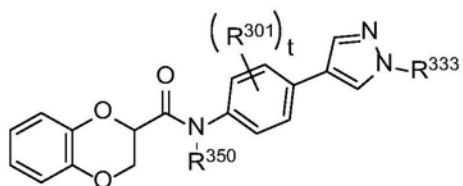
(XIF) 、



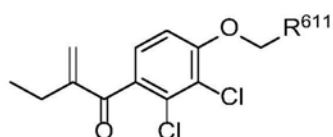
(XIIF) 、



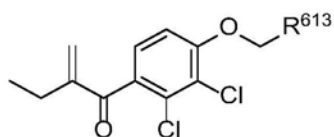
(XIIIF) 、



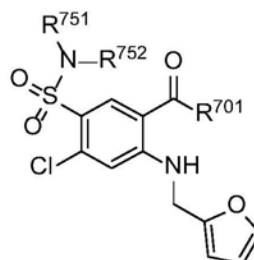
(XIV F) 、



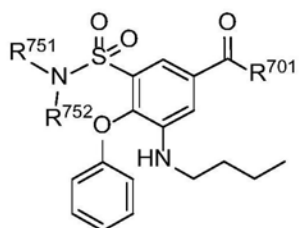
(IH) 、



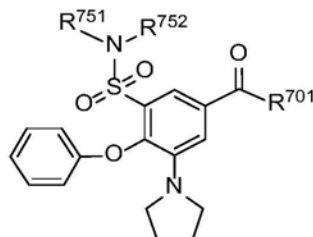
(IIIH) 、



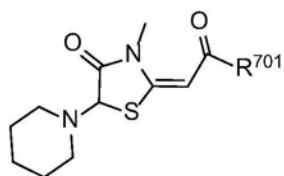
(IVH) 、



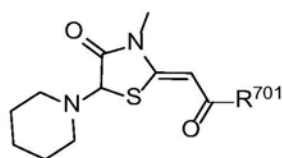
(VH) 、



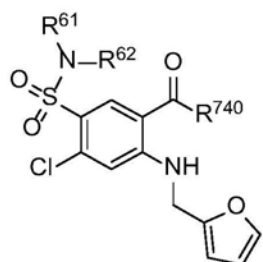
(VIH) 、



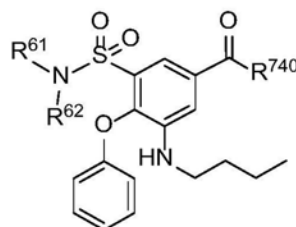
(VIIIH) 、



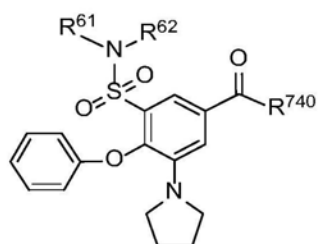
(VIIIH) 、



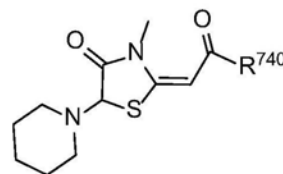
(IXH) 、



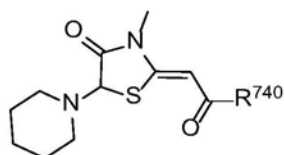
(XH) 、



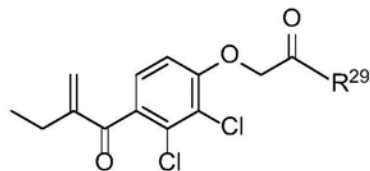
(XIH) 、



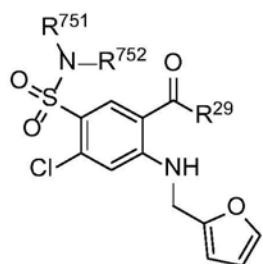
(XIIH) 、



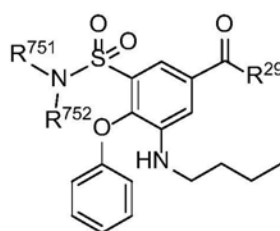
(XIIIH) 、



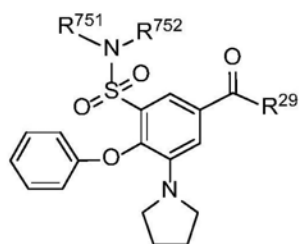
(XIVH) 、



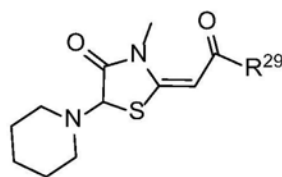
(XVH) 、



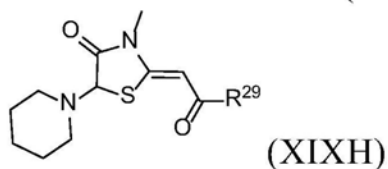
(XVIH) 、



(XVIIH) 、



(XVIIIH) 、



(XIXH)

或其药学上可接受的盐

其中，

$R^1$ 、 $R^2$ 、和 $R^3$ 选自 $-C(O)R^4$ 、 $-C(O)A$ 、和氢；

$R^4$ 选自：

(i)  $-C_{10}-C_{30}$ 烷基 $R^5$ 、 $-C_{10}-C_{30}$ 烯基 $R^5$ 、 $-C_{10}-C_{30}$ 炔基 $R^5$ 、

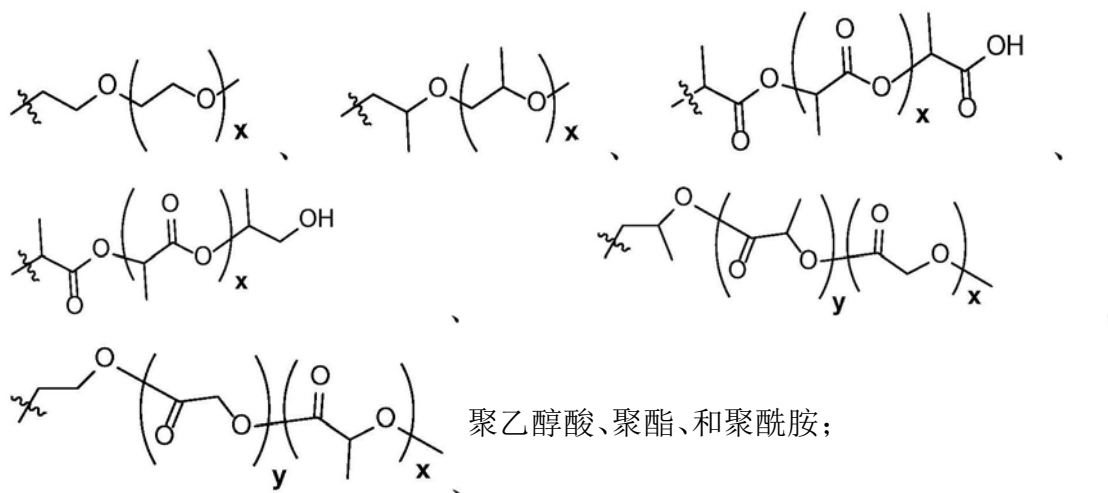
-C<sub>10</sub>-C<sub>30</sub>烯基炔基R<sup>5</sup>、-C<sub>10</sub>-C<sub>30</sub>烷基、-C<sub>10</sub>-C<sub>30</sub>烯基、-C<sub>10</sub>-C<sub>30</sub>炔基、和-C<sub>10</sub>-C<sub>30</sub>烯基炔基；和  
(ii) 不饱和脂肪酸，其选自：

-(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>(CH)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CH)<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>(CHCHCH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>CH<sub>3</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>(CHCHCH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CH<sub>3</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>(CHCHCH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>、十八碳四烯酸、γ-亚麻酸、花生四烯酸、二十二碳四烯酸、棕榈油酸、异油酸、二十碳烯酸、油酸、反油酸、巨头鲸鱼酸、芥酸、神经酸和二十碳三烯酸；

R<sup>5</sup>选自卤素、羟基、氰基、巯基、氨基、烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、芳氧基、-S(O)<sub>2</sub>烷基、-S(O)烷基、-P(O)(O烷基)<sub>2</sub>、B(OH)<sub>2</sub>、-Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、-COOH、-COO烷基、和-CONH<sub>2</sub>；

R<sup>6</sup>选自：

(i) 聚乙二醇、聚丙二醇、聚环氧丙烷、聚乳酸、聚(乳酸-共-乙醇酸)、



(ii) -C<sub>10</sub>-C<sub>30</sub>烷基R<sup>5</sup>、-C<sub>10</sub>-C<sub>30</sub>烯基R<sup>5</sup>、-C<sub>10</sub>-C<sub>30</sub>炔基R<sup>5</sup>、-C<sub>10</sub>-C<sub>30</sub>烯基炔基R<sup>5</sup>、-C<sub>10</sub>-C<sub>30</sub>烷基、-C<sub>10</sub>-C<sub>30</sub>烯基、-C<sub>10</sub>-C<sub>30</sub>炔基、和-C<sub>10</sub>-C<sub>30</sub>烯基炔基；

(iii) 不饱和脂肪酸残基，其选自：

-(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>(CH)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CH)<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>(CHCHCH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>CH<sub>3</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>(CHCHCH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CH<sub>3</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>(CHCHCH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>、十八碳四烯酸、γ-亚麻酸、花生四烯酸、二十二碳四烯酸、棕榈油酸、异油酸、二十碳烯酸、油酸、反油酸、巨头鲸鱼酸、芥酸、神经酸和二十碳三烯酸；和

(iv) 烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环、杂环烷基、芳基烷基、和杂芳基烷基；

R<sup>7</sup>和R<sup>8</sup>独立地选自-C(O)R<sup>4</sup>、-C(O)A、氢、和R<sup>50</sup>；

R<sup>10</sup>选自：

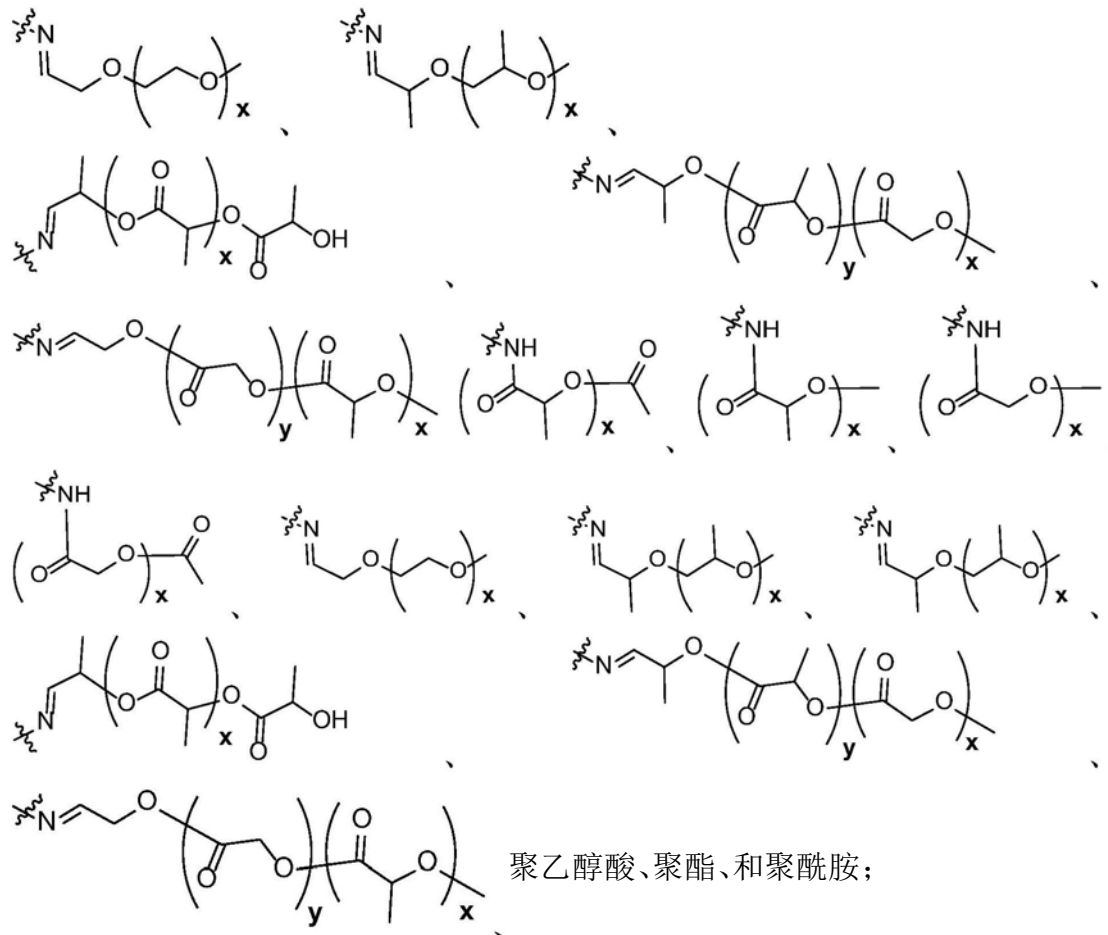
(i) N=C<sub>4</sub>-C<sub>30</sub>烯基R<sup>5</sup>、-N=C<sub>4</sub>-C<sub>30</sub>炔基R<sup>5</sup>、-N=C<sub>4</sub>-C<sub>30</sub>烯基炔基R<sup>5</sup>、-N=C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>烷基R<sup>5</sup>、-N=C<sub>4</sub>-C<sub>30</sub>烯基、-N=C<sub>4</sub>-C<sub>30</sub>炔基、-N=C<sub>4</sub>-C<sub>30</sub>烯基炔基、-N=C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>烷基、-N=CH-C<sub>3</sub>-C<sub>30</sub>烯基R<sup>5</sup>、-N=CH-C<sub>3</sub>-C<sub>30</sub>炔基R<sup>5</sup>、-N=CH-C<sub>3</sub>-C<sub>30</sub>烯基炔基R<sup>5</sup>、-N=C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>烷基R<sup>5</sup>、-N=CH-C<sub>3</sub>-C<sub>30</sub>烯基、-N=CH-C<sub>3</sub>-C<sub>30</sub>炔基、-N=CH-C<sub>3</sub>-C<sub>30</sub>烯基炔基、-N=C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>烷基、-NHC<sub>3</sub>-C<sub>30</sub>烯基R<sup>5</sup>、-NH-C<sub>3</sub>-C<sub>30</sub>炔基R<sup>5</sup>、-NH-C<sub>5</sub>-C<sub>30</sub>烯基炔基R<sup>5</sup>、-NHC<sub>0</sub>-C<sub>30</sub>烷基R<sup>5</sup>、-NHC<sub>3</sub>-C<sub>30</sub>烯基R<sup>16</sup>、-NH-C<sub>3</sub>-C<sub>30</sub>炔基R<sup>16</sup>、-NH-C<sub>5</sub>-C<sub>30</sub>烯基炔基R<sup>16</sup>、和-NHC<sub>0</sub>-C<sub>30</sub>烷基R<sup>16</sup>；

(ii) 亚胺-、胺-或酰胺-连接的不饱和脂肪酸，其选自：

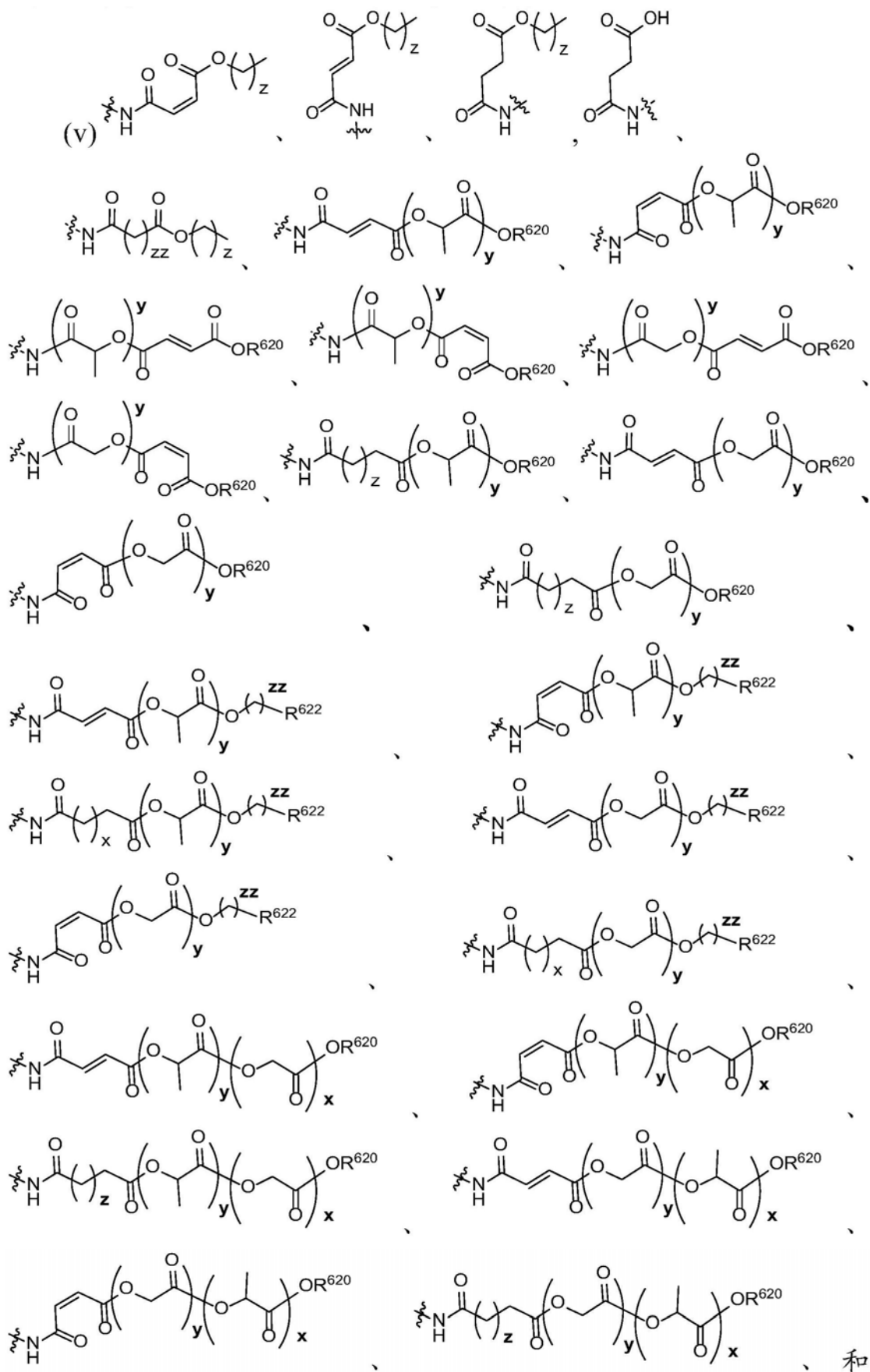
-N=CH(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>(CH)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CH)<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>、-NHCH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>(CH)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CH)<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>、-NHC(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>(CH)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CH)<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>、-N=CH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>(CHCHCH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>CH<sub>3</sub>、-NH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>(CHCHCH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>CH<sub>3</sub>、-NHC

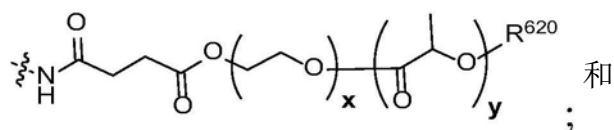
(O)  $(\text{CH}_2)_2(\text{CHCHCH}_2)_6\text{CH}_3$ 、 $-\text{N}=\text{CH}(\text{CH}_2)_3(\text{CHCHCH}_2)_5\text{CH}_3$ 、 $-\text{NH}(\text{CH}_2)_4(\text{CHCHCH}_2)_5\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})(\text{CH}_2)_3(\text{CHCHCH}_2)_5\text{CH}_3$ 、 $-\text{N}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7(\text{CHCHCH}_2)_3\text{CH}_3$ 、 $-\text{NH}(\text{CH}_2)_4(\text{CHCHCH}_2)_5\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})(\text{CH}_2)_3(\text{CHCHCH}_2)_5\text{CH}_3$ 、十八碳四烯酸、 $\gamma$ -亚麻酸、花生四烯酸、二十二碳四烯酸、棕榈油酸、异油酸、二十碳烯酸、油酸、反油酸、巨头鲸鱼酸、芥酸、神经酸和二十碳三烯酸；

(iii) 亚胺-、胺-或酰胺-连接的聚丙二醇、聚环氧丙烷、聚乳酸、聚(乳酸-共-乙醇酸)、



(iv)  $-\text{NHC}(\text{O})\text{C}_{1-20}$ 烷基、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{C}_{1-20}$ 烯基、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{C}_{1-20}$ 炔基； $-\text{NHC}(\text{O})\text{C}_{1-20}$ 烷基，其中至少一个 $\text{R}^5$ 取代基在烷基链上； $-\text{NHC}(\text{O})\text{C}_{1-20}$ 烯基，其中至少一个 $\text{R}^5$ 取代基在烯基链上； $-\text{NHC}(\text{O})\text{C}_{1-20}$ 炔基，其中至少一个 $\text{R}^5$ 取代基在炔基链上； $-\text{NH}(\text{乳酸})_{2-20}\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-20}$ 烷基、 $-\text{NH}(\text{乳酸})_{2-10}\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-20}$ 烷基、 $-\text{NH}(\text{乳酸})_{4-20}\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-20}$ 烷基、 $-\text{NH}(\text{乳酸})_{2-20}\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-10}$ 烷基、 $-\text{NH}(\text{乳酸})_{2-20}\text{C}(\text{O})\text{C}_{4-10}$ 烷基、 $-\text{NH}(\text{乳酸})_{2-20}\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{NH}(\text{乳酸})_{2-10}\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{NH}(\text{乳酸})_{4-20}\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{NH}(\text{乳酸})_{2-10}\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{NH}(\text{乳酸})_{4-10}\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{NH}(\text{丙交酯-共-乙交酯})_{2-10}\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-20}$ 烷基、 $-\text{NH}(\text{丙交酯-共-乙交酯})_{4-10}\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-20}$ 烷基、 $-\text{NH}(\text{丙交酯-共-乙交酯})_{2-10}\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-10}$ 烷基、 $-\text{NH}(\text{丙交酯-共-乙交酯})_{2-10}\text{C}(\text{O})\text{C}_{4-20}$ 烷基、 $-\text{NH}(\text{乙醇酸})_{2-10}\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-10}$ 烷基、 $-\text{NH}(\text{乙醇酸})_{4-10}\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-10}$ 烷基、 $-\text{NH}(\text{乳酸})_{4-10}\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-10}$ 烷基、 $-\text{NH}(\text{乳酸})_{2-10}\text{C}(\text{O})\text{C}_{4-10}$ 烷基、 $-\text{NH}(\text{乳酸})_{2-10}\text{C}(\text{O})\text{C}_{4-10}$ 烷基、和 $-\text{NH}(\text{乳酸})_{2-10}\text{C}(\text{O})\text{C}_{4-10}$ 烷基；





(vi)  $\text{NH}_2$ , 其中,  $\text{R}^{15}$  是  $\text{R}^{16}$ ;

$\text{R}^{15}$  选自  $\text{R}^{16}$  和  $\text{R}^{17}$ ;

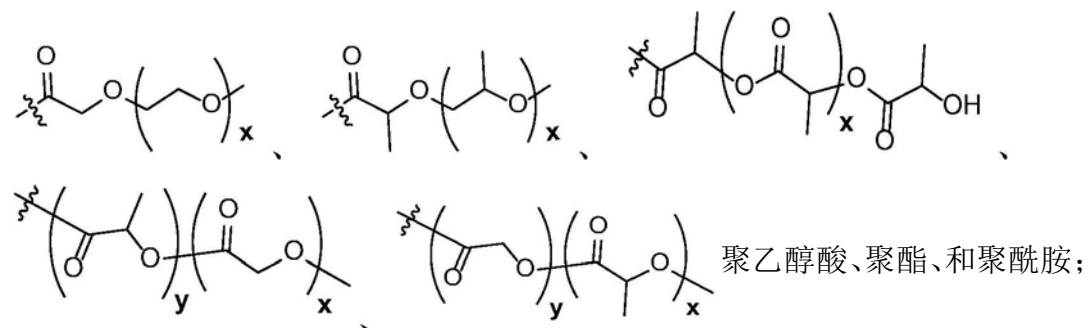
$\text{R}^{16}$  选自:

(i)  $-\text{C}(\text{O})\text{C}_3-\text{C}_{30}$  烷基  $\text{R}^5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}_3-\text{C}_{30}$  烯基  $\text{R}^5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}_3-\text{C}_{30}$  炔基  $\text{R}^5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}_3-\text{C}_{30}$  烯基炔基  $\text{R}^5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}_3-\text{C}_{30}$  烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}_3-\text{C}_{30}$  烯基、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}_3-\text{C}_{30}$  炔基、和  $-\text{C}(\text{O})\text{C}_3-\text{C}_{30}$  烯基炔基;

(ii) 不饱和脂肪酸残基, 其选自

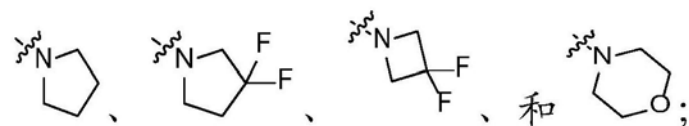
$-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_7(\text{CH})_2\text{CH}_2(\text{CH})_2(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_2(\text{CHCHCH}_2)_6\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_3(\text{CHCHCH}_2)_5\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_7(\text{CHCHCH}_2)_3\text{CH}_3$ 、 $\gamma$ -亚麻酸、花生四烯酸、二十二碳四烯酸、棕榈油酸、异油酸、二十碳烯酸、油酸、反油酸、巨头鲸鱼酸、芥酸、神经酸和二十碳三烯酸; 和

(iii) 聚乙二醇、聚丙二醇、聚环氧丙烷、聚乳酸、聚(乳酸-共-乙醇酸)、



$\text{R}^{17}$  选自 H 和  $-\text{C}(\text{O})\text{A}$ ;

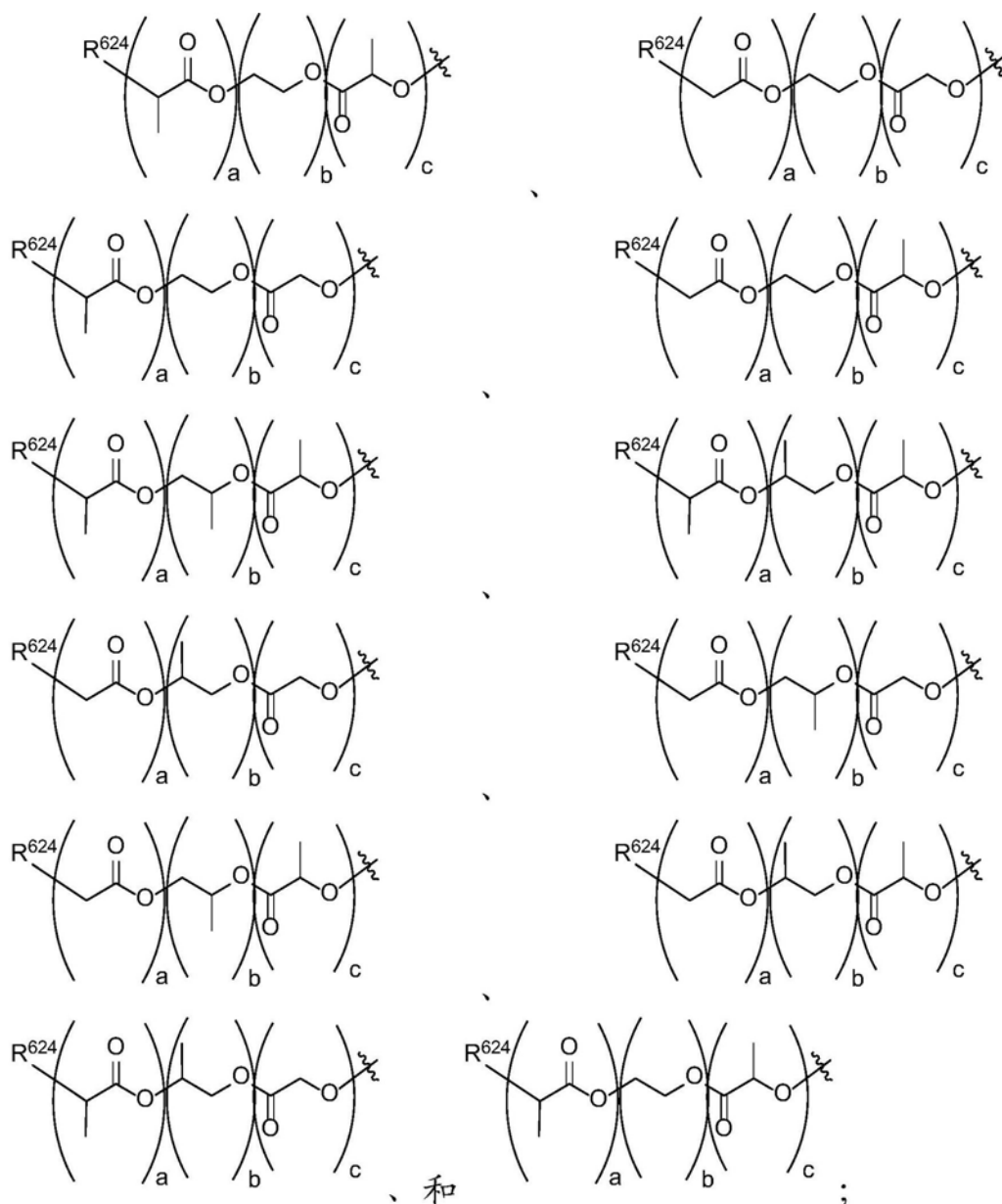
$\text{R}^{23}$ 、 $\text{R}^{24}$ 、和  $\text{R}^{25}$  独立地选自氢、卤素、羟基、氰基、巯基、硝基、氨基、芳基、烷基、烷氧基、烯基、炔基环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、芳氧基、 $-\text{S}(\text{O})_2$  烷基、 $-\text{S}(\text{O})$  烷基、 $-\text{P}(\text{O})(\text{O} \text{ 烷基})_2$ 、 $\text{B}(\text{OH})_2$ 、 $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{COO}$  烷基、 $-\text{CONH}_2$ 、



$\text{R}^{26}$  选自 H、 $\text{C}(\text{O})\text{A}$ 、 $-\text{C}_0-\text{C}_{10}$  烷基  $\text{R}^5$ 、 $-\text{C}_2-\text{C}_{10}$  烯基  $\text{R}^5$ 、 $-\text{C}_2-\text{C}_{10}$  炔基  $\text{R}^5$ 、 $-\text{C}_2-\text{C}_{10}$  烯基、和  $-\text{C}_2-\text{C}_{10}$  炔基;

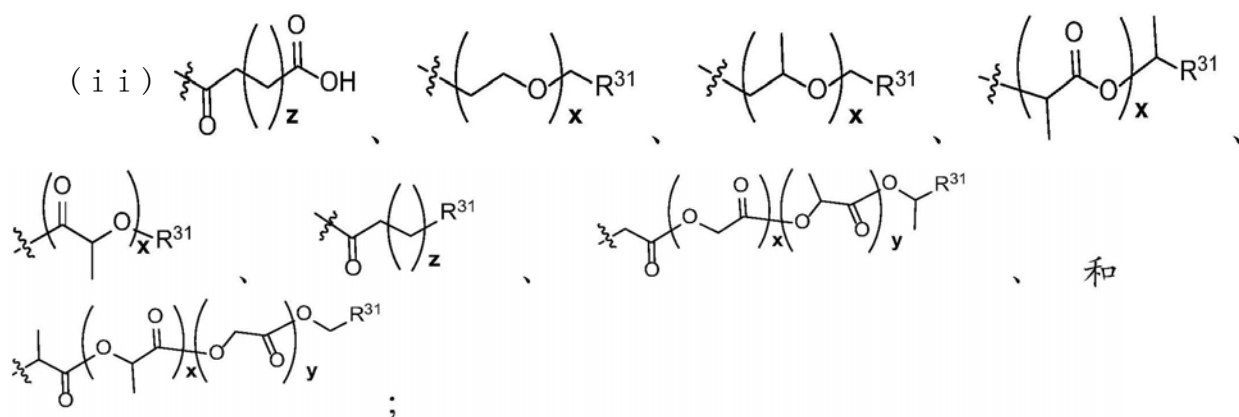
$\text{R}^{29}$  选自:

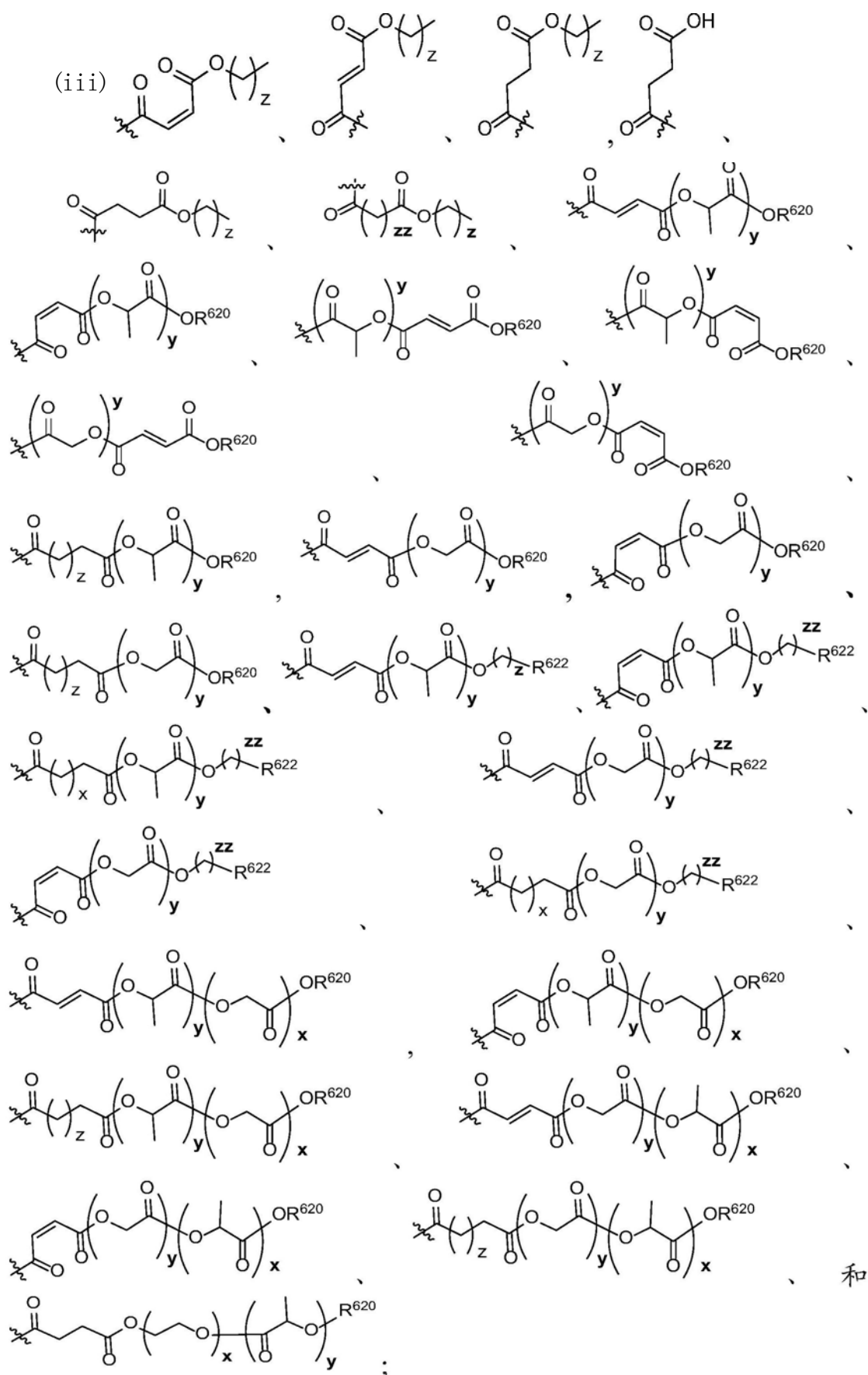




$R^{30}$ 选自:

(i) 聚乙二醇、聚丙二醇、聚环氧丙烷、聚乳酸、聚(乳酸-共-乙醇酸)、聚乙醇酸、聚酯、和聚酰胺;



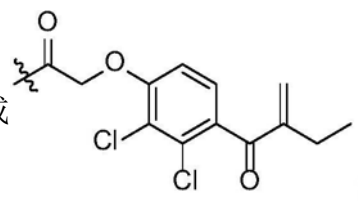


R<sup>31</sup>是氢、A、-COOH、-C(O)A、烷基、烷氧基、烯基、炔基环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环

烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、芳氧基、羟基、或聚乙二醇；和

$R^{31a}$ 是氢、-C(0)烷基、芳基、烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环烷基、芳基烷基、杂

芳基、杂芳基烷基、聚乳酸、聚乙醇酸、聚乙二醇、硬脂酰基、或

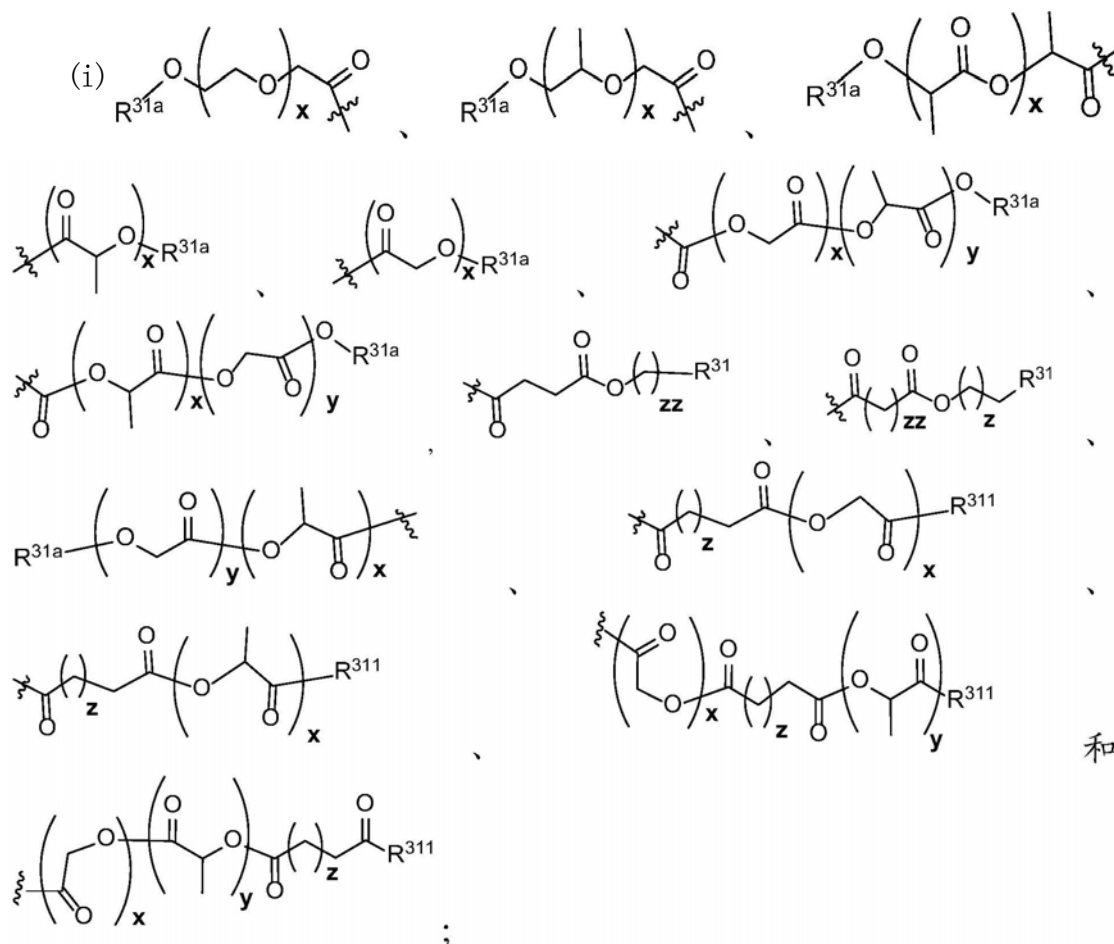


$R^{31b}$ 是氢、芳基、烷基、环烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、或聚乙二醇；

$R^{32}$ 选自 $R^{35}$ 、 $R^{121}$ 、烷基、烷氧基、聚乙二醇、聚丙二醇、聚环氧丙烷、聚乳酸、聚(乳酸-共-乙醇酸)、聚乙醇酸、聚酯、和聚酰胺，其中，不是 $R^{35}$ 和 $R^{121}$ 的各 $R^{32}$ 被至少一个 $L^4$ - $R^{121}$ 取代；

$R^{33}$ 选自：

(i) 羰基连接的聚乙二醇、羰基连接的聚丙二醇、羰基连接的聚环氧丙烷、聚乳酸、聚(乳酸-共-乙醇酸)、聚乙醇酸、聚酯、和聚酰胺；

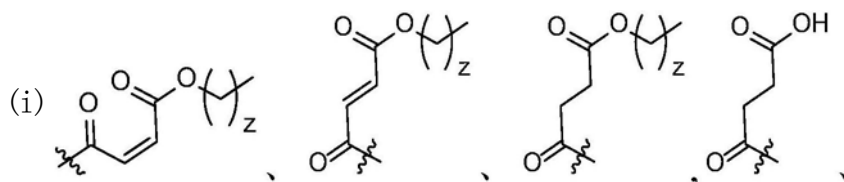


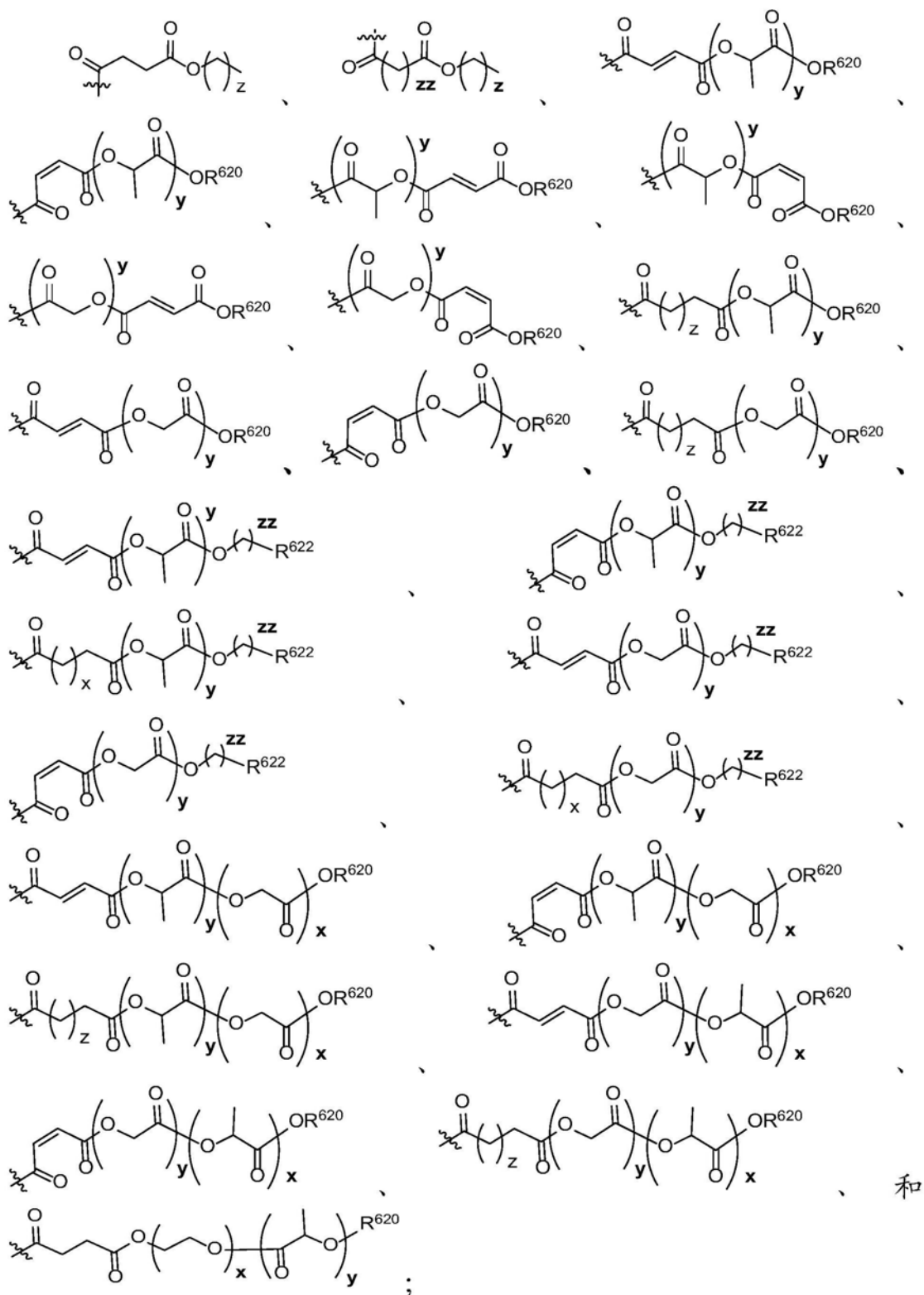
(iii) -C(0)  $C_{17-30}$ 烷基、-C(0)  $C_{10-30}$ 烯基、-C(0)  $C_{10-30}$ 炔基；-C(0)  $C_{10-30}$ 烷基，其中至少一个 $R^5$ 取代基在烷基链上；-C(0)  $C_{10-30}$ 烯基，其中至少一个 $R^5$ 取代基在烯基链上；和-C(0)  $C_{10-30}$ 炔基，其中至少一个 $R^5$ 取代基在炔基链上；

(iv) -(乳酸)  $1-20$ C(0)  $C_{1-30}$ 烷基、-(乳酸)  $1-10$ C(0)  $C_{1-30}$ 烷基、-(乳酸)  $4-20$ C(0)  $C_{1-30}$ 烷基、-(乳酸)  $1-20$ C(0)  $C_{1-10}$ 烷基、-(乳酸)  $1-20$ C(0)  $C_{4-10}$ 烷基、-(乳酸)  $1-20$ C(0) OH、-(乳酸)  $1-10$ C(0)

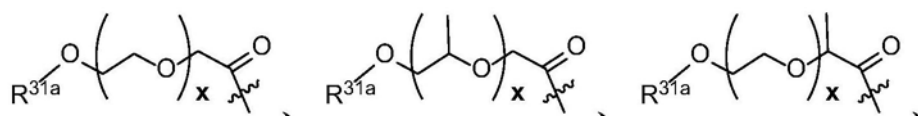
OH、-(乳酸)<sub>4-20</sub>C(0) OH、-(乳酸)<sub>1-10</sub>C(0) OH、-(乳酸)<sub>4-10</sub>C(0) OH、-(丙交酯-共-乙交酯)<sub>1-10</sub>C(0) C<sub>1-22</sub>烷基、-(丙交酯-共-乙交酯)<sub>4-10</sub>C(0) C<sub>1-22</sub>烷基、-(丙交酯-共-乙交酯)<sub>1-10</sub>C(0) C<sub>1-12</sub>烷基、-(丙交酯-共-乙交酯)<sub>1-10</sub>C(0) C<sub>4-22</sub>烷基、-(乙醇酸)<sub>1-10</sub>C(0) C<sub>1-10</sub>烷基、-(乙醇酸)<sub>4-10</sub>C(0) C<sub>1-10</sub>烷基、-(乳酸)<sub>4-10</sub>C(0) C<sub>1-10</sub>烷基、-(乳酸)<sub>1-10</sub>C(0) C<sub>1-10</sub>烷基、-(乳酸)<sub>1-10</sub>C(0) C<sub>4-10</sub>烷基、-(乳酸)<sub>1-10</sub>C(0) C<sub>4-10</sub>烷基、和-(乳酸)<sub>1-10</sub>C(0) C<sub>4-10</sub>烷基；

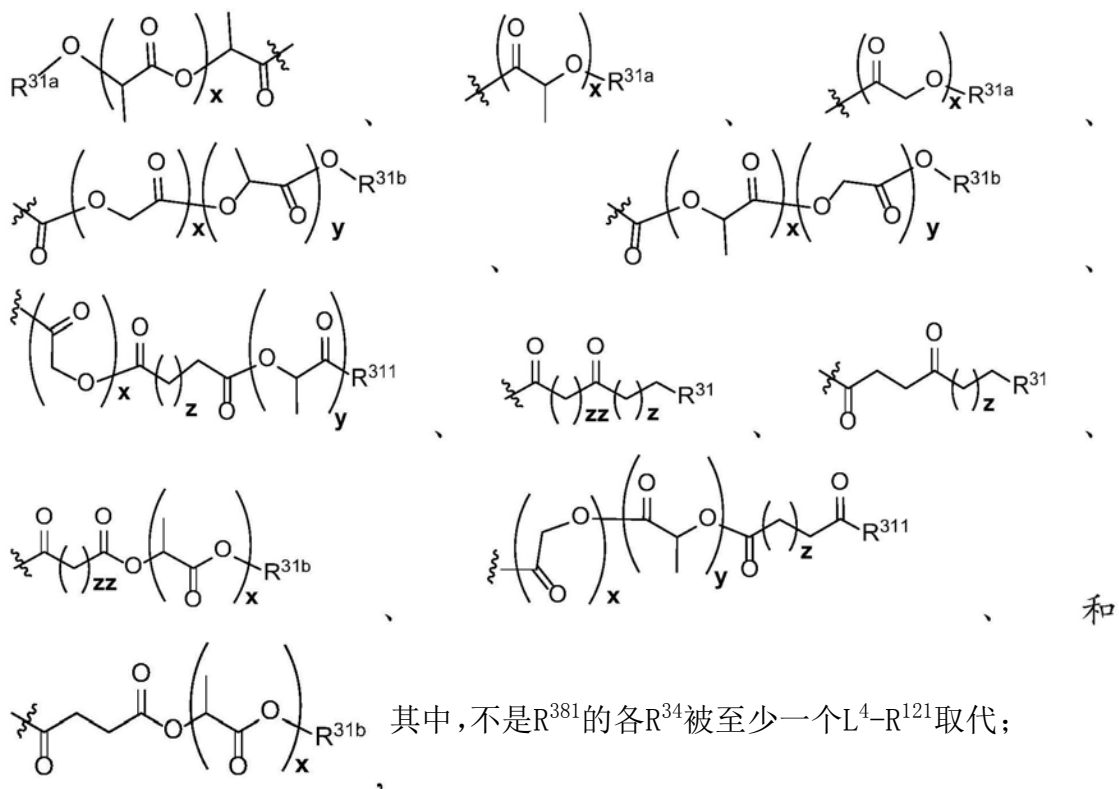
(v) -(C(0) CH<sub>2</sub>O)<sub>1-20</sub>C(0) C<sub>1-30</sub>烷基、-(C(0) CH(CH<sub>3</sub>)O)<sub>1-20</sub>C(0) C<sub>1-30</sub>烷基、  
 -(C(0) CH<sub>2</sub>O)<sub>1-10</sub>C(0) C<sub>1-30</sub>烷基、-(C(0) CH(CH<sub>3</sub>)O)<sub>1-10</sub>C(0) C<sub>1-30</sub>烷基、  
 -(C(0) CH<sub>2</sub>O)<sub>4-20</sub>C(0) C<sub>1-30</sub>烷基、-(C(0) CH(CH<sub>3</sub>)O)<sub>4-20</sub>C(0) C<sub>1-30</sub>烷基、  
 -(C(0) CH<sub>2</sub>O)<sub>1-20</sub>C(0) C<sub>1-10</sub>烷基、-(C(0) CH(CH<sub>3</sub>)O)<sub>1-20</sub>C(0) C<sub>1-10</sub>烷基、  
 -(C(0) CH<sub>2</sub>O)<sub>1-20</sub>C(0) C<sub>4-10</sub>烷基、-(C(0) CH(CH<sub>3</sub>)O)<sub>1-20</sub>C(0) C<sub>4-10</sub>烷基、  
 -(C(0) CH(CH<sub>3</sub>)O)<sub>4-10</sub>C(0) C<sub>1-10</sub>烷基、-(C(0) CH<sub>2</sub>O)<sub>4-10</sub>C(0) C<sub>1-10</sub>烷基、  
 -(C(0) CH(CH<sub>3</sub>)O)<sub>1-10</sub>C(0) C<sub>1-10</sub>烷基、-(C(0) CH<sub>2</sub>O)<sub>1-10</sub>C(0) C<sub>1-10</sub>烷基、  
 -(C(0) CH(CH<sub>3</sub>)O)<sub>1-10</sub>C(0) C<sub>4-10</sub>烷基、(C(0) CH<sub>2</sub>O)<sub>1-10</sub>C(0) C<sub>4-10</sub>烷基、  
 -(C(0) CH<sub>2</sub>O)<sub>1-10</sub>C(0) C<sub>4-10</sub>烷基、-(C(0) CH(CH<sub>3</sub>)O)<sub>1-10</sub>C(0) C<sub>4-10</sub>烷基、  
 -(C(0) CH<sub>2</sub>O)<sub>1-10</sub>C(0) C<sub>4-10</sub>烷基、-(C(0) CH(CH<sub>3</sub>)O)<sub>1-10</sub>C(0) C<sub>4-10</sub>烷基、  
 -(C(0) CH<sub>2</sub>O)<sub>1-10</sub>(C(0) CH(CH<sub>3</sub>)O)<sub>1-10</sub>C(0) C<sub>1-30</sub>烷基、  
 -(C(0) CH<sub>2</sub>O)<sub>2-10</sub>(C(0) CH(CH<sub>3</sub>)O)<sub>2-10</sub>C(0) C<sub>1-30</sub>烷基、  
 -(C(0) CH<sub>2</sub>O)<sub>1-10</sub>(C(0) CH(CH<sub>3</sub>)O)<sub>1-10</sub>C(0) C<sub>1-12</sub>烷基、  
 -(C(0) CH<sub>2</sub>O)<sub>1-10</sub>(C(0) CH(CH<sub>3</sub>)O)<sub>1-10</sub>C(0) C<sub>4-22</sub>烷基、  
 -(C(0) CH(CH<sub>3</sub>)O)<sub>1-10</sub>(C(0) CH<sub>2</sub>O)<sub>1-10</sub>C(0) C<sub>1-30</sub>烷基、  
 -(C(0) CH(CH<sub>3</sub>)O)<sub>2-10</sub>(C(0) CH<sub>2</sub>O)<sub>2-10</sub>C(0) C<sub>1-30</sub>烷基、  
 -(C(0) CH(CH<sub>3</sub>)O)<sub>1-10</sub>(C(0) CH<sub>2</sub>O)<sub>1-10</sub>C(0) C<sub>1-12</sub>烷基、和  
 -(C(0) CH(CH<sub>3</sub>)O)<sub>1-10</sub>(C(0) CH<sub>2</sub>O)<sub>1-10</sub>C(0) C<sub>4-22</sub>烷基；和



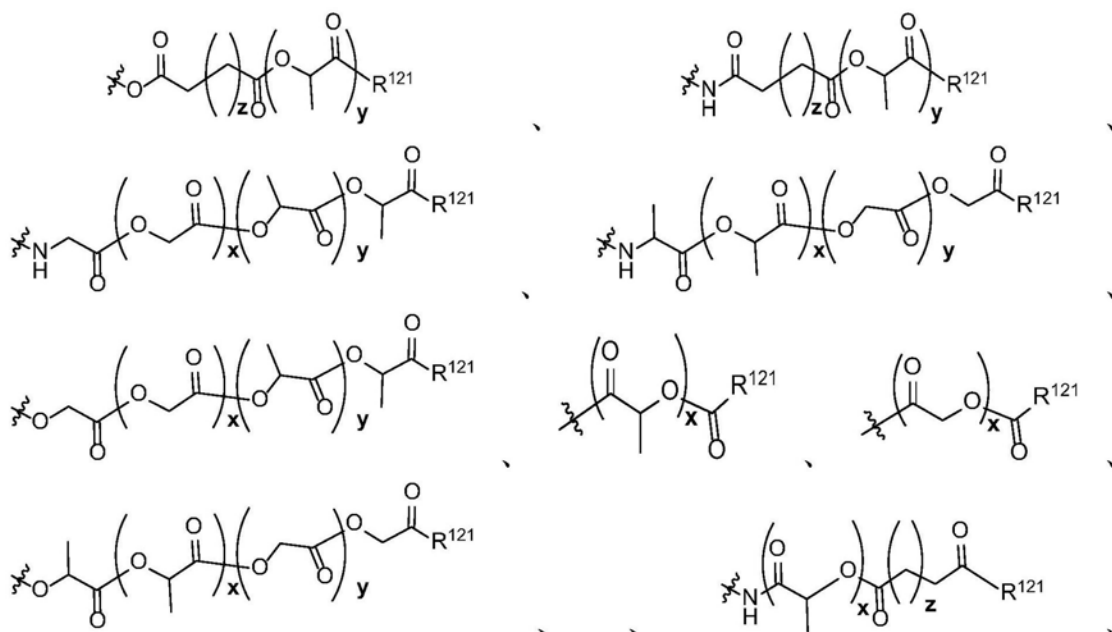


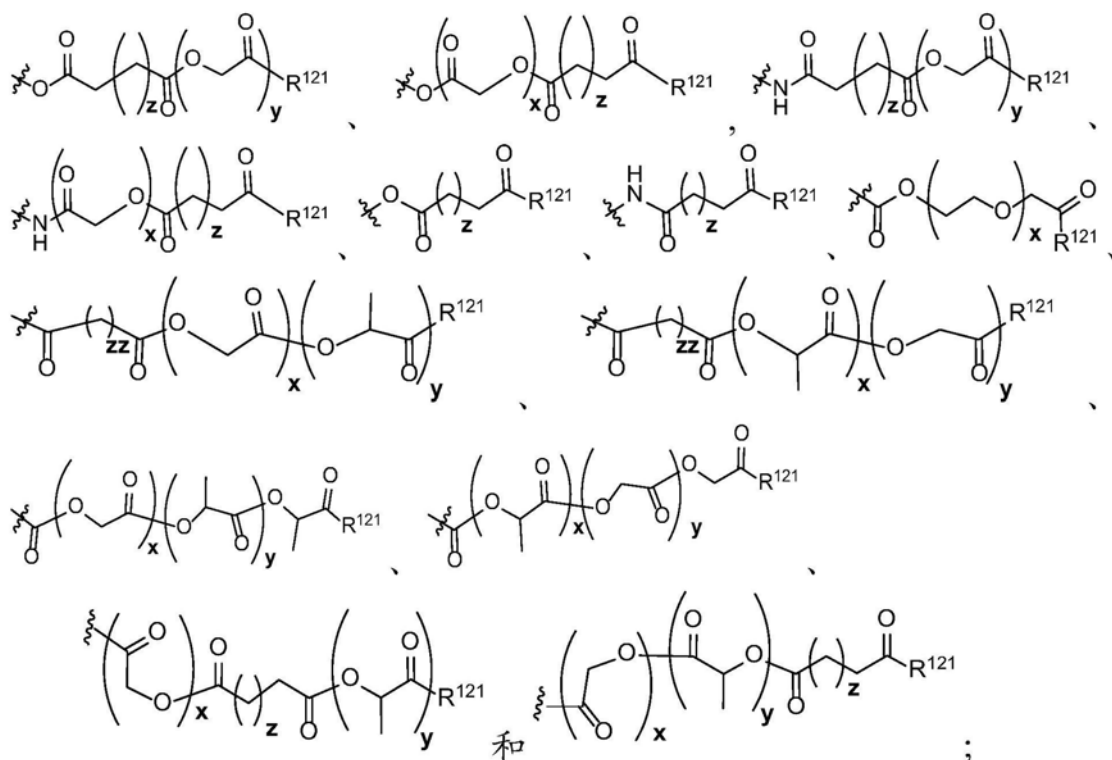
$R^{34}$ 选自 $R^{381}$ 、羰基连接的聚乙二醇、羰基连接的聚丙二醇、羰基连接的聚环氧丙烷、聚乳酸、和聚(乳酸-共-乙醇酸)、聚乙醇酸、聚酯、聚酰胺、





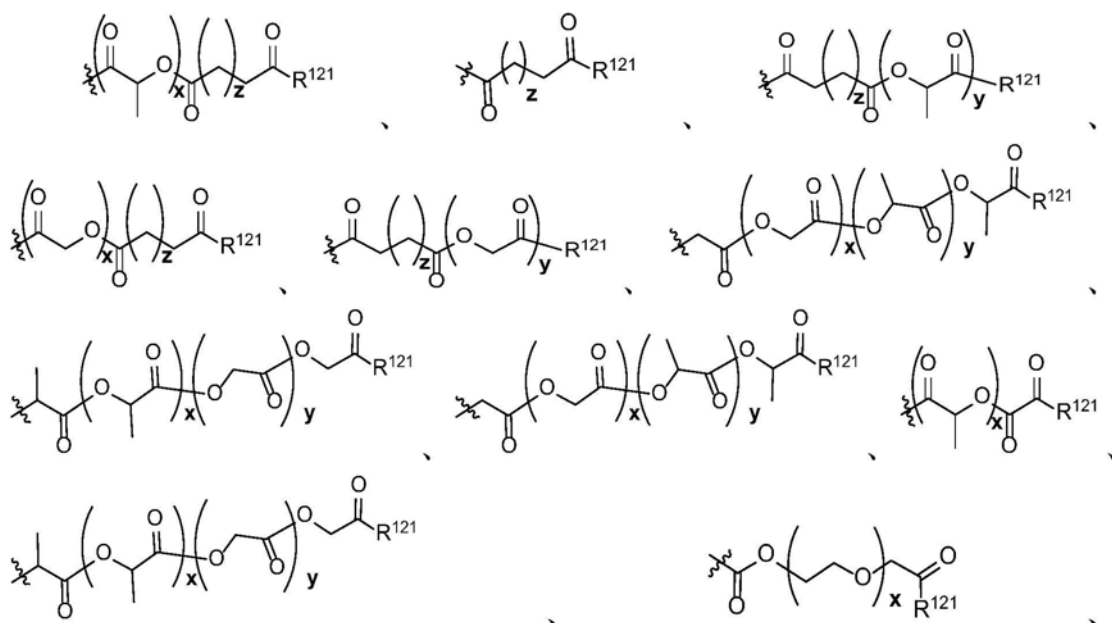
$R^{35}$ 选自:

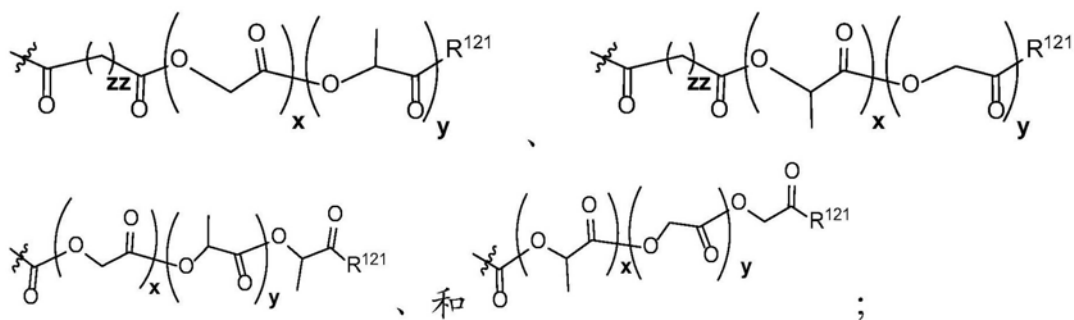




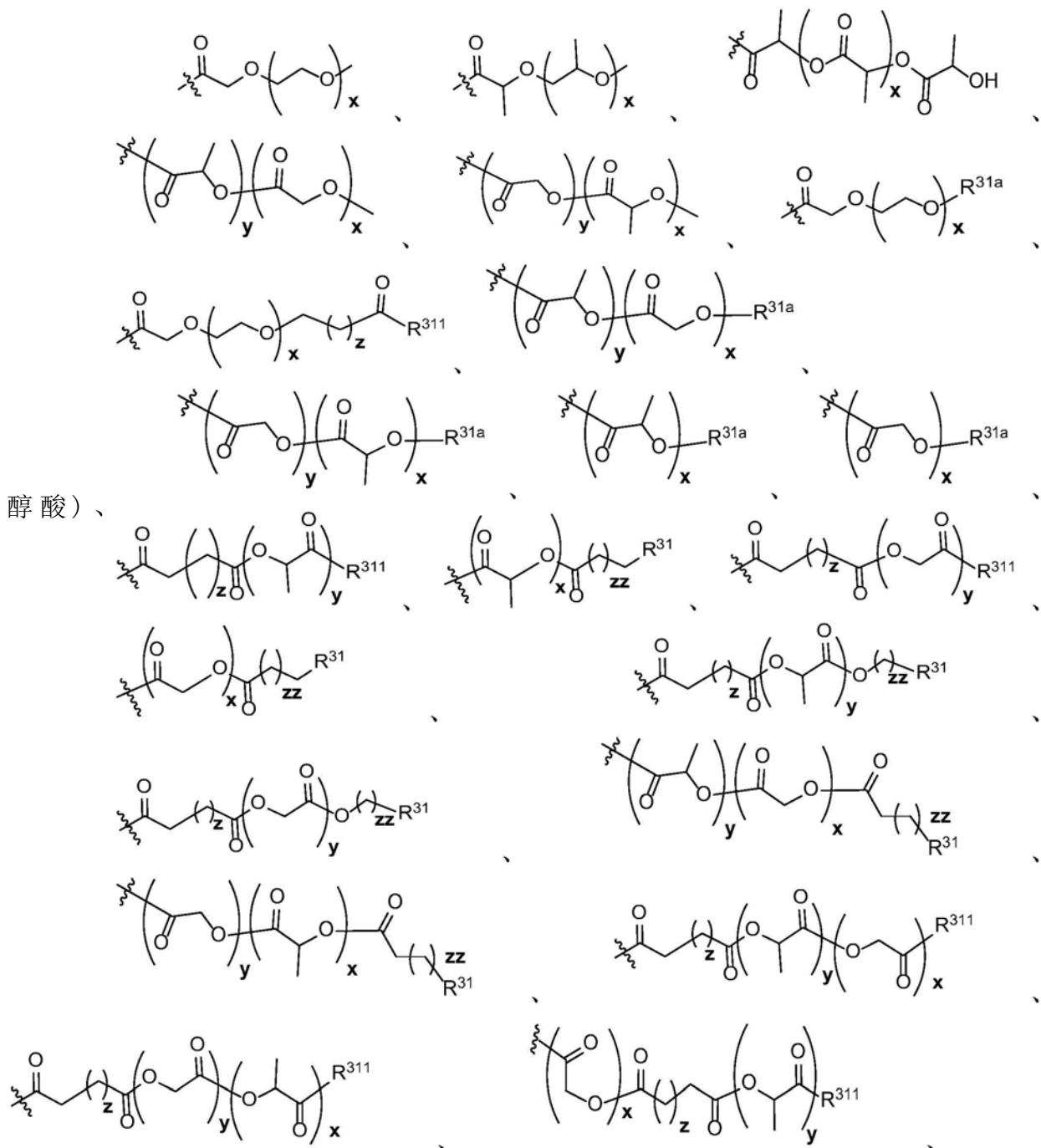
$R^{37}$ 选自 $R^{121}$ 、聚乙二醇、聚丙二醇、聚环氧丙烷、聚乳酸、聚(乳酸-共-乙醇酸)、聚乙醇酸、聚酯、和聚酰胺,其中,不是 $R^{38}$ 和 $R^{121}$ 的各 $R^{37}$ 被至少一个 $L^6-R^{121}$ 取代;

$R^{38}$ 选自:

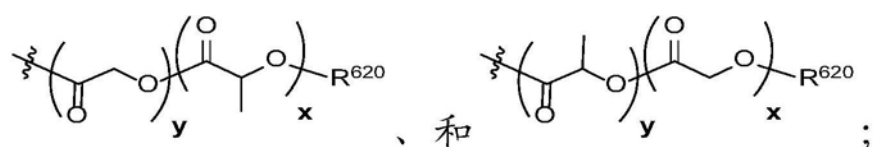
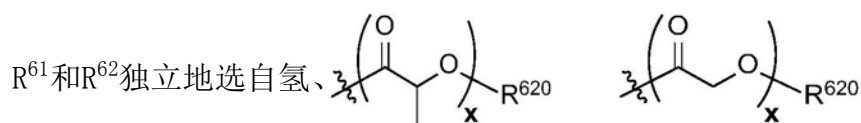
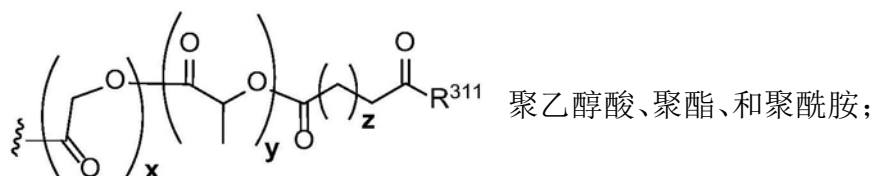




$R^{50}$ 选自下述的羰基衍生物:聚乙二醇、聚丙二醇、聚环氧丙烷、聚乳酸、聚(乳酸-共-乙







$R^{100}$ 选自：

(i)  $C_1-C_{10}$ 烷基、 $-C_0-C_{10}$ 烷基 ( $C_3-C_7$ 环烷基)、杂环、 $-C_0-C_{10}$ 烷基 ( $C_3-C_7$ 杂环烷基)、-芳基  $C_0-C_{10}$ 烷基、-杂芳基烷基、 $-C_0-C_{10}$ 烷基  $C_2-C_{10}$ 烯基、和  $C_2-C_{10}$ 炔基；

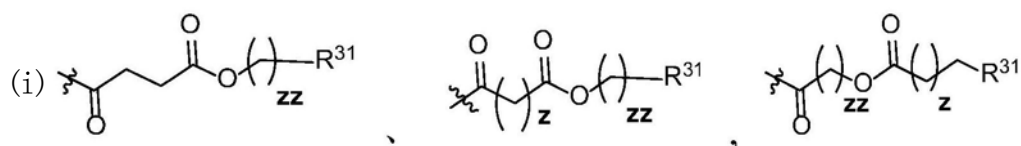
(ii) 不饱和脂肪酸残基，其选自： $-(CH_2)_8(CH)_2CH_2(CH)_2(CH_2)_4CH_3$ 、 $-(CH_2)_3(CHCHCH_2)_6CH_3$ 、 $-(CH_2)_4(CHCHCH_2)_5CH_3$ 、 $-(CH_2)_8(CHCHCH_2)_3CH_3$ 、十八碳四烯酸、 $\gamma$ -亚麻酸、花生四烯酸、二十二碳四烯酸、棕榈油酸、异油酸、二十碳烯酸、油酸、反油酸、巨头鲸鱼酸、芥酸、神经酸和二十碳三烯酸；

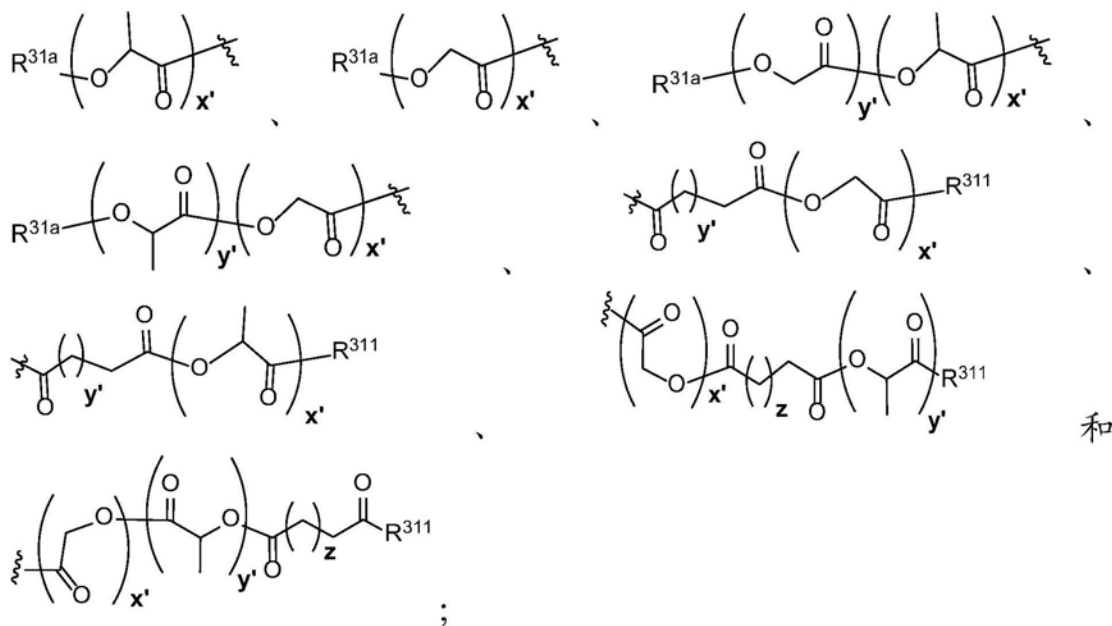
(iii)  $-C_{10}-C_{30}$ 烷基 $R^5$ 、 $-C_{10}-C_{30}$ 烯基 $R^5$ 、 $-C_{10}-C_{30}$ 炔基 $R^5$ 、 $-C_{10}-C_{30}$ 烯基炔基 $R^5$ 、 $-C_{10}-C_{30}$ 烷基、 $-C_{10}-C_{30}$ 烯基、 $-C_{10}-C_{30}$ 炔基、 $-C_{10}-C_{30}$ 烯基炔基；和

(iv)  $R^{50}$ ；

$R^{103}$ 选自H、烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环、杂环烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、和杂芳基烷基；

$R^{106}$ 选自：





(ii) -C(O)C<sub>10-30</sub>烷基、-C(O)C<sub>10-30</sub>烯基、-C(O)C<sub>10-30</sub>炔基、-C(O)C<sub>10-30</sub>烷基, 其中至少一个R<sup>5</sup>取代基在烷基链上)、-C(O)C<sub>10-30</sub>烯基, 其中至少一个R<sup>5</sup>取代基在烯基链上)、-C(O)C<sub>10-30</sub>炔基, 其中至少一个R<sup>5</sup>取代基在炔基链上)、-(乳酸)<sub>1-20</sub>C(O)C<sub>1-30</sub>烷基、-(乳酸)<sub>1-10</sub>C(O)C<sub>1-30</sub>烷基、-(乳酸)<sub>4-20</sub>C(O)C<sub>1-30</sub>烷基、-(乳酸)<sub>1-20</sub>C(O)C<sub>1-10</sub>烷基、-(乳酸)<sub>1-20</sub>C(O)C<sub>4-10</sub>烷基、-(乳酸)<sub>1-20</sub>C(O)OH、-(乳酸)<sub>1-10</sub>C(O)OH、-(乳酸)<sub>4-20</sub>C(O)OH、-(乳酸)<sub>1-10</sub>C(O)OH、-(乳酸)<sub>4-10</sub>C(O)OH、-(丙交酯-共-乙交酯)<sub>1-10</sub>C(O)C<sub>1-22</sub>烷基、-(丙交酯-共-乙交酯)<sub>4-10</sub>C(O)C<sub>1-22</sub>烷基、-(丙交酯-共-乙交酯)<sub>1-10</sub>C(O)C<sub>1-12</sub>烷基、-(丙交酯-共-乙交酯)<sub>1-10</sub>C(O)C<sub>4-22</sub>烷基、-(乙醇酸)<sub>1-10</sub>C(O)C<sub>1-10</sub>烷基、-(乙醇酸)<sub>4-10</sub>C(O)C<sub>1-10</sub>烷基、-(乳酸)<sub>4-10</sub>C(O)C<sub>1-10</sub>烷基、-(乳酸)<sub>1-10</sub>C(O)C<sub>1-10</sub>烷基、-(乳酸)<sub>1-10</sub>C(O)C<sub>4-10</sub>烷基、-(乳酸)<sub>1-10</sub>C(O)C<sub>4-10</sub>烷基、和-(乳酸)<sub>1-10</sub>C(O)C<sub>4-10</sub>烷基; 和

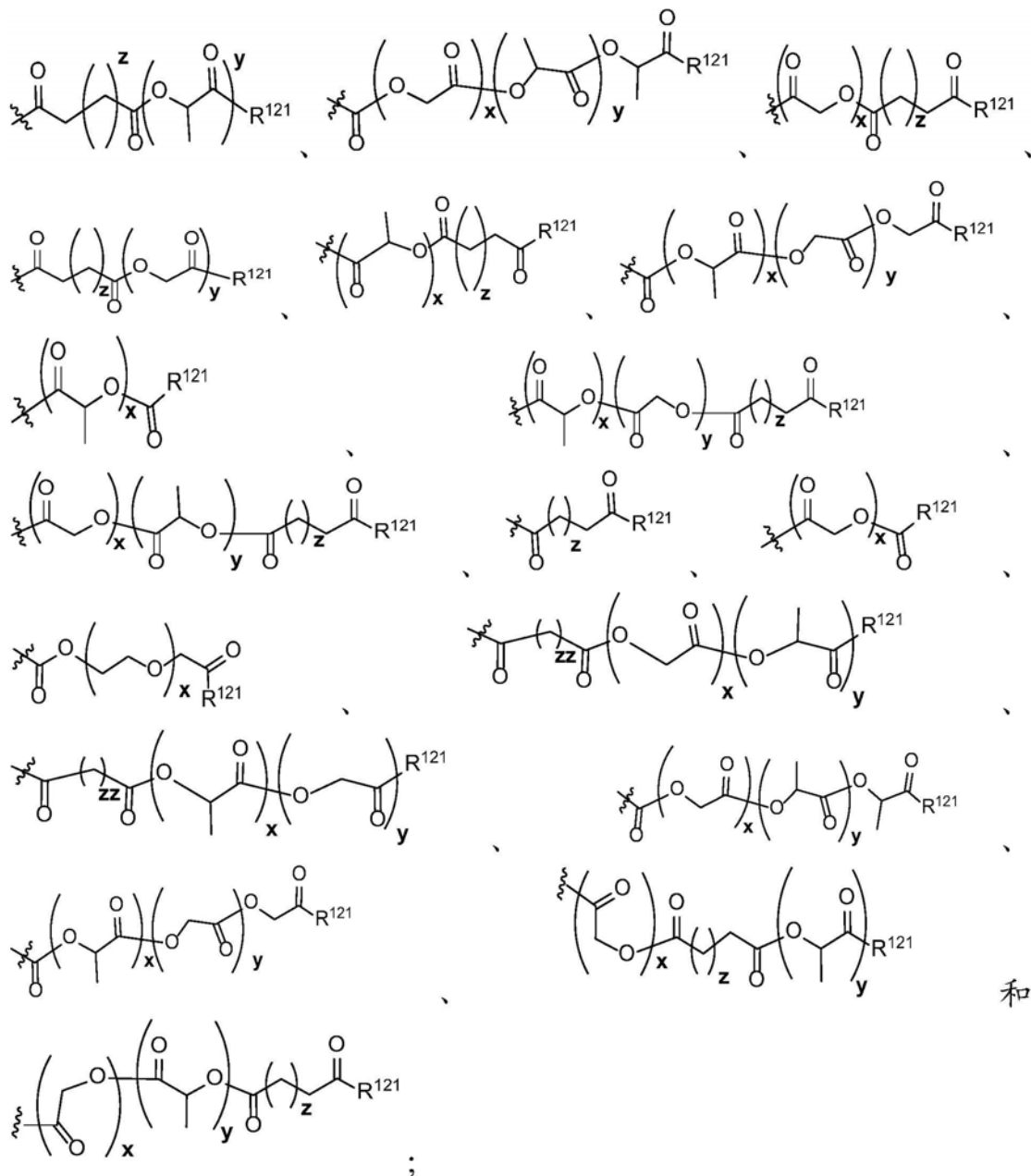
(iii) -(C(O)CH<sub>2</sub>O)<sub>1-20</sub>C(O)C<sub>1-30</sub>烷基、-(C(O)CH(CH<sub>3</sub>)O)<sub>1-20</sub>C(O)C<sub>1-30</sub>烷基、  
 -(C(O)CH<sub>2</sub>O)<sub>1-10</sub>C(O)C<sub>1-30</sub>烷基、-(C(O)CH(CH<sub>3</sub>)O)<sub>1-10</sub>C(O)C<sub>1-30</sub>烷基、  
 -(C(O)CH<sub>2</sub>O)<sub>4-20</sub>C(O)C<sub>1-30</sub>烷基、-(C(O)CH(CH<sub>3</sub>)O)<sub>4-20</sub>C(O)C<sub>1-30</sub>烷基、  
 -(C(O)CH<sub>2</sub>O)<sub>1-20</sub>C(O)C<sub>1-10</sub>烷基、-(C(O)CH(CH<sub>3</sub>)O)<sub>1-20</sub>C(O)C<sub>1-10</sub>烷基、  
 -(C(O)CH<sub>2</sub>O)<sub>1-20</sub>C(O)C<sub>4-10</sub>烷基、-(C(O)CH(CH<sub>3</sub>)O)<sub>1-20</sub>C(O)C<sub>4-10</sub>烷基、  
 -(C(O)CH(CH<sub>3</sub>)O)<sub>4-10</sub>C(O)C<sub>1-10</sub>烷基、-(C(O)CH<sub>2</sub>O)<sub>4-10</sub>C(O)C<sub>1-10</sub>烷基、  
 -(C(O)CH(CH<sub>3</sub>)O)<sub>1-10</sub>C(O)C<sub>1-10</sub>烷基、-(C(O)CH<sub>2</sub>O)<sub>1-10</sub>C(O)C<sub>1-10</sub>烷基、  
 -(C(O)CH(CH<sub>3</sub>)O)<sub>1-10</sub>C(O)C<sub>4-10</sub>烷基、-(C(O)CH<sub>2</sub>O)<sub>1-10</sub>C(O)C<sub>4-10</sub>烷基、  
 -(C(O)CH(CH<sub>3</sub>)O)<sub>1-10</sub>C(O)C<sub>4-10</sub>烷基、-(C(O)CH(CH<sub>3</sub>)O)<sub>1-10</sub>C(O)C<sub>4-10</sub>烷基、  
 -(C(O)CH<sub>2</sub>O)<sub>1-10</sub>(C(O)CH(CH<sub>3</sub>)O)<sub>1-10</sub>C(O)C<sub>1-30</sub>烷基、  
 -(C(O)CH<sub>2</sub>O)<sub>2-10</sub>(C(O)CH(CH<sub>3</sub>)O)<sub>2-10</sub>C(O)C<sub>1-30</sub>烷基、  
 -(C(O)CH<sub>2</sub>O)<sub>1-10</sub>(C(O)CH(CH<sub>3</sub>)O)<sub>1-10</sub>C(O)C<sub>1-12</sub>烷基、  
 -(C(O)CH<sub>2</sub>O)<sub>1-10</sub>(C(O)CH(CH<sub>3</sub>)O)<sub>1-10</sub>C(O)C<sub>4-22</sub>烷基、  
 -(C(O)CH(CH<sub>3</sub>)O)<sub>1-10</sub>(C(O)CH<sub>2</sub>O)<sub>1-10</sub>C(O)C<sub>1-30</sub>烷基、  
 -(C(O)CH(CH<sub>3</sub>)O)<sub>2-10</sub>(C(O)CH<sub>2</sub>O)<sub>2-10</sub>C(O)C<sub>1-30</sub>烷基、

- (C(O)CH(CH<sub>3</sub>)O)<sub>1-10</sub>(C(O)CH<sub>2</sub>O)<sub>1-10</sub>C(O)C<sub>1-12</sub>烷基、和

- (C(O)CH(CH<sub>3</sub>)O)<sub>1-10</sub>(C(O)CH<sub>2</sub>O)<sub>1-10</sub>C(O)C<sub>4-22</sub>烷基；

R<sup>116</sup>选自R<sup>117</sup>、烷基、烷氧基、酰基、聚乙二醇、聚丙二醇、聚环氧丙烷、聚乳酸、聚(乳酸-共-乙醇酸)、聚乙醇酸、聚酯、聚酰胺,其中,不是R<sup>117</sup>的各R<sup>116</sup>被至少一个L<sup>4</sup>-R<sup>121</sup>取代；

R<sup>117</sup>选自：



R<sup>118</sup>选自：

(i) -C(O)C<sub>5-30</sub>烷基R<sup>5</sup>、-C(O)C<sub>2-30</sub>烯基R<sup>5</sup>、-C(O)C<sub>2-30</sub>炔基R<sup>5</sup>、-C(O)C<sub>4-30</sub>烯基炔基R<sup>5</sup>、-C(O)C<sub>5-30</sub>烷基、-C(O)C<sub>2-30</sub>烯基、-C(O)C<sub>2-30</sub>炔基、和-C(O)C<sub>4-30</sub>烯基炔基；

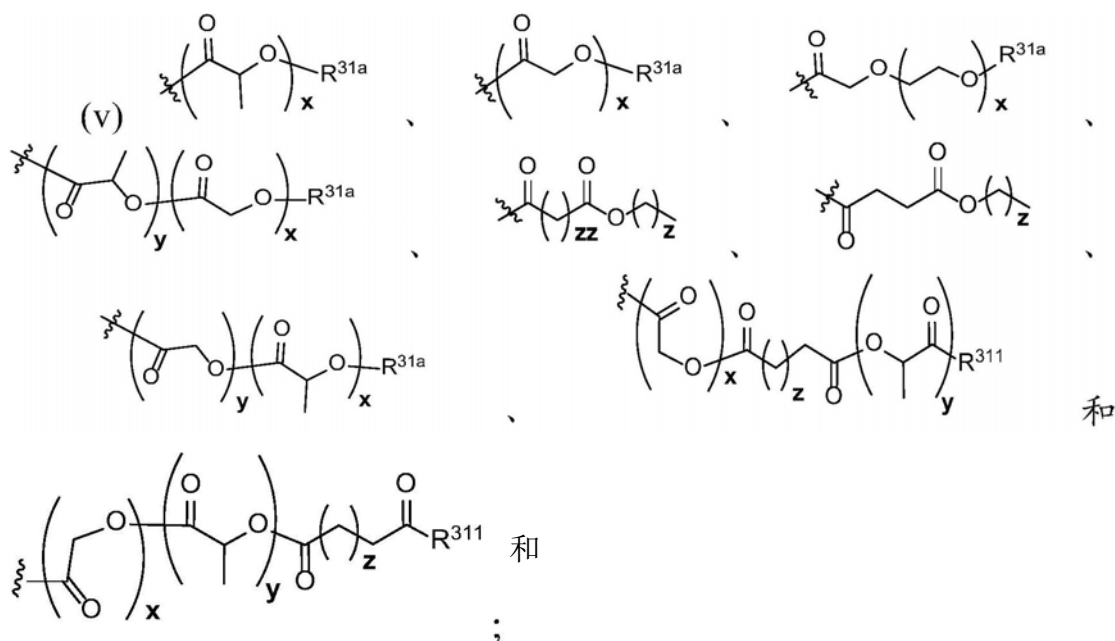
(ii) -C(O)(C<sub>1-30</sub>烷基,其中至少一个R<sup>5</sup>取代基在烷基链上)、-C(O)C<sub>1-30</sub>烯基,其中至少一个R<sup>5</sup>取代基在烯基链上)、-C(O)C<sub>1-30</sub>炔基,其中至少一个R<sup>5</sup>取代基在炔基链上)、-(乳酸)<sub>1-20</sub>C(O)C<sub>1-30</sub>烷基、-(乳酸)<sub>1-10</sub>C(O)C<sub>1-30</sub>烷基、-(乳酸)<sub>4-20</sub>C(O)C<sub>1-30</sub>烷基、-(乳酸)<sub>1-20</sub>C(O)C<sub>1-10</sub>烷基、-(乳酸)<sub>1-20</sub>C(O)C<sub>4-10</sub>烷基、-(乳酸)<sub>1-20</sub>C(O)OH、-(乳酸)<sub>1-10</sub>C(O)OH、-(乳酸)<sub>4-20</sub>C

(0) OH、-(乳酸)<sub>1-10</sub>C(0) OH、-(乳酸)<sub>4-10</sub>C(0) OH、-(丙交酯-共-乙交酯)<sub>1-10</sub>C(0) C<sub>1-30</sub>烷基、-(丙交酯-共-乙交酯)<sub>4-10</sub>C(0) C<sub>1-30</sub>烷基、-(丙交酯-共-乙交酯)<sub>1-10</sub>C(0) C<sub>1-12</sub>烷基、-(丙交酯-共-乙交酯)<sub>1-10</sub>C(0) C<sub>4-22</sub>烷基、-(乙醇酸)<sub>1-10</sub>C(0) C<sub>1-10</sub>烷基、-(乙醇酸)<sub>4-10</sub>C(0) C<sub>1-10</sub>烷基、-(乳酸)<sub>4-10</sub>C(0) C<sub>1-10</sub>烷基、-(乳酸)<sub>1-10</sub>C(0) C<sub>1-10</sub>烷基、-(乳酸)<sub>1-10</sub>C(0) C<sub>4-10</sub>烷基、-(乳酸)<sub>1-10</sub>C(0) C<sub>4-10</sub>烷基、和-(乳酸)<sub>1-10</sub>C(0) C<sub>4-10</sub>烷基；

(iii) 不饱和脂肪酸残基,其选自:

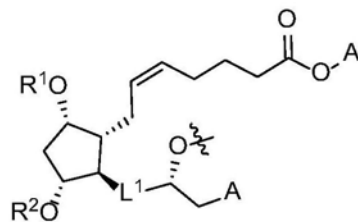
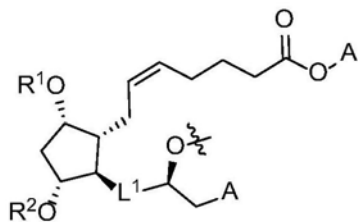
$-(\text{CH}_2)_8(\text{CH})_2\text{CH}_2(\text{CH})_2(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_3(\text{CHCHCH}_2)_6\text{CH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_4(\text{CHCHCH}_2)_5\text{CH}_3$ 、  
 $(\text{CH}_2)_8(\text{CHCHCH}_2)_3\text{CH}_3$ 、十八碳四烯酸、 $\gamma$ -亚麻酸、花生四烯酸、二十二碳四烯酸、棕榈油酸、  
 异油酸、二十碳烯酸、油酸、反油酸、巨头鲸鱼酸、芥酸、神经酸和二十碳三烯酸；

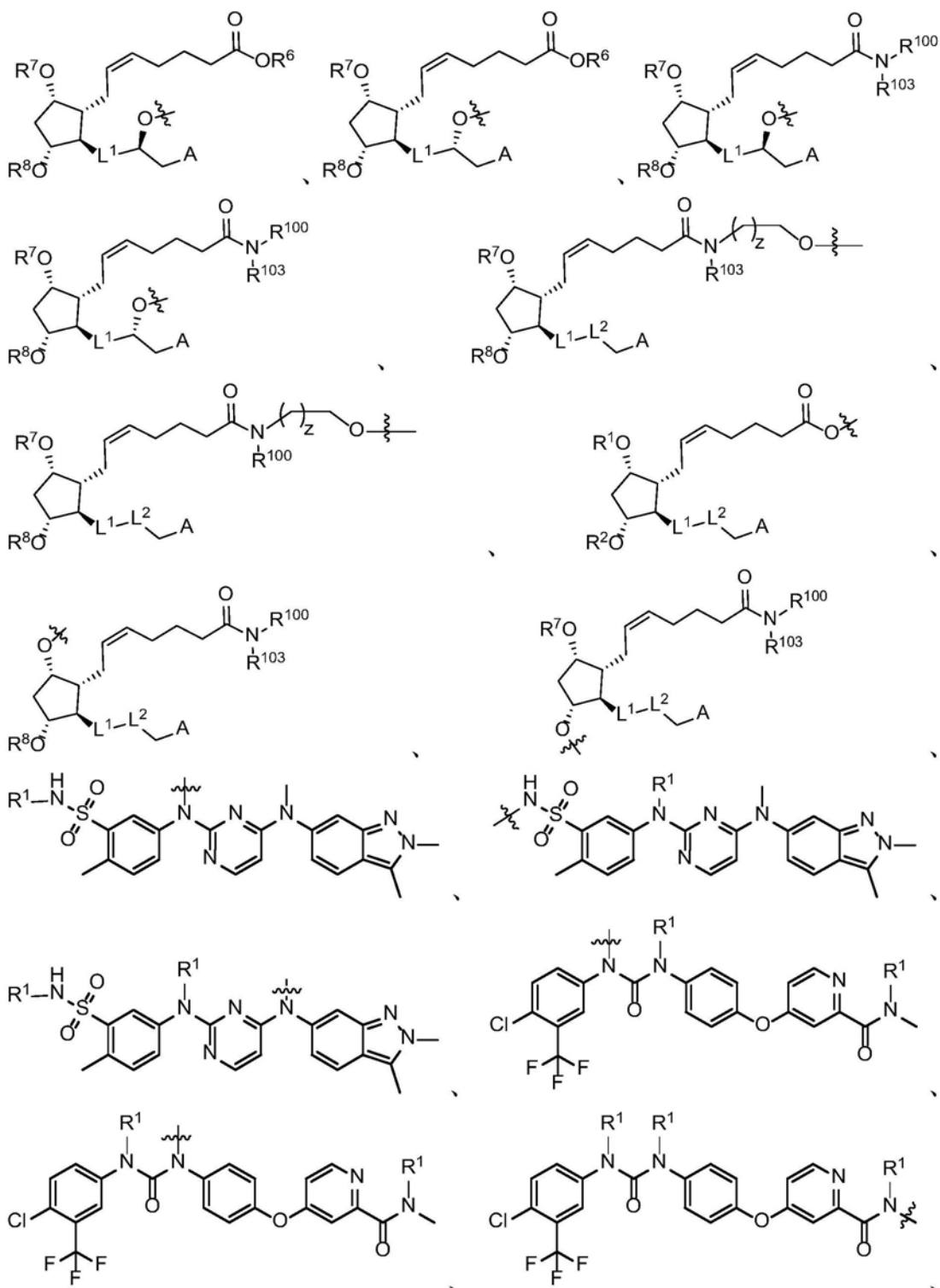
(iv) 聚乙二醇、聚丙二醇、聚环氧丙烷、聚乳酸、聚(乳酸-共-乙醇酸)、聚乙醇酸、聚酯、和聚酰胺；

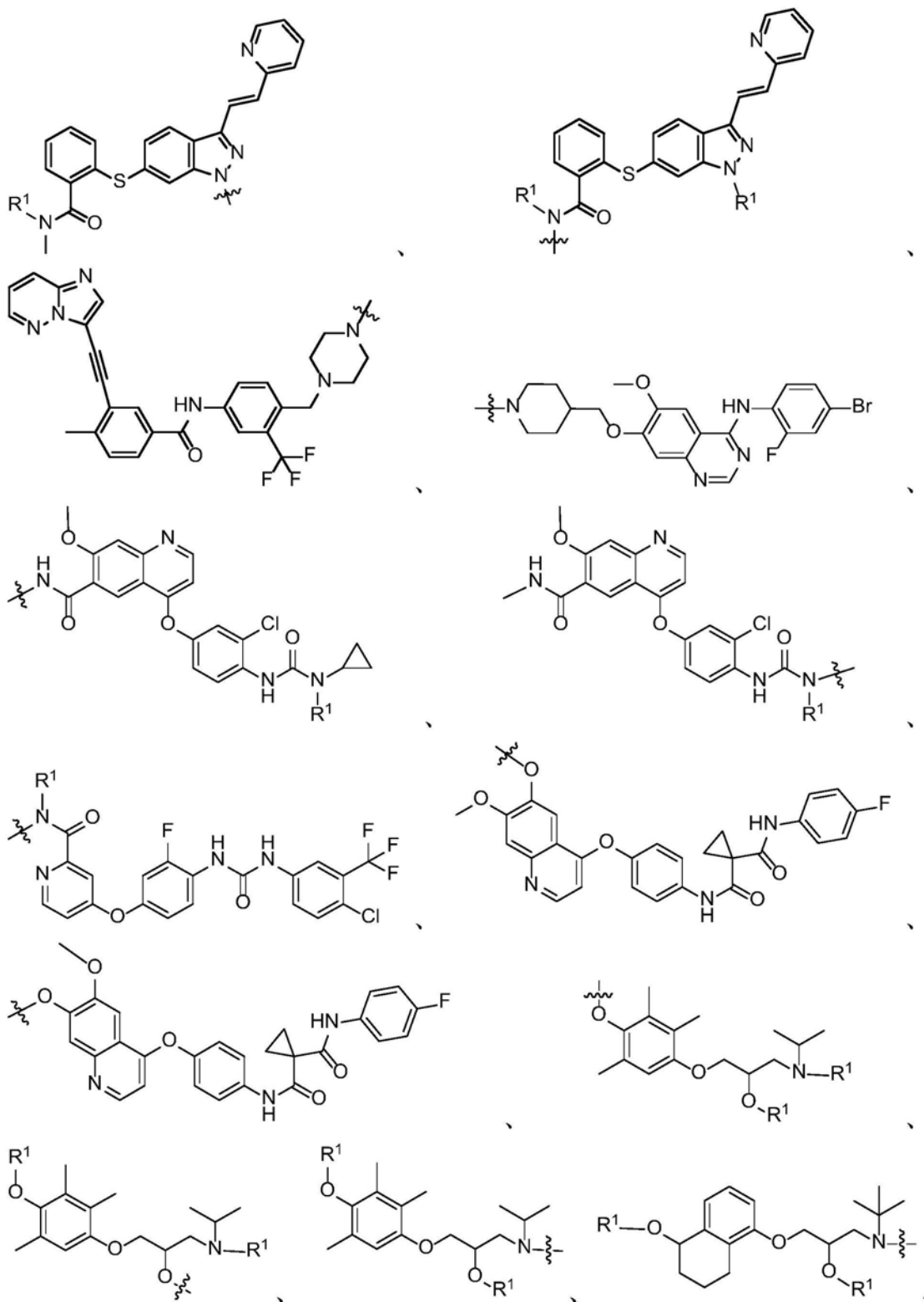


(vi) - (C (O) CH<sub>2</sub>O) <sub>1-20</sub>C (O) C<sub>1-30</sub>烷基、- (C (O) CH (CH<sub>3</sub>) O) <sub>1-20</sub>C (O) C<sub>1-30</sub>烷基、  
- (C (O) CH<sub>2</sub>O) <sub>1-10</sub>C (O) C<sub>1-30</sub>烷基、- (C (O) CH (CH<sub>3</sub>) O) <sub>1-10</sub>C (O) C<sub>1-30</sub>烷基、  
- (C (O) CH<sub>2</sub>O) <sub>4-20</sub>C (O) C<sub>1-30</sub>烷基、- (C (O) CH (CH<sub>3</sub>) O) <sub>4-20</sub>C (O) C<sub>1-30</sub>烷基、  
- (C (O) CH<sub>2</sub>O) <sub>1-20</sub>C (O) C<sub>1-10</sub>烷基、- (C (O) CH (CH<sub>3</sub>) O) <sub>1-20</sub>C (O) C<sub>1-10</sub>烷基、  
- (C (O) CH<sub>2</sub>O) <sub>1-20</sub>C (O) C<sub>4-10</sub>烷基、- (C (O) CH (CH<sub>3</sub>) O) <sub>1-20</sub>C (O) C<sub>4-10</sub>烷基、  
- (C (O) CH (CH<sub>3</sub>) O) <sub>4-10</sub>C (O) C<sub>1-10</sub>烷基、- (C (O) CH<sub>2</sub>O) <sub>4-10</sub>C (O) C<sub>1-10</sub>烷基、  
- (C (O) CH (CH<sub>3</sub>) O) <sub>1-10</sub>C (O) C<sub>1-10</sub>烷基、- (C (O) CH<sub>2</sub>O) <sub>1-10</sub>C (O) C<sub>1-10</sub>烷基、  
- (C (O) CH (CH<sub>3</sub>) O) <sub>1-10</sub>C (O) C<sub>4-10</sub>烷基、(C (O) CH<sub>2</sub>O) <sub>1-10</sub>C (O) C<sub>4-10</sub>烷基、  
- (C (O) CH<sub>2</sub>O) <sub>1-10</sub>C (O) C<sub>4-10</sub>烷基、- (C (O) CH (CH<sub>3</sub>) O) <sub>1-10</sub>C (O) C<sub>4-10</sub>烷基、  
- (C (O) CH<sub>2</sub>O) <sub>1-10</sub>C (O) C<sub>4-10</sub>烷基、- (C (O) CH (CH<sub>3</sub>) O) <sub>1-10</sub>C (O) C<sub>4-10</sub>烷基、  
- (C (O) CH<sub>2</sub>O) <sub>1-10</sub>(C (O) CH (CH<sub>3</sub>) O) <sub>1-10</sub>C (O) C<sub>1-30</sub>烷基、  
- (C (O) CH<sub>2</sub>O) <sub>2-10</sub>(C (O) CH (CH<sub>3</sub>) O) <sub>2-10</sub>C (O) C<sub>1-30</sub>烷基、  
- (C (O) CH<sub>2</sub>O) <sub>1-10</sub>(C (O) CH (CH<sub>3</sub>) O) <sub>1-10</sub>C (O) C<sub>1-12</sub>烷基、  
- (C (O) CH<sub>2</sub>O) <sub>1-10</sub>(C (O) CH (CH<sub>3</sub>) O) <sub>1-10</sub>C (O) C<sub>4-22</sub>烷基、

- (C (O) CH (CH<sub>3</sub>) O)<sub>1-10</sub> (C (O) CH<sub>2</sub>O)<sub>1-10</sub>C (O) C<sub>1-30</sub>烷基、
  - (C (O) CH (CH<sub>3</sub>) O)<sub>2-10</sub> (C (O) CH<sub>2</sub>O)<sub>2-10</sub>C (O) C<sub>1-30</sub>烷基、
  - (C (O) CH (CH<sub>3</sub>) O)<sub>1-10</sub> (C (O) CH<sub>2</sub>O)<sub>1-10</sub>C (O) C<sub>1-12</sub>烷基、和
  - (C (O) CH (CH<sub>3</sub>) O)<sub>1-10</sub> (C (O) CH<sub>2</sub>O)<sub>1-10</sub>C (O) C<sub>4-22</sub>烷基；
- R<sup>121</sup>选自：

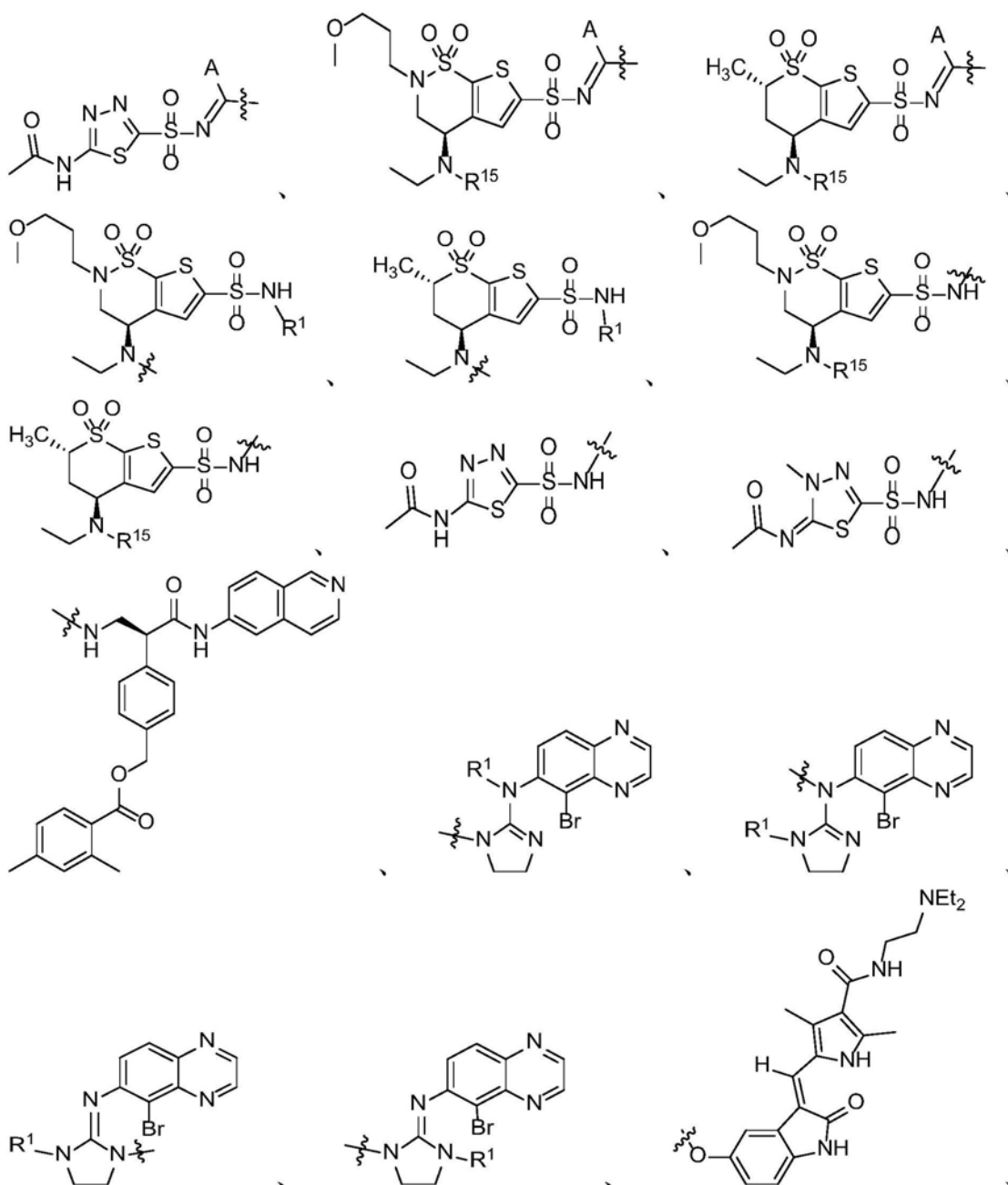






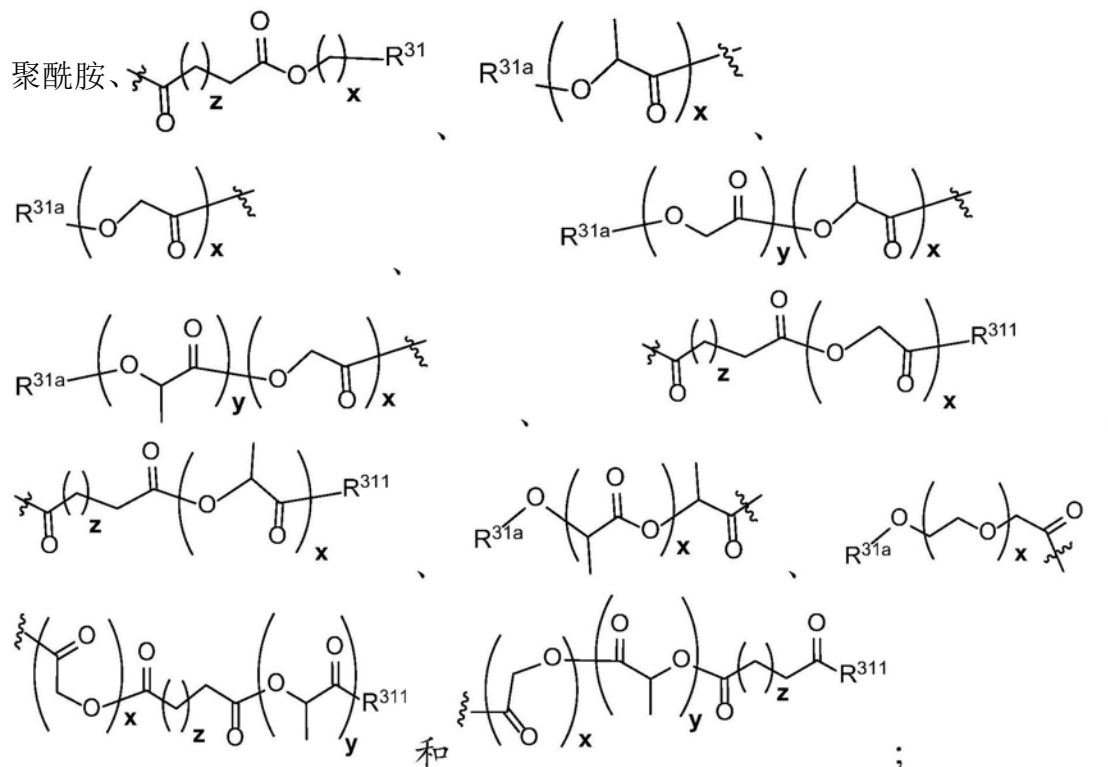








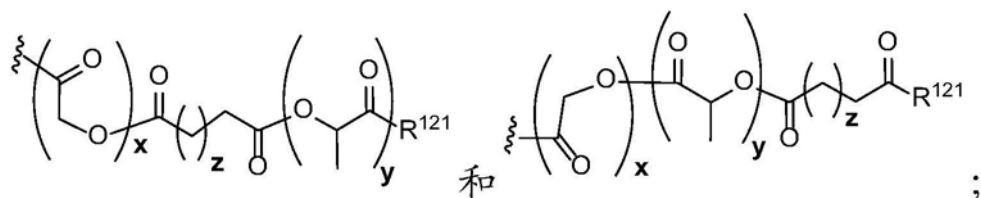
(i) 聚乙二醇、聚丙二醇、聚环氧丙烷、聚乳酸、聚(乳酸-共-乙醇酸)、聚乙醇酸、聚酯、



(ii) -C(O) C<sub>17-30</sub>烷基、-C(O) C<sub>10-30</sub>烯基、-C(O) C<sub>10-30</sub>炔基、-C(O) (C<sub>10-30</sub>烷基, 其中至少一个R<sup>5</sup>取代基在烷基链上)、-C(O) (C<sub>10-30</sub>烯基, 其中至少一个R<sup>5</sup>取代基在烯基链上)、-C(O) (C<sub>10-30</sub>炔基, 其中至少一个R<sup>5</sup>取代基在炔基链上)、-(乳酸)<sub>1-20</sub>C(O) C<sub>1-30</sub>烷基、-(乳酸)<sub>1-10</sub>C(O) C<sub>1-30</sub>烷基、-(乳酸)<sub>4-20</sub>C(O) C<sub>1-30</sub>烷基、-(乳酸)<sub>1-20</sub>C(O) C<sub>1-10</sub>烷基、-(乳酸)<sub>1-20</sub>C(O) C<sub>4-10</sub>烷基、-(乳酸)<sub>1-20</sub>C(O) OH、-(乳酸)<sub>1-10</sub>C(O) OH、-(乳酸)<sub>4-20</sub>C(O) OH、-(乳酸)<sub>1-10</sub>C(O) OH、-(乳酸)<sub>4-10</sub>C(O) OH、-(丙交酯-共-乙交酯)<sub>1-10</sub>C(O) C<sub>1-22</sub>烷基、-(丙交酯-共-乙交酯)<sub>4-10</sub>C(O) C<sub>1-22</sub>烷基、-(丙交酯-共-乙交酯)<sub>1-10</sub>C(O) C<sub>1-12</sub>烷基、-(丙交酯-共-乙交酯)<sub>1-10</sub>C(O) C<sub>4-22</sub>烷基、-(乙醇酸)<sub>1-10</sub>C(O) C<sub>1-10</sub>烷基、-(乙醇酸)<sub>4-10</sub>C(O) C<sub>1-10</sub>烷基、-(乳酸)<sub>4-10</sub>C(O) C<sub>1-10</sub>烷基、-(乳酸)<sub>1-10</sub>C(O) C<sub>1-10</sub>烷基、-(乳酸)<sub>1-10</sub>C(O) C<sub>4-10</sub>烷基、-(乳酸)<sub>1-10</sub>C(O) C<sub>4-10</sub>烷基、和-(乳酸)<sub>1-10</sub>C(O) C<sub>4-10</sub>烷基;

(iii) -(C(O) CH<sub>2</sub>O)<sub>1-20</sub>C(O) C<sub>1-30</sub>烷基、-(C(O) CH(CH<sub>3</sub>)O)<sub>1-20</sub>C(O) C<sub>1-30</sub>烷基、  
 -(C(O) CH<sub>2</sub>O)<sub>1-10</sub>C(O) C<sub>1-30</sub>烷基、-(C(O) CH(CH<sub>3</sub>)O)<sub>1-10</sub>C(O) C<sub>1-30</sub>烷基、  
 -(C(O) CH<sub>2</sub>O)<sub>4-20</sub>C(O) C<sub>1-30</sub>烷基、-(C(O) CH(CH<sub>3</sub>)O)<sub>4-20</sub>C(O) C<sub>1-30</sub>烷基、  
 -(C(O) CH<sub>2</sub>O)<sub>1-20</sub>C(O) C<sub>1-10</sub>烷基、-(C(O) CH(CH<sub>3</sub>)O)<sub>1-20</sub>C(O) C<sub>1-10</sub>烷基、  
 -(C(O) CH<sub>2</sub>O)<sub>1-20</sub>C(O) C<sub>4-10</sub>烷基、-(C(O) CH(CH<sub>3</sub>)O)<sub>1-20</sub>C(O) C<sub>4-10</sub>烷基、  
 -(C(O) CH(CH<sub>3</sub>)O)<sub>4-10</sub>C(O) C<sub>1-10</sub>烷基、-(C(O) CH<sub>2</sub>O)<sub>4-10</sub>C(O) C<sub>1-10</sub>烷基、  
 -(C(O) CH(CH<sub>3</sub>)O)<sub>1-10</sub>C(O) C<sub>1-10</sub>烷基、-(C(O) CH<sub>2</sub>O)<sub>1-10</sub>C(O) C<sub>1-10</sub>烷基、  
 -(C(O) CH(CH<sub>3</sub>)O)<sub>1-10</sub>C(O) C<sub>4-10</sub>烷基、(C(O) CH<sub>2</sub>O)<sub>1-10</sub>C(O) C<sub>4-10</sub>烷基、  
 -(C(O) CH<sub>2</sub>O)<sub>1-10</sub>C(O) C<sub>4-10</sub>烷基、-(C(O) CH(CH<sub>3</sub>)O)<sub>1-10</sub>C(O) C<sub>4-10</sub>烷基、  
 -(C(O) CH<sub>2</sub>O)<sub>1-10</sub>C(O) C<sub>4-10</sub>烷基、-(C(O) CH(CH<sub>3</sub>)O)<sub>1-10</sub>C(O) C<sub>4-10</sub>烷基、  
 -(C(O) CH<sub>2</sub>O)<sub>1-10</sub>(C(O) CH(CH<sub>3</sub>)O)<sub>1-10</sub>C(O) C<sub>1-30</sub>烷基、





$R^{140}$ 选自 $R^{136}$ 、氢、烷基、环烷基、杂环烷基、和芳基；

$R^{141}$ 选自氢、 $-C(O)NR^{161}R^{162}$ 、 $-C(O)R^{161}$ 、 $-C(O)OR^{161}$ 、硝基、氨基、 $-NR^{134}R^{135}$ 、烷基、烷氧基、烷基烷氧基、烷氧基烷氧基、卤代烷氧基、环烷基、杂环烷基、杂芳基、芳基、和卤素；

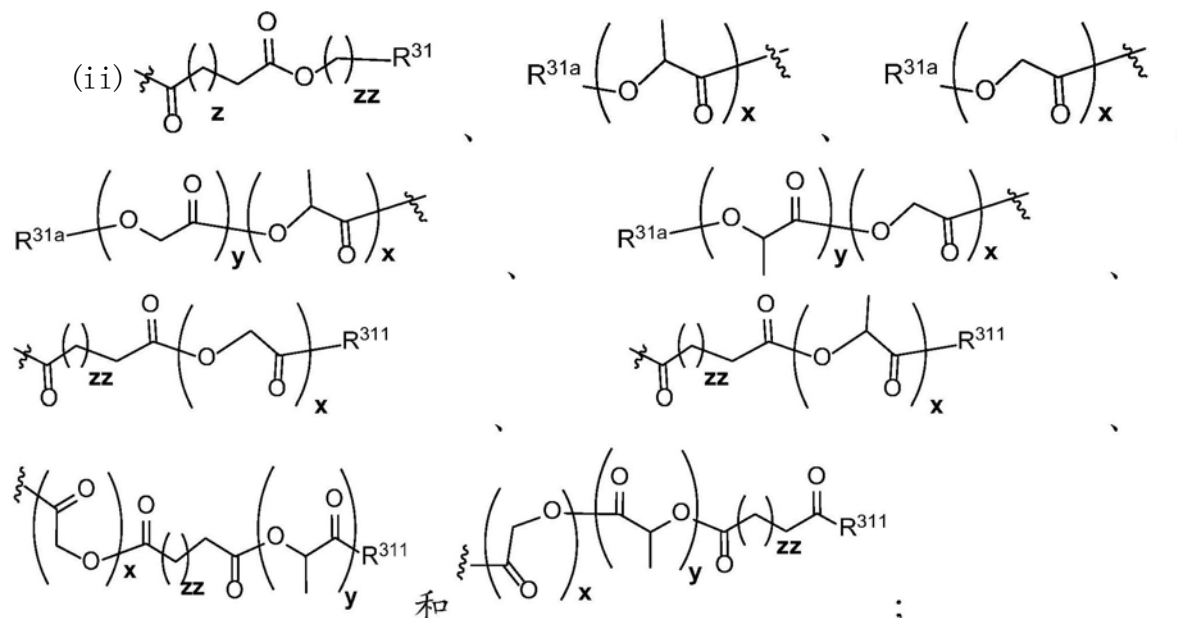
$R^{150}$ 和 $R^{151}$ 独立地在各自的情况中选自H、 $C_1$ - $C_{30}$ 烷基、 $-C(O)C_1$ - $C_{30}$ 烷基、 $C_1$ - $C_{30}$ 杂烷基、和 $R^{156}$ ，其中， $R^{150}$ 和 $R^{151}$ 中的至少一个是 $R^{156}$ ；

$R^{152}$ 选自 $C_1$ - $C_{30}$ 烷基、 $C_1$ - $C_{30}$ 环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、和烷基芳基；

或者 $R^{151}$ 和 $R^{152}$ 可以一起形成环烷基或杂环烷基；

$R^{156}$ 选自：

(i) 聚乙二醇、聚丙二醇、聚环氧丙烷、聚乳酸、聚(乳酸-共-乙醇酸) 聚乙醇酸、聚酯、和聚酰胺；和



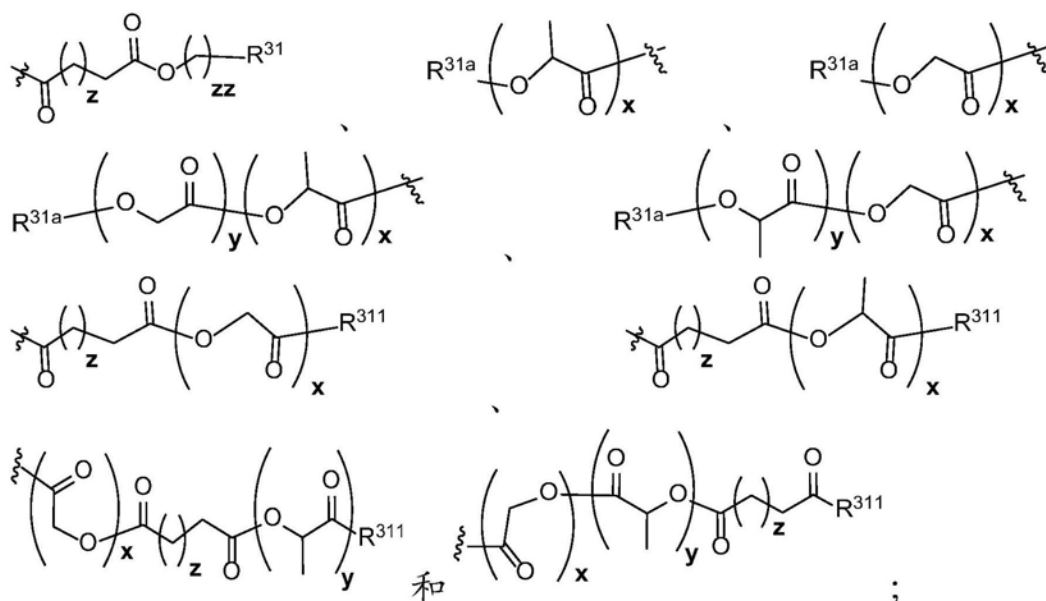
$R^{160}$ 选自H、 $C_1$ - $C_{30}$ 烷基、 $C_1$ - $C_{30}$ 环烷基、杂环烷基、和芳基；

$R^{161}$ 和 $R^{162}$ 独立地选自氢、芳基、烷基、环烷基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、和杂环基；

$R^{175}$ 选自： $C(O)A$ 、 $C(O)R^4$ 、和 $R^{178}$ ；

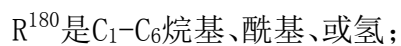
$R^{178}$ 选自：

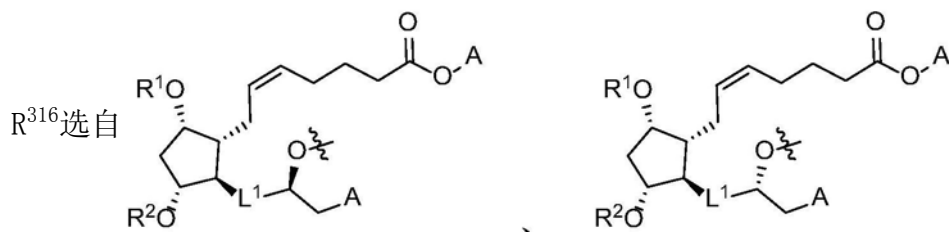
(i) 羰基连接的聚乙二醇、羰基连接的聚丙二醇、羰基连接的聚环氧丙烷、聚乳酸、聚(乳酸-共-乙醇酸)、聚乙醇酸、聚酯、聚酰胺、



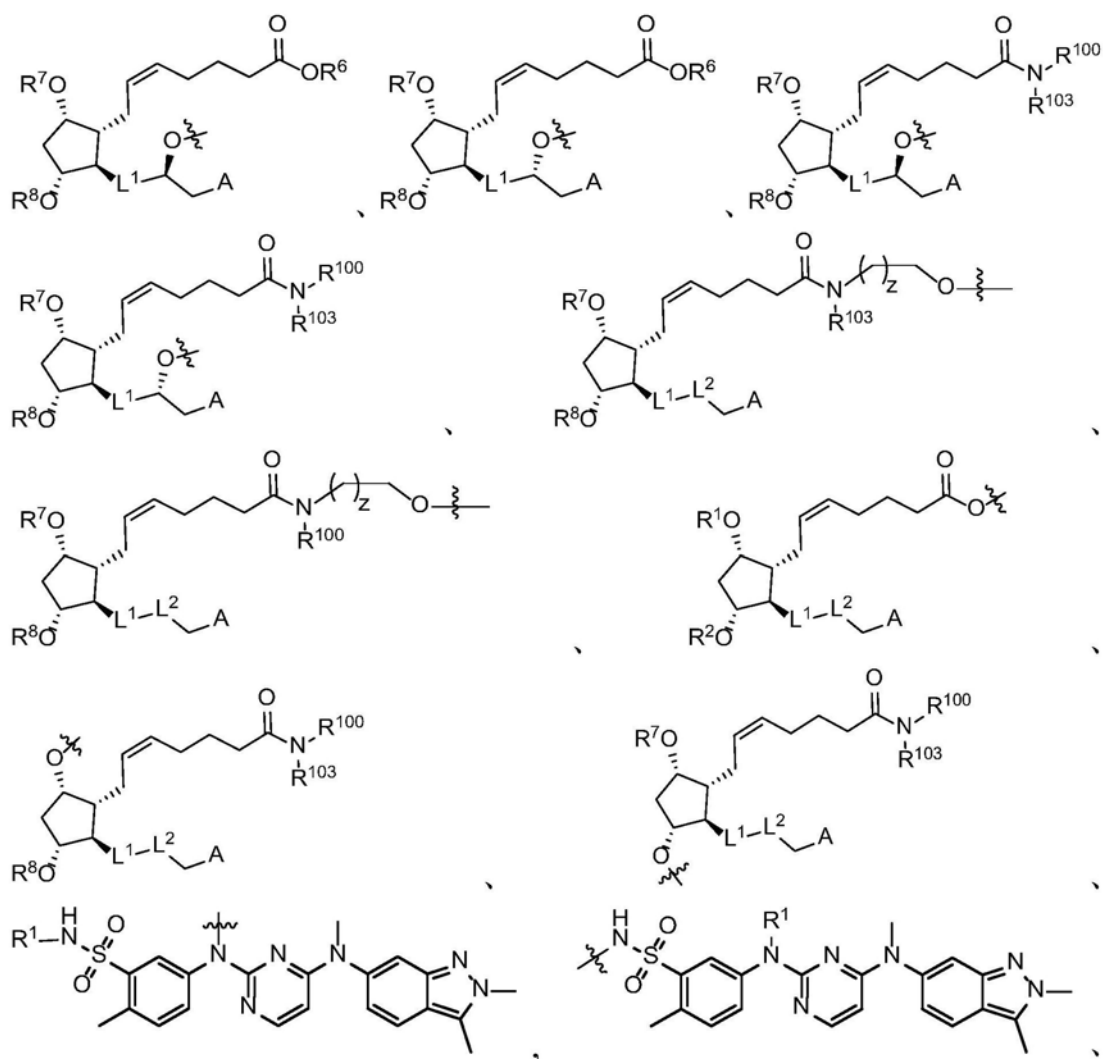
(ii) - (乳酸)  $_{1-20C}$  (O)  $C_{1-22}$ 烷基、- (乳酸)  $_{1-10C}$  (O)  $C_{1-22}$ 烷基、- (乳酸)  $_{4-20C}$  (O)  $C_{1-22}$ 烷基、- (乳酸)  $_{1-20C}$  (O)  $C_{1-10}$ 烷基、- (乳酸)  $_{1-20C}$  (O)  $C_{4-10}$ 烷基、- (乳酸)  $_{1-20C}$  (O) OH、- (乳酸)  $_{1-10C}$  (O) OH、- (乳酸)  $_{4-20C}$  (O) OH、- (乳酸)  $_{1-10C}$  (O) OH、- (乳酸)  $_{4-10C}$  (O) OH、- (丙交酯-共-乙交酯)  $_{1-10C}$  (O)  $C_{1-22}$ 烷基、- (丙交酯-共-乙交酯)  $_{4-10C}$  (O)  $C_{1-22}$ 烷基、- (丙交酯-共-乙交酯)  $_{1-10C}$  (O)  $C_{1-12}$ 烷基、- (丙交酯-共-乙交酯)  $_{1-10C}$  (O)  $C_{4-22}$ 烷基、- (乙醇酸)  $_{1-10C}$  (O)  $C_{1-10}$ 烷基、- (乙醇酸)  $_{4-10C}$  (O)  $C_{1-10}$ 烷基、- (乳酸)  $_{4-10C}$  (O)  $C_{1-10}$ 烷基、- (乳酸)  $_{1-10C}$  (O)  $C_{1-10}$ 烷基、- (乳酸)  $_{1-10C}$  (O)  $C_{4-10}$ 烷基、- (乳酸)  $_{1-10C}$  (O)  $C_{4-10}$ 烷基、或- (乳酸)  $_{1-10C}$  (O)  $C_{4-10}$ 烷基；

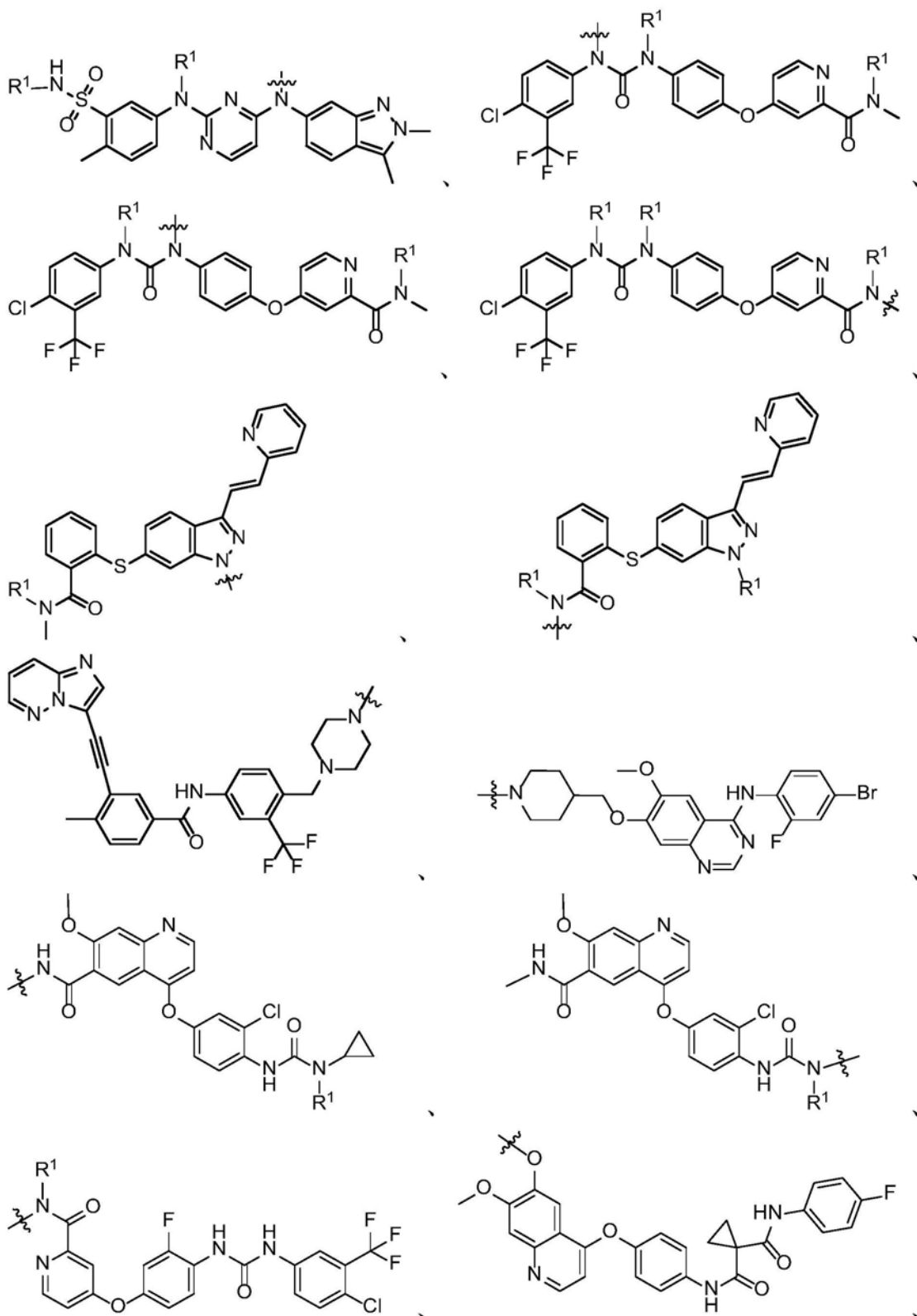
(iii) - (C (O)  $CH_2$ O)  $_{1-20C}$  (O)  $C_{1-30}$ 烷基、- (C (O)  $CH(CH_3)$ O)  $_{1-20C}$  (O)  $C_{1-30}$ 烷基、  
 - (C (O)  $CH_2$ O)  $_{1-10C}$  (O)  $C_{1-30}$ 烷基、- (C (O)  $CH(CH_3)$ O)  $_{1-10C}$  (O)  $C_{1-30}$ 烷基、  
 - (C (O)  $CH_2$ O)  $_{4-20C}$  (O)  $C_{1-30}$ 烷基、- (C (O)  $CH(CH_3)$ O)  $_{4-20C}$  (O)  $C_{1-30}$ 烷基、  
 - (C (O)  $CH_2$ O)  $_{1-20C}$  (O)  $C_{1-10}$ 烷基、- (C (O)  $CH(CH_3)$ O)  $_{1-20C}$  (O)  $C_{1-10}$ 烷基、  
 - (C (O)  $CH_2$ O)  $_{1-20C}$  (O)  $C_{4-10}$ 烷基、- (C (O)  $CH(CH_3)$ O)  $_{1-20C}$  (O)  $C_{4-10}$ 烷基、  
 - (C (O)  $CH(CH_3)$ O)  $_{4-10C}$  (O)  $C_{1-10}$ 烷基、- (C (O)  $CH_2$ O)  $_{4-10C}$  (O)  $C_{1-10}$ 烷基、  
 - (C (O)  $CH(CH_3)$ O)  $_{1-10C}$  (O)  $C_{1-10}$ 烷基、- (C (O)  $CH_2$ O)  $_{1-10C}$  (O)  $C_{1-10}$ 烷基、  
 - (C (O)  $CH(CH_3)$ O)  $_{1-10C}$  (O)  $C_{4-10}$ 烷基、(C (O)  $CH_2$ O)  $_{1-10C}$  (O)  $C_{4-10}$ 烷基、  
 - (C (O)  $CH_2$ O)  $_{1-10C}$  (O)  $C_{4-10}$ 烷基、- (C (O)  $CH(CH_3)$ O)  $_{1-10C}$  (O)  $C_{4-10}$ 烷基、  
 - (C (O)  $CH_2$ O)  $_{1-10C}$  (O)  $C_{4-10}$ 烷基、- (C (O)  $CH(CH_3)$ O)  $_{1-10C}$  (O)  $C_{4-10}$ 烷基、  
 - (C (O)  $CH_2$ O)  $_{1-10}$  (C (O)  $CH(CH_3)$ O)  $_{1-10C}$  (O)  $C_{1-30}$ 烷基、  
 - (C (O)  $CH_2$ O)  $_{2-10}$  (C (O)  $CH(CH_3)$ O)  $_{2-10C}$  (O)  $C_{1-30}$ 烷基、  
 - (C (O)  $CH_2$ O)  $_{1-10}$  (C (O)  $CH(CH_3)$ O)  $_{1-10C}$  (O)  $C_{1-12}$ 烷基、  
 - (C (O)  $CH_2$ O)  $_{1-10}$  (C (O)  $CH(CH_3)$ O)  $_{1-10C}$  (O)  $C_{4-22}$ 烷基、  
 - (C (O)  $CH(CH_3)$ O)  $_{1-10}$  (C (O)  $CH_2$ O)  $_{1-10C}$  (O)  $C_{1-30}$ 烷基、  
 - (C (O)  $CH(CH_3)$ O)  $_{2-10}$  (C (O)  $CH_2$ O)  $_{2-10C}$  (O)  $C_{1-30}$ 烷基、  
 - (C (O)  $CH(CH_3)$ O)  $_{1-10}$  (C (O)  $CH_2$ O)  $_{1-10C}$  (O)  $C_{1-12}$ 烷基、和  
 - (C (O)  $CH(CH_3)$ O)  $_{1-10}$  (C (O)  $CH_2$ O)  $_{1-10C}$  (O)  $C_{4-22}$ 烷基；和

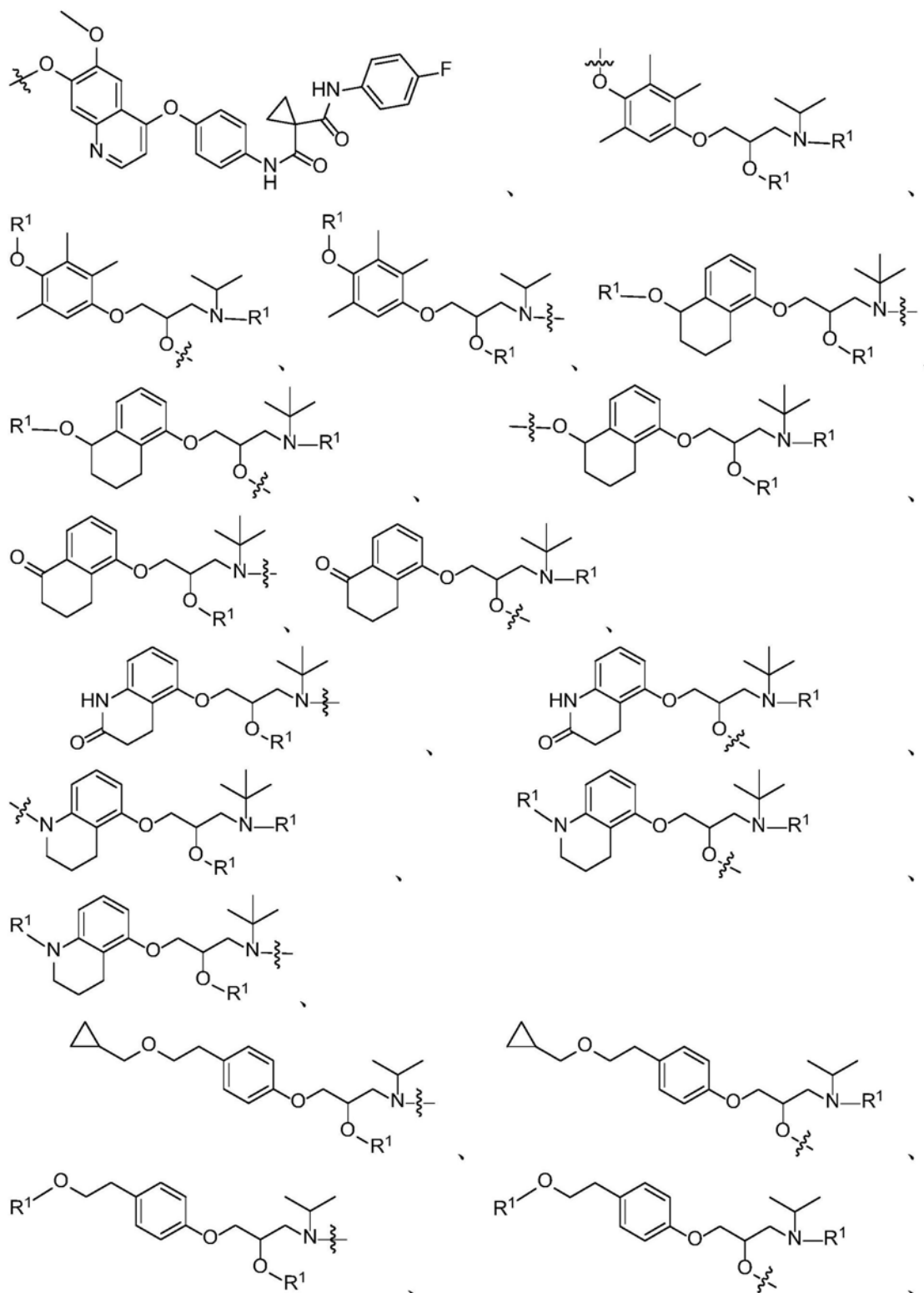


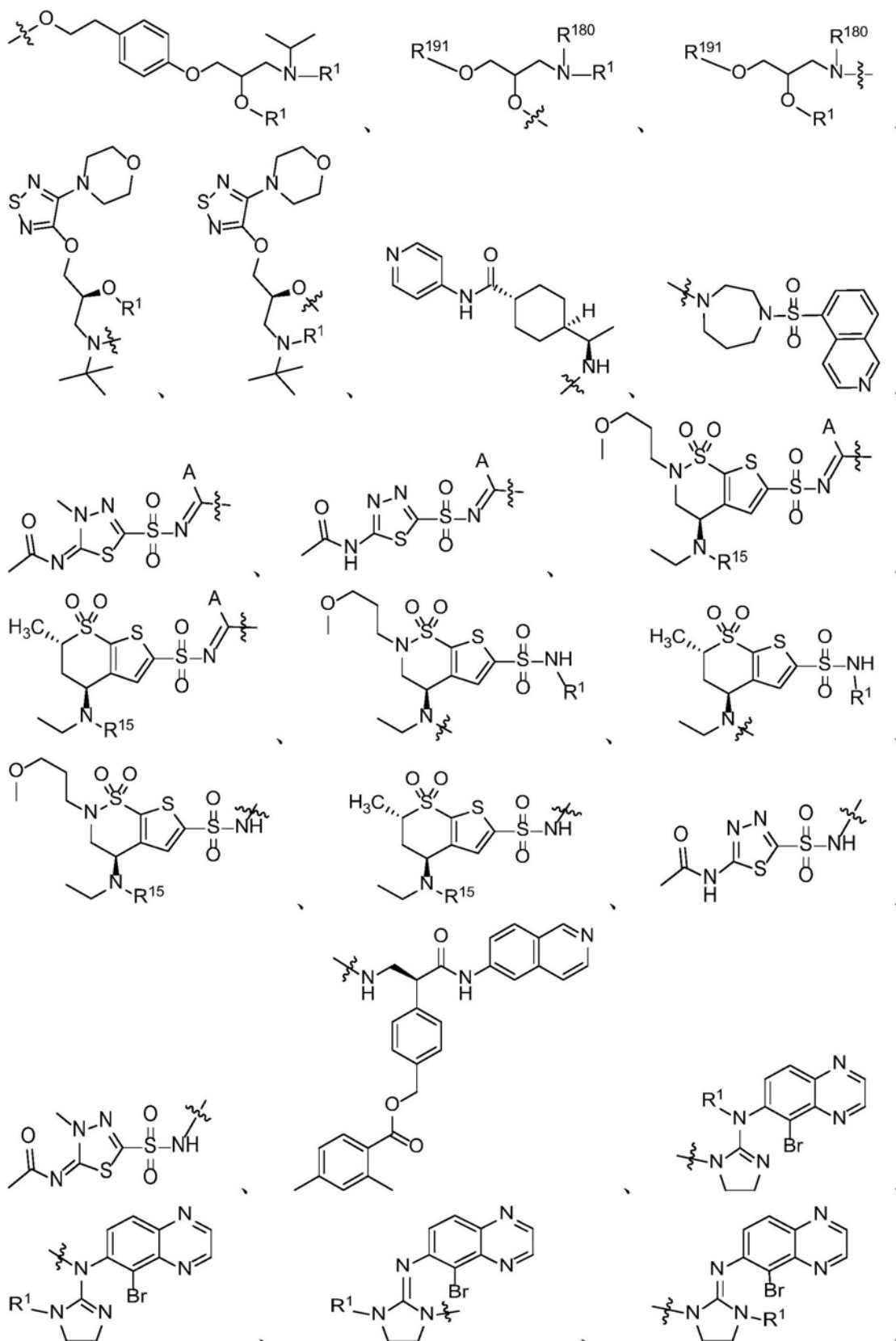




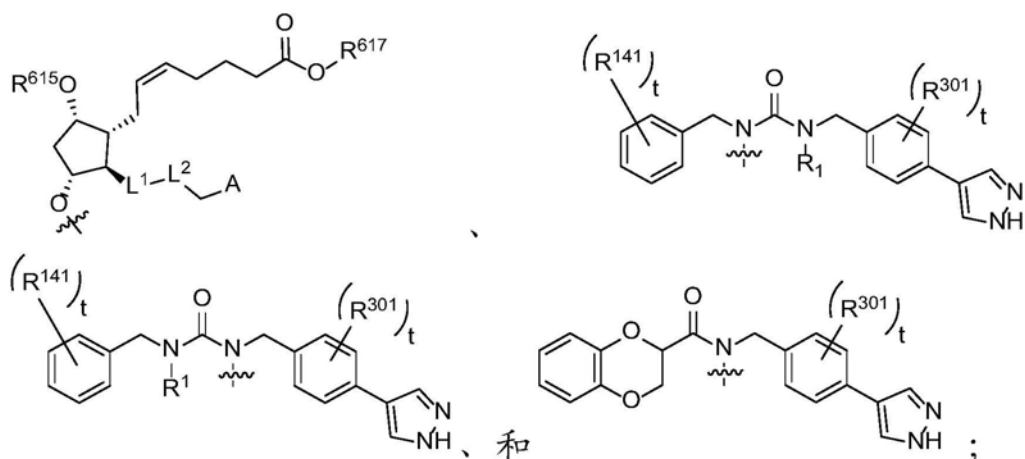




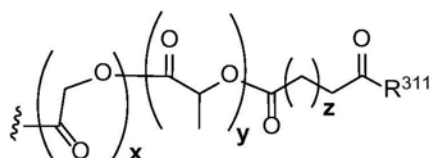
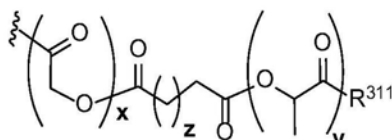
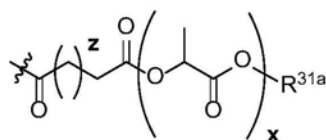
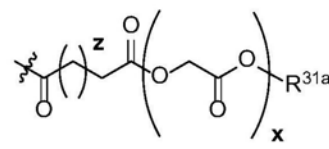
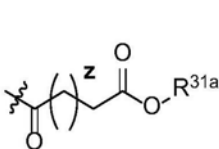
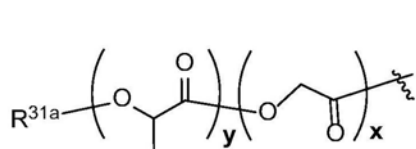
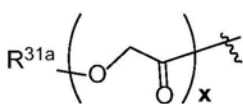
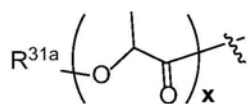
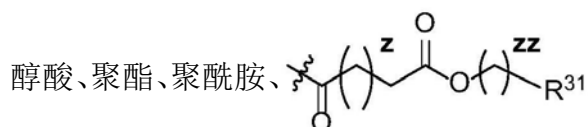
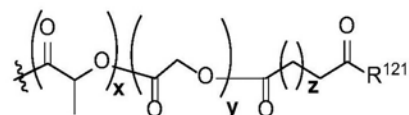
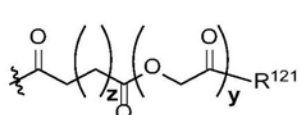
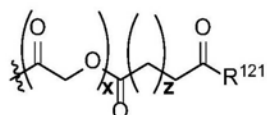
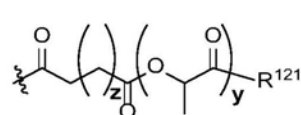
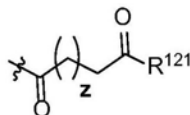
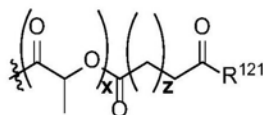


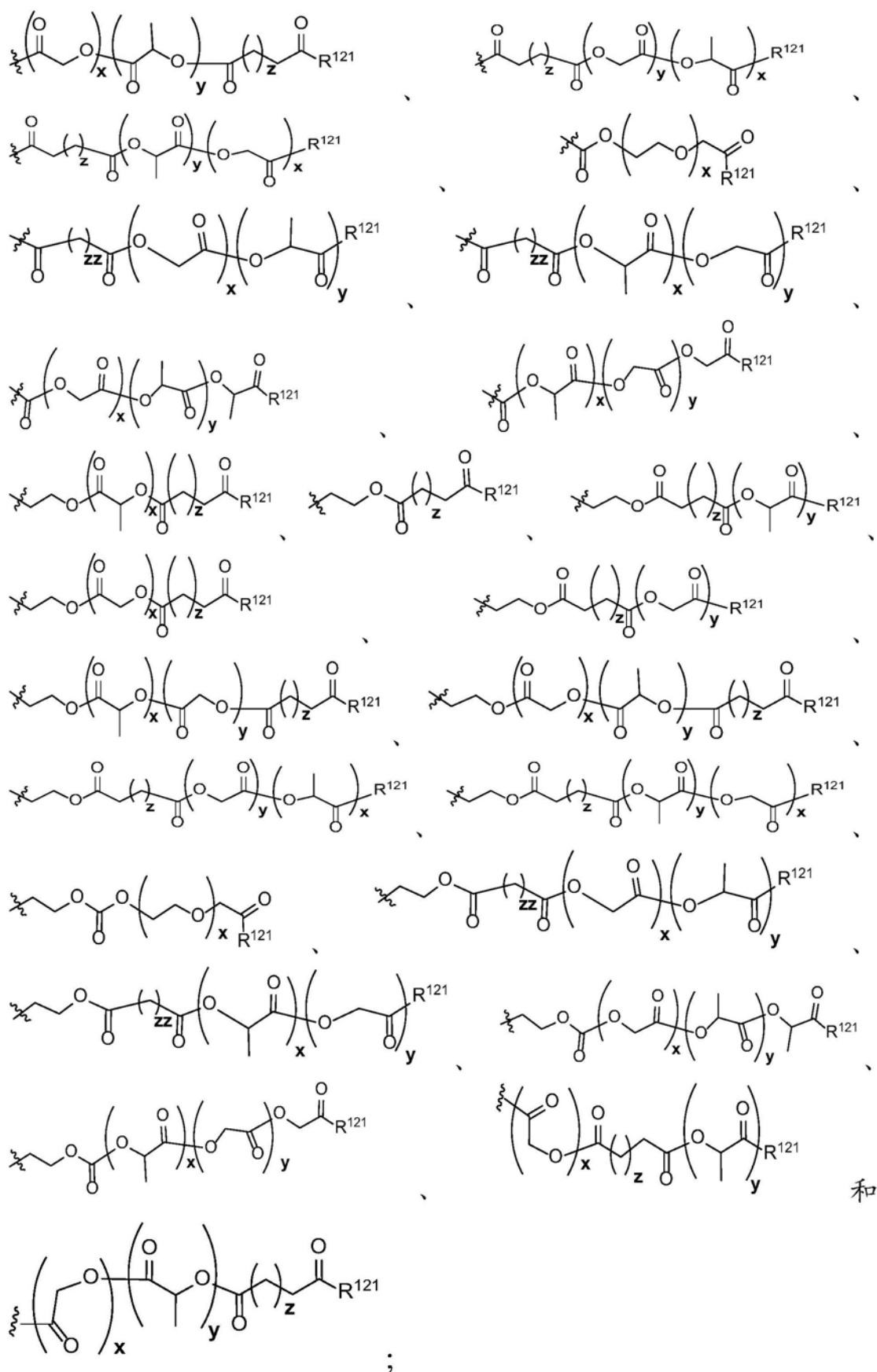






R<sup>323</sup>独立地选自聚乙二醇、聚丙二醇、聚环氧丙烷、聚乳酸、聚(乳酸-共-乙醇酸)、聚乙

R<sup>336</sup>选自：



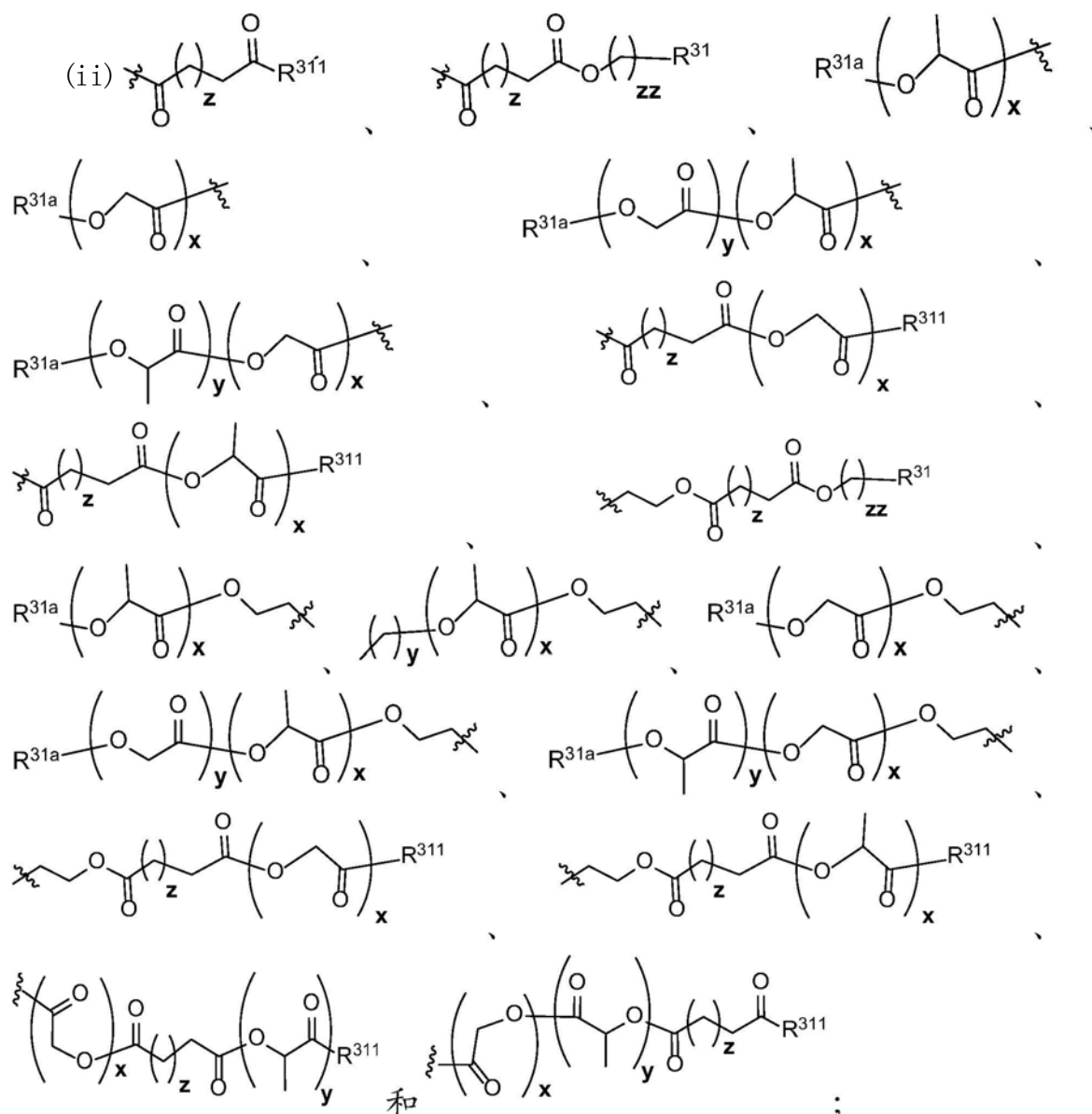
$R^{341a}$ 和 $R^{341b}$ 独立地选自氢和烷基；

$R^{350}$ 选自H、 $C_1$ - $C_{30}$ 烷基、-C(O) $C_1$ - $C_{30}$ 烷基、 $C_1$ - $C_{30}$ 杂烷基、 $C_2$ - $C_{30}$ 烯基、和 $R^{356}$ ，其中， $R^{302}$ 、

$R^{333}$ 和 $R^{350}$ 中的至少一个是 $R^{356}$ ;

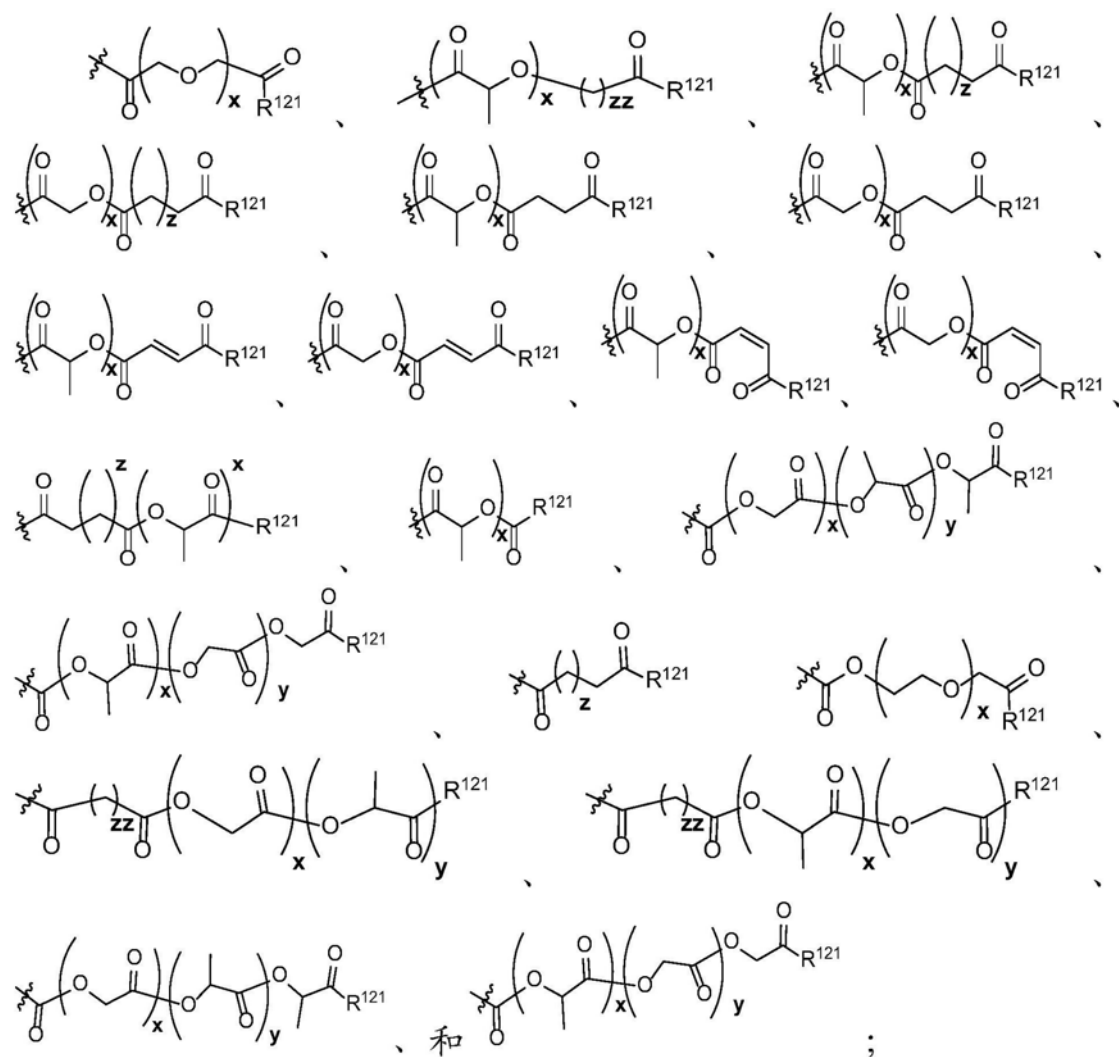
$R^{356}$ 选自

(i) 聚乙二醇、聚丙二醇、聚环氧丙烷、聚乳酸、聚(乳酸-共-乙醇酸) 聚乙醇酸、聚酯、和聚酰胺;

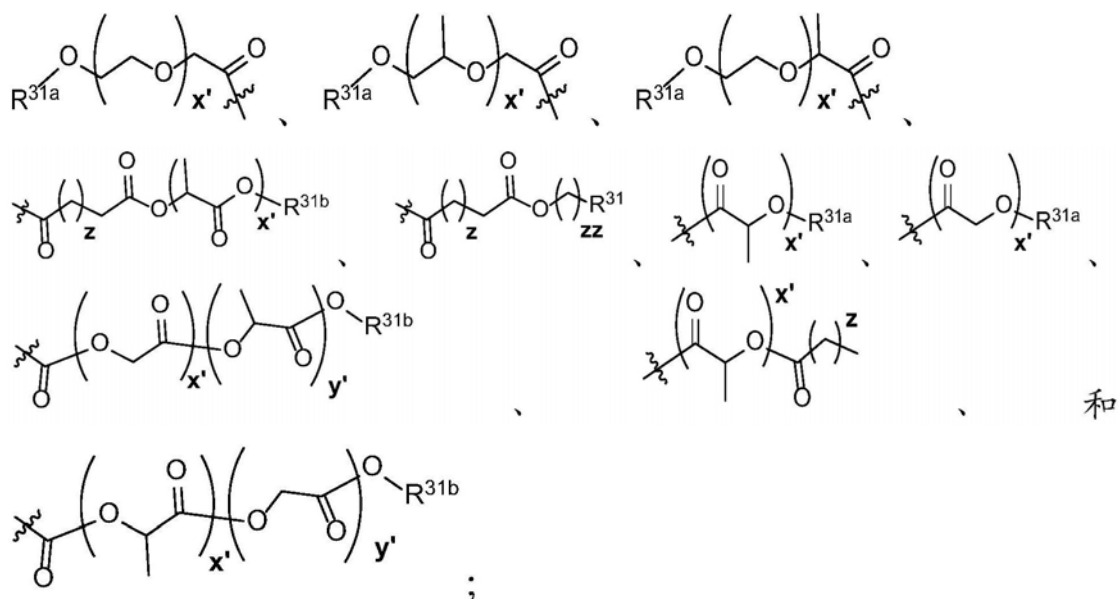


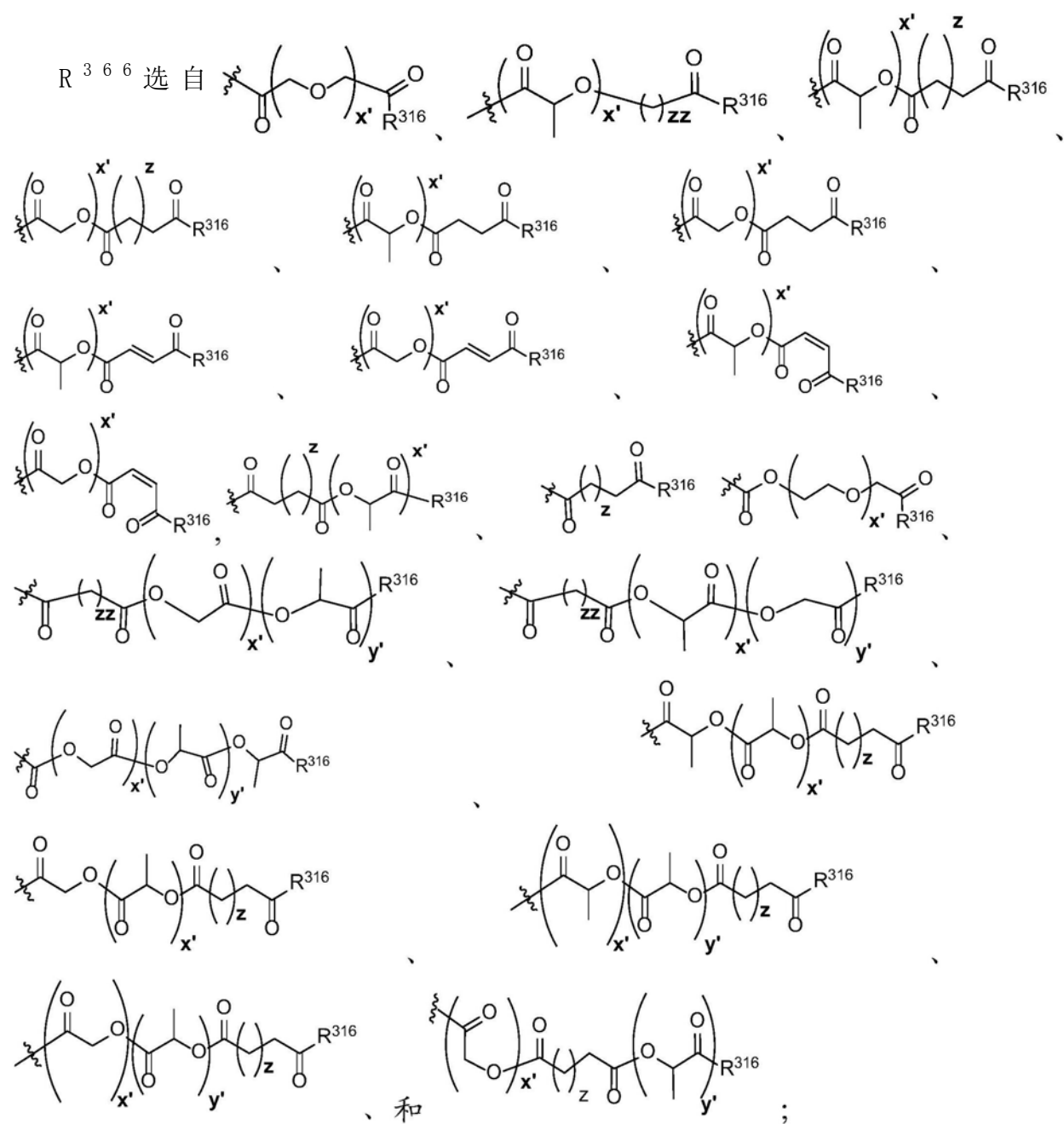
$R^{360}$ 选自



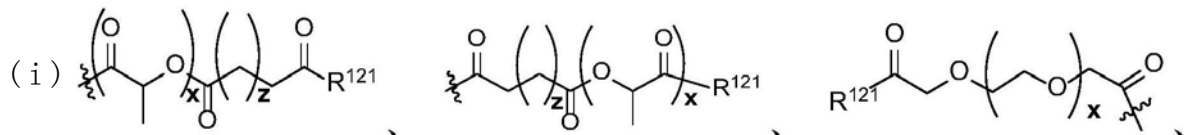


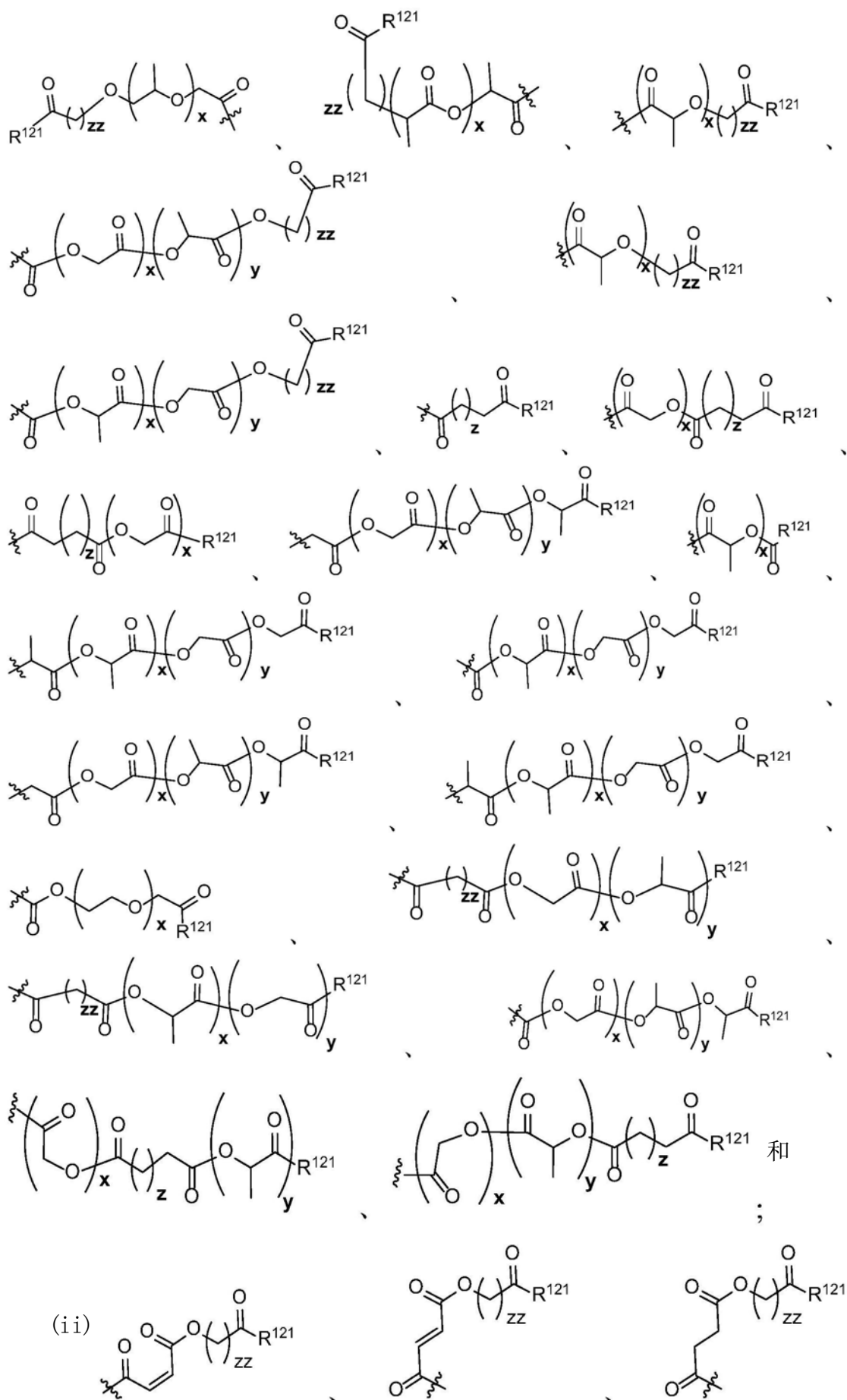
$R^{364}$ 选自:酰基、羰基连接的聚乙二醇、羰基连接的聚丙二醇、羰基连接的聚环氧丙烷、聚乳酸、聚(乳酸-共-乙醇酸)、聚乙醇酸、聚酯、聚酰胺、

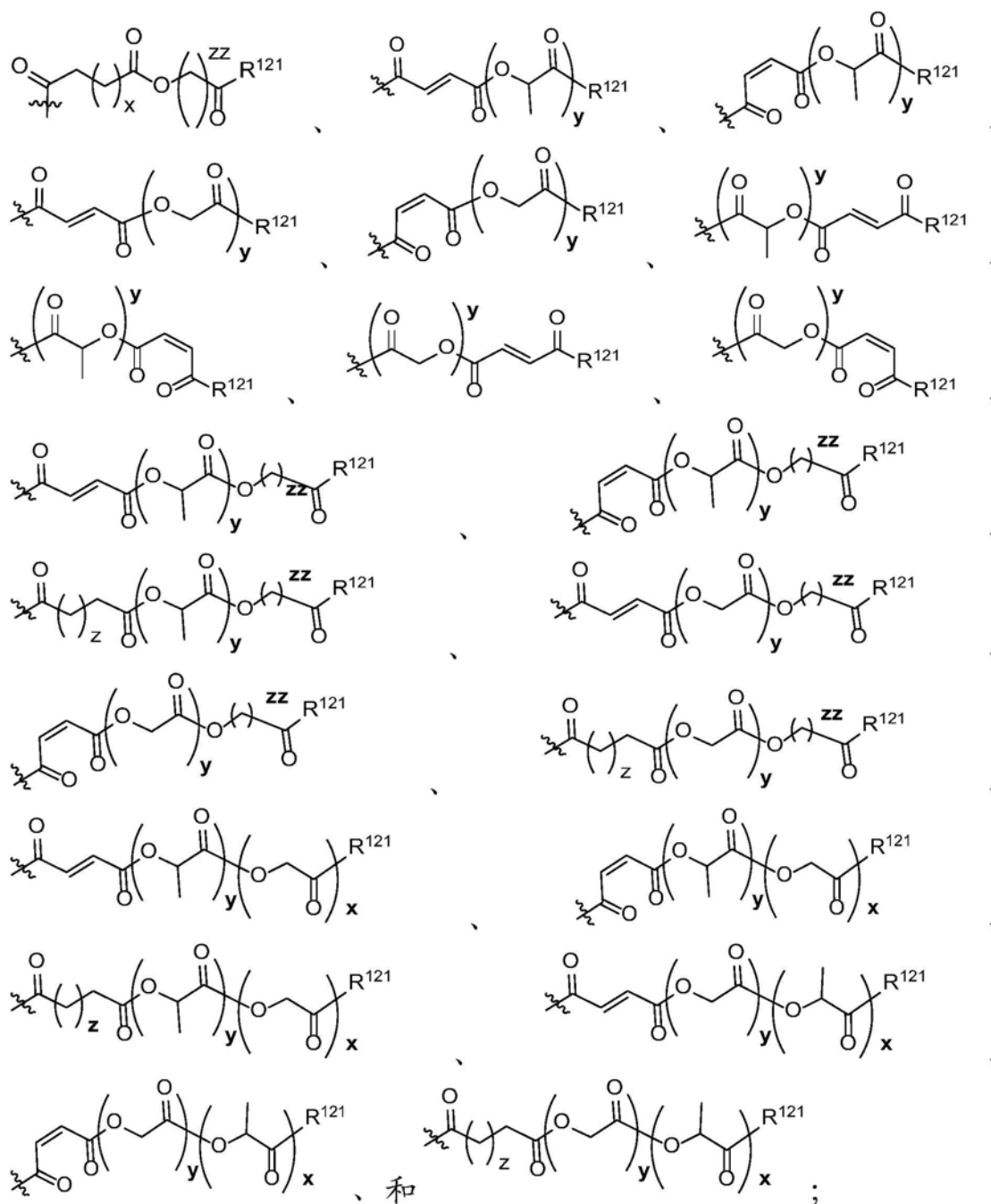




$R^{381}$  选自:







$R^{433}$ 选自氢、-C(O)A、酰基、芳基、烷基、烯基、炔基环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、和杂芳基烷基；

$R^{611}$ 选自：

(i) -C(O)OC<sub>5</sub>-C<sub>30</sub>烷基 $R^5$ 、-C(O)OC<sub>2</sub>-C<sub>30</sub>烯基 $R^5$ 、-C(O)OC<sub>2</sub>-C<sub>30</sub>炔基 $R^5$ 、-C(O)OC<sub>4</sub>-C<sub>30</sub>烯基炔基 $R^5$ 、-C(O)OC<sub>5</sub>-C<sub>30</sub>烷基、-C(O)OC<sub>2</sub>-C<sub>30</sub>烯基、-C(O)OC<sub>2</sub>-C<sub>30</sub>炔基、和-C(O)OC<sub>4</sub>-C<sub>30</sub>烯基炔基；

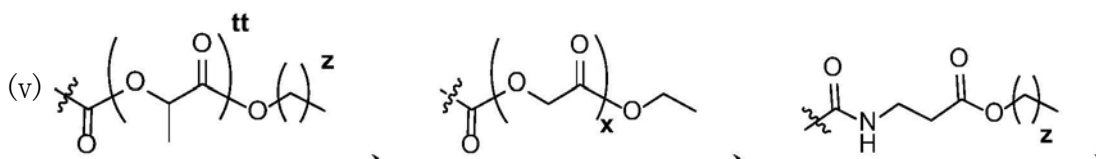
(ii) -C(O)OC<sub>1-30</sub>烷基，其中至少一个 $R^5$ 取代基在烷基链上；-C(O)OC<sub>1-30</sub>烯基，其中至少一个 $R^5$ 取代基在烯基链上；和-C(O)OC<sub>1-30</sub>炔基，其中至少一个 $R^5$ 取代基在炔基链上；

(iii) -C(O)(OCH<sub>2</sub>C(O))<sub>1-20</sub>OC<sub>1-30</sub>烷基、-C(O)(OCH(CH<sub>3</sub>)C(O))<sub>1-20</sub>OC<sub>1-30</sub>烷基、

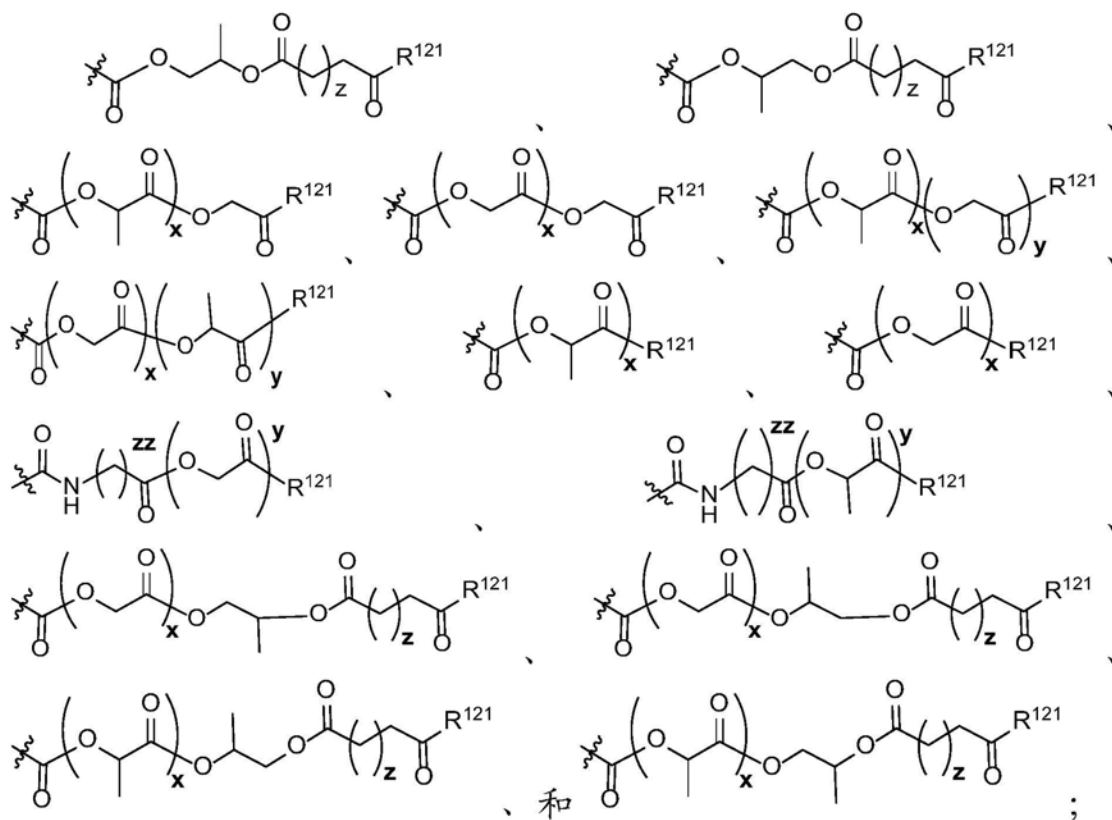
-C(O)(OCH<sub>2</sub>C(O))<sub>1-10</sub>OC<sub>1-30</sub>烷基、-C(O)(OCH(CH<sub>3</sub>)C(O))<sub>1-10</sub>OC<sub>1-30</sub>烷基、

-C(O)(OCH<sub>2</sub>C(O))<sub>4-20</sub>OC<sub>1-30</sub>烷基、-C(O)(OCH(CH<sub>3</sub>)C(O))<sub>4-20</sub>OC<sub>1-30</sub>烷基、

-C(O)(OCH<sub>2</sub>C(O))<sub>1-20</sub>OC<sub>1-10</sub>烷基、-C(O)(OCH(CH<sub>3</sub>)C(O))<sub>1-20</sub>OC<sub>1-10</sub>烷基、  
-C(O)(OCH<sub>2</sub>C(O))<sub>1-20</sub>OC<sub>4-10</sub>烷基、-C(O)(OCH(CH<sub>3</sub>)C(O))<sub>1-20</sub>OC<sub>4-10</sub>烷基、  
-C(O)(OCH<sub>2</sub>C(O))<sub>1-20</sub>OH、-C(O)(OCH(CH<sub>3</sub>)C(O))<sub>1-20</sub>OH、  
-C(O)(OCH<sub>2</sub>C(O))<sub>1-10</sub>OH、-C(O)(OCH(CH<sub>3</sub>)C(O))<sub>1-10</sub>OH、  
-C(O)(OCH<sub>2</sub>C(O))<sub>4-20</sub>OH、-C(O)(OCH(CH<sub>3</sub>)C(O))<sub>4-20</sub>OH、  
-C(O)(OCH<sub>2</sub>C(O))<sub>4-10</sub>OH、-C(O)(OCH(CH<sub>3</sub>)C(O))<sub>4-10</sub>OH、  
-C(O)(OCH(CH<sub>3</sub>)C(O))<sub>4-10</sub>OC<sub>1-10</sub>烷基、-C(O)(OCH<sub>2</sub>C(O))<sub>4-10</sub>OC<sub>1-10</sub>烷基、  
-C(O)(OCH(CH<sub>3</sub>)C(O))<sub>1-10</sub>OC<sub>1-10</sub>烷基、-C(O)(OCH<sub>2</sub>C(O))<sub>1-10</sub>OC<sub>1-10</sub>烷基、  
-C(O)(OCH(CH<sub>3</sub>)C(O))<sub>1-10</sub>OC<sub>4-10</sub>烷基、-C(O)(OCH<sub>2</sub>C(O))<sub>1-10</sub>OC<sub>4-10</sub>烷基、  
-C(O)(OCH<sub>2</sub>C(O))<sub>1-10</sub>OC<sub>4-10</sub>烷基、-C(O)(OCH(CH<sub>3</sub>)C(O))<sub>1-10</sub>OC<sub>4-10</sub>烷基、  
-C(O)(OCH<sub>2</sub>C(O))<sub>1-10</sub>OC<sub>4-10</sub>烷基、-C(O)(OCH(CH<sub>3</sub>)C(O))<sub>1-10</sub>OC<sub>4-10</sub>烷基、  
-C(O)(OCH<sub>2</sub>C(O))<sub>1-10</sub>(OCH(CH<sub>3</sub>)C(O))<sub>1-10</sub>OC<sub>1-30</sub>烷基、  
-C(O)(OCH<sub>2</sub>C(O))<sub>2-10</sub>(OCH(CH<sub>3</sub>)C(O))<sub>2-10</sub>OC<sub>1-30</sub>烷基、  
-C(O)(OCH<sub>2</sub>C(O))<sub>1-10</sub>(OCH(CH<sub>3</sub>)C(O))<sub>1-10</sub>OC<sub>1-12</sub>烷基、  
-C(O)(OCH<sub>2</sub>C(O))<sub>1-10</sub>(OCH(CH<sub>3</sub>)C(O))<sub>1-10</sub>OC<sub>4-22</sub>烷基、  
-C(O)(OCH(CH<sub>3</sub>)C(O))<sub>1-10</sub>(OCH<sub>2</sub>C(O))<sub>1-10</sub>OC<sub>1-30</sub>烷基、  
-C(O)(OCH(CH<sub>3</sub>)C(O))<sub>2-10</sub>(OCH<sub>2</sub>C(O))<sub>2-10</sub>OC<sub>1-30</sub>烷基、  
-C(O)(OCH(CH<sub>3</sub>)C(O))<sub>1-10</sub>(OCH<sub>2</sub>C(O))<sub>1-10</sub>OC<sub>1-12</sub>烷基、  
-C(O)(OCH(CH<sub>3</sub>)C(O))<sub>1-10</sub>(OCH<sub>2</sub>C(O))<sub>1-10</sub>OC<sub>4-22</sub>烷基；







$R^{615}$ 和 $R^{616}$ 独立地选自 $-C(O)R^{618}$ 、 $C(O)A$ 、和氢；

$R^{617}$ 选自：

(i) 聚乙二醇、聚丙二醇、聚环氧丙烷、聚乳酸、聚(乳酸-共-乙醇酸)、聚乙醇酸、聚酯、和聚酰胺；

(ii)  $-C_{10}-C_{30}$ 烷基 $R^5$ 、 $-C_{10}-C_{30}$ 烯基 $R^5$ 、 $-C_{10}-C_{30}$ 炔基 $R^5$ 、 $-C_{10}-C_{30}$ 烯基炔基 $R^5$ 、 $-C_{10}-C_{30}$ 烷基、 $-C_{10}-C_{30}$ 烯基、 $-C_{10}-C_{30}$ 炔基、和 $-C_{10}-C_{30}$ 烯基炔基；

(iii) 不饱和脂肪酸残基，其选自： $-(CH_2)_8(CH)_2CH_2(CH)_2(CH_2)_4CH_3$ 、 $-(CH_2)_3(CHCHCH_2)_6CH_3$ 、 $-(CH_2)_4(CHCHCH_2)_5CH_3$ 、 $-(CH_2)_8(CHCHCH_2)_3CH_3$ 、十八碳四烯酸、 $\gamma$ -亚麻酸、花生四烯酸、二十二碳四烯酸、棕榈油酸、异油酸、二十碳烯酸、油酸、反油酸、巨头鲸鱼酸、芥酸、神经酸和二十碳三烯酸；和

(iv) 烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环、杂环烷基、芳基烷基、和杂芳基烷基；

$R^{618}$ 选自：

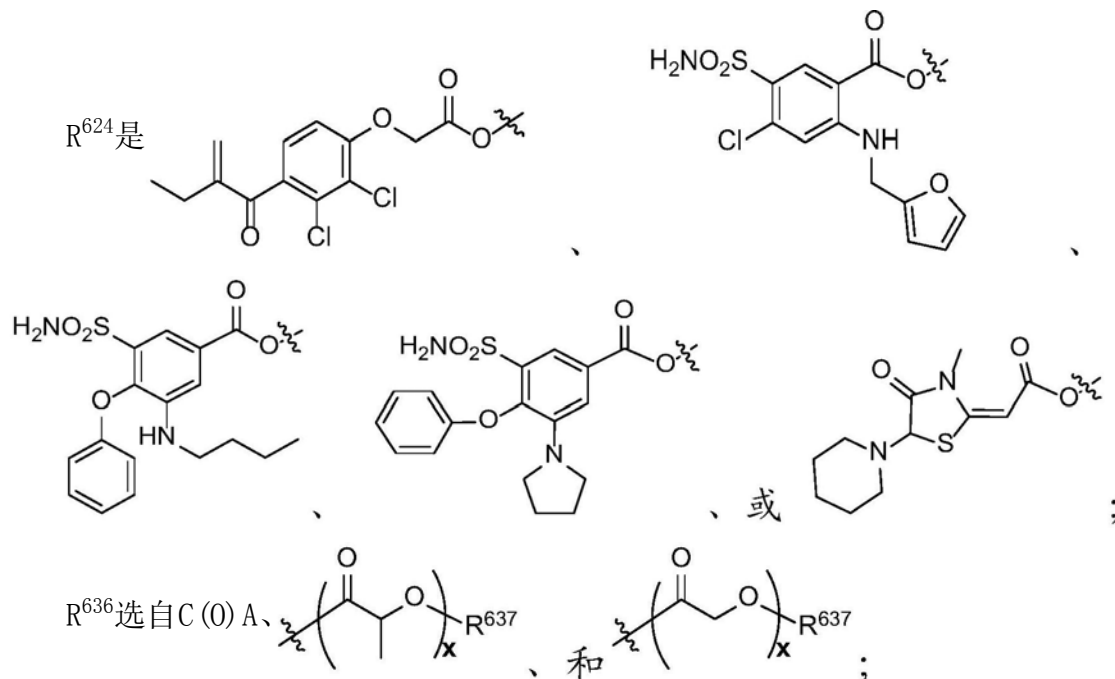
(i)  $-C_{10}-C_{30}$ 烷基 $R^5$ 、 $-C_{10}-C_{30}$ 烯基 $R^5$ 、 $-C_{10}-C_{30}$ 炔基 $R^5$ 、 $-C_{10}-C_{30}$ 烯基炔基 $R^5$ 、 $-C_{10}-C_{30}$ 烷基、 $-C_{10}-C_{30}$ 烯基、 $-C_{10}-C_{30}$ 炔基、和 $-C_{10}-C_{30}$ 烯基炔基；和

(ii) 不饱和脂肪酸残基，其选自： $-(CH_2)_8(CH)_2CH_2(CH)_2(CH_2)_4CH_3$ 、 $-(CH_2)_3(CHCHCH_2)_6CH_3$ 、 $-(CH_2)_4(CHCHCH_2)_5CH_3$ 、 $-(CH_2)_8(CHCHCH_2)_3CH_3$ 、十八碳四烯酸、 $\gamma$ -亚麻酸、花生四烯酸、二十二碳四烯酸、棕榈油酸、异油酸、二十碳烯酸、油酸、反油酸、巨头鲸鱼酸、芥酸、神经酸和二十碳三烯酸；

$R^{620}$ 在各自的情况中选自氢、烷基、烯基、炔基环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、和杂芳基烷基；

$R^{622}$ 是氢、羟基、氨基、A、烷基、烷氧基、烯基、炔基环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环烷

基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、芳氧基、或硬脂酰基；



$R^{637}$  选自氢、-C (O) A、-C (O) 烷基、芳基、烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基、和杂芳基烷基；

$R^{701}$  选自：

(i) -OC<sub>15</sub>-C<sub>30</sub>烷基<sup>R<sup>5</sup></sup>、-OC<sub>2</sub>-C<sub>30</sub>烯基<sup>R<sup>5</sup></sup>、-OC<sub>2</sub>-C<sub>30</sub>炔基<sup>R<sup>5</sup></sup>、-OC<sub>4</sub>-C<sub>30</sub>烯基炔基<sup>R<sup>5</sup></sup>、-OC<sub>15</sub>-C<sub>30</sub>烷基、-OC<sub>2</sub>-C<sub>30</sub>烯基、-OC<sub>2</sub>-C<sub>30</sub>炔基、和-OC<sub>4</sub>-C<sub>30</sub>烯基炔基；

(ii) -OC<sub>15-30</sub>烷基，其中至少一个R<sup>5</sup>取代基在烷基链上；-OC<sub>1-30</sub>烯基，其中至少一个R<sup>5</sup>取代基在烯基链上；和-OC<sub>1-30</sub>炔基，其中至少一个R<sup>5</sup>取代基在炔基链上；

(iii) -(OCH<sub>2</sub>C (O))<sub>1-20</sub>OC<sub>1-30</sub>烷基、-(OCH (CH<sub>3</sub>) C (O))<sub>1-20</sub>OC<sub>1-30</sub>烷基、

-(OCH<sub>2</sub>C (O))<sub>1-10</sub>OC<sub>1-30</sub>烷基、-(OCH (CH<sub>3</sub>) C (O))<sub>1-10</sub>OC<sub>1-30</sub>烷基、

-(OCH<sub>2</sub>C (O))<sub>4-20</sub>OC<sub>1-30</sub>烷基、-(OCH (CH<sub>3</sub>) C (O))<sub>4-20</sub>OC<sub>1-30</sub>烷基、

-(OCH<sub>2</sub>C (O))<sub>1-20</sub>OC<sub>1-10</sub>烷基、-(OCH (CH<sub>3</sub>) C (O))<sub>1-20</sub>OC<sub>1-10</sub>烷基、

-(OCH<sub>2</sub>C (O))<sub>1-20</sub>OC<sub>4-10</sub>烷基、-(OCH (CH<sub>3</sub>) C (O))<sub>1-20</sub>OC<sub>4-10</sub>烷基、

-(OCH<sub>2</sub>C (O))<sub>1-20</sub>OH、-(OCH (CH<sub>3</sub>) C (O))<sub>1-20</sub>OH、

-(OCH<sub>2</sub>C (O))<sub>1-10</sub>OH、-(OCH (CH<sub>3</sub>) C (O))<sub>1-10</sub>OH、

-(OCH<sub>2</sub>C (O))<sub>4-20</sub>OH、-(OCH (CH<sub>3</sub>) C (O))<sub>4-20</sub>OH、

-(OCH<sub>2</sub>C (O))<sub>4-10</sub>OH、-(OCH (CH<sub>3</sub>) C (O))<sub>4-10</sub>OH、

-(OCH (CH<sub>3</sub>) C (O))<sub>4-10</sub>OC<sub>1-10</sub>烷基、-(OCH<sub>2</sub>C (O))<sub>4-10</sub>OC<sub>1-10</sub>烷基、

-(OCH (CH<sub>3</sub>) C (O))<sub>1-10</sub>OC<sub>1-10</sub>烷基、-(OCH<sub>2</sub>C (O))<sub>1-10</sub>OC<sub>1-10</sub>烷基、

-(OCH (CH<sub>3</sub>) C (O))<sub>1-10</sub>OC<sub>4-10</sub>烷基、-(OCH<sub>2</sub>C (O))<sub>1-10</sub>OC<sub>4-10</sub>烷基、

-(OCH<sub>2</sub>C (O))<sub>1-10</sub>OC<sub>4-10</sub>烷基、-(OCH (CH<sub>3</sub>) C (O))<sub>1-10</sub>OC<sub>4-10</sub>烷基、

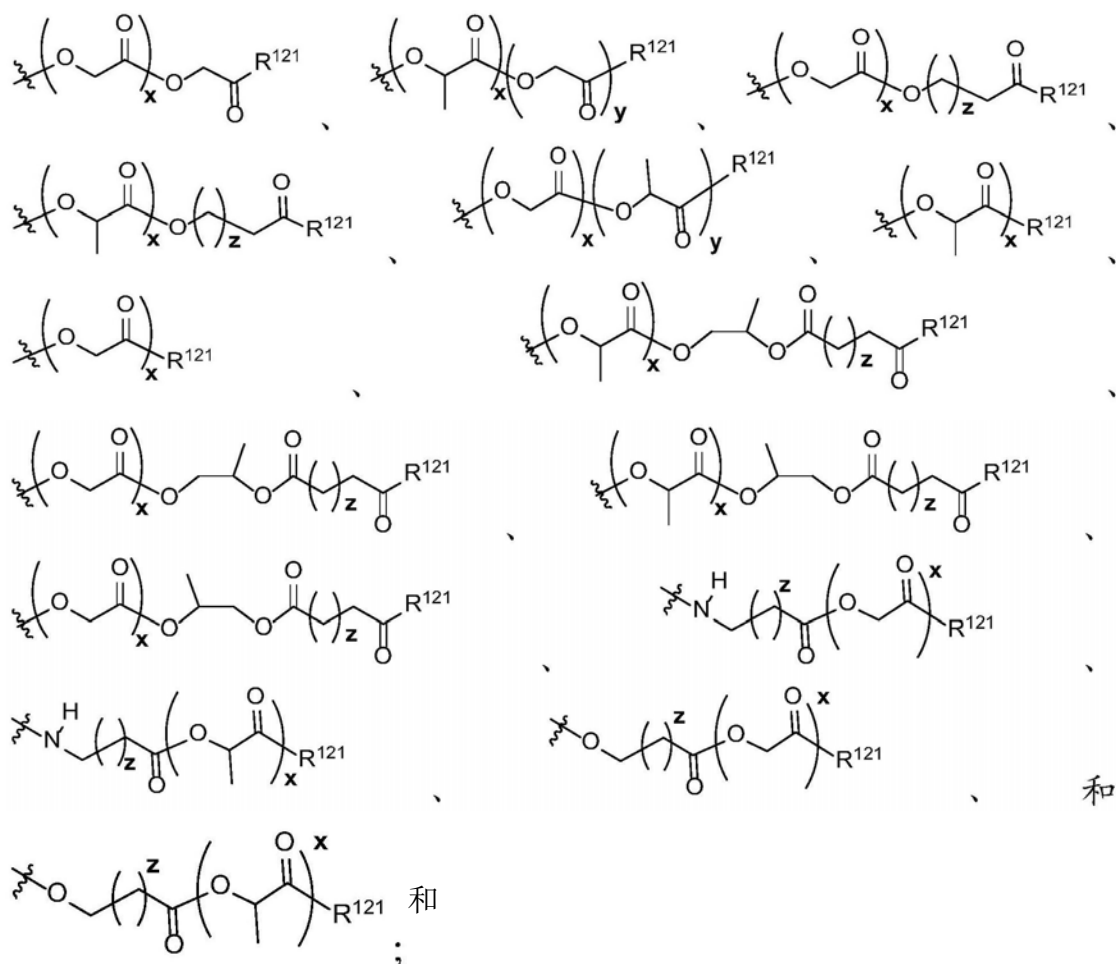
-(OCH<sub>2</sub>C (O))<sub>1-10</sub>OC<sub>4-10</sub>烷基、-(OCH (CH<sub>3</sub>) C (O))<sub>1-10</sub>OC<sub>4-10</sub>烷基、

-(OCH<sub>2</sub>C (O))<sub>1-10</sub>(OCH (CH<sub>3</sub>) C (O))<sub>1-10</sub>OC<sub>1-30</sub>烷基、

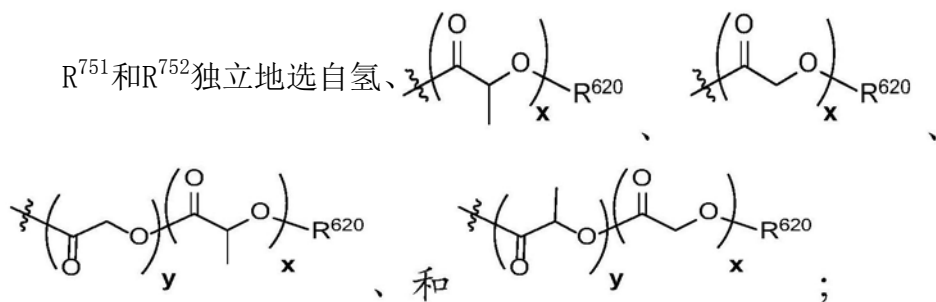
-(OCH<sub>2</sub>C (O))<sub>2-10</sub>(OCH (CH<sub>3</sub>) C (O))<sub>2-10</sub>OC<sub>1-30</sub>烷基、















(ii)  $-OH$ 

其中,当 $R^{61}$ 和 $R^{62}$ 均是氢时, $R^{740}$ 不能是-OH;



L<sup>1</sup>选自: , , , 和 .

L<sup>2</sup>选自: , , , , , 和 .

L<sup>4</sup>是键、烷基、烯基、炔基、-C(O)-、-C(S)-、-NH-、-N(烷基)-、-O-、或烷基-C(O)-;

$L^5$ 是双键、烷基、或烯基:

L<sup>6</sup>选自-0-、-NH-、-N(烷基)<sub>1-4</sub>-、-C(O)O-、-S-、-C(O)-和-OC(O)-;

L<sup>10</sup>是-O-、-NH-、或-N(烷基)-;

L<sup>33</sup>选自:键、-OC<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>烷基-O-、-NHC<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>烷基-O-、N(烷基)C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>烷基-O-、-NHC<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>烷

基-NH-、N(烷基)C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>烷基-NH-、-NHC<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>烷基-N(烷基)-、-N(烷基)C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>烷基-N(烷基)-、-OC<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>烯基-O-、-NHC<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>烯基-O-、N(烷基)C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>烯基-O-、-NHC<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>烯基-NH-、N(烷基)C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>烯基-NH-、-NHC<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>烯基-N(烷基)-、-N(烷基)C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>烯基-N(烷基)-、-OC<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>炔基-O-、-NHC<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>炔基-O-、N(烷基)C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>炔基-O-、-NHC<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>炔基-NH-、N(烷基)C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>炔基-NH-、-NHC<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>炔基-N(烷基)-、和-N(烷基)C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>炔基-N(烷基)-;A选自H、烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环、杂环烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、芳氧基、和烷氧基;

Q选自:N、CH、和CR<sup>23</sup>;

Y是CR<sup>150</sup>或N;

Z是CR<sup>130</sup>或N;

t独立地选自0、1、2、3、和4;

tt选自4、5、6、7、8、9、和10;

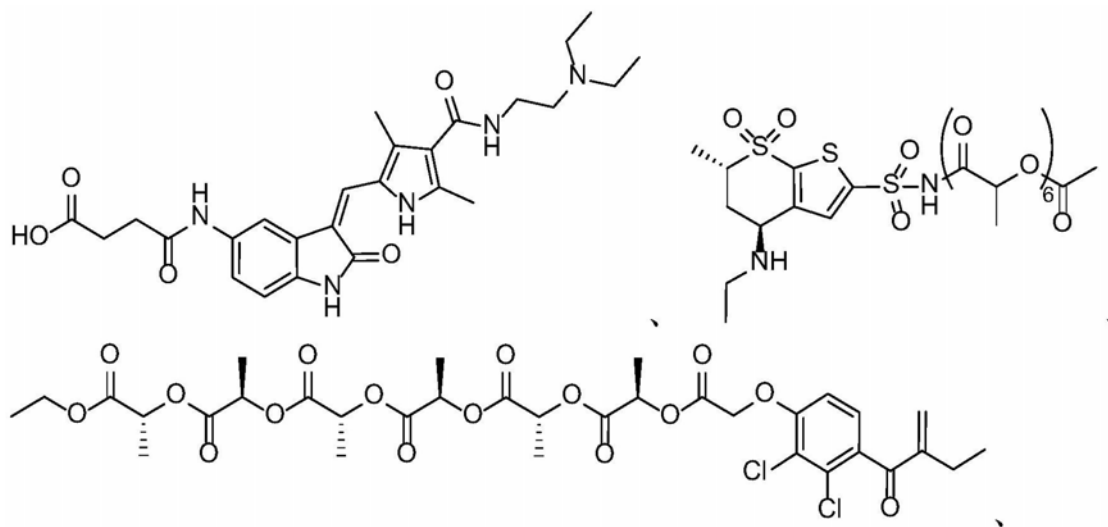
a、b、和c独立地选自0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、或30,其中,a和c不能均是0;

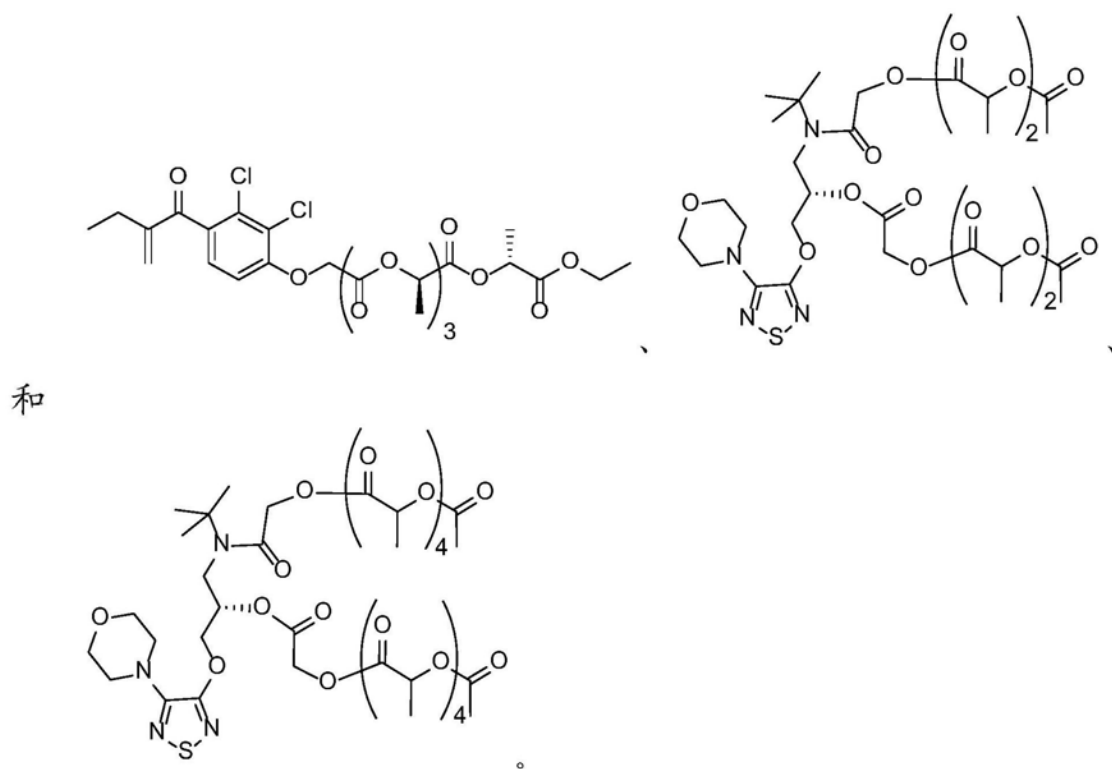
x和y独立地选自1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29或30;

z独立地选自0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、或20;和

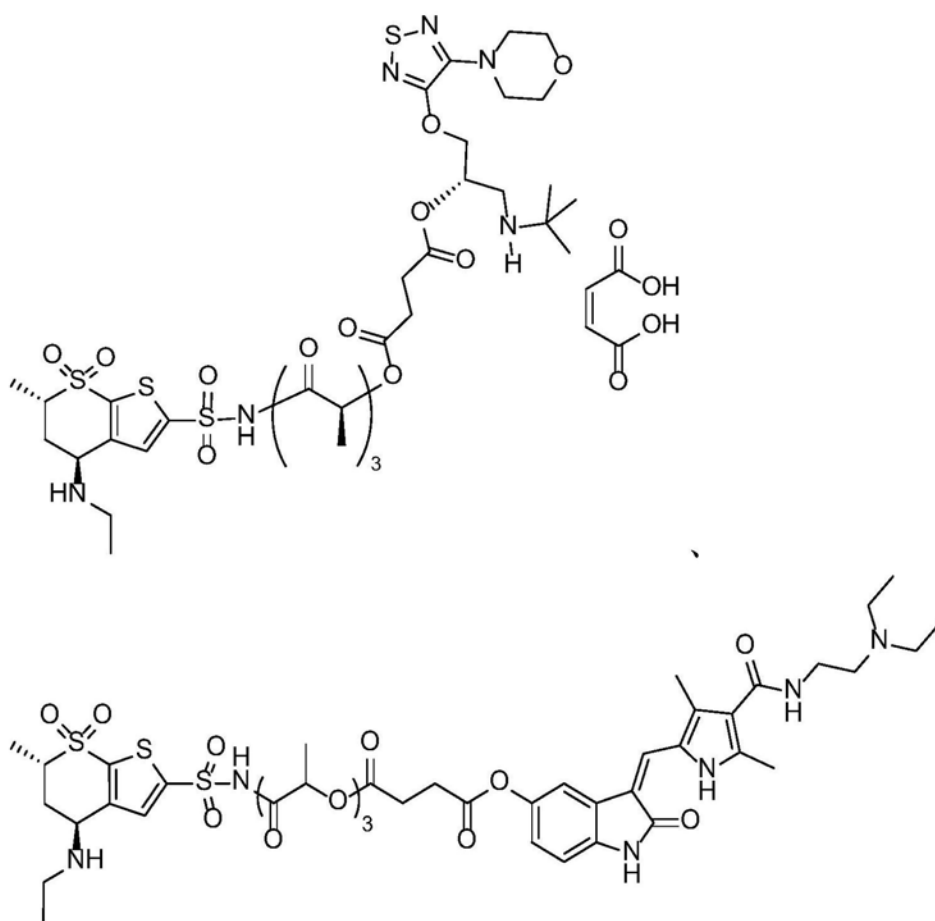
zz独立地选自1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、或20。

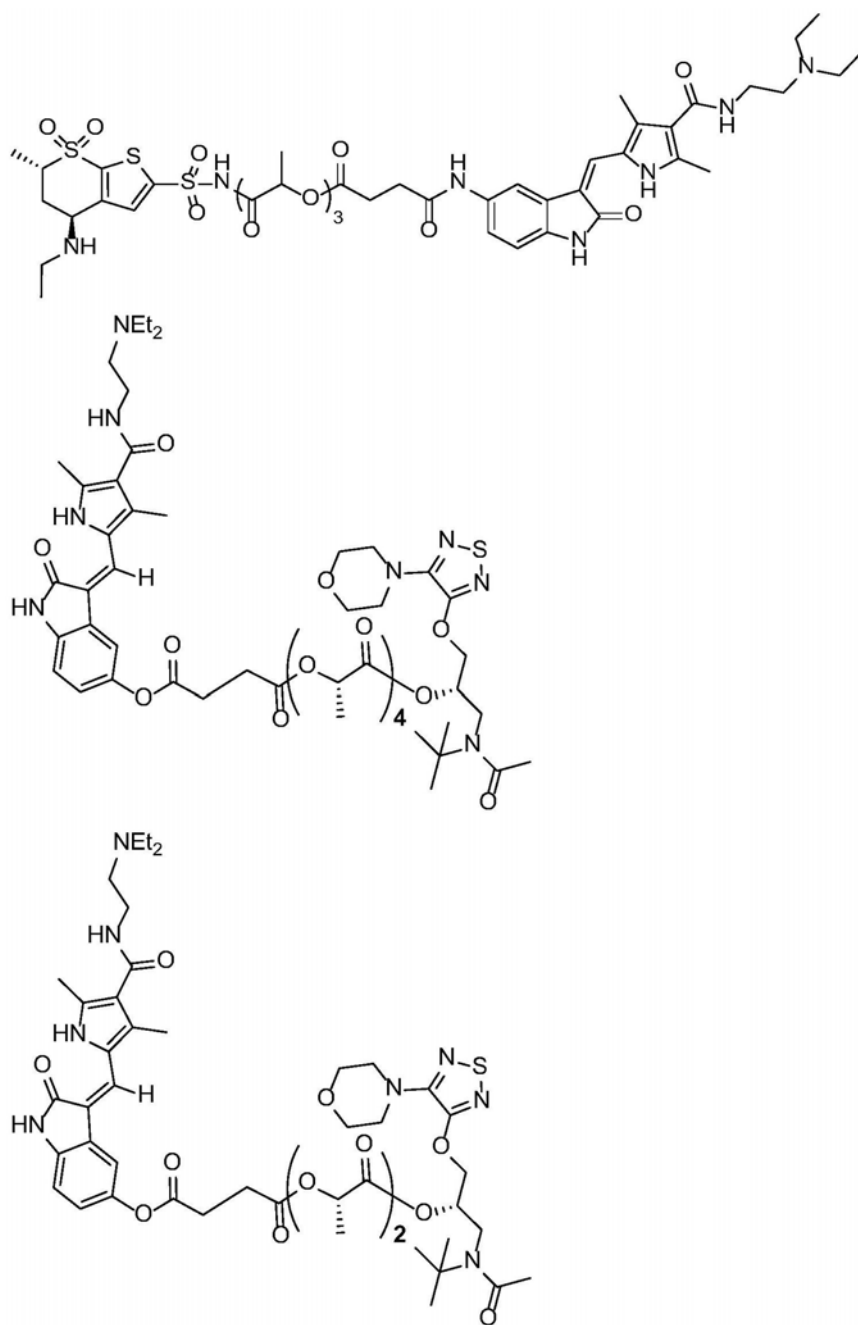
2. 权利要求1的固体聚集性微粒,其中,所述前药选自





3. 权利要求1的固体聚集性微粒,其中,所述前药选自





4. 权利要求1-3中任一项目的固体聚集性微粒,其适用于选自玻璃体内、基质内、前房内、眼筋膜下、视网膜下、眼球后、眼球周、脉络膜上、脉络膜下、结膜、结膜下、巩膜上、后巩膜旁、角膜周、和泪腺注射中的递送途径。

5. 权利要求1-3中任一项目的固体聚集性微粒,其中所述至少一个丸粒能够持续药物递送至少四个月、至少五个月、至少六个月、至少七个月、至少八个月、至少九个月或至少十个月。

6. 权利要求1-5中任一项目的固体聚集性微粒,其中,所述微粒包含PLGA和PLGA-PEG。

7. 权利要求6的固体聚集性微粒,其中,PLGA/PLGA-PEG的比例是约99/1。

8. 权利要求1-5中任一项目的固体聚集性微粒,其中,所述微粒包含PLA和PLGA-PEG。

9. 权利要求8的固体聚集性微粒,其中,PLA/PLGA-PEG的比例是约99/1。

10. 权利要求1-5中任一项目的固体聚集性微粒,其中,所述微粒包含PLGA、PLA、和PLGA-

PEG。

11. 权利要求10的固体聚集性微粒, 其中, PLA/PLGA/PLGA-PEG的比例是约5/95/1、10/90/1、15/85/1、20/80/1、25/75/1、30/70/1、35/65/1、40/60/1、45/55/1、40/60/1、45/55/1、50/50/1、55/45/1、60/40/1、65/35/1、70/30/1、75/25/1、80/20/1、85/15/1、90/10/1、95/5/1、或100/1/1。

12. 权利要求1-5中任一项的固体聚集性微粒, 其中所述微粒包含 (i) PLGA; (ii) PLGA, 其中 (ii) 中的PLGA与 (i) 中的PLGA具有不同的丙交酯与乙交酯比例; 和PLGA-PEG。

13. 权利要求8-11中任一项的固体聚集性微粒, 其中, PLA是酸封端的。

14. 权利要求8-11中任一项的固体聚集性微粒, 其中, PLA是酯封端的。

15. 权利要求6-12中任一项的固体聚集性微粒, 其中, PLGA-PEG是PLGA45k-PEG5k。

16. 一种聚集性微粒的冻干或可重构固体, 其包含表面活性剂、和被包封在至少一种可生物降解的聚合物中的治疗剂, 其中所述微粒的平均直径为10 $\mu$ m至60 $\mu$ m,

(i) 所述微粒具有以空隙空间与总体积之比计孔隙度小于10%的实心核;

(ii) 所述微粒具有改性的表面, 所述表面在温和条件下进行了处理以除去表面活性剂;

(iii) 所述微粒进行了处理以除去或减少附着在微粒上的空气或气体; 且

(iv) 所述微粒能够在体内聚集以形成至少一个至少500 $\mu$ m的丸粒, 所述丸粒能够持续进行体内药物递送至少一个月。

17. 权利要求16的聚集性微粒的冻干或可重构固体, 其中, 所述微粒包含PLA和PLGA-PEG。

18. 权利要求17的聚集性微粒的冻干或可重构固体, 其中, PLA/PLGA-PEG的比例是约99/1。

19. 权利要求16的聚集性微粒的冻干或可重构固体, 其中, 所述微粒包含PLGA和PLGA-PEG。

20. 权利要求19的聚集性微粒的冻干或可重构固体, 其中, PLGA/PLGA-PEG的比例是约99/1。

21. 权利要求16的聚集性微粒的冻干或可重构固体, 其中, 所述微粒包含PLGA、PLA、和PLGA-PEG。

22. 聚集性微粒的冻干或可重构固体, 其中, 用选自真空、赋形剂添加、和超声处理中的至少一种方法除去或减少附着于微粒的空气或气体。

23. 权利要求16-22中任一项的聚集性微粒的冻干或可重构固体, 其中, 将微粒在小于40Torr、小于30Torr、小于25Torr、小于20Torr、小于10Torr、或小于5Torr的压力下用真空约1至90分钟进行了处理。

24. 权利要求16-22中任一项的聚集性微粒的冻干或可重构固体, 其中, 将微粒通过悬浮在糖水溶液中而用赋形剂进行了处理, 超声处理至少30分钟、至少20分钟、至少10分钟、或至少5分钟。

25. 权利要求16-22中任一项的聚集性微粒的冻干或可重构固体, 其中, 将微粒用超声至少5、10、20或30分钟进行了处理。

26. 权利要求16-25中任一项的聚集性微粒的冻干或可重构固体, 其中, 治疗剂是权利

要求1中列出的前药中的一种。

27. 权利要求16-25中任一项的聚集性微粒的冻干或可重构固体, 其中, 治疗剂选自替沃西尼、伊马替尼、吉非替尼、厄洛替尼、拉帕替尼、卡尼替尼、Semaxinib、Vatalaninib、索拉非尼、阿西替尼、帕唑帕尼、达沙替尼、尼洛替尼、克唑替尼、鲁索替尼、范德替尼、维莫非尼、博舒替尼、卡博替尼、瑞戈非尼、维莫德吉、和帕纳替尼。

28. 用于治疗眼部病症的方法, 所述病症选自青光眼、湿性年龄相关性黄斑变性、干性年龄相关性黄斑变性、与眼内压增加有关的病症、由高眼内压引起的视神经损伤、和糖尿病视网膜病, 所述方法包括: 向需要其的宿主给药权利要求1-27的固体聚集性微粒, 其中, 固体聚集性微粒被注射到眼睛中, 并在体内聚集以形成至少一个至少500 $\mu$ m的丸粒, 所述丸粒以丸粒实质上保留在视轴外从而不会显著损害视力的方式提供持续药物递送至少四个月。

29. 权利要求1-27的固体聚集性微粒在制造药物中的用途, 所述药物用于在需要其的宿主中治疗眼部病症, 所述病症选自青光眼、湿性年龄相关性黄斑变性、干性年龄相关性黄斑变性、与眼内压增加有关的病症、由高眼内压引起的视神经损伤、和糖尿病视网膜病, 其中, 固体聚集性微粒被注射到眼睛中, 并在体内聚集以形成至少一个至少500 $\mu$ m的丸粒, 所述丸粒以丸粒实质上保留在视轴外从而不会显著损害视力的方式提供持续药物递送至少四个月。

30. 权利要求1-27的固体聚集性微粒, 其用于在需要其的宿主中治疗眼部病症, 所述病症选自青光眼、湿性年龄相关性黄斑变性、干性年龄相关性黄斑变性、与眼内压增加有关的病症、由高眼内压引起的视神经损伤、和糖尿病视网膜病, 其中, 固体聚集性微粒被注射到眼睛中, 并在体内聚集以形成至少一个至少500 $\mu$ m的丸粒, 所述丸粒以丸粒实质上保留在视轴外从而不会显著损害视力的方式提供持续药物递送至少四个月。

31. 一种固体聚集性微粒, 其包含治疗活性化合物的前药和表面活性剂, 所述前药被封装在至少一种可生物降解的聚合物和至少一种与亲水性聚合物共价结合的疏水性聚合物中, 其中所述微粒的平均直径为10 $\mu$ m至60 $\mu$ m, 并且

(i) 所述微粒具有以空隙空间与总体积之比计孔隙度小于10%的实心核;

(ii) 所述微粒具有改性的表面, 所述表面在温和条件下在低于约18 $^{\circ}$ C的温度下进行了处理以除去表面活性剂;

(iii) 所述微粒能够在体内聚集以在体内形成至少一个至少500 $\mu$ m的丸粒, 所述丸粒能够持续进行体内药物递送至少三个月;

(iv) 其中, 活性剂选自替沃西尼、伊马替尼、吉非替尼、厄洛替尼、拉帕替尼、卡尼替尼、Semaxinib、Vatalaninib、索拉非尼、阿西替尼、帕唑帕尼、达沙替尼、尼洛替尼、克唑替尼、鲁索替尼、范德替尼、维莫非尼、博舒替尼、卡博替尼、瑞戈非尼、维莫德吉、和帕纳替尼。

## 用于医学疗法的缓释微粒及其悬浮液

### [0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2017年5月10日提交的美国临时申请号62/504,366和2017年5月18日提交的美国临时申请号62/508,355的权益。出于所有目的,以参考方式将这些申请的全部内容并入本文。

### 技术领域

[0003] 本发明的领域是改进的微粒、冻干的或以其他方式固化的微粒、或微粒悬浮液、及其方法,其可以最佳地负载有活性药物或活性药物的前药,用于医学药物递送,包括用于眼部药物递送。

### 背景技术

[0004] 眼睛的结构可以分为两部分,被称为前部和后部。眼前部包括眼睛的前面三分之一,并包括玻璃体前面的结构:角膜、虹膜、睫状体和晶状体。后部包括眼睛的后面三分之二,并包括巩膜、脉络膜、视网膜色素上皮细胞、神经视网膜、视神经和玻璃体。

[0005] 影响眼睛前部的重要疾病包括青光眼、过敏性结膜炎、前葡萄膜炎和白内障。影响眼睛后部的疾病包括干性和湿性年龄相关性黄斑变性(AMD)、巨细胞病毒(CMV)感染、糖尿病视网膜病变、脉络膜新血管生成、急性黄斑视神经视网膜病、黄斑水肿(如囊样黄斑水肿和糖尿病性黄斑水肿)、白塞病、视网膜病、糖尿病视网膜病变(包括增殖性糖尿病视网膜病变);视网膜动脉闭塞性疾病、视网膜中央静脉阻塞、葡萄膜炎性视网膜疾病、视网膜脱离、眼外伤、由眼部激光治疗或光动力疗法引起的损伤、光凝固、放射性视网膜病变、视网膜前膜病症、视网膜分支静脉阻塞、前部缺血性视神经病变、非视网膜病变的糖尿病视网膜功能障碍和色素性视网膜炎。青光眼有时也被认为是后部眼的病症,因为青光眼治疗的治疗目标是预防或减少由于视网膜细胞或视神经细胞的损伤或缺失而导致的视力丧失。

[0006] 向眼睛施用药物的典型途径包括局部、全身、玻璃体内、眼内、前房内、结膜下、眼筋膜下、眼球后和后部巩膜旁。(Gaudana,R.,et al.,“Ocular Drug Delivery”,The American Association of Pharmaceutical Scientist Journal,12(3)348-360,2010)。

[0007] 已经开发了许多类型的递送系统以将治疗剂递送到眼睛。这类递送系统包括常规系统(溶液、混悬液、乳剂、软膏、插入物和凝胶),囊泡系统(脂质体、泡囊、巨型囊泡(discomes)和药脂体),高级材料系统(巩膜塞、基因递送、siRNA和干细胞)以及控释系统(植入物、水凝胶、树枝形分子、离子电渗疗法、胶原罩、聚合物溶液、治疗性隐形眼镜、环糊精载体、微针、微乳液和颗粒(微粒和纳米颗粒))。

[0008] 对于制剂科学家来说,治疗后部分的疾病仍然是一项艰巨的挑战。通常通过玻璃体内注射、眼周路径、植入物或通过全身施用来实现向眼后部的药物递送。通过眼周途径向后部递送药物可涉及将药物溶液施用于巩膜附近,这导致高视网膜和玻璃体浓度。

[0009] 玻璃体内注射通常使用30号或更小的针进行。虽然玻璃体内注射为玻璃体腔和视网膜提供高浓度的药物,但它们可能与各种短期并发症如视网膜脱离、眼内炎和玻璃体内



出血有关。经验表明,注射小颗粒会导致颗粒的快速散开,这会阻碍视力(患者经历的是“漂浮物”或“飞蚊症”),以及颗粒从注射部位的快速除去(这可能通过淋巴引流系统或通过吞噬作用发生)。另外,免疫原性可以在由巨噬细胞和其它细胞以及免疫系统的介质识别微球体时发生。

[0010] 眼周注射的并发症包括眼内压升高、白内障、眼前房积血、斜视和角膜失代偿。眼周给药的经巩膜输送被认为是玻璃体内注射的替代方法。然而,眼部屏障诸如巩膜、脉络膜、视网膜色素上皮细胞、淋巴流动和一般血流可能损害功效。全身给药在考虑到眼睛体积与整个身体的比例的情况下是不利的,可能导致潜在的全身毒性。

[0011] 许多公司开发了用于治疗眼部病症的微粒。例如,Allergan已经公开了一种可生物降解的微球体来递送治疗剂,该治疗剂被配制成适用于眼内注射的高粘度载体或用于治疗非眼部病症(美国公开2010/0074957和美国公开2015/0147406,要求追溯到2003年12月16日的一系列申请的优先权)。在一个实施方案中,'957申请描述了一种生物相容性眼内药物递送系统,其包括多种可生物降解的微球体、治疗剂和粘性载体,其中该载体的粘度在25℃时剪切速率为0.1/秒下为至少约10cps。

[0012] Allergan还公开了一种复合药物递送材料,其可以被注射到患者的眼睛中,该复合药物递送材料包括分散在介质中的多个微粒,其中该微粒含有药物和生物可降解或生物可蚀解涂层,并且该介质包括分散在形成储库的材料中的药物,其中所述介质组合物可在注入眼中时凝胶化或固化(WO 2013/112344A1,要求2012年1月23日的优先权)。Allergan指出,该发明可以用于提供储库手段,以便在无切口的情况下将固体持续药物递送系统植入眼内。一般而言,注射用储库转变成具有可能难以或不可能通过注射给药的粘度的物质。

[0013] 另外,Allergan公开了直径为40至200 $\mu\text{m}$ 、平均直径为60至150 $\mu\text{m}$ 的可生物降解的微球体,其有效地保留在眼前房中而不会产生充血(US 2014/0294986)。微球体含有对眼部病症有效的药物,在施用于眼前房后释放超过7天。这些大颗粒的施用旨在克服注射通常难以耐受的1-30 $\mu\text{m}$ 颗粒的缺点。

[0014] Regentec有限公司已经提交了关于制备可用作组织支架的多孔颗粒的一系列专利申请(WO 2004/084968和美国公开2006/0263335(2003年3月27日提交)和美国公开2008/0241248(2005年9月20日提交)和WO 2008/041001(2006年10月7日提交)。颗粒的孔隙度必须足以接待保持在颗粒中的细胞。细胞可以在植入基质时或之前或者在原位募集内源性细胞的情况下在之后添加到基质中。Regentec还发表了关于具有多孔颗粒的组织支架的文章(Qutachi等“Injectable and porous PLGA microspheres that form highly porous scaffolds at body temperature(可注射和多孔PLGA微球在体温下形成高度多孔的支架)”,Acta Biomaterialia,10,5080-5098,(2014))。

[0015] 此外,Regentec有限公司还提交了关于制备可用于药物递送的大多孔颗粒的专利申请(WO2010/100506和美国公开2012/0063997(2009年3月5日提交))。颗粒的孔隙率允许治疗剂的快速递送。这些颗粒旨在形成填充空间的支架,通过诸如温度变化的触发因素将颗粒注入该空间。

[0016] 有关高度多孔微粒的其它参考文献包括Rahman和Kim的出版物。Rahman等“PLGA/PEG-hydrogel composite scaffolds with controllable mechanical properties”J.of Biomedical Materials Research,101,648-655,(2013)描述了约50%孔隙率的水凝胶及

其相应的机械性能。Kim等“Biodegradable polymeric microspheres with “open/closed” pores for sustained release of human growth hormone”J.of Controlled Release, 112,167-174, (2006) 描述了具有用于递送人生长激素的孔的PLGA聚合物。

[0017] 由Locate Therapeutics Limited提交的(2007年2月1日提交)的EP 2125048以及由Regentec有限公司提交的W0 2008/093094、美国公开2010/0063175(2007年2月1日提交)和W0 2008/093095(2007年2月1日提交)公开了不一定是多孔但当暴露于触发因素(例如温度)时形成用于修复宿主中受损或缺失组织的组织支架的颗粒的制备。

[0018] 2015年10月20日授予Warsaw Orthopedic的美国专利9,161,903和Warsaw Orthopedic公司提交的美国公开2016/0038407公开了一种用于在皮肤下方的目标组织部位进行注射的可流动组合物,其包括在目标组织部位处或附近硬化的可流动组合物。

[0019] Bible等“Attachment of stem cells to scaffold particles for intra-cerebral transplantation”,Nat.Protoc.,10,1440-1453, (2009) 描述了制备不结块或不聚集的PLGA微粒的详细过程。

[0020] 由Liquidia Technologies提交的标题为“可降解化合物及其使用方法,特别是在非湿润模板中的颗粒复制”的美国专利申请公开2011/0123446描述了使用甲硅烷基芯并且可形成快速降解基质的可降解聚合物。

[0021] 有关用于眼部递送的颗粒的其它参考文献包括以下内容。Ayalasomayajula,S.P.和Kompella,U.B.已经公开了塞来昔布-聚(丙交酯-共-乙交酯)(PLGA)微粒在大鼠中的结膜下给药(Ayalasomayajula,S.P.和Kompella,U.B.,“Subconjunctivally administered celecoxib-PLGA microparticles sustain retinal drug levels and alleviate diabetes-induced oxidative stress in a rat model”,Eur.J.Pharm.,511,191-198 (2005))。Danbiosyst UK有限公司已经公开了一种包含生物可降解聚合物、8000道尔顿或更高的水溶性聚合物和活性剂的混合物的微粒(美国专利5,869,103)。Poly-Med公司已经公开了包含水凝胶物质和载体的组合物,所述载体具有沉积在载体上的生物活性剂(美国专利6,413,539)。MacroMed公司公开了使用包含微粒和生物可降解凝胶的药剂递送系统(美国专利6,287,588和美国专利6,589,549)。Novartis已经公开了用于眼周或结膜下施用的眼用储库制剂,其中药理学上可接受的聚合物是多元醇的聚交酯-乙交酯共聚物的酯(美国公开号2004/0234611,美国公开号2008/0305172,美国公开号2012/0269894和美国公开号2013/0122064)。德纳瓦拉大学已经公开了用于携带包含聚乙二醇化生物可降解聚合物的生物活性分子的口服聚乙二醇化纳米颗粒(美国专利8,628,801)。Surmodics公司已经公开了含有用于药物递送的基质的微粒(美国专利8,663,674)。Minu,L.L.C.已经公开了使用纳米颗粒形式的微粒中的试剂促进跨膜运输。埃默里大学和乔治亚理工大学研究公司已经公开了分散在非牛顿流体中的颗粒,其促进治疗性颗粒从脉络膜上腔中的插入位点迁移到治疗位点(US 2016/0310417)。Pfizer已经公开了作为可注射储库制剂的纳米颗粒(美国公开2008/0166411)。Abbott公开了一种药物剂型,其包含用于递送酪氨酸激酶抑制剂的药学上可接受的聚合物(美国公开2009/0203709)。Brigham and Woman's Hospital公司已经公开了具有与聚合物共价结合的治疗剂的改性聚(乳酸-共-乙醇酸)聚合物(US 2012/0052041)。BIND Therapeutics,Inc.已经公开了包含约50至99.75重量%的二嵌段聚(乳酸)-聚(乙烯)二醇共聚物或二嵌段聚(乳酸-共-乙醇酸)-聚(乙烯)二醇共聚物的治疗性纳

米颗粒,其中治疗性纳米颗粒包含10至约30重量%的聚(乙烯)二醇(美国公开2014/0178475)。转让给BIND Therapeutics, Inc.的其它出版物包括美国公开2014/0248358和美国公开2014/0249158。Allergan已经公开了含有药物的可生物降解微球体用于治疗眼部病症的用途(美国公开2010/0074957,美国公开2014/0294986,美国公开2015/0147406,EP 1742610和WO 2013/112434)。Allergan还公开了一种可以颗粒形式存在的含有前列腺酰胺组分和生物可降解聚合物的生物相容性植入物,其允许在1周至6个月的过程中缓慢释放药物用于治疗眼部病症,例如青光眼(美国申请2015/0157562和美国申请2015/0099805)。Jade Therapeutics公开了含有活性剂和聚合物基质的制剂,其可以直接递送至靶组织或置于合适的递送装置中(美国公开号2014/0107025)。Bayer医疗保健公司公开了包含舒尼替尼和至少一种药学上可接受的载体的局部眼科药物组合物(WO 2013/188283)。pSivida Us, Inc.已经公开了包含用于眼内使用的微孔或中孔硅体的生物可降解药物洗脱颗粒(美国专利9,023,896)。转让给pSivida Us, Inc.的其它专利包括:美国专利8,871,241;美国专利8,815,284;美国专利8,574,659;美国专利8,574,613;美国专利8,252,307;美国专利8,192,408和美国专利7,998,108。ForSight Vision4公司已经公开了用于植入眼内的治疗装置(美国专利8,808,727)。转让给ForSight Vision4, Inc.的其它专利包括:美国专利9,125,735;美国专利9,107,748;美国专利9,066,779;美国专利9,050,765;美国专利9,033,911;美国专利8,939,948;美国专利9,905,963;美国专利8,795,712;美国专利8,715,346;美国专利8,623,395;美国专利8,414,646;美国专利8,399,006;美国专利8,298,578;美国专利8,277,830;美国专利8,167,941;美国专利7,883,520;美国专利7,828,844和美国专利7,585,075。名古屋产业科学研究所最近公开了脂质体用于将药物递送至眼后部的用途(美国专利9,114,070)。

[0022] 约翰霍普金斯大学(Johns Hopkins University)已申请了多项要求保护用于眼内注射的制剂的专利,包括标题为“用于递送HIF-1抑制剂的控释制剂”的WO2013/138343,标题为“用于递送活性药剂的非线性多嵌段共聚物-药物缀合物”的WO2013/138346,标题为“治疗剂向眼部的持续递送”的WO2011/106702,标题为“预防角膜同种异体移植排斥和新血管形成的负载糖皮质激素的纳米颗粒”的WO2016/025215,标题为“舒尼替尼制剂及其用于治疗眼部病症的方法”的WO2016/100392,标题为“舒尼替尼制剂及其用于治疗青光眼的方法”的WO2016/100380,标题为“用于持续释放控制眼压的抗青光眼的组合物”的WO2016/118506,标题为“有助于粘液中颗粒传输的纳米晶体、成分和方法”的WO2013/166385,标题为“快速穿过粘液屏障的药物和基因载体颗粒”的WO2005/072710,标题为“增强通过粘液运输的成分和方法”的WO2008/030557,标题为“减少粘膜粘连的成分和方法”的WO2012/061703,标题为“穿透组织的大纳米颗粒”的WO2012/039979,标题为“粘液穿透基因载体”的WO2012/109363,标题为“通过新型自组装乳化法制备的可生物降解的隐形纳米颗粒”的WO2013/090804,标题为“具有增强的粘膜渗透性的纳米颗粒制剂”的WO2013/110028,和标题为“通过粘液衬里快速渗透的基于脂质的药物载体”的WO2013/166498。

[0023] GrayBug Vision, Inc.在US 2018-0036416, US 2018-0064823, US 2018-0110865, US 2018-0104350、授权的美国专利9,808,531和9,956,302、以及PCT申请WO2017/053638中,公开了用于眼部疗法治疗的前药。在US 2017-0135960和WO2017/083779中,描述了用于眼部疗法的聚集微粒。

[0024] 为了治疗眼部病症,特别是后部的疾病,必须以治疗水平递送药物并持续足够的时间以实现疗效。这个看似简单的目标在实践中很难实现。

[0025] 本发明的目的是提供治疗眼部病症的组合物和方法。

## 发明内容

[0026] 本发明至少具有下述方面:

[0027] (i) 一种冻干的微粒固体材料,其在重悬于流体例如缓冲水溶液或透明质酸水溶液中以用于体内递送时,与未按本文所述进行处理的相同微粒固体材料相比,具有更小的产生漂浮微粒的倾向。本文所述的方法基于以下发现:附着在微粒上的很小的气泡或气体或空气薄层会不利地影响本发明的重悬微粒的品质,并且可以通过以下方法提供用于冻干的改进微粒:通过将微粒用真空、超声或添加赋形剂、或在冻干前除去或减少附着的空气或气体的其他方法进行处理从而除去附着的空气或气体,或在将冻干的微粒材料重悬后进行同样处理。已发现,如果对微粒进行了表面处理,即使在温和的条件下除去或减少表面活性剂,空气附着于微粒的问题也会更加明显,例如参见美国专利申请号15/349,985和PCT/US16/61706中描述的那些(参见下述非限制性实施例2)。

[0028] (ii) 如(i)中所述加工的改进的冻干微粒、微粒悬浮液及其制造方法,其装载有药理学活性剂,包括以下所列的那些,其以本文提供的非限制性示例,可以以递送的形式呈现活性或为前药,用于需要其的患者的体内治疗。

[0029] (iii) 本文所述的微粒、及其冻干或悬浮的材料,无论其是否经过处理以除去附着的空气或气体,并且包括任何活性药物、包括本文所述的前药。

[0030] 例如,已经确定,对于某些应用,美国专利申请号15/349,985和PCT/US16/61706中的工艺和材料提供了可接受的体内聚集微粒,但是,有时如果对经表面处理的微粒进行过度处理(例如,在强化学条件下或长时间内进行处理),则在注入低粘度水溶液(例如PBS缓冲溶液或有时是玻璃体液,其中粘度可能会随着患者年龄的增长而降低)时,它们可能具有漂浮的倾向,这对于形成残留在视轴外的丸粒是不利的。由于眼部病症随着年龄的增长而增加,因此重要的是提供一种在较低粘度的玻璃体液中仍然聚集成丸粒的颗粒悬浮液。本发明的某些方面解决了那些特定情况,其中空气薄层、气泡或气体通常可以粘附到一些微粒的表面上并防止颗粒被完全润湿。如果该微小的空气层或气泡足够高以产生浮力,则微粒将不太可能聚集为所需的丸粒。

[0031] 因此,根据本发明,提供了一种微粒和微粒悬浮液,其由于增强的体内润湿性而具有向用于医学治疗的丸粒的改善聚集。提供改善的颗粒聚集为所需眼用丸粒的方法的示例包括但不限于下述中的一种或组合:1) 对颗粒悬浮液施加真空以促进空气与颗粒的解离;2) 添加一种或多种赋形剂以减少颗粒的表面疏水性,从而减少附着于颗粒的空气量;和3) 在冻干或其他干燥方法之前,进行超声处理以促进空气从颗粒中解离,从而制备固体可重构微粒材料,或在重构后执行这些工艺中的一种或多种。这些工艺将在下面更详细地描述。

[0032] 在本发明的第三独立方面,提供了一种固体微粒,其在体内聚集为丸粒,并提供体内的治疗剂释放。在某些实施方案中,治疗剂是本文所述的亲脂性前药。在某些实施方案中,亲脂性前药释放前列腺素、碳酸酐酶抑制剂、受体酪氨酸激酶抑制剂(RTKI)、Rho激酶(ROCK)抑制剂、 $\beta$ -受体阻滞剂、 $\alpha$ -肾上腺素能激动剂或髓样利尿剂。在某些实施方案中,治

疗剂是非前药形式的活性剂本身,例如前列腺素、碳酸酐酶抑制剂、受体酪氨酸激酶抑制剂(RTKI),Rho激酶(ROCK)抑制剂、 $\beta$ -阻断剂、 $\alpha$ -肾上腺素能激动剂或髓样利尿剂。本文提供了可用于本发明的前药和活性剂的非限制性示例。例如,在制备颗粒时可以使用一种或多种方法以制造粉末或材料,所述粉末或材料被储存并且随后被重悬(例如,在冻干之前)用于注射。在一个示例中,具有干燥微粒的容器可在使用前置于压力下进行储存。在另一个非限制性示例中,可将储存经表面处理的微粒的容器直接在给药前置于真空下。在其他实施方案中,不必在制造的任何阶段从载有活性物的微粒中除去空气或气体以获得合适的治疗效果。

[0033] 在上述发明(i)的典型实施方案中,在适当的稀释剂中进行温和的表面处理、分离和重构之后,实施制备用于医疗用途(包括用于低粘度液体中)的改进悬浮液的制备方法。实施例32-37中的非限制性说明表明,与未经处理以提高润湿性的微粒相比,在以水溶液注射时提供改进的微粒悬浮液的处理导致更少的漂浮和更好的聚集。图22A-22C和23A-23L示出了真空强度对颗粒漂浮和聚集的影响,且图27A-27L示出了赋形剂添加对颗粒漂浮和聚集的影响。图29A、29B和30描述了超声处理对颗粒漂浮和聚集的影响。

[0034] 在本发明的一个选定方面的一个实施方案中,在进行处理以提高润湿性之前,对微粒进行了温和的表面处理。在一个实施方案中,固体可生物降解微粒适合于眼内注射,此时所述颗粒聚集以形成保留在视轴外的丸粒,从而不会显著损害视力。颗粒可以聚集成一个或几个丸粒。聚集体的尺寸取决于所注射的微粒悬浮液的浓度和体积、以及微粒悬浮于其中的稀释剂。

[0035] 在本发明的一个方面中,可以将(i)制备微粒、其冻干的或以其他方式固化的材料、或其悬浮液从而在体内得到聚集丸粒的改进方法与所选择的方法结合使用,并用于形成美国专利申请号15/349,985和PCT/US16/61706中所述的聚集微粒。例如,方法包括提供包含至少一种可生物降解聚合物的固体聚集性微粒,其中该固体聚集性微粒具有实心核,包括治疗剂,具有在温和条件下在任选等于或小于约18°C的温度下进行了处理以除去表面活性剂的改性表面,足够小以进行体内注射,并且能够在体内聚集以在体内形成至少一个至少500 $\mu$ m的丸粒以提供持续的体内药物递送至少三个月、四个月、五个月、六个月、七个月、八个月、九个月或更长时间。在某些实施方案中,提供体内持续药物递送长达一年。固体聚集性微粒适用于例如玻璃体内注射、植入物(包括眼植入物)、眼周递送或眼外体内递送。在某些实施方案中,治疗剂是本文所述的前药。

[0036] 作为说明,本发明包括制备有利于体内丸粒形成的表面改性的固体聚集性微粒的方法,以及由此制备的微粒材料,其包括:

[0037] A. 制备包含一种或多种可生物降解聚合物的微粒的第一步,其通过下述方式实现:将一种或多种聚合物和治疗剂溶解或分散在一种或多种溶剂中以形成聚合物和治疗剂溶液或分散液,将聚合物和治疗剂溶液或分散液用含有表面活性剂的水相混合以制备载有溶剂的微粒,然后除去一种或多种溶剂以制备含有治疗剂、聚合物和表面活性剂的聚合物微粒;和

[0038] B. 第二步,在约18、15、10、8或5°C或以下的温度下,任选地以高达约1、2、3、4、5、10、30、40、50、60、70、80、90、100、110、120或140分钟,以不会显著产生内部孔的方式,用除去表面活性剂、表面聚合物或表面低聚物的试剂对步骤(i)的微粒表面进行温和处理;和

[0039] C. 分离经表面处理的微粒; 和

[0040] D. 使微粒经受选自以下的至少一种工艺: 1) 在冻干或其他形式的可重构固化之前、或在重构步骤之后进行真空处理, 其中在使用之前将微粒悬浮在稀释剂中并将悬浮液在真空下放置; 2) 赋形剂添加, 其中在冻干之前添加赋形剂; 和 3) 在冷冻干燥或其他形式的可重构固化之前、或在重构步骤之后进行超声处理; 4) 在真空下密封容纳颗粒干粉的小瓶, 所述真空包括但不限于高真空; 或 5) 在注射入眼睛之前, 在稀释剂中 (例如在透明质酸溶液或其他适合于眼部注射的无菌溶液中) 预润湿 (即重悬) 经表面处理的微粒 2-24 小时。

[0041] 这些步骤的过程可以适当地在连续的生产线中、或通过一个步骤、或以逐步的方式来实现。上述步骤 D 的方法可以在微粒分离之后和/或在注射之前的重构时进行。在一个实施方案中, 经表面处理的固体可生物降解微粒在制造过程中不会显著聚集。在另一个实施方案中, 当重悬并装载到注射器中时, 经表面处理的固体可生物降解颗粒不会显著聚集。在一些实施例, 注射器是大约 30、29、28、27、26 或 25 号, 具有正常或薄壁。

[0042] 在另一个非限制性实施方案中, 一种制备悬浮液的方法, 所述悬浮液包含微粒和包封在微粒中的药物活性化合物、及其所得材料; 所述方法包括:

[0043] (a) 制备溶液或悬浮液 (有机相), 其包含: (i) PLGA、或 PLA、或 PLA 和 PLGA, (ii) PLGA-PEG 或 PLA-PEG, (iii) 药物活性化合物, 例如本文所述; 和 (iv) 一种或多种有机溶剂;

[0044] (b) 通过将有机相加入到水相中并混合直到形成颗粒 (例如在约 3,000 至约 10,000 rpm 下约 1 至约 30 分钟), 制备聚乙烯醇 (PVA) 水溶液 (水相) 中的乳液;

[0045] (c) 使用已知技术根据需要除去其他溶剂;

[0046] (d) 离心或使载有药物活性化合物或其前药的微粒沉降;

[0047] (e) 任选地除去额外的溶剂和/或用水洗涤载有药物活性化合物或其前药的微粒;

[0048] (f) 过滤载有药物活性化合物或其前药的微粒, 以除去大于所需尺寸的聚集体或微粒;

[0049] (g) 任选地冻干包含药物活性化合物的微粒, 并将该微粒以干燥粉末的形式存储, 以保持稳定性长达约 6、8、10、12、20、22 或 24 个月或更长时间; 和

[0050] (h) 任选地通过使颗粒经受选自以下的至少一种工艺而改进颗粒的聚集潜能: 1) 在步骤 (g) 之前、或在重构步骤之后进行真空处理, 其中在使用之前将微粒悬浮在稀释剂中并将悬浮液在真空下放置; 2) 赋形剂添加, 其中在冻干之前添加赋形剂; 和 3) 在步骤 (g) 之前、或在重构步骤过程中进行超声处理, 其中将微粒悬浮在稀释剂中并超声; 4) 在真空下密封容纳颗粒干粉的小瓶, 所述真空包括但不限于高真空; 或 5) 在注射入眼睛之前, 在稀释剂中 (例如在透明质酸溶液或其他适合于眼部注射的无菌溶液中) 预润湿 (即重悬) 经表面处理的微粒 2-24 小时。

[0051] 在一个实施方案中, 一种用于在重构之后制备改进的冻干材料或微粒悬浮液的方法包括: 将颗粒悬浮在稀释剂中, 并在约小于约 500、400、300、200、150、100、75、50、40、35、34、33、32、31、30、29、28 或 25 Torr 的压力下以适当的时间对该颗粒进行真空处理, 以基本上除去附着于颗粒的空气, 在某些实施方式中为 3、5、8、10、20、30、40、50、60、70、80 或 90 分钟, 或长达 2、3、4、5、6、10、15 或 24 小时或更多。在一个实施方案中, 用尺寸最大为至少 10、20、30 或 60 mL 的 VacLock 注射器进行真空处理。

[0052] 在某些非限制性实施方案中, 将微粒在小于 40 Torr 的强度下抽真空约 3、5、8、10、

20、30、45、60、75或90分钟。在某些非限制性实施方案中,将微粒在小于40Torr的强度下抽真空约1至90分钟、约1至60分钟、约1至45分钟、约1至30分钟、约1至15分钟、或约1至5分钟。

[0053] 在某些实施方案中,用于悬浮颗粒的稀释剂是ProVisc。在一些实施方案中,将微粒从约10倍至约40倍,从约15倍至约35倍,或从约20倍至约25倍稀释。在一些实施方案中,用于悬浮颗粒的稀释剂是10倍稀释的ProVisc (PBS中的0.1%HA) 溶液、20倍稀释的ProVisc (PBS中的0.05%HA) 溶液或40倍稀释的ProVisc (PBS中的0.025%HA) 溶液。在一些实施方案中,将颗粒以至少约100mg/mL、200mg/mL、300mg/mL、400mg/mL或500mg/mL的浓度悬浮在稀释剂中。

## 附图说明

[0054] 图1显示了注射到PBS中并在37°C温育2小时后未经表面处理的微粒 (NSTMP) (S-1和S-5) 和表面处理的微粒 (STMP) (S-3和S-8) 的聚集。当在温育2小时后倒置试管时,NSTMP、S-1和S-5立即开始分散,而STMP、S-3和S-8在整个观察期间(约10分钟) 仍保持聚集在试管底部而不分散。从左到右的样品是S-1、S-3、S-5和S-8(实施例5)。

[0055] 图2显示了注射到HA中并在37°C温育2小时后表面处理的微粒 (STMP) (S-3和S-8) 的聚集。从左到右的样品是S-1、S-3、S-5和S-8(实施例5)。

[0056] 图3显示了在37°C在PBS中温育2小时,随后搅动以从试管底部分离聚集体后,颗粒的体外聚集和分散的结果。顶行从左到右的样品:S-1、S-2、S-3、S-4;底行从左到右的样品:S-5、S-6、S-7和S-8(实施例5)。

[0057] 图4显示了在37°C在PBS中温育2小时,接着通过轻敲和轻弹试管进行搅动后,用PBS/EtOH(样品S-21) 处理的代表性表面处理的微粒 (STMP) 的体外聚集(实施例6)。

[0058] 图5显示了表面处理微粒 (STMP) (S-12) 的代表性批次的体外加速药物释放曲线(实施例12)。x轴是以天为单位测量的时间,且y轴是累积释放百分比。

[0059] 图6显示了37°C下含有1%吐温20的PBS中样品S-1、S-2和S-3的体外药物释放曲线(实施例13)。x轴是以天为单位测量的时间,且y轴是累积释放百分比。

[0060] 图7显示了37°C下含有1%吐温20的PBS中S-13、S-14、S-15和S-16的体外药物释放曲线(实施例15)。x轴是以天为单位测量的时间,且y轴是累积释放百分比。

[0061] 图8A显示了在37°C温育2小时后(顶部) 和在37°C温育2小时后然后在定轨摇床上以250rpm摇动2分钟(底部) 后,浓度为100mg/mL的5倍稀释的ProVisc中的表面处理的微粒 (STMP) 在4mL PBS中的体外聚集(实施例17)。

[0062] 图8B显示了在37°C温育2小时(顶部图) 和在37°C温育2小时后然后在定轨摇床上以250rpm摇动2分钟(底部图) 后,浓度为100毫克/毫升的5倍稀释的ProVisc中的表面处理的微粒 (STMP) 在4毫升HA (5毫克/毫升溶液) 中的体外聚集(实施例17)。

[0063] 图8C显示了在37°C温育2小时然后在定轨摇床上以250rpm摇动2分钟(底部图) 后,浓度为200mg/mL的5倍稀释的ProVisc中的表面处理的微粒 (STMP) 在4mL PBS中的体外聚集(实施例17)。

[0064] 图8D显示了在37°C温育2小时然后在定轨摇床上以250rpm摇动2分钟(底部图) 后,浓度为200mg/mL的5倍稀释的ProVisc中的表面处理的微粒 (STMP) 在4mL HA (5mg/mL溶液) 中的体外聚集(实施例17)。

[0065] 图9显示了注射后2小时离体牛眼中的颗粒聚集体的照片(实施例18)。

[0066] 图10A是在注射悬浮于PBS中的STMP, S-10, 到兔眼的中心玻璃体中后, 玻璃体内(左)和玻璃体外(右)的颗粒聚集体的照片(实施例19)。

[0067] 图10B是注射悬浮于5倍稀释的ProVisc中的STMP, S-10, 到兔眼的中心玻璃体中后玻璃体中(左)和玻璃体外(右)的颗粒聚集体的照片(实施例19)。

[0068] 图11A显示了用表面处理的微粒(STMP)注射的兔眼的代表性1个月组织学图像(实施例20)。

[0069] 图11B显示了用非表面处理的微粒(NSTMP)注射的兔眼的代表性1个月组织学图像(实施例20)。

[0070] 图12显示了表面处理的微粒(STMP) (S-12) 的代表性批次的尺寸分布(实施例22)。x轴表示以微米为单位计量的粒径, y轴表示体积百分比。

[0071] 图13A显示了在着色兔子中以0.0125mg/眼或0.00125mg/眼的剂量双侧注射苹果酸舒尼替尼(游离药物)后视网膜中舒尼替尼的选择PK曲线(实施例24)。x轴是以小时计量的时间, 且y轴是以ng/g计的舒尼替尼浓度。

[0072] 图13B显示了在着色兔子中以0.0125mg/眼或0.00125mg/眼的剂量双侧注射苹果酸舒尼替尼(游离药物)后玻璃体中舒尼替尼的选择PK曲线(实施例24)。x轴是以小时计量的时间, 且y轴是以ng/g计的舒尼替尼浓度。

[0073] 图13C显示了在着色兔中以2.5mg/眼、0.25mg/眼或0.025mg/眼的剂量双侧注射苹果酸舒尼替尼(游离药物)后血浆中舒尼替尼的选择PK曲线(实施例24)。x轴是以小时计量的时间, 且y轴是以ng/g计的舒尼替尼浓度。

[0074] 图14显示了注射10mg含有1mg舒尼替尼的STMP的兔子在给药后7个月的舒尼替尼水平(ng/g)。在7个月时处死兔子, 并在玻璃体、视网膜、血浆和RPE-脉络膜中测定舒尼替尼水平(ng/g)。舒尼替尼水平高于舒尼替尼抗VEGFR和PDGFR的Ki(实施例20)。x轴表示以月为单位的给药后时间, 且y轴表示以ng/g计量的舒尼替尼浓度。

[0075] 图15显示了注射2mg含有0.2mg舒尼替尼的STMP (10%w/w STMP) 的兔子在给药后4个月的舒尼替尼水平(ng/g)。在4个月时处死兔子, 并在玻璃体、视网膜、血浆和RPE-脉络膜中测定舒尼替尼水平(ng/g)。舒尼替尼水平高于舒尼替尼抗RPE脉络膜和视网膜中VEGFR和PDGFR的Ki(实施例20)。x轴表示以月为单位的给药后时间, 且y轴表示以ng/g计量的舒尼替尼浓度。

[0076] 图16显示了注射10mg含有0.2mg舒尼替尼的STMP (2%w/w STMP) 的兔子的舒尼替尼水平(ng/g)。在4个月时处死兔子, 并在玻璃体、视网膜、血浆和RPE-脉络膜中测定舒尼替尼水平(ng/g)。舒尼替尼水平高于舒尼替尼抗RPE脉络膜和视网膜中VEGFR和PDGFR的Ki(实施例20)。x轴表示以月为单位的给药后时间, 且y轴表示以ng/g计量的舒尼替尼的浓度。

[0077] 图17显示了注射到PBS中并在37℃温育2小时后表面处理的微粒(STMP) (S-28至S-37和S-12) 的聚集。温育2小时后, 将试管置于定轨摇床上以400rpm进行30秒钟处理时, 未经表面处理的微粒(NSTMP), S-27, 分散, 表面处理的微粒(STMP), S-28至S-37和S-12在相同的搅拌条件下仍然聚集。从左到右、上行到下行的样品是S-28、S-29、S-30、S-31、S-32、S-33、S-34、S-35、S-36、S-37、S-12和S-27(实施例10)。

[0078] 图18显示了注射到PBS中并在37℃温育2小时后表面处理的微粒(STMP) (S-39至S-



45)的聚集。温育2小时后,将试管置于定轨摇床上以400rpm进行30秒钟处理时,未经表面处理的微粒(NSTMP),S-38,分散,表面处理的微粒(STMP),S-39至S-45,在相同的搅动条件下保持聚集。从左到右、上行到下行的样品是S-39、S-40、S-41、S-42、S-43、S-44和S-45(实施例10)。

[0079] 图19是描述在兔子中单次IVT注射含有1mg苹果酸舒尼替尼的STMP后的PK的图。在10天和3个月时处死兔子,并在玻璃体、视网膜和RPE-脉络膜中测定舒尼替尼水平(ng/g)。舒尼替尼水平高于舒尼替尼抗RPE脉络膜和视网膜中VEGFR和PDGFR的Ki(实施例29)。x轴表示以月为单位的给药后时间,且y轴表示以ng/g计的舒尼替尼浓度。

[0080] 图20A是VacLock注射器的锁定机构的示意图,突出显示了如实施例31A中所述的锁定片和定位销。

[0081] 图20B是当设备用于正常滑动使用时的VacLock注射器的示意图。定位销如实施例31A中所述,定位为销不与锁定片接触。

[0082] 图20C是当设备能够被锁定以保持真空时的VacLock注射器的示意图。定位销如实施例31A中所述,定位为与锁定片接触。

[0083] 图21是如实施例31A中所述的通过小瓶适配器而连接于悬浮小瓶的60mL VacLok注射器的图像。注射器柱塞被锁定在50mL以在小瓶内部产生约40Torr的压力。该设备的部件如下:1)注射器柱塞,其可以被锁定在不同的位置以在玻璃小瓶内部产生不同的压力;2)60mL可锁定注射器;3)小瓶适配器;4)2mL容纳有颗粒悬浮液的玻璃小瓶。

[0084] 图22A是描述如实施例31A中所述的真空处理的效果的图像。该图像是在将颗粒注入37℃的磷酸盐缓冲盐溶液(PBS)中之后拍摄的。与图22B相比,微粒在注射后漂浮。

[0085] 图22B是描述如实施例31B的优化程序中所述的真空处理的效果的图像。该图像是在将颗粒注入37℃的磷酸盐缓冲盐溶液(PBS)中之后拍摄的。与图22A相比,减少了微粒漂浮。

[0086] 图22C是经受实施例31A的真空程序(左)和实施例31B的优化真空程序(右)的微粒的比较。该图像是在将颗粒注入37℃的磷酸盐缓冲盐溶液(PBS)中之后拍摄的。与经受实施例31A中的程序的颗粒相比,经受优化程序的微粒的分散较少。

[0087] 图23A是描述如实施例32中所述的真空处理对注射期间颗粒漂浮的影响的图像。该图像是在将颗粒注入容纳有37℃的磷酸盐缓冲盐溶液(PBS)的玻璃管中之后拍摄的。

[0088] 图23B是描述如实施例32中所述的真空处理对注射期间颗粒漂浮的影响的图像。该图像是在将颗粒注入容纳有37℃的磷酸盐缓冲盐溶液(PBS)的玻璃管中之后拍摄的。在注射之前,将颗粒在143Torr下进行真空处理10分钟。

[0089] 图23C是描述如实施例32中所述的真空处理对注射期间颗粒漂浮的影响的图像。该图像是在将颗粒注入容纳有37℃的磷酸盐缓冲盐溶液(PBS)的玻璃管中之后拍摄的。在注射之前,将颗粒在87Torr下进行真空处理10分钟。

[0090] 图23D是描述如实施例32中所述的真空处理对注射期间颗粒漂浮的影响的图像。该图像是在将颗粒注入容纳有37℃的磷酸盐缓冲盐溶液(PBS)的玻璃管中之后拍摄的。在注射之前,将颗粒在32Torr下进行真空处理10分钟。

[0091] 图23E是描述如实施例32中所述的真空处理对注射后10秒颗粒漂浮的影响的图像。该图像是在将颗粒注入容纳有37℃的磷酸盐缓冲盐溶液(PBS)的玻璃管中之后拍摄的。

注射前未对颗粒进行真空处理(不抽真空,但由于在小瓶加盖之前引入了轻微的真空,因此连接至VacLock注射器的小瓶中的压力约为550Torr)。

[0092] 图23F是描述如实施例32中所述的真空处理对注射后10秒颗粒漂浮的影响的图像。该图像是在将颗粒注入容纳有37℃的磷酸盐缓冲盐溶液(PBS)的玻璃管中之后拍摄的。在注射之前,将颗粒在143Torr下进行真空处理10分钟。

[0093] 图23G是描述如实施例32中所述的真空处理对注射后10秒颗粒漂浮的影响的图像。该图像是在将颗粒注入容纳有37℃的磷酸盐缓冲盐溶液(PBS)的玻璃管中之后拍摄的。在注射之前,将颗粒在87Torr下进行真空处理10分钟。

[0094] 图23H是描述如实施例32中所述的真空处理对注射后10秒颗粒漂浮的影响的图像。该图像是在将颗粒注入容纳有37℃的磷酸盐缓冲盐溶液(PBS)的玻璃管中之后拍摄的。在注射之前,将颗粒在32Torr下进行真空处理10分钟。

[0095] 图23I是描述如实施例32中所述的真空处理对颗粒聚集的影响的图像。该图像是在使颗粒在容纳有37℃的磷酸盐缓冲盐溶液(PBS)的玻璃管中温育2小时并通过轻敲而使颗粒从玻璃底部脱离之后拍摄的。注射前未对颗粒进行真空处理(不抽真空,但由于在小瓶加盖之前引入了轻微的真空,因此连接至VacLock注射器的小瓶中的压力约为550Torr)。

[0096] 图23J是描述如实施例32中所述的真空处理对颗粒聚集的影响的图像。该图像是在使颗粒在容纳有37℃的磷酸盐缓冲盐溶液(PBS)的玻璃管中温育2小时并通过轻敲而使颗粒从玻璃底部脱离之后拍摄的。在注射之前,将颗粒在143Torr下进行真空处理10分钟。

[0097] 图23K是描述如实施例32中所述的真空处理对颗粒聚集的影响的图像。该图像是在使颗粒在容纳有37℃的磷酸盐缓冲盐溶液(PBS)的玻璃管中温育2小时并通过轻敲而使颗粒从玻璃底部脱离之后拍摄的。在注射之前,将颗粒在87Torr下进行真空处理10分钟。

[0098] 图23L是描述如实施例32中所述的真空处理对颗粒聚集的影响的图像。该图像是在使颗粒在容纳有37℃的磷酸盐缓冲盐溶液(PBS)的玻璃管中温育2小时并通过轻敲而使颗粒从玻璃底部脱离之后拍摄的。在注射之前,将颗粒在32Torr下进行真空处理10分钟。

[0099] 图24A是描述如实施例33中所述的颗粒浓度对抽真空结果的影响的图像。该图像是在约30Torr下抽真空20分钟之后将颗粒(200mg/mL)注入容纳有37℃磷酸盐缓冲盐溶液(PBS)的玻璃管中之后拍摄的。在图像中,如通过视觉评估而测量的,少于5%的颗粒漂浮。

[0100] 图24B是描述如实施例33中所述的颗粒浓度对抽真空结果的影响的图像。该图像是在约30Torr下抽真空20分钟之后将颗粒(400mg/mL)注入容纳有37℃磷酸盐缓冲盐溶液(PBS)的塑料管中之后拍摄的。在图像中,如通过视觉评估而测量的,约40%的颗粒漂浮。

[0101] 图25A是描述如实施例34中所述的真空处理时间对颗粒漂浮的影响的图像。该图像是在约30Torr下抽真空10分钟之后将颗粒(400mg/mL)注入容纳有37℃磷酸盐缓冲盐溶液(PBS)的塑料管中之后拍摄的。在图像中,如通过视觉评估而测量的,约20%的颗粒漂浮。

[0102] 图25B是描述如实施例34中所述的真空处理时间对颗粒漂浮的影响的图像。该图像是在约30Torr下抽真空30分钟之后将颗粒(400mg/mL)注入容纳有37℃磷酸盐缓冲盐溶液(PBS)的塑料管中之后拍摄的。在图像中,如通过视觉评估而测量的,约8%的颗粒漂浮。

[0103] 图26A是描述如实施例35中所述的真空处理对颗粒漂浮的影响的图像。该图像是在约35Torr下抽真空10分钟之后将颗粒(400mg/mL)注入容纳有37℃磷酸盐缓冲盐溶液(PBS)的塑料管中之后拍摄的。

[0104] 图26B是描述如实施例35中所述的真空处理对颗粒漂浮的影响的图像。该图像是在约550Torr下抽真空10分钟之后将颗粒(400mg/mL)注入容纳有37℃磷酸盐缓冲盐溶液(PBS)的塑料管中之后拍摄的。

[0105] 图27A是描述如实施例36中所述的赋形剂类型和浓度对颗粒漂浮的影响的图像。该图像是在1%蔗糖中冻干后将颗粒注入容纳有磷酸盐缓冲盐溶液(PBS)的玻璃管中之后拍摄的。

[0106] 图27B是描述如实施例36中所述的赋形剂类型和浓度对颗粒漂浮的影响的图像。该图像是在10%蔗糖中冻干后将颗粒注入容纳有磷酸盐缓冲盐溶液(PBS)的玻璃管中之后拍摄的。

[0107] 图27C是描述如实施例36中所述的赋形剂类型和浓度对颗粒漂浮的影响的图像。该图像是在1%蔗糖中冻干后将颗粒注入容纳有HA溶液(5mg/mL)的玻璃管中之后拍摄的。

[0108] 图27D是描述如实施例36中所述的赋形剂类型和浓度对颗粒漂浮的影响的图像。该图像是在10%蔗糖中冻干后将颗粒注入容纳有HA溶液(5mg/mL)的玻璃管中之后拍摄的。

[0109] 图27E是描述如实施例36中所述的赋形剂类型和浓度对颗粒漂浮的影响的图像。该图像是在1%甘露醇中冻干后将颗粒注入容纳有磷酸盐缓冲盐溶液(PBS)的玻璃管中之后拍摄的。

[0110] 图27F是描述如实施例36中所述的赋形剂类型和浓度对颗粒漂浮的影响的图像。该图像是在10%甘露醇中冻干后将颗粒注入容纳有磷酸盐缓冲盐溶液(PBS)的玻璃管中之后拍摄的。

[0111] 图27G是描述如实施例36中所述的赋形剂类型和浓度对颗粒漂浮的影响的图像。该图像是在1%甘露醇中冻干后将颗粒注入容纳有HA溶液(5mg/mL)的玻璃管中之后拍摄的。

[0112] 图27H是描述如实施例36中所述的赋形剂类型和浓度对颗粒漂浮的影响的图像。该图像是在10%甘露醇中冻干后将颗粒注入容纳有HA溶液(5mg/mL)的玻璃管中之后拍摄的。

[0113] 图27I是描述如实施例36中所述的赋形剂类型和浓度对颗粒漂浮的影响的图像。该图像是在1%海藻糖中冻干后将颗粒注入容纳有HA溶液(5mg/mL)的玻璃管中之后拍摄的。

[0114] 图27J是描述如实施例36中所述的赋形剂类型和浓度对颗粒漂浮的影响的图像。该图像是在10%海藻糖中冻干后将颗粒注入容纳有HA溶液(5mg/mL)的玻璃管中之后拍摄的。

[0115] 图27K是描述如实施例36中所述的赋形剂类型和浓度对颗粒漂浮的影响的图像。该图像是为进行任何冻干预处理而将颗粒注入容纳有磷酸盐缓冲盐溶液(PBS)的玻璃管中之后拍摄的。

[0116] 图27L是描述如实施例36中所述的赋形剂类型和浓度对颗粒漂浮的影响的图像。该图像是为进行任何冻干预处理而将颗粒注入容纳有HA溶液(5mg/mL)的玻璃管中之后拍摄的。

[0117] 图28是描述如实施例36中所述的赋形剂类型和浓度对颗粒聚集的影响的图像。该图像是在将颗粒在容纳磷酸盐缓冲盐溶液(PBS)的玻璃管并通过轻敲而使颗粒从玻璃底部

脱离之后拍摄的。在注射之前,将颗粒在甘露醇、蔗糖或海藻糖溶液中进行冻干。具有赋形剂的颗粒聚集,而对照具有差的聚集。用于冻干的赋形剂溶液(从左至右)包括10%甘露醇、10%蔗糖、10%海藻糖、1%蔗糖、10%蔗糖、和对照。

[0118] 图29A是描述如实施例37中所述的超声处理对颗粒漂浮的影响的图像。该图像是在将悬浮在HA中的颗粒注入到容纳有PBS溶液的玻璃管中后将颗粒进行超声处理之前拍摄的。

[0119] 图29B是描述如实施例37中所述的超声处理对颗粒漂浮的影响的图像。该图像是在将悬浮在HA中的颗粒注入到容纳有PBS溶液的玻璃管中后将颗粒进行超声处理之后拍摄的。

[0120] 图30是描述如实施例37中所述的超声处理对颗粒聚集的影响的图像。该图像是在使悬浮在HA中的颗粒在容纳有磷酸盐缓冲盐溶液(PBS)的玻璃管中温育2小时并通过轻敲而使颗粒从玻璃底部脱离之后拍摄的。样品1是在PBS中温育之前未对颗粒进行超声处理时颗粒聚集的图像。样品2是在PBS中温育之前对颗粒进行超声处理时颗粒聚集的图像。当用超声预处理颗粒时,聚集得以改善。

[0121] 图31是描述实施例38中所述的表13的化合物在37℃下确定的体外药物释放曲线的图。x轴是以天为单位测量的时间,且y轴是累积释放百分比。

[0122] 图32是描述实施例38中所述的表14中的微粒在37℃下的体外药物释放曲线的图。x轴是以天为单位测量的时间,且y轴是累积释放百分比。

[0123] 图33是描述实施例38中所述的表15中的微粒在37℃下的体外药物释放曲线的图。x轴是以天为单位测量的时间,且y轴是累积释放百分比。

[0124] 图34是描述如实施例38中所述的微粒SM60、SM72、SM60和SM72的7:3共混物、以及SM79和SM78的7:3共混物在37℃下的体外药物释放曲线的图。x轴是以天为单位测量的时间,且y轴是累积释放百分比。

[0125] 图35是描述如实施例38中所述的表18A和表18B中所述的微粒SM90、SM91、SM92和SM93的体外药物释放曲线的图。SM72为了比较而示出。x轴是以天为单位测量的时间,且y轴是累积释放百分比。

[0126] 图36是描述了如实施例38中所述的表19A和表19B中所述的微粒SM94、SM61和SM93的体外药物释放曲线的图。x轴是以天为单位测量的时间,且y轴是累积释放百分比。

[0127] 图37是描述如实施例39中所述的微粒共混物的体外药物释放曲线的图。x轴是以天为单位测量的时间,且y轴是累积释放百分比。

[0128] 图38是描述如实施例40中所述在单次玻璃体内注射后在兔玻璃体中微粒SM72、SM60、以及SM60和SM72的质量比7:3的共混物的体内释放的图。x轴是以月为单位测量的时间,且y轴为累积释放百分比。

[0129] 图39A是描述如实施例40中所述的在兔RPE脉络膜中的微粒SM72、SM60、以及SM60和SM72的质量比7:3的共混物的体内释放曲线的图。x轴是以月为单位测量的时间,且y轴是舒尼替尼的水平(ng/g)。

[0130] 图39B是描述如实施例40中所述的在兔视网膜中的微粒SM72、SM60、以及SM60和SM72的质量比7:3的共混物的体内释放曲线的图。x轴是以月为单位测量的时间,且y轴是舒尼替尼的水平(ng/g)。

[0131] 图40A是描述如实施例40中所述的给药SM74、SM75和SM76后中央视网膜和RPE/脉络膜区域中舒尼替尼水平的图。x轴为以天为单位的时间,且y轴为舒尼替尼的水平(ng/g)。

[0132] 图40B是描述如实施例40中所述的给药SM74、SM75和SM76后封装在颗粒中的剩余舒尼替尼的图。x轴为以天为单位的时间,且y轴为舒尼替尼的水平(ng/g)。

### 具体实施方式

[0133] 本发明至少具有下述方面:

[0134] (i) 一种冻干或可以其他方式重构的微粒组合物,其在重悬于流体、例如包括但不限于缓冲水溶液或透明质酸水溶液中以用于体内递送时,与未按本文所述进行处理的相同微粒固体材料相比,具有更小的产生漂浮微粒的倾向。本文所述的方法基于以下发现:附着在微粒上的很小的气泡或气体或空气薄层会不利地影响本发明的重悬微粒的品质,并且可以通过以下方法提供用于冻干的改进微粒:通过将微粒用真空、超声或添加赋形剂、或在冻干前除去或减少附着的空气或气体的其他方法进行处理从而除去附着的空气或气体,或在将冻干的微粒材料重悬后进行同样处理。已发现,如果对微粒进行了表面处理,即使在温和的条件下除去或减少表面活性剂,空气附着于微粒的问题也会更加明显,例如参见美国专利申请号15/349,985和PCT/US16/61706中描述的那些(参见下述非限制性实施例2)。

[0135] (ii) 如(i)中所述加工的改进的冻干微粒、微粒悬浮液及其制造方法,其装载有药理学活性剂,包括以下所列的那些,其以本文提供的非限制性示例,可以以递送的形式呈现活性或为前药,用于需要其的患者的体内治疗。

[0136] (iii) 本文所述的微粒、及其冻干或悬浮的材料,无论其是否经过处理以除去附着的空气或气体,并且包括任何活性药物、包括本文所述的前药。

[0137] 例如,已经确定,对于某些应用,美国专利申请号15/349,985和PCT/US16/61706中的工艺和材料提供了可接受的体内聚集微粒,但是,有时如果对经表面处理的微粒进行过度处理(例如,在强化学条件下或长时间内进行处理),则在注入低粘度水溶液(例如PBS缓冲溶液或有时是玻璃体液,其中粘度可能会随着患者年龄的增长而降低)时,它们可能具有漂浮的倾向,这对于形成残留在视轴外的丸粒是不利的。由于眼部病症随着年龄的增长而增加,因此重要的是提供一种在较低粘度的玻璃体液中仍然聚集成丸粒的颗粒悬浮液。本发明的某些方面解决了那些特定情况,其中空气薄层、气泡或气体通常可以粘附到一些微粒的表面上并防止颗粒被完全润湿。如果该微小的空气层或气泡足够高以产生浮力,则微粒将不太可能聚集为所需的丸粒。

[0138] 因此,根据本发明,提供了一种微粒和微粒悬浮液,其由于增强的体内润湿性而具有向用于医学治疗的丸粒的改善聚集。提供改善的颗粒聚集为所需眼用丸粒的方法的示例包括但不限于下述中的一种或组合:1) 对颗粒悬浮液施加真空以促进空气与颗粒的解离;2) 添加一种或多种赋形剂以减少颗粒的表面疏水性,从而减少附着于颗粒的空气量;和3) 在冻干或其他干燥方法之前,进行超声处理以促进空气从颗粒中解离,从而制备固体可重构微粒材料,或在重构后执行这些工艺中的一种或多种。这些工艺将在下面更详细地描述。

[0139] 在本发明的第三独立方面,提供了一种固体微粒,其在体内聚集为丸粒,并提供体内的治疗剂释放。在某些实施方案中,治疗剂是本文所述的亲脂性前药。在某些实施方案中,亲脂性前药释放前列腺素、碳酸酐酶抑制剂、受体酪氨酸激酶抑制剂(RTKI)、Rho激酶

(ROCK) 抑制剂、 $\beta$ -受体阻滞剂、 $\alpha$ -肾上腺素能激动剂或髓样利尿剂。在某些实施方案中,治疗剂是非前药形式的活性剂本身,例如前列腺素、碳酸酐酶抑制剂、受体酪氨酸激酶抑制剂(RTKI), Rho激酶(ROCK) 抑制剂、 $\beta$ -阻断剂、 $\alpha$ -肾上腺素能激动剂或髓样利尿剂。本文提供了可用于本发明的前药和活性剂的非限制性示例。例如,在制备颗粒时可以使用一种或多种方法以制造粉末或材料,所述粉末或材料被储存并且随后被重悬(例如,在冻干之前)用于注射。在一个示例中,具有干燥微粒的容器可在使用前置于压力下进行储存。在另一个非限制性示例中,可将储存经表面处理的微粒的容器直接在给药前置于真空下。在其他实施方案中,不必在制造的任何阶段从载有活性物的微粒中除去空气或气体以获得合适的治疗效果。

[0140] 在上述发明(i)的典型实施方案中,在适当的稀释剂中进行温和的表面处理、分离和重构之后,实施制备用于医疗用途(包括用于低粘度液体中)的改进悬浮液的制备方法。实施例32-37中的非限制性说明表明,与未经处理以提高润湿性的微粒相比,在以水溶液注射时提供改进的微粒悬浮液的处理导致更少的漂浮和更好的聚集。图22A-22C和23A-23L示出了真空强度对颗粒漂浮和聚集的影响,且图27A-27L示出了赋形剂添加对颗粒漂浮和聚集的影响。图29A、29B和30描述了超声处理对颗粒漂浮和聚集的影响。

[0141] 在本发明的一个选定方面的一个实施方案中,在进行处理以提高润湿性之前,对微粒进行了温和的表面处理。在一个实施方案中,固体可生物降解微粒适合于眼内注射,此时所述颗粒聚集以形成保留在视轴外的丸粒,从而不会显著损害视力。颗粒可以聚集成一个或几个丸粒。聚集体的尺寸取决于所注射的微粒悬浮液的浓度和体积、以及微粒悬浮于其中的稀释剂。

[0142] 在本发明的一个方面中,可以将(i)制备微粒、其冻干的或以其他方式固化的材料、或其悬浮液从而在体内得到聚集丸粒的改进方法与所选择的方法结合使用,并用于形成美国专利申请号15/349,985和PCT/US16/61706中所述的聚集微粒。例如,方法包括提供包含至少一种可生物降解聚合物的固体聚集性微粒,其中该固体聚集性微粒具有实心核,包括治疗剂,具有在温和条件下在任选等于或小于约18°C的温度下进行了处理以除去表面活性剂的改性表面,足够小以进行体内注射,并且能够在体内聚集以在体内形成至少一个至少500 $\mu$ m的丸粒以提供持续的体内药物递送至少三个月、四个月、五个月、六个月、七个月、八个月、九个月或更长时间。在某些实施方案中,提供体内持续药物递送长达一年。固体聚集性微粒适用于例如玻璃体内注射、植入物(包括眼植入物)、眼周递送或眼外体内递送。在某些实施方案中,治疗剂是本文所述的前药。

[0143] 作为说明,本发明包括制备有利于体内丸粒形成的表面改性的固体聚集性微粒的方法,以及由此制备的微粒材料,其包括:

[0144] A. 制备包含一种或多种可生物降解聚合物的微粒的第一步,其通过下述方式实现:将一种或多种聚合物和治疗剂溶解或分散在一种或多种溶剂中以形成聚合物和治疗剂溶液或分散液,将聚合物和治疗剂溶液或分散液用含有表面活性剂的水相混合以制备载有溶剂的微粒,然后除去一种或多种溶剂以制备含有治疗剂、聚合物和表面活性剂的聚合物微粒;和

[0145] B. 第二步,在约18、15、10、8或5°C或以下的温度下,任选地以高达约1、2、3、4、5、10、30、40、50、60、70、80、90、100、110、120或140分钟,以不会显著产生内部孔的方式,用除

去表面活性剂、表面聚合物或表面低聚物的试剂对步骤(i)的微粒表面进行温和处理;和

[0146] C.分离经表面处理的微粒;和

[0147] D.使微粒经受选自以下的至少一种工艺:1)在冻干或其他形式的可重构固化之前、或在重构步骤之后进行真空处理,其中在使用之前将微粒悬浮在稀释剂中并将悬浮液在真空下放置;2)赋形剂添加,其中在冻干之前添加赋形剂;和3)在冷冻干燥或其他形式的可重构固化之前、或在重构步骤之后进行超声处理;4)在真空下密封容纳颗粒干粉的小瓶,所述真空包括但不限于高真空;或5)在注射入眼睛之前,在稀释剂中(例如在透明质酸溶液或其他适合于眼部注射的无菌溶液中)预润湿(即重悬)经表面处理的微粒2-24小时。

[0148] 这些步骤的过程可以适当地在连续的生产线中、或通过一个步骤、或以逐步的方式来实现。上述步骤D的方法可以在微粒分离之后和/或在注射之前的重构时进行。在一个实施方案中,经表面处理的固体可生物降解微粒在制造过程中不会显著聚集。在另一个实施方案中,当重悬并装载到注射器中时,经表面处理的固体可生物降解颗粒不会显著聚集。在一些实施例中,注射器是大约30、29、28、27、26或25号,具有正常或薄壁。

[0149] 在另一个非限制性实施方案中,一种制备悬浮液的方法,所述悬浮液包含微粒和封装在微粒中的药物活性化合物、及其所得材料;所述方法包括:

[0150] (i)制备溶液或悬浮液(有机相),其包含:(i)PLGA、或PLA、或PLA和PLGA,(ii)PLGA-PEG或PLA-PEG,(iii)药物活性化合物,例如本文所述;和(iv)一种或多种有机溶剂;

[0151] (j)通过将有机相加入到水相中并混合直到形成颗粒(例如在约3,000至约10,000rpm下约1至约30分钟),制备聚乙烯醇(PVA)水溶液(水相)中的乳液;

[0152] (k)使用已知技术根据需要除去其他溶剂;

[0153] (l)离心或使载有药物活性化合物或其前药的微粒沉降;

[0154] (m)任选地除去额外的溶剂和/或用水洗涤载有药物活性化合物或其前药的微粒;

[0155] (n)过滤载有药物活性化合物或其前药的微粒,以除去大于所需尺寸的聚集体或微粒;

[0156] (o)任选地冻干包含药物活性化合物的微粒,并将该微粒以干燥粉末的形式存储,以保持稳定性长达约6、8、10、12、20、22或24个月或更长时间;和

[0157] (p)任选地通过使颗粒经受选自以下的至少一种工艺而改进颗粒的聚集潜能:1)在步骤(g)之前、或在重构步骤之后进行真空处理,其中在使用之前将微粒悬浮在稀释剂中并将悬浮液在真空下放置;2)赋形剂添加,其中在冻干之前添加赋形剂;和3)在步骤(g)之前、或在重构步骤过程中进行超声处理,其中将微粒悬浮在稀释剂中并超声;4)在真空下密封容纳颗粒干粉的小瓶,所述真空包括但不限于高真空;或5)在注射入眼睛之前,在稀释剂中(例如在透明质酸溶液或其他适合于眼部注射的无菌溶液中)预润湿(即重悬)经表面处理的微粒2-24小时。

[0158] 在一个实施方案中,一种用于在重构之后制备改进的冻干材料或微粒悬浮液的方法包括:将颗粒悬浮在稀释剂中,并在约小于约500、400、300、200、150、100、75、50、40、35、34、33、32、31、30、29、28或25Torr的压力下以适当的时间对该颗粒进行真空处理,以基本上除去附着于颗粒的空气,在某些实施方式中为3、5、8、10、20、30、40、50、60、70、80或90分钟,或长达2、3、4、5、6、10、15或24小时或更多。在一个实施方案中,用尺寸最大为至少10、20、30或60mL的VacLock注射器进行真空处理。



[0159] 在某些非限制性实施方案中,将微粒在小于40Torr的强度下抽真空约3、5、8、10、20、30、45、60、75或90分钟。在某些非限制性实施方案中,将微粒在小于40Torr的强度下抽真空约1至90分钟、约1至60分钟、约1至45分钟、约1至30分钟、约1至15分钟、或约1至5分钟。

[0160] 在某些实施方案中,用于悬浮颗粒的稀释剂是ProVisc。在一些实施方案中,将微粒从约10倍至约40倍,从约15倍至约35倍,或从约20倍至约25倍稀释。在一些实施方案中,用于悬浮颗粒的稀释剂是10倍稀释的ProVisc (PBS中的0.1%HA) 溶液、20倍稀释的ProVisc (PBS中的0.05%HA) 溶液或40倍稀释的ProVisc (PBS中的0.025%HA) 溶液。在一些实施方案中,将颗粒以至少约100mg/mL、200mg/mL、300mg/mL、400mg/mL或500mg/mL的浓度悬浮在稀释剂中。

[0161] I. 术语

[0162] 尽管在本文中使用了特定的术语,但它们仅用于一般性和描述性的意义,而不是为了限制的目的。除非另外定义,否则本文使用的所有技术和科学术语具有与当前描述的主题所属领域的普通技术人员通常理解的相同的含义。

[0163] 使用标准命名法来描述化合物。除非另外定义,否则本文使用的所有技术和科学术语具有与本发明所属领域的技术人员通常理解的相同的含义。

[0164] 术语“一”和“一个”不表示数量的限制,而是表示存在至少一个所引用的项目。

[0165] 除非本文另外指出,否则数值范围的叙述仅仅意在作为单独提及落入该范围内的每个单独值的速记方法,并且每个单独的数值被并入说明书中,就如同其在本文中单独列举一样。所有范围的终点都包含在该范围内并且可以独立组合。本文描述的所有方法可以以合适的顺序执行,除非本文另外指出或者与上下文明显矛盾。除非另外声明,否则示例或示例性语言(例如,“诸如”)的使用仅旨在更好地说明本发明,而不是对本发明的范围进行限制。

[0166] 术语“载体”是指稀释剂、赋形剂或媒介物。

[0167] “剂型”是指包含表面处理的微粒和治疗性活性化合物的组合物的给药单元。剂型的示例包括注射剂、混悬剂、液体剂、乳剂、植入剂、颗粒剂、球剂、乳膏剂、软膏剂、可吸入剂型、透皮剂型、口腔剂型、舌下剂型、局部剂型、凝胶剂、粘膜剂等。“剂型”还可以包括例如包含载体中的药学活性化合物的表面处理的微粒。

[0168] 术语“微粒”是指尺寸以微米( $\mu\text{m}$ )为单位测量的颗粒。通常,微粒具有约 $1\mu\text{m}$ 至 $100\mu\text{m}$ 的平均直径。在一些实施方案中,微粒具有约 $1\mu\text{m}$ 至 $60\mu\text{m}$ 的平均直径,例如约 $1\mu\text{m}$ 至 $40\mu\text{m}$ ;约 $10\mu\text{m}$ 至 $40\mu\text{m}$ ;约 $20\mu\text{m}$ 至 $40\mu\text{m}$ ;约 $25\mu\text{m}$ 至 $40\mu\text{m}$ ;约 $25\mu\text{m}$ 至约 $30\mu\text{m}$ ;约 $20\mu\text{m}$ 至约 $35\mu\text{m}$ 。例如,微粒可以具有 $20\mu\text{m}$ 至 $40\mu\text{m}$ 的平均直径,并且在某些实施方案中,为20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32或33。如本文所用,术语“微球体”是指大致球形的微粒。

[0169] “患者”或“宿主”或“受试者”通常是人类,但是更一般地可以是哺乳动物。在替代实施方案中,它可以指例如牛、绵羊、山羊、马、狗、猫、兔、大鼠、小鼠、鸟等。

[0170] 当用于描述微粒的表面改性时,术语“温和”意味着改性(通常是从颗粒表面除去表面活性剂,而不是从颗粒的内核)在与于室温下以其他相同的条件进行时相比不太严重、明显或彻底。通常,本发明的固体微粒的表面改性的进行使得不产生明显加速微粒在体内的降解的显著通道或大孔,而是用于软化和降低表面亲水性以促进体内聚集。

[0171] 用于表征经温和表面处理的微粒的术语“固体”是指颗粒在该材料结构中基本上



是连续的,而不是具有显著通道和大孔的异质,其会不利地缩短生物降解时间。

[0172] 术语“超声”是指使微粒悬浮液经受超声振动或高频声波。

[0173] II.生产用于治疗目的的经表面处理的聚集微粒的改进悬浮液的方法

[0174] 在一个实施方案中,本发明提供了一种用于生产用于治疗目的的经表面处理的聚集微粒的悬浮液的方法,所述微粒在体内聚集以形成一个或多个丸粒。该方法包括通过从微粒表面除去空气或气泡来改善经表面处理的微粒的润湿性。提高润湿性的处理在适当的稀释剂中进行温和的表面处理、分离并重构之后进行。

[0175] 在一个实施方案中,本发明因是经处理以改善的润湿性的固体聚集性微粒,其包括至少一种可生物降解聚合物,其中所述表面改性的固体聚集性微粒具有实心核,包括治疗剂,具有在温和条件下在等于或小于约18℃的温度下进行了处理以除去表面活性剂的改性表面,足够小以进行体内注射,并且能够在体内聚集以在体内形成至少一个至少500μm的丸粒以提供持续的体内药物递送至少三个月、四个月、五个月、六个月、七个月、八个月、九个月或更长时间。表面改性的固体聚集性微粒适用于例如玻璃体内注射、植入物(包括眼植入物)、眼周递送或眼外体内递送。在

[0176] 本发明进一步包括制备表面改性的固体聚集性微粒的方法,所述微粒也已经过处理以提高润湿性,该方法包括:

[0177] (i) 制备包含一种或多种可生物降解聚合物的微粒的第一步,其通过下述方式实现:将一种或多种聚合物和治疗剂溶解或分散在一种或多种溶剂中以形成聚合物和治疗剂溶液或分散液,将聚合物和治疗剂溶液或分散液用含有表面活性剂的水相混合以制备载有溶剂的微粒,然后除去一种或多种溶剂以制备含有治疗剂、聚合物和表面活性剂的聚合物微粒;和

[0178] (ii) 第二步,在约18、15、10、8或5℃或以下的温度下,任选地以高达约1、2、3、4、5、10、30、40、50、60、70、80、90、100、110、120或140分钟,以不会显著产生内部孔的方式,用除去表面活性剂、表面聚合物或表面低聚物的试剂对步骤(i)的微粒表面进行温和处理;和

[0179] (iii) 分离经表面处理的微粒;和

[0180] (iv) 使微粒经受选自以下的至少一种工艺:1) 在冻干或其他形式的可重构固化之前、或在重构步骤之后进行真空处理,其中在使用之前将微粒悬浮在稀释剂中并将悬浮液在真空中放置;2) 赋形剂添加,其中在冻干之前添加赋形剂;和3) 在冷冻干燥或其他形式的可重构固化之前、或在重构步骤之后进行超声处理;4) 在真空中密封容纳颗粒干粉的小瓶,所述真空包括但不限于高真空;或5) 在注射入眼睛之前,在稀释剂中(例如在透明质酸溶液或其他适合于眼部注射的无菌溶液中)预润湿(即重悬)经表面处理的微粒2-24小时。

[0181] 在一个实施方案中,如上文另外描述的,表面处理包括用水性碱(例如氢氧化钠)和溶剂(例如醇,例如乙醇或甲醇;或有机溶剂,例如DMF、DMSO或乙酸乙酯)处理微粒。更通常地,使用氢氧化物碱、例如氢氧化钾。也可以使用有机碱。在其他实施方案中,如上所述的表面处理在水性酸、例如盐酸中进行。在一个实施方案中,表面处理包括用磷酸盐缓冲盐水和乙醇处理微粒。

[0182] 在一些实施方式中,表面处理在不超过5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17或18℃的温度下进行,在约5至约18℃、约5至约16℃、约5至约15℃、约0至约10℃、约0至约8℃或约1至约5℃、约5至约20℃、约1至约10℃、约0至约15℃、约0至约10℃、约1至约8℃、或约1

至约5℃的降低的温度下进行。这些条件中的每一个的每个组合都被视为独立公开,如同每个组合都单独列出一样。

[0183] 表面处理的pH将当然根据处理是在碱性、中性还是酸性条件下进行而变化。当在碱中进行处理时,pH可在约7.5至约14的范围内,包括不超过约8、9、10、11、12、13或14。当在酸中进行处理时,pH可在约6.5至约1,包括不少于1、2、3、4、5或6。当在中性条件下进行时,pH通常可在约6.4或6.5至约7.4或7.5的范围内。

[0184] 本发明的一个关键方面是,无论是在碱性、中性还是酸性条件下进行,处理都包括对时间、温度、pH试剂和溶剂的组合的选择,该组合引起不会以形成孔、洞或通道的方式显著损害颗粒的温和处理。这些条件中的每一个的每个组合都被视为独立公开,如同每个组合都单独列出一样。

[0185] 处理条件应简单地以允许颗粒保持为固体颗粒、可注射而不会过度聚集或结块、并形成至少一个至少500 $\mu$ m的聚集颗粒的方式温和地处理表面。

[0186] 在一个实施方案中,表面处理包括在约1至约10℃、约1至约15℃、约5至约15℃、或约0至约5℃的降低的温度下用pH=6.6至7.4或7.5的水溶液和乙醇处理微粒。在一个实施方案中,表面处理包括在约0至约10℃、约5至约8℃、或约0至约5℃的降低的温度下用pH=6.6至7.4或7.5的水溶液和有机溶剂处理微粒。在一个实施方案中,表面处理包括在约0至约10℃、约0至约8℃、或约0至约5℃的降低的温度下用pH=1至6.6的水溶液和乙醇处理微粒。在一个实施方案中,表面处理包括在约0至约18℃、约0至约16℃、约0至约15℃、约0至约10℃、约0至约8℃、或约0至约5℃的降低的温度下用有机溶剂处理微粒。降低的加工温度(低于室温,通常低于18℃)有助于确保仅对颗粒进行“温和”的表面处理。

[0187] 在又一个实施方案中,提供了一种用于治疗眼部病症的方法,该方法包括向需要其的宿主给药本文所述的包括有效量的治疗剂的固体聚集性微粒,其中将所述固体聚集性微粒注射到眼睛中,并在体内聚集以形成至少一个至少500 $\mu$ m的颗粒,该颗粒提供持续的药物递送至少约一个月、二个月、三个月、四个月、五个月、六个月、七个月、八个月、九个月、十个月、十一个月、十二个月或更长,使得丸粒基本上停留在视轴外,从而不会显著损害视力。在一个实施方案中,固体可生物降解微粒经过最初的24小时释放约1至约20%、约1至约15%、约1至约10%、或约5至20%、例如最多约1、5、10、15或20%的治疗剂。

[0188] 真空处理

[0189] 在一个实施方案中,用于在注射之前提供改进的微粒悬浮液的方法包括真空处理,其中将微粒悬浮在稀释剂中并经受负压以去除微粒表面上的不需要的空气。负压的非限制性示例可以是大约或小于300、200、100、150、145、143、90、89、88、87、86、85、75、50、35、34、33、32、31、或30Torr任意适合的时间以达到所需的结果,包括但不限于120、110、100、90、80、70、60、50、40、30、20、10、8、5或3分钟。

[0190] 在一个实施方案中,在制造和分离工艺之后,将微粒在负压下存储,其中,负压定义为低于环境室温的压力(大约760Torr)的任何压力。在一个实施方案中,微粒在制造和分离工艺之后,被储存在小于约700Torr、550Torr、500Torr、450Torr、400Torr、350Torr、300Torr、250Torr、200Torr、150Torr、100Torr、90Torr、80Torr、60Torr、40Torr、35Torr、32Torr、30Torr、或25Torr的压力下。在一个实施方案中,微粒在制造和分离工艺之后,被储存在约500Torr至约25Torr的压力下。在一个实施方案中,微粒在制造和分离工艺之后,被

储存在约300Torr至约25Torr的压力下。在一个实施方案中,微粒在制造和分离工艺之后,被储存在约100Torr至约25Torr的压力下。在一个实施方案中,微粒在制造和分离工艺之后,被储存在约900Torr至约25Torr的压力下。在一个实施方案中,微粒在制造和分离工艺之后,被储存在约50Torr至约25Torr的压力下。在一个实施方案中,微粒在制造和分离工艺之后,被储存在约40Torr至约25Torr的压力下。在一个实施方案中,微粒在制造和分离工艺之后,被储存在约30Torr至约25Torr的压力下。在另一个实施方案中,微粒被储存在约2-8℃之间的温度、小于约700、550、500、450、400、350、300、250、200、150、100、80、60、50、40、35、32、30或25Torr的压力下。

[0191] 在一个实施方案中,微粒在制造和分离工艺之后,被储存在压力下长达1周、2周、3周、4周、1个月、2个月、3个月、4个月或更长时间。在一个实施方案中,微粒被储存在小于700、550、500、450、400、350、300、250、200、150、100、80、60、50、40、35、32或30Torr的压力下长达1周至长达4周。在一个实施方案中,微粒被储存在小于700、550、500、450、400、350、300、250、200、150、100、80、60、50、40、35、32或30Torr的压力下长达1个月至长达2个月。在一个实施方案中,微粒被储存在小于700、550、500、450、400、350、300、250、200、150、100、80、60、50、40、35、32或30Torr的压力下长达3个月。

[0192] 在一个实施方案中,微粒在制造和分离工艺之后被储存在约2-8℃之间的温度下,并且在体内注射前少于约2小时、1小时、30分钟、15分钟或10分钟将微粒抽真空。在一个实施方案中,微粒在制造和分离工艺之后被储存在约2-8℃之间的温度下,并且在体内注射前1小时至30分钟将微粒抽真空。在一个实施方案中,微粒在制造和分离工艺之后被储存在约2-8℃之间的温度下,并且在体内注射前30分钟至10分钟将微粒抽真空。在一个实施方案中,微粒在制造和分离工艺之后被储存在约2-8℃之间的温度下,并且在即将体内注射前将微粒抽真空。

[0193] 在一个实施方案中,微粒被储存在约2-8℃之间的温度下,并且以小于约35Torr的强度将微粒抽真空少于1小时,30分钟,20分钟,15分钟或10分钟。在进行体内注射之前立即将其拧干。在一个实施方案中,在即将进行体内注射之前,将微粒储存在约2-8℃之间的温度下,并且以小于约35Torr的强度将微粒抽真空1小时至30分钟。在一个实施方案中,在即将进行体内注射之前,将微粒储存在约2-8℃之间的温度下,并且以小于约35Torr的强度将微粒抽真空30分钟至10分钟。

[0194] 在一个实施方案中,将颗粒悬浮在玻璃小瓶中,该玻璃小瓶连接到小瓶适配器上,并且小瓶适配器又连接到VacLok注射器上(图21)。通过将注射器的柱塞拉到如图20C所示的锁定位置,在小瓶中产生负压。在一个实施方案中,在60mL、30mL、20mL或10mL尺寸的注射器中进行真空处理。然后使小瓶朝上将真空保持在注射器中,并将大注射器连接长达至少10分钟、20分钟、30分钟、40分钟、50分钟、60分钟、70分钟、90分钟、100分钟、或129分钟。释放真空,拆下大注射器,并连接注射器以进行体内注射。

[0195] 在一个实施方案中,以约143Torr的强度对颗粒进行真空处理约至少10分钟、20分钟、30分钟、40分钟、50分钟、60分钟、70分钟、80分钟、90分钟、100分钟或120分钟。在一个实施方案中,以至少约90、89、88、87、86或85Torr的强度对颗粒进行真空处理至少约10分钟、20分钟、30分钟或40分钟。在一个实施方案中,以至少约87Torr的强度对颗粒进行真空处理至少约10分钟、20分钟、30分钟、40分钟、60分钟、90分钟或120分钟。在一个实施方案中,以

至少约35、34、33、32、31或30Torr的强度对颗粒进行真空处理至少5分钟。在一个实施方案中,以至少约35、34、33、32、31或30Torr的强度对颗粒进行真空处理至少8分钟。在一个实施方案中,以至少约35、34、33、32、31或30Torr的强度对颗粒进行真空处理至少10分钟。在一个实施方案中,以至少约35、34、33、32、31或30Torr的强度对颗粒进行真空处理至少20分钟。在一个实施方案中,以至少约35、34、33、32、31或30Torr的强度对颗粒进行真空处理至少30分钟。在一个实施方案中,以至少约35、34、33、32、31或30Torr的强度对颗粒进行真空处理至少40分钟。在一个实施方案中,使颗粒经受30Torr至少5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85或90分钟。在一个实施方案中,以约35Torr的强度对颗粒进行真空处理至少90分钟。在一个实施方案中,以约35Torr的强度对颗粒进行真空处理至少60分钟。在一个实施方案中,以约35Torr的强度对颗粒进行真空处理至少30分钟。在一个实施方案中,以约35Torr的强度对颗粒进行真空处理至少15分钟。在一个实施方案中,以约35Torr的强度对颗粒进行真空处理至少5分钟。在一个实施方案中,以约32Torr的强度对颗粒进行真空处理至少30分钟。在一个实施方案中,以约32Torr的强度对颗粒进行真空处理至少15分钟。在一个实施方案中,以约32Torr的强度对颗粒进行真空处理至少5分钟。在一个实施方案中,以约30Torr的强度对颗粒进行真空处理至少30分钟。在一个实施方案中,以约30Torr的强度对颗粒进行真空处理至少15分钟。在一个实施方案中,以约30Torr的强度对颗粒进行真空处理至少5分钟。

[0196] 在一个替代实施方案中,将颗粒悬浮在小瓶中的稀释液中,该玻璃小瓶连接到小瓶适配器上,并且小瓶适配器进一步连接到装有柱塞的60mL VacLok注射器(如图21中所示),其中将柱塞拉至50mL标记并锁定以产生约30Torr的负压,并将压力保持至少约3、5、8、10、15、20、25、30或35分钟。在一个替代实施方案中,将颗粒悬浮在小瓶中的稀释液中,该玻璃小瓶连接到小瓶适配器上,并且小瓶适配器进一步连接到装有柱塞的60mL VacLok注射器,其中将柱塞拉至45mL标记,锁定,并保持至少约3、5、8、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85或90分钟。在一个替代实施方案中,将颗粒悬浮在小瓶中的稀释液中,该玻璃小瓶连接到小瓶适配器上,并且小瓶适配器进一步连接到装有柱塞的60mL VacLok注射器,其中将柱塞拉至40mL标记,锁定,并保持至少约3、5、8、10、15、20、25、30或35分钟。在一个替代实施方案中,将颗粒悬浮在小瓶中的稀释液中,该玻璃小瓶连接到小瓶适配器上,并且小瓶适配器进一步连接到装有柱塞的60mL VacLok注射器,其中将柱塞拉至35mL标记,锁定,并保持至少约3、5、8、10、15、20、25、30或35分钟。在一个替代实施方案中,将颗粒悬浮在小瓶中的稀释液中,该玻璃小瓶连接到小瓶适配器上,并且小瓶适配器进一步连接到装有柱塞的60mL VacLok注射器,其中将柱塞拉至30mL标记,锁定,并保持至少约3、5、8、10、15、20、25、30或35分钟。在一个替代实施方案中,将颗粒悬浮在小瓶中的稀释液中,该玻璃小瓶连接到小瓶适配器上,并且小瓶适配器进一步连接到装有柱塞的60mL VacLok注射器,其中将柱塞拉至25mL标记,锁定,并保持至少约3、5、8、10、15、20、25、30或35分钟。

[0197] 在某些实施方案中,将颗粒悬浮在稀释剂中,并将悬浮液暴露于小于40Torr的压力下约90分钟至1分钟、约60分钟至1分钟、约45分钟至1分钟、约30分钟至1分钟、约15分钟至1分钟或约5分钟至1分钟。

[0198] 在某些实施方案中,将颗粒悬浮在稀释剂中,并将悬浮液暴露于小于30Torr的压

力下约90分钟至1分钟、约60分钟至1分钟、约45分钟至1分钟、约30分钟至1分钟、约15分钟至1分钟或约5分钟至1分钟。

[0199] 在一个实施方案中,将微粒悬浮在10倍ProVisc稀释的稀释剂(PBS中0.1%HA)的稀释剂中。在一个实施方案中,将微粒悬浮在20倍稀释的ProVisc的稀释剂中(PBS中0.05%HA)。在一个实施方案中,将微粒悬浮在40倍稀释的ProVisc的稀释剂(PBS中0.025%HA)中。

[0200] 在一个实施方案中,将颗粒以100mg/mL、150mg/mL、200mg/mL、250mg/mL、300mg/mL、350mg/mL、400mg/mL、450mg/mL或500mg/mL的浓度悬浮在稀释剂中。在一个实施方案中,将颗粒悬浮在10倍稀释的ProVisc(PBS中的0.1%HA)溶液中,并且该悬浮液的终浓度为200mg/mL。在一个实施方案中,将颗粒悬浮在10倍稀释的ProVisc(PBS中的0.1%HA)溶液中,并且该悬浮液的终浓度为400mg/mL。在一个实施方案中,将颗粒悬浮在20倍稀释的ProVisc(PBS中0.05%HA)中,并且该悬浮液的终浓度为200mg/mL。在一个实施方案中,将颗粒悬浮在20倍稀释的ProVisc(PBS中0.05%HA)中,并且该悬浮液的终浓度为400mg/mL。在一个实施方案中,将颗粒悬浮在40倍稀释的ProVisc(PBS中的0.025%HA)中,悬浮液的浓度为200mg/mL。在一个实施方案中,将颗粒悬浮在40倍稀释的ProVisc(PBS中0.025%HA)中,并且该悬浮液的浓度为400mg/mL。

[0201] 辅料的添加

[0202] 在一个实施方案中,用于在注射之前制备改进的微粒悬浮液的方法是添加至少一种赋形剂,其通常是在冻干之前,这减少了附着在颗粒上的空气量。将颗粒悬浮在水溶液中并进行超声处理,然后在-80℃乙醇中速冻并冻干过夜。在一个实施方案中,将颗粒悬浮在1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%或15%糖的糖水溶液中。在一个实施方案中,糖是蔗糖。在一个实施方案中,糖是甘露醇。在一个实施方案中,糖是海藻糖。在一个实施方案中,糖是葡萄糖。在一个实施方案中,糖选自阿拉伯糖、岩藻糖、甘露糖、鼠李糖、木糖、D-木糖、葡萄糖、果糖、核糖、D-核糖、半乳糖、右旋糖、右旋糖酐、乳糖、麦芽糊精、麦芽糖、甘油、赤藓糖醇、苏糖醇、阿拉伯糖醇、木糖醇、核糖醇、山梨糖醇、半乳糖醇、果糖醇、艾杜糖醇、肌醇、伏美醇、异麦芽酮糖醇、麦芽糖醇、乳糖醇、麦芽三糖醇、麦芽四糖醇和聚葡萄糖(poolyglycitol)。在一个替代实施方案中,糖选自阿斯巴甜、糖精、甜叶菊、三氯蔗糖、乙酰磺胺酸钾、爱德万甜、阿力甜、纽甜和三氯蔗糖。在一个实施方案中,将颗粒悬浮在1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%或15%蔗糖的糖水溶液中。在一个实施方案中,将颗粒悬浮在1%蔗糖溶液中。在一个实施方案中,将颗粒悬浮在10%蔗糖溶液中。在一个实施方案中,将颗粒悬浮在1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%或15%甘露醇的糖水溶液中。在一个实施方案中,将颗粒悬浮在1%甘露醇溶液中。在一个实施方案中,将颗粒悬浮在10%甘露醇溶液中。在一个实施方案中,将颗粒悬浮在1%海藻糖溶液中。在一个实施方案中,将颗粒悬浮在10%海藻糖溶液中。在一个实施方案中,将颗粒悬浮在1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%或15%海藻糖的糖水溶液中。在一个替代实施方案中,将颗粒悬浮在小的表面活性剂分子中,包括但不限于吐温20或吐温80。在一个替代实施方案中,将颗粒在-80℃的甲醇或异丙醇中速冻。

[0203] 超声处理

[0204] 在一个实施方案中,用于在注射之前提供改进的微粒悬浮液的方法是超声处理,

其中将微粒悬浮在稀释剂中,并且将微粒悬浮液超声处理至少30分钟、至少25分钟、至少20分钟、至少15分钟、至少10分钟、至少8分钟、至少5分钟或至少3分钟。在一个实施方案中,将颗粒溶液以40kHz的频率超声处理。在一个实施方案中,将颗粒以100mg/mL、150mg/mL、200mg/mL、250mg/mL、300mg/mL、350mg/mL、400mg/mL、450mg/mL或500mg/mL的浓度悬浮在稀释剂中。在一个实施方案中,稀释剂是透明质酸。在另一个实施方案中,稀释剂选自透明质酸、羟丙基甲基纤维素、硫酸软骨素、或选自透明质酸、羟丙基甲基纤维素和硫酸软骨素中的至少两种稀释剂的共混物。在一个替代实施方案中,稀释剂选自阿拉伯树胶、黄耆胶、藻酸、角叉菜胶、刺槐豆胶、结冷胶、瓜尔胶、明胶、淀粉、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、Carbopol® 均聚物(用烯丙基蔗糖或烯丙基季戊四醇交联的丙烯酸)、和Carbopol® 共聚物(用烯丙基季戊四醇交联的丙烯酸与丙烯酸C<sub>10</sub>-C<sub>30</sub>烷基酯)。

[0205] 在某些实施方案中,可以在微粒的分离和重构之后使用真空处理、赋形剂的添加和超声处理的组合。在某些实施方案中,用于提高润湿性的方法在体内注射之前至少1小时、体内注射之前至少45分钟、体内注射之前至少30分钟、体内注射之前至少25分钟、体内注射前至少20分钟、体内注射前至少15分钟、体内注射前至少10分钟或体内注射前至少5分钟进行。在一个实施方案中,在即将体内注射之前进行真空处理、添加赋形剂和/或超声处理。在一个实施方案中,将颗粒以小于35Torr的强度抽真空少于30分钟,并立即体内注射。在一个替代实施方案中,将颗粒以小于35Torr的强度抽真空少于20分钟,并立即体内注射。在一个替代实施方案中,将颗粒以小于35Torr的强度抽真空少于15分钟,并立即体内注射。在另一个实施方案中,将颗粒以小于35Torr的强度抽真空少于10分钟,并立即体内注射。

[0206] 在一个实施方案中,微粒在制造和分离工艺之后被存储在约2-8℃之间的温度下,并将微粒在体内注射前保持在负压下约24、12、8、6、2小时、1小时、30分钟、15分钟、15分钟或10分钟或更短。在一个实施方案中,微粒在制造和分离工艺之后被存储在约2-8℃之间的温度下,并将微粒在体内注射前保持在负压下1小时至30分钟。在一个实施方案中,微粒在制造和分离工艺之后被存储在约2-8℃之间的温度下,并将微粒在体内注射前保持在负压下30分钟至10分钟。在一个实施方案中,微粒在制造和分离工艺之后被存储在约2-8℃之间的温度下,并将微粒在即将体内注射前抽真空。

[0207] 在一个实施方案中,微粒被储存在约2-8℃之间的温度下,并且将微粒在即将体内注射前以小于约35的强度抽真空少于1小时、30分钟、20分钟、15分钟或10分钟。在一个实施方案中,微粒被储存在约2-8℃之间的温度下,并且将微粒在即将体内注射前以小于约35的强度抽真空1小时至30分钟。在一个实施方案中,微粒被储存在约2-8℃之间的温度下,并且将微粒在即将体内注射前以小于约35的强度抽真空30分钟至10分钟。

[0208] 在一个实施方案中,微粒在制造和分离工艺之后被储存在负压下长达1周、2周、3周、4周、1个月、2个月、3个月、4个月或更长时间。在一个实施方案中,微粒被储存在小于700、550、500、450、400、350、300、250、200、150、100、80、60、50、40、35、32或30Torr的负压下长达1周至长达4周。在一个实施方案中,微粒被储存在小于700、550、500、450、400、350、300、250、200、150、100、80、60、50、40、35、32或30Torr的负压下长达1个月至长达42个月。在一个实施方案中,微粒被储存在小于700、550、500、450、400、350、300、250、200、150、100、

80、60、50、40、35、32或30Torr的负压下长达3个月。

[0209] III. 温和表面处理的聚集性微粒和方法

[0210] 在一个方面中,改进的微粒或微粒悬浮液由温和表面处理的固体生物可降解微粒形成,其在体内注射时聚集成较大的颗粒(丸粒)从而减少较小颗粒的不希望的副作用,并适用于长期(例如,长达或至少三个月、长达四个月、长达五个月、长达六个月、长达七个月、长达八个月、长达九个月或更久)持续递送治疗剂。在一个实施方案中,所述轻微表面处理的固体可生物降解微粒适合于眼部注射,在此处所述颗粒聚集形成丸粒并因此保持在视轴之外,从而不显著损害视力。这些颗粒可以聚集成一个或几个丸粒。聚集体的大小取决于注射颗粒的质量(重量)。

[0211] 本文提供的温和表面处理的生物可降解微粒与“支架”微粒的不同,“支架”微粒经由细胞或组织材料可占据的孔用于组织再生。相反,本发明的微粒被设计成具有足够低孔隙度的固体材料,以致它们可以聚集形成更大的组合颗粒,该组合颗粒主要通过表面侵蚀而腐蚀以用于长期受控的药物递送。

[0212] 本发明的表面改性的固体聚集性微粒适用于例如玻璃体内注射、植入物、眼周递送或眼外的体内递送。

[0213] 本发明的表面改性的固体聚集性微粒也适用于以可用于体内递送的任意方式的全身性、肠胃外、跨膜、透皮、口腔、皮下、窦内、腹内、关节内、软骨内、脑内、冠内、牙齿、椎间盘内、肌肉内、瘤内、局部或阴道递送。

[0214] 在一个实施方案中,本发明因此是表面改性的固体聚集性微粒,其包含至少一种生物可降解聚合物,其中表面改性的固体聚集性微粒具有固体芯,包括治疗剂,具有在温和条件下在约18℃或低于该温度下进行处理以除去表面活性剂或引起表面聚合物部分降解,足够小以在体内注射,并在体内聚集以在体内形成至少500μm的至少一个丸粒,使得在体内提供至少一个月、两个月、三个月、四个月、五个月、六个月、七个月、八个月、九个月、十个月、十一个月、十二个月或更长时间的持续药物递送。

[0215] 表面改性的固体聚集性微粒适用于例如玻璃体内注射、植入物包括眼部植入物、眼周递送或眼外的体内递送。在某些实施方案中,治疗剂是本文所述的前药。在某些实施方案中,微粒也已进行了处理以提高润湿性。

[0216] 或者,表面处理在约10℃、8℃或5℃或低于上述的温度下进行。

[0217] 表面处理可以在达到所需目的的任何pH下进行。pH值的非限制性示例为约6至约8,6.5至约7.5,约1至约4;约4至约6;约6至约8。在一个实施方案中,表面处理可以在约8至约10的pH下进行。在一个实施方案中,表面处理可以在约10.0至约13.0的pH下进行。在一个实施方案中,表面处理可以在约10.0至约12.0的pH下进行。在一个实施方案中,表面处理可以在约12至约14的pH下进行。在一个实施方案中,表面处理可以用有机溶剂进行。在一个实施方案中,表面处理可以用乙醇进行。在其他各种实施方案中,表面处理在选自甲醇、乙酸乙酯和乙醇的溶剂中进行。非限制性示例是乙醇与含水有机碱;乙醇和含水无机碱;乙醇和氢氧化钠;乙醇和氢氧化钾;在乙醇中的酸性水溶液;在乙醇中的盐酸水溶液;和在乙醇中的氯化钾水溶液。

[0218] 包括在本发明中的固体芯的示例包括含有具有小于10%孔隙率、8%孔隙率、7%孔隙率、6%孔隙率、5%孔隙率、4%孔隙率、3%孔隙率或2%孔隙率的生物可降解聚合物的

固体芯。如本文所用的孔隙率由空隙空间与表面改性的固体聚集性微粒的总体积的比限定。

[0219] 本发明的表面改性的固体聚集性微粒提供至少一个月、或至少两个月、或至少三个月、或至少四个月、或至少五个月、或至少六个月、或至少七个月、或至少八个月、或至少九个月、或至少十个月、或至少十一个月、或至少十二个月的持续递送。

[0220] 由表面改性的固体聚集性微粒递送的治疗剂在一个实施方案中是制药药物或生物制剂。在非限制性示例中,制药药物包括舒尼替尼,另一种酪氨酸激酶抑制剂、抗炎药、抗生素、免疫抑制剂、抗VEGF剂、抗PDGF剂或其他如下所述的治疗剂。在一个实施方案中,酪氨酸激酶抑制剂选自替沃西尼、伊马替尼、吉非替尼、厄洛替尼、拉帕替尼、卡尼替尼、Semaxinib、Vatalaninib、索拉非尼、阿西替尼、帕唑帕尼、达沙替尼、尼洛替尼、克唑替尼、鲁索替尼、范德替尼、维莫非尼、博舒替尼、卡博替尼、瑞戈非尼、维莫德吉、和帕纳替尼。

[0221] 在一个实施方案中,表面改性的固体聚集性微粒具有10至60 $\mu\text{m}$ 、20至50 $\mu\text{m}$ 、20至40 $\mu\text{m}$ 、20至30 $\mu\text{m}$ 、25至40 $\mu\text{m}$ 或25至35 $\mu\text{m}$ 的平均直径。

[0222] 此外,所公开的本发明的表面改性的固体聚集性微粒可以在体内施用时间聚集以产生至少一个丸粒,所述丸粒的直径为至少约300 $\mu\text{m}$ 、400 $\mu\text{m}$ 、500 $\mu\text{m}$ 、600 $\mu\text{m}$ 、700 $\mu\text{m}$ 、1mm、1.5mm、2mm、3mm、4mm或5mm。

[0223] 在一个实施方案中,本发明的表面改性的固体聚集性微粒在体内产生丸粒,所述丸粒在一周、或五天、四天、三天、两天或一天的时间内释放治疗剂而不会爆出超过治疗剂的总有效负荷的约10%或15%。

[0224] 在一些实施方案中,长期受控药物递送通过以下组合实现:在几个月(例如,一个、两个、三个或四个月或更久)内使聚集微粒的表面侵蚀,然后侵蚀聚集微粒的剩余部分,随后在从聚集颗粒中长期释放的时间段内,活性物质从其所结合的体内蛋白质中缓慢释放。在另一个实施方案中,微粒在至少约1、2、3、4、5或6个月或更久的时间段内基本上通过表面侵蚀而降解。

[0225] 在另一个实施方案中,本发明的表面改性的固体聚集性微粒具有1-40重量%、5-25重量%或5-15重量/重量的载药量。

[0226] 包含在本发明的表面改性的固体聚集性微粒中的聚合物组合物的示例包括但不限于聚(丙交酯-共-乙交酯)、与聚乙二醇共价连接的聚(丙交酯-共-乙交酯)、多于一种生物可降解的聚合物或共聚物混合在一起,例如聚(丙交酯-共-乙交酯)和与聚乙二醇共价连接的聚(乙交酯-共-丙交酯)、聚(乳酸)和与聚乙二醇共价连接的聚(丙交酯-共-乙交酯)的混合物、或聚(乳酸)、聚(丙交酯-共-乙交酯)和与聚乙二醇共价连接的聚(丙交酯-共-乙交酯)的混合物;聚(乳酸);表面活性剂如聚乙烯醇(其可以是水解的聚醋酸乙烯酯)的混合物。

[0227] 在另一个实施方案中,本发明是一种可注射材料,其在用于体内施用的药学上可接受的载体中包含本发明的微粒。可注射材料可以包括在注射之前抑制微粒聚集的化合物和/或粘度增强剂和/或盐。在一个实施方案中,可注射材料具有约50-700mg/ml、500mg/ml或更少、400mg/ml或更少、300mg/ml或更少、200mg/ml或更少或150mg/ml或更少的表面改性的固体聚集性微粒的浓度范围。

[0228] 本发明进一步包括制备表面改性的固体聚集性微粒的方法,其包括:



[0229] (i) 第一步骤:制备包含一种或多种生物可降解聚合物的微粒,通过以下步骤进行:将聚合物和治疗剂溶解或分散在一种或多种溶剂中以形成聚合物和治疗剂溶液或分散体,将聚合物和治疗剂溶液或分散体与含有表面活性剂的水相混合以产生含有治疗剂、聚合物和表面活性剂的微粒;和

[0230] (ii) 第二步骤:在约18℃或低于该温度下,用除去表面活性剂、表面的聚合物或表面的低聚物的试剂以不显著产生内部孔的方式,对步骤(i)的微粒进行温和表面处理,任选地长达约140、120、110、100、90、80、70、60、50、40、30、10、8、5、4、3、2或1分钟;和

[0231] (iii) 分离经表面处理的微粒。

[0232] 在一个实施方案中,用于制备经表面处理的固体聚集性微粒的方法包括第四步骤,其通过使颗粒经受选自下述中的至少一种方法来改进颗粒的聚集潜能:1) 真空处理,其中将颗粒悬浮于稀释剂中,并悬浮液在使用前置于真空中;2) 赋形剂添加,其中在冻干之前添加赋形剂;和3) 超声处理,其中将微粒悬浮在稀释剂中并进行超声处理;4) 在真空下密封容纳颗粒干粉的小瓶,所述真空包括但不限于高真空;或5) 在注射入眼睛之前,在稀释剂中(例如在透明质酸溶液或其他适合于眼部注射的无菌溶液中)预润湿(即重悬)经表面处理的微粒2-24小时。

[0233] 在某些实施方案中,上述步骤(ii)在低于17℃、15℃、10℃或5℃的温度下进行。此外,步骤(iii)任选地在低于25℃、低于17℃、15℃、10℃、8℃或5℃的温度下进行。例如,步骤(ii)可以进行少于8、少于6、少于4、少于3、少于2或少于1分钟。在一个实施方案中,步骤(ii)进行少于60、50、40、30、20或10分钟。

[0234] 在一个实施方案中,制造表面改性的固体聚集性微粒的方法包括使用除去表面活性剂的试剂。非限制性示例包括例如选自以下的那些:含水酸、磷酸盐缓冲盐水、水、NaOH水溶液、盐酸水溶液、氯化钾水溶液、醇或乙醇。

[0235] 在一个实施方案中,制造表面改性的固体聚集性微粒的方法包括使用除去表面活性剂的试剂,其包含例如选自以下的溶剂:醇例如乙醇;醚、丙酮、乙腈、DMSO、DMF、THF、二甲基乙酰胺、二硫化碳、氯仿、1,1-二氯乙烷、二氯甲烷、乙酸乙酯、庚烷、己烷、甲醇、乙酸甲酯、甲基叔丁基醚(MTBE)、戊烷、丙醇、2-丙醇、甲苯、N-甲基吡咯烷酮(NMP)、乙酰胺、哌嗪、三亚乙基二胺、二醇和CO<sub>2</sub>。

[0236] 除去表面活性剂的试剂可以包含碱性缓冲溶液。此外,除去表面活性剂的试剂可以包含选自以下的碱:氢氧化钠、氢氧化锂、氢氧化钾、氢氧化钙、氢氧化镁、氨基锂、氨基钠、碳酸钡、氢氧化钡、氢氧化钡水合物、碳酸钙、碳酸铯、氢氧化铯、碳酸锂、碳酸镁、碳酸钾、碳酸钠、碳酸铷、氨、甲胺、乙胺、丙胺、异丙胺、二甲胺、二乙胺、二丙胺、二异丙胺、三甲胺、三乙胺、三丙胺、三异丙胺、苯胺、甲基苯胺、二甲基苯胺、吡啶、氮杂久洛尼定、苄胺、甲基苄胺、二甲基苄胺、DABCO、1,5-二氮杂双环[4.3.0]壬-5-烯、1,8-二氮杂双环[5.4.0]壬-7-烯、2,6-二甲基吡啶、吗啉、哌啶、哌嗪、质子海绵、1,5,7-三氮杂双环[4.4.0]癸-5-烯、曲吡那敏、氢氧化铵、三乙醇胺、乙醇胺和三(羟甲基)氨基甲烷(Trizma)。

[0237] 在一个实施方案中,制造表面改性的固体聚集性微粒的方法包括使用除去表面活性剂的试剂,例如选自下列的那些:含水酸、磷酸盐缓冲盐水、水或NaOH,其存在于溶剂中,所述溶剂例如醇例如乙醇、醚、丙酮、乙腈、DMSO、DMF、THF、二甲基乙酰胺、二硫化碳、氯仿、1,1-二氯乙烷、二氯甲烷、乙酸乙酯、庚烷、己烷、甲醇、乙酸甲酯、甲基叔丁基醚(MTBE)、戊

烷、乙醇、丙醇、2-丙醇、甲苯、N-甲基吡咯烷酮 (NMP)、乙酰胺、哌嗪、三亚乙基二胺、二醇和CO<sub>2</sub>。

[0238] 在一个实施方案中,除去表面活性剂的试剂可以包含含水酸。除去表面活性剂的试剂可以包含衍生自无机酸的酸,包括但不限于盐酸、氢溴酸、硫酸、氨基磺酸、磷酸、硝酸等;或有机酸,包括但不限于乙酸、丙酸、琥珀酸、乙醇酸、硬脂酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、双羟萘酸、马来酸、羟基马来酸、苯乙酸、谷氨酸、苯甲酸、水杨酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、对氨基苯磺酸、2-乙酰氧基苯甲酸、富马酸、甲苯磺酸、甲磺酸、乙烷二磺酸、草酸、羟乙磺酸、H<sub>2</sub>OC-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-COOH,其中n为0-4等。

[0239] 在一个实施方案中,除去表面活性剂的试剂在反应条件下不是可生物降解聚合物的降解剂。通过除去表面活性剂可以降低微粒的亲水性。

[0240] 在一个实施方案中,制造表面改性的固体聚集性微粒的方法包括使用除去表面活性剂的试剂,其包含选自下列的溶剂:醇例如乙醇、醚、丙酮、乙腈、DMSO、DMF、THF、二甲基乙酰胺、二硫化碳、氯仿、1,1-二氯乙烷、二氯甲烷、乙酸乙酯、庚烷、己烷、甲醇、乙酸甲酯、甲基叔丁基醚 (MTBE)、戊烷、乙醇、丙醇、2-丙醇、甲苯、N-甲基吡咯烷酮 (NMP)、乙酰胺、哌嗪、三亚乙基二胺、二醇和CO<sub>2</sub>。在典型的实施方案中,表面处理方法包括包含乙醇的除去表面活性剂的试剂。

[0241] 制造表面改性的固体聚集性微粒的方法的包封率取决于微粒形成条件和治疗剂的性质。在某些实施方案中,包封率可以大于约50%、大于约75%、大于约80%或大于约90%。

[0242] 在一个实施方案中,制造表面改性的固体聚集性微粒的方法包括5/95、10/90、15/85、20/80、25/75、30/70、35/65、40/60、45/55、50/50、55/45、60/40、65/35、70/30、75/25、80/20、85/15、90/10、95/5的PLGA作为生物可降解聚合物。在一个实施方案中,制造表面改性的固体聚集性微粒的方法包括50/50的PLGA作为生物可降解聚合物。

[0243] 在一个实施方案中,制造表面改性的固体聚集性微粒的方法包括PLA作为生物可降解聚合物。在一个实施方案中,制造表面改性的固体聚集性微粒的方法包括PLA和PLGA作为生物可降解聚合物。在一个实施方案中,制造表面改性的固体聚集性微粒的方法包括PLA和75/25的PLGA作为生物可降解聚合物。在一个实施方案中,制造表面改性的固体聚集性微粒的方法包括PLA和50/50的PLGA作为生物可降解聚合物。在一个实施方案中,制造表面改性的固体聚集性微粒的方法包括PLGA作为生物可降解聚合物。

[0244] 在一个实施方案中,制造表面改性的固体聚集性微粒的方法在约pH14以下且pH12以上、pH12以下且pH10以上、约pH10以下且pH8以上、约pH8以下且约pH6以上、中性pH、约pH7以下且pH4以上、约pH4以下且约pH1.0以上进行。

[0245] 在一个实施方案中,上述步骤(ii)进行约少于140、120、110、100、90、60、40、30、20、10、3、2或1分钟的时间。

[0246] 在又一个实施方案中,提供了用于治疗眼部病症的方法,其包括向有需要的宿主施用表面改性的固体聚集性微粒,其包含有效量的治疗剂,其中所述含治疗剂的表面改性的固体聚集性微粒被注入眼中并在体内聚集以形成至少500μm的至少一个丸粒,其以丸粒基本上停留在视轴之外而不显著损害视力的方式提供至少一个、两个或三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、十一个、十二个或更多个月的持续药物递送。在一个实施方案

中,治疗剂是本文所述的前药。

[0247] 在一个替代实施方案中,未在体内聚集成大丸粒的表面改性的固体聚集性微粒的重量百分比为所施用的总重量的约10%或更少,7%或更少,5%或更少,或2%或更少。

[0248] 在一个实施方案中,表面改性的固体聚集性微粒不会在眼中引起显著的炎症。

[0249] 在另一个实施方案中,表面改性的固体聚集性微粒不会在眼中引起免疫应答。

[0250] 在一个实施方案中,如本文所述的本发明的表面改性的微粒用于治疗以下医学病症:青光眼、由碳酸酐酶介导的病症、与眼内压(IOP)增加有关的病症或异常、由一氧化氮合酶(NOS)介导的病症或需要神经保护如再生/修复视神经的病症。在更一般的另一个实施方案中,所治疗的病症是变应性结膜炎、前葡萄膜炎、白内障、干性或湿性年龄相关性黄斑变性(AMD)或糖尿病性视网膜病变。

[0251] 提供了另一个实施方案,其包括将包含有效量的药学活性化合物或其药学上可接受的盐,任选在药学上可接受的载体中的经表面处理的微粒施用于宿主以治疗可从外用或局部递送获益的眼部病症或其它病症。该疗法可以递送到眼睛的前房或后房。在具体方面,施用包含有效量的药学活性化合物的表面处理的微粒以治疗角膜、结膜、房水、虹膜、睫状体、晶状体巩膜、脉络膜、视网膜色素上皮、神经视网膜、视神经或玻璃体液的病症。

[0252] 所描述的任何组合物可以以本文进一步描述的任何所需给药形式施用,包括经由玻璃体内、基质内、前房内、眼筋膜下、视网膜下、眼球后、眼球周、脉络膜上、脉络膜下、结膜、结膜下、巩膜上、后巩膜旁、角膜周、泪腺注射,或通过粘液、粘蛋白或粘膜屏障以立即或控制释放的方式。

[0253] 在一个实施方案中,本公开内容提供了用于眼部治疗的 $\beta$ -肾上腺素能拮抗剂,其可以从经表面处理的微粒释放,同时在延长的时间内例如长达至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12个月内保持功效。

[0254] 在一个实施方案中,本公开内容提供了用于眼部治疗的前列腺素类似物,其可从经表面处理的微粒释放,同时在延长的时间内例如长达至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12个月内保持功效。

[0255] 在一个实施方案中,本公开内容提供了用于眼部治疗的肾上腺素能激动剂,其可以从经表面处理的微粒释放,同时在延长的时间内例如长达至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12个月内保持功效。

[0256] 在一个实施方案中,本公开内容提供了用于眼部治疗的碳酸酐酶抑制剂,其可以从表面治疗的微粒释放,同时在延长的时间内例如长达至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12个月内保持功效。

[0257] 在一个实施方案中,本公开内容提供了用于眼部治疗的拟副交感神经药,其可以从经表面处理的微粒释放,同时在延长的时间内例如长达至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12个月内保持功效。

[0258] 在一个实施方案中,本公开内容提供了一种用于眼部治疗的双重抗VEGF/抗PDGF剂,其可以从经表面处理的微粒释放,同时在延长的时间内例如长达至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12个月保持功效。

[0259] 在一个实施方案中,本公开内容提供了一种用于眼部治疗的髓样利尿剂,其可以从经表面处理的微粒释放,同时在延长的时间内例如长达至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11

或12个月保持功效。

[0260] 在一个实施方案中,本公开内容提供了一种用于眼部治疗的Rho激酶(ROCK)抑制剂,其可以从经表面处理的微粒释放,同时在延长的时间内例如长达至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12个月保持功效。

[0261] 在一个实施方案中,本公开内容提供了一种用于眼部治疗的本文所述的前药,其可以从经表面处理的微粒释放,同时在延长的时间内例如长达至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12个月保持功效。

[0262] 公开了治疗或预防眼部病症包括青光眼、由碳酸酐酶介导的病症、与眼内压(IOP)增加有关的病症或异常、由一氧化氮合酶(NOS)介导的病症、需要神经保护如再生/修复视神经的病症、过敏性结膜炎、前葡萄膜炎、白内障、干性或湿性年龄相关性黄斑变性(AMD)或糖尿病视网膜病变的方法,包括向需要这种治疗的宿主包括人施用治疗有效量的包含药学活性化合物的表面处理的微粒。在一个实施方案中,宿主是人。

[0263] 在另一个实施方案中,提供有效量的包含药学活性化合物的表面处理的微粒以降低由青光眼引起的眼内压(IOP)。在替代实施方案中,包含药学活性化合物的表面处理的微粒可用于降低眼内压(IOP),而不管其是否与青光眼有关。

[0264] 在一个实施方案中,所述病症与潜在的或先前不良的患者对青光眼治疗的依从性引起的眼内压(IOP)增加有关。在又一个实施方案中,该病症与通过神经元一氧化氮合酶(NOS)的潜在或不良神经保护相关。因此可以通过以适合的方式向有此需要的宿主通常为人施用有效量的包含本文提供的药学活性化合物的表面处理的微粒,来压制或抑制宿主中的青光眼。

[0265] 提供了用于治疗与青光眼、眼内压(IOP)增加、由高眼内压(IOP)或神经元型一氧化氮合酶(NOS)引起的视神经损伤有关的病症的方法,其包括施用有效量的包含药学活性化合物的表面处理的微粒。

[0266] 在本发明的一个方面,将有效量的如本文所述的药学活性化合物掺入表面处理的微粒中,例如为了方便递送和/或持续释放递送。微米级材料的使用提供了改变基本物理性质如溶解度、扩散性和药物释放特性的能力。这些微米级试剂可提供更有效和/或更方便的给药途径,更低的治疗毒性,延长产品生命周期并最终降低医疗成本。作为治疗性递送系统,表面处理的微粒可以允许靶向递送和持续释放。

[0267] 在本发明的另一方面中,表面处理的微粒用表面剂涂覆。本发明进一步包括生产包含药学活性化合物的表面处理的微粒的方法。本发明还包括使用包含药学活性化合物的表面处理的微粒来治疗患者的方法。

[0268] 在一个实施方案中,包含药学活性化合物的表面处理的微粒通过形成乳液并使用例如US 8,916,196中所述的珠粒柱而获得。

[0269] 在一个实施方案中,通过使用振动筛或微筛获得包含药学活性化合物的表面处理的微粒。

[0270] 在一个实施方案中,通过使用浆料筛分获得包含药学活性化合物的表面处理的微粒。

[0271] 本文描述的生产微球的方法适用于缩小所得颗粒的尺寸分布的制造方法。在一个实施方案中,通过利用声激振(振动)通过喷嘴喷射材料以产生均匀液滴的方法来制造颗

粒。载体流也可以通过喷嘴使用以允许进一步控制液滴尺寸。这些方法详细描述于：Berkland,C.,K.Kim等(2001).“Fabrication of PLG microspheres with precisely controlled and monodisperse size distributions.”J Control Release 73(1):59-74;Berkland,C.,M.King等(2002).“Precise control of PLG microsphere size provides enhanced control of drug release rate.”J Control Release 82(1):137-147;Berkland,C.,E.Pollauf,et al.(2004).“Uniform double-walled polymer microspheres of controllable shell thickness.”J Control Release 96(1):101-111.

[0272] 在另一个实施方案中,均匀尺寸的微粒可以通过利用所需尺寸的微筛的方法来制造。微筛可以在生产过程中直接使用以影响所形成的微粒的尺寸,或者可以在生产后将微粒纯化成均匀的尺寸。微筛可以是机械(无机材料)或自然界的生物(有机材料如膜)。在美国专利8,100,348中详细描述了一种这样的方法。

[0273] 在一个实施方案中,表面处理的微粒包含治疗活性化合物并且具有 $25 < Dv50 < 40\mu m$ 、 $Dv90 < 45\mu m$ 的粒度。

[0274] 在一个实施方案中,表面处理的微粒包含治疗活性化合物并且具有 $Dv10 > 10\mu m$ 的粒度。

[0275] 在一个实施方案中,表面处理的微粒包含治疗活性化合物并且仅具有药学上可接受的残留溶剂。

[0276] 在一个实施方案中,表面处理的微粒包含治疗活性化合物并且至第14天提供大于80%的总释放。

[0277] 在一个实施方案中,表面处理的微粒包含治疗活性剂,并具有200mg/ml时用常规26、27、28、29或30号壁针不堵塞注射器的可注射性。

[0278] 在一个实施方案中,表面处理的微粒包含治疗活性剂,并具有200mg/ml时用薄26、27、28、29或30号壁针不堵塞注射器的可注射性。

[0279] 在一个实施方案中,表面处理的微粒包含舒尼替尼并具有 $25 < Dv50 < 40\mu m$ 、 $Dv90 < 45\mu m$ 的粒度。

[0280] 在一个实施方案中,包含舒尼替尼的表面处理的微粒具有 $Dv10 > 10\mu m$ 的粒度。

[0281] 在一个实施方案中,包含舒尼替尼的表面处理的微粒仅具有药学上可接受的残留溶剂。

[0282] 在一个实施方案中,包含舒尼替尼的表面处理的微粒至第14天提供大于80%的总释放。

[0283] 在一个实施方案中,包含舒尼替尼的表面处理的微粒具有200mg/ml时用常规26、27、28、29或30号壁针不堵塞注射器的可注射性。

[0284] 在一个实施方案中,包含舒尼替尼的表面处理的微粒具有200mg/ml时用薄26、27、28、29或30号壁针不堵塞注射器的可注射性。

[0285] 在一个实施方案中,包含舒尼替尼的表面处理的微粒具有小于0.02EU/mg的内毒素水平。

[0286] 在一个实施方案中,包含舒尼替尼的表面处理的微粒具有小于10CFU/g的生物负荷水平。

[0287] 可生物降解的聚合物

[0288] 表面处理的微粒可以包括一种或多种生物可降解的聚合物或共聚物。聚合物应是生物相容性的,因为它们可以被施用于患者而没有不可接受的副作用。生物可降解聚合物为本领域技术人员所熟知并且是大量文献和专利的主题。可选择可生物降解的聚合物或聚合物的组合以提供微粒的目标特性,包括疏水性和亲水性质量的适当混合、体内半衰期和降解动力学、与待递送的治疗剂的相容性、在注射部位的适当表现等。

[0289] 例如,本领域技术人员应该理解,通过由具有疏水性、亲水性和生物可降解性的不同比例的多种聚合物制造微粒,可以为目标用途设计微粒的性质。作为说明,用90%PLGA和10%PEG制造的微粒比用95%PLGA和5%PEG制造的微粒更亲水。此外,用较高含量的生物降解性较低的聚合物制造的微粒通常将更慢地降解。这种灵活性允许本发明的微粒适应所需水平的溶解度、药剂释放速率和降解速率。

[0290] 在某些实施方案中,微粒包括聚( $\alpha$ -羟基酸)。聚( $\alpha$ -羟基酸)的示例包括聚乳酸(PLA)、聚乙醇酸(PGA)、聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯)(PLGA)和聚D,L-乳酸(PDLLA)。聚酯、聚( $\epsilon$ -己内酯)、聚(3-羟基丁酸酯)、聚( $\epsilon$ -己酸)、聚(对二噁烷酮)、聚(富马酸丙二醇酯)、聚(原酸酯)、多元醇/双烯酮缩醛、聚酐、聚(癸二酸酐)(PSA)、聚(羧基二羧基苯氧基磷腈)(PCPP)、聚[双(对羧基苯氧基)甲烷](PCPM)、SA、CPP和CPM的共聚物(如在Tamat和Langer Journal of Biomaterials Science Polymer Edition,3,315-353,1992和Domb The Handbook of Biodegradable Polymers,编辑Domb A J和Wiseman RM,Harwood Academic Publishers的第8章中所描述)和聚(氨基酸)。

[0291] 在一个实施方案中,微粒包含约至少90%的疏水聚合物和约不超过10%的亲水聚合物。疏水性聚合物的示例包括聚酯如聚乳酸(PLA)、聚乙醇酸(PGA)、聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯)(PLGA)和聚D,L-乳酸(PDLLA);聚己内酯;聚酐,如聚癸二酸酐、聚(马来酸酐);和它们的共聚物。亲水性聚合物的示例包括聚(亚烷基二醇)如聚乙二醇(PEG)、聚环氧乙烷(PEO)和聚(乙二醇)胺;多糖;聚(乙烯醇)(PVA);聚吡咯烷酮;聚丙烯酰胺(PAM);聚乙烯亚胺(PEI);聚(丙烯酸);聚(乙烯吡咯烷酮)(PVP);或其共聚物。

[0292] 在一个实施方案中,微粒包含约至少85%疏水性聚合物和至多15%亲水性聚合物。

[0293] 在一个实施方案中,微粒包含约至少80%疏水性聚合物和至多20%亲水性聚合物。

[0294] 在一个实施方案中,微粒包含PLA。在一个实施方案中,PLA是酸封端的。在一个实施方案中,PLA是酯封端的。

[0295] 在一个实施方案中,微粒包含PLA和PLGA-PEG。

[0296] 在一个实施方案中,微粒包含PLA、PLGA-PEG和PVA。

[0297] 在一个实施方案中,微粒包含PLA、PLGA和PLGA-PEG。

[0298] 在一个实施方案中,微粒包含PLA、PLGA、PLGA-PEG和PVA。

[0299] 在一个实施方案中,微粒包含PLGA。

[0300] 在一个实施方案中,微粒包括PLGA和PEG的共聚物。

[0301] 在一个实施方案中,微粒包括PLA和PEG的共聚物。

[0302] 在一个实施方案中,微粒包括PLGA和PLGA-PEG及其组合。

- [0303] 在一个实施方案中,微粒包括PLA和PLA-PEG。
- [0304] 在一个实施方案中,微粒包括PVA。
- [0305] 在一个实施方案中,微粒包括PLGA、PLGA-PEG、PVA或其组合。
- [0306] 在一个实施方案中,微粒包括生物相容性聚合物PLA、PLA-PEG、PVA或其组合。
- [0307] 在一个实施方案中,微粒在表面处理之前具有约20 $\mu\text{m}$ 至约50 $\mu\text{m}$ 、约25 $\mu\text{m}$ 至约45 $\mu\text{m}$ 、25 $\mu\text{m}$ 至约30 $\mu\text{m}$ 的平均尺寸和约29 $\mu\text{m}$ 至约31 $\mu\text{m}$ 的中值尺寸。
- [0308] 在一个实施方案中,表面处理后的微粒具有大致相同的平均尺寸和中值尺寸。在另一个实施方案中,表面处理后的微粒的平均尺寸大于中值尺寸。在另一个实施方案中,表面处理后的微粒的平均尺寸小于中值尺寸。
- [0309] 在一个实施方案中,用约0.0075M NaOH/乙醇至0.75M NaOH/乙醇(30:70,v:v)进行表面处理之后,微粒具有约20 $\mu\text{m}$ 至约50 $\mu\text{m}$ 、约25 $\mu\text{m}$ 至约45 $\mu\text{m}$ 、25 $\mu\text{m}$ 至约30 $\mu\text{m}$ 或30至33 $\mu\text{m}$ 的平均尺寸以及约31 $\mu\text{m}$ 至约33 $\mu\text{m}$ 的中值尺寸。
- [0310] 在一个实施方案中,用约0.75M NaOH/乙醇至2.5M NaOH/乙醇(30:70,v:v)进行表面处理后,微粒具有约20 $\mu\text{m}$ 至约50 $\mu\text{m}$ 、约25 $\mu\text{m}$ 至约45 $\mu\text{m}$ 、25 $\mu\text{m}$ 至约30 $\mu\text{m}$ 或30至33 $\mu\text{m}$ 的平均尺寸和约31 $\mu\text{m}$ 至约33 $\mu\text{m}$ 的中值尺寸。
- [0311] 在一个实施方案中,用约0.0075M HCl/乙醇至0.75M NaOH/乙醇(30:70,v:v)进行表面处理之后,微粒具有约20 $\mu\text{m}$ 至约50 $\mu\text{m}$ 、约25 $\mu\text{m}$ 至约45 $\mu\text{m}$ 、25 $\mu\text{m}$ 至约30 $\mu\text{m}$ 或30至33 $\mu\text{m}$ 的平均尺寸和约31 $\mu\text{m}$ 至约33 $\mu\text{m}$ 的中值尺寸。
- [0312] 在一个实施方案中,用约0.75M NaOH/乙醇至2.5M HCl/乙醇(30:70,v:v)进行表面处理后,微粒具有约20 $\mu\text{m}$ 至约50 $\mu\text{m}$ 、约25 $\mu\text{m}$ 至约45 $\mu\text{m}$ 、约25 $\mu\text{m}$ 至约30 $\mu\text{m}$ 或30至33 $\mu\text{m}$ 的平均尺寸和约31 $\mu\text{m}$ 至约33 $\mu\text{m}$ 的中值尺寸。
- [0313] 在一个实施方案中,使用湿微粒制造表面改性的固体聚集性微粒。
- [0314] 在一个实施方案中,与非表面处理的微粒相比,表面改性的固体聚集性微粒可以在更长的时间段内释放治疗剂。
- [0315] 在一个实施方案中,表面改性的固体聚集性微粒含有的表面活性剂比表面改性之前的微粒少。
- [0316] 在一个实施方案中,表面改性的固体聚集性微粒比表面改性之前的微粒更疏水。
- [0317] 在一个实施方案中,表面改性的固体聚集性微粒比非表面处理的微粒炎性小。
- [0318] 在一个实施方案中,除去表面改性的固体聚集性微粒的表面活性剂的试剂包含部分溶解或溶胀表面改性的固体聚集性微粒的溶剂。
- [0319] 在本发明的一个方面,将有效量的如本文所述的药学活性化合物掺入表面处理的微粒中,例如为了方便递送和/或持续释放递送。材料的使用提供了改变如溶解度、扩散率和药物释放特性的基本物理性质的能力。这些微米级试剂可提供更有效和/或更方便的给药途径、更低的治疗毒性,延长产品生命周期并最终降低医疗成本。作为治疗性递送系统,表面处理的微粒可以允许靶向递送和持续释放。
- [0320] 表面活性剂
- [0321] 在一个实施方案中,微粒的制造包括表面活性剂。表面活性剂的示例包括例如聚氧乙二醇、聚氧丙二醇、癸基葡萄糖苷、月桂基葡萄糖苷、辛基葡萄糖苷、聚氧乙二醇辛基酚、Triton X-100、甘油烷基酯、月桂酸甘油酯、椰油酰胺MEA、椰油酰胺DEA、十二烷基二甲基胺

氧化物和泊洛沙姆。泊洛沙姆的示例包括泊洛沙姆188、237、338和407。这些泊洛沙姆可以以商品名 **Pluronic®** (可从BASF, Mount Olive, NJ获得) 获得并且分别对应于 **Pluronic®** F-68、F-87、F-108和F-127。泊洛沙姆188 (对应于 **Pluronic®** F-68) 是平均分子量为约7000至约10000Da、或约8000至约9000Da、或约8400Da的嵌段共聚物。泊洛沙姆237 (对应于 **Pluronic®** F-87) 是平均分子量为约6000至约9000Da、或约6500至约8000Da、或约7700Da的嵌段共聚物。泊洛沙姆338 (对应于 **Pluronic®** F-108) 是平均分子量为约12000至约18000Da、或约13000至约15000Da、或约14600Da的嵌段共聚物。泊洛沙姆407 (对应于 **Pluronic®** F-127) 是聚氧乙烯-聚氧丙烯三嵌段共聚物, 其比例为约E101 P56 E101至约E106 P70 E106, 或约E101 P56E101或约E106P70 E106, 其平均分子量为约10000至约15000Da, 或约12000至约14000Da, 或约12000至约13000Da, 或约12600Da。

[0322] 可用于本发明的表面活性剂的其他示例包括但不限于聚乙烯醇 (其可以是水解的聚乙酸乙烯酯)、聚乙酸乙烯酯、维生素E-TPGS、泊洛沙姆、胆酸钠盐、磺基琥珀酸二辛酯钠、十六烷基三甲基溴化铵、皂苷、**TWEEN®** 20、**TWEEN®** 80、糖酯、Triton X系列、L- $\alpha$ -磷脂酰胆碱 (PC)、1,2-二棕榈酰磷脂酰胆碱 (DPPC)、油酸、脱水山梨糖醇三油酸酯、脱水山梨糖醇单油酸酯、脱水山梨糖醇单月桂酸酯、聚氧乙烯 (20) 脱水山梨糖醇单月桂酸酯、聚氧乙烯 (20) 脱水山梨醇单油酸酯、天然卵磷脂、油基聚氧乙烯 (2) 醚、硬脂基聚氧乙烯 (2) 醚、月桂基聚氧乙烯 (4) 醚、氧乙烯和氧丙烯的嵌段共聚物、合成卵磷脂、二乙二醇二油酸酯、油酸四氢糠酯、油酸乙酯、肉豆蔻酸异丙酯、单油酸甘油酯、单硬脂酸甘油酯、单蓖麻油酸甘油酯、鲸蜡醇、十八烷醇、十六烷基吡啶鎓、氯化苄烷铵、橄榄油、单月桂酸甘油酯、玉米油、棉籽油、葵花籽油、卵磷脂、油酸和山梨糖醇酐三油酸酯。

[0323] 本领域技术人员应该认识到, 一些表面活性剂可以用作制造微粒的聚合物。本领域技术人员还应该认识到, 在一些制造中, 微粒可以保留少量的表面活性剂, 其允许根据需要进行进一步改性。

[0324] IV. 可生物降解的含聚合物微粒

[0325] 在某些方面中, 提供了固体聚集性微粒, 其包括: 聚 ( $\alpha$ -羟基酸) 可生物降解的聚合物, 例如聚乳酸 (PLA) 可生物降解的聚合物; 和与亲水性聚合物共价结合的疏水性聚合物, 例如PLGA-PEG可生物降解的聚合物, 其中所述固体聚集性微粒具有实心核, 包括治疗剂, 足够小以能够在体内注射, 并且能够在体内聚集。在一个实施方案中, 微粒在体内聚集以在体内形成至少一个至少500 $\mu$ m的颗粒以提供持续至少一个月、两个月、三个月、四个月、五个月、六个月、七个月、八个月、九个月或更长时间的体内药物递送。在一个实施方案中, 微粒为约10 $\mu$ m至约50 $\mu$ m、约20 $\mu$ m至约45 $\mu$ m、约25 $\mu$ m至约35 $\mu$ m。

[0326] 已经发现, 在某些微粒制剂中包含PLA允许实现例如9个月、10个月、11个月、12个月或更长时间的长期缓慢的基本表面侵蚀。在一些实施方案中, 可以在体内实现几乎零级或线性释放的药物递送。

[0327] 如本文所预期, 用于本发明的PLA可包括任何已知的变体, 例如但不限于PLLA (聚-L-乳酸)、外消旋PLLA (聚-L-乳酸)、PDLA (聚-D-乳酸) 和PDLLA (聚-DL-乳酸)、或其混合物。在一个实施方案中, PLA是聚-L-乳酸。PLA可以是酯封端的或酸封端的。

[0328] 在一个实施方案中, PLA占微粒的至少约40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、



75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%或99.9%。在一个实施方案中,PLA具有约30至60kD、约35至55kD或约40至50kD的分子量。微粒还包括与亲水性可生物降解的聚合物共价结合的疏水性聚合物。疏水性可降解聚合物是本领域已知的,包括但不限于聚乙醇酸(PGA)、聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯)(PLGA)和聚D,L-乳酸(PDLLA);聚己内酯;聚酸酐,例如聚癸二酸酐、聚(马来酸酐);及其共聚物。亲水性聚合物是本领域已知的,并且包括例如聚(亚烷基二醇),例如聚乙二醇(PEG),聚环氧乙烷(PEO)和聚(乙二醇)胺;多糖;聚乙烯醇(PVA);聚吡咯烷酮;聚丙烯酰胺(PAM);聚亚乙基亚胺(PEI);聚丙烯酸;聚(乙烯基吡咯烷酮)(PVP);或其共聚物。与亲水性聚合物共价结合的疏水性聚合物包括例如PLGA-PEG、PLA-PEG、PCL-PEG,其含量为约0.5%至约10%、约0.5%至约5%、约0.5%至约4%、约0.5%至约3%、或约0.1%至约1、2、5或10%。在一个实施方案中,与亲水性聚合物共价结合的疏水性聚合物是PLGA-PEG。

[0329] 在一个实施方案中,微粒中与亲水性聚合物共价结合的PLA/疏水性聚合物的比例为约40/1至约120/1。在一个实施方案中,微粒中与亲水性聚合物共价结合的PLA/疏水性聚合物的比例为约45/1、50/1、55/1、60/1、65/1、70/1、75/1、80/1、85/1、90/1、95/1、96/1、97/1、98/1、99/1、99.5/1、99.9/1、100/1、101/1、102/1、103/1、104/1、105/1或大于105/1。在一个实施方案中,与亲水性聚合物共价结合的疏水性聚合物是PLGA-PEG。

[0330] 在一个实施方案中,与亲水性聚合物微粒共价结合的PLA/疏水性聚合物还包含另外的疏水性可生物降解的聚合物,例如聚乙醇酸(PGA)、聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯)(PLGA)和聚D,L-乳酸(PDLLA);聚己内酯;聚酸酐,例如聚癸二酸酐,聚(马来酸酐);及其共聚物。在一个实施方案中,另外的疏水性生物可降解聚合物占微粒的约1%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%或55%。在一个实施方案中,另外的疏水性聚合物是PLGA。在一个实施方案中,PLGA中丙交酯/乙交酯的比例为约5/95、10/90、15/85、20/80、25/75、30/70、35/65、40/60、45/55、50/50、55/45、60/40、65/35、70/30、75/25、80/20、85/15、90/10或95/5。PLGA可以是酸封端的或酯封端的。PLA可以是酸封端的或酯封端的。

[0331] 在一个实施方案中,微粒包含PLA、PLGA和PLGA-PEG。在一个实施方案中,微粒中PLA/PLGA/PLGA-PEG的比例为约5/95/1、10/90/1、15/85/1、20/80/1、25/75/1、30/70/1、35/65/1、40/60/1、45/55/1、40/60/1、45/55/1、50/50/1、55/45/1、60/40/1、65/35/1、70/30/1、75/25/1、80/20/1、85/15/1、90/10/1、95/5/1或100/1/1。在一个实施方案中,PLA-PEG或PLC-PEG替代了PLGA-PEG。

[0332] 在一个实施方案中,微粒包含PLA/PLGA45k-PEG5k。PLA可以是酯或酸封端的。在一个实施方案中,PLA是酸封端的。在一个实施方案中,微粒包含比例为约100/1至80/20、约100/1、95/5、90/10、85/15或80/20的PLA/PLGA45k-PEG5k。在一个实施方案中,微粒包含比例为约99/1/1至1/99/1、约99/1/1、95/5/1、90/10/1、85/15/1、80/20/1、75/25/1、70/30/1、65/35/1、60/40/1、55/45/1、50/50/1、45/55/1、40/60/1、35/65/1、30/70/1、25/75/1、20/80/1、15/85/1、10/90/1、5/95/1或1/99/1的PLA/PLGA 7525/PLGA45k-PEG5k。PLGA 7525和PLA可以是酸或酯封端的。在一个实施方案中,PLGA 7525和PLA均是酸封端的。在一个实施方案中,微粒包含PLA/PLGA5050/PLGA45k-PEG5k。在一个实施方案中,微粒包含比例为约99/1/1、95/5/1、90/10/1、85/15/1、80/20/1、75/25/1、70/30/1、65/35/1、60/40/1、55/45/1、50/50/1、45/55/1、40/60/1、35/65/1、30/70/1、25/75/1、20/80/1、15/85/1、10/90/1、5/

95/1或1/99/1的PLA/PLGA5050/PLGA45k-PEG5k。PLA和PLGA5050可以是酸或酯封端的。在一个实施方案中,PLA和PLGA均是酸封端的。

[0333] 在一个实施方案中,本文所述的PLA微粒是表面改性的。在一个实施方案中,微粒具有改性的表面,该表面已经在温和条件下在小于或等于约18℃的温度下处理,以除去表面表面活性剂或引起表面聚合物部分降解。固体聚集性微粒适用于例如玻璃体内注射、植入物(包括眼植入物)、眼周递送或眼外体内递送。

[0334] 在一个实施方案中,体内形成的聚集体是微粒的共混物或混合物,其中至少一个微粒包括聚乳酸(PLA)可生物降解的聚合物以及与亲水性聚合物(例如PLGA-PEG可生物降解的聚合物)共价连接的疏水性可生物降解的聚合物。在一个实施方案中,混合物或共混物包括一种或多种包含非PLA聚合物的微粒。在一个实施方案中,混合物或共混物包括PLA/PLGA-PEG微粒和PLGA/PLGA-PEG微粒。在一个实施方案中,混合物或共混物包含的PLA/PLGA-PEG与PLGA/PLGA-PEG的比例为约1/99、5/95、10/90、15/85、20/80、25/75、30/70、35/65、40/60、45/55、50/50、55/45、60/40、65/35、70/30、75/25、80/20、85/15、90/10、95/5或99/1。在一个实施方案中,PLGA或PLGA-PEG中丙交酯/乙交酯的比例为约5/95、10/90、15/85、20/80、25/75、30/70、35/65、40/60、45/55、50/50、55/45、60/40、65/35、70/30、75/25、80/20、85/15、90/10或95/5。PLGA可以是酸封端或酯封端的。在一个实施方案中,PLGA是嵌段共聚物,例如二嵌段、三嵌段、多嵌段或星形嵌段。在一个实施方案中,PLGA是无规共聚物。

[0335] 在一个实施方案中,混合物或共混物包括PLA/PLGA-PEG微粒和PLA/PLGA/PLGA-PEG微粒。在一个实施方案中,混合物或共混物包含的PLA/PLGA-PEG与PLA/PLGA/PLGA-PEG比例为约1/99、5/95、10/90、15/85、20/80、25/75、30/70、35/65、40/60、45/55、50/50、55/45、60/40、65/35、70/30、75/25、80/20、85/15、90/10、95/5或99/1。在一个实施方案中,PLGA或PLGA-PEG中的丙交酯/乙交酯的比例为约5/95、10/90、15/85、20/80、25/75、30/70、35/65、40/60、45/55、50/50、55/45、60/40、65/35、70/30、75/25、80/20、85/15、90/10或95/5。在一个实施方案中,PLGA的丙交酯/乙交酯比例为95/5、90/10、85/15、80/20、75/25、70/30、65/35、60/40、55/45、50/50、45/55、40/60、35/65、30/70、25/75、20/80、15/85、10/90、5/95。PLGA可以是酸封端或酯封端的。在一个实施方案中,PLGA是嵌段共聚物,例如二嵌段、三嵌段、多嵌段或星形嵌段。在一个实施方案中,PLGA是无规共聚物。

[0336] 在一个实施方案中,微粒的共混物或混合物包含其中PLA占微粒的约80%至99.9%的PLA/PLGA-PEG微粒和其中PLGA占微粒的约80%至99.9%的PLGA/PLGA-PEG微粒。在一个实施方案中,微粒的共混物或混合物包括PLA/PLGA45k-PEG5k微粒和PLGA7525/PLGA45k-PEG5k微粒,其比例为约1/99至约99/1、约1.99、5/95、10/90、15/85、20/80、25/75、30/70、35/65、40/60、45/55、50/50、55/45、60/40、65/35、70/30、75/25、80/20、85/15、90/10、95/5或99/1。在一个实施方案中,PLA/PLGA45k-PEG5k微粒与PLGA 7525/PLGA45k-PEG5k微粒的比例为约20/80至40/60、约20/80、25/75、30/70、35/65或40/60。PLA和PLGA可以是酯或酸封端的。在一个实施方案中,微粒的共混物或混合物包含的PLA 4A/PLGA45k-PEG5k微粒与PLGA 7525 4A/PLGA45k-PEG5k微粒的比例为约1/99至约99/1、约1.99、5/95、10/90、15/85、20/80、25/75、30/70、35/65、40/60、45/55、50/50、55/45、60/40、65/35、70/30、75/25、80/20、85/15、90/10、95/5或99/1。在一个实施方案中,PLA 4A/PLGA45k-PEG5k微粒与

PLGA 7525 4A/PLGA45k-PEG5k微粒的比例为约20/80至40/60、约20/80、25/75、30/70、35/65、或40/60。

[0337] 在一个实施方案中,微粒的共混物或混合物包含的PLA/PLGA45k-PEG5k微粒与PLGA5050/PLGA45k-PEG5k微粒的比例为约1/99至约99/1、约1.99、5/95、10/90、15/85、20/80、25/75、30/70、35/65、40/60、45/55、50/50、55/45、60/40、65/35、70/30、75/25、80/20、85/15、90/10、95/5或99/1。在一个实施方案中,PLA/PLGA45k-PEG5k微粒与PLGA5050/PLGA45k-PEG5k微粒的比例为约20/80至40/60,约20/80、25/75、30/70、35/65或40/60。PLA和PLGA可以是酯或酸封端的。在一个实施方案中,微粒的共混物或混合物包含的PLA 4A/PLGA45k-PEG5k微粒与PLGA50504A/PLGA45k-PEG5k的比例为约1/99至约99/1、约1.99、5/95、10/90、15/85、20/80、25/75、30/70、35/65、40/60、45/55、50/50、55/45、60/40、65/35,70/30、75/25、80/20、85/15、90/10、95/5或99/1。在一个实施方案中,PLA 4A/PLGA45k-PEG5k微粒与PLGA50504A/PLGA45k-PEG5k微粒的比例为约20/80至40/60、约20/80、25/75、30/70、35/65、或40/60。

[0338] 在一个实施方案中,微粒的共混物或混合物包含PLA/PLGA/PLGA-PEG微粒与PLGA/PLGA-PEG微粒。在一个实施方案中,微粒的共混物或混合物包含的PLA/PLGA/PLGA45k组成-PEG5k微粒与PLGA/PLGA45k-PEG5k微粒的比例为约1/99至约99/1、约1.99、5/95、10/90、15/85、20/80、25/75、30/70、35/65、40/60、45/55、50/50、55/45、60/40、65/35、70/30、75/25、80/20、85/15、90/10,95/5或99/1。在一个实施方案中,微粒的共混物或混合物包含的PLA/PLGA 7525/PLGA45k-PEG5k微粒与PLGA 7525/PLGA45k-PEG5k微粒的比例为约1/99至约99/1、约1.99、5/95、10/90、15/85、20/80、25/75、30/70、35/65、40/60、45/55、50/50、55/45、60/40、65/35,70/30、75/25、80/20、85/15、90/10、95/5或99/1。在一个实施方案中,微粒的共混物或混合物包含的PLA/PLGA 7525/PLGA45k-PEG5k微粒与PLGA5050/PLGA45k-PEG5k微粒的比例为约1/99至约99/1、约1.99、5/95、10/90、15/85、20/80、25/75、30/70、35/65、40/60、45/55、50/50、55/45、60/40、65/35、70/30、75/25、80/20、85/15、90/10、95/5或99/1。在一个实施方案中,微粒的共混物或混合物包含的PLA/PLGA5050/PLGA45k-PEG5k微粒与PLGA 7525/PLGA45k-PEG5k微粒的比例为约1/99至约99/1、约1.99、5/95、10/90、15/85、20/80、25/75、30/70、35/65、40/60、45/55、50/50、55/45、60/40、65/35、70/30、75/25、80/20、85/15、90/10、95/5或99/1。PLA和PLGA可以被酸封端或酯封端。

[0339] 在一个实施方案中,微粒包含PLA 4A/PLGA45k-PEG5k和PLGA 7525 4A/PLGA45k-PEG5k的比例的共混物或混合物。在一个实施方案中,微粒的共混物或混合物包含的PLA 4A/PLGA45k-PEG5k微粒与PLGA 7525 4A/PLGA45k-PEG5k微粒的比例为约20/80至40/60,约20/80、25/75、30之间/70、35/65或40/60。在一个实施方案中,微粒的共混物或混合物包含的PLA 4A/PLGA45k-PEG5k微粒与PLGA5050 4A/PLGA45k-PEG5k微粒的比例为约1/99至约99/1、约1.99、5/95、10/90、15/85、20/80、25/75、30/70、35/65、40/60、45/55、50/50、55/45、60/40、65/35、70/30、75/25、80/20、85/15、90/10、95/5或99/1。在一个实施方案中,PLA 4A/PLGA45k-PEG5k微粒与PLGA5050 4A/PLGA45k-PEG5k微粒的比例为约20/80至50/50、约20/80、25/75、30/70、35/65、40/60或50/50。

[0340] 如本文所预期,本文所用的PLA可以被不同的聚( $\alpha$ -羟基酸)可生物降解的聚合物代替,例如聚乙醇酸(PGA)、聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯)(PLGA)、和聚D,L-乳酸(PDLLA);聚

酯、聚( $\epsilon$ -己内酯)、聚(3-羟基丁酸酯)、聚(s-己酸)、聚(对二噁烷酮)、聚(富马酸亚丙酯)、聚(原酸酯)、多元醇/二烯酮缩醛、聚酸酐、聚(癸二酸酐)(PSA)、聚(羧基双羧基苯氧基磷腈)(PCPP)、聚[双(对羧基苯氧基)甲烷](PCPM);SA、CPP、CPM的共聚物;聚(氨基酸)。

[0341] 固体聚集性微粒、注射剂和悬浮液的非限制性实施方案包括:

[0342] (I) 一种固体聚集性微粒,其包含表面活性剂和本文公开的前药,所述前药被包封在选自PLA和PLGA中的至少一种可生物降解的聚合物和至少一种与亲水性聚合物共价结合的疏水性聚合物中,其中所述微粒的平均直径为10 $\mu$ m至60 $\mu$ m,

[0343] (i) 所述微粒具有以空隙空间与总体积之比计孔隙度小于10%的实心核;

[0344] (ii) 所述微粒具有改性的表面,所述表面在温和条件下在低于约18 $^{\circ}$ C的温度下进行了处理以除去表面活性剂;且

[0345] (iii) 所述微粒能够在体内聚集以在体内形成至少一个至少500 $\mu$ m的丸粒,所述丸粒能够持续进行体内药物递送至少三个月。

[0346] (II) 一种固体聚集性微粒,其包含表面活性剂和酪氨酸激酶抑制剂,所述酪氨酸激酶抑制剂选自替沃西尼、伊马替尼、吉非替尼、厄洛替尼、拉帕替尼、卡尼替尼、Semaxinib、Vatalaninib、索拉非尼、阿西替尼、帕唑帕尼、达沙替尼、尼洛替尼、克唑替尼、鲁索替尼、范德替尼、维莫非尼、博舒替尼、卡博替尼、瑞戈非尼、维莫德吉、和帕纳替尼,其被包封在选自PLA和PLGA中的至少一种可生物降解的聚合物和至少一种与亲水性聚合物共价结合的疏水性聚合物中,其中所述微粒的平均直径为10 $\mu$ m至60 $\mu$ m,

[0347] (i) 所述微粒具有以空隙空间与总体积之比计孔隙度小于10%的实心核;

[0348] (ii) 所述微粒具有改性的表面,所述表面在温和条件下在低于约18 $^{\circ}$ C的温度下进行了处理以除去表面活性剂;且

[0349] (iii) 所述微粒能够在体内聚集以在体内形成至少一个至少500 $\mu$ m的丸粒,所述丸粒能够持续进行体内药物递送至少三个月。

[0350] (III) 一种固体聚集性微粒,其包含表面活性剂和髓祥利尿剂,所述髓祥利尿剂选自呋塞米、布美他尼、吡咯他尼、依他尼酸、依托唑啉和奥唑林酮,其被包封在选自PLA和PLGA中的至少一种可生物降解的聚合物和至少一种与亲水性聚合物共价结合的疏水性聚合物中,其中所述微粒的平均直径为10 $\mu$ m至60 $\mu$ m,

[0351] (i) 所述微粒具有以空隙空间与总体积之比计孔隙度小于10%的实心核;

[0352] (ii) 所述微粒具有改性的表面,所述表面在温和条件下在低于约18 $^{\circ}$ C的温度下进行了处理以除去表面活性剂;且

[0353] (iii) 所述微粒能够在体内聚集以在体内形成至少一个至少500 $\mu$ m的丸粒,所述丸粒能够持续进行体内药物递送至少三个月。

[0354] (IV) 一种可注射材料,其在药学上可接受的载体中包含(I)、(II)或(III)的微粒,用于体内给药。

[0355] (V) 一种组合物,其包含固体聚集性微粒的混合物或共混物,其中所述微粒能够在体内聚集以在体内形成至少一个至少500 $\mu$ m的丸粒,所述丸粒能够持续进行体内药物递送至少四个月,其中所述组合物包含:

[0356] (i) 具有实心核的第一微粒,其包含表面活性剂和包封在PLA和PLGA-PEG中的治疗剂;和

[0357] (ii) 具有实心核的第二微粒,其包含表面活性剂和包封在PLGA和PLGA-PEG中的治疗剂;和

[0358] (VI) 一种组合物,其包含固体聚集性微粒的混合物或共混物,其中所述微粒能够在体内聚集以在体内形成至少一个至少500 $\mu$ m的丸粒,所述丸粒能够持续进行体内药物递送至少四个月,其中所述组合物包含:

[0359] (i) 具有实心核的第一微粒,其包含表面活性剂和包封在PLA和PLGA-PEG中的治疗剂;和

[0360] (ii) 具有实心核的第二微粒,其包含表面活性剂和包封在PLA/PLGA和PLGA-PEG中的治疗剂。

[0361] (VII) 一种组合物,其包含固体聚集性微粒的混合物或共混物,其中所述微粒能够在体内聚集以在体内形成至少一个至少500 $\mu$ m的丸粒,所述丸粒能够持续进行体内药物递送至少四个月,其中所述组合物包含:

[0362] (i) 具有实心核的第一微粒,其包含表面活性剂和包封在PLGA和PLGA-PEG中的治疗剂;和

[0363] (ii) 具有实心核的第二微粒,其包含表面活性剂和包封在PLA/PLGA和PLGA-PEG中的治疗剂。

[0364] (VIII) 一种可注射材料,其在药学上可接受的载体中包含(V)、(VI)或(VII)的组合物,用于体内给药。

[0365] 具体的实施方案包括:

[0366] (I)、(II)或(III)的固体聚集性微粒,其适用于选自玻璃体内、基质内、前房内、眼筋膜下、视网膜下、眼球后、眼球周、脉络膜上、脉络膜下、结膜、结膜下、巩膜上、后巩膜旁、角膜周、和泪腺注射中的递送途径。

[0367] (I)、(II)或(III)的固体聚集性微粒,其中所述至少一个丸粒能够持续药物递送至少四个月、至少五个月、至少六个月、至少七个月、至少八个月、至少九个月或至少十个月。

[0368] (I)、(II)或(III)的固体聚集性微粒,其中所述表面改性在约14至约12的pH下进行。

[0369] (I)、(II)或(III)的固体聚集性微粒,其中所述表面改性在约12至约10的pH下进行。

[0370] (I)、(II)或(III)的固体聚集性微粒,其中所述表面改性在约10至约8的pH下进行。

[0371] (I)、(II)或(III)的固体聚集性微粒,其中所述表面改性在约6.5至约7.5的pH下进行。

[0372] (I)、(II)或(III)的固体聚集性微粒,其中所述表面改性在约1至约6的pH下进行。

[0373] (I)、(II)或(III)的固体聚集性微粒,其中,所述表面改性在低于约16 $^{\circ}$ C温度下进行。

[0374] (I)、(II)或(III)的固体聚集性微粒,其中,所述表面改性在低于约10 $^{\circ}$ C温度下进行。

[0375] (I)、(II)或(III)的固体聚集性微粒,其中,所述表面改性在低于约8 $^{\circ}$ C温度下进

行。

[0376] (I)、(II)或(III)的固体聚集性微粒,其中,所述表面改性在低于约5℃温度下进行。

[0377] (I)、(II)或(III)的固体聚集性微粒,其中,所述表面改性在低于约2℃温度下进行。

[0378] (I)、(II)或(III)的固体聚集性微粒,其中与亲水性聚合物共价结合的疏水性聚合物是与聚乙二醇共价结合的聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯)(PLGA-PEG)。

[0379] (I)、(II)或(III)的固体聚集性微粒,其中所述微粒包含PLA和PLGA-PEG。

[0380] (I)、(II)或(III)的固体聚集性微粒,其中所述微粒包含PLA PLGA-PEG,PLA与PLGA-PEG的比例为约99/1之间。

[0381] (I)、(II)或(III)的固体聚集性微粒,其中所述微粒包含PLGA PLGA-PEG。

[0382] (I)、(II)或(III)的固体聚集性微粒,其中所述微粒包含PLGA和PLGA-PEG,PLA与PLGA-PEG的比例为约99/1之间。

[0383] (I)、(II)或(III)的固体聚集性微粒,其中所述微粒包含PLA/PLGA PLGA-PEG。

[0384] (I)、(II)或(III)的固体聚集性微粒,其中所述微粒包含PLA/PLGA PLGA-PEG,并且PLA/PLGA/PLGA-PEG的比例为约5/95/1、10/90/1、15/85/1、20/80/1、25/75/1、30/70/1、35/65/1、40/60/1、45/55/1、50/50/1、55/45/1、60/40/1、65/35/1、70/30/1、75/25/1、80/20/1、85/15/1、90/10/1、95/5/1或100/1/1。

[0385] (I)、(II)或(III)的固体聚集性微粒,其中所述微粒包含PLA/PLGA PLGA-PEG,并且PLA/PLGA/PLGA-PEG的比例为约95/5/1。

[0386] (I)、(II)或(III)的固体聚集性微粒,其中所述微粒包含PLA/PLGA PLGA-PEG,并且PLA/PLGA/PLGA-PEG的比例为约90/10/1。

[0387] (I)、(II)或(III)的固体聚集性微粒,其中所述微粒包含PLA/PLGA PLGA-PEG,并且PLA/PLGA/PLGA-PEG的比例为约70/30/1。

[0388] (I)、(II)或(III)的固体聚集性微粒,其中所述微粒包含(i)PLGA;(ii)PLGA,其中(ii)中的PLGA与(i)中的PLGA具有不同的丙交酯与乙交酯比例;和PLGA-PEG。

[0389] (I)、(II)或(III)的固体聚集性微粒,其中所述微粒包含PLGA 50:50,PLGA 75:25和PLGA-PEG。

[0390] (I)、(II)或(III)的固体聚集性微粒,其中所述微粒包含PLGA 50:50,PLGA 85:15和PLGA-PEG。

[0391] (I)、(II)或(III)的固体聚集性微粒,其中所述微粒包含PLGA 85:15、PLGA 75:25和PLGA-PEG。

[0392] (I)、(II)或(III)的固体聚集性微粒,其中PLA是酯封端的。

[0393] (I)、(II)或(III)的固体聚集性微粒,其中PLA是酸封端的。

[0394] (I)、(II)或(III)的固体聚集性微粒,其中所述微粒的平均直径为约20至30 $\mu\text{m}$ 。

[0395] (I)、(II)或(III)的固体聚集性微粒,其中所述微粒的平均直径为约20至50 $\mu\text{m}$ 。

[0396] (I)、(II)或(III)的固体聚集性微粒,其中所述微粒的平均直径为约25至35 $\mu\text{m}$ 。

[0397] (I)、(II)或(III)的固体聚集性微粒,其中所述微粒的平均直径为约20至40 $\mu\text{m}$ 。

[0398] (I)、(II)或(III)的固体聚集性微粒,其中所述微粒的平均直径为约25至40 $\mu\text{m}$ 。

- [0399] (IV)的可注射材料,其中所述可注射材料包含在注射之前抑制微粒聚集的化合物。
- [0400] (IV)的可注射材料,其中所述可注射材料含糖。
- [0401] (IV)的可注射材料,其中所述可注射材料包含甘露醇、蔗糖、海藻糖、葡萄糖或乳糖。
- [0402] (IV)的可注射材料,其中所述可注射材料包含增粘剂。
- [0403] (IV)的可注射材料,其中所述可注射材料包含透明质酸。
- [0404] (IV)的可注射材料,其中所述可注射材料包含透明质酸钠。
- [0405] (IV)的可注射材料,其中所述可注射材料的固体聚集性微粒的浓度范围为约100-600mg/ml。
- [0406] (IV)的可注射材料,其中所述可注射材料的固体聚集性微粒的浓度范围为约500mg/ml或更小。
- [0407] (IV)的可注射材料,其中所述可注射材料的固体聚集性微粒的浓度范围为约300mg/ml或更小。
- [0408] (IV)的可注射材料,其中所述可注射材料的固体聚集性微粒的浓度范围为约200mg/ml或更小。
- [0409] (IV)的可注射材料,其中所述可注射材料的固体聚集性微粒的浓度范围为约150mg/ml或更小。
- [0410] (V)或(VI)的组合物,其中在第一微粒中PLA与PLGA-PEG的比例为约105/1至约80/10。
- [0411] (V)或(VI)的组合物,其中在第一微粒中PLA与PLGA-PEG的比例为约100/1之间。
- [0412] (V)的组合物,其中在第二微粒中PLGA与PLGA-PEG的比例为约105/1至约80/10。
- [0413] (V)的组合物,其中在第二微粒中PLGA与PLGA-PEG的比例为约100/1。
- [0414] (V)、(VI)或(VII)的组合物,其中所述PLGA-PEG是PLGA45k-PEG5k。
- [0415] (V)、(VI)或(VII)的组合物,其中第一微粒与第二微粒的比例为约1/99至99/1。
- [0416] (V)、(VI)或(VII)的组合物,其中第一微粒与第二微粒的比例为约99/1。
- [0417] (V)、(VI)或(VII)的组合物,其中第一微粒与第二微粒的比例为约95/5。
- [0418] (V)、(VI)或(VII)的组合物,其中第一微粒与第二微粒的比例为约90/10。
- [0419] (V)、(VI)或(VII)的组合物,其中第一微粒与第二微粒的比例为约85/15。
- [0420] (V)、(VI)或(VII)的组合物,其中第一微粒与第二微粒的比例为约80/20。
- [0421] (V)、(VI)或(VII)的组合物,其中第一微粒与第二微粒的比例为约75/25。
- [0422] (V)、(VI)或(VII)的组合物,其中第一微粒与第二微粒的比例为约70/30。
- [0423] (V)、(VI)或(VII)的组合物,其中第一微粒与第二微粒的比例为约65/35。
- [0424] (V)、(VI)或(VII)的组合物,其中第一微粒与第二微粒的比例为约60/40。
- [0425] (V)、(VI)或(VII)的组合物,其中第一微粒与第二微粒的比例为约55/45。
- [0426] (V)、(VI)或(VII)的组合物,其中第一微粒与第二微粒的比例为约50/50。
- [0427] (V)、(VI)或(VII)的组合物,其中第一微粒与第二微粒的比例为约45/55。
- [0428] (V)、(VI)或(VII)的组合物,其中第一微粒与第二微粒的比例为约40/60。
- [0429] (V)、(VI)或(VII)的组合物,其中第一微粒与第二微粒的比例为约1/99。

- [0430] (VI) 或 (VII) 的组合物,其中在第二微粒中PLA/PLGA/PLGA-PEG的比例为90/10/1。
- [0431] (VI) 或 (VII) 的组合物,其中在第二微粒中的PLA/PLGA/PLGA-PEG的比例为85/15/1。
- [0432] (VI) 或 (VII) 的组合物,其中在第二微粒中的PLA/PLGA/PLGA-PEG的比例为80/20/1。
- [0433] (VI) 或 (VII) 的组合物,其中在第二微粒中PLA/PLGA/PLGA-PEG的比例为75/25/1。
- [0434] (VI) 或 (VII) 的组合物,其中在第二微粒中PLA/PLGA/PLGA-PEG的比例为70/30/1。
- [0435] (VI) 或 (VII) 的组合物,其中在第二微粒中的PLA/PLGA/PLGA-PEG的比例为65/35/1。
- [0436] (VI) 或 (VII) 的组合物,其中在第二微粒中PLA/PLGA/PLGA-PEG的比例为60/40/1。
- [0437] (VI) 或 (VII) 的组合物,其中在第二微粒中PLA/PLGA/PLGA-PEG的比例为55/45/1。
- [0438] (VI) 或 (VII) 的组合物,其中在第二微粒中PLA/PLGA/PLGA-PEG的比例为50/50/1。
- [0439] (VI) 或 (VII) 的组合物,其中在第二微粒中PLA/PLGA/PLGA-PEG的比例为45/55/1。
- [0440] (VI) 或 (VII) 的组合物,其中在第二微粒中PLA/PLGA/PLGA-PEG的比例为40/60/1。
- [0441] (VI) 或 (VII) 的组合物,其中在第二微粒中PLA/PLGA/PLGA-PEG的比例为35/65/1。
- [0442] (VI) 或 (VII) 的组合物,其中在第二微粒中的PLA/PLGA/PLGA-PEG的比例为30/70/1。
- [0443] (VI) 或 (VII) 的组合物,其中在第二微粒中PLA/PLGA/PLGA-PEG的比例为25/75/1。
- [0444] (VI) 或 (VII) 的组合物,其中在第二微粒中PLA/PLGA/PLGA-PEG的比例为20/80/1。
- [0445] (VI) 或 (VII) 的组合物,其中在第二微粒中PLA/PLGA/PLGA-PEG的比例为15/85/1。
- [0446] (VI) 或 (VII) 的组合物,其中在第二微粒中PLA/PLGA/PLGA-PEG的比例为10/90/1。
- [0447] (V)、(VI) 或 (VII) 的组合物,其中所述PLGA是酸封端的。
- [0448] (V)、(VI) 或 (VII) 的组合物,其中所述PLGA是酯封端的。
- [0449] (V)、(VI) 或 (VII) 的组合物,其中所述PLA是酸封端的。
- [0450] (V)、(VI) 或 (VII) 的组合物,其中所述PLA是酯封端的。
- [0451] (V)、(VI) 或 (VII) 的组合物,其中所述微粒是表面改性的。
- [0452] (V)、(VI) 或 (VII) 的组合物,其中所述治疗剂是药物。
- [0453] (V)、(VI) 或 (VII) 的组合物,其中所述治疗剂是本文所述的前药。
- [0454] (V)、(VI) 或 (VII) 的组合物,其中所述治疗剂是舒尼替尼或其药学上可接受的盐。
- [0455] (V)、(VI) 或 (VII) 的组合物,其中所述治疗剂是苹果酸舒尼替尼。
- [0456] (V)、(VI) 或 (VII) 的组合物,其中所述治疗剂选自替沃西尼、伊马替尼、吉非替尼、和厄洛替尼。
- [0457] (V)、(VI) 或 (VII) 的组合物,其中所述治疗剂选自拉帕替尼、卡尼替尼、Semaxinib、和Vatalaninib。
- [0458] (V)、(VI) 或 (VII) 的组合物,其中所述治疗剂选自索拉非尼、阿西替尼、帕唑帕尼、和达沙替尼。
- [0459] (V)、(VI) 或 (VII) 的组合物,其中所述治疗剂选自尼洛替尼、克唑替尼、鲁索替尼、范德替尼、维莫非尼。
- [0460] (V)、(VI) 或 (VII) 的组合物,其中所述治疗剂选自博舒替尼、卡博替尼、瑞戈非尼、



维莫德吉、和帕纳替尼。

[0461] (V)、(VI) 或 (VII) 的组合物,其中所述治疗剂选自呋塞米、布美他尼、吡咯他尼、依他尼酸、依托唑啉和奥唑林酮。

[0462] (V)、(VI) 或 (VII) 的组合物,其中所述微粒的平均直径为约20至30 $\mu\text{m}$ 。

[0463] (V)、(VI) 或 (VII) 的组合物,其中所述微粒的平均直径为约20至50 $\mu\text{m}$ 。

[0464] (V)、(VI) 或 (VII) 的组合物,其中所述微粒的平均直径为约25至35 $\mu\text{m}$ 。

[0465] (V)、(VI) 或 (VII) 的组合物,其中所述微粒的平均直径为约20至40 $\mu\text{m}$ 。

[0466] (V)、(VI) 或 (VII) 的组合物,其中所述微粒的平均直径为约25至40 $\mu\text{m}$ 。

[0467] (VIII) 的可注射材料,其中所述可注射材料包含在注射之前抑制微粒聚集的化合物。

[0468] (VIII) 的可注射材料,其中所述可注射材料含糖。

[0469] (VIII) 的可注射材料,其中所述可注射材料包含甘露醇、蔗糖、海藻糖、葡萄糖或乳糖。

[0470] (VIII) 的可注射材料,其中所述可注射材料包含增粘剂。

[0471] (VIII) 的可注射材料,其中所述可注射材料包含透明质酸。

[0472] (VIII) 的可注射材料,其中所述可注射材料包含透明质酸钠。

[0473] (VIII) 的可注射材料,其中所述可注射材料的固体聚集性微粒的浓度范围为约100–600mg/ml。

[0474] (VIII) 的可注射材料,其中所述可注射材料的固体聚集性微粒的浓度范围为约500mg/ml或更小。

[0475] (VIII) 的可注射材料,其中所述可注射材料的固体聚集性微粒的浓度范围为约300mg/ml或更小。

[0476] (VIII) 的可注射材料,其中所述可注射材料的固体聚集性微粒的浓度范围为约200mg/ml或更小。

[0477] (VIII) 的可注射材料,其中所述可注射材料的固体聚集性微粒的浓度范围为约150mg/ml或更小。

[0478] V. 待治疗病症的示例

[0479] 在一个实施方案中,本文中描述的微粒和包封在微粒中的药学活性化合物,任选地与药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂组合,用于治疗疾病,包括人类疾病。在一个实施方案中,组合物是用于治疗眼部病症或眼部病症的药物组合物。

[0480] 可用该组合物治疗的非限制性示例性眼部病症或疾病包括年龄相关性黄斑变性、碱性糜烂性角膜结膜炎、变应性结膜炎、过敏性角膜炎、前葡萄膜炎、白塞病、睑炎、血-水屏障突发、脉络膜炎、慢性葡萄膜炎、结膜炎、隐形眼镜诱发的角膜结膜炎、角膜磨损、角膜创伤、角膜溃疡、结晶性视网膜病、囊样黄斑水肿、泪囊炎、糖尿病性角膜病、糖尿病性黄斑水肿、糖尿病视网膜病、干眼病、干性年龄相关性黄斑变性、嗜酸性肉芽肿、巩膜外层炎、渗出性黄斑水肿、福克斯 (Fuchs) 营养障碍、巨细胞动脉炎、巨乳头状结膜炎、青光眼、青光眼手术失败、移植排斥、带状疱疹、白内障术后炎症、虹膜角膜内皮综合征、虹膜炎、干燥性角膜结膜炎、角结膜炎炎症性疾病、圆锥形角膜、格子状角膜营养障碍、地图状-点状-指纹状营养障碍、坏死性角膜炎、涉及视网膜、葡萄膜道或角膜的新生血管性疾病例如新生血管性青

光眼、角膜新血管生成、在玻璃体切除术和晶状体切除术后产生的新血管形成、视神经的新血管形成,和由于眼穿透或挫伤性眼损伤引起的新血管形成、神经麻痹性角膜炎、非感染性葡萄膜炎眼疱疹、眼淋巴瘤、眼红斑痤疮、眼部感染、眼部类天疱疮、视神经炎、全葡萄膜炎、乳头炎、睫状体扁平部炎、持续性黄斑水肿、晶状体蛋白过敏症、后葡萄膜炎、手术后炎症、增殖性糖尿病视网膜病变、增殖性镰状细胞视网膜病变、增殖性玻璃体视网膜病变、视网膜动脉闭塞、视网膜脱离、视网膜静脉阻塞、色素性视网膜炎、早产儿视网膜病变、虹膜炎、巩膜炎、史蒂芬-约翰逊综合征、交感性眼炎、颞动脉炎、甲状腺相关眼病、葡萄膜炎、春季结膜炎、维生素A不足引起的角膜软化、玻璃体炎和湿性年龄相关性黄斑变性。

[0481] VI. 待递送的治疗活性剂

[0482] 使用本发明可以以体内长期持续的方式递送多种治疗剂。

[0483] 本发明药物组合物/组合的“治疗有效量”是指当向患者给药时有效提供治疗益处例如改善所选病症典型地为眼部病症的症状的量。在某些方面,所述病症是青光眼、由碳酸酐酶介导的病症、与眼内压(IOP)增加有关的病症或异常、由一氧化氮合酶(NOS)介导的病症、需要神经保护例如再生/修复视神经的病症、过敏性结膜炎、前葡萄膜炎、白内障、干性或湿性年龄相关性黄斑变性(AMD)或糖尿病视网膜病变。

[0484] 当治疗活性化合物通过制备其无机或有机的、无毒的酸或碱加成盐而被修饰时形成“药学上可接受的盐”。盐可以通过常规化学方法由含有碱性或酸性部分的母体化合物合成。通常,可以通过使化合物的游离酸形式与化学计量的适当的碱(例如Na、Ca、Mg或K氢氧化物、碳酸盐、碳酸氢盐等)或通过使化合物的游离碱形式与化学计量的适当的酸反应形成。这样的反应通常在水中或在有机溶剂中或在两者的混合物中进行。通常,非水介质如乙醚、乙酸乙酯、乙醇、异丙醇或乙腈在可行的情况下是典型的。药学上可接受的盐的示例包括但不限于碱性残基例如胺的无机或有机酸盐;酸性残基如羧酸的碱或有机盐等。药学上可接受的盐包括例如由无毒无机酸或有机酸形成的母体化合物的常规无毒盐和季铵盐。例如,常规无毒酸盐包括衍生自以下的那些:无机酸如盐酸、氢溴酸、硫酸、氨基磺酸、磷酸、硝酸等;和由以下制备的盐:有机酸如乙酸、丙酸、琥珀酸、乙醇酸、硬脂酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、双羟萘酸、马来酸、羟基马来酸、苯乙酸、谷氨酸、苯甲酸、水杨酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、磺胺酸、2-乙酰氧基苯甲酸、富马酸、甲苯磺酸、甲磺酸、乙烷二磺酸、草酸、羟乙磺酸、 $\text{HOO}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$ , 其中n为0-4等。其它合适的盐的列表可以在例如Remington's Pharmaceutical Sciences,第17版,Mack Publishing Company,Easton, Pa.,p.1418(1985)中找到。

[0485] 在一个实施方案中,本发明的微粒可以包含用于治疗青光眼的化合物,例如 $\beta$ -肾上腺素能拮抗剂、前列腺素类似物、肾上腺素能激动剂、碳酸酐酶抑制剂、拟副交感神经药、双重抗-VEGF/抗PDGF治疗剂或双亮氨酸拉链激酶(DLK)抑制剂。在另一个实施方案中,本发明的微粒可以包含用于治疗糖尿病性视网膜病变的化合物。这些化合物可以根据本发明以较低的剂量施用,因为它们可以在眼部病症的部位施用。

[0486] 髓祥利尿剂的示例包括呋塞米、布美他尼、吡咯他尼、依他尼酸、依托唑啉和奥唑林酮。

[0487]  $\beta$ -肾上腺素能拮抗剂的示例包括但不限于噻吗心安(Timoptic®)、左布诺洛尔

(Betagan®)、卡替洛尔 (Ocupress®)、倍他洛尔 (Betoptic) 和美替洛尔 (OptiPranolol®)。

[0488] 前列腺素类似物的示例包括但不限于拉坦前列素 (Xalatan®)、曲伏前列素 (Travatan®)、比马前列素 (Lumigan®) 和他氟前列素 (Zioptan™)。

[0489] 肾上腺素能激动剂的示例包括但不限于溴莫尼定 (Alphagan®)、肾上腺素、地匹福林 (Propine®)、和安普乐定 (Lopidine®)。

[0490] 碳酸酐酶抑制剂的示例包括但不限于多佐胺 (Trusopt®)、布林唑胺 (Azopt®)、乙酰唑胺 (Diamox®) 和醋甲唑胺 (Neptazane®), 参见以下结构:

[0491] 酪氨酸激酶抑制剂的示例包括替沃西尼、伊马替尼、吉非替尼、厄洛替尼、拉帕替尼、卡尼替尼、Semaxinib、Vatalaninib、索拉非尼、阿西替尼、帕唑帕尼、达沙替尼、尼洛替尼、克唑替尼、鲁索替尼、范德替尼、维莫非尼、博舒替尼、卡博替尼、瑞戈非尼、维莫德吉、和帕纳替尼。在一个实施方案中, 酪氨酸激酶抑制剂选自替沃西尼、伊马替尼、吉非替尼、和厄洛替尼。在一个实施方案中, 酪氨酸激酶抑制剂选自拉帕替尼、卡尼替尼、Semaxinib、和 Vatalaninib。在一个实施方案中, 酪氨酸激酶抑制剂选自索拉非尼、阿西替尼、帕唑帕尼、和达沙替尼。在一个实施方案中, 酪氨酸激酶抑制剂选自尼洛替尼、克唑替尼、鲁索替尼、范德替尼、和维莫非尼。在一个实施方案中, 酪氨酸激酶抑制剂选自博舒替尼、卡博替尼、瑞戈非尼、维莫德吉、和帕纳替尼。

[0492] 拟副交感神经药的示例包括但不限于匹鲁卡品。

[0493] DLK 抑制剂包括但不限于克唑替尼 (Crizotinib)、KW-2449 和陶扎色替 (Tozasertib), 参见下面的结构。

[0494] 用于治疗糖尿病视网膜病变的药物包括但不限于雷珠单抗 (Lucentis®)。

[0495] 在一个实施方案中, 双重抗 VEGF/抗 PDGF 治疗剂是苹果酸舒尼替尼 (Sutent®)。

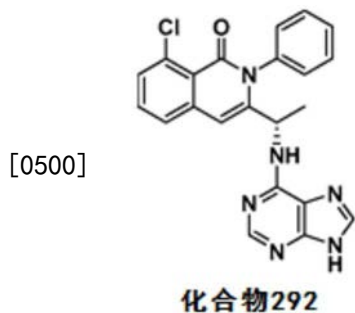
[0496] 在一个实施方案中, 该化合物用于青光眼的治疗, 并且可以有效量用来治疗需要青光眼治疗的宿主。

[0497] 在另一个实施方案中, 该化合物通过与青光眼相关的机制以外的机制起作用, 以治疗宿主 (通常为人) 中的本文所述的病症。

[0498] 在一个实施方案中, 治疗剂选自磷酸肌醇 3-激酶 (PI3K) 抑制剂, 布鲁顿氏酪氨酸激酶 (BTK) 抑制剂或脾酪氨酸激酶 (Syk) 抑制剂或其组合。

[0499] 可用于本发明的 PI3K 抑制剂是公知的。PI3 激酶抑制剂的示例包括但不限于渥曼青霉素、去甲氧基绿胶霉素、哌立福辛、艾代拉利司 (idelalisib)、Pictilisib、Palomid 529、ZSTK474、PWT33597、CUDC-907 和 AEZS-136、duvelisib、GS-9820、BKM120、GDC-0032 (Taselisib) (2-[4-[2-(2-异丙基-5-甲基-1,2,4-三唑-3-基)-5,6-二氢咪唑并[1,2-d][1,4]苯并氧氮杂萘-9-基]吡唑-1-基]-2-甲基丙酰胺)、MLN-1117 ((2R)-1-苯氧基-2-丁基氢 (S)-甲基膦酸酯; 或甲基 (氧代) {[ (2R)-1-苯氧基-2-丁基] 氧基} 磷)、BYL-719 ((2S)-N1-[4-甲基-5-[2-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-4-吡啶基]-2-噻唑基]-1,2-吡咯烷二

甲酰胺)、GSK2126458 (2,4-二氟-N-{2-(甲氧基)-5-[4-(4-哒嗪基)-6-喹啉基]-3-吡啶基}苯磺酰胺)(omipalisib)、TGX-221((±)-7-甲基-2-(吗啉-4-基)-9-(1-苯基氨基乙基)-吡啶并[1,2-a]-嘧啶-4-酮)、GSK2636771 (2-甲基-1-(2-甲基-3-(三氟甲基)苄基)-6-吗啉代-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酸二盐酸盐)、KIN-193((R)-2-((1-(7-甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-9-基)乙基)氨基)苯甲酸、TGR-1202/RP5264、GS-9820((S)-1-(4-((2-(2-氨基嘧啶-5-基)-7-甲基-4-羟基丙-1-酮)、GS-1101 (5-氟-3-苯基-2-([S])-1-(9H-嘌呤-6-基氨基)-丙基)-3H-喹唑啉-4-酮)、AMG-319、GSK-2269557、SAR245409 (N-(4-(N-(3-((3,5-二甲氧基苯基)氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)-3-甲氧基-4-甲基苯甲酰胺)、BAY80-6946 (2-氨基-N-(7-甲氧基-8-(3-吗啉代丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-C]喹唑啉酮)、AS 252424 (5-[1-[5-(4-氟-2-羟基-苯基)-呋喃-2-基]-亚甲-(Z)-基]-噻唑烷-2,4-二酮)、CZ 24832 (5-(2-氨基-8-氟-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-N-叔丁基吡啶-3-磺酰胺)、Buparlisib (5-[2,6-二(4-吗啉基)-4-嘧啶基]-4-(三氟甲基)-2-吡啶胺)、GDC-0941 (2-(1H-吡唑-4-基)-6-[4-(甲基磺酰基)-1-哌嗪基]甲基]-4-(4-吗啉基)噻吩并[3,2-d]嘧啶)、GDC-0980((S)-1-(4-((2-(2-氨基嘧啶-5-基)-7-甲基-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-羟基丙-1-酮(也称为RG7422))、SF1126((8S,14S,17S)-14-(羧甲基)-8-(3-胍基丙基))-17-(羟甲基)-3,6,9,12,15-戊氧代-1-(4-(4-氧代-8-苯基-4H-色烯-2-基)吗啉代-4-鎓)-2-氧杂-7,10,13,16-四氮杂十八烷-18-酸酯)、PF-05212384 (N-[4-[[4-(二甲基氨基)-1-哌啶基]羰基]苯基]-N'-[4-(4,6-二-4-吗啉基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲)(gedatolisib)、LY3023414、BEZ235 (2-甲基-2-{4-[3-甲基-2-氧代-8-(喹啉-3-基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]苯基}丙腈)(dactolisib)、XL-765 (N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)-3-甲氧基-4-甲基苯甲酰胺)、和GSK1059615 (5-[4-(4-吡啶基)-6-喹啉基]亚甲基)-2,4-噻唑啉二酮、PX886 ([3aR,6E,9S,9aR,10R,11aS)-6-[[双(丙-2-烯基)氨基]亚甲基]-5-羟基-9-(甲氧基甲基)-9a,11a-二甲基-1,4,7-三氧代-2,3,3a,9,10,11-六氢茚并[4,5h]异色满-10-基]乙酸酯(也称为sonolisib))、LY294002、AZD8186、PF-4989216、pilaralisib、GNE-317、PI-3065、PI-103、NU7441 (KU-57788)、HS173、VS-5584 (SB2343)、CZC24832、TG100-115、A66、YM201636、CAY10505、PIK-75、PIK-93、AS-605240、BGT226 (NVP-BGT226)、AZD6482、vixalisib、alpelisib、IC-87114、TGI100713、CH5132799、PKI-402、copanlisib (BAY80-6946)、XL147、PIK-90、PIK-293、PIK-294、3-MA (3-甲基腺嘌呤)、AS-252424、AS-604850、apitolisib (GDC-0980;RG7422) 和W02014/071109中描述的具有下式的结构:



[0501] 用于本发明的BTK抑制剂是公知的。BTK抑制剂的示例包括依鲁替尼(也称为PCI-

32765) (Imbruvica<sup>TM</sup>) (1-[ (3R)-3-[4-氨基-3-(4-苯氧基-苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]嘧啶-1-基]丙-2-烯-1-酮), 基于二苯胺基嘧啶的抑制剂, 如AVL-101和AVL-291/292 (N-(3-((5-氟-2-((4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺) (AvilaTherapeutics) (美国专利公开第2011/0117073号, 其整体并入本文), 达沙替尼 ([N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-(6-(4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基氨基)噻唑-5-甲酰胺], LFM-A13 ( $\alpha$ -氰基- $\beta$ -羟基- $\beta$ -甲基-N-(2,5-溴苯基)丙烯酰胺), GDC-0834 ([R-N-(3-(6-(4-(1,4-二甲基-3-氧代哌嗪-2-基)苯基氨基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢吡嗪-2-基)-2-甲基苯基)-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-2-甲酰胺], CGI-560 4-(叔丁基)-N-(3-(8-(苯基氨基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)苯基)苯甲酰胺, CGI-1746 (4-叔丁基)-N-(2-甲基-3-(4-甲基-6-((4-(吗啉-4-羰基)苯基)氨基)-5-氧代-4,5-二氢吡嗪-2-基)苯基)苯甲酰胺)、CNX-774 (4-(4-((4-((3-丙烯酰氨基苯基)氨基)-5-氟嘧啶-2-基)氨基)苯氧基)-N-甲基吡啶酰胺)、CTA056 (7-苄基-1-(3-(哌啶-1-基)丙基)-2-(4-(吡啶-4-基)苯基))-1H-咪唑并[4,5-g]喹喔啉-6(5H)-酮)、GDC-0834 ((R)-N-(3-(6-((4-(1,4-二甲基-3-氧代哌嗪-2-基)苯基)氨基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢吡嗪-2-基)-2-甲基苯基)-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-2-甲酰胺、GDS-0837 ((R)-N-(3-(6-((4-(1,4-二甲基-3-氧代哌嗪-2-基)苯基)氨基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢吡嗪-2-基)-2-甲基苯基)-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-2-甲酰胺)、HM-71224、ACP-196、ONO-4059 (Ono Pharmaceuticals)、PRT062607 (4-((3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)氨基)-2-(((1R,2S)-2-氨基环己基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺盐酸盐)、QL-47 (1-(1-丙烯酰基二氢吡啶-6-基)-9-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯并[h][1,6]二氮杂萘-2(1H)-酮), 和RN486 (6-环丙基-8-氟-2-(2-羟甲基-3-{1-甲基-5-[5-(4-甲基-哌嗪-1-基)-吡啶-2-基氨基]-6-氧代-1,6-二氢-吡啶-3-基}-苯基)-2H-异喹啉-1-酮), 和其它能够抑制BTK活性的分子, 例如在Akinleye等, Journal of Hematology&Oncology, 2013, 6:59中公开的BTK抑制剂, 其全部内容引入本文作为参考。

[0502] 用于本发明的Syk抑制剂是公知的, 并且包括例如Cerdulatinib (4-(环丙基氨基)-2-((4-(4-(乙基磺酰基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺), entospletinib (6-(1H-吡唑-6-基)-N-(4-吗啉代苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺), fostamatinib ([6-((5-氟-2-[(3,4,5-三甲氧基苯基)氨基]-4-嘧啶基)氨基)-2,2-二甲基-3-氧代-2,3-二氢-4H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-4-基]甲基磷酸二氢酯), fostamatinib二钠盐 (钠(6-((5-氟-2-((3,4,5-三甲氧基苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-2,2-二甲基-3-氧代-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)甲基磷酸酯), BAY 61-3606 (2-(7-(3,4-二甲氧基苯基)-咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基氨基)-烟酰胺HCl), R09021 (6-[(1R,2S)-2-氨基环己基氨基]-4-(5,6-二甲基-吡啶-2-基氨基)-哒嗪-3-羧酸酰胺), 伊马替尼 (Gleevec; 4-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]-N-(4-甲基-3-[[4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基]氨基]苯基)苯甲酰胺), 星形孢菌素, GSK143 (2-(((3R,4R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-4-(对甲苯基氨基)嘧啶-5-甲酰胺), PP2 (1-(叔丁基)-3-(4-氯苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺), PRT-060318 (2-(((1R,2S)-2-氨基环己基)氨基)-4-(间甲苯基氨基)嘧啶-5-甲酰胺), PRT-062607 (4-((3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)氨基)-2-(((1R,2S)-2-氨基环己基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺盐酸盐), R112 (3,3'-((5-氟嘧啶-2,4-二基)双(氮烷二基))联苯酚), R348 (3-乙基-4-甲基吡啶), R406 (6-((5-氟-2-((3,4,5-三甲氧基苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-2,2-二甲基-2H-

吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮),白皮杉醇(3-羟基白藜芦醇),YM193306(Singh等,Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase(SYK)Inhibitors,J.Med.Chem.2012,55,3614-3643),7-氮杂吡啶,白皮杉醇,ER-27319(Singh等人,Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase(SYK)Inhibitors,J.Med.Chem.2012,55,3614-3643,其全部内容并入本文),化合物D(Singh等,Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase(SYK)Inhibitors,J.Med.Chem.2012,55,3614-3643,其全部内容并入本文),PRT060318(Singh等,Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase(SYK)Inhibitors,J.Med.Chem.2012,55,3614-3643,其全部内容并入本文),木犀草素(Singh等,Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase(SYK)Inhibitors,J.Med.Chem.2012,55,3614-3643,其全部内容并入本文),芹菜素(Singh等人,Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase(SYK)Inhibitors,J.Med.Chem.2012,55,3614-3643,其全部内容并入本文),槲皮素(Singh等,Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase(SYK)Inhibitors,J.Med.Chem.2012,55,3614-3643,其全部内容并入本文),非瑟酮(Singh等人,Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase(SYK)Inhibitors,J.Med.Chem.2012,55,3614-3643,其全部内容并入本文),杨梅酮(Singh等,发现和开发脾补体酪氨酸激酶(SYK)抑制剂,J.Med.Chem.2012,55,3614-3643,其整体引入本文),桑色素(Singh等人,Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase(SYK)Inhibitors,J.Med.Chem.2012,55,3614-3643,其全部内容并入本文)。

[0503] 在一个实施方案中,治疗剂是MEK抑制剂。用于本发明的MEK抑制剂是公知的,并且包括例如曲美替尼/GSK1120212(N-(3-{3-环丙基-5-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]-6,8-二甲基-2,4,7-三氧代-3,4,6,7-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-1(2H-基)苯基}乙酰胺),司美替尼(6-(4-溴-2-氯苯胺基)-7-氟-N-(2-羟基乙氧基)-3-甲基苯并咪唑-5-甲酰胺),pimasertib/AS703026/MSD 1935369((S)-N-(2,3-二羟基丙基)-3-((2-氟-4-碘苯基)氨基)异烟酰胺),XL-518/GDC-0973(1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-[(2S)-哌啶-2-基]氮杂环丁-3-醇),美法莫非/BAY869766/RDEA1 19(N-(3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯基氨基)-6-甲氧基苯基)-1-(2,3-二羟基丙基)环丙烷-1-磺酰胺),PD-0325901(N-[(2R)-2,3-二羟基丙氧基]-3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]-苯甲酰胺),TAK733((R)-3-(2,3-二羟基丙基)-6-氟-5-(2-氟-4-碘苯基氨基)-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-4,7(3H,8H)-二酮),MEK162/ARRY438162(5-[(4-溴-2-氟苯基)氨基]-4-氟-N-(2-羟基乙氧基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-6-甲酰胺),R05126766(3-[[3-氟-2-(甲基氨磺酰氨基)-4-吡啶基]甲基]-4-甲基-7-嘧啶-2-基氧基色满-2-酮),WX-554,R04987655/CH4987655(3,4-二氟-2-((2-氟-4-碘苯基)氨基)-N-(2-羟基乙氧基)-5-((3-氧代-1,2-噁嗪烷-2-基)甲基)苯甲酰胺),或AZD8330(2-((2-氟-4-碘苯基)氨基)-N-(2-羟基乙氧基)-1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺),U0126-EtOH,PD184352(CI-1040),GDC-0623,BI-847325,cobimetinib,PD98059,BIX 02189,BIX 02188,binimetinib,SL-327,TAK-733,PD318088和另外的MEK抑制剂,如下所述。

[0504] 在一个实施方案中,治疗剂是Raf抑制剂。用于本发明的Raf抑制剂是公知的,并且包括例如Vemurafinib(N-[3-[[5-(4-氯苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]羰基]-2,4-

二氟苯基]-1-丙磺酰胺), 甲苯磺酸索拉非尼(4-[4-[[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基氨基]苯氧基]-N-甲基吡啶-2-甲酰胺;4-甲基苯磺酸酯), AZ628(3-(2-氰基丙-2-基)-N-(4-甲基-3-(3-甲基-4-氧代-3,4-二氢喹啉-6-基氨基)苯基)苯甲酰胺), NVP-BHG712(4-甲基-3-(1-甲基-6-(吡啶-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氨基)-N-(3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺), RAF-265(1-甲基-5-[2-[5-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基]吡啶-4-基]氧基-N-[4-(三氟甲基)]苯基)苯并咪唑-2-胺), 2-Bromoaldisine(2-溴-6,7-二氢-1H,5H-吡咯并[2,3-c]氮杂萘-4,8-二酮), Raf激酶抑制剂IV(2-氯-5-(2-苯基-5-(吡啶-4-基)-1H-咪唑-4-基)苯酚), 索拉非尼N-氧化物(4-[4-[[[4-氯-2-(3-(三氟甲基)苯基)氨基]羰基]氨基]苯氧基]-N-甲基-2-吡啶甲酰胺1-氧化物), PLX-4720, 达拉菲尼(GSK2118436), GDC-0879, RAF265, AZ 628, SB590885, ZM336372, GW5074, TAK-632, CEP-32496, LY3009120和GX818(Encorafenib)。

[0505] 在一个实施方案中, 治疗剂是程序性死亡蛋白1(PD-1)抑制剂、程序性死亡蛋白配体1(PDL1)抑制剂或程序性死亡蛋白配体2(PDL2)抑制剂。PD-1、PDL1和PDL2抑制剂是本领域已知的, 并包括例如纳武单抗(BMS)、派姆单抗(pembrolizumab)(Merck)、pidilizumab(CureTech/Teva)、AMP-244(Amplimmune/GSK)、BMS-936559(BMS)和MEDI4736(Roche/Genentech)和MPDL3280A(Genentech)。

[0506] 在一个实施方案中, 治疗剂可以以持续方式施用。

[0507] 在一个实施方案中, 治疗剂是单克隆抗体(MAb)。一些MAb刺激破坏癌细胞的免疫应答。与B细胞自然产生的抗体类似, 这些MAb“涂布”癌细胞表面, 引起免疫系统对其的破坏。例如, 贝伐单抗靶向血管内皮生长因子(VEGF), 由肿瘤细胞和肿瘤微环境中的其它细胞分泌的蛋白质, 其促进肿瘤血管的发展。当与贝伐单抗结合时, VEGF不能与其细胞受体相互作用, 阻止导致新血管生长的信号传导。同样, 西妥昔单抗和帕尼单抗靶向表皮生长因子受体(EGFR), 曲妥珠单抗靶向人表皮生长因子受体2(HER-2)。与细胞表面生长因子受体结合的MAb阻止靶向受体发送其正常的生长促进信号。它们也可能引发细胞凋亡并激活免疫系统来破坏肿瘤细胞。

[0508] 其他药剂可以包括但不限于以下中的至少一种: 他莫昔芬、咪达唑仑、来曲唑、硼替佐米、阿那曲唑、戈舍瑞林、mTOR抑制剂、如上所述的PI3激酶抑制剂、双重mTOR-PI3K抑制剂、MEK抑制剂、RAS抑制剂、ALK抑制剂、HSP抑制剂(例如HSP70和HSP90抑制剂或其组合)、如上所述的BCL-2抑制剂、诱导凋亡的化合物、AKT抑制剂(包括但不限于MK-2206、GSK690693、哌立福辛、(KRX-0401)、GDC-0068、曲西瑞宾、AZD5363、和厚朴酚、PF-04691502和米替福新, 如上所述的PD-1抑制剂, 包括但不限于纳武单抗、CT-011、MK-3475、BMS936558和AMP-514, 或FLT-3抑制剂, 包括但不限于P406、多韦替尼、奎扎替尼(AC220), Amuvatinib(MP-470)、坦度替尼(MLN518)、ENMD-2076和KW-2449, 或其组合。mTOR抑制剂的示例包括但不限于雷帕霉素及其类似物, 依维莫司(Afinitor)、替西罗莫司、地磷莫司、西罗莫司和deforolimus(雷帕霉素)。MEK抑制剂的示例包括但不限于曲美替尼/GSK1120212(N-(3-{3-环丙基-5-[2-氟-4-碘苯基]氨基}-6,8-二甲基-2,4,7-三氧代-3,4,6,7-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-1(2H-基)苯基)乙酰胺)、selumetinob(6-(4-溴-2-氯苯胺基)-7-氟-N-(2-羟基乙氧基)-3-甲基苯并咪唑-5-甲酰胺)、pimasertib/AS703026/MSK1935369((S)-N-(2,3-二羟基丙基)-3-((2-氟-4-碘苯基)氨基)异烟酰胺)、XL-518/GDC-0973(1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯



基)氨基]苯基}羰基)-3-[(2S)-哌啶-基)氮杂环丁烷-3-醇(cobimetinib)、美法莫替尼/BAY869766/RDEA119(N-(3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯基氨基)-6-甲氧基苯基)-1-(2,3-二羟基丙基)环丙烷-1-磺酰胺),PD-0325901(N-[(2R)-2,3-二羟基丙氧基-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯基)氨基]-苯甲酰胺);TAK733((R)-3-(2,3-二羟基丙基)-6-氟-5-(2-氟-4-碘苯基氨基)-8-甲基吡啶并[2,3d]嘧啶-4,7(3H,8H)-二酮),MEK162/ARRY438162(5-[(4-溴-2-氟苯基)氨基]-4-氟-N-(2-羟基乙氧基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-6-甲酰胺),R05126766(3-[[3-氟-2-(甲基氨磺酰氨基)-4-吡啶基]甲基]-4-甲基-7-嘧啶-2-基氧基色满-2-酮),WX-554,R04987655/CH4987655(3,4-二氟-2-((2-氟-4-碘苯基)氨基)-N-(2-羟基乙氧基)-5-((3-氧代-1,2-噁嗪烷-2-基)甲基)苯甲酰胺)或AZD8330((2-氟-4-碘苯基)氨基)-N-(2-羟基乙氧基)-1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺)。RAS抑制剂的示例包括但不限于溶血素和siG12D LODER。ALK抑制剂的示例包括但不限于克唑替尼、塞立替尼(Zykadia)、AP26113和LDK378。HSP抑制剂包括但不限于格尔德霉素或17-N-烯丙基氨基-17-去甲氧基格尔德霉素(17AAG)和根赤壳菌素。

[0509] 在某些方面,治疗剂是抗炎剂、化学治疗剂、放射治疗剂、另外的治疗剂或免疫抑制剂。

[0510] 在一个实施方案中,化疗剂选自但不限于:甲磺酸伊马替尼(Gleevec®)、达沙替尼(Sprycel®)、尼罗替尼(Tasigna®)、博舒替尼(Bosulif®)、曲妥珠单抗(Herceptin®)、曲妥珠单抗-DM1、帕妥珠单抗(Perjeta™)、拉帕替尼(Tykerb®)、吉非替尼(Iressa®)、埃罗替尼(Tarceva®)、西妥昔单抗(Erbitux®)、帕尼单抗(Vectibix®)、凡德他尼(Caprelsa®)、维莫非尼(Zelboraf®)、伏立诺他(Zolinza®)、罗米地辛(Istodax®)、贝沙罗汀(Tagretin®)、阿利维A酸(Panretin®)、维A酸(Vesanoid®)、卡非佐米(Kyprolis™)、普拉曲沙(Folotyn®)、贝伐单抗(Avastin®)、ziv-阿柏西普(Zaltrap®)、索拉非尼(Nexavar®)、舒尼替尼(Sutent®)、帕唑帕尼(Votrient®)、瑞格拉非尼(Stivarga®)和卡博替尼(Cometriq™)。

[0511] 另外的化学治疗剂包括但不限于:放射性分子,也被称为细胞毒素或细胞毒素剂的毒素,其包括对细胞活力有害的任何试剂,以及含有化学治疗化合物的脂质体或其他囊泡。一般的抗癌药剂包括:长春新碱(Oncovin®)或脂质体长春新碱(Marqibo®)、柔红霉素(道诺霉素或Cerubidine®)或多柔比星(阿霉素Adriamycin®)、阿糖胞苷(胞嘧啶阿拉伯糖苷、ara-C或Cytosar®)、L-天冬酰胺酶(Elspar®)或PEG-L-天冬酰胺酶(培门冬酶或Oncaspar®)、依托泊苷(VP-16)、替尼泊苷(Vumon®)、6-巯基嘌呤(6-MP或Purinethol®)、甲氨蝶呤、环磷酰胺(Cytosan®)、强的松、地塞米松(Decadron)、伊马替尼(Gleevec®)、达沙替尼(Sprycel®)、尼罗替尼(Tasigna®)、博舒替尼



(Bosulif®) 和帕纳替尼 (Iclusig™)。其他合适的化学治疗剂的示例包括但不限于: 1-去氢睾酮、5-氟尿嘧啶达卡巴嗪、6-巯基嘌呤、6-硫鸟嘌呤、放线菌素D、阿霉素、阿地白介素、烷化剂、别嘌呤钠、六甲蜜胺、氨磷汀、阿那曲唑、氨茴霉素 (AMC)、抗有丝分裂剂、顺-二氯二氨合铂 (II) (DDP, 顺铂)、二氨基二氯合铂、蒽环霉素、抗生素、抗代谢物、天冬酰胺酶、卡介苗活菌 (膀胱内)、倍他米松磷酸钠和醋酸倍他米松、卡比鲁胺、硫酸博来霉素、白消安、甲酰四氢叶酸钙、卡里奇霉素、卡培他滨、卡铂、洛莫司汀 (CCNU)、卡莫司汀 (BSNU)、苯丁酸氮芥、顺铂、克拉屈滨、秋水仙碱、偶联的雌激素、环磷酰胺 (cyclophosphamide)、cyclophosphamide、阿糖胞苷、阿糖胞苷、细胞松弛素B、环磷酰胺 (cytoxan)、达卡巴嗪、更生霉素、放线菌素D (以前称为放线菌素)、盐酸柔红霉素、柠檬酸道诺霉素、地尼白介素、右雷佐生、二溴甘露醇、二羟基炭疽菌素二酮 (dihydroxy anthracin dione)、多西他赛、多拉司琼甲磺酸盐、盐酸多柔比星、屈大麻酚、大肠杆菌L-天冬酰胺酶、依米丁、依泊汀- $\alpha$ 、欧文氏菌L-天冬酰胺酶、酯化雌激素、雌二醇、雌氮芥磷酸钠、溴乙锭、乙炔雌二醇、依替膦酸钠 (etidronate)、依托泊苷甲酰四氢叶酸因子 (etoposide citrororum factor)、磷酸依托泊苷、非格司亭、氟尿苷、氟康唑、磷酸氟达拉滨、氟尿嘧啶、氟他胺、亚叶酸、盐酸吉西他滨、糖皮质激素、醋酸戈舍瑞林、短杆菌肽D、盐酸格拉司琼、羟基脲、盐酸伊达比星、异环磷酰胺、干扰素 $\alpha$ -2b、盐酸伊立替康、来曲唑、亚叶酸钙、醋酸亮丙瑞林、盐酸左旋咪唑、利多卡因、洛莫司汀、美登木素 (maytansinoid)、盐酸氮芥、醋酸甲羟孕酮、醋酸甲地孕酮、盐酸美法仑、巯基嘌呤、美司钠、甲氨喋呤、甲基睾丸素、光神霉素、丝裂霉素C、米托坦、米托蒽醌、尼鲁米特、醋酸奥曲肽、盐酸昂丹司琼、紫杉醇、帕米膦酸二钠、喷司他丁、盐酸匹鲁卡品、plimycin、与卡莫司汀植入物一起的聚苯丙生20、吡吩姆钠、普鲁卡因、盐酸甲苄肼、心得安、利妥昔单抗、沙格司亭、链脲霉素、他莫昔芬、紫杉酚、替尼泊苷、tenoposide、睾内酯、地卡因、苯丁酸氮芥、硫鸟嘌呤、噻替哌、盐酸托泊替康、柠檬酸托瑞米芬、曲妥珠单抗、维A酸、戊柔比星、硫酸长春碱、硫酸长春新碱和酒石酸长春瑞滨。

[0512] 另外的治疗剂可以包括: 贝伐单抗、舒尼替尼 (sunitinib)、索拉非尼、2-甲氧基雌二醇或2ME2、finasunate、瓦他拉尼、凡德他尼 (vandetanib)、阿柏西普、伏洛昔单抗 (volociximab)、伊瑞西珠 (etaracizumab, MEDI-522)、西仑吉肽、埃罗替尼、西妥昔单抗、帕尼单抗、吉非替尼、曲妥珠单抗、多韦替尼 (dovitinib)、figitumumab、阿塞西普、利妥昔单抗、阿仑单抗、aldesleukine、托西珠单抗 (atlizumab)、托珠单抗、西罗莫司脂化物、依维莫司、lucatumumab、dacetuzumab、HLL1、huN901-DM1、阿替莫德、那他珠单抗、硼替佐米、卡非佐米、marizomib、坦螺旋霉素 (tanespimycin)、甲磺酸沙奎那韦、利托那韦、甲磺酸奈非那韦、硫酸茚地那韦、贝利司他 (belinostat)、帕比司他 (panobinostat)、马帕木单抗 (mapatumumab)、来沙木单抗 (lexatumumab)、杜拉乐明 (dulanermin)、ABT-737、奥利默森 (oblimersen)、plitidepsin、他匹莫德 (talmapimod)、P276-00、enzastaurin、替吡法尼、哌立福辛、伊马替尼、达沙替尼、来那度胺、萨利多胺、辛伐他汀、塞来昔布、巴多昔芬、AZD4547、rilotumumab、奥沙利铂 (乐沙定)、PD0332991 (帕布昔利布)、ribociclib (LEE011)、amebaciclib (LY2835219)、HDM201、氟维司群 (与法洛德)、依西美坦 (阿诺新)、PIM447、鲁索替尼 (INC424)、BGJ398、耐昔妥珠单抗 (necitumumab)、培美曲塞 (爱达宁) 和雷莫卢单抗 (IMC-1121B)。

[0513] 在本发明的一个方面中, 使用免疫抑制剂, 免疫抑制剂优选地选自以下组成的组

中:钙调磷酸酶抑制剂,例如环孢菌素或子囊霉素,例如环孢菌素A(**NEORAL®**),FK506(他克莫司),匹美莫司;mTOR抑制剂,例如,雷帕霉素或其衍生物,例如,西罗莫司(**RAPAMUNE®**),依维莫司(**Certican®**),西罗莫司脂化物,佐他莫司,唑他莫司-7(biolimus-7),唑他莫司-9;雷帕霉素(rapalog),例如ridaforolimus,咪唑硫嘌呤,campath 1H;S1P受体调节剂,例如,芬戈莫德或其类似物;抗IL-8抗体;麦考酚酸或其盐(例如,钠盐)或其前药,例如,霉酚酸酯(**CELLCEPT®**),OKT3(ORTHOCLONE **OKT3®**),强的松,**ATGAM®**, **THYMOGLOBULIN®**,布喹那钠,OKT4,T10B9.A-3A,33B3.1,15-脱氧精胍菌素,曲培莫司(tresperimus),来氟米特 **ARAVA®**, CTLAI-Ig,抗CD25,抗IL2R,巴利昔单抗(**SIMULECT®**),达利珠单抗(**ZENAPAX®**),咪唑立宾(mizorbine),甲氨蝶呤,地塞米松,ISAtx-247,SDZ ASM 981(吡美莫司, **Elidel®**), CTLA4Ig(阿巴西普),贝拉西普,LFA3lg,依那西普(由Immunex作为 **Enbrel®** 出售),阿达木单抗(**Humira®**),英夫利昔单抗(**Remicade®**);抗LFA-1抗体,那他珠单抗(**Antegren®**),恩莫单抗(Enlimomab),gavilimomab,抗胸腺细胞免疫球蛋白,siplizumab,阿法赛特依法利珠单抗,颇得斯安,美沙拉秦(mesalazine),美沙拉秦(asacol),磷酸可待因(codeine phosphate),贝诺酯,芬布芬,甲氧基甲基萘乙酸(naprosyn),双氯芬酸,依托度酸以及吲哚美辛,阿司匹林和布洛芬。

[0514] 可以从微粒洗脱的治疗剂的类型的示例包括抗炎药、抗微生物剂、抗血管生成剂、免疫抑制剂、抗体、类固醇、眼部抗高血压药及其组合。治疗剂的示例包括:阿米卡星、醋酸阿奈可他(anecortane acetate)、蒽二酮、蒽环霉素、唑类、两性霉素B、贝伐单抗、喜树碱、头孢呋辛、氯霉素、氯己定、二葡萄糖酸氯己定、克霉唑、克霉唑头孢菌素、皮质类固醇、地塞米松、desamethazone、益康唑、头孢他啶、表鬼臼毒素(epipodophyllotoxin)、氟康唑、氟胞嘧啶、氟嘧啶、氟喹啉、加替沙星、糖肽、咪唑类、伊曲康唑、依维菌素、酮康唑、左氧氟沙星、大环内酯类、咪康唑、硝酸咪康唑、莫西沙星、纳他霉素、新霉素、制霉菌素、氧氟沙星、聚六亚甲基双胍、氢化泼尼松龙、醋酸泼尼松龙、哌加他尼、铂类似物、硫酸多粘菌素(polymycin) B、羟乙磺酸丙氧苯胍(propamidine isethionate)、嘧啶核苷、兰尼单抗(ranibizumab)、乳酸角鲨胺、磺胺类、曲安西龙(triamcinolone)、曲安奈德(triamcinolone acetonide)、苯三唑类、万古霉素、抗血管内皮生长因子(VEGF)药剂、VEGF抗体、VEGF抗体片段、长春花生物碱、噻吗洛尔、倍他洛尔、曲伏前列素、拉坦前列素、比马前列素、溴莫尼定、多佐胺、乙酰唑胺、匹鲁卡品、环丙沙星、阿奇霉素、庆大霉素、妥布霉素、头孢唑林、伏立康唑、丙氧鸟苷(gancyclovir)、西多福韦、膦甲酸(foscarnet)、双氯芬酸、奈帕芬胺、酮洛酸、布洛芬、吲哚美辛、氟米龙、利美索龙、阿奈可他、环孢菌素、甲氨蝶呤、他克莫司及它们的组合。

[0515] 免疫抑制剂的示例是钙调磷酸酶抑制剂,例如环孢菌素或子囊霉素,例如环孢菌素A(**NEORAL®**),FK506(他克莫司),匹美莫司;mTOR抑制剂,例如雷帕霉素或其衍生物,例如西罗莫司(**RAPAMUNE®**),依维莫司(**Certican®**),西罗莫司脂化物,佐他莫司,唑他莫司-7(biolimus-7),唑他莫司-9;雷帕霉素(rapalog),例如ridaforolimus,咪

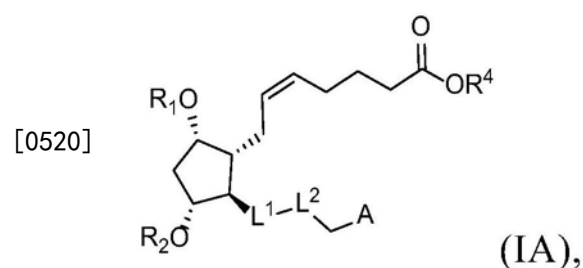
唑硫嘌呤, campath 1H; S1P受体调节剂, 例如, 芬戈莫德或其类似物; 抗IL-8抗体; 麦考酚酸或其盐(例如, 钠盐)或其前药, 例如, 霉酚酸酯(CELLCEPT®)、OKT3 (ORTHOCLONE OKT3®)、强的松、ATGAM®、THYMOGLOBULIN®、布喹那钠、OKT4、T10B9.A-3A、33B3.1、15-脱氧精脒菌素、曲培莫司、来氟米特 ARAVA®、CTLA4-Ig、抗CD25、抗IL2R、巴利昔单抗(SIMULECT®)、达利珠单抗(ZENAPAX®)、咪唑立宾、甲氨蝶呤、地塞米松、ISAtx-247、SDZ ASM 981(吡美莫司、Elidel®)、CTLA4Ig(阿巴西普)、贝拉西普、LFA3lg、依那西普(由Immunex作为Enbrel®出售)、阿达木单抗(Humira®)、英夫利昔单抗(Remicade®); 抗LFA-1抗体、那他珠单抗(Antegren®)、恩莫单抗、gavilimomab、抗胸腺细胞免疫球蛋白、siplizumab、阿法赛特依法利珠单抗、颇得斯安、美沙拉秦(mesalazine)、美沙拉秦(asacol)、磷酸可待因、贝诺酯、芬布芬、甲氧基甲基萘乙酸、双氯芬酸、依托度酸以及吡唑美辛、阿司匹林和布洛芬。

[0516] 在某些实施方案中, 本发明的经表面处理的微粒可包含如下文所公开的前药。在本说明书中描述的所有聚合物部分中, 在所述结构被描述为嵌段共聚物的情况下(例如, “x”的嵌段随后是“y”的嵌段), 意图为该聚合物可以替代地是无规或交替的共聚物(例如, “x”和“y”是随机分布或交替分布)。除非特别指出立体化学, 否则每个具有手性中心的低聚物的每个单独的部分在手性碳处都可以(R)或(S)构型或其混合物(包括外消旋混合物)存在。


[0517] 此外, 可以使用具有相同或不同单体的重复单元的前药部分, 例如包括但不限于具有手性碳的聚乳酸、聚丙交酯-乙交酯或聚环氧丙烷的低聚物, 其中所述手性碳均具有相同的立体化学、无规立体化学(以单体或低聚物计)、外消旋(以单体或低聚物计)、或有序但不同的立体化学, 例如每个低聚物单元中有一个S对映体单元嵌段, 然后是一个R对映体单元嵌段。在一些实施方案中, 乳酸以其天然存在的S对映体形式使用。

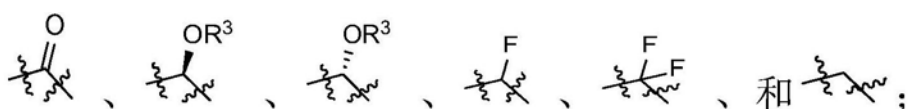
[0518] 前列腺素前药

[0519] 本公开提供式IA的前列腺素前药:



[0521] 或其药学上可接受的组合物、盐、或同位素衍生物, 其中

[0522] L<sup>1</sup>选自: ;

[0523] L<sup>2</sup>选自: ;

[0524] A选自: H、烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环、杂环烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、芳氧基、和烷氧基, 其中各个基团可以任选被其他所需取代基取代, 所述取代基

是药学上可接受、且在使用条件下充分稳定的,例如选自 $R^5$ ;

[0525]  $R^1$ 、 $R^2$ 、和 $R^3$ 是选自: $-C(O)R^4$ 、 $C(O)A$ 、和氢,其中式IA中 $R^1$ 或 $R^2$ 不能是氢,且其中 $R^1$ 、 $R^2$ 、和 $R^3$ 可以任选进一步被 $R^5$ 取代;

[0526]  $R^4$ 选自:

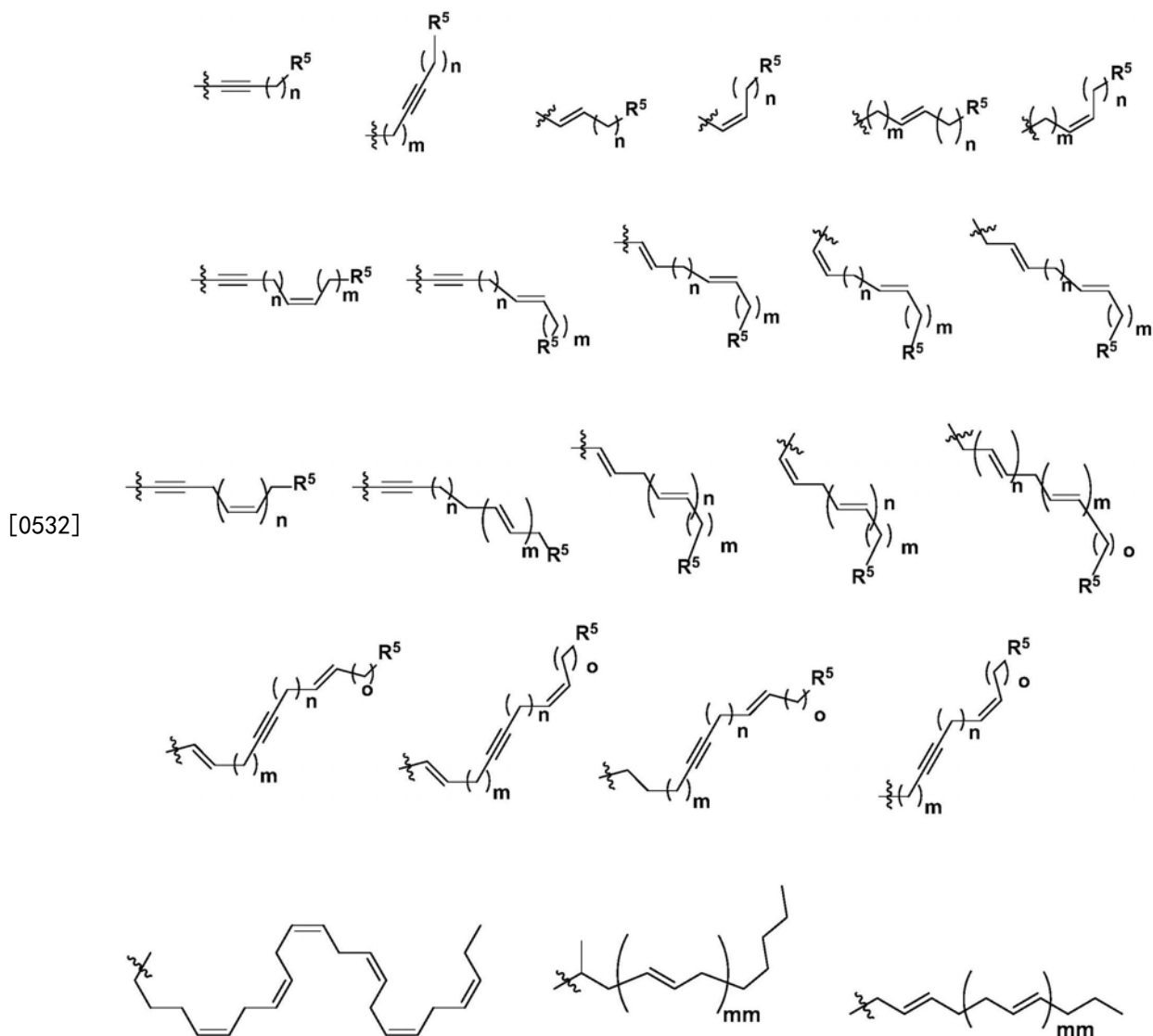
[0527] (i)  $-C_{10}-C_{30}$ 烷基 $R^5$ 、 $-C_{10}-C_{30}$ 烯基 $R^5$ 、 $-C_{10}-C_{30}$ 炔基 $R^5$ 、 $-C_{10}-C_{30}$ 烯基炔基 $R^5$ 、 $-C_{10}-C_{30}$ 烷基、 $-C_{10}-C_{30}$ 烯基、 $-C_{10}-C_{30}$ 炔基、 $-C_{10}-C_{30}$ 烯基炔基;和

[0528] (ii) 不饱和脂肪酸残基,其包括但不限于来自下述的碳链:亚油酸( $-(CH_2)_8(CH_2CH_2(CH)_2(CH_2)_4CH_3)$ )、二十二碳六烯酸( $-(CH_2)_3(CHCHCH_2)_6CH_3$ )、二十碳五烯酸( $-(CH_2)_4(CHCHCH_2)_5CH_3$ )、 $\alpha$ -亚麻酸( $-(CH_2)_8(CHCHCH_2)_3CH_3$ )、十八碳四烯酸、 $\gamma$ -亚麻酸、花生四烯酸、二十二碳四烯酸、棕榈油酸、异油酸、二十碳烯酸(pauillinic acid)、油酸、反油酸、巨头鲸鱼酸(gondoic acid)、芥酸、神经酸和二十碳三烯酸、

[0529] 且其中根据需要,各自可以被 $R^5$ 取代;且

[0530]  $R^5$ 选自:卤素、羟基、氰基、巯基、氨基、烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、芳氧基、 $-S(O)_2$ 烷基、 $-S(O)$ 烷基、 $-P(O)(O烷基)_2$ 、 $B(OH)_2$ 、 $-Si(CH_3)_3$ 、 $-COOH$ 、 $-COO$ 烷基、和 $-CONH_2$ ,根据需要且如果所得化合物实现所需目的,除了卤素、氰基、和 $-Si(CH_3)_3$ 之外各自可以任选被例如卤素、烷基、芳基、杂环或杂芳基取代,其中基团不能被自己取代,例如烷基不会被烷基取代。

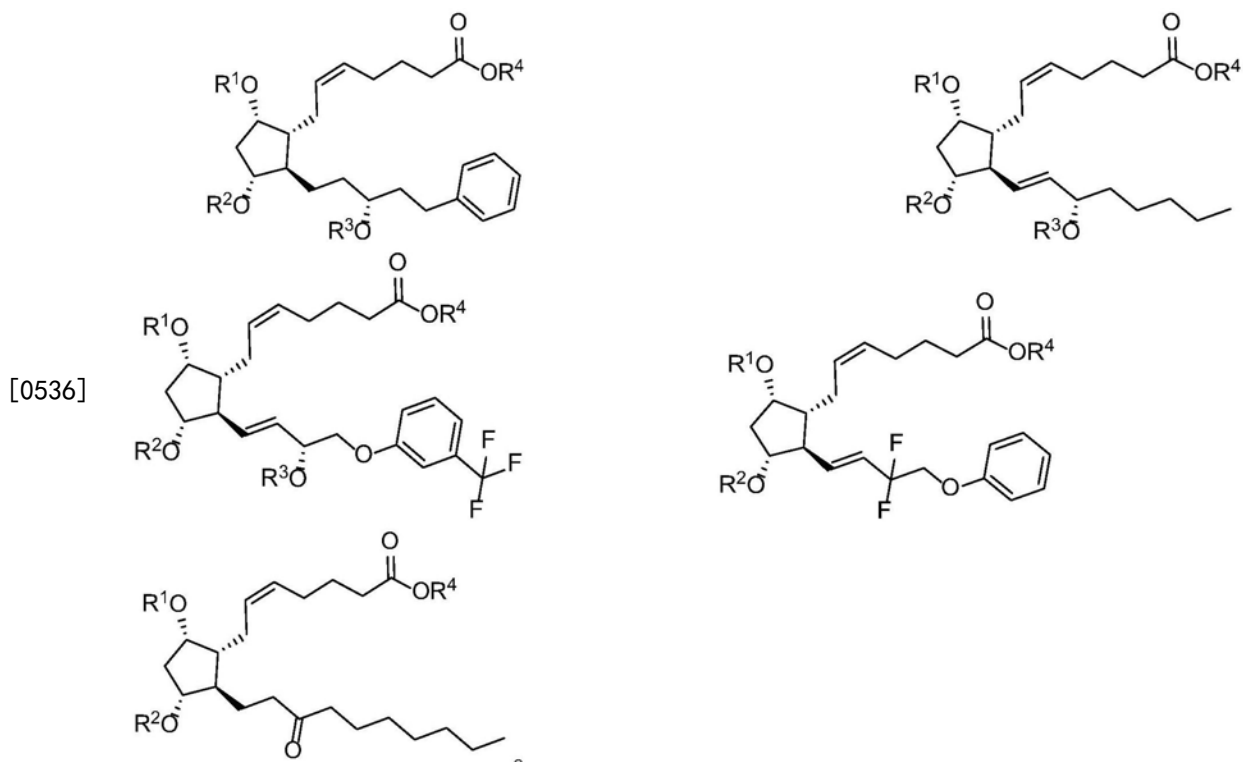
[0531]  $R^4$ 的非限制性示例包括:



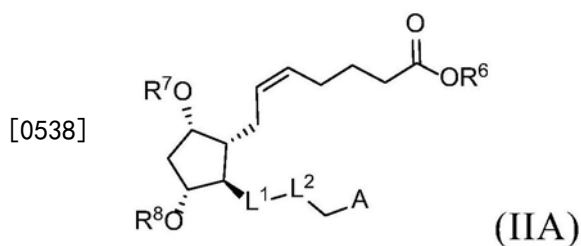
[0533] 其中 $n$ 、 $m$ 、和 $o$ 独立地选自0和29之间的任意整数(1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28或29), 其中 $n+m+o$ 是7至30个碳, 且其中 $mm$ 是1和30之间的任意整数(1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29或30)。在一个实施方案中,  $mm$ 独立地选自下述范围: 1至5、6至11、12至17、18至23、和24至30(例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29或30)。

[0534] 在一个实施方案中,  $R^4$ 的定义中使用的 $-C_{10}-C_{30}$ 是 $-C_{10}-C_{28}$ 、 $-C_{10}-C_{26}$ 、 $-C_{10}-C_{24}$ 、 $-C_{10}-C_{22}$ 、 $-C_{10}-C_{20}$ 、 $-C_{10}-C_{18}$ 、 $-C_{10}-C_{16}$ 、 $-C_{10}-C_{14}$ 、或 $-C_{10}-C_{12}$ 。

[0535] 式IA的非限制性示例包括:



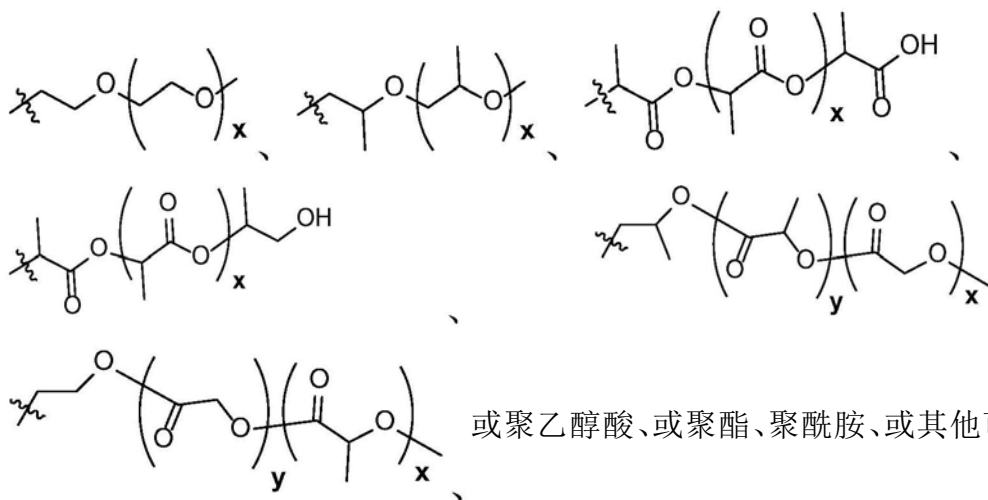
[0537] 本公开提供式IIA的前列腺素前药：



[0539] 或其药学上可接受的组合物、盐、或同位素衍生物，其中

[0540]  $R^6$ 选自：

[0541] (i) 聚乙二醇、聚丙二醇、聚环氧丙烷、聚乳酸、和聚(乳酸-共-乙醇酸)包括：



物，其各自可以被封端以补全末端价态。在一些实施方案中，化合物可以被氢封端、或可以被封端以生成末端酯或醚。例如，所述部分可以被末端羟基或羧基封端，其进一步衍生化为

醚或酯；

[0542] (ii)  $-C_{10}-C_{30}$ 烷基 $R^5$ 、 $-C_{10}-C_{30}$ 烯基 $R^5$ 、 $-C_{10}-C_{30}$ 炔基 $R^5$ 、 $-C_{10}-C_{30}$ 烯基炔基 $R^5$ 、 $-C_{10}-C_{30}$ 烷基、 $-C_{10}-C_{30}$ 烯基、 $-C_{10}-C_{30}$ 炔基、 $-C_{10}-C_{30}$ 烯基炔基；

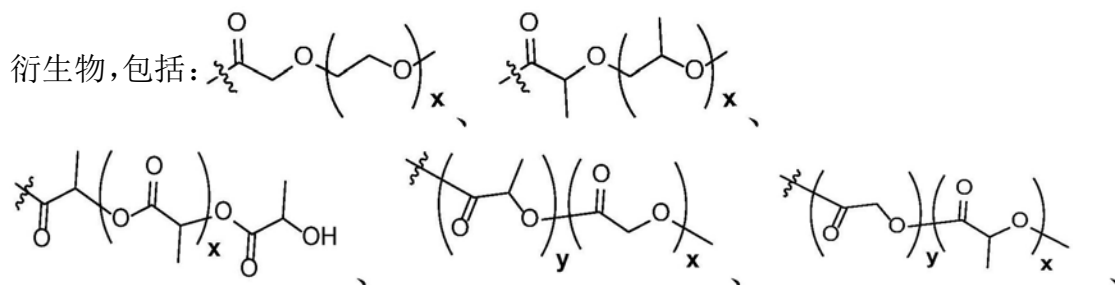
[0543] (iii) 不饱和脂肪酸残基，其包括但不限于取自下述的碳片段：亚油酸 ( $-(CH_2)_8(CH)_2CH_2(CH)_2(CH_2)_4CH_3$ )、二十二碳六烯酸 ( $-(CH_2)_3(CHCHCH_2)_6CH_3$ )、二十碳五烯酸 ( $-(CH_2)_4(CHCHCH_2)_5CH_3$ )、 $\alpha$ -亚麻酸 ( $-(CH_2)_8(CHCHCH_2)_3CH_3$ )、十八碳四烯酸、 $\gamma$ -亚麻酸、花生四烯酸、二十二碳四烯酸、棕榈油酸、异油酸、二十碳烯酸 (pauillinic acid)、油酸、反油酸、巨头鲸鱼酸 (gondoic acid)、芥酸、神经酸或二十碳三烯酸；

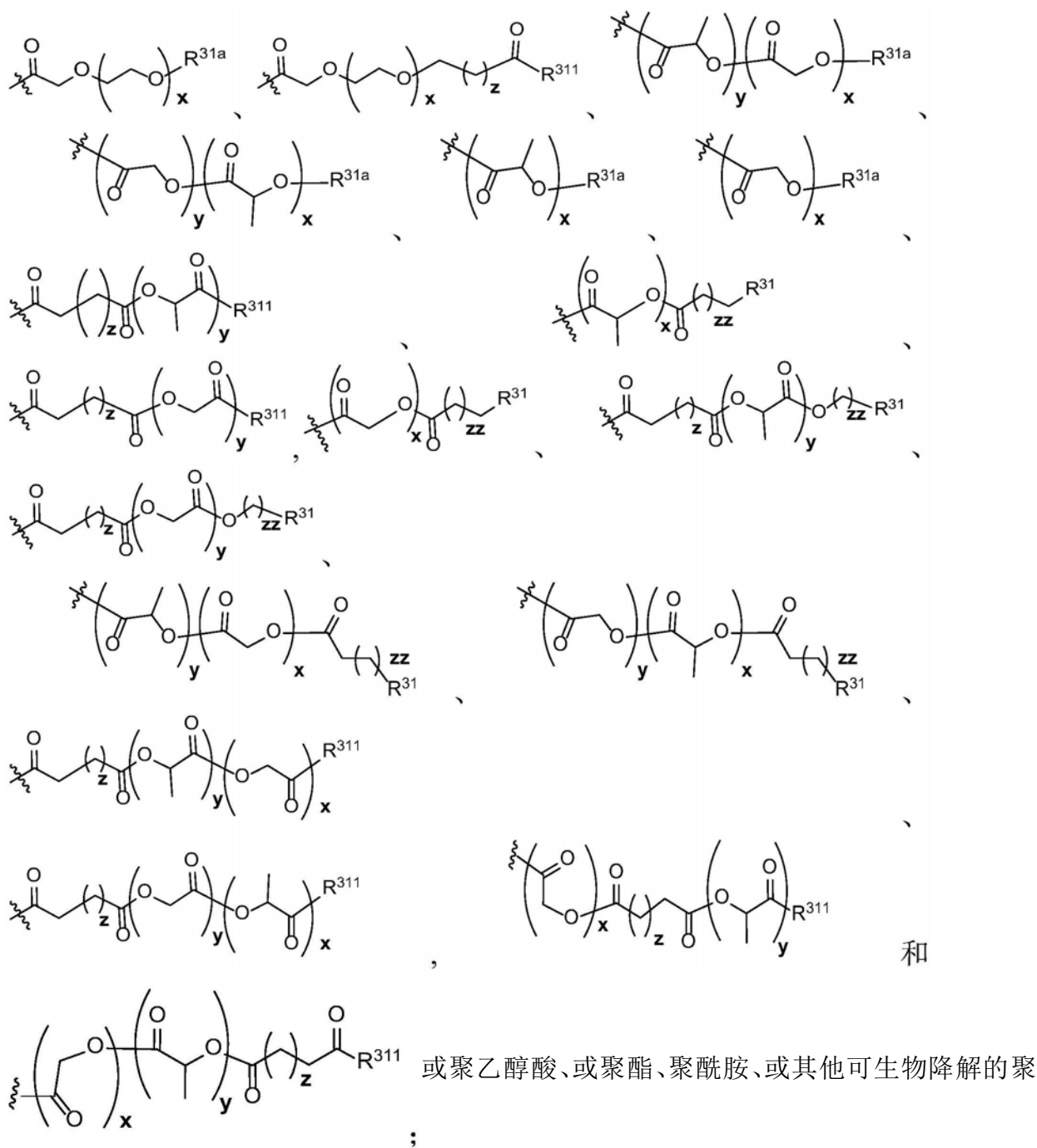
[0544] (iv) 烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基；

[0545] 其中，如果 $R^7$ 和 $R^8$ 中的至少一个被选择为 $R^{50}$ ，则 $R^6$ 仅可以选自式IIA中的(ii)、(iii)、和(iv)；

[0546]  $R^7$ 和 $R^8$ 独立地选自： $-C(O)R^4$ 、 $-C(O)A$ 、氢、和 $R^{50}$ ；

[0547]  $R^{50}$ 选自：聚乙二醇、聚丙二醇、聚环氧丙烷、聚乳酸、和聚(乳酸-共-乙醇酸)的羰基





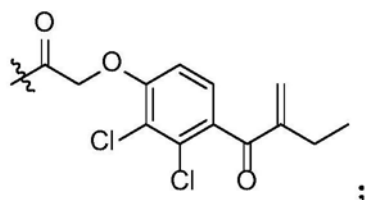
合物,其各自可以被封端以补全末端价态。在一些实施方案中,化合物可以被氢封端、或可以封端以生成末端酯或醚。例如,所述部分可以被末端羟基或羧基封端,其可以进一步衍生化为醚或酯;和

[0548]  $R^{311}$ 是羟基、氨基、A、烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、芳氧基、或聚乙二醇；

[0549]  $R^{31}$ 是氢、A、-COOH、-C(O)A、烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、芳氧基、羟基、和聚乙二醇；和

[0550] R<sup>31a</sup>是氢、-C(0)烷基、芳基、烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、聚乳酸、聚乙醇酸、聚乙二醇、硬脂酰基、或





[0551]  $x$ 和 $y$ 独立地选自1和30之间的任意整数(1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29或30)。在一个实施方案中, $x$ 和 $y$ 独立地选自下述范围:1至5、6至11、12至17、18至23、和24至30(例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29或30),且在一个优选的实施方案中, $x$ 和 $y$ 独立地选自1和12之间的整数(1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、和12);

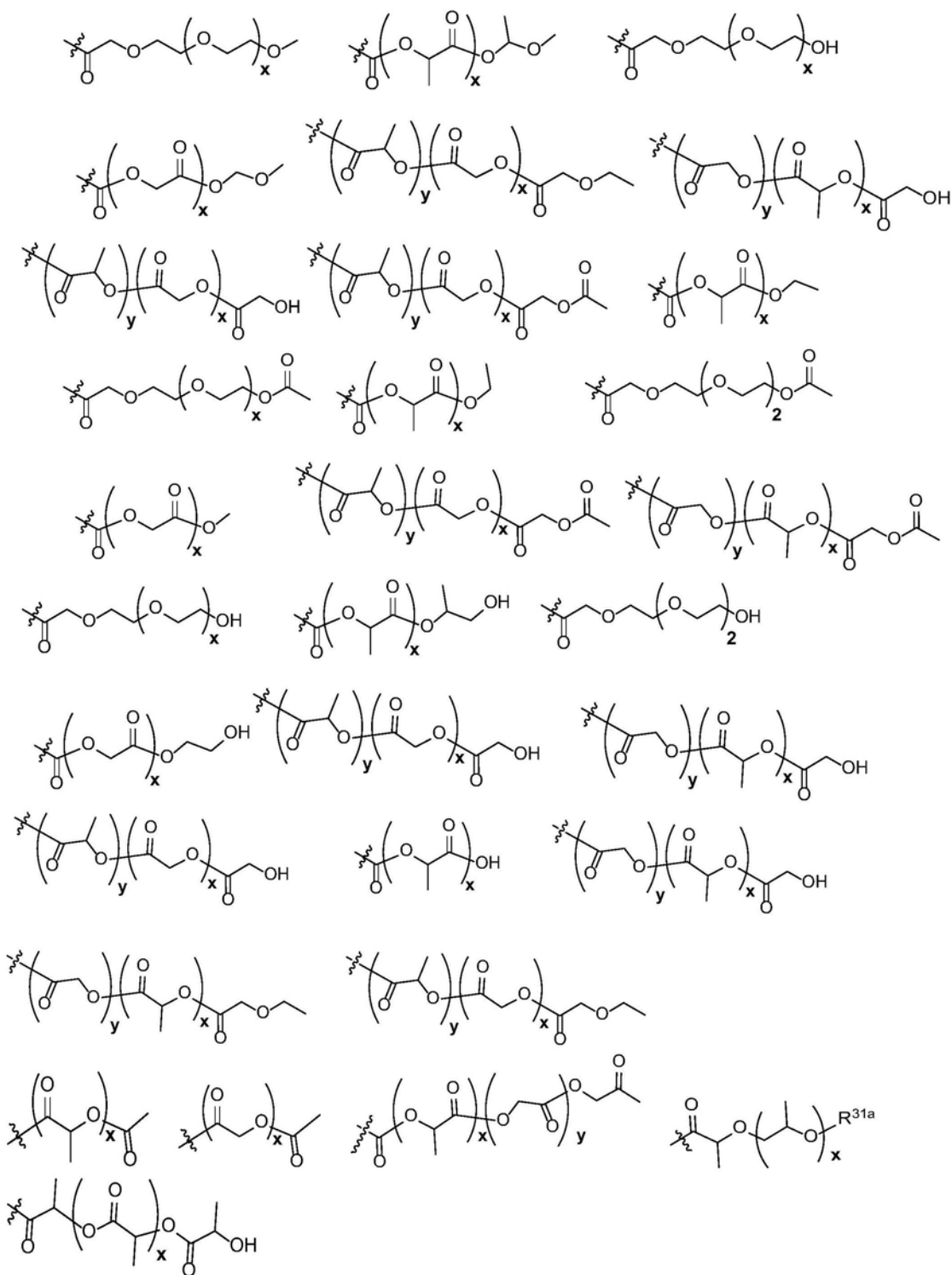
[0552]  $z$ 独立地选自0和20之间的任意整数(0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、或20),且在一个优选的实施方案中, $z$ 是0和12之间的整数(0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、或12),或0和6之间的整数(0、1、2、3、4、5、或6);

[0553]  $zz$ 独立地选自1和20之间的任意整数(1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、或20),且在一个优选的实施方案中, $z$ 是1和12之间的整数(1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、或12),或1和6之间的整数(1、2、3、4、5、或6);和

[0554] 其中所有其他变量如本文定义。

[0555]  $R^{50}$ 的非限制性示例包括:

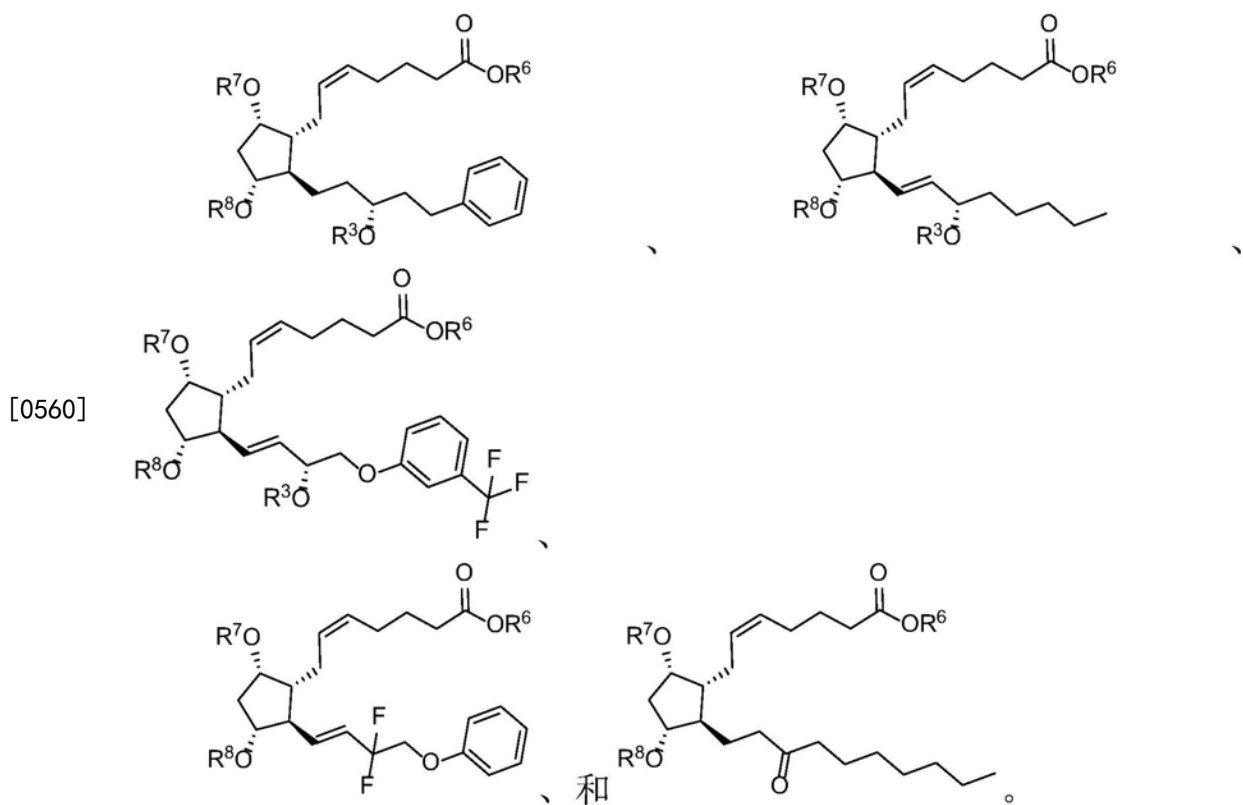
[0556]



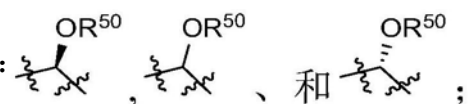
[0557] 在一个实施方案中, R<sup>6</sup>的定义中使用的-C<sub>10</sub>-C<sub>30</sub>是-C<sub>10</sub>-C<sub>28</sub>、-C<sub>10</sub>-C<sub>26</sub>、-C<sub>10</sub>-C<sub>24</sub>、-C<sub>10</sub>-C<sub>22</sub>、-C<sub>10</sub>-C<sub>20</sub>、-C<sub>10</sub>-C<sub>18</sub>、-C<sub>10</sub>-C<sub>16</sub>、-C<sub>10</sub>-C<sub>14</sub>、或-C<sub>10</sub>-C<sub>12</sub>。

[0558] 在一个实施方案中R<sup>6</sup>是异丙基。

[0559] 式IIA的非限制性示例包括：



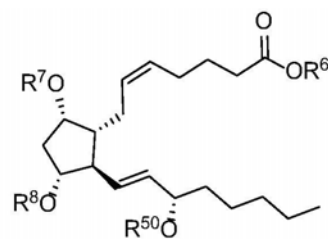
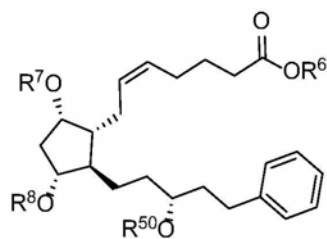
[0563] 或其药学上可接受的组合物、盐、或同位素衍生物，其中

[0564]  $L^3$ 选自：；

[0565] 其中所有其他变量如本文定义。

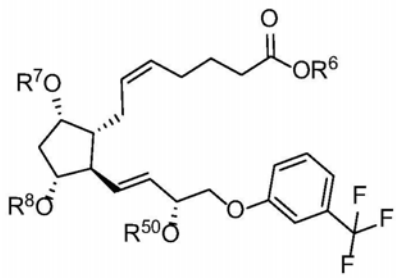
[0566] 在一个实施方案中， $R^6$ 的定义中使用的 $-C_{10}-C_{30}$ 是 $-C_{12}-C_{28}$ 、 $-C_{12}-C_{26}$ 、 $-C_{12}-C_{24}$ 、 $-C_{14}-C_{22}$ 、 $-C_{14}-C_{20}$ 、 $-C_{14}-C_{18}$ 、 $-C_{14}-C_{16}$ 、或 $-C_{12}-C_{14}$ 。

[0567] 式IIIA的非限制性示例包括：



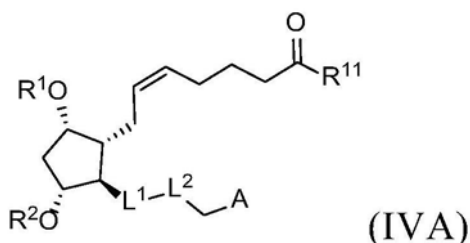
、和

[0568]



[0569] 本公开提供式IVA前列腺素前药：

[0570]



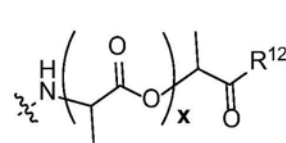
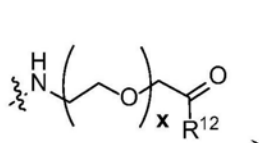
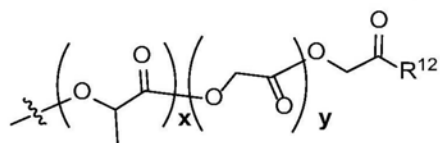
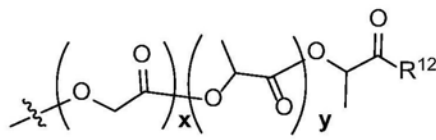
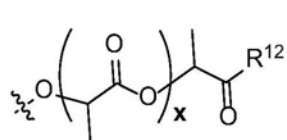
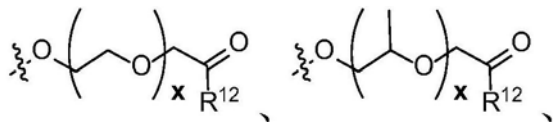
[0571] 或其药学上可接受的组合物、盐、或同位素衍生物，其中

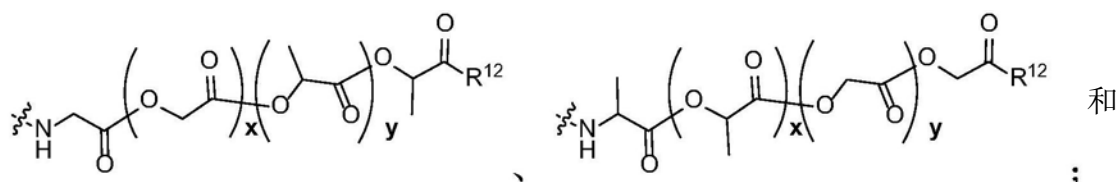
[0572]  $R^{11}$ 选自：[0573] (i)  $R^{12}$ ；

[0574] (ii)  $-\text{NH}-\text{C}_4-\text{C}_{30}$ 烯基- $\text{C}(0)R^{12}$ 、 $-\text{NH}-\text{C}_4-\text{C}_{30}$ 炔基- $\text{C}(0)R^{12}$ 、 $-\text{NH}-\text{C}_4-\text{C}_{30}$ 烯基炔基- $\text{C}(0)R^{12}$ 、 $-\text{NH}-\text{C}_2-\text{C}_{30}$ 烷基- $\text{C}(0)R^{12}$ 、 $-\text{O}-\text{C}_4-\text{C}_{30}$ 烯基- $\text{C}(0)R^{12}$ 、 $-\text{O}-\text{C}_4-\text{C}_{30}$ 炔基- $\text{C}(0)R^{12}$ 、 $-\text{O}-\text{C}_4-\text{C}_{30}$ 烯基炔基- $\text{C}(0)R^{12}$ 、和 $-\text{O}-\text{C}_2-\text{C}_{30}$ 烷基- $\text{C}(0)R^{12}$ ；

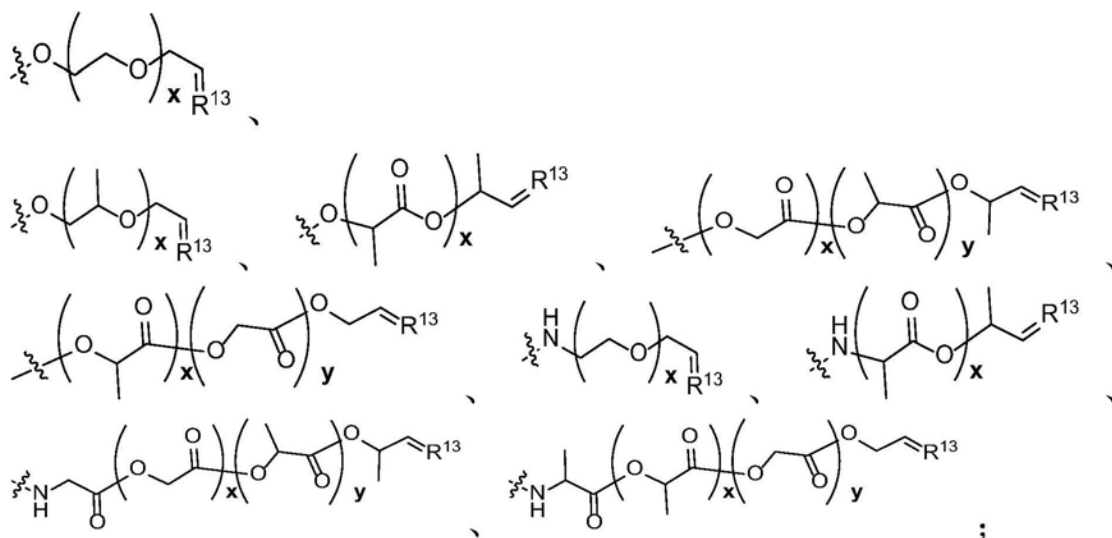
[0575] (iii)  $-\text{NH}-\text{C}_4-\text{C}_{30}$ 烯基= $R^{13}$ 、 $-\text{NH}-\text{C}_4-\text{C}_{30}$ 炔基= $R^{13}$ 、 $-\text{NH}-\text{C}_4-\text{C}_{30}$ 烯基炔基= $R^{13}$ 、 $-\text{NH}-\text{C}_2-\text{C}_{30}$ 烷基= $R^{13}$ 、 $-\text{O}-\text{C}_4-\text{C}_{30}$ 烯基= $R^{13}$ 、 $-\text{O}-\text{C}_4-\text{C}_{30}$ 炔基= $R^{13}$ 、 $-\text{O}-\text{C}_4-\text{C}_{30}$ 烯基炔基= $R^{13}$ 、 $-\text{O}-\text{C}_2-\text{C}_{30}$ 烷基= $R^{13}$ ；

[0576] (iv) 聚乙二醇、聚丙二醇、聚环氧丙烷、聚乳酸、和聚(乳酸-共-乙醇酸)、聚乙醇酸、或聚酯、聚酰胺、或其他可生物降解的聚合物；其各自被至少一个 $L^4-R^{12}$ 取代，包括：



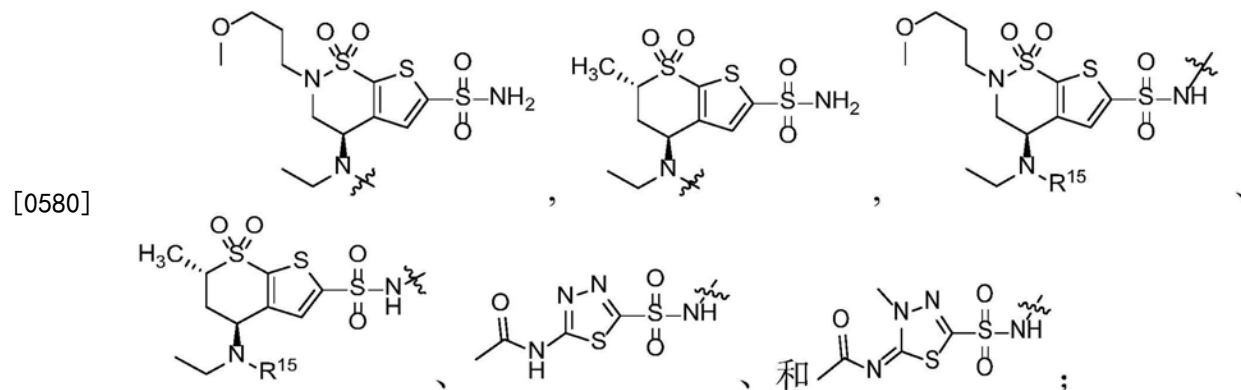


[0577] (v) 聚乙二醇、聚丙二醇、聚环氧丙烷、聚乳酸、和聚(乳酸-共-乙醇酸)、聚乙醇酸、或聚酯、聚酰胺、或其他可生物降解的聚合物;其各自被至少一个 $L^5=R^{13}$ 的部分取代,包括

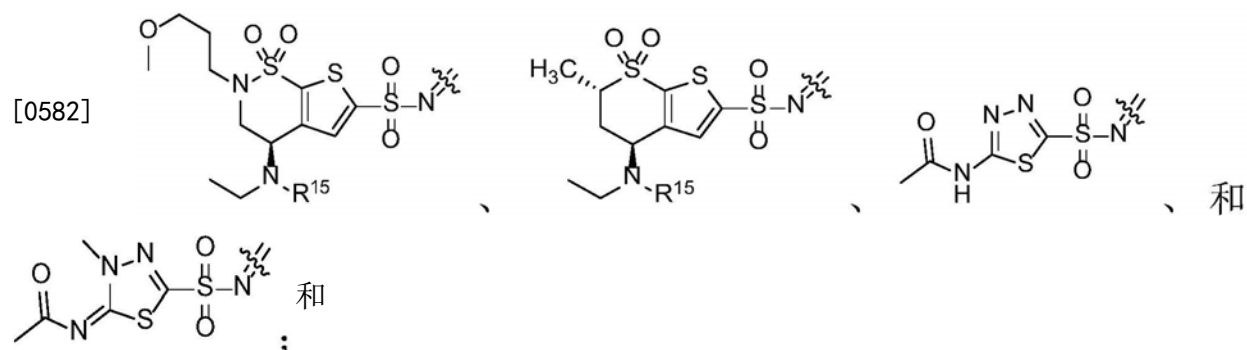


[0578] 其中如果价态允许、形成稳定的化合物、且所得化合物是药学上可接受的,则R<sup>11</sup>可以进一步被R<sup>5</sup>取代:

[0579] R<sup>12</sup>选自:



[0581] R<sup>13</sup>选自:



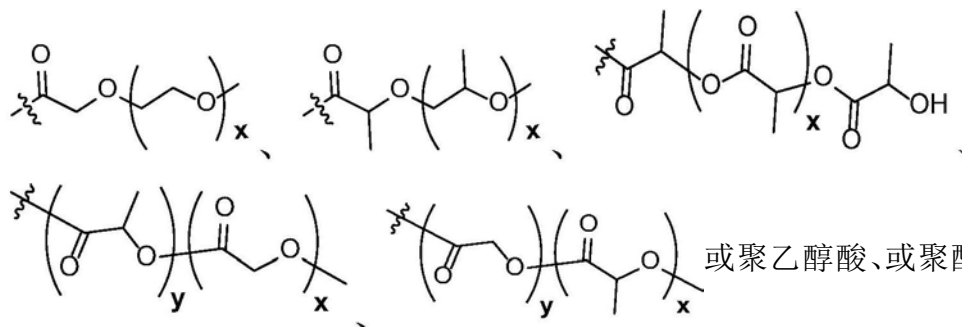
[0583] R<sup>15</sup>选自R<sup>16</sup>和R<sup>17</sup>;

[0584]  $R^{16}$ 选自：

[0585] (i)  $-C(O)C_3-C_{30}$ 烷基 $R^5$ 、 $-C(O)C_3-C_{30}$ 烯基 $R^5$ 、 $-C(O)C_3-C_{30}$ 炔基 $R^5$ 、 $-C(O)C_3-C_{30}$ 烯基炔基 $R^5$ 、 $-C(O)C_3-C_{30}$ 烷基、 $-C(O)C_3-C_{30}$ 烯基、 $-C(O)C_3-C_{30}$ 炔基、和 $-C(O)C_3-C_{30}$ 烯基炔基；

[0586] (ii) 不饱和脂肪酸残基，其包括但不限于取自下述的羰基片段：亚油酸 ( $-C(O)(CH_2)_7(CH)_2CH_2(CH)_2(CH_2)_4CH_3$ )、二十二碳六烯酸 ( $-C(O)(CH_2)_2(CHCHCH_2)_6CH_3$ )、二十碳五烯酸 ( $-C(O)(CH_2)_3(CHCHCH_2)_5CH_3$ )、 $\alpha$ -亚麻酸 ( $-C(O)(CH_2)_7(CHCHCH_2)_3CH_3$ )、十八碳四烯酸、 $\gamma$ -亚麻酸、花生四烯酸、二十二碳四烯酸、棕榈油酸、异油酸、二十碳烯酸 (pauillinic acid)、油酸、反油酸、巨头鲸鱼酸 (gondoic acid)、芥酸、神经酸和二十碳三烯酸；

[0587] (iii) 聚乙二醇、聚丙二醇、聚环氧丙烷、聚乳酸、和聚(乳酸-共-乙醇酸)包括：



或聚乙醇酸、或聚酯、聚酰胺、或其他可

生物降解的聚合物，其各自可以被封端以补全末端价态。在一些实施方案中，化合物可以被氢封端、或可以封端以生成末端酯或醚。例如，所述部分可以被末端羟基或羧基封端，其可以进一步衍生化为醚或酯；

[0588]  $R^{17}$ 选自：H和 $-C(O)A$ ；

[0589]  $L^4$ 是键、烷基、烯基、炔基、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-NH-$ 、 $-N(烷基)-$ 、 $-O-$ 、或烷基 $-C(O)-$ ；

[0590]  $L^5$ 是双键、烷基、或烯基；和

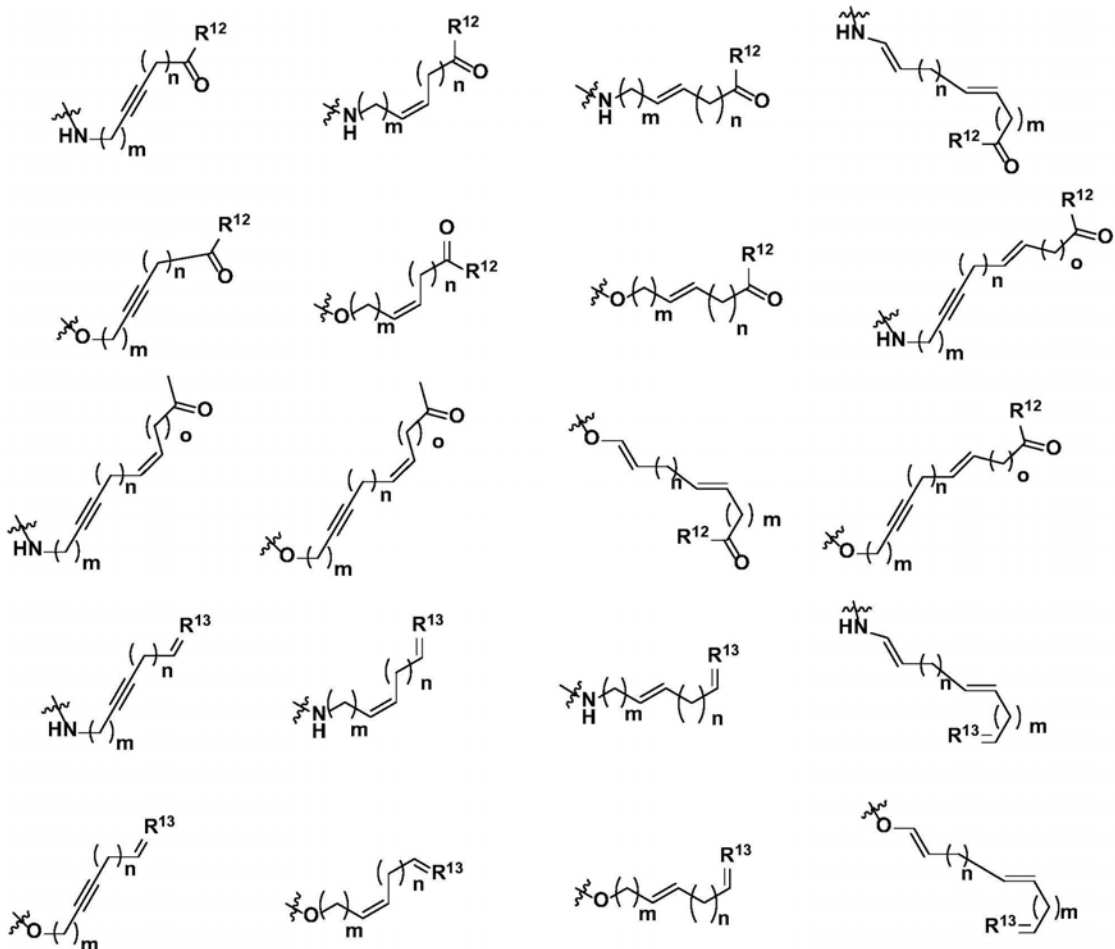
[0591] 其中所有其他变量如本文定义。

[0592] 在一个实施方案中 $R^{11}$ 选自： $-NH-C_4-C_{29}$ 烯基 $-CH=R^{13}$ 、 $-NH-C_4-C_{29}$ 炔基 $-CH=R^{13}$ 、 $-NH-C_4-C_{29}$ 烯基炔基 $-CH=R^{13}$ 、 $-NH-C_2-C_{29}$ 烷基 $-CH=R^{13}$ 、 $-O-C_4-C_{29}$ 烯基 $-CH=R^{13}$ 、 $-O-C_4-C_{29}$ 炔基 $-CH=R^{13}$ 、 $-O-C_4-C_{29}$ 烯基炔基 $-CH=R^{13}$ 、和 $-O-C_2-C_{29}$ 烷基 $-CH=R^{13}$ 。

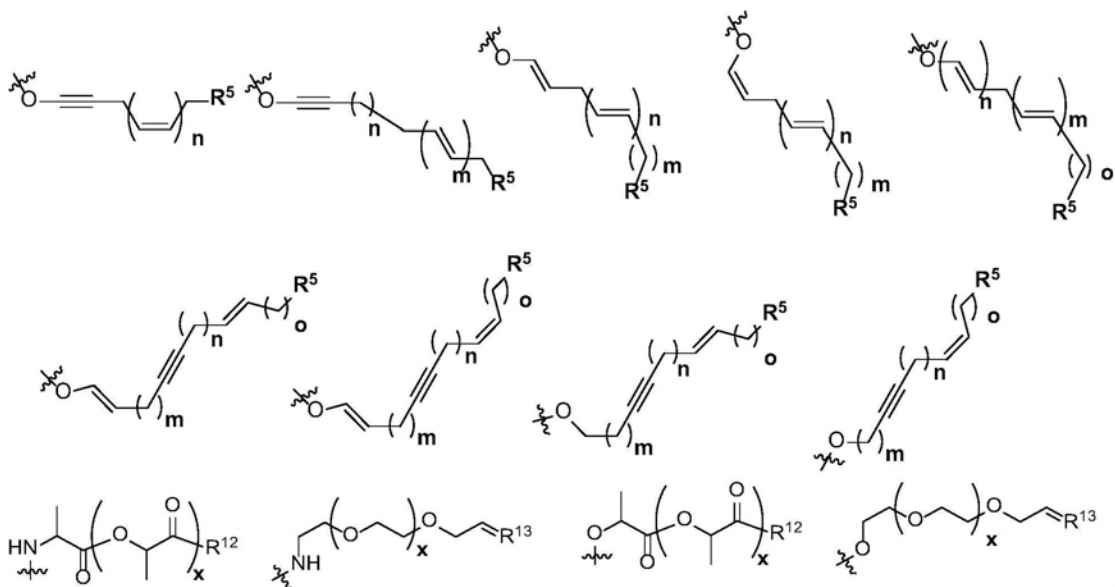
[0593] 在多个不同的实施方案中， $R^{11}$ 的定义中使用的 $-C_4-C_{29}$ 可以是 $-C_4-C_{28}$ 、 $-C_4-C_{26}$ 、 $-C_4-C_{24}$ 、 $-C_6-C_{22}$ 、 $-C_6-C_{20}$ 、 $-C_8-C_{18}$ 、 $-C_8-C_{16}$ 、 $-C_8-C_{14}$ 、 $-C_8-C_{12}$ 、 $-C_8-C_{20}$ 、或 $-C_6-C_{24}$ 。

[0594]  $R^{11}$ 的非限制性示例包括：

[0595]



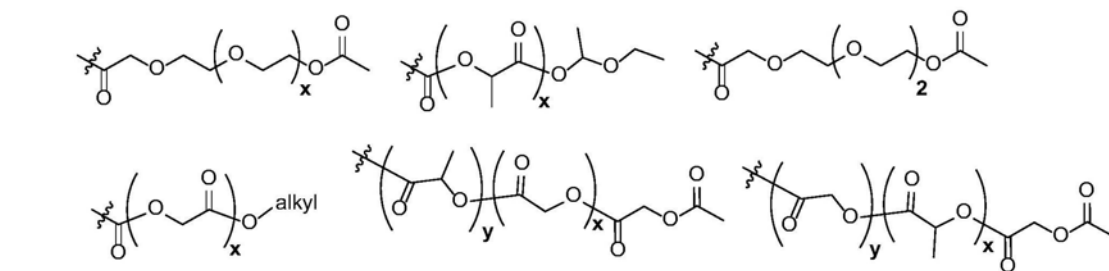
[0596]



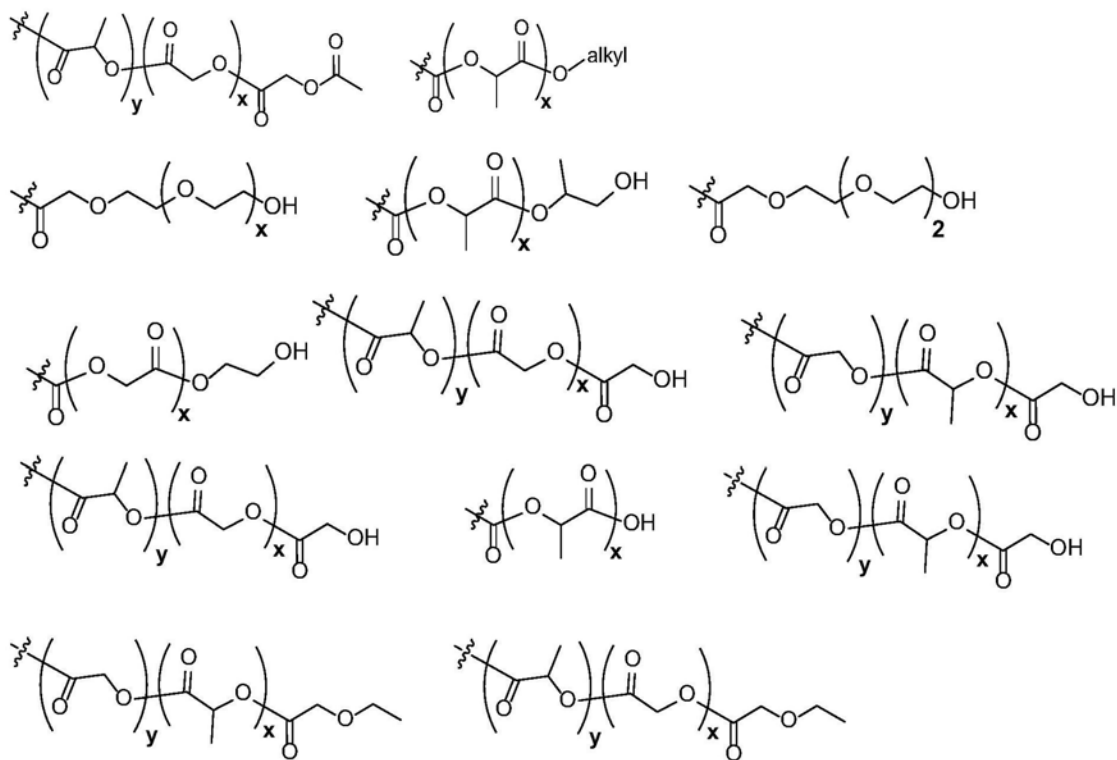
[0597] 其中n、m、o、x、和y如上文定义。

[0598]  $R^{16}$ 的非限制性示例包括：

[0599]



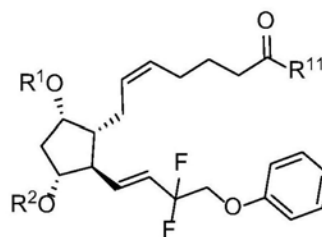
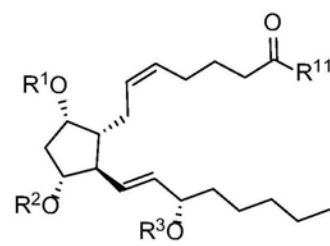
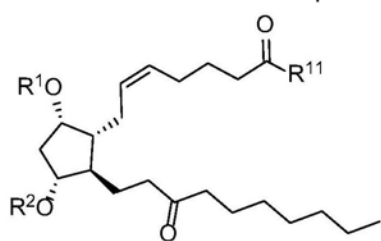
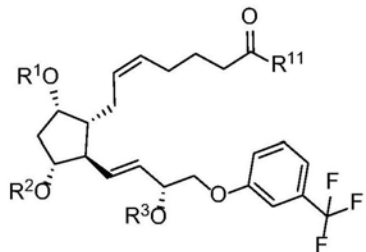
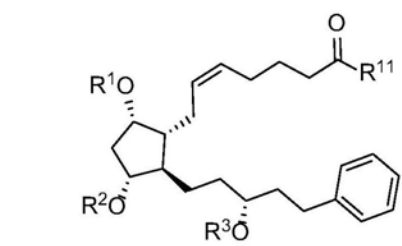
[0600]



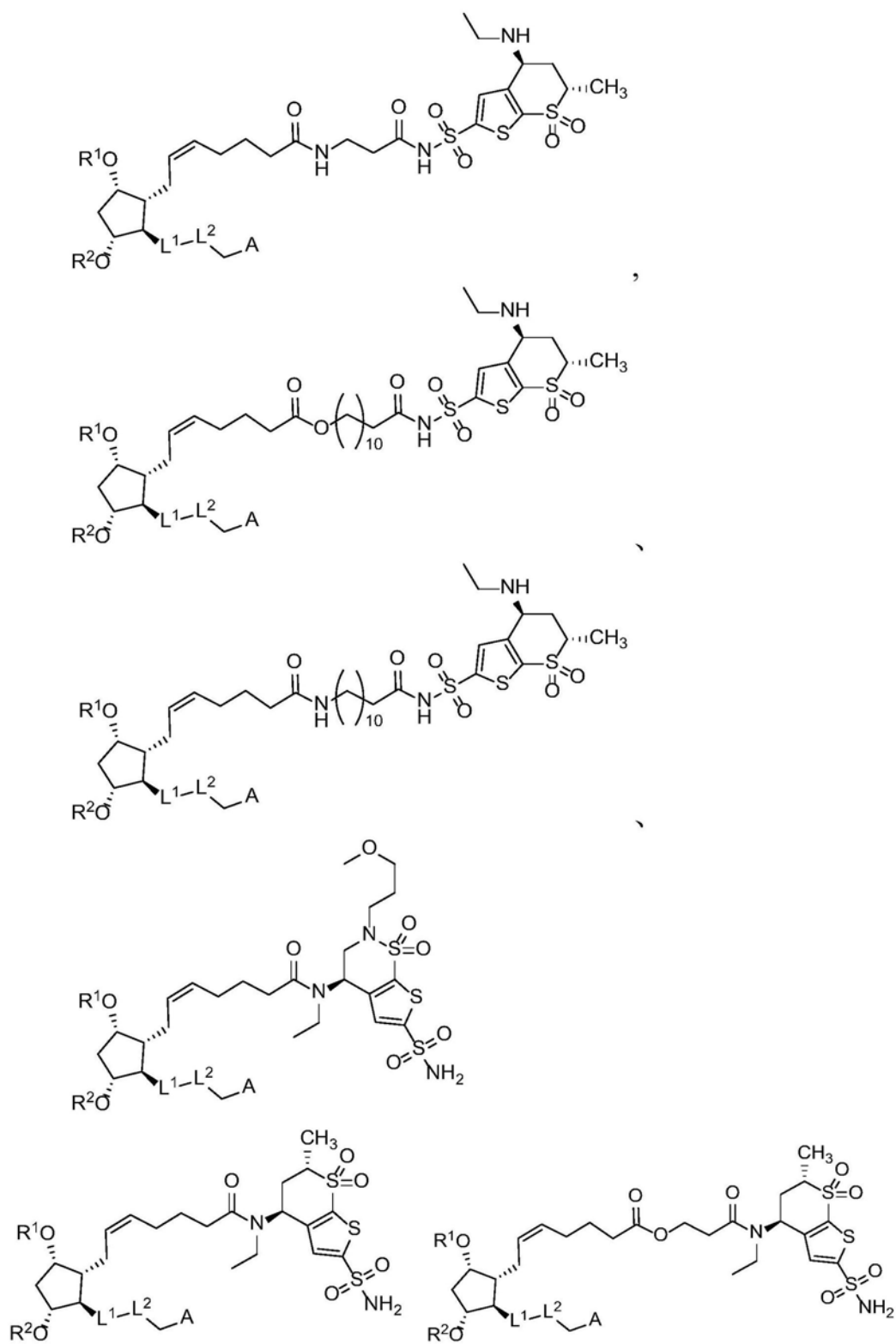
[0601] 式IVA的非限制性示例包括：

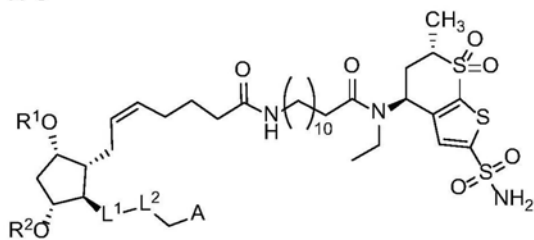
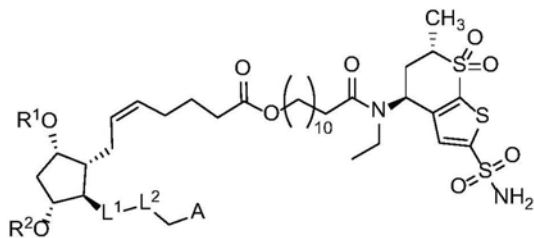
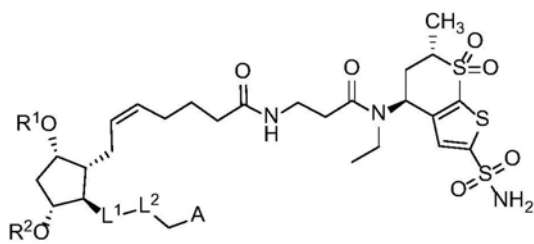


[0602]

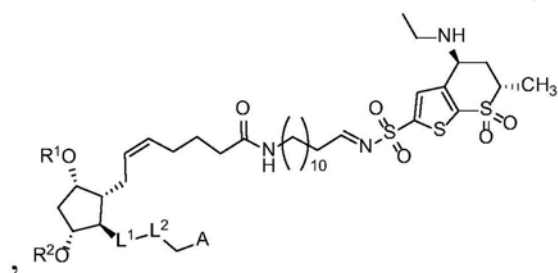
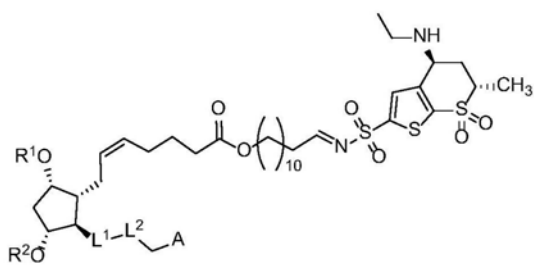
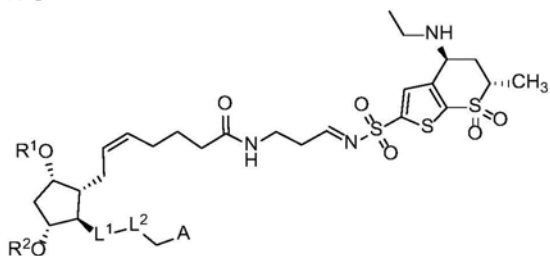
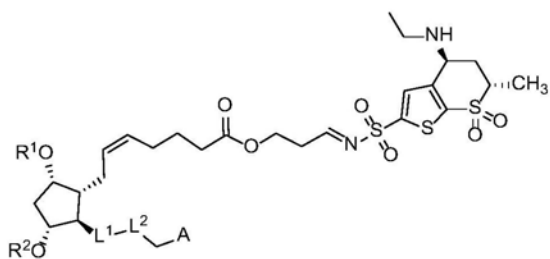


[0603]

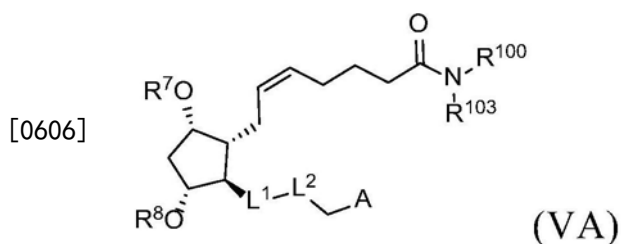




[0604]



[0605] 本公开提供式VA的前列腺素前药：



[0607] 或其药学上可接受的组合物、盐、或同位素衍生物,其中

[0608]  $R^{103}$ 选自:H、烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环、杂环烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、和杂芳基烷基,其中各个基团不是氢可以任选被其他所需取代基取代,所述取代基是药学上可接受、且在使用条件下充分稳定的,例如选自 $R^5$ ;

[0609]  $R^{100}$ 选自:

[0610] (i)  $C_1$ - $C_{10}$ 烷基、- $C_0$ - $C_{10}$ 烷基( $C_3$ - $C_7$ 环烷基)、杂环、- $C_0$ - $C_{10}$ 烷基( $C_3$ - $C_7$ 杂环烷基)、-芳基- $C_0$ - $C_{10}$ 烷基、-杂芳基烷基、- $C_0$ - $C_{10}$ 烷基- $C_2$ - $C_{10}$ 烯基、和 $C_2$ - $C_{10}$ 炔基;

[0611] (ii) 不饱和脂肪酸残基,其包括但不限于取自下述的碳片段:亚油酸( $-(CH_2)_8(CH)_2CH_2(CH)_2(CH_2)_4CH_3$ )、二十二碳六烯酸( $-(CH_2)_3(CHCHCH_2)_6CH_3$ )、二十碳五烯酸( $-(CH_2)_4(CHCHCH_2)_5CH_3$ )、 $\alpha$ -亚麻酸( $-(CH_2)_8(CHCHCH_2)_3CH_3$ )、十八碳四烯酸、 $\gamma$ -亚麻酸、花生四烯酸、二十二碳四烯酸、棕榈油酸、异油酸、二十碳烯酸(pauillinic acid)、油酸、反油酸、巨头鲸鱼酸(gondoic acid)、芥酸、神经酸和二十碳三烯酸;

[0612] (iii) - $C_{10}$ - $C_{30}$ 烷基 $R^5$ 、- $C_{10}$ - $C_{30}$ 烯基 $R^5$ 、- $C_{10}$ - $C_{30}$ 炔基 $R^5$ 、- $C_{10}$ - $C_{30}$ 烯基炔基 $R^5$ 、- $C_{10}$ - $C_{30}$ 烷基、- $C_{10}$ - $C_{30}$ 烯基、- $C_{10}$ - $C_{30}$ 炔基、- $C_{10}$ - $C_{30}$ 烯基炔基;和

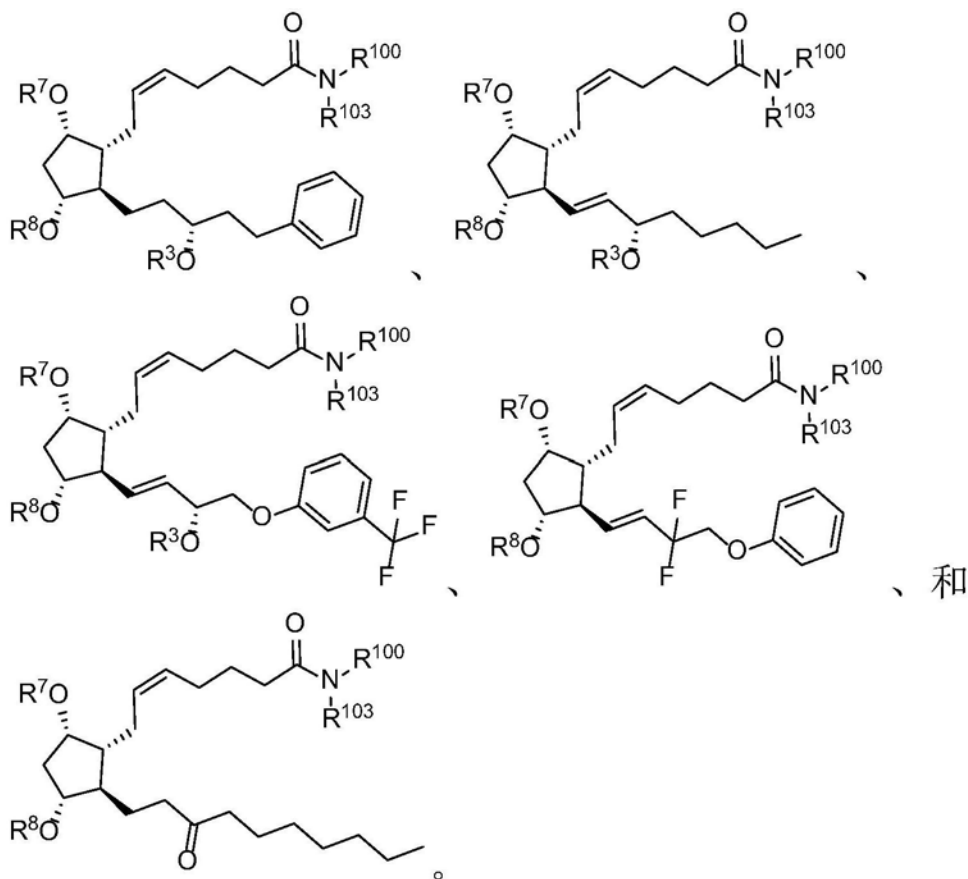
[0613] (iv)  $R^{50}$ ;

[0614] 其中如果 $R^7$ 和 $R^8$ 中的至少一个被选择为 $R^{50}$ ,则式VA中的 $R^{100}$ 仅可以选自上述(i)、(ii)、和(iii);和

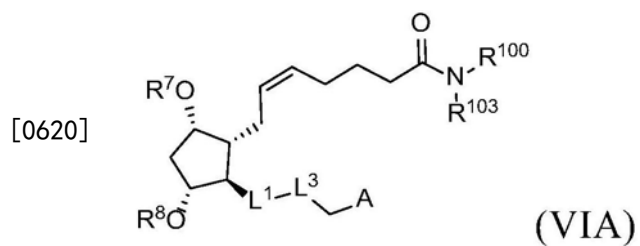
[0615] 其中所有其他变量如本文定义。

[0616] 在一个实施方案中, $R^{100}$ 的定义中使用的- $C_{10}$ - $C_{30}$ 是- $C_{12}$ - $C_{28}$ 、- $C_{12}$ - $C_{26}$ 、- $C_{12}$ - $C_{24}$ 、- $C_{14}$ - $C_{22}$ 、- $C_{14}$ - $C_{20}$ 、- $C_{14}$ - $C_{18}$ 、- $C_{14}$ - $C_{16}$ 、或- $C_{12}$ - $C_{14}$ 。

[0617] 式VA的非限制性示例包括:



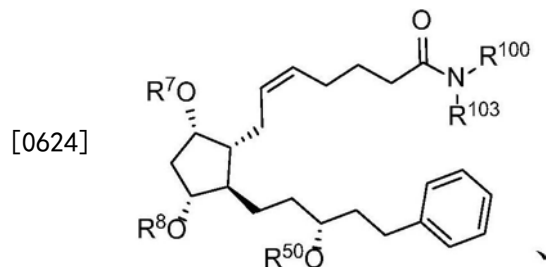
[0619] 本公开提供式VIA的前列腺素前药：

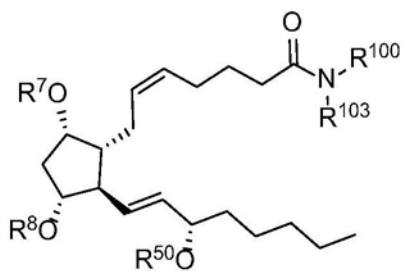


[0621] 或其药学上可接受的组合物、盐、或同位素衍生物，

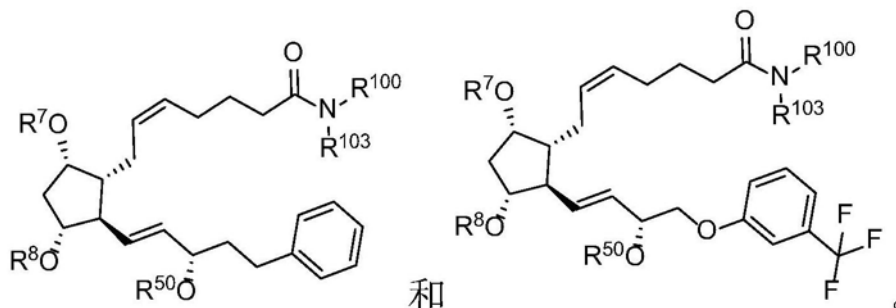
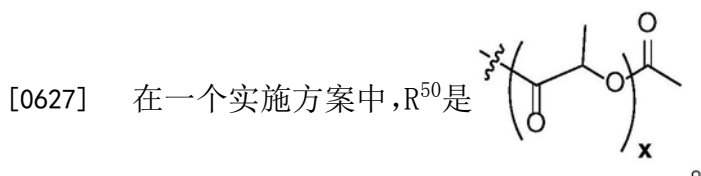
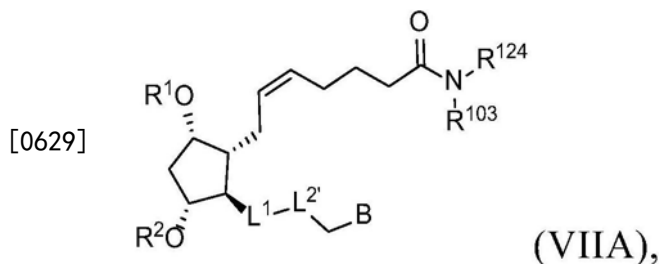
[0622] 其中所有变量如本文定义。

[0623] 式VIA的非限制性示例包括：

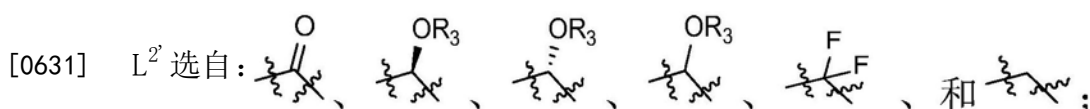




[0625]

[0626] 在一个实施方案中,  $R^{100}$  是乙基, 且  $R^{103}$  是氢。[0627] 在一个实施方案中,  $R^{50}$  是

[0628] 本公开提供VIIA的前列腺素前药式:



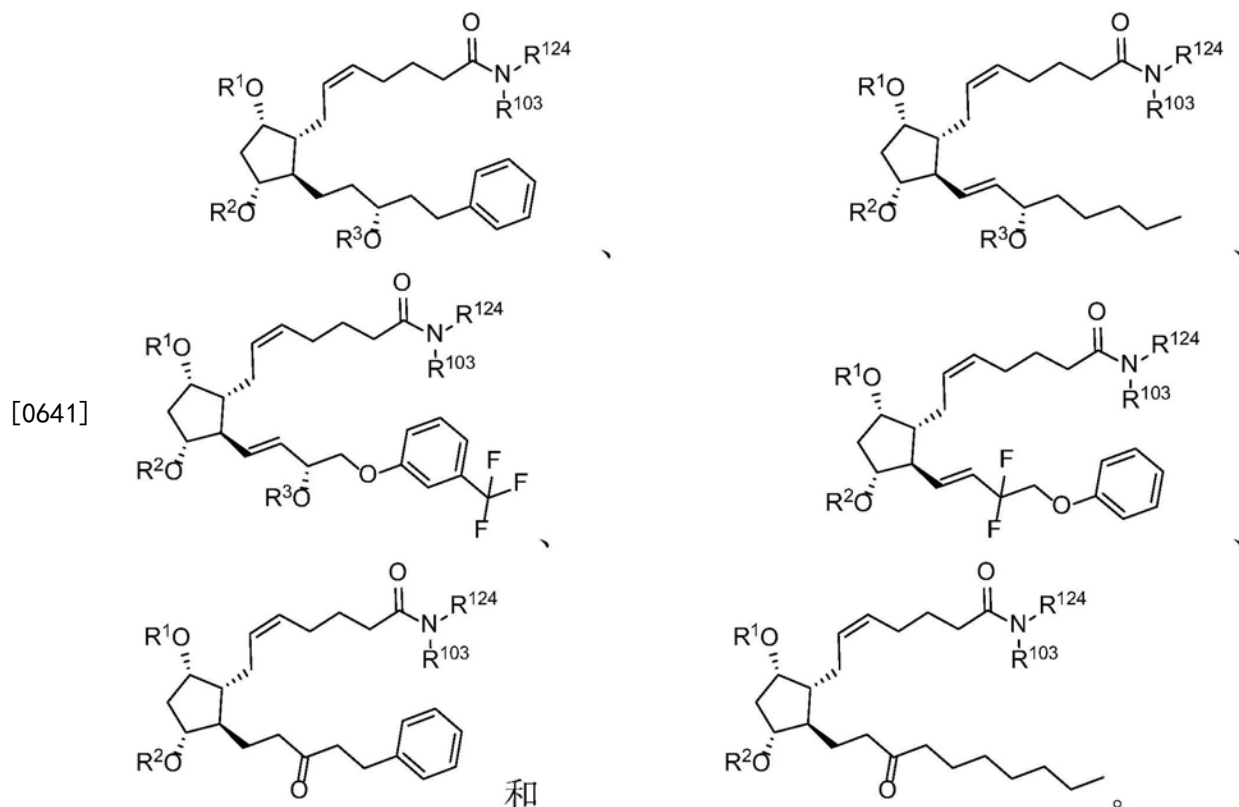
[0629] 或其药学上可接受的组合物、盐、或同位素衍生物。

[0630]  $L^2$  选自:[0631]  $B$  选自: 杂环、杂环烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、芳氧基、和烷氧基,[0632] 其中各个基团可以任选被其他所需取代基取代, 所述取代基是药学上可接受、且在使用条件下充分稳定的, 例如选自  $R^5$ ; 和[0633]  $R^1$ 、 $R^2$ 、和  $R^3$  独立地选自:  $-C(O)R^4$ 、 $-C(O)A$ 、和氢、[0634] 其中式VIIA中,  $R^1$  或  $R^2$  是  $-C(O)R^4$ ;[0635]  $R^{124}$  选自:[0636] (i) 含有至少22个碳原子的不饱和脂肪酸残基, 包括但不限于来自下述的碳链: 二十二碳六烯酸 ( $-(CH_2)_3(CHCHCH_2)_6CH_3$ )、 $\alpha$ -亚麻酸 ( $-(CH_2)_8(CHCHCH_2)_3CH_3$ )、二十二碳四烯酸、和神经酸,

[0638] 和其中,根据需要、各 $R^{124}$ 可以被 $R^5$ 取代;和

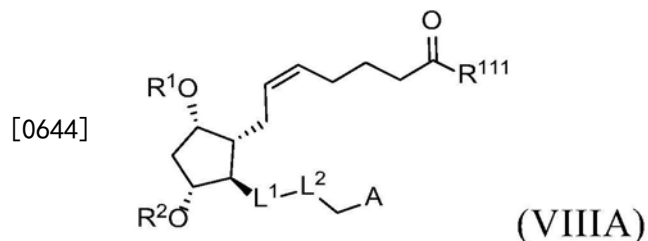
[0639] 其中所有其他变量如本文定义。

[0640] 式VIIA的非限制性示例包括:



[0642] 在一个实施方案中, $R^4$ 的定义中使用的 $-C_{22}-C_{30}$ 是 $-C_{22}-C_{28}$ 、 $-C_{22}-C_{26}$ 、或 $-C_{22}-C_{24}$ 。

[0643] 本公开提供式VIIIA的前列腺素前药:



[0645] 或其药学上可接受的组合物、盐、或同位素衍生物。

[0646]  $R^{111}$ 选自:

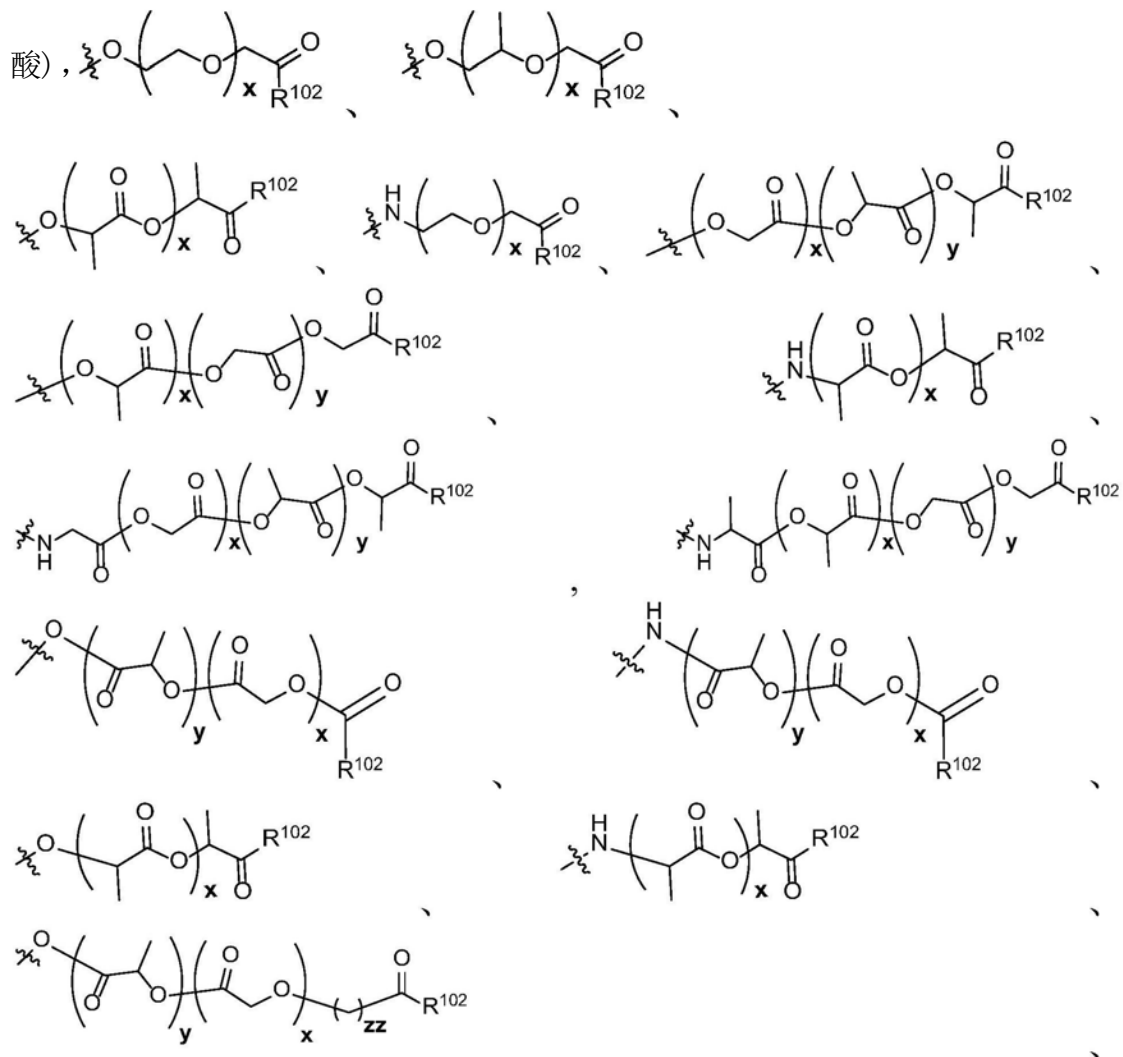
[0647] (i)  $R^{102}$ ;

[0648] (ii)  $-\text{NH}-\text{C}_2-\text{C}_{30}$ 烯基- $\text{C}(\text{O})\text{R}^{102}$ 、 $-\text{NH}-\text{C}_2-\text{C}_{30}$ 炔基- $\text{C}(\text{O})\text{R}^{102}$ 、 $-\text{NH}-\text{C}_2-\text{C}_{30}$ 烯基炔基- $\text{C}(\text{O})\text{R}^{102}$ 、 $-\text{NH}-\text{C}_1-\text{C}_{30}$ 烷基- $\text{C}(\text{O})\text{R}^{102}$ 、 $-\text{O}-\text{C}_2-\text{C}_{30}$ 烯基- $\text{C}(\text{O})\text{R}^{102}$ 、 $-\text{O}-\text{C}_2-\text{C}_{30}$ 炔基- $\text{C}(\text{O})\text{R}^{102}$ 、 $-\text{O}-\text{C}_2-\text{C}_{30}$ 烯基炔基- $\text{C}(\text{O})\text{R}^{102}$ 、和 $-\text{O}-\text{C}_1-\text{C}_{30}$ 烷基- $\text{C}(\text{O})\text{R}^{102}$ ;

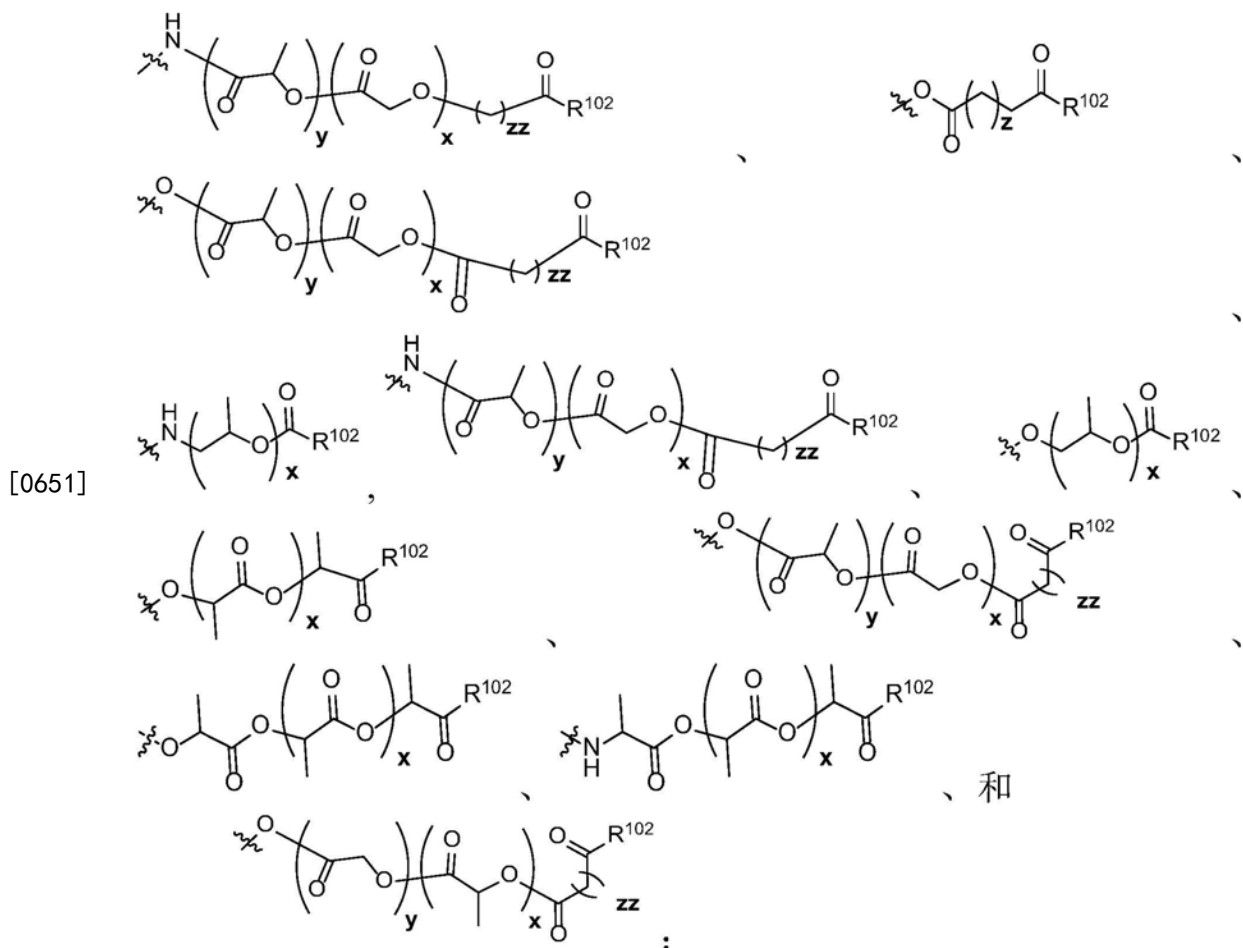




[0650] (iv) 被 $\text{R}^{102}$ 封端的聚乙二醇、聚丙二醇、聚环氧丙烷、聚乳酸、和聚(乳酸-共-乙醇

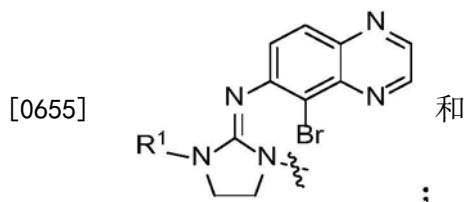
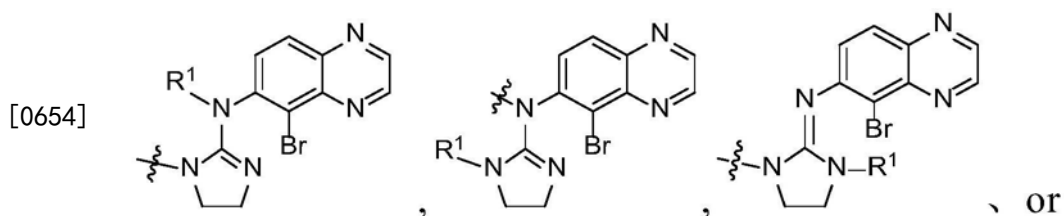






[0652] 其中如果价态允许、形成稳定的化合物、且所得化合物是药学上可接受的,则 $R^{111}$ 可以进一步被 $R^5$ 取代;

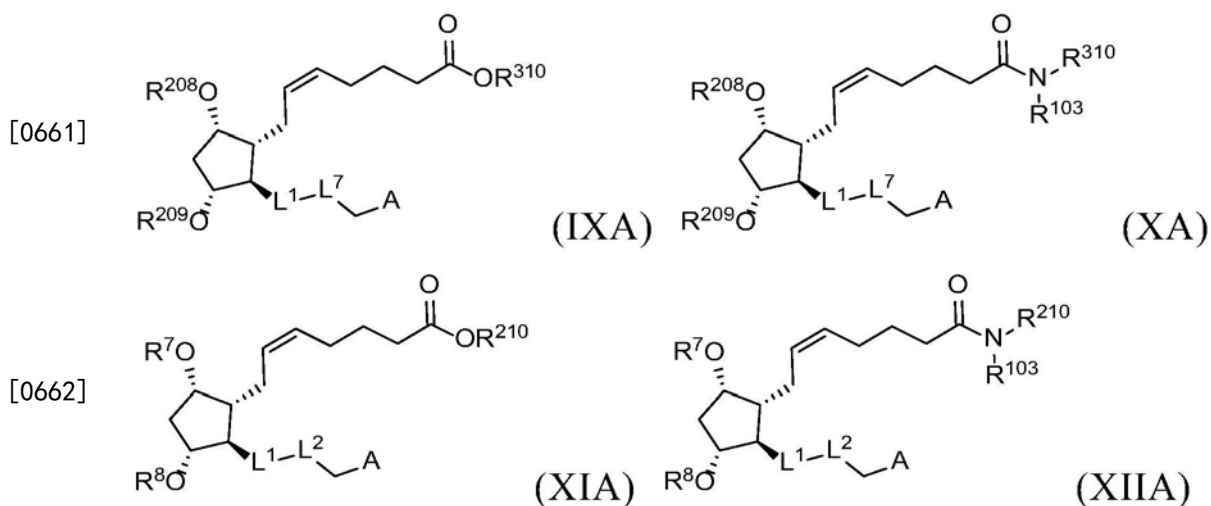
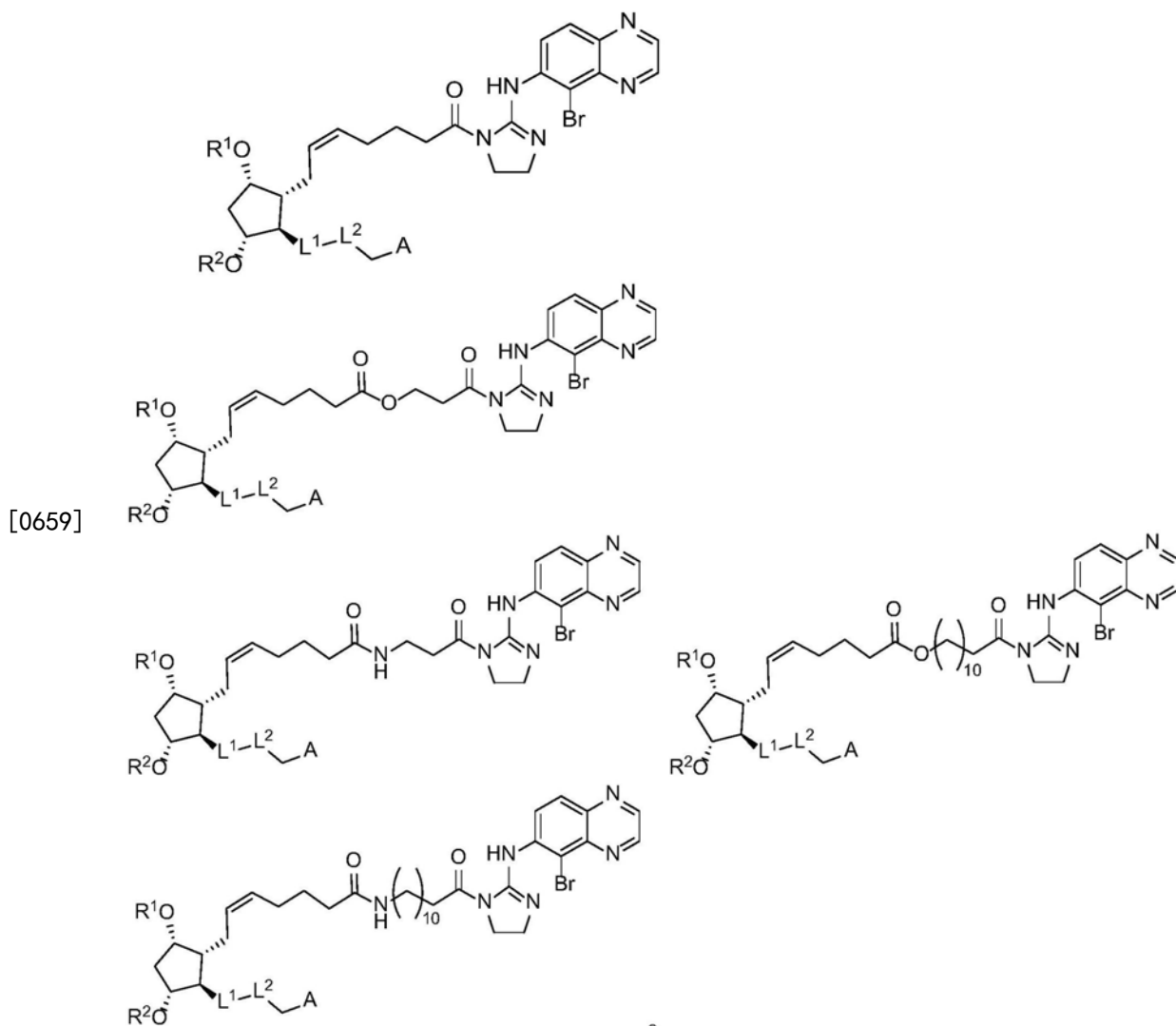
[0653]  $R^{102}$ 是



[0656] 其中所有其他变量如本文中定义。

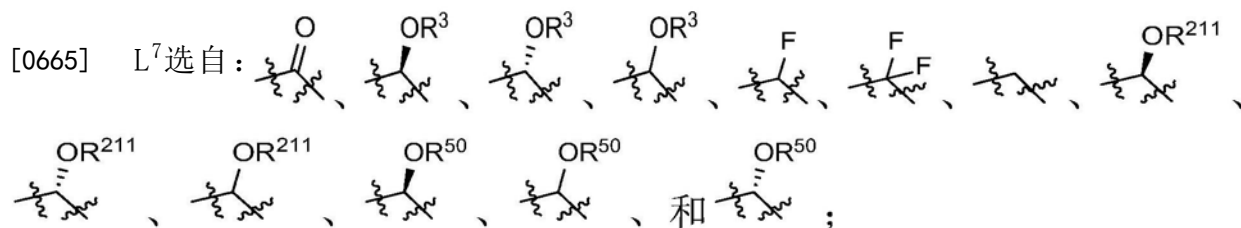
[0657] 在多个不同的实施方案中, $R^{111}$ 的定义中使用的 $-C_2-C_{30}$ 可以是 $-C_2-C_{28}$ 、 $-C_4-C_{26}$ 、 $-C_4-C_{24}$ 、 $-C_6-C_{22}$ 、 $-C_6-C_{20}$ 、 $-C_8-C_{18}$ 、 $-C_8-C_{16}$ 、 $-C_8-C_{14}$ 、 $-C_8-C_{12}$ 、 $-C_8-C_{20}$ 、或 $-C_6-C_{24}$

[0658] 式VIII A的非限制性示例包括:



[0663] 或其药学上可接受的组合物、盐、或同位素衍生物,其中

[0664]  $R^{310}$  是烷基或氢;



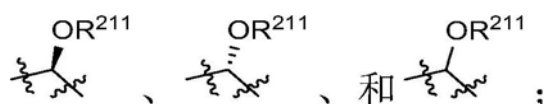
[0666]  $R^{208}$ 和 $R^{209}$ 独立地选自： $-C(O)R^{4b}$ 、 $-C(O)A$ 、氢、 $R^{211}$ 、和 $L^8-R^{212}$ ；

[0667]  $R^{4b}$ 选自：

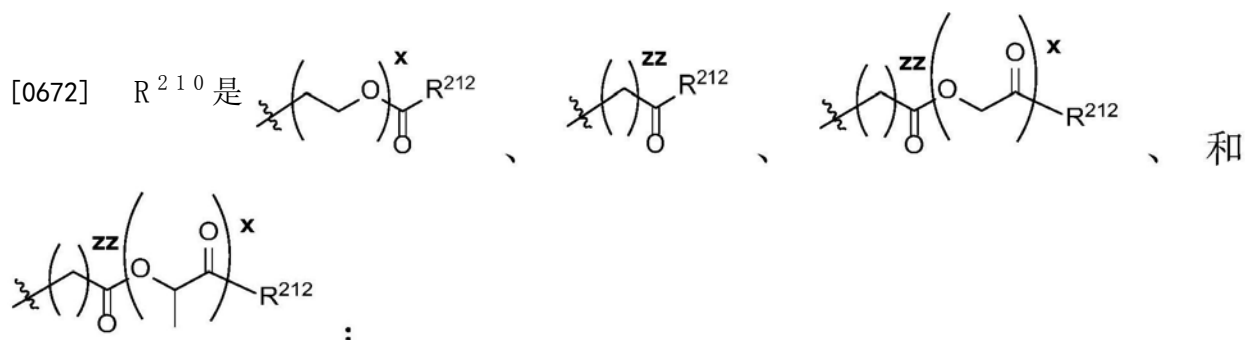
[0668] (i)  $-C_{10}-C_{30}$ 烷基 $R^5$ 、 $-C_{10}-C_{30}$ 烯基 $R^5$ 、 $-C_{10}-C_{30}$ 炔基 $R^5$ 、 $-C_{10}-C_{30}$ 烯基炔基 $R^5$ 、 $-C_{10}-C_{30}$ 烷基、 $-C_{10}-C_{30}$ 烯基、 $-C_{10}-C_{30}$ 炔基、 $-C_{10}-C_{30}$ 烯基炔基；

[0669] (ii) 不饱和脂肪酸残基，其包括但不限于来自下述的碳链：亚油酸( $-(CH_2)_8(CH_2CH_2(CH_2)_4CH_3)$ )、二十二碳六烯酸( $-(CH_2)_3(CHCHCH_2)_6CH_3$ )、二十碳五烯酸( $-(CH_2)_4(CHCHCH_2)_5CH_3$ )、 $\alpha$ -亚麻酸( $-(CH_2)_8(CHCHCH_2)_3CH_3$ )、十八碳四烯酸、 $\gamma$ -亚麻酸、花生四烯酸、二十二碳四烯酸、棕榈油酸、异油酸、二十碳烯酸(pauillinic acid)、油酸、反油酸、巨头鲸鱼酸(gondoic acid)、芥酸、神经酸或二十碳三烯酸，且其中根据需要，其各自可以被 $R^5$ 取代。

[0670] 其中 $R^{208}$ 和 $R^{209}$ 中的至少一个是 $R^{211}$ 或 $L^8-R^{212}$ ；或 $L^7$ 选自



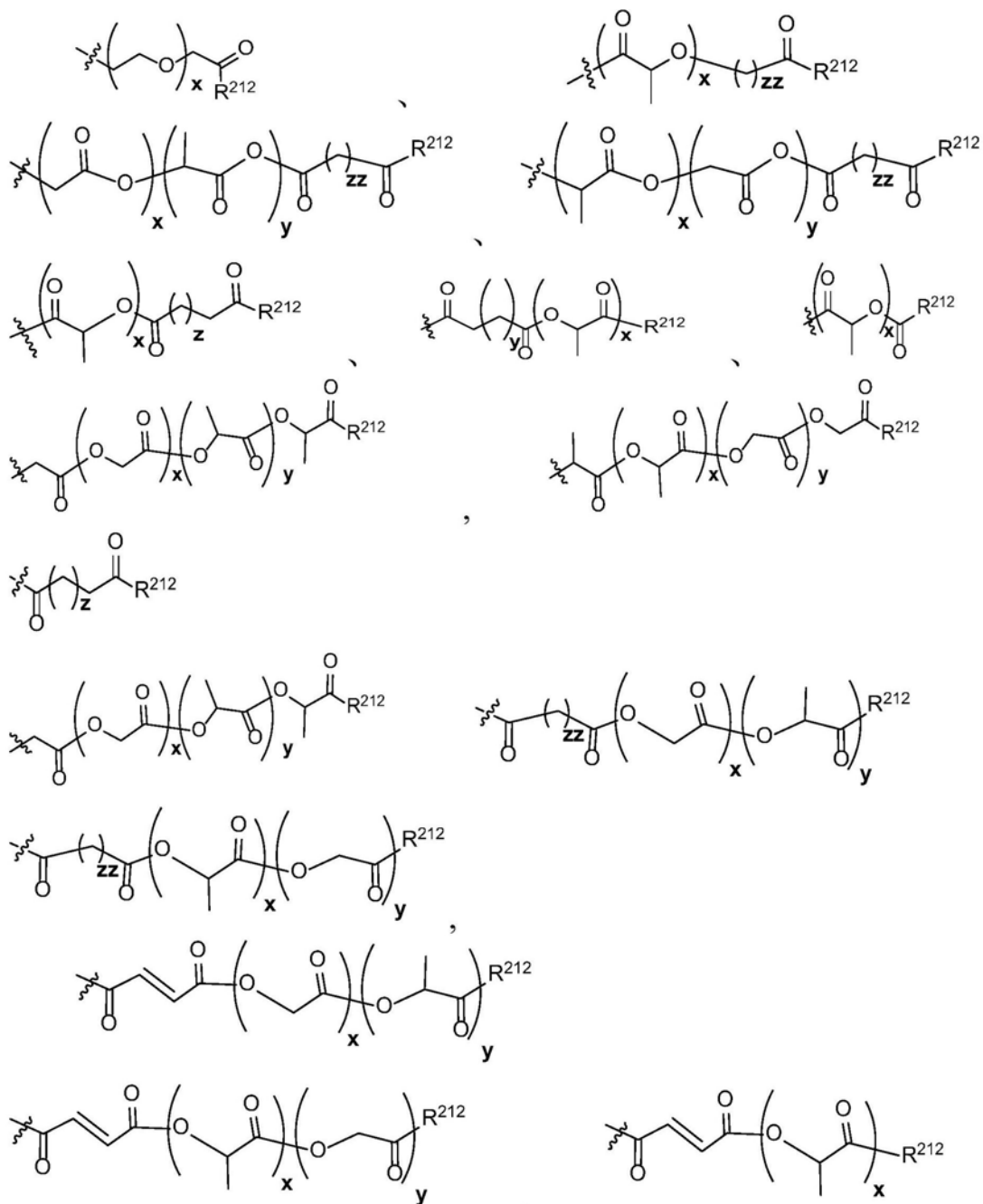
[0671]  $L^8$ 是 $-C(O)-$ 烷基 $-C(O)-$ 、和 $-C(O)-$ 烯基 $-C(O)-$ ；



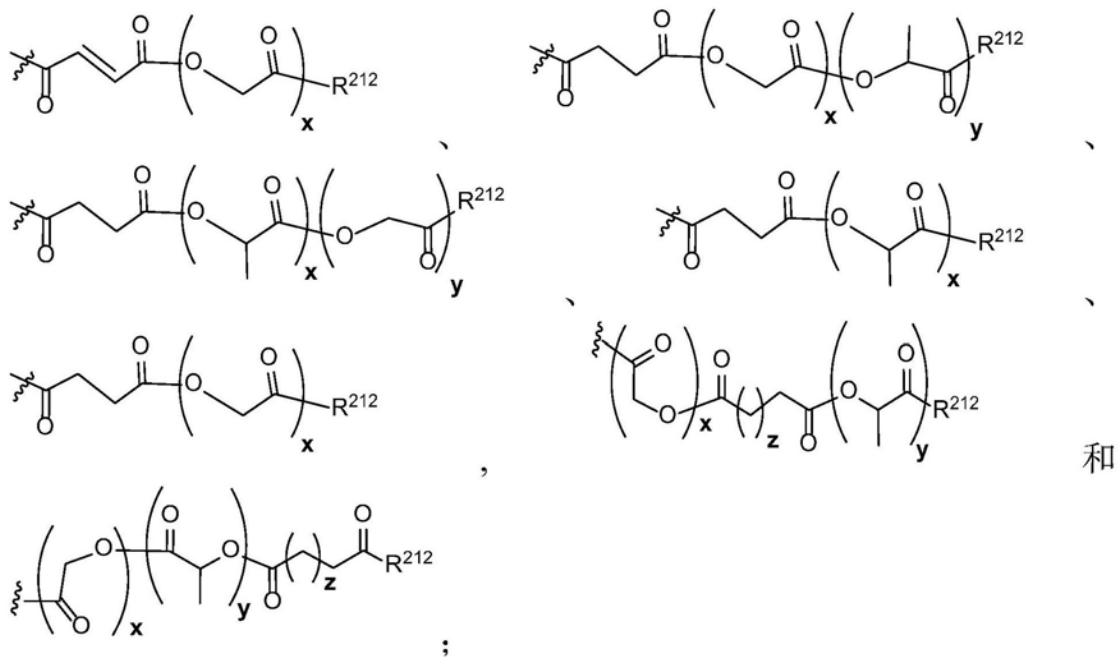
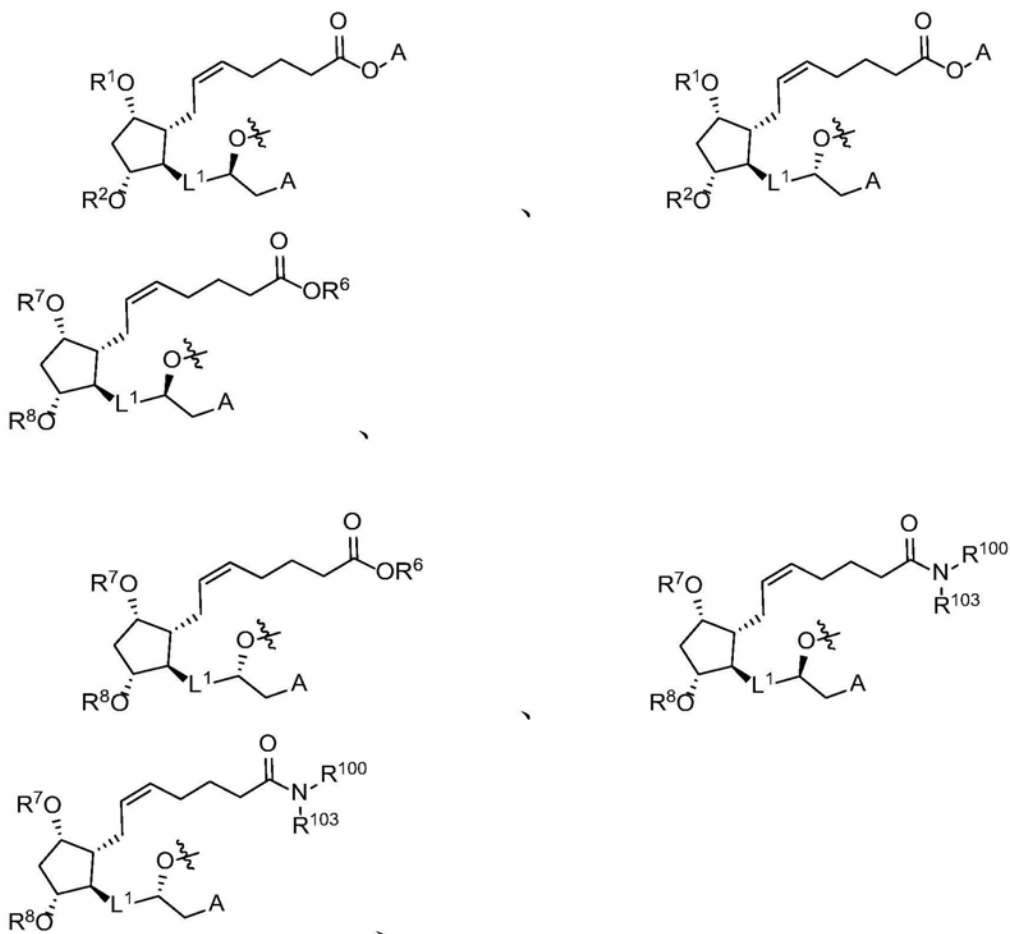
[0673]  $R^{211}$ 选自：

[0674] 聚乙二醇、聚丙二醇、聚环氧丙烷、聚乳酸、可生物降解的聚合物和聚(乳酸-共-乙醇酸)，其各自任选通过羰基连接，且各自被 $R^{212}$ 封端，包括：

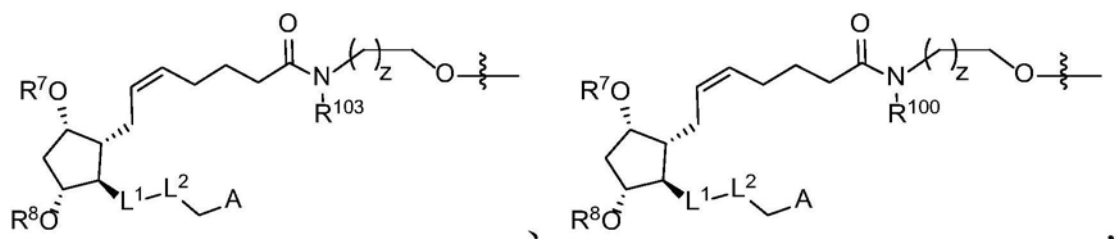
[0675]



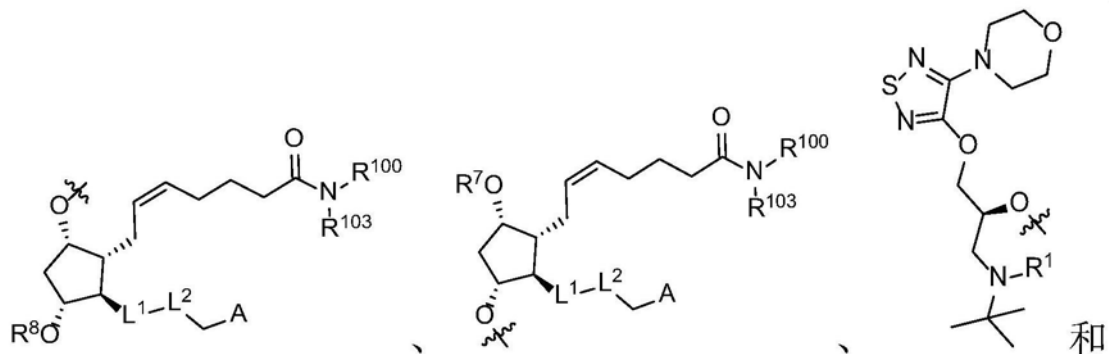
[0676]

[0677]  $R^{212}$ 选自:

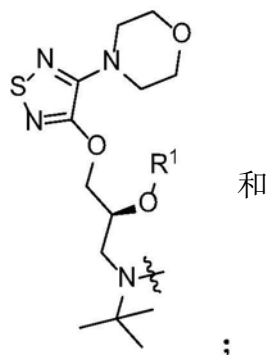
[0678]



[0679]



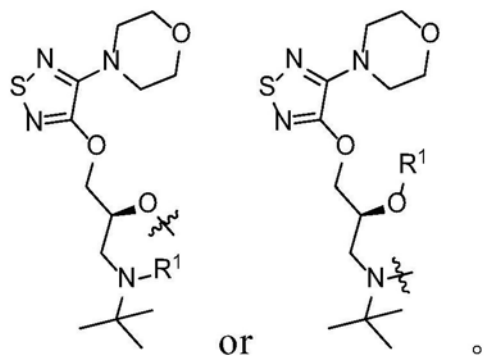
[0680]



[0681] 其中所有其他变量如本文定义。

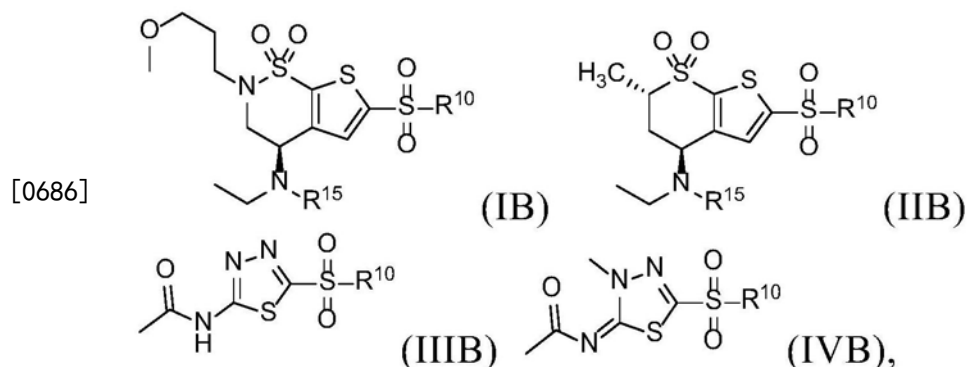
[0682] 在一个实施方案中 $R^{212}$ 是

[0683]



[0684] 碳酸酐酶抑制剂前药

[0685] 本公开提供式IB、式IIB、式IIIB和式IVB的碳酸酐酶抑制剂前药：



[0687] 或其药学上可接受的组合物、盐、或同位素衍生物,其中

[0688]  $R^{10}$ 选自:

[0689] (i)  $N=C_4-C_{30}$ 烯基 $R^5$ 、 $-N=C_4-C_{30}$ 炔基 $R^5$ 、 $-N=C_4-C_{30}$ 烯基炔基 $R^5$ 、 $-N=C_1-C_{30}$ 烷基 $R^5$ 、 $-N=C_4-C_{30}$ 烯基、 $-N=C_4-C_{30}$ 炔基、 $-N=C_4-C_{30}$ 烯基炔基、 $-N=C_1-C_{30}$ 烷基、 $-N=CH-C_3-C_{30}$ 烯基 $R^5$ 、 $-N=CH-C_3-C_{30}$ 炔基 $R^5$ 、 $-N=CH-C_3-C_{30}$ 烯基炔基 $R^5$ 、 $-N=C_1-C_{30}$ 烷基 $R^5$ 、 $-N=CH-C_3-C_{30}$ 烯基、 $-N=CH-C_3-C_{30}$ 炔基、 $-N=CH-C_3-C_{30}$ 烯基炔基、 $-N=C_1-C_{30}$ 烷基、 $-NHC_3-C_{30}$ 烯基 $R^5$ 、 $-NH-C_3-C_{30}$ 炔基 $R^5$ 、 $-NH-C_5-C_{30}$ 烯基炔基 $R^5$ 、 $-NHC_0-C_{30}$ 烷基 $R^5$ 、 $-NHC_3-C_{30}$ 烯基 $R^{16}$ 、 $-NH-C_3-C_{30}$ 炔基 $R^{16}$ 、 $-NH-C_5-C_{30}$ 烯基炔基 $R^{16}$ 、 $-NHC_0-C_{30}$ 烷基 $R^{16}$ ;

[0690] (ii) 亚胺-、胺-或酰胺-连接的不饱和脂肪酸残基,其包括但不限于下述的衍生物:亚油酸( $-N=CH(CH_2)_7(CH)_2CH_2(CH)_2(CH_2)_4CH_3$ 、

[0691]  $-NHCH_2(CH_2)_7(CH)_2CH_2(CH)_2(CH_2)_4CH_3$ 、或

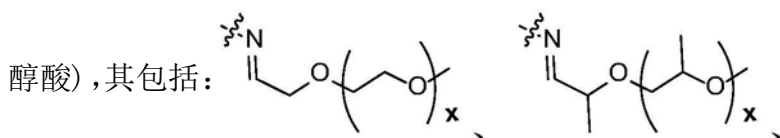
[0692]  $-NHC(O)(CH_2)_7(CH)_2CH_2(CH)_2(CH_2)_4CH_3$ 、二十二碳六烯酸( $-N=CH(CH_2)_2(CHCHCH_2)_6CH_3$ 、 $-NH(CH_2)_3(CHCHCH_2)_6CH_3$ 、or

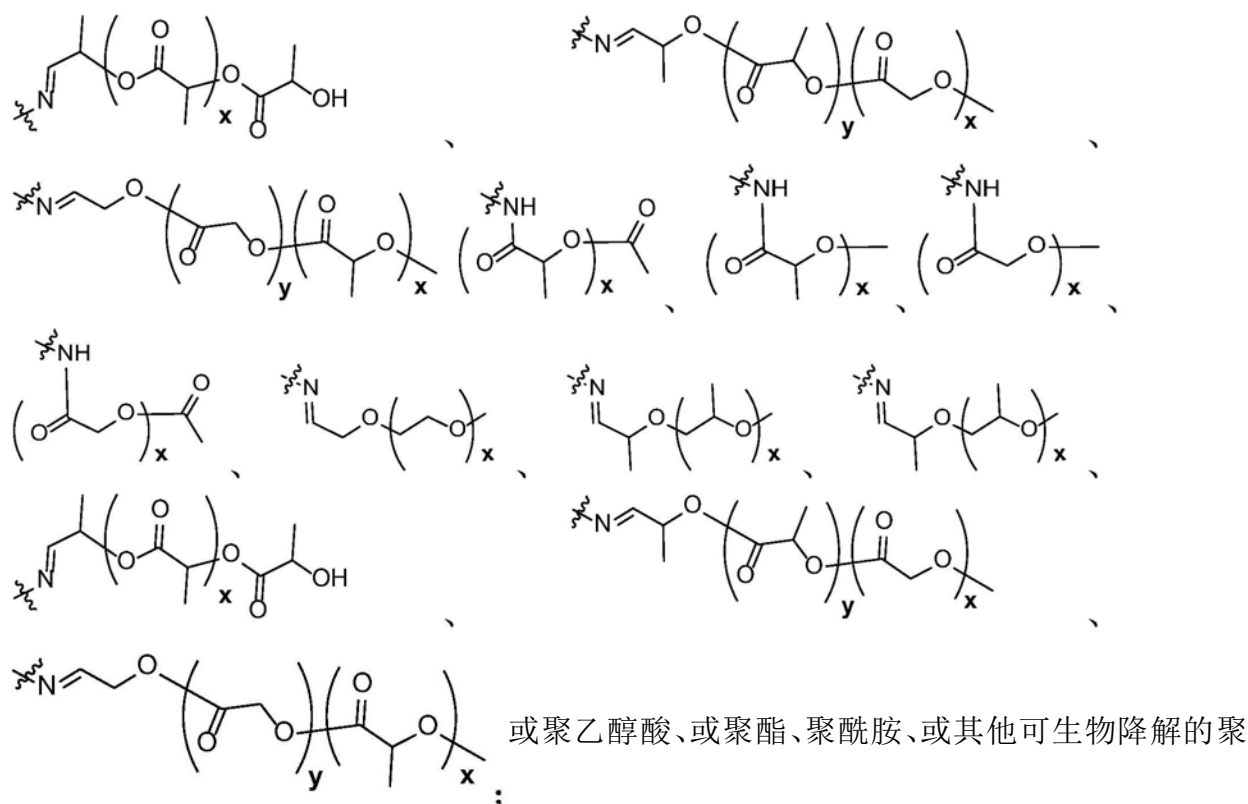
[0693]  $-NHC(O)(CH_2)_2(CHCHCH_2)_6CH_3$ )、二十碳五烯酸( $-N=CH(CH_2)_3(CHCHCH_2)_5CH_3$ 、 $-NH(CH_2)_4(CHCHCH_2)_5CH_3$ 、或

[0694]  $-NHC(O)(CH_2)_3(CHCHCH_2)_5CH_3$ )、 $\alpha$ -亚麻酸( $-N=CH(CH_2)_7(CHCHCH_2)_3CH_3$ 、 $-NH(CH_2)_4(CHCHCH_2)_5CH_3$ 、或

[0695]  $-NHC(O)(CH_2)_3(CHCHCH_2)_5CH_3$ )、十八碳四烯酸、 $\gamma$ -亚麻酸、花生四烯酸、二十二碳四烯酸、棕榈油酸、异油酸、二十碳烯酸(pauilinic acid)、油酸、反油酸、巨头鲸鱼酸(gondoic acid)、芥酸、神经酸或二十碳三烯酸,如果价态允许、形成稳定的化合物、且所得化合物是药学上可接受的,则其各自可以进一步被 $R^5$ (包括例如第二 $R^5$ )取代;

[0696] (iii) 亚胺-、胺-或酰胺-连接的聚丙二醇、聚环氧丙烷、聚乳酸、或聚(乳酸-共-乙





合物,其各自可以被封端以补全末端价态。在一些实施方案中,化合物可以被氢封端、或可以封端以生成末端酯或醚。例如,所述部分可以被末端羟基或羧基封端,其可以进一步衍生化为醚或酯。且其中如果价态允许、形成稳定的化合物、且所得化合物是药学上可接受的,则各自可以进一步被 $R^5$ 取代;且其中在一些实施方案中,末端羟基或羧基可以各自被取代以生成醚或酯;

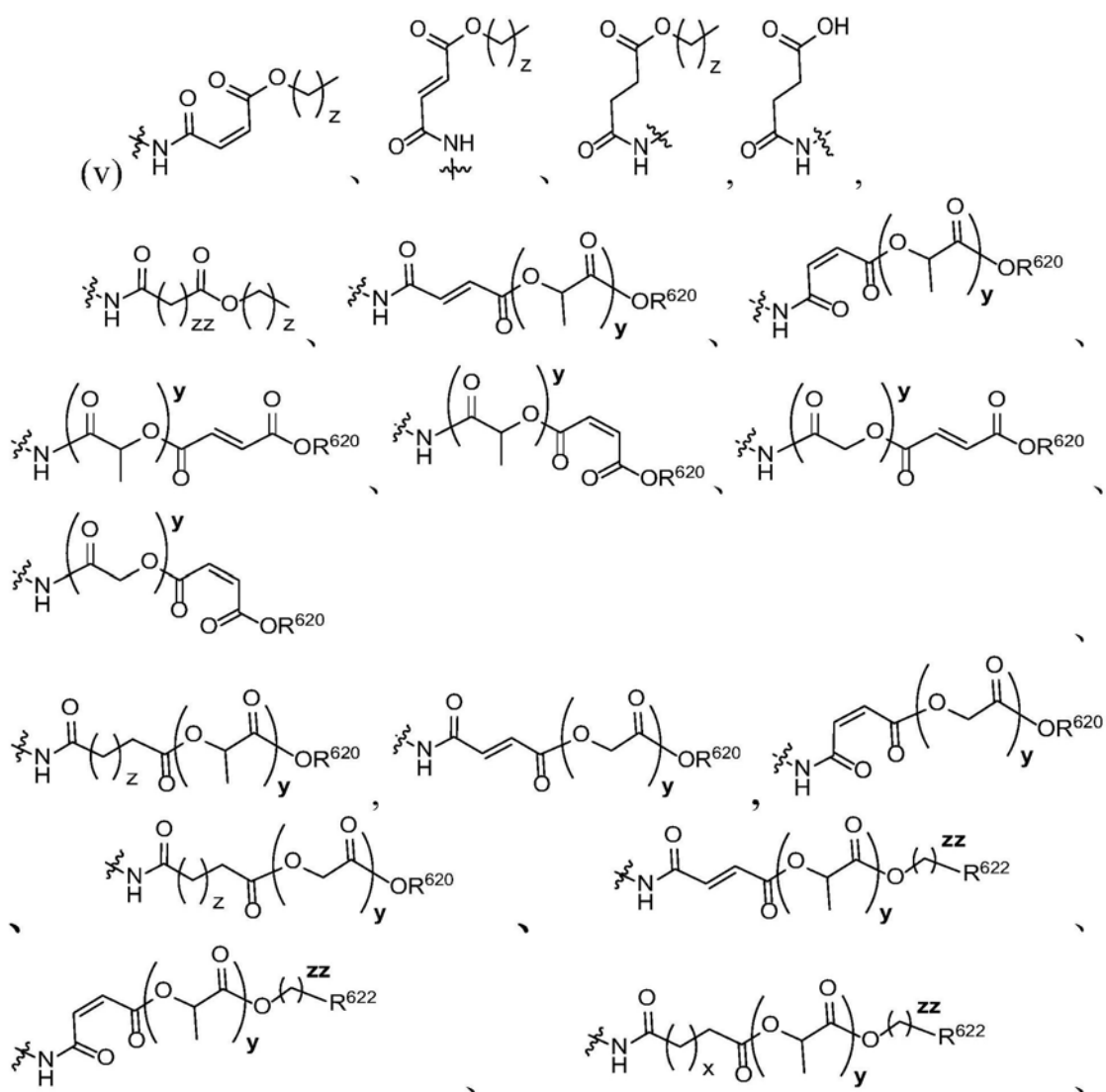
[0697] (iv)  $-NHC(O)C_{1-20}$ 烷基、 $-NHC(O)C_{1-20}$ 烯基、 $-NHC(O)C_{1-20}$ 炔基、 $-NHC(O)C_{1-20}$ 烷基,其中至少一个 $R^5$ 取代基在烷基链上)、 $-NHC(O)C_{1-20}$ 烯基,其中至少一个 $R^5$ 取代基在烯基链上)、 $-NHC(O)C_{1-20}$ 炔基,其中至少一个 $R^5$ 取代基在炔基链上)、 $-NH$ (乳酸) $_{2-20}C(O)C_{1-20}$ 烷基、 $-NH$ (乳酸) $_{2-10}C(O)C_{1-20}$ 烷基、 $-NH$ (乳酸) $_{4-20}C(O)C_{1-20}$ 烷基、 $-NH$ (乳酸) $_{2-20}C(O)C_{1-10}$ 烷基、 $-NH$ (乳酸) $_{2-20}C(O)C_{4-10}$ 烷基、 $-NH$ (乳酸) $_{2-20}C(O)OH$ 、 $-NH$ (乳酸) $_{2-10}C(O)OH$ 、 $-NH$ (乳酸) $_{4-20}C(O)OH$ 、 $-NH$ (乳酸) $_{2-10}C(O)OH$ 、 $-NH$ (乳酸) $_{4-10}C(O)OH$ 、 $-NH$ (丙交酯-共-乙交酯) $_{2-10}C(O)C_{1-20}$ 烷基、 $-NH$ (丙交酯-共-乙交酯) $_{4-10}C(O)C_{1-20}$ 烷基、 $-NH$ (丙交酯-共-乙交酯) $_{2-10}C(O)C_{1-10}$ 烷基、 $-NH$ (丙交酯-共-乙交酯) $_{2-10}C(O)C_{4-20}$ 烷基、

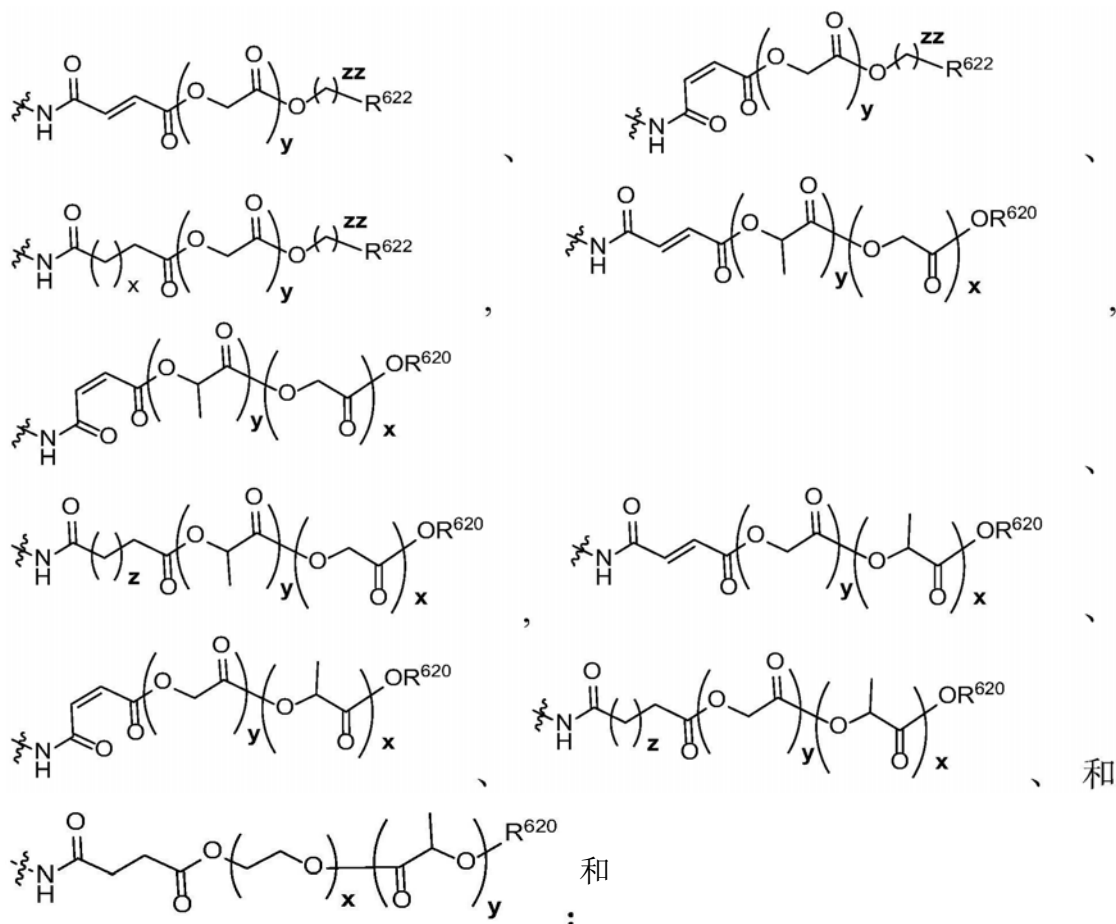
[0698]  $-NH$ (乙醇酸) $_{2-10}C(O)C_{1-10}$ 烷基、 $-NH$ (乙醇酸) $_{4-10}C(O)C_{1-10}$ 烷基、

[0699]  $-NH$ (乳酸) $_{4-10}C(O)C_{1-10}$ 烷基、 $-NH$ (乳酸) $_{2-10}C(O)C_{1-10}$ 烷基、 $-NH$ (乳酸) $_{2-10}C(O)C_{4-10}$ 烷基、 $-NH$ (乳酸) $_{2-10}C(O)C_{4-10}$ 烷基、或 $-NH$ (乳酸) $_{2-10}C(O)C_{4-10}$ 烷基;



[0700]





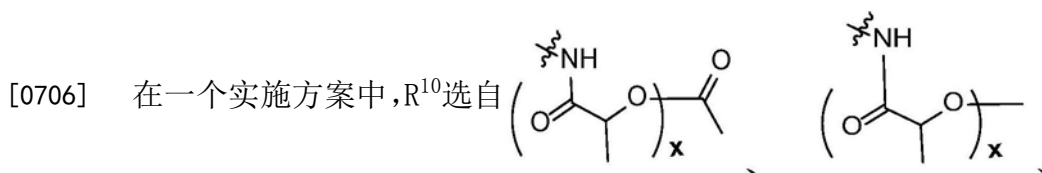
[0701] (vi)  $\text{NH}_2$ , 其中  $\text{R}^{15}$  是  $\text{R}^{16}$ ;

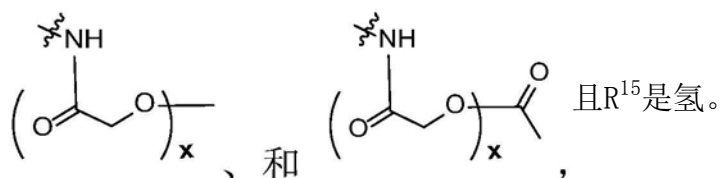
[0702]  $\text{R}^{620}$  在各自的情况中选自氢、烷基、烯基、炔基环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、或杂芳基烷基, 如果所得化合物是稳定的且实现所需目的, 则除了氢之外各自可以任选被  $\text{R}^5$  取代, 且其中基团不能被自己取代, 例如烷基不会被烷基取代;

[0703]  $\text{R}^{622}$  是氢、羟基、氨基、A、烷基、烷氧基、烯基、炔基环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、芳氧基、或硬脂酰基;

[0704] 在一个实施方案中,  $\text{R}^{10}$  的定义中使用的  $-\text{C}_3-\text{C}_{30}$  是  $-\text{C}_3-\text{C}_{28}$ 、 $-\text{C}_3-\text{C}_{26}$ 、 $-\text{C}_3-\text{C}_{24}$ 、 $-\text{C}_3-\text{C}_{22}$ 、 $-\text{C}_3-\text{C}_{20}$ 、 $-\text{C}_3-\text{C}_{18}$ 、 $-\text{C}_3-\text{C}_{16}$ 、 $-\text{C}_3-\text{C}_{14}$ 、 $-\text{C}_3-\text{C}_{12}$ 、 $-\text{C}_5-\text{C}_{12}$ 、 $-\text{C}_7-\text{C}_{12}$ 、或  $-\text{C}_7-\text{C}_{10}$ 。

[0705] 在一个实施方案中  $\text{R}^{10}$  选自  $-\text{N}=\text{CH}-\text{C}_3-\text{C}_{30}$  烯基  $\text{R}^5$ 、 $-\text{N}=\text{CH}-\text{C}_3-\text{C}_{30}$  炔基  $\text{R}^5$ 、 $-\text{N}=\text{CH}-\text{C}_3-\text{C}_{30}$  烯基炔基  $\text{R}^5$ 、 $-\text{N}=\text{C}_1-\text{C}_{30}$  烷基  $\text{R}^5$ 、 $-\text{N}=\text{CH}-\text{C}_3-\text{C}_{30}$  烯基、 $-\text{N}=\text{CH}-\text{C}_3-\text{C}_{30}$  炔基、 $-\text{N}=\text{CH}-\text{C}_3-\text{C}_{30}$  烯基炔基、 $-\text{N}=\text{C}_1-\text{C}_{30}$  烷基;



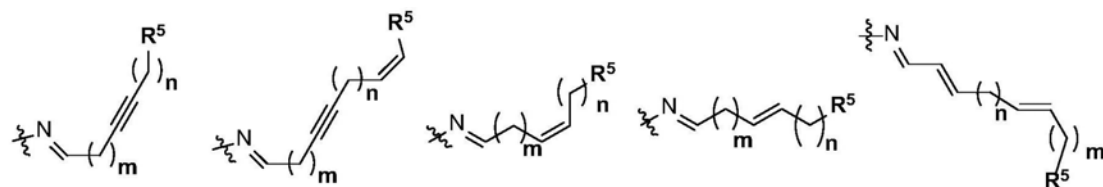


[0707] 在式IIB的一个实施方案中， $R^{10}$ 是  $\left( \begin{array}{c} \text{NH} \\ | \\ \text{O}=\text{C}-\text{CH}_2-\text{O} \end{array} \right)_x$ ， $x$ 是an整数选自1、2、3、4、5、

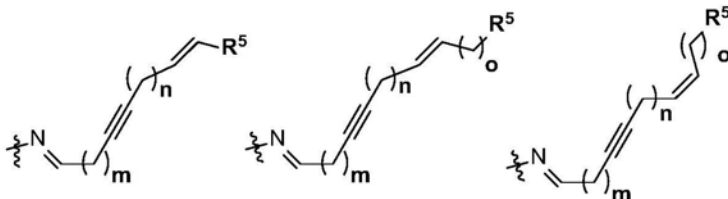
6、7、或8，且 $R^{15}$ 是氢。在一个进一步的实施方案中， $x$ 是2、4、或6。

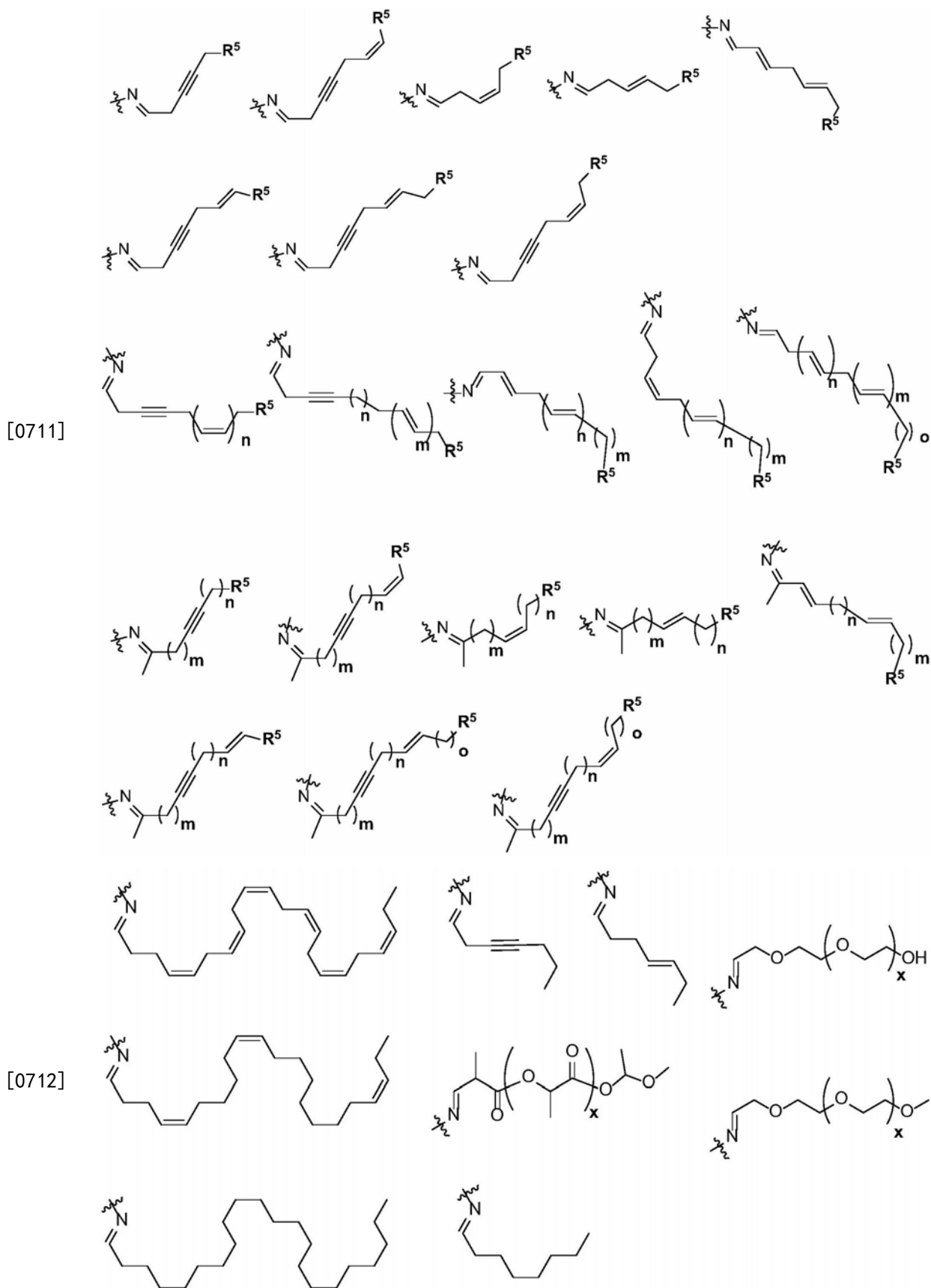
[0708] 在式IIB的一个实施方案中， $R^{10}$ 选自-NH(丙交酯-共-乙交酯) $_{2-10}C(0)C_{1-20}$ 烷基、-NH(丙交酯-共-乙交酯) $_{4-10}C(0)C_{1-20}$ 烷基、-NH(丙交酯-共-乙交酯) $_{2-10}C(0)C_{1-10}$ 烷基、和-NH(丙交酯-共-乙交酯) $_{2-10}C(0)C_{4-20}$ 烷基，且 $R^{15}$ 是氢。

[0709]  $R^{10}$ 的非限制性示例包括：

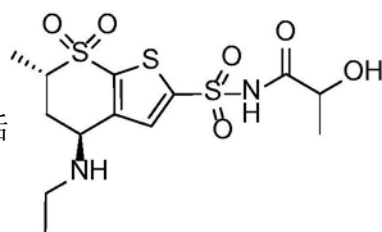


[0710]

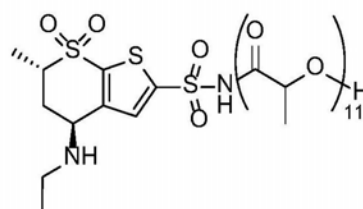
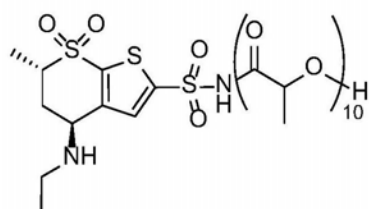
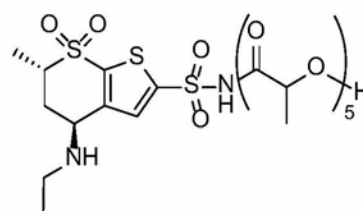
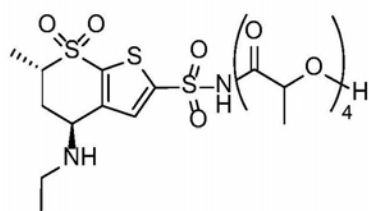
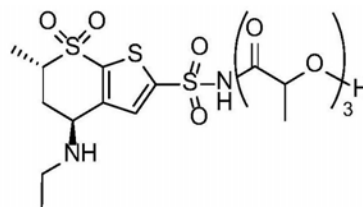
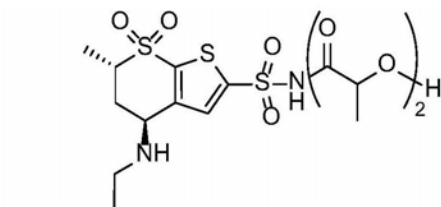




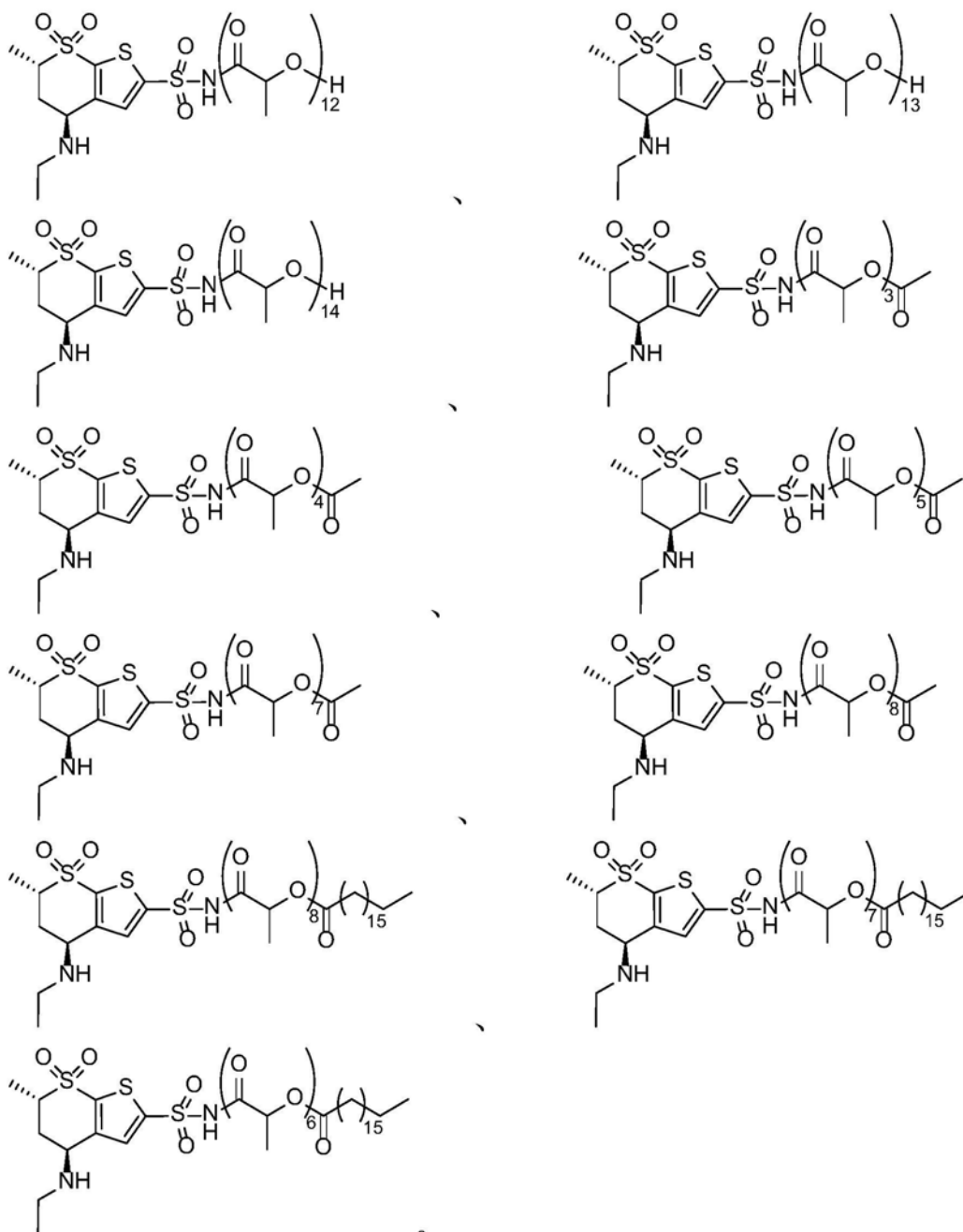
[0714] 式IIB的非限制性示例包括



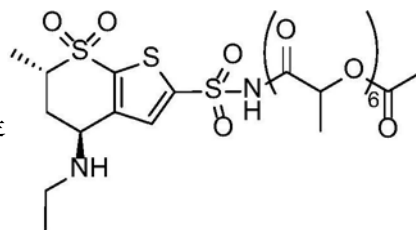
[0715]



[0716]

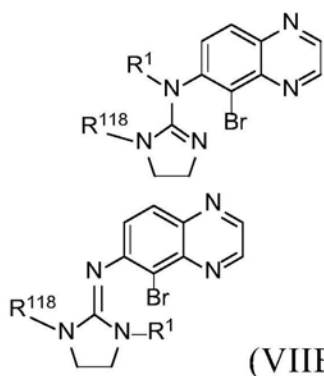


[0717] 在一个实施方案中,式IIB的化合物是



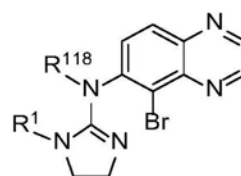
[0718] 本公开提供式VB、式VIB、和式VIIB的碳酸酐酶抑制剂前药:

[0719]



(VIIB)

(VB)



(VIB)

[0720] 或其药学上可接受的组合物、盐、或同位素衍生物,其中

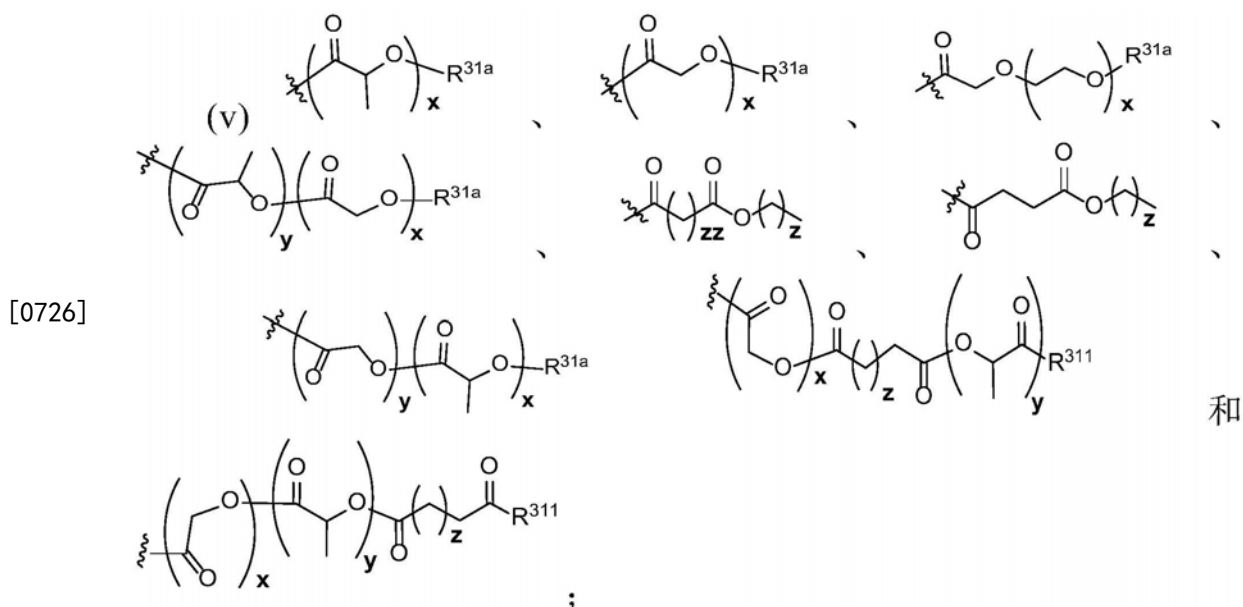
[0721]  $R^{118}$ 选自:

[0722] (i)  $-C(O)C_5-C_{30}$ 烷基 $R^5$ 、 $-C(O)C_2-C_{30}$ 烯基 $R^5$ 、 $-C(O)C_2-C_{30}$ 炔基 $R^5$ 、 $-C(O)C_4-C_{30}$ 烯基炔基 $R^5$ 、 $-C(O)C_5-C_{30}$ 烷基、 $-C(O)C_2-C_{30}$ 烯基、 $-C(O)C_2-C_{30}$ 炔基、和 $-C(O)C_4-C_{30}$ 烯基炔基;

[0723] (ii)  $-C(O)(C_{1-30}$ 烷基,其中至少一个 $R^5$ 取代基在烷基链上)、 $-C(O)(C_{1-30}$ 烯基,其中至少一个 $R^5$ 取代基在烯基链上)、 $-C(O)(C_{1-30}$ 炔基,其中至少一个 $R^5$ 取代基在炔基链上)、 $-(\text{乳酸})_{1-20}C(O)C_{1-30}$ 烷基、 $-(\text{乳酸})_{1-10}C(O)C_{1-30}$ 烷基、 $-(\text{乳酸})_{4-20}C(O)C_{1-30}$ 烷基、 $-(\text{乳酸})_{1-20}C(O)C_{1-10}$ 烷基、 $-(\text{乳酸})_{1-20}C(O)C_{4-10}$ 烷基、 $-(\text{乳酸})_{1-20}C(O)OH$ 、 $-(\text{乳酸})_{1-10}C(O)OH$ 、 $-(\text{乳酸})_{4-20}C(O)OH$ 、 $-(\text{乳酸})_{1-10}C(O)OH$ 、 $-(\text{乳酸})_{4-10}C(O)OH$ 、 $-(\text{丙交酯-共-乙交酯})_{1-10}C(O)C_{1-30}$ 烷基、 $-(\text{丙交酯-共-乙交酯})_{4-10}C(O)C_{1-30}$ 烷基、 $-(\text{丙交酯-共-乙交酯})_{1-10}C(O)C_{1-12}$ 烷基、 $-(\text{丙交酯-共-乙交酯})_{1-10}C(O)C_{4-22}$ 烷基、 $-(\text{乙醇酸})_{1-10}C(O)C_{1-10}$ 烷基、 $-(\text{乙醇酸})_{4-10}C(O)C_{1-10}$ 烷基、 $-(\text{乳酸})_{4-10}C(O)C_{1-10}$ 烷基、 $-(\text{乳酸})_{1-10}C(O)C_{1-10}$ 烷基、 $-(\text{乳酸})_{1-10}C(O)C_{4-10}$ 烷基、 $-(\text{乳酸})_{1-10}C(O)C_{4-10}$ 烷基、和 $-(\text{乳酸})_{1-10}C(O)C_{4-10}$ 烷基;

[0724] (iii) 不饱和脂肪酸残基,其包括但不限于取自下述的羰基片段:亚油酸( $-(CH_2)_8(CH)_2CH_2(CH)_2(CH_2)_4CH_3$ )、二十二碳六烯酸( $-(CH_2)_3(CHCHCH_2)_6CH_3$ )、二十碳五烯酸( $-(CH_2)_4(CHCHCH_2)_5CH_3$ )、 $\alpha$ -亚麻酸( $-(CH_2)_8(CHCHCH_2)_3CH_3$ )、十八碳四烯酸、 $\gamma$ -亚麻酸、花生四烯酸、二十二碳四烯酸、棕榈油酸、异油酸、二十碳烯酸(pauillinic acid)、油酸、反油酸、巨头鲸鱼酸(gondoic acid)、芥酸、神经酸和二十碳三烯酸,如果价态允许、形成稳定的化合物、且所得化合物是药学上可接受的,则其各自可以任选进一步被 $R^5$ (包括例如第二 $R^5$ )取代;

[0725] (iv) 聚乙二醇、聚丙二醇、聚环氧丙烷、聚乳酸、聚(乳酸-共-乙醇酸)、聚乙醇酸、聚酯、聚酰胺、和其他可生物降解的聚合物,其各自可以被封端以补全末端价态或生成末端醚或酯;



[0727] (vi) - (C(O)CH<sub>2</sub>O)<sub>1-20</sub>C(O)C<sub>1-30</sub>烷基、- (C(O)CH(CH<sub>3</sub>)O)<sub>1-20</sub>C(O)C<sub>1-30</sub>烷基、

[0728] - (C(O)CH<sub>2</sub>O)<sub>1-10</sub>C(O)C<sub>1-30</sub>烷基、- (C(O)CH(CH<sub>3</sub>)O)<sub>1-10</sub>C(O)C<sub>1-30</sub>烷基、

[0729] - (C(O)CH<sub>2</sub>O)<sub>4-20</sub>C(O)C<sub>1-30</sub>烷基、- (C(O)CH(CH<sub>3</sub>)O)<sub>4-20</sub>C(O)C<sub>1-30</sub>烷基、

[0730] - (C(O)CH<sub>2</sub>O)<sub>1-20</sub>C(O)C<sub>1-10</sub>烷基、- (C(O)CH(CH<sub>3</sub>)O)<sub>1-20</sub>C(O)C<sub>1-10</sub>烷基、

[0731] - (C(O)CH<sub>2</sub>O)<sub>1-20</sub>C(O)C<sub>4-10</sub>烷基、- (C(O)CH(CH<sub>3</sub>)O)<sub>1-20</sub>C(O)C<sub>4-10</sub>烷基、

[0732] - (C(O)CH(CH<sub>3</sub>)O)<sub>4-10</sub>C(O)C<sub>1-10</sub>烷基、- (C(O)CH<sub>2</sub>O)<sub>4-10</sub>C(O)C<sub>1-10</sub>烷基、

[0733] - (C(O)CH(CH<sub>3</sub>)O)<sub>1-10</sub>C(O)C<sub>1-10</sub>烷基、- (C(O)CH<sub>2</sub>O)<sub>1-10</sub>C(O)C<sub>1-10</sub>烷基、

[0734] - (C(O)CH(CH<sub>3</sub>)O)<sub>1-10</sub>C(O)C<sub>4-10</sub>烷基、(C(O)CH<sub>2</sub>O)<sub>1-10</sub>C(O)C<sub>4-10</sub>烷基、

[0735] - (C(O)CH<sub>2</sub>O)<sub>1-10</sub>C(O)C<sub>4-10</sub>烷基、- (C(O)CH(CH<sub>3</sub>)O)<sub>1-10</sub>C(O)C<sub>4-10</sub>烷基、

[0736] - (C(O)CH<sub>2</sub>O)<sub>1-10</sub>C(O)C<sub>4-10</sub>烷基、- (C(O)CH(CH<sub>3</sub>)O)<sub>1-10</sub>C(O)C<sub>4-10</sub>烷基、

[0737] - (C(O)CH<sub>2</sub>O)<sub>1-10</sub>(C(O)CH(CH<sub>3</sub>)O)<sub>1-10</sub>C(O)C<sub>1-30</sub>烷基、

[0738] - (C(O)CH<sub>2</sub>O)<sub>2-10</sub>(C(O)CH(CH<sub>3</sub>)O)<sub>2-10</sub>C(O)C<sub>1-30</sub>烷基、

[0739] - (C(O)CH<sub>2</sub>O)<sub>1-10</sub>(C(O)CH(CH<sub>3</sub>)O)<sub>1-10</sub>C(O)C<sub>1-12</sub>烷基、

[0740] - (C(O)CH<sub>2</sub>O)<sub>1-10</sub>(C(O)CH(CH<sub>3</sub>)O)<sub>1-10</sub>C(O)C<sub>4-22</sub>烷基、

[0741] - (C(O)CH(CH<sub>3</sub>)O)<sub>1-10</sub>(C(O)CH<sub>2</sub>O)<sub>1-10</sub>C(O)C<sub>1-30</sub>烷基、

[0742] - (C(O)CH(CH<sub>3</sub>)O)<sub>2-10</sub>(C(O)CH<sub>2</sub>O)<sub>2-10</sub>C(O)C<sub>1-30</sub>烷基、

[0743] - (C(O)CH(CH<sub>3</sub>)O)<sub>1-10</sub>(C(O)CH<sub>2</sub>O)<sub>1-10</sub>C(O)C<sub>1-12</sub>烷基、和

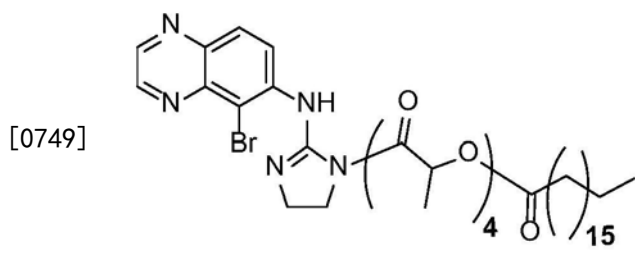
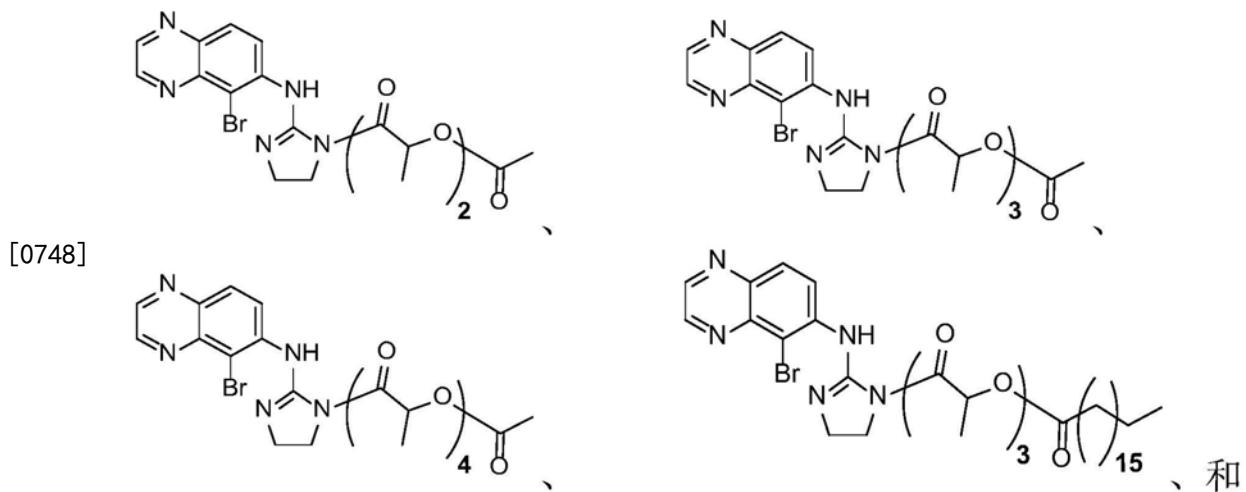
[0744] - (C(O)CH(CH<sub>3</sub>)O)<sub>1-10</sub>(C(O)CH<sub>2</sub>O)<sub>1-10</sub>C(O)C<sub>4-22</sub>烷基；和

[0745] 其中所有其他变量如本文中定义。

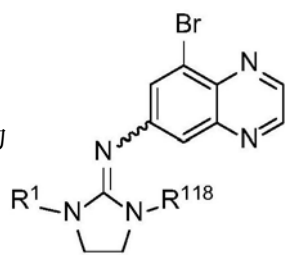
[0746] 在多个不同的实施方案中，R<sup>118</sup>的定义中使用的-C<sub>10</sub>-C<sub>30</sub>是-C<sub>10</sub>-C<sub>18</sub>、-C<sub>10</sub>-C<sub>16</sub>、-C<sub>10</sub>-C<sub>14</sub>、-C<sub>10</sub>-C<sub>12</sub>、-C<sub>19</sub>-C<sub>28</sub>、-C<sub>19</sub>-C<sub>26</sub>、-C<sub>19</sub>-C<sub>24</sub>、-C<sub>19</sub>-C<sub>22</sub>、-C<sub>19</sub>-C<sub>20</sub>、-C<sub>20</sub>-C<sub>28</sub>、-C<sub>20</sub>-C<sub>26</sub>、-C<sub>20</sub>-C<sub>24</sub>、-C<sub>20</sub>-C<sub>22</sub>、-C<sub>22</sub>-C<sub>28</sub>、-C<sub>22</sub>-C<sub>26</sub>、-C<sub>22</sub>-C<sub>24</sub>、或-C<sub>26</sub>-C<sub>28</sub>。

[0747] 式VB的非限制性示例包括：



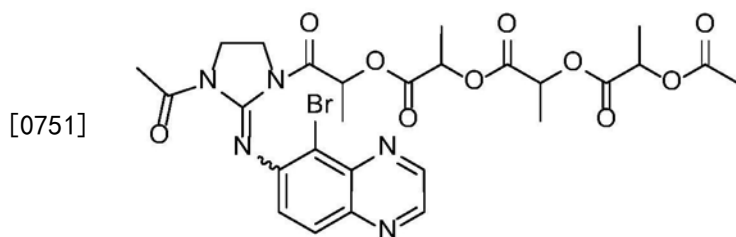


[0750] 式VIIB的化合物被描绘为

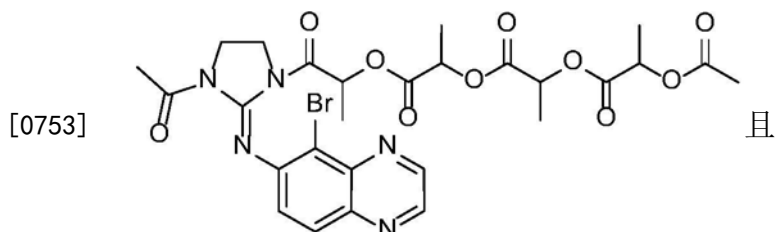


其中芳族环和咪唑环之间的键被

描绘为波浪线。在一个实施方案中,式VIIB的化合物是Z异构体。在一个实施方案中,式VIIB的化合物是E异构体。例如,在一个实施方案中,

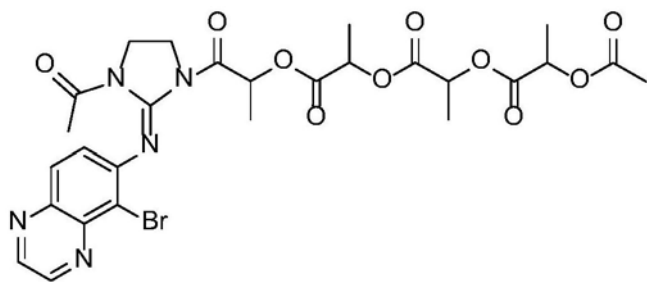


[0752] 是Z异构体:



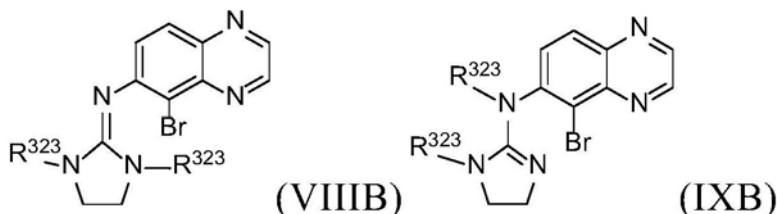
[0754] 在一个替代实施方案中,是E异构体:

[0755]

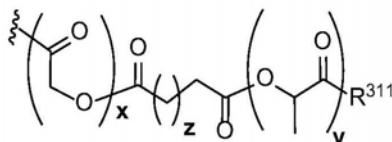
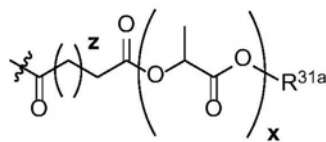
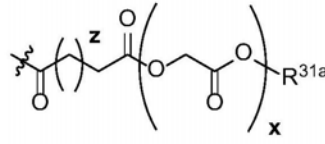
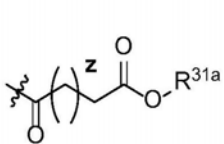
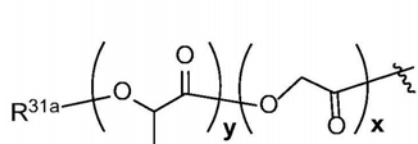
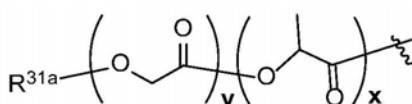
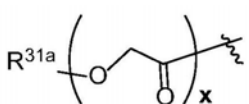
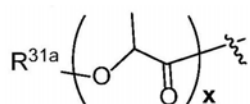


[0756] 本公开提供式VIII B和式IX B的碳酸酐酶抑制剂前药：

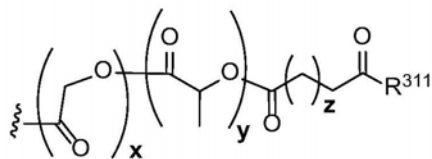
[0757]



[0758] 或其药学上可接受的组合物、盐、或同位素衍生物，其中

[0759] 其中 $R^{323}$ 独立地选自聚乙二醇、聚丙二醇、聚环氧丙烷、聚乳酸、聚(乳酸-共-乙醇酸)、聚乙醇酸、聚酯、聚酰胺、
 $\text{R}^{31}$ 

和



；

[0760] 在式VIII B或式IX B的某些实施方案中， $R^{323}$ 是 且 $R^{31a}$ 是-C(0)

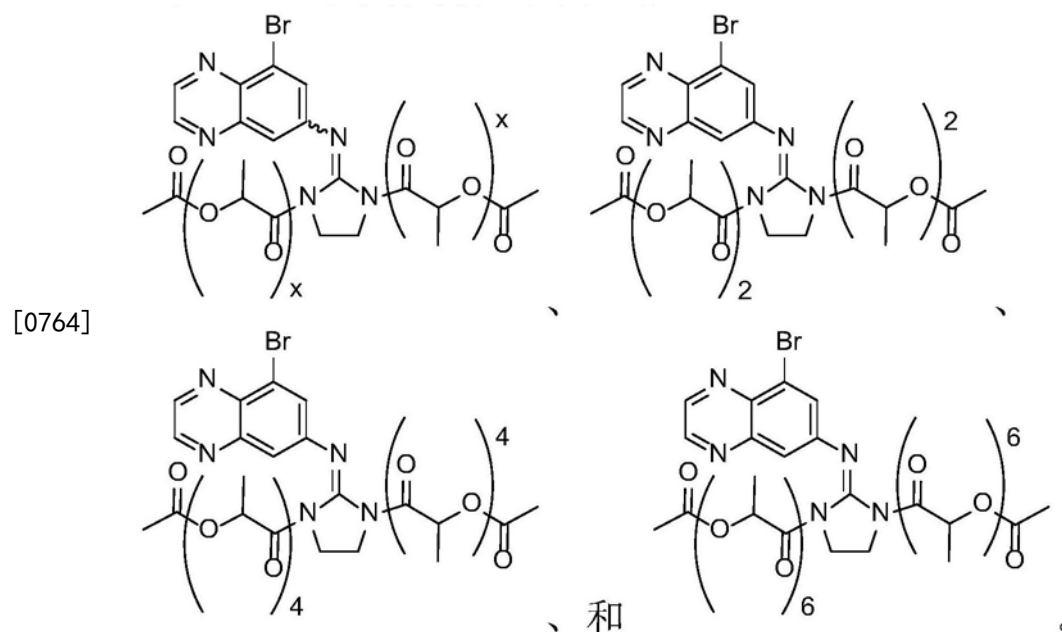
烷基。

[0761] 在式VIII B或式IX B的某些实施方案中， $R^{323}$ 是 且 $R^{31a}$ 是-C(0)

烷基。

[0762] 在式VIII B或式IX B的某些实施方案中,  $R^{323}$  是  $R^{31a} \left( \text{O} \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ \text{CH} \\ | \\ \text{C}=\text{O} \end{array} \right)_4$  且  $R^{31a}$  是 -C(O) 烷基。

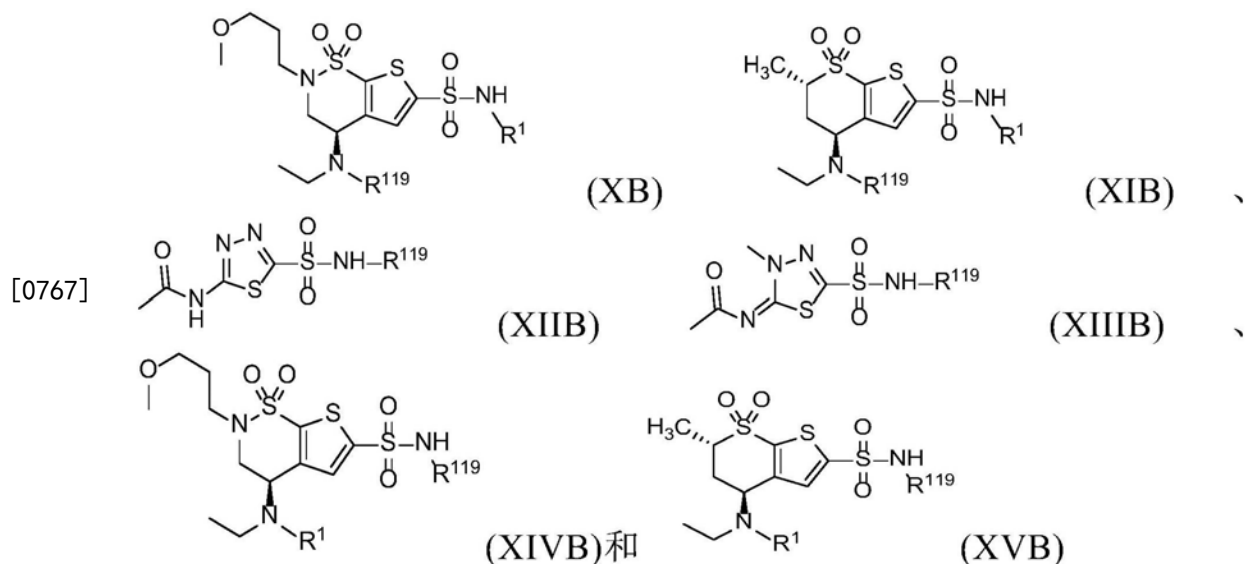
[0763] 式VIII B的非限制性示例包括



[0765] 式VIII B的化合物被描绘为  其中芳族环和咪唑环之间的键被

描绘为波浪线。在一个实施方案中, 式VIII B的化合物是Z异构体。在一个实施方案中, 式VIII B的化合物是E异构体。

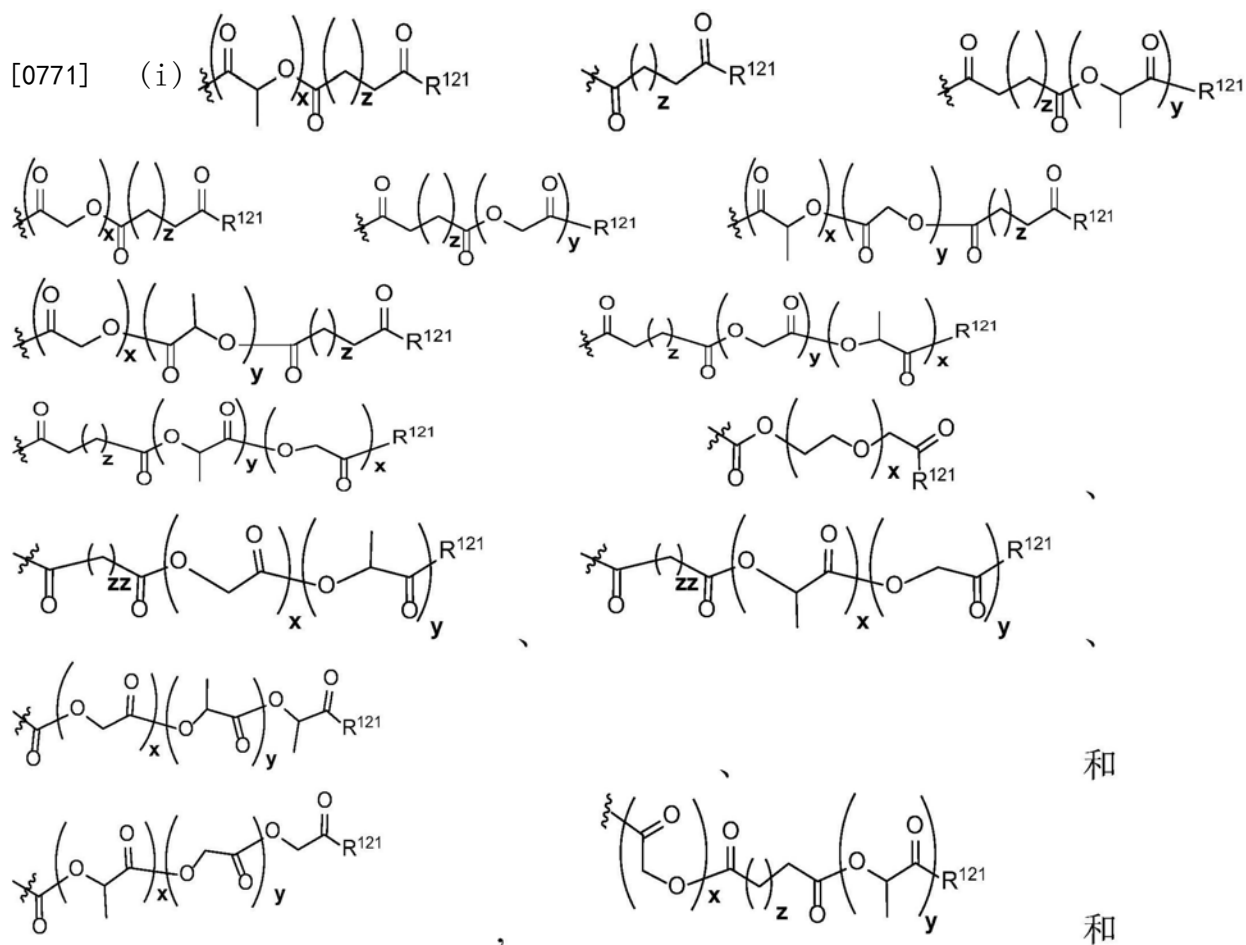
[0766] 本公开提供式XB、式XIB、式XIIB、式XIIIB、式XIVB、和式XVB的碳酸酐酶抑制剂前药:



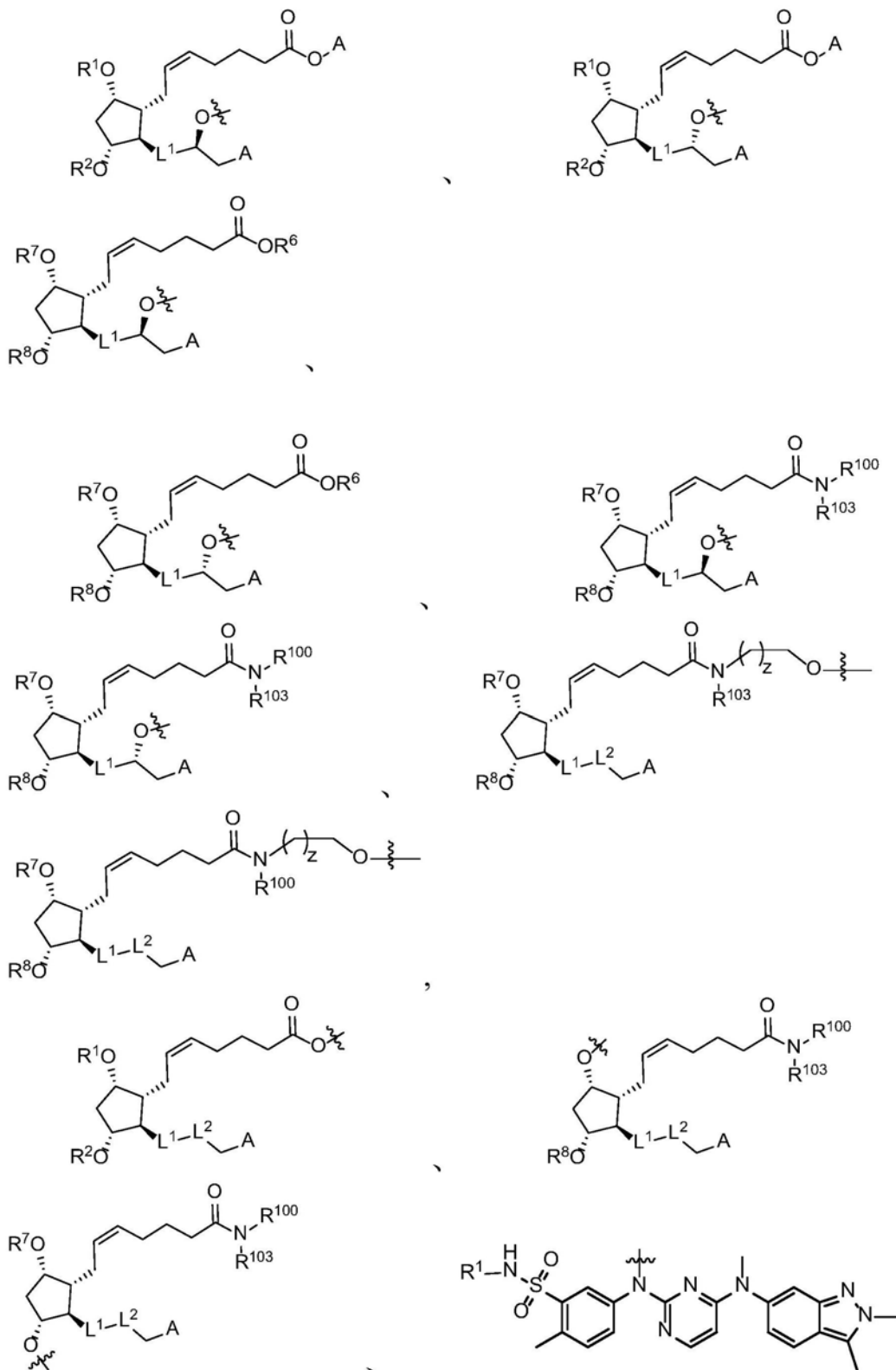
[0768] 或其药学上可接受的组合物、盐、或同位素衍生物,其中

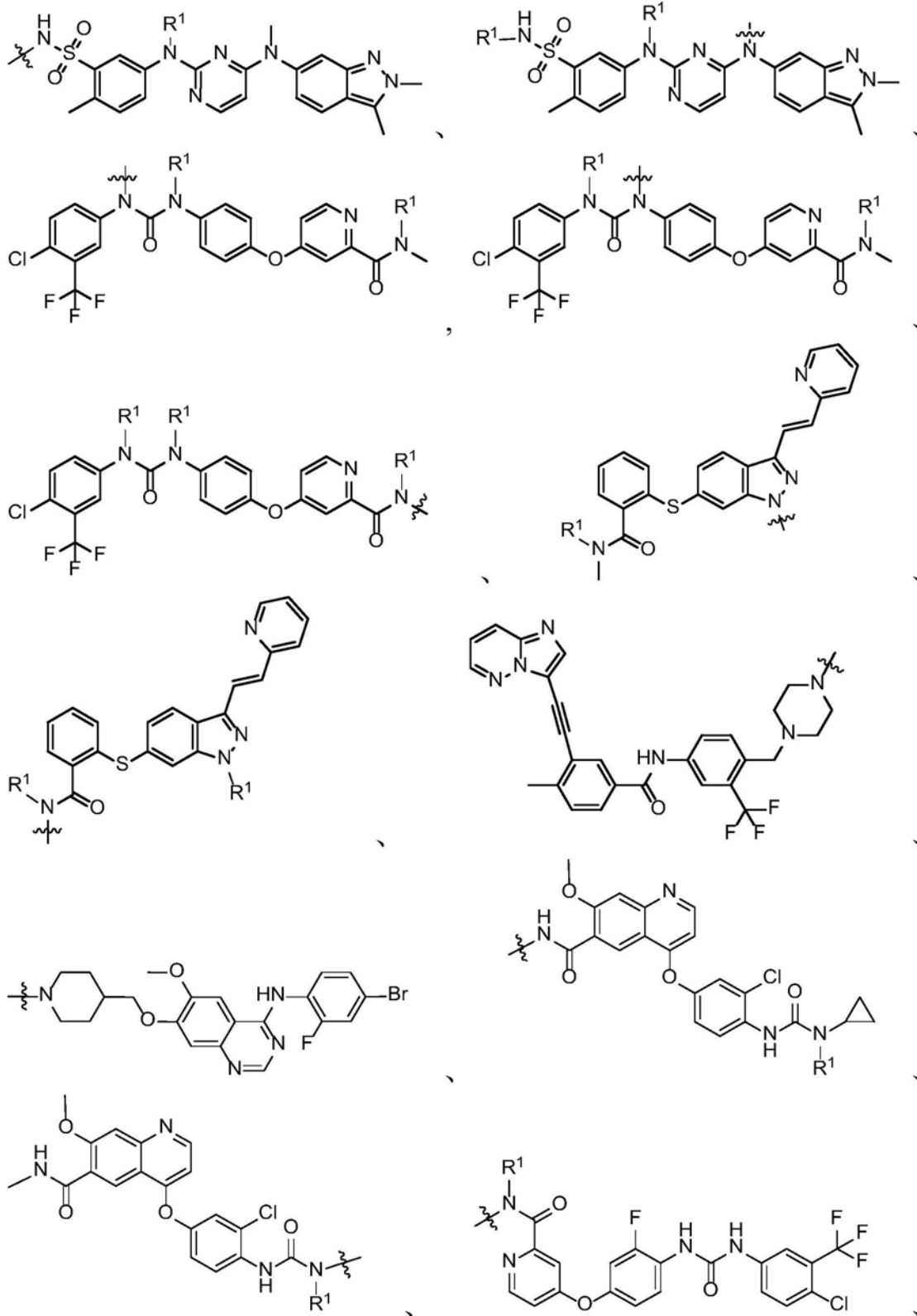
[0769]  $R^{119}$ 选自:酰基、 $R^{120}$ 、聚乙二醇、聚丙二醇、聚环氧丙烷、聚乳酸、聚(乳酸-共-乙醇酸)、聚乙醇酸、聚酯、聚酰胺、或其他可生物降解的聚合物、其中不是 $R^{120}$ 的各 $R^{119}$ 被至少一个 $L^4-R^{121}$ 取代;

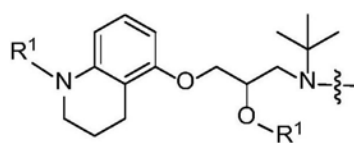
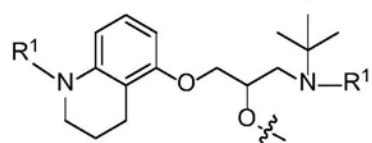
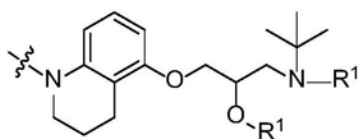
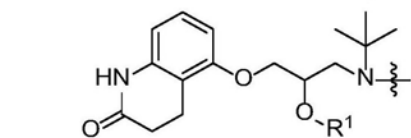
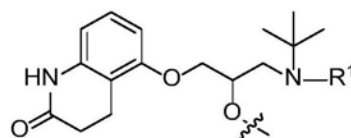
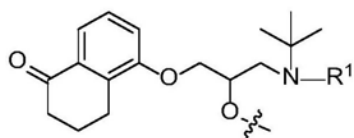
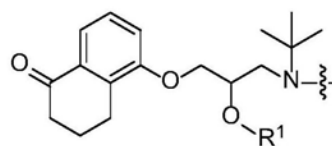
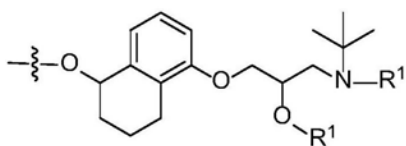
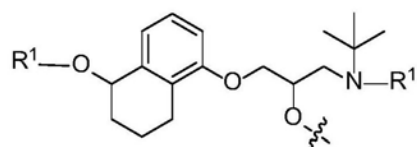
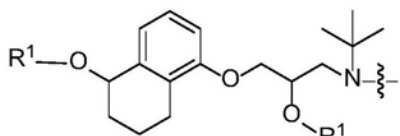
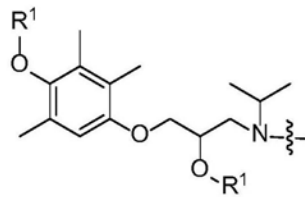
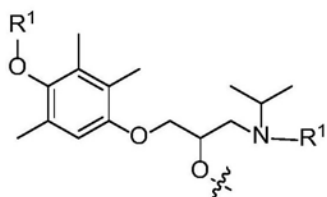
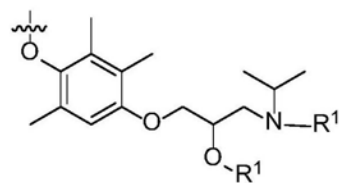
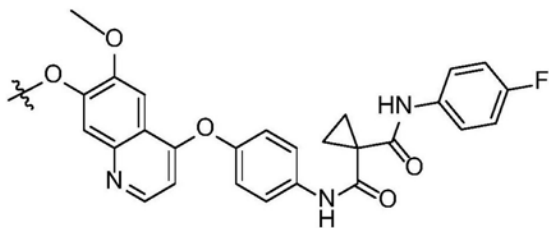
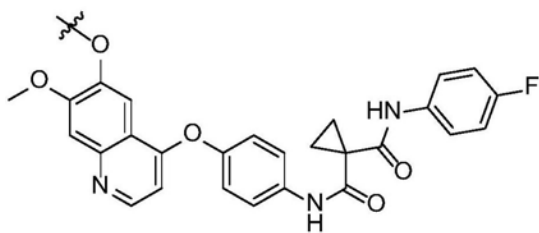
[0770]  $R^{120}$ 选自:





[0774] R<sup>121</sup>选自:



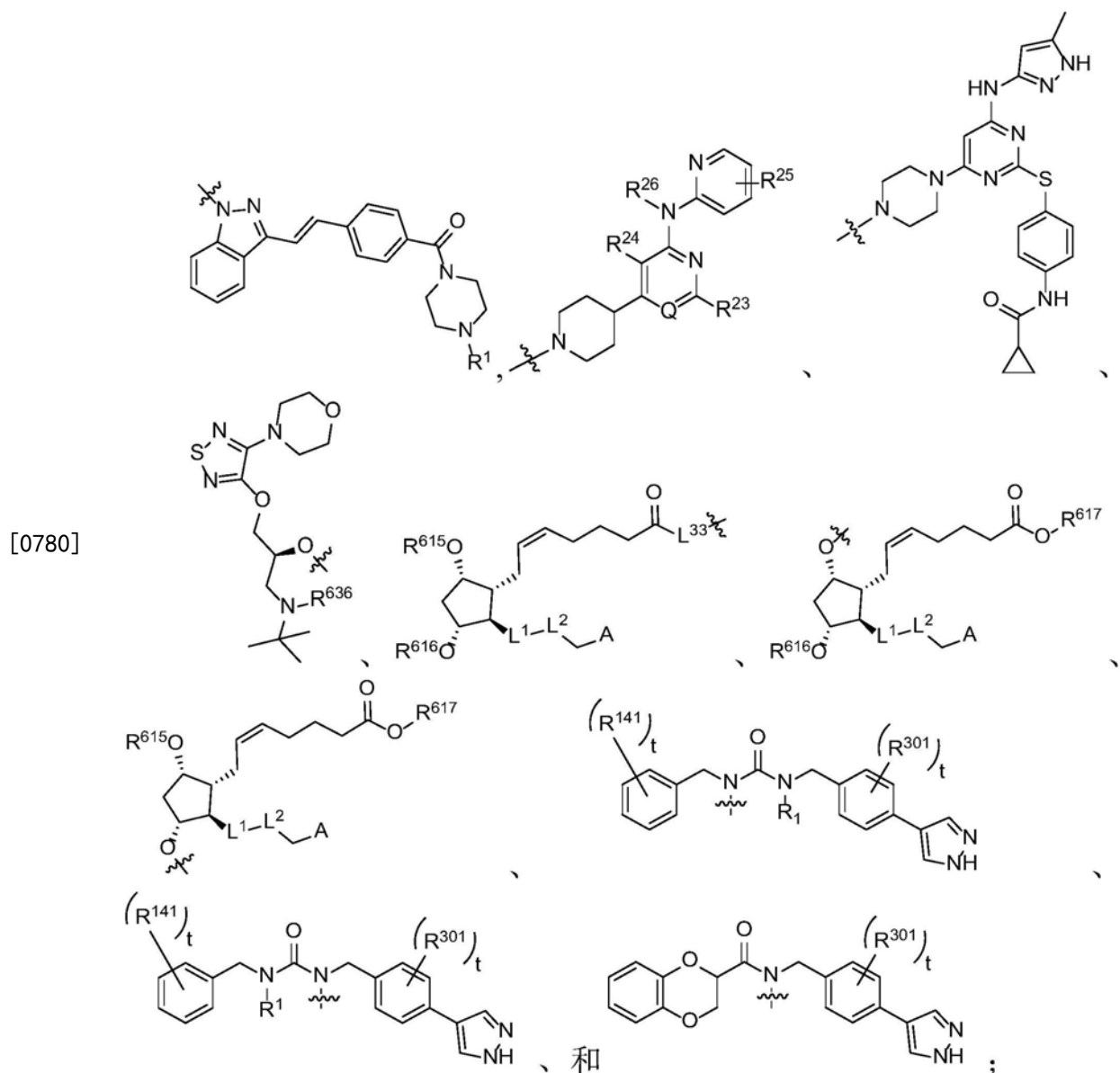


[0777]



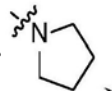
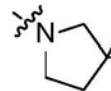
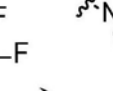
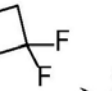






[0781] Q选自:N、CH、和CR<sup>23</sup>;

[0782] R<sup>23</sup>、R<sup>24</sup>、和R<sup>25</sup>独立地选自:氢、卤素、羟基、氰基、巯基、硝基、氨基、芳基、烷基、烷氧基、烯基、炔基环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、芳氧基、-S(O)<sub>2</sub>烷基、-S(O)烷基、-P(O)(O烷基)<sub>2</sub>、B(OH)<sub>2</sub>、-Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、-COOH、-COO烷基、-

CONH<sub>2</sub>、、、、和，除了卤素、硝基、和氰基之外各自可

以任选被例如卤素、烷基、芳基、杂环或杂芳基取代。

[0783] R<sup>26</sup>选自H、C(O)A、-C<sub>0</sub>-C<sub>10</sub>烷基R<sup>5</sup>、-C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>烯基R<sup>5</sup>、-C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>炔基R<sup>5</sup>、-C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>烯基、和-C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>炔基。

[0784] R<sup>141</sup>选自氢、-C(O)NR<sup>161</sup>R<sup>162</sup>、-C(O)R<sup>161</sup>、-C(O)OR<sup>161</sup>、硝基、氨基、-NR<sup>134</sup>R<sup>135</sup>、烷基、烷氧基、烷基烷氧基、烷氧基烷氧基、卤代烷氧基、环烷基、杂环烷基、杂芳基、芳基、和卤素；

[0785] R<sup>134</sup>和R<sup>135</sup>独立地选自H、烷基、-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-C(O)CH<sub>3</sub>、和-C(O)NH<sub>2</sub>；

[0786] R<sup>161</sup>和R<sup>162</sup>独立地选自氢、芳基、烷基、环烷基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、和杂

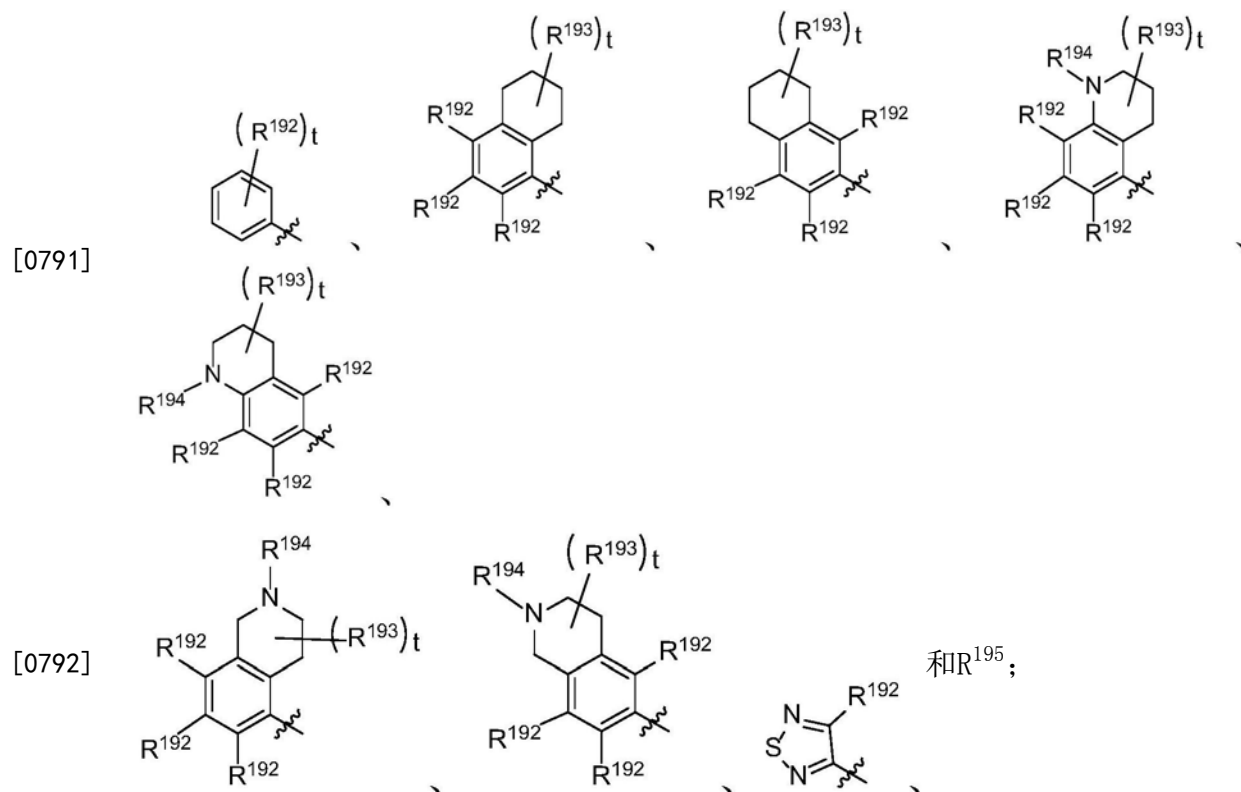
环基；

[0787]  $R^{301}$ 选自氢、 $-C(O)NR^{161}R^{162}$ 、 $-C(O)R^{161}$ 、 $-C(O)OR^{161}$ 、硝基、氨基、 $-NR^{134}R^{135}$ 、烷基、烷氧基、烷基烷氧基、烷氧基烷氧基、卤代烷氧基、环烷基、杂环烷基、杂芳基、芳基、卤素、 $-O(CH_2)_2NR^{134}R^{135}$ 、和 $-N(CH_3)(CH_2)_2NR^{134}R^{135}$ ；

[0788] 或 $R^{134}$ 和 $R^{135}$ 可以一起形成杂环烷基；

[0789]  $R^{180}$ 是 $C_1$ - $C_6$ 烷基、酰基、或氢；

[0790]  $R^{191}$ 选自：



[0793]  $t$ 独立地选自0、1、2、3、和4；

[0794]  $R^{192}$ 独立地选自烷基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环、氰基、氨基、羟基、和酰基，各 $R^{192}$ 任选被 $R^{175}$ 基团取代；

[0795]  $R^{193}$ 独立地选自烷基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环、氨基、羟基、和酰基；

[0796] 或两个 $R^{193}$ 基团与其所连接的碳形成羰基基团；

[0797] 或两个 $R^{193}$ 基团与其所连接的一个或多个碳形成稠环或螺环；

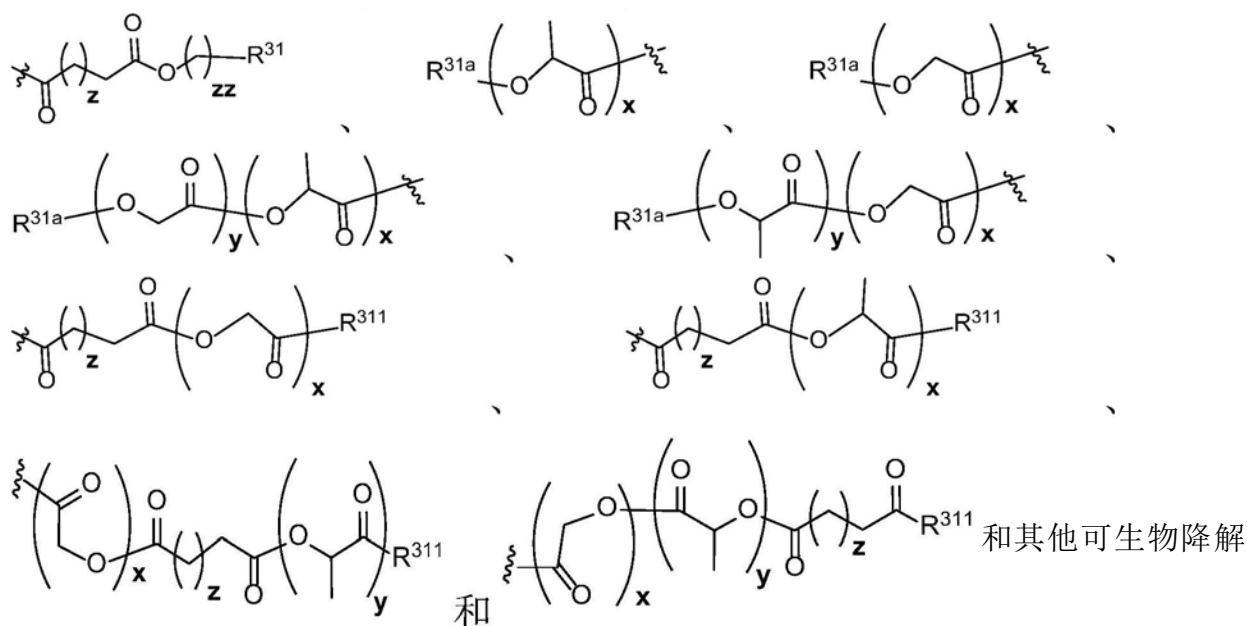
[0798]  $R^{194}$ 选自烷基、环烷基、 $R^{175}$ 、和酰基；和

[0799]  $R^{195}$ 选自芳基、杂芳基、环烷基、和杂环、其中各 $R^{195}$ 任选被1、2、3、或4个 $R^{192}$ 基团取代；

[0800]  $R^{175}$ 选自： $C(O)A$ 、 $C(O)R^4$ 、和 $R^{178}$ ；

[0801]  $R^{178}$ 选自：

[0802] (i) 羰基连接的聚乙二醇、羰基连接的聚丙二醇、羰基连接的聚环氧丙烷、聚乳酸、聚(乳酸-共-乙醇酸)、聚乙醇酸、聚酯、聚酰胺、



的聚合物,其中各 $R^{178}$ 任选被 $R^{31a}$ 或 $R^{311}$ 取代,且其中各 $R^{178}$ 的末端羟基或羧基可以被取代以生成醚或酯;

[0803] (ii) - (乳酸) $_{1-20C}$  (O)  $C_{1-22}$ 烷基、- (乳酸) $_{1-10C}$  (O)  $C_{1-22}$ 烷基、- (乳酸) $_{4-20C}$  (O)  $C_{1-22}$ 烷基、- (乳酸) $_{1-20C}$  (O)  $C_{1-10}$ 烷基、- (乳酸) $_{1-20C}$  (O)  $C_{4-10}$ 烷基、- (乳酸) $_{1-20C}$  (O) OH、- (乳酸) $_{1-10C}$  (O) OH、- (乳酸) $_{4-20C}$  (O) OH、- (乳酸) $_{1-10C}$  (O) OH、- (乳酸) $_{4-10C}$  (O) OH、- (丙交酯-共-乙交酯) $_{1-10C}$  (O)  $C_{1-22}$ 烷基、- (丙交酯-共-乙交酯) $_{4-10C}$  (O)  $C_{1-22}$ 烷基、- (丙交酯-共-乙交酯) $_{1-10C}$  (O)  $C_{1-12}$ 烷基、- (丙交酯-共-乙交酯) $_{1-10C}$  (O)  $C_{4-22}$ 烷基、- (乙醇酸) $_{1-10C}$  (O)  $C_{1-10}$ 烷基、- (乙醇酸) $_{4-10C}$  (O)  $C_{1-10}$ 烷基、- (乳酸) $_{4-10C}$  (O)  $C_{1-10}$ 烷基、- (乳酸) $_{1-10C}$  (O)  $C_{1-10}$ 烷基、- (乳酸) $_{1-10C}$  (O)  $C_{4-10}$ 烷基、- (乳酸) $_{1-10C}$  (O)  $C_{4-10}$ 烷基、或- (乳酸) $_{1-10C}$  (O)  $C_{4-10}$ 烷基;

[0804] (iii) - (C (O)  $CH_2$ O)  $_{1-20C}$  (O)  $C_{1-30}$ 烷基、- (C (O)  $CH$  ( $CH_3$ ) O)  $_{1-20C}$  (O)  $C_{1-30}$ 烷基、

[0805] - (C (O)  $CH_2$ O)  $_{1-10C}$  (O)  $C_{1-30}$ 烷基、- (C (O)  $CH$  ( $CH_3$ ) O)  $_{1-10C}$  (O)  $C_{1-30}$ 烷基、

[0806] - (C (O)  $CH_2$ O)  $_{4-20C}$  (O)  $C_{1-30}$ 烷基、- (C (O)  $CH$  ( $CH_3$ ) O)  $_{4-20C}$  (O)  $C_{1-30}$ 烷基、

[0807] - (C (O)  $CH_2$ O)  $_{1-20C}$  (O)  $C_{1-10}$ 烷基、- (C (O)  $CH$  ( $CH_3$ ) O)  $_{1-20C}$  (O)  $C_{1-10}$ 烷基、

[0808] - (C (O)  $CH_2$ O)  $_{1-20C}$  (O)  $C_{4-10}$ 烷基、- (C (O)  $CH$  ( $CH_3$ ) O)  $_{1-20C}$  (O)  $C_{4-10}$ 烷基、

[0809] - (C (O)  $CH$  ( $CH_3$ ) O)  $_{4-10C}$  (O)  $C_{1-10}$ 烷基、- (C (O)  $CH_2$ O)  $_{4-10C}$  (O)  $C_{1-10}$ 烷基、

[0810] - (C (O)  $CH$  ( $CH_3$ ) O)  $_{1-10C}$  (O)  $C_{1-10}$ 烷基、- (C (O)  $CH_2$ O)  $_{1-10C}$  (O)  $C_{1-10}$ 烷基、

[0811] - (C (O)  $CH$  ( $CH_3$ ) O)  $_{1-10C}$  (O)  $C_{4-10}$ 烷基、(C (O)  $CH_2$ O)  $_{1-10C}$  (O)  $C_{4-10}$ 烷基、

[0812] - (C (O)  $CH_2$ O)  $_{1-10C}$  (O)  $C_{4-10}$ 烷基、- (C (O)  $CH$  ( $CH_3$ ) O)  $_{1-10C}$  (O)  $C_{4-10}$ 烷基、

[0813] - (C (O)  $CH_2$ O)  $_{1-10C}$  (O)  $C_{4-10}$ 烷基、- (C (O)  $CH$  ( $CH_3$ ) O)  $_{1-10C}$  (O)  $C_{4-10}$ 烷基、

[0814] - (C (O)  $CH_2$ O)  $_{1-10}$  (C (O)  $CH$  ( $CH_3$ ) O)  $_{1-10C}$  (O)  $C_{1-30}$ 烷基、

[0815] - (C (O)  $CH_2$ O)  $_{2-10}$  (C (O)  $CH$  ( $CH_3$ ) O)  $_{2-10C}$  (O)  $C_{1-30}$ 烷基、

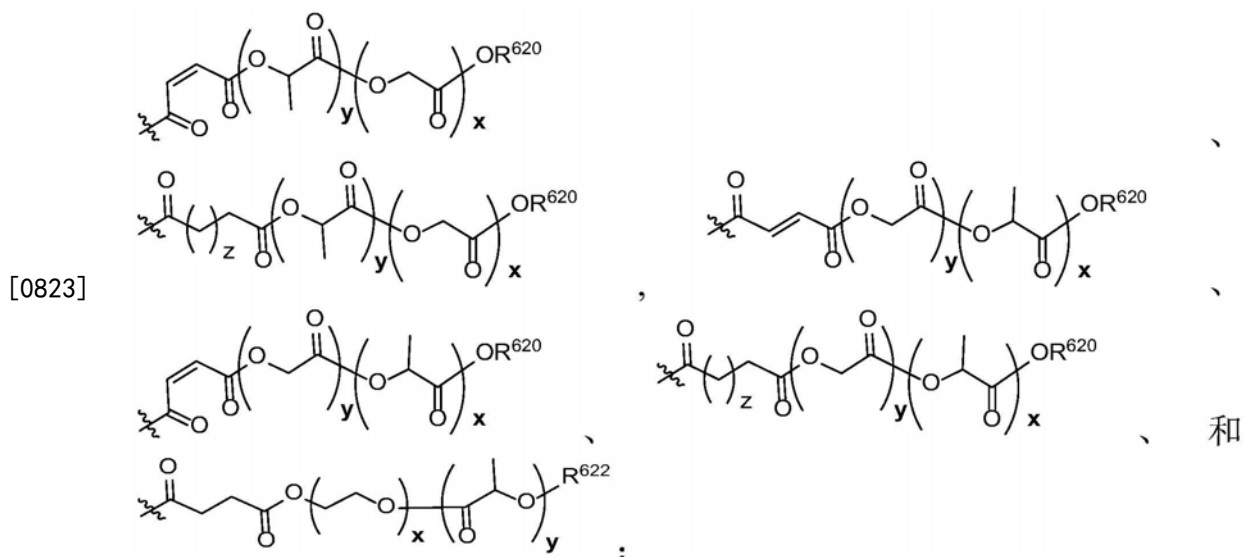
[0816] - (C (O)  $CH_2$ O)  $_{1-10}$  (C (O)  $CH$  ( $CH_3$ ) O)  $_{1-10C}$  (O)  $C_{1-12}$ 烷基、

[0817] - (C (O)  $CH_2$ O)  $_{1-10}$  (C (O)  $CH$  ( $CH_3$ ) O)  $_{1-10C}$  (O)  $C_{4-22}$ 烷基、

[0818] - (C (O)  $CH$  ( $CH_3$ ) O)  $_{1-10}$  (C (O)  $CH_2$ O)  $_{1-10C}$  (O)  $C_{1-30}$ 烷基、

[0819] - (C (O)  $CH$  ( $CH_3$ ) O)  $_{2-10}$  (C (O)  $CH_2$ O)  $_{2-10C}$  (O)  $C_{1-30}$ 烷基、





[0824] R<sup>615</sup>和R<sup>616</sup>独立地选自: -C(O)R<sup>618</sup>、C(O)A、和氢,除了氢之外各自可以任选被R<sup>5</sup>取代;

[0825] R<sup>617</sup>选自:

[0826] (i) 聚乙二醇、聚丙二醇、聚环氧丙烷、聚乳酸、和聚(乳酸-共-乙醇酸)、聚乙醇酸、或聚酯、聚酰胺、或其他可生物降解的聚合物,其中末端羟基或羧基可以分别被取代以生成醚或酯;

[0827] (ii) -C<sub>10</sub>-C<sub>30</sub>烷基R<sup>5</sup>、-C<sub>10</sub>-C<sub>30</sub>烯基R<sup>5</sup>、-C<sub>10</sub>-C<sub>30</sub>炔基R<sup>5</sup>、-C<sub>10</sub>-C<sub>30</sub>烯基炔基R<sup>5</sup>、

[0828] -C<sub>10</sub>-C<sub>30</sub>烷基、-C<sub>10</sub>-C<sub>30</sub>烯基、-C<sub>10</sub>-C<sub>30</sub>炔基、-C<sub>10</sub>-C<sub>30</sub>烯基炔基;

[0829] (iii) 不饱和脂肪酸残基,其包括但不限于取自下述的碳片段:亚油酸(-(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>(CH)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CH)<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>))、二十二碳六烯酸(-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>(CHCHCH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>CH<sub>3</sub>))、二十碳五烯酸(-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>(CHCHCH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CH<sub>3</sub>))、α-亚麻酸(-(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>(CHCHCH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>))、十八碳四烯酸、γ-亚麻酸、花生四烯酸、二十二碳四烯酸、棕榈油酸、异油酸、二十碳烯酸(pauillinic acid)、油酸、反油酸、巨头鲸鱼酸(gondoic acid)、芥酸、神经酸或二十碳三烯酸;和

[0830] (iv) 烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基;

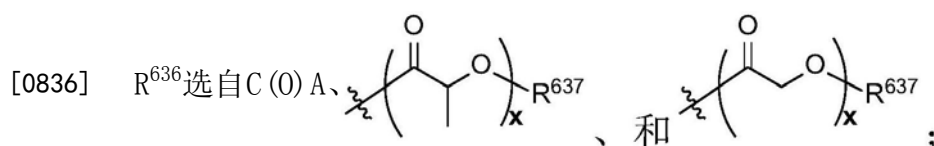
[0831] R<sup>618</sup>选自:

[0832] (iii) -C<sub>10</sub>-C<sub>30</sub>烷基R<sup>5</sup>、-C<sub>10</sub>-C<sub>30</sub>烯基R<sup>5</sup>、-C<sub>10</sub>-C<sub>30</sub>炔基R<sup>5</sup>、-C<sub>10</sub>-C<sub>30</sub>烯基炔基R<sup>5</sup>、

[0833] -C<sub>10</sub>-C<sub>30</sub>烷基、-C<sub>10</sub>-C<sub>30</sub>烯基、-C<sub>10</sub>-C<sub>30</sub>炔基、-C<sub>10</sub>-C<sub>30</sub>烯基炔基;和

[0834] (iv) 不饱和脂肪酸残基,其包括但不限于来自下述的碳链:亚油酸(-(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>(CH)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CH)<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>))、二十二碳六烯酸(-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>(CHCHCH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>CH<sub>3</sub>))、二十碳五烯酸(-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>(CHCHCH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CH<sub>3</sub>))、α-亚麻酸(-(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>(CHCHCH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>))、十八碳四烯酸、γ-亚麻酸、花生四烯酸、二十二碳四烯酸、棕榈油酸、异油酸、二十碳烯酸(pauillinic acid)、油酸、反油酸、巨头鲸鱼酸(gondoic acid)、芥酸、神经酸和二十碳三烯酸、

[0835] 且其中根据需要,其各自可以被R<sup>5</sup>取代;



[0837] R<sup>637</sup>选自氢、-C(O)A、-C(O)烷基、芳基、烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环烷

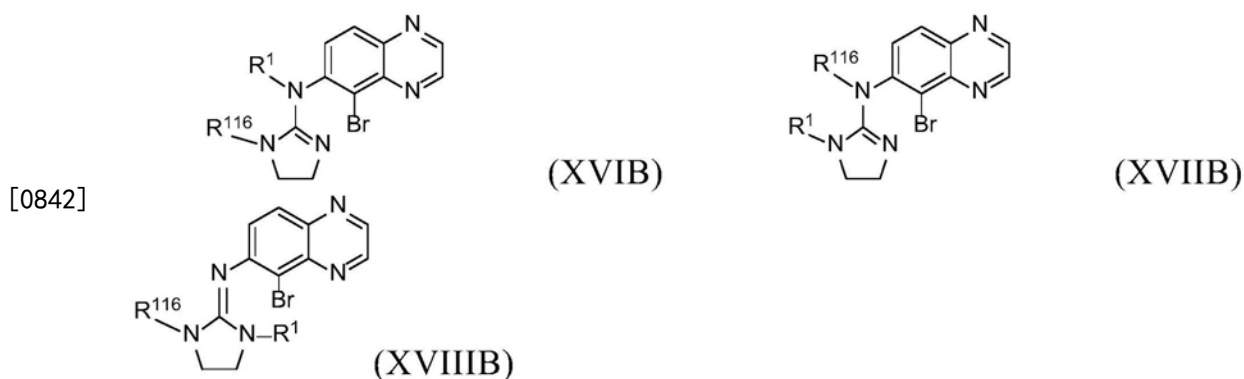
基、芳基烷基、杂芳基、和杂芳基烷基；和

[0838]  $L^{33}$ 选自：键、 $-OC_1-C_{30}$ 烷基- $O-$ 、 $-NHC_1-C_{30}$ 烷基- $O-$ 、

[0839]  $N$  (烷基)  $C_1-C_{30}$ 烷基- $O-$ 、 $-NHC_1-C_{30}$ 烷基-NH-、 $N$  (烷基)  $C_1-C_{30}$ 烷基-NH-、 $-NHC_1-C_{30}$ 烷基-N (烷基)-、 $-N$  (烷基)  $C_1-C_{30}$ 烷基-N- (烷基)-、 $-OC_1-C_{30}$ 烯基- $O-$ 、 $-NHC_1-C_{30}$ 烯基- $O-$ 、 $N$  (烷基)  $C_1-C_{30}$ 烯基- $O-$ 、 $-NHC_1-C_{30}$ 烯基-NH-、 $N$  (烷基)  $C_1-C_{30}$ 烯基-NH-、 $-NHC_1-C_{30}$ 烯基-N (烷基)-、 $-N$  (烷基)  $C_1-C_{30}$ 烯基-N- (烷基)-、 $-OC_1-C_{30}$ 炔基- $O-$ 、 $-NHC_1-C_{30}$ 炔基- $O-$ 、 $N$  (烷基)  $C_1-C_{30}$ 炔基- $O-$ 、 $-NHC_1-C_{30}$ 炔基-NH-、 $N$  (烷基)  $C_1-C_{30}$ 炔基-NH-、 $-NHC_1-C_{30}$ 炔基-N (烷基)-、和 $-N$  (烷基)  $C_1-C_{30}$ 炔基-N- (烷基)-；和

[0840] 其中所有其他变量如本文中定义。

[0841] 本公开提供式XVIB、式XVIIIB、和式XVIIIIB的碳酸酐酶抑制剂前药：



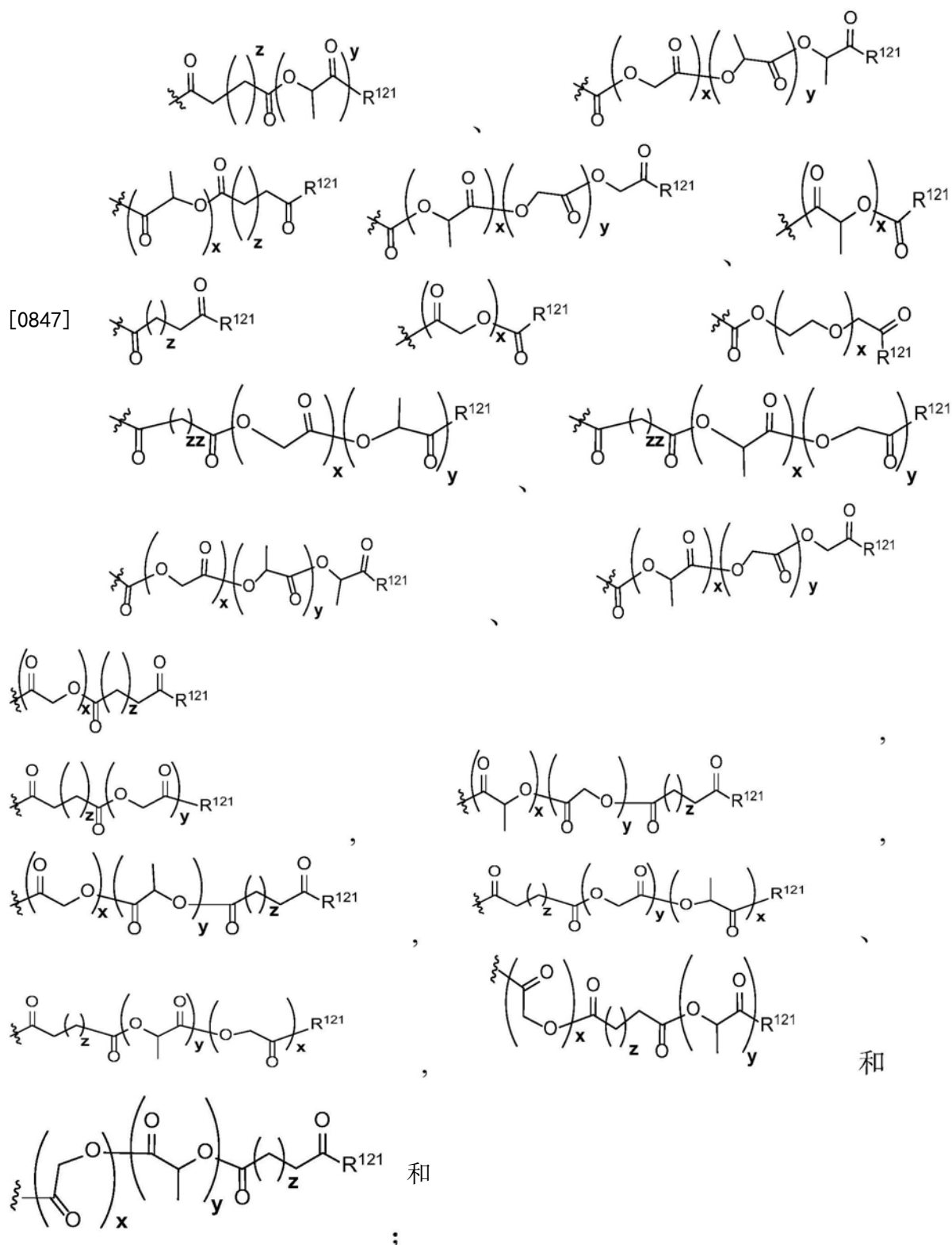
[0843] 或其药学上可接受的组合物、盐、或同位素衍生物，其中

[0844]  $R^{116}$ 选自： $R^{117}$ 、烷基、烷氧基、酰基、聚乙二醇、聚丙二醇、聚环氧丙烷、聚乳酸、聚(乳酸-共-乙醇酸)、聚乙醇酸、聚酯、聚酰胺、或其他可生物降解的聚合物、其中不是 $R^{117}$ 的各 $R^{116}$ 被至少一个 $L^4-R^{121}$ 取代；

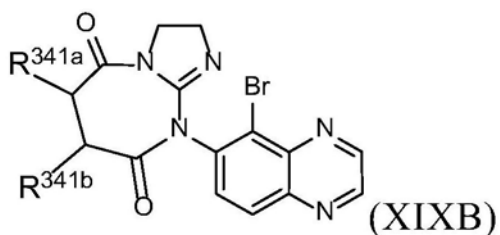
[0845] 其中如果价态允许、形成稳定的化合物、且所得化合物是药学上可接受的，则 $R^{116}$ 可以进一步被 $R^5$ 取代。

[0846]  $R^{117}$ 选自：





[0850]



[0851] 或其药学上可接受的组合物、盐、或同位素衍生物,其中

[0852]  $R^{341a}$ 和 $R^{341b}$ 独立地选自氢和烷基。[0853] 在式XIXB的一个实施方案中, $R^{341a}$ 和 $R^{341b}$ 是氢。[0854] 在式XIXB的一个实施方案中, $R^{341a}$ 是氢和 $R^{341b}$ 是甲基。[0855] 在式XIXB的一个实施方案中, $R^{341a}$ 是甲基和 $R^{341b}$ 是氢。

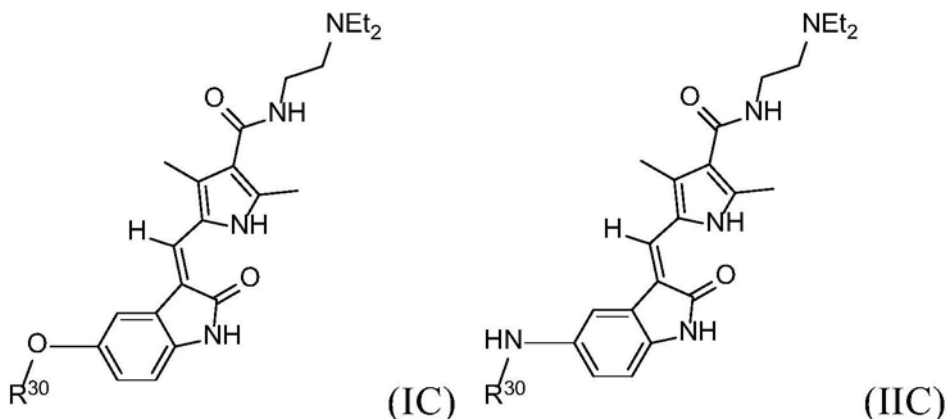
[0856] 在式XIXB的一个实施方案中,是苹果酸盐。

[0857] 在式XIXB的一个实施方案中,是马来酸盐。

[0858] 舒尼替尼前药

[0859] 本公开提供式IC和式IIC的舒尼替尼前药:

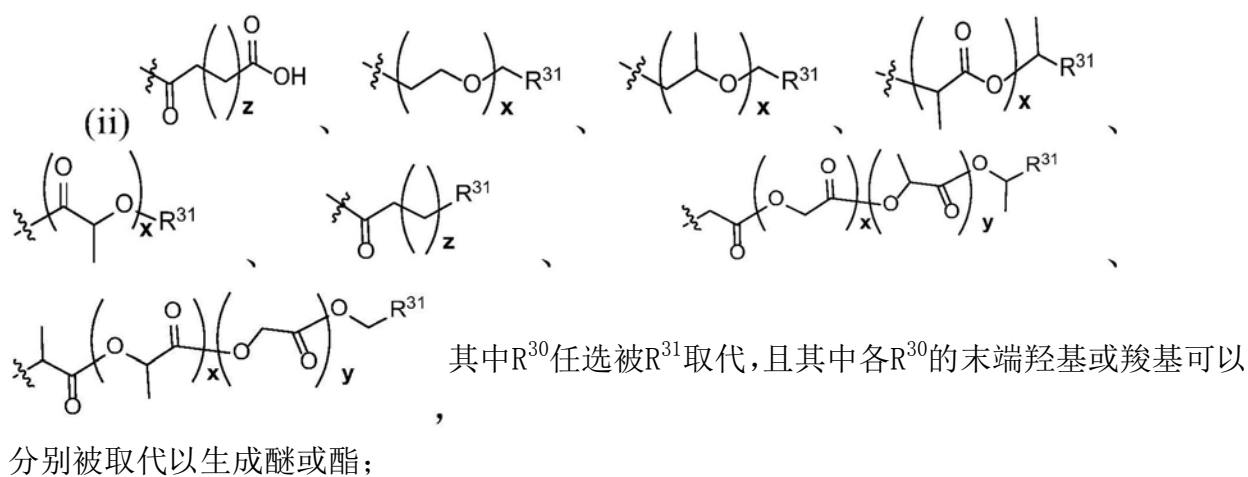
[0860]



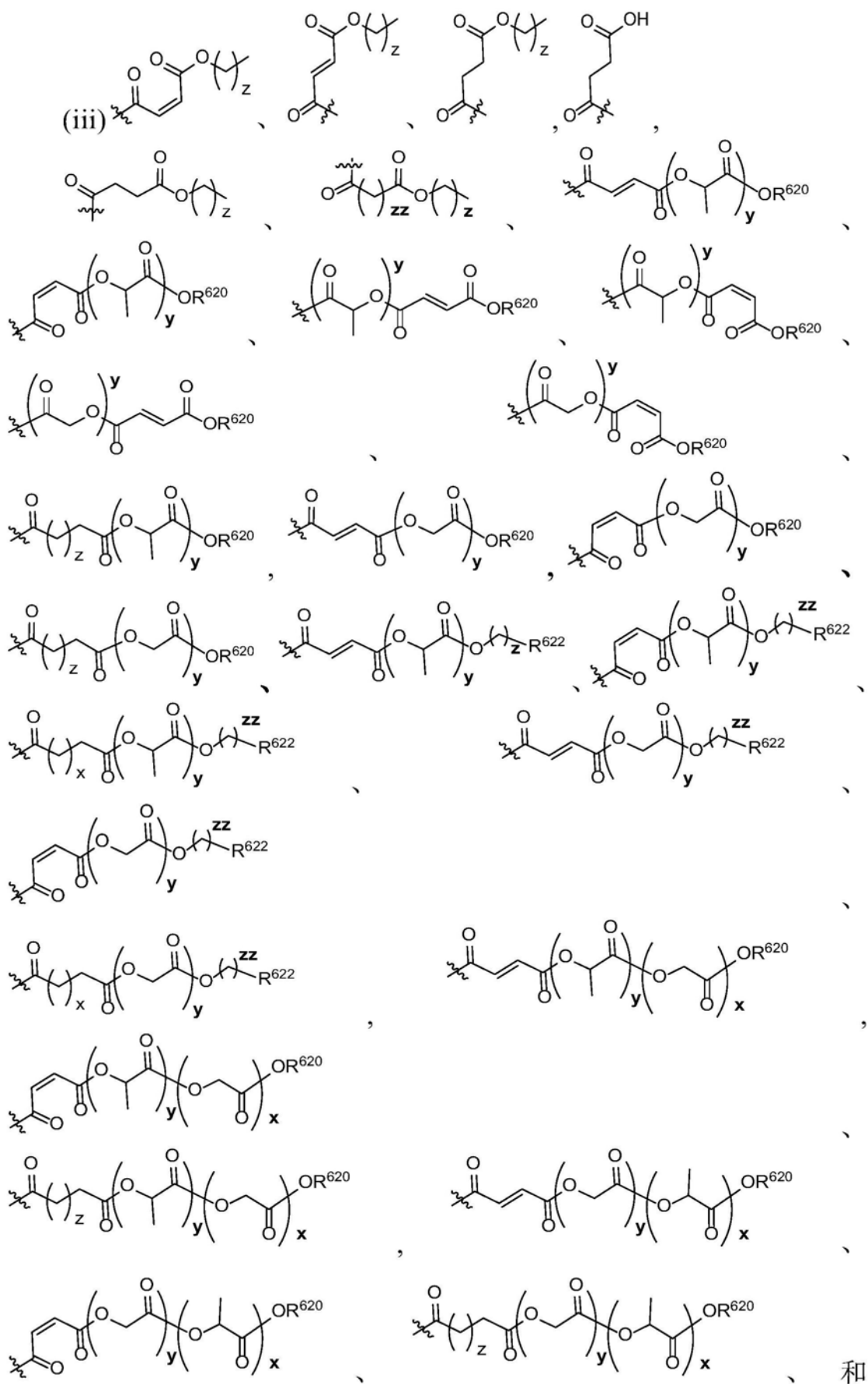
[0861] 或其药学上可接受的组合物、盐、或同位素衍生物。该结构涉及舒尼替尼(以(-)-苹果酸盐形式作为**SUTENT**<sup>®</sup>由Pfizer上市,且先前被称为SU11248),其为口服小分子多靶向受体酪氨酸激酶(RTK)抑制剂,2006年1月26日被FDA批准用于治疗肾细胞癌(RCC)和伊马替尼抵抗的胃肠间质肿瘤(GIST)。舒尼替尼是首个同时批准用于两种不同适应症的癌症药物。舒尼替尼通过靶向多个受体酪氨酸激酶(RTK)而抑制细胞信号。其包括所有血小板源性生长因子受体(PDGF-R)和血管内皮生长因子受体(VEGFR),其在肿瘤血管生成或肿瘤细胞增殖中均发挥作用。同时抑制这些靶点导致了减少肿瘤血管形成和癌细胞死亡,并最终导致肿瘤缩小。舒尼替尼和其衍生物被描述于美国专利号7,211,600;6,573,293;和7,125,905。

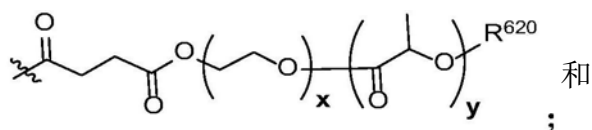
[0862]  $R^{30}$ 选自:

[0863] (i) 聚乙二醇、聚丙二醇、聚环氧丙烷、聚乳酸、聚(乳酸-共-乙醇酸)、聚乙醇酸、聚酯、和聚酰胺



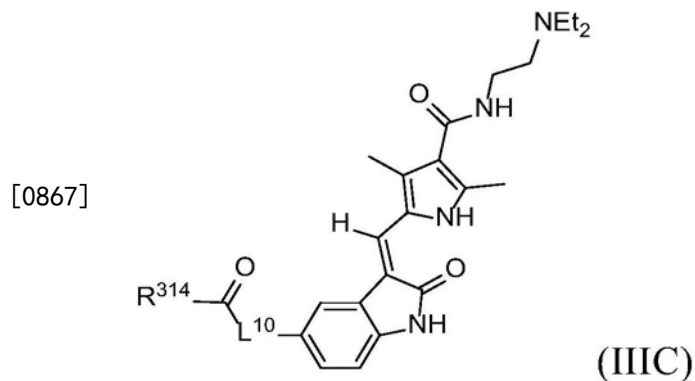
[0864]





[0865] 其中所有其他变量如本文定义。

[0866] 本公开提供舒尼替尼前药of式IIIC:



[0868] 或其药学上可接受的组合物、盐、或同位素衍生物,其中

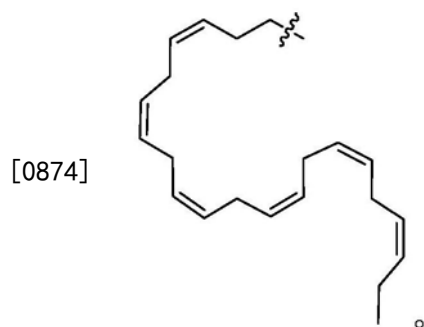
[0869]  $L^{10}$ 是 $-O-$ 、 $-NH-$ 、或 $-N(\text{烷基})-$ ;

[0870]  $R^{314}$ 是不饱和脂肪酸残基,其包括但不限于来自下述的碳链:亚油酸 $(-(CH_2)_8(CH_2CH=CH(CH_2)_4CH_3))$ 、二十二碳六烯酸

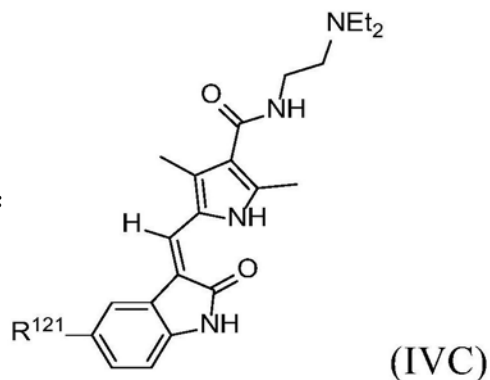
[0871]  $(-(CH_2)_3(CHCH=CH(CH_2)_6CH_3))$ 、二十碳五烯酸 $(-(CH_2)_4(CHCH=CH(CH_2)_5CH_3))$ 、 $\alpha$ 亚麻酸 $(-(CH_2)_8(CHCH=CH(CH_2)_3CH_3))$ 、十八碳四烯酸、 $\gamma$ -亚麻酸、花生四烯酸、二十二碳四烯酸、棕榈油酸、异油酸、二十碳烯酸(pauillinic acid)、油酸、反油酸、巨头鲸鱼酸(gondoic acid)、芥酸、神经酸和二十碳三烯酸,且其中根据需要,其各自可以被 $R^5$ 取代;和

[0872]  $R^5$ 如上文定义。

[0873] 在一个实施方案中, $R^{314}$ 是



[0875] 本公开提供式IVC的舒尼替尼前药:

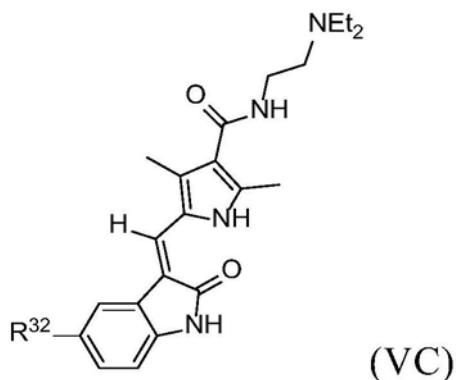


[0876] 或其药学上可接受的组合物、盐、或同位素衍生物,其中

[0877]  $R^{121}$ 如本文中定义。

[0878] 本公开提供式VIC的舒尼替尼前药:

[0879]



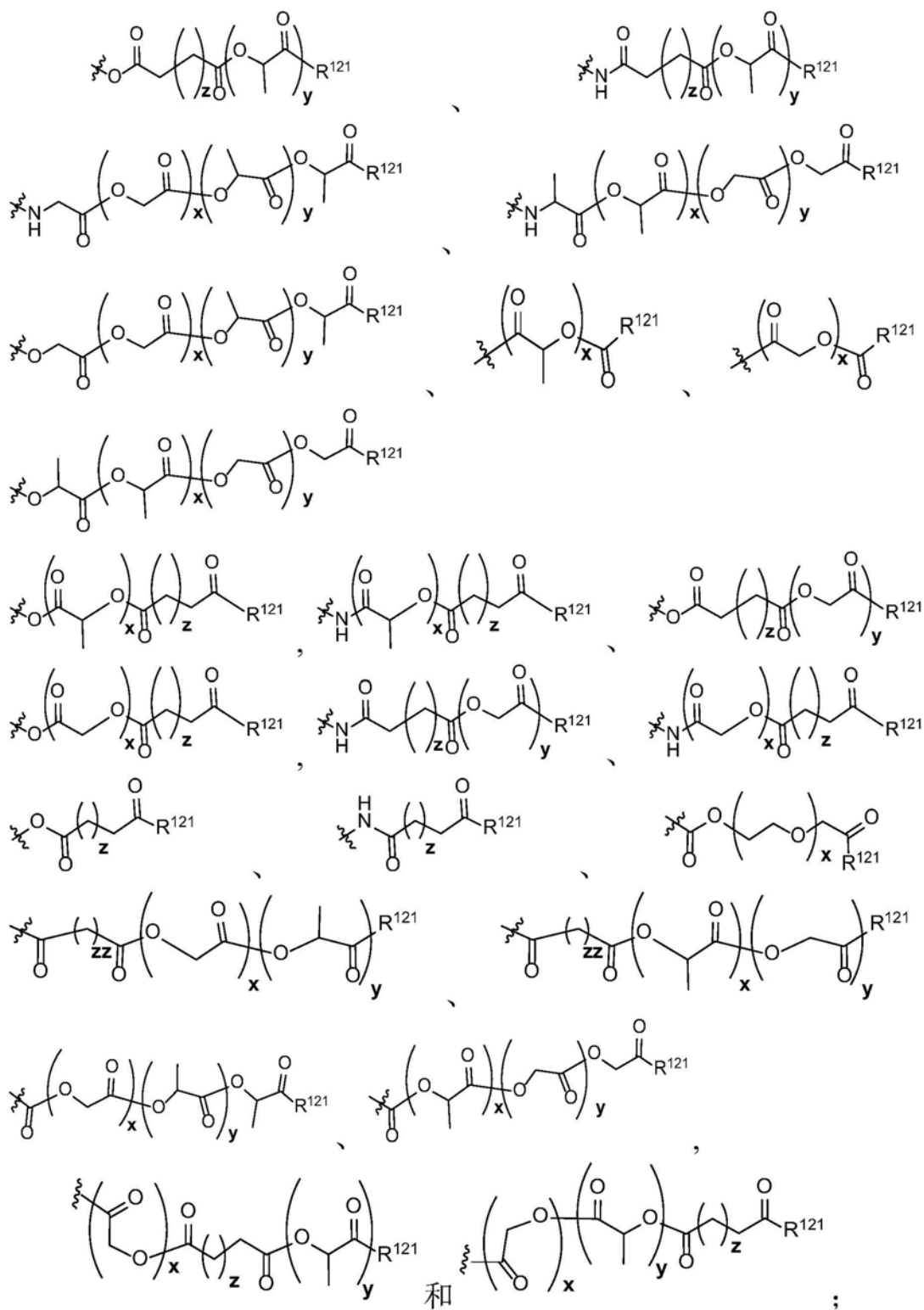
[0880] 或其药学上可接受的组合物、盐、或同位素衍生物,其中

[0881]  $R^{32}$ 选自: $R^{35}$ 、 $R^{121}$ 、烷基、烷氧基、聚乙二醇、聚丙二醇、聚环氧丙烷、聚乳酸、聚(乳酸-共-乙醇酸)、聚乙醇酸、聚酯、聚酰胺、或其他可生物降解的聚合物,其中不是 $R^{35}$ 和 $R^{121}$ 的各 $R^{32}$ 被至少一个 $L^4$ - $R^{121}$ 取代;

[0882] 其中如果价态允许、形成稳定的化合物、且所得化合物是药学上可接受的,则 $R^{32}$ 可以进一步被 $R^5$ 取代。

[0883]  $R^{35}$ 选自:

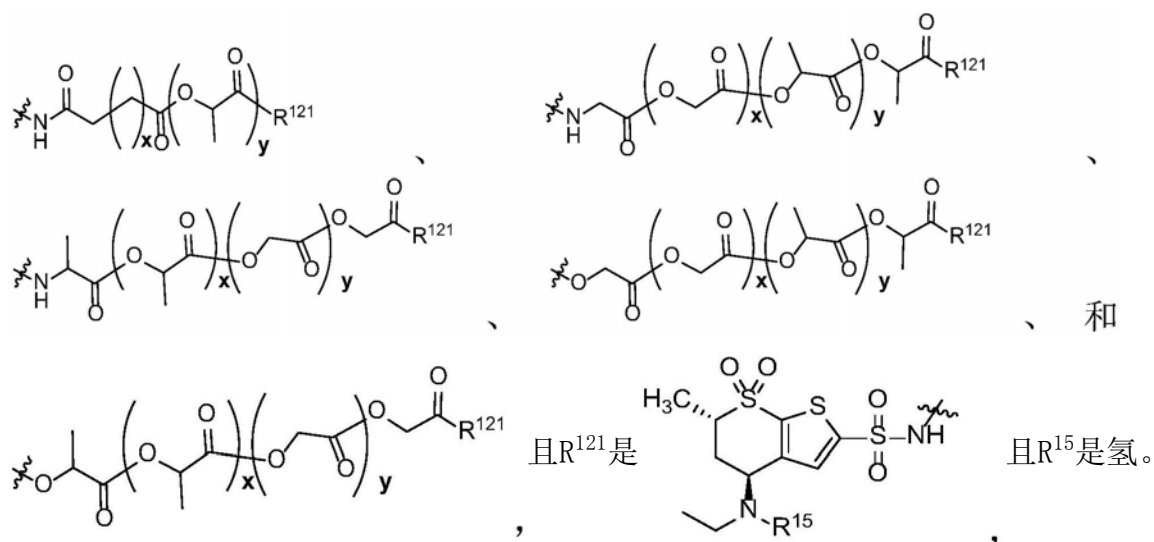
[0884]



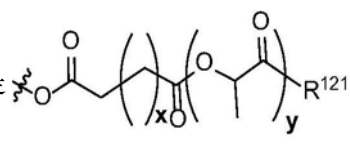
[0885] 其中所有其他变量如本文中定义。

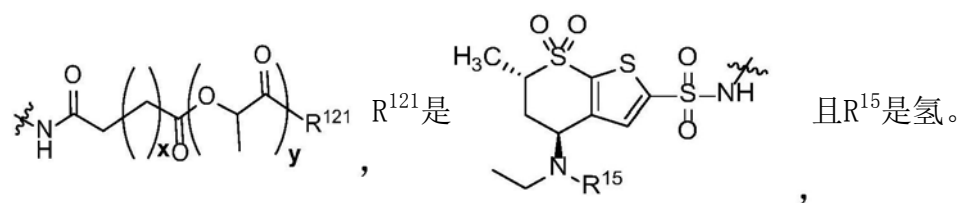
[0886]

在一个实施方案中,  $R^{121}$  选自  $\text{---} \text{O} \text{---} \text{C}(=\text{O}) \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \text{C}(=\text{O}) \text{---} \text{O} \text{---} \text{CH}(\text{CH}_3) \text{---} \text{C}(=\text{O}) \text{---} \text{R}^{121}$

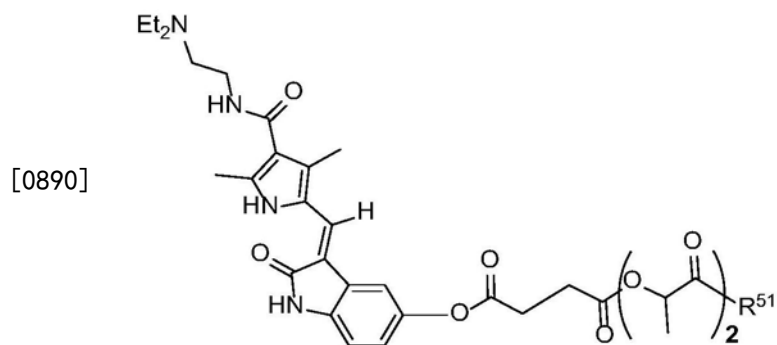


[0887] 在一个进一步的实施方案中,x和y独立地选自1、2、3、4、5、和6。

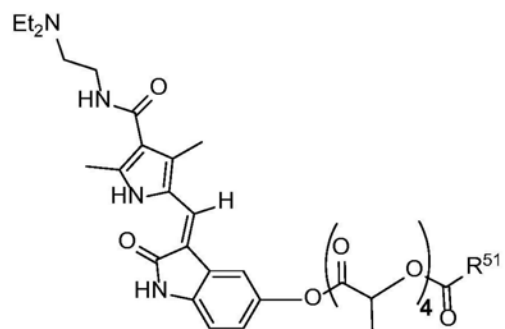
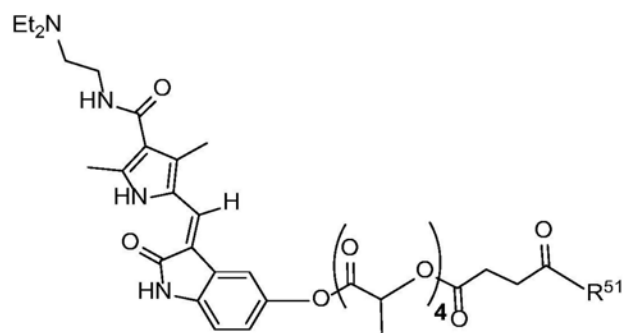
[0888] 在一个实施方案中, $R^{35}$ 是 或



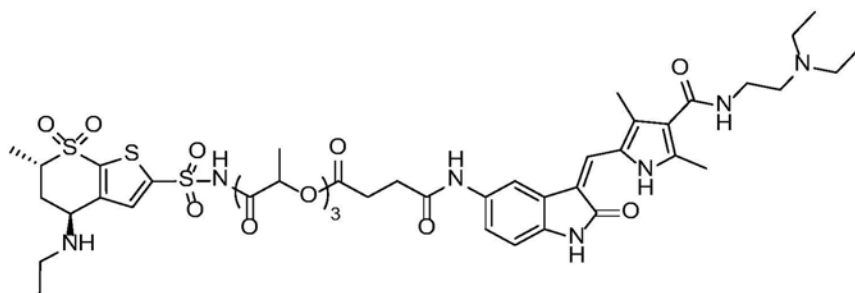
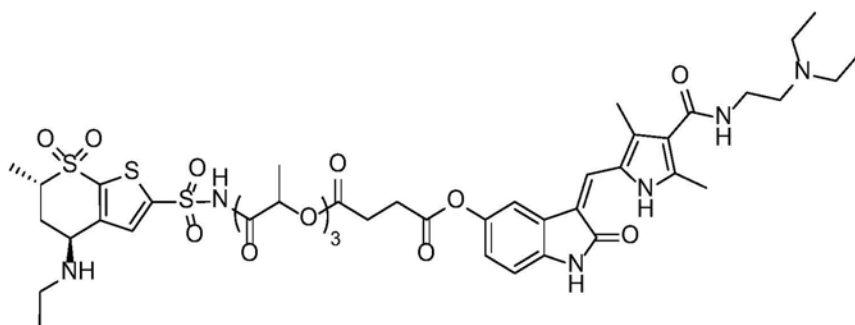
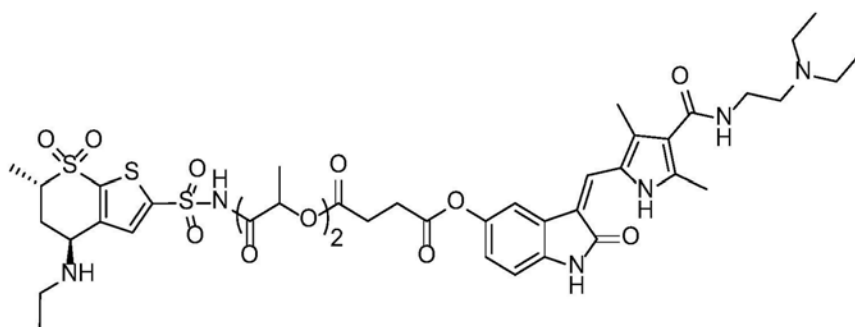
[0889] 式VC的非限制性示例包括



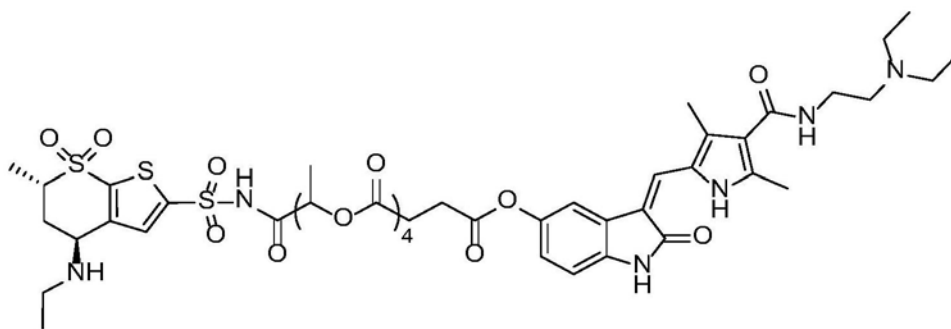




[0891]

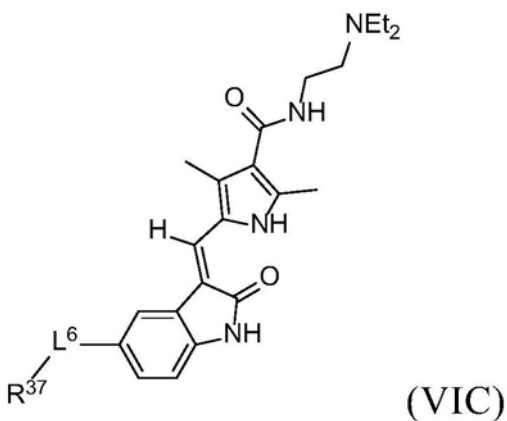


[0892]



[0893] 本公开提供式VIC的舒尼替尼前药:

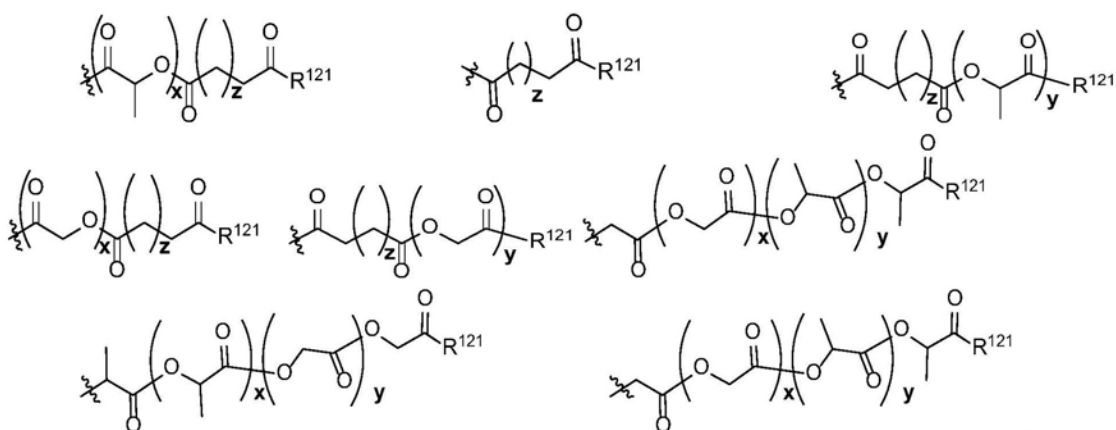
[0894]

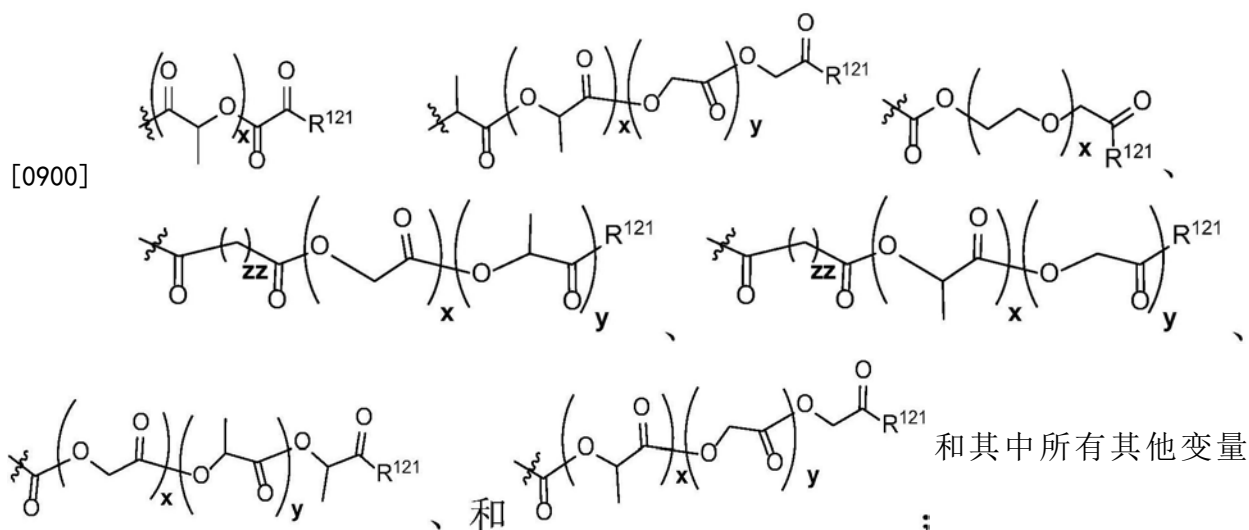


[0895] 或其药学上可接受的组合物、盐、或同位素衍生物,其中

[0896]  $L^6$ 选自 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-N(\text{烷基})_{1-4}-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 和 $-OC(O)-$ ;[0897]  $R^{37}$ 选自: $R^{121}$ 、聚乙二醇、聚丙二醇、聚环氧丙烷、聚乳酸、聚(乳酸-共-乙醇酸)、聚乙醇酸、聚酯、聚酰胺、或其他可生物降解的聚合物,其中不是 $R^{38}$ 和 $R^{121}$ 的各 $R^{37}$ 是被至少一个 $L^6-R^{121}$ 取代;[0898]  $R^{38}$ 选自:

[0899]

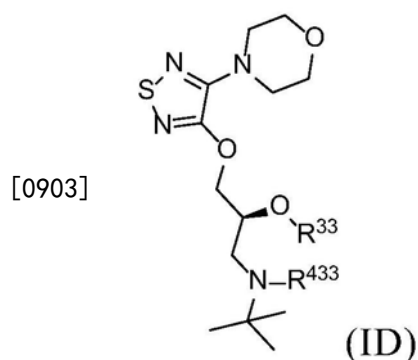




如本文中定义。

[0901] 噻吗洛尔前药

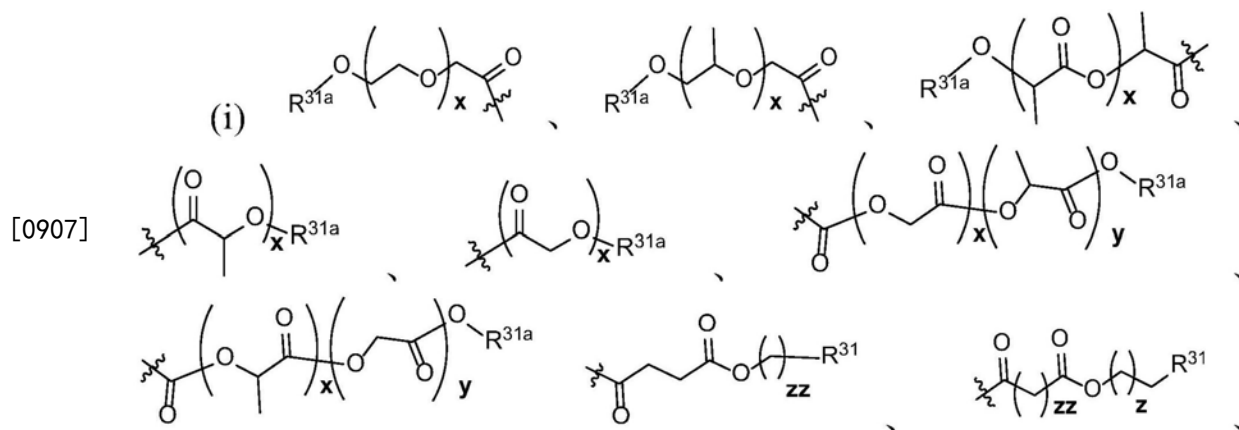
[0902] 本公开提供式ID的噻吗洛尔前药：

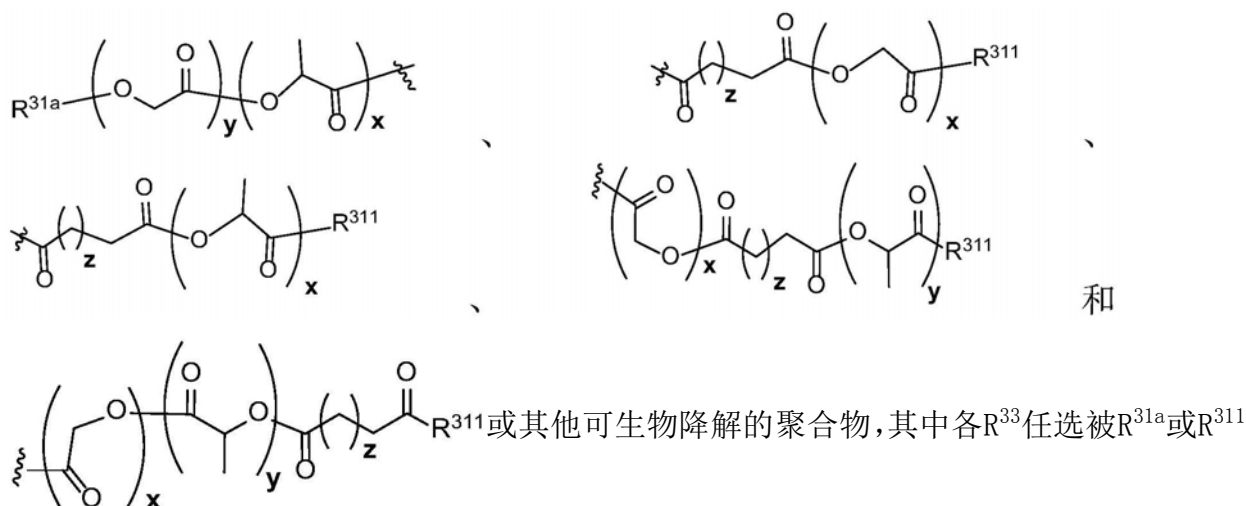


[0904] 或其药学上可接受的组合物、盐、或同位素衍生物，其中

[0905]  $R^{33}$ 选自：

[0906] (i) 羰基连接的聚乙二醇、羰基连接的聚丙二醇、羰基连接的聚环氧丙烷、聚乳酸、聚(乳酸-共-乙醇酸)、聚乙醇酸、聚酯、和聚酰胺；





取代, 且其中各 $R^{33}$ 的末端羟基或羧基可以分别被取代以生成醚或酯; 和

[0908] (iii)  $-C(O)C_{17-30}$ 烷基、 $-C(O)C_{10-30}$ 烯基、 $-C(O)C_{10-30}$ 炔基、 $-C(O)C_{10-30}$ 烷基, 其中至少一个 $R^5$ 取代基在烷基链上)、 $-C(O)C_{10-30}$ 烯基, 其中至少一个 $R^5$ 取代基在烯基链上)、和 $-C(O)C_{10-30}$ 炔基, 其中至少一个 $R^5$ 取代基在炔基链上);

[0909] (iv)  $-(\text{乳酸})_{1-20}C(O)C_{1-30}$ 烷基、 $-(\text{乳酸})_{1-10}C(O)C_{1-30}$ 烷基、 $-(\text{乳酸})_{4-20}C(O)C_{1-30}$ 烷基、 $-(\text{乳酸})_{1-20}C(O)C_{1-10}$ 烷基、 $-(\text{乳酸})_{1-20}C(O)C_{4-10}$ 烷基、 $-(\text{乳酸})_{1-20}C(O)OH$ 、 $-(\text{乳酸})_{1-10}C(O)OH$ 、 $-(\text{乳酸})_{4-20}C(O)OH$ 、 $-(\text{乳酸})_{1-10}C(O)OH$ 、 $-(\text{乳酸})_{4-10}C(O)OH$ 、 $-(\text{丙交酯-共-乙交酯})_{1-10}C(O)C_{1-22}$ 烷基、 $-(\text{丙交酯-共-乙交酯})_{4-10}C(O)C_{1-22}$ 烷基、 $-(\text{丙交酯-共-乙交酯})_{1-10}C(O)C_{1-12}$ 烷基、 $-(\text{丙交酯-共-乙交酯})_{1-10}C(O)C_{4-22}$ 烷基、 $-(\text{乙醇酸})_{1-10}C(O)C_{1-10}$ 烷基、 $-(\text{乙醇酸})_{4-10}C(O)C_{1-10}$ 烷基、 $-(\text{乳酸})_{4-10}C(O)C_{1-10}$ 烷基、 $-(\text{乳酸})_{1-10}C(O)C_{1-10}$ 烷基、 $-(\text{乳酸})_{1-10}C(O)C_{4-10}$ 烷基、 $-(\text{乳酸})_{1-10}C(O)C_{4-10}$ 烷基、或 $-(\text{乳酸})_{1-10}C(O)C_{4-10}$ 烷基;

[0910] (v)  $-(C(O)CH_2O)_{1-20}C(O)C_{1-30}$ 烷基、 $-(C(O)CH(CH_3)O)_{1-20}C(O)C_{1-30}$ 烷基、

[0911]  $-(C(O)CH_2O)_{1-10}C(O)C_{1-30}$ 烷基、 $-(C(O)CH(CH_3)O)_{1-10}C(O)C_{1-30}$ 烷基、

[0912]  $-(C(O)CH_2O)_{4-20}C(O)C_{1-30}$ 烷基、 $-(C(O)CH(CH_3)O)_{4-20}C(O)C_{1-30}$ 烷基、

[0913]  $-(C(O)CH_2O)_{1-20}C(O)C_{1-10}$ 烷基、 $-(C(O)CH(CH_3)O)_{1-20}C(O)C_{1-10}$ 烷基、

[0914]  $-(C(O)CH_2O)_{1-20}C(O)C_{4-10}$ 烷基、 $-(C(O)CH(CH_3)O)_{1-20}C(O)C_{4-10}$ 烷基、

[0915]  $-(C(O)CH(CH_3)O)_{4-10}C(O)C_{1-10}$ 烷基、 $-(C(O)CH_2O)_{4-10}C(O)C_{1-10}$ 烷基、

[0916]  $-(C(O)CH(CH_3)O)_{1-10}C(O)C_{1-10}$ 烷基、 $-(C(O)CH_2O)_{1-10}C(O)C_{1-10}$ 烷基、

[0917]  $-(C(O)CH(CH_3)O)_{1-10}C(O)C_{4-10}$ 烷基、 $-(C(O)CH_2O)_{1-10}C(O)C_{4-10}$ 烷基、

[0918]  $-(C(O)CH_2O)_{1-10}C(O)C_{4-10}$ 烷基、 $-(C(O)CH(CH_3)O)_{1-10}C(O)C_{4-10}$ 烷基、

[0919]  $-(C(O)CH_2O)_{1-10}C(O)C_{4-10}$ 烷基、 $-(C(O)CH(CH_3)O)_{1-10}C(O)C_{4-10}$ 烷基、

[0920]  $-(C(O)CH_2O)_{1-10}(C(O)CH(CH_3)O)_{1-10}C(O)C_{1-30}$ 烷基、

[0921]  $-(C(O)CH_2O)_{2-10}(C(O)CH(CH_3)O)_{2-10}C(O)C_{1-30}$ 烷基、

[0922]  $-(C(O)CH_2O)_{1-10}(C(O)CH(CH_3)O)_{1-10}C(O)C_{1-12}$ 烷基、

[0923]  $-(C(O)CH_2O)_{1-10}(C(O)CH(CH_3)O)_{1-10}C(O)C_{4-22}$ 烷基、

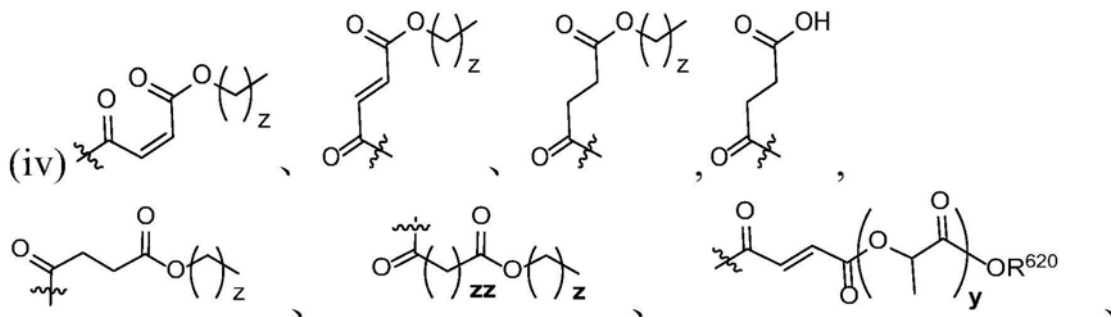
[0924]  $-(C(O)CH(CH_3)O)_{1-10}(C(O)CH_2O)_{1-10}C(O)C_{1-30}$ 烷基、

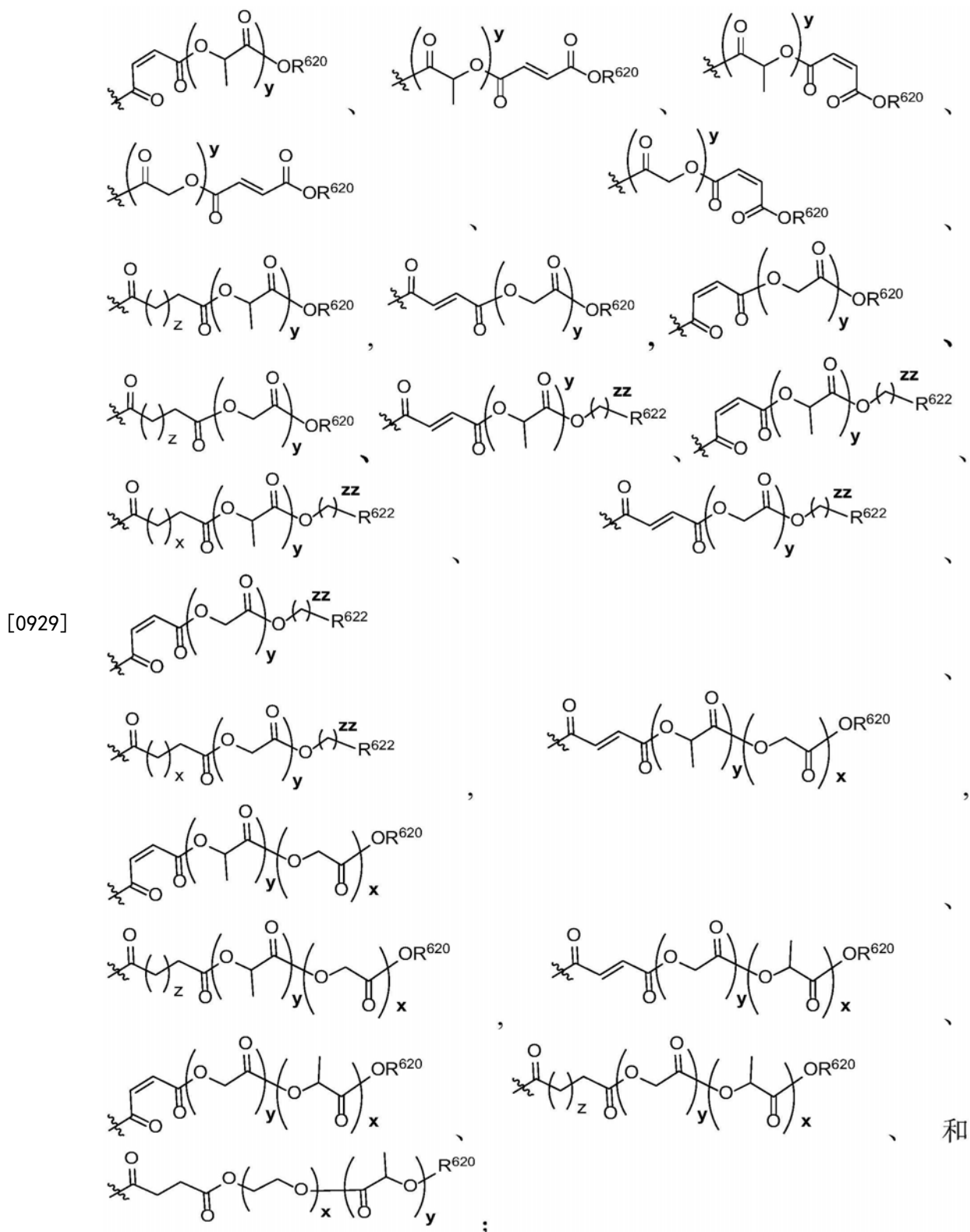
[0925]  $-(C(O)CH(CH_3)O)_{2-10}(C(O)CH_2O)_{2-10}C(O)C_{1-30}$ 烷基、

[0926]  $-(C(O)CH(CH_3)O)_{1-10}(C(O)CH_2O)_{1-10}C(O)C_{1-12}$ 烷基、和

[0927]  $-(C(O)CH(CH_3)O)_{1-10}(C(O)CH_2O)_{1-10}C(O)C_{4-22}$ 烷基；

[0928]





[0930] R<sup>433</sup>选自氢、-C(O)A、酰基、芳基、烷基、烯基、炔基环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、和杂芳基烷基;和

[0931] 其中所有其他变量如本文中定义。

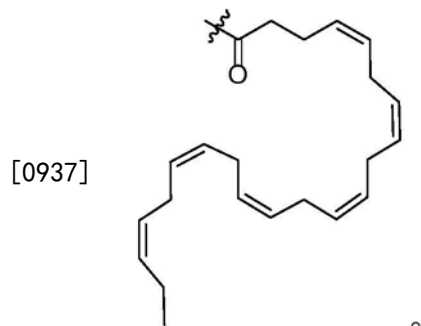
[0932] 在一个实施方案中R<sup>31</sup>是-C(O)A、烷基、或PEG。

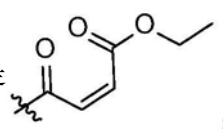
[0933] 在一个实施方案中R<sup>31</sup>是-C(O)A、其中A是甲基。

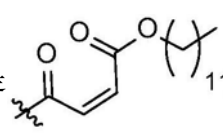
[0934] 在一个实施方案中 $R^{33}$ 是, 且 $R^{433}$ 是氢。

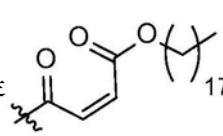
[0935] 在一个实施方案中, $R^{33}$ 是 $-C(=O)(CH_2)_{16}CH_3$ , 且 $R^{433}$ 是氢。

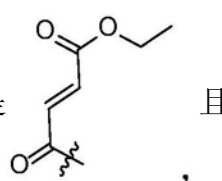
[0936] 在一个实施方案中, $R^{433}$ 是氢, 且 $R^{33}$ 是

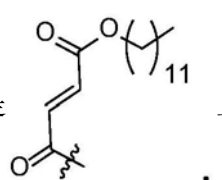


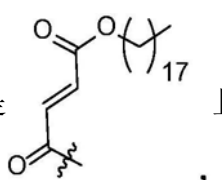
[0938] 在一个实施方案中, $R^{33}$ 是, 且 $R^{433}$ 是氢。

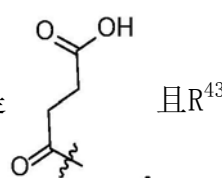
[0939] 在一个实施方案中, $R^{33}$ 是, 且 $R^{433}$ 是氢。

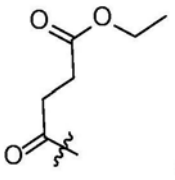
[0940] 在一个实施方案中, $R^{33}$ 是, 且 $R^{433}$ 是氢。

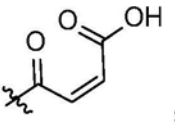
[0941] 在一个实施方案中, $R^{33}$ 是, 且 $R^{433}$ 是氢。

[0942] 在一个实施方案中, $R^{33}$ 是, 且 $R^{433}$ 是氢。

[0943] 在一个实施方案中, $R^{33}$ 是, 且 $R^{433}$ 是氢。

[0944] 在一个实施方案中, $R^{33}$ 是, 且 $R^{433}$ 是氢。

[0945] 在一个实施方案中,  $R^{33}$  是 , 且  $R^{433}$  是氢。

[0946] 在一个实施方案中,  $R^{33}$  是 , 且  $R^{433}$  是氢。

[0947] 在一个实施方案中,  $R^{33}$  是 , 且  $R^{433}$  是氢。

[0948] 在一个实施方案中,  $R^{33}$  是 ,  $R^{433}$  是氢,  $x$  选自 1、2、3、4、5、和 6, 且  $R^{31}$

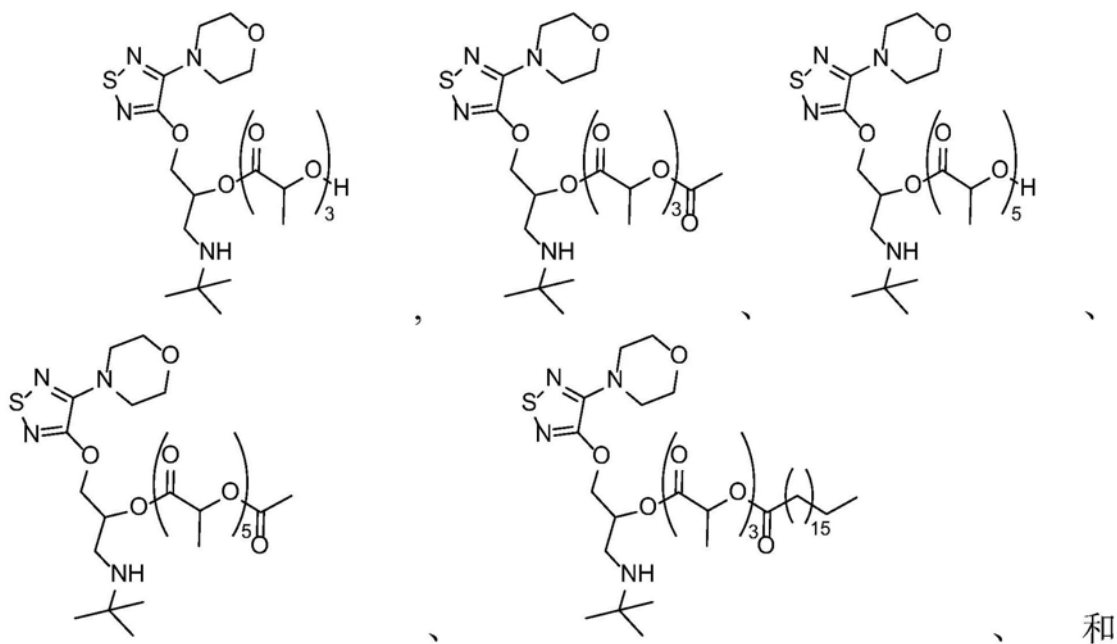
是  $-C(=O)Me$ 。

[0949] 在一个实施方案中, 式 ID 的化合物是药学上可接受的 HCl 盐。

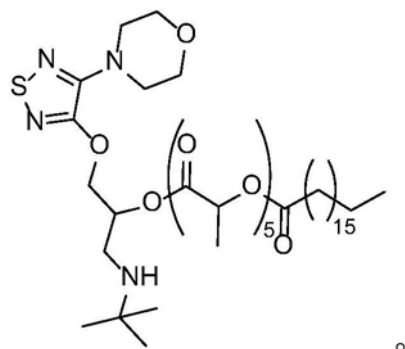
[0950] 在一个实施方案中, 式 ID 的化合物是药学上可接受的马来酸盐。

[0951] ID 的非限制性示例包括

[0952]

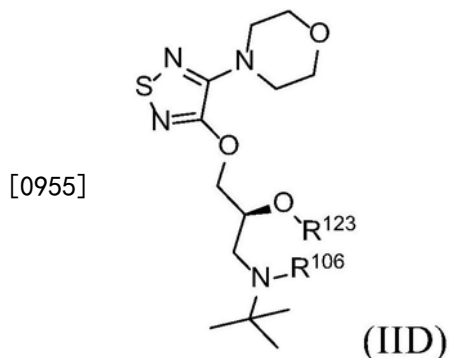


[0953]





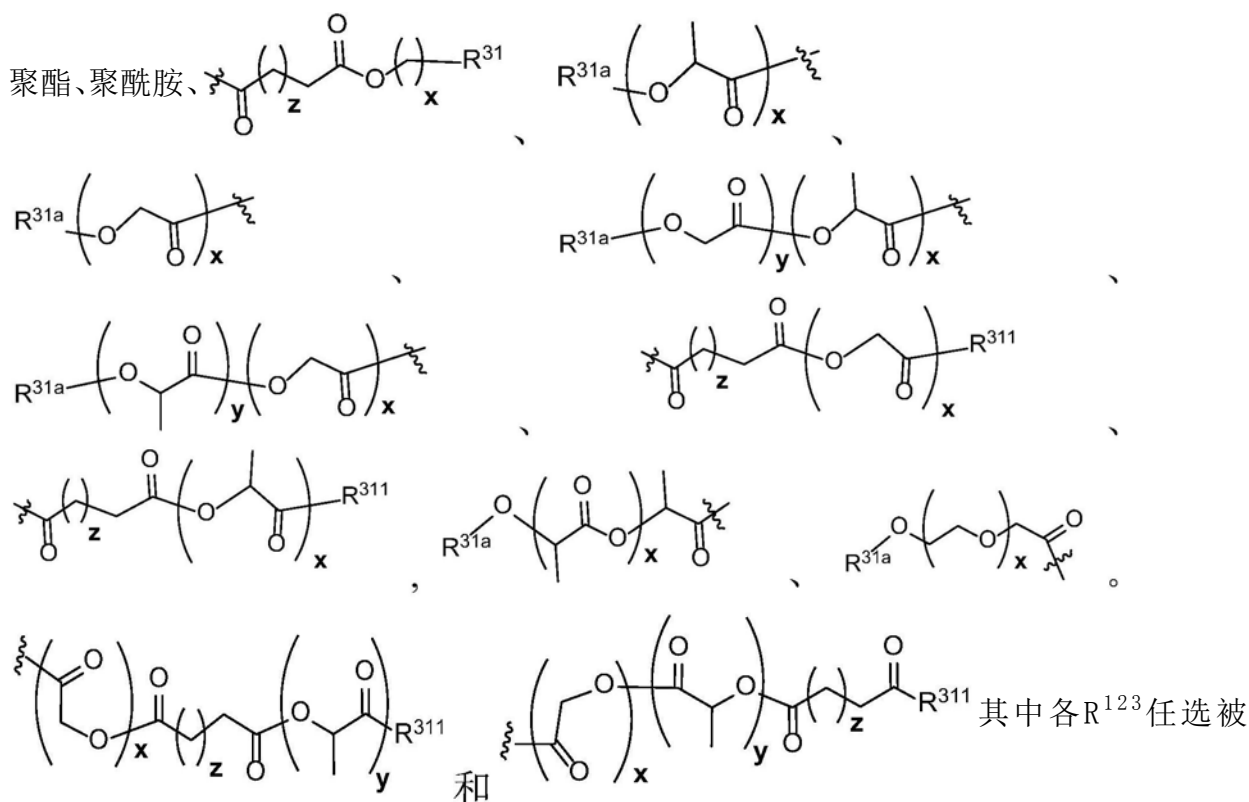
[0954] 本公开提供式IID的噻吗洛尔前药：



[0956] 或其药学上可接受的组合物、盐、或同位素衍生物。

[0957]  $R^{123}$ 选自：

[0958] (ii) 聚乙二醇、聚丙二醇、聚环氧丙烷、聚乳酸、聚(乳酸-共-乙醇酸)、聚乙醇酸、



$R^{311}$ 或 $R^{31a}$ 取代，且其中各 $R^{123}$ 的末端羟基或羧基可以被取代以生成醚或酯；

[0959] (ii)  $-C(O)C_{17-30}$ 烷基、 $-C(O)C_{10-30}$ 烯基、 $-C(O)C_{10-30}$ 炔基、 $-C(O)C_{10-30}$ 烷基，其中至少一个 $R^5$ 取代基在烷基链上)、 $-C(O)C_{10-30}$ 烯基，其中至少一个 $R^5$ 取代基在烯基链上)、 $-C(O)C_{10-30}$ 炔基，其中至少一个 $R^5$ 取代基在炔基链上)、 $-(\text{乳酸})_{1-20}C(O)C_{1-30}$ 烷基、 $-(\text{乳酸})_{1-10}C(O)C_{1-30}$ 烷基、 $-(\text{乳酸})_{4-20}C(O)C_{1-30}$ 烷基、 $-(\text{乳酸})_{1-20}C(O)C_{1-10}$ 烷基、 $-(\text{乳酸})_{1-20}C(O)C_{4-10}$ 烷基、 $-(\text{乳酸})_{1-20}C(O)OH$ 、 $-(\text{乳酸})_{1-10}C(O)OH$ 、 $-(\text{乳酸})_{4-20}C(O)OH$ 、 $-(\text{乳酸})_{1-10}C(O)OH$ 、 $-(\text{乳酸})_{4-10}C(O)OH$ 、 $-(\text{丙交酯-共-乙交酯})_{1-10}C(O)C_{1-22}$ 烷基、 $-(\text{丙交酯-共-乙交酯})_{4-10}C(O)C_{1-22}$ 烷基、 $-(\text{丙交酯-共-乙交酯})_{1-10}C(O)C_{1-12}$ 烷基、 $-(\text{丙交酯-共-乙交酯})_{1-10}C(O)C_{4-22}$ 烷基、 $-(\text{乙醇酸})_{1-10}C(O)C_{1-10}$ 烷基、 $-(\text{乙醇酸})_{4-10}C(O)C_{1-10}$ 烷基、 $-(\text{乳酸})_{4-10}C(O)C_{1-10}$ 烷基、 $-(\text{乳酸})_{1-10}C(O)C_{1-10}$ 烷基、 $-(\text{乳酸})_{1-10}C(O)C_{4-10}$ 烷基、或 $-(\text{乳酸})_{1-10}C$

(0) C<sub>4-10</sub>烷基;

[0960] (iii) -C(O)CH<sub>2</sub>O) 1-20C(O)C<sub>1-30</sub>烷基、-C(O)CH(CH<sub>3</sub>)O) 1-20C(O)C<sub>1-30</sub>烷基、

[0961] -C(O)CH<sub>2</sub>O) 1-10C(O)C<sub>1-30</sub>烷基、-C(O)CH(CH<sub>3</sub>)O) 1-10C(O)C<sub>1-30</sub>烷基、

[0962] -C(O)CH<sub>2</sub>O) 4-20C(O)C<sub>1-30</sub>烷基、-C(O)CH(CH<sub>3</sub>)O) 4-20C(O)C<sub>1-30</sub>烷基、

[0963] -C(O)CH<sub>2</sub>O) 1-20C(O)C<sub>1-10</sub>烷基、-C(O)CH(CH<sub>3</sub>)O) 1-20C(O)C<sub>1-10</sub>烷基、

[0964] -C(O)CH<sub>2</sub>O) 1-20C(O)C<sub>4-10</sub>烷基、-C(O)CH(CH<sub>3</sub>)O) 1-20C(O)C<sub>4-10</sub>烷基、

[0965] -C(O)CH(CH<sub>3</sub>)O) 4-10C(O)C<sub>1-10</sub>烷基、-C(O)CH<sub>2</sub>O) 4-10C(O)C<sub>1-10</sub>烷基、

[0966] -C(O)CH(CH<sub>3</sub>)O) 1-10C(O)C<sub>1-10</sub>烷基、-C(O)CH<sub>2</sub>O) 1-10C(O)C<sub>1-10</sub>烷基、

[0967] -C(O)CH(CH<sub>3</sub>)O) 1-10C(O)C<sub>4-10</sub>烷基、-C(O)CH<sub>2</sub>O) 1-10C(O)C<sub>4-10</sub>烷基、

[0968] -C(O)CH<sub>2</sub>O) 1-10C(O)C<sub>4-10</sub>烷基、-C(O)CH(CH<sub>3</sub>)O) 1-10C(O)C<sub>4-10</sub>烷基、

[0969] -C(O)CH<sub>2</sub>O) 1-10C(O)C<sub>4-10</sub>烷基、-C(O)CH(CH<sub>3</sub>)O) 1-10C(O)C<sub>4-10</sub>烷基、

[0970] -C(O)CH<sub>2</sub>O) 1-10(C(O)CH(CH<sub>3</sub>)O) 1-10C(O)C<sub>1-30</sub>烷基、

[0971] -C(O)CH<sub>2</sub>O) 2-10(C(O)CH(CH<sub>3</sub>)O) 2-10C(O)C<sub>1-30</sub>烷基、

[0972] -C(O)CH<sub>2</sub>O) 1-10(C(O)CH(CH<sub>3</sub>)O) 1-10C(O)C<sub>1-12</sub>烷基、

[0973] -C(O)CH<sub>2</sub>O) 1-10(C(O)CH(CH<sub>3</sub>)O) 1-10C(O)C<sub>4-22</sub>烷基、

[0974] -C(O)CH(CH<sub>3</sub>)O) 1-10(C(O)CH<sub>2</sub>O) 1-10C(O)C<sub>1-30</sub>烷基、

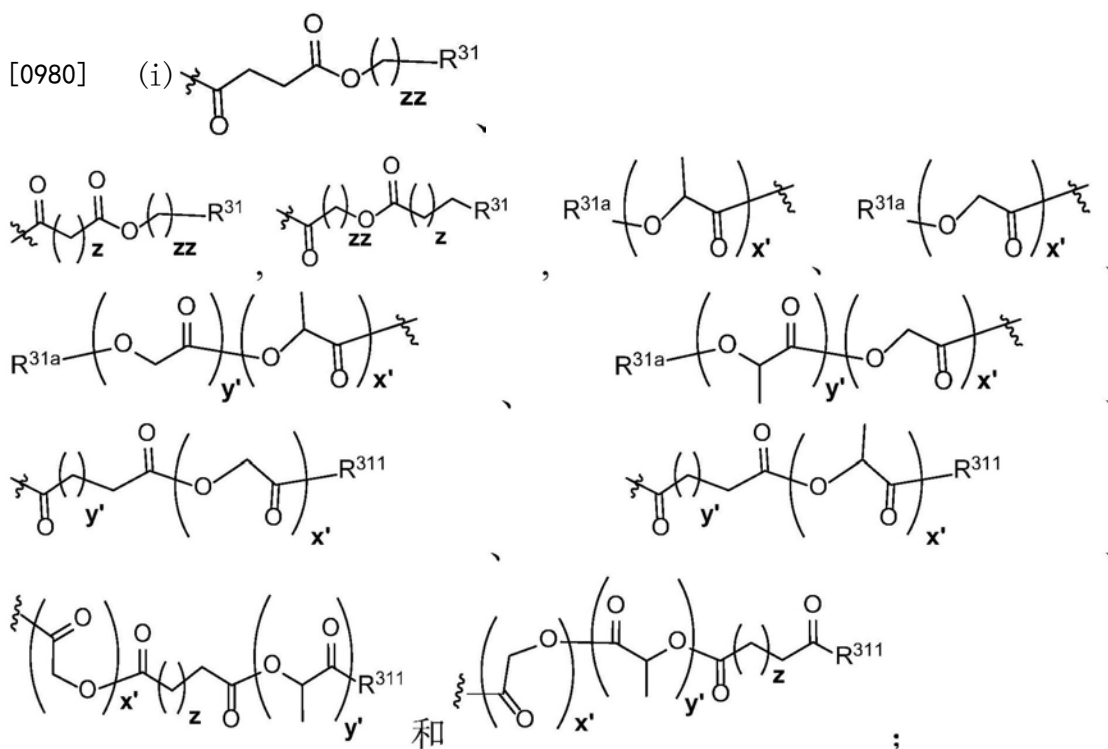
[0975] -C(O)CH(CH<sub>3</sub>)O) 2-10(C(O)CH<sub>2</sub>O) 2-10C(O)C<sub>1-30</sub>烷基、

[0976] -C(O)CH(CH<sub>3</sub>)O) 1-10(C(O)CH<sub>2</sub>O) 1-10C(O)C<sub>1-12</sub>烷基、和

[0977] -C(O)CH(CH<sub>3</sub>)O) 1-10(C(O)CH<sub>2</sub>O) 1-10C(O)C<sub>4-22</sub>烷基;

[0978] (iv) 氢、-C(O)A、芳基、烷基、烯基、炔基环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、和杂芳基烷基;

[0979] R<sup>106</sup>选自:



[0981] (ii) -C(O)C<sub>10-30</sub>烷基、-C(O)C<sub>10-30</sub>烯基、-C(O)C<sub>10-30</sub>炔基、-C(O)(C<sub>10-30</sub>烷基,其中至

少一个R<sup>5</sup>取代基在烷基链上)、-C(O) (C<sub>10-30</sub>烯基,其中至少一个R<sup>5</sup>取代基在烯基链上)-C(O) (C<sub>10-30</sub>炔基,其中至少一个R<sup>5</sup>取代基在炔基链上)、-(乳酸)<sub>1-20</sub>C(O) C<sub>1-30</sub>烷基、-(乳酸)<sub>1-10</sub>C(O) C<sub>1-30</sub>烷基、-(乳酸)<sub>4-20</sub>C(O) C<sub>1-30</sub>烷基、-(乳酸)<sub>1-20</sub>C(O) C<sub>1-10</sub>烷基、-(乳酸)<sub>1-20</sub>C(O) C<sub>4-10</sub>烷基、-(乳酸)<sub>1-20</sub>C(O) OH、-(乳酸)<sub>1-10</sub>C(O) OH、-(乳酸)<sub>4-20</sub>C(O) OH、-(乳酸)<sub>1-10</sub>C(O) OH、-(乳酸)<sub>4-10</sub>C(O) OH、-(丙交酯-共-乙交酯)<sub>1-10</sub>C(O) C<sub>1-22</sub>烷基、-(丙交酯-共-乙交酯)<sub>4-10</sub>C(O) C<sub>1-22</sub>烷基、-(丙交酯-共-乙交酯)<sub>1-10</sub>C(O) C<sub>1-12</sub>烷基、-(丙交酯-共-乙交酯)<sub>1-10</sub>C(O) C<sub>4-22</sub>烷基、-(乙醇酸)<sub>1-10</sub>C(O) C<sub>1-10</sub>烷基、-(乙醇酸)<sub>4-10</sub>C(O) C<sub>1-10</sub>烷基、-(乳酸)<sub>4-10</sub>C(O) C<sub>1-10</sub>烷基、-(乳酸)<sub>1-10</sub>C(O) C<sub>1-10</sub>烷基、-(乳酸)<sub>1-10</sub>C(O) C<sub>4-10</sub>烷基、-(乳酸)<sub>1-10</sub>C(O) C<sub>4-10</sub>烷基、和-(乳酸)<sub>1-10</sub>C(O) C<sub>4-10</sub>烷基;

[0982] (iii) -(C(O) CH<sub>2</sub>O)<sub>1-20</sub>C(O) C<sub>1-30</sub>烷基、-(C(O) CH(CH<sub>3</sub>) O)<sub>1-20</sub>C(O) C<sub>1-30</sub>烷基、

[0983] -(C(O) CH<sub>2</sub>O)<sub>1-10</sub>C(O) C<sub>1-30</sub>烷基、-(C(O) CH(CH<sub>3</sub>) O)<sub>1-10</sub>C(O) C<sub>1-30</sub>烷基、

[0984] -(C(O) CH<sub>2</sub>O)<sub>4-20</sub>C(O) C<sub>1-30</sub>烷基、-(C(O) CH(CH<sub>3</sub>) O)<sub>4-20</sub>C(O) C<sub>1-30</sub>烷基、

[0985] -(C(O) CH<sub>2</sub>O)<sub>1-20</sub>C(O) C<sub>1-10</sub>烷基、-(C(O) CH(CH<sub>3</sub>) O)<sub>1-20</sub>C(O) C<sub>1-10</sub>烷基、

[0986] -(C(O) CH<sub>2</sub>O)<sub>1-20</sub>C(O) C<sub>4-10</sub>烷基、-(C(O) CH(CH<sub>3</sub>) O)<sub>1-20</sub>C(O) C<sub>4-10</sub>烷基、

[0987] -(C(O) CH(CH<sub>3</sub>) O)<sub>4-10</sub>C(O) C<sub>1-10</sub>烷基、-(C(O) CH<sub>2</sub>O)<sub>4-10</sub>C(O) C<sub>1-10</sub>烷基、

[0988] -(C(O) CH(CH<sub>3</sub>) O)<sub>1-10</sub>C(O) C<sub>1-10</sub>烷基、-(C(O) CH<sub>2</sub>O)<sub>1-10</sub>C(O) C<sub>1-10</sub>烷基、

[0989] -(C(O) CH(CH<sub>3</sub>) O)<sub>1-10</sub>C(O) C<sub>4-10</sub>烷基、(C(O) CH<sub>2</sub>O)<sub>1-10</sub>C(O) C<sub>4-10</sub>烷基、

[0990] -(C(O) CH<sub>2</sub>O)<sub>1-10</sub>C(O) C<sub>4-10</sub>烷基、-(C(O) CH(CH<sub>3</sub>) O)<sub>1-10</sub>C(O) C<sub>4-10</sub>烷基、

[0991] -(C(O) CH<sub>2</sub>O)<sub>1-10</sub>C(O) C<sub>4-10</sub>烷基、-(C(O) CH(CH<sub>3</sub>) O)<sub>1-10</sub>C(O) C<sub>4-10</sub>烷基、

[0992] -(C(O) CH<sub>2</sub>O)<sub>1-10</sub>(C(O) CH(CH<sub>3</sub>) O)<sub>1-10</sub>C(O) C<sub>1-30</sub>烷基、

[0993] -(C(O) CH<sub>2</sub>O)<sub>2-10</sub>(C(O) CH(CH<sub>3</sub>) O)<sub>2-10</sub>C(O) C<sub>1-30</sub>烷基、

[0994] -(C(O) CH<sub>2</sub>O)<sub>1-10</sub>(C(O) CH(CH<sub>3</sub>) O)<sub>1-10</sub>C(O) C<sub>1-12</sub>烷基、

[0995] -(C(O) CH<sub>2</sub>O)<sub>1-10</sub>(C(O) CH(CH<sub>3</sub>) O)<sub>1-10</sub>C(O) C<sub>4-22</sub>烷基、

[0996] -(C(O) CH(CH<sub>3</sub>) O)<sub>1-10</sub>(C(O) CH<sub>2</sub>O)<sub>1-10</sub>C(O) C<sub>1-30</sub>烷基、

[0997] -(C(O) CH(CH<sub>3</sub>) O)<sub>2-10</sub>(C(O) CH<sub>2</sub>O)<sub>2-10</sub>C(O) C<sub>1-30</sub>烷基、

[0998] -(C(O) CH(CH<sub>3</sub>) O)<sub>1-10</sub>(C(O) CH<sub>2</sub>O)<sub>1-10</sub>C(O) C<sub>1-12</sub>烷基、和

[0999] -(C(O) CH(CH<sub>3</sub>) O)<sub>1-10</sub>(C(O) CH<sub>2</sub>O)<sub>1-10</sub>C(O) C<sub>4-22</sub>烷基;

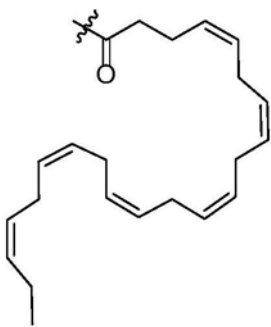
[1000] x' 和y' 独立地选自1和30之间的任意整数(1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29或30)。在一个实施方案中,x' 和y' 独立地选自下述范围:1至5、6至11、12至17、18至23、和24至30(例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29或30)。在一个优选的实施方案中,x和y独立地选自1和10之间的任意整数(1、2、3、4、5、6、7、8、9、或10);和

[1001] 其中所有其他整数如本文所定义。

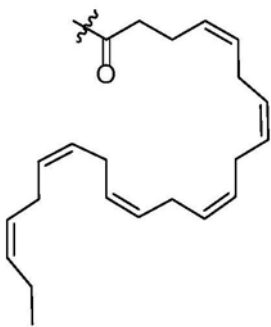
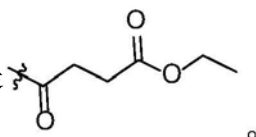
[1002] 在一个实施方案中,R<sup>106</sup>是-C(O) (CH<sub>2</sub>)<sub>16</sub>CH<sub>3</sub>,且R<sup>123</sup>是氢。

[1003] 在一个实施方案中,R<sup>123</sup>是氢,且R<sup>106</sup>是

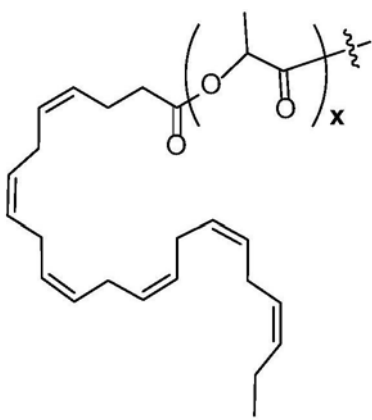
[1004]

[1005] 在一个实施方案中,  $R^{123}$  是

[1006]

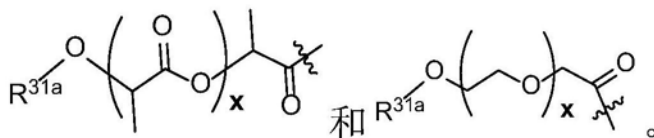
[1007] 在一个实施方案中,  $R^{123}$  是[1008] 在一个实施方案中,  $R^{123}$  是

[1009]

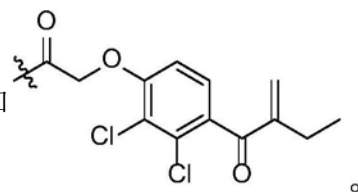
[1010] 在一个实施方案中,  $R^{106}$  是  $R^{31a} \left( \text{O} - \text{CH}(\text{CH}_3) - \text{C}(=\text{O}) \right)_x$ ,  $x$  是 1, 且  $R^{123}$  是  $-\text{C}(=\text{O})\text{A}$ 。[1011] 在一个实施方案中,  $R^{106}$  是  $R^{31a} \left( \text{O} - \text{CH}(\text{CH}_3) - \text{C}(=\text{O}) \right)_x$ , 且  $R^{31a}$  是  $-\text{C}(=\text{O})$  烷基。[1012] 在一个实施方案中,  $R^{106}$  是  $R^{31a} \left( \text{O} - \text{CH}(\text{CH}_3) - \text{C}(=\text{O}) \right)_x$ , 且  $R^{31a}$  是  $-\text{C}(=\text{O})$  烷基, 其中烷基是甲

基。

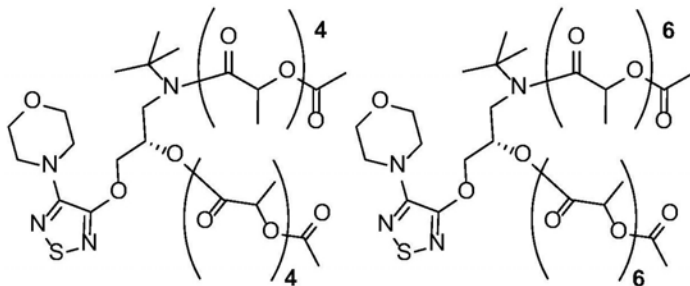
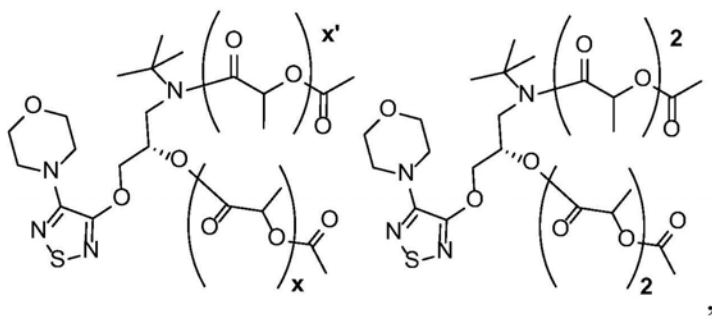
[1013] 在一个实施方案中R<sup>123</sup>选自



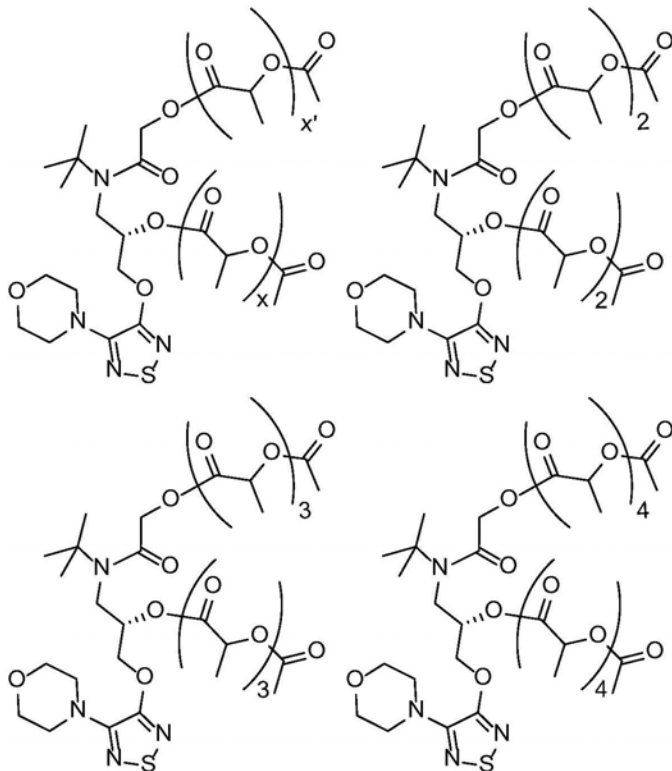
[1014] 在一个实施方案中R<sup>31a</sup>选自-C(O)烷基、硬脂酰基、和

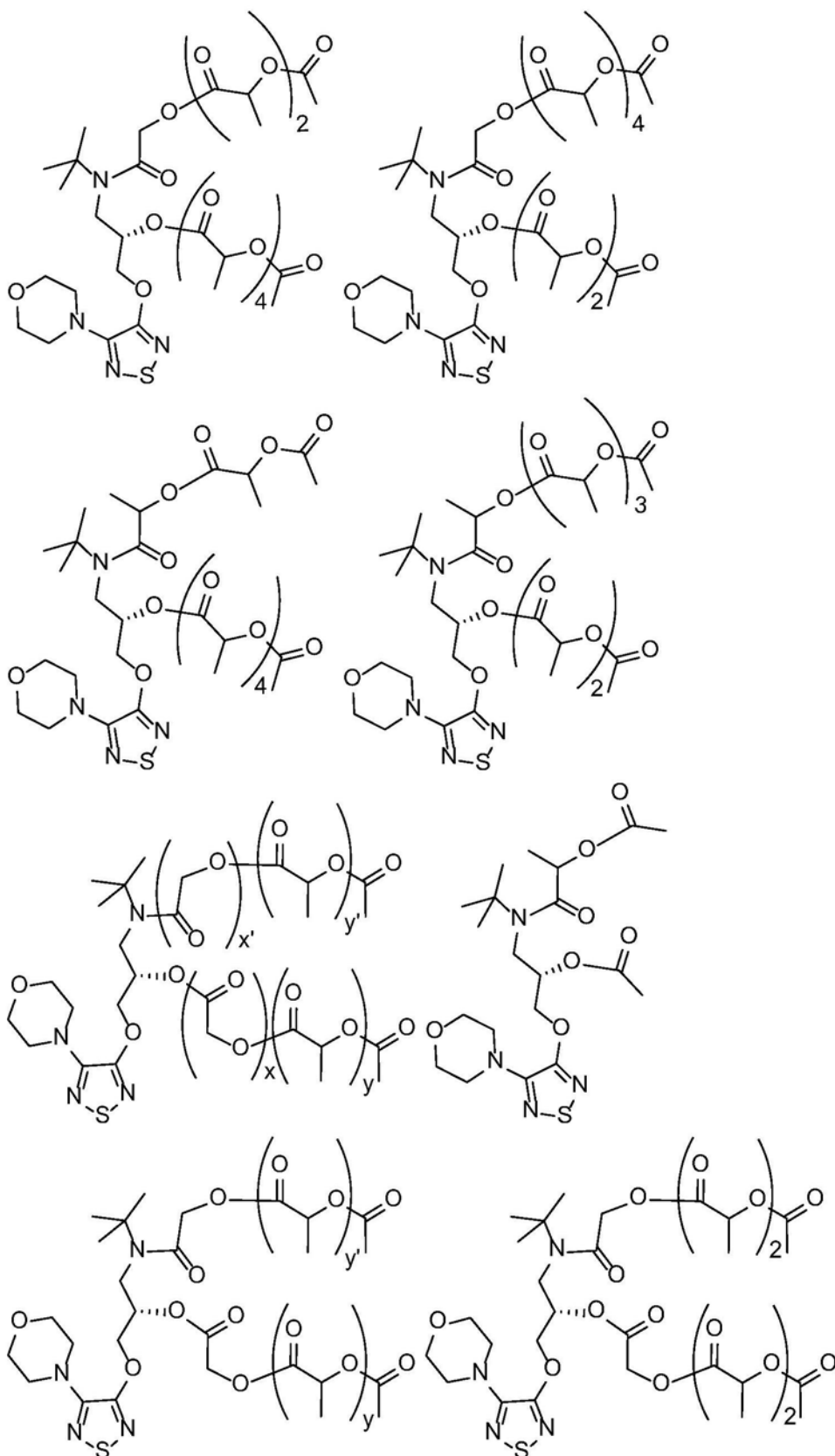


[1015] 式IID的非限制性示例包括

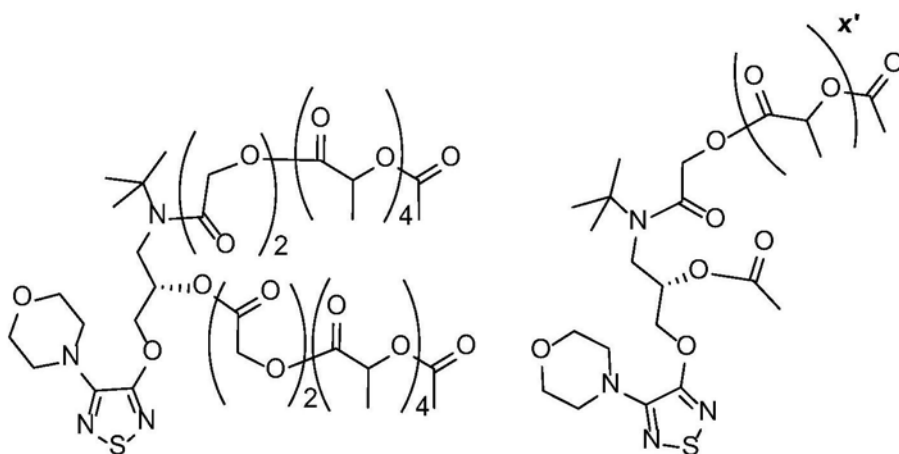


[1016]

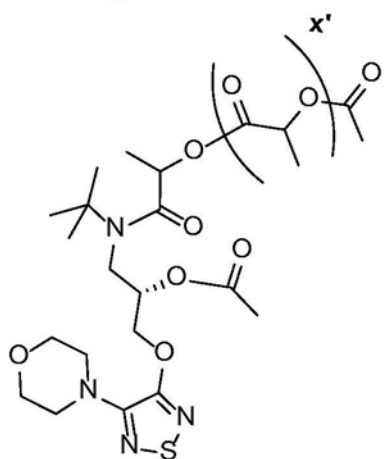




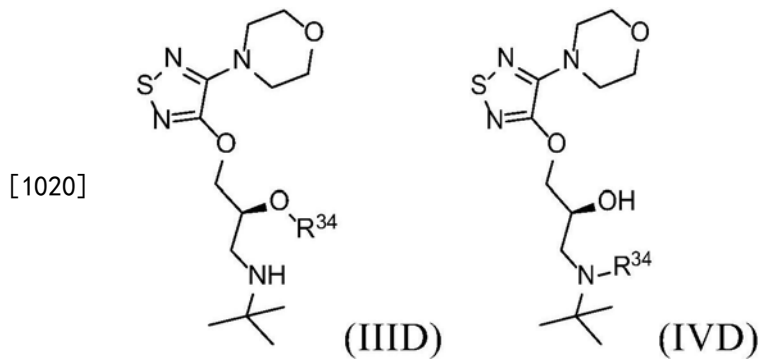
[1017]



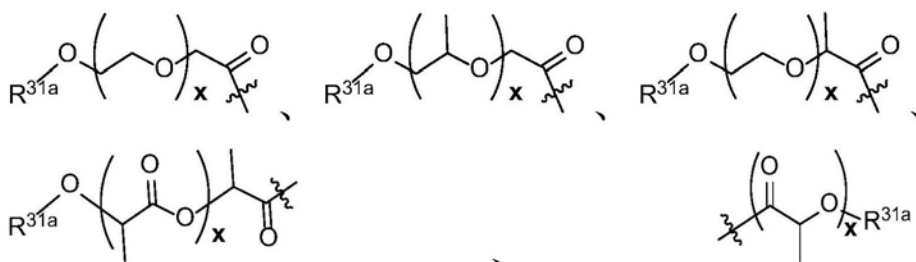
[1018]

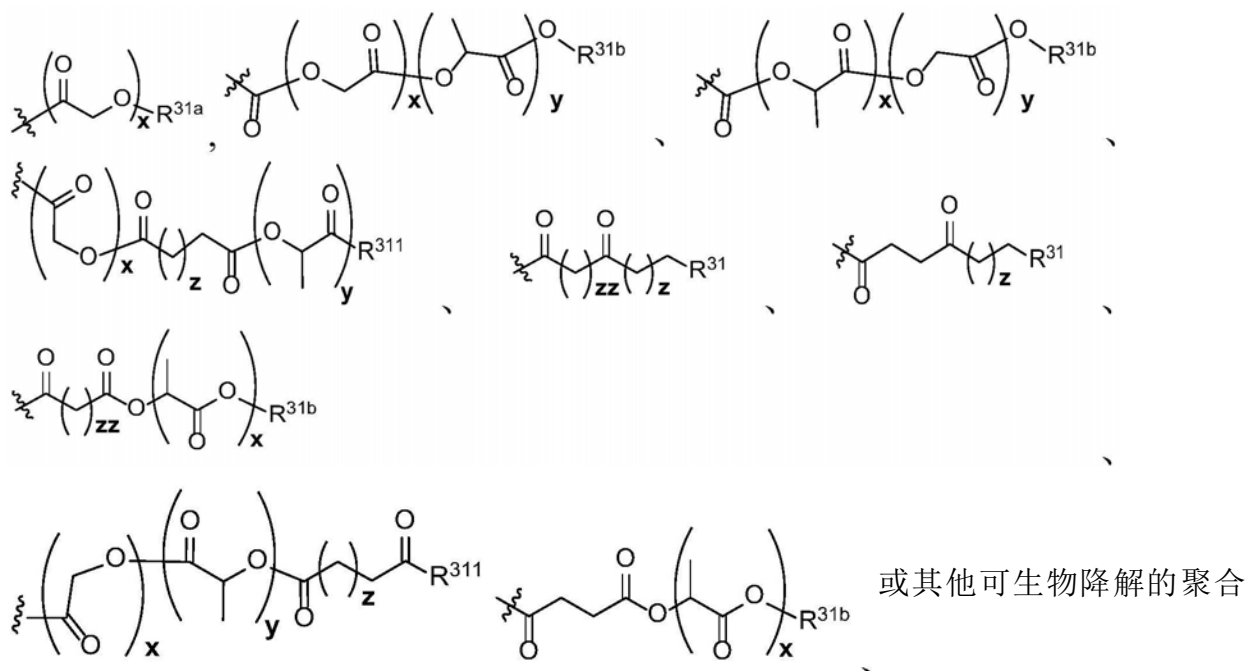


[1019] 本公开提供式IIID和式IVD的噻吗洛尔前药：



[1021] 或其药学上可接受的组合物、盐、或同位素衍生物。

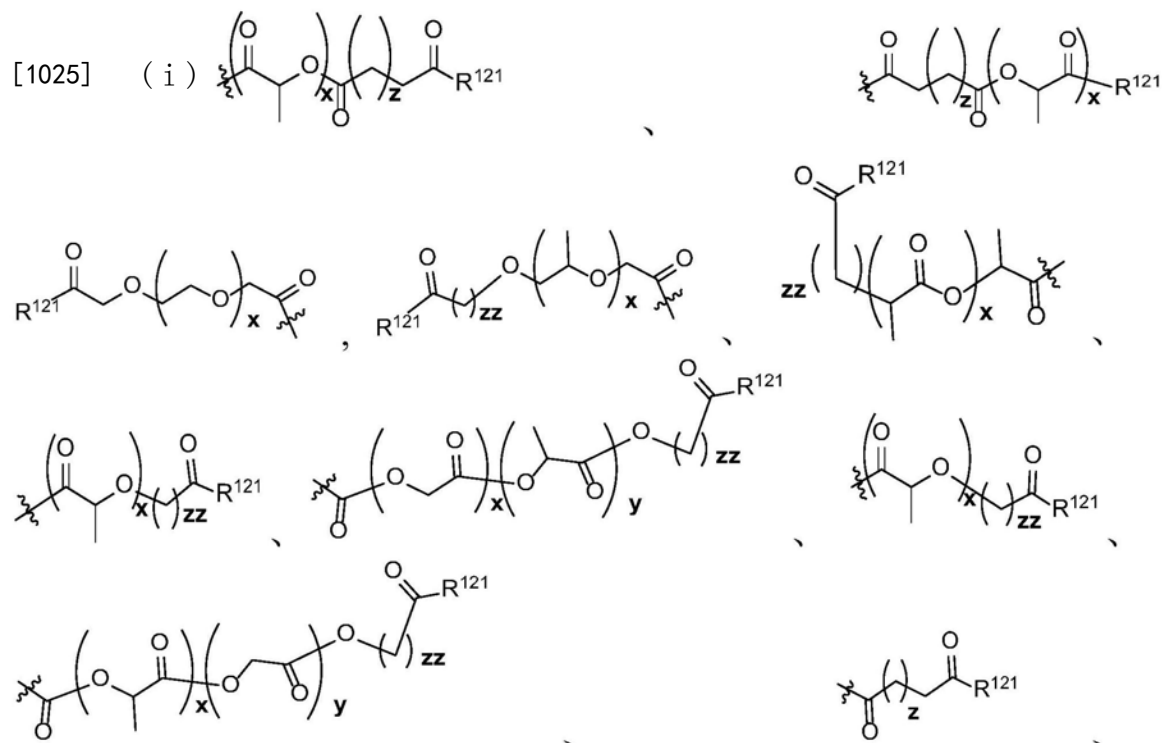
[1022]  $R^{34}$ 选自： $R^{381}$ 、羰基连接的聚乙二醇、羰基连接的聚丙二醇、羰基连接的聚环氧丙烷、聚乳酸、和聚(乳酸-共-乙醇酸)、聚乙醇酸、聚酯、聚酰胺、



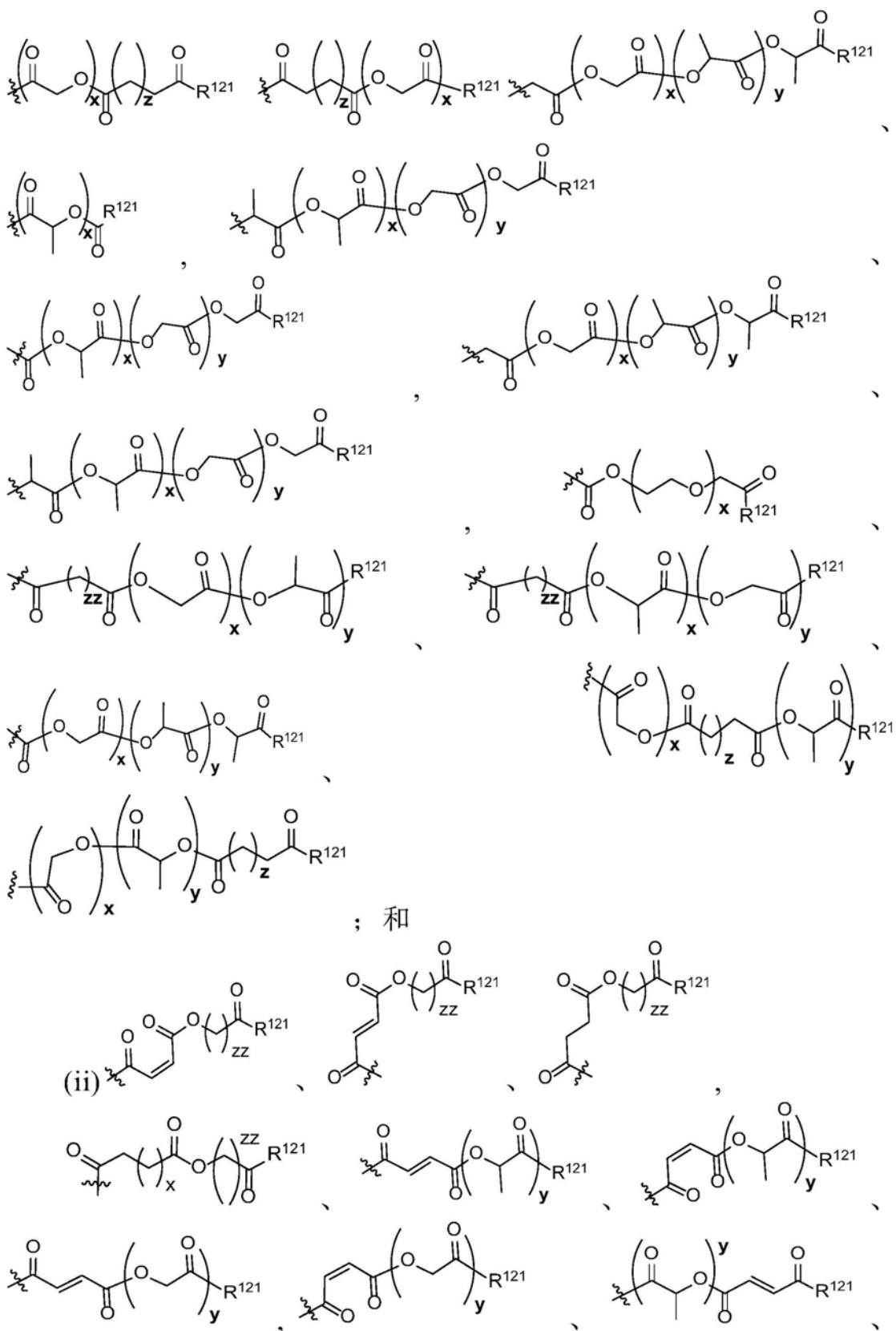
物,其中不是 $R^{381}$ 的各 $R^{34}$ 被至少一个 $L^4-R^{121}$ 取代;

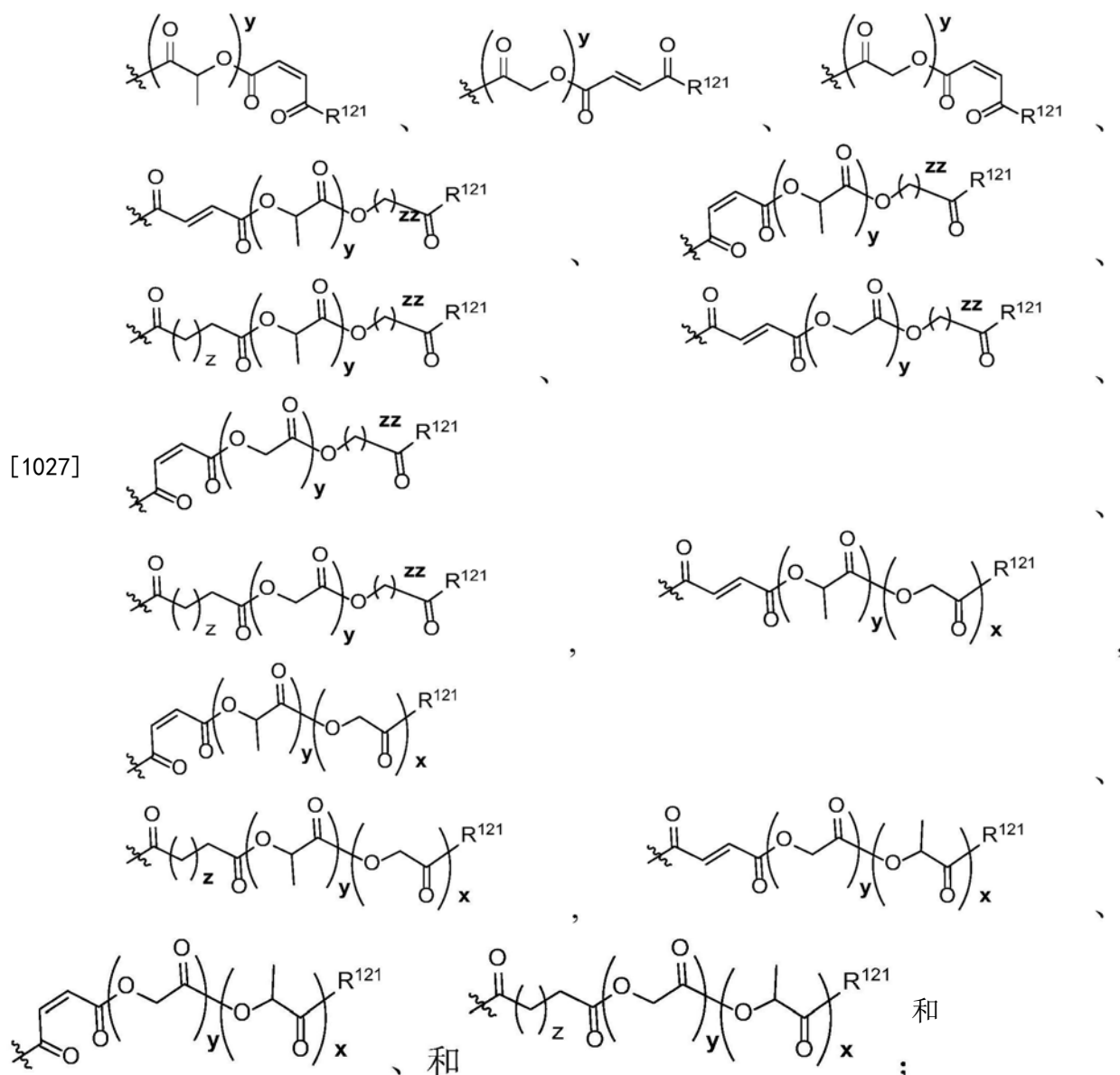
[1023]  $R^{31b}$ 是氢、芳基、烷基、环alky、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、和聚乙二醇;

[1024]  $R^{381}$ 选自:



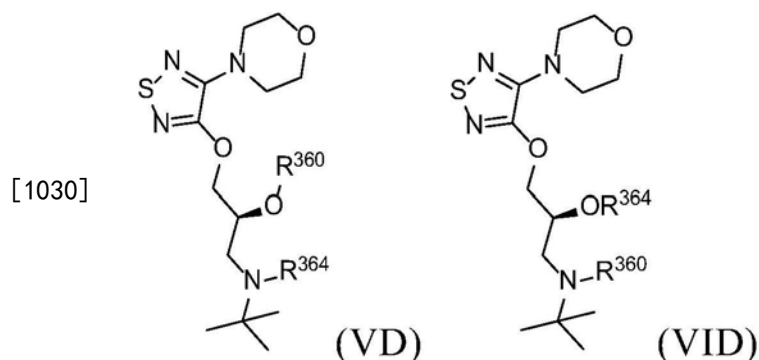






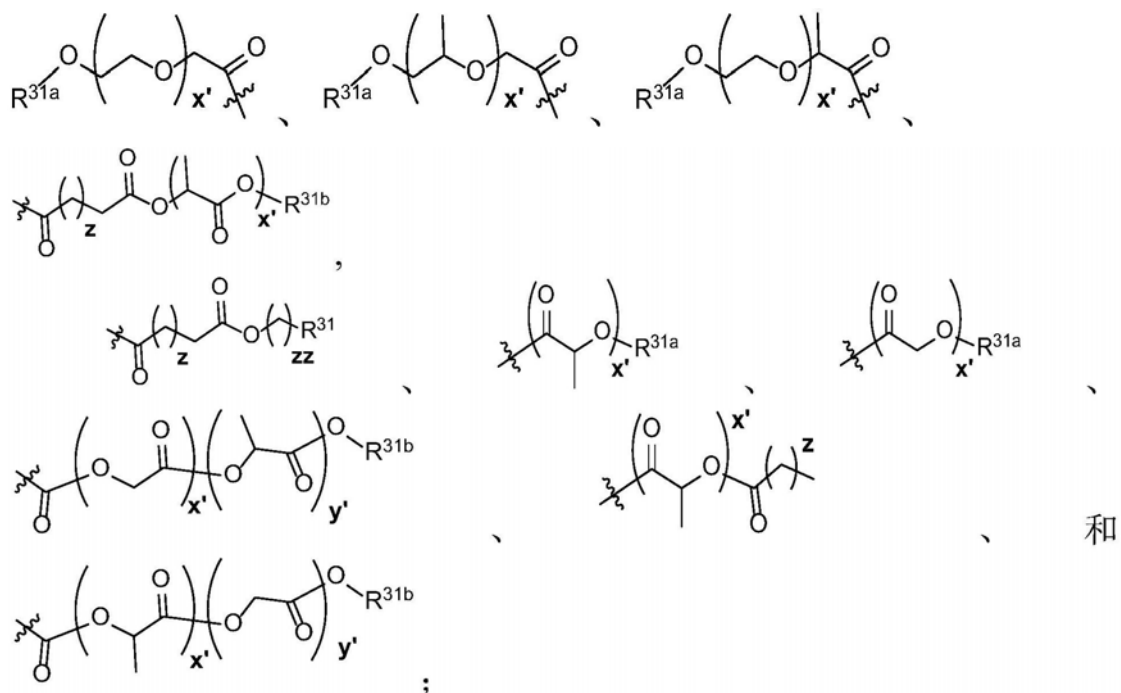
[1028] 其中所有其他变量如本文中定义。

[1029] 本公开提供式VD和式VID的噻吗洛尔前药：

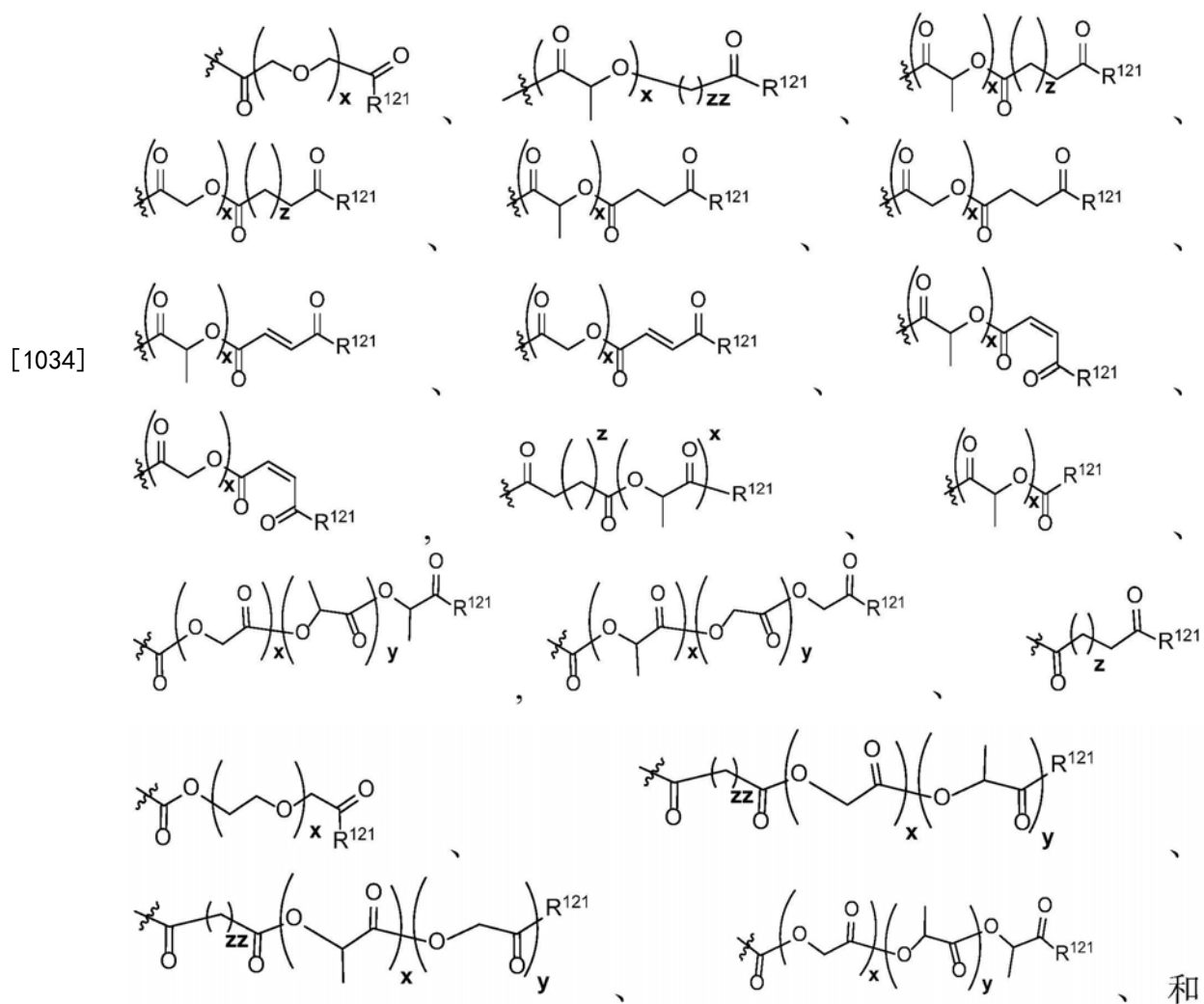


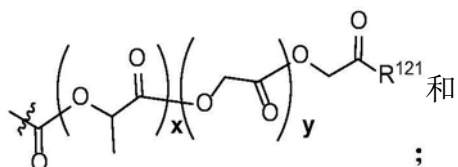
[1031] 或其药学上可接受的组合物、盐、或同位素衍生物。

[1032]  $R^{364}$ 选自：酰基、羰基连接的聚乙二醇、羰基连接的聚丙二醇、羰基连接的聚环氧丙烷、聚乳酸、聚(乳酸-共-乙醇酸)、聚乙醇酸、聚酯、聚酰胺、



[1033] R<sup>360</sup>选自





[1035] 其中所有其他变量如本文中定义。

[1036] 在一个实施方案中,  $R^{364}$  是 且  $R^{31a}$  是 -C(O) 烷基。

[1037] 在一个实施方案中,  $R^{364}$  是 且  $R^{31a}$  是 -C(O) Me。

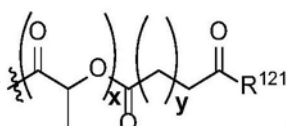
[1038] 在一个实施方案中,  $R^{364}$  是  $R^{31a}$  是 -C(O) Me, 且  $x'$  是 1 和 6 之间的整数 (1、2、3、4、5、或 6) ;

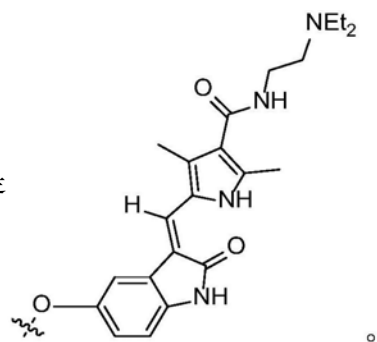
[1039] 在一个实施方案中,  $R^{364}$  是 且  $R^{31a}$  是硬脂酰基;

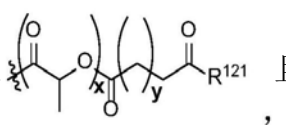
[1040] 在一个实施方案中,  $R^{364}$  是  $x'$  是 1 和 6 之间的整数 (1、2、3、4、5、或 6), 且  $y$  是 11 或 17, 或在一个替代实施方案中,  $y$  是 10 或 16。

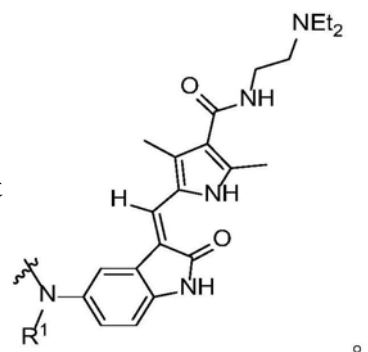
[1041] 在一个实施方案中,  $R^{360}$  是  $R^{121}$  是 且  $R^{15}$  是氢。

[1042] 在一个实施方案中,  $R^{360}$  是  $R^{121}$  是 且  $R^{15}$  是氢。

[1043] 在一个实施方案中,  $R^{360}$  是 ,  $R^{121}$  是

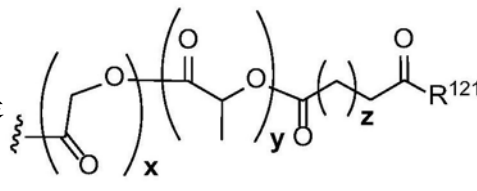


[1044] 在一个实施方案中,  $R^{360}$  是 , 且  $R^{121}$  是



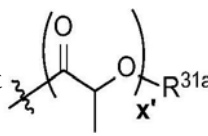
[1045] 在某些实施方案中,  $R^{360}$  是   $x$  和  $y$  独立地选自 1、

2、3、4、5、和 6, 且  $z$  是 1、2、或 3。

[1046] 在某些实施方案中,  $R^{360}$  是   $x$  和  $y$  独立地选自 1、

2、和 3, 且  $z$  是 1、2、或 3。

[1047] 在某些实施方案中,  $R^{360}$  是   $x$  和  $y$  独立地选自 1、

2、和 3,  $z$  是 1、2、或 3, 且  $R^{364}$  是 .

[1048] 在某些实施方案中,  $x'$  和  $x$  是 1, 且  $y$  和  $y'$  独立地选自 1、2、3、4、5、和 6。

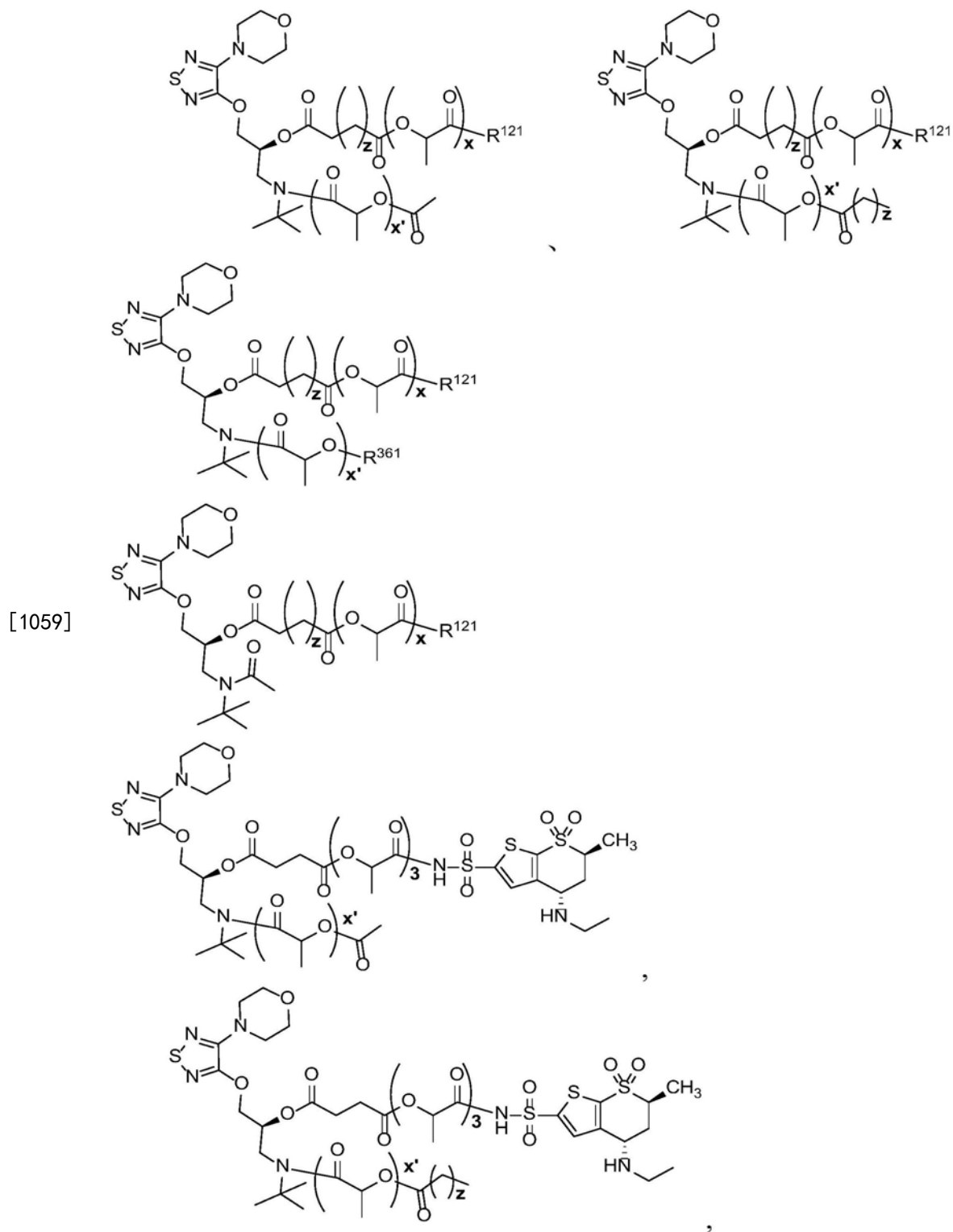
[1049] 在某些实施方案中,  $x'$  和  $x$  是 2, 且  $y$  和  $y'$  独立地选自 1、2、3、4、5、和 6。

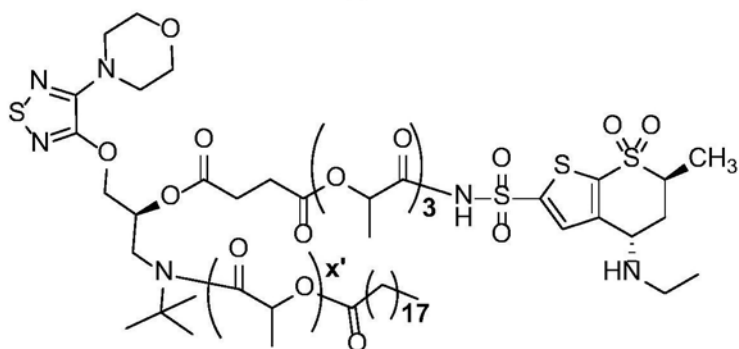
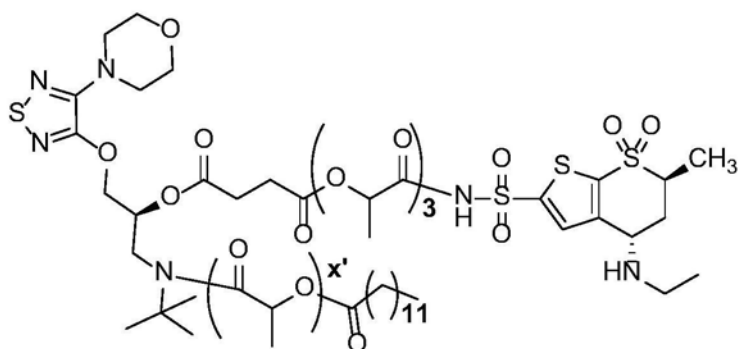
[1050] 在某些实施方案中,  $x'$  和  $x$  是 3, 且  $y$  和  $y'$  独立地选自 1、2、3、4、5、和 6。

[1051] 在某些实施方案中,  $x'$  和  $x$  是 1, 且  $y$  和  $y'$  独立地选自 1、2、或 3。

[1052] 在某些实施方案中,  $x'$  和  $x$  是 2, 且  $y$  和  $y'$  独立地选自 1、2、或 3。

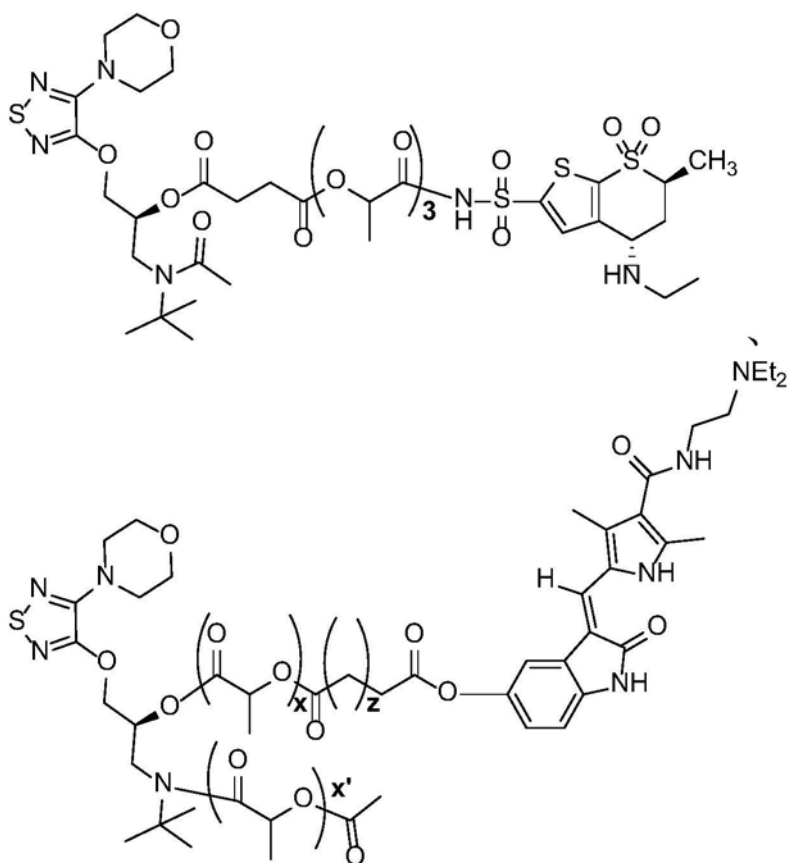
- [1053] 在某些实施方案中,  $y'$  和  $y$  是1, 且  $x$  和  $x'$  独立地选自1、2、3、4、5、和6。
- [1054] 在某些实施方案中,  $y'$  和  $y$  是2, 且  $x$  和  $x'$  独立地选自1、2、3、4、5、和6。
- [1055] 在某些实施方案中,  $y'$  和  $y$  是3, 且  $x$  和  $x'$  独立地选自1、2、3、4、5、和6。
- [1056] 在某些实施方案中,  $y'$  和  $y$  是1, 且  $x$  和  $x'$  独立地选自1、2、和3。
- [1057] 在某些实施方案中,  $y'$  和  $y$  是2, 且  $x$  和  $x'$  独立地选自1、2、和3。
- [1058] 式VD的化合物的非限制性示例包括

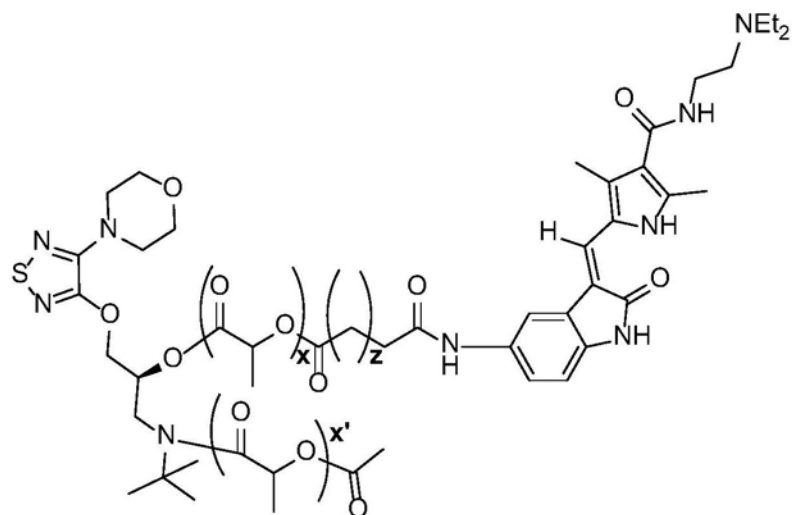




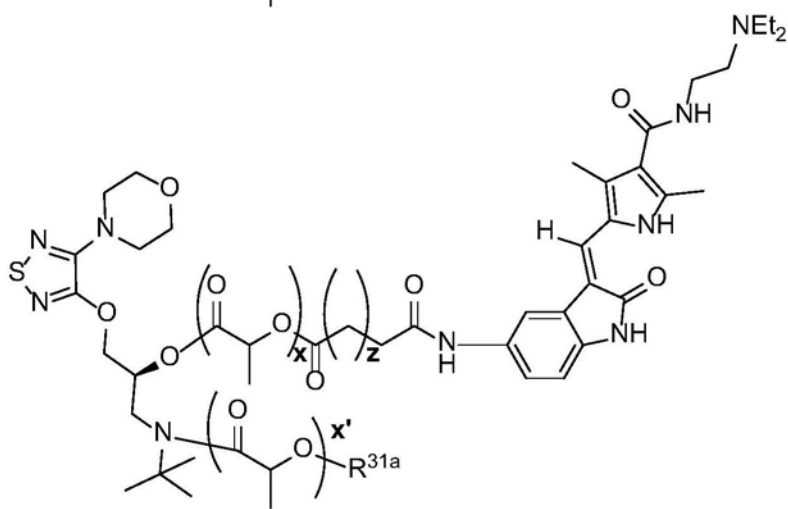
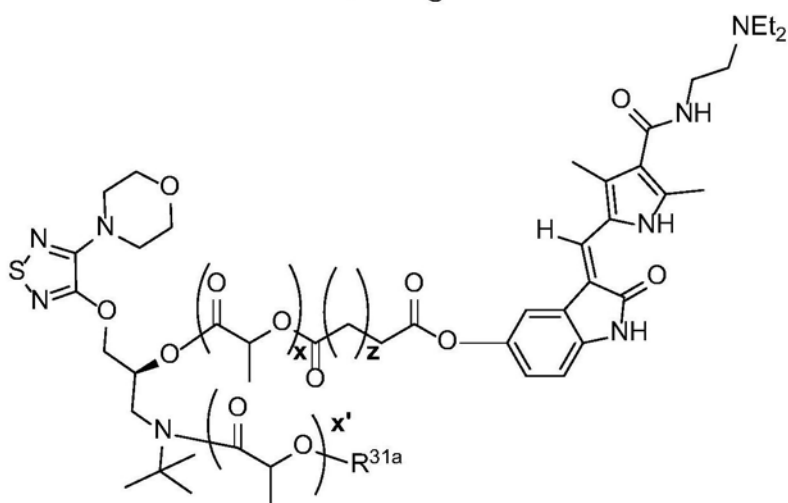
,

[1060]

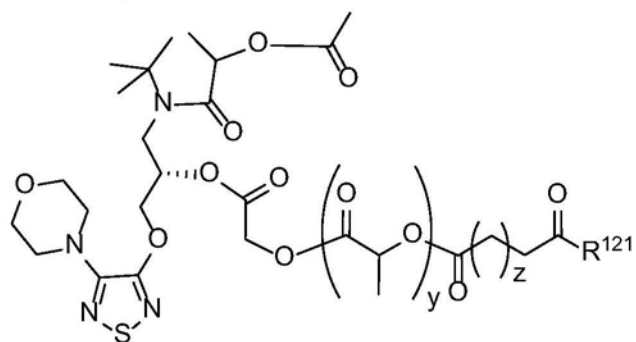
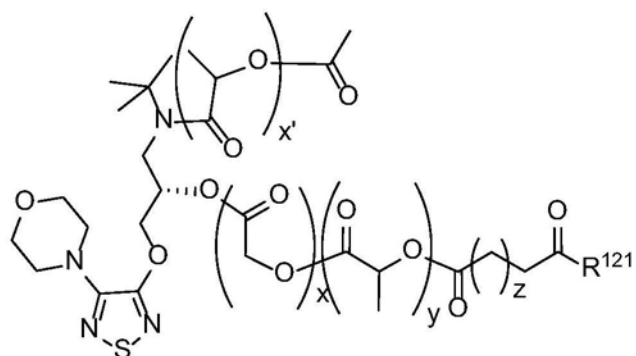




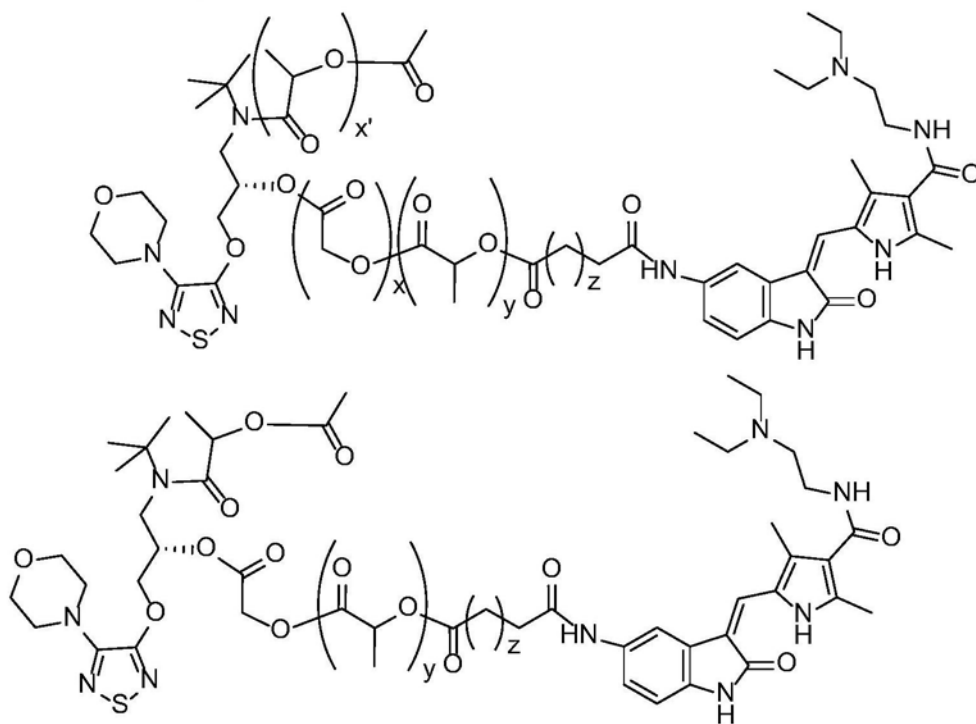
[1061]



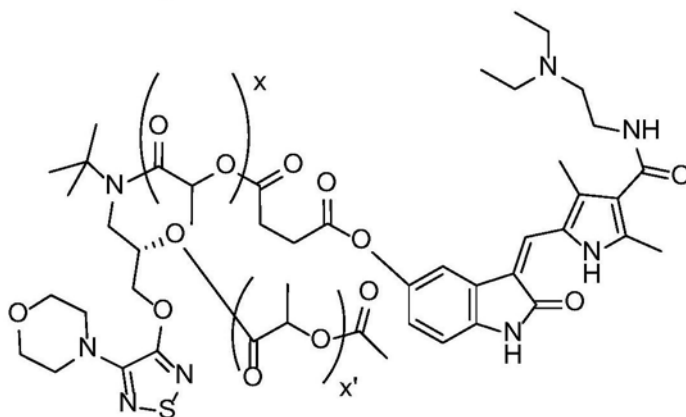
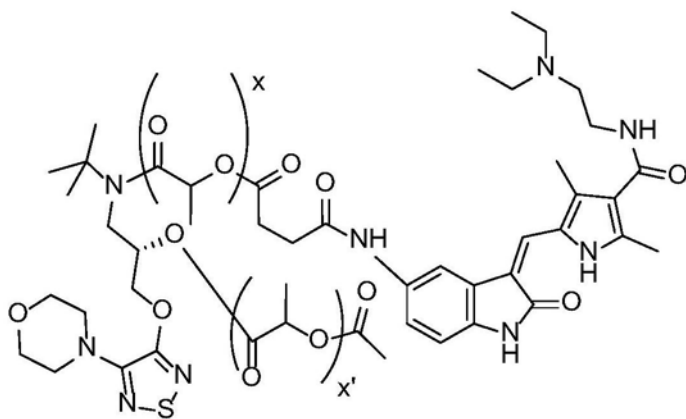




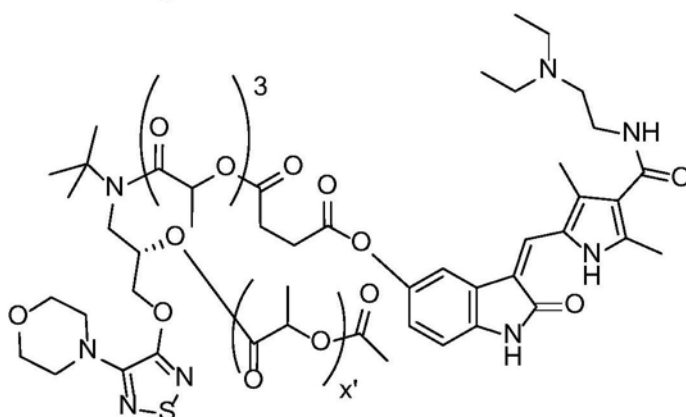
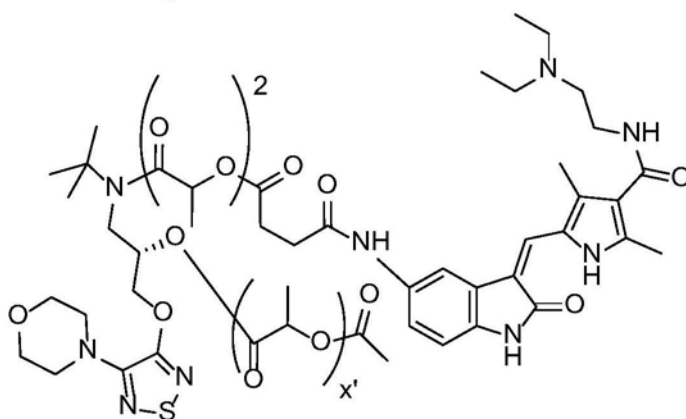
[1062]

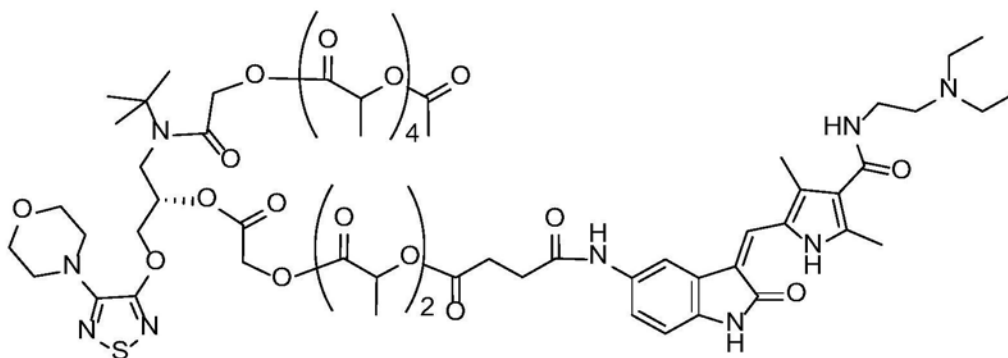


[1063] 式VID的化合物的非限制性示例包括：

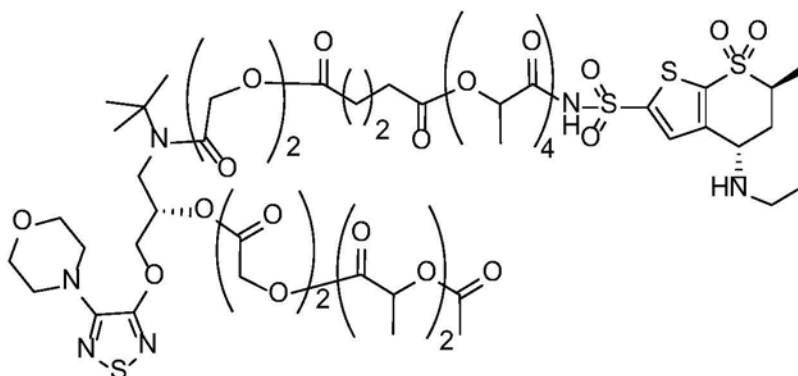


[1064]

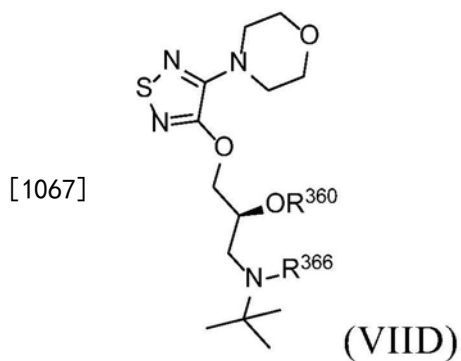




[1065]

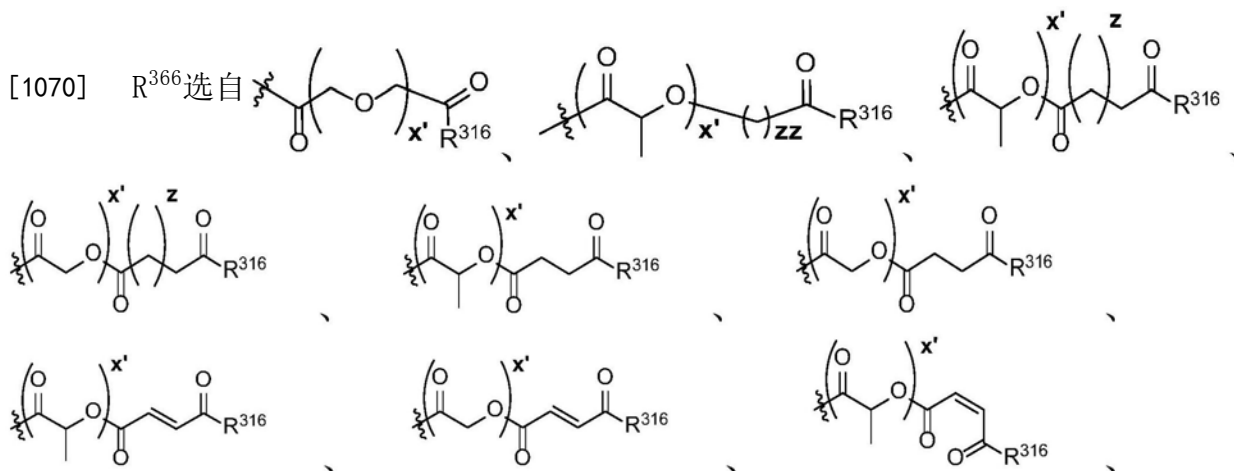


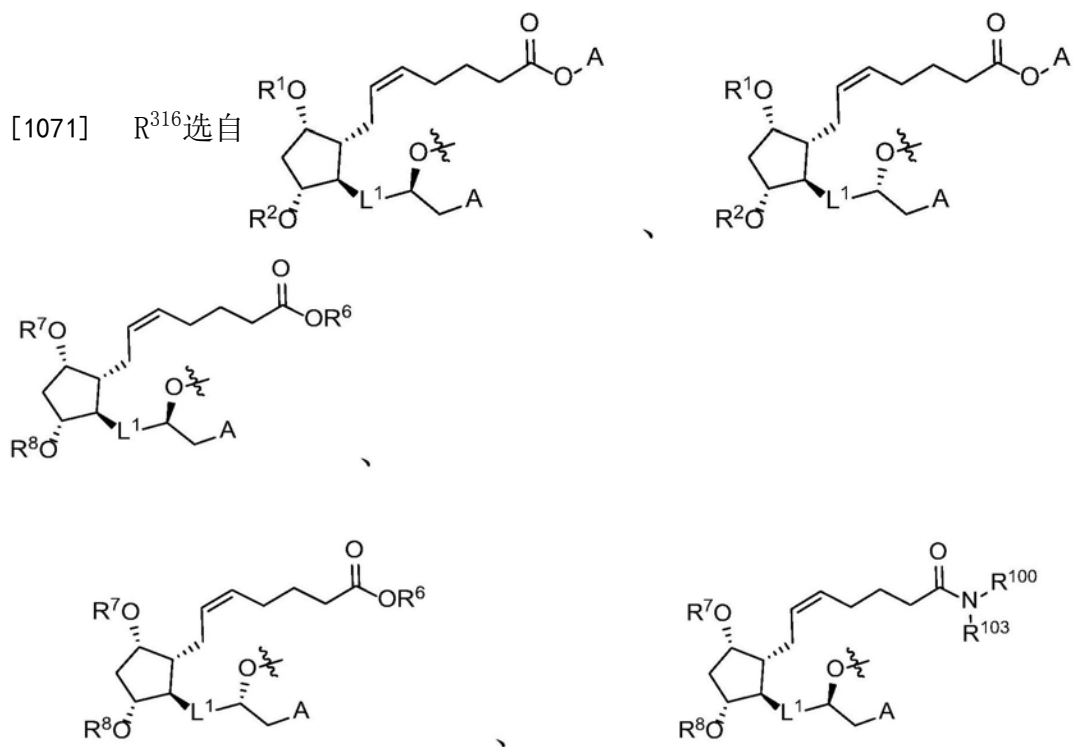
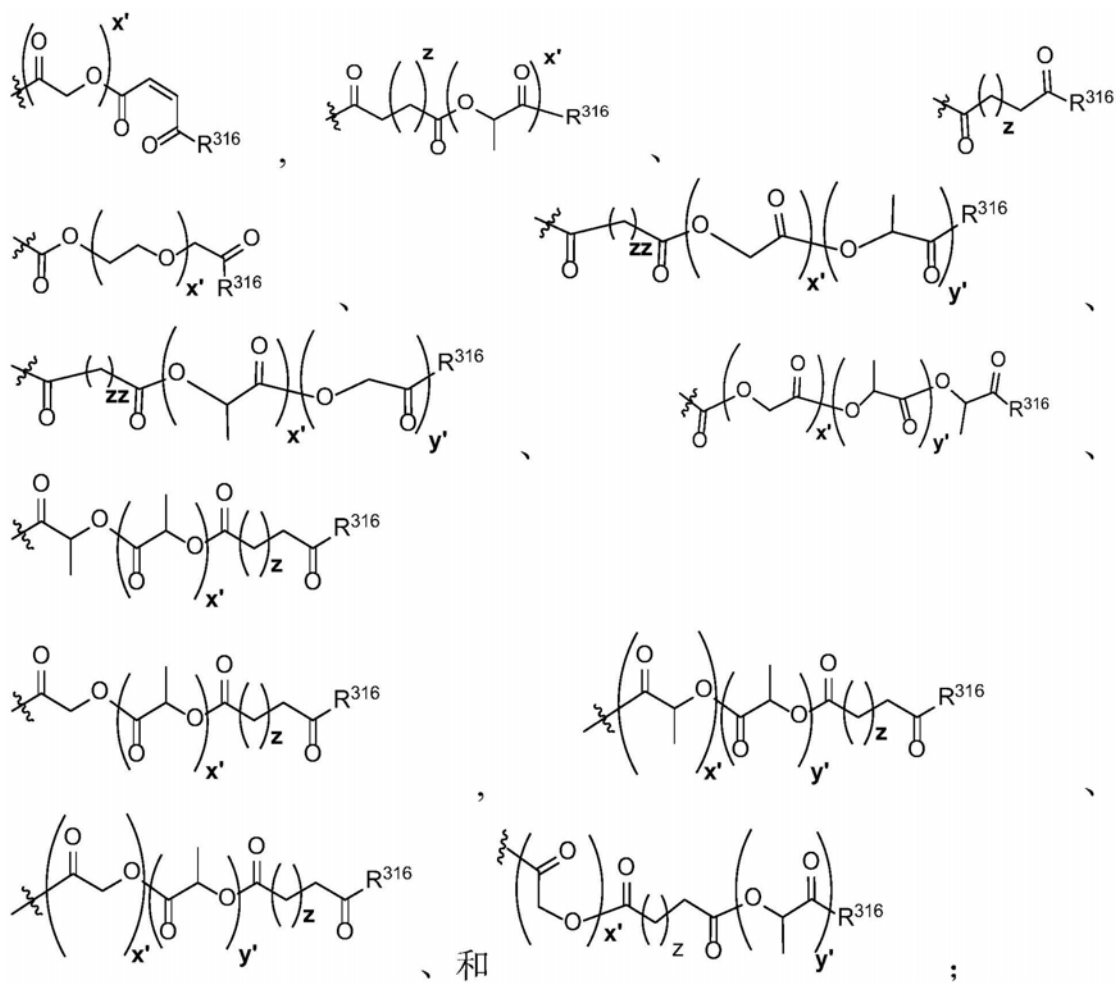
[1066] 本公开提供式VIID的噻吗洛尔前药:



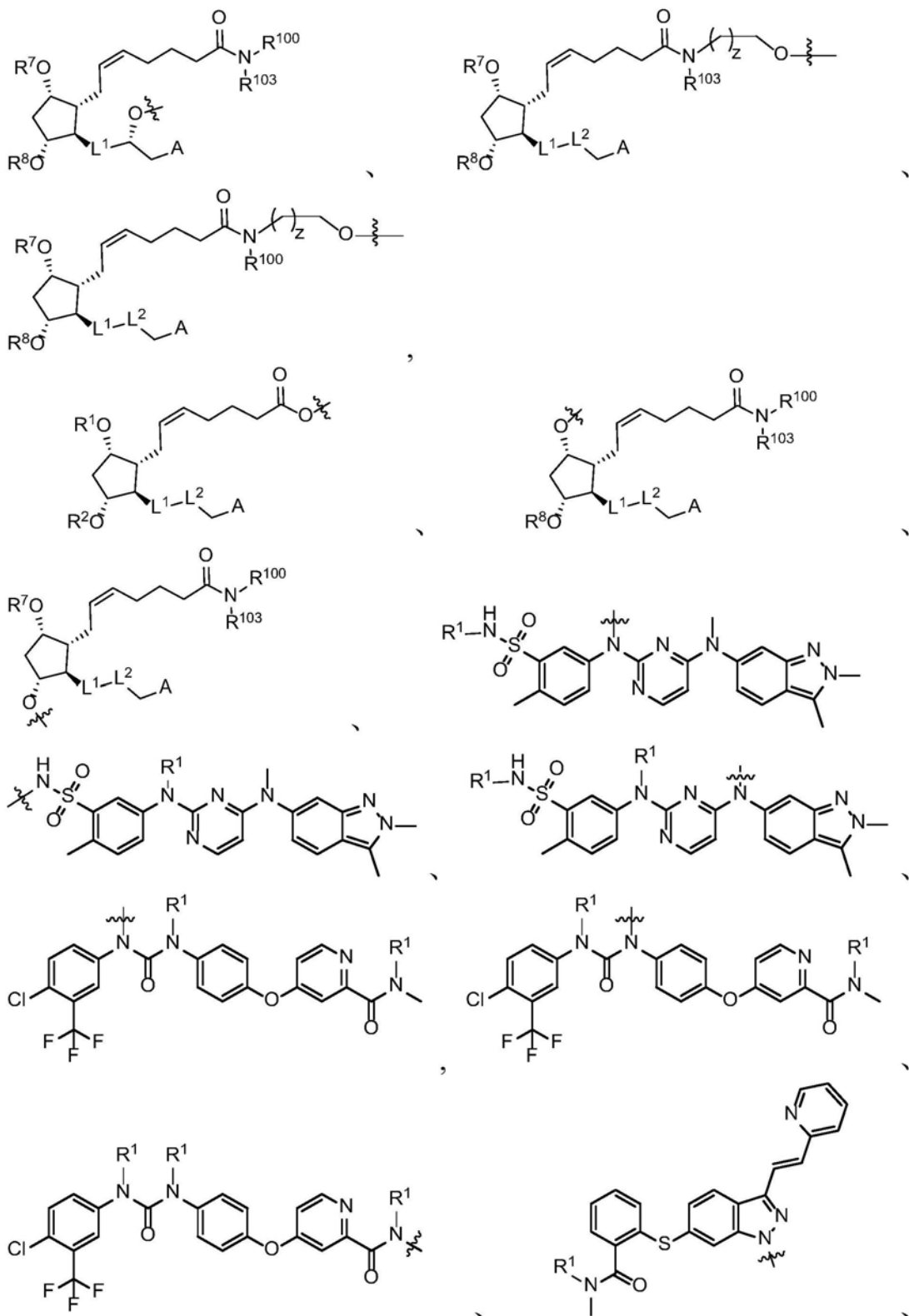
[1068] 或其药学上可接受的组合物、盐、或同位素衍生物

[1069] 其中

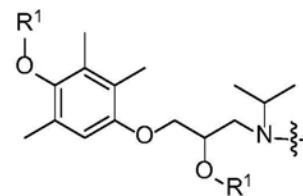
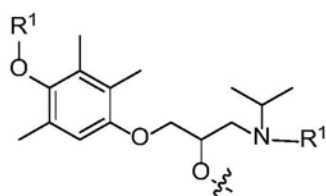
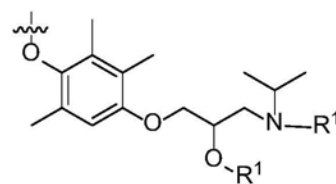
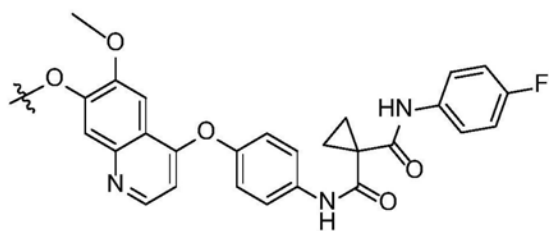
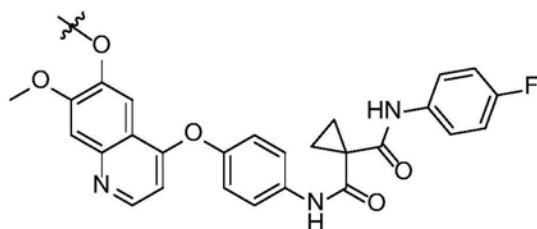
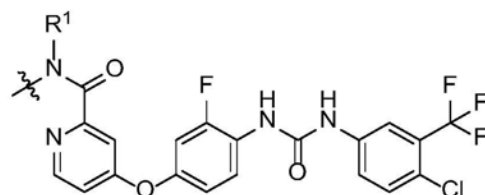
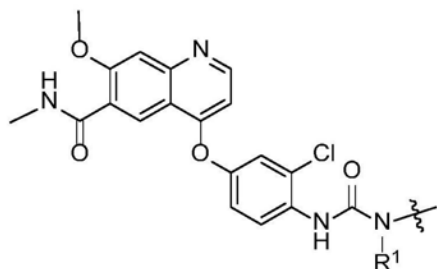
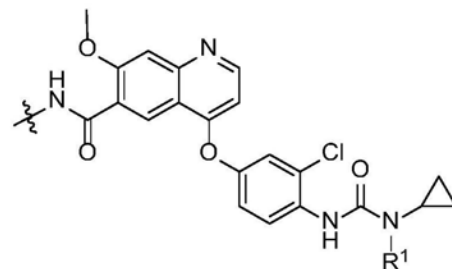
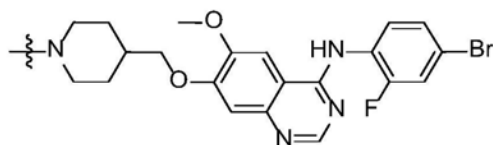
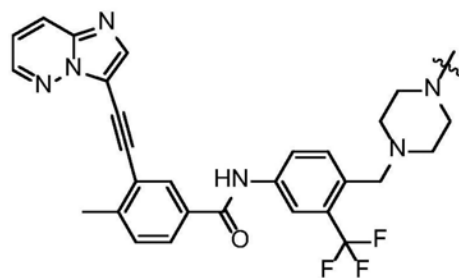
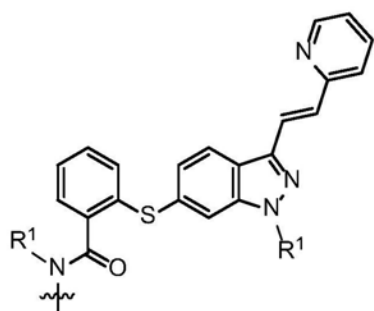




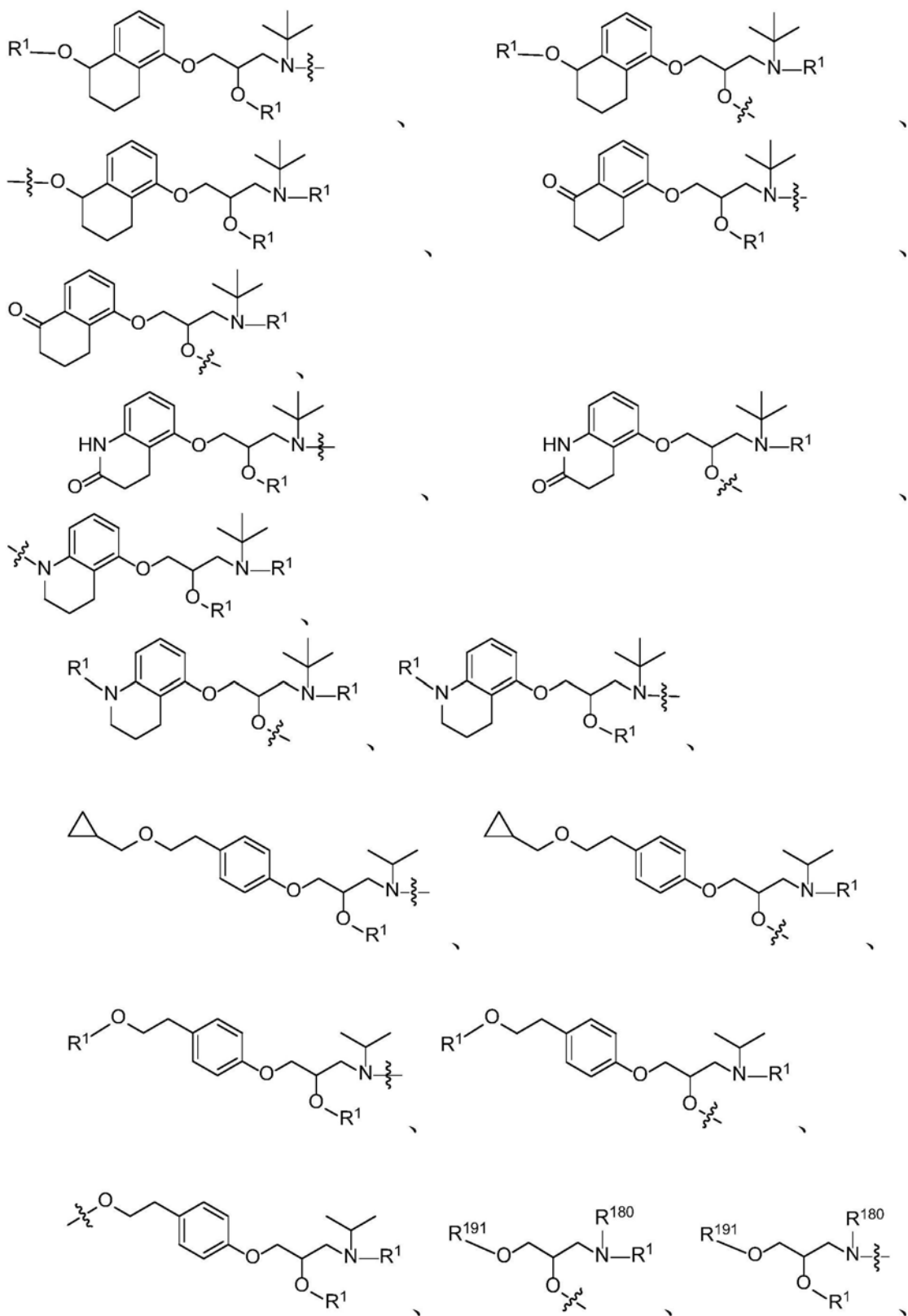
[1072]



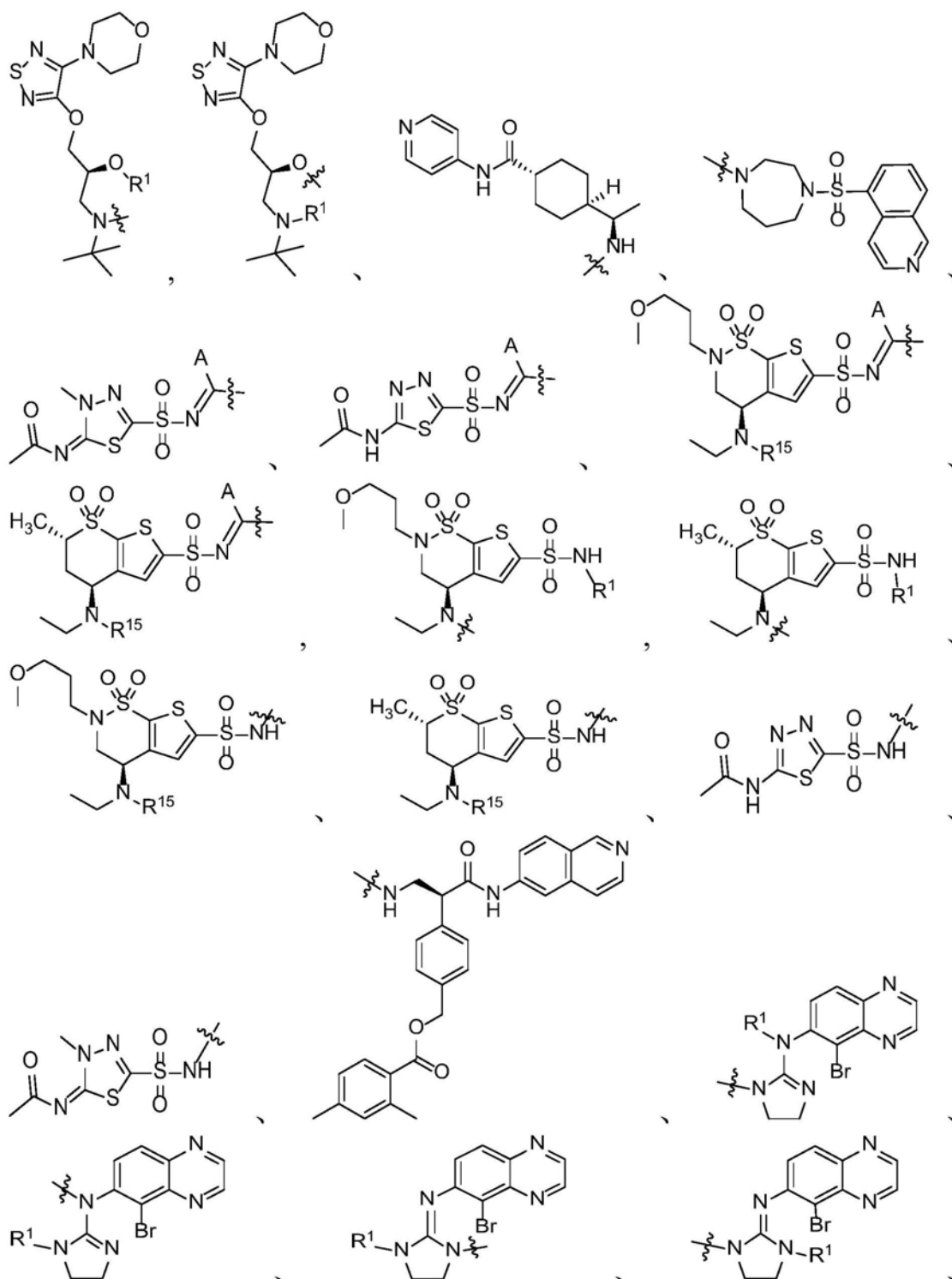
[1073]



[1074]

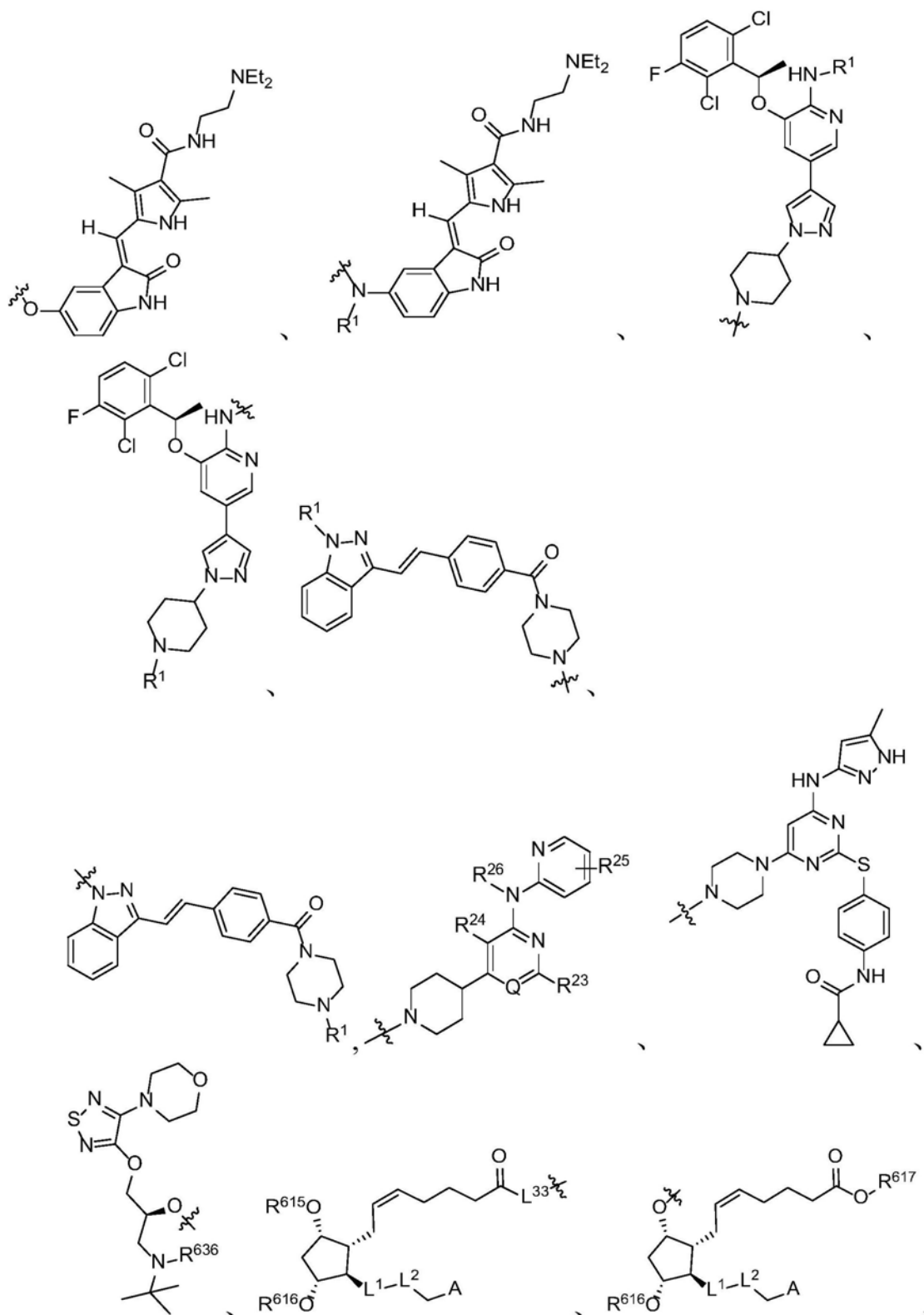


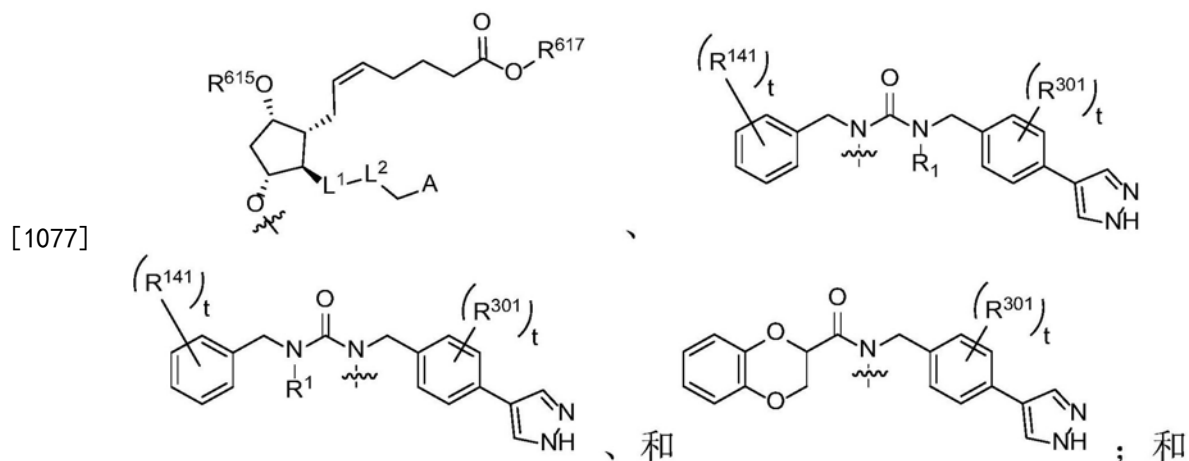
[1075]





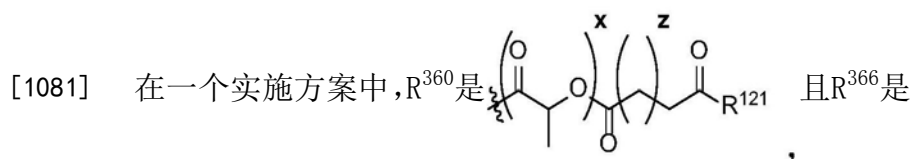
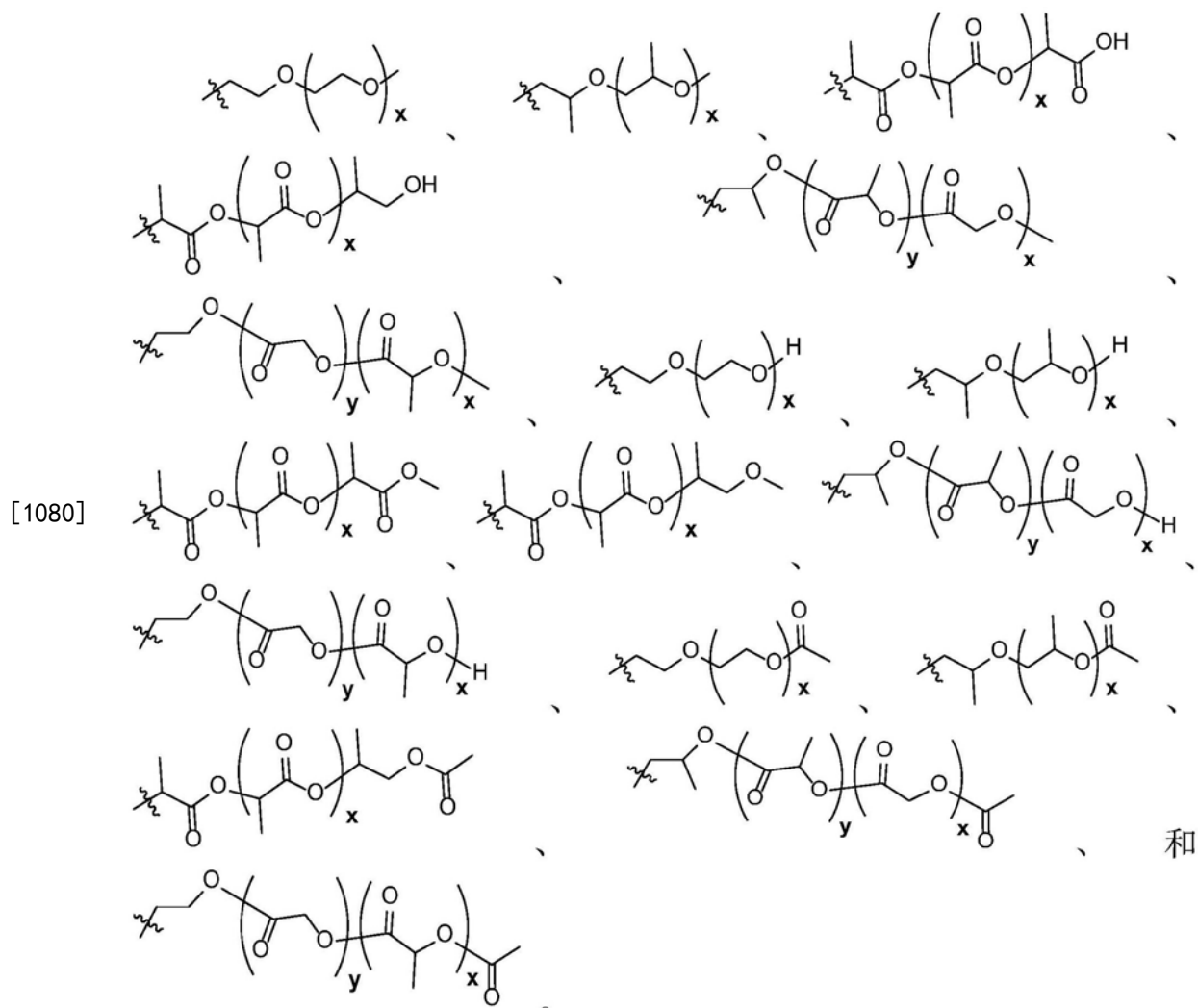
[1076]

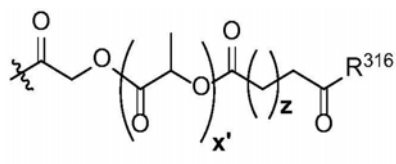




[1078] 其中所有其他变量如本文中定义。

[1079] R<sup>617</sup>的非限制性示例包括:



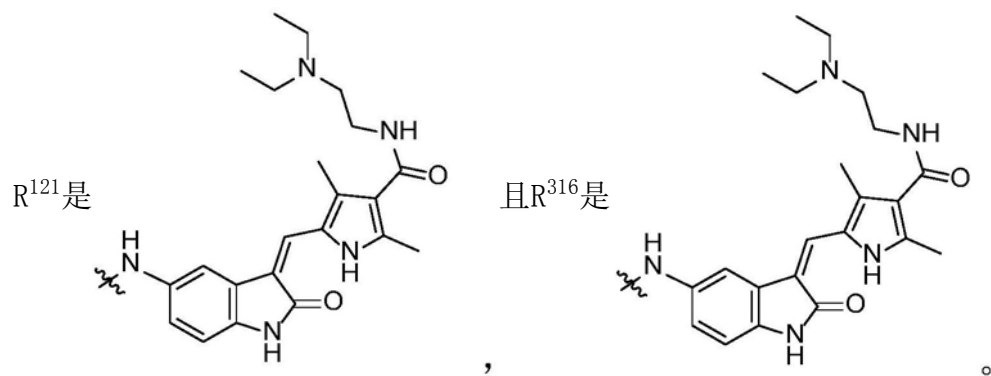


[1082] 在一个实施方案中,  $\text{R}^{360}$  是 , 且  $\text{R}^{366}$  是 。

[1083] 在一个实施方案中,  $\text{R}^{360}$  是 ,  $x$  是 1、2、3、或 4, 且  $z$  是 1、2、3、或 4。

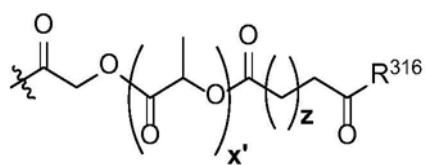
[1084] 在一个实施方案中,  $\text{R}^{366}$  是 ,  $x'$  是 0 和 4 之间的整数 (0、1、2、3、或 4), 且  $z$  是 1 和 4 之间的整数 (1、2、3、或 4)。

[1085] 在一个实施方案中,  $\text{R}^{360}$  是 ,  $\text{R}^{366}$  是 ,

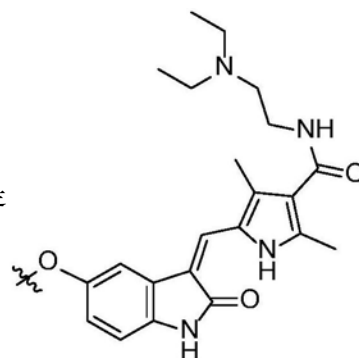


[1086] 在一个实施方案中,  $\text{R}^{360}$  是 ,  $\text{R}^{366}$  是

[1087]

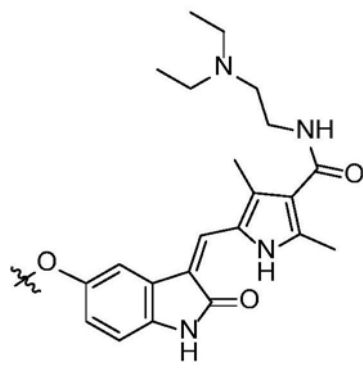
R<sup>121</sup>是

,

且R<sup>316</sup>是

,

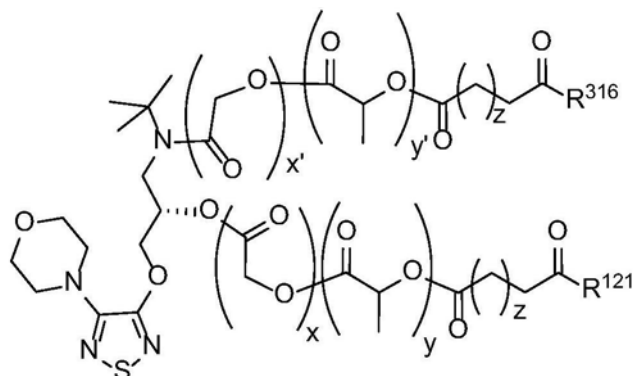
[1088]

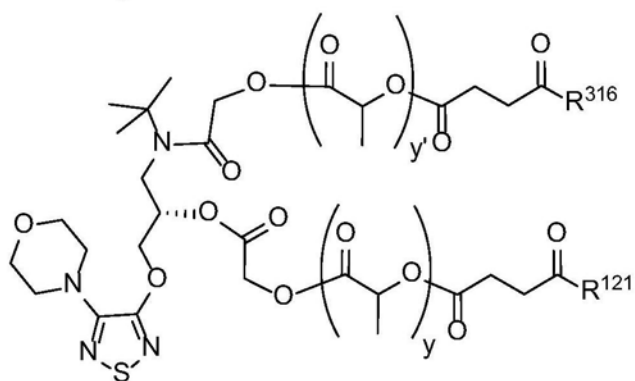
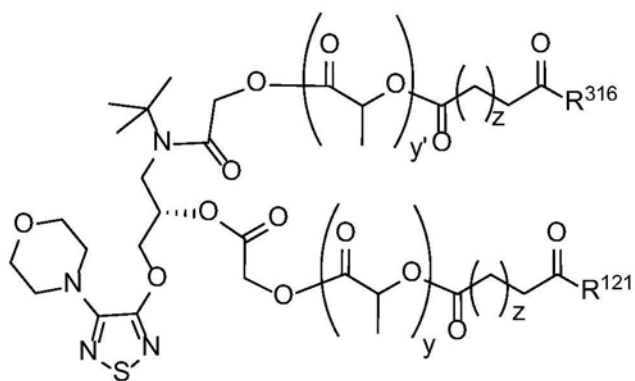


。

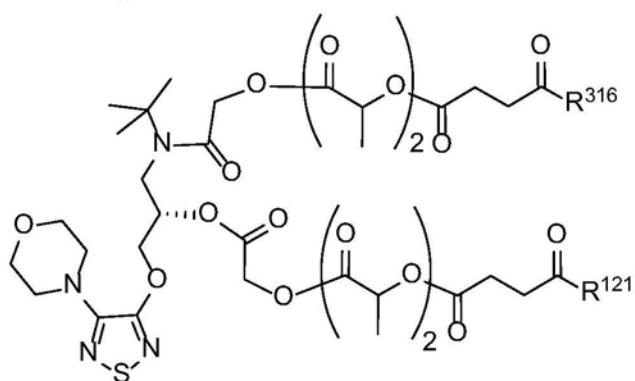
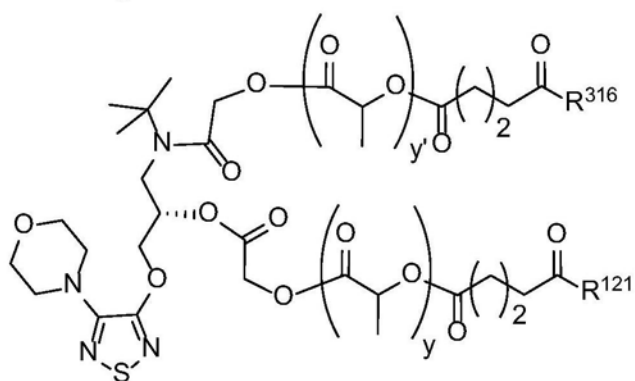
[1089] 式VIID的化合物的非限制性示例包括：

[1090]

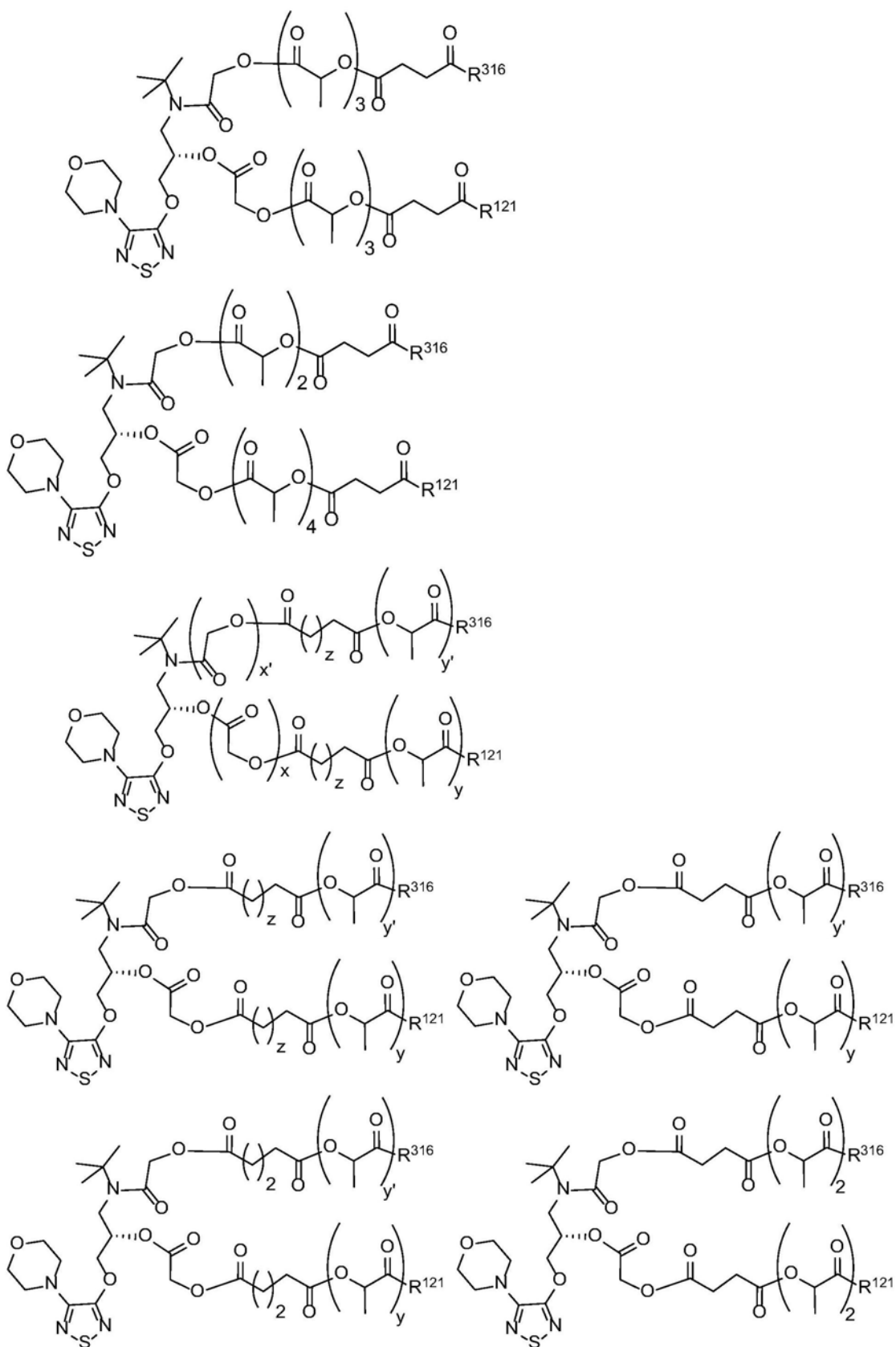


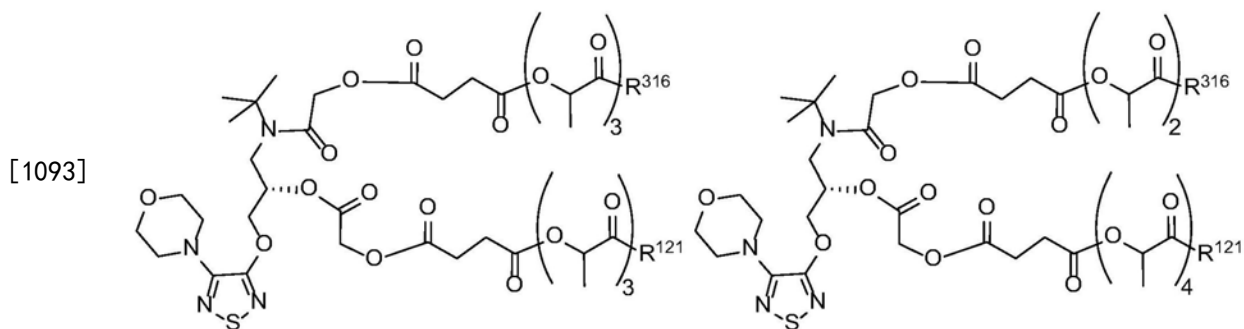


[1091]



[1092]





[1094] 在式VIID的某些实施方案中,  $x$ 和 $x'$  独立地选自1、2、3、4、5、或6;  $y$ 和 $y'$  独立地选自1、2、3、4、5、或6; 且 $z$ 独立地在各自的情况中选自1、2、和3。

[1095] 在式VIID的某些实施方案中,  $x$ 和 $x'$  独立地选自1、2、或3;  $y$ 和 $y'$  独立地选自1、2、或3; 且 $z$ 独立地在各自的情况中选自1、2、和3。

[1096] 在式VIID的某些实施方案中,  $x$ 和 $x'$  独立地选自1、2、或3;  $y$ 和 $y'$  独立地选自1、2、或3; 且 $z$ 在至少一个情况中是1。

[1097] 在式VIID的某些实施方案中,  $x$ 和 $x'$  独立地选自1、2、或3;  $y$ 和 $y'$  独立地选自1、2、或3; 且 $z$ 在至少一个情况中是2。

[1098] 在式VIID的某些实施方案中,  $x$ 和 $x'$  独立地选自1、2、或3;  $y$ 和 $y'$  独立地选自1、2、或3; 且 $z$ 在至少一个情况中是3。

[1099] 在式VIID的某些实施方案中,  $x$ 和 $x'$  是1;  $y$ 和 $y'$  独立地选自1、2、或3; 且 $z$ 独立地在各自的情况中选自1、2、和3。

[1100] 在式VIID的某些实施方案中,  $x$ 和 $x'$  是2;  $y$ 和 $y'$  独立地选自1、2、或3; 且 $z$ 独立地在各自的情况中选自1、2、和3。

[1101] 在式VIID的某些实施方案中,  $x$ 和 $x'$  是3;  $y$ 和 $y'$  独立地选自1、2、或3; 且 $z$ 独立地在各自的情况中选自1、2、和3。

[1102] 在式VIID的某些实施方案中,  $x$ 和 $x'$  独立地选自1、2、或3;  $y$ 和 $y'$  是1; 且 $z$ 独立地在各自的情况中选自1、2、和3。

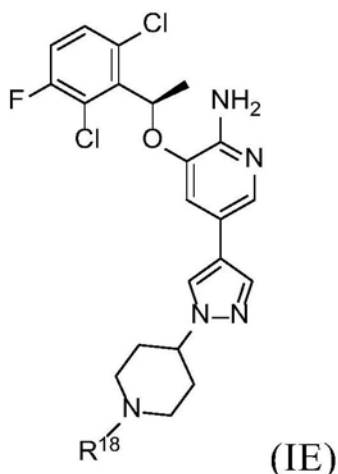
[1103] 在式VIID的某些实施方案中,  $x$ 和 $x'$  独立地选自1、2、或3;  $y$ 和 $y'$  是2; 且 $z$ 独立地在各自的情况中选自1、2、和3。

[1104] 在式VIID的某些实施方案中,  $x$ 和 $x'$  独立地选自1、2、或3;  $y$ 和 $y'$  是3; 且 $z$ 独立地在各自的情况中选自1、2、和3。

[1105] 双亮氨酸拉链激酶前药

[1106] 本公开提供式IE的双亮氨酸拉链激酶前药:

[1107]



[1108] 或其药学上可接受的组合物、盐、或同位素衍生物。

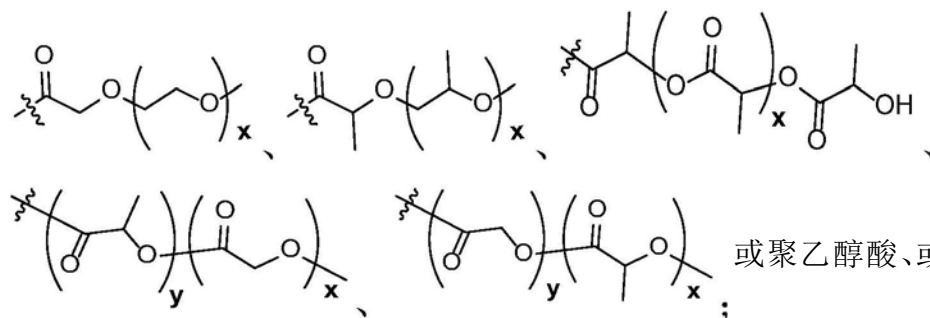
[1109]  $R^{18}$ 选自： $-C(O)CH_2CH_2C_{19}-C_{30}$ 烷基 $R^5$ 、 $-C(O)CH_2CH_2C_{19}-C_{30}$ 烯基 $R^5$ 、 $-C(O)CH_2CH_2C_{19}-C_{30}$ 炔基 $R^5$ 、 $-C(O)CH_2CH_2C_{19}-C_{30}$ 烯基炔基 $R^5$ 、 $-C(O)CH_2CH_2C_{19}-C_{30}$ 烷基、 $-C(O)CH_2CH_2C_{19}-C_{30}$ 烯基、 $-C(O)CH_2CH_2C_{19}-C_{30}$ 炔基、 $-C(O)CH_2CH_2C_{19}-C_{30}$ 烯基炔基、和 $R^{19}$ ，其中如果价态允许、形成稳定的化合物、且所得化合物是药学上可接受的，则 $R^{18}$ 可以进一步任选被 $R^5$ （包括例如第二 $R^5$ ）取代；

[1110] 在多个不同的实施方案中， $R^{18}$ 的定义中使用的 $-C_{19}-C_{30}$ 是 $-C_{19}-C_{28}$ 、 $-C_{19}-C_{26}$ 、 $-C_{19}-C_{24}$ 、 $-C_{19}-C_{22}$ 、 $-C_{19}-C_{20}$ 、 $-C_{20}-C_{28}$ 、 $-C_{20}-C_{26}$ 、 $-C_{20}-C_{24}$ 、 $-C_{20}-C_{22}$ 、 $-C_{22}-C_{28}$ 、 $-C_{22}-C_{26}$ 、 $-C_{22}-C_{24}$ 、或 $-C_{26}-C_{28}$ 。

[1111]  $R^{19}$ 选自：

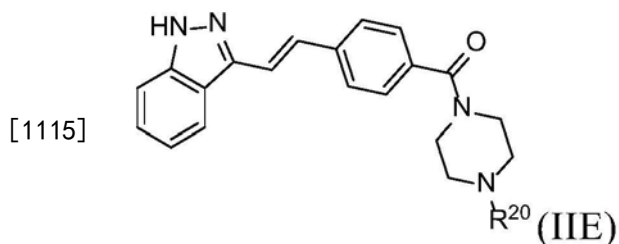
[1112] (i) 不饱和脂肪酸残基，其包括但不限于取自下述的羰基片段：二十二碳六烯酸（ $-C(O)(CH_2)_2(CHCHCH_2)_6CH_3$ ）、二十二碳四烯酸、芥酸、或神经酸；

[1113] (ii) 聚乙二醇、聚丙二醇、聚环氧丙烷、聚乳酸、或聚（乳酸-共-乙醇酸），其包括：



可生物降解的聚合物，其各自可以被封端以补全末端价态或以生成末端醚。

[1114] 本公开提供式IIE的双亮氨酸拉链激酶前药：



[1116] 或其药学上可接受的组合物、盐、或同位素衍生物。



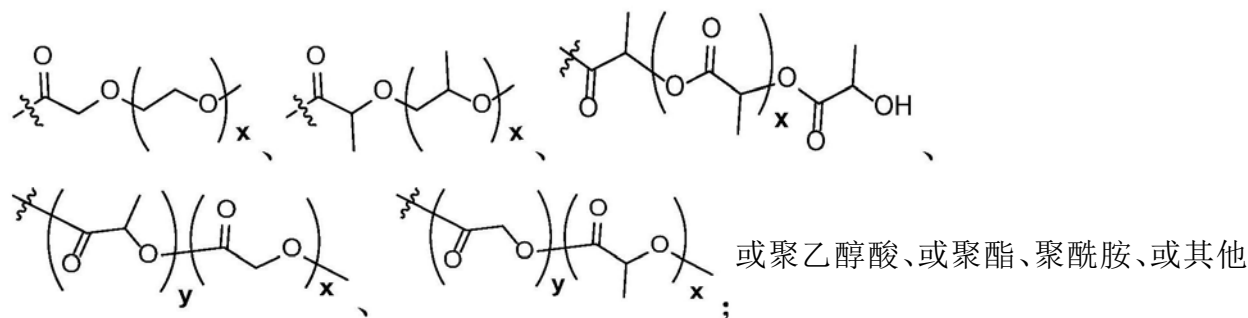
[1117]  $R^{20}$ 选自： $-C(O)CH_2CH_2C_9-C_{30}$ 烷基 $R^5$ 、 $-C(O)CH_2CH_2C_9-C_{30}$ 烯基 $R^5$ 、 $-C(O)CH_2CH_2C_9-C_{30}$ 炔基 $R^5$ 、 $-C(O)CH_2CH_2C_9-C_{30}$ 烯基炔基 $R^5$ 、 $-C(O)CH_2CH_2C_9-C_{30}$ 烷基、 $-C(O)CH_2CH_2C_9-C_{30}$ 烯基、 $-C(O)CH_2CH_2C_9-C_{30}$ 炔基、 $-C(O)CH_2CH_2C_9-C_{30}$ 烯基炔基、和 $R^{21}$ 。

[1118] 在一个实施方案中， $R^{20}$ 的定义中使用的 $-C_9-C_{30}$ 是 $-C_{10}-C_{28}$ 、 $-C_{11}-C_{26}$ 、 $-C_{11}-C_{24}$ 、 $-C_{12}-C_{22}$ 、 $-C_{12}-C_{20}$ 、 $-C_{12}-C_{18}$ 、 $-C_{12}-C_{16}$ 、或 $-C_{12}-C_{14}$ 。

[1119]  $R^{21}$ 选自：

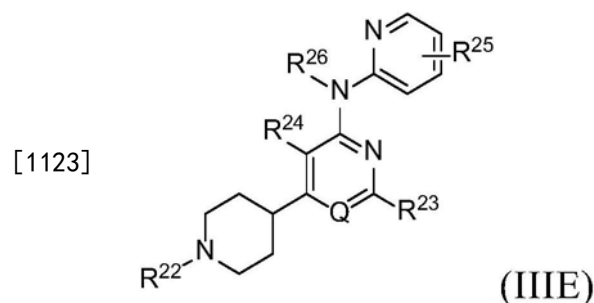
[1120] (i) 不饱和脂肪酸残基，其包括但不限于取自下述的羰基片段：亚油酸( $-C(O)(CH_2)_7(CH)_2CH_2(CH)_2(CH_2)_4CH_3$ )、二十二碳六烯酸( $-C(O)(CH_2)_2(CHCHCH_2)_6CH_3$ )、二十碳五烯酸( $-C(O)(CH_2)_3(CHCHCH_2)_5CH_3$ )、 $\alpha$ -亚麻酸( $-C(O)(CH_2)_7(CHCHCH_2)_3CH_3$ )、十八碳四烯酸、 $\gamma$ -亚麻酸、花生四烯酸、二十二碳四烯酸、棕榈油酸、异油酸、二十碳烯酸(pauillinic acid)、油酸、反油酸、巨头鲸鱼酸(gondoic acid)、芥酸、神经酸和二十碳三烯酸，如果价态允许、形成稳定的化合物、且所得化合物是药学上可接受的，则其各自可以进一步被 $R^5$ 取代；

[1121] (ii) 聚乙二醇、聚丙二醇、聚环氧丙烷、聚乳酸、和聚(乳酸-共-乙醇酸)，其包括：



可生物降解的聚合物，其各自可以被封端以补全末端价态或以生成末端醚。

[1122] (iii) 本公开提供式IIIE的双亮氨酸拉链激酶前药：



[1124] 或其药学上可接受的组合物、盐、或同位素衍生物。

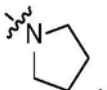
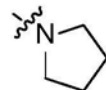
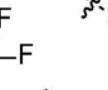
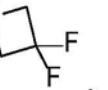
[1125] Q选自：N、CH、和 $CR^{23}$ 。

[1126]  $R^{22}$ 选自： $-C(O)CH_2CH_2C_{11}-C_{30}$ 烷基 $R^5$ 、 $-C(O)CH_2CH_2C_{11}-C_{30}$ 烯基 $R^5$ 、 $-C(O)CH_2CH_2C_{11}-C_{30}$ 炔基 $R^5$ 、 $-C(O)CH_2CH_2C_{11}-C_{30}$ 烯基炔基 $R^5$ 、 $-C(O)CH_2CH_2C_{11}-C_{30}$ 烷基、 $-C(O)CH_2CH_2C_{11}-C_{30}$ 烯基、 $-C(O)CH_2CH_2C_{11}-C_{30}$ 炔基、 $-C(O)CH_2CH_2C_{11}-C_{30}$ 烯基炔基和 $R^{21}$ ，且其中如果价态允许、形成稳定的化合物、且所得化合物是药学上可接受的，则 $R^{22}$ 可以进一步被 $R^5$  (包括例如第二 $R^5$ ) 取代。

[1127] 在一个实施方案中， $R^{22}$ 的定义中使用的 $-C_{11}-C_{30}$ 是 $-C_{12}-C_{28}$ 、 $-C_{13}-C_{26}$ 、 $-C_{13}-C_{24}$ 、 $-C_{13}-C_{22}$ 、 $-C_{13}-C_{20}$ 、 $-C_{13}-C_{18}$ 、 $-C_{13}-C_{16}$ 、或 $-C_{13}-C_{14}$ 。

[1128]  $R^{23}$ 、 $R^{24}$ 、和 $R^{25}$ 独立地选自：氢、卤素、羟基、氰基、巯基、硝基、氨基、芳基、烷基、烷氧

基、烯基、炔基环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、芳氧基、-S(O)<sub>2</sub>烷基、-S(O)烷基、-P(O)(O烷基)<sub>2</sub>、B(OH)<sub>2</sub>、-Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、-COOH、-COO烷基、-

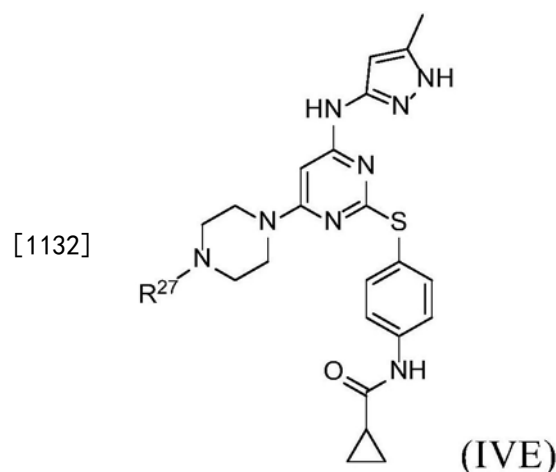
CONH<sub>2</sub>、、、、和 ，除了卤素、硝基、和氰基之外可以任

选被例如卤素、烷基、芳基、杂环或杂芳基取代。

[1129] R<sup>26</sup>选自H、C(O)A、-C<sub>0</sub>-C<sub>10</sub>烷基R<sup>5</sup>、-C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>烯基R<sup>5</sup>、-C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>炔基R<sup>5</sup>、-C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>烯基、和-C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>炔基。

[1130] 在一个实施方案中，R<sup>26</sup>中使用的-C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>是-C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub>、-C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>、或-C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub>。

[1131] 本公开还提供式IVE的前药：

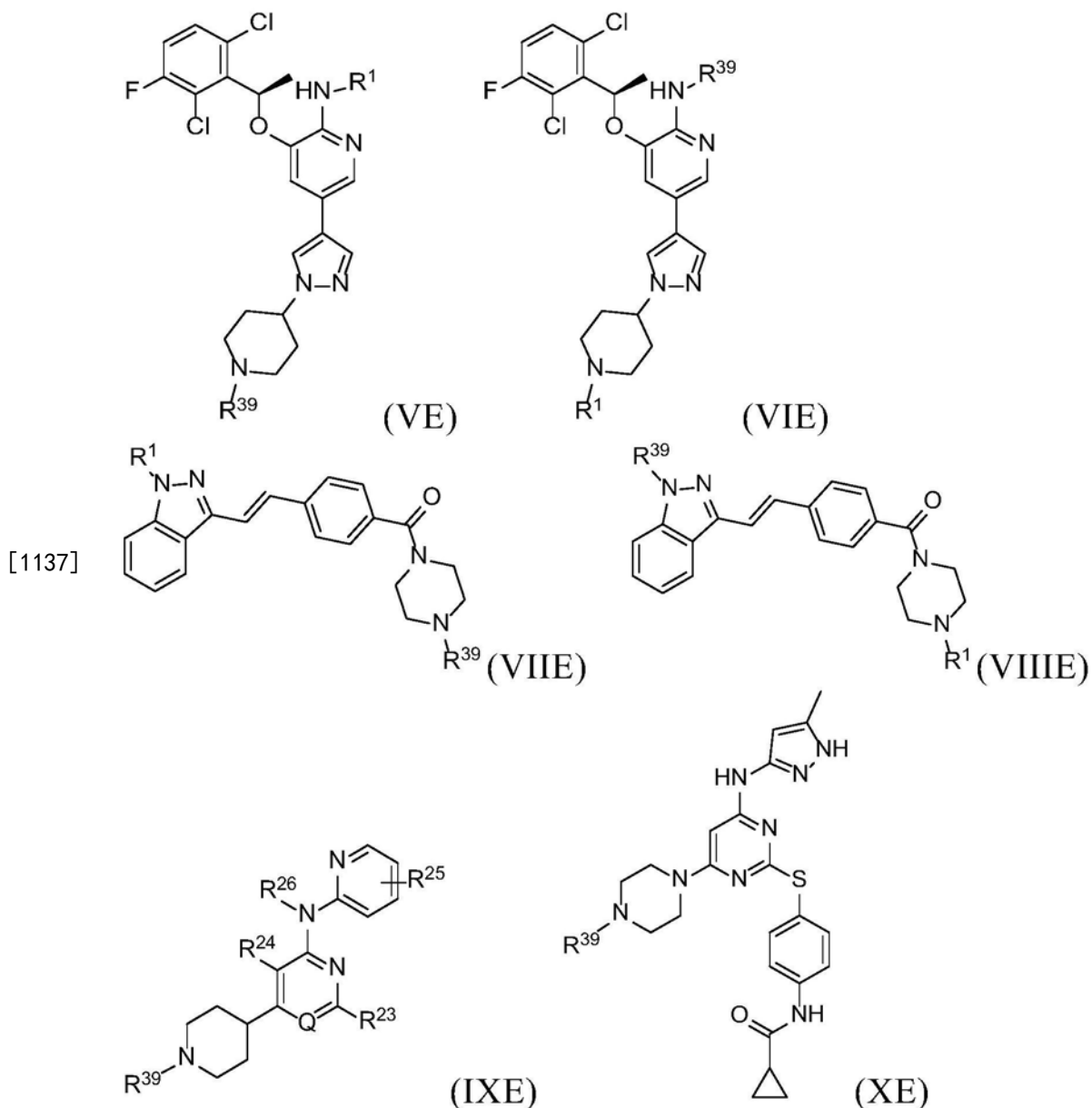


[1133] 或其药学上可接受的组合物、盐、或同位素衍生物。

[1134] R<sup>27</sup>选自：-C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C<sub>0</sub>-C<sub>30</sub>烷基R<sup>5</sup>、-C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C<sub>0</sub>-C<sub>30</sub>烯基R<sup>5</sup>、-C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C<sub>0</sub>-C<sub>30</sub>炔基R<sup>5</sup>、-C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C<sub>0</sub>-C<sub>30</sub>烯基炔基R<sup>5</sup>、-C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C<sub>0</sub>-C<sub>30</sub>烷基、-C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C<sub>0</sub>-C<sub>30</sub>烯基、-C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C<sub>0</sub>-C<sub>30</sub>炔基、-C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C<sub>0</sub>-C<sub>30</sub>烯基炔基、和R<sup>21</sup>。

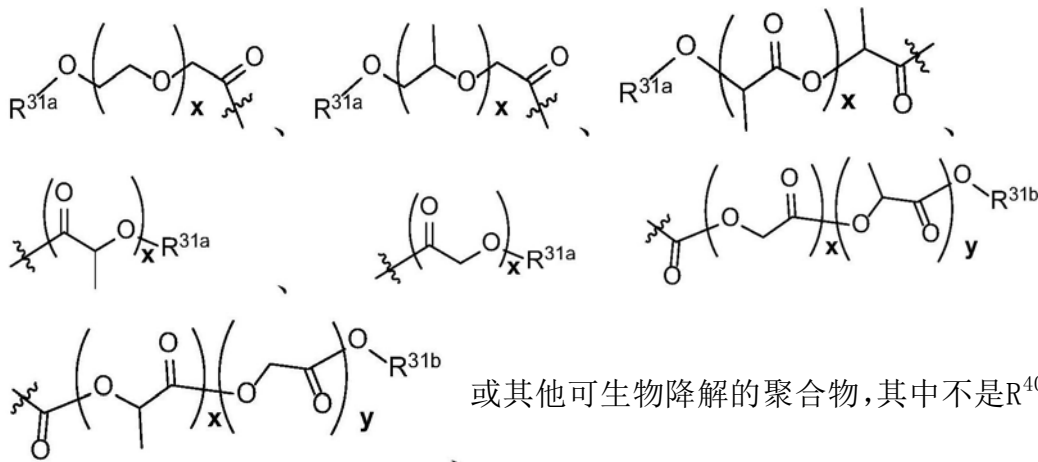
[1135] 在多个不同的实施方案中，R<sup>27</sup>中使用的-C<sub>0</sub>-C<sub>30</sub>是-C<sub>0</sub>-C<sub>28</sub>、-C<sub>0</sub>-C<sub>26</sub>、-C<sub>0</sub>-C<sub>24</sub>、-C<sub>0</sub>-C<sub>22</sub>、-C<sub>0</sub>-C<sub>20</sub>、-C<sub>0</sub>-C<sub>18</sub>、-C<sub>0</sub>-C<sub>16</sub>、-C<sub>0</sub>-C<sub>14</sub>、-C<sub>0</sub>-C<sub>12</sub>、或-C<sub>0</sub>-C<sub>11</sub>、-C<sub>0</sub>-C<sub>10</sub>、-C<sub>0</sub>-C<sub>8</sub>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>、-C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>、-C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>、-C<sub>2</sub>-C<sub>28</sub>、-C<sub>4</sub>-C<sub>26</sub>、-C<sub>4</sub>-C<sub>24</sub>、-C<sub>4</sub>-C<sub>22</sub>、-C<sub>4</sub>-C<sub>20</sub>、-C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>、-C<sub>6</sub>-C<sub>16</sub>、-C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>、-C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>、-C<sub>4</sub>-C<sub>11</sub>、-C<sub>0</sub>-C<sub>10</sub>、-C<sub>0</sub>-C<sub>8</sub>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>、-C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>、或-C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>。

[1136] 本公开还提供式VE、式VIE、式VIIIE、式VIIIIE、式IXE、和式XE的前药：



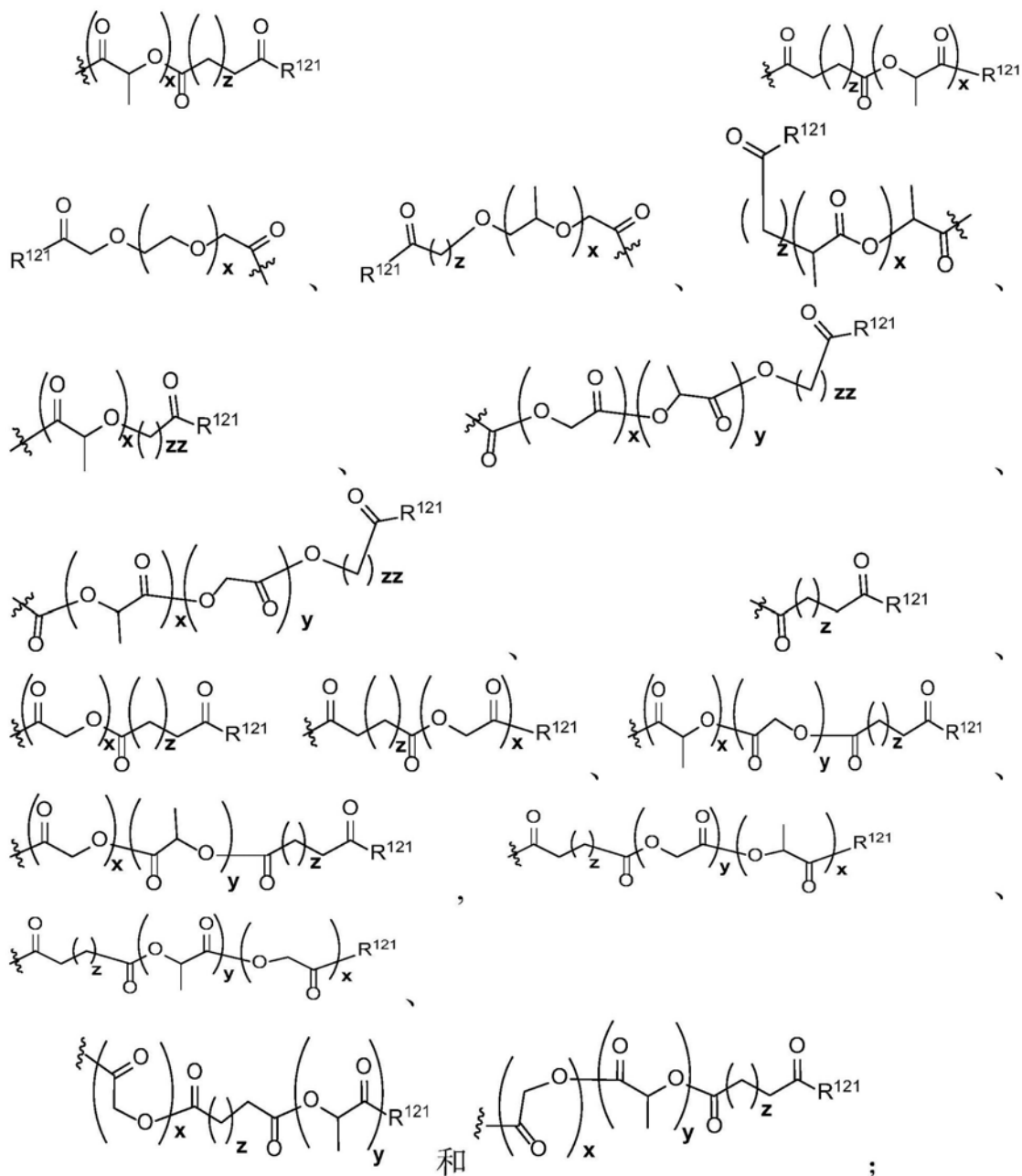
[1138] 或其药学上可接受的组合物、盐、或同位素衍生物,其中

[1139]  $R^{39}$ 选自: $R^{40}$ 、羰基连接的聚乙二醇、羰基连接的聚丙二醇、羰基连接的聚环氧丙烷、聚乳酸、和聚(乳酸-共-乙醇酸)、聚乙醇酸、聚酯、聚酰胺、



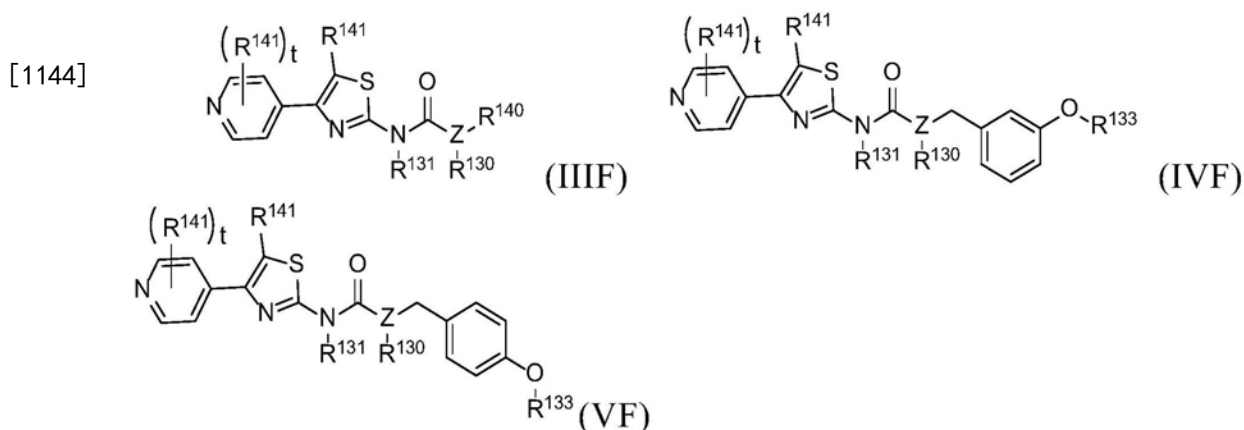
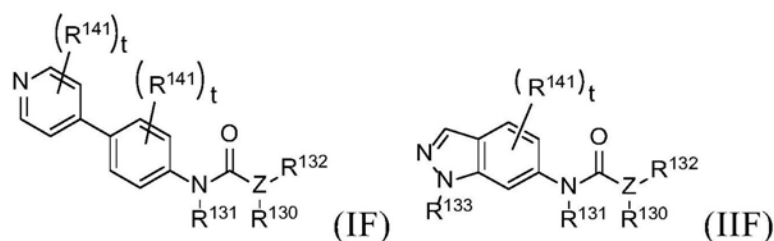
一个 $L^4-R^{121}$ 取代；

[1140]  $R^{40}$ 选自：



[1142] Rho激酶 (ROCK) 抑制剂前药

[1143] 本公开提供式IF、式IIF、式IIIF、式IVF、和式VF的ROCK抑制剂前药：



[1145] 或其药学上可接受的组合物、盐、或同位素衍生物。

[1146] Z是 $\text{CR}^{130}$ 或N；

[1147] t独立地选自0、1、2、3、和4；

[1148]  $\text{R}^{130}$ 、 $\text{R}^{131}$ 、和 $\text{R}^{133}$ 独立地在各自的情况中选自H、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_{30}$ 烷基、

[1149]  $-\text{C}(=\text{O})\text{C}_1$ - $\text{C}_{30}$ 烷基、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_{30}$ 杂烷基、和 $\text{R}^{136}$ ；

[1150]  $\text{R}^{132}$ 选自 $\text{R}^{136}$ 、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_{30}$ 烷基、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_{30}$ 环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、和烷基芳基，其中任一者可以任选被下述中的一个或多个取代：羟基、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、乙酰基、羰基、烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、和杂芳基，所述取代基中的任一者可以任选被下述中的一个或多个取代：羟基、硝基、氨基、 $-\text{NR}^{134}\text{R}^{135}$ 、烷基、烷氧基、烷基烷氧基、烷氧基烷氧基、卤代烷氧基、杂芳基羰基、杂芳基、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OSO}_2\text{CH}_3$ 、甲苯磺酰基、或卤素；

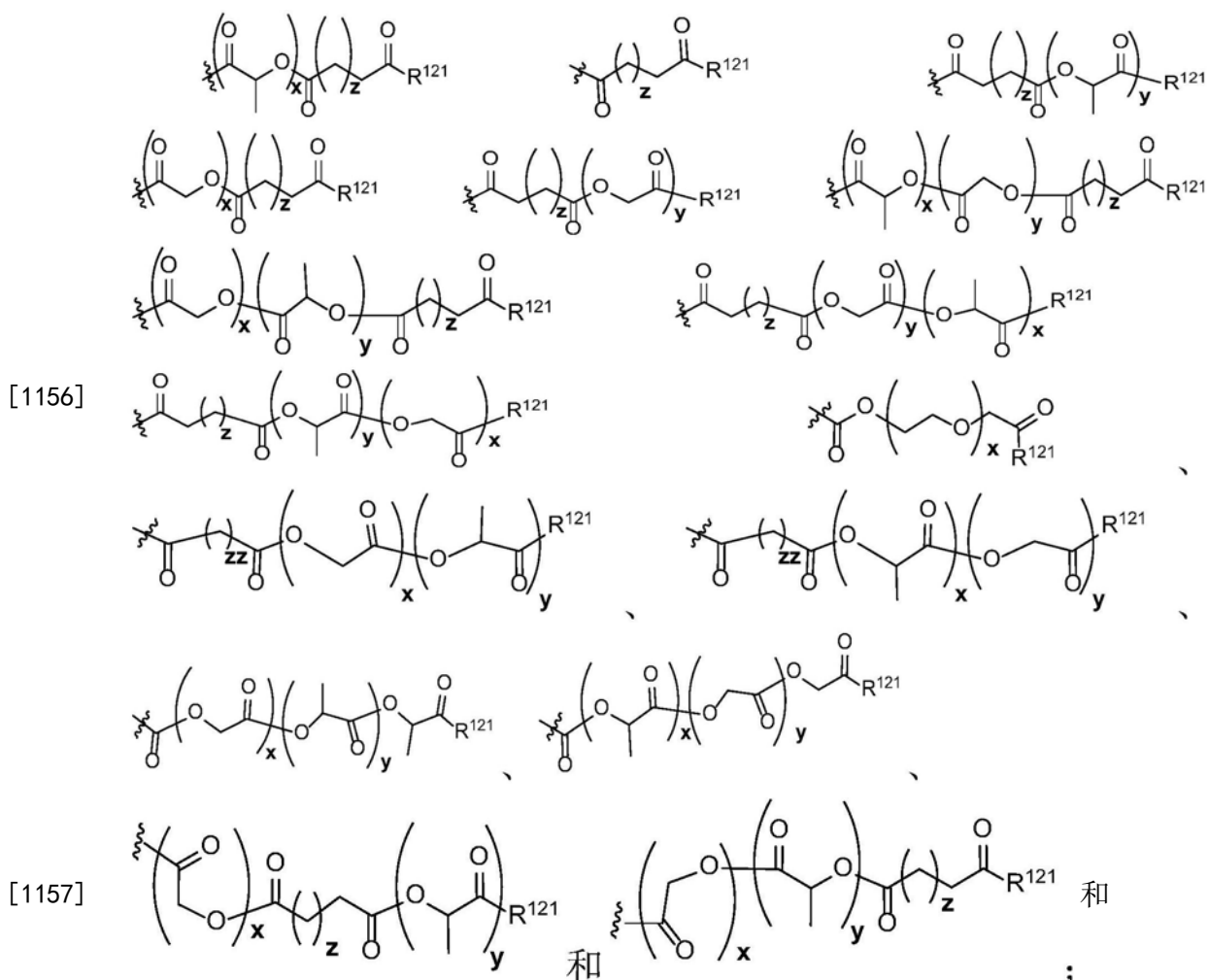
[1151]  $\text{R}^{140}$ 选自 $\text{R}^{136}$ 、氢、烷基、环烷基、杂环烷基、和芳基，除了氢之外的任一者可以任选被下述中的一个或多个取代：羟基、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、乙酰基、羰基、烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、和杂芳基，所述取代基中的任一者可以任选被下述中的一个或多个取代：羟基、硝基、氨基、 $-\text{NR}^{134}\text{R}^{135}$ 、烷基、烷氧基、烷基烷氧基、烷氧基烷氧基、卤代烷氧基、杂芳基羰基、杂芳基、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OSO}_2\text{CH}_3$ 、甲苯磺酰基、或卤素；

[1152]  $\text{R}^{136}$ 选自： $\text{R}^{137}$ 、酰基、烷基、烷氧基、聚乙二醇、聚丙二醇、聚环氧丙烷、聚乳酸、聚(乳酸-共-乙醇酸)、聚乙醇酸、聚酯、聚酰胺、或其他可生物降解的聚合物，其中不是 $\text{R}^{137}$ 的各 $\text{R}^{136}$ 被至少一个 $\text{L}^4$ - $\text{R}^{121}$ 取代；

[1153] 或 $\text{R}^{136}$ 是 $\text{L}^4$ - $\text{R}^{121}$ 或 $\text{R}^{121}$ ；

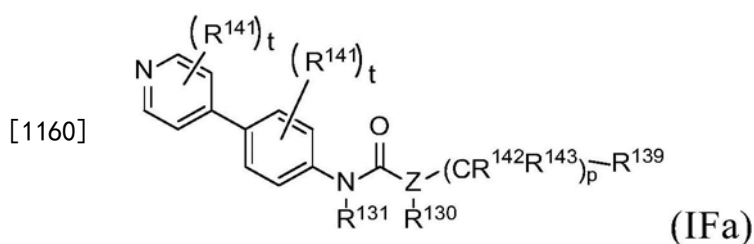
[1154] 其中 $\text{R}^{130}$ 、 $\text{R}^{131}$ 、和 $\text{R}^{133}$ 中的至少一个是 $\text{R}^{136}$ ；和

[1155]  $\text{R}^{137}$ 选自：



[1158] 其中所有其他变量如本文中定义。

[1159] 在一个实施方案中,式IF是式IFa



[1161] 其中:

[1162]  $R^{142}$ 和 $R^{143}$ 独立地选自H、-OH、乙酰基、-C(O)NH<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>环烷基、杂环烷基、芳基、或杂芳基,其中C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>环烷基、杂C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>环烷基、芳基、或杂芳基中的任一者任选被下述中的一个或多个取代:羟基、-CH<sub>2</sub>OH、-C(O)NH<sub>2</sub>、乙酰基、羰基、烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、和杂芳基,所述取代基中的任一者可以任选被下述中的一个或多个取代:羟基、硝基、氨基、-NR<sup>134</sup>R<sup>135</sup>、烷基、烷基-O-R<sup>136</sup>、烷氧基、烷基烷氧基、烷氧基烷氧基、杂芳基羰基、杂芳基、-OCH<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>、-OCHF<sub>2</sub>、-OCH<sub>2</sub>F;

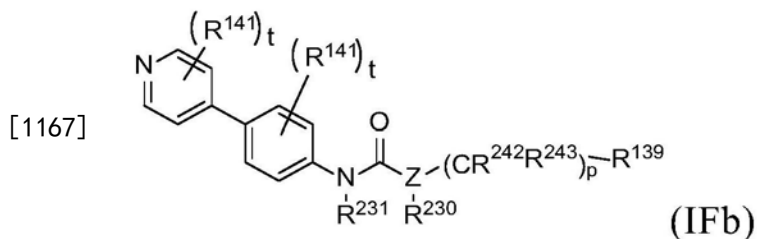
[1163]  $R^{139}$ 选自环烷基、杂环烷基、芳基、或杂芳基,其中任一者任选被下述中的一个或多个取代:羟基、-CH<sub>2</sub>OH、-C(O)NH<sub>2</sub>、乙酰基、羰基、烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、和杂芳基,所述取代基中的任一者可以任选被下述中的一个或多个取代:羟基、硝基、氨基、-NR<sup>134</sup>R<sup>135</sup>、烷

基、烷氧基、烷基烷氧基、烷氧基烷氧基、卤代烷氧基、杂芳基羰基、杂芳基、 $-OCH_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OSO_2CH_3$ 、甲苯磺酰基、或卤素；

[1164] p是1、2、或3；和

[1165] 其中所有其他变量如本文中定义。

[1166] 在一个实施方案中，式IF是式IFb



[1168] 其中：

[1169]  $R^{230}$ 和 $R^{231}$ 独立地在各自的情况中选自H、 $C_1$ - $C_{30}$ 烷基、

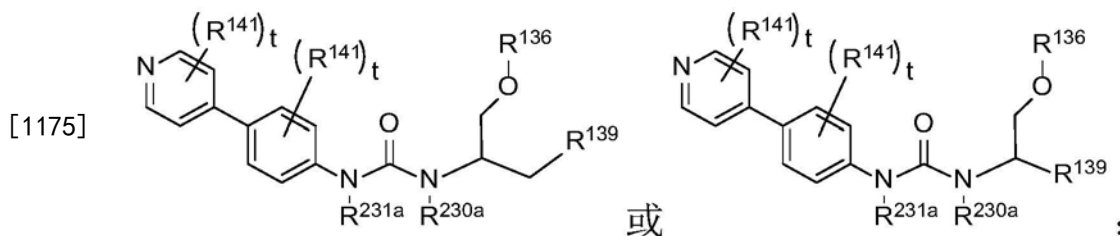
[1170]  $-C(O)C_1-C_{30}$ 烷基、 $C_1-C_{30}$ 杂烷基、和 $R^{136}$ ；

[1171]  $R^{242}$ 和 $R^{243}$ 独立地在各自的情况中选自H、 $-OH$ 、乙酰基、 $-C(O)NH_2$ 、 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_1-C_6$ 环烷基、杂环烷基、芳基、或杂芳基、其中 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_1-C_6$ 环烷基、杂 $C_1-C_6$ 环烷基、芳基、或杂芳基中的人任一者任选被选自羟基、硝基、氨基、 $-NR^{134}R^{135}$ 、烷基、烷基- $O-R^{136}$ 、 $-O-R^{136}$ 、烷氧基、烷基烷氧基、烷氧基烷氧基、杂芳基羰基、杂芳基、 $-OCH_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2F$ 中的一个或多个取代基取代；

[1172] 其中在 $R^{230}$ 、 $R^{231}$ 、 $R^{242}$ 、或 $R^{243}$ 中的至少一个例如是 $R^{136}$ 或含有 $O-R^{136}$ 取代基；和

[1173] 其中所有其他变量如本文中定义。

[1174] 在一个实施方案中，化合物是：



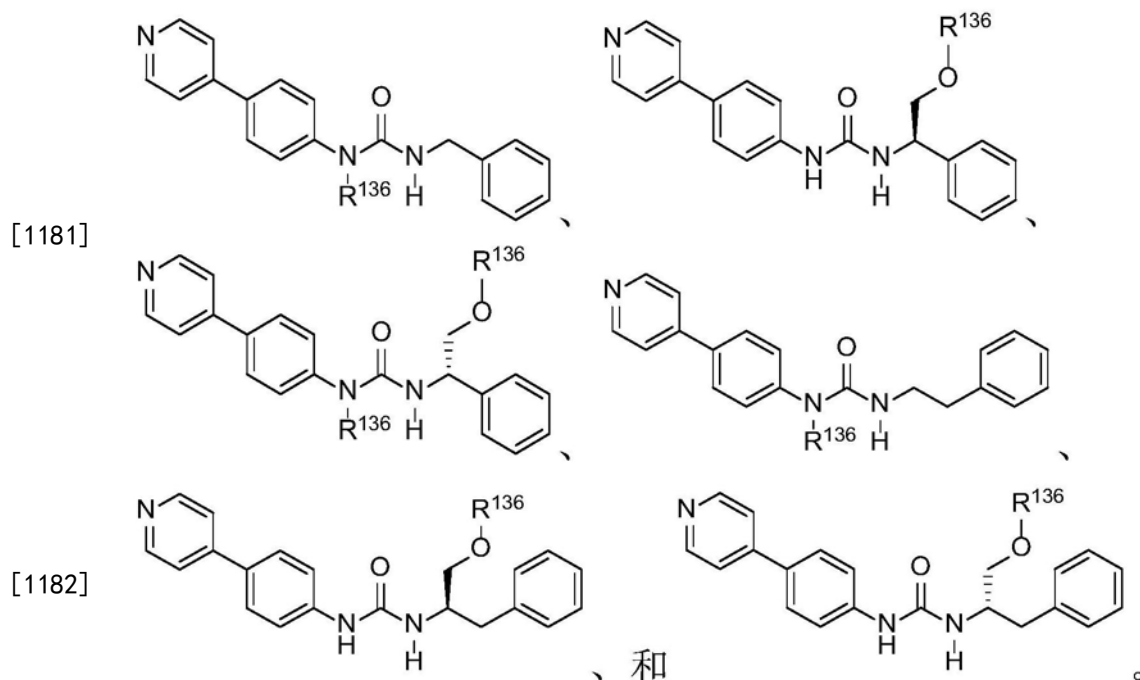
[1176] 其中：

[1177]  $R^{230a}$ 和 $R^{231a}$ 独立地在各自的情况中选自H、 $C_1$ - $C_{30}$ 烷基、

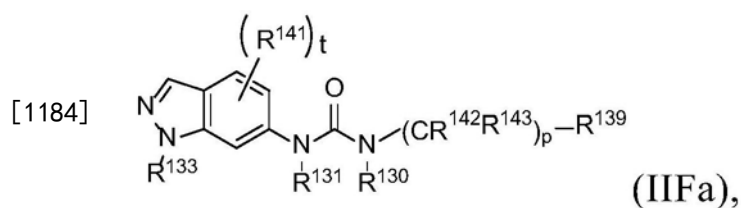
[1178]  $-C(O)C_1-C_{30}$ 烷基、和 $C_1-C_{30}$ 杂烷基；和

[1179] 其中所有其他变量如本文中定义。

[1180] 式IF的非限制性示例包括

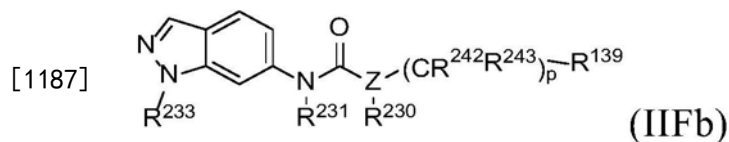


[1183] 在一个实施方案中,式IIF是式IIFa



[1185] 其中所有其他变量如本文中定义。

[1186] 在一个实施方案中,式IIF是式IIFb



[1188] 其中:

[1189]  $R^{230}$ 、 $R^{231}$ 、和 $R^{233}$ 独立地在各自的情况中选自H、 $C_1$ - $C_{30}$ 烷基、

[1190]  $-C(O)C_1-C_{30}$ 烷基、 $C_1-C_{30}$ 杂烷基、和 $R^{136}$ ;

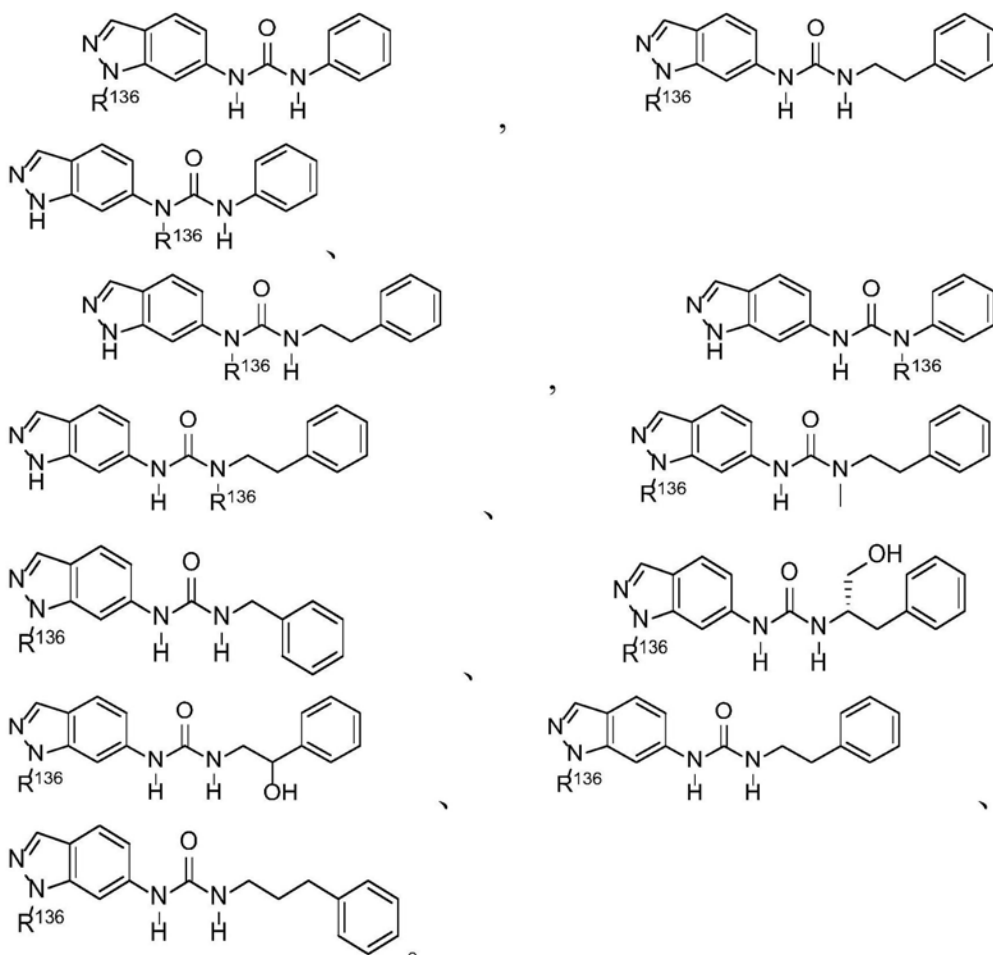
[1191] 其中 $R^{230}$ 、 $R^{231}$ 、 $R^{233}$ 、 $R^{242}$ 、或 $R^{243}$ 中的至少一个例如是 $R^{136}$ 或含有 $O-R^{136}$ 取代基;

[1192] 其中所有其他变量如本文中定义。

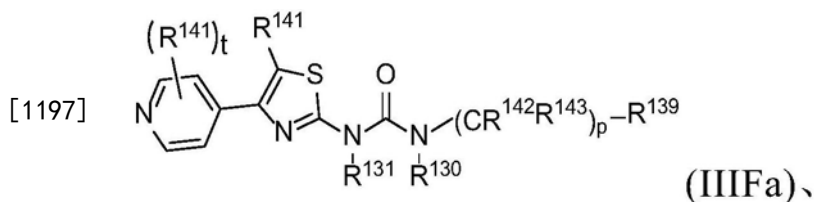
[1193] 式IIF的非限制性示例包括



[1194]

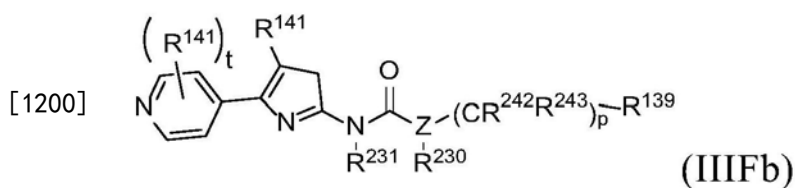


[1196] 在一个实施方案中,式IIIF是式IIIFa



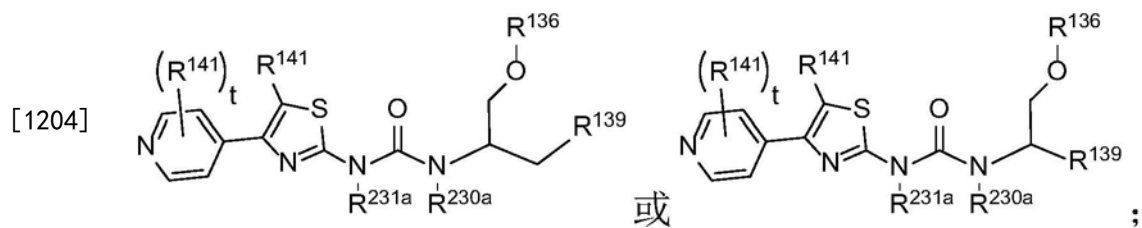
[1198] 其中所有其他变量如本文中定义。

[1199] 在一个实施方案中,式IIIF是式IIIFb

[1201] 其中 $R^{230}$ 、 $R^{231}$ 、 $R^{242}$ 、或 $R^{243}$ 中的至少一个例如是 $R^{136}$ 或含有 $O-R^{136}$ 取代基;和

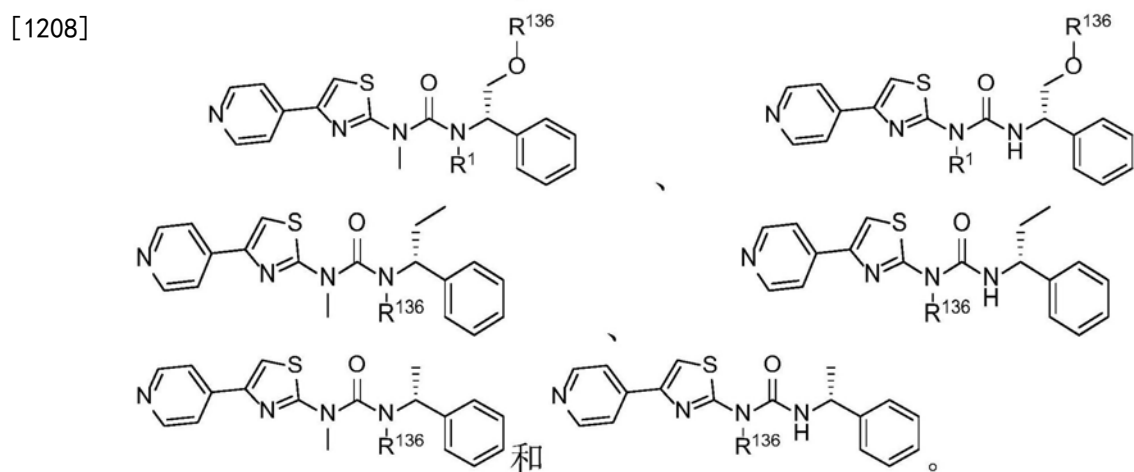
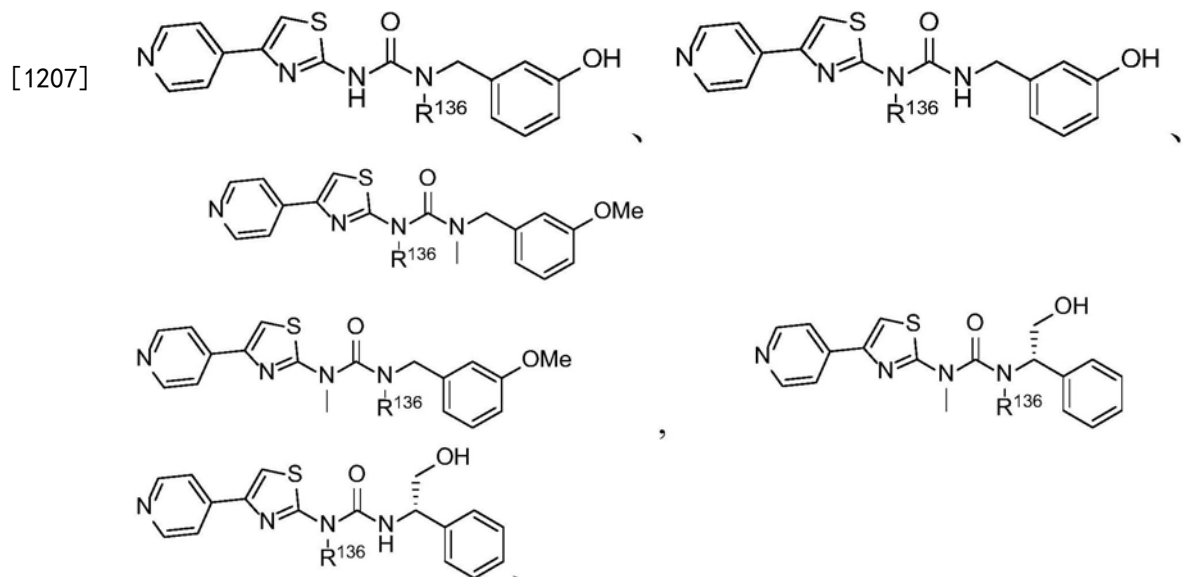
[1202] 其中所有其他变量如本文中定义。

[1203] 在一个实施方案中,化合物是:

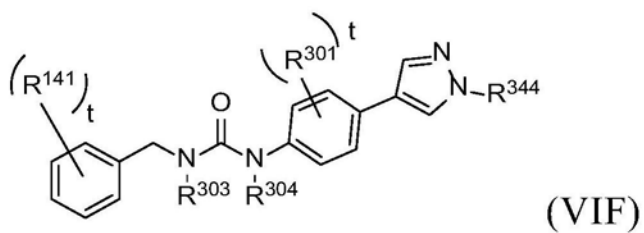


[1205] 其中所有变量如本文定义。

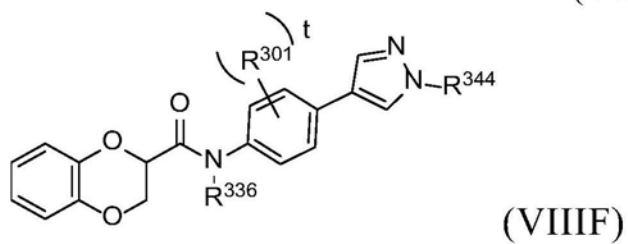
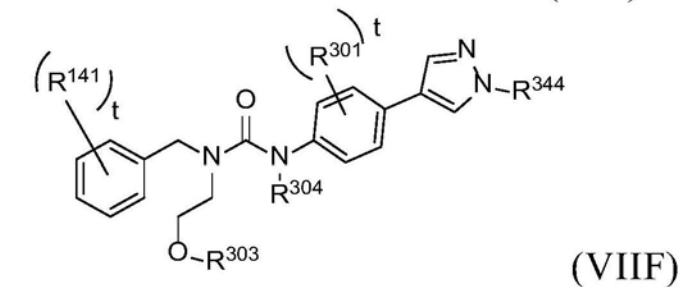
[1206] 式IIIIF的非限制性示例包括



[1209] 本公开提供式VIF、式VIIF、和式VIIIF的ROCK抑制剂前药：

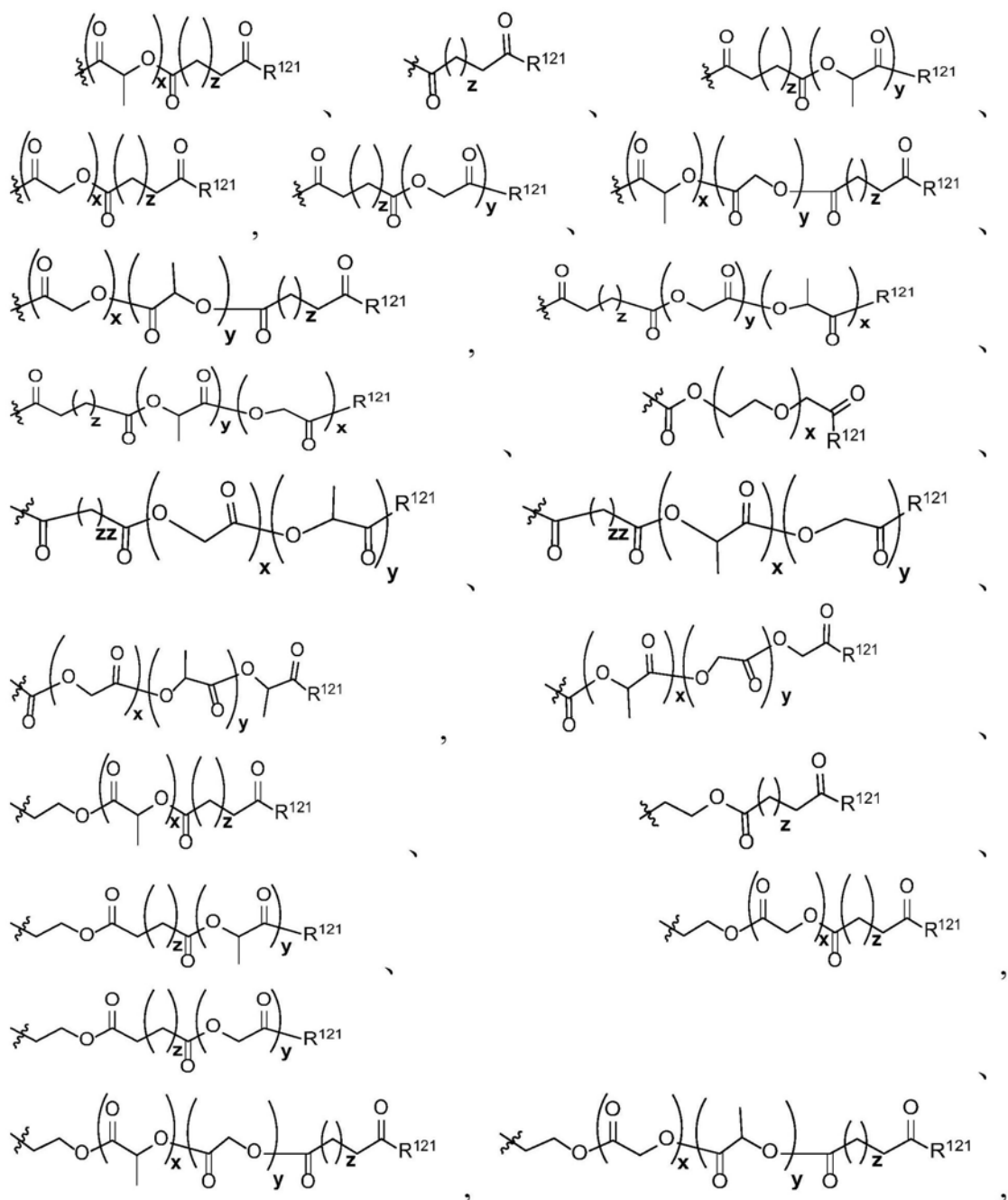


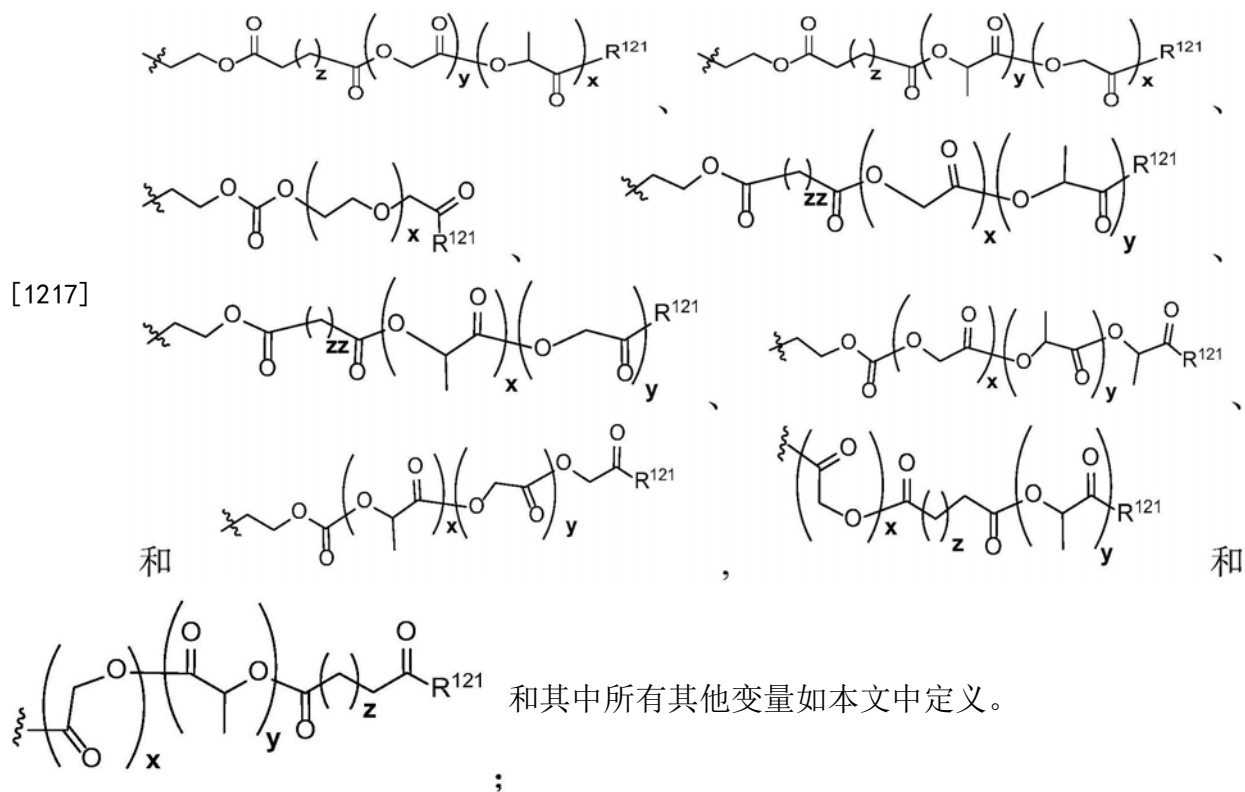
[1210]



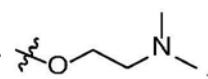
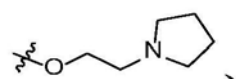
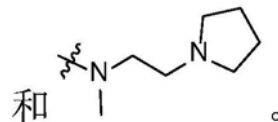
- [1211] 或其药学上可接受的组合物、盐、或同位素衍生物,其中
- [1212]  $R^{303}$ 、 $R^{304}$ 、和 $R^{344}$ 独立地在各自的情况中选自H、 $C_1$ - $C_{30}$ 烷基、
- [1213]  $-C(O)C_1$ - $C_{30}$ 烷基、 $C_2$ - $C_{30}$ 烯基、 $C_1$ - $C_{30}$ 杂烷基、和 $R^{336}$ ;
- [1214] 其中 $R^{303}$ 、 $R^{304}$ 、和 $R^{344}$ 中的至少一个是 $R^{336}$ ;
- [1215]  $R^{336}$ 选自:

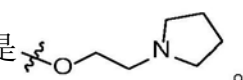
[1216]





[1218] 在一个实施方案中,  $R^{141}$  是  $OCH_3$ 。

[1219] 在一个实施方案中,  $R^{301}$  选自  $-N(CH_3)_2$ 、、、  
和 。

[1220] 在一个实施方案中,  $R^{301}$  是 。

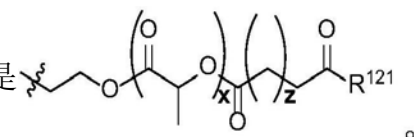
[1221] 在一个实施方案中,  $R^{301}$  是  $-OCH_3$ 。

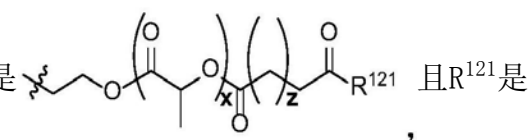
[1222] 在一个实施方案中,  $R^{301}$  选自 F 和 Cl。

[1223] 在一个实施方案中,  $R^{304}$  是氢。

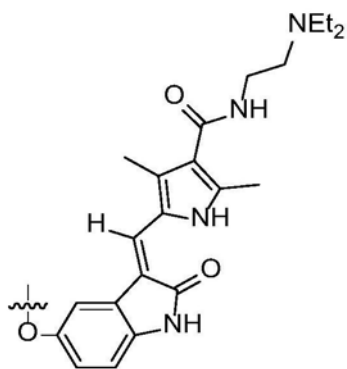
[1224] 在一个实施方案中,  $R^{304}$  是  $CH_3$ 。

[1225] 在一个实施方案中,  $R^{304}$  是  $CH_2CH_3$ 。

[1226] 在一个实施方案中,  $R^{303}$  是 。

[1227] 在一个实施方案中,  $R^{303}$  是  且  $R^{121}$  是 ,

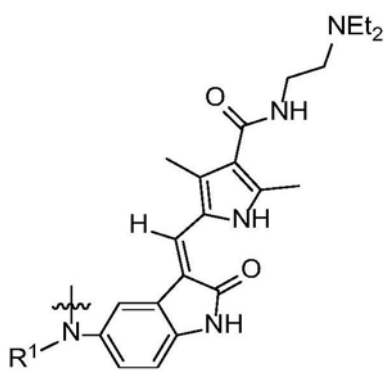
[1228]



[1229]

在一个实施方案中,  $R^{303}$  是  $\text{---} \text{CH}_2 \text{---} \text{O} \text{---} \text{C}(=\text{O}) \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \text{O} \text{---} \text{C}(=\text{O}) \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \text{O} \text{---} \text{C}(=\text{O}) \text{---} \text{R}^{121}$  且  $R^{121}$  是

[1230]



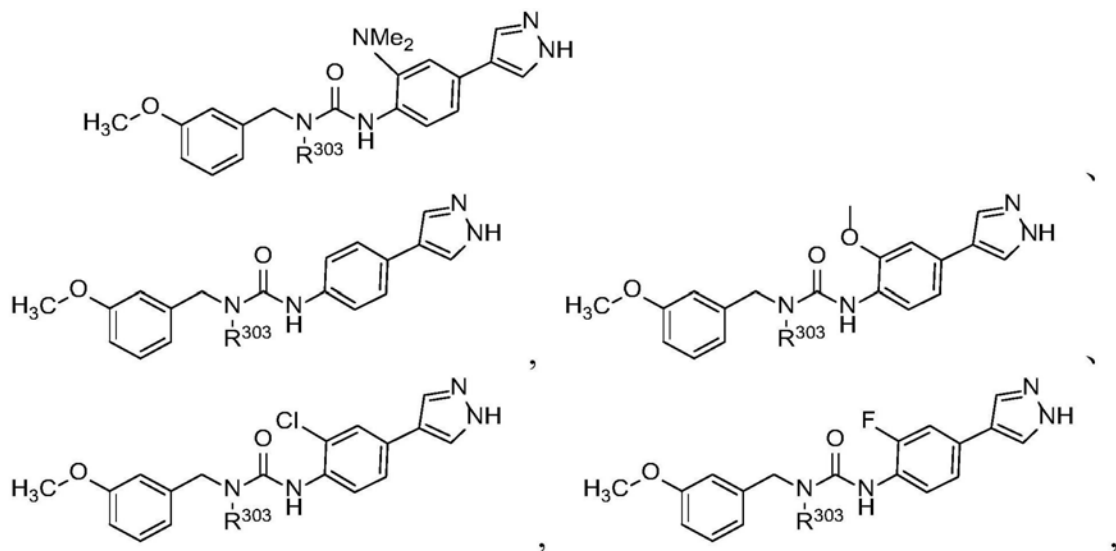
[1231]

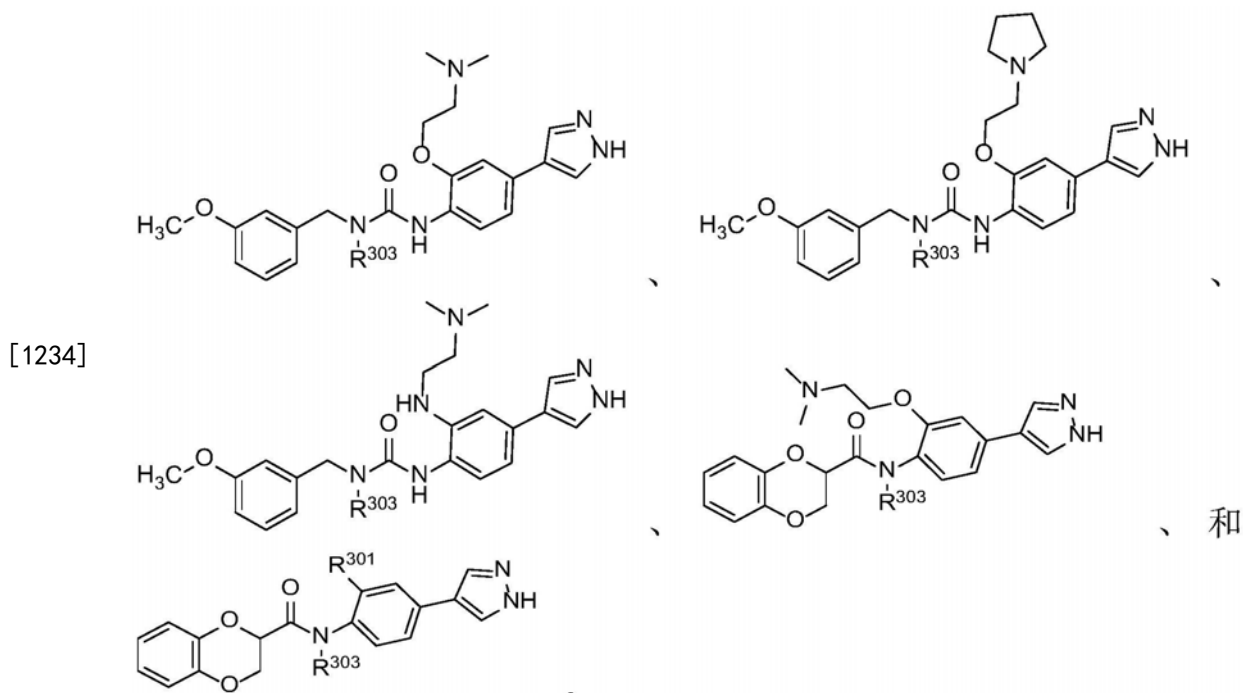
在一个进一步的实施方案中,  $x$  是 2, 且  $z$  是 2。

[1232]

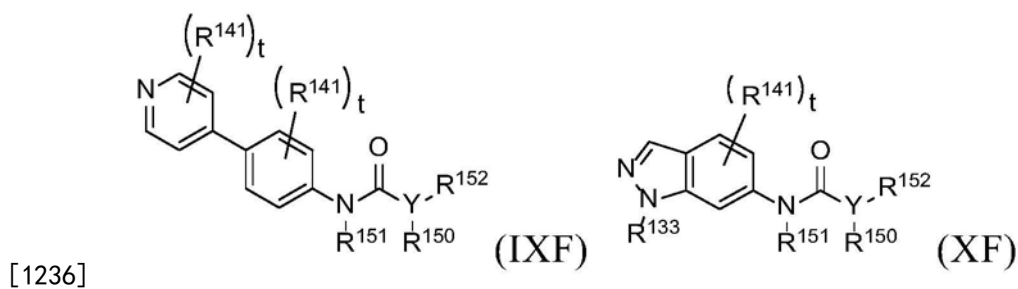
的非限制性示例式VIF和式VIIF包括

[1233]





[1235] 本公开提供式IXF、式XF、和式XIF的ROCK抑制剂前药：



[1237] 或其药学上可接受的组合物、盐、或同位素衍生物，其中

[1238] Y是CR<sup>150</sup>或N；

[1239] R<sup>150</sup>和R<sup>151</sup>独立地在各自的情况中选自H、C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>烷基、-C(O)C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>杂烷基、和R<sup>156</sup>；

[1240] R<sup>152</sup>选自C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、或烷基芳基，其中任一者可以任选被下述中的一个或多个取代：羟基、-CH<sub>2</sub>OH、-C(O)NH<sub>2</sub>、乙酰基、羰基、烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、和杂芳基，所述取代基中的任一者可以任选被下述中的一个或多个取代：羟基、硝基、氨基、-NR<sup>134</sup>R<sup>135</sup>、烷基、烷氧基、烷基烷氧基、烷氧基烷氧基、卤代烷氧基、杂芳基羰基、杂芳基、-OCH<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>、-OCHF<sub>2</sub>、-OCH<sub>2</sub>F、-OSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、甲苯磺酰基、或卤素；

[1241] 或R<sup>151</sup>和R<sup>152</sup>可以一起形成环烷基或杂环烷基；

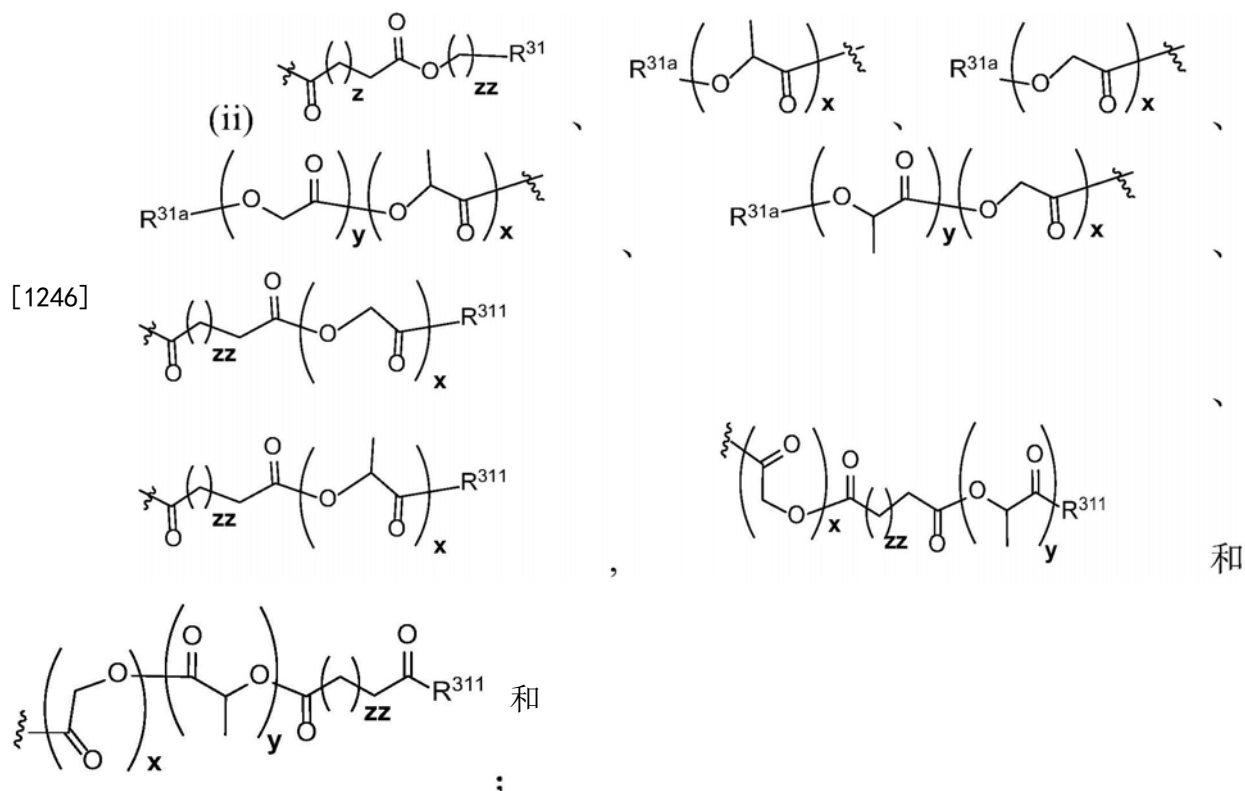
[1242] R<sup>160</sup>选自H、C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>环烷基、杂环烷基、和芳基，除了氢之外的任一者可以

任选被下述中的一个或多个取代：羟基、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、乙酰基、羰基、烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、和杂芳基，所述取代基中的任一者可以任选被下述中的一个或多个取代：羟基、硝基、氨基、 $-\text{NR}^{134}\text{R}^{135}$ 、烷基、烷氧基、烷基烷氧基、烷氧基烷氧基、卤代烷氧基、杂芳基羰基、杂芳基、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OSO}_2\text{CH}_3$ 、甲苯磺酰基、或卤素；或 $\text{R}^{151}$ 和 $\text{R}^{152}$ 可以一起形成环烷基或杂环烷基；

[1243] 其中 $\text{R}^{150}$ 和 $\text{R}^{151}$ 中的至少一个是 $\text{R}^{156}$ ；

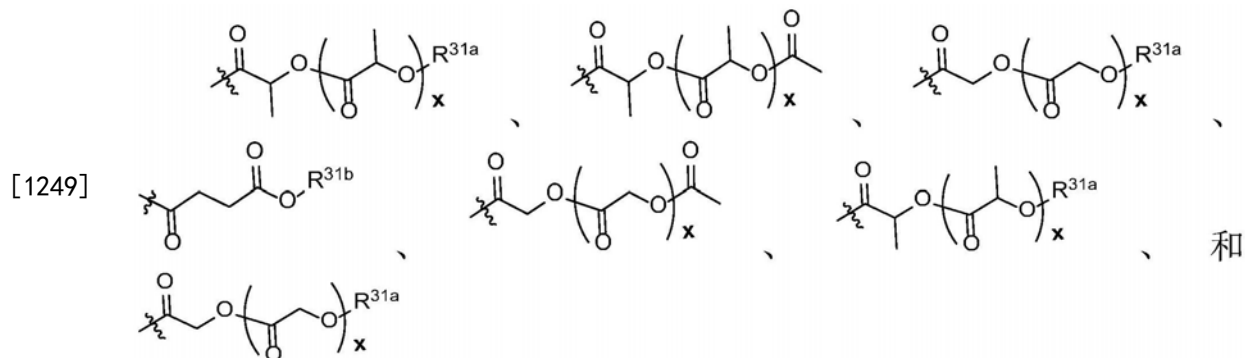
[1244]  $\text{R}^{156}$ 选自：

[1245] (i) 聚乙二醇、聚丙二醇、聚环氧丙烷、聚乳酸、聚(乳酸-共-乙醇酸) 聚乙醇酸、聚酯、聚酰胺、和其他可生物降解的聚合物，其各自可以被封端以补全末端价态或以生成末端醚或酯、在一个实施方案中，封端基团选自 $\text{R}^{311}$ ；和



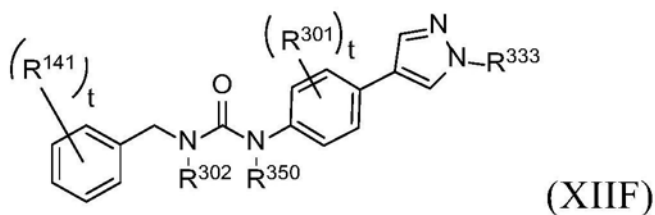
[1247] 其中所有其他变量如本文中定义。

[1248] 在一个实施方案中， $\text{R}^{156}$ 选自：

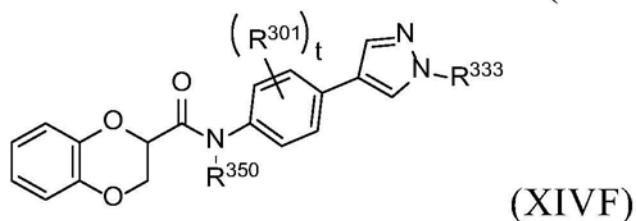
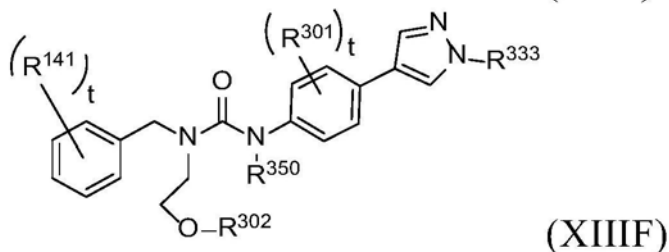


[1250] 本公开提供式XIIF、式XIIIF、和式XIVF的ROCK抑制剂前药：





[1251]



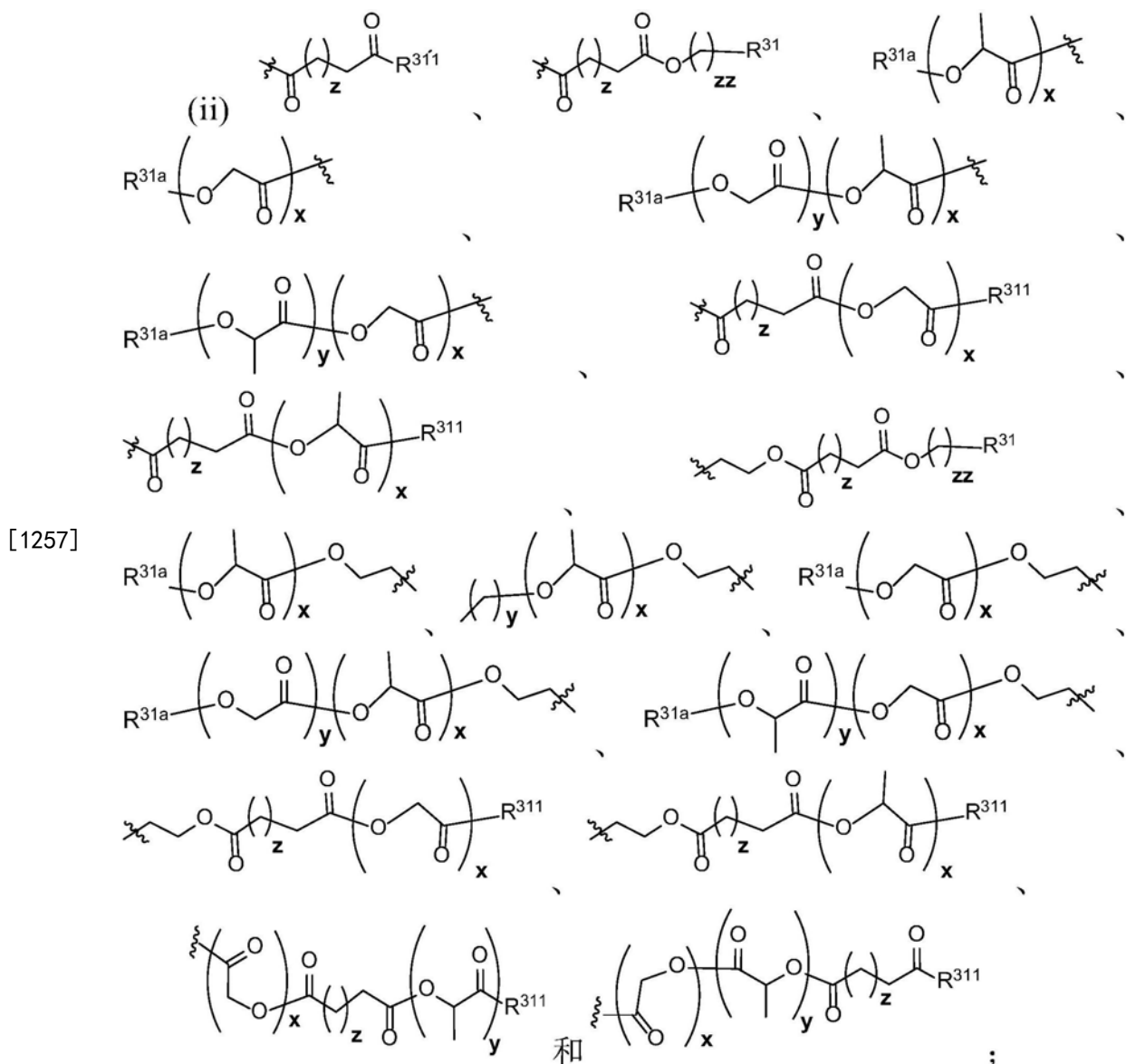
[1252] 或其药学上可接受的组合物、盐、或同位素衍生物,其中

[1253]  $R^{302}$ 和 $R^{333}$ 独立地选自H、 $C_1$ - $C_{30}$ 烷基、-C(O) $C_1$ - $C_{30}$ 烷基、 $C_1$ - $C_{30}$ 杂烷基、 $C_2$ - $C_{30}$ 烯基、和 $R^{356}$ ;

[1254]  $R^{350}$ 选自H、 $C_1$ - $C_{30}$ 烷基、-C(O) $C_1$ - $C_{30}$ 烷基、 $C_1$ - $C_{30}$ 杂烷基、 $C_2$ - $C_{30}$ 烯基、和 $R^{356}$ ;

[1255]  $R^{356}$ 选自

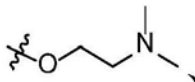
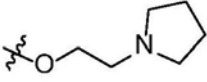
[1256] (i) 聚乙二醇、聚丙二醇、聚环氧丙烷、聚乳酸、聚(乳酸-共-乙醇酸) 聚乙醇酸、聚酯、聚酰胺、和其他可生物降解的聚合物,其各自可以被封端以补全末端价态或以生成末端醚或酯;

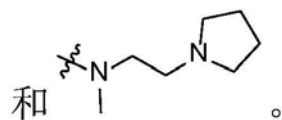


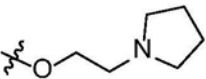
[1258] 其中 $R^{302}$ 、 $R^{333}$ 和 $R^{350}$ 的至少一个是 $R^{356}$ ；和

[1259] 其中所有其他变量如本文中定义。

[1260] 在一个实施方案中， $R^{141}$ 是 $OCH_3$ 。

[1261] 在一个实施方案中， $R^{301}$ 选自 $-N(CH_3)_2$ 、、、



[1262] 在一个实施方案中， $R^{301}$ 是  。

[1263] 在一个实施方案中， $R^{301}$ 是 $-OCH_3$ 。

[1264] 在一个实施方案中， $R^{301}$ 选自F和Cl。

[1265] 在一个实施方案中， $R^{350}$ 是氢。

[1266] 在一个实施方案中， $R^{350}$ 是 $CH_3$ 。

[1267] 在一个实施方案中,  $R^{350}$  是  $CH_2H_5$ 。

[1268] 在一个实施方案中,  $R^{356}$  是  $R^{31a} \left( \text{O} \begin{array}{c} | \\ \text{CH} \\ | \\ \text{C} \\ || \\ \text{O} \end{array} \right)_x \text{O} \begin{array}{c} | \\ \text{CH}_2 \\ | \\ \text{CH}_2 \\ | \\ \text{CH}_2 \end{array}$  且  $R^{31a}$  是  $-C(O)CH_3$ 。

[1269] 在一个实施方案中,  $R^{356}$  是  $R^{31a} \left( \text{O} \begin{array}{c} | \\ \text{CH} \\ | \\ \text{C} \\ || \\ \text{O} \end{array} \right)_x \text{O} \begin{array}{c} | \\ \text{CH}_2 \\ | \\ \text{CH}_2 \\ | \\ \text{CH}_2 \end{array}$  且  $R^{31a}$  是硬脂酰基。

[1270] 在一个实施方案中,  $R^{356}$  是  $R^{31a} \left( \text{O} \begin{array}{c} | \\ \text{CH} \\ | \\ \text{C} \\ || \\ \text{O} \end{array} \right)_4 \text{O} \begin{array}{c} | \\ \text{CH}_2 \\ | \\ \text{CH}_2 \\ | \\ \text{CH}_2 \end{array}$  且  $R^{31a}$  是  $-C(O)CH_3$ 。

[1271] 在一个实施方案中,  $R^{356}$  是  $R^{31a} \left( \text{O} \begin{array}{c} | \\ \text{CH} \\ | \\ \text{C} \\ || \\ \text{O} \end{array} \right)_6 \text{O} \begin{array}{c} | \\ \text{CH}_2 \\ | \\ \text{CH}_2 \\ | \\ \text{CH}_2 \end{array}$  且  $R^{31a}$  是  $-C(O)CH_3$ 。

[1272] 在一个实施方案中,  $R^{356}$  是  $R^{31a} \left( \text{O} \begin{array}{c} | \\ \text{CH} \\ | \\ \text{C} \\ || \\ \text{O} \end{array} \right)_x \text{O} \begin{array}{c} | \\ \text{CH}_2 \\ | \\ \text{CH}_2 \\ | \\ \text{CH}_2 \end{array}$  且  $x$  是 1 和 6 之间的整数。

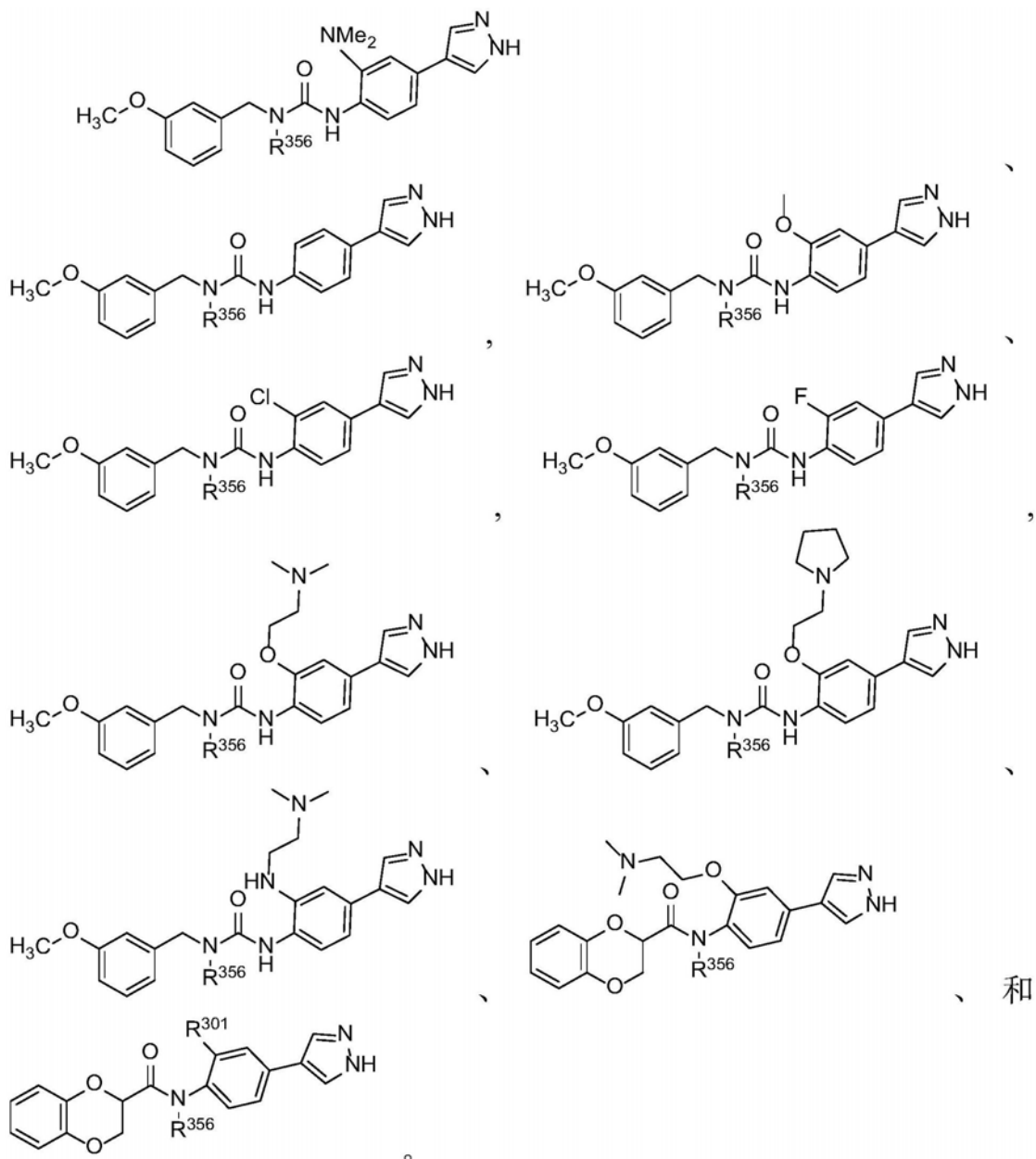
[1273] 在一个实施方案中,  $R^{356}$  是  $\left( \begin{array}{c} | \\ \text{CH} \\ | \\ \text{C} \\ || \\ \text{O} \end{array} \right)_y \left( \text{O} \begin{array}{c} | \\ \text{CH} \\ | \\ \text{C} \\ || \\ \text{O} \end{array} \right)_x \text{O} \begin{array}{c} | \\ \text{CH}_2 \\ | \\ \text{CH}_2 \\ | \\ \text{CH}_2 \end{array}$  且  $y$  是 11。

[1274] 在一个实施方案中,  $R^{356}$  是  $\left( \begin{array}{c} | \\ \text{CH} \\ | \\ \text{C} \\ || \\ \text{O} \end{array} \right)_y \left( \text{O} \begin{array}{c} | \\ \text{CH} \\ | \\ \text{C} \\ || \\ \text{O} \end{array} \right)_x \text{O} \begin{array}{c} | \\ \text{CH}_2 \\ | \\ \text{CH}_2 \\ | \\ \text{CH}_2 \end{array}$  且  $y$  是 17。

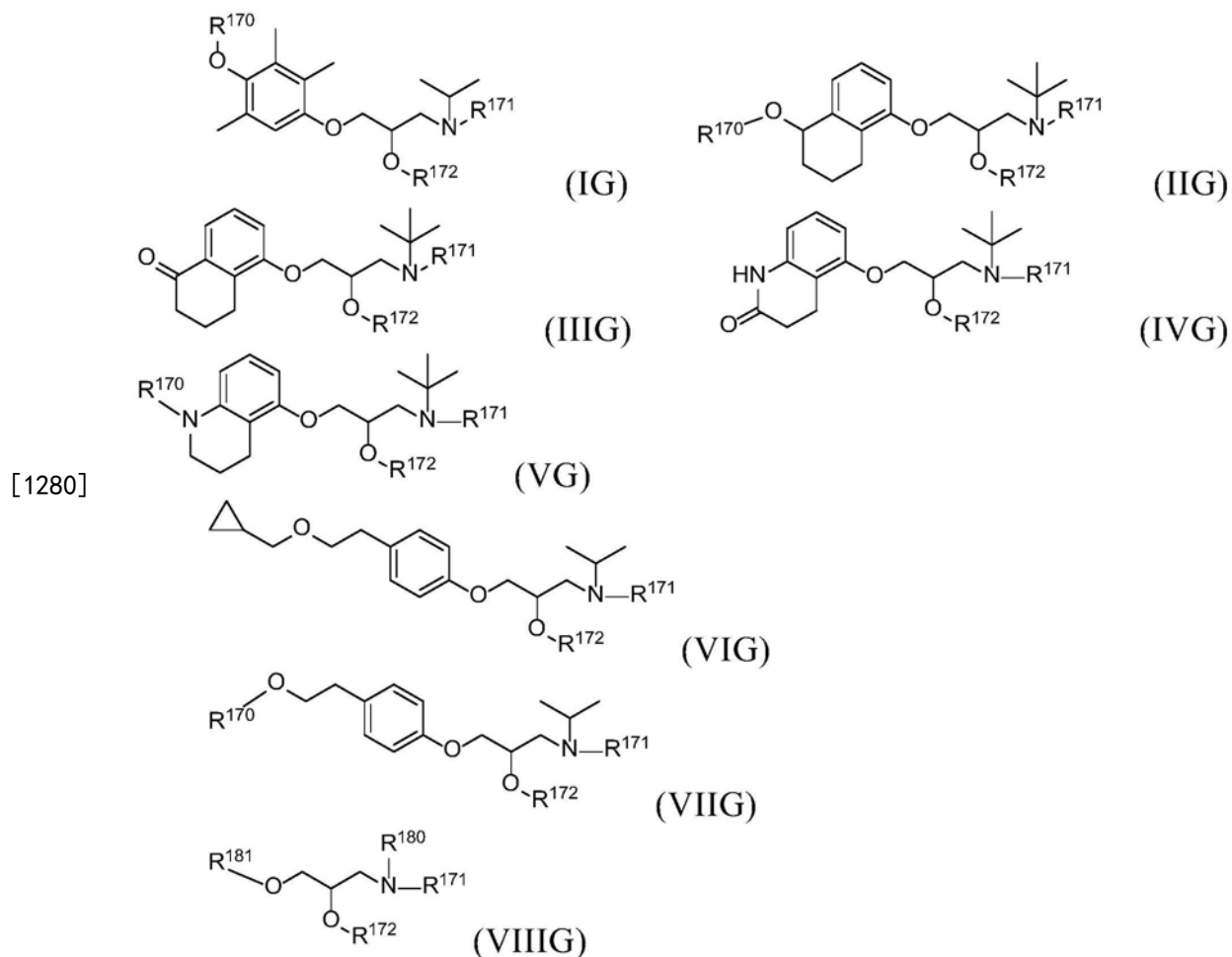
[1275] 在一个实施方案中,  $R^{333}$  是  $R^{31a} \left( \text{O} \begin{array}{c} | \\ \text{CH} \\ | \\ \text{C} \\ || \\ \text{O} \end{array} \right)_x$  且  $R^{31a}$  是  $-C(O)$  烷基。

[1276] 式XIF和式XIIF的非限制性示例包括

[1277]

[1278]  $\beta$ -受体阻滞剂前药

[1279] 本公开提供式IG、式IIG、式IIIG、式IVG、式VG、式VIG、式VIIG、和式VIIIIG的 $\beta$ -受体阻滞剂前药：



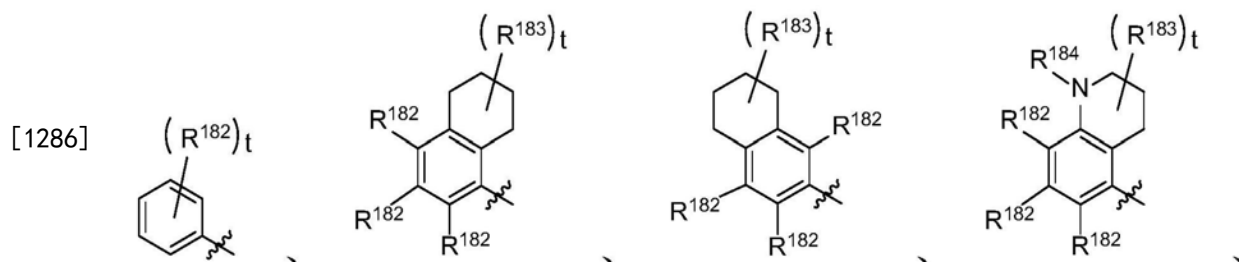
[1281] 或其药学上可接受的组合物、盐、或同位素衍生物。

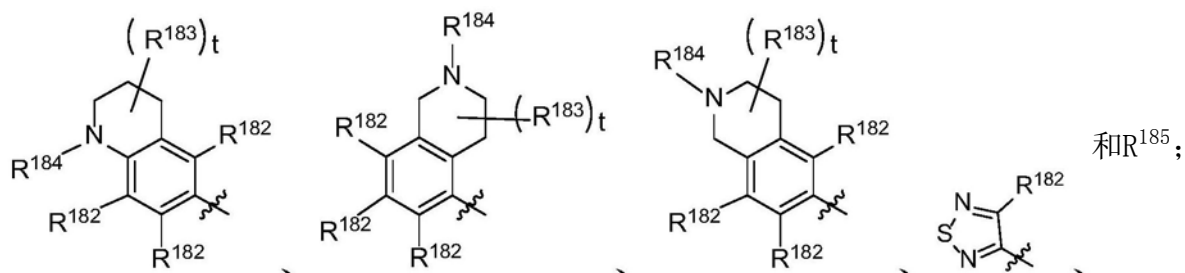
[1282]  $R^{170}$ 、 $R^{171}$ 、和 $R^{172}$ 独立地选自： $R^1$ 、 $R^{173}$ 、酰基、羰基连接的聚乙二醇、羰基连接的聚丙二醇、羰基连接的聚环氧丙烷、聚乳酸、聚(乳酸-共-乙醇酸)、聚乙醇酸、聚酯、聚酰胺、或其他可生物降解的聚合物，不是 $R^{173}$ 的 $R^{170}$ 、 $R^{171}$ 、和 $R^{172}$ 中的每一者任选被 $L^8-R^{121}$ 取代；

[1283] 其中 $R^{170}$ 、 $R^{171}$ 、和 $R^{172}$ 至少一个是 $R^{173}$ 或被 $L^8-R^{121}$ 取代；

[1284]  $R^{180}$ 是 $C_1$ - $C_6$ 烷基、酰基、或氢；

[1285]  $R^{181}$ 选自：





[1287]  $R^{182}$  独立地选自烷基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环、氰基、氨基、羟基、和酰基, 各个  $R^{182}$  任选被  $R^{170}$  基团取代;

[1288]  $R^{183}$  独立地选自烷基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环、氨基、羟基、和酰基;

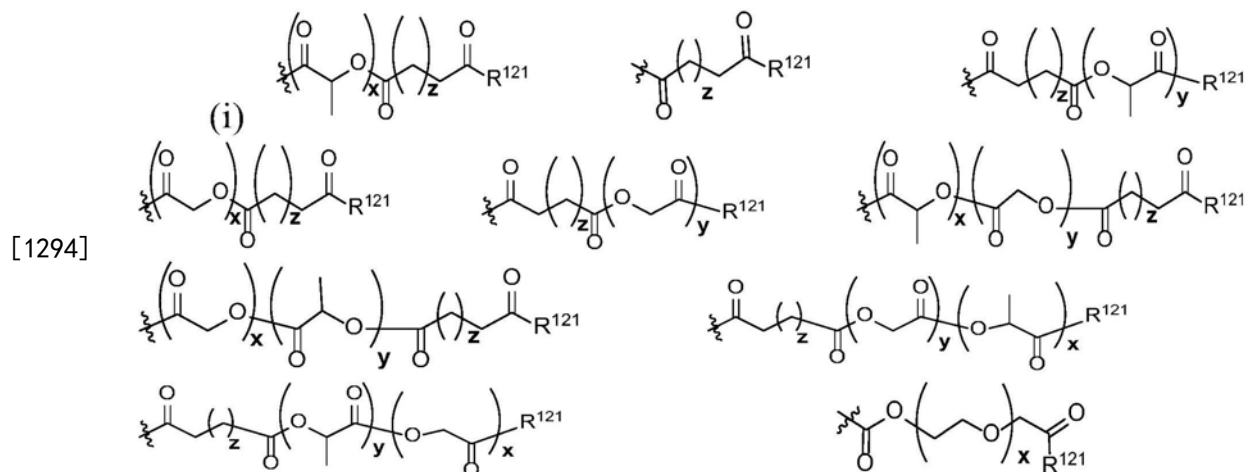
[1289] 或两个  $R^{183}$  基团与其所连接的碳形成羰基基团;

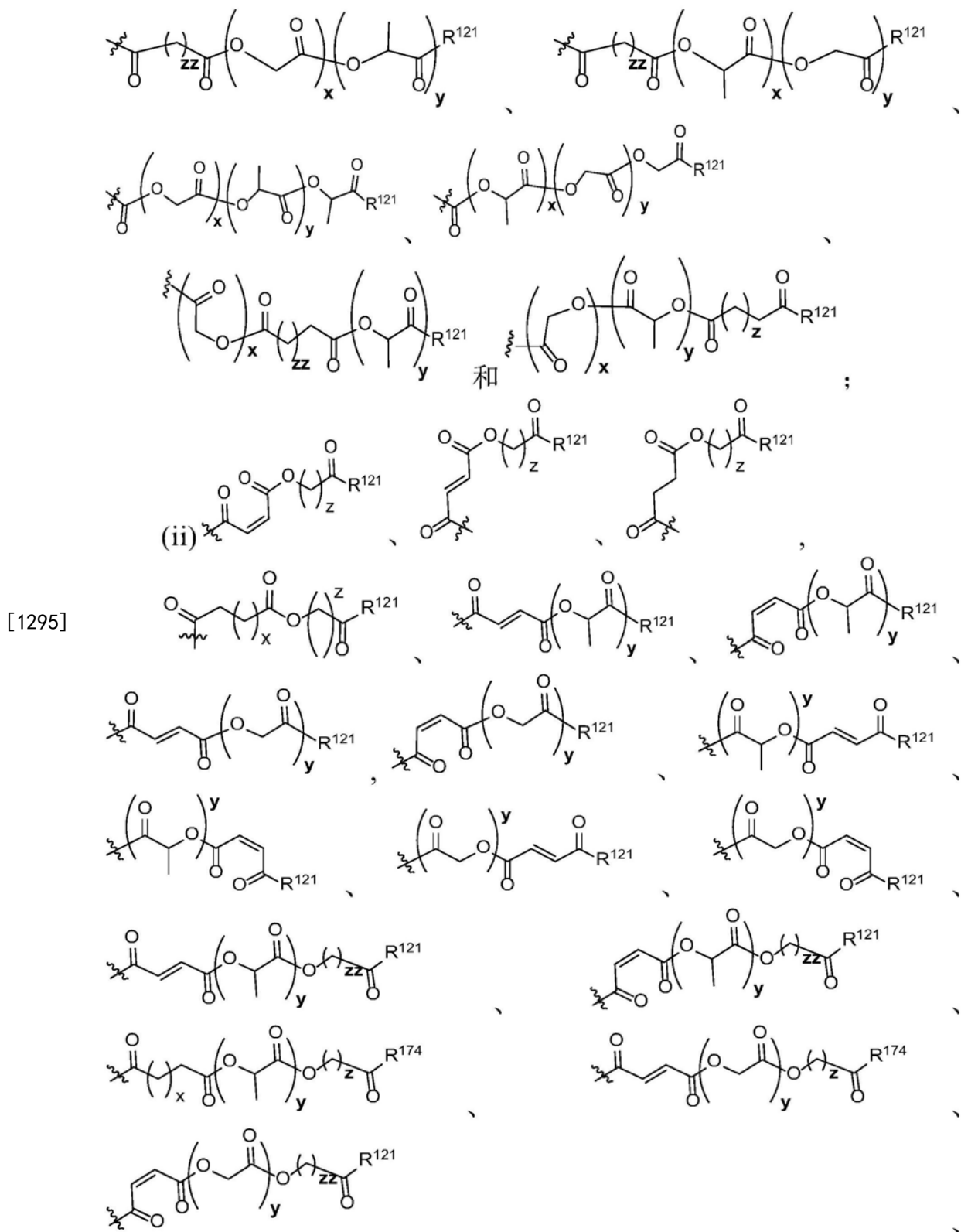
[1290] 或两个  $R^{183}$  基团与其所连接的一个或多个碳形成稠环或螺环;

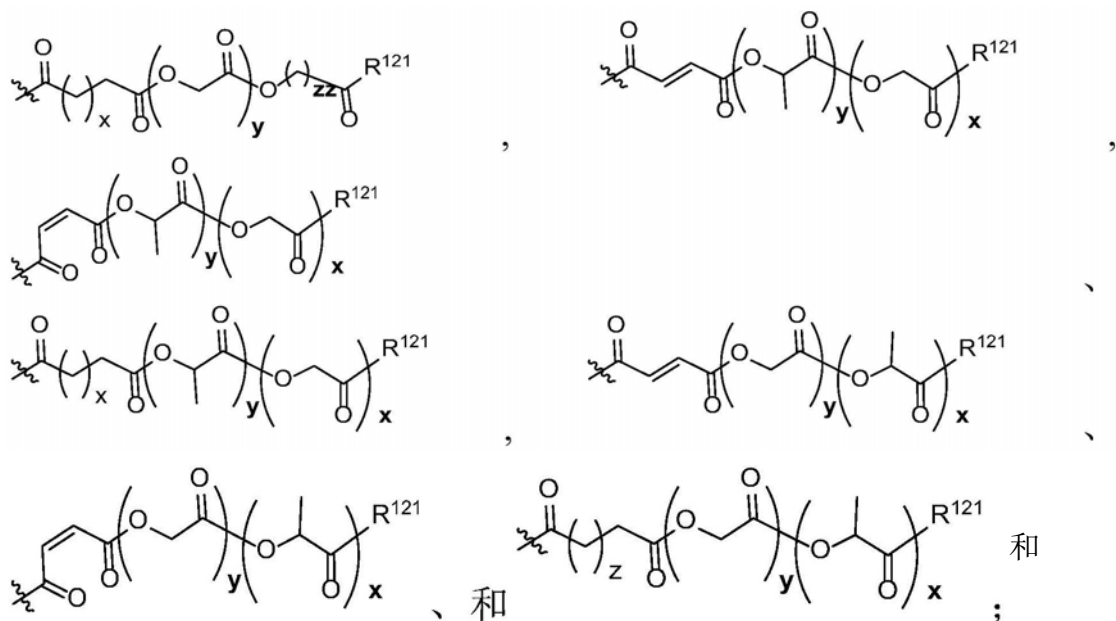
[1291]  $R^{184}$  选自烷基、环烷基、 $R^{170}$ 、和酰基;

[1292]  $R^{185}$  选自芳基、杂芳基、环烷基、和杂环、其中各  $R^{185}$  任选被 1、2、3、或 4 个  $R^{182}$  基团取代;

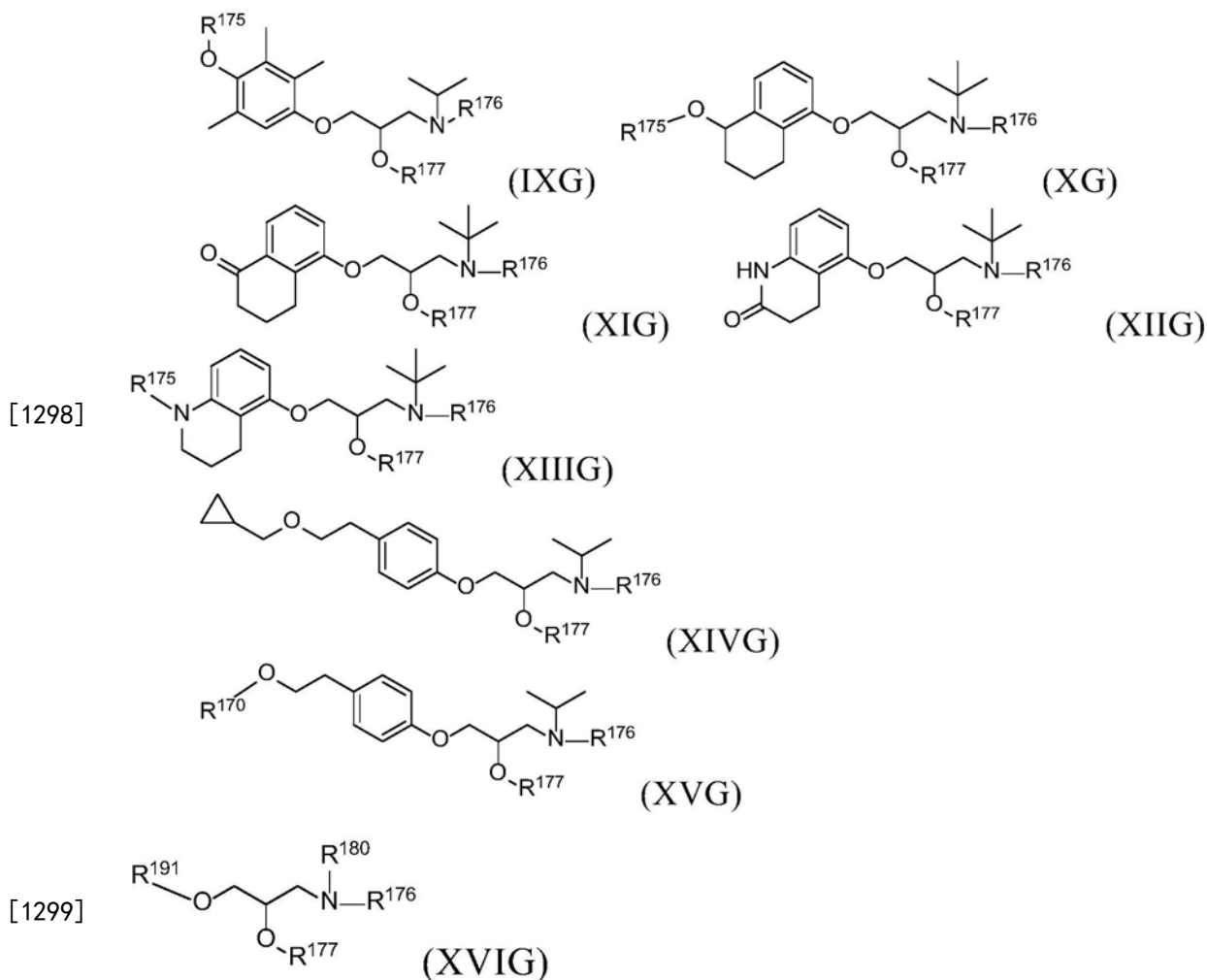
[1293]  $R^{173}$  选自:







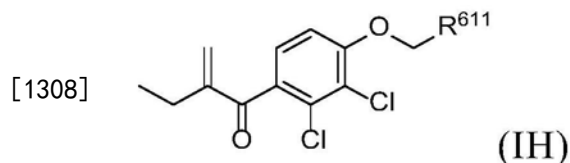
[1297] 本公开提供式IXG、式XG、式IIIG、式XIG、式XIIG、式XIIIIG、式XIVG、式XVG、和式XVIG的 $\beta$ -受体阻滞剂前药：



[1300] 或其药学上可接受的组合物、盐、或同位素衍生物，其中



- [1301]  $R^{175}$ 、 $R^{176}$ 、和 $R^{177}$ 独立地选自： $C(O)A$ 、 $C(O)R^4$ 、和 $R^{178}$ ；  
 [1302] 其中 $R^{175}$ 、 $R^{176}$ 、和 $R^{177}$ 中的至少一个是 $R^{178}$ ；和  
 [1303] 其中所有其他变量如本文中定义。  
 [1304] 在一些实施方案中，式IXG至式XVIG的化合物可以以R对映体、S对映体、或包括外消旋混合物的对映体的混合物形式使用。  
 [1305] 在一些实施方案中，式IXG至式XVIG的化合物具有与对应的市售药物相同的立体化学。  
 [1306] 髓袢利尿剂前药、包括依他尼酸前药  
 [1307] 本公开提供式IH的依他尼酸前药：



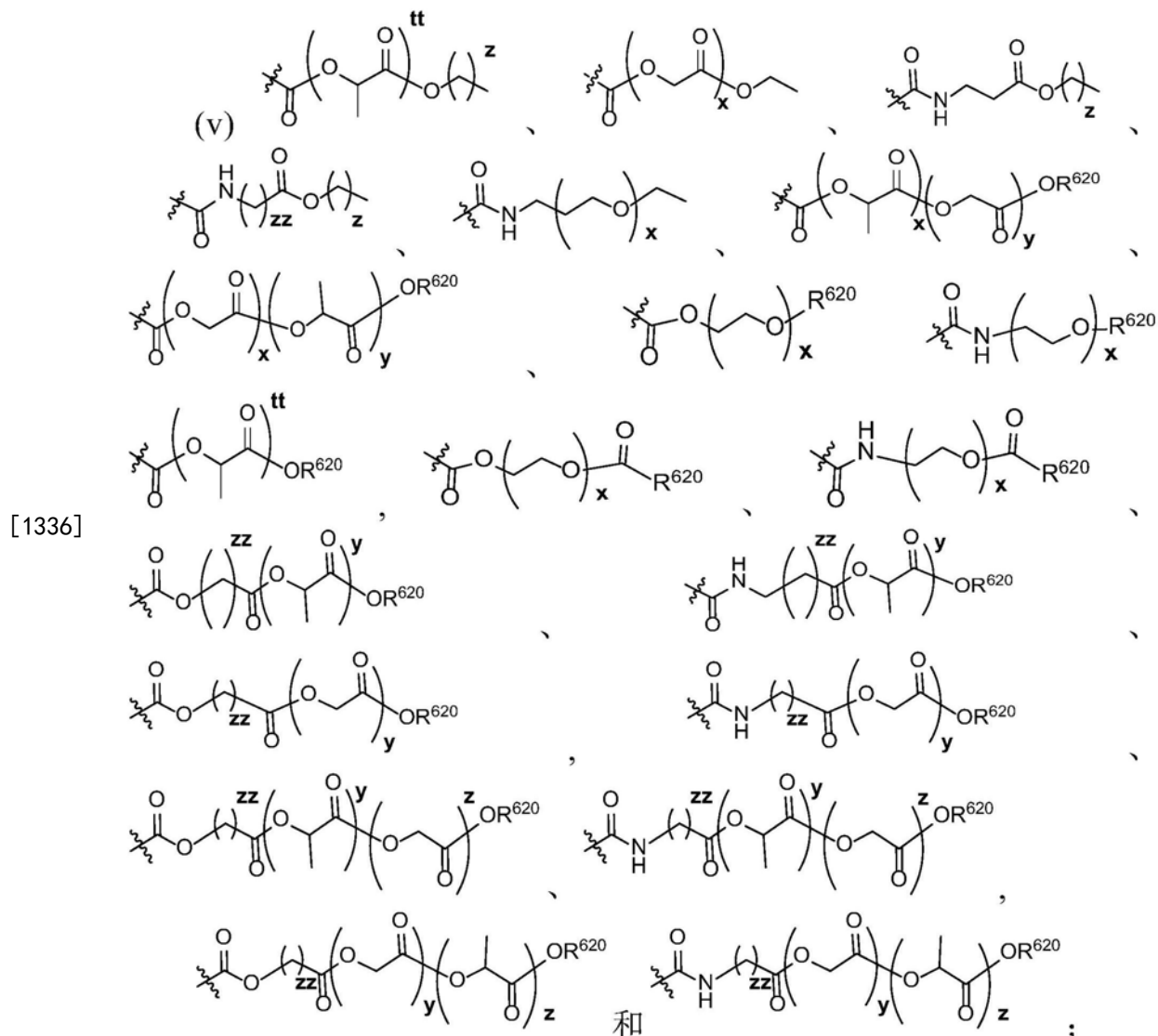
- [1309] 或其药学上可接受的组合物、盐、或同位素衍生物。  
 [1310]  $R^{611}$ 选自：  
 [1311] (i)  $-C(O)OC_5-C_{30}$ 烷基 $R^5$ 、 $-C(O)OC_2-C_{30}$ 烯基 $R^5$ 、 $-C(O)OC_2-C_{30}$ 炔基 $R^5$ 、 $-C(O)OC_4-C_{30}$ 烯基炔基 $R^5$ 、 $-C(O)OC_5-C_{30}$ 烷基、 $-C(O)OC_2-C_{30}$ 烯基、 $-C(O)OC_2-C_{30}$ 炔基、和 $-C(O)OC_4-C_{30}$ 烯基炔基；  
 [1312] (ii)  $-C(O)O(C_{1-30})$ 烷基，其中至少一个 $R^5$ 取代基在烷基链上、 $-C(O)O(C_{1-30})$ 烯基，其中至少一个 $R^5$ 取代基在烯基链上、和 $-C(O)O(C_{1-30})$ 炔基，其中至少一个 $R^5$ 取代基在炔基链上；  
 [1313] (iii)  $-C(O)(OCH_2C(O))_{1-20}OC_{1-30}$ 烷基、 $-C(O)(OCH(CH_3)C(O))_{1-20}OC_{1-30}$ 烷基、  
 [1314]  $-C(O)(OCH_2C(O))_{1-10}OC_{1-30}$ 烷基、 $-C(O)(OCH(CH_3)C(O))_{1-10}OC_{1-30}$ 烷基、  
 [1315]  $-C(O)(OCH_2C(O))_{4-20}OC_{1-30}$ 烷基、 $-C(O)(OCH(CH_3)C(O))_{4-20}OC_{1-30}$ 烷基、  
 [1316]  $-C(O)(OCH_2C(O))_{1-20}OC_{1-10}$ 烷基、 $-C(O)(OCH(CH_3)C(O))_{1-20}OC_{1-10}$ 烷基、  
 [1317]  $-C(O)(OCH_2C(O))_{1-20}OC_{4-10}$ 烷基、 $-C(O)(OCH(CH_3)C(O))_{1-20}OC_{4-10}$ 烷基、  
 [1318]  $-C(O)(OCH_2C(O))_{1-20}OH$ 、 $-C(O)(OCH(CH_3)C(O))_{1-20}OH$ 、  
 [1319]  $-C(O)(OCH_2C(O))_{1-10}OH$ 、 $-C(O)(OCH(CH_3)C(O))_{1-10}OH$ 、  
 [1320]  $-C(O)(OCH_2C(O))_{4-20}OH$ 、 $-C(O)(OCH(CH_3)C(O))_{4-20}OH$ 、  
 [1321]  $-C(O)(OCH_2C(O))_{4-10}OH$ 、 $-C(O)(OCH(CH_3)C(O))_{4-10}OH$ 、  
 [1322]  $-C(O)(OCH(CH_3)C(O))_{4-10}OC_{1-10}$ 烷基、 $-C(O)(OCH_2C(O))_{4-10}OC_{1-10}$ 烷基、  
 [1323]  $-C(O)(OCH(CH_3)C(O))_{1-10}OC_{1-10}$ 烷基、 $-C(O)(OCH_2C(O))_{1-10}OC_{1-10}$ 烷基、  
 [1324]  $-C(O)(OCH(CH_3)C(O))_{1-10}OC_{4-10}$ 烷基、 $-C(O)(OCH_2C(O))_{1-10}OC_{4-10}$ 烷基、  
 [1325]  $-C(O)(OCH_2C(O))_{1-10}OC_{4-10}$ 烷基、 $-C(O)(OCH(CH_3)C(O))_{1-10}OC_{4-10}$ 烷基、  
 [1326]  $-C(O)(OCH_2C(O))_{1-10}OC_{4-10}$ 烷基、 $-C(O)(OCH(CH_3)C(O))_{1-10}OC_{4-10}$ 烷基、  
 [1327]  $-C(O)(OCH_2C(O))_{1-10}(OCH(CH_3)C(O))_{1-10}OC_{1-30}$ 烷基、  
 [1328]  $-C(O)(OCH_2C(O))_{2-10}(OCH(CH_3)C(O))_{2-10}OC_{1-30}$ 烷基、  
 [1329]  $-C(O)(OCH_2C(O))_{1-10}(OCH(CH_3)C(O))_{1-10}OC_{1-12}$ 烷基、  
 [1330]  $-C(O)(OCH_2C(O))_{1-10}(OCH(CH_3)C(O))_{1-10}OC_{4-22}$ 烷基、  
 [1331]  $-C(O)(OCH(CH_3)C(O))_{1-10}(OCH_2C(O))_{1-10}OC_{1-30}$ 烷基、

[1332]  $-C(O)(OCH(CH_3)C(O))_{2-10}(OCH_2C(O))_{2-10}OC_{1-30}$ 烷基、

[1333]  $-C(O)(OCH(CH_3)C(O))_{1-10}(OCH_2C(O))_{1-10}OC_{1-12}$ 烷基、和

[1334]  $-C(O)(OCH(CH_3)C(O))_{1-10}(OCH_2C(O))_{1-10}OC_{4-22}$ 烷基；

[1335] (iv) 聚丙二醇、聚环氧丙烷、聚乳酸、聚(乳酸-共-乙醇酸)、聚乙醇酸、聚酯、聚酰胺、和其他可生物降解的聚合物,其各自可以被封端以补全末端价态或以生成末端醚或酯；和



[1337]  $R^{620}$ 是氢、烷基、烯基、炔基环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、或杂芳基烷基,根据需要且如果所得化合物是稳定的且实现所需目的,则除了氢之外其中每一者可以任选被例如卤素、烷基、芳基、杂环或杂芳基取代,其中基团不能被自己取代,例如烷基不会被烷基取代；

[1338]  $tt$ 是4和10之间的任意整数(4、5、6、7、8、9、或10)；和

[1339] 其中所有其他整数如本文所定义。

[1340] 在一个实施方案中, $x$ 、 $y$ 、和 $z$ 独立地是1和12之间的整数(1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、或12)。

[1341] 在一个实施方案中, $x$ 、 $y$ 、和 $z$ 独立地是1和10之间的整数(1、2、3、4、5、6、7、8、9、或

10)。

[1342] 在一个实施方案中,x、y、和z独立地是1和8之间的整数(1、2、3、4、5、6、7、或8)。

[1343] 在一个实施方案中,x、y、和z独立地是1和6之间的整数(1、2、3、4、5、或6)。

[1344] 在一个实施方案中,x、y、和z独立地是4和10之间的整数(4、5、6、7、8、9、或10)。

[1345] 在一个实施方案中,x是1和12之间的整数(1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、或12),且y是1和6之间的整数(1、2、3、4、5、或6)。

[1346] 在一个实施方案中,y是1和12之间的整数(1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、或12),且x是1和6之间的整数(1、2、3、4、5、或6)。

[1347] 在一个实施方案中,x是1和6之间的整数(1、2、3、4、5、或6),且y是1和3之间的整数(1、2、或3)。

[1348] 在一个实施方案中,y是1和6之间的整数(1、2、3、4、5、或6),且x是1和3之间的整数(1、2、或3)。

[1349] 在一个实施方案中,x是1,且y是1。

[1350] 在一个实施方案中,x是1,且y是2。

[1351] 在一个实施方案中,x是1,且y是3。

[1352] 在一个实施方案中,x是1,且y是4。

[1353] 在一个实施方案中,x是1,且y是5。

[1354] 在一个实施方案中,x是1,且y是6。

[1355] 在一个实施方案中,x是1,且y是7。

[1356] 在一个实施方案中,x是1,且y是8。

[1357] 在一个实施方案中,x是2,且y是1。

[1358] 在一个实施方案中,x是2,且y是2。

[1359] 在一个实施方案中,x是2,且y是3。

[1360] 在一个实施方案中,x是2,且y是4。

[1361] 在一个实施方案中,x是2,且y是5。

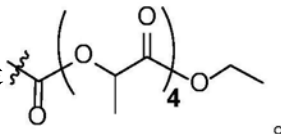
[1362] 在一个实施方案中,x是2,且y是6。

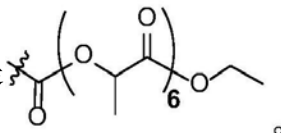
[1363] 在一个实施方案中,x是2,且y是7。

[1364] 在一个实施方案中,x是2,且y是8。

[1365] 在某些实施方案中,x和y独立地选自1、2、3、4、5、或6,且z是1。

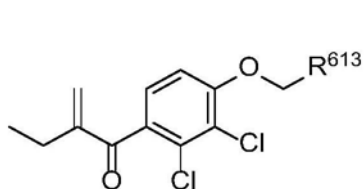
[1366] 在某些实施方案中,x和y独立地选自1、2、3、4、5、或6,且z是2。

[1367] 在一个实施方案中, $R^{611}$ 是。

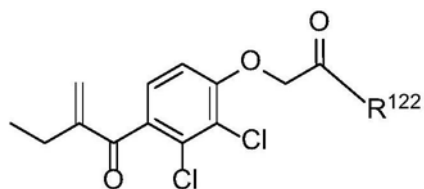
[1368] 在一个实施方案中, $R^{611}$ 是。



[1403]

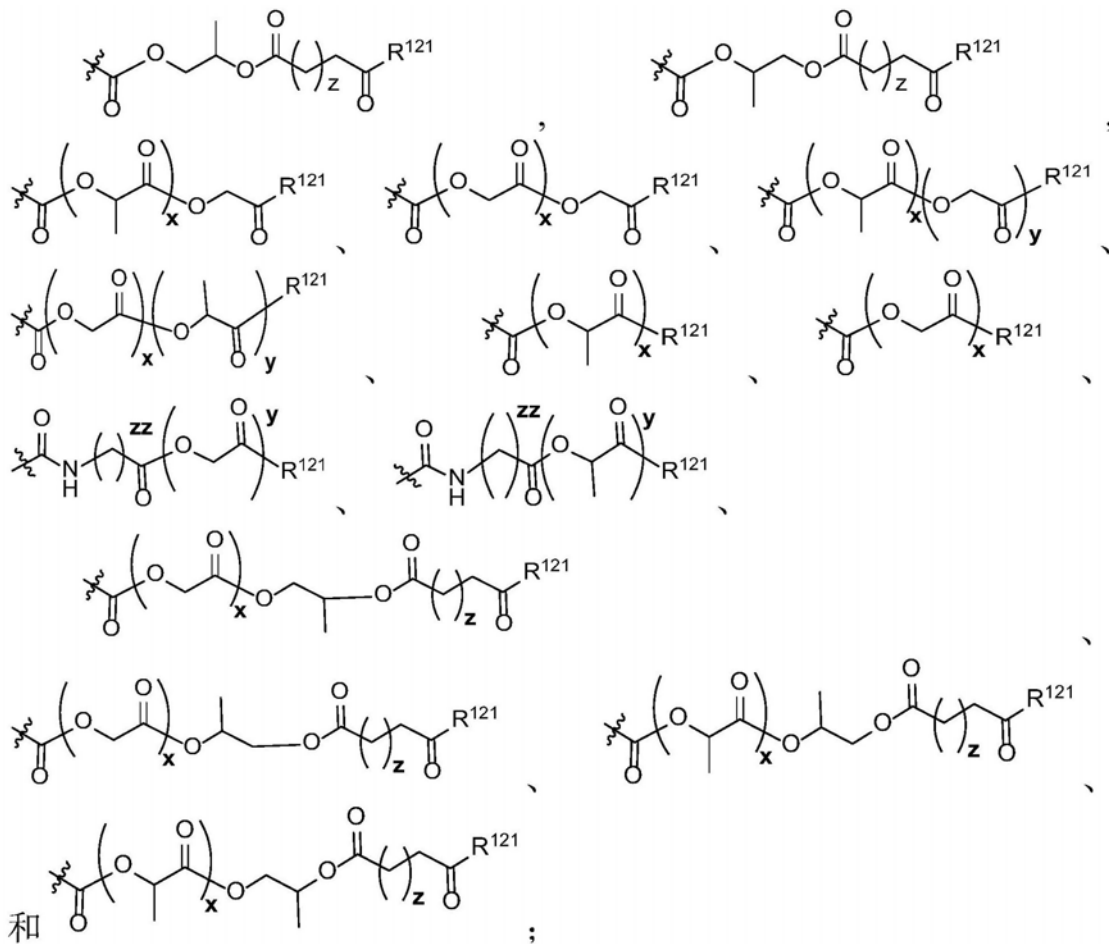


(IIIH)

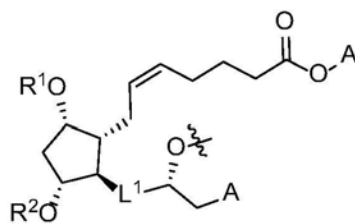
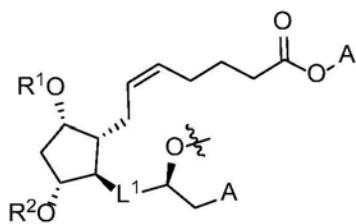


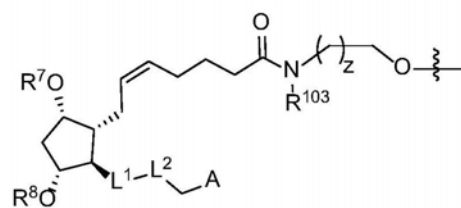
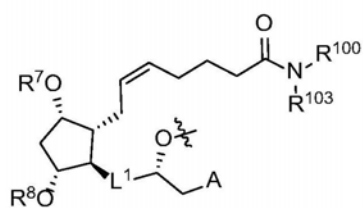
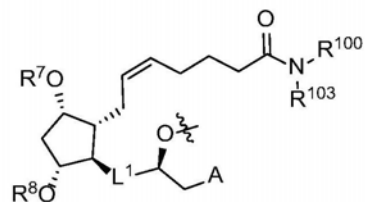
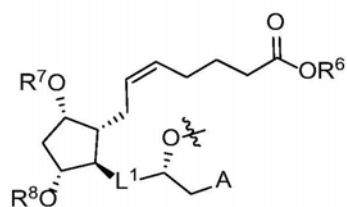
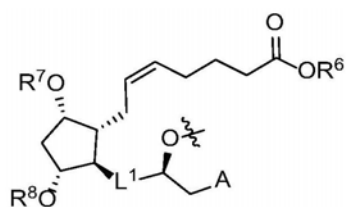
(IIIH)

[1404] 或其药学上可接受的组合物、盐、或同位素衍生物。

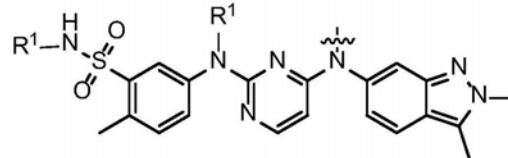
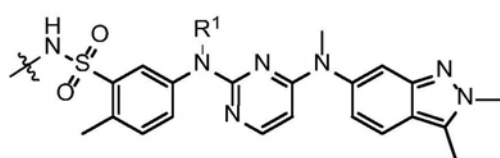
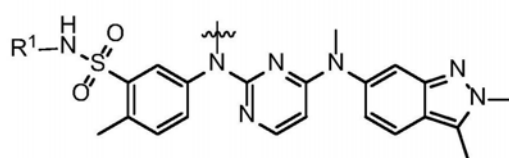
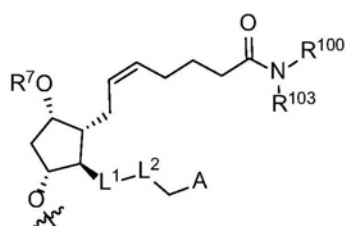
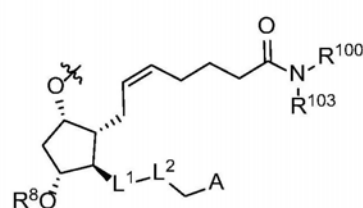
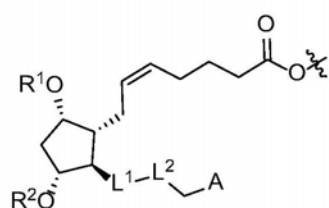
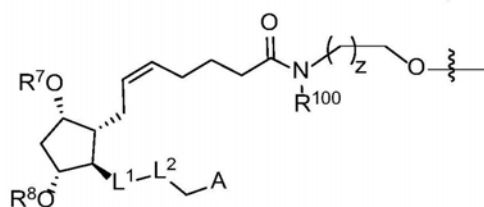
[1405]  $R^{613}$  选自：[1407]  $R^{122}$  选自：

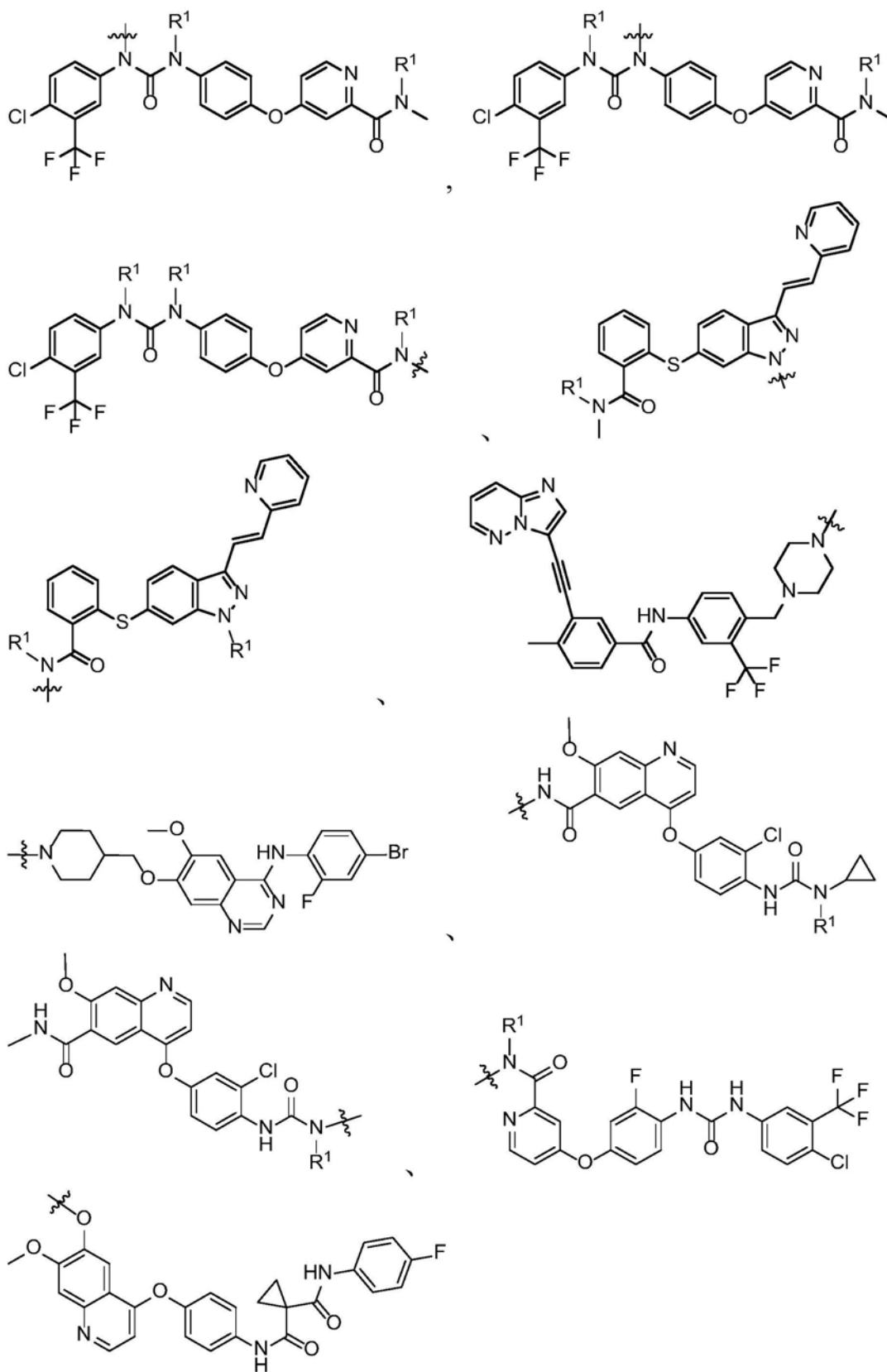
[1408]

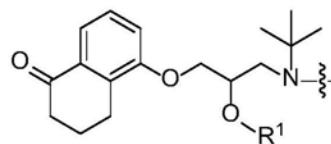
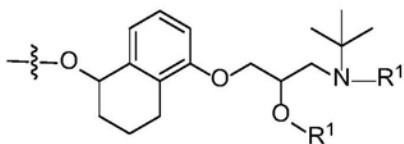
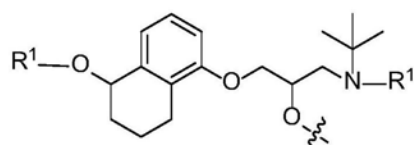
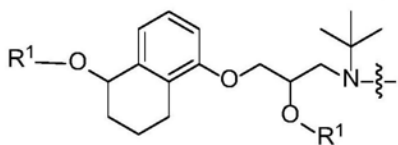
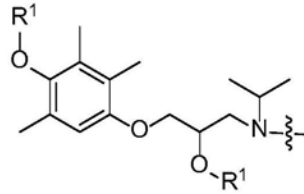
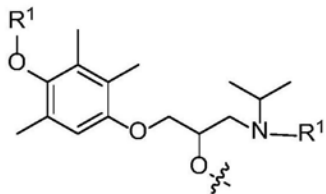
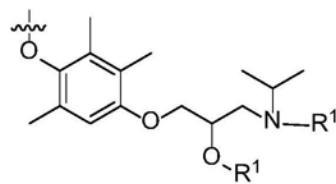
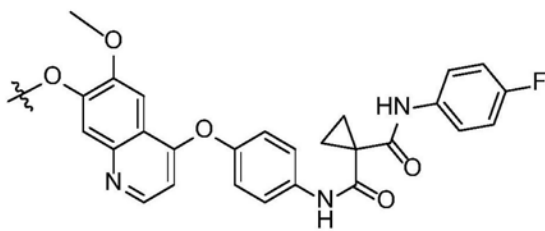




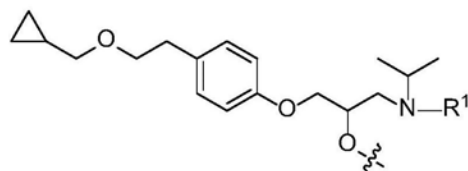
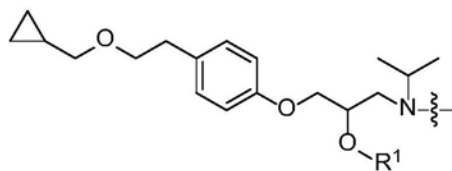
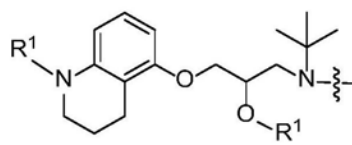
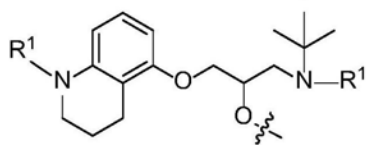
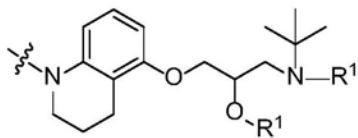
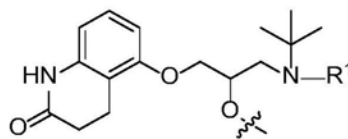
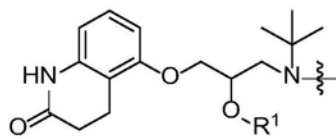
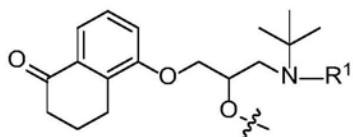
[1409]



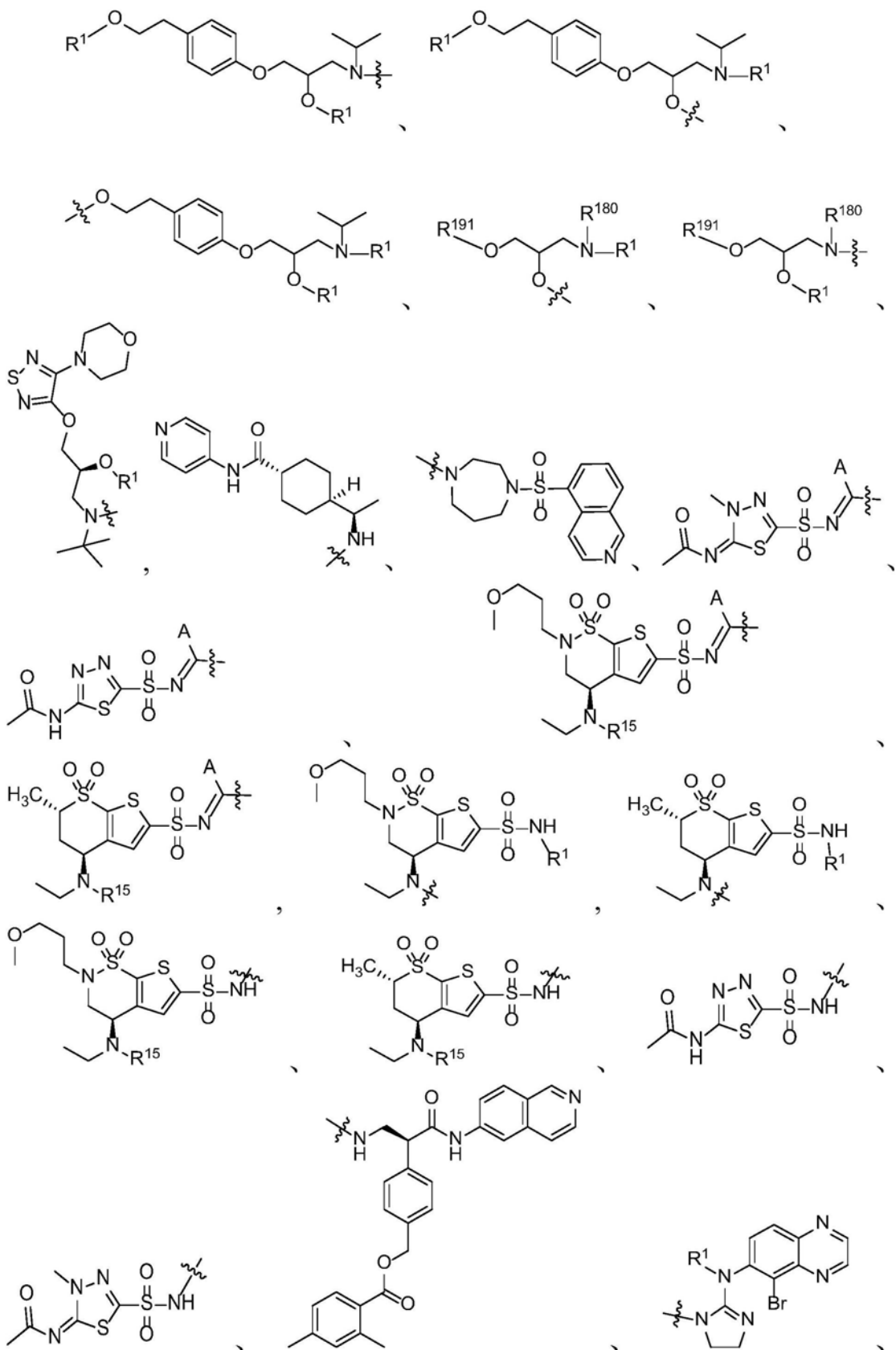




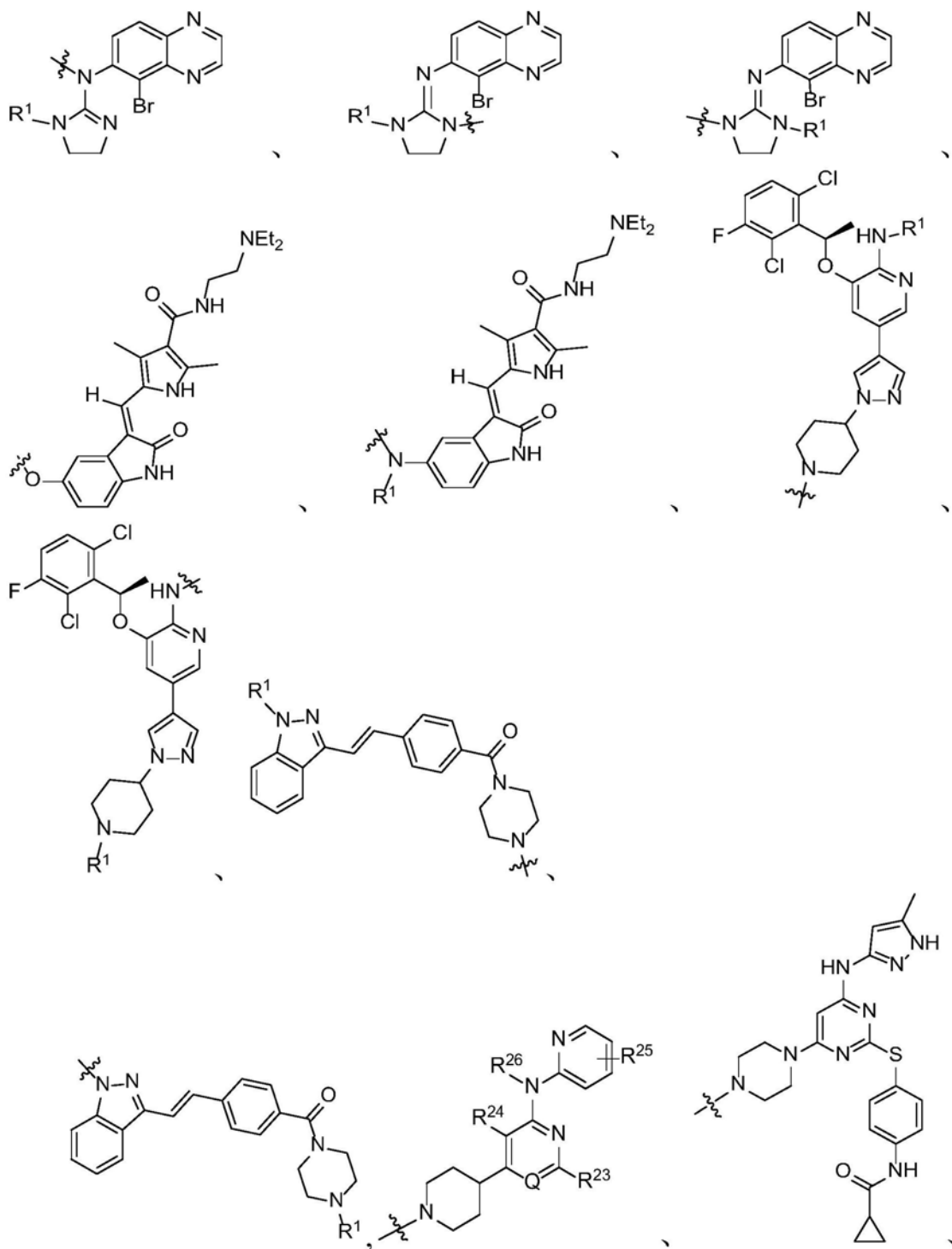
[1411]

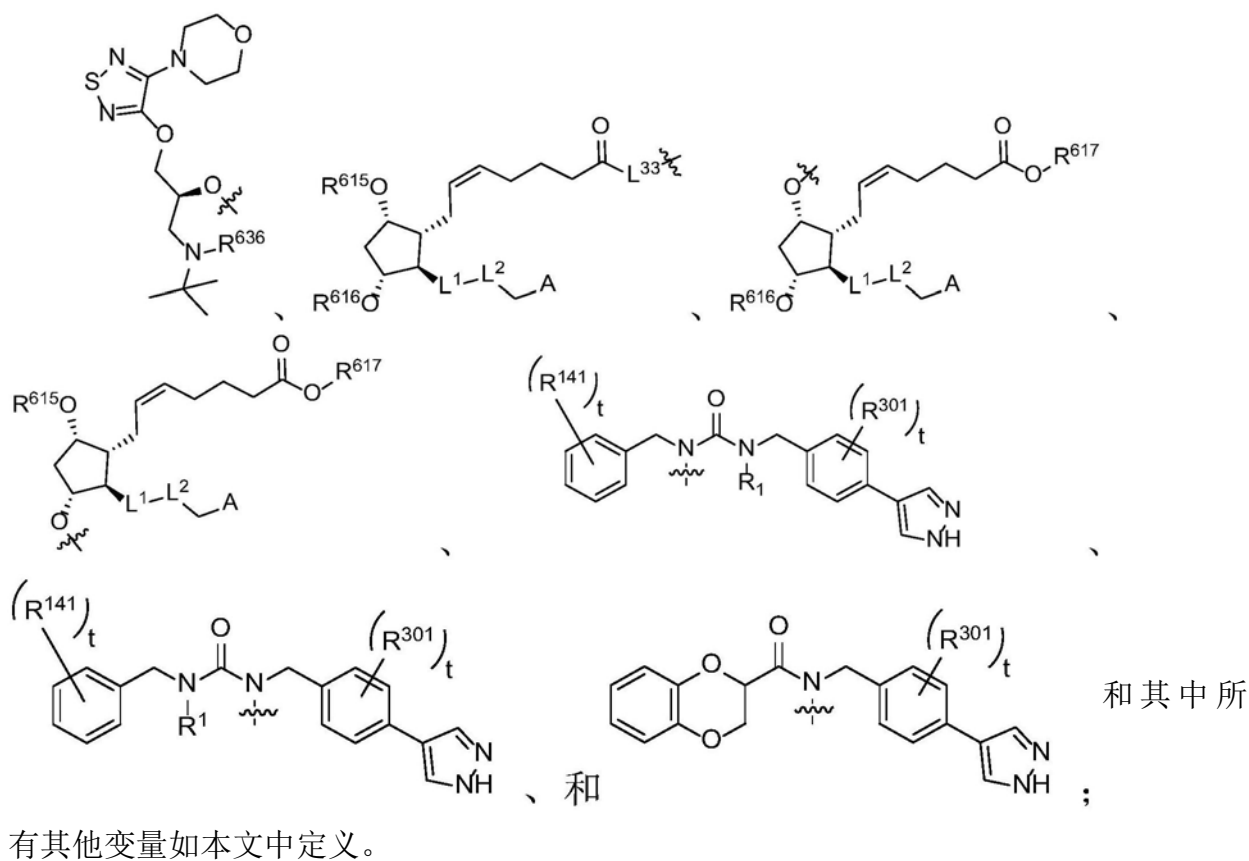






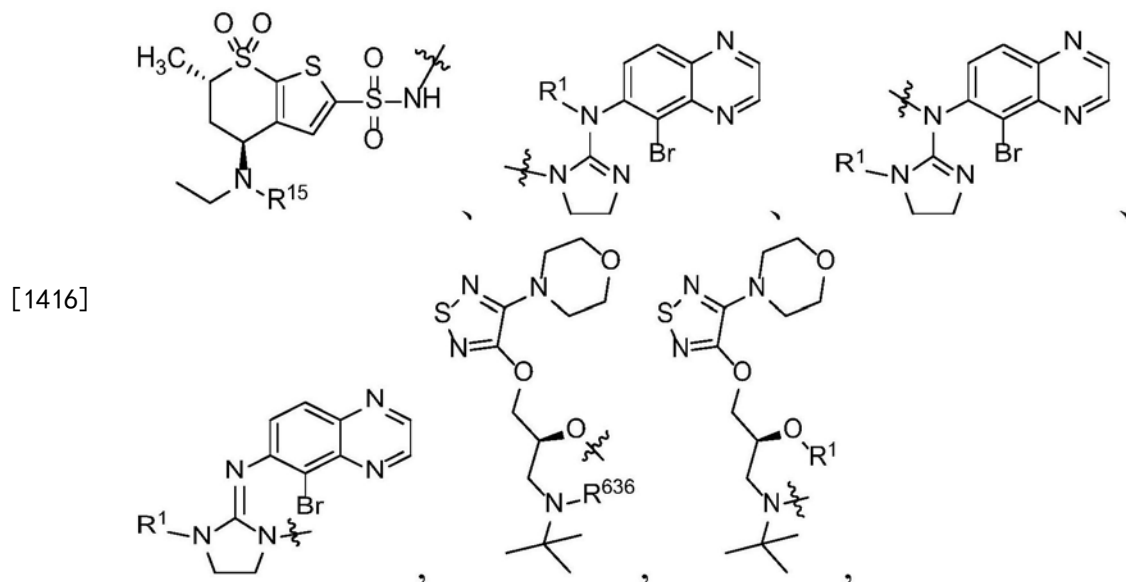
[1413]



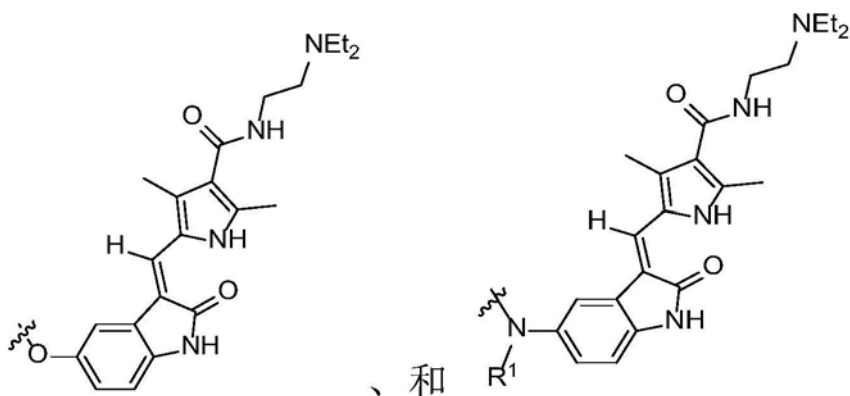


[1414] 在式IIIH的一个实施方案中, R<sup>613</sup>是 和x是4。

[1415] 在式IIIH的一个实施方案中, R<sup>121</sup>选自



[1417]



[1418] 在一个实施方案中,  $x$ 和 $y$ 独立地是1和12之间的整数(1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、或12)。

[1419] 在一个实施方案中,  $x$ 和 $y$ 独立地是1和10之间的整数(1、2、3、4、5、6、7、8、9、或10)。

[1420] 在一个实施方案中,  $x$ 和 $y$ 独立地是1和8之间的整数(1、2、3、4、5、6、7、或8)。

[1421] 在一个实施方案中,  $x$ 和 $y$ 独立地是1和6之间的整数(1、2、3、4、5、或6)。

[1422] 在一个实施方案中,  $x$ 和 $y$ 独立地是4和10之间的整数(4、5、6、7、8、9、或10)。

[1423] 在一个实施方案中,  $x$ 是1和12之间的整数(1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、或12), 且 $y$ 是1和6之间的整数(1、2、3、4、5、或6)。

[1424] 在一个实施方案中,  $y$ 是1和12之间的整数(1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、或12), 且 $x$ 是1和6之间的整数(1、2、3、4、5、或6)。

[1425] 在一个实施方案中,  $x$ 是1和6之间的整数(1、2、3、4、5、或6), 且 $y$ 是1和3之间的整数(1、2、或3)。

[1426] 在一个实施方案中,  $y$ 是1和6之间的整数(1、2、3、4、5、或6), 且 $x$ 是1和3之间的整数(1、2、或3)。

[1427] 在一个实施方案中,  $x$ 是1, 且 $y$ 是1。

[1428] 在一个实施方案中,  $x$ 是1, 且 $y$ 是2。

[1429] 在一个实施方案中,  $x$ 是1, 且 $y$ 是3。

[1430] 在一个实施方案中,  $x$ 是1, 且 $y$ 是4。

[1431] 在一个实施方案中,  $x$ 是1, 且 $y$ 是5。

[1432] 在一个实施方案中,  $x$ 是1, 且 $y$ 是6。

[1433] 在一个实施方案中,  $x$ 是1, 且 $y$ 是7。

[1434] 在一个实施方案中,  $x$ 是1, 且 $y$ 是8。

[1435] 在一个实施方案中,  $x$ 是2, 且 $y$ 是1。

[1436] 在一个实施方案中,  $x$ 是2, 且 $y$ 是2。

[1437] 在一个实施方案中,  $x$ 是2, 且 $y$ 是3。

[1438] 在一个实施方案中,  $x$ 是2, 且 $y$ 是4。

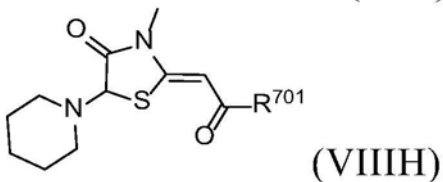
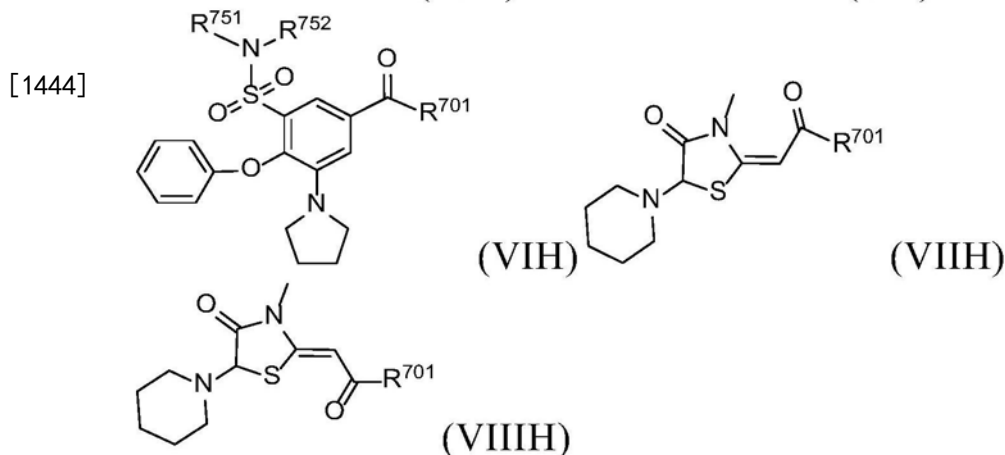
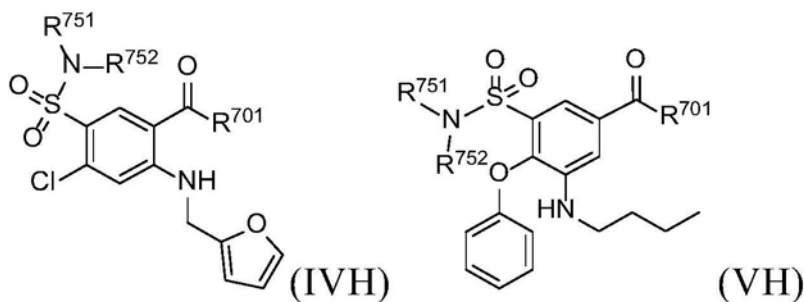
[1439] 在一个实施方案中,  $x$ 是2, 且 $y$ 是5。

[1440] 在一个实施方案中,  $x$ 是2, 且 $y$ 是6。

[1441] 在一个实施方案中,  $x$ 是2, 且 $y$ 是7。

[1442] 在一个实施方案中,  $x$ 是2, 且 $y$ 是8。

[1443] 本公开提供式IVH、式VH、式VIH、式VIIH、和式VIIIH的髓样利尿剂前药：



[1445] 或其药学上可接受的组合物、盐、或同位素衍生物。

[1446]  $R^{701}$ 选自：

[1447] (i)  $-OC_{15}-C_{30}$ 烷基 $R^5$ 、 $-OC_2-C_{30}$ 烯基 $R^5$ 、 $-OC_2-C_{30}$ 炔基 $R^5$ 、 $-OC_4-C_{30}$ 烯基炔基 $R^5$ 、 $-OC_{15}-C_{30}$ 烷基、 $-OC_2-C_{30}$ 烯基、 $-OC_2-C_{30}$ 炔基、和 $-OC_4-C_{30}$ 烯基炔基；

[1448] (ii)  $-OC_{15-30}$ 烷基，其中至少一个 $R^5$ 取代基在烷基链上、 $-OC_{1-30}$ 烯基，其中至少一个 $R^5$ 取代基在烯基链上、和 $-OC_{1-30}$ 炔基，其中至少一个 $R^5$ 取代基在炔基链上；

[1449] (iii)  $-(OCH_2C(O))_{1-20}OC_{1-30}$ 烷基、 $-(OCH(CH_3)C(O))_{1-20}OC_{1-30}$ 烷基、

[1450]  $-(OCH_2C(O))_{1-10}OC_{1-30}$ 烷基、 $-(OCH(CH_3)C(O))_{1-10}OC_{1-30}$ 烷基、

[1451]  $-(OCH_2C(O))_{4-20}OC_{1-30}$ 烷基、 $-(OCH(CH_3)C(O))_{4-20}OC_{1-30}$ 烷基、

[1452]  $-(OCH_2C(O))_{1-20}OC_{1-10}$ 烷基、 $-(OCH(CH_3)C(O))_{1-20}OC_{1-10}$ 烷基、

[1453]  $-(OCH_2C(O))_{1-20}OC_{4-10}$ 烷基、 $-(OCH(CH_3)C(O))_{1-20}OC_{4-10}$ 烷基、

[1454]  $-(OCH_2C(O))_{1-20}OH$ 、 $-(OCH(CH_3)C(O))_{1-20}OH$ 、

[1455]  $-(OCH_2C(O))_{1-10}OH$ 、 $-(OCH(CH_3)C(O))_{1-10}OH$ 、

[1456]  $-(OCH_2C(O))_{4-20}OH$ 、 $-(OCH(CH_3)C(O))_{4-20}OH$ 、

[1457]  $-(OCH_2C(O))_{4-10}OH$ 、 $-(OCH(CH_3)C(O))_{4-10}OH$ 、

[1458]  $-(OCH(CH_3)C(O))_{4-10}OC_{1-10}$ 烷基、 $-(OCH_2C(O))_{4-10}OC_{1-10}$ 烷基、

[1459]  $-(OCH(CH_3)C(O))_{1-10}OC_{1-10}$ 烷基、 $-(OCH_2C(O))_{1-10}OC_{1-10}$ 烷基、

[1460]  $-(OCH(CH_3)C(O))_{1-10}OC_{4-10}$ 烷基、 $-(OCH_2C(O))_{1-10}OC_{4-10}$ 烷基、

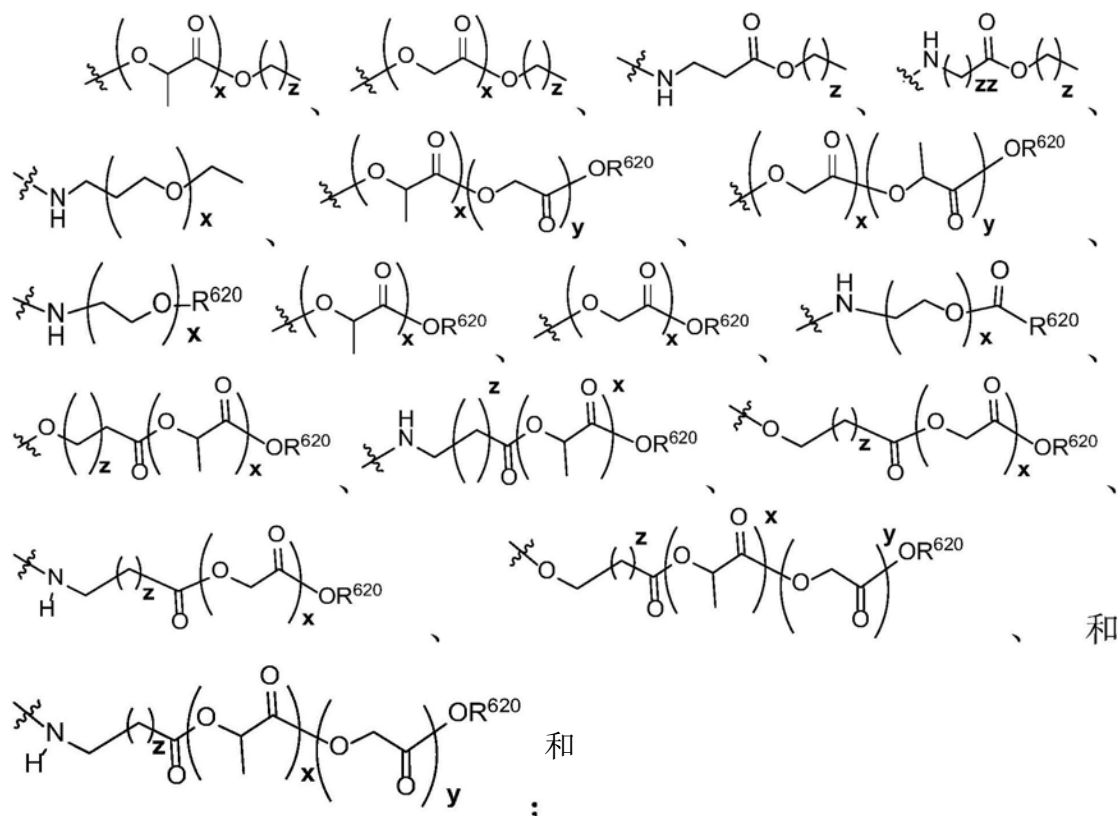
[1461]  $-(OCH_2C(O))_{1-10}OC_{4-10}$ 烷基、 $-(OCH(CH_3)C(O))_{1-10}OC_{4-10}$ 烷基、

[1462]  $-(OCH_2C(O))_{1-10}OC_{4-10}$ 烷基、 $-(OCH(CH_3)C(O))_{1-10}OC_{4-10}$ 烷基、

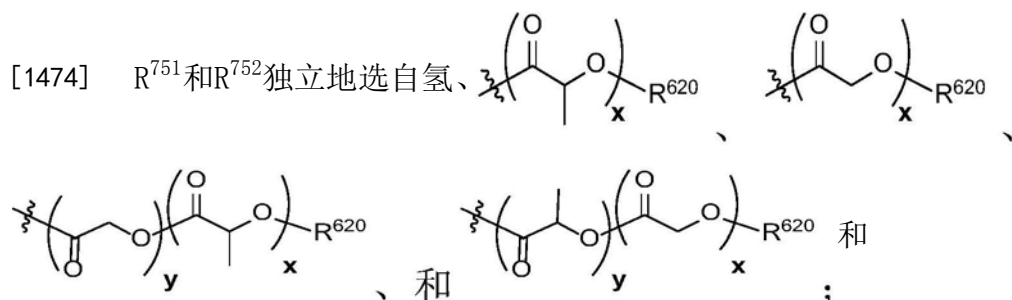
[1463]  $-(OCH_2C(O))_{1-10}(OCH(CH_3)C(O))_{1-10}OC_{1-30}$ 烷基、

[1464]  $-(OCH_2C(O))_{2-10}(OCH(CH_3)C(O))_{2-10}OC_{1-30}$ 烷基、

- [1465]  $-(\text{OCH}_2\text{C}(\text{O}))_{1-10}(\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O}))_{1-10}\text{OC}_{1-12}$ 烷基、  
 [1466]  $-(\text{OCH}_2\text{C}(\text{O}))_{1-10}(\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O}))_{1-10}\text{OC}_{4-22}$ 烷基、  
 [1467]  $-(\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O}))_{1-10}(\text{OCH}_2\text{C}(\text{O}))_{1-10}\text{OC}_{1-30}$ 烷基、  
 [1468]  $-(\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O}))_{2-10}(\text{OCH}_2\text{C}(\text{O}))_{2-10}\text{OC}_{1-30}$ 烷基、  
 [1469]  $-(\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O}))_{1-10}(\text{OCH}_2\text{C}(\text{O}))_{1-10}\text{OC}_{1-12}$ 烷基、和  
 [1470]  $-(\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O}))_{1-10}(\text{OCH}_2\text{C}(\text{O}))_{1-10}\text{OC}_{4-22}$ 烷基；  
 [1471] (iv) 聚丙二醇、聚环氧丙烷、聚乳酸、聚(乳酸-共-乙醇酸)、聚乙醇酸、聚酯、聚酰胺、和其他可生物降解的聚合物，其各自可以被封端以补全末端价态或以生成末端醚或酯；

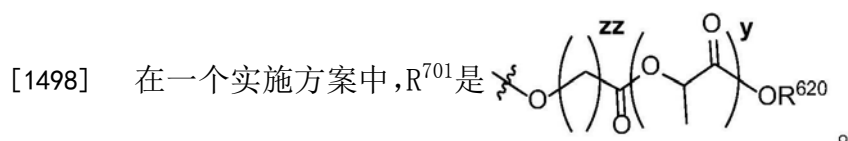
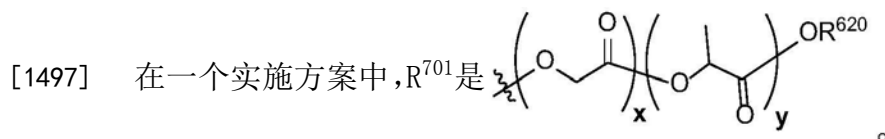
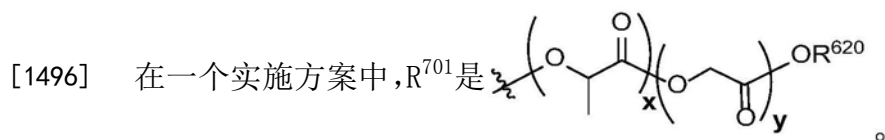
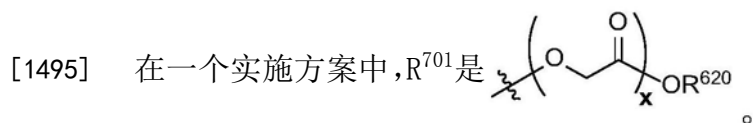
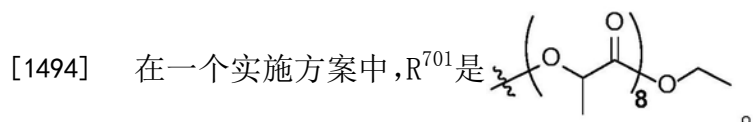
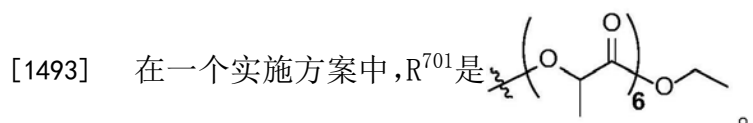
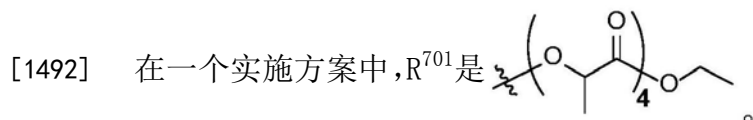


- [1472] (v)  $-\text{OH}$ ；  
 [1473] 其中当 $\text{R}^{751}$ 和 $\text{R}^{752}$ 均是氢时， $\text{R}^{701}$ 不能是 $\text{OH}$ ；



- [1475] 其中所有其他变量如本文中定义。  
 [1476] 在某些实施方案中， $x$ 和 $y$ 独立地选自1、2、3、4、5、6、7、8、9、和10。  
 [1477] 在某些实施方案中， $x$ 和 $y$ 独立地选自1、2、3、4、5、和6。  
 [1478] 在某些实施方案中， $x$ 和 $y$ 独立地选自1、2、3、4、5、和6。  
 [1479] 在某些实施方案中， $x$ 和 $y$ 独立地选自1、2、3、和4。

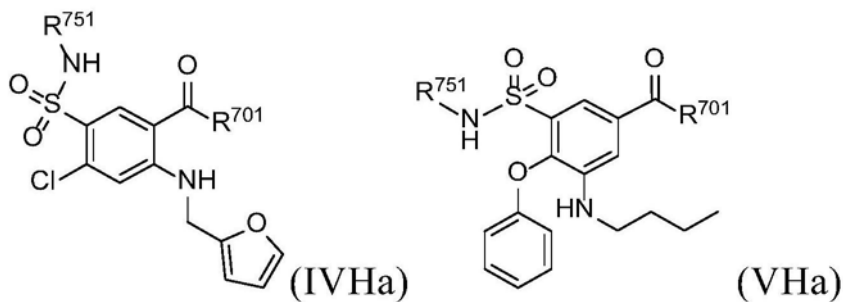
- [1480] 在某些实施方案中,x和y独立地选自1、2、和3。
- [1481] 在某些实施方案中,x选自1、2、3、4、5、和6和y选自1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、和12。
- [1482] 在某些实施方案中,y选自1、2、3、4、5、和6和x选自1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、和12。
- [1483] 在某些实施方案中,x选自1、2、3、4、5、和6和y选自1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、和12。
- [1484] 在某些实施方案中,y选自1、2、3、4、5、和6和x选自1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、和12。
- [1485] 在某些实施方案中,x选自1、2、和3和y选自1、2、3、4、5、和6。
- [1486] 在某些实施方案中,x选自1、2、3、4、5、和6、和y选自1、2、和3。
- [1487] 在某些实施方案中,x选自1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、和12和xx选自1、2、3、4、5、和6。
- [1488] 在某些实施方案中,x选自1、2、3、4、5、和6和xx选自1、2、和3。
- [1489] 在某些实施方案中,x是1、2、或3和xx是1。
- [1490] 在某些实施方案中,x是1、2、或3和xx是2。
- [1491] 在某些实施方案中,x是1、2、或3和xx是3。



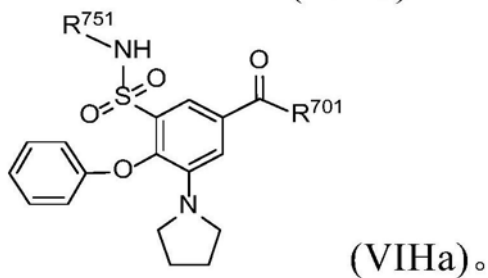
- [1499] 在一个实施方案中,  $R^{701}$  是  $-(OCH(CH_3)C(O))_{4-20}OCH_2CH_3$ 。
- [1500] 在一个实施方案中,  $R^{701}$  是  $-(OCH(CH_3)C(O))_{4-20}O(CH_2)_{11}CH_3$ 。
- [1501] 在一个实施方案中,  $R^{701}$  是  $-(OCH(CH_3)C(O))_{4-20}O(CH_2)_{17}CH_3$ 。
- [1502] 在一个实施方案中,  $R^{701}$  是  $-(OCH(CH_3)C(O))_4OCH_2CH_3$ 。
- [1503] 在一个实施方案中,  $R^{701}$  是  $-(OCH(CH_3)C(O))_4O(CH_2)_{11}CH_3$ 。
- [1504] 在一个实施方案中,  $R^{701}$  是  $-(OCH(CH_3)C(O))_4O(CH_2)_{17}CH_3$ 。
- [1505] 在一个实施方案中,  $R^{701}$  是  $-(OCH(CH_3)C(O))_6COCH_2CH_3$ 。
- [1506] 在一个实施方案中,  $R^{701}$  是  $-(OCH(CH_3)C(O))_6O(CH_2)_{11}CH_3$ 。
- [1507] 在一个实施方案中,  $R^{701}$  是  $-(OCH(CH_3)C(O))_6O(CH_2)_{17}CH_3$ 。
- [1508] 在一个实施方案中,  $R^{701}$  是  $-(OCH(CH_3)C(O))_8OCH_2CH_3$ 。
- [1509] 在一个实施方案中,  $R^{701}$  是  $-(OCH(CH_3)C(O))_8O(CH_2)_{11}CH_3$ 。
- [1510] 在一个实施方案中,  $R^{701}$  是  $-(OCH(CH_3)C(O))_8O(CH_2)_{17}CH_3$ 。
- [1511] 在一个实施方案中,  $R^{701}$  是  $-(OCH_2C(O))(OCH(CH_3)C(O))_{4-20}OCH_2CH_3$ 。
- [1512] 在一个实施方案中,  $R^{701}$  是  $-(OCH_2C(O))_2(OCH(CH_3)C(O))_{4-20}OCH_2CH_3$ 。
- [1513] 在一个实施方案中,  $R^{701}$  是  $-(OCH_2C(O))(OCH(CH_3)C(O))_{4-10}OCH_2CH_3$ 。
- [1514] 在一个实施方案中,  $R^{701}$  是  $-(OCH_2C(O))_2(OCH(CH_3)C(O))_{4-10}OCH_2CH_3$ 。
- [1515] 在一个实施方案中,  $R^{701}$  是  $-(OCH_2C(O))(OCH(CH_3)C(O))_6OCH_2CH_3$ 。
- [1516] 在一个实施方案中,  $R^{701}$  是  $-(OCH_2C(O))_2(OCH(CH_3)C(O))_6OCH_2CH_3$ 。
- [1517] 在一个实施方案中,  $R^{701}$  是  $-(OCH(CH_3)C(O))_{4-20}O(CH_2)_{9-17}CH_3$ 。
- [1518] 在一个实施方案中,  $R^{701}$  是  $-(OCH(CH_3)C(O))_{4-20}O(CH_2)_{11-17}CH_3$ 。
- [1519] 在一个实施方案中,  $R^{701}$  是  $-(OCH(CH_3)C(O))_{4-20}O(CH_2)_{13-17}CH_3$ 。
- [1520] 在一个实施方案中,  $R^{701}$  是  $-(OCH(CH_3)C(O))_{4-20}O(CH_2)_{15-17}CH_3$ 。
- [1521] 在一个实施方案中,  $R^{701}$  是  $-(OCH(CH_3)C(O))_{4-20}O(CH_2)_{11}CH_3$ 。
- [1522] 在一个实施方案中,  $R^{701}$  是  $-(OCH(CH_3)C(O))_{4-20}O(CH_2)_{17}CH_3$ 。
- [1523] 在一个实施方案中,  $R^{701}$  是  $-(OCH_2C(O))_{1-2}(OCH(CH_3)C(O))_{4-20}OCH_2CH_3$ 。
- [1524] 在一个实施方案中,  $R^{701}$  是
- [1525]  $-(OCH_2C(O))_{1-2}(OCH(CH_3)C(O))_{4-20}O(CH_2)_{11}CH_3$ 。
- [1526] 在一个实施方案中,  $R^{701}$  是
- [1527]  $-(OCH_2C(O))_{1-2}(OCH(CH_3)C(O))_{4-20}O(CH_2)_{17}CH_3$ 。
- [1528] 在一个实施方案中,  $R^{701}$  是
- [1529]  $-(OCH_2C(O))_{1-2}(OCH(CH_3)C(O))_{4-20}O(CH_2)_{9-17}CH_3$ 。
- [1530] 在一个实施方案中,  $R^{701}$  是
- [1531]  $-(OCH_2C(O))_{1-2}(OCH(CH_3)C(O))_{4-20}O(CH_2)_{11-17}CH_3$ 。
- [1532] 在一个实施方案中,  $R^{701}$  是
- [1533]  $-(OCH_2C(O))_{1-2}(OCH(CH_3)C(O))_{4-20}O(CH_2)_{13-17}CH_3$ 。
- [1534] 在一个实施方案中,  $R^{701}$  是
- [1535]  $-(OCH_2C(O))_{1-2}(OCH(CH_3)C(O))_{4-20}O(CH_2)_{15-17}CH_3$ 。
- [1536] 在一个实施方案中,  $R^{701}$  的定义中使用的  $C_{1-30}$  烷基是  $C_{1-28}$ 、 $C_{1-26}$ 、 $C_{1-24}$ 、 $C_{1-22}$ 、 $C_{1-20}$ 、 $C_{1-18}$ 、 $C_{1-16}$ 、 $C_{1-14}$ 、 $C_{1-12}$ 、 $C_{1-10}$ 、 $C_{1-8}$ 、 $C_{1-6}$ 、或  $C_{1-4}$ 。



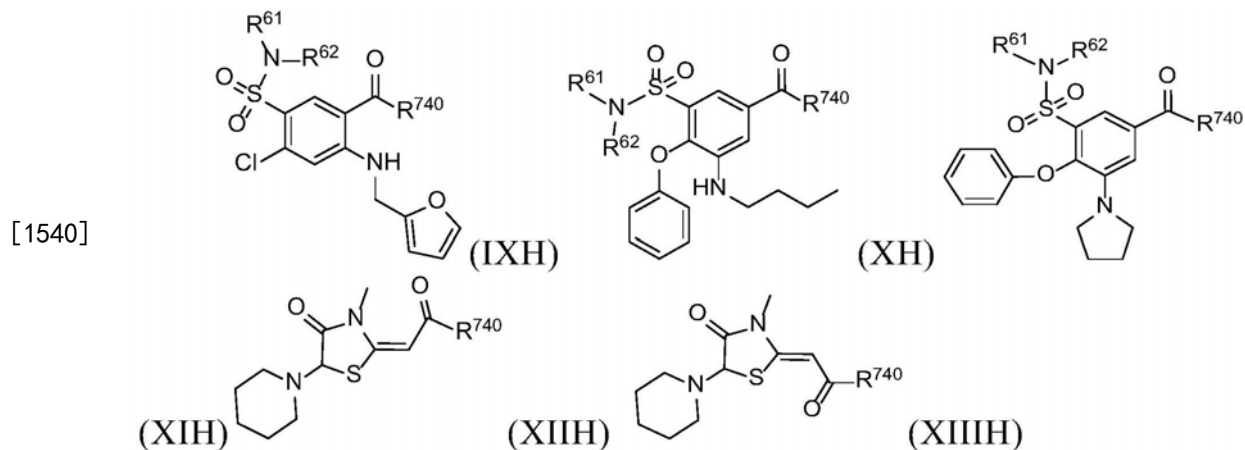
[1537] 在一个实施方案中,式IVH、式VH、或式VIH的前药选自:



[1538]

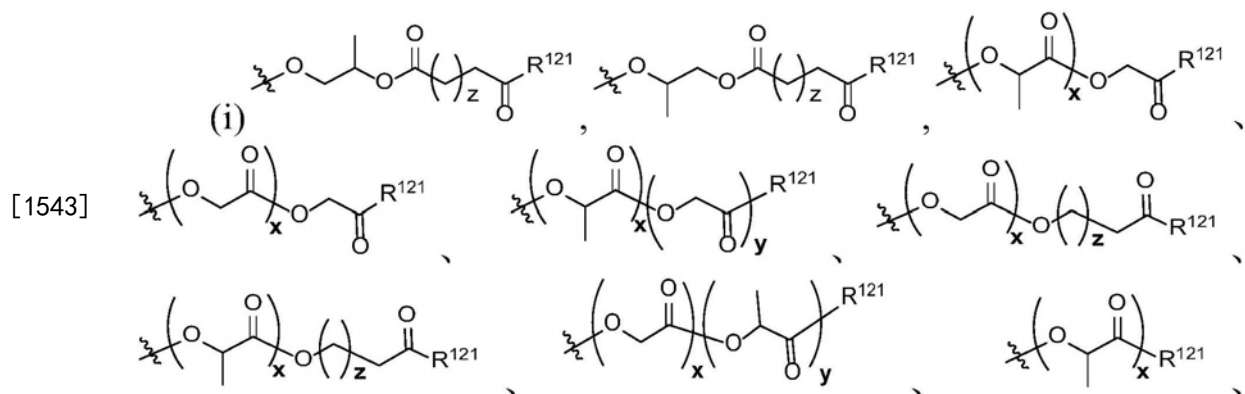


[1539] 本公开提供式IXH、式XH、式XIH、式XIIH、和式XIIIH的髓样利尿剂前药:



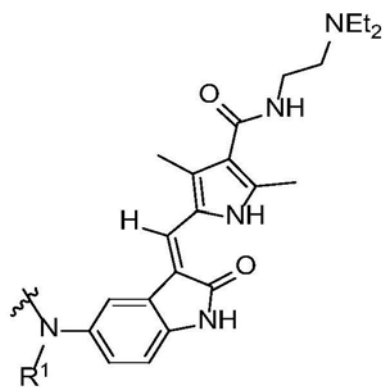
[1541] 或其药学上可接受的组合物、盐、或同位素衍生物。

[1542]  $R^{740}$  选自:

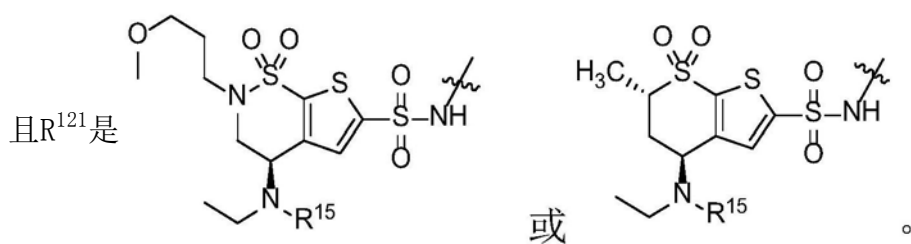


[1543]

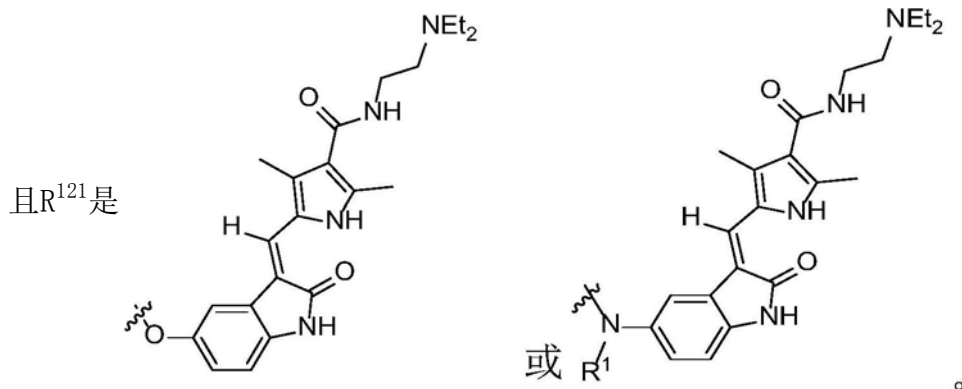




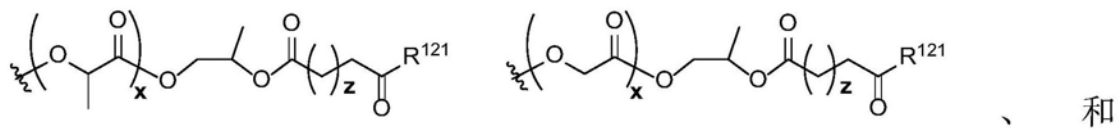
[1548] 在一个实施方案中,  $R^{740}$  是  $\left( \text{O} \left( \text{CH}_2 \right)_x \text{C}(=\text{O}) \text{CH}_2 \right)_z \text{C}(=\text{O}) \text{CH}_2 \text{R}^{121}$  或  $\left( \text{O} \left( \text{CH}_2 \right)_x \text{C}(=\text{O}) \text{CH}_2 \right)_x \left( \text{O} \left( \text{CH}_2 \right)_y \text{C}(=\text{O}) \text{CH}_2 \right)_y \text{R}^{121}$ ,

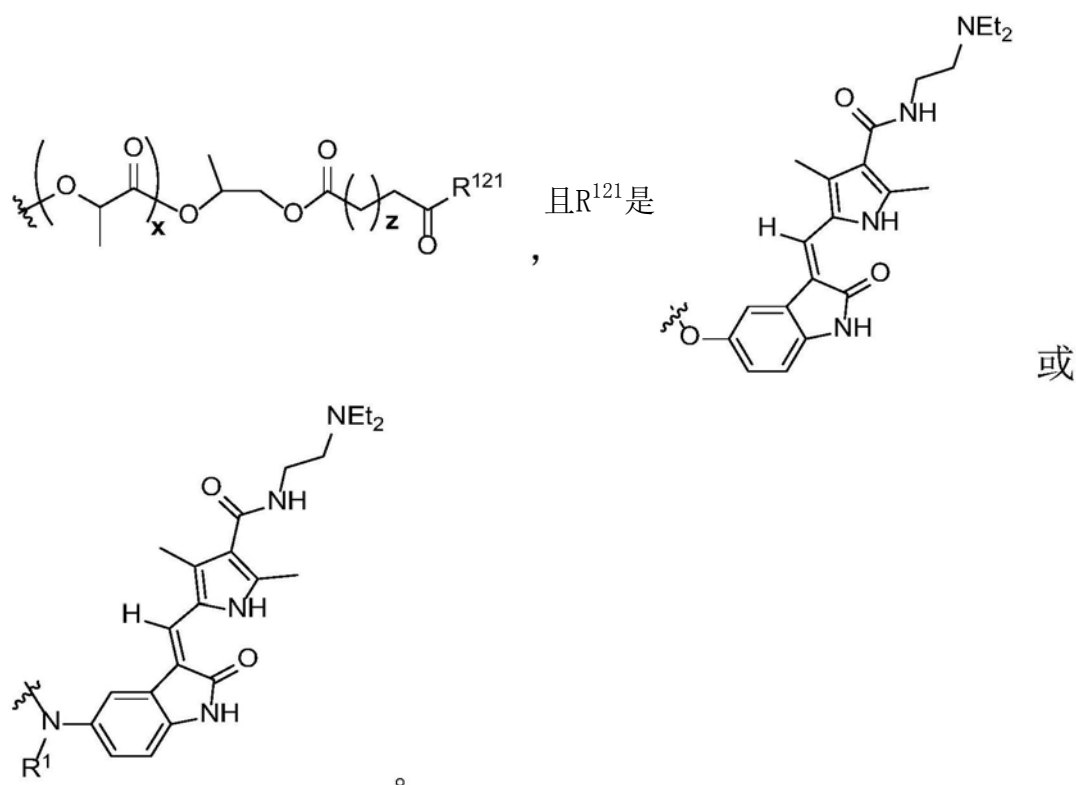


[1549] 在一个实施方案中,  $R^{740}$  是  $\left( \text{O} \left( \text{CH}_2 \right)_x \text{C}(=\text{O}) \text{CH}_2 \right)_z \text{C}(=\text{O}) \text{CH}_2 \text{R}^{121}$  或  $\left( \text{O} \left( \text{CH}_2 \right)_x \text{C}(=\text{O}) \text{CH}_2 \right)_x \left( \text{O} \left( \text{CH}_2 \right)_y \text{C}(=\text{O}) \text{CH}_2 \right)_y \text{R}^{121}$ ,

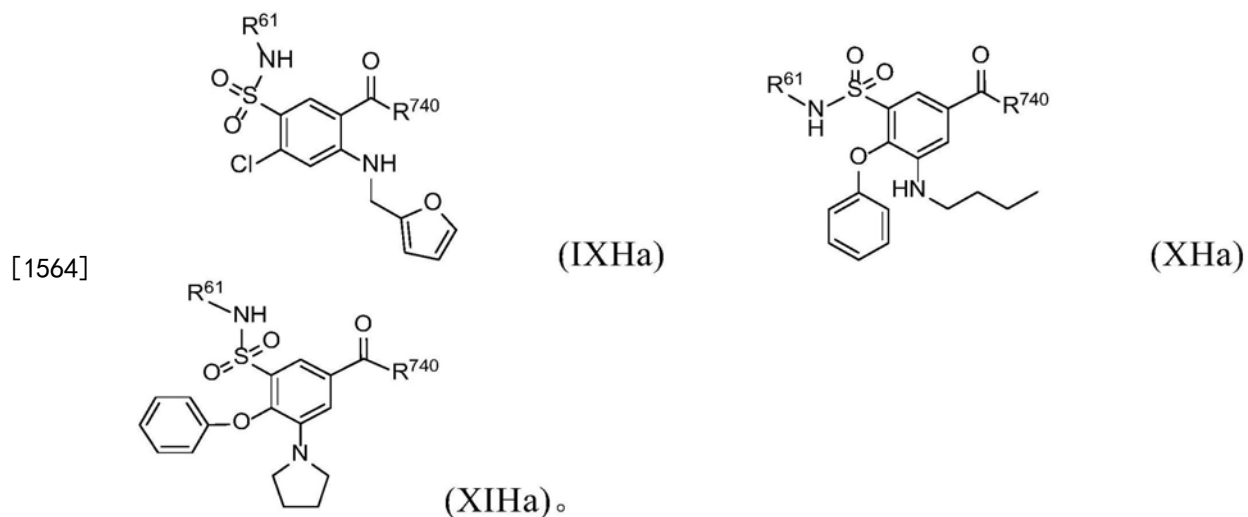


[1550] 在一个实施方案中,  $R^{740}$  选自

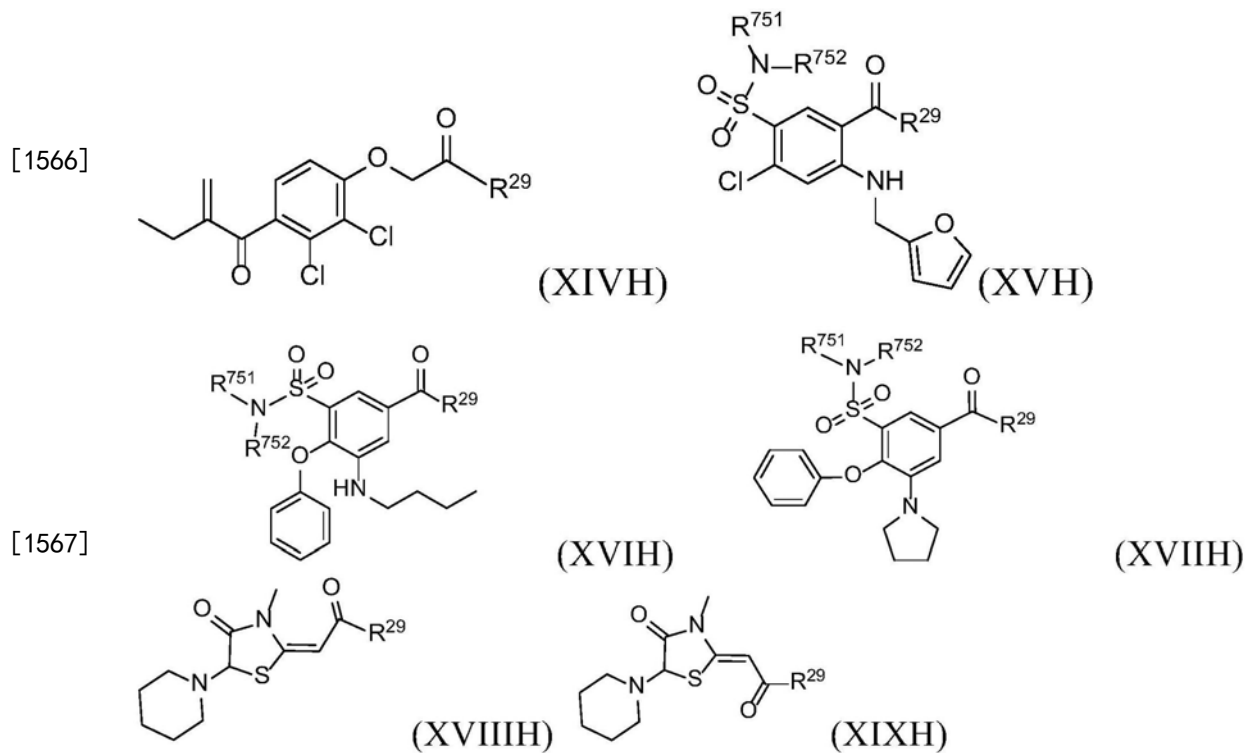




- [1551] 在某些实施方案中,  $x$ 和 $y$ 独立地选自1、2、3、4、5、和6。
- [1552] 在某些实施方案中,  $x$ 和 $y$ 独立地选自1、2、3、和4。
- [1553] 在某些实施方案中,  $x$ 和 $y$ 独立地选自1、2、和3。
- [1554] 在某些实施方案中,  $x$ 选自1、2、3、4、5、和6, 且 $y$ 选自1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、和12。
- [1555] 在某些实施方案中,  $y$ 选自1、2、3、4、5、和6, 且 $x$ 选自1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、和12。
- [1556] 在某些实施方案中,  $x$ 选自1、2、和3, 且 $y$ 选自1、2、3、4、5、和6。
- [1557] 在某些实施方案中,  $x$ 选自1、2、3、4、5、和6, 且 $y$ 选自1、2、和3。
- [1558] 在某些实施方案中,  $x$ 选自1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、和12, 且 $xx$ 选自1、2、3、4、5、和6。
- [1559] 在某些实施方案中,  $x$ 选自1、2、3、4、5、和6和 $z$ 选自1、2、和3。
- [1560] 在某些实施方案中,  $x$ 是1、2、或3, 且 $z$ 是1。
- [1561] 在某些实施方案中,  $x$ 是1、2、或3, 且 $z$ 是2。
- [1562] 在某些实施方案中,  $x$ 是1、2、或3, 且 $z$ 是3。
- [1563] 在一个实施方案中, 式IXH、式XH、或式XIH的前药选自:



[1565] 本公开提供式XIVH、式XVH、式XVIH、式XVIIH、式XVIIIH、和式XIXH的髓祥利尿剂前药：

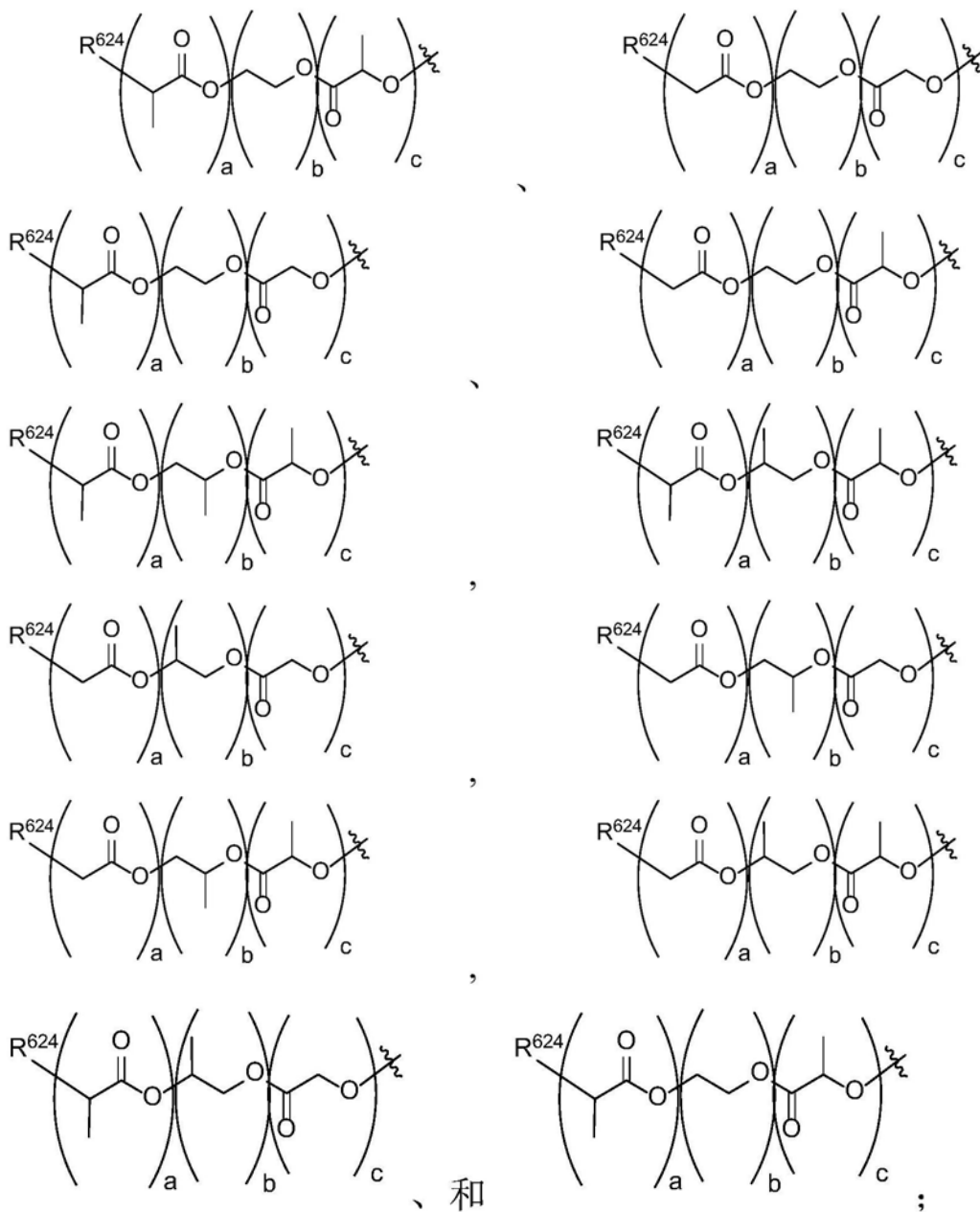


[1568] 或其药学上可接受的组合物、盐、或同位素衍生物。

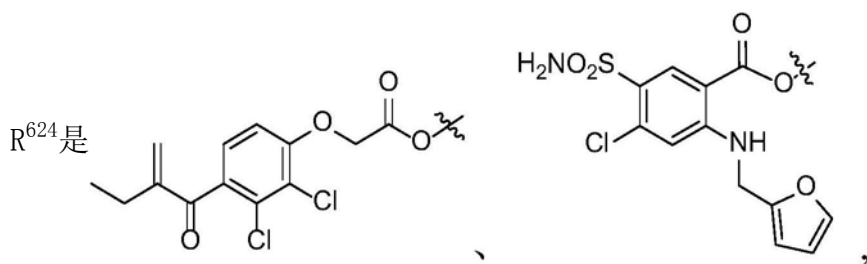
[1569] 其中：

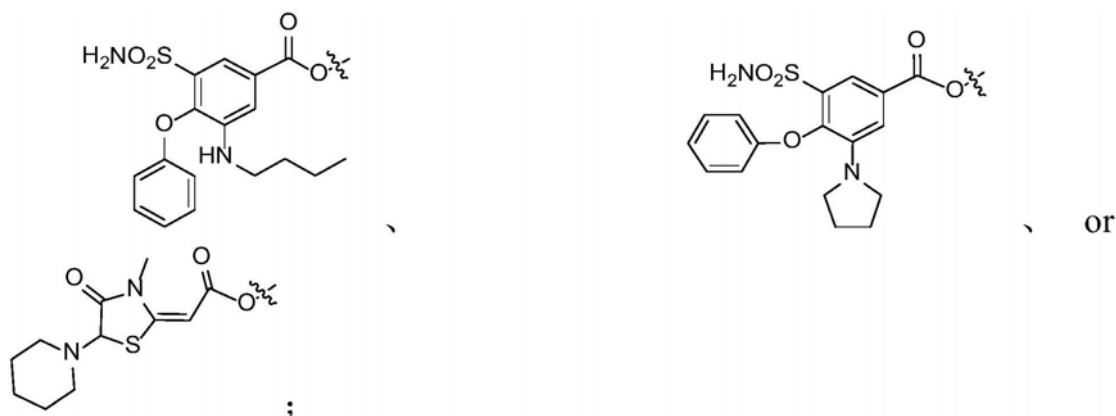
[1570] R<sup>29</sup>选自：

[1571]



[1572]





[1573] a、b、和c独立地是选自0至30的整数(0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、或30)，其中a和c不能均为0；和

[1574] 其中所有其他变量如本文中定义。

[1575] 上述式XIIC、式IXD、式XD、式XID、式XIID、和式XIID' 中描述的聚合物被描绘为嵌段共聚物(例如“a”的嵌段,然后为“b”的嵌段,然后为“c”的嵌段),但其意图聚合物可以是无规或交替共聚物(例如,“a”“b”和“c”无规分布或交替的)。

[1576] 在一个实施方案中,a、b、和c独立地选自1和12之间的整数(1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、或12)。

[1577] 在一个实施方案中,a、b、和c独立地选自1和8之间的整数(1、2、3、4、5、6、7、或8)。

[1578] 在一个实施方案中,a、b、和c独立地选自1和6之间的整数(1、2、3、4、5、或6)。

[1579] 在一个实施方案中,a、b、和c独立地选自1和3之间的整数(1、2、或3)。

[1580] 在一个实施方案中,a和c独立地选自1和6之间的整数(1、2、3、4、5、或6),且b是1。

[1581] 在一个实施方案中,a和c独立地选自1和3之间的整数(1、2、或3),且b是1。

[1582] 在一个实施方案中,a和c独立地选自1和12之间的整数(1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、或12),且b选自1和6之间的整数(1、2、3、4、5、或6)。

[1583] 在一个实施方案中,a和c独立地选自1和6之间的整数(1、2、3、4、5、或6),且b选自1和3之间的整数(1、2、或3)。

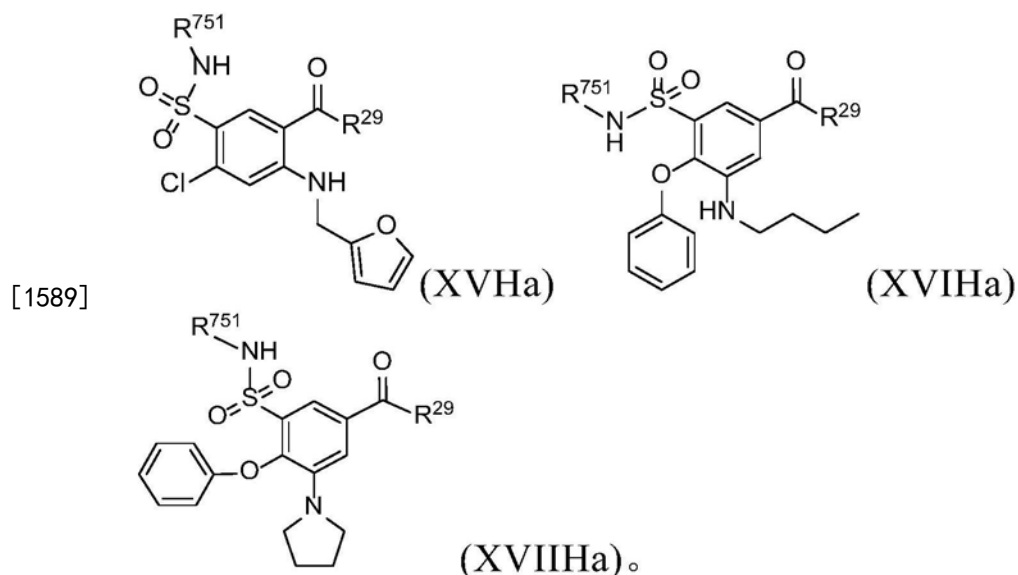
[1584] 在一个实施方案中,a和c独立地选自1、2、3、和4的整数,且b是1。

[1585] 在一个实施方案中,a和c是2,且b是1。

[1586] 在一个实施方案中,a和c是3,且b是1。

[1587] 在一个实施方案中,a和c是4,且b是1。

[1588] 在一个实施方案中,式XVH、式XVIH或式XVIIH的前药选自:



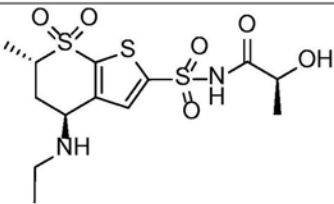
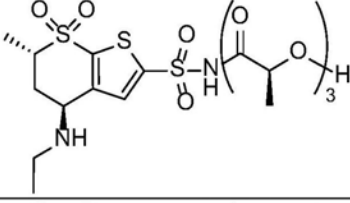
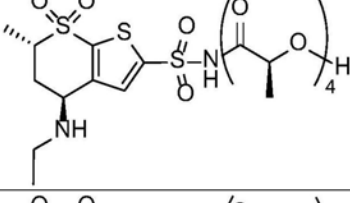
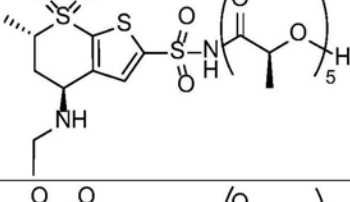
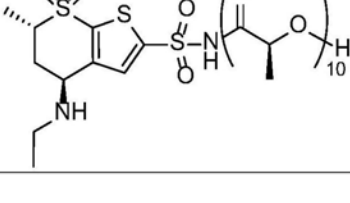
[1590] 表A-表I示出了包封在本发明的微粒中的例示性前药。在本发明的一个方面中,提供经温和表面处理的微粒,其包含一种或多种可生物降解的聚合物、和包封在可生物降解的聚合物中的选自表A-表I中的前药。

[1591] 本发明的一个方面是提供用于治疗疾病的方法,其包括向需要其的宿主给药固体聚集性微粒,所述微粒包含有效量的选自本文中公开的前药中的治疗剂,其中含有治疗剂的固体聚集性微粒被注射到体内并在体内聚集,以形成至少一个至少500 $\mu$ m的丸粒,其提供持续的药物递送至少一个月。

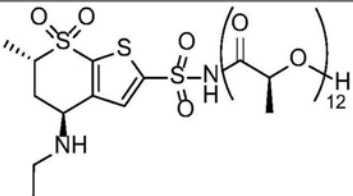
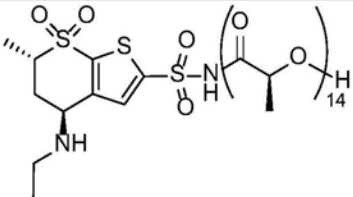
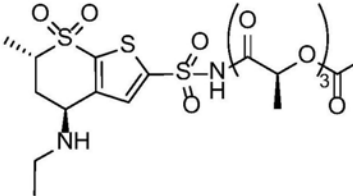
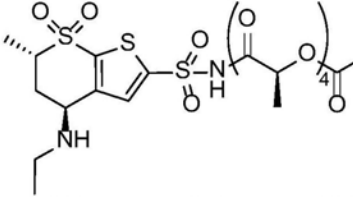
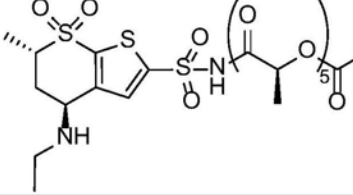
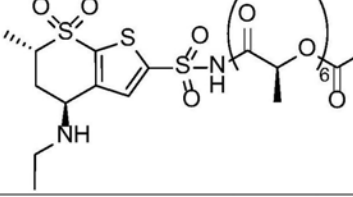
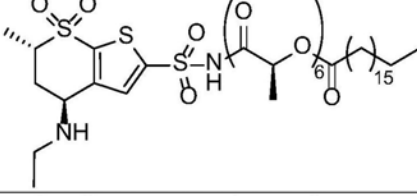
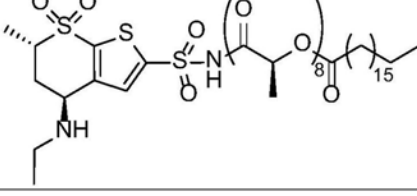
[1592] 表A. 前药的非限制性示例



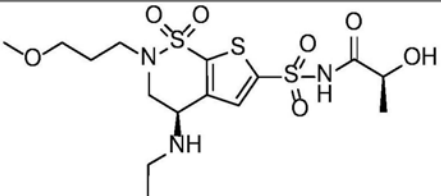
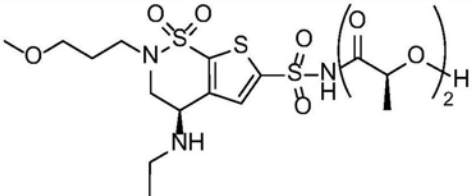
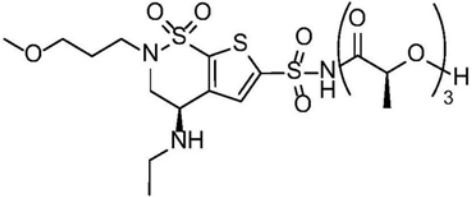
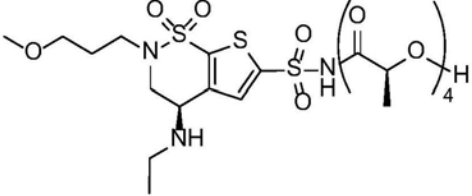
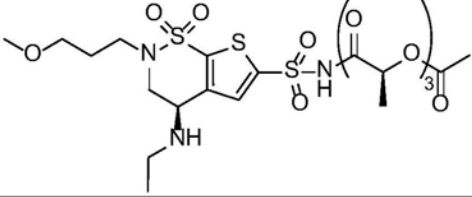
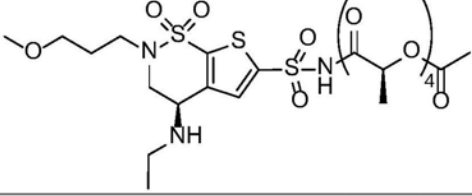
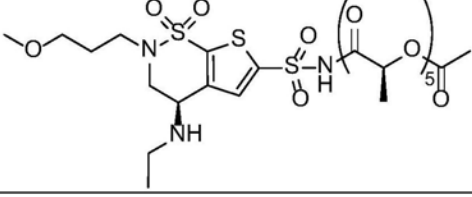
[1593]

化合物 编号	结构
1	
2	
3	
4	
5	

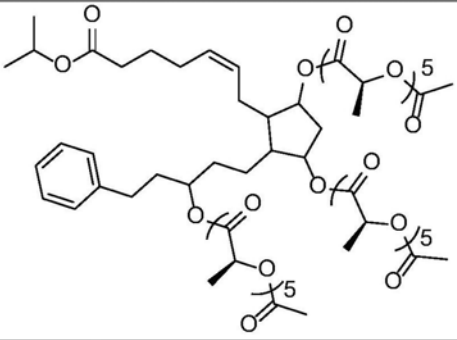
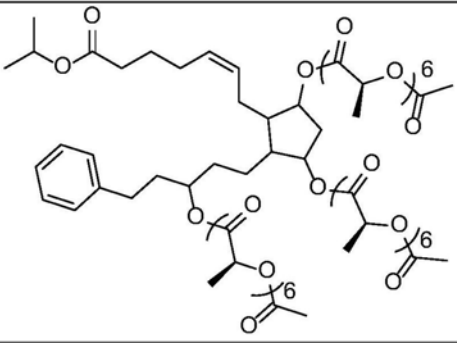
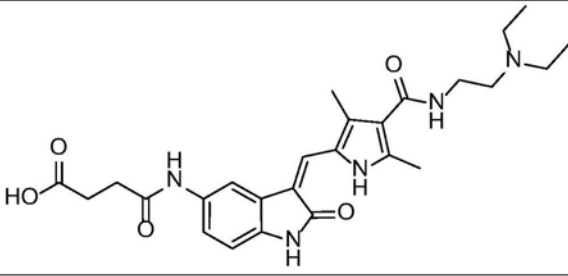
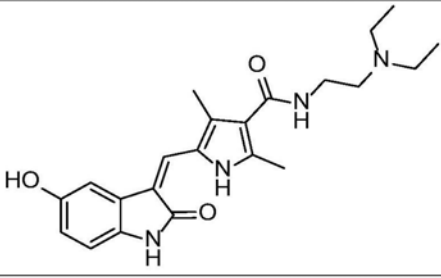
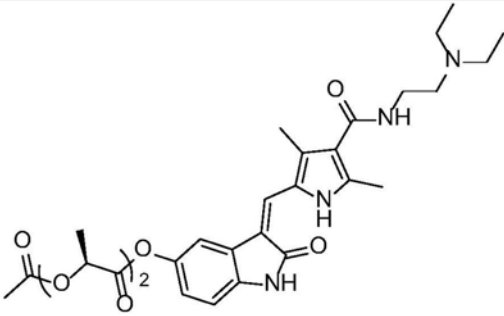
[1594]

6	
7	
8	
9	
10	
11	
12	
13	

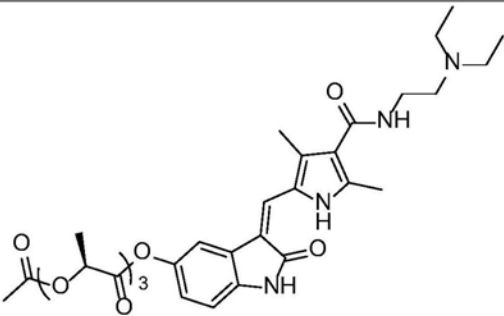
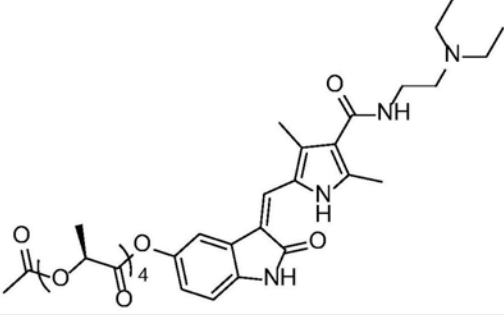
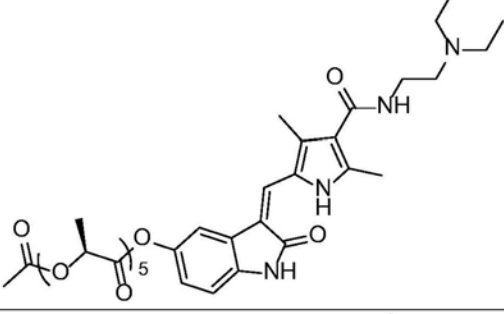
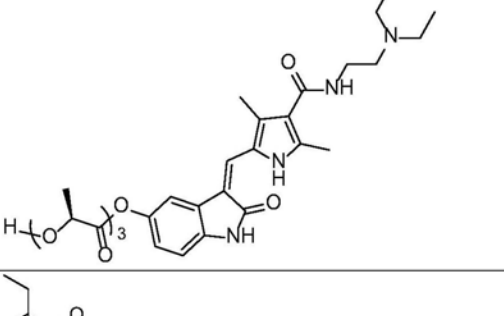
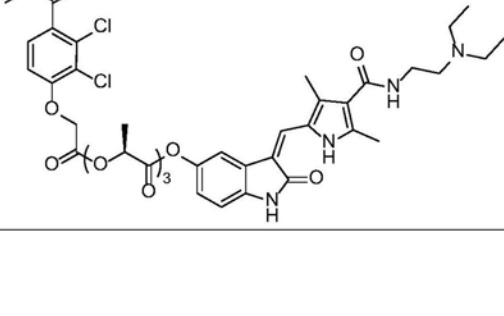
[1595]

14	
15	
16	
17	
18	
19	
20	

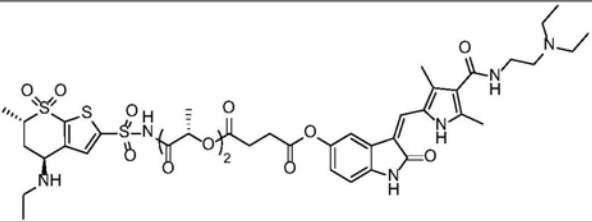
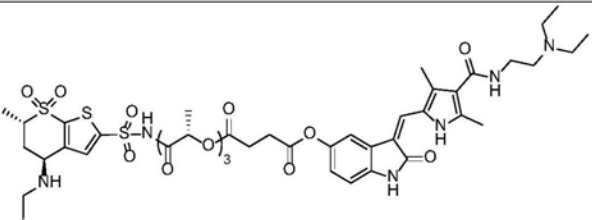
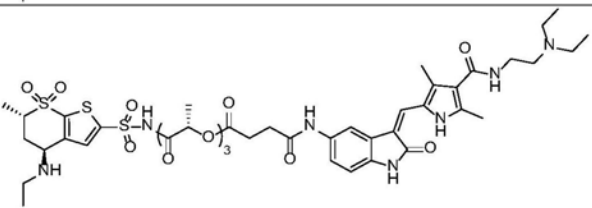
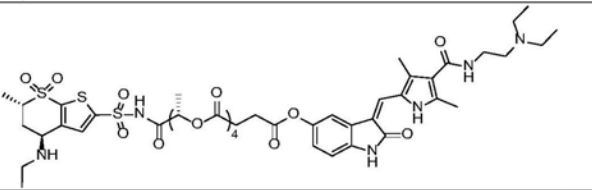
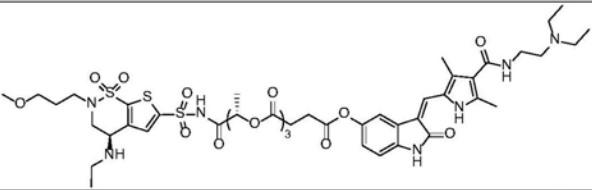
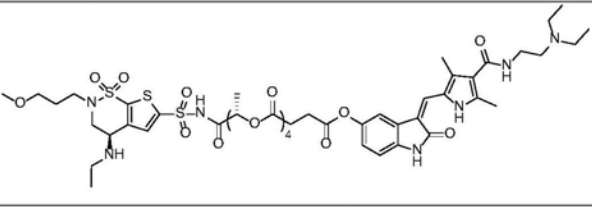
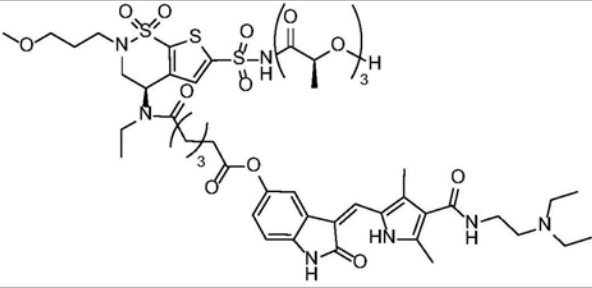
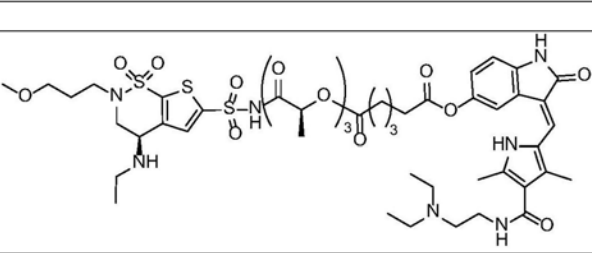
21	
22	
23	
24	
25	
26	

27	
28	
[1597] 29	
30	
31	

[1598]

32	
33	
34	
35	
36	

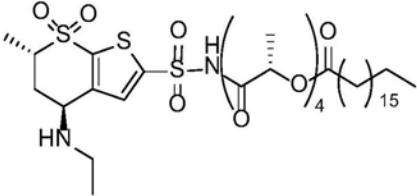
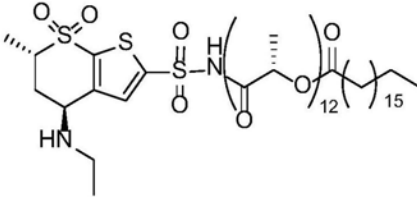
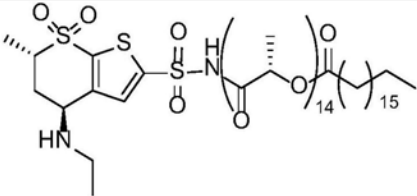
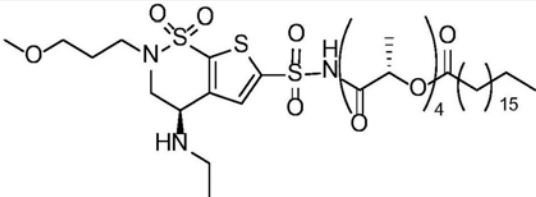
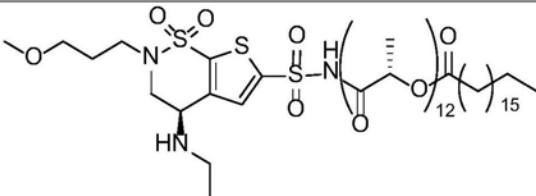
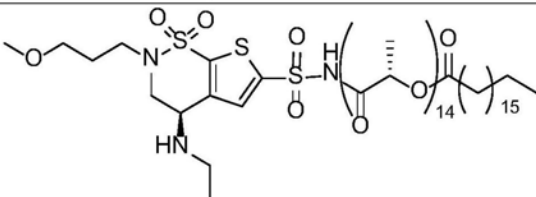
[1599]

37	
38	
39	
40	
41	
42	
43	
44	

[1600]

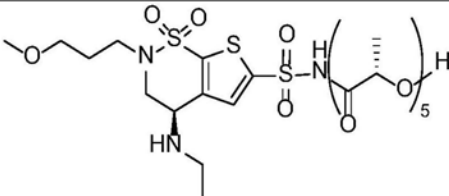
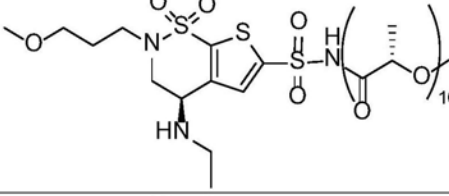
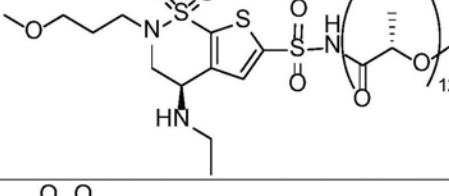
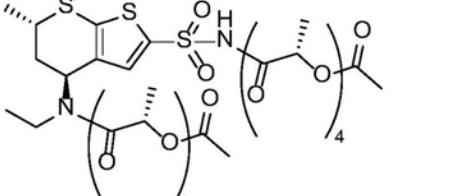
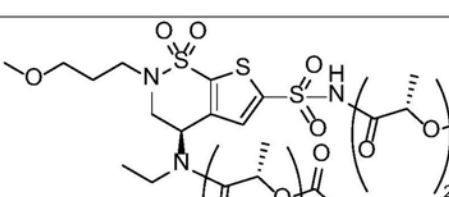
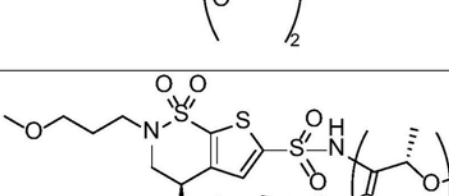
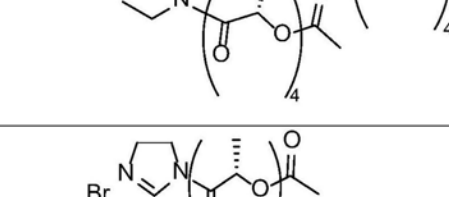
[1601] 表B.前药的非限制性示例

[1602]

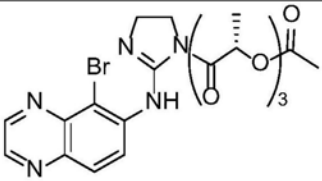
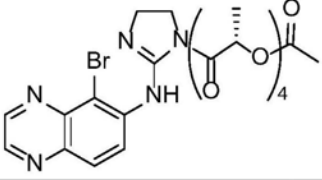
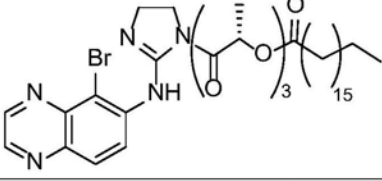
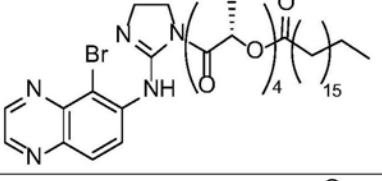
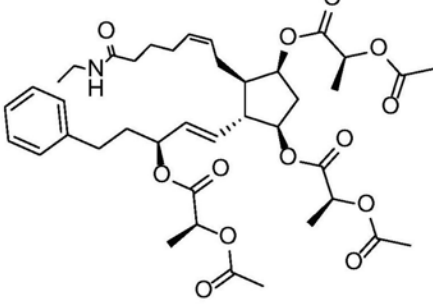
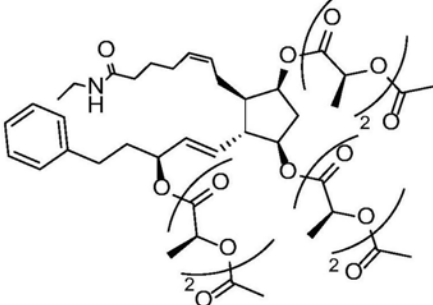
45	
46	
47	
48	
49	
50	

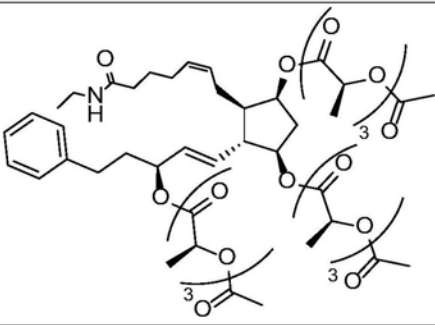
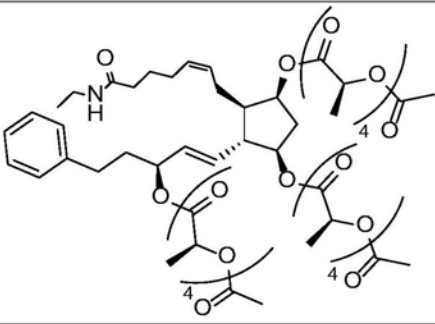
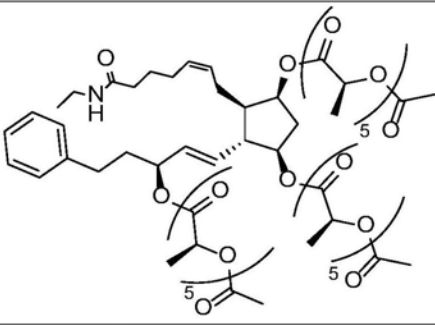
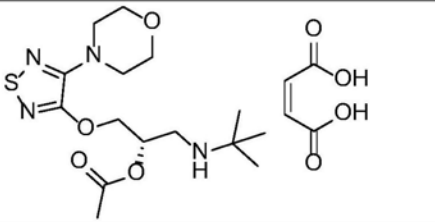
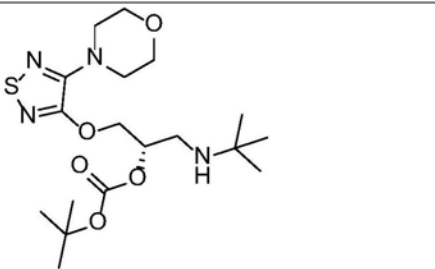


[1603]

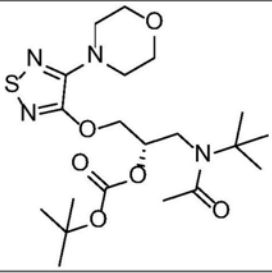
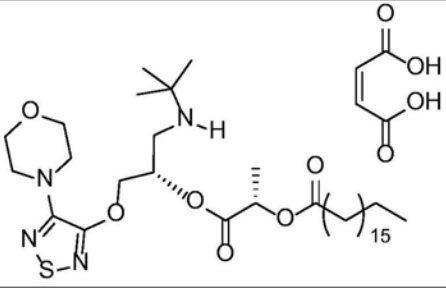
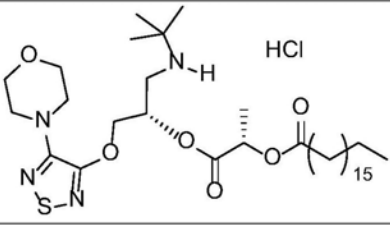
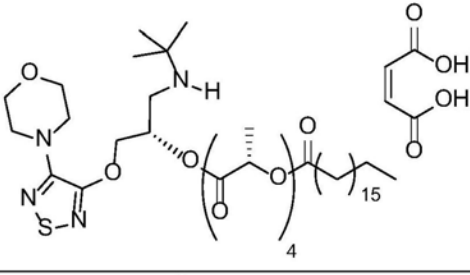
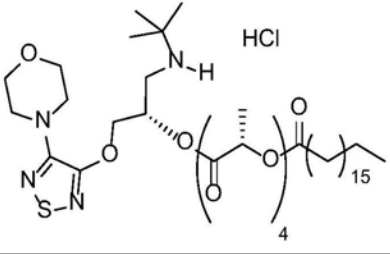
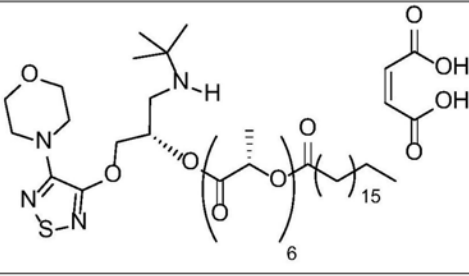
51	
52	
53	
54	
55	
56	
57	

[1604]

58	
59	
60	
61	
62	
63	

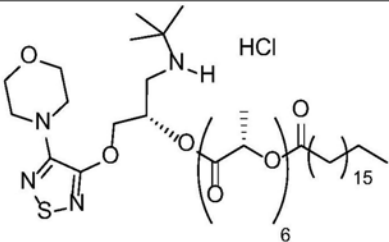
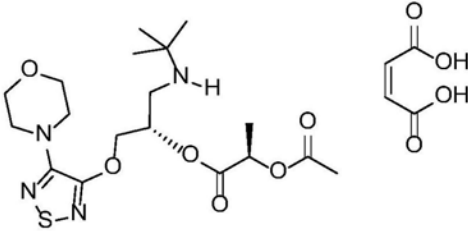
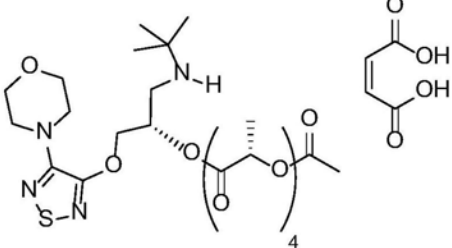
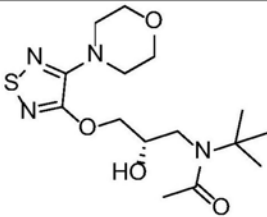
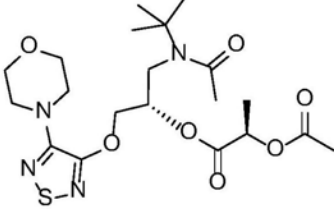
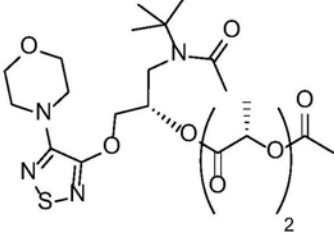
64	
65	
66	
67	
68	

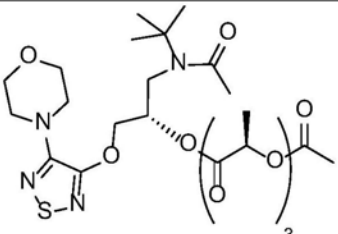
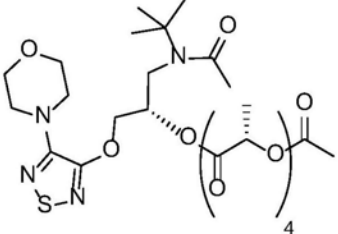
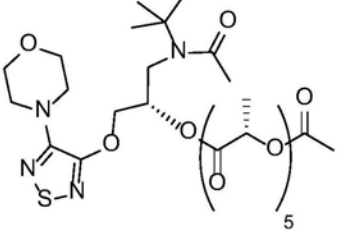
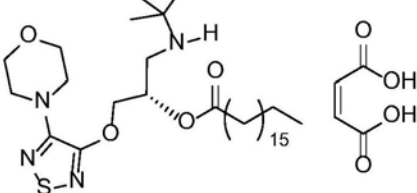
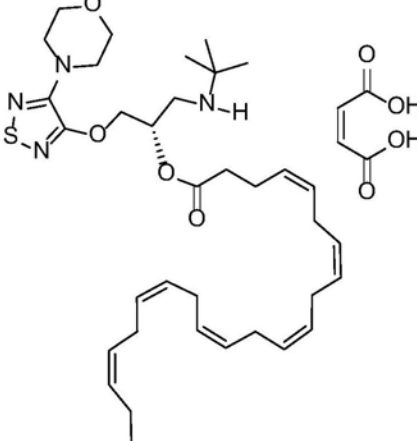
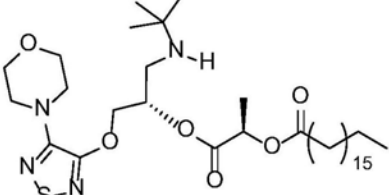
[1605]

69	
70	
71	
72	
73	
74	

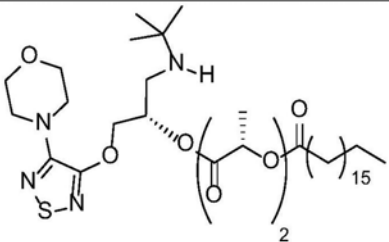
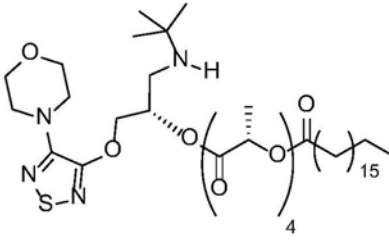
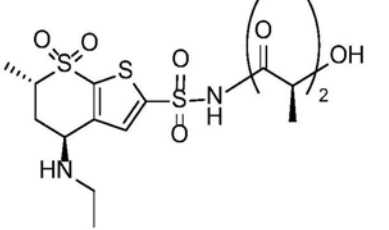
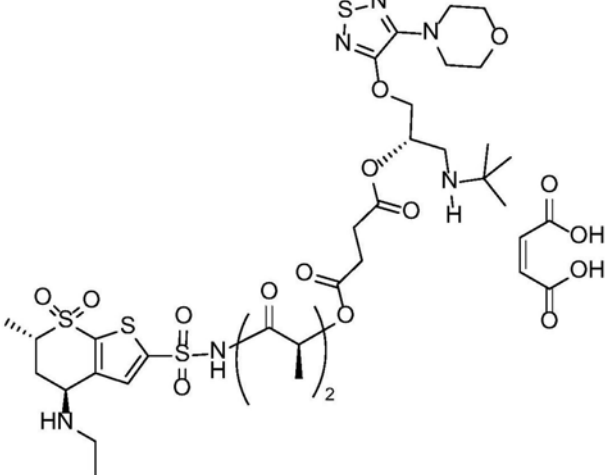
[1606]

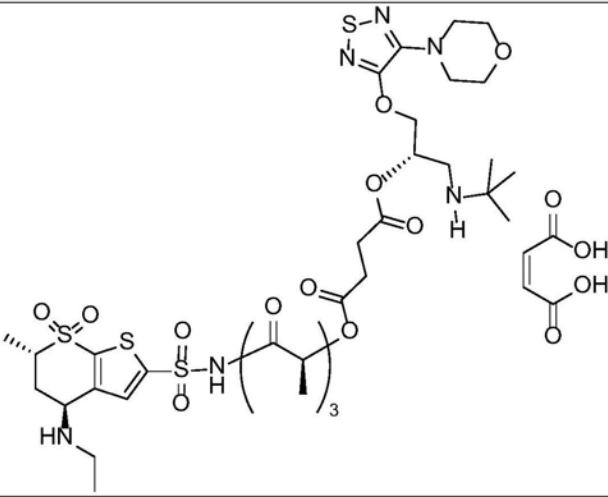
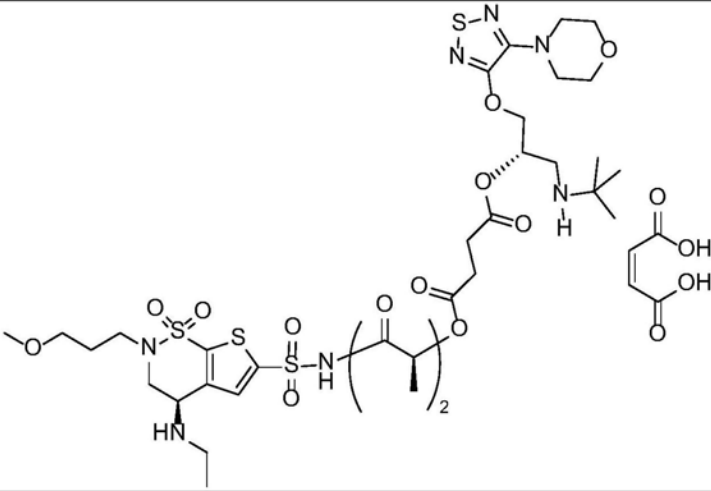
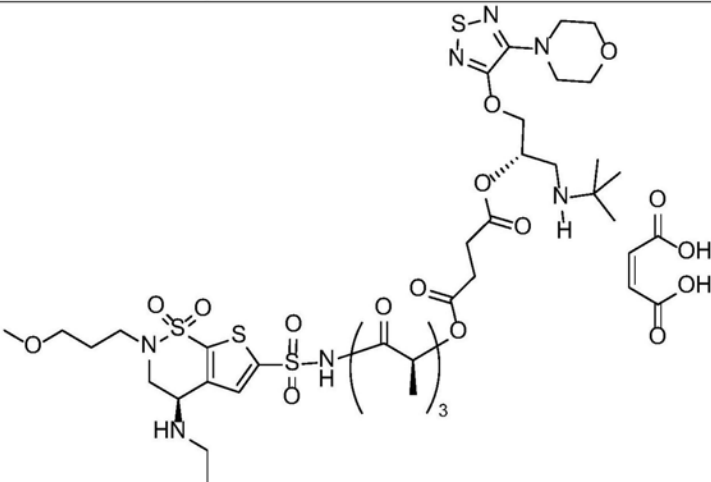
[1607]

75	
76	
77	
78	
79	
80	

81	
82	
83	
[1608] 84	
85	
86	

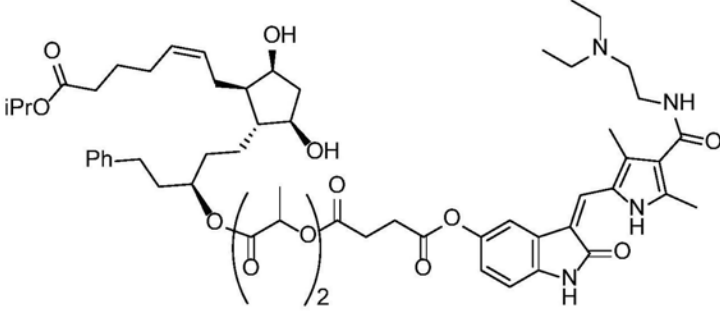
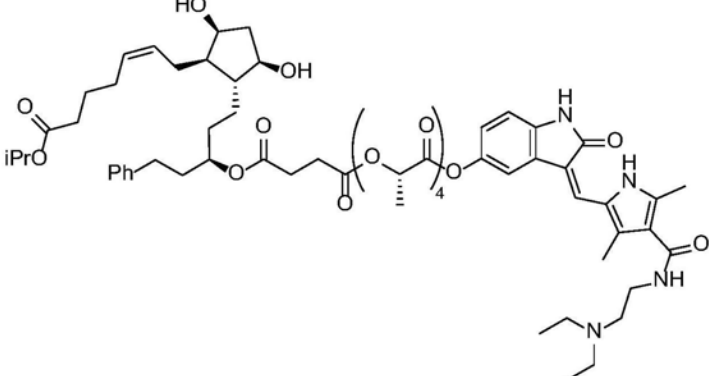
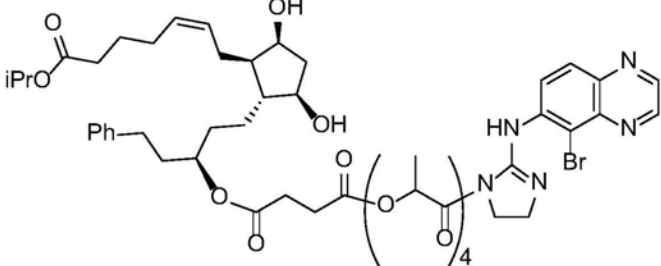
[1609]

87	
88	
89	
90	

91	
[1610] 92	
93	

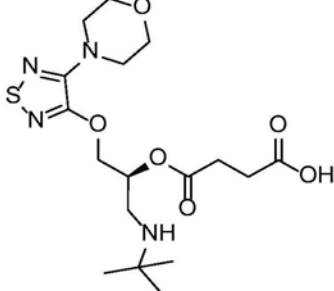


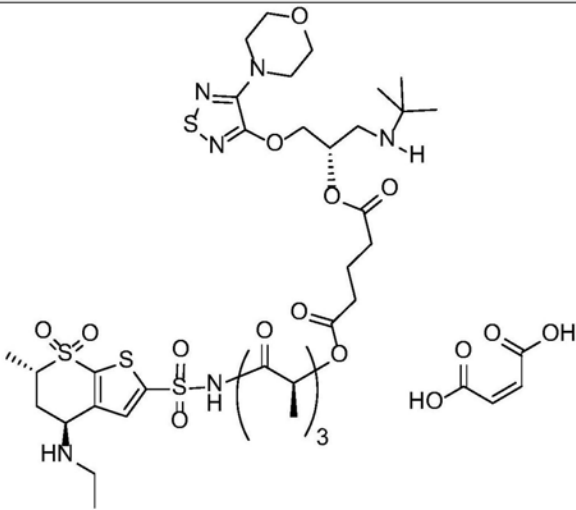
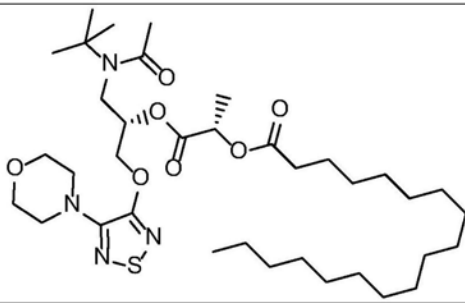
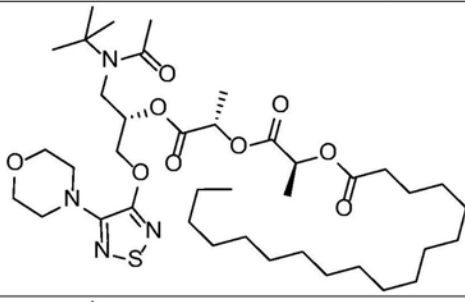
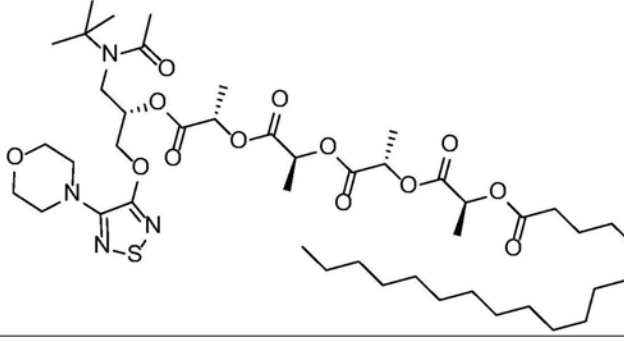
[1611]

94	
95	
96	

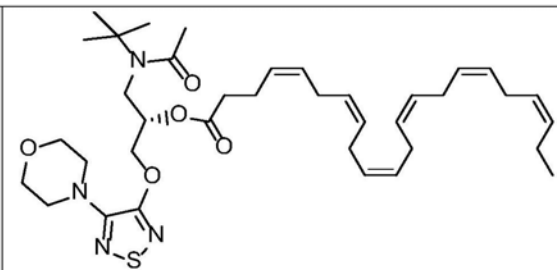
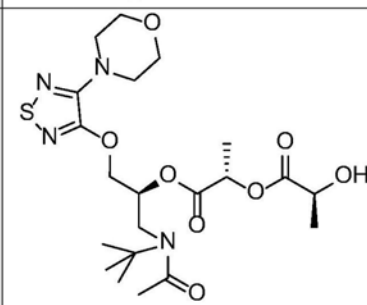
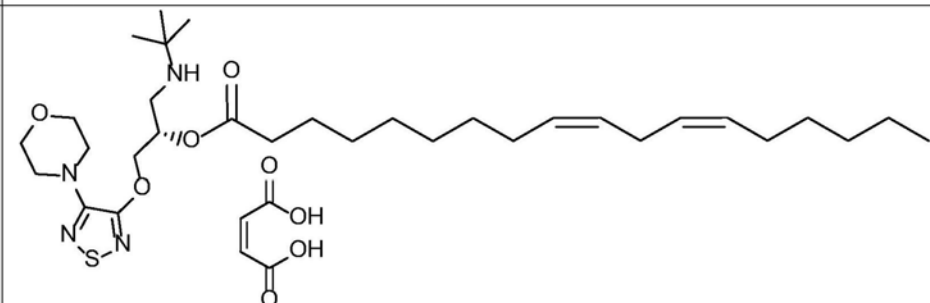
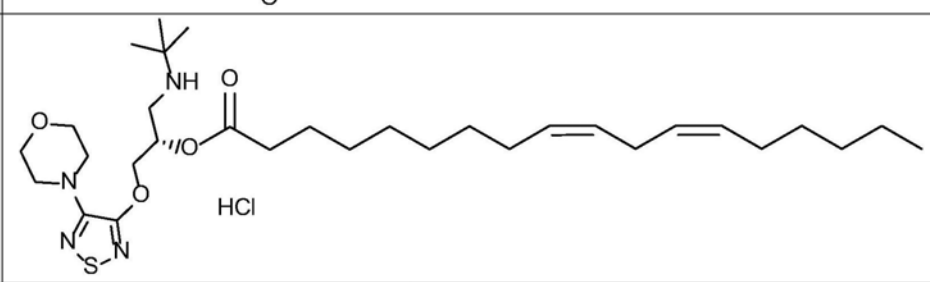
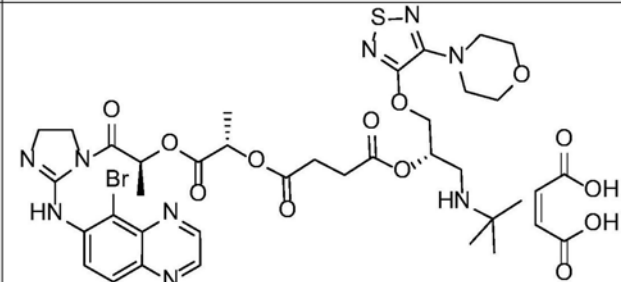
[1612] 表C. 前药的非限制性示例

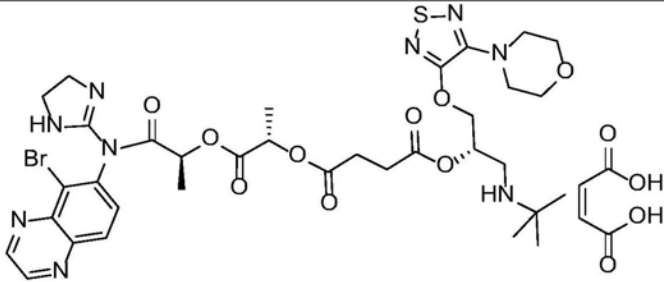
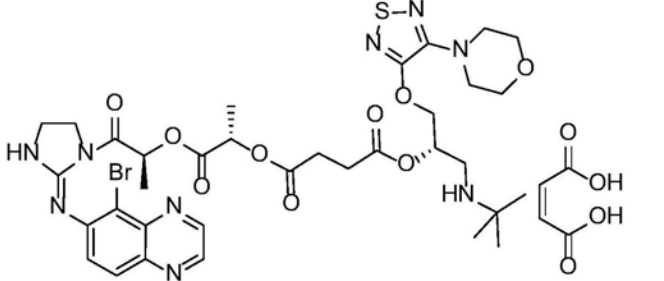
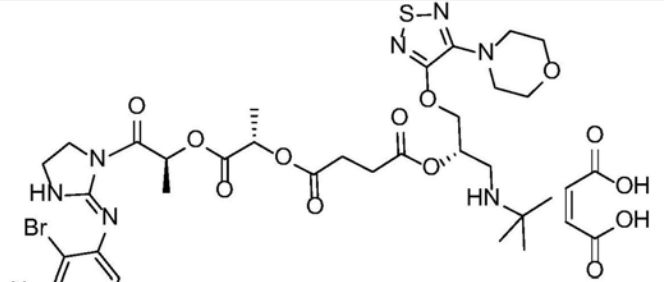
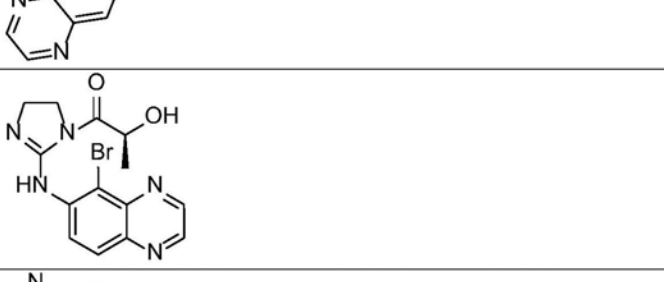
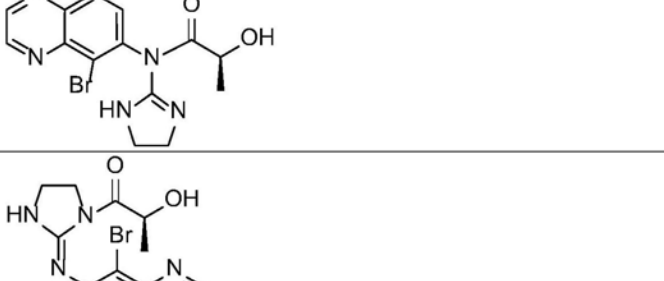
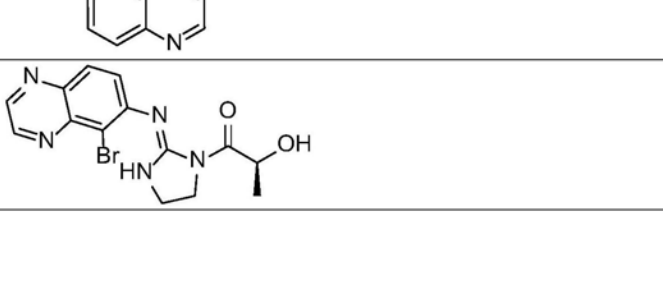
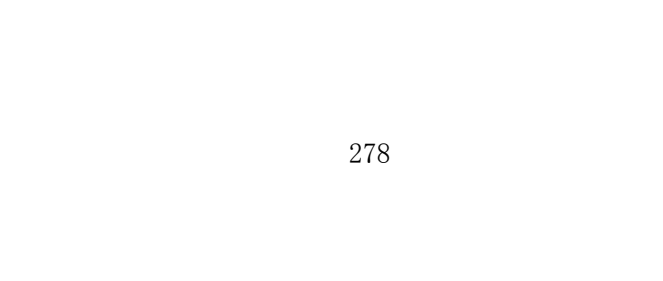
[1613]

97	
----	---

98	
99	
100	
101	

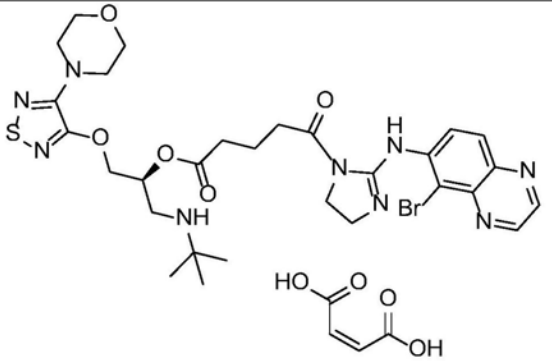
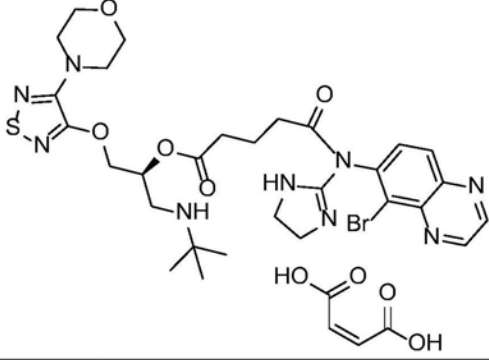
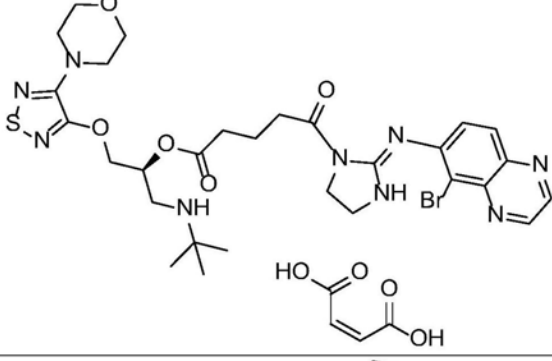
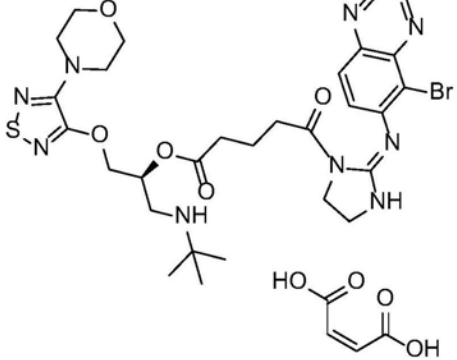
[1615]

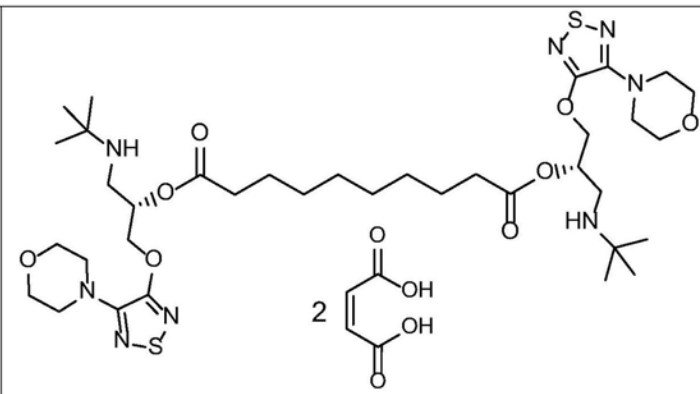
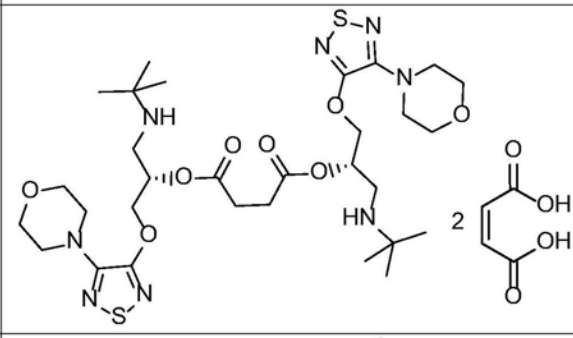
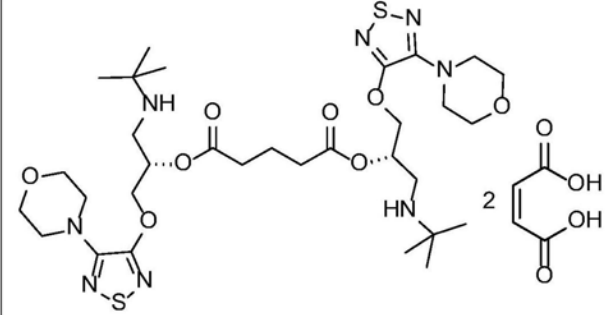
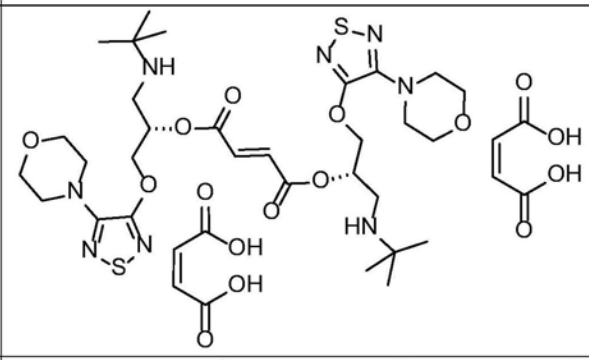
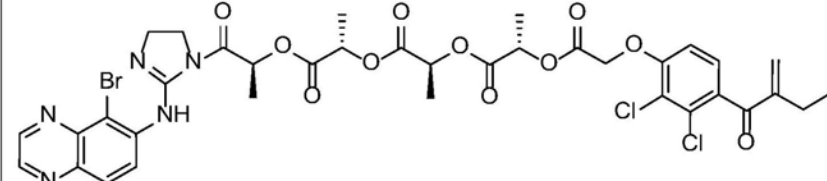
102	
103	
104	
105	
106	

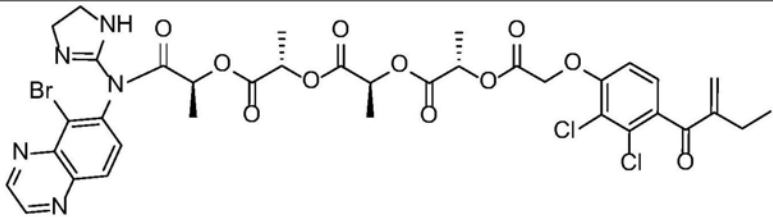
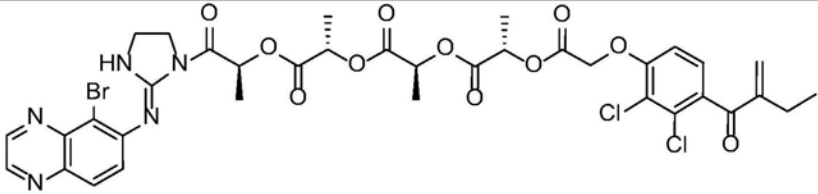
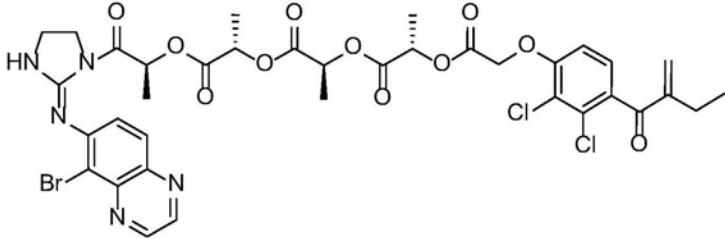
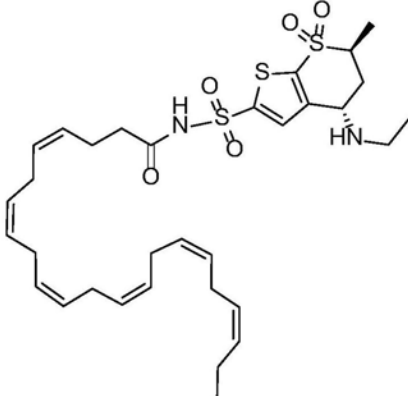
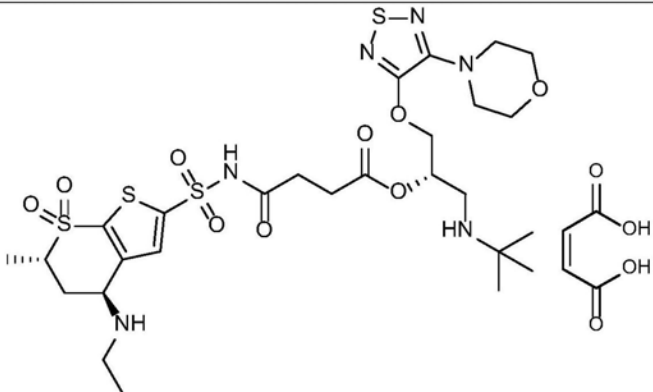
107	
108	
109	
110	
111	
112	
113	

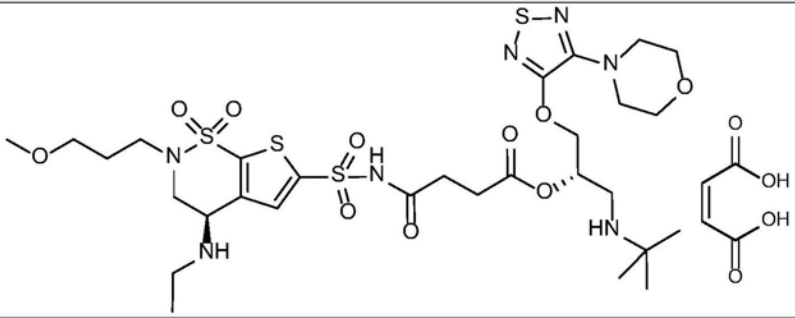
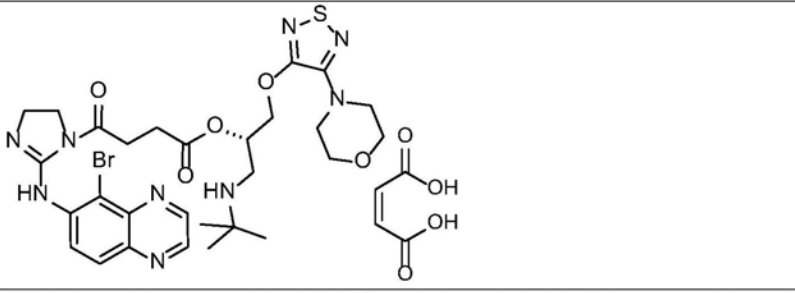
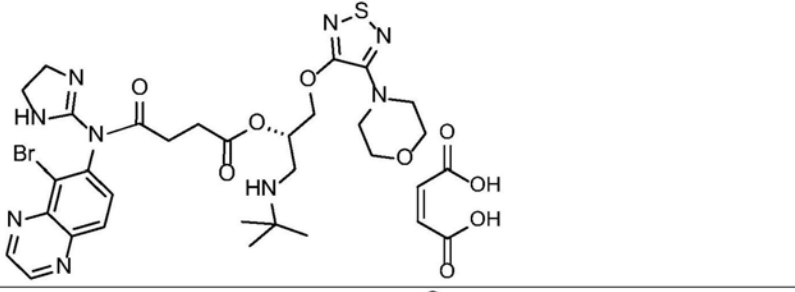
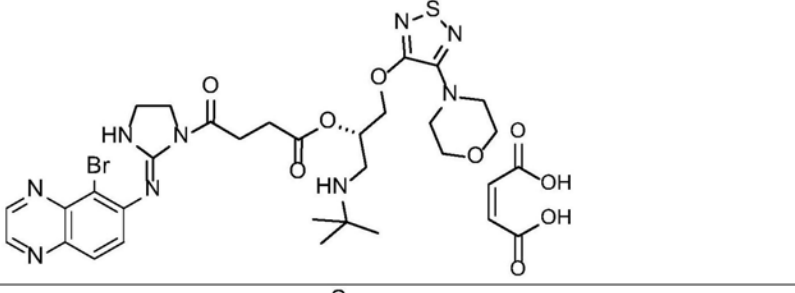
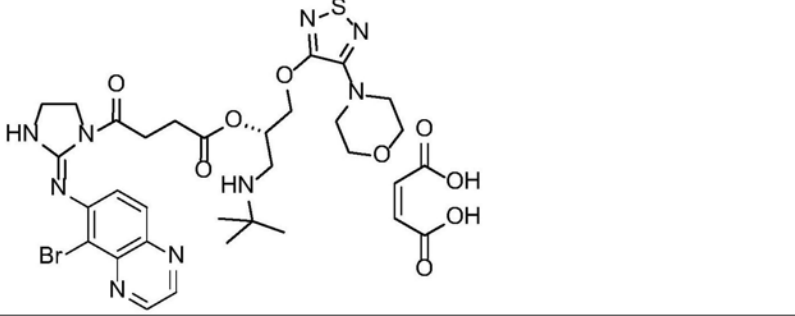
[1616]

[1617]

114	
115	
116	
117	

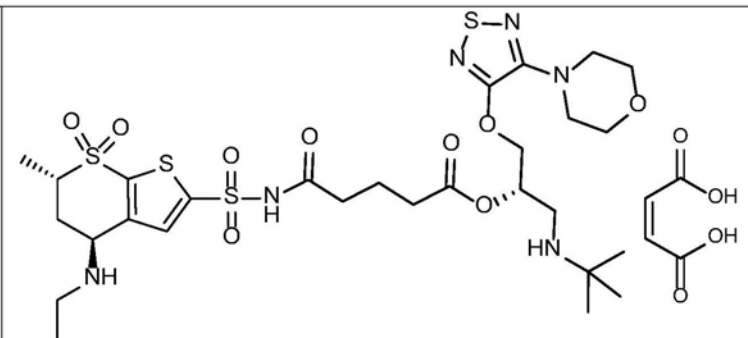
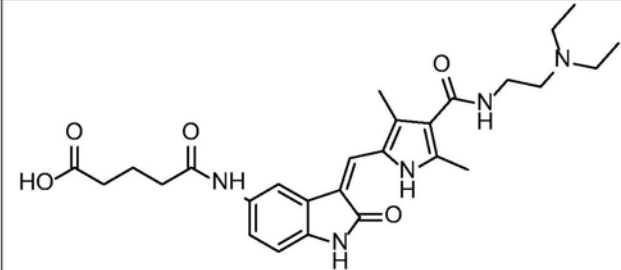
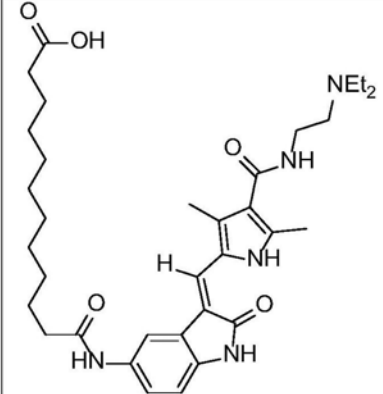
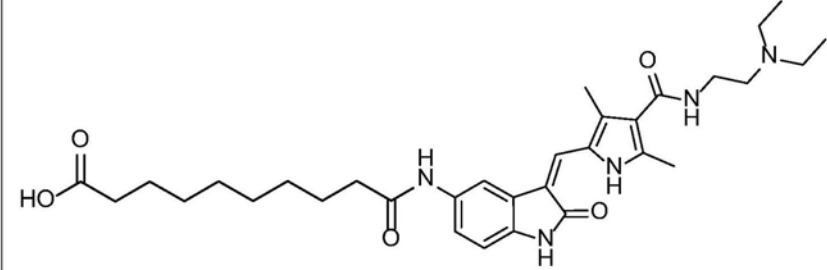
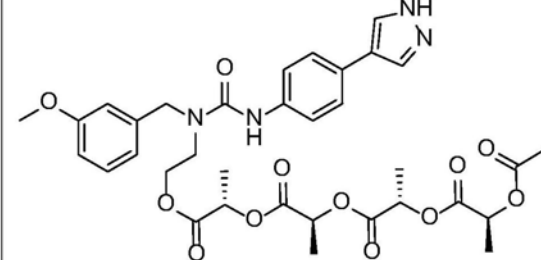
118	
119	
[1618] 120	
121	
122	

123	
124	
125	
[1619] 126	
127	

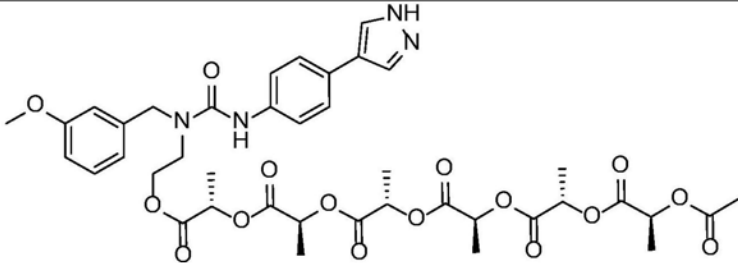
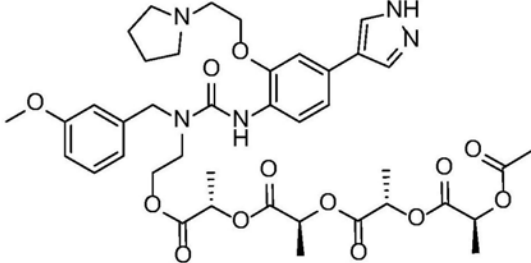
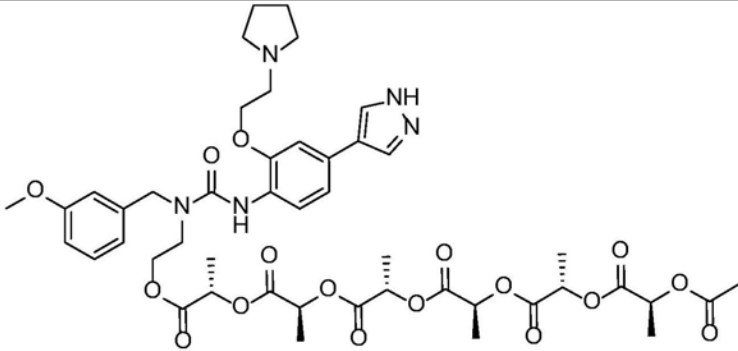
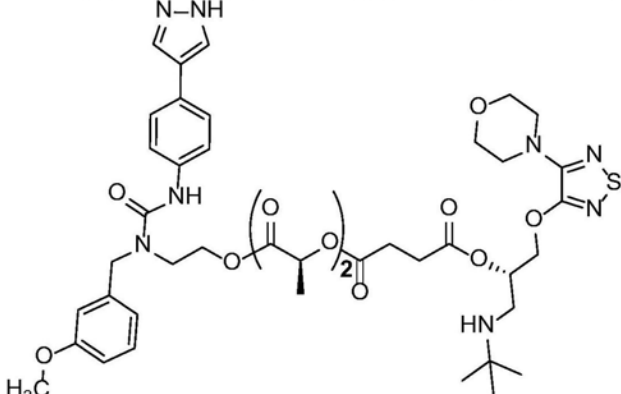
128	
129	
[1620] 130	
131	
132	

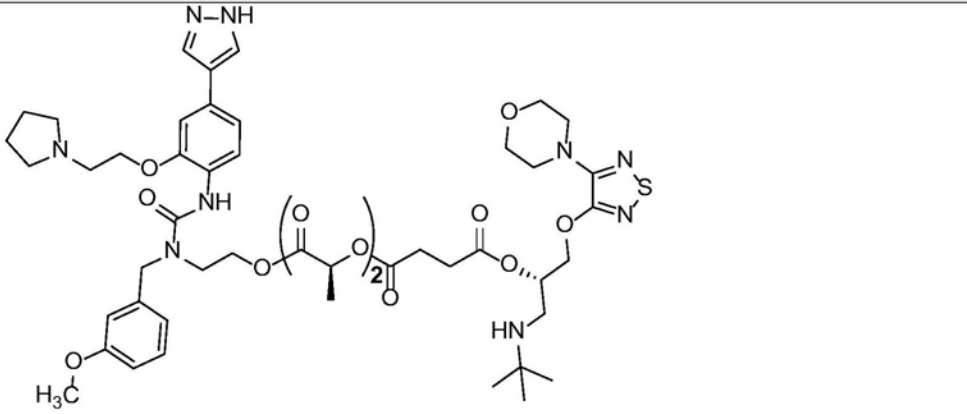
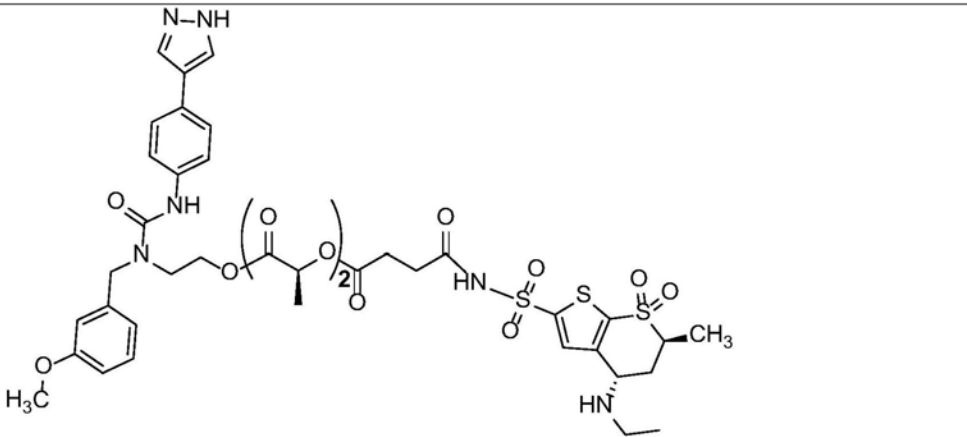
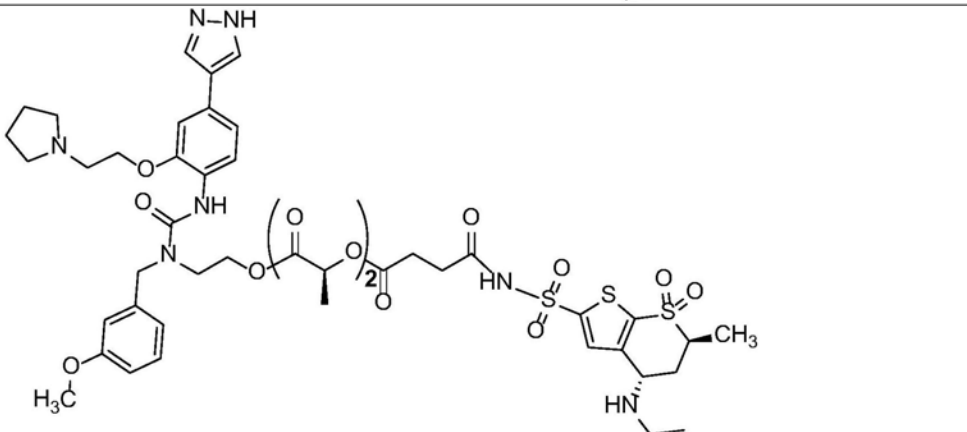


[1621]

133	
134	
135	
136	
137	

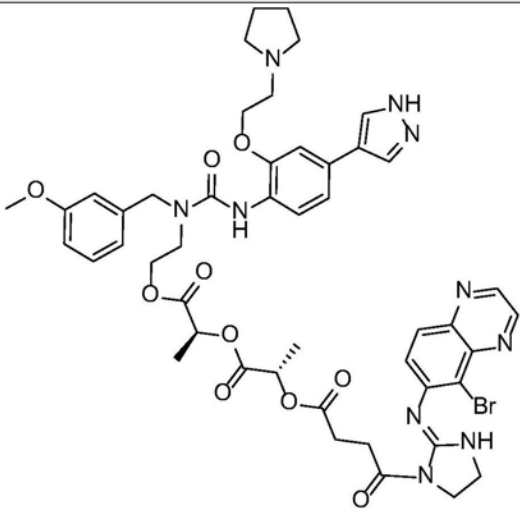
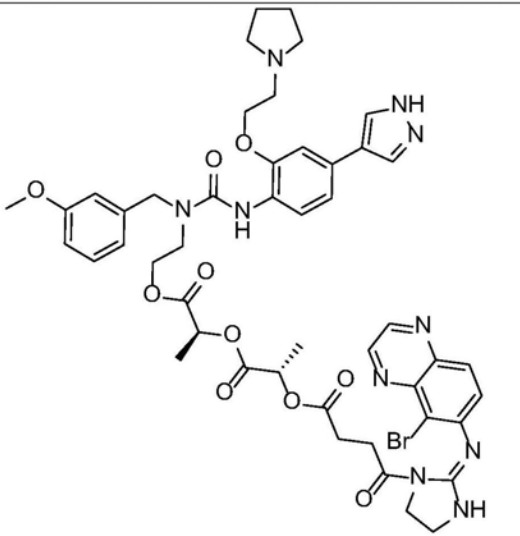
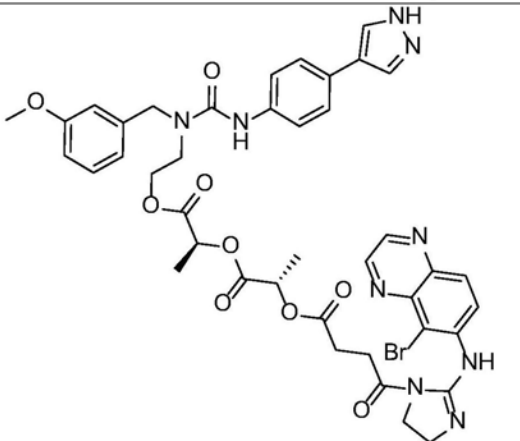
[1622]

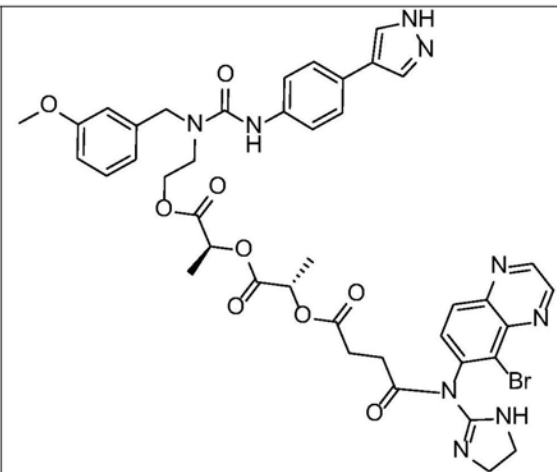
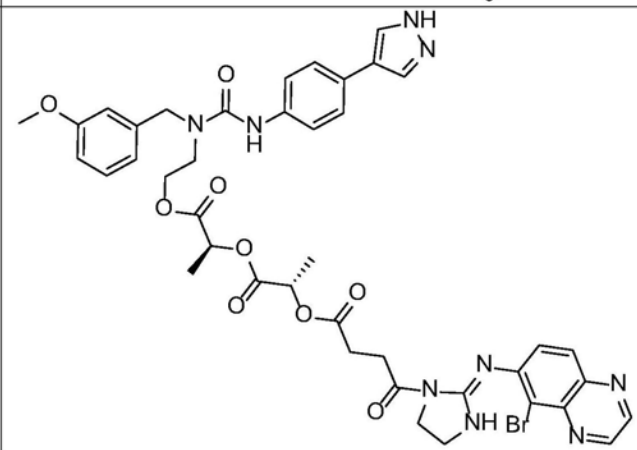
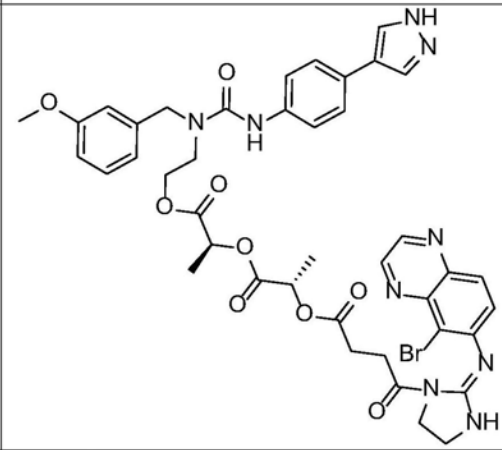
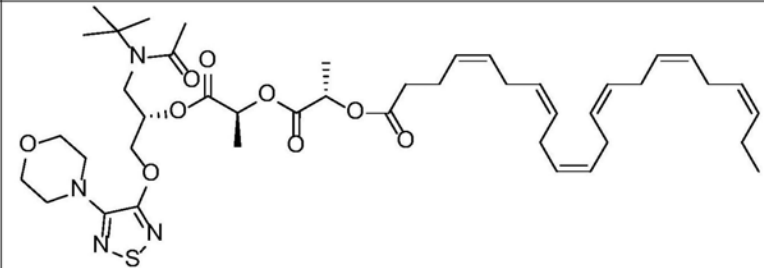
138	
139	
140	
141	

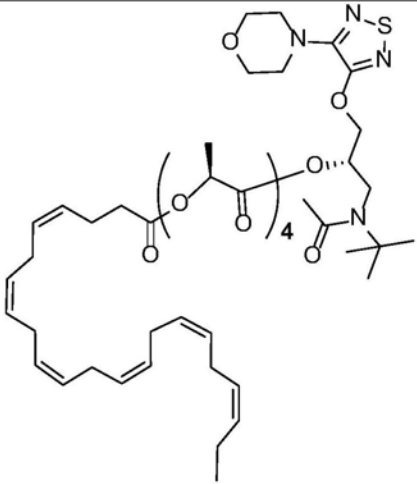
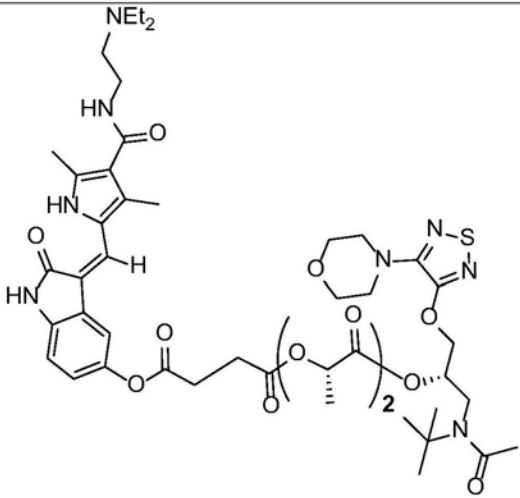
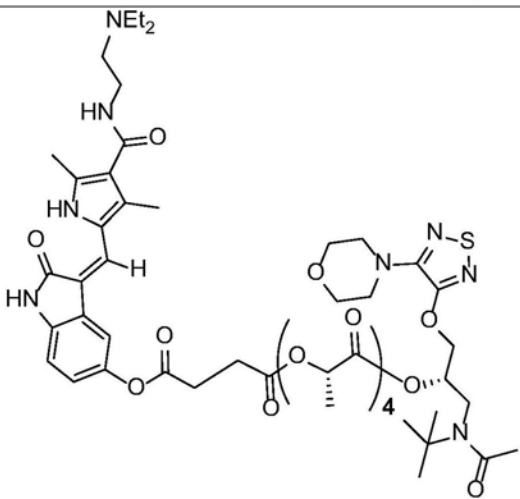
142	
[1623] 143	
144	



[illegible]

151	
[1626] 152	
153	

154	
155	
156	
157	

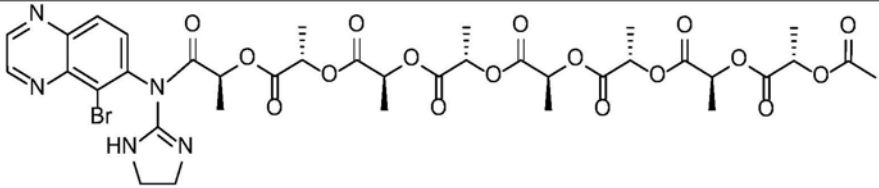
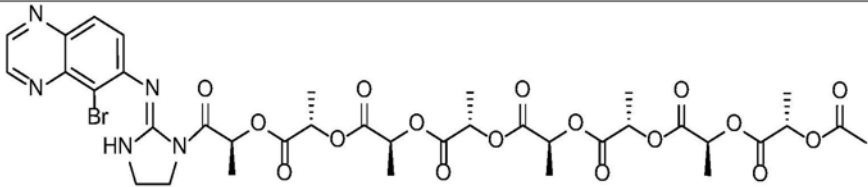
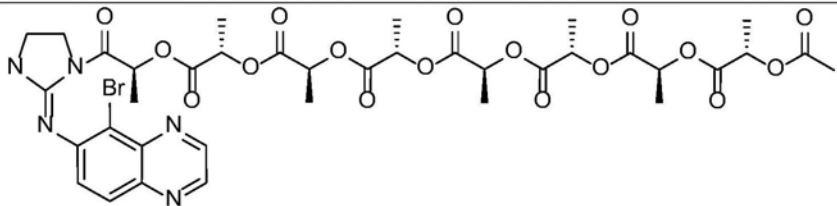
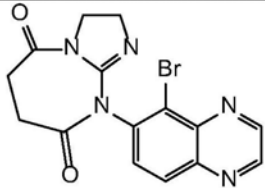
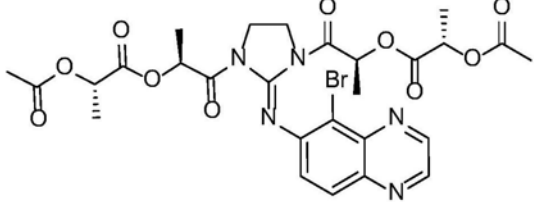
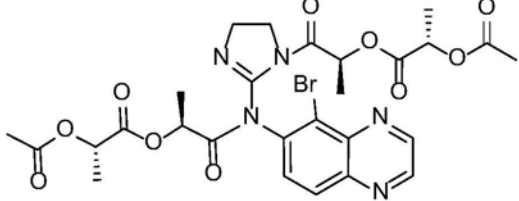
158	
[1628] 159	
160	

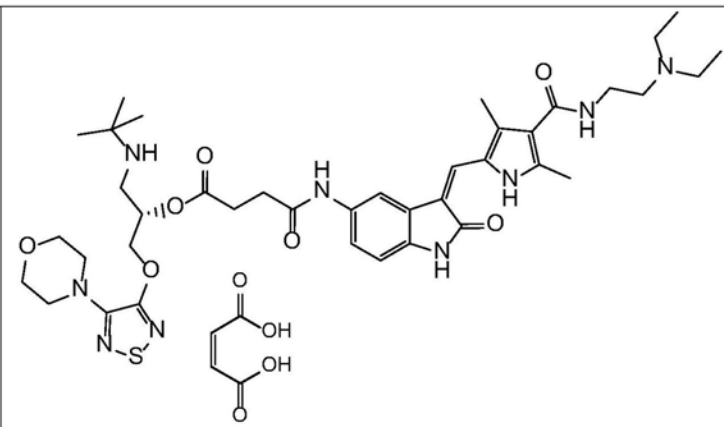
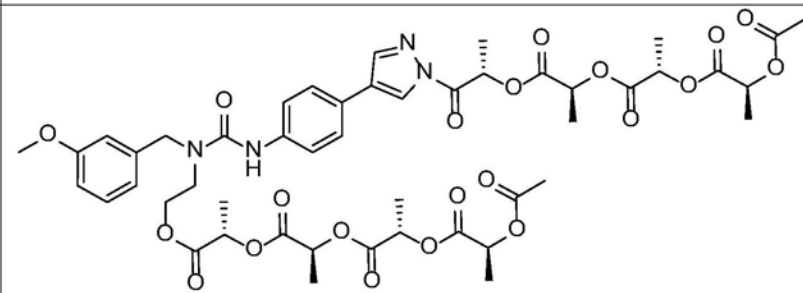
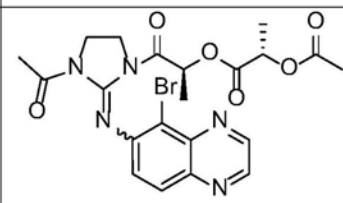
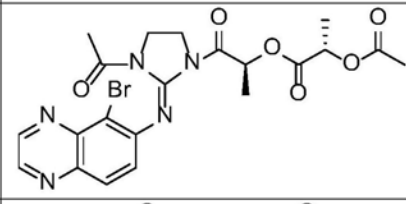
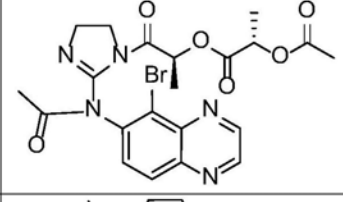
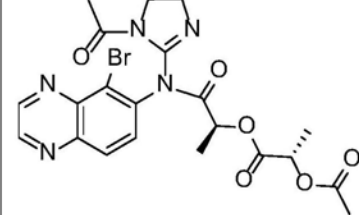


161	
162	
163	
164	
165	
166	
167	

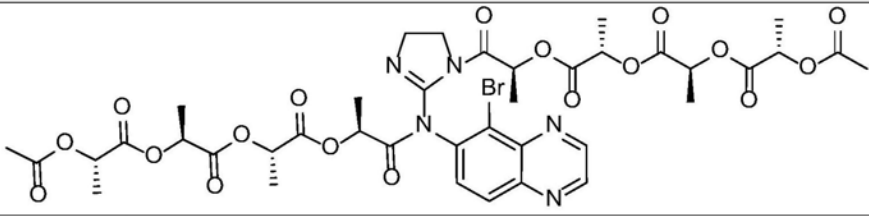
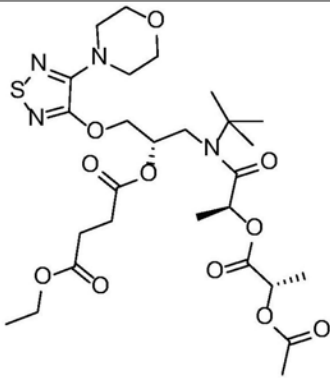
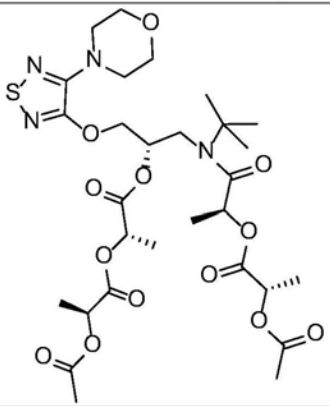
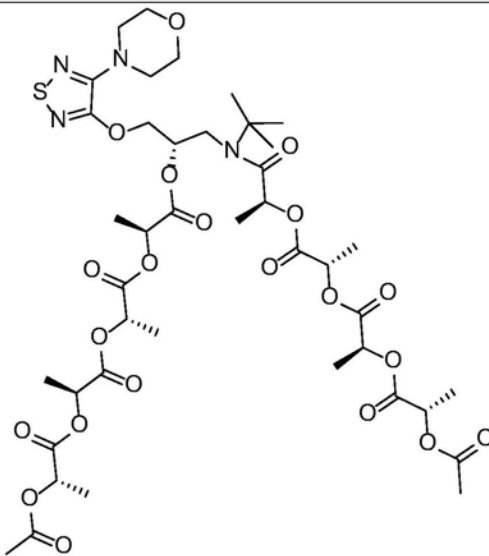
[1629]

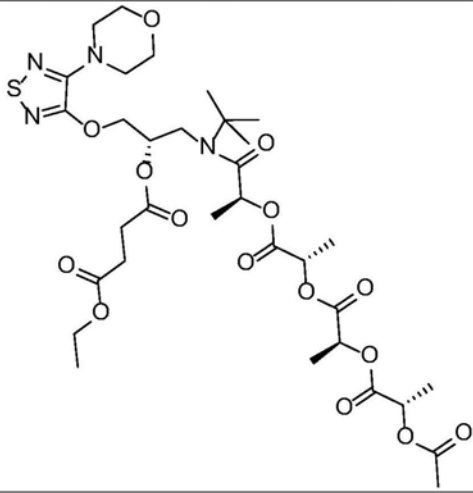
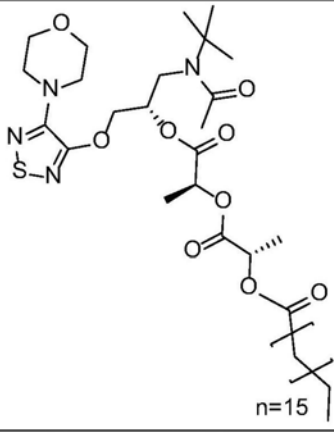
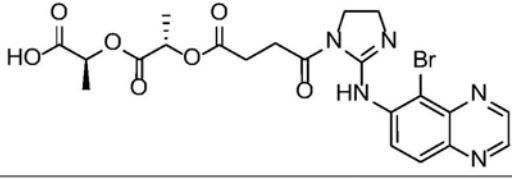
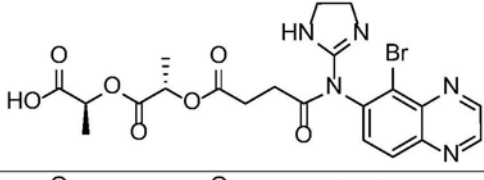
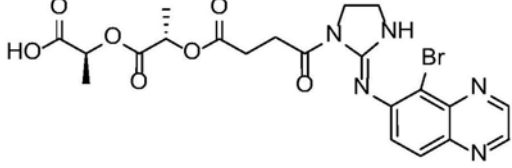
[1630]

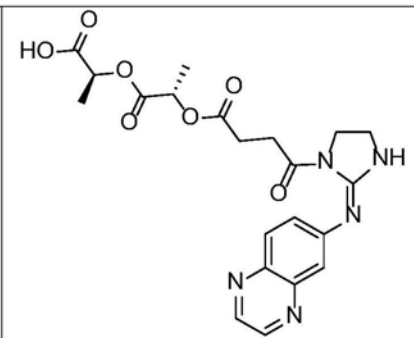
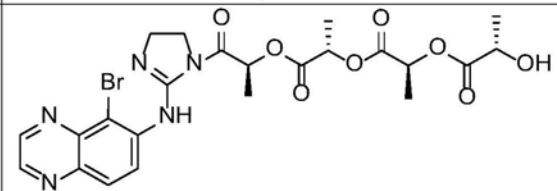
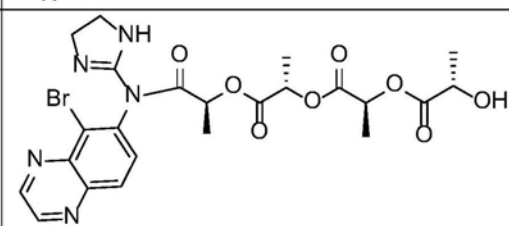
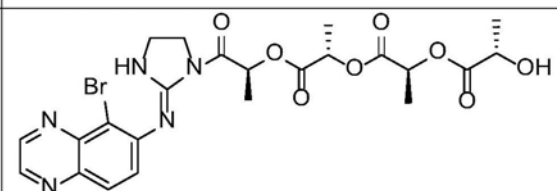
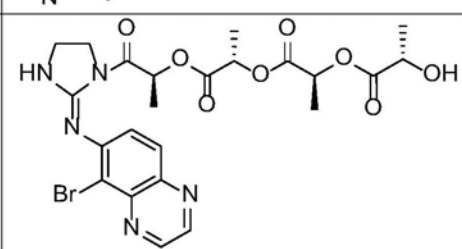
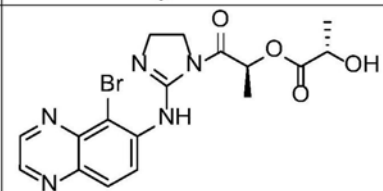
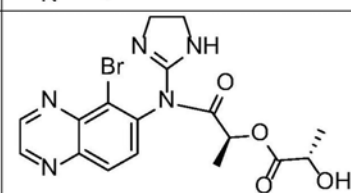
168	
169	
170	
171	
172	
173	

174	
175	
176	
177	
178	
179	



187	
188	
[1633] 189	
190	

191	
[1634] 192	
193	
194	
195	

196	
197	
198	
[1635]	
199	
200	
201	
202	

[1636]

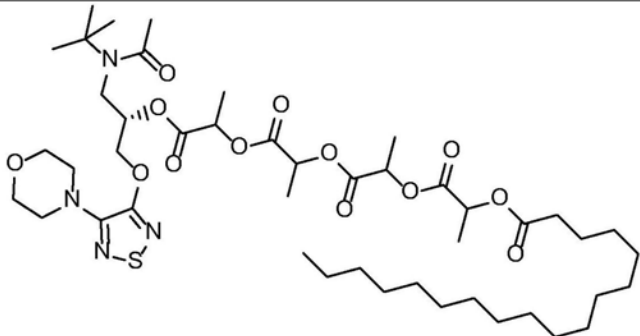
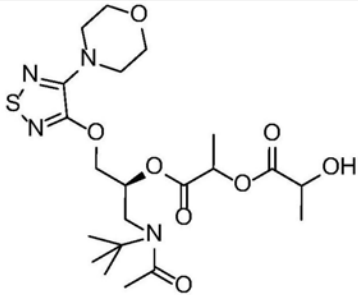
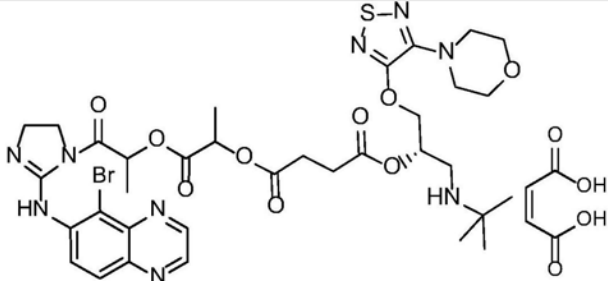
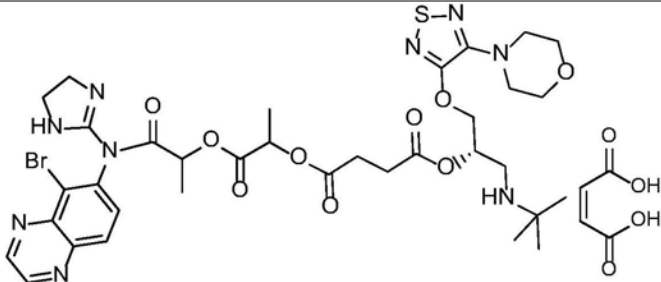
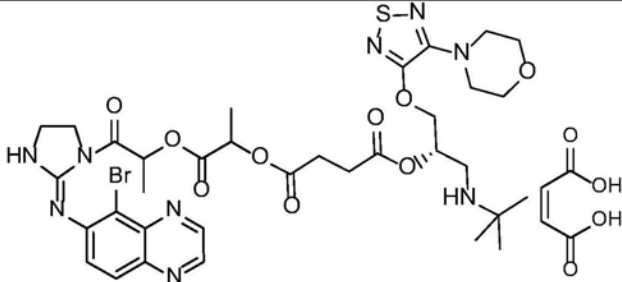
203	
204	

[1637] 表D:前药的非限制性示例

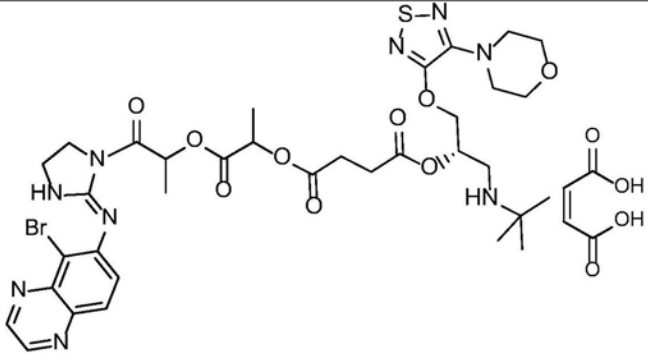
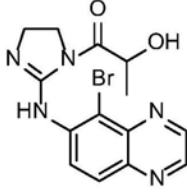
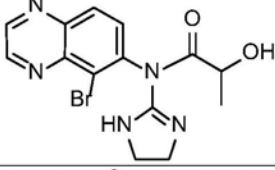


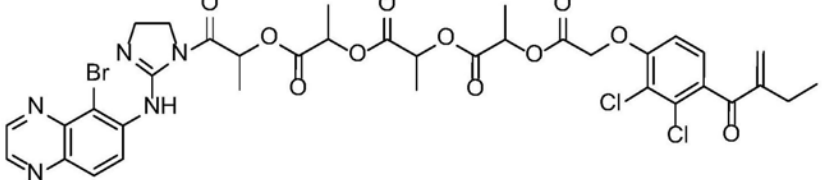
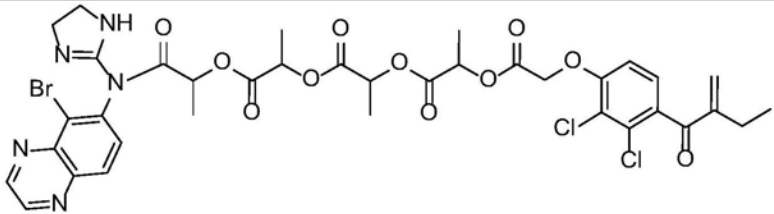
[1638]

205	
206	
207	

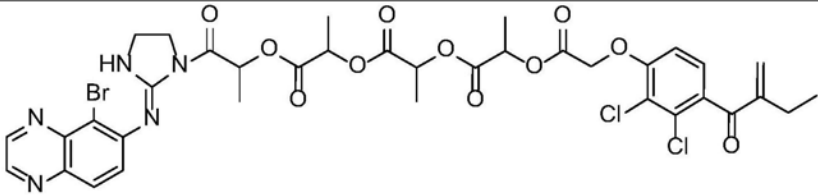
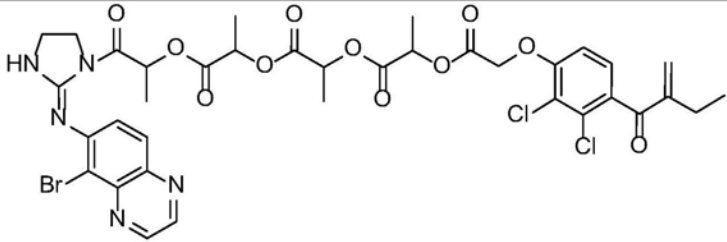
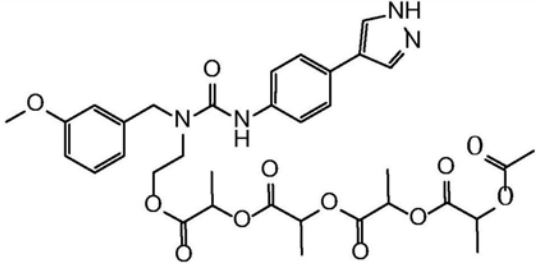
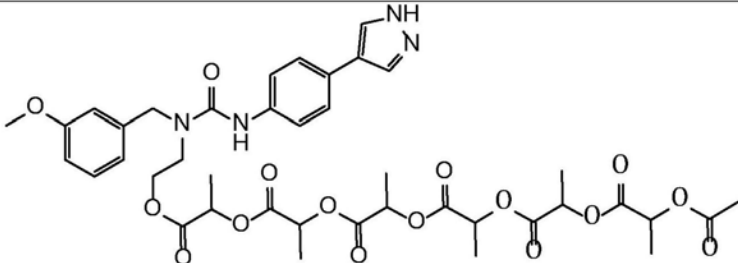
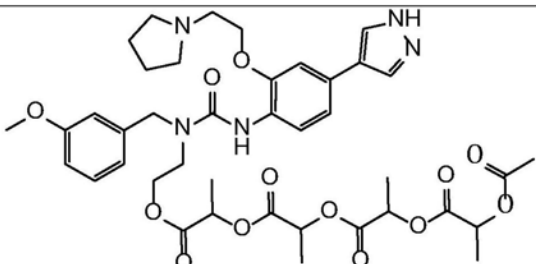
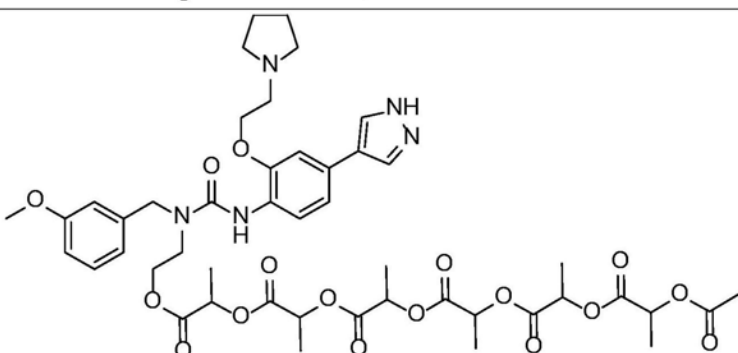


208	
209	
210	
211	
212	

[1639]

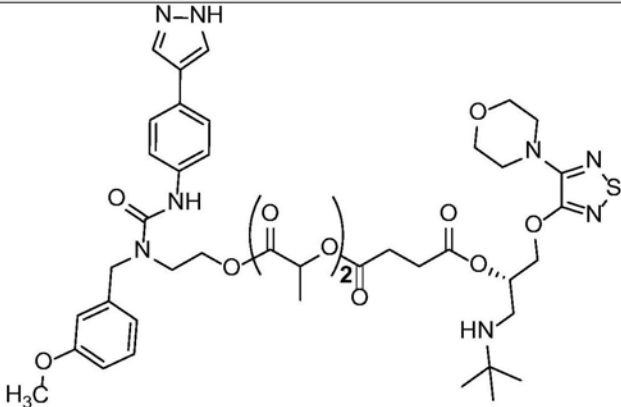
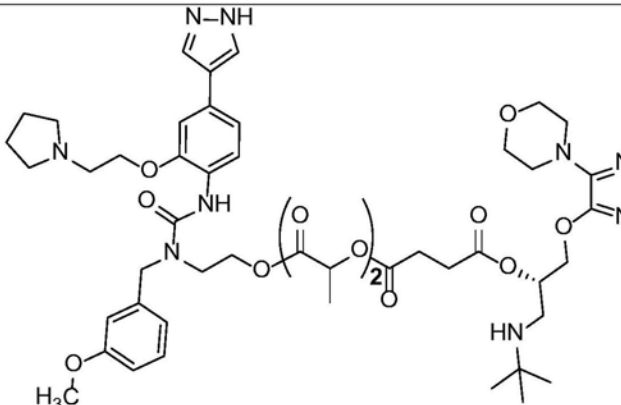
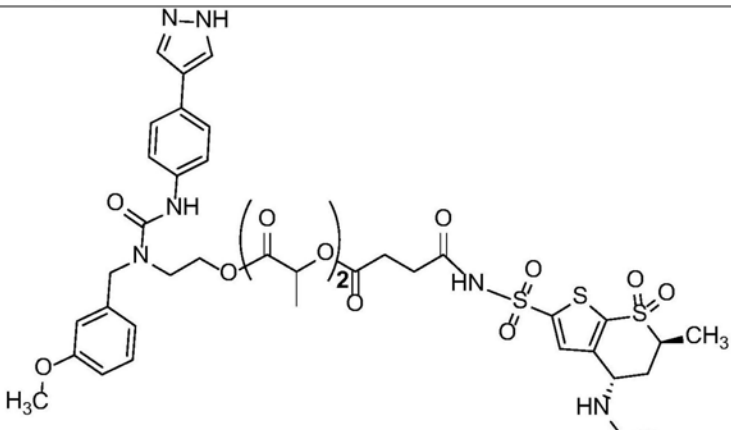
213	
214	
215	
216	
217	
218	
219	

[1640]

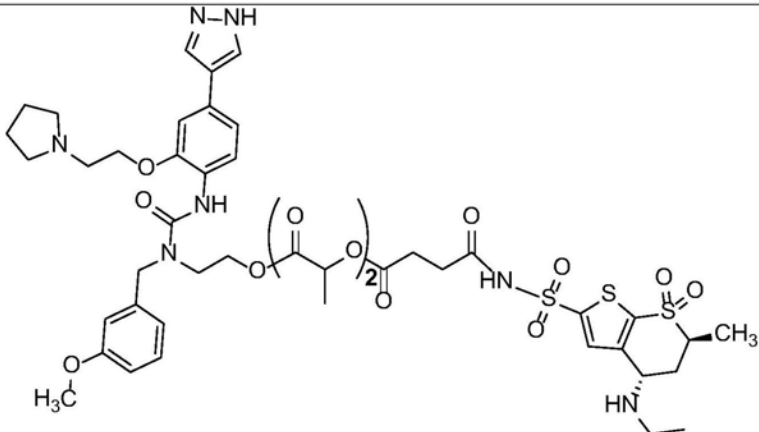
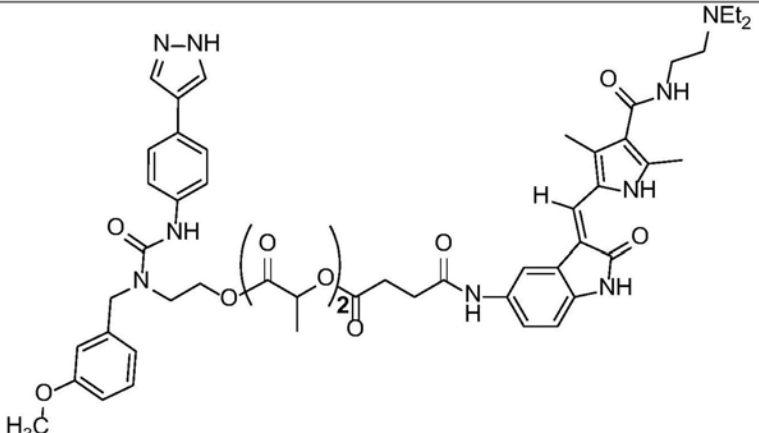
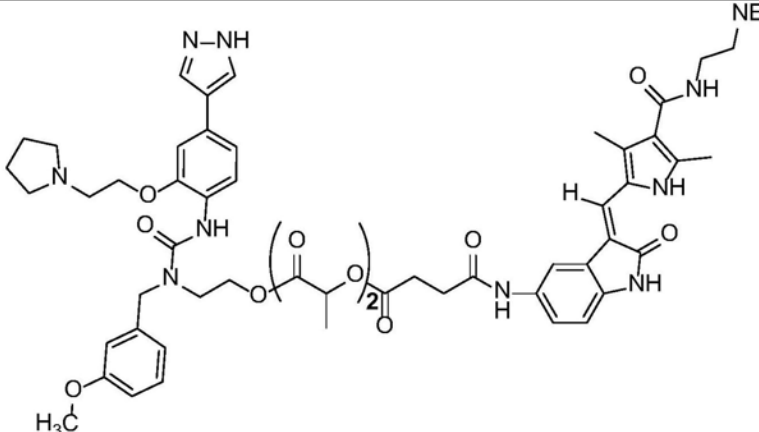
220	
221	
222	
223	
224	
225	

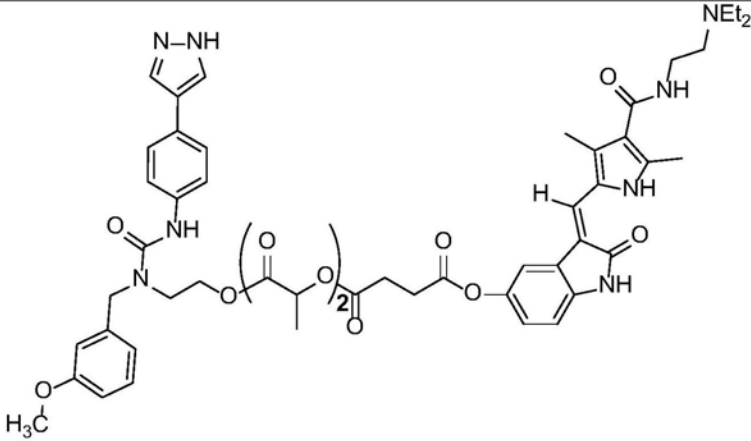
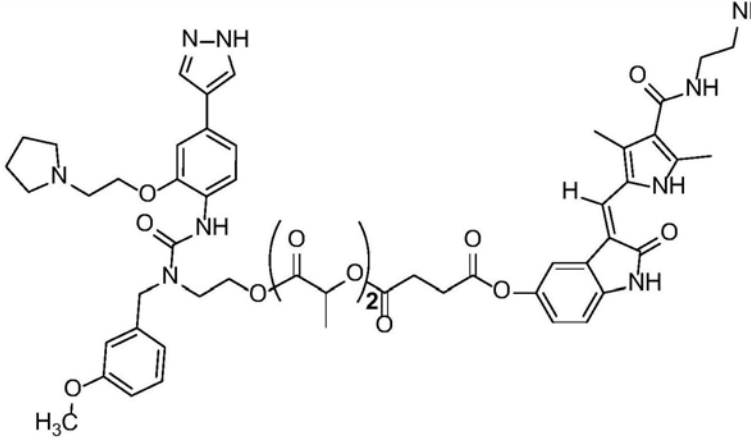
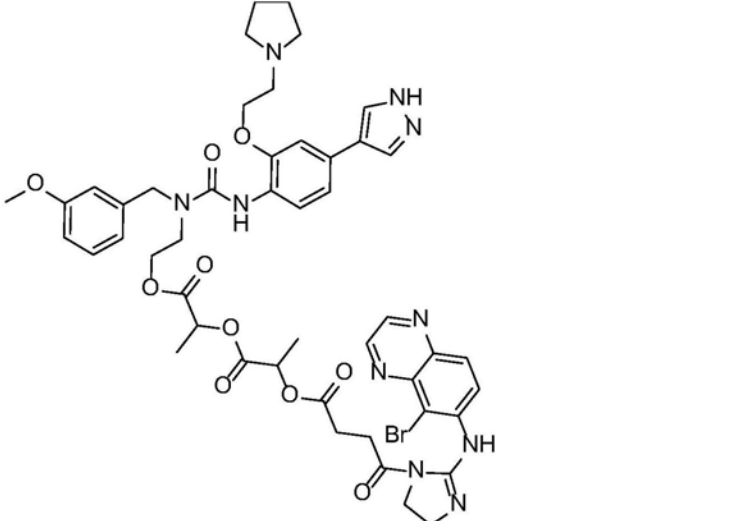
[1641]

[1642]

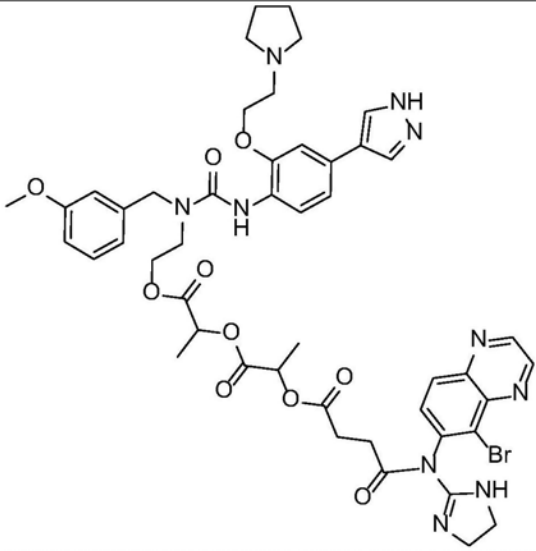
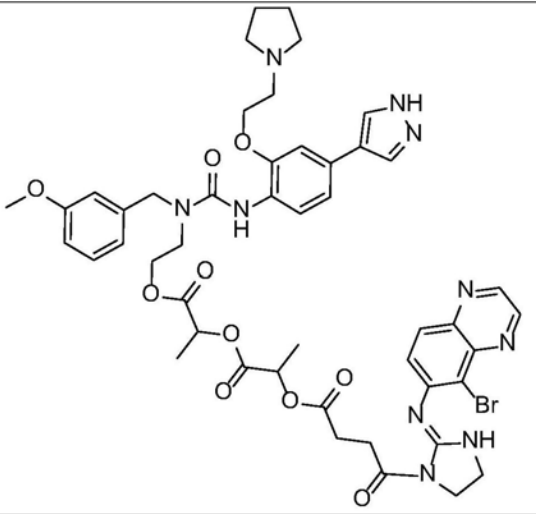
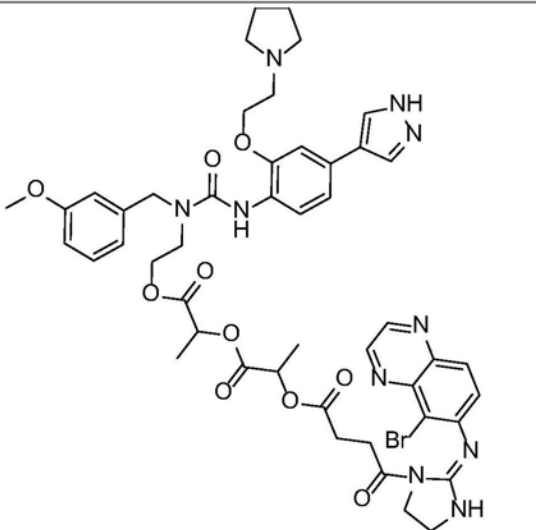
226	
227	
228	

[1643]

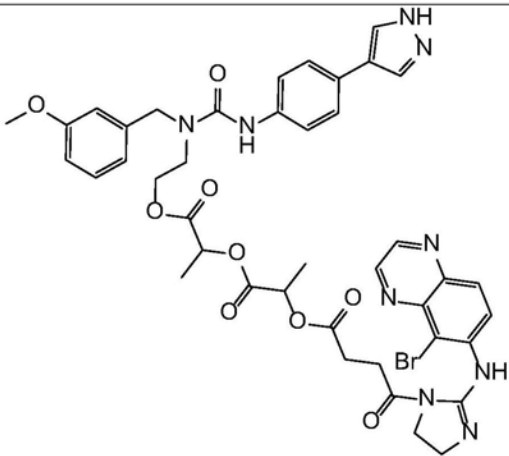
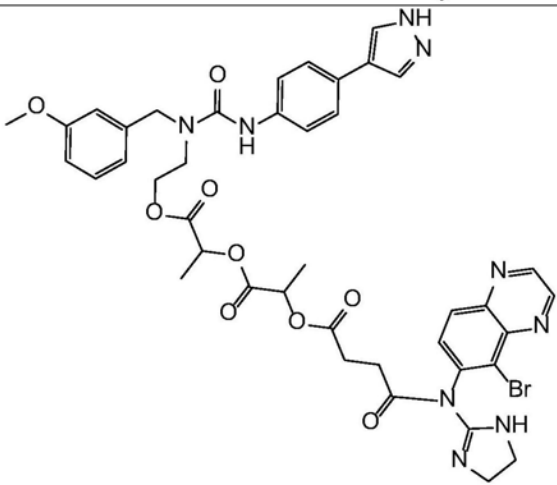
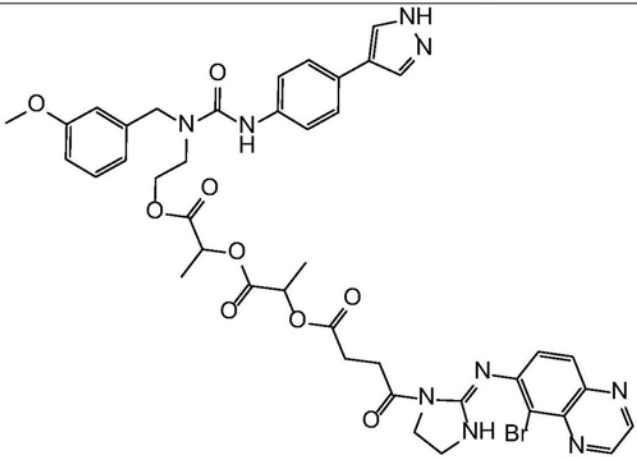
229	
230	
231	

232	
233	<p>[1644]</p> 
234	

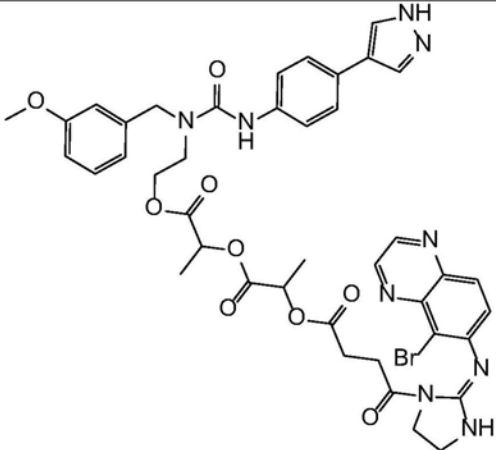
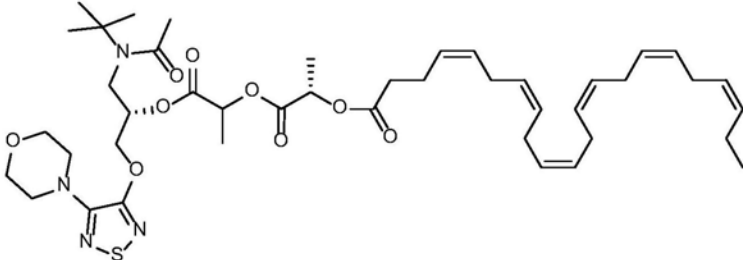
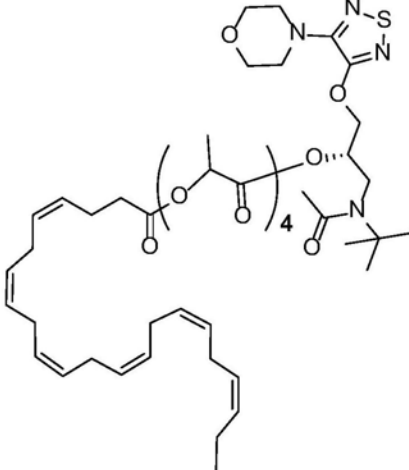
[1645]

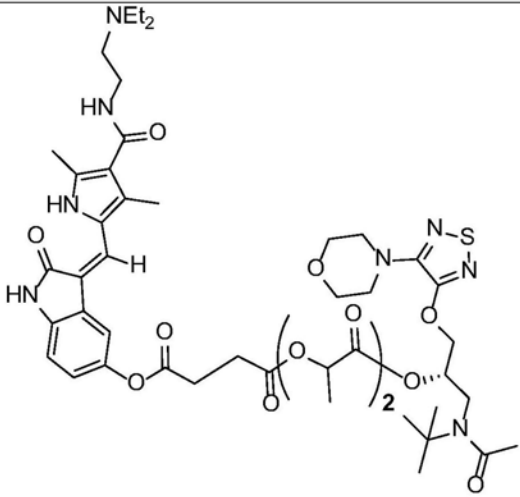
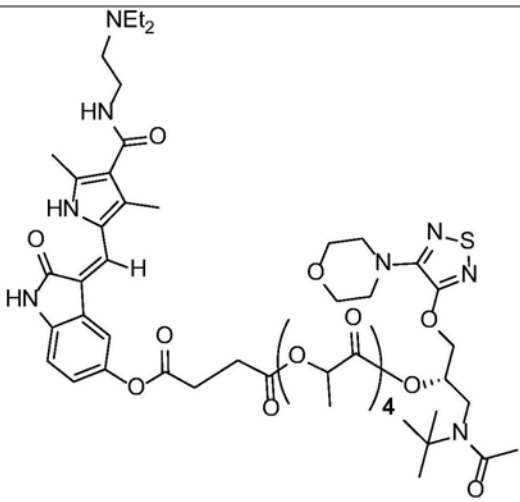
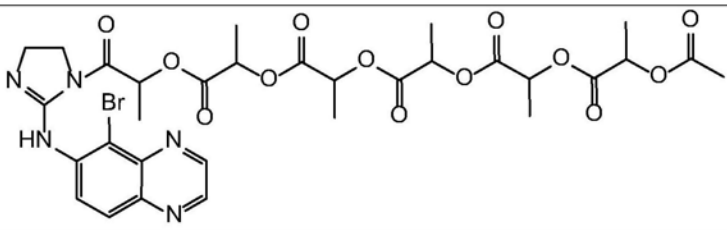
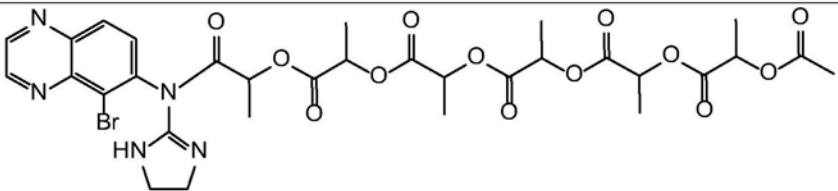
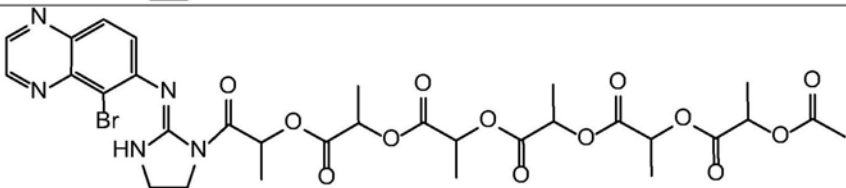
235	
236	
237	

[1646]

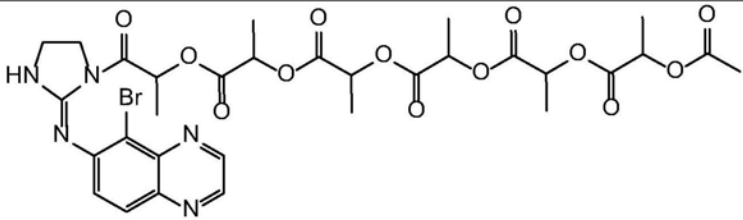
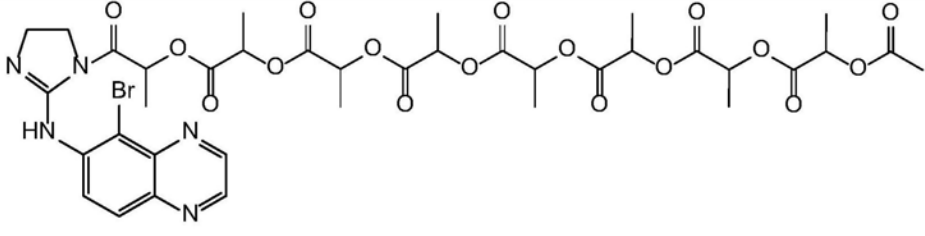
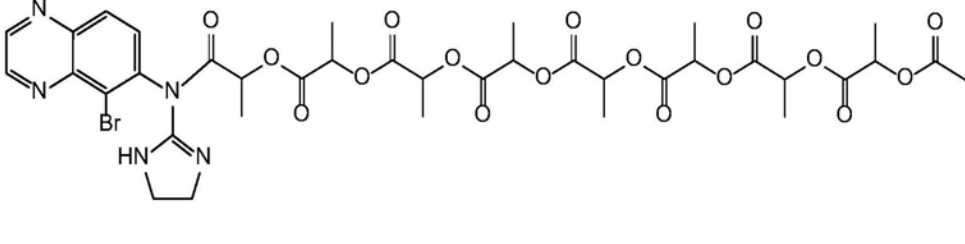
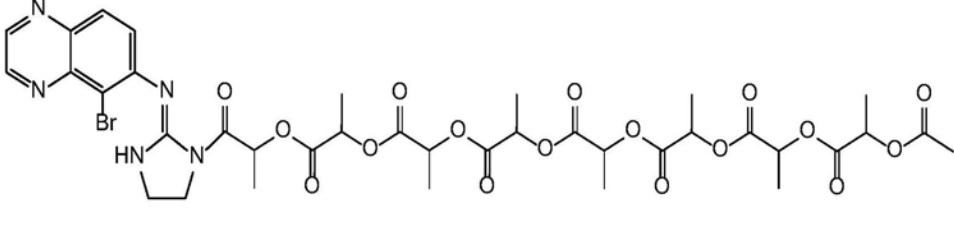
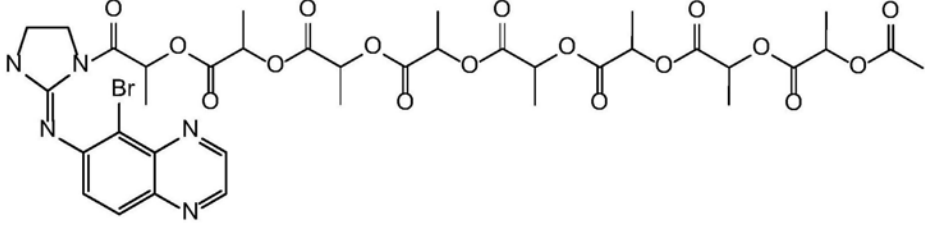
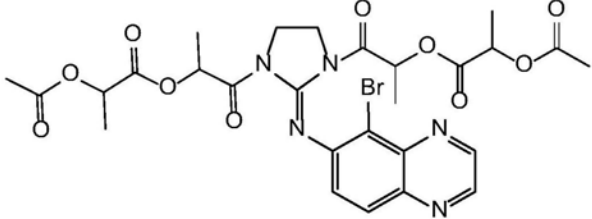
238	
239	
240	



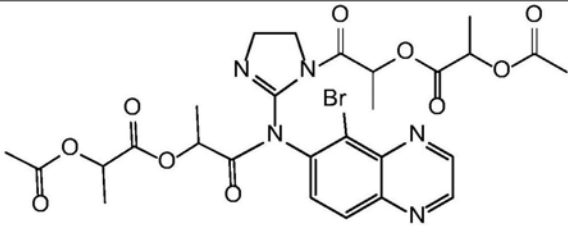
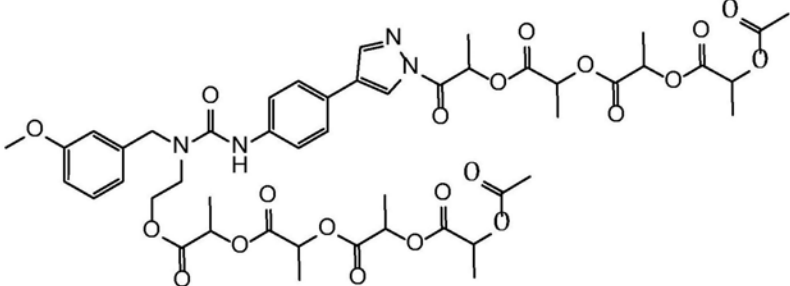
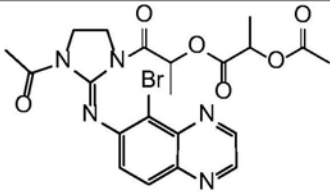
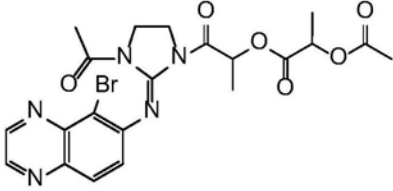
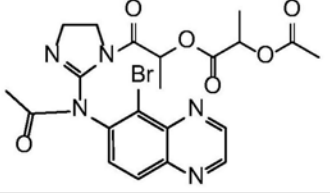
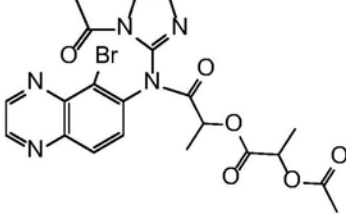
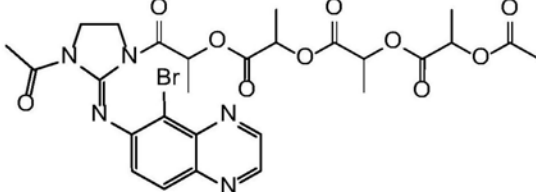
241	
[1647] 242	
243	

244	
245	
246	
247	
248	

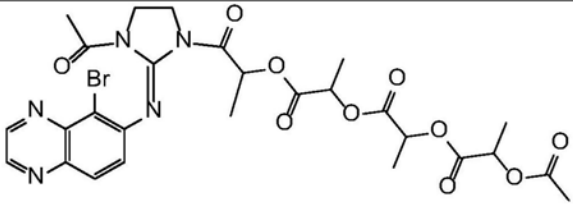
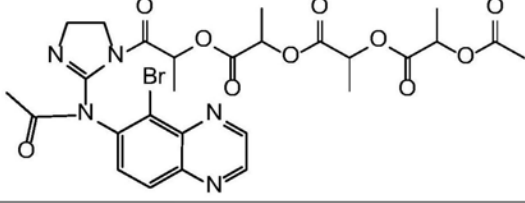
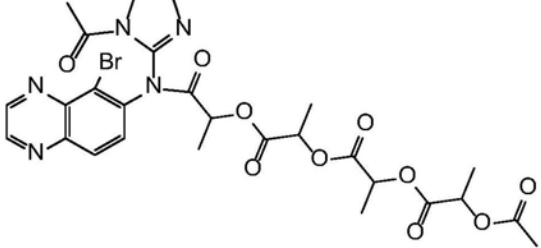
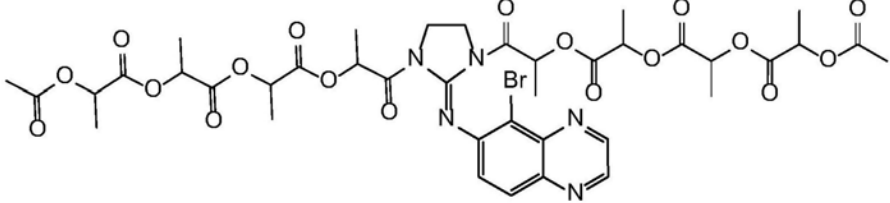
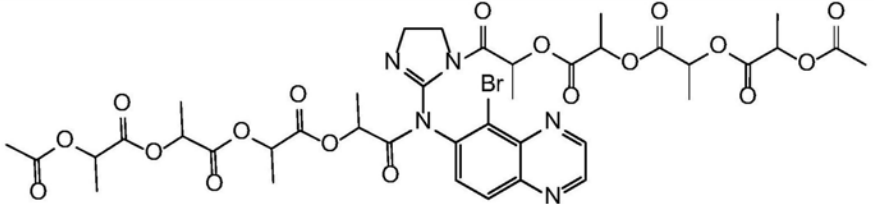
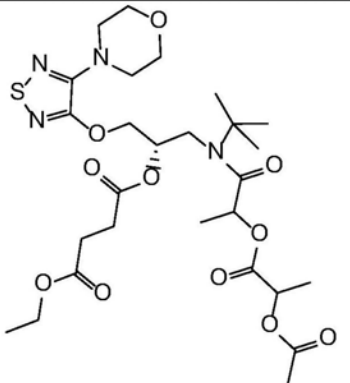
[1648]

249	
250	
251	
252	
253	
254	

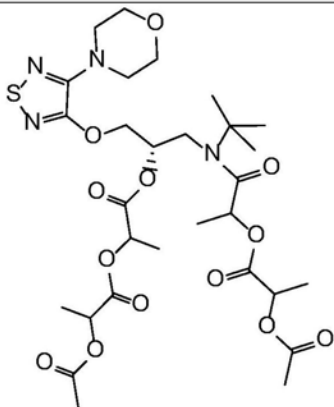
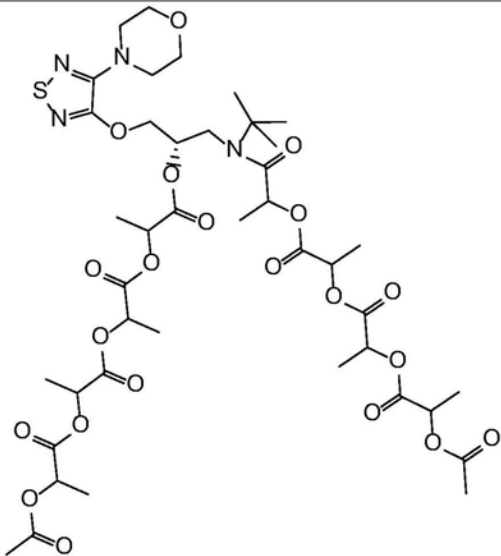
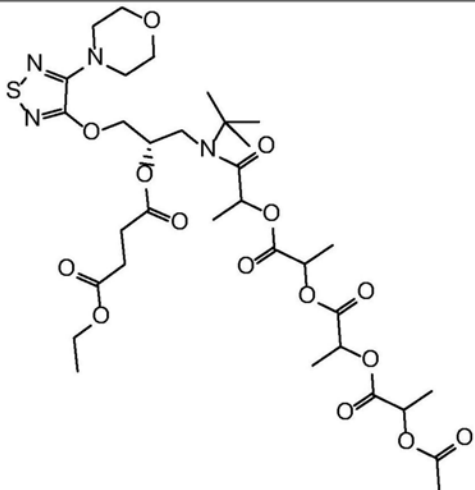
[1649]

255	
256	
257	
[1650] 258	
259	
260	
261	

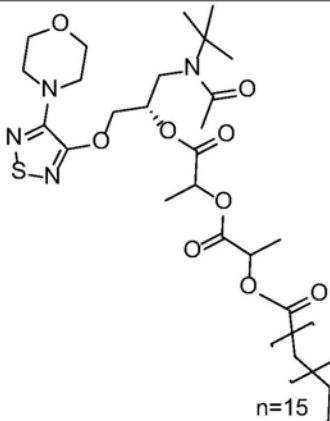
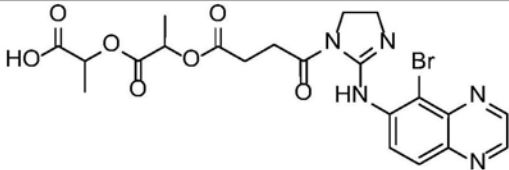
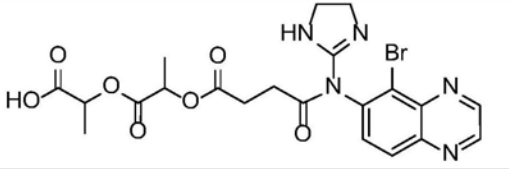
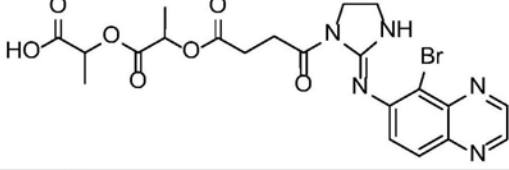
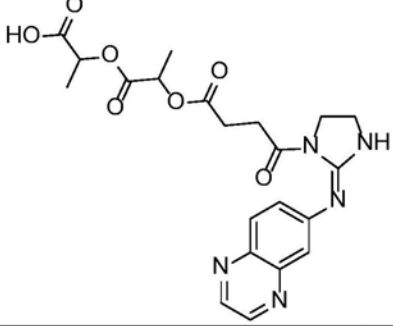
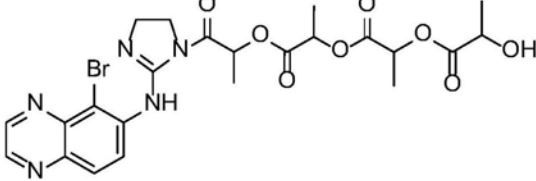
[1651]

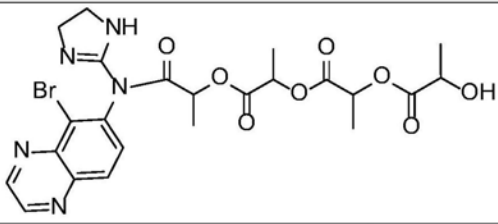
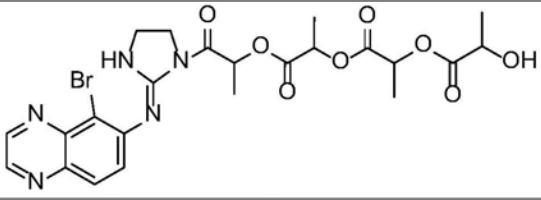
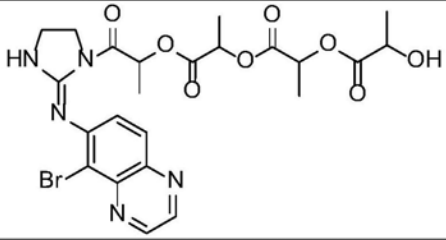
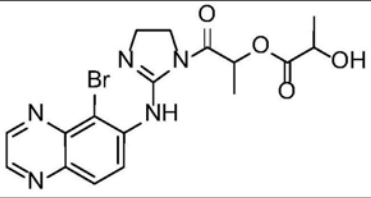
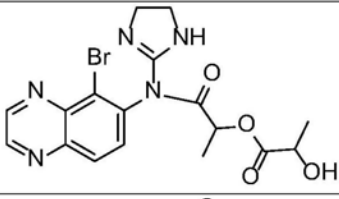
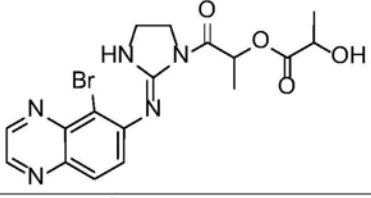
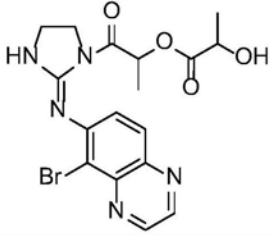
262	
263	
264	
265	
266	
267	

[1652]

268	
269	
270	

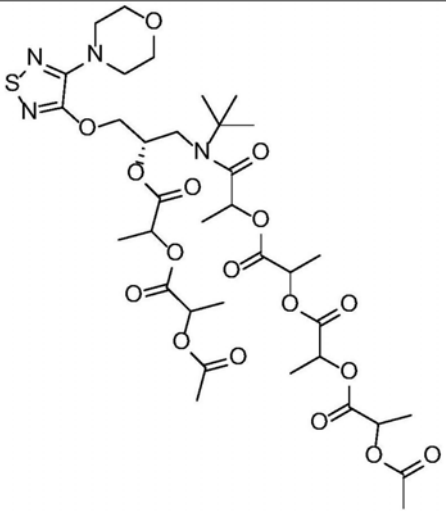
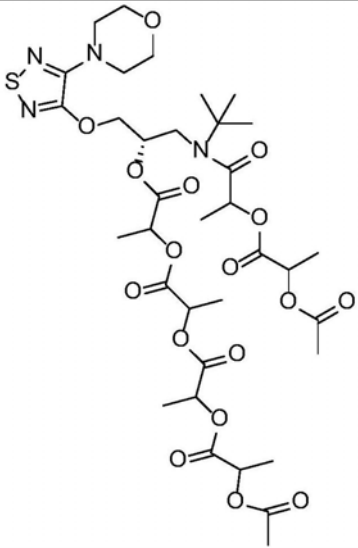
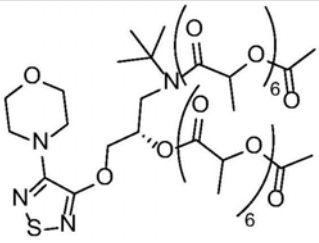
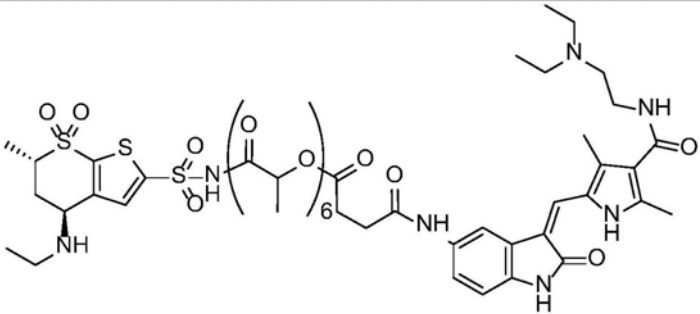
[1653]

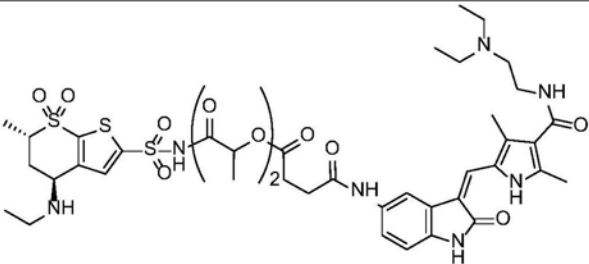
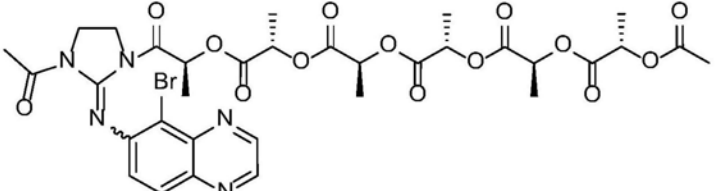
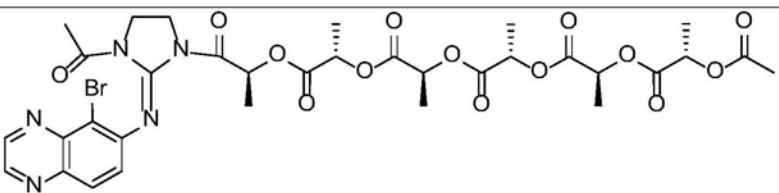
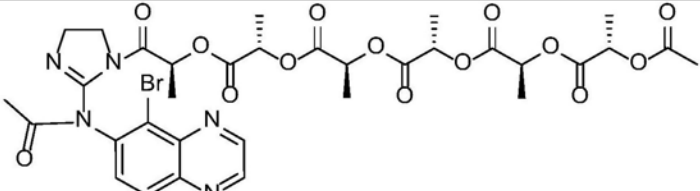
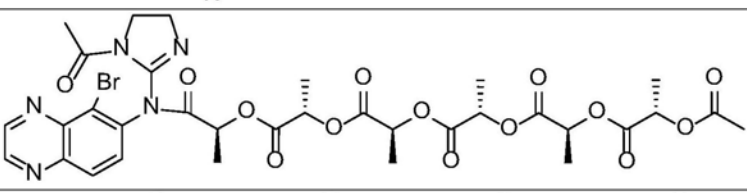
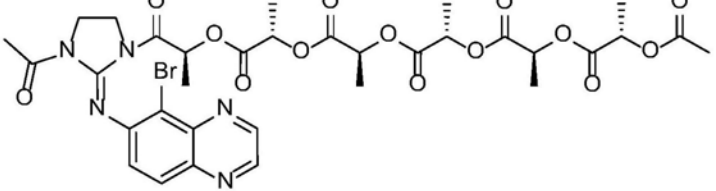
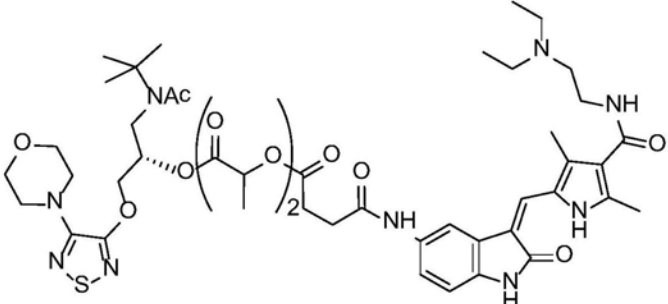
271	
272	
273	
274	
275	
276	

277	
278	
279	
280	
281	
282	
283	

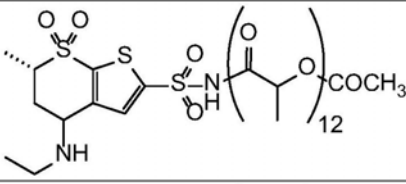
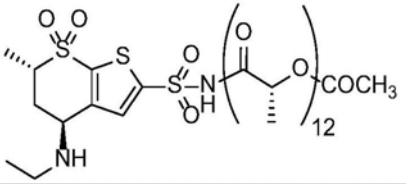
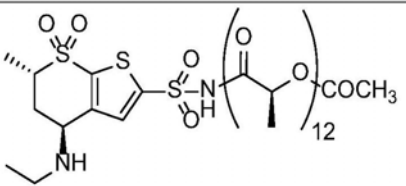
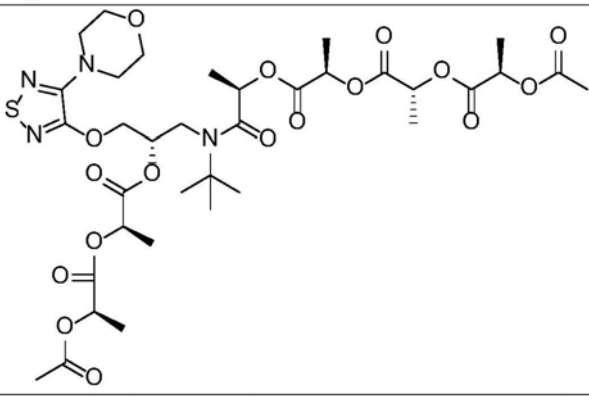
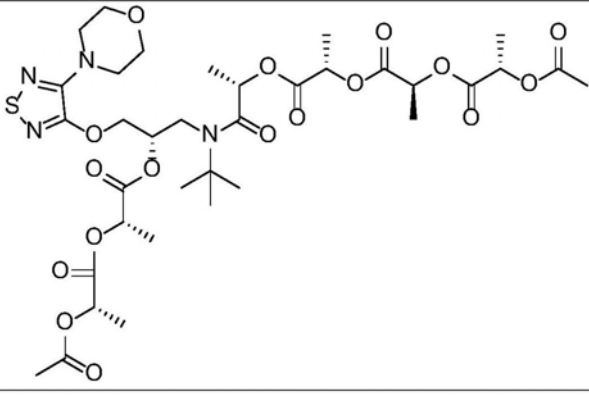
[1655] 表E. 本发明的选定化合物



284	
[1656] 285	
286	
287	

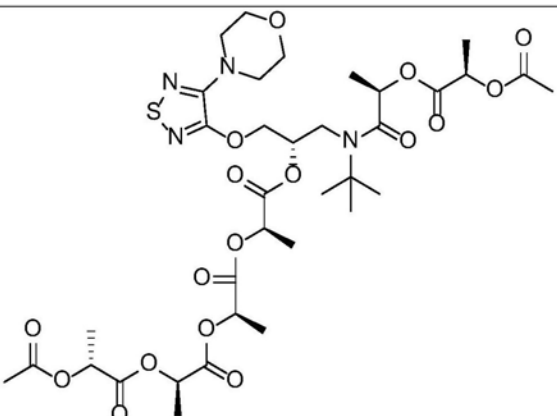
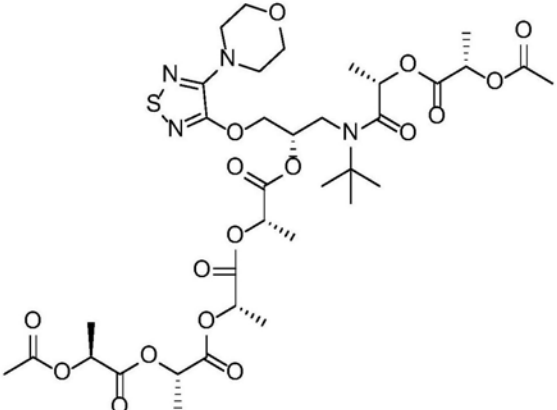
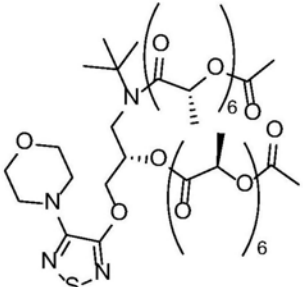
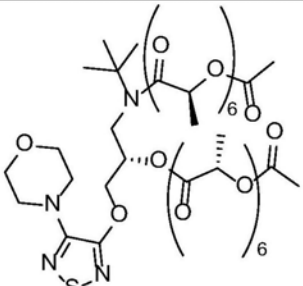
288	
289	
290	
291	
292	
293	
294	

[1657]

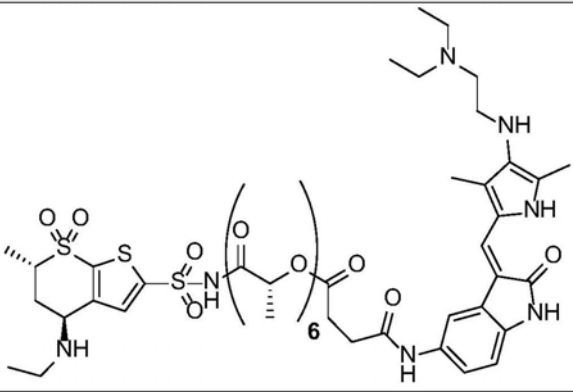
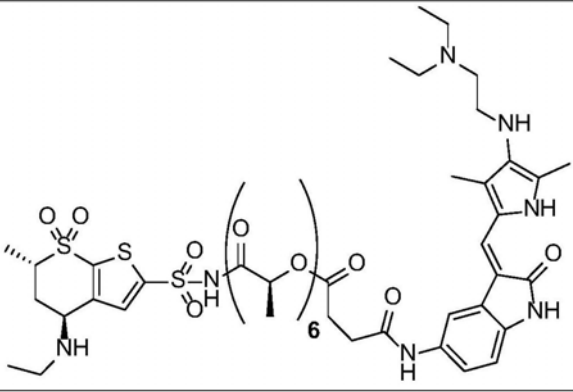
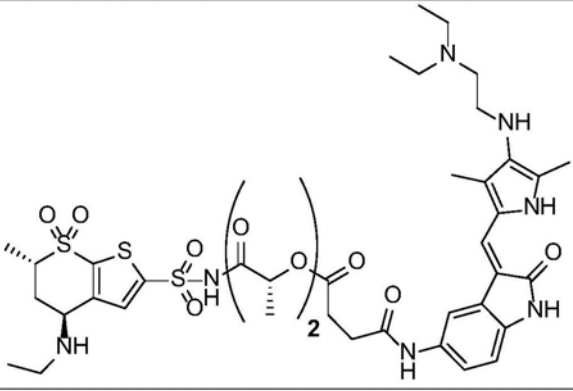
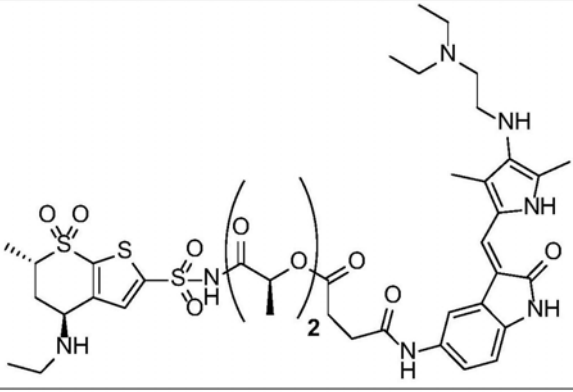
295	 <p>Chemical structure 295: A thienothiopyran derivative. The thiopyran ring has a methyl group at position 2 (dashed), an ethylamino group at position 3, and a sulfonamide group at position 4. The sulfonamide group is linked to a polyisobutyrate side chain, represented as <math>\left( \text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{COO} \right)_n</math> with <math>n=12</math>, terminated with a <math>\text{COCH}_3</math> group.</p>
296	 <p>Chemical structure 296: A thienothiopyran derivative, similar to 295, but with a different stereochemistry at the sulfonamide group.</p>
297	 <p>Chemical structure 297: A thienothiopyran derivative, similar to 295, but with a different stereochemistry at the sulfonamide group.</p>
298	 <p>Chemical structure 298: A complex molecule featuring a thiazine ring, a morpholine ring, and a long chain of ester-linked chiral units. The structure includes a thiazine ring with a morpholine ring attached, and a long chain of ester-linked chiral units, including a central amide group and several chiral centers.</p>
299	 <p>Chemical structure 299: A complex molecule, similar to 298, but with a different stereochemistry at the chiral centers.</p>

[1658]

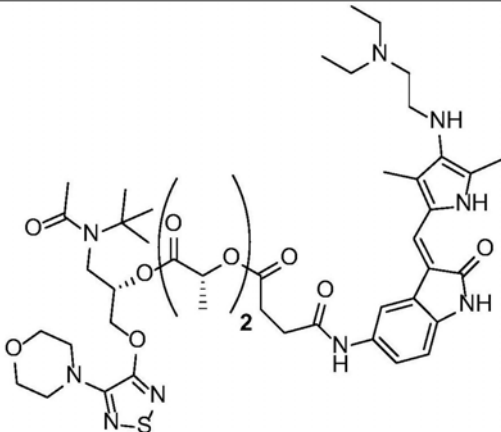
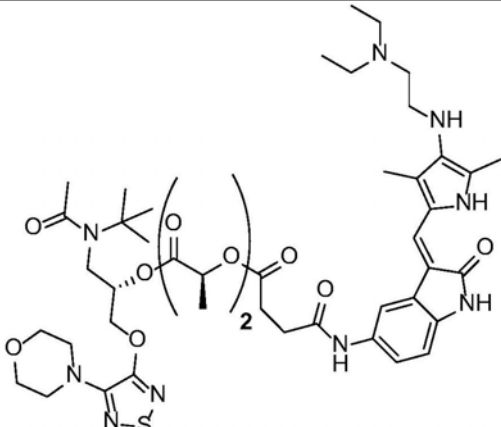
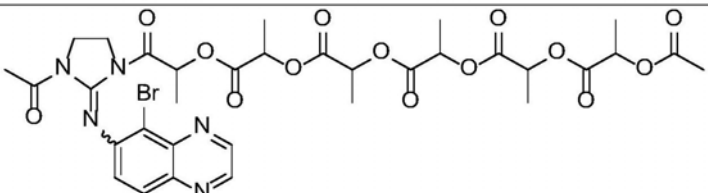
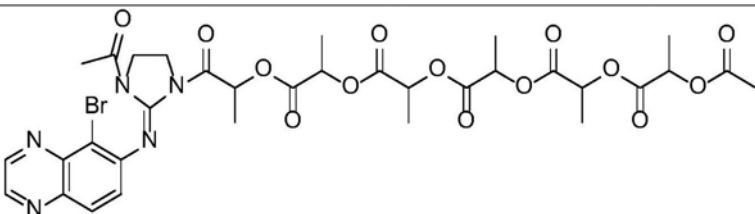
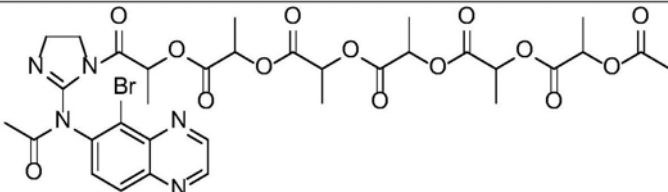
[1659]

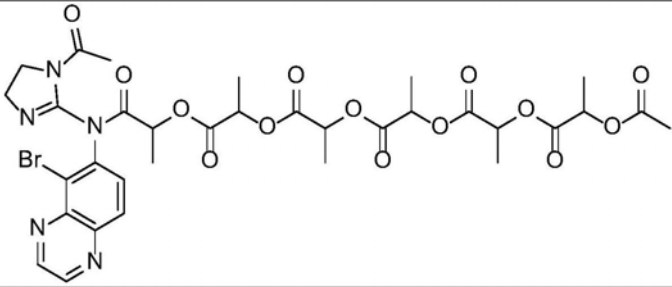
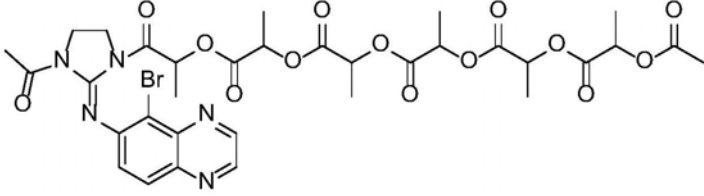
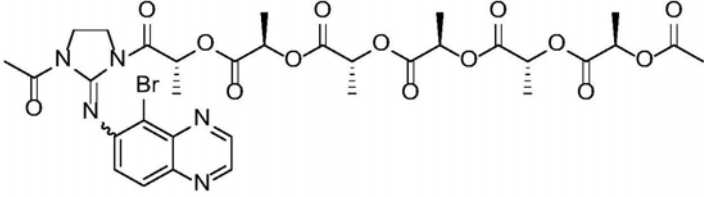
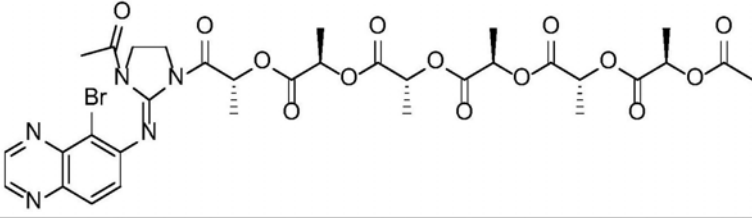
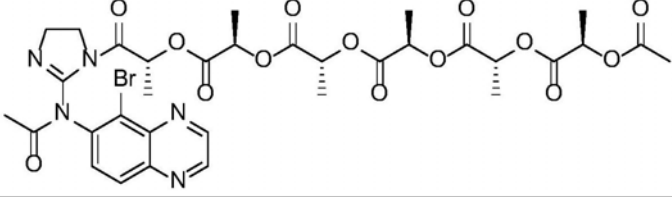
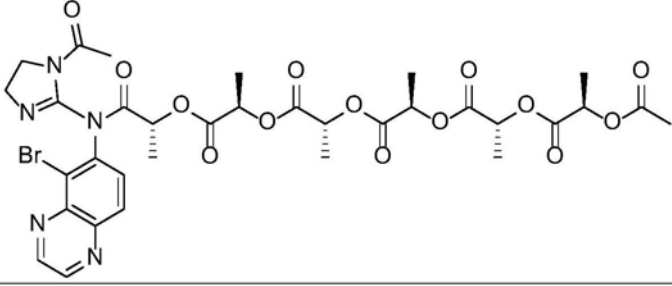
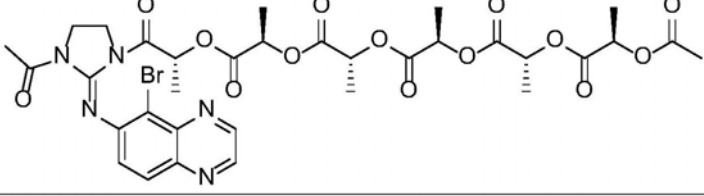
300	
301	
302	
303	

[1660]

304	
305	
306	
307	

[1661]

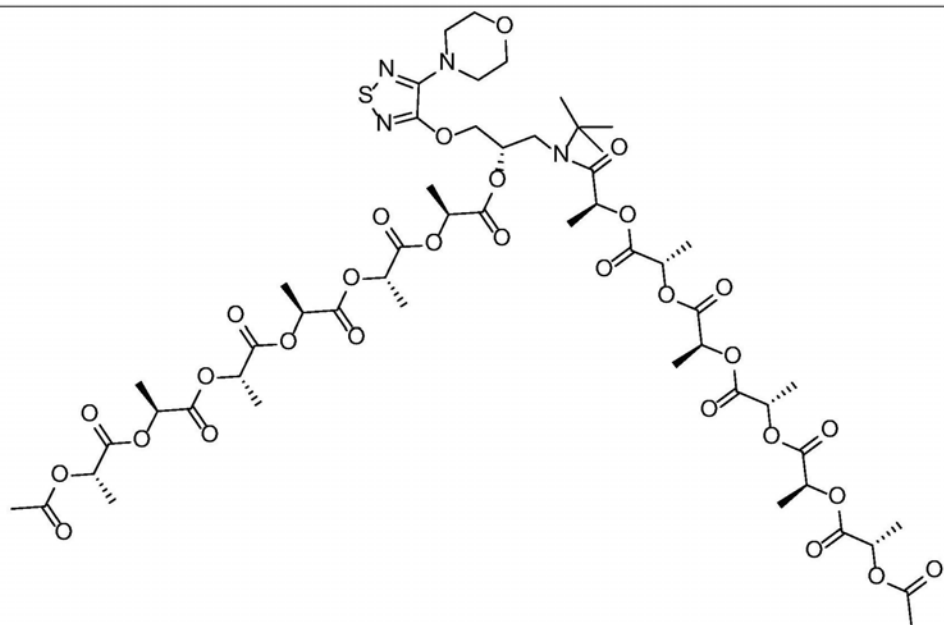
308	
309	
310	
311	
312	

313	
314	
315	
316	
317	
318	
319	

[1662]

[1663]

320



[1664]

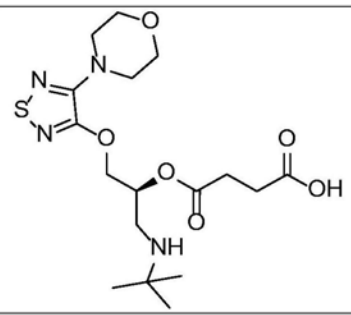
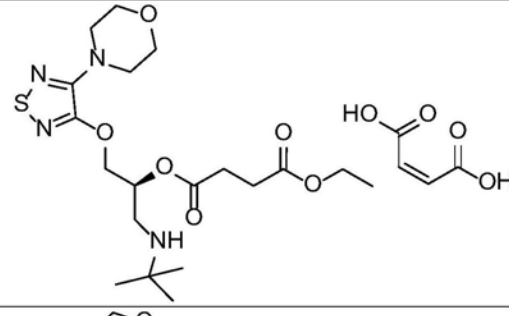
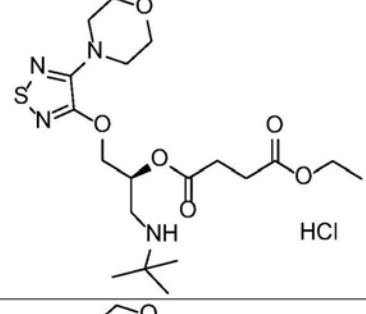
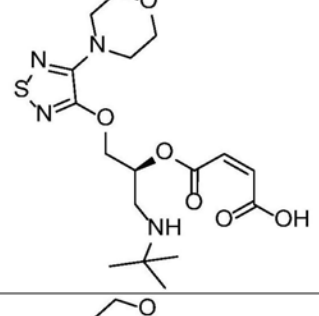
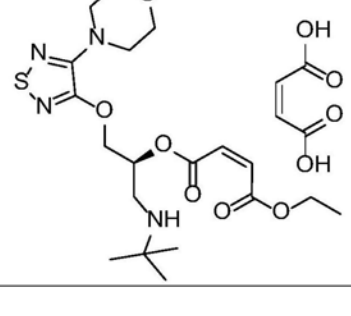
表F. 本发明的化合物

化合物编号	结构
321	
322	
323	

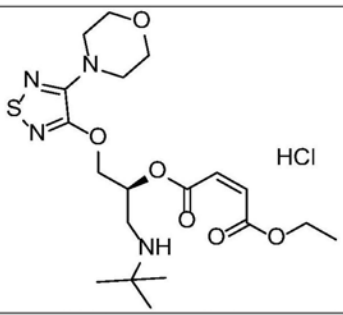
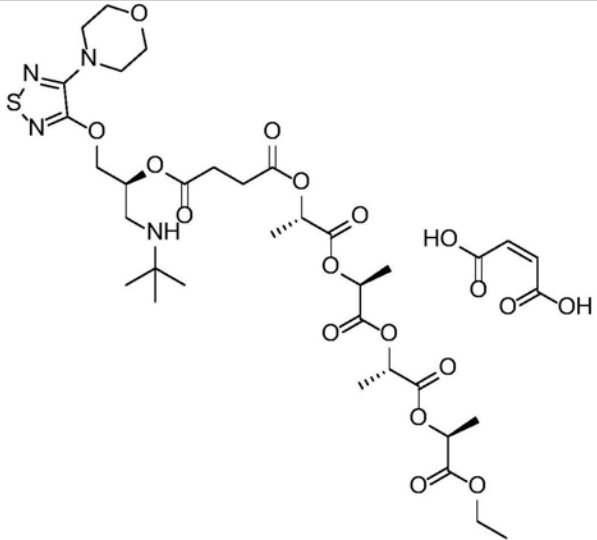
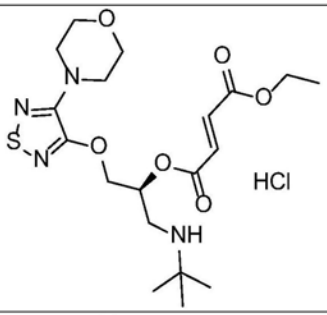
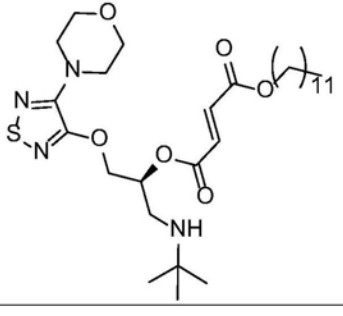
[1665]



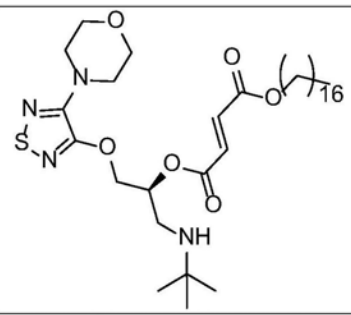
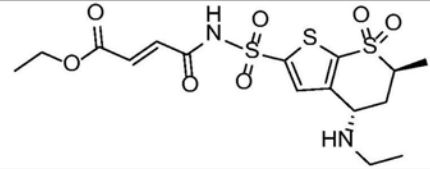
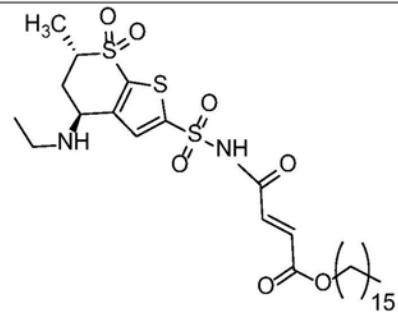
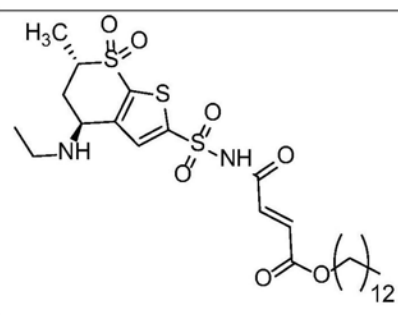
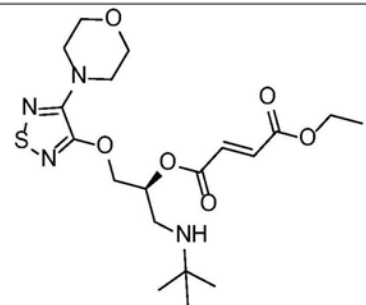
[1666]

324	
325	
326	
327	
328	

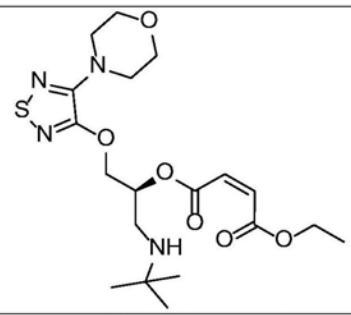
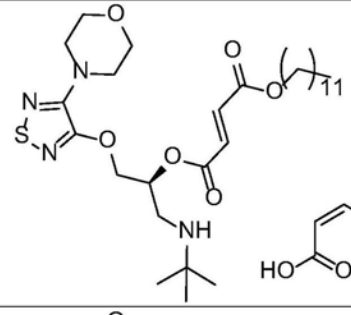
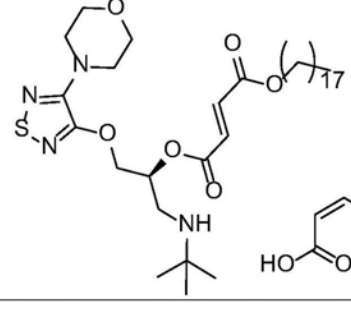
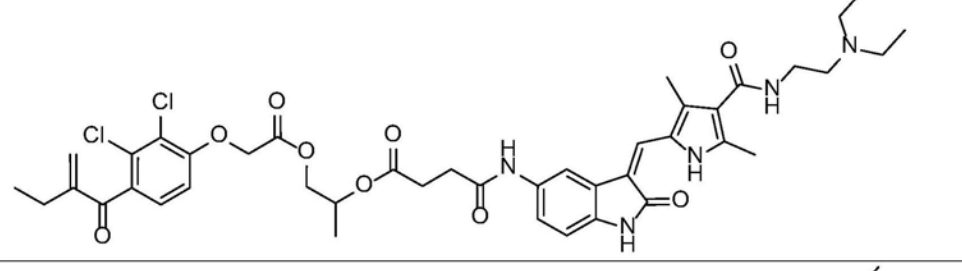
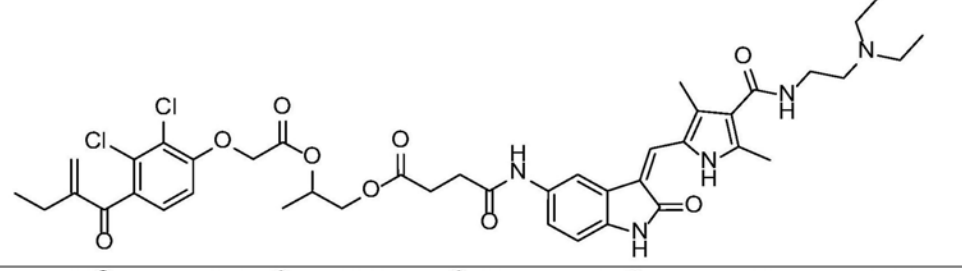
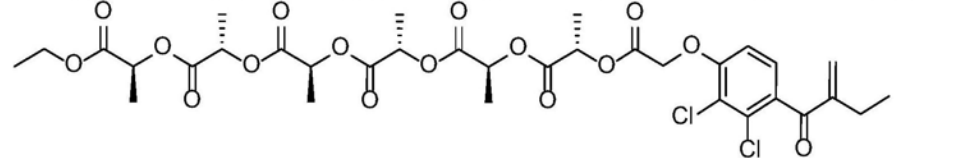
[1667]

329	 <chem>CCOC(=O)/C=C/C(=O)O[C@H](CN(C)(C)C)COc1nn(s1)N2CCOCC2.Cl</chem>
330	 <chem>CCOC(=O)C[C@H](C)OC(=O)[C@H](C)OC(=O)C[C@H](C)OC(=O)C[C@H](C)OC(=O)Oc1ccc(O)cc1O[C@H](CN(C)(C)C)COc1nn(s1)N2CCOCC2.Cl</chem>
331	 <chem>CCOC(=O)/C=C/C(=O)O[C@H](CN(C)(C)C)COc1nn(s1)N2CCOCC2.Cl</chem>
332	 <chem>CCCCCCCCCCCCCCCCOC(=O)/C=C/C(=O)O[C@H](CN(C)(C)C)COc1nn(s1)N2CCOCC2.Cl</chem>

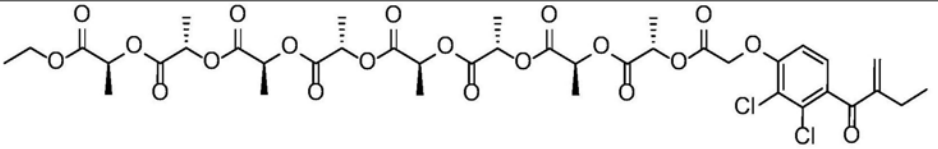
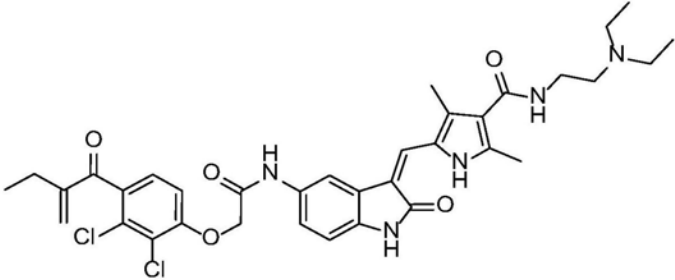
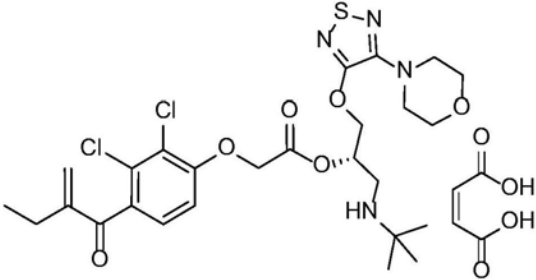
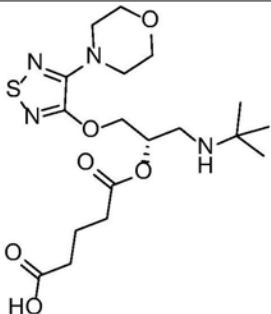
[1668]

333	
334	
335	
336	
337	

[1669]

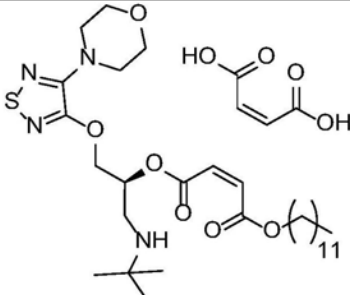
338	
339	
340	
341	
342	
343	

[1670]

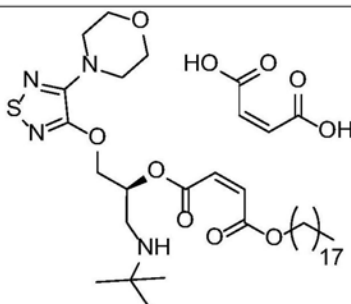
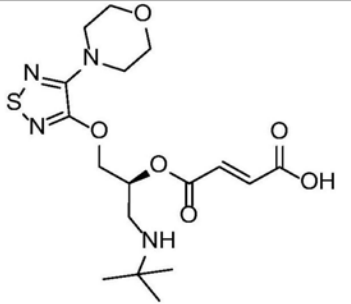
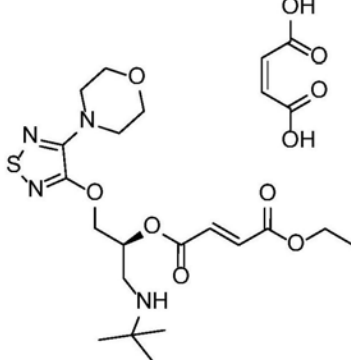
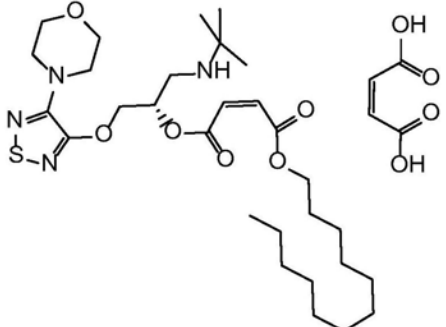
<b>344</b>	
<b>345</b>	
<b>346</b>	
<b>347</b>	

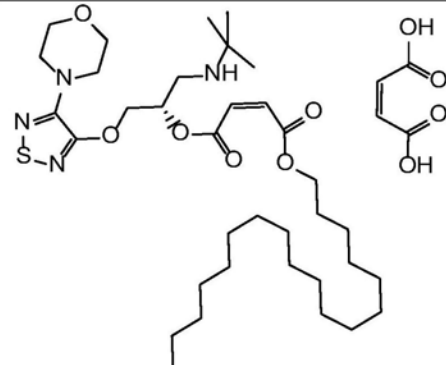
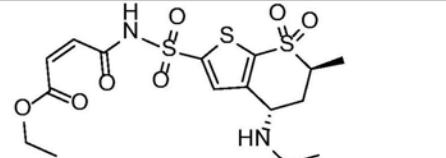
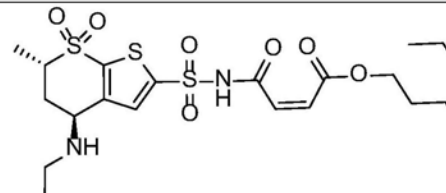
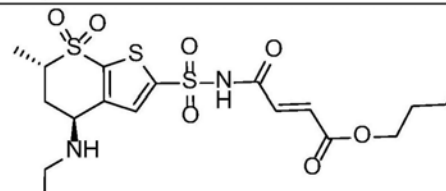
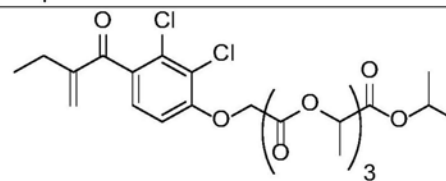
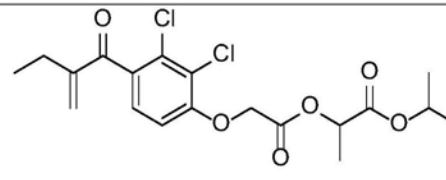
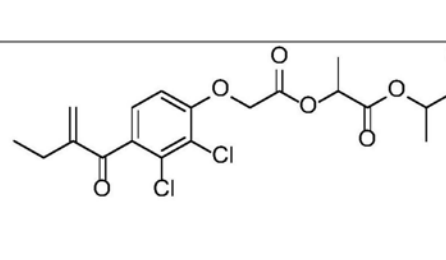
[1671] 表G. 本发明的化合物

[1672]

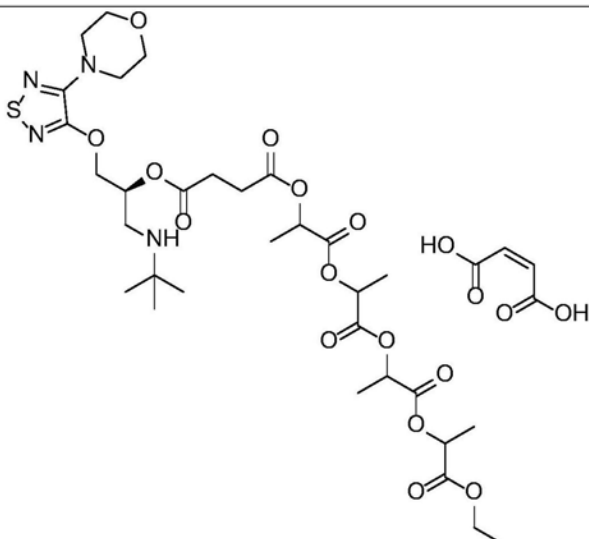
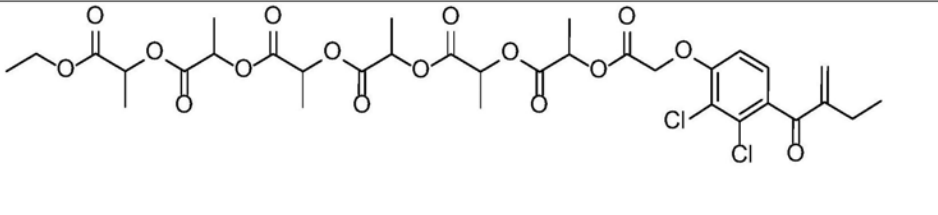
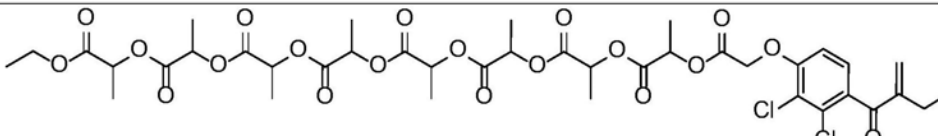
<b>348</b>	
------------	---

[1673]

349	
350	
351	
352	

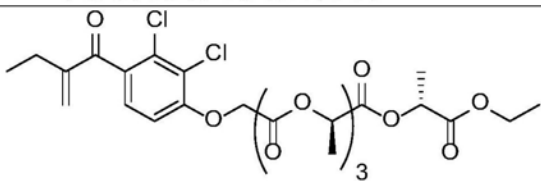
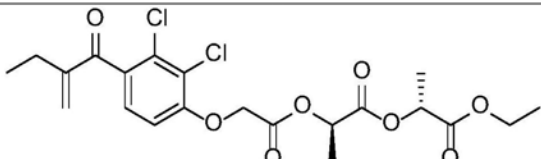
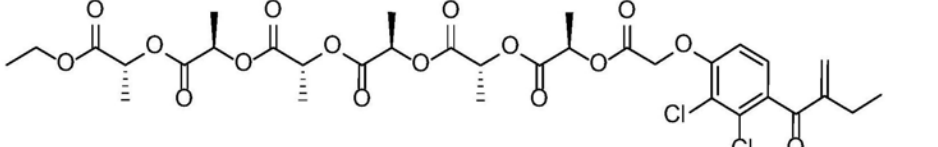
353	
354	
355	
[1674] 356	
357	
358	
359	

[1675]

360	
361	
362	

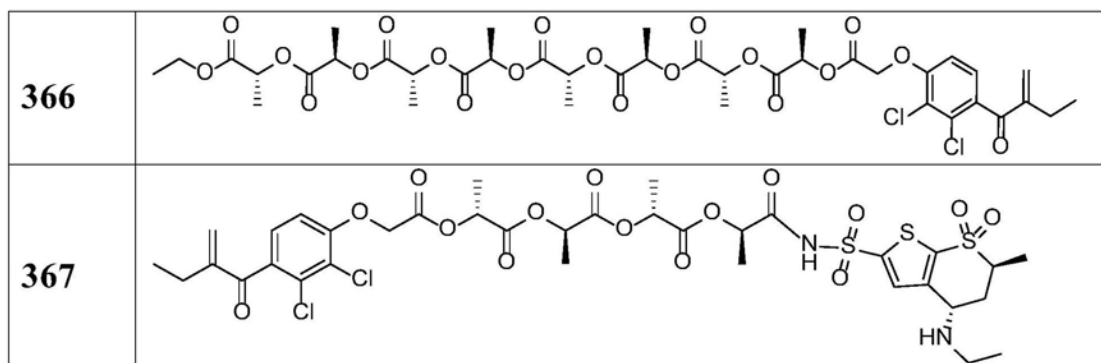
[1676] 表H. 本发明的其他化合物

[1677]

363	
364	
365	

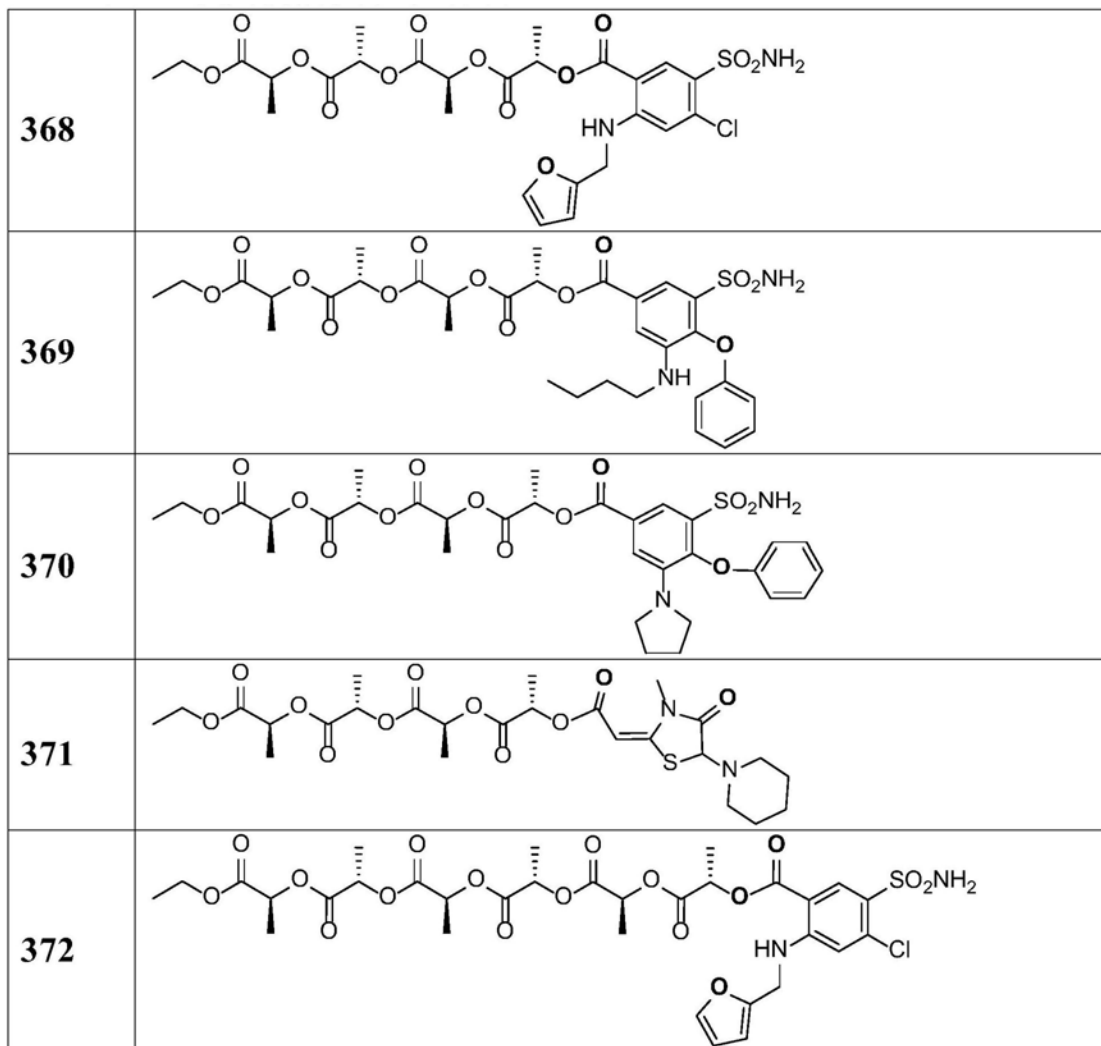


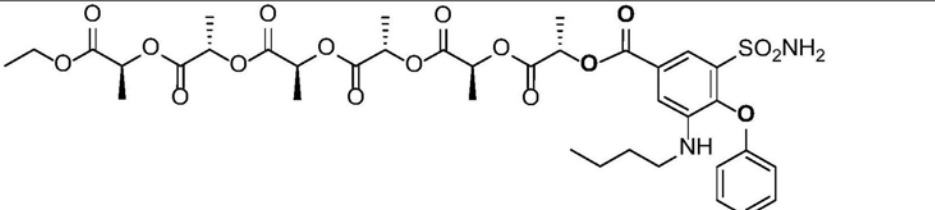
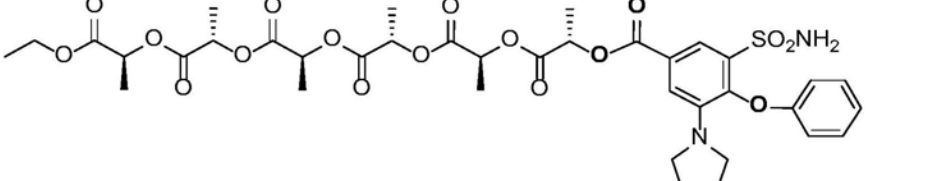
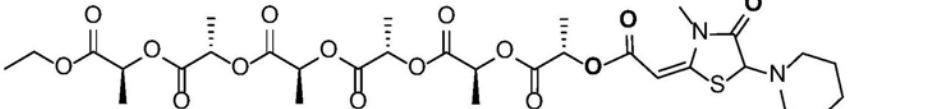
[1678]



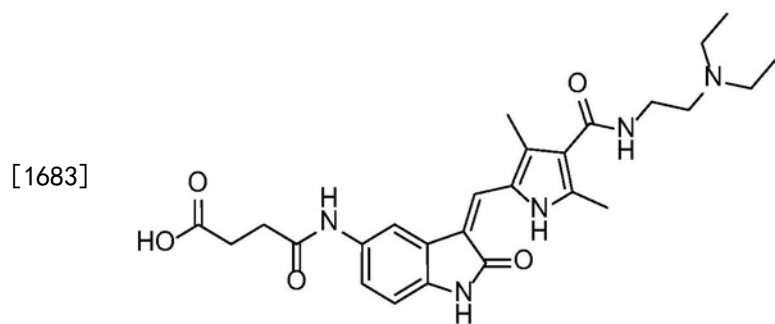
[1679] 表I. 本发明的其他化合物

[1680]

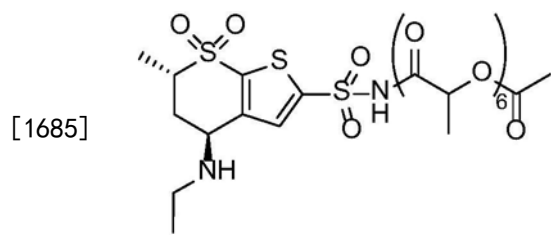


373	
[1681] 374	
375	

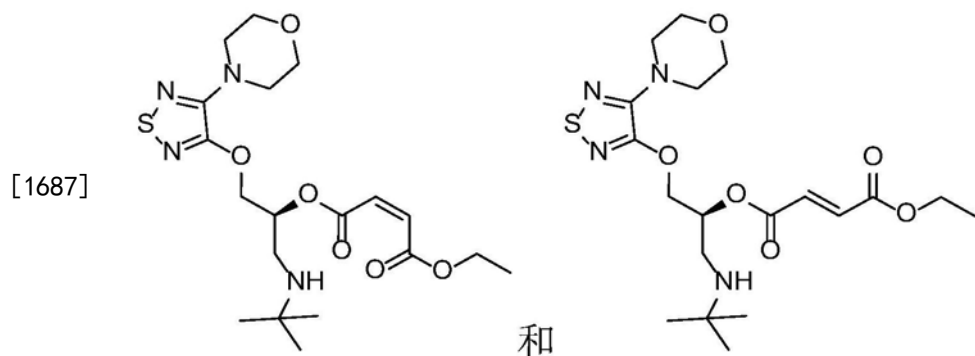
[1682] 在一个实施方案中,提供一种经温和表面处理的微粒,其包含一种或多种可生物降解的聚合物、和包封在可生物降解的聚合物中的下述式的化合物:



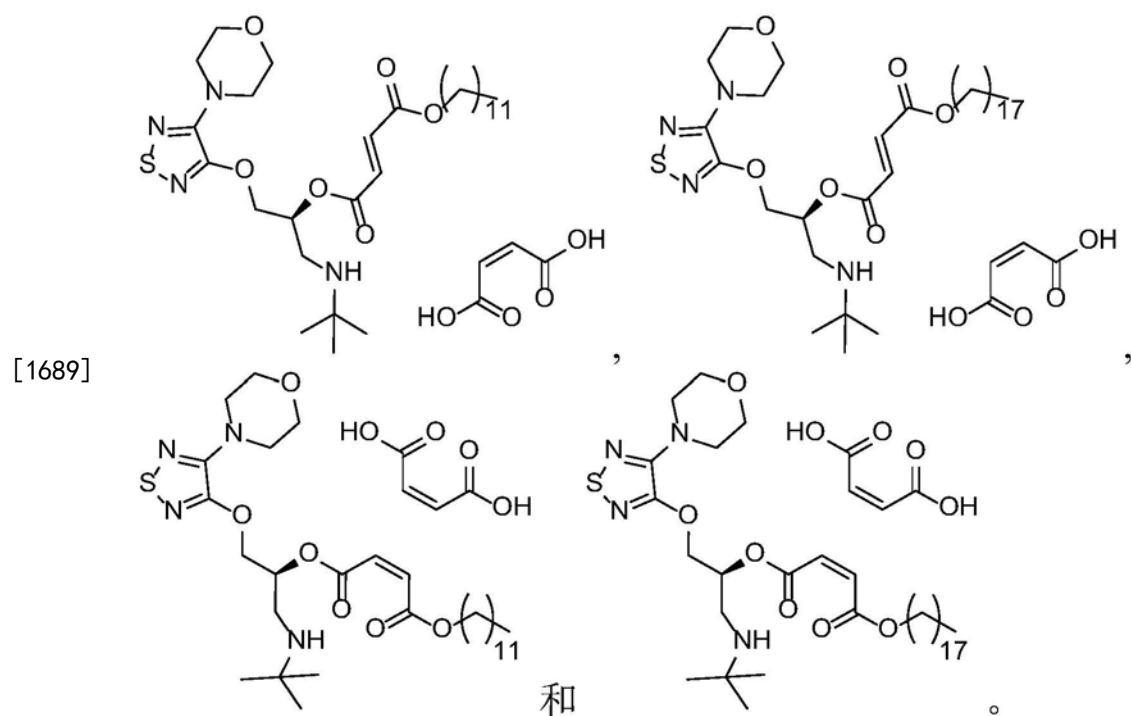
[1684] 在一个实施方案中,提供一种经温和表面处理的微粒,其包含一种或多种可生物降解的聚合物、和包封在可生物降解的聚合物中的下述式的化合物:



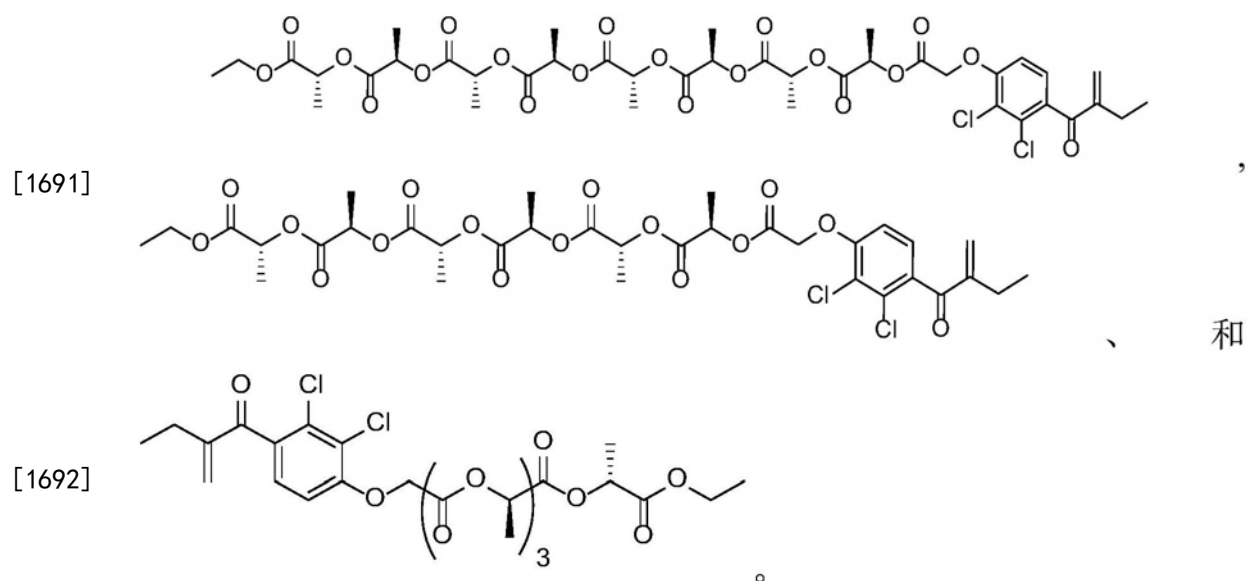
[1686] 在一个实施方案中,提供一种经温和表面处理的微粒,其包含一种或多种可生物降解的聚合物、和包封在可生物降解的聚合物中的选自下述的化合物:



[1688] 在一个实施方案中,提供一种经温和表面处理的微粒,其包含一种或多种可生物降解的聚合物、和包封在可生物降解的聚合物中的选自下述的化合物:

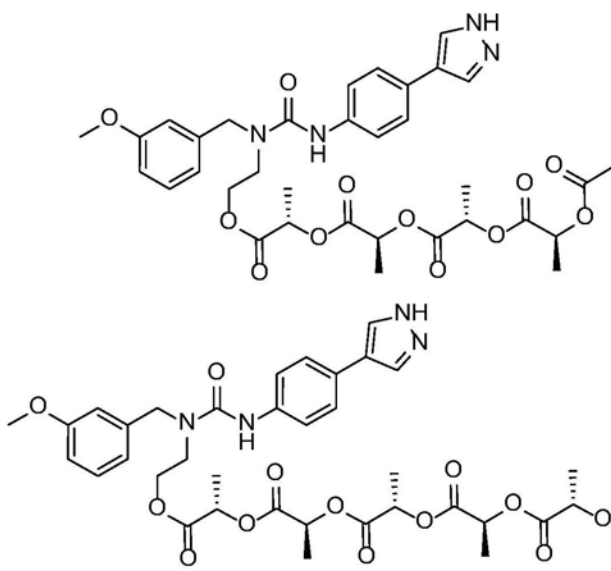


[1690] 在一个实施方案中,提供一种经温和表面处理的微粒,其包含一种或多种可生物降解的聚合物、和包封在可生物降解的聚合物中的选自下述的化合物:



[1693] 在一个实施方案中,提供一种经温和表面处理的微粒,其包含一种或多种可生物降解的聚合物、和包封在可生物降解的聚合物中的选自下述的化合物:

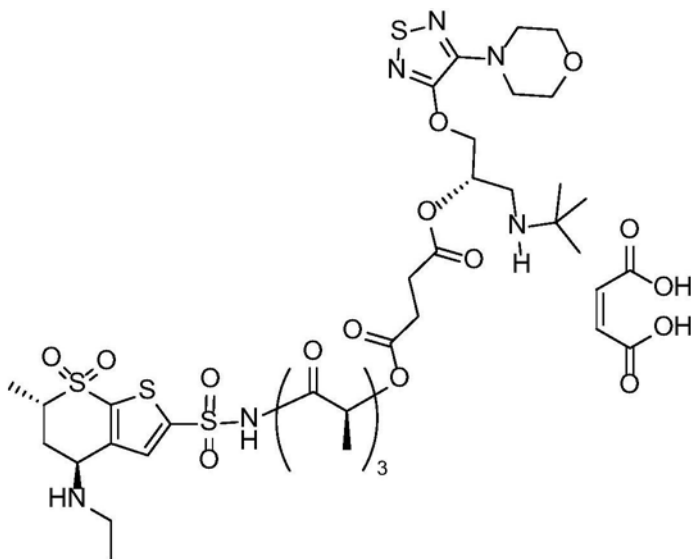
[1694]



和

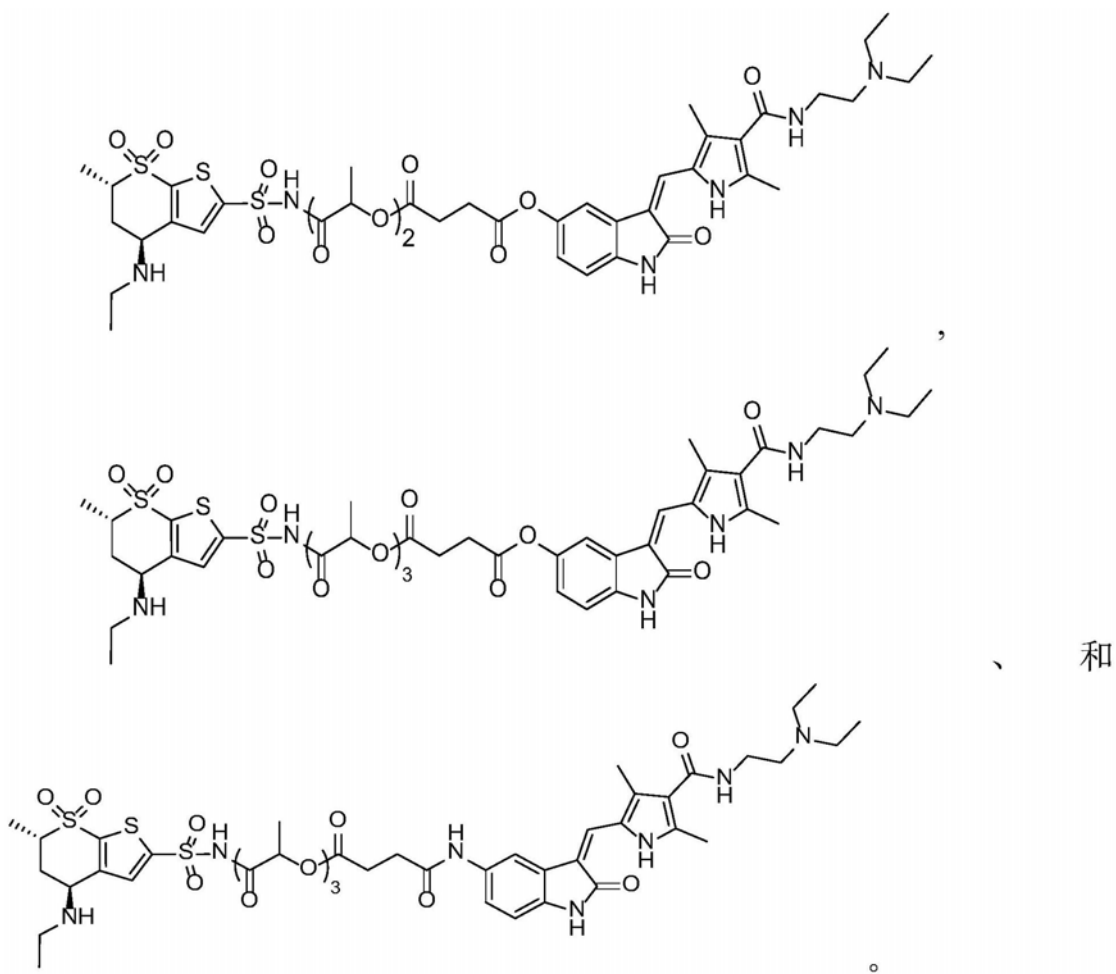
[1695] 在一个实施方案中,提供一种经温和表面处理的微粒,其包含一种或多种可生物降解的聚合物、和包封在可生物降解的聚合物中的下述式的化合物:

[1696]

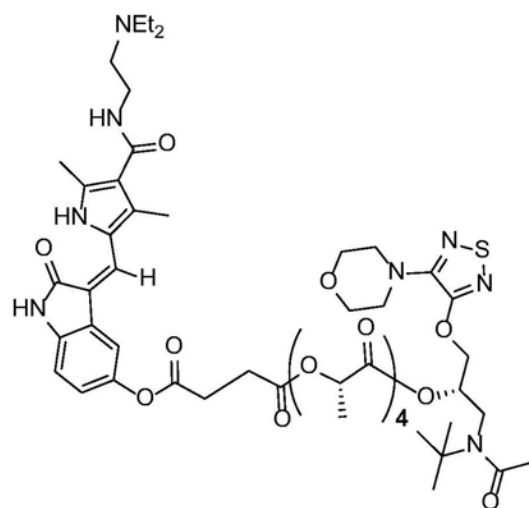


[1697] 在一个实施方案中,提供一种经温和表面处理的微粒,其包含一种或多种可生物降解的聚合物、和包封在可生物降解的聚合物中的选自下述的化合物:

[1698]

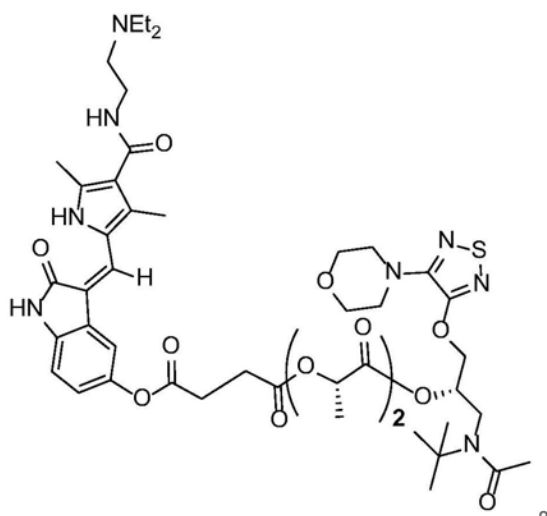


[1699] 在一个实施方案中,提供一种经温和表面处理的微粒,其包含一种或多种可生物降解的聚合物、和包封在可生物降解的聚合物中的选自下述的化合物:

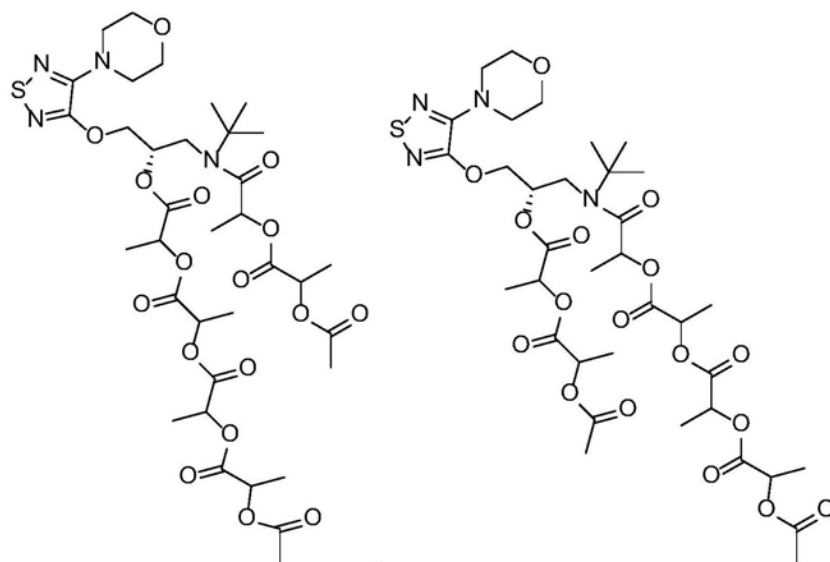


[1700]

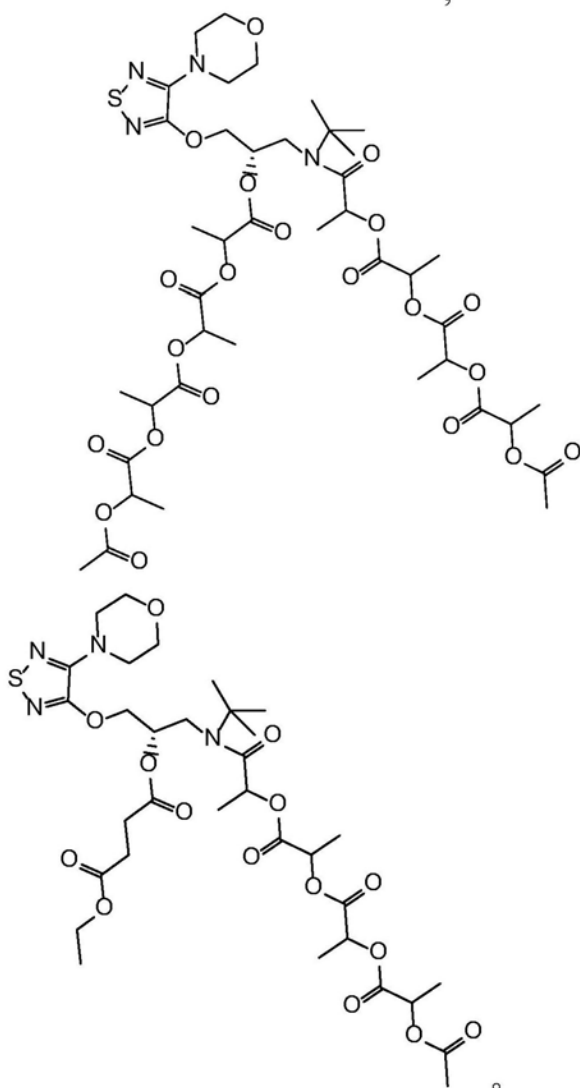
和



[1701] 在一个实施方案中,提供一种经温和表面处理的微粒,其包含一种或多种可生物降解的聚合物、和包封在可生物降解的聚合物中的选自下述的化合物:

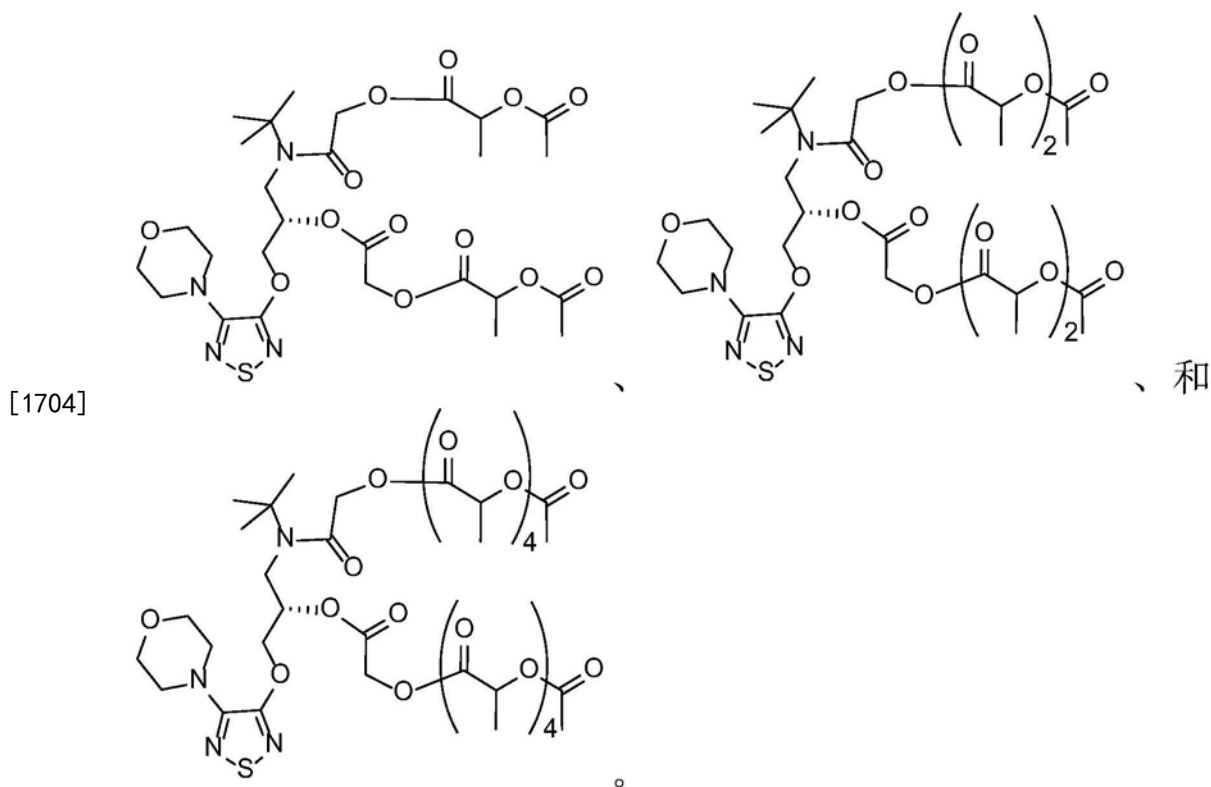


[1702]



和

[1703] 在一个实施方案中,提供一种经温和表面处理的微粒,其包含一种或多种可生物降解的聚合物、和包封在可生物降解的聚合物中的选自下述的化合物:



[1705] 本发明的一个方面是用于治疗病症的方法,该方法包括向需要其的宿主施用包含有效量的治疗剂的表面改性的固体聚集性微粒,其中所述含有治疗剂的表面改性的固体聚集性微粒注射到体内并在体内聚集以形成至少一个至少500 $\mu$ m的丸粒,其提供持续药物递送至少一个月。

[1706] VII. 药学上可接受的载体

[1707] 根据本发明,可以使用任何合适的药学上可接受的载体,例如眼科上可接受的粘性载体。载体以向药物递送系统提供所需粘度的有效量存在。有利地,粘性载体以范围为药物递送颗粒的约0.5重量%至约95重量%的量存在。使用的粘性载体的具体量取决于许多因素,包括,例如但不限于,所用的特定粘性载体、所用粘性载体的分子量、所产生和/或使用的当前药物递送系统所需的粘度等因素。有用的粘性载体的示例包括但不限于:透明质酸、透明质酸钠、卡波姆、聚丙烯酸、纤维素衍生物、聚卡波非、聚乙烯吡咯烷酮、明胶、糊精、多糖、聚丙烯酰胺、聚乙烯醇(可以是部分水解的聚醋酸乙烯酯)、聚醋酸乙烯酯,其衍生物及它们的混合物。

[1708] 载体也可以是水性载体。水性载体的示例包括但不限于:水溶液或悬浮液,如盐水、血浆、骨髓穿刺液,缓冲液,如Hank缓冲盐溶液(HBSS)、HEPES(4-(2-羟乙基)-1-哌嗪乙磺酸)、Ringers缓冲液、**ProVisc®**、稀释的**ProVisc®**、用PBS稀释的**ProVisc®**、Krebs缓冲液、杜尔贝科氏PBS、标准PBS;透明质酸钠溶液(HA,PBS中5mg/mL),模拟体液,血浆血小板浓缩物和组织培养基,或包含有机溶剂的水溶液或悬浮液。

[1709] 在一个实施方案中,载体是PBS。

[1710] 在一个实施方案中,载体是在PBS中5mg/mL的HA。

[1711] 在一个实施方案中,载体是用水稀释的**ProVisc®**。



- [1712] 在一个实施方案中,载体是在PBS中稀释的 **ProVisc®**。
- [1713] 在一个实施方案中,载体用水稀释5倍的 **ProVisc®**。
- [1714] 在一个实施方案中,载体在PBS中稀释5倍的 **ProVisc®**。
- [1715] 在一个实施方案中,载体用水稀释10倍的 **ProVisc®**。
- [1716] 在一个实施方案中,载体在PBS中稀释10倍的 **ProVisc®**。
- [1717] 在一个实施方案中,载体用水稀释20倍的 **ProVisc®**。
- [1718] 在一个实施方案中,载体在PBS中稀释20倍的 **ProVisc®**。
- [1719] 在一个实施方案中,载体是具有中性pH的等渗缓冲溶液中的1.25mg/mL的HA。
- [1720] 在一个实施方案中,载体是具有中性pH的等渗缓冲溶液中的0.625mg/mL的HA。
- [1721] 在一个实施方案中,载体是PBS中的0.1-5.0mg/mL的HA。
- [1722] 在一个实施方案中,载体是PBS中的0.5-4.5mg/mL的HA。
- [1723] 在一个实施方案中,载体是PBS中的1.0-4.0mg/mL的HA。
- [1724] 在一个实施方案中,载体是PBS中的1.5-3.5mg/mL的HA。
- [1725] 在一个实施方案中,载体是PBS中的2.0-3.0mg/mL的HA。
- [1726] 在一个实施方案中,载体是PBS中的2.5-3.0mg/mL的HA。
- [1727] 载体可以任选地含有一种或多种悬浮剂。悬浮剂可以选自羧甲基纤维素(CMC)、甘露糖醇、聚山梨醇酯、聚丙二醇、聚乙二醇、明胶、白蛋白、藻酸盐、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、羟乙基甲基纤维素(HEMC)、膨润土、黄蓍胶、糊精、芝麻油、杏仁油、蔗糖、阿拉伯胶和黄原胶以及它们的组合。
- [1728] 载体可以任选地含有一种或多种增塑剂。因此载体也可以包含增塑剂。增塑剂可以是例如聚乙二醇(PEG)、聚丙二醇、聚(乳酸)或聚(乙醇酸)或它们的共聚物,聚己酸内酯和这些聚合物的低分子量低聚物,或常规增塑剂,如,己二酸酯、磷酸酯、邻苯二甲酸酯、sabacates、壬二酸酯和柠檬酸酯。载体还可以包含其他已知的药物赋形剂以提高药剂的稳定性。
- [1729] 在一个实施方案中,还可以包含一种或多种另外的赋形剂或递送增强剂,例如表面活性剂和/或水凝胶,以进一步影响释放速率。
- [1730] VIII. 药学活性化合物的持续释放
- [1731] 药学活性化合物的释放速率可以与溶解在表面处理的微粒中的药学活性化合物的浓度相关。在一些实施方案中,表面处理的微粒的聚合物组合物包含经选择以提供药学活性化合物的期望溶解度的非治疗剂。可以进行聚合物组合物的选择以提供药学活性化合物在表面处理的微粒中的期望溶解度,例如,水凝胶可以促进亲水性材料的溶解度。在一些实施方案中,可以将官能团添加到聚合物中以增加药学活性化合物在表面处理的微粒中的期望溶解度。在一些实施方案中,添加剂可以用于控制药学活性化合物的释放动力学,例如,添加剂可以用于通过增加或降低药学活性化合物在聚合物中的溶解度来控制药学活性化合物的浓度以便控制药学活性化合物的释放动力学。可以通过包含增加和/或降低药学活性化合物在表面处理的微粒中的溶解形式的溶解度的适当的分子和/或物质来控制溶解度。药学活性化合物的溶解度可能与表面处理的微粒和药学活性化合物的疏水性和/或亲

水性有关。可以将油和疏水性分子添加到聚合物中以增加药学活性化合物在表面处理的微粒中的溶解度。

[1732] 代替或除了基于溶解在表面处理的微粒中的药学活性化合物的浓度来控制迁移速率,可以控制聚合物组合物的表面积以达到药物从包含药学活性化合物的表面处理的微粒中迁移出的期望速率。例如,较大的暴露表面积将会增加药学活性化合物迁移至表面的速率,而较小的暴露表面积将会降低药学活性化合物迁移至表面的速率。可以以任何方式增大暴露表面积,例如通过暴露表面的城堡化(castellation)、具有与泪液或泪液膜连接的暴露通道的多孔表面、暴露表面的压痕或暴露表面的突起。可以通过添加溶解的盐并一旦盐溶解就会留下多孔空腔来使暴露表面成为多孔的。在本发明中,这些趋势可以用于通过避免这些途径更快地释放来降低活性物质从聚合物组合物中的释放速率。例如,表面积可以最小化,或者可以避免通道。

[1733] 在使用多于一种类型的聚合物的情况下,每个表面处理的微粒可以具有不同的固化性质或凝结(setting)性质。例如,表面处理的微粒可以由类似的聚合物制成,但可以具有不同的凝胶pH值或不同的熔化温度或玻璃化转变点。

[1734] 为了使表面处理的微粒形成固结聚集体,颗粒周围的温度(例如在施用有该组合物的人或非人动物中)大约等于或大于聚合物颗粒的玻璃化转变温度( $T_g$ )。在这样的温度下,聚合物颗粒将会与一种或多种其他聚合物颗粒交联以形成固结聚集体。交联意味着相邻的聚合物颗粒结合在一起。例如,颗粒可能由于一个颗粒表面处的聚合物链与另一个颗粒表面处的聚合物链缠结而交联。相邻的颗粒之间可能存在粘附、凝聚或融合。

[1735] 通常,由聚合物或聚合物混合物形成的可注射的表面处理的微粒具有接近或刚好高于体温的玻璃化转变温度( $T_g$ ) (例如约30℃至45℃、例如约35℃至40℃、例如约37℃至40℃)。因此,在室温下,表面处理的微粒低于它们的 $T_g$ 并且表现为离散颗粒,但在体内,表面处理的微粒软化并相互作用/彼此粘着。通常,在从室温到体温的温度升高的20秒至15分钟内开始凝聚。

[1736] 表面处理的微粒可以由具有约35℃至40℃、例如约37℃至40℃的 $T_g$ 的聚合物形成,其中聚合物是聚( $\alpha$ -羟基酸)(如,PLA、PGA、PLGA或PDLLA或其组合)或其与PLGA-PEG的共混物。通常,这些颗粒会在体温下凝聚。可注射的表面处理的微粒可以仅包含聚( $\alpha$ -羟基酸)颗粒,或者可以包括其他颗粒类型。微粒可以由具有等于或高于体温的 $T_g$ 的聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯)(PLGA)、PLGA-PEG和PVA的共混物形成。在一个实施方案中,在体温下,表面处理的微粒将会相互作用以形成固结的聚集体。可注射的微粒可以仅包含PLGA/PLGA-PEG/PVA表面处理的微粒,或者可以包括其他颗粒类型。

[1737] 该组合物可以包含温度敏感性表面处理的微粒和非温度敏感性表面处理的微粒的混合物。非温度敏感性表面处理的微粒是具有玻璃化转变温度高于预期使用组合物的温度的颗粒。通常,在包含温度敏感性表面处理的微粒和非温度敏感性颗粒的混合物的组合物中,温度敏感性表面处理的微粒与非温度敏感性表面处理的微粒的比例为约3:1或更小,例如4:3。当组合物的温度升高至或高于这些微粒的玻璃化转变温度时,温度敏感性表面处理的微粒有利地能够彼此交联。通过控制温度敏感性表面处理的微粒与非温度敏感性表面处理的微粒的比例,可以操纵所得到的固结聚集体的孔隙率。表面处理的微粒可以是固体,即具有固体外表面,或者它们可以是多孔的。颗粒可以是不规则的或基本上球形的。

[1738] 表面处理的微粒可以具有其长轴(longest dimension)或其直径(如果它们基本上为球形)为小于约100 $\mu\text{m}$ 并且大于约1 $\mu\text{m}$ 的尺寸。表面处理的微粒可以具有其长轴或其直径小于约100 $\mu\text{m}$ 的尺寸。表面处理的微粒可以具有其长轴或其直径为约1 $\mu\text{m}$ 至约40 $\mu\text{m}$ 之间,更典型地约20 $\mu\text{m}$ 至约40 $\mu\text{m}$ 之间的尺寸。期望尺寸的聚合物颗粒将会通过孔径约40 $\mu\text{m}$ 的筛或过滤器。

[1739] 一旦施用于人或非人动物,从组合物形成固结聚集体通常需要约20秒至约24小时,例如,约1分钟至约5小时,约1分钟至约1小时,少于约30分钟、少于约20分钟。通常,凝固发生在施用后约1分钟至约20分钟之间。

[1740] 通常,该组合物包含约20%至约80%的可注射的表面处理的微粒材料和约20%至约80%的载体;约30%至约70%的可注射的表面处理的微粒材料和约30%至约70%的载体;例如,该组合物可以包含约40%至约60%的可注射的表面处理的微粒材料和约40%至约60%的载体;该组合物可以包含约50%的可注射的表面处理的微粒材料和约50%的载体。上述百分比均指重量百分比。

[1741] 表面处理的微粒例如在表面处理的微粒中或作为表面处理的微粒上的涂层而装载有药学活性化合物。

[1742] 本发明的系统可以允许药学活性化合物释放持续一段时间,例如,释放可以持续至少约2小时,至少约4小时,至少约6小时,至少约10小时,至少约12小时,至少约24小时,至少48小时,至少一周、超过一周、至少一个月、至少两个月、至少三个月、至少四个月、至少五个月、至少六个月、至少七个月、至少八个月、至少九个月、至少十个月、至少十一个月、至少十二个月或更长时间。

[1743] 在一个实施方案中,在体内产生丸粒的固体聚集性微粒在24小时内释放治疗剂没有突发多于总有效负载的约1%至约5%。

[1744] 在一个实施方案中,在体内产生丸粒的固体聚集性微粒在24小时内释放治疗剂没有突发多于总有效负载的约10%。

[1745] 在一个实施方案中,在体内产生丸粒的固体聚集性微粒在24小时内释放治疗剂没有突发多于总有效负载的约15%。

[1746] 在一个实施方案中,在体内产生丸粒的固体聚集性微粒在24小时内释放治疗剂没有突发多于总有效负载的约20%。

[1747] 在一个实施方案中,在体内产生丸粒的固体聚集性微粒在12小时内释放治疗剂没有突发多于总有效负载的约1%至约5%。

[1748] 在一个实施方案中,在体内产生丸粒的固体聚集性微粒在12小时内释放治疗剂没有突发多于总有效负载的约5%至约10%。

[1749] 在一个实施方案中,在体内产生丸粒的固体聚集性微粒在12小时内释放治疗剂没有突发多于总有效负载的约10%。

[1750] 在一个实施方案中,在体内产生丸粒的固体聚集性微粒在12小时内释放治疗剂没有突发多于总有效负载的约15%。

[1751] 在一个实施方案中,在体内产生丸粒的固体聚集性微粒在12小时内释放治疗剂没有突发多于总有效负载的约20%。

[1752] 在一个实施方案中,以有效具有期望的局部或全身生理或药理学效应的量释放药

学活性化合物。

[1753] 在一个实施方案中,药学活性化合物的递送意味着药学活性化合物从固结聚集体释放到固结聚集体周围的环境(例如,玻璃体液)中。

[1754] 在一个实施方案中,一旦已经形成固结聚集体,包含本发明的药学活性化合物的微粒就允许药学活性化合物从固结聚集体的释放速率为基本上零阶或一阶。零阶释放速率是药学活性化合物在确定时间内的恒定释放;使用已知的递送方法难以实现这种释放。

[1755] IX. 微粒的制造

[1756] 微粒形成

[1757] 可以使用本领域已知的用于形成聚合物微粒的任何合适的方法来形成微粒。用于颗粒形成的方法将取决于多种因素,包括药物中存在的聚合物或聚合物基质的特性,以及期望的粒度和尺寸分布。掺入微粒中的药物类型也可能是一个因素,因为一些药物在某些溶剂的存在下、在某些温度范围内和/或在某些pH范围内是不稳定的。

[1758] 具有平均粒度为1微米至100微米的颗粒用于本文所述的组合物中。在通常的实施方案中,颗粒具有的平均粒度为1微米至40微米,更通常为约10微米至约40微米,更通常为约20微米至约40微米。颗粒可以具有任何形状,但通常为球形。

[1759] 在期望颗粒的单分散群的情况下,可以使用产生微粒的单分散群的方法来形成颗粒。或者,可以使用产生多分散微粒分布的方法,并且可以在颗粒形成之后使用本领域已知的方法(例如,筛分)来分离颗粒以提供具有期望的平均粒度和粒度分布的颗粒群。

[1760] 用于制备微粒的普通技术包括但不限于:溶剂蒸发、热熔颗粒形成、溶剂除去、喷雾干燥、相转化、凝聚和低温铸造。下面简要地描述颗粒制剂的合适方法。药学上可接受的赋形剂(包括pH调节剂、崩解剂、防腐剂和抗氧化剂)可以任选地在颗粒形成期间掺入到颗粒中。

[1761] 在一个实施方案中,使用连续化学制造工艺制备表面处理的微粒。在一个实施方案中,使用分步制造工艺来制备表面处理的微粒。

[1762] 在一个实施方案中,可以如PCT/US2015/065894中所述来制备含有治疗剂的微粒。在一个实施方案中,微粒通过以下来制备:

[1763] (i) 将治疗剂或其盐溶解或分散在任选地具有碱性试剂的有机溶剂中;

[1764] (ii) 将步骤(i)的溶液/分散体与具有至少约300cPs(或可能至少约350、400、500、600、700或800或更大cPs)的粘度的聚合物溶液混合;

[1765] (iii) 将步骤(ii)的治疗剂聚合物溶液/分散体与任选地具有表面活性剂或乳化剂的含水非酸性或碱性溶液(例如pH至少约7、8或9,通常不高于约10)混合,以形成装载溶剂的治疗剂包封微粒,

[1766] (iv) 分离微粒。

[1767] 在一个实施方案中,治疗剂是舒尼替尼。

[1768] 已经发现,有机溶剂中包含碱性试剂可能是有用的。然而,如PCT/US2015/065894中所述,已经发现向有机溶剂中加入酸可以提高微粒的载药量。示例证明,诸如PLGA、PEG-PLGA(PLA)和PEG-PLGA/PLGA混合微粒的聚酯显示治疗剂或其药学上可接受的盐的持续释放。使用单乳液溶剂蒸发方法制备由PLGA和共价缀合至PLGA( $M_w$  45kDa)的PEG(PLGA45k-PEG5k)组成的负载有治疗剂的聚合物微粒。通过增大水溶液的pH来进一步增大治疗剂负载

量。通过增大聚合物的浓度或粘度来实现微粒中治疗剂负载量的进一步显著增加。在一个实施方案中,治疗剂是舒尼替尼。

#### [1769] 溶剂蒸发

[1770] 在该方法中,药物(或聚合物基质和药物)溶解于挥发性有机溶剂中,如二氯甲烷、丙酮、乙腈、2-丁醇、2-丁酮、叔丁醇、苯、氯仿、环己烷、1,2-二氯乙烷、乙醚、乙醇、乙酸乙酯、庚烷、己烷、甲醇、甲基叔丁基醚、戊烷、石油醚、异丙醇、正丙醇、四氢呋喃或其混合物。然后将含药物的有机溶液悬浮在含有表面活性剂如聚乙烯醇的水溶液中。搅拌所得乳液直至大部分有机溶剂蒸发,留下固体微粒。所得微粒用水洗涤并在冻干机中干燥过夜。通过该方法可以获得具有不同尺寸和形态的微粒。

[1771] 含有不稳定聚合物(如某些聚酸酐)的微粒可能因水的存在而在制造过程中降解。对于这些聚合物,可以使用以下在完全无水的有机溶剂中进行的两种方法。

#### [1772] 油包油乳液技术

[1773] 溶剂除去也可以用于从水解不稳定的药物制备颗粒。在该方法中,将药物(或聚合物基质和药物)分散或溶解在挥发性有机溶剂中,如二氯甲烷、丙酮、乙腈、苯、2-丁醇、2-丁酮、叔丁醇、氯仿、环己烷、1,2-二氯乙烷、乙醚、乙醇、乙酸乙酯、庚烷、己烷、甲醇、甲基叔丁基醚、戊烷、石油醚、异丙醇、正丙醇、四氢呋喃或其混合物。然后通过有机油(如硅油、蓖麻油、石蜡油或矿物油)中搅拌来使该混合物悬浮以形成乳液。从乳液中形成固体颗粒,其随后可以从与清液分离。用该技术生产的球体的外部形态高度依赖于药物的特性。

#### [1774] 水包油乳液技术

[1775] 在该方法中,将药物(或聚合物基质和药物)分散或溶解在挥发性有机溶剂中,如二氯甲烷、丙酮、乙腈、苯、2-丁醇、2-丁酮、叔丁醇、氯仿、环己烷、1,2-二氯乙烷、乙醚、乙醇、乙酸乙酯、庚烷、己烷、甲醇、甲基叔丁基醚、戊烷、石油醚、异丙醇、正丙醇、四氢呋喃或其混合物。然后通过表面活性剂如聚乙烯醇的水溶液中搅拌来使该混合物悬浮以形成乳液。从乳液中形成固体颗粒,其随后可以与上清液分离。用该技术生产的球体的外部形态高度依赖于药物的特性。

[1776] 如PCT/US2015/065894中所述,可以使用水包油乳液法制备具有治疗剂的微粒。在一个实施方案中,通过将100mg PEG-PLGA (5K, 45) 溶解在1mL二氯甲烷中并且将20mg苹果酸舒尼替尼溶解在0.5mL DMSO和三乙胺中来制备舒尼替尼微粒。然后将溶液混合在一起,在5000rpm下均化1分钟至含有1%聚乙烯醇(PVA)的水溶液中并搅拌2小时。收集颗粒,用双蒸水洗涤,并冷冻干燥。在另一个实施方案中,根据PCT/US2015/065894,还通过将200mg PLGA (2A, Alkermers) 溶解于3mL二氯甲烷并将40mg苹果酸舒尼替尼溶解在0.5mL DMSO和三乙胺中来制备舒尼替尼微粒。然后将溶液混合在一起并在1%PVA中以5000rpm匀化1分钟并搅拌2小时。收集颗粒,用双蒸水洗涤,并冷冻干燥。

#### [1777] 喷雾干燥

[1778] 在该方法中,将药物(或聚合物基质和药物)溶解在有机溶剂中,如二氯甲烷、丙酮、乙腈、2-丁醇、2-丁酮、叔丁醇、苯、氯仿、环己烷、1,2-二氯乙烷、乙醚、乙醇、乙酸乙酯、庚烷、己烷、甲醇、甲基叔丁基醚、戊烷、石油醚、异丙醇、正丙醇、四氢呋喃或其混合物。将溶液泵送通过由压缩气体流驱动的微粉化喷嘴,并将所得气雾剂悬浮在加热的空气旋风中,使溶剂从微滴蒸发,形成颗粒。使用该方法可以获得0.1-10微米范围内的颗粒。

### [1779] 相转化

[1780] 可以使用相转化方法由药物形成颗粒。在该方法中,将药物(或聚合物基质和药物)溶解在溶剂中,并且将溶液倒入强的非溶剂中以使药物在有利的条件下自发地产生微粒或纳米颗粒。该方法可以用于生产宽尺寸范围的纳米颗粒,包括例如约100纳米至约10微米,通常具有窄的粒度分布。

### [1781] 凝聚

[1782] 使用凝聚形成颗粒的技术在本领域(例如在GB-B-929 406;GB-B-929 40 1;以及和美国专利第3,266,987号、第4,794,000号和第4,460,563号)中是已知的。凝聚包括药物(或聚合物基质和药物)溶液分离成两个不混溶的液相。一个相是致密的凝聚相,其含有高浓度的药物,而第二个相含有低浓度的药物。在致密的凝聚相中,药物形成纳米级或微米级的液滴,液滴硬化成颗粒。可以通过温度变化,添加非溶剂或添加微盐(简单凝聚),或通过添加另一种聚合物从而形成互聚物复合物(复合凝聚)来诱导凝聚。

### [1783] 低温铸造

[1784] Gombotz等人的美国专利第5,019,400号描述了用于控制释放微球的极低温铸造的方法。在该方法中,将药物(或聚合物基质和舒尼替尼)溶解在溶剂中。然后在低于药物溶液凝固点的温度(该温度冻结药物液滴)下将混合物雾化到含有液体非溶剂的容器中。当加热药物的液滴和非溶剂时,液滴中的溶剂融解并被提取到非溶剂中,硬化微球。

### [1785] 扩大规模

[1786] 实施例中描述的生产微粒的方法可以通过本领域已知的方法扩大规模。这种方法的实施例包括美国专利4,822,534、美国专利5,271,961、美国专利5,945,126、美国专利6,270,802、美国专利6,361,798、美国专利8,708,159和美国公开2010/0143479。美国专利4,822,534描述了一种涉及使用分散体的制造方法以提供固体微球。这些分散体可以在工业上生产并允许扩大规模。美国专利5,271,961公开了涉及使用低温(通常低于45℃)的蛋白质微球的生产。美国专利5,945,126描述了制造方法,以在全生产规模上生产微粒,同时保持在实验室规模中观察到的尺寸均匀性。美国专利6,270,802和美国专利6,361,798描述了在保持无菌区域的同时制造聚合物微粒的大规模方法。美国专利8,708,159描述了使用水力旋流器设备规模化的微粒的进程。美国公开2010/0143479描述了专门针对缓释微粒的大规模制造微粒的方法。

[1787] XSpray已经公开了一种装置和使用超临界流体来生产尺寸低于10μm的颗粒(美国专利8,167,279)。XSpray的其他专利包括美国专利8,585,942和美国专利8,585,943。Sun Pharmaceuticals已经公开了一种制造微球或微胶囊的方法,WO 2006/123359,通过引入并入本文。作为示例,方法A涉及五个步骤,包括:1)制备包含治疗活性成分、生物可降解聚合物和有机溶剂的第一分散相,2)将第一分散相与水相混合以形成乳液,3)将乳液喷入装备来除去有机溶剂的容器中,和4)使得到的微球或微胶囊通过第一筛网和第二筛网,从而收集分级尺寸的微球或微胶囊,以及5)干燥微球或微胶囊。

[1788] Xu,Q.等人已经公开了使用微流体流动聚焦装置制备单分散的生物可降解聚合物微粒(Xu,Q.,et al“Preparation of Monodispersed Biodegradable Polymer Microparticles Using a Microfluidic Flow-Focusing Device for Controlled Drug Delivery”,Small,Vol 5(13):1575-1581,2009)。

[1789] Duncanson, W.J. 等人已经公开了使用微流体装置产生微球 (Duncanson, W.J. et al. "Microfluidic Synthesis of Monodisperse Porous Microspheres with Size-tunable Pores", Soft Matter, Vol 8, 10636-10640, 2012)。

[1790] Evonik 的美国专利第 8,916,196 号描述了用于生产可用于本发明的乳液基微粒的装置和方法。

[1791] X. 表面处理的微粒的制备方法

[1792] 缩略语

[1793] DCM, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 二氯甲烷

[1794] DL 载药量

[1795] DMSO 二甲亚砜

[1796] EtOH 乙醇

[1797] HA 透明质酸钠

[1798] hr, h 小时

[1799] min 分钟

[1800] NaOH 氢氧化钠

[1801] NSTMP 非表面处理的微粒

[1802] PBS 杜尔贝科磷酸盐缓冲盐水

[1803] PCL 聚己内酯

[1804] PEG 聚乙二醇

[1805] PLA 聚(乳酸)

[1806] PLGA 聚(乳酸-共-乙醇酸)

[1807] PVA 聚乙烯醇

[1808] Rpm 每分钟转速

[1809] RT, r.t. 室温

[1810] SD 标准偏差

[1811] STMP 表面处理的微粒

[1812] UV 紫外

[1813] 实施例 1-30 和图 1-19 首次出现在美国申请号 15/349,985 和 PCT/US16/61706 中,并在本文中再次提供用于本文描述的改进发明的背景信息。

[1814] 一般方法

[1815] 所有的非水反应均在干燥氩气或氮气的气氛下使用无水溶剂进行。起始材料、中间体和最终产物的结构通过标准分析技术确认,包括 NMR 光谱和质谱。

[1816] 材料

[1817] 氢氧化钠 (NaOH, 目录#: S318-1, Fisher 化学公司)、乙醇 (EtOH, 目录#: A405-20, Fisher 化学公司)、Dulbecco 氏磷酸盐缓冲盐水 (PBS, 目录#: SH3085003, GE 医疗 HyClone™)、透明质酸钠 (HA, 目录#: AC251770010, Acros Organics 公司) 和吐温 20 (目录#: BP337-100, Fisher BioReagents 公司) 购自 Fisher Scientific 公司。聚乙烯醇 (PVA) (88% 水解, MW 约 25kD) (目录号#: 02975) 购自 Polysciences, Inc.。苹果酸舒尼替尼 (目录号#: S-8803) 购自 LC 实验室。ProVisc® (10mg/mL、0.85mL、目录#: 21989, 爱尔康) 购自 贝斯医疗。

聚(乳酸-共-乙醇酸) (PLGA) 聚合物、聚(乳酸) (PLA) 聚合物和PLGA和聚乙二醇的二嵌段共聚物 (PLGA-PEG) 购自赢创公司 (RESOMER选择5050DLG购买mPEG5000 (10wt % PEG))。FreeZone 4.5升台式冷冻干燥系统用于冻干。

[1818] **ProVisc®**OVD (Ophthalmic Viscosurgical Device) 是一种溶于生理氯化钠磷酸盐缓冲液中的透明质酸钠的无菌、无热原、高分子量、非炎性高度纯化级分。它被FDA批准并被指定用作眼科手术助剂。透明质酸钠是临床使用的玻尿酸衍生物。玻尿酸,也称为透明质酸,其是在整个身体包括眼睛的房水和玻璃体液中发现的天然存在的葡糖胺聚糖。

[1819] 实施例1. 包含PLGA的可生物降解的非表面处理的微粒 (NSTMP) 的制备

[1820] 使用单乳液溶剂蒸发方法制备包含PLGA与PLGA和PEG的二嵌段共聚物、具有或不具有苹果酸舒尼替尼的聚合物微粒。简言之,将PLGA (560mg) 和PLGA-PEG (5.6mg) 共溶解在二氯甲烷 (DCM) (4mL) 中。苹果酸舒尼替尼 (90mg) 溶解在二甲亚砜 (DMSO) (2mL) 中。将聚合物溶液和药物溶液混合以形成均匀的溶液 (有机相)。对于空NSTMP,使用无药物的DMSO (2mL)。对于载药NSTMP,将有机相加入到PBS (200mL) 中的1%PVA水溶液中,并使用L5M-A实验室混合机 (Silverson Machines Inc., East Longmeadow, MA) 以5,000rpm均化1分钟获得乳液。对于空NSTMP,使用1%的PVA水溶液 (200mL)。

[1821] 然后通过室温下搅拌2小时以上,以允许DCM蒸发来硬化乳液 (负载溶剂的微粒)。通过沉淀和离心收集微粒,用水洗涤三次,并过滤通过一个40微米的过滤无菌 **Falcon®** 细胞过滤器 (Corning Inc., Corning, NY)。非表面处理的微粒 (NSTMP) 或者直接在经表面处理或冷冻干燥并在-20摄氏度作为干粉储存,直到使用。

[1822] 实施例2. 使用NaOH (aq) /EtOH对非表面处理的微粒 (NSTMP) 进行表面处理

[1823] 在冰浴中搅拌,在约4℃下,将含有预定比率的0.25M NaOH (水溶液) 和乙醇的预冷溶液加入到玻璃小瓶中的微粒,以形成100mg/mL的悬浮液。然后将悬浮液在冰上搅拌预定的时间 (例如,3、6或10分钟),并倒入预冷过滤装置,以除去NaOH (水溶液) /乙醇溶液。将微粒用预冷的水进一步冲洗,并转移到50mL离心管中。然后将颗粒悬浮在预冷的水中,并保持在冰箱中30分钟、以允许颗粒沉降。在除去上清液后,将颗粒再悬浮并过滤通过40微米的细胞过滤器以除去大的聚集体。随后,在室温下用水洗涤颗粒两次,并冻干过夜。表1中列出了NaOH (aq) /EtOH表面处理实验的详细制剂信息和条件。

[1824] 表1. 关于NaOH (aq) /EtOH表面处理的微粒的详细批次信息

[1825]	表面处理之前的微粒	批次尺寸 (mg)	0.25 M NaOH (aq) 与 EtOH 之比 (v/v)	处 理 时 间 (min)	STMP ID



[1826]

表面处理之前的微粒	批次尺寸 (mg)	0.25 M NaOH (aq) 与 EtOH 之比 (v/v)	处 理 时 间 (min)	STMP ID
S-1 (99% PLGA 7525 4A, 1% PLGA-PEG) DL=18.0%	200	30/70	3	S-2
	200		6	S-3
	200		10	S-4
S-5 (90% PLGA 7525 4A, 10% PLGA-PEG) DL=18.9%	200	50/50	3	S-6
	200		6	S-7
	200	30/70	6	S-8
S-9 (99% PLGA 7525 4A, 1% PLGA-PEG) DL=18.3%	1000	30/70	3	S-10
S-11 (99% PLGA 7525 4A, 1% PLGA-PEG) DL=11.1%	2300	30/70	3	S-12
S-13 (99% PLGA 7525 4A, 1% PLGA-PEG) DL=11.9%	3600	30/70	3	S-14
S-15 (99% PLGA 7525 4A, 1% PLGA-PEG) DL=2.15%	2000	30/70	3	S-16
S-17 (99% PLGA 7525 4A, 1% PLGA-PEG) DL=2.21%	2000	30/70	3	S-18

[1827] DL=载药量。

[1828] 实施例3.颗粒聚集性的体外评估

[1829] 经表面处理的微粒 (STMP) 以200mg/ml的浓度悬浮在磷酸盐缓冲盐水 (PBS)。使用具有永磁27号针头 (Terumo或EasyTouch品牌) 的0.5mL胰岛素注射器将三十或五十微升的该悬浮液注射到在37℃在2ml微量离心管中预温的1.5-2.0mL PBS或透明质酸钠溶液 (HA, 5mg/mL在PBS中)。该微量离心管然后在水浴中在37℃温育2小时。微粒的聚集性通过倒置和/或轻敲和轻弹包含微粒的试管轻微摇动下目测观察和/或成像来评估。非表面处理的微粒 (NSTMP) 用作对照。

[1830] 成功的经表面处理程预期会导致维持良好悬浮性、可注射性和可注入性的STMP。最重要的是,注射至PBS或透明质酸钠并在37℃培养2小时之后,STMP预计形成固结的聚集体,其在温和摇动下不分解成更小的聚集体或自由浮动的颗粒,这是将STMP与NSTMP和低聚

集性的STMP区分的关键特征。

[1831] 实施例4. 表面处理期间温度对微粒性质的影响

[1832] 通过比较在室温下处理与在4℃处理的颗粒来研究温度对表面处理的影响。在室温下的表面处理的步骤与实施例2中描述的方法相同, 不同之处在于它是在室温而不是在4℃下进行。

[1833] 当表面处理工艺是在0.25M的NaOH和EtOH的混合物(V/V:30/70或70/30)中在室温下进行, 颗粒在经表面处理程中快速和不可逆地聚集。相反, 在相同体积比的NaOH/EtOH的混合物中在4℃处理过的颗粒在经表面处理程中没有聚集并在重构后保持良好悬浮性和可注入性。对于在室温下在0.25M的NaOH中(无EtOH)的表面处理, 颗粒在1小时的表面处理期间不聚集。此外, 在37℃温育后, 在NaOH中处理的STMP未能聚集。与此相反, 约4℃处理的STMP在经表面处理程中没有聚集, 但在37℃温育后聚集。在颗粒稀释剂中冻干和重构后, STMP很容易通过27号针头装入注射器, 并且注射时不会发生针头堵塞。

[1834] 实施例5. PEG含量对表面处理的微粒的聚集性的影响

[1835] 表2. 包含不同百分比的PLGA:PLGA-PEG的NSTMP和STMP

[1836]

制剂#	PLGA (wt %)	PLGA-PEG (wt %)	表面处理条件
S-1	99%	1%	无
S-3	99%	1%	0.25 M NaOH/EtOH (30/70, v/v), 6 min
S-5	90%	10%	无
S-8	90%	10%	0.25 M NaOH/EtOH (30/70, v/v), 6 min

[1837] 将含不同重量百分比的PLGA/PLGA-PEG的两批NSTMP (S-1和S-5) 和两批STMP (S-3和S-8) 按照下面描述的方法进行表面处理并且评估它们在PBS和HA凝胶中的聚集性。

[1838] 如上述表2中列出, 制剂S-3含有1%PLGA-PEG, S-8含有10%PLGA-PEG。样品S-3和S-8在30/70体积比的0.25MNaOH和EtOH的混合物中在4℃单独处理6分钟。在PBS中注射和在37℃温育2小时后, 倒置微量离心管, 通过目测评估颗粒的聚集性。如图1所示, 试管倒置之后所述NSTMP S-1和S-5立即开始分散, 而STMP、S-3和S-8在管的底部保持聚集, 在整个观察期间(约10分钟)不会分散。

[1839] 通过注入相同的颗粒悬浮液到HA溶液和在37℃温育样品2小时而进行一个类似的第二个实验。将试管倒置之后, 没有颗粒即刻变得分散, 包括NSTMP; 参见图2。这可能是由于HA的较高粘度防止了颗粒在凝胶溶液中快速扩散。与在整个实验保持聚集的S-1不同, S-5在将试管倒置2分钟后开始在HA中分散。不希望束缚于任何一种理论, 这可能与S-1中更高的PEG含量有关, 其影响颗粒之间以及颗粒表面和HA之间的相互作用, 并且因此S-5在HA中的扩散相比S-1较少受阻。虽然S-8在注入和PBS中温育后保持聚集, 但它在HA溶液中似乎更分散。与此相反, S-3, 它包含比S-8更少的PEG, 能够在PBS和HA溶液中聚集。这些数据表明, STMP的聚集和分散可以受到颗粒组成和其中所述STMP被注入的介质的性质两者的影响。

[1840] 在第三个实验中,含S-1、S-2、S-3、S-4、S-5、S-6、S-7和S-8的样品在PBS中在37℃温育2小时。通过倒置试管评估聚集性之后,通过在板凳上轻敲试管来施加更强的搅拌,这引起了颗粒聚集体从所述管的底部分离。然后检查聚集体的完整性并在不同制剂之间进行比较。如图3所示,从管的底部分离之后S-3 (1%的PLGA-PEG) 保持为整体的单个聚集体。相比之下,虽然S-8 (10%PLGA-PEG) 中的大多数颗粒保持为一个大的聚集体,但许多分散的小聚集体或颗粒在管中也清晰可见。具有更强搅拌的测定允许不同颗粒制剂的聚集性的进一步区别。总的来说,数据表明,具有较低PEG含量的STMP通常形成比具有更高PEG含量的STMP更强大和更固结的聚集体。

[1841] 实施例6. 用PBS/EtOH进行表面处理对微粒的影响

[1842] 由于氢氧化钠是可能导致聚合物部分降解并导致颗粒的表面性质的快速改性的强碱,对作为NaOH的替代的pH 7.4的中性磷酸盐缓冲盐水 (PBS) 溶液进行评价,研究使用PBS/EtOH的表面处理对微粒的影响。经表面处理程与实施例2中所描述的相同,除了将NaOH溶液替换为PBS (pH 7.4)。在冰浴中在约4℃进行实验。详细制剂组成和表面处理条件列于表3中。按照实施例3中所述的程序测试经表面处理的微粒 (STMP) 的聚集性。

[1843] 表3. 用PBS/EtOH进行表面处理的制剂组成和条件

[1844]

处理之前的 颗粒 ID	组成	载药量	批 次 尺 寸 (mg)	PBS/EtOH (v/v)	处理时间 (min)	STMP ID
S-11	99% PLGA 7525 4A, 1% PLGA-PEG	11.1%	200	30/70	3	S-21
S-19		11.8%	500			S-22
			500			S-23
			500		6	S-24
S-20		0%	200		6	S-25
			200		12	S-26

[1845] 聚集性试验的结果表明,类似于用NaOH/EtOH的表面处理,所有的用PBS/EtOH处理的STMP能够在注射到PBS中并在37℃温育2小时后形成聚集体。所述聚集体看上去稳定并且对轻微搅动具有抗性;参考图4,S-21的照片。在体外聚集试验(如按实施例3所述步骤进行)中,颗粒聚集性在这些STMP和通过NaOH/EtOH处理产生的STMP之间没有明显差异。载药的STMP和空的STMP均能在PBS中聚集,表明经表面处理程可能与含或不含药物的各种颗粒制剂具有良好的相容性。

[1846] 实施例7. 使用NaOH(aq)/EtOH的表面处理条件的修改

[1847] 研究各种参数如NaOH浓度、水/乙醇比率、处理时间对表面处理的影响(表4),以进一步优化用NaOH(水溶液)/EtOH的表面处理条件。值得注意的是,在本实施例,NaOH在整个的水/EtOH混合物中的总摩尔浓度被用作水溶液与EtOH之比的独立变量,而不是像只在实施例2中使用NaOH在水相中的摩尔浓度。例如,实施例2中的0.25M NaOH(水溶液)/乙醇(v/v:30/70)相当于在水/乙醇(v/v:30/70)混合物中的0.075M氢氧化钠。因此水与EtOH的体积比从30/70修改为50/50和70/30,混合物中的NaOH的总量相同。另外,氢氧化钠的量减少了

10或100倍,而水溶液与EtOH的比例不变。选择不同的处理时间来达到类似的表面处理效果。对微粒的表面处理步骤与实施例2相同。

[1848] 表4.改性NaOH(aq)/EtOH STMP的详细批次信息

[1849]	表面处理之前的微粒	批次尺寸 (mg)	在 H <sub>2</sub> O/EtOH 混合物中的 NaOH 浓度 (M)	H <sub>2</sub> O/EtOH 比 (v/v)	处理时间 (min)	STMP ID
	S-27 (99% PL GA 7525 4A, 1% PLGA-PEG) DL = 11.3%	200	0.075	50/50	10	S-28
		200		50/50	20	S-29
		200		70/30	15	S-30
		200		70/30	30	S-31
		200	0.0075	30/70	3	S-32
		200		30/70	10	S-33
		200	0.00075	30/70	3	S-34
		200		30/70	10	S-35

[1850] 实施例8.使用HCl/EtOH进行表面处理对微粒的影响

[1851] 使用碱性pH(实施例2和实施例7)或中性pH(实施例6)的水溶液的表面处理先前已被测试,在实施例8中评价酸性pH水溶液的影响。选择HCl作为代表性酸。如表5中所示,微粒在分别在0.075M或0.0075M HCl的H<sub>2</sub>O/EtOH (v/v: 30/70)混合物中处理3分钟。盐酸/乙醇表面处理的步骤与实施例2中相同,不同的是用HCl(aq)代替NaOH(aq)。

[1852] 表5.HCl/EtOH处理的STMP的详细批次信息

[1853]	表面处理之前的微粒	批次尺寸 (mg)	在 H <sub>2</sub> O/EtOH 混合物中的 HCl 浓度 (M)	H <sub>2</sub> O/EtOH 比(v/v)	处理时间 (min)	最终表面处理的微粒
	S-27 (99% PLGA 7525 4A, 1% PLGA-PEG) DL = 11.3 %	200	0.075	30/70	3	S-36
		200	0.0075	30/70	3	S-37

[1854] 实施例9.湿微粒上的表面处理

[1855] 除了如先前的实施例所示通过首先在水溶液中再悬浮NSTMP干粉对NSTMP进行表面处理之外,还评估了干燥之前(即,“湿”微粒)对NSTMP进行表面处理的可行性。相比使用NSTMP的干粉的步骤,预期更容易将使用“湿”NSTMP的表面处理步骤整合到STMP的整个按比例扩大的生产过程中。如实施例1所示,在冷冻干燥之前获得“湿”NSTMP之后,将等份悬浮液冻干以确定每体积的颗粒质量。然后将颗粒悬浮液浓缩或相应地稀释以达到所需浓度并冷却至所需温度。

[1856] 然后将表面处理所需的其余试剂加入到悬浮液中以达到如表6所述所需的条件

(例如每种化学试剂的浓度)以开始表面处理工艺。表面处理工艺的其余处理过程与实施例2中对于颗粒所述的相同。详细的批次信息和实验条件列于表6中。

[1857] 表6. “湿”微粒上表面处理的详细批次信息和实验条件

[1858]

表面处理之前的	批次	最终表面处理溶剂			处理时间	STMP ID
微粒	尺寸 (mg)	溶质(碱、 酸或盐)	在 H <sub>2</sub> O/EtOH 混合物中的 溶 质 浓 度 (M)	H <sub>2</sub> O/EtOH 比 (v/v)	(min)	
S-38 (99% PLGA 7525 4A, 1% PLGA-PEG) DL = 11.6 %	450	NaOH	0.075	30/70	3	S-39
	450		0.0075	30/70	10	S-40
	450		0.075	70/30	15	S-41
	450		0.00075	70/30	30	S-42
	450	HCl	0.0075	30/70	3	S-43
	450	KCl	0.075	30/70	20	S-44
	450		0.35	30/70	20	S-45

[1859]

[1860] 实施例10. 用于评估体外颗粒聚集性的优化方法

[1861] 为了改进评估体外颗粒聚集性的方法,使用定轨摇床代替实施例3中使用的手动搅拌。

[1862] 使用具有永磁27号针头(Terumo或Easy Touch商标)的1mL胰岛素注射器将以200mg/mL在PBS中的五十微升STMP悬浮液注入在16毫米圆底玻璃试管中37℃预温热的2mL PBS中。然后将试管在水浴中在37℃温育2小时。在定轨摇床(Thermo Scientific™多平台摇床:目录号13-687-700)上以400rpm摇动30秒后,通过目测检查和/或成像评估微粒的聚集性。然后水平地转动含有颗粒/聚集体的试管,用于目测评估颗粒聚集性。NSTMP被用作对照。

[1863] 如图17所示,温育2小时后在实施例7和8中所有的STMP形成聚集体,在定轨摇床上摇动30秒后聚集体保持大部分完好。与此相反,相同搅动后S-27中的NSTMP变得完全分散。实施例2中所述的S-12也包括在本评估中以比较不同条件下处理的微粒的聚集性。结果表明,实施例7和8中的所有改性的表面处理条件导致STMP与S-12的聚集性类似。

[1864] 如图18所示,2小时温育后实施例9中所有的STMP(S-39、S-40、S-41、S-42、S-43、S-44、S-45)形成聚集体,在定轨摇床上摇动30秒后聚集体保持大部分完好,而相同搅动后NSTMP(S-38)变得完全分散。S-42、S-44和S-45似乎比图18中的其他STMP样品聚集得更好并与图17中对于颗粒的表面处理相同。结果证明湿微粒上表面处理的成功和可行性。

[1865] 实施例11. 载药量的测定

[1866] 载药量通过UV-Vis分光光度法测定。将含有舒尼替尼的微粒(10mg总重量)溶解在无水DMSO(1mL)中,并进一步稀释直至药物的浓度在药物UV吸光度的标准曲线的线性范围内。通过比较UV吸光度与标准曲线来确定药物浓度。载药量被定义为药物与微粒的重量比。

[1867] 实施例12. 体外药物释放研究

[1868] 将含有舒尼替尼的微粒 (10mg 总重量) 悬浮在在6-mL玻璃小瓶中含1%吐温20的PBS (4mL) 中并在37℃下以150rpm摇动温育。在预定的时间点, 在颗粒沉降到小瓶底部后取出3mL上清液并替换为3mL新鲜释放培养基。通过UV-Vis分光光度法或HPLC测定上清液中的药物含量。或者, 如图5所示上述程序可以在50℃下运行以确定加速的体外药物释放速率。

[1869] 实施例13. 关于表面处理对微粒的影响的研究

[1870] 除了聚集性外, 还研究了表面处理对微粒其他性质的影响, 以充分评估表面处理的可行性。如表7所示, 通常, 处理较长时间的STMP (在实施例2中) 的产量和载药量稍微低于处理较短时间的那些, 表明在0.25M NaOH/EtOH (v/v:3:7) 时, 产生具有高收率和负载的STMP的时间窗窄 (分钟的量级)。然而, 在实施例7中显示的改性条件下, 处理时间可以进一步延长至数十分钟、而不降低DL和产量 (表7) 以及聚集性 (实施例10)。实施例8中用HCl (aq) /EtOH处理的STMP保持具有相对高产量的表面处理之前的DL (S-36和S-37)。此外, 实施例9中通过对湿微粒进行表面处理产生的STMP (S-42、S-44和S-45) 也保持具有如在实施例7和8中通过对干燥颗粒进行表面处理产生的STMP的类似产量的表面处理之前的DL。

[1871] 表7. STMP的产量和载药量

[1872]

样品	产率	表面处理之前的载药量 (DL)	表面处理之后的载药量
S-2	51%	18.0%	14.2%
S-3	50%	18.0%	15.3%
S-4	36%	18.0%	6.3%
S-6	30%	18.9%	15.0%
S-7	35%	18.9%	14.7%
S-8	28%	18.9%	11.6%
S-10	67%	18.3%	18.6%
S-12	68%	11.1%	11.6%
S-14	70%	11.9%	12.0%
S-16	56%	2.15%	2.11%
S-28	43%	11.3%	11.8%
S-29	49%	11.3%	11.0%
S-30	60%	11.3%	10.1%
S-31	61%	11.3%	10.6%
S-32	44%	11.3%	12.0%
S-33	48%	11.3%	11.5%
S-34	49%	11.3%	11.5%
S-35	58%	11.3%	12.0%
S-36	61%	11.3%	10.3%
S-37	69%	11.3%	11.6%
S-42	44%	11.6%	11.2%
S-44	50%	11.6%	12.0%
S-45	43%	11.6%	12.1%

[1873] 图6示出了NSTMP (S-1) 和从相同批次的NSTMP生成的相应的STMP (S-2和S-3) 的代表性体外药物释放曲线。总体而言, 释放曲线在微粒表面处理前和后类似, 不同之处在于STMP的初始释放速率比NSTMP低。这表明在表面处理条件下结合或接近微粒表面的药物分子可能已经在经表面处理程中被除去。

[1874] 实施例14. 表面处理的微粒的润湿性

[1875] 代表性批次的STMP和NSTMP的润湿性使用Washburn方法表征。简言之, 具有过滤基底的两个玻璃毛细管分别填充有相同质量的STMP和NSTMP干粉。然后将毛细管底部插入到有水的烧杯中, 由于毛细管作用将水随时间吸到管中。管质量和管中水高度的增加被确定为时间的函数。含NSTMP的管中的吸水率相对较快, 但对STMP相对较慢。类似地, 在测试结束时, 管的质量增加对于NSTMP比对STMP高得多, 这表明表面改性导致微粒润湿性的降低, 这可能由于表面活性剂或表面活性剂和聚合物两者从微粒表面的除去。

[1876] 实施例15. 样品S-10、S-12、S-14、S-16和S-18的制备及其药物释放曲线的研究

[1877] 样品S-10至S-16和S-18以1-3.6克的较大规模制备。这些批次的产量和载药量如上表6所示。值得注意的是, 表面处理没有显著改变载药量。这些STMP样品的平均粒度与表面处理前相应的NSTMP的相似(数据未显示)。如图7所示, 以较大规模制备的STMP (S-14和S-16) 的释放曲线与相应的NSTMP相似, 表明经表面处理程对总体药物释放的影响最小。

[1878] 实施例16. 表面处理的微粒 (STMP) 的可注射性和剂量一致性

[1879] 通过将微粒悬浮在含有2mg/mL HA的5倍稀释的**ProVisc®**溶液中制备约200mg/mL的STMP (ST-1-5, 约10%载药量) 的悬浮液。在室温下温育2小时的时间后, 将10 $\mu$ L STMP悬浮液装入带有27号针头的50 $\mu$ L Hamilton注射器中。在短暂涡旋以完全悬浮STMP之后, 将注射器在注入微量离心管之前水平保持2分钟并垂直保持2分钟。使用3个不同的注射器重复注射, 并且每个注射器测试3次。然后将每管中的STMP溶于DMSO中, 并通过UV-Vis分光光度法测定药物的剂量。如表8所示, 观察到使用相同注射器和不同注射器之间的优异的剂量一致性, 表明在稀释的**ProVisc®**中的STMP悬浮液在室温下保持稳定足够的时间允许相对小体积注射量(例如10 $\mu$ L)的一致给药。

[1880] 表8. STMP的可注射性和剂量一致性

[1881]

样品名称	UV 读数	剂量 (mg)	平均剂 量/注射 器 n=3(mg)	标准偏 差(mg)	标准偏 差(%)	平均剂 量 n=9(mg)	标准偏 差(mg)	标准偏 差(%)
注射器 1-a	1.019	.1966	.1974	.0140	7.0942			
注射器 1-b	.953	.1838						
注射器 1-c	1.098	.2118						
注射器 2-a	1.136	.2191	.2058	.0122	5.9332	.2031	.0129	6.3345
注射器 2-b	1.052	.2029						
注射器 2-c	1.012	.1952						
注射器 3-a	1.052	.2029	.2062	.0156	7.5633			
注射器 3-b	1.157	.2232						
注射器 3-c	.998	.1925						

[1882] 实施例17. 微粒浓度和颗粒稀释剂对表面处理的微粒 (STMP) 的聚集的影响

[1883] 为了研究颗粒浓度和稀释剂对STMP聚集的影响, 将2种不同微粒浓度 (100mg/mL和200mg/mL) 的5倍稀释的 **ProVisc®** 中的STMP悬浮液 (50 $\mu$ L) 注射到4mL的PBS或HA溶液中并在37 $^{\circ}$ C温育2小时。

[1884] 如图8C的上图和图3D所示, 在37 $^{\circ}$ C下温育2小时后, 稀释的 **ProVisc®** 中的200mg/mL的STMP能够在PBS和HA中形成固结聚集体。与悬浮在PBS中的200mg/mL STMP相比, 在稀释的 **ProVisc®** 中的200mg/mL STMP的聚集显得较慢, 但随着时间的推移聚集体变得更加固结, 表明颗粒稀释剂中的HA分子可能阻碍了STMP之间的接触并减慢聚集过程。另一方面, 由于其粘弹性性质, HA可以帮助保持颗粒局部化, 并且有足够的时间使STMP形成聚集体。在HA中形成的颗粒聚集体似乎具有比在PBS中形成的更球形的形态, 这表明如果使用粘弹性溶液作为颗粒稀释剂, 则需要确定最佳范围的稀释剂浓度以改善STMP的整体聚集性能。



[1885] 温育2小时后,通过在定轨摇床上以250rpm摇动试管测试聚集体的强度。如图8C和图8D的底部图所示,聚集体能够承受通过振动产生的剪切应力,而没有或有有限的微粒分散。

[1886] 相比之下,尽管100mg/mL的STMP似乎在PBS中形成聚集体(顶部图,图8A),但聚集体似乎不如PBS中的200mg/mL STMP密集(顶部图,图8C)并倾向于在搅拌下分解成单个微粒(底部图,图8A)。此外,在2小时培养期结束时,100mg/mL的STMP不能在HA中形成固结聚集体(顶部图,图8B),并且在250rpm摇动下许多STMP分散在HA中(底部图,图8B)。与颗粒稀释剂中的HA分子类似,测试介质中的HA分子可以进一步减少颗粒-颗粒接触并减少形成固结聚集体的机会。结果表明,STMP的聚集性在较低微粒浓度下降低,这可能是由于平均颗粒-颗粒距离增加以及颗粒之间直接接触的机会减少。在测试介质中,聚集还可能被其他分子如HA进一步阻碍。

[1887] 总之,STMP的聚集可能受到颗粒浓度、颗粒稀释剂和颗粒递送的环境的影响。总体而言,数据表明,在适当的条件下,STMP在不同的颗粒稀释剂和测试介质中具有良好的聚集性。

[1888] 实施例18. 体外牛眼中表面处理的微粒(STMP)的聚集

[1889] 为了评估离体玻璃体内注射后STMP的聚集性,使用去核的牛眼(J.W.Turuth& Sons,Catonsville,MD)。使用前将眼睛放在冰上。简言之,使用具有27号针头的0.5mL胰岛素注射器(Terumo)将悬浮在5倍稀释的**ProVisc®**中的30μL 200mg/mL STMP S-10注射到牛眼的中央玻璃体中,并在每只牛眼的不同位置中进行三次注射。在37℃温育2小时后,切开眼睛,并使用解剖显微镜检查STMP聚集体。如图9所示,注入的STMP在牛玻璃体中形成固结聚集体并且没有观察到明显的颗粒分散。

[1890] 实施例19. 体内兔眼中表面处理的微粒(STMP)的聚集

[1891] 为了研究体内兔眼中表面处理的微粒的聚集,使用带有27号针头的0.5mL胰岛素注射器(Terumo)将50μL悬浮在PBS(图10A)或5倍稀释的**ProVisc®**(图10B)中的200mg/mL STMP,S-10注射到荷兰带兔眼的中央玻璃体。给药四天后,将兔子处死并使眼睛成核并立即冷冻。将冷冻的眼睛切成两半,并将眼睛的后半部分在室温下解冻3分钟、以允许从眼杯中分离出玻璃体,如图10A和图10B的左图所示。将冷冻的含颗粒的玻璃体置于盒中以使玻璃体彻底融化。玻璃体中的STMP聚集体可以很容易地用镊子从玻璃体中分离,证明在兔眼中形成了固结的STMP聚集体。

[1892] 实施例20. 玻璃体内(IVT)注射兔子后,舒尼替尼包封的表面处理的微粒(STMP)的分布、耐受性和药代动力学

[1893] 在玻璃体内注射微粒之后,在着色新西兰兔(F1)中研究STMP和NSTMP的分布和耐受性。将**ProVisc®**在PBS中稀释5倍并用作稀释剂以制备用于注射的约200mg/mL的颗粒悬浮液。表9列出了详细的研究组和条件。

[1894] 使用裂隙灯生物显微镜和间接检眼镜,在给药后7个月内进行完整的眼部检查,以评估眼表面形态、眼前部和后部炎症、白内障形成和视网膜变化。使用视网膜晶状体来检查玻璃体中微球体的位置、形态和分布。对去核和固定的眼睛也进行组织学分析长达7个月。在预定时间点长达7个月时,还分析了各种眼组织(例如玻璃体、视网膜和RPE/脉络膜)和血

浆中舒尼替尼 (ng/g) 的药物水平。图11A示出了用表面处理的微粒 (STMP) 注射后代表性的1个月的组织学图像,图11B示出了用非表面处理的微粒 (NSTMP) 注射后代表性的1个月的组织学图像。

[1895]

微粒类型		组#	微球质量	*SM 剂量	微球载药量	注射体积
有表面处理	载药	#1	2 mg	0.2 mg	10%	10 uL
		#2	10 mg	1.0 mg	10%	50 uL
		#3	10 mg	0.2 mg	2%	50 uL
	空	#7	2 和 10 mg	无	无	10 uL (左眼) 50 uL (右眼)
无表面处理	载药	#4	2 mg	0.2 mg	10%	10 uL
		#5	10 mg	1.0 mg	10%	50 uL
		#6	10 mg	0.2 mg	2%	50 uL
	空	#8	2 和 10 mg	无	无	10 uL (左眼) 50 uL (右眼)

[1896] 表9.关于兔子研究组和给药条件的详细信息\*SM=苹果酸舒尼替尼剂量

[1897] 在给药后立即将微球局部保持在玻璃体注射部位作为所有注射的贮库。在1个月和2个月时,使用视网膜晶状体进行眼底检查表明,在注射STMP的眼睛中,大多数颗粒注射剂在玻璃体中保持固结而没有分散,并且没有观察到视力损伤或干扰。相反,注射NSTMP的眼睛中更常见颗粒分散。

[1898] 长达7个月的组织学分析表明,总体而言,注射剂具有良好的耐受性,并具有最少的眼部炎症或毒性证据。任何治疗均未观察到视网膜毒性(变薄和变性等)的证据。对于STMP,观察到炎症的唯一眼睛是那些与注射相关的晶状体损伤/白内障和相关的继发性晶状体诱发的葡萄膜炎,这被认为与注射过程有关而不是与STMP有关;没有观察到用经表面处理的微球给药的眼睛的其他炎症迹象(图11,左图)。在一些用NSTMP给药的眼睛中,观察到非常轻微但存在的与NSTMP相关的玻璃体炎症(图11,右图)。结果表明,表面处理不仅减少了可引起视觉障碍或干扰的玻璃体内颗粒分散的机会,而且还可减少与微球相关的潜在眼内炎症并提高治疗的总体安全性。

[1899] 如图14、15和16所示,接受含有1mg或0.2mg苹果酸舒尼替尼的STMP的兔的视网膜或RPE/脉络膜中的舒尼替尼水平分别高于舒尼替尼抗VEGFR和PDGFR在1、2和4个月时的Ki。仅在1个月和2个月时在血浆中检测到低水平的舒尼替尼。

[1900] 实施例21.测定药物纯度和颗粒中的杂质

[1901] 将样品S-12 (10.5mg) 量入琥珀色小瓶。加入N,N-二甲基乙酰胺 (0.3mL) 和乙腈 (0.6mL) 以溶解颗粒。加入水 (2.1mL) 并将混合物充分混合。N,N-二甲基乙酰胺/乙腈/水 (v/v 1:2:7) 混合物中颗粒的最终浓度为3.5mg/mL。通过HPLC测定STMP S-12中活性化合物的纯度并记录在表10中。结果表明表面处理不影响包封药物的纯度。

[1902] 表10.STMP中药物纯度的HPLC分析

峰数	保留时间	面积(%)
1	0.24	0.157
2	0.78	0.283
3	0.82	0.044
4	1.00	99.39
5	1.12	0.046
6	1.41	0.084

[1904] 实施例22.表面处理微粒(STMP)的平均尺寸和尺寸分布的测量

[1905] 几毫克的S-12悬浮在水中。使用Coulter Multisizer IV(Beckman Coulter, Inc.,Brea,CA)测定平均粒度和分布。图12所示的分布具有以下统计数据:D10为20.98 $\mu$ m,D50为32.32 $\mu$ m,D90为41.50 $\mu$ m,平均值为31.84 $\mu$ m,标准偏差为8.07 $\mu$ m。

[1906] 实施例23.测定颗粒悬浮液中的内毒素水平

[1907] 将微粒(5-10mg,S-12)加入生物安全柜中的无菌小瓶中。将颗粒悬浮在无内毒素的PBS中。使用ToxinSensor™显色LAL内毒素测定试剂盒(GenScript USA Inc., Piscataway,NJ)和制造商提供的说明,测量样品的内毒素总水平。S-12具有低于10 $\mu$ EU/mg的低内毒素水平。

[1908] 实施例24.毒性研究

[1909] 进行急性非GLP IVT研究以评估单次IVT注射后长达7天的苹果酸舒尼替尼(游离药物)的眼睛耐受性和毒性。苹果酸舒尼替尼配制在磷酸盐缓冲盐水中,并以0.125mg/眼或1.25mg/眼双侧注射(0.1mL)。在1.25mg/眼剂量下,与舒尼替尼有关的组织学上显著的发现包括残留测试制品、透镜状液泡/变性,玻璃体中轻微至最小的炎性细胞浸润,视网膜变性,脱离和坏死。在0.125mg/眼剂量下没有观察到毒理学显著的发现,这被认为是未观察到的不良反应水平(NOEL)剂量。

[1910] 图13A、图13B和图13C分别示出了来自着色兔的视网膜、玻璃体和血浆中苹果酸舒尼替尼的选择PK曲线。

[1911] 实施例25.舒尼替尼微粒(未经表面处理)的制备

[1912] 将PLGA(555mg)和PLGA-PEG5K(5.6mg)溶于DCM(4mL)中。苹果酸舒尼替尼(90mg)溶于DMSO(2mL)中。然后将聚合物和药物溶液混合。所得反应混合物通过0.22 $\mu$ m PTFE注射式过滤器过滤。将得到的反应混合物用在PBS(200mL)中的1%PVA在250mL烧杯中稀释,然后在5,000rpm下均化1分钟。(使用均化条件将聚合物/药物溶液倒入水相并在5,000rpm下均化1分钟)。接着在生物安全柜中以800rpm在室温下搅拌反应3小时。使颗粒在烧杯中沉降30分钟、倾析约150mL的上清液。微粒悬浮液以56 $\times$ g离心4.5分钟、除去溶剂,然后用水洗涤微粒三次。在冻干之前使用Coulter Multisizer IV测定微粒大小和尺寸分布。使用FreeZone 4.5升台式冻干机将微粒冻干。在整个过程中避免曝光。

[1913] 实施例26.制备表面处理的舒尼替尼微粒的一般程序

[1914] 称重微粒干粉并置于小烧杯中并加入搅拌棒。将烧杯置于冰浴中并冷却至约4 $^{\circ}$ C。通过将NaOH在水(0.25M)中与EtOH以3:7(v/v)混合并冷却至约4 $^{\circ}$ C来制备NaOH/EtOH溶液。在搅拌下将冷的NaOH/EtOH溶液加入到含有微粒的烧杯中,得到100mg/mL的颗粒悬浮液。将

悬浮液在约4℃下搅拌3分钟、并倒入过滤装置中以快速除去NaOH/EtOH溶液。(过滤装置需在使用前在-20℃冰箱中预冷。)过滤后,用冰冷去离子水在过滤装置中冲洗微粒并将其转移到50mL离心管中。每个50mL离心管中装满冷水以提供浓度为5-10mg/mL的40mL颗粒悬浮液。将离心管置于再生器中,使颗粒沉降30分钟。然后倾析上清液。将颗粒重悬于冷水中并通过40μm细胞过滤器过滤以除去任何大的聚集体。离心收集颗粒(56×g,4.5分钟)并用水洗涤两次。使用FreeZone 4.5升台式冻干机冻干产物。经表面处理程在约4℃进行,并且在整个过程中避免曝光。

[1915] 实施例27.测定在50℃加速体外药物释放的方法

[1916] 将微粒(10mg)加入到玻璃闪烁瓶中。将四毫升释放介质(在1×PBS中的pH 7.4的1%吐温20)加入小瓶中,并将混合物涡旋。在50℃的Fisher通用培养箱中将小瓶在定轨摇床上以150rpm摇动。在预定的时间点,将适当的小瓶冷却并使颗粒沉降10分钟。然后小心地从小瓶顶部取出释放介质(3mL)并用新鲜释放介质(3mL)代替。然后将小瓶放回定轨摇床并通过紫外光谱法测量释放介质中的药物量。通过与药物的标准曲线比较确定药物的浓度。

[1917] 实施例28.包含PLA的生物可降解表面处理微粒(STMP)的制备

[1918] 首先如实施例1所述类似地制备NSTMP。简言之,将PLA和PLGA-PEG共溶于二氯甲烷(DCM)中,并将苹果酸舒尼替尼溶于二甲亚砜(DMSO)中。聚合物溶液和药物溶液混合形成均匀溶液(有机相)。对于空微粒,使用不含药物的DMSO。将有机相加入1%PVA水溶液中,并使用L5M-A实验室混合器(Silverson Machines Inc.,East Longmeadow,MA)以5000rpm均化1分钟以获得乳液。然后通过室温下搅拌2小时以上使乳液(负载溶剂的微粒)硬化以使DCM蒸发。通过沉降和离心收集微粒,在水中洗涤三次,并通过40μm无菌Falcon®细胞过滤器(Corning Inc.,Corning,NY)过滤。未经表面处理的微粒(NSTMP)直接用于经表面处理程中或者通过冻干干燥并且在-20℃下以干粉形式储存直至使用。

[1919] 将含有NaOH和乙醇的预冷却的溶液在约4℃的冰浴中搅拌下加入玻璃瓶中的微粒中以形成悬浮液。然后将悬浮液在冰上搅拌预定时间并倒入预冷却的过滤装置中以除去NaOH(aq)/EtOH溶液。用预冷却的水进一步冲洗微粒并转移到50mL离心管中。然后将STMP悬浮在预先冷却的水中并保持在冰箱中30分钟以使颗粒沉降。除去上清液后,将颗粒重悬并通过40μm细胞过滤器过滤以除去大的聚集体。随后,将颗粒在室温下用水洗涤两次并冷冻干燥过夜。

[1920] 表11.包含PLA的STMP的详细制剂信息

STMP ID	NSTMP				表面处理		
	聚合物	药物	水相	混合	溶液	颗粒浓度	处理时间
[1921]	S-46	800 mg PLA 100 4A 和 8 mg PLGA-PEG 在 4 mL DCM 中	100 mg 苹果酸舒尼替尼 在 1 mL DMSO 中	200 mL 1% PVA 在 PBS 中	5000 rpm 1 min	0.075 M NaOH 和 50% EtOH	200 mg/mL 3 min
	S-47	800 mg PLA 100 4A 和 8 mg PLGA-PEG 在 4 mL DCM 中	1 mL DMSO	200 mL 1% PVA 在水中	5000 rpm 1 min	0.075 M NaOH 和 50% EtOH	200 mg/mL 3 min
	S-48	640 mg PLA 100 4A 和 6.4 mg PLGA-PEG 在 4 mL DCM 中	2 mL DMSO	200 mL 1% PVA 在水中	5000 rpm 1 min	0.075 M NaOH 和 50% EtOH	200 mg/mL 3 min

[1922] STMP的体外聚集性以类似于实施例3中描述的方式表征。简言之,将STMP以200mg/mL悬浮在PBS中,并将30-50 $\mu$ L悬浮液注射至在37℃预热的1.5-2.0mL PBS中。在37℃温育2小时后,通过在温和的机械搅拌后目测观察和/或成像评估微粒的聚集性。总体而言,表11中描述的所有STMP均能够在37℃温育2小时后聚集。

[1923] 实施例29.玻璃体内 (IVT) 注射兔子后,包含PLA的舒尼替尼包封的STMP的分布、耐受性和药代动力学

[1924] 将包含PLA的舒尼替尼包封的STMP悬浮在在PBS中稀释5倍的ProVisc®中,以获得50 $\mu$ L颗粒悬浮液中1mg目标剂量的苹果酸舒尼替尼。在玻璃体内注射STMP悬浮液后,在着色新西兰兔 (F1) 中研究耐受性和药代动力学。在给药后的预定时间点,进行完整的眼部检查,还分析了各种眼组织 (例如玻璃体、视网膜和RPE/脉络膜) 中舒尼替尼 (ng/g) 的药物水平 (图19)。

[1925] 长达6个月的眼部检查表明,STMP在兔眼中良好耐受,并且在玻璃体中保持固结而没有分散,并且没有观察到视力障碍或干扰。如图19所示,接受含有1mg苹果酸舒尼替尼的STMP的兔的视网膜或RPE/脉络膜中的舒尼替尼水平在10天和3个月时高于舒尼替尼抗VEGFR和PDGFR的Ki。

[1926] 实施例30.以更大规模 (100g和更高) 生产表面处理的微粒 (STMP)

[1927] NSTMP采用连续流动水包油乳化法生产。试验批次的规模为100-200克。首先制备分散相 (DP) 和连续相 (CP)。对于安慰剂微粒,通过将PLGA和PLGA-PEG聚合物共溶于DCM中来制备DP。CP是在水中的0.25%PVA溶液。对于载药微粒,通过将苹果酸舒尼替尼溶解在DMSO中并与聚合物溶液在DCM中混合来制备DP。CP是在PBS中的0.25%PVA溶液 (pH约7)。详细的制剂参数列于表12中。通过使用高剪切流线混合器混合DP和CP来生产乳液。DP中的溶剂被

CP稀释,导致乳液液滴凝固并变成聚合物微粒。然后使用体积交换原理通过添加新鲜水用水洗涤微粒并用中空纤维过滤器除去含溶剂的水。随后将洗涤后的微粒悬浮在含有NaOH和乙醇的溶液中进行NSTMP的表面改性。该步骤在带夹套的容器中进行,悬浮液的温度保持在8℃左右。已经测试了几种表面处理条件,如表12所示。在水中另外洗涤并分析处理中样品的微粒和药物浓度后,在填充玻璃小瓶之前将STMP悬浮液调整至目标浓度。在一些批次中,甘露糖醇被添加到最终的悬浮液中。然后将小瓶冻干并密封。制造过程可以无菌完成,小瓶中的最终产物也可以通过电子束或 $\gamma$ 辐射进行最终无菌。

[1928] 表12. 较大规模生产的STMP的制剂和工艺参数

[1929]	NSTMP					表面处理			赋形剂	
	DP				混合速度 度 (rpm)	时间 (min)	EtOH	NaOH (mM)		
	PLGA 7525 4A (g)	PLGA-PE G5k (g)	DCM (g)	苹果酸舒 尼替尼 (g)						DMSO (g)
	86	0.86	640	16.5	260	4000	30	30%	0.53	
	86	0.86	640	16.5	260	4000	60	30%	75	
	86	0.86	640	15.3	260	4000	30	40%	0.075	
	86	0.86	640	15.3	260	4000	30	40%	0.75	
	86	0.86	640	15.3	260	4000	30	40%	0.75	
	86	0.86	640	15.3	260	4000	30	40%	0.75	
	86	0.86	640			3600	30	50%	0.75	
	86	0.86	640			3600	30	40%	0.75	
	86	0.86	640		260	3300	30	50%	0.75	
	86	0.86	640	15.3	260	4000	30	40%	0.75	
	86	0.86	640			3600	30	60%	0.75	
	86	0.86	640	15.3	260	4000	30	40%	0.75	
	86	0.86	640			3600	30	70%	0.75	
	86	0.86	640	15.3	260	4000	30	50%	0.75	甘露糖醇
	86	0.86	640	15.3	260	4000	30	60%	0.75	甘露糖醇
	86	0.86	640	15.3	260	4000	30	70%	0.75	甘露糖醇
	172	1.72	1280	30.6	520	4000	30	70%	0.75	甘露糖醇
	172	1.72	1280			3600	30	70%	0.75	
	172	1.72	1280			3600	25	70%	0.75	
	172	1.72	1280	30.6	520	4000	30	60%	0.75	甘露糖醇
	172	1.72	1280	30.6	520	4000	30	60%	0.75	甘露糖醇
	172	1.72	1280			3600	25	70%	0.75	甘露糖醇
	172	1.72	1280	30.6	520	3800	30	60%	0.75	甘露糖醇
	172	1.72	1280	30.6	520	4000	30	60%	0.75	
	172	1.72	1280	30.6	520	4000	30	60%	0.75	

[1930] STMP的体外聚集性以类似于实施例3中描述的方式表征。简言之,将STMP以200mg/

mL悬浮在PBS中,并将30–50 $\mu$ L悬浮液注射至在37 $^{\circ}$ C预热的1.5–2.0mL PBS中。在37 $^{\circ}$ C温育2小时后,通过在温和的机械搅拌后目测观察和/或成像评估微粒的聚集性。通常,用含有0.75mM NaOH和40%或更高EtOH的溶液处理的所有STMP都能够37 $^{\circ}$ C温育时聚集。悬浮在透明质酸盐溶液中并注射到PBS中后,用更高浓度的EtOH处理的STMP表现出在PBS中漂浮的更高趋势,表明由于表面处理导致润湿性降低。

[1931] 实施例31A:颗粒真空处理程序

[1932] 将颗粒机器填充到2mL玻璃小瓶中,并用橡胶隔片密封。将具有luer锁紧开口(源)的小瓶适配器连接到小瓶,并通过小瓶适配器将稀释剂(例如,透明质酸溶液(HA))注入小瓶中。通过手动敲击或涡旋将颗粒与稀释剂在小瓶中混合,以产生均匀的悬浮液。将60mL VacLok注射器(Merit Medical, South Jordan, UT)连接到小瓶适配器,并按照制造商的说明将其柱塞拉至预定体积,并通过旋转柱塞将其锁定(图20A、图20C和图21)。根据柱塞的锁定位置,容纳微粒悬浮液的小瓶中产生低至大约30Torr的负压。该负压将气泡从颗粒和悬浮液中拉出,从而减少了以后注入时颗粒的漂浮。然后将小瓶在直立位置放置预定的时间(即10–30分钟),以除去大部分空气。抽真空程序后,松开60mL注射器柱塞,将注射器从小瓶适配器上取下。通过轻敲将悬浮液重新混合,并装入注射器中用于注射。

[1933] 实施例31B:优化的颗粒真空处理程序

[1934] 对实施例31A中所述的抽真空步骤进行了优化。在实施例31B中所述的方法中,在小瓶中产生负压之后将颗粒混合,并使颗粒静置10–60分钟。在实施例31A中描述的方法中,在混合之前在小瓶中产生负压,并使颗粒静置10–30分钟。

[1935] 将颗粒填充到带有橡胶隔片的2mL玻璃小瓶中。将具有luer锁紧开口的小瓶适配器连接到小瓶,并通过小瓶适配器将稀释剂(例如,透明质酸溶液(HA))注入小瓶中。将60mL VacLok注射器(Merit Medical, South Jordan, UT)连接到小瓶适配器,并按照制造商的说明将其柱塞拉至预定体积,并通过旋转柱塞将其锁定(图20A、图20C和图21)。根据柱塞的锁定位置,容纳微粒悬浮液的小瓶中产生低至大约30Torr的负压。通过在VacLok注射器所生成的真空下手动敲击或涡旋,将颗粒与稀释剂在小瓶中混合,以产生均匀的悬浮液。由于真空,在混合时在悬浮液中产生更少的气泡。然后将小瓶在直立位置放置预定的时间(即10–30分钟)。这进一步允许将形成的气泡从悬浮液中抽出,从而减少以后注入时的颗粒漂浮。抽真空步骤后,松开60mL注射器柱塞,将注射器从小瓶适配器上取下。通过轻敲将悬浮液重新混合,并装入注射器中用于注射。

[1936] 通过优化的重构程序,与实施例31A中的程序相比,注射过程中的微粒漂浮进一步减少,特别是当悬浮液的粘度高(例如,颗粒浓度高于200mg/mL)时。图22A和22B是比较暴露于实施例31A(图22A)和实施例31B(图22B)的真空处理的微粒的图像。结果是,通过微粒形成了更牢固的聚集体/储库,并且比较暴露于实施例31A(左)和实施例31B(右)的真空处理的微粒,如图22C所示观察到更少的颗粒分散。

[1937] 实施例32. 真空处理时间真空强度对颗粒漂浮和聚集的影响

[1938] 将颗粒悬浮在10倍ProVisc (PBS中0.125%HA)中,以得到200mg/mL的最终浓度。将颗粒悬浮液以大约550Torr、143Torr、87Torr和32Torr的不同强度抽真空10分钟。真空处理后,将悬浮液注入玻璃管中的37 $^{\circ}$ C磷酸盐缓冲盐水(PBS)中,并监测注射过程中和注射后的颗粒漂浮情况。注射后,将颗粒在玻璃管中在37 $^{\circ}$ C下温育2小时,以评估聚集程度。温育2小

时后,通过轻拍和旋转将颗粒聚集体从玻璃管底部分离。

[1939] 真空强度与颗粒的漂浮程度成反比(图23A-23L)。在32Torr下,注射后几乎没有观察到任何颗粒漂浮(图23H),并且产生的聚集(图23L)非常好,其中有一个大的聚集体和极少的自由流动的颗粒。当不抽真空时,大多数颗粒在注射后会漂浮(图23A),聚集效果差(图23I)。在两种极端情况之间,中间真空强度产生了漂浮(图23B、23C、23F和23G)和聚集(图23K和23L)。

[1940] 实施例33.颗粒浓度对真空结果的影响

[1941] 通过将颗粒分别溶解在10倍ProVisc溶液(PBS中0.125%HA)和20倍ProVisc溶液(PBS中0.063%HA)中,从而制备浓度为200mg/mL和400mg/mL的颗粒悬浮液。如实施例31中所述对颗粒进行抽真空。在相同条件下(在约30Torr的真空下处理20分钟),与200mg/mL的颗粒相比,具有400mg/mL的颗粒的悬浮液具有明显更多的漂浮(图24A和图24B)。不希望受任何特定理论的束缚,这可能是因为在400mg/mL的悬浮液中存在更多的颗粒,并截留了更多的空气,从而导致除去空气所需的时间更长和/或真空强度更高。更高的颗粒浓度还增加了悬浮液的粘度,并减慢了空气从悬浮液中流出的速度。

[1942] 实施例34.真空时间对颗粒漂浮的影响

[1943] 通过将颗粒溶解在40倍ProVisc溶液(PBS中0.031%HA)中,从而制备浓度为400mg/mL的颗粒悬浮液。如实施例31中所述将颗粒抽真空。在大约0Torr的相同抽真空强度和400mg/mL的相同颗粒浓度下,抽真空时间越长,观察到的漂浮越少。如图25A所示,在真空处理10分钟后的漂浮率约为20%,而在真空处理30分钟后的漂浮率约为8%(图25B)。不希望受任何特定理论的束缚,这是因为在较长的抽真空时间后会除去更多的空气。

[1944] 实施例35.高真空预处理与低真空预处理相比对颗粒漂浮的影响

[1945] 通过将颗粒溶解在20倍ProVisc溶液(PBS中0.063%HA)中,从而制备浓度为400mg/mL的颗粒悬浮液。如实施例31所述,将颗粒小瓶在约35Torr的高真空下密封,并将悬浮液抽真空。与在约550Torr的低真空下密封的颗粒(图26B)相比,使颗粒经受高真空处理(图26A)表现出更少的漂浮,特别是当悬浮液浓时(例如400mg/mL)。图26A和图26B显示了来自以约35Torr和550Torr抽真空10分钟的具有400mg/mL颗粒的悬浮液在注射后的颗粒漂浮程度。与密封在约550Torr的悬浮液相比,在约35Torr密封的小瓶中制备的悬浮液的漂浮明显减少。不受任何理论的束缚,这是因为在高真空下密封的小瓶中存在的空气更少,导致与颗粒相关的空气更少。

[1946] 实施例36.赋形剂类型浓度对漂浮的影响

[1947] 将颗粒悬浮在1%或10%蔗糖、甘露醇或海藻糖的溶液中,以提供浓度约60mg/mL的溶液。然后将颗粒超声处理几分钟,在-80℃的乙醇中速冻并冻干过夜。然后将冻干的颗粒悬浮在水中,并注入37℃PBS或透明质酸(HA)溶液(5mg/mL)中以评估漂浮和聚集。对照颗粒没有添加赋形剂。

[1948] 与对照(图27K和27L)相比,注射到PBS和HA溶液中后,具有赋形剂的颗粒(图27A-27J)漂浮更少。在10%蔗糖赋形剂(图27B和27D)中进行超声处理的颗粒产生的漂浮比1%蔗糖(图27A和27C)少,而1%和10%甘露醇(图27E-27H)或海藻糖(图27I和27J)产生相似的漂浮程度。

[1949] 将颗粒在注射后在玻璃管中在37℃下温育2小时,以评估聚集程度。温育2小时后,



通过轻拍和旋转将颗粒聚集体从玻璃管底部分离。具有赋形剂的颗粒表现出聚集,而没有赋形剂的颗粒具有差的聚集(图28)。

[1950] 实施例37.超声处理对颗粒漂浮和聚集的影响

[1951] 将颗粒悬浮在HA溶液中,超声处理几分钟,然后注入37℃PBS中。与对照相比,超声处理的颗粒具有更少的漂浮和更好的聚集(图29A和29B)。不希望受任何一种理论的束缚,这是因为超声处理引入了高频搅动,并且如图30所示可以除去与颗粒相关的空气,减少漂浮,并改善聚集。

[1952] 实施例38:更持久的包封舒尼替尼的聚合物微粒

[1953] 舒尼替尼颗粒的制备

[1954] 使用单乳液溶剂蒸发法制备包含包封有苹果酸舒尼替尼的PLA、PLGA和/或PLGA和PEG的二嵌段共聚物的聚合物微粒。PLA、PLGA和PLGA-PEG购自Evonik Corporation (Birmingham,AL)。苹果酸舒尼替尼(SM)购自Teva Pharmaceutical Industries Ltd. (Parsippany,NJ)或LC Laboratory (Woburn,MA)。

[1955] 简而言之,将选定比例的PLA、PLGA和PLGA-PEG称重,并以预定浓度共溶解在二氯甲烷(DCM)中。苹果酸舒尼替尼以预定浓度溶于有机溶剂,例如二甲基亚砜(DMSO)。将聚合物溶液和药物溶液混合以形成均相溶液(有机相)后,将有机相在pH~7.4的磷酸盐缓冲液(PBS)中的聚乙烯醇(PVA)水溶液(Mw 25kD,88%水解)中使用L5M-A实验室混合器或Verso实验室在线混合器(Silverson Machines Inc.,East Longmeadow,MA)均化,以形成颗粒。表13列出了详细的制剂和工艺参数。

[1956] 通过在室温下搅拌>2小时以使DCM蒸发,从而使颗粒硬化,然后通过离心收集并洗涤,然后通过冻干干燥。使用Coulter Multisizer IV(Beckman Coulter,Inc.,Brea,CA)确定平均粒径和粒径分布。冻干颗粒被储存在-20℃下直至使用。

[1957] 确定载药量和包封效率

[1958] 载药量通过UV吸光度确定。将10mg包含苹果酸舒尼替尼的颗粒溶于1mL无水DMSO中。在DMSO中适当稀释该溶液,直到药物浓度处于药物的UV吸收标准曲线的线性范围内。通过与标准曲线比较确定药物的浓度。

[1959] 体温下的体外药物释放

[1960] 将5mg干燥的颗粒悬浮在1mL的PBS(pH 7.4)中,并在旋转平台(140rpm)上在37℃下温育。在选定的时间点,通过离心收集上清液,并将颗粒重悬于1mL新鲜PBS中。测量收集的释放介质的UV吸光度,并通过与药物的标准曲线比较确定每个时间点的药物浓度。

[1961] 聚合物组成对舒尼替尼释放动力学的影响

[1962] 如上所述制备由包括PLA、PLGA和PLGA5050-PEG5k(10%PEG)的聚合物共混物组成的颗粒。测试了具有不同疏水性(LA/GA比)和MW的聚合物。表征了载药量和包封效率。表13、表14、表15、表16和表17中显示了所选制剂的聚合物组成、制剂参数和体外表征数据。

[1963] 表13.包封舒尼替尼的微粒的聚合物组成、制剂参数和体外表征。

[1964]

ID	聚合物组成	聚合物组成的比例和浓度	DCM 中的聚合物浓度 (mg/mL)	DMSO 中的苹果酸舒尼替尼浓度 (mg/mL)	DCM 与 DMSO 之比	载药量 (wt%)	平均尺寸 (μm)	体外突发%
SM 72	PLGA 75:25 <sup>a</sup> 4A/PLGA-PEG	100/1 (99% PLGA 和 1% PLGA-PEG)	140	45	2:1	12.0	31	0.92
SM 60	PLA 4A/PLGA-PEG	100/1 (99% PLA 和 1% PLGA-PEG)	200	100	4:1	13.3	26	0.41
SM 61	PLA 4A /PLGA-PEG	100/1 (99% PLA 和 1% PLGA-PEG)	200	100	2:1	18.5	40	2.08
SM 62	PLA 4A /PLGA/PLGA-PEG	90/10/1 (99% PLA、PLGA 共混物和 1% PLGA-PEG)	200	100	2:1	18.6	40	1.81
SM 63	PLA 4A /PLGA/PLGA-PEG	70/30/1 (99% PLA、PLGA 共混物和 1% PLGA-PEG)	200	100	2:1	18.5	38	2.23
SM 64	PLA 4A/PLGA/PLGA-PEG	50/50/1 (49.5% PLA、49.5% PLGA 和 1% PLGA-PEG)	200	100	2:1	17.6	38	1.92

[1965] <sup>a</sup> PLGA 75:25是PLGA聚合物,其中的丙交酯单元与乙交酯单元的比例为75比25。

[1966] 表14. 包封舒尼替尼的微粒的聚合物组成、制剂参数和体外表征。

[1967]

ID	聚合物组成	聚合物组成的比例和浓度	DCM 中的聚合物浓度 (mg/mL)	DMSO 中的苹果酸舒尼替尼浓度 (mg/mL)	DCM 与 DMSO 之比	载药量 (wt%)	平均尺寸 (μm)	体外突发%
SM 65	PLA 4A/PLGA 5050a 4A/PLGA-P EG =95/5/1	95/5/1 (99% PLA、PLGA 共混物和 1% PLGA-PEG)	200	100	2:1	18.2	26	2.16
SM 66	PLA 4A/PLGA 5050a 4A/PLGA-P EG =90/10/1	90/10/1 (99% PLA、PLGA 共混物和 1% PLGA-PEG)	200	100	2:1	20.3	22	2.49
SM 67	PLA 4A/PLGA 5050a 5A/PLGA-P EG =95/5/1	95/5/1 (99% PLA、PLGA 共混物和 1% PLGA-PEG)	200	100	2:1	17.4	25	1.75
SM 68	PLA 4A/PLGA 5050a 5E/PLGA-P EG =70/30/1	70/30/1 (99% PLA、PLGA 共混物和 1% PLGA-PEG)	200	100	2:1	18.1	25	2.03
SM 69	PLA 4A/PLGA 5050a 5E/PLGA-P EG =90/10/1	90/10/1 (99% PLA、PLGA 共混物和 1% PLGA-PEG)	200	100	2:1	16.5	27	1.07
SM 70	PLA 4A/PLGA 7525b 3A/PLGA-P EG =70/30/1	70/30/1 (99% PLA、PLGA 共混物和 1% PLGA-PEG)	200	100	2:1	15.2	24	6.61
SM 71	PLA 4A/PLGA 7525b 3A/PLGA-P EG =90/10/1	90/10/1 (99% PLA、PLGA 共混物和 1% PLGA-PEG)	200	100	2:1	18.1	25	3.78

[1968] <sup>a</sup> PLGA 50:50是PLGA聚合物,其中丙交酯单元与乙交酯单元的比例为50比50[1969] <sup>b</sup> PLGA 75:25是PLGA聚合物,其中丙交酯单元与乙交酯单元的比例为75比25

[1970] 表15. 包封舒尼替尼的微粒的聚合物组成、制剂参数和体外表征。

[1971]

ID	聚合物组成	聚合物组成的比例和浓度	DCM 中的聚合物浓度 (mg/mL)	DMSO 中的苹果酸舒尼替尼浓度 (mg/mL)	DCM 与 DMSO 之比	载药量 (wt%)	平均尺寸 (μm)	体外突发%
SM 74	PLA 4A/ PLGA 75:25a 4A /PLGA-PEG	90/10/1 (99% PLA、 PLGA 共混 物和 1% PLGA-PEG)	200	110	2:1	19.0	26	0.87
SM 75	PLA 4A / PLGA 75:25a 4A /PLGA-PEG	70/30/1 (99% PLA、 PLGA 共混 物和 1% PLGA-PEG)	200	110	2:1	18.8	25	1.78
SM 76	PLA 4A / PLGA 75:25a 4A /PLGA-PEG	50/50/1 (49.5% PLA、49.5% PLGA 和 1% PLGA-PEG)	200	110	2:1	18.1	28	3.03
SM 77	PLA 4A /PLGA-PEG	100/1 (99% PLA 和 1% PLGA-PEG)	200	110	2:1	18.8	28	1.52

[1972] <sup>a</sup> PLGA 75:25是PLGA聚合物,其中的丙交酯单元与乙交酯单元的比例为75比25。

[1973] 表16. 包封舒尼替尼的微粒的聚合物组成、制剂参数和体外表征。

[1974]

ID	聚合物组成	聚合物组成的比例和浓度	DCM 中的聚合物浓度 (mg/mL)	DMSO 中的苹果酸舒尼替尼浓度 (mg/mL)	DCM 与 DMSO 之比	载药量 (wt%)	平均尺寸 (μm)	体外突发%
SM 78	PLGA 75:25a 4A/PLGA-P EG	100/1 (99% PLGA 和 1% PLGA-PEG)	140	45	2:1	13.3	28	n/a
SM 79	PLA 4A/PLGA-P EG	100/1 (99% PLA 和 1% PLGA-PEG)	200	100	4:1	12.0	24	n/a

[1975] <sup>a</sup> PLGA 75:25是PLGA聚合物,其中丙交酯单元与乙交酯单元的比例为75比25。

[1976] 表13中的制剂的体外释放动力学显示在图31中。SM62和SM63表现出经过180天相对线性的释放动力学。表14中的制剂的体外释放动力学显示在图32中。SM65表现出经过100天相对线性且超过120天释放速率略有增加的释放动力学。SM66表现出经过100天相对线性的释放,且在前40天显示出更快的释放。在超过120天后,释放速率也略有增加。SM71显示出经过100天相对更高的突发和相对线性的释放,在100天后释放速率略有增加。为了比较,包括了先前开发的不含PLA的制剂(SM72)。表15中的制剂的体外释放动力学显示在图33中。表16中描述的SM60、SM72和质量比为7:3的SM79/SM78共混物的制剂中的体外释放动力学显示在图34中。如图31所示,所有含有PLA的制剂的释放持续时间实质上比不含PLA的SM72长。如图31、图32和图33所示,通过改变聚合物共混物的组成(包括选择PLGA和/或改变聚合物之间的比例),可以精细调节释放动力学,以改善药物释放的线性。替代地,如图34所示,也可

以通过共混具有不同释放动力学的不同颗粒制剂来获得更线性的释放曲线。

[1977] 为了进一步改善载药量并延长表13-16中所示的微粒制剂的释放时间,使用具有更长MW的不同聚合物制备表17中所述的制剂。聚合物名称中的数字,例如4A、6E或8E,表示这些聚合物的粘度等级。因此,数字越大,则粘度越高并且分子量越大。

[1978] 表17中描述的制剂中使用的聚合物的粘度等级为6E和8E,而表13-16中描述的聚合物制剂的粘度等级为3A、4A、5A和5E。制剂SM81、SM82、SM83和SM84包含PLGA 75:25 8E,其具有大约141KDa的Mw(重均分子量)和84KDa的Mn(数均分子量)。如表17所示,这些制剂的载药量从表13-16所示的约20%显著改善为表17所示的约30-40%。

[1979] 表17. 包封舒尼替尼的微粒的聚合物组成、制剂参数和体外表征。

ID	聚合物组成	DCM 中的聚合物浓度 (mg/mL)	DMSO 中的苹果酸舒尼替尼 浓度 (mg/mL)	DCM 与 DMSO 之比	载药量 (wt%)	平均尺寸 ( $\mu\text{m}$ )
SM 80	PLA 6E/PLGA-PEG =100/1 (99% PLA 和 1% PLGA-PEG)	100	105	2:1	27.0	28.1
SM 81	PLGA 7525 8E/PLGA-PEG =100/1 (99% PLGA 和 1% PLGA-PEG)	80	105	2:1	30.1	24.5
[1980] SM 82	PLGA 7525 8E/PLGA-PEG =100/1 (99% PLGA 和 1% PLGA-PEG)	100	105	2:1	27.9	32.7
SM 83	PLGA 7525 8E/PLGA-PEG =100/1 (99% PLGA 和 1% PLGA-PEG)	50	75	2:1	31.0	22.9
SM 84	PLGA 7525 8E/PLGA-PEG =100/1(99% PLGA 和 1% PLGA-PEG)	50	105	2:1	37.2	25.0

[1981] 表18A中描述了另外四个批次的无菌持久制剂。表18B中给出了微粒的平均值、中值、标准偏差、d10、d50和d90。用不同比例的PLA 4A/PLGA 7525 4A/PLGA-PEG配制所有微粒。所有四个批次在体外均表现出良好的聚集,并表现出约20%的释放率。表18A和18B中表征的四批兔子给药后的体外释放数据显示在图35中。显示了不使用PLA配制的微粒(SM 72)的释放速率用于比较。表18A和18B中所示的制剂通过在线混合器生产,灭菌并进行了表面处理。

[1982] 表18A.PLA/PLGA/PLGA-PLA共混微粒的表征

[1983]

ID	组成(PLA 4A/PLGA 7525 4A/PLGA-PEG)	DL (%)	内毒素(表面)	体外聚集 (PBS/PBS)	体外聚集 (10X PV/PBS)	37°C 下体外突发 (~3h)	收量 (g)	收率 (%)	平均尺寸 (um)
SM 90	90 / 10 / 1 (99% PLA, PLGA 共混物和 1% PLGA-PEG)	19.0 <sub>2</sub>	0.000055	良好	良好	0.87	4.55	34.7	25.17
SM 91	70 / 30 / 1 (99% PLA, PLGA 共混物和 1% PLGA-PEG)	18.7 <sub>8</sub>	0.000034	良好	良好	1.88	6.01	46.6	25.33
SM 92	50 / 50 / 1 (99% PLA, PLGA 共混物和 1% PLGA-PEG)	18.0 <sub>9</sub>	0.00022	良好	良好	3.28	3.58	27.6	27.84
SM 93	100 / 0 / 1 (99% PLA 和 1% PLGA-PEG)	18.7 <sub>6</sub>	0.00023	良好	良好	1.59	4.24	32.9	28.15

[1984] 表18B. PLA/PLGA/PLGA-PLA共混微粒的表征

[1985]

ID	组成(PLA 4A/PLGA 7525 4A/PLGA-PEG)	均值 (μm)	中值 (μm)	S.D. (μm)	d10 (μm)	d50 (μm)	d90 (μm)
SM90	90 / 10 / 1 (99% PLA, PLGA 共混物和 1% PLGA-PEG)	25.17	25.69	6.685	16.33	25.69	32.84
SM91	70 / 30 / 1 (99% PLA, PLGA 共混物和 1% PLGA-PEG)	25.33	25.87	7.866	14.48	25.87	34.92
SM92	50 / 50 / 1 (99% PLA, PLGA 共混物和 1% PLGA-PEG)	27.84	27.82	8.6	16.81	27.82	38.98
SM93	100 / 0 / 1 (99% PLA 和 1% PLGA-PEG)	28.15	28.15	8.704	16.8	28.15	39.37

[1986] 图36中显示了三个批次PLA 4A颗粒的体外释放比较。其中两个批次微粒 (SM 94和 SM 61) 通过小探针均匀化, 而一个批次 (SM 93) 通过先混合器均匀化。未对SM 94和SM 61进行表面处理, 而对SM 93进行了表面处理。在表19A和19B中示出了这三个批次的进一步的表征细节。

[1987] 表19A. 用PLA配制的微粒的表征

[1988]

ID	组成	均化器类型	经表面处理 (是/否)	DCM 中的聚合物浓度 (mg/mL)	DMSO 中的 API 浓度 (mg/mL)	DCM 与 DMSO 比例
SM 94	99% PLA 4A/1% PLGA-PEG	小探针	否	200	100	4:1
SM 61	100 % PLA 4A/1% PLGA-PEG	小探针	否	200	100	2:1
SM 93	100% PLA 4A/1% PLGA-PEG	在先混合器	是	200	110	

[1989] 表19B. 用PLA配制的微粒的载药量、平均尺寸和体外突发百分比

[1990]	ID	组成	载药量(wt%)	平均尺寸(μm)	体外突发%
	SM 94	99% PLA 4A/1% PLGA-PEG	13.3	26	0.41
	SM 61	100 % PLA 4A/1% PLGA-PEG	18.5	40	2.08
	SM 93	100% PLA 4A/1% PLGA-PEG	18.8	28	1.59

[1991] 实施例39. 颗粒共混物的体外释放

[1992] 图37中显示了颗粒共混物的体外释放。显示不同微球制剂 (9:1PLA:PLGA、7:3PLA:PLGA和5:5PLA:PLGA) 的共混物的释放速率, 并与制剂SM 94和SM72相比。显示了每种共混物的计算释放速率和实际释放速率。

[1993] 实施例40. 包封舒尼替尼的微粒的体内注射

[1994] 玻璃体内注射后眼内药物水平

[1995] 使用27G针将含药物的微粒 (1mg舒尼替尼) 注射 (0.05mL) 到有色新西兰兔的玻璃体中, 并评估9个月的舒尼替尼的眼内水平。给药后第10天进行完整的眼科检查, 此后每月检查进行9个月, 使用裂隙灯生物显微镜和间接检眼镜检查, 以评估眼表形态、前段和后段炎症、白内障形成和视网膜变化。使用视网膜透镜检查玻璃体中微球的位置、形态和分布。在3、6和9个月的时间点, 还分析了各种眼部组织 (例如玻璃体、视网膜和RPE/脉络膜) 和血浆中舒尼替尼的药物水平 (ng/g)。

[1996] 注射后, 微粒显示出在下玻璃体内聚结成一个固定的、植入物样的储库, 该储库仍位于视轴外。裂隙灯和眼底检查显示, 在整个生命阶段 (给药后9个月) 中, 用该制剂或安慰剂制剂给药的任何一只眼睛都没有OE征象。

[1997] 评估了SM60以及质量比为7:3的SM60与SM72的共混物。制剂的体内释放曲线示于图38中。数据表明, SM60和SM60与SM72的共混物两者的释放时间比SM72的显著更长。与SM60相比, SM60与SM72共混物的释放曲线也更线性。另外, 如图39A和39B所示, 在用SM60或SM60与SM72的共混物注射的兔眼中维持相对高的药物水平至少9个月。

[1998] 如图33、34A和34B所示 (体外和体内药物释放动力学), 在制剂中包含PLA延长药物释放时间长达6个月, 在体外和体内释放动力学之间观察到良好的相关性。另外, 基于PLA的制剂在给药后至少9个月维持视网膜/RPE脉络膜中的药理活性水平。

[1999] 包封舒尼替尼的聚合物微粒的药代动力学 (PK) 和毒性研究

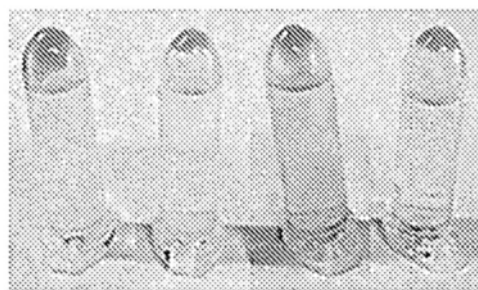
[2000] 使用27G针将含药物的微粒 (~0.75mg舒尼替尼) (SM74、75和76) 注射 (0.02mL) 到有色素的荷兰腰带兔玻璃体中, 并评估长达8个月的眼内舒尼替尼水平。为了评估眼表形态、前段和后段炎症、白内障形成和视网膜变化, 在注射后10天和1、2、4、6和8个月使用裂隙灯生物显微镜和眼底检查进行眼科检查。使用视网膜透镜检查玻璃体中微球的位置、形态和分布。在10天, 1、2、4、6和8个月的时间点, 还分析了各种眼部组织 (例如玻璃体、视网膜和RPE/脉络膜) 中舒尼替尼的药物水平 (ng/g)。图40A示出了中央视网膜和RPE/脉络膜区域中的残留药物, 图40B示出了眼中的残留药物。体内数据表明, 这些制剂可以安全且有效地在兔眼中持续至少8个月。

[2001] 注射后,微粒显示出在下玻璃体内聚结成一个固定的、植入物样的储库,该储库仍位于视轴外。裂隙灯和眼底检查显示,在整个生命阶段(给药后8个月)中,用该制剂或安慰剂制剂给药的任何一只眼睛都没有OE征象。

[2002] 如图40A和图40B所示,增加制剂中的PLA比例延长了体内药物释放的持续时间。PLA:PLGA:PLGA-PEG比率为50:50:1的SM76的药物释放时间为6个月,而SM75(比率为70:30:1)的药物释放时间为8个月。SM74以90:10:1的PLA:PLGA:PLGA-PEG比例配制,表现出大于8个月的药物释放速率。

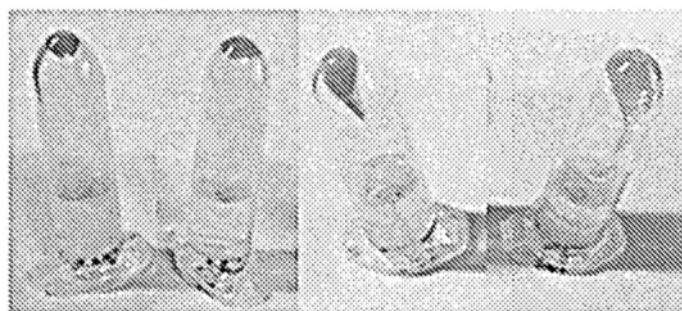
[2003] 已经参照本发明的实施方案描述了该说明书。然而,本领域普通技术人员会理解,在不脱离本文所阐述的本发明的范围的情况下,可以进行各种修改和变化。因此,说明书应被认为是说明性的而非限制性的,并且所有这样的修改旨在包括在本发明的范围内。





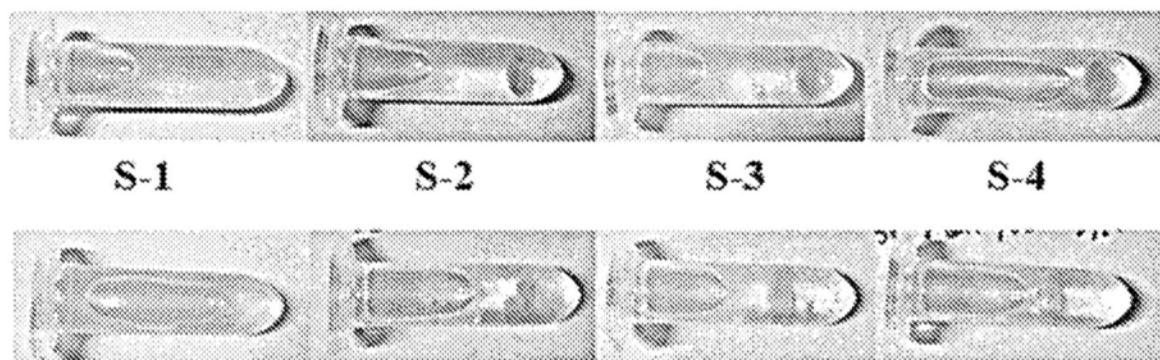
S-1 S-3 S-5 S-8

图1



S-1 S-3 S-5 S-8

图2



S-1

S-2

S-3

S-4

S-5

S-6

S-7

S-8

图3



S-21

图4

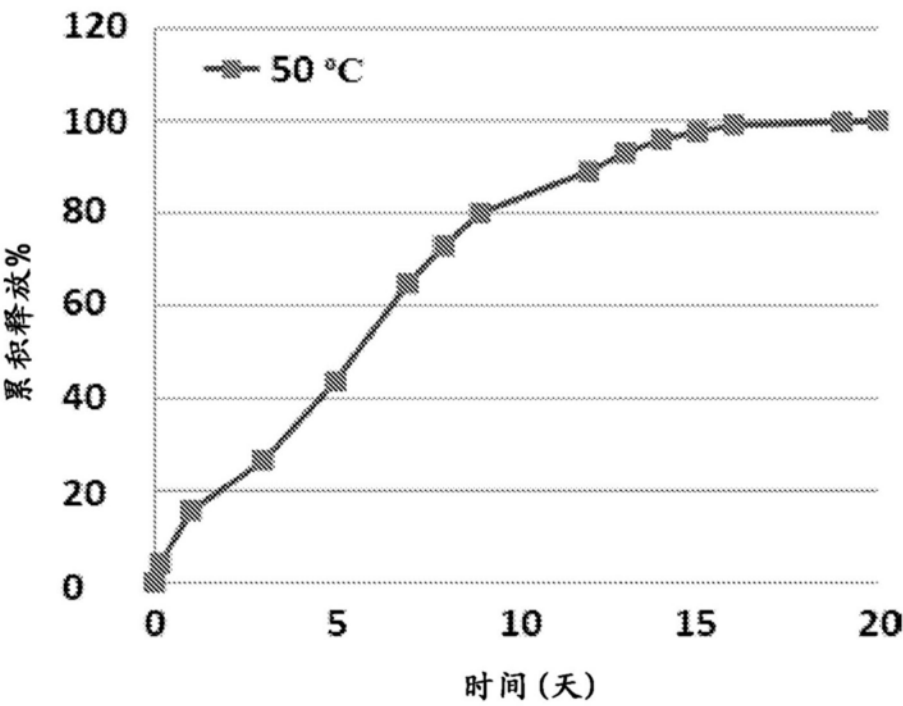


图5

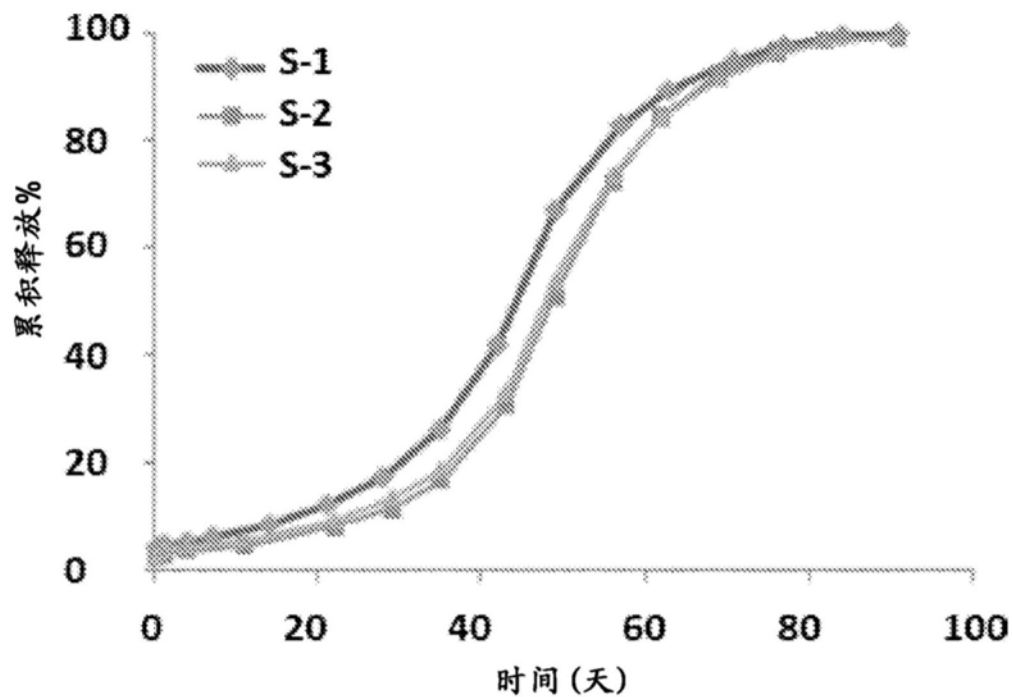


图6

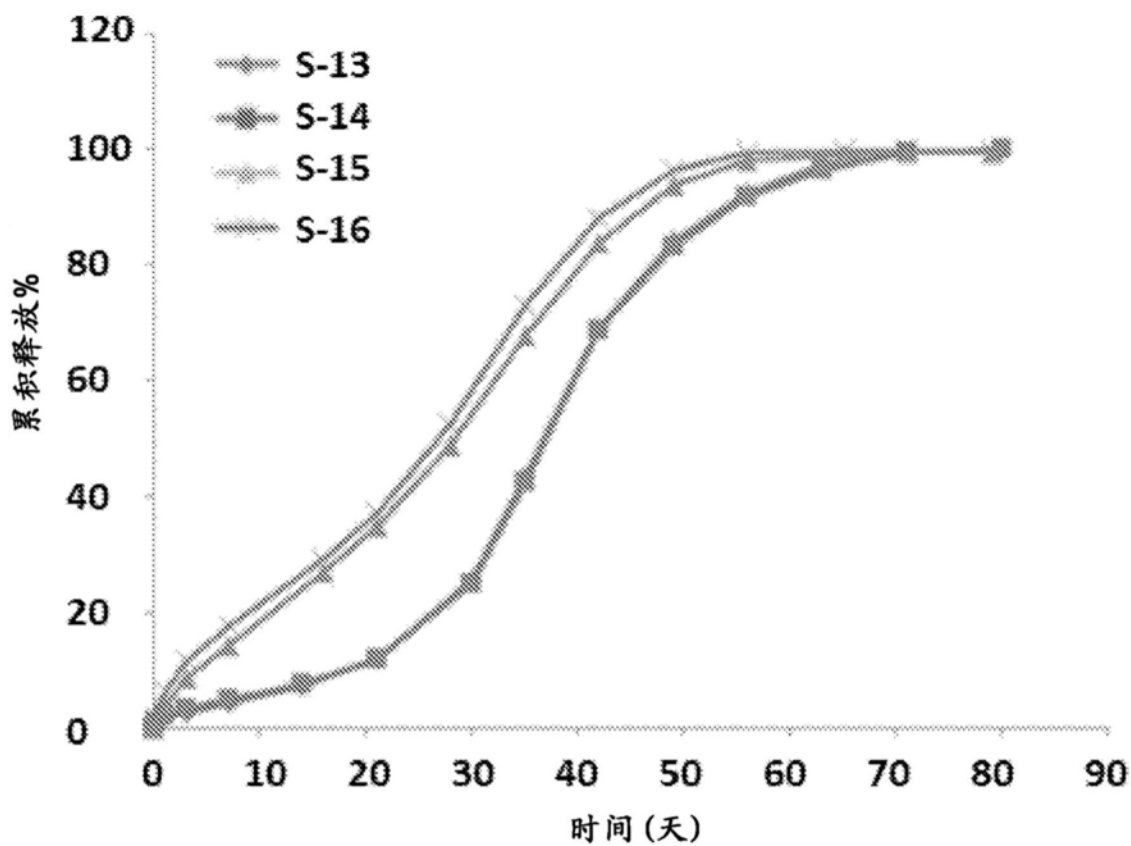


图7



图8A



图8B



图8C



图8D

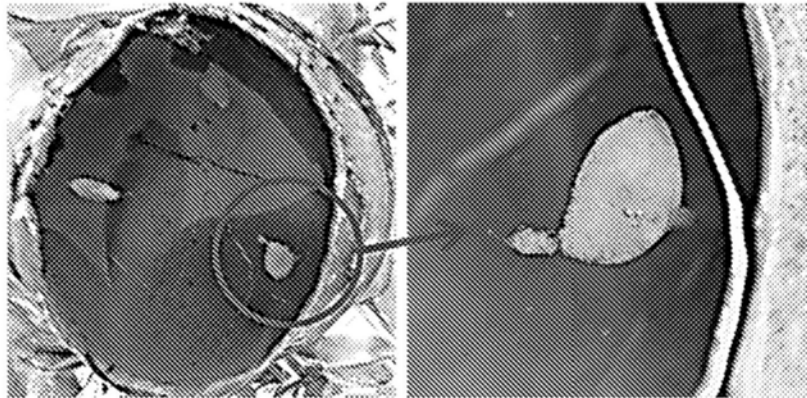


图9

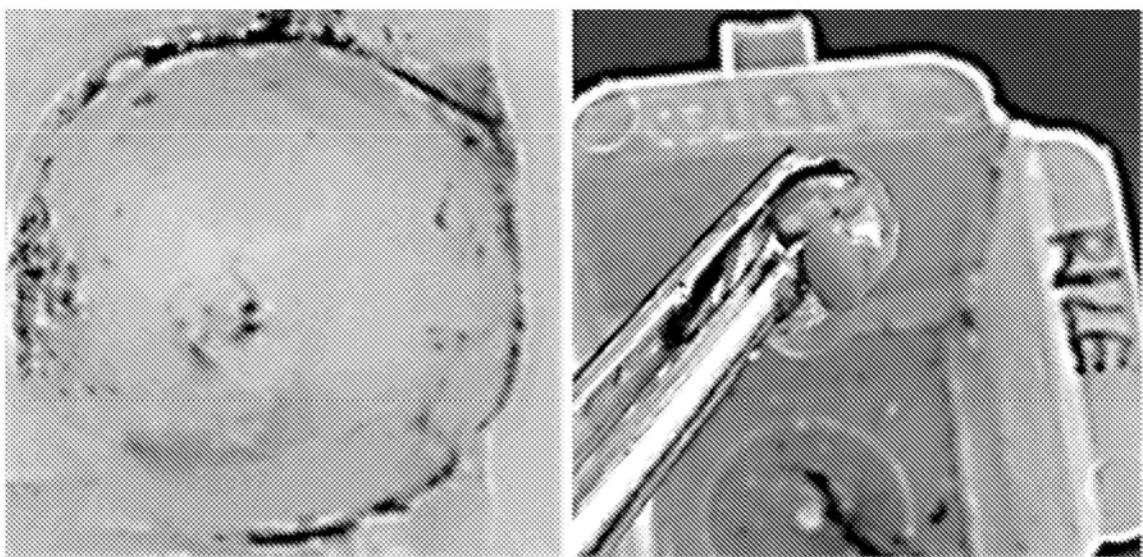


图10A

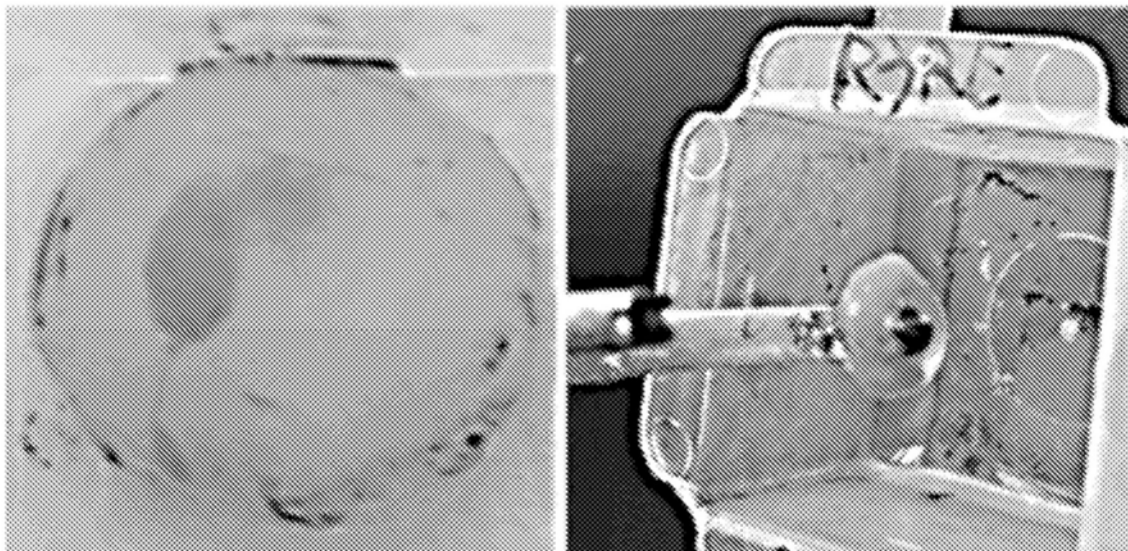


图10B

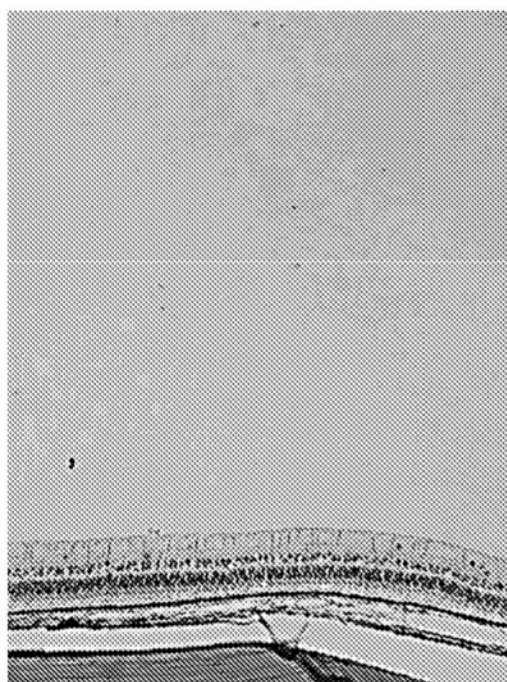


图11A

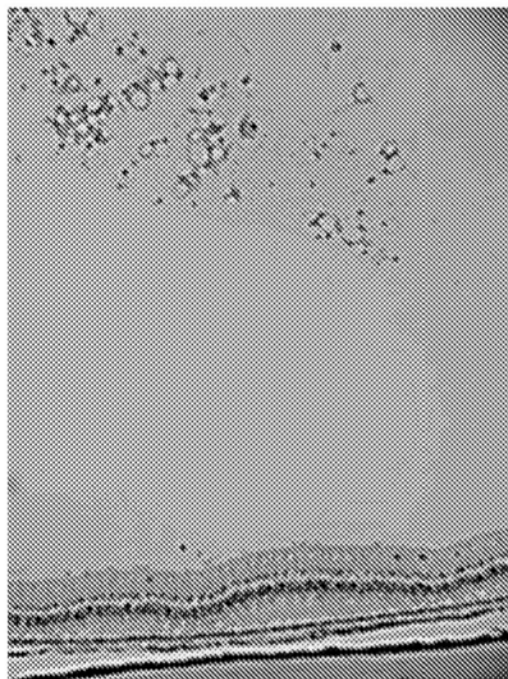


图11B

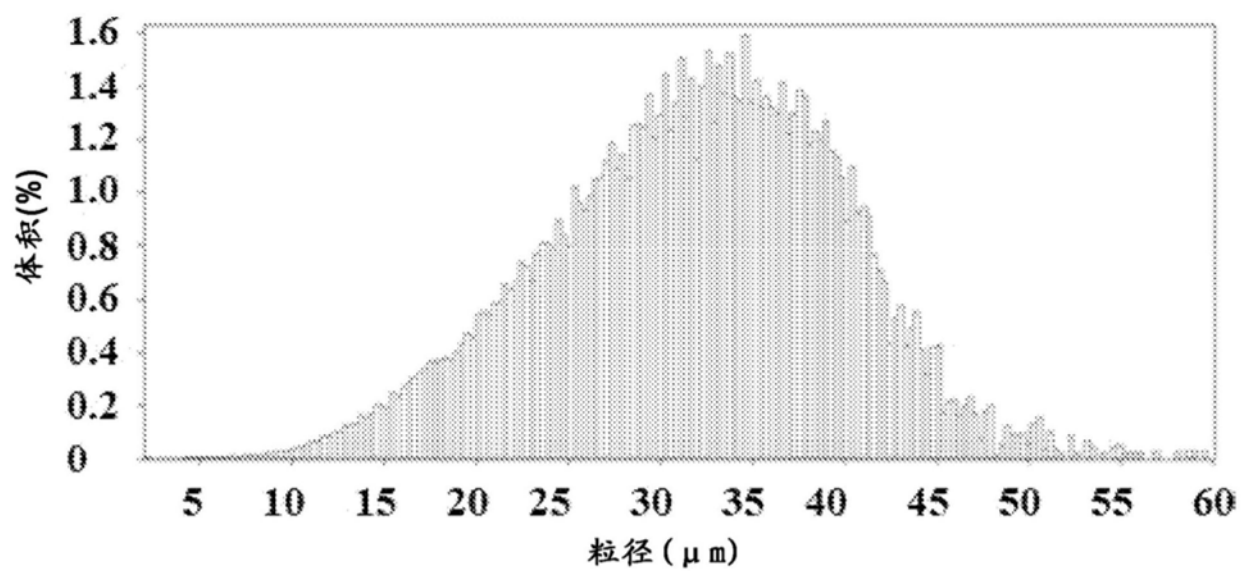


图12

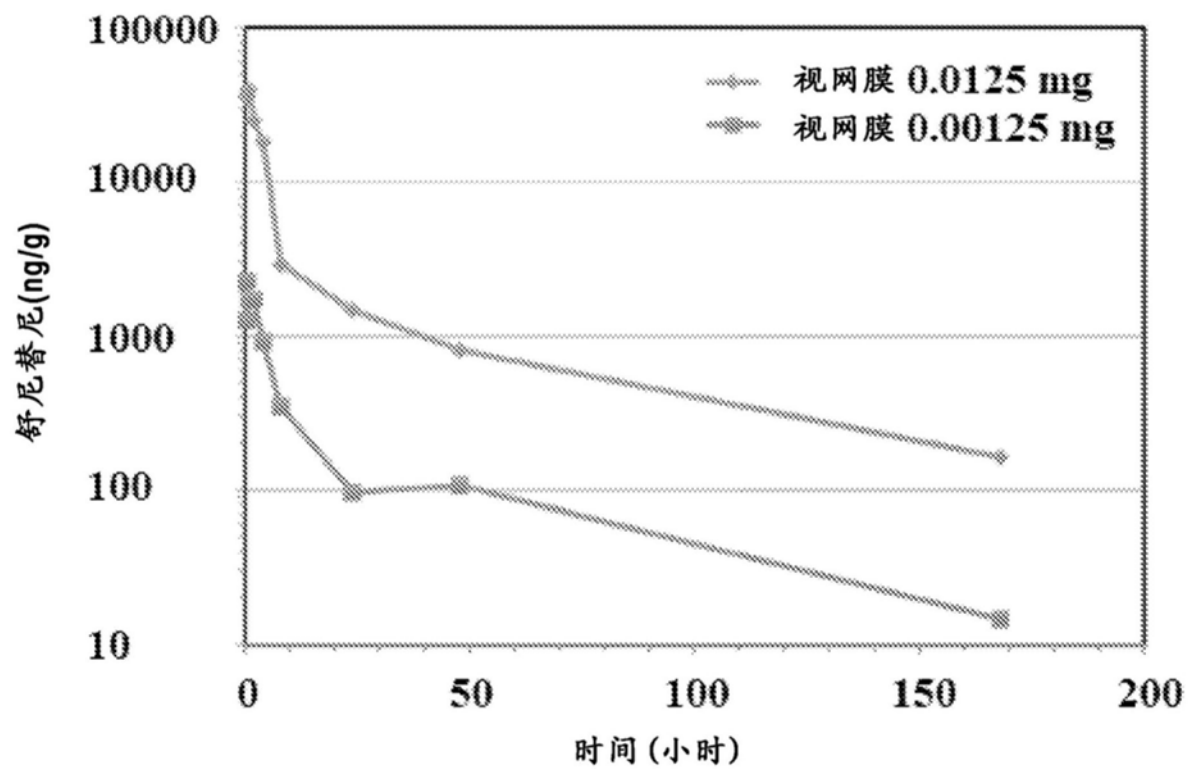


图13A

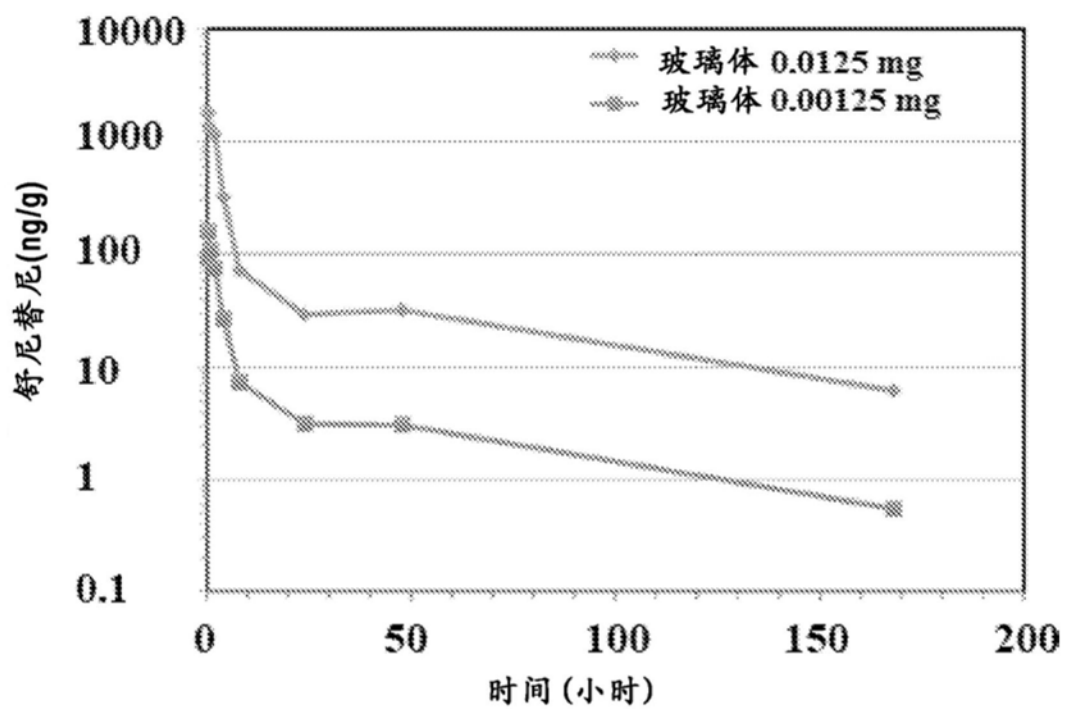


图13B



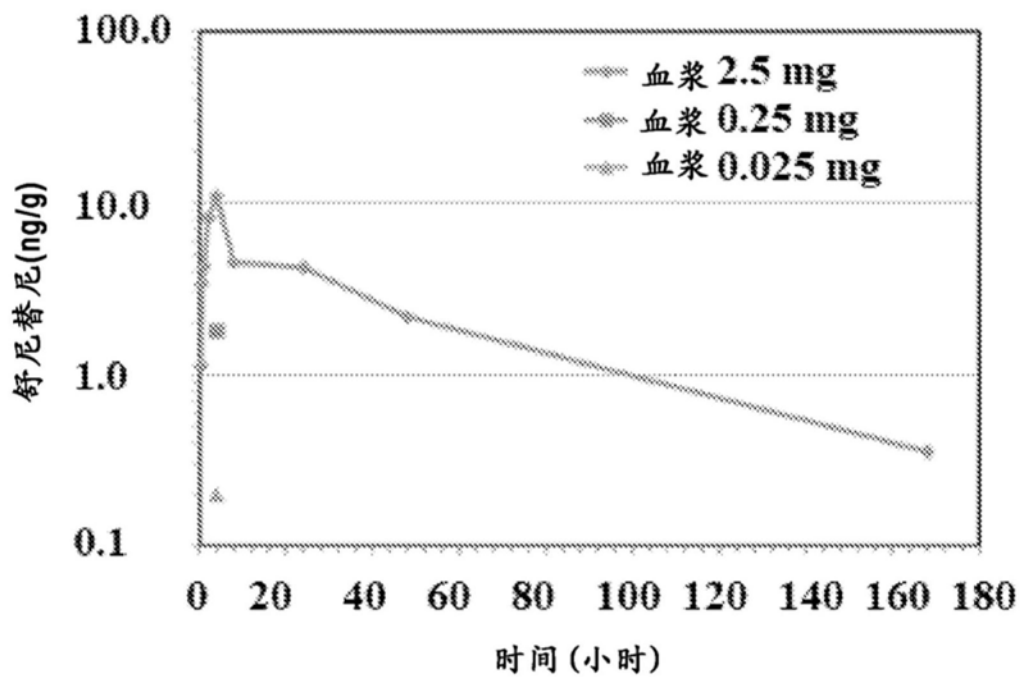


图13C

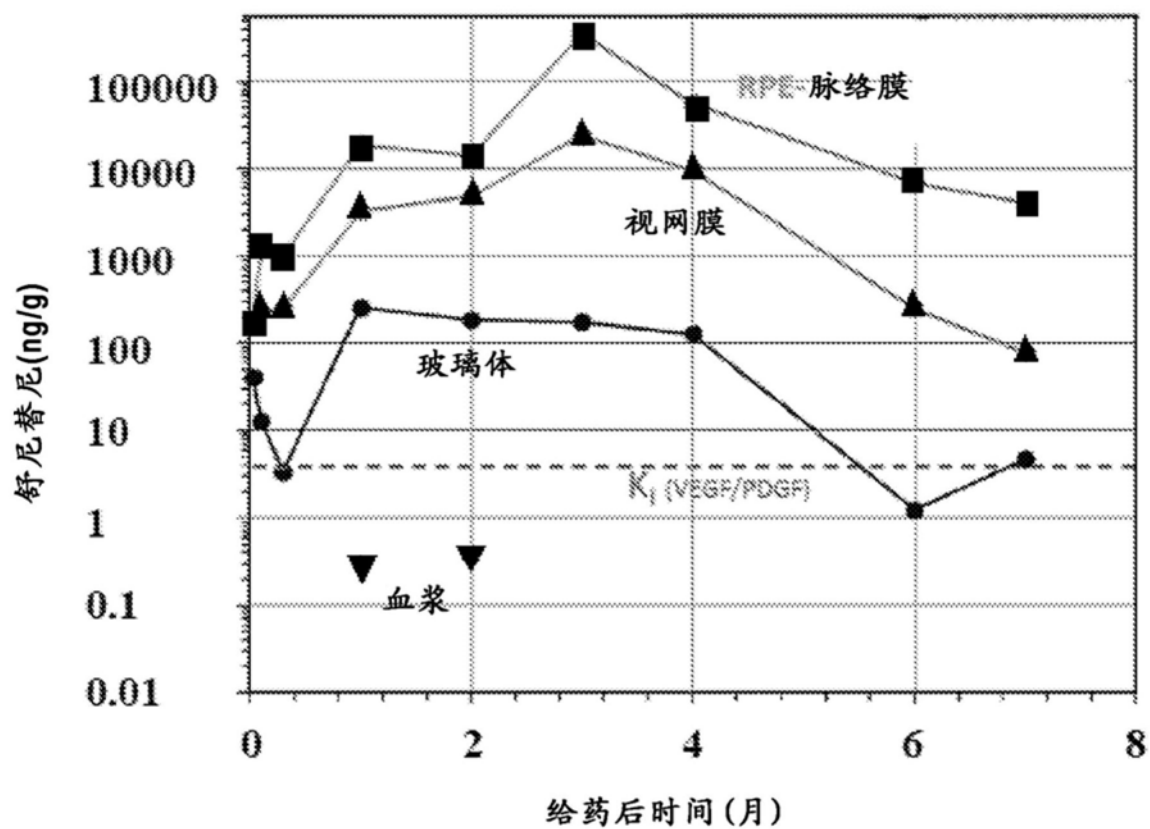


图14

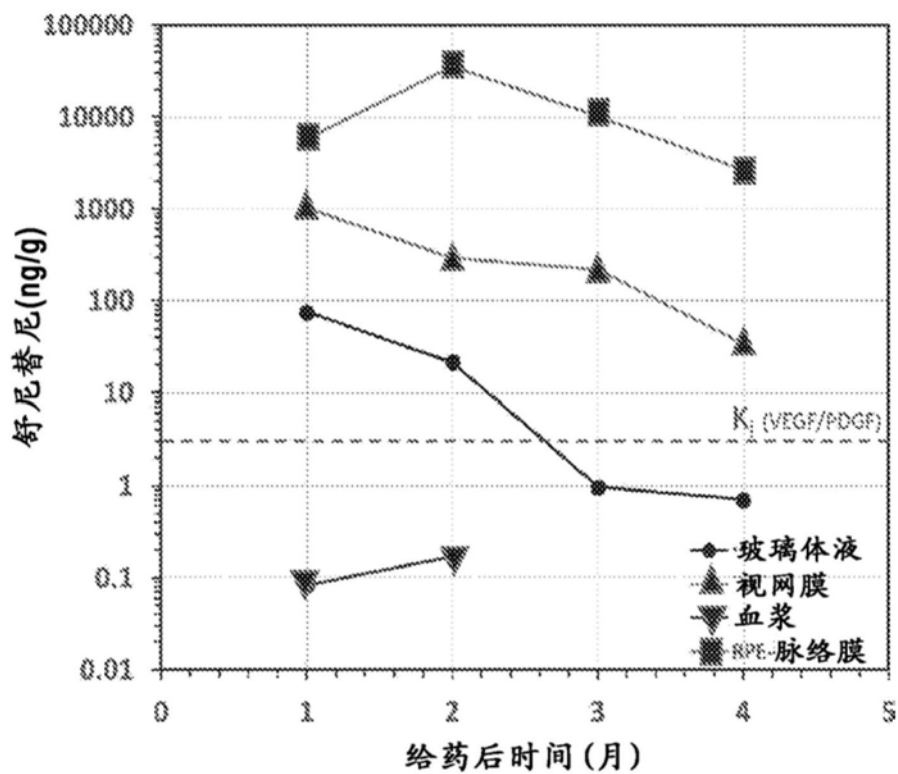


图15

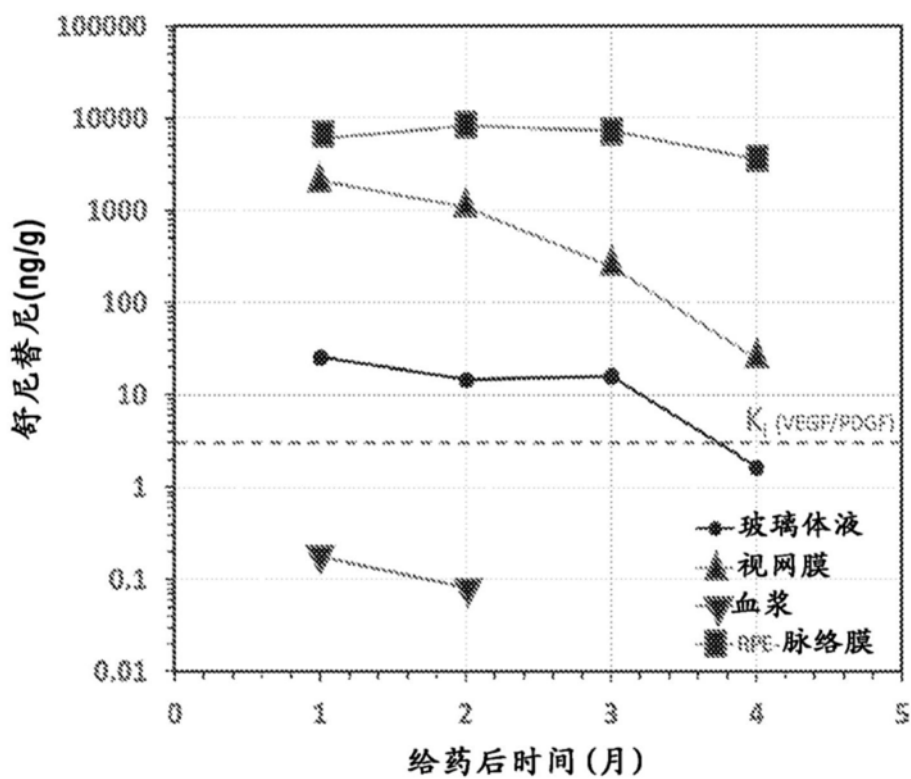


图16

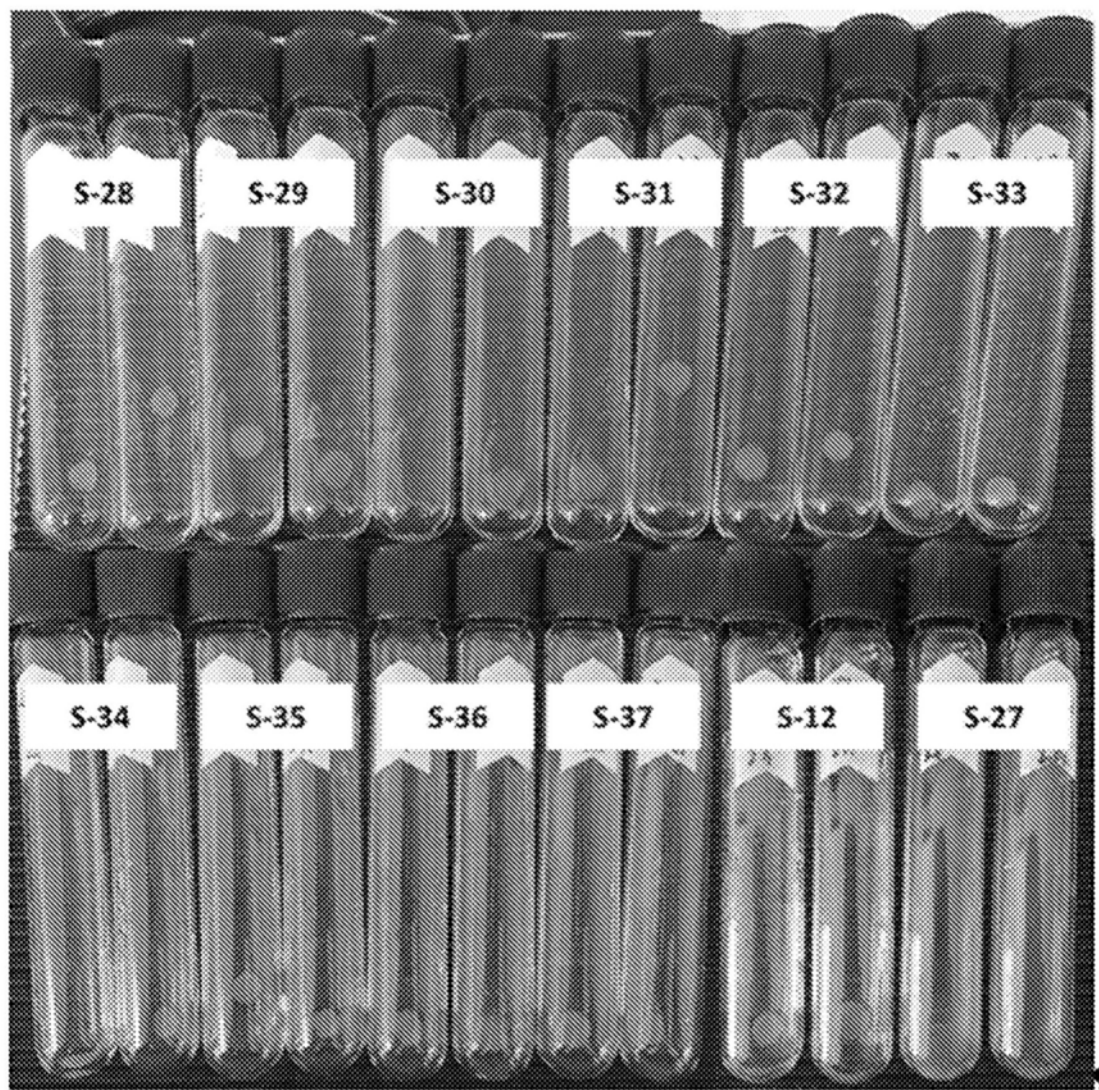


图17

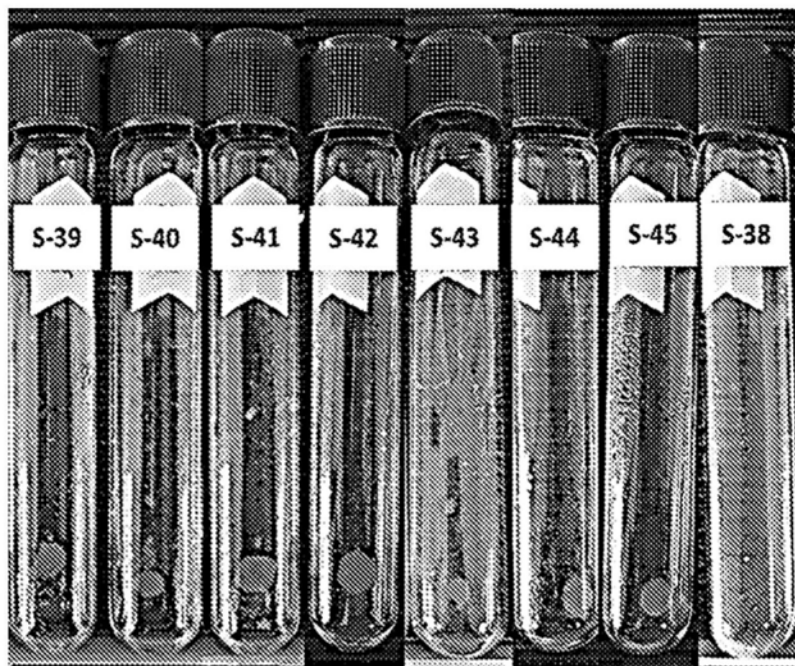


图18

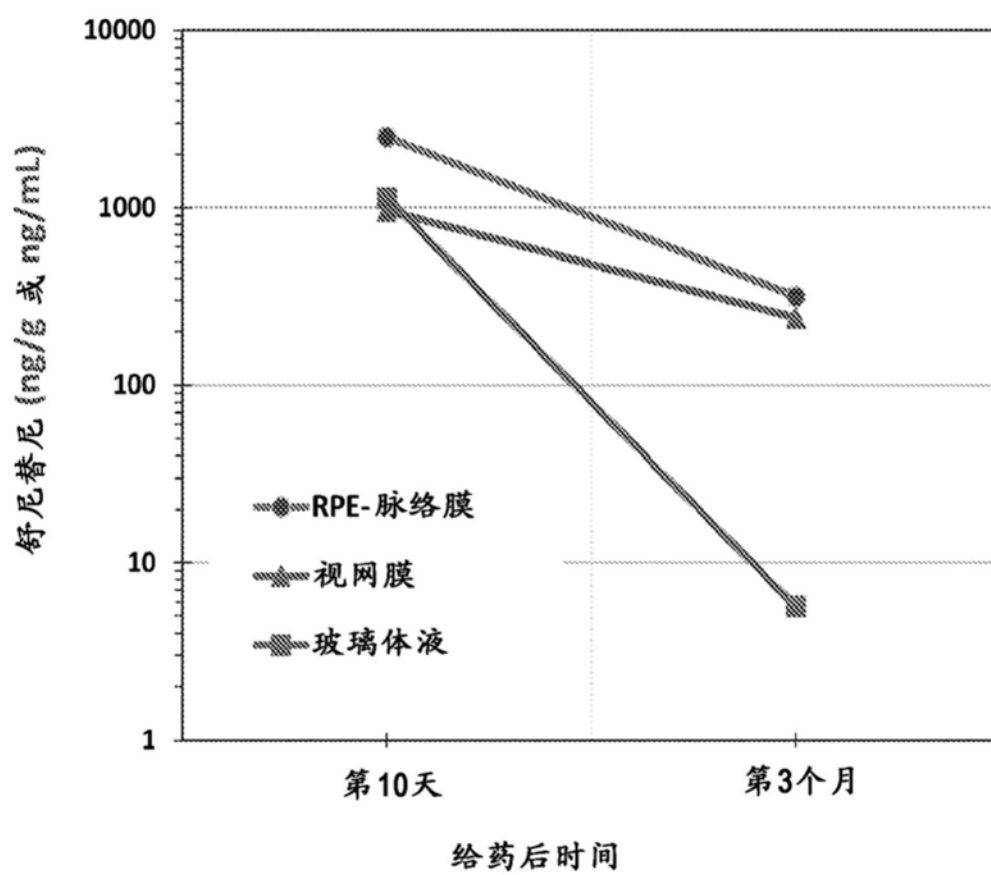


图19

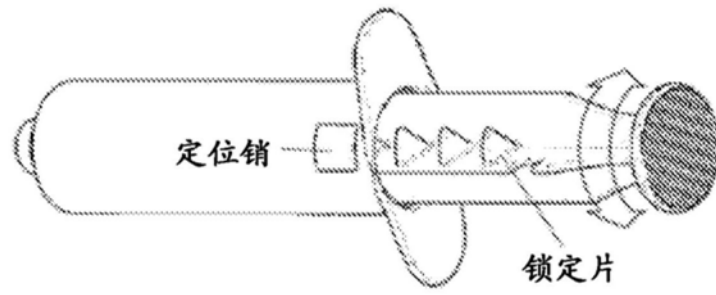


图20A

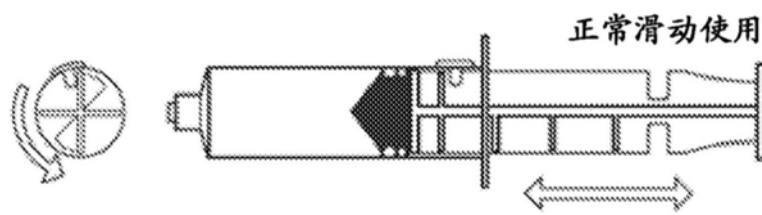


图20B

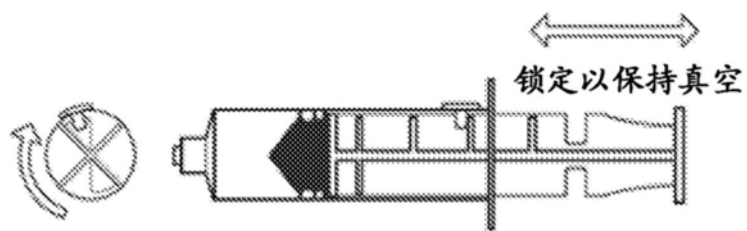


图20C

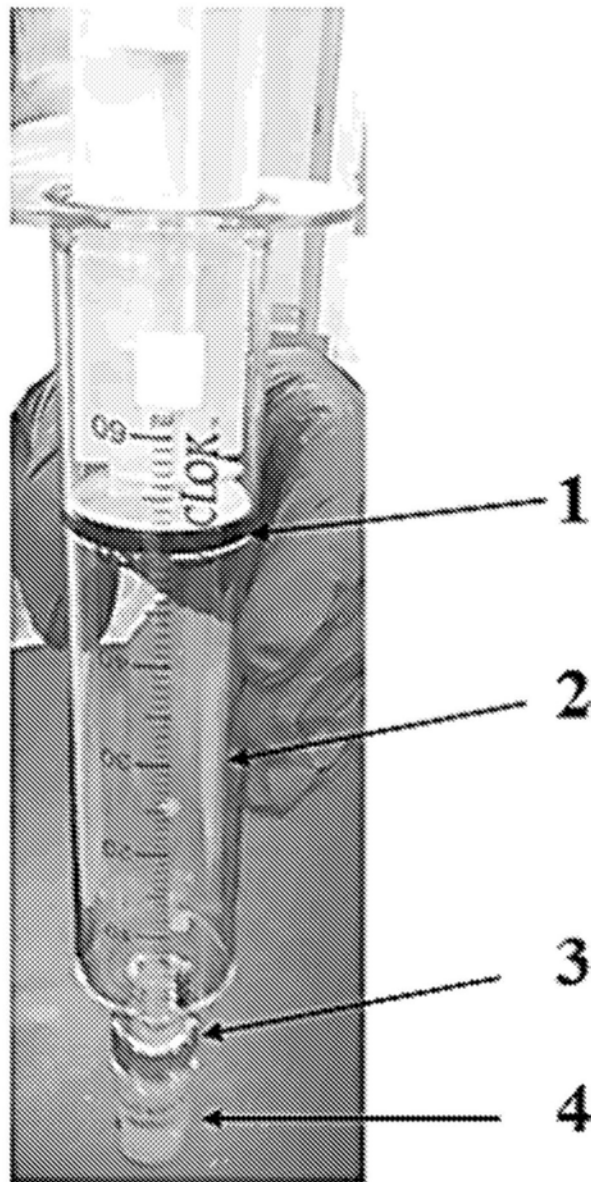


图21

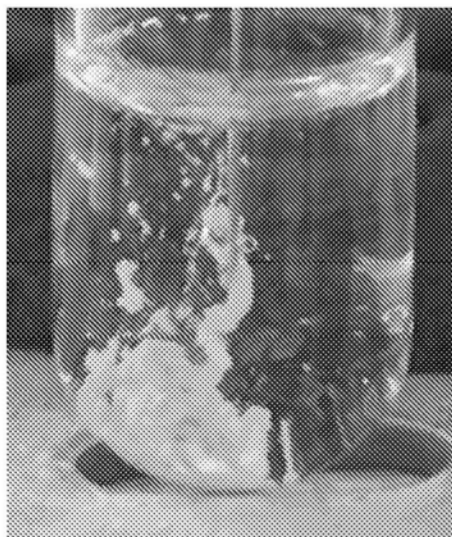


图22A

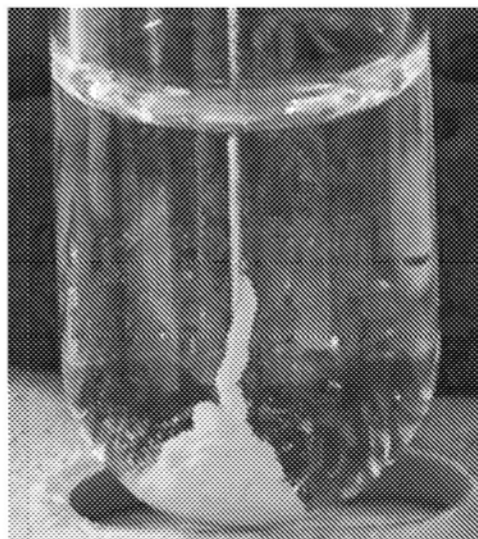


图22B

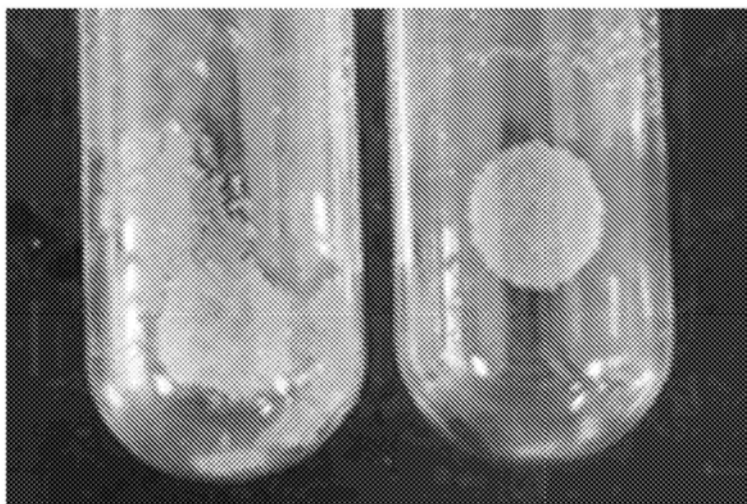


图22C



图23A



图23B





图23C



图23D



图23E



图23F



图23G

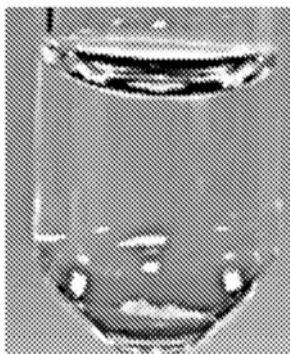


图23H

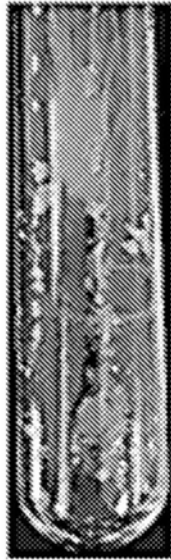


图23I



图23J

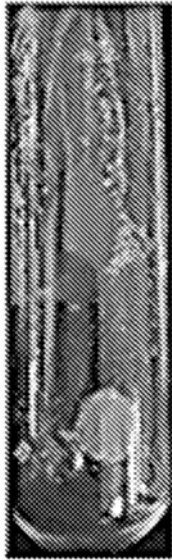


图23K

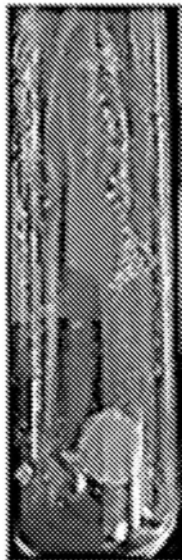


图23L

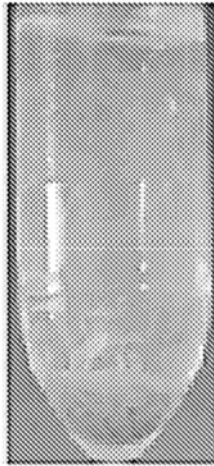


图24A



图24B

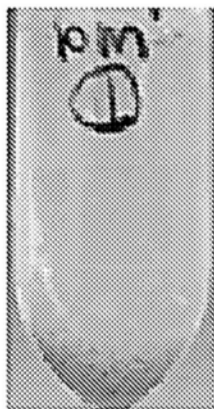


图25A

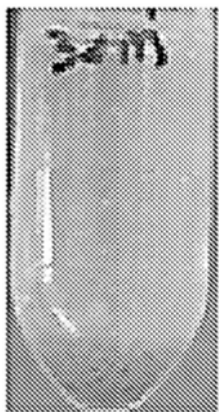


图25B



图26A

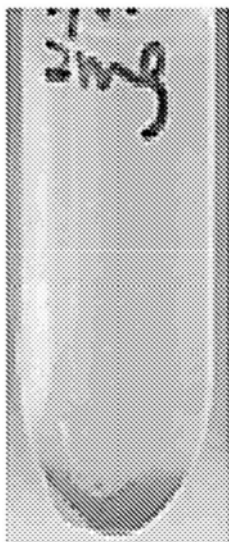


图26B



图27A

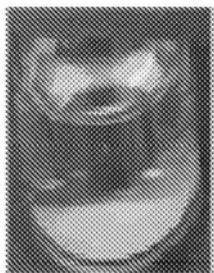


图27B

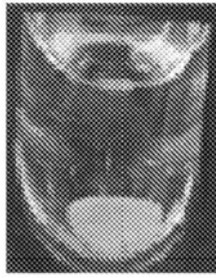


图27C



图27D

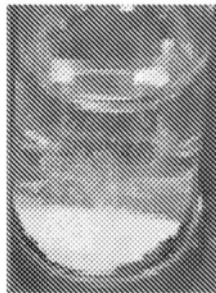


图27E



图27F





图27G



图27H



图27I



图27J



图27K



图27L

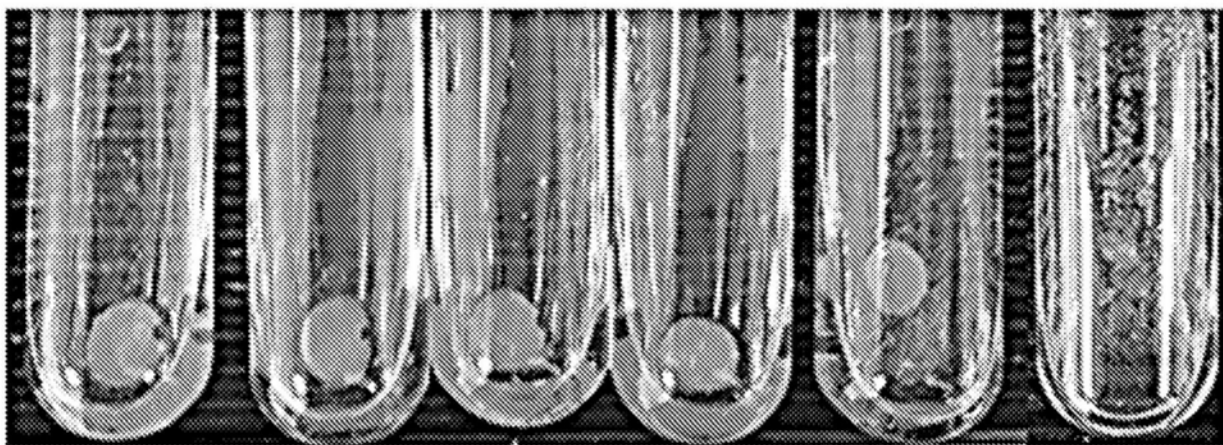


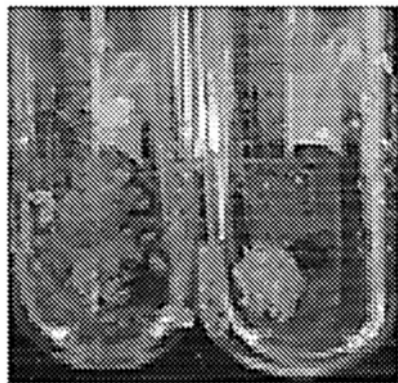
图28



图29A



图29B



1 2

图30

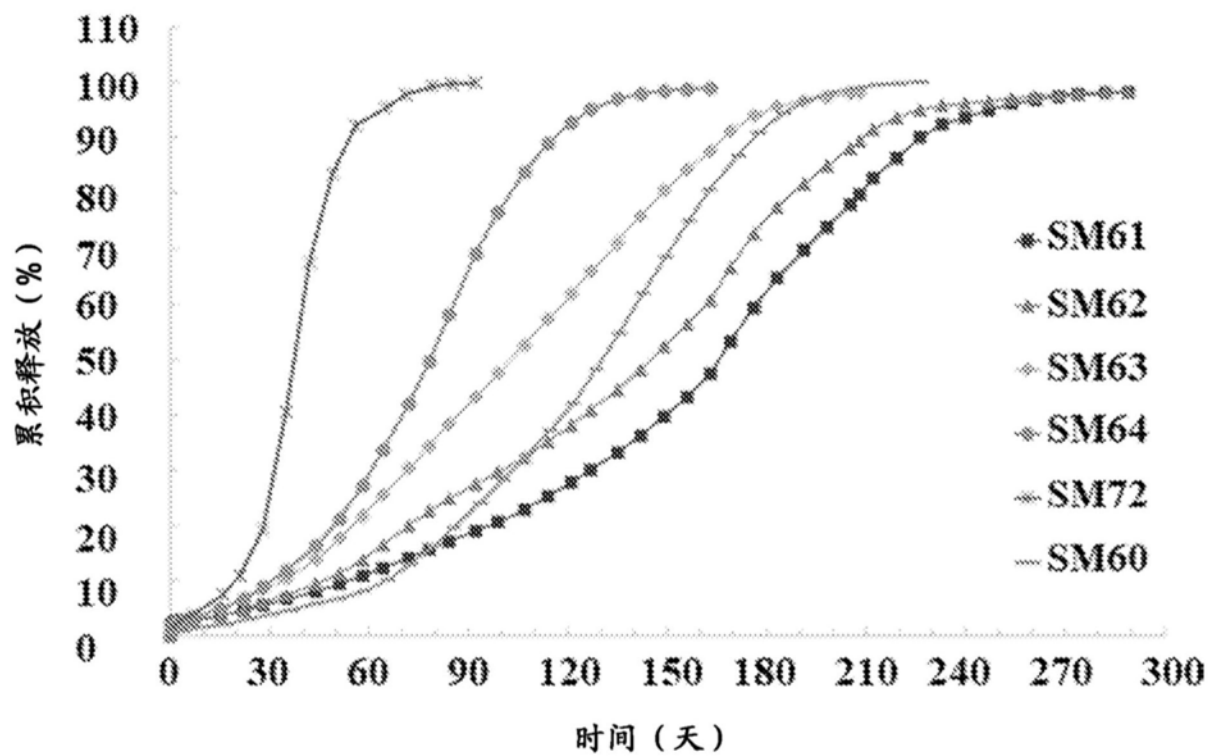


图31

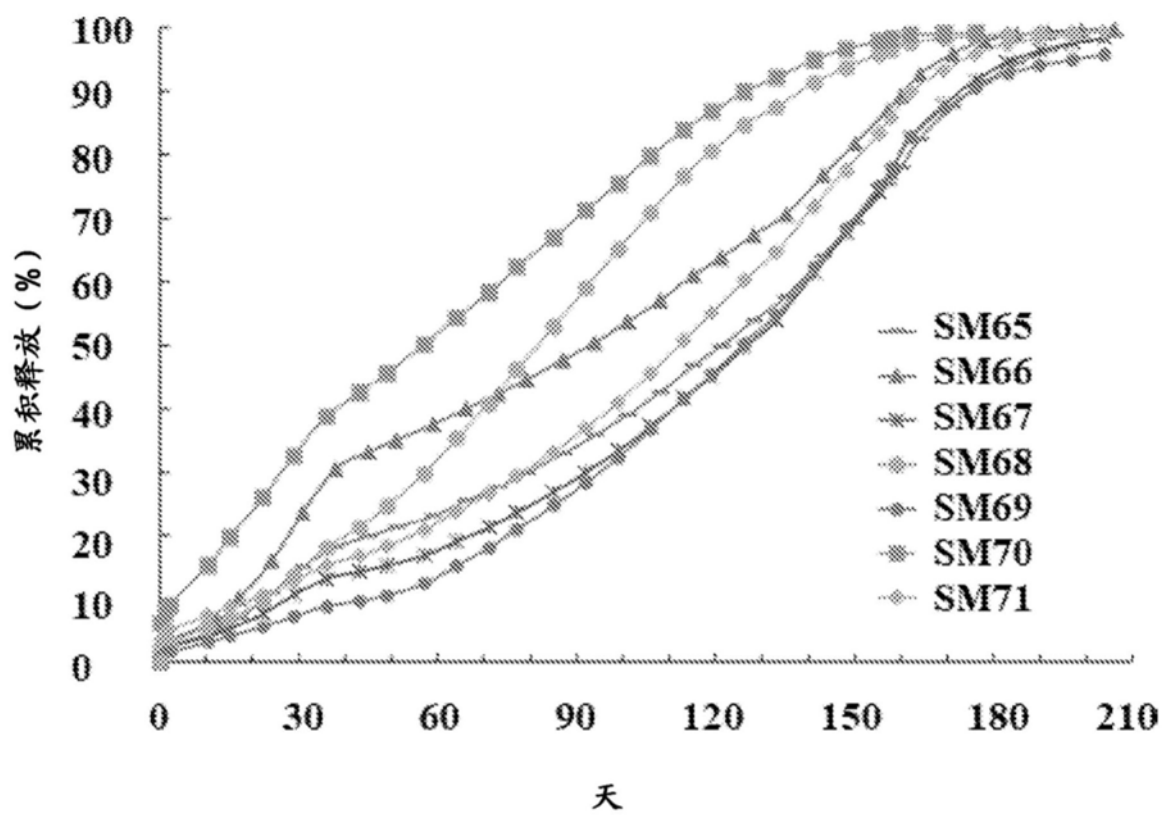


图32

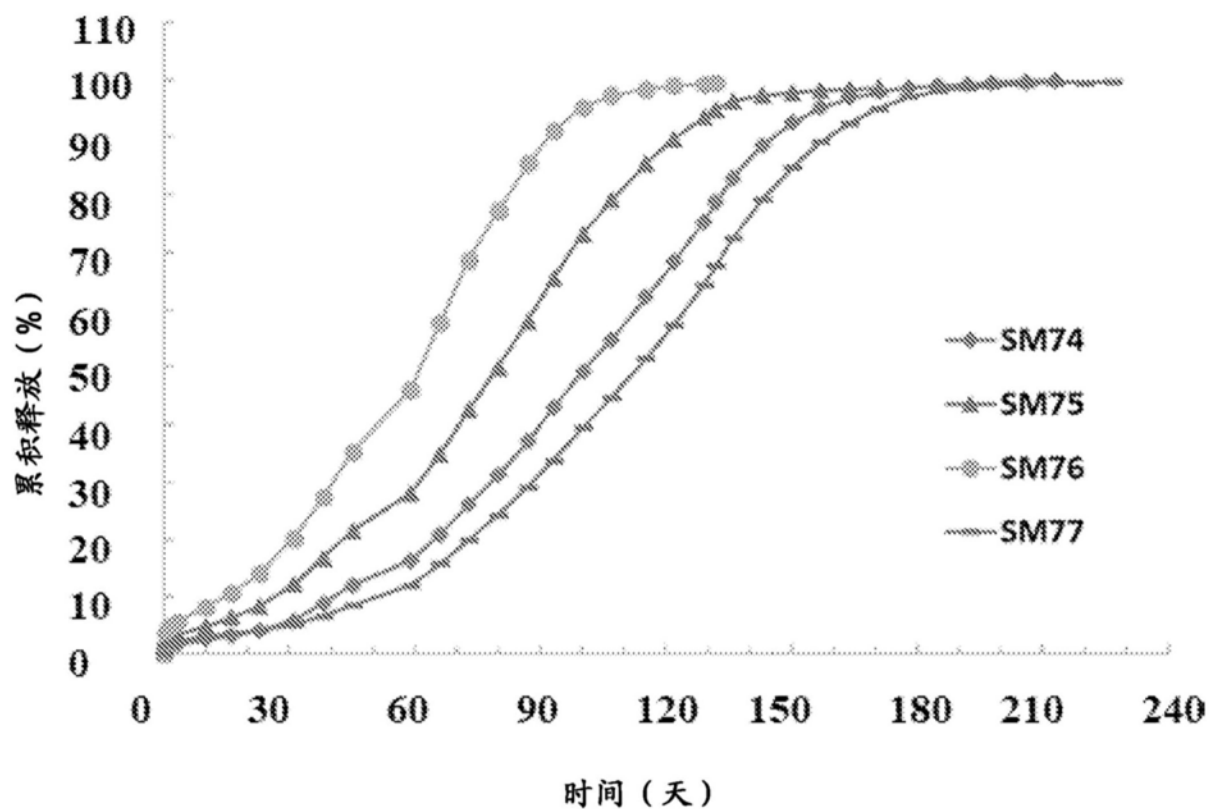


图33

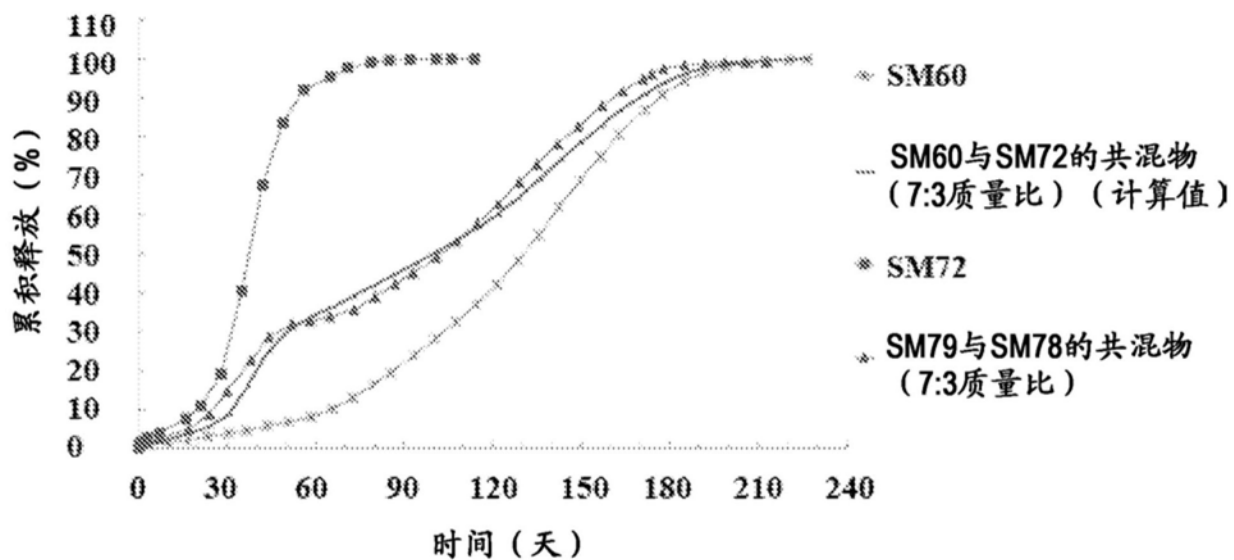


图34

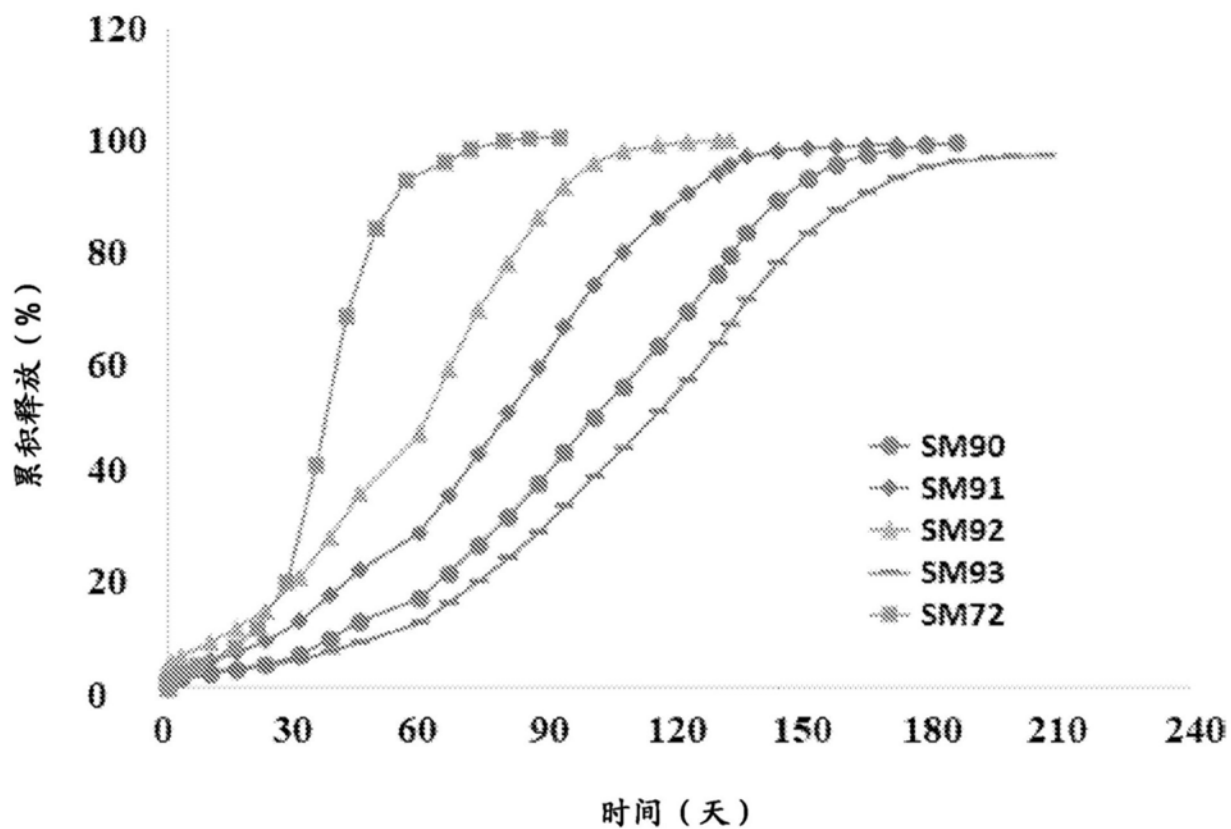


图35

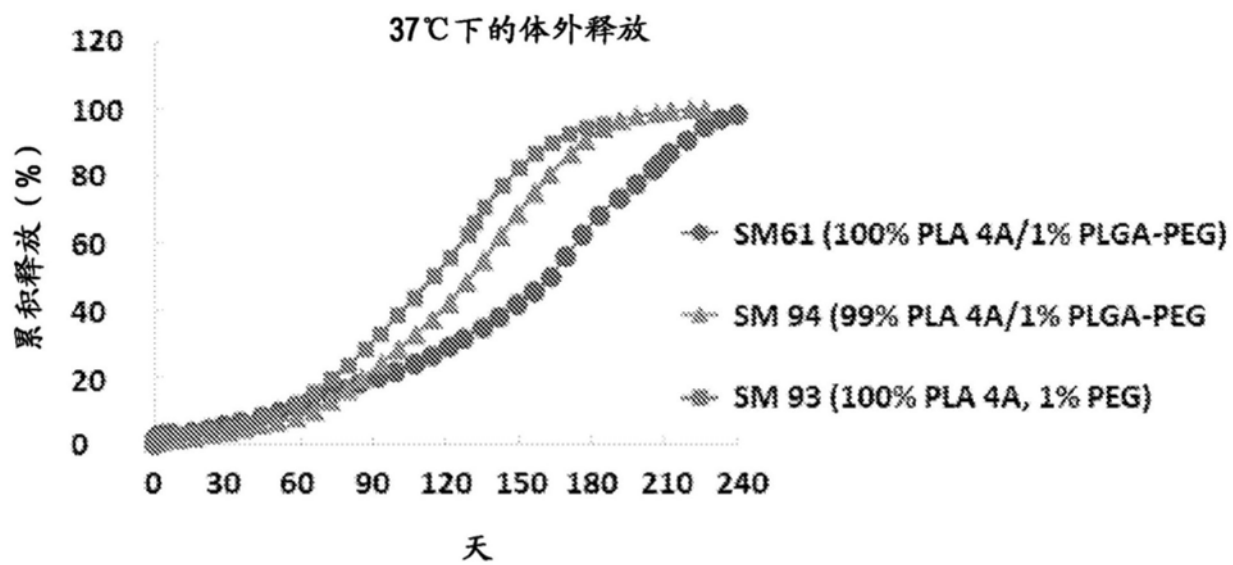


图36

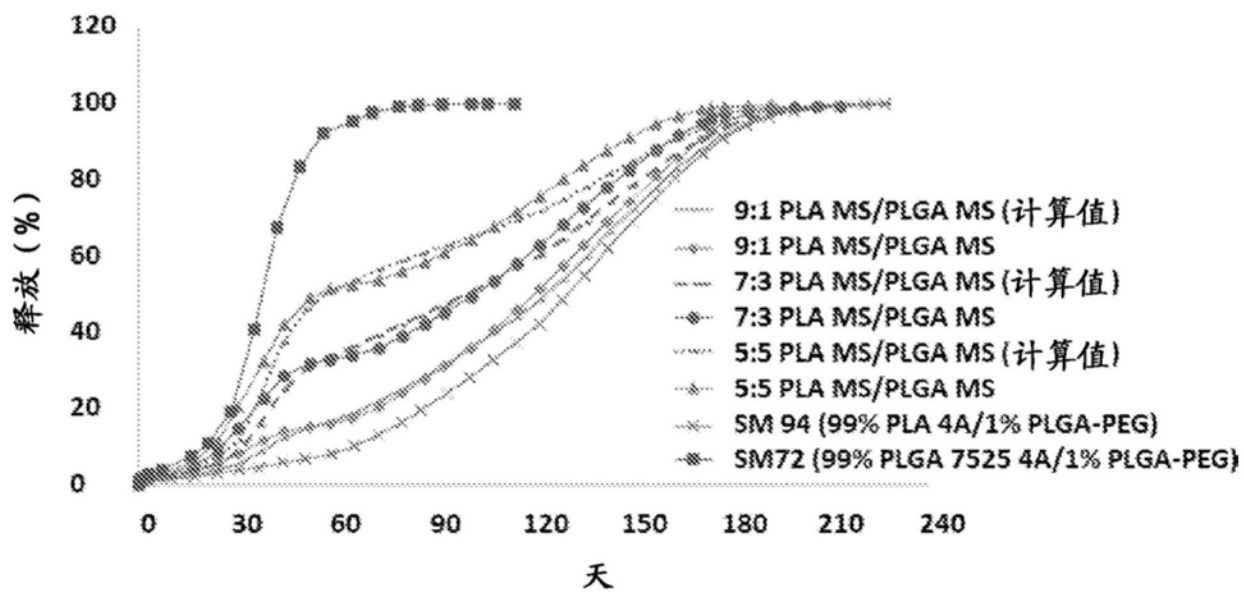


图37

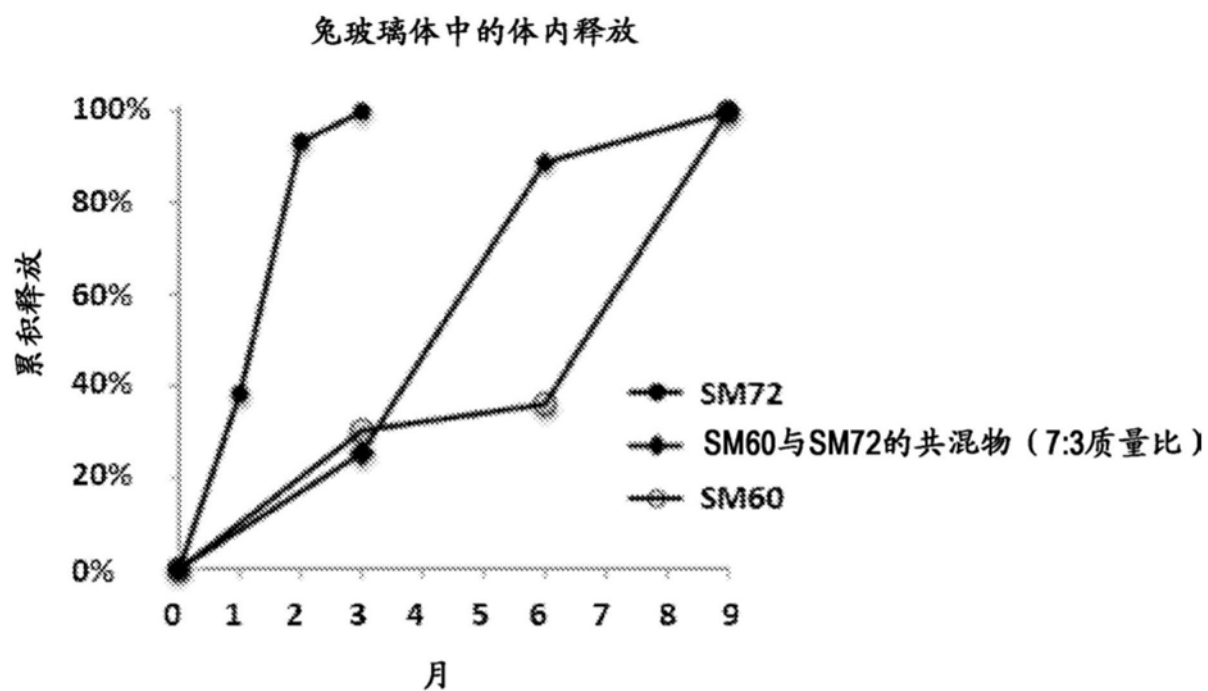


图38

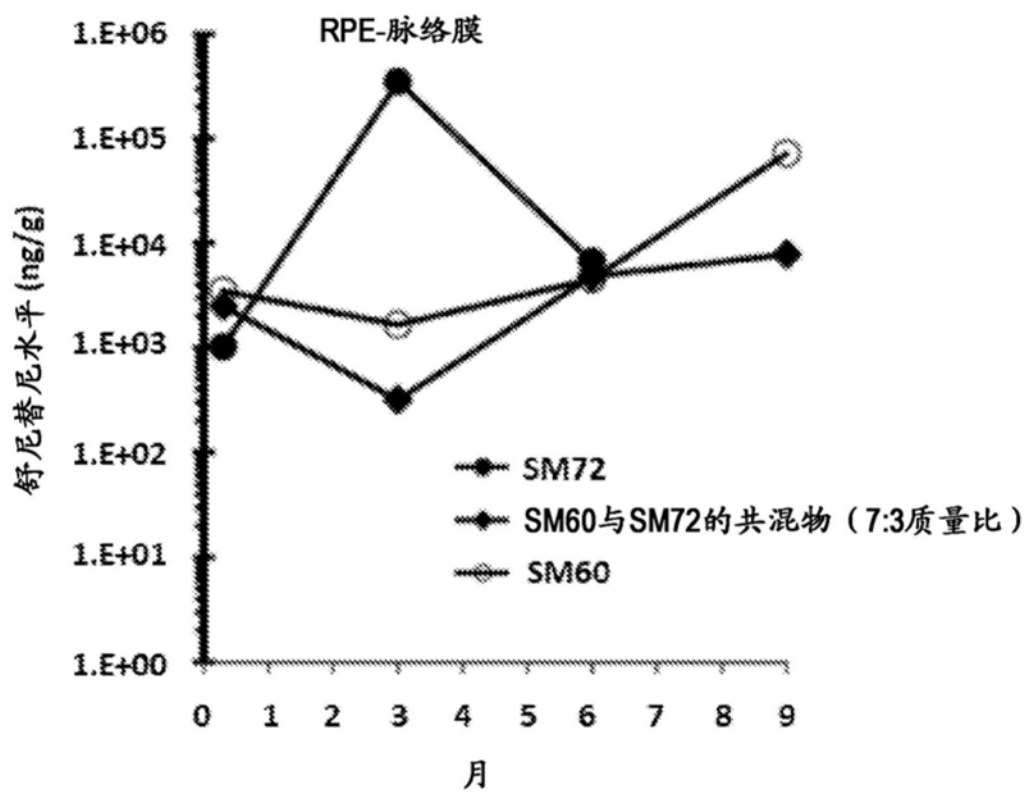


图39A



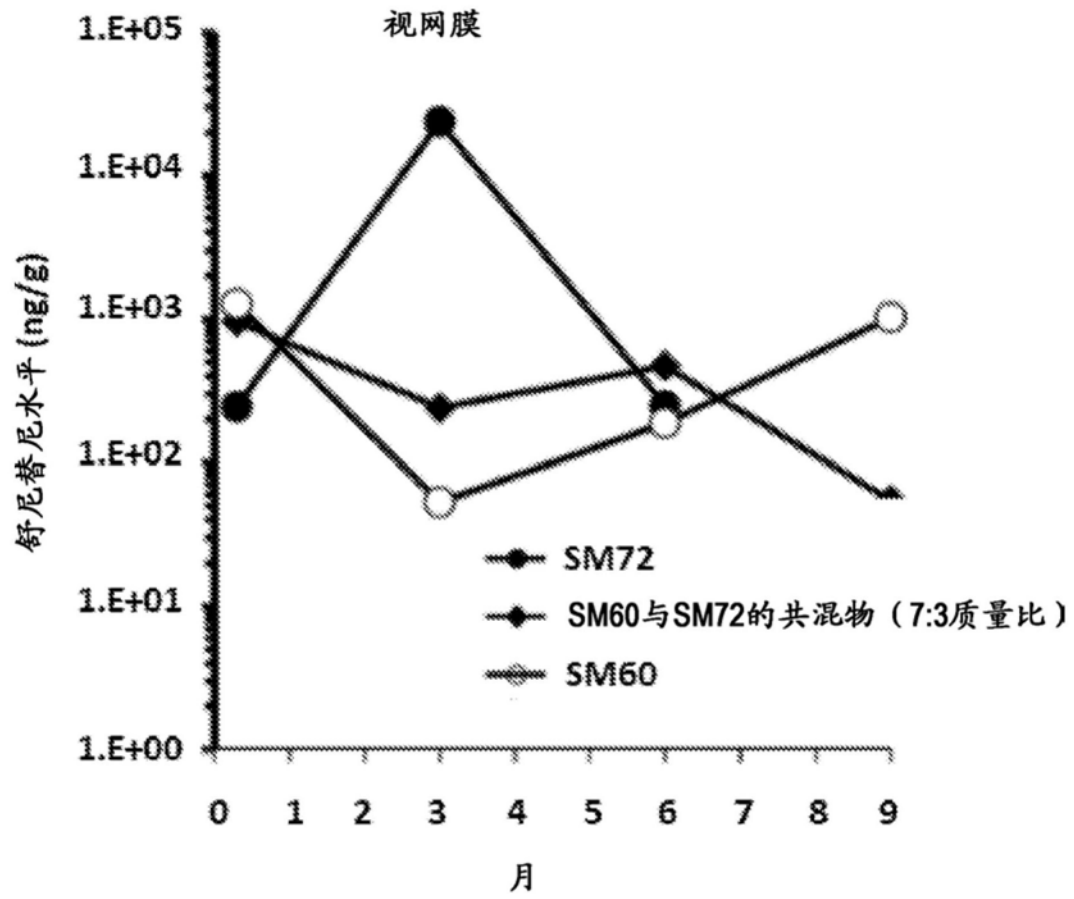


图39B

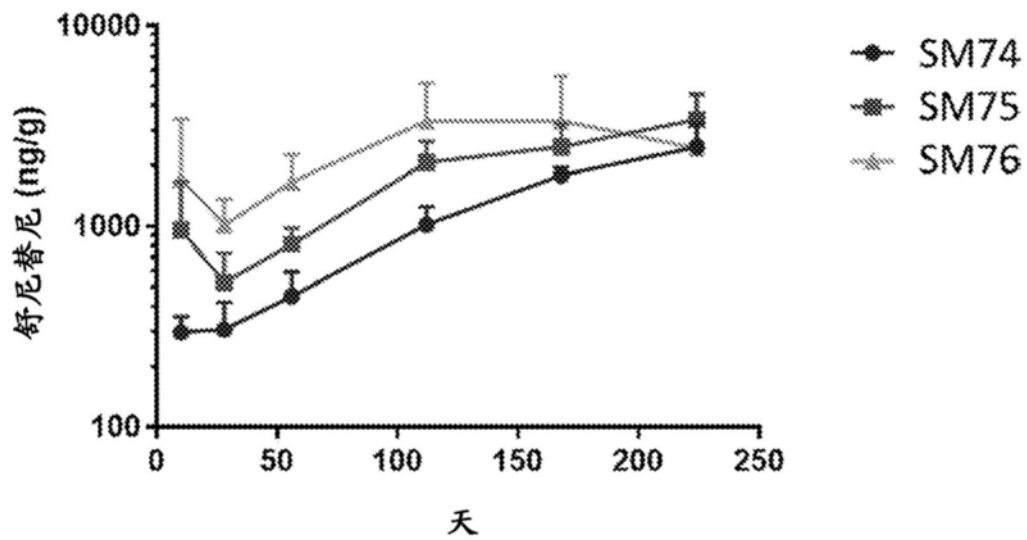


图40A

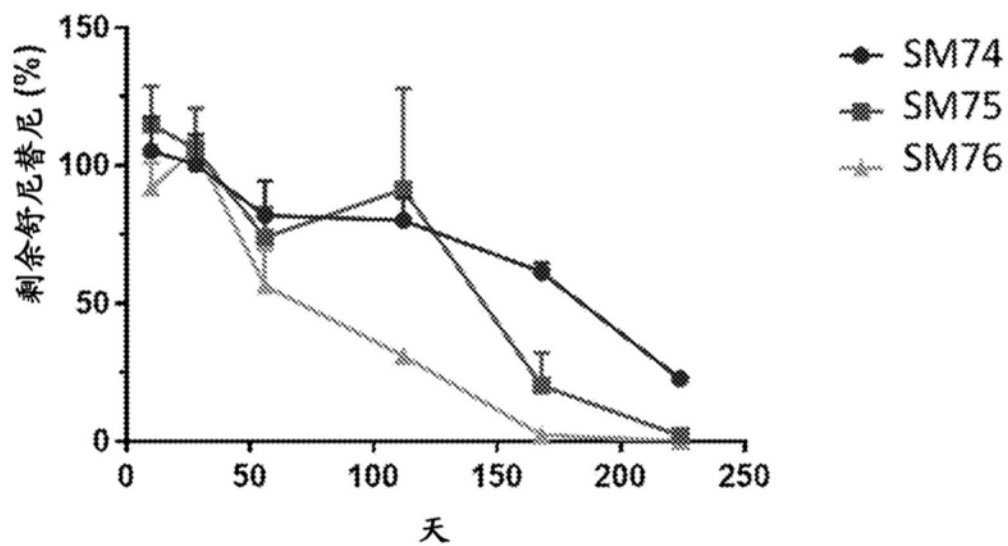


图40B