



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103442706 A

(43) 申请公布日 2013. 12. 11

(21) 申请号 201280012124. 0

(22) 申请日 2012. 01. 06

(30) 优先权数据

13/041, 798 2011. 03. 07 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2013. 09. 06

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2012/020418 2012. 01. 06

(87) PCT申请的公布数据

W02012/121798 EN 2012. 09. 13

(71) 申请人 肯塔基大学研究基金会

地址 美国肯塔基州

(72) 发明人 博伊德·E·黑利

大卫·A·阿特伍德

尼拉德里·N·古普塔

(74) 专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限公司

11227

代理人 彭鲲鹏 郑斌

(51) Int. Cl.

A61K 31/16 (2006. 01)

A61K 31/095 (2006. 01)

A61K 9/20 (2006. 01)

A61K 9/16 (2006. 01)

A61K 9/06 (2006. 01)

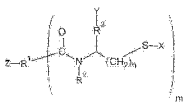
权利要求书3页 说明书63页 附图7页

(54) 发明名称

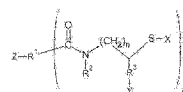
用于从组织中除去元素的包含巯基的化合物及其制剂

(57) 摘要

公开了用于减轻重金属毒性和 / 或氧化应激的方法和药物制剂, 其包括给予药学有效量的根据本公开内容的配体。所述配体具有如下通

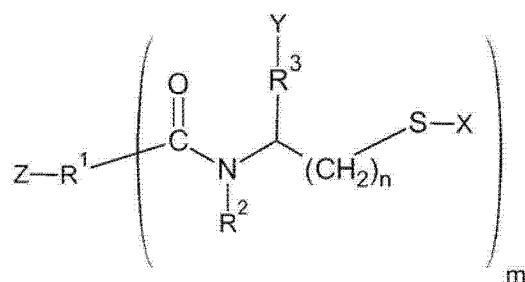


用结构。 或 其中 R¹包括苯、吡啶、吡

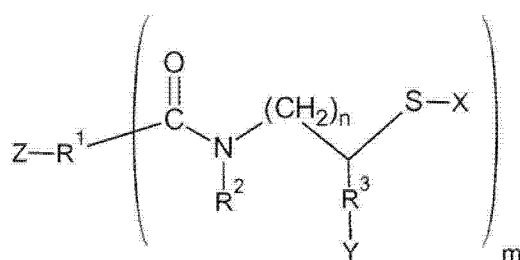


啶-4-酮、萘、蒽、菲或烷基, R²包括氢、烷基、芳基、羧基、羧酸酯、有机基团或生物基团, R³包括烷基、芳基、羧基、羧酸酯、有机基团或生物基团, X包括氢、锂、钠、钾、铷、铯、钫、烷基、芳基、羧基、羧酸酯、硫代磷酸盐 / 酯、N-乙酰基半胱氨酸、巯基乙酸、巯基丙酸、巯基水杨酸盐 / 酯、有机基团或生物基团, n 独立地等于 1 至 10, m = 1 至 6, Y 包括氢、聚合物、二氧化硅或二氧化硅支持的基质, 并且 Z 包括氢、烷基、芳基、羧基、羧酸酯、羟基、NH₂、HSO₃、卤素、羰基、有机基团、生物基团、聚合物、二氧化硅或二氧化硅支持的基质。

1. 用于减轻哺乳动物中的重金属毒性的方法,其包括向所述哺乳动物施用药学有效量的具有以下化学式的化合物:



或



其中 R^1 选自包含以下的组:苯、吡啶、吡啶-4-酮、萘、蒽、菲和烷基, R^2 独立地选自包含以下的组:氢、烷基、芳基、羧基、羧酸酯、有机基团和生物基团, R^3 独立地选自包含以下的组:烷基、芳基、羧基、羧酸酯、有机基团和生物基团, X 独立地选自包含以下的组:氢、锂、钠、钾、铷、铯、钫、烷基、芳基、羧基、羧酸酯、半胱氨酸、同型半胱氨酸、谷胱甘肽、硫辛酸、二氢硫辛酸、硫代磷酸盐/酯、N-乙酰基半胱氨酸、巯基乙酸、巯基丙酸、 γ -谷酰基半胱氨酸、植物螯合肽、巯基水杨酸盐/酯、有机基团和生物基团, n 独立地等于 1 至 10, $m = 1$ 至 6, Y 独立地选自包含以下的组:氢、聚合物、二氧化硅和二氧化硅支持的基质,并且 Z 选自包含以下的组:氢、烷基、芳基、羧基、羧酸酯、羟基、 NH_2 、 HSO_3 、卤素、羰基、有机基团、生物基团、聚合物、二氧化硅和二氧化硅支持的基质,前提是当 R^1 表示烷基时,至少一个 X 不能同时表示氢。

2. 根据权利要求 1 所述的方法,其中 $m = 2$ 。

3. 根据权利要求 2 所述的方法,其中至少一个 R^3 包含羧基。

4. 根据权利要求 3 所述的方法,其中至少一个 X 包含谷胱甘肽。

5. 根据权利要求 3 所述的方法,其中至少一个 R^3 包含羧酸、甲酯或乙酯。

6. 根据权利要求 1 所述的方法,其中两个 R^2 都包含氢,两个 R^3 都包含羧基,两个 X 都包含谷胱甘肽,并且两个 n 都等于 1。

7. 根据权利要求 1 所述的方法,其中 R^1 是苯。

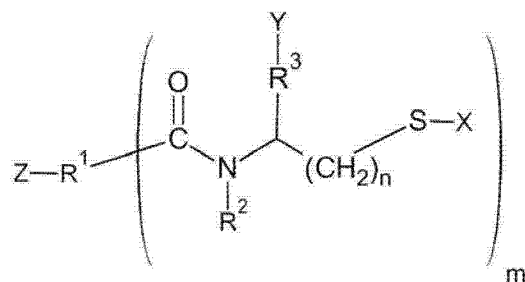
8. 根据权利要求 1 所述的方法,其包括选择以下至少一种施用途径:口服、经粘膜、经皮、经鼻、栓剂、静脉内及其组合。

9. 根据权利要求 8 所述的方法,其包括每千克所述哺乳动物总体重施用约 0.5 至 100 毫克所述化合物。

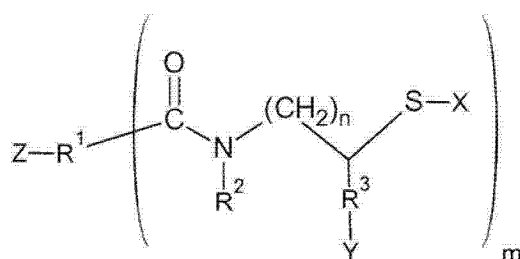
10. 根据权利要求 9 所述的方法,其包括每千克所述哺乳动物总体重施用约 0.5 至 60

毫克所述化合物。

11. 减轻哺乳动物中的氧化应激的方法,其包括向所述哺乳动物施用药学有效量的具有以下化学式的化合物:



或



其中 R^1 选自包含以下的组:苯、吡啶、吡啶-4-酮、萘、蒽、菲和烷基, R^2 独立地选自包含以下的组:氢、烷基、芳基、羧基、羧酸酯、有机基团和生物基团, R^3 独立地选自包含以下的组:烷基、芳基、羧基、羧酸酯、有机基团和生物基团, X 独立地选自包含以下的组:氢、锂、钠、钾、铷、铯、钫、烷基、芳基、羧基、羧酸酯、半胱氨酸、同型半胱氨酸、谷胱甘肽、硫辛酸、二氢硫辛酸、硫代磷酸盐/酯、N-乙酰基半胱氨酸、巯基乙酸、巯基丙酸、 γ -谷酰基半胱氨酸、植物螯合肽、巯基水杨酸盐/酯、有机基团和生物基团, n 独立地等于 1 至 10, $m = 1$ 至 6, Y 独立地选自包含以下的组:氢、聚合物、二氧化硅和二氧化硅支持的基质,并且 Z 选自包含以下的组:氢、烷基、芳基、羧基、羧酸酯、羟基、 NH_2 、 HSO_3 、卤素、羰基、有机基团、生物基团、聚合物、二氧化硅和二氧化硅支持的基质,前提是当 R^1 表示烷基时,至少一个 X 不能同时表示氢。

12. 根据权利要求 11 所述的方法,其中 $m = 2$ 。

13. 根据权利要求 12 所述的方法,其中至少一个 R^3 包含羧基。

14. 根据权利要求 13 所述的方法,其中至少一个 X 包含谷胱甘肽。

15. 根据权利要求 13 所述的方法,其中至少一个 R^3 包含羧酸、甲酯或乙酯。根据权利要求 14 所述的方法,其中至少一个 R^3 包含羧基。

16. 根据权利要求 11 所述的方法,其中 R^1 是苯。

17. 根据权利要求 11 所述的方法,其包括选择以下至少一种施用途径:口服、经粘膜、经皮、经鼻、栓剂、静脉内及其组合。

18. 根据权利要求 17 所述的方法,其包括每千克所述哺乳动物总体重施用约 0.5 至 100 毫克所述化合物。

19. 根据权利要求 18 所述的方法,其包括每千克所述哺乳动物总体重施用约 0.5 至 60

毫克所述化合物。

用于从组织中除去元素的包含巯基的化合物及其制剂

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请是于 2010 年 9 月 28 日提交的第 12/892,464 号美国专利申请的部分继续申请,后者是于 2010 年 9 月 28 日提交的第 PCT/US10/50512 号国际专利申请的继续申请,其整个公开内容整体并入本文。

技术领域

[0003] 本发明涉及用于与多种金属和主族元素共价结合的化合物,并且更具体地涉及含硫配体及其用于从固体、液体和气体中除去污染物的应用。

背景技术

[0004] 重金属和主族元素污染是现存并且日渐成长的世界性问题。在过去的几十年中,联邦政府及州政府制定了环境法规来保护地表和地下水的质量不受污染。响应这些环境法规的要求,已经开发了多种产品来沉淀地表水、地下水和土壤中的污染物。用于从水和土壤中沉淀金属的组合物和方法的实例在第 6,586,600 号美国专利中详细描述,其整个公开内容通过引用并入本文。

[0005] 有多种工业和环境状况,在这些工业和环境状况下可将能够与金属和主族元素结合的配体用于修复 (remediation) 目的。例如,自垃圾处理设施、氯碱行业、金属表面处理行业和某些垃圾填埋场流出的废水通常存在污染问题。类似地,自工作矿山和废弃矿山二者流出的水的金属含量是具有重型矿业的地理区域内的重大环境问题。位于天然气泵房附近区域的土壤和地表水遭受类似的金属污染问题。由燃煤发电厂以及城市和医疗废物焚烧排放的气体含有汞。因此,需要能够结合并且除去气体、水和非水溶液以及固体基质中的金属和主族元素的配体。

[0006] 使用含硫化合物来结合重金属是本领域中已知的。例如, Thio-Red[®] 是用于从水中沉淀二价重金属的化学试剂。该产品是硫代碳酸钠 (含或不含钾)、硫化物和其他含硫物质的复合水溶液。Thio-Red[®] 通过形成金属硫化物 (即 CuS、HgS、PbS 和 ZnS) 而不是金属硫代碳酸盐来最终从水溶液中除去 Cu、Hg、Pb 和 Zn。二烷基二硫代氨基甲酸钠和钾如 HMP-2000[®] 也广泛用作金属沉淀剂。但是,当前商业基础上使用的大部分试剂有限的与重金属形成稳定共价键的能力是修复应用中的主要问题。缺少足够的或金属特异性的结合位点的试剂可产生随时间及在特定 pH 条件下不稳定的金属沉淀物。这样的不稳定沉淀可将结合的金属释放回环境中,从而证明是无法令人满意的处理或修复试剂。另外,这些试剂可形成能够被细菌甲基化的简单的金属硫化物 (在 Hg 的情况下,形成水溶性阳离子 MeHg⁺)。因此,需要不仅与金属和主族元素结合,并且还以如下方式与这些元素结合的配体:形成在多种环境条件下和经过长时间依然保持污染物元素的稳定的不可溶沉淀。

[0007] 同样地,将多种螯合剂用于金属的螯合疗法也是已知的。目前的许多研究表明暴露于汞和其他有毒重金属的人群增多。当前经批准用于治疗诸如汞中毒的重金属中毒的结合剂的实例是二巯基丙磺酸 (DMPS) 和二巯基丁二酸 (DMSA),他们在第二次世界大战期

间被用来对抗重金属的工业暴露。尽管诸如 DMPS 和 DMSA 的常规化合物经常被称作“螯合剂”，但并不是该词语在化学意义上真正的螯合剂。这是因为相邻碳原子上的硫之间没有足够的空间来允许大的金属原子同时与两个硫结合，而这是形成真正的“螯合物”所需要的。相反，DMPS 和 DMSA 与金属形成结合的夹心式配合物，其中例如两个结合剂分子与单个汞原子结合。这形成了与真正螯合剂（其可在巯基（-SH）和 Hg^2 之间形成两个键）的情况相比较弱的结合。另外，基于其带负电荷的特性，诸如 DMSA、DMPS 和 EDTA 的结合剂对所有金属离子（包括必需金属 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 、 Mn^{2+} 等）具有非特异性吸引力。这些结合剂从体内通过尿的迅速排出可具有耗尽体内的这些必需金属的副作用。在被称作螯合疗法的过程中，通过带电的结合化合物耗尽必需金属已曾导致发生死亡，因此这种治疗必须由有经验的医师进行。

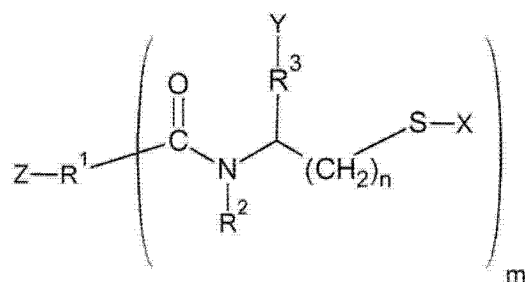
[0008] 诸如汞的重金属通常是脂溶性的或可通过天然二价金属离子载体（例如 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} ）以 M^{2+} 形式穿过细胞膜，因此可在细胞内聚集，并且在脂肪（adipose 或 fatty）组织或其他高脂质含量的组织（包括但不限于中枢神经系统）中更是如此。事实上，汞和其他重金属优先分布和集中于哺乳动物、鱼等的疏水方面，例如脂肪组织、细胞膜、细胞内部的含脂质区域等。

[0009] 因此，当前可用的经批准的重金属结合剂在其整体化学性质方面具有若干缺点，其可通过合成更好地设计的真正螯合剂来改进，所述更好地设计的真正螯合剂具有更安全的排泄特性，例如与金属和 / 或主族元素具有较高亲和力，通过粪便而非尿液排泄。这样的更好地设计的真正螯合剂可理想地是不带电荷的脂溶性或疏水化合物，或作为替代地，可在体内由水溶性（以适于通过血液递送）转化成脂溶性化合物，以允许其分布于汞或其他重金属负荷主要定位的脂肪（疏水）组织中。另外，这样的螯合剂对于无重金属暴露的哺乳动物本身会具有低毒性甚至无可测毒性。他们会是真正的螯合剂，可与重金属和主族元素异常紧密地结合，防止毒性作用，并且还防止在身体任何器官中以有毒形式释放或聚集。另外，理想地，该螯合剂可通过肝的胆汁运输系统排泄进入粪便而非通过肾（对重金属暴露非常敏感的器官）进入尿液。另外，期望提供在水溶和脂溶形式之间容易地转化，允许通过期望途径排泄的改进的螯合剂，即，水溶形式通过肾，脂溶形式通过肝的胆汁运输系统进入粪便。

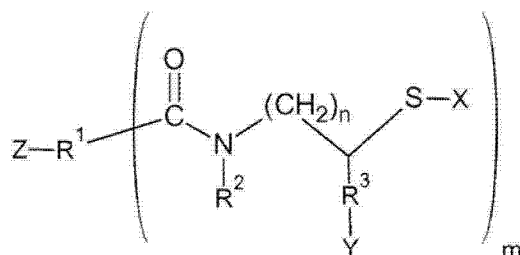
[0010] 发明概述

[0011] 在一实施方案中，螯合剂配体具有以下通式：

[0012]



或



[0013] 其中 R^1 选自包含以下的组：苯、吡啶、吡啶-4-酮、萘、蒽、菲和烷基， R^2 独立地选自包含以下的组：氢、烷基、芳基、羧基、羧酸酯、有机基团 (organic group) 和生物基团 (biological group)， R^3 独立地选自包含以下的组：烷基、芳基、羧基、羧酸酯、有机基团和生物基团，X 独立地选自包含以下的组：氢、锂、钠、钾、铷、铯、钫、烷基、芳基、羧基、羧酸酯、半胱氨酸、同型半胱氨酸、谷胱甘肽、硫辛酸、二氢硫辛酸、硫代磷酸盐 / 酯、N-乙酰基半胱氨酸、巯基乙酸、巯基丙酸、 γ -谷酰基半胱氨酸、植物螯合肽、巯基水杨酸盐 / 酯、有机基团和生物基团，n 独立地等于 1 至 10， $m = 1$ 至 6，Y 独立地选自包含以下的组：氢、聚合物、二氧化硅 (silicas) 和二氧化硅支持的基质，并且 Z 选自包含以下的组：氢、烷基、芳基、羧基、羧酸酯、羟基、 NH_2 、 HSO_3 、卤素、羰基、有机基团、生物基团、聚合物、二氧化硅和二氧化硅支持的基质，前提是当 R^1 表示烷基时，至少一个 X 不能同时表示氢。

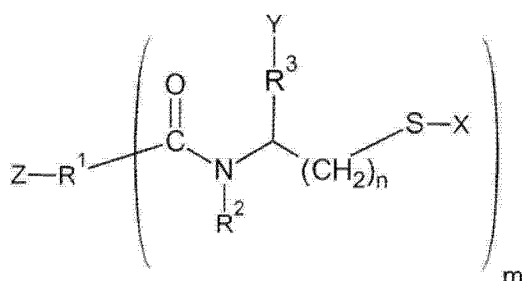
[0014] 在另一方面，本发明涉及从原材料中除去金属和 / 或主族元素的方法。所述方法包括使原材料与有效量的上文所述含硫螯合物配体接触足够时间以形成稳定的配体-金属和 / 或配体-主族元素配合物，所述金属和 / 或主族元素配合物在多种酸性和碱性 pH 值下保持与所述配体基本不可逆的结合。

[0015] 在另一方面，本发明涉及从人和 / 或动物体内含脂质的组织中除去金属和 / 或主族元素的方法。所述方法包括向体内含脂质的组织经静脉递送一定量的上文所述含硫螯合物配体形成配体-金属和 / 或配体-主族元素配合物，以及从将所述配合物从体内排出。我们已经观察到某些现有技术中不带电荷的疏水化合物（例如 Atwood 等人的第 6,586,600 号美国专利中公开的那些）在给试验动物注射或被其摄取时具有异常低的毒性。不利地，这些疏水化合物的水不溶性使得他们成为静脉内应用的较差候选物。静脉内 (IV) 应用具有一般递送速度和能够治疗无意识患者的优点。因此，在本公开内容中，描述了不带电的无毒螯合剂的类似物，其最初可作为带电的水溶性化合物提供。这些水溶性化合物在血液中转化成不带电的脂溶性化合物，其可进入细胞膜以及细胞和组织的其他疏水方面，甚至跨过血脑屏障。

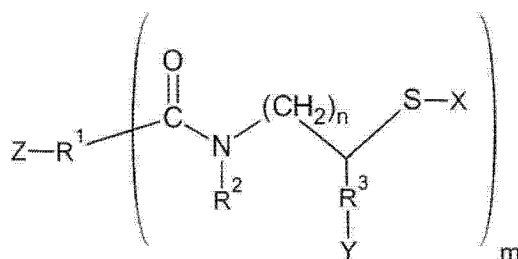
[0016] 另外,本公开内容提供了不带电的无毒脂溶性类似物,其一旦进入内部可由胞内酶转化成水溶性螯合剂。这些相同的化合物可在外部用酶(酯酶)处理以使其变为水溶性以用于 IV 应用。如果需要不进入细胞或不跨过血脑屏障并且依然保持高的重金属和 / 或主族元素亲和力的治疗,那么这可能特别有用。

[0017] 在该方面的一实施方案中,所描述的螯合剂是巯基 / 硫醇盐化合物,其包含芳环结构,还在有机环结构和 / 或垂悬的巯基链上包含另外的官能团。下文给出了所述化合物的代表性结构。在该结构中,Z 和 Y 可以是有机、有机金属和无机基团的包括但不限于 OH、COOH、NH₂、HSO₃、卤素等的多种组合。X 可以是氢、卤素、提供硫醚和相关衍生物的有机基团或选自但不限于元素周期表中描述的第 1 和 2 族元素的金属中的一种或更多种,或可包括具有末端巯基的带电分子,包括但不限于谷胱甘肽、半胱氨酸、同型半胱氨酸、硫辛酸、二氢硫辛酸、硫代磷酸盐 / 酯、N-乙酰基半胱氨酸、巯基乙酸、巯基丙酸、γ-谷酰基半胱氨酸、植物螯合肽、巯基水杨酸盐 / 酯等。引用符号 n 可表示 1 至 10 的任何整数。其他芳基预期包括上文所述的萘、蒽、菲等。

[0018]



或



[0019] 另外,本公开内容的特定方面涉及这样的螯合剂的药学有效量和制剂,所述螯合剂用于从人和 / 或动物体组织中除去金属和 / 或主族元素,例如用于改善氧化应激、治疗重金属或其他中毒、提高体内谷胱甘肽水平、作为膳食补充剂等。所讨论化合物的药学有效量可通过任何合适方式施用,包括但不限于口服施用、经皮施用、经鼻施用、静脉内施用和栓剂等。

[0020] 作为膳食补充剂,用于这样的补充的方法包括每千克哺乳动物当天体重每天口服施用约 0.5 至约 40.0mg 化合物,尽管因不具有毒性所以可接受较高剂量水平。任选地,可与一种或更多种另外的抗氧化剂或螯合剂一起施用所述化合物。示例的补充性抗氧化剂包括但不限于旨在局限于维生素 E、维生素 D、半胱氨酸、胱氨酸、谷胱甘肽、硫辛酸及其组合。

[0021] 在从哺乳动物组织中除去重金属或其他毒素的方法中,可以每千克总体重每天约

0.5mg 至约 60.0mg 的量施用所述化合物,尽管因所述化合物不具有毒性所以较高剂量可以是适当的。

[0022] 同样地,在用于改善氧化应激的方法中,合适的施用途径包括口服、经皮、经鼻、静脉内、通过栓剂或其他合适的途径施用。可以每千克总体重每天约0.5mg至约100.0mg的量施用所述化合物,尽管因所述化合物不具有毒性所以较高剂量可以是适当的,例如在急性毒性或高氧化应激的情况下。所述化合物可用于治疗实际上任何来源或原因引起的氧化应激,包括但不限于重金属、诸如对乙酰氨基酚的药物、外源物、衰老、感染、物理伤害和疾病。

[0023] 通过示出和描述了本发明的示例性实施方案的以下描述,本发明的其他方面对于本领域技术人员将变得明显。应当认识到,本发明能够以其他实施方案体现,并且其多个细节能够在多个明显方面进行修改而不脱离本发明。因此,附图和描述应被认为实际上是描述性的而不是限制性的。

附图说明

[0024] 在结合以下附图阅读时,可最好地理解本公开内容的具体实施方案的以下详细描述,其中:

[0025] 图1示出了在空气气氛下、温度以20℃/分钟从30℃升温至1000℃、并且流量为110/55mmHg(入口/出口压力)的情况下在Si60上进行的热重量分析的重量损失结果;

[0026] 图2示出了在空气气氛下、温度以20℃/分钟从30℃升温至1000℃、并且流量为110/55mmHg(入口/出口压力)的情况下在SiNH₃上进行的热重量分析的重量损失结果;

[0027] 图 3 示出了在空气气氛下、温度以 20℃ / 分钟从 30℃升温至 1000℃、并且流量为 110/55mmHg(入口 / 出口压力)的情况下在由第一实验程序制备的 SiAB9 上进行的热重量分析的重量损失结果；

[0028] 图4示出了在空气气氛下、温度以20℃/分钟从30℃升温至1000℃、并且流量为110/55mmHg(入口/出口压力)的情况下在由第二实验程序制备的SiAB9上进行的热重量分析的重量损失结果；

[0029] 图5示出了根据本发明的多种疏水螯合剂的化学结构,其在微环境中转化成亲水螯合剂;并且

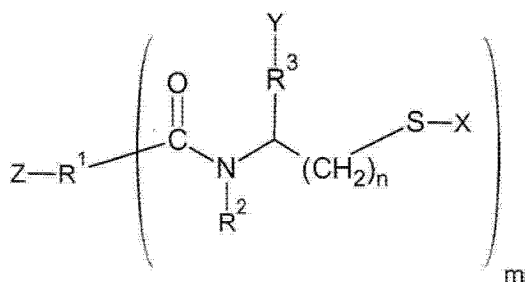
[0030] 图 6a 和 6b 示出了根据本发明的多种螯合剂的化学结构,其可以亲水状态引入体内,在体内被还原成疏水状态以分布在富含脂质的区域,并且随后在体内酶促返回亲水状态。

[0031] 示例性实施方案详述

[0032] 如上文概述的，本发明涉及新的含硫螯合物配体，其与金属和 / 或主族元素结合，得到在许多不同 pH 值下保持稳定的配体 - 金属和 / 或配体 - 主族元素配合物。在形成配体 - 金属和 / 或配体 - 主族元素配合物时，所述新配体能够与金属和 / 或主族元素形成共价键，该共价键在大部分酸或碱条件下不被破坏。本发明的配体适合与正氧化态或能够处于正氧化态的金属和 / 或主族元素结合，所述金属和 / 或主族元素包括但不限于钪、镧、铈、钐、铕、铉、铋、铊、铟、铷、铯、钫、镱、镥、铪、钽、钨、铌、钼、锆、锡、钛、锇、铂、金、汞、铜、银、钴、镍、铁、锰、铬、钒、铀、钍、镭、锶、钡、铍、镁、钙、锫、锃、镅、镎、镤、镗、镹、镻、镽、链、铽、镱、镱、镱、镱、镱等。本发明的配体还适合与正氧化态或能够处于正氧化态的主族元素结合，在下文中定义为包括镓、铟、铊、硼、硅、锗、砷、硒、碲、钋、铋、铊、铊、铊、铊、铊等。

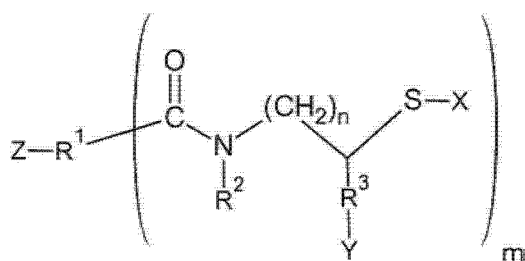
[0033] 在一方面,本发明涉及由有机基团构成的螯合物配体,从所述有机基团垂下至少一条末端为含硫基团的烷基链。所述螯合物配体可具有以下通式:

[0034]



或

[0035]



[0036] 其中 R^1 可选自包含以下的组:有机基团,其包括但不限于苯、吡啶、吡啶-4-酮、萘、蒽、菲和诸如 $(\text{CH}_2)_y$ 的烷基,其中 $y = 2$ 至 8 , R^2 可独立地选自包含以下的组:氢、烷基、芳基、羧基、羧酸酯、包括但不限于酰基和酰胺基的其他有机基团,以及包括但不限于诸如半胱氨酸的氨基酸和蛋白质的生物基团, R^3 可独立地选自包含以下的组:烷基、芳基、羧基、羧酸酯、包括但不限于酰基和酰胺基的其他有机基团,以及包括但不限于蛋白质和诸如半胱氨酸的氨基酸的生物基团, X 可独立地选自包含以下的组:氢、锂、钠、钾、铷、铯、钫、烷基、芳基、羧基、羧酸酯、半胱氨酸、同型半胱氨酸、谷胱甘肽、硫辛酸、二氢硫辛酸、硫代磷酸盐/酯、N-乙酰基半胱氨酸、巯基乙酸、巯基丙酸、 γ -谷酰基半胱氨酸、植物螯合肽、巯基水杨酸盐/酯、有机基团和生物基团, n 可独立地等于 1 至 10 , m 可等于 1 至 6 , Y 可独立地选自包含以下的组:氢、聚合物、二氧化硅和二氧化硅支持的基质, Z 可独立地选自包含以下的组:氢、烷基、芳基、羧基、羧酸酯、羟基、 NH_2 、 HSO_3 、卤素、羰基、有机基团、生物基团、聚合物、二氧化硅和二氧化硅支持的基质。在一些实施方案中, n 可独立地等于 1 至 6 或 1 至 4 。在一些实施方案中, m 可等于 1 至 2 或 4 至 6 ,在某些感兴趣的实施方案中, m 等于 2 。在 $m \geq 2$ 的实施方案中,多个烷基链的硫原子可共享一个 X 组分。在这样的实施方案中, X 可独立地选自包含以下的组:铍、镁、钙、锶、钡和镭。

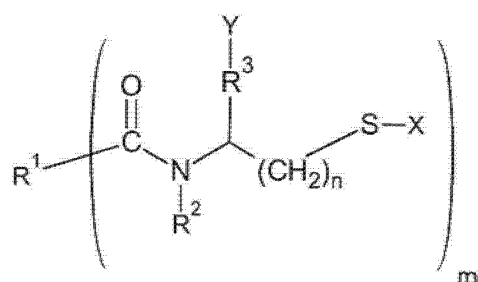
[0037] 尽管不期望受任何特定理论的约束,但认为通过利用本发明的配体形成的金属和/或主族元素配合物的稳定性来源于金属和/或主族元素原子与配体上的硫和/或氮原子之间的多种相互作用。因此,认为硫和/或氮原子与金属和/或主族元素原子形成多齿状结合排布。在包含多个烷基链(即 $m \geq 2$)的配体的实施方案中,金属和/或主族元素原子可通过相互作用与配体的多个硫和/或氮原子结合。在包含单个烷基链(即 $m = 1$)的配体的实施方案中,金属和/或主族元素原子可通过相互作用与多个配体的硫和/或氮原子结合。但是,金属和/或主族元素原子也可与包含多个烷基链的多个配体的硫和/或氮原

子结合。因此,配体可通过金属和 / 或主族元素原子与单个配体的硫和 / 或氮原子之间的相互作用形成金属和 / 或主族元素配合物,也可通过金属和 / 或主族元素原子与多个配体的硫和 / 或氮原子之间的相互作用形成聚合的金属和 / 或主族元素配合物。

[0038] 化合物可在 R^3 处与支持物质 Y 结合。根据 m 的值, Y 可包括聚合物、二氧化硅、二氧化硅支持的基质或氢。如果 $m = 1$, 那么 Y 可选自包含以下的组: 氢、聚合物、二氧化硅、二氧化硅支持的基质、氧化铝和其他金属氧化物物质。如果 $m > 1$, 那么每一个 Y 可独立地选自包含以下的组: 氢、聚合物、二氧化硅、二氧化硅支持的基质、氧化铝和其他金属氧化物物质。因此, 当 $m > 1$ 时, 化合物可在单个 R^3 基团处、全部 R^3 基团处或其任何组合处与支持物质 Y 结合。另外, Y 可包括过滤珠或以其他方式嵌入或浸在过滤介质中。例如, 在一实施方案中, Y 可包括聚苯乙烯珠, 因此含硫化合物被支持在聚苯乙烯珠上用于过滤污染物。

[0039] 在一可用实施方案中, 螯合物配体可具有以下通式:

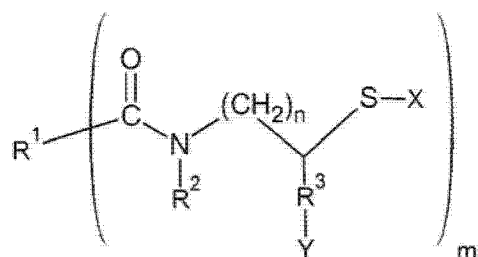
[0040]



[0041] 其中 R^1 可选自包含以下的组: 苯、吡啶、萘、蒽、菲和烷基, R^2 可独立地选自包含以下的组: 氢、烷基、芳基、羧基、羧酸酯、有机基团和生物基团, R^3 可独立地选自包含以下的组: 烷基、芳基、羧基、羧酸酯、有机基团和生物基团, X 可独立地选自包含以下的组: 氢、锂、钠、钾、铷、铯、钆、半胱氨酸和谷胱甘肽, n 独立地等于 1 至 10, $m = 1$ 至 6, 并且 Y 可独立地选自包含以下的组: 氢、聚合物、二氧化硅和二氧化硅支持的基质, 前提是当 R^1 表示烷基时, 至少一个 X 不能同时表示氢。

[0042] 在另一可用的实施方案中, 螯合物配体可具有以下通式:

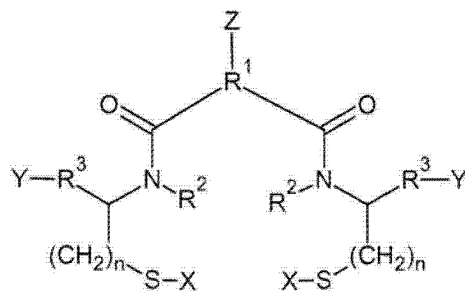
[0043]



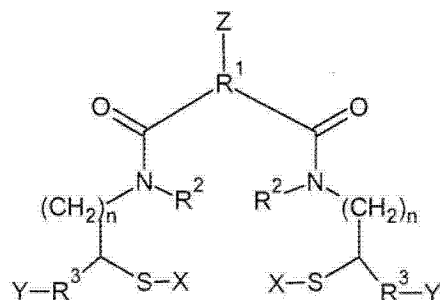
[0044] 其中 R^1 可选自包含以下的组: 苯、吡啶、萘、蒽、菲和烷基, R^2 可独立地选自包含以下的组: 氢、烷基、芳基、羧基、羧酸酯、有机基团和生物基团, R^3 可独立地选自包含以下的组: 烷基、芳基、羧基、羧酸酯、有机基团和生物基团, X 可独立地选自包含以下的组: 氢、锂、钠、钾、铷、铯、钆、半胱氨酸和谷胱甘肽, n 独立地等于 1 至 10, $m = 1$ 至 6, 并且 Y 可独立地选自包含以下的组: 氢、聚合物、二氧化硅和二氧化硅支持的基质。

[0045] 在另一可用的实施方案中, 本发明涉及由有机结构构成的螯合物配体, 从所述有机结构垂下两个末端为含硫基团的烷基链。所述螯合物配体可具有通式:

[0046]



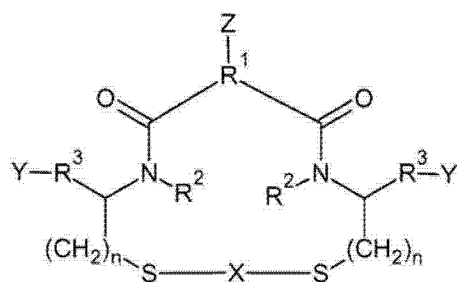
或



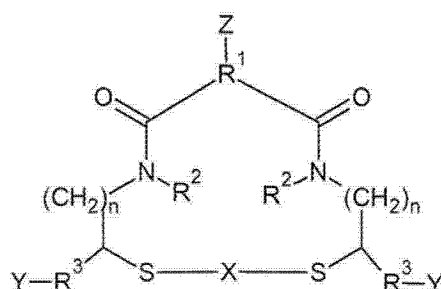
[0047] 其中 R^1 可选自包含以下的组：苯、吡啶、吡啶-4-酮、萘、蒽、菲和烷基， R^2 可独立地选自包含以下的组：氢、烷基、芳基、羧基、羧酸酯、有机基团和生物基团， R^3 可独立地选自包含以下的组：烷基、芳基、羧基、羧酸酯、有机基团和生物基团，X 可独立地选自包含以下的组：氢、锂、钠、钾、铷、铯、钫、半胱氨酸和谷胱甘肽，n 独立地等于 1 至 10，Y 可独立地选自包含以下的组：氢、聚合物、二氧化硅和二氧化硅支持的基质，并且 Z 可独立地选自包含以下的组：氢、烷基、芳基、羧基、羧酸酯、羟基、 NH_2 、 HSO_3 、卤素、羰基、有机基团、生物基团、聚合物、二氧化硅和二氧化硅支持的基质。

[0048] 在另一可用的实施方案中，本发明涉及由有机结构构成的螯合物配体，从所述有机结构垂下两个末端为含硫基团的烷基链。但是，在该实施方案中，两个烷基链的两个硫原子共享一个 X 组分。所述螯合物配体可具有以下通式：

[0049]



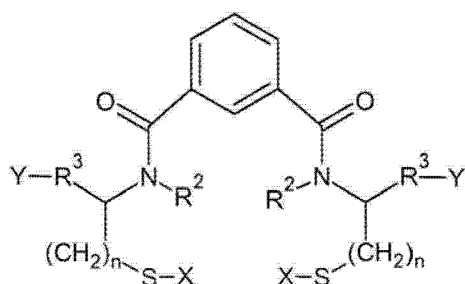
或



[0050] 其中 R^1 可选自包含以下的组：苯、吡啶、吡啶-4-酮、萘、蒽、菲和烷基， R^2 可独立地选自包含以下的组：氢、烷基、芳基、羧基、羧酸酯、有机基团和生物基团， R^3 可独立地选自包含以下的组：烷基、芳基、羧基、羧酸酯、有机基团和生物基团， X 可选自包含以下的组：铍、镁、钙、锶、钡和镭， n 独立地等于 1 至 10， Y 可独立地选自包含以下的组：氢、聚合物、二氧化硅和二氧化硅支持的基质，并且 Z 可独立地选自包含以下的组：氢、烷基、芳基、羧基、羧酸酯、羟基、 NH_2 、 HSO_3 、卤素、羰基、有机基团、生物基团、聚合物、二氧化硅和二氧化硅支持的基质。

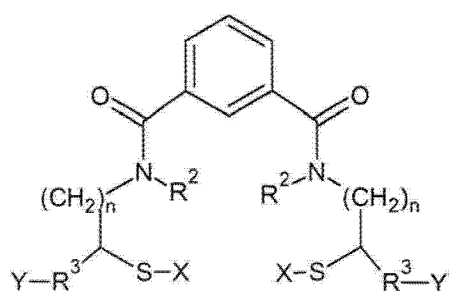
[0051] 在另一可用的实施方案中，本发明涉及由环结构构成的螯合物配体，从所述环结构垂下两个末端为含硫基团的烷基链。所述螯合物配体可具有以下通式：

[0052]



[0053]

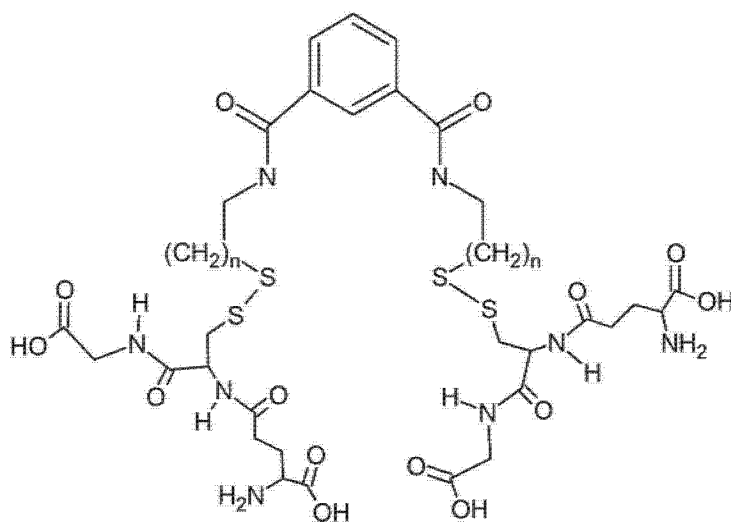
或



[0054] 其中 R^2 可独立地选自包含以下的组：氢、烷基、芳基、羧基、羧酸酯、有机基团和生物基团， R^3 可独立地选自包含以下的组：烷基、芳基、羧基、羧酸酯、有机基团和生物基团， X 可独立地选自包含以下的组：氢、锂、钠、钾、铷、铯、钐、半胱氨酸和谷胱甘肽， n 独立地等于 1 至 10，并且 Y 可独立地选自包含以下的组：氢、聚合物、二氧化硅和二氧化硅支持的基质。如第 6,586,600 号美国专利中公开的，其中 R^3 基团（和 R^2 基团）包含氢、两个 n 都等于 1 并且两个 Y 都包含氢的上述通式的螯合物配体可称为“B9”。

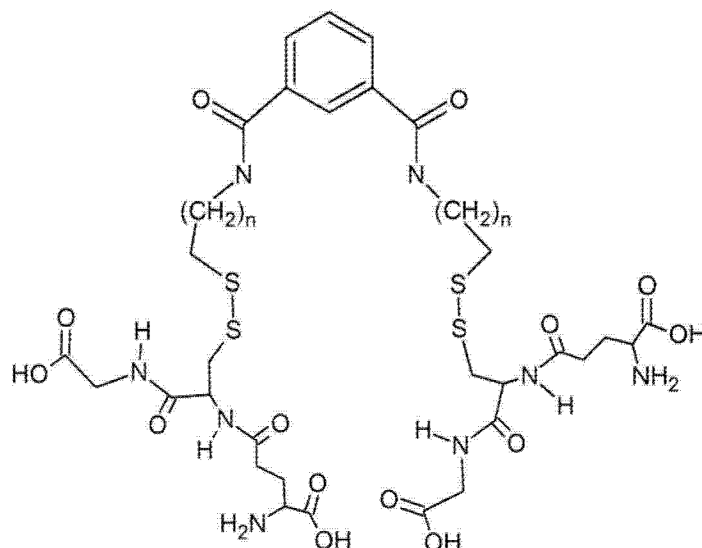
[0055] 在 B9 的另一可用的实施方案中，螯合物配体可具有下式：

[0056]



或

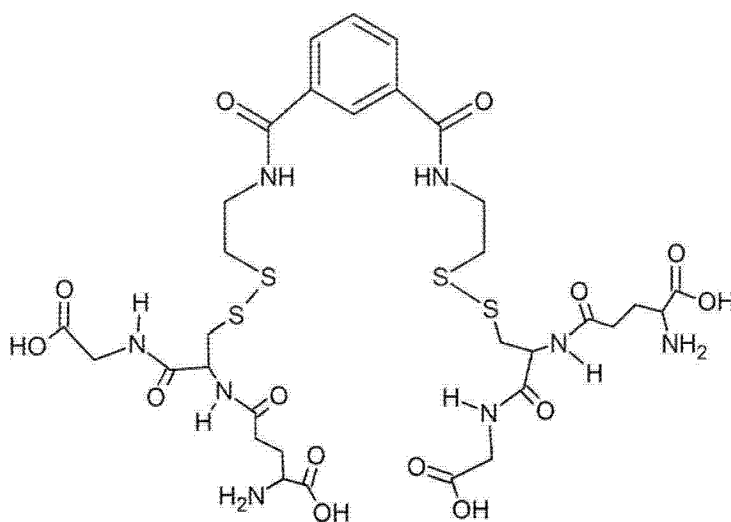
[0057]



[0058] 其中 n 独立地等于 1 至 10。具有该通式的螯合物配体可称作“谷胱甘肽 B9”或缩写为“GB9”。

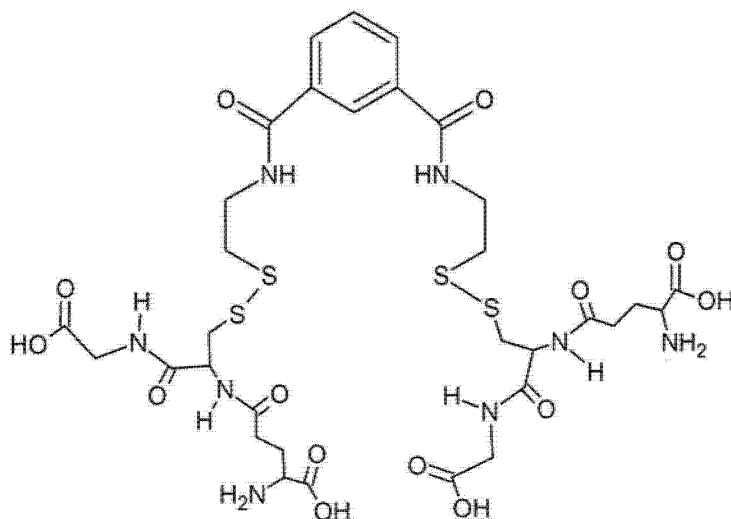
[0059] 在 GB9 的一可用实施方案中,螯合物配体具有下式:

[0060]



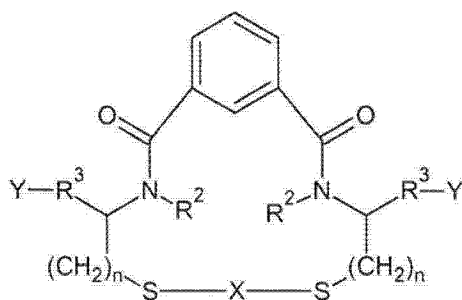
或

[0061]

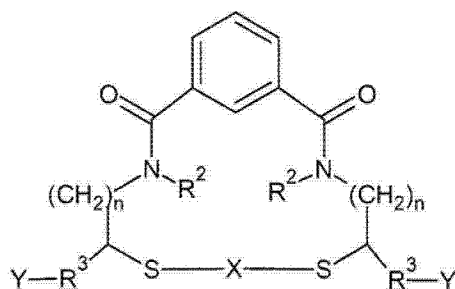


[0062] 在另一可用的实施方案中,本发明涉及由环结构构成的螯合物配体,从所述环结构垂下两个末端为含硫基团的烷基链。在该实施方案中,两个烷基链的两个硫原子共享一个 X 基团。所述螯合物配体可具有以下通式:

[0063]



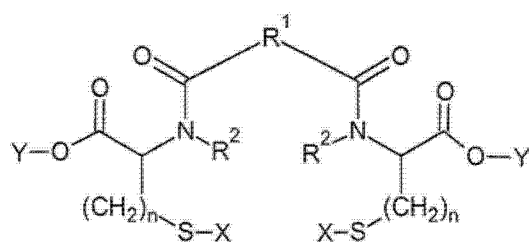
或



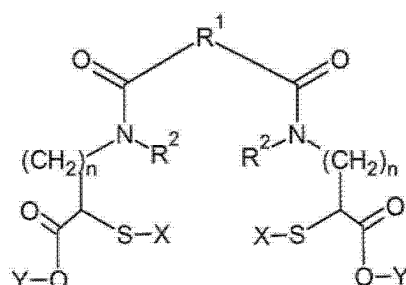
[0064] 其中 R^2 可独立地选自包含以下的组:氢、烷基、芳基、羧基、羧酸酯、有机基团和生物基团, R^3 可独立地选自包含以下的组:烷基、芳基、羧基、羧酸酯、有机基团和生物基团, X 可独立地选自包含以下的组:铍、镁、钙、锶、钡和镭, n 独立地等于 1 至 10, Y 可独立地选自包含以下的组:氢、聚合物、二氧化硅和二氧化硅支持的基质。

[0065] 在另一可用的实施方案中,螯合物配体具有下式:

[0066]



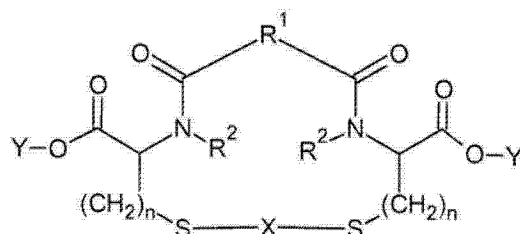
或



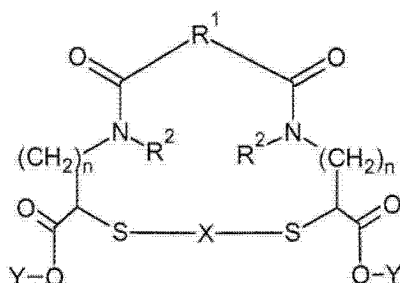
[0067] 其中 R^1 可选自包含以下的组：苯、吡啶、萘、蒽、菲和烷基， R^2 可独立地选自包含以下的组：烷基、芳基、羧基、羧酸酯、有机基团和生物基团， X 可独立地选自包含以下的组：氢、锂、钠、钾、铷、铯、钫、半胱氨酸和谷胱甘肽， n 独立地等于 1 至 10，并且 Y 可独立地选自包含以下的组：氢、聚合物、二氧化硅和二氧化硅支持的基质。具有这些通式的螯合物配体可称作“酸性 B9”或缩写为“AB9”。

[0068] 在 AB9 的一可用实施方案中，螯合物配体具有下式：

[0069]



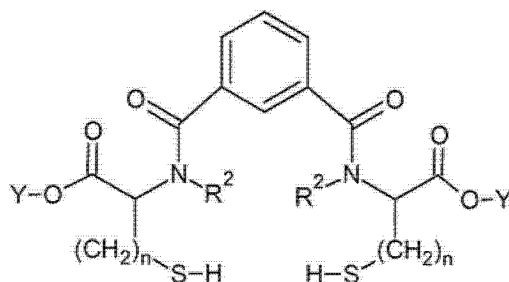
或



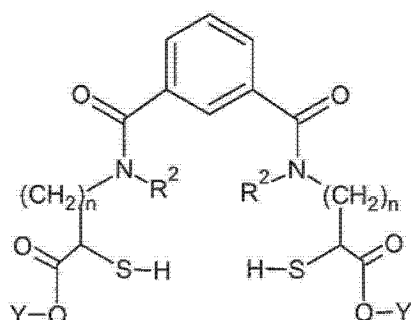
[0070] 其中 R^1 可选自包含以下的组：苯、吡啶、萘、蒽、菲和烷基， R^2 可独立地选自包含以下的组：氢、烷基、芳基、羧基、羧酸酯、有机基团和生物基团， X 可独立地选自包含以下的组：铍、镁、钙、锶、钡和镭， n 独立地等于 1 至 10，并且 Y 可独立地选自包含以下的组：氢、聚合物、二氧化硅和二氧化硅支持的基质。

[0071] 在 AB9 的另一可用实施方案中，螯合物配体具有式：

[0072]



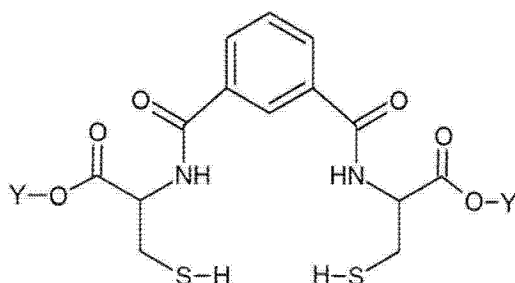
或



[0073] 其中 R^2 可独立地选自包含以下的组：氢、烷基、芳基、羧基、羧酸酯、有机基团和生物基团， n 独立地等于 1 至 10，并且 Y 可独立地选自包含以下的组：氢、聚合物、二氧化硅和二氧化硅支持的基质。

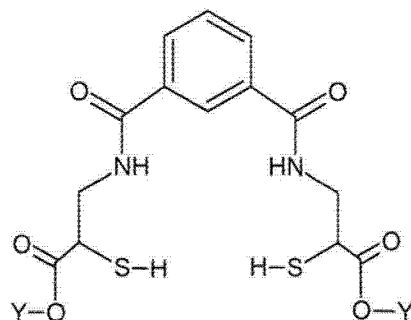
[0074] 在 AB9 的另一可用实施方案中，螯合物配体具有下式：

[0075]



或

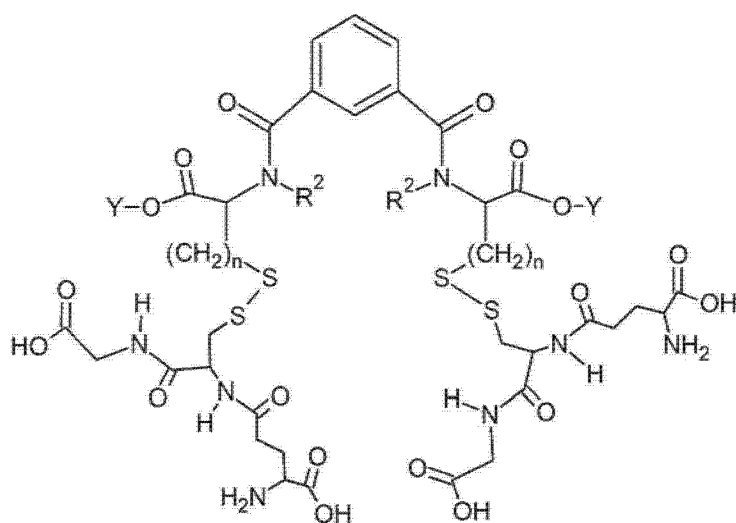
[0076]



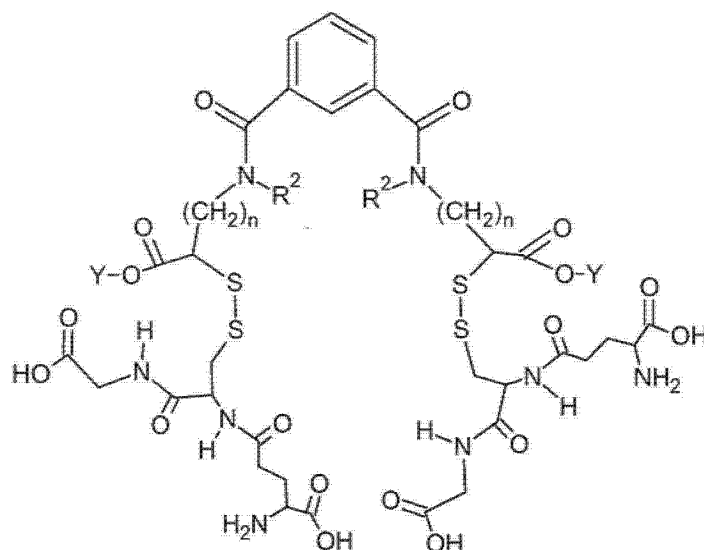
[0077] 其中 Y 可独立地选自包含以下的组：氢、聚合物、二氧化硅和二氧化硅支持的基质。

[0078] 在 AB9 的另一可用实施方案中,螯合物配体具有下式:

[0079]



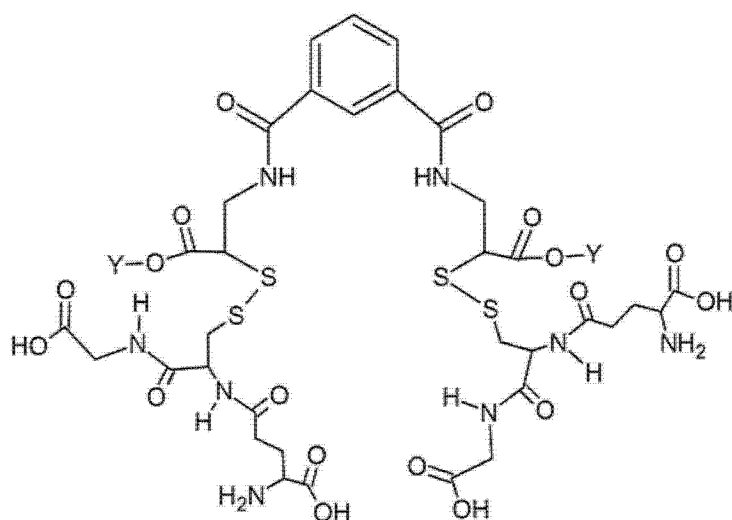
或



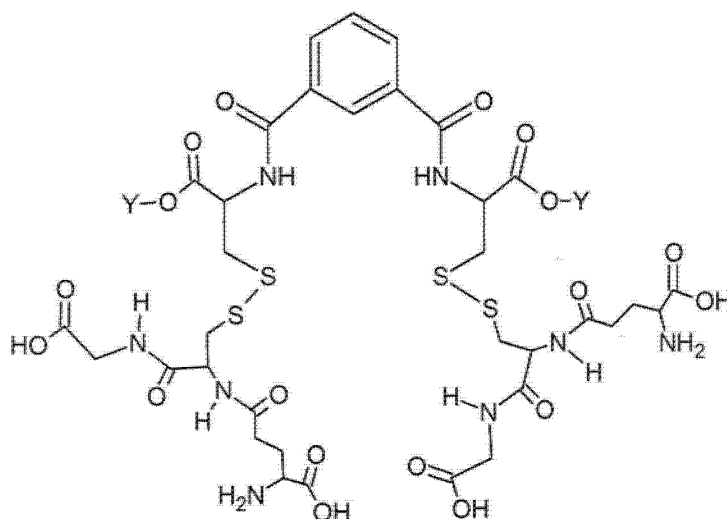
[0080] 其中 R^2 可独立地选自包含以下的组:氢、烷基、芳基、羧基、羧酸酯、有机基团和生物基团, n 独立地等于 1 至 10, 并且 Y 可独立地选自包含以下的组:氢、聚合物、二氧化硅和二氧化硅支持的基质。具有该通式的螯合物配体可称作“谷胱甘肽 AB9”或缩写为“GAB9”。

[0081] 在 GAB9 的一可用实施方案中,螯合物配体具有下式:

[0082]



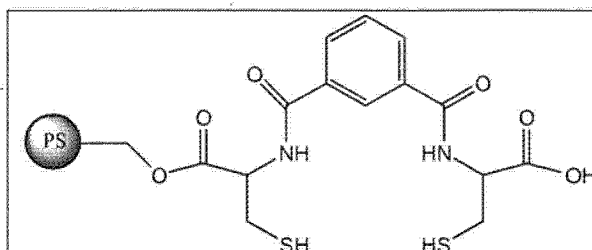
或



[0083] 其中 Y 可独立地选自包含以下的组：氢、聚合物、二氧化硅和二氧化硅支持的基质。

[0084] 在 AB9 的另一可用实施方案中，AB9 可以是物质支持的，其具有结构：

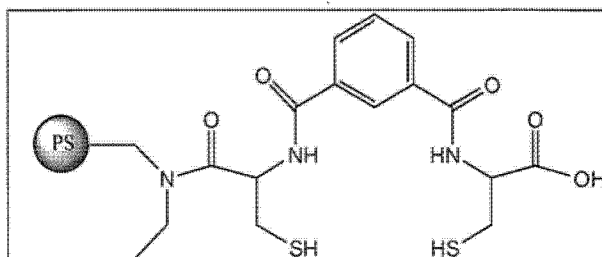
[0085]



[0086] 其中 PS 可以是聚苯乙烯或包含聚苯乙烯的共聚物。在一更具体的实施方案中，PS 可以是氯甲基化的聚苯乙烯 - 共 - 二乙烯苯 (2% DVB, 200-400 目)。

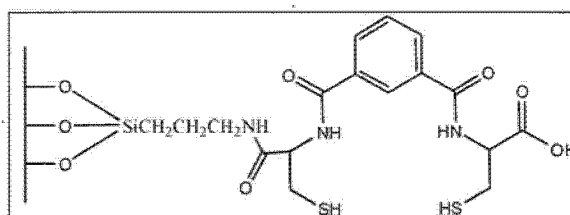
[0087] 在物质支持的 AB9 的一具体实施方案中，可在添加 AB9 或其等效物之前，使所述物质衍生，提供具有下式的结构：

[0088]



[0089] 或者,可将 AB9 装载在胺官能化的二氧化硅 (二氧化硅-NH₂) 上。在一示例性实施方案中,可将二氧化硅-NH₂ (通过将 γ-氨基丙基三乙氧基硅烷结合在二氧化硅-60 (Si60) 上产生) 在 AB9 的乙醇溶液中回流以产生下式的结构:

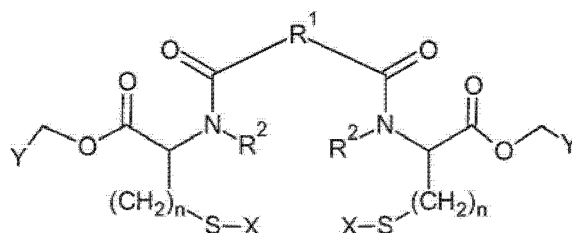
[0090]



[0091] 在一替选的制备过程中,可在二环己基碳二亚胺 (DCC) 的存在下用 AB9 处理 SiNH₂ 以促进 AB9 与 PS 的胺的偶联。

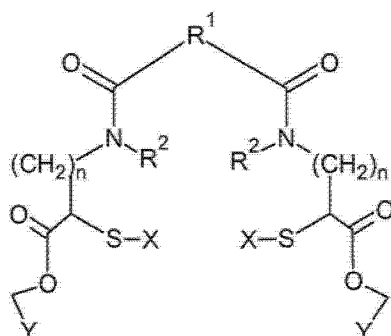
[0092] 在另一可用的实施方案中,螯合物配体具有下式:

[0093]



[0094]

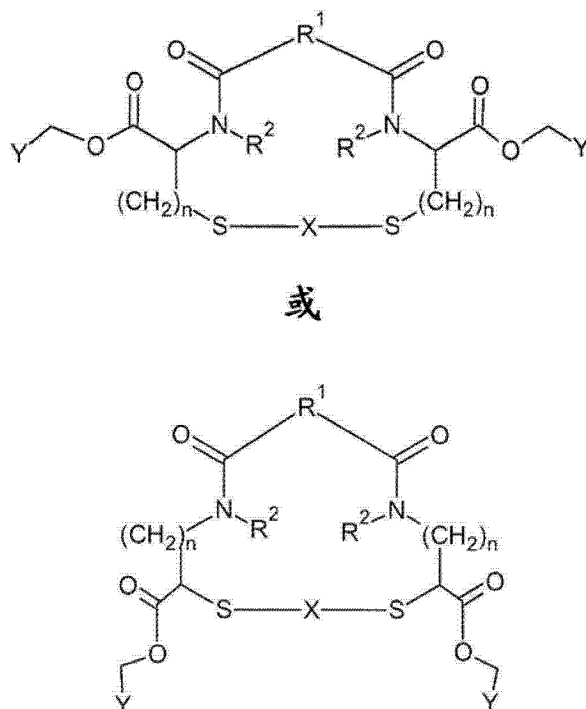
或



[0095] 其中 R¹ 可选自包含以下的组: 苯、吡啶、萘、蒽、菲和烷基, R² 可独立地选自包含以下的组: 氢、烷基、芳基、羧基、羧酸酯、有机基团和生物基团, X 可独立地选自包含以下的组: 氢、锂、钠、钾、铷、铯、钆、半胱氨酸和谷胱甘肽, n 独立地等于 1 至 10, Y 是甲基。具有这些通式的螯合物配体可称作“甲酯 AB9”或缩写为“MEAB9”。

[0096] 在 MEAB9 的一可用实施方案中,螯合物配体具有下式:

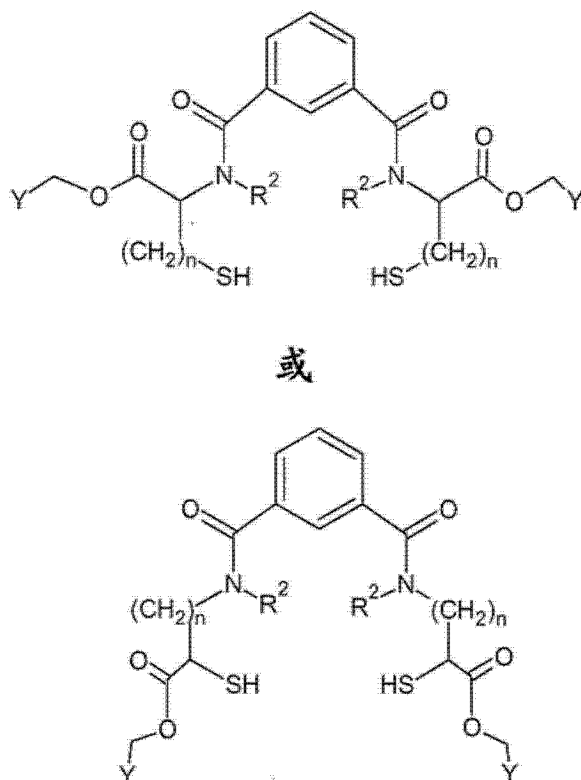
[0097]



[0098] 其中 R^1 可选自包含以下的组：苯、吡啶、萘、蒽、菲和烷基， R^2 可独立地选自包含以下的组：氢、烷基、芳基、羧基、羧酸酯、有机基团和生物基团， X 可独立地选自包含以下的组：铍、镁、钙、锶、钡和镭， n 独立地等于 1 至 10，并且 Y 是甲基。

[0099] 在 MEAB9 的另一可用实施方案中，螯合物配体具有下式：

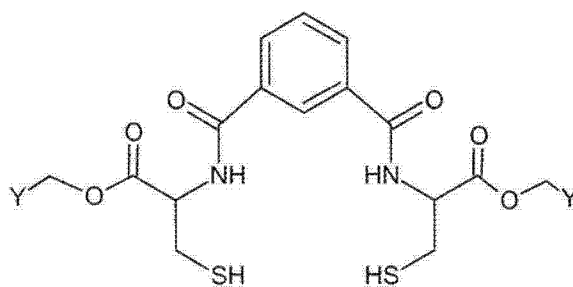
[0100]



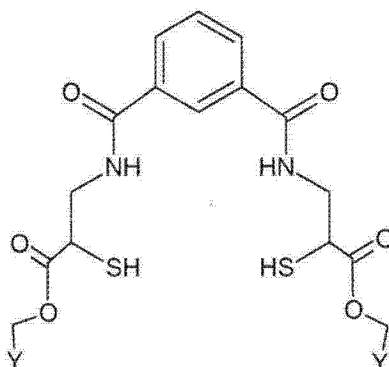
[0101] 其中 R^2 可独立地选自包含以下的组：氢、烷基、芳基、羧基、羧酸酯、有机基团和生物基团， n 独立地等于 1 至 10， Y 是甲基。

[0102] 在 MEAB9 的另一可用实施方案中,螯合物配体具有下式:

[0103]



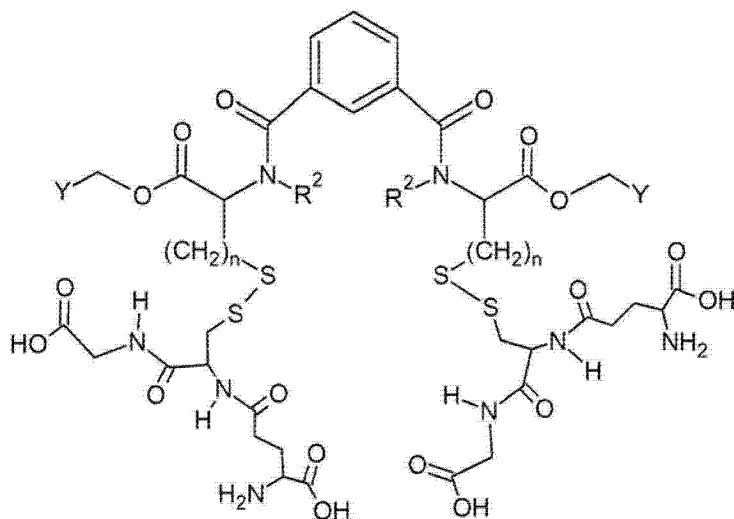
或



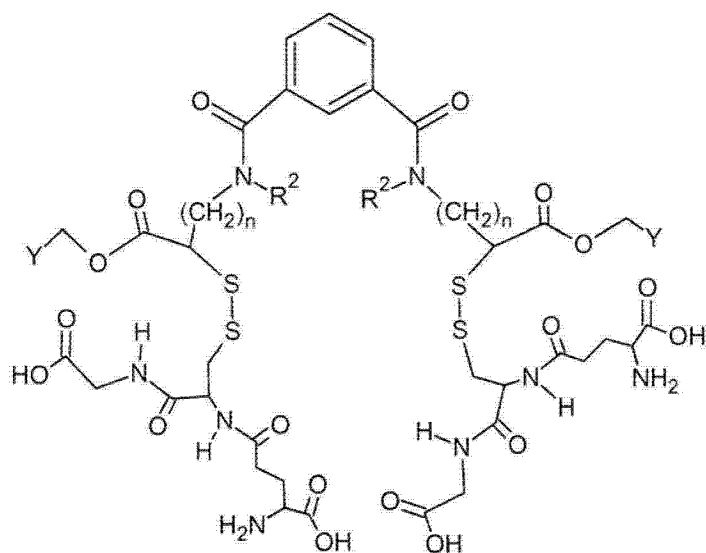
[0104] 其中 Y 是甲基。

[0105] 在 MEAB9 的另一可用实施方案中,螯合物配体具有下式:

[0106]



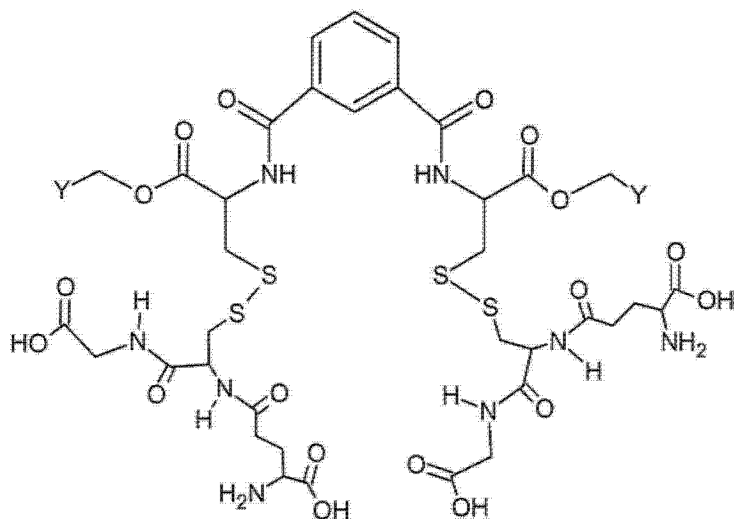
或



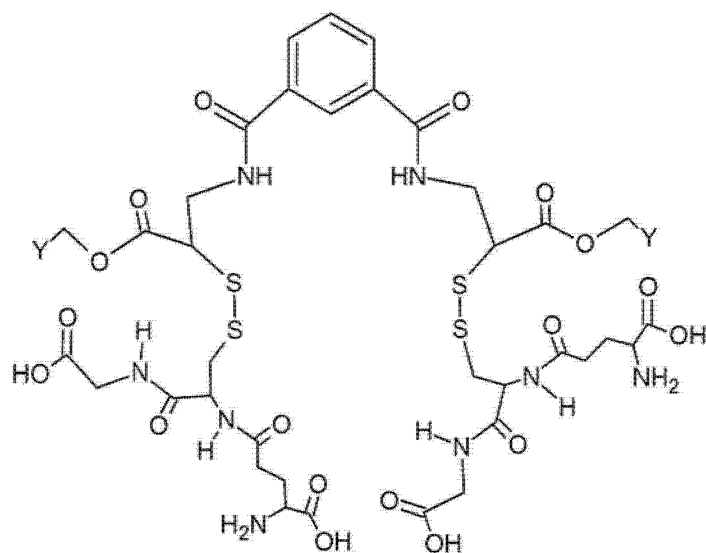
[0107] 其中 R^2 可独立地选自包含以下的组：氢、烷基、芳基、羧基、羧酸酯、有机基团和生物基团， n 独立地等于 1 至 10，并且 Y 是甲基。具有该通式的螯合物配体可称作“谷胱甘肽甲酯 AB9”，或缩写为“GMEAB9”

[0108] 在 GMEAB9 的一可用实施方案中，螯合物配体具有下式：

[0109]



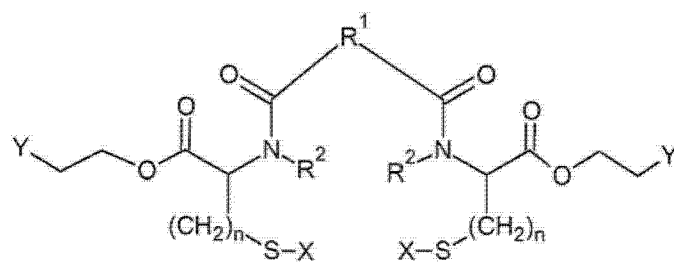
或



[0110] 其中 Y 是甲基。

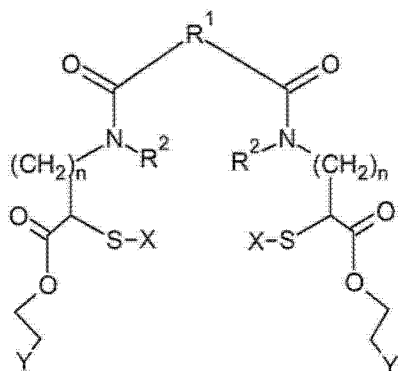
[0111] 在另一可用实施方案中,螯合物配体具有下式:

[0112]



或

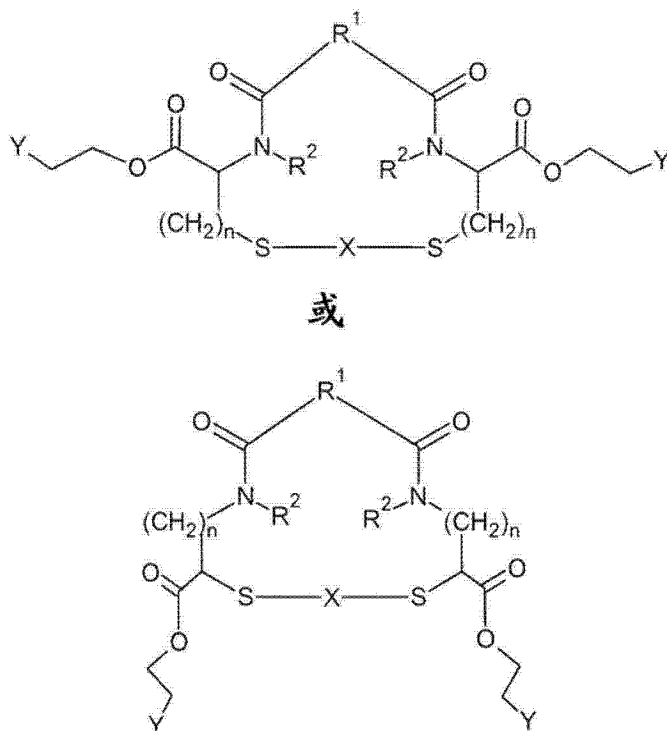
[0113]



[0114] 其中 R^1 可选自包含以下的组：苯、吡啶、萘、蒽、菲和烷基， R^2 可独立地选自包含以下的组：氢、烷基、芳基、羧基、羧酸酯、有机基团和生物基团， X 可独立地选自包含以下的组：氢、锂、钠、钾、铷、铯、钆、半胱氨酸和谷胱甘肽， n 独立地等于 1 至 10，并且 Y 是乙基。具有该通式的螯合物配体可称作“乙酯 AB9”，或缩写为“EEAB9”。

[0115] 在 EEAB9 的一可用实施方案中，螯合物配体具有下式：

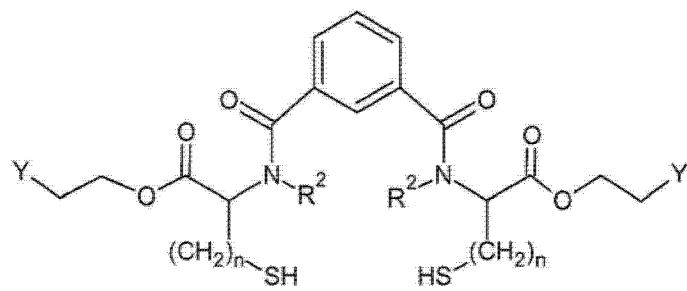
[0116]



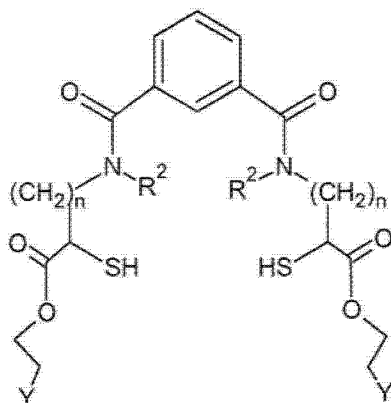
[0117] 其中 R^1 可选自包含以下的组：苯、吡啶、萘、蒽、菲和烷基， R^2 可独立地选自包含以下的组：氢、烷基、芳基、羧基、羧酸酯、有机基团和生物基团， X 可独立地选自包含以下的组：铍、镁、钙、锶、钡和镭， n 独立地等于 1 至 10，并且 Y 是乙基。

[0118] 在 EEAB9 的另一可用实施方案中，螯合物配体具有下式：

[0119]



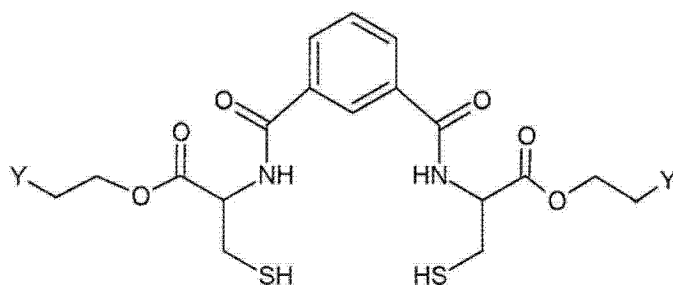
或



[0120] 其中 R^2 可独立地选自包含以下的组：氢、烷基、芳基、羧基、羧酸酯、有机基团和生物基团， n 独立地等于 1 至 10，并且 Y 是乙基。

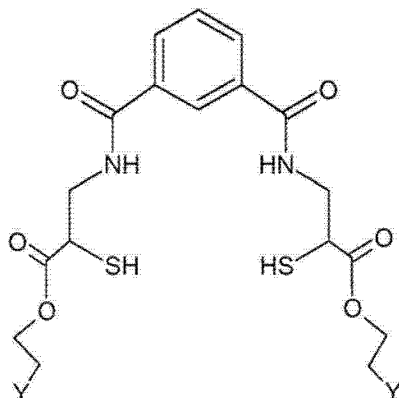
[0121] 在 EEAB9 的另一可用实施方案中，螯合物配体具有下式：

[0122]



或

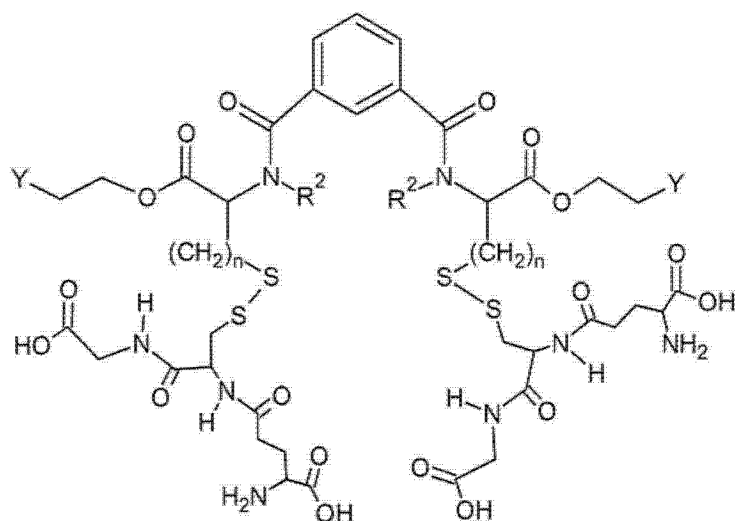
[0123]



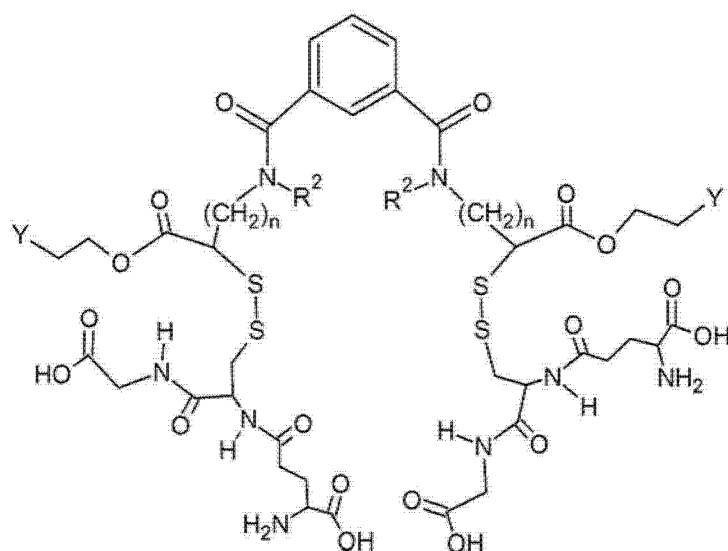
[0124] 其中 Y 是乙基。

[0125] 在 EEAB9 的另一可用实施方案中,螯合物配体具有下式:

[0126]



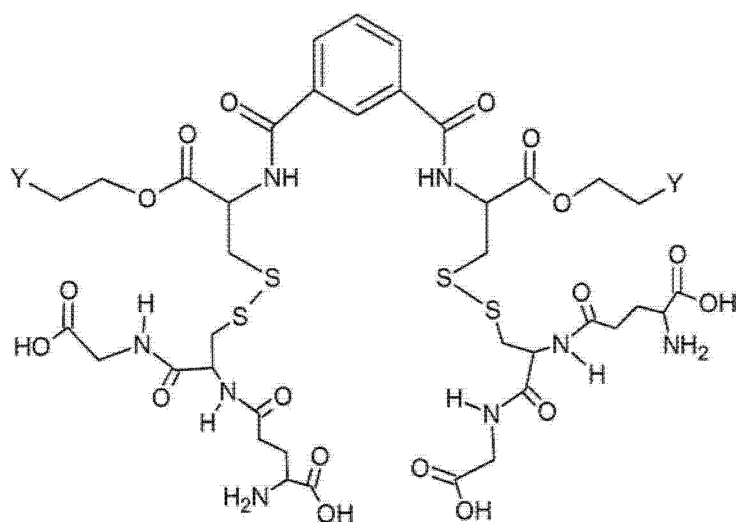
或



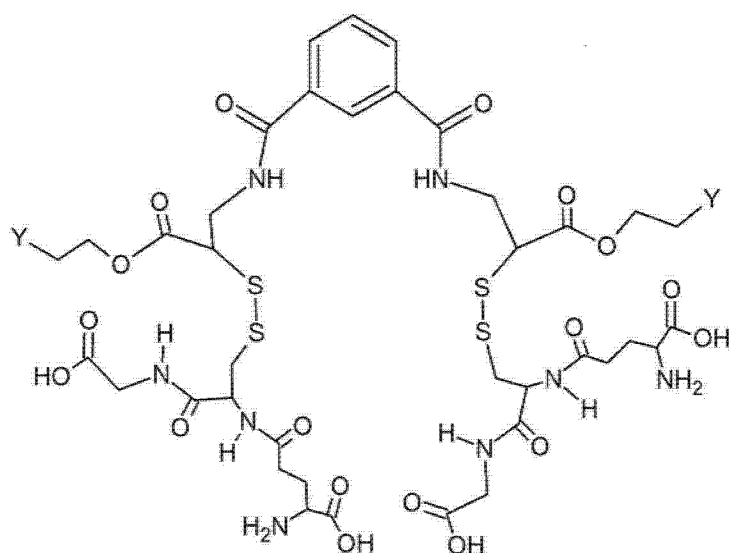
[0127] 其中 R^2 可独立地选自包含以下的组:氢、烷基、芳基、羧基、羧酸酯、有机基团和生物基团, n 独立地等于 1 至 10, 并且 Y 是乙基。具有该通式的螯合物配体可称作“谷胱甘肽乙酯 AB9”, 或缩写为“GEEAB9”

[0128] 在 GEEAB9 的一可用实施方案中,螯合物配体具有下式:

[0129]



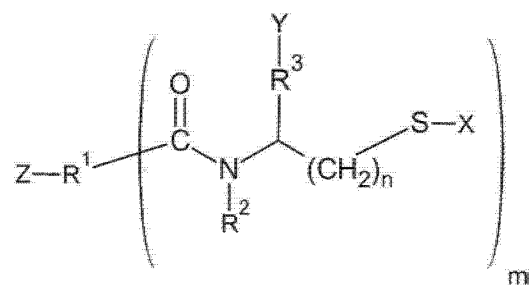
或



[0130] 其中 Y 是乙基。

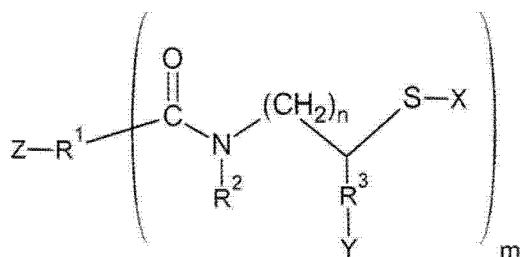
[0131] 在另一可用实施方案中，螯合物配体具有下式：

[0132]



[0133]

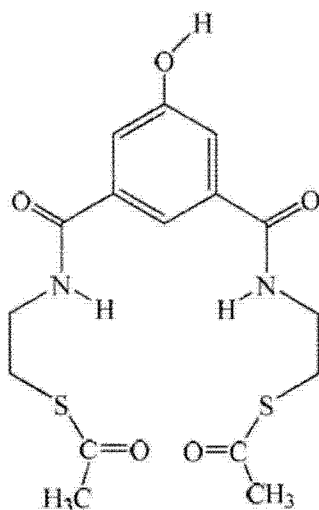
或



[0134] 其中 R¹ 选自包含以下的组：苯、吡啶、吡啶-4-酮、萘、蒽、菲和烷基，R² 独立地选自包含以下的组：氢、烷基、芳基、羧基、羧酸酯、有机基团和生物基团，R³ 独立地选自包含以下的组：烷基、芳基、羧基、羧酸酯、有机基团和生物基团，X 独立地选自包含以下的组：氢、锂、钠、钾、铷、铯、钫、铍、镁、钙、锶、钡、镭、烷基、芳基、羧酸、羧酸酯、半胱氨酸、同型半胱氨酸、谷胱甘肽、硫辛酸、二氢硫辛酸、硫代磷酸盐 / 酯、N-乙酰基半胱氨酸、巯基乙酸、巯基丙酸、γ-谷酰基半胱氨酸、植物螯合肽、巯基水杨酸盐 / 酯、有机基团和生物基团，n 独立地等于 1 至 10，m = 1 至 6，Y 独立地选自包含以下的组：氢、聚合物、二氧化硅和二氧化硅支持的基质，并且 Z 选自包含以下的组：氢、烷基、芳基、羧基、羧酸酯、羟基、NH₂、HSO₃、卤素、羰基、有机基团、生物基团、聚合物、二氧化硅和二氧化硅支持的基质。

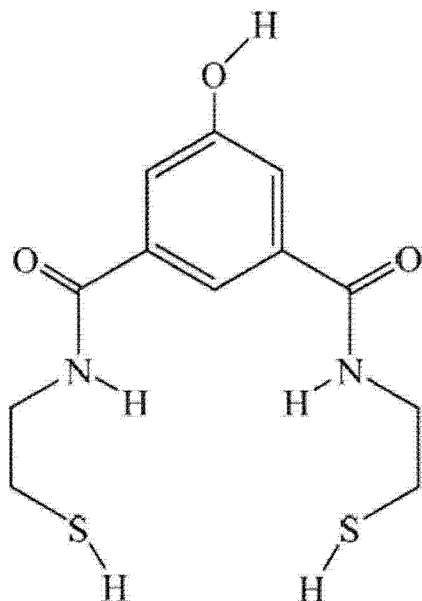
[0135] 下文示出了包括 $R^1 = \text{苯}$ 、 $R^2 = \text{氢}$ 、 $R^3 = \text{氢}$ 、 $m = 2$ 、 $n = 1$ 、 $X = \text{乙酰基}$ 、 $Y = \text{氢}$ 且 $Z = \text{羟基}$ 的一种示例性化合物：

[0136]



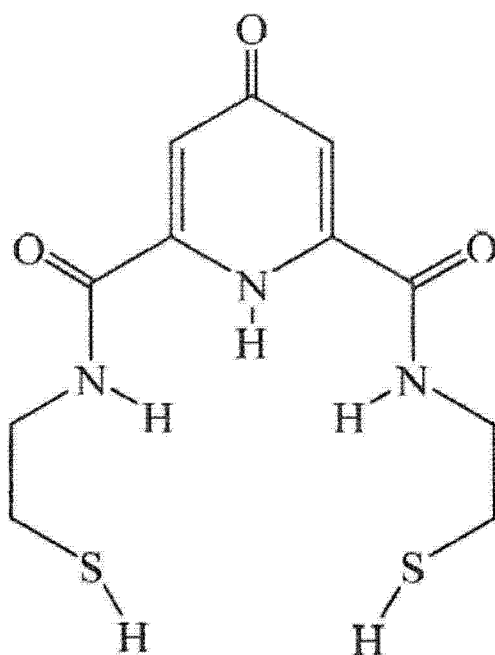
[0137] 下文示出了包括 $R^1 = \text{苯}$ 、 $R^2 = \text{氢}$ 、 $R^3 = \text{氢}$ 、 $m = 2$ 、 $n = 1$ 、 $X = \text{氢}$ 、 $Y = \text{氢}$ 且 $Z = \text{羟基}$ 的另一种示例性化合物：

[0138]



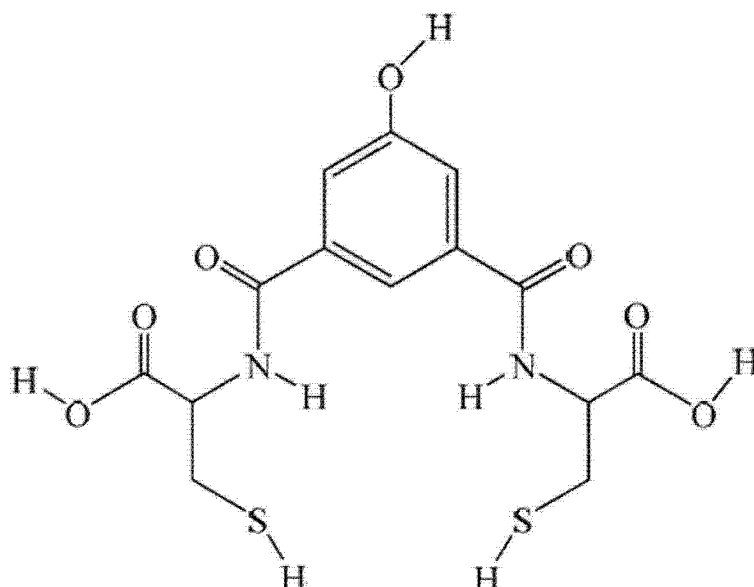
[0139] 下文示出了包括 R^1 = 吡啶-4-酮、 R^2 = 氢、 R^3 = 氢、 $m = 2$ 、 $n = 1$ 、 X = 氢、 Y = 氢且 Z = 羟基的另一种示例性化合物：

[0140]



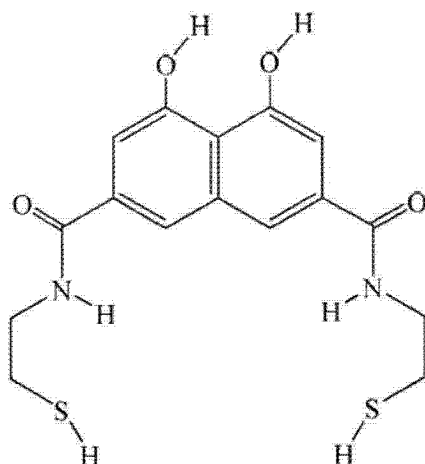
[0141] 在本公开内容的范围内，可制备具有不同的 Z 、 Y 、 n 和 X 之组合的其他新化合物。例如，下文示出了在合成程序中使用半胱氨酸的一种示例性化合物，其可包含 R^1 = 苯、 R^2 = 氢、 R^3 = 羧基、 $m = 2$ 、 $n = 1$ 、 X = 氢、 Y = 氢且 Z = 羟基：

[0142]



[0143] 如本领域中技术人员所理解的,可使用苯和吡啶以外的芳基引入巯基和硫醇盐基。例如,可使用萘、蒽、菲等。例如,一种这样的示例性化合物可包括 R^1 = 萘、 R^2 = 氢、 R^3 = 氢、 $m = 2$ 、 $n = 1$ 、 X = 氢、 Y = 氢且 Z = 羟基:

[0144]



[0145] 因此,本发明的新配体还可适于需要结合和 / 或去除金属和 / 或主族元素的多种环境条件,例如添加在烟气脱硫 (flue gas desulphurization) (FGD) 涤气器中的以从燃煤发电厂废气中除去金属和 / 或主族元素、处理工业废水、处理酸性矿山排水、土壤修复等。如本领域中技术人员所理解的,本发明的螯合物配体可单独或以不同组合使用以实现本发明的目的。

[0146] 在一方面,本公开内容涉及从原材料中除去金属和 / 或主族元素的方法。本发明的方法包括使原材料 (气体、液体或固体) 与有效量的上文所述新含硫螯合物配体接触足够时间以形成至少一种稳定的配体-金属和 / 或配体-主族元素配合物。所述配体-金属和 / 或配体-主族元素配合物可在多种酸性和碱性 pH 值下保持稳定。换言之,所述配体-金属和 / 或配体-主族元素配合物在多种酸性和碱性 pH 值下不释放可感知量的污染物元素。例如,B9- 汞配合物沉淀在约 1 至约 13 的 pH 范围内不释放可感知量的汞。但是,通常,配体-金属和 / 或配体-主族元素配合物在约 6 至约 8 的 pH 范围内不释放可感知量的污染物元素。

[0147] 在另一方面,本公开内容涉及处理包含金属和 / 或主族元素的诸如地表水、地下水或废水的水的方法,其包括将所述水与有效量的上文所述含硫螯合物配体混合足够时间以形成至少一种稳定的配体-金属和 / 或配体-主族元素配合物,以及从所述水中分离所述配合物。

[0148] 在另一方面,本公开内容涉及处理包含软性重金属和 / 或主族元素的酸性矿山排水或来自实际采矿过程的水的方法,其包括将所述酸性矿山排水或来自实际采矿过程的水与有效量的上文所述含硫螯合物配体混合足够时间以形成至少一种稳定的配体-金属和 / 或配体-主族元素配合物,以及从所述酸性矿山排水中分离所述配合物。

[0149] 在另一方面,本公开内容涉及修复包含软性重金属和 / 或主族元素的土壤的方法,其包括将所述土壤与有效量的上文所述含硫螯合物配体混合足够时间以形成至少一种稳定的配体-金属和 / 或配体-主族元素配合物,然后可将如此处理的土壤留在原位或移走以进行处理,而不涉及将所述金属和 / 或主族元素浸出进入环境中。

[0150] 在另一方面,本公开内容涉及处理包含软性重金属和 / 或主族元素的诸如来自发电厂的排放气体的气体的方法,其包括使所述气体通过使用有效量的上文所述含硫螯合物配体的过滤器以形成至少一种稳定的配体-金属和 / 或配体-主族元素配合物,从而从所述气体中过滤所述配合物。

[0151] 在另一方面,本公开内容涉及用上文所述含硫螯合物配体治疗人和 / 或动物的方法,涉及用于改变这样的螯合剂的疏水性或亲水性以适于所述螯合剂分布的组织的方法,并涉及被合成以完成这些方法的多种螯合物配体。螯合剂可用于结合和清除多种重金属和 / 或主族元素,包括但不限于汞、铅、砷、镉、锡、铋、铟、镍、铜、铊、金、银、铂、铀、铁、钼、钽、钋、钷、铯等。

[0152] 广泛地,所述方法包括选择上文所述螯合物配体并根据期望使螯合剂分布于其中的组织将配体改变成期望的亲水或疏水状态。另外,本文描述的方法集中于改变这样的螯合剂以使得最初亲水的螯合剂衍生物在施用后变得疏水,以更有效地分布在细胞内区域内和包含脂质的组织中。甚至,集中于提供螯合剂衍生物,其最初是疏水的,用于分布在包含脂质的组织中以通过粪便清除,且在这样的分布后变得亲水,以通过肾清除。

[0153] 另外,集中于提供不带电荷的包含酯的螯合物配体,其最初是亲水的,允许通过例如静脉内途径在全身均匀递送。在递送之后,螯合剂被还原成疏水状态以分布进入包含脂质的区域。在细胞内定位之后,疏水的螯合物配体再次转化成亲水状态。应当理解,该后一方面提供了可在全身均匀递送(例如通过 IV 过程)的螯合物配体,其分布在重金属聚集的包含脂质的区域中,并且其可用于通过肾和粪便两种途径清除。这在功能上与例如 P450 解毒酶作用的方法类似,其氧化疏水的不带电荷的有机分子,后者随后通过添加水溶性化合物(例如谷胱甘肽、硫酸盐 / 酯)转化成水溶性形式,通过自然设计的系统排出。

[0154] 在所述方法的一实施方案中,螯合物配体(例如上文描述的那些)可与具有末端巯基的带电分子结合以提供亲水衍生物用于递送。在衍生物分布(例如通过静脉内递送)之后,衍生物通过血液中的还原过程恢复亲水形式,释放最初的疏水螯合物配体和之前结合的带电分子。在这一方面的一些具体实施方案中,带电的分子通过二硫键与最初的螯合物配体化合物结合,其在体内快速还原以释放带电的分子和疏水螯合物配体,后者然后分布在包含脂质的组织中。这样的带电化合物可以是具有游离巯基的无毒的天然化合物。

[0155] 一旦处于组织的微环境中,疏水的螯合物配体分布在包含脂质的组织中,紧密靠近大部分重金属的身体负荷而存在,从而通过这样的邻近提高螯合剂的效力。本文预期了多种包含末端巯基的天然和合成的带电分子,例如谷胱甘肽、半胱氨酸、同型半胱氨酸、硫辛酸、二氢硫辛酸、硫代磷酸盐/酯、N-乙酰基半胱氨酸、巯基乙酸、巯基丙酸、 γ -谷酰基半胱氨酸、植物螯合肽和巯基水杨酸盐/酯。

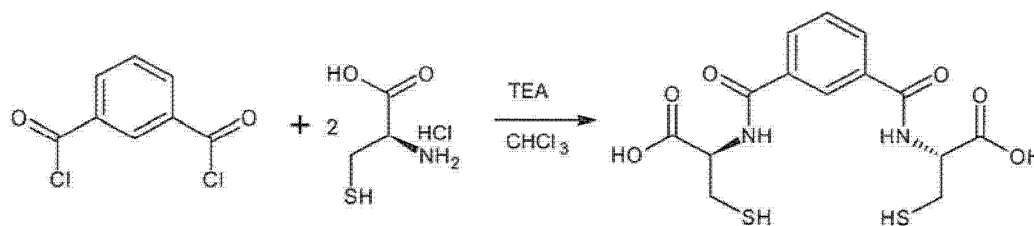
[0156] 在细胞或组织的微环境中,细胞酯酶将不带电的酯基团水解成带电的羧酸。该转化赋予螯合剂亲水性,并且可快速通过肾排泄。由于本文描述的螯合物配体是真正的螯合剂而不仅是结合剂,通过肾途径的排泄没有释放肾中所结合的金属(在螯合疗法的其他方法中使用当前经批准的金属结合剂即是如此)的危险。

[0157] 本发明的组合和方法可通过以下实施例中举例说明的多种方式完成。这些实施例仅旨在举例说明,各种修改和改变对于本领域技术人员是显而易见的。实施例 1 至 8 涉及上文详细描述螯合物配体的实施方案,实施例 9 至 18 涉及上文详细描述的物质支持的螯合物配体的实施方案

[0158] 实施例 1

[0159] 本实施例通过以下方案详细说明了 AB9 的一种非限制性实施方案的合成:

[0160]

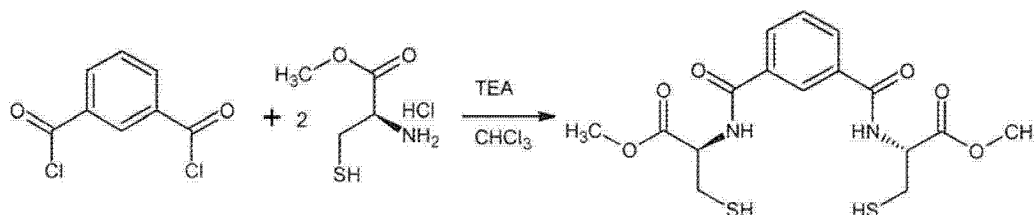


[0161] 将获自 Sigma-Aldrich [®] 的 0.78 克 L-半胱氨酸盐酸盐 (5.0mmol) 溶解在 100mL 去离子水中。将 1.02 克三乙胺 (10mmol, 1.4mL) (下文称作“TEA”) 和获自 TCI [®] 的 0.5 克间苯二酰氯 (2.5mmol) 各自分别溶解在获自 Acros Organics [®] 的 20mL 四氢呋喃 (下文称作“THF”) 中。将溶解在 THF 中的 TEA 缓慢添加到 L-半胱氨酸盐酸盐的去离子水溶液中, 将其在烧瓶中于 N₂ 气流下搅拌。在搅拌 5 至 10 分钟后, 将溶解在 THF 中的间苯二酰氯缓慢加入到烧瓶中。随着反应的进行, 反应混合物的颜色变成浅黄色。将反应混合物继续搅拌 16 至 18 小时。在 16 至 18 小时结束时, 用 100mL 乙酸乙酯萃取水层。然后将乙酸乙酯层经硫酸钠干燥、过滤并且抽空至干。回收作为浅黄色固体的产物。该产物可溶于 CHCl₃、丙酮、乙醇和水。

[0162] 实施例 2

[0163] 本实施例通过以下方案详细说明了 MEAB9 的一种非限制性实施方案的合成:

[0164]



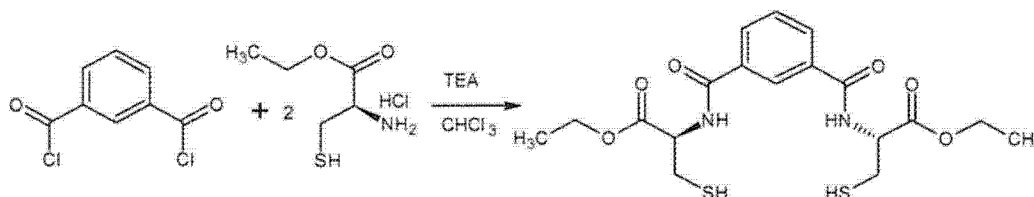
[0165] 将 2.75 克 L-半胱氨酸甲酯盐酸盐 (15mmol) 溶解在 150mL CHCl₃ 中。将 1.52 克 TEA (15mmol, 2.07mL) 溶解在 25mL CHCl₃ 中。将 1.0 克间苯二酰氯 (5mmol) 溶解在 40mL

CHCl₃ 中。将 TEA 溶液和间苯二酰氯溶液缓慢添加到 L- 半胱氨酸甲酯盐酸盐溶液中。将反应搅拌 24 小时。然后过滤反应溶液, 将滤液用 200mL 10% Omnitrace[®] 盐酸清洗三次。在清洗后, 将 CHCl₃ 层再次过滤并且经无水 Na₂SO₄ 干燥。然后在真空下除去 CHCl₃, 得到作为高粘性油状液体的产物。将该油状液体再溶解在 CHCl₃ 中并且随后在真空下除去 CHCl₃。将该过程重复两次, 然后将所得白色固体用乙醚清洗两次。在真空下除去残余溶剂并且干燥固体。回收作为白色固体的产物。该产物可溶于 CHCl₃、丙酮、乙醇和水。

[0166] 实施例 3

[0167] 本实施例通过以下方案详细说明了 EEAB9 的一种非限制性实施方案的合成:

[0168]

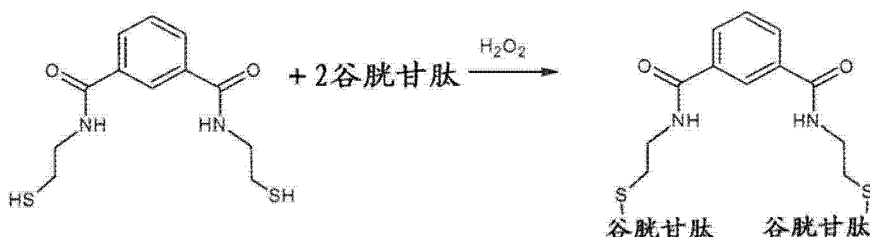


[0169] 将 2.72 克 L- 半胱氨酸乙酯盐酸盐 (15mmol) 溶解在 150mL CHCl₃ 中。将 1.48 克 TEA (15mmol, 2.02mL) 溶解在 25mL CHCl₃ 中。将 1 克间苯二酰氯 (5mmol) 溶解在 40mL CHCl₃ 中。将 TEA 溶液和间苯二酰氯溶液缓慢添加到 L- 半胱氨酸乙酯盐酸盐溶液中。将反应搅拌 24 小时。然后过滤反应溶液, 将滤液用 1.5L 20% Omnitrace[®] 盐酸清洗。在清洗后, 将 CHCl₃ 层再次过滤并且经无水 Na₂SO₄ 干燥。然后在真空下除去 CHCl₃, 得到作为高粘性油状液体的产物。将该油状液体再溶解在 CHCl₃ 中并且随后在真空下除去 CHCl₃。该过程重复两次, 然后将所得白色固体用乙醚清洗两次。在真空下除去残余溶剂并且干燥。回收作为白色固体的产物。该产物可溶于 CHCl₃、丙酮、乙醇和水。

[0170] 实施例 4

[0171] 本实施例通过以下方案详细说明了 GB9 的一种非限制性实施方案的合成:

[0172]



[0173] 将 0.284 克 (1mM) B9 溶解在具有 0.76 克谷胱甘肽的四氢呋喃 (THF)/H₂O (50 : 50v : v) 中。搅拌着添加 1mL 10% H₂O₂, 使其在室温下反应过夜。将反应混合物泵送通过氢氧化物形式的二乙氨基乙基-纤维素 (DEAE 纤维素) 柱 (2cm×20cm 长), 并且用 200ml 蒸馏水清洗。用 0 至 400mM 梯度的三乙胺碳酸氢盐 (TEAB) 缓冲液洗脱结合的物质, 收集 10mL 的级分。用紫外线流通装置监测包含 B9 的产物的洗脱。在与 DEAE 纤维素结合并且用洗脱缓冲液洗脱的物质中, 仅检测到一个峰。通过将包含 UV 吸收的所收集级分与甲醇/水四次共蒸发来蒸发至干以除去 TEAB。所得物质是细小白色粉末, 其容易溶解于水, 具有与原料 (B9) 几乎相同的紫外线谱。该化合物 (称为 GB9) 的结构在上文中给出。通过两种不同 TLC 程序的薄层色谱 (TLC) 测试所述物质。在用 50 : 50THF/乙醇展开的硅胶基质上, 起始和终止化合物的 R_f 值分别为 0.5 和 0.05。在用 0.4M 碳酸氢铵溶液展开的 PEI 纤

纤维素质上, B9 和 GB9 的 Rf 值分别为 0.0 和 0.75。

[0174] 另外, 也可使用类似方法合成 GAB9、GMEAB9 和 GEEAB9。

[0175] 实施例 5

[0176] 将溶解在 75mL 95%乙醇中的 2.08 克 AB9 (7.5mmol) 加入到溶解在 100mL 去离子水中的 2.0 克 $\text{Cd}(\text{C}_2\text{H}_3\text{O}_2) \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (7.5mmol) 搅拌溶液中。在混合两种溶液后形成白色沉淀化合物 AB9-Cd。将混合物搅拌 7 至 8 小时, 之后在真空下过滤。将所得白色化合物清洗三次, 每次用 100mL 去离子水和 100mL 95%乙醇进行。然后将化合物在真空下干燥, 得到产量 2.13 克。该化合物的熔点为 241-244°C。该化合物可溶于水、乙醇、丙酮、二甲基亚砜、氯仿和己烷。

[0177] 实施例 6

[0178] 将溶解在 75mL 95%乙醇中的 0.99 克 AB9 (2.66mmol) 加入到溶解在 100mL 去离子水中的 0.71 克 HgCl_2 (2.61mmol) 搅拌溶液中。在混合两种溶液后形成白色沉淀化合物 AB9-Hg。将混合物搅拌 6 小时, 之后在真空下过滤。将白色化合物清洗三次, 每次用 100mL 去离子水和 100mL 95%乙醇进行。然后将化合物在真空下干燥, 得到产量 0.97 克。该化合物的熔点为 153-155°C。该化合物可溶于水、乙醇、丙酮、二甲基亚砜、氯仿和己烷。

[0179] 实施例 7

[0180] 将溶解在 75mL 95%乙醇中的 2.0 克 AB9 (5.4mmol) 加入到溶解在 150mL 去离子水中的 1.5 克 PbCl_2 (5.4mmol) 搅拌溶液中。在混合两种溶液后形成白色沉淀化合物 AB9-Pb。将混合物搅拌 7 至 8 小时, 之后在真空下过滤。将白色化合物清洗三次, 每次用 100mL 去离子水和 100mL 95%乙醇进行。然后将化合物在真空下干燥, 得到产量 1.68 克。该化合物的熔点为 220-225°C。该化合物可溶于水、乙醇、丙酮、二甲基亚砜、氯仿和己烷。

[0181] 实施例 8

[0182] 将溶解在 20mL 乙醇中的 192 毫克 MEAB9 (0.5mmol) 加入到溶解在 20mL 去离子水中的 130 毫克 HgCl_2 (0.5mmol) 搅拌溶液中。在混合两种溶液后形成白色沉淀化合物 MEAB9-Hg。将混合物搅拌 5 小时, 之后在真空下过滤。将白色化合物用 200mL 去离子水和 200mL 乙醇清洗, 并且在空气下干燥, 得到产量 0.16 克。该化合物的熔点为 166-169°C。该化合物可溶于二甲基亚砜和高碱性水。

[0183] 实施例 9

[0184] 将溶解在乙醇中的 200 毫克 EEAB9 (0.5mmol) 加入到溶解在去离子水中的 0.71 克 HgCl_2 (0.5mmol) 搅拌溶液中。在混合两种溶液后形成白色沉淀化合物 EEAB9-Hg。将混合物搅拌 5 小时, 之后在真空下过滤。将白色化合物用 150mL 去离子水和 150mL 乙醇清洗, 并且在空气下干燥, 得到产量 0.20 克。该化合物的熔点为 150-153°C。该化合物可溶于二甲基亚砜和高碱性水。

[0185] 实施例 10

[0186] 将 EEAB9 (如上文实施例 3 中详细描述的) 以每 kg 体重高达 1.5 毫摩的水平皮下注射给大鼠。这表示在用于重金属中毒的螯合疗法中预期使用的浓度的 100 至 1000 倍。如通过身体活动和体重增加确定的, 未观察到可检测的负面作用。

[0187] 实施例 11

[0188] 大鼠每三天以每 kg 体重 300、400 和 1500 毫摩注射 EEAB9 (如上文实施例 3 中详

细说明的),其无可观察的毒性作用或体重减轻。这表示在超过 10 天的时期每 kg 体重暴露于超过 2,700 毫摩而无可观察到的毒性作用。

[0189] 实施例 12

[0190] 将个体金鱼放置在 250ml 爱伦美伦 (Erlenmeyer) 烧瓶中的具有 10mM 氯化钠的 200ml 水 (pH 7.00) 中。将空气泵进烧瓶中以保持健康的氧气供应。将 24 小时的一天分成 12 小时白天 / 夜晚光周期。使金鱼适应 1 周,之后进行实验,并且每天换水。每天在换水之前向金鱼投喂标准鱼食 15 分钟。

[0191] 将螯合物配体溶解在二甲基亚砜 (DMSO, 0.5ml) 中,之后添加到烧瓶中。下表 1 列出了进行评估的实验处理,并且包括表 1 所示量的乙酸汞、B9、EEAB9、GB9、GEEAB9 和 DMSO。将 B9 和 EEAB9 溶解在 DMSO (0.5ml) 中,之后加入到水中。在溶解期间未形成沉淀。当加入乙酸汞水溶液时,形成沉淀。如表 1 所示,暴露于乙酸汞而无螯合剂的金鱼在 30 分钟内死亡,而暴露于根据本公开内容的螯合剂配体的金鱼即使在暴露于致死水平的乙酸汞时依然未死亡。

[0192] 表 1. 金鱼暴露于含有和不含有螯合剂的乙酸汞

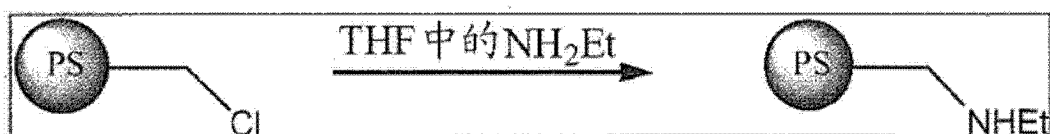
[0193]

烧瓶	化合物	量	时间 30分钟	1小时	6小时	12小时	24小时
1	乙酸汞	0.5 mM	死亡				
2	乙酸汞	0.5 mM	死亡				
3	CT01	1.0 mM	存活	存活	存活	存活	存活
4	CT01	1.0 mM	存活	存活	存活	存活	存活
5	CT03	1.0 mM	存活	存活	存活	存活	存活
6	CT03	1.0 mM	存活	存活	存活	存活	存活
7	CT01 + 乙酸汞	1.0mM + 0.5 mM	存活	存活	存活	存活	存活
8	CT01 + 乙酸汞	1.0mM + 0.5 mM	存活	存活	存活	存活	存活
9	CT03 + 乙酸汞	1.0mM + 0.5 mM	存活	存活	存活	存活	存活
10	CT03 + 乙酸汞	1.0mM + 0.5 mM	存活	存活	存活	存活	存活
11	CT01G	1.0 mM	存活	存活	存活	存活	存活
12	CT01G	1.0 mM	存活	存活	存活	存活	存活
13	CT01G + 乙酸汞	1.0 mM + 0.5 mM	存活	存活	存活	存活	存活
14	CT01G + 乙酸汞	1.0 mM + 0.5 mM	存活	存活	存活	存活	存活
15	CT03G + 乙酸汞	1.0 mM + 0.5 mM	存活	存活	存活	存活	存活
16	CT03G + 乙酸汞	1.0 mM + 0.5 mM	存活	存活	存活	存活	存活
17	乙酸汞 + DMSO	0.5mM + 0.5ml	死亡				
18	乙酸汞 + DMSO	0.5mM + 0.5ml	死亡				
19	对照 (DMSO)	0.5ml	存活	存活	存活	存活	存活
20	对照 (DMSO)	0.5ml	存活	存活	存活	存活	存活
21	对照		存活	存活	存活	存活	存活
22	对照		存活	存活	存活	存活	存活

[0194] 实施例 13

[0195] 在该实施例中,通过首先衍生 PS-CH₂Cl 尝试 AB9 装载的聚苯乙烯 (PS-AB9)。其根据 Roscoe, S. B., 等, Journal of Polymer Science :Part A :Polymer Chemistry, 2000. 38, 2979-2992 中发现的文献程序进行。制备了第一 PS-CH₂-NHEt。

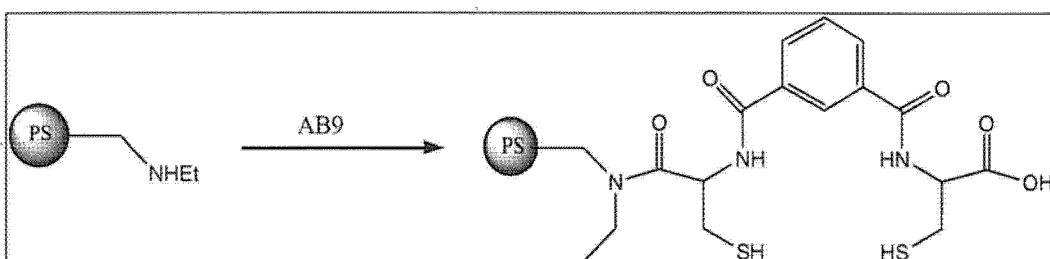
[0196]



[0197] 将 PS 珠与 2.0M 乙胺的 THF 溶液搅拌 2 天,然后用水、THF 以及水 /THF 的一系列 (v/v) 混合物 (2 : 1, 1 : 1, 1 : 2) 清洗以纯化产物,然后将其在约 40℃ 下干燥。通过红外光谱法表征了产物,发现与在文献中发现的光谱匹配。

[0198] 第二,使 AB9 的酸根与 PS-CH₂-NHEt 的氨基结合。

[0199]



[0200] 将 PS-CH₂-NHEt 与 AB9 的乙醇或甲醇溶液搅拌约 24 小时。或者,也可使用其他溶剂,如吡啶。将珠用乙醇或甲醇清洗并且在约 40℃ 下干燥。通过红外光谱和元素分析表征了产物。

[0201] 实施例 14

[0202] 在该实施例中,通过以 20g 的规模衍生聚苯乙烯珠制备了 PS-AB9。将聚苯乙烯珠 (20g) 与 120mL 2.0M 乙胺的 THF 溶液搅拌 2 天。2 天之后,将珠过滤并且用 200mL THF、200mL 水以及水 /THF 的一系列 (v/v) 混合物 (2 : 1, 1 : 1, 1 : 2, 每次 200mL) 清洗,然后在约 40℃ 下干燥。然后将 PS-CH₂-NHEt 珠 (20g) 与含 AB9 (30g) 的 300mL 乙醇回流约 2 天。将珠过滤并且用 200mL 乙醇清洗约 5 次,在约 40℃ 下干燥。通过红外光谱法表征来自每一步骤的产物。

[0203] 实施例 15

[0204] 在这一表征中,确定了 AB9 在衍生的聚乙烯 (5g 和 20g 规模) 上的装载。通过加入 10mL 水、10mL 浓 HNO₃、10mL 1 : 1 HNO₃、5mL H₂O₂ 和 10mL 浓 HCl 在 110℃ 消化了 PS-CH₂-AB9 珠 (500mg)。消化之后,过滤溶液以分离珠,样品的最终体积为 50mL。然后通过 ICP 分析了溶液以确定硫含量,其表示与聚苯乙烯结合的 AB9 的量。

[0205] PS-AB9 上的硫负载 (5g 规模)

[0206]

g S/0.5 g 珠	mmol S/0.5 g 珠	mmol AB9/0.5 g 珠	mmol AB9/g PSAB9	g AB9/g PSAB9	mmol Cl/g PSAB9	低% AB9 装载	高% AB9 装载	移除的 g Hg/g PSAB9(理论)	移除的 mmol Hg /g PSAB9 (理论)
0.007	0.22	0.11	0.22	0.08	1.0-1.5	15	22	0.044	0.22

[0207] PS-AB9 上的硫负载 (20g 规模)

[0208]

样品	mg/LS (在溶液中)	g S/kg PS (负载)
1	13.93±0.45	1.39±0.04
2	14.17±0.20	1.42±0.02
3	14.03±0.04	1.40±0.00
平均值	14.04±0.23	1.40±0.02

[0209]

[0210] 实施例 16

[0211] 在本实施例中,测定了与 PS-AB9 结合的 Hg。将 PS-CH₂-AB9 (202mg、400mg 和 600mg) 加入到含 HgCl₂ (15ppm) 的 25mL 水中并且在室温下搅拌 1 天。搅拌后,通过用 0.2 μm 环境高速滤器 (environmental express filter) 的过滤分离了珠,并消化了溶液以进行电感耦合等离子体光谱分析 (inductively coupled plasma spectrometry analysis)。这通过在 110°C 下顺序加入 10mL 1 : 1HNO₃、5mL 浓 HNO₃、5mL H₂O₂ 和 10mL 浓 HCl 完成。

[0212] 通过 PS-AB9 结合的 Hg

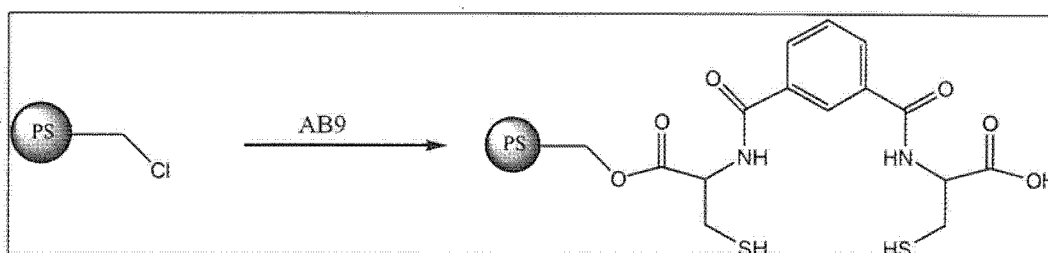
[0213]

溶液	计算的浓度 (ppm)	% Hg 结合
储备溶液	3.874±0.073	N/A
0.2gm PSAB9	1.963±0.029	49.3%
0.4gm PSAB9	0.826±0.015	78.7%
0.6gm PSAB9	0.798±0.016	79.4%

[0214] 实施例 17

[0215] 在本实施例中,使用直接反应尝试了 AB9 负载的聚苯乙烯。尽管该程序尚未成功证明,但是该反应很可能可通过改变试剂、条件和其他变量而成功。

[0216]



[0217] 可将过量 AB9 的乙醇溶液加入到聚苯乙烯珠中 (氯甲基化聚苯乙烯-共-二乙烯苯) (2% DVB) (200-400 目)。这可确保每一聚苯乙烯珠与过量的 AB9 反应以防止配体交

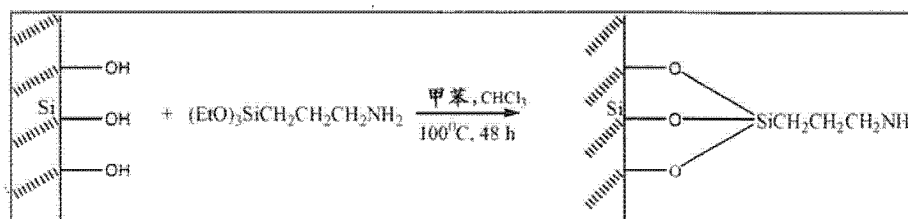
联。可将混合物加热或不加热搅拌 ~ 24 小时以除去 HCl。如果所得溶液是酸性,可用 5% NaHCO_3 中和任何残余酸。或者,可向配体溶液中加入 NEt_3 (不加热) 以作为 $[\text{HNEt}_3]\text{Cl}$ 消除 HCl。然后可将珠用乙醇和水清洗并且在 $\sim 40^\circ\text{C}$ 干燥。可进行红外表征以观察 PS 附接的基团、SH、NH 和残余羧酸盐/酯。可使用元素分析确定 PS 珠上存在的 AB9 的量。或者,可用稀 HCl 处理 PS-AB9 并且分离和测定 AB9。

[0218] 实施例 18

[0219] 在本实施例中,制备了胺官能化的二氧化硅 (SiNH_2) 用于 AB9 结合。这按照以下文献中的程序进行: Cai, M. 等人, Journal of Molecular Catalysis A: Chemical. 2007, 268, 82 和 Jyothi, T. M. 等人; Chem. Int. Ed. 2001, 40, 2881。将甲苯 (500mL) 中的二氧化硅 -60 (20g) 悬浮液与含 γ -氨基丙基三乙氧基硅烷 (15.70g, 71.36mmol) 的氯仿 (40mL) 一起在 $\sim 100^\circ\text{C}$ 回流 48 小时。回流后,过滤固体并且用 CHCl_3 清洗 ($5 \times 80\text{mL}$),并在真空下干燥 12 小时。然后将干燥的固体于室温下在 Me_3SiCl (31.28g, 286.97mmol) 的甲苯 (350mL) 溶液中浸泡 24 小时。浸泡后,将固体过滤并且用丙酮 ($10 \times 40\text{mL}$) 和乙醚 ($10 \times 15\text{mL}$) 清洗,并在真空下于 100°C 干燥 5 小时。其导致分离 25.81g 固体。 Me_3SiCl 将与固体上的任何未反应的 $-\text{OH}$ 结合形成 $-\text{OSiMe}_3$ 以阻止二氧化硅表面上羟基的反应性。

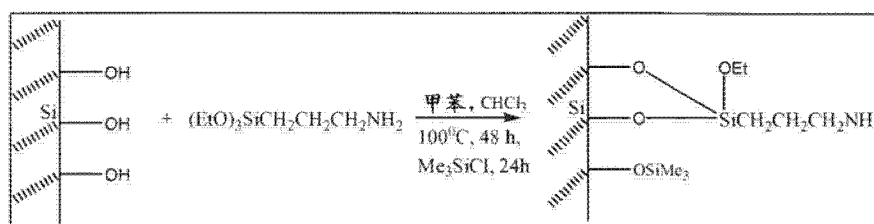
[0220] 利用 γ -氨基丙基三乙氧基硅烷使二氧化硅表面衍生

[0221]



[0222] 未保护的羟基的 $\text{Si Me}_3\text{Cl}$ 衍生

[0223]



[0224] 从文献中,通过元素分析 (Cai, 2007)、粉末 X-射线衍射和扫描电子显微术 (Nakamura, 2007) 表征二氧化硅颗粒表面上巯基官能团的包含。元素分析提供了二氧化硅颗粒表面上的氮含量。X 射线衍射用于找出颗粒的规律性,粒径的变化用扫描电子显微术确定。

[0225] 红外光谱法 (cm^{-1}) 用于确定二氧化硅表面上的官能团 ($-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{OH}$)。观察到 3434 和 3050 处的宽峰 ($-\text{CH}_2-$)。发现在用胺处理二氧化硅颗粒之后 3459 处的峰强度大幅降低。所产生的 $\text{Si}-\text{NH}_2$ (%) 的元素分析: C 7.71; H 2.42; N 2.72; O 9.37; Si 32.87; S 0.03; (二氧化硅 -60: C 0.05; H 1.26; N 0.01; O 7.22; Si 42.60; S < 0.01)。发现氮含量为 $1.94\text{mmol}/\text{SiNH}_2/\text{gSi60}$ 。

[0226] 现在参照图 1 和图 2,在二氧化硅 -60 和 SiNH_2 上进行了热重量分析,温度范围

30℃至 1000℃,温度升高 20℃ / 分钟;流量 110/55mmHg(入口 / 出口压力);全部在空气气氛下。二氧化硅 -60(Si60)、SiNH₂ 的 TGA 分析表明在用 γ-氨基丙基三乙氧基硅烷处理 Si60 时重量损失谱变化显著。两条曲线中最初的重量损失对应于配位水的失去。具有末端羟基的 Si60 能够通过氢键比 Si60-NH₂ 结合多很多的水。随后加热 Si60 导致末端羟基缩合以除去水。对于二氧化硅 -60-NH₂,质量损失表示二氧化硅表面的有机胺的失去。

[0227] 实施例 19

[0228] 在本实施例中,进行了 AB9 在用胺修饰的二氧化硅表面(SiNH₂)上的结合,其中尝试了两种不同方法使二氧化硅表面官能化。

[0229] 在第一种方法中,在二环己基碳二亚胺(DCC,14.63mmol,3.0g)和二异丙基乙胺(DIPEA,22.82mmol,4mL)的存在下将含 SiNH₂(9.0g)固体的 N,N'-二甲基甲酰胺(DMF)(200mL)与 AB9(6.5g,17.43mmol)一起搅拌 6 小时。然后过滤固体并且用 DMF(200mL)、二氯甲烷(DCM,250mL)和甲醇(250mL)清洗。清洗之后,将固体在真空下干燥 8 小时。导致分离 8.41g 固体。

[0230] 从文献中,通过元素分析(Cai,2007)、拉曼光谱、粉末 X-射线衍射和扫描电子显微术(Nakamura,2007)表征二氧化硅颗粒表面上巯基官能团的包含。由于强的拉曼散射,通过拉曼光谱检测巯基。元素分析提供了二氧化硅颗粒上的氮含量。X 射线衍射用于找出颗粒的规律性,粒径的变化用扫描电子显微术确定。

[0231] 红外光谱法(cm⁻¹)产生了 3440 处的宽峰和 3050 处的很小的峰。1538 处也有峰(-NH)。元素分析(%)产生:C 8.34;H 2.42;N 2.75;O 6.85;Si34.05;S 0.22;(Si60:C 0.05;H 1.26;N 0.01;O 7.22;Si 42.60;S < 0.01)。发现硫含量为 0.034mmol SiAB9/g Si60。

[0232] 现在参照图 3,在 DCC 的存在下在用 AB9 处理的 SiNH₂上进行了热重量分析:温度范围 30℃至 1000℃,温度升高 20℃ / 分钟;流量 110/55mmHg;全部在空气气氛下。发现 SiAB9 的热重量分析中没有显著变化。这可能是由于每 g SiAB9 存在少量 AB9。但是通过在乙醇中回流合成的 SiAB9 的 TGA 谱变化不同于 SiNH₂的 TGA。这可能是由于每 g SiAB9 较大量的 AB9,这也由硫的 ICP 分析数据证明。

[0233] 还进行了电感耦合等离子体光谱测定。通过加入 10mL 水、10mL 1:1HNO₃、5mL 浓 HNO₃、5mL H₂O₂和 10mL 浓 HCl 在 110℃消化 SiAB9 珠(500mg)。消化之后,过滤溶液以分离珠,样品的最终体积为 50mL。然后通过 ICP 分析了溶液以确定硫含量:

[0234] SiAB9 上的硫负载 -10g 规模

[0235]

g S/ 0.5 g 珠	mmol S/ 0.5 g 珠	mmol AB9/ g SiAB9	g AB9/ g SiAB9	移除的 mmol Hg/ /g SiAB9 (理论)	移除的 g Hg / g SiAB9(理论)
0.0013	0.04	0.04	0.015	0.04	0.008

[0236] SiAB9 上的硫负载 -10g 规模

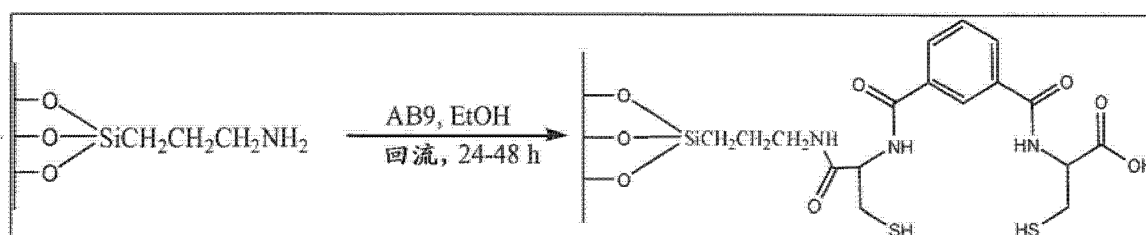
[0237]

样品	mg/LS (在溶液中)	g S/kg SiAB9 (负载)
1	2.57 ± 0.04	0.013 ± 0.00
2	2.75 ± 0.12	0.014 ± 0.00
平均值	2.66 ± 0.08	0.0135 ± 0.00

[0238] 在第二种方法中,将 SiNH_2 (9.0g) 在 AB9 (22.78mmol, 8.50g) 的乙醇 (500mL) 溶液中回流 24 小时。回流后,过滤固体,用乙醇 (12×50mL) 清洗,并且在真空下干燥。导致分离 8.6g 固体。

[0239] 通过加热使 SiNH_2 与 AB9 反应

[0240]



[0241] 按照第一种方法中使用的方法进行了表征。红外光谱 (cm^{-1}) 产生了 3440 处的宽峰和 3050 处很小的宽峰。还有 1515 处的另一峰 ($-\text{NH}$)。元素分析 (%) 产生 :C 10.33 ; H 2.68 ; N 2.89 ; O 12.04 ; Si 26.88 ; S 0.76 ; (Si60 :C 0.05 ; H 1.26 ; N 0.01 ; O 7.22 ; Si 42.60 ; S < 0.01)。还发现硫含量为 0.24mmol/g SiAB9。EA 数据表明第二种实验方法 (在乙醇中回流) 得到比第一种实验方法 (使用 DCC 和其他试剂) 更多的 AB9 负载。由回流乙醇得到的 SiAB9 具有 0.12mmolAB9/g 珠 (0.24mmol S/g 珠), 其与使用电感耦合等离子体光谱的硫分析得到的值很符合。

[0242] 现在参照图 4,在用 AB9 处理的 SiNH_2 (在乙醇中回流) 上进行了热重量分析:温度范围 30°C 至 1000°C ,温度升高 20°C / 分钟,流量 110/55mmHg,全部在空气气氛下。另外,进行了电感耦合等离子体分析。通过加入 10mL 水、10mL 1 : 1 HNO_3 、5mL 浓 HNO_3 、5mL H_2O_2 和 10mL 浓 HCl 在 110°C 消化了 SiAB9 珠 (500mg)。消化之后,过滤溶液以分离珠,样品的最终体积为 50mL。然后通过 ICP 分析了溶液以确定硫含量。

[0243] SiAB9 上的硫负载 -10g 预备

[0244]

g S/ 0.5 g 珠	mmol S/ 0.5 g 珠	mmol AB9/ g SiAB9	g AB9/ g SiAB9	理论 mmol Hg/ g SiAB9	理论 g Hg / g SiAB9 (理论上)
0.004	0.14	0.14	0.05	0.14	0.027

[0245] SiAB9 上的硫负载 -10g 预备

[0246]

样品	mg/LS (在溶液中)	g S/kg SiAB9 (负载)
1	8.62 ± 0.02	0.43 ± 0.00
2	8.71 ± 0.20	0.44 ± 0.02
平均值	8.67 ± 0.11	0.435 ± 0.01

[0247] 因为 Si60 的比表面 BET 是 $500\text{m}^2/\text{g}$, AB9 覆盖率为 $0.14\text{mmol}/500\text{m}^2/\text{g}$ 。

[0248] 实施例 20

[0249] 在本实施例中,用 Si60 和 SiAB9 与 HgCl_2 的组合修复了 (remediated) 水性 Hg(II)。发现在由第二种实验方法得到的 SiAB9 中,每 g SiAB9 负载的 AB9 较多。因此,用得自回流乙醇的 SiAB9 进行了溶液相中 Hg 的修复。

[0250] 将 Si60 (200mg 和 600mg) 加入到含 HgCl_2 ($\sim 5\text{ppm}$) 的水 (50ml) 中并且在室温下搅拌 1 天。溶液的 pH 为 5.5-6.0,并且用 Corning 313pH 计监测。搅拌之后,通过用 $0.2\mu\text{m}$ 滤器 (Environmental Express) 的过滤分离了珠,并且将溶液进行了消化以用于 ICP 测定。这通过加入 10mL 1 : 1 HNO_3 、5mL 浓 HNO_3 、5mL H_2O_2 和 10mL 浓 HCl 在 110°C 进行。然后测定 Si60 除去的 Hg :

[0251] Si60 除去的 Hg 的测定

[0252]

溶液	计算的浓度 (ppm)	% 去除
储备溶液	5.823 ± 0.071	N/A
0.2g Si60	4.425 ± 0.047	24%
0.6g Si60	2.895 ± 0.058	50%

[0253] 将 SiAB9 (200mg 和 600mg) 加入到含 HgCl_2 ($\sim 5\text{ppm}$) 的水 (50ml) 中并且在室温下搅拌 1 天。溶液的 pH 为 5.5-6.0,并且用 Corning 313pH 计监测。搅拌之后,通过用 $0.2\mu\text{m}$ 滤器 (Environmental Express) 的过滤分离了珠,并且将溶液进行了消化以用于 ICP 测定。这通过顺序加入 10mL 1 : 1 HNO_3 、5mL 浓 HNO_3 、5mL H_2O_2 和 10mL 浓 HCl 在 110°C 进行。

[0254] 然后测定 SiAB9 除去的 Hg :

[0255] SiAB9 除去的 Hg 的测定

[0256]

溶液	计算的浓度 (ppm)	% 去除
储备溶液	5.823 ± 0.071	N/A
0.2g SiAB9	0.316 ± 0.002	95%
0.6g SiAB9	0.173 ± 0.024	97%

[0257] 汞修复研究表明 SiAB9 修复约 95–97% Hg, 具有增加的 SiAB9 负载。但是同时, 发现 Si60 也修复 25–50% Hg, 具有增加的 Si60 装载。这可能是由于二氧化硅 -60 表面上 Hg 的吸收。

[0258] 实施例 21

[0259] 在本实施例中, 用 Si60 和通过在乙醇中回流合成的 SiAB9 与 NaAsO₂ 的组合修复了水性 As(III)。

[0260] 将 Si60 (200mg 和 600mg) 加入到含 NaAsO₂ (约 200ppb) 的水 (50mL) 中, 并且在室温下搅拌 1 天。搅拌后, 通过用 0.45 μm 滤器 (Environmental Express) 的过滤分离了珠, 并且将溶液进行了消化以用于电感耦合等离子体光谱分析。这通过加入 2.5mL 浓 HNO₃ 在 95°C 进行。

[0261] 然后在 pH 水平 5、7 和 9 下测定了 SiAB9 对 As(III) 的去除。

[0262] 在 pH5 下测定 Si60 去除的 As

[0263]

样品 ID	浓度 (μg/L)	标准差	%去除
储备溶液	208.45	±10.86	N/A
0.2g Si60	207.10	±5.59	0.6%
0.6g Si60	199.10	±3.58	4.5%

[0264] 在 pH7 下测定 Si60 去除的 As

[0265]

样品 ID	浓度 (μg/L)	标准差	%去除
储备溶液	225.80	±0.23	N/A
0.2g Si60	214.50	±5.36	5.0%
0.6g Si60	203.90	±7.75	9.7%

[0266] 在 pH9 下测定 Si60 去除的 As

[0267]

样品 ID	浓度 (μg/L)	标准差	%去除
储备溶液	218.20	±5.02	N/A
0.2g Si60	213.90	±5.35	2.0%
0.6g Si60	206.30	±4.74	5.5%

[0268] 在 SiAB9 (通过在乙醇中回流合成) 和 NaAsO₂ 修复 As(III) 中, 将 SiAB9 (200mg 和 600mg) 加入到含 NaAsO₂ (~200ppb) 的水 (50mL) 中, 并且在室温下搅拌 1 天。搅拌之后, 通过用 0.45 μm 滤器 (Environmental Express) 的过滤了分离珠, 并且将溶液进行了消化

以用于电感耦合等离子体光谱分析。这通过加入 2.5mL 浓 HNO_3 在 95°C 进行。

[0269] 然后在 pH 水平 5、7 和 9 下测定 SiAB9 对 As(III) 的去除

[0270] 在 pH5 下测定 SiAB9 去除的 As

[0271]

样品 ID	浓度 ($\mu\text{g/L}$)	标准差	% 去除
储备溶液	208.45	± 10.86	N/A
0.2g Si AB9	115.40	± 7.27	44.6%
0.6g Si AB9	< 5.0	N/A	100%

[0272] 在 pH7 下测定 SiAB9 去除的 As

[0273]

样品 ID	浓度 ($\mu\text{g/L}$)	标准差	% 去除
储备溶液	225.80	± 0.23	N/A
0.2g Si AB9	137.00	± 1.78	39.3%
0.6g Si AB9	64.30	± 2.96	71.5%

[0274] 在 pH9 下测定 SiAB9 去除的 As

[0275]

样品 ID	浓度 ($\mu\text{g/L}$)	标准差	% 去除
储备溶液	218.20	± 5.02	N/A
0.2g Si AB9	156.80	± 10.98	28.1%
0.6g Si AB9	< 5.0	N/A	100.0%

[0276] 发现 Si60 无法单独从水介质中修复 As。而在 SiAB9 的低负载下 SiAB9 去除 As 的效率随着 pH 增加而降低。但是随着负载增加, SiAB9 非常有效地修复 As(III)。

[0277] 实施例 22

[0278] 在本实施例中,研究了 Hg(0) 与 Si60 和 SiAB9 的气相结合。使用了每 g 负载有 0.14mmol AB9 的 Si60-AB9 (来自乙醇反应)。或者,可在聚合物或固体支持的化合物的存在下在其他流体 (即气体或液体) 中进行结合。在本实施例中,将样品 (3g) 放置在渗透管上方的滤器块中, Hg(0) 气体以 100mL/ 分钟流动通过该样品 1 小时, 然后穿过气体扩散管, 进入两个液体分离器, 所述液体分离器包含 150mL 5% 硝酸和 10% 盐酸的溶液。这捕捉未被固体样品捕获的 Hg(0)。从滤器块中取出固体样品, 用乙醇清洗以释放任何物理吸收的 Hg(0)。然后, 用 EPA 30-50B 方法消化了 2g 固体样品, 并且在 ICP 上沿着液体分离器分析, 其不需要消化。

[0279] 二氧化硅-AB9 能够用 Hg 填充其 85% 的结合位点。有一些 Hg(0) 蒸气通过。但

是,进行较小的 PTFE 运行或较大样品尺寸 1 小时可达到期望的 100% Hg(0) 蒸气捕获。

[0280] 上文给出的根据本公开内容的药物组合物可通过将药理学有效量的化合物与药理学合适的赋形剂组合来制备。基本上可使用任何合适的赋形剂,包括但不限于白蛋白、杏仁油、抗坏血酸、苯甲酸、硬脂酸钙、菜籽油、羧甲基纤维素钙、羧甲基纤维素钠、蓖麻油、氢化蓖麻油、微晶纤维素、玉米油、棉籽油、环糊精、硬脂酸棕榈酸乙二醇酯、明胶、甘油、羟乙基纤维素、羟乙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、低取代羟丙基纤维素、羊毛脂、亚油酸、硅酸镁、硬脂酸镁、中链三酸甘油酯、矿物油、橄榄油、花生油、果胶、可压缩糖、葵花油、氢化植物油和水。为了提供增强的抗氧化潜力,药物组合物还可包含其他抗氧化剂,包括但不限于维生素 E、维生素 D、胱氨酸、谷胱甘肽、硫辛酸及其组合。另外,药物组合物可包含水溶性金属螯合剂以增强通过肝脏和肾脏两者并且以提高的速率去除有毒金属。基本上,可使用任何合适的水溶性金属螯合剂,包括但不限于谷胱甘肽 (GSH)、二氢硫辛酸 (DLPA)、硫辛酸 (LPA)、N-乙酰基半胱氨酸 (NAC)、二巯基丙磺酸盐 / 酯 (DMPS)、二巯基丁二酸 (DMSA)、乙二胺四乙酸 (EDTA) 及其混合物。另外,为了进一步提高个体中谷胱甘肽的水平,药物组合物可包含谷胱甘肽的前体,其可选自包括但不限于以下物质的组:半胱氨酸、甘氨酸、谷氨酰胺 / 酯及其组合。另外,药物组合物可包含支持谷胱甘肽合成的膳食补充剂。基本上,可使用任何支持谷胱甘肽合成的膳食补充剂,包括但不限于乳清蛋白、N-乙酰基半胱氨酸、半胱氨酸、谷胱甘肽、烟碱腺嘌呤二核苷酸 (NAD⁺)、还原型烟碱腺嘌呤二核苷酸 (NADH)、甘氨酸半胱氨酸 (gly-cys)、谷胱甘肽半胱氨酸 (glu-cys) 及其组合。

[0281] 药物组合物还可包含多种本领域中已知用于药物组合物的粘合剂、防腐剂、矿物质补充剂、填充剂、稀释剂、载体、芳香剂。示例性药物组合物包含约 95.5 至约 85 重量百分比的活性化合物、约 0.5 至约 15 重量百分比的赋形剂。任选地,可提供约 0 至约 50 重量百分比的另外的抗氧化剂。任选地,可提供约 0 至约 20 重量百分比的另外的水溶性金属螯合剂。任选地,可提供约 0 至约 50 重量百分比的另外的谷胱甘肽前体。另外,任选地,可提供约 0 至约 50 重量百分比的另外的支持谷胱甘肽合成的膳食补充剂。可包含任意一种或更多种任选的添加剂。任选的添加剂在最终组合物中代替类似百分比的所述化合物。

[0282] 用于口服施用的优选剂型包含粉末形式的分离化合物。这样的粉末可用勺子获取并且撒在食物上或混合在饮料中以容易地摄取而无不好的味道。可将纯化化合物与某些膳食成分预混合,例如黄油、橄榄油、玉米油、白蛋白、乳清或可仅通过溶解该化合物的过程有助于该化合物吸收的其他食物。

[0283] 一些可根据需要以不同组合和比率用于胃肠外 (注射)、口服、局部或鼻内递送的市售增溶剂包括:(a) 共溶剂,例如聚乙二醇 300/400、Macrogol 300/400、Lutrol E300/E400、丙二醇、Soluphor P 和 NMP;(b) PEG 衍生物,例如 Cremophor RH40、Cremophor EL/ELP 和 Solutol HS-15;以及 (c) 泊洛沙姆 (polyoxamer),例如 Lutrol F68、Lutrol F127、Lutrol Micro 68 和 Lutrol Micro 127。

[0284] 可将所述化合物以若干重量形式 (例如 50、100、200、500mg/ 胶囊) 封装和口服。可将纯化化合物与赋形剂 (例如微晶纤维素、羟丙甲纤维素、硬脂酸镁) 混合以提供可通过机器高效封装从而快速大量生产的混合物质。

[0285] 还可通过将所述化合物与用于向片剂提供粘结性能的常见试剂或粘合剂混合来制成片剂形式。

[0286] 可将所述疏水化合物溶解在简单油中并且施用于皮肤。溶解在 DMSO (二甲基亚砜) 中的化合物迅速通过皮肤被吸收而无局部刺激。

[0287] 还可将所述化合物放置在栓剂胶囊中, 或者以粉末形式或溶解在油中, 或者作为与蛋白质基物质 (例如人血清白蛋白) 的混合物用于递送。类似地, 还可将该化合物溶解在人血清白蛋白中用于静脉内递送。类似地, 可从患者中抽出血液并且将化合物添加到所述血液中, 之后将其返回所述患者。

[0288] 实施例 23

[0289] 与油的混合物。可将所述化合物与鸕苗鸟油 (emu oil) 或另一种油混合, 所述油通常不用作药用级的赋形剂, 但是在本领域中已知可用于化妆品和 / 或非对抗疗法医药制品, 从而提供可用作抗氧化剂和 / 或解毒剂的 OSR- 油混合物。

[0290] 实施例 24

[0291] 功能食品。可将所述化合物与本领域中已知的食品混合, 从而提供可用作抗氧化或解毒功能食品的螯合剂 - 食品混合物。

[0292] 实施例 25

[0293] 可用于治疗疾病的药剂。可向哺乳动物个体 (包括人) 口服施用治疗有效量的包含根据本公开内容的化合物的药剂组合物, 在所述个体中, 期望改善已知与重金属中毒和 / 或氧化应激相关的任何疾病, 包括但不限于 Halliwell 和 Gutteridge 2007, op.cit. 第 9 章所列每一种氧化应激疾病 (氧化应激与衰老的关系方面在该著作第 10 章中讨论)。

[0294] 实施例 26

[0295] 药剂和 / 或剂型的制备。为了制备药剂和 / 或合适的剂型, 可将化合物与以下的一种或更多种赋形剂混合和 / 或接触:

[0296] 表 2. 药剂的合适赋形剂

[0297] 阿拉伯胶

[0298] 乙酰舒泛钾

[0299] 乙酸, 冰乙酸

[0300] 丙酮

[0301] 柠檬酸乙酰三丁酯

[0302] 柠檬酸乙酰三乙酯

[0303] 琼脂

[0304] 白蛋白

[0305] 醇

[0306] 藻酸

[0307] 脂肪族聚酯

[0308] 阿力甜 (alitame)

[0309] 杏仁油

[0310] α - 生育酚

[0311] 氢氧化铝佐剂

[0312] 氧化铝

[0313] 磷酸铝佐剂

- [0314] 硬脂酸铝
- [0315] 氨溶液
- [0316] 藻酸铵
- [0317] 抗坏血酸
- [0318] 抗坏血酸棕榈酸酯
- [0319] 阿斯巴甜
- [0320] 硅镁土
- [0321] 膨润土
- [0322] 苯扎氯铵
- [0323] 苜蓿素氯铵
- [0324] 苯甲酸
- [0325] 苯甲醇
- [0326] 苯甲酸苄酯
- [0327] 硼酸
- [0328] 溴硝丙二醇
- [0329] 丁羟茴醚
- [0330] 丁羟甲苯
- [0331] 尼泊金丁酯 (butylparaben)
- [0332] 藻酸钙
- [0333] 碳酸钙
- [0334] 无水磷酸氢钙 (calcium phosphate, dibasic anhydrous)
- [0335] 二水磷酸氢钙 (calcium phosphate, dibasic dihydrate)
- [0336] 磷酸钙 (calcium phosphate, tribasic)
- [0337] 硬脂酸钙
- [0338] 硫酸钙
- [0339] 菜籽油
- [0340] 卡波姆
- [0341] 二氧化碳
- [0342] 羟甲基纤维素钙
- [0343] 羟甲基纤维素钠
- [0344] 角叉菜胶
- [0345] 蓖麻油
- [0346] 氢化蓖麻油
- [0347] 微晶纤维素
- [0348] 粉状纤维素
- [0349] 硅化微晶纤维素
- [0350] 乙酸纤维素
- [0351] 邻苯二甲酸乙酸纤维素
- [0352] 角豆胶

- [0353] 十六醇十八醇混合物
- [0354] 西曲溴铵
- [0355] 十六烷醇
- [0356] 西吡氯铵
- [0357] 壳聚糖
- [0358] 氯己定
- [0359] 氯丁醇
- [0360] 氯甲酚
- [0361] 氯二氟乙烷 (HCFC)
- [0362] 氯氟烃 (CFC)
- [0363] 氯二甲酚
- [0364] 胆固醇
- [0365] 一水柠檬酸
- [0366] 胶体二氧化硅
- [0367] 着色剂
- [0368] 共聚维酮
- [0369] 玉米油
- [0370] 棉籽油
- [0371] 甲酚
- [0372] 交联羧甲基纤维素钠
- [0373] 交联聚维酮
- [0374] 环糊精
- [0375] 环甲硅脂
- [0376] 苯甲地那铵
- [0377] 葡聚糖 (dextrates)
- [0378] 糊精
- [0379] 右旋糖
- [0380] 邻苯二甲酸二丁酯
- [0381] 癸二酸二丁酯
- [0382] 二乙醇胺
- [0383] 邻苯二甲酸二乙酯
- [0384] 二氟乙烷 (HFC)
- [0385] 二甲硅油
- [0386] 甲醚
- [0387] 邻苯二甲酸二甲酯
- [0388] 二甲基亚砷
- [0389] 二甲基乙酰胺
- [0390] 依地酸二钠
- [0391] 多库酯钠

- [0392] 依地酸
- [0393] 异抗坏血酸
- [0394] 赤藓糖醇
- [0395] 乙酸乙酯
- [0396] 乳酸乙酯
- [0397] 乙基麦芽酚
- [0398] 油酸乙酯
- [0399] 乙基香兰素
- [0400] 乙基纤维素
- [0401] 硬脂酸棕榈酸乙二醇酯
- [0402] 乙烯乙酸乙烯酯
- [0403] 羟苯乙酯
- [0404] 果糖
- [0405] 延胡索酸
- [0406] 明胶
- [0407] 葡糖糖, 液体
- [0408] 甘油
- [0409] 山嵛酸甘油酯
- [0410] 一油酸甘油酯
- [0411] 一硬脂酸甘油酯
- [0412] 棕榈酰硬脂酸甘油酯
- [0413] 四氢呋喃聚乙二醇醚
- [0414] 瓜尔豆胶
- [0415] 水辉石
- [0416] 七氟丙烷 (HFC)
- [0417] 海克替啶
- [0418] 碳氢化合物 (HC)
- [0419] 盐酸
- [0420] 羟乙基纤维素
- [0421] 羟乙基甲基纤维素
- [0422] 羟丙基纤维素
- [0423] 低取代羟丙基纤维素
- [0424] 羟丙基淀粉
- [0425] 羟丙甲纤维素
- [0426] 醋酸琥珀羟丙甲纤维素
- [0427] 邻苯二甲酸羟丙甲纤维素
- [0428] 咪脲
- [0429] 菊粉
- [0430] 铁氧化物

- [0431] 异麦芽酮糖醇
- [0432] 异丙醇
- [0433] 肉豆蔻酸异丙酯
- [0434] 棕榈酸异丙酯
- [0435] 高岭土
- [0436] 乳酸
- [0437] 乳糖醇
- [0438] 无水乳糖
- [0439] 一水乳糖
- [0440] 喷雾干燥乳糖
- [0441] 羊毛脂
- [0442] 水合羊毛脂
- [0443] 羊毛脂醇
- [0444] 月桂酸
- [0445] 卵磷脂
- [0446] 亮氨酸
- [0447] 亚油酸
- [0448] 聚乙二醇 15- 羟基硬脂酸酯
- [0449] 硅酸镁铝
- [0450] 碳酸镁
- [0451] 氧化镁
- [0452] 硅酸镁
- [0453] 硬脂酸镁
- [0454] 三硅酸镁
- [0455] 苹果酸
- [0456] 麦芽糖醇
- [0457] 麦芽糖醇溶液
- [0458] 麦芽糊精
- [0459] 麦芽醇
- [0460] 麦芽糖
- [0461] 甘露醇
- [0462] 中链三酸甘油酯
- [0463] 葡甲胺
- [0464] 薄荷醇
- [0465] 甲基纤维素
- [0466] 尼泊金甲酯
- [0467] 矿物油
- [0468] 轻质矿物油
- [0469] 矿物油和羊毛脂醇

- [0470] 一乙醇胺
- [0471] 谷氨酸一钠
- [0472] 硫代甘油
- [0473] 肉豆蔻酸
- [0474] 新橙皮苷二氢查耳酮
- [0475] 氮
- [0476] 一氧化二氮
- [0477] 辛基十二烷醇
- [0478] 油酸
- [0479] 油醇
- [0480] 橄榄油
- [0481] 棕榈酸
- [0482] 石蜡
- [0483] 花生油
- [0484] 果胶
- [0485] 凡士林和羊毛脂醇
- [0486] 凡士林
- [0487] 苯酚
- [0488] 苯氧乙醇
- [0489] 苯乙醇
- [0490] 乙酸苯汞
- [0491] 硼酸苯汞
- [0492] 硝酸苯汞
- [0493] 磷酸
- [0494] 波拉克林钾
- [0495] 泊洛沙姆
- [0496] 聚卡波非
- [0497] 葡聚糖
- [0498] 聚乙二醇
- [0499] 聚氧化乙烯
- [0500] 聚甲基丙烯酸酯
- [0501] 聚(甲基乙烯基醚/马来酸酐)
- [0502] 聚氧乙烯烷基醚
- [0503] 聚氧乙烯蓖麻油衍生物
- [0504] 聚氧乙烯山梨聚糖脂肪酸酯
- [0505] 硬脂酸聚氧乙烯酯
- [0506] 聚乙酸乙烯邻苯二甲酸酯
- [0507] 聚乙烯醇
- [0508] 藻酸钾

- [0509] 苯甲酸钾
- [0510] 碳酸氢钠
- [0511] 氯化钾
- [0512] 柠檬酸钾
- [0513] 氢氧化钾
- [0514] 焦亚硫酸钾
- [0515] 山梨酸钾
- [0516] 聚维酮
- [0517] 丙酸
- [0518] 没食子酸丙酯
- [0519] 碳酸丙烯酯
- [0520] 丙二醇
- [0521] 藻酸丙二醇酯
- [0522] 尼泊金丙酯
- [0523] 2-吡咯烷酮
- [0524] 棉籽糖
- [0525] 糖精
- [0526] 糖精钠
- [0527] 皂石
- [0528] 芝麻油
- [0529] 虫胶
- [0530] 二甲基硅油
- [0531] 乙酸钠
- [0532] 藻酸钠
- [0533] 抗坏血酸钠
- [0534] 苯甲酸钠
- [0535] 碳酸氢钠
- [0536] 硼酸钠
- [0537] 氯化钠
- [0538] 二水合柠檬酸钠
- [0539] 环拉酸钠
- [0540] 透明质酸钠
- [0541] 氢氧化钠
- [0542] 乳酸钠
- [0543] 十二烷基硫酸钠
- [0544] 焦亚硫酸钠
- [0545] 磷酸氢二钠
- [0546] 磷酸二氢钠
- [0547] 丙酸钠

- [0548] 羧基乙酸淀粉钠
- [0549] 硬脂富马酸钠
- [0550] 亚硫酸钠
- [0551] 山梨酸
- [0552] 山梨聚糖酯（山梨聚糖脂肪酸酯）
- [0553] 山梨醇
- [0554] 豆油
- [0555] 淀粉
- [0556] 预胶化淀粉
- [0557] 可灭菌玉米淀粉
- [0558] 硬脂酸
- [0559] 硬脂醇
- [0560] 三氯蔗糖
- [0561] 蔗糖
- [0562] 可压缩糖
- [0563] 糖, 来自糖果商
- [0564] 糖球
- [0565] 磺丁基醚 β -环糊精
- [0566] 硫酸
- [0567] 葵花油
- [0568] 栓剂基质, Hard Fat
- [0569] 滑石粉
- [0570] 酒石酸
- [0571] 四氟乙烷 (HFC)
- [0572] 索马甜 (thaumatin)
- [0573] 百里酚
- [0574] 二氧化钛
- [0575] 西黄蓍胶
- [0576] 海藻糖
- [0577] 三醋精
- [0578] 柠檬酸三丁酯
- [0579] 三乙醇胺
- [0580] 柠檬酸三乙酯
- [0581] 香草醛
- [0582] 氢化植物油
- [0583] 水
- [0584] 阴离子乳化蜡
- [0585] 棕榈蜡
- [0586] 蜡, 鲸蜡酯

- [0587] 微晶蜡
- [0588] 非离子乳化蜡
- [0589] 白蜡
- [0590] 黄蜡
- [0591] 黄原胶
- [0592] 木糖醇
- [0593] 玉米醇溶蛋白
- [0594] 乙酸锌
- [0595] 硬脂酸锌
- [0596] 实施例 27
- [0597] 剂型。可从表 3 所列举的那些中选择适合用于施用根据本公开内容的化合物的剂型。
- [0598] 表 3. 剂型
- [0599]

名称	定义
气雾剂	一种在压力下包装并且包含在开启合适的阀门系统时释放的治疗活性成分的产品；其旨在局部施用于皮肤以及局部施用在鼻（鼻气雾剂）、口腔（舌气雾剂）或肺（吸入气雾剂）内。
粉末气雾剂	一种在压力下包装并且包含在开启合适的阀门系统时释放的粉末形式的治疗活性成分的产品。
咀嚼棒	一种预期被咀嚼的通常为矩形的固体剂型。
胶囊	一种由壳和填料构成的固体口服剂型。壳由单个密封封装物或两个组装在一起并且有时候用带密封的半部分构成。胶囊壳可由明胶、淀粉或纤维素或其他合适的材料制备，其可以

[0600]

	是软的或硬的，并且填充有可倾倒或挤压的固体或液体成分。
包衣胶囊	一种固体剂型，其中药物封装在由合适形式的明胶制成的硬的或软的可溶容器或“壳”中；另外，胶囊被指定的涂层覆盖。
胶囊，包衣微丸	一种固体剂型，其中药物封装在由合适形式的明胶制成的硬的或软的可溶容器或“壳”中；药物本身为颗粒形式，其上涂覆有不同量的包衣。
包衣缓释胶囊	一种固体剂型，其中药物封装在由合适形式的明胶制成的硬的或软的可溶容器或“壳”中；另外，胶囊被指定涂层覆盖，其以如下方式释放药物（或多种药物）：与以常规剂型施用该药物（或多种药物）相比，允许至少降低给药频率。
延迟释放胶囊	一种固体剂型，其中药物封装在由合适形式的明胶制成的硬的或软的可溶容器中，其不是在施用后立即释放药物（或多种药物）。肠衣制品是延迟释放的剂型。
胶囊，延迟释放微丸	一种固体剂型，其中药物封装在由合适形式的明胶制成的硬的或软的可溶容器或“壳”中；药物本身为其上涂覆有肠衣的颗粒形式，因此延迟药物的释放直至其运输到肠以后。
缓释胶囊	一种固体剂型，其中药物封装在由合适形式的明胶制成的硬的或软的可溶容器中，其以如下方式释放药物（或多种药物）：与以常规剂型施用该药物（或多种药物）相比，其允许降低给药频率。
膜包衣缓释胶囊	一种固体剂型，其中药物封装在由合适形式的明胶制成的硬的或软的可溶容器或“壳”中；另外，胶囊被指定的膜包衣覆盖，其以如下方式释放药物（或多种药物）：与以常规剂型施用该药物（或多种药物）相比，其允许至少降低给药频率。
明胶包衣胶囊	一种固体剂型，其中药物封装在由合适形式的明胶制成的硬的或软的可溶容器中；通过包扎处理，对胶囊涂覆另外的明胶层以形成完整密封。
填充液体的胶囊	一种固体剂型，其中药物封装在可溶的明胶壳中，所述明胶壳通过添加诸如山梨醇或甘油的多元醇增塑，因此比硬壳胶囊的稠度稍稠；通常，活性成分溶解或悬浮在液体载体中。
浓缩液	一种具有增加的强度和减少的体积的液体制剂，其在施用之

[0601]

	前通常进行稀释。
缓释核	一种放置在眼睛中的视觉系统，药物在指定时间内恒速扩散通过膜。
乳膏	一种乳状半固体 ³ 剂型，通常包含>20%水和挥发物 ⁵ 和/或<50%烃、蜡或多元醇作为载体。该剂型通常外部施用于皮肤或粘膜。
增强乳膏	增强药物递送的乳膏剂型。增强不是指剂型中药物的强度。 注：CDER 已经决定制止扩大使用这种剂型，这是因为难以设置被认为“增强”所必须满足的具体标准。
药物递送系统	现代技术，随着药物产品或作为其一部分进行分布，其允许均匀释放药物或使药物靶向身体。
酏剂	澄清、味道良好、甜的水醇液体，其包含溶解的药剂；其旨在口服使用。
乳剂	由包含至少两种不混溶的液体 ¹ 的两相系统构成的剂型，其中一种作为液滴（内相或分散相）分散在另一种液体（外相或连续相）的内部，通常用一种或更多种乳化剂稳定。（注：使用乳剂作为剂型术语，除非可使用更具体的术语，例如乳膏、洗剂、软膏。）
灌肠剂	用于治疗、诊断或营养目的的直肠剂型。
提取物	植物或动物药物的浓缩制剂，其通过用合适的溶剂除去各药物的活性成分，蒸发全部或几乎全部溶剂，以及调节剩余质量或粉末至指定标准得到。
缓释纤维	细长的长固体线状物质，其以如下方式递送药物：与以常规剂型施用该药物（或多种药物）相比，其允许降低给药频率。
可溶膜	在与液体接触时易于溶解的薄层或涂层。
溶液用 (for solution)	通常为固体的产品，其旨在用于溶解之后施用。
混悬用 (for suspension)	通常为固体的产品，其旨在用于混悬之后施用。
缓释混悬	通常为固体的产品，其旨在用于混悬之后施用；一旦施用悬

[0602]

用	液后，药物在指定时期恒速释放。
凝胶	一种半固体 ³ 剂型，其包含凝胶剂以向溶液或胶体分散体 ⁴ 提供刚度。凝胶可包含悬浮颗粒。
药丸	也称作微丸或小丸，其由纯蔗糖、乳糖或其他多糖制成。使他们形成具有不同尺寸的小球状团块，通过将其放置在小瓶中并且加入液体药物来含有药物，所述液体药物的衰减比例不小于百分之一（v/w）。在摇动之后，将含药小球在不超过40℃的温度下干燥。
颗粒	小颗粒或粒子。
延迟释放颗粒	小的药物颗粒或粒子，其上涂覆有肠溶衣或其他包衣，从而延迟药物的释放直至其运输到肠。
泡腾颗粒	包含药剂的小颗粒或粒子，所述药剂通常在由碳酸氢钠、柠檬酸和酒石酸构成的干混合物中，在与水接触时，能够释放气体，导致泡腾。
溶液用颗粒	可以其更稳定的干形式使用的小药物颗粒或粒子，在临配药前用溶剂重构；将颗粒制备成不仅包含药剂，还包含着色剂、调味剂以及其他任何期望的药物成分。
混悬用颗粒	可以其更稳定的干形式使用的小药物颗粒或粒子，在临配药前用溶剂重构以形成悬液；将颗粒制备成不仅包含药剂，还包含着色剂、调味剂以及其他任何期望的药物成分。
缓释混悬用颗粒	可以其更稳定的干形式使用的小药物颗粒或粒子，在临配药前用溶剂重构以形成悬液；缓释系统实现了在延长的时期内缓慢释放药物，并且保持血液或靶组织中恒定的药物水平。
可注射脂质体	注射剂，其由脂质体构成或形成脂质体（通常由磷脂构成的脂质双层载体，其用于封装活性药物物质）。
注射剂	一种无菌制剂，其旨在胃肠外使用；如 USP 所定义的，存在5类不同的注射剂。
注射用乳剂	由无菌无热源制剂构成的乳剂，其旨在用于胃肠外施用。
注射用液	[定义待定]

[0603]

体配合物	
注射剂，粉末，溶液用	一种无菌制剂，旨在重构以形成用于胃肠外使用的溶液。
注射剂，粉末，混悬用	一种无菌制剂，旨在重构以形成用于胃肠外使用的悬液。
注射剂，粉末，混悬用，缓释	一种干制剂，其旨在重构以形成用于胃肠外使用的悬液，其被按照以下方式配制：与以常规剂型（例如以溶液）施用该药物相比，其允许至少降低给药频率。
注射剂，粉末，冻干，脂质体混悬用	一种无菌冻干制剂，其旨在重构用于胃肠外使用，被按照以下方式配制：在重构后允许形成脂质体（通常由磷脂构成的脂质双层载体，其用于在脂质双层内或水性空间内封装活性药物物质）。
注射剂，悬液，脂质体	一种适合注射的液体制剂，其以形成脂质体（通常由磷脂构成的脂质双层载体，其用于在脂质双层内或水性空间内封装活性药物物质）的方式由分散在整个水相中的油相构成。
注射剂，悬液，声处理的	一种适合注射的液体制剂，其由分散在整个液相中的固体颗粒构成，其中颗粒不溶于所述液相。另外，在整个悬液冒气泡时对产品进行声处理，导致固体颗粒形成微球。
果冻	一种凝胶，其为由悬液构成的半固体系统，所述悬液由被液体渗透的小的无机颗粒或大的有机分子制成，其中结构上连贯的基质包含高比例的液体（通常为水）。
药盒	集相关物质为一体的包装
搽剂	多种物质在油中的溶液或混合物、皂的醇溶液或乳剂，其旨在用于外部涂覆。
缓释液体	以如下方式递送药物的液体：与以常规剂型施用该药物（或多种药物）相比，其允许降低给药频率。
洗剂	一种乳剂液体 ¹ 剂型。该剂型通常用于外部涂覆于皮肤 ² 。
增强洗剂	增强了药物递送的洗剂剂型。增强不是指剂型中药物的强度。注：CDER 已经决定制止扩大使用这种剂型，这是因为难以设置被认为“增强”所必须满足的具体标准。

[0604]

锭剂	一种固体制剂，其通常在香甜的基质中包含一种或更多种药物，其旨在在口腔中缓慢溶解或崩解。棒棒糖是在棒上的锭剂。
漱口剂	一种水溶液，其主要用于除臭、清爽或消毒。
油	油性易燃物质，其为液体或加热时容易液化，并且可溶于醚但不溶于水。这样的物质，根据其来源，分为动物、矿物或植物油。
软膏	一种半固体 ³ 剂型，其通常包含<20%的水和挥发物 ⁵ 和>50%的烃、蜡或多元醇作为载体，该剂型通常用于外部涂覆于皮肤或粘膜。
增强软膏	增强药物递送的软膏剂型。增强不是指剂型中药物的强度。 注：CDER 已经决定制止扩大使用这种剂型，这是因为难以设置被认为“增强”所必须满足的具体标准。
糊剂	一种半固体剂型，其包含大比例（20-50%）的良好分散在脂肪载体中的固体。该剂型通常外用于皮肤或粘膜。
菱形片	一种芳香制剂，其通常具有香味，通常旨在口腔中溶解。
贴剂	通常包含粘性背衬的药物递送系统，其通常施加于身体的外部部位。其成分自该贴剂的某些部分被动扩散或主动输送。取决于贴剂，成分被递送到身体的外表面或身体内部。贴剂有时与术语“缓释膜”和“系统”同义。
缓释贴剂	贴剂形式的药物递送系统，其以如下方式释放药物：与以常规剂型（例如溶液或迅速释放药物的常规固体剂型）施用该药物相比，其降低给药频率。
电控制缓释贴剂	由电流控制的贴剂形式的药物递送系统，其以如下方式释放药物：与以常规剂型（例如溶液或迅速释放药物的常规固体剂型）施用该药物相比，其降低给药频率。
微丸	由高度纯化药物（含有或不含有赋形剂）构成的小的无菌固体，其通过形成颗粒或者通过压缩和模塑制成。
缓释包衣微丸	一种固体剂型，其中药物本身是涂覆了不同量的包衣的颗粒形式，并且其以如下方式释放药物（或多种药物）：与以常规

[0605]

	剂型施用该药物（或多种药物）相比，其允许降低给药频率。
药丸	小的圆形固体剂型，其包含旨在口服施用的药剂。
硬膏	旨在外部涂覆的物质，其由这样的物质制成并且具有这样的稠度：粘附到皮肤上并附着在敷料上；膏药旨在提供保护和支持和/或提供吸留和浸渍作用并且使药剂与皮肤紧密接触。
泥敷剂	食物、药草、种子等的柔软湿润的物质，其通常趁热以稀粥样稠度涂覆在织物内。
散剂	干的磨碎的药物和/或化学品的均匀混合物，其旨在内部或外部施用。
溶液用散剂	干的磨碎的药物和/或化学品的均匀混合物，其在添加合适的载体后产生溶液。
混悬用散剂	干的磨碎的药物和/或化学品的均匀混合物，其在添加合适的载体后产生悬液（包含分散在液体载体中的固体颗粒的液体制剂）。
油膏	稠的软膏或蜡膏（基于脂肪或蜡的制剂，其具有介于软膏和硬膏之间的稠度）。
溶液剂	澄清的均匀液体 ¹ 剂型，其包含溶解在溶剂或互不混溶的溶剂的混合物中的一种或更多种化学物质。
浓溶液剂	一种液体制剂（即在其自然状态下容易流动的物质），其包含溶解在合适溶剂或互不混溶的溶剂的混合物中的药物；药物已经通过蒸发其非活性部分来增强。
溶液剂，用于泥	用于制备冷冻盐泥的溶液，其通过冲洗施用，并通过直接施加用于诱导局部低温（在例如某些开放心脏和肾手术程序的情况下）。
溶液剂，凝胶形成/滴剂	溶液，其通常在以液滴形式施用后形成凝胶。
溶液剂，凝胶形成，缓释	溶液，其在与眼内液接触时形成凝胶，并允许至少降低给药频率。

[0606]

溶液剂/滴剂	通常以逐滴形式施用的溶液。
栓剂	多种重量和形状的固体，其适于引入到人体的直肠孔中；其在体温下通常熔化、软化或溶解。
缓释栓剂	栓剂形式的药物递送系统，其允许降低给药频率。
混悬剂	包含分散在液体载体中的固体颗粒的液体 ¹ 剂型。
缓释混悬剂	由分散在整个液相（颗粒在其中不溶）中的固体颗粒构成的液体制剂；悬液已经按照如下方式被配制：与以常规剂型（例如，溶液或迅速释放药物的常规固体剂型）施用该药物相比，其允许至少降低给药频率。
混悬剂/滴剂	通常以逐滴形式施用的悬液。
糖浆	一种口服溶液，其包含高浓度的蔗糖或其他糖；该术语也被用于包括在甜的粘性载体中制备的任何其他液体剂型，包括口服悬液。
片剂	包含药物物质且含有或不含有合适的稀释剂的固体剂型。
咀嚼片	包含药物物质且含有或不含有合适的稀释剂的固体剂型，其旨在被咀嚼，在口腔中产生味道良好的容易吞咽的残渣，并且不留下苦味或令人不适的余味。
包衣片	包含药物物质且含有或不含有合适的稀释剂的固体剂型，并且被指定包衣覆盖。
片剂，包衣颗粒	包含药物颗粒的聚集体的固体剂型，每一所述药物颗粒均被包衣覆盖。
延迟释放片剂	一种固体剂型，其不是在施用后立即释放药物（或多种药物）。肠衣制品是延迟释放剂型。
片剂，延迟释放颗粒	包含药物颗粒的聚集体的固体剂型，所述药物颗粒被包衣覆盖，其不是在施用后立即释放药物（或多种药物）。肠衣制品是延迟释放剂型。
分散片	旨在在施用之前放置在液体中（此时其内含物将均匀分散在整个液体中）的片剂。注：术语“分散片”不再用于经批准的药品，

[0607]

	其已被术语“混悬用片剂”代替。
泡腾片	包含酸（例如柠檬酸、酒石酸）和碳酸氢钠的混合物的固体剂型，其在溶解于水中时释放二氧化碳；其旨在在施用之前溶解或分散在水中。
缓释片	一种包含药物的固体剂型，与以常规剂型施用该药物相比其允许至少降低给药频率。
膜包衣片剂	固体剂型，其包含药物物质且含有或不含有合适的稀释剂，并且被水不溶性或水溶性聚合物薄层覆盖。
缓释膜包衣片剂	固体剂型，其包含药物物质且含有或不含有合适的稀释剂，并且被水不溶性或水溶性聚合物薄层覆盖；该片剂以如下方式配制：使包含的药物在摄取之后在延长的时间段内可用。
溶液用片剂	在放置在液体中时形成溶液的片剂。
混悬用片剂	在放置在液体中时形成悬液的片剂（以前称作“分散片剂”）。
多层片剂	包含药物物质的固体剂型，其已经被压缩形成多层片剂或片剂包片剂，内部片剂是核心，外部部分是壳。
缓释多层片剂	包含药物物质的固体剂型，其已经被压缩形成多层片剂或片剂包片剂，内部片剂是核心，外部部分是壳，另外，其被指定包衣覆盖；片剂以如下方式配制：与以常规剂型施用该药物相比，其允许至少降低给药频率。
口腔崩解片	包含药物物质的固体剂型，当将其放置在舌上时通常在约数秒内迅速崩解。
延迟释放口腔崩解片	包含药物物质的固体剂型，当将其放置在舌上时通常在约数秒内迅速崩解，但是其不是在施用后立即释放药物（或多种药物）。
可溶片	包含药物物质且含有或不含有合适的稀释剂的固体剂型，其能够溶解在流体中。
糖衣片	包含药物物质且含有或不含有合适的稀释剂的固体剂型，其被有色或无色的水溶性糖覆盖。

[0608] 脚注：

[0609] ¹ 液体是易流动的；其在室温下流动且符合其容器。其具有牛顿或假塑性流动行

为。

[0610] ² 洗剂以前的定义为“术语洗剂用于分类为旨在施用于皮肤的多种局部混悬剂、溶液剂和乳剂”。洗剂的当前定义局限于乳剂。

[0611] ³ 半固体是不易流动的；其在室温下不流动或符合其容器。其不以低剪应力流动，通常具有塑性流动行为。

[0612] ⁴ 胶体分散体是胶体尺寸（即通常为 1nm 至 1 μm）的颗粒均匀分散在整个液体中的系统。

[0613] ⁵ 水和挥发物百分比通过干燥失重测试测量，其中将样品在 105℃ 加热直至得到恒重。

[0614] 实施例 28

[0615] 施用途径。可从表 4 所列的那些中选择包含根据本公开内容化合物之剂型的合适施用途径。

[0616] 表 4. 施用途径

[0617]

名称	定义
颊	通常在口腔内直接向颊施用
结膜	施用至结膜，即排在眼睑上并且覆盖眼球的暴露面的柔性膜。
皮肤	施用至皮肤。
鼻窦内(endosinusial)	在头部的鼻窦内施用。
肠	直接施用至肠。
硬膜外	施用至硬脑膜附近或上方。
体外	在体外施用。
血液透析	通过血液透析流体施用。
渗透	导致物质进入组织空间或细胞内的施用。
间隙	施用至组织间隙或在组织间隙内施用。
腹内	在腹内施用。

[0618]

动脉内	在一条或多条动脉内施用。
关节内	在关节内施用。
软骨内	在软骨内施用。
尾部内	在脊尾内施用。
冠状动脉内	在冠状动脉内施用。
皮内	在真皮内施用。
管内	在腺体管内施用。
十二指肠内	在十二指肠内施用。
硬膜内	在脑硬膜内部或下方施用。
表皮内	在表皮内施用。
食道内	在食道内施用。
胃内	在胃内施用。
齿龈内	在齿龈内施用。
淋巴内	在淋巴管内施用。
髓内	在骨髓腔或骨内施用。
脑脊膜内	在脑脊膜内（包封脑和脊髓的三个膜）施用。
肌肉内	在肌肉内施用。
眼内	在眼睛内施用。
卵巢内	在卵巢内施用。
心包内	在心包内施用。
腹膜内	在腹腔内施用。
胸膜内	在胸膜内施用。
肺内	在肺或其细支气管内施用。
窦内	在鼻或眶周鼻窦内施用。
脊柱内	在脊柱内施用。
滑膜内	在关节的滑膜腔内施用。

[0619]

腱内	在腱内施用。
鞘内	在脑脊髓轴的任何水平处在脑脊髓液内施用，包括注射到脑室内。
胸内	在胸内(肋骨内部)施用；与术语胸内(endothoracic)同义。
肿瘤内	在肿瘤内施用。
子宫内	在子宫内施用。
血管内	在一条或更多条血管内施用。
静脉内	在一条或更多条静脉内施用或施用至一条或更多条静脉内。
静脉内推注	全部一次性在一条或更多条静脉内施用或施用至一条或更多条静脉内。
静脉内滴注	经过一段持续的时间在一条或更多条静脉内施用或施用至一条或更多条静脉内。
心室内	在心室内施用。
膀胱内	在膀胱内施用。
玻璃体内	在眼睛的玻璃体内施用。
经鼻	施用至鼻；经过鼻施用。
经眼	施用至眼睛外部。
口服	施用至口腔或通过口腔施用。
口咽	直接施用至口腔和咽。
其他	不同于这里所列的其他施用。
胃肠外	通过注射、灌输或植入施用。
经皮	通过皮肤施用。
关节周	围绕关节施用。
硬膜外	施用至脊髓的脑硬膜外部。
神经周	围绕一条或更多条神经施用。

[0620]

牙周	围绕牙齿施用。
经直肠	施用至直肠。
经呼吸（吸入）	通过经口或鼻吸入在呼吸道内施用，用于局部或全身作用。
软组织	施用至任何软组织内。
结膜下	在结膜下方施用。
皮下	在皮肤下方施用。皮下(hypodermic)，与术语皮下(subdermal)同义。
舌下	在舌下方施用。
粘膜下	在粘膜下方施用。
表面	施用至身体外表面的特定点。E2B 术语经乳房(TRANSMAMMARY)是术语局部的子集。
经皮	借助扩散通过皮肤的真皮层施用至体循环。
经粘膜	穿过粘膜施用。

[0621] 应注意，本文使用诸如“优选地”、“一般地”和“通常”的术语不是为了限制本公开内容的范围或暗示某些特征对于本公开内容的结构或功能是关键、基本的或甚至是重要的。相反，这些术语仅旨在突出可替换的或附加特征，其可在本公开内容的具体实施方案中使用或不使用。

[0622] 为了描述和定义本公开内容之目的，应注意本文使用术语“基本上”表示可归因于任何定量比较、值、测量或其他表示的固有的不确定程度。本文中还说使用术语“基本上”来表示在不导致所讨论主题的基本功能改变的条件下定量表示与所述参照相比可以改变的程度。

[0623] 虽然已经参照其具体实施方案详细描述了本公开内容，但是明显的是，可以做出改变和修改而不离开本公开内容的范围。更具体地，尽管本公开内容的一些方面被认为是有利的，但是预期本公开内容未必局限于本公开内容的这些方面。

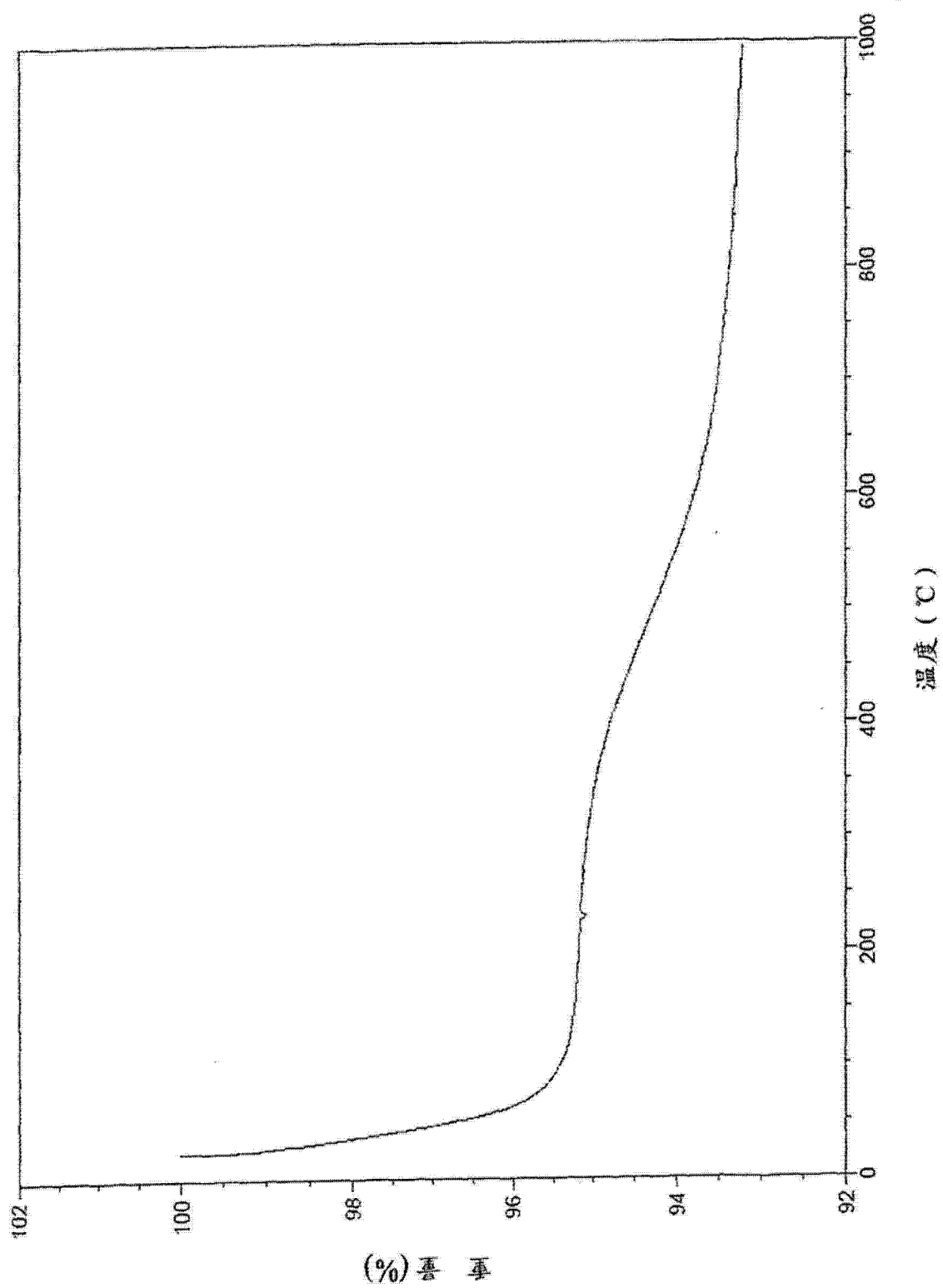


图 1

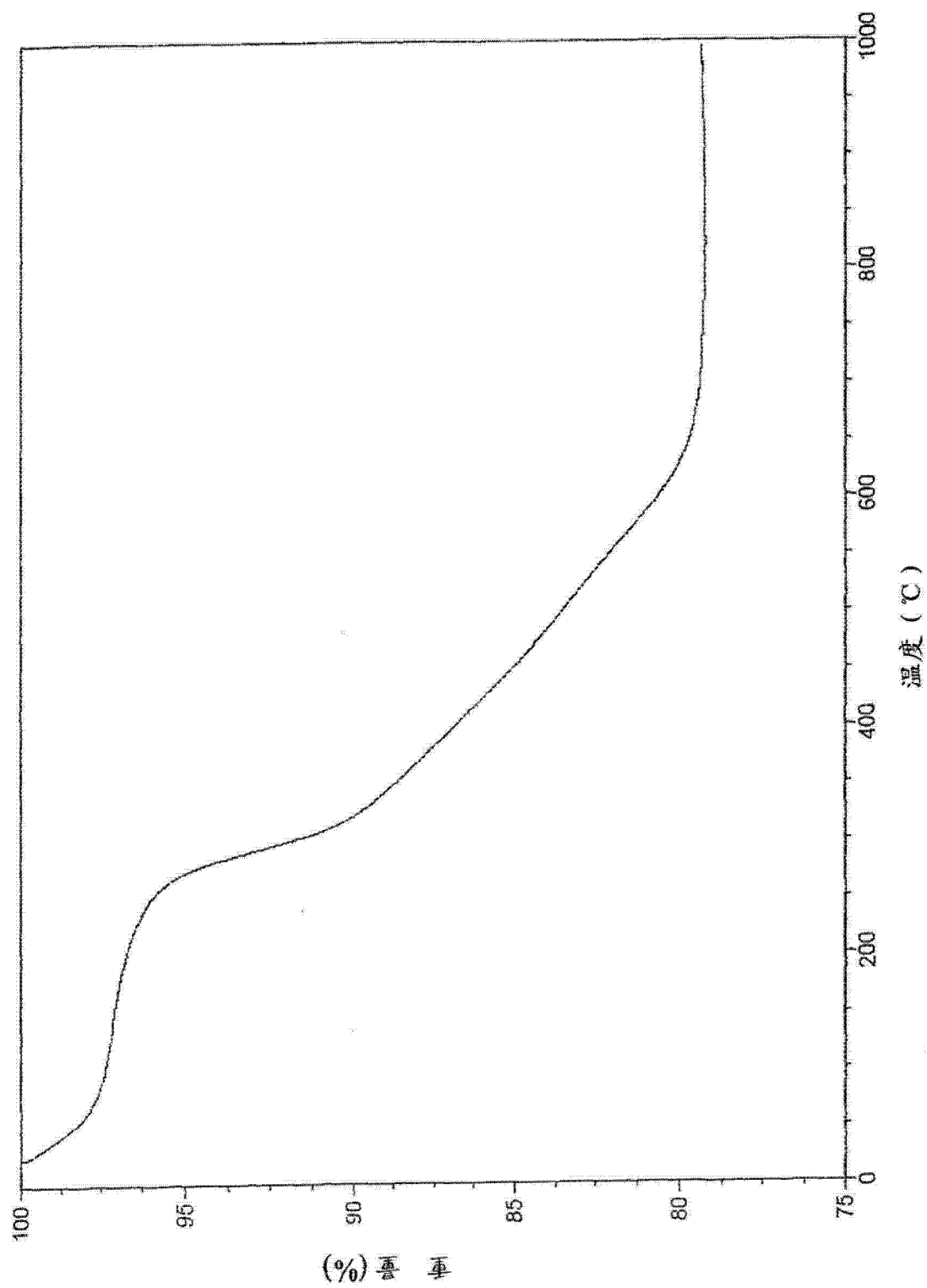


图 2

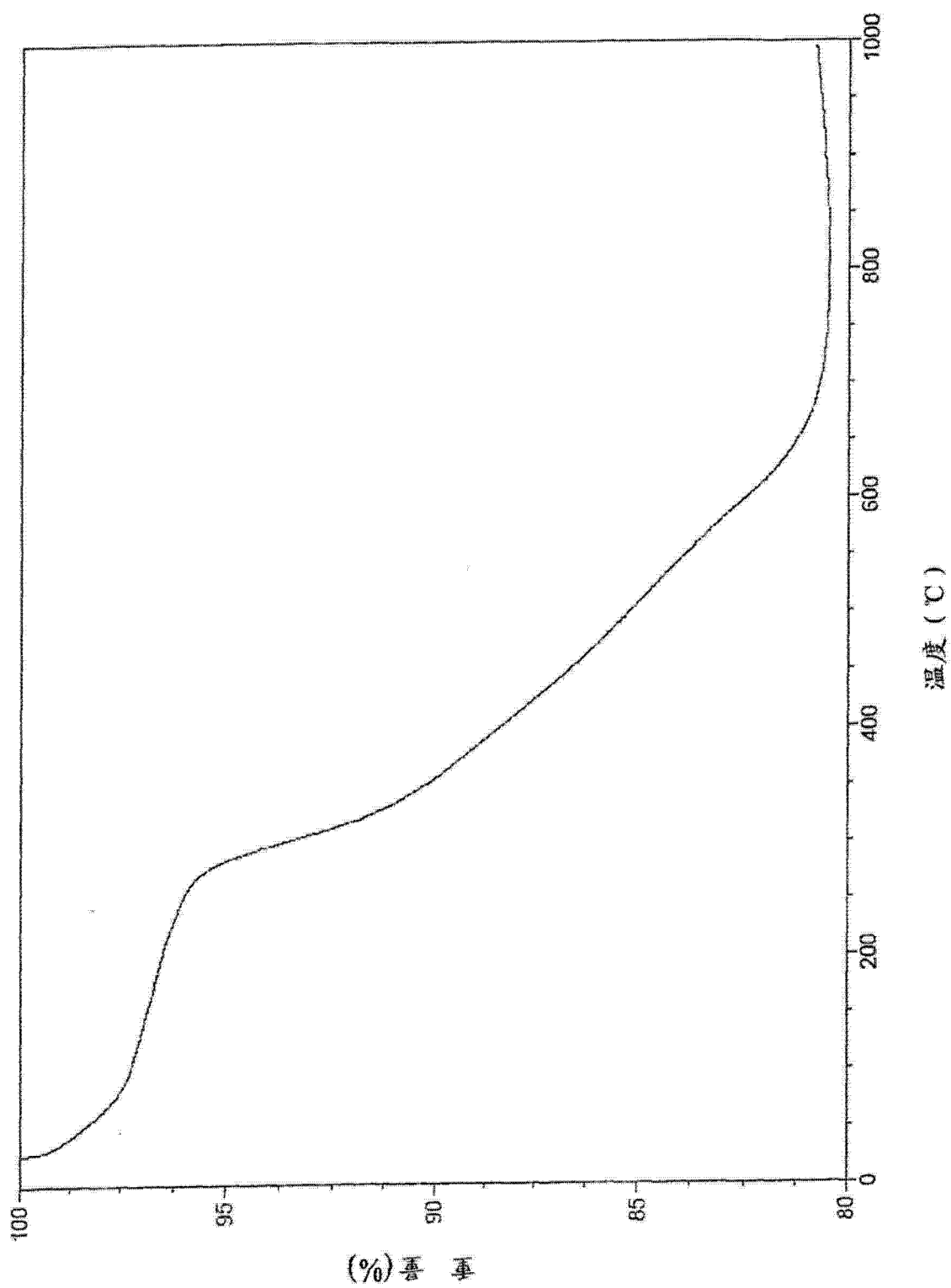


图 3

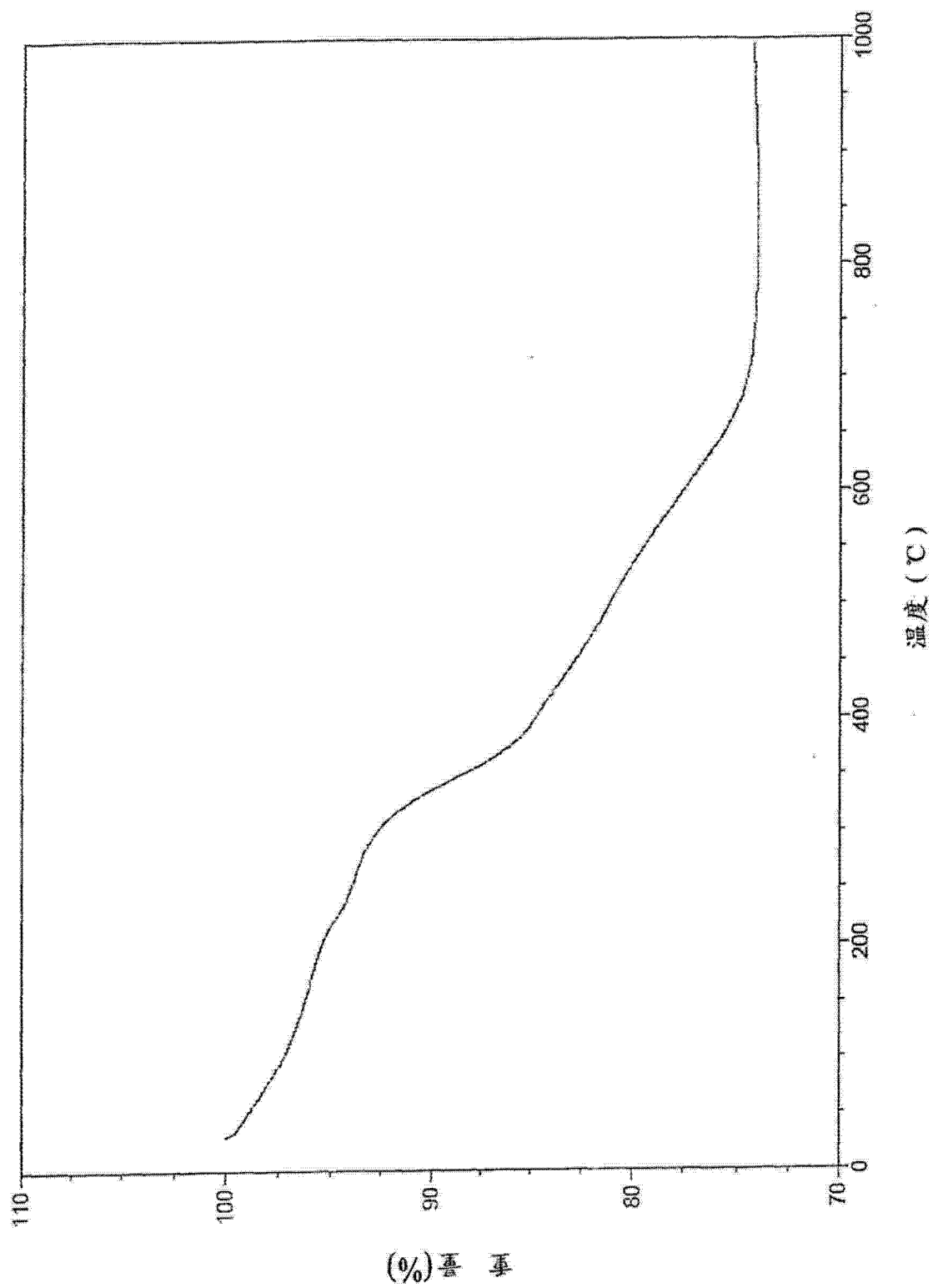


图 4

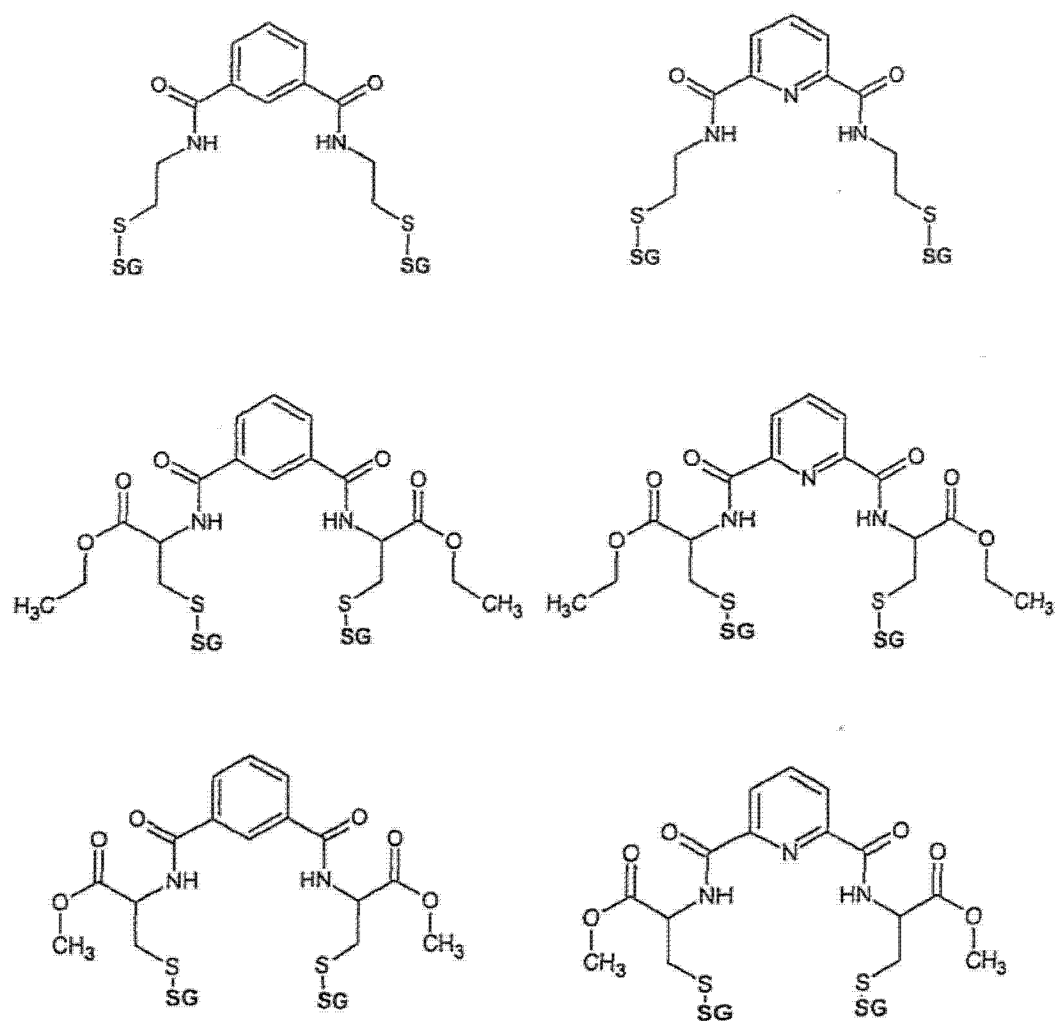


图 5

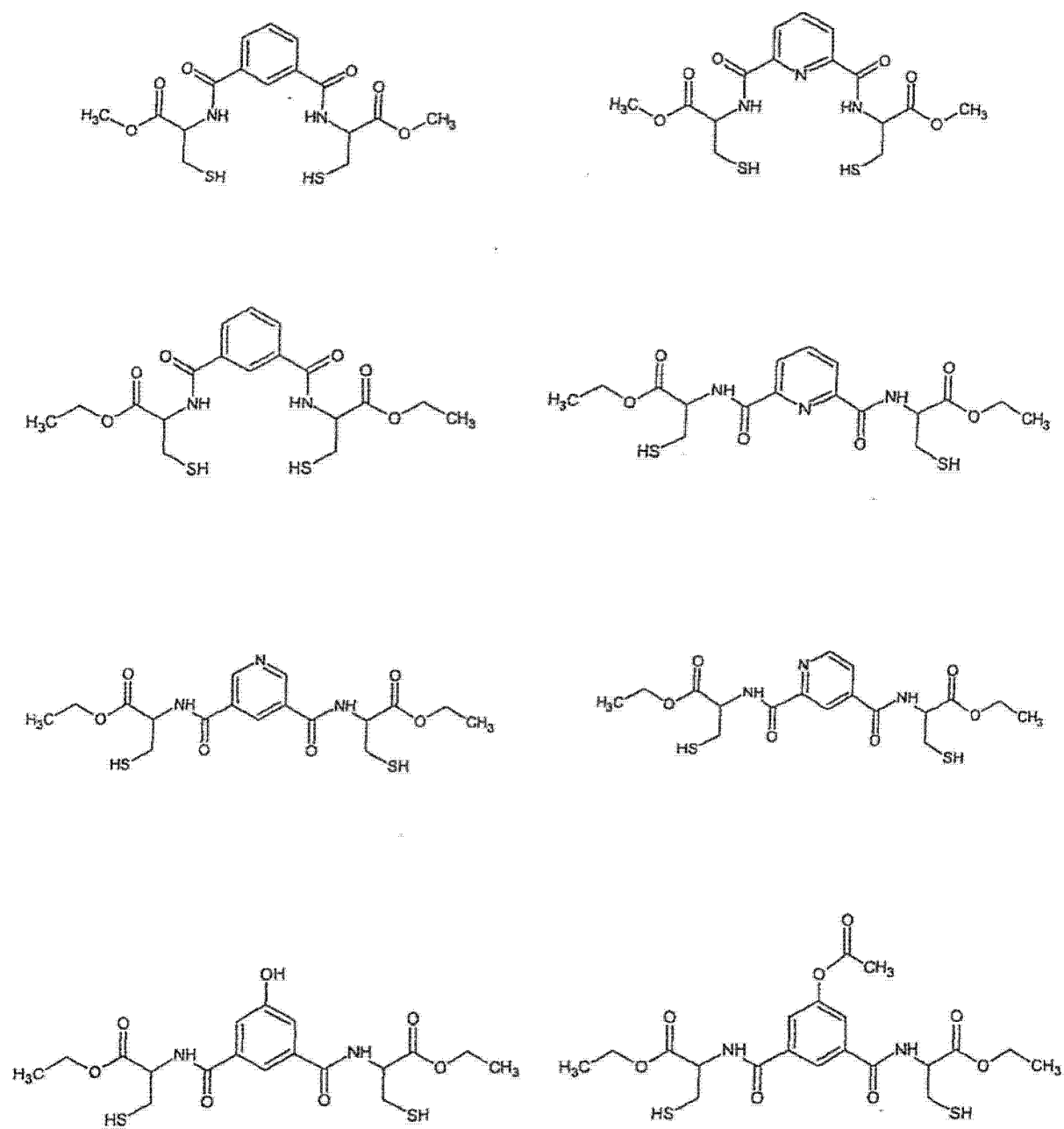


图 6a

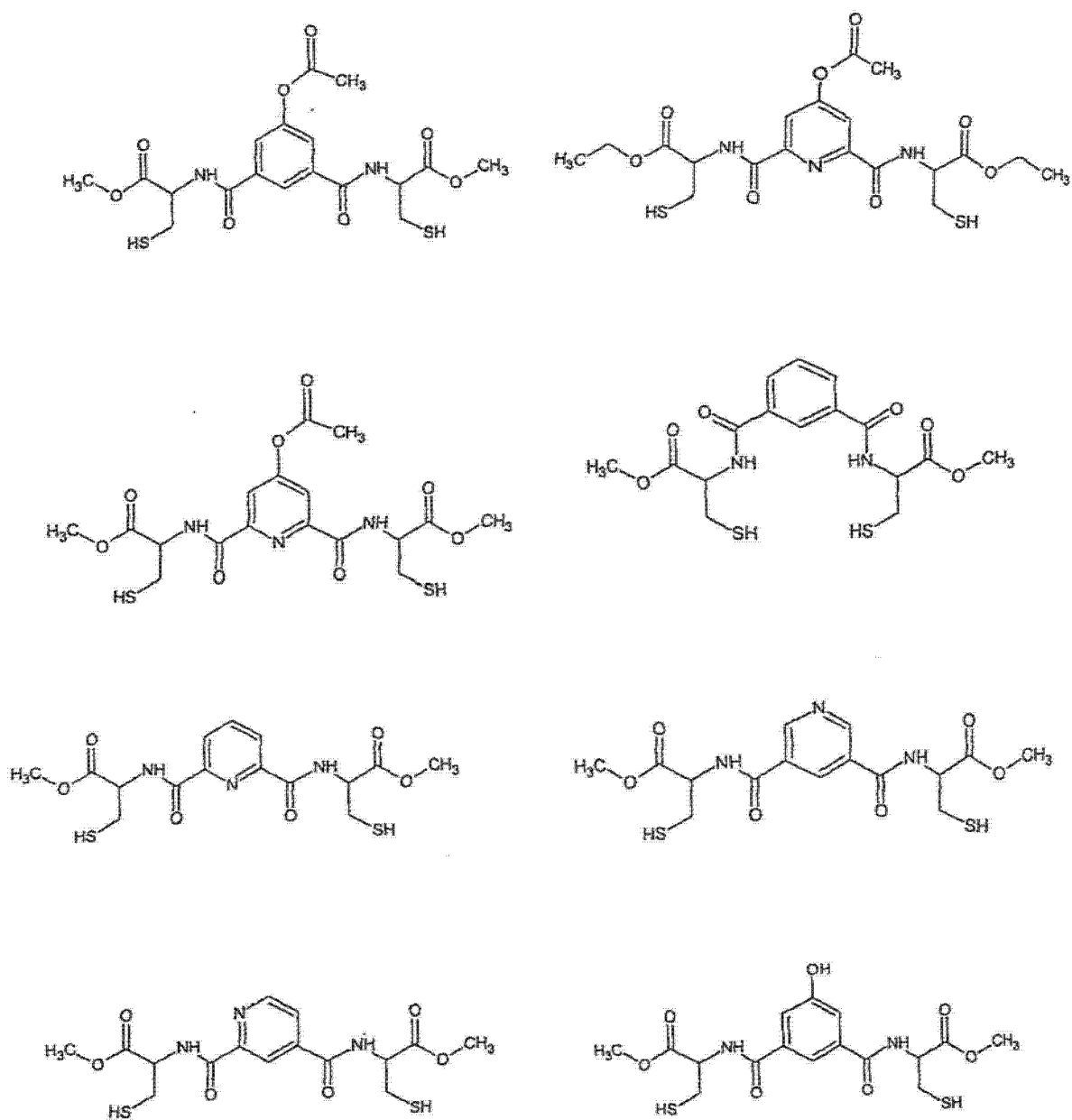


图 6b