

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202091201** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.09.29

(22) Дата подачи заявки
2018.12.07

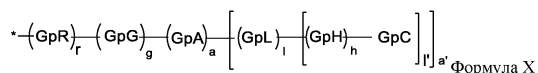
(51) Int. Cl. *A61K 38/22* (2006.01)
A61K 47/34 (2017.01)
A61K 9/08 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
C08G 69/10 (2006.01)

**(54) КОМПОЗИЦИИ В ФОРМЕ ИНЪЕЦИРУЕМОГО ВОДНОГО РАСТВОРА,
СОДЕРЖАЩИЕ АМИЛИН, АГОНИСТ РЕЦЕПТОРА АМИЛИНА ИЛИ АНАЛОГ
АМИЛИНА И СОПОЛИАМИНОКИСЛОТУ**

(31) 1761808; 62/606,139; 1855943
(32) 2017.12.07; 2017.12.07; 2018.06.29
(33) FR; US; FR
(86) PCT/EP2018/083943
(87) WO 2019/110788 2019.06.13
(71) Заявитель:
АДОСЬЯ (FR)

(72) Изобретатель:
Чань Ю-Пин, Жессле Александр,
Нозль Ромен, Шарве Ришар, Лоран
Никола (FR)
(74) Представитель:
Харин А.В., Буре Н.Н., Стойко Г.В.
(RU)

(57) Изобретение относится к композиции в форме водного раствора для инъекций, для которой pH составляет от 6,0 до 8,0, включающей, по меньшей мере, а) амилин, агонист рецептора амилина или аналог амилина; б) сополиаминокислоту, несущую карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы Ну, причем указанная сополиаминокислота состоит из глутаминовых или аспарагиновых звеньев и указанные гидрофобные радикалы Ну выбраны в соответствии с формулой X, как определено ниже



отличающейся тем, что композиция не содержит базального инсулина, для которого изоэлектрическая точка IP составляет от 5,8 до 8,5. Это также относится к композиции, отличающейся тем, что она также содержит прандиальный инсулин.

202091201

A1

A1

202091201

КОМПОЗИЦИИ В ФОРМЕ ИНЪЕЦИРУЕМОГО ВОДНОГО РАСТВОРА,
СОДЕРЖАЩИЕ АМИЛИН, АГОНИСТ РЕЦЕПТОРА АМИЛИНА ИЛИ АНАЛОГ
АМИЛИНА И СОПОЛИАМИНОКИСЛОТУ

[0001] Изобретение относится к инъекционной терапии амилином, рецептору агониста амилина или аналогу амилина для лечения диабета.

[0002] Изобретение относится к композиции в форме водного раствора для инъекций, для которой рН составляет от 6,0 до 8,0, включающей по меньшей мере амилин, рецептор агониста амилина или аналог амилина и сополиаминокислоту, содержащую карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы согласно изобретению, и композиции, включающие, кроме того, инсулин (исключая базальные инсулины, для которых изоэлектрическая точка рI составляет от 5,8 до 8,5). Изобретение также относится к фармацевтическим составам, содержащим композиции по изобретению. Наконец, изобретение также относится к применению сополиаминокислот, несущих карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы согласно изобретению, для стабилизации композиций амилина, рецепторов агониста амилина или аналога амилина, а также амилина, агониста рецептора амилина или композиций аналога амилина, дополнительно содержащих инсулин.

[0003] Диабет 1 типа является аутоиммунным заболеванием, приводящим к разрушению бета-клеток поджелудочной железы. Известно, что эти клетки продуцируют инсулин, основная роль которого заключается в регулировании использования глюкозы в периферических тканях (Gerich 1993, Control of glycaemia). В результате пациенты, страдающие диабетом 1 типа, страдают хронической гипергликемией и должны самостоятельно вводить экзогенный инсулин, чтобы контролировать эту гипергликемию. Инсулиноterapia позволяет значительно изменить продолжительность жизни этих пациентов. Однако контроль гликемии, обеспечиваемый экзогенным инсулином, не является оптимальным, особенно после приема пищи. Это связано с тем, что эти пациенты вырабатывают глюкагон после приема пищи, что приводит к высвобождению части глюкозы, хранящейся в печени, что не имеет места у здорового человека. Это опосредованное глюкагоном производство глюкозы усугубляет проблему регуляции гликемии у этих пациентов.

[0004] Было продемонстрировано, что амилин, другой гормон, вырабатываемый бета-клетками поджелудочной железы и, следовательно, также дефицитный у пациентов с диабетом 1 типа, играет ключевую роль в регуляции постпрандиальной гликемии. Амилин, также известный как «островковый амилоидный

полипептид», или IAPP, представляет собой пептид из 37 аминокислот, который накапливается и секретируется совместно с инсулином (Schmitz 2004 Amylin Agonists). Этот пептид описан как блокирующий продукцию глюкагона альфа-клетками поджелудочной железы. Таким образом, инсулин и амилин играют взаимодополняющую и синергетическую роль, поскольку инсулин позволяет снизить концентрацию глюкозы в крови, в то время как амилин дает возможность уменьшить поступление эндогенной глюкозы в кровь путем ингибирования выработки (секреции) эндогенного глюкагона.

[0005] Эта проблема регуляции постпрандиальной гликемии весьма схожа для пациентов с диабетом 2 типа, принимающих инсулин, поскольку их заболевание привело к очень значительной потере массы бета-клеток и, как следствие, их способности вырабатывать инсулин и амилин.

[0006] Амилин человека обладает свойствами, которые не совместимы с фармацевтическими требованиями в отношении растворимости и стабильности (Goldsbury CS, Cooper GJ, Goldie KN, Muller SA, Saafi EL, Gruijters WT, Misur MP, Engel A, Aebi U, Kistler J : Polymorphic fibrillar assembly of human amylin. J Struct Biol 119:17–27, 1997). Известно, что амилин образует амилоидные фибриллы, которые приводят к образованию бляшек, которые не растворяются в воде. Несмотря на то, что это природный гормон, необходимо было разработать аналог, чтобы решить эти проблемы растворимости.

[0007] Таким образом, физико-химические свойства амилина делают невозможным его использование: амилин стабилен только в течение приблизительно пятнадцати минут при кислотном pH и менее чем минуту при нейтральном pH.

[0008] Компания Amylin разработала аналог амилина, прамлинтид, чтобы смягчить отсутствие стабильности человеческого амилина. Этот продукт, продаваемый под названием Symlin, был одобрен FDA в 2005 году для лечения диабета 1 и 2 типа. Он должен вводиться подкожно три раза в день, в течение часа до еды, чтобы улучшить контроль постпрандиальной гликемии. Этот пептид вырабатывается при кислотном pH и описывается как фибриллирующий, когда pH раствора превышает 5,5. Аналоговые варианты описаны в патенте US 5686411.

[0009] Таким образом, этот аналог не является удовлетворительным с точки зрения стабильности, когда предусматривается состав с нейтральным pH.

[00010] На сегодняшний день нет средств, позволяющих стабилизировать амилин человека для получения фармацевтического продукта. Однако пациентам было бы полезно иметь доступ к человеческой форме этого физиологического гормона. Также было бы полезно иметь возможность формулировать аналог или агонист pH-нейтрального рецептора амилина.

[00011] Кроме того, существует заинтересованность в возможности смешивать водный раствор амилина, аналог амилина или рецептор агониста амилина с прандиальным инсулином, поскольку эти два продукта следует вводить перед едой. Это также позволило бы имитировать физиологию, поскольку эти два гормона совместно секретируются бета-клетками в ответ на прием пищи для улучшения контроля постпрандиальной гликемии.

[00012] Однако, учитывая тот факт, что растворы прандиальных инсулинов имеют pH, близкий к нейтральному, по причинам химической стабильности, невозможно получить водный раствор, который соответствует фармацевтическим требованиям в отношении растворимости и стабильности.

[00013] По этой причине в патентной заявке US2016/001002 от ROCHE описывается насос, содержащий два отдельных резервуара, чтобы сделать возможным совместное введение этих двух гормонов одним медицинским устройством. Однако этот патент не решает проблему смешивания этих двух гормонов в растворе, который позволил бы вводить их с помощью уже существующих на рынке обычных помп, которые содержат только один резервуар.

[00014] Заявка на патент WO2013067022 от XERIS обеспечивает решение проблемы стабильности амилина и его совместимости с инсулином путем использования органического растворителя вместо воды. Отсутствие воды, кажется, решает проблемы стабильности, но использование органического растворителя создает проблемы с точки зрения долгосрочной безопасности использования для пациентов с диабетом, а также проблем совместимости со стандартными медицинскими устройствами, связанными с трубками, соединениями и используемыми пластификаторами.

[00015] Заявка на патент WO2007104786 от NOVO NORDISK описывает способ, позволяющий стабилизировать раствор прамлинтида, который является аналогом амилина, и инсулина путем добавления фосфолипида, полученного из глицерофосфоглицерина, в частности из димиристоилглицерофосфоглицерина (DMPG). Тем не менее, это решение требует использования значительных количеств DMPG, что может вызвать проблемы с местной толерантностью. Кроме того, DMPG приводит к композициям, проявляющим относительно плохую физическую стабильность при 0–4 °C, как описано в заявке WO2018122278.

[00016] Насколько известно заявителю, не существует удовлетворительных средств, позволяющих комбинировать прандиальный инсулин и человеческий амилин, рецептор агониста амилина или аналог амилина в водном растворе, чтобы его можно было вводить с помощью обычных устройств.

[00017] Кислотный состав лекарственного средства и быстрая фибрилляция являются препятствиями для получения фармацевтического состава при нейтральном значении pH на основе амилина и прамлинтида, но также препятствуют объединению амилина или прамлинтида с другими фармацевтически активными ингредиентами, в частности с пептидами или белками.

[00018] Заявитель заметил, что неожиданно сополиаминокислоты по изобретению стабилизируют композиции амилина, рецептора агониста амилина или аналога амилина при pH от 6,0 до 8,0. Фактически, композиции, содержащие амилин, рецептор агониста амилина или аналог амилина в комбинации с сополиаминокислотой согласно изобретению проявляют повышенную стабильность во времени, что представляет большой интерес для фармацевтической разработки.

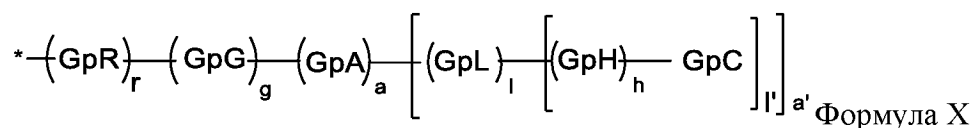
[00019] Заявитель также сообщил, что сополиаминокислоты согласно изобретению позволяют, кроме того, получить композицию, содержащую прандиальный инсулин и амилин, рецептор агониста амилина или аналог амилина, причем указанная композиция является прозрачной и обладает повышенной устойчивостью к фибрилляции.

[00020] Классический метод измерения стабильности белков или пептидов состоит в измерении образования фибрилл с использованием тиофлавина Т, также называемого ThT. Этот метод позволяет измерить время задержки до образования фибрилл путем измерения увеличения флуоресценции и сделать это в условиях температуры и перемешивания, которые делают возможным ускорение явления. Композиции согласно изобретению имеют период задержки до образования фибрилл, который явно больше, чем у амилина, рецептора агониста амилина или аналога амилина при представляющем интерес pH.

[00021] Композиции согласно изобретению имеют физическую стабильность и, возможно, химическую стабильность при желаемом pH.

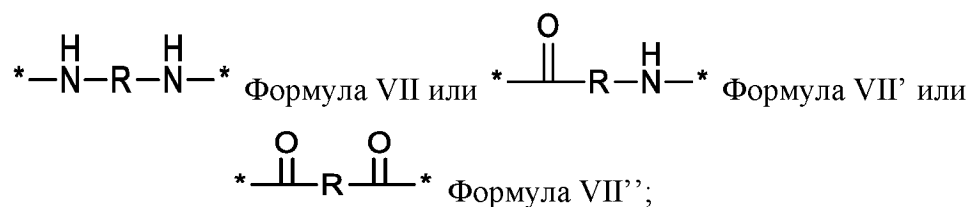
[00022] В одном варианте осуществления изобретение относится к композиции в форме водного раствора для инъекций, для которой pH составляет от 6,0 до 8,0, включающей по меньшей мере:

- a) амилин, агонист рецептора амилина и аналог амилина;
- b) сополиаминокислоту, содержащую карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы Ну, указанная сополиаминокислота состоит из глутаминовых или аспарагиновых звеньев и указанные гидрофобные радикалы -Ну выбраны среди радикалов в соответствии с формулой X, как определено ниже:

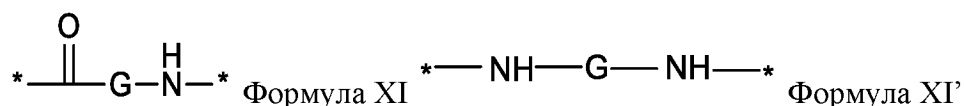


где

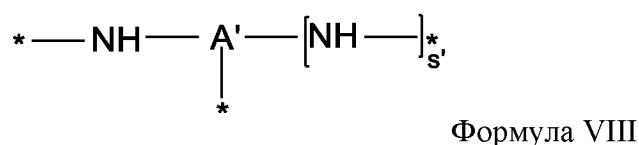
– GrP выбирается среди радикалов в соответствии с формулами VII, VII' или VII'';



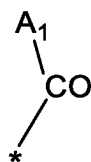
– идентичные или разные GrG и GrH выбираются среди радикалов в соответствии с формулами XI или XI';



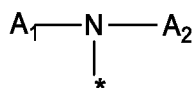
– GrA выбран среди радикалов в соответствии с формулой VIII



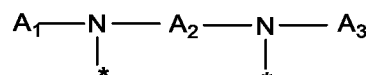
в которой A' выбран из радикалов в соответствии с формулами VIII', VIII'' или VIII'''



Формула VIII'

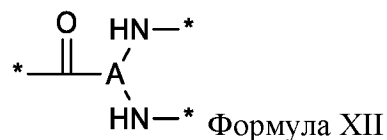


Формула VIII''

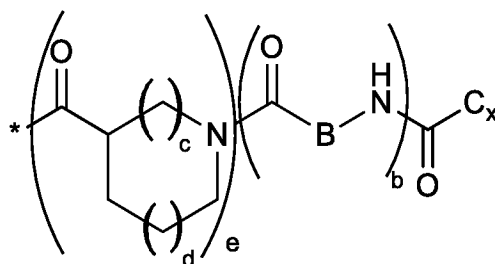


Формула VIII'''

– -GrL выбран из радикалов в соответствии с формулой XII



– GrC представляет собой радикал в соответствии с формулой IX:



Формула IX;

- * указывают сайты присоединения различных групп, связанных амидными функциями;
- а представляет собой целое число, равное 0 или 1 и $a' = 1$, если $a = 0$ и $a' = 1, 2$ или 3, если $a = 1$;
- a' представляет собой целое число, равное 1, 2 или 3;
- b представляет собой целое число, равное 0 или 1;
- c представляет собой целое число, равное 0 или 1, и если c равно 0, тогда d равно 1 или 2;
- d представляет собой целое число, равное 0, 1 или 2;
- e представляет собой целое число, равное 0 или 1;
- g представляет собой целое число, равное 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;
- h представляет собой целое число, равное 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6, и по меньшей мере один из g, h или l отличается от 0;
- l представляет собой целое число, равное 0 или 1, и $l' = 1$, если $l = 0$, и $l' = 2$, если $l = 1$;
- r представляет собой целое число, равное 0, 1 или 2, и
- s' представляет собой целое число, равное 0 или 1;
- и если e отличается от 0, то по меньшей мере один из g, h или l отличается от 0;
- и если $a = 0$, то $l = 0$;
- A, A_1, A_2 и A_3 одинаковые или разные, представляют собой линейные или разветвленные алкильные радикалы, содержащие от 1 до 8 атомов углерода и необязательно замещенные радикалом, выбранным из насыщенного, ненасыщенного или ароматического кольца;
- B представляет собой эфирный или полиэфирный радикал, незамещенный, содержащий от 4 до 14 атомов углерода и от 1 до 5 атомов кислорода, или линейный или разветвленный алкильный радикал, необязательно содержащий ароматическое кольцо, содержащее от 1 до 9 атомов углерода.

– C_x представляет собой одновалентный, линейный или разветвленный, алкильный радикал, необязательно содержащий циклическую часть, в которой x обозначает число атомов углерода, и:

- когда гидрофобный радикал -Ну несет 1 -GrC, тогда $9 \leq x \leq 25$,
- когда гидрофобный радикал -Ну несет 2 -GrC, тогда $9 \leq x \leq 15$,
- когда гидрофобный радикал -Ну несет 3 -GrC, тогда $7 \leq x \leq 13$,
- когда гидрофобный радикал -Ну несет 4 -GrC, тогда $7 \leq x \leq 11$,
- когда гидрофобный радикал -Ну несет, по меньшей мере, 5 -GrC, тогда $6 \leq x \leq$

11,

– G представляет собой линейный или разветвленный двухвалентный алкильный радикал с 1-8 атомами углерода, причем указанный алкильный радикал несет одну или несколько функций свободных карбоновых кислот.

– R представляет собой радикал, выбранный из группы, состоящей из двухвалентного, линейного или разветвленного алкильного радикала, содержащего от 1 до 12 атомов углерода, двухвалентного, линейного или разветвленного алкильного радикала, содержащего от 1 до 12 атомов углерода, несущего одну или несколько функций $-CONH_2$, или незамещенного эфирного или полиэфирного радикала, содержащего от 4 до 14 атомов углерода и от 1 до 5 атомов кислорода.

– Гидрофобные радикалы -Ну в соответствии с формулой X связаны с PLG:

- через ковалентную связь между карбонилем гидрофобного радикала -Ну и атомом азота, который несет PLG, таким образом образуя амидную функцию, полученную в результате реакции функциональной аминогруппы, которую несет PLG, и кислотной функции, которую несет прекурсор -Ну' гидрофобного радикала -Ну, и

- через ковалентную связь между атомом азота гидрофобного радикала -Ну и карбонилем, переносимым PLG, таким образом, образуя амидную функцию, полученную в результате реакции функциональной аминогруппы прекурсора -Ну' гидрофобного радикала -Ну и кислотной функции, которую несет PLG,

– Соотношение M между числом гидрофобных радикалов и числом глутаминовых или аспарагиновых единиц составляет от $0 < M \leq 0,5$;

– когда несколько гидрофобных радикалов несет сополиаминокислота, то они являются одинаковыми или разными,

– степень полимеризации DP в глутаминовых и аспарагиновых звеньях для цепей PLG составляет от 5 до 250;

– свободные карбоновые кислоты в форме щелочной катионной соли, выбраны из группы, состоящей из Na^+ и K^+ .

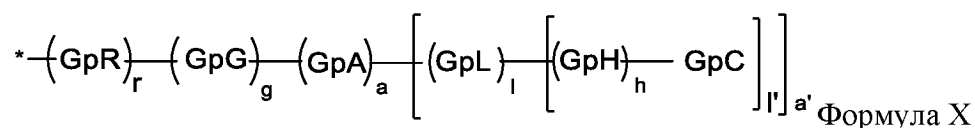
[00023] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что композиция не содержит базального инсулина, для которого изоэлектрическая точка pI составляет от 5,8 до 8,5.

[00024] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что композиция не содержит GLP-1, аналог GLP-1 или агонист рецепторов GLP-1, в настоящее время называемый GLP-1 RA.

[00025] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что композиция не содержит ни базальный инсулин с изоэлектрической точкой pI от 5,8 до 8,5, ни GLP-1, аналог GLP-1 или агонист рецепторов GLP-1, в настоящее время называемый GLP-1 RA.

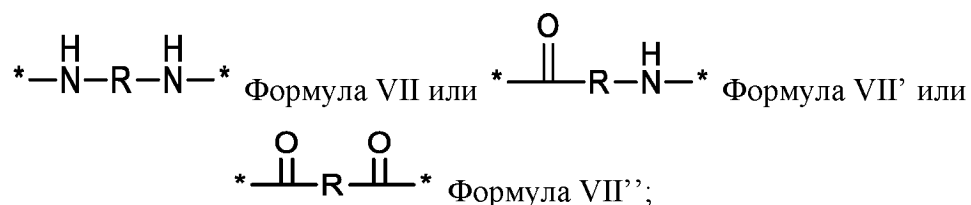
[00026] В одном варианте осуществления изобретение относится к композиции, не содержащей базального инсулина, для которой изоэлектрическая точка pI составляет от 5,8 до 8,5, в форме водного раствора для инъекций, для которой pH составляет от 6,0 до 8,0, включающей по крайней мере:

- a) Амилин, агонист рецептора амилина и аналог амилина;
- b) Сополиаминокислота, содержащая карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы Ну, указанная сополиаминокислота состоит из глутаминовых или аспарагиновых звеньев и указанные гидрофобные радикалы -Ну выбраны среди радикалов в соответствии с формулой X, как определено ниже:

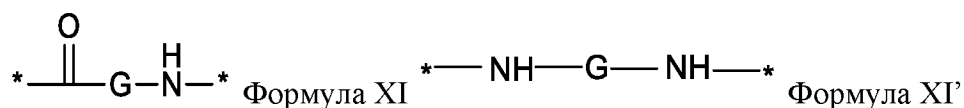


где

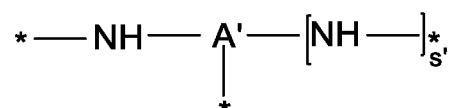
– GpR выбирается среди радикалов в соответствии с формулами VII, VII' или VII'':



– Идентичные или разные GpG и GpH выбираются среди радикалов в соответствии с формулами XI или XI':

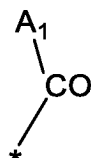


– GrA выбран среди радикалов в соответствии с формулой VIII

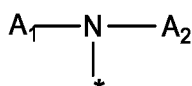


Формула VIII

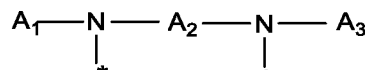
в которой А' выбран из радикалов в соответствии с формулами VIII', VIII'' или VIII'''



Формула VIII'

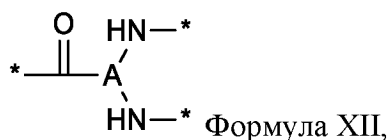


Формула VIII'',



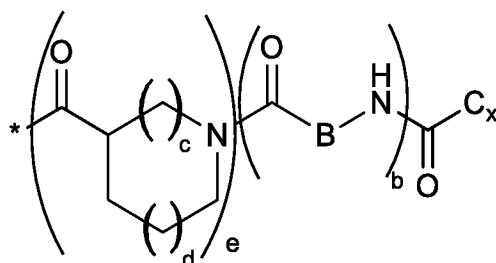
Формула VIII'''

– -GpL выбран среди радикалов в соответствии с формулой XII



Формула XII,

– GrC представляет собой радикал в соответствии с формулой IX:



Формула IX;

– * указывают сайты присоединения различных групп, связанных амидными функциями;

- a представляет собой целое число, равное 0 или 1, и $a' = 1, 2$ или 3, если $a = 1$;
- a' представляет собой целое число, равное 1, 2 или 3;
- b представляет собой целое число, равное 0 или 1;
- c представляет собой целое число, равное 0 или 1, и если c равно 0, тогда d равно 1 или 2;
- d представляет собой целое число, равное 0, 1 или 2;
- e представляет собой целое число, равное 0 или 1;
- g представляет собой целое число, равное 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

- h представляет собой целое число, равное 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6, и по меньшей мере один из g , h или l отличается от 0;
- l представляет собой целое число, равное 0 или 1, и $l' = 1$, если $l = 0$, и $l' = 2$, если $l = 1$;
- r представляет собой целое число, равное 0, 1 или 2, и
- s' представляет собой целое число, равное 0 или 1;
- И если e отличается от 0, то по меньшей мере один из g , h или l отличается от 0;
- И если $a = 0$, то $l = 0$;
- A , A_1 , A_2 и A_3 одинаковые или разные, представляют собой линейные или разветвленные алкильные радикалы, содержащие от 1 до 8 атомов углерода и необязательно замещенные радикалом, выбранным из насыщенного, ненасыщенного или ароматического кольца;
- B представляет собой эфирный или полиэфирный радикал, незамещенный, содержащий от 4 до 14 атомов углерода и от 1 до 5 атомов кислорода, или линейный или разветвленный алкильный радикал, необязательно содержащий ароматическое кольцо, содержащее от 1 до 9 атомов углерода.
- C_x представляет собой одновалентный, линейный или разветвленный, алкильный радикал, необязательно содержащий циклическую часть, в которой x обозначает число атомов углерода, и:
 - когда гидрофобный радикал -Ну несет 1 -GpC, тогда $9 \leq x \leq 25$,
 - когда гидрофобный радикал -Ну несет 2 -GpC, тогда $9 \leq x \leq 15$,
 - когда гидрофобный радикал -Ну несет 3 -GpC, тогда $7 \leq x \leq 13$,
 - когда гидрофобный радикал -Ну несет 4 -GpC, тогда $7 \leq x \leq 11$,
 - когда гидрофобный радикал -Ну несет, по меньшей мере, 5 -GpC, тогда $6 \leq x \leq 11$,
- G представляет собой линейный или разветвленный двухвалентный алкильный радикал с 1-8 атомами углерода, причем указанный алкильный радикал несет одну или несколько функций свободных карбоновых кислот.
- R представляет собой радикал, выбранный из группы, состоящей из двухвалентного, линейного или разветвленного алкильного радикала, содержащего от 1 до 12 атомов углерода, двухвалентного, линейного или разветвленного алкильного радикала, содержащего от 1 до 12 атомов углерода, несущего одну или несколько функций $-\text{CONH}_2$, или незамещенного эфирного или полиэфирного радикала, содержащего от 4 до 14 атомов углерода и от 1 до 5 атомов кислорода.
- Гидрофобные радикалы -Ну в соответствии с формулой X связаны с PLG:

○ через ковалентную связь между карбонилем гидрофобного радикала -Ну и атомом азота, который несет PLG, таким образом образуя амидную функцию, полученную в результате реакции функциональной аминогруппы, которую несет PLG, и кислотной функции, которую несет прекурсор -Ну' гидрофобного радикала -Ну, и

○ через ковалентную связь между атомом азота гидрофобного радикала -Ну и карбонилем, переносимым PLG, таким образом, образуя амидную функцию, полученную в результате реакции функциональной аминогруппы прекурсора -Ну' гидрофобного радикала -Ну и кислотной функции, которую несет PLG,

- Соотношение М между числом гидрофобных радикалов и числом глутаминовых или аспарагиновых единиц составляет от $0 < M \leq 0,5$;

- когда несколько гидрофобных радикалов несет сополиаминокислота, то они являются одинаковыми или разными,

- степень полимеризации DP в глутаминовых и аспарагиновых звеньях для цепей PLG составляет от 5 до 250;

- Свободные карбоновые кислоты в форме щелочной катионной соли, выбраны из группы, состоящей из Na^+ и K^+ .

[00027] Под «алкильным радикалом» подразумевается линейная или разветвленная углеродная цепь, которая не содержит гетероатом.

[00028] Сополиаминокислота представляет собой статистическую сополиаминокислоту в цепи глутаминовых и/или аспарагиновых звеньев.

[00029] Упомянутые сополиаминокислоты, несущие карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы Ну растворимы в водном растворе при pH от 6,0 до 8,0, при температуре 25 °C и концентрации менее 100 мг/мл.

[00030] Композиции в форме водного раствора для инъекций согласно изобретению представляют собой прозрачные растворы. Под «прозрачным раствором» подразумеваются композиции, которые соответствуют критериям, описанным в Американской и Европейской фармакопеех в отношении растворов для инъекций. В фармакопее США растворы определены в разделе <1151>, касающемся инъекции (<1>) (ссылаясь на <788> согласно USP 35 и указанному в <788> согласно USP 35 и в <787>, <788 > и <790> USP 38 (начиная с 1 августа 2014 года), согласно USP 38). В Европейской фармакопее инъекционные растворы должны соответствовать критериям, приведенным в разделах 2.9.19 и 2.9.20.

[00031] Под «растворимым» подразумевается подходящий для приготовления прозрачного раствора, не содержащего частиц, в концентрации менее 100 мг/мл в дистиллированной воде при 25 °C.

[00032] Под базальным инсулином с изоэлектрической точкой от 5,8 до 8,5 подразумевается инсулин, нерастворимый при pH 7 и для которого продолжительность действия составляет от 8 до 24 часов или более 24 часов в стандартных моделях диабета.

[00033] * в формулах указывают на места прикрепления различных представленных элементов.

[00034] В одном варианте осуществления Ну содержит более 30 атомов углерода.

[00035] В одном варианте осуществления композиция изобретения отличается тем, что Ну содержит от 15 до 100 атомов углерода.

[00036] В одном варианте осуществления композиция изобретения отличается тем, что Ну содержит от 30 до 70 атомов углерода.

[00037] В одном варианте осуществления композиция изобретения отличается тем, что Ну содержит от 40 до 60 атомов углерода.

[00038] В одном варианте осуществления композиция изобретения отличается тем, что Ну содержит от 20 до 30 атомов углерода.

[00039] В одном варианте осуществления, когда $a' = 1$, x составляет от 11 до 25 ($11 \leq x \leq 25$). В частности, когда x состоит из 15 и 16 ($x = 15$ или 16), тогда $r = 1$ и R представляет собой простой эфирный или полиэфирный радикал, а когда x больше 17 ($x \geq 17$), тогда $r = 1$ и R представляет собой эфирный или полиэфирный радикал.

[00040] В одном варианте осуществления, когда $a' = 2$, x составляет от 9 до 15 ($9 \leq x \leq 15$).

[00041] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что pH составляет от 6,6 до 7,8.

[00042] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что pH составляет от 7,0 до 7,8.

[00043] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что pH составляет от 6,8 до 7,4.

[00044] В одном варианте осуществления, когда $r = 2$, тогда группа GrR, связанная с PLG, выбирается среди GrR согласно формуле VII.

[00045] В одном варианте осуществления, когда $r = 2$, тогда группа GrR, связанная с PLG, выбирается среди GrR в соответствии с формулой VII, а вторая GrR выбирается среди GrR в соответствии с формулой VII'.

[00046] В одном варианте осуществления, когда $r = 2$, тогда группа GrR, связанная с PLG, выбирается среди GrR в соответствии с формулой VII'.

[00047] В одном варианте осуществления, когда $g = 2$, тогда группа GrR, связанная с PLG, выбирается среди GrR в соответствии с формулой VII', а вторая GrR выбирается среди GrR в соответствии с формулой VII.

[00048] В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один из g , h или l отличается от 0.

[00049] В одном варианте осуществления самое большее одно из g , h или l отличается от 0.

[00050] В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один из g и h равен 1.

[00051] В одном варианте $a = 1$ и $l = 1$.

[00052] В одном варианте осуществления, если $l = 0$, по меньшей мере один из g или h равен 0.

[00053] В одном варианте осуществления, если $l = 1$, по меньшей мере один из g и h равен 0.

[00054] В одном варианте осуществления $g = h = 0$, $a = 1$, GrA представляет собой радикал в соответствии с формулой VIII с $s' = 1$ и A' в соответствии с формулой VIII' или VIII'' и $l = 1$.

[00055] В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один из g и h равен 1.

[00056] В одном варианте осуществления $a = 0$.

[00057] В одном варианте осуществления $g+h \geq 2$.

[00058] В одном варианте осуществления g больше чем или равно 2 ($g \geq 2$).

[00059] В одном варианте осуществления h больше чем или равно 2 ($h \geq 2$).

[00060] В одном варианте осуществления $g+h \geq 2$ и l равно 0 ($a=l=0$).

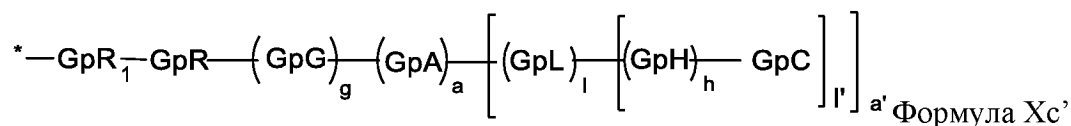
[00061] В одном варианте осуществления $g+h \geq 2$ и b равно 0 ($b=0$).

[00062] В одном варианте осуществления g или h больше или равно 2 ($g \geq 2$), а b равно 0.

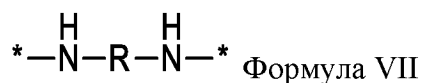
[00063] В одном варианте осуществления $g+h \geq 2$, b равно 0 ($b=0$) и e равно 1 ($e=1$).

[00064] В одном варианте осуществления g или h больше или равно 2 ($g \geq 2$), b равно 0 ($b=0$) и e равно 1 ($e=1$).

[00065] В одном варианте осуществления указанный по меньшей мере один гидрофобный радикал -Ну выбран из радикалов в соответствии с формулой X, в которой $g = 2$ в соответствии с формулой Xc', как определено ниже:



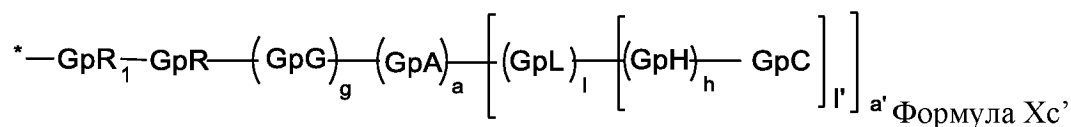
где GpR_1 представляет собой радикал в соответствии с формулой VII.



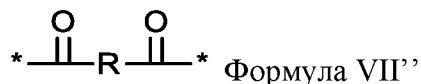
в которой GpR , GpG , GpA , GpL , GpH , GpC , R , a , a' , g , h , l и l' имеют определения, данные выше.

[00066] В одном варианте осуществления указанный гидрофобный радикал - Ну выбран из радикалов в соответствии с формулой X, в которой $r = 2$ в соответствии с формулой Xc', как определено ниже:

[00067] :



где GpR_1 представляет собой радикал в соответствии с формулой VII'.

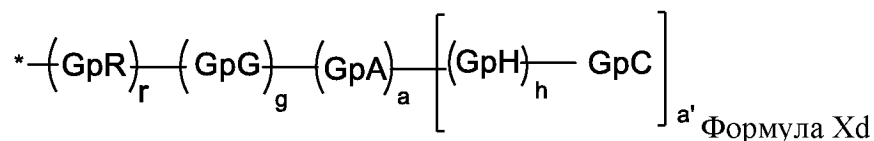


[00068] В которой GpR , GpG , GpA , GpL , GpH , GpC , R , a , a' , g , h , l и l' имеют определения, данные выше.

[00069] В одном варианте осуществления указанный гидрофобный радикал - Ну выбран среди радикалов в соответствии с формулой X, в которой

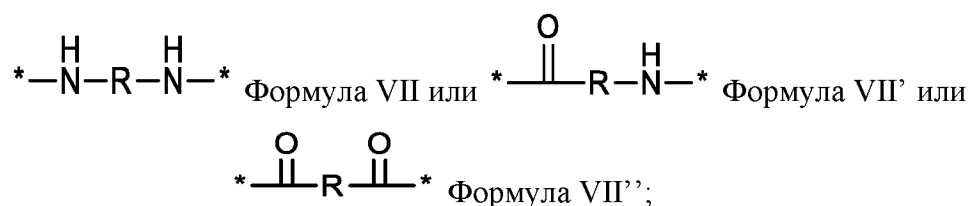
- $l = 0$,

- в соответствии с формулой Xd, как определено ниже.

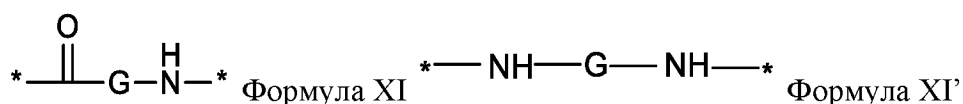


где

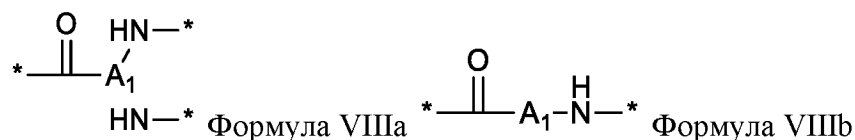
- GpR выбирается среди радикалов в соответствии с формулами VII, VII' или VII'':



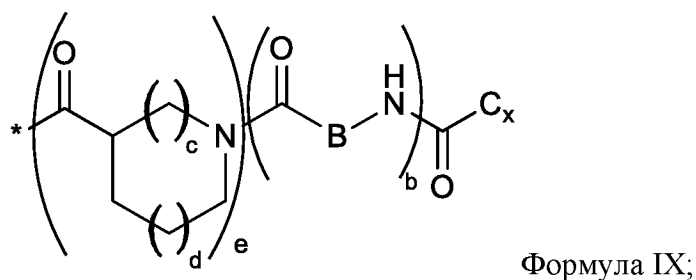
- GpR выбирается среди радикалов в соответствии с формулами XI или XI':



– GrA выбирают из радикалов в соответствии с формулой VIII, в которой $s' = 1$, представленный формулой VIIa или формулой VIII, в которой $s' = 0$, представленный формулой VIIb:



– GrC представляет собой радикал в соответствии с формулой IX:



– * указывают сайты присоединения различных групп, связанных амидными функциями;

– a представляет собой целое число, равное 0 или 1, и $a' = 1'$, если $a = 0$, и $a' = 1$ или $a' = 2$, если $a = 1$;

– a' представляет собой целое число, равное 1 или 2, и;

○ Если a' равно 1, то a равно 0 или 1, а GrA представляет собой радикал в соответствии с формулой VIIb и,

○ Если a' равно 2, то a равно 1, а GrA представляет собой радикал в соответствии с формулой VIIa;

– b представляет собой целое число, равное 0 или 1;

– c представляет собой целое число, равное 0 или 1, и если c равно 0, тогда d равно 1 или 2;

– d представляет собой целое число, равное 0, 1 или 2;

– e представляет собой целое число, равное 0 или 1;

– g представляет собой целое число, равное 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

– h представляет собой целое число, равное 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6, и по меньшей мере один из g или h отличается от 0;

– r представляет собой целое число, равное 0, 1 или 2, и

– s' представляет собой целое число, равное 0 или 1;

- И если e отличается от 0, то по меньшей мере один из g , h или l отличается от 0;
- И если $a = 0$, то $l = 0$;
- A_1 представляет собой линейный или разветвленный алкильный радикал, содержащий от 1 до 8 атомов углерода и, необязательно, замещенный радикалом из насыщенного, ненасыщенного или ароматического кольца;
- B представляет собой эфирный или полиэфирный радикал, незамещенный, содержащий от 4 до 14 атомов углерода и от 1 до 5 атомов кислорода, или линейный или разветвленный алкильный радикал, необязательно содержащий ароматическое кольцо, содержащее от 1 до 9 атомов углерода.;
- C_x представляет собой одновалентный, линейный или разветвленный, алкильный радикал, необязательно содержащий циклическую часть, в которой x обозначает число атомов углерода, и:
 - когда гидрофобный радикал -Ну несет 1 -GrC, тогда $9 \leq x \leq 25$,
 - когда гидрофобный радикал -Ну несет 2 -GrC, тогда $9 \leq x \leq 15$,
 - когда гидрофобный радикал -Ну несет 3 -GrC, тогда $7 \leq x \leq 13$,
 - когда гидрофобный радикал -Ну несет 4 -GrC, тогда $7 \leq x \leq 11$,
 - когда гидрофобный радикал -Ну несет, по меньшей мере, 5 -GrC, тогда $6 \leq x \leq 11$,
- G представляет собой алкильный радикал с 1-8 атомами углерода, причем указанный алкильный радикал несет одну или несколько функций свободных карбоновых кислот.
- R представляет собой радикал, выбранный из группы, состоящей из двухвалентного, линейного или разветвленного алкильного радикала, содержащего от 1 до 12 атомов углерода, двухвалентного, линейного или разветвленного алкильного радикала, содержащего от 1 до 12 атомов углерода, несущего одну или несколько функций $-\text{CONH}_2$, или незамещенного эфирного или полиэфирного радикала, содержащего от 4 до 14 атомов углерода и от 1 до 5 атомов кислорода.
- Гидрофобный радикал(ы) Ну в соответствии с формулой X связан с PLG:
 - через ковалентную связь между карбонилем гидрофобного радикала -Ну и атомом азота, переносимым PLG, таким образом, образуя амидную функцию, возникающую в результате реакции функциональной аминогруппы, переносимой PLG, и кислотной функции, переносимой прекурсором -Ну гидрофобного радикала и
 - через ковалентную связь между атомом азота гидрофобного радикала -Ну и карбонилем, переносимым PLG, таким образом, образуя амидную функцию, полученную

в результате реакции функциональной аминогруппы прекурсора -Ну гидрофобного радикала и кислотной функции, переносимой PLG,

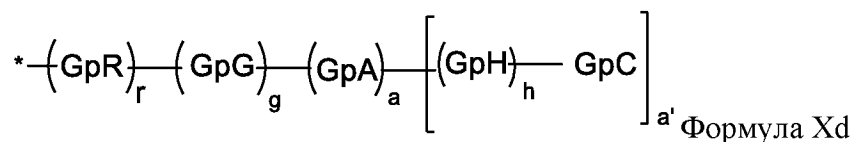
- Соотношение М между числом гидрофобных радикалов и числом глутаминовых или аспарагиновых звеньев составляет от $0 < M \leq 0,5$;

- когда несколько гидрофобных радикалов несет сополиаминокислота, то они являются одинаковыми или разными,

- Свободные карбоновые кислоты в форме щелочной катионной соли, выбраны из группы, состоящей из Na^+ и K^+ .

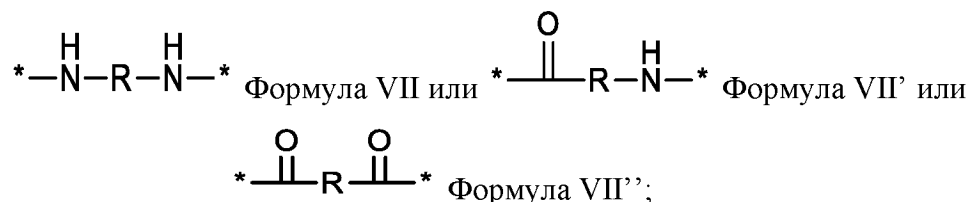
[00070] В одном варианте осуществления указанный гидрофобный -Ну выбран среди радикалов в соответствии с формулой X, как определено ниже, в которой $l=0$,

- GrA выбран из радикалов в соответствии с формулой VIII, в которой $s' = 1$, а A' выбран из радикалов в соответствии с формулами VIII'' или VIII''';

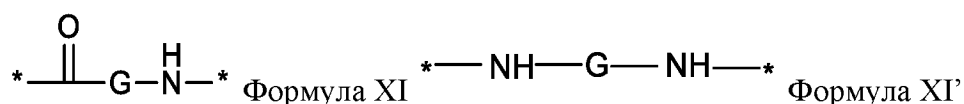


где

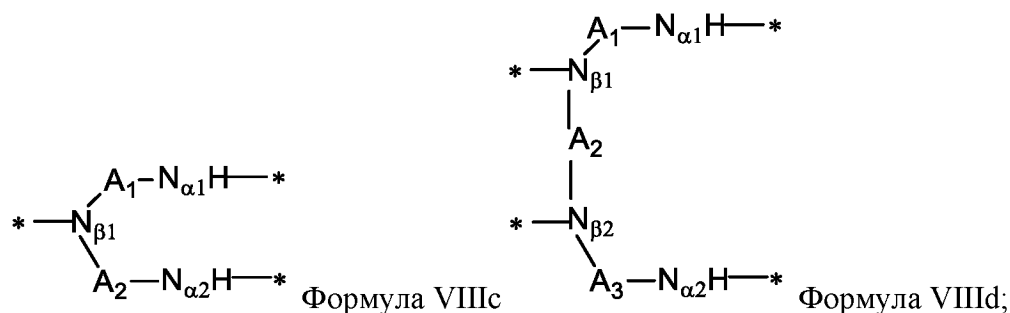
- GrR выбирается среди радикалов в соответствии с формулами VII, VII' или VII'';



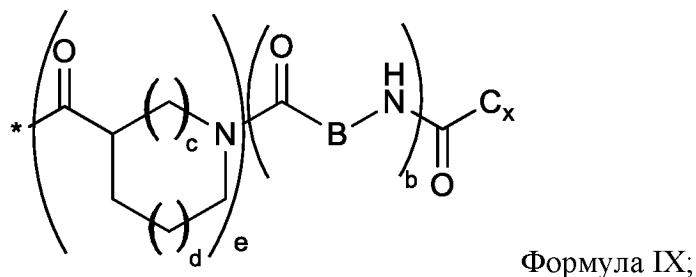
- GrG выбирается среди радикалов в соответствии с формулами XI или XI':



- GrA выбран из радикалов в соответствии с формулами VIIIc или VIIIId:



- GrC представляет собой радикал в соответствии с формулой IX:



- * указывают сайты присоединения различных групп, связанных амидными функциями;

- a представляет собой целое число, равное 0 или 1, и a' = 1, если a = 0, или 2, или 3, если a = 1;

- a' представляет собой целое число, равное 2 или 3, и;

- если a' равно 1, то a равно 0 и

- если a' равно 2 или 3, то a равно 1 и GrA представляет собой радикал в соответствии с формулой VIIIc или VIIIId;

- b представляет собой целое число, равное 0 или 1;

- c представляет собой целое число, равное 0 или 1, и если c равно 0, тогда d равно 1 или 2;

- d представляет собой целое число, равное 0, 1 или 2;

- e представляет собой целое число, равное 0 или 1;

- g представляет собой целое число, равное 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

- h представляет собой целое число, равное 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6, и по меньшей мере один из g или h отличается от 0;

- r представляет собой целое число, равное 0, 1 или 2, и

- s' представляет собой целое число, равное 1;

- И если e отличается от 0, то по меньшей мере один из g, h или l отличается от 0;

- И если a = 0, то l = 0;

– A_1 , A_2 , A_3 , одинаковые или разные, представляют собой линейные или разветвленные алкильные радикалы, содержащие от 1 до 8 атомов углерода и, необязательно, замещенные радикалом из насыщенного, ненасыщенного или ароматического кольца;

– В представляет собой эфирный или полиэфирный радикал, незамещенный, содержащий от 4 до 14 атомов углерода и от 1 до 5 атомов кислорода, или линейный или разветвленный алкильный радикал, необязательно содержащий ароматическое кольцо, содержащее от 1 до 9 атомов углерода.;

– C_x представляет собой одновалентный, линейный или разветвленный, алкильный радикал, необязательно содержащий циклическую часть, в которой x обозначает число атомов углерода, и:

- когда гидрофобный радикал -Ну несет 1 -GrC, тогда $9 \leq x \leq 25$,
- когда гидрофобный радикал -Ну несет 2 -GrC, тогда $9 \leq x \leq 15$,
- когда гидрофобный радикал -Ну несет 3 -GrC, тогда $7 \leq x \leq 13$,
- когда гидрофобный радикал -Ну несет 4 -GrC, тогда $7 \leq x \leq 11$,
- когда гидрофобный радикал -Ну несет, по меньшей мере, 5 -GrC, тогда $6 \leq x \leq$

11,

– Гидрофобный радикал(ы) Ну в соответствии с формулой X связан с PLG:

○ через ковалентную связь между карбонилем гидрофобного радикала -Ну и атомом азота, который несет PLG, таким образом образуя амидную функцию, полученную в результате реакции функциональной аминогруппы, которую несет PLG, и кислотной функции, которую несет прекурсор -Ну' гидрофобного радикала, и

○ через ковалентную связь между атомом азота гидрофобного радикала и карбонилем, переносимым PLG, таким образом, образуя амидную функцию, полученную в результате реакции функциональной аминогруппы прекурсора -Ну гидрофобного радикала и кислотной функции, переносимого PLG.

– G представляет собой алкильный радикал с 1-8 атомами углерода, причем указанный алкильный радикал несет одну или несколько функций свободных карбоновых кислот.

– R представляет собой радикал, выбранный из группы, состоящей из двухвалентного, линейного или разветвленного алкильного радикала, содержащего от 1 до 12 атомов углерода, двухвалентного, линейного или разветвленного алкильного радикала, содержащего от 1 до 12 атомов углерода, несущего одну или несколько функций $-\text{CONH}_2$, или незамещенного эфирного или полиэфирного радикала, содержащего от 4 до 14 атомов углерода и от 1 до 5 атомов кислорода.

- Соотношение M между числом гидрофобных радикалов и числом глутаминовых или аспарагиновых единиц составляет от $0 < M \leq 0,5$;

- когда несколько гидрофобных радикалов несет сополиаминокислота, то они являются одинаковыми или разными,

- Свободные карбоновые кислоты в форме щелочной катионной соли, выбраны из группы, состоящей из Na^+ и K^+ .

[00071] В одном варианте осуществления $r = 0$ и гидрофобный радикал в соответствии с формулой X связан с PLG через ковалентную связь между карбонилем гидрофобного радикала и атомом азота, переносимым PLG, таким образом, образуя амидную функцию, являющуюся результатом реакции функциональной аминогруппы, связанной с прекурсором PLG, и кислотной функцией, связанной с прекурсором Nu' гидрофобного радикала, и

[00072] В одном варианте $r = 1$ и гидрофобный радикал в соответствии с формулой X связан с PLG:

- через ковалентную связь между атомом азота гидрофобного радикала и карбонилем, переносимым PLG, таким образом формируя амидную функцию, полученную в результате реакции функциональной аминогруппы прекурсора $\text{-Nu}'$ гидрофобного радикала и кислотной функции, переносимой PLG, или

- через ковалентную связь между карбонилем гидрофобного радикала и атомом азота, переносимым PLG, таким образом образуя амидную функцию, полученную в результате реакции кислотной функции прекурсора $\text{-Nu}'$ гидрофобного радикала -Nu и функциональной аминогруппы, переносимой PLG.

[00073] В одном варианте осуществления, если GrA представляет собой радикал согласно формуле VIIIc и $r = 1$ или 2, тогда:

GrC связаны прямо или косвенно с $\text{N}_{\alpha 1}$ и $\text{N}_{\alpha 2}$, и PLG прямо или косвенно связан через GrR с $\text{N}_{\beta 1}$, или

- GrC связаны прямо или косвенно с $\text{N}_{\alpha 1}$ и $\text{N}_{\beta 1}$, и PLG прямо или косвенно связан через GrR с $\text{N}_{\alpha 2}$; или

- GrC связаны прямо или косвенно с $\text{N}_{\alpha 2}$ и $\text{N}_{\beta 1}$, и PLG прямо или косвенно связан через GrR с $\text{N}_{\alpha 1}$.

[00074] В одном варианте осуществления, если GrA представляет собой радикал в соответствии с формулой VIIIc и $r = 0$, тогда:

- GrC связаны прямо или косвенно с $N_{\alpha 1}$ и $N_{\alpha 2}$ и PLG прямо или косвенно связан с $N_{\beta 1}$; или

- GrC связаны прямо или косвенно с $N_{\alpha 1}$ и $N_{\beta 1}$ и PLG прямо или косвенно связан с $N_{\alpha 2}$; или

- GrC связаны прямо или косвенно с $N_{\alpha 2}$ и $N_{\beta 1}$, и PLG прямо или косвенно связан с $N_{\alpha 1}$.

[00075] В одном варианте осуществления, если GrA представляет собой радикал согласно формуле VIII d и $r = 1$ или 2, тогда

- GrC связаны прямо или косвенно с $N_{\alpha 1}$, $N_{\alpha 2}$ и $N_{\beta 1}$ и PLG прямо или косвенно связан через GrR с $N_{\beta 2}$; или

- GrC прямо или косвенно связаны с $N_{\alpha 1}$, $N_{\alpha 2}$ и $N_{\beta 2}$ и PLG, прямо или косвенно, связан через GrR с $N_{\beta 1}$; или

- GrC прямо или косвенно связаны с $N_{\alpha 1}$, $N_{\beta 1}$ и $N_{\beta 2}$ и PLG, прямо или косвенно, связан через GrR с $N_{\alpha 2}$; или

- GrC связаны прямо или косвенно с $N_{\alpha 2}$, $N_{\beta 1}$ и $N_{\beta 2}$ и PLG прямо или косвенно связан через GrR с $N_{\alpha 1}$.

[00076] В одном варианте осуществления, если GrA представляет собой радикал в соответствии с формулой VIII d и $r = 0$, тогда

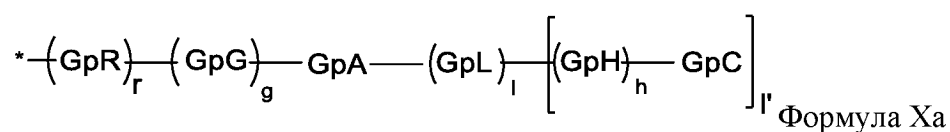
- GrC связаны прямо или косвенно с $N_{\alpha 1}$, $N_{\alpha 2}$ и $N_{\beta 1}$ и PLG прямо или косвенно связан с $N_{\beta 2}$; или

- GrC связаны прямо или косвенно с $N_{\alpha 1}$, $N_{\alpha 2}$ и $N_{\beta 2}$ и PLG прямо или косвенно связан с $N_{\beta 1}$; или

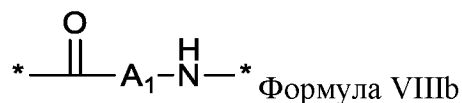
- GrC связаны прямо или косвенно с $N_{\alpha 1}$, $N_{\beta 1}$ и $N_{\beta 2}$ и PLG прямо или косвенно связан с $N_{\alpha 2}$; или

GrC связаны прямо или косвенно с $N_{\alpha 2}$, $N_{\beta 1}$ и $N_{\beta 2}$ и PLG прямо или косвенно связан с $N_{\alpha 1}$.

[00077] В одном варианте осуществления указанный по меньшей мере один гидрофобный радикал -Ну выбран из радикалов в соответствии с формулой X, в которой $a = 1$ и $a' = 1$ в соответствии с формулой Xa, как определено ниже:

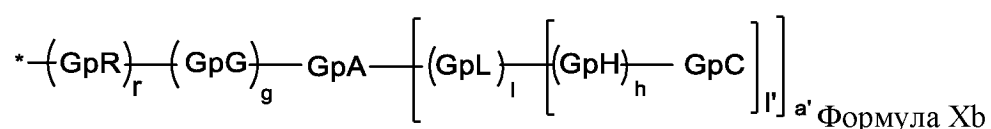


в которой GrA представляет собой радикал в соответствии с формулой VIII, и A' выбран из радикалов в соответствии с формулой VIII' с $s' = 0$, а GrA представляет собой радикал в соответствии с формулой VIIIb.

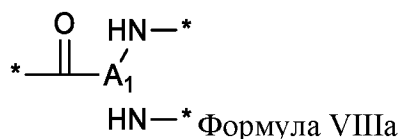


и GrR, GrG, GrL, GrH, GrC, A₁, r, g, h, l и l' являются такими, как определено выше.

[00078] В одном варианте осуществления указанный по меньшей мере один гидрофобный радикал -Ну выбран из радикалов в соответствии с формулой X, в которой a = 1 в соответствии с формулой Xb, как определено ниже:

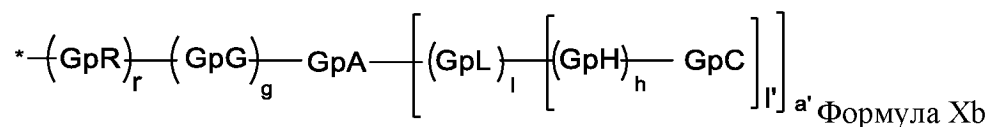


в которой GrA представляет собой радикал в соответствии с формулой VIII и A' выбран из радикалов в соответствии с формулой VIII' с $s' = 1$, а GrA представляет собой радикал в соответствии с формулой VIIIa.

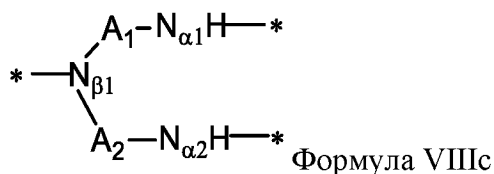


и GrR, GrG, GrL, GrH, GrC, A₁, a', r, g, h, l и l' являются такими, как определено выше.

[00079] В одном варианте осуществления указанный по меньшей мере один гидрофобный радикал -Ну выбран из радикалов в соответствии с формулой X, в которой a = 1, как определено ниже:



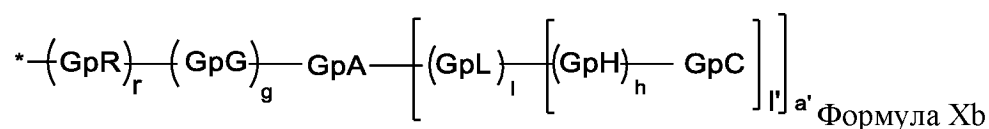
в которой GrA представляет собой радикал в соответствии с формулой VIII и A' выбран из радикалов в соответствии с формулой VIII' с $s' = 1$, а GrA представляет собой радикал в соответствии с формулой VIIIc.



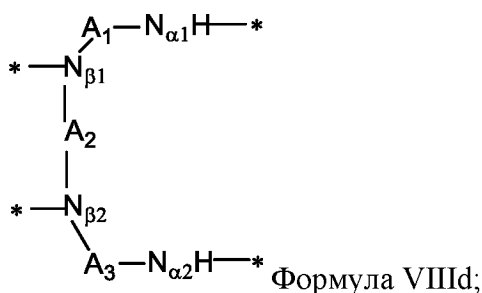
и GrR, GrG, GrL, GrH, GrC, A₁, A₂, r, g, h, a', l и l' являются такими, как определено выше.

[00080] В одном варианте осуществления указанный по меньшей мере один гидрофобный радикал -Ну выбран среди радикалов в соответствии с формулой X, в которой a = 1, как определено

ниже:

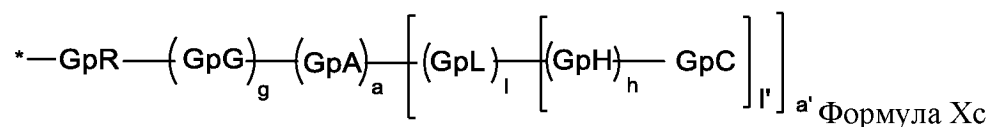


в которой GrA представляет собой радикал в соответствии с формулой VIII и A выбран из радикалов в соответствии с формулой VIII'' с s' = 1, а GrA представляет собой радикал в соответствии с формулой VIIIId.

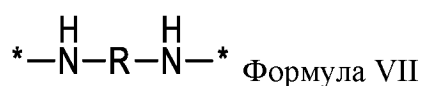


и GrR, GrG, GrL, GrH, GrC, A₁, A₂, A₃, a', r, g, h, l и l' являются такими, как определено выше.

[00081] В одном варианте осуществления указанный по меньшей мере один гидрофобный радикал -Ну выбран из радикалов в соответствии с формулой X, в которой r = 1 в соответствии с формулой Xc, как определено ниже:

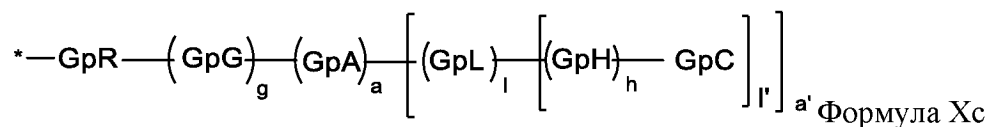


где GrR представляет собой радикал в соответствии с формулой VII.

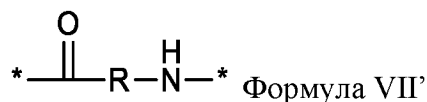


И GrR, GrA, GrL, GrH, GrC, R, a, g, h, l, a' и l' имеют определения, данные выше.

[00082] В одном варианте осуществления указанный по меньшей мере один гидрофобный радикал -Ну выбран из радикалов в соответствии с формулой X, в которой $g = 1$ в соответствии с формулой Xc, как определено ниже:

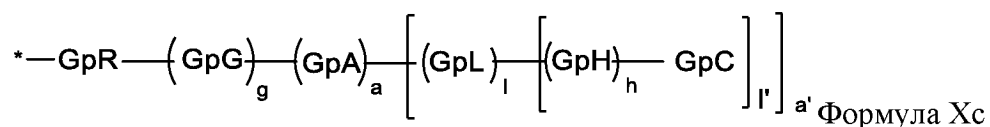


где GrR представляет собой радикал в соответствии с формулой VII'.

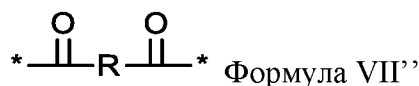


И GrR, GrA, GrL, GrH, GrC, R, a, g, h, l, a' и l' имеют определения, данные выше.

[00083] В одном варианте осуществления указанный по меньшей мере один гидрофобный радикал -Ну выбран из радикалов в соответствии с формулой X, в которой $g = 1$ в соответствии с формулой Xc, как определено ниже:

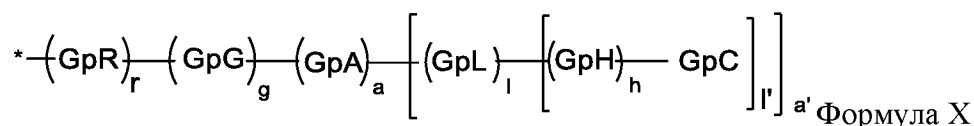


в которой GrR представляет собой радикал согласно формуле VII''.

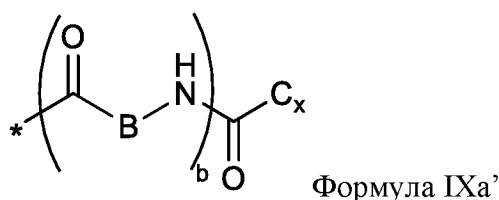


И GrR, GrA, GrL, GrH, GrC, R, a, g, h, l, a' и l' имеют определения, данные выше.

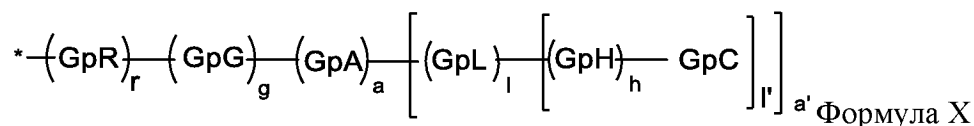
[00084] В одном варианте осуществления указанный по меньшей мере один гидрофобный радикал -Ну выбран среди радикалов в соответствии с формулой X, как определено ниже:



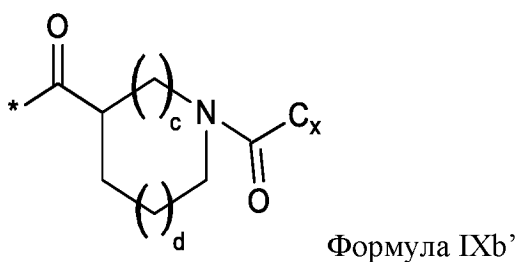
в которой GrC представляет собой радикал в соответствии с формулой IX, в которой $e = 0$, а GrC представляет собой радикал в соответствии с формулой IXa'.



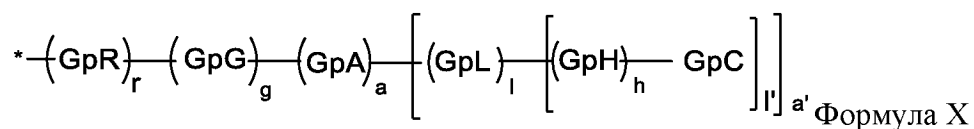
[00085] В одном варианте осуществления указанный по меньшей мере один гидрофобный радикал -Ну выбран среди радикалов в соответствии с формулой X, как определено ниже:



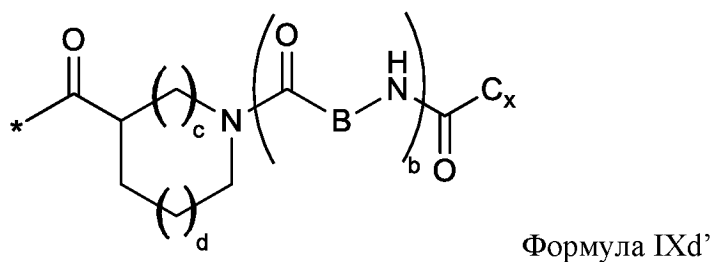
в которой GrC представляет собой радикал в соответствии с формулой IX, в которой e = 1, b = 0, а GrC представляет собой радикал в соответствии с формулой IXd'.



[00086] В одном варианте осуществления указанный по меньшей мере один гидрофобный радикал -Ну выбран среди радикалов в соответствии с формулой X, как определено ниже:



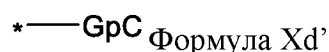
в которой GrC представляет собой радикал в соответствии с формулой IX, в которой e = 1, а GrC представляет собой радикал в соответствии с формулой IXd'.



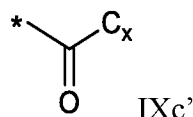
[00087] В одном варианте осуществления указанный по меньшей мере один гидрофобный радикал -Ну выбран из радикалов в соответствии с формулой X, в которой г, g, a, l, h равны 0 в соответствии с формулой Xd', как определено ниже:



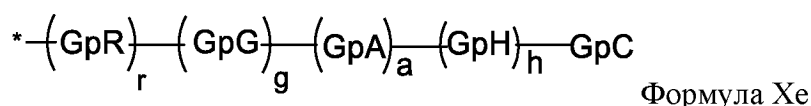
[00088] В одном варианте осуществления указанный по меньшей мере один гидрофобный радикал -Ну выбран из радикалов в соответствии с формулой X, в которой г, g, a, l, h равны 0 в соответствии с формулой Xd', как определено ниже:



в которой GrC представляет собой радикал в соответствии с формулой IX, в которой e = 0, b = 0 и GrC представляет собой радикал в соответствии с формулой IXc'.

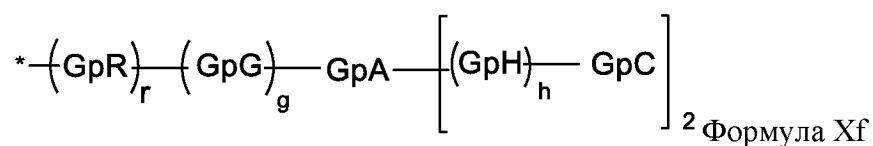


[00089] В одном варианте осуществления композиция изобретения отличается тем, что указанные гидрофобные радикалы выбраны среди гидрофобных радикалов в соответствии с формулой X, в которой GrA представляет собой радикал в соответствии с формулой VIIIb, a' = 1 и l = 0.



GrR, GrG, GrA, GrH, GrC, r, g, h и a имеют определения, данные выше.

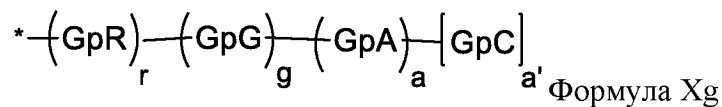
[00090] В одном варианте осуществления композиция изобретения отличается тем, что указанные гидрофобные радикалы выбраны среди гидрофобных радикалов в соответствии с формулой X, в которой a' = 2 и a = 1 и l = 0 представлены формулой Xf ниже:



GrR, GrG, GrA, GrH, GrC, r, g и h имеют определения, данные выше.

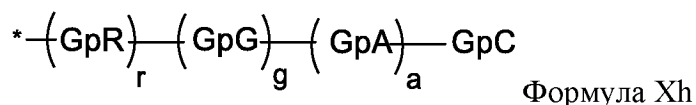
[00091] В одном варианте осуществления композиция изобретения отличается тем, что указанные гидрофобные радикалы выбраны среди гидрофобных радикалов в

соответствии с формулой X, в которой $h = 0$, $l = 0$ и $l' = 1$, представленной формулой Xg ниже:



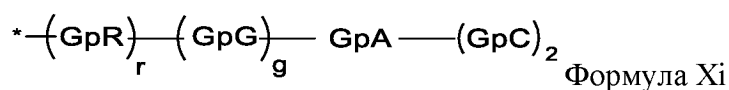
GpR, GpG, GpA, GpC, r, g, a и a' имеют определения, приведенные выше.

[00092] В одном варианте осуществления композиция изобретения отличается тем, что указанные гидрофобные радикалы выбраны среди гидрофобных радикалов в соответствии с формулой X, в которой $h = 0$, $a' = 1$, представленной формулой Xh ниже:



В одном варианте осуществления композиции в соответствии с GpR, GpG, GpA, GpC, r, a и g имеют определения, данные выше.

[00093] В одном варианте осуществления композиция изобретения отличается тем, что указанные гидрофобные радикалы выбраны среди гидрофобных радикалов в соответствии с формулой X, в которой $h = 0$, $a' = 2$ и $a = 1$, представленных формулой Xi ниже:



GpR, GpG, GpA, GpC, r и g имеют определения, данные выше.

[00094] В одном варианте осуществления $a = 0$.

[00095] В одном варианте осуществления $h = 1$ и $g = 0$,

[00096] В одном варианте осуществления $h = 0$ и $g = 1$,

[00097] В одном варианте осуществления $r = 0$, $g = 1$ и $h = 0$.

[00098] В одном варианте $r = 1$ и GpR выбран из радикалов в соответствии с формулой VII' или VII'' и $h = 0$.

[00099] В одном варианте осуществления $r = 1$, $g = 0$ и GpR представляет собой радикал в соответствии с формулой VII' и $h = 0$.

[000100] В одном варианте осуществления $r = 1$, $g = 0$ и GpR представляет собой радикал в соответствии с формулой VII' и $h = 1$.

[000101] В одном варианте осуществления $r = 1$, $g = 0$, GpR представляет собой радикал в соответствии с формулой VII', GpA выбран из радикалов в соответствии с формулой VIIa или VIIb и $h = 0$.

[000102] В одном варианте осуществления $r = 1$, $g = 0$, GrR представляет собой радикал в соответствии с формулой VII', GrA выбран среди радикалов в соответствии с формулой VIIa' или VIIIb и $h = 1$.

[000103] В одном варианте осуществления $r = 1$, $g = 0$, GrR представляет собой радикал в соответствии с формулой VII', GrA представляет собой радикал в соответствии с формулой VIIa и $h = 0$.

[000104] В одном варианте осуществления $r = 1$, $g = 0$, GrR представляет собой радикал в соответствии с формулой VII', GrA представляет собой радикал в соответствии с формулой VIIa и $h = 1$.

[000105] В одном варианте осуществления $r = 1$, $g = 0$, GrR представляет собой радикал в соответствии с формулой VII', GrA представляет собой радикал в соответствии с формулой VIIIb и $h = 0$.

[000106] В одном варианте осуществления $r = 1$, $g = 0$, GrR представляет собой радикал в соответствии с формулой VII', GrA представляет собой радикал в соответствии с формулой VIIIb и $h = 1$.

[000107] В одном варианте $r = 0$ и GrA выбран из радикалов в соответствии с формулами VIIa и VIIIb.

[000108] В одном варианте осуществления $r = 0$, $g = 0$ и GrA выбран среди радикалов в соответствии с формулами VIIa и VIIIb.

[000109] В одном варианте $r = 0$, GrA выбран из радикалов в соответствии с формулами VIIa и VIIIb и $h = 0$.

[000110] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал в соответствии с формулами X, Xc', Xa, Xb, Xc, Xd, Xe, Xf, Xg, Xh и Xi представляет собой радикал, в котором R представляет собой двухвалентный линейный алкильный радикал, содержащий от 2 до 12 атомов углерода.

[000111] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал в соответствии с формулами X, Xc', Xa, Xb, Xc, Xd, Xe, Xf, Xg, Xh и Xi представляет собой радикал, в котором R представляет собой двухвалентный линейный алкильный радикал, содержащий от 2 до 6 атомов углерода.

[000112] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал в соответствии с формулами X, Xc', Xa, Xb, Xc, Xd, Xe, Xf, Xg, Xh и Xi представляет собой радикал, в котором R представляет собой двухвалентный линейный алкильный радикал, содержащий от 2 до 6 атомов углерода.

[000113] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал в соответствии с формулами X, Xc', Xa, Xb, Xc, Xd, Xe, Xf, Xg, Xh

и X_i представляет собой радикал, в котором R представляет собой двухвалентный линейный алкильный радикал, содержащий от 2 до 4 атомов углерода.

[000114] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал в соответствии с формулами X, Xc', Xa, Xb, Xc, Xd, Xe, Xf, Xg, Xh и X_i представляет собой радикал, в котором R представляет собой двухвалентный линейный алкильный радикал, содержащий от 2 до 4 атомов углерода.

[000115] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал в соответствии с формулами X, Xc', Xa, Xb, Xc, Xd, Xe, Xf, Xg, Xh и X_i представляет собой радикал, в котором R представляет собой двухвалентный линейный алкильный радикал, содержащий 2 атома углерода.

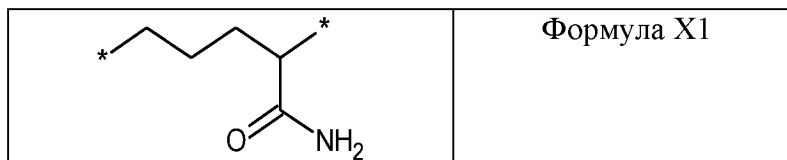
[000116] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал в соответствии с формулами X, Xc', Xa, Xb, Xc, Xd, Xe, Xf, Xg, Xh и X_i представляет собой радикал, в котором R представляет собой двухвалентный линейный алкильный радикал, содержащий от 1 до 11 атомов углерода.

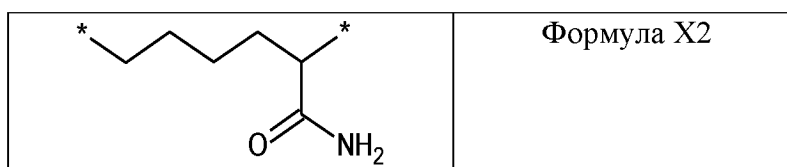
[000117] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал в соответствии с формулами X, Xc', Xa, Xb, Xc, Xd, Xe, Xf, Xg, Xh и X_i представляет собой радикал, в котором R представляет собой двухвалентный линейный алкильный радикал, содержащий от 1 до 6 атомов углерода.

[000118] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал в соответствии с формулами X, Xc', Xa, Xb, Xc, Xd, Xe, Xf, Xg, Xh и X_i представляет собой радикал, в котором R представляет собой двухвалентный линейный алкильный радикал, содержащий от 2 до 5 атомов углерода и несущий или более амидных функций (-CONH₂).

[000119] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал в соответствии с формулами X, Xc', Xa, Xb, Xc, Xd, Xe, Xf, Xg, Xh и X_i представляет собой радикал, в котором R представляет собой двухвалентный линейный алкильный радикал, содержащий от 2 до 5 атомов углерода и несущий или более амидных функций (-CONH₂).

[000120] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал в соответствии с формулами X, Xc', Xa, Xb, Xc, Xd, Xe, Xf, Xg, Xh и X_i представляет собой радикал, в котором R представляет собой выбранный радикал из группы, состоящей из радикалов, представленных формулами ниже:





[000121] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал в соответствии с формулами X, Xc', Xa, Xb, Xc, Xd, Xe, Xf, Xg, Xh и Xi представляет собой радикал, в котором R представляет собой радикал в соответствии с формулой X1.

[000122] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал в соответствии с формулами X, Xc', Xa, Xb, Xc, Xd, Xe, Xf, Xg, Xh и Xi представляет собой радикал, в котором R представляет собой радикал в соответствии с формулой X2.

[000123] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал в соответствии с формулой X представляет собой радикал, в котором R связан с сополиаминокислотой через амидную функцию, которую несет углерод в положении дельта или эпсилон (или в положении 4 или 5) относительно амидной функции (-CONH₂).

[000124] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал в соответствии с формулами X, Xc', Xa, Xb, Xc, Xd, Xe, Xf, Xg, Xh и Xi представляет собой радикал, в котором R представляет собой незамещенный линейный эфир или полиэфирный радикал, содержащий от 4 до 14 атомов углерода и от 1 до 5 атомов кислорода.

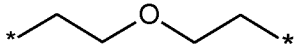
[000125] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал в соответствии с формулами X, Xc', Xa, Xb, Xc, Xd, Xe, Xf, Xg, Xh и Xi представляет собой радикал, в котором R представляет собой эфирный радикал.

[000126] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал в соответствии с формулами X, Xc', Xa, Xb, Xc, Xd, Xe, Xf, Xg, Xh и Xi представляет собой радикал, в котором R представляет собой эфирный радикал, содержащий от 4 до 6 атомов углерода.

[000127] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал в соответствии с формулами X, Xc', Xa, Xb, Xc, Xd, Xe, Xf, Xg, Xh и Xi представляет собой радикал, в котором R представляет собой двухвалентный линейный алкильный радикал, содержащий 6 атома углерода.

[000128] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал в соответствии с формулами X, Xc', Xa, Xb, Xc, Xd, Xe, Xf, Xg, Xh

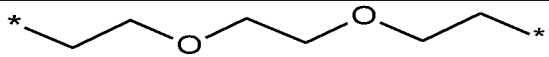
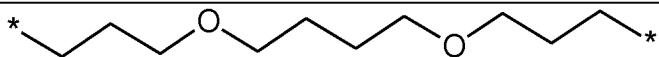
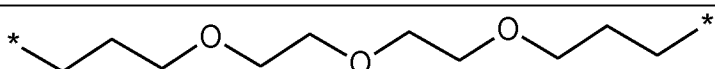
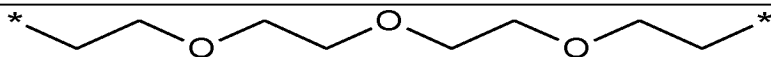
и X_i представляет собой радикал, в котором R представляет собой эфирный радикал,

представленный формулой .

[000129] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал в соответствии с формулами X, Xc', Xa, Xb, Xc, Xd, Xe, Xf, Xg, Xh и X_i представляет собой радикал, в котором R представляет собой полиэфирный радикал.

[000130] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал в соответствии с формулами X, Xc', Xa, Xb, Xc, Xd, Xe, Xf, Xg, Xh и X_i представляет собой радикал, в котором R представляет собой линейный полиэфирный радикал, содержащий от 6 до 10 атомов углерода и от 2 до 3 атомов кислорода.

[000131] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал в соответствии с формулами X, Xc', Xa, Xb, Xc, Xd, Xe, Xf, Xg, Xh и X_i представляет собой радикал, в котором R представляет собой полиэфирный радикал, выбранный из группы, состоящей из радикалов, представленных формулами ниже:

	Формула X3
	Формула X4
	Формула X5
	Формула X6

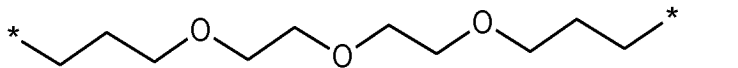
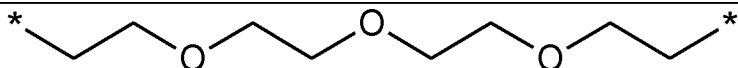
[000132] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал в соответствии с формулами X, Xc', Xa, Xb, Xc, Xd, Xe, Xf, Xg, Xh и X_i представляет собой радикал, в котором R представляет собой радикал в соответствии с формулой X3.

[000133] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал в соответствии с формулами X, Xc', Xa, Xb, Xc, Xd, Xe, Xf, Xg, Xh и X_i представляет собой радикал, в котором R представляет собой радикал в соответствии с формулой X4.

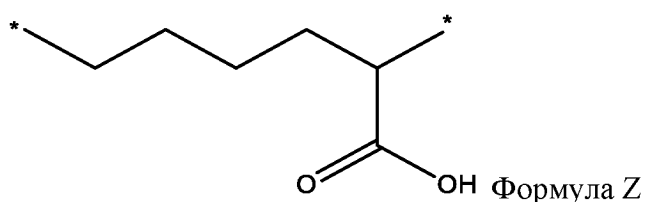
[000134] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал в соответствии с формулами X, Xc', Xa, Xb, Xc, Xd, Xe, Xf, Xg, Xh и X_i представляет собой радикал, в котором R представляет собой полиэфирный радикал, выбранный из группы, состоящей из радикалов, представленных формулами X5 и X6 ниже:

[000135] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал в соответствии с формулами X, Xc', Xa, Xb, Xc, Xd, Xe, Xf, Xg, Xh и Xi представляет собой радикал, в котором R представляет собой полиэфирный радикал в соответствии с формулой X5.

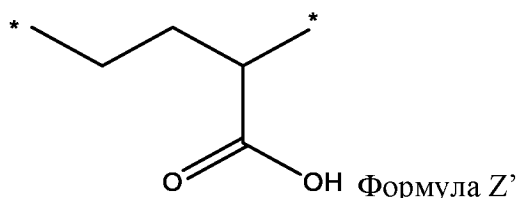
[000136] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал в соответствии с формулами X, Xc', Xa, Xb, Xc, Xd, Xe, Xf, Xg, Xh и Xi представляет собой радикал, в котором R представляет собой полиэфирный радикал в соответствии с формулой X6.

	Формула X5
	Формула X6

[000137] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал в соответствии с формулами X, Xc', Xa, Xb, Xc, Xd, Xe, Xf, Xg, Xh и Xi представляет собой радикал, в котором радикал GrG и/или GrH в соответствии с формулой XI', в которой G представляет собой алкильный радикал, содержит 6 атомов углерода, представленных формулой Z ниже:



[000138] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал в соответствии с формулами X, Xc', Xa, Xb, Xc, Xd, Xe, Xf, Xg, Xh и Xi представляет собой радикал, в котором GrG и/или GrH представляет собой в соответствии с формулой XI, в которой G представляет собой алкильный радикал, содержащий 4 атома углерода, представленных формулой Z ниже:



[000139] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал в соответствии с формулами X, Xc', Xa, Xb, Xc, Xd, Xe, Xf, Xg, Xh

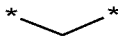
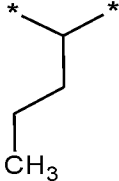
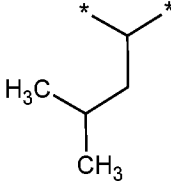
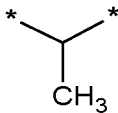
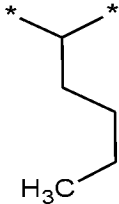
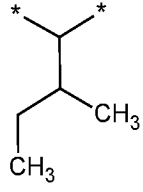
и X_i представляет собой радикал, в котором радикал GrG и/или GrH содержит в соответствии с формулой XI, в которой G представляет собой алкильный радикал, содержащий 4 атома углерода, представленные $-(CH_2)_2-CH(COOH)-$.

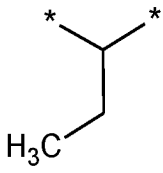
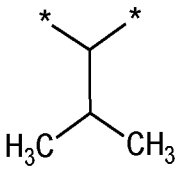
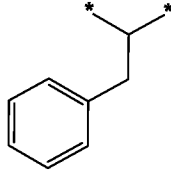
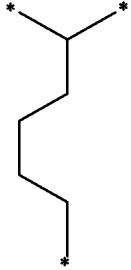
[000140] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал в соответствии с формулами X, Xc', Xa, Xb, Xc, Xd, Xe, Xf, Xg, Xh и X_i представляет собой радикал, в котором радикал GrG и/или GrH в соответствии с формулой XI, где G представляет собой алкильный радикал, содержащий 4 атома углерода, представленный $-CH((CH_2)_2COOH)-$.

[000141] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал в соответствии с формулами X, Xc', Xa, Xb, Xc, Xd, Xe, Xf, Xg, Xh и X_i представляет собой радикал, в котором радикал GrG и/или GrH содержит в соответствии с формулой XI, в которой G представляет собой алкильный радикал, содержащий 3 атома углерода, представленных формулой $-CH_2-CH-(COOH)$.

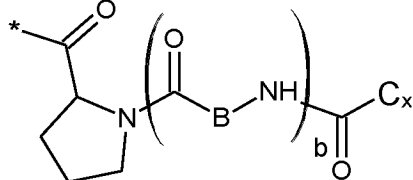
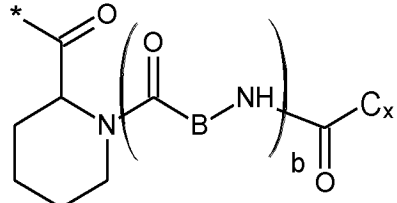
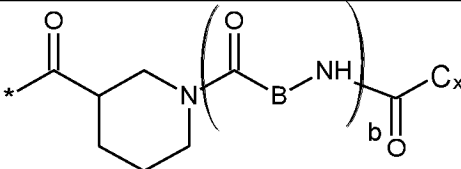
[000142] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал в соответствии с формулами X, Xc', Xa, Xb, Xc, Xd, Xe, Xf, Xg, Xh и X_i представляет собой радикал, в котором GrG и/или GrH представляет собой в соответствии с формулой XI, в которой радикал G представляет собой алкильный радикал, содержащий 3 атома углерода, представленный $-CH(CH_2)COOH-$.

[000143] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал в соответствии с формулами X, Xc', Xa, Xb, Xc, Xd, Xe, Xf, Xg, Xh и X_i представляет собой радикал, в котором радикал GrA содержится в соответствии с формулой VIII и в котором A_1 , A_2 или A_3 выбран из группы, состоящей из радикалов, представленных формулами ниже:

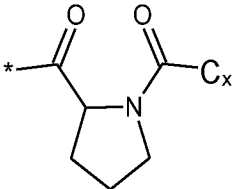
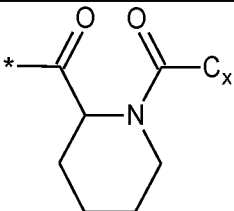
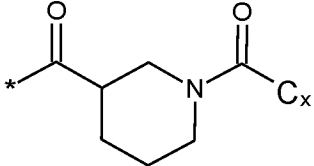
 Формула Y1	 Формула Y2	 Формула Y3
 Формула Y4	 Формула Y5	 Формула Y6

 Формула Y7	 Формула Y8	 Формула Y9
 Формула Y10		

[000144] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал согласно формулам X, Xc', Xd, Xa, Xb, Xd', Xc, Xe, Xf, Xg, Xh и Xi представляет собой радикал, в котором радикал GrC в соответствии с формулой IX был выбран из группы, состоящей из радикалов формул IXe, IXf или IXg, представленных ниже:

	Формула IXe
	Формула IXf
	Формула IXg

[000145] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал согласно формулам X, Xc', Xd, Xa, Xb, Xd', Xc, Xe, Xf, Xg, Xh и Xi представляет собой радикал, в котором радикал GrC в соответствии с формулой IX был выбран из группы, состоящей из радикалов формул IXe, IXf или IXg, в которой b равно 0, отвечая соответственно формулам IXh, IXi и IXj, представленным ниже:

	Формула IXh
	Формула IXi
	Формула IXj

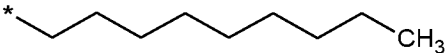
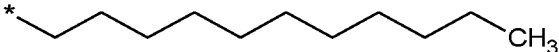
[000146] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал в соответствии с формулами X, Xc', Xd, Ха, Хb, Xd', Xс, Хе, Xf, Xg, Xh и Xi представляет собой радикал, на который отвечает радикал GrC к формуле IX или IXe, в которой $b = 0$ и соответствует формуле IXh.

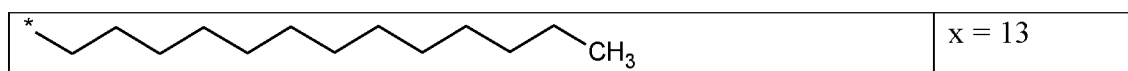
[000147] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал в соответствии с формулами X, Xc', Xd, Ха, Хb, Xd', Xс, Хе, Xf, Xg, Xh и Xi представляет собой радикал, в котором Cx выбран из группы, состоящей из линейных алкильных радикалов.

[000148] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал в соответствии с формулами X, Xc', Xd, Ха, Хb, Xd', Xс, Хе, Xf, Xg, Xh и Xi представляет собой радикал, в котором Cx выбран из группы, состоящей из разветвленных алкильных радикалов.

[000149] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал в соответствии с формулами X, Xc', Xd, Ха, Хb, Xd', Xс, Xd, Хе, Xf, Xg, Xh и Xi представляет собой радикал, в котором Cx выбран из группы, состоящей из алкильных радикалов, включающих от 19 до 14 атомов углерода.

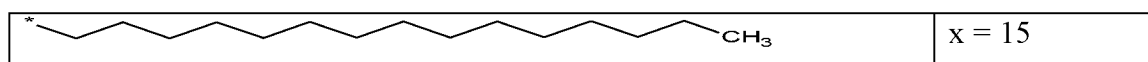
[000150] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал в соответствии с формулами X, Xc', Xd, Ха, Хb, Xd', Xс, Хе, Xf, Xg, Xh и Xi представляет собой радикал, в котором Cx выбран из группы, состоящей из радикалов, представленных формулами ниже:

	$x = 9$
	$x = 11$

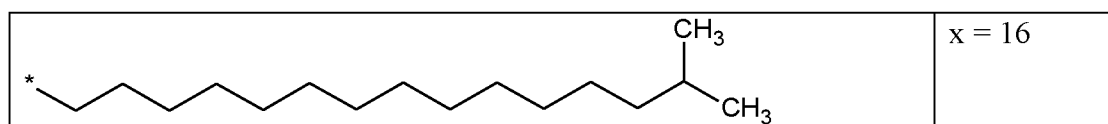


[000151] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал в соответствии с формулами X, Xc', Xd, Xa, Xb, Xd', Xc, Xe, Xf, Xg, Xh и Xi представляет собой радикал, в котором Cx выбран из группы, состоящей из алкильных радикалов, содержащих от 15 до 16 атомов углерода.

[000152] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал в соответствии с формулами X, Xc', Xd, Xa, Xb, Xd', Xc, Xe, Xf, Xg, Xh и Xi представляет собой радикал, в котором Cx выбран из группы, состоящей из радикалов, представленных формулами ниже:



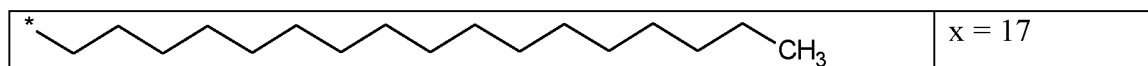
[000153] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал в соответствии с формулами X, Xc', Xd, Xa, Xb, Xd', Xc, Xe, Xf, Xg, Xh и Xi представляет собой радикал, в котором Cx выбран из группы, состоящей из радикалов, представленных формулами ниже:



[000154] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал в соответствии с формулами X, Xc', Xd, Xa, Xb, Xd', Xc, Xe, Xf, Xg, Xh и Xi представляет собой радикал, в котором Cx выбран из группы, состоящей из алкильных радикалов, содержащих от 17 до 25 атомов углерода.

[000155] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал в соответствии с формулами X, Xc', Xd, Xa, Xb, Xd', Xc, Xe, Xf, Xg, Xh и Xi представляет собой радикал, в котором Cx выбран из группы, состоящей из алкильных радикалов, содержащих от 17 до 18 атомов углерода.

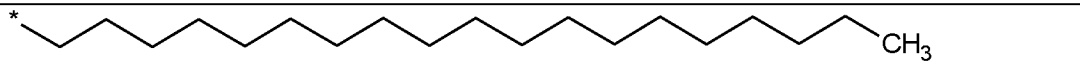
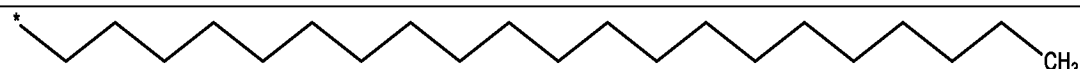
[000156] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал в соответствии с формулами X, Xc', Xd, Xa, Xb, Xd', Xc, Xe, Xf, Xg, Xh и Xi представляет собой радикал, в котором Cx выбран из группы, состоящей из радикалов, представленных формулами ниже:



[000157] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал в соответствии с формулами X, Xc', Xd, Xa, Xb, Xd', Xc, Xe, Xf, Xg, Xh и Xi представляет собой радикал, в котором Cx выбран из группы, состоящей из алкильных радикалов, содержащих от 18 до 25 атомов углерода.

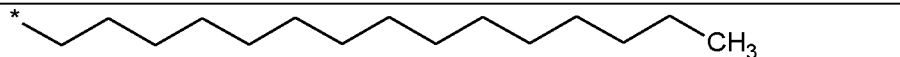
[000158] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал в соответствии с формулами X, Xc', Xd, Xa, Xb, Xd', Xc, Xe, Xf, Xg,

Xh и Xi представляет собой радикал, в котором Cx выбран из группы, состоящей из алкильных радикалов, представленных формулами ниже:

	x = 19
	x = 21

[000159] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал согласно формулам X, Xc', Xd, Xa, Xb, Xd', Xc, Xe, Xf, Xg, Xh и Xi, в которой радикал GrC согласно формуле IX выбран из группы, состоящей из радикалов, в которых Cx выбран из группы, состоящей из алкильных радикалов, содержащих от 14 до 15 атомов углерода.

[000160] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал в соответствии с формулами X, Xc', Xd, Xa, Xb, Xd', Xc, Xe, Xf, Xg, Xh и Xi представляет собой радикал, в котором радикал GrC в соответствии с формулой IX выбрана из группы, состоящей из радикалов, в которой Cx выбран из группы, состоящей из радикалов, представленных формулами ниже:

	x = 15
---	--------

[000161] В одном варианте осуществления сополиаминокислота выбрана из сополиаминокислот формулы XXXb, в которой гидрофобный радикал -Ну выбран из группы гидрофобных радикалов в соответствии с формулами X, Xc', Xd, Xa, Xb, Xc, Xe, Xg и Xh, в которых $a' = 1$ и $l' = 1$ и GrC представляет собой радикал согласно формуле IXe.

[000162] В одном варианте осуществления сополиаминокислота выбрана из сополиаминокислот формулы XXXb, в которой гидрофобный радикал -Ну выбран из группы гидрофобных радикалов в соответствии с формулами X, Xc', Xd, Xa, Xb, Xc, Xe, Xg и Xh, в которых $a' = 1$ и $l' = 1$, а GrC представляет собой радикал в соответствии с формулой IX, в которой $e = 0$.

[000163] В одном варианте сополиаминокислоту выбирают из сополиаминокислот формулы XXXb, в которой гидрофобный радикал -Ну выбран из группы гидрофобных радикалов в соответствии с формулами X, Xc', Xd, Xa, Xb, Xc, Xf, Xg и Xi, в которых $a' = 2$ или $l' = 2$ и GrC представляет собой радикал в соответствии с формулой IXe.

[000164] В одном варианте сополиаминокислоту выбирают из сополиаминокислот формулы XXXb, в которой гидрофобный радикал -Ну выбран из группы гидрофобных радикалов в соответствии с формулами X, Xc', Xd, Xa, Xb, Xc, Xf,

Xg и Xi, в которых $a' = 2$ и $l' = 2$, а GrC является радикалом в соответствии с формулой IX, в которой $e = 0$.

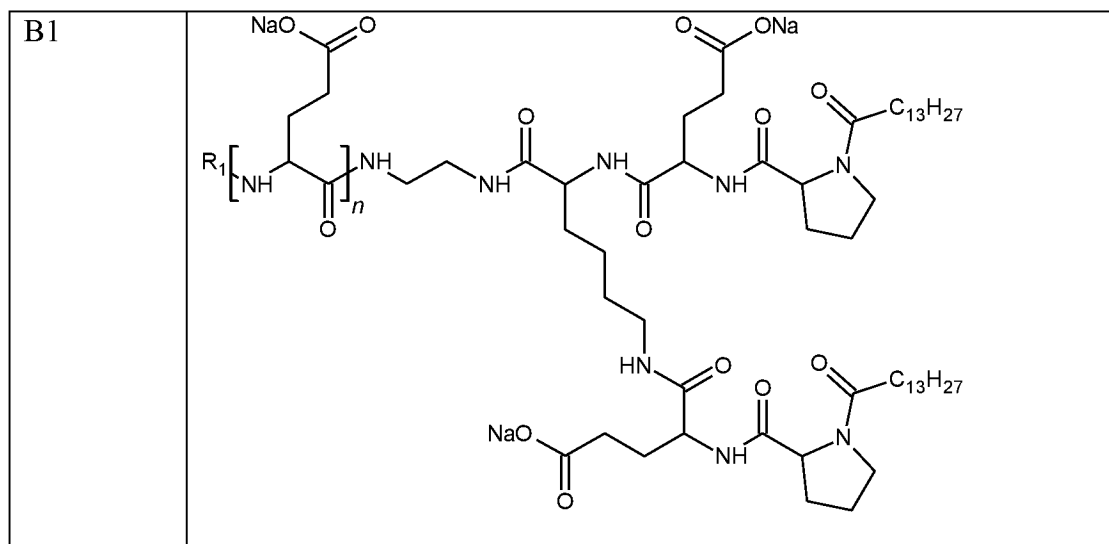
[000165] В одном варианте осуществления сополиаминокислота выбрана из сополиаминокислот формулы XXXa, в которой гидрофобный радикал -Ну выбран из группы гидрофобных радикалов в соответствии с формулами X, Xc', Xd, Xa, Xb, Xc, Xe, Xg и Xh, в которых $a' = 1$ и $l' = 1$ и GrC представляет собой радикал в соответствии с формулой IXe.

[000166] В одном варианте сополиаминокислоту выбирают из сополиаминокислот в соответствии с формулой XXXa, в которой гидрофобный радикал -Ну выбран из группы гидрофобных радикалов в соответствии с формулами X, Xc', Xd, Xa, Xb, Xc, Xf, Xg и Xi, в которых $a' = 2$ или $l' = 2$ и GrC представляет собой радикал в соответствии с формулой IXe.

[000167] В одном варианте сополиаминокислоту выбирают из группы сополиаминокислот в соответствии с формулой X, в которой GrR представляет собой радикал в соответствии с формулой VII, GrH представляет собой радикал в соответствии с формулой XI и GrC представляет собой радикал в соответствии с формулой IX, в которой $e = 1$ и $b = 0$.

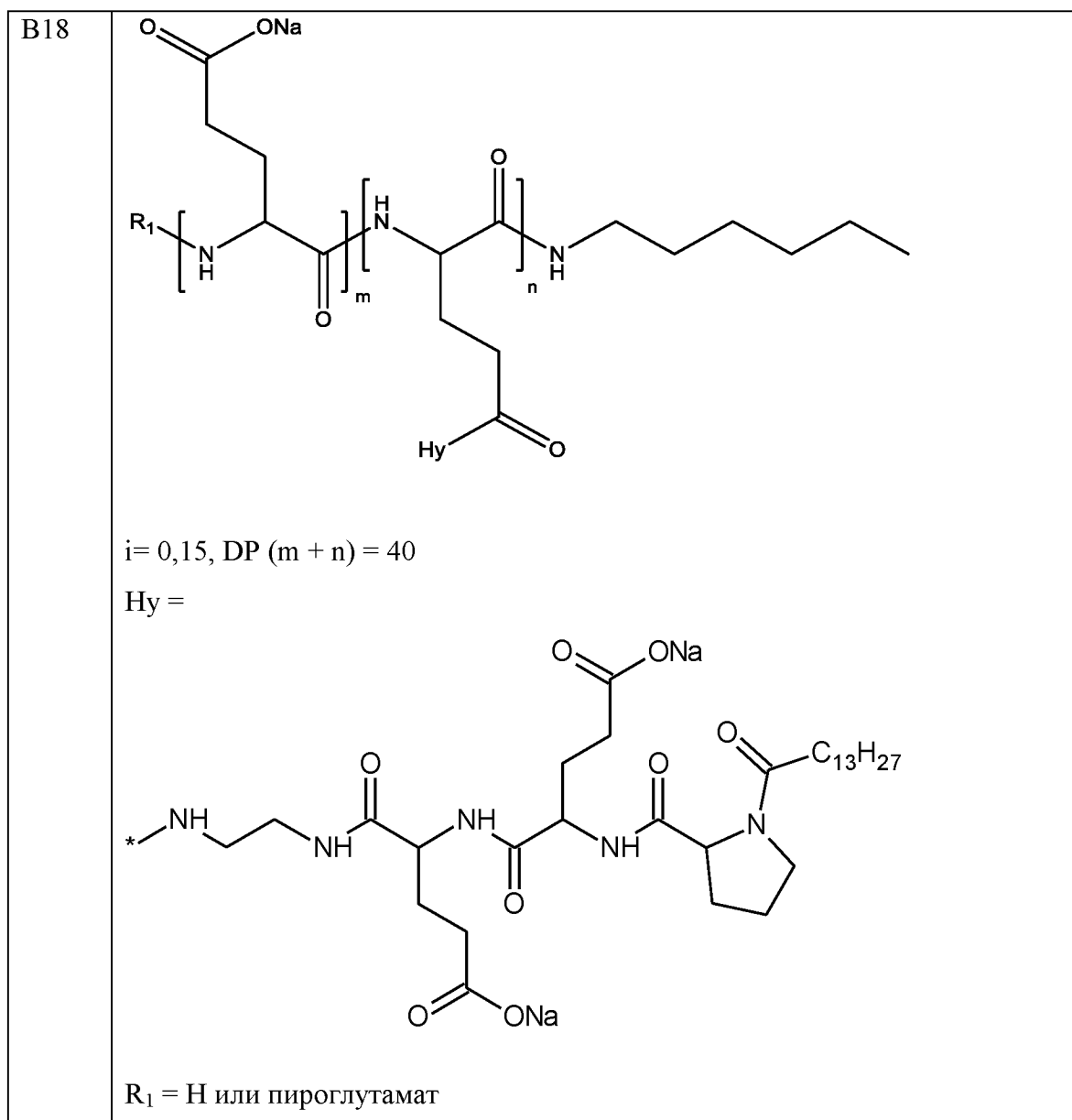
[000168] В одном варианте сополиаминокислоту выбирают из группы сополиаминокислот в соответствии с формулой X, в которой GrR представляет собой радикал в соответствии с формулой VII, GrH представляет собой радикал в соответствии с формулой XI и GrC представляет собой радикал в соответствии с формулой IX, в которой $e = 1$ и $b = 0$ и $x = 13$.

[000169] В одном варианте осуществления сополиаминокислота представляет собой поли-L-глутамат натрия, модифицированный на одном из его концов в соответствии с формулой, представленной ниже, описанной в примере B1.



	$i = 0,038$, $DP = 26$ $R_1 = \text{H}$ или пироглутамат
--	--

[000170] В одном варианте осуществления сополиаминокислота представляет собой поли-L-глутамат натрия, модифицированный на одном из его концов в соответствии с формулой, представленной ниже, описанной в примере B18.

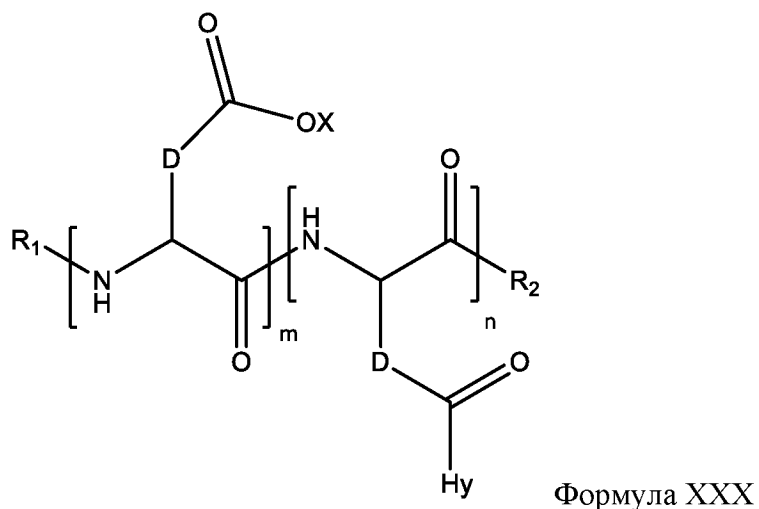


[000171] В формулах * указывают сайты связывания гидрофобных радикалов с PLG или между различными группами GrR, GrG, GrA, GrL и GrC с образованием амидных функций.

[000172] Радикалы Hy присоединены к PLG через амидные функции.

[000173] Радикалы Hy, GrR, GrG, GrA, GrL и GrC, каждый независимо, идентичны или отличаются от одного остатка к другому.

[000174] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что сополиаминокислота, несущая карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы выбрана среди сополиаминокислот согласно формуле XXX ниже:



где,

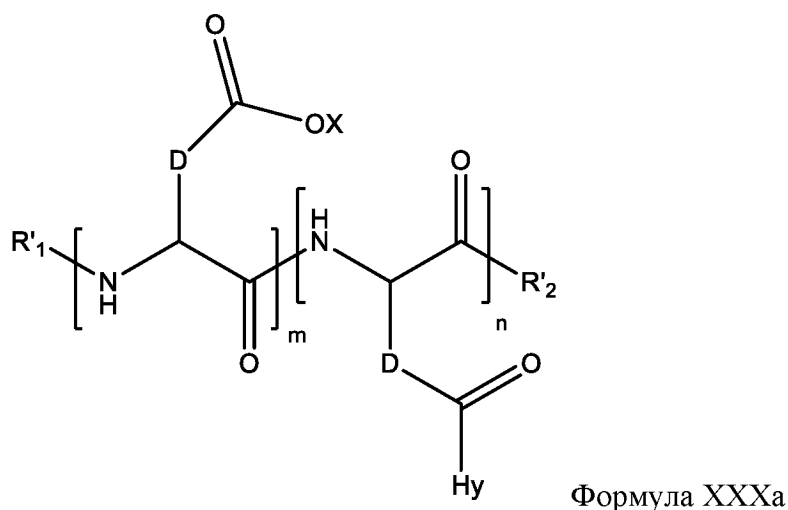
- D представляет собой независимо -CH₂- группу (аспаргиновая единица) -CH₂-CH₂- группу (глутаминовая единица),
- H_у представляет собой гидрофобный радикал, выбранный из гидрофобных радикалов в соответствии с формулами X,
- R₁ представляет собой гидрофобный радикал, выбранный из гидрофобных радикалов в соответствии с формулами X, в которой r=0 или r=1 и GrR представляет собой радикал в соответствии с формулами VII' или VII'', или радикал, выбранный из группы, состоящей из H, линейной ацильной группы C2-C10, разветвленной ацильной группы C3-C10, бензила, концевой «аминокислотного» звена и пироглутамата,
- R₂ представляет собой гидрофобный радикал, выбранный из гидрофобных радикалов в соответствии с формулами X, или радикал -NR'R'', R' и R'', одинаковые или разные, выбранный из группы, состоящей из H, линейных, разветвленных или циклических алкилов C2-C10, бензила и указанные R' и R'' алкилы, которые могут образовывать вместе одно или несколько насыщенных углеродов, ненасыщенных и/или ароматических колец и/или могут содержать гетероатомы, выбранные из группы, состоящей из O, N и S,
- X представляет собой H или катионный объект, выбранный из группы, включающей катионы металлов;

• $n + m$ представляет степень полимеризации DP сополиаминокислоты, то есть среднее количество мономерных звеньев в цепи сополиаминокислоты и $5 \leq n + m \leq 250$.

[000175] Сополиаминокислота, несущая карбоксилатные заряды и по меньшей мере один гидрофобный радикал в соответствии с формулой X также может называться «сополиаминокислотой» в данном описании.

[000176] Мы называем «статистическая сополиаминокислота» сополиаминокислоту, содержащую карбоксилатные заряды и по меньшей мере один гидрофобный радикал сополиаминокислоты в соответствии с формулой XXXa.

[000177] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что сополиаминокислоты, несущие карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы выбраны среди сополиаминокислот в соответствии с формулами XXX, в которых $R_1 = R'_1$ и $R_2 = R'_2$, в соответствии с формулой XXXa ниже:

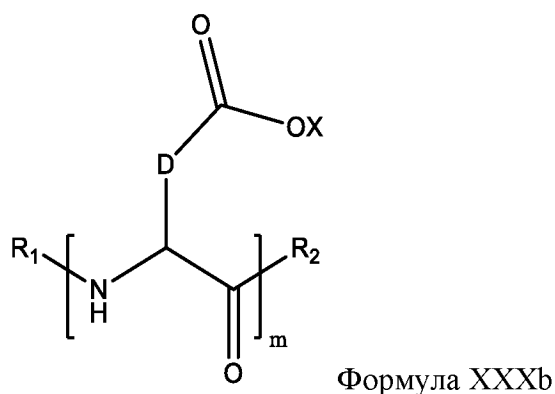


где,

- m , n , X , D и Hu имеют определения, данные выше,
- R'_1 представляет собой радикал, выбранный из группы, состоящей из H , линейной ацильной группы от C2 до C10, разветвленной ацильной группы от C3 до C10, бензила, концевой «аминокислотного» звена и пироглутамата,
- R'_2 представляет собой гидрофобный радикал, выбранный из группы, состоящей из H , линейных, разветвленных или циклических алкилов от C2 до C10, бензила и указанных R' и R'' алкилов, которые могут образовывать вместе один или несколько насыщенных углеродом, ненасыщенных и/или ароматических колец и/или могут содержать гетероатомы, выбранные из группы, состоящей из O , N и S ,

[000178] Мы называем «статистическая сополиаминокислота» сополиаминокислоту, несущую заряды карбоксилата и, по меньшей мере, один гидрофобный радикал сополиаминокислоты в соответствии с формулой XXXb.

[000179] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что несущие сополиаминокислоту карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы выбраны среди сополиаминокислот согласно формулам XXX, в которых $n = 0$, согласно формуле XXXb ниже:



в которой m , X , D , R_1 и R_2 имеют определения, данные выше, и, по меньшей мере, R_1 или R_2 представляет собой гидрофобный радикал в соответствии с формулой X.

[000180] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что сополиаминокислота, несущая карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы выбрана среди сополиаминокислот согласно формуле XXX, в которой $n = 0$ согласно формуле XXXb и R_1 или R_2 представляет собой гидрофобный радикал согласно формуле X.

[000181] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что сополиаминокислота, несущая карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы выбрана среди сополиаминокислот в соответствии с формулой XXXb, в которой R_1 представляет собой гидрофобный радикал в соответствии с формулой X, в которой $r = 0$, или $r = 1$ и GrR включает в соответствии с формулой VII'.

[000182] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что сополиаминокислота, несущая карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы выбрана среди сополиаминокислот в соответствии с формулами XXXb, в которых R_1 представляет собой гидрофобный радикал в соответствии с формулой X, в которой $r = 0$ или $r = 1$ и GrR включает в соответствии с формулой VII''.

[000183] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что сополиаминокислота, несущая карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы выбрана среди сополиаминокислот в соответствии с формулой XXXb, в которой R_2 представляет собой гидрофобный радикал в соответствии с формулой X.

[000184] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что R_1 представляет собой радикал, выбранный из группы, состоящей из линейной ацильной группы C_2 до C_{10} , разветвленной ацильной группы C_3 до C_{10} , бензила, концевой «аминокислотного» звена и пироглутамата.

[000185] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что R_1 представляет собой радикал, выбранный из группы, состоящей из линейной ацильной группы C_2 до C_{10} или разветвленной ацильной группы C_3 до C_{10} .

[000186] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что сополиаминокислота, несущая карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы выбрана среди сополиаминокислот в соответствии с формулами XXX, XXXa или XXXb, в которых группа D представляет собой группу $-CH_2-$ (аспаргиновое звено).

[000187] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что сополиаминокислота, несущая карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы выбирается среди сополиаминокислот в соответствии с формулами XXX, XXXa или XXXb, в которых группа D представляет собой $-CH_2-CH_2-$ группу (глутаминовое звено).

[000188] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что отношение M между числом гидрофобных радикалов и числом глутаминовых или аспаргиновых звеньев составляет от 0,007 до 0,3.

[000189] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что отношение M между числом гидрофобных радикалов и числом глутаминовых или аспаргиновых звеньев составляет от 0,01 до 0,3.

[000190] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что отношение M между числом гидрофобных радикалов и числом глутаминовых или аспаргиновых звеньев составляет от 0,02 до 0,2.

[000191] В одном варианте осуществления композиция согласно изобретению отличается тем, что $n + m$ составляет от 10 до 250.

[000192] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что $n + m$ составляет от 10 до 200.

[000193] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что $n + m$ составляет от 15 до 150.

[000194] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что $n + m$ составляет от 15 до 100.

[000195] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что $n + m$ составляет от 15 до 80.

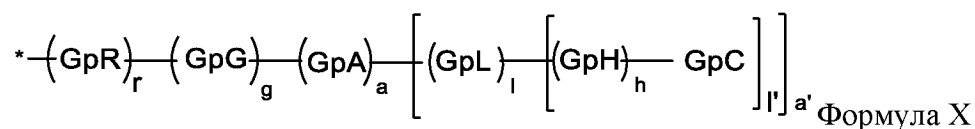
[000196] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что $n + m$ составляет от 15 до 65.

[000197] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что $n + m$ составляет от 20 до 60.

[000198] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что $n + m$ составляет от 20 до 50.

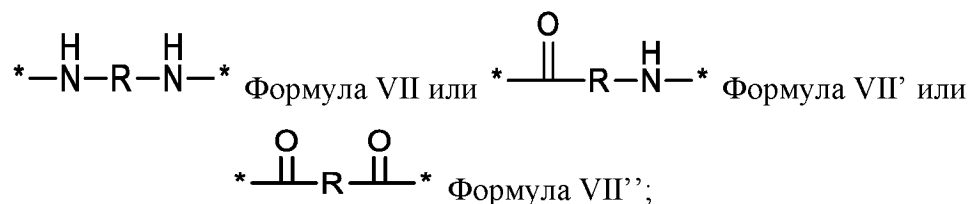
[000199] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что $n + m$ составляет от 20 до 40.

[000200] Изобретение также относится к сополиаминокислоте, содержащей карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы Ну, причем указанная сополиаминокислота состоит из глутаминовых или аспарагиновых звеньев и указанных гидрофобных радикалов -Ну, выбранных из радикалов в соответствии с формулой X, как определено ниже:

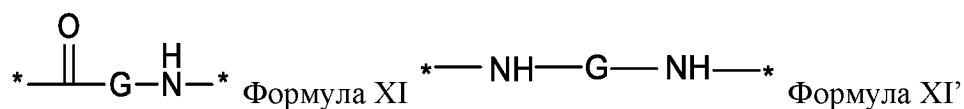


где

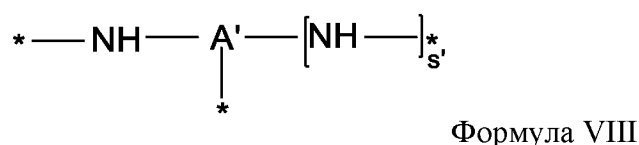
GrR выбирается среди радикалов в соответствии с формулами VII, VII' или VII'':



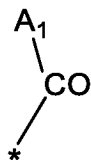
– Идентичные или разные GrG и GrH выбираются среди радикалов в соответствии с формулами XI или XI';



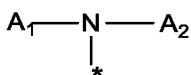
– GrA выбран среди радикалов в соответствии с формулой VIII



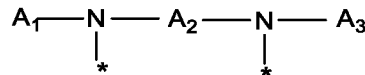
в которой A' выбран из радикалов в соответствии с формулами VIII', VIII'' или VIII'''



Формула VIII'

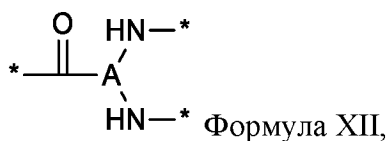


Формула VIII''



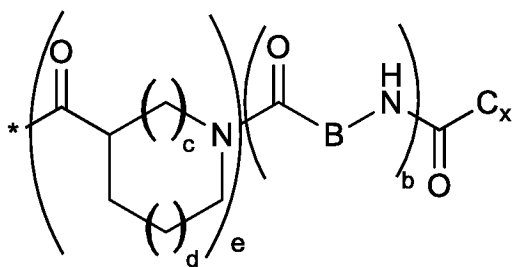
Формула VIII'''

– -GrL выбран среди радикалов в соответствии с формулой XII



Формула XII,

– GrC представляет собой радикал в соответствии с формулой IX:



Формула IX;

– * указывают сайты присоединения различных групп, связанных амидными функциями;

- a представляет собой целое число, равное 0 или 1, и a' = 1, 2 или 3, если a = 1;
- a' представляет собой целое число, равное 1, 2 или 3;
- b представляет собой целое число, равное 0 или 1;
- c представляет собой целое число, равное 0 или 1, и если c равно 0, тогда d равно 1 или 2;
- d представляет собой целое число, равное 0, 1 или 2;
- e представляет собой целое число, равное 0 или 1;
- g представляет собой целое число, равное 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;
- h представляет собой целое число, равное 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6, и по меньшей мере один из g, h или l отличается от 0;
- l представляет собой целое число, равное 0 или 1, и l' = 1, если l = 0, и l' = 2, если l = 1;
- r представляет собой целое число, равное 0, 1 или 2, и

- s' представляет собой целое число, равное 0 или 1;
- И если e отличается от 0, то по меньшей мере один из g , h или l отличается от 0;
- И если $a = 0$, то $l = 0$;
- A , A_1 , A_2 и A_3 одинаковые или разные, представляют собой линейные или разветвленные алкильные радикалы, содержащие от 1 до 8 атомов углерода и необязательно замещенные радикалом, выбранным из насыщенного, ненасыщенного или ароматического кольца;
- B представляет собой эфирный или полиэфирный радикал, незамещенный, содержащий от 4 до 14 атомов углерода и от 1 до 5 атомов кислорода, или линейный или разветвленный алкильный радикал, необязательно содержащий ароматическое кольцо, содержащее от 1 до 9 атомов углерода.
- C_x представляет собой одновалентный, линейный или разветвленный, алкильный радикал, необязательно содержащий циклическую часть, в которой x обозначает число атомов углерода, и:
 - когда гидрофобный радикал -Ну несет 1 -GpC, тогда $9 \leq x \leq 25$,
 - когда гидрофобный радикал -Ну несет 2 -GpC, тогда $9 \leq x \leq 15$,
 - когда гидрофобный радикал -Ну несет 3 -GpC, тогда $7 \leq x \leq 13$,
 - когда гидрофобный радикал -Ну несет 4 -GpC, тогда $7 \leq x \leq 11$,
 - когда гидрофобный радикал -Ну несет, по меньшей мере, 5 -GpC, тогда $6 \leq x \leq 11$,
- G представляет собой линейный или разветвленный двухвалентный алкильный радикал с 1-8 атомами углерода, причем указанный алкильный радикал несет одну или несколько функций свободных карбоновых кислот.
- R представляет собой радикал, выбранный из группы, состоящей из двухвалентного, линейного или разветвленного алкильного радикала, содержащего от 1 до 12 атомов углерода, двухвалентного, линейного или разветвленного алкильного радикала, содержащего от 1 до 12 атомов углерода, несущего одну или несколько функций $-\text{CONH}_2$, или незамещенного эфирного или полиэфирного радикала, содержащего от 4 до 14 атомов углерода и от 1 до 5 атомов кислорода.
- Гидрофобные радикалы -Ну в соответствии с формулой X связаны с PLG:
 - через ковалентную связь между карбонилем гидрофобного радикала -Ну и атомом азота, который несет PLG, таким образом образуя амидную функцию, полученную в результате реакции функциональной аминогруппы, которую несет PLG, и кислотной функции, которую несет прекурсор -Ну' гидрофобного радикала -Ну, и

○ через ковалентную связь между атомом азота гидрофобного радикала -Ну и карбонилем, переносимым PLG, таким образом, образуя амидную функцию, полученную в результате реакции функциональной аминогруппы прекурсора -Ну' гидрофобного радикала -Ну и кислотной функции, которую несет PLG,

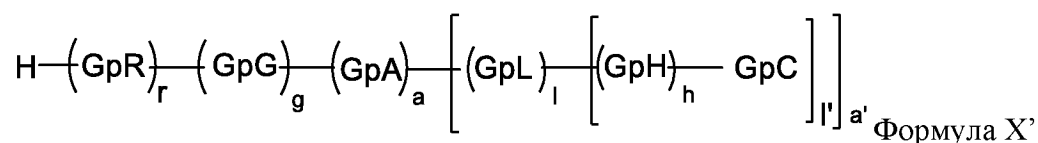
- Соотношение М между числом гидрофобных радикалов и числом глутаминовых или аспарагиновых единиц составляет от $0 < M \leq 0,5$;

- когда несколько гидрофобных радикалов несет сополиаминокислота, то они являются одинаковыми или разными,

- степень полимеризации DP в глутаминовых и аспарагиновых звеньях для цепей PLG составляет от 5 до 250;

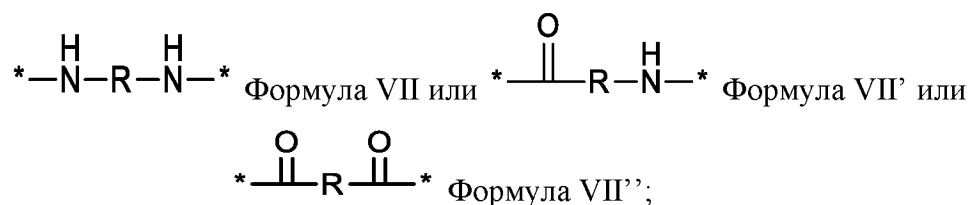
- Свободные карбоновые кислоты в форме щелочной катионной соли, выбраны из группы, состоящей из Na^+ и K^+ .

[000201] Изобретение также относится к прекурсор НУ' гидрофобного радикала -Ну в соответствии с формулой X', как определено ниже:

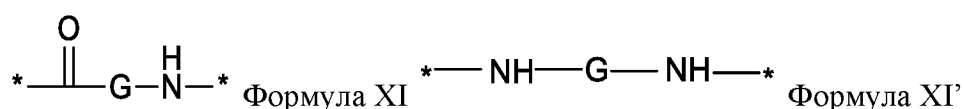


где

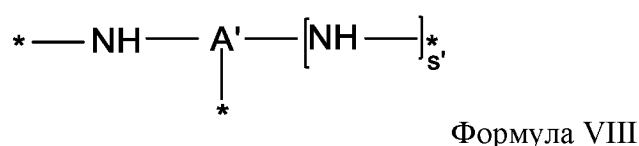
GrR выбирается среди радикалов в соответствии с формулами VII, VII' или VII'':



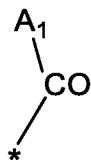
- Идентичные или разные GrG и GrH выбираются среди радикалов в соответствии с формулами XI или XI';



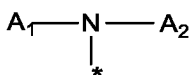
- GrA выбран среди радикалов в соответствии с формулой VIII



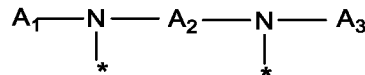
в которой A' выбран из радикалов в соответствии с формулами VIII', VIII'' или VIII'''



Формула VIII'

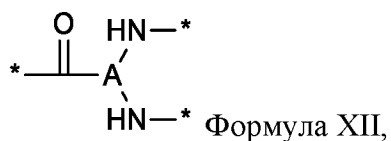


Формула VIII''



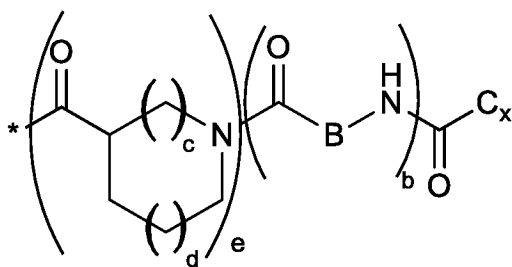
Формула VIII'''

— -GrL выбран среди радикалов в соответствии с формулой XII



Формула XII,

— GrC представляет собой радикал в соответствии с формулой IX:



Формула IX;

— * указывают сайты присоединения различных групп, связанных амидными функциями;

- a представляет собой целое число, равное 0 или 1, и a' = 1, 2 или 3, если a = 1;
- a' представляет собой целое число, равное 1, 2 или 3;
- b представляет собой целое число, равное 0 или 1;
- c представляет собой целое число, равное 0 или 1, и если c равно 0, тогда d равно 1 или 2;
- d представляет собой целое число, равное 0, 1 или 2;
- e представляет собой целое число, равное 0 или 1;
- g представляет собой целое число, равное 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;
- h представляет собой целое число, равное 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6, и по меньшей мере один из g, h или l отличается от 0;
- l представляет собой целое число, равное 0 или 1, и l' = 0 и l' = 2, если l = 1;
- r представляет собой целое число, равное 0, 1 или 2, и

- s' представляет собой целое число, равное 0 или 1;
- И если e отличается от 0, то по меньшей мере один из g , h или l отличается от 0;
- И если $a = 0$, то $l = 0$;
- A , A_1 , A_2 и A_3 одинаковые или разные, представляют собой линейные или разветвленные алкильные радикалы, содержащие от 1 до 8 атомов углерода и необязательно замещенные радикалом, выбранным из насыщенного, ненасыщенного или ароматического кольца;
- B представляет собой эфирный или полиэфирный радикал, незамещенный, содержащий от 4 до 14 атомов углерода и от 1 до 5 атомов кислорода, или линейный или разветвленный алкильный радикал, необязательно содержащий ароматическое кольцо, содержащее от 1 до 9 атомов углерода.
- C_x представляет собой одновалентный, линейный или разветвленный, алкильный радикал, необязательно содержащий циклическую часть, в которой x обозначает число атомов углерода, и:
 - когда гидрофобный радикал -Ну несет 1 -GpC, тогда $9 \leq x \leq 25$,
 - когда гидрофобный радикал -Ну несет 2 -GpC, тогда $9 \leq x \leq 15$,
 - когда гидрофобный радикал -Ну несет 3 -GpC, тогда $7 \leq x \leq 13$,
 - когда гидрофобный радикал -Ну несет 4 -GpC, тогда $7 \leq x \leq 11$,
 - когда гидрофобный радикал -Ну несет, по меньшей мере, 5 -GpC, тогда $6 \leq x \leq 11$,
- G представляет собой линейный или разветвленный двухвалентный алкильный радикал с 1-8 атомами углерода, причем указанный алкильный радикал несет одну или несколько функций свободных карбоновых кислот.
- R представляет собой радикал, выбранный из группы, состоящей из двухвалентного, линейного или разветвленного алкильного радикала, содержащего от 1 до 12 атомов углерода, двухвалентного, линейного или разветвленного алкильного радикала, содержащего от 1 до 12 атомов углерода, несущего одну или несколько функций $-\text{CONH}_2$, или незамещенного эфирного или полиэфирного радикала, содержащего от 4 до 14 атомов углерода и от 1 до 5 атомов кислорода.
- Гидрофобные радикалы -Ну в соответствии с формулой X связаны с PLG:
 - через ковалентную связь между карбонилем гидрофобного радикала -Ну и атомом азота, который несет PLG, таким образом образуя амидную функцию, полученную в результате реакции функциональной аминогруппы, которую несет PLG, и кислотной функции, которую несет прекурсор -Ну' гидрофобного радикала -Ну, и

○ через ковалентную связь между атомом азота гидрофобного радикала -Ну и карбонилом, переносимым PLG, таким образом, образуя амидную функцию, полученную в результате реакции функциональной аминогруппы прекурсора -Ну' гидрофобного радикала -Ну и кислотной функции, которую несет PLG,

- Соотношение М между числом гидрофобных радикалов и числом глутаминовых или аспарагиновых единиц составляет от $0 < M \leq 0,5$;

- когда несколько гидрофобных радикалов несет сополиаминокислота, то они являются одинаковыми или разными,

- Свободные карбоновые кислоты в форме щелочной катионной соли, выбраны из группы, состоящей из Na^+ и K^+ .

[000202] Амилин, или островной амилоидный полипептид (IAPP), представляет собой пептидный гормон из 37 остатков. Он секретируется совместно с инсулином из бета-клеток поджелудочной железы в соотношении примерно 100:1. Амилин играет роль в гликемической регуляции, останавливая секрецию эндогенного глюкагона и замедляя опорожнение желудка и поддерживая сытость, тем самым уменьшая постпрандиальные гликемические изменения уровня сахара в крови.

[000203] IAPP принимается с использованием кодирующей последовательности из 89 остатков. Амилоидный полипептид Proislet (proIAPP, проамилин, протеин проислет) продуцируется в бета-клетках поджелудочной железы в виде пропептида deRSO из 67 аминокислот, 7404 дальтон, и подвергается посттрансляционным модификациям, включающим расщепление протеазой для получения амилина.

[000204] В данной заявке амилин, как указано, относится к соединениям, описанным в патентах US 5,124,314 и US 5,234,906.

[000205] Под «аналогом», когда он используется для обозначения пептида или белка, подразумевается пептид или белок, в котором один или несколько аминокислотных остатков, составляющих первичную последовательность, были замещены другими аминокислотными остатками и/или в которых один или несколько составляющих аминокислотных остатков были добавлены. Процент гомологии, допустимый для данного определения аналога, составляет 50%. В случае амилина аналог, например, может быть получен из первичной аминокислотной последовательности амилина путем замены одной или нескольких природных или не природных или пептидомиметических кислот.

[000206] Под «производным» при использовании в отношении пептида или белка подразумевается пептид или белок или аналог, химически модифицированный заместителем, которого нет в указанном пептиде, или белке, или аналоге, то есть пептид

или белок, который был модифицирован созданием ковалентных связей, чтобы ввести заменители не аминокислотного типа.

[000207] Агонист рецептора амилина относится к соединению, которое имитирует одну или несколько характеристик действия амилина.

[000208] Производные амилина описаны в статье Yan et al., PNAS, vol. 103, no. 7, p. 2046-2051, 2006.

[000209] В одном варианте осуществления заменитель выбран из группы, состоящей из жирных цепей.

[000210] Аналоги амилина описаны в патентах США 5,686,411, США 6,114,304 или US 6,410,511.

[000211] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что амилин, агонист рецептора амилина или аналог амилина представляет собой амилин.

[000212] В одном варианте осуществления агонист рецептора амилина представляет собой амилин.

[000213] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что аналогом амилина или агонистом рецептора амилина является прамлинтид (Symlin[®]), продаваемый компанией ASTRAZENECA AB.

[000214] В одном варианте осуществления молярные соотношения сополиаминокислота/амилин, агонист рецептора амилина или аналог амилина больше или равны 1.

[000215] В одном варианте осуществления молярные соотношения сополиаминокислота/амилин, агонист рецептора амилина или аналог амилина составляют от 1,5 до 75.

[000216] В одном варианте осуществления молярные соотношения сополиаминокислота/амилин, агонист рецептора амилина или аналог амилина составляют от 1,8 до 50.

[000217] В одном варианте осуществления молярные соотношения сополиаминокислота/амилин, агонист рецептора амилина или аналог амилина составляют от 2 до 35.

[000218] В одном варианте осуществления молярные соотношения сополиаминокислота/амилин, агонист рецептора амилина или аналог амилина составляют от 2,5 до 30.

[000219] В одном варианте осуществления молярные соотношения сополиаминокислота/амилин, агонист рецептора амилина или аналог амилина составляют от 3 до 30.

[000220] В одном варианте осуществления молярные соотношения сополиаминокислота/амилин, агонист рецептора амилина или аналог амилина составляют от 3,5 до 30.

[000221] В одном варианте осуществления молярные соотношения сополиаминокислота/амилин, агонист рецептора амилина или аналог амилина составляют от 4 до 30.

[000222] В одном варианте осуществления молярные соотношения сополиаминокислота/амилин, агонист рецептора амилина или аналог амилина составляют от 5 до 30.

[000223] В одном варианте осуществления молярные соотношения сополиаминокислота/амилин, агонист рецептора амилина или аналог амилина составляют от 7 до 30.

[000224] В одном варианте осуществления молярные соотношения сополиаминокислота/амилин, агонист рецептора амилина или аналог амилина составляют от 9 до 30.

[000225] В одном варианте осуществления молярные соотношения сополиаминокислота/амилин составляют от 3 до 75.

[000226] В одном варианте осуществления молярные соотношения сополиаминокислота/амилин составляют от 7 до 50.

[000227] В одном варианте осуществления молярные соотношения сополиаминокислота/амилин составляют от 10 до 30.

[000228] В одном варианте осуществления молярные соотношения сополиаминокислота/амилин составляют от 15 до 30

[000229] В одном варианте осуществления молярные соотношения сополиаминокислота/прамлинтид составляют от 1,5 до 75.

[000230] В одном варианте осуществления молярные соотношения сополиаминокислота/прамлинтид составляют от 2 до 50.

[000231] В одном варианте осуществления молярные соотношения сополиаминокислота/прамлинтид составляют от 3 до 30.

[000232] В одном варианте осуществления молярные соотношения сополиаминокислота/прамлинтид составляют от 4 до 30.

[000233] В одном варианте осуществления молярные соотношения сополиаминокислота/прамлинтид составляют от 5 до 30.

[000234] В одном варианте осуществления молярные соотношения сополиаминокислота/прамлинтид составляют от 8 до 30.

[000235] В одном варианте осуществления молярные соотношения сополиаминокислота/прамлинтид составляют от 10 до 30.

[000236] В одном варианте осуществления молярное отношение гидрофобного радикала Ну/амилин, агонист рецептора амилина или аналог амилина составляет от 1,5 до 150.

[000237] В одном варианте осуществления молярное отношение гидрофобного радикала Ну/амилин, агонист рецептора амилина или аналог амилина составляет от 1,8 до 100.

[000238] В одном варианте осуществления молярное отношение гидрофобного радикала Ну/амилин, агонист рецептора амилина или аналог амилина составляет от 2 до 70.

[000239] В одном варианте осуществления молярное отношение гидрофобного радикала Ну/амилин, агонист рецептора амилина или аналог амилина составляет от 2,5 до 60.

[000240] В одном варианте осуществления молярное отношение гидрофобного радикала Ну/амилин, агонист рецептора амилина или аналог амилина составляет от 3 до 60.

[000241] В одном варианте осуществления молярное отношение гидрофобного радикала Ну/амилин, агонист рецептора амилина или аналог амилина составляет от 3,5 до 60.

[000242] В одном варианте осуществления молярное отношение гидрофобного радикала Ну/амилин, агонист рецептора амилина или аналог амилина составляет от 4 до 60.

[000243] В одном варианте осуществления молярное отношение гидрофобного радикала Ну/амилин, агонист рецептора амилина или аналог амилина составляет от 5 до 60.

[000244] В одном варианте осуществления молярное отношение гидрофобного радикала Ну/амилин, агонист рецептора амилина или аналог амилина составляет от 7 до 60.

[000245] В одном варианте осуществления молярное отношение гидрофобного радикала Ну/амилин, агонист рецептора амилина или аналог амилина составляет от 9 до 60.

[000246] В одном варианте осуществления молярные соотношения гидрофобного радикала Ну/амилин составляют от 5 до 60.

[000247] В одном варианте осуществления молярные соотношения гидрофобного радикала Ну/амилин составляют от 10 до 60.

[000248] В одном варианте осуществления молярное отношение гидрофобного радикала Ну/амилин составляет от 15 до 60.

[000249] В одном варианте осуществления молярное отношение гидрофобного радикала Ну/прамлинтид составляет от 1,5 до 60.

[000250] В одном варианте осуществления молярное отношение гидрофобного радикала Ну/прамлинтид составляет от 2 до 60.

[000251] В одном варианте осуществления молярное отношение гидрофобного радикала Ну/прамлинтид составляет от 3 до 60.

[000252] В одном варианте осуществления молярное отношение гидрофобного радикала Ну/прамлинтид составляет от 4 до 60.

[000253] В одном варианте осуществления молярное отношение гидрофобного радикала Ну/прамлинтид составляет от 5 до 60.

[000254] В одном варианте осуществления молярное отношение гидрофобного радикала Ну/прамлинтид составляет от 8 до 60.

[000255] В одном варианте осуществления молярное отношение гидрофобного радикала Ну/прамлинтид составляет от 10 до 60.

[000256] В одном варианте осуществления массовые соотношения сополиаминокислота/амилин, агонист рецептора амилина или аналог амилина составляют от 1,0 до 70.

[000257] В одном варианте осуществления массовые соотношения сополиаминокислота/амилин, агонист рецептора амилина или аналог амилина составляют от 1,2 до 45.

[000258] В одном варианте осуществления массовые соотношения сополиаминокислота/амилин, агонист рецептора амилина или аналог амилина составляют от 1,3 до 30.

[000259] В одном варианте осуществления массовые соотношения сополиаминокислота/амилин, агонист рецептора амилина или аналог амилина составляют от 1,7 до 27.

[000260] В одном варианте осуществления массовые соотношения сополиаминокислота/амилин, агонист рецептора амилина или аналог амилина составляют от 2,0 до 27.

[000261] В одном варианте осуществления массовые соотношения сополиаминокислота/амилин, агонист рецептора амилина или аналог амилина составляют от 2,3 до 27.

[000262] В одном варианте осуществления массовые соотношения сополиаминокислота/амилин, агонист рецептора амилина или аналог амилина составляют от 2,7 до 27.

[000263] В одном варианте осуществления массовые соотношения сополиаминокислота/амилин, агонист рецептора амилина или аналог амилина составляют от 3,3 до 27.

[000264] В одном варианте осуществления массовые соотношения сополиаминокислота/амилин, агонист рецептора амилина или аналог амилина составляют от 4,7 до 27.

[000265] В одном варианте осуществления массовые соотношения сополиаминокислота/амилин, агонист рецептора амилина или аналог амилина составляют от 6,0 до 27.

[000266] В одном варианте осуществления массовые соотношения сополиаминокислота/амилин составляют от 2,0 до 67.

[000267] В одном варианте осуществления массовые соотношения сополиаминокислота/амилин составляют от 4,7 до 27.

[000268] В одном варианте осуществления массовые соотношения сополиаминокислота/амилин составляют от 6,7 до 27.

[000269] В одном варианте осуществления массовые соотношения сополиаминокислота/амилин составляют от 10 до 27.

[000270] В одном варианте осуществления массовые соотношения сополиаминокислота/прамлинтид составляют от 1,0 до 67.

[000271] В одном варианте осуществления массовые соотношения сополиаминокислота/прамлинтид составляют от 1,3 до 45.

[000272] В одном варианте осуществления массовые соотношения сополиаминокислота/прамлинтид составляют от 2,7 до 27.

[000273] В одном варианте осуществления массовые соотношения сополиаминокислота/прамлинтид составляют от 3,3 до 27.

[000274] В одном варианте осуществления массовые соотношения сополиаминокислота/прамлинтид составляют от 5,3 до 27.

[000275] В одном варианте осуществления массовые соотношения сополиаминокислота/прамлинтид составляют от 6,7 до 27.

[000276] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что она также содержит инсулин.

[000277] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что инсулин представляет собой прандиальный инсулин. Прандиальные инсулины растворимы при pH 7.

[000278] Прандиальный инсулин обозначает так называемый быстрый или «обычный» инсулин.

[000279] Так называемые быстрые прандиальные инсулины - это инсулины, которые должны удовлетворять потребности, вызванные потреблением белков и глюкозы во время еды; они должны действовать менее, чем за 30 минут.

[000280] В одном варианте осуществления так называемый «обычный» прандиальный инсулин представляет собой человеческий инсулин.

[000281] В одном варианте осуществления прандиальный инсулин представляет собой рекомбинантный человеческий инсулин, как описано в Европейской и Американской фармакопеях.

[000282] Человеческий инсулин, например, продается под марками Humulin[®] (ELI LILLY) и Novolin[®] (NOVO NORDISK).

[000283] Так называемые быстрые (быстродействующие) прандиальные инсулины представляют собой инсулины, которые получают рекомбинацией и для которых первичная последовательность была модифицирована для уменьшения продолжительности их действия.

[000284] В одном варианте осуществления так называемые быстродействующие прандиальные инсулины выбраны из группы, включающей инсулин лизпро (Humalog[®]), инсулин глулизин (Apidra[®]) и инсулин аспарт (NovoLog[®]).

[000285] В одном варианте осуществления прандиальный инсулин представляет собой инсулин лизпро.

[000286] В одном варианте осуществления прандиальный инсулин представляет собой инсулин глулизин.

[000287] В одном варианте осуществления прандиальный инсулин представляет собой инсулин аспарт.

[000288] Инсулины, рекомендованные фармакопеями для инсулинов, представлены в таблице ниже с соответствующими количествами в мг:

Инсулин	Фармакопея ЕР 8.0 (2014)	Фармакопея США - USP38 (2015)
Аспарт	1 ед. = 0,0350 мг инсулина аспарт	1 USP = 0,0350 мг инсулина аспарт

Лизпро	1 ед. = 0,0347 мг инсулина лизпро	1 USP = 0,0347 мг инсулина лизпро
Человек	1 ед. = 0,0347 мг человеческого инсулина	1 USP = 0,0347 мг человеческого инсулина

[000289] В случае инсулина глутизина 100 ед = 3,49 мг инсулина глутизина (согласно «Приложению 1 - Сводка характеристик продукта» относительно ADIPRA®).

[000290] Тем не менее, в остальной части текста, ед. систематически используется безразлично для количества и концентрации всех инсулинов. Соответствующие, отвечающие значения в мг являются значениями, приведенными выше для значений, выраженных в ед, UI или USP.

[000291] В одном варианте осуществления оно относится к фармацевтической композиции, отличающейся тем, что концентрация инсулина составляет от 240 до 3000 мкМ (от 40 до 500 ед/мл).

[000292] В одном варианте осуществления оно относится к фармацевтической композиции, отличающейся тем, что концентрация инсулина составляет от 600 до 3000 мкМ (от 100 до 500 ед/мл).

[000293] В одном варианте осуществления оно относится к фармацевтической композиции, отличающейся тем, что концентрация инсулина составляет от 600 до 2400 мкМ (от 100 до 400 ед/мл).

[000294] В одном варианте осуществления оно относится к фармацевтической композиции, отличающейся тем, что концентрация инсулина составляет от 600 до 1800 мкМ (от 100 до 300 ед/мл).

[000295] В одном варианте осуществления оно относится к фармацевтической композиции, отличающейся тем, что концентрация инсулина составляет от 600 до 1200 мкМ (от 100 до 200 ед/мл).

[000296] В одном варианте осуществления оно относится к фармацевтической композиции, отличающейся тем, что концентрация инсулина составляет 600 мкМ (100 ед/мл).

[000297] В одном варианте осуществления оно относится к фармацевтической композиции, отличающейся тем, что концентрация инсулина составляет 1200 мкМ (200 ед/мл).

[000298] В одном варианте осуществления оно относится к фармацевтической композиции, отличающейся тем, что концентрация инсулина составляет 1800 мкМ (300 ед/мл).

[000299] В одном варианте осуществления оно относится к фармацевтической композиции, отличающейся тем, что концентрация инсулина составляет 2400 мкМ (400 ед/мл).

[000300] В одном варианте осуществления оно относится к фармацевтической композиции, отличающейся тем, что концентрация инсулина составляет 3000 мкМ (500 ед/мл).

[000301] В одном варианте осуществления молярное отношение сополиаминокислота/амилин, агонист рецептора амилина или аналог амилина является больше или равно 1.

[000302] В одном варианте осуществления, включающем прандиальный инсулин, молярные соотношения сополиаминокислота/амилин, агонист рецептора амилина или аналог амилина составляют от 1,5 до 75.

[000303] В одном варианте осуществления, включающем прандиальный инсулин, молярные соотношения сополиаминокислота/амилин, агонист рецептора амилина или аналог амилина составляют от 1,8 до 50.

[000304] В одном варианте осуществления, включающем прандиальный инсулин, молярные соотношения сополиаминокислота/амилин, агонист рецептора амилина или аналог амилина составляют от 2 до 35.

[000305] В одном варианте осуществления, включающем прандиальный инсулин, молярные соотношения сополиаминокислота/амилин, агонист рецептора амилина или аналог амилина составляют от 2,5 до 30.

[000306] В одном варианте осуществления, включающем прандиальный инсулин, молярные соотношения сополиаминокислота/амилин, агонист рецептора амилина или аналог амилина составляют от 3 до 30.

[000307] В одном варианте осуществления, включающем прандиальный инсулин, молярные соотношения сополиаминокислота/амилин, агонист рецептора амилина или аналог амилина составляют от 3,5 до 30.

[000308] В одном варианте осуществления, включающем прандиальный инсулин, молярные соотношения сополиаминокислота/амилин, агонист рецептора амилина или аналог амилина составляют от 4 до 30.

[000309] В одном варианте осуществления, включающем прандиальный инсулин, молярные соотношения сополиаминокислота/амилин, агонист рецептора амилина или аналог амилина составляют от 5 до 30.

[000310] В одном варианте осуществления, включающем прандиальный инсулин, молярные соотношения сополиаминокислота/амилин, агонист рецептора амилина или аналог амилина составляют от 7 до 30.

[000311] В одном варианте осуществления, включающем прандиальный инсулин, молярные соотношения сополиаминокислота/амилин, агонист рецептора амилина или аналог амилина составляют от 9 до 30.

[000312] В одном варианте осуществления, содержащем прандиальный инсулин, молярные соотношения сополиаминокислота/амилин составляют от 5 до 75.

[000313] В одном варианте осуществления, содержащем прандиальный инсулин, молярные соотношения сополиаминокислота/амилин составляют от 10 до 50.

[000314] В одном варианте осуществления, содержащем прандиальный инсулин, молярные соотношения сополиаминокислота/амилин составляют от 15 до 30.

[000315] В одном варианте осуществления молярное соотношение сополиаминокислота/прамлинтид является больше или равно 1.

[000316] В одном варианте осуществления, содержащем прандиальный инсулин, молярные соотношения сополиаминокислота/прамлинтид составляют от 1,5 до 75.

[000317] В одном варианте осуществления, содержащем прандиальный инсулин, молярные соотношения сополиаминокислота/прамлинтид составляют от 2 до 50.

[000318] В одном варианте осуществления, содержащем прандиальный инсулин, молярные соотношения сополиаминокислота/прамлинтид составляют от 3 до 30.

[000319] В одном варианте осуществления, содержащем прандиальный инсулин, молярные соотношения сополиаминокислота/прамлинтид составляют от 4 до 30.

[000320] В одном варианте осуществления, содержащем прандиальный инсулин, молярные соотношения сополиаминокислота/прамлинтид составляют от 5 до 30.

[000321] В одном варианте осуществления, содержащем прандиальный инсулин, молярные соотношения сополиаминокислота/прамлинтид составляют от 8 до 30.

[000322] В одном варианте осуществления, содержащем прандиальный инсулин, молярные соотношения сополиаминокислота/прамлинтид составляют от 10 до 30.

[000323] В одном варианте осуществления, включающем прандиальный инсулин, молярное отношение гидрофобного радикала Ну/амилин, агонист рецептора амилина или аналога амилина составляет от 1,5 до 150.

[000324] В одном варианте осуществления, включающем прандиальный инсулин, молярное отношение гидрофобного радикала Ну/амилин, агонист рецептора амилина или аналога амилина составляет от 1,8 до 100.

[000325] В одном варианте осуществления, включающем прандиальный инсулин, молярное отношение гидрофобного радикала Ну/амилин, агонист рецептора амилина или аналога амилина составляет от 2 до 70.

[000326] В одном варианте осуществления, включающем прандиальный инсулин, молярное отношение гидрофобного радикала Ну/амилин, агонист рецептора амилина или аналога амилина составляет от 2,5 до 60.

[000327] В одном варианте осуществления, включающем прандиальный инсулин, молярное отношение гидрофобного радикала Ну/амилин, агонист рецептора амилина или аналога амилина составляет от 3 до 60.

[000328] В одном варианте осуществления, включающем прандиальный инсулин, молярное отношение гидрофобного радикала Ну/амилин, агонист рецептора амилина или аналога амилина составляет от 3,5 до 60.

[000329] В одном варианте осуществления, включающем прандиальный инсулин, молярное отношение гидрофобного радикала Ну/амилин, агонист рецептора амилина или аналога амилина составляет от 4 до 60.

[000330] В одном варианте осуществления, включающем прандиальный инсулин, молярное отношение гидрофобного радикала Ну/амилин, агонист рецептора амилина или аналога амилина составляет от 5 до 60.

[000331] В одном варианте осуществления, включающем прандиальный инсулин, молярное отношение гидрофобного радикала Ну/амилин, агонист рецептора амилина или аналога амилина составляет от 7 до 60.

[000332] В одном варианте осуществления, включающем прандиальный инсулин, молярное отношение гидрофобного радикала Ну/амилин, агонист рецептора амилина или аналога амилина составляет от 9 до 60.

[000333] В одном варианте осуществления, содержащем прандиальный инсулин, молярные соотношения гидрофобного радикала Ну/амилин составляют от 5 до 60.

[000334] В одном варианте осуществления, содержащем прандиальный инсулин, молярные соотношения гидрофобного радикала Ну/амилин составляют от 10 до 60.

[000335] В одном варианте осуществления, содержащем прандиальный инсулин, молярные соотношения гидрофобного радикала Ну/амилин составляют от 15 до 60.

[000336] В одном варианте осуществления, содержащем прандиальный инсулин, молярное отношение гидрофобного радикала Ну/прамлинтид составляет от 1,5 до 60.

[000337] В одном варианте осуществления, содержащем прандиальный инсулин, молярное отношение гидрофобного радикала Ну/прамлинтид составляет от 2 до 60.

[000338] В одном варианте осуществления, содержащем прандиальный инсулин, молярное отношение гидрофобного радикала Ну/прамлинтид составляет от 3 до 60.

[000339] В одном варианте осуществления, содержащем прандиальный инсулин, молярное отношение гидрофобного радикала Ну/прамлинтид составляет от 4 до 60.

[000340] В одном варианте осуществления, содержащем прандиальный инсулин, молярное отношение гидрофобного радикала Ну/прамлинтид составляет от 5 до 60.

[000341] В одном варианте осуществления, содержащем прандиальный инсулин, молярное отношение гидрофобного радикала Ну/прамлинтид составляет от 8 до 60.

[000342] В одном варианте осуществления, содержащем прандиальный инсулин, молярные отношения гидрофобного радикала Ну/прамлинтид составляют от 10 до 60.

[000343] В одном варианте осуществления, включающем прандиальный инсулин, массовые соотношения сополиаминокислота/амилин, агонист рецептора амилина или аналог амилина составляют от 1,0 до 70.

[000344] В одном варианте осуществления, включающем прандиальный инсулин, массовые соотношения сополиаминокислота/амилин, агонист рецептора амилина или аналог амилина составляют от 1,2 до 45.

[000345] В одном варианте осуществления, включающем прандиальный инсулин, массовые соотношения сополиаминокислота/амилин, агонист рецептора амилина или аналог амилина составляют от 1,3 до 30.

[000346] В одном варианте осуществления, включающем прандиальный инсулин, массовые соотношения сополиаминокислота/амилин, агонист рецептора амилина или аналог амилина составляют от 1,7 до 27.

[000347] В одном варианте осуществления, включающем прандиальный инсулин, массовые соотношения сополиаминокислота/амилин, агонист рецептора амилина или аналог амилина составляют от 2,0 до 27.

[000348] В одном варианте осуществления, включающем прандиальный инсулин, массовые соотношения сополиаминокислота/амилин, агонист рецептора амилина или аналог амилина составляют от 2,3 до 27.

[000349] В одном варианте осуществления, включающем прандиальный инсулин, массовые соотношения сополиаминокислота/амилин, агонист рецептора амилина или аналог амилина составляют от 2,7 до 27.

[000350] В одном варианте осуществления, включающем прандиальный инсулин, массовые соотношения сополиаминокислота/амилин, агонист рецептора амилина или аналог амилина составляют от 3,3 до 27.

[000351] В одном варианте осуществления, включающем прандиальный инсулин, массовые соотношения сополиаминокислота/амилин, агонист рецептора амилина или аналог амилина составляют от 4,7 до 27.

[000352] В одном варианте осуществления, включающем прандиальный инсулин, массовые соотношения сополиаминокислота/амилин, агонист рецептора амилина или аналог амилина составляют от 6,0 до 27.

[000353] В одном варианте осуществления, содержащем прандиальный инсулин, массовые отношения сополиаминокислота/амилин составляют от 3,3 до 67.

[000354] В одном варианте осуществления, содержащем прандиальный инсулин, массовые отношения сополиаминокислота/амилин составляют от 6,6 до 27.

[000355] В одном варианте осуществления, содержащем прандиальный инсулин, массовые отношения сополиаминокислота/амилин составляют от 10 до 27.

[000356] В одном варианте осуществления, содержащем прандиальный инсулин, массовые соотношения сополиаминокислота/прамлинтид составляют от 1,0 до 67.

[000357] В одном варианте осуществления, содержащем прандиальный инсулин, массовые соотношения сополиаминокислота/прамлинтид составляют от 1,2 до 45.

[000358] В одном варианте осуществления, содержащем прандиальный инсулин, массовые соотношения сополиаминокислота/прамлинтид составляют от 1,3 до 27.

[000359] В одном варианте осуществления, содержащем прандиальный инсулин, массовые соотношения сополиаминокислота/прамлинтид составляют от 1,7 до 27.

[000360] В одном варианте осуществления, содержащем прандиальный инсулин, массовые соотношения сополиаминокислота/прамлинтид составляют от 2,0 до 27.

[000361] В одном варианте осуществления, содержащем прандиальный инсулин, массовые соотношения сополиаминокислота/прамлинтид составляют от 2,3 до 27.

[000362] В одном варианте осуществления, содержащем прандиальный инсулин, массовые соотношения сополиаминокислота/прамлинтид составляют от 2,7 до 27.

[000363] В одном варианте осуществления, содержащем прандиальный инсулин, массовые соотношения сополиаминокислота/прамлинтид составляют от 3,3 до 27.

[000364] В одном варианте осуществления, содержащем прандиальный инсулин, массовые соотношения сополиаминокислота/прамлинтид составляют от 4,7 до 27.

[000365] В одном варианте осуществления, содержащем прандиальный инсулин, массовые соотношения сополиаминокислота/прамлинтид составляют от 6,0 до 27.

[000366] Кроме того, особенно выгодно комбинировать амилин, агонист рецептора амилина или аналог амилина, в комбинации или не с прандиальным инсулином, с GLP-1, аналогами GLP-1, агонистами рецептора GLP-1, которые обычно называют GLP-1 RA. Это, в частности, позволяет усилить действие инсулина и рекомендуется при некоторых видах лечения диабета.

[000367] В одном варианте осуществления аналоги GLP-1, GLP-1 или GLP-1 RA называются «быстродействующими». Под «быстродействующим» подразумеваются GLP-1, аналоги GLP-1 или GLP-1RAs, для которых видимый период полувыведения после подкожной инъекции у человека составляет менее 8 часов, в частности, менее 5 часов, предпочтительно менее 4 часов или даже менее 3 часов, таких как, например, эксенатид и ликсисенатид.

[000368] В одном варианте осуществления GLP-1, аналоги GLP-1 или GLP-1RA выбираются из группы, состоящей из эксенатида или Byetta[®] (ASTRA-ZENECA), ликсисенатида или Lixumia[®] (SANOFI), их аналогов или производных и их фармацевтически приемлемых солей.

[000369] В одном варианте осуществления аналог GLP-1, GLP-1 или GLP-1RA представляет собой эксенатид или Byetta[®], их аналоги или производные и их фармацевтически приемлемые соли.

[000370] В одном варианте осуществления аналог GLP-1, GLP-1 или GLP-1RA представляет собой ликсисенатид или Lixumia[®], их аналоги или производные и их фармацевтически приемлемые соли.

[000371] В одном варианте осуществления концентрация эксенатида, его аналогов или производных и их фармацевтически приемлемых солей находится в интервале от 0,01 до 1,0 мг на 100 ед инсулина.

[000372] В одном варианте концентрация эксенатида, его аналогов или производных и их фармацевтически приемлемых солей составляет от 0,01 до 0,5 мг на 100 ед инсулина.

[000373] В одном варианте осуществления концентрация эксенатида, его аналогов или производных и их фармацевтически приемлемых солей составляет от 0,02 до 0,4 мг на 100 ед инсулина.

[000374] В одном варианте осуществления концентрация эксенатида, его аналогов или производных и их фармацевтически приемлемых солей составляет от 0,03 до 0,3 мг на 100 ед инсулина.

[000375] В одном варианте осуществления концентрация эксенатида, его аналогов или производных и их фармацевтически приемлемых солей составляет от 0,04 до 0,2 мг на 100 ед инсулина.

[000376] В одном варианте осуществления концентрация эксенатида, его аналогов или производных и их фармацевтически приемлемых солей составляет от 0,04 до 0,15 мг на 100 ед инсулина.

[000377] В одном варианте осуществления концентрация ликсисенатида, его аналогов или производных и их фармацевтически приемлемых солей составляет от 0,01 до 1 мг на 100 ед инсулина.

[000378] В одном варианте осуществления концентрация ликсисенатида, его аналогов или производных и их фармацевтически приемлемых солей составляет от 0,01 до 0,5 мг на 100 ед инсулина.

[000379] В одном варианте осуществления концентрация ликсисенатида, его аналогов или производных и их фармацевтически приемлемых солей составляет от 0,02 до 0,4 мг на 100 ед инсулина.

[000380] В одном варианте осуществления концентрация ликсисенатида, его аналогов или производных и их фармацевтически приемлемых солей составляет от 0,03 до 0,3 мг на 100 ед инсулина.

[000381] В одном варианте осуществления концентрация ликсисенатида, его аналогов или производных и их фармацевтически приемлемых солей составляет от 0,04 до 0,2 мг на 100 ед инсулина.

[000382] В одном варианте осуществления концентрация ликсисенатида, его аналогов или производных и их фармацевтически приемлемых солей составляет от 0,04 до 0,15 мг на 100 ед инсулина.

[000383] В одном варианте осуществления композиции изобретения выполняются путем смешивания растворов амилина и коммерческих растворов GLP-1, аналога GLP-1 или агониста рецепторов GLP-1 RA в объемных соотношениях, включенных в интервал от 10/90 до 90/10, в присутствии сополиаминокислоты.

[000384] В одном варианте осуществления композиция изобретения не содержит прандиального инсулина.

[000385] В одном варианте осуществления композиция изобретения не содержит GLP-1, аналог GLP-1 или агонист рецепторов GLP-1, в настоящее время называемый GLP-1 RA.

[000386] Изобретение также относится к композициям, которые также включают ионные частицы, причем указанные ионные частицы позволяют улучшить стабильность композиций.

[000387] Изобретение также относится к применению ионных частиц, выбранных из группы анионов, катионов и/или цвиттерионов, для улучшения физико-химической стабильности композиций.

[000388] В одном варианте осуществления ионные частицы содержат более 10 атомов углерода.

[000389] Указанные ионные частицы выбраны из группы анионов, катионов и/или цвиттерионов. Под цвиттерионом понимают частицы, имеющие по меньшей мере один положительный заряд и по меньшей мере один отрицательный заряд на двух несмежных атомах.

[000390] Указанные ионные вещества используются по отдельности или в смеси и предпочтительно в смеси.

[000391] В одном варианте осуществления анионы выбраны среди органических анионов.

[000392] В одном варианте осуществления органические анионы содержат менее 10 атомов углерода.

[000393] В одном варианте осуществления органические анионы выбирают из группы, состоящей из ацетата, цитрата и сукцината.

[000394] В одном варианте осуществления анионы выбраны среди анионов минерального происхождения.

[000395] В одном варианте осуществления анионы минерального происхождения выбраны из группы, состоящей из сульфатов, фосфатов и галогенидов, в частности хлоридов.

[000396] В одном варианте осуществления катионы выбраны среди органических катионов.

[000397] В одном варианте осуществления органические катионы содержат менее 10 атомов углерода.

[000398] В одном варианте осуществления органические катионы выбирают из группы, состоящей из аммония, например, 2-амино-2- (гидроксиметил) пропан-1,3-диола, где амин находится в форме аммония.

[000399] В одном варианте осуществления катионы выбраны среди катионов минерального происхождения.

[000400] В одном варианте осуществления катионы минерального происхождения выбраны из группы, состоящей из цинка, в частности Zn^{2+} , и щелочных металлов, в частности Na^{+} и K^{+} .

[000401] В одном варианте осуществления цвиттер-ионы выбираются среди цвиттерионов органического происхождения.

[000402] В одном варианте осуществления цвиттер-ионы выбраны среди аминокислот.

[000403] В одном варианте осуществления аминокислоты выбраны среди алифатических аминокислот из группы, состоящей из глицина, аланина, валина, изолейцина и лейцина.

[000404] В одном варианте осуществления аминокислоты выбраны среди циклических аминокислот из группы, состоящей из пролина.

[000405] В одном варианте осуществления аминокислоты выбраны среди гидроксильных или серных аминокислот из группы, состоящей из цистеина, серина, треонина и метионина.

[000406] В одном варианте осуществления аминокислоты выбраны среди ароматических аминокислот из группы, состоящей из фениламина, тирозина и триптофана.

[000407] В одном варианте осуществления аминокислоты выбирают среди аминокислот, для которых карбоксильная функция боковой цепи амидирована в группе, состоящей из аспарагина и глутамина.

[000408] В одном варианте осуществления цвиттер-ионы органического происхождения выбраны из группы, состоящей из аминокислот с незаряженной боковой цепью.

[000409] В одном варианте осуществления цвиттер-ионы органического происхождения выбраны из группы, состоящей из двухосновных кислот или кислых аминокислот.

[000410] В одном варианте осуществления аминокислоты выбирают из группы, состоящей из глутаминовой кислоты и аспарагиновой кислоты, необязательно в форме солей.

[000411] В одном варианте осуществления цвиттер-ионы органического происхождения выбраны из группы, состоящей из основных аминокислот или так называемых катионных аминокислот.

[000412] В одном варианте осуществления так называемые «катионные» аминокислоты выбраны среди аргинина, гистидина и лизина, в частности аргинина и лизина.

[000413] В частности, цвиттерионы содержат столько отрицательных зарядов, сколько положительных и, следовательно, общий нулевой заряд в изоэлектрической точке и/или при рН от 6,0 до 8,0.

[000414] Указанные ионные частицы вводятся в композиции в форме солей. Введение их может быть сделано в твердой форме перед введением их в раствор в композициях или в форме раствора, в частности, концентрированного раствора.

[000415] Например, катионы минерального происхождения добавляются в форме солей, выбранных из хлорида натрия, хлорида цинка, фосфата натрия, сульфата натрия и т.д.

[000416] Например, анионы органического происхождения добавляют в форме солей, выбранных среди цитрата натрия или натрия, калия или ацетата натрия.

[000417] Например, аминокислоты добавляют в форме солей, выбранных из гидрохлорида аргинина, гидрохлорида гистидина, или в не солевой форме, такой как, например, гистидин или аргинин.

[000435] В одном варианте осуществления общая молярная концентрация ионных частиц в композиции меньше или равна 900 мМ.

[000436] В одном варианте осуществления общая молярная концентрация ионных частиц в композиции меньше или равна 800 мМ.

[000437] В одном варианте осуществления общая молярная концентрация ионных частиц в композиции меньше или равна 700 мМ.

[000438] В одном варианте осуществления общая молярная концентрация ионных частиц в композиции меньше или равна 600 мМ.

[000439] В одном варианте осуществления общая молярная концентрация ионных частиц в композиции меньше или равна 500 мМ.

[000440] В одном варианте осуществления общая молярная концентрация ионных частиц в композиции меньше или равна 400 мМ.

[000441] В одном варианте осуществления общая молярная концентрация ионных частиц в композиции меньше или равна 300 мМ.

[000442] В одном варианте осуществления общая молярная концентрация ионных частиц в композиции меньше или равна 200 мМ.

[000443] В одном варианте осуществления общая молярная концентрация ионных частиц в композиции меньше или равна 100 мМ.

[000444] В одном варианте осуществления общая молярная концентрация ионных частиц в композиции составляет от 10 до 1000 мМ.

[000445] В одном варианте осуществления общая молярная концентрация ионных частиц в композиции составляет от 20 до 1000 мМ.

[000446] В одном варианте осуществления общая молярная концентрация ионных частиц в композиции составляет от 30 до 1000 мМ.

[000447] В одном варианте осуществления общая молярная концентрация ионных частиц в композиции составляет от 50 до 1000 мМ.

[000448] В одном варианте осуществления общая молярная концентрация ионных частиц в композиции составляет от 75 до 1000 мМ.

[000449] В одном варианте осуществления общая молярная концентрация ионных частиц в композиции составляет от 100 до 1000 мМ.

[000450] В одном варианте осуществления общая молярная концентрация ионных частиц в композиции составляет от 200 до 1000 мМ.

[000451] В одном варианте осуществления общая молярная концентрация ионных частиц в композиции составляет от 300 до 1000 мМ.

[000537] В одном варианте осуществления общая молярная концентрация ионных частиц в композиции составляет от 10 до 50 mM.

[000538] В одном варианте осуществления общая молярная концентрация ионных частиц в композиции составляет от 20 до 50 mM.

[000539] В одном варианте осуществления общая молярная концентрация ионных частиц в композиции составляет от 30 до 50 mM.

[000540] В одном варианте осуществления указанные ионные частицы присутствуют в концентрации от 5 до 400 mM.

[000541] В одном варианте осуществления указанные ионные частицы присутствуют в концентрации от 5 до 300 mM.

[000542] В одном варианте осуществления указанные ионные частицы присутствуют в концентрации от 5 до 200 mM.

[000543] В одном варианте осуществления указанные ионные частицы присутствуют в концентрации от 5 до 100 mM.

[000544] В одном варианте осуществления указанные ионные частицы присутствуют в концентрации от 5 до 75 mM.

[000545] В одном варианте осуществления указанные ионные частицы присутствуют в концентрации от 5 до 50 mM.

[000546] В одном варианте осуществления указанные ионные частицы присутствуют в концентрации от 5 до 25 mM.

[000547] В одном варианте осуществления указанные ионные частицы присутствуют в концентрации от 5 до 20 mM.

[000548] В одном варианте осуществления указанные ионные частицы присутствуют в концентрации от 5 до 10 mM.

[000549] В одном варианте осуществления указанные ионные частицы присутствуют в концентрации от 10 до 400 mM.

[000550] В одном варианте осуществления указанные ионные частицы присутствуют в концентрации от 10 до 300 mM.

[000551] В одном варианте осуществления указанные ионные частицы присутствуют в концентрации от 10 до 200 mM.

[000552] В одном варианте осуществления указанные ионные частицы присутствуют в концентрации от 10 до 100 mM.

[000553] В одном варианте осуществления указанные ионные частицы присутствуют в концентрации от 10 до 75 mM.

[000554] В одном варианте осуществления указанные ионные частицы присутствуют в концентрации от 10 до 50 mM.

[000555] В одном варианте осуществления указанные ионные частицы присутствуют в концентрации от 10 до 25 mM.

[000556] В одном варианте осуществления указанные ионные частицы присутствуют в концентрации от 10 до 20 mM.

[000557] В одном варианте осуществления указанные ионные частицы присутствуют в концентрации от 20 до 300 mM.

[000558] В одном варианте осуществления указанные ионные частицы присутствуют в концентрации от 20 до 200 mM.

[000559] В одном варианте осуществления указанные ионные частицы присутствуют в концентрации от 20 до 100 mM.

[000560] В одном варианте осуществления указанные ионные частицы присутствуют в концентрации от 20 до 75 mM.

[000561] В одном варианте осуществления указанные ионные частицы присутствуют в концентрации от 20 до 50 mM.

[000562] В одном варианте осуществления указанные ионные частицы присутствуют в концентрации от 20 до 25 mM.

[000563] В одном варианте осуществления указанные ионные частицы присутствуют в концентрации от 50 до 300 mM.

[000564] В одном варианте осуществления указанные ионные частицы присутствуют в концентрации от 50 до 200 mM.

[000565] В одном варианте осуществления указанные ионные частицы присутствуют в концентрации от 50 до 100 mM.

[000566] В одном варианте осуществления указанные ионные частицы присутствуют в концентрации от 50 до 75 mM.

[000567] Что касается катионов минерального происхождения и, в частности, Zn^{2+} , его молярная концентрация в композиции может составлять от 0,25 до 20 mM, в частности, от 0,25 до 10 mM или от 0,25 до 5 mM.

[000568] В одном варианте осуществления композиция содержит цинк.

[000569] В одном варианте осуществления композиция содержит от 0,2 до 2 mM цинка.

[000570] В одном варианте осуществления композиция содержит NaCl.

[000571] В одном варианте осуществления композиция содержит от 10 до 250 mM NaCl.

[000572] В одном варианте осуществления композиция содержит от 15 до 200 мМ NaCl.

[000573] В одном варианте осуществления композиция содержит от 20 до 150 мМ NaCl.

[000574] В одном варианте осуществления композиция содержит от 25 до 100 мМ NaCl.

[000575] В одном варианте осуществления композиции изобретения также содержат соли цинка в концентрации от 0 до 500 мкМ на 100 ед инсулина.

[000576] В одном варианте осуществления композиции изобретения также содержат соли цинка в концентрации от 0 до 400 мкМ на 100 ед инсулина.

[000577] В одном варианте осуществления композиции изобретения также содержат соли цинка в концентрации от 0 до 300 мкМ на 100 ед инсулина.

[000578] В одном варианте осуществления композиции изобретения также содержат соли цинка в концентрации от 0 до 200 мкМ на 100 ед инсулина.

[000579] В одном варианте осуществления композиции изобретения также содержат соли цинка в концентрации от 0 до 100 мкМ на 100 ед инсулина.

[000580] В одном варианте осуществления композиции изобретения также содержат буферы.

[000581] В одном варианте осуществления композиции изобретения содержат буферы в концентрации от 0 до 100 мМ.

[000582] В одном варианте осуществления композиции изобретения содержат буферы в концентрации от 15 до 50 мМ.

[000583] В одном варианте осуществления композиции изобретения содержат буфер, выбранный из группы, состоящей из фосфатного буфера, трис(трисгидроксиметиламинометана) и цитрата натрия.

[000584] В одном варианте осуществления буфер представляет собой фосфат натрия.

[000585] В одном варианте осуществления буфер представляет собой Трис(трисгидроксиметиламинометан).

[000586] В одном варианте осуществления буфер представляет собой цитрат натрия.

[000587] В одном варианте осуществления композиции изобретения также содержат консерванты.

[000588] В одном варианте осуществления консерванты выбирают из группы, состоящей из м-крезола и фенола, отдельно или в смеси.

[000589] В одном варианте осуществления концентрация консервантов составляет от 10 до 50 мМ.

[000590] В одном варианте осуществления концентрация консервантов составляет от 10 до 40 мМ.

[000591] В одном варианте осуществления композиции изобретения также содержат поверхностно-активное вещество.

[000592] В одном варианте осуществления изобретения поверхностно-активное вещество выбрано из группы, состоящей из пропиленгликоля и полисорбата.

[000593] Композиции согласно изобретению также содержат добавки, такие как тонизирующие агенты.

[000594] В одном варианте осуществления тонизирующие агенты выбирают из группы, состоящей из глицерина, хлорида натрия, маннита и глицина.

[000595] Композиции согласно изобретению могут также содержать все эксципиенты в соответствии с фармакопеями и совместимы с инсулинами, используемыми в обычных концентрациях.

[000596] Изобретение также относится к фармацевтической композиции согласно изобретению, отличающейся тем, что ее получают сушкой и/или лиофилизацией.

[000597] В случае локальных и системных высвобождений предполагаемые пути введения являются внутривенными, подкожными, внутрикожными или внутримышечными.

[000598] Также предусматриваются трансдермальные, пероральные, назальные, вагинальные, глазные, ротовые и легочные способы введения.

[000599] Изобретение также относится к насосу, имплантируемому или транспортируемому, содержащему композицию согласно изобретению.

[000600] Изобретение также относится к применению композиции изобретения, предназначенной для помещения в имплантируемый или переносной насос.

[000601] Изобретение также относится к составам с pH от 6,0 до 8,0, содержащим амилин, рецептор агониста амилина или аналог амилина и сополиаминокислоту согласно изобретению.

[000602] Изобретение также относится к составам с однократной дозой при pH от 6,0 до 8,0, содержащим амилин, рецептор агониста амилина или аналог амилина, сополиаминокислоту согласно изобретению и GLP-1, аналог GLP-1 или GLP-1 RA, как определено выше.

[000603] Изобретение также относится к составам с рН от 6,6 до 7,8, содержащим амилин, рецептор агониста амилина или аналог амилина и сополиаминокислоту согласно изобретению.

[000604] Изобретение также относится к составам с однократной дозой при рН от 6,6 до 7,8, содержащим амилин, рецептор агониста амилина или аналог амилина и сополиаминокислоту согласно изобретению и прандиальный инсулин, как определено выше.

[000605] Изобретение также относится к составам с рН от 6,6 до 7,6, содержащим амилин, рецептор агониста амилина или аналог амилина и сополиаминокислоту согласно изобретению.

[000606] Изобретение также относится к составам с однократной дозой при рН от 6,6 до 7,6, содержащим амилин, рецептор агониста амилина или аналог амилина и сополиаминокислоту согласно изобретению и прандиальный инсулин, как определено выше.

[000607] В одном варианте осуществления составы с однократной дозой также содержат сополиаминокислоту, как определено выше.

[000608] В одном варианте осуществления составы находятся в форме раствора для инъекций.

[000609] Приготовление композиции изобретения дает преимущество в том, что она может быть получена простым смешиванием водного раствора амилина, рецептора агониста амилина или аналога амилина и сополиаминокислоты, несущей карбоксилатные заряды и по меньшей мере один гидрофобный радикал согласно изобретению в водном растворе или в лиофилизированной форме. При необходимости рН препарата доводят до рН от 6,0 до 8,0.

[000610] Приготовление композиции изобретения дает то преимущество, что она может быть получена простым смешиванием водного раствора амилина, рецептора агониста амилина или аналога амилина, прандиального инсулина и сополиаминокислоты, содержащей карбоксилатные заряды, и по меньшей мере один гидрофобный радикал согласно изобретению в водном растворе или в лиофилизированной форме. При необходимости рН препарата доводят до рН от 6,0 до 8,0.

[000611] В одном варианте смесь прандиального инсулина и сополиаминокислоты концентрируют ультрафильтрацией.

[000612] При необходимости состав смеси корректируют с помощью эксципиентов, таких как глицерин, м-крезол, хлорид цинка и полисорбат (Tween®), путем

добавления к смеси концентрированных растворов этих эксципиентов. При необходимости pH препарата доводят до pH от 6,0 до 8,0.

[000613] В одном варианте осуществления композиции характеризуются тем, что указанные композиции имеют стабильность, измеренную посредством ThT, большую, чем стабильность эталонной композиции, содержащей амилин, агонист рецептора амилина и аналог амилина, но не содержащей сополиаминокислоту, содержащую карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы Ну.

[000614] В одном варианте осуществления композиции отличаются тем, что указанные композиции имеют стабильность, измеренную в ThT, больше, чем стабильность эталонной композиции, содержащей агонист рецептора амилина и аналог амилина; в комбинации с инсулином, но не содержащим сополиаминокислотные карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы Ну.

[000615] В одном варианте осуществления композиции характеризуются тем, что указанные композиции имеют стабильность, измеренную посредством ThT, большую, чем стабильность эталонной композиции, содержащей амилин, агонист рецептора амилина и аналог амилина, в сочетании с GLP-1, аналогом GLP-1 или агонист рецептора GLP-1, но не содержащий сополиаминокислоту, несущую карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы Ну.

[000616] В одном варианте осуществления композиции характеризуются тем, что указанные композиции имеют стабильность, измеренную посредством ThT, большую, чем стабильность эталонной композиции, содержащей амилин, агонист рецептора амилина и аналог амилина, с GLP-1, аналогом GLP-1 или агонист рецептора GLP-1, но не содержащий сополиаминокислоту, несущую карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы Ну.

[000617] Изобретение также относится к применению сополиаминокислот, несущих карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы Ну для стабилизации композиции, содержащей агонист рецептора амилина и аналог амилина.

[000618] Изобретение также относится к применению сополиаминокислот, несущих карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы Ну для стабилизации композиции, содержащей агонист рецептора амилина и аналог амилина и прандиальный инсулин, и, возможно, GLP-1, аналог GLP-1 или аналог агониста рецептора GLP-1.

[000619] Изобретение также относится к способу стабилизации композиции амилина и агониста рецептора амилина и аналога амилина или способу стабилизации композиции, содержащей агонист рецептора амилина и аналог амилина и прандиальный инсулин, и, возможно, GLP-1, GLP -1 аналог или агонист рецептора GLP-1.

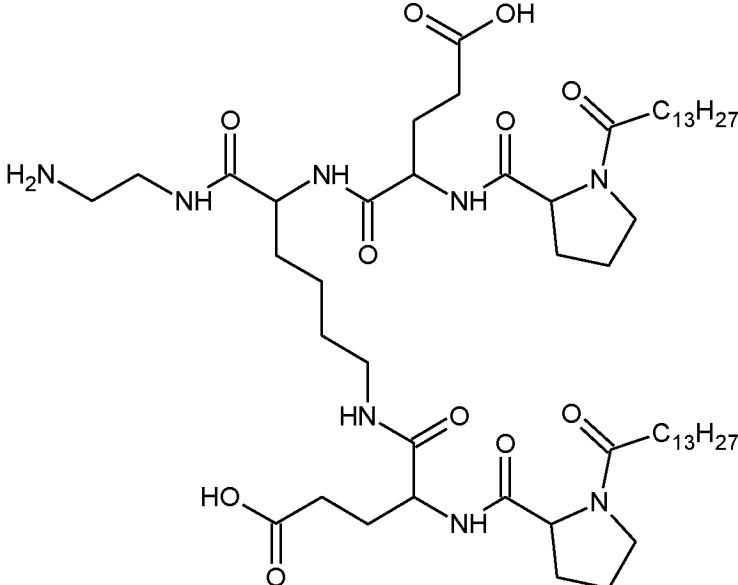
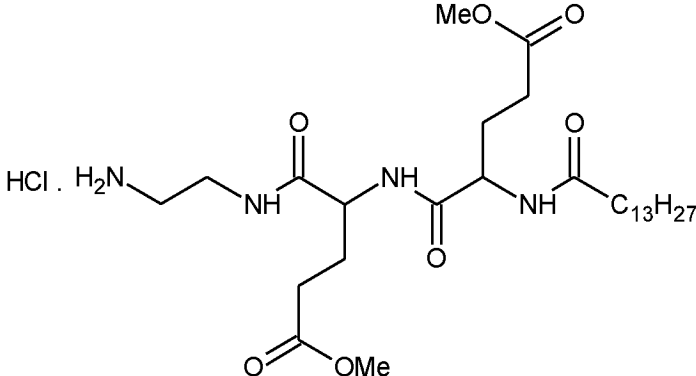
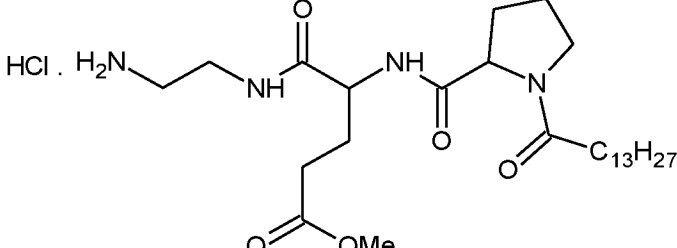
[000620] Следующие примеры описывают эту заявку без ограничения.

Описание Фигур:

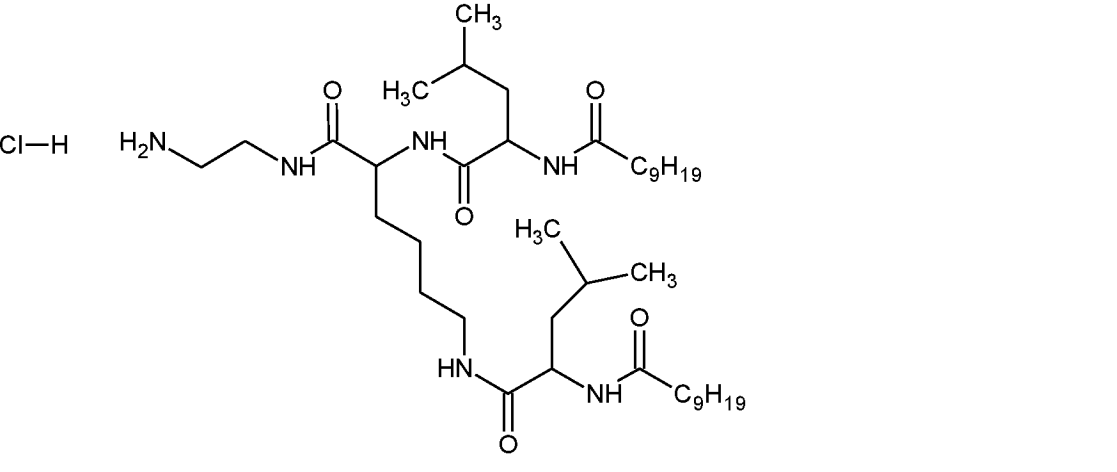
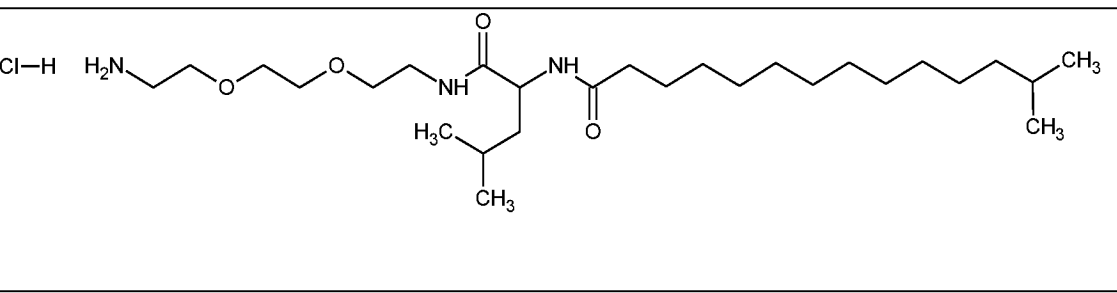
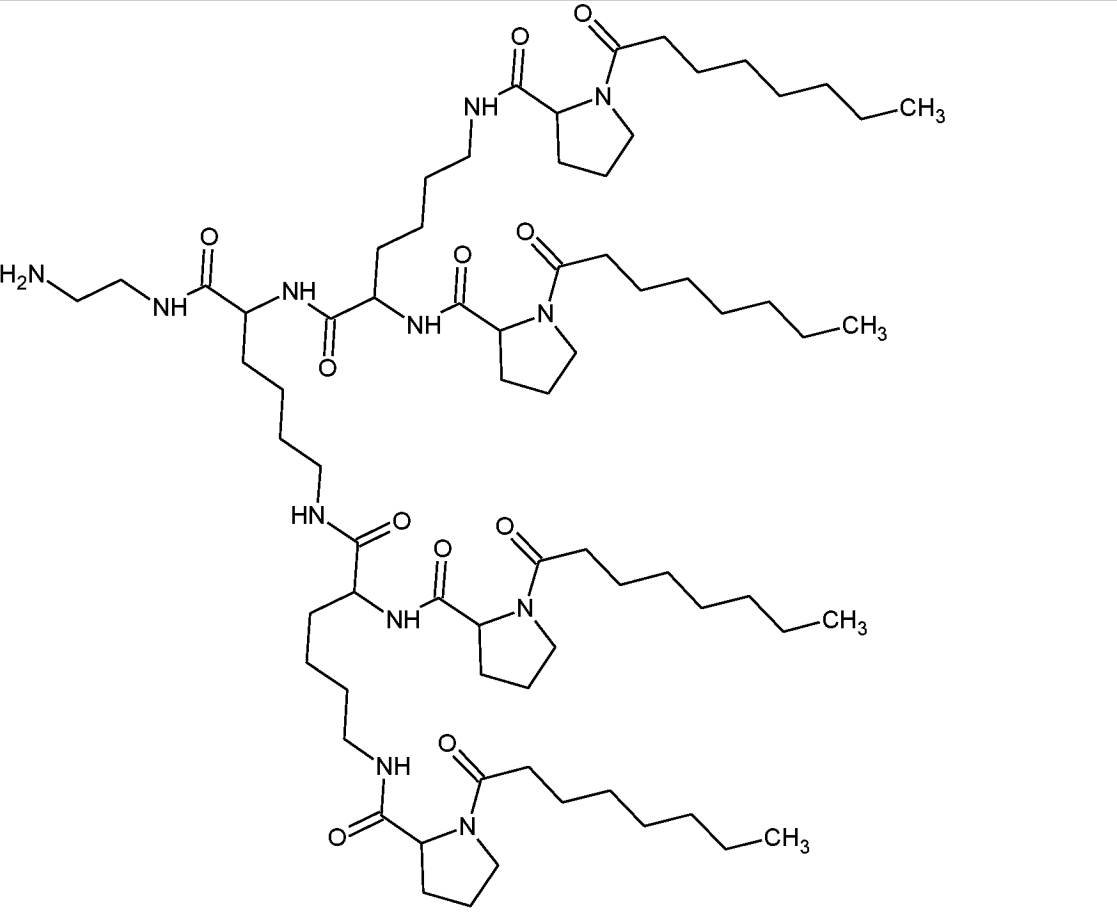
Фигура 1:

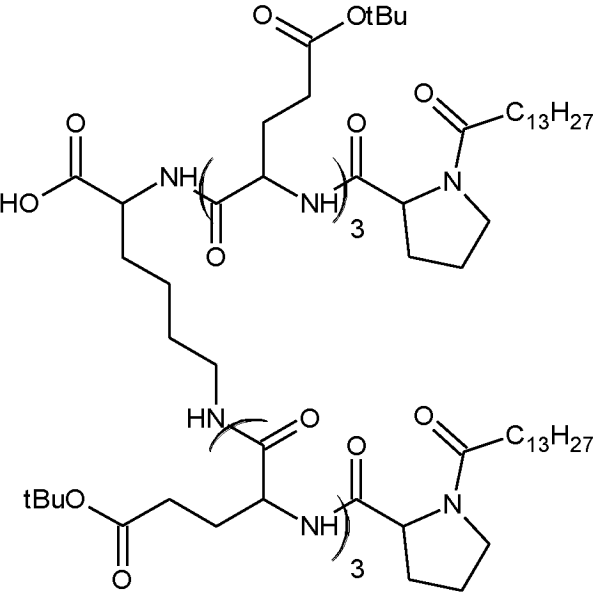
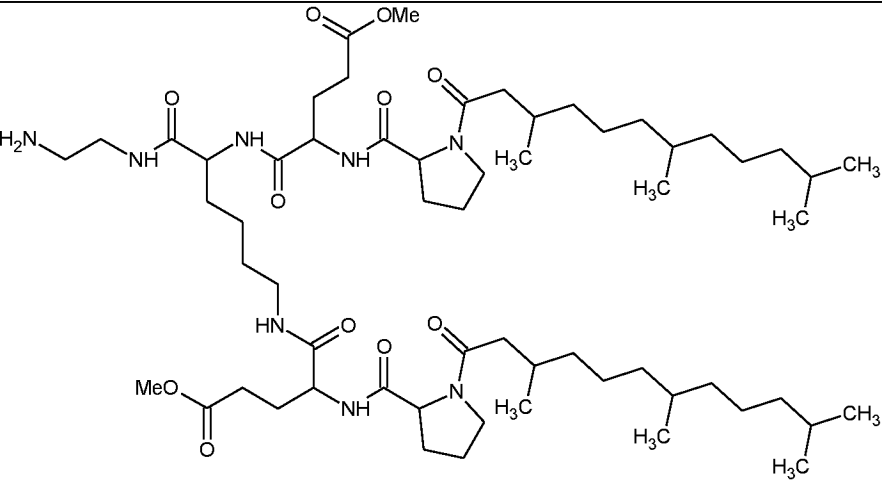
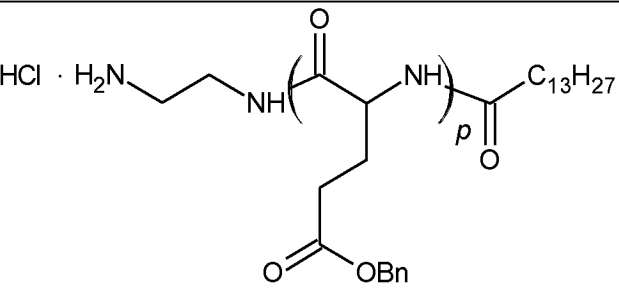
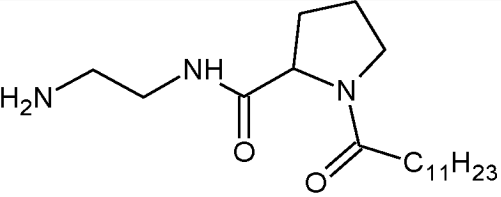
[000621] Эта фигура графически представляет определение времени задержки (LT) с помощью флуоресцентного мониторинга тиофлавина Т на кривой со значением флуоресценции на оси ординат (в условных единицах, в произвольных единицах) и времени в минутах на абсциссе.

[000622] Часть А - Синтез промежуточного гидрофобного водорода для получения радикалов -Ну.

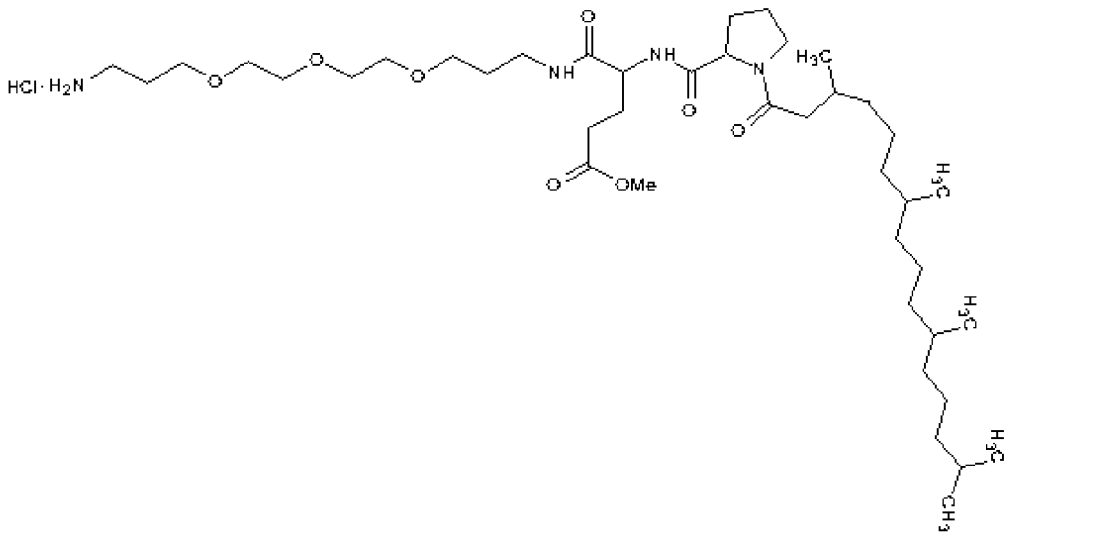
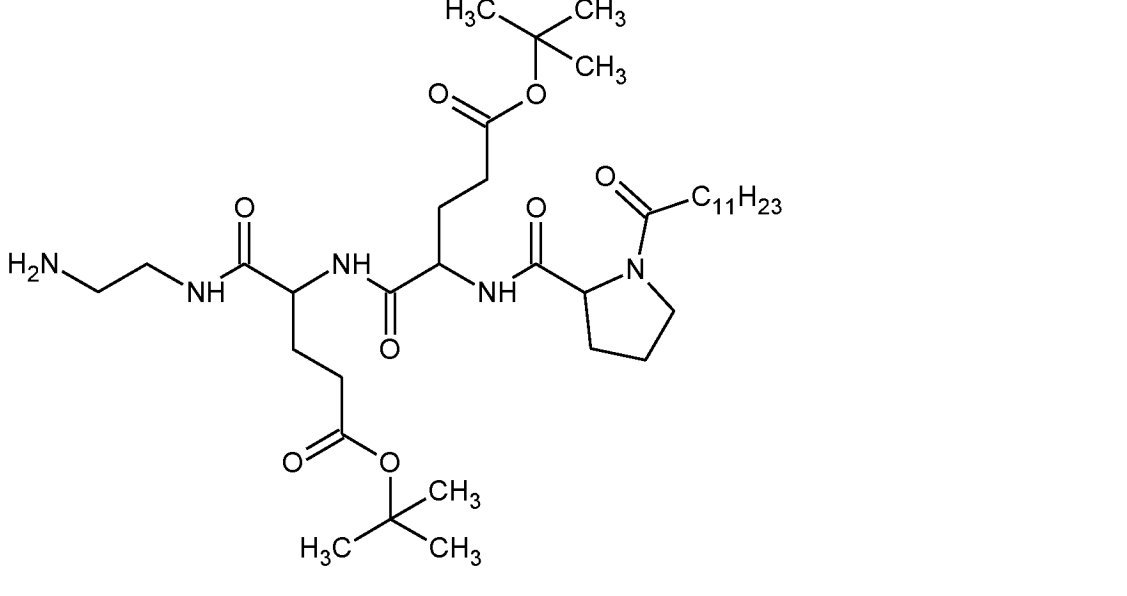
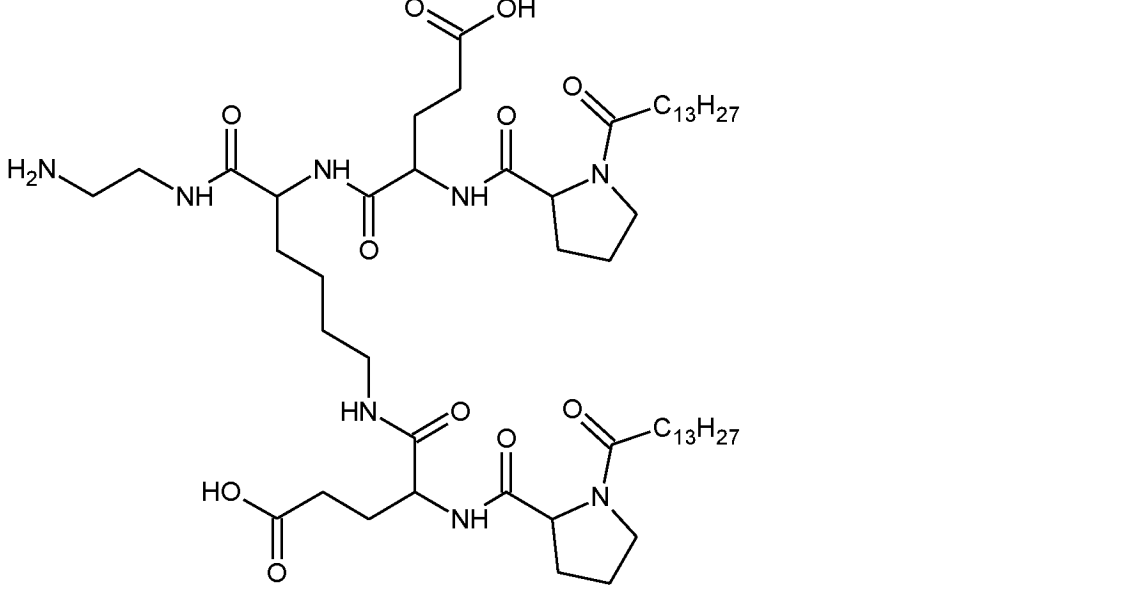
No.	ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ ГИДРОФОБНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ
A1	
A2	
A3	

[illegible]

A8	 Chemical structure A8: A complex molecule featuring a central chain with multiple amide and carbamate linkages. It includes a 3-aminopropyl group, a 2-methylbutyl group, and two N-nonylcarbamoyl groups. The structure is shown as a hydrochloride salt (Cl-H).
A9	 Chemical structure A9: A molecule featuring a central chain with amide and carbamate linkages. It includes a 3-aminopropyl group, a 2-methylbutyl group, and a long N-nonylcarbamoyl chain. The structure is shown as a hydrochloride salt (Cl-H).
A1 0	 Chemical structure A10: A complex molecule featuring a central chain with multiple amide and carbamate linkages. It includes a 3-aminopropyl group, a 2-methylbutyl group, and three N-nonylcarbamoyl groups. The structure is shown as a hydrochloride salt (Cl-H).

A1 1	
A1 2	
A1 3	 DP (p) = 5,2
A1 4	

A1 5	
A1 6	
A1 7	

A1 8	 Chemical structure of molecule A1: A long-chain molecule featuring a polyether linker (HCl · H₂N-(CH₂)₃-O-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-O-(CH₂)₃-NH-) connected to a peptide backbone. The backbone includes a methyl ester group (CO₂Me), a pyrrolidine ring, and a long alkyl chain with three methyl branches (H₃C, H₃C, H₃C).
A1 9	 Chemical structure of molecule A1-9: A peptide derivative with a primary amine (H₂N-CH₂-CH₂-NH-) and a tert-butyl ester group (CO₂C(CH₃)₃). It features a pyrrolidine ring substituted with a C₁₁H₂₃ group and a tert-butyl ester group (CO₂C(CH₃)₃).
A2 0	 Chemical structure of molecule A1-0: A complex peptide derivative featuring a primary amine (H₂N-CH₂-CH₂-NH-), a carboxylic acid group (COOH), and two pyrrolidine rings substituted with C₁₃H₂₇ groups. It also includes a long alkyl chain and a tert-butyl ester group (CO₂C(CH₃)₃).

Пример A1: молекула A1

Молекула 1: Продукт получают по реакции между Fmoc-Lys (Fmoc)-ОН и смолой 2-Cl-третилхлорида.

[000623] К суспензии Fmoc-Lys (Fmoc)-ОН (7,32 г, 12,40 ммоль) в дихлорметане (60 мл) при комнатной температуре добавляют DIPEA (4,32 мл, 24,80 ммоль). После полной солюбилизации (10 мин), полученный раствор выливают на смолу 2-Cl-третилхлорид, предварительно промытую в дихлорметане (100-200 меш, 1% ДВБ, 1,24 ммоль/г) (4,00 г, 4,96 ммоль). После перемешивания в течение 2 часов при комнатной температуре добавляют метанол для ВЭЖХ (0,8 мл/г смолы, 3,2 мл) и среду перемешивают при комнатной температуре в течение 15 минут. Смолу фильтруют, последовательно промывают дихлорметаном (3 × 60 мл), ДМФ (2 × 60 мл), дихлорметаном (2 × 60 мл), изопропанолом (1 × 60 мл) и дихлорметаном (3 × 60 мл).

Молекула 2: Продукт, полученный реакцией между молекулой 1 и смесью 80:20 ДМФ/пиперидин.

[000624] Молекула 1, предварительно промытая ДМФ, поглощается смесью 80:20 ДМФ/пиперидин (60 мл). После 30 минут перемешивания при комнатной температуре смолу фильтруют, последовательно промывают ДМФ (3 × 60 мл), изопропанолом (1 × 60 мл) и дихлорметаном (3 × 60 мл).

Молекула 3: Продукт, полученный реакцией между молекулой 2 и Fmoc-Glu(OtBu)-ОН.

[000625] К суспензии Fmoc-Glu (OtBu)-ОН (10,55 г, 24,80 ммоль) и 1-[бис(диметиламино)метил]-1Н-1,2,3-триазоло [4,5-б]пиридиния 3-оксид гексафторфосфата (НАТУ, 9,43 г, 24,80 ммоль) в смеси 1:1 ДМФ/дихлорметан (60 мл) добавляют DIPEA (8,64 мл, 49,60 ммоль). После полной солюбилизации полученный раствор выливают на молекулу 2. После 2 часов перемешивания при комнатной температуре смолу фильтруют, последовательно промывают ДМФ (3 × 60 мл), изопропанолом (1 × 60 мл) и дихлорметаном (3 × 60 мл).

Молекула 4: Продукт, полученный реакцией между молекулой 3 и смесью 50:50 ДМФ/морфолин.

[000626] Молекула 3, предварительно промытая ДМФ, поглощается смесью 50:50 ДМФ/пиперидин (60 мл). После 1 часа 15 минут перемешивания при комнатной температуре смолу фильтруют, последовательно промывают ДМФ (3 × 60 мл), изопропанолом (1 × 60 мл) и дихлорметаном (3 × 60 мл).

Молекула 5: Продукт, полученный в результате реакции между молекулой 4 и молекулой 11.

[000627] Молекула 5 получается с использованием процесса, аналогичного тому, который используется для молекулы 3, применяемой к молекуле 4 и к молекуле 11 (8,07 г, 24,80 ммоль) в ДМФ (60 мл).

Молекула 6: Продукт, полученный реакцией между молекулой 5 и смесью 80:20 дихлорметан/1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-пропанол (HFIP).

[000628] Молекула 5 поглощается смесью 80:20 дихлорметан/1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-пропанол (HFIP) (60 мл). После 20 минут перемешивания при комнатной температуре смолу отфильтровывают и промывают дихлорметаном (2×60 мл). Растворители выпаривают при пониженном давлении. Затем два остатка выпаривают на остатке с дихлорметаном (60 мл), затем с диизопропиловым эфиром (60 мл). Продукт очищают хроматографией на силикагеле (дихлорметан, метанол). Получено белое твердое вещество молекулы 6.

Выход: 2,92 г (52% в 6 стадий).

ЯМР ^1H (CD_3OD , ppm) : 0.90 (6H); 1.22-2.47 (88H); 3.13-3.25 (2H); 3.45-3.76 (4H); 4.24-4.55 (5H).

ЖХ/МС (ИЭР+): 1131,9 (рассчитано ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 1131,8).

Молекула 7: Продукт, полученный реакцией между молекулой 6 и N-Бок этилендиамином.

[000629] К раствору молекулы 6 (2,82 г, 2,49 ммоль) в Me-THF (20 мл) при комнатной температуре последовательно добавляют N-гидроксибензотриазол (HOBT, 496 мг, 3,24 ммоль) и N-Вос этилендиамин (WocEDA, 440 мг, 2,74 ммоль). Смесью охлаждают до 0 °C, затем добавляют гидрохлорид (3-диметиламинопропил) -N'-этилкарбодиимида (EDC, 621 мг, 3,24 ммоль). Среду перемешивают в течение 15 минут при 0 °C, затем в течение 18 часов при комнатной температуре. Органическую фазу разбавляют дихлорметаном (30 мл) и промывают насыщенным водным раствором NH_4Cl (2×20 мл), насыщенным водным раствором NaHCO_3 (2×20 мл) и насыщенным водным раствором NaCl (2×20 мл). Органическую фазу сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Белое твердое вещество молекулы 7 получают после перекристаллизации в ацетонитриле

Выход: 2,47 г (78%)

ЯМР ^1H (CDCl_3 , м.д.): 0,87 (6H); 1,09-1,77 (77H); 1,84-2,49 (20H); 2,99-3,83 (10H); 4,16-4,25 (1H); 4,27-4,47 (4H); 5,68 (0,1H); 5,95-6,08 (0,9H); 6,91-7,14 (2H); 7,43-7,57 (1H); 7,68-7,78 (1H); 8,22-8,35 (1H).

ЖХ/МС (ИЭР+): 1273,9 (рассчитано ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 1273,9).

Молекула A1

[000630] К раствору молекулы 7 (2,47 г, 1,94 ммоль) в дихлорметане (20 мл) при комнатной температуре добавляют раствор 4 н. HCl в диоксане (7,27 мл), затем средю перемешивают в течение 16 часов при комнатной температуре. После концентрирования при пониженном давлении, совместного выпаривания и промывания диизопропиловым эфиром получают белое твердое вещество молекулы A1 в форме соли HCl . Это твердое вещество растворяют в воде (100 мл), затем pH доводят до 7 путем добавления водного раствора NaOH 1 н. Раствор лиофилизируют и лиофилизат сушат путем совместного выпаривания в толуоле. Получено белое твердое вещество молекулы A1.

Выход: 1,64 г (80%)

ЯМР ^1H (CD_2OD , м.д.): 0,90 (6H); 1,15-2,59 (70H); 3,06-3,86 (10H); 4,19-4,43 (5H).

ЖХ/МС (ИЭР+): 1061,8 (рассчитано ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 1061,8).

Пример A2: молекула A2

Молекула 8: Продукт, полученный в результате сочетания миристиновой кислоты и метил-L-глутамата.

[000631] К раствору миристиновой кислоты (35,0 г, 153,26 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) (315 мл) при комнатной температуре последовательно добавляют N-гидроксисукцинимид (NHS, 17,81 г, 154,79 ммоль) и N,N-дициклогексилкарбوكсидиимид (DCC, 31,94 г, 154,79 ммоль). Средю перемешивают в течение 48 часов при повышении температуры до комнатной температуры, фильтруют на агломерационном фильтре, затем добавляют к раствору метил-L-глутамата (24,95 г, 154,9 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (DIPEA, 99,0 г, 766,28 ммоль) в воде (30 мл). Реакционную средю перемешивают при 20 °C в течение 48 часов, затем концентрируют при пониженном давлении. Добавляют воду (200 мл) и полученную смесь обрабатывают путем последовательного добавления этилацетата (AcOEt , 100 мл), затем 5% водного раствора Na_2CO_3 (50 мл). Водную фазу затем снова промывают AcOEt (100 мл), подкисляют, добавляя водный раствор 10% HCl , и продукт экстрагируют дихлорметаном (DCM , 3 × 150 мл). Органическую фазу сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Получено белое твердое вещество молекулы 8.

Выход: 47,11 г (84%)

ЯМР ^1H (CDCl_3 , м.д.): 0,87 (3H); 1,07-1,66 (22H); 2,02-2,11 (1H); 2,18-2,36 (3H); 2,39-2,47 (1H); 2,50-2,58 (1H); 3,69 (3H); 4,54-4,59 (1H); 6,62 (1H); 8,26 (1H).

ЖХ/МС (ИЭР+): 372,2 (рассчитано $[\text{M}+\text{H}]^+$): 372,3).

Молекула 9: Продукт, полученный в результате сочетания молекулы 8 и метил-L-глутамата.

[000632] Используя способ, аналогичный тому, который используется для получения молекулы 8 и применяют к молекуле 8 (35,0 г, 94,21 ммоль) и к метил-L-глутамату (15,33 г, 95,15 ммоль), после перекристаллизации получают белое твердое вещество молекулы 9 в ацетонитриле

Выход: 24,0 г (49%)

ЯМР ^1H (DMSO-d_6 , м.д.): 0,85 (3H); 1,06-1,51 (22H); 1,70-1,94 (3H); 1,96-2,15 (3H); 2,29-2,40 (4H); 3,58 (3H); 3,58 (3H); 4,16-4,22 (1H); 4,25-4,32 (1H); 7,93 (1H); 8,16 (1H); 12,66 (1H).

ЖХ/МС (ИЭР+): 515,3 (рассчитано $[\text{M}+\text{H}]^+$): 515,3).

Молекула 10: Продукт, полученный реакцией между молекулой 9 и N-Бок этилендиамином.

[000633] К суспензии молекулы 9 (24,0 г, 46,63 ммоль) в DCM (285 мл) при 0 °C последовательно добавляют HOBt (714 мг, 46,66 ммоль), BocEDA (8,97 г, 55,96 ммоль) в растворе в DCM (25 мл), затем EDC (9,83 г, 51,30 ммоль). Среду перемешивают в течение 1 часа при 0 °C, затем в течение 18 часов при комнатной температуре. Органическую фазу промывают насыщенным водным раствором NaHCO_3 (2×300 мл), водным раствором 1 н. HCl (2×300 мл), насыщенным водным раствором NaCl (500 мл). Добавляют метанол (40 мл), органическую фазу сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Белое твердое вещество молекулы 10 получают после перекристаллизации в ацетонитриле

Выход: 27,15 г (89%)

ЯМР ^1H (CDCl_3 , м.д.): 0,87 (3H); 1,07-1,68 (22H); 1,42 (9H); 1,97-2,18 (4H); 2,22-2,31 (2H); 2,35-2,55 (4H); 3,19-3,29 (2H); 3,30-3,38 (2H); 3,66 (3H); 3,68 (3H); 4,34-4,41 (1H); 4,42-4,48 (1H); 5,54 (1H); 6,99-7,18 (2H) 7,56 (1H).

ЖХ/МС (ИЭР+): 657,4 (рассчитано $[\text{M}+\text{H}]^+$): 657,4).

Молекула A2

[000634] К раствору молекулы 10 (27,15 г, 41,33 ммоль) в смеси DCM/метанол (410 мл) при 0 °С добавляют раствор 4 н. HCl в диоксане (51,7 мл), затем среду перемешивают в течение 2 часов при 0 °С, затем 16 часов при комнатной температуре. После концентрирования при пониженном давлении, совместного выпаривания в метаноле (2 × 150 мл), белое твердое вещество молекулы A2 в форме гидрохлоридной соли получают после перекристаллизации в ацетонтриле.

Выход: 23,2 г (95%)

ЯМР ^1H (DMCO-d₆, м.д.): 0,85 (3H); 1,05-1,52 (22H); 1,71-1,85 (2H); 1,87-2,03 (2H); 2,07-2,18 (2H); 2,24-2,37 (4H); 2,84 (2H); 3,24-3,38 (2H); 3,58 (3H); 3,58 (3H); 4,17-4,24 (2H); 7,95-8,08 (5H); 8,14 (1H).

ЖХ/МС (ИЭР+): 557,3 (рассчитано ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 557,4).

Пример A3: молекула A3

Молекула 11: Продукт, полученный в результате реакции между миристоилхлоридом и L-пролином

[000635] К раствору L-пролина (300,40 г, 2,61 моль) в водной 2 н. соде (1,63 л) при 0 °С медленно добавляют 1 ч миристоилхлорида (322 г, 1,30 моль) в растворе в дихлорметане (DCM, 1,63 л). После этого добавления реакционную среду нагревают до 20 °С в течение 3 часов, затем перемешивают в течение 2 часов. Смесь охлаждают до 0 °С, затем в течение 15 минут добавляют 37% водный раствор HCl (215 мл). Реакционную среду перемешивают в течение 1 часа от 0 °С до 20 °С. Органическую фазу отделяют, промывают 10% водным раствором HCl (3 × 430 мл), насыщенным водным раствором NaCl (430 мл), сушат над Na₂SO₄, фильтруют через хлопок, затем концентрируют при пониженном давлении. Остаток растворяют в гептане (1,31 л) при 50 °С, затем раствор постепенно охлаждают до комнатной температуры. После первичной кристаллизации с использованием стеклянной палочки среду снова нагревают при 40 °С в течение 30 минут, затем возвращают к комнатной температуре в течение 4 часов. Белое твердое вещество получают после фильтрации на спеченном фильтре, промывания гептаном (2 × 350 мл) и сушат при пониженном давлении.

Выход: 410 г (97%)

ЯМР ^1H (CDCl₃, м.д.): 0,88 (3H); 1,28 (20H); 1,70 (2H); 1,90 -2,10 (3H); 2,36 (2H); 2,51 (1H); 3,47 (1H); 3,56 (1H); 4,61 (1H).

ЖХ/МС (ИЭР): 326,4; 326,4; (рассчитано ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 326,3; ($[2\text{M} + \text{H}]^+$): 651,6).

Молекула 12: Продукт, полученный в результате сочетания молекулы 11 и метил-L-глутамата.

[000636] Используя способ, аналогичный тому, который используется для получения молекулы 8 и применяют к молекуле 11 (30,0 г, 92,17 ммоль) и к метил-L-глутамату (15,60 г, 96,78 ммоль), после перекристаллизации в кипящем ацетоне, охлаждении до комнатной температуры и фильтрации на спеченном фильтре, получают белое твердое вещество молекулы 12. Фильтрат выпаривают и остаток осаждают в ацетоне, как указано выше, причем эту операцию повторяют 3 раза.

Выход: 15,5 г (36%)

ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , м.д.): 0,85 (3H); 1,07-1,37 (20H); 1,40-1,50 (2H); 1,71-2,27 (8H); 2,30-2,40 (2H); 3,28-3,54 (12H); 3,58 (1,3H); 3,59 (1,7H); 4,14-4,28 (1H); 4,28-4,37 (1H); 8,06 (0,55H); 8,33 (0,45H); 12,64 (1H).

ЖХ/МС (ИЭР+): 469,2 (рассчитано $([\text{M}+\text{H}]^+)$: 469,3).

Молекула 13: Продукт, полученный в результате реакции между молекулой 12 и N-Вос этилендиамином.

[000637] Используя способ, аналогичный тому, который используется для получения молекулы 10 и применяют к молекуле 12 (15,5 г, 33,05 ммоль) и к метил-L-глутамату (5,83 г, 36,36 ммоль), после перекристаллизации в ацетонитриле получают белое твердое вещество молекулы 13.

Выход: 19,8 г (83%)

ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , м.д.): 0,85 (3H); 1,07-1,55 (22H); 1,37 (9H); 1,69-2,19 (7H); 2,22-2,36 (3H); 2,91-3,17 (4H); 3,28-3,60 (5H); 4,11-4,18 (0,7H); 4,20-4,28 (1H); 4,38-4,42 (0,3H); 6,74 (1H); 7,64 (0,7H); 7,87 (0,7H); 7,98 (0,3H); 8,22 (0,3H).

ЖХ/МС (ИЭР+): 611,4 (рассчитано $([\text{M}+\text{H}]^+)$: 611,4).

Молекула A3

[000638] Используя способ, аналогичный тому, который используется для получения молекулы A2 и применен к молекуле 13 (16,8 г, 27,50 ммоль), после перекристаллизации в ацетонитриле получают белое твердое вещество молекулы A3 в форме гидрохлоридной соли.

Выход: 13,5 г (90%)

ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , м.д.): 0,85 (3H); 1,08-1,52 (22H); 1,70-2,37 (10H); 2,80-2,90 (2H); 3,22-3,62 (4H); 3,57 (3H); 4,15-4,28 (1,75H); 4,41-4,44 (0,25H); 7,81-8,13 (4,5H); 8,24-8,29 (0,25H); 8,33-8,39 (0,25H).

ЖХ/МС (ИЭР+): 511,3 (рассчитано $([M+H]^+)$: 511,4).

Пример А4: Молекула А4

Молекула 14: Продукт, полученный реакцией между лауроилхлоридом и L-пролином

[000639] Используя способ, аналогичный тому, который используется для получения молекулы 11 и примененный к лауроилхлориду (27,42 г, 685,67 ммоль) и L-пролину (60,0 г, 247,27 ммоль), получают белое твердое вещество молекулы 14.

Выход: 78,35 г (96%)

ЯМР ^1H (CDCl_3 , м.д.): 0,87 (3H); 1,26 (16H); 1,70 (2H); 1,90 -2,10 (3H); 2,35 (2H); 2,49 (1H); 3,48 (1H); 3,56 (1H); 4,60 (1H).

ЖХ/МС (ИЭР+): 298,1 (рассчитано $([M+H]^+)$: 298,2).

Молекула 15: Продукт, полученный в результате сочетания молекулы 14 и метил-L-глутамата.

[000640] Используя способ, аналогичный тому, который используется для получения молекулы 8 и применяют к молекуле 14 (34,64 г, 116,46 ммоль) и к метил-L-глутамату (19,14 г, 118,79 ммоль), после перекристаллизации в ацетонитриле получают белое твердое вещество молекулы 15.

Выход: 37,28 г (73%)

ЯМР ^1H (CDCl_3 , м.д.): 0,85 (3H); 1,08-1,42 (16H); 1,54-1,06 (2H); 1,80-2,47 (10H); 3,42-3,80 (2H); 3,65 (2,55H); 3,67 (0,45H); 4,37-4,40 (0,15H); 4,51-4,58 (0,85H); 4,58-4,67 (1H); 7,26 (0,15H); 7,65 (0,85H); 8,06 (1H).

ЖХ/МС (ИЭР+): 441,1 (рассчитано $([M+H]^+)$: 441,3).

Молекула 16: Продукт, полученный в результате реакции между молекулой 15 и N-Вос этилендиамином.

[000641] Используя способ, аналогичный тому, который используется для получения молекулы 10 и применяют к молекуле 15 (37,30 г, 84,66 ммоль) и к метил-L-глутамату (14,92 г, 93,13 ммоль), после перекристаллизации в ацетонитриле получают белое твердое вещество молекулы 16.

Выход: 43,10 г (87%)

ЯМР ^1H (DMSO-d_6 , м.д.): 0,85 (3H); 1,08-1,53 (18H); 1,37 (9H); 1,70-2,36 (10H); 2,91-3,60 (9H); 4,11-4,18 (0,7H); 4,21-4,28 (1H); 4,38-4,42 (0,3H); 6,38 (0,1H); 6,74 (0,9H); 7,65 (0,7H); 7,87 (0,7H); 7,99 (0,3H); 8,22 (0,3H).

ЖХ/МС (ИЭР+): 583,4 (рассчитано $[\text{M}+\text{H}]^+$): 583,4).

Молекула А4

[000642] Используя способ, аналогичный тому, который используется для получения молекулы А2 и применен к молекуле 16 (43,10 г, 73,96 ммоль), после перекристаллизации в ацетонтриле получают белое твердое вещество молекулы А4 в форме гидрохлоридной соли.

Выход: 31,90 г (83%)

ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , м.д.): 0,85 (3H); 1,05-1,37 (16H); 1,39-1,52 (2H); 1,70-2,37 (10H); 2,29-2,91 (2H); 3,20-3,62 (7H); 4,16-4,29 (1,7H); 4,42-4,46 (0,3H); 7,86-8,18 (4,6H); 8,32 (0,3H); 8,40 (0,3H).

ЖХ/МС (ИЭР+): 483,2 (рассчитано $[\text{M}+\text{H}]^+$): 483,3).

Пример А5: молекула А5

Молекула 17: Продукт, полученный по реакции между 1-амино-4,7,10-триокса-13-тридеканамином и трет-бутилфенилкарбонатом.

[000643] К раствору 1-амино-4,7,10-триокса-13-тридеканамина и (112,29 г, 509,71 ммоль) в этаноле (510 мл) при 80 °С по каплям добавляют трет-бутилфенилкарбонат (49,50 г, 254,86 ммоль). Реакционную среду перемешивают при 80 °С в течение 3 часов 30 минут, затем концентрируют при пониженном давлении. Остаток растворяют в воде (250 мл), рН доводят до 2,3 с помощью 37%-ного раствора HCl и смесь экстрагируют метил-трет-бутиловым эфиром (МТБЕ, 2 × 150 мл). Водную фазу подщелачивают до рН 12,6 путем добавления раствора 2 н. NaOH и экстрагируют DCM (3 × 250 мл). Органическую фазу промывают водным раствором 1 н. NaOH (1 × 100 мл), насыщенным водным раствором NaCl (100 мл), сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Получено желтое масло молекулы А17.

Выход: 54,4 г (67%)

ЯМР ^1H (CDCl_3 , м.д.): 1,40 -1,58 (11H); 1,73-1,81 (4H); 2,80-2,84 (2H); 3,20-3,70 (14H); 5,11 (1H).

ЖХ/МС (ИЭР+): 321,2 (рассчитано $[\text{M}+\text{H}]^+$): 321,2).

Молекула 18: Продукт, полученный в результате взаимодействия молекулы 12 с молекулой 17.

[000644] Используя способ, аналогичный тому, который используется для получения молекулы 10 и применяют к молекуле 12 (20,46 г, 43,66 ммоль) и к молекуле 17

(16,79 г, 52,39 ммоль), после очистки флэш-хроматографией получают белый воск молекулы 18 (элюент: DCM, метанол), растворение остатка в DCM (300 мл), промывание органической фазы водным раствором NaHCO_3 (2×150 мл), водным раствором 10% HCl (2×150 мл), насыщенным водным раствором NaCl (2×150 мл), сушат над Na_2SO_4 и концентрируют при пониженном давлении.

Выход: 30,15 г (90%)

ЯМР ^1H (DMSO-d_6 , м.д.): 0,85 (3H); 1,09-1,52 (31H); 1,55 -1,67 (4H); 1,69-2,36 (10H); 2,91-2,98 (2H); 3,02-3,17 (2H); 3,28-3,61 (17H); 4,12-4,17 (0,7H); 4,20-4,28 (1H); 4,39-4,42 (0,3H); 6,37 (0,1H); 6,71 (0,9H); 7,59 (0,7H); 7,85 (0,7H); 7,94 (0,3H); 8,21 (0,3H).

ЖХ/МС (ИЭР+): 771,4 (рассчитано $([\text{M}+\text{H}]^+)$: 771,5).

Молекула А5

[000645] Используя способ, аналогичный тому, который используется для получения молекулы А2 и применен к молекуле 18 (30,0 г, 38,91 ммоль), после солюбилизации остатка в воде (500 мл) и лиофилизации, получают белое твердое вещество молекулы А5 в форме гидрохлоридной соли.

Выход: 25,2 г (91%)

ЯМР ^1H (DMSO-d_6 , м.д.): 0,85 (3H); 1,06-1,37 (20H); 1,39-1,52 (2H); 1,58-1,66 (2H); 1,70-2,37 (12H); 2,78-2,85 (2H); 3,01-3,15 (2H); 3,31-3,62 (17H); 4,11-4,17 (0,7H); 4,19-4,27 (1H); 4,41-4,44 (0,3H); 7,63-7,71 (0,7H); 7,90-8,24 (4H); 8,28-8,35 (0,3H);

ЖХ/МС (ИЭР+): 671,4 (рассчитано $([\text{M}+\text{H}]^+)$: 671,5).

Пример А7: молекула А7

Молекула 21: Продукт, полученный в результате сочетания молекулы 11 и L-лизина.

[000646] Используя способ, аналогичный тому, который используется для получения молекулы 8 и применяют к молекуле 11 (133,00 г, 408,61 ммоль) и L-лизину (31,36 г, 214,52 ммоль), после кристаллизации 2 раза в ацетоне, получают белое твердое вещество молекулы 21.

Выход: 106,50 г (68%)

ЯМР ^1H (DMSO-d_6 , м.д.): 0,85 (6H); 1,26 (40H); 1,35-1,50 (6H); 1,50-2,10 (10H); 2,10-2,25 (4H); 3,01 (2H); 3,31-3,55 (4H); 4,10-4,40 (3H); 7,68 (0,6H); 7,97 (1H); 8,27 (0,4H); 12,50 (1H).

ЖХ/МС (ИЭР): 761,8 (рассчитано $([\text{M}+\text{H}]^+)$: 762,1).

Молекула 22: Продукт, полученный в результате сочетания молекулы 21 и метил-N-Вос-L-лизината.

[000647] Используя процесс, аналогичный тому, который использовали для получения молекулы 10 и применяли к молекуле 21 (43,00 г, 56,50 ммоль) в растворе в ТГФ и к метил-N-Вос-L-лизинату гидрохлорида (20,12 г, 67,79 ммоль), получают прозрачное твердое вещество молекулы 22 и используют без дальнейшей очистки.

Выход: 55,80 г (98%)

ЯМР ^1H (ДМСO-d₆, м.д.): 0,86 (6H); 1,08-2,03 (64H); 1,37 (9H); 2,07-2,30 (4H); 2,84-3,09 (4H); 3,29-3,57 (4H); 3,58-3,65 (3H); 4,14-4,43 (4H); 6,40 (0,1H); 6,74 (0,9H); 7,69 (0,6H); 7,82 (0,6H); 7,95-8,06 (1H); 8,11-8,20 (0,4H); 8,26 (0,4H).

ЖХ/МС (ИЭР): 1003,8 (рассчитано $[\text{M}+\text{H}]^+$): 1003,8).

Молекула 23: Продукт, полученный омылением молекулы 23.

[000648] Раствор молекулы 22 (55,80 г, 55,61 ммоль) в смеси 1:1 ТГФ/вода (370 мл) при 0 °C поглощают медленным добавлением раствора LiOH (2,00 г, 83,41 ммоль) в воде (185 мл). После 16 часов перемешивания при 0 °C среду концентрируют при пониженном давлении и остаток снова растворяют в воде (500 мл). Добавляют DCM (500 мл), гетерогенную смесь охлаждают до 10 °C и подкисляют добавлением водного раствора 10% HCl до pH 1. Водную фазу экстрагируют DCM (2 × 300 мл), объединяют органические фазы, промывают насыщенным водным раствором NaCl (2 × 300 мл), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Белое твердое вещество молекулы 23 получают после кристаллизации в ацетоне.

Выход: 46,10 г (84%)

ЯМР ^1H (пиридин-d₆, м.д.): 0,85 (6H); 1,05-2,03 (67H); 2,07-2,61 (10H); 3,12-3,93 (8H); 4,54-4,93 (2H); 4,98-5,16 (2H); 7,35-7,45 (1H); 8,34-8,63 (1H); 8,94-9,41 (2H).

ЖХ/МС (ИЭР): 989,8 (рассчитано $[\text{M}+\text{H}]^+$): 989,8).

Молекула A7

[000649] К раствору молекулы 23 (12,00 г, 12,13 ммоль) в дихлорметане (40 мл) при 0 °C добавляют раствор 4 н. HCl в диоксане (15,20 мл), затем среду перемешивают в течение 15 часов при 0 °C и 5 часов при комнатной температуре. Смесь реагентов концентрируют при пониженном давлении, остаток растворяют в смеси DCM (120 мл) и 2 н. NaOH (60 мл). После разделения фаз органическую фазу промывают раствором 2 н. NaOH (60 мл), сушат над Na₂SO₄ и концентрируют при пониженном давлении.

Выход: 10,90 г (98%)

ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , м.д.): 0,86 (6H); 1,05-2,27 (70H); 2,45-2,52 (2H); 2,90-3,58 (6H); 3,67-3,76 (1H); 4,02-4,10 (0,6H); 4,11-4,17 (0,4H); 4,20-4,26 (0,6H); 4,30-4,39 (1 ч); 4,42-4,46 (0,4H); 7,29-7,42 (1H); 7,71-7,80 (0,6H); 7,97-8,05 (0,6H); 8,10-8,24 (0,4H); 8,33-8,45 (0,3H); ЖХ/МС (ИЭР): 887,7 (рассчитано ($[\text{M-H}]^-$): 887,7).

Пример A5a: молекула A5a

Молекула 3a: Продукт получают по реакции между Fmoc-Lys(Fmoc) -ОН и смолой 2-Cl-третилхлорид.

[000650] К суспензии Fmoc-Lys (Fmoc)-ОН (7,32 г, 12,40 ммоль) в DCM (60 мл) при комнатной температуре добавляют DIPEA (4,32 мл, 24,80 ммоль). После полной солубилизации (10 мин) полученный раствор выливают на смолу 2-Cl-третилхлорид (100-200 меш, 1% DVB, 1,24 ммоль/г) (4,00 г, 4,96 ммоль), предварительно промытую DCM, в реактор, подходящий для синтеза пептидов на твердой среде. После перемешивания в течение 2 часов при комнатной температуре добавляют метанол для ВЭЖХ (0,8 мл/г смолы, 3,2 мл) и среду перемешивают при комнатной температуре в течение 15 минут. Смолу фильтруют, последовательно промывают DCM (3×60 мл), DMF (2×60 мл), DCM (2×60 мл), изопропанолом (1×60 мл) и DCM (3×60 мл).

Молекула 4a: Продукт, полученный реакцией между молекулой 3a и смесью 80:20 ДМФ/пиперидин.

[000651] Молекула 3a, предварительно промытая ДМФ, поглощается смесью 80:20 ДМФ/пиперидин (60 мл). После 30 минут перемешивания при комнатной температуре смолу фильтруют, последовательно промывают ДМФ (3×60 мл), изопропанолом (1×60 мл) и DCM (3×60 мл).

Молекула 5a: Продукт, полученный реакцией между молекулой 4a и 8- (9-флуоренилметилоксикарбониламино) -3,6-диоксооктановой кислотой (Fmoc-O 2 Oс-ОН).

[000652] К суспензии Fmoc-O 2 Oс-ОН (9,56 г, 24,80 ммоль) и 1-[бис(диметиламино)метил]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридин-3-оксида гексафторфосфата (НАТУ, 9,43 г, 24,80 ммоль) в смеси 1:1 ДМФ/DCM (60 мл) и добавляют DIPEA (8,64 мл, 49,60 ммоль). После полной солубилизации полученный раствор выливают в молекулу 4a. После 2 часов перемешивания при комнатной температуре смолу фильтруют, последовательно промывают ДМФ (3×60 мл), изопропанолом (1×60 мл) и дихлорметаном (3×60 мл).

Молекула 6a: Продукт, полученный реакцией между молекулой 5a и смесью 80:20 ДМФ/пиперидин.

[000653] Используя процесс, аналогичный тому, который используется для молекулы 4a, примененной к молекуле 5a, получают молекулу 6a.

Молекула 7a: Продукт, полученный в результате реакции между молекулой 6a и лауриновой кислотой.

[000654] Молекула 7a получается с использованием процесса, аналогичного тому, который используется для молекулы 5a, применяемой к молекуле 6a и лауриновой кислоте (4,97 г, 24,80 ммоль) в ДМФ (60 мл), получена молекула 7a.

Молекула 8a: Продукт, полученный реакцией между молекулой 7a и смесью 80:20 дихлорметан/1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-пропанол (HFIP).

[000655] Молекула 7a поглощается смесью 80:20 дихлорметан/1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-пропанол (HFIP) (60 мл). После 20 минут перемешивания при комнатной температуре смолу отфильтровывают и промывают дихлорметаном (2×60 мл). Растворители выпаривают при пониженном давлении. Затем два остатка выпаривают на остатке с дихлорметаном (60 мл), затем с диизопропиловым эфиром (60 мл). Белое твердое вещество молекулы 8a получают после перекристаллизации в ацетонитриле

Выход: 2,63 г (66% за 6 этапов).

ЯМР ^1H (CDCl_3 , м.д.): 0,87 (6H); 1,09-1,66 (40H); 1,77-1,98 (2H); 2,13-2,29 (4H); 3,24-3,75 (18H); 3,95-4,07 (4H); 4,65-4,70 (1H); 6,23-6,37 (1H); 6,39-6,62 (1H); 6,74-6,91 (1H); 7,38-7,54 (1H).

ЖХ/МС (ИЭР): 801,6 (рассчитано ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 801,6).

Молекула 9a: Продукт, полученный реакцией между молекулой 8a и N-Вос этилендиамином.

[000656] К раствору молекулы 8a (2,63 г, 3,29 ммоль) в хлороформе (20 мл) при комнатной температуре последовательно добавляют HOBt (654 мг, 4,27 ммоль) и ВосEDA (580 мг, 3,62 ммоль). Смесью охлаждают до 0 °C, затем добавляют EDC (819 мг, 4,27 ммоль). Среду перемешивают в течение 15 минут при 0 °C, затем в течение 18 часов при комнатной температуре. Органическую фазу промывают насыщенным водным раствором NH_4Cl (2×10 мл), насыщенным водным раствором NaHCO_3 (2×10 мл) и насыщенным водным раствором NaCl (2×10 мл). Органическую фазу сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и

концентрируют при пониженном давлении. Белое твердое вещество молекулы 9a получают после очистки хроматографией на силикагеле (элюент: дихлорметан, метанол).

Выход: 2,37 г (76%)

ЯМР ^1H (CDCl_3 , м.д.): 0,87 (6H); 1,08-1,47 (34H); 1,43 (9H); 1: 48-170 (7H); 1,78-1,87 (1H); 2,14-2,25 (4H); 3,16-3,71 (22H); 3,92-4,04 (4H); 4,47-4,52 (1H); 5,33 (1H); 6,10 (1H); 6,65-7,01 (1H); 7,11-7,30 (2H); 7,47-7,63 (1H).

Молекула A5a

[000657] К раствору молекулы 9a (2,37 г, 2,51 ммоль) в дихлорметане (50 мл) при комнатной температуре добавляют раствор 4 н. HCl в диоксане (6,3 мл), затем среду перемешивают в течение 2 часов при комнатной температуре. После концентрирования при пониженном давлении остаток растворяют в дихлорметане (50 мл), затем промывают водным раствором 1 н. NaOH ($2 \times 12,5$ мл) и насыщенным водным раствором NaCl (25 мл). Органическую фазу сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Белое твердое вещество молекулы A5a получают после перекристаллизации в ацетонитриле

Выход: 1,57 г (74%)

ЯМР ^1H (CDCl_3 , м.д.): 0,87 (6H); 1,08-1,43 (34H); 1,48 -1,71 (7H); 1: 74-1,93 (3H); 2,14-2,25 (4H); 2,79-2,86 (2H); 3,17-3,71 (20H); 3,93-4,05 (4H); 4,47-4,54 (1H); 6,08-6,29 (1H); 6,84-7,01 (1H); 7,15-7,32 (2H); 7,50-7,64 (1H).

ЖХ/МС (ИЭР): 843,6 (рассчитано ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 843,7).

Пример Абa: молекула Абa

Молекула 10a: Продукт, полученный гидрированием ретиноевой кислоты.

[000658] Раствор ретиноевой кислоты (19,0 г, 63,24 ммоль) в метаноле (450 мл) в присутствии 10% палладия на угле (1,9 г) помещают в атмосферу водорода (1 атм) при комнатной температуре. Через ночь реакционную среду фильтруют на спеченном фильтре, затем фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Получено бесцветное масло молекулы 10a.

Выход: 19,50 г (99%)

ЯМР ^1H (CDCl_3 , м.д.): 0,45-2,01 (35H); 2,10-2,17 (1H); 2,33-2,38 (1H); 11,14 (1H).

ЖХ/МС (ИЭР): 309,3 (рассчитано ($[\text{M}-\text{H}]^+$): 309,3).

Молекула 11а: Продукт, полученный реакцией между Вос-1-амино-4,7,10-триокса-13-тридекан амином и молекулой 10а.

[000659] Используя способ, аналогичный тому, который используется для получения молекулы 9а, примененной к молекуле 10а (19,3 г, 62,15 ммоль) и к ВосТОТА (23,9 г, 74,58 ммоль), получают оранжевое масло молекулы 11а.

Выход: 37,05 г (97%)

ЯМР ^1H (CDCl_3 , м.д.): 0,43-1,71 (49H); 2,13-2,17 (1H); 3,17-3,24 (2H); 3,32-3,39 (2H); 3,51-3,66 (12H); 4,77 (0,1H); 4,94 (0,9H); 6,13 (0,9H); 6,29 (0,1H).

ЖХ/МС (ИЭР): 613,5 (рассчитано $([\text{M}+\text{H}]^+)$: 613,5).

Молекула А6а

[000660] Используя способ, аналогичный тому, который используется для получения молекулы А5а, применяемой к молекуле 11а (34,9 г, 56,94 ммоль), получают оранжевое масло молекулы А6а.

Выход: 28,5 г (97%)

ЯМР ^1H (CDCl_3 , м.д.): 0,41-1,96 (42H); 2,13 (1H); 2,78 (2H); 3,31-3,36 (2H); 3,53 (4H); 3,55-3,58 (4H); 3,60-3,63 (4H); 6,43 (1H).

ЖХ/МС (ИЭР): 513,5 (рассчитано $([\text{M}+\text{H}]^+)$: 513,5).

Пример А8: Молекула А8

Молекула 15а: Продукт, полученный реакцией между декановой кислотой и L-лейцином.

[000661] Используя способ, аналогичный тому, который используется для получения молекулы 8 и примененный к декановой кислоте (8,77 г, 50,94 ммоль) и L-лейцину (7,00 г, 53,36 ммоль), получают белое твердое вещество молекулы 15а.

Выход: 9,17 г (66%)

ЯМР ^1H (DMSO-d_6 , м.д.): 0,82-0,89 (9H); 1,18-1,65 (17H); 2,04-2,14 (2H); 4,19-4,23 (1H); 7,98 (1H); 12,40 (1H).

ЖХ/МС (ИЭР): 286,2 (рассчитано $([\text{M}+\text{H}]^+)$: 286,2).

Молекула 16а: Продукт, полученный в результате реакции между молекулой 15а и метиловым эфиром L-лизина.

[000662] К раствору молекулы 15а (9,16 г, 32,11 ммоль) в ТГФ (160 мл) последовательно добавляют триэтиламин (8,12 г, 80,27 ммоль) и 2- (1Н-бензотриазол-1-ил) -1,1,3,3. -тетраметилурония тетрафторборат (ТВТУ) и среду перемешивают в течение 30 минут при комнатной температуре. Добавляют метиловый эфир дихлоргидрида L-лизина (3, г, 16,86 ммоль) и реакционную среду перемешивают в течение 3 часов, затем концентрируют при пониженном давлении. Остаток разбавляют AcOEt (200 мл), органическую фазу фильтруют и промывают водным раствором 1 н. HCl, затем водой, сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Белое твердое вещество молекулы 16а получают после растирания остатка в ацетонитриле.

Выход: 7,33 г (66%)

ЯМР ¹H (ДМСО-d₆, м.д.): 0,80-0,91 (18H); 1,06-1,72 (38H); 2,03-2,16 (4H); 2,91-3,07 (2H); 3,60 (1, 15H); 3,61 (1,85H); 4,13-4,28 (2H); 4,33-4,44 (1H); 7,79-7,92 (3H); 8,13-8,26 (1H).

ЖХ/МС (ИЭР) 695,7 (рассчитано ([M+H]⁺) : 695,6).

Молекула 17а: Продукт, полученный омылением молекулы 16а.

[000663] К раствору молекулы 16а (7,33 г, 10,55 ммоль) в смеси ТГФ/метанол/вода (105 мл) добавляют LiOH (505,13 мг, 21,09 ммоль) при 0 °С, затем среду перемешивают в течение 20 часов при комнатной температуре и концентрируют при пониженном давлении. Водную фазу подкисляют раствором 1 н. HCl до pH 1, и образовавшееся твердое вещество отфильтровывают, промывают водой и сушат при пониженном давлении, что приводит к образованию белого твердого вещества молекулы 17а.

Выход: 7,09 г (99%)

ЯМР ¹H (ДМСО-d₆, м.д.): 0,80-0,89 (18H); 1,18-1,73 (40H); 2,03-2,16 (4H); 2,91-3,05 (2H); 4,03-4,13 (1H); 4,21-4,27 (1H); 4,31-4,40 (1H); 7,79-8,02 (4H).

ЖХ/МС (ИЭР): 681,7 (рассчитано ([M+H]⁺): 681,6).

Молекула 18а: Продукт, полученный реакцией между молекулой 17а и N-Вос этилендиамином.

[000664] Используя способ, аналогичный тому, который используется для получения молекулы 16а, примененной к молекуле 17а (7,09 г, 10,41 ммоль) и к N-Вос

этилендиамину (1,83 г, 11,45 ммоль), после растирания в ацетонтриле получают белое твердое вещество молекулы 18а.

Выход: 6,64 г (77%)

ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , м.д.): 0,80-0,91 (18H); 1,15-1,73 (49H); 2,03-2,18 (4H); 2,92-3,13 (6H); 4,05-4,30 (3H); 6,71-6,83 (1H); 7,69-8,23 (5H).

ЖХ/МС (ИЭР): 824,0 (рассчитано $([\text{M}+\text{H}]^+)$: 823,7).

Молекула А8

[000665] Используя способ, аналогичный тому, который используется для получения молекулы А5а и применяют к молекуле 18а (3,00 г, 3,64 ммоль), без основной промывки, после совместного выпаривания получают бежевое твердое вещество молекулы А8 в форме гидрохлоридной соли, 4 раза, остаток в метаноле.

Выход: 2,66 г (96%)

ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , м.д.): 0,80-0,91 (18H); 1,15-1,76 (40H); 2,03-2,19 (4H); 1,78-2,89 (2H); 2,91-3,07 (2H); 3,22-3,37 (2H); 4,08-4,14 (1H); 4,17-4,28 (2H); 7,81-8,36 (8H).

ЖХ/МС (ИЭР): 723,7 (рассчитано $([\text{M}+\text{H}]^+)$: 723,6).

Пример А9: Молекула А9

Молекула 19а: Метилтетрадекановая кислота-13

[000666] Магниевою крошку (5,50 г, 226,3 ммоль) вводят в трехгорлую круглодонную колбу с сушкой в печи в атмосфере аргона. Магний покрывают безводным ТГФ (25 мл) и добавляют несколько капель 1-бром-2-метилпропана при комнатной температуре, чтобы начать реакцию. После наблюдения экзотермы и небольшого помутнения среды добавляют оставшийся 1-бром-2-метилпропан (28,42 г, 207 ммоль), разбавленный ТГФ (60 мл), по каплям в течение 1 часа, пока температура среды остается стабильной от 65 до 70 °С. Затем реакционную среду нагревают с обратным холодильником в течение 2 часов.

[000667] В трехгорлой круглодонной колбе в атмосфере аргона к раствору CuCl (280 мг, 2,83 ммоль), растворенному в N-метилпирролидоне (NMP), предварительно дистиллированном при 0 °С, добавляют по каплям раствор кислоты бромундекановой-11 (25 г, 94,27 ммоль), растворенной в ТГФ (60 мл). Затем к этому раствору по каплям добавляют магнийорганический раствор, слегка нагретый, разбавленный в ТГФ (50 мл), чтобы поддерживать температуру среды ниже 25 °С. Затем смесь перемешивают при

комнатной температуре в течение 16 часов. Среду охлаждают до 0 °С и реакцию останавливают медленным добавлением водного раствора 1 н. HCl до pH 1 (300 мл), а среду экстрагируют гексаном (100 мл) и этилацетатом (2 x 75 мл). После промывки органической фазы водным раствором 1 н. HCl (100 мл), водой (100 мл) и сушки над Na₂SO₄ раствор фильтруют и концентрируют в вакууме, получая коричневое твердое вещество. После очистки флэш-хроматографией (циклогексан, этилацетат) получают белое твердое вещество.

Выход: 18,1 г (79%)

ЯМР ¹H (CDCl₃, м.д.): 0,87 (6H); 1,11-1,18 (2H); 1,20-1,38 (16H); 1,51 (1H); 1,63 (2H); 2,35 (2H).

Молекула 20: Продукт, полученный в результате реакции между молекулой 19a и L-лейцином.

[000668] К раствору молекулы 19a (18,05 г, 74,46 ммоль) в ТГФ (745 мл) при комнатной температуре последовательно добавляют DCC (14,63 г, 70,92 ммоль) и NHS (8,16 г, 70,92 ммоль). После 40 часов перемешивания при комнатной температуре среду охлаждают до 0 °С в течение 20 минут, фильтруют на спеченном фильтре. К фильтрату добавляют L-лейцин (9,77 г, 74,46 ммоль), DIPEA (86 мл) и воду (150 мл). После 20 часов перемешивания при комнатной температуре среду разбавляют водным раствором, насыщенным NaHCO₃ (200 мл). Водную фазу промывают этилацетатом (2 × 200 мл) и подкисляют водным раствором HCl 2 N до pH 1. Осадок отфильтровывают, тщательно промывают водой и сушат в вакууме при 50 °С. Твердое вещество растирают 3 раза в пентане, обрабатывают ультразвуком, затем фильтруют, получая белое твердое вещество.

Выход: 18,8 г. (75%)

ЯМР ¹H (CDCl₃, м.д.): 0,86 (6H); 0,96 (6H); 1,12-1,18 (2H); 1,20 -1,78 (22H); 2,24 (2H); 4,58-4,63 (1H); 5,89 (1H).

ЖХ/МС (ИЭР): 356,2 (рассчитано ([M+H]⁺): 356,6).

Молекула 21a: Продукт, полученный по реакции между молекулой 20 и Вос-три(этиленгликоль) диамином.

[000669] К раствору молекулы 20 (16,7 г, 46,97 ммоль) в ТГФ (235 мл) при комнатной температуре добавляют DIPEA (20,3) и TBTU. После перемешивания в течение 20 минут добавляют Вос-три (этиленгликоль)диамин (14 г, 56,36 ммоль). После

перемешивания при комнатной температуре в течение 5 часов смесь концентрируют в вакууме. Остаток удаляют этилацетатом (500 мл), промывают насыщенным водным раствором NaHCO_3 (3×200 мл), водным раствором 1 н. HCl (3×200 мл) и насыщенным водным раствором NaCl (3×200 мл). После сушки над Na_2SO_4 , фильтрации и концентрирования в вакууме остаток очищают флэш-хроматографией (циклогексан, этилацетат, метанол), что дает бесцветное масло.

Выход: 23,5 г (85%)

ЯМР ^1H (CDCl_3 , м.д.): 0,86 (6H); 0,93 (6H); 1,10-1,17 (2H); 1,19-1,08 (31H); 2,18 (2H); 3,23-3,65 (12H); 4,41-4,56 (1H); 5,12-5,47 (1H); 5,99-6,11 (0,75H); 6,48-6,65 (1H); 7,30-7,40 (0,25H).

Молекула A9

[000670] Используя способ, аналогичный тому, который используется для получения молекулы A5a, примененной к молекуле 21a (23,46 г, 40,04 ммоль) без основной промывки, остаток, полученный после концентрирования в вакууме, растирают в смеси ацетонитрил/ацетон. Супернатант удаляют и пастообразный остаток сушат в вакууме. Затем остаток растирают в ацетоне (150 мл) и белое твердое вещество молекулы A9 в форме гидрохлоридной соли фильтруют, промывают в ацетоне, затем сушат в вакууме.

Выход: 13,0 г (64%)

ЯМР ^1H (DMSO-d_6 , м.д.): 0,79-0,90 (12H); 1,09-1,61 (24H); 2,03-2,17 (2H); 2,92-2,98 (2H); 3,15-3,23 (2H); 3,40 (2H); 3,50-3,58 (4H); 3,61 (2H); 4,30-4,23 (1H); 7,88-8,14 (5H).

ЖХ/МС (ИЭР): 486,4: (рассчитано ($[\text{M}]^+$): 486,8).

Пример A10: Молекула A10

Молекула 22a: Продукт, полученный реакцией между октаноилхлоридом и L-пролином.

[000671] Используя способ, аналогичный тому, который используется для получения молекулы 11 и примененный к октаноилхлориду (150,0 г, 0,922 моль) и к L-пролину (212,3 г, 1,844 моль), получают бесцветное масло молекулы 22a после промывания органической фазы 10% водным раствором HCl (3×300 мл), насыщенным водным раствором NaCl (300 мл), сушкой над Na_2SO_4 , фильтрации через хлопок,

концентрировании при пониженном давлении, затем остаток очищается с помощью флэш-хроматографии (элюент: DCM, MeOH).

Выход: 134 г (60%)

ЯМР ^1H (CDCl_3 , м.д.): 0,87 (3H); 1,10-1,52 (8H); 1,57-1,74 (2H); 1,79-2,52 (6H); 3,37-3,67 (2H); 4,37-4,42 (0,07H); 4,53-5,63 (0,93H); 9,83 (1H).

ЖХ/МС (ИЭР): 242,1 (рассчитано ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 242,2).

Молекула 23a: Продукт, полученный в результате сочетания молекулы 22a и L-лизина.

[000672] К раствору молекулы 22a (132 г, 0,547 моль) в ТГФ (924 мл), охлажденному до температуры ниже 5 °С, последовательно добавляют NHS (66,1 г, 0,574 моль) и DCC (118,5 г, 0,574 моль). После 21 часа перемешивания осадок удаляют осаждением и фильтрат добавляют в течение 30 минут к раствору L-лизина (41,98 г, 0,287 моль) в смеси деионизированной воды (82 мл) DIPEA (476 мл, 2,735 моль) при 15 °С. После 23 часов перемешивания при комнатной температуре реакционную среду концентрируют при пониженном давлении, что приводит к маслянистому остатку, который разбавляют водой (1,3 л). Водную фазу дважды промывают AcOEt (2 × 0,5 л), охлаждают до температуры ниже 10 °С, подкисляют, добавляя раствор 6 н. HCl (120 мл), до достижения pH 1, затем 3 раза экстрагируют с DCM (3 × 0,6 л). Органические фазы объединяют, промывают насыщенным раствором NaCl (0,6 л), сушат над Na_2SO_4 , затем концентрируют при пониженном давлении. Полученную пену обрабатывают ацетоном (240 мл) с обратным холодильником в течение 2 часов. После ночи при 10 °С по каплям добавляют пентан (240 мл). После перемешивания в течение 1 часа осадок извлекают фильтрованием в вакууме, промывают смесью 1:1 пентана и ацетона (150 мл), затем сушат в вакууме.

Выход: 83,9 г (52%)

ЯМР ^1H (CDCl_3 , м.д.): 0,87 (6H); 1,06-1,78 (25H); 1,80-2,41 (13H); 2,80-3,72 (6H); 4,30-4,39 (0,15H); 4,46-4,70 (2,85H); 7,84 (1H); 7,93 (1H).

ЖХ/МС (ИЭР): 593,5 (рассчитано ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 593,4).

Молекула 24: Продукт, полученный в результате реакции между молекулой 23a и метиловым эфиром L-лизина.

[000673] К молекуле 23a (76,26 г, 0,129 моль) последовательно добавляют НОРО (3,57 г, 32,1 ммоль), дигидрохлорид LysOMe (15,0 г, 64,3 ммоль) и добавляют EDC (34,53 г, 0,18 моль), затем DMF (600 мл), предварительно охлажденный до 5 °С. После растворения по каплям добавляют триэтиламин (43,9 мл, 0,315 моль), поддерживая температуру ниже 5 °С в течение 2 часов после окончания добавления. После выдерживания в течение ночи при комнатной температуре реакционную среду выливают в смесь воды и льда (2 кг) и DCM (0,5 л). После 15 минут перемешивания фазы разделяются. Водную фазу экстрагируют DCM (2 × 0,4 л). Органические фазы объединяют, промывают раствором 1 н. HCl (0,5 л), затем насыщенным раствором NaCl (0,5 л), сушат над Na₂SO₄, концентрируют при пониженном давлении, затем остаток очищают флэш-хроматографией (элюент: DCM, MeOH).

Выход: 56,7 г (67%)

ЯМР ¹H (CDCl₃, м.д.): 0,87 (12H); 1,10-2,40 (82H); 2,86-3,72 (17H); 4,16-4,60 (7H); 6,83-8,01 (6H).

Молекула A10

[000674] Раствор молекулы 24 (4,0 г, 3,05 ммоль) в этилендиаминах (30 мл) нагревают при 50 °С в течение ночи. Затем реакционную среду разбавляют метилтетрагидрофураном, затем органическую фазу промывают 4 раза насыщенным раствором NaCl (4 × 30 мл), затем дважды водой (2 × 50 мл), затем сушат над Na₂SO₄, затем концентрируют при пониженном давлении. Остаток растворяют в кипящем с обратным холодильником ацетонитриле в течение 30 минут, затем раствор охлаждают до комнатной температуры при перемешивании в течение ночи. Белый осадок затем выделяют фильтрацией в вакууме, промывают холодным ацетонитрилом (2 × 20 мл), затем сушат в вакууме.

Выход: 3,0 г (74%)

ЯМР ¹H (CDCl₃, м.д.): 0,87 (12H); 1,09-2,37 (84H); 2,74-4,56 (25H); 6,85-8,00 (7H).

ЖХ/МС (ИЭР): 1338,0 (рассчитано ([M+H]⁺): 1338,0).

Пример A11: Молекула A11

[000675] Молекула A11 получена обычным методом синтеза пептидов в твердой фазе (SPPS) на смоле 2-хлортритилхлорида (СТС) (40,0 г, 1,16 ммоль/г).

[000676] Прививка первой аминокислоты Fmoc-Lys (Fmoc)-OH (1,5 эквивалента) проводится в DCM (10 B) в присутствии DIPEA (3,0 эквивалента). Участки, которые не реагировали, замыкали метанолом (0,8 мл/г смолы) в конце реакции.

Сочетание защищенных аминокислот Fmoc-Glu (OtBu)-OH (2,5 эквивалента), Fmoc-Pro-OH (2,5 эквивалента) и миристиновой кислоты (2,5 эквивалента) проводят в ДМФА (10 B) в присутствии HATU (2,5 эквивалента) и DIPEA (3,7 эквивалента).

Защитные группы Fmoc удаляют, используя раствор 80:20 ДМФ/пиперидин (10 B).

Продукт отщепляют от смолы с использованием раствора 80:20 DCM/HFIP (10 B).

После концентрирования при пониженном давлении остаток очищают хроматографией на силикагеле (дихлорметан, метанол).

Выход: 56,5 г (65%)

ЯМР ^1H (CD_3OD , м.д.): 0,90 (6H); 1,22-2,53 (140H); 3,12-3,25 (2H); 3,43-3,80 (4H); 4,17-4,54 (9H).

ЖХ/МС (ИЭР+): 1894,5 (рассчитано ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 1894,2).

Пример A12: Молекула A12

Молекула 25: Продукт, полученный гидрированием фарнезола.

[000677] К раствору фарнезола (60,00 г, 269,82 ммоль) в ТГФ (1200 мл) в атмосфере аргона добавляют оксид платины (PtO_2 , 613 мг, 2,70 ммоль) и среду помещают в 1 атм дигидрогена, затем перемешивают в течение 6 часов при комнатной температуре. После фильтрации через целит и промывания в ТГФ черное масло молекулы 25 получают после концентрирования при пониженном давлении. Это соединение используется без дополнительной очистки.

Выход: 61,60 г (100%)

ЯМР ^1H (CDCl_3 , м.д.): 0,85 (3H); 0,87 (6H); 0,90 (3H), 1,01-1,43 (15H); 1,47-1,66 (3H); 3,62-3,76 (2H).

Молекула 26: Продукт, полученный окислением молекулы 25.

[000678] К раствору молекулы 25 (61,60 г, 269,68 ммоль) в смеси дихлорэтан/вода (1350 мл/1080 мл) последовательно добавляют тетрабутиламмонийбромид (46,95 г, 145,63 ммоль), уксусную кислоту (416 мл, 7,28 моль), затем KMnO_4 (127,85 г, 809,04 ммоль) небольшими фракциями при поддержании температуры между 11 и 13 °C. Затем реакционную среду перемешивают в течение 4 часов 30 минут, кипятят с обратным холодильником, охлаждают до 0 °C, затем подкисляют до pH 1 с помощью 37% раствора HCl (50 мл). Na_2SO_3 (186,94 г) добавляют

постепенно, поддерживая температуру от 0 до 10 °C, и среду перемешивают до тех пор, пока она не станет полностью бесцветной. Среду подкисляют до pH 1 37%-ным раствором HCl, затем добавляют воду (500 мл) и DCM (500 мл). Фазы разделяют и водную фазу экстрагируют DCM (2 × 500 мл). Объединенные органические фазы промывают водным раствором 10% HCl (400 мл), водой (2 × 400 мл), насыщенным водным раствором NaCl (400 мл), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Желтое масло молекулы 26 получают после очистки флэш-хроматографией (элюент: циклогексан, AcOEt).

Выход: 54,79 г (84%)

ЯМР ¹H (CDCl₃, м.д.): 0,85 (3H); 0,87 (6H); 0,97 (3H); 1,03-1,43 (13H); 1,52 (1H); 1,91 -2,01 (1H); 2,11-2,18 (1H); 2,32 -2,39 (1H).

ЖХ/МС (ИЭР-): 241,3 (рассчитано ([M-H]⁻): 241,2).

Молекула 27: Продукт, полученный в результате сочетания молекулы 26 и метил-L-пролината.

[000679] К раствору молекулы 26 (54,70 г, 225,66 ммоль) в DCM (1500 мл) при 0 °C последовательно добавляют HOBt (3,46 г, 22,57 ммоль), DIPEA (117,92, 676,97 ммоль), метил L-пролинат гидрохлорид (56,05 г, 338,49 ммоль), затем EDC (64,89 г, 338,49 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 0 °C в течение 1 часа, затем при комнатной температуре в течение 18 часов. Затем среду разбавляют DCM (1000 мл), затем промывают насыщенным водным раствором NaHCO₃ (2 x 1 л), водным раствором 1 н. HCl (2 x 1000 мл) и водным раствором NaCl (2 x 1000 мл). Органическую фазу сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении, в результате чего получают желтое масло молекулы 27, которое используют без дальнейшей очистки.

Выход: 77,15 г (97%)

ЯМР ¹H (DMSO-d₆, м.д.): 0,79-0,89 (12H); 0,98 -1,43 (13H); 1,51 (1H); 1,70-2,32 (7H); 3,33-3,42 (0,4H); 3,46-3,57 (1,6H); 3,59 (2,4H); 3,67 (0,6H); 4,23-4,32 (0,8H); 4,53-4,62 (0,2H).

ЖХ/МС (ИЭР+): 354,2 (рассчитано ([M+H]⁺): 354,3).

Молекула 28: Продукт, полученный омылением молекулы 27.

[000680] К раствору молекулы 27 (77,15 г, 218,22 ммоль) в смеси ТГФ/MeOH 1:1 (1454 мл) при 0 °C по каплям добавляют раствор LiOH (7,84 г, 327,33 ммоль) в воде (727 мл). Реакционную смесь перемешивают при 0 °C в течение 18 часов, затем при комнатной температуре в течение 5 часов. Органические растворители выпаривают при пониженном

давлении. Добавляют воду (500 мл), водный раствор 10% HCl (200 мл) и DCM (800 мл) и фазы разделяют. Водную фазу экстрагируют DCM (2×1 л). Органические фазы объединяют, промывают водой (500 мл), водным раствором NaCl (500 мл), сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении, в результате чего получают желтое масло молекулы 28, которое используют без дальнейшей очистки.

Выход: 71,72 г (97%)

ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, м.д.): 0,73-0,95 (12H); 0,95-1,42 (13H); 1,51 (1H); 1,65-2,32 (7H); 3,24-3,64 (2H); 4,13-4,28 (0,8H); 4,37-4,50 (0,2H); 12,44 (1H).

ЖХ/МС (ИЭР+): 340,2 (рассчитано $[\text{M}+\text{H}]^+$): 340,3).

Молекула A12

[000681] Молекула A12 получена обычным методом синтеза пептидов в твердой фазе (SPPS) на смоле 2-хлортритилхлорида (CTC) (34,5 г, 1,16 ммоль/г).

[000682] Прививка диамина к этилену (10,0 эквивалентов) проводится в DCM (10 В) в присутствии DIPEA (10,0 эквивалентов). Участки, которые не реагировали, замыкали метанолом (0,8 мл/г смолы) в конце реакции.

[000683] Сочетания защищенных аминокислот Fmoc-Lys (Fmoc)-OH (1,5 эквивалента), Fmoc-Glu (OMe)-OH (3,0 эквивалента) и молекулы 28 (3,0 эквивалента) проводят в смеси DCM/DMF 1:1 (10 В), в присутствии HATU (1,0 эквивалент по отношению к кислоте) и DIPEA (2,0 эквивалента по отношению к кислоте).

[000684] Защитные группы Fmoc удаляют, используя раствор 80:20 ДМФ/пиперидин (10 В) (после сочетания с лизином) или раствор морфолина при 50% в ДМФ (после сочетания с глутаминовыми кислотами).

[000685] Продукт отщепляют от смолы с использованием раствора 50:50 DCM/TFA (10 В). После выпаривания остаток растворяют в MeTHF (450 мл) и органическую фазу промывают насыщенным водным раствором NaHCO_3 (3×450 мл) и насыщенным водным раствором NaCl (200 мл). После сушки над Na_2SO_4 органическую фазу фильтруют, концентрируют при пониженном давлении и остаток очищают хроматографией на силикагеле (дихлорметан, метанол, NH_4OH).

Выход: 13,95 г (31% за 7 стадий).

ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, м.д.): 0,73-0,91 (24H); 0,96 -2,41 (56H); 2,72 (2H); 2,89-3,10 (2H); 3,15-3,26 (2H); 3,26-3,51 (4H); 3,57 (3H); 3,58 (3H); 3,99-4,50 (5H) 6,07 (2H); 7,59-8,39 (5H).

ЖХ/МС (ИЭР+): 1118,2 (рассчитано $[\text{M}+\text{H}]^+$): 1117,8).

Пример A13: Молекула A13

Молекула 29: Продукт, полученный полимеризацией γ -бензил-L-глутамата N-карбоксиангидрида, инициированной N-Бок-этилендиамином.

[000686] В реакторе γ -бензил-L-глутамат N-карбоксиангидрид (39,44 г, 149,82 ммоль) растворяют в ДМФ (81 мл) при 25 °C. Затем смесь перемешивают до полного растворения, охлаждают до -10 °C, затем быстро вводят раствор BocEDA (6,00 г, 37,45 ммоль) в ДМФ (7 мл). Реакционную среду перемешивают при 0 °C в течение 3 часов, затем добавляют раствор HCl в 1,4-диоксане (3,33 М, 11,8 мл, 39,29 ммоль). Реакционную среду перемешивают при комнатной температуре, затем выливают раствор MeOH/ИРЕ (125 мл/495 мл), охлажденный на ледяной бане. После 65 часов перемешивания при комнатной температуре осадок отфильтровывают на спеченном фильтре, промывают ИРЕ (2 × 90 мл) и сушат при 30 °C при пониженном давлении.

Выход: 21,71 г (54%)

DP (по оценкам по ЯМР ^1H): 4,9

Средняя расчетная молярная масса молекулы 29 в форме гидрохлоридной соли составляет 1270,9 г/моль.

ЯМР ^1H (DMSO- d_6 , м.д.): 1,35 (9H); 1,72-2,09 (9,8H); 2,23-2,60 (9,8H); 2,86-3,19 (4H); 3,85 (1H); 4,14-4,52 (3,9H); 4,86-5,23 (9,8H); 6,33-6,85 (1H); 7,09-7,55 (24,5H); 7,88-8,42 (6,9H); 8,67 (1H).

Молекула 30: Продукт, полученный в результате сочетания миристоилхлорида и молекулы 29.

[000687] После растворения молекулы 29 в форме гидрохлорида (12,46 г, 9,80 ммоль) в DCM (115 мл) раствор охлаждают до 0 °C. Затем последовательно добавляют следующее: триэтиламин (2,35 г, 23,24 ммоль) и раствор миристоилхлорида (3,16 г, 12,79 ммоль) в DCM (16 мл). Реакционную среду перемешивают при 0 °C в течение 4 часов, затем при комнатной температуре в течение 2 часов, затем выливают в ИРЕ (920 мл). После 14 часов перемешивания при комнатной температуре осадок отфильтровывают, промывают EtOH (2 × 145 мл, затем 100 мл) и сушат при 30 °C при пониженном давлении.

Выход: 9,77 г (69%)

DP (по оценкам по ЯМР ^1H): 5,1

Средняя расчетная молярная масса молекулы 30 составляет 1488,7 г/моль.

ЯМР ^1H (CDCl_3 , м.д.): 0,87 (3H); 1,07-1,51 (29H); 1,51-1,64 (2H); 1,80-2,75 (22,4H); 2,98-3,73 (4H); 3,84-4,50 (5,1H); 4,86-5,32 (10,2H); 5,71-6,47 (1H); 6,72-8,38 (31,6H).

Молекула A13

[000688] К раствору молекулы 30 (4,70 г, 3,16 ммоль) в DCM (31 мл) при 0 °C добавляют TFA (31 мл). Реакционную среду перемешивают при 0 °C в течение 2 часов, затем концентрируют при пониженном давлении и при комнатной температуре. Остаток возвращают в DCM (100 мл), затем сушат, концентрируют при пониженном давлении и при комнатной температуре. Остаток растворяют в DCM (100 мл) и промывают водным раствором карбонатного буфера при pH = 10,4 (326 мл, затем 2 × 200 мл), затем водным раствором HCl (0,1 н., 2 × 200 мл). Органический раствор сушат над Na₂SO₄, фильтруют, затем сушат, концентрируют при 40 °C при пониженном давлении.

Выход: 3,96 г (88%)

DP (по оценкам по ЯМР ¹H): 5,2

Средняя расчетная молярная масса молекулы A13 в форме гидрохлоридной соли составляет 1446,9 г/моль.

ЯМР ¹H (TFA-d, ppm): 0,91 (3H); 1,17-1,47 (20H); 1,60-1,74 (2H); 1,99-2,78 (22,8H); 3,41-4,05 (4H); 4,62-4,83 (5,2H); 5,05-5,35 (10,4H); 6,99-8,02 (26H).

Пример A14: Молекула A14

Молекула 31: Продукт, полученный в результате реакции между молекулой 14 и Вос-этилендиамином.

[000689] Используя способ, аналогичный тому, который используется для получения молекулы 10 и применяют к молекуле 14 (12,00 г, 40,35 ммоль) и к ВосEDA (7,76 г, 48,42 ммоль), получают бесцветное масло молекулы 31 и используют без дальнейшей очистки.

Выход: 17,40 г (94%).

ЯМР ¹H (CDCl₃, м.д.): 0,86 (3H); 1,11 -1,68 (18H); 1,41 (9H); 1,80-2,38 (6H); 3,06-3,35 (4H); 3,37-3,49 (1H); 3,51-3,73 (1H); 4,26-4,31 (0,1H); 4,45-4,52 (0,9H); 4,91-5,19 (1H); 6,97 (0,1H); 7,23 (0,9H).

ЖХ/МС (ИЭР+): 440,4 (рассчитано ([M+H]⁺): 440,3).

Молекула A14

[000690] Используя способ, аналогичный тому, который используется для получения молекулы A2 и применяют к молекуле 31 (8,85 г, 20,13 ммоль), в растворе в DCM после основной промывки получают белое твердое вещество молекулы A14, концентрируют при пониженном давлении и затем перекристаллизовывают в ацетонтриле

Выход: 6,53 г (96%)

ЯМР ^1H (ДМСО, м.д.): 0,85 (3H); 1,07 -1,56 (20H); 1,68-2,03 (4H); 2,09-2,29 (2H); 2,50-2,58 (2H); 2,96-3,11 (2H); 3,21-3,59 (2H); 4,17-4,21 (0,65H); 4,25-4,29 (0,35H); 7,68 (0,65H); 8,00 (0,35H)

ЖХ/МС (ИЭР): 340,3 (рассчитано $([\text{M}+\text{H}]^+)$: 340,3).

.3).

Пример A15: Молекула A15

[000691] Молекула A15 получена обычным методом синтеза пептидов в твердой фазе (SPPS) на смоле 2-хлортритилхлорида (СТС) (16,0 г, 1,16 ммоль/г).

[000692] Прививка диамина к этилену (20,0 эквивалентов) проводится в DCM (10 В). Участки, которые не реагировали, замыкали метанолом (0,8 мл/г смолы) в конце реакции.

[000693] Соединения защищенных аминокислот Fmoc-Lys (Fmoc)-OH (3,0 эквивалента), Fmoc-Glu (OBn)-OH (4,0 эквивалента) и молекулы 11 (3,0 эквивалента) проводят в DCM (10 В) (Lys и молекула 11 реакции сочетаний) или смеси 1:1 DCM/DMF (10 В) в присутствии HATU (1,0 эквивалент по кислоте) и смеси DIPEA (1,5 эквивалента по кислоте).

[000694] Защитные группы Fmoc удаляют, используя раствор 80:20 ДМФ/пиперидин (10 В) (после сочетания с лизином) или раствор DBU при 1% в ДМФ (после сочетания с глутаминовыми кислотами)

[000695] Продукт отщепляют от смолы с использованием раствора 50:50 DCM/TFA (10 В). После концентрирования остаток растворяют в этилацетате (400 мл) и органическую фазу промывают водным раствором карбонатного буфера при pH 10 (1 М) (2 x 400 мл), затем насыщенным водным раствором NaCl (400 мл). После сушки над Na_2SO_4 органическую фазу фильтруют, концентрируют при пониженном давлении и остаток очищают хроматографией на силикагеле (дихлорметан, метанол, NH_4OH), затем перекристаллизацией в ацетонитриле.

Выход: 16,20 г (70% за 7 этапов).

ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , м.д.): 0,85 (6H); 1,11-2,57 (72H); 2,50-5,57 (2H); 2,90-3,08 (4H); 3,36-3,61 (4H); 4,06-4,43 (5H); 5,08 (4H); 7,27-7,40 (10H); 7,51-8,31 (5H).

ЖХ/МС (ИЭР+): 1242,0 (рассчитано $([\text{M}+\text{H}]^+)$: 1241,9).

Пример A16: Молекула A16

Молекула 32: Продукт, полученный SPPS

[000696] Молекула 32 получается обычным методом синтеза пептидов в твердой фазе (SPPS) на смоле 2-хлортритилхлорида (СТС) (50,0 г, 1,14 ммоль/г).

[000697] Прививка первой аминокислоты Fmoc-Glu (OtBu)-ОН (1,3 эквивалента) проводится в DCM (10 В) в присутствии DIPEA (2,6 эквивалента). Участки, которые не реагировали, замыкали метанолом (0,8 мл/г смолы) в конце реакции.

[000698] Соединения защищенных аминокислот Fmoc-Glu (OtBu)-ОН (1,3 эквивалента) и молекулы 11 (3,0 эквивалента) проводят в ДМФ (10 В) в присутствии НАТУ (1,0 эквивалент по отношению к кислоте) и DIPEA (1,5 эквивалента по кислоте).

[000699] Защитные группы Fmoc удаляют, используя раствор 80:20 ДМФ/пиперидин (10 В).

[000700] Продукт отщепляют от смолы с использованием раствора 80:20 DCM/HFIP (10 В).

[000701] После концентрирования при пониженном давлении остаток очищают растиранием в диизопропиловом эфире.

Выход: 35,78 г (90%)

ЯМР ^1H (CDCl_3 , м.д.): 0,88 (3H); 1,19 -1,35 (20H); 1,43 (9H); 1,44 (9H); 1,55-1,67 (2H); 1,90-2,46 (14H); 3,46-3,54 (1H); 3,63-3,71 (1H); 4,33-4,40 (1H); 4,43-4,52 (2H) 7,35 (0,05H); 7,40 (0,05H); 7,63 (0,95H); 7,94 (0,95H).

ЖХ/МС (ИЭР+): 696,4 (рассчитано $[\text{M}+\text{H}]^+$): 696,5).

Молекула 33: Продукт, полученный в результате реакции между молекулой 32 и этилендиамином N-CBz

[000702] Используя способ, аналогичный тому, который использовали для получения молекулы 7 и применяли к молекуле 32 (30,0 г, 43,11 ммоль) и к гидрохлориду этилендиамина N-CBz ($\text{CBzEDA} \cdot \text{HCl}$, 11,93 г, 51,73 ммоль) и в присутствии DIPEA (15,0 мл, 86,22 ммоль) получают бежевое твердое вещество молекулы 33. Используется без дополнительной очистки.

Выход: 37,6 г (100%).

ЯМР ^1H (CDCl_3 , м.д.): 0,88 (3H); 1,19 -1,34 (20H); 1,42 (9H); 1,44 (9H); 1,52-2,54 (16H); 3,16-3,70 (6H); 4,08-4,15 (1H); 4,19-4,25 (1H); 4,43-4,53 (1H); 5,00 (1H); 5,08 (1H); 6,56 (1H); 7,00 (1H); 7,24-7,37 (5H); 7,59 (1H); 8,41 (1H).

ЖХ/МС (ИЭР+): 872,5 (рассчитано $[\text{M}+\text{H}]^+$): 872,6).

Молекула A16

[000703] К раствору молекулы 33 (37,6 г, 43,11 ммоль) в метаноле (376 мл) добавляют Pd/Al₂O₃ (3,76 г) в атмосфере аргона. Смесь помещают в атмосферу водорода (7 бар) и перемешивают при комнатной температуре в течение 72 часов. После фильтрации катализатора P4 на фильтре P4, затем через 0,2 мкм мембрану из ПТФЭ Omnipore фильтрат выпаривают при пониженном давлении, в результате чего молекула A16 образует липкое масло.

Выход: 31,06 г (98%)

ЯМР ¹H (CDCl₃, м.д.): 0,88 (3H); 1,19 -1,35 (20H); 1,43 (9H); 1,46 (9H); 1,56-1,67 (2H); 1,92-2,12 (6H); 2,24-2,54 (8H); 2,71 (2H); 2,90 (2H); 3,22-3,32 (1H); 3,42-3,51 (1H); 3,55-3,64 (1H); 3,73-3,81 (1H); 4,13-4,21 (1H); 4,26-4,33 (1H); 4,39-4,48 (1H); 7,10 (1H); 7,71 (1H); 8,45 (1H).

ЖХ/МС (ИЭР+): 738,5 (рассчитано ([M+H]⁺): 738,5).

Молекула A17

[000704] Молекула A17 получена обычным методом синтеза пептидов в твердой фазе (SPPS) на смоле 2-хлортритилхлорида (СТС) (64,66 г, 1,16 ммоль/г).

[000705] Прививка диамина к этилену (10,0 эквивалентов) проводится в DCM (10 В) в присутствии DIPEA (10,0 эквивалентов). Участки, которые не реагировали, замыкали метанолом (0,8 мл/г смолы) в конце реакции.

[000706] Связывания защищенных аминокислот Fmoc-Glu (OtBu)-OH (1,5 эквивалента) и молекулы 28 (1,5 эквивалента) проводят в смеси DCM/DMF (10 В) 1:1 для сочетания глутаминовой кислоты или в DMF (10 В), для сочетания молекулы 28 в присутствии HATU (1,0 эквивалент по кислоте) и DIPEA (2,0 эквивалента по кислоте).

[000707] Защитные группы Fmoc удаляют, используя раствор 50:50 ДМФ/морфолин (10 В).

[000708] Продукт отщепляют от смолы с использованием раствора 50:50 DCM/TFA (10 В). После выпаривания остаток растворяют в MeTHF (500 мл) и органическую фазу промывают 5% водным раствором Na₂CO₃ (3 × 250 мл), затем водные фазы экстрагируют MeTHF (1 × 150 мл). Объединенные органические фазы сушат над Na₂SO₄ и фильтруют. Добавляют раствор HCl в MeOH (1,25 М), затем среду концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают на силикагеле (дихлорметан, метанол), в результате чего получают гидрохлоридную соль молекулы A17 в виде светло-коричневого твердого вещества.

Выход: 12,48 г (30% за 5 этапов).

ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , м.д.): 0,76-0,90 (12H); 0,97-1,41 (13H); 1,45-1,55 (1H); 1,68-2,40 (11H); 2,77-2,92 (2H); 3,20-3,64 (4H); 3,57 (3H); 4,15-4,49 (2H); 7,90 -8,48 (5H).

ЖХ/МС (ИЭР+): 525,5 (рассчитано $([\text{M}+\text{H}]^+)$: 525,4).

Пример A18: Молекула A18

Молекула 34: Продукт, полученный гидрированием фитола.

[000709] К раствору фитола (260,00 г, 878,78 ммоль) в этаноле (1,25 л) в атмосфере аргона добавляют никель Ренея в концентрации 50% в воде (30,75 г, 175,36 ммоль). Среду помещают под 1 бар дигидрогена, затем перемешивают в течение 8 часов при комнатной температуре. После фильтрации на подушке из целита/ диоксида кремния/целита и промывания в этаноле бесцветное масло молекулы 34 получают после концентрирования при пониженном давлении.

Выход: 261,40 г (кол.)

ЯМР ^1H (CDCl_3 , м.д.): 0,84 (6H); 0,86 (6H); 0,89 (3H); 1,00-1,46 (22H); 1,46-1,68 (3H); 3,61-3,73 (2H).

Молекула 35: Продукт, полученный окислением молекулы 34.

[000710] Используя способ, аналогичный тому, который используется для получения молекулы 26, применяемой к молекуле 34 (29,00 г, 97,13 ммоль), получают желтое масло молекулы 35.

Выход: 28,70 г (94%)

ЯМР ^1H (CDCl_3 , м.д.): 0,84 (6H); 0,86 (6H); 0,97 (3H); 1,00-1,41 (20H); 1,52 (1H); 1,96 (1H); 2,14 (1H); 2,35 (1H); 11,31 (1H).

ЖХ/МС (ИЭР): 311,1 (рассчитано $([\text{M}-\text{H}]^+)$: 311,3).

Молекула 36: Продукт, полученный в результате сочетания молекулы 35 и метил-L-пролината.

[000711] Используя способ, аналогичный тому, который используется для получения молекулы 27, примененной к молекуле 35 (18,00 г, 57,59 ммоль), и к метил-L-пролинату (14,31 г, 86,39 ммоль), получают желтое масло молекулы 36.

Выход: 23,20 г (95%)

ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , м.д.): 0,78-0,89 (15H); 0,97-1,43 (20H); 1,43-1,56 (1H); 1,70-1,96 (4H); 1,96-2,32 (3H); 3,33-3,56 (2H); 3,59 (0,6H); 3,67 (2,4H); 4,27 (0,8H); 4,57 (0,2H).

ЖХ/МС (ИЭР): 424,4 (рассчитано $([\text{M}+\text{H}]^+)$: 424,4).

Молекула 37: Продукт, полученный омылением молекулы 36.

[000712] Используя способ, аналогичный тому, который используется для получения молекулы 28, применяемой к молекуле 36 (21,05 г, 49,68 ммоль), получают желтое масло молекулы 37.

Выход: 20,40 г (99%)

ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , м.д.): 0,77-0,91 (15H); 0,97-1,43 (20H); 1,43-1,56 (1H); 1,67-1,96 (4H); 1,96-2,29 (3H); 3,26-3,56 (2H); 4,20 (0,8H); 4,41 (0,2H).

ЖХ/МС (ИЭР): 410,3 (рассчитано $([\text{M}+\text{H}]^+)$: 410,4).

Молекула A18

[000713] Молекула A18 получена обычным методом синтеза пептидов в твердой фазе (SPPS) на смоле 2-хлортритилхлорида (СТС) (26,72 г, 1,16 ммоль/г).

[000714] Используя процесс, аналогичный тому, который использовали для получения молекулы A17, применяли 4,7,10-триокса-1,13-тридекандиамин (ТОТА, 68,30 г, 310,0 ммоль), Fmoc-Glu(OMe)-ОН (23,77 ммоль, 62,00 ммоль) и к молекуле 37 (19,04 г, 46,50 ммоль) получают желтое масло молекулы A18 в форме гидрохлорида.

Выход: 5,53 г (23% за 5 этапов).

ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , м.д.): 0,76-0,89 (15H); 0,97-2,38 (36H); 2,77-2,87 (2H); 3,00-3,17 (3H); 3,32-3,54 (13H); 3,57 (3H); 4,09-4,18 (0,75H); 4,20-4,29 (1H); 4,39-4,47 (0,25H); 7,63-8,36 (5H).

ЖХ/МС (ИЭР+): 755,7 (рассчитано $([\text{M}+\text{H}]^+)$: 755,6).

Пример A19: Молекула A19

[000715] Молекула A19 синтезируется так же, как и молекула A16, с использованием молекулы 14 вместо молекулы 11 на стадии SPPS.

Общий выход (3 стадии): 32,6 г (81%)

ЯМР ^1H (CDCl_3 , м.д.): 0,88 (3H); 1,20 -1,35 (16H); 1,43 (9H); 1,46 (9H); 1,56-1,68 (2H); 1,93-2,11 (6H); 2,24-2,55 (10H); 2,85 (2H); 3,19-3,29 (1H); 3,38-3,48 (1H); 3,55-3,64

(1H); 3,74-3,82 (1H); 4,14-4,21 (1H); 4,25-4,32 (1H); 4,41-4,50 (1H); 7,03 (1H); 7,69 (1H); 8,42 (1H).

ЖХ/МС (ИЭР): 710,4 (рассчитано $[\text{M}+\text{H}]^+$): 710,5).

Пример A20: Молекула A20

[000716] Молекула A20 получена обычным методом синтеза пептидов в твердой фазе (SPPS) на смоле 2-хлортритилхлорида (СТС) (40,00 г, 1,16 ммоль/г).

[000717] Прививка диамина к этилену (20,0 эквивалентов) проводится в DCM (10 В). Участки, которые не реагировали, замыкали метанолом (0,8 мл/г смолы) в конце реакции.

[000718] Сочетания защищенных аминокислот Fmoc-Lys (Fmoc)-OH (1,5 эквивалента), Fmoc-Glu (OtBu)-OH (2,5 эквивалента) и молекулы 11 (2,5 эквивалента) проводят в ДМФ (10 В), в присутствии HATU (1,0 эквивалент по кислоте) и DIPEA (1,5 эквивалента по кислоте).

[000719] Защитные группы Fmoc удаляют, используя раствор 80:20 ДМФ/пиперидин (10 В).

[000720] Продукт отщепляют от смолы с использованием раствора 50:50 DCM/TFA (10 В). После выпаривания остаток растворяют в воде (600 мл), pH раствора доводят до 7 добавлением раствора NaOH 5 н, затем продукт лиофилизируют. Лиофилизат очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан, метанол, NH₄OH), в результате чего молекула A20 образуется в виде белого твердого вещества.

[000721] Выход: 24,6 г (50% за 7 этапов).

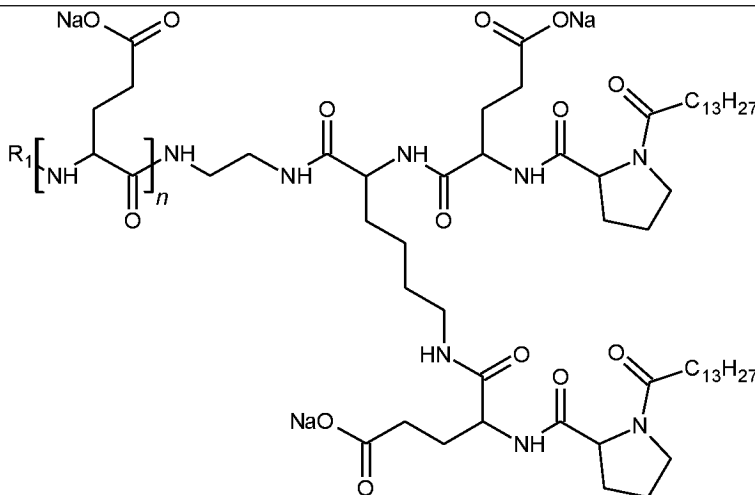
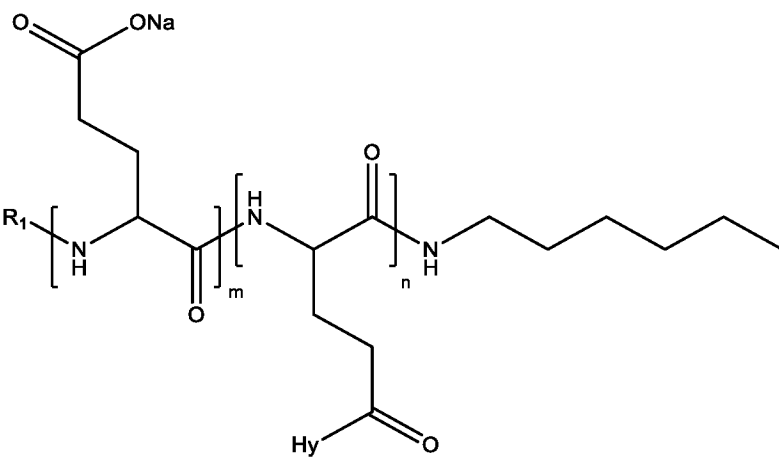
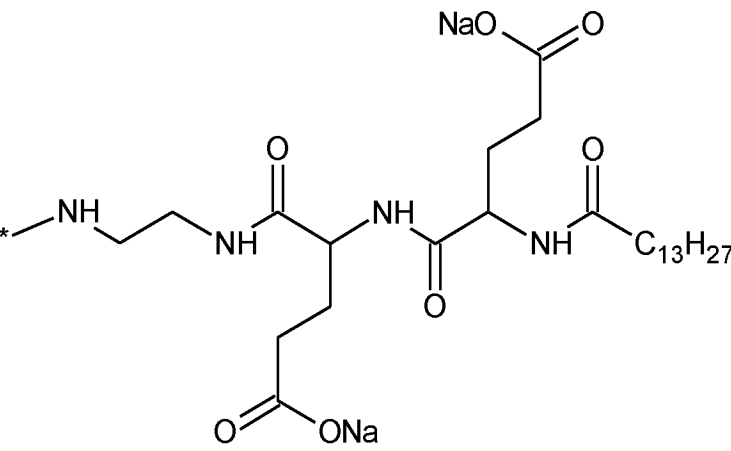
ЯМР ¹H (MeOD-d₄, м.д.): 0,90 (6H); 1,18-2,45 (68H); 2,45-2,60 (2H); 3,05-3,11 (2H); 3,11-3,19 (1H); 3,23-3,33 (1H); 3,43-3,66 (4H); 3,82-3,94 (2H); 4,10-4,51 (5H).

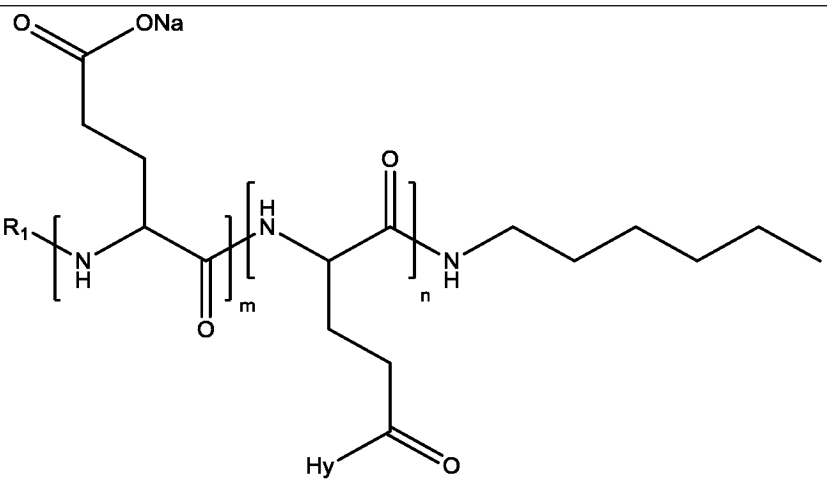
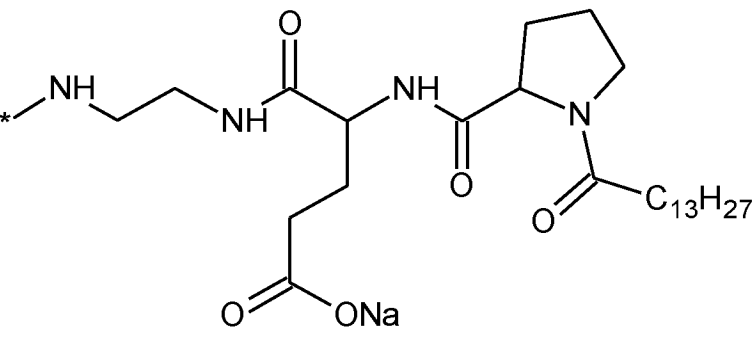
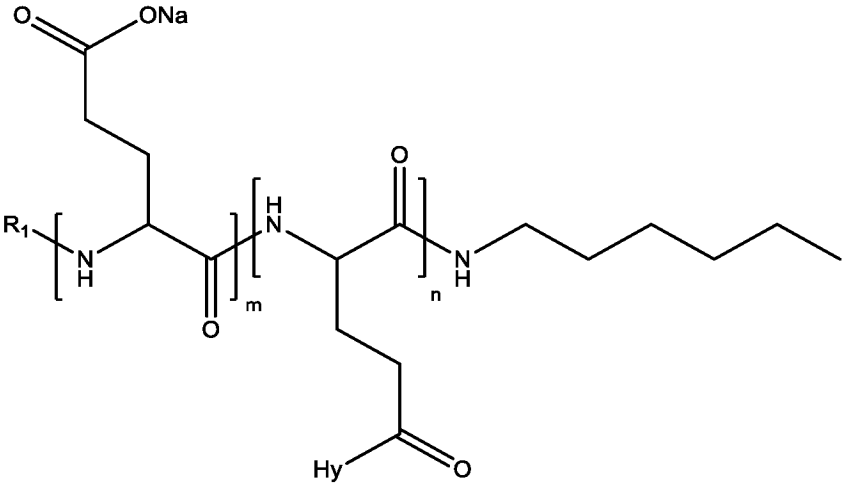
ЖХ/МС (ИЭР+): 1061,9 (рассчитано $[\text{M}+\text{H}]^+$): 1061,8).

Часть В - Синтез гидрофобных сополиаминокислот

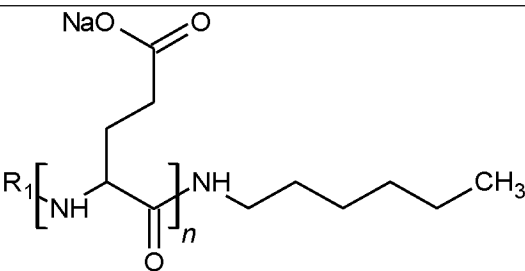
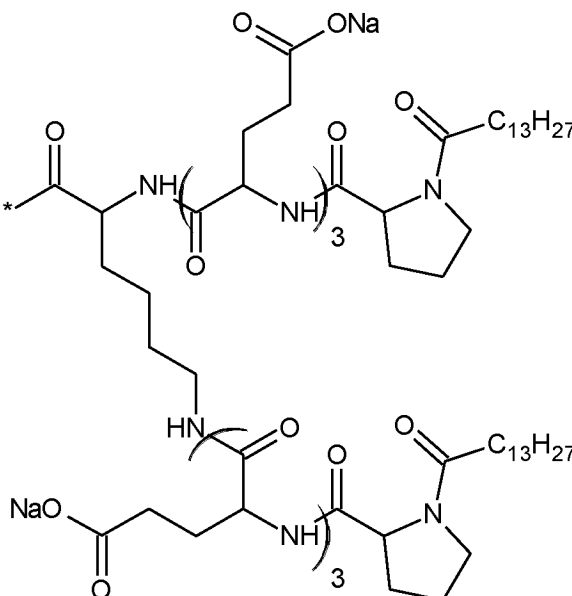
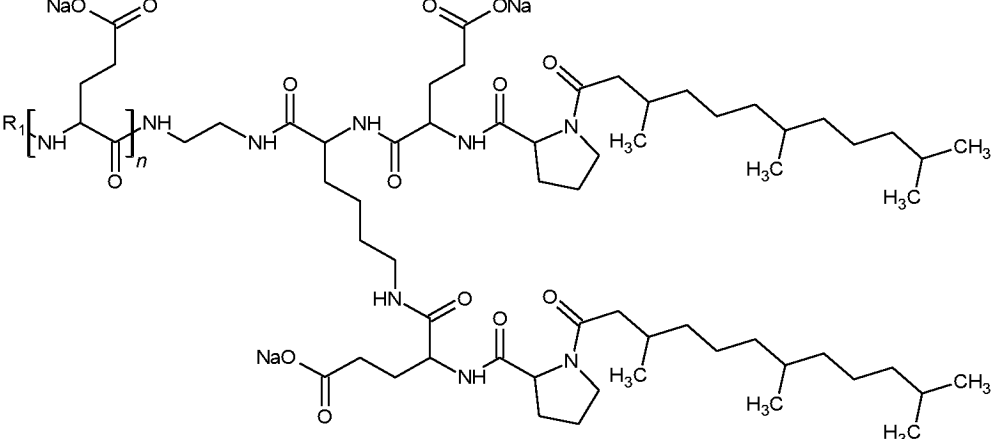
i) Сополиаминокислоты в соответствии с формулами XXX, XXXa, XXXb

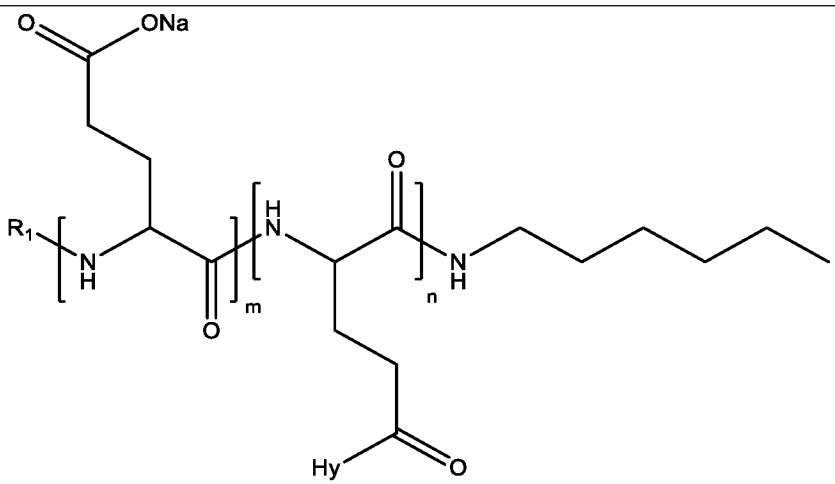
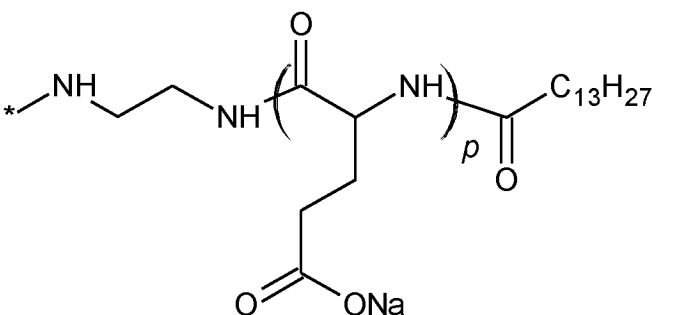
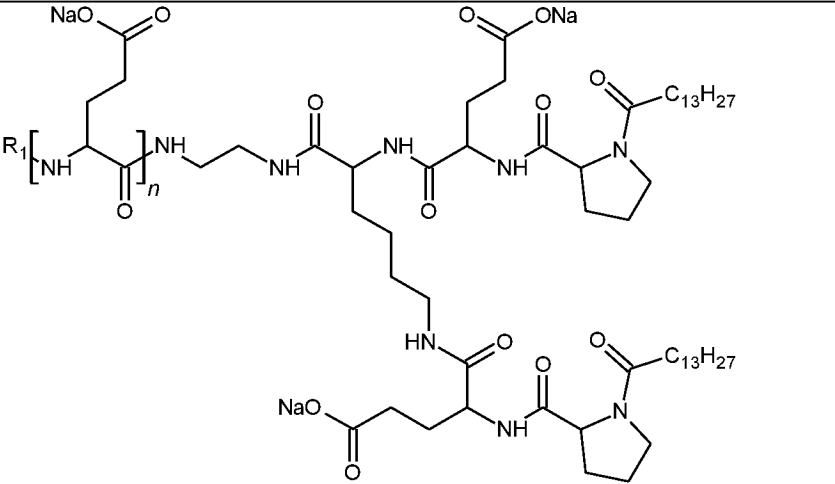
No.	СОПЛИАМИНОКИСЛОТЫ, НЕСУЩИЕ КАРБОКСИЛАТНЫЕ ЗАРЯДЫ И ГИДРОФОБНЫЕ РАДИКАЛЫ
-----	---

B1	 $i = 0,038$, $DP = 26$ $R_1 = \text{H}$ или пироглутамат
B2	 $i = 0,15$, $DP (m + n) = 40$ $Hy =$  $R_1 = \text{H}$ или пироглутамат

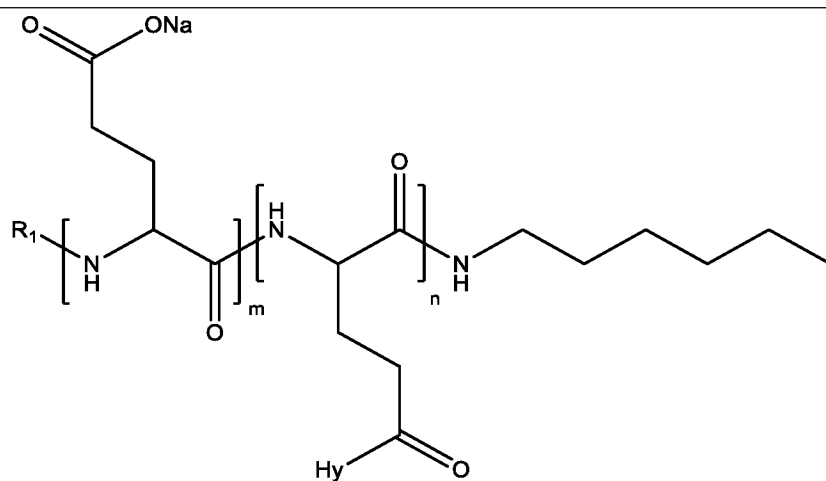
B3	 $i = 0, 15$, DP $(m + n) = 40$ Hy =  $R_1 = \text{H}$ или пироглутамат
B4	 $i = 0, 15$, DP $(m + n) = 40$ Hy =

	$R_1 = \text{H}$ или пироглутамат
B5	$i = 0,15$, DP $(m + n) = 40$ $\text{Hy} =$ $R_1 = \text{H}$ или пироглутамат
B7	$i = 0,038$, DP = 26 $R_1 = \text{H}$ или пироглутамат

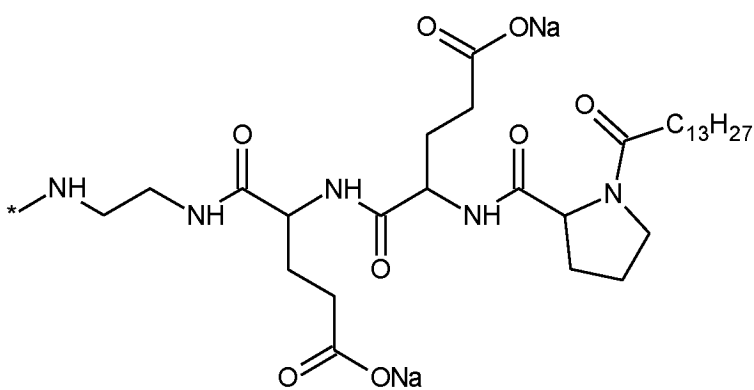
B13	 $i = 0,042, DP = 24$ $R_1 =$ 
B14	 $i = 0,042, DP = 24$ $R_1 = \text{H или пироглутамат}$

B15	 $i = 0, 15$, DP $(m + n) = 40$ Hy =  DP $(p) = 5, 2$ $R_1 = \text{H}$ или пироглутамат
B17	 $i = 0, 1$, DP = 10 $R_1 = \text{H}$ или пироглутамат

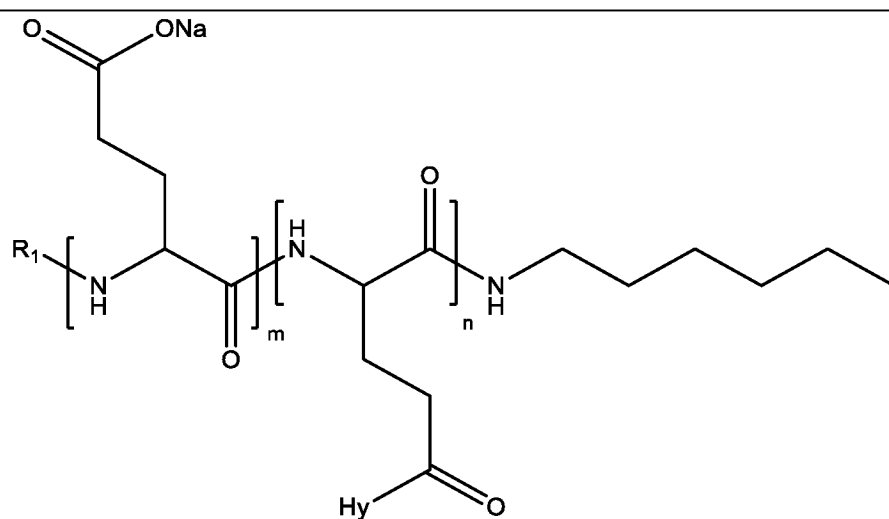
B18


 $i = 0, 15$, DP $(m + n) = 40$

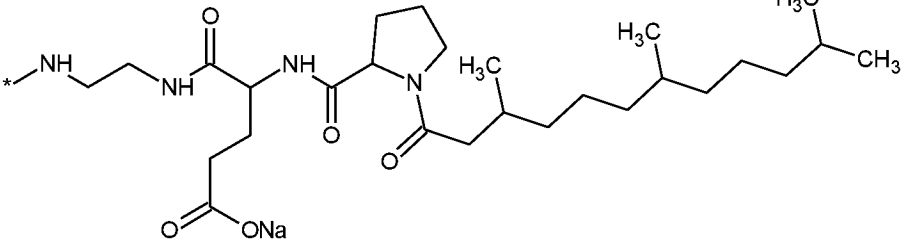
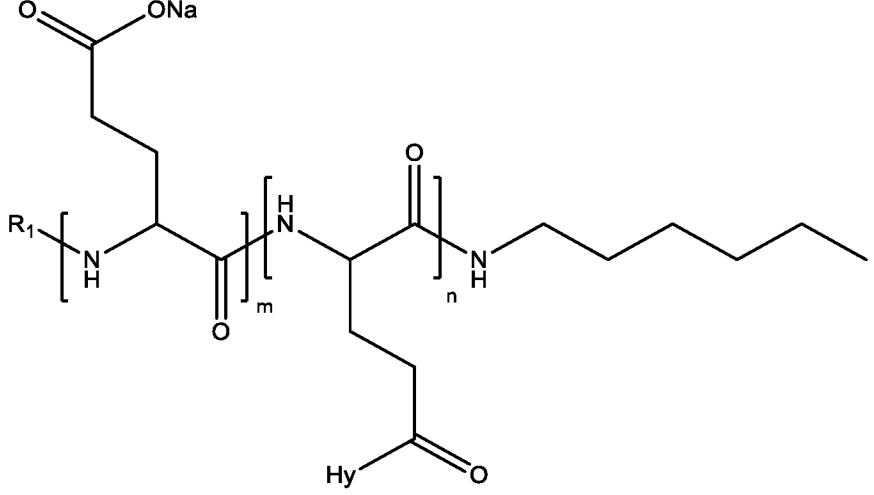
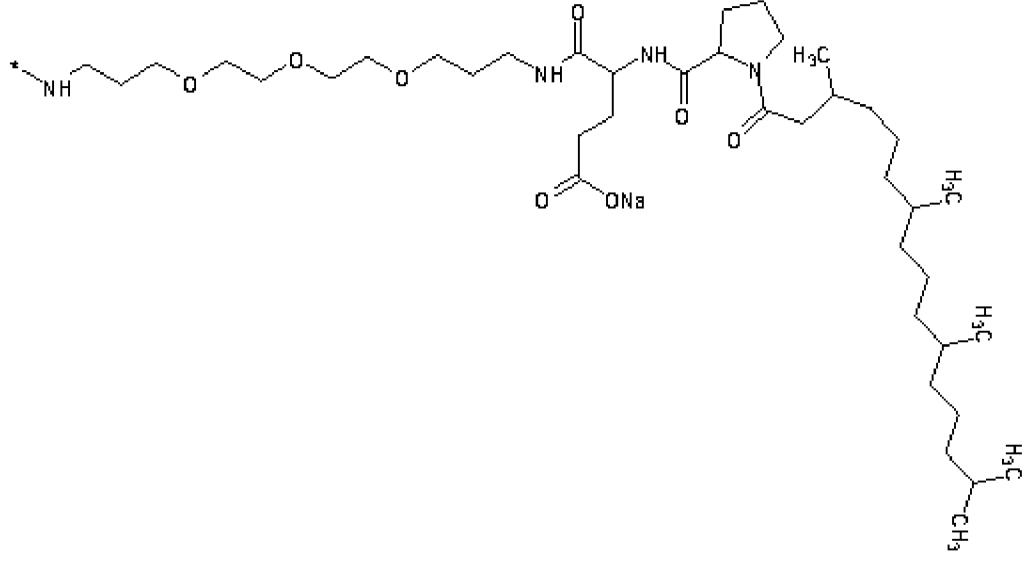
Hy =

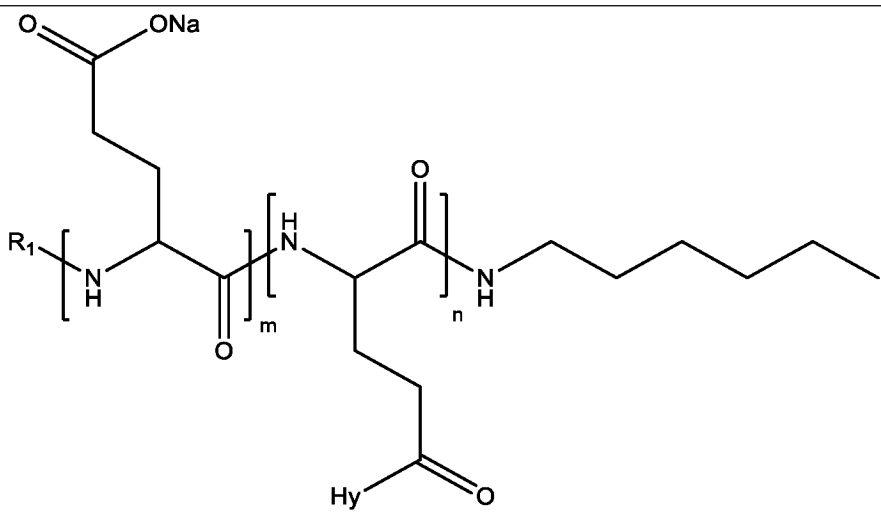
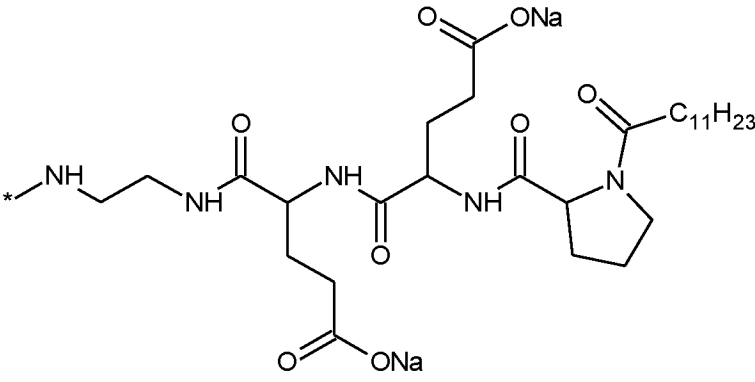
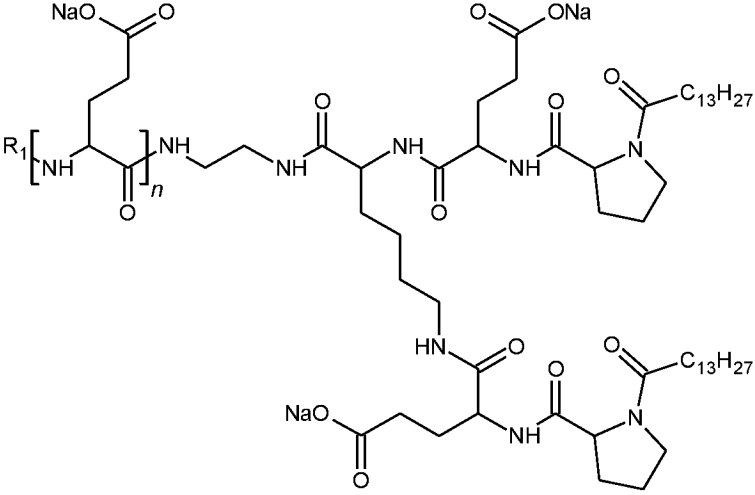
 $\text{R}_1 = \text{H}$ или пироглутамат

B19


 $i = 0, 15$, DP $(m + n) = 40$

Hy =

	 $R_1 = \text{H}$ или пироглутамат
B20	 $i = 0,15$, DP $(m + n) = 40$ Hy =  $R_1 = \text{H}$ или пироглутамат

B21	 $i = 0,15$, DP (m + n) = 40 Hy =  R₁ = H или пироглутамат
B22	 $i = 0,05$, DP = 20 R₁ = H или пироглутамат

Сополиаминокислота В1: поли-L-глутамат натрия, модифицированный молекулой А1 на одном из его концов и имеющий среднечисловую молярную массу (M_n) 2800 г/моль [000722]. В предварительно высушенной в печи колбе N-карбоксиянгидрид γ -бензил-L-глутамата (8,95 г, 34 ммоль) растворяют в безводном ДМФ (34 мл). Смесь охлаждают до 4 °С, затем быстро вводят раствор молекулы А1 (1,64 г, 1,55 ммоль) в хлороформе (6,6 мл). Смесь перемешивают при температуре от 4 °С до комнатной температуры в течение 68 часов, затем нагревают до 65 °С в течение 2 часов. Половину растворителя отгоняют при пониженном давлении, затем реакционную среду охлаждают до комнатной температуры и выливают по каплям в диизопропиловый эфир (300 мл) при перемешивании. Белый осадок извлекают фильтрованием, промывают диизопропиловым эфиром (5×50 мл), затем сушат при пониженном давлении и 30 °С, чтобы получить белое твердое вещество. Твердое вещество (7,9 г) разбавляют в TFA (30 мл) и затем добавляют по каплям раствор 33% бромистоводородной кислоты (HBr) в уксусной кислоте (21 мл, 120 ммоль) при 0 °С. Раствор перемешивают в течение 2 часов при комнатной температуре, затем выливают по каплям на смесь 1:1 (об./об.) диизопропиловый эфир/вода при перемешивании (360 мл). После перемешивания в течение 2 часов гетерогенную смесь оставляют на ночь. Белый осадок выделяют фильтрацией, последовательно промывают ИРЕ (2×30 мл), затем водой (2×30 мл). Полученное твердое вещество растворяют в воде (200 мл), доводя pH до 7, добавляя 1 н. водный раствор соды. Добавляют воду (65 мл). Смесь фильтруют через фильтр 0,45 мкм, затем очищают ультрафильтрацией против 0,9% раствора NaCl, затем водой до тех пор, пока удельная проводимость пермеата не станет менее 50 мкСм/см. Затем сополиаминокислоту концентрируют до примерно теоретической 25 г/л, pH доводят до 7 и водный раствор фильтруют через 0,2 мкм. Этот раствор разбавляют водой и ацетоном для получения раствора с концентрацией 12 г/л, содержащего 30% ацетона по массе, затем фильтруют через фильтр с активированным углем (3M R53SLP). Ацетон отгоняют (40 °С, 100 мбар) и раствор очищают ультрафильтрацией против 0,9% раствора NaCl, затем воды, пока кондуктометрия пермеата не станет меньше 50 мкСм/см. Затем раствор сополиаминокислоты концентрируют и pH доводят до 7. Водный раствор фильтруют через 0,2 мкм и хранят при 4 °С.

Сухой экстракт: 17,8 мг/г

DP (по оценкам по ЯМР ^1H): 26

По данным ЯМР ^1H : $i = 0,038$

Средняя расчетная молярная масса сополиаминокислоты В1 составляет 4994 г/моль.

Органическая ВЭЖХ-SEC (PEG-калибровка) : $M_n = 2800$ г/моль

Сополиаминокислота В2: поли-L-глутамат натрия, модифицированный молекулой А2, сложные эфиры которого омылены и имеют среднечисловую молярную массу (M_n) 5200 г/моль

Сополиаминокислота В2-1: поли-L-глутаминовая кислота, получающаяся в результате полимеризации γ -бензил-L-глутамата N-карбоксиангидрида, инициированной гексиламином

[000723] В реакторе с рубашкой γ -бензил-L-глутамат N-карбоксиангидрид (500 г, 1,90 моль) растворяется в безводном ДМФ (1100 мл). Затем смесь перемешивают до полного растворения, охлаждают до 0 °С, затем быстро вводят гексиламин (6,27 мл, 47,5 ммоль). Смесь перемешивают при 0 °С в течение 5 часов, между 0 °С и 20 °С в течение 7 часов, затем при 20 °С в течение 7 часов. Затем реакционную среду нагревают до 65 °С в течение 2 ч, охлаждают до 55 °С и в течение 1 ч 30 вводят метанол (3300 мл). Затем реакционную смесь охлаждают до 0 °С и перемешивают в течение 18 часов. Белый осадок извлекают фильтрацией, промывают диизопропиловым эфиром (2×800 мл), затем сушат при пониженном давлении при 30 °С, что приводит к поли(гамма-бензил-L-глутаминовой) кислоте (PBLG).

[000724] К раствору PBLG (180 г) в N,N-диметилацетамиде (DMAc, 450 мл) добавляют Pd/Al₂O₃ (36 г) в атмосфере аргона. Смесь помещают в атмосферу водорода (10 бар) и перемешивают при 60 °С в течение 24 часов. После охлаждения до комнатной температуры и фильтрации катализатора на спеченном P4, затем фильтрации через гидрофильную мембрану PTFE Omnipore 0,2 мкм раствор воды с pH 2 (2700 мл) капают капля по капле на раствор DMAc в течение периода времени 45 минут и при перемешивании. После 18 часов перемешивания белый осадок выделяют фильтрацией, промывают водой (4×225 мл), затем сушат при пониженном давлении и температуре 30 °С.

Сополиаминокислота В2

[000725] Сополиаминокислоту В2-1 (15,0 г) растворяют в ДМФ (230 мл) при 40 °С, затем добавляют N-метилморфолин (NMM, 11,57 г, 114,4 ммоль). В то же время молекулу А2 в форме гидрохлоридной соли (10,17 г, 17,2 ммоль) суспендируют в ДМФ (250 мл) и добавляют триэтиламин (2,39 мл, 17,2 ммоль), затем смесь слегка нагревают во время перемешивания, пока полностью не растворится. К раствору сополиаминокислоты, охлажденному до 25 °С, последовательно добавляют раствор молекулы А2 N-оксида 2-

гидроксипиридина (НОРО, 3,81 г, 34,3 ммоль), затем EDC (6,58 г, 34,3 ммоль). Реакционную среду перемешивают при 25 °С в течение 2 ч, фильтруют через 0,2 мм тканевый фильтр и капают по каплям через 2,6 л воды, содержащей 15% раствор NaCl и HCl (pH 2), при перемешивании. В конце добавления pH доводят до 2 с помощью раствора 1 н. HCl, и суспензию оставляют на ночь. Осадок собирают, затем промывают 2 x 100 мл воды. Полученное белое твердое вещество растворяют в 1,2 л воды медленным добавлением водного раствора 1 н. NaOH до pH 7 при перемешивании, затем раствор фильтруют через фильтр 0,45 мкм. Добавляют этанол (30% по массе), затем раствор фильтруют через фильтр с активированным углем (3M R53SLP). Раствор 10 н. NaOH медленно добавляют при перемешивании до pH 13, затем смесь оставляют перемешиваться в течение 2 часов. После нейтрализации до pH 7 путем добавления 37%-ного раствора HCl полученный прозрачный раствор очищают ультрафильтрацией против 0,9%-ного раствора NaCl, затем воды, до тех пор, пока проводимость пермеата не станет меньше 50 мкСм/см. Затем раствор сополиаминокислоты концентрируют и pH доводят до 7. Водный раствор фильтруют через 0,2 мкм и хранят при 4 °С.

Сухой экстракт: 22,6 мг/г

DP (по оценкам по ЯМР ^1H): 40

По данным ЯМР ^1H : $i = 0,15$

Средняя расчетная молярная масса сополиаминокислоты B2 составляет 9301 г/моль.

Органическая ВЭЖХ-SEC (калибровка PEG): $M_n = 5200$ г/моль.

Сополиаминокислота B3: поли-L-глутамат натрия, модифицированный молекулой A3, сложный эфир которого омылен и имеет среднечисловую молярную массу (M_n) 4900 г/моль

[000726] Сополиаминокислоту B2-1 (12,0 г) растворяют в ДМФ (92 мл) при 40 °С, затем добавляют N-метилморфолин (NMM, 9,25 г, 91,5 ммоль). В то же время готовят раствор молекулы A3 в форме гидрохлоридной соли (7,51 г, 13,7 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (DIPEA, 2,39 мл, 13,7 ммоль) в ДМФ (27 мл). К раствору сополиаминокислоты, охлажденному до 25 °С, последовательно добавляют раствор молекулы A3 N-оксида 2-гидроксипиридина (НОРО, 3,05 г, 27,4 ммоль). Смесь охлаждают до 0 °С, затем добавляют EDC (5,26 г, 27,4 ммоль). Через 5 минут при 0 °С реакционную среду перемешивают при 25 °С в течение 2 часов, фильтруют через 0,2 мм тканевый фильтр и по каплям капают на 950 мл воды, содержащей 15% раствор NaCl и HCl (pH 2) во время перемешивания. В конце добавления pH доводят до 2 с помощью

раствора 1 н. HCl, и суспензию оставляют на ночь. Осадок собирают, затем промывают 3 x 100 мл воды. Полученное твердое вещество растворяют в 1 л воды медленным добавлением водного раствора 1 н. NaOH до pH 7 при перемешивании. После полного растворения pH доводят до pH 12 в течение 2 часов, затем до pH 13 в течение 1 часа путем добавления 10 н раствора NaOH. После нейтрализации до pH 7 добавлением 37% -ного раствора HCl этот раствор разбавляют водой и этанолом, чтобы получить 12 г/л раствора, содержащего 30%-ный этанол по массе, затем фильтруют через фильтр с активированным углем (3M R53SLP). Раствор фильтруют через фильтр 0,45 мкм, затем очищают ультрафильтрацией против 0,9% раствора NaCl до тех пор, пока проводимость пермеата не станет менее 50 мкСм/см. Затем раствор сополиаминокислоты концентрируют и pH доводят до 7. Водный раствор фильтруют через 0,2 мкм и хранят при 4 °C.

Сухой экстракт: 20,6 мг/г

DP (по оценкам по ЯМР ^1H): 40

По данным ЯМР ^1H : $i = 0,15$

Средняя расчетная молярная масса сополиаминокислоты B3 составляет 8977 г/моль.

Органическая ВЭЖХ-SEC (PEG-калибровка): $M_n = 4900$ г/моль.

Сополиаминокислота B4: поли-L-глутамат натрия, модифицированный молекулой A4, сложный эфир которого омылен и имеет среднечисловую молярную массу (M_n) 4700 г/моль

[000727] Используя способ, аналогичный тому, который использовали для получения сополиаминокислоты B3, применяли к гидрохлоридной соли молекулы A4 (7,12 г, 13,7 ммоль) и к сополиаминокислоте B2-1 (12,0 г), получали поли-L натрия - глутамат, модифицированный молекулой A4, для которой омыляют сложный эфир.

Сухой экстракт: 19,4 мг/г

DP (по оценкам по ЯМР ^1H): 40

По данным ЯМР ^1H : $i = 0,15$

Средняя расчетная молярная масса сополиаминокислоты B4 составляет 8809 г/моль.

Органическая ВЭЖХ-SEC (PEG-калибровка): $M_n = 4700$ г/моль.

Сополиаминокислота B5: поли-L-глутамат натрия, модифицированный молекулой A5, сложный эфир которого омылен и имеет среднечисловую молярную массу (M_n) 5400 г/моль

[000728] Используя способ, аналогичный тому, который использовали для получения сополиаминокислоты В3, применяли к гидрохлоридной соли молекулы А5 (9,71 г, 13,7 ммоль) и к сополиаминокислоте В2-1 (12,0 г), получали поли-L-глутамат натрия, модифицированный молекулой А5, для которой омыляется сложный эфир.

Сухой экстракт: 20,8 мг/г

DP (по оценкам по ЯМР ^1H): 40

По данным ЯМР ^1H : $i = 0,15$

Средняя расчетная молярная масса сополиаминокислоты В5 составляет 9939 г/моль.

Органическая ВЭЖХ-SEC (калибровка PEG): $M_n = 5400$ г/моль.

Сополиаминокислота В7: поли-L-глутамат натрия, модифицированный на одном из его концов молекулой А7 и имеющий среднечисленную молярную массу (M_n) 2500 г/моль

[000729] Используя способ, аналогичный тому, который используется для получения сополиаминокислоты В1, применяют к молекуле А7 (2,50 г, 2,74 ммоль) и к γ -бензил-L-глутамату N-карбоксиангидриду (15,89 г, 60,4 ммоль), получают поли-L-глутамат натрия, модифицированный на одном из его концов молекулой А7.

Сухой экстракт: 20,3 мг/г

DP (по оценкам по ЯМР ^1H): 26

По данным ЯМР ^1H : $i = 0,038$

Средняя расчетная молярная масса сополиаминокислоты В7 составляет 3893 г/моль.

Органическая ВЭЖХ-SEC (PEG-калибровка) : $M_n = 2500$ г/моль

Сополиаминокислота В13: поли-L-глутамат натрия, модифицированный на одном из его концов молекулой А11, для которой сложные эфиры сняты с защиты и имеет среднечисловую молярную массу (M_n) 3000 г/моль

[000730] В реакторе с рубашкой γ -бензил-L-глутамат N-карбоксиангидрид (24,50 г, 93,05 ммоль) растворяется в безводном ДМФ (55 мл). Затем смесь перемешивают до полного растворения, охлаждают до 0 °С, затем быстро вводят гексиламин (0,56 мл, 4,23 ммоль). Смесь перемешивают при 0 °С в течение 48 ч, затем последовательно добавляют следующее: раствор молекулы А11 (9 г, 5,08 ммоль) в ДМФ (50 мл), НОРО (564 мг, 5,08 ммоль) и EDC (973 мг, 5,08 ммоль). Реакционную среду перемешивают при 0 °С в течение 1 часа, от 0 до 20 °С в течение 2 часов, затем при 20 °С в течение 16 часов. Этот раствор затем добавляют в смесь 1:1 $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$ (10 В) при комнатной температуре

при перемешивании. Через 4 часа белый осадок выделяют фильтрацией, промывают диизопропиловым эфиром (2×100 мл), водой (2×100 мл) и смесью 1:1 $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$ (2×100 мл), затем сушат при пониженном давлении.

[000731] Полученное твердое вещество растворяют в TFA (220 мл) и перемешивают при комнатной температуре в течение 2 часов 30 минут. Этот раствор затем выливают в воду (10 В) при комнатной температуре при перемешивании. После 2 часов 30 минут перемешивания белый осадок отделяют фильтрованием, промывают водой (2×200 мл), затем сушат при пониженном давлении.

[000732] Полученное твердое вещество растворяют в N,N-диметилацетамиде (DMAc, 210 мл), добавляют Pd/ Al_2O_3 (2,1 г) в атмосфере аргона. Смесь помещают в атмосферу водорода (6 бар) и перемешивают при 60 °C в течение 24 часов. После охлаждения до комнатной температуры и фильтрации катализатора на спеченном P4, затем фильтрации через гидрофильную мембрану PTFE Omnipore 0,2 мкм, капают капля по капле на раствор DMAc добавляют раствор воды при pH 2, содержащий 15% NaCl (6 В) в течение 45 минут при перемешивании. После 18 часов перемешивания белый осадок выделяют фильтрацией, промывают водой, затем сушат при пониженном давлении. Полученное твердое вещество растворяют в воде (600 мл), доводя pH до 7 путем добавления 1N водного раствора соды. Затем pH доводят до pH 12 и раствор перемешивают в течение 1 часа. После нейтрализации до pH 7 раствор фильтруют через 0,2 мкм, разбавляют этанолом для получения раствора, содержащего 30% по массе этанола, затем фильтруют через фильтр с активированным углем (3M R53SLP). Раствор фильтруют через фильтр 0,45 мкм, затем очищают ультрафильтрацией против 0,9% раствора NaCl до тех пор, пока проводимость пермеата не станет менее 50 мкСм/см. Затем раствор сополиаминокислоты концентрируют и pH доводят до 7. Водный раствор фильтруют через 0,2 мкм и хранят при 4 °C.

Сухой экстракт: 23,5 мг/г

DP (по оценке ЯМР ^1H) = 24, следовательно, $i = 0,042$

Средняя расчетная молярная масса сополиаминокислоты B13 составляет 5377 г/моль.

Органическая ВЭЖХ-SEC (PEG-калибровка): $M_n = 3000$ г/моль.

Сополиаминокислота B14: поли-L-глутамат натрия, модифицированный на одном из его концов молекулой A12, для которой сложные эфиры незащищенные и имеет среднечисловую молярную массу (M_n) 3300 г/моль

Сополиаминокислота В14-1: поли-L-бензилглутамат, модифицированный на одном из его концов молекулой А12.

[000733] В предварительно высушенной в печи колбе N-карбоксихидрид γ -бензил-L-глутамата (50,00 г, 189,39 ммоль) растворяют в безводном ДМФ (65 мл). Затем смесь перемешивают до полного растворения, охлаждают до 0 °С, затем быстро вводят раствор молекулы А12 (9,65 г, 8,63 ммоль) в ДМФ (50 мл). Смесь перемешивают от 0 °С до комнатной температуры в течение 2 часов, затем нагревают до 65 °С в течение 2 часов. Реакционную среду охлаждают до комнатной температуры и выливают по каплям в диизопропиловый эфир (1,8 мл) при перемешивании. Белый осадок выделяют фильтрацией, промывают два раза диизопропиловым эфиром, затем сушат в вакууме при 30 °С, чтобы получить белое твердое вещество.

Сополиаминокислота В14

[000734] Сополиаминокислоту В14-1 растворяют в DMAc (250 мл), затем добавляют Pd/Al₂O₃ (5,0 г) в атмосфере аргона. Смесь помещают в атмосферу водорода (10 бар) и перемешивают при 60 °С в течение 24 часов. После охлаждения до комнатной температуры и фильтрации катализатора на спеченном P4, а затем фильтрации через гидрофильную мембрану PTFE Omnipore 0,2 мкм раствор воды с pH 2 (6 В) по каплям капают на раствор DMAc в течение периода 45 минут при перемешивании. После 18 часов перемешивания белый осадок выделяют фильтрацией, промывают водой, затем сушат при пониженном давлении. Полученное твердое вещество растворяют в воде (1,25 л), доводя pH до 7 путем добавления 1н водного раствора соды. Затем pH доводят до pH 13 и раствор перемешивают в течение 3 часов. После нейтрализации до pH 7 раствор фильтруют через 0,2 мкм, разбавляют этанолом для получения раствора, содержащего 30% по массе этанола, затем фильтруют через фильтр с активированным углем (3M R53SLP). Раствор фильтруют через фильтр 0,45 мкм, затем очищают ультрафильтрацией против 0,9% раствора NaCl до тех пор, пока проводимость пермеата не станет менее 50 мкСм/см. Затем раствор сополиаминокислоты концентрируют и pH доводят до 7. Водный раствор фильтруют через 0,2 мкм и хранят при 4 °С.

Сухой экстракт: 25,7 мг/г

DP (по оценке ЯМР ¹H) = 24, следовательно, i = 0,042

Средняя расчетная молярная масса сополиаминокислоты В14 составляет 4720 г/моль.

Органическая ВЭЖХ-SEC (калибровка PEG): M_n = 3300 г/моль.

Сополиаминокислота В15: поли-L-глутамат натрия, модифицированный молекулой А13, для которого сложные эфиры незащищены и имеет среднечисловую молярную массу (Mn) 4400 г/моль

[000735] Используя способ, аналогичный тому, который использовали для получения сополиаминокислоты В3, применяли к гидрохлоридной соли молекулы А13 (3,39 г, 2,34 ммоль) и к сополиаминокислоте В2-1 (2,04 г) со стадией омыления при рН 13 в течение 5 часов в смеси, содержащей 30 мас.% этанола, получают поли-L-глутамат натрия, модифицированный молекулой А13, для которого со сложных эфиров снимают защиту.

Сухой экстракт: 15,7 мг/г

DP (по оценкам по ЯМР ^1H): 40

По данным ЯМР ^1H : $i = 0,15$

Средняя расчетная молярная масса сополиаминокислоты В15 составляет 12207 г/моль.

Органическая ВЭЖХ-SEC (калибровка PEG): $M_n = 4400$ г/моль.

Сополиаминокислота В17: поли-L-глутамат натрия, модифицированный на одном из его концов молекулой А15, для которой сложные эфиры незащищены и имеет среднечисловую молярную массу (Mn) 1000 г/моль

[000736] Используя способ, аналогичный тому, который используется для получения сополиаминокислоты В14, применяют к молекуле А15 (10,85 г, 8,74 ммоль) и к γ -бензил-L-глутамат-N-карбоксиангидриду (23,00 г, 87,37 ммоль) с омылением на стадии рН 12 в течение 2 часов, получают поли-L-глутамат натрия, модифицированный на одном из его концов молекулой А15, для которой у эфиров снимают защиту.

Сухой экстракт: 23,9 мг/г

DP (по оценкам по ЯМР ^1H): 10

По данным ЯМР ^1H : $i = 0,1$

Средняя расчетная молярная масса сополиаминокислоты В17 составляет 2576 г/моль.

Водная ВЭЖХ-SEC (калибровка PEG): $M_n = 1000$ г/моль.

Сополиаминокислота В18: поли-L-глутамат натрия, модифицированный молекулой А16, для которого сложные эфиры незащищены и имеют среднечисловую молярную массу (Mn) 5000 г/моль

[000737] Используя сочетание, аналогичное тому, которое использовали для получения сополиаминокислоты В3, примененное к молекуле А16 (31,06 г, 42,08 ммоль) и сополиаминокислоте В2-1 (36,80 г), получают бежевое твердое вещество после стадии осаждения кислотой. Это твердое вещество разбавляют в TFA (100 г/л) и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3 часов. Затем раствор перемешивают по каплям над водой (3 В) при перемешивании. После 16 часов перемешивания осадок отфильтровывают, затем промывают водой. Полученное твердое вещество растворяют в воде, доводя рН до 7, добавляя 10 н. водный раствор соды. Как только растворение завершено, рН доводят до рН 12 в течение 1 часа путем добавления 1 н. раствора NaOH. После нейтрализации до рН 7 добавлением раствора 1 н. HCl продукт очищают по методике, аналогичной той, которая используется для приготовления сополиаминокислоты В3 (фильтрация на угле и ультрафильтрация). Получают поли-L-глутамат натрия, модифицированный молекулой А16, для которого со сложных эфиров снимают защиту.

Сухой экстракт: 28,2 мг/г

DP (по оценкам по ЯМР ^1H): 40

По данным ЯМР ^1H : $i = 0,15$

Средняя расчетная молярная масса сополиаминокислоты В18 составляет 9884 г/моль.

Органическая ВЭЖХ-SEC (PEG-калибровка): $M_n = 5000$ г/моль.

Сополиаминокислота В19: поли-L-глутамат натрия, модифицированный молекулой А17, для которого со сложных эфиров снята защита и имеет среднечисленную молярную массу (M_n) 4900 г/моль

[000738] Используя способ, аналогичный тому, который использовали для получения сополиаминокислоты В3, применяли к гидрохлоридной соли молекулы А17 (7,35 г, 13,09 ммоль) и к сополиаминокислоте В2-1 (11,45 г) со стадией омыления при рН 13 в течение 3 часов в смеси, содержащей 30 мас.% этанола, получают поли-L-глутамат натрия, модифицированный молекулой А17, для которого со сложных эфиров снимают защиту.

Сухой экстракт: 25,7 мг/г

DP (по оценкам по ЯМР ^1H): 40

По данным ЯМР ^1H : $i = 0,15$

Средняя расчетная молярная масса сополиаминокислоты В19 составляет 9062 г/моль.

Органическая ВЭЖХ-SEC (PEG-калибровка): $M_n = 4900$ г/моль.

Сополиаминокислота В20: поли-L-глутамат натрия, модифицированный молекулой А18, для которого со сложных эфиров снята защита и имеет среднечисленную молярную массу (M_n) 5800 г/моль

[000739] Используя способ, аналогичный тому, который используется для получения сополиаминокислоты В3, применяют к гидрохлоридной соли молекулы А18 (5,43 г, 6,86 ммоль) и сополиаминокислоте В2-1 (6,00 г) со стадией омыления при pH 13 в течение 3 часов в смеси, содержащей 30 мас.% этанола, получают поли-L-глутамат натрия, модифицированный молекулой А18, для которого со сложных эфиров снимают защиту.

Сухой экстракт: 22,0 мг/г

DP (по оценкам по ЯМР ^1H): 40

По данным ЯМР ^1H : $i = 0,15$

Средняя расчетная молярная масса сополиаминокислоты В20 составляет 10444 г/моль.

Органическая ВЭЖХ-SEC (PEG-калибровка): $M_n = 5800$ г/моль.

Сополиаминокислота В21: поли-L-глутамат натрия, модифицированный молекулой А19, для которого сложные эфиры незащищены и имеют среднечисловую молярную массу (M_n) 5000 г/моль

[000740] Используя способ, аналогичный тому, который используется для получения сополиаминокислоты В18, применяемой к молекуле А19 (32,64 г, 45,97 ммоль) и сополиаминокислоте В2-1 (40,20 г), получают поли-L-глутамат натрия, модифицированный молекулой А19, для которой омыляется сложный эфир.

Сухой экстракт: 26,2 мг/г

DP (по оценкам по ЯМР ^1H): 40

По данным ЯМР ^1H : $i = 0,15$

Средняя расчетная молярная масса сополиаминокислоты В21 составляет 9716 г/моль.

Органическая ВЭЖХ-SEC (PEG-калибровка): $M_n = 5000$ г/моль.

Сополиаминокислота В22: поли-L-глутамат натрия, модифицированный на одном из его концов молекулой А20 и имеющий среднечисленную молярную массу (M_n) 1900 г/моль

[000741] Используя способ, аналогичный тому, который использовали для получения сополиаминокислоты В14, применяли к молекуле А20 (13,28 г, 12,51 ммоль) в CHCl_3 (53 мл) и к γ -бензил-L-глутамату N-карбоксиангидриду (72,46 г, 275,2 ммоль) в ДМФА (270 мл) со стадией омыления при pH 12 в течение 1 часа 30 минут, получают поли-L-глутамат натрия, модифицированный на одном из его концов молекулой А20.

Сухой экстракт: 27,3 мг/г

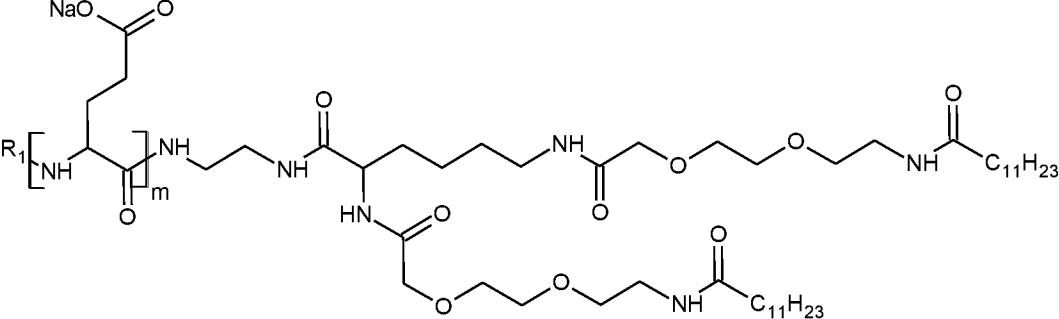
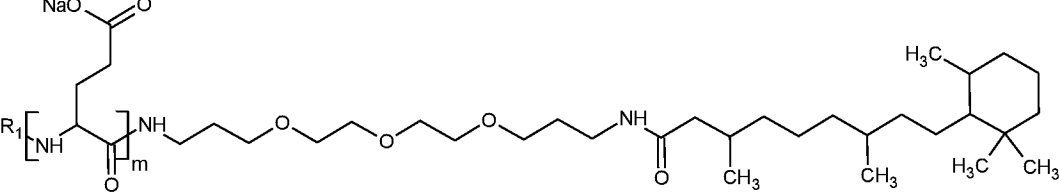
DP (по оценкам по ЯМР ^1H): 20

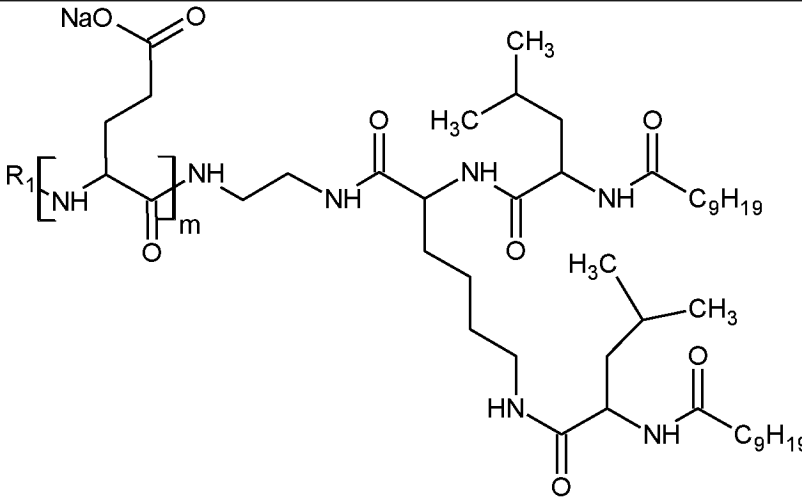
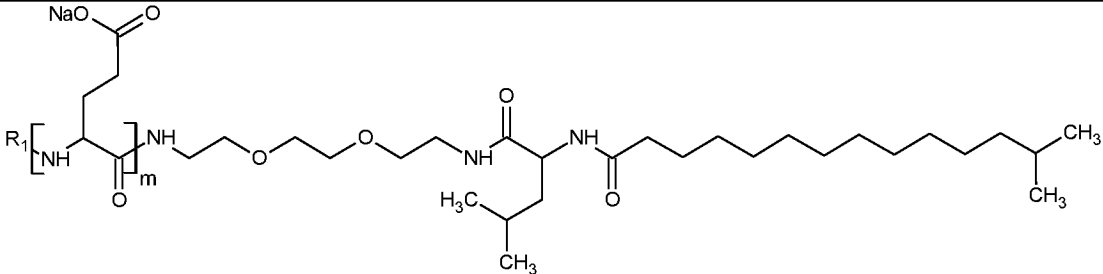
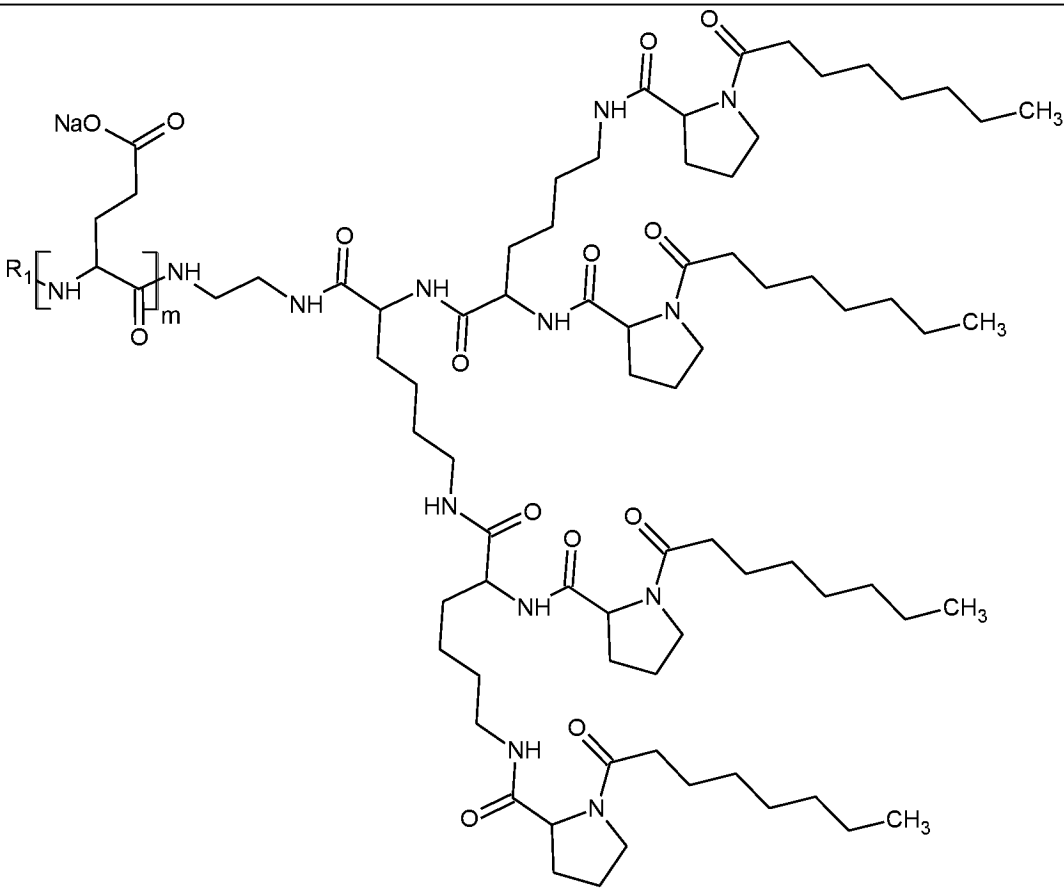
По данным ЯМР ^1H : $i = 0,05$

Средняя расчетная молярная масса сополиаминокислоты В22 составляет 4087 г/моль.

Водная ВЭЖХ-SEC (калибровка PEG): $M_n = 1900$ г/моль.

ii) Сополиаминокислоты в соответствии с формулами XXX и XXXb

No.	СОПЛИАМИНОКИСЛОТЫ, НЕСУЩИЕ КАРБОКСИЛАТНЫЕ ЗАРЯДЫ И ГИДРОФОБНЫЕ РАДИКАЛЫ
В7'	 $i = 0,042$, $DP(m) = 24$ $R_1 = \text{H}$ или пироглутамат
В8	 $i = 0,043$, $DP(m) = 23$ $R_1 = \text{H}$ или пироглутамат

B10	 $i = 0,032, DP(m) = 31$ $R_1 = \text{H или пироглутамат}$
B11	 $i = 0,034, DP(m) = 29$ $R_1 = \text{H или пироглутамат}$
B12	

	$i = 0,042$, DP (m) = 24 $R_1 = \text{H}$ или пироглутамат
--	--

Сополиаминокислота В7': поли-L-глутамат натрия, модифицированный на одном из его концов молекулой А5а и имеющий среднечисленную молярную массу (Mn) 2600 г/моль

Сополиаминокислота В7'-1: поли-L-бензилглутамат, модифицированный на одном из его концов молекулой А5а.

[000742] В предварительно высушенной в печи колбе N-карбоксиянгидрид γ -бензил-L-глутамата (10,1 г, 38,4 ммоль) растворяют в безводном ДМФ (19 мл). Затем смесь перемешивают до полного растворения, охлаждают до 0 °С, затем быстро вводят раствор молекулы А5а (1,47 г, 1,74 ммоль) в хлороформе (3,7 мл). Смесь перемешивают при 0 °С и комнатной температуре в течение 2 часов, затем нагревают до 65 °С в течение 2 часов. Реакционную среду охлаждают до комнатной температуры и выливают по каплям в диизопропиловый эфир (0,29 л) при перемешивании. Белый осадок выделяют фильтрацией, промывают два раза диизопропиловым эфиром (5 × 50 мл), затем сушат в вакууме при 30 °С, чтобы получить белое твердое вещество.

Сополиаминокислота В7'

[000743] Сополиаминокислоту В7'-1 (8,33 г, 33,0 ммоль) разбавляют трифторуксусной кислотой (TFA, 132 мл), затем раствор охлаждают до 4 °С. Затем по каплям добавляют 33% раствор HBr в уксусной кислоте (92,5 мл, 0,528 моль). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 часов, затем выливают по каплям в смесь 1:1 (об./об.) диизопропилового эфира и воды при перемешивании (0,8 л). После перемешивания в течение 2 часов гетерогенную смесь оставляют на ночь. Белый осадок выделяют фильтрацией, промывают IPE (2 × 66 мл), затем водой (2 × 66 мл). Полученное твердое вещество затем растворяют в воде (690 мл), доводя pH до 7 путем добавления 1n водного раствора соды. После растворения теоретическую концентрацию доводят до теоретической 20 г/л добавлением воды (310 мл), раствор фильтруют через фильтр 0,45 мкм, затем очищают ультрафильтрацией против раствора NaCl 0,9%, затем воды до тех пор, пока электропроводность пермеата составляет менее 50 мкСм/см. Полученный раствор фильтруют через 0,2 мкм и хранят при 2-8 °С.

Сухой экстракт: 17,3 мг/г

DP (по оценкам по ЯМР ^1H): 24

По данным ЯМР ^1H : $i = 0,042$

Средняя расчетная молярная масса сополиаминокислоты В7' составляет 4430 г/моль.

Органическая ВЭЖХ-SEC (калибровка PEG): $M_n = 2600$ г/моль.

Пример В8: сополиаминокислота В8 - поли-L-глутамат натрия, модифицированный на одном из его концов молекулой А6а и имеющий среднечисленную молярную массу (M_n) 2400 г/моль

Сополиаминокислота В8-1: поли-L-бензилглутамат, модифицированный на одном из его концов молекулой А6.

[000744] В предварительно высушенной в печи колбе N-карбоксиянгидрид γ -бензил-L-глутамата (19,0 г, 72,2 ммоль) растворяют в безводном ДМФ (19 мл). Затем смесь перемешивают до полного растворения, охлаждают до 0 °С, затем быстро вводят раствор молекулы А6а (1,68 г, 3,28 ммоль) в хлороформе (3,7 мл). Смесь перемешивают от 0 °С до комнатной температуры в течение 2 часов, затем нагревают до 65 °С в течение 2 часов. Реакционную среду охлаждают до комнатной температуры и выливают по каплям в диизопропиловый эфир (0,29 мл) при перемешивании. Белый осадок выделяют фильтрацией, промывают два раза диизопропиловым эфиром (5×50 мл), затем сушат в вакууме при 30 °С, чтобы получить белое твердое вещество.

Сополиаминокислота В8

[000745] Используя способ, аналогичный тому, который используется для получения сополиаминокислоты В7', примененный к сополиаминокислоте В8-1 (14,6 г, 61,5 ммоль), получают поли-L-глутамат натрия, модифицированный на одном из его концов молекулой А6а.

Сухой экстракт: 21,3 мг/г

DP (по оценкам по ЯМР ^1H): 23

По данным ЯМР ^1H : $i = 0,043$

Средняя расчетная молярная масса сополиаминокислоты В8 составляет 3948 г/моль.

Органическая ВЭЖХ-SEC (PEG-калибровка): $M_n = 2400$ г/моль.

Сополиаминокислота В10: поли-L-глутамат натрия, модифицированный на одном из его концов молекулой А8 и имеющий среднечисленную молярную массу (M_n) 3100 г/моль

Сополиаминокислота В10-1: поли-L-бензилглутамат, модифицированный на одном из его концов молекулой А8.

[000746] В подходящий контейнер вводят последовательно гидрохлоридную соль молекулы А8 (2,308 г, 3,04 ммоль), хлороформ (120 мл), молекулярное сито 4 Å (1,5 г), а также ионообменную смолу Amberlite IRN 150 (1,5 грамм). После перемешивания в течение 1 часа на вальцах, среду фильтруют и смолу промывают хлороформом. Смесь выпаривают, затем выпаривают совместно с толуолом. Остаток растворяют в безводном ДМФ (40 мл) для непосредственного использования в реакции полимеризации.

[000747] В предварительно высушенной в печи колбе N-карбоксиянгидрид γ-бензил-L-глутамата (20,0 г, 76,0 ммоль) растворяют в безводном ДМФ (19 мл). Затем смесь перемешивают до полного растворения, охлаждают до 0 °С, затем быстро вводят раствор молекулы А8, предварительно приготовленный в хлороформе (3,7 мл). Смесь перемешивают от 0 °С до комнатной температуры в течение 2 часов, затем нагревают до 65 °С в течение 2 часов. Реакционную среду охлаждают до комнатной температуры и выливают по каплям в диизопропиловый эфир (0,29 мл) при перемешивании. Белый осадок выделяют фильтрацией, промывают два раза диизопропиловым эфиром (5 × 50 мл), затем сушат в вакууме при 30 °С, чтобы получить белое твердое вещество.

Сополиаминокислота В10

[000748] Используя способ, аналогичный тому, который использовали для получения сополиаминокислоты В7', примененный к сополиаминокислоте В10-1 (15,2 г, 60,8 ммоль), получают поли-L-глутамат натрия, модифицированный на одном из его концов молекулой А8.

Сухой экстракт: 34,1 мг/г

DP (по оценкам по ЯМР ¹H): 31

По данным ЯМР ¹H : i = 0,032

Средняя расчетная молярная масса сополиаминокислоты В10 составляет 5367 г/моль.

Органическая ВЭЖХ-SEC (PEG-калибровка): M_n = 3100 г/моль.

Пример В11: сополиаминокислота В11 - поли-L-глутамат натрия, модифицированный на одном из его концов молекулой А9 и имеющий среднечисловую молярную массу (M_n) 3000 г/моль

Сополиаминокислота В11-1: поли-L-бензилглутамат, модифицированный на одном из его концов молекулой А9.

[000749] В соответствующий контейнер последовательно вводят гидрохлоридную соль молекулы А9 (2,023 г, 3,87 ммоль), хлороформ (120 мл), молекулярное сито 4 Å (1,5 г), а также ионообменную смолу Amberlite IRN 150 (1,5 г). После перемешивания в течение 1 часа на вальцах среду фильтруют и смолу промывают хлороформом. Смесь выпаривают, затем выпаривают совместно с толуолом. Остаток растворяют в безводном ДМФ (40 мл) для непосредственного использования в реакции полимеризации.

[000750] Используя способ, аналогичный тому, который используется для получения сополиаминокислоты В8-1, применяют к раствору молекулы А9, приготовленному ранее, и к γ -бензил-L-глутамату N-карбоксиангидриду (25,5 г, 96,8 ммоль), получают сополиаминокислоту В11-1.

Сополиаминокислота В11

[000751] Используя способ, аналогичный тому, который используется для получения сополиаминокислоты В7', примененный к сополиаминокислоте В11-1 (18,4 г, 77,3 ммоль), получают поли-L-глутамат натрия, модифицированный на одном из его концов молекулой А9.

Сухой экстракт: 28,0 мг/г

DP (по оценкам по ЯМР ^1H): 29

По данным ЯМР ^1H : $i = 0,034$

Средняя расчетная молярная масса сополиаминокислоты В11 составляет 4828 г/моль.

Органическая ВЭЖХ-SEC (PEG-калибровка): $M_n = 3000$ г/моль.

Сополиаминокислота В12: поли-L-глутамат натрия, модифицированный на одном из его концов молекулой А10 и имеющий среднечисленную молярную массу (M_n) 2700 г/моль

Сополиаминокислота В12-1: поли-L-бензилглутамат, модифицированный на одном из его концов молекулой А10.

Используя способ, аналогичный способу получения сополиаминокислоты В10-1, применяют к молекуле А10 (3,0 г, 2,24 ммоль) и к γ -бензил-L-глутамату N-карбоксиангидриду (12,99 г, 49,3 ммоль), получают сополиаминокислоту В12-1.

Сополиаминокислота В12

[000752] Используя способ, аналогичный тому, который используется для получения сополиаминокислоты В7', примененный к сополиаминокислоте В12-1 (13,2 г, 48,0 ммоль), получают поли-L-глутамат натрия, модифицированный на одном из его концов молекулой А10.

Сухой экстракт: 13,2 мг/г

DP (по оценкам по ЯМР ^1H): 24

По данным ЯМР ^1H : $i = 0,042$

Средняя расчетная молярная масса сополиаминокислоты В12 составляет 4924 г/моль.

Органическая ВЭЖХ-SEC (PEG-калибровка): $M_n = 2700$ г/моль.

Часть С: Композиции

Пример С1: Приготовление раствора прамлинтида 0,6 мг/мл, содержащего м-крезол (29 mM) и глицерин (174 mM) при pH 6,6

[000753] Концентрированный раствор прамлинтида с концентрацией 5 мг/мл получают растворением прамлинтида в форме порошка, приобретенного у Ambiorpharm. Этот раствор добавляют к концентрированному раствору эксципиентов (м-крезол, глицерин), чтобы получить целевую конечную композицию. РН доводят до 6,6, добавляя NaOH/HCl.

Пример С1-1. Приготовление раствора прамлинтида 0,9 мг/мл, содержащего м-крезол (29 mM) и глицерин (174 mM) при pH 6,6.

[000754] С помощью протокола, аналогичного описанному в примере С1а, получают раствор прамлинтида 0,9 мг/мл, содержащего м-крезол (29 mM) и глицерин (174 mM) при pH 6,6. Раствор чистый.

Пример С2. Приготовление раствора прамлинтида 0,6 мг/мл, содержащего сополиаминокислоту В3, м-крезол (29 mM) и глицерин (174 mM) при pH 6,6.

[000755] Концентрированный раствор сополиаминокислоты В3 и эксципиентов готовят путем добавления концентрированных растворов наполнителей (м-крезола, глицерина) к концентрированному раствору сополиаминокислоты В3.

[000756] К этому концентрированному раствору сополиаминокислоты В3 добавляют 5 мг/мл концентрированного раствора прамлинтида с pH 4 и наполнителей,

чтобы получить конечные композиции от С2-1 до С2-5 (таблица 1). РН доводят до 6,6, добавляя NaOH/HCl.

Раствор	Соотношение В3/прамлинтид	Концентрация в сополиаминокислоте В3		Внешний вид раствора
	моль/моль	мг/мл	ммоль	
С1	-	-	-	Прозрачный
С2-1	1,0	1,4	0,15	Прозрачный
С2-2	1,5	2,0	0,23	Прозрачный
С2-3	2,0	2,7	0,30	Прозрачный
С2-4	3,0	4,1	0,46	Прозрачный
С2-5	5,0	6,8	0,76	Прозрачный

Таблица 1: Составы и внешний вид растворов прамлинтида при рН 6,6 при различных концентрациях в сополиаминокислоте В3.

Пример С3. Приготовление раствора прамлинтида с концентрацией 0,6 мг/мл, содержащего различные сополиаминокислоты по изобретению, м-крезол (29 мМ) и глицерин (174 мМ) при рН 6,6.

[000757] Используя протокол, аналогичный описанному в примере С2, получены растворы 0,6 мг/мл прамлинтида, растворы 0,6 мг/мл прамлинтида, содержащие различные сополиаминокислоты согласно изобретению, м-крезол (29 мМ) и глицерин (174 мМ) при рН 7,4 (таблицы 2 и 2а).

Раство р	Сополиаминокисл ота	Концентрация в сополиаминокисл оте		Соотношение сополиаминокислота/ прамлинтид	Внешний вид раствора
		мг/мл	ммоль	моль/моль	
С3-1	В1	2,3	0,46	3	Прозрачный
С3-2	В2	1,4	0,15	1	Прозрачный
		2,8	0,3	2	Прозрачный
С3-3	В4	2,7	0,3	2	Прозрачный
		4	0,46	3	Прозрачный
		5,3	0,61	4	Прозрачный
С3-19	В1	1,87	0,45	3	Прозрачный

C3-20	B1	3,73	0,91	6	Прозрачный
C3-21	B1	10	2,45	16	Прозрачный
C3-22	B13	4,09	0,76	5	Прозрачный
C3-23	B13	6,5	1,22	8	Прозрачный
C3-24	B14	5,74	1,22	8	Прозрачный
C3-25	B14	7,17	1,52	10	Прозрачный
C3-26	B17	1,96	0,76	5	Прозрачный
C3-27	B17	2,35	0,91	6	Прозрачный
C3-28	B18	1,58	0,16	1,1	Прозрачный
C3-29	B18	2,36	0,24	1,6	Прозрачный
C3-30	B19	1,38	0,15	1	Прозрачный
C3-31	B19	2,07	0,23	1,5	Прозрачный
C3-32	B20	2,3	0,23	1,5	Прозрачный
C3-33	B20	3	0,3	2	Прозрачный
C3-34	B15	7,4	0,61	4	Прозрачный
C3-35	B21	3,1	0,3	2	Прозрачный
C3-36	B22	4,4	1,06	7	Прозрачный

Таблица 2: Составы и внешний вид растворов прамлинтида 0,6 мг/мл при pH 6,6 в присутствии различных сополиаминокислот.

Раствор	Сополиаминокислота	Концентрация в сополиаминокислоте		Соотношение сополиаминокислота/прамлинтид моль/моль	Внешний вид раствора
		мг/мл	ммоль		
C3-5	B8	6	1,51	10	Прозрачный
		9	2,27	15	Прозрачный
C3-7	B10	8,2	1,52	10	Прозрачный
C3-18	B11	7,3	1,5	10	Прозрачный

Таблица 2а: Композиции и внешний вид растворов прамлинтида 0,6 мг/мл при pH 6,6 в присутствии различных сополиаминокислот.

Пример C8. Приготовление растворов прамлинтида 0,6 мг/мл, содержащих различные сополиаминокислоты согласно изобретению, м-крезол (29 mM) и глицерин (174 mM), NaCl и, необязательно, хлорид цинка при pH 6,6.

[000758] Концентрированный раствор сополиаминокислоты согласно изобретению и наполнителей готовят путем добавления концентрированных растворов наполнителей (м-крезола, глицерина, NaCl, хлорида цинка) к концентрированному раствору сополиаминокислоты согласно изобретению.

[000759] К этому концентрированному раствору сополиаминокислоты в соответствии с настоящим изобретением добавляют концентрированный раствор прамлинтида с pH 4 и наполнители в концентрации 5 мг/мл для получения конечных композиций от C8-5 до C8-15 (таблицы 2b и 2c). PH доводят до 6,6, добавляя NaOH/HCl.

Раствор	Сополиаминокислота	Концентрация в сополиаминокислоте		Соотношение сополиаминокислота/прамлинтид	[NaCl]	[ZnCl ₂]	Внешний вид раствора
		мг/мл	ммоль		(ммоль)	(ммоль)	
C8-5	B8	4,8	1,22	8	100	-	Прозрачный
C8-6	B8	4,8	1,22	8	100	1	Прозрачный
C8-7	B11	7,3	1,5	10	100	-	Прозрачный
C8-8	B11	7,3	1,5	10	100	1	Прозрачный
C8-9	B10	8,2	1,5	10	100		Прозрачный
C8-10	B10	8,2	1,5	10	100	1	Прозрачный

Таблица 2b: Композиции и внешний вид растворов прамлинтида 0,6 мг/мл при pH 6,6 в присутствии различных сополиаминокислот изобретения, хлорида натрия и, необязательно, хлорида цинка.

Раствор	Сополиаминокислота	Концентрация в сополиаминокислоте		Соотношение сополиаминокислота/прамлинтида	[NaCl]	[ZnCl ₂]	Внешний вид раствора
		мг/мл	ммоль		(ммоль)	(ммоль)	
C8-11	B1	1,87	0,45	3	25	-	Прозрачный
C8-12	B1	3,1	0,76	5	25	-	Прозрачный
C8-13	B13	4,1	0,76	5	50	0,229	Прозрачный
C8-14	B13	4,09	0,76	5	50	-	Прозрачный
C8-15	B17	1,96	0,76	5	25	-	Прозрачный
C8-16	B17	2,35	0,91	6	25	-	Прозрачный

Таблица 2с: Композиции и внешний вид растворов прамлинтида 0,6 мг/мл при pH 6,6 в присутствии различных сополиаминокислот изобретения, хлорида натрия и, необязательно, хлорида цинка.

Пример С4. Приготовление раствора прамлинтида 0,6 мг/мл и 100 МЕ/мл человеческого инсулина, содержащего м-крезол (29 mM) и глицерин (174 mM) и хлорид цинка (229 мкМ) при pH 6,6.

[000760] Концентрированный раствор прамлинтида в концентрации 5 мг/мл, описанный в С1, добавляют к концентрированному раствору наполнителей (м-крезол, глицерин, хлорид цинка). Раствор человеческого инсулина с концентрацией 500 МЕ/мл готовят растворением человеческого инсулина в форме порошка, приобретенного у Amphastar. Этот раствор добавляют к концентрированному раствору прамлинтида и наполнителей, чтобы получить целевой конечный состав. pH доводят до 6,6, добавляя NaOH/HCl.

Пример С5. Приготовление раствора прамлинтида 0,6 мг/мл и 100 МЕ/мл человеческого инсулина, содержащего сополиаминокислоту В3, м-крезол (29 мМ) и глицерин (174 мМ) и хлорид цинка (229 мкМ) при рН 6,6.

[000761] Концентрированный раствор сополиаминокислоты В3 и наполнителей готовят путем добавления концентрированных растворов наполнителей (м-крезола, глицерина, хлорида цинка) к концентрированному раствору сополиаминокислоты В3.

[000762] К концентрированному раствору сополиаминокислоты В3 и наполнителей добавляют 5 мг/мл концентрированного раствора прамлинтида при рН 4, затем 500 МЕ/мл раствора человеческого инсулина для получения конечной целевой композиции (таблица 3). РН доводят до 6,6, добавляя NaOH/HCl.

Растворы С4 и от С5-1 до С5-5 готовятся в соответствии с протоколом выше.

Раствор	Соотношение В3/прамлинтид	Концентрация в сополиаминокисл оте В3		Внешний вид раствора
	моль/моль	мг/мл	ммоль	
С4	-	-	-	Мутный
С5-1	1,0	1,4	0,15	Прозрачный
С5-2	1,5	2,0	0,23	Прозрачный
С5-3	2,0	2,7	0,30	Прозрачный
С5-4	3,0	4,1	0,46	Прозрачный
С5-5	5,0	6,8	0,76	Прозрачный

Таблица 3: Составы и внешний вид растворов прамлинтида 0,6 мг/мл и человеческого инсулина при рН 6,6 при различных концентрациях в сополиаминокислоте В3.

Пример С6. Приготовление раствора прамлинтида 0,6 мг/мл и человеческого инсулина 100 МЕ/мл, содержащего различные сополиаминокислоты согласно изобретению, м-крезол (29 мМ) и глицерин (174 мМ) и хлорид цинка (229 мкМ) при рН 6,6

[000763] Используя способ, аналогичный примеру С5, получают раствор прамлинтида 0,6 мг/мл и человеческого инсулина 100 МЕ/мл, содержащий

сополиаминокислоту согласно изобретению, м-крезол (29 мМ) и глицерин (174 мМ) и хлорид цинка (229 мкМ) при pH 6,6.

[000764] Растворы С6-1 и С6-11 (таблицы 4 и 4а) готовят в соответствии с вышеуказанным протоколом.

Раствор	Сополиаминокислота	Концентрация в сополиаминокислоте		Соотношение сополиаминокислота/прамлинтида	Внешний вид раствора
		мг/мл	ммоль		
С6-1	В7	2,4	0,6	4	Прозрачный
С6-2	В1	3,8	0,76	5	Прозрачный
		6,1	1,22	8	Прозрачный
С6-3	В2	1,4	0,15	1	Прозрачный
		2,8	0,3	2	Прозрачный
		4,2	0,45	3	Прозрачный
С6-4	В4	2,7	0,3	2	Прозрачный
		4	0,45	3	Прозрачный
		6,7	0,75	5	Прозрачный
С6-6	В1	10	2,45	16	Прозрачный
С6-7	В20	3	0,3	2	Прозрачный
С6-8	В15	7,4	0,61	4	Прозрачный
С6-9	В18	3,2	0,32	2,1	Прозрачный
С6-10	В21	3,1	0,3	2	Прозрачный
С6-11	В22	4,4	1,06	7	Прозрачный

Таблица 4: Композиции и внешний вид растворов прамлинтида 0,6 мг/мл и человеческого инсулина 100 МЕ/мл при pH 6,6 в присутствии различных сополиаминокислот.

Раствор	Сополиаминокислота	Концентрация в сополиаминокислоте		Соотношение сополиаминокислота/прамлинтида	Внешний вид раствора
		мг/мл	ммоль		
С6-4'	В8	4,8	1,2	8	Прозрачный
С6-5	В7'	3,4	0,77	5	Прозрачный
		6,7	1,51	10	Прозрачный

Таблица 4а. Композиция и внешний вид раствора прамлинтида в концентрации 0,6 мг/мл и 100 МЕ/мл человеческого инсулина при рН 6,6 в присутствии различных сополиаминокислот.

Пример С10. Приготовление раствора прамлинтида 0,6 мг/мл и 100 МЕ/мл человеческого инсулина, содержащего сополиаминокислоту В8, м-крезол (29 мМ) и глицерин (174 мМ), и различное содержание хлорида натрия и хлорида цинка.

[000765] Концентрированный раствор сополиаминокислоты В8 и наполнителей готовят путем добавления концентрированных растворов наполнителей (м-крезола, глицерина, хлорида натрия, хлорида цинка) к концентрированному раствору сополиаминокислоты В8.

[000766] К этому концентрированному раствору сополиаминокислоты В8 и наполнителей добавляют 5 мг/мл концентрированного раствора прамлинтида при рН 4, затем 500 МЕ/мл раствора человеческого инсулина для получения конечной целевой композиции. РН доводят до 6,6, добавляя NaOH/HCl.

[000767] Растворы С10-6 и С10-7 готовятся в соответствии с протоколом выше.

Раствор	Сополиаминокислота	Концентрация в сополиаминокислоте		Соотношение сополиаминокислота/прамлинтида	[NaCl]	[ZnCl ₂]	Внешний вид раствора
		мг/мл	ммоль		(ммоль)	(ммоль)	
С10-		4,8	1,22				

Раствор	Сополиаминокислота	Концентрация в сополиаминокислоте		Соотношение сополиаминокислота/прамлинтида	[NaCl]	[ZnCl ₂]	Внешний вид раствора
6	B8			8	100	—*	Прозрачный
C10-7	B8	4,8	1,22	8	100	1*	Прозрачный

Таблица 4b: Составы и внешний вид растворов прамлинтида 0,6 мг/мл и человеческого инсулина 100 МЕ/мл при pH 6,6 в присутствии разных сополиаминокислот и разных концентраций хлорида натрия и хлорида цинка.

* Композиция, содержащая 0,23 mM ZnCl₂ из раствора человеческого инсулина.

Результаты визуальных наблюдений за смесью и измерения фибрилляции ThT.

Принцип

[000768] Плохая стабильность пептида может привести к образованию амилоидных фибрилл, определяемых как упорядоченные макромолекулярные структуры. Это может привести к образованию геля в образце.

[000769] Последующий тест на флуоресценцию тиофлавина Т (ThT) используется для анализа физической стабильности растворов. Тиофлавин представляет собой небольшую пробную молекулу с характерной флуоресцентной характеристикой, когда он связывается с фибриллами амилоидного типа (Naiki et al. (1989) Anal. BioChem. 177, 244-249 ; LeVine (1999) Methods. Enzymol. 309, 274-284).

[000770] Этот метод позволяет контролировать образование фибрилл для низких концентраций ThT в неразбавленных растворах. Этот контроль проводится в ускоренных, стабильных условиях при перемешивании и при 37 °C.

Условия эксперимента

[000771] Образцы готовятся непосредственно перед началом измерения. Приготовление каждой композиции описано в связанном примере. Тиофлавин Т добавляли в композицию из исходного раствора, концентрированного для того, чтобы вызвать незначительное разбавление композиции. Концентрация тиофлавина Т в композиции составляет 2 мкМ.

[000772] Объем 150 мкл композиции вводили в одну из лунок 96-луночного лотка. Каждую композицию анализировали с использованием трех тестов (трижды) в

одном и том же лотке. Лоток был запечатан прозрачной пленкой для предотвращения испарения композиции.

[000773] Затем этот лоток помещали в корпус считывателя лотков (EnVision 2104 Multilabel, Perkin Elmer). Температуру устанавливали на уровне 37 °С и начинали боковое перемешивание со скоростью 960 об/мин с амплитудой 1 мм.

[000774] Считывание интенсивности флуоресценции в каждой лунке проводили с длиной волны возбуждения 442 нм и длиной волны излучения 482 нм с течением времени.

[000775] Процесс фибрилляции проявляется в сильном увеличении флуоресценции после периода, называемого временем задержки.

[000776] Для каждой лунки этот период определялся графически как пересечение между базовой линией сигнала флуоресценции и наклоном кривой флуоресценции в зависимости от времени, определенного во время начального сильного увеличения флуоресценции. Значение зарегистрированного времени задержки соответствует среднему значению измерений времени задержки, проведенных на трех скважинах.

[000777] Пример графического определения представлен на рисунке 1.

[000778] Эта фигура графически представляет определение времени задержки (LT) с помощью флуоресцентного мониторинга тиофлавина Т на кривой со значением флуоресценции на оси ординат (в условных единицах, в произвольных единицах) и времени в минутах на абсциссе.

Пример СА1: Стабильность растворов при 0,6 мг/мл прамлинтида при рН 6,6 в присутствии сополиаминокислоты ВЗ в различных концентрациях

Раствор	Соотношение ВЗ/прамлинтид	Концентрация в сополиаминокислоте ВЗ		Время задержки (ч)
	моль/моль	мг/мл	ммоль	
C1	-	-	-	1
C2-1	1,0	1,4	0,15	>19
C2-2	1,5	2,0	0,23	>60
C2-3	2,0	2,7	0,30	>60
C2-4	3,0	4,1	0,46	>60

C2-5	5,0	6,8	0,76	>60
------	-----	-----	------	-----

Таблица 5: Измерение времени задержки по ThT растворов C1 и C2-1 и C2-5.

[000779] Раствор прамлинтида при pH 6,6 (C1) без сополиаминокислоты имеет короткое время ожидания; время задержки растворов, содержащих сополиаминокислоту B3, выше.

Пример CA2: Стабильность растворов прамлинтида 0,6 мг/мл при pH 6,6 в присутствии различных сополиаминокислот.

Раствор	Сополиаминокислота	Концентрация в сополиаминокислоте		Соотношение сополиаминокислота/прамлинтид	Время задержки (ч)
		мг/мл	ммоль		
C3-1	B1	2,3	0,46	3	>3
C3-2	B2	1,4	0,15	1	>20
		2,8	0,3	2	>40
C3-3	B4	2,7	0,3	2	>15
		4	0,46	3	>20
		5,3	0,61	4	>40
C3-25	B14	5,74	1,22	8	>25
C3-26		7,17	1,52	10	>60
C3-28	B18	1,58	0,16	1,1	>25
C3-29		2,36	0,24	1,6	>60
C3-30	B19	1,38	0,15	1	>15
C3-31		2,07	0,23	1,5	>80
C3-32	B20	2,3	0,23	1,5	>50
C3-33		3	0,3	2	>80

Таблица 6: Измерение времени задержки по ThT композиций и C3-1 и C3-33.

[000780] Раствор прамлинтида при pH 6,6 (C1) без сополиаминокислоты имеет короткое время задержки. Сополиаминокислоты в соответствии с изобретением позволяют получить время задержки более 3 часов в тестируемых условиях.

Пример СА2а: Стабильность растворов прамлинтида 0,6 мг/мл в присутствии различных сополиаминокислот, м-крезола (29 мМ) и глицерина (174 мМ), а также различного содержания NaCl и хлорида цинка при pH 6,6

Раствор	Сополиаминокислота	Концентрация в сополиаминокислоте		Соотношение сополиаминокислота/прамлинтид	[NaCl]	[ZnCl ₂]	Время задержки (ч)
		мг/мл	ммоль		(ммоль)	(ммоль)	
C3-5	B8	9	2,27	15	-	-	4<t<6
C3-5	B8	6,0	1,51	10	-	-	<2
C8-5	B8	4,8	1,22	8	100		>20
C8-6	B8	4,8	1,22	8	100	1	>20
C3-18	B11	7,3	1,5	10	-	-	<1
C8-7	B11	7,3	1,5	10	100	-	>8
C8-8	B11	7,3	1,5	10	100	1	>10
C3-7	B10	8,2	1,52	10	-	-	<5
C8-9	B10	8,2	1,5	10	100		>20
C8-10	B10	8,2	1,5	10	100	1	>20

Таблица 6а: Измерение времени задержки по ThT композиций C3-7, C3-5, C3-18 и от C8-5 до C8-10.

[000781] Раствор прамлинтида при pH 6,6 (C1) без сополиаминокислоты имеет короткое время задержки; время задержки растворов, содержащих сополиаминокислоты согласно изобретению, в присутствии хлорида натрия или хлорида натрия и хлорида цинка выше.

Пример СА2b: Стабильность растворов прамлинтида 0,6 мг/мл в присутствии различных сополиаминокислот, м-крезола (29 мМ) и глицерина (174 мМ), а также различного содержания NaCl и хлорида цинка при pH 6,6

Раствор	Сополиаминокислот а	Концентрация в сополиаминокислоте		Соотношение сополиаминокислота /прамлинтид	[NaCl]	[ZnCl ₂]	Время задержки (ч)
		мг/мл	ммоль		(ммоль)	(ммоль)	
C3-19	B1	1,87	0,45	3	-	-	<6
C3-20	B1	3,73	0,91	6	-	-	<24
C8-11	B1	1,87	0,45	3	25	-	>12
C8-12	B1	3,1	0,76	5	25	-	>60
C3-22	B13	4,09	0,76	5	-	-	<15
C8-13	B13	4,1	0,76	5	50	0,229	>70
C3-26	B17	1,96	0,76	5	-	-	<30
C3-27	B17	2,35	0,91	6	-	-	<60
C8-15	B17	1,96	0,76	5	25	-	>35
C8-16	B17	2,35	0,91	6	25	-	>75

Таблица 6b: Измерение времени задержки по ThT композиций C3-19, C3-27 и от C8-11 до C8-16.

[000782] Раствор прамлинтида при pH 6,6 (C1) без сополиаминокислоты имеет короткое время задержки; время задержки растворов, содержащих сополиаминокислоты согласно изобретению, в присутствии хлорида натрия или хлорида натрия и хлорида цинка выше.

Пример СА3: Композиции и внешний вид растворов прамлинтида 0,6 мг/мл и человеческого инсулина 100 МЕ/мл при pH 6,6 в присутствии сополиаминокислоты В3 в различных концентрациях

Раствор	Соотношение В3/прамлинтид	Концентрация в сополиаминокислоте В3		Время задержки (ч)
	моль/моль	мг/мл	ммоль	
С4	-	-	-	*
С5-2	1,5	2,0	0,23	>2
С5-3	2,0	2,7	0,30	>4
С5-4	3,0	4,1	0,46	>4
С5-5	5,0	6,8	0,76	>9

Таблица 7: Измерение времени задержки по ThT композиций и С5-1 и С5-5.

* означает, что раствор мутный.

[000783] Раствор прамлинтида 0,6 мг/мл и человеческого инсулина 100 МЕ/мл при pH 6,6 без сополиаминокислоты (С4) является мутным. Прозрачные 0,6 мг/мл растворы прамлинтида и человеческого инсулина 100 МЕ/мл при pH 6,6 в присутствии сополиаминокислоты В3 имеют время задержки более 0,5 часа при молярном соотношении В3/прамлинтид 1 и могут превышать 4 часа для молярных отношений В3/прамлинтид больше 2.

Пример СА4: стабильность растворов прамлинтида 0,6 мг/мл и человеческого инсулина 100 МЕ/мл при pH 6,6 в присутствии различных сополиаминокислот

Раствор	Сополиаминокислота	Концентрация в сополиаминокислоте		Соотношение сополиаминокислота/прамлинтид	Время задержки (ч)
		мг/мл	ммоль	моль/моль	
С6-1	В7	2,4	0,6	4	>10
С6-2	В1	3,8	0,76	5	>4
		6,1	1,22	8	>6
С6-3	В2	2,8	0,3	2	>3

Раствор	Сополиаминокислота	Концентрация в сополиаминокислоте		Соотношение сополиаминокислота/прамлинтид	Время задержки
		4,2	0,45	3	>5
С6-4	В4	2,7	0,3	2	>3
		6,7	0,75	5	>4

Таблица 8: Измерение времени задержки по ThT композиций от С6-1 до С6-4 и С6-5.

Раствор	Сополиаминокислота	Концентрация в сополиаминокислоте		Соотношение сополиаминокислота/прамлинтид	Время задержки (ч)
		мг/мл	ммоль	моль/моль	
С6-5	В7'	3,4	0,77	5	>2
		6,7	1,51	10	>5
С6-4'	В8	4,8	1,2	8	2>t>1

Таблица 8а: Измерение времени задержки по ThT композициям и С6-5 и С6-4

[000784] Раствор прамлинтида и человеческого инсулина при рН 6,6(С4) мутный. Сополиаминокислоты в соответствии с изобретением позволяют получить время задержки более 1 часа в тестируемых условиях.

Пример СА7: Приготовление раствора прамлинтида 0,6 мг/мл и 100 МЕ/мл человеческого инсулина, содержащего сополиаминокислоту В8, м-крезол (29 мМ) и глицерин (174 мМ), и различное содержание хлорида натрия и хлорида цинка.

Раствор	Сополиаминокислота	Концентрация в сополиаминокислоте		Соотношение сополиаминокислота/прамлинтид	[NaCl]	[ZnCl ₂]	Время задержки (ч)
		мг/мл	ммоль		(ммоль)	(ммоль)	
С6-4'	В8	4,8	1,2	8	-	—*	<2
С10-6	В8	4,8	1,22	8	100	0,23	>8
С10-7	В8	4,8	1,22	8	100	1,2*	>9

Таблица 14b: Измерение времени задержки по ThT композиций C6-4 и от C10-6 до C10-7

* Композиция, содержащая 0,23 мМ ZnCl₂ из раствора человеческого инсулина.

[000785] Раствор прамлинтида и человеческого инсулина при pH 6,6 (C4) является мутным. Добавление хлорида цинка, содержащего В8, позволяет значительно увеличить время задержки по сравнению с тем, которое получается с раствором C6-4' без соли цинка.

СВ: Исследование стабильности композиций согласно изобретению.

Процедура визуального осмотра:

[000786] Три мл флакона или картриджа, заполненные 1 мл состава, визуально проверяют, чтобы обнаружить появление видимых частиц или помутнение. Эта проверка проводится в соответствии с рекомендациями Европейской Фармакопеи (ЕР 2.9.20): флаконы освещаются не менее 2000 люкс и наблюдаются на белом фоне и черном фоне. Количество недель или месяцев стабильности соответствует продолжительности, начиная с которой растворы содержат видимые частицы или являются мутными.

[000787] Эти результаты согласуются с фармакопеей США (USP <790>).

Пример СВ1: физическая стабильность во флаконе и картридже при 30 °С растворов прамлинтида в концентрации 0,9 мг/мл и 0,6 мг/мл в присутствии сополиаминокислоты, м-крезола (29 мМ) и глицерина (174 мМ) при pH 6,6.

[000788] Растворы C1, C1-1, C8-14 и C3-21 фильтруют (0,22 мкм). 1 мл раствора вводят в стеклянные картриджи по 3 мл путем автоматической инъекции стилуса и в стеклянные флаконы по 3 мл. Картриджи и флаконы помещают в печь при 30 °С в стабильности, а затем наблюдают каждые 2 недели.

Раствор	Сополиамино кислота	Концентрация в сополиаминокислот е	Концентрац ия прамлинтид	Стабильнос ть физический 30 °С в флакон (неделя)	Стабильнос ть физический 30 °С в картридже (неделя)
		мг/мл	(мг/мл)		
C1-1	-	-	0,9	< 7	< 2

C1	-	-	0,6	< 7	-
C3-21	B1	10	0,6	-	>12
C8-14	B13	4,09	0,6	>9	>9

Таблица 15: Результаты физической стабильности в картридже при 30 °С композиции прамлинтида при 0,6 мг/мл в присутствии сополиаминокислот В1 и В13.

[000789] Растворы прамлинтида при 0,9 мг/мл и 0,6 мг/мл при рН 6,6 имеют физическую стабильность во флаконе менее 7 недель при 30 °С. Физическая стабильность в картридже раствора прамлинтида при 0,9 мг/мл, рН 6,6 составляет менее 2 недель.

[000790] Раствор прамлинтида при 0,6 мг/мл при рН 6,6 в присутствии сополиаминокислоты В1 имеет физическую стабильность при 30 °С более 12 недель в картридже.

[000791] Раствор прамлинтида при 0,6 мг/мл при рН 6,6 в присутствии сополиаминокислоты В13 имеет физическую стабильность при 30 °С более 9 недель в картридже и флаконе.

Пример СВ2: физическая стабильность во флаконе и картридже при 30 °С в растворах прамлинтида 0,6 мг/мл и 100 МЕ/мл инсулина при рН 6,6 в присутствии сополиаминокислоты В1 В20, м-крезола (29 мМ) и глицерина (174 мМ) и цинка (229 мкМ) при рН 6,6.

[000792] Растворы С6-6 и С6-7 фильтруют (0,22 мкм). 1 мл раствора вводят в стеклянные картриджи по 3 мл путем автоматической инъекции стилуса и в стеклянные флаконы по 3 мл. Картриджи и флаконы помещают в печь при 30 °С в статическом состоянии, а затем наблюдают каждые 2 недели.

Раствор	Сополиаминокислота	Концентрация в сополиаминокислоте	Стабильность физический 30 °С в флакон (неделя)	Стабильность физический 30 °С в картридже (неделя)
	мг/мл	мг/мл		
C4	-	-	*	*
C6-6	B1	10	>12	>12
C6-7	B20	3	>9	-

* раствор мутный с момента приготовления.

Таблица 16: Результаты физической стабильности во флаконе и картридже при 30 °С композиций прамлинтида при 0,6 мг/мл. Инсулин 100 МЕ/мл в присутствии сополиаминокислоты 6.6.

[000793] Раствор прамлинтида в концентрации 0,6 мг/мл и 100 МЕ/мл человеческого инсулина при pH 6,6 является мутным.

[000794] Раствор прамлинтида в концентрации 0,6 мг/мл и 100 МЕ/мл человеческого инсулина при pH 6,6 в присутствии сополиаминокислоты В1 обладает физической стабильностью при 30 °С, более 12 недель во флаконе и более 12 недель в картридже.

[000795] Раствор прамлинтида в концентрации 0,6 мг/мл и 100 МЕ/мл человеческого инсулина при pH 6,6 в присутствии сополиаминокислоты В20 имеет физическую стабильность при 30 °С более 9 недель в картридже.

Пример СВЗ: Физическая стабильность в картридже при 37 °С растворов прамлинтида 0,6 мг/мл в присутствии сополиаминокислоты, м-крезола (29 мМ) и глицерина (174 мМ) при pH 6,6.

[000796] Раствор С3-21 фильтруют (0,22 мкм). 1 мл раствора вводят в стеклянные картриджи с ручками для инъекций по 3 мл в стеклянные картриджи с ручками для инъекций по 3 мл. Картриджи помещают в печь при 37 °С в статических условиях и затем наблюдают каждые 2 недели.

Раствор	Сополиаминокислота	Концентрация в сополиаминокислоте	Концентрация прамлинтид	Стабильность физический 37 °С в картридже (неделя)
		мг/мл	(мг/мл)	
С3-21	В1	10	0,6	>9

Таблица 17: Результаты определения физической стабильности в картридже при 37 °С для композиции прамлинтида 0,6 мг/мл в присутствии сополиаминокислоты.

[000797] Раствор прамлинтида с концентрацией 0,6 мг/мл при pH 6,6 в присутствии сополиаминокислоты В1 имеет физическую стабильность при 37 °С более 9 недель в картридже.

Пример СВ4: Физическая стабильность в патроне и при 37 °С растворов прамлинтида 0,6 мг/мл и инсулина 100 МЕ/мл в присутствии сополиаминокислоты, м-крезола (29 мМ) и глицерина (174 мМ) и цинка (229 мкМ) при рН 6,6.

[000798] Растворы С6-6 и С6-7 фильтруют (0,22 мкм). 1 мл раствора вводят в стеклянные картриджи с ручкой для инъекций объемом 3 мл. Картриджи помещают в печь при 37 °С в статических условиях и затем наблюдают каждые 2 недели.

Раствор	Сополиаминокислота	Концентрация в сополиаминокислоте	Стабильность физический 37 °С в картридже (неделя)
		мг/мл	
С1	-	-	*
С6-6	В1	10	>9
С6-7	В20	3	>3

* раствор мутный с момента приготовления.

Таблица 18: Результаты определения физической стабильности в картридже при 37 °С для композиции прамлинтида 0,6 мг/мл в присутствии сополиаминокислоты.

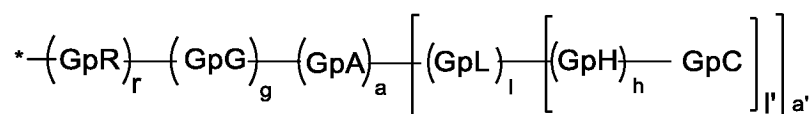
[000799] Раствор прамлинтида 0,6 мг/мл и человеческого инсулина 100 МЕ/мл при рН 6,6 мутный.

Раствор прамлинтида с концентрацией 0,6 мг/мл при рН 6,6 в присутствии сополиаминокислоты имеет физическую стабильность при 37 °С более 3 недель в картридже.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Композиция в форме инъектируемого водного раствора, для которого pH составляет от 6,0 до 8,0, включающая по меньшей мере:

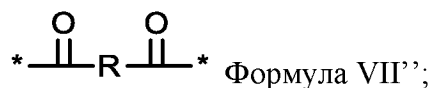
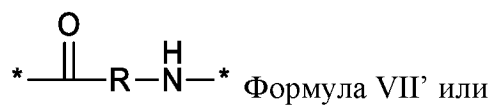
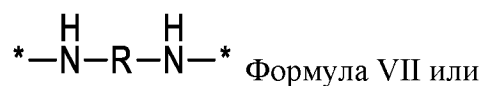
- a) амилин, агонист рецептора амилина или аналог амилина;
- b) сополиаминокислоту, несущую карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы Ну, при этом указанная сополиаминокислота состоит из глутаминовых или аспарагиновых звеньев и указанные гидрофобные Ну выбраны среди радикалов в соответствии с формулой X, как определено ниже:



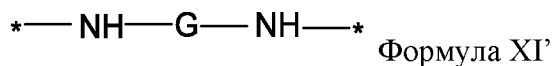
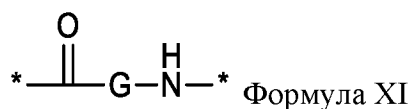
Формула X

где

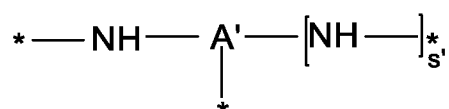
GrR выбирается среди радикалов в соответствии с формулами VII, VII' или VII'':



– идентичные или разные GrG и GrH выбираются среди радикалов в соответствии с формулами XI или XI';

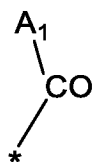


– GrA выбран среди радикалов в соответствии с формулой VIII

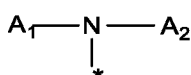


Формула VIII

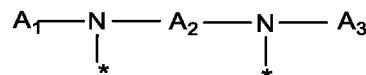
в которой A' выбран из радикалов в соответствии с формулами VIII', VIII'' или VIII'''



Формула VIII'

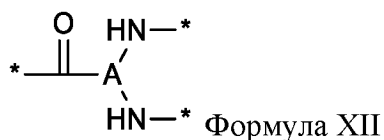


Формула VIII''



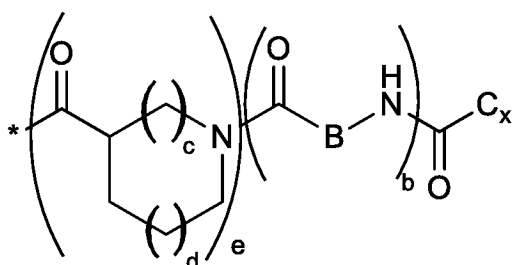
Формула VIII'''

- GrL выбран среди радикалов в соответствии с формулами XII



Формула XII

- GrC представляет собой радикал в соответствии с формулой IX:



Формула IX;

- * указывают сайты присоединения различных групп, связанных амидными функциями;

- a представляет собой целое число, равное 0 или 1 и a' = 1, если a = 0 и a' = 1, 2 или 3, если a = 1;

- a' представляет собой целое число, равное 1, 2 или 3;

- b представляет собой целое число, равное 0 или 1;

- c представляет собой целое число, равное 0 или 1, и если c равно 0, тогда d равно 1 или 2;

- d представляет собой целое число, равное 0, 1 или 2;

- e представляет собой целое число, равное 0 или 1;

- g представляет собой целое число, равное 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

- h представляет собой целое число, равное 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6, и по меньшей мере один из g, h или l отличается от 0;

- l представляет собой целое число, равное 0 или 1, и l' = 1, если l = 0, и l' = 2, если l = 1;

- r представляет собой целое число, равное 0, 1 или 2, и

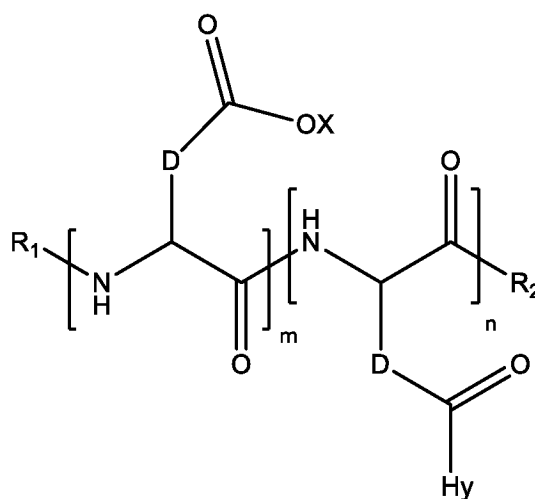
- s' представляет собой целое число, равное 0 или 1;

- и если e отличается от 0, то по меньшей мере один из g , h или l отличается от 0;
- и если $a = 0$, то $l = 0$;
- A , A_1 , A_2 и A_3 одинаковые или разные, представляют собой линейные или разветвленные алкильные радикалы, содержащие от 1 до 8 атомов углерода и необязательно замещенные радикалом, выбранным из насыщенного, ненасыщенного или ароматического кольца;
- B представляет собой эфирный или полиэфирный радикал, незамещенный, содержащий от 4 до 14 атомов углерода и от 1 до 5 атомов кислорода, или линейный или разветвленный алкильный радикал, необязательно содержащий ароматическое кольцо, содержащее от 1 до 9 атомов углерода;
- C_x представляет собой одновалентный, линейный или разветвленный, алкильный радикал, необязательно содержащий циклическую часть, в которой x обозначает число атомов углерода, и:
 - когда гидрофобный радикал -Ну несет 1 -GrC, тогда $9 \leq x \leq 25$,
 - когда гидрофобный радикал -Ну несет 2 -GrC, тогда $9 \leq x \leq 15$,
 - когда гидрофобный радикал -Ну несет 3 -GrC, тогда $7 \leq x \leq 13$,
 - когда гидрофобный радикал -Ну несет 4 -GrC, тогда $7 \leq x \leq 11$,
 - когда гидрофобный радикал -Ну несет, по меньшей мере, 5 -GrC, тогда $6 \leq x \leq 11$,
- G представляет собой линейный или разветвленный двухвалентный алкильный радикал с 1-8 атомами углерода, причем указанный алкильный радикал несет одну или несколько функций свободных карбоновых кислот,
- R представляет собой радикал, выбранный из группы, состоящей из двухвалентного, линейного или разветвленного алкильного радикала, содержащего от 1 до 12 атомов углерода, двухвалентного, линейного или разветвленного алкильного радикала, содержащего от 1 до 12 атомов углерода, несущего одну или несколько функций $-\text{CONH}_2$, или незамещенного эфирного или полиэфирного радикала, содержащего от 4 до 14 атомов углерода и от 1 до 5 атомов кислорода,
- гидрофобные радикалы -Ну в соответствии с формулой X связаны с PLG:
 - через ковалентную связь между карбонилем гидрофобного радикала -Ну и атомом азота, который несет PLG, таким образом образуя амидную функцию, полученную в результате реакции функциональной аминогруппы, которую несет PLG, и кислотной функции, которую несет прекурсор -Ну' гидрофобного радикала -Ну, и
 - через ковалентную связь между атомом азота гидрофобного радикала -Ну и карбонилем, переносимым PLG, таким образом, образуя амидную функцию, полученную

в результате реакции функциональной аминогруппы $-Nu'$ гидрофобного радикала $-Nu$ и кислотной функции, которую несет PLG,

- соотношение M между числом гидрофобных радикалов и числом глутаминовых или аспарагиновых единиц составляет от $0 < M \leq 0,5$;
- когда несколько гидрофобных радикалов несет сополиаминокислота, то они являются одинаковыми или разными,
- степень полимеризации DP в глутаминовых и аспарагиновых звеньях для цепей PLG составляет от 5 до 250;
- свободные карбоновые кислоты в форме щелочной катионной соли, выбраны из группы, состоящей из Na^+ и K^+ .

2. Композиция по п. 1, отличающаяся тем, что сополиаминокислота, несущая карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы выбрана среди сополиаминокислот согласно формуле XXX ниже:



Формула XXX

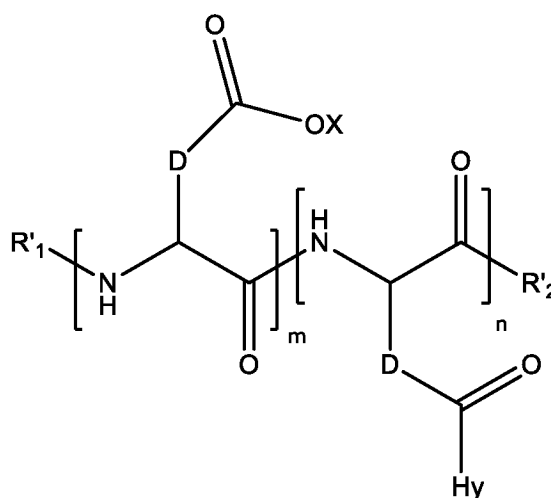
где,

- D представляет собой независимо $-CH_2-$ группу (аспарагиновое звено) или $-CH_2-CH_2-$ группу (глутаминовое звено),
- Nu представляет собой гидрофобный радикал, выбранный из гидрофобных радикалов в соответствии с формулами X,
- R_1 представляет собой гидрофобный радикал, выбранный из гидрофобных радикалов в соответствии с формулой X, в которой $r=0$ или $r=1$, и GpR представляет собой радикал в соответствии с формулой VII' или VII'', или радикал, выбранный из группы,

состоящей из H, линейной ацильной группы C2-C10, разветвленной ацильной группы C3-C10, бензила, концевой «аминокислотного» звена и пироглутамата,

- R_2 представляет собой гидрофобный радикал, выбранный из гидрофобных радикалов в соответствии с формулой X, или радикал $-NR'R''$, R' и R'' , одинаковые или разные, выбранные из группы, состоящей из H, линейных, разветвленных или циклических алкилов C2-C10, бензила и указанные R' и R'' алкилы могут вместе образовывать одно или несколько насыщенных, ненасыщенных и/или ароматических колец и/или могут содержать гетероатомы, выбранные из группы, состоящей из O, N и S,
- X представляет собой H или катионный объект, выбранный из группы, включающей катионы металлов;
- $n + m$ представляет степень полимеризации DP сополиаминокислоты, то есть среднее количество мономерных звеньев в цепи сополиаминокислоты и $5 \leq n + m \leq 250$.

3. Композиция по любому из предыдущих пунктов, отличающаяся тем, что сополиаминокислота, несущая карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы выбрана среди сополиаминокислот согласно формуле XXX, в которой $R_1 = R'_1$ и $R_2 = R'_2$ в соответствии с формулой XXXa ниже:



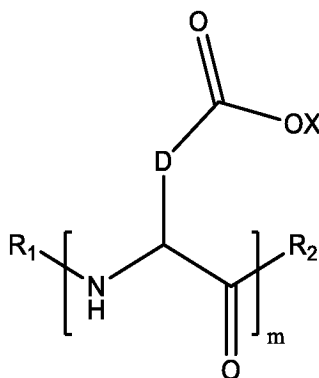
Формула XXXa

где,

- m, n, X, D и Hy, как определено в п. 2
- R'_1 представляет собой радикал, выбранный из группы, состоящей из H, линейной ацильной группы от C2 до C10, разветвленной ацильной группы от C3 до C10, бензила, концевой «аминокислотного» звена и пироглутамата,
- R'_2 представляет собой радикал $-NR'R''$, R' и R'' , одинаковые или разные, выбранные из группы, состоящей из H, линейных, разветвленных или циклических

алкилов C2-C10, бензила и указанные R' и R'' алкилы могут вместе образовывать одно или несколько насыщенных, ненасыщенных и/или ароматических колец и/или могут содержать гетероатомы, выбранные из группы, состоящей из O, N и S.

4. Композиция по любому из пп. 1 или 2, отличающаяся тем, что сополиаминокислота, несущая карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы, выбрана среди сополиаминокислот в соответствии с формулами XXX, в которых $n = 0$, согласно формуле XXXb ниже:



Формула XXXb

в которой m , X , D , R_1 и R_2 , как определено в п. 2, и, по меньшей мере, R_1 или R_2 , представляет собой гидрофобный радикал в соответствии с формулой X.

5. Композиция по любому из предыдущих пунктов, отличающаяся тем, что молярное отношение сополиаминокислота/амилин, агонист амилинового рецептора или аналог амилина больше или равно 1.

6. Композиция по любому из предыдущих пунктов, отличающаяся тем, что амилином агонистом рецептора амилина или аналогом амилина является амилин.

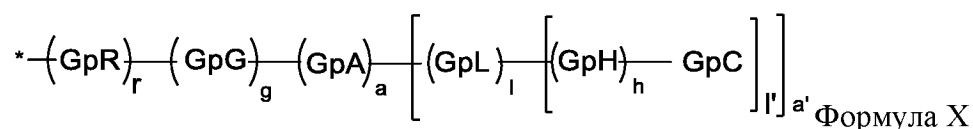
7. Композиция по любому из предыдущих пунктов, отличающаяся тем, что амилином, агонистом рецептора амилина или аналогом амилина является прамлинтид.

8. Композиция по любому из предыдущих пунктов, отличающаяся тем, что она также содержит прандиальный инсулин.

9. Композиция по любому из предыдущих пунктов, отличающаяся тем, что соотношение сополиаминокислота/инсулин больше или равно 1.

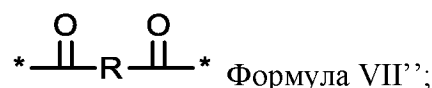
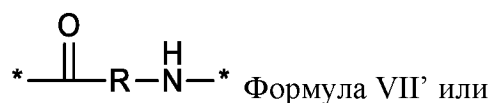
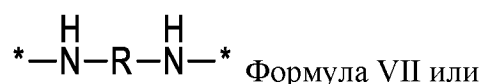
10. Композиция по любому из пп. 1–9, отличающаяся тем, что указанные композиции имеют стабильность, измеренную ThT, превышающую стабильность эталонной композиции, содержащей амилин, агонист рецептора амилина и аналог амилина, но не содержащей сополиаминокислоту, несущую карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы Ну.

11. Сополиаминокислота, несущая карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы Ну, при этом указанная сополиаминокислота состоит из глутаминовых или аспарагиновых звеньев и указанные гидрофобные радикалы Ну выбраны среди радикалов в соответствии с формулой X, как определено ниже:

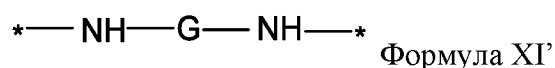
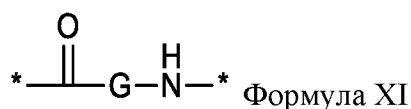


где

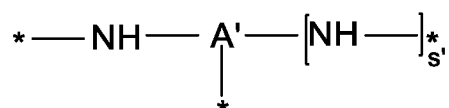
GrR выбирается среди радикалов в соответствии с формулами VII, VII' или VII'':



– идентичные или разные GrG и GrH выбираются среди радикалов в соответствии с формулами XI или XI';

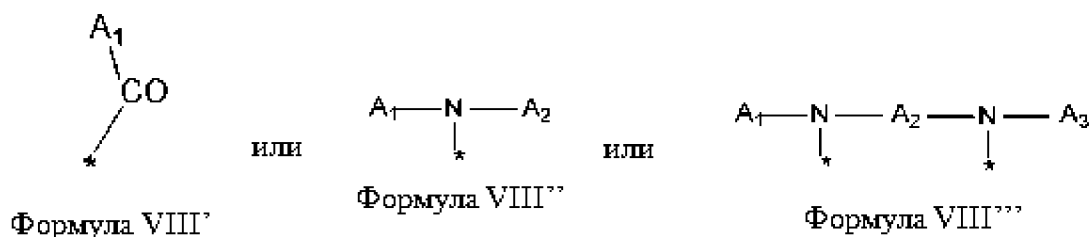


– GrA выбран среди радикалов в соответствии с формулой VIII

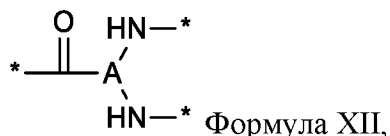


Формула VIII

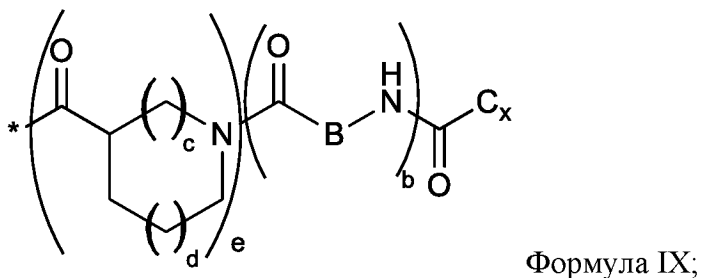
в которой A' выбран из радикалов в соответствии с формулами VIII', VIII'' или VIII'''



- -GpL выбран среди радикалов в соответствии с формулами XII



- GrC представляет собой радикал в соответствии с формулой IX:



- * указывают сайты присоединения различных групп, связанных амидными функциями;

- a представляет собой целое число, равное 0 или 1 и $a' = 1$, если $a = 0$ и $a' = 1$, 2 или 3, если $a = 1$;

- a' представляет собой целое число, равное 1, 2 или 3;

- b представляет собой целое число, равное 0 или 1;

- s представляет собой целое число, равное 0 или 1, и если s равно 0, тогда d равно 1 или 2;

- d представляет собой целое число, равное 0, 1 или 2;

- e представляет собой целое число, равное 0 или 1;

- g представляет собой целое число, равное 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

- h представляет собой целое число, равное 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6, и по меньшей мере один из g , h или l отличается от 0;

- l представляет собой целое число, равное 0 или 1, и $l' = 1$, если $l = 0$, и $l' = 2$, если $l = 1$;

- r представляет собой целое число, равное 0, 1 или 2, и

- s' представляет собой целое число, равное 0 или 1;

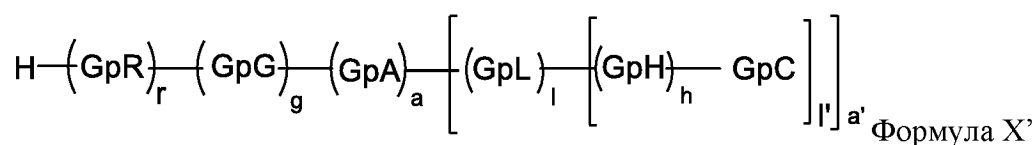
- и если e отличается от 0, то по меньшей мере один из g , h или l отличается от 0;

- и если $a = 0$, то $l = 0$;
- A , A_1 , A_2 и A_3 одинаковые или разные, представляют собой линейные или разветвленные алкильные радикалы, содержащие от 1 до 8 атомов углерода и необязательно замещенные радикалом, выбранным из насыщенного, ненасыщенного или ароматического кольца;
- B представляет собой эфирный или полиэфирный радикал, незамещенный, содержащий от 4 до 14 атомов углерода и от 1 до 5 атомов кислорода, или линейный или разветвленный алкильный радикал, необязательно содержащий ароматическое кольцо, содержащее от 1 до 9 атомов углерода,
- C_x представляет собой одновалентный, линейный или разветвленный, алкильный радикал, необязательно содержащий циклическую часть, в которой x обозначает число атомов углерода, и:
 - когда гидрофобный радикал -Ну несет 1 -GrC, тогда $9 \leq x \leq 25$,
 - когда гидрофобный радикал -Ну несет 2 -GrC, тогда $9 \leq x \leq 15$,
 - когда гидрофобный радикал -Ну несет 3 -GrC, тогда $7 \leq x \leq 13$,
 - когда гидрофобный радикал -Ну несет 4 -GrC, тогда $7 \leq x \leq 11$,
 - когда гидрофобный радикал -Ну несет, по меньшей мере, 5 -GrC, тогда $6 \leq x \leq 11$,
- G представляет собой линейный или разветвленный двухвалентный алкильный радикал с 1-8 атомами углерода, причем указанный алкильный радикал несет одну или несколько функций свободных карбоновых кислот,
- R представляет собой радикал, выбранный из группы, состоящей из двухвалентного, линейного или разветвленного алкильного радикала, содержащего от 1 до 12 атомов углерода, двухвалентного, линейного или разветвленного алкильного радикала, содержащего от 1 до 12 атомов углерода, несущего одну или несколько функций $-\text{CONH}_2$, или незамещенного эфирного или полиэфирного радикала, содержащего от 4 до 14 атомов углерода и от 1 до 5 атомов кислорода,
- гидрофобные радикалы -Ну в соответствии с формулой X связаны с PLG:
 - через ковалентную связь между карбонилем гидрофобного радикала -Ну и атомом азота, который несет PLG, таким образом образуя амидную функцию, полученную в результате реакции функциональной аминогруппы, которую несет PLG, и кислотной функции, которую несет прекурсор -Ну' гидрофобного радикала -Ну, и
 - через ковалентную связь между атомом азота гидрофобного радикала -Ну и карбонилем, переносимым PLG, таким образом, образуя амидную функцию, полученную

в результате реакции функциональной аминогруппы -Н_у' гидрофобного радикала -Н_у и кислотной функции, которую несет PLG,

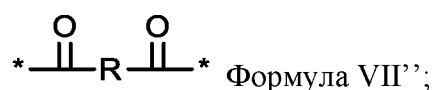
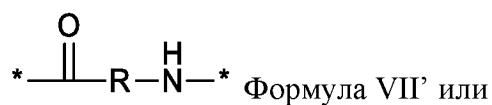
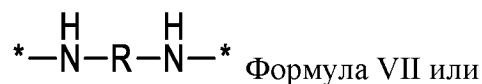
- соотношение М между числом гидрофобных радикалов и числом глутаминовых или аспарагиновых единиц составляет от $0 < M \leq 0,5$;
- когда несколько гидрофобных радикалов несет сополиаминокислота, то они являются одинаковыми или разными,
- степень полимеризации DP в глутаминовых и аспарагиновых звеньях для цепей PLG составляет от 5 до 250;
- свободные карбоновые кислоты в форме щелочной катионной соли, выбраны из группы, состоящей из Na⁺ и K⁺.

12. Прекурсор Н_у' гидрофобного радикала -Н_у в соответствии с формулой X', как определено ниже:

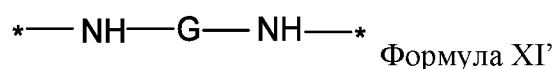
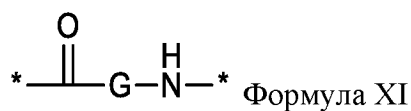


где

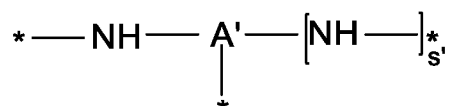
GrR выбирается среди радикалов в соответствии с формулами VII, VII' или VII'':



— идентичные или разные GrG и GrH выбираются среди радикалов в соответствии с формулами XI или XI';

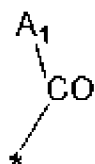


— GrA выбран среди радикалов в соответствии с формулой VIII



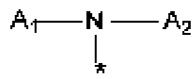
Формула VIII

в которой A' выбран из радикалов в соответствии с формулами VIII', VIII'' или VIII'''



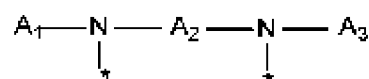
Формула VIII'

или



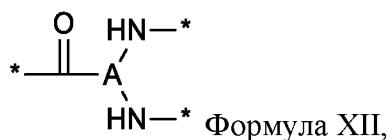
Формула VIII''

или



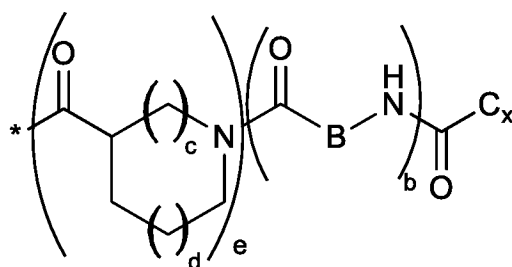
Формула VIII'''

– -GpL выбран среди радикалов в соответствии с формулами XII



Формула XII,

– GpC представляет собой радикал в соответствии с формулой IX:



Формула IX;

– * указывают сайты присоединения различных групп, связанных амидными функциями;

– a представляет собой целое число, равное 0 или 1 и a' = 1, если a = 0 и a' = 1, 2 или 3, если a = 1;

– a' представляет собой целое число, равное 1, 2 или 3;

– b представляет собой целое число, равное 0 или 1;

– c представляет собой целое число, равное 0 или 1, и если c равно 0, тогда d равно 1 или 2;

d представляет собой целое число, равное 0, 1 или 2;

– e представляет собой целое число, равное 0 или 1;

– g представляет собой целое число, равное 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

– h представляет собой целое число, равное 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6, и по меньшей мере один из g, h или l отличается от 0;

- l представляет собой целое число, равное 0 или 1, и $l' = 1$, если $l = 0$, и $l' = 2$, если $l = 1$;
- g представляет собой целое число, равное 0, 1 или 2, и
- s' представляет собой целое число, равное 0 или 1;
- и если e отличается от 0, то по меньшей мере один из g , h или l отличается от 0;
- и если $a = 0$, то $l = 0$;
- A , A_1 , A_2 и A_3 одинаковые или разные, представляют собой линейные или разветвленные алкильные радикалы, содержащие от 1 до 8 атомов углерода и необязательно замещенные радикалом, выбранным из насыщенного, ненасыщенного или ароматического кольца;
- B представляет собой эфирный или полиэфирный радикал, незамещенный, содержащий от 4 до 14 атомов углерода и от 1 до 5 атомов кислорода, или линейный или разветвленный алкильный радикал, необязательно содержащий ароматическое кольцо, содержащее от 1 до 9 атомов углерода,
- C_x представляет собой одновалентный, линейный или разветвленный, алкильный радикал, необязательно содержащий циклическую часть, в которой x обозначает число атомов углерода, и:
 - когда гидрофобный радикал -Ну несет 1 -GpC, тогда $9 \leq x \leq 25$,
 - когда гидрофобный радикал -Ну несет 2 -GpC, тогда $9 \leq x \leq 15$,
 - когда гидрофобный радикал -Ну несет 3 -GpC, тогда $7 \leq x \leq 13$,
 - когда гидрофобный радикал -Ну несет 4 -GpC, тогда $7 \leq x \leq 11$,
 - когда гидрофобный радикал -Ну несет, по меньшей мере, 5 -GpC, тогда $6 \leq x \leq 11$,
- G представляет собой линейный или разветвленный двухвалентный алкильный радикал с 1-8 атомами углерода, причем указанный алкильный радикал несет одну или несколько функций свободных карбоновых кислот,
- R представляет собой радикал, выбранный из группы, состоящей из двухвалентного, линейного или разветвленного алкильного радикала, содержащего от 1 до 12 атомов углерода, двухвалентного, линейного или разветвленного алкильного радикала, содержащего от 1 до 12 атомов углерода, несущего одну или несколько функций $-\text{CONH}_2$, или незамещенного эфирного или полиэфирного радикала, содержащего от 4 до 14 атомов углерода и от 1 до 5 атомов кислорода,
- гидрофобные радикалы -Ну в соответствии с формулой X связаны с PLG:
 - через ковалентную связь между карбонилем гидрофобного радикала -Ну и атомом азота, который несет PLG, таким образом образуя амидную функцию, полученную

в результате реакции функциональной аминогруппы, которую несет PLG, и кислотной функции, которую несет прекурсор -Ну' гидрофобного радикала -Ну, и

- через ковалентную связь между атомом азота гидрофобного радикала -Ну и карбонилем, переносимым PLG, таким образом, образуя амидную функцию, полученную в результате реакции функциональной аминогруппы -Ну' гидрофобного радикала -Ну и кислотной функции, которую несет PLG,

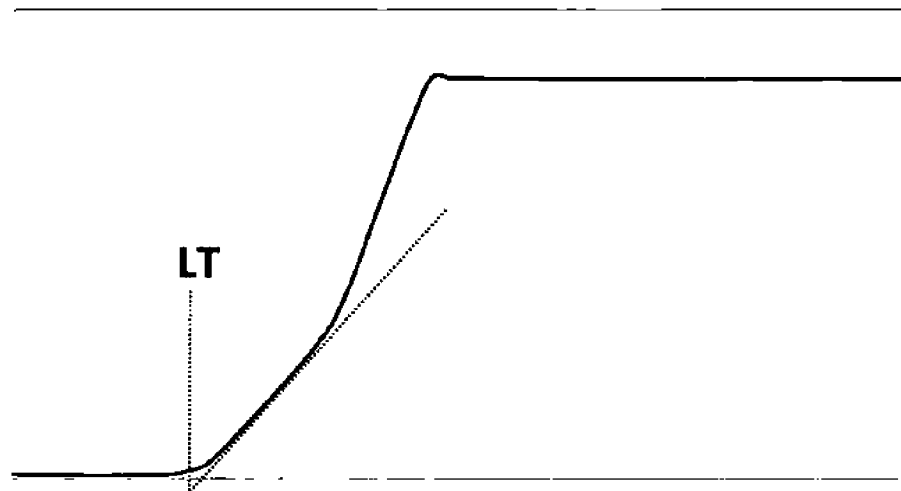
- соотношение М между числом гидрофобных радикалов и числом глутаминовых или аспарагиновых единиц составляет от $0 < M \leq 0,5$;

- когда несколько гидрофобных радикалов несет сополиаминокислота, то они являются одинаковыми или разными,

- свободные карбоновые кислоты в форме щелочной катионной соли, выбраны из группы, состоящей из Na^+ и K^+ .

13. Применение ионных частиц, выбранных из группы анионов, катионов и/или цвиттерионов, для улучшения физико-химической стабильности композиций.

КОМПОЗИЦИИ В ФОРМЕ ИНЪЕЦИРУЕМОГО ВОДНОГО РАСТВОРА,
СОДЕРЖАЩИЕ АМИЛИН, АГОНИСТ РЕЦЕПТОРА АМИЛИНА ИЛИ АНАЛОГ
АМИЛИНА И СОПОЛИАМИНОКИСЛОТУ



Фигура 1