

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202091374** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.10.01

(22) Дата подачи заявки
2018.12.07

(51) Int. Cl. *A61K 38/28* (2006.01)
A61K 47/34 (2017.01)
A61K 9/08 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
A61K 47/42 (2017.01)
C08G 69/10 (2006.01)

**(54) РАСТВОР ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ С pH 7, СОДЕРЖАЩИЙ ПО МЕНЬШЕЙ МЕРЕ ОДИН
БАЗАЛЬНЫЙ ИНСУЛИН С pI МЕЖДУ 5,8 И 8,5 И СОПОЛИАМИНОКИСЛОТУ,
НЕСУЩУЮ КАРБОКСИЛАТНЫЕ ЗАРЯДЫ И ГИДРОФОБНЫЕ РАДИКАЛЫ**

(31) **1761807; 62/606138; 1855934**
(32) **2017.12.07; 2017.12.07; 2018.06.29**
(33) **FR; US; FR**
(86) **PCT/EP2018/083896**
(87) **WO 2019/110773 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 физически стабильным композициям в форме инъеклируемого водного раствора с pH от 6,0 до 8,0, включающим, по меньшей мере, а) базальный инсулин, чья изоэлектрическая точка (pI) составляет от 5,8 до 8,5, и б) сополиаминокислоту, несущую карбоксилатные заряды и по крайней мере один гидрофобный радикал.

202091374
A1

202091374
A1

РАСТВОР ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ С РН 7, СОДЕРЖАЩИЙ ПО МЕНЬШЕЙ МЕРЕ ОДИН
БАЗАЛЬНЫЙ ИНСУЛИН С РІ МЕЖДУ 5,8 И 8,5 И СОПОЛИАМИНОКИСЛОТУ,
НЕСУЩУЮ КАРБОКСИЛАТНЫЕ ЗАРЯДЫ И ГИДРОФОБНЫЕ РАДИКАЛЫ

5 [0001] Изобретение относится к инъекционной терапии инсулином для лечения диабета.

[0002] Изобретение относится к физически стабильным композициям в форме инъекцируемого водного раствора, рН которого составляет от 6,0 до 8,0, содержащему, по меньшей мере, один базальный инсулин, изоэлектрическая точка которого (рI) составляет
10 от 5,8 до 8,5, и сополиаминокислоты, несущие карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы.

[0003] Терапия инсулином, или лечение диабета инъекцией инсулина, в последние годы достигла значительных успехов, особенно благодаря разработке новых инсулинов, с лучшей коррекцией уровня сахара в крови по сравнению с человеческим инсулином, что
15 делает возможным улучшенное моделирование физиологической активности поджелудочной железы.

[0004] Когда у пациента диагностируется диабет II типа, лечение проводится постепенно. Во-первых, пациент принимает оральные антидиабетические препараты (OAD), такие как метформин. Когда одних OAD больше не достаточно для контроля
20 уровня глюкозы в крови, необходимо внести изменения в лечение, и, в зависимости от особенностей пациента, могут быть реализованы различные комбинации лечения. Например, пациент может лечиться с помощью базального инсулина типа инсулина гларгин или инсулина детемир, в дополнение к OAD, затем, в зависимости от развития заболевания, базальным инсулином и прандиальным инсулином.

25 [0005] Кроме того, сегодня, чтобы перейти от лечения OAD, когда последние больше не способны контролировать уровень глюкозы в крови, к лечению базальным инсулином/прандиальным инсулином, рекомендуется инъекция аналогов GLP-1 RA

[0006] GLP-1 RA для агонистов рецепторов, подобных глюкагоноподобному пептиду-1, является инсулинотропными пептидами или инкретинами и относится к
30 семейству желудочно-кишечных гормонов (или кишечных гормонов), которые стимулируют секрецию инсулина, когда уровень сахара в крови слишком высок, например, после еды.

[0007] Желудочно-кишечные гормоны (кишечные гормоны) также называют гормонами сытости. В частности, они включают GLP-1 RA (агонист рецептора
35 глюкагоноподобного пептида-1) и GIP (глюкозо-зависимый инсулинотропный пептид),

оксинтомодулин (производное проглюкагона), пептид YY, амилин, холецистокинин, полипептид поджелудочной железы (PP), грелин и энтеростатин, которые представляют собой пептидные или белковые структуры. Они также стимулируют секрецию инсулина в ответ на глюкозу и жирные кислоты и, следовательно, являются потенциальными кандидатами для лечения диабета.

[0008] Среди них GLP-1 RA являются теми, которые на сегодняшний день дали лучшие результаты в разработке лекарств. Они позволили пациентам, страдающим диабетом II типа, сбросить вес, сохраняя при этом лучший контроль над уровнем сахара в крови.

[0009] Таким образом, аналоги или производные RA GLP-1 были разработаны, в частности, для улучшения их стабильности.

[0010] С другой стороны, чтобы удовлетворить свои ежедневные потребности в инсулине, пациент с диабетом в настоящее время имеет схематически два типа инсулинов с дополнительным действием: прандиальные инсулины (или так называемые инсулины быстрого действия) и базальные инсулины (или так называемые инсулины медленного действия)

[0011] Прандиальные инсулины позволяют быстро регулировать (метаболизировать и/или накапливать) глюкозу, получаемую во время еды и закусок. Пациент должен вводить себе прандиальный инсулин перед каждым приемом пищи или примерно 2-3 инъекции в день. Наиболее широко применяемыми прандиальными инсулинами являются: рекомбинантный человеческий инсулин, NovoLog[®] (NOVO NORDISK инсулин аспарт), Humalog[®] (ELI LILLY инсулин аспарт) и Apidra[®] (SANOFI инсулин глулизин).

[0012] Базальные инсулины обеспечивают поддержание гликемического гомеостаза пациента вне периодов приема пищи. По сути, они действуют, чтобы блокировать выработку эндогенной глюкозы (печеночной глюкозы). Суточная доза базального инсулина обычно соответствует 40-50% от общей суточной потребности в инсулине. В зависимости от используемого основного инсулина, эта доза распределяется в 1 или 2 инъекции, регулярно распределяемых в течение дня. Наиболее часто используемыми базальными инсулинами являются Levemir[®] (NOVO NORDISK инсулин детемир) и Lantus[®] (SANOFI инсулин гларгин).

[0013] В интересах тщательности следует отметить, что NPH (инсулин NPH для нейтрального протамина Хагедорна; Humiline NPH[®], Insulatard[®]) является самым старым базальным инсулином. Этот состав получают путем осаждения человеческого инсулина (анионного при нейтральном pH) катионным белком протамином.

Микрокристаллы, образованные в этом процессе, диспергируются в водной суспензии и медленно растворяются после подкожной инъекции. Это медленное растворение обеспечивает длительное высвобождение инсулина. Однако это высвобождение не обеспечивает постоянной концентрации инсулина с течением времени. Профиль выпуска имеет форму колокола и длится от 12 до 16 часов. Поэтому его вводят два раза в день. Этот базальный инсулин NPH намного менее эффективен, чем современные базальные инсулины, Levemir[®] и Lantus[®]. NPH представляет собой базальный инсулин промежуточного действия.

[00014] Принцип NPH развился с появлением быстрых аналогов инсулина, которые включают продукты под названием «Премикс», предлагающие как быстрое действие, так и промежуточное действие. NovoLog Mix[®] (NOVO NORDISK) и Humalog Mix[®] (ELI LILLY) представляют собой препараты, содержащие аналог инсулина быстрого действия Novolog[®] и Humalog[®], частично с комплексом протамина. Таким образом, эти составы содержат микрокристаллы аналога инсулина, действие которых называется промежуточным, и часть инсулина, которая осталась растворимой, действие которой быстрое. Эти составы обладают преимуществом инсулина быстрого действия, но они также имеют недостаток NPH, а именно продолжительность действия, ограниченную 12-16 часами, и высвобождение инсулина по кривой «колокола». Однако эти продукты позволяют пациенту вводить базальный инсулин промежуточного действия с быстродействующим прандиальным инсулином. Тем не менее, многие пациенты обеспокоены уменьшением количества их инъекций.

[00015] Базальные инсулины, имеющиеся в настоящее время на рынке, могут быть классифицированы в соответствии с техническим решением, которое позволяет получить расширенное действие, и в настоящее время используются два подхода.

[00016] Первый, инсулин детемир, связан с альбумином *in vivo*. Это аналог, растворимый при pH 7, который содержит боковую цепь жирной кислоты (тетрадеcanoил), присоединенную к положению B29, которая *in vivo* позволяет этому инсулину связываться с альбумином. Его расширенное действие, главным образом, связано с этим средством к альбумину после подкожной инъекции.

[00017] Однако его фармакокинетический профиль не позволяет ему длиться целый день, так что его чаще всего используют в виде двух инъекций в день.

[00018] Другим инсулином, растворимым при pH 7, является инсулин деглудек, продаваемый под названием Tresiba^{®d}. Он также содержит боковую цепь жирной кислоты, присоединенную к инсулину (гексадекандиоил- γ -L-Glu).

[00019] Второй инсулин гларгин - это осаждение при физиологическом рН. Инсулин гларгин является аналогом человеческого инсулина, полученным путем удлинения С-концевой части В-цепи человеческого инсулина двумя остатками аргинина и путем замены остатка аспарагина А21 глициновым остатком (US 5656722). Добавление 5 двух остатков аргинина было разработано для корректировки pI (изоэлектрической точки) инсулина гларгина до физиологического рН и, таким образом, чтобы сделать этот аналог человеческого инсулина нерастворимым в физиологической среде.

[00020] Кроме того, замена А21 была разработана для того, чтобы сделать стабильным инсулин гларгин при кислотном рН и, таким образом, иметь возможность 10 формулировать его в форме раствора для инъекций при кислотном рН. Во время подкожной инъекции при прохождении инсулина гларгина от кислого рН (рН 4 - 4,5) до физиологического рН (нейтрального рН) происходит его осаждение под кожей. Медленное повторное растворение микрочастиц инсулина гларгина обеспечивает медленное и продолжительное действие.

[00021] Эффект инсулина гларгина, снижающий уровень сахара в крови, является квазипостоянным в течение 24-часового периода, что позволяет большинству 15 пациентов делать инъекции только один раз в день.

[00022] Инсулин гларгин считается сегодня наиболее широко используемым базальным инсулином.

[00023] Тем не менее, обязательно кислый рН базовых препаратов инсулина, изоэлектрическая точка которого составляет от 5,8 до 8,5, типа инсулина гларгина, может 20 быть реальной проблемой, поскольку этот кислотный рН препарата инсулина гларгина иногда вызывает боль при инъекции у пациентов и, особенно предотвращает любую композицию с другими белками, в частности, с прандиальными инсулинами, потому что последние не стабильны при кислотном рН. Невозможность согласно формулированию прандиального инсулина при кислотном рН связана с тем фактом, что прандиальный 25 инсулин в этих условиях подвергается вторичному дезамидированию в положении А21, что делает невозможным выполнение требований стабильности, применимых к инъекционным лекарственным средствам.

[00024] В настоящее время в заявках WO 2013/021143 A1, WO 2013/104861 A1, WO 2014/124994 A1 и WO 2014/124993 A1 было продемонстрировано, что можно 30 растворить эти базальные инсулины типа инсулина гларгина, изоэлектрическая точка которых составлял от 5,8 до 8,5 при нейтральном рН, сохраняя при этом разницу в растворимости между средой *in vitro* (контейнером) и средой *in vivo* (под кожей) независимо от рН.

[00025] В заявке WO 2013/104861 A1, в частности, описаны композиции в форме инъектируемого водного раствора, рН которого составляет от 6,0 до 8,0, включающий, по меньшей мере: а) один базальный инсулин, изоэлектрическая точка которого (pI) составляет от 5,8 до 8,5, и б) сополиаминокислотные карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы.

[00026] Эти композиции предшествующего уровня техники имеют главный недостаток, заключающийся в недостаточной стабильности для соответствия спецификациям, применимым к фармацевтическим составам.

[00027] В примерах экспериментальной части этой патентной заявки продемонстрировано, что композиции, описанные, в частности, в WO 2013/104861 A1, имеют неудовлетворительную стабильность во времени.

[00028] Следовательно, существует необходимость в поиске решения, позволяющего сделать растворимый базальный инсулин, чья изоэлектрическая точка (pI) составляет от 5,8 до 8,5, при этом сохраняя его базальный профиль после инъекции, но который также позволяет удовлетворить стандартные условия физической стабильности для фармацевтических продуктов на основе инсулина.

[00029] Неожиданно заявитель обнаружил, что сополиаминокислоты, которые несут карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы согласно изобретению, позволяют получать композиции в форме растворов, которые не только соответствуют требованиям, описанным в WO 2013/104861 A1, но которые также способны обеспечить улучшенную физическую стабильность указанных композиций без необходимости увеличения количества используемых наполнителей.

[00030] Эти характеристики, априори никогда не достигнутые, также сохраняются, когда базальный инсулин, изоэлектрическая точка которого составляет от 5,8 до 8,5, связан в композиции с прандиальным инсулином и/или желудочно-кишечным гормоном.

[00031] Таким образом, к удивлению, средство сополиаминокислот согласно изобретению к инсулин-гларгину было увеличено в том смысле, что оно позволяет получить солубилизацию и стабилизацию растворов инсулина-гларгина при соотношении [Ну]/[базальный инсулин] ниже, чем у предшествующего уровня техники; кроме того, эти результаты получены без изменения и даже улучшения склонности инсулина гларгина к осаждению, как продемонстрировано в экспериментальной части.

[00032] Это улучшение средства также позволяет в контексте хронического лечения ограничивать уровень воздействия указанных наполнителей.

[00033] Сополиаминокислоты, несущие карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы Ну согласно изобретению, обладают превосходной устойчивостью к гидролизу. Это может быть конкретно проверено в ускоренных условиях, например, при базовом рН (рН 12) с помощью испытаний на гидролиз.

5 [00034] Кроме того, испытания на принудительное окисление, например, типа окисления Фентона, показывают, что сополиаминокислоты, несущие карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы Ну, имеют хорошую стойкость к окислению.

10 [00035] Таким образом, изобретение касается физически стабильных композиций в форме инъеклируемого водного раствора, рН которого составляет от 6,0 до 8,0, включающего по меньшей мере:

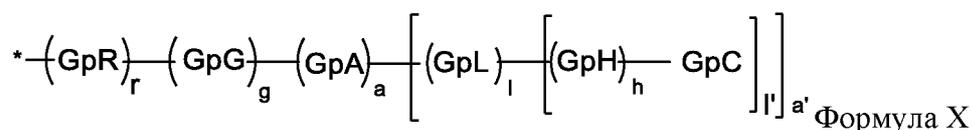
а) базальный инсулин, чья изоэлектрическая точка (рI) составляет от 5,8 до 8,5, и

б) сополиаминокислоты, несущие карбоксилатные заряды и, по меньшей мере, один гидрофобный радикал в соответствии с формулой X.

15 [00036] В одном варианте осуществления изобретение относится к композиции в водной инъеклируемой форме, рН которой составляет от 6,0 до 8,0, включающей по меньшей мере:

а) базальный инсулин, у которого изоэлектрическая точка рI составляет от 5,8 до 8,5, и

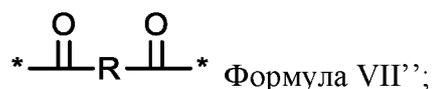
20 б) Сополиаминокислоту, несущую карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы -Ну, причем указанная сополиаминокислота состоит из глутаминовых или аспарагиновых звеньев и указанных гидрофобных радикалов Ну согласно следующей формуле X:



25

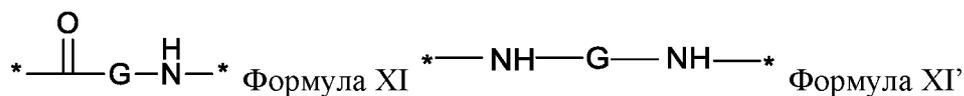
где

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

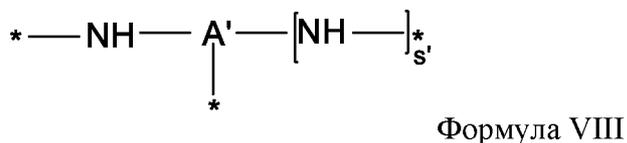


30

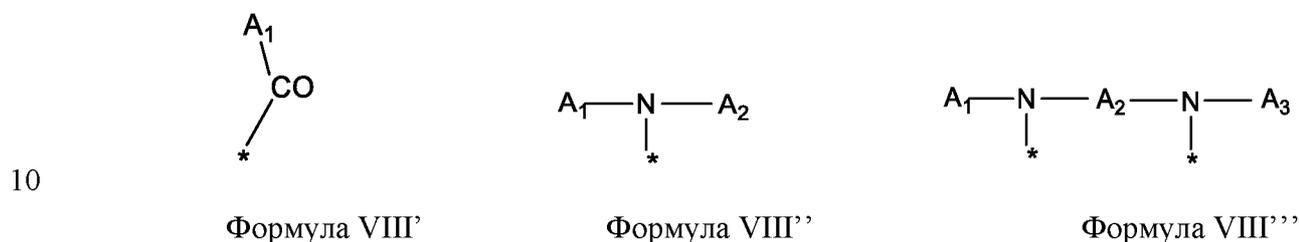
- Одинаковые или разные GrG и GrH выбираются из радикалов в соответствии с формулами XI или XI';



5 - - GrA выбран из радикалов согласно формуле VIII



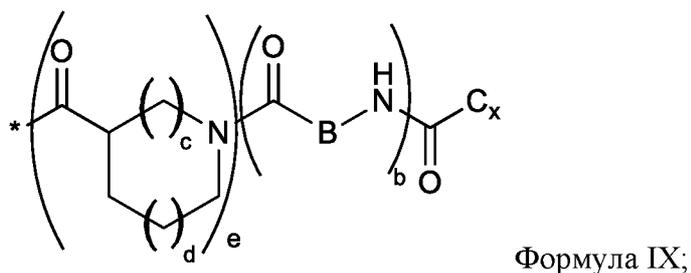
В котором A' выбран из радикалов в соответствии с формулами VIII', VIII'' или VIII'''



- -GrL выбран из радикалов в соответствии с формулой XII



15 - GrC представляет собой радикал в соответствии с формулой IX:



- * Указывает места присоединения различных групп, связанных амидными функциями;

20 - 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;

- с представляет собой целое число, равное 0 или 1, и если с 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;
- 5 - 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;
- 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
- 10 - 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, A₁, A₂ и A₃, одинаковые или разные, представляют собой линейные или разветвленные алкильные радикалы и необязательно замещенные радикалом, полученным
- 15 из насыщенного, ненасыщенного или ароматического кольца, содержащего от 1 до 8 атомов углерода.
- B представляет собой линейный или разветвленный алкильный радикал, необязательно содержащий ароматическое ядро, содержащее от 1 до 9 атомов углерода, или незамещенный эфирный или полиэфирный радикал, содержащий от 4 до 14 атомов
- 20 углерода и от 1 до 5 атомов кислорода;
- C_x представляет собой линейный или разветвленный одновалентный алкильный радикал, необязательно включающий циклическую часть, в которой x обозначает число атомов углерода и:
 - Когда гидрофобный радикал -Ну несет 1 -GrC, тогда $9 \leq x \leq 25$,
 - 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 5 -GrC, тогда $6 \leq x \leq 11$,
- G представляет собой разветвленный алкильный радикал с 1-8 атомами
- 30 углерода, причем указанный алкильный радикал несет одну или несколько функций свободных карбоновых кислот.
- R представляет собой радикал, выбранный из группы, состоящей из двухвалентного алкильного радикала, линейного или разветвленного, содержащего от 1 до 12 атомов углерода, двухвалентного алкильного радикала, линейного или

разветвленного, 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:

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

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

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

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

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

20 - функции свободных карбоновых кислот находятся в форме соли щелочного металла, выбранной из группы, состоящей из Na^+ и K^+ .

[00037] Изобретение также относится к способу приготовления стабильных инъектируемых композиций.

[00038] pH композиций согласно изобретению составляет от 6,0 до 8,0, предпочтительно от 6,6 до 7,8 или еще более предпочтительно от 6,8 до 7,6.

25 [00039] Упомянутые сополиаминокислоты, несущие карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы Ну растворимы в водном растворе с pH от 6,0 до 8,0, при температуре 25 °C и концентрации менее 100 мг/мл.

[00040] Указанные сополиаминокислоты, несущие карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы Ну растворимы в водном растворе с pH от 6,0 до 8,0, при 30 температуре 25 °C и концентрации менее 60 мг/мл.

[00041] Сополиаминокислота представляет собой статистическую сополиаминокислоту в цепи глутаминовых и/или аспарагиновых звеньев.

[00042] Под «алкильным радикалом» подразумевается углеродсодержащая цепь, линейная или разветвленная, которая не включает гетероатом.

[00043] В формулах * указывает места присоединения различных представленных элементов.

[00044] Под «физически стабильной композицией» подразумеваются композиции, которые соответствуют критериям визуального контроля, описанным в Европейской, Американской и международной фармакопее, то есть композиции, которые являются прозрачными и не содержат видимых частиц, но также являются бесцветными.

[00045] Под «инъецируемым водным раствором» подразумеваются растворы, для которых растворителем является вода и которые соответствуют фармакопейным условиям Европы и США.

[00046] 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 фармакопее в отношении растворов для инъекций. В фармакопее США растворы определены в части <1151>, относящейся к инъекции <1> (относящейся к <788> согласно USP 35 и указанному в <788> согласно USP 35 и в <787>, <788> и <790> USP 38 (с 1 августа 2014 г.), согласно USP 38). В европейской фармакопее растворы для инъекций должны соответствовать критериям, указанным в разделах 2.9.19 и 2.9.20.

[00047] Под «сополиаминокислотой, состоящей из глутаминовых или аспарагиновых звеньев» подразумеваются нециклические линейные цепи звеньев глутаминовой или аспарагиновой кислот, связанных друг с другом пептидными связями, причем указанные цепи представляют С-конец, соответствующий карбоновой кислоте в одном конце и N-концевую часть, соответствующую амину на другом конце цепи.

[00048] Под «растворимым» подразумевается подходящий для приготовления прозрачного раствора, не содержащего частиц, в концентрации менее 100 мг/мл в дистиллированной воде при 25 °С.

[00049] Радикалы Ну, GpR, GpG, GpH, GpA, GpL и GpC каждый независимо одинаковы или отличаются от одного остатка к другому.

[00050] В одном варианте осуществления композиция изобретения отличается тем, что Ну содержит от 15 до 100 атомов углерода.

[00051] В одном варианте осуществления композиция изобретения отличается тем, что Ну содержит от 30 до 70 атомов углерода.

[00052] В одном варианте осуществления композиция изобретения отличается тем, что Ну содержит от 40 до 60 атомов углерода.

[00053] В одном варианте осуществления композиция изобретения отличается тем, что Ну содержит от 20 до 30 атомов углерода.

[00054] В одном варианте осуществления композиция изобретения отличается тем, что Ну содержит более 30 атомов углерода.

5 [00055] В формулах * обозначает сайты присоединения гидрофобных радикалов к PLG или между различными GrR, GrG, GrH, GrA, GrL и GrC для образования амидных функций.

[00056] Радикалы Ну присоединены к PLG через амидные функции.

10 [00057] 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 функции кислоты, связанной с прекурсором Ну' гидрофобного радикала.

15 [00058] В одном варианте осуществления $r = 1$ или 2, 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 -Ну' гидрофобного радикала и кислотной функции, переносимой PLG,

20 ▪ через ковалентную связь между карбонилем гидрофобного радикала и атомом азота, переносимым PLG, таким образом, образуя амидную функцию, возникающую в результате реакции функциональной аминогруппы прекурсора Ну' гидрофобного радикала -Ну и функциональной аминогруппы PLG.

25 [00059] В одном варианте осуществления, если GrA представляет собой радикал в соответствии с формулой VIIIc и $r = 1$, тогда:

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

30 - 2 GrC прямо или косвенно связаны с $N_{\alpha 1}$ и $N_{\beta 1}$ и PLG прямо или косвенно связан через GrR с $N_{\alpha 2}$, или

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

[00060] В одном варианте осуществления, если GrA представляет собой радикал в соответствии с формулой VIIIc и $r = 0$, тогда:

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

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

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

[00061] В одном варианте осуществления, если GrA представляет собой радикал в соответствии с формулой VIII d и $r = 1$, тогда

10 - GrC прямо или косвенно связаны 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

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

[00062] В одном варианте осуществления, если GrA представляет собой радикал в соответствии с формулой VIII d и $r = 0$, тогда

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

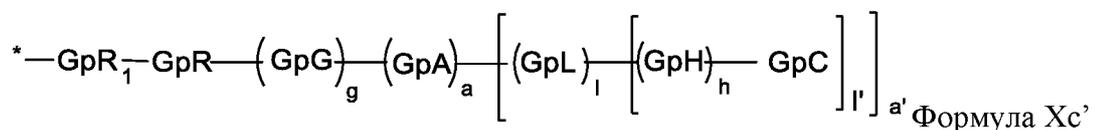
25 - GrC прямо или косвенно связаны с $N_{\alpha 2}$, $N_{\beta 1}$ и $N_{\beta 2}$ и PLG прямо или косвенно связан с $N_{\alpha 1, *}$;

[00063] В одном варианте осуществления, когда $r=2$, тогда группа GrR, связанная с PLG, выбирается из GrR в соответствии с формулой VII.

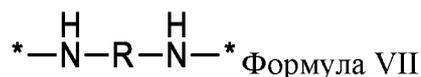
30 [00064] В одном варианте осуществления, когда $r=2$, тогда группа GrR, связанная с PLG, выбирается из GrR в соответствии с формулой VII, а вторая GrR выбирается из GrR в соответствии с формулой VII'.

[00065] В одном варианте воплощения, когда $r = 2$, тогда GrR, связанный с PLG, выбирается из GrR в соответствии с формулой VII'.

- [00066] В одном варианте воплощения, когда $r=2$, тогда группа GpR , связанная с PLG , выбирается из GpR в соответствии с формулой VII', а второй GpR выбирается из GpR в соответствии с формулой VII.
- [00067] В одном варианте $a = 0$,
- 5 [00068] В одном варианте осуществления $h = 1$ и $g = 0$,
- [00069] В одном варианте осуществления $h = 0$ и $g = 1$,
- [00070] В одном варианте осуществления $r = 0$, $g = 1$ и $h = 0$.
- [00071] В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один из g , h или l отличается от 0.
- 10 [00072] В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один из g и h равен 1.
- [00073] В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один из g и h равен 1.
- [00074] В одном варианте $a=1$ и $l=1$.
- 15 [00075] В одном варианте осуществления, если $l = 0$, по меньшей мере один из g или h равен 0.
- [00076] В одном варианте осуществления, если $l = 1$, по меньшей мере один из g или h равен 0.
- [00077] В одном варианте осуществления $g+h \geq 2$.
- 20 [00078] В одном варианте осуществления g больше чем или равно 2 ($g \geq 2$).
- [00079] В одном варианте осуществления h больше чем или равно 2 ($h \geq 2$).
- [00080] В одном варианте осуществления $g+h \geq 2$ и a и l равны 0 ($a=l=0$).
- [00081] В одном варианте осуществления $g+h \geq 2$ и b равно 0 ($b=0$).
- [00082] В одном варианте осуществления g или h больше или равно 2 ($g \geq 2$), а
- 25 b равно 0.
- [00083] В одном варианте осуществления $g+h \geq 2$, b равно 0 ($b=0$) и e равно 1 ($e=1$).
- [00084] В одном варианте осуществления g или h больше или равно 2 ($g \geq 2$), b равно 0 ($b=0$) и e равно 1 ($e=1$).
- 30 [00085] В одном варианте осуществления указанный по меньшей мере один гидрофобный радикал -Ну выбран из радикалов в соответствии с формулой X, в которой $r=2$ в соответствии с формулой Xc', как определено ниже:



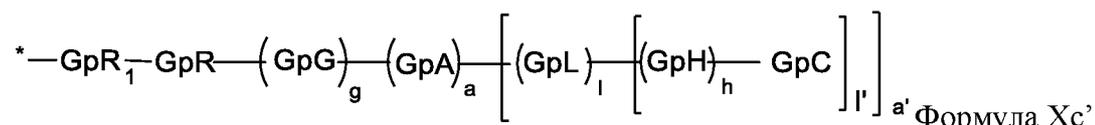
где GrR₁ представляет собой радикал в соответствии с формулой VII.



Формула VII

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

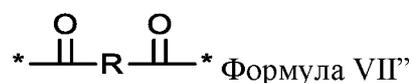
- 5 [00086] В одном варианте осуществления указанный по меньшей мере один гидрофобный радикал -Ну выбран из радикалов в соответствии с формулой X, в которой r=2 в соответствии с формулой Xc', как определено ниже:



Формула Xc'

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

10

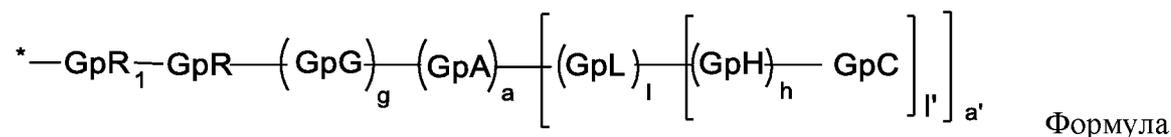


Формула VII''

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

- 15 [00087] 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'', a l = 1.

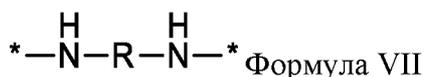
[00088] В одном варианте осуществления указанный по меньшей мере один гидрофобный радикал -Ну выбран из радикалов в соответствии с формулой X, в которой r=2 в соответствии с формулой Xc', как определено ниже:



Формула

20 Xc'

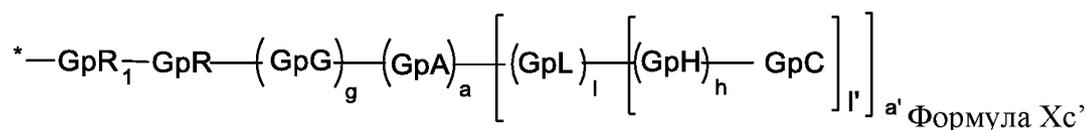
где GrR представляет собой радикал в соответствии с формулой VII.



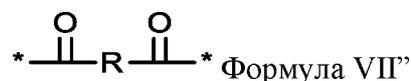
Формула VII

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

- 25 [00089] В одном варианте осуществления указанный по меньшей мере один гидрофобный радикал -Ну выбран из радикалов в соответствии с формулой X, в которой r=2 в соответствии с формулой Xc', как определено ниже:



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



Формула VII''

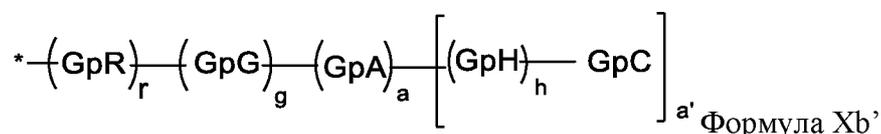
в которой GrR, GrG, GrA, GrL, GrH, GrC, R, a, a', g, h, l и l' имеют определения,

5 данные выше.

[00090] В одном варианте осуществления указанный по меньшей мере один гидрофобный радикал -Nu выбран из радикалов в соответствии с формулой X, в которой

- l=0,

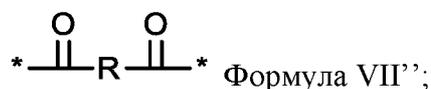
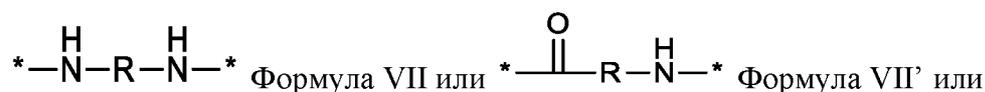
- в соответствии с формулой Xb', как определено ниже.



10

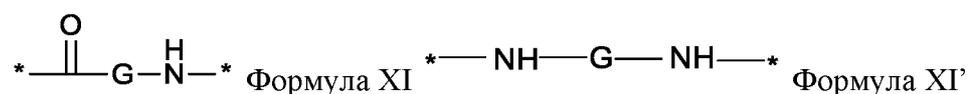
где

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



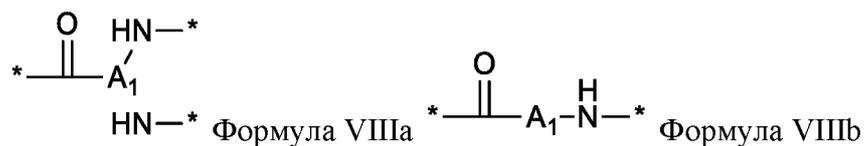
15

- GrG выбран из радикалов в соответствии с формулой XI XII':

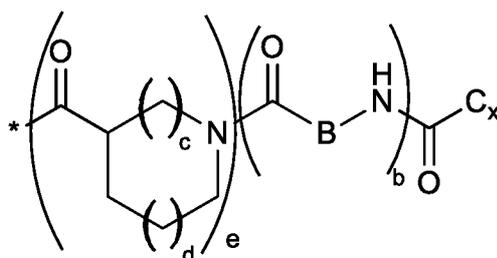


- GrA выбран из радикалов в соответствии с формулой VIII, в которой s'=1, представленный формулой VIIIa или формулой VIII, в которой и [sic] s'=0, представлен

20 формулой VIIIb.



- GrC представляет собой радикал в соответствии с формулой IX:



Формула IX;

- * Указывает на места присоединения различных групп, связанных амидными функциями;

5 - а 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

10 ○ Если a' равен 1, то a равен 0 или 1, а GrA представляет собой радикал в соответствии с формулой VIIIb и,

○ Если a равен 2, то a равен 1, а GrA представляет собой радикал в соответствии с формулой VIIIa;

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

15 - 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;

20 - 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;

25 - A_1 представляет собой линейный или разветвленный алкильный радикал и необязательно замещенный радикалом из насыщенного, ненасыщенного или ароматического кольца, содержащего от 1 до 6 атомов углерода.

- B представляет собой линейный или разветвленный алкильный радикал, необязательно содержащий ароматическое ядро, содержащее от 1 до 9 атомов углерода, или незамещенный эфирный или полиэфирный радикал, содержащий от 4 до 14 атомов углерода и от 1 до 5 атомов кислорода;

- C_x представляет собой линейный или разветвленный одновалентный алкильный радикал, необязательно включающий 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,

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

15 - R представляет собой радикал, выбранный из группы, состоящей из двухвалентного алкильного радикала, линейного или разветвленного, содержащего от 1 до 12 атомов углерода, двухвалентного алкильного радикала, линейного или разветвленного, 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:

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

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

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

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

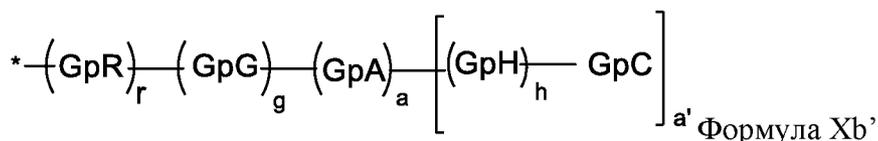
30 - когда несколько гидрофобных радикалов несет сополиаминокислота, то они являются одинаковыми или разными,

- функции свободных карбоновых кислот находятся в форме соли щелочного металла, выбранной из группы, состоящей из Na^+ и K^+ .

[00091] В одном варианте осуществления указанный по меньшей мере один гидрофобный радикал -Ну выбран из радикалов в соответствии с формулой X, как определено ниже, в которой l = 0,

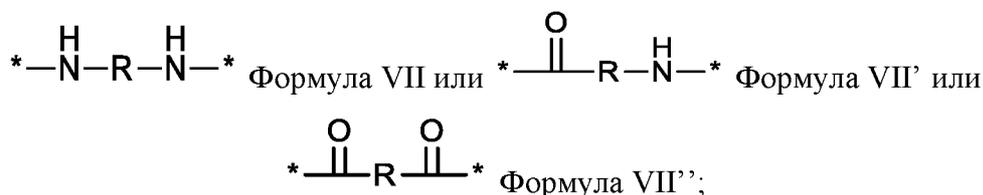
5 - GrA выбран из радикалов в формуле VIII, в которой s'=1, а A' выбран из радикалов в соответствии с формулой VIII' или VIII'',

- в соответствии с формулой Xb', как определено ниже:

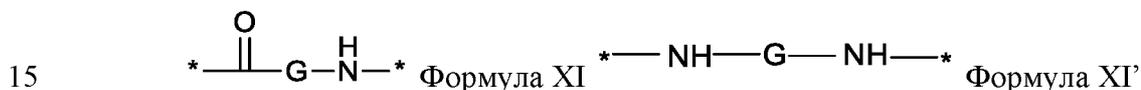


где

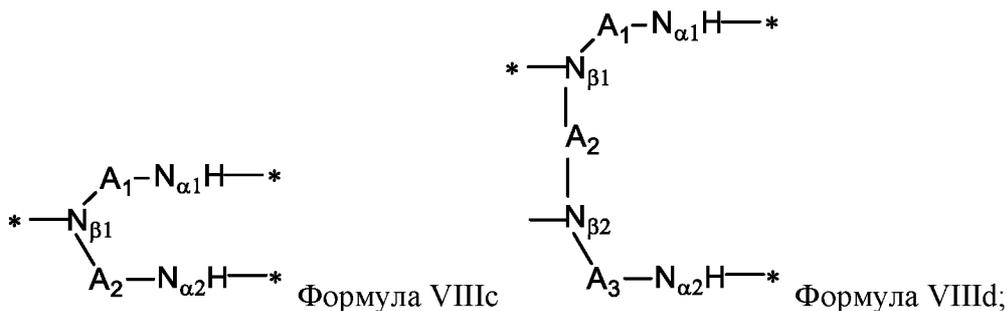
10 - GrR выбирается среди радикалов в соответствии с формулами VII, VII' или VII'':



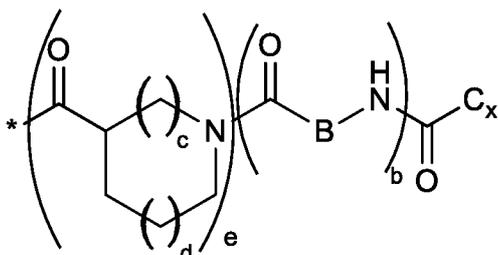
- GrG выбран из радикалов в соответствии с формулой XI или XI':



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



- GrC представляет собой радикал в соответствии с формулой IX:



Формула IX;

20 - * Указывает места присоединения различных групп, связанных амидными функциями;

- a представляет собой целое число, равное 0 или 1, и $a' = 1$, если $a = 0$, и $a' = 2$ или 3, если $a = 1$;
- a' представляет собой целое число, равное 2 или 3, и
 - o если a' равен 1, то a равен 0 и
 - o если a' равен 2 или 3, то a равен 1 и GrA представляет собой радикал в соответствии с формулой VIIIc или VIII d;
- 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 1;
- A_1, A_2, A_3 , одинаковые или разные, представляют собой линейные или разветвленные алкильные радикалы и необязательно замещены радикалом из насыщенного, ненасыщенного или ароматического кольца, содержащего от 1 до 6 атомов углерода.
- B представляет собой линейный или разветвленный алкильный радикал, необязательно содержащий ароматическое ядро, содержащее от 1 до 9 атомов углерода, или незамещенный эфирный или полиэфирный радикал, содержащий от 4 до 14 атомов углерода и от 1 до 5 атомов кислорода;
- C_x представляет собой линейный или разветвленный одновалентный алкильный радикал, необязательно включающий 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 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 аминной функции, которую несет PLG, и кислотной функции, которую несет прекурсор -Ну' гидрофобного радикала -Ну, и

5 ○ 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, переносимой PLG,

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

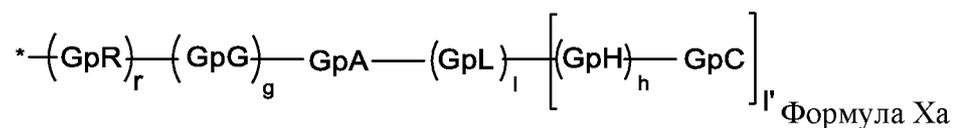
15 - R представляет собой радикал, выбранный из группы, состоящей из двухвалентного алкильного радикала, линейного или разветвленного, содержащего от 1 до 12 атомов углерода, двухвалентного алкильного радикала, линейного или разветвленного, содержащего от 1 до 12 атомов углерода, несущего одну или несколько функций -CONH₂, или незамещенного эфира или полиэфирного радикала, содержащего от 4 до 14 атомов углерода и от 1 до 5 атомов кислорода:

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

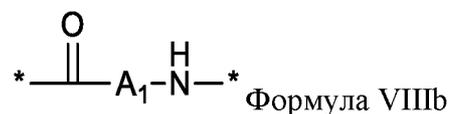
20 - когда несколько гидрофобных радикалов несет сополиаминокислота, то они являются одинаковыми или разными,

- функции свободных карбоновых кислот находятся в форме соли щелочного металла, выбранной из группы, состоящей из Na⁺ и K⁺.

25 [00092] 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:

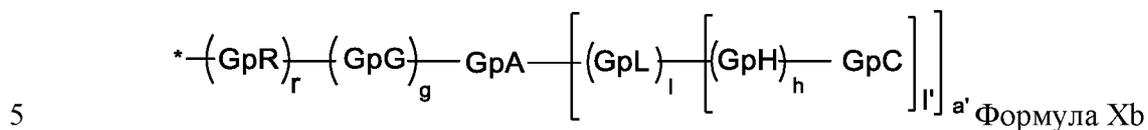


30 где GrA представляет собой радикал в соответствии с формулой VIII, и A' выбран из радикалов в соответствии с формулой VIII' с $s'=0$, а GrA представляет собой радикал в соответствии с формулой VIIIb

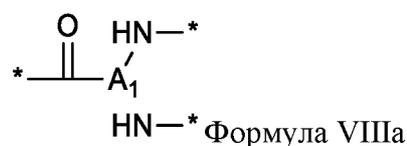


и GpR, GpG, GpL, GpL, GpC, A₁, r, g, h, l и l' имеют определения, данные выше.

[00093] 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:

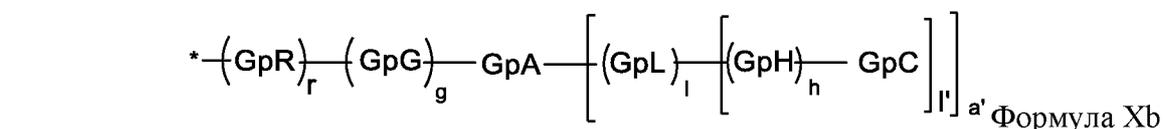


в которой GpA представляет собой радикал в соответствии с формулой VIII, и A' выбран из радикалов в соответствии с формулой VIII' с s'=1, а GpA представляет собой радикал в соответствии с формулой VIIIa

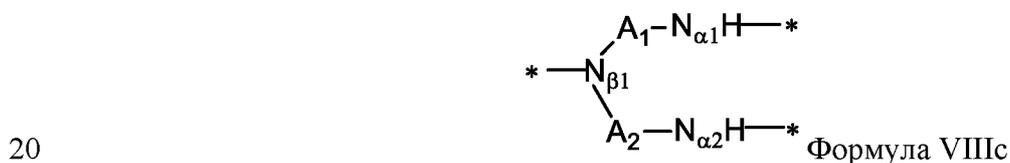


и GpR, GpG, GpL, GpH, GpC, A₁, a', r, g, h, l и l' являются такими, как определено выше.

[00094] 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:

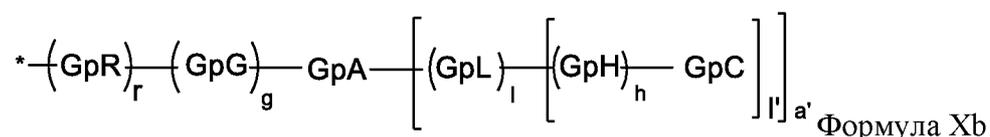


В которой GpA представляет собой радикал в соответствии с формулой VIII и A выбран из радикалов Формулы VIII' с s'=1 и GpA представляет собой радикал согласно формуле VIIIc

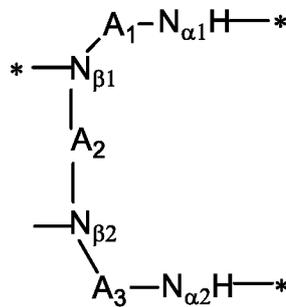


и GpR, GpG, GpL, GpH, GpC, A₁, A₂, r, g, h, a', l и l' являются такими, как определено выше.

[00095] 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:



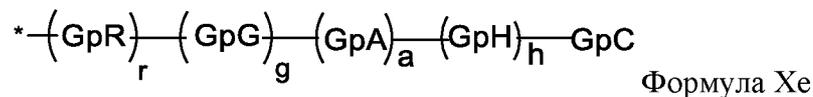
в которой GrA представляет собой радикал в соответствии с формулой VIII, и A выбран из радикалов в соответствии с формулой VIII'' с s'=1, а GrA представляет собой радикал в соответствии с формулой VIIIId.



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

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

[00096] В одном варианте осуществления композиция изобретения отличается тем, что указанные гидрофобные радикалы выбраны из гидрофобных радикалов в соответствии с формулой X, в которой GrA представляет собой радикал в соответствии с формулой VIIIb, a' = 1 и l = 0, представленная следующая формула Xe:



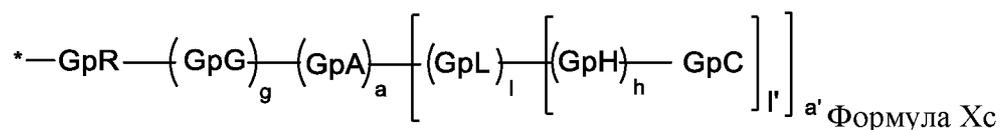
GrR, GrG, GrA, GrH, GrC, r, g, h и a имеют определения, приведенные выше.

15 [00097] В одном варианте r=0, и GrA выбран из радикалов в соответствии с формулами VIIa и VIIb.

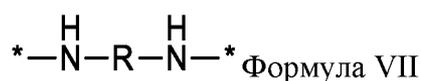
[00098] В одном варианте r=0, и GrA выбран из радикалов в соответствии с формулами VIIa и VIIb.

20 [00099] В одном варианте r=0, и GrA выбран из радикалов в соответствии с формулами VIIa и VIIb и h=0.

[000100] В одном варианте осуществления указанный по меньшей мере один гидрофобный радикал -Nu выбран из радикалов в соответствии с формулой X, в которой r=1 в соответствии с формулой Xc, как определено ниже:

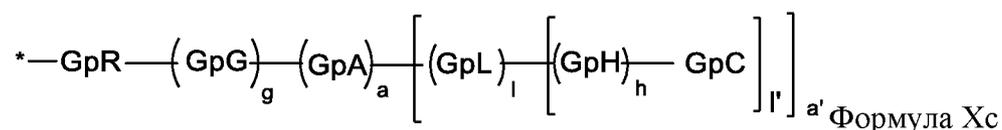


25 где GrR представляет собой радикал в соответствии с формулой VII.



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

[000101] В одном варианте осуществления указанный по меньшей мере один гидрофобный радикал -Nu выбран из радикалов в соответствии с формулой X, в которой g=1 в соответствии с формулой Xc, как определено ниже:

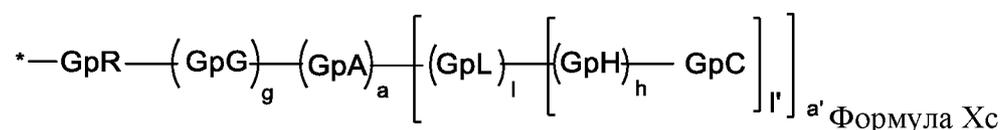


где GrR представляет собой радикал в соответствии с формулой VII'.



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

[000102] В одном варианте осуществления указанный по меньшей мере один гидрофобный радикал -Nu 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''.



[000103] В одном варианте осуществления g=1, и GrR выбран из радикалов в соответствии с формулами VII' и VII'' и h=0.

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

• В одном варианте осуществления g = 1, g = 0 и GrR представляет собой радикал в соответствии с формулой VII' и h = 1.

[000105] В одном варианте осуществления g=1, g = 0 и GrR представляет собой радикал в соответствии с формулой VII', GrA выбран из радикалов в соответствии с формулой VIIIa или VIIIb и h=0.

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

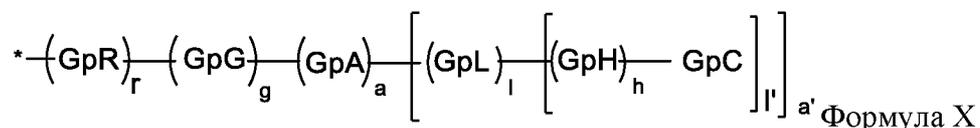
[000107] В одном варианте осуществления $r=1$, $g=0$, GrR представляет собой радикал в соответствии с формулой VII', GrA представляет собой радикал в соответствии с формулой VIIIa и $h=0$.

[000108] 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 VIIIa и $h=1$.

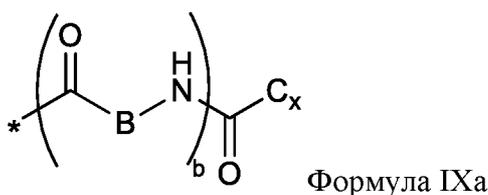
[000109] В одном варианте осуществления $r=1$, $g=0$, GrR представляет собой радикал в соответствии с формулой VII', GrA представляет собой радикал в соответствии с формулой VIIIb и $h=0$.

[000110] 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 $h=1$.

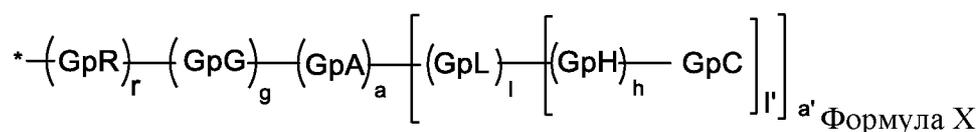
[000111] В одном варианте осуществления указанный по меньшей мере один гидрофобный радикал -Nu выбран среди радикалов в соответствии с формулой X, как определено ниже:



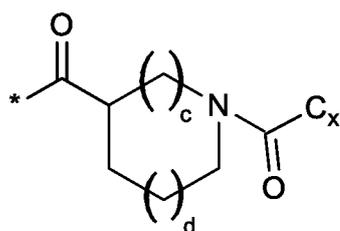
в которой GrC представляет собой радикал в соответствии с формулой IX, в которой $e=0$, а GrC представляет собой радикал в соответствии с формулой IXa.



[000112] В одном варианте осуществления указанный по меньшей мере один гидрофобный радикал -Nu выбран среди радикалов в соответствии с формулой X, как определено ниже:

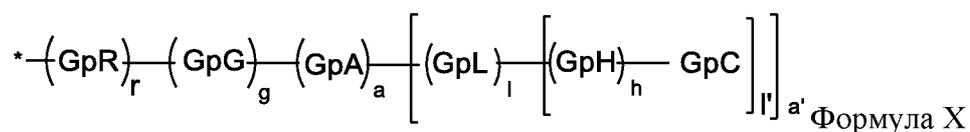


в которой GrC представляет собой радикал в соответствии с формулой IX, в которой $e=1$, $b=0$, а GrC представляет собой радикал в соответствии с формулой IXd.

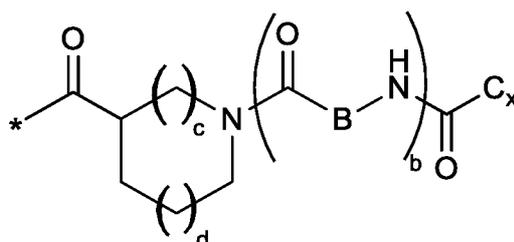


Формула IXd

[000113] 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 IXb.



Формула IXb

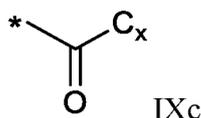
10

[000114] В одном варианте осуществления указанный по меньшей мере один гидрофобный радикал -Ну выбран из радикалов в соответствии с формулой X, в которой g, a, l, h равны 0 в соответствии с формулой Xd, как определено ниже:



15

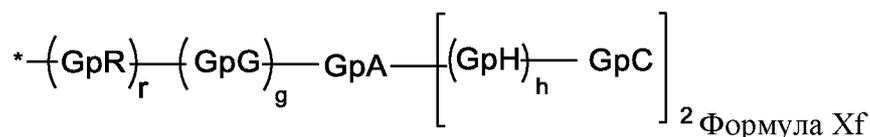
в которой GrC представляет собой радикал в соответствии с формулой IX, в которой $e = 0, b = 0$ и GrC представляет собой радикал в соответствии с формулой IXc.



IXc

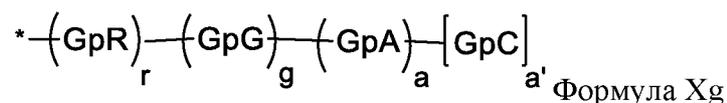
[000115] В одном варианте осуществления композиция изобретения отличается тем, что указанные гидрофобные радикалы выбраны из гидрофобных радикалов в соответствии с формулой X, в которой $a'=2$ и $a = 1$ и $l=0$, представленных следующей формулой Xf:

20



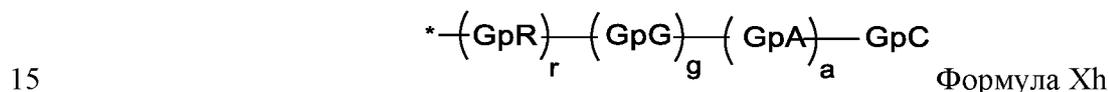
GpR, GpG, GpA, GpH, GpC, r, g и h имеют определения, данные выше.

[000116] В одном варианте осуществления композиция изобретения отличается тем, что указанные гидрофобные радикалы выбраны из гидрофобных радикалов в соответствии с формулой X, в которой $h=0$, $l=0$ и $l'=1$, представленной следующей формулой Xg:



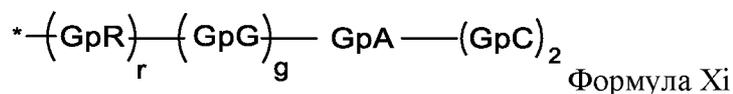
GpR, GpG, GpA, GpC, r, g, a и a' имеют определения, приведенные выше.

10 [000117] В одном варианте осуществления композиция изобретения отличается тем, что указанные гидрофобные радикалы выбирают из гидрофобных радикалов в соответствии с формулой X, в которой $h=0$, $a' = 1$, представленного следующей формулой Xh:



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

[000118] В одном варианте осуществления композиция изобретения отличается тем, что указанные гидрофобные радикалы выбраны из гидрофобных радикалов в соответствии с формулой X, в которой $h=0$, $a' = 2$ и $a=1$, представленных следующей формулой Xi:



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

[000119] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал в соответствии с формулами X, Xa, Xb, Xb', Xc, 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.

[000120] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал в соответствии с формулами X, Xa, Xb, Xb', Xc, 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.

[000121] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал в соответствии с формулами X, Xa, Xb, Xb', Xc, Xe, Xf, Xg, Xh и Xi
5 представляет собой радикал, в котором R представляет собой двухвалентный линейный алкильный радикал, содержащий от 2 до 6 атомов углерода.

[000122] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал в соответствии с формулами X, Xa, Xb, Xb', Xc, Xe, Xf, Xg, Xh и Xi
10 представляет собой радикал, в котором R представляет собой двухвалентный линейный алкильный радикал, содержащий от 2 до 4 атомов углерода.

[000123] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал в соответствии с формулами X, Xa, Xb, Xb', Xc, Xe, Xf, Xg, Xh и Xi
представляет собой радикал, в котором R представляет собой двухвалентный линейный алкильный радикал, содержащий от 2 до 4 атомов углерода.

[000124] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал в соответствии с формулами X, Xa, Xb, Xb', Xc, Xe, Xf, Xg, Xh и Xi
15 представляет собой радикал, в котором R представляет собой двухвалентный алкильный радикал, содержащий от 2 атомов углерода.

[000125] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал в соответствии с формулами X, Xa, Xb, Xb', Xc, Xe, Xf, Xg, Xh и Xi
20 представляет собой радикал, в котором R представляет собой двухвалентный линейный алкильный радикал, содержащий от 1 до 11 атомов углерода.

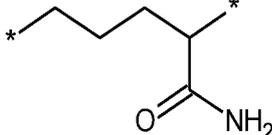
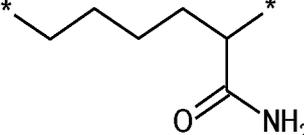
[000126] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал в соответствии с формулами X, Xa, Xb, Xb', Xc, Xe, Xf, Xg, Xh и Xi
25 представляет собой радикал, в котором R представляет собой двухвалентный линейный алкильный радикал, содержащий от 1 до 6 атомов углерода.

[000127] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал в соответствии с формулами X, Xa, Xb, Xb', Xc, Xe, Xf, Xg, Xh и Xi
30 представляет собой радикал, содержащий от 2 до 5 атомов углерода и несут одну или несколько амидных функций (-CONH₂).

[000128] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал в соответствии с формулами X, Xa, Xb, Xb', Xc, Xe, Xf, Xg, Xh и Xi
представляет собой радикал, в котором R представляет собой двухвалентный линейный

алкильный радикал, содержащий от 2 до 5 атомов углерода с одной или несколькими амидными функциями (-CONH₂).

[000129] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал в соответствии с формулами X, Xa, Xb, Xb', Xc, Xe, Xf, Xg, Xh и Xi представляет собой радикал, в котором R представляет собой радикал, выбранный из группы, состоящей из радикалов, представленных формулами ниже:

	Формула X1
	Формула X2

[000130] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал в соответствии с формулами X, Xa, Xb, Xb', Xc, Xe, Xf, Xg, Xh и Xi представляет собой радикал, в котором R представляет собой радикал в соответствии с формулой X1.

[000131] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал в соответствии с формулами X, Xa, Xb, Xb', Xc, Xe, Xf, Xg, Xh и Xi представляет собой радикал, в котором R представляет собой радикал в соответствии с формулой X2.

[000132] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал в соответствии с формулами X, Xa, Xb, Xb', Xc, Xe, Xf, Xg, Xh и Xi представляет собой радикал, в котором R связан с сополиаминокислотой через амидную функцию, переносимую углеродом в дельта или эпсилон-положении (или в положении 4 или 5) по отношению к амидной функции (-CONH₂).

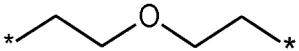
[000133] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал в соответствии с формулами X, Xa, Xb, Xb', Xc, Xe, Xf, Xg, Xh и Xi представляет собой радикал, в котором R представляет собой незамещенный линейный радикал эфира или полиэфира, содержащий от 4 до 14 атомов углерода и от 1 до 5 атомов кислорода.

[000134] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал в соответствии с формулами X, Xa, Xb, Xb', Xc, Xe, Xf, Xg, Xh и Xi представляет собой радикал, в котором R представляет собой эфирный радикал.

[000135] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал в соответствии с формулами X, Xa, Xb, Xb', Xc, Xe, Xf, Xg, Xh и Xi представляет собой радикал, в котором R представляет собой эфирный радикал, содержащий от 4 до 6 атомов углерода.

5 [000136] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал в соответствии с формулами X, Xa, Xb, Xb', Xc, Xe, Xf, Xg, Xh и Xi представляет собой радикал, в котором R представляет собой двухвалентный алкильный радикал, содержащий от 6 атомов углерода.

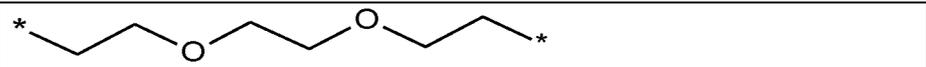
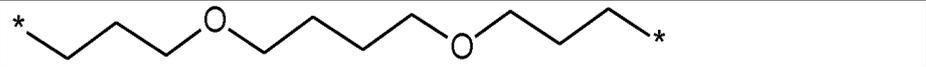
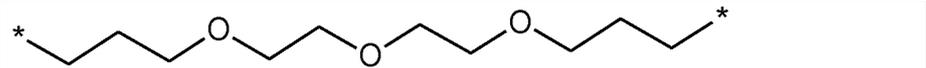
10 [000137] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал в соответствии с формулами X, Xa, Xb, Xb', Xc, Xe, Xf, Xg, Xh и Xi представляет собой радикал, в котором R представляет собой эфирный радикал,

представленный формулой 

15 [000138] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал в соответствии с формулами X, Xa, Xb, Xb', Xc, Xe, Xf, Xg, Xh и Xi представляет собой радикал, в котором R представляет собой полиэфирный радикал.

20 [000139] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал в соответствии с формулами X, Xa, Xb, Xb', Xc, Xe, Xf, Xg, Xh и Xi представляет собой радикал, в котором R представляет собой линейный полиэфирный или полиэфирный радикал, содержащий от 6 до 10 атомов углерода и от 2 до 3 атомов кислорода.

[000140] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал в соответствии с формулами X, Xa, Xb, Xb', Xc, Xe, Xf, Xg, Xh и Xi представляет собой радикал, в котором R представляет собой радикал, выбранный из группы, состоящей из радикалов, представленных формулами ниже:

	Формула X3
	Формула X4
	Формула X5
	Формула X6

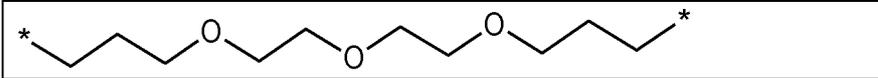
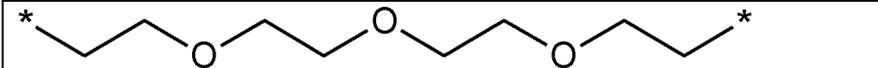
25 [000141] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал в соответствии с формулами X, Xa, Xb, Xb', Xc, Xe, Xf, Xg, Xh и Xi представляет собой радикал, в котором R представляет собой радикал в соответствии с формулой X3.

[000142] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал в соответствии с формулами X, Xa, Xb, Xb', Xc, Xe, Xf, Xg, Xh и Xi представляет собой радикал, в котором R представляет собой радикал в соответствии с формулой X4.

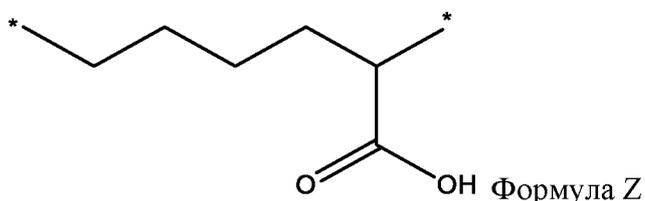
5 [000143] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал в соответствии с формулами X, Xa, Xb, Xb', Xc, Xe, Xf, Xg, Xh и Xi представляет собой радикал, в котором R представляет собой полиэфирный радикал, выбранный из группы состоящий из радикалов, представленных формулами X5 и X6 ниже:

10 [000144] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал в соответствии с формулами X, Xa, Xb, Xb', Xc, Xe, Xf, Xg, Xh и Xi представляет собой радикал, в котором R представляет собой радикал в соответствии с формулой X5.

15 [000145] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал в соответствии с формулами X, Xa, Xb, Xb', Xc, Xe, Xf, Xg, Xh и Xi представляет собой радикал, в котором R представляет собой радикал в соответствии с формулой X6.

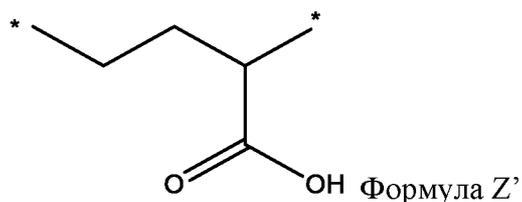
	Формула X5
	Формула X6

20 [000146] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал в соответствии с формулами X, Xa, Xb, Xb', Xc, 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, содержащий 6 атомов углерода, представленный формулой Z ниже:

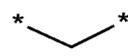
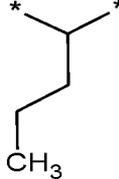
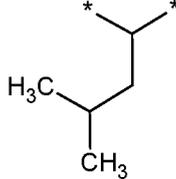
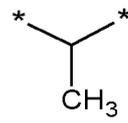
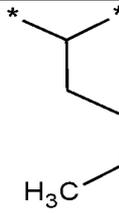
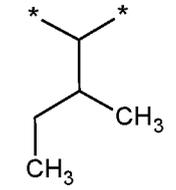
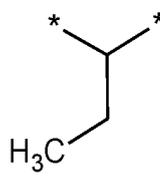
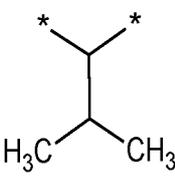
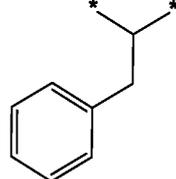
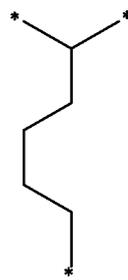


25 [000147] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал в соответствии с формулами X, Xa, Xb, Xb', Xc, Xe, Xf, Xg, Xh и Xi представляет собой радикал, в котором радикал GrG и/или GrH имеет вид к формуле XI,

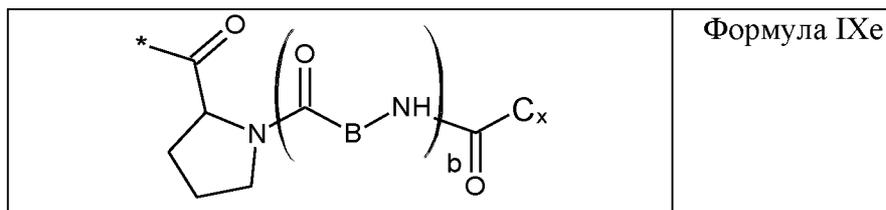
в которой G представляет собой алкильный радикал, содержащий 4 атома углерода, представленных формулой Z ниже:

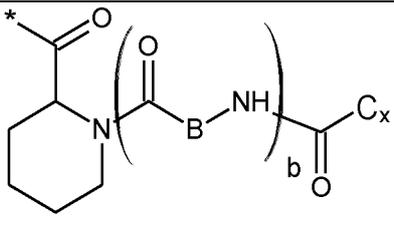
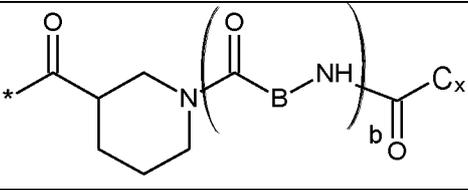


- 5 [000148] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал в соответствии с формулами X, Ха, Хb, Хb', Хс, Хе, Хf, Хg, Хh и Хi представляет собой радикал, в котором радикал GrG и/или GrH в соответствии с формулой XI, в которой G представляет собой алкильный радикал, содержащий 4 атома углерода, представленный $-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}(\text{COOH})-$.
- 10 [000149] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал в соответствии с формулами X, Ха, Хb, Хb', Хс, Хе, Хf, Хg, Хh и Хi представляет собой радикал, в котором радикал GrG и/или GrH в соответствии с формулой XI, в которой G представляет собой алкильный радикал, содержащий 4 атома углерода, представленный $-\text{CH}((\text{CH}_2)_2\text{COOH})-$.
- 15 [000150] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал в соответствии с формулами X, Ха, Хb, Хb', Хс, Хе, Хf, Хg, Хh и Хi представляет собой радикал, в котором радикал GrG и/или GrH в соответствии с формулой XI, в которой G представляет собой алкильный радикал, содержащий 3 атома углерода, представленный $-\text{CH}_2-\text{CH}-(\text{COOH})-$.
- 20 [000151] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал в соответствии с формулами X, Ха, Хb, Хb', Хс, Хе, Хf, Хg, Хh и Хi представляет собой радикал, в котором радикал GrG и/или GrH в соответствии с формулой XI, в которой G представляет собой алкильный радикал, содержащий 3 атома углерода, представленный $-\text{CH}(\text{CH}_2)\text{COOH})-$.
- 25 [000152] Формулы X, Ха, Хb... GPA в одном варианте осуществления композиции характеризуется тем, что гидрофобный радикал согласно формулам X, Ха, Хb, Хb', Хс, Хе, Хf, Хg, Хh и Хi представляет собой радикал, в котором GrA находится в соответствии с формулой VIII и в которой A₁, A₂ или A₃ выбирают из группы, состоящей из радикалов, представленных формулами ниже:

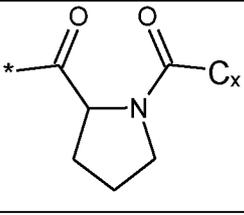
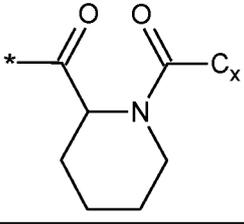
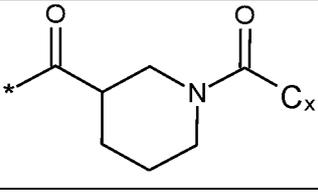
 Формула Y1	 Формула Y2	 Формула Y3
 Формула Y4	 Формула Y5	 Формула Y6
 Формула Y7	 Формула Y8	 Формула Y9
 Формула Y10		

[000153] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал согласно формулам X, Xa, Xb, Xb', Xc, Xd, Xe, Xf, Xg, Xh и Xi представляет собой радикал, в котором радикал GrC согласно формуле IX выбран из группы, состоящей из радикалов в соответствии с формулами IXe, IXf или IXg, представленными ниже:



	Формула IXf
	Формула IXg

[000154] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал в соответствии с формулами X, Ха, Хb, Хb', Хd, Хс, Хd, Хе, Хf, Хg, Хh и Хi представляет собой радикал, в котором радикал GrC в соответствии с формулой IX выбран из группы, состоящей из радикалов в соответствии с формулами IXe, IXf или IXg, в которой b равно 0 в соответствии с формулами IXh, IXi и IXj ниже:

	Формула IXh
	Формула IXi
	Формула IXj

[000155] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал в соответствии с формулами X, Ха, Хb, Хb', Хс, Хd, Хе, Хf, Хg, Хh и Хi представляет собой радикал, в котором радикал GrC отвечает формуле IX или IXe, в котором b = 0, и отвечает формуле IXh.

[000156] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал в соответствии с формулами X, Ха, Хb, Хb', Хс, Хd, Хе, Хf, Хg, Хh и Хi представляет собой радикал, в котором Сх выбран из группы, состоящей из линейных алкильных радикалов.

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

5 [000158] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал в соответствии с формулами X, Xa, Xb, Xb', Xc, Xd, Xe, Xf, Xg, Xh и Xi представляет собой радикал, в котором Cx выбран из группы, состоящей из алкильных радикалов, содержащих от 19 до 14 атомов углерода.

10 [000159] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал в соответствии с формулами X, Xa, Xb, Xb', Xc, Xd, Xe, Xf, Xg, Xh и Xi представляет собой радикал, в котором Cx выбран из группы, состоящей из радикалов, представленных формулами ниже:

	x = 9
	x = 11
	x = 13

15 [000160] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал в соответствии с формулами X, Xa, Xb, Xb', Xc, Xd, 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.

20 [000161] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал в соответствии с формулами X, Xa, Xb, Xb', Xc, Xd, Xe, Xf, Xg, Xh и Xi представляет собой радикал, в котором Cx выбран из группы, состоящей из радикалов, представленных формулами ниже:

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

[000162] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал в соответствии с формулами X, Xa, Xb, Xb', Xc, Xd, Xe, Xf, Xg, Xh и Xi представляет собой радикал, в котором Cx выбран из группы, состоящей из радикалов, представленных формулами ниже:

	x = 16
--	--------

25 [000163] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал в соответствии с формулами X, Xa, Xb, Xb', Xc, Xd, Xe, Xf, Xg, Xh

и X_i представляет собой радикал, в котором S_x выбран из группы, состоящей из алкильных радикалов, содержащих от 17 до 25 атомов углерода.

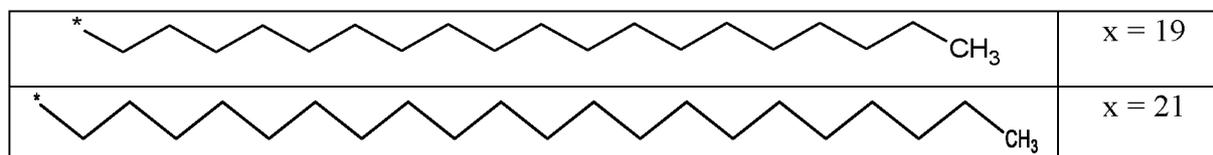
[000164] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал в соответствии с формулами X, X_a , X_b , X_b' , X_c , X_d , X_e , X_f , X_g , X_h и X_i представляет собой радикал, в котором S_x выбран из группы, состоящей из алкильных радикалов, содержащих от 17 до 18 атомов углерода.

[000165] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал в соответствии с формулами X, X_a , X_b , X_b' , X_c , X_d , X_e , X_f , X_g , X_h и X_i представляет собой радикал, в котором S_x выбран из группы, состоящей из радикалов, представленных формулами ниже:



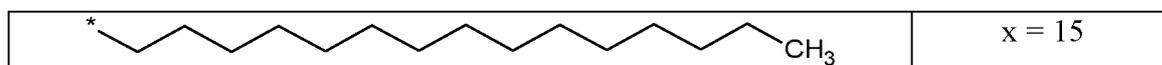
[000166] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал в соответствии с формулами X, X_a , X_b , X_b' , X_c , X_d , X_e , X_f , X_g , X_h и X_i представляет собой радикал, в котором S_x выбран из группы, состоящей из алкильных радикалов, содержащих от 18 до 25 атомов углерода.

[000167] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал в соответствии с формулами X, X_a , X_b , X_b' , X_c , X_d , X_e , X_f , X_g , X_h и X_i представляет собой радикал, в котором S_x выбран из группы, состоящей из радикалов, представленных формулами ниже:



[000168] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал согласно формулам X, X_a , X_b , X_b' , X_c , X_d , X_e , X_f , X_g , X_h и X_i представляет собой радикал, в котором радикал GrC в соответствии с формулой IX выбирают из группы, состоящей из радикалов, в которой S_x выбирают из группы, состоящей из алкильных радикалов, содержащих от 14 до 15 атомов углерода.

[000169] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал согласно формулам X, X_a , X_b , X_b' , X_c , X_d , X_e , X_f , X_g , X_h и X_i представляет собой радикал, в котором радикал GrC согласно формуле IX выбран из группы, состоящей из радикалов, в которой S_x выбран из группы, состоящей из радикалов, представленных формулами ниже:



[000170] В одном варианте осуществления, когда $a' = 1$, x составляет от 11 до 25 ($11 \leq x \leq 25$). В частности, когда x представляет собой от 15 до 16 ($x = 15$ или 16), тогда $r = 1$ и R представляет собой простой эфир или простой полиэфир, а когда x больше 17 ($x \geq 17$), тогда $r = 1$ и R представляет собой простой эфир или полиэфирный радикал.

5 [000171] В одном варианте осуществления, когда $a' = 2$, x составляет от 9 до 15 ($9 \leq x \leq 15$).

[000172] В одном варианте сополиаминокислоту выбирают из сополиаминокислот в соответствии с формулой XXXb, в которой гидрофобный радикал -
10 Ну выбран из группы гидрофобных радикалов в соответствии с формулами X, Xc', Ха, Xb', Xc, Хе, Xg и Xh, в которых $a' = 1$ и $l' = 1$ и GrC представляет собой радикал согласно формуле IXe.

[000173] В одном варианте сополиаминокислоту выбирают из сополиаминокислот в соответствии с формулой XXXb, в которой гидрофобный радикал -
15 Ну выбран из группы гидрофобных радикалов в соответствии с формулами X, Xc', Ха, Xb', Xc, Хе, Xg и Xh, в которых $a' = 1$ и $l' = 1$, а GrC представляет собой радикал в соответствии с формулой IX, в которой $e = 0$.

[000174] В одном варианте сополиаминокислоту выбирают из сополиаминокислот в соответствии с формулой XXXb, в которой гидрофобный радикал -
20 Ну выбран из группы гидрофобных радикалов в соответствии с формулами X, Xc', Ха, Xb', Xc, Xf, Xg и Xi, в которых $a' = 2$ или $l' = 2$ и GrC представляет собой радикал в соответствии с формулой IXe.

[000175] В одном варианте сополиаминокислоту выбирают из сополиаминокислот в соответствии с формулой XXXb, в которой гидрофобный радикал -
25 Ну выбран из группы гидрофобных радикалов в соответствии с формулами X, Xc', Ха, Xb', Xc, Xf, Xg и Xi, в которых $a' = 2$ и $l' = 2$, а GrC представляет собой радикал в соответствии с формулой IX, в которой $e = 0$.

[000176] В одном варианте сополиаминокислоту выбирают из сополиаминокислот в соответствии с формулой XXXa, в которой гидрофобный радикал -
30 Ну выбран из группы гидрофобных радикалов в соответствии с формулами X, Xc', Ха, Xb', Xc, Хе, Xg и Xh, в которых $a' = 1$ и $l' = 1$ и GrC представляет собой радикал согласно формуле IXe.

[000177] В одном варианте сополиаминокислоту выбирают из сополиаминокислот в соответствии с формулой XXXa, в которой гидрофобный радикал -
35 Ну выбран из группы гидрофобных радикалов в соответствии с формулами X, Xc', Ха, Xb,

Хс, Хf, Хg и Хi, в которых $a' = 2$ или $l' = 2$ и GrC представляет собой радикал в соответствии с формулой IXe.

[000178] В одном варианте осуществления гидрофобный радикал Ну выбран из группы гидрофобных радикалов в соответствии с формулой X, в которой h больше или равен 2, а GrC соответствует формуле IXe.

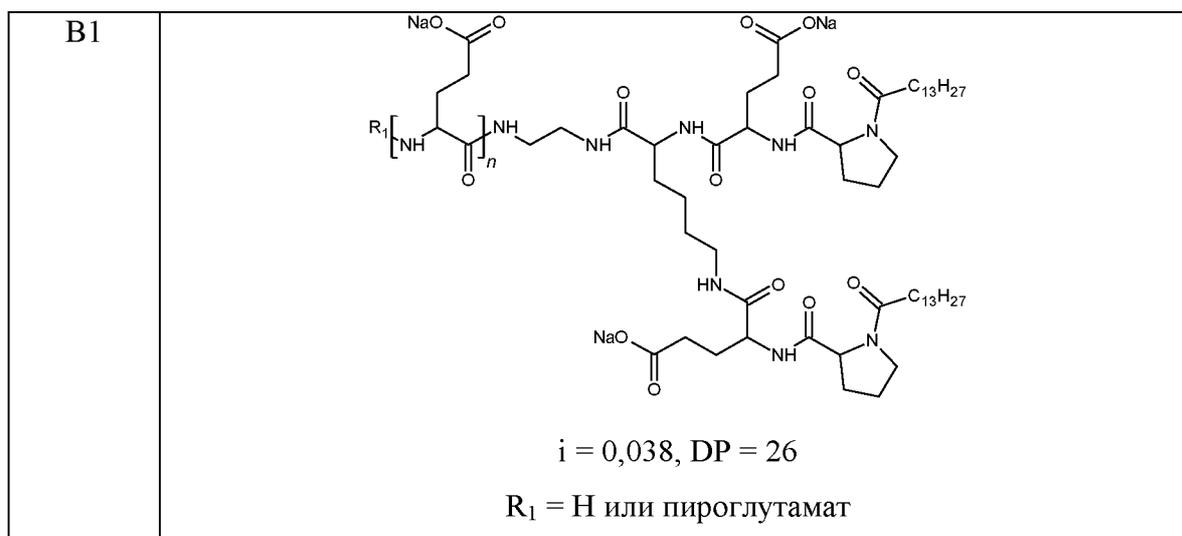
[000179] В одном варианте осуществления гидрофобный радикал Ну выбран из группы гидрофобных согласно формуле X, в которой g больше или равно 2 и a, l и h равны 0, а GrC соответствует формуле IXe.

[000180] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал выбран из гидрофобных радикалов согласно формулам X, Хс', Ха, Хb, Хb', Хс, Хе, Хg и Хh, в которых $a' = 1$ и $l' = 1$ и в котором Сх выбран из группы, состоящей из линейных алкильных радикалов.

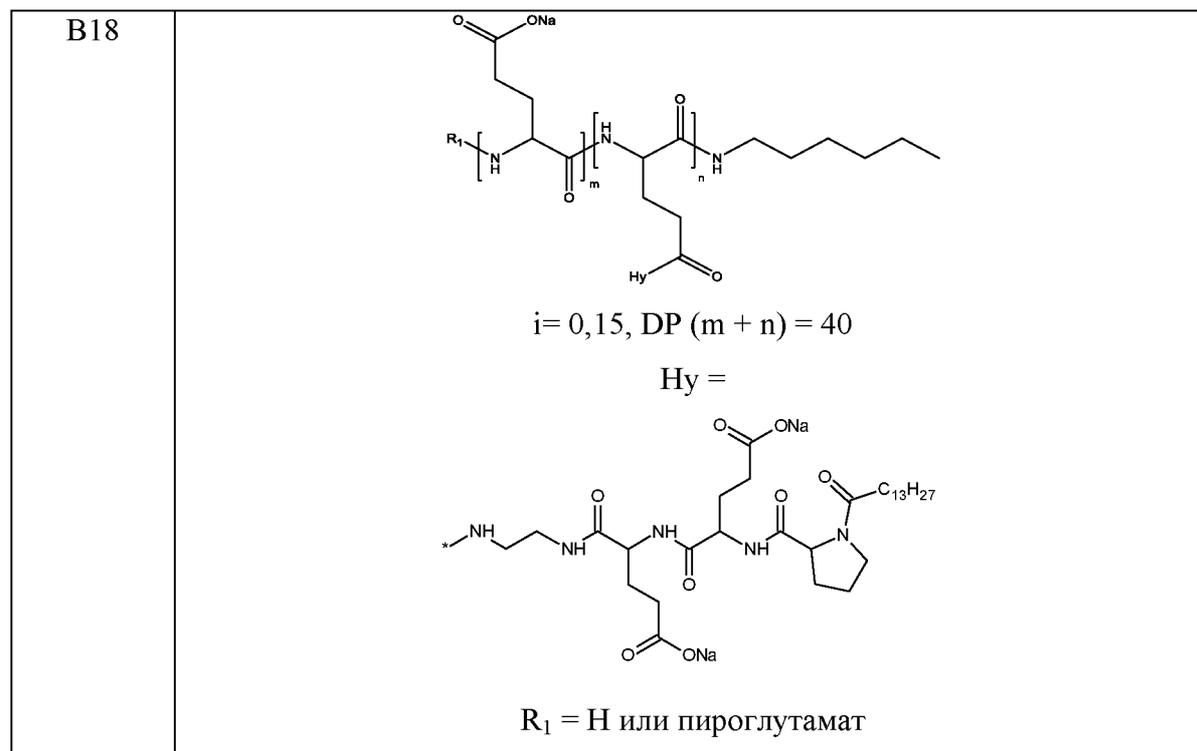
[000181] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал выбран из гидрофобных радикалов в соответствии с формулами X, Хс', Ха, Хb, Хb', Хс, Хf, Хg и Хi, в которых $a' = 2$ или $l' = 2$ и в котором Сх выбран из группы, состоящей из линейных алкильных радикалов.

[000182] В одном варианте осуществления гидрофобный радикал -Ну выбран из группы гидрофобных радикалов в соответствии с формулой X, в которой GrR представляет собой радикал в соответствии с формулой VII, GrH представляет собой радикал из XI и GrC находится в соответствии с формулой IX, в которой $e=1$, $b=0$ и $x=13$.

[000183] 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 В1.



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 В18.



[000184] В одном варианте осуществления композиция изобретения

5 отличается тем, что отношение М между числом гидрофобных радикалов и количеством глутаматных или аспарагиновых звеньев составляет от 0,007 до 0,3.

[000185] В одном варианте осуществления композиция изобретения отличается тем, что отношение М между числом гидрофобных радикалов и количеством глутаматных или аспарагиновых звеньев составляет от 0,01 до 0,3.

10 [000186] В одном варианте осуществления композиция изобретения отличается тем, что отношение М между числом гидрофобных радикалов и количеством глутаматных или аспарагиновых звеньев составляет от 0,02 до 0,2.

[000187] В одном варианте осуществления композиция изобретения отличается тем, что гидрофобный радикал реагирует на формулу X, и соотношение М между числом гидрофобных радикалов и числом глутаматных или аспарагиновых звеньев составляет от 0,007 до 0,15.

15 [000188] В одном варианте осуществления композиция изобретения отличается тем, что гидрофобный радикал реагирует на формулу X, и соотношение М между числом гидрофобных радикалов и числом глутаматных или аспарагиновых звеньев составляет от 0,01 до 0,1.

20

[000189] В одном варианте осуществления композиция изобретения отличается тем, что гидрофобный радикал реагирует на формулу X, и соотношение M между числом гидрофобных радикалов и числом глутаматных или аспарагиновых звеньев составляет от 0,02 до 0,08.

5 [000190] В одном варианте осуществления композиция изобретения отличается тем, что гидрофобный радикал реагирует на формулу X, в которой радикал Sx содержит от 9 до 10 атомов, а отношение M между числом гидрофобных радикалов и числом глутаматных или аспарагиновых звеньев составляет от 0,03 до 0,15.

10 [000191] В одном варианте осуществления композиция изобретения отличается тем, что гидрофобный радикал реагирует на формулу X, в которой радикал Sx содержит от 11 до 12 атомов, а отношение M между числом гидрофобных радикалов и числом глутаматных или аспарагиновых звеньев составляет от 0,015 до 0,1.

15 [000192] В одном варианте осуществления композиция изобретения отличается тем, что гидрофобный радикал реагирует на формулу X, в которой радикал Sx содержит от 11 до 12 атомов, а отношение M между числом гидрофобных радикалов и числом глутаматных или аспарагиновых звеньев составляет от 0,02 до 0,08.

20 [000193] В одном варианте осуществления композиция изобретения отличается тем, что гидрофобный радикал реагирует на формулу X, в которой радикал Sx содержит от 13 до 15 атомов, а отношение M между числом гидрофобных радикалов и числом глутаматных или аспарагиновых звеньев составляет от 0,01 до 0,1.

[000194] В одном варианте осуществления композиция изобретения отличается тем, что гидрофобный радикал реагирует на формулу X, в которой радикал Sx содержит от 13 до 15 атомов, а отношение M между числом гидрофобных радикалов и числом глутаматных или аспарагиновых звеньев составляет от 0,01 до 0,06.

25 [000195] В одном варианте осуществления композиция изобретения отличается тем, что гидрофобный радикал реагирует на формулу X, и соотношение M между числом гидрофобных радикалов и числом глутаматных или аспарагиновых звеньев составляет от 0,007 до 0,3.

30 [000196] В одном варианте осуществления композиция изобретения отличается тем, что гидрофобный радикал реагирует на формулу X, и соотношение M между числом гидрофобных радикалов и числом глутаматных или аспарагиновых звеньев составляет от 0,01 до 0,3.

[000197] В одном варианте осуществления композиция изобретения отличается тем, что гидрофобный радикал реагирует на формулу X, и соотношение M

между числом гидрофобных радикалов и числом глутаматных или аспарагиновых звеньев составляет от 0,015 до 0,2.

[000198] В одном варианте осуществления композиция изобретения отличается тем, что гидрофобный радикал реагирует на формулу X, в которой радикал Sx
5 содержит от 11 до 14 атомов, а отношение M между числом гидрофобных радикалов и числом глутаматных или аспарагиновых звеньев составляет от 0,1 до 0,2.

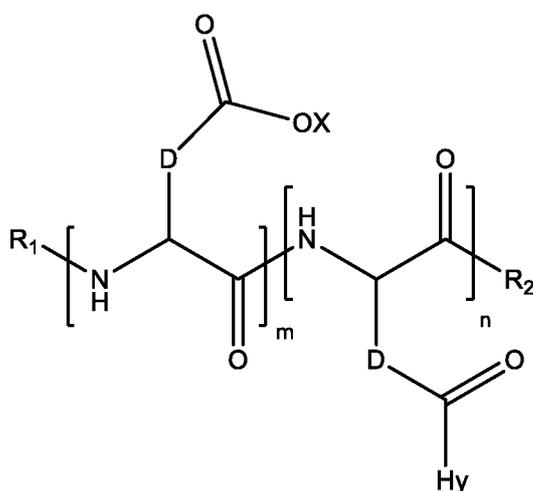
[000199] В одном варианте осуществления композиция изобретения отличается тем, что гидрофобный радикал реагирует на формулу X, в которой радикал Sx
10 содержит от 15 до 16 атомов, а отношение M между числом гидрофобных радикалов и числом глутаматных или аспарагиновых звеньев составляет от 0,04 до 0,15.

[000200] В одном варианте осуществления композиция изобретения отличается тем, что гидрофобный радикал реагирует на формулу X, в которой радикал Sx
15 содержит от 17 до 18 атомов, и отношение M между числом гидрофобных радикалов и числом глутаматных или аспарагиновых звеньев составляет от 0,02 до 0,06.

[000201] В одном варианте осуществления композиция изобретения отличается тем, что гидрофобный радикал реагирует на формулу X, в которой радикал Sx
20 содержит от 19 до 25 атомов, а отношение M между числом гидрофобных радикалов и числом глутаматных или аспарагиновых звеньев составляет от 0,01 до 0,06.

[000202] В одном варианте осуществления композиция изобретения отличается тем, что гидрофобный радикал реагирует на формулу X, в которой радикал Sx
25 содержит от 19 до 25 атомов, и отношение M между числом гидрофобных радикалов и числом глутаматных или аспарагиновых звеньев составляет от 0,01 до 0,05.

[000203] В одном варианте осуществления композиция изобретения отличается тем, что сополиаминокислота, содержащая карбоксилатные заряды и
25 гидрофобные радикалы, выбрана из сополиаминокислот в соответствии с формулой XXXa', приведенной ниже:



формула XXXa'

где

- D представляет собой независимо а -CH₂- группу (аспаргиновая единица) или -CH₂-CH₂- группу (глутаминовая единица),

5 - Ну представляет собой гидрофобный радикал, выбранный из гидрофобных радикалов в соответствии с формулой X, в которой $r=1$ и GrR представляет собой радикал в соответствии с формулой VII,

10 - R₁ представляет собой гидрофобный радикал, выбранный из гидрофобных радикалов в соответствии с формулой X, в которой $r=0$ или $r=1$, и GrR представляет собой радикал в соответствии с формулой VII', или радикал, выбранный из группы, состоящей из H, линейной ацильной группы C2-C10, разветвленной ацильной группы C4-C10, бензила, концевой «аминокислотного» звена и пироглутамата,

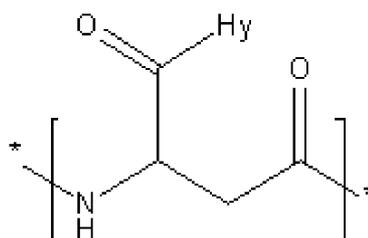
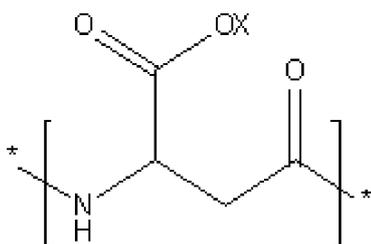
15 - R₂ представляет собой гидрофобный радикал, выбранный из гидрофобных радикалов в соответствии с формулой X, в которой $r=1$ и GrR представляет собой радикал в соответствии с формулой VII, или радикал -NR'R'', где R' и R'', одинаковые или разные, выбраны из группы, включающей H, линейные или разветвленные или циклические алкилы C2-C10, бензил и указанные алкилы R' и R'', которые могут образовывать вместе один или несколько насыщенных, ненасыщенных и/или ароматических карбонизированных циклов и/или могут содержать гетероатомы, выбранные из группы, включающей O, N и S;

20 - X представляет собой катионный объект, выбранный из группы, включающей щелочные катионы;

- n + m представляет степень полимеризации DP сополиаминокислоты, а именно, среднее количество мономерных звеньев в цепи сополиаминокислоты и $5 \leq n + m \leq 250$.

25 [000204] Когда сополиаминокислота содержит одну или несколько аспарагиновых единиц, последняя может подвергаться структурным перестройкам.

[000205] В одном варианте осуществления композиция изобретения отличается тем, что когда сополиаминокислота содержит звенья аспарагиновой кислоты, тогда сополиаминокислота также может содержать мономерные звенья согласно формуле XXXI и/или XXXI'.

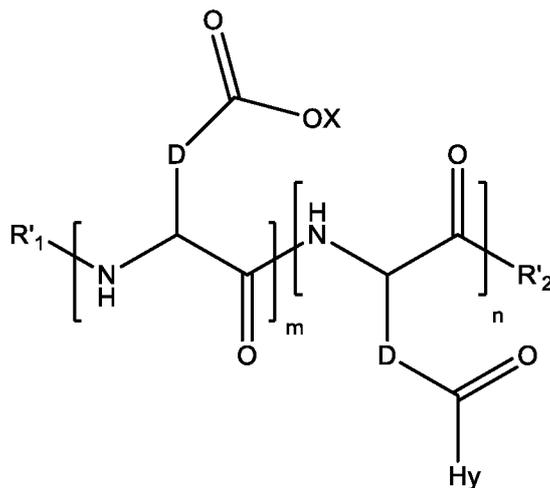


Формула XXXI

Формула XXXI'

[000206] Мы называем «статистически привитой сополиаминокислотой» сополиаминокислоту, содержащую карбоксилатные заряды и по меньшей мере один гидрофобный радикал, сополиаминокислоту в соответствии с формулой XXXa.

5 [000207] В одном варианте осуществления композиция изобретения отличается тем, что сополиаминокислота, содержащая карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы, выбрана из сополиаминокислот в соответствии с формулой XXXa', в которой $R_1 = R'_1$ и $R_2 = R'_2$, в соответствии с формулой XXXa ниже:



формула XXXa

10 где

- m, n, X, D и Hy имеют определения, данные выше,

- R'_1 представляет собой радикал, выбранный из группы, состоящей из H, линейной ацильной группы C2-C10, разветвленной ацильной группы C4-C10, бензила, концевого «аминокислотного» звена и пироглутамата,

15 - R'_2 представляет собой $-NR'R''$ радикал, R' и R'' , одинаковые или разные, выбранные из группы, включающей H, линейные или разветвленные или циклические алкилы C2-C10, бензил и указанные R' и R'' алкилы, необязательно образуют вместе один или несколько карбонизированных, насыщенных, ненасыщенных и/или ароматических циклов, необязательно содержащих гетероатомы, выбранные из группы, включающей O,
20 N и S;

[000208] В одном варианте осуществления композиция изобретения отличается тем, что сополиаминокислота, несущая карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы выбрана из сополиаминокислот согласно формуле XXXa, в которой Hy представляет собой радикал согласно формуле X.

25 [000209] В одном варианте осуществления композиция изобретения отличается тем, что сополиаминокислота, несущая карбоксилатные заряды и гидрофобные

радикалы выбрана из сополиаминокислот согласно формуле XXXa, в которой Ну является радикалом согласно формуле X, в которой $\gamma=1$.

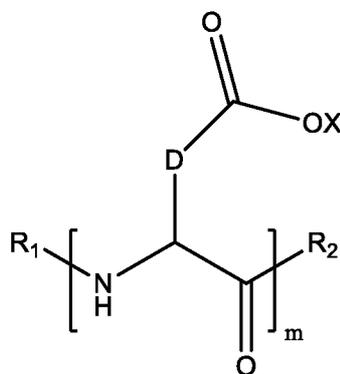
[000210] В одном варианте осуществления композиция изобретения отличается тем, что сополиаминокислота, несущая карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы, выбрана из сополиаминокислот в соответствии с формулой XXXa, в которой Ну является радикалом в соответствии с формулой X, в которой $\gamma=1$, а для GrC $b=0$.

[000211] В одном варианте осуществления композиция изобретения отличается тем, что сополиаминокислота, несущая карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы выбрана из сополиаминокислот согласно формуле XXXa, в которой Ну представляет собой радикал согласно формуле X и в которой GrC представляет собой радикал согласно формуле IX.

[000212] В одном варианте осуществления композиция изобретения отличается тем, что сополиаминокислота, несущая карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы выбрана из сополиаминокислот согласно формуле XXXa, в которой Ну представляет собой радикал согласно формуле X и в которой GrC представляет собой радикал согласно формуле IX и $\gamma=1$.

[000213] Мы называем «определенную привитую сополиаминокислоту» сополиаминокислотой, несущей карбоксилатные заряды и по меньшей мере один гидрофобный радикал, сополиаминокислоту в соответствии с формулой XXXb.

[000214] В одном варианте осуществления композиция изобретения отличается тем, что сополиаминокислота, несущая карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы выбрана из сополиаминокислот согласно формуле XXXa', в которой $n=0$ согласно следующей формуле XXXb:



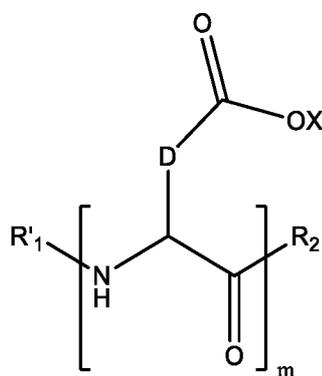
формула XXXb

в которой m , X , D , R_1 и R_2 имеют определения, приведенные выше и, по меньшей мере, R_1 или R_2 является гидрофобным радикалом в соответствии с формулой X.

[000215] В одном варианте осуществления композиция изобретения отличается тем, что сополиаминокислота, несущая карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы выбрана из сополиаминокислот согласно формуле XXXa', в которой $n = 0$ согласно формуле XXXb и R_1 или R_2 является гидрофобным радикалом в соответствии с формулой X.

[000216] В одном варианте осуществления композиция изобретения отличается тем, что сополиаминокислота, несущая карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы выбрана из сополиаминокислот в соответствии с формулой XXXb, в которой $R_1 = R'1$ в соответствии с формулой XXXb':

10

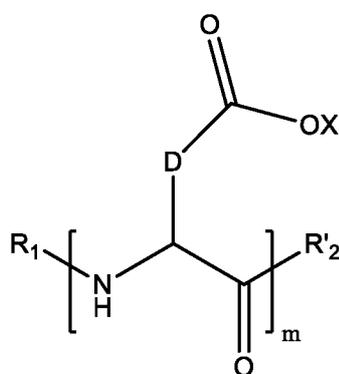


формула XXXb'

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

[000217] В одном варианте осуществления композиция изобретения отличается тем, что сополиаминокислота, несущая карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы выбрана из сополиаминокислот в соответствии с формулой XXXb, в которой $R_2 = R'2$ в соответствии с формулой XXXb'':

15



Формула XXXb''

20 в которой m , X , D , R_1 и $R'2$ имеют определения, данные выше, и, по меньшей мере, R_1 представляет собой гидрофобный радикал в соответствии с формулой X.

[000218] В одном варианте осуществления композиция изобретения отличается тем, что сополиаминокислота, несущая карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы выбрана из сополиаминокислот в соответствии с формулой XXXb или XXXb", в которой R₁ представляет собой радикал в соответствии с формулой X и в которой GrR
5 соответствует формуле VII'.

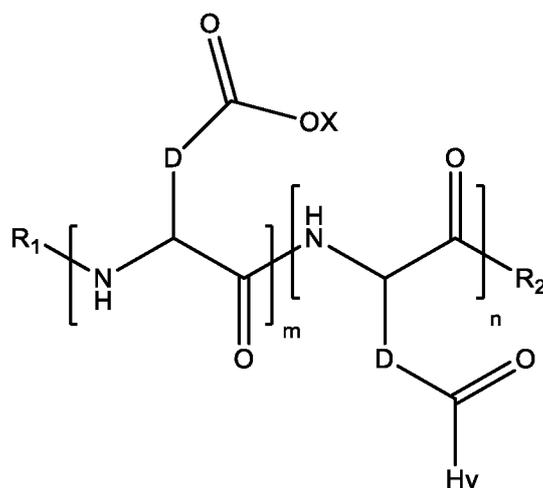
[000219] В одном варианте осуществления композиция изобретения отличается тем, что сополиаминокислота, несущая карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы выбрана из сополиаминокислот в соответствии с формулой XXXb или XXXb", в которой R₁ представляет собой радикал в соответствии с формулой X и в которой GrR
10 соответствует формуле VII'.

[000220] В одном варианте осуществления композиция изобретения отличается тем, что сополиаминокислота, несущая карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы, выбрана из сополиаминокислот в соответствии с формулой XXXb или XXXb", в которой R₁ представляет собой гидрофобный радикал в соответствии с формулой X и
15 GrR соответствует формуле VII', а GrC соответствует формуле IX.

[000221] В одном варианте осуществления композиция изобретения отличается тем, что сополиаминокислота, несущая карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы, выбрана из сополиаминокислот в соответствии с формулой XXXb или XXXb", в которой R₁ представляет собой гидрофобный радикал в соответствии с формулой X и
20 GrR соответствует формуле VII', а GrC соответствует формуле IX.

[000222] В одном варианте осуществления композиция изобретения отличается тем, что сополиаминокислоту, несущую карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы, выбирают из сополиаминокислот в соответствии с формулой XXXb или XXXb', в которой R₂ представляет собой гидрофобный радикал в соответствии с формулой X и в которой r = 1 и GrR соответствует формуле VII.
25

[000223] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что сополиаминокислота, несущая карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы, выбрана из сополиаминокислот в соответствии с формулой XXXa', в которой по меньшей мере один из R₁ или R₂ представляет собой гидрофобный радикал, как определено выше
30 согласно следующей формуле XXX:



формула XXX

где

- D представляет собой независимо а -CH₂- группу (аспаргиновая единица) или -CH₂-CH₂- группу (глутаминовая единица),
- 5 - Ну представляет собой гидрофобный радикал, выбранный из гидрофобных радикалов в соответствии с формулой X, в которой $\gamma=1$ и GrR представляет собой радикал в соответствии с формулой VII,
- R₁ представляет собой гидрофобный радикал, выбранный из гидрофобных радикалов в соответствии с формулой X, в которой $\gamma=0$ или $\gamma=1$, и GrR представляет собой
- 10 радикал в соответствии с формулой VII', или радикал, выбранный из группы, состоящей из H, линейной ацильной группы C₂-C₁₀, разветвленной ацильной группы C₄-C₁₀, бензила, концевое «аминокислотного» звена и пироглутамата,
- R₂ представляет собой гидрофобный радикал, выбранный из гидрофобных радикалов в соответствии с формулой X, в которой $\gamma=1$, и GrR представляет собой
- 15 радикал в соответствии с формулой VII, или радикал -NR'R'' с R' и R'', одинаковыми или различными, которые выбраны из группы, включающей H, линейные или разветвленные или циклические алкилы C₂-C₁₀, бензил и указанные R' и R'' алкилы, необязательно образуют вместе один или несколько карбонизированных, насыщенных, ненасыщенных и/или ароматических циклов, необязательно содержащих гетероатомы, выбранные из
- 20 группы, включающей O, N и S,
- по крайней мере, один из R₁ или R₂ является гидрофобным радикалом, как определено выше,
- X представляет собой H или катионный объект, выбранный из группы, включающей катионы металлов;
- 25 - n + m представляет степень полимеризации DP сополиаминокислоты, а именно, среднее количество мономерных звеньев в цепи сополиаминокислоты и $5 \leq n + m \leq 250$.

[000224] В одном варианте осуществления композиция изобретения отличается тем, что сополиаминокислота, несущая карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы выбирают из сополиаминокислот в соответствии с формулами XXX, XXXa, XXXa', XXXb, XXXb' или XXXb'' в которой группа D является $-\text{CH}_2-$ группой (аспарагиновое звено).

[000225] В одном варианте осуществления композиция изобретения отличается тем, что сополиаминокислоту, несущую карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы выбирают из сополиаминокислот в соответствии с формулами XXX, XXXa, XXXa', XXXb, XXXb' или XXXb'', в которой группа D является группой $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ (глутаминовое звено).

[000226] В одном варианте осуществления композиция изобретения отличается тем, что R_1 представляет собой радикал, выбранный из группы, включающей линейную ацильную группу C_2 до C_{10} , разветвленную ацильную группу C_4 до C_{10} , бензил, концевое «аминокислотное» звено и полиглутамат.

[000227] В одном варианте осуществления композиция изобретения отличается тем, что R_1 представляет собой радикал, выбранный из группы, включающей линейную ацильную группу C_2 до C_{10} или разветвленную ацильную группу C_4 до C_{10} .

[000228] В одном варианте осуществления композиция изобретения отличается тем, что сополиаминокислота, несущая карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы выбрана из сополиаминокислот в соответствии с формулами XXXa, XXXb, XXXb' или XXXb'', в которых группа D является группой $-\text{CH}_2$ (аспарагиновое звено).

[000229] В одном варианте осуществления композиция изобретения отличается тем, что сополиаминокислота, несущая карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы выбирается из сополиаминокислот в соответствии с формулами XXXa, XXXb, XXXb' или XXXb'', в которых сополиаминокислота выбрана из сополиаминокислот, в которых группа D представляет собой группу $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ (глутаминовое звено).

[000230] В одном варианте осуществления композиция согласно изобретению отличается тем, что $n + m$ составляет от 10 до 200.

[000231] В одном варианте осуществления композиция согласно изобретению отличается тем, что $n + m$ составляет от 15 до 150.

[000232] В одном варианте осуществления композиция согласно изобретению отличается тем, что $n + m$ составляет от 15 до 100.

[000233] В одном варианте осуществления композиция согласно изобретению отличается тем, что $n + m$ составляет от 15 до 80.

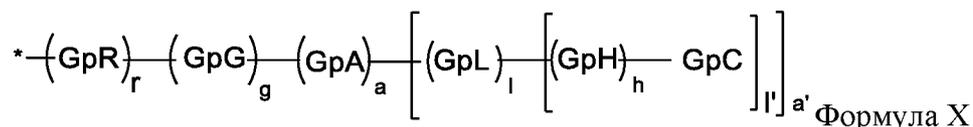
[000234] В одном варианте осуществления композиция согласно изобретению отличается тем, что $n + m$ составляет от 15 до 65.

[000235] В одном варианте осуществления композиция согласно изобретению отличается тем, что $n + m$ составляет от 20 до 60.

5 [000236] В одном варианте осуществления композиция согласно изобретению отличается тем, что $n + m$ составляет от 20 до 50.

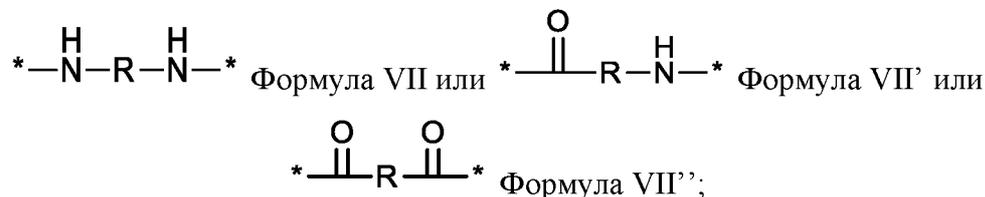
[000237] В одном варианте осуществления композиция согласно изобретению отличается тем, что $n + m$ составляет от 20 до 40.

10 [000238] Изобретение также относится к сополиаминовой кислоте, несущей карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы-Ну, причем указанная сополиаминокислота состоит из глутаминовых или аспарагиновых звеньев и указанные гидрофобные радикалы Ну выбраны из радикалов в соответствии с формулой X, как определено ниже:

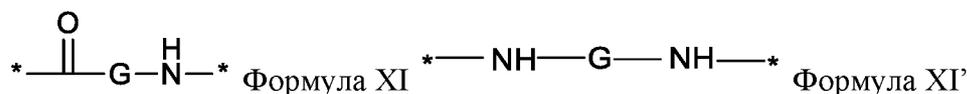


15 где

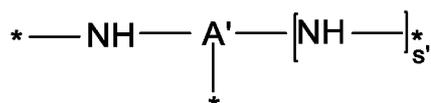
GrR выбирается среди радикалов в соответствии с формулами VII, VII' или VII'':



20 - Одинаковые или разные GrG и GrH выбираются из радикалов в соответствии с формулами XI или XI';

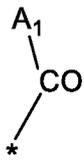


- GrA выбран среди радикалов в соответствии с формулой VIII

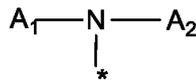


25 Формула VIII

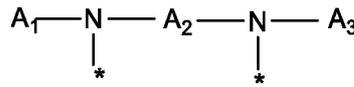
В котором A' выбран из радикалов в соответствии с формулами VIII', VIII'' или VIII'''



Формула VIII'

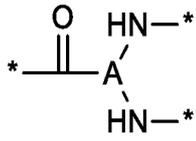


Формула VIII''

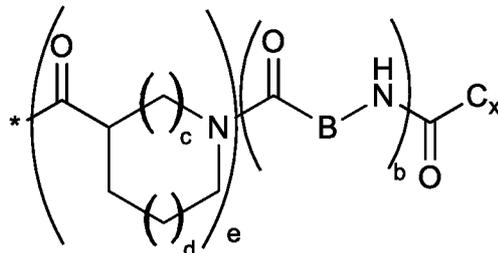


Формула VIII'''

- -GrL выбран из радикалов в соответствии с формулой XII

5
Формула XII,

- GrC представляет собой радикал в соответствии с формулой IX:



Формула IX;

- * Указывает места 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;

25

- 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, являются линейными или разветвленными алкильными радикалами, содержащими от 1 до 8 атомов углерода, и
5 необязательно замещенные радикалом из насыщенного, ненасыщенного или ароматического цикла;
- B представляет собой незамещенный эфир или полиэфир, содержащий от 4 до 14 атомов углерода и от 1 до 5 атомов кислорода, или линейный или разветвленный алкильный радикал, необязательно содержащий ароматическое ядро, содержащее от 1 до
10 9 атомов углерода.
- C_x представляет собой линейный или разветвленный одновалентный алкильный радикал, необязательно включающий циклическую часть, в которой x обозначает число атомов углерода и:
 - Когда гидрофобный радикал -Ну несет 1 -GpC, тогда $9 \leq x \leq 25$,
 - 15 - 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 алкильный радикал с 1-8 атомами углерода, причем указанный алкильный радикал несет одну или несколько функций свободной карбоновой кислоты(от),
20
- 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 -CONH₂ или незамещенного эфирного или полиэфирного радикала, содержащего от 4 до 14 атомов углерода и от 1 до 5 атомов кислорода,
25
- 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 аминной функции, которую несет PLG, и кислотной функции, которую несет прекурсор -Ну' гидрофобного радикала -Ну, и
30

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

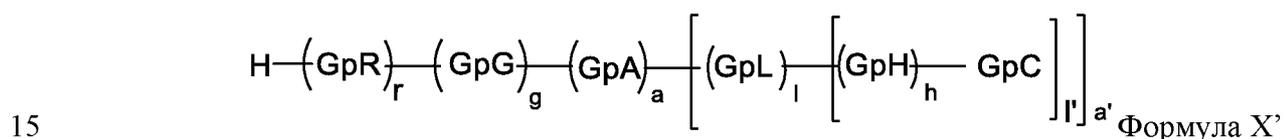
5 - соотношение М между числом гидрофобных радикалов и числом глутаминовых или аспарагиновых единиц составляет от $0 < M \leq 0,5$;

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

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

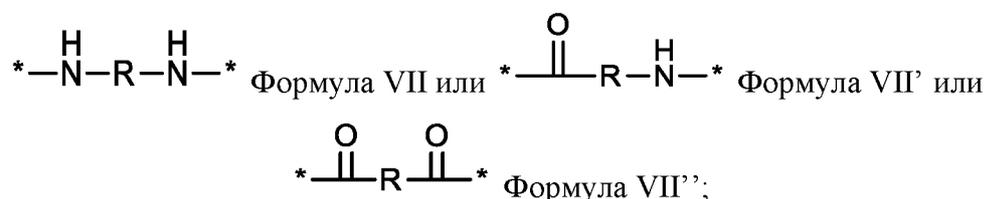
- функции свободных карбоновых кислот находятся в форме соли щелочного металла, выбранной из группы, состоящей из Na^+ и K^+ .

[000239] Изобретение также относится к прекурсоры Ну' гидрофобного радикала -Ну в соответствии с формулой X', как определено ниже:

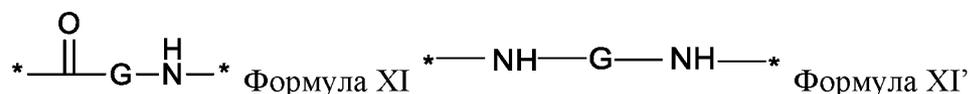


где

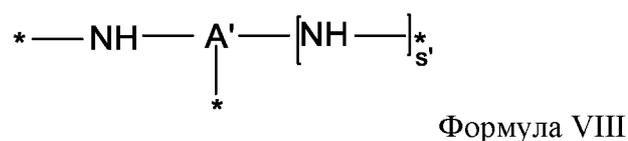
GrR выбирается среди радикалов в соответствии с формулами VII, VII' или VII'':



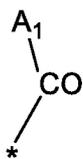
- Одинаковые или разные GrG и GrH выбираются из радикалов в соответствии с формулами XI или XI';



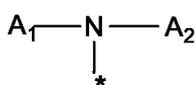
- GrA выбран среди радикалов в соответствии с формулой VIII



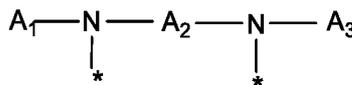
В котором A' выбран из радикалов в соответствии с формулами VIII', VIII'' или VIII'''



Формула VIII'

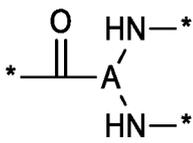


Формула VIII''



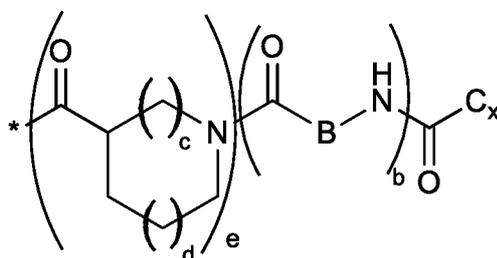
Формула VIII'''

- -GrL выбран из радикалов в соответствии с формулой XII



5 Формула XII,

- GrC представляет собой радикал в соответствии с формулой IX:



Формула IX;

- * Указывает места 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, являются линейными или разветвленными алкильными радикалами, содержащими от 1 до 8 атомов углерода, и
5 необязательно замещенные радикалом из насыщенного, ненасыщенного или ароматического цикла;
- B представляет собой незамещенный эфирный или полиэфирный радикал, содержащий от 4 до 14 атомов углерода и от 1 до 5 атомов кислорода, или линейный или разветвленный алкильный радикал, необязательно содержащий ароматическое ядро,
10 содержащее от 1 до 9 атомов углерода.
- C_x представляет собой линейный или разветвленный одновалентный алкильный радикал, необязательно содержащий циклическую часть, в которой x обозначает число атомов углерода и:
 - Когда гидрофобный радикал -Ну несет 1 -GpC, тогда $9 \leq x \leq 25$,
 - 15 - 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 двухвалентный линейный или разветвленный алкильный радикал с 1-8 атомами углерода, причем указанный алкильный радикал несет одну или несколько функций свободной карбоновой кислоты(от),
20
- R представляет собой радикал, выбранный из группы, состоящей из двухвалентного линейного или разветвленного алкильного радикала, содержащего от 1 до
25 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:
30
 - o через ковалентную связь между карбонилем гидрофобного радикала -Ну и атомом азота, который несет PLG, таким образом образуя амидную функцию, полученную в результате реакции аминной функции, которую несет PLG, и кислотной функции, которую несет прекурсор -Ну' гидрофобного радикала -Ну, и

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

5 - 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,

10 - функции свободных карбоновых кислот находятся в форме соли щелочного металла, выбранной из группы, состоящей из Na^+ и K^+ .

[000240] В одном варианте осуществления композиция изобретения отличается тем, что сополиаминокислота получена из полиаминокислоты, полученной полимеризацией.

15 [000241] В одном варианте осуществления композиция изобретения отличается тем, что сополиаминокислота получена из полиаминокислоты, полученной полимеризацией с раскрытием цикла производного N-карбоксиянгидрида глутаминовой кислоты или производного N-карбоксиянгидрида аспарагиновой кислоты.

20 [000242] В одном варианте осуществления композиция изобретения отличается тем, что сополиаминокислота является производной полиаминокислоты, полученной полимеризацией производного N-карбоксиянгидрида глутаминовой кислоты или производного N-карбоксиянгидрида аспарагиновой кислоты, как описано в статье из журнала Adv. Polym. Sci. 2006, 202, 1-18 (Deming, T.J.).

25 [000243] В одном варианте осуществления композиция изобретения отличается тем, что сополиаминокислота получена из полиаминокислоты, полученной полимеризацией производного N-карбоксиянгидрида глутаминовой кислоты.

30 [000244] В одном варианте осуществления композиция изобретения отличается тем, что сополиаминокислота является производной полиаминокислоты, полученной полимеризацией производного N-карбоксиянгидрида глутаминовой кислоты, выбранного из группы, состоящей из N-карбоксиянгидрида полиметил глутамата (GluOMe-NCA), N-карбоксиянгидрид полибензил глутамата (GluOBzl-NCA) и N-карбоксиянгидрид поли-трет-бутил глутамата (GluOtBu-NCA).

[000245] В одном варианте осуществления производное N-карбоксиянгидрида глутаминовой кислоты представляет собой N-карбоксиянгидрид поли-L-метил глутамата (L-GluOMe-NCA).

[000246] В одном варианте осуществления производное N-карбоксиянгидрида глутаминовой кислоты представляет собой N-карбоксиянгидрид поли-L-бензил глутамата (L-GluOBzl-NCA).

5 [000247] В одном варианте осуществления композиция изобретения отличается тем, что сополиаминокислота получена из полиаминокислоты, полученной полимеризацией производного N-карбоксиянгидрида глутаминовой кислоты или производного N-карбоксиянгидрида аспарагиновой кислоты с использованием металлоорганического соединения переходного металла в качестве инициатора, как описано в публикации Nature 1997, 390, 386-389 (Deming, TJ).

10 [000248] В одном варианте осуществления композиция изобретения отличается тем, что сополиаминокислота получена из полиаминокислоты, полученной полимеризацией производного N-карбоксиянгидрида глутаминовой кислоты или производного N-карбоксиянгидрида аспарагиновой кислоты с использованием аммиака или первичного амина в качестве инициатора, как описано во французском патенте FR 15 2801226 (Touraud, F. и др.) и в ссылках, цитируемых в этом патенте.

[000249] В одном варианте осуществления композиция изобретения отличается тем, что сополиаминокислота получена из полиаминокислоты, полученной полимеризацией производного N-карбоксиянгидрида глутаминовой кислоты или производного N-карбоксиянгидрида аспарагиновой кислоты с использованием 20 гексаметилдисилазана в качестве инициатора, как описано в публикации J. Am. Chem. Soc. 2007, 129, 14114-14115 (Lu H. ; et al.) или силилированного амина, как описано в публикации J. Am. Chem. Soc. 2008, 130, 12562-12563 (Lu H. ; et al.).

[000250] В одном варианте осуществления композиция изобретения отличается тем, что способ синтеза полиаминокислоты, полученной полимеризацией 25 производного N-карбоксиянгидрида глутаминовой кислоты или производного N-карбоксиянгидрида аспарагиновой кислоты, из которого образуется сополиаминокислота, включает стадию гидролиза сложноэфирных функций.

[000251] В одном варианте осуществления эта стадия гидролиза сложноэфирных групп может состоять из гидролиза в кислой среде или гидролиза в 30 основной среде или проводиться гидрированием.

[000252] В одном варианте осуществления эта стадия гидролиза сложноэфирных групп представляет собой гидролиз в кислой среде.

[000253] В одном варианте осуществления эту стадию гидролиза сложноэфирных групп проводят гидрированием.

[000254] В одном варианте осуществления композиция изобретения отличается тем, что сополиаминокислота получена из полиаминокислоты, полученной деполимеризацией полиаминокислоты с более высокой молекулярной массой.

5 [000255] В одном варианте осуществления композиция изобретения отличается тем, что сополиаминокислота получена из полиаминокислоты, полученной ферментативной деполимеризацией полиаминокислоты с более высокой молекулярной массой.

10 [000256] В одном варианте осуществления композиция изобретения отличается тем, что сополиаминокислота получена из полиаминокислоты, полученной ферментативной деполимеризацией полиаминокислоты с более высокой молекулярной массой.

15 [000257] В одном варианте осуществления композиция изобретения отличается тем, что сополиаминокислота получена из полиаминокислоты, полученной путем ферментативной и химической деполимеризации полиаминокислоты с более высокой молекулярной массой.

[000258] В одном варианте осуществления композиция изобретения отличается тем, что сополиаминокислота получена из полиаминокислоты, полученной деполимеризацией полиаминокислоты с более высокой молекулярной массой, выбранной из группы, состоящей из полиглутамата натрия и полиаспартата натрия.

20 [000259] В одном варианте осуществления композиция изобретения отличается тем, что сополиаминокислота получена из полиаминокислоты, полученной деполимеризацией полиглутамата натрия с более высокой молекулярной массой.

25 [000260] В одном варианте осуществления композиция изобретения отличается тем, что сополиаминокислота получена из полиаминокислоты, полученной деполимеризацией полиаспартата натрия с более высокой молекулярной массой.

30 [000261] В одном варианте осуществления композиция изобретения отличается тем, что сополиаминокислота получается путем прививки гидрофобной группы на поли-L-глутаминовую кислоту или поли-L-аспарагиновую кислоту, используя процесс образования амидной связи, хорошо известный специалисту в данной области.

[000262] В одном варианте осуществления композиция изобретения отличается тем, что сополиаминокислота получается прививкой гидрофобной группы к поли-L-глутаминовой кислоте или поли-L-аспарагиновой кислоте с использованием процессов образования амидной связи, используемых для синтеза пептидов.

35 [000263] В одном варианте осуществления композиция изобретения отличается тем, что сополиаминокислота получается прививкой гидрофобной группы на

поли-L-глутаминовую кислоту или поли-L-аспарагиновую кислоту, как описано во французском патенте FR 2840614 (Chan, YP; и др.).

[000264] Впоследствии, единицы, используемые для инсулинов, являются теми, которые рекомендованы фармакопеями, их эквиваленты мг/мл приведены в таблице ниже:

Инсулин	ЕР Фармакопея 8.0 (2014)	Фармакопея США - USP38 (2015)
Аспарт	1U = 0,0350 мг инсулина аспарт	1 USP = 0,0350 мг инсулина аспарт
Лизпро	1U = 0,0347 мг инсулина лизпро	1 USP = 0,0347 мг инсулина лизпро
Человек	1 UI = 0,0347 мг человеческого инсулина	1 USP = 0,0347 мг человеческого инсулина
Гларгин	1U = 0,0364 мг инсулина гларгина	1 USP = 0,0364 мг инсулина гларгина
Свиной	1UI = 0,0345 мг свиного инсулина	1 USP = 0,0345 мг свиного инсулина
Бычий	1UI = 0,0342 мг бычьего инсулина	1 USP = 0,0342 мг бычьего инсулина

[000265] Под базальным инсулином с изоэлектрической точкой от 5,8 до 8,5 подразумевается нерастворимый инсулин при pH 7 и продолжительность действия которого составляет от 8 до 24 часов или более в стандартных моделях диабета.

10 [000266] Эти базальные инсулины, изоэлектрическая точка которых составляет от 5,8 до 8,5, представляют собой рекомбинантные инсулины, первичная структура которых была модифицирована главным образом путем введения основных аминокислот, таких как аргинин или лизин. Они описаны, например, в следующих патентах, патентных заявках или публикациях: WO 2003/053339, WO 2004/096854, US
15 5656722 и US 6100376, содержание которых включено посредством ссылки.

[000267] В одном варианте осуществления базальный инсулин с изоэлектрической точкой от 5,8 до 8,5 представляет собой инсулин гларгин. Инсулин гларгин продается под маркой Lantus[®] (100 ед/мл) или Toujeo[®] (300 ед/мл) от SANOFI.

20 [000268] В одном варианте осуществления базальный инсулин с изоэлектрической точкой от 5,8 до 8,5 представляет собой биоподобный инсулин гларгин.

[000269] Био-подобный инсулин гларгин продается под маркой Abasaglar[®] или Basaglar[®] от ELI LILLY.

[000270] В одном варианте осуществления композиции согласно изобретению содержат от 40 до 500 ед/мл базального инсулина, изоэлектрическая точка которого составляет от 5,8 до 8,5.

[000271] В одном варианте осуществления композиции изобретения содержат
5 40 ед/мл базального инсулина, изоэлектрическая точка которого составляет от 5,8 до 8,5.

[000272] В одном варианте осуществления композиции изобретения содержат
75 ед/мл базального инсулина, изоэлектрическая точка которого составляет от 5,8 до 8,5.

[000273] В одном варианте осуществления композиции изобретения содержат
10 в общей сложности 100 ед/мл (или около 3,6 мг/мл) базального инсулина,
изоэлектрическая точка которого составляет от 5,8 до 8,5.

[000274] В одном варианте осуществления композиции изобретения содержат
150 ед/мл базального инсулина, изоэлектрическая точка которого составляет от 5,8 до 8,5.

[000275] В одном варианте осуществления композиции изобретения содержат
200 ед/мл базального инсулина, изоэлектрическая точка которого составляет от 5,8 до 8,5.

[000276] В одном варианте осуществления композиции изобретения содержат
15 225 ед/мл базального инсулина, изоэлектрическая точка которого составляет от 5,8 до 8,5.

[000277] В одном варианте осуществления композиции изобретения содержат
250 ед/мл базального инсулина, изоэлектрическая точка которого составляет от 5,8 до 8,5.

[000278] В одном варианте осуществления композиции изобретения содержат
20 300 ед/мл базального инсулина, изоэлектрическая точка которого составляет от 5,8 до 8,5.

[000279] В одном варианте осуществления композиции изобретения содержат
400 ед/мл базального инсулина, изоэлектрическая точка которого составляет от 5,8 до 8,5.

[000280] В одном варианте осуществления композиции изобретения содержат
500 ед/мл базального инсулина, изоэлектрическая точка которого составляет от 5,8 до 8,5.

[000281] В одном варианте осуществления массовое соотношение между
25 базальным инсулином, изоэлектрическая точка которого составляет от 5,8 до 8,5, и
сополиаминокислотой или сополиаминокислотой/базальным инсулином составляет от 0,2
до 8.

[000282] В одном варианте осуществления массовое соотношение составляет
30 от 0,2 до 6.

[000283] В одном варианте осуществления массовое соотношение составляет
от 0,2 до 5.

[000284] В одном варианте осуществления массовое соотношение составляет
от 0,2 до 4.

- [000285] В одном варианте осуществления массовое соотношение составляет от 0,2 до 3.
- [000286] В одном варианте осуществления массовое соотношение составляет от 0,2 до 2.
- 5 [000287] В одном варианте осуществления массовое соотношение составляет от 0,2 до 1.
- [000288] В одном варианте осуществления концентрация сополиаминокислоты, несущей карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы составляет самое большее 60 мг/мл.
- 10 [000289] В одном варианте осуществления концентрация сополиаминокислоты, несущей карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы составляет самое большее 40 мг/мл.
- [000290] В одном варианте осуществления концентрация сополиаминокислоты, несущей карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы
- 15 составляет самое большее 20 мг/мл.
- [000291] В одном варианте осуществления концентрация сополиаминокислоты, несущей карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы составляет самое большее 10 мг/мл.
- [000292] В одном варианте осуществления концентрация сополиаминокислоты, несущей карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы
- 20 составляет самое большее 5 мг/мл.
- [000293] В одном варианте осуществления концентрация сополиаминокислоты, несущей карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы составляет самое большее 2,5 мг/мл.
- 25 [000294] В одном варианте осуществления композиции изобретения дополнительно содержат прандиальный инсулин. Прандиальные инсулины растворимы при pH 7.
- [000295] Прандиальный инсулин означает так называемый быстрый или «обычный» инсулин.
- 30 [000296] Так называемые быстрые прандиальные инсулины - это инсулины, которые должны отвечать потребностям, вызванным потреблением белков и сахаров во время еды; они должны действовать менее, чем за 30 минут.
- [000297] В одном варианте осуществления так называемый «обычный» прандиальный инсулин представляет собой человеческий инсулин.

[000298] В одном варианте осуществления прандиальный инсулин представляет собой рекомбинантный человеческий инсулин, как описано в Европейской фармакопее и Американской фармакопее.

[000299] Человеческий инсулин продается, например, под брендами Humulin[®] (ELI LILLY) и Novolin[®] (NOVO NORDISK).

[000300] Так называемые быстродействующие прандиальные инсулины - это инсулины, которые получают рекомбинацией и чья первичная структура была изменена для уменьшения времени их действия.

[000301] В одном варианте осуществления так называемые быстродействующие прандиальные инсулины выбирают из группы, включающей инсулин лизпро (Humalog[®]), инсулин глулизин (Apidra[®]) и инсулин аспарт (NovoLog[®]).

[000302] В одном варианте осуществления прандиальный инсулин представляет собой инсулин лизпро.

[000303] В одном варианте осуществления прандиальный инсулин представляет собой инсулин глулизин.

[000304] В одном варианте осуществления прандиальный инсулин представляет собой инсулин аспарт.

[000305] В одном варианте осуществления композиции изобретения содержат в общей сложности от 60 до 800 ед/мл инсулина с комбинацией прандиального инсулина и базального инсулина, изоэлектрическая точка которого составляет от 5,8 до 8,5.

[000306] В одном варианте осуществления композиции изобретения содержат в общей сложности от 100 до 500 ед/мл инсулина с комбинацией прандиального инсулина и базального инсулина, изоэлектрическая точка которого составляет от 5,8 до 8,5.

[000307] В одном варианте осуществления композиции изобретения содержат в общей сложности 800 ед/мл инсулина с комбинацией прандиального инсулина и базального инсулина, изоэлектрическая точка которого составляет от 5,8 до 8,5.

[000308] В одном варианте осуществления композиции изобретения содержат в общей сложности 700 ед/мл инсулина с комбинацией прандиального инсулина и базального инсулина, изоэлектрическая точка которого составляет от 5,8 до 8,5.

[000309] В одном варианте осуществления композиции изобретения содержат в общей сложности 600 ед/мл инсулина с комбинацией прандиального инсулина и базального инсулина, изоэлектрическая точка которого составляет от 5,8 до 8,5.

[000310] В одном варианте осуществления композиции изобретения содержат в общей сложности 500 ед/мл инсулина с комбинацией прандиального инсулина и базального инсулина, изоэлектрическая точка которого составляет от 5,8 до 8,5.

[000311] В одном варианте осуществления композиции изобретения содержат в общей сложности 400 ед/мл инсулина с комбинацией прандиального инсулина и базального инсулина, изоэлектрическая точка которого составляет от 5,8 до 8,5.

5 [000312] В одном варианте осуществления композиции изобретения содержат в общей сложности 300 ед/мл инсулина с комбинацией прандиального инсулина и базального инсулина, изоэлектрическая точка которого составляет от 5,8 до 8,5.

[000313] В одном варианте осуществления композиции изобретения содержат в общей сложности 266 ед/мл инсулина с комбинацией прандиального инсулина и базального инсулина, изоэлектрическая точка которого составляет от 5,8 до 8,5.

10 [000314] В одном варианте осуществления композиции изобретения содержат в общей сложности 200 ед/мл инсулина с комбинацией прандиального инсулина и базального инсулина, изоэлектрическая точка которого составляет от 5,8 до 8,5.

[000315] В одном варианте осуществления композиции изобретения содержат в общей сложности 100 ед/мл инсулина с комбинацией прандиального инсулина и
15 базального инсулина, изоэлектрическая точка которого составляет от 5,8 до 8,5.

[000316] Соотношения между базальным инсулином с изоэлектрической точкой от 5,8 до 8,5 и прандиальным инсулином составляют, например, в процентах, 25/75, 30/70, 40/60, 50/50, 60/40, 63/37, 70/30, 75/25, 80/20, 83/17, 90/10 для составов, как описано выше, содержащих от 60 до 800 ед/мл. Однако любая другая пропорция может
20 быть достигнута.

[000317] В одном варианте осуществления базальный инсулин с изоэлектрической точкой от 5,8 до 8,5 и прандиальный инсулин присутствуют соответственно в следующих концентрациях (в ед/мл) 75/25, 150/50, 200/66 или 300/100.

[000318] В одном варианте осуществления базальный инсулин с
25 изоэлектрической точкой от 5,8 до 8,5 и прандиальный инсулин присутствуют соответственно в следующих концентрациях (в ед/мл) 75/25.

[000319] В одном варианте осуществления базальный инсулин с изоэлектрической точкой от 5,8 до 8,5 и прандиальный инсулин присутствуют соответственно в следующих концентрациях (в ед/мл) 150/50.

30 [000320] Отношение гидрофобного радикала к базальному инсулину определяется как отношение их соответствующих молярных концентраций: $[Nu]/[\text{базальный инсулин}]$ (моль/моль) для получения ожидаемых характеристик, то есть солубилизации базального инсулина при рН от 6,0 до 8,0 - осаждение базального инсулина и стабильность композиций изобретения.

[000321] Минимальное измеренное значение отношения гидрофобного радикала к базальному инсулину $[Hu]/[базальный\ инсулин]$ представляет собой значение, при котором базальный инсулин растворяется, поскольку солюбилизация является минимальным эффектом, который должен быть получен; эта солюбилизация является
5 условием для всех других технических эффектов, которые могут наблюдаться, только если базальный инсулин солюбилизируется при pH от 6,0 до 8,0.

[000322] В композициях согласно изобретению отношение гидрофобного радикала к базальному инсулину $[Hu]/[базальному\ инсулину]$ может быть больше минимального значения, определяемого пределом солюбилизации.

10 [000323] В одном варианте осуществления отношение гидрофобного радикала к базальному инсулину $[Hu]/[базальный\ инсулин] \leq 3$.

[000324] В одном варианте осуществления отношение гидрофобного радикала к базальному инсулину $[Hu]/[базальный\ инсулин] \leq 2$.

15 [000325] В одном варианте осуществления отношение гидрофобного радикала к базальному инсулину $[Hu]/[базальный\ инсулин] \leq 1,75$.

[000326] В одном варианте осуществления отношение гидрофобного радикала к базальному инсулину $[Hu]/[базальный\ инсулин] \leq 1,5$.

[000327] В одном варианте осуществления отношение гидрофобного радикала к базальному инсулину $[Hu]/[базальный\ инсулин] \leq 1,25$.

20 [000328] В одном варианте осуществления отношение гидрофобного радикала к базальному инсулину $[Hu]/[базальный\ инсулин] \leq 1,00$.

[000329] В одном варианте осуществления отношение гидрофобного радикала к базальному инсулину $[Hu]/[базальный\ инсулин] \leq 0,75$.

25 [000330] В одном варианте осуществления отношение гидрофобного радикала к базальному инсулину $[Hu]/[базальный\ инсулин] \leq 0,5$.

[000331] В одном варианте осуществления отношение гидрофобного радикала к базальному инсулину $[Hu]/[базальный\ инсулин] \leq 0,25$.

[000332] В одном варианте осуществления композиции изобретения также содержат гормоны желудочно-кишечного тракта.

30 [000333] Под «гормонами желудочно-кишечного тракта» подразумеваются гормоны, выбранные из группы, состоящей из GLP-1 RA (агонист рецептора глюкагоноподобного пептида-1) и GIP (глюкозо-зависимый инсулиноотропный пептид), оксинтомодулина (производное проглюкагона), пептида YY, амилина, холецистокинина, пептида поджелудочной железы (ПП), грелина и энтеростатина, их аналогов или
35 производных и/или их фармацевтически приемлемых солей.

[000334] В одном варианте осуществления гормоны желудочно-кишечного тракта представляют собой аналоги или производные GLP-1 RA, выбранные из группы, состоящей из эксенатида или Byetta[®] (ASTRA-ZENECA), лираглутида или Victoza[®] (NOVO NORDISK), ликсисенатида или Lixumia[®] (SANOFI), альбиглютида или Tanzeum[®] (GSK) или дулаглутида или Trulicity[®] (ELI LILLY & CO), их аналогов или производных и/или их фармацевтически приемлемых солей.

[000335] В одном варианте осуществления гормон желудочно-кишечного тракта представляет собой прамлинтид или Symlin[®] (ASTRA-ZENECA).

[000336] В одном варианте осуществления гормон желудочно-кишечного тракта представляет собой экзенатид или Byetta[®], его аналоги или производные и их фармацевтически приемлемые соли.

[000337] В одном варианте осуществления гормон желудочно-кишечного тракта представляет собой лираглутид или Victoza[®], его аналоги или производные и их фармацевтически приемлемые соли.

[000338] В одном варианте осуществления гормон желудочно-кишечного тракта представляет собой ликсисенатид или Lixumia[®], его аналоги или производные и их фармацевтически приемлемые соли.

[000339] В одном варианте осуществления гормон желудочно-кишечного тракта представляет собой альбиглютид или Tanzeum[®], его аналоги или производные и их фармацевтически приемлемые соли.

[000340] В одном варианте осуществления гормон желудочно-кишечного тракта представляет собой дулаглутид или Trulicity[®], его аналоги или производные и их фармацевтически приемлемые соли.

[000341] В одном варианте осуществления гормон желудочно-кишечного тракта представляет собой прамлинтид или Symlin[®], его аналоги или производные и их фармацевтически приемлемые соли.

[000342] Под «аналогом» при использовании в отношении пептида или белка подразумевается пептид или белок, в котором одна или несколько составляющих остаточных аминокислот были замещены другими остаточными аминокислотами и/или в которых одна или несколько составляющих остаточных аминокислот были удалены и/или в которые были добавлены одна или несколько составляющих остаточных аминокислот. Процент гомологии, допустимый для данного определения аналога, составляет 50%.

[000343] Под «производным» при использовании в отношении пептида или белка подразумевается пептид или белок или аналог, химически модифицированный заместителем, которого нет в пептиде или в белке, или в аналоге, а именно в пептид или

белок, который был модифицирован путем создания ковалентных связей для введения заместителей.

[000344] В одном варианте осуществления заместитель выбран из группы, состоящей из жирных цепей.

5 [000345] В одном варианте осуществления концентрация гормона желудочно-кишечного тракта составляет от 0,01 до 100 мг/мл.

[000346] В одном варианте осуществления концентрация эксенатида, его аналогов или производных и их фармацевтически приемлемых солей составляет от 0,04 до 0,5 мг/мл.

10 [000347] В одном варианте осуществления концентрация лираглутида, его аналогов или производных и их фармацевтически приемлемых солей составляет от 1 до 10 мг/мл.

[000348] В одном варианте осуществления концентрация ликсисенатида, его аналогов или производных и их фармацевтически приемлемых солей составляет от 0,01 до 15 1 мг/мл.

[000349] В одном варианте осуществления концентрация альбиглутида, его аналогов или производных и их фармацевтически приемлемых солей составляет от 5 до 100 мг/мл.

[000350] В одном варианте концентрация дулаглутида, его аналогов или 20 производных и их фармацевтически приемлемых солей составляет от 0,1 до 10 мг/мл.

[000351] В одном варианте осуществления концентрация прамлинтида, его аналогов или производных и их фармацевтически приемлемых солей составляет от 0,1 до 5 мг/мл.

[000352] В одном варианте осуществления композиции согласно изобретению 25 получают путем смешивания коммерческих растворов базального инсулина, изоэлектрическая точка которых составляет от 5,8 до 8,5, и коммерческих растворов GLP-1 RA аналога или производного GLP-1 RA, в объемных соотношениях между 10/90 и 90/10.

[000353] В одном варианте осуществления композиция изобретения содержит 30 суточную дозу базального инсулина и суточную дозу гормона желудочно-кишечного тракта.

[000354] В одном варианте осуществления композиции изобретения содержат от 40 до 500 ед/мл базального инсулина, изоэлектрическая точка которого составляет от 5,8 до 8,5 и от 0,05 до 0,5 мг/мл эксенатида.

[000355] В одном варианте осуществления композиции изобретения содержат от 40 до 500 ед/мл базального инсулина, концентрация которого составляет от 5,8 до 8,5 и от 1 до 10 мг/мл лираглутида.

5 [000356] В одном варианте осуществления композиции изобретения содержат от 40 до 500 ед/мл базального инсулина, изоэлектрическая точка которого составляет от 5,8 до 8,5 и от 0,01 до 1 мг/мл ликсисенатида.

[000357] В одном варианте осуществления композиции изобретения содержат от 40 до 500 ед/мл базального инсулина, изоэлектрическая точка которого составляет от 5,8 до 8,5, и от 5 до 100 мг/мл альбиглютида.

10 [000358] В одном варианте осуществления композиции изобретения содержат от 40 до 500 ед/мл базального инсулина, изоэлектрическая точка которого составляет от 5,8 до 8,5 и от 0,1 до 10 мг/мл дулаглутида.

[000359] В одном варианте осуществления композиции изобретения содержат 500 ед/мл базального инсулина, изоэлектрическая точка которого составляет от 5,8 до 8,5
15 и от 0,04 до 0,5 мг/мл эксенатида.

[000360] В одном варианте осуществления композиции изобретения содержат 500 ед/мл базального инсулина, изоэлектрическая точка которого составляет от 5,8 до 8,5 и от 1 до 10 мг/мл лираглутида.

[000361] В одном варианте осуществления композиции изобретения содержат
20 500 ед/мл базального инсулина, изоэлектрическая точка которого составляет от 5,8 до 8,5, и от 0,01 до 1 мг/мл ликсисенатида.

[000362] В одном варианте осуществления композиции изобретения содержат 500 ед/мл базального инсулина, изоэлектрическая точка которого составляет от 5,8 до 8,5 и от 5 до 100 мг/мл альбиглютида.

25 [000363] В одном варианте осуществления композиции изобретения содержат 500 ед/мл базального инсулина, изоэлектрическая точка которого составляет от 5,8 до 8,5 и от 0,1 до 10 мг/мл дулаглутида.

[000364] В одном варианте осуществления композиции изобретения содержат
30 400 ед/мл базального инсулина, изоэлектрическая точка которого составляет от 5,8 до 8,5 и от 0,04 до 0,5 мг/мл эксенатида.

[000365] В одном варианте осуществления композиции изобретения содержат 400 ед/мл базального инсулина, изоэлектрическая точка которого составляет от 5,8 до 8,5 и от 1 до 10 мг/мл лираглутида.

[000366] В одном варианте осуществления композиции изобретения содержат 400 ед/мл базального инсулина, изоэлектрическая точка которого составляет от 5,8 до 8,5, и от 0,01 до 1 мг/мл ликсисенатида.

5 [000367] В одном варианте осуществления композиции изобретения содержат 400 ед/мл базального инсулина, изоэлектрическая точка которого составляет от 5,8 до 8,5 и от 5 до 100 мг/мл альбиглюотида.

[000368] В одном варианте осуществления композиции изобретения содержат 400 ед/мл базального инсулина, изоэлектрическая точка которого составляет от 5,8 до 8,5 и от 0,1 до 10 мг/мл дулаглутида.

10 [000369] В одном варианте осуществления композиции изобретения содержат 300 ед/мл базального инсулина, изоэлектрическая точка которого составляет от 5,8 до 8,5 и от 0,04 до 0,5 мг/мл эксенатида.

[000370] В одном варианте осуществления композиции изобретения содержат 300 ед/мл базального инсулина, изоэлектрическая точка которого составляет от 5,8 до 8,5 и от 1 до 10 мг/мл лираглутида.

15 [000371] В одном варианте осуществления композиции изобретения содержат 300 ед/мл базального инсулина, изоэлектрическая точка которого составляет от 5,8 до 8,5, и от 0,01 до 1 мг/мл ликсисенатида.

[000372] В одном варианте осуществления композиции изобретения содержат 20 300 ед/мл базального инсулина, изоэлектрическая точка которого составляет от 5,8 до 8,5 и от 5 до 100 мг/мл альбиглюотида.

[000373] В одном варианте осуществления композиции изобретения содержат 300 ед/мл базального инсулина, изоэлектрическая точка которого составляет от 5,8 до 8,5 и от 0,1 до 10 мг/мл дулаглутида.

25 [000374] В одном варианте осуществления композиции изобретения содержат 225 ед/мл базального инсулина, изоэлектрическая точка которого составляет от 5,8 до 8,5 и от 0,04 до 0,5 мг/мл эксенатида.

[000375] В одном варианте осуществления композиции изобретения содержат 225 ед/мл базального инсулина, изоэлектрическая точка которого составляет от 5,8 до 8,5 и от 1 до 10 мг/мл лираглутида.

30 [000376] В одном варианте осуществления композиции изобретения содержат 225 ед/мл базального инсулина, изоэлектрическая точка которого составляет от 5,8 до 8,5, и от 0,01 до 1 мг/мл ликсисенатида.

[000377] В одном варианте осуществления композиции изобретения содержат 225 ед/мл базального инсулина, изоэлектрическая точка которого составляет от 5,8 до 8,5 и от 5 до 100 мг/мл альбиглутида.

5 [000378] В одном варианте осуществления композиции изобретения содержат 225 ед/мл базального инсулина, изоэлектрическая точка которого составляет от 5,8 до 8,5 и от 0,1 до 10 мг/мл дулаглутида.

[000379] В одном варианте осуществления композиции изобретения содержат 200 ед/мл базального инсулина, изоэлектрическая точка которого составляет от 5,8 до 8,5 и от 0,04 до 0,5 мг/мл эксенатида.

10 [000380] В одном варианте осуществления композиции изобретения содержат 200 ед/мл базального инсулина, изоэлектрическая точка которого составляет от 5,8 до 8,5 и от 1 до 10 мг/мл лираглутида.

[000381] В одном варианте осуществления композиции изобретения содержат 200 ед/мл базального инсулина, изоэлектрическая точка которого составляет от 5,8 до 8,5, 15 и от 0,01 до 1 мг/мл ликсисенатида.

[000382] В одном варианте осуществления композиции изобретения содержат 200 ед/мл базального инсулина, изоэлектрическая точка которого составляет от 5,8 до 8,5 и от 5 до 100 мг/мл альбиглутида.

[000383] В одном варианте осуществления композиции изобретения содержат 20 200 ед/мл базального инсулина, изоэлектрическая точка которого составляет от 5,8 до 8,5 и от 0,1 до 10 мг/мл дулаглутида.

[000384] В одном варианте осуществления композиции изобретения содержат 100 ед/мл (или около 3,6 мг/мл) базального инсулина, изоэлектрическая точка которого составляет от 5,8 до 8,5 и от 0,04 до 0,5 мг/мл эксенатида.

25 [000385] В одном варианте осуществления композиции изобретения содержат 100 ед/мл (или около 3,6 мг/мл) базального инсулина, изоэлектрическая точка которого составляет от 5,8 до 8,5 и от 1 до 10 мг/мл лираглутида.

[000386] В одном варианте осуществления композиции изобретения содержат 100 ед/мл (или около 3,6 мг/мл) базального инсулина, изоэлектрическая точка которого 30 составляет от 5,8 до 8,5 и от 0,01 до 1 мг/мл лираглутида.

[000387] В одном варианте осуществления композиции изобретения содержат 100 ед/мл базального инсулина, изоэлектрическая точка которого составляет от 5,8 до 8,5 и от 5 до 100 мг/мл альбиглутида.

[000388] В одном варианте осуществления композиции изобретения содержат 100 ед/мл базального инсулина, изоэлектрическая точка которого составляет от 5,8 до 8,5 и от 0,1 до 10 мг/мл дулаглутида.

5 [000389] В одном варианте осуществления композиции изобретения содержат 40 ед/мл базального инсулина, изоэлектрическая точка которого составляет от 5,8 до 8,5 и от 0,04 до 0,5 мг/мл эксенатида.

[000390] В одном варианте осуществления композиции изобретения содержат 40 ед/мл базального инсулина, изоэлектрическая точка которого составляет от 5,8 до 8,5 и от 1 до 10 мг/мл лираглутида.

10 [000391] В одном варианте осуществления композиции изобретения содержат 40 ед/мл базального инсулина, изоэлектрическая точка которого составляет от 5,8 до 8,5, и от 0,01 до 1 мг/мл ликсисенатида.

[000392] В одном варианте осуществления композиции изобретения содержат 40 ед/мл базального инсулина, изоэлектрическая точка которого составляет от 5,8 до 8,5 и
15 от 5 до 100 мг/мл альбиглютида.

[000393] В одном варианте осуществления композиции изобретения содержат 40 ед/мл базального инсулина, изоэлектрическая точка которого составляет от 5,8 до 8,5 и от 0,1 до 10 мг/мл дулаглутида.

[000394] Изобретение также относится к композициям, которые
20 дополнительно содержат ионные частицы, причем указанные ионные частицы позволяют улучшить стабильность композиций.

[000395] Изобретение также относится к применению ионных частиц, выбранных из группы анионов, катионов и/или цвиттерионов, для улучшения физико-химической стабильности композиций.

25 [000396] В одном варианте осуществления ионные частицы содержат менее 10 атомов углерода.

[000397] 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
30 несмежных атомах.

[000398] Указанные ионные вещества используются по отдельности или в смеси и предпочтительно в смеси.

[000399] В одном варианте осуществления анионы выбраны из органических анионов.

[000400] В одном варианте осуществления ионные органические анионы содержат менее 10 атомов углерода.

[000401] В одном варианте осуществления органические анионы выбирают из группы, состоящей из ацетата, цитрата и сукцината.

5 [000402] В одном варианте осуществления анионы выбраны из анионов минерального происхождения.

[000403] В одном варианте осуществления анионы минерального происхождения выбраны из группы, состоящей из сульфатов, фосфатов и галогенидов, в частности хлоридов.

10 [000404] В одном варианте осуществления катионы выбраны из органических катионов.

[000405] В одном варианте осуществления органические катионы содержат менее 10 атомов углерода.

15 [000406] В одном варианте осуществления органические катионы выбирают из группы, состоящей из аммония, например, 2-амино-2- (гидроксиметил) пропан-1,3, где амин находится в форме аммония.

[000407] В одном варианте осуществления катионы выбирают из катионов минерального происхождения.

20 [000408] 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^{+} ,

[000409] В одном варианте осуществления цвиттерионы выбирают из цвиттерионов органического происхождения.

25 [000410] В одном варианте осуществления цвиттер-ионы органического происхождения выбраны из аминокислот.

[000411] В одном варианте осуществления аминокислоты выбирают из алифатических аминокислот в группе, состоящей из глицина, аланина, валина, изолейцина и лейцина.

30 [000412] В одном варианте осуществления аминокислоты выбирают из циклических аминокислот в группе, состоящей из пролина

[000413] В одном варианте осуществления аминокислоты выбирают из гидроксильированных или серосодержащих аминокислот в группе, состоящей из цистеина, серина, треонина и метионина.

[000414] В одном варианте осуществления аминокислоты выбирают из ароматических аминокислот в группе, состоящей из фенилаланина, тирозина и триптофана.

5 [000415] В одном варианте осуществления аминокислоты выбирают из аминокислот, у которых карбоксильная функция боковой цепи амидирована в группе, состоящей из аспарагина и глутамина.

[000416] В одном варианте осуществления цвиттер-ионы органического происхождения выбраны из группы, состоящей из аминокислот с незаряженной боковой цепью.

10 [000417] В одном варианте осуществления цвиттер-ионы органического происхождения выбраны из группы, состоящей из аминокислот или кислотных аминокислот.

[000418] В одном варианте осуществления аминокислоты выбирают из группы, состоящей из глутаминовой кислоты и аспарагиновой кислоты, необязательно в
15 форме солей.

[000419] В одном варианте осуществления цвиттер-ионы органического происхождения выбраны из группы, состоящей из основных или так называемых «катионных» аминокислот.

[000420] В одном варианте осуществления так называемые «катионные»
20 аминокислоты выбраны из аргинина, гистидина и лизина, в частности, аргинина и лизина.

[000421] В частности, цвиттерионы содержат столько отрицательных зарядов, сколько положительных зарядов, и, следовательно, нулевой общий заряд в изоэлектрической точке и/или при рН составляет от 6,0 до 8,0.

[000422] Указанные ионные частицы вводятся в композиции в форме солей.
25 Введение этих солей может осуществляться в твердой форме до их растворения в композициях или в форме раствора, в частности, концентрированного раствора.

[000423] Например, катионы минерального происхождения добавляют в форме солей, выбранных из хлорида натрия, хлорида цинка, фосфата натрия, сульфата натрия и т.д.

30 [000424] В качестве примеров, анионы органического происхождения добавляются в форме солей, выбранных из цитрата натрия или калия, ацетата натрия.

[000425] Например, аминокислоты добавляют в форме солей, выбранных из гидрохлорида аргинина, гидрохлорида гистидина или в несоленой форме, такой как, например, гистидин, аргинин.

- [000443] В одном варианте осуществления общая молярная концентрация в ионных компонентах в композиции меньше или равна 900 мМ.
- [000444] В одном варианте осуществления общая молярная концентрация в ионных компонентах в композиции меньше или равна 800 мМ.
- 5 [000445] В одном варианте осуществления общая молярная концентрация в ионных компонентах в композиции меньше или равна 700 мМ.
- [000446] В одном варианте осуществления общая молярная концентрация в ионных компонентах в композиции меньше или равна 600 мМ.
- [000447] В одном варианте осуществления общая молярная концентрация в
10 ионных компонентах в композиции меньше или равна 500 мМ.
- [000448] В одном варианте осуществления общая молярная концентрация в ионных компонентах в композиции меньше или равна 400 мМ.
- [000449] В одном варианте осуществления общая молярная концентрация в ионных компонентах в композиции меньше или равна 300 мМ.
- 15 [000450] В одном варианте осуществления общая молярная концентрация в ионных компонентах в композиции меньше или равна 200 мМ.
- [000451] В одном варианте осуществления общая молярная концентрация в ионных компонентах в композиции меньше или равна 100 мМ.
- [000452] В одном варианте осуществления общая молярная концентрация в
20 ионных компонентах в композиции составляет от 10 до 1000 мМ.
- [000453] В одном варианте осуществления общая молярная концентрация в ионных компонентах в композиции составляет от 20 до 1000 мМ.
- [000454] В одном варианте осуществления общая молярная концентрация в ионных компонентах в композиции составляет от 30 до 1000 мМ.
- 25 [000455] В одном варианте осуществления общая молярная концентрация в ионных компонентах в композиции составляет от 50 до 1000 мМ.
- [000456] В одном варианте осуществления общая молярная концентрация в ионных компонентах в композиции составляет от 75 до 1000 мМ.
- [000457] В одном варианте осуществления общая молярная концентрация в
30 ионных компонентах в композиции составляет от 100 до 1000 мМ.
- [000458] В одном варианте осуществления общая молярная концентрация в ионных компонентах в композиции составляет от 200 до 1000 мМ.
- [000459] В одном варианте осуществления общая молярная концентрация в ионных компонентах в композиции составляет от 300 до 1000 мМ.

- [000545] В одном варианте осуществления общая молярная концентрация в ионных компонентах в композиции составляет от 10 до 50 мМ.
- [000546] В одном варианте осуществления общая молярная концентрация в ионных компонентах в композиции составляет от 20 до 50 мМ.
- 5 [000547] В одном варианте осуществления общая молярная концентрация в ионных компонентах в композиции составляет от 30 до 50 мМ.
- [000548] В одном варианте осуществления указанные ионные частицы присутствуют в концентрации от 5 до 400 мМ.
- [000549] В одном варианте осуществления указанные ионные частицы
10 присутствуют в концентрации от 5 до 300 мМ.
- [000550] В одном варианте осуществления указанные ионные частицы присутствуют в концентрации от 5 до 200 мМ.
- [000551] В одном варианте осуществления указанные ионные частицы присутствуют в концентрации от 5 до 100 мМ.
- 15 [000552] В одном варианте осуществления указанные ионные частицы присутствуют в концентрации от 5 до 75 мМ.
- [000553] В одном варианте осуществления указанные ионные частицы присутствуют в концентрации от 5 до 50 мМ.
- [000554] В одном варианте осуществления указанные ионные частицы
20 присутствуют в концентрации от 5 до 25 мМ.
- [000555] В одном варианте осуществления указанные ионные частицы присутствуют в концентрации от 5 до 20 мМ.
- [000556] В одном варианте осуществления указанные ионные частицы присутствуют в концентрации от 5 до 10 мМ.
- 25 [000557] В одном варианте осуществления указанные ионные частицы присутствуют в концентрации от 10 до 400 мМ.
- [000558] В одном варианте осуществления указанные ионные частицы присутствуют в концентрации от 10 до 300 мМ.
- [000559] В одном варианте осуществления указанные ионные частицы
30 присутствуют в концентрации от 10 до 200 мМ.
- [000560] В одном варианте осуществления указанные ионные частицы присутствуют в концентрации от 10 до 100 мМ.
- [000561] В одном варианте осуществления указанные ионные частицы присутствуют в концентрации от 10 до 75 мМ.

- [000562] В одном варианте осуществления указанные ионные частицы присутствуют в концентрации от 10 до 50 мМ.
- [000563] В одном варианте осуществления указанные ионные частицы присутствуют в концентрации от 10 до 25 мМ.
- 5 [000564] В одном варианте осуществления указанные ионные частицы присутствуют в концентрации от 10 до 20 мМ.
- [000565] В одном варианте осуществления указанные ионные частицы присутствуют в концентрации от 20 до 300 мМ.
- [000566] В одном варианте осуществления указанные ионные частицы
10 присутствуют в концентрации от 20 до 200 мМ.
- [000567] В одном варианте осуществления указанные ионные частицы присутствуют в концентрации от 20 до 100 мМ.
- [000568] В одном варианте осуществления указанные ионные частицы присутствуют в концентрации от 20 до 75 мМ.
- 15 [000569] В одном варианте осуществления указанные ионные частицы присутствуют в концентрации от 20 до 50 мМ.
- [000570] В одном варианте осуществления указанные ионные частицы присутствуют в концентрации от 20 до 25 мМ.
- [000571] В одном варианте осуществления указанные ионные частицы
20 присутствуют в концентрации от 50 до 300 мМ.
- [000572] В одном варианте осуществления указанные ионные частицы присутствуют в концентрации от 50 до 200 мМ.
- [000573] В одном варианте осуществления указанные ионные частицы присутствуют в концентрации от 50 до 100 мМ.
- 25 [000574] В одном варианте осуществления указанные ионные частицы присутствуют в концентрации от 50 до 75 мМ.
- [000575] Что касается катионов минерального происхождения и, в частности, Zn^{2+} , его молярная концентрация в композиции может составлять от 0,25 до 20 мМ, в частности, от 0,25 до 10 мМ или от 0,25 до 5 мМ.
- 30 [000576] В одном варианте осуществления композиция содержит цинк.
- [000577] В одном варианте осуществления композиция содержит от 0,2 до 2 мМ цинка.
- [000578] В одном варианте осуществления композиция содержит NaCl.
- [000579] В одном варианте осуществления NaCl присутствует в концентрации
35 от 2 до 25 мМ.

- [000580] В одном варианте осуществления NaCl присутствует в концентрации от 2,5 до 20 mM.
- [000581] В одном варианте осуществления NaCl присутствует в концентрации от 4 до 15 mM.
- 5 [000582] В одном варианте осуществления NaCl присутствует в концентрации от 5 до 10 mM.
- [000583] В одном варианте осуществления композиции изобретения также содержат буферы.
- [000584] В одном варианте осуществления композиция изобретения содержит
- 10 буферы в концентрациях от 0 до 100 mM.
- [000585] В одном варианте осуществления композиция изобретения содержит буферы в концентрациях от 15 до 50 mM.
- [000586] В одном варианте осуществления композиции изобретения содержат буфер, выбранный из группы, состоящей из фосфатного буфера, трис
- 15 (трисгидроксиметил)аминометана и цитрата натрия.
- [000587] В одном варианте осуществления буфер представляет собой фосфат натрия.
- [000588] В одном варианте осуществления буфер представляет собой трис(трисгидроксиметил)аминометан.
- 20 [000589] В одном варианте осуществления буфер представляет собой цитрат натрия.
- [000590] В одном варианте осуществления композиции согласно изобретению также содержат соли цинка в концентрациях от 0 до 5000 мкМ.
- [000591] В одном варианте осуществления композиция изобретения содержит
- 25 соли цинка в концентрациях от 0 до 4000 мкМ.
- [000592] В одном варианте осуществления композиции согласно изобретению также содержат соли цинка в концентрациях от 0 до 3000 мкМ.
- [000593] В одном варианте осуществления композиции согласно изобретению также содержат соли цинка в концентрациях от 0 до 2000 мкМ.
- 30 [000594] В одном варианте осуществления композиции согласно изобретению также содержат соли цинка в концентрациях от 0 до 1000 мкМ.
- [000595] В одном варианте осуществления композиции согласно изобретению также содержат соли цинка в концентрациях от 50 до 600 мкМ.
- [000596] В одном варианте осуществления композиции согласно изобретению
- 35 также содержат соли цинка в концентрациях от 100 до 500 мкМ.

[000597] В одном варианте осуществления композиция изобретения содержит соли цинка в концентрациях от 200 до 500 мкМ.

[000598] В одном варианте осуществления композиции изобретения также содержат консерванты.

5 [000599] В одном варианте осуществления консерванты выбирают из группы, состоящей из м-крезола и фенола, отдельно или в смеси.

[000600] В одном варианте осуществления концентрация консервантов составляет от 10 до 50 мМ.

10 [000601] В одном варианте осуществления концентрация консервантов составляет от 10 до 40 мМ.

[000602] В одном варианте осуществления композиции изобретения дополнительно содержат поверхностно-активное вещество.

[000603] В одном варианте осуществления поверхностно-активное вещество выбирают из группы, состоящей из пропиленгликоля и полисорбата.

15 [000604] Композиции согласно изобретению могут дополнительно содержать добавки, такие как вещества, регулирующие тоничность.

[000605] В одном варианте осуществления тонирующие агенты выбирают из группы, состоящей из глицерина, хлорида натрия, маннита и глицина.

20 [000606] Композиции согласно изобретению могут дополнительно содержать все вспомогательные вещества, соответствующие фармакопеям и совместимые с инсулинами, применяемыми в обычных концентрациях.

[000607] Изобретение также относится к фармацевтической композиции согласно изобретению, отличающейся тем, что ее получают сушкой и/или лиофилизацией.

25 [000608] В случае локальных и системных выделений рассматриваются пути введения внутривенно, подкожно, внутривожно или внутримышечно.

[000609] Также рассматриваются трансдермальный, оральный, назальный, вагинальный, глазной, оральным и легочным способы введения.

[000610] В одном варианте осуществления композиция изобретения отличается тем, что ее вводят 1 раз в день.

30 [000611] В одном варианте осуществления композиция изобретения отличается тем, что ее вводят 2 раза в день.

[000612] В одном варианте осуществления композиция изобретения отличается тем, что ее вводят 2 раза в день.

35 [000613] В одном варианте осуществления композиция изобретения отличается тем, что она также содержит прандиальный инсулин.

[000614] В одном варианте осуществления композиция изобретения, дополнительно содержащая, по меньшей мере, один прандиальный инсулин, отличается тем, что ее вводят 1 раз в день.

5 [000615] В одном варианте осуществления композиция изобретения, дополнительно содержит, по меньшей мере, один прандиальный инсулин, отличается тем, что ее вводят, по меньшей мере, 2 раза в день.

[000616] В одном варианте осуществления композиция изобретения, дополнительно содержит, по меньшей мере, один прандиальный инсулин, отличается тем, что ее вводят 2 раза в день.

10 [000617] В одном варианте осуществления композиция изобретения отличается тем, что она также содержит гормон желудочно-кишечного тракта.

[000618] В одном варианте осуществления композиция изобретения, дополнительно содержащая, по меньшей мере, один гормон желудочно-кишечного тракта, отличается тем, что ее вводят 1 раз в день.

15 [000619] В одном варианте осуществления композиция изобретения, дополнительно содержащая, по меньшей мере, один гормон желудочно-кишечного тракта, отличается тем, что ее вводят, по меньшей мере, 2 раза в день.

[000620] В одном варианте осуществления композиция изобретения, дополнительно содержащая, по меньшей мере, один гормон желудочно-кишечного тракта, отличается тем, что ее вводят 2 раза в день.

[000621] В одном варианте осуществления композиция изобретения отличается тем, что гормон желудочно-кишечного тракта представляет собой GLP-1 RA.

[000622] В одном варианте осуществления композиция изобретения, дополнительно содержащая RA GLP-1, отличается тем, что ее вводят 1 раз в день.

25 [000623] В одном варианте осуществления композицию согласно изобретению, дополнительно включающую, по меньшей мере, один RA GLP-1, вводят, по меньшей мере, 2 раза в день.

[000624] В одном варианте осуществления композиция изобретения, дополнительно включающая, по меньшей мере, один RA GLP-1, отличается тем, что ее вводят 2 раза в день.

30 [000625] Изобретение также относится к составам с однократной дозой при pH от 6,0 до 8,0, содержащим базальный инсулин, изоэлектрическая точка которого составляет от 5,8 до 8,5.

[000626] Изобретение также относится к составам с однократной дозой при pH от 6,0 до 8,0, содержащим базальный инсулин, изоэлектрическая точка которого составляет от 5,8 до 8,5, и один прандиальный инсулин.

5 [000627] Изобретение также относится к составам с однократной дозой при pH от 6,0 до 8,0, содержащим базальный инсулин, изоэлектрическая точка которого составляет от 5,8 до 8,5, и гормон желудочно-кишечного тракта, как определено выше.

[000628] Изобретение также относится к составам с однократной дозой при pH от 6,0 до 8,0, содержащим базальный инсулин, изоэлектрическая точка которого составляет от 5,8 до 8,5, прандиальный инсулин и гормон желудочно-кишечного тракта,
10 как определено выше.

[000629] Изобретение также относится к составам с однократной дозой при pH от 6,6 до 7,8, содержащим базальный инсулин, изоэлектрическая точка которого составляет от 5,8 до 8,5.

15 [000630] Изобретение также относится к составам с однократной дозой при pH от 6,6 до 7,8, содержащим базальный инсулин, изоэлектрическая точка которого составляет от 5,8 до 8,5, и один прандиальный инсулин.

[000631] Изобретение также относится к составам с однократной дозой при pH от 6,6 до 7,8, содержащим базальный инсулин, изоэлектрическая точка которого составляет от 5,8 до 8,5, и гормон желудочно-кишечного тракта, как определено выше.

20 [000632] Изобретение также относится к составам с однократной дозой при pH от 6,6 до 7,8, содержащим базальный инсулин, изоэлектрическая точка которого составляет от 5,8 до 8,5, прандиальный инсулин и гормон желудочно-кишечного тракта, как определено выше.

[000633] Изобретение также относится к составам с однократной дозой при pH от 6,6 до 7,6, содержащим базальный инсулин, изоэлектрическая точка которого составляет от 5,8 до 8,5.

[000634] Изобретение также относится к составам с однократной дозой при pH от 6,6 до 7,6, содержащим базальный инсулин, изоэлектрическая точка которого составляет от 5,8 до 8,5, и прандиальный инсулин.

30 [000635] Изобретение также относится к составам с однократной дозой при pH от 6,6 до 7,6, содержащим базальный инсулин, изоэлектрическая точка которого составляет от 5,8 до 8,5, и гормон желудочно-кишечного тракта, как определено выше.

[000636] Изобретение также относится к составам с однократной дозой при pH от 6,6 до 7,6, содержащим базальный инсулин, изоэлектрическая точка которого

составляет от 5,8 до 8,5, прандиальный инсулин и гормон желудочно-кишечного тракта, как определено выше.

[000637] В одном варианте осуществления составы на одну дозу дополнительно содержат сополиаминокислоту, как определено выше.

5 [000638] В одном варианте осуществления составы находятся в форме раствора для инъекций.

[000639] В одном варианте осуществления базальный инсулин, изоэлектрическая точка которого составляет от 5,8 до 8,5, представляет собой инсулин гларгин.

10 [000640] В одном варианте осуществления GLP-1 RA, аналог или производное GLP-1 RA, выбирают из группы, включающей экзенатид (Byetta[®]), лираглутид (Victoza[®]), ликсисенатид (Lixumia[®]), альбиглутид (Tanzeum[®]), дулаглутид (Trulicity[®]) или одно из их производных.

[000641] В одном варианте осуществления гормон желудочно-кишечного

15 тракта представляет собой экзенатид.

[000642] В одном варианте осуществления гормон желудочно-кишечного тракта представляет собой лираглутид.

[000643] В одном варианте осуществления гормон желудочно-кишечного тракта представляет собой ликсисенатид.

20 [000644] В одном варианте осуществления гормон желудочно-кишечного тракта представляет собой албиглутид.

[000645] В одном варианте осуществления гормон желудочно-кишечного тракта представляет собой дулаглутид.

[000646] Солюбилизация при pH от 6,0 до 8,0 базальных инсулинов, изоэлектрическая точка которых составляет от 5,8 до 8,5, сополиаминокислотами, несущими карбоксилатные заряды и, по меньшей мере, один гидрофобный радикал изобретения, может быть просто наблюдаемая и контролируется невооруженным глазом, через изменение внешнего вида раствора.

[000647] Солюбилизация при pH от 6,6 до 7,8 базальных инсулинов, изоэлектрическая точка которых составляет от 5,8 до 8,5, сополиаминокислотами, несущими карбоксилатные заряды и, по меньшей мере, один гидрофобный радикал изобретения, может быть просто наблюдаемая и контролируется невооруженным глазом, через изменение внешнего вида раствора.

[000648] Кроме того, и, что не менее важно, заявитель смог проверить, что

35 базальный инсулин, изоэлектрическая точка которого составляет от 5,8 до 8,5,

5 солубилизируется при рН от 6,0 до 8,0 в присутствии сополиаминокислоты, содержащей карбоксилатные заряды, и по меньшей мере, один гидрофобный радикал согласно изобретению сохраняет свое инсулиновое действие медленного действия, как отдельно, так и в сочетании с прандиальным инсулином или гормоном желудочно-кишечного тракта.

[000649] Заявитель также смог проверить, что прандиальный инсулин смешан при рН от 6,0 до 8,0 в присутствии сополиаминокислоты, несущей карбоксилатные заряды и по меньшей мере один гидрофобный радикал изобретения, и базальный инсулин, изоэлектрическая точка которого состоит от 5,8 до 8,5, сохраняет свое действие инсулина 10 быстрого высвобождения.

[000650] Преимущественно возможно приготовить композицию согласно изобретению простым смешиванием водного раствора базального инсулина, изоэлектрическая точка которого составляет от 5,8 до 8,5, и сополиаминокислоты, несущей карбоксилатные заряды и по меньшей мере один гидрофобный радикал согласно 15 изобретению, в водном растворе или в лиофилизированной форме. При необходимости рН препарата доводят до рН от 6,0 до 8,0.

[000651] Преимущественно возможно приготовить композицию согласно изобретению простым смешиванием водного раствора базального инсулина, изоэлектрическая точка которого составляет от 5,8 до 8,5, и раствора прандиального 20 инсулина и сополиаминокислоты, содержащей карбоксилатные заряды, и, по меньшей мере, одного гидрофобного радикала изобретения в водном растворе или в лиофилизированной форме. При необходимости рН препарата доводят до рН от 6,0 до 8,0.

[000652] Преимущественно можно приготовить композицию согласно изобретению простым смешиванием водного раствора базального инсулина, изоэлектрическая точка которого составляет от 5,8 до 8,5, и раствора GLP-1 RA, аналога 25 или производного GLP-1 RA, 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.

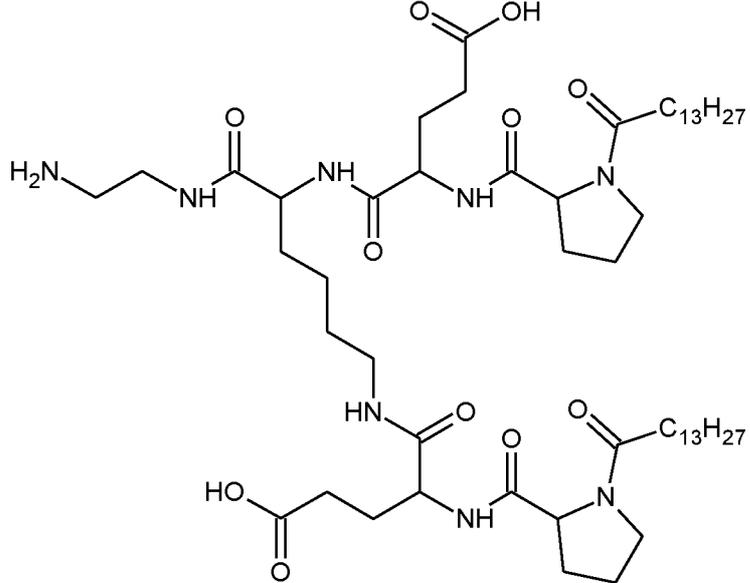
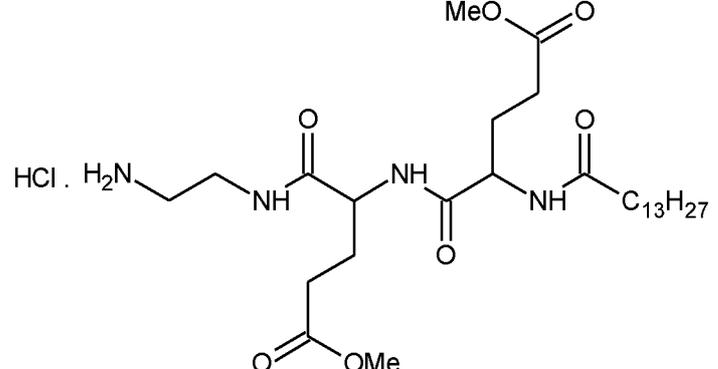
[000653] Преимущественно можно приготовить композицию в соответствии с изобретением простым смешиванием водного раствора базального инсулина, изоэлектрическая точка которого составляет от 5,8 до 8,5, и раствора прандиального 30 инсулина и раствора GLP-1 RA или его аналога или производного GLP-1 RA и сополиаминокислоты, несущей карбоксилатные заряды и по меньшей мере один

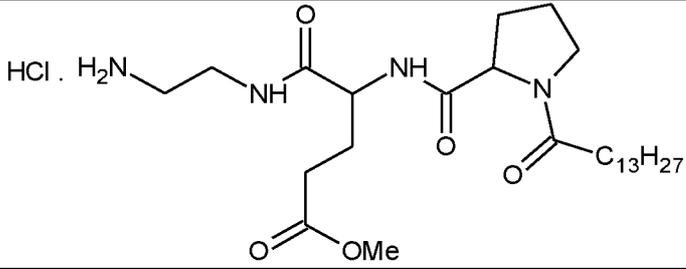
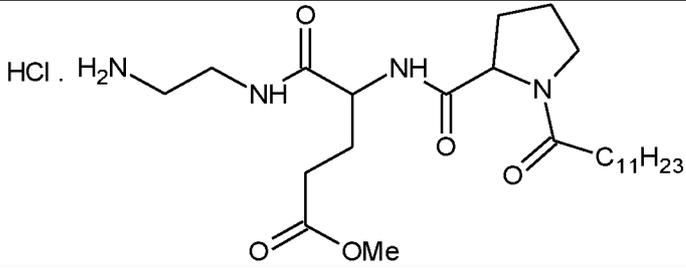
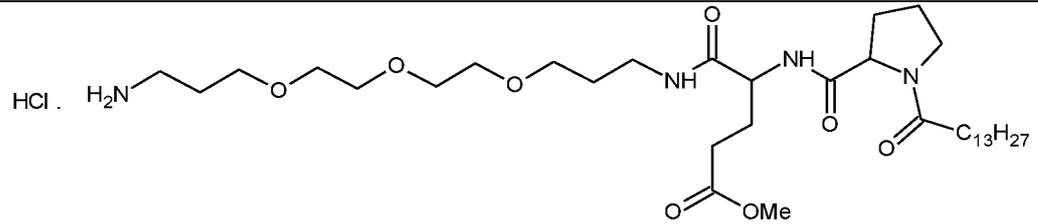
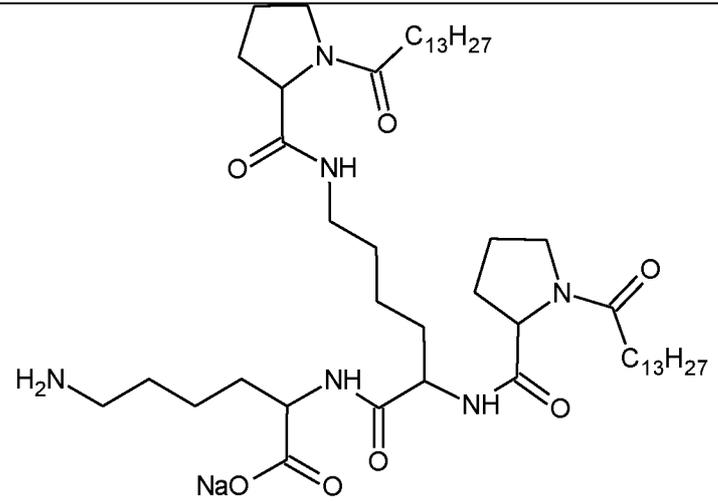
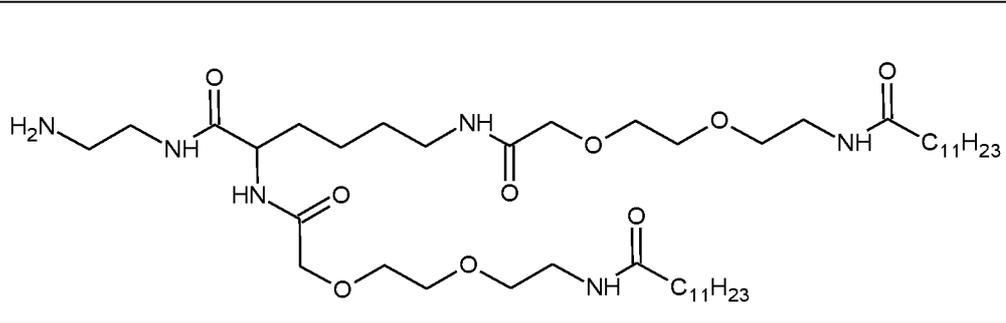
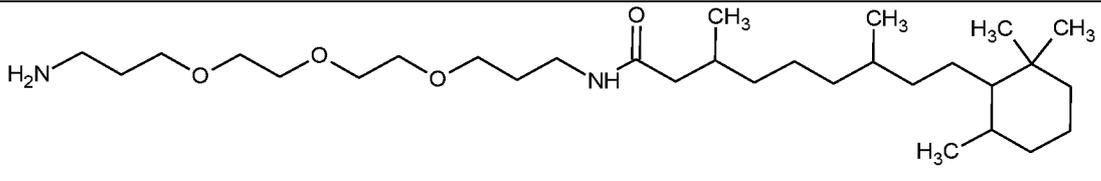
гидрофобный радикал согласно изобретению, в водном растворе или в лиофилизированной форме. При необходимости рН препарата доводят до рН от 6,0 до 8,0.

[000654] В одном варианте осуществления смесь базального инсулина и сополиаминокислоты концентрируют ультрафильтрацией перед смешиванием с прандиальным инсулином в водном растворе или в лиофилизированной форме.

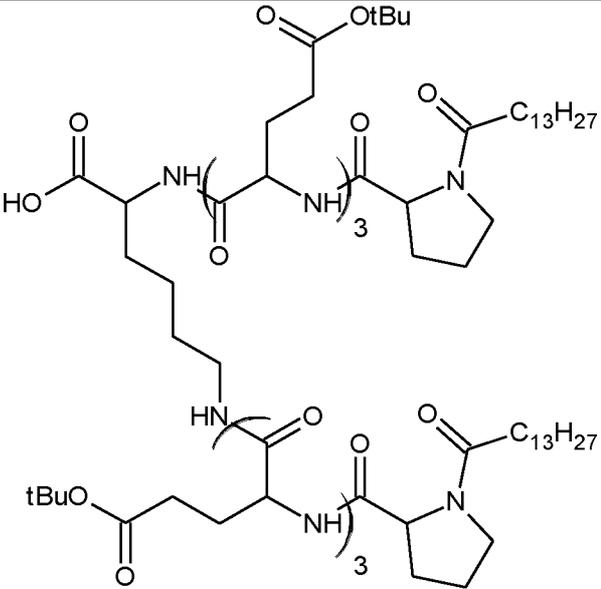
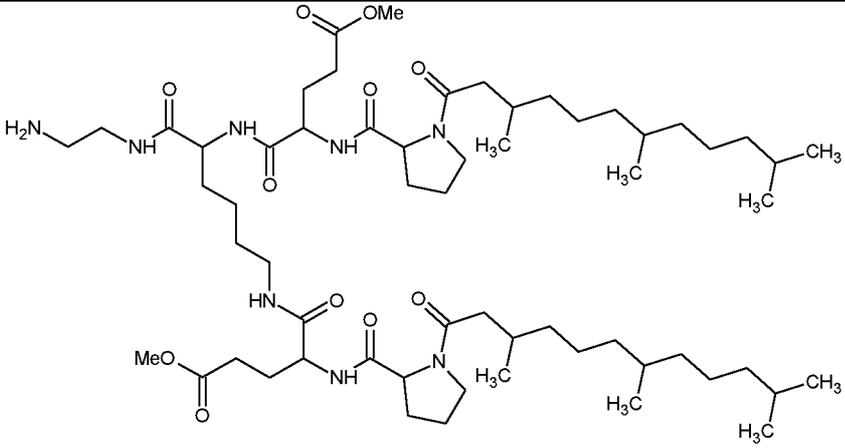
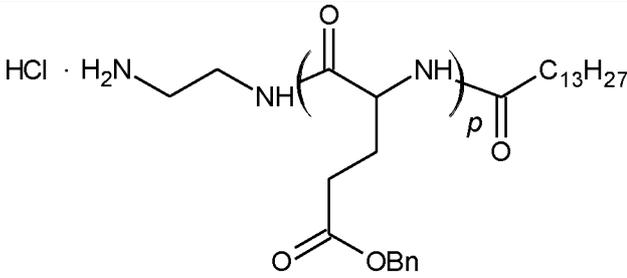
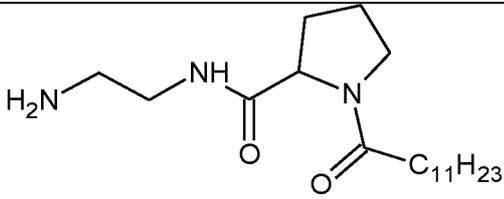
[000655] При необходимости состав смеси корректируют с помощью наполнителей, таких как глицерин, м-крезол, хлорид цинка и полисорбат (Tween®), путем добавления концентрированных растворов этих наполнителей к смеси. При необходимости рН препарата доводят до рН от 6,0 до 8,0.

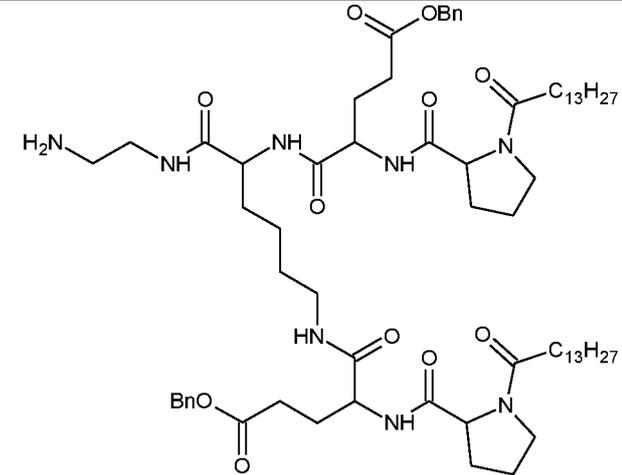
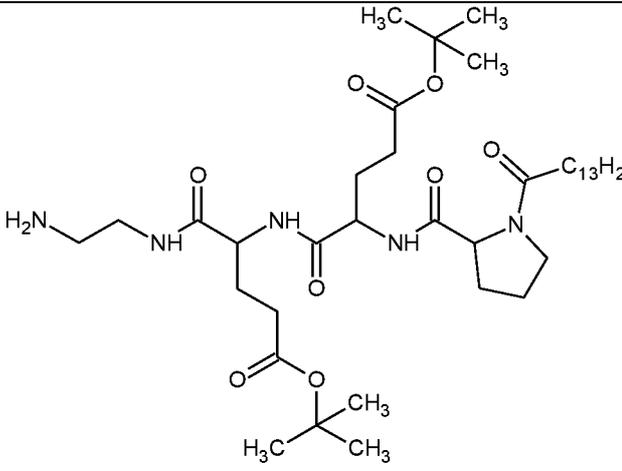
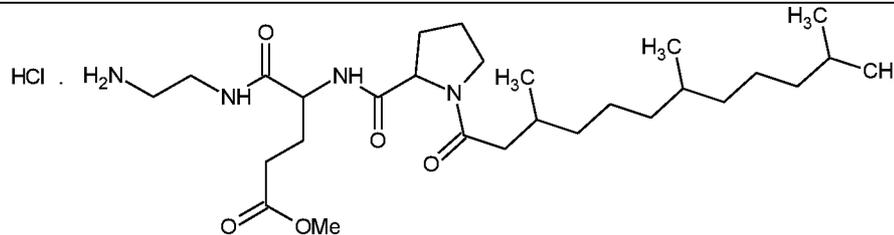
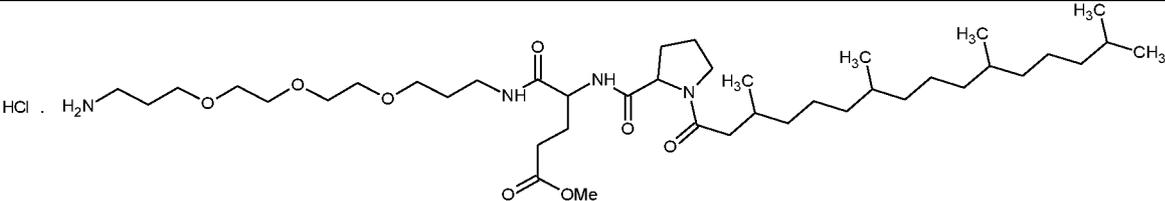
10 Часть А - Синтез промежуточных гидрофобных соединений Ну, позволяющих получить радикалы -Ну.

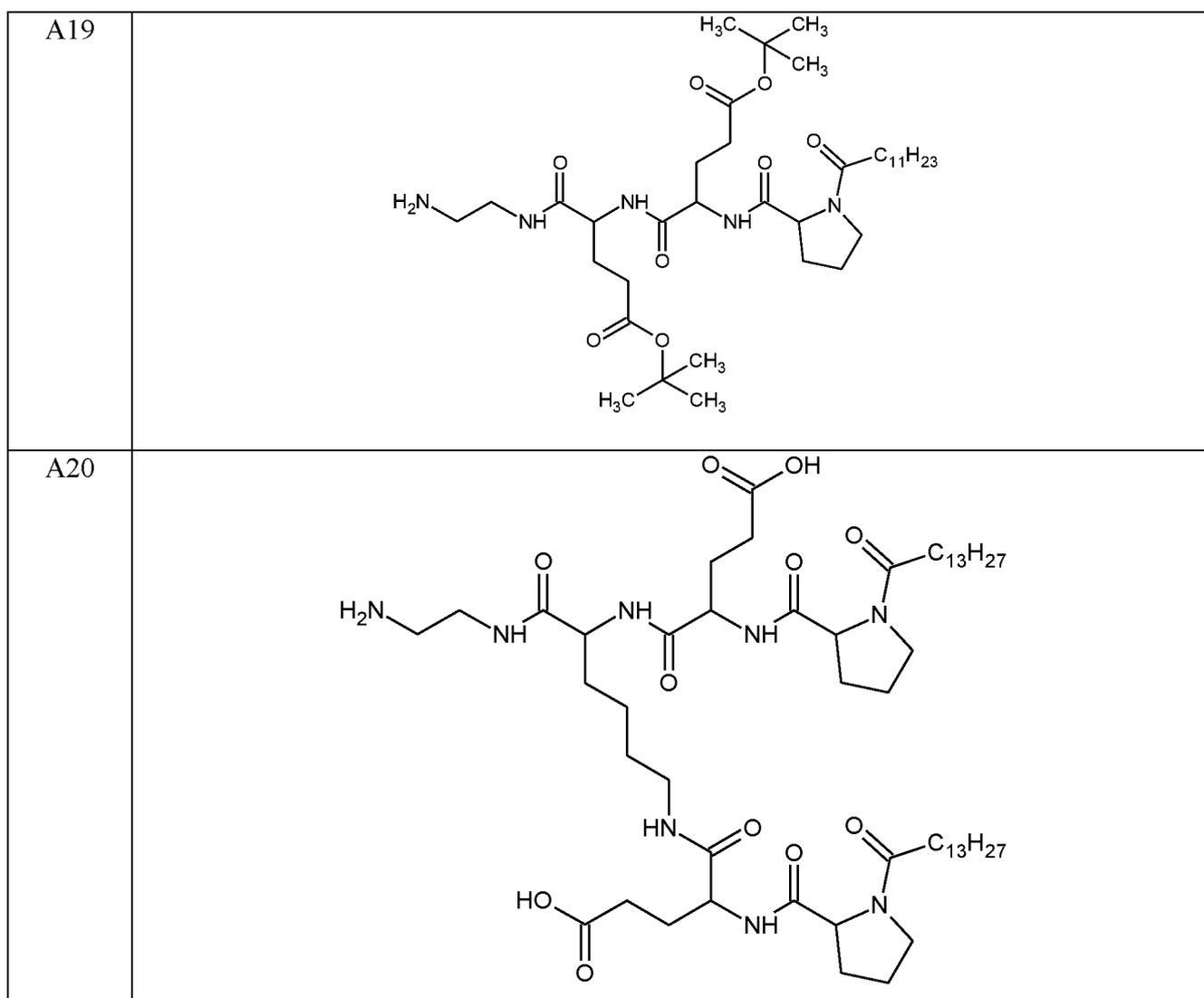
№ доступа	ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ ГИДРОФОБНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ
A1	
A2	

A3	 <p>Chemical structure A3: HCl · H₂N-CH₂-CH₂-NH-CO-CH(CH₂-CH₂-CH₂-COO-OMe)-NH-CO-CH₂-CH₂-CH₂-N(C₁₃H₂₇)₂</p>
A4	 <p>Chemical structure A4: HCl · H₂N-CH₂-CH₂-NH-CO-CH(CH₂-CH₂-CH₂-COO-OMe)-NH-CO-CH₂-CH₂-CH₂-N(C₁₁H₂₃)₂</p>
A5	 <p>Chemical structure A5: HCl · H₂N-(CH₂)₃-O-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-O-(CH₂)₃-NH-CO-CH(CH₂-CH₂-CH₂-COO-OMe)-NH-CO-CH₂-CH₂-CH₂-N(C₁₃H₂₇)₂</p>
A7	 <p>Chemical structure A7: H₂N-(CH₂)₆-NaO-CO-CH₂-NH-CO-CH(CH₂-CH₂-CH₂-N(C₁₃H₂₇)₂)-NH-CO-CH₂-CH₂-CH₂-N(C₁₃H₂₇)₂</p>
A5a	 <p>Chemical structure A5a: H₂N-CH₂-CH₂-NH-CO-CH(CH₂-CH₂-CH₂-NH-CO-CH₂-CH₂-CH₂-N(C₁₁H₂₃)₂)-NH-CO-CH₂-CH₂-CH₂-N(C₁₁H₂₃)₂</p>
A6a	 <p>Chemical structure A6a: H₂N-(CH₂)₃-O-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-O-(CH₂)₃-NH-CO-CH(CH₃)-CH₂-CH₂-CH₂-CH(CH₃)-CH₂-CH₂-CH₂-C(CH₃)₃</p>

A8	
A9	
A10	

A11	
A12	
A13	 <p style="text-align: center;">DP (p) = 5,2</p>
A14	

A15	
A16	
A17	
A18	



Пример A1: Молекула A1

Молекула 1: Продукт, полученный реакцией между Fmoc-Lys (Fmoc)-OH и 2-Cl-третилхлоридной смолой.

- 5 [000656] К суспензии Fmoc-Lys (Fmoc)-OH (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 2-Cl-третилхлоридную смолу, предварительно промытую дихлорметаном (100-200 меш, 1% DVB, 1,24 ммоль/г) (4,00 г, 4,96 ммоль), в реакторе, приспособленном для синтеза
- 10 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 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.

[000657] Молекула 1, предварительно промытая ДМФ, обрабатывается смесью 80:20 ДМФ/пиперидин (60 мл). После перемешивания в течение 30 минут при комнатной 5 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.

[000658] DIPEA (8,64 мл, 49,60 ммоль) добавляют к суспензии Fmoc-Glu 10 (OtBu)-ОН (10,55 г, 24,80 ммоль) и 1-[бис (диметиламино)метил] -1H-1,2,3-триазоло[4,5-b] гексафторфосфат пиридиния-3-оксида (НАТУ, 9,43 г, 24,80 ммоль) в смеси 1:1 ДМФ/дихлорметан (60 мл). После полной сольubilизации полученный раствор выливают на молекулу 2. После перемешивания в течение 2 часов при комнатной температуре смолу 15 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.

[000659] Молекула 3, предварительно промытая ДМФ, обрабатывается смесью 50:50 ДМФ/морфолин (60 мл). После перемешивания в течение 1 часа 15 минут при 20 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.

[000660] Молекула 5 получается с использованием процесса, аналогичного 25 тому, который используется для молекулы 3, применяемой к молекуле 4 и 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).

[000661] Молекулу 5 обрабатывают смесью 80:20 дихлорметан/1,1,1,3,3,3- 30 гексафтор-2-пропанол (HFIP) (60 мл). После перемешивания в течение 20 минут 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 диизопропиловым эфиром (60 мл). Продукт очищают хроматографией на силикагеле (дихлорметан, метанол). Получено белое твердое 35 вещество молекулы 6.

Выход: 2,92 г (52% в 6 стадий).

ЯМР ^1H (CD_3OD , м.д.): 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).

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

[000662] 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). Смесь охлаждают до 0 °C, затем добавляют (3-диметиламинопропил) -N'-этилкарбодиимид (EDC, 621 мг, 3,24 ммоль). Реакционную среду перемешивают в течение 15 минут при 0 °C, затем 18 часов при комнатной температуре. Органическую фазу разбавляют дихлорметаном (30 мл) и промывают водным раствором, насыщенным NH_4Cl (2 x 20 мл), водным раствором, насыщенным NaHCO_3 (2 x 20 мл), и водным раствором, насыщенным NaCl (2 x 20 мл).
15 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);
20 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

[000663] К раствору молекулы 7 (2,47 г, 1,94 ммоль) в дихлорметане (20 мл)
25 при комнатной температуре добавляют раствор HCl 4 н в диоксане (7,27 мл), затем среду 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, добавляя водный раствор
30 NaOH 1 н. Раствор лиофилизуют, затем лиофилизат сушат выпариванием в толуоле. Получено белое твердое вещество молекулы A1.

Выход: 1,64 г (80%)

ЯМР ^1H (D_2O , 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 А2: Молекула А2

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

[000664] К раствору миристиновой кислоты (35,0 г, 153,26 ммоль) в
5 тетрагидрофуране (ТГФ, 315 мл) при 0 °С последовательно добавляют N-
гидроксисукцинимид (NHS, 17,81 г, 154 г, 79 ммоль) и N,N-
дициклогексилкарбодиимид (DCC, 31,94 г, 154,79 ммоль). Среду перемешивают в
течение 48 часов при повышении температуры до комнатной температуры, фильтруют
агломерат, затем добавляют к раствору метил-L-глутамата (24,95 г, 154,79 ммоль) и N,N-
10 диизопропилэтиламин (DIPEA, 99,0 г, 766,28 ммоль) в воде (30 мл). Реакционную смесь
перемешивают при 20 °С 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
Na₂CO₃% (50 мл). Водную фазу затем снова промывают в AcOEt (100 мл), подкисляют,
15 добавляя водный раствор 10% HCl, и продукт экстрагируют дихлорметаном (DCM, 3 ×
150 мл). Органическую фазу сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при
пониженном давлении. Получено белое твердое вещество молекулы 8.

Выход: 47,11 г (84%)

ЯМР ¹H (CDCl₃, м.д.): 0,87 (3H); 1,07-1,66 (22H); 2,02-2,11 (1H); 2,18-2,36 (3H);
20 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 ([M+H]⁺): 372,3).

Молекула 9: Продукт, полученный взаимодействием молекулы 8 и L-метил
глутамата.

[000665] Используя способ, аналогичный тому, который использовали для
25 получения молекулы 8 и применяли к молекуле 8 (35,0 г, 94,21 ммоль) и L-метил
глутамату (15,33 г, 95,15 ммоль), после перекристаллизации получают белое твердое
вещество молекулы 9 в ацетонитриле.

Выход: 24,0 г (49%)

ЯМР ¹H (DMCO-d₆, м.д.): 0,85 (3H); 1,06-1,51 (22H); 1,70-1,94 (3H); 1,96-2,15 (3H);
30 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 ([M+H]⁺): 515,3).

Молекула 10: Продукт, полученный в результате сочетания молекулы 9 и N-Вос
этилендиамина.

[000666] К суспензии молекулы 9 (24,0 г, 46,63 ммоль) в DCM (285 мл) при 0 °С последовательно добавляют НОВt (714 мг, 46,66 ммоль), ВосEDA (8,97 г, 55,96 ммоль) в растворе в DCM (25 мл), затем EDC (9,83 г, 51,30 ммоль). Реакционную среду перемешивают в течение 1 часа при 0 °С, затем 18 часов при комнатной температуре. Органическую фазу промывают водным раствором, насыщенным NaHCO₃ (2 × 300 мл), водным раствором 1 н. HCl (2 × 300 мл) и водным раствором, насыщенным NaCl (500 мл). Добавляют метанол (40 мл), органическую фазу сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Белое твердое вещество молекулы 10 получают после перекристаллизации в ацетонитриле.

10 Выход: 27,15 г (89%)

ЯМР ¹H (CDCl₃, 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 ([M+H]⁺): 657,4).

15 Молекула А2

[000667] К раствору молекулы 10 (27,15 г, 41,33 ммоль) в смеси DCM/метанол (410 мл) при 0 °С добавляют раствор HCl 4 н в диоксане (51,7 мл), затем среду перемешивают в течение 2 часов. часов при 0 °С, затем в течение 16 часов при комнатной температуре. После концентрирования при пониженном давлении и совместного выпаривания в метаноле (2 × 150 мл) после перекристаллизации в ацетонитриле получают белое твердое вещество молекулы А2 в форме хлористой соли.

Выход: 23,2 г (95%)

ЯМР ¹H (ДМСО-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 (1H); 8,14 (1H).

ЖХ/МС (ИЭР+): 557,3 (рассчитано ([M+H]⁺): 557,4).

Пример А3: Молекула А3

Молекула 11: Продукт, полученный сочетанием миристоилхлорида и L-пролина.

[000668] К раствору L-пролина (300,40 г, 2,61 моль) в 2 н. водном растворе натрия (1,63 л) при 0 °С в течение 1 часа медленно добавляют миристоилхлорид (322 г, 1,30 моль), растворенный в дихлорметане (DCM, 1,63 л). В конце этого добавления реакцию нагревают до 20 °С в течение 3 часов, затем перемешивают в течение 2 дополнительных часов. Смесь охлаждают до 0 °С, затем в течение 15 минут добавляют водный раствор 37% HCl% (215 мл). Реакционную среду перемешивают в течение 1 часа от 0 °С до 20 °С. Органическую фазу отделяют, промывают водным раствором 10% HCl%

(3 × 430 мл), водным раствором, насыщенным 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 возвращают к комнатной температуре. После грунтования кристаллизации стеклянным стержнем среду снова нагревают до 40 °С в течение 30 минут, затем возвращают к комнатной температуре в течение 4 часов. Белое твердое вещество получают после спеченной фильтрации, промывают 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; 651,7 (рассчитано ([M+H]⁺): 326,3; ([2M + H]⁺): 651,6).

Молекула 12: Продукт, полученный взаимодействием молекулы 11 и метил L-глутамата.

[000669] 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), получают белое твердое вещество молекулы 12 после растворения в кипящем ацетоне, охлаждении до комнатной температуры и спеченной фильтрации. Фильтрат выпаривают и остаток осаждают в ацетоне, как указано выше, эту операцию повторяют 3 раза.

Выход: 15,5 г (36%)

ЯМР ¹H (DMSO-d₆, 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 (2H); 3,58 (1,3H); 3,59 (1,7H); 4,14-4,28 (1H); 4,28-4,37 (1H); 8,06 (0,55H); 8,33 (0,45 H); 12,64 (1H).

ЖХ/МС (ИЭР+): 469,2 (рассчитано ([M+H]⁺): 469,3).

Молекула 13: Продукт, полученный в результате сочетания молекулы 12 и N-Вос этилендиамина.

[000670] Используя способ, аналогичный тому, который использовали для получения молекулы 10 и применяли к молекуле 12 (15,5 г, 33,05 ммоль) и к ВосEDA (5,83 г, 36,36 ммоль), получают белое твердое вещество молекулы 13 после перекристаллизации в ацетонитриле.

Выход: 19,8 г (83%)

ЯМР ¹H (DMSO-d₆, 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 ([M+H]⁺): 611,4).

Молекула А3

[000671] Используя способ, аналогичный тому, который использовали для получения молекулы А2 и применяли к молекуле 13 (16,8 г, 27,50 ммоль), получают белое твердое вещество молекулы А3 в форме гидрохлоридной соли после перекристаллизации в ацетонитриле.

Выход: 13,5 г (90%)

ЯМР ¹Н (ДМСО-d₆, 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 в результате сочетания лауроилхлорида и L-пролина

[000672] Используя способ, аналогичный тому, который использовали для получения молекулы 11 и применяли для лауроилхлорида (27,42 г, 685,67 ммоль) и L-пролина (60,0 г, 247,27 ммоль), получали белое твердое вещество молекулы 14.

Выход: 78,35 г (96%)

ЯМР ¹Н (CDCl₃, 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.

[000673] Используя способ, аналогичный тому, который использовали для получения молекулы 8 и применяли к молекуле 14 (34,64 г, 116,46 ммоль) и к метил-L-глутамату (19,14 г, 118,79 ммоль), получают белое твердое вещество молекулы 15 после перекристаллизации в ацетонитриле.

Выход: 37,28 г (73%)

ЯМР ¹Н (CDCl₃, 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 (0,15); 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 сочетания молекулы 15 и N-Вос этилендиамина.

[000674] Используя способ, аналогичный тому, который использовали для получения молекулы 10 и применяли к молекуле 15 (37,30 г, 84,66 ммоль) и к ВосЕДА (14,92 г, 93,13 ммоль), получают белое твердое вещество молекулы 16 после перекристаллизации в ацетонитриле.

5 Выход: 43,10 г (87%)

ЯМР ^1H (ДМСО- 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 (0,9 H); 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).

10 Молекула А4

[000675] Используя способ, аналогичный тому, который использовали для получения молекулы А2 и применяли к молекуле 16 (43,10 г, 73,96 ммоль), получают белое твердое вещество молекулы А4 в форме гидрохлоридной соли после перекристаллизации в ацетонитриле.

15 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).

20

Пример А5: Молекула А5

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

[000676] К раствору 1-амино-4,7,10-триокса-13-тридеканамина (112,29 г, 509,71 ммоль) в этаноле (510 мл) при 80 °С по каплям добавляют третбутилфенилкарбонат (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 (МТВЕ, 2 × 150 мл). Водную фазу подщелачивают до рН 12,6, добавляя 2 н. раствор NaOH, и экстрагируют DCM (3 × 250 мл). Органическую фазу промывают водным раствором 1 н NaOH (1 × 100 мл), водным раствором, насыщенным NaCl (100 мл), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Получено желтое масло молекулы 17.

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).

5 Молекула 18: Продукт, полученный в результате взаимодействия молекулы 12 и молекулы 17.

[000677] Используя способ, аналогичный тому, который использовали для получения молекулы 10 и применяли к молекуле 12 (20,46 г, 43,66 ммоль) и молекуле 17 (16,79 г, 52,39 ммоль), после очистки методом флэш-хроматографии (элюент: DCM, метанол), растворения остатка в DCM (300 мл), промывания органической фазы водным 10 раствором NaHCO_3 (2×150 мл), 10% водным раствором HCl (2×150 мл), водным раствором, насыщенным NaCl (2×150 мл), сушкой над Na_2SO_4 и концентрирования при пониженном давлении, получали белый воск молекулы 18.

Выход: 30,15 г (90%)

15 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 A5

20 [000678] Используя способ, аналогичный тому, который использовали для получения молекулы A2 и применяли к молекуле 18 (30,0 г, 38,91 ммоль), получают белое твердое вещество молекулы A5 в форме гидрохлоридной соли после солюбилизации остатка в воде (500 мл) и лиофилизации.

Выход: 25,2 г (91%)

25 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 A7: Молекула A7

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

[000679] 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), получают белое твердое вещество молекулы 21 после 35 кристаллизации дважды в ацетоне.

Выход: 106,50 г (68%)

ЯМР ^1H (ДМСО- 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).

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

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

[000680] Используя способ, 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 гидрохлориду N-Вос-метил L-лизината (20,12 г, 67,79 ммоль), получают прозрачное твердое вещество молекулы 22 и используют без какой-либо дополнительной очистки.

Выход: 55,80 г (98%)

15 ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , 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 (0,9 H); 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.

[000681] Раствор молекулы 22 (55,80 г, 55,61 ммоль) в смеси 1:1 ТГФ/вода (370 мл) при 0 °С обрабатывают медленным добавлением раствора LiOH (2,00 г, 83,41 ммоль) в воде (185 мл). После 16 часов перемешивания при 0 °С среду концентрируют при пониженном давлении и остаток снова растворяют в воде (500 мл). Добавляют DCM (500 мл), гетерогенную смесь охлаждают до 10 °С и подкисляют, добавляя 10% водный раствор HCl до pH 1. Водную фазу экстрагируют DCM (2 × 300 мл) и объединенные органические фазы промывают водным раствором, насыщенным 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%)

30 ЯМР ^1H (пиридин- d_6 , 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 А7

[000682] К раствору молекулы 23 (12,00 г, 12,13 ммоль) в дихлорметане (40 мл) при 0 °С добавляют раствор HCl 4 н в диоксане (15,20 мл), затем среду перемешивают в течение 15 часов при 0 °С и 5 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь

концентрируют при пониженном давлении, остаток растворяют в смеси DCM (120 мл) и NaOH 2 н (60 мл). После разделения фаз органическую фазу промывают раствором NaOH 2 н (60 мл), сушат над Na₂SO₄ и концентрируют при пониженном давлении.

Выход: 10,90 г (98%)

- 5 ЯМР ¹H (DMCO-d₆, 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 (1H); 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 (0,4H).
[000683] ЖХ/МС (ИЭР): 887,7 (рассчитано ([M-H]⁺): 887,7).

10

Пример A5a: Молекула A5a

Молекула 3a: Продукт, полученный реакцией между Fmoc-Lys (Fmoc)-OH и смолой 2-Cl-третилхлорид.

- [000684] К суспензии Fmoc-Lys (Fmoc)-OH (7,32 г, 12,40 ммоль) в DCM (60
15 мл) при комнатной температуре добавляют DIPEA (4,32 мл, 24,80 ммоль). После полной солюбилизации (10 мин) полученный раствор выливают в 2-Cl-третилхлоридную смолу (100-200 меш, 1% DVB, 1,24 ммоль/г) (4,00 г, 4,96 ммоль), предварительно промытую DCM, в реакторе, используемом для синтеза пептидов на твердой среде. После перемешивания в течение 2 часов при комнатной температуре добавляют метанол для
20 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.

- 25 [000685] Молекула 3a, предварительно промытая ДМФ, обрабатывается смесью 80:20 ДМФ/пиперидин (60 мл). После перемешивания в течение 30 минут при комнатной температуре смолу отфильтровывают, 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-
30 флуоренилметилоксикарбониламино) -3,6-диоксооктановой кислотой (Fmoc-O₂Oc-OH).

- [000686] К суспензии Fmoc-O₂Oc-OH (9,56 г, 24,80 ммоль) и 1-[бис (диметиламино)метилен] -1H-1,2,3-триазоло[4,5-b] пиридиния 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 солюбилизации полученный раствор выливают на молекулу
35 4a. После перемешивания в течение 2 часов 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.

5 [000687] Используя процесс, аналогичный тому, который используется для молекулы 4a, примененный к молекуле 5a, получают молекулу 6a.

Молекула 7a: Продукт, полученный реакцией между молекулой 6a и лауриновой кислотой.

10 Используя способ, аналогичный тому, который используется для молекулы 5a, примененной к молекуле 6a и лауриновой кислоте (4,97 г, 24,80 ммоль) в ДМФ (60 мл), получают молекулу 7a.

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

15 [000688] Молекулу 7a обрабатывают смесью 80:20 дихлорметан/1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-пропанол (HFIP) (60 мл). После перемешивания в течение 20 минут при комнатной температуре смолу отфильтровывают и промывают дихлорметаном (2 × 60 мл). Растворители выпаривают при низком давлении. Затем два остатка выпаривают на остатке с дихлорметаном (60 мл), затем диизопропиловым эфиром (60 мл). Белое твердое вещество молекулы 8a получают после перекристаллизации в ацетонитриле.

20 Выход: 2,63 г (66% за 6 этапов).

ЯМР ¹H (CDCl₃, 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 ([M+H]⁺): 801,6).

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

30 [000689] К раствору молекулы 8a (2,63 г, 3,29 ммоль) в хлороформе (20 мл) при комнатной температуре последовательно добавляют НОВt (654 мг, 4,27 ммоль) и ВосEDA (580 мг, 3,62 ммоль). Смесь охлаждают до 0 °С, затем добавляют EDC (819 мг, 4,27 ммоль). Реакционную среду перемешивают в течение 15 минут при 0 °С, затем 18 часов при комнатной температуре. Органическую фазу промывают водным раствором, насыщенным NH₄Cl (2 × 10 мл), водным раствором, насыщенным NaHCO₃ (2 × 10 мл), и водным раствором, насыщенным NaCl (2 × 10 мл). Органическую фазу сушат над Na₂SO₄, 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); 1,48-1,70 (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

[000690] К раствору молекулы 9a (2,37 г, 2,51 ммоль) в дихлорметане (50 мл) при комнатной температуре добавляют раствор HCl 4 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 N NaOH ($2 \times 12,5$ мл) и водным раствором, насыщенным NaCl (25 мл). Органическую фазу сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. После перекристаллизации получают белое твердое вещество молекулы A5a 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 A6a: Молекула A6a

Молекула 10a: Продукт, полученный гидрированием ретиноевой кислоты.

[000691] 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 на ночь. Реакционную среду фильтруют агломератом, 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 11a: Продукт, полученный сочетанием Вос-1-амино-4,7,10-триокса-13-тридекан амина (ВосТОТА) и молекулы 10a.

[000692] Используя способ, аналогичный тому, который используется для получения молекулы 9a, примененной к молекуле 10a (19,3 г, 62,15 ммоль) и к ВосТОТА (23,9 г, 74,58 ммоль), получают оранжевое масло молекулы 11a.

Выход: 37,05 г (97%)

5 ЯМР ^1H (CDCl_3 , м.д.): 0,43 -1,71 (49 H); 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 Аба

10 [000693] Используя способ, аналогичный тому, который используется для получения молекулы А5_a, примененного к молекуле 11a (34,9 г, 56,94 ммоль), получают оранжевое масло молекулы Аба.

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).

15 ЖХ/МС (ИЭР): 513,5 (рассчитано ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 513,5).

Пример А8: Молекула А8

Молекула 15a: Продукт, полученный реакцией между декановой кислотой и L-лейцином.

20 [000694] Используя способ, аналогичный тому, который использовали для получения молекулы 8 и применяли к декановой кислоте (8,77 г, 50,94 ммоль) и L-лейцину (7,00 г, 53,36 ммоль), получали белое твердое вещество молекулы 15a.

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).

25 ЖХ/МС (ИЭР): 286,2 (рассчитано ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 286,2).

Молекула 16a: Продукт, полученный реакцией между молекулой 15a и метиловым эфиром L-лизина.

30 [000695] К раствору молекулы 15a (9,16 г, 32,11 ммоль) в ТГФ (160 мл) последовательно добавляют триэтиламин (8,12 г, 80,27 ммоль) и 2- (1H-бензотриазол-1-ил) -1,1,3,3-тетраметилурония тетрафторборат (ТВТУ) и среду перемешивают в течение 30 минут при комнатной температуре. К реакционной среде добавляют дигидрохлорид метилового эфира L-лизина (3,93 г, 16,86 ммоль) и перемешивают в течение 3 часов, затем концентрируют при пониженном давлении. Остаток разбавляют AcOEt (200 мл),
35 органическую фазу фильтруют и промывают водным раствором 1 н. HCl , затем водой,

сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Белое твердое вещество молекулы 16а получают после растирания остатка в ацетонитриле.

Выход: 7,33 г (66%)

5 ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , 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 ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 695,6).

Молекула 17а: Продукт, полученный омылением молекулы 16а.

10 [000696] 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 фильтруют, промывают водой и сушат при пониженном давлении, получая белое твердое вещество молекулы 17а.

15 Выход: 7,09 г (99%)

ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , 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 ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 681,6).

20 Молекула 18а: Продукт, полученный реакцией между молекулой 17а и N-Вос этилендиамином.

[000697] Используя способ, аналогичный тому, который используется для получения молекулы 16а, примененный к молекуле 17а (7,09 г, 10,41 ммоль) и к N-Вос этилендиамину (1,83 г, 11,45 ммоль), после растирания в ацетонитриле, получают белое твердое вещество молекулы 18а.

25 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

30 [000698] 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 4 раза остатка в метаноле, получают бежевое твердое вещество молекулы А8 в форме гидрохлоридной соли.

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).

5 Пример А9: Молекула А9

Молекула 19a: 13-метилтетрадекановая кислота.

[000699] Магний (5,50 г, 226,3 ммоль) в стружке вводят в сухую трехгорлую колбу под аргоном. Магний покрывают безводным ТГФ (25 мл) и добавляют несколько капель 1-бром-2-метилпропана при комнатной температуре, чтобы инициировать реакцию. После наблюдения экзотермы и незначительного помутнения среды по каплям добавляют 1-бром-2-метилпропан (28,42 г, 207 ммоль), разведенный в ТГФ (60 мл), в течение 1 часа, пока температура среды остается стабильной между 65 и 70 °С. Затем реакционную среду нагревают с обратным холодильником в течение 2 часов.

[000700] В трехгорлой колбе в атмосфере аргона к раствору CuCl (280 мг, 2,83 ммоль), растворенному в N -метилпирролидоне (NMP), предварительно дистиллированном при 0 °С, по каплям добавляют раствор 11-Бромундекановой кислоты (25 г, 94,27 ммоль), растворенной в ТГФ (60 мл). Затем магнийорганический раствор слегка подогретый, разбавленный в ТГФ (50 мл), добавляют по каплям к этому раствору, чтобы поддерживать температуру раствора 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 того как органическую фазу промывают водным раствором 1 н. HCl (100 мл), водой (100 мл) и сушат над Na_2SO_4 , раствор фильтруют и концентрируют в вакууме, что приводит к коричневому твердому веществу. После очистки флэш-хроматографией (циклогексан, этилацетат) получают белое твердое вещество.

Выход: 18,1 г (79%)

ЯМР ^1H (CDCl_3 , м.д.): 0,87 (6H); 1,11-1,18 (2H); 1,20-1,38 (16H); 1,51 (1H); 1,63 (2H); 2,35 (2H).

30 Молекула 20: Продукт, полученный в результате реакции между молекулой 19a и L-лейцином.

[000701] 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 перемешивания в течение 40 часов при комнатной температуре среду охлаждают до 0 °С в течение 20 минут, агломерат фильтруют. К

фильтрату добавляют L-лейцин (9,77 г, 74,46 ммоль), DIPEA (86 мл) и воду (150 мл). После перемешивания в течение 20 часов при комнатной температуре среду разбавляют водным раствором, насыщенным NaHCO_3 (200 мл). Водную фазу промывают этилацетатом (2×200 мл) и подкисляют водным раствором 2 н HCl до pH 1. Осадок отфильтровывают, тщательно промывают водой и сушат в вакууме при 50 °C. Твердое вещество растирают 3 раза в пентане, обрабатывают ультразвуком, затем фильтруют, получая белое твердое вещество.

Выход: 18,8 г (75%)

ЯМР ^1H (CDCl_3 , 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 ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 356,6).

Молекула 21a: Продукт, полученный реакцией между молекулой 20 и Вос-три(этиленгликоль)диамином.

[000702] К раствору молекулы 20 (16,7 г, 46,97 ммоль) в ТГФ (235 мл) при комнатной температуре добавляют DIPEA (20,3) и ТВТУ. 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 повторно растворяют в этилацетате (500 мл) и промывают водным раствором, насыщенным NaHCO_3 (3×200 мл), водным раствором 1 н HCl (3×200 мл) и водным раствором, насыщенным 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

[000703] Используя способ, аналогичный тому, который использовался при получении молекулы A5a, примененный 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 (ДМСО- 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 ($[\text{M}-\text{Cl}]^+$): 486,8).

5 Пример А10: Молекула А10

Молекула 22а: Продукт, полученный реакцией между октаноилхлоридом и L-пролином.

[000704] Используя способ, аналогичный тому, который использовали для получения молекулы 11 и применяли к октаноилхлориду (150,0 г, 0,922 моль) и L-пролину (212,3 г, 1,844 моль), получают бесцветное масло молекулы 22а после промывок органической фазы 10%-ным раствором HCl (3 × 300 мл), водным раствором NaCl (300 мл), сушат над Na_2SO_4 , фильтруют с помощью хлопка, концентрируют при пониженном давлении, затем остаток очищают с помощью флэш-хроматографии (элюент: DCM, MeOH)

15 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 23а: Продукт, полученный в результате сочетания молекулы 22а и L-лизина.

[000705] К раствору молекулы 22а (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 перемешивания в течение 21 часа 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) и DIPEA (476 мл, 2,735 моль) при 15 °С. После перемешивания при комнатной температуре в течение 23 часов реакционную среду концентрируют при пониженном давлении, в результате чего получают маслянистую смесь, которая разбавляется 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), чтобы достичь pH 1, затем трижды экстрагируют DCM (3 × 0,6 л). Органические фазы объединяют, промывают раствором, насыщенным NaCl (0,6 л), сушат над Na_2SO_4 , затем концентрируют при пониженном давлении. Полученную пену повторно растворяют в кипящем ацетоне (240 мл) в течение 2 часов. После ночи при 10 °С по каплям добавляют пентан (240 мл). После перемешивания в течение 1 часа

осадок извлекают вакуумной фильтрацией, 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);

5 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 сочетания молекулы 23а и метилового эфира L-лизина.

[000706] К молекуле 23а (76,26 г, 0,129 моль) последовательно добавляют
10 НОРО (3,57 г, 32,1 ммоль), LysOMe дигидрохлорид (15,0 г, 64,3 ммоль) и 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), сохраняя температуру ниже 5 °С в течение еще 2 часов после окончания добавления. После одной ночи при комнатной
15 температуре реакционную среду выливают в смесь вода/лед (2 кг) и DCM (0,5 л). После перемешивания в течение 15 минут фазы разделяют. Водную фазу дважды экстрагируют DCM (2 × 0,4 л). Органические фазы объединяют, промывают раствором 1 н. HCl (0,5 л), затем раствором, насыщенным NaCl (0,5 л), сушат над Na_2SO_4 , концентрируют при пониженном давлении, затем остаток очищают флэш-хроматографией (элюент: DCM, MeOH).

20 Выход: 56,7 г (67%)

ЯМР ^1H (CDCl_3 , 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

[000707] Раствор молекулы 24 (4,0 г, 3,05 ммоль) в этилендиамина (30 мл)
25 нагревают до 50 °С в течение одной ночи. Реакционную среду разбавляют метилтетрагидрофураном, затем органическую фазу промывают 4 раза раствором, насыщенным NaCl (4 × 30 мл), затем дважды водой (2 × 50 мл), перед сушкой над Na_2SO_4 , затем концентрируют при пониженном давлении. Остаток растворяют в кипящем с обратным холодильником ацетонитриле в течение 30 минут, затем раствор охлаждают до
30 комнатной температуры при перемешивании в течение одной ночи. Затем белый осадок извлекают вакуумной фильтрацией, промывают холодным ацетонитрилом (2 × 20 мл), затем сушат в вакууме.

Выход: 3,0 г (74%)

ЯМР ^1H (CDCl_3 , м.д.): 0,87 (12H); 1,09-2,37 (84H); 2,74-4,56 (25H); 6,85-8,00 (7H).

35 ЖХ/МС (ИЭР): 1338,0 (рассчитано ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 1338,0).

Пример A11: Молекула A11

[000708] Молекула A11 получается обычным методом твердофазного пептидного синтеза (SPPS) в смоле 2-хлортритилхлорида (СТС) (40,0 г, 1,16 ммоль/г).

Прививка первой аминокислоты Fmoc-Lys (Fmoc)-OH (1,5 эквивалента) проводится в DCM (10 В) 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 В) в присутствии HATU (2,5 эквивалента) и DIPEA (3,7 эквивалента).

[000709] Защитные группы Fmoc удаляют, используя раствор 80:20 DMF/пиперидин (10 В).

Продукт отщепляют от смолы с использованием раствора 80:20 DCM/HFIP (10 В).

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 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$): 1894,2).

Пример A12: Молекула A12

Молекула 25: Продукт, полученный гидрированием фарнезола.

[000710] 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 промывки 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

[000711] К раствору молекулы 25 (61,60 г, 269,68 ммоль) смеси дихлорэтан/вода (1350 мл/1080 мл) последовательно добавляют тетраметиламмонийбромид, (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 от 11 до 13 °C. Затем реакционную среду перемешивают в течение 4 часов и

30 минут при кипячении с обратным холодильником, охлаждают до 0 °С, затем подкисляют до pH 1 раствором 37% HCl (50 мл). Na₂SO₃ (186,94 г) добавляют постепенно, поддерживая температуру от 0 до 10 °С, и среду перемешивают до тех пор, пока она не станет полностью бесцветной. Среду подкисляют до pH 1 раствором 37% 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), водным раствором, насыщенным 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 L-пролината.

[000712] К раствору молекулы 26 (54,70 г, 225,66 ммоль) в DCM (1500 мл) при 0 °С последовательно добавляют HOBt (3,46 г, 22,57 ммоль), DIPEA (117,92 мл, 676,97 ммоль), метил L-пролилат гидрохлорид (56,06 г, 338,49 ммоль), а затем EDC (64,89 г, 338,49 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 0 °С в течение 1 часа, затем при комнатной температуре в течение 18 часов. Затем среду разбавляют DCM (1000 мл), затем промывают водным раствором, насыщенным NaHCO₃ (2 x 1 л), водным раствором 1 н. HCl (2 x 1000 мл) и водным раствором, насыщенным NaCl (2 x 1000 мл). Органическую фазу сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении, что приводит к желтому маслу молекулы 27, которое используют без дополнительной очистки.

Выход: 77,15 г (97%)

ЯМР ¹H (DMCO-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.

[000713] К раствору молекулы 27 (77,15 г, 218,22 ммоль) в смеси 1:1 ТГФ/MeOH (1454 мл) по каплям добавляют раствор LiOH (7,84 г, 327,33 ммоль) при 0 °С в воде (727 мл). Реакционную смесь перемешивают при 0 °С в течение 18 часов, затем при

комнатной температуре в течение 5 часов. Органические растворители выпаривают при пониженном давлении. Добавляют воду (500 мл), 10% водный раствор HCl (200 мл) и DCM (800 мл) и фазы разделяют. Водную фазу экстрагируют DCM (2 × 1 л). Воссоединенные органические фазы промывают водой (500 мл), насыщенным водным раствором в NaCl (500 мл), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении, что приводит к желтому маслу молекулы 28, которое используют без дополнительной очистки.

Выход: 71,72 г (97%)

ЯМР ¹H (DMCO-d₆, 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 ([M+H]⁺): 340,3).

Молекула A12

[000714] Молекула A12 получается обычным методом твердофазного пептидного синтеза (SPPS) в смоле 2-хлортритилхлорида (СТС) (34,5 г, 1,16 ммоль/г).

15 [000715] Прививка этилендиамина (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.

[000716] 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 (10V), в присутствии HATU (1,0 эквивалент по отношению к кислоте) и DIPEA (2,0 эквивалента по отношению к кислоте).

[000717] Защитные группы Fmoc удаляют, используя раствор 80:20 ДМФ/пиперидин (10 В) (после сочетания с лизином) или раствор 50% морфолина в ДМФ (после сочетания глутаминовой кислоты).

25 [000718] 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 водным раствором NaHCO₃ (3 × 450 мл) и водным раствором, насыщенным NaCl (200 мл). После сушки над Na₂SO₄ органическую фазу фильтруют, концентрируют при пониженном давлении и остаток очищают хроматографией на силикагеле (дихлорметан, метанол, NH₄OH).

Выход: 13,95 г (31% в целом за 7 этапов).

ЯМР ¹H (DMCO-d₆, 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).

35 ЖХ/МС (ИЭР+): 1118,2 (рассчитано ([M+H]⁺): 1117,8).

Пример A13: Молекула A13

Молекула 29: Продукт, полученный полимеризацией N-карбоксиянгирида γ -бензил-L-глутамата, инициированный N-Вос-этилендиамином.

[000719] В реакторе γ -бензил-L-глутамат N-карбоксиянгирид (39,44 г, 149,82 ммоль) растворяют в ДМФ (81 мл) при 25 °С. Затем смесь перемешивают до полного растворения, охлаждают до -10 °С, затем быстро вводят раствор ВосEDA (6,00 г, 37,45 ммоль) в ДМФ (7 мл). Реакционную среду перемешивают при 0 °С 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 пропускают через раствор MeOH/PE (125 мл/495 мл), охлаждают на ледяной бане. После перемешивания в течение 65 часов при комнатной температуре осадок отфильтровывают агломератом, промывают PE (2 × 90 мл) и сушат при 30 °С при пониженном давлении.

Выход: 21,71 г (54%)

DP (оценивается с использованием ЯМР ^1H): 4,9

15 Рассчитанная средняя молярная масса молекулы 29 в виде гидрохлоридной соли составляет 1270,9 г/моль.

ЯМР ^1H (DMCO-d₆, 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).

20 Молекула 30: Продукт, полученный в результате сочетания миристоилхлорида и молекулы 29..

[000720] После растворения молекулы 29 в виде гидрохлоридной соли (12,46 г, 9,80 ммоль) в DCM (115 мл) раствор охлаждают до 0 °С. Затем последовательно добавляют 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 °С в течение 4 часов, затем при температуре в течение 2 часов, затем пропускают через PE (920 мл). После перемешивания в течение 14 часов при комнатной температуре осадок отфильтровывают, промывают EtOH (2 × 145 мл, затем 100 мл) и сушат при 30 °С при пониженном давлении.

Выход: 9,77 г (69%)

30 DP (оценивается с использованием ЯМР ^1H): 5,1

Расчетная средняя молярная масса молекулы 30 составляет 1488,7 г/моль.

ЯМР ^1H (CDCl₃, 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

[000721] К раствору молекулы 30 (4,70 г, 3,16 ммоль) в DCM (31 мл) при 0 °С добавляют TFA (31 мл). Реакционную смесь перемешивают при 0 °С в течение 2 часов, затем концентрируют при пониженном давлении и при комнатной температуре. Остаток снова растворяют 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 и затем сушат, концентрируют при 40 °С при пониженном давлении.

Выход: 3,96 г (88%)

10 DP (оценивается с использованием ЯМР ¹H): 5,2

Рассчитанная средняя молярная масса молекулы A13 в форме гидрохлоридной соли составляет 1446,9 г/моль.

ЯМР ¹H (TFA-d, м.д.): 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).

15 Пример A14: Молекула A14

Молекула 31: Продукт, полученный реакцией между молекулой 14 и Вос-этилендиамином.

[000722] Используя способ, аналогичный тому, который используется для получения молекулы 10 и применяется 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 дополнительной очистки.

Выход: 17,40 г (94%)

20 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 (1H); 7,23 (0,9H).

ЖХ/МС (ИЭР+): 440,4 (рассчитано ([M+H]⁺): 440,3).

Молекула A14

[000723] После использования процесса, аналогичного тому, который используется для получения молекулы A2 и применен 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 ацетонитриле.

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).

5 .3).

Молекула A15

[000724] Молекулу A15 получают обычным методом твердофазного пептидного синтеза (SPPS) в смоле 2-хлортритилхлорида (СТС) (16,0 г, 1,16 ммоль/г).

10 [000725] Прививка этилендиамина (20,0 эквивалентов) проводится в DCM (10 В). Участки, которые не реагировали, замыкали метанолом (0,8 мл/г смолы) в конце реакции.

15 [000726] Сочетания защищенных аминокислот Fmoc-Lys (Fmoc)-OH (3,0 эквивалента), Fmoc-Glu (OBn)-OH (4,0 эквивалента) и молекулы 11 (3,0 эквивалента) проводят в DMF (10 В) (сочетания Lys и молекулы 11), или в смеси 1:1 DCM/DMF (10 В) (связывание Glu) в присутствии HATU (1,0 эквивалент по отношению к кислоте) и DIPEA (1,5 эквивалента по отношению к кислоте).

[000727] Защитные группы Fmoc удаляют, используя раствор ДМФ/пиперидин (10 В) в соотношении 80:20 (после сочетания с лизином) или 1% раствор DBU в ДМФ (после сочетания с глутаминовыми кислотами)

20 [000728] Продукт отщепляют от смолы с использованием раствора 50:50 DCM/TFA (10 В). После выпаривания остаток растворяют в этилацетате (400 мл) и органическую фазу промывают водным раствором карбонатного буфера при pH 10 (1 М) (2 x 400 мл) и водным раствором, насыщенным NaCl (400 мл). После сушки над Na_2SO_4 органическую фазу фильтруют, концентрируют при пониженном давлении и остаток
25 очищают хроматографией на силикагеле (дихлорметан-метанол, NH_4OH) с последующей перекристаллизацией в ацетонитриле.

Выход: 16,20 г (70% в целом 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).

30 ЖХ/МС (ИЭР+): 1242,0 (рассчитано ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 1241,9).

Пример A16: Молекула A16

Молекула 32: Продукт, полученный SPPS

[000729] Молекулу 32 получают обычным твердофазным пептидным синтезом (SPPS) в смоле 2-хлортритилхлорида (СТС) (50,0 г, 1,14 ммоль/г).

[000730] Прививка первой аминокислоты Fmoc-Glu (OtBu)-OH (1,3 эквивалента) проводится в DCM (10 B) в присутствии DIPEA (2,6 эквивалента). Участки, которые не реагировали, замыкали метанолом (0,8 мл/г смолы) в конце реакции.

5 [000731] Связывания защищенных аминокислот Fmoc-Glu (OtBu)-OH (1,3 эквивалента) и молекулы 11 (3,0 эквивалента) проводят в ДМФ (10 B) в присутствии HATU (1,0 эквивалент по отношению к кислоте) и DIPEA (1,5 эквивалента по отношению к кислоте).

[000732] Защитные группы Fmoc удаляют с использованием раствора ДМФ/пиперидин 80:20 (10 B).

10 [000733] Продукт отщепляют от смолы с использованием раствора 80:20 DCM/NFIP (10 B).

После концентрирования при пониженном давлении остаток очищают растиранием в диизопропиловом эфире.

Выход: 35,78 г (90%)

15 ЯМР ¹H (CDCl₃, 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 ([M+H]⁺): 696,5).

20 Молекула 33: Продукт, полученный реакцией между молекулой 32 и этилендиамином N-Cbz

[000734] 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 (CbzEDA•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
25 дополнительной очистки.

Выход: 37,6 г (100%)

ЯМР ¹H (CDCl₃, 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).

30 ЖХ/МС (ИЭР+): 872,5 (рассчитано ([M+H]⁺): 872,6).

Молекула A16

[000735] 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
35 фильтрации катализатора на спеченном P4, а затем на 0,2-мкм гидрофильной мембране

PTFE Omnipore фильтр выпаривают при пониженном давлении, в результате чего молекула A16 образует липкое масло.

Выход: 31,06 г (98%)

5 ЯМР ^1H (CDCl_3 , 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 ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 738,5).

Молекула A17

10 [000736] Молекулу A17 получают обычным твердофазным пептидным синтезом (SPPS) в смоле 2-хлортритилхлорида (СТС) (64,66 г, 1,16 ммоль/г).

[000737] Прививка этилендиамина (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.

15 [000738] Сочетания защищенной аминокислоты Fmoc-Glu (OMe)-OH (1,5 эквивалента) и молекулы 28 (1,5 эквивалента) проводят в смеси DCM/DMF 1:1 (10 В) для сочетания глутаминовой кислоты или в ДМФ (10 В) для связывания молекулы 28 в присутствии HATU (1,0 эквивалент по отношению к кислоте) и DIPEA (2,0 эквивалента по отношению к кислоте).

20 [000739] Защитные группы Fmoc удаляют с использованием раствора 50:50 ДМФ/морфолин (10 В).

[000740] 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 водным раствором 5% Na_2CO_3 (3 \times 250 мл), затем водные фазы экстрагируют, используя MeTHF (1 \times 150 мл). Воссоединенные органические фазы сушат над Na_2SO_4 и фильтруют. Добавляют раствор HCl в MeOH (1,25 M), затем среду концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают на силикагеле (дихлорметан, метанол), получая гидрохлоридную соль молекулы A17 в виде светло-коричневого твердого вещества.

30 Выход: 12,48 г (30% в целом за 5 этапов).

ЯМР ^1H (DMSO-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

35 Молекула 34: Продукт, полученный гидрированием фитола.

[000741] К раствору фитола (260,00 г, 878,78 ммоль) в этаноле (1,25 л) в атмосфере аргона добавляют 50% никеля Ренея в воде (30,75 г, 175,36 ммоль). Среду помещают под 1 бар водорода, затем перемешивают в течение 8 дней при комнатной температуре. После фильтрации на подушке из целита/диоксида кремния/целита во время промывания в этаноле получают бесцветное масло молекулы 34 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).

10 Молекула 35: Продукт, полученный окислением молекулы 34.

[000742] Используя способ, аналогичный тому, который используется для получения молекулы 26, примененной к молекуле 34 (29,00 г, 97,13 ммоль), получают желтое масло молекулы 35.

Выход: 28,70 г (94%)

15 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 L-пролината.

20 [000743] Используя способ, аналогичный тому, который используется для получения молекулы 27, применяемой к молекуле 35 (18,00 г, 57,59 ммоль) и к метил-L-пропионату гидрохлориду (14,31 г, 86,39 ммоль), получают желтое масло молекулы 36

Выход: 23,20 г (95%)

25 ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, 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.

30 [000744] Используя способ, аналогичный тому, который используется для получения молекулы 28, примененного к молекуле 36 (21,05 г, 49,68 ммоль), получают желтое масло молекулы 37.

Выход: 20,40 г (99%)

ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, 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

[000745] Молекулу A18 получают обычным твердофазным пептидным синтезом (SPPS) в смоле 2-хлортритилхлорида (СТС) (26,72 г, 1,16 ммоль/г).

[000746] 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)-OH (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 (всего 23% за 5 этапов).

ЯМР ^1H (DMCO- 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

[000747] Молекула A19 синтезируется так же, как молекула A16, используя молекулу 14 вместо молекулы 11 во время стадии SPPS.

Общий выход (3 этапа): 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

[000748] Молекулу A20 получают обычным твердофазным пептидным синтезом (SPPS) в смоле 2-хлортритилхлорида (СТС) (40,00 г, 1,16 ммоль/г).

[000749] Прививка этилендиамина (20,0 эквивалентов) проводится в DCM (10 В). Участки, которые не реагировали, замыкали метанолом (0,8 мл/г смолы) в конце реакции.

[000750] 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 DMF (10 В), в наличие HATU (1,0 эквивалент по отношению к кислоте) и DIPEA (1,5 эквивалента по отношению к кислоте).

[000751] Защитные группы Fmoc удаляют с использованием раствора DMF/пиперидин 80:20 (10 В).

[000752] 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 N, затем продукт лиофилизируют.

Лиофилизат очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан, метанол, NH_4OH), в результате чего молекула А20 образуется в виде белого твердого вещества.

Выход: 24,6 г (50% всего за 7 этапов).

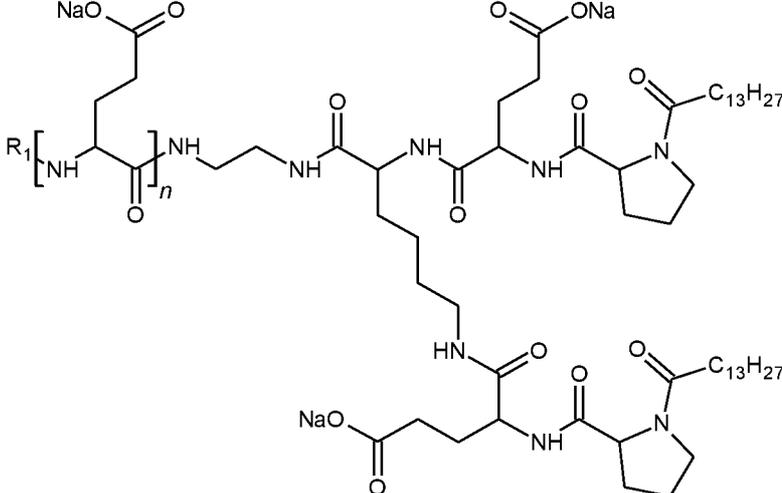
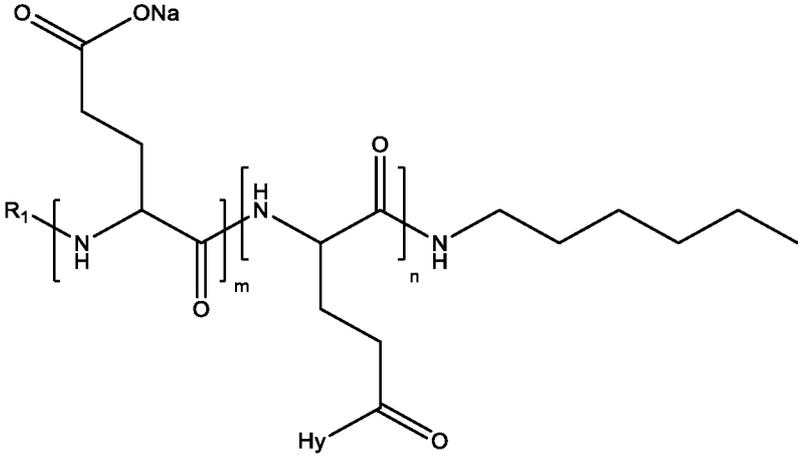
5 ЯМР ^1H (MeOD-d₄, м.д.): 0,90 (6H); 1,18-2,45 (68H); 2,45-2,60 (2H); 3,05-3,11 (2H); 3,11-3,19 (1H); 3,23-3,33 (1H); 3,43-3,66 (4H); 3,82-3,94 (2H); 4,10-4,51 (5H).

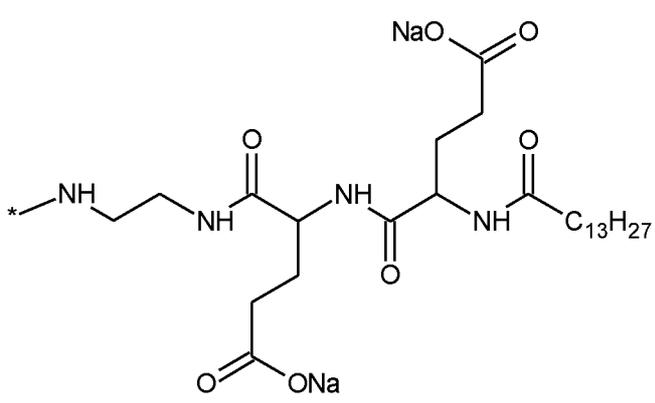
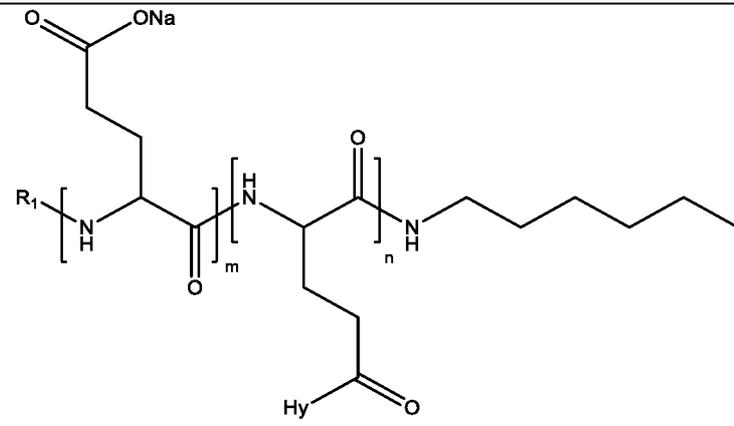
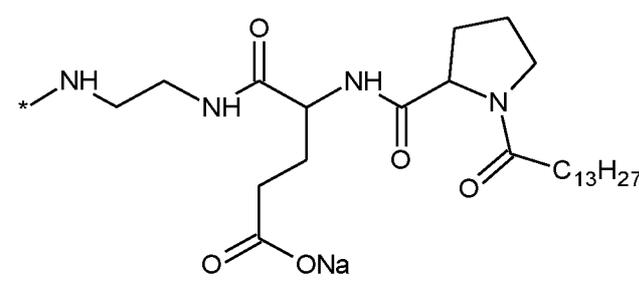
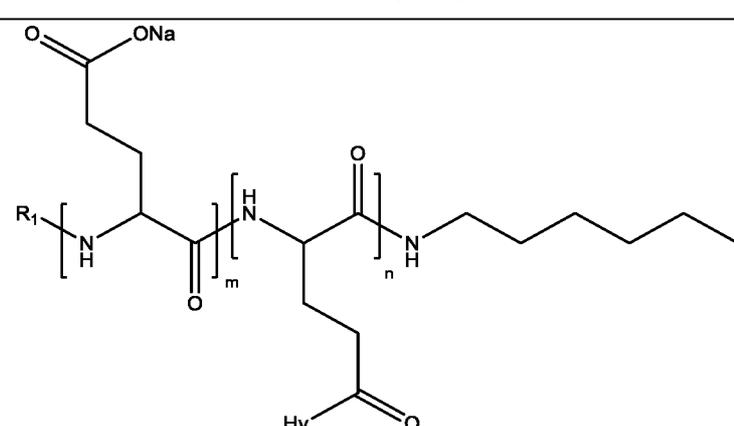
ЖХ/МС (ИЭР+): 1061,9 (рассчитано ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 1061,8).

Часть В - Синтез гидрофобных сополиаминокислот

i) Сополиаминокислоты в соответствии с формулами XXXa, XXXb и XXXb',
XXXb''

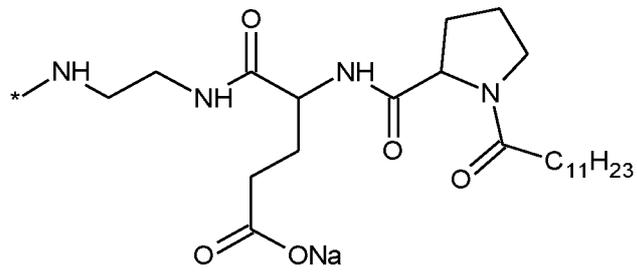
10

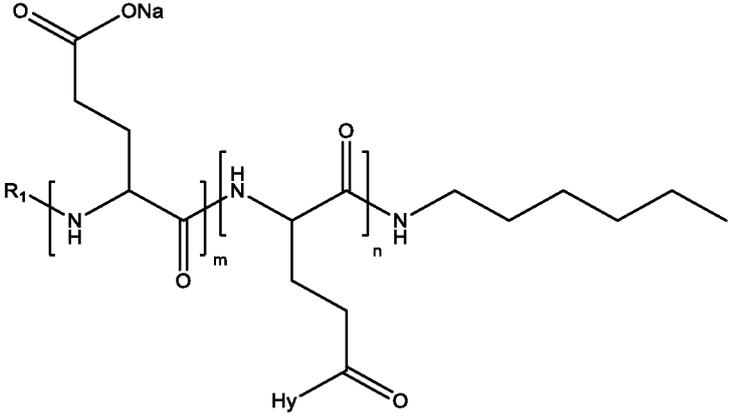
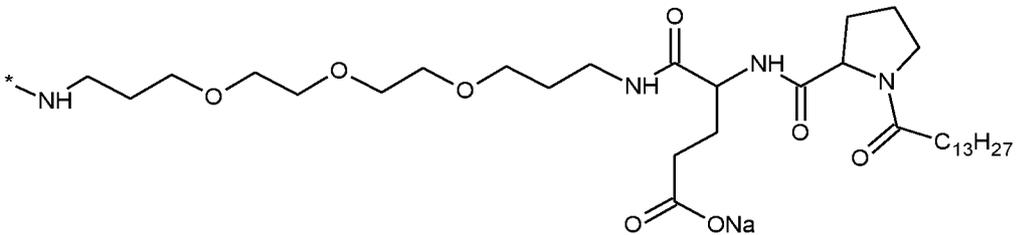
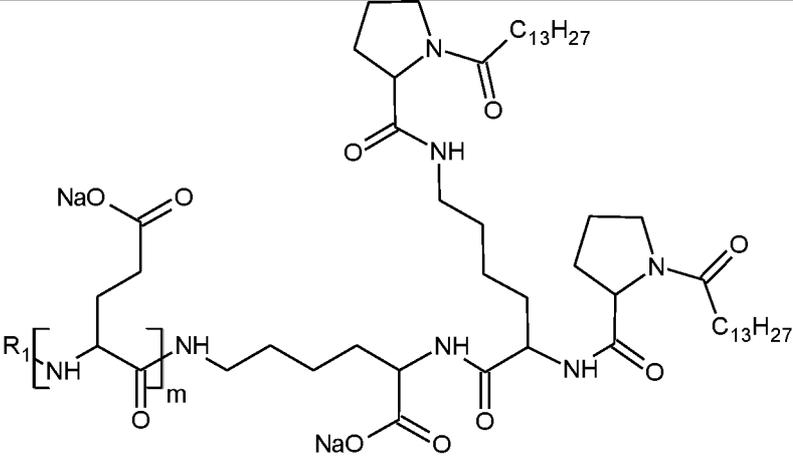
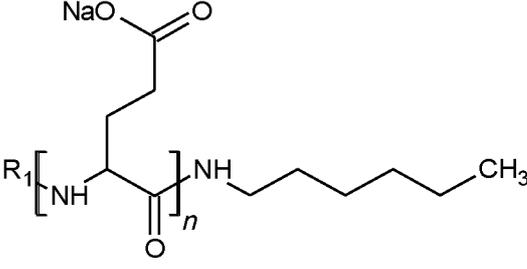
№ доступа	СОПЛИАМИНОКИСЛОТЫ, НЕСУЩИЕ КАРБОКСИЛАТНЫЕ ЗАРЯДЫ И ГИДРОФОБНЫЕ РАДИКАЛЫ
B1	 <p>$i = 0,038, DP = 26$ $R_1 = \text{H}$ или пироглутамат</p>
B2	

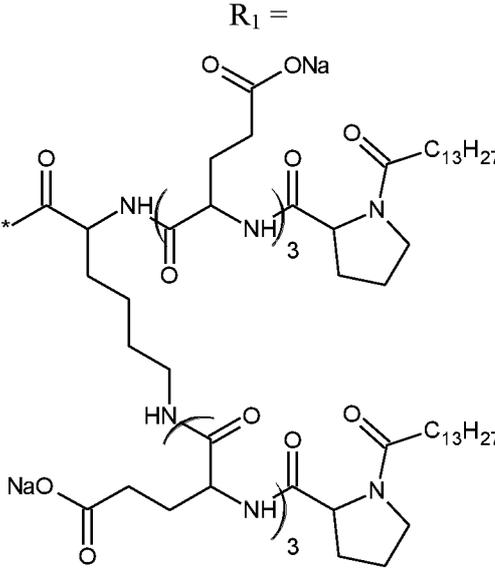
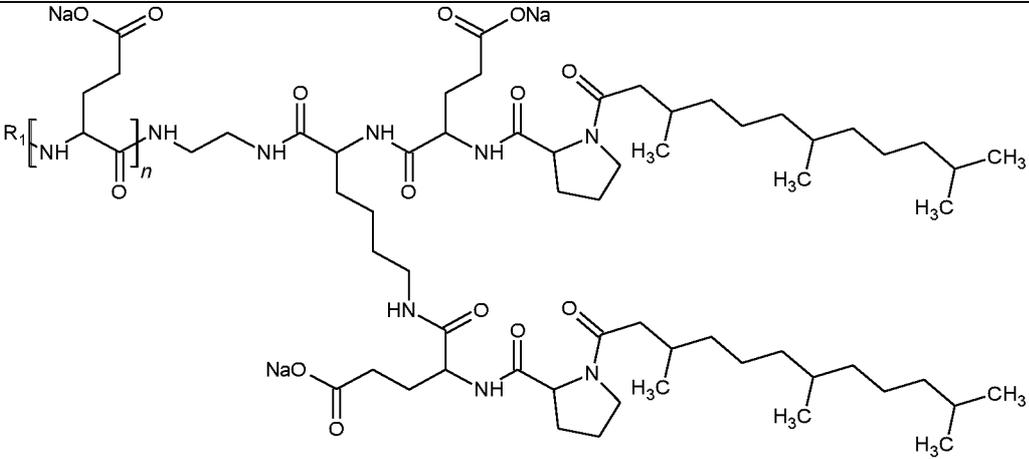
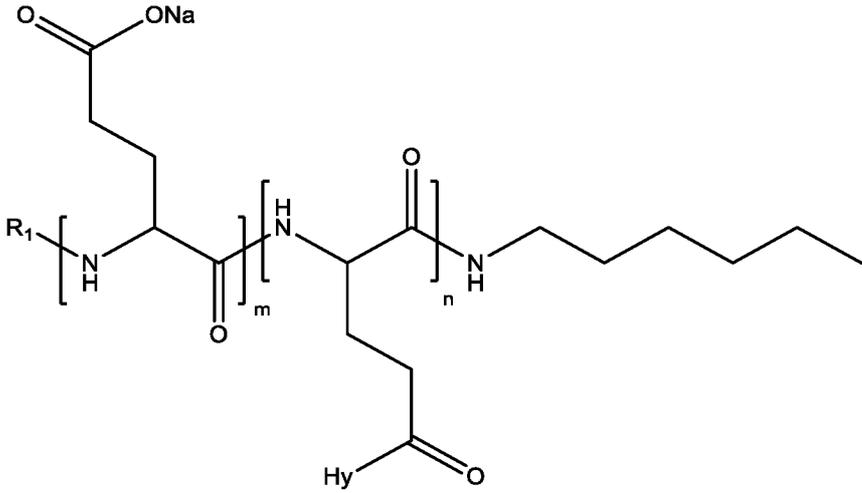
	<p>$i = 0, 15, DP (m + n) = 40$</p> <p>Hy =</p>  <p>$R_1 = H$ или пироглутамат</p>
B3	 <p>$i = 0, 15, DP (m + n) = 40$</p> <p>Hy =</p>  <p>$R_1 = H$ или пироглутамат</p>
B4	

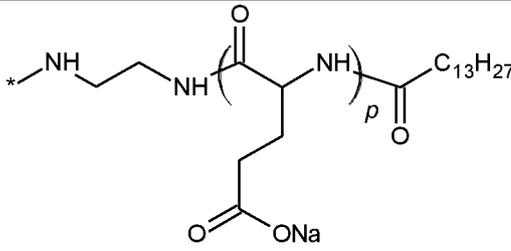
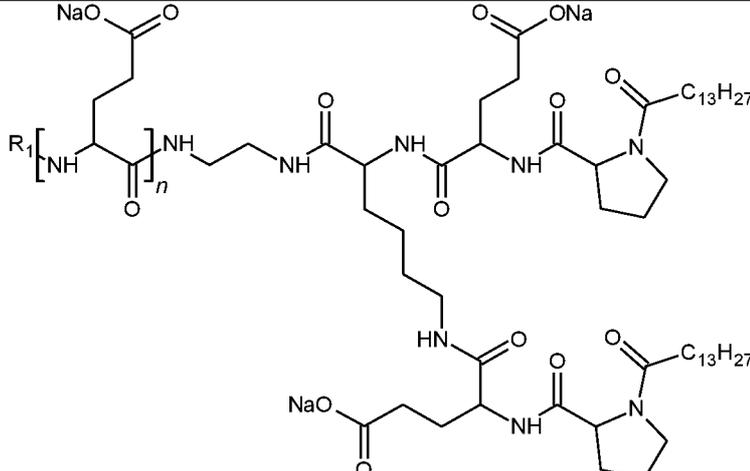
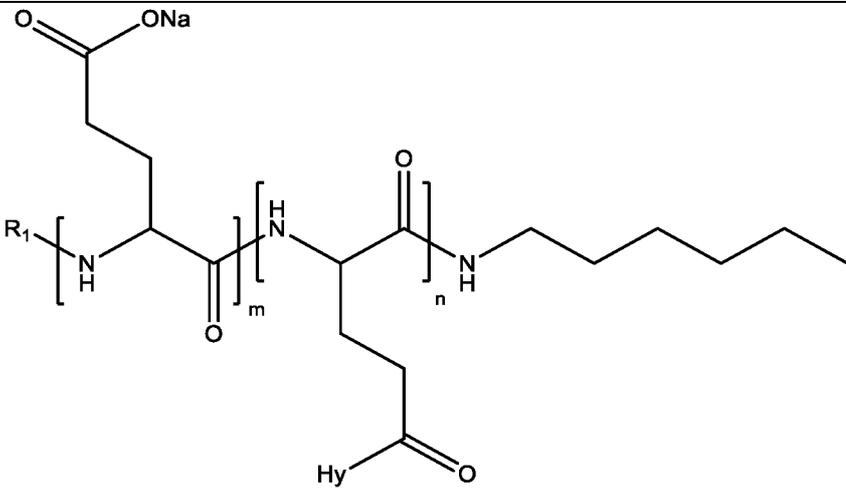
$i = 0, 15, DP (m + n) = 40$

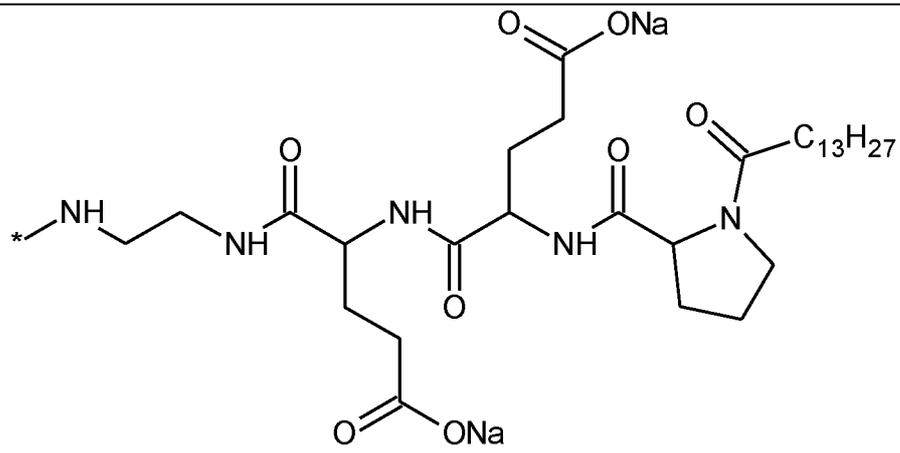
Hy =

R₁ = H или пироглутамат

B5	 <p style="text-align: center;">$i = 0,15, DP (m + n) = 40$ Hy =</p>  <p style="text-align: center;">$R_1 = H$ или пироглутамат</p>
B7	 <p style="text-align: center;">$i = 0,038, DP = 26$ $R_1 = H$ или пироглутамат</p>
B13	 <p style="text-align: center;">$i = 0,042, DP = 24$</p>

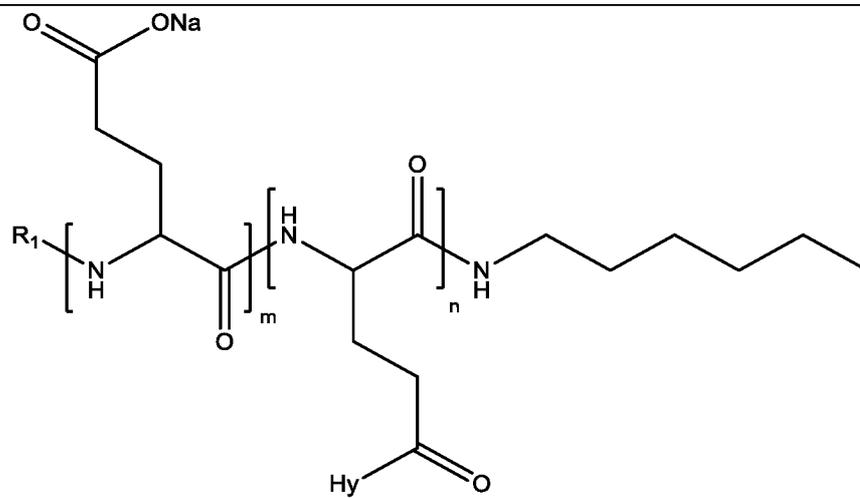
	<p style="text-align: center;">$R_1 =$</p> 
B14	 <p style="text-align: center;">$i = 0,042, DP = 24$</p> <p style="text-align: center;">$R_1 = \text{H}$ или пироглутамат</p>
B15	 <p style="text-align: center;">$i = 0,15, DP (m + n) = 40$</p> <p style="text-align: center;">$Hy =$</p>

	 <p style="text-align: center;">DP (p) = 5,2</p> <p style="text-align: center;">$R_1 = \text{H}$ или пироглутамат</p>
B17	 <p style="text-align: center;">$i = 0,1, \text{DP} = 10$</p> <p style="text-align: center;">$R_1 = \text{H}$ или пироглутамат</p>
B18	 <p style="text-align: center;">$i = 0,15, \text{DP} (m + n) = 40$</p> <p style="text-align: center;">$\text{Hy} =$</p>



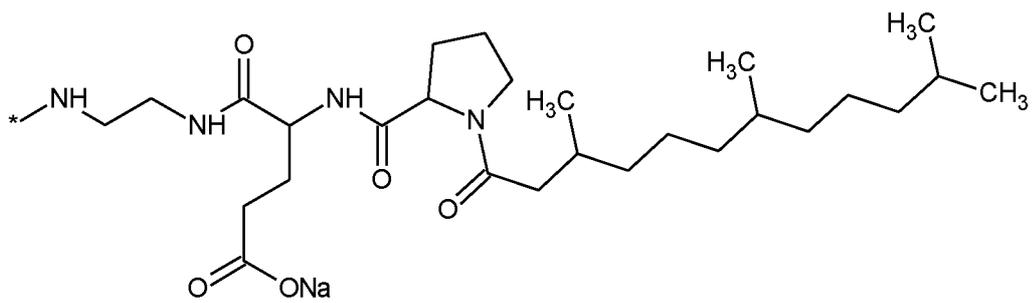
$R_1 = H$ или пироглутамат

B19

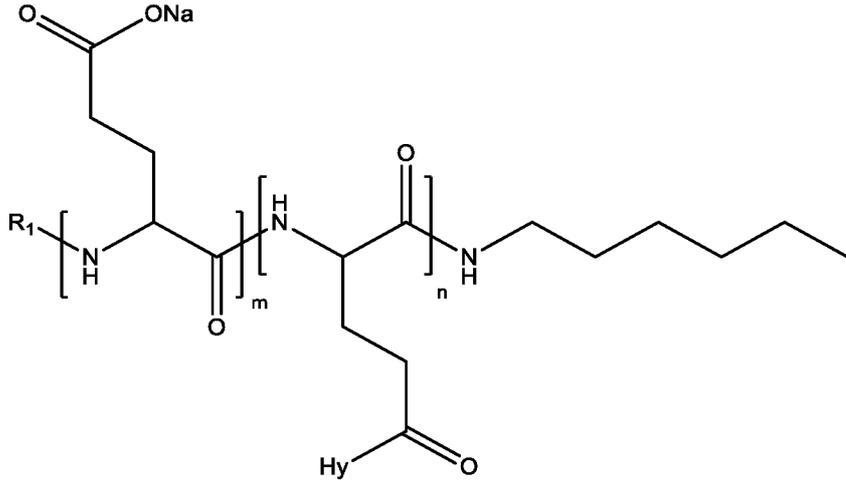
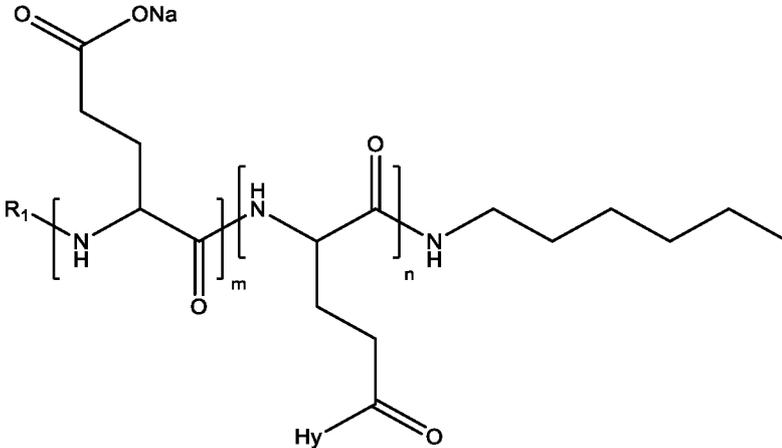


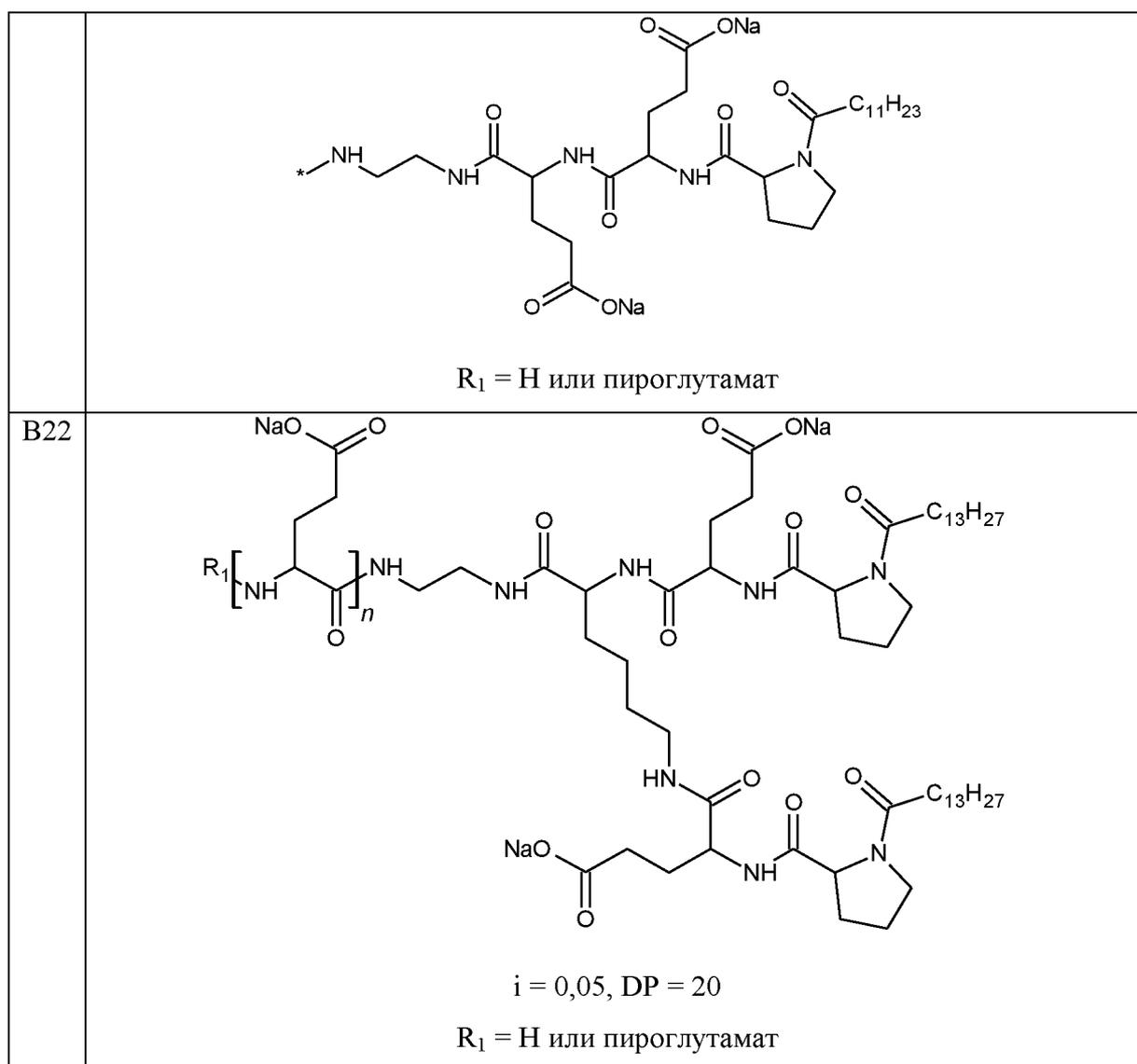
$i = 0,15$, DP $(m + n) = 40$

Hy =



$R_1 = H$ или пироглутамат

<p>B20</p>	 <p>$i = 0, 15$, DP $(m + n) = 40$ Hy =</p> <p>$R_1 = \text{H}$ или пироглутамат</p>
<p>B21</p>	 <p>$i = 0, 15$, DP $(m + n) = 40$ Hy =</p>



Сополиаминокислота В1: поли-L-глутамат натрия, модифицированный на одном из концов молекулой А1 и имеющий среднечисловую молярную массу (M_n) 2800 г/моль

- [000753] γ -бензил-L-глутамат N-карбоксихидрид (8,95 г, 34 ммоль)
- 5 растворяют в предварительно высушенной в печи приемной колбе 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 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
- 10 температуры и выливают по каплям в диизопропиловый эфир (300 мл) при перемешивании. Белый осадок извлекают фильтрацией, промывают диизопропиловым эфиром (5 × 50 мл), затем сушат при пониженном давлении при 30 °С, в результате чего получают белое твердое вещество. Твердое вещество (7,9 г) разбавляют в TFA (30 мл) и затем по каплям при 0 °С добавляют 33% -ный раствор бромистоводородной кислоты

(HBr) в уксусной кислоте (21 мл, 120 ммоль). Раствор перемешивают в течение 2 часов при комнатной температуре, затем капают капля по капле 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 5 фильтрацией, последовательно промывают ИРЕ (2 × 30 мл), затем водой (2 × 30 мл). Полученное твердое вещество растворяют в воде (200 мл), доводя рН до 7, добавляя водный раствор 1 н. соды. Добавляют воду (65 мл). Смесь фильтруют через фильтр 0,45 мкм, затем очищают ультрафильтрацией против 0,9% раствора NaCl и затем водой до тех пор, пока проводимость пермеата не станет менее 50 мкСм/см. Затем раствор 10 сополиаминокислоты концентрируют до примерно теоретического 25 г/л, рН доводят до 7 и водный раствор фильтруют через 0,2 мкм. Этот раствор разбавляют водой и ацетоном, чтобы получить раствор 12 г/л, содержащий 30% массы ацетона, 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 водой, до тех пор, пока проводимость пермеата не станет менее 50 мкСм/см. Затем раствор 15 сополиаминокислоты концентрируют и рН доводят до 7. Водный раствор фильтруют через 0,2 мкм и хранят при 4 °С.

Сухой экстракт: 17,8 мг/г

DP (оценивается с использованием ЯМР ¹H): 26

20 По данным ЯМР ¹H : $i = 0,038$

Рассчитанная средняя молярная масса сополиаминокислоты В1 составляет 4994 г/моль.

Органическая ВЭЖХ-SEC (калибровка): $M_n = 2800$ г/моль

25 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, полученная в результате полимеризации γ -бензил-L-глутамата N-карбоксихидрида, инициированного гексиламином

30 [000754] В реакторе с рубашкой N-карбоксихидрид γ -бензил-L-глутамата (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, от 0 °С до 20 °С в течение 7 часов, затем при 20 °С в течение 7 часов. Затем реакционную среду нагревают до 65 °С в 35 течение 2 часов, 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 выделяют 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).

- 5 [000755] 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 ПТФЭ мембрану Omnipore 0,2 мкм, выливают по каплям раствор воды с рН 2 (2700 мл) над раствором DMAc над период 45 минут при перемешивании. После перемешивания в течение 18 часов белый осадок выделяют фильтрацией, промывают водой (4 × 225 мл), затем сушат при пониженном давлении и 30 °С.

Сополиаминокислота В2

- 15 [000756] 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 при перемешивании до тех пор, пока это полностью растворится. К раствору сополиаминокислоты, охлажденному до 25 °С, последовательно добавляют раствор молекулы А2, N-оксид 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 часов, фильтруют через тканевый фильтр 0,2 мм и по каплям капают более 2,6 л воды, содержащей 15% NaCl по массе и HCl (рН 2), при перемешивании. В конце добавления рН доводят до 2 с помощью 1н раствора HCl и суспензию оставляют на ночь. Осадок собирают фильтрацией, затем промывают 2 × 100 мл воды. Полученное белое твердое вещество растворяют в 1,2 л воды медленным добавлением водного раствора 1 N NaOH до рН 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).
- 30 Раствор 10 н. NaOH медленно добавляют при перемешивании до рН 13, затем смесь перемешивают в течение 2 часов. После нейтрализации до рН 7 путем добавления раствора 37% HCl полученный прозрачный раствор очищают ультрафильтрацией против раствора 0,9% NaCl, затем воды, до тех пор, пока проводимость пермеата не станет менее 50 мкСм/см. Затем раствор сополиаминокислоты концентрируют и рН доводят до 7.
- 35 Водный раствор фильтруют через 0,2 мкм и хранят при 4 °С.

Сухой экстракт: 22,6 мг/г

DP (оценивается с использованием ЯМР ^1H): 40

По данным ЯМР ^1H : $i = 0,15$

5 Рассчитанная средняя молярная масса сополиаминокислоты В2 составляет 9301 г/моль.

Органическая ВЭЖХ-SEC (калибровка PEG): $M_n = 5200$ г/моль.

Сополиаминокислота В3: поли-L-глутамат натрия, модифицированный молекулой А3, сложный эфир которого омылен и имеет среднечисловую молярную массу (M_n) 4900 г/моль

10 [000757] Сополиаминокислоту В2-1 (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 А3 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

15 молекулы А3, 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 тканевый фильтр 0,2 мм и по каплям капают более 950 л воды, содержащей 15% NaCl по

20 массе и HCl (рН 2) при перемешивании. В конце этого добавления рН доводят до 2 с помощью раствора 1 н. HCl, и суспензию оставляют на ночь. Осадок собирают фильтрацией, затем промывают 3 x 100 мл воды. Полученное белое твердое вещество растворяют в 1 л воды путем медленного добавления водного раствора 1 н. NaOH до рН 7 при перемешивании. Как только растворение завершено, рН доводят до рН 12 в течение 2 часов, затем до рН 13 в течение 1 часа, добавляя раствор 10 н. NaOH. После

25 нейтрализации до рН 7 путем добавления раствора 37% HCl этот раствор разбавляют водой и этанолом, чтобы получить раствор 12 г/л, содержащий 30% этанола по массе, затем фильтруют через фильтр с активированным углем (3M R53SLP). Полученный раствор фильтруют через фильтр 0,45 мкм, затем очищают ультрафильтрацией против 0,9% раствора NaCl, затем водой до тех пор, пока проводимость пермеата не станет менее

30 50 мкСм/см. Затем раствор сополиаминокислоты концентрируют и рН доводят до 7. Водный раствор фильтруют через 0,2 мкм и хранят при 4 °С.

Сухой экстракт: 20,6 мг/г

DP (оценивается с использованием ЯМР ^1H): 40

По данным ЯМР ^1H : $i = 0,15$

Рассчитанная средняя молярная масса, рассчитанная для сополиаминокислоты В3, составляет 8977 г/моль.

Органическая ВЭЖХ-SEC (калибровка PEG): $M_n = 4900$ г/моль.

Сополиаминокислота В4: поли-L-глутамат натрия, модифицированный молекулой А4, сложный эфир которого омылен и со среднечисловой молярной массой (M_n) 4700 г/моль

[000758] [000743] Используя способ, аналогичный способу, используемому для получения сополиаминокислоты В3, применяют к гидрохлоридной соли молекулы А4 (7,12 г, 13,7 ммоль) и сополиаминокислоте В2-1 (12,0 г), получают поли-L-глутамат натрия, модифицированный молекулой А4, для которой эфир омыляют.

Сухой экстракт: 19,4 мг/г

DP (оценивается с использованием ЯМР ^1H): 40

По данным ЯМР ^1H : $i = 0,15$

Рассчитанная средняя молярная масса, рассчитанная для сополиаминокислоты В4, составляет 8809 г/моль.

Органическая ВЭЖХ-SEC (калибровка PEG): $M_n = 4700$ г/моль.

Сополиаминокислота В5: поли-L-глутамат натрия, модифицированный молекулой А5, сложный эфир которого омылен и имеет среднечисловую молярную массу (M_n) 5400 г/моль

[000759] [000743] Используя способ, аналогичный способу, используемому для получения сополиаминокислоты В3, применяют к гидрохлоридной соли молекулы А5 (9,71 г, 13,7 ммоль) и сополиаминокислоте В2-1 (12,0 г), получают поли-L-глутамат натрия, модифицированный молекулой А5, для которой эфир омыляют.

Сухой экстракт: 20,8 мг/г

DP (оценивается с использованием ЯМР ^1H): 40

По данным ЯМР ^1H : $i = 0,15$

Рассчитанная средняя 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 концов молекулой А7 и имеющий среднечисловую молярную массу (M_n) 2500 г/моль

[000760] Используя способ, аналогичный тому, который используется для получения сополиаминокислоты В1, применяют к молекуле А7 (2,50 г, 2,74 ммоль) и

к N-карбоксихидриду γ -бензил-L-глутамату (15,89 г, 60,4 ммоль), получают натрия поли-L-глутамат, модифицированный на одном из его концов молекулой A7.

Сухой экстракт: 20,3 мг/г

DP (оценивается с использованием ЯМР ^1H): 26

5 По данным ЯМР ^1H : $i = 0,038$

Рассчитанная средняя молярная масса сополиаминокислоты B7 составляет 3893 г/моль.

Органическая ВЭЖХ-SEC (калибровка PEG): $M_n = 2500$ г/моль

10 Сополиаминокислота B13: поли-L-глутамат натрия, модифицированный на одном из концов молекулой A11, со сложных эфиров которого сняты защиты и имеющий среднечисленную молярную массу (M_n) 3000 г/моль

[000761] В реакторе с рубашкой γ -бензил-L-глутамат N-карбоксихидрид (24,50 г, 93,05 ммоль) растворяется в безводном ДМФ (55 мл). Затем смесь перемешивают до полного растворения, охлаждают до 0 °C, затем быстро вводят гексилламин (0,56 мл, 4,23 ммоль). Смесь перемешивают при 0 °C в течение 48 часов, затем последовательно добавляют раствор молекулы A11 (9,51 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 °C в течение 1 часа, между 0 °C и 20 °C в течение 2 часов, затем при 20 °C в течение 16 часов. Этот раствор затем выливают в смесь 1:1 $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$ (10 В) при комнатной температуре и при перемешивании. После перемешивания в течение 4 часов 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).

[000762] 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 и при перемешивании. После перемешивания в течение 2 часов 30 минут белый осадок выделяют фильтрацией, промывают водой (2×200 мл), затем сушат при пониженном давлении.

[000763] Полученное твердое вещество растворяют в N,N-диметилацетамиде (DMAc, 210 мл), затем 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 через Omnipore 0,2 мкм гидрофильную мембрану из ПТФЭ, раствор воды с pH 2, содержащий 15% NaCl (6 В), по каплям выливают на DMAc раствор в течение 45 минут и при перемешивании. После 18 часов перемешивания белый осадок отделяют

фильтрованием, промывают водой, затем сушат при пониженном давлении. Полученное твердое вещество растворяют в воде (600 мл), доводя рН до 7, добавляя водный раствор 1 н. соды. Затем рН доводят до рН 12 и раствор перемешивают в течение 1 час. После нейтрализации до рН 7 раствор фильтруют через 0,2 мкм, разбавляют этанолом для
5 получения раствора, содержащего 30% по массе этанола, затем фильтруют через фильтр с активированным углем (3М R53SLP). Полученный раствор фильтруют через фильтр 0,45 мкм и очищают ультрафильтрацией против 0,9% раствора NaCl, затем воды до тех пор, пока проводимость пермеата не станет менее 50 мкСм/см (3М R53SLP). Затем раствор сополиаминокислоты концентрируют и рН доводят до 7. Водный раствор фильтруют
10 через 0,2 мкм и хранят при 4 °С.

Сухой экстракт: 23,5 мг/г

DP (по оценке ЯМР ¹H) = 24, следовательно, $i = 0,042$

Рассчитанная средняя молярная масса сополиаминокислоты В13 составляет 5377 г/моль.

15 Органическая ВЭЖХ-SEC (калибровка ПЭГ): $M_n = 3000$ г/моль.

Сополиаминокислота В14: поли-L-глутамат натрия, модифицированный на одном из концов молекулой А12, для которой у эфиров снята защита и со среднечисленной молярной массой (M_n) 3300 г/моль

20 Сополиаминокислота В14-1: поли-L-бензил глутамат, модифицированный на одном из концов молекулой А12.

[000764] N-карбоксихидрид γ -бензил-L-глутамата (50,00 г, 189,39 ммоль) растворяют в предварительно высушенной в печи приемной колбе в безводном ДМФ (65 мл). Затем смесь перемешивают до полного растворения, охлаждают до 0 °С, затем
25 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 л) при перемешивании. Белый осадок извлекают фильтрацией, дважды промывают диизопропиловым эфиром, затем сушат в
30 вакууме при 30 °С, в результате чего получают белое твердое вещество.

Сополиаминокислота В14

[000765] Сополиаминокислоту В14-1 растворяют в (DMAc, 250 мл), затем добавляют Pd/Al₂O₃ (5,0 г) в атмосфере аргона. Смесь помещают в атмосферу водорода
35 (10 бар) и перемешивают при 60 °С в течение 24 часов. После охлаждения до комнатной

температуры и фильтрации спеченного катализатора P4, затем фильтрация через гидрофильную мембрану PTFE Omnipore 0,2 мкм, раствор воды с рН 2 (6 В) капля по капле добавляли в раствор DMAc в течение 45 минут и 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 мл), доводя рН до 7, добавляя водный раствор 1 н. соды. Затем рН доводят до рН 13 и раствор перемешивают в течение 3 часов. После нейтрализации до рН 7 раствор фильтруют через 0,2 мкм, разбавляют этанолом, в результате чего получают раствор, содержащий 30 мас.% этанола, затем фильтруют через фильтр с активированным углем (3М R53SLP). Полученный раствор фильтруют через фильтр 0,45 мкм, затем очищают ультрафильтрацией против 0,9% раствора NaCl, затем водой до тех пор, пока проводимость пермеата не станет менее 50 мкСм/см (3М R53SLP). Затем раствор сополиаминокислоты концентрируют и рН доводят до 7. Водный раствор фильтруют через 0,2 мкм и хранят при 4 °С.

15 Сухой экстракт: 25,7 мг/г

DP (по оценке ЯМР ^1H) = 24, следовательно, $i = 0,042$

Рассчитанная средняя молярная масса сополиаминокислоты B14 составляет 4720 г/моль.

Органическая ВЭЖХ-SEC (калибровка PEG): $M_n = 3300$ г/моль.

20 Сополиаминокислота B15: поли-L-глутамат натрия, модифицированный молекулой A13, у эфиров которой нет защиты и среднечисленная молярная масса (M_n) составляет 4400 г/моль.

[000766] Используя способ, аналогичный тому, который используется для получения сополиаминокислоты B3, применяют к гидрохлоридной соли молекулы A13 (3,39 г, 2,34 ммоль) и сополиаминокислоте B2-1 (2,04 г) со стадией омыления при рН 13 в течение 5 часов в водной смеси, содержащей 30% по массе этанола, получают поли-L-глутамат натрия, модифицированный молекулой A13, эфиры которой не защищены.

30 Сухой экстракт: 15,7 мг/г

DP (оценивается с использованием ЯМР ^1H): 40

По данным ЯМР ^1H : $i = 0,15$

Рассчитанная средняя молярная масса сополиаминокислоты B15 составляет 12207 г/моль.

Органическая ВЭЖХ-SEC (калибровка ПЭГ): $M_n = 4400$ г/моль.

35

Сополиаминокислота В17: поли-L-глутамат натрия, модифицированный на одном из концов молекулой А15, эфиры которой не защищены и со среднечисловой молярной массой (Mn) 1000 г/моль

[000767] Используя способ, аналогичный тому, который используется

5 для получения сополиаминокислоты В14, применяют к молекуле А15 (10,85 г, 8,74 ммоль) и к N-карбоксихидриду γ -бензил-L-глутамату (23,00 г, 87,37 г) со стадией омыления при рН 12 в течение 2 часов, получают поли-L-глутамат натрия, модифицированный на одном из концов молекулой А15, для которого у эфиров снимают защиту.

Сухой экстракт: 23,9 мг/г

10 DP (оценивается с использованием ЯМР ^1H): 10

По данным ЯМР ^1H : $i = 0,1$

Рассчитанная средняя молярная масса сополиаминокислоты В17 составляет 2576 г/моль.

Водная ВЭЖХ-SEC (калибровка ПЭГ): $M_n = 1000$ г/моль.

15 Сополиаминокислота В18: поли-L-глутамат натрия, модифицированный молекулой А16, для которой сложные эфиры не защищены и со среднечисленной молярной массой (Mn) 5000 г/моль

[000768] Используя способ, аналогичный тому, который используется

20 для получения сополиаминокислоты В3, применяемой к молекуле А16 (31,06 г, 42,08 ммоль) и сополиаминокислоте В2-1 (36,80 г), после стадии кислотного осаждения получают бежевое твердое вещество. Это твердое вещество разбавляют в TFA (100 г/л) и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3 часов. Затем раствор выливают, капля по капле, над водой (3 В) при перемешивании. После перемешивания в течение 16 часов осадок извлекают фильтрацией, затем промывают водой. Полученное твердое вещество растворяют в воде, доводя рН до 7, добавляя водный раствор 10 н. соды. Как только растворение завершено, рН доводят до рН 12 в течение 1 часа, добавляя раствор 1 н. NaOH. После нейтрализации до рН 7 добавлением 1 н раствора HCl продукт очищают способом, аналогичным способу, используемому для приготовления

30 сополиаминокислоты В3 (карбофилтрация и ультрафилтрация). Получают поли-L-глутамат натрия, модифицированный молекулой А16 с эфирами с удаленной защитой.

Сухой экстракт: 28,2 мг/г

DP (оценивается с использованием ЯМР ^1H): 40

35 По данным ЯМР ^1H : $i = 0,15$

Рассчитанная средняя молярная масса сополиаминокислоты В18 составляет 9884 г/моль.

Органическая ВЭЖХ-SEC (калибровка ПЭГ): $M_n = 5000$ г/моль.

5 Сополиаминокислота В19: поли-L-глутамат натрия, модифицированный молекулой А17, эфиры которой не защищены, и со среднечисленной молярной массой (M_n) 4900 г/моль

[000769] Используя способ, аналогичный тому, который используется для получения сополиаминокислоты В3, применяют к гидрохлоридной соли молекулы А17 (7,35 г, 13,09 ммоль) и сополиаминокислоте В2-1 (11,45 г) со стадией омыления при рН 13 в течение 3 часов в водной смеси, содержащей 30% по массе этанола, получают поли-L-глутамат натрия, модифицированный молекулой А17, у эфиров которой нет защиты.

Сухой экстракт: 25,7 мг/г

15 DP (оценивается с использованием ЯМР ^1H): 40

Согласно ЯМР ^1H : $i = 0..15$

Рассчитанная средняя молярная масса сополиаминокислоты В19 составляет 9062 г/моль.

Органическая ВЭЖХ-SEC (калибровка PEG): $M_n = 4900$ г/моль.

20 Сополиаминокислота В20: поли-L-глутамат натрия, модифицированный молекулой А18, со сложных эфиров которой сняты защиты и со среднечисленной молярной массой (M_n) 5800 г/моль

[000770] 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 рН 13 в течение 3 часов в водной смеси, содержащей 30% по массе этанола, получают поли-L-глутамат натрия, модифицированный молекулой А18, у эфиров которой нет защиты.

Сухой экстракт: 22,0 мг/г

30 DP (оценивается с использованием ЯМР ^1H): 40

По данным ЯМР ^1H : $i = 0,15$

Рассчитанная средняя молярная масса сополиаминокислоты В20 составляет 10444 г/моль.

Органическая ВЭЖХ-SEC (калибровка PEG): $M_n = 5800$ г/моль.

35

Сополиаминокислота В21: поли-L-глутамат натрия, модифицированный молекулой А19, для которой сложные эфиры не защищены и со среднечисленной молярной массой (Mn) 5000 г/моль

[000771] Используя способ, аналогичный тому, который используется

5 для получения сополиаминокислоты В18, применяемой к молекуле А19 (32,64 г, 45,97 ммоль) и сополиаминокислоте В2-1 (40,20 г), получают поли-L-глутаматом натрия, модифицированный молекулой А19, с эфиров которой сняты защиты.

Сухой экстракт: 26,2 мг/г

DP (оценивается с использованием ЯМР ^1H): 40

10 По данным ЯМР ^1H : $i = 0,15$

Рассчитанная средняя молярная масса сополиаминокислоты В21 составляет 9716 г/моль.

Органическая ВЭЖХ-SEC (калибровка ПЭГ): Mn = 5000 г/моль.

15 Сополиаминокислота В22: поли-L-глутамат натрия, модифицированный на одном из концов молекулой А20 и со среднечисленной молярной массой (Mn) 1900 г/моль

[000772] Используя способ, аналогичный тому, который использовали

20 для получения сополиаминокислоты В14, примененный к молекуле А20 (13,28 г, 12,51 ммоль) в CHCl_3 (53 мл) и к N-карбоксиангидриду у-бензил-L-глутамата (72,46 г, 275,2 ммоль) в ДМФ (270 мл) со стадией омыления при рН 12 в течение 1 часа 30 минут, получают поли-L-глутамат натрия, модифицированный на одном из концов молекулой А20.

Сухой экстракт: 27,3 мг/г

DP (оценивается с использованием ЯМР ^1H): 20

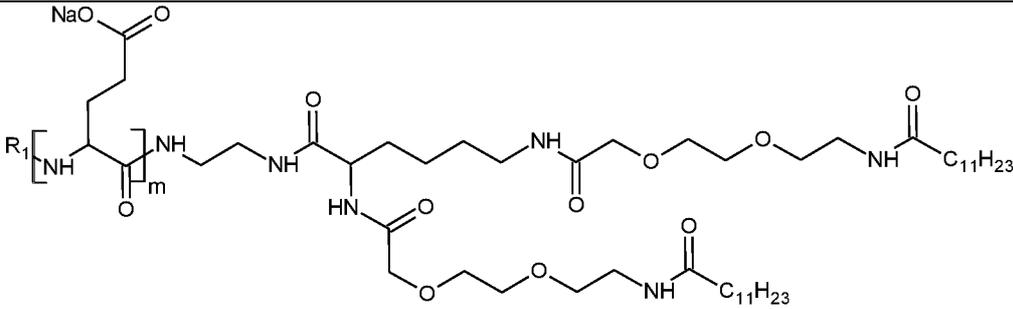
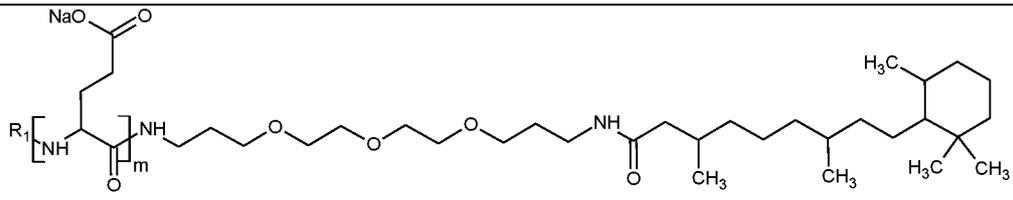
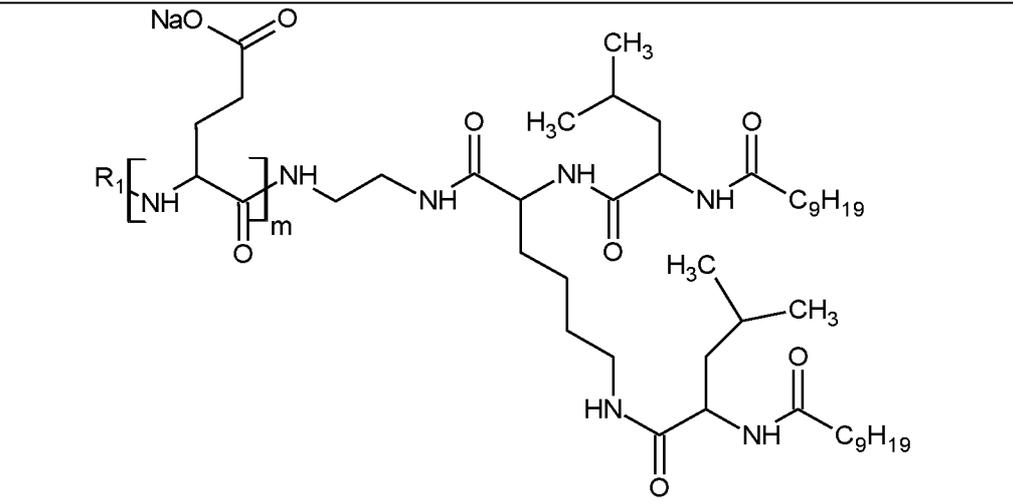
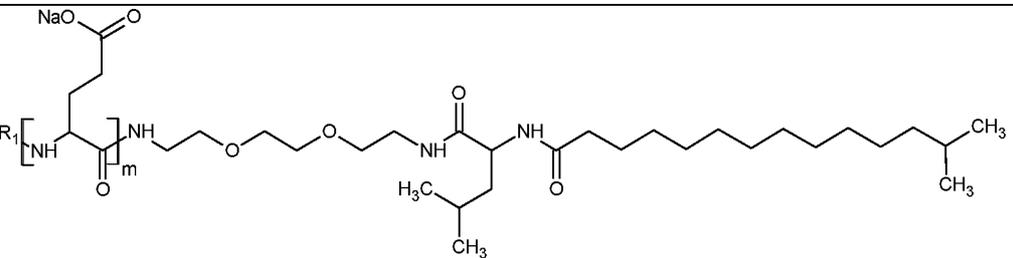
По данным ЯМР ^1H : $i = 0,05$

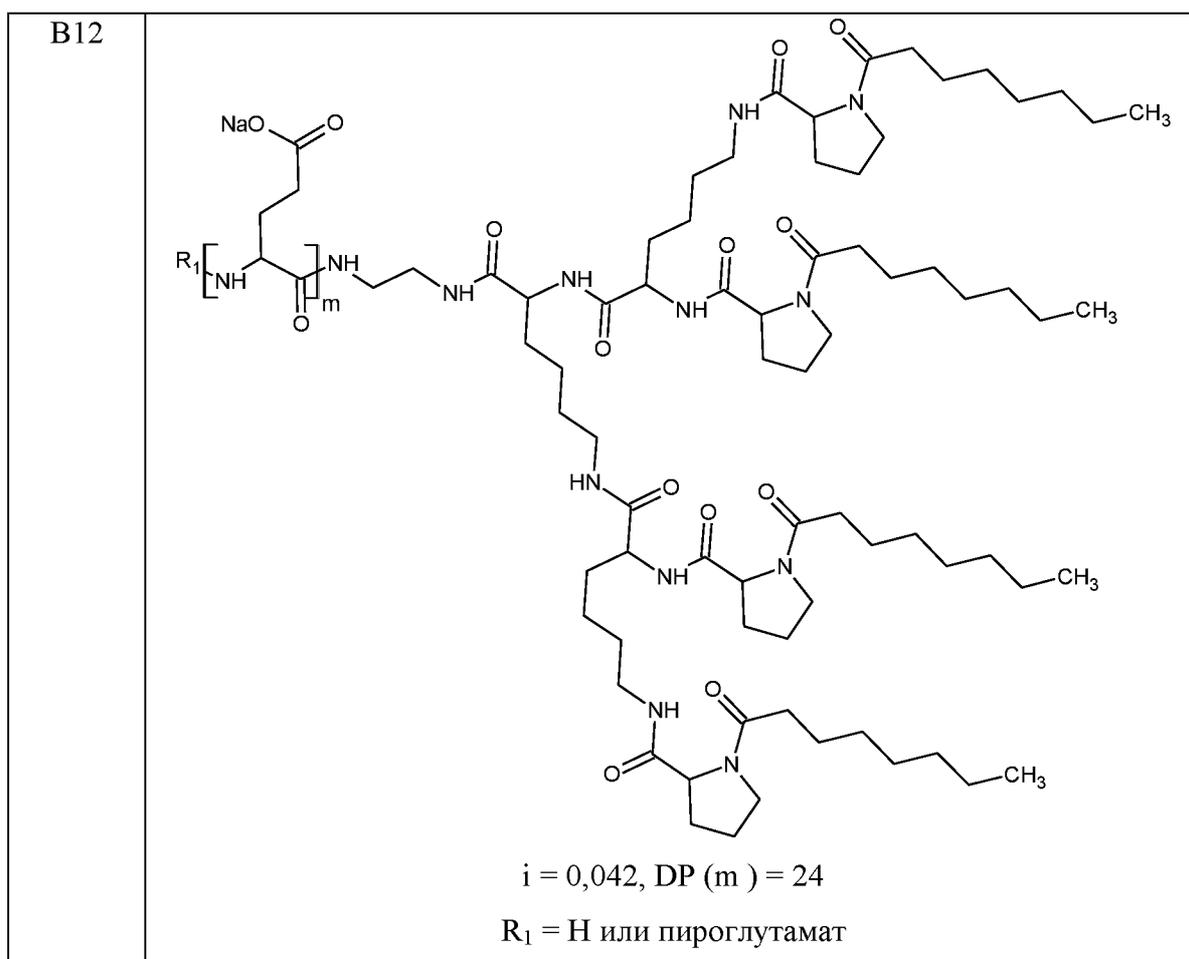
25 Рассчитанная средняя молярная масса сополиаминокислоты В22 составляет 4087 г/моль.

Водная ВЭЖХ-SEC (калибровка ПЭГ): Mn = 1900 г/моль.

30 ii) Сополиаминокислоты в соответствии с формулами XXXa, XXXb и XXXb', XXXb''

№ доступа	СОПОЛИАМИНОКИСЛОТЫ, НЕСУЩИЕ КАРБОКСИЛАТНЫЕ ЗАРЯДЫ И ГИДРОФОБНЫЕ РАДИКАЛЫ
--------------	---

B7	 <p style="text-align: center;">$i = 0,042, DP (m) = 24$ $R_1 = H$ или пироглутамат</p>
B8	 <p style="text-align: center;">$i = 0,043, DP (m) = 23$ $R_1 = H$ или пироглутамат</p>
B10	 <p style="text-align: center;">$i = 0,032, DP (m) = 31$ $R_1 = H$ или пироглутамат</p>
B11	 <p style="text-align: center;">$i = 0,034, DP (m) = 29$ $R_1 = H$ или пироглутамат</p>



Сополиаминокислота В7': поли-L-глутамат натрия, модифицированный на одном из концов молекулой А5а и со среднечисленной молярной массой (M_n) 2600 г/моль

5 Сополиаминокислота В7'-1: поли-L-бензилглутамат, модифицированный на одном из концов молекулой А5а.

[000773] N-карбоксиянгидрид γ -бензил-L-глутамата (10,1 г, 38,4 ммоль) растворяют в предварительно высушенной в печи приемной колбе 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 10 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, дважды промывают диизопропиловым эфиром (5 × 50 мл), затем сушат в вакууме при 30 °С, в результате чего получают белое твердое вещество.

15

Сополиаминокислота В7'

[000774] 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 НВг 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 ИРЕ (2 × 66 мл), затем водой (2 × 66 мл). Полученное твердое вещество затем растворяют в воде (690 мл), доводя рН до 7, добавляя водный 1 н. раствор соды. После растворения теоретическую концентрацию доводят до теоретической 20 г/л, добавляя воду (310 мл), раствор фильтруют через фильтр 0,45 мкм, затем очищают ультрафильтрацией против раствора 0,9% NaCl, затем водой, до тех пор, пока проводимость пермеата не составит менее 50 мкСм/см. Полученный раствор фильтруют через фильтр 0,2 мкм и хранят при 2-8 °С.

Сухой экстракт: 17,3 мг/г

DP (оценивается с использованием ЯМР ¹H): 24

По данным ЯМР ¹H : i = 0,042

15 Рассчитанная средняя 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 концов молекулой Аба и имеющий среднечисленную молярную массу (M_n) 2400 г/моль

Сополиаминокислота В8-1: поли-L-бензилглутамат, модифицированный на одном из концов молекулой Аб.

[000775] N-карбоксиянгидрид γ-бензил-L-глутамата (19,0 г, 72,2 ммоль) растворяют в предварительно высушенной в печи приемной колбе в безводном ДМФ (19 мл). Затем смесь перемешивают до полного растворения, охлаждают до 0 °С, затем быстро вводят раствор молекулы Аба (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 л) при перемешивании. Белый осадок выделяют фильтрацией, дважды промывают диизопропиловым эфиром (5 × 50 мл), затем сушат в вакууме при 30 °С, в результате чего получают белое твердое вещество.

Сополиаминокислота В8

[000776] 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 концов молекулой А8а.

Сухой экстракт: 21,3 мг/г

DP (оценивается с использованием ЯМР ^1H): 23

По данным ЯМР ^1H : $i = 0,043$

Рассчитанная средняя молярная масса сополиаминокислоты В8 составляет 3948 г/моль.

Органическая ВЭЖХ-SEC (калибровка PEG): $M_n = 2400$ г/моль.

Сополиаминокислота В10: поли-L-глутамат натрия, модифицированный на одном из концов молекулой А8 со среднечисленной молярной массой (M_n) 3100 г/моль

15 Сополиаминокислота В10-1: поли-L-бензилглутамат, модифицированный на одном из концов молекулой А8.

[000777] В соответствующий контейнер последовательно вводятся гидрохлоридная соль молекулы А8 (2,308 г, 3,04 ммоль), хлороформ (120 мл), молекулярное сито 4 Å (1,5 г), а также обменная смола Amberlite IRN 150 с ионом (1,5 г).

20 После перемешивания в течение 1 часа 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.

[000778] N-карбоксихидрид γ -бензил-L-глутамата (20,0 г, 76,0 ммоль) растворяют в предварительно высушенной в печи приемной колбе в безводном ДМФ (19 мл). Затем смесь перемешивают до полного растворения, охлаждают до 0 °С, затем быстро вводят предварительно приготовленный раствор молекулы А8 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. Затем реакционную среду охлаждают до комнатной температуры и выливают по каплям в диизопропиловый эфир (0,29 мл) при перемешивании. Белый осадок выделяют фильтрацией, дважды промывают диизопропиловым эфиром (5×50 мл), затем сушат в вакууме при 30 °С, в результате чего получают белое твердое вещество.

Сополиаминокислота В10

[000779] Используя способ, аналогичный тому, который использовали для получения сополиаминокислоты В7', примененный к сополиаминокислоте В10-1 (15,2 г, 60,8 г), получали поли-L-глутамат натрия, модифицированный на одном из концов молекулой А8.

Сухой экстракт: 34,1 мг/г

DP (оценивается с использованием ЯМР ^1H): 31

По данным ЯМР ^1H : $i = 0,032$

Рассчитанная средняя молярная масса сополиаминокислоты В10 составляет 5367 г/моль.

Органическая ВЭЖХ-SEC (калибровка PEG): $M_n = 3100$ г/моль.

Пример В11: сополиаминокислота В11 - поли-L-глутамат натрия, модифицированный на одном из концов молекулой А9 со среднечисленной молярной массой (M_n) 3000 г/моль

Сополиаминокислота В11-1: поли-L-бензилглутамат, модифицированный на одном из концов молекулой А9.

[000780] В подходящий 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 обменную смолу Amberlite IRN 150 с ионом (1,5 г). После перемешивания в течение 1 часа 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.

[000781] Используя способ, аналогичный тому, который использовали для получения сополиаминокислоты В8-1, примененный к раствору молекулы А9, предварительно приготвленному, и к γ -бензил-L-глутамат-N-карбоксиянгидриду (25,5 г, 96,8 ммоль), получают сополиаминокислоту В11-1.

Сополиаминокислота В11

[000782] Используя способ, аналогичный тому, который использовали для получения сополиаминокислоты В7', примененный к сополиаминокислоте В11-1 (18,4 г, 77,3 г), получают поли-L-глутамат натрия, модифицированный на одном из концов молекулой А9.

Сухой экстракт: 28,0 мг/г

DP (оценивается с использованием ЯМР ^1H): 29

По данным ЯМР ^1H : $i = 0,034$

Рассчитанная средняя молярная масса сополиаминокислоты В11 составляет 4828 г/моль.

Органическая ВЭЖХ-SEC (калибровка ПЭГ): $M_n = 3000$ г/моль.

5

Сополиаминокислота В12: поли-L-глутамат натрия, модифицированный на одном из концов молекулой А10 со среднечисленной молярной массой (M_n) 2700 г/моль

Сополиаминокислота В12-1: поли-L-бензилглутамат, модифицированный на одном из концов молекулой А10.

10 [000783] Используя способ, аналогичный тому, который использовали для получения сополиаминокислоты В10-1, применяли к раствору молекулы А10 (3,0 г, 2,24 ммоль) и к γ -бензил-L-глутамат-N-карбоксихидриду (12,99 г, 49,3 ммоль), получали сополиаминокислоту В12-1.

15 Сополиаминокислота В12

[000784] Используя способ, аналогичный тому, который использовали для получения сополиаминокислоты В7', примененный к сополиаминокислоте В12-1 (13,2 г, 48,0 ммоль), получали поли-L-глутамат натрия, модифицированный на одном из концов молекулой А10.

20 Сухой экстракт: 13,2 мг/г

DP (оценивается с использованием ЯМР ^1H): 24

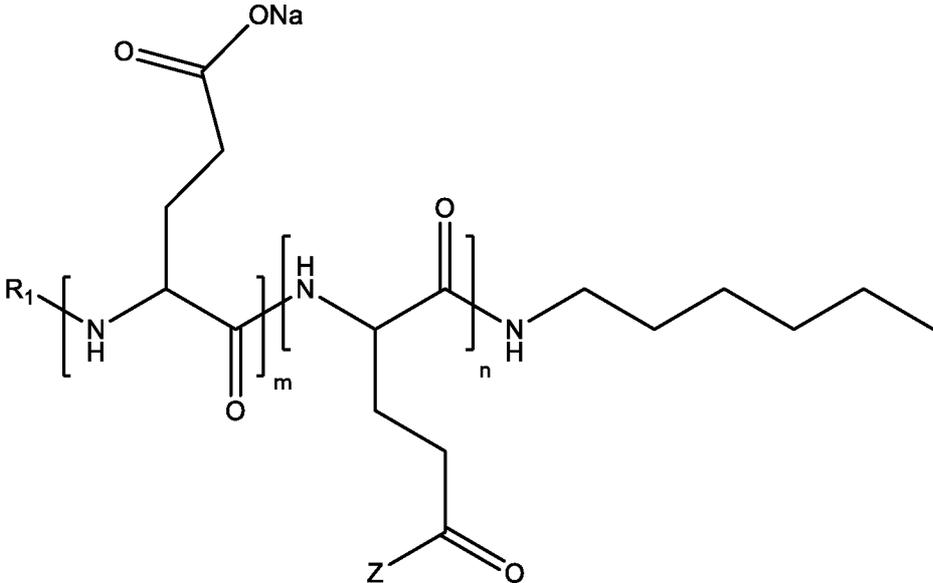
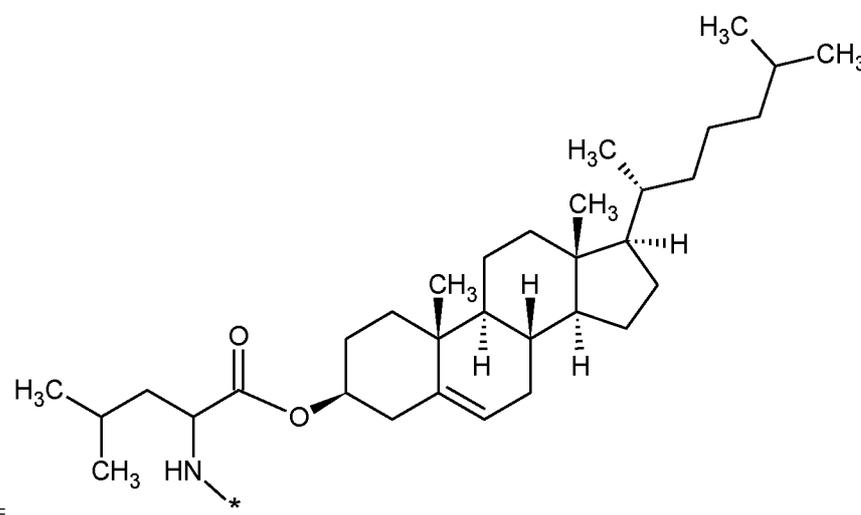
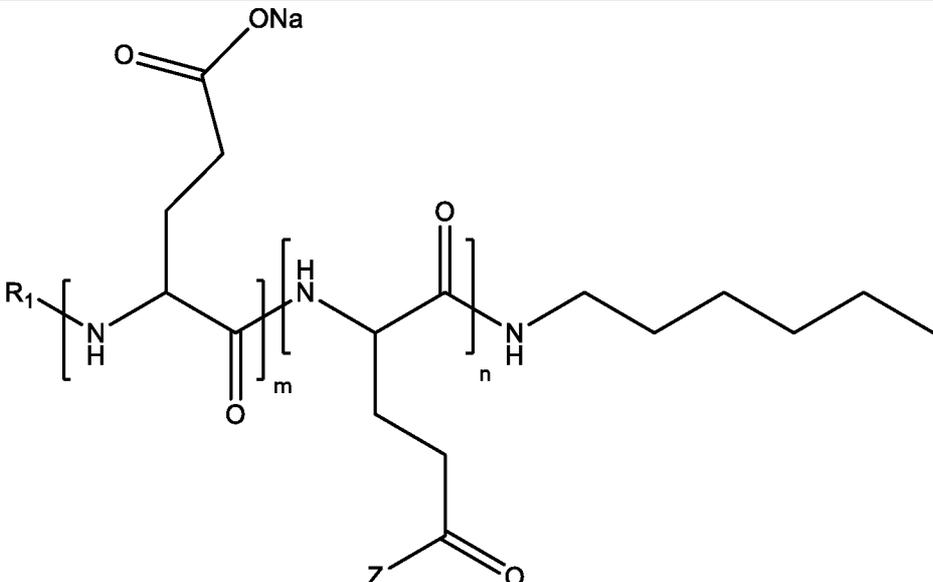
По данным ЯМР ^1H : $i = 0,042$

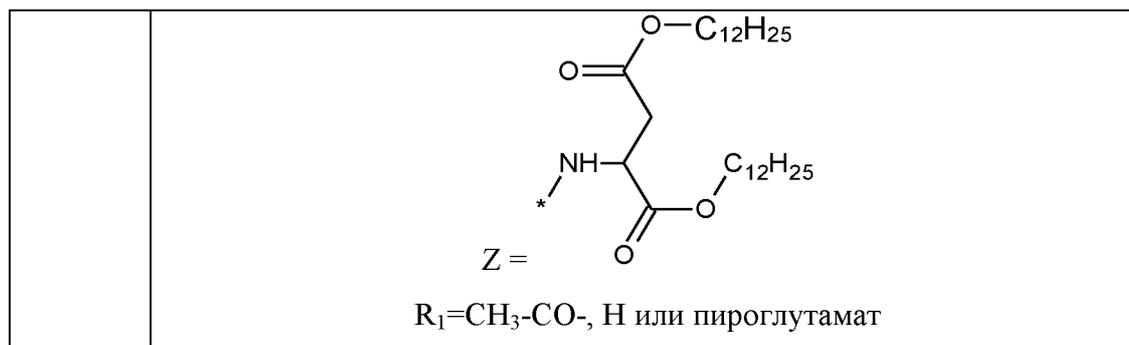
Рассчитанная средняя молярная масса сополиаминокислоты В12 составляет 4924 г/моль.

25 Органическая ВЭЖХ-SEC (калибровка ПЭГ): $M_n = 2700$ г/моль.

Часть СЕ - контрпримеры сополиаминокислот

No.	
-----	--

CE1	 <p style="text-align: center;">$i = 0,05, DP (m + n) = 22$</p> <p style="text-align: center;">$Z =$</p>  <p style="text-align: center;">$R_1 = CH_3-CO-, H$ или пироглутамат</p>
CE2	 <p style="text-align: center;">$i = 0,05, DP (m + n) = 43$</p>



[000785] Сополиаминокислоты CE1 и CE2 синтезируются с использованием процесса, описанного в заявке на патент WO2017211916.

Часть С - Композиции

5

Пример С1: Быстродействующий раствор аналога инсулина (Humalog[®]) при 100 ед/мл

[000786] Этот раствор представляет собой коммерческий раствор инсулина лизпро, продаваемый компанией ELI LILLY под названием Humalog[®]. Этот продукт является быстродействующим аналогом инсулина. Вспомогательными веществами в Humalog[®] являются мета-крезол (3,15 мг/мл), глицерин (16 мг/мл), динатрийфосфат (1,88 мг/мл), оксид цинка (чтобы иметь 0,0197 мг иона цинка/мл), гидроксид натрия и соляная кислота для корректировки pH (pH 7-7,8) и вода.

10

Пример С2: Быстродействующий раствор аналога инсулина лизпро при 100-600 ед/мл.

[000787] Это раствор инсулина, приготовленный с использованием порошка инсулина лизпро производства Gan & Lee. Этот продукт является быстродействующим аналогом инсулина. Используемые вспомогательные вещества представляют собой м-крезол, глицерин, оксид цинка, гидроксид натрия и соляную кислоту для регулирования pH (pH 7-7,8) и воду. Концентрация цинка составляет 300 мкМ на 100 ед/мл инсулина. Концентрация других наполнителей варьируется в зависимости от концентрации лизпро для получения желаемых концентраций в конечных составах.

20

Пример С3: Раствор аналога инсулина длительного действия (Lantus[®]) при 100 ед/мл.

[000788] Этот раствор представляет собой коммерческий раствор инсулина гларгин, продаваемый SANOFI под названием Lantus[®]. Этот продукт является аналогом инсулина длительного действия. Наполнителями в Lantus[®] являются хлорид цинка (30

25

мкг/мл), м-крезол (2,7 мг/мл), глицерин (20 мг/мл), полисорбат 20 (16 мкМ), гидроксид натрия и соляная кислота для регулирования pH (pH 4) и вода.

Пример С4: Раствор инсулина гларгина в концентрации 100-400 ед/мл.

[000789] Это раствор инсулина гларгина, приготовленный с использованием порошка инсулина гларгина производства Gan & Lee. Этот продукт является аналогом 5 инсулина длительного действия. Используемые наполнители представляют собой хлорид цинка, м-крезол, глицерин, гидроксид натрия и соляную кислоту для регулирования pH (pH 4) и воду. Концентрация цинка составляет 460 мкМ на 100 ед/мл инсулина. Концентрация других наполнителей варьируется в зависимости от концентрации 10 гларгина, чтобы получить желаемые концентрации в конечных составах.

Часть СА - Композиции, содержащие инсулин гларгин

[000790] Процесс приготовления СА1: Приготовление разбавленной 15 композиции сополиамино/инсулин гларгин 50 Ед/мл при pH 7,1 согласно способу с использованием инсулина гларгина в жидкой форме (в растворе) и сополиаминокислоты в жидкой форме (в растворе)

[000791] К исходному раствору сополиаминокислоты при pH 7,1 добавляют концентрированные растворы мета-крезола и глицерина для получения раствора 20 сополиаминокислоты с исходной концентрацией $C_{\text{сополиаминокислота/наполнители}}$ (мг/мл). Количество добавленных наполнителей регулируют таким образом, чтобы получить концентрацию метакрезола 35 мМ и глицерина 184 мМ в композиции сополиаминокислота/инсулин гларгин 50 ед/мл при pH 7,1.

[000792] В стерильном контейнере объем $V_{\text{инсулина гларгина}}$ из раствора инсулина 25 гларгина в концентрации 100 ед/мл, описанного в С3 или С4, добавляют к объему $V_{\text{исходного раствора сополиаминокислоты / наполнителей}}$ раствора сополиаминокислоты при концентрации $C_{\text{сополиаминокислоты / наполнителей}}$ (мг/мл) для получения разбавленной $C_{\text{композиции сополиаминокислоты}}$ (мг/мл)/инсулин гларгин 50 ед/мл при pH 7,1. Появляется помутнение. pH доводят до 7,1, добавляя концентрированный NaOH, и раствор оставляют в состоянии покоя при 40 °C на 30 2 часа до полной солюбилизации. Этот визуально прозрачный раствор помещают при 4 °C.

Процесс приготовления СА2:приготовление концентрированной композиции 35 сополиаминокислота/ инсулин гларгин при pH 7,1 с использованием сополиаминокислоты в соответствии с процессом концентрирования разбавленной композиции.

[000793] Композицию сополиамино/ инсулин гларгин 50 ед/мл при рН 7,1, описанную в примере СА1, концентрируют ультрафильтрацией через мембрану из регенерированной целлюлозы 3 кДа (Amicon® Ultra-15, продаваемый Millipore). В конце этой стадии ультрафильтрации концентрат становится прозрачным, и концентрацию 5 инсулина гларгина в композиции определяют с помощью обращенно-фазовой хроматографии (ОФ-ВЭЖХ). Затем концентрация инсулина гларгина в композиции доводится до желаемого значения путем разбавления в растворе наполнителей м-крезола/глицерина/Твин 20, чтобы получить конечную концентрацию м-крезола 35 мМ, Твин 20 - 52 мкМ и осмолярность 300 мОсм/кг. рН измеряют и доводят до рН 7,1 путем 10 добавления NaOH и концентрированной HCl. Этот раствор при рН 7,1, визуально прозрачный, имеет концентрацию инсулина гларгина $C_{\text{инсулин гларгин}}$ (ед/мл) и концентрацию сополиаминокислоты $C_{\text{со-полиаминокислота}}(\text{мг/мл}) = C_{\text{разводимая сополиаминокислота}}(\text{мг/мл}) \times C_{\text{инсулин гларгин}}(\text{ед/мл})/50(\text{ед/мл})$.

15 Процесс приготовления СА3: Приготовление концентрированной композиции сополиамино/инсулин гларгин при рН 7,1 в соответствии с процессом с использованием инсулина гларгин в жидкой форме (в растворе) и сополиаминокислоты в жидкой форме (в растворе)

[000794] К исходному раствору сополиаминокислоты при рН 7,1 добавляют 20 раствор гларгина в концентрации 220-400 ед/мл, содержащий наполнители, описанные в примере С4. Концентрацию наполнителей в растворе гларгина корректируют таким образом, чтобы получить концентрацию метакрезола 35 мМ и глицерина 184 мМ в композиции сополиаминокислота/инсулин гларгин при рН 7,1. Появляется помутнение. рН доводят до 7,1, добавляя концентрированный NaOH, и раствор оставляют в состоянии 25 покоя в сушильном шкафу при 40 °С на 2 часа до полной солюбилизации. Этот визуально прозрачный раствор помещают при 4 °С после добавления одного объема концентрированного раствора полисорбата 20, чтобы получить конечную концентрацию 52 мкМ.

[000795]

30 Процесс приготовления СА3а: Приготовление композиции сополиамино/инсулин гларгин при рН 7,1 согласно способу с использованием инсулина гларгин в жидкой форме (в растворе) и сополиаминокислоты в жидкой форме (в растворе)

[000796] К исходному раствору сополиаминокислоты при рН 7,0-7,5 35 добавляют раствор гларгина в концентрации 100-220 ед/мл, содержащий наполнители, описанные в примере С4. Концентрации наполнителей в растворе гларгина корректируют

таким образом, чтобы получить концентрацию метакрезола 35 мМ и глицерина 230 мМ в композиции сополиаминокислота/инсулин гларгин. Появляется помутнение. рН доводят до 7,5, добавляя концентрированный NaOH, и раствор оставляют в состоянии покоя в сушильном шкафу при 40 °С на 2 часа до полной солюбилизации. Полученный раствор

5 визуально прозрачный.

Процесс приготовления СА3b: Приготовление композиции сополиамино/инсулин гларгин при рН 7,1 согласно способу с использованием инсулина гларгин в жидкой форме (в растворе) и сополиаминокислоты в жидкой форме (в растворе)

10 [000797] К исходному раствору сополиаминокислоты при рН 7,0-7,5 добавляют в указанном порядке раствор хлорида натрия и раствор гларгина в концентрации 100-220 ед/мл, как описано в примере С4. Концентрации наполнителей в растворе гларгина корректируют таким образом, чтобы получить концентрацию м-крезола

15 7,1. Появляется помутнение. рН доводят до 7,5, добавляя концентрированный NaOH, и раствор оставляют в состоянии покоя в сушильном шкафу при 40 °С на 2 часа до полной солюбилизации. Полученный раствор визуально прозрачный.

[000798] Согласно способам приготовления СА2, СА3 или СА3а и СА3b, композиции сополиаминокислота/инсулин гларгин готовили, например, с концентрациями

20 инсулина гларгина от 100 ед/мл до 300 ед/мл.

Пример СА4: Получение композиций сополиаминокислота/инсулин гларгин 200 ед/мл при рН 7,1

25 [000799] Композиции сополиаминокислота/инсулин гларгин 200 ед/мл готовят в соответствии с процессами, описанными в СА2 и СА3, чтобы получить концентрацию инсулина гларгин $C_{\text{инсулин гларгин}} = 200$ ед/мл и концентрацию сополиаминокислоты $C_{\text{сополиаминокислота}}$ (мг/мл).

30 Эти композиции представлены в таблицах 1 и 1а.

Композиция	Сополиаминокислота	Концентрация сополиаминокислоты (мг/мл)	Инсулин гларгин (Ед/мл)	Внешний вид раствора
СА3-1	В7	5	200	Прозрачный

CA2-1	B1	6	200	Прозрачный
CA3-2	B9	5	200	Прозрачный

Таблица 1: Композиции инсулина гларгина (200 ед/мл) в присутствии сополиаминокислоты.

Композиция	Сополиаминокислота	Концентрация сополиаминокислоты (мг/мл)	Инсулин гларгин (Ед/мл)	Внешний вид раствора
CA3-3	B8	9	200	Прозрачный
CA3-4	B7	17	200	Прозрачный

Таблица 1a: Композиции инсулина гларгина (200 ед/мл) в присутствии сополиаминокислоты B8.

- 5 [000800] Сополиаминокислоты позволяют растворить инсулин гларгин при нейтральном pH и получить прозрачный раствор.

Процесс приготовления CA5: Протокол для определения минимальной концентрации для солюбилизации инсулина гларгина 50 ед/мл при pH 7,1.

- 10 [000801] К исходному раствору сополиаминокислоты при 7-7,5 pH добавляют концентрированные растворы м-крезола и глицерина. Количество добавленных наполнителей корректируют таким образом, чтобы получить концентрацию метакрезола 35 mM и концентрацию глицерина 184 mM в композиции сополиаминокислота/инсулин гларгин 50 ед/мл.

- 15 [000802] В 3 мл флаконе 0,5 мл раствора инсулина гларгин в концентрации 100 ед/мл, описанного в примерах C3 или C4, добавляют в объеме 0,5 мл раствора сополиаминокислота/м-крезол/глицерин, таким образом, чтобы получить композицию сополиаминокислота/м-крезол/глицерин 50 ед/мл. Появляется помутнение. pH доводят до 7,1, добавляя концентрированный NaOH, и раствор оставляют в состоянии покоя в сушильном шкафу при 40 °C на 1 ночь. Эта операция проводится для различных концентраций сополиаминокислоты. После одной ночи при 40 °C образцы визуально проверяют и подвергают измерению статического рассеяния света под углом 173 ° с использованием Zetasizer (Malvern). Минимальная концентрация сополиаминокислоты, позволяющая растворить инсулин гларгин, определяется как самая низкая концентрация, при которой смесь сополиаминокислота/инсулин гларгин при pH 7,1 визуально прозрачна
- 20
- 25

и имеет диффузную интенсивность ниже или равную 1000 КГц/сек (тысячи фотонов в секунду).

Минимальные концентрации сополиаминокислоты представлены в таблице 1b ниже.

Сополиаминокислота	Минимальная концентрация сополиаминокислоты для солюбилизации гларгина 50 ед/мл при рН 7,1	
	(мг/мл)	Соотношение гидрофобный/инсулин гларгин (моль/моль)
B22	0,75	0,61
B7	0,75	0,64
B13	0,88	0,54
CE1	1,2	1,08
CE2	1,0	0,83

5 Таблица 1b: Минимальная концентрация сополиаминокислоты для растворения инсулина гларгина

Сополиаминокислота B22, B7 и B13 позволяет солюбилизировать инсулин гларгин с массовой концентрацией ниже или равной 0,88 мг/мл и с молярным отношением гидрофобный/инсулин гларгин, меньшим или равным 0,64.

Сополиаминокислота	Минимальная концентрация сополиаминокислоты для солюбилизации гларгина 50 ед/мл при рН 7,1	
	(мг/мл)	Соотношение сополиаминокислота/инсулин гларгин (моль/моль)
B2	0,75	0,27
B3	0,87	0,32
B9	0,87	0,33
B15	1,0	0,27
B18	0,79	0,26
B19	1,0	0,37
B21	0,7	0,24
CE1	1,2	1,01
CE2	1,0	0,45

10 Таблица 1c: Минимальное соотношение для растворения инсулина гларгина.

[000803] Сополиаминокислоты В2, В3, В9, В15, В18, В19 и В21 позволяют
 5 солюбилизировать инсулин гларгин с массовой концентрацией ниже или равной 1,25
 мг/мл и с более низким молярным отношением сополиаминокислота/инсулин гларгин или
 равно 0,42.

Процесс приготовления СА6: определение минимальной концентрации для
 солюбилизации инсулина гларгина при 50 ед/мл при рН 7,1.

Процесс приготовления следует за процессом приготовления СА5 с одним
 отличием: к исходному раствору сополиаминокислоты при рН 7-7,5 добавляют
 10 концентрированный раствор хлорида натрия для достижения целей конечной композиции,
 в дополнение к растворам м-крезола и глицерина. Результаты описаны в таблице 1d ниже.

сополиаминокисл ота	NaCl (мМ)	Минимальная концентрация сополиаминокислоты для солюбилизации гларгина 50 ед/мл при рН 7,1	
		(мг/мл)	Соотношение гидрофобный/инсулин гларгин (моль/моль)
В22	0	0,77	0,62
	5	0,63	0,51
	10	0,59	0,48

Таблица 1d: минимальное соотношение для растворения инсулина гларгина

[000804] Добавление соли позволяет снизить концентрацию
 15 сополиаминокислоты В22 до порога растворения гларгина.

Часть СВ - Композиции, содержащие инсулин гларгин и инсулин лизпро

Процесс приготовления СВ1: Приготовление разбавленной композиции
 сополиаминокислота/инсулин гларгин 43 (ед/мл)/инсулин лизпро 13,5 (ед/мл).

[000805] К объему $V_{\text{сополиаминокислота/разведенный инсулин гларгин}}$ из разбавленной
 20 сополиаминокислоты/инсулина гларгина 50 ед/мл при рН 7,1, описанного в примере СА1,
 добавляют один объем $V_{\text{инсулина лизпро}}$ раствора инсулина лизпро 100 ед/мл и воды таким
 образом, чтобы получить композицию сополиаминокислота/инсулин гларгин 43
 (ед/мл)/инсулин лизпро 13,5 (ед/мл).

25 Процесс приготовления СВ2: Приготовление концентрированного
 сополиаминокислотного инсулина гларгин/инсулина лизпро при рН 7,1

[000806] Концентрированную композицию сополиаминокислота/инсулин гларгин 43 (ед/мл)/инсулин-лизпро 13,5, описанную в примере СВ1, концентрируют ультрафильтрацией с мембраной из регенерированной целлюлозы 3 кДа (Amicon® Ultra-15, поставляемой MILLIPORE). В конце этой стадии ультрафильтрации концентрат становится чистым, и концентрацию инсулина гларгина в композиции определяют с помощью обращенно-фазовой хроматографии (ОФ-ВЭЖХ). Концентрации инсулина гларгина и инсулина лизпро в композиции затем доводят до желаемого значения путем разбавления в растворе наполнителей м-крезола/глицерина/Твин 20, чтобы получить конечную концентрацию м-крезола 35 мМ, Твин - 52 мкМ и осмолярность 300 мОсмоль/кг. рН измеряют и при необходимости доводят до рН 7,1 путем добавления концентрированного NaOH и HCl. Этот раствор, при рН 7,1, визуальнo прозрачный, имеет концентрацию инсулина гларгина $C_{\text{инсулин гларгин}}$ (ед/мл) и концентрацию инсулина лизпро $C_{\text{инсулин лизпро}} = C_{\text{инсулин гларгин}} \times 0.33$ и концентрацию сополиаминокислота $C_{\text{сополиаминокислота}} \text{ (мг/мл)} = C_{\text{разбавленная сополиаминокислота}} \text{ (мг/мл)} \times C_{\text{инсулин гларгин}} \text{ (ед/мл)} / 50$ (ед/мл).

Процесс приготовления СВ3: Приготовление концентрированной сополиаминокислота инсулин гларгиновая кислота/инсулин лизпро при рН 7,1

[000807] К объему $V_{\text{концентрированной сополиаминокислота / инсулина гларгина}}$ из концентрированной композиции сополиаминокислота / инсулина гларгина при рН 7,1, описанной в примере СА3, добавляют объем $V_{\text{инсулин лизпро}}$ раствора лизпро, описанного в примере С2. Один объем раствора полисорбата 20 добавляют для получения конечной концентрации 52 мкМ. Полученный раствор с рН 7,1, визуальнo прозрачный, имеет концентрацию инсулина гларгина и $C_{\text{инсулин гларгин}}$ (ед/мл), концентрацию инсулина и лизпро, $C_{\text{инсулин лизпро}} = C_{\text{инсулин гларгин}} \times 0.33$ и концентрацию сополиаминокислота $C_{\text{сополиаминокислота}} \text{ (мг/мл)} = C_{\text{разбавленная сополиаминокислота}} \text{ (мг/мл)} \times C_{\text{инсулин Гларгин}} \text{ (ед/мл)} / 50$ (ед/мл). Концентрация м-крезола составляет 35 мМ, а глицерина 230 мМ.

Процесс приготовления СВ4: Приготовление разбавленной сополиаминокислота/инсулина гларгина 75 ед/мл/инсулина лизпро 25 (ед/мл) при рН 7,2.

[000808] К объему концентрированной композиции сополиаминокислота/инсулин гларгин при рН 7,2, описанной в примере СА3а или СА3б, добавляют объем раствора лизпро, описанного в примере С2. Концентрацию цинка доводят до 0,5 мМ путем добавления концентрированного раствора $ZnCl_2$ рН доводят до 7,2 путем добавления концентрированного раствора соляной кислоты. Полученный

раствор, визуально прозрачный, имеет концентрацию инсулина гларгина 75 ед/мл и инсулина лизпро 25 ед/мл. Концентрация м-крезола составляет 35 мМ, а глицерина 230 мМ.

5 Процесс приготовления СВ5: Получение композиции сополиаминокислота/инсулин гларгин 150 ед/мл/инсулин лизпро 50 ед/мл при рН 7,2
 [000809] К объему концентрированной композиции сополиаминокислота/инсулин гларгин, описанной в примере СА4 или СА5, добавляют
 10 объем раствора лизпро, описанного в примере С2. Концентрацию цинка доводят до 1 мМ
 путем добавления концентрированного раствора $ZnCl_2$ рН доводят до 7,2 путем
 добавления концентрированного раствора соляной кислоты. Полученный раствор,
 15 визуально прозрачный, имеет концентрацию инсулина гларгина 150 ед/мл и инсулина
 лизпро 50 ед/мл. Концентрация м-крезола составляет 35 мМ, а глицерина 230 мМ.

15 Пример СВ2 и СВ3: Получение композиций сополиаминокислота/инсулин гларгин
 200 ед/мл/инсулин лизпро 66 ед/мл при рН 7,1
 [000810] Композиции сополиаминокислота/инсулин гларгин 200
 ед/мл/инсулин лизпро 66 ед/мл готовят в соответствии со способами, описанными в СВ2 и
 СВ3, так чтобы получить концентрацию инсулина гларгина $C_{\text{инсулин гларгин}} = 200$ ед/мл,
 20 концентрацию инсулина лизпро $C_{\text{инсулин лизпро}} = 66$ ед/мл и концентрацию
 сополиаминокислоты $C_{\text{сополиаминокислота}}$ (мг/мл).

Эти композиции представлены в таблицах 2 и 2а.

Композиция	Сополиамино кислота	Концентрация сополиамино кислоты (мг/мл)	Инсулин гларгин (Ед/мл)	Инсулин Лизпро (ед/мл)	Внешний вид раствора
СВ3-1	В7	5	200	66	Прозрачный
СВ2-2	В1	6	200	66	Прозрачный
СВ3-2	В4	5	200	66	Прозрачный

Таблица 2: Композиции инсулина гларгин (200 ед/мл) и инсулина лизпро (66 ед/мл) в присутствии сополиаминокислоты.

Внешний вид раствора	Инсулин Лизпро (ед/мл)	Инсулин гларгин (Ед/мл)	Концентрация сополиаминокислоты (мг/мл)	Сополиаминокислота	Композиция
Прозрачный	66	200	9	B8	CB3-2
Прозрачный	66	200	17	B7	CB3-3

Таблица 2а. Композиции инсулина гларгин (200 ед/мл) и инсулина лизпро (66 ед/мл) в присутствии сополиаминокислоты.

5 Примеры СВ4 и СВ5: Получение концентрированных композиций сополиаминокислота/инсулин гларгиновая кислота/ инсулин лизпро при рН 7,2

[000811] Композиции сополиаминокислота/инсулина гларгин 75 ед/мл/инсулина лизпро 25 ед/мл и композиции сополиаминокислота/инсулин гларгин 150 ед/мл/ инсулина лизпро 50 ед/мл готовят в соответствии со способами, описанными в примерах СВ4 и СВ5.

10

Внешний вид	NaCl (mM)	Инсулин Лизпро (ед/мл)	Инсулин гларгин (Ед/мл)	Концентрация сополиаминокислоты	Сополиаминокислота	Композиция
Прозрачный	0	25	75	2,0	B15	CB4-1
Прозрачный	0	50	150	4,0		CB5-1
Прозрачный	0	25	75	1,5	B2	CB4-2
Прозрачный	0	50	150	3,0		CB5-2
Прозрачный	0	25	75	1,5	B18	CB4-3
Прозрачный	5	25	75	1,2		CB4-4
Прозрачный	0	50	150	3,0		CB5-3

CB4-5	B3	1,8	75	25	0	Прозрач ный
CB5-4		3,6	150	50	0	Прозрач ный
CB4-6	B9	1,8	75	25	0	Прозрач ный
CB5-5		3,6	150	50	0	Прозрач ный
CB4-7	B22	1,5	75	25	0	Прозрач ный
CB4-8		1,3	75	25	5	Прозрач ный
CB5-6		3,0	150	50	0	Прозрач ный
CB4-9	B13	1,8	75	25	0	Прозрач ный
CB5-7		3,6	150	50	0	Прозрач ный
CB4-10	B7	1,4	75	25	0	Прозрач ный
CB4-11	B14	2,0	75	25	0	Прозрач ный
CB4-12	B19	2,0	75	25	0	Прозрач ный
CB4-13	B20	3,6	75	25	0	Прозрач ный
CB4-14	B21	1,4	75	25	0	Прозрач ный
CB5-9		2,8	150	50	0	Прозрач ный
CB4-15	CE1	2,0	75	25	0	Прозрач ный
CB4-16	CE2	2,0	75	25	0	Прозрач ный

Таблица 2b: Композиции инсулина гларгина (75 и 150 ед/мл) и инсулина лизпро (25 и 50 ед/мл) в присутствии сополиаминокислоты.

[000812] Сополиаминокислоты позволяют солюбилизировать инсулин гларгин в присутствии инсулина лизпро при нейтральном рН и приводить к прозрачному раствору.

[000813]

Часть CD - Результаты

Доказательство физической стабильности композиций изобретения путем изучения композиций, приготовленных выше

Пример CD1: динамически ускоренная стабильность при 25 °С

[000814] Флаконы по 3 мл, заполненные 1 мл композицией сополиаминокислота/инсулин гларгин или композицией сополиаминокислота/инсулин гларгин/прандиальный инсулин, помещают вертикально на орбитальный шейкер. Шейкер помещают в печь при 25 °С, а флаконы встряхивают при 250 об/мин. Флаконы осматривают ежедневно/еженедельно, чтобы обнаружить появление видимых частиц или помутнение. Эта проверка проводится в соответствии с рекомендациями Европейской Фармакопеи (EP 2.9.20): флаконы освещаются минимум на 2000 люкс и наблюдаются на белом фоне и черном фоне. Число дней стабильности соответствует времени, с которого по меньшей мере 2 из пузырьков показывают видимые частицы или являются мутными.

[000815] Результат ускоренной стабильности с сополиаминокислотой В4 показан в Таблице 3.

Композиция	Сополиаминокислота	Концентрация сополиаминокислоты (мг/мл)	Стабильность в днях
СА3-1	В4	5	> 12

Таблица 3: результаты динамической стабильности композиции сополиаминокислота В4/инсулин гларгин (200 ед/мл)/инсулин лизпро (66 ед/мл) при 25 °С.

[000816] Сополиаминокислота В4 позволяет солюбилизировать инсулин гларгин в присутствии инсулина лизпро при нейтральном рН и давать композицию с хорошей физической стабильностью.

Пример CD2: Статически ускоренная стабильность при 30 °C

[000817] По меньшей мере 5 3 мл картриджей, заполненных 1 мл композиции сополиаминокислота/инсулин гларгин/прандиальный инсулин, помещают в печь при 30 °C в статических условиях. Картриджи осматривают раз в два месяца, чтобы обнаружить появление видимых частиц или мутности. Эта проверка проводится в соответствии с рекомендациями Европейской Фармакопеи (EP 2.9.20): картриджи освещены минимум на 2000 люкс и наблюдаются на белом фоне и черном фоне. Количество недель стабильности соответствует времени, с которого большинство картриджей показывают видимые частицы или являются мутными, по сравнению с эталонным стандартом.

10 [000818] Результат ускоренной стабильности в статических условиях представлен в таблице 4 ниже.

Композиция	Сополиаминокислота слота	Концентрация сополиаминокислоты (мг/мл)	Стабильность при 30 °C (неделя)
CB4-2	B2	1,5	> 8
CB4-7	B1	1,5	>18
CB4-9	B13	1,8	> 23
CB4-12	B19	2,0	> 8
CB4-13	B20	3,6	> 8
CB5-6	B22	3,0	>18

Таблица 4: Результаты определения стабильности композиций сополиаминокислота/инсулин гларгин/инсулин лизпро при 30 °C в статических условиях.

15 Пример CD3: Осаждение инсулина гларгина после смешивания композиций сополиаминокислота/инсулин гларгин 75 ед/мл/инсулин лизпро 25 ед/мл с альбумином

[000819] Этот тест подчеркивает осаждение инсулина гларгина при введении в имитируемую физиологическую среду при физиологическом pH и ионной силе, содержащей альбумин. Эти условия позволяют имитировать поведение композиции во время подкожной инъекции. К 100 мкл композиции сополиаминокислота/инсулин гларгин 75 ед/мл/инсулин лизпро 25 ед/мл добавляют 100 мкл раствора бычьего альбумина в концентрации 20 мг/мл в фосфатном буфере при pH 7,4. Фосфатный буфер (PBS или фосфатный буферный солевой раствор) концентрируют так, чтобы содержание в NaCl и в

20

фосфате составляло соответственно 140 мМ и 10 мМ после смешивания с композицией. Осаждение гларгина в этой среде контролируют при комнатной температуре (20-25 °С) путем измерения поглощения при 450 нм смесей в течение 30 минут. Измерения поглощения выполняются с использованием УФ-видимого считывателя многолуночных планшетов.

[000820] Абсорбция увеличивается, пока не достигнет плато. Время осаждения гларгина определяется как время, необходимое для того, чтобы измеренная оптическая плотность была больше или равна 80% от значения плато. Время осаждения, полученное с композициями, описанными выше, показано в таблице 5.

Композиция	Сополиаминокислота	Сополиаминокислота (мг/мл)	Время осаждения (минут)
СВ4-2	В2	1,5	3
СВ4-7	В1	1,5	0,5
СВ4-9	В13	1,7	0,5
СВ4-12	В19	2,0	2
СВ4-13	В20	3,6	3
СВ4-15	СЕ1	2,0	4
СВ4-16	СЕ2	2,0	4

Таблица 5: Время осаждения для инсулина гларгина после смешивания композиции сополиаминокислота/инсулин гларгин/инсулин лизпро со средой, которая имитирует подкожную среду.

[000821] Композиции сополиаминокислота/инсулин гларгин/инсулин лизпро изобретения приводят к быстрому осаждению гларгина после смешивания со средой, которая имитирует подкожную среду.

Часть D: Фармакокинетика

D1: протокол измерения фармакокинетики составов инсулина гларгина и инсулина лизпро.

[000822] Исследования проводились на собаках с целью оценки фармакокинетики инсулинов после введения композиции сополиаминокислоты В22/инсулин гларгин (150 ед/мл)/инсулин лизпро (50 ед/мл).

[000823] Фармакокинетические профили инсулина гларгина (сумма циркулирующей концентрации инсулина гларгина и его основного метаболита М1) и инсулина лизпро были получены для этой композиции.

5 [000824] Десяти животным, которые голодали около 17,5 часов, инъекировали подкожно дозу инсулина 0,68 ед/кг. Образцы крови отбирали в течение 16 часов после введения для отслеживания фармакокинетики инсулинов. Уровни гларгина, гларгина-М1 и лизпро определяли с использованием специального метода биоанализа.

[000825]

Ниже приведены определенные фармакокинетические параметры:

10 - $AUC_{0-1ч}$, $AUC_{0-2ч}$, $AUC_{10-16ч}$, соответствующая площади под кривой концентраций инсулина гларгина (и его метаболита, М1) в зависимости от времени соответственно от 0 до 1 ч, от 0 до 2 ч и от 10 до 16 ч после введения;

15 - $AUC_{0-30мин}$, $AUC_{0-1ч}$, $AUC_{8-16ч}$, соответствующие площади под кривой для концентраций инсулина лизпро как функции времени, соответственно, от 0 до 0,5 ч, от 0 до 1 ч и от 8 до 16 ч после введения;

- $AUC_{последний}$ соответствует области под кривой от времени 0 до времени последнего измерения, снятого с объекта.

[000826] В приведенной ниже Таблице 6 приведены различные фармакокинетические параметры для инсулина гларгина и инсулина лизпро.

20

	Инсулин гларгин (150 ед/мл)			Инсулин Лизпро (50 ед/мл)		
	$AUC_{0-1ч}/AUC_{последний}$ (%)	$AUC_{0-2ч}/AUC_{последний}$ (%)	$AUC_{10-16ч}/AUC_{последний}$ (%)	$AUC_{0-30мин}/AUC_{последний}$ (%)	$AUC_{0-1ч}/AUC_{последний}$ (%)	$AUC_{8-16ч}/AUC_{последний}$ (%)
В5-6	24,7	35,4	14,9	33,5	60,1	0,6

Таблица 6: Средние фармакокинетические параметры (отношение средних) композиции СВ5-6, включающей сополиаминокислоту В22/инсулин гларгин 150 ед/мл/инсулин лизпро 50 ед/мл.

25 [000827] Полученные результаты показывают, что, с одной стороны, компонент гларгин в композиции быстро абсорбируется ($AUC_{0-1ч}$ до $AUC_{0-2ч}$) при сохранении его основного характера со значительным охватом последней части времени наблюдения ($AUC_{10-16ч}$).

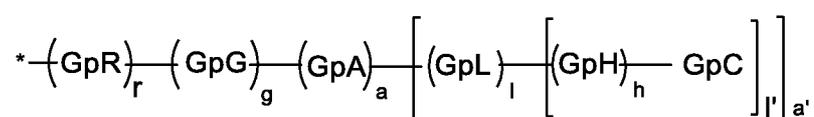
С другой стороны, компонент лизпро быстро абсорбируется ($AUC_{0-30\text{мин}}$ до $AUC_{0-1ч}$) и сохраняет свою прандиальную природу. Действительно, лизпро больше не наблюдался через 8 часов ($AUC_{8-16ч}$).

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Композиция в форме водного раствора для инъекций, рН которого составляет от 6,0 до 8,0, включающая, по меньшей мере:

- базальный инсулин, у которого изоэлектрическая точка pI составляет от 5,8 до 8,5;

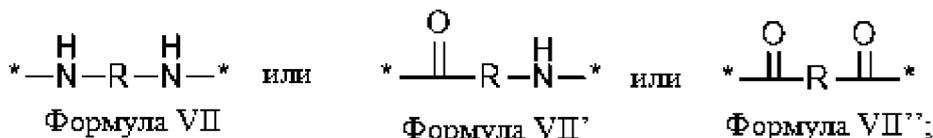
- сополиаминокислоту, несущую карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы Ну, причем указанная сополиаминокислота состоит из глутаминовых или аспарагиновых звеньев и указанные гидрофобные радикалы Ну соответствуют формуле X ниже:



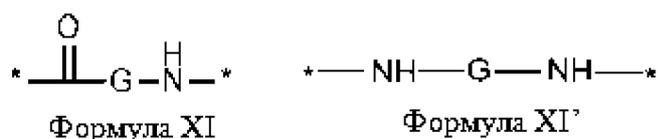
Формула X

где

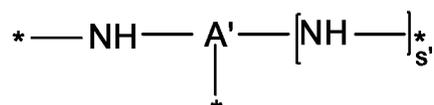
- GrR выбирается среди радикалов в соответствии с формулами VII, VII' или VII'':



- одинаковые или разные GrG и GrH выбираются из радикалов в соответствии с формулами XI или XI';

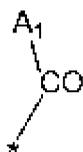


- -GrA выбран из радикалов согласно формуле VIII

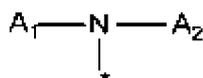


Формула VIII,

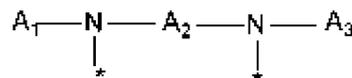
в котором A' выбран из радикалов в соответствии с формулами VIII', VIII'' или VIII'''



Формула VIII'

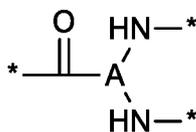


Формула VIII''



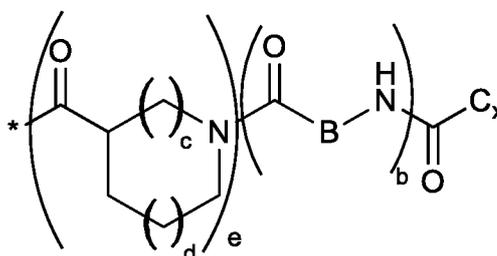
Формула VIII'''

- GrL выбран из радикалов в соответствии с формулой XII



Формула XII,

- GrC представляет собой радикал в соответствии с формулой IX:



Формула IX;

- * указывает места 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;

- 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, A₁, A₂ и A₃, одинаковые или разные, представляют собой линейные или разветвленные алкильные радикалы и необязательно замещены радикалом, полученным из насыщенного, ненасыщенного или ароматического кольца, содержащего от 1 до 8 атомов углерода;

- B представляет собой линейный или разветвленный алкильный радикал, необязательно содержащий ароматическое ядро, содержащее от 1 до 9 атомов углерода, или незамещенный эфирный или полиэфирный радикал, содержащий от 4 до 14 атомов углерода и от 1 до 5 атомов кислорода;

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

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

11,

- G представляет собой разветвленный 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 алкильного радикала, линейного или разветвленного, содержащего от 1 до 12 атомов углерода, двухвалентного алкильного радикала, линейного или разветвленного, содержащего от 1 до 12 атомов углерода, несущего одну или несколько функций -CONH₂, или незамещенного эфира или полиэфирного радикала, содержащего от 4 до 14 атомов углерода и от 1 до 5 атомов кислорода:

- гидрофобный радикал(ы) -Nu в соответствии с формулой X связан с PLG:

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

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

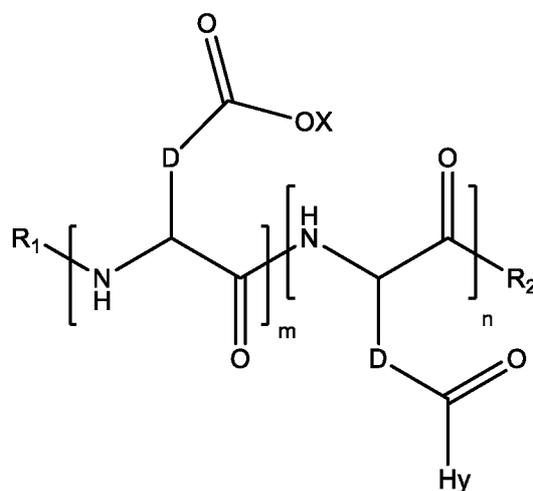
- отношение M между числом гидрофобных радикалов и числом глутаминовых или аспарагиновых единиц составляет от $0 < M \leq 0,5$;

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

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

- функции свободных карбоновых кислот находятся в форме соли щелочного металла, выбранной из группы, состоящей из Na^+ и K^+ .

2. Композиция по п. 1, отличающаяся тем, что сополиаминокислота, несущая карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы, выбрана из сополиаминокислот в соответствии с формулой XXXa', приведенной ниже:



формула XXXa'

где

- D представляет собой независимо $-CH_2-$ группу (аспарагиновая единица) или $-CH_2-CH_2-$ группу (глутаминовая единица),

- H_γ представляет собой гидрофобный радикал, выбранный из гидрофобных радикалов в соответствии с формулой X, в которой $\gamma=1$ и GrR представляет собой радикал в соответствии с формулой VII,

- R_1 представляет собой гидрофобный радикал, выбранный из гидрофобных радикалов в соответствии с формулой X, в которой $\gamma=0$ или $\gamma=1$, и GrR представляет собой радикал в соответствии с формулой VII', или радикал, выбранный из группы, состоящей из H, линейной ацильной группы C2-C10, разветвленной ацильной группы C4-C10, бензила, концевое «аминокислотного» звена и пироглутамата,

- R_2 представляет собой гидрофобный глутамат, выбранный из гидрофобных радикалов в соответствии с формулой X, в которой $\gamma=1$ и GrR представляет собой радикал

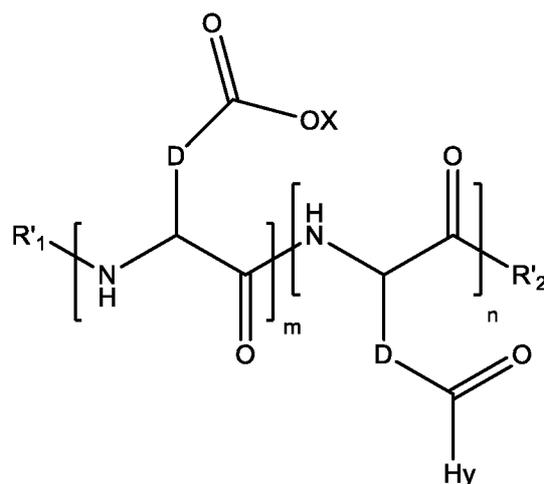
в соответствии с формулой VII, или радикал $-NR'R''$, R' и R'' , одинаковые или разные, будучи выбранным из группы, включающей H, линейные или разветвленные или циклические алкилы C2-C10, бензил и указанные R' и R'' алкилы, которые могут образовывать вместе один или несколько карбонизированных, насыщенных, ненасыщенных и/или ароматических циклов и/или могут содержать гетероатомы, выбранные из группы, состоящей из O, N и S;

- X представляет собой катионный объект, выбранный из группы, включающей щелочные катионы;

- $n + m$ представляет степень полимеризации DP сополиаминокислоты, а именно, среднее количество мономерных звеньев в цепи сополиаминокислоты и

$$5 \leq n + m \leq 250.$$

3. Композиция по предыдущему пункту, отличающаяся тем, что сополиаминокислота, несущая карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы, выбрана из сополиаминокислот в соответствии с формулой XXXa', в которой $R_1 = R'_1$ и $R_2 = R'_2$, в соответствии с формулой XXXa ниже:



формула XXXa'

где

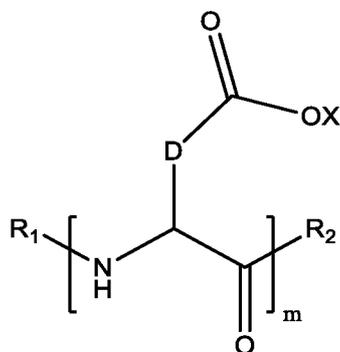
- m , n , X, D и Hy имеют определения, данные выше,

- R'_1 представляет собой радикал, выбранный из группы, состоящей из H, линейной ацильной группы C2-C10, разветвленной ацильной группы C4-C10, бензила, концевое «аминокислотного» звена и пироглутамата,

- R_2 представляет собой радикал $-NR'R''$, R' и R'' , одинаковые или разные, выбранные из группы, включающей H, линейные или разветвленные или циклические алкилы C2-C10, бензил и указанный R' и R'' алкилы, которые могут образовывать вместе один или несколько карбонизированных, насыщенных, ненасыщенных и/или

ароматических циклов и могут содержать гетероатомы, выбранные из группы, включающей O, N и S.

4. Композиция по п. 2, отличающаяся тем, что сополиаминокислота, несущая карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы, выбрана из сополиаминокислот в соответствии с формулой XXXa', в которой $n = 0$, в соответствии с формулой XXXb ниже:



формула XXXb

в которой m , X , D , R_1 и R_2 имеют определения, приведенные выше и, по меньшей мере, R_1 или R_2 является гидрофобным радикалом в соответствии с формулой X.

5. Композиция по п. 4, отличающаяся тем, что сополиаминокислота, несущая карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы выбрана из сополиаминокислот XXXa', в которых $n = 0$, в соответствии с формулой XXXb, и R_1 или R_2 представляет собой гидрофобный радикал в соответствии с формулой X.

6. Композиция по любому из пп. 4 и 5, отличающаяся тем, что сополиаминокислота, несущая карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы, выбрана из сополиаминокислот в соответствии с формулами XXXb, в которых R_2 обозначает гидрофобный радикал, в соответствии с формулой X, где $r = 1$, и GrR соответствует формуле VII.

7. Композиция по любому из пп. 2-6, отличающаяся тем, что R_1 представляет собой радикал, выбранный из группы, состоящей из линейной ацильной группы от C_2 до C_{10} , разветвленной ацильной группы от C_4 до C_{10} , бензила, концевое "аминокислотного" звена и пироглутамата.

8. Композиция по предыдущему пункту, отличающаяся тем, что R_1 представляет собой радикал, выбранный из группы, состоящей из линейной ацильной группы от C_2 до C_{10} или разветвленной ацильной группы от C_4 до C_{10} .

9. Композиция по любому из пп. 2-8, отличающаяся тем, что сополиаминокислоту, несущую карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы, выбирают из сополиаминокислот в соответствии с формулами XXXa', XXXa или XXXb, в

которых сополиаминокислота выбрана из сополиаминокислот, в которых группа D представляет собой -CH₂- группу (аспарагиновая единица).

10. Композиция по любому из пп. 2-8, отличающаяся тем, что сополиаминокислоту, несущую карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы, выбирают из сополиаминокислот в соответствии с формулами XXXa', XXXa или XXXb, в которых сополиаминокислота выбрана из сополиаминокислот, в которых группа D представляет собой группу CH₂-CH₂ (глутаминовая единица).

11. Композиция по любому из предыдущих пунктов, отличающаяся тем, что базальным инсулином, изоэлектрическая точка которого составляет от 5,8 до 8,5, является инсулин гларгин.

12. Композиция по любому из предыдущих пунктов, отличающаяся тем, что она содержит от 40 до 500 ед/мл базального инсулина, изоэлектрическая точка которого составляет от 5,8 до 8,5.

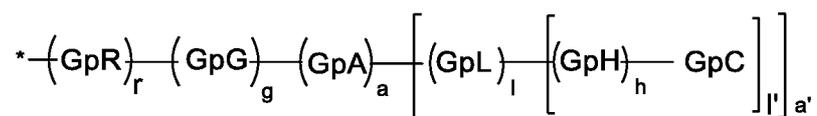
13. Композиция по любому из предыдущих пунктов, отличающаяся тем, что концентрация сополиаминокислоты, несущей карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы, составляет, самое большее, 60 мг/мл.

14. Композиция по любому из предыдущих пунктов, отличающаяся тем, что концентрация сополиаминокислоты, несущей карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы, составляет, самое большее, 40 мг/мл.

15. Композиция по любому из предыдущих пунктов, отличающаяся тем, что концентрация сополиаминокислоты, несущей карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы, составляет, самое большее, 20 мг/мл.

16. Композиция по любому из предыдущих пунктов, отличающаяся тем, что концентрация сополиаминокислоты, несущей карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы, составляет, самое большее, 10 мг/мл.

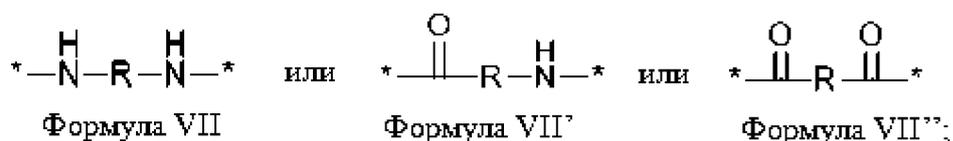
17. Сополиаминокислота, несущая карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы Ну, указанная сополиаминокислота, состоит из глутаминовых или аспарагиновых звеньев, и указанные гидрофобные радикалы Ну выбраны из гидрофобных радикалов в соответствии с формулой X, как определено ниже:



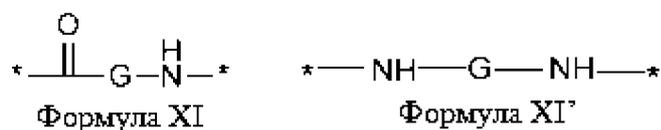
Формула X

где

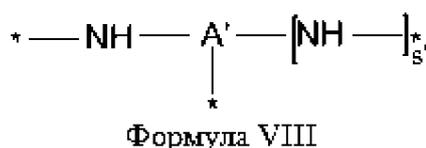
GpR выбирается среди радикалов в соответствии с формулами VII, VII' или VII'':



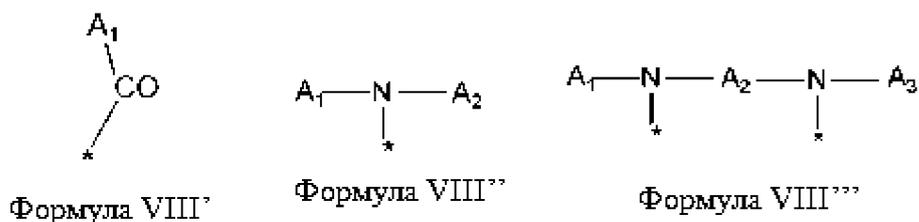
- одинаковые или разные GrG и GrH выбираются из радикалов в соответствии с формулами XI или XI';



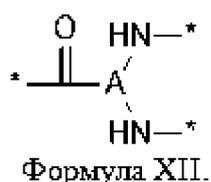
- GrA выбран среди радикалов в соответствии с формулой VIII



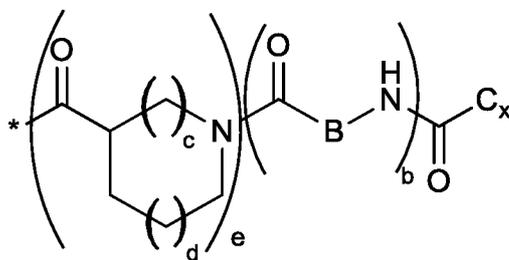
где A' выбран из радикалов в соответствии с формулами VIII', VIII'' или VIII'''



- -GrL выбран из радикалов в соответствии с формулой XII



- GrC представляет собой радикал в соответствии с формулой IX:



Формула IX;

- * указывает места присоединения различных групп, связанных амидными функциями;

- a представляет собой целое число, равное 0 или 1, и a' = 1, если a = 0, 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, являются линейными или разветвленными алкильными радикалами, содержащими от 1 до 8 атомов углерода, и необязательно замещенные радикалом, полученным из насыщенного, ненасыщенного или ароматического цикла;
- B представляет собой незамещенный эфирный или полиэфирный радикал, содержащий от 4 до 14 атомов углерода и от 1 до 5 атомов кислорода, или линейный или разветвленный алкильный радикал, необязательно содержащий ароматическое ядро, содержащее от 1 до 9 атомов углерода;
- C_x представляет собой линейный или разветвленный одновалентный алкильный радикал, необязательно включающий 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 5 -GrC, тогда $6 \leq x \leq 11$,
 - G представляет собой линейный или разветвленный алкильный радикал с 1-8 атомами углерода, причем указанный алкильный радикал несет одну или несколько функций свободной карбоновой кислоты(от),

- 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, который несет PLG, таким образом образуя амидную функцию, полученную в результате реакции аминной функции, 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 аминной функции прекурсора -Ну' гидрофобного радикала -Ну и кислотной функции, которую несет PLG,

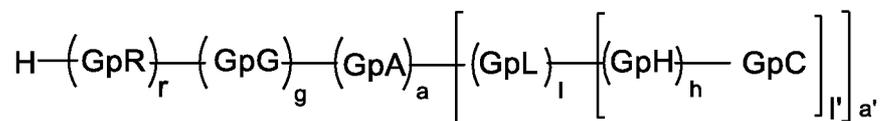
- отношение M между числом гидрофобных радикалов и числом глутаминовых или аспарагиновых единиц составляет от $0 < M \leq 0,5$;

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

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

- функции свободных карбоновых кислот находятся в форме соли щелочного металла, выбранной из группы, состоящей из Na^+ и K^+ .

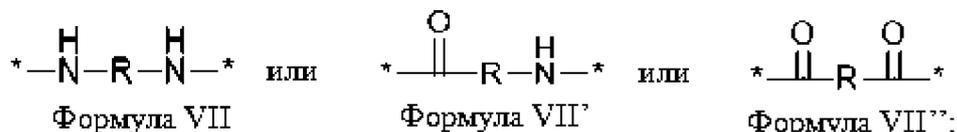
18. Прекурсор Ну' гидрофобного радикала -Ну в соответствии с формулой X', как определено ниже:



Формула X'

где

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



- 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;
- 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, являются линейными или разветвленными алкильными радикалами, содержащими от 1 до 8 атомов углерода, и необязательно замещенные радикалом из насыщенного, ненасыщенного или ароматического цикла;
- B представляет собой незамещенный эфирный или полиэфирный радикал, содержащий от 4 до 14 атомов углерода и от 1 до 5 атомов кислорода, или линейный или разветвленный алкильный радикал, необязательно содержащий ароматическое ядро, содержащее от 1 до 9 атомов углерода;
- C_x представляет собой линейный или разветвленный одновалентный алкильный радикал, необязательно включающий 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 5 -GrC, тогда $6 \leq x \leq 11$,
- G представляет собой двухвалентный линейный или разветвленный алкильный радикал с 1-8 атомами углерода, причем указанный алкильный радикал несет одну или несколько функций свободной карбоновой кислоты(от),
- 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, который несет PLG, таким образом образуя амидную функцию, полученную в результате реакции аминной функции, 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 аминной функции прекурсора -Ну гидрофобного радикала -Ну и кислотной функции, которую несет PLG,

- отношение 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,

- функции свободных карбоновых кислот находятся в форме соли щелочного металла, выбранной из группы, состоящей из Na^+ и K^+ .

19. Использование ионных частиц, выбранных из группы анионов, катионов и/или цвиттерионов, для улучшения физико-химической стабильности композиций.