(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202091387 (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 38/26*** (2006.01)
***A61K 47/34*** (2017.01)
***A61K 9/08*** (2006.01)
***A61P 3/10*** (2006.01)

## (54) КОМПОЗИЦИИ В ФОРМЕ ИНЪЕЦИРУЕМОГО ВОДНОГО РАСТВОРА, СОДЕРЖАЩИЕ ЧЕЛОВЕЧЕСКИЙ ГЛЮКАГОН И СОПОЛИАМИНОКИСЛОТУ

(31) **1761809; 62/606137; 1855939**
(32) **2017.12.07; 2017.12.07; 2018.06.29**
(33) **FR; US; FR**
(86) **PCT/EP2018/084065**
(87) **WO 2019/110837 2019.06.13**

(71) Заявитель:
**АДОСЬЯ (FR)**

(72) Изобретатель:
**Чань Ю-Пин, Жессле Александр, Ноэль Ромен, Шарве Ришар, Лоран Никола (FR)**

(74) Представитель:
**Харин А.В., Буре Н.Н., Стойко Г.В. (RU)**

(57) Изобретение также относится к физически стабильным композициям в форме водного раствора для инъекций, для которых pH составляет от 6,0 до 8,0, включающим, по меньшей мере, a) человеческий глюкагон и b) сополиаминокислоту, несущую карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы Ну. В одном варианте осуществления композиции изобретения также содержат желудочно-кишечный гормон.

202091387 A1

202091387 A1

# КОМПОЗИЦИИ В ФОРМЕ ИНЪЕЦИРУЕМОГО ВОДНОГО РАСТВОРА, СОДЕРЖАЩИЕ ЧЕЛОВЕЧЕСКИЙ ГЛЮКАГОН И СОПОЛИАМИНОКИСЛОТУ

[0001] Глюкагон человека — это гипергликемический гормон короткого действия, который позволяет увеличить гликемию, таким образом корректируя уровень гипогликемии, который может привести к избытку инсулина. Это позволяет высвобождение глюкозы путем стимуляции печеночного генолиза и обладает антагонистическими свойствами инсулина (гипогликемические). Глюкагон человека обычно секретируется альфа-клетками островков Лангерганса в поджелудочной железе при обнаружении гипогликемии.

[0002] Человеческий глюкагон используется в терапевтических целях, таких как экстренное лечение тяжелой гипогликемии, также называемое «спасение», но также и в диагностических рамках во время медицинских осмотров, например, для подавления моторики желудочно-кишечного тракта. Другие применения также рассматриваются для человеческого глюкагона, в частности, его применение в биогормональной системе для регуляции гликемии, также называемой искусственной поджелудочной железой, и при врожденном гиперинсулинизме, который является редким заболеванием, характеризующимся очень высоким уровнем инсулина.

[0003] Клиническое использование человеческого глюкагона было ограничено из-за того, что некоторые его свойства не были благоприятны для разработки стабильного фармацевтического продукта, предназначенного для терапевтического применения. Фактически, человеческий глюкагон имеет очень низкую растворимость при физиологическом pH, высокую физическую нестабильность из-за его склонности к образованию фибрилл в широком диапазоне pH. Именно по этой причине единственные коммерческие продукты на основе человеческого глюкагона (Glucagen®, NOVO NORDISK и Glucagon для инъекций, ELI LILLY) находятся в лиофилизированной форме для немедленного восстановления.

[0004] Работы Onoue et al. (Pharm. Res. 2004, 21 (7), 1274-83) продемонстрировали потенциально опасную природу этих фибрилл: поскольку фибриллированный человеческий глюкагон цитотоксичен для клеток млекопитающих в культурах.

[0005] Помимо физической нестабильности, человеческий глюкагон подвергается различным видам химического разрушения. В водном растворе он быстро портится, образуя несколько продуктов разрушения. Kirsh et al. идентифицировали по меньшей мере 16 продуктов разрушения человеческого глюкагона. (International Journal of

Pharmaceutics, 2000, 203, 115-125). Химическое разрушение этого человеческого глюкагона, следовательно, быстрое и сложное.

[0006] Плохая химическая и физическая стабильность человеческого глюкагона в растворе вынудила фармацевтические компании, такие как NOVO NORDISK, ELI LILLY и, совсем недавно, FRESENIUS KABI, продавать этот человеческий глюкагон в форме лиофилизата для восстановления при кислотном pH (pH<3) прямо перед инъекцией.. Человеческий глюкагон в форме лиофилизата является более стабильным, и приготовление формулы при кислотном pH непосредственно перед использованием позволяет получить прозрачный раствор. Однако, как только продукт восстановлен, его необходимо использовать быстро, потому что он подвергается чрезвычайно быстрому химическому и физическому разрушению в буфере для кислотного восстановления с появлением фибрилл человеческого глюкагона в течение 24 часов после восстановления и/или гелеобразованием композиции. Эта презентация продукта, однако, является неудовлетворительной, поскольку требует очень быстрого использования рецептуры. Эта нестабильность делает невозможным не только использование с насосом, но и проблему, приводящую к значительным потерям продукта при диагностическом использовании. Фактически, поскольку композицию этого типа можно использовать только в течение нескольких часов после приготовления, это приводит к потерям.

[0007] Наконец, даже при применении неотложной терапии при тяжелых гипогликемических реакциях, которые могут возникнуть во время инсулиновой терапии у пациентов с диабетом, восстанавливаемый состав не идеален, поскольку требует длительной и сложной подготовки, например, информации о пациенте для GlucaGen® описывает 5-этапный процесс для приготовления рекомендуемой дозы. Кроме того, исследование Locemia показывает, что очень немногим людям (около 10% участников), которые должны были завершить восстановление в чрезвычайной ситуации, смогли доставить соответствующую дозу. Наконец, pH растворов человеческого глюкагона может вызывать боль при инъекции пациенту.

[0008] Следовательно, существует потребность в готовом к употреблению человеческом растворе глюкагона. Сегодня самые передовые с клинической точки зрения решения, которые обеспечивают доставку человеческого глюкагона, по-разному обходят проблему стабильности человеческого глюкагона в водном растворе.

[0009] Locemia усовершенствовала аэрозоль лиофилизированного человеческого глюкагона, который в настоящее время тестируется в фазе 3 клинического испытания, которое предназначено для интраназального введения. Этот спрей подходит для так называемого «спасательного» использования, то есть в случае тяжелой гипогликемии,

потому что он готов к использованию и, следовательно, прост в использовании, в отличие от растворов, которые должны быть приготовлены. Однако этот продукт не подходит для использования с насосом или для любого другого применения, требующего точного контроля количества доставляемого человеческого глюкагона.

[00010] Компания Xeris разработала жидкую композицию человеческого глюкагона на основе полярного апротонного растворителя, такого как ДМСО, которая в настоящее время тестируется в клинических испытаниях. Однако, если предусматривается введение раствора органических растворителей для использования «спасательного» типа, крайне предпочтительно иметь водный раствор человеческого глюкагона для хронического применения. Рассматриваются композиции, содержащие ассоциацию с другими пептидами, в частности, амилином или GLP-1 RA (агонист рецептора глюкагоноподобного пептида-1).

[00011] Наконец, с учетом трудностей, связанных с составом человеческого глюкагона, в настоящее время крупные фармацевтические компании, такие как NOVO NORDISK, SANOFI ИЛИ ELI LILLY, разрабатывают аналоги человеческого глюкагона для получения составов со стабильностью, совместимой с фармацевтическим применением. Однако эти пептиды, для которых первичная последовательность была модифицирована по сравнению с пептидом человеческого происхождения, могут представлять риск для безопасности пациентов.

[00012] Следовательно, существует большой интерес к раствору, позволяющему улучшить растворимость и стабильность, как химическую, так и физическую, человеческого глюкагона в водном растворе при pH, близком к физиологическому pH, то есть от 6,0 до 8,0. Это может позволить получить фармацевтический продукт, который легче использовать пациенту в случае чрезвычайной ситуации, но также открыть поле для новых терапевтических применений человеческого глюкагона, таких как, например, его использование в искусственной, бигормональной поджелудочной железе.

[00013] Уровень техники предлагает решения, чтобы попытаться решить эту проблему.

[00014] В некоторых документах предлагается использовать базовый уровень pH. Например, в US 2015291680 описана солюбилизация человеческого глюкагона при 1 мг/мл с использованием pH от 8,8 до 9,4 и с использованием феруловой кислоты или тетрагидрокуркумина. Однако в дополнение к факту использования базового значения pH это решение создает проблему, приводящую к очень ограниченной стабильности человеческого глюкагона во времени. The article by Jackson et al (Curr. Diab. Rep., 2012, 12, 705-710) предлагает сформулировать человеческий глюкагон при базовом pH (около 10),

чтобы ограничить образование фибрилл. Однако это решение не предотвращает быстрого химического разрушения человеческого глюкагона.

[00015] Напротив, в заявке WO2014096440 (NOVOZYME) рассматривается использование слегка кислого pH (около 5,5) в присутствии альбумина и полисорбата, чтобы улучшить стабильность за счет снижения скорости фибрилляции. Однако этот раствор обеспечивает ограниченное улучшение стабильности. Большинство растворов, описанных в предшествующем уровне техники, позволяющих получить прозрачный раствор человеческого глюкагона и предотвратить агрегацию, гелеобразование или осаждение человеческого глюкагона, включают использование известных тензиоактивных веществ, детергентов или солюбилизирующих агентов.

[00016] Например, Matilainen et al (J. Pharm. Sci, 2008, 97, 2720-2729 et Eur. J. Pharm. Sci., 2009, 36, 412-420) описано использование циклодекстрина для ограничения скорости образования фибрилл человеческого глюкагона. Однако представленное улучшение кажется недостаточным для рассмотрения вопроса об использовании в насосе.

[00017] Среди предлагаемых решений гидрофильные тензиоактивные вещества:

- GB1202607 (NOVO NORDISK) описывает использование анионных или катионных детергентов;

- US6384016 (NOVO NORDISK) и US2011097386 (BIODEL) используют лизофосфолипиды (или лизолецитины).

- WO2015095389 (AEGIS) описывает неионные тензиоактивные вещества, такие как додецил мальтозид, для улучшения биодоступности терапевтических агентов, в случае доставки путем нанесения на слизи или эпидермис, и, в частности, в случае глазной, назальной, пероральной или носослезной доставки. В этом документе описывается, что присутствие алкилгликозидов приводит к улучшению всасывания человеческого глюкагона, вводимого глазным путем.

- заявка WO2012059764 (ARECOR) описывает катионные поверхностно-активные вещества и, более конкретно, ароматические хлориды аммония.

[00018] Поверхностно-активные вещества, указанные в приведенных выше документах, могут быть слишком токсичными или раздражающими для хронического подкожного применения. Например, известно, что лизофосфолипиды (или лизолецитины) лизируют эритроциты из-за их гемолитических свойств. Во время подкожной инъекции это может вызвать локальное повреждение тканей и боль в месте инъекции. В случае непрерывной инъекции насосом, это может привести к боли и/или раздражению в месте введения иглы. Международная заявка WO2011138802 (Sun Pharma) описывает готовый к применению раствор человеческого глюкагона в водном мицеллярном растворе при pH от

5 до 7,5 в присутствии пегилированного липида (пегилированного дистеароил-фосфотидилэтаноламина). Однако Garay et al. (Expert Opin Drug Deliv (2012) 9, 1319-1323) утверждают, что полиэтиленгликоль является как иммуногенным, так и антигенным. Это может быть вредно для пациентов с антителом против PEG. Кроме того, Ganson et al. (J. Allergy Clin. Immunol. (2015) doi:10.1016/j.jaci.2015.10.034) описывают, что клиническое исследование относительно пегнивакогина в сочетании с метоксиполиэтиленгликолем (mPEG) 40 кДа привело к воспалительному ответу от первой дозы пегнивакогина у 3 из 640 пациентов. Из этих трех пациентов двое соответствовали критериям анафилаксии, у одного была изолированная кожная реакция, каждое событие считалось серьезным, а одно даже считали опасным для жизни пациента. Эти побочные эффекты привели к остановке клинических испытаний и создали проблему нежелательных эффектов соединений пегила.

[00019] Документ WO2013101749 (LATITUDE) описывает наноэмульсии человеческого глюкагона. Однако он заявляет очень скромные выходы с точки зрения химической стабильности, то есть композиция включает, по меньшей мере, 75% начальной концентрации через 3-7 дней при 37 °C.

[00020] Кроме того, следует отметить, что на сегодняшний день, насколько известно заявителю, в клинических испытаниях не было испытано ни одного фармацевтического препарата, содержащего человеческий глюкагон в форме водного раствора.

[00021] Поэтому по-прежнему существует потребность в жидкой водной композиции с pH, близким к физиологическому pH, составляющему от 6,0 до 8,0, что позволяет стабилизировать и получить приемлемую стабильность в человеческом глюкагоне как с точки зрения физической стабильности, так и химической стабильности. Более конкретно, существует потребность в таком препарате, который можно использовать в биогормональном насосе (инсулин/человеческий глюкагон).

[00022] Эта необходимость еще более очевидна, поскольку Tan et al. (Diabetes, 2013, 62, 1131-138) продемонстрировали, что объединение человеческого глюкагона с GLP-1 RA является привлекательным предложением для лечения ожирения и диабета. Тем не менее, способность создавать человеческий глюкагон, который является стабильным в водном растворе при pH, близком к физиологическому pH от 6,0 до 8,0, делает возможным, при самых благоприятных условиях, быть в состоянии улучшить стабильность RA GLP-1, которые являются чувствительными к кислотным или основным условиям.

[00023] Сополиаминокислоты, несущие Ну карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы согласно изобретению, обладают превосходной устойчивостью к

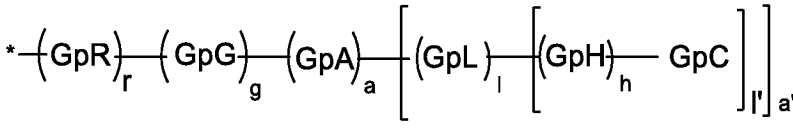
гидролизу. Это может особенно наблюдаться в ускоренных условиях, например, путем тестирования гидролиза при базовом pH (pH 12).

[00024] Кроме того, тесты принудительного окисления, например, с помощью процесса окисления Фентона, показывают, что сополиаминокислоты, несущие карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы Hy, обладают достаточной устойчивостью к окислению.

[00025] Изобретение также относится к физически стабильным композициям в форме водного раствора для инъекций, для которых pH составляет от 6,0 до 8,0, включающим, по меньшей мере:

a) человеческий глюкагон и

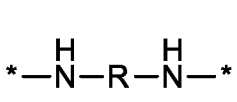
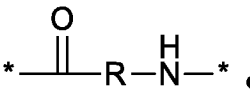
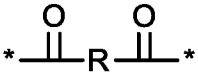
b) сополиаминокислоты, несущие карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы Hy, причем указанная сополиаминокислота состоит из глутаминовых или аспарагиновых звеньев и указанные гидрофобные радикалы Hy выбраны из радикалов в соответствии с формулой X, как определено ниже:



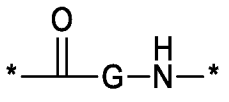
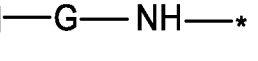

Формула X

где

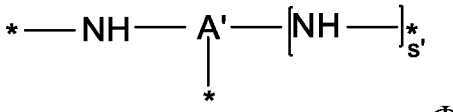
– GpR выбирается среди радикалов в соответствии с формулами VII, VII' или VII'':


Формула VII или

Формула VII' или

Формула VII'';

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

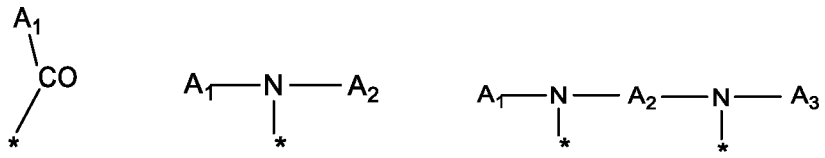

Формула XI

Формула XI'

– - GpA выбран среди радикалов в соответствии с формулой VIII



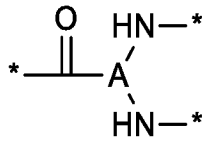
Формула VIII

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



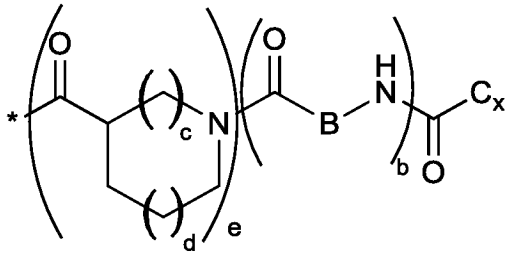
Формула VIII' или Формула VIII'' или Формула VIII'''

– -GpL выбран среди радикалов в соответствии с формулой XII



Формула XII

– GpC представляет собой радикал в соответствии с формулой IX;



Формула IX;

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

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

- a' представляет собой целое число, равное 1, 2 или 3;

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

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

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

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

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

- h представляет собой целое число, равное 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

- l является целым числом, равным 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;

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

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

- И если a = 0, то l = 0;

- A, $A_1$, $A_2$ и $A_3$ одинаковые или разные, представляют собой линейные или разветвленные алкильные радикалы, содержащие от 1 до 8 атомов углерода и

необязательно замещенные радикалом, выбранным из насыщенного, ненасыщенного или ароматического кольца;

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

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

- Когда гидрофобный радикал -Hy несет 1 -GpC, тогда $9 \leq x \leq 25$,
- Когда гидрофобный радикал -Hy несет 2 -GpC, тогда $9 \leq x \leq 15$,
- Когда гидрофобный радикал -Hy несет 3 -GpC, тогда $7 \leq x \leq 13$,
- Когда гидрофобный радикал -Hy несет 4 -GpC, тогда $7 \leq x \leq 11$,
- Когда гидрофобный радикал -Hy 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 выполняет одну или несколько функций свободных карбоновых кислот.

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

– гидрофобный радикал(ы) - Hy в соответствии с формулой X связан с PLG:

o через ковалентную связь между карбонилом гидрофобного радикала -Hy и атомом азота, переносимым PLG, таким образом образуя амидную функцию, возникающую в результате реакции функциональной аминогруппы, переносимой PLG, и кислотной функции, переносимой прекурсором Hy' гидрофобного радикала -Hy, и

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

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

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

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

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

[00026] Изобретение также относится к способу приготовления стабильных инъецируемых композиций. Под «растворимым» подразумевается подходящий для приготовления прозрачного раствора, не содержащего частиц, в концентрации менее 60 мг/мл в дистиллированной воде при 25 °C.

[00027] Под «раствором» подразумевается жидкая композиция, не содержащая видимых частиц, с использованием процесса в соответствии с фармакопеей EP 8.0 в точке 2.9.20 и фармакопеей США <790>.

[00028] Под «физически стабильной композицией» подразумеваются композиции, которые после определенного периода хранения при определенной температуре соответствуют критериям визуального контроля, описанным в Европейской, Американской и Международной фармакопеях, то есть композиции, которые являются прозрачными и не содержат видимых частиц, но также бесцветны.

[00029] Под «химически стабильной композицией» подразумеваются композиции, которые после определенного периода хранения при определенной температуре показывают минимальное извлечение активных ингредиентов и соответствуют применимым спецификациям для фармацевтических продуктов.

[00030] Классический метод измерения стабильности белков или пептидов состоит в измерении образования фибрилл с использованием тиофлавина Т, также называемого ThT. Этот метод позволяет измерить время задержки до образования фибрилл путем измерения увеличения флуоресценции и сделать это в условиях температуры и перемешивания, которые делают возможным ускорение явления. Композиции согласно изобретению имеют период задержки до образования фибрилл, который явно больше, чем у глюкагона при целевом pH.

[00031] Под «инъецируемым водным раствором» подразумеваются растворы на водной основе, которые соответствуют условиям Европейской фармакопеи и фармакопеи США, и которые достаточно жидкие для инъекции.

[00032] Под «сополиаминокислотой, состоящей из глутаминовых или аспарагиновых звеньев» нециклические линейные цепи звеньев глутаминовой кислоты или аспарагиновой кислоты связаны друг с другом пептидными связями, причем

указанные цепи представляют С-концевую часть, соответствующую карбоксилатной кислоте в одном конце и N-концевую часть, соответствующая амину на другом конце цепи.

[00033] Под «алкильным радикалом» подразумевается линейная или разветвленная углеродная цепь, которая не содержит гетероатом.

[00034] Сополиаминокислота является статистической или блочной сополиаминокислотой.

[00035] Сополиаминокислота представляет собой статистическую сополиаминокислоту в цепи глутаминовых и/или аспарагиновых звеньев.

[00036] Все присоединения между различными группами GpR, GpA, GpL, GpG и GpC являются амидными функциями.

[00037] Радикалы Ну, GpR, GpA, GpL, GpG и GpC и D каждый независимо идентичны или отличаются от одного мономера к другому.

[00038] Когда сополиаминокислота содержит одну или несколько аспарагиновых звеньев, последняя может претерпевать структурные перестройки.

[00039] Под «алкильным радикалом» подразумевается линейная или разветвленная углеродная цепь, которая не содержит гетероатом.

[00040] Сополиаминокислота представляет собой статистическую сополиаминокислоту в цепи глутаминовых и/или аспарагиновых звеньев.

[00041] В формулах * указывают сайты связывания различных представленных элементов.

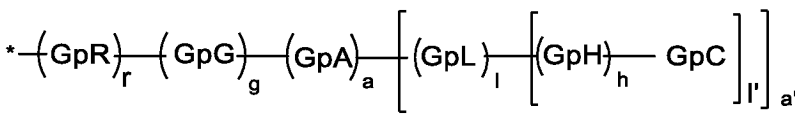
[00042] В одном варианте осуществления композиция изобретения отличается тем, что Ну содержит от 15 до 100 атомов углерода.

[00043] В одном варианте осуществления композиция изобретения отличается тем, что Ну содержит от 30 до 70 атомов углерода.

[00044] В одном варианте осуществления композиция изобретения отличается тем, что Ну содержит от 40 до 60 атомов углерода.

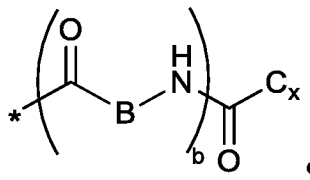
[00045] В одном варианте осуществления композиция изобретения отличается тем, что Ну содержит от 20 до 30 атомов углерода.

[00046] В одном варианте осуществления указанный по меньшей мере один гидрофобный радикал -Ну выбран среди радикалов в соответствии с формулой X, как определено ниже:



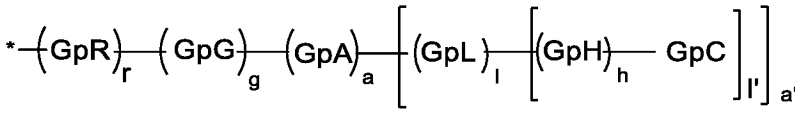

Формула X

где GpC представляет собой радикал в соответствии с формулой IX, в которой e = 0, а GpC представляет собой радикал в соответствии с формулой IXa:



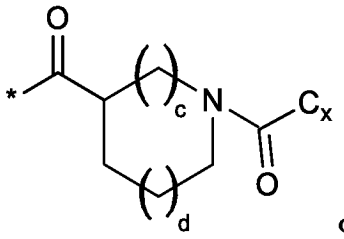
Формула IXa

[00047] В одном варианте осуществления указанный по меньшей мере один гидрофобный радикал -Hy выбран среди радикалов в соответствии с формулой X, как определено ниже:



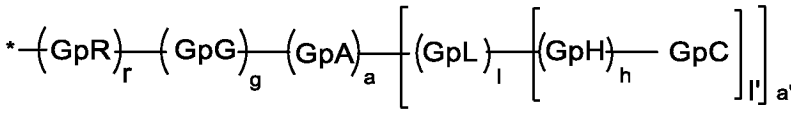
Формула X

где GpC представляет собой радикал в соответствии с формулой IX, в которой e = 1, b = 0 и GpC представляет собой радикал в соответствии с формулой IXd:



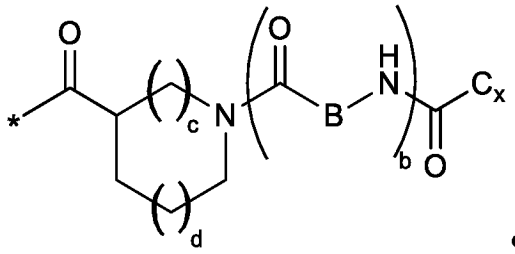
Формула IXd

[00048] В одном варианте осуществления указанный по меньшей мере один гидрофобный радикал -Hy выбран среди радикалов в соответствии с формулой X, как определено ниже:



Формула X

в которой GpC представляет собой радикал в соответствии с формулой IX, в которой e = 1, а GpC представляет собой радикал в соответствии с формулой IXb:



Формула IXb

[00049] В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один из g, h или l отличается от 0.

[00050] В одном варианте осуществления, когда r = 2, тогда группа GpR, связанная с PLG, выбирается среди GpR согласно формуле VII.

[00051] В одном варианте осуществления, когда r = 2, тогда группа GpR, связанная с PLG, выбирается среди GpR в соответствии с формулой VII, а вторая GpR выбирается среди GpR в соответствии с формулой VII".

[00052] В одном варианте осуществления, когда r = 2, тогда группа GpR, связанная с PLG, выбирается среди GpR в соответствии с формулой VII".

[00053] В одном варианте осуществления, когда r = 2, тогда группа GpR, связанная с PLG, выбирается среди GpR в соответствии с формулой VII", а вторая GpR выбирается среди GpR в соответствии с формулой VII.

[00054] В одном варианте осуществления a = 0.

[00055] В одном варианте осуществления g+h≥2.

[00056] В одном варианте осуществления g больше чем или равно 2 (g≥2).

[00057] В одном варианте осуществления h больше чем или равно 2 (h≥2).

[00058] В одном варианте осуществления g+h≥2 и l равно 0 (a=l=0).

[00059] В одном варианте осуществления g+h≥2 и b равно 0 (b=0).

[00060] В одном варианте осуществления g или h больше или равно 2 (g≥2), а b равно 0.

[00061] В одном варианте осуществления g+h≥2, b равно 0 (b=0) и e равно 1 (e=1).

[00062] В одном варианте осуществления g или h больше или равно 2 (g≥2), b равно 0 (b=0) и e равно 1 (e=1).

[00063]

[00064] В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один из g, h или l отличается от 0.

[00065] В одном варианте осуществления самое большее одно из g, h или l отличается от 0.

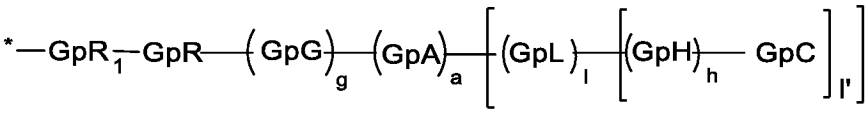
[00066] В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один из g и h равен 1.

[00067] В одном варианте a = 1 и l = 1.

[00068] В одном варианте осуществления, если l = 0, по меньшей мере один из g или h равен 0.

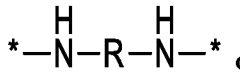
[00069] В одном варианте осуществления, если l = 1, по меньшей мере один из g и h равен 0.

[00070] 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'

в которой $GpR_1$ представляет собой радикал согласно формуле согласно формуле VII.

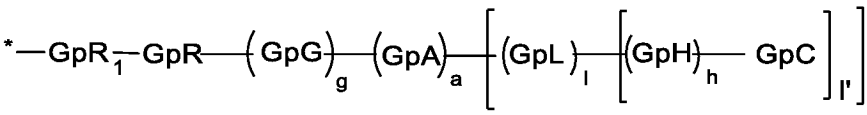


Формула VII

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

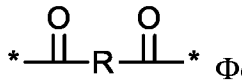
[00071] В одном варианте осуществления указанный по меньшей мере один гидрофобный радикал -Ну выбран из радикалов в соответствии с формулой X, в которой r = 2 в соответствии с формулой Xc', как определено ниже:

[00072]:



Формула Xc'

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

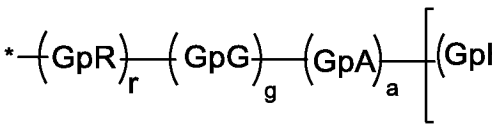


Формула VII''

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

[00073] В одном варианте осуществления указанный по меньшей мере один гидрофобный радикал -Ну выбран из радикалов в соответствии с формулой X, в которой:

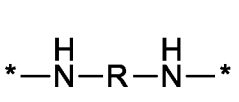
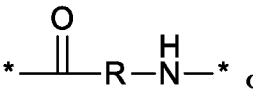
- l = 0,
- в соответствии с формулой Xb', как определено ниже.

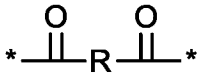


Формула Xb'

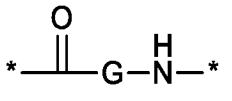
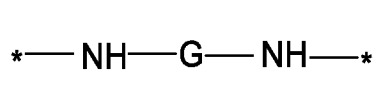
где

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

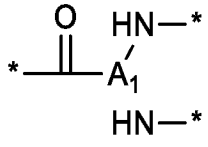
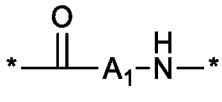
 Формула VII или  Формула VII' или

 Формула VII'';

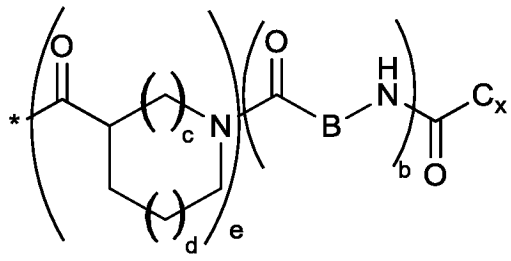
– GpR выбирается среди радикалов в соответствии с формулами XI или XI':

 Формула XI  Формула XI'

– GpA выбирают из радикалов в соответствии с формулой VIII, в которой s' = 1, представленной формулой VIIIa, или формулой VIII, в которой s' = 0, представленной формулой VIIIb:

 Формула VIIIa  Формула VIIIb

– GpC представляет собой радикал в соответствии с формулой IX:

 Формула IX;

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

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

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

o Если a' равен 1, то a равен 0 или 1, a GpA представляет собой радикал в соответствии с формулой VIIIb и,

o Если a' равен 2, то a равен 1, a GpA представляет собой радикал в соответствии с формулой VIIIa;

– 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, 0, 5 или 6, 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 или h отличается от 0;

– $A_1$ представляет собой линейный или разветвленный алкильный радикал, содержащий от 1 до 8 атомов углерода и, необязательно, замещенный радикалом из насыщенного, ненасыщенного или ароматического кольца;

– B представляет собой 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 кольцо, 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 -Hy несет 1 -GpC; $9 \leq x \leq 25$,
- когда гидрофобный радикал -Hy несет 2 -GpC; $9 \leq x \leq 15$,
- когда гидрофобный радикал -Hy несет 3 -GpC; $7 \leq x \leq 13$,
- когда гидрофобный радикал -Hy несет 4 -GpC; $7 \leq x \leq 11$,
- когда гидрофобный радикал -Hy 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 выполняет одну или несколько функций свободных карбоновых кислот.

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

– гидрофобный радикал(ы) Hy в соответствии с формулой X связан с PLG:

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

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

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

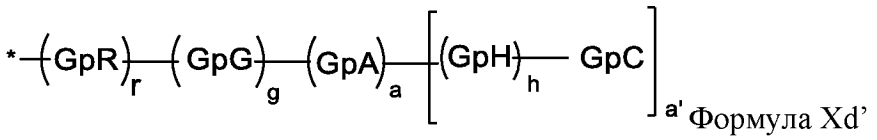
- Когда несколько гидрофобных радикалов несет сополиаминокислота, то они являются одинаковыми или разными,

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

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

[00074] В одном варианте осуществления указанный по меньшей мере один гидрофобный -Hy выбран среди радикалов в соответствии с формулой X, как определено ниже, в которой l= 0,

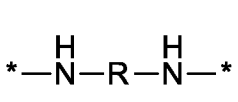
- GpA выбран из радикалов в соответствии с формулой VIII, в которой s' = 1, а A' выбран из радикалов в соответствии с формулами VIII" или VIII''';

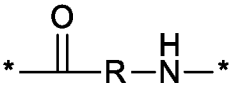


Формула Xd'

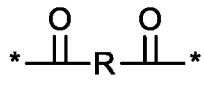
где

– GpR выбран среди радикалов в соответствии с формулой VII, VII' или VII":



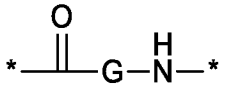
Формула VII или


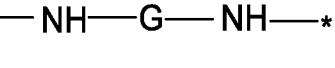
Формула VII' или



Формула VII'';

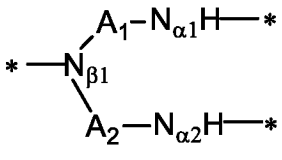
– GpG выбирается среди радикалов в соответствии с формулой XI или XI':



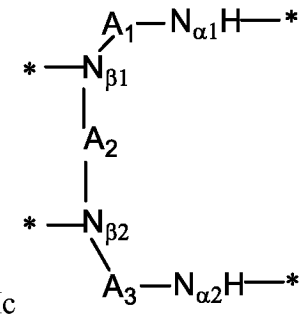
Формула XI


Формула XI'

– GpA выбран из радикалов в соответствии с формулой VIIIc или VIIId:

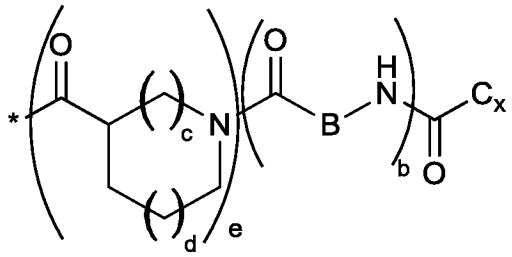


Формула VIIIc



Формула VIIId;

– GpC представляет собой радикал в соответствии с формулой IX:



Формула IX;

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

– a представляет собой целое число, равное 0 или 1, и a’ = 1, если a = 0, и a' = 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 GpA представляет собой радикал в соответствии с формулой VIIIc или VIIId;

– 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;

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

- s’ представляет собой целое число, равное 1;

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

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

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

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

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

– гидрофобный радикал(ы) Hy в соответствии с формулой X связан с PLG:

o через ковалентную связь между карбонилом гидрофобного радикала и атомом азота, переносимым PLG, таким образом, образуя амидную функцию, возникающую в результате реакции функциональной аминогруппы, переносимой PLG, и кислотной функции, переносимой прекурсором Hy' гидрофобного радикала -Hy, и

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

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

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

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

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

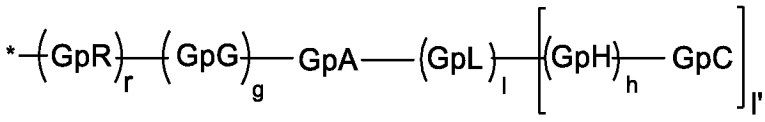
- Степень полимеризации DP в глутаминовых и аспарагиновых звеньях для цепей PLG составляет от 5 до 250;

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

[00075] В одном варианте осуществления, когда a′ = 1, x составляет от 11 до 25 ($11 \leq x \leq 25$). В частности, когда x состоит из 15 до 16 (x = 15 или 16), тогда r = 1 и R представляет собой простой эфирный или полиэфирный радикал, а когда x больше 17 ($x \geq 17$), тогда r = 1 и R представляет собой эфирный или полиэфирный радикал.

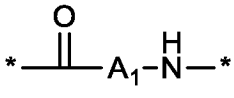
[00076] В одном варианте осуществления, когда a′ = 2, x составляет от 9 до 15 ($9 \leq x \leq 15$).

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



Формула Xa

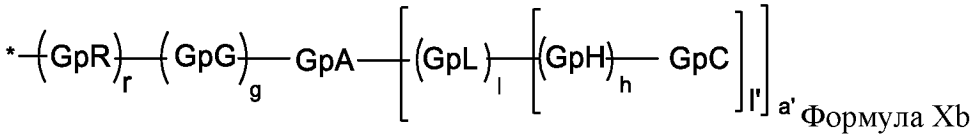
в которой GpA представляет собой радикал в соответствии с формулой VIII, и A’ выбран из радикалов в соответствии с формулой VIII′ с s’ = 0, а GpA представляет собой радикал в соответствии с формулой VIIIb.



Формула VIIIb

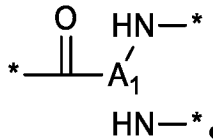
и GpR, GpG, GpL, GpH, GpC, $A_1$, r, g, h, l и l’ являются такими, как определено выше.

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



Формула Xb

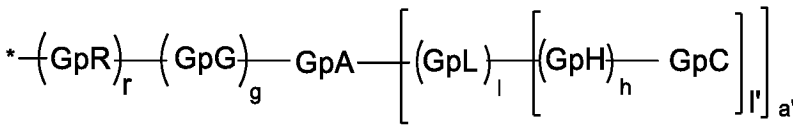
в которой GpA представляет собой радикал в соответствии с формулой VIII и A’ выбран из радикалов в соответствии с формулой VIII′ с s’ = 1, а GpA представляет собой радикал в соответствии с формулой VIIIa.



Формула VIIIa

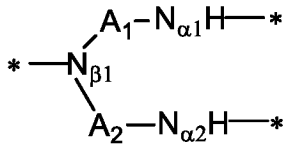
и GpR, GpG, GpL, GpH, GpC, $A_1$, a', r, g, h, l и l' являются такими, как определено выше.

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



Формула Xb

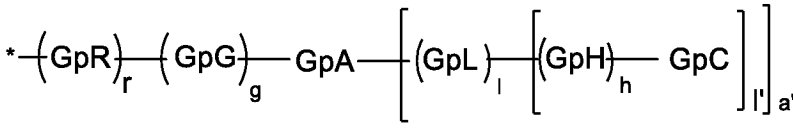
в которой GpA представляет собой радикал в соответствии с формулой VIII и A выбран из радикалов в соответствии с формулой VIII'' с s' = 1, а GpA представляет собой радикал в соответствии с формулой VIIIc.



Формула VIIIc

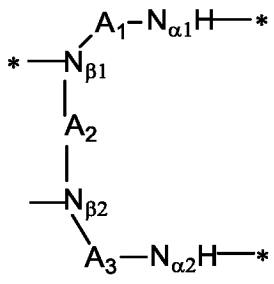
и GpR, GpG, GpL, GpH, GpC, $A_1$, $A_2$, r, g, h, a', l и l' являются такими, как определено выше.

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



Формула Xb

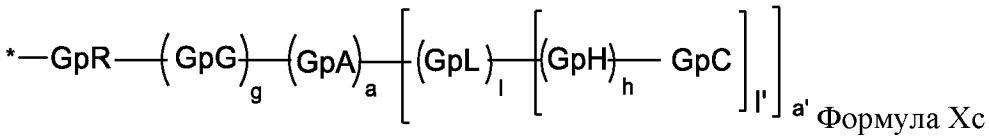
в которой GpA представляет собой радикал в соответствии с формулой VIII и A выбран из радикалов в соответствии с формулой VIII''' с s' = 1, а GpA представляет собой радикал в соответствии с формулой VIIId.



Формула VIIId;

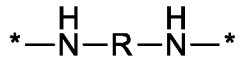
и GpR, GpG, GpL, GpH, GpC, $A_1$, $A_2$, $A_3$, a', r, g, h, l и l' являются такими, как определено выше.

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



Формула Xc

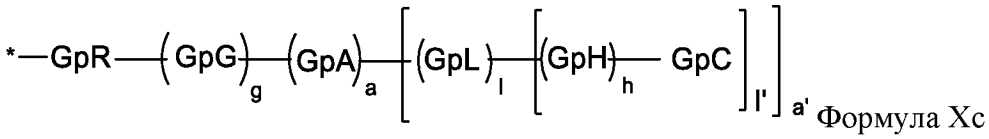
где GpR представляет собой радикал в соответствии с формулой VII:



Формула VII

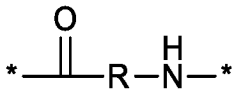
И GpR, GpA, GpL, GpH, GpC, R, a, g, h, l, a' и l' имеют определения, данные выше.

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



Формула Xc

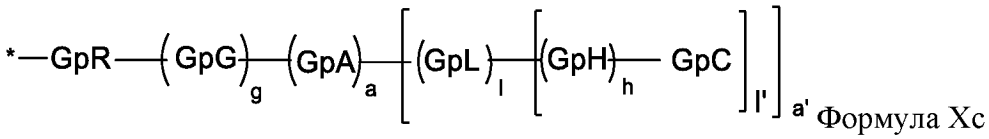
где GpR представляет собой радикал в соответствии с формулой VII':



Формула VII'

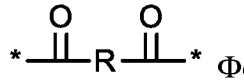
И GpR, GpA, GpL, GpH, GpC, R, a, g, h, l, a' и l' имеют определения, данные выше.

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



Формула Xc

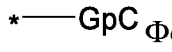
где GpR представляет собой радикал в соответствии с формулой VII''.



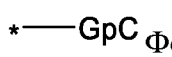
Формула VII''

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

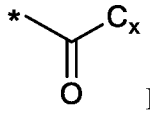
[00084] В одном варианте осуществления указанный по меньшей мере один гидрофобный радикал -Ну выбран из радикалов в соответствии с формулой X, в которой r, g, a, l, h равны 0 в соответствии с формулой Xd, как определено ниже:


Формула Xd.

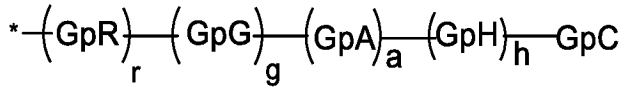
[00085] В одном варианте осуществления указанный по меньшей мере один гидрофобный радикал -Ну выбран из радикалов в соответствии с формулой X, в которой r, g, a, l, h равны 0 в соответствии с формулой Xd, как определено ниже:


Формула Xd

в которой GpC представляет собой радикал в соответствии с формулой IX, в которой e = 0, b = 0 и GpC представляет собой радикал в соответствии с формулой IXc:

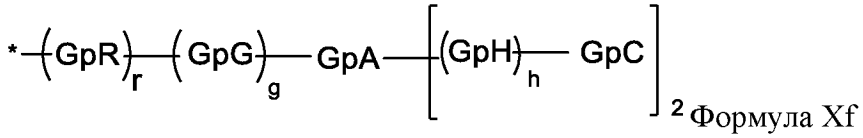

IXc

[00086] В одном варианте осуществления композиция изобретения отличается тем, что указанные гидрофобные радикалы выбраны среди гидрофобных радикалов в соответствии с формулой X, в которой GpA представляет собой радикал в соответствии с формулой VIIIb, a' = 1 и l = 0, представленных формулой Xe ниже.


Формула Xe

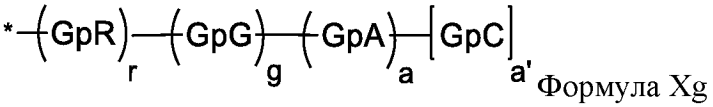
GpR, GpG, GpA, GpH, GpC, r, g, h, l и l' имеют определения, приведенные выше.

[00087] В одном варианте осуществления композиция изобретения отличается тем, что указанные гидрофобные радикалы выбраны среди гидрофобных радикалов в соответствии с формулой X, в которой a' = 2 и a = 1 и l = 0 представлены формулой Xf ниже:


Формула Xf

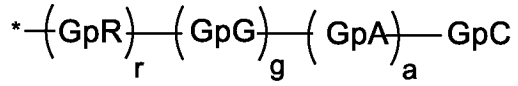
GpR, GpG, GpA, GpH, GpC, r, g и h имеют определения, данные выше.

[00088] В одном варианте осуществления композиция изобретения отличается тем, что указанные гидрофобные радикалы выбраны среди гидрофобных радикалов в соответствии с формулой X, в которой h = 0, l = 0 и l' = 1, представленной формулой Xg ниже:


Формула Xg

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

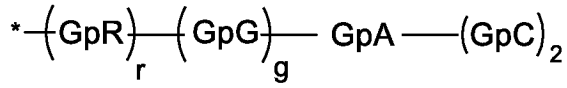
[00089] В одном варианте осуществления композиция изобретения отличается тем, что указанные гидрофобные радикалы выбраны среди гидрофобных радикалов в соответствии с формулой X, в которой h = 0, a' = 1, представленной формулой Xh ниже:



Формула Xh

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

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



Формула Xi

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

[00091] В одном варианте осуществления a = 0.,

[00092] В одном варианте осуществления h = 1 и g = 0,

[00093] В одном варианте осуществления h = 0 и g = 1,

[00094] В одном варианте осуществления r = 0, g= 1 и h = 0.

[00095] В одном варианте r = 1 и GpR выбран из радикалов в соответствии с формулой VII' или VII'' и h = 0.

[00096] В одном варианте осуществления r = 1, g=0 и GpR представляет собой радикал в соответствии с формулой VII' и h = 0.

[00097] В одном варианте осуществления r = 1, g = 0 и GpR представляет собой радикал в соответствии с формулой VII' и h = 1.

[00098] В одном варианте осуществления r=1, g=0, GpR представляет собой радикал в соответствии с формулой VII', GpA выбран из радикалов в соответствии с формулой VIIIa или VIIIb и h = 0.

[00099] В одном варианте осуществления r = 1, g = 0, GpR представляет собой радикал в соответствии с формулой VII', GpA выбран из радикалов в соответствии с формулой VIIIa или VIIIb и h = 1.

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

[000101] В одном варианте осуществления r = 1, g=0, GpR представляет собой радикал в соответствии с формулой VII', GpA представляет собой радикал в соответствии с формулой VIIIa и h = 1.

[000102] В одном варианте осуществления r = 1, g = 0, GpR представляет собой радикал в соответствии с формулой VII', GpA представляет собой радикал в соответствии с формулой VIIIb и h = 0.

[000103] В одном варианте осуществления r=1, g=0, GpR представляет собой радикал в соответствии с формулой VII', GpA представляет собой радикал в соответствии с формулой VIIIb и h = 1.

[000104] В одном варианте r = 0 и GpA выбран из радикалов в соответствии с формулами VIIIa и VIIIb.

[000105] В одном варианте осуществления r = 0, g=0 и GpA выбран среди радикалов в соответствии с формулами VIIIa и VIIIb.

[000106] В одном варианте r = 0, GpA выбран из радикалов в соответствии с формулами VIIIa или VIIIb и h = 0.

[000107] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал в соответствии с формулами X, Xc', Xa, Xb, Xb', Xc, Xd', Xe, Xf, Xg, Xh и Xi представляет собой радикал, в котором R представляет собой двухвалентный линейный алкильный радикал, содержащий от 2 до 12 атомов углерода.

[000108] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал в соответствии с формулами X, Xc', Xa, Xb, Xb', Xc, Xd', Xe, Xf, Xg, Xh и Xi представляет собой радикал, в котором R представляет собой двухвалентный линейный алкильный радикал, содержащий от 2 до 6 атомов углерода.

[000109] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал согласно формулам X, Xc', Xa, Xb, Xb', Xc, Xd', Xe Xf, Xg, Xh и Xi представляет собой радикал, в котором R представляет собой линейный двухвалентный алкильный радикал, содержащий от 2 до 6 атомов углерода.

[000110] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал в соответствии с формулами X, Xc', Xa, Xb, Xb', Xc, Xd', Xe, Xf, Xg, Xh и Xi представляет собой радикал, в котором R представляет собой двухвалентный линейный алкильный радикал, содержащий от 2 до 4 атомов углерода.

[000111] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал в соответствии с формулами X, Xc', Xa, Xb, Xb', Xc, Xd', Xe, Xf, Xg, Xh и Xi представляет собой радикал, в котором R представляет собой двухвалентный линейный алкильный радикал, содержащий от 2 до 4 атомов углерода.

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

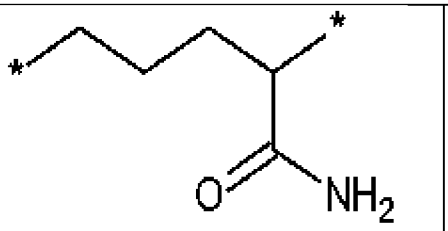
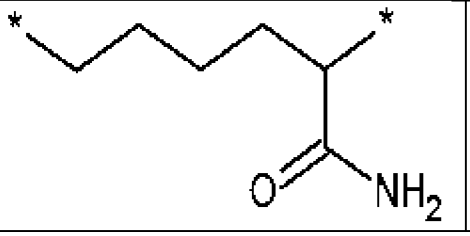
[000113] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал в соответствии с формулами X, Xc', Xa, Xb, Xb', Xc, Xd', Xe, Xf, Xg, Xh и Xi представляет собой радикал, в котором R представляет собой двухвалентный линейный алкильный радикал, содержащий от 1 до 11 атомов углерода.

[000114] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал в соответствии с формулами X, Xc', Xa, Xb, Xb', Xc, Xd', Xe, Xf, Xg, Xh и Xi представляет собой радикал, в котором R представляет собой двухвалентный линейный алкильный радикал, содержащий от 1 до 6 атомов углерода.

[000115] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал в соответствии с формулами X, Xc', Xa, Xb, Xb', Xc, Xd', Xe, Xf, Xg, Xh и Xi представляет собой радикал, в котором R представляет собой двухвалентный линейный алкильный радикал, содержащий от 2 до 5 атомов углерода и несущий одну или несколько амидных функций (-$CONH_2$).

[000116] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал в соответствии с формулами X, Xc', Xa, Xb, Xb', Xc, Xd', Xe, Xf, Xg, Xh и Xi представляет собой радикал, в котором R представляет собой двухвалентный линейный алкильный радикал, содержащий от 2 до 5 атомов углерода и несущий одну или несколько амидных функций (-$CONH_2$).

[000117] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал в соответствии с формулами X, Xc', Xa, Xb, Xb', Xc, Xd', Xe, Xf, Xg, Xh и Xi представляет собой радикал, в котором R представляет собой выбранный радикал из группы, состоящей из радикалов, представленных формулами ниже:

| | |
|---|---|
|  | Формула X1 |
|  | Формула X2 |

[000118] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал в соответствии с формулами X, Xc', Xa, Xb, Xb', Xc, Xd', Xe, Xf, Xg, Xh и Xi представляет собой радикал, в котором R представляет собой радикал в соответствии с формулой X1.

[000119] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал в соответствии с формулами X, Xc', Xa, Xb, Xb', Xc, Xd', Xe, Xf, Xg, Xh и Xi представляет собой радикал, в котором R представляет собой радикал в соответствии с формулой X2.

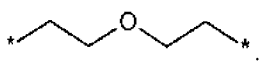
[000120] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал в соответствии с формулой X представляет собой радикал, в котором R связан с сополиаминокислотой через амидную функцию, которую несет углерод в положении дельта или эпсилон (или в положении 4 или 5) относительно амидной функции (-CONH2).

[000121] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал в соответствии с формулами X, Xc', Xa, Xb, Xb', Xc, Xd', Xe, Xf, Xg, Xh и Xi представляет собой радикал, в котором R представляет собой незамещенный линейный эфирный или полиэфирный радикал, содержащий от 4 до 14 атомов углерода и от 1 до 5 атомов кислорода.

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

[000123] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал в соответствии с формулами X, Xc', Xa, Xb, Xb', Xc, Xd', Xe, Xf, Xg, Xh и Xi представляет собой радикал, в котором R представляет собой эфирный радикал, содержащий от 4 до 6 атомов углерода.

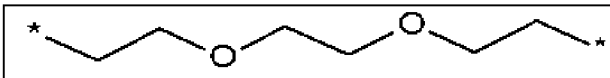
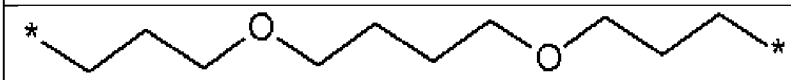
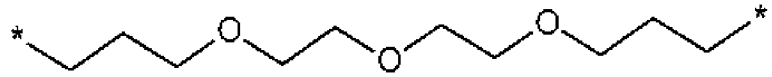
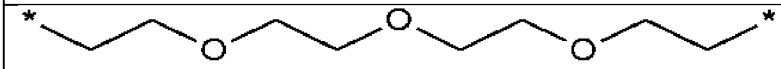
[000124] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал в соответствии с формулами X, Xc', Xa, Xb, Xb', Xc, Xd', Xe, Xf, Xg, Xh и Xi представляет собой радикал, в котором R представляет собой двухвалентный линейный алкильный радикал, содержащий 6 атомов углерода.

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

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

[000127] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал в соответствии с формулами X, Xc', Xa, Xb, Xb', Xc, Xd', Xe, Xf, Xg, Xh и Xi представляет собой радикал, в котором R представляет собой линейный полиэфирный радикал, содержащий от 6 до 10 атомов углерода и от 2 до 3 атомов кислорода.

[000128] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал в соответствии с формулами X, Xc', Xa, Xb, Xb', Xc, Xd', Xe, Xf, Xg, Xh и Xi представляет собой радикал, в котором R представляет собой выбранный радикал из группы, состоящей из радикалов, представленных формулами ниже:

| | |
|---|---|
|  | Формула X3 |
|  | Формула X4 |
|  | Формула X5 |
|  | Формула X6 |

[000129] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал в соответствии с формулами X, Xc', Xa, Xb, Xb', Xc, Xd', Xe, Xf, Xg, Xh и Xi представляет собой радикал, в котором R представляет собой радикал в соответствии с формулой X3.

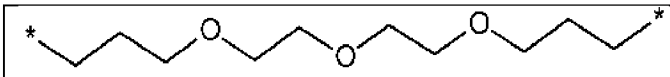
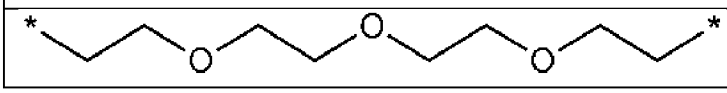
[000130] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал в соответствии с формулами X, Xc', Xa, Xb, Xb', Xc, Xd', Xe, Xf, Xg, Xh и Xi представляет собой радикал, в котором R представляет собой радикал в соответствии с формулой X4.

[000131] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал в соответствии с формулами X, Xc', Xa, Xb, Xb', Xc, Xd', Xe, Xf, Xg, Xh и Xi представляет собой радикал, в котором R представляет собой полиэфирный радикал, выбранный из группы, состоящей из радикалов, представленных формулами X5 и X6 ниже:

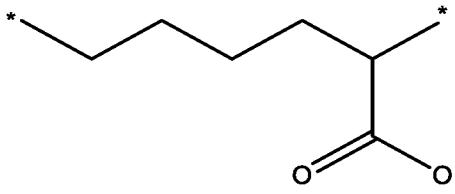
[000132] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал в соответствии с формулами X, Xc', Xa, Xb, Xb', Xc, Xd', Xe, Xf,

Xg, Xh и Xi представляет собой радикал, в котором R представляет собой полиэфирный радикал в соответствии с формулой X5.

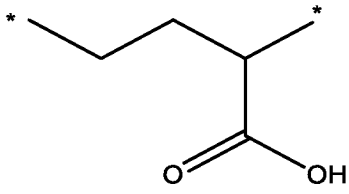
[000133] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал в соответствии с формулами X, Xc', Xa, Xb, Xb', Xc, Xd', Xe, Xf, Xg, Xh и Xi представляет собой радикал, в котором R представляет собой полиэфирный радикал в соответствии с формулой X6.

| | |
|---|---|
|  | Формула X5 |
|  | Формула X6 |

[000134] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал в соответствии с формулами X, Xc', Xa, Xb, Xb', Xc, Xd', Xe, Xf, Xg, Xh и Xi представляет собой радикал, в котором GpG и/или радикал GpH соответствует формуле XI', в которой G представляет собой алкильный радикал, содержащий 6 атомов углерода, представленных формулой Z ниже:


Формула Z

[000135] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал в соответствии с формулами X, Xc', Xa, Xb, Xb', Xc, Xd', Xe, Xf, Xg, Xh и Xi представляет собой радикал, в котором GpG и/или радикал GpH соответствует формуле XI, в которой G представляет собой алкильный радикал, содержащий 4 атома углерода, представленных формулой Z ниже:


Формула Z'

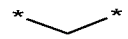
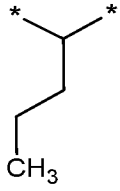
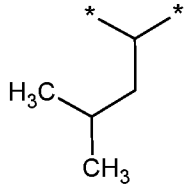
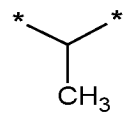
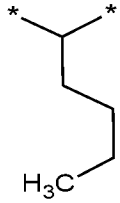
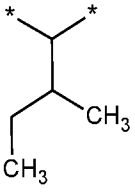
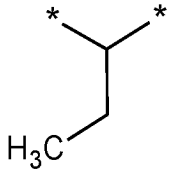
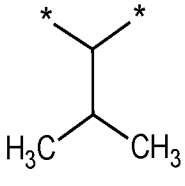
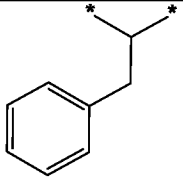
[000136] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал в соответствии с формулами X, Xc', Xa, Xb, Xb', Xc, Xd', Xe, Xf, Xg, Xh и Xi представляет собой радикал, в котором GpG и/или радикал GpH соответствует формуле XI, в которой G представляет собой алкильный радикал, содержащий 4 атома углерода, представленных $-(CH_2)_2$-CH(COOH)-.

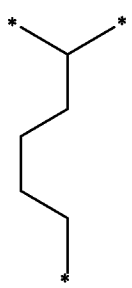
[000137] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал в соответствии с формулами X, Xc', Xa, Xb, Xb', Xc, Xd', Xe, Xf, Xg, Xh и Xi представляет собой радикал, в котором GpG и/или GpH соответствует формуле XI, в которой G представляет собой алкильный радикал, содержащий 4 атома углерода, представленный -CH($(CH_2)_2$COOH)-.

[000138] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал в соответствии с формулами X, Xc', Xa, Xb, Xb', Xc, Xd', Xe, Xf, Xg, Xh и Xi представляет собой радикал, в котором GpG и/или радикал GpH соответствует формуле XI, в которой G представляет собой алкильный радикал, содержащий 3 атома углерода, представленных формулой –$CH_2$-CH-(COOH).

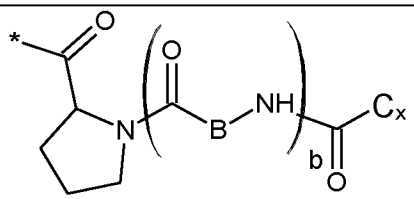
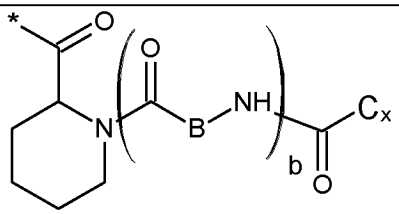
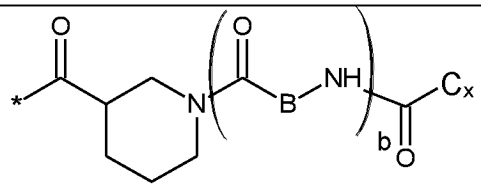
[000139] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал в соответствии с формулами X, Xc', Xa, Xb, Xb', Xc, Xd', Xe, Xf, Xg, Xh и Xii представляет собой радикал, в котором GpG и/или радикал GpH соответствует формуле XI, в которой G представляет собой алкильный радикал, содержащий 3 атома углерода, представленных -CH($CH_2$)COOH)-.

[000140] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал в соответствии с формулами X, Xc', Xa, Xb, Xb', Xc, Xd', Xe, Xf, Xg, Xh и Xi представляет собой радикал, в котором радикал GpA представляет собой в соответствии с формулой VIII и в которой $A_1$ выбран из группы, состоящей из радикалов, представленных формулами ниже:

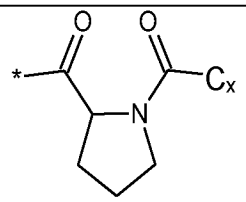
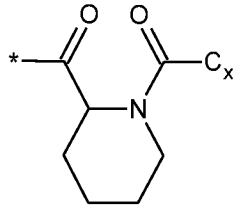
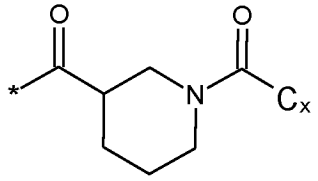
| | | |
|---|---|---|
|  Формула Y1 |  Формула Y2 |  Формула Y3 |
|  Формула Y4 |  Формула Y5 |  Формула Y6 |
|  Формула Y7 |  Формула Y8 |  Формула Y9 |

| | | |
|---|---|---|
|  Формула Y10 | | |

[000141] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал в соответствии с формулами X, Xc', Xd, Xa, Xb, Xb', Xc, Xd', Xe, Xf, Xg, Xh и Xi представляет собой радикал, в котором радикал GpC в соответствии с формулой IX выбран из группы, состоящей из радикалов в соответствии с формулами IXe, IXf или IXg, представленными ниже:

| | |
|---|---|
|  | Формула IXe |
|  | Формула IXf |
|  | Формула IXg |

[000142] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал в соответствии с формулами X, Xc', Xd, Xa, Xb, Xb', Xc, Xd', Xe, Xf, Xg, Xh и Xi представляет собой радикал, в котором радикал GpC в соответствии с формулой IX выбран из группы, состоящей из радикалов в соответствии с формулами IXe, IXf или IXg, в которой b равно 0, что соответствует соответственно формулам IXh, IXi и IXj, представленным ниже:

| | |
|---|---|
|  | Формула IXh |
|  | Формула IXi |
|  | Формула IXj |

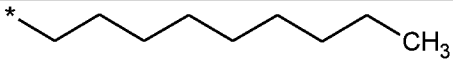
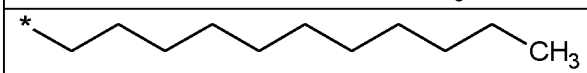
[000143] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал в соответствии с формулами X, Xc, Xd, Xa, Xb, Xb', Xc, Xd', Xe, Xf, Xg, Xh и Xi представляет собой радикал, в котором радикал GpC отвечает формуле IX или IXe, в которой b = 0, и отвечает формуле IXh.

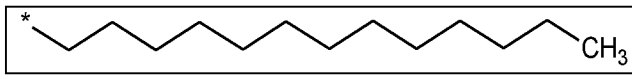
[000144] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал в соответствии с формулами X, Xc', Xd, Xa, Xb, Xb', Xc, Xd', Xe, Xf, Xg, Xh и Xi представляет собой радикал, в котором Cx выбран из группы, состоящей из линейных алкильных радикалов.

[000145] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал в соответствии с формулами X, Xc', Xd, 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.

[000146] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал в соответствии с формулами X, Xc', Xd, 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.

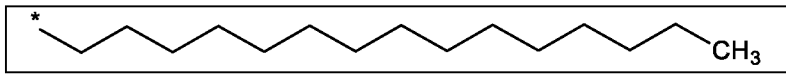
[000147] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал в соответствии с формулами X, Xc', Xd, Xa, Xb, Xb', Xc, Xd', Xe, Xf, Xg, Xh и Xi представляет собой радикал, в котором Cx выбран из группы, состоящей из радикалов, представленных формулами ниже:

| | |
|---|---|
|  | x = 9 |
|  | x = 11 |

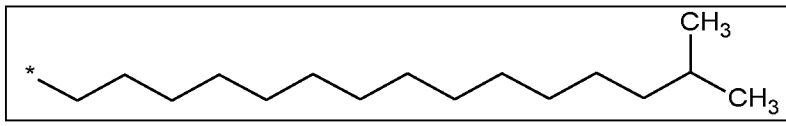
| | |
|---|---|
|  | x = 13 |

[000148] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал в соответствии с формулами X, Xc', Xd, 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.

[000149] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал в соответствии с формулами X, Xc', Xd, 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 |

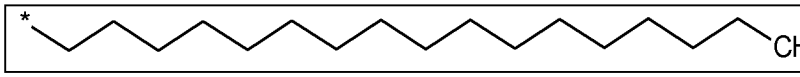
[000150] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал в соответствии с формулами X, Xc', Xd, Xa, Xb, Xb', Xc, Xd', Xe, Xf, Xg, Xh и Xi представляет собой радикал, в котором Cx выбран из группы, состоящей из радикалов, представленных формулами ниже:

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

[000151] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал в соответствии с формулами X, Xc', Xd, 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 17 до 25 атомов углерода.

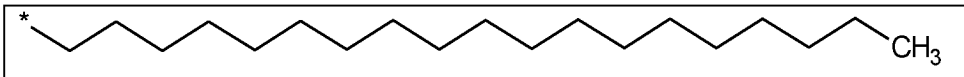
[000152] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал в соответствии с формулами X, Xc', Xd, Xa, Xb, Xb', Xc, Xd', Xe, Xf, Xg, Xh и Xi представляет собой радикал, в котором Cx выбран из группы, состоящей из алкильных радикалов, содержащих от 17 до 18 атомов углерода.

[000153] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал в соответствии с формулами X, Xc', Xd, 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 = 17 |

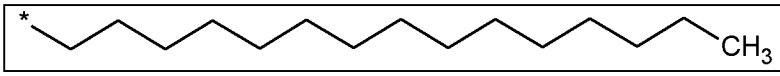
[000154] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал в соответствии с формулами X, Xc', Xd, Xa, Xb, Xb', Xc, Xd', Xe, Xf, Xg, Xh и Xi представляет собой радикал, в котором Cx выбран из группы, состоящей из алкильных радикалов, содержащих от 18 до 25 атомов углерода.

[000155] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал в соответствии с формулами X, Xc', Xd, 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 = 19 |
| | x = 21 |

[000156] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал в соответствии с формулами X, Xc', Xd, Xa, Xb, Xb', Xc, Xd', Xe, Xf, Xg, Xh и Xi представляет собой радикал, в котором радикал GpC в соответствии с формулой IX выбран из группы, состоящей из алкильных радикалов, содержащих от 14 до 15 атомов углерода.

[000157] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал в соответствии с формулами X, Xc', Xd, Xa, Xb, Xb', Xc, Xd', Xe, Xf, Xg, Xh и Xi представляет собой радикал, в котором GpC радикал в соответствии с формулой IX выбран из группы, состоящей из радикалов, в которых Cx выбран из группы, состоящей из радикалов, представленных формулами ниже:

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

[000158] В одном варианте осуществления r = 0 и гидрофобный радикал в соответствии с формулой X связан с PLG через ковалентную связь между карбонилом гидрофобного радикала и атомом азота, переносимым PLG, таким образом, образуя амидную функцию, являющуюся результатом реакции функциональной аминогруппы, связанной с прекурсором PLG, и кислотной функцией, связанной с прекурсором Hy' гидрофобного радикала, и

[000159] В одном варианте r = 1 или 2, и гидрофобный радикал в соответствии с формулой X связан с PLG:

- через ковалентную связь между атомом азота гидрофобного радикала и карбонилом, переносимым PLG, таким образом формируя амидную функцию, полученную в результате реакции функциональной аминогруппы прекурсора Hy' гидрофобного радикала и кислотной функции, переносимой PLG, или
- через ковалентную связь между карбонилом гидрофобного радикала и атомом азота, переносимым PLG, таким образом образуя амидную функцию, полученную в результате реакции кислотной функции прекурсора -Hy' гидрофобного радикала -Hy и функциональной аминогруппы, переносимой PLG.

[000160] В одном варианте осуществления, если GpA представляет собой радикал согласно формуле VIIIc и r = 1 или 2, тогда:

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

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

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

[000161] В одном варианте осуществления, если GpA представляет собой радикал в соответствии с формулой VIIIc и r = 0, тогда:

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

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

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

[000162] В одном варианте осуществления, если GpA представляет собой радикал согласно формуле VIIIc и r = 1 или 2, тогда

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

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

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

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

[000163] В одном варианте осуществления, если GpA представляет собой радикал в соответствии с формулой VIIId и r = 0, тогда

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

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

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

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

[000164] В формулах * указывают сайты присоединения гидрофобных радикалов к PLG или между различными GpR, GpG, GpA, GpL и GpC с образованием амидных функций.

[000165] Радикалы Hy присоединены к PLG через амидные функции.

[000166] В формулах VII, VII' и VII'' * слева направо указывают соответственно сайты присоединения GpR:

- к PLG и
- в GpR, если r = 2, или в GpG, если g = 1, или в GpA, если g = 0.

[000167] В формулах VIIIa, VIIIb, VIIIc и VIIId * указывают слева направо соответственно сайты присоединения GpA:

- к GpR, если g = 1, или к GpR, если r = 1 или 2 и g = 0, или к PLG, если g = r = 0, и
- к GpL, если l = 1, или к GpH, если h = 1 и l = 0, или к GpC, если l = h = 0

[000168] В формуле IX * обозначает сайт присоединения GpC:

- К GpH, если h = 1,
- К GpL, если l = 1 и h = 0,
- К GpA, если a = 1 и h = l = 0,
- К GpG, если g = 1 и h = l = a = 0.

[000169] Радикалы Hy, GpR, GpG, GpA, GpH, GpL и GpC каждый независимо идентичны или отличаются от одного остатка к другому.

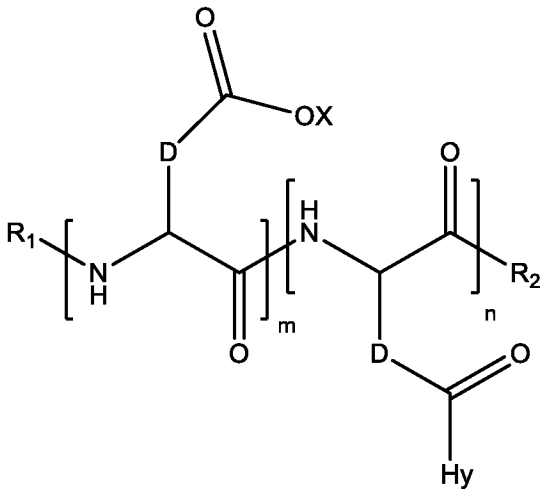
[000170] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что отношение M между числом гидрофобных радикалов и числом глутаминовых или аспарагиновых звеньев составляет от 0,02 до 0,2.

[000171] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что pH составляет от 6,6 до 7,8.

[000172] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что pH составляет от 7,0 до 7,8.

[000173] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что pH составляет от 6,8 до 7,4.

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



Формула XXX

где,

- D представляет собой независимо -$CH_2$- группу (аспаргиновая единица) -$CH_2$-$CH_2$-группу (глутаминовая единица),
- Hy представляет собой гидрофобный радикал, выбранный из гидрофобных радикалов в соответствии с формулой X, в которой r = 1, и GpR 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 r=0 или r=1, и GpR представляет собой радикал в соответствии с формулой VII'' или радикал, выбранный из группы, состоящей из H, линейной ацильной группы C2-C10, разветвленной ацильной группы C3-C10, бензила, концевого «аминокислотного» звена и пироглутамата,
- $R_2$ представляет собой гидрофобный радикал, выбранный из гидрофобных радикалов в соответствии с формулой X, в которой r = 1 и GpR представляет собой радикал в соответствии с формулой VII, или радикал -NR'R'', R' и R", одинаковые или различные, выбираемые из группы, состоящей из H, линейных или разветвленных или циклических алкилов C2-C10, бензила и указанные R' и R'' алкилы, которые могут образовывать вместе одно или несколько насыщенных, ненасыщенных и/или ароматических колец и/или могут содержать гетероатомы выбранные из группы, состоящей из O, N и S,
- X представляет собой H или катионную частицу, выбранную из группы, включающую катионы металлов;

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

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

[000176] В одном варианте осуществления композиция изобретения отличается тем, что сополиаминокислота, несущая карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы, выбрана среди сополиаминокислот в соответствии с формулой XXX, в которой $R_1$ представляет собой гидрофобный радикал в соответствии с формулами X и $R_2$ является радикалом -NR'R", где R' и R'' определены выше.

[000177] В одном варианте осуществления композиция изобретения отличается тем, что сополиаминокислота, несущая карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы, выбрана среди сополиаминокислот в соответствии с формулами XXX, в которой $R_1$ представляет собой гидрофобный радикал в соответствии с формулой X и $R_2$ представляет собой -NR'R" радикал, R' и R'' являются такими, как определено выше, и Hy представляет собой радикал в соответствии с формулой X, в которой r = 1.

[000178] В одном варианте осуществления композиция изобретения отличается тем, что сополиаминокислота, несущая карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы, выбрана среди сополиаминокислот в соответствии с формулами XXX, в которой $R_1$ представляет собой гидрофобный радикал в соответствии с формулой X и $R_2$ представляет собой -NR'R" радикал, R' и R'' имеют значения, определенные выше, и Hy представляет собой радикал в соответствии с формулой X, в которой r = 1, а для GpC b = 0.

[000179] В одном варианте осуществления композиция изобретения отличается тем, что сополиаминокислота, содержащая карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы, выбрана среди сополиаминокислот в соответствии с формулой XXX, в которой $R_2$ представляет собой гидрофобный радикал в соответствии с формулой X.

[000180] В одном варианте осуществления композиция изобретения отличается тем, что сополиаминокислота, содержащая карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы, выбрана среди сополиаминокислот в соответствии с формулой XXX, в которой $R_2$ представляет собой гидрофобный радикал в соответствии с формулой X.

[000181] В одном варианте осуществления композиция изобретения отличается тем, что сополиаминокислота, несущая карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы, выбрана среди сополиаминокислот в соответствии с формулой XXX, в которой $R_2$

представляет собой гидрофобный радикал в соответствии с формулами X и $R_1$ является радикалом -NR'R", где R' и R'' определены выше.

[000182] В одном варианте осуществления композиция изобретения отличается тем, что сополиаминокислота несущая карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы выбрана среди сополиаминокислот согласно формулам XXX, в которой $R_2$ представляет собой гидрофобный радикал согласно формуле X и $R_1$ представляет собой -NR'R" радикал, R' и R'' являются такими, как определено выше, и Hy представляет собой радикал в соответствии с формулой X, в которой r = 1.

[000183] В одном варианте осуществления композиция изобретения отличается тем, что сополиаминокислота, несущая карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы, выбрана среди сополиаминокислот в соответствии с формулами XXX, в которой $R_2$ представляет собой гидрофобный радикал в соответствии с формулой X и $R_1$ представляет собой -NR'R" радикал, R' и R'' имеют значения, определенные выше, и Hy представляет собой радикал в соответствии с формулой X, в которой r = 1 и для GpC b = 0.

[000184] В одном варианте осуществления композиция изобретения отличается тем, что сополиаминокислота, несущая карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы выбрана среди сополиаминокислот согласно формуле XXX, в которой $R_1$ и $R_2$ представляют собой гидрофобные радикалы согласно формуле X.

[000185] В одном варианте осуществления композиция изобретения отличается тем, что сополиаминокислота, несущая карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы выбрана среди сополиаминокислот согласно формуле XXX, в которой $R_1$ и $R_2$ представляют собой гидрофобные радикалы согласно формуле X.

[000186] В одном варианте осуществления композиция изобретения отличается тем, что сополиаминокислота, несущая карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы, выбрана среди сополиаминокислот в соответствии с формулой XXX, в которой $R_1$ и $R_2$ представляют собой гидрофобные радикалы в соответствии с формулой X, и Hy является радикалом в соответствии с формулой X, в которой r = 1.

[000187] В одном варианте осуществления композиция изобретения отличается тем, что сополиаминокислота, несущая карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы, выбрана среди сополиаминокислот в соответствии с формулой XXX, в которой $R_1$ и $R_2$ представляют собой гидрофобные радикалы в соответствии с формулой X и Hy является радикалом согласно формуле X, в котором r = 1, и для GpC b = 0.

[000188] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что сополиаминокислота, несущая карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы выбрана среди сополиаминокислот согласно формуле XXX, в которой $R_2$ представляет собой

гидрофобный радикал согласно формуле X, в которой r = 1 и GpR соответствует формуле VII.

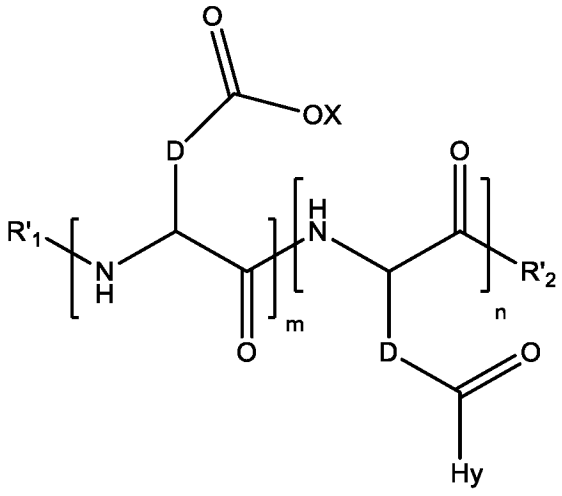
[000189] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что сополиаминокислота, несущая карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы выбрана среди сополиаминокислот согласно формуле XXX, в которой $R_2$ представляет собой гидрофобный радикал согласно формуле X, в которой r = 1 и GpR соответствует формуле VII.

[000190] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что сополиаминокислота, несущая карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы выбрана среди сополиаминокислот согласно формуле XXX, в которой $R_2$ представляет собой гидрофобный радикал согласно формуле X, в которой r = 1 и GpR соответствует формуле VII, а GpC соответствует формуле IX, в которой b = 0, c = 0 и d = 1.

[000191] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что сополиаминокислота, несущая карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы выбрана среди сополиаминокислот согласно формуле XXX, в которой $R_2$ представляет собой гидрофобный радикал согласно формуле X, в которой r = 1 и GpR соответствует формуле VII, и GpC соответствует формуле IX, в которой b = 0, c = 0, d = 1 и x = 13.

[000192] Мы называем «статистическая сополиаминокислота» сополиаминокислоту, несущую корбоксилатные заряды и по меньшей мере один гидрофобный радикал сополиаминокислоты в соответствии с формулой XXXa.

[000193] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что сополиаминокислота, несущая карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы выбрана среди сополиаминокислот в соответствии с формулами XXX, в которых $R_1 = R'_1$ 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 от C2 до C10, разветвленной ацильной группы от C3 до C10, бензила, концевого «аминокислотного» звена и пироглутамата,

– $R'_2$ представляет собой гидрофобный радикал, выбранный из группы, состоящей из H, линейных или разветвленных или циклических алкилов C2-C10, бензила и указанных R' и R" алкилов, которые могут образовывать вместе один или несколько насыщенных, ненасыщенных и/или ароматических кольца и/или могут содержать гетероатомы, выбранные из группы, состоящей из O, N и S,

[000194] 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.

[000195] 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 является радикалом согласно формуле X, в которой r = 1.

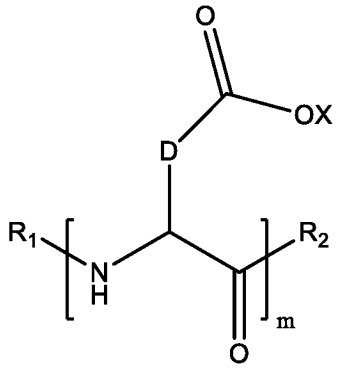
[000196] В одном варианте осуществления композиция изобретения отличается тем, что сополиаминокислота, несущая карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы, выбрана из сополиаминокислот в соответствии с формулой XXXa, в которой Hy является радикалом в соответствии с формулой X, в которой r=1, а для GpR b=0.

[000197] 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 и в которой GpC представляет собой радикал согласно формуле IX.

[000198] 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 и в которой GpC представляет собой радикал согласно формуле XI и r=1.

[000199] Мы называем «определенную сополиаминокислоту» сополиаминокислотой, содержащей карбоксилатные заряды и по меньшей мере один гидрофобный радикал, сополиаминокислоту в соответствии с формулой XXXb.

[000200] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что несущие сополиаминокислоту карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы выбраны среди сополиаминокислот согласно формулам XXX, в которых n = 0, согласно формуле XXXb ниже:




Формула XXXb

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

[000201] В одном варианте осуществления композиция изобретения отличается тем, что сополиаминокислота, несущая карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы, выбрана среди сополиаминокислот в соответствии с формулой XXXb, в которой $R_1$ или $R_2$ представляет собой гидрофобный радикал в соответствии с формулой X.

[000202] В одном варианте осуществления композиция изобретения отличается тем, что сополиаминокислота, несущая карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы, выбрана среди сополиаминокислот в соответствии с формулой XXXb, в которой $R_1$ представляет собой гидрофобный радикал в соответствии с формулой X. В одном варианте осуществления композиция изобретения отличается тем, что сополиаминокислота несущая карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы выбрана среди сополиаминокислот в соответствии с формулой XXXb, в которой $R_2$ представляет собой гидрофобный радикал в соответствии с формулой X.

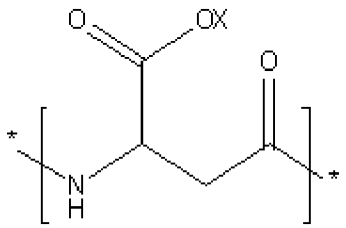
[000203] В одном варианте осуществления композиция изобретения отличается тем, что сополиаминокислота, несущая карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы, выбрана среди сополиаминокислот в соответствии с формулой XXXb, в которой $R_2$ представляет собой гидрофобный радикал в соответствии с формулой X.

[000204] В одном варианте осуществления композиция изобретения отличается тем, что сополиаминокислота, содержащая карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы, выбрана среди сополиаминокислот в соответствии с формулой XXXb, в которой $R_2$ представляет собой гидрофобный радикал в соответствии с формулой X, в которой r = 0 и $R_1$ представляет собой радикал, выбранный из группы, состоящей из H,

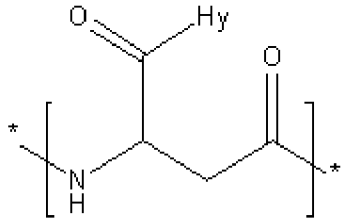
линейной ацильной группы C2-C10, разветвленной ацильной группы C3-C10, бензила, концевого «аминокислотного» звена и пироглутамата,

[000205] В одном варианте осуществления композиция изобретения отличается тем, что сополиаминокислота, несущая карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы выбрана среди сополиаминокислот согласно формуле XXXb, в которой $R_2$ и Hy представляют собой гидрофобные радикалы согласно формуле X в которой r = 0 и для GpC, b = 0 и $R_1$ представляет собой радикал, выбранный из группы, состоящей из H, линейной ацильной группы C2-C10, разветвленной ацильной группы C3-C10, бензила, концевой «аминокислотного» звена и пироглутамата,

[000206] В одном варианте осуществления композиция изобретения отличается тем, что, когда сополиаминокислота содержит звенья аспартата, тогда сополиаминокислота может также содержать мономерные звенья согласно формуле XXXI и/или XXXI':

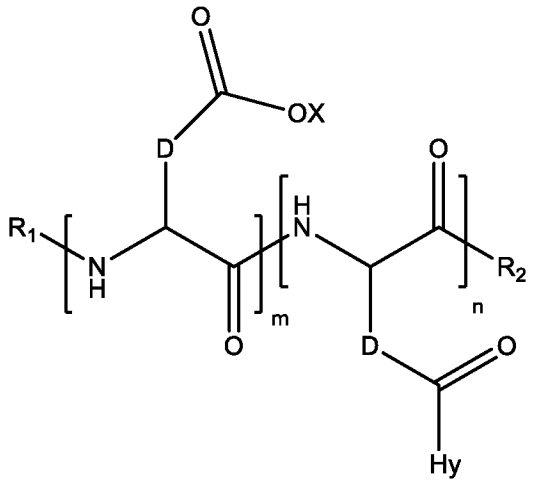



Формула XXXI




Формула XXXI'

[000207] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что сополиаминокислота, несущая карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы выбрана среди сополиаминокислот согласно формуле XXX ниже:




Формула XXX

где,

- D представляет собой независимо $-CH_2-$ группу (аспаргиновая единица) - $CH_2-CH_2$-группу (глутаминовая единица),

- Ну представляет собой гидрофобный радикал, выбранный из гидрофобных радикалов в соответствии с формулой X, в которой r = 1, и GpR 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 r=0 или r=1, и GpR представляет собой радикал в соответствии с формулой VII", или радикал, выбранный из группы, состоящей из H, линейной ацильной группы C2-C10, разветвленной ацильной группы C3-C10, бензила, концевого «аминокислотного» звена и пироглутамата,
- $R_2$ представляет собой гидрофобный радикал, выбранный из гидрофобных радикалов в соответствии с формулой X, в которой r = 1, и GpR представляет собой радикал в соответствии с формулой VII или радикал -NR'R", R' и R", одинаковые или разные, выбранные из группы, состоящей из H, линейных, разветвленных или циклических алкилов C2-C10, бензила и указанных R' и R" алкилов, которые могут образовывать вместе одно или несколько насыщенных, ненасыщенных и/или ароматических колец и/или могут содержать гетероатомы выбранные из группы, состоящей из O, N и S,
- по крайней мере, один из $R_1$ или $R_2$ является гидрофобным радикалом, как определено выше,
- X представляет катионный объект, выбранный из группы, включающей щелочные катионы;
- $n \geq 1$ и $n + m$ представляет степень полимеризации DP сополиаминокислоты, то есть среднее число мономерных звеньев в цепи сополиаминокислоты и $5 \leq n + m \leq 250$;

[000208] В одном варианте сополиаминокислоту выбирают из сополиаминокислот формулы XXXb, в которой гидрофобный радикал -Ну выбран из группы гидрофобных радикалов в соответствии с формулой X, в которой a' = 1 и l' = 1 и GpC представляет собой радикал согласно формуле IXe.

[000209] В одном варианте осуществления сополиаминокислота выбрана из сополиаминокислот формулы XXXb, в которой гидрофобный радикал -Ну выбран из группы гидрофобных радикалов согласно формуле X, в которой a' = 1 и l' = 1 и GpC представляет собой радикал в соответствии с формулой IX, в которой e = 0.

[000210] В одном варианте сополиаминокислоту выбирают из сополиаминокислот формулы XXXb, в которой гидрофобный радикал -Ну выбран из группы гидрофобных радикалов в соответствии с формулой X, в которой a' = 2 или l' = 2 и GpC представляет собой радикал согласно формуле IXe.

[000211] В одном варианте осуществления сополиаминокислота выбрана из сополиаминокислот формулы XXXb, в которой гидрофобный радикал -Ну выбран из группы гидрофобных радикалов согласно формуле X, в которой a' = 2 и l' = 2 и GpC представляет собой радикал в соответствии с формулой IX, в которой e = 0.

[000212] В одном варианте сополиаминокислоту выбирают из сополиаминокислот формулы XXXa, в которой гидрофобный радикал -Ну выбран из группы гидрофобных радикалов в соответствии с формулой X, в которой a' = 1 и l' = 1 и GpC представляет собой радикал согласно формуле IXe.

[000213] В одном варианте сополиаминокислоту выбирают из сополиаминокислот формулы XXXa, в которой гидрофобный радикал -Ну выбран из группы гидрофобных радикалов в соответствии с формулой X, в которой a' = 2 или l' = 2 и GpC представляет собой радикал согласно формуле IXe.

[000214] Сополиаминокислота, несущая карбоксилатные заряды и по меньшей мере один гидрофобный радикал в соответствии с формулой I также может называться «сополиаминокислотой» в данном описании.

[000215] В одном варианте осуществления композиция изобретения отличается тем, что сополиаминокислота, несущая карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы, выбрана среди сополиаминокислот в соответствии с формулой XXX, в которой $n \geq 1$ и, по меньшей мере, один из $R_1$ или $R_2$ представляет собой гидрофобный радикал в соответствии с формулой X.

[000216] В одном варианте осуществления композиция изобретения отличается тем, что сополиаминокислота, несущая карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы, выбрана среди сополиаминокислот в соответствии с формулой XXX, в которой $n \geq$ и $R_1$ представляет собой гидрофобный радикал в соответствии с формула X.

[000217] В одном варианте осуществления композиция изобретения отличается тем, что сополиаминокислота, несущая карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы, выбрана среди сополиаминокислот в соответствии с формулой XXX, в которой $n \geq 1$ и $R_2$ представляет собой гидрофобный радикал в соответствии с формула X.

[000218] В одном варианте осуществления композиция изобретения отличается тем, что сополиаминокислота, содержащая карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы, выбрана среди сополиаминокислот в соответствии с формулой XXX, в которой $n \geq 1$, $R_1$ представляет собой гидрофобный радикал в соответствии с формулой X, в которой r = 0.

[000142] В одном варианте осуществления композиция изобретения отличается тем, что сополиаминокислота, несущая карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы

выбрана среди сополиаминокислот в соответствии с формулой XXX, в которой $n \geq 1$, $R_2$ представляет собой гидрофобный радикал согласно формуле X, в котором r = 1.

[000219] В одном варианте осуществления композиция изобретения отличается тем, что сополиаминокислота, несущая карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы, выбрана среди сополиаминокислот в соответствии с формулой XXX, в которой $R_1$ представляет собой гидрофобный радикал в соответствии с формулой X, в которой r = 1, и для GpC, b = 0 и $R_2$ представляет собой -NR'R" радикал, R 'и R'' являются такими, как определено выше.

[000220] В одном варианте осуществления композиция изобретения отличается тем, что сополиаминокислота, несущая карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы, выбрана среди сополиаминокислот в соответствии с формулой XXX, в которой $R_2$ представляет собой гидрофобный радикал в соответствии с формулой X, и $R_1$ представляет собой радикал, выбранный из группы, состоящей из H, линейной ацильной группы C2-C10, разветвленной ацильной группы C3-C10, бензила, концевого «аминокислотного» звена и пироглутамата,

[000221] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что сополиаминокислота несущая карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы выбрана среди сополиаминокислот в соответствии с формулой XXX, в которой по меньшей мере один из $R_1$ или $R_2$ представляет собой гидрофобный радикал, конкретно с $n \geq 1$ или XXXb, в котором группа D является группой $–CH_2-$ (аспаргиновое звено).

[000222] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что сополиаминокислота, несущая карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы выбрана среди сополиаминокислот в соответствии с формулой XXX, в которой по меньшей мере один из $R_1$ или $R_2$ представляет собой гидрофобный радикал, конкретно с $n \geq 1$ или XXXb, в котором группа D является группой $–CH_2-CH_2-$ (глутаминовое звено).

[000223] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что сополиаминокислота, несущая карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы выбрана среди сополиаминокислот в соответствии с формулами XXX, XXXa или XXXb, в которых группа D представляет собой группу $–CH_2-$ (аспаргиновое звено).

[000224] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что сополиаминокислота, несущая карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы выбрана среди сополиаминокислот в соответствии с формулами XXX, XXXa и XXXb, в которых группа D представляет собой $–CH_2-CH_2-$группу (глутаминовое звено).

[000225] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что отношение M между числом гидрофобных радикалов и числом глутаминовых или аспарагиновых звеньев составляет от 0,007 до 0,3.

[000226] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что отношение M между числом гидрофобных радикалов и числом глутаминовых или аспарагиновых звеньев составляет от 0,01 до 0,3.

[000227] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что отношение M между числом гидрофобных радикалов и числом глутаминовых или аспарагиновых звеньев составляет от 0,03 до 0,3.

[000228] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что отношение M между числом гидрофобных радикалов и числом глутаминовых или аспарагиновых звеньев составляет от 0,02 до 0,2.

[000229] В одном варианте осуществления композиция согласно изобретению отличается тем, что n + m составляет от 10 до 250.

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

[000231] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что n + m составляет от 10 до 100.

[000232] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что n + m составляет от 10 до 50.

[000233] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что n + m составляет от 15 до 150.

[000234] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что n + m составляет от 15 до 100.

[000235] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что n + m составляет от 15 до 80.

[000236] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что n + m составляет от 15 до 65.

[000237] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что n + m составляет от 20 до 60.

[000238] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что n + m составляет от 20 до 50.

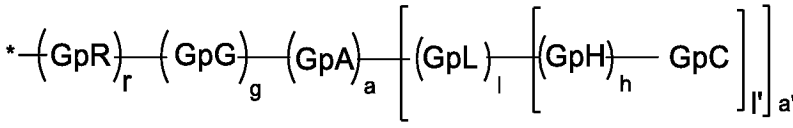
[000239] В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что n + m составляет от 20 до 40.

[000240] Изобретение также относится к указанным сополиаминокислотам, несущим карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы в соответствии с формулой I, и прекурсорам указанных гидрофобных радикалов.

[000241] Сополиаминокислоты, несущие карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы согласно формуле X растворимы в дистиллированной воде при pH от 6 до 8, при температуре 25 °C и в концентрации менее 60 мг/мл.

[000242] В одном варианте осуществления изобретение также относится к прекурсорам указанных гидрофобных радикалов в соответствии с формулой X.

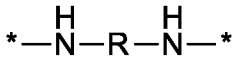
[000243] Изобретение также относится к сополиаминокислоте, содержащей карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы Hy, выбранные из радикалов в соответствии с формулой X, как определено ниже:



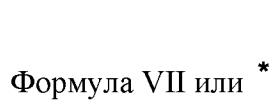
Формула X

где

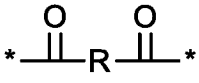
– GpR выбирается среди радикалов в соответствии с формулами VII, VII' или VII'':



Формула VII или

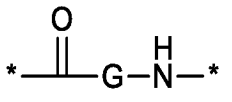


Формула VII' или

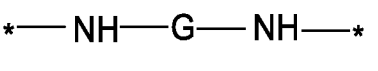


Формула VII'';

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

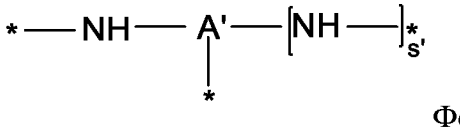


Формула XI



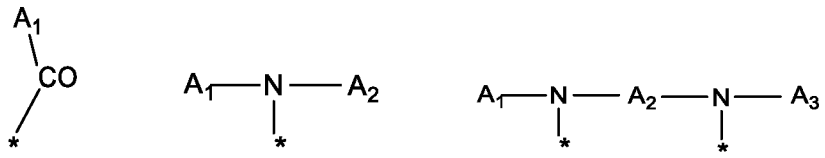
Формула XI'

– - GpA выбран среди радикалов в соответствии с формулой VIII



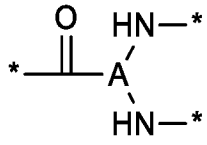
Формула VIII

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



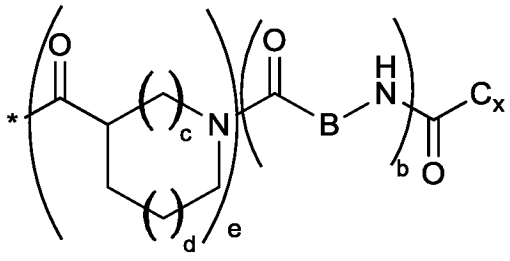
Формула VIII' или Формула VIII'' или Формула VIII'''

– -GpL выбран среди радикалов в соответствии с формулой XII



Формула XII

– GpC представляет собой радикал в соответствии с формулой IX:



Формула IX;

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

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

- a' представляет собой целое число, равное 1, 2 или 3;

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

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

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

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

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

- h представляет собой целое число, равное 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

- l является целым числом, равным 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;

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

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

- И если a = 0, то l = 0;

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

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

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

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

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

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

– гидрофобный радикал(ы) - Hy в соответствии с формулой X связан с PLG:

o через ковалентную связь между карбонилом гидрофобного радикала -Hy и атомом азота, переносимым PLG, таким образом образуя амидную функцию, возникающую в результате реакции функциональной аминогруппы, переносимой PLG, и кислотной функции, переносимой прекурсором Hy' гидрофобного радикала -Hy, и

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

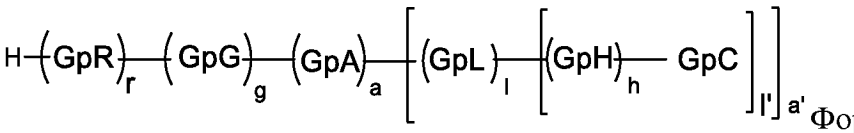
- Соотношение M между числом гидрофобных радикалов и числом глутаминовых или аспарагиновых звеньев составляет от $0 < M \leq 0,5$;

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

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

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

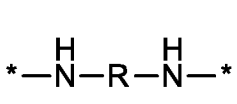
[000244] Изобретение также относится к прекурсору Hy' гидрофобного радикала - Hy в соответствии с формулой X'.



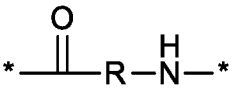

Формула X'

где

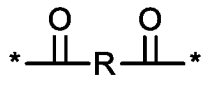
– GpR выбирается среди радикалов в соответствии с формулами VII, VII' или VII'':



Формула VII или

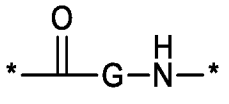


Формула VII' или

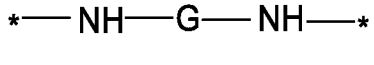


Формула VII'';

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

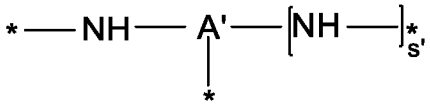


Формула XI



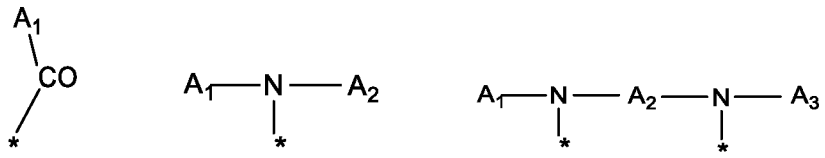
Формула XI'

– - GpA выбран среди радикалов в соответствии с формулой VIII



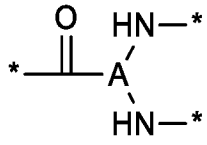
Формула VIII

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



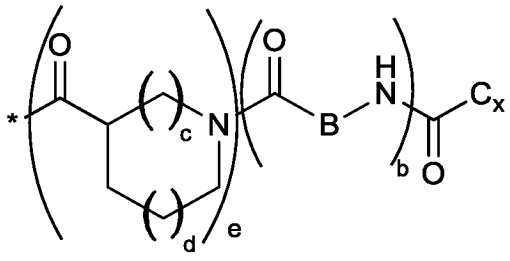
Формула VIII' или Формула VIII'' или Формула VIII'''

– -GpL выбран среди радикалов в соответствии с формулой XII



Формула XII

– GpC представляет собой радикал в соответствии с формулой IX:



Формула IX;

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

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

- a' представляет собой целое число, равное 1, 2 или 3;

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

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

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

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

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

- h представляет собой целое число, равное 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

- l является целым числом, равным 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;

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

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

- И если a = 0, то l = 0;

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

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

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

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

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

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

– гидрофобный радикал(ы) - Hy в соответствии с формулой X связан с PLG:

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

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

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

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

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

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

[000245] В одном варианте осуществления композиция изобретения отличается тем, что сополиаминокислота является результатом полиаминокислоты, полученной полимеризацией.

[000246] В одном варианте осуществления композиция изобретения отличается тем, что сополиаминокислота является результатом полиаминокислоты, полученной полимеризацией путем раскрытия кольца производного N-карбоксиангидрида глутаминовой кислоты или производного N-карбоксиангидрида аспарагиновой кислоты.

[000247] В одном варианте осуществления композиция изобретения отличается тем, что сополиаминокислота является результатом полиаминокислоты производного N-карбоксиангидрида глутаминовой кислоты или производного N-карбоксиангидрида аспарагиновой кислоты, как описано в Adv. Polym. Sci. 2006, 202, 1-18 (Deming, T.J.).

[000248] В одном варианте осуществления композиция изобретения отличается тем, что сополиаминокислота является результатом полиаминокислоты, полученной полимеризацией производного N-карбоксиангидрида глутаминовой кислоты.

[000249] В одном варианте осуществления композиция изобретения отличается тем, что сополиаминокислота является результатом полиаминокислоты производного N-карбоксиангидрида глутаминовой кислоты, выбранной из группы, состоящей из N-карбоксиангидрида метилглутамата (GluOMe-NCA) N-карбоксиангидрид бензил глутамата (GluOBzl-NCA) и глутамата трет-бутил N-карбоксиангидрида (GluOtBu-NCA).

[000250] В одном варианте осуществления производное N-карбоксиангидрида глутаминовой кислоты представляет собой N-карбоксиангидрид метил глутамата (L-GluOMe-NCA).

[000251] В одном варианте осуществления производное N-карбоксиангидрида глутаминовой кислоты представляет собой N-карбоксиангидрид бензил глутамата (L-GluOMe-NCA).

[000252] В одном варианте осуществления композиция изобретения отличается тем, что сополиаминокислота является результатом полиаминокислоты, полученной путем полимеризации производного N-карбоксиангидрида глутаминовой кислоты или производного N-карбоксиангидрида аспарагиновой кислоты, с использованием металлоорганического комплекса переходного металла в качестве инициатора, как описано в Nature 1997, 390, 386-389 (Deming, T.J.).

[000253] В одном варианте осуществления композиция изобретения отличается тем, что сополиаминокислота является результатом полиаминокислоты, полученной полимеризацией производного N-карбоксиангидрида глутаминовой кислоты или производного N-карбоксиангидрида аспарагиновой кислоты, с использованием аммиака или первичного амина в качестве инициатора, как описано в патенте FR 2.801.226 (Touraud, F.; et al.) и в ссылках, цитируемых в этом патенте.

[000254] В одном варианте осуществления композиция изобретения отличается тем, что сополиаминокислота является результатом полиаминокислоты, полученной путем полимеризации производного N-карбоксиангидрида глутаминовой кислоты или производного N-карбоксиангидрида аспарагиновой кислоты, с использованием гексаметилдисилазана в качестве инициатора, как описано в публикации J. Am. Chem. Soc. 2007, 129, 14114-14115 (Lu H.; et al.) или силиламина, как описано в публикации J. Am. Chem. Soc. 2008, 130, 12562-12563 (Lu H.; et al.).

[000255] В одном варианте осуществления композиция в соответствии с изобретением отличается тем, что в способе синтеза сополиаминокислота, полученная полимеризацией производного N-карбоксиангидрида глутаминовой кислоты или производного N-карбоксиангидрида аспарагиновой кислоты, является результатом полиаминокислота, включающая стадию гидролиза сложноэфирных функций.

[000256] В одном варианте осуществления эта стадия гидролиза сложноэфирных функций может состоять из гидролиза в кислой среде или гидролиза в основной среде или может быть проведена гидрированием.

[000257] В одном варианте осуществления эта стадия гидролиза сложноэфирных групп представляет собой гидролиз в кислой среде.

[000258] В одном варианте осуществления эту стадию гидролиза сложноэфирных групп проводят гидрированием.

[000259] В одном варианте осуществления композиция изобретения отличается тем, что сополиаминокислота является результатом полиаминокислоты, полученной полимеризацией полиаминокислоты с более высокой молекулярной массой.

[000260] В одном варианте осуществления композиция изобретения отличается тем, что сополиаминокислота является результатом полиаминокислоты, полученной ферментативной полимеризацией полиаминокислоты с более высокой молекулярной массой.

[000261] В одном варианте осуществления композиция изобретения отличается тем, что сополиаминокислота является результатом полиаминокислоты, полученной деполимеризацией полиаминокислоты с более высокой молекулярной массой.

[000262] В одном варианте осуществления композиция изобретения отличается тем, что сополиаминокислота является результатом полиаминокислоты, полученной деполимеризацией полиаминокислоты с более высокой молекулярной массой.

[000263] В одном варианте осуществления композиция изобретения отличается тем, что сополиаминокислота получается деполимеризацией полиаминокислоты с более высокой молекулярной массой, выбранной из группы, состоящей из полиглутамата натрия и полиаспартата натрия.

[000264] В одном варианте осуществления композиция изобретения отличается тем, что сополиаминокислота является результатом полиаминокислоты, полученной полимеризацией полиглутамата натрия с более высокой молекулярной массой.

[000265] В одном варианте осуществления композиция изобретения отличается тем, что сополиаминокислота является результатом полиаминокислоты, полученной полимеризацией полиаспартата натрия с самой высокой молекулярной массой.

[000266] 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.

[000267] 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 процесса образования амидной связи, используемого для пептидного синтеза.

[000268] В одном варианте осуществления композиция изобретения отличается тем, что сополиаминокислота получается прививкой гидрофобной группы к поли-L-глутаминовой кислоте или поли-L-аспарагиновой кислоте, как описано в патенте FR 2.840.614 (Chan, YP; и др.).

[000269] В одном варианте осуществления концентрация сополиаминокислот, несущих карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы составляет самое большее 40 мг/мл.

[000270] В одном варианте осуществления концентрация сополиаминокислоты, несущей карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы составляет самое большее 30 мг/мл.

[000271] В одном варианте осуществления концентрация сополиаминокислоты, несущей карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы составляет самое большее 20 мг/мл.

[000272] В одном варианте осуществления концентрация сополиаминокислоты, несущей карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы составляет самое большее 10 мг/мл.

[000273] В одном варианте осуществления концентрация сополиаминокислоты, несущей карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы составляет самое большее 5 мг/мл.

[000274] В одном варианте осуществления концентрация сополиаминокислоты, несущей карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы составляет самое большее 2,5 мг/мл.

[000275] В одном варианте осуществления концентрация сополиаминокислоты, несущей карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы составляет самое большее 1 мг/мл.

[000276] В одном варианте осуществления концентрация сополиаминокислоты, несущей карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы составляет самое большее 0,5 мг/мл.

[000277] Человеческий глюкагон представляет собой высоко консервативный полипептид, содержащий простую цепь из 29 аминокислотных остатков со следующей последовательностью H-His-Ser-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-Ser-Arg-Arg-Ala-Gln-Asp-Phe-Val-Gln-Trp-Leu-Met-Asn-Thr-OH.

[000278] Он может быть получен различными способами, путем синтеза пептидов или рекомбинацией.

[000279] Человеческий глюкагон доступен из многочисленных источников. Например, это может быть человеческий глюкагон, продуцируемый Bachem посредством пептидного синтеза, в частности, согласно ссылке 407473.

[000280] Человеческий глюкагон используется в лекарственных дозах, которые различаются в зависимости от применений.

[000281] При неотложной терапии гипогликемий рекомендуемая дозировка составляет 1 мг при внутривенном или внутримышечном введении (0,5 мг, если масса

тела составляет менее 25 кг). Для этого вводят раствор человеческого глюкагона в концентрации 1 мг/мл.

[000282] В насосах дневная доза, которая считается около 0,5 мг, растворы, таким образом, могут содержать от 0,25 мг/мл до 5 мг/мл человеческого глюкагона.

[000283] Согласно одному варианту осуществления растворы могут содержать от 0,5 до 3 мг/мл человеческого глюкагона.

[000284] При лечении ожирения считается, что дневная доза составляет около 0,5 мг, поэтому растворы могут содержать от 0,25 до 5 мг/мл человеческого глюкагона.

[000285] В одном варианте осуществления концентрация человеческого глюкагона составляет от 0,25 до 5 мг/мл.

[000286] В одном варианте осуществления концентрация человеческого глюкагона составляет от 0,5 до 4 мг/мл.

[000287] В одном варианте осуществления концентрация человеческого глюкагона составляет от 0,75 до 3 мг/мл.

[000288] В одном варианте осуществления концентрация глюкагона человека составляет от 0,75 до 2,5 мг/мл.

[000289] В одном варианте осуществления концентрация глюкагона человека составляет от 0,75 до 2 мг/мл.

[000290] В одном варианте осуществления концентрация глюкагона человека составляет от 1 до 2 мг/мл.

[000291] В одном варианте осуществления молярное отношение [гидрофобный радикал]/[человеческий глюкагон] составляет менее 20.

[000292] В одном варианте осуществления молярное отношение [гидрофобный радикал]/[человеческий глюкагон] составляет менее 15.

[000293] В одном варианте осуществления молярное отношение [гидрофобный радикал]/[человеческий глюкагон] составляет менее 10.

[000294] В одном варианте осуществления молярное отношение [гидрофобный радикал]/[человеческий глюкагон] составляет менее 5.

[000295] В одном варианте осуществления молярное отношение [гидрофобный радикал]/[человеческий глюкагон] составляет менее 2,5.

[000296] В одном варианте осуществления молярное отношение [гидрофобный радикал]/[человеческий глюкагон] составляет менее 1,5.

[000297] В одном варианте осуществления молярное отношение [сополиаминокислота, несущая карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы Ну]/[человеческий глюкагон] составляет менее 20.

[000298] В одном варианте осуществления молярное отношение [сополиаминокислота, несущая карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы Ну]/[человеческий глюкагон] составляет менее 15.

[000299] В одном варианте осуществления молярное отношение [сополиаминокислота, несущая карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы Ну]/[человеческий глюкагон] составляет менее 10.

[000300] В одном варианте осуществления молярное отношение [сополиаминокислота, несущая карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы Ну]/[человеческий глюкагон] составляет менее 5.

[000301] В одном варианте осуществления молярное отношение [сополиаминокислота, несущая карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы Ну]/[человеческий глюкагон] составляет менее 2,5.

[000302] В одном варианте осуществления молярное отношение [сополиаминокислота, несущая карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы Ну]/[человеческий глюкагон] составляет менее 1,5.

[000303] В одном варианте осуществления массовое соотношение сополиаминокислоты, несущей карбоксилатные заряды и гидрофобных радикалов Ну к глюкагону составляют от 1,5 до 25.

[000304] В одном варианте осуществления массовое соотношение сополиаминокислоты, несущей карбоксилатные заряды и гидрофобных радикалов Ну к глюкагону составляют от 2 до 20.

[000305] В одном варианте осуществления массовое соотношение сополиаминокислоты, несущей карбоксилатные заряды и гидрофобных радикалов Ну к глюкагону составляют от 2,5 до 15.

[000306] В одном варианте осуществления массовое соотношение сополиаминокислоты, несущей карбоксилатные заряды и гидрофобных радикалов Ну к глюкагону составляют от 2 до 10.

[000307] В одном варианте осуществления массовое соотношение сополиаминокислоты, несущей карбоксилатные заряды и гидрофобных радикалов Ну к глюкагону составляют от 2 до 7.

[000308] В одном варианте осуществления композиция также содержит никотиновое соединение или одно из его производных.

[000309] В одном варианте осуществления композиция содержит никотинамид.

[000310] В одном варианте осуществления концентрация никотинамида составляет от 10 до 160 мМ.

[000311] В одном варианте осуществления концентрация никотинамида составляет от 20 до 150 мМ.

[000312] В одном варианте осуществления концентрация никотинамида составляет от 40 до 120 мМ.

[000313] В одном варианте осуществления концентрация никотинамида составляет от 60 до 100 мМ.

[000314] Изобретение также относится к композициям, которые также включают ионные частицы, причем указанные ионные частицы позволяют улучшить стабильность композиций.

[000315] Изобретение также относится к применению ионных частиц, выбранных из группы анионов, катионов и/или цвиттерионов, для улучшения физико-химической стабильности композиций.

[000316] В одном варианте осуществления ионные частицы содержат более 10 атомов углерода.

[000317] Указанные ионные частицы выбраны из группы анионов, катионов и/или цвиттерионов. Под цвиттерионом понимают частицы, имеющие по меньшей мере один положительный заряд и по меньшей мере один отрицательный заряд на двух несмежных атомах.

[000318] Указанные ионные вещества используются по отдельности или в смеси и предпочтительно в смеси.

[000319] В одном варианте осуществления анионы выбраны среди органических анионов.

[000320] В одном варианте осуществления органические анионы содержат менее 10 атомов углерода.

[000321] В одном варианте осуществления органические анионы выбирают из группы, состоящей из ацетата, цитрата и сукцината.

[000322] В одном варианте осуществления анионы выбраны среди анионов минерального происхождения.

[000323] В одном варианте осуществления анионы минерального происхождения выбраны из группы, состоящей из сульфатов, фосфатов и галогенидов, в частности хлоридов.

[000324] В одном варианте осуществления катионы выбраны среди органических катионов.

[000325] В одном варианте осуществления органические катионы содержат менее 10 атомов углерода.

[000326] В одном варианте осуществления органические катионы выбирают из группы, состоящей из аммония, например, 2-Амино-2- (гидроксиметил)пропан-1,3-диола, где амин находится в форме аммония.

[000327] В одном варианте осуществления катионы выбраны среди катионов минерального происхождения.

[000328] В одном варианте осуществления катионы минерального происхождения выбраны из группы, состоящей из цинка, в частности $Zn^{2+}$ , и щелочных металлов, в частности $Na^{+}$ и $K^{+}$

[000329] В одном варианте осуществления цвиттер-ионы выбираются среди цвиттерионов органического происхождения.

[000330] В одном варианте осуществления цвиттер-ионы выбраны среди аминокислот.

[000331] В одном варианте осуществления аминокислоты выбраны среди алифатических аминокислот из группы, состоящей из глицина, аланина, валина, изолейцина и лейцина.

[000332] В одном варианте осуществления аминокислоты выбраны среди циклических аминокислот из группы, состоящей из пролина.

[000333] В одном варианте осуществления аминокислоты выбирают среди гидроксилированных или серосодержащих аминокислот в группе, состоящей из цистеина, серина, треонина и метионина.

[000334] В одном варианте осуществления аминокислоты выбраны среди ароматических аминокислот из группы, состоящей из фенилаланина, тирозина и триптофана.

[000335] В одном варианте осуществления аминокислоты выбирают среди аминокислот, для которых карбоксильная функция боковой цепи амидирована в группе, состоящей из аспарагина и глютамина.

[000336] В одном варианте осуществления цвиттер-ионы органического происхождения выбраны из группы, состоящей из аминокислот с незаряженной боковой цепью.

[000337] В одном варианте осуществления цвиттер-ионы органического происхождения выбраны из группы, состоящей из аминокислот или кислотных аминокислот.

[000338] В одном варианте осуществления аминокислоты выбирают из группы, состоящей из глутаминовой кислоты и аспарагиновой кислоты, необязательно в форме солей.

[000339] В одном варианте осуществления цвиттер-ионы органического происхождения выбраны из группы, состоящей из основных аминокислот или так называемых катионных аминокислот.

[000340] В одном варианте осуществления так называемые «катионные» аминокислоты выбраны среди аргинина, гистидина и лизина, в частности аргинина и лизина.

[000341] В частности, цвиттерионы содержат столько отрицательных зарядов, сколько положительных зарядов и, следовательно, нулевой общий заряд в изоэлектрической точке и/или при pH от 6 до 8.

[000342] Указанные ионные частицы вводятся в композиции в форме солей. Введение их может быть сделано в твердой форме перед введением их в раствор в композициях или в форме раствора, в частности, концентрированного раствора.

[000343] Например, катионы минерального происхождения добавляются в форме солей, выбранных из хлорида натрия, хлорида цинка, фосфата натрия, сульфата натрия и т.д.

[000344] Например, анионы органического происхождения добавляют в форме солей, выбранных среди цитрата натрия или натрия, калия или ацетата натрия.

[000345] Например, аминокислоты добавляют в форме солей, выбранных из гидрохлорида аргинина, гидрохлорида гистидина, или в несоленой форме, такой как, например, гистидин или аргинин.

[000346] В одном варианте осуществления общая молярная концентрация ионных частиц в композиции больше или равна 10 мМ.

[000347] В одном варианте осуществления общая молярная концентрация ионных частиц в композиции больше или равна 20 мМ.

[000348] В одном варианте осуществления общая молярная концентрация ионных частиц в композиции больше или равна 30 мМ.

[000349] В одном варианте осуществления общая молярная концентрация ионных частиц в композиции больше или равна 50 мМ.

[000350] В одном варианте осуществления общая молярная концентрация ионных частиц в композиции больше или равна 75 мМ.

[000351] В одном варианте осуществления общая молярная концентрация ионных частиц в композиции больше или равна 100 мМ.

[000352] В одном варианте осуществления общая молярная концентрация ионных частиц в композиции больше или равна 200 мМ.

[000353] В одном варианте осуществления общая молярная концентрация ионных частиц в композиции больше или равна 300 мМ.

[000354] В одном варианте осуществления общая молярная концентрация ионных частиц в композиции больше или равна 500 мМ.

[000355] В одном варианте осуществления общая молярная концентрация ионных частиц в композиции больше или равна 600 мМ.

[000356] В одном варианте осуществления общая молярная концентрация ионных частиц в композиции больше или равна 700 мМ.

[000357] В одном варианте осуществления общая молярная концентрация ионных частиц в композиции больше или равна 800 мМ.

[000358] В одном варианте осуществления общая молярная концентрация ионных частиц в композиции больше или равна 900 мМ.

[000359] В одном варианте осуществления общая молярная концентрация ионных частиц в композиции меньше или равна 1000 мМ.

[000360] В одном варианте осуществления общая молярная концентрация ионных частиц в композиции меньше или равна 1500 мМ.

[000361] В одном варианте осуществления общая молярная концентрация ионных частиц в композиции меньше или равна 1200 мМ.

[000362] В одном варианте осуществления общая молярная концентрация ионных частиц в композиции меньше или равна 1000 мМ.

[000363] В одном варианте осуществления общая молярная концентрация ионных частиц в композиции меньше или равна 900 мМ.

[000364] В одном варианте осуществления общая молярная концентрация ионных частиц в композиции меньше или равна 800 мМ.

[000365] В одном варианте осуществления общая молярная концентрация ионных частиц в композиции меньше или равна 700 мМ.

[000366] В одном варианте осуществления общая молярная концентрация ионных частиц в композиции меньше или равна 600 мМ.

[000367] В одном варианте осуществления общая молярная концентрация ионных частиц в композиции меньше или равна 500 мМ.

[000368] В одном варианте осуществления общая молярная концентрация ионных частиц в композиции меньше или равна 400 мМ.

[000369] В одном варианте осуществления общая молярная концентрация ионных частиц в композиции меньше или равна 300 мМ.

[000370] В одном варианте осуществления общая молярная концентрация ионных частиц в композиции меньше или равна 200 мМ.

[000371] В одном варианте осуществления общая молярная концентрация ионных частиц в композиции меньше или равна 100 мМ.

[000372] В одном варианте осуществления общая молярная концентрация ионных частиц в композиции составляет от 10 до 1000 мМ.

[000373] В одном варианте осуществления общая молярная концентрация ионных частиц в композиции составляет от 20 до 1000 мМ.

[000374] В одном варианте осуществления общая молярная концентрация ионных частиц в композиции составляет от 30 до 1000 мМ.

[000375] В одном варианте осуществления общая молярная концентрация ионных частиц в композиции составляет от 50 до 1000 мМ.

[000376] В одном варианте осуществления общая молярная концентрация ионных частиц в композиции составляет от 75 до 1000 мМ.

[000377] В одном варианте осуществления общая молярная концентрация ионных частиц в композиции составляет от 100 до 1000 мМ.

[000378] В одном варианте осуществления общая молярная концентрация ионных частиц в композиции составляет от 200 до 1000 мМ.

[000379] В одном варианте осуществления общая молярная концентрация ионных частиц в композиции составляет от 300 до 1000 мМ.

[000380] В одном варианте осуществления общая молярная концентрация ионных частиц в композиции составляет от 400 до 1000 мМ.

[000381] В одном варианте осуществления общая молярная концентрация ионных частиц в композиции составляет от 500 до 1000 мМ.

[000382] В одном варианте осуществления общая молярная концентрация ионных частиц в композиции составляет от 600 до 1000 мМ.

[000383] В одном варианте осуществления общая молярная концентрация ионных частиц в композиции составляет от 10 до 900 мМ.

[000384] В одном варианте осуществления общая молярная концентрация ионных частиц в композиции составляет от 20 до 900 мМ.

[000385] В одном варианте осуществления общая молярная концентрация ионных частиц в композиции составляет от 30 до 900 мМ.

[000386] В одном варианте осуществления общая молярная концентрация ионных частиц в композиции составляет от 50 до 900 мМ.

[000387] В одном варианте осуществления общая молярная концентрация ионных частиц в композиции составляет от 75 до 900 мМ.

[000388] В одном варианте осуществления общая молярная концентрация ионных частиц в композиции составляет от 100 до 900 мМ.

[000389] В одном варианте осуществления общая молярная концентрация ионных частиц в композиции составляет от 200 до 900 мМ.

[000390] В одном варианте осуществления общая молярная концентрация ионных частиц в композиции составляет от 300 до 900 мМ.

[000391] В одном варианте осуществления общая молярная концентрация ионных частиц в композиции составляет от 400 до 900 мМ.

[000392] В одном варианте осуществления общая молярная концентрация ионных частиц в композиции составляет от 500 до 900 мМ.

[000393] В одном варианте осуществления общая молярная концентрация ионных частиц в композиции составляет от 600 до 900 мМ.

[000394] В одном варианте осуществления общая молярная концентрация ионных частиц в композиции составляет от 10 до 800 мМ.

[000395] В одном варианте осуществления общая молярная концентрация ионных частиц в композиции составляет от 20 до 800 мМ.

[000396] В одном варианте осуществления общая молярная концентрация ионных частиц в композиции составляет от 30 до 800 мМ.

[000397] В одном варианте осуществления общая молярная концентрация ионных частиц в композиции составляет от 50 до 800 мМ.

[000398] В одном варианте осуществления общая молярная концентрация ионных частиц в композиции составляет от 75 до 800 мМ.

[000399] В одном варианте осуществления общая молярная концентрация ионных частиц в композиции составляет от 100 до 800 мМ.

[000400] В одном варианте осуществления общая молярная концентрация ионных частиц в композиции составляет от 200 до 800 мМ.

[000401] В одном варианте осуществления общая молярная концентрация ионных частиц в композиции составляет от 300 до 800 мМ.

[000402] В одном варианте осуществления общая молярная концентрация ионных частиц в композиции составляет от 400 до 800 мМ.

[000403] В одном варианте осуществления общая молярная концентрация ионных частиц в композиции составляет от 500 до 800 мМ.

[000404] В одном варианте осуществления общая молярная концентрация ионных частиц в композиции составляет от 600 до 800 мМ.

[000405] В одном варианте осуществления общая молярная концентрация ионных частиц в композиции составляет от 10 до 700 мМ.

[000406] В одном варианте осуществления общая молярная концентрация ионных частиц в композиции составляет от 20 до 700 мМ.

[000407] В одном варианте осуществления общая молярная концентрация ионных частиц в композиции составляет от 30 до 700 мМ.

[000408] В одном варианте осуществления общая молярная концентрация ионных частиц в композиции составляет от 50 до 700 мМ.

[000409] В одном варианте осуществления общая молярная концентрация ионных частиц в композиции составляет от 75 до 700 мМ.

[000410] В одном варианте осуществления общая молярная концентрация ионных частиц в композиции составляет от 100 до 700 мМ.

[000411] В одном варианте осуществления общая молярная концентрация ионных частиц в композиции составляет от 200 до 700 мМ.

[000412] В одном варианте осуществления общая молярная концентрация ионных частиц в композиции составляет от 300 до 700 мМ.

[000413] В одном варианте осуществления общая молярная концентрация ионных частиц в композиции составляет от 400 до 700 мМ.

[000414] В одном варианте осуществления общая молярная концентрация ионных частиц в композиции составляет от 500 до 700 мМ.

[000415] В одном варианте осуществления общая молярная концентрация ионных частиц в композиции составляет от 600 до 700 мМ.

[000416] В одном варианте осуществления общая молярная концентрация ионных частиц в композиции составляет от 10 до 600 мМ.

[000417] В одном варианте осуществления общая молярная концентрация ионных частиц в композиции составляет от 20 до 600 мМ.

[000418] В одном варианте осуществления общая молярная концентрация ионных частиц в композиции составляет от 30 до 600 мМ.

[000419] В одном варианте осуществления общая молярная концентрация ионных частиц в композиции составляет от 50 до 600 мМ.

[000420] В одном варианте осуществления общая молярная концентрация ионных частиц в композиции составляет от 75 до 600 мМ.

[000421] В одном варианте осуществления общая молярная концентрация ионных частиц в композиции составляет от 100 до 600 мМ.

[000422] В одном варианте осуществления общая молярная концентрация ионных частиц в композиции составляет от 200 до 600 мМ.

[000423] В одном варианте осуществления общая молярная концентрация ионных частиц в композиции составляет от 300 до 600 мМ.

[000424] В одном варианте осуществления общая молярная концентрация ионных частиц в композиции составляет от 400 до 600 мМ.

[000425] В одном варианте осуществления общая молярная концентрация ионных частиц в композиции составляет от 500 до 600 мМ.

[000426] В одном варианте осуществления общая молярная концентрация ионных частиц в композиции составляет от 10 до 500 мМ.

[000427] В одном варианте осуществления общая молярная концентрация ионных частиц в композиции составляет от 20 до 500 мМ.

[000428] В одном варианте осуществления общая молярная концентрация ионных частиц в композиции составляет от 30 до 500 мМ.

[000429] В одном варианте осуществления общая молярная концентрация ионных частиц в композиции составляет от 50 до 500 мМ.

[000430] В одном варианте осуществления общая молярная концентрация ионных частиц в композиции составляет от 75 до 500 мМ.

[000431] В одном варианте осуществления общая молярная концентрация ионных частиц в композиции составляет от 100 до 500 мМ.

[000432] В одном варианте осуществления общая молярная концентрация ионных частиц в композиции составляет от 200 до 500 мМ.

[000433] В одном варианте осуществления общая молярная концентрация ионных частиц в композиции составляет от 300 до 500 мМ.

[000434] В одном варианте осуществления общая молярная концентрация ионных частиц в композиции составляет от 400 до 500 мМ.

[000435] В одном варианте осуществления общая молярная концентрация ионных частиц в композиции составляет от 10 до 400 мМ.

[000436] В одном варианте осуществления общая молярная концентрация ионных частиц в композиции составляет от 20 до 400 мМ.

[000437] В одном варианте осуществления общая молярная концентрация ионных частиц в композиции составляет от 30 до 400 мМ.

[000438] В одном варианте осуществления общая молярная концентрация ионных частиц в композиции составляет от 50 до 400 мМ.

[000439] В одном варианте осуществления общая молярная концентрация ионных частиц в композиции составляет от 75 до 400 мМ.

[000440] В одном варианте осуществления общая молярная концентрация ионных частиц в композиции составляет от 100 до 400 мМ.

[000441] В одном варианте осуществления общая молярная концентрация ионных частиц в композиции составляет от 200 до 400 мМ.

[000442] В одном варианте осуществления общая молярная концентрация ионных частиц в композиции составляет от 300 до 400 мМ.

[000443] В одном варианте осуществления общая молярная концентрация ионных частиц в композиции составляет от 10 до 300 мМ.

[000444] В одном варианте осуществления общая молярная концентрация ионных частиц в композиции составляет от 20 до 300 мМ.

[000445] В одном варианте осуществления общая молярная концентрация ионных частиц в композиции составляет от 30 до 300 мМ.

[000446] В одном варианте осуществления общая молярная концентрация ионных частиц в композиции составляет от 50 до 300 мМ.

[000447] В одном варианте осуществления общая молярная концентрация ионных частиц в композиции составляет от 75 до 300 мМ.

[000448] В одном варианте осуществления общая молярная концентрация ионных частиц в композиции составляет от 100 до 300 мМ.

[000449] В одном варианте осуществления общая молярная концентрация ионных частиц в композиции составляет от 200 до 300 мМ.

[000450] В одном варианте осуществления общая молярная концентрация ионных частиц в композиции составляет от 10 до 200 мМ.

[000451] В одном варианте осуществления общая молярная концентрация ионных частиц в композиции составляет от 20 до 200 мМ.

[000452] В одном варианте осуществления общая молярная концентрация ионных частиц в композиции составляет от 30 до 200 мМ.

[000453] В одном варианте осуществления общая молярная концентрация ионных частиц в композиции составляет от 50 до 200 мМ.

[000454] В одном варианте осуществления общая молярная концентрация ионных частиц в композиции составляет от 75 до 200 мМ.

[000455] В одном варианте осуществления общая молярная концентрация ионных частиц в композиции составляет от 100 до 200 мМ.

[000456] В одном варианте осуществления общая молярная концентрация ионных частиц в композиции составляет от 10 до 100 мМ.

[000457] В одном варианте осуществления общая молярная концентрация ионных частиц в композиции составляет от 20 до 100 мМ.

[000458] В одном варианте осуществления общая молярная концентрация ионных частиц в композиции составляет от 30 до 100 мМ.

[000459] В одном варианте осуществления общая молярная концентрация ионных частиц в композиции составляет от 50 до 100 мМ.

[000460] В одном варианте осуществления общая молярная концентрация ионных частиц в композиции составляет от 75 до 100 мМ.

[000461] В одном варианте осуществления общая молярная концентрация ионных частиц в композиции составляет от 10 до 75 мМ.

[000462] В одном варианте осуществления общая молярная концентрация ионных частиц в композиции составляет от 20 до 75 мМ.

[000463] В одном варианте осуществления общая молярная концентрация ионных частиц в композиции составляет от 30 до 75 мМ.

[000464] В одном варианте осуществления общая молярная концентрация ионных частиц в композиции составляет от 50 до 75 мМ.

[000465] В одном варианте осуществления общая молярная концентрация ионных частиц в композиции составляет от 10 до 50 мМ.

[000466] В одном варианте осуществления общая молярная концентрация ионных частиц в композиции составляет от 20 до 50 мМ.

[000467] В одном варианте осуществления общая молярная концентрация ионных частиц в композиции составляет от 30 до 50 мМ.

[000468] В одном варианте осуществления указанные ионные частицы присутствуют в концентрации от 5 до 400 мМ.

[000469] В одном варианте осуществления указанные ионные частицы присутствуют в концентрации от 5 до 300 мМ.

[000470] В одном варианте осуществления указанные ионные частицы присутствуют в концентрации от 5 до 200 мМ.

[000471] В одном варианте осуществления указанные ионные частицы присутствуют в концентрации от 5 до 100 мМ.

[000472] В одном варианте осуществления указанные ионные частицы присутствуют в концентрации от 5 до 75 мМ.

[000473] В одном варианте осуществления указанные ионные частицы присутствуют в концентрации от 5 до 50 мМ.

[000474] В одном варианте осуществления указанные ионные частицы присутствуют в концентрации от 5 до 25 мМ.

[000475] В одном варианте осуществления указанные ионные частицы присутствуют в концентрации от 5 до 20 мМ.

[000476] В одном варианте осуществления указанные ионные частицы присутствуют в концентрации от 5 до 10 мМ.

[000477] В одном варианте осуществления указанные ионные частицы присутствуют в концентрации от 10 до 400 мМ.

[000478] В одном варианте осуществления указанные ионные частицы присутствуют в концентрации от 10 до 300 мМ.

[000479] В одном варианте осуществления указанные ионные частицы присутствуют в концентрации от 10 до 200 мМ.

[000480] В одном варианте осуществления указанные ионные частицы присутствуют в концентрации от 10 до 100 мМ.

[000481] В одном варианте осуществления указанные ионные частицы присутствуют в концентрации от 10 до 75 мМ.

[000482] В одном варианте осуществления указанные ионные частицы присутствуют в концентрации от 10 до 50 мМ.

[000483] В одном варианте осуществления указанные ионные частицы присутствуют в концентрации от 10 до 25 мМ.

[000484] В одном варианте осуществления указанные ионные частицы присутствуют в концентрации от 10 до 20 мМ.

[000485] В одном варианте осуществления указанные ионные частицы присутствуют в концентрации от 20 до 300 мМ.

[000486] В одном варианте осуществления указанные ионные частицы присутствуют в концентрации от 20 до 200 мМ.

[000487] В одном варианте осуществления указанные ионные частицы присутствуют в концентрации от 20 до 100 мМ.

[000488] В одном варианте осуществления указанные ионные частицы присутствуют в концентрации от 20 до 75 мМ.

[000489] В одном варианте осуществления указанные ионные частицы присутствуют в концентрации от 20 до 50 мМ.

[000490] В одном варианте осуществления указанные ионные частицы присутствуют в концентрации от 20 до 25 мМ.

[000491] В одном варианте осуществления указанные ионные частицы присутствуют в концентрации от 50 до 300 мМ.

[000492] В одном варианте осуществления указанные ионные частицы присутствуют в концентрации от 50 до 200 мМ.

[000493] В одном варианте осуществления указанные ионные частицы присутствуют в концентрации от 50 до 100 мМ.

[000494] В одном варианте осуществления указанные ионные частицы присутствуют в концентрации от 50 до 75 мМ.

[000495] 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.

[000496] В одном варианте осуществления присутствующий ионный компонент представляет собой NaCl.

[000497] В одном варианте концентрация NaCl составляет от 5 до 250 мМ.

[000498] В одном варианте концентрация NaCl составляет от 10 до 150 мМ. В одном варианте концентрация NaCl составляет от 20 до 100 мМ.

[000499] В одном варианте осуществления настоящего изобретения присутствующими ионами являются лимонная кислота и/или ее соли.

[000500] В одном варианте осуществления концентрация лимонной кислоты составляет от 5 до 40 мМ.

[000501] В одном варианте осуществления концентрация лимонной кислоты составляет от 7 до 30 мМ.

[000502] В одном варианте осуществления концентрация лимонной кислоты составляет от 8 до 20 мМ.

В одном варианте осуществления концентрация лимонной кислоты составляет от 105 [sic] до 15 мМ.

[000503] В одном варианте осуществления композиция также содержит полианионное соединение.

[000504] В одном варианте осуществления полианионное соединение выбирают из группы, состоящей из карбоксилатных поликислот и их солей $Na^+$, $K^+$, $Ca^{2+}$ или $Mg^{2+}$.

[000505] В одном варианте осуществления полианионное соединение выбирают из группы, состоящей из лимонной кислоты, винной кислоты и их солей $Na^+$, $K^+$, $Ca^{2+}$ или $Mg^{2+}$.

[000506] В одном варианте осуществления полианионное соединение выбирают из группы, состоящей из фосфорных поликислот и их солей $Na^+$, $K^+$, $Ca^{2+}$ или $Mg^{2+}$.

[000507] В одном варианте осуществления соединение фосфорной поликислоты представляет собой трифосфат и его соли $Na^+$, $K^+$, $Ca^{2+}$ или $Mg^{2+}$.

[000508] В одном варианте осуществления полианионное соединение представляет собой лимонную кислоту и ее соли $Na^+$, $K^+$, $Ca^{2+}$ или $Mg^{2+}$.

[000509] В одном варианте осуществления полианионным соединением является выбранная винная кислота и ее соли $Na^+$, $K^+$, $Ca^{2+}$ или $Mg^{2+}$.

[000510] В одном варианте осуществления полианионное соединение представляет собой трифосфатную кислоту и ее соли $Na^+$, $K^+$, $Ca^{2+}$ или $Mg^{2+}$.

[000511] В одном варианте осуществления, концентрация полианионного соединения составляет от 1 до 20 мМ.

[000512] В одном варианте осуществления, концентрация полианионного соединения составляет от 2 до 15 мМ.

[000513] В одном варианте осуществления концентрация полианионного соединения составляет от 3 до 12 мМ.

[000514] В одном варианте концентрация полианионного соединения составляет 10 мМ.

[000515] В одном варианте концентрация полианионного соединения составляет 5 мМ.

[000516] В одном варианте осуществления концентрация полианионного соединения составляет 10 мМ для концентраций глюкагона от 0,5 мг/мл до 3 мг/мл.

[000517] В одном варианте осуществления концентрация полианионного соединения составляет 10 мМ для концентраций глюкагона от 0,5 мг/мл до 2 мг/мл.

[000518] В одном варианте осуществления концентрация полианионного соединения составляет 10 мМ для концентраций глюкагона от 1 мг/мл до 2 мг/мл.

[000519] В одном варианте осуществления концентрация полианионного соединения составляет 5 мМ для концентраций глюкагона от 0,5 мг/мл до 3 мг/мл.

[000520] В одном варианте осуществления концентрация полианионного соединения составляет 5 мМ для концентраций глюкагона от 0,5 мг/мл до 2 мг/мл.

[000521] В одном варианте осуществления концентрация полианионного соединения составляет 5 мМ для концентраций глюкагона от 1 мг/мл до 2 мг/мл.

[000522] В одном варианте концентрация в лимонной кислоте и ее солях $Na^+$, $K^+$, $Ca^{2+}$ или $Mg^{2+}$составляет от 1 до 20 мМ.

[000523] В одном варианте концентрация в лимонной кислоте и ее солях $Na^+$, $K^+$, $Ca^{2+}$ или $Mg^{2+}$составляет от 2 до 15 мМ.

[000524] В одном варианте концентрация в лимонной кислоте и ее солях $Na^+$, $K^+$, $Ca^{2+}$ или $Mg^{2+}$составляет от 3 до 12 мМ.

[000525] В одном варианте концентрация лимонной кислоты и ее солей $Na^+$, $K^+$, $Ca^{2+}$ или $Mg^{2+}$составляет 10 мМ.

[000526] В одном варианте концентрация лимонной кислоты и ее солей $Na^+$, $K^+$, $Ca^{2+}$ или $Mg^{2+}$составляет 5 мМ.

[000527] В одном варианте концентрация в лимонной кислоте и ее солях $Na^+$, $K^+$, $Ca^{2+}$ или $Mg^{2+}$ составляет 10 мМ для концентраций в глюкагоне от 0,5 мг/мл до 3 мг/мл.

[000528] В одном варианте концентрация в лимонной кислоте и ее солях $Na^+$, $K^+$, $Ca^{2+}$ или $Mg^{2+}$ составляет 10 мМ для концентраций в глюкагоне от 0,5 мг/мл до 2 мг/мл.

[000529] В одном варианте концентрация в лимонной кислоте и ее солях $Na^+$, $K^+$, $Ca^{2+}$ или $Mg^{2+}$ составляет 10 мМ для концентраций в глюкагоне от 1 мг/мл до 2 мг/мл.

[000530] В одном варианте концентрация в лимонной кислоте и ее солях $Na^+$, $K^+$, $Ca^{2+}$ или $Mg^{2+}$ составляет 5 мМ для концентраций в глюкагоне от 0,5 мг/мл до 3 мг/мл.

[000531] В одном варианте концентрация в лимонной кислоте и ее солях $Na^+$, $K^+$, $Ca^{2+}$ или $Mg^{2+}$ составляет 5 мМ для концентраций в глюкагоне от 0,5 мг/мл до 2 мг/мл.

[000532] В одном варианте концентрация в лимонной кислоте и ее солях $Na^+$, $K^+$, $Ca^{2+}$ или $Mg^{2+}$ составляет 5 мМ для концентраций в глюкагоне от 1 мг/мл до 2 мг/мл.

[000533] В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция также содержит по меньшей мере один промотор абсорбции, выбранный из промоторов абсорбции, промоторов диффузии или вазодилатирующих агентов, по отдельности или в смеси.

[000534] Промоторы абсорбции включают, но не ограничиваются ими, поверхностно-активные вещества, например соли желчных кислот, соли жирных кислот или фосфолипиды; никотиновые агенты, такие как никотинамиды, никотиновые кислоты, ниацин, ниацинамид, витамин B3 и их соли; ингибиторы трипсина поджелудочной железы; соли магния; полиненасыщенные жирные кислоты; дидеканилфосфатидилхолин; аминополикарбоксилаты; толметин, капрат натрия; салициловая кислота; олеиновая кислота; линолевая кислота; эйкозапентаеновая кислота (EPA); докозагексаеновая кислота (DHA); бензиловая кислота; доноры моноксида азота, например, 3- (2-гидрокси-1- (1-метилэтил) -2-нитрозогидразино)-1-пропанамин, N-этил-2- (1-этилгидрокси-2-1-

нитрозогидразино) )-этанамин или S-нитрозо-N-ацетилпеницилламин; желчные кислоты, глицин, конъюгированный с желчной кислотой; аскорбат натрия, аскорбат калия; салицилат натрия, салицилат калия, актил-салициловая кислота, салицилосалициловая кислота, ацетилсалицилат алюминия, алюминий, салицилат холина, салициламид, ацетилсалицилат лизина; экзаламид; дифлунизал; этензамид; ЭДТА; отдельно или в смеси.

[000535] В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция также содержит, по меньшей мере, один диффузионный промотор. Примеры диффузионных промоторов включают, но не ограничиваются ими, гликозаминогликаназы, например, гиалуронидазу.

[000536] В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция также содержит, по меньшей мере, один вазодилататор.

[000537] В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция также содержит по меньшей мере один сосудорасширяющий агент, вызывающий гиперполяризацию путем блокирования ионных кальциевых каналов.

[000538] В одном варианте осуществления сосудорасширяющим агентом, который вызывает гиперполяризацию путем блокирования ионных кальциевых каналов, является аденозин, гиперполяризующий агент, полученный из эндотелия, ингибитор фосфодиэстеразы типа 5 (PDE5), агент для открытия калиевых каналов или любая комбинация этих агентов.

[000539] В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция также содержит по меньшей мере один сосудорасширяющий агент, опосредованный AMPc.

[000540] В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция также содержит по меньшей мере один сосудорасширяющий агент, опосредованный GMPc.

[000541] В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция также содержит по меньшей мере один сосудорасширяющий агент, выбранный из группы, включающей сосудорасширяющие агенты, которые действуют, вызывая гиперполеризацию, блокируя ионные кальциевые каналы, сосудорасширяющие агенты, опосредованные AMPc, и вазодилататоры, опосредованные GMPc.

[000542] По меньшей мере один сосудорасширяющий агент выбирают из группы, включающей доноры моноксида азота, например, нитроглицерин, изосорбид динитрат, изосорбид мононитрат, амилнитрат, эритритил, тетранитрат, нитропруссиат); простациклин и его аналоги, например эпопростенол натрия, илопрост, эпопростенол, трепростинил или селексипаг; гистамин, 2-метилгистамин, 4-метилгистамин; 2-(2-пиридил)этиламин, 2-(2-тиазолил)этиламин; папаверин, папаверин гидрохлорид;

миноксидил; дипиридамол; гидралазин; аденозин, аднозин трифосфат; уридин трисфосфат; GPLC; L-карнитин; аргинин; простагландин D2; калиевые соли; и в некоторых случаях антагонисты рецепторов α1 и α2, например празозин, феноксибензамин, фентоламин, дибенамин, моксисилит гидрохлорид и толазолин), бетазол, димаприт; агонисты β2-рецепторов, например изопротеренол, добутамин, альбутерол, тербуталин, аминофиллин, теофиллин, кофеин; альпростадил, амбризентан; диазоксид каберголина; дигидралазин мезилат; дилтиазем гидрохлорид; эноксимон; флунаризин гидрохлорид; Экстракт гинкго билоба; левосимендан; молсидомин; оксалат нафтидрофуриловой кислоты; никорандил; пентоксифиллин; феноксибензамина хлорид; основной пирибедил; пирибедил мезилат; моногидрат регаденозона; риоцигулат; цитрат силденафила, тадалафил, тригидратированный гидрохлорид варденафила; триметазидина гидрохлорид; тринитрин; верапамил; антагонисты рецепторов эндотелина, например аванафил и моногидрат босентрана; и ингибиторы кальциевых каналов, например, амлодипин, аранидипин, азелнидипин, барнидипин, бенидипин, силнидипин, клевидипин, исрадипин, эфонидипин, фелодипин, лацидипин, лерканидипин, манидипин, никардипин, нифедипин, нилвадипин, нимодипин, низолдипин, нитрендипин, прандипин; отдельно или в смеси.

[000543] В соответствии с одним вариантом осуществления сосудорасширяющее средство представляет собой трепростинил.

[000544] В одном варианте осуществления композиция также содержит полианионное соединение и промотор абсорбции.

[000545] В одном варианте осуществления композиция содержит, в комбинации, лимонную кислоту и/или ее соли $Na^+$, $K^+$, $Ca^{2+}$ или $Mg^{2+}$и промотор абсорбции.

[000546] В одном варианте осуществления полианионное соединение представляет собой лимонную кислоту и ее соли $Na^+$, $K^+$, $Ca^{2+}$ или $Mg^{2+}$.

[000547] В одном варианте осуществления композиция содержит, в комбинации, полианионное соединение и промотор абсорбции и, необязательно, NaCl.

[000548] В одном варианте осуществления композиция содержит, в комбинации, лимонную кислоту и/или ее соли $Na^+$, $K^+$, $Ca^{2+}$ или $Mg^{2+}$, никотинамид или трепростинил и, необязательно, NaCl.

[000549] В одном варианте осуществления композиция содержит, в комбинации, лимонную кислоту и/или ее соли $Na^+$, $K^+$, $Ca^{2+}$ или $Mg^{2+}$ никотинамид или трепростинил, и, необязательно, NaCl, и предназначена для внутримышечного введения.

[000550] В одном варианте осуществления композиция содержит, в комбинации, лимонную кислоту и/или ее соли $Na^+$, $K^+$, $Ca^{2+}$ или $Mg^{2+}$ никотинамид, необязательно NaCl, и предназначена для внутримышечного введения.

[000551] В одном варианте осуществления композиция содержит, в комбинации, лимонную кислоту и/или ее соли $Na^+$, $K^+$, $Ca^{2+}$ или $Mg^{2+}$, трепростинил и, необязательно, NaCl, и предназначена для внутримышечного введения.

[000552] В одном варианте осуществления композиция содержит, в комбинации, лимонную кислоту и/или ее соли $Na^+$, $K^+$, $Ca^{2+}$ или $Mg^{2+}$ никотинамид или трепростинил и, необязательно, NaCl, и предназначена для подкожного введения.

[000553] В одном варианте осуществления композиция содержит, в комбинации, лимонную кислоту и/или ее соли $Na^+$, $K^+$, $Ca^{2+}$ или $Mg^{2+}$ никотинамид, необязательно NaCl, и предназначена для подкожного введения.

[000554] В одном варианте осуществления композиция содержит, в комбинации, лимонную кислоту и/или ее соли $Na^+$, $K^+$, $Ca^{2+}$ или $Mg^{2+}$, трепростинил и, необязательно, NaCl, и предназначена для подкожного введения.

[000555] В одном варианте осуществления композиции изобретения также содержат желудочно-кишечный гормон.

[000556] Под «желудочно-кишечными гормонами» подразумеваются гормоны, выбранные из группы, состоящей из GLP-1 RAs для агонистов глюкагоноподобного пептидного рецептора человека (глюкагоноподобный пептид-1-агонист рецептора) глюкагоноподобный) и GIP (глюкозозависимый инсулинотропный пептид) оксинтомодулина (производное проглюкагона человека), пептида YY, амилина, холецистокинина, полипептида поджелудочной железы (PP), грелина и энтеростатина, их аналогов или производных и/или фармацевтически приемлемых солей.

[000557] В одном варианте осуществления желудочно-кишечные гормоны представляют собой аналоги или производные GLP-1 RA (агонист рецептора глюкагоноподобного пептида-1), выбранный из группы, состоящей из экзенатида или Byetta® (ASTRA-ZENECA), лираглутида или Victoza® (NOVO NORDISK) ), ликсисенатида или Lyxumia® (SANOFI), албиглутида или Tanzeum® (GSK) или дулаглутид или Trulicity® (ELI LILLY & CO), их аналогов или производных и их фармацевтически приемлемых солей.

[000558] В одном варианте осуществления желудочно-кишечный гормон представляет собой прамлинтид Symlin®(ASTRA-ZENECA).

[000559] В одном варианте осуществления желудочно-кишечный гормон представляет собой экзенатид или Byetta®, его аналоги или производные и их фармацевтически приемлемые соли.

[000560] В одном варианте осуществления желудочно-кишечный гормон представляет собой лираглутид или Victoza®, его аналоги или производные и их фармацевтически приемлемые соли.

[000561] В одном варианте осуществления желудочно-кишечный гормон представляет собой ликсисенатид или Lyxumia®, его аналоги или производные и их фармацевтически приемлемые соли.

[000562] В одном варианте осуществления желудочно-кишечный гормон представляет собой албиглутид или Tanzeum®, его аналоги или производные и их фармацевтически приемлемые соли.

[000563] В одном варианте осуществления желудочно-кишечный гормон представляет собой дулаглутид или Trulicity®, его аналоги или производные и их фармацевтически приемлемые соли.

[000564] В одном варианте осуществления желудочно-кишечный гормон прамлинтид или Symlin® его аналоги или производные и их фармацевтически приемлемые соли.

[000565] Под «аналогом», когда он используется для обозначения пептида или белка, подразумевается пептид или белок, в котором один или несколько конститутивных аминокислотных остатков были замещены другими аминокислотными остатками и/или в которых один или несколько конститутивных аминокислотных остатков были удалены и/или в которые были добавлены один или несколько конститутивных аминокислотных остатков. Процент гомологии, допустимый для данного определения аналога, составляет 50%.

[000566] Под «производным» при использовании в отношении пептида или белка подразумевается пептид или белок или аналог, химически модифицированный заменителем, которого нет в указанном пептиде или белке или эталонном аналоге, то есть пептид или белок, который был модифицирован путем создания ковалентных связей для введения заместителей.

[000567] В одном варианте осуществления заменитель выбран из группы, состоящей из жирных цепей.

[000568] В одном варианте осуществления концентрация желудочно-кишечного гормона находится в интервале от 0,01 до 10 мг/мл.

[000569] В одном варианте осуществления концентрация экзенатида, его аналогов или производных и их фармацевтически приемлемых солей находится в интервале от 0,04 до 0,5 мг/мл.

[000570] В одном варианте осуществления концентрация лираглутида, его аналогов или производных и их фармацевтически приемлемых солей находится в интервале от 1 до 10 мг/мл.

[000571] В одном варианте осуществления концентрация ликсисенатида, его аналогов или производных и их фармацевтически приемлемых солей находится в интервале от 0,01 до 1 мг/мл.

[000572] В одном варианте осуществления концентрация прамлинтида, его аналогов или производных и их фармацевтически приемлемых солей находится в интервале от 0,1 до 5 мг/мл.

[000573] В одном варианте осуществления композиции изобретения получают путем смешивания растворов глюкагона человека, полученных путем приготовления лиофилизата, и растворов GLP-1 RA (агонист рецептора глюкагоноподобного пептида-1) GLP-1 RA, аналога GLP-1 RA или производного, причем указанные растворы GLP-1 RA являются коммерческими или получены с использованием лифилозата.

[000574] В одном варианте осуществления композиции изобретения также содержат буферы.

[000575] В одном варианте осуществления композиции изобретения содержат буферы в концентрации от 0 до 100 мМ.

[000576] В одном варианте осуществления композиции изобретения содержат буферы в концентрации от 15 до 50 мМ.

[000577] В одном варианте осуществления композиции изобретения содержат буфер, выбранный из группы, состоящей из фосфатного буфера, трис(трисгидроксиметиламинометана) и цитрата натрия.

[000578] В одном варианте осуществления буфер представляет собой фосфат натрия.

[000579] В одном варианте осуществления буфер представляет собой Трис(трисгидроксиметиламинометан).

[000580] В одном варианте осуществления буфер представляет собой цитрат натрия.

[000581] В одном варианте осуществления композиция также содержит соль цинка, в частности хлорид цинка.

[000582] В одном варианте осуществления концентрация в соли цинка составляет от 50 до 5000 мкМ.

[000583] В одном варианте осуществления концентрация в соли цинка составляет от 100 до 2000 мкМ.

[000584] В одном варианте осуществления концентрация в соли цинка составляет от 200 до 1500 мкМ.

[000585] В одном варианте осуществления концентрация в соли цинка составляет от 200 до 1000 мкМ.

[000586] В одном варианте осуществления концентрация в цинке такова, что молярное отношение [цинк]/[глюкагон] составляет от 0,1 до 2,5.

[000587] В одном варианте осуществления концентрация в цинке такова, что молярное отношение [цинк]/[глюкагон] составляет от 0,2 до 2.

[000588] В одном варианте осуществления концентрация в цинке такова, что молярное отношение [цинк]/[глюкагон] составляет от 0,5 до 1,5.

[000589] В одном варианте осуществления концентрация в цинке такова, что молярное соотношение [цинк]/[глюкагон] составляет 1.

[000590] В одном варианте осуществления композиции изобретения также содержат консерванты.

[000591] В одном варианте осуществления консерванты выбирают из группы, состоящей из м-крезола и фенола, отдельно или в смеси.

[000592] В одном варианте осуществления композиции изобретения также содержат антиоксиданты.

[000593] В одном варианте осуществления антиоксиданты выбраны среди метионина.

[000594] В одном варианте осуществления концентрация консервантов составляет от 10 до 50 мМ.

[000595] В одном варианте осуществления концентрация консервантов составляет от 10 до 40 мМ.

[000596] В одном варианте осуществления композиции изобретения также содержат поверхностно-активные вещества.

[000597] В одном варианте осуществления изобретения поверхностно-активное вещество выбрано из группы, состоящей из пропилена и полисорбата гликоля.

[000598] Композиции согласно изобретению также содержат добавки, такие как тонизирующие агенты.

[000599] В одном варианте осуществления тонизирующие агенты выбирают из группы, состоящей из хлорида натрия, маннита, сахарозы, сорбита и глицерина.

[000600] Композиции согласно изобретению могут также содержать все наполнители в соответствии с фармакопеями и совместимые с человеческим инсулином и желудочно-кишечными гормонами, в частности, с RA GLP-1, используемыми в концентрациях применения.

[000601] Изобретение также относится к фармацевтической композиции согласно изобретению, отличающейся тем, что ее получают сушкой и/или лиофилизацией.

[000602] В случае локальных и системных выделений рассматриваются пути введения внутривенно, подкожно, внутрикожно или внутримышечно.

[000603] Также рассматриваются трансдермальные, пероральные, назальные, вагинальные, глазные, ротовые и легочные пути введения.

[000604] Изобретение также относится к составам с однократной дозой при pH от 6,6 до 7,8, содержащим человеческий глюкагон.

[000605] Изобретение также относится к составам с однократной дозой при pH от 6,6 до 7,8, содержащим человеческий глюкагон и желудочно-кишечный гормон, как определено выше.

[000606] В одном варианте осуществления составы с однократной дозой также содержат сополиаминокислоту, замещенную, как определено выше.

[000607] В одном варианте осуществления составы находятся в форме раствора для инъекций. В одном варианте осуществления GLP-1 RA, аналог или производное GLP-1 RA, выбирают из группы, включающей экзенатид (Byetta®), лираглутид (Victoza®), ликсисенатид (Lyxumia®), албиглутид (Tanzeum®), дулаглутид (Trulicity®) или одно из их производных.

[000608] В одном варианте осуществления желудочно-кишечный гормон представляет собой экзенатид.

[000609] В одном варианте осуществления желудочно-кишечный гормон представляет собой лираглутид.

[000610] В одном варианте осуществления желудочно-кишечный гормон представляет собой ликсисенатид.

[000611] В одном варианте осуществления желудочно-кишечный гормон представляет собой албиглутид.

[000612] В одном варианте осуществления желудочно-кишечный гормон представляет собой дулаглутид.

[000613] Кроме того, и, что не менее важно, заявитель смог проверить, что человеческий глюкагон, присутствующий в сополиаминокислоте, несущей карбоксилатные заряды, и, по меньшей мере, один гидрофобный радикал в соответствии с изобретением, сохраняет свое действие, независимо от того, является он одним или в сочетании с гормоном желудочно-кишечного тракта.

[000614] Приготовление композиции изобретения имеет то преимущество, что она может быть получена простым смешением раствора человеческого глюкагона, раствора GLP-1 RA, 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 pH препарата доводят до pH 7.

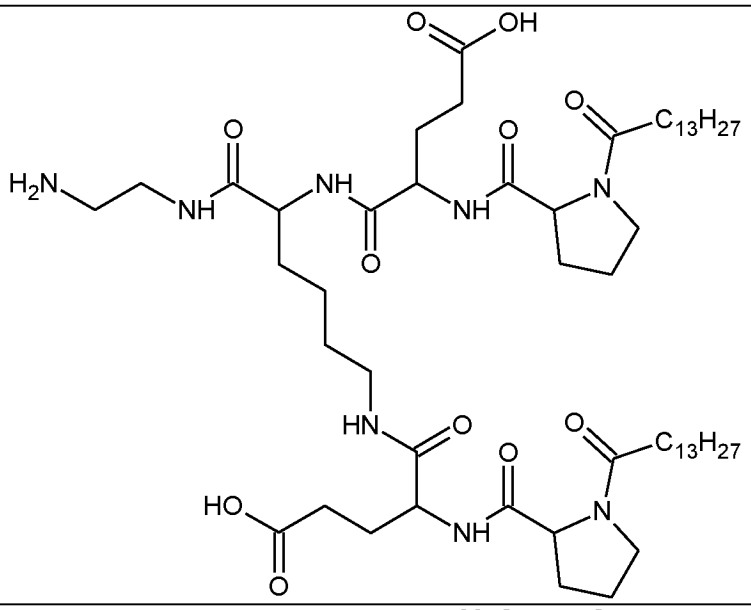
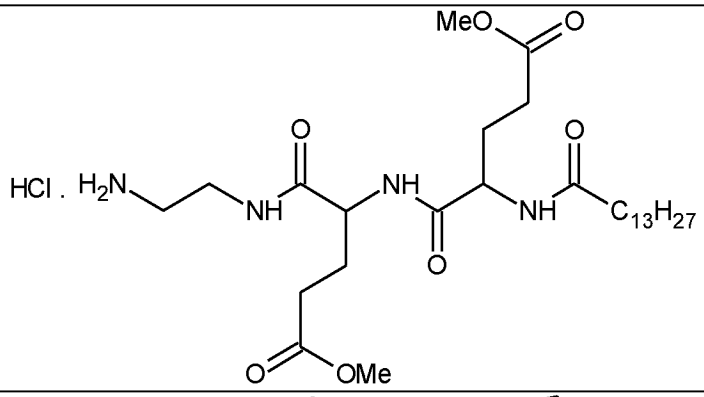
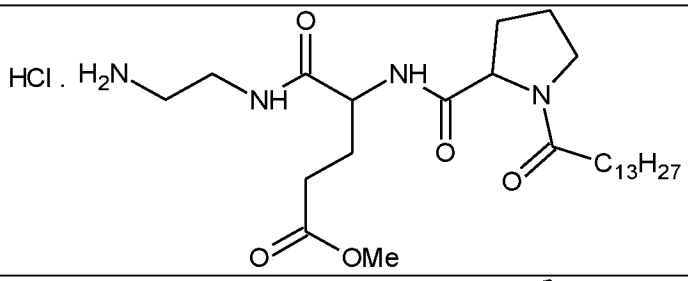
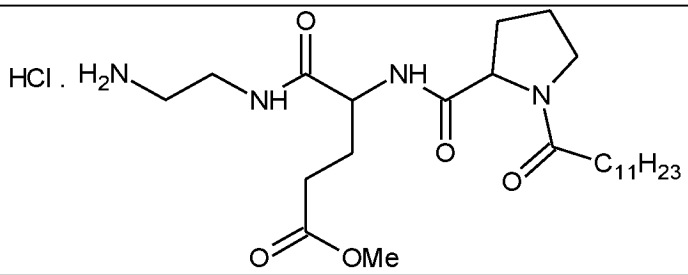
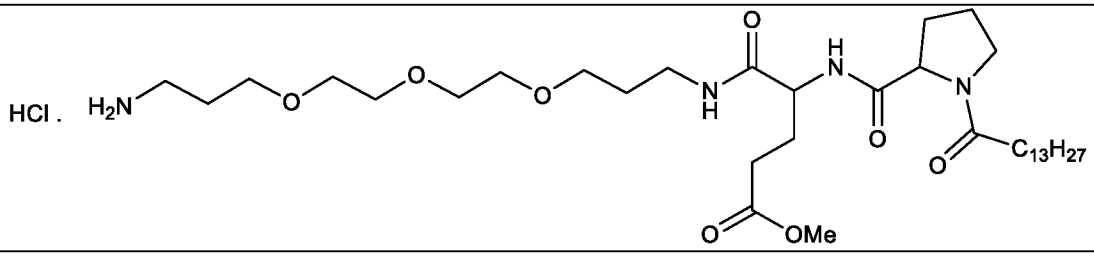
[000615] В одном варианте осуществления смесь человеческого глюкагона и замещенной сополиаминокислоты концентрируют ультрафильтрацией перед смешиванием с GLP-1 RA, аналогом или производным GLP-1 RA, в водном растворе или в лиофилизированной форме.

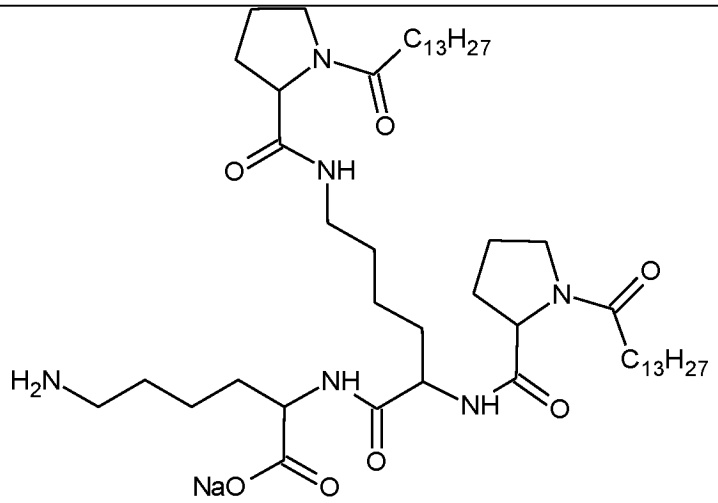
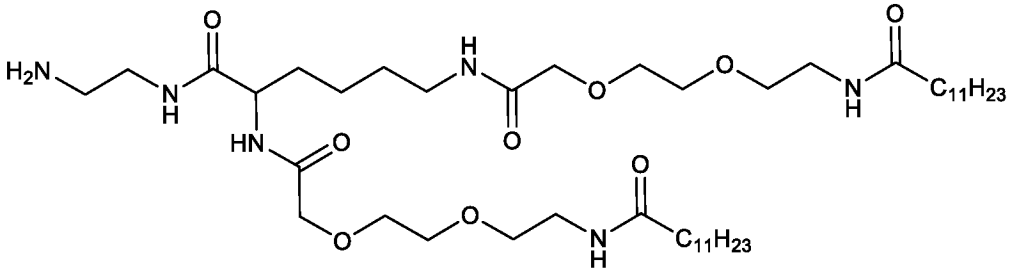
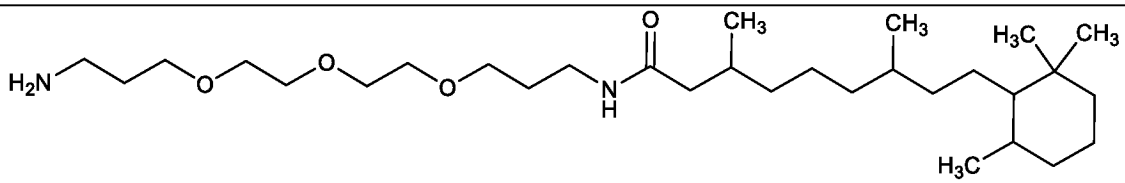
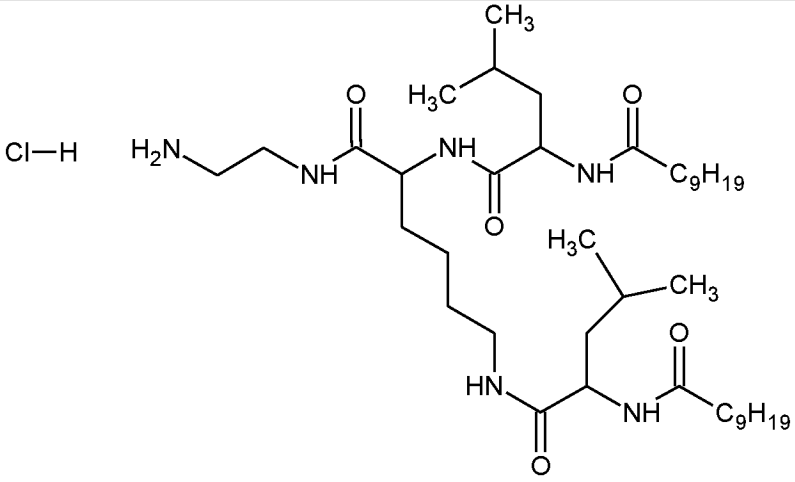
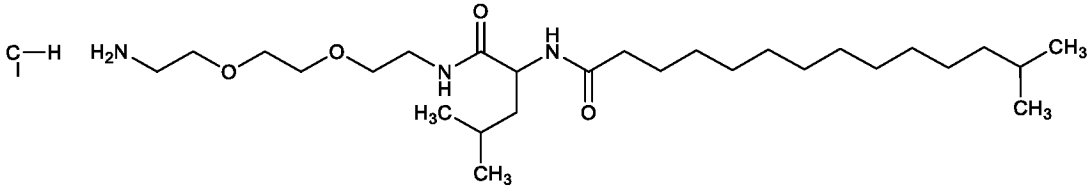
[000616] При необходимости состав смеси корректируют с помощью наполнителей, таких как глицерил, м-крезол и полисорбат (Tween®), путем добавления к смеси концентрированных растворов этих наполнителей. При необходимости pH препарата доводят до pH 7.

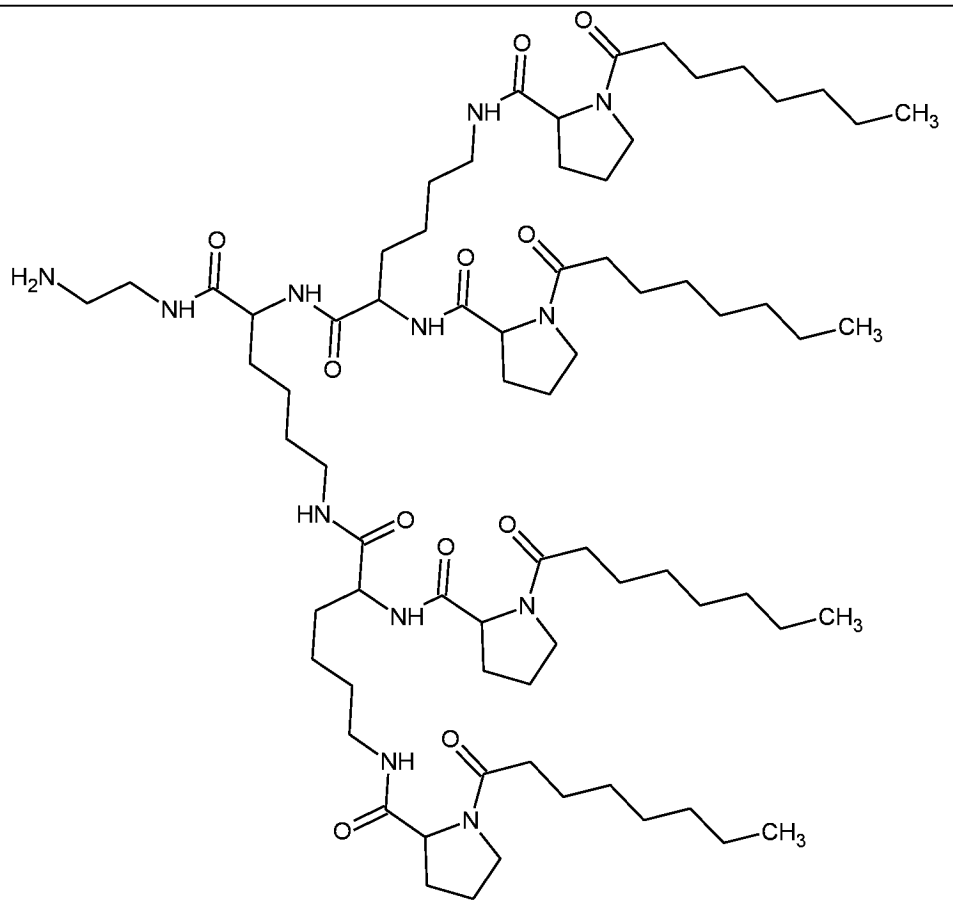
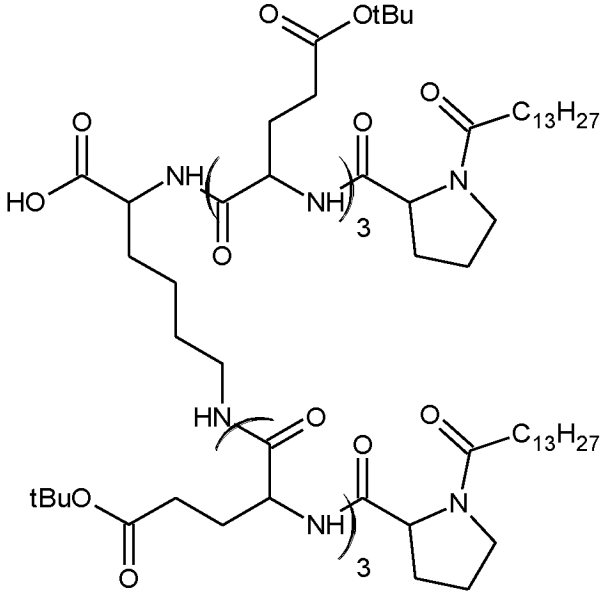
[000617] Следующие примеры используются для иллюстрации изобретения, однако не являются ограничивающими.

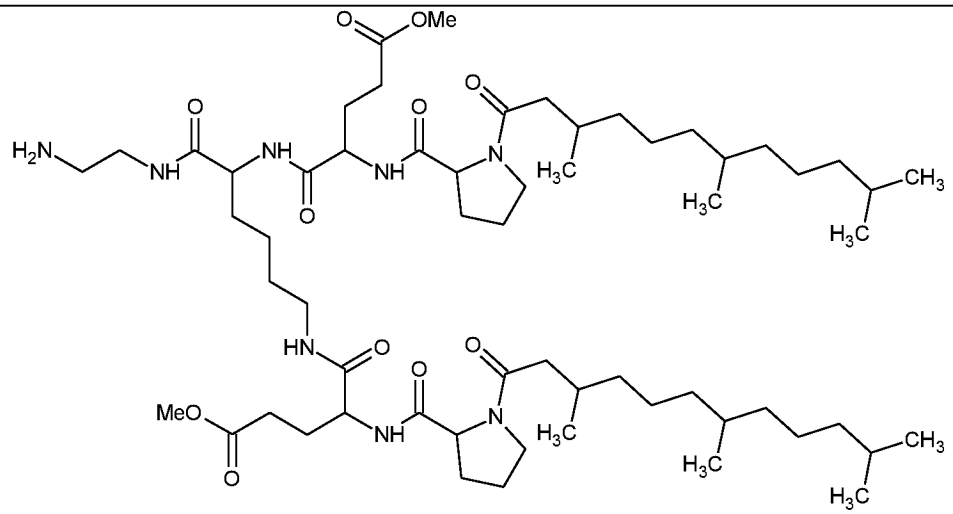
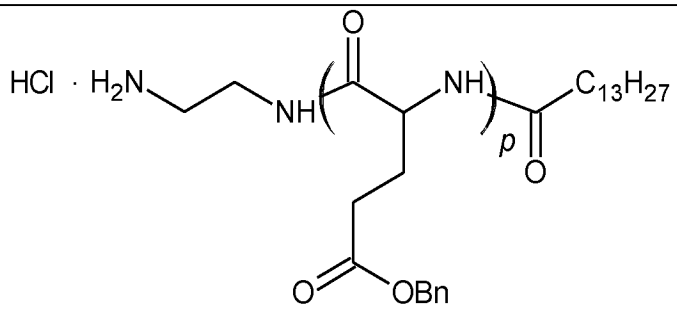
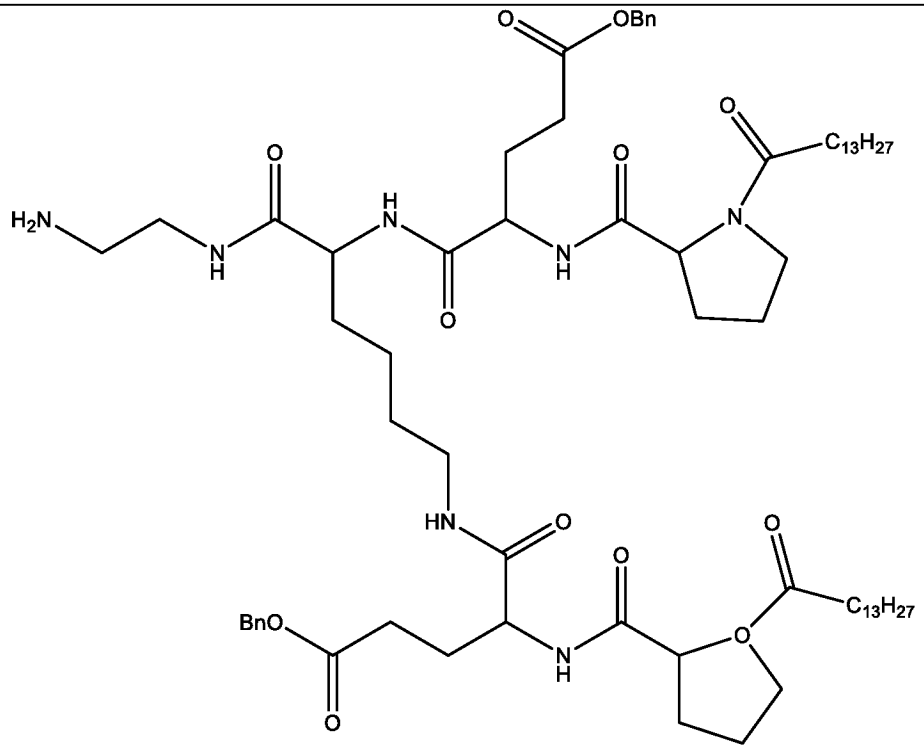
Часть A - Синтез промежуточных гидрофобных соединений Hy, позволяющих получать радикалы -Hy.

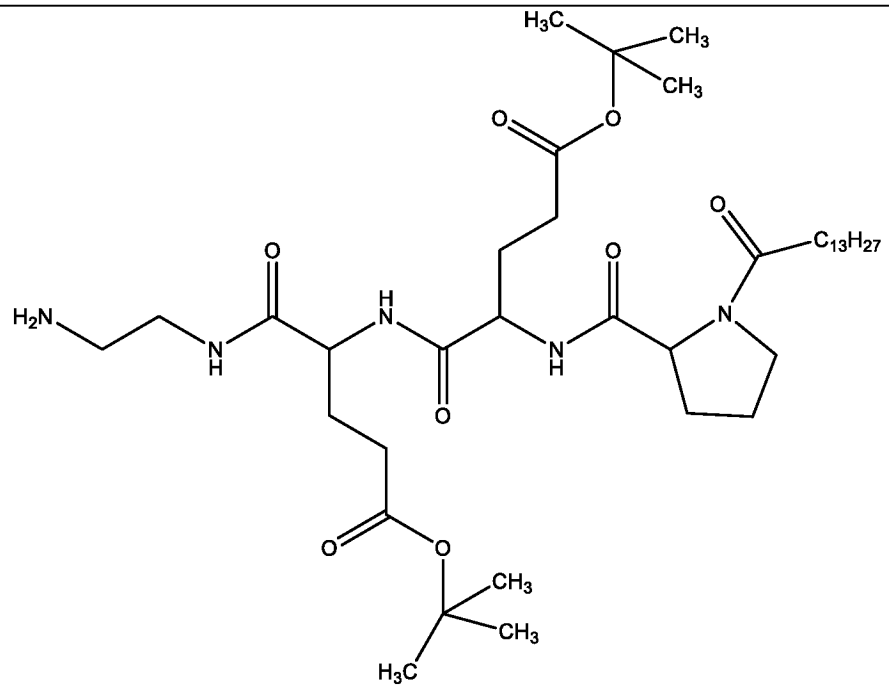
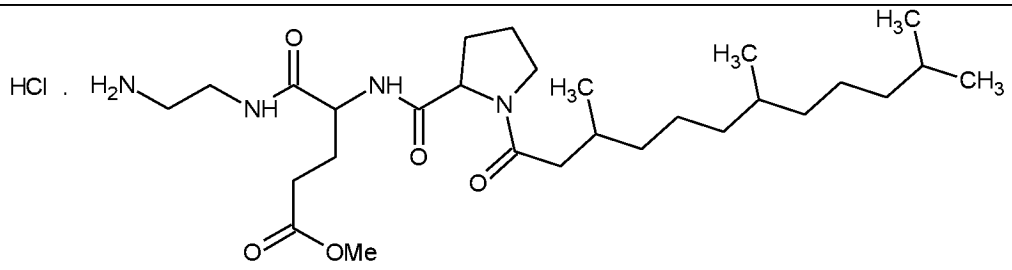
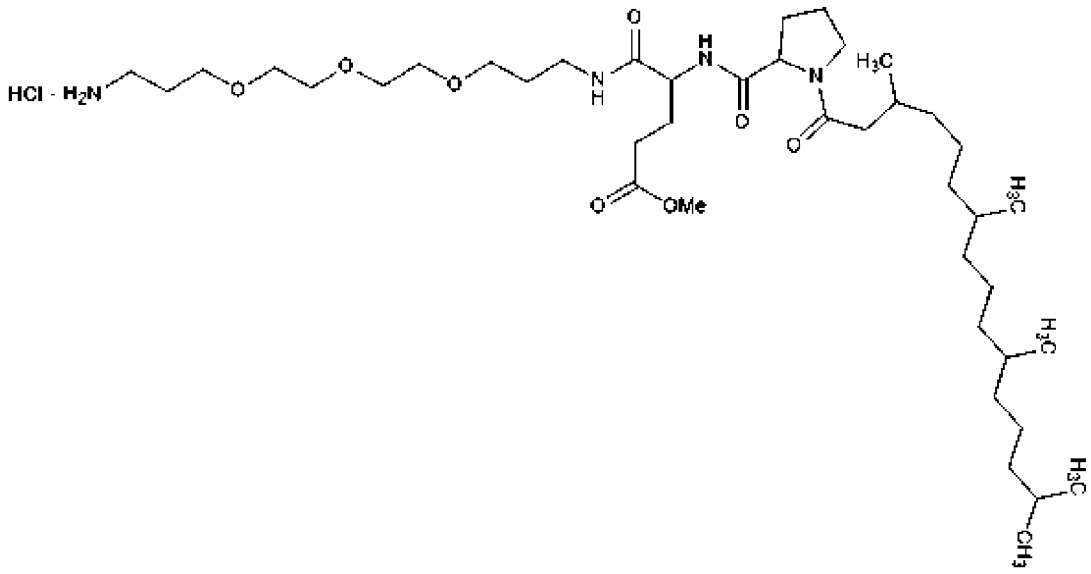
| No. | ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ ГИДРОФОБНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ |
|---|---|

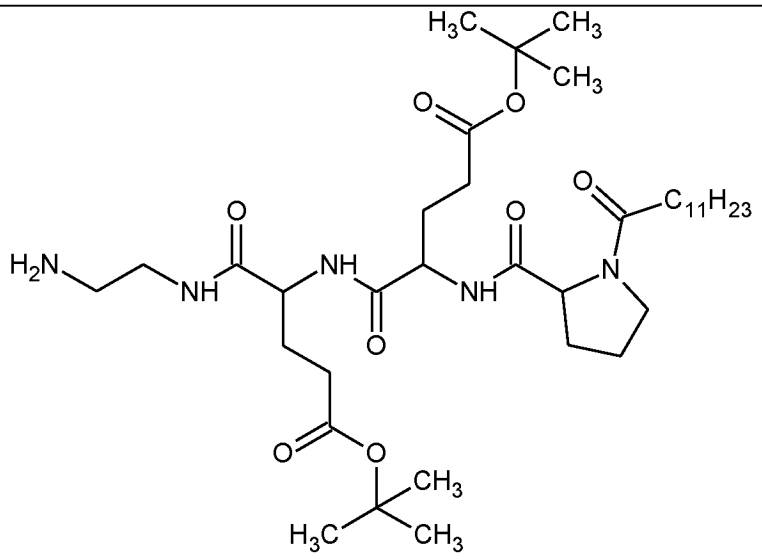
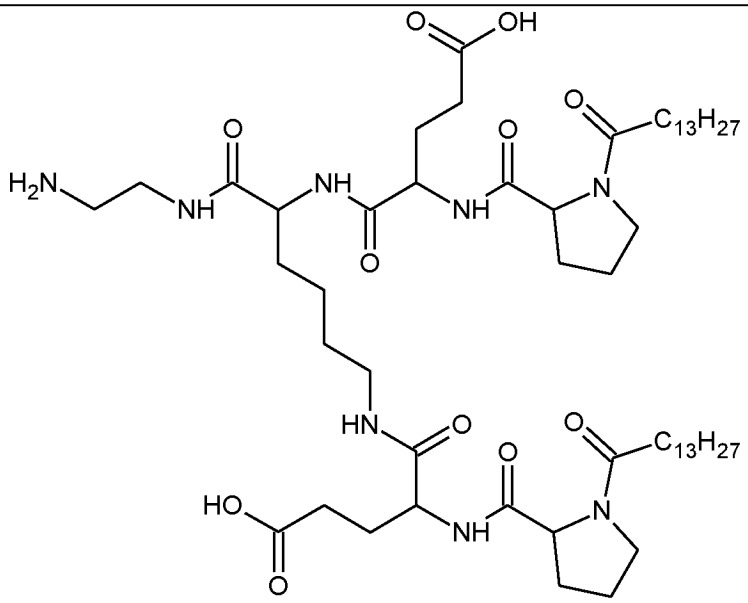
| | |
|---|---|
| A1 |  |
| A2 |  |
| A3 |  |
| A4 |  |
| A5 |  |

| | |
|---|---|
| A7 |  |
| A5a |  |
| A6a |  |
| A8 |  |
| A9 |  |

| | |
|---|---|
| 10 |  |
| 11 |  |

| | |
|---|---|
| 12 |  |
| 13 |  DP (p) = 5,2 |
| 15 |  |

| | |
|---|---|
| 16 |  |
| 17 |  |
| 18 |  |

| | |
|---|---|
| 19 |  |
| 20 |  |

Пример A1: молекула A1

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

[000618] 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 смолу 2-Cl-тритилхлорид, предварительно промытую в дихлорметане (100-200 меш, 1 % ДВБ, 1,24 ммоль/г) (4,00 г, 4,96 ммоль). После перемешивания в течение 2 часов при комнатной температуре добавляют метанол для ВЭЖХ (0,8 мл/г смолы, 3,2 мл) и среду перемешивают при комнатной температуре в течение 15 минут. Смолу фильтруют, последовательно промывают дихлорметаном (3 × 60 мл), ДМФ (2 × 60 мл), дихлорметаном (2 × 60 мл), изопропанолом (1 × 60 мл) и дихлорметаном (3 × 60 мл).

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

[000619] Молекула 1, предварительно промытая ДМФ, обрабатывается смесью 80:20 ДМФ/пиперидин (60 мл). После 30 минут перемешивания при комнатной температуре смолу фильтруют, последовательно промывают ДМФ (3 × 60 мл), изопропанолом (1 × 60 мл) и дихлорметаном (3 × 60 мл).

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

[000620] К суспензии Fmoc-Glu (OtBu)-OH (10,55 г, 24,80 ммоль) и 1-[бис(диметиламино) метилен]-1H-1,2,3-триазоло [4,5-b]пиридиния 3-оксид гексафторфосфата (HATU, 9,43 г, 24,80 ммоль) в смеси 1:1 ДМФ/дихлорметан (60 мл) добавляют DIPEA (8,64 мл, 49,60 ммоль). После полной солюбилизации полученный раствор выливают на молекулу 2. После 2 часов перемешивания при комнатной температуре смолу фильтруют, последовательно промывают ДМФ (3 x 60 мл), изопропанолом (1 x 60 мл) и дихлорметаном (3 x 60 мл).

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

[000621] Молекула 3, предварительно промытая ДМФ, обрабатывается смесью 50:50 ДМФ/пиперидин (60 мл). После 1 часа 15 минут перемешивания при комнатной температуре смолу фильтруют, последовательно промывают ДМФ (3 × 60 мл), изопропанолом (1 × 60 мл) и дихлорметаном (3 × 60 мл).

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

[000622] Молекула 5 получается с использованием процесса, аналогичного тому, который используется для молекулы 3, применяемой к молекуле 4 и к молекуле 11 (8,07 г, 24,80 ммоль) в ДМФ (60 мл).

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

[000623] Молекулу 5 обрабатывают смесью 80:20 дихлорметан/1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-пропанол (HFIP) (60 мл). После 20 минут перемешивания при комнатной

температуре смолу отфильтровывают и промывают дихлорметаном (2 × 60 мл). Растворители выпаривают при пониженном давлении. Затем два остатка выпаривают на остатке с дихлорметаном (60 мл), затем с диизопропиловым эфиром (60 мл). Продукт очищают хроматографией на силикагеле (дихлорметан, метанол). Получено белое твердое вещество молекулы 6.

Выход: 2,92 г (52 % в 6 стадий).

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

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

Молекула 7: Продукт, полученный в результате реакции между молекулой 6 и N-Boc этилендиамином

[000624] 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-Boc этилендиамин (BocEDA, 440 мг, 2,74 ммоль). Смесь охлаждают до 0 °C, затем добавляют гидрохлорид (3-диметиламинопропил) -N'-этилкарбодиимида (EDC, 621 мг, 3,24 ммоль). Среду перемешивают в течение 15 минут при 0 °C, затем в течение 18 часов при комнатной температуре. Органическую фазу разбавляют дихлорметаном (30 мл) и промывают водным раствором, насыщенным $NH_4$ (2 × 20 мл), водным раствором, насыщенным $NaHCO_3$ (2 × 20 мл), и насыщенным водным раствором NaCl (2 × 20). мл). Органическую фазу сушат над $Na_2SO_4$, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Белое твердое вещество молекулы 7 получают после перекристаллизации в ацетонитриле

Выход: 2,47 г (78 %)

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

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

Молекула A1

[000625] К раствору молекулы 7 (2,47 г, 1,94 ммоль) в дихлорметане (20 мл) 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 NaOH 1 н. Раствор лиофилизируют и лиофилизат сушат путем совместного выпаривания в толуоле. Получено белое твердое вещество молекулы A1.

Выход: 1,64 г (80 %)

ЯМР $^1$H ($D_2O$, 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 ($[M+H]^+$): 1061,8).

Пример A2: молекула A2

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

[000626] К раствору миристиновой кислоты (35,0 г, 153,26 ммоль) в тетрагидрофуране THF (315 мл) при 0 °C последовательно добавляют N-гидроксисукцинимид (NHS, 17,81 г, 154,79 ммоль) и N,N-дициклогексилкарбоксидиимид (DCC, 31,94 г, 154,79 ммоль). Среду перемешивают в течение 48 часов при повышении температуры до комнатной температуры, фильтруют на агломерационном фильтре, затем добавляют к раствору метил-L-глутамата (24,95 г, 154,9 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (DIPEA, 99,0 г, 766,28 ммоль) в воде (30 мл). Реакционную среду перемешивают при 20 °C в течение 48 часов, затем концентрируют при пониженном давлении. Добавляют воду (200 мл) и полученную смесь обрабатывают путем последовательного добавления этилацетата (AcOEt, 100 мл), затем водного раствора $Na_2CO_3$ в количестве 5% (50 мл). Водную фазу затем снова промывают в AcOEt (100 мл), подкисляют, добавляя водный раствор 10% HCl, и продукт экстрагируют дихлорметаном (DCM, 3 × 150 мл). Органическую фазу сушат над $Na_2SO_4$, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Получено белое твердое вещество молекулы 8.

Выход: 47,11 г (84 %)

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

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

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

[000627] Используя способ, аналогичный тому, который используется для получения молекулы 8 и применяют к молекуле 8 (35,0 г, 94,21 ммоль) и к метил-L-глутамату (15,33 г, 95,15 ммоль), после перекристаллизации получают белое твердое вещество молекулы 9 в ацетонитриле

Выход: 24,0 г (49 %)

ЯМР $^1$H (ДМСО-d6, м.д.): 0,85 (3H); 1,06-1,51 (22H); 1,70-1,94 (3H); 1,96-2,15 (3H); 2,29-2,40 (4H); 3,58 (3H); 3,58 (3H); 4,16-4,22 (1H); 4,25-4,32 (1H); 7,93 (1H); 8,16 (1H); 12,66 (1H).

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

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

[000628] К суспензии молекулы 9 (24,0 г, 46,63 ммоль) в DCM (285 мл) при 0 °C последовательно добавляют HOBt (714 мг, 46,66 ммоль), BocEDA (8,97 г, 55,96 ммоль) в растворе в DCM (25 мл), затем EDC (9,83 г, 51,30 ммоль). Среду перемешивают в течение 1 часа при 0 °C, затем в течение 18 часов при комнатной температуре. Органическую фазу промывают водным раствором, насыщенным $NaHCO_3$ (2 × 300 мл), водным раствором, насыщенным 1 н. HCl (2 × 300 мл), и насыщенным водным раствором NaCl (500 мл). Добавляют метанол (40 мл), органическую фазу сушат над $Na_2SO_4$, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Белое твердое вещество молекулы 10 получают после перекристаллизации в ацетонитриле

Выход: 27,15 г (89 %)

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

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

Молекула A2

[000629] К раствору молекулы 10 (27,15 г, 41,33 ммоль) в смеси DCM/метанол (410 мл) при 0 °C добавляют раствор HCl 4 н в диоксане (51,7 мл), затем среду перемешивают в течение 2 часов при 0 °C, затем 16 часов при комнатной температуре. После концентрирования при пониженном давлении, совместного выпаривания в метаноле (2 × 150 мл), белое твердое вещество молекулы A2 в форме гидрохлоридной соли получают после перекристаллизации в ацетонтриле.

Выход: 23,2 г (95 %)

ЯМР $^1$H (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 (5H); 8,14 (1H).

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

Пример A3: молекула A3

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

[000630] К раствору L-пролина (300,40 г, 2,61 моль) в водной соде 2 н (1,63 л) при 0 °C медленно добавляют в течение 1 ч миристоилхлорид (322 г, 1,30 моль) в растворе в дихлорметане (DCM, 1,63 л). После этого добавления реакционную среду нагревают до 20 °C в течение 3 часов, затем перемешивают в течение 2 часов. Смесь охлаждают до 0 °C, затем в течение 15 минут добавляют 37% водный раствор HCl (215 мл). Реакционную среду перемешивают в течение 1 часа от 0 °C до 20 °C. Органическую фазу отделяют, промывают 10% водным раствором HCl (3 × 430 мл), насыщенным водным раствором NaCl (430 мл), сушат над $Na_2SO_4$, фильтруют через хлопок, затем концентрируют при пониженном давлении. Остаток растворяют в гептане (1,31 л) при 50 °C, затем раствор постепенно доводят до комнатной температуры. После начальной кристаллизации с использованием стеклянного стержня среду снова нагревают до 40 °C в течение 30 минут, затем снижают до комнатной температуры в течение 4 часов. Белое твердое вещество получают после фильтрации спеканием, промывают гептаном (2 × 350 мл) и сушат при пониженном давлении.

Выход: 410 г (97 %)

ЯМР $^1H$ ($CDCl_3$, 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 в результате сочетания молекулы 11 и метил-L-глутамата.

[000631] 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 перекристаллизации в кипящем ацетоне, охлаждении до комнатной температуры и агломерационной фильтрации. Фильтрат выпаривают и остаток осаждают в ацетоне, как указано выше, причем эту операцию повторяют 3 раза.

Выход: 15,5 г (36 %)

ЯМР $^{1}$H (ДМСО-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 (0,45H); 12,64 (1H).

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

Молекула 13: Продукт, полученный реакцией между молекулой 12 и N-Бок этилендиамином.

[000632] Используя способ, аналогичный тому, который используется для получения молекулы 10 и применяют к молекуле 12 (15,5 г, 33,05 ммоль) и к метил-L-глутамату (5,83 г, 36,36 ммоль), после перекристаллизации в ацетонтриле получают белое твердое вещество молекулы 13.

Выход: 19,8 г (83 %)

ЯМР $^{1}$H (ДМСО-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 A3

[000633] Используя способ, аналогичный тому, который используется для получения молекулы A2 и применен к молекуле 13 (16,8 г, 27,50 ммоль), после перекристаллизации в ацетонитриле получают белое твердое вещество молекулы A3 в форме гидрохлоридной соли.

Выход: 13,5 г (90 %)

ЯМР $^{1}$H (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 A4: Молекула A4

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

[000634] Используя способ, аналогичный тому, который используется для получения молекулы 11 и примененный к лауроилхлориду (27,42 г, 685,67 ммоль) и L-пролину (60,0 г, 247,27 ммоль), получают белое твердое вещество молекулы 14.

Выход: 78,35 г (96 %)

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

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

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

[000635] Используя способ, аналогичный тому, который используется для получения молекулы 8 и применяют к молекуле 14 (34,64 г, 116,46 ммоль) и к метил-L-глутамату (19,14 г, 118,79 ммоль), после перекристаллизации в ацетонитриле получают белое твердое вещество молекулы 15.

Выход: 37,28 г (73 %)

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

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

Молекула 16: Продукт, полученный реакцией между молекулой 15 и N-Бок этилендиамином.

[000636] Используя способ, аналогичный тому, который используется для получения молекулы 10 и применяют к молекуле 15 (37,30 г, 84,66 ммоль) и к метил-L-глутамату (14,92 г, 93,13 ммоль), после перекристаллизации в ацетонтриле получают белое твердое вещество молекулы 16.

Выход: 43,10 г (87 %)

ЯМР $^1$H (ДМСО-d6, м.д.): 0,85 (3H); 1,08-1,53 (18H); 1,37 (9H); 1,70-2,36 (10H); 2,91-3,60 (9H); 4,11-4,18 (0,7H); 4,21-4,28 (1H); 4,38-4,42 (0,3H); 6,38 (0,1H); 6,74 (0,9H); 7,65 (0,7H); 7,87 (0,7H); 7,99 (0,3H); 8,22 (0,3H).

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

Молекула A4

[000637] Используя способ, аналогичный тому, который используется для получения молекулы A2 и применен к молекуле 16 (43,10 г, 73,96 ммоль), после перекристаллизации в ацетонтриле получают белое твердое вещество молекулы A4 в форме гидрохлоридной соли.

Выход: 31,90 г (83 %)

ЯМР $^1$H (ДМСО-d6, 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 (3H); 7,86-8,18 (4,6H); 8,32 (0,3H); 8,40 (0,3H).

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

Пример A5: молекула A5

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

[000638] К раствору 1-амино-4,7,10-триокса-13-тридекан амина и (112,29 г, 509,71 ммоль) в этаноле (510 мл) при 80 °C по каплям добавляют трет-бутилфенилкарбонат (49,50 г, 254,86 ммоль). Реакционную среду перемешивают при 80 °C в течение 3 часов 30 минут, затем концентрируют при пониженном давлении. Остаток растворяют в воде (250 мл), pH доводят до 2,3 с помощью 37%-ного раствора HCl и смесь экстрагируют метил-трет-бутиловым эфиром (MTBE, 2 × 150 мл). Водную фазу подщелачивают до pH 12,6 путем добавления 2 н. раствора NaOH, экстрагированного DCM (3 × 250 мл). Органическую фазу промывают водным раствором 1 н. NaOH (1 × 100 мл), насыщенным водным раствором NaCl (100 мл), сушат над $Na_2SO_4$, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Получено желтое масло молекулы A17.

Выход: 54,4 г (67 %)

ЯМР $^1$H ($CDCl_3$, 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 ($[M+H]^+$): 321,2).

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

[000639] Используя способ, аналогичный тому, который используется для получения молекулы 10 и применяют к молекуле 12 (20,46 г, 43,66 ммоль) и к молекуле 17 (16,79 г, 52,39 ммоль), после очистки флэш-хроматографией (элюент: DCM, метанол), растворения остатка в DCM (300 мл), промывания органической фазы водным раствором $NaHCO_3$ (2 × 150 мл), водным раствором 10% HCl (2 × 150 мл), насыщенным водным растворов NaCl (2 × 150 мл), сушкой над $Na_2SO_4$ и концентрировании при пониженном давлении, получают белый воск молекулы 18.

Выход: 30,15 г (90 %)

ЯМР $^1$H (ДМСО-d6, 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 ($[M+H]^+$): 771,5).

Молекула A5

[000640] Используя способ, аналогичный тому, который используется для получения молекулы A2 и применен к молекуле 18 (30,0 г, 38,91 ммоль), после солюбилизации остатка в воде (500 мл) и лиофилизациии, получают белое твердое вещество молекулы A5 в форме гидрохлоридной соли.

Выход: 25,2 г (91 %)

ЯМР $^1$H (ДМСО-d6, 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 ($[M+H]^+$): 671,5).

Пример A7: молекула A7

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

[000641] Используя способ, аналогичный тому, который используется для получения молекулы 8 и применяют к молекуле 11 (133,00 г, 408,61 ммоль) и L-лизину (31,36 г, 214,52 ммоль), после кристаллизации 2 раза в ацетоне, получают белое твердое вещество молекулы 21.

Выход: 106,50 г (68 %)

ЯМР $^1$H (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).

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

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

[000642] Используя процесс, аналогичный тому, который использовали для получения молекулы 10 и применяли к молекуле 21 (43,00 г, 56,50 ммоль) в растворе в ТГФ и к N-Boc-L-лизинату метилгидрохлориду (20,12 г, 67,79 ммоль), получали прозрачное твердое вещество молекулы 22 и использовали без какой-либо дополнительной очистки.

Выход: 55,80 г (98 %)

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

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

Молекула 23: Продукт, полученный омылением молекулы 23.

[000643] Раствор молекулы 22 (55,80 г, 55,61 ммоль) в смеси 1:1 ТГФ/вода (370 мл) при 0 °C обрабатывают медленным добавлением раствора LiOH (2,00 г, 83,41 ммоль) в воде (185 мл). После 16 часов перемешивания при 0 °C среду концентрируют при пониженном давлении и остаток снова растворяют в воде (500 мл). Добавляют DCM (500 мл), гетерогенную смесь охлаждают до 10 °C и подкисляют, добавляя водный раствор 10% HCl до pH 1. Водную фазу экстрагируют DCM (2 × 300 мл), объединяют органические фазы, промывают насыщенным водным раствором NaCl (2 × 300 мл), сушат над $Na_2SO_4$, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Белое твердое вещество молекулы 23 получают после кристаллизации в ацетоне.

Выход: 46,10 г (84 %)

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

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

Молекула A7

[000644] К раствору молекулы 23 (12,00 г, 12,13 ммоль) в дихлорметане (40 мл) при 0 °C добавляют раствор HCl 4 н в диоксане (15,20 мл), затем среду перемешивают в течение 15 часов при 0 °C 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 2 н. NaOH (60 мл), сушат над $Na_2SO_4$ и концентрируют при пониженном давлении.

Выход: 10,90 г (98 %)

ЯМР $^1$H (ДМСО-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 (1 ч); 4,42-4,46 (0,4H); 7,29-7,42 (1H); 7,71-7,80 (0,6H); 7,97-8,05 (0,6H); 8,10-8,24 (0,4H); 8,33-8,45 (0,4H);

ЖХ/МС (ИЭР): 887,7 (рассчитано ($[M+H]^-$): 887,7).

Пример A5a: молекула A5a

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

[000645] К суспензии Fmoc-Lys (Fmoc)-OH (7,32 г, 12,40 ммоль) в DCM (60 мл) при комнатной температуре добавляют DIPEA (4,32 мл, 24,80 ммоль). После полной солюбилизации (10 мин) полученный раствор выливают на смолу 2-Cl-тритилхлорид (100-200 меш, 1% DVB, 1,24 ммоль/г) (4,00 г, 4,96 ммоль), предварительно промытую в DCM в реактор, используемый для синтеза пептидов на твердой среде. После перемешивания в течение 2 часов при комнатной температуре добавляют метанол для ВЭЖХ (0,8 мл/г смолы, 3,2 мл) и среду перемешивают при комнатной температуре в течение 15 минут. Смолу фильтруют, последовательно промывают DCM (3 × 60 мл), DMF (2 × 60 мл), DCM (2 × 60 мл), изопропанолом (1 × 60 мл) и DCM (3 × 60 мл).

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

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

Молекула 5a: Продукт, полученный реакцией между молекулой 4a и 8- (9-флуоренилметилоксикарбониламино) -3,6-диоксаоктановой кислотой (Fmoc-O2Oc-OH).

[000646] 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 (HATU, 9,43 г, 24,80 ммоль) в смеси DMF/DCM 1:1 (60 мл) и добавляют DIPEA (8,64 мл, 49,60 ммоль). После полной солюбилизации полученный раствор выливают в молекулу 4a. После 2 часов перемешивания при комнатной температуре смолу фильтруют, последовательно промывают ДМФ (3 × 60 мл), изопропанолом (1 × 60 мл) и дихлорметаном (3 × 60 мл).

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

[000647] Используя процесс, аналогичный тому, который используется для молекулы 4a, примененной к молекуле 5a, получают молекулу 6a.

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

[000648] Молекула 7a получается с использованием процесса, аналогичного тому, который используется для молекулы 5a, применяемой к молекуле 6a и лауриновой кислоте (4,97 г, 24,80 ммоль) в ДМФ (60 мл), получается молекула 7a.

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

[000649] Молекулу 7a обрабатывают смесью 80:20 дихлорметан/1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-пропанол (HFIP) (60 мл). После 20 минут перемешивания при комнатной температуре смолу отфильтровывают и промывают дихлорметаном (2 × 60 мл). Растворители выпаривают при пониженном давлении. Затем два остатка выпаривают на остатке с дихлорметаном (60 мл), затем с диизопропиловым эфиром (60 мл). Белое твердое вещество молекулы 8a получают после перекристаллизации в ацетонитриле

Выход: 2,63 г (66 % за 6 этапов).

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

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

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

[000650] К раствору молекулы 8a (2,63 г, 3,29 ммоль) в хлороформе (20 мл) при комнатной температуре последовательно добавляют HOBt (654 мг, 4,27 ммоль) и BocEDA (580 мг, 3,62 ммоль). Смесь охлаждают до 0 °C, затем добавляют EDC (819 мг, 4,27 ммоль). Среду перемешивают в течение 15 минут при 0 °C, затем в течение 18 часов при комнатной температуре. Органическую фазу промывают насыщенным водным раствором $NH_4$ (2 × 10 мл), водным раствором, насыщенным $NaHCO_3$ (2 × 10 мл), и насыщенным водным раствором NaCl (2 × 10 мл). Органическую фазу сушат над $Na_2SO_4$, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Белое твердое вещество молекулы 9a получают после очистки хроматографией на силикагеле (элюент:дихлорметан, метанол).

Выход: 2,37 г (76 %)

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

Молекула A5a

[000651] К раствору молекулы 9a (2,37 г, 2,51 ммоль) в дихлорметане (50 мл) при комнатной температуре добавляют раствор 4 н. HCl в диоксане (6,3 мл), затем среду перемешивают в течение 2 часов при комнатной температуре. После концентрирования при пониженном давлении остаток растворяют в дихлорметане (50 мл), затем промывают водным раствором 1 н. NaOH (2 × 12,5 мл) и насыщенным водным раствором NaCl (25 мл). Органическую фазу сушат над $Na_2SO_4$, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Белое твердое вещество молекулы A5a получают после перекристаллизации в ацетонитриле

Выход: 1,57 г (74 %)

ЯМР $^1$H ($CDCl_3$, 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 ($[M+H]^+$): 843,7).

Пример A6a: молекула A6a

Молекула 10a: Продукт, полученный гидрированием ретиноевой кислоты.

[000652] Раствор ретиноевой кислоты (19,0 г, 63,24 ммоль) в метаноле (450 мл) в присутствии 10% палладия на угле (1,9 г) помещают в атмосферу водорода (1 атм) при комнатной температуре. Через ночь реакционную среду фильтруют от агломерата, затем фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Получено бесцветное масло молекулы 10a.

Выход: 19,50 г (99 %)

ЯМР $^1$H ($CDCl_3$, 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 ($[M+H]^+$): 309,3).

Молекула 11a: Продукт, полученный реакцией между Boc-1-амино-4,7,10-триокса-13-тридекана амином (BocTOTA) и молекулой 10a.

[000653] Используя способ, аналогичный тому, который используется для получения молекулы 9a, примененной к молекуле 10a (19,3 г, 62,15 ммоль) и к BocTOTA (23,9 г, 74,58 ммоль), получают оранжевое масло молекулы 11a.

Выход: 37,05 г (97 %)

ЯМР $^1$H ($CDCl_3$, м.д.): 0,43-1,71 (49H); 2,13-2,17 (1H); 3,17-3,24 (2H); 3,32-3,39 (2H); 3,51-3,66 (12H); 4,77 (0,1H); 4,94 (0,9H); 6,13 (0,9H); 6,29 (0,1H).

ЖХ/МС (ИЭР): 613,5 (рассчитано ($[M+H]^+$): 613,5).

Молекула A6a

[000654] Используя способ, аналогичный тому, который используется для получения молекулы A5a, применяемой к молекуле 11a (34,9 г, 56,94 ммоль), получают оранжевое масло молекулы A6a.

Выход: 28,5 г (97 %)

ЯМР $^1$H ($CDCl_3$, м.д.): 0,41-1,96 (42H); 2,13 (1H); 2,78 (2H); 3,31-3,36 (2H); 3,53 (4H); 3,55-3,58 (4H); 3,60-3,63 (4H); 6,43 (1H).

ЖХ/МС (ИЭР): 513,5 (рассчитано ($[M+H]^+$): 513,5).

Пример A8: Молекула A8

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

[000655] Используя способ, аналогичный тому, который используется для получения молекулы 8 и примененный к декановой кислоте (8,77 г, 50,94 ммоль) и L-лейцину (7,00 г, 53,36 ммоль), получают белое твердое вещество молекулы 15a.

Выход: 9,17 г (66 %)

ЯМР $^1$H (ДМСО-d6, м.д.): 0,82-0,89 (9H); 1,18-1,65 (17H); 2,04-2,14 (2H); 4,19-4,23 (1H); 7,98 (1H); 12,40 (1H).

ЖХ/МС (ИЭР): 286,2 (рассчитано ($[M+H]^+$): 286,2).

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

[000656] 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 (TBTU) и среду перемешивают в течение 30 минут при комнатной температуре. Добавляют метиловый эфир дихлоргидрида L-лизина (3,93 г, 16,86 ммоль) и реакционную среду перемешивают в течение 3 часов, затем концентрируют при пониженном давлении. Остаток разбавляют AcOEt (200 мл), органическую фазу фильтруют и промывают водным раствором 1 н. HCl, затем водой, сушат над $Na_2SO_4$, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Белое твердое вещество молекулы 16a получают после растирания остатка в ацетонитриле.

Выход 7,33 г (66 %).

ЯМР $^1$H (ДМСО-d6, м.д.): 0,80-0,91 (18H); 1,06-1,72 (38H); 2,03-2,16 (4H); 2,91-3,07 (2H); 3,60 (1, 15H); 3,61 (1,85H); 4,13-4,28 (2H); 4,33-4,44 (1H); 7,79-7,92 (3H); 8,13-8,26 (1H).

ЖХ/МС (ИЭР) 695,7 (рассчитано ($[M+H]^+$) : 695,6).

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

[000657] К раствору молекулы 16a (7,33 г, 10,55 ммоль) в смеси ТГФ/метанол/вода (105 мл) добавляют LiOH (505,13 мг, 21,09 ммоль) при 0 °C, затем среду перемешивают в течение 20 часов при комнатной температуре и концентрируют при пониженном давлении. Водную фазу подкисляют раствором 1 н. HCl до pH 1, и образовавшееся твердое вещество отфильтровывают, промывают водой и сушат при пониженном давлении, что приводит к образованию белого твердого вещества молекулы 17a.

Выход: 7,09 г (99 %)

ЯМР $^1$H (ДМСО-d6, м.д.): 0,80-0,89 (18H); 1,18-1,73 (40H); 2,03-2,16 (4H); 2,91-3,05 (2H); 4,03-4,13 (1H); 4,21-4,27 (1H); 4,31-4,40 (1H); 7,79-8,02 (4H).

ЖХ/МС (ИЭР): 681,7 (рассчитано ($[M+H]^+$): 681,6).

Молекула 18a: Продукт, полученный реакцией между молекулой 17a и N-Boc этилендиамином.

[000658] Используя способ, аналогичный тому, который используется для получения молекулы 16a, примененной к молекуле 17a (7,09 г, 10,41 ммоль) и к N-Boc этилендиамину (1,83 г, 11,45 ммоль), после растирания в ацетонтриле получают белое твердое вещество молекулы 18a.

Выход 6,64 г (77 %).

ЯМР $^1$H (ДМСО-d6, 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 ($[M+H]^+$): 823,7).

Молекула A8

[000659] Используя способ, аналогичный тому, который используется для получения молекулы A5a и применяют к молекуле 18a (3,00 г, 3,64 ммоль), без основной промывки, после совместного выпаривания получают бежевое твердое вещество молекулы A8 в форме гидрохлоридной соли, 4 раза, остаток в метаноле.

Выход: 2,66 г (96 %)

ЯМР $^1$H (ДМСО-d6, 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 ($[M+H]^+$): 723,6).

Пример A9: Молекула A9

Молекула 19a: Метилтетрадекановая кислота-13

[000660] Магний в крошке (5,50 г, 226,3 ммоль) вводят в сухую трехгорлую колбу в атмосфере аргона. Магний покрывают безводным ТГФ (25 мл), и несколько капель 1-бром-2-метилпропана добавляют при комнатной температуре для инициирования реакции. После наблюдения экзотермы и небольшой мутности среды добавляют оставшуюся часть 1-бром-2-метилпропана (28,42 г, 207 ммоль), разведенного в ТГФ (60 мл), по каплям в течение 1 часа, пока температура среды остается стабильной от 65 до 70 °C. Затем реакционную среду нагревают с обратным холодильником в течение 2 часов.

[000661] В трехгорлой колбе в атмосфере аргона к раствору CuCl (280 мг, 2,83 ммоль), растворенному в N-метилпирролидоне (NMP), предварительно дистиллированном при 0 °C, по каплям добавляют раствор бромоундекановой-11 кислоты (25 г, 94,27 ммоль) растворенной в ТГФ (60 мл). Затем к этому раствору по каплям добавляют раствор магнийорганический, слегка нагретый, разбавленный в ТГФ (50 мл), чтобы поддерживать температуру среды ниже 25 °C. Затем смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 часов. Среду охлаждают до 0 °C и реакцию останавливают медленным добавлением водного раствора 1 н. HCl до pH 1 (300 мл), а среду экстрагируют гексаном (100 мл) и этилацетатом (2 x 75 мл). После промывки органической фазы водным раствором 1 н. HCl (100 мл), водой (100 мл) и сушки над $Na_2SO_4$ раствор фильтруют и концентрируют в вакууме, получая коричневое твердое вещество. После очистки флэш-хроматографией (циклогексан, этилацетат) получают белое твердое вещество.

Выход: 18,1 г (79 %)

ЯМР $^1H$ ($CDCl_3$, м.д.): 0,87 (6H); 1.11-1.18 (2H); 1,20-1,38 (16H); 1,51 (1H); 1,63 (2H); 2,35 (2H).

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

[000662] К раствору молекулы 19a (18,05 г, 74,46 ммоль) в ТГФ (745 мл) при комнатной температуре последовательно добавляют DCC (14,63 г, 70,92 ммоль) и NHS (8,16 г, 70,92 ммоль). После 40 часов перемешивания при комнатной температуре среду охлаждают до 0 °C 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 20 часов перемешивания 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 $^1$H ($CDCl_3$, 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 ($[M+H]^+$): 356,6).

Молекула 21a: Продукт, полученный по реакции между молекулой 20 и Boc-три(этиленгликоль) диамином.

[000663] К раствору молекулы 20 (16,7 г, 46,97 ммоль) в ТГФ (235 мл) при комнатной температуре добавляют DIPEA (20,3) и TBTU. После перемешивания в течение 20 минут добавляют Boc-три (этиленгликоль) диамин (14 г, 56,36 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 5 часов смесь концентрируют в вакууме. Остаток удаляют этилацетатом (500 мл), промывают насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (3 × 200 мл), водным раствором 1 н. HCl (3 × 200 мл) и насыщенным водным раствором NaCl (3 × 200 мл). После сушки $Na_2SO_4$, фильтрации и концентрирования в вакууме остаток очищают флэш-хроматографией (циклогексан, этилацетат, метанол), что дает бесцветное масло.

Выход: 23,5 г (85 %)

ЯМР $^1$H ($CDCl_3$, 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

[000664] Используя способ, аналогичный тому, который используется для получения молекулы A5a, примененной к молекуле 21a (23,46 г, 40,04 ммоль) без основной промывки, полученный после вакуумной концентрации остаток 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 $^1$H (ДМСО-d6, 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 ($[M-]^+$): 486,8).

Пример A10: Молекула A10

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

[000665] Используя способ, аналогичный тому, который используется для получения молекулы 11 и примененный к октаноилхлориду (150,0 г, 0,922 моль) и к L-пролину (212,3 г, 1,844 моль), получают бесцветное масло молекулы 22a после промывки масла органической фазой водным раствором 10% HCl (3 x 300 мл), насыщенным водным раствором NaCl (300 мл), сушкой с $Na_2SO_4$, фильтрацией с хлопком, концентрации при пониженном давлении, затем очищения остатка с помощью флэш-хроматографии (элюент). : DCM, MeOH)

Выход: 134 г (60 %)

ЯМР $^1$H ($CDCl_3$, 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 ($[M+H]^+$): 242,2).

Молекула 23a: Продукт, полученный в результате сочетания молекулы 22a и L-лизина.

[000666] К раствору молекулы 22a (132 г, 0,547 моль) в ТГФ (924 мл), охлажденному до температуры менее 5 °C, последовательно добавляют NHS (66,1 г, 0,574 моль) и DCC (118,5 г, 0,574 моль). После 21 часа перемешивания осадок удаляют осаждением и фильтрат добавляют в течение 30 минут к раствору L-лизина (41,98 г, 0,287 моль) в смеси деионизированной воды (82 мл) DIPEA (476 мл, 2,735 моль) при 15 °C. После 23 часов перемешивания при комнатной температуре реакционную среду концентрируют при пониженном давлении, что приводит к маслянистому остатку, который разбавляют водой (1,3 л). Водную фазу дважды промывают AcOEt (2 × 0,5 л), охлаждают до температуры ниже 10 °C, подкисляют, добавляя раствор 6 н. HCl (120 мл), чтобы достичь pH 1, затем 3 раза экстрагируют DCM (3 x 0,6 л). Органические фазы объединяют, промывают насыщенным раствором NaCl (0,6 л), сушат над $Na_2SO_4$, затем концентрируют при пониженном давлении. Полученную пену растворяют в кипящем ацетоне (240 мл) в течение 2 часов. После ночи при 10 °C по каплям добавляют пентан (240 мл). После перемешивания в течение 1 часа осадок извлекают фильтрованием в вакууме, промывают смесью 1:1 пентана и ацетона (150 мл), затем сушат в вакууме.

Выход: 83,9 г (52 %)

ЯМР $^1$H ($CDCl_3$, м.д.): 0,87 (6H); 1,06-1,78 (25H); 1,80-2,41 (13H); 2,80-3,72 (6H); 4,30-4,39 (0,15H); 4,46-4,70 (2,85H); 7,84 (1H); 7,93 (1H).

ЖХ/МС (ИЭР): 593,5 (рассчитано ($[M+H]^+$): 593,4).

Молекула 24: Продукт, полученный в результате реакции между молекулой 23a и метиловым эфиром L-лизина.

[000667] К молекуле 23a (76,26 г, 0,129 моль) последовательно добавляют HOPO (3,57 г, 32,1 ммоль), дигидрохлорид LysOMe (15,0 г, 64,3 ммоль) и добавляют EDC (34,53 г, 0,18 моль), затем DMF (600 мл), предварительно охлажденный до 5 °C. После растворения триэтиламин (43,9 мл, 0,315 моль) добавляют по каплям, поддерживая температуру ниже 5 °C в течение еще 2 часов после окончания добавления. После ночи при комнатной температуре реакционную среду выливают в смесь воды и льда (2 кг) и DCM (0,5 л). После 15 минут перемешивания фазы разделяются. Водную фазу экстрагируют DCM (2 × 0,4 л). Органические фазы объединяют, промывают раствором 1 н. HCl (0,5 л), затем насыщенным раствором NaCl (0,5 л), сушат над $Na_2SO_4$, концентрируют при пониженном давлении, затем остаток очищают флэш-хроматографией (элюент: DCM, MeOH).

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

[000668] Раствор молекулы 24 (4,0 г, 3,05 ммоль) в этилендиамине (30 мл) нагревают до 50 °C в течение ночи. Затем реакционную среду разбавляют метилтетрагидрофураном, затем органическую фазу промывают 4 раза насыщенным раствором NaCl (4 x 30 мл), затем 2 раза водой (2 x 50 мл), затем сушат 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 комнатной температуры при перемешивании в течение ночи. Белый осадок затем выделяют фильтрацией в вакууме, промывают холодным ацетонитрилом (2 × 20 мл), затем сушат в вакууме.

Выход: 3,0 г (74 %)

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

ЖХ/МС (ИЭР): 1338,0 (рассчитано ($[M+H]^+$): 1338,0).

Пример A11: Молекула A11

[000669] Молекула A11 получена обычным методом синтеза пептидов в твердой фазе (SPPS) на смоле 2-хлортритилхлорида (CTC) (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.

Связывания 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).

Защитные группы Fmoc удаляют, используя раствор ДМФ/пиперидин 80:20 (10 В).

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

После концентрирования при пониженном давлении остаток очищают хроматографией на силикагеле (дихлорметан, метанол).

Выход: 56,5 г (65 %)

ЯМР $^1$H ($CD_3OD$, 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 ($[M+Na]^+$): 1894,2).

Пример A12: Молекула A12

Молекула 25: Продукт, полученный гидрированием фарнезола.

[000670] 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 на подушке из целита, промытой ТГФ, черное масло молекулы 25 получают после концентрирования при пониженном давлении. Это соединение используется без дополнительной очистки.

Выход: 61.60 г (100%)

ЯМР $^1$H ($CDCl_3$, 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.

[000671] К раствору молекулы 25 (61,60 г, 269,68 ммоль) в смеси дихлорэтан/вода (1350 мл/1080 мл) последовательно добавляют небольшими фракциями тетрабутиламмонийбромид (46,95 г, 145,63 ммоль), уксусную кислоту (416 мл, 7,28 моль), затем $KMnO_4$ (127,85 г, 809,04 ммоль) при поддержании температуры от 11 до 13 °C. Затем реакционную среду перемешивают в течение 4 часов 30 минут, кипятят с обратным

холодильником, охлаждают до 0 °C, затем подкисляют до pH 1 37%-ным раствором HCl (50 мл). $Na_2SO_3$ (186,94 г) добавляют постепенно, поддерживая температуру от 0 до 10 °C, и среду перемешивают до тех пор, пока она не станет полностью бесцветной. Среду подкисляют до pH 1 37%-ным раствором HCl, затем добавляют воду (500 мл) и DCM (500 мл). Фазы разделяют и водную фазу экстрагируют DCM (2 × 500 мл). Объединенные органические фазы промывают водным раствором 10% HCl (400 мл), водой (2 × 400 мл), водным насыщенным раствором NaCl (400 мл), сушат над $Na_2SO_4$, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Желтое масло молекулы 26 получают после очистки флэш-хроматографией (элюент: циклогексан, AcOEt).

Выход: 54,79 г (84 %)

ЯМР $^1$H ($CDCl_3$, м.д.): 0,85 (3H); 0,87 (6H); 0,97 (3H); 1,03-1,43 (13H); 1,52 (1H); 1,91 -2,01 (1H); 2,11-2,18 (1H); 2,32 -2,39 (1H).

ЖХ/МС (ИЭР-): 241,3 (рассчитано ($[M-H]^-$): 241,2).

Молекула 27: Продукт, полученный в результате сочетания молекулы 26 и метил-L-пролината.

[000672] К раствору молекулы 26 (54,70 г, 225,66 ммоль) в DCM (1500 мл) при 0 °C последовательно добавляют HOBt (3,46 г, 22,57 ммоль), DIPEA (117,92, 676,97 ммоль), метил L-пролинат гидрохлорид (56,06 г, 338,49 ммоль), затем EDC (64,89 г, 338,49 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 0 °C в течение 1 часа, затем при комнатной температуре в течение 18 часов. Затем среду разбавляют DCM (1000 мл), затем промывают водным насыщенным раствором $NaHCO_3$ (2 × 1 л), водным раствором 1 н. HCl (2 × 1000 мл) и насыщенным водным раствором NaCl (2 x 1000 мл). Органическую фазу сушат над $Na_2SO_4$, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении, в результате чего получают желтое масло молекулы 27, которое используют без дальнейшей очистки.

Выход: 77,15 г (97 %)

ЯМР $^1$H (DMSO-$d_6$, 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.

[000673] К раствору молекулы 27 (77,15 г, 218,22 ммоль) в смеси ТГФ/MeOH 1:1 (1454 мл) при 0 °C по каплям добавляют раствор LiOH (7,84 г, 327,33 ммоль) в воде (727 мл). Реакционную смесь перемешивают при 0 °C в течение 18 часов, затем при комнатной температуре в течение 5 часов. Органические растворители выпаривают при пониженном

давлении. Добавляют воду (500 мл), водный раствор 10% HCl (200 мл) и DCM (800 мл) и фазы разделяют. Водную фазу экстрагируют DCM (2 × 1 л). Органические фазы объединяют, промывают водой (500 мл), водным насыщенным раствором NaCl (500 мл), сушат над $Na_2SO_4$, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении, в результате чего получают желтое масло молекулы 28, которое используют без дальнейшей очистки.

Выход: 71,72 г (97 %)

ЯМР $^1$H (DMSO-$d_6$, м.д.): 0,73-0,95 (12H); 0,95-1,42 (13H); 1,51 (1H); 1,65-2,32 (7H); 3,24-3,64 (2H); 4,13-4,28 (0,8H); 4,37-4,50 (0,2H); 12,44 (1H).

ЖХ/МС (ИЭР+): 340,2 (рассчитано ($[M+H]^+$): 340,3).

Молекула A12

[000674] Молекула A12 получена обычным методом синтеза пептидов в твердой фазе (SPPS) на смоле 2-хлортритилхлорида (CTC) (34,5 г, 1,16 ммоль/г).

[000675] Прививка диамина к этилену (10,0 эквивалентов) проводится в DCM (10 В) в присутствии DIPEA (10,0 эквивалентов). Участки, которые не реагировали, замыкали метанолом (0,8 мл/г смолы) в конце реакции.

Сочетания защищенных аминокислот Fmoc-Lys(Fmoc) -OH (1,5 эквивалента), Fmoc-Glu (OMe)-OH (3,0 эквивалента) и молекулы 28 (3,0 эквивалента) проводят в смеси DCM/DMF 1:1 (10 В), в присутствии HATU (1,0 эквивалент по отношению к кислоте) и DIPEA (2,0 эквивалента по отношению к кислоте).

Защитные группы Fmoc удаляют, используя раствор ДМФ/пиперидин 80:20 (10 В) (после сочетания с лизином) или раствор морфолина при 50% в ДМФ (после сочетания с глутаминовыми кислотами).

Продукт отщепляют от смолы с использованием раствора DCM/TFA 50:50 (10 В). После выпаривания остаток растворяют в MeTHF (450 мл) и органическую фазу промывают насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (3 × 450 мл) и насыщенным водным раствором NaCl (200 мл). После сушки с $Na_2SO_4$ органическую фазу фильтруют, концентрируют при пониженном давлении и остаток очищают хроматографией на силикагеле (дихлорметан, метанол, $NH_4OH$).

Выход: 13,95 г (31 % за 7 стадий).

ЯМР $^1$H (ДМСО-$d_6$, м.д.): 0,73-0,91 (24H); 0,96 -2,41 (56H); 2,72 (2H); 2,89-3,10 (2H); 3,15-3,26 (2H); 3,26-3,51 (4H); 3,57 (3H); 3,58 (3H); 3,99-4,50 (5H) 6,07 (2H); 7,59-8,39 (5H).

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

Пример A13: Молекула A13

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

[000676] В реакторе γ-бензил-L-глутамат N-карбоксиангидрид (39,44 г, 149,82 ммоль) растворяют в ДМФ (81 мл) при 25 °C. Затем смесь перемешивают до полного растворения, охлаждают до -10 °C, затем быстро вводят раствор BocEDA (6,00 г, 37,45 ммоль) в ДМФ (7 мл). Реакционную среду перемешивают при 0 °C в течение 3 часов, затем добавляют раствор 4 M HCl в 1,4-диоксане (3,33 M, 11,8 мл, 39,29 ммоль). Реакционную среду перемешивают при комнатной температуре, затем пропускают через раствор MeOH/IPE (125 мл/495 мл), охлажденный на ледяной бане. После 65 часов перемешивания при комнатной температуре осадок отфильтровывают агломератом, промывают IPE (2 × 90 мл) и сушат при 30 °C при пониженном давлении.

Выход: 21,71 г (54 %)

DP (по оценкам по ЯМР $^1$H): 4,9

Средняя расчетная молярная масса молекулы 29 в форме гидрохлоридной соли составляет 1270,9 г/моль.

ЯМР $^1$H (ДМСО-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).

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

[000677] После растворения молекулы 29 в форме гидрохлорида (12,46 г, 9,80 ммоль) в DCM (115 мл) раствор охлаждают до 0 °C. Затем последовательно добавляют триэтиламин (2,35 г, 23,24 ммоль) и раствор миристоилхлорида (3,16 г, 12,79 ммоль) в DCM (16 мл). Реакционную среду перемешивают при 0 °C в течение 4 ч, затем при температуре в течение 2 часов, затем пропускают через IPE (920 мл). После 14 часов перемешивания при комнатной температуре осадок отфильтровывают, промывают EtOH (2 × 145 мл, затем 100 мл) и сушат при 30 °C при пониженном давлении.

Выход: 9,77 г (69 %)

DP (по оценкам по ЯМР $^1$H): 5,1

Средняя расчетная молярная масса молекулы 30 составляет 1488,7 г/моль.

ЯМР $^1$H ($CDCl_3$, м.д.): 0,87 (3H); 1,07-1,51 (29H); 1,51-1,64 (2H); 1,80-2,75 (22,4H); 2,98-3,73 (4H); 3,84-4,50 (5,1H); 4,86-5,32 (10,2H); 5,71-6,47 (1H); 6,72-8,38 (31,6H).

Молекула A13

[000678] К раствору молекулы 30 (4,70 г, 3,16 ммоль) в DCM (31 мл) при 0 °C добавляют TFA (31 мл). Реакционную среду перемешивают при 0 °C в течение 2 часов, затем концентрируют при пониженном давлении и при комнатной температуре. Остаток возвращают в DCM (100 мл), затем сушат, концентрируют при пониженном давлении и при комнатной температуре. Остаток растворяют в DCM (100 мл) и промывают водным раствором карбонатного буфера при pH = 10,4 (326 мл, затем 2 × 200 мл), затем водным раствором HCl (0,1 н., 2 × 200 мл). Органический раствор сушат над $Na_2SO_4$, фильтруют, затем сушат, концентрируют при 40 °C при пониженном давлении.

Выход: 3,96 г (88 %)

DP (по оценкам по ЯМР $^1$H): 5,2

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

ЯМР $^1$H (TFA-d, ppm): 0,91 (3H); 1,17-1,47 (20H); 1,60-1,74 (2H); 1,99-2,78 (22,8H); 3,41-4,05 (4H); 4,62-4,83 (5,2H); 5,05-5,35 (10,4H); 6,99-8,02 (26H).

Пример A15: Молекула A15

[000679] Молекула A15 получена обычным методом синтеза пептидов в твердой фазе (SPPS) на смоле 2-хлортритилхлорида (CTC) (16,0 г, 1,16 ммоль/г).

[000680] Прививка диамина к этилену (20,0 эквивалентов) проводится в DCM (10 В). Участки, которые не реагировали, замыкали метанолом (0,8 мл/г смолы) в конце реакции.

[000681] 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 DCM (10 В) (сочетание Lys и молекулы 11) или смеси DCM/DMF a1:1 (10 В) в присутствии HATU (1,0 эквивалент по отношению к кислоте) и смеси DIPEA (1,5 эквивалента по отношению к кислоте).

[000682] Защитные группы Fmoc удаляют, используя раствор DMF/пиперидин 80:20 (10 В) (после сочетания с лизином) или раствор DBU при 1% в DMF (после сочетания с глутаминовой кислотой)

[000683] Продукт отщепляют от смолы с использованием раствора DCM/TFA 50:50 (10 В). После выпаривания остаток растворяют в этилацетате (400 мл) и органическую фазу промывают водным раствором карбонатного буфера при pH 10 (1 M) (2 x 400 мл), затем насыщенным водным раствором NaCl (400 мл). После сушки с $Na_2SO_4$ органическую фазу фильтруют, концентрируют при пониженном давлении и остаток

очищают хроматографией на силикагеле (дихлорметан, метанол, $NH_4OH$), затем перекристаллизацией в ацетонитриле.

Выход: 16,20 г (70 % за 7 этапов).

ЯМР $^1H$ (ДМСО-$d_6$, м.д.): 0,85 (6H); 1,11-2,57 (72H); 2,50-5,57 (2H); 2,90-3,08 (4H); 3,36-3,61 (4H); 4,06-4,43 (5H); 5,08 (4H); 7,27-7,40 (10H); 7,51-8,31 (5H).

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

Пример A16: Молекула A16

Молекула 32: Продукт, полученный SPPS

[000684] Молекула 32 получается обычным методом синтеза пептидов в твердой фазе (SPPS) на смоле 2-хлортритилхлорида (CTC) (50,0 г, 1,14 ммоль/г).

[000685] Прививка первой аминокислоты Fmoc-Glu(OtBu)-OH (1,3 эквивалента) проводится в DCM (10 В) в присутствии DIPEA (2,6 эквивалента). Участки, которые не реагировали, замыкали метанолом (0,8 мл/г смолы) в конце реакции.

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

Защитные группы Fmoc удаляют, используя раствор ДМФ/пиперидин 80:20 (10 В).

[000686] Продукт отщепляют от смолы с использованием раствора DCM/HFIP 80:20 (10 В).

[000687] После концентрирования при пониженном давлении остаток очищают растиранием в диизопропиловом эфире.

Выход: 35,78 г (90 %)

ЯМР $^1H$ ($CDCl_3$, м.д.): 0,88 (3H); 1,19 -1,35 (20H); 1,43 (9H); 1,44 (9H); 1,55-1,67 (2H); 1,90-2,46 (14H); 3,46-3,54 (1H); 3,63-3,71 (1H); 4,33-4,40 (1H); 4,43-4,52 (2H) 7,35 (0,05H); 7,40 (0,05H); 7.63 (0.95H); 7,94 (0,95H).

ЖХ/МС (ИЭР+): 696,4 (рассчитано ($[M+H]^+$): 696,5).

Молекула 33: Продукт, полученный в результате реакции между молекулой 32 и этилендиамином N-CBz

[000688] 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 дополнительной очистки.

Выход: 37,6 г (100 %)

ЯМР $^1$H ($CDCl_3$, м.д.): 0,88 (3H); 1,19 -1,34 (20H); 1,42 (9H); 1,44 (9H); 1,52-2,54 (16H); 3,16-3,70 (6H); 4,08-4,15 (1H); 4,19-4,25 (1H); 4,43-4,53 (1H); 5,00 (1H), 5,08 (1H); 6,56 (1H); 7,00 (1H); 7,24-7,37 (5H); 7,59 (1H); 8,41 (1H).

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

Молекула A16

[000689] К раствору молекулы 33 (37,6 г, 43,11 ммоль) в метаноле (376 мл) добавляют $Pd/Al_2O_3$ (3,76 г) в атмосфере аргона. Смесь помещают в атмосферу водорода (7 бар) и перемешивают при комнатной температуре в течение 72 часов. После фильтрации катализатора на P4, затем на 0,2 мкм мембране из PTFE Omnipore фильтрат концентрируют при пониженном давлении, в результате чего молекула A16 образует липкое масло.

Выход: 31,06 г (98 %)

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

Молекула A17

[000690] Молекула A17 получена обычным методом синтеза пептидов в твердой фазе (SPPS) на смоле 2-хлортритилхлорида (CTC) (64,66 г, 1,16 ммоль/г).

Прививка диамина к этилену (10,0 эквивалентов) проводится в DCM (10 В) в присутствии DIPEA (10,0 эквивалентов). Участки, которые не реагировали, замыкали метанолом (0,8 мл/г смолы) в конце реакции.

[000691] Связывания защищенных аминокислот Fmoc-Glu(OtBu)-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 сочетания молекулы 28 в присутствии HATU (1,0 эквивалент по отношению к кислоте) и DIPEA (2,0 эквивалента по отношению к кислоте).

Защитные группы Fmoc удаляют, используя раствор ДМФ/морфолин 50:50 (10 В).

[000692] Продукт отщепляют от смолы с использованием раствора DCM/TFA 50:50 (10 В). После выпаривания остаток растворяют в MeTHF (500 мл) и органическую фазу промывают 5% водным раствором $Na_2CO_3$ (3 × 250 мл), затем водные фазы экстрагируют MeTHF (1 × 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), в результате чего получают гидрохлоридную соль молекулы A17 в виде светло-коричневого твердого вещества.

Выход: 12,48 г (30 % за 5 этапов).

ЯМР $^1$H (ДМСО-$d_6$, м.д.): 0,76-0,90 (12H); 0,97-1,41 (13H); 1,45-1,55 (1H); 1,68-2,40 (11H); 2,77-2,92 (2H); 3,20-3,64 (4H); 3,57 (3H); 4,15-4,49 (2H); 7,90 -8,48 (5H).

ЖХ/МС (ИЭР+): 525,5 (рассчитано ($[M+H]^+$): 525,4).

Пример A18: Молекула A18

Молекула 34: Продукт, полученный гидрированием фитола.

[000693] К раствору фитола (260,00 г, 878,78 ммоль) в этаноле (1,25 л) в атмосфере аргона добавляют никель Ренея в концентрации 50% в воде (30,75 г, 175,36 ммоль). Среду помещают под 1 бар дигидрогена, затем перемешивают в течение 8 часов при комнатной температуре. После фильтрации на подушке из целита/диоксида кремния/целита и промывки этанолом получают бесцветное масло молекулы 34 после концентрирования при пониженном давлении.

Выход: 261,40 г (кол.)

ЯМР $^1$H ($CDCl_3$, м.д.): 0,84 (6H); 0,86 (6H); 0,89 (3H), 1,00-1,46 (22H); 1,46-1,68 (3H); 3,61-3,73 (2H).

Молекула 35: Продукт, полученный окислением молекулы 34.

[000694] Используя способ, аналогичный тому, который используется для получения молекулы 26, применяемой к молекуле 34 (29,00 г, 97,13 ммоль), получают желтое масло молекулы 35.

Выход: 28,70 г (94 %)

ЯМР $^1$H ($CDCl_3$, 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 ($[M-H]^-$): 311,3).

Молекула 36: Продукт, полученный в результате сочетания молекулы 35 и метил-L-пролината.

[000695] Используя способ, аналогичный тому, который используется для получения молекулы 27, примененной к молекуле 35 (18,00 г, 57,59 ммоль), и к метил-L-пролинату (14,31 г, 86,39 ммоль), получают желтое масло молекулы 36.

Выход: 23,20 г (95 %)

ЯМР $^1$H (ДМСО-$d_6$, м.д.): 0,78-0,89 (15H); 0,97-1,43 (20H); 1,43-1,56 (1H); 1,70-1,96 (4H); 1,96-2,32 (3H); 3,33-3,56 (2H); 3,59 (0,6H); 3,67 (2,4H); 4,27 (0,8H); 4,57 (0,2H).

ЖХ/МС (ИЭР): 424,4 (рассчитано ($[M+H]^+$): 424,4).

Молекула 37: Продукт, полученный омылением молекулы 36.

[000696] Используя способ, аналогичный тому, который используется для получения молекулы 28, применяемой к молекуле 36 (21,05 г, 49,68 ммоль), получают желтое масло молекулы 37.

Выход: 20,40 г (99 %)

ЯМР $^1$H (ДМСО-$d_6$, м.д.): 0,77-0,91 (15H); 0,97-1,43 (20H); 1,43-1,56 (1H); 1,67-1,96 (4H); 1,96-2,29 (3H); 3,26-3,56 (2H); 4,20 (0,8H); 4,41 (0,2H).

ЖХ/МС (ИЭР): 410,3 (рассчитано ($[M+H]^+$): 410,4).

Молекула A18

[000697] Молекула A18 получена обычным методом синтеза пептидов в твердой фазе (SPPS) на смоле 2-хлортритилхлорида (CTC) (26,72 г, 1,16 ммоль/г).

[000698] Используя процесс, аналогичный тому, который использовали для получения молекулы A17, применяли 4,7,10-триокса-1,13-тридекандиамин (TOTA, 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 (23 % за 5 этапов).

ЯМР $^1$H (ДМСО-$d_6$, м.д.): 0,76-0,89 (15H); 0,97-2,38 (36H); 2,77-2,87 (2H); 3,00-3,17 (3H); 3,32-3,54 (13H); 3,57 (3H); 4,09-4,18 (0,75H); 4,20-4,29 (1H); 4,39-4,47 (0,25H); 7,63-8,36 (5H).

ЖХ/МС (ИЭР+): 755,7 (рассчитано ($[M+H]^+$): 755,6).

Молекула A19

[000699] Молекула A19 синтезируется так же, как и молекула A16, с использованием молекулы 14 вместо молекулы 11 на стадии SPPS.

Общий выход (3 стадии): 32,6 г (81 %)

ЯМР $^1$H ($CDCl_3$, 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 ($[M+H]^+$): 710,5).

Пример A20: Молекула A20

[000700] Молекула A20 получена обычным методом синтеза пептидов в твердой фазе (SPPS) на смоле 2-хлортритилхлорида (CTC) (40,00 г, 1,16 ммоль/г).

Прививка диамина к этилену (20,0 эквивалентов) проводится в DCM (10 В). Участки, которые не реагировали, замыкали метанолом (0,8 мл/г смолы) в конце реакции.

Сочетания защищенных аминокислот Fmoc-Lys(Fmoc)-OH (1,5 эквивалента), Fmoc-Glu(OtBu)-OH (2,5 эквивалента) и молекулы 11 (2,5 эквивалента) проводят в ДМФ (10 В), в присутствии HATU (1,0 эквивалент по отношению к кислоте) и DIPEA (1,5 эквивалента по отношению к кислоте).

[000701] Защитные группы Fmoc удаляют, используя раствор ДМФ/пиперидин 80:20 (10 В).

[000702] Продукт отщепляют от смолы с использованием раствора DCM/TFA 50:50 (10 В). После выпаривания остаток растворяют в воде (600 мл), pH раствора доводят до 7 добавлением раствора 5 н. NaOH, затем продукт лиофилизируют. Лиофилизат очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан, метанол, $NH_4OH$), в результате чего молекула A20 образуется в виде белого твердого вещества.

Выход: 24,6 г (50 % за 7 этапов).

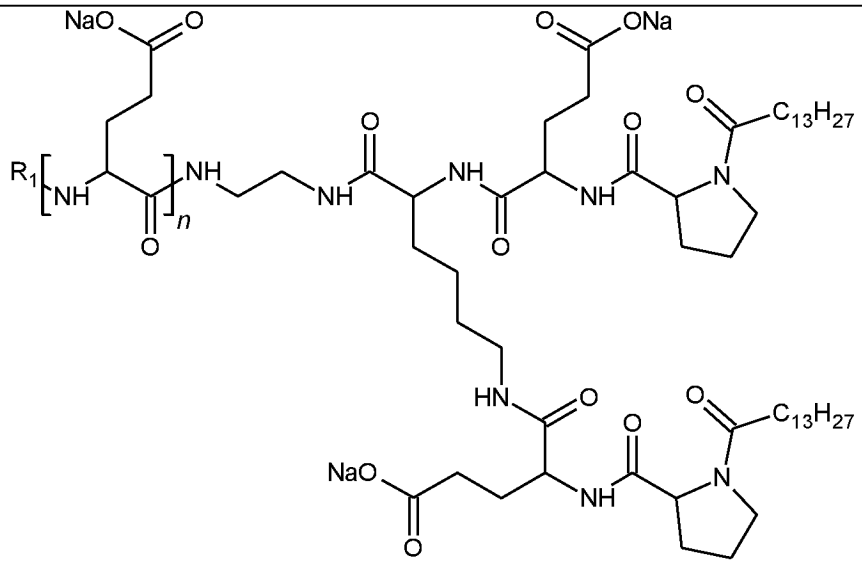
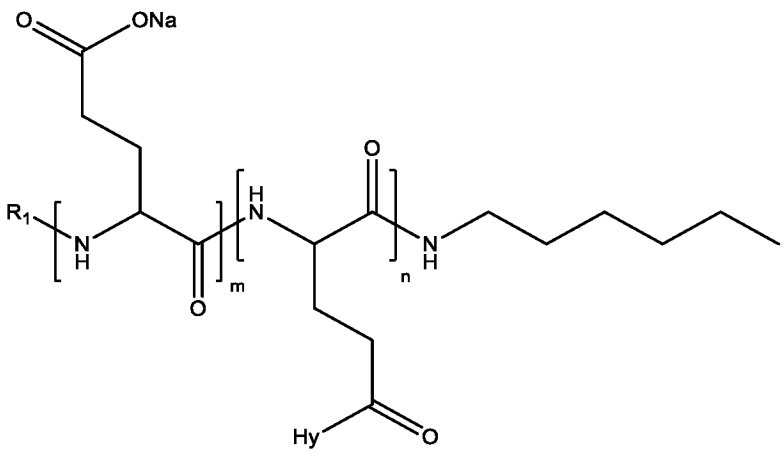
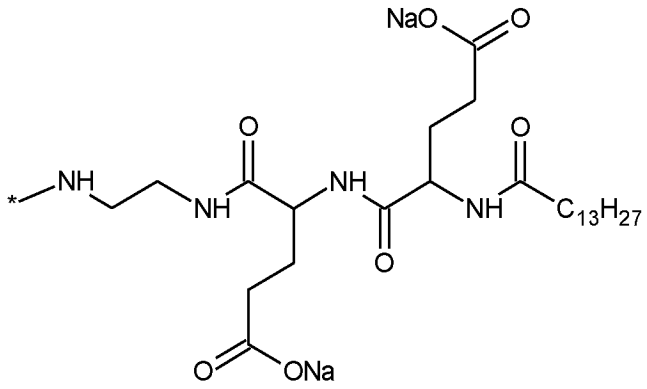
ЯМР $^1H$ (MeOD-d4, м.д.): 0,90 (6H); 1,18-2,45 (68H); 2,45-2,60 (2H); 3,05-3,11 (2H); 3.11-3.19 (1H); 3,23-3,33 (1H); 3,43-3,66 (4H); 3,82-3,94 (2H); 4,10-4,51 (5H).

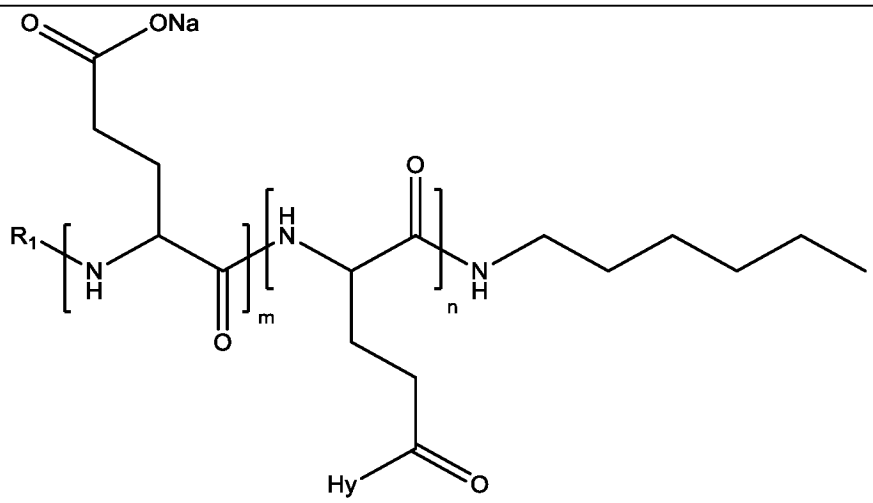
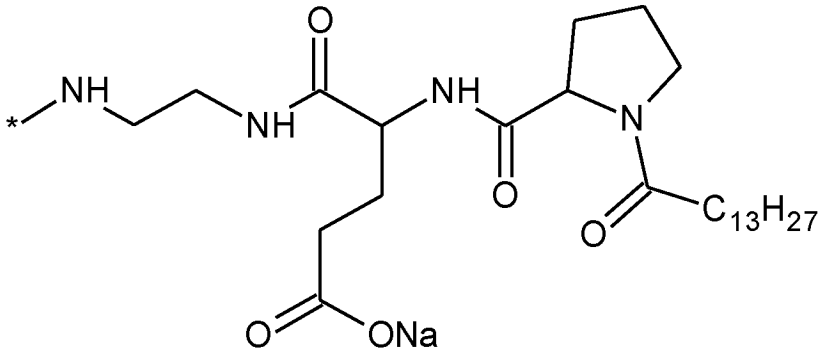
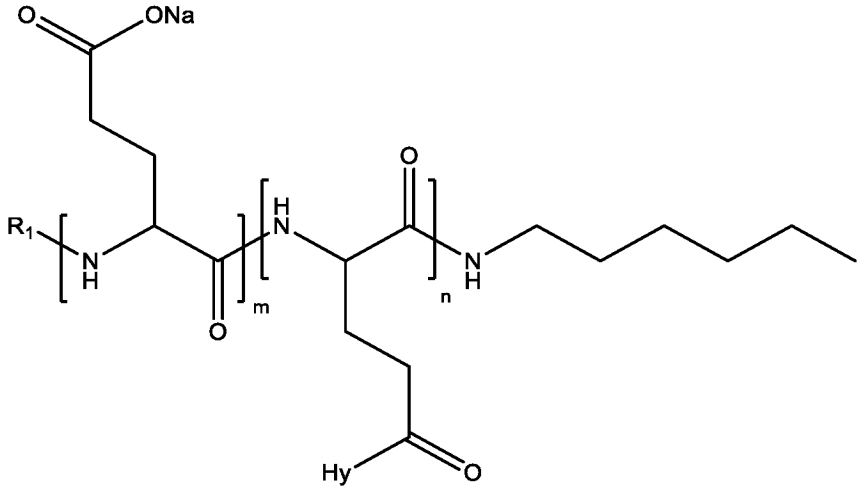
ЖХ/МС (ИЭР+): 1061,9 (рассчитано ($[M+H]^+$): 1061,8).

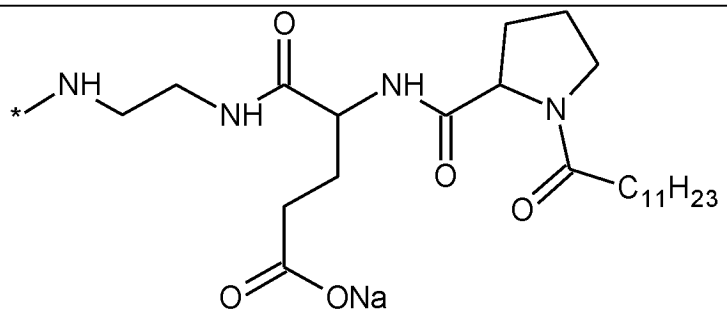
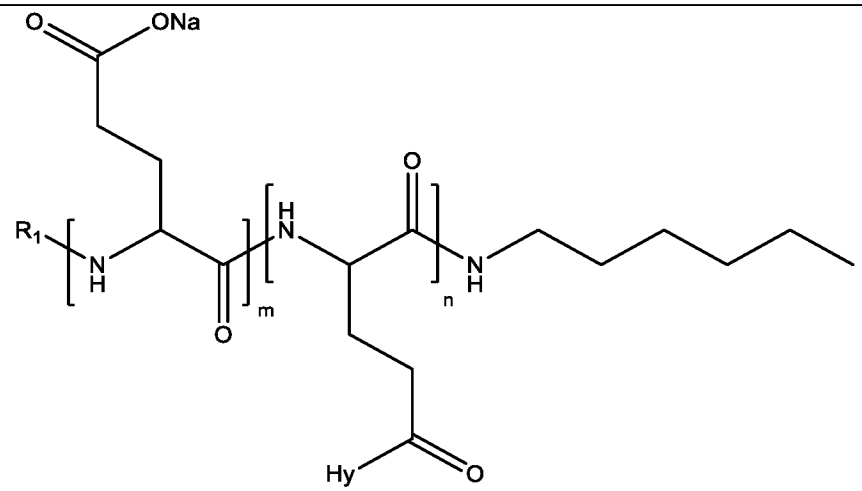
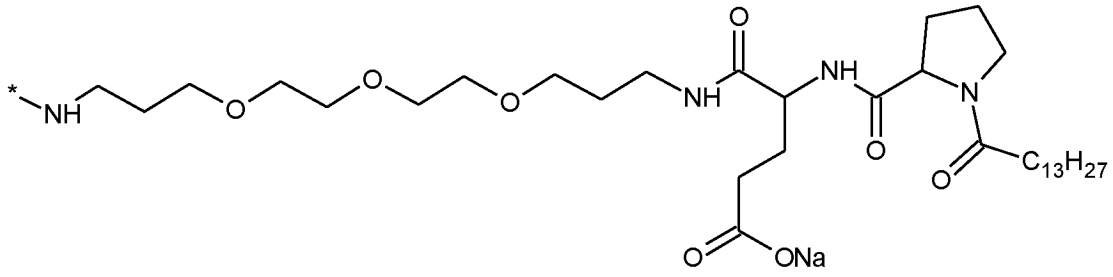
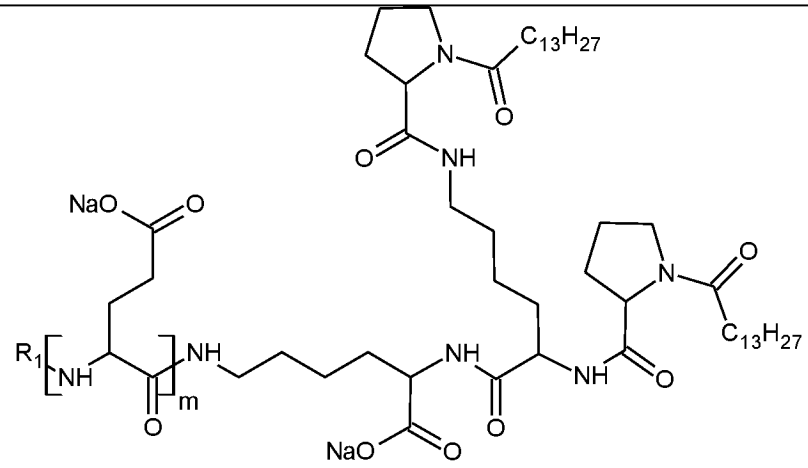
Часть B - Синтез гидрофобных сополиаминокислот

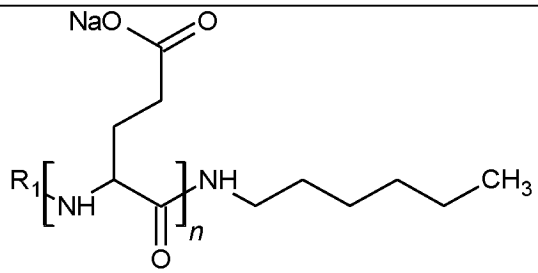
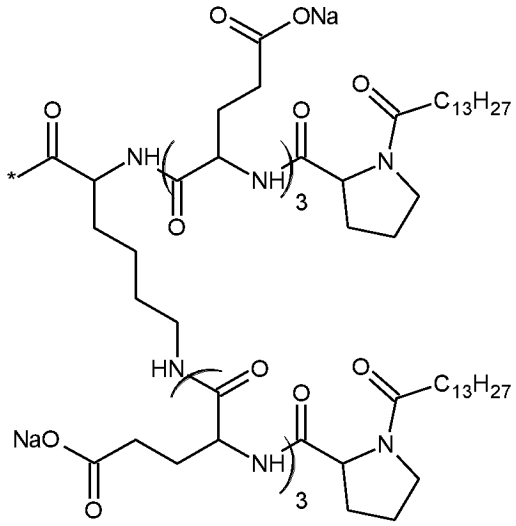
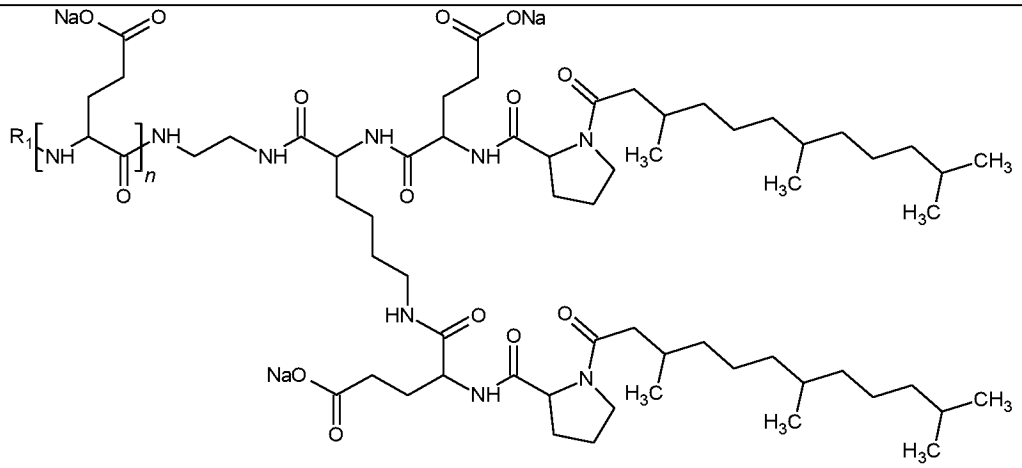
i) Сополиаминокислоты в соответствии с формулами XXX, XXXb и XXXa

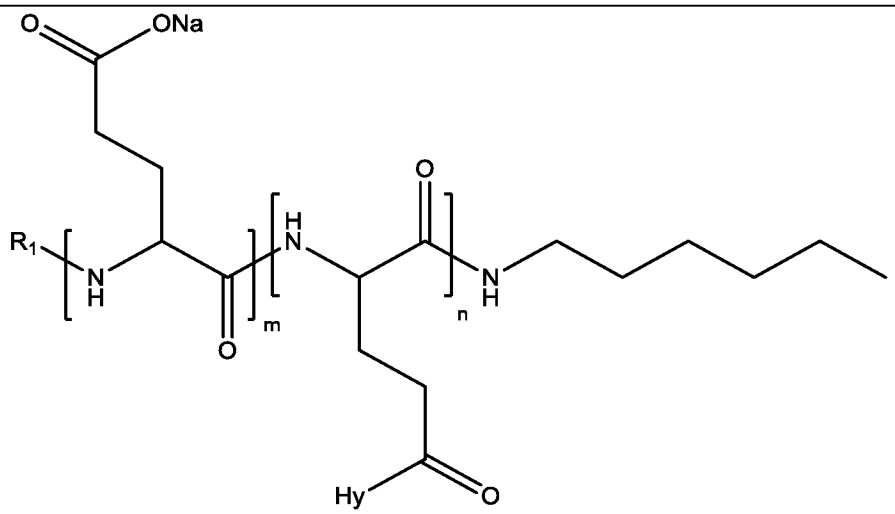
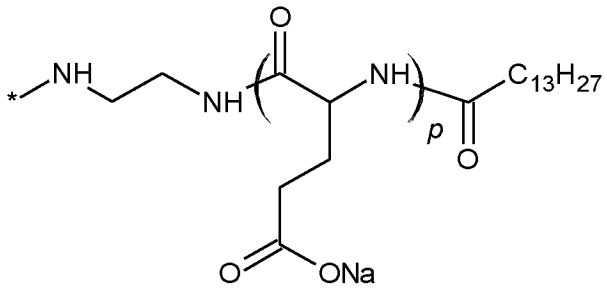
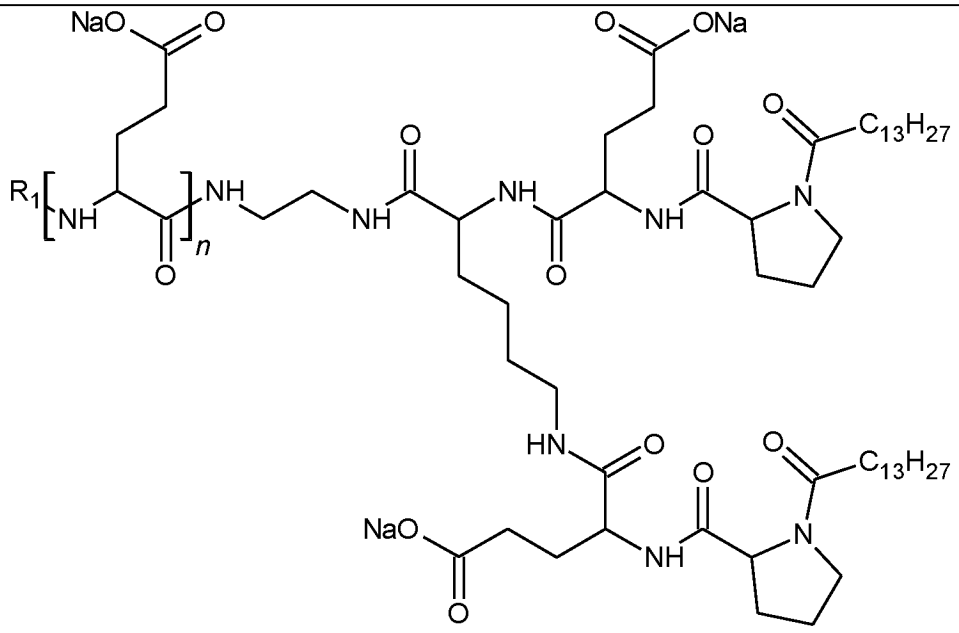
| No. | СОПЛИАМИНОКИСЛОТЫ, НЕСУЩИЕ КАРБОКСИЛАТНЫЕ ЗАРЯДЫ И ГИДРОФОБНЫЕ РАДИКАЛЫ |
|---|---|

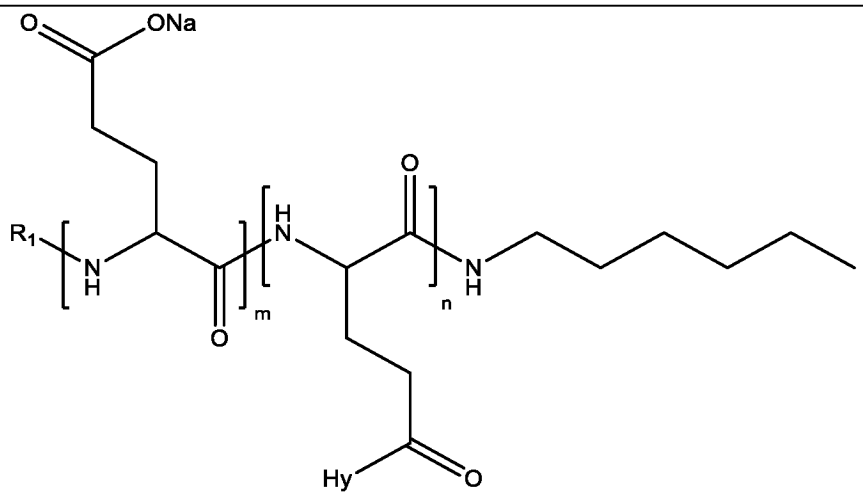
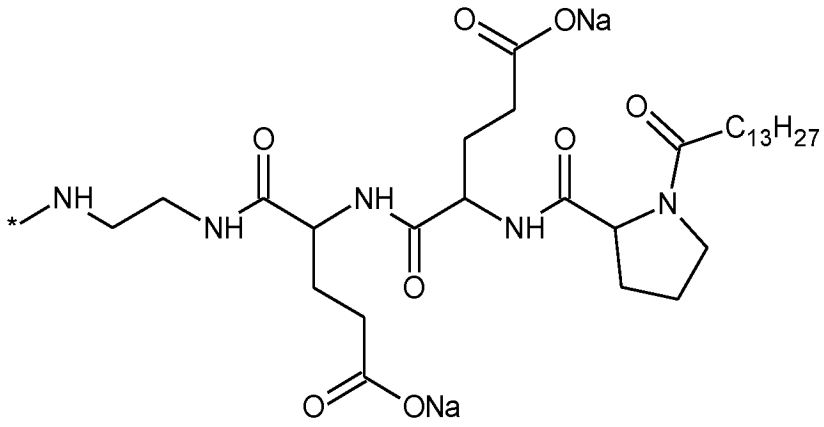
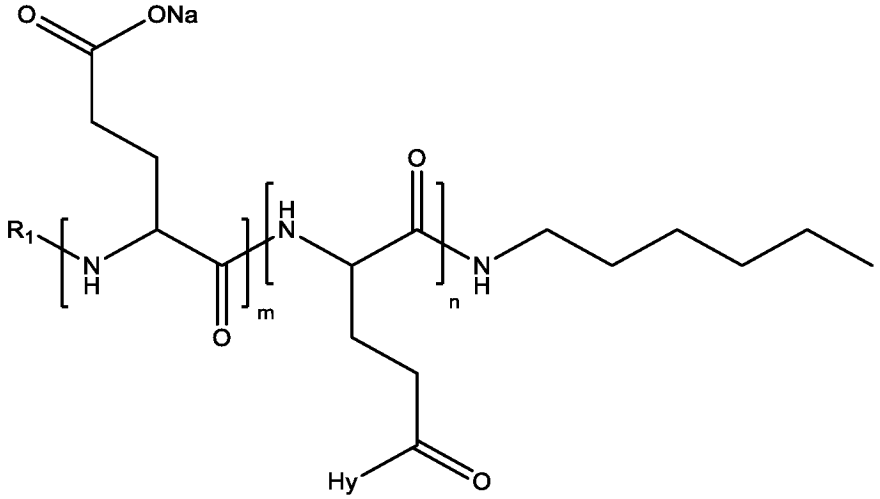
| | |
|---|---|
| B1 |  <br>i = 0,038, DP = 26<br>$R_1$ = H или пироглутамат |
| B2 |  <br>i= 0,15, DP (m + n) = 40<br>Hy =<br>  <br>$R_1$ = H или пироглутамат |

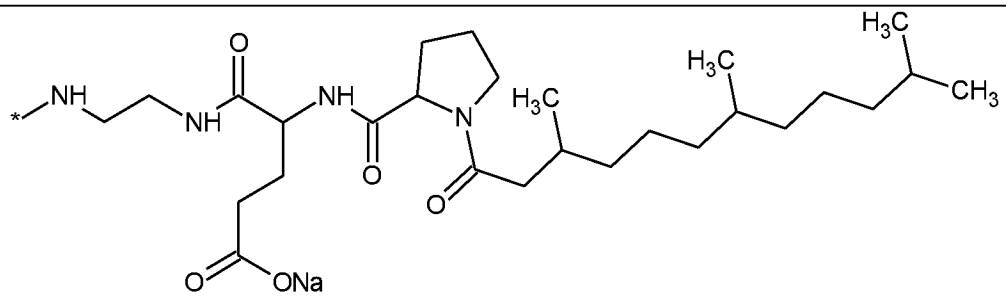
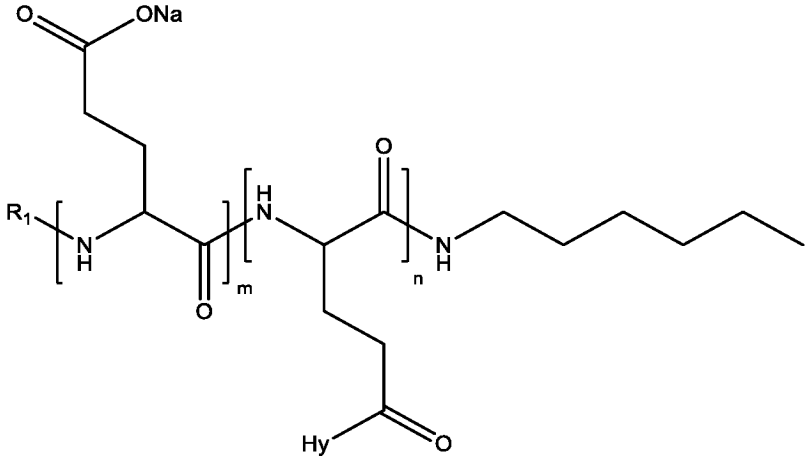
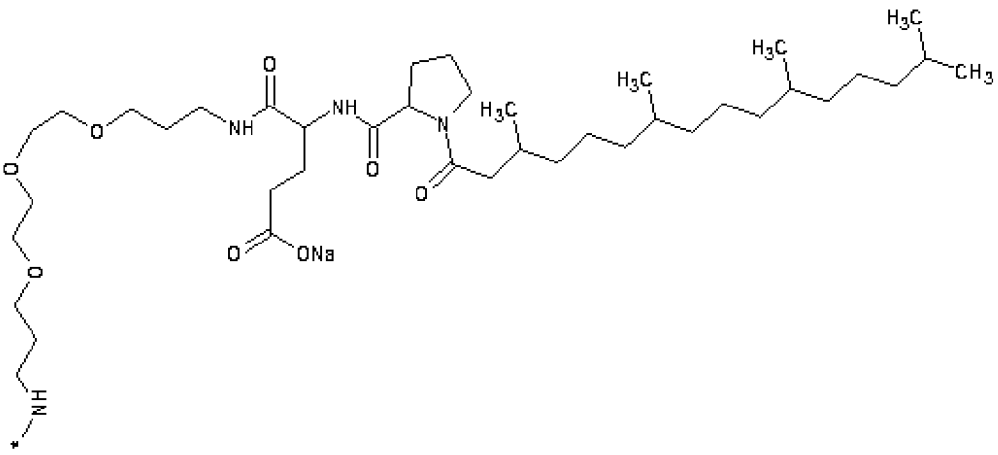
| | |
|---|---|
| B3 |  <br>i= 0,15, DP (m + n) = 40<br>Hy =<br>  <br>$R_1$ = H или пироглутамат |
| B4 |  <br>i= 0,15, DP (m + n) = 40<br>Hy = |

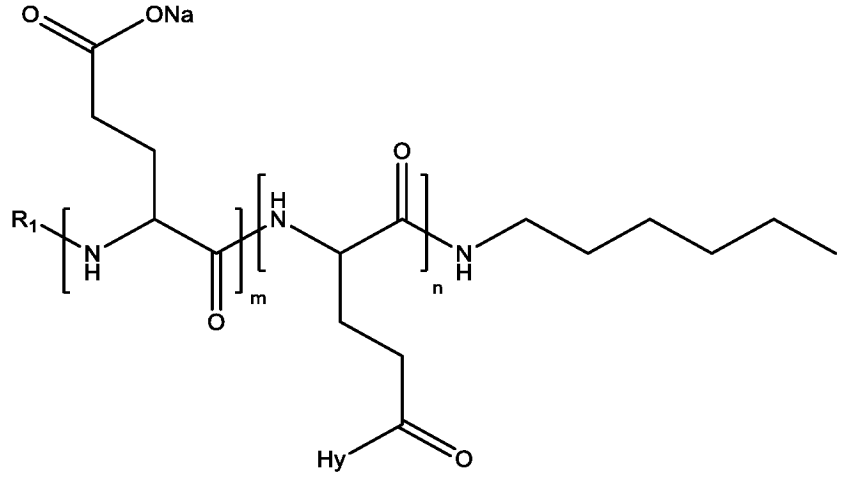
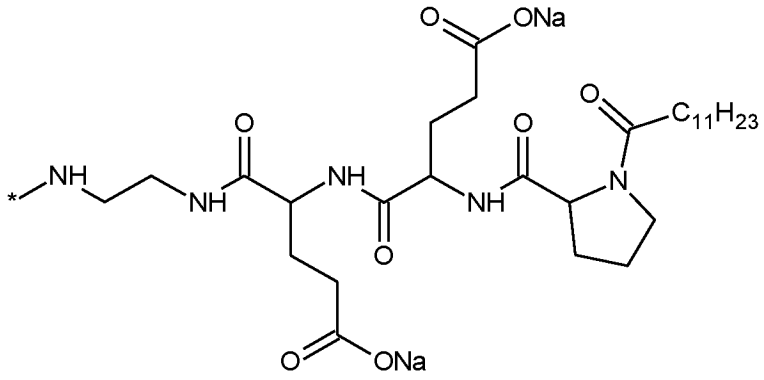
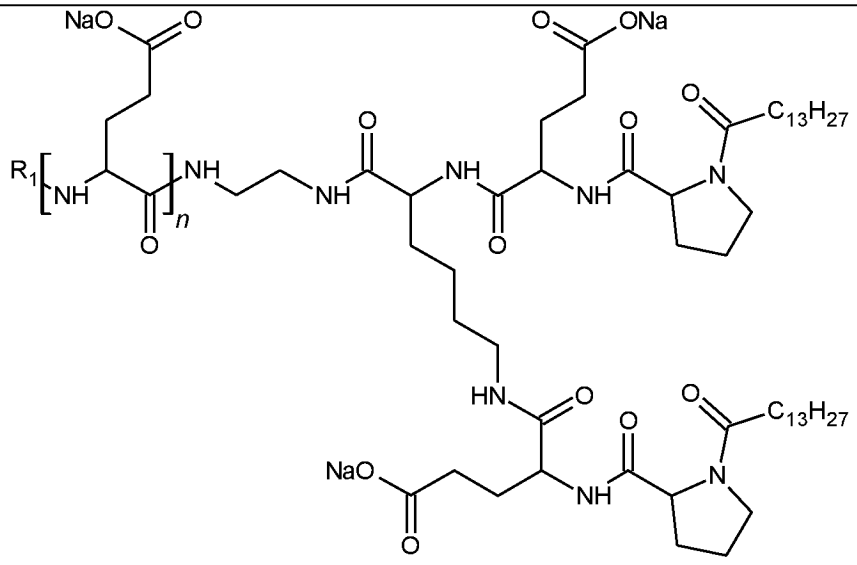
| | |
|---|---|
| |  <br>$R_1$ = H или пироглутамат |
| B5 |  <br>i= 0,15, DP (m + n) = 40<br>Hy =<br>  <br>$R_1$ = H или пироглутамат |
| B7 |  <br>i = 0,038, DP = 26 |

| | |
|---|---|
| | $R_1$ = H или пироглутамат |
| B13 |  <br>i = 0,042, DP = 24<br>$R_1$ =<br>  |
| B14 |  <br>i = 0,042, DP = 24<br>$R_1$ = H или пироглутамат |

| | |
|---|---|
| B15 |  <br>i= 0,15, DP (m + n) = 40<br>Hy =<br>  <br>DP (p) = 5,2<br>$R_1$ = H или пироглутамат |
| B17 |  <br>i = 0,1, DP = 10<br>$R_1$ = H или пироглутамат |

| | |
|---|---|
| B18 |  <br>i= 0,15, DP (m + n) = 40<br>Hy =<br>  <br>$R_1$ = H или пироглутамат |
| B19 |  <br>i= 0,15, DP (m + n) = 40<br>Hy = |

| | |
|---|---|
| |  <br>$R_1$ = H или пироглутамат |
| B20 |  <br>i= 0,15, DP (m + n) = 40<br>Hy =<br>  <br>$R_1$ = H или пироглутамат |

| | |
|---|---|
| B21 |  <br>i= 0,15, DP (m + n) = 40<br>Hy =<br>  <br>$R_1$ = H или пироглутамат |
| B22 |  <br>i = 0,05, DP = 20<br>$R_1$ = H или пироглутамат |

Сополиаминокислота B1: поли-L-глутамат натрия, модифицированный на одном из его концов молекулой A1 с молярной массой числом (Mn) 2800 г/моль

[000703] В предварительно высушенной в печи колбе N-карбоксиангидрид γ-бензил-L-глутамата (8,95 г, 34 ммоль) растворяют в безводном ДМФ (34 мл). Смесь охлаждают до 4 °C, затем быстро вводят раствор молекулы A1 (1,64 г, 1,55 ммоль) в хлороформе (6,6 мл). Смесь перемешивают от 4 °C до комнатной температуры в течение 68 часов, затем нагревают до 65 °C в течение 2 часов. Половину растворителя отгоняют при пониженном давлении, затем реакционную среду охлаждают до комнатной температуры и выливают по каплям в диизопропиловый эфир (300 мл) при перемешивании. Белый осадок извлекают фильтрованием, промывают диизопропиловым эфиром (5 × 50 мл), затем сушат при пониженном давлении и 30 °C, чтобы получить белое твердое вещество. Твердое вещество (7,9 г) разбавляют в TFA (30 мл) и затем по каплям добавляют 33%-ный раствор бромистоводородной кислоты (HBr) в уксусной кислоте (21 мл, 120 ммоль) при 0 °C. Раствор перемешивают в течение 2 часов при комнатной температуре, затем по каплям добавляют по каплям смесь 1:1 (об./об.) диизопропилового эфира/воды при перемешивании (360 мл). После перемешивания в течение 2 часов гетерогенную смесь оставляют на ночь. Белый осадок выделяют фильтрацией, последовательно промывают IPE (2 × 30 мл), затем водой (2 × 30 мл). Полученное твердое вещество растворяют в воде (200 мл), доводя pH до 7, добавляя 1 н. водный раствор соды. Добавляют воду (65 мл). Смесь фильтруют через фильтр 0,45 мкм, затем очищают ультрафильтрацией против 0,9% раствора NaCl и затем водой до тех пор, пока проводимость пермеата не станет менее 50 мкСм/см. Затем сополиаминокислоту концентрируют до примерно теоретической 25 г/л, pH доводят до 7 и водный раствор фильтруют через 0,2 мкм. Этот раствор разбавляют водой и ацетоном для получения раствора с концентрацией 12 г/л, содержащего 30% массы ацетона, затем фильтруют через фильтр с активированным углем (3M R53SLP). Ацетон отгоняют (40 °C, 100 мбар) и раствор очищают ультрафильтрацией против 0,9% раствора NaCl, затем воды, пока кондуктометрия пермеата не станет меньше 50 мкСм/см. Затем раствор сополиаминокислоты концентрируют и pH доводят до 7. Водный раствор фильтруют через 0,2 мкм и хранят при 4 °C.

Сухой экстракт: 17,8 мг/г

DP (по оценкам согласно ЯМР $^{1}H$): 26

По данным ЯМР $^{1}H$ : i = 0,038

Средняя расчетная молярная масса сополиаминокислоты B1 составляет 4994 г/моль.

Органическая ВЭЖХ-SEC (PEG-калибровка) : Mn = 2800 г/моль

Сополиаминокислота B2: поли-L-глутамат натрия, модифицированный молекулой A2, сложные эфиры которого омылены и имеют среднечисловую молярную массу (Mn) 5200 г/моль

Сополиаминокислота B2-1: поли-L-глутаминовая кислота, полученная в результате полимеризации γ-бензил-L-глутамата N-карбоксиангидрида, инициированного гексиламином

[000704] В реакторе с рубашкой γ-бензил-L-глутамат N-карбоксиангидрид (500 г, 1,90 моль) растворяется в безводном ДМФ (1100 мл). Затем смесь перемешивают до полного растворения, охлаждают до 0 °C, затем быстро вводят гексиламин (6,27 мл, 47,5 ммоль). Смесь перемешивают при 0 °C в течение 5 часов, от 0 °C до 20 °C в течение 7 часов, затем при 20 °C в течение 7 часов. Затем реакционную среду нагревают до 65 °C в течение 2 ч, охлаждают до 55 °C и в течение 1 ч 30 вводят метанол (3300 мл). Затем реакционную смесь охлаждают до 0 °C и перемешивают в течение 18 часов. Белый осадок извлекают фильтрацией, промывают диизопропиловым эфиром (2 × 800 мл), затем сушат при пониженном давлении при 30 °C, что приводит к поли(гамма-бензил-L-глутаминовой)кислоте (PBLG).

[000705] К раствору PBLG (180 г) в N,N-диметилацетамиде (DMAc, 450 мл) добавляют $Pd/Al_2O_3$ (36 г) в атмосфере аргона. Смесь помещают в атмосферу водорода (10 бар) и перемешивают при 60 °C в течение 24 часов. После охлаждения до комнатной температуры и фильтрации катализатора на спеченном P4, затем фильтрации через гидрофильную мембрану из Omnipore PTFE 0,2 мкм, по каплям выливают раствор воды с pH 2 (2700 мл) на раствор DMAc через период 45 минут при перемешивании. После 18 часов перемешивания белый осадок выделяют фильтрацией, промывают водой (4 × 225 мл), затем сушат при пониженном давлении и температуре 30 °C.

Сополиаминокислота B2

[000706] Сополиаминокислоту B2-1 (15,0 г) растворяют в ДМФ (230 мл) при 40 °C, затем добавляют N-метилморфолин (NMM, 11,57 г, 114,4 ммоль). В то же время молекулу A2 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 полного растворения. К раствору сополиаминокислоты, охлажденному до 25 °C, последовательно добавляют раствор молекулы A2 N-оксида 2-гидроксипиридина (HOPO, 3,81 г, 34,3 ммоль), затем EDC (6,58 г, 34,3 ммоль).

Реакционную среду перемешивают при 25 °C в течение 2 ч, фильтруют через тканый фильтр 0,2 мм и капают капля по каплям на 2,6 л воды, содержащей 15% NaCl по массе и HCl (pH 2), при перемешивании. В конце добавления pH доводят до 2 с помощью раствора 1 н. HCl, и суспензию оставляют на ночь. Осадок собирают, затем промывают 2 x 100 мл воды. Полученное белое твердое вещество растворяют в 1,2 л воды медленным добавлением водного раствора 1 н. NaOH до pH 7 при перемешивании, затем раствор фильтруют через фильтр 0,45 мкм. Добавляют этанол (30% по массе), затем раствор фильтруют через фильтр с активированным углем (3M R53SLP). Медленно добавляют раствор 10 н. NaOH при перемешивании до pH 13, затем смесь перемешивают в течение 2 часов. После нейтрализации до pH 7 путем добавления 37%-ного раствора HCl полученный прозрачный раствор очищают ультрафильтрацией против 0,9%-ного раствора NaCl, а затем водой, до тех пор, пока проводимость пермеата не станет менее 50 мкСм/см. Затем раствор сополиаминокислоты концентрируют и pH доводят до 7. Водный раствор фильтруют через 0,2 мкм и хранят при 4 °C.

Сухой экстракт: 22,6 мг/г

DP (по оценкам согласно ЯМР $^{1}$H): 40

По данным ЯМР $^{1}$H : i = 0,15

Средняя расчетная молярная масса сополиаминокислоты B2 составляет 9301 г/моль.

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

Сополиаминокислота B3: поли-L-глутамат натрия, модифицированный молекулой A3, сложный эфир которого омылен и имеет среднечисловую молярную массу (Mn) 4900 г/моль

[000707] Сополиаминокислоту B2-1 (12,0 г) растворяют в ДМФ (92 мл) при 40 °C, затем добавляют N-метилморфолин (NMM, 9,25 г, 91,5 ммоль). В то же время готовят раствор молекулы A3 в форме гидрохлоридной соли (7,51 г, 13,7 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (DIPEA, 2,39 мл, 13,7 ммоль) в ДМФ (27 мл). К раствору сополиаминокислоты, охлажденному до 25 °C, последовательно добавляют раствор молекулы A3 N-оксида 2-гидроксипиридина (HOPO, 3,05 г, 27,4 ммоль). Смесь охлаждают до 0 °C, затем добавляют EDC (5,26 г, 27,4 ммоль). Через 5 минут при 0 °C реакционную среду перемешивают при 25 °C в течение 2 часов, фильтруют через 0,2 мм тканевый фильтр и капля по капле заливают 950 л воды, содержащей 15% NaCl по массе и HCl (pH 2) при перемешивании. В конце добавления pH доводят до 2 с помощью раствора 1 н. HCl, и суспензию оставляют на ночь. Осадок собирают, затем промывают 3 x 100 мл

воды. Полученное твердое вещество растворяют в 1 л воды путем медленного добавления водного раствора 1 н. NaOH до pH 7 при перемешивании. После полного растворения pH доводят до pH 12 в течение 2 часов, затем до pH 13 в течение 1 часа путем добавления 10 н раствора NaOH. После нейтрализации до pH 7 путем добавления 37% раствора 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 ). Раствор фильтруют через фильтр 0,45 мкм, затем очищают ультрафильтрацией против 0,9% раствора NaCl до тех пор, пока проводимость пермеата не станет менее 50 мкСм/см. Затем раствор сополиаминокислоты концентрируют и pH доводят до 7. Водный раствор фильтруют через 0,2 мкм и хранят при 4 °C.

Сухой экстракт: 20,6 мг/г

DP (по оценкам согласно ЯМР $^{1}$H): 40

По данным ЯМР $^{1}$H : i = 0,15

Средняя расчетная молярная масса сополиаминокислоты B3 составляет 8977 г/моль.

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

Сополиаминокислота B4: поли-L-глутамат натрия, модифицированный молекулой A4, сложный эфир которого омылен и имеет среднечисловую молярную массу (Mn) 4700 г/моль

[000708] Используя способ, аналогичный тому, который использовали для получения сополиаминокислоты B3, применяли к гидрохлоридной соли молекулы A4 (7,12 г, 13,7 ммоль) и к сополиаминокислоте B2-1 (12,0 г), получали поли-L натрия - глутамат, модифицированный молекулой A4, для которой омыляют сложный эфир.

Сухой экстракт: 19,4 мг/г

DP (по оценкам согласно ЯМР $^{1}$H): 40

По данным ЯМР $^{1}$H : i = 0,15

Средняя расчетная молярная масса сополиаминокислоты B4 составляет 8809 г/моль.

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

Сополиаминокислота B5: поли-L-глутамат натрия, модифицированный молекулой A5, сложный эфир которого омылен и имеет среднечисловую молярную массу (Mn) 5400 г/моль

[000709] Используя способ, аналогичный тому, который использовали для получения сополиаминокислоты B3, применяли к гидрохлоридной соли молекулы A5 (9,71 г, 13,7 ммоль) и к сополиаминокислоте B2-1 (12,0 г), получали поли-L-глутамат натрия, модифицированный молекулой A5, для которой омыляется сложный эфир.

Сухой экстракт: 20,8 мг/г

DP (по оценкам согласно ЯМР $^1$H): 40

По данным ЯМР $^1$H : i = 0,15

Средняя расчетная молярная масса сополиаминокислоты B5 составляет 9939 г/моль.

Органическая ВЭЖХ-SEC (PEG-калибровка): Mn = 5400 г/моль.

Сополиаминокислота B7: поли-L-глутамат натрия, модифицированный на одном из его концов молекулой A7 и имеющий среднечисленную молярную массу (Mn) 2500 г/моль

[000710] Используя способ, аналогичный тому, который используется для получения сополиаминокислоты B1, применяют к молекуле A7 (2,50 г, 2,74 ммоль) и к γ-бензил-L-глутамату N-карбоксиангидриду (15,89 г, 60,4 ммоль), получают поли-L-глутамат натрия, модифицированный на одном из его концов молекулой A7.

Сухой экстракт: 20,3 мг/г

DP (по оценкам согласно ЯМР $^1$H): 26

По данным ЯМР $^1$H : i = 0,038

Средняя расчетная молярная масса сополиаминокислоты B7 составляет 3893 г/моль.

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

Сополиаминокислота B13: поли-L-глутамат натрия, модифицированный на одном из его концов молекулой A11, для которой со сложных эфиров сняты с защиты и имеет среднечисловую молярную массу (Mn) 3000 г/моль

[000711] В реакторе с рубашкой γ-бензил-L-глутамат N-карбоксиангидрид (24,50 г, 93,05 ммоль) растворяется в безводном ДМФ (55 мл). Затем смесь перемешивают до полного растворения, охлаждают до 0 °C, затем быстро вводят гексиламин (0,56 мл, 4,23 ммоль). Смесь перемешивают при 0 °C в течение 48 ч, затем добавляют раствор молекулы A11 (9,51 г, 5,08 ммоль) в ДМФ (50 мл), HOPO (564 мг, 5,08 ммоль) и EDC (973 мг, 5,08 ммоль) последовательно. Реакционную среду перемешивают при 0 °C в течение 1 часа, от 0 °C до 20 °C в течение 2 часов, затем при 20 °C в течение 16 часов. Этот раствор затем выливают в смесь 1:1 $H_2O$/MeOH (10 В) при комнатной температуре при перемешивании.

Через 4 часа белый осадок выделяют фильтрацией, промывают диизопропиловым эфиром (2 × 100 мл), водой (2 × 100 мл) и смесью 1:1 $H_2O$/MeOH (2 × 100 мл), затем сушат при пониженном давлении.

[000712] 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 2 часов 30 минут перемешивания белый осадок отделяют фильтрованием, промывают водой (2 × 200 мл), затем сушат при пониженном давлении.

[000713] Полученное твердое вещество растворяют в N,N-диметилацетамиде (DMAc, 210 мл), добавляют $Pd/Al_2O_3$ (2,1 г) в атмосфере аргона. Смесь помещают в атмосферу водорода (6 бар) и перемешивают при 60 °C в течение 24 часов. После охлаждения до комнатной температуры и фильтрации катализатора на спеченном P4, а затем фильтрации через гидрофильную мембрану PTFE Omnipore 0,2 мкм, раствор воды с pH 2, содержащий 15% NaCl (6 В), капля по каплям капают на DMAc раствор, 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 (600 мл), доводя pH до 7, добавляя 1 н. водный раствор соды. Затем pH доводят до 12 и раствор перемешивают в течение 1 часа. После нейтрализации до pH 7 раствор фильтруют с помощью 0,2 мкм, разбавляют этанолом, чтобы получить раствор, содержащий 30% по массе этанола, затем фильтруют через фильтр с активированным углем (3M R53SLP). Раствор фильтруют через фильтр 0,45 мкм, затем очищают ультрафильтрацией против 0,9% раствора NaCl до тех пор, пока проводимость пермеата не станет менее 50 мкСм/см. Затем раствор сополиаминокислоты концентрируют и pH доводят до 7. Водный раствор фильтруют через 0,2 мкм и хранят при 4 °C.

Сухой экстракт: 23,5 мг/г

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

Средняя расчетная молярная масса сополиаминокислоты B13 составляет 5377 г/моль.

Органическая ВЭЖХ-SEC (калибровка PEG): Mn = 3000 г/моль.

Сополиаминокислота B14: поли-L-глутамат натрия, модифицированный на одном из его концов молекулой A12, для которой сложные эфиры незащищенные и имеет среднечисловую молярную массу (Mn) 3300 г/моль

Сополиаминокислота B14-1: поли-L-бензилглутамат, модифицированный на одном из его концов молекулой A12.

[000714] В предварительно высушенной в печи колбе N-карбоксиангидрид γ-бензил-L-глутамата (50,00 г, 189,39 ммоль) растворяют в безводном ДМФ (65 мл). Затем смесь перемешивают до полного растворения, охлаждают до 0 °C, затем быстро вводят раствор молекулы A12 (9,65 г, 8,63 ммоль) в ДМФ (50 мл). Смесь перемешивают от 0 °C до комнатной температуры в течение 2 часов, затем нагревают до 65 °C в течение 2 часов. Реакционную среду охлаждают до комнатной температуры и выливают по каплям в диизопропиловый эфир (1,8 л) при перемешивании. Белый осадок выделяют фильтрацией, промывают два раза диизопропиловым эфиром, затем сушат в вакууме при 30 °C, чтобы получить белое твердое вещество.

Сополиаминокислота B14

[000715] Сополиаминокислоту B14-1 растворяют в DMAc (250 мл), затем добавляют $Pd/Al_2O_3$ (5,0 г) в атмосфере аргона. Смесь помещают в атмосферу водорода (10 бар) и перемешивают при 60 °C в течение 24 часов. После охлаждения до комнатной температуры и фильтрации катализатора на спеченном P4, а затем фильтрации через гидрофильную мембрану PTFE Omnipore 0,2 мкм, раствор воды с pH 2 (6 В) по каплям пропускают в раствор DMAc через период 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 pH до 7, добавляя 1 н. водный раствор соды. Затем pH доводят до pH 13 и раствор перемешивают в течение 3 часов. После нейтрализации до pH 7 раствор фильтруют через 0,2 мкм, разбавляют этанолом для получения раствора, содержащего 30% по массе этанола, затем фильтруют через фильтр с активированным углем (3M R53SLP). Раствор фильтруют через фильтр 0,45 мкм, затем очищают ультрафильтрацией против 0,9% раствора NaCl до тех пор, пока проводимость пермеата не станет менее 50 мкСм/см. Затем раствор сополиаминокислоты концентрируют и pH доводят до 7. Водный раствор фильтруют через 0,2 мкм и хранят при 4 °C.

Сухой экстракт: 25,7 мг/г

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

Средняя расчетная молярная масса сополиаминокислоты B14 составляет 4720 г/моль.

Органическая ВЭЖХ-SEC (калибровка PEG): Mn = 3300 г/моль.

Сополиаминокислота B15: поли-L-глутамат натрия, модифицированный молекулой A13, для которого сложные эфиры незащищены и имеет среднечисловую молярную массу (Mn) 4400 г/моль

[000716] Используя способ, аналогичный тому, который использовали для получения сополиаминокислоты B3, применяли к гидрохлоридной соли молекулы A13 (3,39 г, 2,34 ммоль) и к сополиаминокислоте B2-1 (2,04 г) со стадией омыления при pH 13 в течение 5 часов в смеси, содержащей 30 мас.% этанола, получают поли-L-глутамат натрия, модифицированный молекулой A13, для которого сложные эфиры снимают защиту.

Сухой экстракт: 15,7 мг/г

DP (по оценкам согласно ЯМР $^{1}$H): 40

По данным ЯМР $^{1}$H : i = 0,15

Средняя расчетная молярная масса сополиаминокислоты B15 составляет 12207 г/моль.

Органическая ВЭЖХ-SEC (калибровка PEG): Mn = 4400 г/моль.

Сополиаминокислота B17: поли-L-глутамат натрия, модифицированный на одном из его концов молекулой A15, для которой со сложных эфиров снята защита и имеет среднечисленную молярную массу (Mn) 1000 г/моль

[000717] Используя способ, аналогичный тому, который используется для получения сополиаминокислоты B14, применяют к молекуле A15 (10,85 г, 8,74 ммоль) и к γ-бензил-L-глутамат-N-карбоксиангидриду (23,00 г, 87,37 г) с омылением при достижении pH 12 в течение 2 часов получают поли-L-глутамат натрия, модифицированный на одном из его концов молекулой A15, для которой у эфиров снимают защиту.

Сухой экстракт: 23,9 мг/г

DP (по оценкам согласно ЯМР $^{1}$H): 10

По данным ЯМР $^{1}$H : i = 0,1

Средняя расчетная молярная масса сополиаминокислоты B17 составляет 2576 г/моль.

Водная ВЭЖХ-SEC (калибровка PEG): Mn = 1000 г/моль.

Сополиаминокислота B18: поли-L-глутамат натрия, модифицированный молекулой A16, для которого сложные эфиры незащищены и имеет среднечисловую молярную массу (Mn) 5000 г/моль

[000718] Используя сочетание, аналогичное тому, которое использовали для получения сополиаминокислоты B3, примененное к молекуле A16 (31,06 г, 42,08 ммоль) и сополиаминокислоте B2-1 (36,80 г), получают бежевое твердое вещество после стадии осаждения кислотой. Это твердое вещество разбавляют в TFA (100 г/л) и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3 часов. Затем раствор выливают капля по капле над водой (3 В) при перемешивании. После 16 часов перемешивания осадок отфильтровывают, затем промывают водой. Полученное твердое вещество растворяют в воде, доводя pH до 7, добавляя 10 н. водный раствор соды. Как только растворение завершено, pH доводят до 12 в течение 1 часа, добавляя 1 н. раствор NaOH. После нейтрализации до pH 7 добавлением раствора 1 н. HCl продукт очищают с помощью процесса, аналогичного тому, который используется для приготовления сополиаминокислоты B3 (фильтрация и ультрафильтрация углерода). Получают поли-L-глутамат натрия, модифицированный молекулой A16, для которого со сложных эфиров снимают защиту.

Сухой экстракт: 28,2 мг/г

DP (по оценкам согласно ЯМР $^{1}$H): 40

По данным ЯМР $^{1}$H : i = 0,15

Средняя расчетная молярная масса сополиаминокислоты B18 составляет 9884 г/моль.

Органическая ВЭЖХ-SEC (калибровка PEG): Mn = 5000 г/моль.

Сополиаминокислота B19: поли-L-глутамат натрия, модифицированный молекулой A17, для которого сложные эфиры незащищены и имеет среднечисловую молярную массу (Mn) 4900 г/моль

[000719] Используя способ, аналогичный тому, который использовали для получения сополиаминокислоты B3, применяли к гидрохлоридной соли молекулы A17 (7,35 г, 13,09 ммоль) и к сополиаминокислоте B2-1 (11,45 г) со стадией омыления при pH 13 в течение 3 часов в смеси, содержащей 30 мас.% этанола, получают поли-L-глутамат натрия, модифицированный молекулой A17, для которого со сложных эфиров снимают защиту.

Сухой экстракт: 25,7 мг/г

DP (по оценкам согласно ЯМР $^{1}$H): 40

По данным ЯМР $^{1}$H : i = 0,15

Средняя расчетная молярная масса сополиаминокислоты B19 составляет 9062 г/моль.

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

Сополиаминокислота B20: поли-L-глутамат натрия, модифицированный молекулой A18, для которого сложные эфиры незащищены и имеет среднечисловую молярную массу (Mn) 5800 г/моль

[000720] Используя способ, аналогичный тому, который используется для получения сополиаминокислоты B3, применяют к гидрохлоридной соли молекулы A18 (5,43 г, 6,86 ммоль) и сополиаминокислоте B2-1 (6,00 г) со стадией омыления при pH 13 в течение 3 часов в смеси, содержащей 30 мас.% этанола, получают поли-L-глутамат натрия, модифицированный молекулой A18, для которого со сложных эфиров снимают защиту.

Сухой экстракт: 22,0 мг/г

DP (по оценкам согласно ЯМР $^{1}$H): 40

По данным ЯМР $^{1}$H : i = 0,15

Средняя расчетная молярная масса сополиаминокислоты B20 составляет 10444 г/моль.

Органическая ВЭЖХ-SEC (калибровка PEG): Mn = 5800 г/моль.

Сополиаминокислота B21: поли-L-глутамат натрия, модифицированный молекулой A19, для которого сложные эфиры незащищены и имеет среднечисловую молярную массу (Mn) 5000 г/моль

[000721] Используя способ, аналогичный тому, который используется для получения сополиаминокислоты B18, применяемый к молекуле A19 (32,64 г, 45,97 ммоль) и к сополиаминокислоте B2-1 (40,20 г), получают поли-L-глутамат натрия, модифицированный молекулой A19, для которой сложные эфиры омыляются.

Сухой экстракт: 26,2 мг/г

DP (по оценкам согласно ЯМР $^{1}$H): 40

По данным ЯМР $^{1}$H : i = 0,15

Средняя расчетная молярная масса сополиаминокислоты B21 составляет 9716 г/моль.

Органическая ВЭЖХ-SEC (калибровка PEG): Mn = 5000 г/моль.

Сополиаминокислота B22: поли-L-глутамат натрия, модифицированный на одном из его концов молекулой A20 и имеющий среднечисловую молярную массу (Mn) 1900 г/моль

[000722] Используя способ, аналогичный тому, который используется для получения сополиаминокислоты B14, применяют к молекуле A20 (13,28 г, 12,51 ммоль) в $CHCl_3$ (53 мл) и к γ-бензил-L-глутамату N-карбоксиангидриду (72,46 г, 275,2 ммоль) в ДМФ (270 мл) со стадией омыления при pH 12 в течение 1 часа 30 минут, получают поли-L-глутамат натрия, модифицированный на одном из его концов молекулой A20.

Сухой экстракт: 27,3 мг/г

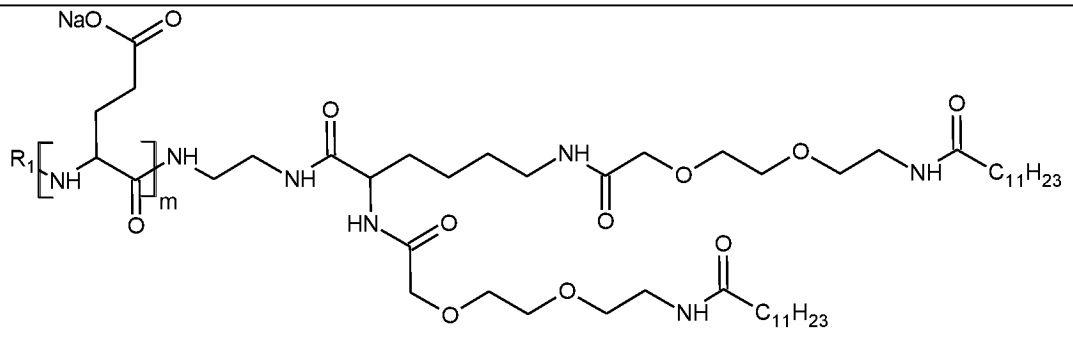
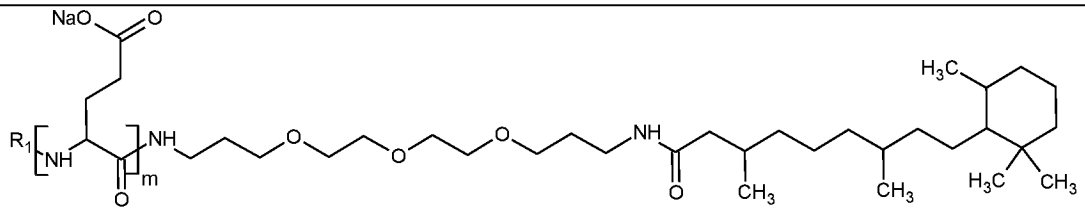
DP (по оценкам согласно ЯМР $^1H$): 20

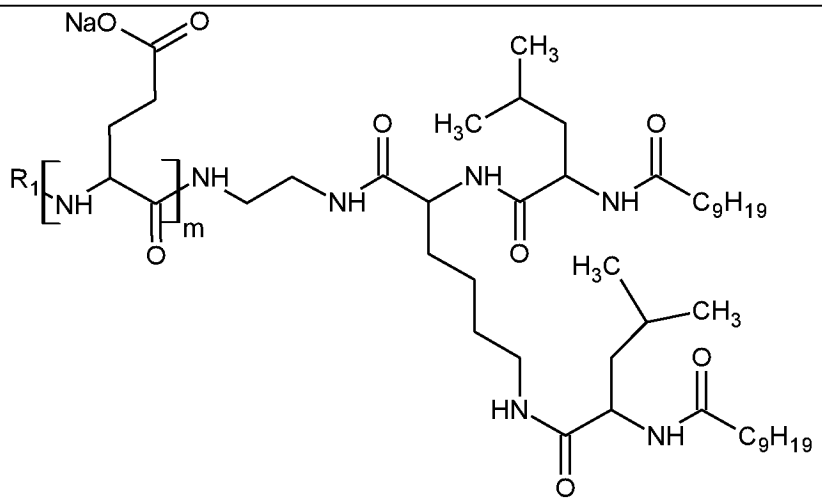
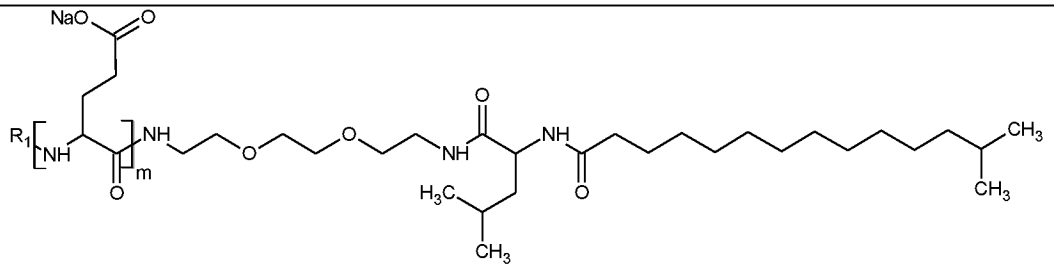
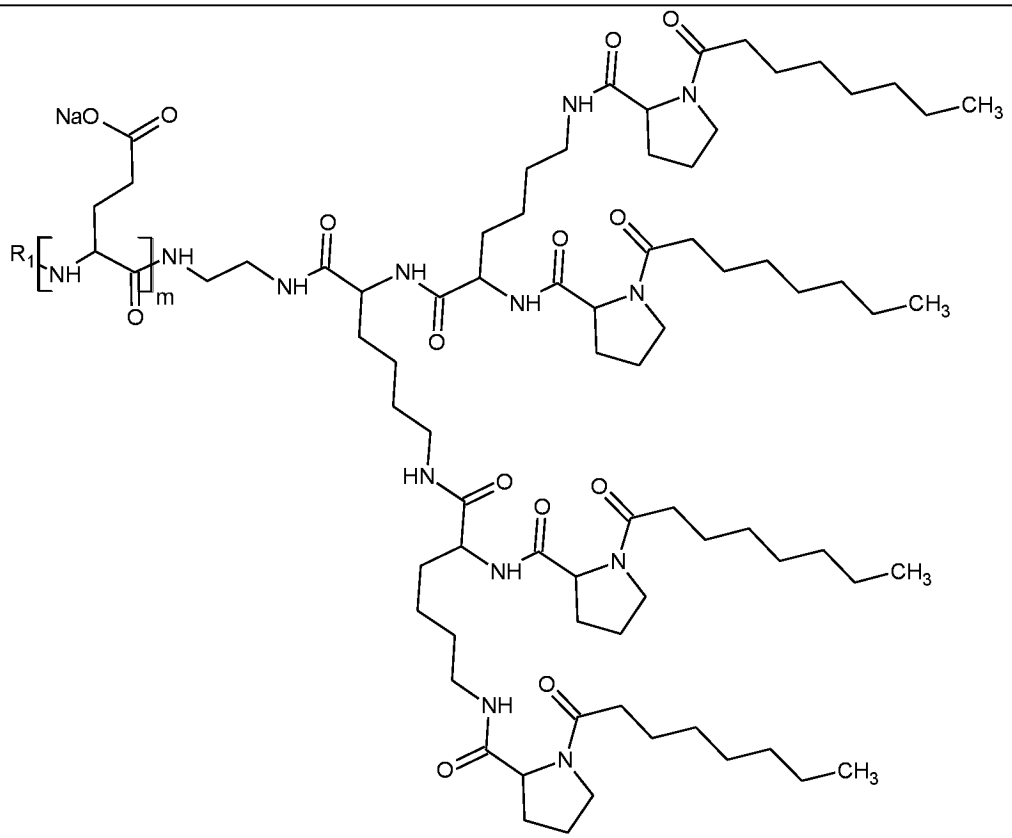
По данным ЯМР $^1H$ : i = 0,05

Средняя расчетная молярная масса сополиаминокислоты B22 составляет 4087 г/моль.

Водная ВЭЖХ-SEC (калибровка PEG): Mn = 1900 г/моль.

ii) Сополиаминокислоты в соответствии с формулой XXXb

| No. | СОПЛИАМИНОКИСЛОТЫ, НЕСУЩИЕ КАРБОКСИЛАТНЫЕ ЗАРЯДЫ И ГИДРОФОБНЫЕ РАДИКАЛЫ |
|---|---|
| B7’ |  <br>i = 0,042, DP (m ) = 24<br>$R_1$ = H или пироглутамат |
| B8 |  <br>i = 0,043, DP (m ) = 23<br>$R_1$ = H или пироглутамат |

| | |
|---|---|
| B10 |  <br>i = 0,032, DP (m ) = 31<br>$R_1$ = H или пироглутамат |
| B11 |  <br>i = 0,034, DP (m ) = 29<br>$R_1$ = H или пироглутамат |
| B12 |  <br>i = 0,042, DP (m ) = 24 |

| | |
|---|---|
| | $R_1$ = H или пироглутамат |

Сополиаминокислота B7': поли-L-глутамат натрия, модифицированный на одном из его концов молекулой A5a и имеющий среднечисленную молярную массу (Mn) 2600 г/моль

Сополиаминокислота B7'-1: поли-L-бензилглутамат, модифицированный на одном из его концов молекулой A5a.

[000723] В предварительно высушенной в печи колбе N-карбоксиангидрид γ-бензил-L-глутамата (10,1 г, 38,4 ммоль) растворяют в безводном ДМФ (19 мл). Затем смесь перемешивают до полного растворения, охлаждают до 0 °C, затем быстро вводят раствор молекулы A5a (1,47 г, 1,74 ммоль) в хлороформе (3,7 мл). Смесь перемешивают от 0 °C до комнатной температуры в течение 2 часов, затем нагревают до 65 °C в течение 2 часов. Реакционную среду охлаждают до комнатной температуры и выливают по каплям в диизопропиловый эфир (0,29 л) при перемешивании. Белый осадок выделяют фильтрацией, промывают два раза диизопропиловым эфиром (5 × 50 мл), затем сушат в вакууме при 30 °C, чтобы получить белое твердое вещество.

Сополиаминокислота B7'

[000724] Сополиаминокислоту B7'-1 (8,33 г, 33,0 ммоль) разбавляют трифторуксусной кислотой (TFA, 132 мл), затем раствор охлаждают до 4 °C. Затем по каплям добавляют 33 % раствор HBr в уксусной кислоте (92,5 мл, 0,528 моль). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 часов, затем выливают капля по капле смесь 1:1 (об/об) диизопропилового эфира и воды при перемешивании (0,8 л). После перемешивания в течение 2 часов гетерогенную смесь оставляют на ночь. Белый осадок выделяют фильтрацией, промывают IPE (2 × 66 мл), затем водой (2 × 66 мл). Полученное твердое вещество затем растворяют в воде (690 мл), доводя pH до 7, добавляя 1 н. водный 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 NaCl 0,9%, затем водой до тех пор, пока проводимость пермеата не составит менее 50 мкСм/см. Полученный раствор фильтруют через 0,2 мкм и хранят при 2-8 °C.

Сухой экстракт: 17,3 мг/г

DP (по оценкам согласно ЯМР $^1$H): 24

По данным ЯМР $^1$H : i = 0,042

Средняя расчетная молярная масса сополиаминокислоты B7 составляет 4430 г/моль.

Органическая ВЭЖХ-SEC (калибровка PEG): Mn = 2600 г/моль.

Пример B8: сополиаминокислота B8 - поли-L-глутамат натрия, модифицированный на одном из его концов молекулой A6a и имеющий среднечисленную молярную массу (Mn) 2400 г/моль

Сополиаминокислота B8-1: поли-L-бензилглутамат, модифицированный на одном из его концов молекулой A6.

[000725] В предварительно высушенной в печи колбе N-карбоксиангидрид γ-бензил-L-глутамата (19,0 г, 72,2 ммоль) растворяют в безводном ДМФ (19 мл). Затем смесь перемешивают до полного растворения, охлаждают до 0 °C, затем быстро вводят раствор молекулы A6a (1,68 г, 3,28 ммоль) в хлороформе (3,7 мл). Смесь перемешивают от 0 °C до комнатной температуры в течение 2 часов, затем нагревают до 65 °C в течение 2 часов. Реакционную среду охлаждают до комнатной температуры и выливают по каплям в диизопропиловый эфир (0,29 л) при перемешивании. Белый осадок выделяют фильтрацией, промывают два раза диизопропиловым эфиром (5 × 50 мл), затем сушат в вакууме при 30 °C, чтобы получить белое твердое вещество.

Сополиаминокислота B8

[000726] Используя способ, аналогичный тому, который используется для получения сополиаминокислоты B7', примененный к сополиаминокислоте B8-1 (14,6 г, 61,5 ммоль), получают поли-L-глутамат натрия, модифицированный на одном из его концов молекулой A6a.

Сухой экстракт: 21,3 мг/г

DP (по оценкам согласно ЯМР $^{1}H$): 23

По данным ЯМР $^{1}H$ : i = 0,043

Средняя расчетная молярная масса сополиаминокислоты B8 составляет 3948 г/моль.

Органическая ВЭЖХ-SEC (калибровка PEG): Mn = 2400 г/моль.

Сополиаминокислота B10: поли-L-глутамат натрия, модифицированный на одном из его концов молекулой A8 и имеющий среднечисленную молярную массу (Mn) 3100 г/моль

Сополиаминокислота B10-1: поли-L-бензилглутамат, модифицированный на одном из его концов молекулой A8.

[000727] В соответствующий контейнер последовательно вводят гидрохлоридную соль молекулы A8 (2,308 г, 3,04 ммоль), хлороформ (120 мл), молекулярное сито 4 Å (1,5 г), а также ионообменную смолу Amberlite IRN 150 (1,5 г). После перемешивания в течение 1 часа на вальцах, среду фильтруют и смолу промывают хлороформом. Смесь выпаривают, затем выпаривают совместно с толуолом. Остаток растворяют в безводном ДМФ (40 мл) для непосредственного использования в реакции полимеризации.

[000728] В предварительно высушенной в печи колбе N-карбоксиангидрид γ-бензил-L-глутамата (20,0 г, 76,0 ммоль) растворяют в безводном ДМФ (19 мл). Затем смесь перемешивают до полного растворения, охлаждают до 0 °C, затем быстро вводят раствор молекулы A8, предварительно приготовленный в хлороформе (3,7 мл). Смесь перемешивают от 0 °C до комнатной температуры в течение 2 часов, затем нагревают до 65 °C в течение 2 часов. Реакционную среду охлаждают до комнатной температуры и выливают по каплям в диизопропиловый эфир (0,29 л) при перемешивании. Белый осадок выделяют фильтрацией, промывают два раза диизопропиловым эфиром (5 × 50 мл), затем сушат в вакууме при 30 °C, чтобы получить белое твердое вещество.

Сополиаминокислота B10

[000729] Используя способ, аналогичный тому, который использовали для получения сополиаминокислоты B7', примененный к сополиаминокислоте B10-1 (15,2 г, 60,8 ммоль), получают поли-L-глутамат натрия, модифицированный на одном из его концов молекулой A8.

Сухой экстракт: 34,1 мг/г

DP (по оценкам согласно ЯМР $^{1}$H): 31

По данным ЯМР $^{1}$H : i = 0,032

Средняя расчетная молярная масса сополиаминокислоты B10 составляет 5367 г/моль.

Органическая ВЭЖХ-SEC (калибровка PEG): Mn = 3100 г/моль.

Пример B11: сополиаминокислота B11 - поли-L-глутамат натрия, модифицированный на одном из его концов молекулой A9 и имеющий среднечисловую молярную массу (Mn) 3000 г/моль

Сополиаминокислота B11-1: поли-L-бензилглутамат, модифицированный на одном из его концов молекулой A9.

[000730] В соответствующий контейнер последовательно вводят гидрохлоридную соль молекулы A9 (2,023 г, 3,87 ммоль), хлороформ (120 мл), молекулярное сито 4 Å (1,5 г), а также ионообменную смолу Amberlite IRN 150 (1,5 г). После перемешивания в течение 1 часа на вальцах, среду фильтруют и смолу промывают хлороформом. Смесь выпаривают, затем выпаривают совместно с толуолом. Остаток растворяют в безводном ДМФ (40 мл) для непосредственного использования в реакции полимеризации.

[000731] Используя способ, аналогичный тому, который используется для получения сополиаминокислоты B8-1, применяют к раствору молекулы A9, приготовленному ранее, и к γ-бензил-L-глутамату N-карбоксиангидриду (25,5 г, 96,8 ммоль), получают сополиаминокислоту B11-1.

Сополиаминокислота B11

[000732] Используя способ, аналогичный тому, который используется для получения сополиаминокислоты B7', примененный к сополиаминокислоте B11-1 (18,4 г, 77,3 ммоль), получают поли-L-глутамат натрия, модифицированный на одном из его концов молекулой A9.

Сухой экстракт: 28,0 мг/г

DP (по оценкам согласно ЯМР $^{1}$H): 29

По данным ЯМР $^{1}$H : i = 0,034

Средняя расчетная молярная масса сополиаминокислоты B11 составляет 4828 г/моль.

Органическая ВЭЖХ-SEC (калибровка PEG): Mn = 3000 г/моль.

Сополиаминокислота B12: поли-L-глутамат натрия, модифицированный на одном из его концов молекулой A10 и имеющий среднечисленную молярную массу (Mn) 2700 г/моль

Сополиаминокислота B12-1: поли-L-бензилглутамат, модифицированный на одном из его концов молекулой A10.

[000733] Используя способ, аналогичный способу получения сополиаминокислоты B10-1, применяют к молекуле A10 (3,0 г, 2,24 ммоль) и к γ-бензил-L-глутамату N-карбоксиангидриду (12,99 г, 49,3 ммоль), получают сополиаминокислоту B12-1.

Сополиаминокислота B12

[000734] Используя способ, аналогичный тому, который используется для получения сополиаминокислоты B7', примененный к сополиаминокислоте B12-1 (13,2 г,

48,0 ммоль), получают поли-L-глутамат натрия, модифицированный на одном из его концов молекулой A10.

Сухой экстракт: 13,2 мг/г

DP (по оценкам согласно ЯМР $^{1}$H): 24

По данным ЯМР $^{1}$H : i = 0,042

Средняя расчетная молярная масса сополиаминокислоты B12 составляет 4924 г/моль.

Органическая ВЭЖХ-SEC (калибровка PEG): Mn = 2700 г/моль.

ЧАСТЬ C: КОМПОЗИЦИИ

[000735] Используемый глюкагон представляет собой человеческий глюкагон, полученный в результате процесса синтеза пептидов. Это известно от Bachem (ссылка 4074733).

Пример C1: Раствор глюкагона в концентрации 2 мг/мл.

[000736] 94,7 мг глюкагона DS в порошке вводят в 50 мл пробирку Falcon, затем 45 мл раствора гидрохлорида при 0,003 н, содержащего 2 мг/мл L-метионина. Порошок глюкагона смешивают путем многократного переворачивания трубки до полного растворения глюкагона. Затем раствор глюкагона 2 мг/мл фильтруют через мембрану (0,22 мкм).

Пример C2: Раствор глюкагона в концентрации 4 мг/мл

[000737] Глюкагон (160 мг) в порошке вводят в 45 мл пробирку falcon, затем добавляют 40 мл водного раствора соляной кислоты при 0,006 н, содержащего 2 мг/мл L-метионина. Порошок глюкагона смешивают путем многократного переворачивания трубки до полного растворения глюкагона. Затем раствор 4 мг/мл глюкагона фильтруют через мембрану (0,22 мкм).

Пример CA0: Приготовление раствора глюкагона в концентрации 1 мг/мл, содержащего различные сополиаминокислоты изобретения, фосфатный буфер (2 мМ) и глицерин при pH 7,2.

[000738] Раствор сополиаминокислоты добавляют в колбу, содержащую концентрированные растворы наполнителей (фосфат, глицерин (для получения 300 мОсмоль/кг в конечном составе) и потенциальных добавок (м-крезол, цитрат).

Композицию кратковременно перемешивают до растворения сополиаминокислоты, затем раствор фильтруют через мембрану (0,22 мкм).

Эквивалентная смесь этого раствора со свежеприготовленным раствором глюкагона, как описано в примере C1, приводит к конечным композициям CA1-CA32 и CA15' и CA26', содержащим 1 мг/мл глюкагона.pH раствора доводят до 7,2 ± 0,1 путем добавления 1 н NaOH/HCl, затем фильтруют через мембрану (0,22 мкм).Детали композиций суммированы в таблицах ниже.

[000739] Визуальный осмотр проводится, чтобы определить, был ли получен прозрачный раствор (для сравнения, раствор глюкагона при нейтральном pH не растворим выше 0,2 мг/мл). Визуальный осмотр образцов выполняется для обнаружения видимых частиц или мутности. Эта проверка проводится в соответствии с рекомендациями Европейской Фармакопеи (EP 2.9.20): образцы освещаются не менее 2000 люкс и наблюдаются на белом фоне и черном фоне. Когда частицы видны в половине образцов, состав считается не чистым.

[000740] Результаты показаны в Таблицах 1 и 1a: Композиции и визуальный аспект растворов глюкагона в концентрации 1 мг/мл при pH 7,2 при различных концентрациях сополиаминокислоты, содержащей 2 мМ фосфатного буфера и 1 мг/мл L-метионина.

| Композиции | Сополиаминокислота | Концентрации в сополиаминокислоте (мг/мл) | Молярное соотношение сополиаминокислота/глюкагон | Добавки | Глицерин (ммоль) | Внешний вид раствора |
|---|---|---|---|---|---|---|
| CA1 | B3 | 3,43 | 1,33 | | 290 | Прозрачный |
| CA2 | | 4,02 | 1,56 | | 290 | Прозрачный |
| CA3 | | 3,61 | 1,4 | 10 мМ цитрата | 250 | Прозрачный |
| CA4 | | 4,13 | 1,6 | 10 мМ цитрата | 250 | Прозрачный |

| Композиции | Сополиаминокислота | Концентрации в сополиаминокислоте (мг/мл) | Молярное соотношение сополиаминокислота/глюкагон | Добавки | Глицерин (ммоль) | Внешний вид раствора |
|---|---|---|---|---|---|---|
| CA5 | B2 | 6,95 | 2,6 | 10 мМ цитрата | 250 | Прозрачный |
| CA6 | | 7,75 | 2,9 | 10 мМ цитрата | 250 | Прозрачный |
| CA7 | | 7,75 | 2,9 | | 294 | Прозрачный |
| CA8 | | 8,55 | 3,2 | | 294 | Прозрачный |
| CA9 | | 9,62 | 3,6 | | 294 | Прозрачный |
| CA10 | B1 | 4,3 | 3 | 27 мМ-крезол | 259 | Прозрачный |
| CA11 | | 7,2 | 5 | 27 мМ-крезол | 253 | Прозрачный |
| CA11C | | 2,61 | 2 | 10 мМ цитрата | 260 | Прозрачный |
| CA11D | | 2,87 | 2,2 | 10 мМ цитрата | 260 | Прозрачный |
| CA11E | | 4,95 | 3,8 | 10 мМ цитрата | 260 | Прозрачный |
| CA11F | | 2,61 | 2 | | 290 | Прозрачный |
| CA11G | | 2,87 | 2,2 | | 290 | Прозрачный |
| CA12 | B3 | 2,58 | 1 | | 290 | Прозрачный |
| CA13 | | 3,09 | 1,2 | | 290 | Прозрачный |

| Композиции | Сополиаминокислота | Концентрации в сополиаминокислоте (мг/мл) | Молярное соотношение сополиаминокислота/глюкагон | Добавки | Глицерин (ммоль) | Внешний вид раствора |
|---|---|---|---|---|---|---|
| CA14 | | 2,58 | 1 | 10 мМ цитрата | 260 | Прозрачный |
| CA15 | | 3,09 | 1,2 | 10 мМ цитрата | 260 | Прозрачный |
| CA16 | B2 | 2,67 | 1 | 10 мМ цитрата | 260 | Прозрачный |
| CA17 | | 3,20 | 1,2 | 10 мМ цитрата | 260 | Прозрачный |
| CA18 | | 2,14 | 0,8 | | 300 | Прозрачный |
| CA19 | | 2,67 | 1 | | 300 | Прозрачный |
| CA20 | | 3,20 | 1,2 | | 300 | Прозрачный |
| CA21 | B5 | 6,28 | 2,2 | 10 мМ цитрата | 260 | Прозрачный |
| CA22 | | 7,13 | 2,5 | 10 мМ цитрата | 260 | Прозрачный |
| CA23 | B20 | 4,27 | 1,5 | 10 мМ цитрата | 260 | Прозрачный |
| CA24 | | 5,70 | 2,0 | 10 мМ цитрата | 260 | Прозрачный |
| CA25 | B14 | 3,79 | 2,8 | 10 мМ цитрата | 248 | Прозрачный |
| CA26 | | 4,06 | 3,0 | 10 мМ цитрата | 248 | Прозрачный |
| CA27 | B19 | 3,12 | 1,2 | 10 мМ цитрата | 249 | Прозрачный |

| Композиции | Сополиаминокислота | Концентрации в сополиаминокислоте (мг/мл) | Молярное соотношение сополиаминокислота/глюкагон | Добавки | Глицерин (ммоль) | Внешний вид раствора |
|---|---|---|---|---|---|---|
| CA28 | | 3,64 | 1,4 | 10 мМ цитрата | 249 | Прозрачный |
| CA29 | B17 | 2,22 | 3,2 | 10 мМ цитрата | 249 | Прозрачный |
| CA30 | | 2,37 | 3,0 | 10 мМ цитрата | 249 | Прозрачный |
| CA31 | B18 | 3,46 | 1,2 | 10 мМ цитрата | 260 | Прозрачный |
| CA32 | | 4,03 | 1,4 | 10 мМ цитрата | 260 | Прозрачный |

Таблица 1: Композиции и внешний вид растворов глюкагона в концентрации 1 мг/мл при pH 7,2 при различных концентрациях сополиаминокислоты, содержащей 2 мМ фосфатного буфера и 1 мг/мл L-метионина.

| Композиция | Сополиаминокислота | Концентрация сополиаминокислоты (мг/мл) | Сополиаминокислота/ Соотношение глюкагона | Добавки | Глицерин (мМ) | Внешний вид раствора |
|---|---|---|---|---|---|---|
| CA15’ | B11 | 20,2 | 14,6 | 23 мМ-крезол | 230 | Прозрачный |
| CA26’ | B8 | 2,50 | 2,2 | | 292 | Прозрачный |

Таблица 1a: Композиции и внешний растворов глюкагона в концентрации 1 мг/мл при pH 7,2 при различных концентрациях фосфатного буфера, содержащего сополиаминокислоту (2 мМ) и 1 мг/мл L-метионина.

Приготовленные выше композиции являются прозрачными, в то время как глюкагон, полученный в этих условиях, без сополиаминокислоты, не растворяется.

Пример CB0: Приготовление раствора сополиаминокислоты и глюкагона в концентрации 2 мг/мл при pH 7,2

[000741] В протоколе, аналогичном примеру CA0, композиции глюкагона в концентрации 2 мг/мл, содержащие различные сополиаминокислоты, глицерин (для получения 300 мОсмоль/кг в конечной композиции), фосфатный буфер (2 мМ) и добавки, являются приготовленными. Они представлены в таблице 1b ниже:

| Композиция | сополиаминокислота | Концентрация сополиаминокислот (мг/мл) | Сополиаминокислота/ Соотношение глюкагона | Добавка | глицерин (ммоль) | Внешний вид раствора |
|---|---|---|---|---|---|---|
| CB1 | B3 | 6,9 | 1,33 | | 290 | Прозрачный |
| CB2 | | 10,3 | 2 | 10 мМ цитрата | 250 | Прозрачный |
| CB3 | B2 | 16 | 3 | 10 мМ цитрата | 250 | Прозрачный |
| CB4 | | 16 | 3 | | 294 | Прозрачный |

Таблица 1: Композиции и внешний вид растворов глюкагона при 2 мг/мл при pH 7,2 при различных концентрациях сополиаминокислоты, содержащей 2 мМ фосфатного буфера и 1 мг/мл L-метионина.

Физическая стабильность композиций

[000742] Приготовленные выше композиции переносили в картриджи (легко заправляемые из OMPI 3 мл - Ref P40B4100.3250) из расчета 1 мл на картридж и помещали в статические условия при 37 °C.

[000743] Визуальные проверки образцов, помещенных в статические условия при 37 °C, проводили при 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 неделях при 37 °C, чтобы обнаружить появление видимых частиц, фибрилл или мутности. Эта проверка проводится в соответствии с рекомендациями Европейской Фармакопеи (EP 2.9.20): образцы освещаются не менее 2000 люкс и наблюдаются на белом фоне и черном фоне, чтобы соответствовать рекомендации Европейской Фармакопеи. Когда частицы видны в половине образцов, состав считается нестабильным. Следовательно, стабильный в день проверки означает, что по крайней мере половина образцов не имела частиц, фибрилл или мутности.

[000744] Результаты визуального осмотра заносятся в следующую таблицу.

Исследование физической стабильности композиций, описанных в приведенной ниже таблице, проводили на объемах 1 мл композиции в картриджах емкостью 3 мл (OMPI - ref: P40B4100.3250). Для сравнения, раствор глюкагона при кислотном pH 1 мг/мл стабилен только в течение 2 дней при 37 °C.

| Композиции | Сополиаминокислота | Концентрации в сополиаминокислоте (мг/мл) | Добавка | Стабильность (неделя) |
|---|---|---|---|---|
| CA2 | B3 | 4,02 | | >2<br>>5 |
| CA3 | | 3,61 | 10 мМ цитрата | >2<br>>4 |
| CA4 | | 4,13 | 10 мМ цитрата | >2<br>>20 |
| CA5 | B2 | 6,95 | 10 мМ цитрата | >2 |
| CA6 | | 7,75 | 10 мМ цитрата | >2 |
| CA7 | | 7,75 | | >2 |
| CA8 | | 8,55 | | >2 |
| CA9 | | 9,62 | | >2 |
| CA11E | B1 | 3,8 | 10 мМ цитрата | >10 |

Таблица 2: Физическая стабильность при 37 °C композиций, содержащих B1, B2 или B3 в картридже.

[000745] Композицию CA11 переносили во флакон объемом 3 мл (Adelphi-ref: VCDIN2RDLS1) из расчета 1 мл на флакон и помещали в статические условия при 37 °C.

Результаты визуального осмотра заносятся в следующую таблицу.

| Композиция | Сополиаминокислота | Концентрации в сополиаминокислоте (мг/мл) | Добавка | Стабильность при 37 °C (неделя) |
|---|---|---|---|---|
| CA11 | B1 | 7,2 | 27 мМ-крезол | >2<br>>6 |

Таблица 3: Физическая стабильность при 37 °C композиции B1 во флаконе.

[000746] Растворы согласно изобретению обеспечивают физическую стабильность при 37 °C в статических условиях в картридже, превышающем две недели при 37 °C. Добавление сополиаминокислоты B1 позволяет солюбилизировать и стабилизировать глюкагон при нейтральном pH, в то время как глюкагон в растворе при кислотном pH стабилен только в течение нескольких дней при 37 °C (2 дня).

РЕЗУЛЬТАТЫ ВИЗУАЛЬНЫХ НАБЛЮДЕНИЙ ЗА СМЕСЬЮ И ИЗМЕРЕНИЯ ФИБРИЛЛЯЦИИ ТНТ.

[000747] Приготовленные выше композиции аликвотировали в 96-луночный лоток в трех экземплярах (3 × 150 мкл) и помещали в статические условия при 37 °C.

Принцип

[000748] Плохая стабильность пептида может привести к образованию амилоидных фибрилл, определяемых как упорядоченные макромолекулярные структуры. Это может привести к образованию геля в образце.

[000749] Последующий тест на флуоресценцию Тиофлавина Т (ThT) используется для анализа физической стабильности растворов. Тиофлавин представляет собой небольшую пробную молекулу с характерной флуоресцентной характеристикой, когда он связывается с фибриллами амилоидного типа (Naiki et al. (1989) Anal. BioChem. 177, 244-249; LeVine (1999) Methods. Enzymol. 309, 274-284).

[000750] Этот метод позволяет контролировать образование фибрилл для низких концентраций ThT в неразбавленных растворах. Этот контроль проводится в ускоренных стабильных условиях: при перемешивании и при 37 °C.

Условия эксперимента

[000751] Образцы готовятся непосредственно перед началом измерения. Приготовление каждой композиции описано в соответствующем примере. Тиофлавин Т добавляли в композицию из исходного раствора, концентрированного для того, чтобы вызвать незначительное разбавление композиции. Концентрация тиофлавина Т в композиции составляет 40 мкМ.

[000752] Объем 150 мкл композиции вводили в одну из лунок 96-луночного лотка, затем вводили 2,7 мкл концентрированного раствора ThT. Каждую композицию анализировали с использованием трех тестов (трижды) в одном и том же лотке. Лоток был запечатан прозрачной пленкой для предотвращения испарения композиции.

Затем каждый лоток помещали в устройство считывания лотков (Xenius XC, SAFAS). Температуру устанавливали на уровне 37 °C и начинали боковое перемешивание со скоростью 960 об/мин с амплитудой 1 мм.

[000753] Считывание интенсивности флуоресценции в каждой лунке проводили с длиной волны возбуждения 442 нм и длиной волны излучения 482 нм с течением времени.

[000754] Процесс фибрилляции проявляется в сильном увеличении флуоресценции после периода, называемого временем задержки.

[000755] Время запаздывания определяется графиком, используя время, в которое касательная линейной фазы роста пересекает ось абсцисс.

Значение зарегистрированного времени задержки соответствует среднему значению измерений времени задержки, проведенных на трех скважинах.

[000756] Пример графического определения представлен на рисунке 1.

[000757] Эта фигура графически представляет определение времени ожидания или «времени задержки» (LT) с помощью флуоресцентного мониторинга Тиофлавина Т на кривой со значением флуоресценции на оси ординат (в условных единицах, в произвольных единицах) и времени в минутах на абсциссе.

[000758] Полученные результаты по времени задержки представлены в таблице ниже. Для сравнения, один глюкагон нерастворим в растворе при физиологическом pH, а раствор глюкагона при кислотном pH 1 мг/мл показывает время фибрилляции около 0,5 часа.

| Композиции | Сополиаминокислота | Концентрации в сополиаминокислоте (мг/мл) | Добавка | Время фибрилляции (ч) |
|---|---|---|---|---|
| CA11D | | 2,87 | 10 мМ цитрата | >10 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| CA11G | | 2,87 | - | 2<t<4 |
| CA12 | B3 | 2,58 | - | >60 |
| CA13 | | 3,09 | - | >90 |
| CA14 | | 2,58 | 10 мМ цитрата | >60* |
| CA15 | | 3,09 | 10 мМ цитрата | >60* |
| CA16 | B2 | 2,67 | 10 мМ цитрата | >10* |
| CA17 | | 3,20 | 10 мМ цитрата | >20 |
| CA18 | | 2,14 | - | >9 |
| CA19 | | 2,67 | - | >10 |
| CA20 | | 3,20 | - | >10 |
| CA21 | B5 | 6,28 | 10 мМ цитрата | >50 |
| CA22 | | 7,13 | 10 мМ цитрата | >70 |
| CA23 | B20 | 4,27 | 10 мМ цитрата | >60 |
| CA24 | | 5,70 | 10 мМ цитрата | >70 |
| CA26 | B14 | 4,06 | 10 мМ цитрата | >10 |
| CA28 | B19 | 3,64 | 10 мМ цитрата | >15 |
| CA30 | B17 | 2,37 | 10 мМ цитрата | >15 |
| CA31 | B18 | 3,46 | 10 мМ цитрата | >10 |
| CA32 | | 4,03 | 10 мМ цитрата | >20 |

* Испытания были остановлены до фибрилляции.

Таблица 4: Измерение времени задержки композиций от CA11D до CA32.

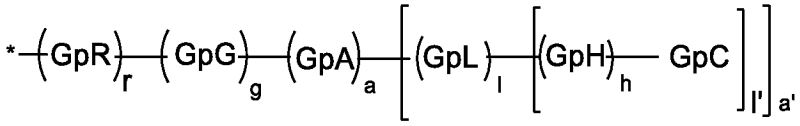
[000759] Композиции, содержащие сополиаминокислоты, позволяют значительно увеличить время задержки по отношению к раствору глюкагона только при кислотном pH, который стабилен только в течение нескольких минут в этих условиях измерения.

# ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Композиция в форме инъецируемого водного раствора, для которого pH составляет от 6,0 до 8,0, включающая по меньшей мере:

a) человеческий глюкагон;

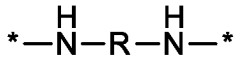
b) сополиаминокислоту, несущую карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы Hy, причем указанная сополиаминокислота состоит из глутаминовых или аспарагиновых звеньев и указанные гидрофобные радикалы Hy выбраны в соответствии с формулой X, как определено ниже:



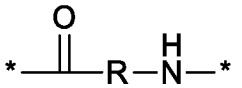
Формула X

где

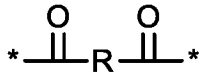
– GpR выбирается среди радикалов в соответствии с формулами согласно формулам VII, VII' или VII'':



Формула VII или

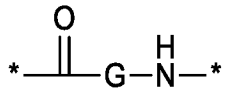


Формула VII' или

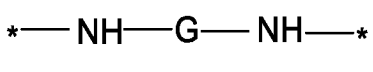


Формула VII'';

– идентичные или разные GpG и GpH выбираются среди радикалов в соответствии с формулами XI или XI';

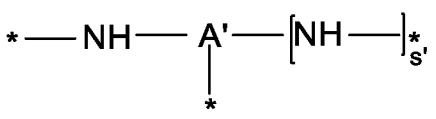


Формула XI



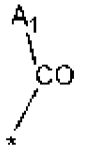
Формула XI'

– GpA выбран среди радикалов в соответствии с формулой VIII



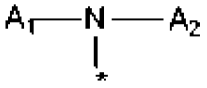
Формула VIII,

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



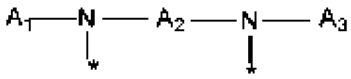
Формула VIII’

или



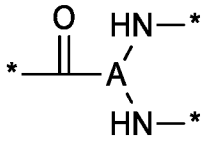
Формула VIII’’

или



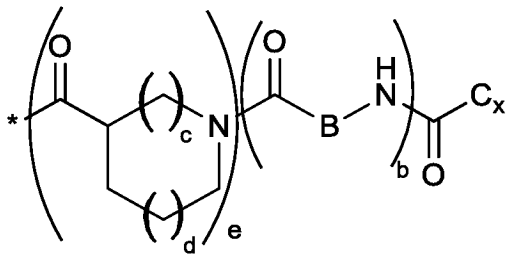
Формула VIII’’’

– -GpL выбран среди радикалов в соответствии с формулой XII



Формула XII

– GpC представляет собой радикал в соответствии с формулой IX:



Формула IX;

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

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

- a’ представляет собой целое число, равное 1, 2 или 3;

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

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

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

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

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

- h представляет собой целое число, равное 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

- l является целым числом, равным 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;

- s’ представляет собой целое число, равное 0 или 1;

- и если e отличается от 0, то по меньшей мере один из g, h или l отличается от 0;
- и если a = 0, то l = 0;
- A, $A_1$, $A_2$ и $A_3$ одинаковые или разные, представляют собой линейные или разветвленные алкильные радикалы, содержащие от 1 до 8 атомов углерода и необязательно замещенные радикалом, выбранным из насыщенного, ненасыщенного или ароматического кольца;

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

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

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

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

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

– гидрофобный радикал(ы) - Hy в соответствии с формулой X связан с PLG:

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

○ через ковалентную связь между атомом азота гидрофобного радикала -Hy и карбонилом, переносимым PLG, таким образом, образуя амидную функцию, полученную

в результате реакции функциональной аминогруппы прекурсора -Hy' гидрофобного радикала -Hy и кислотной функции, которую несет PLG,

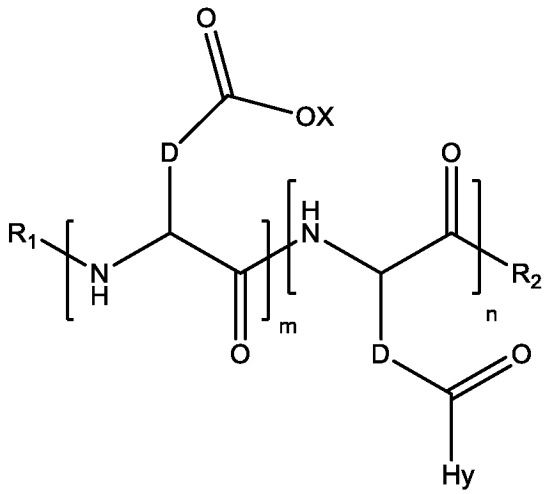
- соотношение M между числом гидрофобных радикалов и числом глутаминовых или аспарагиновых единиц составляет от $0 < M \leq 0,5$;

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

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

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

2. Композици по п.1, отличающаяся тем, что сополиаминокислота, несущая карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы, выбрана среди сополиаминокислот согласно формуле XXX ниже:




Формула XXX

где,

- D представляет собой независимо $-CH_2-$ группу (аспаргиновая единица) $-CH_2-CH_2-$ группу (глутаминовая единица),

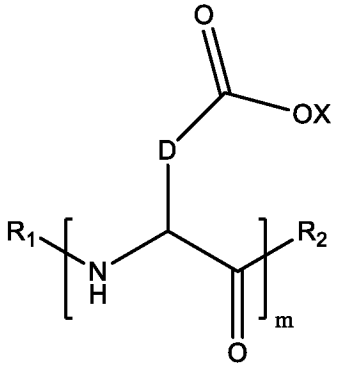
- Hy представляет собой гидрофобный радикал, выбранный из гидрофобных радикалов в соответствии с формулой X, в которой r = 1, и GpR представляет собой радикал в соответствии с формулой VII;

- $R_1$ представляет собой гидрофобный радикал, выбранный из гидрофобных радикалов в соответствии с формулой X, в которой r=0 или r=1, и GpR представляет собой радикал в соответствии с формулой VII', или радикал, выбранный из группы, состоящей

из H, линейной ацильной группы C2-C10, разветвленной ацильной группы C3-C10, бензила, концевого «аминокислотного» звена и пироглутамата,

- $R_2$ представляет собой гидрофобный радикал, выбранный из гидрофобных радикалов в соответствии с формулой X, в которой r=1 и GpR представляет собой радикал в соответствии с формулой VII, или радикал -NR'R", R‘ и R", одинаковый или различный, выбираемый из группы, состоящей из H, линейных, разветвленных или циклических алкилов C2-C10, бензила и указанных R’ и R” алкилов, способных вместе образовывать одно или несколько насыщенных, ненасыщенных и/или ароматических колец и/или могут содержать гетероатомы, выбранные из группы, состоящей из O, N и S,
- X представляет собой H или катионный объект, выбранный из группы, включающей катионы металлов;
- n + m представляет степень полимеризации DP сополиаминокислоты, то есть среднее количество мономерных звеньев в цепи сополиаминокислоты и $5 \leq n + m \leq 250$;
- n + m представляет степень полимеризации DP сополиаминокислоты, то есть среднее количество мономерных звеньев в цепи сополиаминокислоты и $5 \leq n + m \leq 250$.

3. Композиция по любому из предыдущих пунктов, отличающаяся тем, что сополиаминокислота, несущая карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы выбрана среди сополиаминокислот согласно формуле XXX, в которой n = 0 согласно формуле 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.

4. Композиция по п. 3, отличающаяся тем, что сополиаминокислоты, несущие карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы выбраны среди сополиаминокислот в

соответствии с формулой XXXb, в которой $R_2$ представляет собой гидрофобный радикал в соответствии с формулой X, в которой r = 1 и GpR соответствует формуле VII'.

5. Композиция по любому из пп. 1–4, отличающаяся тем, что сополиаминокислота, несущая карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы, выбрана среди сополиаминокислот в соответствии с формулой XXX, XXXb, в которой по меньшей мере одна сополиаминокислота является выбранной среди сополиаминокислот, в которых группа D представляет собой группу $–CH_2$ (аспарагиновое звено).

6. Композиция по любому из пп. 1–4, отличающаяся тем, что сополиаминокислота, несущая карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы, выбрана среди сополиаминокислот в соответствии с формулой XXX, XXXb, в которой по меньшей мере одна сополиаминокислота является выбранной среди сополиаминокислот, в которых группа D представляет собой группу $–CH_2$-$CH_2$ (глутаминовое звено).

7. Композиция по любому из предыдущих пунктов, отличающаяся тем, что концентрация сополиаминокислоты, несущей карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы, составляет не более 40 мг/мл.

8. Композиция по любому из предыдущих пунктов, отличающаяся тем, что концентрация человеческого глюкагона составляет от 0,25 до 5 мг/мл.

9. Композиция по любому из предыдущих пунктов, отличающаяся тем, что молярное отношение [гидрофобный радикал]/[человеческий глюкагон] больше или равно 15.

10. Композиция по любому из предыдущих пунктов, отличающаяся тем, что она также содержит полианионное соединение.

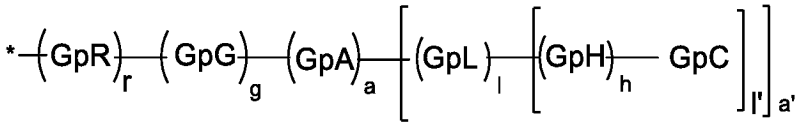
11. Композиция по любому из предыдущих пунктов, отличающаяся тем, что она также содержит соль цинка.

12. Композиция по любому из предыдущих пунктов, отличающаяся тем, что она также содержит желудочно-кишечный гормон.

13. Композиция по п. 12, отличающаяся тем, что желудочно-кишечный гормон выбран из группы, состоящей из экзентида, лираглутида, ликсисенатида, албиглутида и дулаглутида, их аналогов или производных и их фармацевтически приемлемых солей.

14. Композиция по любому из пп. 12 и 13, отличающаяся тем, что концентрация желудочно-кишечного гормона находится в диапазоне от 0,01 до 10 мг/мл.

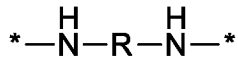
[000760] Сополиаминокислота кислота, несущая карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы Ну, выбранные из радикалов в соответствии с формулой X, как определено ниже:

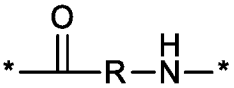


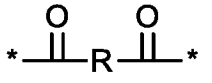
Формула X

где

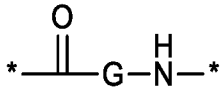
– GpR выбирается среди радикалов в соответствии с формулами VII, VII' или VII'':

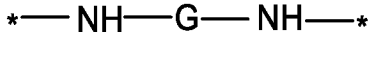
 Формула VII или

 Формула VII' или

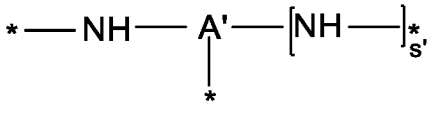
 Формула VII'';

– идентичные или разные GpG и GpH выбираются среди радикалов в соответствии с формулами XI или XI';

 Формула XI

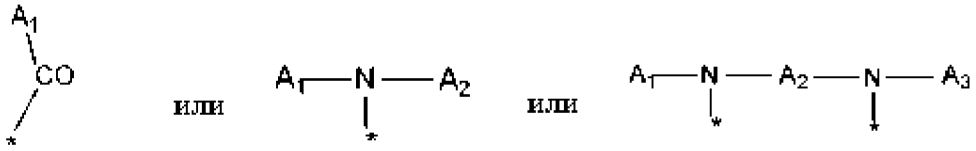
 Формула XI'

– - GpA выбран среди радикалов в соответствии с формулой VIII



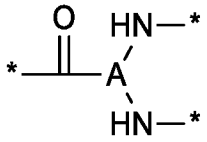
Формула VIII

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



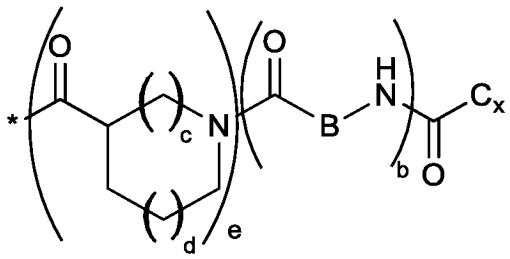
Формула VIII’ Формула VIII’’ Формула VIII’’’

– GpL выбран среди радикалов в соответствии с формулой XII



Формула XII

– GpC представляет собой радикал в соответствии с формулой IX:



Формула IX;

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

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

- a’ представляет собой целое число, равное 1, 2 или 3;

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

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

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

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

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

- h представляет собой целое число, равное 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

- l является целым числом, равным 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;

- s’ представляет собой целое число, равное 0 или 1;

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

- и если a = 0, то l = 0;

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

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

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

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

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

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

– гидрофобный радикал(ы) - Hy в соответствии с формулой X связан с PLG:

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

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

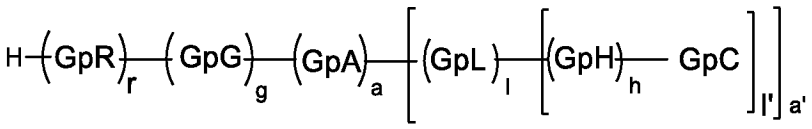
- соотношение M между числом гидрофобных радикалов и числом глутаминовых или аспарагиновых единиц составляет от $0 < M \leq 0,5$;

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

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

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

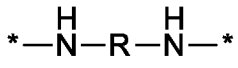
15. Ну' прекурсор -Ну гидрофобного радикала в соответствии с формулой X':



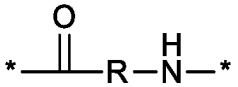

Формула X'

где

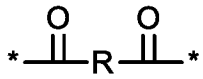
– GpR выбирается среди радикалов в соответствии с формулами VII, VII' или VII'':




Формула VII или

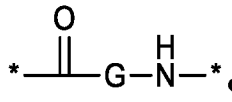



Формула VII' или

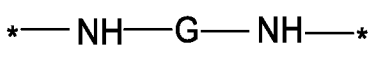



Формула VII'';

– идентичные или разные GpG и GpH выбираются среди радикалов в соответствии с формулами XI или XI';

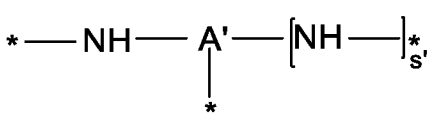



Формула XI



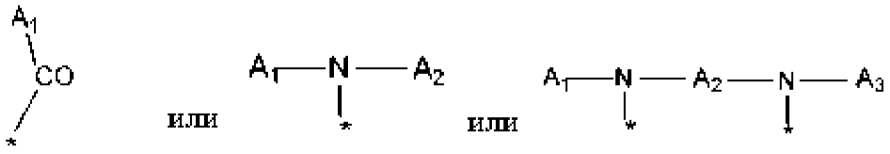

Формула XI'

– - GpA выбран среди радикалов в соответствии с формулой VIII



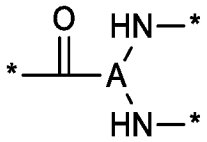

Формула VIII

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



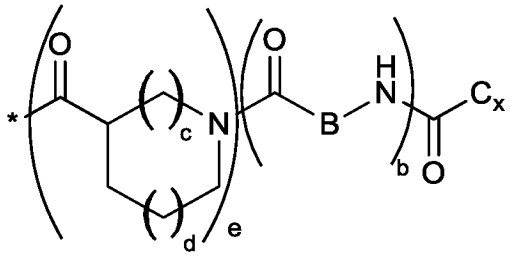

Формула VIII’ Формула VIII’’ Формула VIII’’’

– -GpL выбран среди радикалов в соответствии с формулами XII




Формула XII

– GpC представляет собой радикал в соответствии с формулой IX:




Формула IX;

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

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

- a’ представляет собой целое число, равное 1, 2 или 3;

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

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

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

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

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

- h представляет собой целое число, равное 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

- l является целым числом, равным 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;

- s’ представляет собой целое число, равное 0 или 1;

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

- и если a = 0, то l = 0;

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

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

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

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

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

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

– гидрофобный радикал(ы) - Hy в соответствии с формулой X связан(ы) с PLG:

○ через ковалентную связь между карбонилом гидрофобного радикала -Hy и атомом азота, переносимым PLG, образуя таким образом амидную функцию, возникающую в результате реакции функциональной аминогруппы, переносимой PLG, и кислотной функции, переносимой прекурсором Hy' гидрофобного радикала -Hy, и

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

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

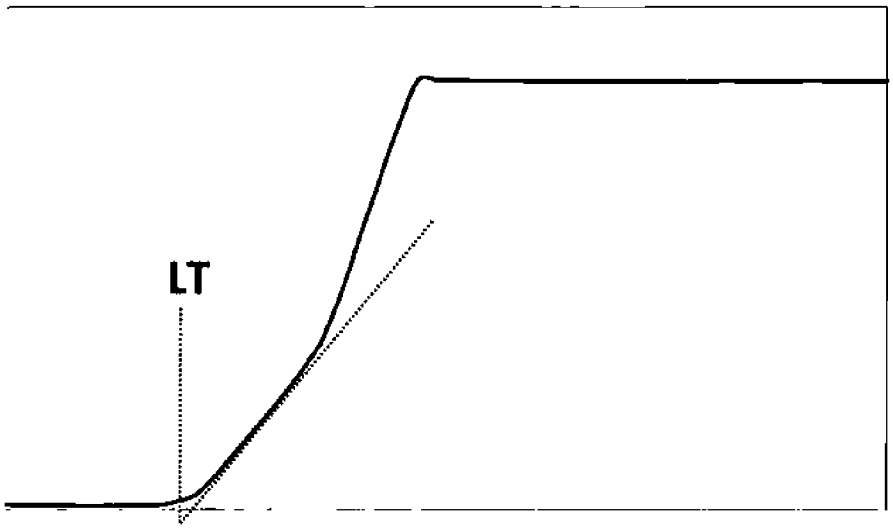
- когда несколько гидрофобных радикалов несет сополиаминокислота, то они являются одинаковыми или разными,

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

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

16. Применение ионных частиц, выбранных из группы анионов, катионов и/или цвиттерионов, для улучшения физико-химической стабильности композиций.

# КОМПОЗИЦИИ В ФОРМЕ ИНЪЕЦИРУЕМОГО ВОДНОГО РАСТВОРА, СОДЕРЖАЩИЕ ЧЕЛОВЕЧЕСКИЙ ГЛЮКАГОН И СОПОЛИАМИНОКИСЛОТУ




Фиг. 1