

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202091394 (13) A1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2020.09.02(22) Дата подачи заявки  
2018.12.07(51) Int. Cl. A61K 9/08 (2006.01)  
A61K 47/34 (2017.01)  
A61K 47/02 (2006.01)  
A61K 47/10 (2017.01)  
C07D 207/16 (2006.01)  
C07K 2/00 (2006.01)

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

(31) 62/606,138; 18181037.5

(32) 2017.12.07; 2018.06.29

(33) US; EP

(86) PCT/EP2018/083897

(87) WO 2019/110774 2019.06.13

(71) Заявитель:

АДОСЬЯ (FR)

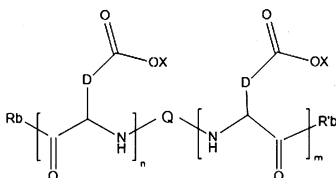
(72) Изобретатель:

Чань Ю-Пин, Ноэль Ромен, Жессле  
Александр, Роджер Уолтер, Шарве  
Ришар, Лоран Никола (FR)

(74) Представитель:

Харин А.В., Буре Н.Н., Стойко Г.В.  
(RU)

(57) В одном варианте осуществления композиция по изобретению отличается тем, что сополиаминокислота, несущая карбоксилатные заряды и по меньшей мере один гидрофобный радикал -Ну, выбрана среди сополиаминокислот в соответствии с формулой XXXb, приведенной ниже



формула XXXb,

где D представляет независимо или группу  $-\text{CH}_2-$  (аспарагиновая кислота), или группу  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  (глутаминовая кислота), X представляет катионный объект, выбранный из группы, содержащей щелочные катионы, Rb и Rb', одинаковые или разные, представляют собой либо гидрофобный радикал -Ну, либо радикал, выбранный из группы, состоящей из H, линейной ацильной группы  $\text{C}_2-\text{C}_{10}$ , разветвленной ацильной группы  $\text{C}_3-\text{C}_{10}$ , бензила, концевой "аминокислотного" звена и пироглутамата, по меньшей мере один из Rb и Rb' представляет собой гидрофобный радикал -Ну, Q и Ну представляют собой такие, как определено выше.  $n+m$  представляет степень полимеризации DP сополиаминокислоты, а именно среднее количество мономерных звеньев в цепи сополиаминокислоты и  $5 \leq n+m \leq 250$ .

A1

202091394

202091394

A1

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

Изобретение относится к инъекционной терапии инсулином для лечения диабета.

Изобретение относится к физически стабильным композициям в форме водного раствора для инъекций, где pH составляет от 6,0 до 8,0, включающим, по меньшей мере, один базальный инсулин, изоэлектрическая точка (pI) которого составляет от 5,8 до 8,5, и сополиаминокислоту, несущую карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы.

Терапия инсулином, или инсулиновая инъекционная диабетическая терапия, в последние годы достигла значительных успехов благодаря, в частности, разработке новых инсулинов, обеспечивающих превосходную коррекцию глюкозы в крови пациента по сравнению с человеческим инсулином и позволяющих лучше симулировать физиологическую активность поджелудочной железы.

Когда у пациента диагностируется диабет II типа, проводится постепенное лечение. Сначала пациент принимает пероральные противодиабетические препараты (OAD), такие как Метформин. Когда одних OAD больше не достаточно для регулирования уровня глюкозы в крови, необходимо провести модификацию лечения, и, исходя из особенностей пациента, могут быть введены различные комбинации лечения. Пациент может, например, иметь лечение, основанное на базальном инсулине, таком как инсулин гларгин или инсулин детемир, в дополнение к OAD, а затем, в соответствии с прогрессированием состояния, проводить лечение на основе базального инсулина и прандиального инсулина.

Кроме того, в настоящее время для обеспечения перехода от лечения OAD, если указанные способы лечения более не способны контролировать уровень глюкозы в крови, к лечению базальным инсулином/прандиальным инсулином, рекомендуется инъекция аналогов GLP-1 RA.

GLP-1 RA или агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 являются инсулинотропными пептидами или инкретинами и относятся к семейству желудочно-кишечных гормонов (или гормонам желудочно-кишечного тракта), которые стимулируют секрецию инсулина, когда уровень сахара в крови слишком повышен, например, после еды.

Желудочно-кишечные гормоны также известны как гормоны сытости. В частности, они включают GLP-1 RA (агонист рецептора глюкагоноподобного пептида-1) и GIP (глюкозо-зависимый инсулинотропный пептид), оксинтомодулин (производное проглюкагона), пептид YY, амилин, холецистокинин, панкреатический полипептид (PP),

грелин и энтеростатин, который имеет пептидные или белковые структуры. Они также стимулируют секрецию инсулина в ответ на глюкозу и жирные кислоты и поэтому являются потенциальными кандидатами для лечения диабета.

Среди указанных желудочно-кишечных гормонов RA GLP-1 - это те, которые дали наилучшие результаты в разработке лекарств на сегодняшний день. Они позволили пациентам с сахарным диабетом II типа похудеть, в то же время контролируя уровень сахара в крови.

Таким образом, аналоги или производные GLP-1 RA были специально разработаны для повышения их стабильности.

Кроме того, пациент с диабетом, для удовлетворения своих ежедневных потребностей в инсулине, в настоящее время в упрощенном виде имеет два типа инсулинов, обладающих взаимодополняющим действием: прандиальные инсулины (или так называемые инсулины короткого действия) и базальные инсулины (или так называемые инсулины медленного действия).

Прандиальные инсулины обеспечивают быструю обработку (метаболизм и/или хранение) любого потребления глюкозы во время еды и закусок. Пациенты должны вводить себе прандиальный инсулин перед каждым приемом пищи, то есть около 2-3 инъекций в день. Наиболее часто используемыми прандиальными инсулинами являются: рекомбинантный человеческий инсулин, NovoLog® (инсулин аспарт от NOVO NORDISK), Humalog® (инсулин лизпро от ELI LILLY) и Apidra® (инсулин глулизин от SANOFI).

Базальные инсулины помогают поддерживать гомеостаз глюкозы у пациента вне приема пищи. Они действуют по существу, чтобы ингибировать выработку эндогенной глюкозы (печеночной глюкозы). Суточная доза базального инсулина, как правило, эквивалентна 40-50% от общей суточной потребности в инсулине. В соответствии с используемым базальным инсулином, эта доза распределяется в 1 или 2 инъекции через равные промежутки времени в течение дня. Наиболее часто используемые базальные инсулины - это Levemir® (инсулин детемир от NOVO NORDISK) и Lantus® (инсулин гларгин от SANOFI).

Стоит отметить, чтобы быть исчерпывающим, что NPH (NPH инсулин для нейтрального протамина Хагедорна; Humulin NPH®, Insulatard®) является самой старой формой базального инсулина. Этот состав является результатом осаждения человеческого инсулина (анионного при нейтральном pH) катионным белком, протамином. Образовавшиеся микрокристаллы диспергируют в водной суспензии и медленно растворяются после подкожной инъекции. Это медленное растворение обеспечивает

длительное высвобождение инсулина. Однако это высвобождение не обеспечивает постоянной концентрации инсулина с течением времени. Профиль выпуска имеет форму колокола и длится от 12 до 16 часов. Поэтому его вводят два раза в день. Этот базальный инсулин NPH гораздо менее эффективен, чем современные базальные инсулины, Levemir® и Lantus®. NPH представляет собой базальный инсулин промежуточного действия.

Принцип NPH развился с появлением аналогов инсулина короткого действия для получения так называемых продуктов «Премикс», предлагающих как короткое действие, так и промежуточное действие. NovoLog Mix® (NOVO NORDISK) и Humalog Mix® (ELI LILLY) представляют собой препараты, содержащие аналог инсулина короткого действия Novolog® и Humalog®, частично с комплексом протамин. Таким образом, эти составы содержат микрокристаллы аналога инсулина, которые, как говорят, являются промежуточными, и часть инсулина остается растворимой, которая имеет короткое действие. Эти составы действительно обладают преимуществом инсулина короткого действия, но они также имеют недостаток NPH, то есть ограниченную продолжительность действия от 12 до 16 часов и высвобождение инсулина в форме «колокола». Однако эти продукты позволяют пациентам вводить себе базальный инсулин промежуточного действия с прандиальным инсулином короткого действия за одну инъекцию. Тем не менее, многие пациенты стремятся сократить количество инъекций.

Базальные инсулины, имеющиеся в настоящее время на рынке, могут быть классифицированы в соответствии с технологическим решением, используемым для достижения устойчивого действия, и в настоящее время используются два подхода.

Первый, инсулин детемир, связан с альбумином *in vivo*. Он состоит из аналога, растворимого при pH 7, который содержит боковую цепь жирной кислоты (тетрадеканоил), связанную в положении B29, которая *in vivo* позволяет этому инсулину связываться с альбумином. Его устойчивое действие в основном обусловлено этим сродством к альбумину после подкожной инъекции.

Однако его фармакокинетический профиль не позволяет ему охватывать один день, что означает, что он обычно используется в виде двух инъекций в день.

Другим инсулином, растворимым при pH 7, является инсулин деглюдек, продаваемый под торговым названием Tresiba®. Он также содержит боковую цепь жирной кислоты, связанную с инсулином (гексадекандиоил- $\gamma$ -L-Glu).

Второй - инсулин гларгин - представляет собой преципитат при физиологическом pH. Инсулин гларгин представляет собой аналог человеческого инсулина, полученный удлинением C-концевой части B-цепи человеческого инсулина двумя остатками аргинина

и заменой остатка аспарагина A21 остатком глицина (US 5656722). Предполагалось, что добавление двух остатков аргинина позволит отрегулировать pI (изоэлектрическую точку) инсулина гларгина при физиологическом pH и, таким образом, сделать этот аналог человеческого инсулина нерастворимым в физиологической среде.

Кроме того, была предусмотрена замена A21 для того, чтобы сделать стабильным инсулин гларгин при кислотном pH и, таким образом, иметь возможность формулировать его в форме раствора для инъекций при кислотном pH. После подкожной инъекции изменение инсулина гларгина с кислотного значения pH (pH 4-4,5) на физиологическое значение pH (нейтральное значение pH) вызывает его осаждение под кожей. Медленное повторное растворение микрочастиц инсулина гларгина обеспечивает медленное и устойчивое действие.

Гипогликемический эффект инсулина гларгина является квазипостоянным в течение 24-часового периода, что позволяет большинству пациентов ограничиться одной инъекцией в день.

Инсулин гларгин в настоящее время считается наиболее часто используемым базальным инсулином.

Тем не менее, обязательно кислый pH базовых препаратов инсулина, изоэлектрическая точка которого составляет от 5,8 до 8,5, таких как инсулин гларгин, может быть подлинным недостатком, поскольку этот кислотный pH препарата инсулина гларгин иногда вызывает боль при инъекции у пациентов и особенно предотвращает любую композицию с другими белками и, в частности, с прандиальными инсулинами, поскольку последние не являются стабильными при кислотном pH. Неспособность сформулировать прандиальный инсулин при кислотном pH обусловлен тем фактом, что прандиальный инсулин в этих условиях претерпевает вторичную реакцию дезамидирования в положении A21, которая не подходит для удовлетворения требований стабильности, применимых к инъекцируемым лекарственным средствам.

На сегодняшний день в заявках WO 2013/021143 A1, WO 2013/104861 A1, WO 2014/124994 A1 и WO 2014/124993 A1 было продемонстрировано, что можно растворить эти базальные инсулины, такие как инсулин гларгин, изоэлектрическая точка которого составляет от 5,8 до 8,5 при нейтральном pH, при этом сохраняется различие в растворимости между средой *in-vitro* (контейнером) и *in-vivo* средой (под кожей) независимо от pH.

В заявке WO 2013/104861 A1, в частности, описаны композиции в форме инъекцируемого водного раствора, где pH составляет от 6,0 до 8,0, включающий, по меньшей мере, (а) базальный инсулин, изоэлектрическая точка pI которого составляет от

5,8 до 8,5 и (b) сополиаминокислоты, несущей карбоксилатные заряды, замещенные гидрофобными радикалами.

Эти композиции уровня техники не позволяют удовлетворить технические характеристики, применимые к фармацевтическим составам.

Следовательно, существует необходимость в поиске решения, подходящего для растворения базального инсулина, у которого изоэлектрическая точка (pI) составляет от 5,8 до 8,5 при сохранении его базального профиля после инъекции, но также подходящего для удовлетворения стандартных требований физической стабильности для фармацевтических препаратов на основе инсулина.

Неожиданно заявитель обнаружил, что сополиаминокислоты, несущие карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы согласно изобретению, позволяют получать композиции в форме растворов, которые не только отвечают требованиям, описанным в WO 2013/104861 A1, но и, кроме того, способны соответствия всем требованиям без увеличения количества используемых вспомогательных веществ.

Эти характеристики, которые до сих пор никогда не достигались, сохраняются, когда базальный инсулин, изоэлектрическая точка которого составляет от 5,8 до 8,5, связан в композиции с прандиальным инсулином и/или гормоном желудочно-кишечного тракта.

Таким образом, к удивлению, средство сополиаминокислот согласно изобретению к инсулину гларгин было увеличено в том смысле, что оно позволяет получить солюбилизацию и стабилизацию растворов инсулина гларгина при соотношении [Ну]/[базальный инсулин] ниже, чем в уровне техники; эти результаты, кроме того, получены без ухудшения, даже улучшения, тенденции инсулина гларгина к осаждению, как продемонстрировано в экспериментальной части.

Это улучшение средства дополнительно позволяет в контексте хронического лечения ограничивать уровень воздействия указанных наполнителей.

Сополиаминокислоты, несущие карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы Ну согласно изобретению, проявляют превосходную устойчивость к гидролизу. Это, в частности, может быть проверено в ускоренных условиях, например, с помощью испытаний на гидролиз при основном рН (рН 12).

Кроме того, испытания на принудительное окисление, например, типа окисления Фентона, показывают, что сополиаминокислоты, несущие карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы Ну, проявляют хорошую устойчивость к окислению.

Изобретение относится к физически стабильным композициям в форме водного раствора для инъекций, где рН составляет от 6,0 до 8,0, включающим, по меньшей мере:

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

б) сополиаминокислоту, несущую карбоксилатные заряды и по меньшей мере один гидрофобный радикал в соответствии с формулой X, причем указанная сополиаминокислота выбрана среди сополиаминокислот в соответствии с формулой I.

Таким образом, изобретение относится к физически стабильным композициям в форме водного раствора для инъекций, где pH составляет от 6,0 до 8,0, включающим по меньшей мере:

базальный инсулин, у которого изоэлектрическая точка (pI) составляет от 5,8 до 8,5,

прандиальный инсулин и

сополиаминокислоту, несущую карбоксилатные заряды и по меньшей мере один гидрофобный радикал в соответствии с формулой X, причем указанная сополиаминокислота выбрана среди сополиаминокислот в соответствии с формулой I.

Таким образом, изобретение относится к физически стабильным композициям в форме водного раствора для инъекций, где pH составляет от 6,0 до 8,0, включающим по меньшей мере:

базальный инсулин с изоэлектрической точкой (pI), которая составляет от 5,8 до 8,5

гормон желудочно-кишечного тракта, и

сополиаминокислоту, несущую карбоксилатные заряды и по меньшей мере один гидрофобный радикал в соответствии с формулой X, причем указанная сополиаминокислота выбрана среди сополиаминокислот в соответствии с формулой I.

Таким образом, изобретение относится к физически стабильным композициям в форме водного раствора для инъекций, где pH составляет от 6,0 до 8,0, включающим по меньшей мере:

базальный инсулин с изоэлектрической точкой (pI), которая составляет от 5,8 до 8,5

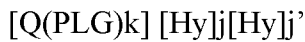
прандиальный инсулин и гормон желудочно-кишечного тракта, и

сополиаминокислоту, несущую карбоксилатные заряды и по меньшей мере один гидрофобный радикал в соответствии с формулой X, причем указанная сополиаминокислота выбрана среди сополиаминокислот в соответствии с формулой I.

Таким образом, изобретение относится к физически стабильным композициям в форме водного раствора для инъекций, где pH составляет от 6,0 до 8,0, включающим по меньшей мере:

а) базальный инсулин с изоэлектрической точкой (pI) от 5,8 до 8,5 и

б) сополиаминокислоту, несущую карбоксилатные заряды и по меньшей мере один гидрофобный радикал в соответствии с формулой X, причем указанная сополиаминокислота выбрана среди сополиаминокислот в соответствии с формулой I:



Формула I

где:

$$j \geq 1; 0 \leq j' \leq n' - 1 \text{ и } j + j' \geq 1 \text{ и } k \geq 2$$

- указанная сополиаминокислота в соответствии с формулой I несет по меньшей мере один гидрофобный радикал -Hy, карбоксилатные заряды и состоит по меньшей мере из двух цепей глутаминовых или аспарагиновых звеньев PLG, связанных вместе по меньшей мере двухвалентным линейным или разветвленным радикалом или спейсером  $Q[-*]_k$ , состоящим из алкильной цепи, содержащей один или множество гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из атомов азота и кислорода, и/или несущей один или множество гетероатомов, состоящих из радикалов азота и кислорода и/или радикалов, несущих один или множество гетероатомов, состоящих из атомов азота и кислорода и/или карбоксильных функций,

- указанный радикал или спейсер  $Q[-*]_k$  связан по меньшей мере с двумя глутаминовыми или аспарагиновыми звеньями цепи PLG амидной функцией и,

- указанные амидные функции, связывающие указанный радикал или спейсер  $Q[-*]_k$ , связанные с указанными по меньшей мере двумя цепями глутаминовых или аспарагиновых звеньев, являются результатом реакции между аминной функцией и кислотной функцией, соответственно, переносимой прекурсором Q' радикала или спейсера  $Q[-*]_k$  или глутаминовой или аспарагиновой единицей,

- указанный гидрофобный радикал -Hy связан либо с концевой «аминокислотной» единицей и тогда  $j \geq 1$ , либо с карбоксильной функцией, несущей одну из цепей глутаминовой или аспарагиновой единиц PLG, и тогда  $j' = n' - 1$  и  $n' - 1$  означает среднее число мономерных звеньев, несущих гидрофобный радикал -Hy.

В одном варианте осуществления k равно 2, 3, 4, 5 или 6.

В одном варианте осуществления k = 2.

В одном варианте осуществления k = 3.

В одном варианте осуществления k = 4.

В одном варианте осуществления k = 5.

В одном варианте осуществления k = 6.

В одном варианте осуществления j равно 1, 2, 3, 4, 5 или 6.



В одном варианте осуществления  $j = 1$ .

В одном варианте осуществления  $j = 2$ .

В одном варианте осуществления  $j = 3$ .

В одном варианте осуществления  $j = 4$ .

В одном варианте осуществления  $j = 5$ .

В одном варианте осуществления  $j = 6$ .

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

В одном варианте осуществления  $g$  или  $h$  больше или равно 2 ( $g \geq 2$ ),  $a$  и  $b$  равно 0.

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

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

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

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

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

В одном варианте осуществления  $g+h \geq 2$  и  $a$  и  $l$  равны 0 ( $a=l=0$ ).

В одном варианте осуществления гидрофобный радикал Ну выбран из группы гидрофобных радикалов в соответствии с формулой X, где  $h$  больше или равен 2, а GrC соответствует формуле Ixe.

В одном варианте осуществления гидрофобный радикал Ну выбран из группы гидрофобных радикалов в соответствии с формулой X, где  $g$  больше или равно 2 и  $a$ ,  $l$  и  $h$  равны 0, а GrC соответствует формуле Ixe.

В одном варианте осуществления, если  $r \geq 1$  и  $g+l=1$ , тогда GrR представляет собой радикал в соответствии с формулой VII' или VII''.

В одном варианте осуществления, если  $r \geq 1$  и  $g+l=1$ , тогда GrR представляет собой радикал в соответствии с формулой VII' или VII'' и  $e=0$ .

В одном варианте осуществления, если  $r \geq 1$  и  $g+l=1$ , тогда GrR представляет собой радикал в соответствии с формулой VII' или VII'' и  $e=1$ .

В одном варианте осуществления  $j'=0$ ,  $g+h \geq 1$ ,  $a=l=0$  и  $e=0$ .

В одном варианте осуществления  $j'=0$ ,  $g+h \geq 1$ ,  $a=l=0$  и  $e=1$ .

В одном варианте осуществления  $j'=0$ ,  $g+h \geq 1$ ,  $a+l \geq 1$  и  $e=1$ .

В одном варианте осуществления  $j'=0$ ,  $g+h \geq 1$ ,  $a+l \geq 1$  и  $e=0$ .

В одном варианте осуществления  $j'=0$ ,  $g=h=0$ ,  $a=l=0$  и  $e=0$ .

В одном варианте осуществления  $j'=0$ ,  $g=h=0$ ,  $a=l=0$  и  $e=1$ .

В одном варианте осуществления  $j'=0$ ,  $g=h=0$ ,  $a+l \geq 1$  и  $e=1$ .

В одном варианте осуществления  $j'=0$ ,  $g=h=0$ ,  $a+l \geq 1$  и  $e=0$ .

Указанные сополиаминокислоты несущие карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы -Ну, растворимы в водном растворе при рН от 6,0 до 8,0, при температуре 25 °С и концентрации ниже 100 мг/мл.

Указанные сополиаминокислоты, несущие карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы -Ну, растворимы в водном растворе при рН от 6,0 до 8,0, при температуре 25 °С и концентрации ниже 60 мг/мл.

Термин «алкильный радикал» обозначает линейную или разветвленную углеродную цепь, которая не содержит гетероатом.

Указанная сополиаминокислота является статистической сополиаминокислотой в цепи глутаминовых и/или аспарагиновых звеньев.

В формулах \* указывают сайты связывания различных представленных элементов.

Термин «физически стабильная композиция» обозначает композиции, соответствующие критериям визуального контроля, описанным в европейской, американской и международной фармакопее, а именно композиции, которые являются прозрачными и не содержат видимых частиц, но также бесцветны.

Термин «водный раствор для инъекций» обозначает растворы, в которых растворителем является вода и которые соответствуют требованиям фармакопеи EP и US.

Композиции в форме водного раствора для инъекций согласно изобретению представляют собой прозрачные растворы. Термин «прозрачный раствор» обозначает композиции, соответствующие критериям, описанным в фармакопее США и Европы в отношении растворов для инъекций. В фармакопее США растворы определены в части <1151>, относящейся к инъекции <1> (относящейся к <788> согласно USP 35 и указанному в <788> согласно USP 35 и в <787>, <788> и <790> USP 38 (с 1 августа 2014 г.), согласно USP 38). В европейской фармакопее растворы для инъекций должны соответствовать критериям, указанным в разделах 2.9.19 и 2.9.20.

Термины «сополиаминокислота, состоящая из глутаминовых или аспарагиновых звеньев» означают нециклические линейные цепи звеньев глутаминовой кислоты или аспарагиновой кислоты, связанных вместе пептидными связями, причем указанные цепи имеют С-концевую часть, соответствующую карбоновой кислоте одного конца и N-концевую часть, соответствующую амину другого конца цепи.

Термин «растворимый» обозначает подходящий для обеспечения возможности получения прозрачного, не содержащего частиц раствора в концентрации ниже 100 мг/мл в дистиллированной воде при 25 °С.

Термин «растворимый» обозначает подходящий для обеспечения возможности получения прозрачного, не содержащего частиц раствора в концентрации ниже 60 мг/мл в

дистиллированной воде при 25 °С.

Радикалы -Ну, GrR, GrG, GrA, GrL, GrH и GrC каждый независимо одинаковы или отличаются от одного остатка к другому.

В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что рН составляет от 6,0 до 8,0.

В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что рН составляет от 6,6 до 7,8.

В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что рН составляет от 7,0 до 7,8.

В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что рН составляет от 6,8 до 7,4.

В одном варианте осуществления композиция согласно изобретению отличается тем, что Ну содержит от 15 до 100 атомов углерода.

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

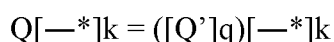
В одном варианте осуществления композиция изобретения отличается тем, что Ну содержит от 40 до 60 атомов углерода.

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

В одном варианте осуществления Ну содержит более 15 атомов углерода.

В одном варианте осуществления Ну содержит более 30 атомов углерода.

В одном варианте осуществления радикал или спейсер Q[-\*] k представлен радикалом в соответствии с формулой II:

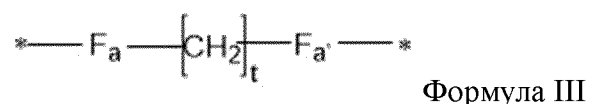


Формула II

Где  $1 \leq q \leq 5$

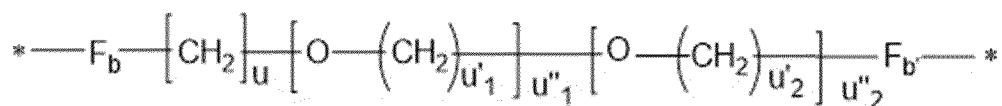
Радикалы Q' одинаковы или различны и выбраны из группы, состоящей из радикалов следующих формул III-VI', с образованием Q[-\*]k:

радикалом в соответствии с формулой III



где  $1 \leq t \leq 8$

радикалом в соответствии с формулой IV:



Формула

IV

где:

По меньшей мере один из  $u1''$  или  $u2''$  отличается от 0.Если  $u1'' \neq 0$  то  $u1' \neq 0$  и если  $u2'' \neq 0$  то  $u2' \neq 0$ , $u1'$  и  $u2'$  являются одинаковыми или различными и,

$$2 \leq u \leq 4,$$

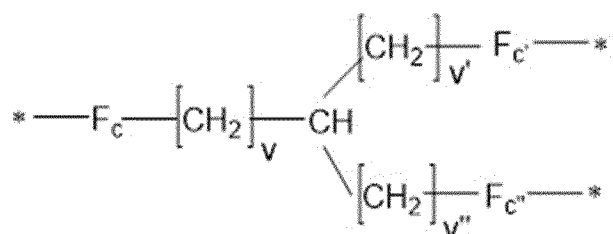
$$0 \leq u1' \leq 4,$$

$$0 \leq u1'' \leq 4,$$

$$0 \leq u2' \leq 4,$$

$$0 \leq u2'' \leq 4,$$

радикалом в соответствии с формулой V:



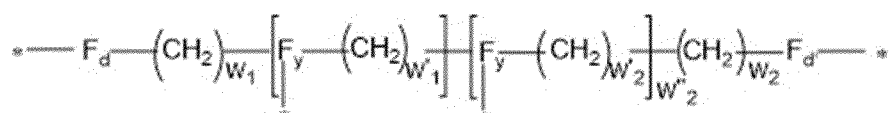
Формула V

где:

 $v$ ,  $v'$  и  $v''$  одинаковые или разные, являются целыми числами  $\geq 0$ , и

$$v + v' + v'' \leq 15,$$

радикалом в соответствии с формулой VI:



Формула VI

Где:

 $w1'$  отличается от 0,

$$0 \leq w2'' \leq 1,$$

$$w1 \leq 6 \text{ и } w1' \leq 6 \text{ и/или } w2 \leq 6 \text{ и } w2' \leq 6$$

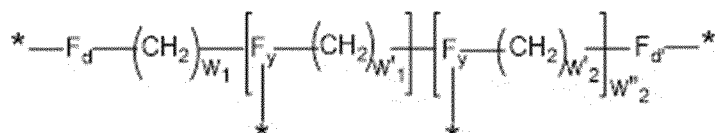
где  $F_d$  и  $F_d'$  одинаковые или разные, представляющие функции -NH- или -CO-, и  $F_y$ , представляет трехвалентный атом азота -N=,

где в каждом из радикалов, представленных выше,  $F_x = F_a, F_b, F_c, F_d, F_a', F_b', F_c', F_c''$  и  $F_d'$  одинаковые или разные, представляющие функции -NH- или -CO- и  $F_y$ , представляющие трехвалентный атом азота -N=,

два радикала  $Q'$  связаны вместе ковалентной связью между карбонильной

функцией  $F_x = -CO-$  и аминной функцией  $F_x = -NH-$  или  $F_y = -N=$ , образуя таким образом амидную связь и где функция  $F_x = F_a, F_b, F_c, F_d, F_a', F_b', F_c', F_c'$  и  $F_d'$  не используются в связи между двумя  $Q'$ , эта функция затем освобождается и превращается в соль.

В одном варианте осуществления указанный радикал  $Q'$  выбран из радикалов в соответствии с формулой VI, где  $w_2 = 0$  в соответствии с формулой VI', как определено ниже:



Формула VI'

где:

$w'_1$  отличается от 0,

$0 \leq w'_2 \leq 1$ ,

$w_1 \leq 6$  и  $w'_1 \leq 6$  и/или  $w'_2 \leq 6$ ,

где  $F_d$  и  $F_d'$  одинаковые или разные, представляющие функции  $-NH-$  или  $-CO-$ , и  $F_y$  представляет трехвалентный атом азота  $-N=$ ,

два радикала  $Q'$  связаны вместе ковалентной связью между карбонильной функцией  $F_x = -CO-$  и аминной функцией  $F_x = -NH-$  или  $F_y = -N=$ , образуя таким образом амидную связь,

где в каждом из радикалов, представленных выше,  $F_x = F_a, F_b, F_c, F_d, F_a', F_b', F_c', F_c''$  и  $F_d'$ , одинаковые или разные, представляющие функции  $-NH-$  или  $-CO-$  и  $F_y$  представляет трехвалентный атом азота  $-N=$ ,

два радикала  $Q'$  связаны вместе ковалентной связью между карбонильной функцией  $F_x = -CO-$  и аминной функцией  $F_x = -NH-$  или  $F_y = -N=$ , образуя таким образом амидную связь.

В одном варианте осуществления, если  $F_a$  и  $F_a'$  представляют собой  $-NH-$ , то  $t \geq 2$ .

В одном варианте осуществления, если  $F_a$  и  $F_a'$  представляют собой  $-CO-$ , то  $t \geq 1$ .

В одном варианте осуществления, если  $F_a$  и  $F_a'$  представляют собой  $-CO-$  и  $-NH-$ , то  $t \geq 1$ .

В одном варианте осуществления, если  $F_b$  и  $F_b'$  представляют собой  $-NH-$ , тогда  $u$  и  $u'_1 \geq 2$  и/или  $u'_2 \geq 2$ .

В одном варианте осуществления, если  $F_c, F_c'$  и  $F_c''$  представляют собой  $-NH-$ , то по меньшей мере два из  $v, v'$  и  $v''$  отличаются от 0.

В одном варианте осуществления, если  $F_c, F_c'$  и  $F_c''$  представляют собой 2  $-NH-$  и 1  $-CO-$ , то по меньшей мере один из показателей  $-(CH_2)-$  несущих азот, отличается от 0.

В одном варианте осуществления, если  $F_c, F_c'$  и  $F_c''$  представляют собой 1  $-NH-$  и

2 -CO-, то никаких условий нет.

В одном варианте осуществления, если Fc, Fc' и Fc'' представляют собой -CO-, то по меньшей мере один из v, v' и v'' отличаются от 0.

В одном варианте осуществления, если Fd и Fd' представляют собой -NH-, w1 и w1'  $\geq 2$  и/или w2 и w2'  $\geq 2$ .

В одном варианте осуществления, если Fd и Fd' представляют собой -CO-, w1 и w1'  $\geq 1$  и/или w2 и w2'  $\geq 1$ .

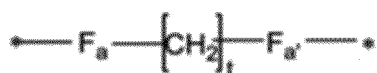
В одном варианте осуществления, если Fd и Fd' представляют собой -CO- и -NH-, w1 и w1'  $\geq 1$  и/или w2 и w2'  $\geq 1$ .

По меньшей мере две цепи глутаминовых или аспарагиновых единиц PLG связаны с Q[—\*]k функцией Fx или Fy ковалентной связью с образованием амидной связи с функцией -NH- или -CO- в PLG.

В одном варианте осуществления  $1 \leq q \leq 5$ .

В одном варианте осуществления,  $v + v' + v'' \leq 15$ .

В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один из Q' представляет собой радикал в соответствии с формулой III,



III

где прекурсор представляет собой диамин.

В одном варианте осуществления прекурсор радикала в соответствии с формулой III представляет собой диамин, выбранный из группы, состоящей из этилендиамина, бутилендиамина, гексилендиамина, 1,3-диаминопропана и 1,5-диаминопентана, пропилендиамина, пентилендиамина.

В одном варианте осуществления  $t = 2$  и прекурсор радикала в соответствии с формулой III представляет собой этилендиамин.

В одном варианте осуществления  $t = 4$  и прекурсор радикала в соответствии с формулой III представляет собой бутилендиамин.

В одном варианте осуществления  $t = 6$  и прекурсор радикала в соответствии с формулой III представляет собой гексилендиамин.

В одном варианте осуществления  $t = 3$  и прекурсор радикала в соответствии с формулой III представляет собой 1,3-диаминопропан.

В одном варианте осуществления  $t = 5$  и прекурсор радикала в соответствии с формулой III представляет собой 1,5-диаминопентан.

В одном варианте осуществления прекурсор радикала в соответствии с формулой III представляет собой аминокислоту.

В одном варианте осуществления прекурсор радикала в соответствии с формулой III представляет собой аминокислоту, выбранную из группы, состоящей из аминобутановой кислоты, аминокснсановой кислоты и бета-аланина.

В одном варианте осуществления  $t = 2$  и прекурсор радикала в соответствии с формулой III представляет собой бета-аланин.

В одном варианте осуществления  $t = 6$  и прекурсор радикала в соответствии с формулой III представляет собой аминокснсановую кислоту.

В одном варианте осуществления  $t = 4$  и прекурсор радикала в соответствии с формулой III представляет собой аминобутановую кислоту

В одном варианте осуществления прекурсор радикала в соответствии с формулой III представляет собой дикислоту.

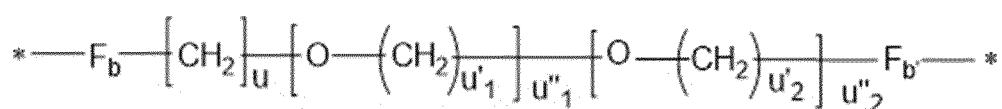
В одном варианте осуществления прекурсор радикала в соответствии с формулой III представляет собой дикислоту, выбранную из группы, состоящей из янтарной кислоты, глутаровой кислоты и адипиновой кислоты.

В одном варианте осуществления  $t = 2$  и прекурсор радикала в соответствии с формулой III представляет собой янтарную кислоту.

В одном варианте осуществления  $t = 3$  и прекурсор радикала в соответствии с формулой III представляет собой глутаровую кислоту.

В одном варианте осуществления  $t = 4$  и прекурсор радикала в соответствии с формулой III представляет собой адипиновую кислоту.

В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один из Q' представляет собой радикал в соответствии с формулой IV,



Формула

IV

где прекурсор представляет собой диамин.

В одном варианте осуществления прекурсор радикала в соответствии с формулой IV представляет собой диамин, выбранный из группы, состоящей из диэтиленгликольдиаминa, триэтиленгликольдиаминa, 1-амино-4,9-диокса-12-додеканаминa и 1-амино-4,7,10 -триокса-13-тридеканаминa.

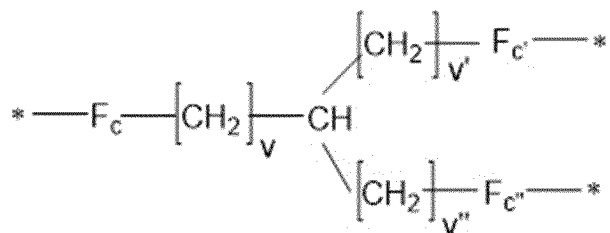
В одном варианте осуществления,  $u = u'_1 = 2$ ,  $u''_1 = 1$ ,  $u''_2 = 0$  и прекурсор радикала в соответствии с формулой IV представляет собой диэтиленгликольдиамин.

В одном варианте осуществления,  $u = u'_1 = u'_2 = 2$ ,  $u''_1 = u''_2 = 1$  и прекурсор радикала в соответствии с формулой IV представляет собой триэтиленгликольдиамин.

В одном варианте осуществления,  $u = u'2 = 3$ ,  $u'1 = 4$ ,  $u''1 = u''2 = 1$  и прекурсор радикала в соответствии с формулой IV представляет собой 4,9-диокса-1,12-додекандиамин.

В одном варианте осуществления,  $u = u'2 = 3$ ,  $u'1 = u''1 = 2$ ,  $u''2 = 1$  и прекурсор радикала в соответствии с формулой IV представляет собой 4,7,10-триокса-1,13-тридекандиамин.

В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один из  $Q'$  представляет собой радикал в соответствии с формулой V,



Формула V

где прекурсор выбран из группы, состоящей из аминокислот.

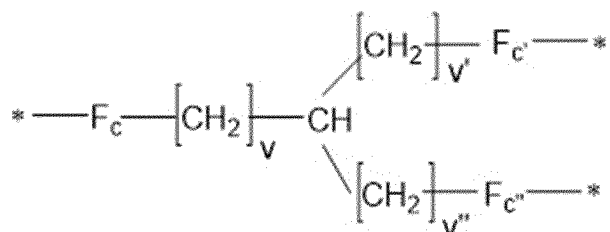
В одном варианте осуществления прекурсор радикала в соответствии с формулой V представляет собой аминокислоту, выбранную из группы, состоящей из лизина, орнитина, 1,3-диаминопропионовой кислоты.

В одном варианте осуществления  $v = 4$ ,  $v' = v'' = 0$ , и прекурсор радикала в соответствии с формулой V представляет собой лизин.

В одном варианте осуществления  $v = 3$ ,  $v' = v'' = 0$ , и прекурсор радикала в соответствии с формулой V представляет собой орнитин.

В одном варианте осуществления  $v = 2$ ,  $v' = v'' = 0$ , и прекурсор радикала в соответствии с формулой V представляет собой 2,3-диаминопропионовую кислоту.

В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один из  $Q'$  представляет собой радикал в соответствии с формулой V,



Формула V

где прекурсор выбран из группы, состоящей из трикислот.

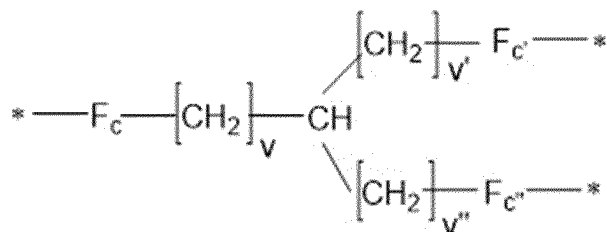
В одном варианте осуществления прекурсор радикала в соответствии с формулой V представляет собой трикислоту, выбранную из группы, состоящей из трикарбаллиловой кислоты.

В одном варианте осуществления  $v = 0$ ,  $v' = v'' = 1$  и прекурсор радикала в



соответствии с формулой V представляет собой трикарбаллиловую кислоту.

В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один из Q' представляет собой радикал в соответствии с формулой V,



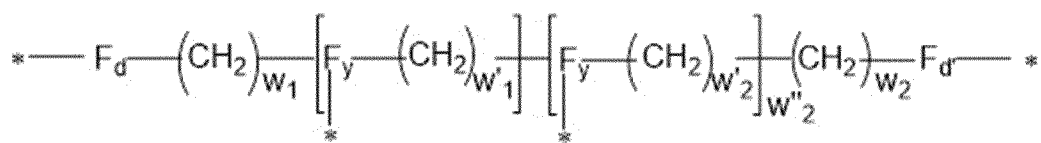
Формула V

где прекурсор выбран из группы, состоящей из триаминов.

В одном варианте осуществления прекурсор радикала в соответствии с формулой V представляет собой триамин, выбранный из группы, состоящей из (2-(аминометил)пропан-1,3-диамина).

В одном варианте осуществления  $v = v' = v'' = 1$ , и прекурсор радикала в соответствии с формулой V представляет собой (2-(аминометил)пропан-1,3-диамина).

В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один из Q' представляет собой радикал в соответствии с формулой VI,



Формула VI

где прекурсор представляет собой триамин.

В одном варианте осуществления  $w_1' = 0$  и прекурсор радикала в соответствии с формулой VI представляет собой триамин, выбранный из группы, состоящей из спермидина, норспермидина и диэтилентриамин и бис(гексаметилен)триамина.

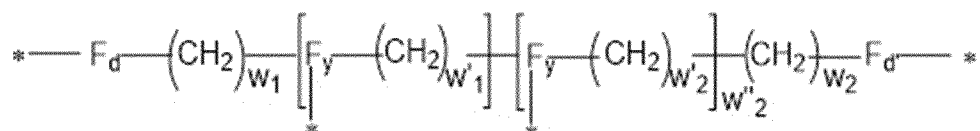
В одном варианте осуществления  $w_1' = 0$  и прекурсор радикала в соответствии с формулой VI представляет собой спермидин.

В одном варианте осуществления  $w_1' = 0$  и прекурсор радикала в соответствии с формулой VI представляет собой норспермидин.

В одном варианте осуществления  $w_1' = 0$  и прекурсор радикала в соответствии с формулой VI представляет собой диэтилентриамин.

В одном варианте осуществления  $w_1' = 0$  и прекурсор радикала в соответствии с формулой VI представляет собой бис(гексаметилен)триамин.

В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один из Q' представляет собой радикал в соответствии с формулой VI,



Формула VI

где прекурсор представляет собой тетрамин.

В одном варианте осуществления  $w''_2 = 1$  и прекурсор радикала в соответствии с формулой VI представляет собой тетрамин.

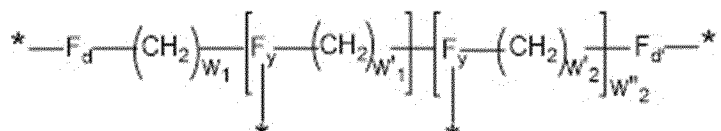
В одном варианте осуществления  $w''_2 = 1$  и прекурсор радикала в соответствии с формулой VI представляет собой тетрамин, выбранный из группы, состоящей из спермина и триэтилтетрамина.

В одном варианте осуществления  $w''_2 = 1$  и прекурсор радикала в соответствии с формулой VI представляет собой спермин.

В одном варианте осуществления  $w''_2 = 1$  и прекурсор радикала в соответствии с формулой VI представляет собой триэтилтетрамин.

В одном варианте осуществления прекурсор радикала или спейсера  $Q[-*]_k$  имеет 4 реакционные функции, выбранные из функций амина и карбоновой кислоты. Таким предшественником может быть 1,2,3,4-бутантетраоевая кислота.

В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один из  $Q'$  представляет собой радикал в соответствии с формулой VI',



Формула VI'

где прекурсор представляет собой триамин.

В одном варианте осуществления  $w''_2 = 0$  и прекурсор радикала в соответствии с формулой VI' представляет собой триамин, выбранный из группы, состоящей из спермидина, норспермидина и диэтилентриамин и бис(гексаметилен)триамина.

В одном варианте осуществления  $w''_2 = 0$  и прекурсор радикала в соответствии с формулой VI' представляет собой спермидин.

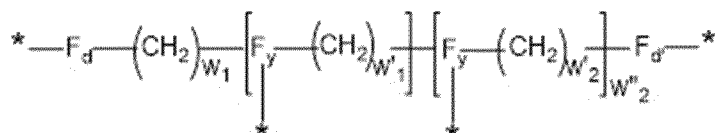
В одном варианте осуществления  $w''_2 = 0$  и прекурсор радикала в соответствии с формулой VI' представляет собой норспермидин.

В одном варианте осуществления  $w''_2 = 0$  и прекурсор радикала в соответствии с формулой VI' представляет собой диэтилентриамин.

В одном варианте осуществления  $w''_2 = 0$  и прекурсор радикала в соответствии с формулой VI' представляет собой бис(гексаметилен)триамин.

В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один из  $Q'$  представляет собой

радикал в соответствии с формулой VI',



Формула VI'

где прекурсор представляет собой тетрамин.

В одном варианте осуществления  $w''2 = 1$  и прекурсор радикала в соответствии с формулой VI' представляет собой тетрамин.

В одном варианте осуществления  $w''2 = 1$  и прекурсор радикала в соответствии с формулой VI' представляет собой тетрамин, выбранный из группы, состоящей из спермина и триэтилентетрамина.

В одном варианте осуществления  $w''2 = 1$  и прекурсор радикала в соответствии с формулой VI' представляет собой спермин.

В одном варианте осуществления  $w''2 = 1$  и прекурсор радикала в соответствии с формулой VI' представляет собой триэтилентетрамин.

В одном варианте осуществления прекурсор радикала или спейсера Q[—\*]к имеет 4 реакционные функции, выбранные из функций амина и карбоновой кислоты.

В одном варианте осуществления прекурсор радикала или спейсера Q[—\*]к имеет 4 реакционные функции, а прекурсор радикала или спейсера Q[—\*]к представляет собой 1,2,3,4-бутантетраоевую кислоту.

В одном варианте осуществления все Fx связаны с PLG или с другим Fx или Fy.

В одном варианте осуществления один или множество Fx являются свободными, то есть не связаны с PLG, или с другим Fx, или с Fy.

В одном варианте осуществления один Fx является свободным, то есть не связан с PLG, или с другим Fx или с Fy.

В одном варианте осуществления -CO- типа Fx(s) является свободным, он находится в форме соли карбоновой кислоты.

В одном варианте осуществления свободный -CO- типа Fx несет радикал Q' в соответствии с формулой V.

В одном варианте осуществления -NH- типа Fx(s) являются свободными, они находятся в форме амина или аммония.

В одном варианте осуществления PLG связаны с Fx, где Fx = -NH-, или с Fy по меньшей мере одной карбонильной функцией PLG.

В одном варианте осуществления PLG связаны с Fx, где Fx = -NH-, или с Fy по меньшей мере одной карбонильной функцией, которая не находится в С-концевом положении PLG.

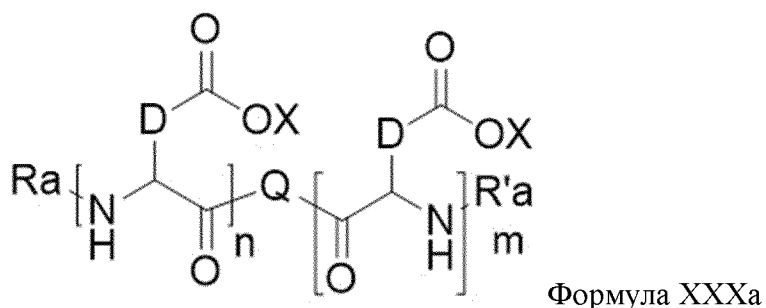
В одном варианте осуществления PLG связаны с Fx, где Fx = -NH-, или с Fy карбонильной функцией в С-концевой функции PLG.

В одном варианте осуществления PLG связаны с Fx, где Fx = -NH- карбонильной функцией в С-концевой функции PLG.

В одном варианте осуществления PLG связаны с Fx, где Fx = Fy карбонильной функцией в С-концевой функции PLG.

В одном варианте осуществления PLG связаны с Fx, где Fx = -CO- атомом азота в N-концевой функции PLG.

В одном варианте осуществления композиция изобретения отличается тем, что сополиаминокислота, несущая карбоксилатные заряды и по меньшей мере один гидрофобный радикал -Nu, выбрана среди сополиаминокислот в соответствии с формулой XXXa, приведенной ниже:



где,

D представляет, независимо, или группу -CH<sub>2</sub>- (аспарагиновая кислота) или группу -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- (глутаминовая кислота),

X представляет катионный объект, выбранный из группы, содержащей щелочные катионы,

Ra и R'a, одинаковые или разные, представляют собой либо гидрофобный радикал -Nu, либо радикал, выбранный из группы, состоящей из H, линейной ацильной группы C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, разветвленной ацильной группы C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, бензила, концевое «аминокислотного» звена и пироглутамата,

по меньшей мере один из Ra и R'a является гидрофобным радикалом -Nu,

Q является таким, как определено выше

-Nu является таким, как определено выше.

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

В одном варианте осуществления композиция изобретения отличается тем, что сополиаминокислота, несущая карбоксилатные заряды и по меньшей мере один

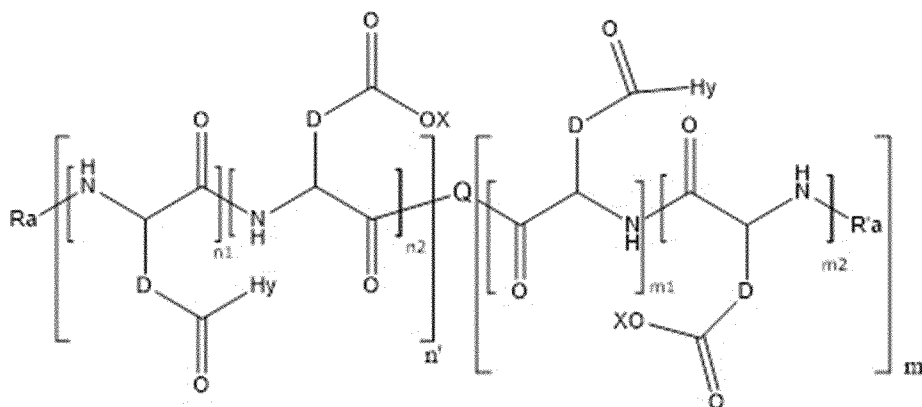
гидрофобный радикал -Ну выбрана среди сополиаминокислот в соответствии с формулой XXXa, где Ra и R'a одинаковы, являются гидрофобным радикалом -Ну.

В одном варианте осуществления композиция изобретения отличается тем, что сополиаминокислота, несущая карбоксилатные заряды и по меньшей мере один гидрофобный радикал -Ну выбрана среди сополиаминокислот в соответствии с формулой XXXa, где Ra и R'a, различные, являются гидрофобными радикалами -Ну.

В одном варианте осуществления композиция изобретения отличается тем, что сополиаминокислота, несущая карбоксилатные заряды и по меньшей мере один гидрофобный радикал -Ну, выбрана среди сополиаминокислот в соответствии с формулой XXXa, где Ra представляет собой гидрофобный радикал -Ну и R'a не является гидрофобным радикалом -Ну.

В одном варианте осуществления композиция изобретения отличается тем, что сополиаминокислота, несущая карбоксилатные заряды и по меньшей мере один гидрофобный радикал -Ну, выбрана среди сополиаминокислот в соответствии с формулой XXXa, где R'a представляет собой гидрофобный радикал -Ну, и Ra не является гидрофобным радикалом -Ну.

В одном варианте осуществления композиция изобретения отличается тем, что сополиаминокислота, несущая карбоксилатные заряды и по меньшей мере один гидрофобный радикал -Ну выбрана среди сополиаминокислот в соответствии с формулой XXXa', приведенной ниже:



Формула

XXXa'

Где:

D, X, Ra и R'a представляют собой такие, как определено выше,

Q и Ну представляют собой такие, как определено выше,

$n1+m1$  представляет количество глутаминовых звеньев или аспарагиновых звеньев цепей PLG сополиаминокислоты, несущей радикал -Ну,

$n2+m2$  представляет число глутаминовых звеньев или аспарагиновых звеньев

цепей PLG сополиаминокислоты, не несущей радикал -Ну,

$$n1+n2 = n' \text{ и } m1+m2 = m'$$

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

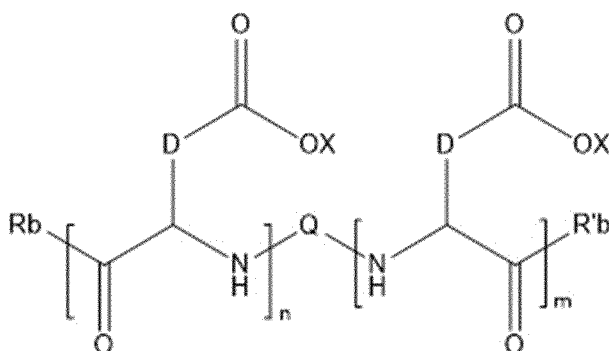
В одном варианте осуществления композиция изобретения отличается тем, что сополиаминокислота, несущая карбоксилатные заряды и по меньшей мере один гидрофобный радикал -Ну выбрана среди сополиаминокислот в соответствии с формулой XXXa', где Ra и R'a, одинаковы, являются гидрофобным радикалом -Ну.

В одном варианте осуществления композиция изобретения отличается тем, что сополиаминокислота, несущая карбоксилатные заряды и по меньшей мере один гидрофобный радикал -Ну выбрана среди сополиаминокислот в соответствии с формулой XXXa', где Ra и R'a, разные, являются гидрофобными радикалами -Ну.

В одном варианте осуществления композиция изобретения отличается тем, что сополиаминокислота, несущая карбоксилатные заряды и по меньшей мере один гидрофобный радикал -Ну, выбрана среди сополиаминокислот в соответствии с формулой XXXa', где Ra представляет собой гидрофобный радикал - Ну и R'a не является гидрофобным радикалом -Ну.

В одном варианте осуществления композиция изобретения отличается тем, что сополиаминокислота, несущая карбоксилатные заряды и по меньшей мере один гидрофобный радикал -Ну выбран среди сополиаминокислот в соответствии с формулой XXXa', где R'a представляет собой гидрофобный радикал -Ну, и Ra не является гидрофобным радикалом -Ну.

В одном варианте осуществления композиция по изобретению отличается тем, что сополиаминокислота, несущая карбоксилатные заряды и по меньшей мере один гидрофобный радикал -Ну, выбрана среди сополиаминокислот в соответствии с формулой XXXb, приведенной ниже:



Формула XXXb

где,

D и X представляют собой такие, как определено выше,

Rb и R'b, одинаковые или разные, представляют собой либо гидрофобный радикал -Ну, либо радикал, выбранный из группы, состоящей из -ОН, аминогруппы, концевого "аминокислотного" звена и пироглутамата,

по меньшей мере один из Rb и R'b представляет собой гидрофобный радикал -Ну,

Q и Ну представляют собой такие, как определено выше.

n + m является таким, как определено выше.

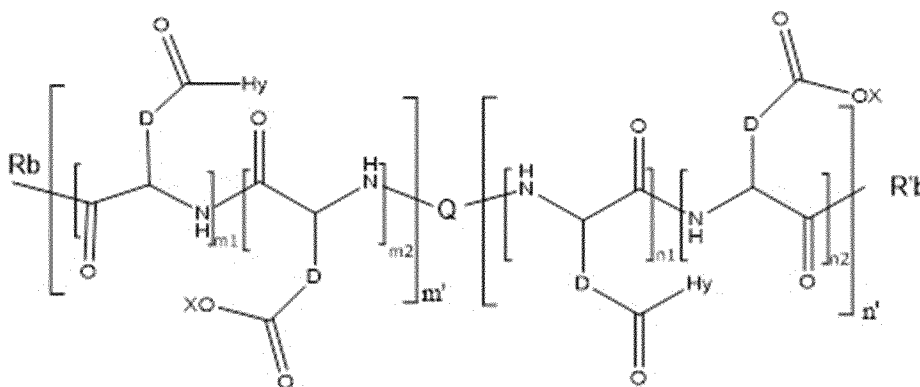
В одном варианте осуществления композиция изобретения отличается тем, что сополиаминокислота, несущая карбоксилатные заряды и по меньшей мере один гидрофобный радикал -Ну, выбрана среди сополиаминокислот в соответствии с формулой XXXb, где Rb и R'b одинаковы, являются гидрофобным радикалом -Ну.

В одном варианте осуществления композиция изобретения отличается тем, что сополиаминокислота, несущая карбоксилатные заряды и по меньшей мере один гидрофобный радикал -Ну, выбрана среди сополиаминокислот в соответствии с формулой XXXb, где Rb и R'b, разные, являются гидрофобными радикалами -Ну.

В одном варианте осуществления композиция изобретения отличается тем, что сополиаминокислота, несущая карбоксилатные заряды и по меньшей мере один гидрофобный радикал -Ну, выбрана среди сополиаминокислот в соответствии с формулой XXXb, где Rb представляет собой гидрофобный радикал -Ну и R'b не является гидрофобным радикалом -Ну.

В одном варианте осуществления композиция изобретения отличается тем, что сополиаминокислота, несущая карбоксилатные заряды и по меньшей мере один гидрофобный радикал -Ну, выбрана среди сополиаминокислот в соответствии с формулой XXXb, где R'b представляет собой гидрофобный радикал -Ну и Rb не является гидрофобным радикалом -Ну.

В одном варианте осуществления композиция изобретения отличается тем, что сополиаминокислота, несущая карбоксилатные заряды и по меньшей мере один гидрофобный радикал -Ну, выбрана среди сополиаминокислот в соответствии с формулой XXXb', приведенной ниже:



Формула

XXXb'

где:

D и X представляют собой такие, как определено выше,

Q и Ну представляют собой такие, как определено выше.

Rb и R'b', одинаковые или разные, представляют собой либо гидрофобный радикал -Ну, либо радикал, выбранный из группы, состоящей из -ОН, аминогруппы, концевого "аминокислотного" звена и пироглутамата,

по меньшей мере один из Rb и R'b представляет собой гидрофобный радикал -Ну,

$n1 + m1$  представляет количество глутаминовых звеньев или аспарагиновых звеньев цепей PLG сополиаминокислоты, несущей радикал -Ну,

$n2 + m2$  представляет число глутаминовых звеньев или аспарагиновых звеньев цепей PLG сополиаминокислоты, не несущей радикал -Ну,

 $n1+n2 = n'$  и  $m1+m2 = m'$ ,

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

В одном варианте осуществления композиция изобретения отличается тем, что сополиаминокислота, несущая карбоксилатные заряды и по меньшей мере один гидрофобный радикал -Ну, выбрана среди сополиаминокислот в соответствии с формулой XXXb', где Rb и R'b одинаковы, являются гидрофобным радикалом -Ну.

В одном варианте осуществления композиция изобретения отличается тем, что сополиаминокислота, несущая карбоксилатные заряды и по меньшей мере один гидрофобный радикал -Ну, выбрана среди сополиаминокислот в соответствии с формулой XXXb', где Rb и R'b, разные, являются гидрофобными радикалами -Ну.

В одном варианте осуществления композиция изобретения отличается тем, что сополиаминокислота, несущая карбоксилатные заряды и по меньшей мере один гидрофобный радикал -Ну, выбрана среди сополиаминокислот в соответствии с формулой XXXb', где Rb представляет собой гидрофобный радикал -Ну и R'b не является



гидрофобным радикалом -Ну.

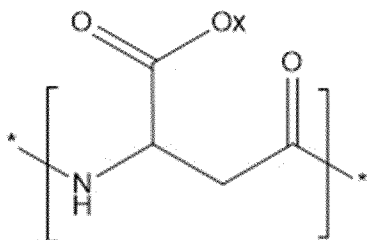
В одном варианте осуществления композиция изобретения отличается тем, что сополиаминокислота, несущая карбоксилатные заряды и по меньшей мере один гидрофобный радикал -Ну, выбрана среди сополиаминокислот в соответствии с формулой XXXb', где R'b представляет собой гидрофобный радикал -Ну и Rb не является гидрофобным радикалом -Ну.

В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что сополиаминокислота, несущая карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы выбрана среди сополиаминокислот в соответствии с формулами XXXa, XXXb, XXXa' или XXXb', где группа D представляет собой группу -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- (глутаминовая единица).

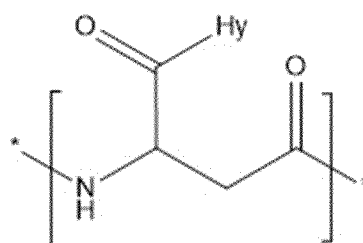
В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что сополиаминокислота, несущая карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы выбрана среди сополиаминокислот в соответствии с формулами XXXa, XXXa', XXXb', где группа D представляет собой группу -CH<sub>2</sub>- (аспаргиновая единица).

Когда сополиаминокислота включает одну или несколько аспаргиновых единиц, они могут претерпевать структурные перестройки.

В одном варианте осуществления композиция изобретения отличается тем, что когда сополиаминокислоты включают аспаргиновые звенья, тогда сополиаминокислоты могут дополнительно содержать мономерные звенья в соответствии с формулой XXXX и/или XXXX':



Формула XXXX



Формула XXXX'

Термин «статистическая прививка сополиаминокислоты» обозначает сополиаминокислоту, несущую карбоксилатные заряды и по меньшей мере один гидрофобный радикал, представленный сополиаминокислотой в соответствии с формулами XXXa' и XXXb'.

Термин «определенная прививка сополиаминокислоты» обозначает сополиаминокислоту, несущую карбоксилатные заряды и по меньшей мере один гидрофобный радикал, представленный сополиаминокислотой в соответствии с формулами XXXa и XXXb.

В одном варианте осуществления концентрация сополиаминокислоты, несущей

карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы, составляет не более 60 мг/мл.

В одном варианте осуществления концентрация сополиаминокислоты, несущей карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы, составляет не более 40 мг/мл.

В одном варианте осуществления концентрация сополиаминокислоты, несущей карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы, составляет не более 20 мг/мл.

В одном варианте осуществления концентрация сополиаминокислоты, несущей карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы, составляет не более 10 мг/мл.

В одном варианте осуществления концентрация сополиаминокислоты, несущей карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы, составляет не более 5 мг/мл.

В одном варианте осуществления концентрация сополиаминокислоты, несущей карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы, составляет не более 2,5 мг/мл.

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

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

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

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

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

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

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

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

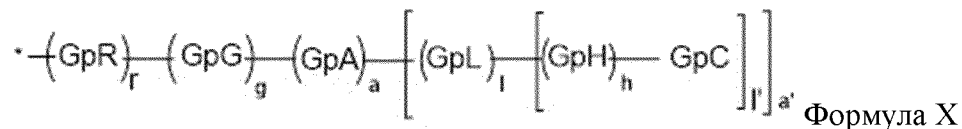
В одном варианте осуществления композиция согласно изобретению отличается тем, что  $n + m$  составляет от 20 до 40.

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

базальный инсулин, изоэлектрическая точка pI которого составляет от 5,8 до 8,5;

сополиаминокислоту в соответствии с формулой I, определенной выше, несущей карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы -Ну, причем указанный по меньшей

мере один гидрофобный радикал Ну выбран из радикала в соответствии с формулой X:

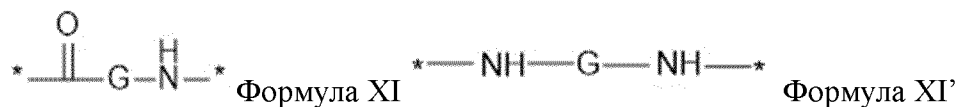


где

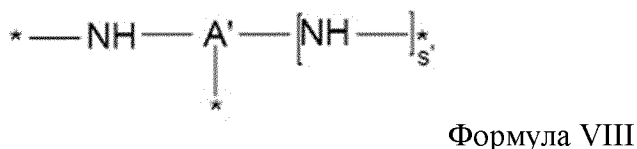
GrR выбран среди радикалов в соответствии с формулами VII, VII' или VII'':



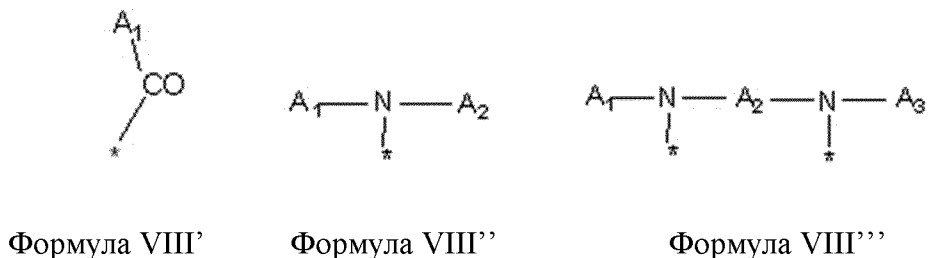
GrG и GrH, одинаковые или разные, выбраны среди радикалов в соответствии с формулами XI или XI':



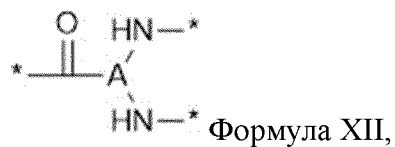
GrA выбран среди радикалов в соответствии с формулой VIII



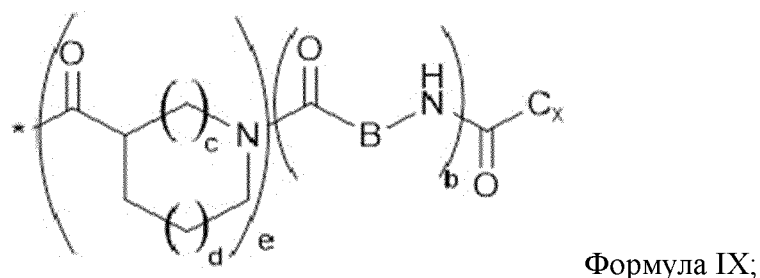
При этом A' выбирается среди радикалов в соответствии с VIII', VIII'' или VIII'''



GrL выбран среди радикалов в соответствии с формулой XII



GrC представляет собой радикал в соответствии с формулой IX:



указывают сайты связывания различных групп, связанных амидными функциями;

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

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

b представляет собой целое число, равное 0 или 1;

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

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

e представляет собой целое число, равное 0 или 1;

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

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

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

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

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

A, A1, A2 и A3 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 радикал, выбранный из группы, состоящей из незамещенного эфирного или полиэфирного радикала, содержащего от 4 до 14 атомов углерода и от 1 до 5 атомов кислорода, или линейного или разветвленного алкильного радикала, необязательно содержащего ароматическое ядро, содержащее от 1 до 9 атомов углерода;

Cx представляет собой линейный или разветвленный одновалентный алкильный радикал, необязательно содержащий циклическую часть, где x обозначает число атомов углерода и  $6 < x < 25$ :

Когда гидрофобный радикал -Ну несет 1 -GpC, тогда  $9 \leq x \leq 25$ ,

Когда гидрофобный радикал -Ну несет 2 -GpC, тогда  $9 \leq x \leq 15$ ,

Когда гидрофобный радикал -Ну несет 3 -GpC, тогда  $7 \leq x \leq 13$ ,

Когда гидрофобный радикал -Ну несет 4 -GpC, тогда  $7 \leq x \leq 11$ ,

Когда гидрофобный радикал -Ну несет, по меньшей мере, 5 -GpC, тогда  $6 \leq x \leq 11$ ,

G представляет собой линейный или разветвленный двухвалентный алкильный радикал с 1-8 атомами углерода, причем указанный алкильный радикал имеет одну или несколько функций свободной карбоновой кислоты,

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

углерода, линейного или разветвленного двухвалентного алкильного радикала, содержащего от 1 до 12 атомов углерода, несущего одну или множество функций -CONH<sub>2</sub> или незамещенный эфирный или полиэфирный радикал, содержащий от 4 до 14 атомов углерода и от 1 до 5 атомов кислорода:

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

через ковалентную связь между карбонилем гидрофобного радикала -Ну и атомом азота, переносимым PLG, таким образом, образуя амидную функцию, полученную в результате реакции аминной функции, переносимой PLG, и кислотной функции, переносимой прекурсором -Ну' гидрофобного радикала -Ну и/или

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

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

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

функция свободной карбоновой кислоты находится в форме соли щелочного катиона, выбранной из группы, состоящей из Na<sup>+</sup> и K<sup>+</sup>.

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

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

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

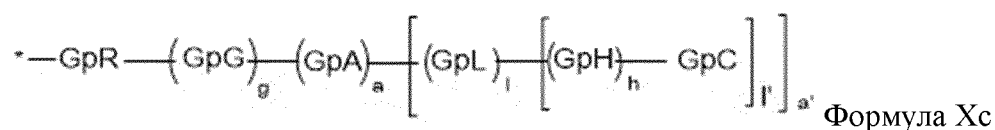
В одном варианте осуществления, когда  $r = 2$ , тогда группа GrR, связанная с PLG, выбирается среди GrR в соответствии с формулой VII, а вторая GrR выбирается среди GrR в соответствии с формулой VII''.

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

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

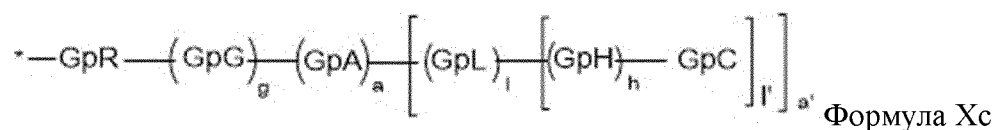
В одном варианте осуществления указанный по меньшей мере один гидрофобный

радикал —Ну выбран из радикалов в соответствии с формулой X, где  $r = 1$  в соответствии с формулой Xc, как определено ниже:

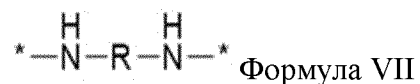


где GrR, GrG, GrA, GrL, GrH, GrC, a, a', g, h, l и l' являются такими, как определено выше.

В одном варианте осуществления указанный по меньшей мере один гидрофобный радикал —Ну выбран из радикалов в соответствии с формулой X, где  $r = 1$  в соответствии с формулой Xc, как определено ниже:

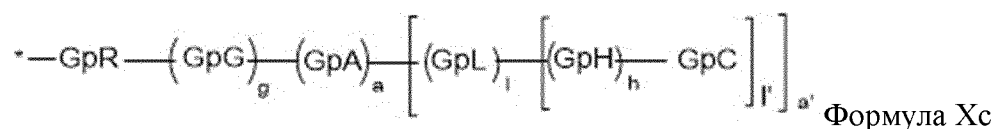


где GrR представляет собой радикал в соответствии с формулой VII.

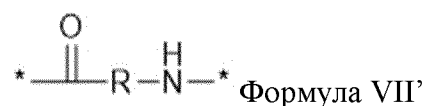


где GrG, GrA, GrL, GrH, GrC, R, a, a', g, h, l и l' являются такими, как определено выше.

В одном варианте осуществления указанный по меньшей мере один гидрофобный радикал —Ну выбран из радикалов в соответствии с формулой Xc, как определено ниже:

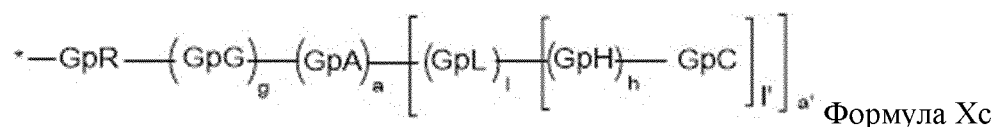


где GrR представляет собой радикал в соответствии с формулой VII'.

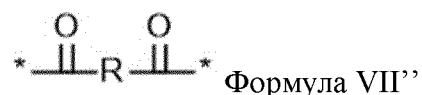


где GrG, GrA, GrL, GrH, GrC, R, a, a', g, h, l и l' являются такими, как определено выше.

В одном варианте осуществления указанный по меньшей мере один гидрофобный радикал —Ну выбран из радикалов в соответствии с формулой Xc, как определено ниже:



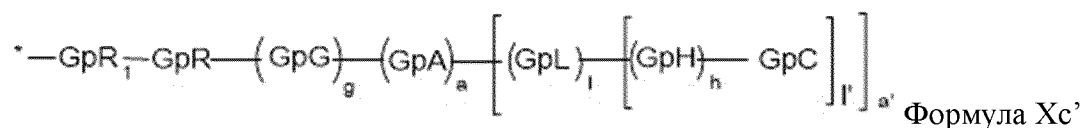
где GrR представляет собой радикал в соответствии с формулой VII''.



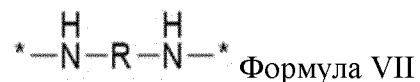
где GrG, GrA, GrL, GrH, GrC, R, a, a', g, h, l и l' являются такими, как определено

выше.

В одном варианте осуществления указанный по меньшей мере один гидрофобный радикал —Ну выбран из радикалов в соответствии с формулой X, где  $r = 2$  в соответствии с формулой Xc', как определено ниже:

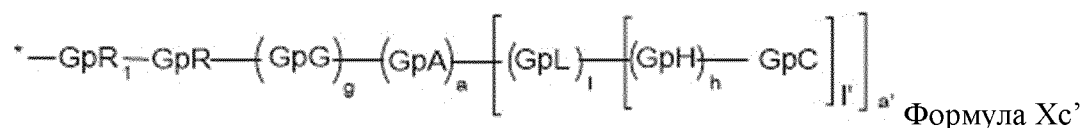


где GrR1 представляет собой радикал в соответствии с формулой VII.

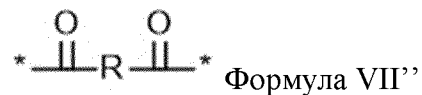


где GrR, GrG, GrA, GrL, GrH, GrC, R, a, a', g, h, l и l' являются такими, как определено выше.

В одном варианте осуществления указанный по меньшей мере один гидрофобный радикал —Ну выбран из радикалов в соответствии с формулой X, где  $r = 2$  в соответствии с формулой Xc', как определено ниже:

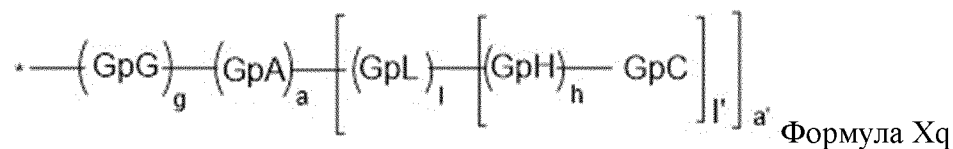


где GrR1 является радикалом в соответствии с формулой VII.



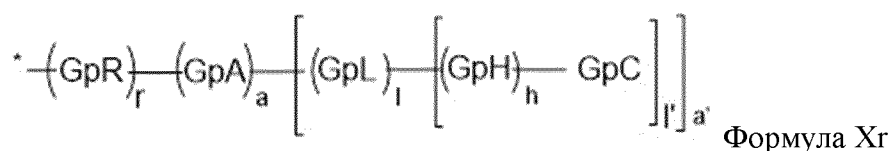
где GrR, GrG, GrA, GrL, GrH, GrC, R, a, a', g, h, l и l' являются такими, как определено выше.

В одном варианте осуществления указанный по меньшей мере один гидрофобный радикал —Ну выбран из радикалов в соответствии с формулой X, где  $r=0$  в соответствии с формулой Xq, как определено ниже:



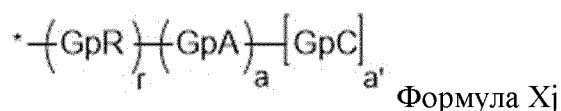
где GrG, GrA, GrL, GrH, GrC, g, a, a', l, h и l' являются такими, как определено выше.

В одном варианте осуществления указанный по меньшей мере один гидрофобный радикал —Ну выбран из радикалов в соответствии с формулой X, где  $G=0$  в соответствии с формулой Xr, как определено ниже:



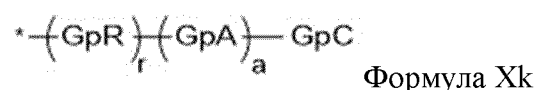
где GpR, GpA, GpL, GpH, GpC, r, a, a', l, h и l' являются такими, как определено выше.

В одном варианте осуществления композиция изобретения отличается тем, что указанные гидрофобные радикалы выбраны среди гидрофобных радикалов в соответствии с формулой X, где h = 0 и g = 0, представленных формулой Xj, приведенной ниже:



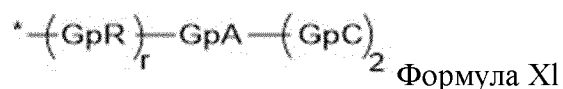
где GpR, GpA, GpC, r, a' и a имеют значения, определенные выше.

В одном варианте осуществления композиция изобретения отличается тем, что указанные гидрофобные радикалы выбраны среди гидрофобных радикалов в соответствии с формулой X, где h = 0 и g = 0 и a' = 1, представленной формулой Xk в дальнейшем:



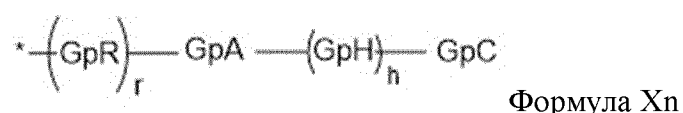
где GpR, GpA, GpC, r и a являются такими, как определено выше.

В одном варианте осуществления композиция изобретения отличается тем, что указанные гидрофобные радикалы выбраны среди гидрофобных радикалов в соответствии с формулой X, где h = 0 и g = 0 и a = 1 и a' = 2, представленной формулой Xl далее:



где GpR, GpA, GpC и r имеют значения, определенные выше.

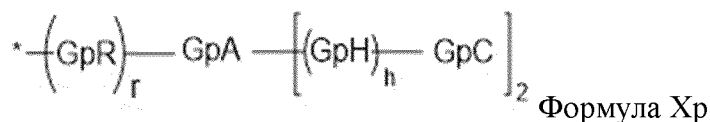
В одном варианте осуществления композиция изобретения отличается тем, что указанные гидрофобные радикалы выбраны среди гидрофобных радикалов в соответствии с формулой X, где a = 1 и a' = 1 и g = 1 = 0, представленных формулой Xn, приведенной ниже:



где GpR, GpA, GpH, GpC, r и h имеют значения, определенные выше.

В одном варианте осуществления композиция изобретения отличается тем, что указанные гидрофобные радикалы выбраны среди гидрофобных радикалов в соответствии с формулой X, где a = 1 и a' = 2 и g = 1 = 0, представленной формулой Xp, приведенной ниже:





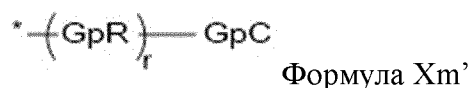
где GpR, GpA, GpH, GpC, r и h имеют значения, определенные выше.

В одном варианте осуществления композиция изобретения отличается тем, что указанные гидрофобные радикалы выбраны среди гидрофобных радикалов в соответствии с формулой X, где a = 1, g, h и l = 0 и a' = 3, представленных формулой Xm далее:



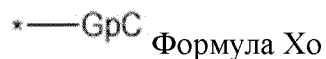
где GpA представляет собой радикал, выбранный из радикалов в соответствии с формулой VIII d, и GpR, GpC, r имеют значения, определенные выше.

В одном варианте осуществления композиция изобретения отличается тем, что указанные гидрофобные радикалы выбраны среди гидрофобных радикалов в соответствии с формулой X, где a, g, h и l = 0, представленных формулой Xm', приведенной ниже:



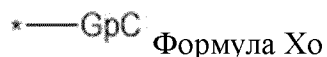
где GpR, GpC, r имеют значения, определенные выше.

В одном варианте осуществления указанный по меньшей мере один гидрофобный радикал —Ну выбран из радикалов в соответствии с формулой X, где r, g, a, l, h равны 0 в соответствии с формулой Xo, как определено ниже:

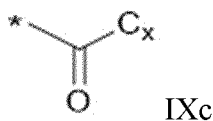


где GpC является таким, как определено выше.

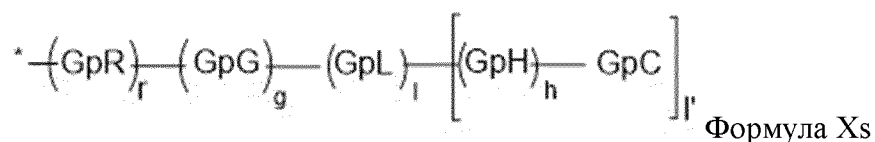
В одном варианте осуществления указанный по меньшей мере один гидрофобный радикал —Ну выбран из радикалов в соответствии с формулой X, где r, g, a, l, h равны 0 в соответствии с формулой Xo, как определено ниже:



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

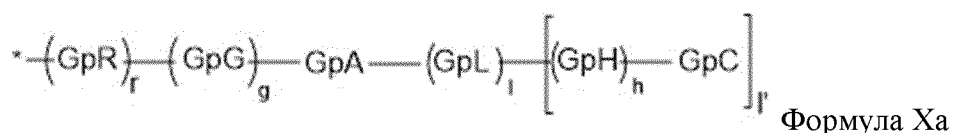


В одном варианте осуществления указанный по меньшей мере один гидрофобный радикал —Ну выбран из радикалов в соответствии с формулой X, где a = 0 в соответствии с формулой Xs, как определено ниже:



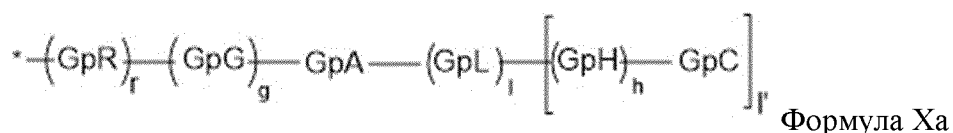
где GpR, GpG, GpL, GpH, GpC, r, g, l, h и l' являются такими, как определено выше.

В одном варианте осуществления указанный по меньшей мере один гидрофобный радикал —Nu выбран среди радикалов в соответствии с формулой X, где a = 1 и a' = 1 в соответствии с формулой Xa, как определено ниже:

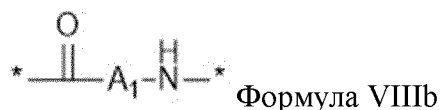


где GpA, GpR, GpG, GpL, GpH, GpC, r, g, h, l и l' являются такими, как определено выше.

В одном варианте осуществления указанный по меньшей мере один гидрофобный радикал —Nu выбран среди радикалов в соответствии с формулой X, где a = 1 и a' = 1 в соответствии с формулой Xa, как определено ниже:

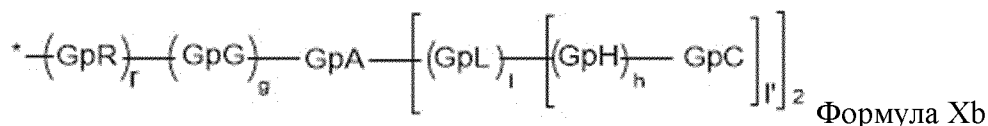


где GpA представляет собой радикал в соответствии с формулой VIII, и A' выбран из радикалов в соответствии с формулой VIII', где s' = 0, а GpA представляет собой радикал в соответствии с формулой VIIIb



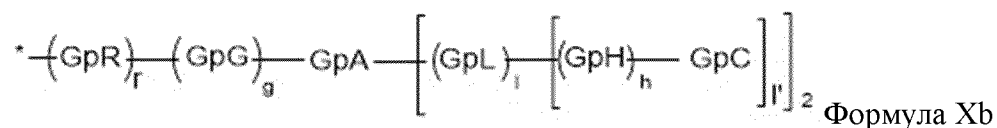
где GpR, GpG, GpL, GpH, GpC, r, g, h, l и l' являются такими, как определено выше.

В одном варианте осуществления указанный по меньшей мере один гидрофобный радикал —Nu выбран из радикалов в соответствии с формулой X, где a = 1 и a' = 2 в соответствии с формулой Xb, как определено ниже:

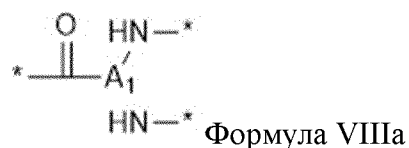


где GpA, GpR, GpG, GpL, GpH, GpC, r, g, h, l и l' являются такими, как определено выше.

В одном варианте осуществления указанный по меньшей мере один гидрофобный радикал —Nu выбран из радикалов в соответствии с формулой X, где a = 1 и a' = 2 в соответствии с формулой Xb, как определено ниже:

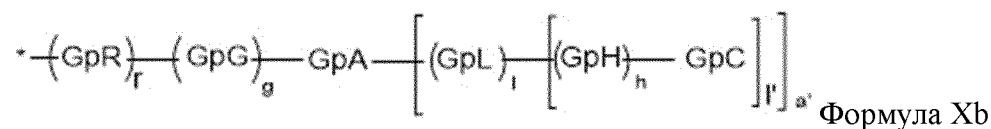


где GrA представляет собой радикал в соответствии с формулой VIII, и A' выбран из радикалов в соответствии с формулой VIII', где  $s' = 1$ , а GrA представляет собой радикал в соответствии с формулой VIIIa, где  $a' = 2$

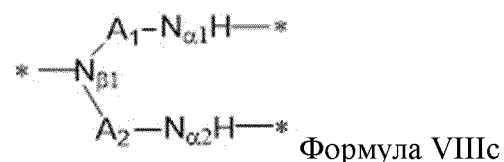


где GrR, GrG, GrL, GrH, GrC, A1, r, g, h, l и l' являются такими, как определено выше.

В одном варианте осуществления указанный по меньшей мере один гидрофобный радикал —Nu выбран из радикалов в соответствии с формулой X, где  $a = 1$  и  $a' = 2$  в соответствии с формулой Xb как определено ниже:

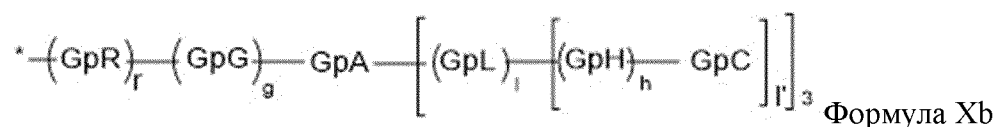


где GrA представляет собой радикал в соответствии с формулой VIII, и A выбран из радикалов в соответствии с формулой VIII'', где  $s' = 1$ , а GrA представляет собой радикал в соответствии с формулой VIIIc

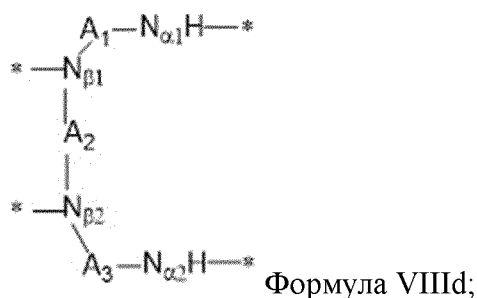


где GrR, GrG, GrL, GrH, GrC, A1, A2, r, g, h, l и l' являются такими, как определено выше.

В одном варианте осуществления указанный по меньшей мере один гидрофобный радикал —Nu выбран из радикалов в соответствии с формулой X, где  $a = 1$  и  $a' = 3$  в соответствии с формулой Xb, как определено ниже:

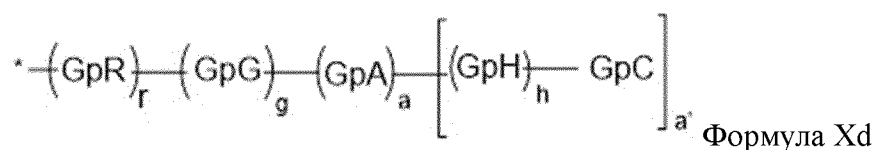


где GrA представляет собой радикал в соответствии с формулой VIII, и A выбран из радикалов в соответствии с формулой VIII''', где  $s' = 1$ , а GrA представляет собой радикал в соответствии с формулой VIIId



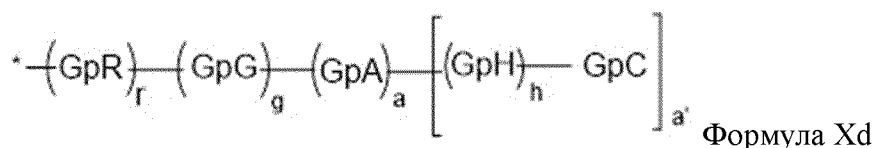
где GrR, GrG, GrL, GrH, GrC, A1, A2, A3, r, g, h, l и l' являются такими, как определено выше.

В одном варианте осуществления указанный по меньшей мере один гидрофобный радикал —Nu выбран из радикалов в соответствии с формулой X, как определено выше, где l = 0 в соответствии с формулой Xd, как определено ниже:



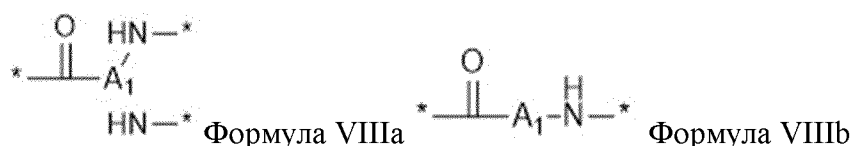
где GrR, GrG, GrA, GrH, GrC, r, g, a, h и a' являются такими, как определено выше.

В одном варианте осуществления указанный по меньшей мере один гидрофобный радикал —Nu выбран среди радикалов в соответствии с формулой X, где l = 0, - в соответствии с формулой Xd, как определено ниже



где

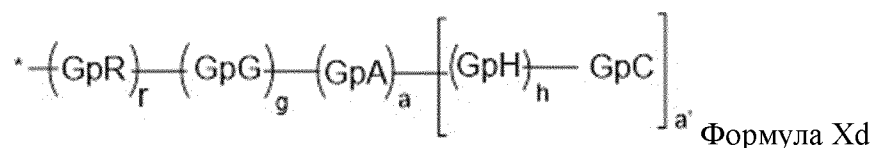
GrA выбран из радикалов в соответствии с формулой VIII, где s' = 1, представленной формулой VIIIа, или в соответствии с формулой VIII, где s' = 0, представленной формулой VIIIб:



b, c, d, e, g, h, r и s' определены выше;

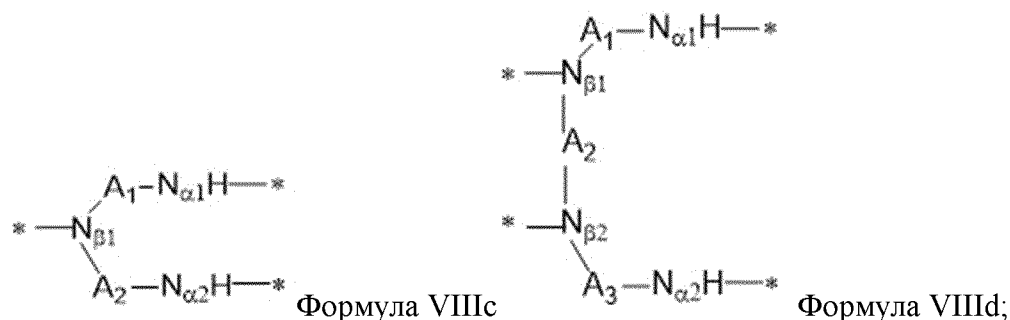
GrR, GrH, GrG, GrC, A1, B, Cx, G, H, R являются такими, как определено выше;

В одном варианте осуществления указанный по меньшей мере один гидрофобный радикал —Nu выбран из радикалов в соответствии с формулой X, как определено выше, где l = 0 в соответствии с формулой Xd, как определено ниже:



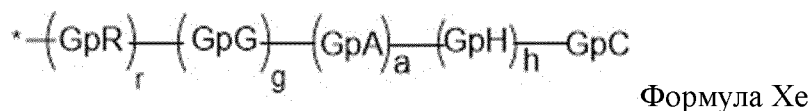
где

GpA выбран из радикалов в соответствии с формулой VIII, где  $s' = 1$ , представленной формулой VIIIc или формулой VIIIId:



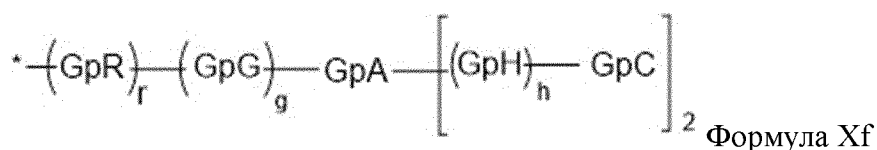
где GpR, GpG, GpH, GpC, A1, A2, A3, r, g, a, h и  $a'$  являются такими, как определено выше.

В одном варианте осуществления композиция изобретения отличается тем, что указанные гидрофобные радикалы выбраны среди гидрофобных радикалов в соответствии с формулой X, где GpA представляет собой радикал в соответствии с формулой VIIIb,  $a' = 1$  и  $l = 0$ , представленных формулой Xe далее:



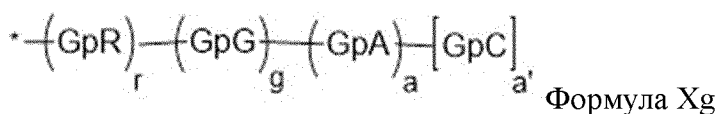
где GpR, GpG, GpA, GpH, GpC, r, g, h и a являются такими, как определено выше.

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



где GpR, GpG, GpA, GpH, GpC, r, g и h имеют значения, определенные выше.

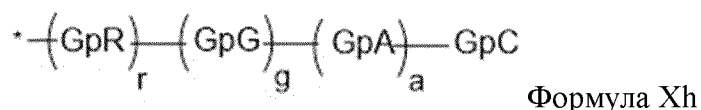
В одном варианте осуществления композиция изобретения отличается тем, что указанные гидрофобные радикалы выбраны среди гидрофобных радикалов в соответствии с формулой X, где  $h = 0$ ,  $l = 0$  и  $l' = 1$ , представленных формулой Xg, приведенной ниже:



где GpR, GpG, GpA, GpC, r, g, a и  $a'$  имеют значения, определенные выше.

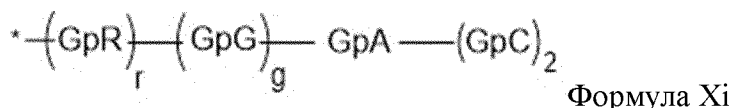
В одном варианте осуществления композиция изобретения отличается тем, что

указанные гидрофобные радикалы выбраны среди гидрофобных радикалов в соответствии с формулой X, где  $h = 0$ ,  $a' = 1$ , представленной формулой Xh, приведенной ниже:



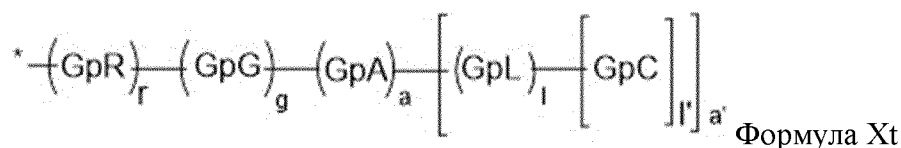
где GrR, GrG, GrA, GrC, r, a и g имеют значения, определенные выше.

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



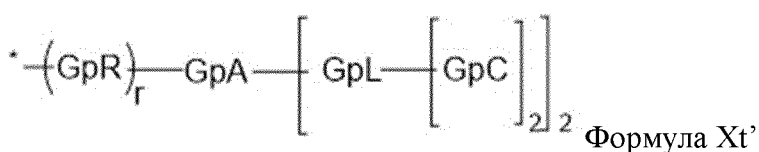
где GrR, GrG, GrA, GrC, r и g имеют значения, определенные выше.

В одном варианте осуществления указанный по меньшей мере один гидрофобный радикал —Ну выбран среди радикалов в соответствии с формулой X, как определено выше, где  $h = 0$  в соответствии с формулой Xt, как определено ниже:



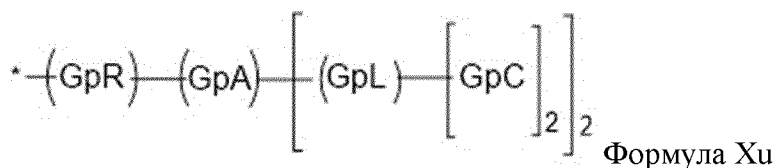
где GrR, GrG, GrA, GrL, GrC, r, g, a, l, l' и a' являются такими, как определено выше.

В одном варианте осуществления указанный по меньшей мере один гидрофобный радикал —Ну выбранный из радикалов в соответствии с формулой X, как определено выше, где  $h$  и  $g = 0$  в соответствии с формулой Xt', как определено дальше:



где GrR, GrA, GrL, GrC и r имеют значения, определенные выше.

В одном варианте осуществления композиция изобретения отличается тем, что указанные гидрофобные радикалы выбраны среди гидрофобных радикалов в соответствии с формулой X, где  $l' = 2$  и  $a' = 2$ , представленной формулой Xu, приведенной ниже:



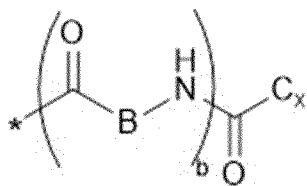
где GrR, GrA, GrL и GrC имеют значения, определенные выше.

В одном варианте осуществления указанный по меньшей мере один гидрофобный

радикал —Ну выбран среди радикалов в соответствии с формулами X, от Xa до Xu:

где по меньшей мере один из g и/или h больше или равен 1

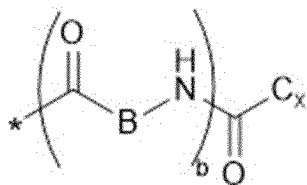
где GrC представляет собой радикал в соответствии с формулой IX, где e = 0, и GrC представляет собой радикал в соответствии с формулой IXa.



Формула IXa

где B, b и Cx имеют значения, определенные выше.

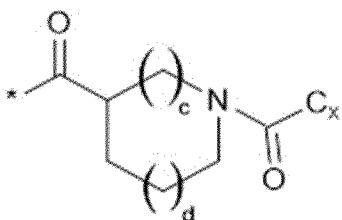
В одном варианте осуществления указанный по меньшей мере один гидрофобный радикал —Ну выбран из радикалов в соответствии с формулами X, Xa до Xu, где GrC представляет собой радикал в соответствии с формулой IX, где e = 0 и GrC представляет собой радикал в соответствии с формулой IXa,



Формула IXa

где B, b и Cx имеют значения, определенные выше.

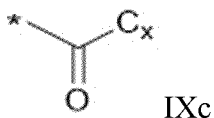
В одном варианте осуществления указанный по меньшей мере один гидрофобный радикал —Ну выбран из радикалов в соответствии с формулами X, Xa до Xu, где GrC представляет собой радикал в соответствии с формулой IX, где e = 1, b = 0 и GrC представляет собой радикал в соответствии с формулой IXd.



Формула IXd

где c, d и Cx имеют значения, определенные выше.

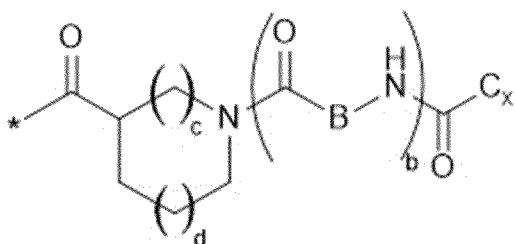
В одном варианте осуществления указанный по меньшей мере один гидрофобный радикал —Ну выбран из радикалов в соответствии с формулой X, где GrC представляет собой радикал в соответствии с формулой IX, где e = 0, b = 0 и GrC представляет собой радикал в соответствии с формулой IXc



IXc

где Cx является таким, как определено выше.

В одном варианте осуществления указанный по меньшей мере один гидрофобный радикал —Ну выбран из радикалов в соответствии с формулами X, от Xa до Xu, где GrC представляет собой радикал в соответствии с формулой IX, где e = 1, а GrC представляет собой радикал в соответствии с формулой IXb.

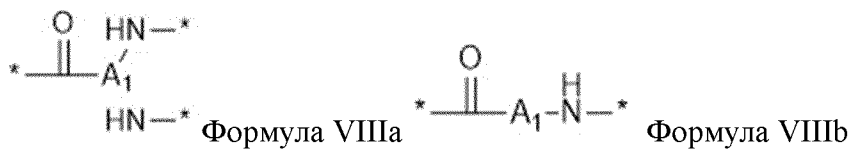


Формула IXb

где c, d, B, b и Cx имеют значения, определенные выше.

В одном варианте осуществления указанный по меньшей мере один гидрофобный радикал —Ну выбран из радикалов в соответствии с формулой X, где

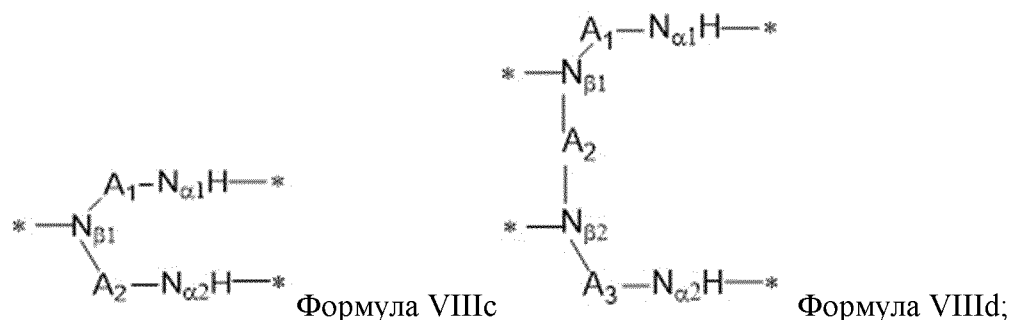
GrA выбран из радикалов в соответствии с формулой VIII, где s' = 1, представленной формулой VIIIa, или в соответствии с формулой VIII, где s' = 0, представленной формулой VIIIb:



где A1 такой, как определено выше.

В одном варианте осуществления указанный по меньшей мере один гидрофобный радикал —Ну выбран из радикалов в соответствии с формулой X, где

GrA выбран из радикалов в соответствии с формулой VIII, где s' = 1, представленной формулой VIIIc или формулой VIIId:



где A1, A2 и A3 являются такими как определено выше.

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

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

GrC связаны прямо или косвенно с N $\alpha$ 1 и N $\beta$ 1, и PLG прямо или косвенно связан



через GpR с N $\alpha$ 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.

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 связан прямо или косвенно 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.

В одном варианте осуществления, если GpA представляет собой радикал в соответствии с формулой VIII d и  $r = 1$ , 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.

В одном варианте осуществления, если GpA представляет собой радикал в соответствии с формулой VIII d  $r = 0$ , 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.

В формулах \* указывают сайты связывания гидрофобных радикалов с PLG или между различными группами GpR, GpG, GpA, GpL, GpH и GpC с образованием амидных функций.

Радикалы -Ну связаны с PLG через амидные функции.

В формулах VII, VII' и VII'', \* слева направо указывают соответственно сайты связывания GrR:

к PLG и

к GrR, если  $r = 2$ , или к GrG, если  $g \geq 1$ , или к GrA, если  $g = 0$ , или к GrL, если  $l = 1$  и  $g = a = 0$ , или к GrH, если  $h \geq 1$  и  $g = a = l = 0$ , или GrC если  $a' = 1$  и  $g = a = l = h = 0$ .

В формулах VIIIa, VIIIb, VIIIc и VIIId \* указывают слева направо соответственно сайты связывания GrA:

к GrG, если  $g \geq 1$ , или к GrR, если  $r = 1$  или  $2$  и  $g = 0$ , или к PLG, если  $g = r = 0$ , и

к GrL, если  $l = 1$ , или к GrH, если  $h \geq 1$  и  $l = 0$ , или к GrC, если  $l = h = 0$

В формуле IX \* обозначает сайт связывания GrC:

к GrH, если  $h \geq 1$ ,

к GrL, если  $l = 1$  и  $h = 0$

к GrA, если  $a = 1$  и  $h = l = 0$

к GrG, если  $g \geq 1$  и  $h = l = a = 0$

к GrR, если  $r = 1$  или  $2$  и  $h = l = a = g = 0$

к PLG, если  $h = l = a = g = r = 0$

В одном варианте осуществления  $a = 0$ .

В одном варианте осуществления  $h = 1$  и  $g = 0$ .

В одном варианте осуществления  $h = 0$  и  $g = 1$ .

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

В одном варианте осуществления  $r = 0$ ,  $g = 0$ , GrA выбран среди радикалов в соответствии с формулами VIIIa и VIIIb и  $h = 0$ .

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

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

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

В одном варианте осуществления  $g+h \geq 2$  и  $a$  и  $l$  равны 0 ( $a=l=0$ ).

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

В одном варианте осуществления  $g$  или  $h$  больше или равно 2 ( $g \geq 2$ ),  $a$  и  $b$  равно 0.

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

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

В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал в соответствии с формулой X представляет собой радикал, где R представляет собой двухвалентный линейный алкильный радикал, содержащий от 2 до 12 атомов углерода.

В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал в соответствии с формулой X представляет собой радикал, где R представляет собой двухвалентный алкильный радикал, содержащий от 2 до 6 атомов углерода.

В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал в соответствии с формулой X представляет собой радикал, где R представляет собой двухвалентный линейный алкильный радикал, содержащий от 2 до 6 атомов углерода.

В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный

радикал в соответствии с формулой X представляет собой радикал, где R представляет собой двухвалентный алкильный радикал, содержащий от 2 до 4 атомов углерода.

В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал в соответствии с формулой X представляет собой радикал, где R представляет собой двухвалентный линейный алкильный радикал, содержащий от 2 до 4 атомов углерода.

В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал в соответствии с формулой X представляет собой радикал, где R представляет собой двухвалентный алкильный радикал, содержащий 2 атома углерода.

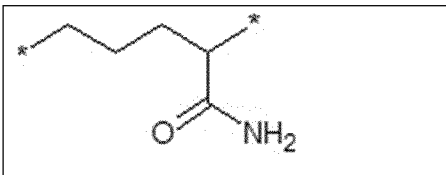
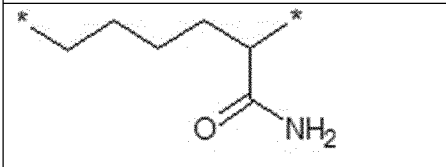
В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал в соответствии с формулой X представляет собой радикал, где R представляет собой двухвалентный линейный алкильный радикал, содержащий от 1 до 11 атомов углерода.

В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал в соответствии с формулой X представляет собой радикал, где R представляет собой двухвалентный алкильный радикал, содержащий от 1 до 6 атомов углерода.

В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал в соответствии с формулой X представляет собой радикал, в котором R представляет собой двухвалентный алкильный радикал, содержащий от 2 до 5 атомов углерода и несущий одну или несколько амидных функций (-CONH<sub>2</sub>).

В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал в соответствии с формулой X представляет собой радикал, где R представляет собой двухвалентный линейный алкильный радикал, содержащий от 2 до 5 атомов углерода и несущий одну или несколько амидных функций (-CONH<sub>2</sub>).

В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал в соответствии с формулой X представляет собой радикал, где R представляет собой радикал, выбранный из группы, состоящей из радикалов, представленных ниже формулами:

	Формула X1
	Формула X2

В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал в соответствии с формулой X представляет собой радикал, где R представляет собой радикал в соответствии с формулой X1.

В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал в соответствии с формулой X представляет собой радикал, где R представляет собой радикал в соответствии с формулой X2.

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, которая несет углерод в положении дельта или эпсилон (или в положении 4 или 5) относительно амидной функции (-CONH<sub>2</sub>).

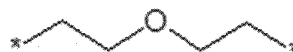
В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал в соответствии с формулой X представляет собой радикал, где R представляет собой незамещенный простой эфир или простой полиэфирный радикал, содержащий от 4 до 14 атомов углерода и от 1 до 5 атомов кислорода.

В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал в соответствии с формулой X представляет собой радикал, где R представляет собой эфирный радикал.

В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал в соответствии с формулой X представляет собой радикал, где R представляет собой эфирный радикал, содержащий от 4 до 6 атомов углерода.

В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал в соответствии с формулой X представляет собой радикал, где R представляет собой двухвалентный алкильный радикал, содержащий 6 атома углерода.

В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал в соответствии с формулой X представляет собой радикал, где R представляет собой эфирный радикал, представленный формулой

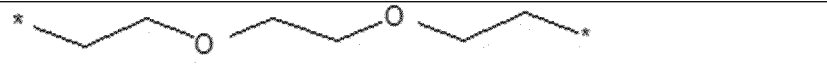
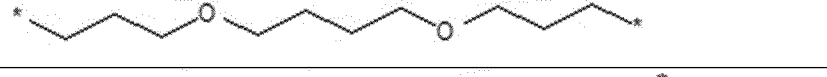
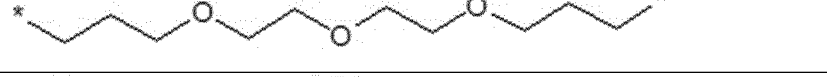
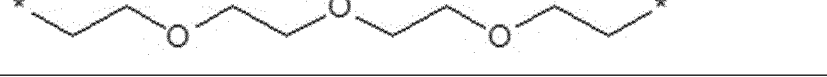


В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал в соответствии с формулой X представляет собой радикал, где R представляет собой полиэфирный радикал.

В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал в соответствии с формулой X представляет собой радикал, где R представляет собой полиэфирный линейный радикал, содержащий от 6 до 10 атомов углерода и от 2 до 3 атомов кислорода.

В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный

радикал в соответствии с формулой X представляет собой радикал, где R представляет собой полиэфирный радикал, выбранный из группы, состоящей из радикалов, представленных формулами, приведенными ниже:

	Формула X3
	Формула X4
	Формула X5
	Формула X6

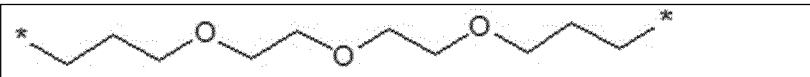
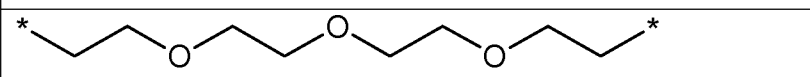
В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал в соответствии с формулой X представляет собой радикал, где R представляет собой радикал в соответствии с формулой X3.

В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал в соответствии с формулой X представляет собой радикал, где R представляет собой радикал в соответствии с формулой X4.

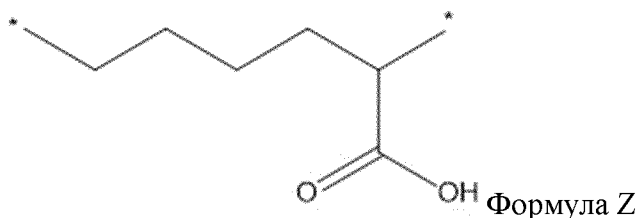
В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал в соответствии с формулой X представляет собой радикал, где R представляет собой радикал в соответствии с формулой X5.

В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал в соответствии с формулой X представляет собой радикал, где R представляет собой радикал в соответствии с формулой X6.

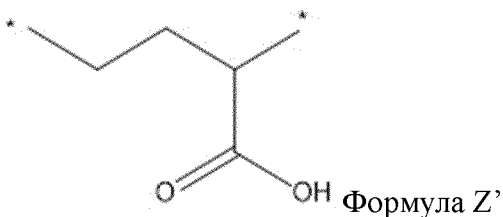
В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал в соответствии с формулой X представляет собой радикал, где R представляет собой полиэфирный радикал, выбранный из группы, состоящей из радикалов, представленных ниже формулами X5 и X6:

	Формула X5
	Формула X6

В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал в соответствии с формулой X представляет собой радикал, где радикал GrG и/или GrH представляет собой в соответствии с формулой XI', где G представляет собой алкильный радикал, содержащий 6 атомов углерода, представленный формулой Z, приведенной ниже:



В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал в соответствии с формулой X представляет собой радикал, в котором радикал GrG и/или GrH представлены в соответствии с формулой XI, где G представляет собой алкильный радикал, содержащий 4 атома углерода, представленных формулой Z' в дальнейшем:





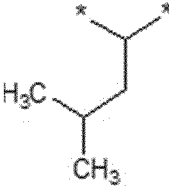
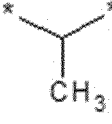

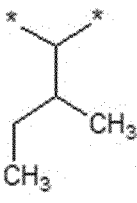
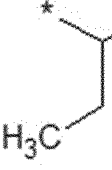
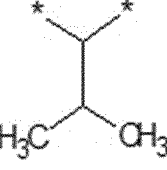
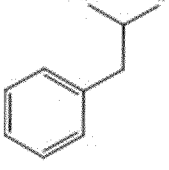
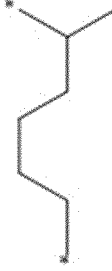
В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал в соответствии с формулой X представляет собой радикал, в котором радикал GrG и/или GrH соответствует формуле XI, где G представляет собой алкильный радикал, содержащий 4 атома углерода, представленных  $-(CH_2)_2-CH(COOH)-$ .

В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал в соответствии с формулой X представляет собой радикал, где радикал GrG и/или GrH представлен в соответствии с формулой XI, где G представляет собой алкильный радикал, содержащий 4 атома углерода, представленных  $-CH((CH_2)_2COOH)-$ .

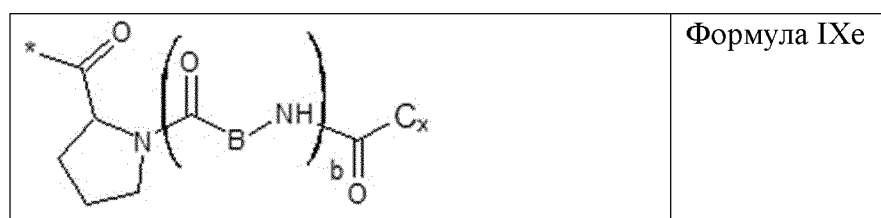
В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал в соответствии с формулой X представляет собой радикал, в котором радикал GrG и/или GrH представлен в соответствии с формулой XI, где G представляет собой алкильный радикал, содержащий 3 атома углерода, представленных  $-CH_2-CH-(COOH)-$ .

В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал в соответствии с формулой X представляет собой радикал, в котором радикал GrG и/или GrH соответствует формуле XI, где G представляет собой алкильный радикал, содержащий 3 атома углерода, представленных  $-CH(CH_2)(COOH)-$ .

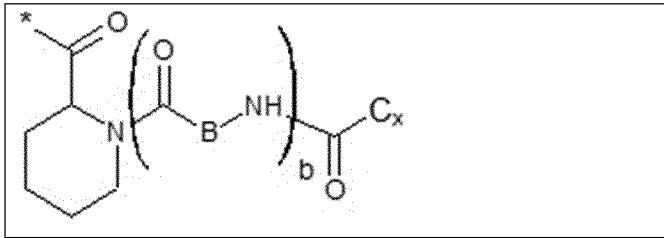
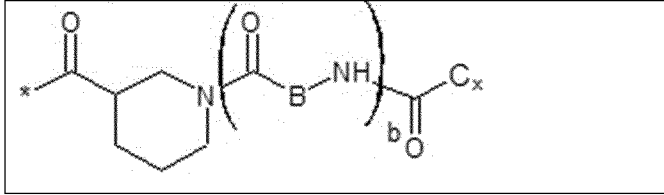
В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал в соответствии с формулой X представляет собой радикал, где радикал GrA отвечает формуле VIII и где A1, A2 или A3 выбран из группы, состоящей из радикалов, представленных формулами, приведенными ниже:

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

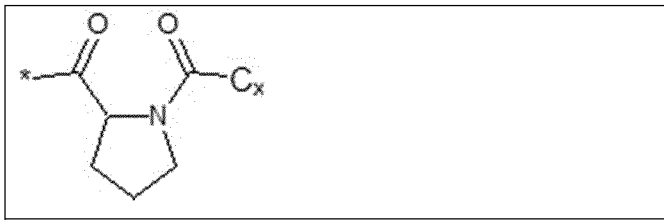
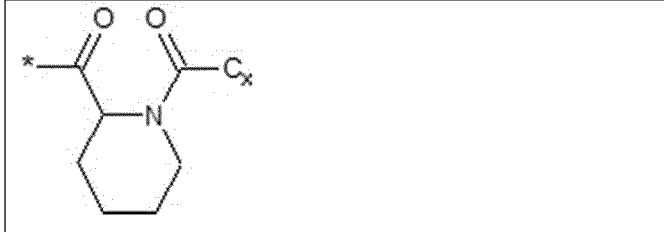
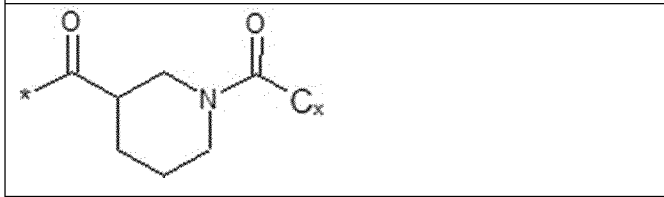
В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал в соответствии с формулой X представляет собой радикал, где радикал GrC в соответствии с формулой IX выбран из группы, состоящей из радикалов в соответствии с формулами IXe, IXf или IXg, представленными ниже:





	Формула IXVf
	Формула IXg

В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал в соответствии с формулой X представляет собой радикал, где радикал GrC в соответствии с формулой IX выбран из группы, состоящей из радикалов в соответствии с формулами IXe, IXf или IXg, где b равно 0, отвечая соответственно формулам IXh, IXi и IXj, представленным ниже:

	Формула IXh
	Формула IXi
	Формула IXj

В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал в соответствии с формулой X представляет собой радикал, где радикал GrC отвечает формуле IX или IXe, где b = 0, и отвечает формуле IVh.

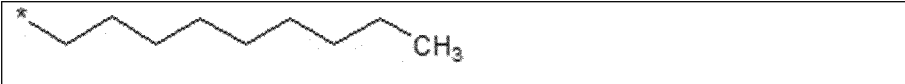
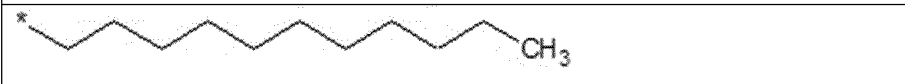
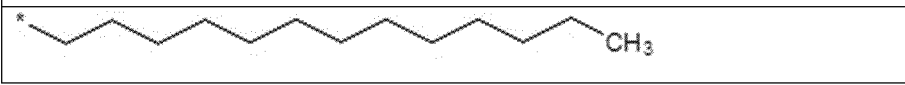
В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал в соответствии с формулой X представляет собой радикал, где Cx выбран из группы, состоящей из линейных алкильных радикалов.

В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал в соответствии с формулой X представляет собой радикал, где Cx выбран из

группы, состоящей из разветвленных алкильных радикалов.


В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал в соответствии с формулой X представляет собой радикал, где Cx выбран из группы, состоящей из алкильных радикалов, содержащих от 9 до 14 атомов углерода.

В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал в соответствии с формулой X представляет собой радикал, где Cx выбран из группы, состоящей из радикалов, представленных ниже формулами:

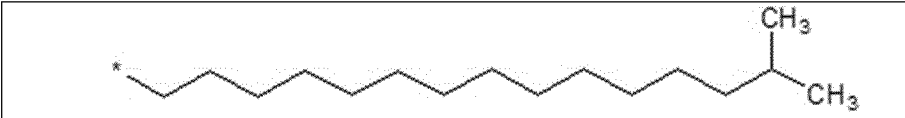
	x = 9
	x = 11
	x = 13

В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал в соответствии с формулой X представляет собой радикал, где Cx выбран из группы, состоящей из алкильных радикалов, содержащих от 15 до 16 атомов углерода.

В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал в соответствии с формулой X представляет собой радикал, где Cx выбран из группы, состоящей из радикалов, представленных ниже формулами:

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

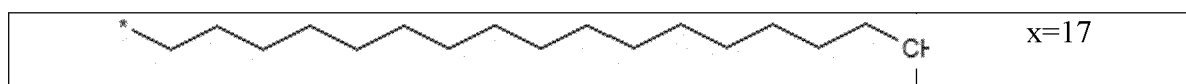
В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал в соответствии с формулой X представляет собой радикал, где Cx выбран из группы, состоящей из радикалов, представленных ниже формулами:

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

В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал в соответствии с формулой X представляет собой радикал, где Cx выбран из группы, состоящей из алкильных радикалов, содержащих от 17 до 25 атомов углерода.

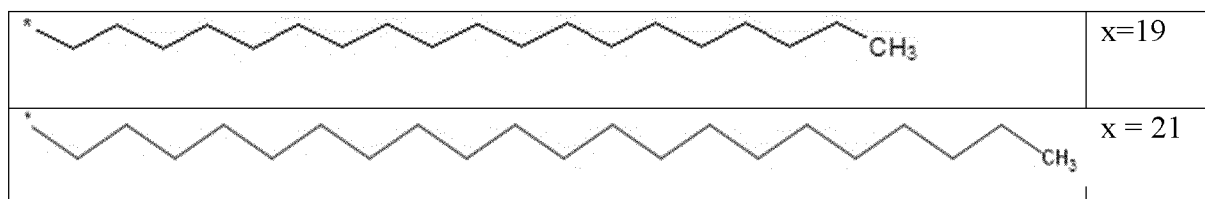
В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал в соответствии с формулой X представляет собой радикал, где Cx выбран из группы, состоящей из алкильных радикалов, содержащих от 17 до 18 атомов углерода.

В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал в соответствии с формулой X представляет собой радикал, где Cx выбран из группы, состоящей из алкильных радикалов, представленных формулами, приведенными ниже:



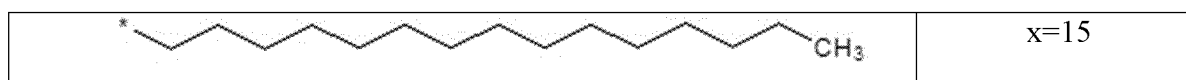
В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал в соответствии с формулой X представляет собой радикал, где Сх выбран из группы, состоящей из алкильных радикалов, содержащих от 18 до 25 атомов углерода.

В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал в соответствии с формулой X представляет собой радикал, где Сх выбран из группы, состоящей из алкильных радикалов, представленных формулами, приведенными ниже:



В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал представляет собой радикал в соответствии с формулой X, где радикал GrC в соответствии с формулой IV выбран из группы, состоящей из радикалов, где Сх выбран из группы, состоящей из алкильных радикалов, включающих 14 или 15 атомов углерода.

В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал представляет собой радикал в соответствии с формулой X, где радикал GrC в соответствии с формулой IV выбран из группы, состоящей из радикалов, где Сх выбран из группы, состоящей из радикалов, представленных формулы в дальнейшем:



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

В одном варианте осуществления, когда  $l'$  или  $a' = 2$ ,  $x$  представляет собой от 9 до 15 ( $9 \leq x \leq 15$ ).

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 0,35.

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.



глутаминовых или аспарагиновых звеньев составляет от 0,015 до 0,1.

В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал соответствует формуле X, в которой радикал C<sub>x</sub> содержит от 11 до 12 атомов углерода, а соотношение M между числом гидрофобных радикалов и числом глутаминовых или аспарагиновых звеньев составляет от 0,02 до 0,08.

В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал соответствует формуле X, в которой радикал C<sub>x</sub> содержит от 13 до 15 атомов углерода, а соотношение M между числом гидрофобных радикалов и числом глутаминовых или аспарагиновых звеньев составляет от 0,01 до 0,1.

В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал соответствует формуле X, в которой радикал C<sub>x</sub> содержит от 13 до 15 атомов углерода, а соотношение M между числом гидрофобных радикалов и числом глутаминовых или аспарагиновых звеньев составляет от 0,01 до 0,06.

В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал соответствует формуле X, в которой радикал C<sub>x</sub> содержит от 11 до 14 атомов углерода, а соотношение M между числом гидрофобных радикалов и числом глутаминовых или аспарагиновых звеньев составляет от 0,1 до 0,2.

В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал соответствует формуле X, в которой радикал C<sub>x</sub> содержит от 15 до 16 атомов углерода, а соотношение M между числом гидрофобных радикалов и числом глутаминовых или аспарагиновых звеньев составляет от 0,04 до 0,15.

В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал соответствует формуле X, в которой радикал C<sub>x</sub> содержит от 17 до 18 атомов углерода, а соотношение M между числом гидрофобных радикалов и числом глутаминовых или аспарагиновых звеньев составляет от 0,02 до 0,06.

В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал соответствует формуле X, в которой радикал C<sub>x</sub> содержит от 19 до 25 атомов углерода, а соотношение M между числом гидрофобных радикалов и числом глутаминовых или аспарагиновых звеньев составляет от 0,01 до 0,06.

В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал соответствует формуле X, в которой радикал C<sub>x</sub> содержит от 19 до 25 атомов углерода, а соотношение M между числом гидрофобных радикалов и числом глутаминовых или аспарагиновых звеньев составляет от 0,01 до 0,05.

Отношение гидрофобного радикала к базальному инсулину определяется как отношение их соответствующих молярных концентраций: [Hy]/[базальный инсулин]

(моль/моль) для получения ожидаемых характеристик, а именно солюбилизации базального инсулина при pH от 6,0 до 8,0, осаждение базального инсулина и стабильность композиций согласно изобретению.

Измеренное минимальное значение отношения гидрофобного радикала к базальному инсулину  $[Nu]/[\text{базальный инсулин}]$  представляет собой значение, при котором базальный инсулин растворяется, поскольку солюбилизация является минимальным эффектом, который должен быть получен; эта солюбилизация является предпосылкой для всех других технических эффектов, которые можно наблюдать, только если базальный инсулин солюбилизируется при pH от 6,0 до 8,0.

В композициях согласно изобретению отношение гидрофобного радикала к базальному инсулину  $[Nu]/[\text{базальный инсулин}]$  может превышать минимальное значение, определяемое пределом солюбилизации.

В одном варианте осуществления отношение гидрофобного радикала к базальному инсулину  $[Nu]/[\text{базальный инсулин}] \leq 3$ .

В одном варианте осуществления отношение гидрофобного радикала к базальному инсулину  $[Nu]/[\text{базальный инсулин}] \leq 2$ .

В одном варианте осуществления отношение гидрофобного радикала к базальному инсулину  $[Nu]/[\text{базальный инсулин}] \leq 1,75$ .

В одном варианте осуществления отношение гидрофобного радикала к базальному инсулину  $[Nu]/[\text{базальный инсулин}] \leq 1,5$ .

В одном варианте осуществления отношение гидрофобного радикала к базальному инсулину  $[Nu]/[\text{базальный инсулин}] \leq 1,25$ .

В одном варианте осуществления отношение гидрофобного радикала к базальному инсулину  $[Nu]/[\text{базальный инсулин}] \leq 1,00$ .

В одном варианте осуществления отношение гидрофобного радикала к базальному инсулину  $[Nu]/[\text{базальный инсулин}] \leq 0,75$ .

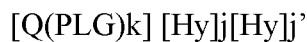
В одном варианте осуществления отношение гидрофобного радикала к базальному инсулину  $[Nu]/[\text{базальный инсулин}] \leq 0,5$ .

В одном варианте осуществления отношение гидрофобного радикала к базальному инсулину  $[Nu]/[\text{базальный инсулин}] \leq 0,25$ .

Изобретение также относится к способу приготовления стабильных инъектируемых композиций.

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

Изобретение также относится к сополиаминокислоте, содержащей карбоксилатные заряды и по меньшей мере один гидрофобный радикал в соответствии с формулой X, причем указанная сополиаминокислота выбрана среди сополиаминокислот в соответствии с формулой I:



Формула I

где:

$$j \geq 1; 0 \leq j' \leq n-1 \text{ и } j + j' \geq 1 \text{ и } k \geq 2$$

- указанная сополиаминокислота в соответствии с формулой I несет по меньшей мере один гидрофобный радикал -Nu, карбоксилатные заряды и состоит по меньшей мере из двух цепей глутаминовых или аспарагиновых звеньев PLG, связанных вместе по меньшей мере двухвалентным линейным или разветвленным радикалом или спейсером  $Q[-*]_k$ , состоящим из алкильной цепи, содержащей один или множество гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из атомов азота и кислорода, и/или несущей один или множество гетероатомов, состоящих из радикалов азота и кислорода и/или радикалов, несущих один или множество гетероатомов, состоящих из атомов азота и кислорода и/или карбоксильных функций,

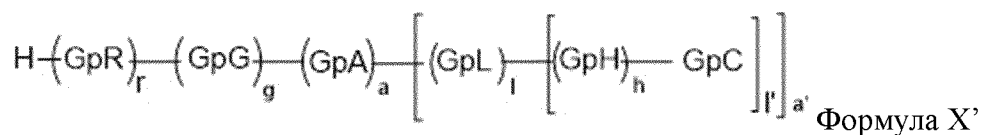
- указанный радикал или спейсер  $Q[-*]_k$  связан по меньшей мере с двумя глутаминовыми или аспарагиновыми звеньями цепи PLG амидной функцией и,

- указанные амидные функции, связывающие указанный радикал или спейсер  $Q[-*]_k$ , связанные с указанными по меньшей мере двумя цепями глутаминовых или аспарагиновых звеньев, являются результатом реакции между аминной функцией и кислотной функцией, соответственно, переносимой прекурсором Q' радикала или спейсера  $Q[-*]_k$  или глутаминовой или аспарагиновой единицей,

- указанный гидрофобный радикал -Nu связан либо с концевой «аминокислотной» единицей и тогда  $j \geq 1$ , либо с карбоксильной функцией, несущей одну из цепей глутаминовой или аспарагиновой единиц PLG, и тогда  $j' = n-1$  и  $n-1$  означает среднее число мономерных звеньев, несущих гидрофобный радикал -Nu.

Сополиаминокислоты, несущие карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы в соответствии с формулой I, растворимы в дистиллированной воде при pH от 6,0 до 8,0, при температуре 25 °C и концентрации ниже 100 мг/мл.

В одном варианте осуществления изобретение также относится к прекурсорам  $Nu'$  указанных гидрофобных радикалов в соответствии с формулой X', как определено ниже:

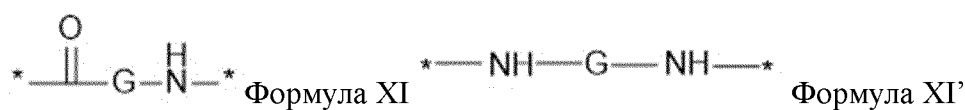


где

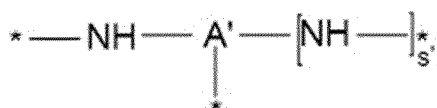
GrR выбран среди радикалов в соответствии с формулами VII, VII' или VII'':



GrG и GrH, одинаковые или разные, выбраны среди радикалов в соответствии с формулами XI или XI':

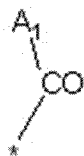


GrA выбран среди радикалов в соответствии с формулой VIII

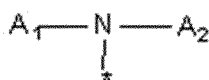


Формула VIII

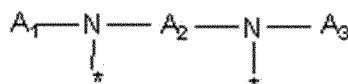
При этом A' выбран среди радикалов в соответствии с VIII', VIII'' или VIII'''



Формула VIII'



Формула VIII''

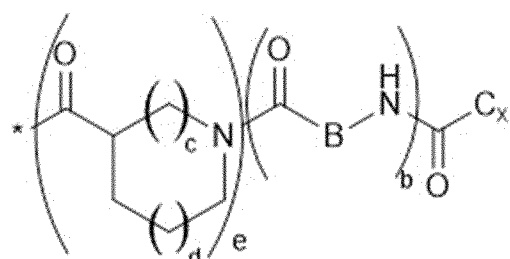


Формула VIII'''

GrL выбран среди радикалов в соответствии с формулой XII



GrC представляет собой радикал в соответствии с формулой IX:



Формула IX;

указывают сайты связывания 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



З если  $a = 1$ ;

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

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

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

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

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

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

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

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

$L'$  представляет собой целое число, равное 1 или 2;

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

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

$A$ ,  $A_1$ ,  $A_2$  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 радикал, выбранный из группы, состоящей из незамещенного эфирного или полиэфирного радикала, содержащего от 4 до 14 атомов углерода и от 1 до 5 атомов кислорода, или линейного или разветвленного алкильного радикала, необязательно содержащего ароматическое ядро, содержащее от 1 до 9 атомов углерода;

$C_x$  представляет собой радикал, выбранный из группы, состоящей из линейного или разветвленного одновалентного алкильного радикала, необязательно содержащего циклическую часть, где  $x$  обозначает число атомов углерода и  $6 \leq x \leq 25$ :

Когда гидрофобный радикал -Ну несет 1 -GpC, тогда  $9 \leq x \leq 25$ ,

Когда гидрофобный радикал -Ну несет 2 -GpC, тогда  $9 \leq x \leq 15$ ,

Когда гидрофобный радикал -Ну несет 3 -GpC, тогда  $7 \leq x \leq 13$ ,

Когда гидрофобный радикал -Ну несет 4 -GpC, тогда  $7 \leq x \leq 11$ ,

Когда гидрофобный радикал -Ну несет, по меньшей мере, 5 -GpC, тогда  $6 \leq x \leq 11$ ,

$G$  представляет собой линейный или разветвленный двухвалентный алкильный радикал, содержащий от 1 до 8 атомов углерода, причем указанный алкильный радикал несет одну или множество функций свободной карбоновой кислоты(от).

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

углерода, линейного или разветвленного двухвалентного алкильного радикала, содержащего от 1 до 12 атомов углерода, несущего одну или множество функций  $-\text{CONH}_2$  или незамещенный эфирный или полиэфирный радикал, содержащий от 4 до 14 атомов углерода и от 1 до 5 атомов кислорода:

Гидрофобный радикал(ы)  $-\text{Nu}$  в соответствии с формулой X связан с PLG:

через ковалентную связь между карбонилем гидрофобного радикала  $-\text{Nu}$  и атомом азота, который несет PLG, таким образом образуя амидную функцию, полученную в результате реакции аминной функции, которую несет PLG, и кислотной функции, которую несет прекурсор  $-\text{Nu}'$  гидрофобного радикала  $-\text{Nu}$ , и

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

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

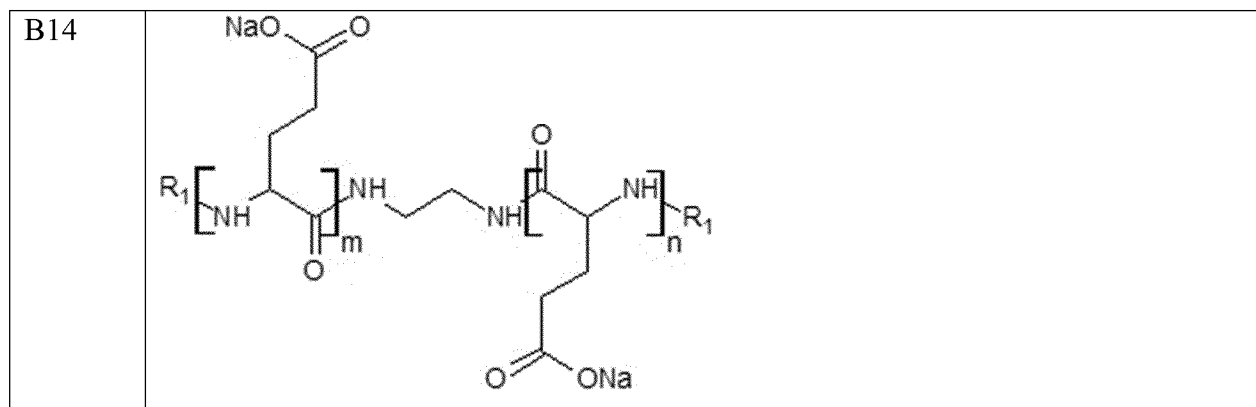
когда множество гидрофобных радикалов несет сополиаминокислота, то они являются одинаковыми или разными,

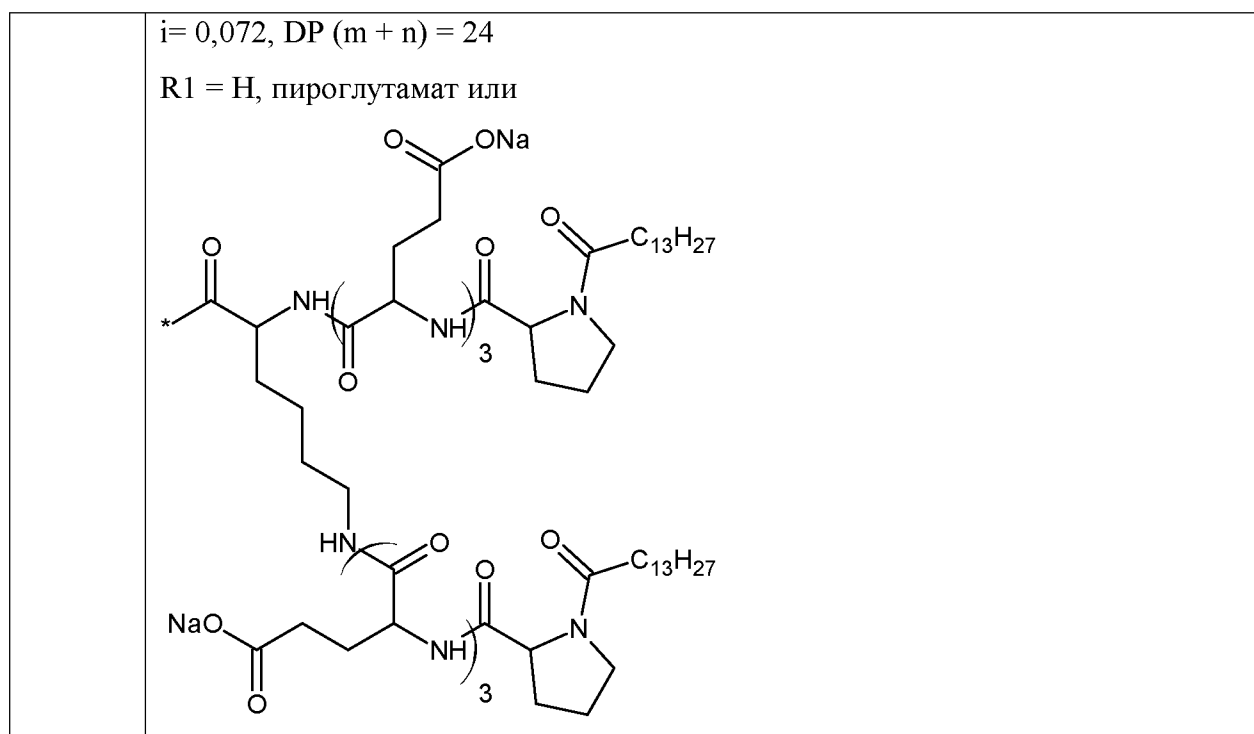
степень полимеризации  $DP$  в глутаминовых и аспарагиновых звеньях для цепей PLG составляет от 5 до 250;

функция свободной карбоновой кислоты находится в форме соли щелочного катиона, выбранной из группы, состоящей из  $\text{Na}^+$  и  $\text{K}^+$ .

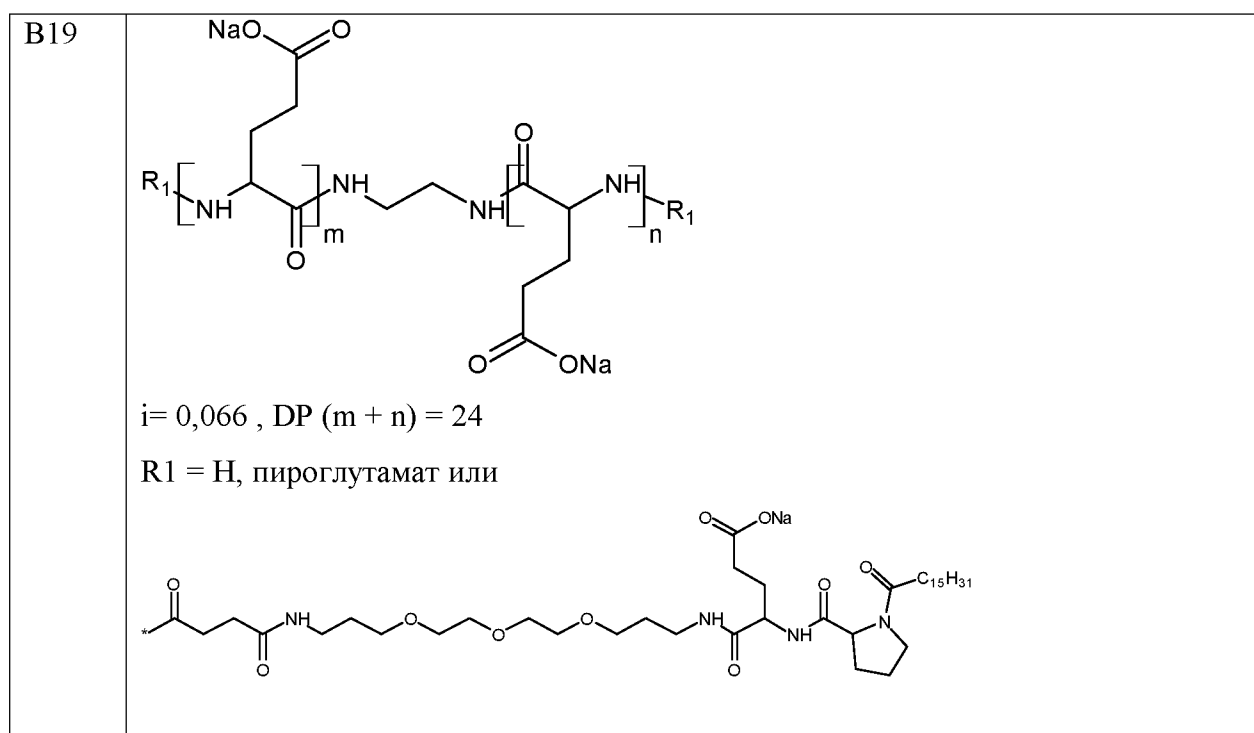
В одном варианте осуществления сополиаминокислота выбрана из группы сополиаминокислот в соответствии с формулой I, где  $Q[-*]_k$  представляет собой радикал в соответствии с формулой III.

В одном варианте осуществления сополиаминокислота представляет собой поли-L-глутамат натрия, модифицированный на двух его концах, в соответствии с формулой, представленной ниже, описанной в примере B14.

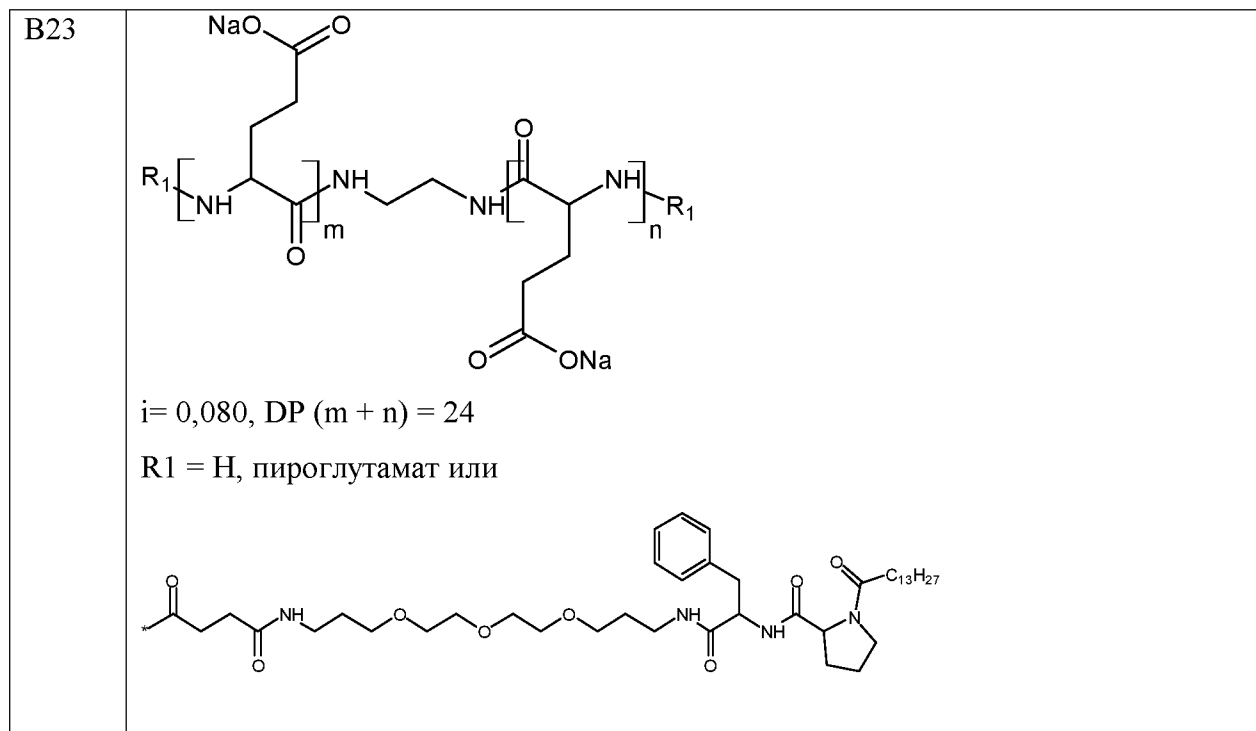




В одном варианте осуществления сополиаминокислота представляет собой поли-L-глутамат натрия, модифицированный на двух его концах, в соответствии с формулой, представленной ниже, описанной в примере В19.



В одном варианте осуществления сополиаминокислота представляет собой поли-L-глутамат натрия, модифицированный на двух его концах, в соответствии с формулой, представленной ниже, описанной в примере В23.



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

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

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

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

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

В одном варианте осуществления производное N-карбоксиянгидрида глутаминовой

кислоты представляет собой N-карбоксиянгидрид поли-L-метил глутамата (L-GluOMe-NCA).

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

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

В одном варианте осуществления композиция изобретения отличается тем, что сополиаминокислота получена из полиаминокислоты, полученной полимеризацией производного N-карбоксиянгидрида глутаминовой кислоты или производного N-карбоксиянгидрида аспарагиновой кислоты с использованием аммиака или первичного амина в качестве инициатора, как описано в патенте FR 2801226 (Touraud, F.; et al.) и в ссылках, цитируемых в этом патенте. Аналогично, инициатор может представлять собой полиамин для получения полиаминокислоты, содержащей множество PLG. Указанные полиамины могут быть выбраны среди диаминов, триаминов и тетраминов. Амины этих полиаминов могут быть первичными аминами.

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

В одном варианте осуществления композиция изобретения отличается тем, что способ синтеза полиаминокислоты, полученной полимеризацией производного N-карбоксиянгидрида глутаминовой кислоты или производного N-карбоксиянгидрида аспарагиновой кислоты, из которого получают сополиаминокислоту, включает стадию гидролиза сложноэфирной функции.

В одном варианте осуществления эта стадия гидролиза сложноэфирной функции может состоять из гидролиза в кислой среде или гидролиза в основной среде или может быть выполнена гидрированием.

В одном варианте осуществления эта стадия гидролиза сложноэфирной группы представляет собой гидролиз в кислой среде.

В одном варианте осуществления эту стадию гидролиза сложноэфирной группы проводят гидрированием.

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

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

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

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

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

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

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

В одном варианте осуществления композиция изобретения отличается тем, что сополиаминокислота получается прививанием гидрофобной группы к поли-L-глутаминовой кислоте или поли-L-аспарагиновой кислоте с использованием способов образования амидной связи, хорошо известных для специалистов в данной области.

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

В одном варианте осуществления композиция изобретения отличается тем, что сополиаминокислота получается прививанием гидрофобной группы к поли-L-глутаминовой кислоте или поли-L-аспарагиновой кислоте, как описано в патенте FR 2,840,614 (Chan, Y.P. ; et al.).

При синтезе промежуточных соединений Ну и во время прививания используются обычные методы защиты и снятия защиты:

одна или несколько функций свободных карбоновых кислот в Ну могут быть в защищенной форме перед прививанием на PLG через кислотную защитную группу, эта защита осуществляется, например, путем этерификации с использованием метанола, этанола, бензилового спирта или т-Бутанола. После прививания, функции являются не защищенными, то есть проводят реакцию снятия защиты, так что карбоновая функция(и) является свободной или находится в форме соли щелочного катиона, выбранной из группы, состоящей из Na<sup>+</sup> и K<sup>+</sup>.

одна или несколько аминных функций могут быть в защищенной форме перед прививанием на PLG через защитную группу амина, эта защита осуществляется, например, кислотным или щелочным гидролизом с нагреванием через фенилметоксикарбонильную группу или 1,1 -диметилэтоксикарбонильную группу. После прививания, функции являются не защищенными, то есть проводят реакцию снятия защиты, так что функции амина являются свободными.

Здесь и далее используемые единицы измерения для инсулинов рекомендованы фармакопеями, эквиваленты в мг/мл приведены ниже в таблице:

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

Базальный инсулин, изоэлектрическая точка которого составляет от 5,8 до 8,5, обозначает инсулин, нерастворимый при рН 7, и продолжительность действия которого

составляет от 8 до 24 часов или более в стандартных моделях диабета.

Эти базальные инсулины, изоэлектрическая точка которых составляет от 5,8 до 8,5, представляют собой рекомбинантные инсулины, первичная структура которых была модифицирована, по существу, путем введения основных аминокислот, таких как Аргинин или Лизин. Они описаны, например, в следующих патентах, патентных заявках или публикациях WO 2003/053339, WO 2004/096854, US 5656722 и US 6100376, содержание которых включено в качестве ссылки.

В одном варианте осуществления базальный инсулин, изоэлектрическая точка которого составляет от 5,8 до 8,5, представляет собой инсулин гларгин. Инсулин гларгин продается под торговым названием Lantus® (100 ед/мл) или Toujeo® (300 ед/мл) от SANOFI.

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

Биологический аналог инсулина гларгина в настоящее время разрабатывается для рынка под торговым названием Abasaglar® или Basaglar® от ELI LILLY.

В одном варианте осуществления композиции изобретения содержат от 40 до 500 ед/мл базального инсулина, изоэлектрическая точка которого составляет от 5,8 до 8,5.

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

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

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

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

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

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

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

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

В одном варианте осуществления композиции изобретения содержат 500 ед/мл



базального инсулина, изоэлектрическая точка которого составляет от 5,8 до 8,5.

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

В одном варианте осуществления массовое соотношение составляет от 0,2 до 6.

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

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

В одном варианте осуществления массовое соотношение составляет от 0,2 до 3.

В одном варианте осуществления массовое соотношение составляет от 0,2 до 2.

В одном варианте осуществления массовое соотношение составляет от 0,2 до 1.

В одном варианте осуществления композиции изобретения дополнительно содержат прандиальный инсулин. Прандиальные инсулины растворимы при pH 7.

Прандиальный инсулин обозначает так называемый короткого действия или «обычный» инсулин.

Так называемые прандиальные инсулины короткого действия - это инсулины, необходимые для удовлетворения потребностей, вызванных потреблением белков и углеводов во время еды, они должны действовать менее, чем за 30 минут.

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

В одном варианте осуществления прандиальный инсулин представляет собой рекомбинантный человеческий инсулин, описанный в Европейской фармакопее и Фармакопее США.

Человеческий инсулин, например, продается под торговыми марками Humulin® (Eli Lilly) и Novolin® (Novo Nordisk).

Так называемые очень быстродействующие (короткого действия) прандиальные инсулины представляют собой инсулины, полученные путем рекомбинации, и первичная структура которых была модифицирована для уменьшения продолжительности их действия.

В одном варианте осуществления так называемые очень быстродействующие (короткого действия) инсулины выбирают из группы, включающей инсулин лизпро (Humalog®), инсулин глулизин (Apidra®) и инсулин аспарт (NovoLog®).

В одном варианте осуществления прандиальный инсулин представляет собой инсулин лизпро.

В одном варианте осуществления прандиальный инсулин представляет собой



базального инсулина, изоэлектрическая точка которых составляет от 5,8 до 8,5.

Пропорции между базальным инсулином, изоэлектрическая точка которого составляет от 5,8 до 8,5, и прандиальным инсулином составляют, например, 25/75, 30/70, 40/60, 50/50, 60/40, 63/37, 70/30, 75/25, 80/20, 83/17, 90/10 в процентах для составов, как описано выше, включающих от 60 до 800 Ед/мл. Однако любая другая пропорция может быть воплощена.

В одном варианте осуществления базальный инсулин, изоэлектрическая точка которого составляет от 5,8 до 8,5, и прандиальный инсулин присутствуют соответственно в следующих концентрациях (в ед/мл) 75/25, 150/50, 200/66 или 300/100.

В одном варианте осуществления базальный инсулин, изоэлектрическая точка которого составляет от 5,8 до 8,5, и прандиальный инсулин присутствуют соответственно в следующих концентрациях (в ед/мл) 75/25.

В одном варианте осуществления базальный инсулин, изоэлектрическая точка которого составляет от 5,8 до 8,5, и прандиальный инсулин присутствуют соответственно в следующих концентрациях (в ед/мл) 150/50.

В одном варианте осуществления композиции изобретения дополнительно содержат гормон желудочно-кишечного тракта.

Термин «гормоны желудочно-кишечного тракта» обозначает гормоны, выбранные из группы, состоящей из GLP-1 RA (агонист рецептора глюкагоноподобного пептида-1) и GIP (глюкозо-зависимый инсулиноотропный пептид), оксинтомодулина (производного проглюкагона), пептида YY, амилина холецистокинина, панкреатического полипептида (PP), грелина и энтеростатина, их аналогов или производных и/или их фармацевтически приемлемых солей.

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

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

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

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

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

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

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

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

Термин «аналог» обозначает, когда используется со ссылкой на пептид или белок, пептид или белок, который является одним или представляет собой множество составляющих его аминокислотных остатков, был замещен другими аминокислотными остатками и/или который является одним или представляет собой множество составляющих его аминокислотных остатков, были удалены и/или были добавлены один или множество составляющих его аминокислотных остатков. Процент гомологии, допустимый для настоящего определения аналога, составляет 50%.

Термин «производное» обозначает, при использовании ссылки на пептид или белок, пептид или белок или аналог, химически модифицированный заместителем, которого нет в эталонном пептиде или белке или аналоге, то есть пептид или белок, который был модифицирован путем создания ковалентных связей, чтобы ввести заместители.

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

В одном варианте концентрация гормона желудочно-кишечного тракта находится в

диапазоне от 0,01 до 100 мг/мл.

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

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

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

В одном варианте осуществления концентрация альбиглютида, его аналогов или производных и его фармацевтически приемлемых солей составляет от 5 до 100 мг/мл.

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

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

В одном варианте осуществления композиции изобретения получают путем смешивания коммерческих растворов базального инсулина, изоэлектрическая точка которых составляет от 5,8 до 8,5, и коммерческих растворов GLP-1 RA, аналога или производного GLP-1 RA в объемных соотношениях в пределах диапазона от 10/90 до 90/10.

В одном варианте осуществления композиции изобретения содержит суточную дозу базального инсулина и суточную дозу гормона желудочно-кишечного тракта.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

В одном варианте осуществления композиции изобретения содержат 300 ед/мл базального инсулина, изоэлектрическая точка которого составляет от 5,8 до 8,5 и от 0,04

до 0,5 мг/мл эксенатида.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

В одном варианте осуществления композиции изобретения содержат 200 ед/мл

базального инсулина, изоэлектрическая точка которого составляет от 5,8 до 8,5 и от 0,01 до 1 мг/мл ликсисенатида.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



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

В одном варианте осуществления композиции изобретения дополнительно содержат соли цинка в концентрации от 0 до 5000 мкМ.

В одном варианте осуществления композиции изобретения дополнительно содержат соли цинка в концентрации от 0 до 4000 мкМ.

В одном варианте осуществления композиции изобретения дополнительно содержат соли цинка в концентрации от 0 до 3000 мкМ.

В одном варианте осуществления композиции изобретения дополнительно содержат соли цинка в концентрации от 0 до 2000 мкМ.

В одном варианте осуществления композиции изобретения дополнительно содержат соли цинка в концентрации от 0 до 1000 мкМ.

В одном варианте осуществления композиции изобретения дополнительно содержат соли цинка в концентрации от 50 до 600 мкМ.

В одном варианте осуществления композиции изобретения дополнительно содержат соли цинка в концентрации от 100 до 500 мкМ.

В одном варианте осуществления композиции изобретения дополнительно содержат соли цинка в концентрации от 200 до 500 мкМ.

В одном варианте осуществления композиции изобретения дополнительно содержат буферы.

В одном варианте осуществления композиции изобретения содержат буферы в концентрациях от 0 до 100 мМ.

В одном варианте осуществления композиции изобретения содержат буферы в концентрациях от 15 до 50 мМ.

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

В одном варианте осуществления буфер представляет собой фосфат натрия.

Изобретение также относится к композициям, дополнительно содержащим ионные частицы, причем указанные ионные частицы подходят для улучшения физико-химической стабильности композиций.

Изобретение также относится к применению ионных частиц, выбранных в группе анионов, катионов и/или цвиттерионов, для улучшения физико-химической стабильности композиций.

В одном варианте осуществления ионные частицы содержат менее 10 атомов углерода.

Указанные ионные частицы выбраны из группы анионов, катионов и/или цвиттерионов. Термин «цвиттерион» обозначает вид, несущий, по меньшей мере, один положительный заряд и, по меньшей мере, один отрицательный заряд на двух несмежных атомах.

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

В одном варианте осуществления анионы выбраны среди органических анионов.

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

В одном варианте осуществления органические анионы выбирают из группы, состоящей из ацетата, цитрата и сукцината

В одном варианте осуществления анионы выбраны среди неорганических анионов.

В одном варианте осуществления неорганические анионы выбирают из группы, состоящей из сульфатов, фосфатов и галогенидов, в частности хлоридов.

В одном варианте осуществления катионы выбраны среди органических катионов.

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

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.

В одном варианте осуществления катионы выбраны среди неорганических катионов.

В одном варианте осуществления неорганические катионы выбирают из группы, состоящей из цинка, в частности  $Zn^{2+}$ , и щелочных металлов, в частности  $Na^{+}$  и  $K^{+}$ ,

В одном варианте осуществления цвиттер-ионы выбираются среди органических цвиттерионов.

В одном варианте осуществления органические цвиттерионы выбраны среди аминокислот.

В одном варианте осуществления аминокислоты выбраны среди алифатических аминокислот в группе, состоящей из глицина, аланина, валина, изолейцина и лейцина.

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

В одном варианте осуществления аминокислоты выбраны среди

гидроксированных аминокислот из группы, состоящей из цистеина, серина, треонина и метионина.

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

В одном варианте осуществления аминокислоты выбраны среди аминокислот, в которых карбоксильная функция боковой цепи амидирована в группе, состоящей из аспарагина и глутамина.

В одном варианте осуществления органические цвиттерионы выбирают из группы, состоящей из аминокислот, имеющих незаряженную боковую цепь.

В одном варианте осуществления органические цвиттер-ионы выбирают из группы, состоящей из аминокислот или кислых аминокислот.

В одном варианте осуществления аминокислоты выбраны из группы, состоящей из глутаминовой кислоты и аспарагиновой кислоты, необязательно в форме соли.

В одном варианте осуществления органические цвиттерионы выбирают из группы, состоящей из основных или так называемых «катионных» аминокислот.

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

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.

Указанные ионные частицы вводятся в композиции в форме соли. Их введение может быть осуществлено в твердой форме перед солублизацией в композициях или в форме раствора, в частности концентрированного раствора.

Например, неорганические катионы добавляют в форме солей, выбранных из хлорида натрия, хлорида цинка, фосфата натрия, сульфата натрия и т.д.

Например, органические катионы добавляют в форме солей, выбранных среди цитрата натрия или калия, ацетата натрия.

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

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

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

В одном варианте осуществления общая молярная концентрация ионных частиц в



















концентрации от 20 до 75 мМ.

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

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

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

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

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

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

В случае неорганических катионов и, в частности,  $Zn^{2+}$ , их 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.

В одном варианте осуществления композиция содержит цинк.

В одном варианте осуществления композиция содержит от 0,2 до 2 мМ цинка.

В одном варианте осуществления композиция содержит NaCl.

В одном варианте осуществления NaCl присутствует в концентрации в диапазоне от 2 до 25 мМ

В одном варианте осуществления NaCl присутствует в концентрации в диапазоне от 2,5 до 20 мМ

В одном варианте осуществления NaCl присутствует в концентрации в диапазоне от 4 до 15 мМ

В одном варианте осуществления NaCl присутствует в концентрации в диапазоне от 5 до 10 мМ

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

В одном варианте осуществления буфер представляет собой цитрат натрия.

В одном варианте осуществления композиции изобретения дополнительно содержат консерванты.

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

В одном варианте осуществления концентрация консервантов составляет от 10 до

50 мМ.

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

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

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

Композиции согласно изобретению могут дополнительно содержать добавки, такие как тонизирующие агенты.

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

Композиции согласно изобретению могут дополнительно содержать любые наполнители, соответствующие фармакопеям и совместимые с инсулинами, используемыми в обычных концентрациях.

Изобретение также относится к фармацевтической композиции изобретения, отличающейся тем, что ее получают сушкой и/или сушкой вымораживанием.

В случае локальных и системных выделений предусматриваются способы введения внутривенным, подкожным, внутрикожным или внутримышечным путем.

Также предусмотрены способы чрескожного, перорального, назального, вагинального, окулярного, буккального, легочного введения.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

В одном варианте осуществления композиция изобретения отличается тем, что ее вводят один раз в день.

В одном варианте осуществления композиция изобретения отличается тем, что ее вводят по меньшей мере 2 раза в день.

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

В одном варианте осуществления композиция изобретения отличается тем, что она дополнительно содержит прандиальный инсулин.

В одном варианте осуществления композиция изобретения, дополнительно содержит, по меньшей мере, один прандиальный инсулин, отличается тем, что ее вводят,

по меньшей мере, один раз в день.

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

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

В одном варианте осуществления композиция изобретения отличается тем, что она дополнительно содержит гормон желудочно-кишечного тракта.

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

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

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

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

В одном варианте осуществления композиция изобретения, дополнительно содержит один GLP-1 RA, отличается тем, что ее вводят один раз в день.

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

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

Солюбилизация при pH от 6,0 до 8,0 базальных инсулинов, изоэлектрическая точка которых составляет от 5,8 до 8,5, сополиаминокислотами, несущими карбоксилатные заряды и по меньшей мере один гидрофобный радикал согласно изобретению, может наблюдаться и контролироваться просто, невооруженным глазом, с помощью изменения внешнего вида раствора.

Солюбилизация при pH от 6,6 до 7,8 базальных инсулинов, изоэлектрическая точка которых составляет от 5,8 до 8,5, сополиаминокислотами, несущими карбоксилатные

заряды и по меньшей мере один гидрофобный радикал согласно изобретению, может наблюдаться и контролироваться просто, невооруженным глазом, с помощью изменения внешнего вида раствора.

Кроме того, что не менее важно, заявитель смог подтвердить, что базальный инсулин, изоэлектрическая точка которого составляет от 5,8 до 8,5, растворяется при рН от 6,0 до 8,0 в присутствии сополиаминокислот, несущих карбоксилатные заряды и по меньшей мере одного гидрофобного радикала в соответствии с изобретением сохраняет свое инсулиновое действие медленного действия, как отдельно, так и в сочетании с прандиальным инсулином или гормоном желудочно-кишечного тракта.

Заявитель также подтвердил, что прандиальный инсулин, смешанный при рН от 6,0 до 8,0, в присутствии сополиаминокислот, несущих карбоксилатные заряды и, по меньшей мере, одного гидрофобного радикала в соответствии с изобретением и базального инсулина, изоэлектрическая точка которого составляет от 5,8 до 8,5, сохраняет свое быстродействующее действие инсулина.

Приготовление композиции изобретения дает преимущество в том, что она подходит для того, чтобы быть осуществленной простым смешиванием водного раствора базального инсулина, изоэлектрическая точка которого составляет от 5,8 до 8,5, и сополиаминокислотой, содержащей карбоксилатные заряды и, по меньшей мере, один гидрофобный радикал согласно изобретению в водном растворе или в лиофилизированной форме. При необходимости рН препарата доводят до рН от 6 до 8.

Приготовление композиции изобретения дает то преимущество, что ее можно применять, просто смешивая водный раствор базального инсулина, изоэлектрическая точка которого составляет от 5,8 до 8,5, раствор прандиального инсулина и сополиаминокислоту, несущую карбоксилатные заряды и по меньшей мере один гидрофобный радикал согласно изобретению в водном растворе или в лиофилизированной форме. При необходимости рН препарата доводят до рН от 6 до 8.

Приготовление композиции изобретения дает то преимущество, что ее можно применять, просто смешивая водный раствор базального инсулина, изоэлектрическая точка которого составляет от 5,8 до 8,5, раствор GLP-1 RA, аналог или производное GLP-1 RA и сополиаминокислоту, несущую карбоксилатные заряды и по меньшей мере один гидрофобный радикал согласно изобретению, в водном растворе или в лиофилизированной форме. При необходимости рН препарата доводят до рН от 6 до 8.

Приготовление композиции изобретения дает то преимущество, что ее можно применять, просто смешивая водный раствор базального инсулина, изоэлектрическая точка которого составляет от 5,8 до 8,5, раствор прандиального инсулина, раствор GLP-1



RA, аналог или производное GLP-1 RA и сополиаминокислоту, несущую карбоксилатные заряды и по меньшей мере один гидрофобный радикал согласно изобретению, в водном растворе или в лиофилизированной форме. При необходимости рН препарата доводят до рН от 6 до 8.

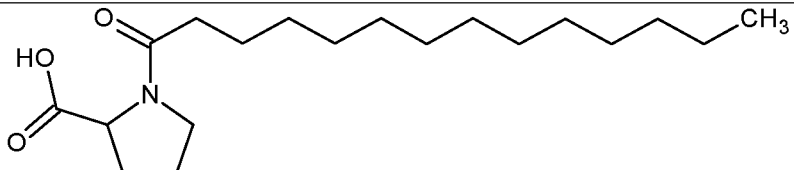
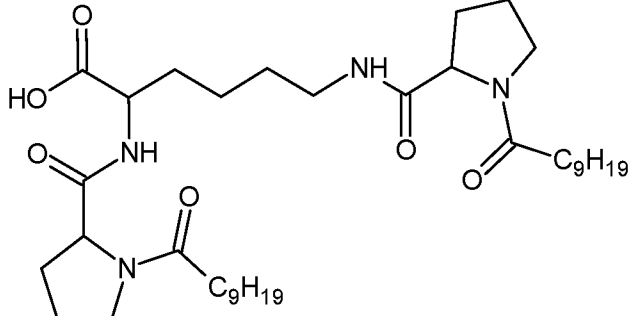
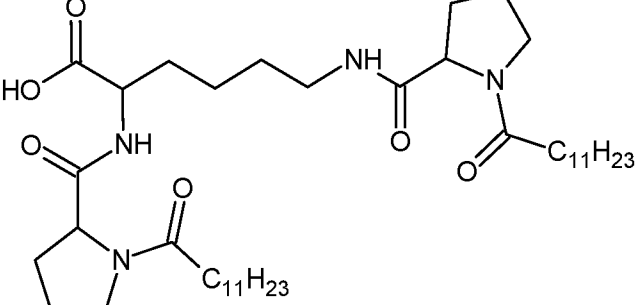
В одном варианте осуществления смесь базального инсулина и сополиаминокислоты концентрируют ультрафильтрацией перед смешиванием с прандиальным инсулином в водном растворе или в лиофилизированной форме.

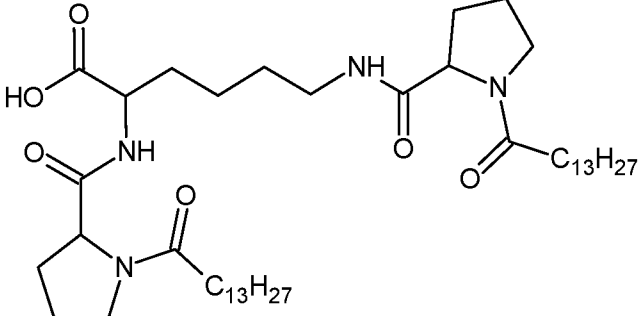
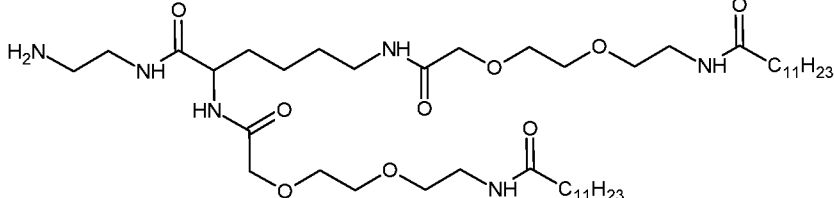
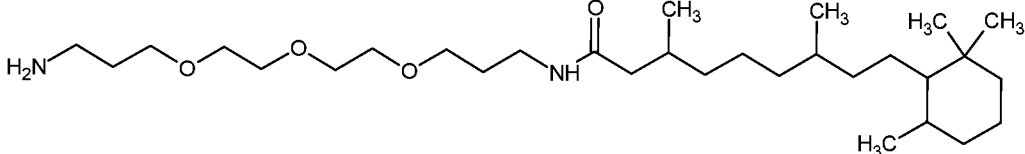
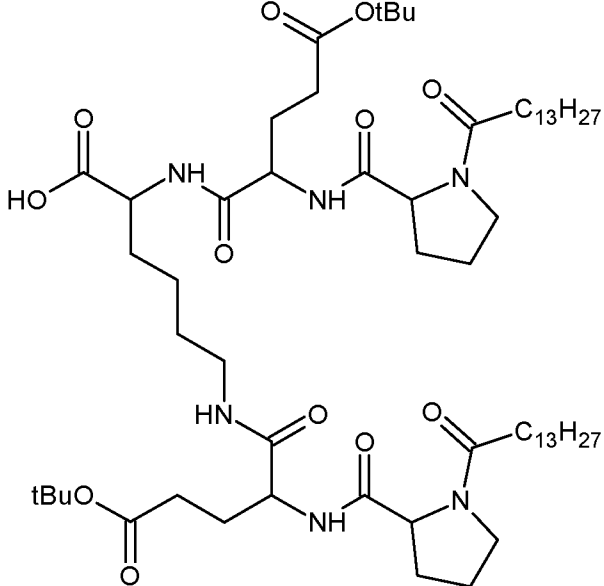
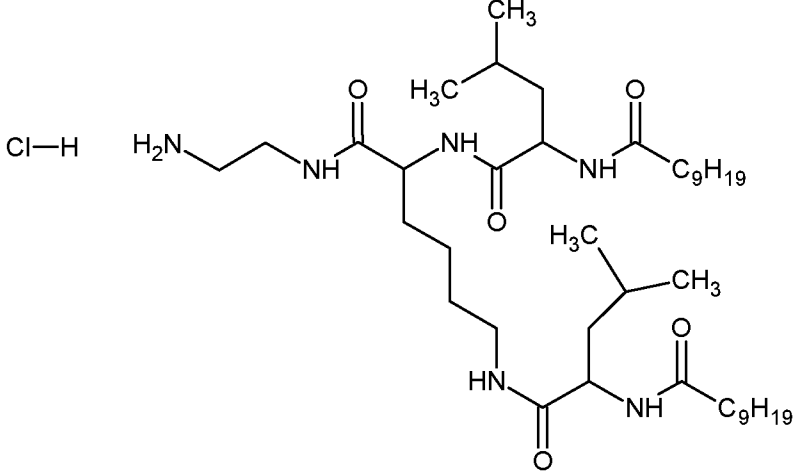
При необходимости состав смеси корректируют с помощью наполнителей, таких как глицерин, м-крезол, хлорид цинка и полисорбат (Tween®), путем добавления концентрированных растворов этих наполнителей в смесь. При необходимости рН препарата доводят до рН от 6 до 8.

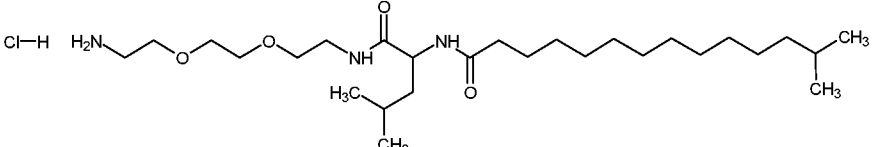
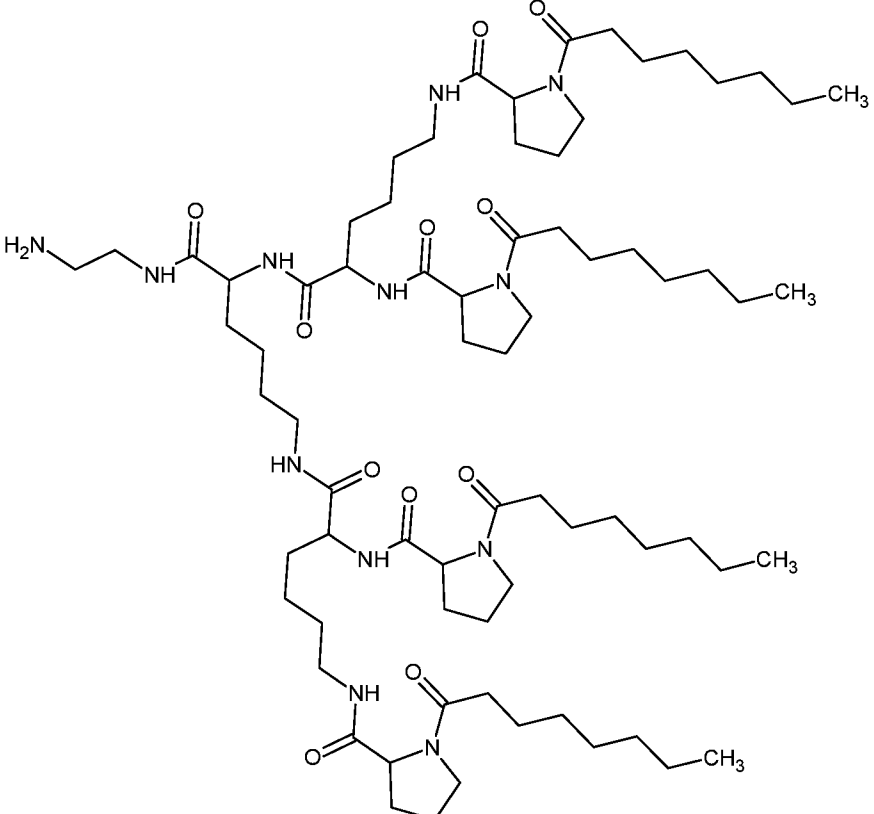
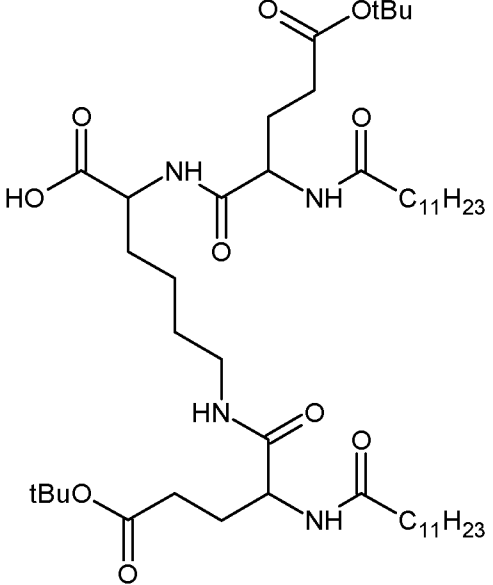
Приведенные ниже примеры иллюстрируют, без ограничения, изобретение.

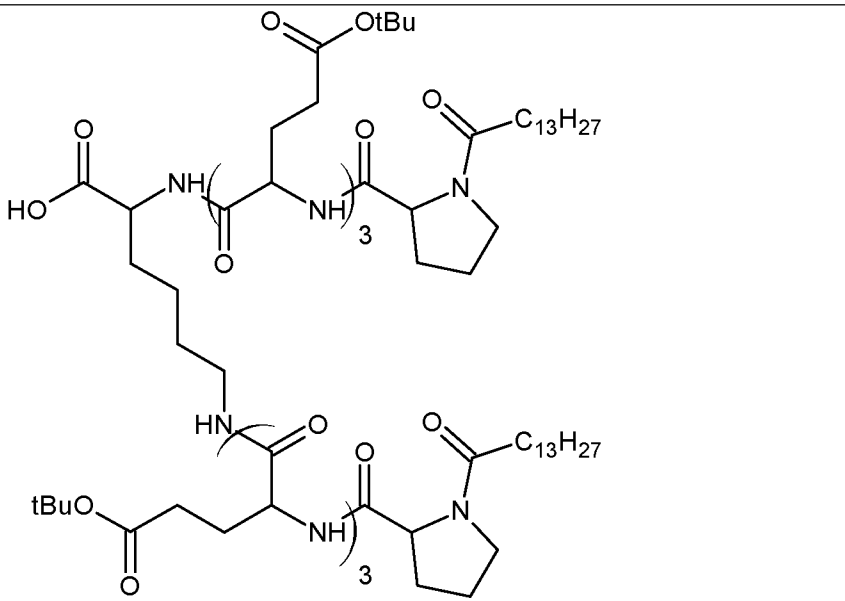
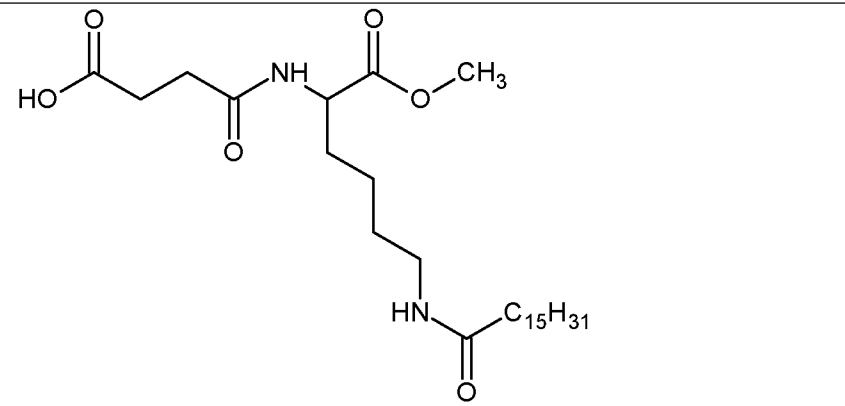
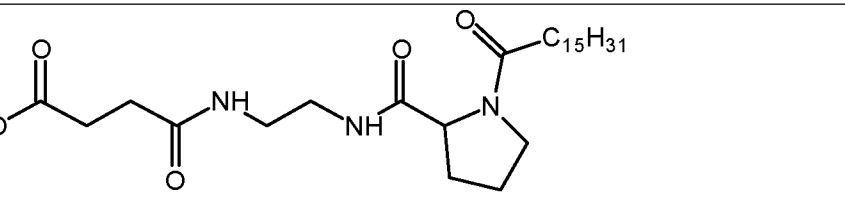
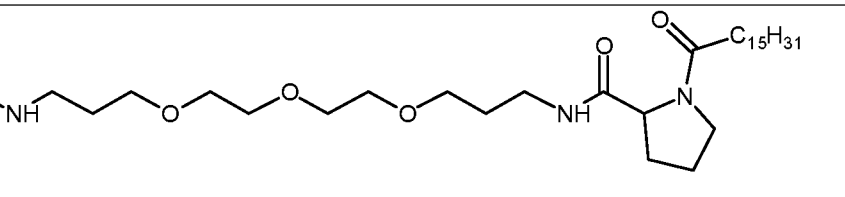
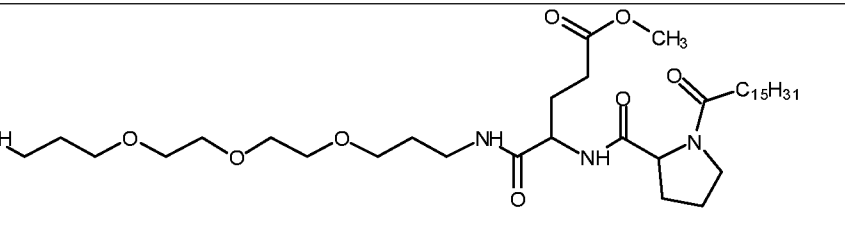
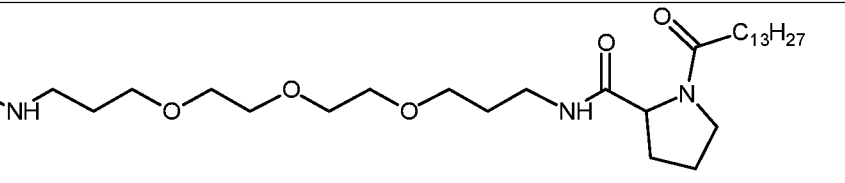
### ПРИМЕРЫ

Часть А - Синтез гидрофобных промежуточных соединений Нуд для получения радикалов -Ну.

№	ГИДРОФОБНЫЕ ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ
A1	
A2	
A3	

№	ГИДРОФОБНЫЕ ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ
A4	 <p>Chemical structure A4: A central chain consisting of a carboxylic acid group (HO-C(=O)-), a secondary amide (-NH-), and a primary amide (-NH-), connected to two pyrrolidine rings. Each pyrrolidine ring is substituted with a C<sub>13</sub>H<sub>27</sub> alkyl group.</p>
A5	 <p>Chemical structure A5: A central chain consisting of a primary amide (-NH-), a secondary amide (-NH-), and a primary amide (-NH-), connected to two C<sub>11</sub>H<sub>23</sub> alkyl groups via ether linkages.</p>
A6	 <p>Chemical structure A6: A central chain consisting of a primary amide (-NH-), a secondary amide (-NH-), and a primary amide (-NH-), connected to a C<sub>11</sub>H<sub>23</sub> alkyl group and a branched alkyl chain with four methyl groups (CH<sub>3</sub>).</p>
A7	 <p>Chemical structure A7: A complex structure with a central chain, a carboxylic acid group (HO-C(=O)-), a secondary amide (-NH-), a primary amide (-NH-), and a C<sub>13</sub>H<sub>27</sub> alkyl group, connected to a pyrrolidine ring. The structure also includes a tert-butyl ester group (OtBu) and a tert-butyl amide group (tBuO).</p>
A8	 <p>Chemical structure A8: A complex structure with a central chain, a primary amide (-NH-), a secondary amide (-NH-), a primary amide (-NH-), and a C<sub>9</sub>H<sub>19</sub> alkyl group, connected to a pyrrolidine ring. The structure also includes a methyl group (CH<sub>3</sub>), a tert-butyl amide group (tBuO), and a hydrochloride salt (Cl-H).</p>

№	ГИДРОФОБНЫЕ ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ
A9	 <p>Chemical structure A9: A linear molecule consisting of a diethylamine group connected via an ether linkage to a polyethylene glycol chain, which is further linked to a chain of three amino acid residues. The first residue has a methyl group, the second has an isopropyl group, and the third has a long decyl chain.</p>
A10	 <p>Chemical structure A10: A complex branched molecule with a central polyethylene glycol backbone. It features multiple side chains, including a diethylamine group, several amino acid residues with long alkyl side chains (decyl and dodecyl), and a pyrrolidine ring substituted with a long alkyl chain.</p>
A11	 <p>Chemical structure A11: A branched molecule with a central polyethylene glycol backbone. It features a carboxylic acid group, a tert-butyl ester group, and two long alkyl chains (C<sub>11</sub>H<sub>23</sub>) attached via amide linkages.</p>

№	ГИДРОФОБНЫЕ ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ
A12	
A14	
A15	
A16	
A17	
A18	

№	ГИДРОФОБНЫЕ ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ
A19	
A21	
A22	
A23	
A26	
A27	

#### Пример A1: молекула A1

К раствору L-пролина (300,40 г, 2,61 моль) в 2 н водном гидроксиде натрия (1,63 л) при 0 °С медленно добавляют в течение 1 ч миристоил хлорид (322 г, 1,30 моль) в растворе в дихлорметане (DCM, 1,63 л). В конце добавления реакцию среду возвращают к температуре 20 °С в течение 3 часов, затем перемешивают еще 2 часа. Смесь охлаждают до 0 °С, затем в течение 15 минут добавляют 37% водный раствор HCl (215 мл). Реакционную среду перемешивают в течение 3 ч от 0 °С до 20 °С, затем охлаждают до 3 °С. Через 15 минут добавляют 37% HCl (213 мл) и смесь перемешивают в течение 1 часа от 0 °С до 20 °С. Органическую фазу отделяют, промывают 10% водным раствором HCl (3 × 430 мл), водным раствором, насыщенным NaCl (430 мл), сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтруют на хлопке, затем концентрируют при пониженном давлении. Остаток

растворяют в гептане (1,31 л) при 50 °С, затем раствор постепенно возвращают к температуре окружающей среды. После инициирования кристаллизации с использованием стеклянного стержня среду снова нагревают до 40 °С в течение 30 минут, затем возвращают к температуре окружающей среды в течение 4 часов. Белое твердое вещество молекулы А1 получают после фильтрации на спеченном фильтре, промывания гептаном (2 × 350 мл) и сушки при пониженном давлении.

Выход: 410 г (97%)

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 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]<sup>+</sup>): 326,3; ([2M + H]<sup>+</sup>): 651,6).

Пример А2: молекула А2

Молекула 1: Продукт, полученный реакцией между деканоилхлоридом и L-пролином.

Используя метод, аналогичный тому, который использовали для получения молекулы А1 и применяли к деканоилхлориду (75,0 г, 393,27 ммоль) и L-пролину (90,55 г, 786,53 ммоль), после промывки органической фазы 10% водным раствором HCl (3 × 125 мл), водным раствором, насыщенным NaCl (125 мл), сушкой над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, хлопковой фильтрацией, затем концентрированием при пониженном давлении, получают бесцветное масло молекулы 1.

Выход: 104,64 г (99%)

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub> м.д.): 0,86 (3H); 1,10-1,51 (12H); 1,56-1,80 (2H); 1,83-2,46 (6H); 3,42-3,66 (2H); 4,37-4,41 (0,1H); 4,53-4,60 (0,9H); 10,12 (1H).

ЖХ/МС (ИЭР): 270,1; (рассчитано ([M+H]<sup>+</sup>): 270,2).

Молекула А2

К раствору молекулы 1 (90,0 г, 334,09 ммоль) в ТГФ (600 мл) при 0 °С последовательно добавляют N-гидроксисукцинимид (NHS, 40,4 г, 350,80 ммоль), а затем дициклогексилкарбодиимид (DCC, 72,38 г, 350,80 ммоль) в растворе в ТГФ (60 мл). После 16 ч перемешивания при температуре окружающей среды реакционную среду фильтруют и вводят в раствор гидрохлорида L-лизина (30,51 г, 167,05 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (DIPEA, 97,16 г, 751,71 ммоль) в воде (66 мл) и смесь перемешивают в течение 48 ч при 20 °С. После концентрирования при пониженном давлении добавляют воду (360 мл) и полученную смесь обрабатывают путем последовательного добавления этилацетата (AcOEt, 500 мл) с последующим добавлением 5% водного раствора Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1 л). Водную фазу затем снова промывают AcOEt (200 мл), подкисляют, добавляя 6 н водный раствор HCl, и продукт экстрагируют дихлорметаном

(DCM, 3 × 250 мл). Органическую фазу сушат на Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют в вакууме. Белое твердое вещество, полученное после кристаллизации в AcOEt, растворяют в DCM (400 мл), органическую фазу промывают 1 н водным раствором HCl (200 мл), затем водным раствором, насыщенным NaCl (200 мл), сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют в вакууме. Белое твердое вещество молекулы A2 получают после кристаллизации в AcOEt.

Выход: 75,90 г (70%)

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, м.д.): 0,85 (6H); 1,10-2,04 (42 H); 2,07-2,30 (4H); 2,92-3,08 (2H); 3,28-3,57 (4H); 4,07-4,28 (2H); 4,32-4,40 (1H); 7,66-7,73 (0,6H); 7,96-8,09 (1H); 8,27 (0,4H); 12,51 (1H).

ЖХ/МС (ИЭР): 649,5 (рассчитано ([M+H]<sup>+</sup>): 649,5).

Пример A3: молекула A3

Молекула 2: Продукт, полученный реакцией между лауроилхлоридом и L-пролином.

Используя способ, аналогичный тому, который использовали для получения молекулы A1 и применяли для лауроилхлорида (27,42 г, 685,67 ммоль) и L-пролина (60,0 г, 247,27 ммоль), получали белое твердое вещество молекулы 2.

Выход: 78,35 г (96%)

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 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]<sup>+</sup>): 298,2).

Молекула A3

Используя метод, аналогичный тому, который использовали для получения молекулы A2, примененный к молекуле 2 (42,49 г, 142,86 ммоль) и к гидрохлориду L-лизина (13,7 г, 75,0 ммоль), после кристаллизации получают белое твердое вещество молекулы A3 в ацетоне.

Выход: 30,17 г (60%)

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, м.д.): 0,86 (6H); 1,07-2,05 (50H); 2,08-2,30 (4H); 2,93-3,09 (2H); 3,28-3,57 (4H); 4,08-4,29 (2H); 4,33-4,41 (1H); 7,70 (0,6H); 7,97-8,07 (1H); 8,28 (0,4H); 12,52 (1H).

ЖХ/МС (ИЭР): 705,6; (рассчитано ([M+H]<sup>+</sup>): 705,6).

Пример A4: молекула A4

Используя метод, аналогичный тому, который использовали для получения молекулы A2, примененный к молекуле A1 (200,0 г, 614,44 ммоль) и к гидрохлориду L-

лизина (56,11 г, 307,22 ммоль), после кристаллизации получают белое твердое вещество молекулы А4 в этилацетате.

Выход: 176,0 г (95%)

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, м.д.): 0,85 (6H); 1,08-1,51 (48H); 1,53-2,04 (10H); 2,08-2,30 (4H); 2,93-3,09 (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]<sup>+</sup>): 761,6).

Пример А5: молекула А5

Молекула 3: Продукт, полученный реакцией между Fmoc-Lys(Fmoc)-ОН и 2-Cl-третилхлоридной смолой.

К суспензии Fmoc-Lys (Fmoc)-ОН (7,32 г, 12,40 ммоль) в DCM (60 мл) при температуре окружающей среды добавляют DIPEA (4,32 мл, 24,80 ммоль). После полной солюбилизации (10 мин) полученный раствор выливают в 2-Cl-третилхлоридную смолу (100-200 меш, 1% DVB, 1,24 ммоль/г) (4,00 г, 4,96 ммоль), предварительно промытый DCM, в реакционный сосуд, пригодный для синтеза твердого субстрата пептида. После 2 ч перемешивания при температуре окружающей среды добавляют метанол для ВЭЖХ (0,8 мл/г смолы, 3,2 мл) и перемешивают среду при температуре окружающей среды в течение 15 мин. 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 4: Продукт, полученный реакцией между молекулой 3 и смесью 80:20 ДМФ/пиперидин.

Молекула 3, предварительно промытая ДМФ, обрабатывается смесью 80:20 ДМФ/пиперидин (60 мл). После 30 мин перемешивания при температуре окружающей среды смолу фильтруют, последовательно промывают ДМФ (3 × 60 мл), изопропанолом (1 × 60 мл) и DCM (3 × 60 мл).

Молекула 5: Продукт, полученный реакцией между молекулой 4 и 8- (9-флуоренилметилоксикарбониламино) -3,6-диоксооктановой кислотой (Fmoc-O<sub>2</sub>Oc-ОН).

К суспензии Fmoc-O<sub>2</sub>Oc-ОН (9,56 г, 24,80 ммоль) и 1-[бис(диметиламино)метилена]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b] пиридиния 3-оксида гексафторфосфата (НАТУ, 9,43 г, 24,80 ммоль) в смеси 1:1 ДМФ/DCM (60 мл) и добавляют DIPEA (8,64 мл, 49,60 ммоль). После полной солюбилизации полученный раствор выливают в молекулу 4. После 2 ч перемешивания при температуре окружающей среды смолу фильтруют, последовательно промывают ДМФ (3 × 60 мл), изопропанолом (1 × 60 мл) и DCM (3 × 60 мл).

Молекула 6: Продукт, полученный реакцией между молекулой 5 и смесью 80:20



ДМФ/пиперидин.

Используя метод, аналогичный методу 4, применяемый к молекуле 5, получают молекулу 6.

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

Используя метод, аналогичный методу 5, применяемый для молекулы 6 и лауриновой кислоты (4,97 г, 24,80 ммоль) в ДМФ (60 мл), получают молекулу 7.

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

Молекулу 7 обрабатывают смесью 80:20 дихлорметан/1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-пропанол (HFIP) (60 мл). После 20 мин перемешивания при температуре окружающей среды смолу отфильтровывают и последовательно промывают дихлорметаном (2 × 60 мл). Растворители выпаривают при пониженном давлении. Затем два остатка выпаривают на остатке с дихлорметаном (60 мл), а затем с диизопропиловым эфиром (60 мл). Белое твердое вещество молекулы 8 получают после перекристаллизации в ацетонитриле.

Выход: 2,63 г (66% в 6 стадий).

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 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]<sup>+</sup>): 801,6).

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

К раствору молекулы 8 (2,63 г, 3,29 ммоль) в хлороформе (20 мл) при температуре окружающей среды последовательно добавляют N-гидроксибензотриазол (HOBT, 654 мг, 4,27 ммоль) и N-Бок этилендиамин (БокEDA, 580 мг, 3,62 ммоль). Смесью охлаждают до 0 °С, затем добавляют гидрохлорид (3-диметиламинопропил) -N'-этилкарбодиимида (EDC, 819 мг, 4,27 ммоль). Реакционную среду перемешивают в течение 15 минут при 0 °С, а затем 18 часов при температуре окружающей среды. Органическую фазу промывают водным раствором, насыщенным NH<sub>4</sub>Cl (2 × 10 мл), водным раствором, насыщенным NaHCO<sub>3</sub> (2 × 10 мл), и водным раствором, насыщенным NaCl (2 × 10 мл). Органическую фазу сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Белое твердое вещество молекулы 9 получают после очистки хроматографией на силикагеле (элюент: дихлорметан, метанол).

Выход: 2,37 г (76 %)

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, м.д.): 0,87 (6H); 1,08-1,47 (34H); 1,43 (9H); 1,48-1,70 (7H); 1,78-

1,87 (1H); 2,14-2,25 (4H); 3,16-3,71 (22H); 3,92-4,04 (4H); 4,47-4,52 (1H); 5,33 (1H); 6,10 (1H); 6,65-7,01 (1H); 7,11-7,30 (2H); 7,47-7,63 (1H).

#### Молекула А5

К раствору молекулы 9 (2,37 г, 2,51 ммоль) в дихлорметане (50 мл) при температуре окружающей среды добавляют 4 М раствор HCl в диоксане (6,3 мл), затем среду перемешивают в течение 2 ч при температуре окружающей среды. После концентрирования при пониженном давлении остаток растворяют в дихлорметане (50 мл), затем промывают 1 н водным раствором NaOH (2 × 12,5 мл) и водным раствором, насыщенным NaCl (25 мл). Органическую фазу сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Белое твердое вещество молекулы А5 получают после перекристаллизации в ацетонитриле.

Выход: 1,57 г (74%)

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 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]<sup>+</sup>): 843,7).

#### Пример А6: молекула А6

Молекула 10: Продукт, полученный гидрированием ретиноевой кислоты.

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 температуре окружающей среды. Через ночь реакционную среду фильтруют на спеченном фильтре и затем фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Получено бесцветное масло молекулы 10.

Выход: 19,50 г (99%)

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, м.д.): 0,45-2,01 (35 H); 2,10-2,17 (1H); 2,33-2,38 (1H); 11,14 (1H).

ЖХ/МС (ИЭР): 309,3; (рассчитано ([M+H]<sup>-</sup>): 309,3).

Молекула 11: Продукт, полученный сочетанием Бок-1-амино-4,7,10-триокса-13-тридекана амина (ВосТОТА) и молекулы 10.

Используя способ, аналогичный тому, который использовали для получения молекулы 9, примененный к молекуле 10 (19,3 г, 62,15 ммоль) и к ВосТОТА (23,9 г, 74,58 ммоль), получают оранжевое масло молекулы 11.

Выход: 37,05 г (97%)

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, м.д.): 0,43-1,71 (49 H); 2,13-2,17 (1H); 3,17-3,24 (2H); 3,32-3,39 (2H); 3,51-3,66 (12H); 4,77 (0,1H); 4,94 (0,9H); 6,13 (0,9H); 6,29 (0,1H).

ЖХ/МС (ИЭР): 613,5; (рассчитано ([M+H]<sup>+</sup>): 613,5).

## Молекула А6

Используя метод, подобный тому, который использовали для получения молекулы А5, применяемый к молекуле 11 (34,9 г, 56,94 ммоль), получают оранжевое масло молекулы А6.

Выход: 28,5 г (97%)

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, м.д.): 0,41-1,96 (42 H); -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]<sup>+</sup>): 513,5).

## Пример А7: молекула А7

Молекула 12: Продукт, полученный реакцией между молекулой 4 и Fmoc-Glu(OtBu)-OH.

К суспензии Fmoc-Glu (OtBu)-OH (10,55 г, 24,80 ммоль) и HATU (9,43 г, 24,80 ммоль) в смеси 1:1 ДМФА/дихлорметан (60 мл) добавляют DIPEA (8,64 мл, 49,60 ммоль). После полной сольюбилизации полученный раствор выливают на молекулу 4. После 2 ч перемешивания при температуре окружающей среды смолу фильтруют, последовательно промывают ДМФ (3 x 60 мл), изопропанолом (1 x 60 мл) и дихлорметаном (3 x 60 мл).

Молекула 13: Продукт, полученный реакцией между молекулой 12 и смесью 50:50 ДМФ/морфолин.

Молекула 12, предварительно промытая ДМФ, обрабатывается смесью 50:50 ДМФ/морфолин (60 мл). После перемешивания в течение 1 ч 15 минут при температуре окружающей среды смолу отфильтровывают, последовательно промывают ДМФ (3 x 60 мл), изопропанолом (1 x 60 мл) и дихлорметаном (3 x 60 мл).

Молекула 14: Продукт, полученный реакцией между молекулой А1 и молекулой 13.

Используя метод, подобный методу, использованному для молекулы 12, применяемый к молекуле 13 и к молекуле А1 (8,07 г, 24,80 ммоль) в ДМФ (60 мл), получают молекулу 14.

## Молекула А7

Используя метод, подобный тому, который используется для получения молекулы 8 и применен к молекуле 14, получают белое твердое вещество молекулы А7 после очистки хроматографией на силикагеле (элюент: DCM, метанол).

Выход: 2,92 г (52% в 6 стадий).

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, м.д.): 0,85 (6H); 1,07-2,32 (88H); 2,95-3,09 (2H); 3,28-3,60 (4H); 4,06-4,19 (1,7H); 4,21-4,38 (2,6H); 4,40-4,46 (0,7H); 7,56-7,63 (0,7H); 7,78-8,09 (2,6H); 8,22-8,31 (0,7H); 12,64 (1H).

ЖХ/МС (ИЭР): 1131,8 (рассчитано ( $[M+H]^+$ ): 1131,8).

Пример А8: Молекула А8

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

Используя способ, аналогичный тому, который использовали для получения молекулы А2, примененный к декановой кислоте (8,77 г, 50,94 ммоль) и L-лейцину (7,00 г, 53,36 ммоль), получают белое твердое вещество молекулы 15.

Выход: 9,17 г (66%)

$^1H$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ , м.д.): 0,82-0,89 (9H); 1,18-1,65 (17H); 2,04-2,14 (2H); 4,19-4,23 (1H); 7,98 (1H); 12,40 (1H).

ЖХ/МС (ИЭР): 286,2 (рассчитано ( $[M+H]^+$ ): 286,2).

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

К раствору молекулы 15 (9,16 г, 32,11 ммоль) в ТГФ (160 мл) последовательно добавляют триэтиламин (8,12 г, 80,27 ммоль) и 2- (1H-бензотриазол-1-ил) -1,1,3,3-тетраметилурония тетрафторборат (ТВТУ) и среду перемешивают в течение 30 мин при температуре окружающей среды. Добавляют дигидрохлорид метилового эфира 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 1 н водным раствором HCl, затем водой, сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Белое твердое вещество молекулы 16 получают после растирания остатка в ацетонитриле.

Выход: 7,33 г (66%)

$^1H$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ , м.д.): 0,80-0,91 (18H); 1,06-1,72 (38H); 2,03-2,16 (4H); 2,91-3,07 (2H); 3,60 (1,15H); 3,61 (1,85H); 4,13-4,28 (2H); 4,33-4,44 (1H); 7,79-7,92 (3H); 8,13-8,26 (1H).

ЖХ/МС (ИЭР) 695,7 (рассчитано ( $[M+H]^+$ ): 695,6).

Молекула 17: Продукт, полученный омылением молекулы 16.

К раствору молекулы 16 (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 температуре окружающей среды и концентрируют при пониженном давлении. Водную фазу подкисляют 1 н раствором HCl до pH 1, и образовавшееся твердое вещество отфильтровывают, промывают водой и сушат при пониженном давлении, чтобы получить белое твердое вещество молекулы 17.

Выход: 7,09 г (99%)

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 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]<sup>+</sup>): 681,6).

Молекула 18: Продукт, полученный реакцией между молекулой 17 и N-Бок этилендиамином.

Используя метод, подобный тому, который использовали для получения молекулы 16, примененный к молекуле 17 (7,09 г, 10,41 ммоль) и к N-Бок этилендиамину (1,83 г, 11,45 ммоль), получают белое твердое вещество молекулы 18 после растирания в ацетонитриле.

Выход: 6,64 г (77%)

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 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]<sup>+</sup>): 823,7).

Молекула А8

Используя метод, аналогичный методу, применяемому для молекулы А5, примененный к молекуле 18 (3,00 г, 3,64 ммоль) без основной промывки, получают бежевое твердое вещество молекулы А8 в форме гидрохлоридной соли после совместного выпаривания остатка 4 раза в метаноле.

Выход: 2,66 г (96%)

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 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]<sup>+</sup>): 723,6).

Пример А9: Молекула А9

Молекула 19: 13-Метилтетрадекановая кислота.

В сухую трехгорлую круглодонную колбу в атмосфере аргона вводят стружку магния (5,50 г, 226,3 ммоль). Магний покрывают безводным ТГФ (25 мл) и добавляют несколько капель 1-бром-2-метилпропана при температуре окружающей среды, чтобы инициировать реакцию. После наблюдения экзотермы и незначительного помутнения среды оставшийся 1-бром-2-метилпропан (28,42 г, 207 ммоль), разведенный в ТГФ (60 мл), добавляют по каплям в течение 1 ч, тогда как температура среды остается стабильной от 65 до 70 °С. Затем реакционную среду кипятят с обратным холодильником в течение 2 часов.

В трехгорлой круглодонной колбе в атмосфере аргона к раствору CuCl (280 мг, 2,83 ммоль), растворенному в N-метилпирролидоне (NMP), предварительно

дистиллированном при 0 °С, по каплям добавляют раствор 11-бромундекановой кислоты (25 г, 94,27 ммоль) растворенной в ТГФ (60 мл). Затем к этому раствору по каплям добавляют слегка теплый магниорганический раствор, разведенный в ТГФ (50 мл), чтобы поддерживать температуру среды ниже 25 °С. Затем смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение 16 часов. Среду охлаждают до 0 °С и реакцию останавливают, медленно добавляя 1 н водный раствор HCl до pH 1 (300 мл), и среду экстрагируют гексаном (100 мл) и этилацетатом (2 x 75 мл). После промывки органической фазы 1 н водным раствором HCl (100 мл), водой (100 мл) и сушки над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 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%)

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 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 взаимодействием молекулы 19 и L-лейцина.

К раствору молекулы 19 (18,05 г, 74,46 ммоль) в ТГФ (745 мл) при температуре окружающей среды последовательно добавляют DCC (14,63 г, 70,92 ммоль) и NHS (8,16 г, 70,92 ммоль). После 40 ч перемешивания при температуре окружающей среды среду охлаждают до 0 °С в течение 20 мин, фильтруют на спеченном фильтре. К фильтрату добавляют L-лейцин (9,77 г, 74,46 ммоль), DIPEA (86 мл) и воду (150 мл). После 20 ч перемешивания при температуре окружающей среды, среду разбавляют насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (200 мл). Водную фазу промывают этилацетатом (2 x 200 мл) и подкисляют 2 н раствором HCl до pH 1. Осадок отфильтровывают, тщательно промывают водой и сушат в вакууме при 50 °С. Трехжды твердое вещество растирают в пентане, обрабатывают ультразвуком, затем фильтруют, чтобы получить белое твердое вещество.

Выход: 18,8 г (75%)

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 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]<sup>+</sup>): 356,6).

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

К раствору молекулы 20 (16,7 г, 46,97 ммоль) в ТГФ (235 мл) последовательно добавляют DIPEA (20,3 мл) и TBTU при температуре окружающей среды. После 20 мин перемешивания добавляют Бок-три(этиленгликоль)диамин (14 г, 56,36 ммоль). После

перемешивания при температуре окружающей среды в течение 5 часов смесь концентрируют в вакууме. Остаток растворяют в этилацетате (500 мл), промывают насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  ( $3 \times 200$  мл), 1 н водным раствором  $\text{HCl}$  ( $3 \times 200$  мл) и водным раствором, насыщенным  $\text{NaCl}$  ( $3 \times 200$  мл). После сушки над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтрации и концентрирования в вакууме остаток очищают флэш-хроматографией (циклогексан, этилацетат, метанол) с получением бесцветного масла.

Выход: 23,5 г (85%)

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 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

С помощью метода, аналогичного тому, который используется для получения молекулы A5, применяемого к молекуле 21 (23,46 г, 40,04 ммоль) без основной промывки, остаток, полученный после концентрирования в вакууме, растирают в смеси ацетонитрил/ацетон. Супернатант удаляют и пастообразный остаток сушат в вакууме. Остаток растирают в ацетоне (150 мл) и белое твердое вещество молекулы A9 в форме гидрохлоридной соли фильтруют, промывают ацетоном, затем сушат в вакууме.

Выход: 13,0 г (64%)

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ , м.д.): 0,79-0,90 (12H); 1,09-1,61 (24H); 2,03-2,17 (2H); 2,92-2,98 (2H); 3,15-3,23 (2H); 3,40 (2H); 3,50-3,58 (4H); 3,61 (2H); 4,30-4,23 (1H); 7,88-8,14 (5H).

ЖХ/МС (ИЭР): 486,4; (рассчитано ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ): 486,8).

Пример A10: Молекула A10

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

Используя метод, аналогичный тому, который использовали для получения молекулы A1 и применяли к октаноилхлориду (150,0 г, 0,922 моль) и L-пролину (212,3 г, 1,844 моль), получают бесцветное масло молекулы 22 после промывки органической фазы 10% водным раствором  $\text{HCl}$  ( $3 \times 300$  мл), водным раствором, насыщенным  $\text{NaCl}$  (300 мл), сушки над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтрации на хлопке, концентрации при пониженном давлении, затем очищения остатка с помощью флэш-хроматографии (элюент:  $\text{DCM}$ ,  $\text{MeOH}$ )

Выход: 134 г (60%)

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , м.д.): 0,87 (3H); 1,10-1,52 (8H); 1,57-1,74 (2H); 1,79-2,52 (6H); 3,37-3,67 (2H); 4,37-4,42 (0,07H); 4,53-5,63 (0,93H); 9,83 (1H).

ЖХ/МС (ИЭР): 242,1; (рассчитано ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ): 242,2).

Молекула 23: Продукт, полученный сочетанием молекулы 22 и L-лейцина.

К раствору молекулы 22 (132 г, 0,547 моль) в ТГФ (924 мл), охлажденному до температуры ниже 5 °С, последовательно добавляют NHS (66,1 г, 0,574 моль) и DCC (118,5 г, 0,574 моль). После 21 ч перемешивания осадок удаляют осаждением и фильтрат добавляют через 30 мин к раствору L-лизина (41,98 г, 0,287 моль) в смеси деионизированной воды (82 мл) и DIPEA (476 мл, 2,735 моль) при 15 °С. После 23 ч перемешивания при температуре окружающей среды реакционную среду концентрируют при пониженном давлении с получением маслянистого остатка, который разбавляют водой (1,3 л). Водную фазу дважды промывают AcOEt (2 × 0,5 л), охлаждают до температуры ниже 10 °С, подкисляют, добавляя 6 н раствор HCl (120 мл) до pH 1, затем трижды экстрагируют DCM (3 × 0,6 л). Органические фазы объединяют, промывают насыщенным раствором NaCl (0,6 л), сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, затем концентрируют при пониженном давлении. Полученную пену поглощают ацетоном (240 мл) при кипячении с обратным холодильником в течение 2 часов. После выдерживания в течение ночи при 10 °С по каплям добавляют пентан (240 мл). После 1 ч перемешивания осадок извлекают фильтрованием в вакууме, промывают смесью 1:1 пентана и ацетона (150 мл), затем сушат в вакууме.

Выход: 83,9 г (52%)

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 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]<sup>+</sup>): 593,4).

Молекула 24: Продукт, полученный сочетанием молекулы 23 и метилового эфира L-лизина (LysOMe).

К молекуле 23 (76,26 г, 0,129 моль) последовательно добавляют НОРО (3,57 г, 32,1 ммоль), дигидрохлорид LysOMe (15,0 г, 64,3 ммоль) и EDC (34,53 г, 0,18 моль). Затем добавляют DMF (600 мл), предварительно охлажденный до 5 °С. После растворения по каплям добавляют триэтиламин (43,9 мл, 0,315 моль), поддерживая температуру ниже 5 °С в течение 2 часов после добавления. После выдерживания в течение ночи при температуре окружающей среды реакционную среду выливают в смесь вода/лед (2 кг) и DCM (0,5 л). После 15 мин перемешивания фазы разделяют. Водную фазу дважды экстрагируют DCM (2 × 0,4 л). Органические фазы объединяют, промывают 1 н раствором HCl (0,5 л), затем насыщенным раствором NaCl (0,5 л), сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрируют при пониженном давлении, затем остаток очищают флэш-хроматографией (элюент: DCM, MeOH).

Выход: 56,7 г (67%)

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 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

Раствор молекулы 24 (4,0 г, 3,05 ммоль) в этилендиаминае (30 мл) нагревают при 50 °С 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<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрируют при пониженном давлении. Остаток растворяют в ацетонитриле с обратным холодильником в течение 30 мин, затем раствор охлаждают до температуры окружающей среды при перемешивании в течение ночи. Белый осадок затем выделяют фильтрованием в вакууме, промывают холодным ацетонитрилом (2 × 20 мл), затем сушат в вакууме.

Выход: 3,0 г (74%)

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 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]<sup>+</sup>): 1338,0).

#### Пример A11: Молекула A11

Молекула 25: Продукт, полученный реакцией между молекулой 13 и лауриновой кислотой.

Используя метод, аналогичный методу 5, применяемый для молекулы 13 (28 ммоль) и лауриновой кислоты (28,04 г, 140 ммоль) в ДМФ (330 мл), получают молекулу 25.

#### Молекула A11

Используя метод, аналогичный методу 8, применяемый для молекулы 25, после перекристаллизации в ацетонитриле получают белое твердое вещество молекулы A11.

Выход: 13,9 г (56% в 6 стадий).

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, м.д.): 0,85 (6H); 1,05-1,61 (60H); 1,62-1,75 (2H); 1,78-1,91 (2H); 2,04-2,27 (8H); 2,96-3,06 (2H); 4,08-4,13 (1H); 4,17-4,22 (1H); 4,27-4,34 (1H); 7,82 (1H); 7,86 (1H); 7,90 (1H); 8,03 (1H); 12,54 (1H).

ЖХ/МС (ИЭР<sup>+</sup>): 881,7 (рассчитано ([M+H]<sup>+</sup>): 881,7).

#### Пример A12: Молекула A12

Молекула 26: Продукт, полученный реакцией между молекулой 13 и Fmoc-Glu(OtBu)-OH.

Используя метод, аналогичный методу 5, применяемый для молекулы 13 (9,92 ммоль) и для Fmoc-Glu (OtBu)-OH (21,10 г, 49,60 ммоль) в N-метил-2-пирролидоне (NMP, 120 мл), получают молекулу 26.

Молекула 27: Продукт, полученный реакцией между молекулой 26 и смесью 80:20 ДМФ/пиперидин.

Используя способ, аналогичный тому, который используется для молекулы 4, применяемый к молекуле 26, используя NMP вместо DMF, получают молекулу 27.

Молекула 28: Продукт, полученный реакцией между молекулой 27 и Fmoc-Glu(OtBu)-OH.

Используя способ, аналогичный тому, который используется для молекулы 26, примененной к молекуле 27 и к Fmoc-Glu (OtBu)-OH (21,10 г, 49,60 ммоль), получают молекулу 28.

Молекула 29: Продукт, полученный реакцией между молекулой 28 и смесью 80:20 ДМФ/пиперидин.

Используя метод, аналогичный методу 27, применяемый к молекуле 28, получают молекулу 29.

Молекула 30: Продукт, полученный реакцией между молекулой 29 и молекулой A1.

Используя метод, аналогичный методу, применяемому для молекулы 26, применяемый к молекуле 29 (4,96 ммоль) и к молекуле A1 (8,07 г, 24,80 ммоль), получают молекулу 30.

Молекула A12

Используя метод, подобный методу, применяемому для молекулы 8, применяемый к молекуле 30, получают белое твердое вещество молекулы A12 после очистки флэш-хроматографией (DCM, MeOH).

Выход: 4,6 г (50% в 10 стадий).

<sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 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]<sup>+</sup>): 1894,2).

Пример A14: молекула A14

Молекула 33: Продукт, полученный взаимодействием N-□-Бок-L-лизина и пальмитоилхлорида

Используя метод, подобный тому, который использовали для получения молекулы A1, применяли к N-□-Бок-L-лизину (53,76 г, 218,28 ммоль) и к пальмитоилхлориду (50,00 г, 181,90 ммоль), получают белое твердое вещество молекулы 33 после перекристаллизации 2 раза в ацетонитриле и очистки флэш-хроматографией (элюент: дихлорметан, метанол).

Выход: 49,10 г (70%)

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, м.д.): 0,85 (3H); 1,09-1,66 (32H); 1,37 (9H); 2,01 (2H); 2,93-3,06 (2H); 3,78-3,85 (1H); 6,61-6,68 (0,2H); 6,96-6,98 (0,8H); 7,66-7,75 (1H); 12,38 (1H).

ЖХ/МС (ИЭР): 385,1 (рассчитано ( $[M+H]^+$ ): 385,3).

Молекула 34: Продукт, полученный реакцией между молекулой 33 и йодистым метилом.

К раствору молекулы 33 (23,40 г, 48,28 ммоль) в ДМФ (200 мл) при температуре окружающей среды добавляют  $K_2CO_3$  (10,01 г, 72,41 ммоль), а затем йодистый метил (5,96 мл, 98,55 ммоль). Среду перемешивают в течение 48 часов. Добавляют воду (350 мл) и суспензию перемешивают в течение 15 минут. Затем смесь фильтруют на спеченном фильтре и полученное твердое вещество промывают водой ( $2 \times 250$  мл) и сушат в вакууме. Затем твердое вещество растворяют в DCM (300 мл). Раствор промывают водой (200 мл), затем водным раствором, насыщенным NaCl (200 мл), сушат над  $Na_2SO_4$ , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Белое твердое вещество молекулы 34 получают после перекристаллизации в ацетонитриле.

Выход: 19,22 г (80%)

$^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ , м.д.): 0,87 (3H); 1,06-2,23 (34H); 1,43 (9H); 3,09-3,33 (2H); 3,72 (3H); 3,94-4,35 (1H); 4,69-5,23 (1H); 5,33-5,75 (1H).

ЖХ/МС (ИЭР): 543,3 (рассчитано ( $[M-H+HCOOH]^-$ ): 543,4).

Молекула 35: Продукт, полученный гидролизом молекулы 34 соляной кислотой

Используя метод, аналогичный тому, который использовался для получения молекулы A5, применяемый к молекуле 34 в растворе в смеси ДХМ/метанол 1:1 (385 мл), получали белое твердое вещество молекулы 35 после концентрирования при пониженном давлении и совместного испарения с DCM с последующим метанолом.

Выход: 16,73 г (99%)

$^1H$  ЯМР ( $DMCO-d_6$ , м.д.): 0,85 (3H); 1,08-1,50 (30H); 1,67-1,84 (2H); 2,03 (2H); 2,94-3,13 (2H); 3,74 (3H); 3,92-4,01 (1H); 7,77-7,87 (1H); 8,25-8,73 (3H).

ЖХ/МС (ИЭР): 399,2 (рассчитано ( $[M+H]^+$ ): 399,4).

Молекула A14

К суспензии молекулы 35 (14,70 г, 33,79 ммоль) в смеси метил-ТГФ (338 мл) и ДМФ (30 мл) последовательно добавляют DIPEA (17,70 мл, 101,40 ммоль), а затем раствор янтарного ангидрида (5,07 г, 50,68 ммоль) в ТГФ (60 мл). Среду перемешивают в течение 4 ч при температуре окружающей среды. Добавляют метил-ТГФ (100 мл) и органическую фазу промывают 5% водным раствором HCl (300 мл). Водную фазу экстрагируют метил-DCM ( $2 \times 150$  мл). Объединенные органические фазы промывают водой ( $2 \times 150$  мл), затем водным раствором, насыщенным NaCl (150 мл), сушат над  $Na_2SO_4$ , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией (элюент: DCM, метанол), затем солибилизируют в

метил-ТГФ. Затем очищенный продукт суспендируют в воде. Суспензию перемешивают ультразвуком в течение 20 минут с последующим магнитным перемешиванием в течение 30 минут. Белое твердое вещество молекулы A14 получают после фильтрации и сушки при пониженном давлении.

Выход: 12,99 г (77%)

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, м.д.): 0,85 (3H); 1,08-1,71 (32H); 2,02 (2H); 2,29-2,45 (4H); 2,94-3,04 (2H); 3,61 (3H); 4,14-4,22 (1H); 7,70 (1H); 8,20 (1H); 12,04 (1H).

ЖХ/МС (ИЭР): 499,3 (рассчитано ([M+H]<sup>+</sup>): 499,4).

Пример A15: молекула A15

Молекула 36: Продукт, полученный сочетанием L-пролина и пальмитоилхлорида

Используя способ, аналогичный тому, который использовали для получения молекулы A1, примененный к L-пролину (38,05 г, 906,00 ммоль) и к пальмитоилхлориду (14,01 г, 350,16 ммоль), получают белое твердое вещество молекулы 36.

Выход: 47,39 г (96%)

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, м.д.): 0,88 (3H); 1,19-1,45 (24H); 1,58-1,74 (2H); 1,88-2,14 (3H); 2,15-2,54 (3H); 3,47 (1H); 3,58 (1H); 4,41 (0,1H); 4,61 (0,9H); 6,60-8,60 (1H).

ЖХ/МС (ИЭР): 354,5 (рассчитано ([M+H]<sup>+</sup>): 354,3).

Молекула 37: Продукт, полученный реакцией между молекулой 36 и N-Бок-этилендиамином.

Используя метод, аналогичный методу 9, примененный к молекуле 36 (75,1 г, 212,4 ммоль), получают белое твердое вещество молекулы 37 после растирания в диизопропиловом эфире (3 × 400 мл) и вакуумной сушки при 40 °С.

Выход: 90,4 г (86%).

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, м.д.): 0,88 (3H); 1,20-1,37 (24H); 1,44 (9H); 1,54-1,70 (2H); 1,79-1,92 (1H); 1,92-2,04 (1H); 2,03-2,17 (1H); 2,17-2,44 (3H); 3,14-3,36 (4H); 3,43 (1H); 3,56 (1H); 4,29 (0,1 H); 4,51 (0,9 H); 4,82 (0,1H); 5,02 (0,9H); 6,84 (0,1H); 7,22 (0,9H).

Молекула 38: Продукт, полученный гидролизом молекулы 37 соляной кислотой

Используя метод, подобный методу, используемому для получения молекулы A5, применяемый к молекуле 37 (38,17 г, 76,99 ммоль), получают белое твердое вещество молекулы 38.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, м.д.): 0,88 (3H); 1,07-1,40 (24H); 1,49-1,63 (2H); 1,77-2,18 (4H); 2,18-2,45 (2H); 3,14-3,32 (2H); 3,42-3,63 (2H); 3,63-3,84 (2H); 4,37 (0,1H); 4,48 (0,9H); 6,81-8,81 (4H).

ЖХ/МС (ИЭР): 396,5; (рассчитано ([M+H]<sup>+</sup>): 396,4).

Молекула A15

Используя способ, аналогичный тому, который использовали для получения молекулы A14, применяемый к молекуле 38 (10,00 г, 253,00 ммоль), получают белое твердое вещество молекулы A15.

Выход: 10,00 г (80%)

<sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО, м.д.): 0,85 (3H); 1,07-1,51 (26H); 1,69-2,02 (4H); 2,08-2,53 (6H); 3,01-3,18 (4H); 3,39-3,58 (2H); 4,13-4,18 (0,7H); 4,23-4,27 (0,3H); 7,70-7,78 (1,4H); 7,81-7,86 (0,3H); 8,00-8,04 (0,3H); 12,08 (1H).

ЖХ/МС (ИЭР): 496,3 (рассчитано ([M+H]<sup>+</sup>): 496,4).

Пример A16: Молекула A16

Молекула 39: Продукт, полученный в результате реакции между молекулой 36 и Бок-1-амино-4,7,10-триокса-13-тридекан амином.

Используя метод, подобный методу, используемому для получения молекулы 9, применяют к молекуле 36 (17,00 г, 48,08 ммоль) и к Бок-1-амино-4,7,10-триокса-13-тридеканамину (18,49 г, 57,70 ммоль), получают бледно-желтое масло молекулы 39.

Выход: 31,11 г (98%)

<sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, м.д.): 0,85 (3H); 1,17-1,31 (24H); 1,37 (9H); 1,41-1,51 (2H); 1,54-1,67 (4H); 1,69-2,02 (4H); 2,08-2,29 (2H); 2,91-3,00 (2H); 3,01-3,17 (2H); 3,31-3,58 (14H); 4,20 (0,65H); 4,26 (0,35H); 6,29-6,82 (1H); 7,68 (0,65H); 8,02 (0,35H).

ЖХ/МС (ИЭР): 656,4 (рассчитано ([M+H]<sup>+</sup>): 656,5).

Молекула 40: Продукт, полученный гидролизом молекулы 39 соляной кислотой

Используя способ, аналогичный тому, который использовали для получения молекулы A5, применяемый к молекуле 39 (31,11 г, 47,43 ммоль), получают желтый воск молекулы 40.

Выход: 27 г (97%)

<sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, м.д.): 0,85 (3H); 1,18-1,31 (24H); 1,40-1,51 (2H); 1,55-1,67 (2H); 1,70-2,04 (6H); 2,09-2,30 (2H); 2,78-2,89 (2H); 2,99-3,18 (2H); 3,33-3,58 (14H); 4,19 (0,65H); 4,27 (0,35H); 7,55-8,14 (4H).

ЖХ/МС (ИЭР): 556,3 (рассчитано ([M+H]<sup>+</sup>): 556,5).

Молекула A16

Молекула 40 (26,40 г, 44,50 ммоль) в форме гидрохлорида растворяется в смеси DCM (350 мл) и водного раствора NaHCO<sub>3</sub> (350 мл). Органическую фазу отделяют, а водную фазу экстрагируют DCM (2 × 150 мл). Органические фазы объединяют, сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении, получая бесцветное масло. Используя метод, аналогичный тому, который используется для получения

молекулы A14, получают желтую смолу молекулы A16 после очистки флэш-хроматографией (элюент: DCM, метанол).

Выход: 19,93 г (68%)

<sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, м.д.): 0,85 (3H); 1,18-1,30 (24H); 1,40-1,51 (2H); 1,55-1,67 (4H); 1,70-2,02 (4H); 2,07-2,45 (6H); 2,99-3,18 (4H); 3,33-3,57 (14H); 4,19 (0,65H); 4,26 (0,35H); 7,68 (0,65H); 7,78 (1H); 8,02 (0,35H); 12,03 (1H).

ЖХ/МС (ИЭР): 656,3 (рассчитано ([M+H]<sup>+</sup>): 656,5).

Пример A17: молекула A17

Молекула 41: Продукт, полученный твердофазным пептидным синтезом (SPPS)

Молекулу 41 получают с помощью обычного метода твердофазного пептидного синтеза (SPPS) на 2-хлортритильной смоле

К раствору 4,7,10-триокса-1,13-тридекандиамина (ТОТА, 76,73 мл, 350 ммоль) в DCM (350 мл) добавляют DIPEA (60,96 мл, 350 ммоль). Затем этот раствор выливают на 2-хлортритильную смолу (47,30 г, 0,74 ммоль/г), предварительно промытую DCM, в реакционном сосуде, подходящем для SPPS. После 1,5 ч перемешивания при температуре окружающей среды добавляют метанол (26 мл) и среду перемешивают в течение 15 мин. Смолу фильтруют, последовательно промывают DCM (3 × 350 мл), DMF (2 × 350 мл), DCM (2 × 350 мл), изопропанолом (1 × 350 мл) и DCM (3 × 350 мл). □-Метилвый эфир N-Фмос-L-глутаминовой кислоты (1,5 экв.), вслед за молекулой 36 (1,5 экв.), соединяют с использованием агента сочетания 1-[бис(диметиламино)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния 3-оксид гексафторфосфата (НАТУ, 1,5 эквивалента) и DIPEA (3 эквивалента) в смеси 1:1 DCM/DMF. Смесь ДМФ/морфолин 1:1 используют для стадии расщепления защитной группы Фмос. Смолу промывают DCM, DMF и метанолом после каждой стадии связывания и снятия защиты. Отщепление продукта от смолы проводят с использованием смеси TFA/DCM 1:1. Затем растворители выпаривают в вакууме; остаток растворяют в DCM (500 мл) и органическую фазу промывают 5% водным раствором Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (500 мл). После сушки над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> органическую фазу фильтруют, концентрируют в вакууме и после сушки при пониженном давлении получают желтое масло молекулы 41.

Выход: 15,95 г (65%)

<sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, м.д.): 0,85 (3H); 1,16-1,31 (24H); 1,38-1,68 (6H); 1,68-2,37 (12H); 2,58 (2H); 3,01-3,17 (2H); 3,31-3,55 (14H); 3,58 (3H); 4,09-4,18 (0,7H); 4,18-4,29 (1H); 4,36-4,43 (0,3H); 7,62 (0,7H); 7,86 (0,7H); 7,98 (0,3H); 8,23 (0,3H).

ЖХ/МС (ИЭР): 699,4 (рассчитано ([M+H]<sup>+</sup>): 699,5).

Молекула A17

Используя метод, подобный тому, который использовали для получения молекулы

A14, применяемый к молекуле 41 (14,05 г, 20,10 ммоль), получают желтую смолу молекулы A17 после очистки флэш-хроматографией (элюент: DCM, метанол).

Выход: 7,70 г (48%)

<sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, м.д.): 0,85 (3H); 1,17-1,31 (24H); 1,38-1,54 (2H); 1,54-1,68 (4H); 1,68-2,21 (7H); 2,21-2,36 (5H); 2,36-2,44 (2H); 3,01-3,16 (4H); 3,34-3,55 (14H); 3,57 (3H); 4,10-4,18 (0,7H); 4,18-4,30 (1H); 4,40 (0,3H); 7,60 (0,7H); 7,78 (1H); 7,85 (0,7H); 7,95 (0,3H); 8,22 (0,3H); 12,06 (1H).

ЖХ/МС (ИЭР): 799,5 (рассчитано ([M+H]<sup>+</sup>): 799,5).

Пример A18: молекула A18

Молекула 42: Продукт, полученный реакцией между молекулой A1 и Бок-1-амино-4,7,10-триокса-13-тридекан амином.

С использованием метода, аналогичного тому, который использовался для получения молекулы 18, применяемый к молекуле A1 (44,80 г, 137,64 ммоль) и к Бок-1-амино-4,7,10-триокса-13-тридеканамину (52,92 г, 165,16 ммоль), получают оранжевое масло молекулы 42.

Выход: 85,63 г (99%)

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, м.д.): 0,87 (3H); 1,08-1,56 (20H); 1,43 (9H); 1,58-1,67 (2H); 1,70-2,00 (6H); 2,04-2,41 (4H); 3,16-3,77 (18H); 4,26-4,29 (0,2H); 4,50-4,54 (0,8H); 4,68-5,10 (1H); 6,74 (0,2H); 7,19 (0,8H).

ЖХ/МС (ИЭР): 628,4; (рассчитано ([M+H]<sup>+</sup>): 628,5).

Молекула 43: Продукт, полученный гидролизом молекулы 42 соляной кислотой

Используя метод, аналогичный тому, который использовали для получения молекулы A5, применяемый к молекуле 42 (43,40 г, 69,12 ммоль), получали белое твердое вещество молекулы 43 в форме гидрохлоридной соли после растирания в диэтиловом эфире, растворения остатка в воде и лиофилизации.

Выход: 38,70 г (98 %)

<sup>1</sup>H ЯМР (DMCO, м.д.): 0,85 (3H); 1,07-1,38 (20H); 1,41-1,52 (2H); 1,55-1,66 (2H); 1,70-2,02 (6H); 2,08-2,30 (2H); 2,78-2,87 (2H); 3,00-3,16 (2H); 3,29-3,66 (14H); 4,16-4,22 (0,65 H); 4,25-4,30 (0,35H); 7,74 (0,65H); 7,86 (3H); 8,10 (0,35H).

ЖХ/МС (ИЭР): 528,4; (рассчитано ([M+H]<sup>+</sup>): 528,4).

Молекула A18

Используя метод, подобный тому, который использовали для получения молекулы A14, применяемый к молекуле 43 (13,09 г, 24,8 ммоль), получают желтую смолу молекулы A18 после очистки флэш-хроматографией (элюент: DCM, метанол).

Выход: 8,53 г (55%)

<sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, м.д.): 0,86 (3H); 1,10-1,39 (20H); 1,42-1,51 (2H); 1,57-1,67 (4H); 1,71-2,03 (4H); 2,09-2,32 (4H); 2,42 (2H); 3,01-3,17 (4H); 3,36-3,57 (14H); 4,18-4,21 (0,65H); 4,24-4,28 (0,35H); 7,69 (0,65H); 7,80 (1H); 8,03 (0,35H); 12,04 (1H).

ЖХ/МС (ИЭР): 628,5 (рассчитано ([M+H]<sup>+</sup>): 628,5).

Пример A19: молекула A19

Молекула 44: Продукт, полученный SPPS

С помощью метода SPPS, подобного тому, который используется для получения молекулы 41 и применяется к ТОТА, к N-Fmoc-L-лейцину, N-Fmoc-L-пролину и к миристиновой кислоте, получают оранжевое масло молекулы 44.

Выход: 19,87 г (69%)

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, м.д.): 0,72-1,06 (9H); 1,09-1,42 (20H); 1,42-2,40 (17H); 2,80 (2H); 3,22-3,81 (16H); 4,25-4,61 (2H); 6,56-7,23 (2H).

ЖХ/МС (ИЭР): 641,5; (рассчитано ([M+H]<sup>+</sup>): 641,5).

Молекула A19

После способа, аналогичного тому, который использовали для получения молекулы A14, примененной к молекуле 44 (13,09 г, 204,42 ммоль), 4,81 г продукта, полученного очисткой с помощью флэш-хроматографии (элюент: DCM, метанол), растворяют в смеси DCM (50 мл) и THF (5,5 мл) затем промывают водным раствором, насыщенным NaCl (50 мл), 0,1 н водным раствором HCl (50 мл) и водным раствором, насыщенным NaCl (50 мл). Органическую фазу сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Получено желтое масло молекулы A19.

Выход 4,20 г.

<sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, м.д.): 0,72-1,02 (9H); 1,08-1,34 (20H); 1,34-2,23 (14H); 2,23-2,35 (3H); 2,42 (2H); 3,01-3,17 (4H); 3,17-3,66 (14H); 4,15-4,44 (2H); 7,53-8,23 (3H); 12,06 (1H).

ЖХ/МС (ИЭР): 741,5; (рассчитано ([M+H]<sup>+</sup>): 741,5).

Пример A21: молекула A21

Молекула 46: Продукт, полученный SPPS

С помощью метода SPPS, подобного тому, который используется для получения молекулы 41 и применяется к ТОТА, к N-Fmoc-L-фенилаланину и к молекуле A1, получают оранжевое масло молекулы 46 и используют без очистки.

Выход: 15,07 г (72%)

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, м.д.): 0,87 (3H); 1,08-1,42 (20H); 1,42-1,62 (2H); 1,62-1,99 (7H); 1,99-2,26 (3H); 2,72 (2H); 2,86 (2H); 2,94-3,72 (18H); 4,20-4,72 (2H); 6,63-7,37 (7H).

ЖХ/МС (ИЭР): 675,65; (рассчитано ([M+H]<sup>+</sup>): 675,5).

Молекула A21



Используя способ, аналогичный тому, который использовали для получения молекулы A19, применяемый к молекуле 46 (13,79 г, 20,43 ммоль), получают белое твердое вещество молекулы A21.

Выход: 7,56 г (48%)

<sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, м.д.): 0,86 (3H); 1,02-1,42 (21H); 1,42-2,20 (10H); 2,23-2,38 (3H); 2,42 (2H); 2,78-3,18 (6H); 3,23-3,59 (14H); 4,12-4,58 (2H); 7,10-7,30 (5H); 7,53-8,33 (3H); 12,08 (1H).

ЖХ/МС (ИЭР): 775,5; (рассчитано ([M+H]<sup>+</sup>): 775,5).

Пример A22: молекула A22

Используя метод, подобный тому, который использовали для получения молекулы A14, применяемый к молекуле A6 (22,15 г, 43,19 ммоль), получают желтое масло молекулы A22.

Выход: 25,19 г (95%)

<sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, м.д.): 0,42-1,51 (33H); 1,51-2,05 (8H); 2,29 (2H); 2,41 (2H); 3,07 (4H); 3,38 (4H); 3,43-3,54 (8H); 7,72 (1H); 7,79 (1H); 12,03 (1H).

ЖХ/МС (ИЭР): 613,5 (рассчитано ([M+H]<sup>+</sup>): 613,5).

Пример A23: молекула A23

Молекула 47: Продукт, полученный гидрированием фитола.

К раствору фитола (30,00 г, 101,20 ммоль) в ТГФ (450 мл) в аргоне добавляют диоксид платины (PtO<sub>2</sub>, 1,15 г, 6,61 ммоль). Среду помещают под 1 бар дигидрогена, затем перемешивают в течение 4 ч при температуре окружающей среды. После фильтрации в целите путем промывания ТГФ получают черное масло молекулы 47 после концентрирования при пониженном давлении.

Выход: 29,00 г (96%)

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 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 48: Продукт, полученный окислением молекулы 47

К раствору молекулы 47 (29,0 г, 97,13 ммоль) в смеси дихлорэтан/вода (485 мл/388 мл) последовательно добавляют тетрабутиламмонийбромид (16,90 г, 52,45 ммоль), уксусную кислоту (150 мл, 2,62 моль) с последующим добавлением KMnO<sub>4</sub> (46,05 г, 291,40 ммоль) небольшими фракциями при поддержании температуры от 16 до 19 °С. Затем реакционную среду перемешивают в течение 4,5 ч с обратным холодильником, охлаждают до 10 °С, затем подкисляют до pH 1 с помощью 6 н раствора HCl (20 мл). Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (53,90 г) добавляют постепенно, поддерживая температуру на уровне 10 °С, и среду перемешивают до полного обесцвечивания. Добавляют воду (200 мл), фазы

разделяют и водную фазу экстрагируют DCM ( $2 \times 400$  мл). Объединенные органические фазы промывают 10% водным раствором HCl (20 мл), водой ( $2 \times 200$  мл), водным раствором, насыщенным NaCl (200 мл), сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Желтое масло молекулы 48 получают после очистки флэш-хроматографией (элюент: циклогексан, AcOEt).

Выход: 28,70 г (94%)

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 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]<sup>-</sup>): 311,3).

Молекула 49: Продукт, полученный сочетанием молекулы 48 и метил L-пролината.

Используя метод, аналогичный методу, использованному для получения молекулы 9, применяют к молекуле 48 (18,00 г, 57,59 ммоль) и к метил-L-пролинату гидрохлориду (14,31 г, 86,39 ммоль) в DCM (380 мл), получают желтое масло молекулы 49 после промывания органической фазы водным раствором, насыщенным NaHCO<sub>3</sub> (2 x 150 мл), 10% водным раствором HCL (2 x 150 мл), водным раствором, насыщенным NaCl (2 x 150 мл), вслед за сушкой над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтрацией и концентрирования при пониженном давлении.

Выход: 23,20 г (95%)

<sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 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]<sup>+</sup>): 424,4).

Молекула 50: Продукт, полученный омылением молекулы 49.

Используя метод, подобный методу, используемому для получения молекулы 17, примененный к молекуле 49 (21,05 г, 49,68 ммоль), получают желтое масло молекулы 50.

Выход: 20,40 г (99%)

<sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 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]<sup>+</sup>): 410,4).

Молекула 51: Продукт, полученный сочетанием молекулы 50 и Бок-1-амино-4,7,10-триокса-13-тридекана амина.

Используя метод, подобный тому, который использовали для получения молекулы 9, примененный к молекуле 50 (8,95 г, 21,85 ммоль) и к ТОТА (8,40 г, 26,21 ммоль), получают бесцветное масло молекулы 51 после очистки флэш-хроматографией (элюент: DCM, AcOEt, метанол).

Выход: 10,08 г (65%)

<sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, м.д.): 0,78-0,89 (15H); 0,97-1,43 (29H); 1,43-1,55 (1H); 1,55-1,66 (4H); 1,71-2,30 (7H); 2,95 (2H); 3,00-3,19 (2H); 3,34-3,58 (14H); 4,17-4,29 (1H); 6,30-6,79 (1H); 7,67 (0,65H); 8,00 (0,35H).

ЖХ/МС (ИЭР): 712,6 (рассчитано ([M+H]<sup>+</sup>): 712,6).

Молекула 52: Продукт, полученный гидролизом молекулы 42 соляной кислотой

Используя способ, аналогичный тому, который использовали для получения молекулы А5, применяемый к молекуле 51 (10,08 г, 14,16 ммоль), остаток, полученный после концентрирования при пониженном давлении, солибилизируют в DCM (200 мл). Органическую фазу промывают 2 н водным раствором NaOH (2 × 100 мл), сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Получают бесцветное масло молекулы 52 в форме нейтрального амина.

Выход: 8,23 г (95%)

<sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, м.д.): 0,78-0,89 (15H); 0,97-1,43 (20H); 1,43-1,69 (6H); 1,69-2,30 (8H); 2,56 (2H); 2,99-3,19 (2H); 3,31-3,58 (14H); 4,15-4,29 (1H); 7,70 (0,65H); 8,04 (0,35H).

ЖХ/МС (ИЭР): 612,5 (рассчитано ([M+H]<sup>+</sup>): 612,5).

Молекула А23

Используя способ, аналогичный тому, который использовали для получения молекулы А14, применяемый к молекуле 52 (15,40 г, 25,17 ммоль), получают желтое масло молекулы А23.

Выход: 15,19 г (85%)

<sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, м.д.): 0,76-0,91 (15H); 0,98-2,26 (32H); 2,29 (2H); 2,41 (2H); 2,98-3,18 (4H); 3,32-3,63 (14H); 4,15-4,29 (1H); 7,68 (0,7H); 7,78 (1H); 8,01 (0,3H); 12,02 (1H).

ЖХ/МС (ИЭР): 712,5 (рассчитано ([M+H]<sup>+</sup>): 712,5).

Пример А26: молекула А26

Молекула 55: Продукт, полученный SPPS

Молекулу 55 получают с помощью обычного метода твердофазного пептидного синтеза (SPPS) на 2-хлортритилхлоридной смоле (СТС) (47,56 г, 0,74 ммоль/г).

Прививание первой аминокислоты Fmoc-Glu (OtBu)-OH (2,5 эквивалента) проводится в DCM (10 В) в присутствии DIPEA (5,0 эквивалентов). Непрореагировавшие участки закрывают метанолом (0,8 мл/г смолы) в конце реакции.

Защищенные аминокислоты Fmoc-Glu (OtBu)-OH (1,5 эквивалента (x2)) и молекулу А1 (1,5 эквивалента) связывают в ДМФ (10 В) в присутствии НАТУ (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).

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

После концентрирования при пониженном давлении два остатка выпаривают на остатке с дихлорметаном, а затем с диизопропиловым эфиром. Продукт очищают хроматографией на силикагеле (дихлорметан, метанол). Получена бесцветная смола молекулы 55.

Выход: 21,4 г (69% в 8 стадий).

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, м.д.): 0,85 (3H); 1,16-1,30 (20H); 1,34-1,41 (27H); 1,41-1,53 (2H); 1,67-2,33 (18H); 3,26-3,60 (2H); 4,09-4,44 (4H); 7,73 (0,65H); 7,85 (0,65H); 7,93-8,04 (1H); 8,17 (0,35H); 8,27 (0,35H); 12,64 (1H).

ЖХ/МС (ИЭР+): 881,7 (рассчитано ([M+H]<sup>+</sup>): 881,6).

Молекула 56: Продукт, полученный реакцией между молекулой 55 и 2-фталимидоэтиламином.

Используя метод, аналогичный методу, который используют для получения молекулы 9, применяют к молекуле 55 (21,38 г, 24,26 ммоль) и к гидрохлориду 2-фталимидо этиламина (HCl)•PhthalEDA, 6,60 г, 29,12 ммоль) в DCM и в присутствии DIPEA (5,07 мл, 29,12 ммоль), получают бежевую пену молекулы 56 без очистки.

Выход: 25,56 г (100%)

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, м.д.): 0,85 (3H); 1,17-1,30 (20H); 1,34-1,41 (27H); 1,41-1,52 (2H); 1,56-2,32 (18H); 3,18-3,69 (6H); 4,01-4,43 (4H); 7,64-8,30 (8H).

ЖХ/МС (ИЭР): 1053,8; (рассчитано ([M+H]<sup>+</sup>): 1053,6).

Молекула A26

Молекула 56 (25,56 г, 24,26 ммоль) растворяется в растворе 40% метиламина в MeOH (242,5 мл, 2,38 моль) при 4 °C, затем смесь перемешивается при температуре окружающей среды в течение 5 часов. К реакционной среде добавляют кремнезем, затем смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (твердое осаждение, дихлорметан, метанол, NH<sub>3</sub>), чтобы получить молекулу A26 в форме бледно-желтой смолы. Этот продукт растворяют в DCM (250 мл), затем раствор промывают 10% водным раствором HCl. Водную фазу экстрагируют DCM (100 мл). Объединенные органические фазы сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтруют, затем концентрируют при пониженном давлении, получая гидрохлорид молекулы A26 в виде твердого вещества белого цвета.

Выход: 13,5 г (58%)

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, м.д.): 0,85 (3H); 1,18-1,30 (20H); 1,34-1,42 (27H); 1,42-1,53 (2H); 1,66-2,02 (9H); 2,02-2,39 (9H); 2,79-2,91 (2H); 3,25-3,64 (4H); 4,08-4,46 (4H); 7,68-8,37 (7H).

ЖХ/МС (ИЭР): 923,8; (рассчитано ( $[M+H]^+$ ): 923,6).

Пример A27: молекула A27

Молекула A27 получается с помощью обычного метода твердофазного пептидного синтеза (SPPS) на смоле 2-хлортритилхлорида (СТС) (24,00 г, 1,37 ммоль/г).

Прививка первой аминокислоты Fmoc-6-аминогексановой кислоты (1,5 эквивалента) проводится в DCM (10 В) в присутствии DIPEA (2,5 эквивалента). Непрореагировавшие участки закрывают метанолом (0,8 мл/г смолы) в конце реакции.

Защищенная аминокислота Fmoc-Glu-OMe (1,5 эквивалента) и пальмитиновая кислота (1,5 эквивалента) соединяются 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).

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

После концентрирования при пониженном давлении два остатка выпаривают на остатке с дихлорметаном, а затем с толуолом. Продукт очищают перекристаллизацией в этилацетате. Получено белое твердое вещество молекулы A27.

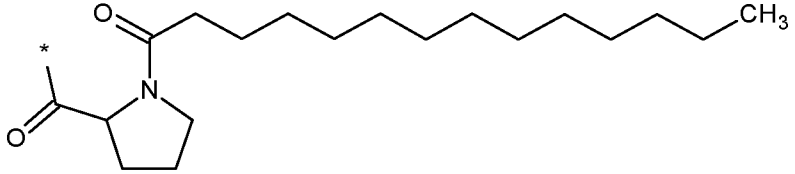
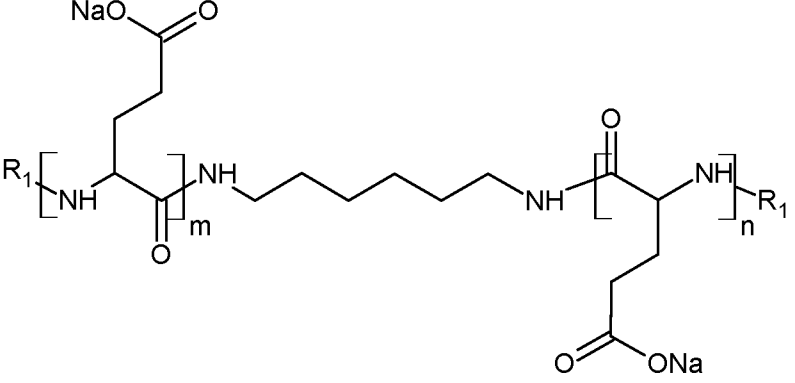
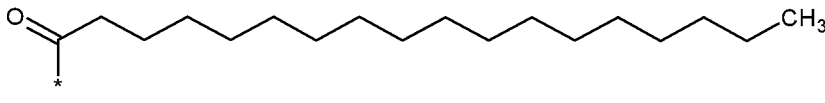
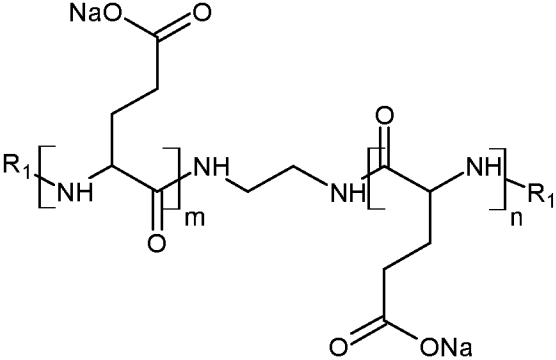
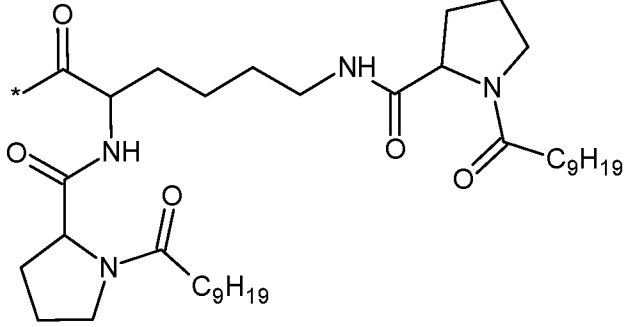
Выход: 11,54 г (68% в 6 стадий).

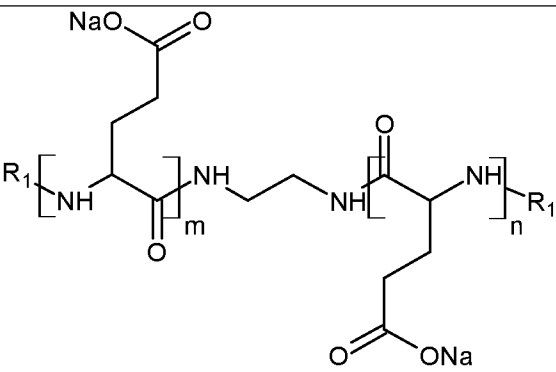
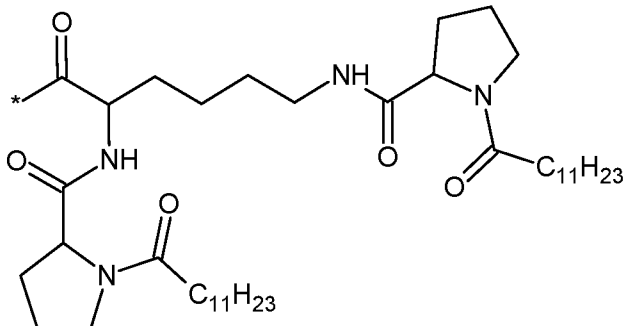
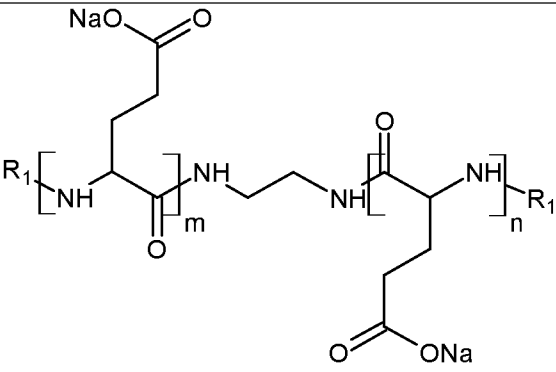
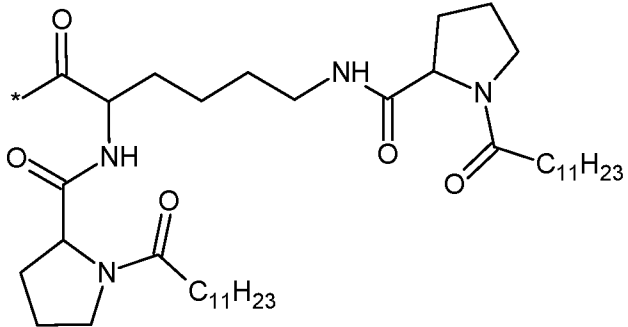
$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , м.д.): 0,88 (3H); 1,19-1,35 (24H); 1,35-1,44 (2H); 1,50-1,70 (6H); 1,91-2,01 (1H); 2,14-2,40 (7H); 3,14-3,34 (2H); 3,75 (3H); 4,51-4,59 (1H); 6,53 (1H); 6,70 (1H).

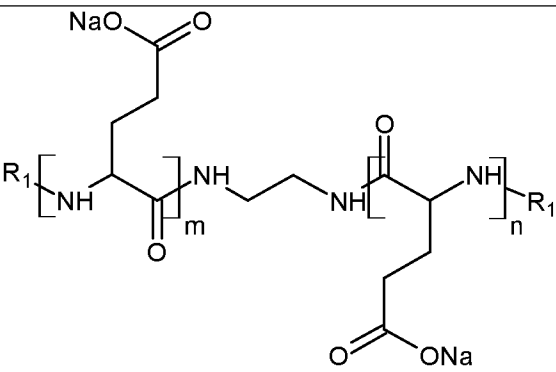
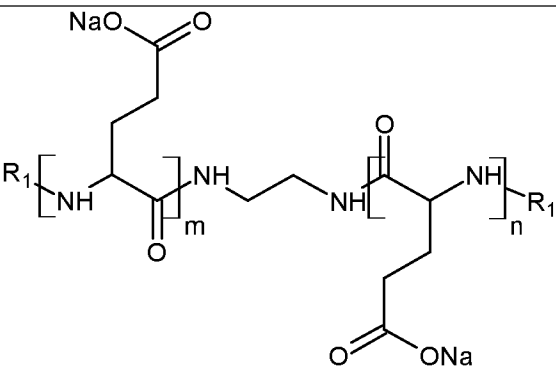
ЖХ/МС (ИЭР+): 513,4 (рассчитано ( $[M+H]^+$ ): 513,4).

Часть В - Гидрофобный синтез сополиаминокислоты

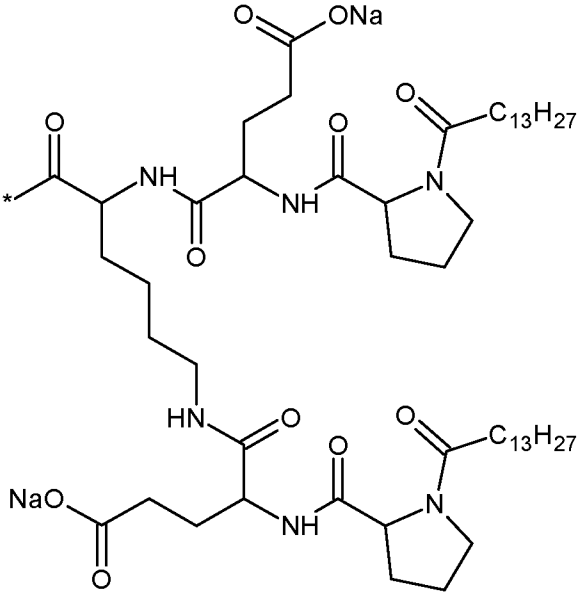
№	СОПЛИАМИНОКИСЛОТЫ, НЕСУЩИЕ КАРБОКСИЛАТНЫЕ ЗАРЯДЫ И ГИДРОФОБНЫЕ РАДИКАЛЫ
B1	 <p>The structure shows a copolymer chain with two amino acid units. The first unit is a glutamate derivative with a sodium carboxylate group (<math>\text{NaO}-\text{C}(=\text{O})</math>) and a hydrophobic radical <math>\text{R}_1</math>. The second unit is a glutamate derivative with a sodium carboxylate group (<math>\text{O}=\text{C}-\text{ONa}</math>) and a hydrophobic radical <math>\text{R}_1</math>. The units are linked by amide bonds. The chain is represented as <math>\text{R}_1-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}_1)-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}(\text{R}_1)-\text{NH}-\text{R}_1</math>.</p> <p><math>i = 0,050</math>, <math>\text{DP} (m + n) = 40</math>  <math>\text{R}_1 = \text{H}</math>, пироглутамат или</p>

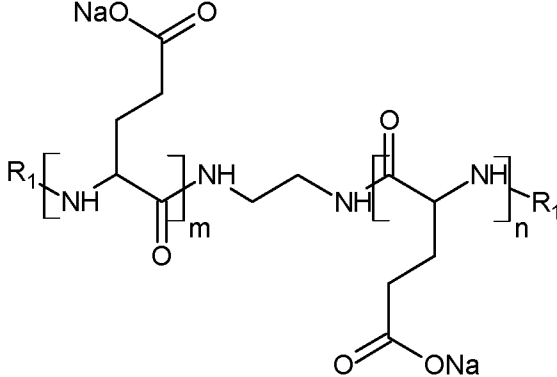
№	СОПЛИАМИНОКИСЛОТЫ, НЕСУЩИЕ КАРБОКСИЛАТНЫЕ ЗАРЯДЫ И ГИДРОФОБНЫЕ РАДИКАЛЫ
	
B2	 <p data-bbox="375 862 726 896"><math>i = 0,0657, DP (m + n) = 30</math></p> <p data-bbox="375 907 742 952"><math>R1 = H, \text{ пироглутамат или}</math></p> 
B3	 <p data-bbox="375 1467 726 1500"><math>i = 0,0808, DP (m + n) = 24</math></p> <p data-bbox="375 1512 742 1556"><math>R1 = H, \text{ пироглутамат или}</math></p> 

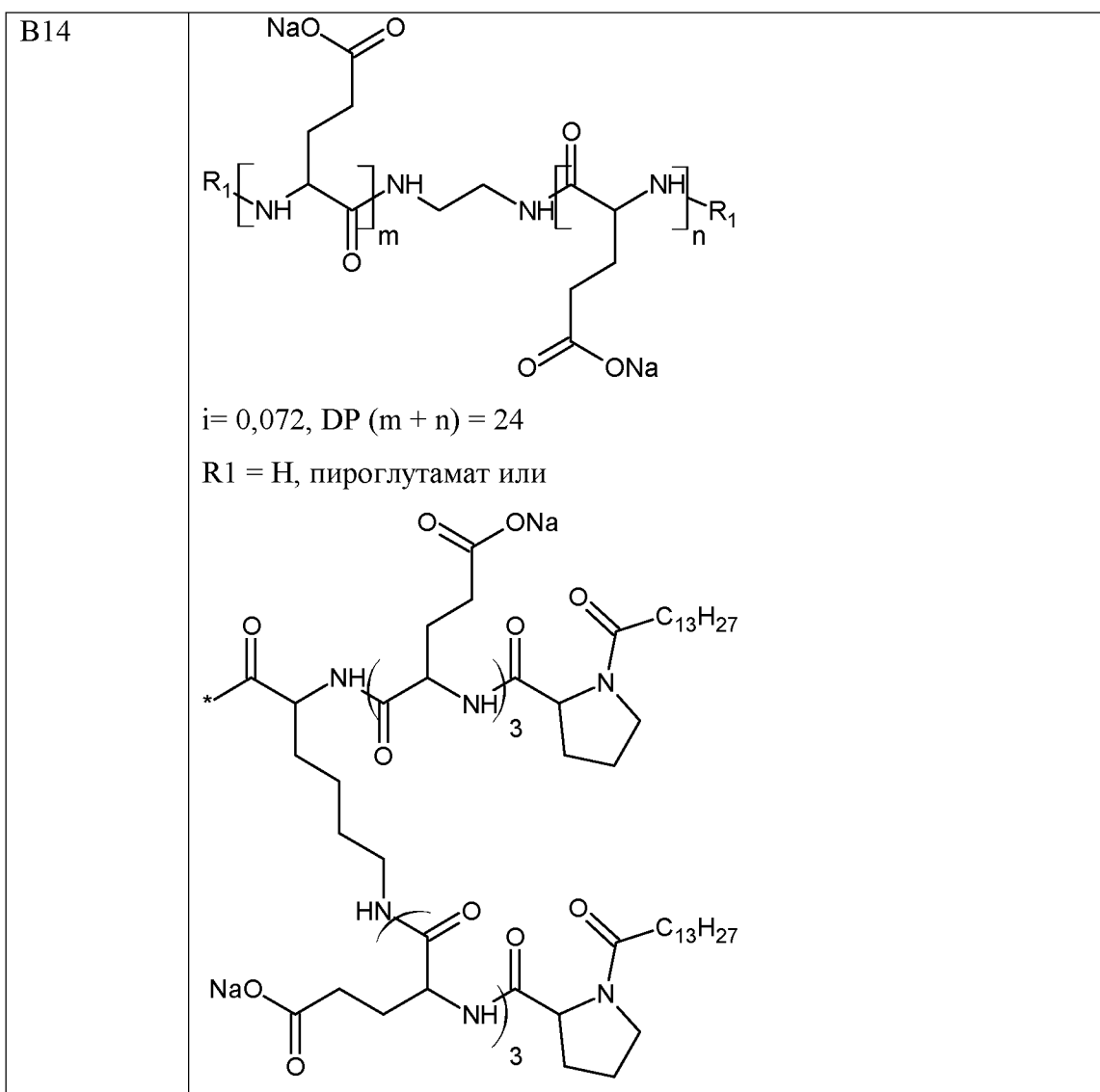
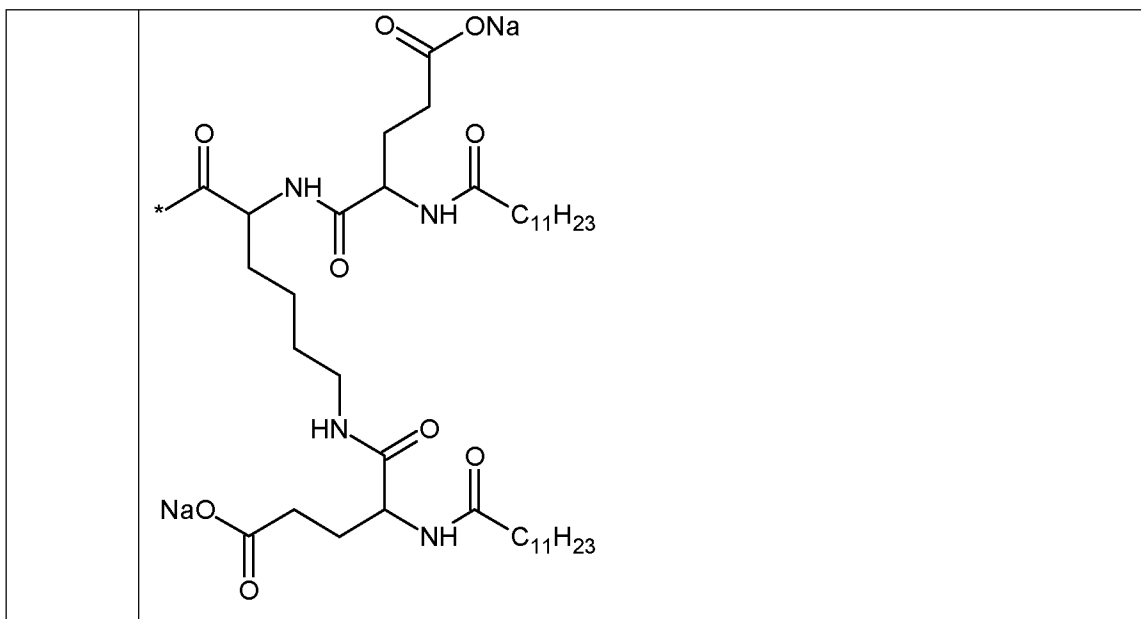
№	СОПЛИАМИНОКИСЛОТЫ, НЕСУЩИЕ КАРБОКСИЛАТНЫЕ ЗАРЯДЫ И ГИДРОФОБНЫЕ РАДИКАЛЫ
B4	 <p><math>i = 0,134</math>, DP (m + n) = 14</p> <p>R1 = H, пироглутамат или</p> 
B5	 <p><math>i = 0,077</math>, DP (m + n) = 24</p> <p>R1 = H, пироглутамат или</p> 

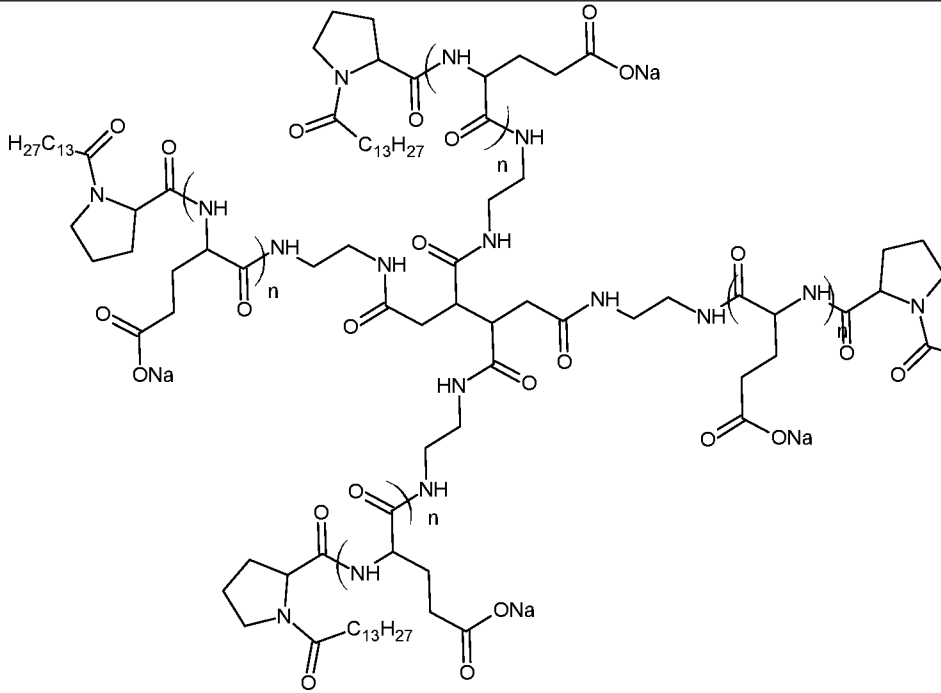
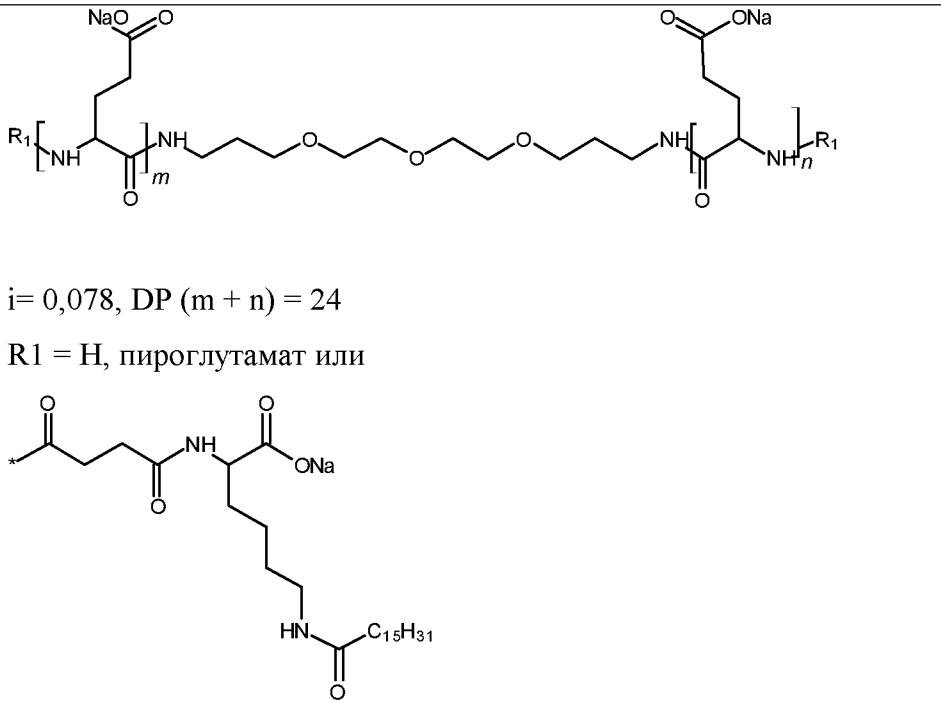
№	СОПЛИАМИНОКИСЛОТЫ, НЕСУЩИЕ КАРБОКСИЛАТНЫЕ ЗАРЯДЫ И ГИДРОФОБНЫЕ РАДИКАЛЫ
B6	 <p><math>i = 0,0812</math>, <math>DP (m + n) = 24</math>  <math>R1 = H</math>, пироглутамат или</p>
B9	 <p><math>i = 0,0833</math>, <math>DP (m + n) = 24</math>  <math>R1 = H</math>, пироглутамат или</p>

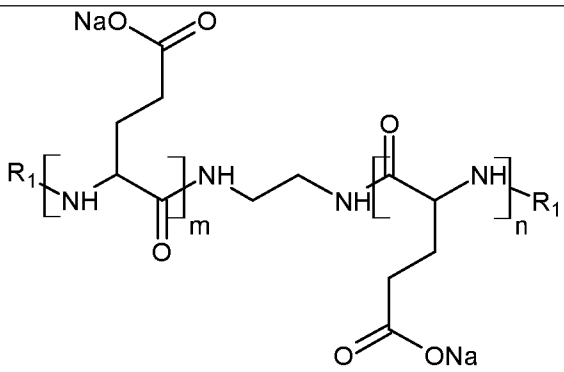
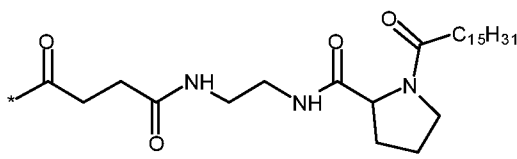
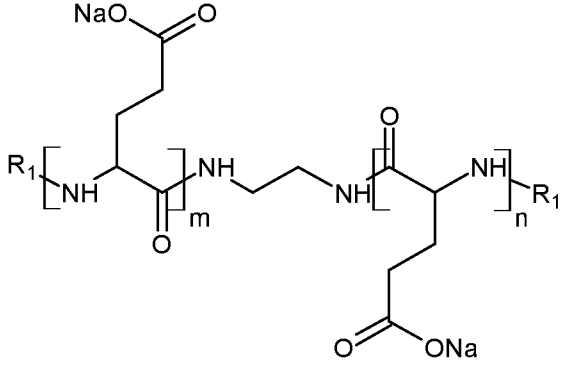
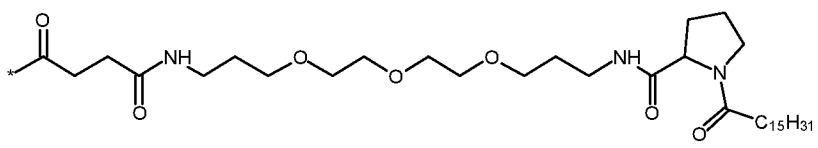


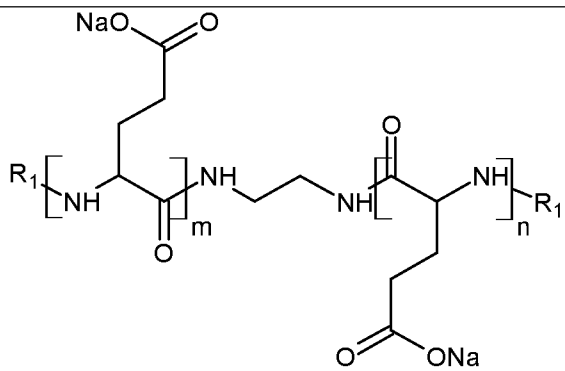
№	СОПЛИАМИНОКИСЛОТЫ, НЕСУЩИЕ КАРБОКСИЛАТНЫЕ ЗАРЯДЫ И ГИДРОФОБНЫЕ РАДИКАЛЫ
	

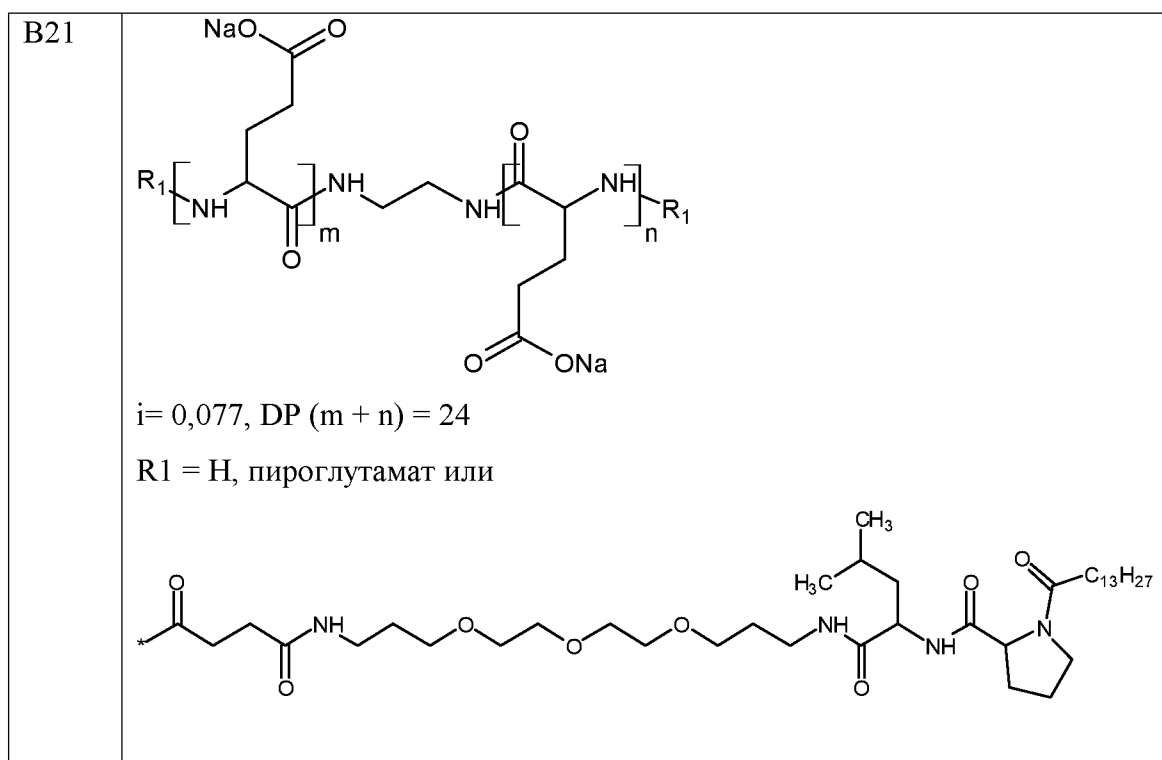
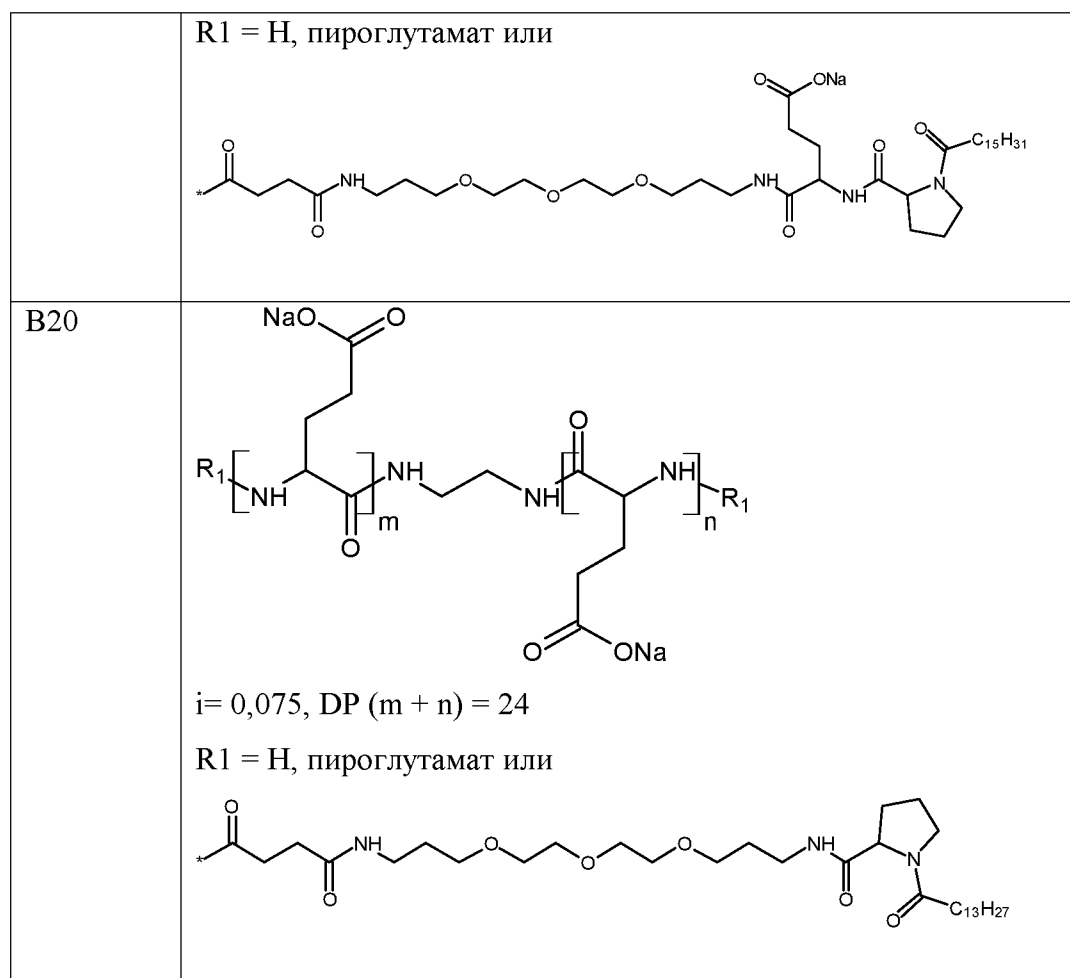
B13	 <p data-bbox="446 1388 798 1478"> <math>i = 0,079</math>, <math>DP (m + n) = 24</math>  <math>R_1 = H</math>, пироглутамат или         </p>
-----	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

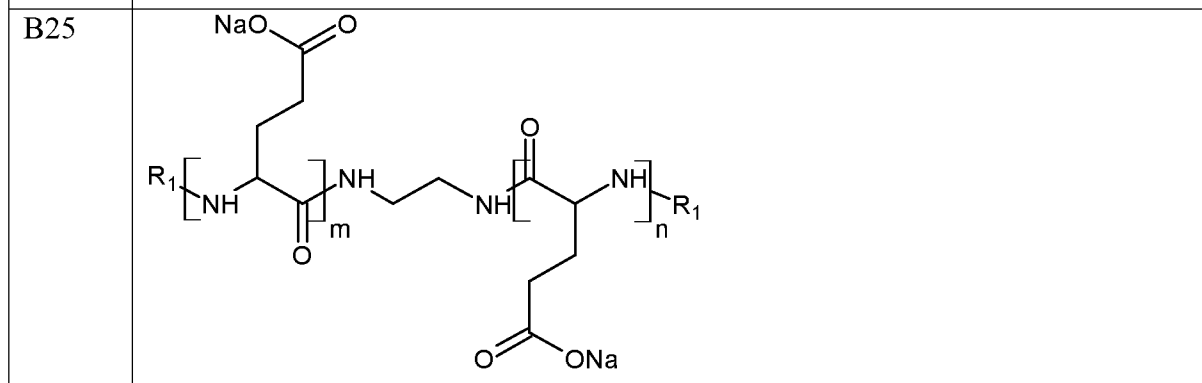
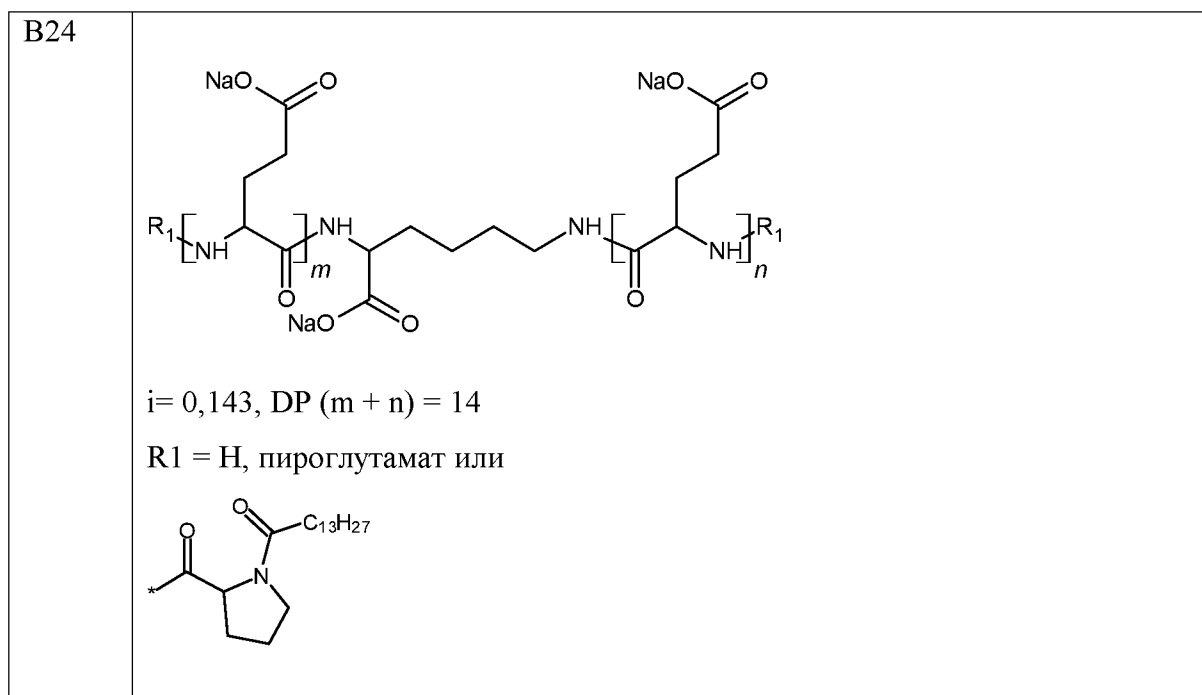
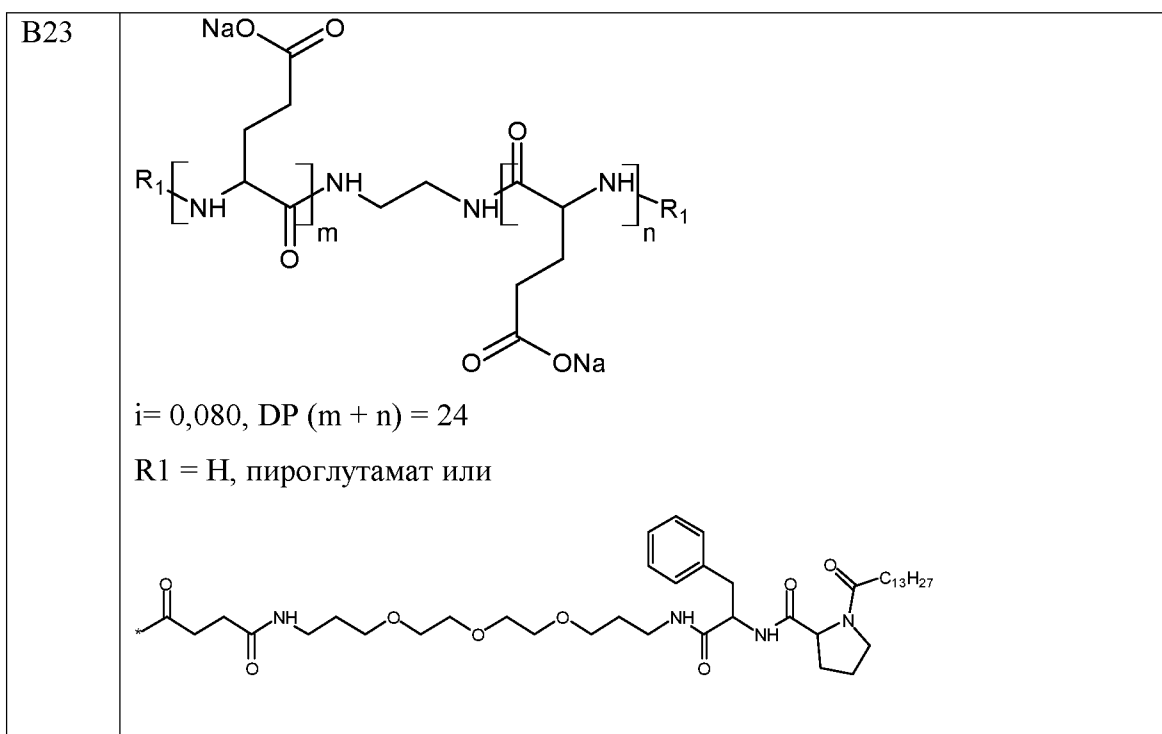


<p>B15</p>	 <p>DP (n) = 5.5 i = 3.4</p>
<p>B16</p>	 <p><math>i = 0,078</math>, DP (m + n) = 24 R1 = H, пироглутамат или</p>

B17	 <p><math>i = 0,048</math>, <math>DP (m + n) = 24</math>  <math>R_1 = H</math>, пироглутамат или</p> 
B18	 <p><math>i = 0,075</math>, <math>DP (m + n) = 24</math>  <math>R_1 = H</math>, пироглутамат или</p> 

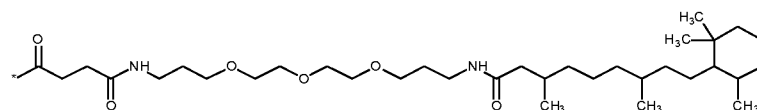
B19	 <p><math>i = 0,066</math>, <math>DP (m + n) = 24</math></p>
-----	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------



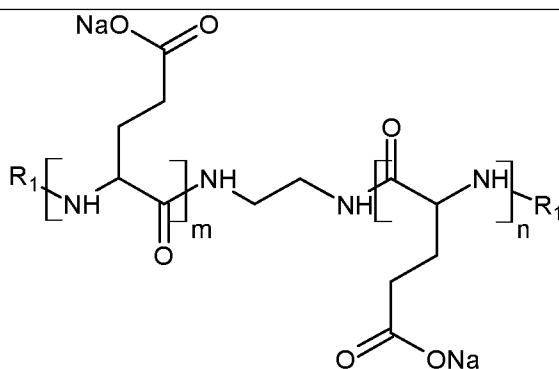


$i = 0,079$ , DP (m + n) = 24

R1 = H, пироглутамат или

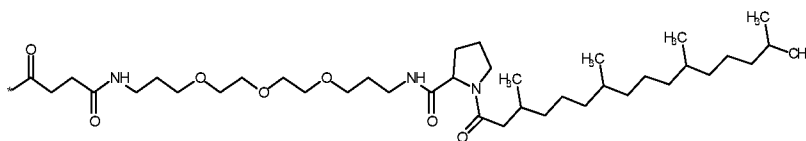


B26

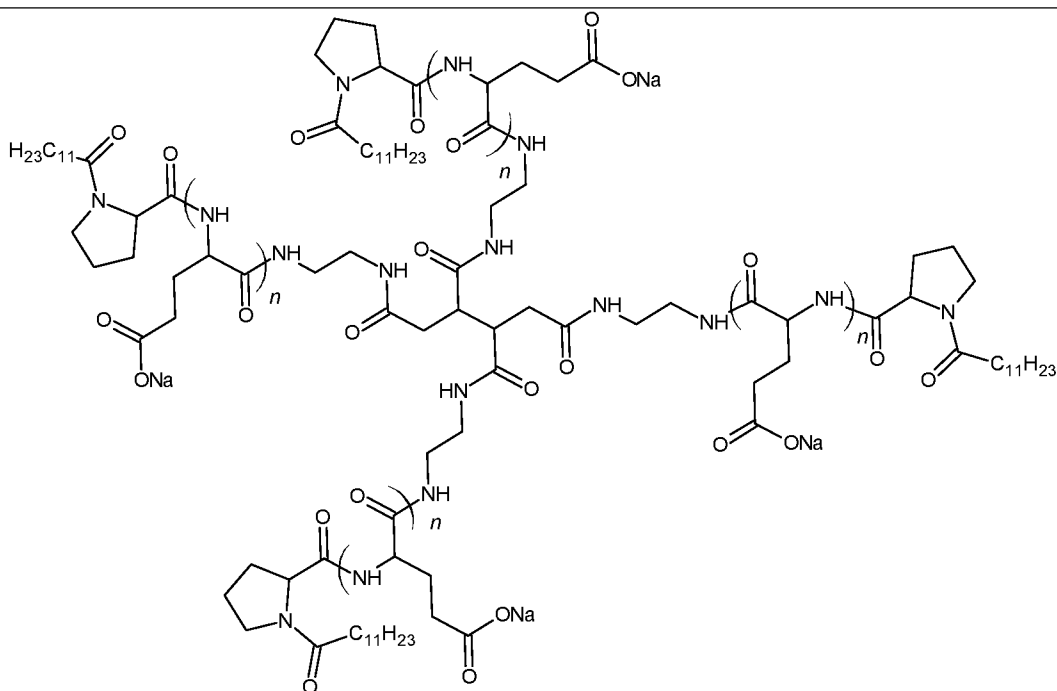


$i = 0,073$ , DP (m + n) = 24

R1 = H, пироглутамат или

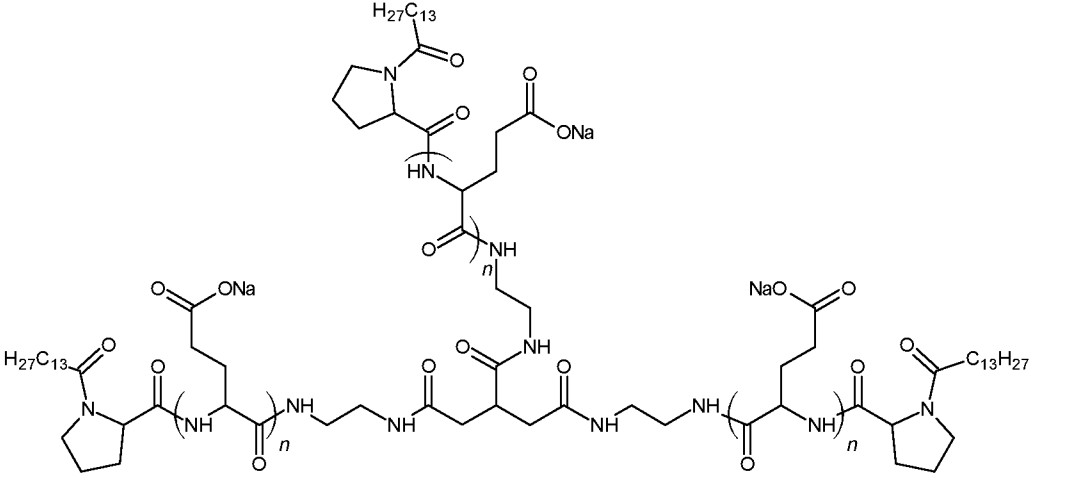
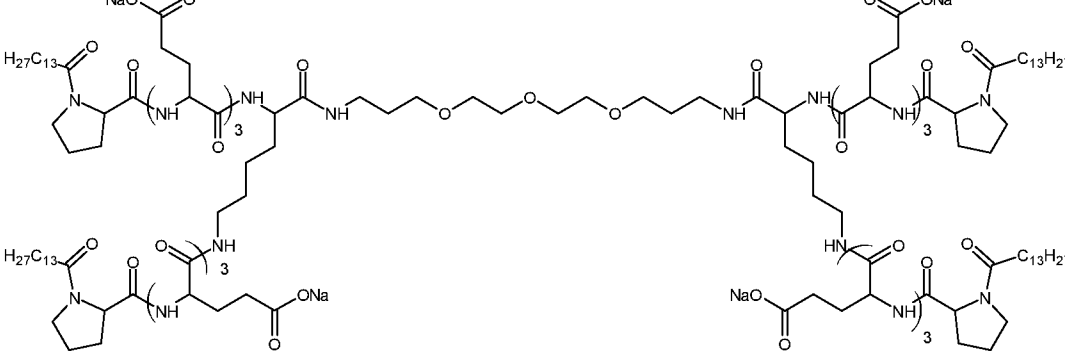
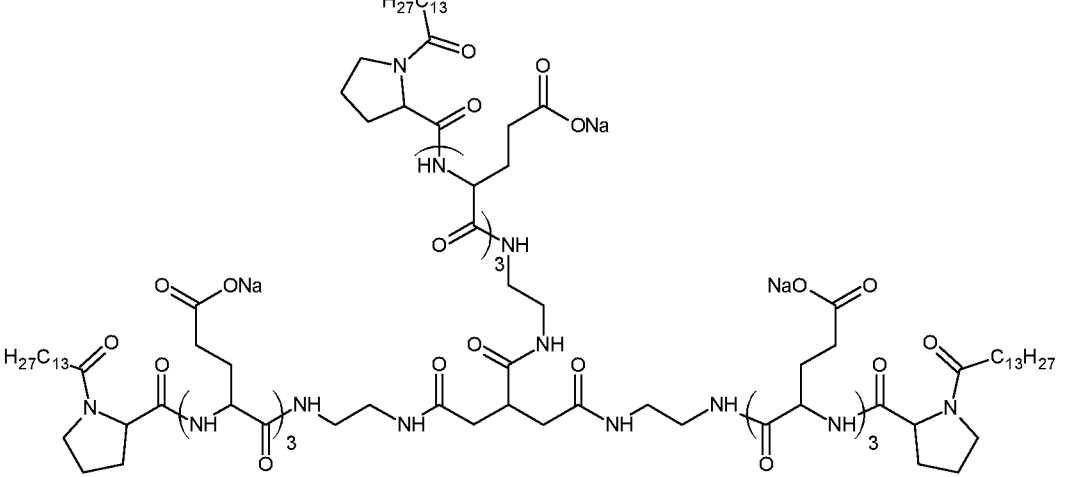


B27

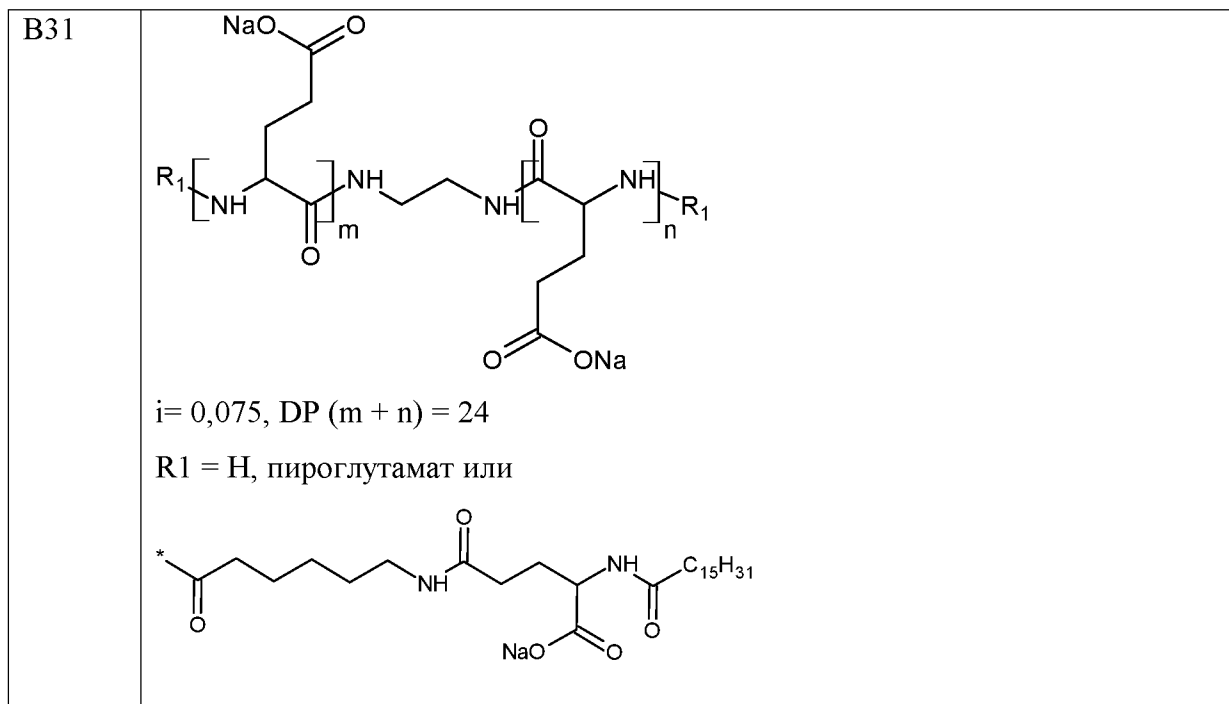


DP (n) = 4.75

$i = 3.7$

<b>B28</b>	 <p>DP (n) = 5.15 i = 3.0</p>
<b>B29</b>	
<b>B30</b>	





Пример В1: сополиаминокислота В1 - поли-L-глутамат натрия, модифицированного на его концах молекулой А1 и имеющий среднечисловую молярную массу ( $M_n$ ) 3600 г/моль

Сополиаминокислота В1-1: поли-L-бензилглутамат, полученный полимеризацией  $\gamma$ -бензил-L-глутамата N-карбоксииангирида, инициированный этилендиамином и модифицированный на его концах молекулой А1.

В высушенной в печи колбе N-карбоксииангидрид  $\gamma$ -бензил-L-глутамат (34,74 г, 132 ммоль) растворяют в безводном ДМФ (78 мл). Затем смесь перемешивают до полного растворения, охлаждают до 0 °С, затем быстро вводят этилендиамин (0,205 г, 3,41 ммоль) и среду перемешивают при 0 °С.

Параллельно, молекула А1 (2,26 г, 6,94 ммоль) растворяется в ДМФ (44 мл), затем последовательно добавляется NHS (0,82 г, 7,12 ммоль) и DCC (1,47 г, 7,12 ммоль). После перемешивания в течение ночи при температуре окружающей среды гетерогенную смесь фильтруют на спеченном фильтре. Затем фильтрат добавляют к раствору полимера при температуре 0 °С. Через 24 ч раствор выдерживают при температуре окружающей среды. После 6 ч перемешивания реакционную среду выливают в диизопропиловый эфир (IPE, 1,8 л). Осадок фильтруют на спеченном фильтре, промывают IPE (3 × 30 мл) и сушат при 30 °С при пониженном давлении.

Сополиаминокислота В1

Сополиаминокислоту В1-1 разбавляют трифторуксусной кислотой (TFA, 132 мл), затем раствор охлаждают до 4 °С. Затем по каплям добавляют 33% раствор НВг в

уксусной кислоте (92,5 мл, 0,528 моль). Смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение 2 часов, затем выливают по каплям в смесь 1:1 (об/об) диизопропилового эфира и воды при перемешивании (0,8 л). После 2 ч перемешивания гетерогенную смесь оставляют на ночь. Белый осадок выделяют фильтрацией, промывают ИРЕ (2 × 66 мл), затем водой (2 × 66 мл). Полученное твердое вещество затем растворяют в воде (690 мл), доводя pH до 7, добавляя водный раствор 1 н гидроксида натрия. После солюбилизации теоретическую концентрацию доводят до 20 г/л, теоретически добавляя воду (310 мл), раствор фильтруют на фильтре 0,45 мкм, затем очищают ультрафильтрацией против 0,9% раствора NaCl, а затем водой до тех пор, пока проводимость пермеата не составит менее 50 мкСм/см. Полученный раствор фильтруют на фильтре 0,2 мкм и хранят при 2-8 °С.

Сухой экстракт: 24,3 мг/г

DP (по данным 1Н ЯМР): 40

Согласно 1Н ЯМР:  $i = 0,050$

Рассчитанная средняя молярная масса сополиаминокислоты В1 составляет 6719 г/моль.

ВЭЖХ-органический SEC (ПЭГ-калибратор):  $M_n = 3600$  г/моль.

Пример В2: сополиаминокислота В2 - поли-L-глутамат натрия, модифицированный на его концах стеариновой кислотой и имеющий среднечисловую молярную массу ( $M_n$ ) 3400 г/моль

Сополиаминокислота В2-1: поли-L-бензилглутамат, полученный в результате полимеризации  $\gamma$ -бензил-L-глутамата N-карбоксииангидрида, инициированной гексаметилендиамином.

В предварительно высушенной в печи колбе N-карбоксииангидрид  $\gamma$ -бензил-L-глутамата (30,0 г, 114 ммоль) растворяют в безводном ДМФ (67 мл). Затем смесь перемешивают до полного растворения, охлаждают до 0 °С, затем быстро вводят гексаметилендиамин (0,442 г, 3,8 ммоль). После 23 ч перемешивания при 0 °С добавляют 4 М раствор HCl в диоксане (4,7 мл, 18,8 ммоль), затем реакционную среду выливают в течение 5 мин на смесь метанола (94 мл) и ИРЕ (375 мл). Осадок фильтруют на спеченном фильтре, промывают ИРЕ (2 × 70 мл) и сушат при 30 °С при пониженном давлении.

Сополиаминокислота В2-2: поли-L-бензилглутамат, модифицированный на его концах стеариновой кислотой.

К раствору стеариновой кислоты (0,851 г, 2,99 ммоль) в ДМФ (20 мл) при 0 °С последовательно добавляют НАТУ (1,484 г, 3,89 ммоль) и DIPEA (1,166 г, 9,02 ммоль). Затем раствор вводят в раствор сополиаминокислоты В2-1 (10,0 г) и триэтиламина (ТЭА,

0,309 г, 3,04 ммоль) в ДМФ (110 мл) при 0 °С и среду перемешивают в течение 18 ч от 0 °С до температуры окружающей среды. Добавляют дихлорметан (390 мл), органическую фазу промывают 0,1 н водным раствором HCl (3 x 190 мл), водным раствором, насыщенным NaHCO<sub>3</sub> (2 x 190 мл), водным раствором, насыщенным NaCl (2 x 190 мл) с последующим добавлением воды (190 мл). Затем среду выливают на IPE (1,4 л). Осадок фильтруют на спеченном фильтре, промывают IPE (2 × 100 мл) и сушат при 30 °С при пониженном давлении.

#### Сополиаминокислота В2

Используя метод, аналогичный тому, который использовали для получения сополиаминокислоты В1, применяемый к сополиаминокислоте В2-2 (8,80 г, 36,5 ммоль), получают поли-L-глутамат натрия, модифицированный на его концах стеариновой кислотой.

Сухой экстракт: 17,9 мг/г

DP (по данным 1H ЯМР): 30

Согласно 1H ЯМР:  $i = 0,0657$

Рассчитанная средняя молярная масса сополиаминокислоты В2 составляет 5174 г/моль.

ВЭЖХ-органический SEC (ПЭГ-калибратор):  $M_n = 3400$  г/моль.

Пример В3: сополиаминокислота В3 - поли-L-глутамат натрия, модифицированный на своих концах молекулой А2 и имеющий среднечисловую молярную массу ( $M_n$ ) 3000 г/моль

Сополиаминокислота В3-1: поли-L-бензилглутамат, полученный в результате полимеризации  $\gamma$ -бензил-L-глутамата N-карбоксихидрида, инициированной этилендиамином.

Используя метод, аналогичный тому, который использовался для получения сополиаминокислоты В2-1, применяемый к этилендиамину (0,765 г, 12,73 ммоль) и к  $\gamma$ -бензил-L-глутамат-N-карбоксихидриду (80,0 г, 304 ммоль), получают сополиаминокислоту В3-1.

Сополиаминокислота В3-2: поли-L-бензилглутамат, модифицированный на его концах А2.

Используя метод, аналогичный тому, который использовался для получения сополиаминокислоты В2-2, применяли к сополиаминокислоте В3-1 (30,0 г, 5,56 ммоль) и к молекуле А2 (7,94 г, 12,24 ммоль), получали поли-L-бензилглутамат, модифицированный на его концах молекулой А2.

#### Сополиаминокислота В3

К раствору сополиаминокислоты В3-2 (36,6 г, 133,5 ммоль) в N,N-диметилацетамиде (DMAc, 146 мл) добавляют 5% палладий на оксиде алюминия (7,3 г), затем раствор помещают при 60 °С при 10 бар водорода. После оставления на ночь реакционную среду фильтруют на спеченном фильтре, затем на 0,2 мкм ПТФЭ-фильтре. Затем фильтрат перемешивают перед добавлением воды (1,4 л), предварительно подкисляют до pH 2 с помощью 1н раствора HCl каплями (14 мл). Через ночь осадок отфильтровывают на спеченном фильтре, промывают водой (4 × 110 мл) и сушат при 30 °С при пониженном давлении.

Затем полученное твердое вещество растворяют в воде (1,09 л), доводя pH до 7, добавляя водный раствор 1 н гидроксида натрия (121 мл). После растворения раствор подщелачивают, добавляя 1 н гидроксид натрия (26 мл) до pH 12. Через 2 часа раствор нейтрализуют добавлением 1н раствора HCl (28 мл). Теоретическую концентрацию доводят до 12 г/л, теоретически добавляя воду (650 мл) и этанол (1040 мл), затем раствор фильтруют на угольном фильтре R53SLP (3M) со скоростью 12 мл/мин, затем на 0,2 мкм PES фильтре. Затем раствор очищают ультрафильтрацией против 0,9% раствора NaCl с последующим добавлением воды до тех пор, пока удельная проводимость пермеата не станет менее 50 мкСм/см. Полученный раствор фильтруют на фильтре 0,2 мкм и хранят при 2-8 °С.

Сухой экстракт: 21,6 мг/г

DP (по данным 1Н ЯМР): 24

Согласно 1Н ЯМР:  $i = 0,0808$

Рассчитанная средняя молярная масса сополиаминокислоты В3 составляет 4948 г/моль.

ВЭЖХ-органический SEC (ПЭГ калибратор):  $M_n = 3000$  г/моль.

Пример В4: сополиаминокислота В4 - поли-L-глутамат натрия, модифицированный на ее концах молекулой А3 и имеющий среднечисловую молярную массу ( $M_n$ ) 2500 г/моль

Сополиаминокислота В4-1: поли-L-бензилглутамат, полученный в результате полимеризации  $\gamma$ -бензил-L-глутамата N-карбоксииангидрида, инициированной этилендиамином.

Используя метод, аналогичный тому, который использовался для получения сополиаминокислоты В2-1, применяемый к этилендиамину (1,644 г, 27,35 ммоль) и  $\gamma$ -бензил-L-глутамат-N-карбоксииангидриду (100,0 г, 380 ммоль), получали сополиаминокислоту В4-1.

Сополиаминокислота В4-2: поли-L-бензилглутамат, модифицированный на его

концах молекулой АЗ.

Используя метод, аналогичный тому, который использовался для получения сополиаминокислоты В2-2, применяемый к сополиаминокислоте В4-1 (10,0 г, 3,12 ммоль) и к молекуле АЗ (4,412 г, 6,26 ммоль), получали поли-L-бензилглутамат, модифицированный на его концах молекулой АЗ.

Сополиаминокислота В4

Используя метод, аналогичный тому, который использовали для получения сополиаминокислоты В3, примененный к сополиаминокислоте В4-2 (12,0 г, 37,3 ммоль), получают поли-L-глутамат натрия, модифицированный на его концах молекулой АЗ.

Сухой экстракт: 21,7 мг/г

DP (по данным <sup>1</sup>H ЯМР): 14

Согласно <sup>1</sup>H ЯМР:  $i = 0,134$

Рассчитанная средняя молярная масса сополиаминокислоты В4 составляет 3464 г/моль.

ВЭЖХ-органический SEC (ПЭГ калибратор):  $M_n = 2500$  г/моль.

Пример В5: сополиаминокислота В5 - поли-L-глутамат натрия, модифицированный на его концах молекулой АЗ и имеющий среднечисловую молярную массу ( $M_n$ ) 2800 г/моль

Сополиаминокислота В5-1: поли-L-бензилглутамат, полученный в результате полимеризации  $\gamma$ -бензил-L-глутамата N-карбоксихидрида, инициированной этилендиамином.

Используя метод, аналогичный тому, который использовали для получения сополиаминокислоты В2-1, применяемый к этилендиамину (0,95 г, 15,83 ммоль) и к  $\gamma$ -бензил-L-глутамат-N-карбоксихидриду (100,0 г, 380 ммоль), получали сополиаминокислоту В5-1.

Сополиаминокислота В5-2: поли-L-бензилглутамат, модифицированный на его концах молекулой АЗ.

Используя метод, аналогичный тому, который использовался для получения сополиаминокислоты В2-2, применяли к сополиаминокислоте В5-1 (20,0 г, 3,71 ммоль) и к молекуле АЗ (5,233 г, 7,42 ммоль), получали поли-L-бензилглутамат, модифицированный на его концах молекулой АЗ.

Сополиаминокислота В5

Используя метод, аналогичный тому, который использовали для получения сополиаминокислоты В1, применяли к сополиаминокислоте В5-2 (15,6 г, 55,93 ммоль), получают поли-L-глутамат натрия, модифицированный на его концах молекулой АЗ.

Сухой экстракт: 27,4 мг/г

DP (по данным <sup>1</sup>H ЯМР): 24

Согласно <sup>1</sup>H ЯМР:  $i = 0,077$

Рассчитанная средняя молярная масса сополиаминокислоты В5 составляет 4956 г/моль.

ВЭЖХ-органический SEC (ПЭГ калибратор):  $M_n = 2800$  г/моль.

Пример В6: сополиаминокислота В6: поли-L-глутамат натрия, модифицированный на его концах молекулой А4 и имеющий среднечисловую молярную массу ( $M_n$ ) 2900 г/моль

Сополиаминокислота В6-1: поли-L-бензилглутамат, полученный в результате полимеризации  $\gamma$ -бензил-L-глутамата N-карбоксииангидрида, инициированной этилендиамином.

Используя метод, аналогичный тому, который использовали для получения сополиаминокислоты В2-1, применяемый к этилендиамину (0,951 г, 15,83 ммоль) и к  $\gamma$ -бензил-L-глутамат-N-карбоксииангидриду (100,0 г, 380 ммоль), получали сополиаминокислоту В6-1.

Сополиаминокислота В6-2: поли-L-бензилглутамат, модифицированный на его концах молекулой А4.

Используя метод, аналогичный тому, который использовался для получения сополиаминокислоты В2-2, применяли к сополиаминокислоте В6-1 (20,0 г, 3,71 ммоль) и к молекуле А4 (6,649 г, 8,74 ммоль), получали поли-L-бензилглутамат, модифицированный на его концах молекулой А4.

Сополиаминокислота В6

Используя метод, аналогичный тому, который использовали для получения сополиаминокислоты В1, применяли к сополиаминокислоте В6-2 (19,7 г, 69,47 ммоль), получали поли-L-глутамат натрия, модифицированный на его концах молекулой А4.

Сухой экстракт: 28,7 мг/г

DP (по данным <sup>1</sup>H ЯМР): 24

Согласно <sup>1</sup>H ЯМР:  $i = 0,0812$

Рассчитанная средняя молярная масса сополиаминокислоты В6 составляет 5135 г/моль.

ВЭЖХ-органический SEC (ПЭГ калибратор):  $M_n = 2900$  г/моль.

Пример В9: сополиаминокислота В9 - поли-L-глутамат натрия, модифицированный на его концах молекулой А7, в которой боковые цепи являются не защищенными и имеют среднечисловую молярную массу ( $M_n$ ) 3200 г/моль

Сополиаминокислота В9-1: поли-L-бензилглутамат, полученный в результате полимеризации  $\gamma$ -бензил-L-глутамата N-карбоксииангидрида, инициированной этилендиамином.

Используя метод, аналогичный тому, который использовали для получения сополиаминокислоты В2-1, применяемый к этилендиамину (0,96 г, 15,94 ммоль) и к  $\gamma$ -бензил-L-глутамат-N-карбоксииангидриду (100,0 г, 380 ммоль), получали сополиаминокислоту В9-1.

Сополиаминокислота В9-2: поли-L-бензилглутамат, модифицированный на его концах молекулой А7.

Используя метод, аналогичный тому, который использовался для получения сополиаминокислоты В2-2, применяли к сополиаминокислоте В9-1 (25,0 г, 4,64 ммоль) и к молекуле А7 (10,49 г, 9,27 ммоль), получали поли-L-бензилглутамат, модифицированный на его концах молекулой А7.

Сополиаминокислота В9-3: поли-L-бензилглутамат, модифицированный на его концах молекулой А7, в которой боковые цепи не защищены.

Сополиаминокислота В9-2 (18,6 г) растворяется в TFA (100 мл). После перемешивания в течение 2 ч реакционную среду концентрируют при пониженном давлении.

Сополиаминокислота В9

Используя способ, аналогичный тому, который использовали для получения сополиаминокислоты В3, применяли к сополиаминокислоте В9-3 (18,0 г, 59,0 ммоль), получают поли-L-глутамат натрия, модифицированный на его концах молекулой А7.

Сухой экстракт: 21,8 мг/г

DP (по данным <sup>1</sup>H ЯМР): 24

Согласно <sup>1</sup>H ЯМР:  $i = 0,0833$

Рассчитанная средняя молярная масса сополиаминокислоты В9 составляет 5776 г/моль.

ВЭЖХ-органический SEC (ПЭГ калибратор):  $M_n = 3200$  г/моль.

Пример В13: сополиаминокислота В13 - поли-L-глутамат натрия, модифицированный на его концах молекулой А11, в которой эфиры являются не защищенными и имеют среднечисловую молярную массу ( $M_n$ ) 3200 г/моль

Сополиаминокислота В13-1: поли-L-бензилглутамат, полученный в результате полимеризации  $\gamma$ -бензил-L-глутамата N-карбоксииангидрида, инициированной этилендиамином.

Используя метод, аналогичный тому, который использовался для получения

сополиаминокислоты В2-1, применяемой к этилендиамину (4,76 г, 15,94 ммоль) и к  $\gamma$ -бензил-L-глутамат-N-карбоксихидриду (500,0 г, 1900 ммоль), получают сополиаминокислоту В13-1.

Сополиаминокислота В13-2: поли-L-бензилглутамат, модифицированный на его концах молекулой А11.

К раствору сополиаминокислоты В13-1 (12,0 г) в ДМФ (40 мл) при 0 °С последовательно добавляют раствор молекулы А11 (5,88 г, 6,67 ммоль) в ДМФ (20 мл), N-2-гидроксипиридиноксид (НОРО, 0,82 г, 7,34 ммоль), N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимид (EDC) (1,66 г, 8,68 ммоль) с последующим добавлением DIPEA (0,97 мл, 5,56 ммоль). Реакционную среду перемешивают при 0 °С в течение 16 часов и при 20 °С в течение 2 часов. Добавляют дихлорметан (150 мл) и органическую фазу промывают 0,1 н водным раствором HCl (6 × 75 мл), сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, затем фильтруют. Органическую фазу затем выливают в ИРЕ (600 мл), затем оставляют стоять в течение 18 часов. Белый осадок выделяют фильтрацией, промывают ИРЕ (2 × 150 мл), затем сушат при пониженном давлении и 30 °С.

Сополиаминокислота В13-3: поли-L-бензилглутамат, модифицированный на его концах молекулой А11, в которой сложные эфиры не защищены

Сополиаминокислоту В13-2 растворяют в TFA (60 мл) и раствор перемешивают в течение 2 ч при температуре окружающей среды, затем выливают по каплям на диизопропиловый эфир при перемешивании (600 мл). Через 18 ч белый осадок извлекают фильтрованием, растирают с ИРЕ и сушат при пониженном давлении.

Сополиаминокислота В13

Используя метод, аналогичный тому, который был использован для получения сополиаминокислоты В3, примененный к сополиаминокислоте В13-3 (14,5 г), получают поли-L-глутамат натрия, модифицированный на его концах молекулой А11, где сложные эфиры не защищены.

Сухой экстракт: 18,0 мг/г

DP (по данным 1H ЯМР): 24

Согласно 1H ЯМР:  $i = 0,079$

Рассчитанная средняя молярная масса сополиаминокислоты В13 составляет 5194 г/моль.

ВЭЖХ-органический SEC (ПЭГ калибратор):  $M_n = 3200$  г/моль

Пример В14: Сополиаминокислота В14 - поли-L-глутамат натрия, модифицированный на его концах молекулой А12, где сложные эфиры являются не защищенными и имеют среднечисловую молярную массу ( $M_n$ ) 3700 г/моль



Сополиаминокислота В14-1: поли-L-бензилглутамат, полученный в результате полимеризации  $\gamma$ -бензил-L-глутамата N-карбоксииангидрида, инициированной этилендиамином.

Используя метод, аналогичный тому, который использовался для получения сополиаминокислоты В2-1, применяемой к этилендиамину (4,76 г, 15,94 ммоль) и к  $\gamma$ -бензил-L-глутамат-N-карбоксииангидриду (500,0 г, 1900 ммоль), получают сополиаминокислоту В14-1.

Сополиаминокислота В14-2: поли-L-бензилглутамат, модифицированный на его концах молекулой А12

Используя метод, аналогичный тому, который использовали для получения сополиаминокислоты В2-2, примененный к молекуле А12 (2,67 г, 1,43 ммоль) и сополиаминокислоте В14-1 (3,5 г), получают поли-L-бензилглутамат, модифицированный на двух его концах молекулой А2.

Сополиаминокислота В14-3: поли-L-бензилглутамат, модифицированный на его концах молекулой А12, в которой сложные эфиры не защищены

Используя метод, аналогичный тому, который используется для получения сополиаминокислоты В13-3, применяемый к сополиаминокислоте В14-2, получают поли-L-бензилглутамат, модифицированный на двух его концах молекулой А12, где сложные эфиры не защищены.

Сополиаминокислота В14

Используя метод, аналогичный тому, который использовался для приготовления сополиаминокислоты В3, применяют к сополиаминокислоте В14-3 (1,97 г), в атмосфере водорода (1 атм, 48 ч, 65 °С), получают поли-L-глутамат натрия, модифицированный на двух его концах молекулой А12, где сложные эфиры не защищены.

Сухой экстракт: 13,2 мг/г

DP (по данным <sup>1</sup>H ЯМР): 24

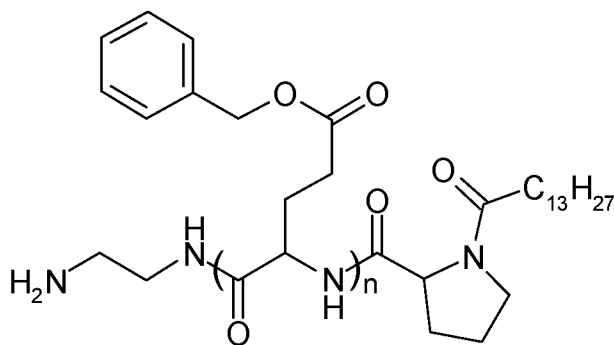
Согласно <sup>1</sup>H ЯМР:  $i = 0,072$

Рассчитанная средняя молярная масса сополиаминокислоты В14 составляет 6537 г/моль.

ВЭЖХ-органический SEC (ПЭГ калибратор):  $M_n = 3700$  г/моль

Пример В15: Сополиаминокислота В15 - бутилтетракарбонная кислота, замещенная молекулой А13, где сложные эфиры не защищены и имеют среднечисловую молярную массу ( $M_n$ ) 2700 г/моль

Молекула А13



$$i = 0,182, DP(n) = 5,5$$

Молекула 31: Продукт, полученный полимеризацией  $\gamma$ -бензил-L-глутамата N-карбоксиянгидрида, инициированной N-Бок-этилендиамином.

Готовят раствор БокEDA (12,00 г, 74,9 ммоль) в ДМФ (12 мл). В реакционном сосуде  $\gamma$ -бензил-L-глутамат N-карбоксиянгидрид (78,87 г, 300,0 ммоль) растворяется в ДМФ (165 мл) при 25 °С. Затем смесь перемешивают до полного растворения, охлаждают до -10 °С, затем быстро вводят раствор БокEDA. Реакционную среду перемешивают при 0 °С в течение 4 ч, затем добавляют раствор HCl в 1,4-диоксане (3,33 М, 19,8 мл, 65,34 ммоль). Реакционную среду перемешивают при температуре окружающей среды, затем раствор выливают в раствор MeOH/ИРЕ (245 мл/990 мл), охлажденный на ледяной бане. После 62 ч перемешивания при температуре окружающей среды белый осадок отфильтровывают на спеченном фильтре, промывают ИРЕ (2 × 160 мл) и сушат при 30 °С при пониженном давлении.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, м.д.): 1,35 (9H); 1,70-2,10 (10H); 2,26-2,65 (10H); 2,85-3,18 (4H); 3,85 (1H); 4,14-4,42 (4H); 4,87-5,24 (10H); 6,34 - 6,86 (1H); 7,11-7,56 (25H); 7,90-8,44 (7H); 8,69 (1H).

DP (по данным <sup>1</sup>H ЯМР): 5,0

Рассчитанная средняя молярная масса молекулы 31 в форме гидрохлоридной соли составляет 1292,9 г/моль.

Молекула 32: Продукт, полученный путем сочетания молекулы 31 и молекулы A1.

Молекула 31 (10,0 г, 7,73 ммоль) растворяется в смеси DCM (90 мл) и DIPEA (1,585 г, 9,32 ммоль) при 0 °С. К этому раствору последовательно добавляют HOPO (1,242 г, 11,18 ммоль), молекулу A1 (3,335 г, 10,25 ммоль) и EDC (2,141 г, 11,17 ммоль). После перемешивания в течение ночи реакционную среду дважды промывают 0,1 н раствором HCl (2 × 100 мл), дважды 5%-ным водным раствором Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 × 100 мл), а затем насыщенным раствором NaCl (100 мл). Органическую фазу сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток растворяют в DCM (30 мл) и раствор выливают в изопропиловый спирт (600 мл) при перемешивании при 0 °С.

Образовавшийся осадок извлекают вакуумной фильтрацией, затем сушат в вакууме при 30 °С.

Выход: 7,58 г (62%)

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, м.д.): 0,87 (3H); 1,06-2,76 (58,6H); 3,06-4,45 (12,4H); 4,88-5,25 (10,8H); 5,72-8,40 (34,4H).

DP (по данным <sup>1</sup>H ЯМР): 5,4

Рассчитанная средняя молярная масса молекулы 32 в форме хлористоводородной соли составляет 1651,6 г/моль.

Молекула A13

После растворения молекулы 32 (5,93 г, 3,59 ммоль) в DCM (40 мл) раствор охлаждают до 0 °С и добавляют TFA (40 мл). Реакционную среду перемешивают при 0 °С в течение 3 ч, затем концентрируют в сухом состоянии при пониженном давлении и температуре окружающей среды. Остаток растворяют в DCM (120 мл) и промывают водным раствором карбонатного буфера при pH 10,4 (3 × 240 мл), затем 0,1 н водным раствором HCl (2 × 240 мл). Органический раствор сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Получают белое твердое вещество молекулы A13 в форме гидрохлоридной соли.

Выход: 5,17 г (91%)

<sup>1</sup>H ЯМР (TFA-d, м.д.): 0,87 (3H); 1,06-1,46 (20H); 1,46-1,68 (2H); 1,68-2,81 (28H); 3,13 - 4,59 (12,5H); 4,83-5,25 (11H); 7,02-9,13 (37H)

DP (по данным <sup>1</sup>H ЯМР): 5,5

Рассчитанная средняя молярная масса молекулы A13 в форме гидрохлоридной соли составляет 1609,8 г/моль.

Сополиаминокислота B15-1: Молекула A13 (3,47 г, 2,16 ммоль) растворяется в DCM (17 мл), затем последовательно добавляется при 0 °С бутилтетракарбоновая кислота (BTCA, 115 мг, 0,49 ммоль), HOPO (275 мг, 2,48 ммоль), DIPEA (377 мкл, 2,16 ммоль), а затем EDC (473 мг, 2,47 ммоль). После перемешивания в течение ночи при 0 °С реакционную среду выливают в MeOH (220 мл) при перемешивании при 0 °С. Через ночь белый осадок извлекают вакуумной фильтрацией, растирают с холодным MeOH, затем сушат в вакууме при 30 °С.

Сополиаминокислота B15

Раствор сополиаминокислоты B15-1 (2,33 г, 0,362 ммоль) в DMAc (33 мл) помещают в атмосферу водорода (1 атм) в присутствии 5% палладия на оксиде алюминия (465 мг), затем раствор нагревают до 60 °С. После оставления на ночь раствор охлаждают, фильтруют через целит®, затем фильтрат выливают в 15%-ный раствор NaCl при pH 2

(500 мл). После оставления на ночь осадок отфильтровывают на спеченном фильтре, затем дважды промывают 15%-ным раствором NaCl ( $2 \times 8$  мл). Полученное твердое вещество затем растворяют в воде (70 мл), доводя pH до 7, добавляя водный раствор 1 н гидроксида натрия. После солюбилизации раствор фильтруют на фильтре 0,45 мкм, затем очищают ультрафильтрацией против 0,9% раствора NaCl с последующей водой до тех пор, пока проводимость пермеата не станет менее 50 мкСм/см. Полученный раствор фильтруют на фильтре 0,2 мкм и хранят при 2-8 °С.

Сухой экстракт: 25,8 мг/г

1Н ЯМР (D<sub>2</sub>O, м.д.): 0,90 (10,2H); 1,18-1,46 (68H); 1,53-1,9 (6,8H); 1,86-3,04 (101,2H); 3,17-3,80 (20,4H); 4,19 - 4,68 (22,1H)

DP (по данным 1Н ЯМР): 5,5

Согласно 1Н ЯМР:  $i = 3,4$

Рассчитанная средняя молярная масса сополиаминокислоты В15 составляет 4261,3 г/моль.

ВЭЖХ-органический SEC (ПЭГ-калибратор):  $M_n = 2700$  г/моль.

Пример В16: сополиаминокислота В16 - поли-L-глутамат натрия, модифицированный на его концах молекулой А14, в которой эфиры являются не защищенными и имеют среднечисловую молярную массу ( $M_n$ ) 3200 г/моль

Сополиаминокислота В16-1: поли-L-бензилглутамат, полученный в результате полимеризации  $\gamma$ -бензил-L-глутамата N-карбоксихидрида, инициированной 1-амино-4,7,10-триокса-13-тридеканамином (ТОТА).

С использованием метода, аналогичного тому, который использовался для получения сополиаминокислоты В2-1, примененный к ТОТА (13,96 г, 63,37 ммоль) и к  $\gamma$ -бензил-L-глутамату N-карбоксихидриду (400,0 г, 1519 ммоль), получают сополиаминокислоту В16-1.

Сополиаминокислота В16

К раствору молекулы А14 (6,74 г, 13,5 ммоль) в DMAc (38 мл) последовательно добавляют НОРО (1,65 г, 14,8 ммоль) и EDC (3,36 г, 17,6 ммоль).

К раствору сополиаминокислоты В16-1 (30,0 г) в DMAc (113 мл) при температуре окружающей среды последовательно добавляют DIPEA (1,90 мл, 13,5 ммоль), а затем предварительно приготовленный раствор молекулы А14.

После 24 ч перемешивания при температуре окружающей среды добавляют DMAc (82 мл) и раствор помещают при 60 °С под 10 бар водорода в присутствии 5% палладия на оксиде алюминия (7,0 г). После 17 ч реакции реакционную среду фильтруют на спеченном

фильтре, затем на 0,2 мкм фильтре из ПТФЭ.

Фильтрат перемешивают, затем последовательно добавляют по каплям раствор карбоната натрия с концентрацией 300 г/л (46 мл), а затем ацетон (275 мл). Через 3 ч осадок отфильтровывают на спеченном фильтре, промывают ацетоном ( $3 \times 70$  мл) и сушат при пониженном давлении.

После растворения твердого вещества, полученного в воде (1,3 л), затем разбавления этанолом (0,7 л), раствор подщелачивают, добавляя 10 н гидроксид натрия (13 мл), пока не будет достигнут рН 13. После 3 ч перемешивания при температуре окружающей среды раствор нейтрализуют путем добавления 1н раствора HCl (190 мл), затем раствор фильтруют на угольном фильтре R53SLP (3M), затем на PES-фильтре 0,2 мкм. Затем раствор очищают ультрафильтрацией против 0,9% раствора NaCl с последующим добавлением воды до тех пор, пока удельная проводимость пермеата не станет менее 50 мкСм/см. Полученный раствор фильтруют на фильтре 0,2 мкм и хранят при 2-8 °С.

Сухой экстракт: 21,4 мг/г

DP (по данным 1Н ЯМР): 24

Согласно 1Н ЯМР:  $i = 0,078$

Рассчитанная средняя молярная масса сополиаминокислоты В16 составляет 4761 г/моль.

ВЭЖХ-органический SEC (ПЭГ калибратор):  $M_n = 3200$  г/моль.

Пример В17: Сополиаминокислота В17 - поли-L-глутамат натрия, модифицированный на двух концах молекулой А15 и имеющий среднечисловую молярную массу ( $M_n$ ) 3200 г/моль

Сополиаминокислота В17-1: поли-L-бензилглутамат, полученный в результате полимеризации  $\gamma$ -бензил-L-глутамата N-карбоксихидрида, инициированной этилендиамином.

Используя метод, аналогичный тому, который использовался для получения сополиаминокислоты В2-1, применяемый к этилендиамину (4,77 г, 79,37 ммоль) и к  $\gamma$ -бензил-L-глутамату N-карбоксихидриду (500,0 г, 1899 ммоль), получают сополиаминокислоту В17-1.

Сополиаминокислота В17

Используя метод, аналогичный тому, который использовали для получения сополиаминокислоты В16, применяли к сополиаминокислоте В17-1 (15,0 г) и к молекуле А15 (3,45 г) со стадией омыления при рН 12 в течение 50 мин, получают - полиаминокислоту В17.

Сухой экстракт: 20,3 мг/г

DP (по данным <sup>1</sup>H ЯМР): 24

Согласно <sup>1</sup>H ЯМР:  $i = 0,048$

Рассчитанная средняя молярная масса сополиаминокислоты В17 составляет 4237 г/моль.

ВЭЖХ-органический SEC (ПЭГ-калибратор):  $M_n = 3200$  г/моль

Пример В18: Сополиаминокислота В18 - поли-L-глутамат натрия, модифицированный на двух концах молекулой А16 и имеющий среднечисловую молярную массу ( $M_n$ ) 3150 г/моль

Сополиаминокислота В18-1: поли-L-бензилглутамат, полученный в результате полимеризации  $\gamma$ -бензил-L-глутамата N-карбоксихидрида, иницированной этилендиамином.

Используя метод, аналогичный тому, который использовался для получения сополиаминокислоты В2-1, применяемый к этилендиамину (4,74 г, 78,89 ммоль) и  $\gamma$ -бензил-L-глутамату N-карбоксихидриду (498,4 г, 1893 ммоль), получали сополиаминокислоту В18-1.

Сополиаминокислота В18

Используя способ, аналогичный тому, который использовали для получения сополиаминокислоты В17, примененный к сополиаминокислоте В18-1 (14,0 г) и к молекуле А16 (4,26 г), получают сополиаминокислоту В18.

Сухой экстракт: 9,7 мг/г

DP (по данным <sup>1</sup>H ЯМР): 24

Согласно <sup>1</sup>H ЯМР:  $i = 0,075$

Рассчитанная средняя молярная масса сополиаминокислоты В18 составляет 4839 г/моль.

ВЭЖХ-органический SEC (ПЭГ калибратор):  $M_n = 3150$  г/моль

Пример В19: сополиаминокислота В19 - поли-L-глутамат натрия, модифицированный на его концах молекулой А17, где сложные эфиры не защищены и имеют среднечисловую молярную массу ( $M_n$ ) 3400 г/моль

Используя способ, аналогичный тому, который использовали для получения сополиаминокислоты В16, примененный к сополиаминокислоте В18-1 (20,39 г) и к молекуле А17 (7,553 г), получают сополиаминокислоту В19.

Сухой экстракт: 18,6 мг/г

DP (по данным <sup>1</sup>H ЯМР): 24

Согласно 1Н ЯМР:  $i = 0,066$

Рассчитанная средняя молярная масса сополиаминокислоты В19 составляет 4936 г/моль.

ВЭЖХ-органический SEC (ПЭГ калибратор):  $M_n = 3400$  г/моль

Пример В20: Сополиаминокислота В20 - поли-L-глутамат натрия, модифицированный на двух концах молекулой А18 и имеющий среднечисловую молярную массу ( $M_n$ ) 3200 г/моль

Используя способ, аналогичный тому, который использовали для получения сополиаминокислоты В17, примененный к сополиаминокислоте В17-1 (12,45 г) и к молекуле А18 (3,56 г), получают сополиаминокислоту В20.

Сухой экстракт: 16,8 мг/г

DP (по данным 1Н ЯМР): 24

Согласно 1Н ЯМР:  $i = 0,075$

Рассчитанная средняя молярная масса сополиаминокислоты В20 составляет 4784 г/моль.

ВЭЖХ-органический SEC (ПЭГ-калибратор):  $M_n = 3200$  г/моль

Пример В21: Сополиаминокислота В21 - поли-L-глутамат натрия, модифицированный на двух концах молекулой А19 и имеет среднечисловую молярную массу ( $M_n$ ) 3600 г/моль

Используя способ, аналогичный тому, который используется для получения сополиаминокислоты В17, примененный к сополиаминокислоте В17-1 (12,16 г) и к молекуле А19 (4,16 г), получают сополиаминокислоту В21.

Сухой экстракт: 26,4 мг/г

DP (по данным 1Н ЯМР): 24

Согласно 1Н ЯМР:  $i = 0,077$

Рассчитанная средняя молярная масса сополиаминокислоты В21 составляет 5023 г/моль.

ВЭЖХ-органический SEC (ПЭГ-калибратор):  $M_n = 3600$  г/моль

Пример В23: Сополиаминокислота В23 - поли-L-глутамат натрия, модифицированный на двух концах молекулой А21 и имеет среднечисловую молярную массу ( $M_n$ ) 3350 г/моль

Используя способ, аналогичный тому, который использовали для получения сополиаминокислоты В17, примененный к сополиаминокислоте В17-1 (18,68 г) и к молекуле А21 (7,03 г), получают сополиаминокислоту В23.

Сухой экстракт: 23,2 мг/г

DP (по данным <sup>1</sup>H ЯМР): 24

Согласно <sup>1</sup>H ЯМР:  $i = 0,080$

Рассчитанная средняя молярная масса сополиаминокислоты B23 составляет 5140 г/моль.

ВЭЖХ-органический SEC (ПЭГ калибратор):  $M_n = 3350$  г/моль

Пример B24: сополиаминокислота B24 - поли-L-глутамат натрия, модифицированный на его концах молекулой A1 и имеющий среднечисловую молярную массу ( $M_n$ ) 2300 г/моль

Сополиаминокислота B24-1: поли-L-бензилглутамат, полученный полимеризацией  $\gamma$ -бензил-L-глутамата N-карбоксихидрида, инициированной молекулой 4 и модифицированный на его концах молекулой A1.

К суспензии молекулы 4 (9,92 ммоль) в безводном ДМФ (80 мл), охлажденной до 0 °С, быстро добавляют раствор N-карбоксихидрида  $\gamma$ -бензил-L-глутамата (26,11 г, 99,2 ммоль) в безводном ДМФ (20 мл) при 0 °С. После 24 ч перемешивания при 0 °С добавляют свежеприготовленный раствор молекулы A1 (16,1 г, 49,6 ммоль), NATU (18,9 г, 49,6 ммоль) и DIPEA (8,64 мл, 49,6 ммоль) в ДМФ (80 мл) к среде и смесь перемешивают при температуре от 0 до 25 °С в течение 3,5 часов. Смолу фильтруют, последовательно промывают ДМФ (3 × 100 мл), изопропанолом (1 × 100 мл) и DCM (3 × 100 мл). Полученную смолу затем обрабатывают смесью 80:20 DCM/HFIP (120 мл). После 30 мин перемешивания при температуре окружающей среды смолу отфильтровывают и последовательно промывают DCM (3 × 100 мл). Растворители выпаривают при пониженном давлении с получением сополиаминокислоты B24-1.

Сополиаминокислота B24

Используя метод, аналогичный тому, который использовался на стадии гидрирования сополиаминокислоты B16, примененной к сополиаминокислоте B24-1 (27,4 г), со стадией омыления при pH 12 в течение 50 минут, но без стадии карбофилтрации, получают сополиаминокислоту B24.

Сухой экстракт: 14,1 мг/г

DP (по данным <sup>1</sup>H ЯМР): 14

Согласно <sup>1</sup>H ЯМР:  $i = 0,143$

Рассчитанная средняя молярная масса сополиаминокислоты B24 составляет 2899 г/моль.

ВЭЖХ-органический SEC (ПЭГ-калибратор):  $M_n = 2300$  г/моль.

Пример B25: сополиаминокислота B25 - поли-L-глутамат натрия, модифицированный на ее концах молекулой A22 и имеющий среднечисловую молярную



массу ( $M_n$ ) 3050 г/моль

Используя метод, аналогичный тому, который использовался для приготовления сополиаминокислоты В17, применяли к сополиаминокислоте В18-1 (30,0 г) и молекуле А22 (8,56 г) с использованием в четыре раза большего количества 300 г/л раствора карбоната натрия для осаждения полимера после стадии гидрогенолиза, получали сополиаминокислоту В25.

Сухой экстракт: 23,7 мг/г

DP (по данным  $^1H$  ЯМР): 24

Согласно  $^1H$  ЯМР:  $i = 0,074$

Рассчитанная средняя молярная масса сополиаминокислоты В25 составляет 4743 г/моль.

ВЭЖХ-органический SEC (ПЭГ-калибратор):  $M_n = 3050$  г/моль

Пример В26: Сополиаминокислота В26 - поли-L-глутамат натрия, модифицированный на двух его концах молекулой А23 и имеющий среднечисловую молярную массу ( $M_n$ ) 3400 г/моль

Используя способ, аналогичный тому, который использовали для получения сополиаминокислоты В25, примененной к сополиаминокислоте В17-1 (25,78 г) и к молекуле А23 (8,27 г), получают сополиаминокислоту В21.

Сухой экстракт: 11,8 мг/г

DP (по данным  $^1H$  ЯМР): 24

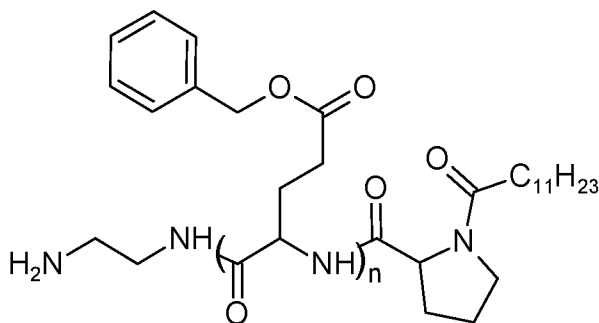
Согласно  $^1H$  ЯМР:  $i = 0,073$

Рассчитанная средняя молярная масса сополиаминокислоты В21 составляет 4902 г/моль.

ВЭЖХ-органический SEC (ПЭГ-калибратор):  $M_n = 3400$  г/моль

Пример В27: Сополиаминокислота В27 - бутилтетракарбоновая кислота, замещенная молекулой А24, где сложные эфиры не защищены и имеют среднечисловую молярную массу ( $M_n$ ) 2500 г/моль

Молекула А24



$i = 0,21$ , DP (n) = 4,75

Молекула 53: Продукт, полученный полимеризацией N-карбоксихидрида  $\gamma$ -бензил-L-глутамата, инициированный N-Бок-этилендиамином, затем покрытый молекулой 2.

Готовят раствор БокEDA (12,00 г, 74,9 ммоль) в ДМФ (12 мл). В реакционном сосуде  $\gamma$ -бензил-L-глутамат N-карбоксихидрид (78,87 г, 300,0 ммоль) растворяется в ДМФ (165 мл) при 25 °C. Затем смесь перемешивают до полного растворения, охлаждают до -10 °C, затем быстро вводят раствор БокEDA. Реакционную среду перемешивают при 0 °C в течение 3 ч, затем последовательно вводят ДМФ (100 мл), молекулу 2 (26,73 г, 89,88 ммоль), HOPO (9,99 г, 89,88 ммоль) и EDC (17,23 г, 89,88 ммоль). Реакционную смесь 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. Затем его выливают в раствор 1:1 2-пропанол/H<sub>2</sub>O (10 В) при перемешивании. Через 3 часа белый осадок фильтруют на спеченном фильтре, промывают смесью 1:1 2-пропанол/H<sub>2</sub>O (2 × 360 мл) и сушат при 30 °C при пониженном давлении.

Выход: 70 г (71%)

<sup>1</sup>H ЯМР (TFA-d, м.д.): 0,99 (3H); 1,34-1,59 (16H); 1,68-2,85 (36H); 3,52-3,62 (2H); 3,79-3,99 (4H); 4,70-4,92 (5,75H); 5,20-5,38 (9,5H); 7,36-7,52 (23,75H).

DP (по данным <sup>1</sup>H ЯМР): 4,75

Расчетная средняя молярная масса молекулы 53 составляет 1481,0 г/моль.

Молекула A24

Используя способ, аналогичный тому, который использовали для получения молекулы A13, применяемый к молекуле 53 (34,00 г, 22,96 ммоль), получают белое твердое вещество молекулы A24 в форме гидрохлоридной соли.

Выход: 29,40 г (90%)

<sup>1</sup>H ЯМР (TFA-d, м.д.): 1,00 (3H); 1,35-1,61 (16H); 1,79-1,93 (2H); 2,05-2,90 (25H); 3,53-3,65 (2H); 3,79-4,02 (4H); 4,74-4,94 (5,75H); 5,20-5,43 (9,5H); 7,32-7,58 (23,75H).

DP (по данным <sup>1</sup>H ЯМР): 4,75

Расчитанная средняя молярная масса молекулы A13 в форме гидрохлоридной соли составляет 1417,2 г/моль.

Сополиаминокислота B27-1:

Используя метод, аналогичный тому, который использовали для получения сополиаминокислоты B15-1, применяемый к молекуле A24 (11,9 г, 8,40 ммоль) и к ВТСА (0,41 г, 1,75 ммоль) в растворе в ДМФ, получают белое твердое вещество после сушки при 30 °C при пониженном давлении.

Сополиаминокислота B27

Используя метод, аналогичный тому, который использовался для приготовления сополиаминокислоты В15, примененный к сополиаминокислоте В27-1 (9,31 г, 1,64 ммоль), под давлением водорода (6 бар) и с этапом омыления при рН 12 на протяжении 1 ч до стадии ультрафильтрации, получают сополиаминокислоту В27.

Сухой экстракт: 19,9 мг/г

DP (по данным <sup>1</sup>H ЯМР): 4,75

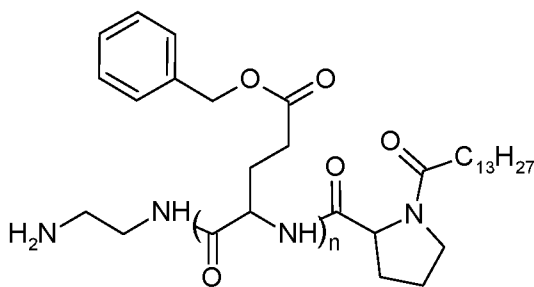
Согласно <sup>1</sup>H ЯМР:  $i = 3,7$

Расчитанная средняя молярная масса сополиаминокислоты В27 составляет 4085,8 г/моль.

ВЭЖХ-органический SEC (ПЭГ-калибратор):  $M_n = 2500$  г/моль.

Пример В28: Сополиаминокислота В28 - трикарбаллиловая кислота, замещенная молекулой А25, где сложные эфиры являются не защищенными и имеют среднечисловую молярную массу ( $M_n$ ) 2200 г/моль

Молекула А25



$i = 0,19$ , DP (n) = 5,15

Молекула 54: Продукт, полученный полимеризацией N-карбоксихидрида  $\gamma$ -бензил-L-глутамата, инициированной N-Бок-этилендиамин, затем покрытый молекулой А1.

С использованием метода, подобного тому, который использовали для получения молекулы 53, примененный к БокЕДА (6,00 г, 37,45 ммоль), к  $\gamma$ -бензил-L-глутамат-N-карбоксихидриду (39,44 г, 150,00 ммоль) и к молекуле А1 (14,63 г, 44,94 ммоль), получают белое твердое вещество молекулы 54.

Выход: 23,71 г (40%)

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, м.д.): 0,87 (3H); 1,12-2,76 (57,6H); 3,06-4,50 (12,15H); 4,90-5,25 (10,3H); 5,91-8,49 (32,9H).

DP (по данным <sup>1</sup>H ЯМР): 5,15

Расчетная средняя молярная масса молекулы 54 составляет 1596,8 г/моль.

Молекула А25

Используя способ, аналогичный тому, который использовали для получения

молекулы A13, применяемый к молекуле 54 (23,29 г, 14,59 ммоль), получают полупрозрачное твердое вещество молекулы A25 в форме гидрохлоридной соли.

Выход: 19,08 г (85%)

$^1\text{H}$  ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, м.д.): 0,87 (3H); 1,17-1,32 (20H); 1,48-1,63 (2H); 1,69-2,78 (29,6H); 3,15-4,40 (12,15H); 4,89-5,18 (10,3H); 7,06-9,13 (31,9H).

DP (по данным  $^1\text{H}$  ЯМР): 5,15

Рассчитанная средняя молярная масса молекулы A25 в форме гидрохлоридной соли составляет 1533,1 г/моль.

Сополиаминокислота B28-1:

С использованием метода, аналогичного тому, который использовался для приготовления сополиаминокислоты B15-1, применяемый к молекуле A25 (3,93 г, 2,56 ммоль) и к трикарбаллиновой кислоте (ТСА, 125,2 мг, 0,71 ммоль) в растворе в ДМФ, получают белого цвета твердое вещество после сушки при 30 °С при пониженном давлении.

Сополиаминокислота B28

Используя метод, аналогичный тому, который использовался для получения сополиаминокислоты B15, примененный к сополиаминокислоте B28-1 (2,98 г, 0,65 ммоль), и с этапом омыления при pH 12 в течение 1 часа перед этапом ультрафильтрации, получали сополиаминокислоту B28.

Сухой экстракт: 25,8 мг/г

DP (по данным  $^1\text{H}$  ЯМР): 5,15

Согласно  $^1\text{H}$  ЯМР:  $i = 3,0$

Рассчитанная средняя молярная масса сополиаминокислоты B28 составляет 3559,2 г/моль.

ВЭЖХ-органический SEC (ПЭГ-калибратор):  $M_n = 2200$  г/моль.

Пример B29: Сополиаминокислота B29 - 4,7,10-триокса-1,13-тридекандиамин (ТОТА), замещенный молекулой A12, в которой сложные эфиры не защищены и имеют среднечисловую молярную массу ( $M_n$ ) 2000 г/моль

Сополиаминокислота B29-1:

К раствору молекулы A12 (3,70 г, 1,98 ммоль) в хлороформе (31 мл) при температуре окружающей среды последовательно добавляют НОВt (304 мг, 1,98 ммоль) и 4,7,10-триокса-1,13-тридекандиамин (ТОТА, 208 мг, 0,94 ммоль). Смесь охлаждают до 0 °С, затем добавляют EDC (380 мг, 1,98 ммоль). Реакционную среду перемешивают в течение 15 минут при 0 °С, а затем 18 часов при температуре окружающей среды. Органическую фазу промывают 0,1 н водным раствором HCl (2 × 28 мл), и органическую

фазу сушат над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Полученное твердое вещество растворяют в  $\text{CHCl}_3$  (40 мл) и раствор по каплям добавляют к IPE (400 мл) при перемешивании. Суспензию помещают на ледяную баню без перемешивания на 17 часов. Суспензию центрифугируют при 3200 об/мин в течение 10 мин при 25 °С. Бесцветный супернатант удаляют и полученное твердое вещество концентрируют при пониженном давлении.

Выход: 4,59 г (кол.)

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , м.д.): 0,88 (12H); 1,12-1,58 (192H); 1,58-2,17 (48H); 2,17-2,62 (44H); 3,08 (2H); 3,13-3,38 (6H); 3,48 (4H); 3,53-3,66 (12H); 3,74-3,83 (4H); 3,92 (2H); 4,00-4,12 (4H); 4,12-4,33 (10H); 4,37 (2H); 6,72-6,84 (4H); 7,06 (2H); 7,31 (2H); 7,52 (2H); 7,82 (2H); 7,94 (2H); 8,57-8,69 (4H).

Сополиаминокислота В29

Молекула В29-1 (3,67 г, 0,93 ммоль) растворяется в TFA (11,5 мл) и раствор перемешивается при температуре окружающей среды в течение 6 часов. Раствор выливают по каплям на IPE (18 мл) при 5 °С, затем добавляют воду (18 мл). Суспензию помещают на ледяную баню при перемешивании на 15 часов. Суспензию фильтруют и растирают с IPE (10 мл) и водой ( $2 \times 10$  мл). Остаток сушат при пониженном давлении, затем солибилизируют в 1 н растворе NaOH (56 мл) с регулярным добавлением 1 н NaOH для поддержания pH на уровне 7. Раствор теоретически разбавляют до 20 г/л водой, затем очищают ультрафильтрацией против 0,9% раствора NaCl с последующим добавлением воды до тех пор, пока удельная проводимость пермеата не станет менее 50 мкСм/см. Полученный раствор фильтруют на фильтре 0,2 мкм и хранят при 2-8 °С.

Сухой экстракт: 8,0 мг/г

Рассчитанная средняя молярная масса сополиаминокислоты В29 составляет 3520 г/моль.

ВЭЖХ-органический SEC (ПЭГ калибратор):  $M_n = 2000$  г/моль.

Пример В30: Сополиаминокислота В30 - трикарбаллиловая кислота, замещенная молекулой А26, где сложные эфиры не защищены и имеют среднечисловую молярную массу ( $M_n$ ) 2100 г/моль

Сополиаминокислота В30-1:

Используя метод, подобный супернатанту, используемому для приготовления сополиаминокислоты В15-1, применяемый к молекуле А26 (10,87 г, 11,33 ммоль) и к трикарбаллиновой кислоте (ТСА, 0,605 г, 3,43 ммоль) в растворе в ДМФ, получают белое твердое вещество после 2 последовательных осаждений продукта в растворе в ДМФ в смеси 50:50  $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$  (10 В), фильтрации, растирания со смесью 50:50  $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$  с

последующей сушкой при пониженном давлении при 30 °С.

#### Сополиаминокислота В30

Сополиаминокислоту В30-1 (8,53 г, 2,95 ммоль) растворяют в TFA (30 мл) и раствор перемешивают в течение 3 часов при температуре окружающей среды, затем выливают по каплям в воду при перемешивании (300 мл). Через 1 ч белый осадок отделяют фильтрованием, растирают с водой и сушат при пониженном давлении. Полученное твердое вещество затем растворяют в воде (350 мл), доводя рН до 7, добавляя водный раствор 1 н гидроксида натрия. Раствор фильтруют на фильтре 0,2 мкм, затем очищают ультрафильтрацией против 0,9% раствора NaCl, далее с водой до тех пор, пока удельная проводимость пермеата не станет менее 50 мкСм/см. Полученный раствор фильтруют на фильтре 0,2 мкм и хранят при 2-8 °С.

Сухой экстракт: 28,8 мг/г

Молярная масса сополиаминокислоты В30 составляет 2585 г/моль.

ВЭЖХ-органический SEC (ПЭГ-калибратор):  $M_n = 2100$  г/моль.

Пример В31: Сополиаминокислота В31 - поли-L-глутамат натрия, модифицированный на его концах молекулой А27, в которой сложные эфиры не защищены и имеют среднечисловую молярную массу ( $M_n$ ) 3800 г/моль

Используя способ, аналогичный тому, который использовали для получения сополиаминокислоты В16, примененный к сополиаминокислоте В18-1 (28,6 г) и к молекуле А27 (6,799 г), получают сополиаминокислоту В31.

Сухой экстракт: 20,5 мг/г

DP (по данным 1Н ЯМР): 24

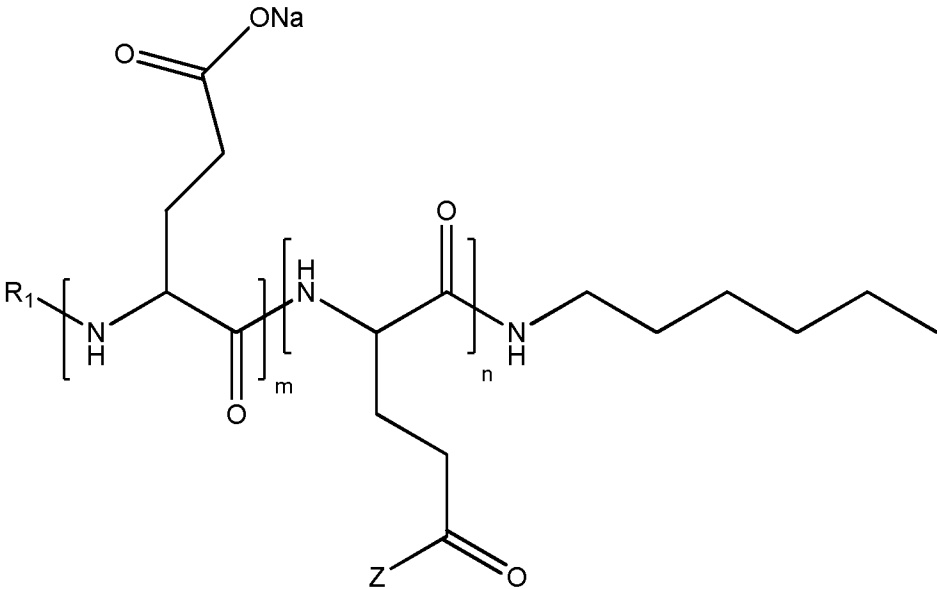
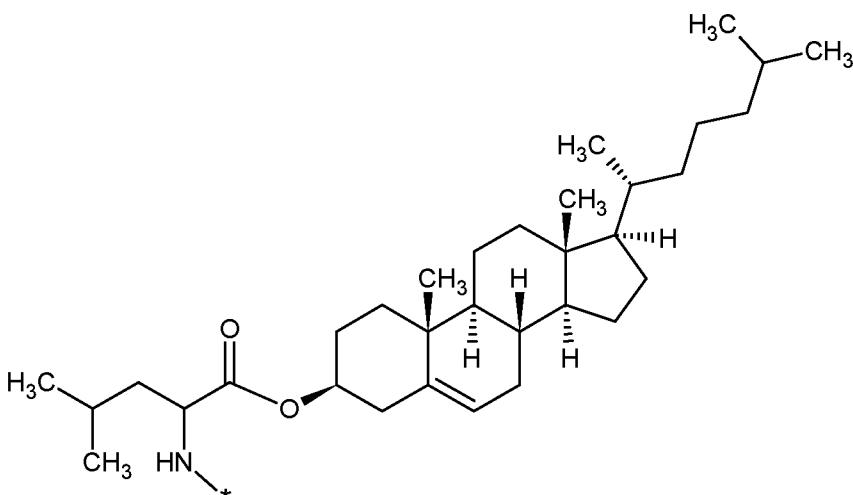
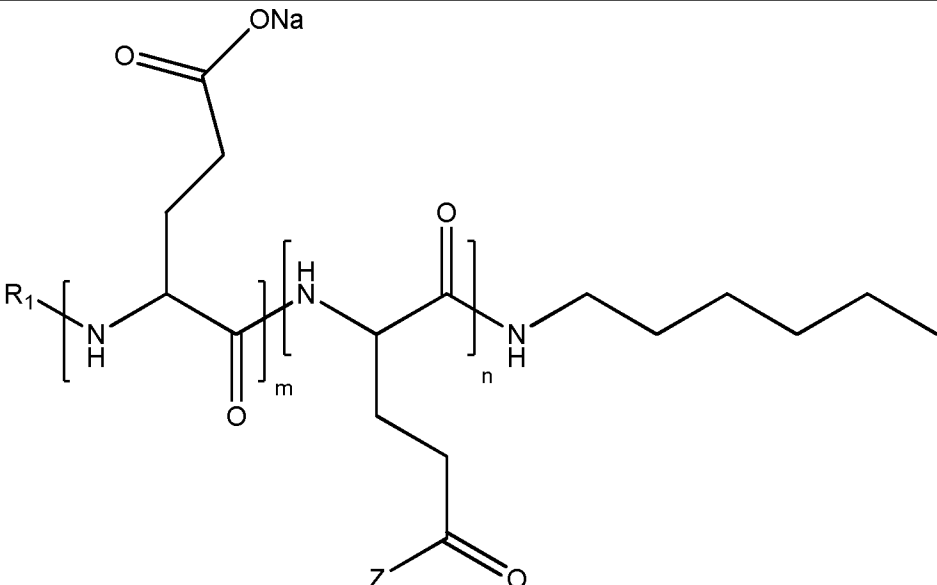
Согласно 1Н ЯМР:  $i = 0,075$

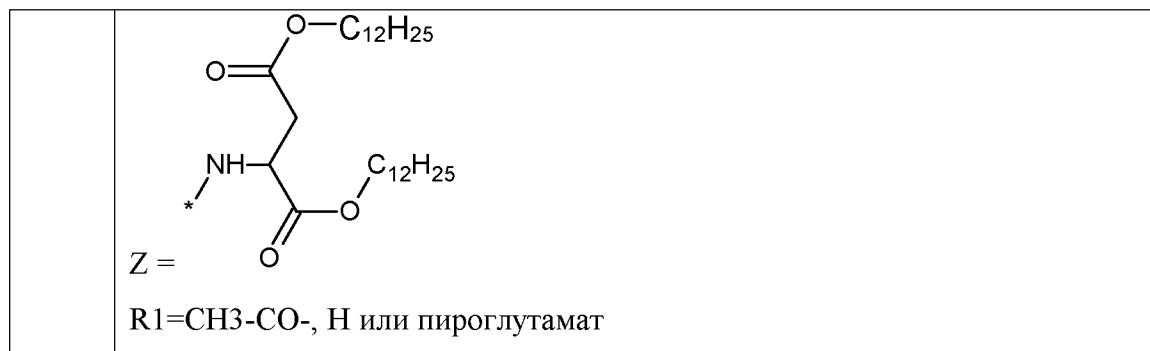
Рассчитанная средняя молярная масса сополиаминокислоты В31 составляет 4591 г/моль.

ВЭЖХ-органический SEC (ПЭГ-калибратор):  $M_n = 3800$  г/моль

Часть SE - контрпримеры сополиаминокислоты

№	КОНТРИПРИМЕРЫ СОПОЛИАМИНОКИСЛОТЫ
---	----------------------------------

CE1	 <p><math>i = 0,05, DP (m + n) = 22</math></p>  <p>Z =</p> <p>R1=CH3-CO-, H или пироглутамат</p>
CE2	 <p><math>i = 0,05, DP (m + n) = 43</math></p>



Сополиаминокислоты CE1 и CE2 синтезируют в соответствии со способом, описанным в заявке WO2017211916.

Часть С: Композиции

Пример С1: Раствор аналога инсулина короткого действия (Humalog®) при 100 ед/мл.

Этот раствор представляет собой коммерческий раствор инсулина лизпро, продаваемый компанией ELI LILLY под торговой маркой Humalog®. Этот продукт является аналогом инсулина короткого действия. Вспомогательными веществами в Humalog® являются м-крезол (3,15 мг/мл), глицерин (16 мг/мл), динатрийфосфат (1,88 мг/мл), оксид цинка (для получения 0,0197 мг иона цинка/мл), гидроксид натрия и соляная кислота для корректировки рН (рН 7-7,8) и вода.

Пример С2: Раствор аналога инсулина лизпро короткого действия при 100-600 ед/мл.

Этот раствор представляет собой раствор инсулина, приготовленный из порошка инсулина лизпро, производимого Gan&Lee. Этот продукт является аналогом инсулина короткого действия. Используемые эксципиенты представляют собой м-крезол, глицерин, оксид цинка, гидроксид натрия и соляную кислоту для регулирования рН (рН 7-7,8) и воду. Концентрация цинка составляет 300 мкМ на 100 МЕ/мл инсулина. Концентрация эксципиентов изменяется в зависимости от концентрации лизпро для получения желаемых концентраций в конечных составах.

Пример С3: Медленнодействующий раствор аналога инсулина (Lantus®) при 100 Ед/мл.

Этот раствор представляет собой коммерческий раствор инсулина гларгин, продаваемый SANOFI под торговым названием Lantus®. Этот продукт является медленнодействующим аналогом инсулина. Эксципиентами в Lantus® являются хлорид цинка (30 мкг/мл), м-крезол (2,7 мг/мл), глицерин (20 мг/мл), полисорбат 20 (16 мкМ), гидроксид натрия и соляная кислота для регулирования рН (рН 4) и вода.

Пример С4: Раствор инсулина гларгина в концентрации 100-400 Ед/мл.



Этот раствор представляет собой раствор инсулина гларгин, приготовленный из порошка инсулина гларгин, выпускаемого Gan&Lee. Этот продукт является медленнодействующим аналогом инсулина. Используемые эксципиенты представляют собой хлорид цинка, м-крезол, глицерин\*, гидроксид натрия и соляную кислоту для регулирования pH (pH 4) и воду. Концентрация цинка составляет 460 мкМ на 100 МЕ/мл инсулинов. Концентрация других эксципиентов изменяется в зависимости от концентрации гларгина для получения желаемых концентраций в конечных составах.

Часть СА - Композиции, содержащие инсулин гларгин

Способ приготовления СА1: Приготовление разбавленного раствора сополиаминокислоты/50 ед/мл инсулина гларгина при pH 7,1 согласно способу с использованием инсулина гларгина в жидкой форме (в растворе) и сополиаминокислоты в жидкой форме (в растворе).

К маточному раствору сополиаминокислоты при pH 7,1 добавляют концентрированные растворы м-крезола и глицерина с тем, чтобы получить раствор сополиаминокислоты с концентрацией С маточной сополиаминокислоты/эксципиентов (мг/мл). Количество добавленных эксципиентов регулируют для получения концентрации м-крезола 35 мМ и глицерина 184 мМ в композиции сополиаминокислота/50 ед/мл инсулина гларгина при pH 7,1.

В стерильный контейнер объем V инсулина гларгина из раствора инсулина гларгина в концентрации 100 ед/мл, описанного в С3 или С4, добавляют к объему V маточной сополиаминокислоты/ эксципиентов раствора сополиаминокислоты при концентрации С маточной сополиаминокислоты/эксципиентов (мг/мл) для получения разбавленной композиции сополиаминокислоты С разбавленная сополиаминокислота (мг/мл)/50 ед/мл инсулина гларгина при pH 7,1. Появляется помутнение. pH доводят до 7,1 путем добавления концентрированного NaOH и раствор помещают в статические условия при 40 °C на 2 часа до полной солубилизации. Этот визуально прозрачный раствор помещают при 4 °C.

Способ получения СА2: Приготовление концентрированной композиции сополиаминокислота/инсулин гларгин при pH 7,1 с использованием сополиаминокислоты в соответствии с методом концентрации разбавленной композиции.

Композицию сополиаминокислоты/50 Ед/мл инсулина гларгина при pH 7,1, описанную в примере СА1, концентрируют ультрафильтрацией на мембране 3 кДа, изготовленной из регенерированной целлюлозы (Amicon® Ultra-15, продаваемый Millipore). После этой стадии ультрафильтрации концентрат очищается, и концентрация инсулина гларгина в композиции определяется с помощью обращенно-фазовой

хроматографии (ОФ-ВЭЖХ). Концентрация инсулина гларгина в композиции затем доводится до желаемого значения путем разбавления в растворе эксципиентов м-крезол/глицерин, чтобы получить конечную концентрацию м-крезола 35 мМ, Tween 20 52 мкМ и осмолярность 300 мОсмоль/кг. рН измеряют и доводят до 7,1 путем добавления NaOH и концентрированной HCl. Этот визуально прозрачный раствор при рН 7,1 имеет концентрацию инсулина гларгина Синсулин гларгин (ед/мл) и концентрацию сополиаминокислота Ссополиаминокислота (мг/мл) = Сразбавленная сополиаминокислота (мг/мл) x Синсулин гларгин (ед/мл)/50 (ед/мл).

Способ получения СА3: Приготовление концентрированного раствора сополиаминокислота/инсулина гларгина при рН 7,1 согласно способу с использованием инсулина гларгина в жидкой форме (в растворе) и сополиаминокислота в жидкой форме (в растворе).

К маточному раствору сополиаминокислота при рН 7,1 добавляют раствор гларгина 220-400 МЕ/мл, содержащий наполнители, описанные в примере С4. Концентрацию эксципиентов в растворе гларгина корректируют для получения концентрации м-крезола 35 мМ, глицерина 184 мМ в композиции сополиаминокислота/инсулин гларгин при рН 7,1. Появляется помутнение. рН доводят до 7,1 путем добавления концентрированного NaOH и раствор помещают в статические условия при 40 °С на 2 часа до полной солюбилизации. Этот визуально прозрачный раствор помещают при 4 °С после добавления объема концентрированного раствора полисорбата 20 до получения конечной концентрации 52 мкМ.

В соответствии со способами приготовления СА2 или СА3 композиции сополиаминокислота/инсулин гларгин готовили, например, с концентрациями инсулина гларгина от 200 Ед/мл до 300 Ед/мл.

Пример СА4: Получение композиций сополиаминокислота/200 ед/мл инсулина гларгина при рН 7,1.

Композиции сополиаминокислота/200 ед/мл инсулина гларгина готовят в соответствии с методом, описанным в СА2 и СА3, для получения концентрации инсулина гларгина Синсулин гларгин = 200 ед/мл и концентрации сополиаминокислота Ссополиаминокислота (мг/мл).

Эти композиции приведены в Таблице 1.

Композиция	Сополиаминокислота	Концентрация сополиаминокислоты (в мг/мл)	Инсулин гларгин (Ед/мл)	Внешний вид раствора

CA3-1	B5	5	200	прозрачный
CA3-2	B6	7	200	прозрачный

Таблица 1. Композиции инсулина гларгина (200 Ед/мл) в присутствии сополиаминокислот.

Сополиаминокислоты позволяют солюбилизовать инсулин гларгин при нейтральном рН и приводить к прозрачному раствору.

Пример CA5: Определение минимальной концентрации сополиаминокислоты для солюбилизации 50 МЕ/мл инсулина гларгина при рН 7,1

К маточному раствору сополиаминокислоты при рН  $7,2 \pm 0,3$  добавляют концентрированные растворы хлорида цинка, хлорида натрия, м-крезола и глицерина. 0,5 мл раствора инсулина гларгина в концентрации 100 ед/мл, приготовленного в соответствии с примером С3 или С4, добавляют к объему 0,5 мл раствора сополиаминокислоты и эксципиентов для получения композиции сополиаминокислоты/50 ед/мл инсулина гларгина с желаемой композицией. Концентрация сополиаминокислоты варьируется от одного препарата к другому: таким образом готовятся растворы с концентрацией сополиаминокислоты, которая варьируется не более 1 мг/мл.

После добавления раствора гларгина появляется помутнение. рН доводят до 7,1, добавляя концентрированный NaOH, и раствор помещают в печь при 40 °С на ночь. После выдерживания в течение ночи при 40 °С образцы визуальнo проверяют и подвергают измерению статического рассеяния света под углом  $173^\circ$  с использованием серии анализаторов размера частиц, молекулярной массы и дзета-потенциала (Malvern). Минимальная концентрация сополиаминокислоты, подходящая для солюбилизации инсулина гларгина, определяется как самая низкая концентрация, при которой смесь сополиаминокислота/инсулин гларгин при рН  $7,1 \pm 0,1$  визуальнo прозрачна, не содержит видимых частиц и имеет менее рассеянную интенсивность чем 1500 кгц/с.

Способ получения CA5a: Приготовление раствора сополиаминокислоты/инсулина гларгина при рН 7,2 согласно способу с использованием инсулина гларгина в жидкой форме (в растворе) и сополиаминокислоты в жидкой форме (в растворе).

К маточному раствору сополиаминокислоты при рН 7-7,5 добавляют раствор хлорида натрия и раствор  $ZnCl_2$  для получения целевых концентраций в композиции сополиаминокислота/инсулин гларгин. Добавляют раствор гларгина 100-220 ед/мл, описанный в примере С4. Концентрации эксципиентов в растворе гларгина корректируют, чтобы получить концентрацию м-крезола 35 мМ и глицерина 230 мМ в композиции сополиаминокислота/инсулин гларгин. Появляется помутнение. рН доводят до 7,5 путем добавления концентрированного NaOH и раствор помещают в печь при 40 °С на 2 часа до

полной солюбилизации. Полученный раствор визуально прозрачный.

Пример СА6: Определение минимальной концентрации сополиаминокислоты В20 для солюбилизации 50 МЕ/мл инсулина гларгина при рН 7,1 в присутствии глицерина (184 мМ), м-крезола (35 мМ) и различных концентраций NaCl и хлорида цинка.

Согласно способу получения СА5 минимальная концентрация сополиаминокислоты В20 для солюбилизации инсулина гларгина определяется для различных содержаний хлорида цинка и хлорида натрия. Результаты описаны в Таблице 1а.

Пример СА6а: Определение минимальной концентрации различных сополиаминокислот для солюбилизации 50 МЕ/мл инсулина гларгина при рН 7,1 в присутствии глицерина (184 мМ) и м-крезола (35 мМ).

Используя способ, аналогичный описанному в примере СА6, минимальная концентрация, определенная для различных сополиаминокислот в соответствии с изобретением, показана в Таблице 1а.

Композиция	Сополиаминокислота	[ZnCl <sub>2</sub> ] (ммоль)	[NaCl] (ммоль)	Концентрация сополиаминокислоты на пределе солюбилизации. (мг/мл)	Соотношение [Ну]/[инсулин гларгин] на пределе солюбилизации (моль/моль)
СА6-19	В14	0,23	-	0,75	0,76
СА6-21	В26	0,23	-	0,63	0,8
СА6-22	В9	0,23	-	0,75	0,76
СА7-23	СЕ1	0,23	-	1,0	0,9
СА7-24	СЕ2	0,23	-	1,0	0,8

Таблица 1а: Минимальная концентрация различных сополиаминокислот для солюбилизации инсулина гларгина

Сополиаминокислоты В14, В26 и В9 пригодны для солюбилизации 50 ед/мл гларгина при концентрации сополиаминокислоты, меньшей или равной 1 мг/мл.

Пример CA6b: Определение процента улучшения минимальной концентрации различных сополиаминокислот для солюбилизации 50 МЕ/мл инсулина гларгина при pH 7,1 в присутствии глицерина (184 мМ), м-крезола (35 мМ) и различных концентраций NaCl и хлорида цинка.

Используя способ, аналогичный описанному в примере CA6, процент снижения минимальной концентрации, определенной для различных сополиаминокислот в соответствии с изобретением, обеспеченный добавлением NaCl и хлорида цинка, показан в Таблице 1b.

Композиция	Сополиаминокислота	[ZnCl <sub>2</sub> ] (ммоль)	NaCl (ммоль)	Снижение концентрации сополиаминокислоты на пределе солюбилизации относительно контрольной концентрации без солей (%)
CA6-2	B20	0,23	10	25%
CA6-3	B20	0,76	10	50%
CA6-4	B17	0,23	10	14%
CA6-5		0,40	10	57%
CA6-6		0,23	10	25%
CA6-7	B18	0,40	10	37%
CA6-8		0,23	10	25%
CA6-9		0,40	10	37%
CA6-10	B19	0,23	10	40%
CA6-11		0,40	10	70%
CA6-12		0,23	10	17%
CA6-13	B23	0,40	10	50%
CA6-14		0,23	10	17%
CA6-15		0,40	10	50%
CA6-16	B31	0,23	10	45%

CA6-17				
CA6-18		0,40	10	64%
CA7-23-1	CE1	0,23	5	10% ≤
CA7-23-2	CE1	0,23	5	10% ≤
CA7-24-1	CE2	0,23	10	10% ≤
CA7-24-2	CE2	0,23	5	10% ≤

Таблица 1b: Уменьшение минимальной концентрации различных сополиаминокислот для растворения инсулина гларгина в присутствии NaCl и хлорида цинка.

Добавление соли и/или хлорида цинка помогает повысить эффективность сополиаминокислот изобретения в отношении композиций сополиаминокислота/гларгин, не содержащих соли. Добавление 10 мМ NaCl позволяет снизить минимальную концентрацию сополиаминокислоты по меньшей мере на 14% и дополнительное добавление хлорида цинка по меньшей мере на 37% по сравнению с контрольными композициями, не содержащими NaCl.

Часть СВ - Композиции, содержащие инсулин гларгин и инсулин лизпро

Способ приготовления СВ1: Приготовление разбавленной композиции сополиаминокислоты/43 (ед/мл) инсулина гларгина/13,5 (ед/мл) инсулина лизпро

К объему V сополиаминокислота/разбавленный инсулин гларгин из разбавленной композиции сополиаминокислота/50 ед/мл инсулина гларгина при pH 7,1, описанной в CA1, добавляют объем V инсулина лизпро из раствора 100 ед/мл лизпро и воды в порядке для того, чтобы получить композицию сополиаминокислота/43 (ед/мл) инсулин гларгин/13,5 (ед/мл) инсулин лизпро.

Способ приготовления СВ2: Получение концентрированной композиции сополиаминокислоты/ инсулина гларгина/инсулина лизпро при pH 7,1

Композицию сополиаминокислоты/43 (ед/мл) инсулина гларгина/13,5 (ед/мл) инсулина лизпро, описанную в примере СВ1, концентрируют ультрафильтрацией на мембране 3 кДа, изготовленной из регенерированной целлюлозы (Amicon® Ultra-15, поставляемой MILLIPORE). После этой стадии ультрафильтрации концентрат очищается, и концентрация инсулина гларгина в композиции определяется с помощью обращенно-фазовой хроматографии (ОФ-ВЭЖХ). Затем концентрации инсулина гларгина и инсулина лизпро в композиции доводят до желаемого значения путем разбавления в растворе эксципиентов м-крезола/ глицерина, чтобы получить конечную концентрацию м-крезола 35 мМ и осмолярность 300 мОсм/кг. Во время этой стадии разбавления также добавляют объем концентрированного раствора полисорбата 20 для получения конечной

концентрации 52 мкМ. рН измеряют и корректируют, если требуется, до рН 7,1, добавляя NaOH и концентрированную HCl. Этот визуально прозрачный раствор при рН 7,1 имеет концентрацию инсулина гларгина Синсулин гларгин (ед/мл), концентрацию инсулина лизпро Синсулин лизпро = Синсулин гларгин  $\times$  0,33 и концентрацию сополиаминокислоты Ссополиаминокислота (мг/мл) = С разбавленная сополиаминокислота (мг/мл)  $\times$  Синсулин гларгин (ед/мл)/50 (ед/мл).

Способ приготовления СВ3: Получение концентрированной композиции сополиаминокислоты/ инсулина гларгина/инсулина лизпро при рН 7,1

К объему Vсополиаминокислота/ концентрированный инсулин гларгин концентрированной композиции сополиаминокислота/инсулин гларгин при рН 7,1, описанном в примере СА3, добавляют объем Vинсулин лизпро раствора лизпро, описанного в примере С2. Объем раствора полисорбата 20 также добавляют для получения конечной концентрации 52 мкМ. Полученный раствор при рН 7,1 имеет концентрацию инсулина гларгина Синсулин гларгин (ед/мл), концентрацию инсулина лизпро Синсулин лизпро = Синсулин гларгин  $\times$  0,33 и концентрацию сополиаминокислоты Ссополиаминокислота (мг/мл) = С разбавленная сополиаминокислота (мг/мл)  $\times$  Синсулин гларгин (ед/мл)/50 (ед/мл). Концентрация м-крезола составляет 35 мМ, а глицерина — 230 мМ.

Способ приготовления СВ4: Получение композиции сополиаминокислоты/75 ед/мл инсулина гларгина/ 25 ед/мл инсулина лизпро при рН 7,2

К объему концентрированной композиции сополиаминокислота/инсулин гларгин, описанной в примере СА5а, добавляют объем раствора инсулина лизпро, описанного в примере С2. рН доводят до 7,2 путем добавления концентрированного раствора соляной кислоты. Полученный визуально прозрачный раствор имеет концентрацию инсулина гларгина 75 ед/мл и инсулина лизпро 25 ед/мл. Концентрация м-крезола составляет 35 мМ, а глицерина - 230 мМ.

Способ приготовления СВ5: Получение композиции сополиаминокислоты/150 ед/мл инсулина гларгина/50 ед/мл инсулина лизпро при рН 7,2

К объему концентрированной композиции сополиаминокислота/инсулин гларгин, описанной в примере СА5а, добавляют объем раствора лизпро, описанного в примере С2. рН доводят до 7,2 путем добавления концентрированного раствора соляной кислоты. Полученный визуально прозрачный раствор имеет концентрацию инсулина гларгина 150 ед/мл и инсулина лизпро 50 ед/мл. Концентрация м-крезола составляет 35 мМ, а глицерина - 230 мМ.

Пример СВ2 и СВ3: Получение композиций сополиаминокислоты/200 ед/мл

инсулина гларгина/66 ед/мл инсулина лизпро при рН 7,1

Композиции сополиаминокислоты/200 ед/мл инсулина гларгина/66 ед/мл инсулина лизпро готовят в соответствии с одним из способов, описанных в примерах СВ2 и СВ3, для получения концентрации инсулина гларгина Синсулин гларгин = 200 ед/мл, концентрация инсулина лизпро; С инсулин лизпро = 66 ед/мл и концентрация сополиаминокислоты Ссополиаминокислота (мг/мл).

Эти композиции приведены в Таблице 2.

Композиция	Сополиаминокислота	Концентрация сополиаминокислоты (в мг/мл)	Инсулин гларгин (Ед/мл)	Внешний вид раствора
СВ2-1	В5	5	200	прозрачный
СВ3-1	В6	7	200	прозрачный

Таблица 2: Композиции инсулина гларгина (200 ед/мл) и инсулина лизпро (66 ед/мл) в присутствии сополиаминокислот.

Пример СВ4: Получение композиций сополиаминокислота/инсулин гларгин/инсулин лизпро при рН 7,2

Композиции сополиаминокислоты/75 ед/мл инсулина гларгина/25 ед/мл инсулина лизпро готовят по методике, описанной в примере СВ4.

Композиция	Сополиаминокислота	Концентрация сополиаминокислоты (в мг/мл)	[ZnCl <sub>2</sub> ] (ммоль)	[NaCl] (ммоль)	Внешний вид раствора
СВ4-1	В23	3,1	0,5	0	Прозрачный
СВ4-2	В23	2,6	0,5	10	Прозрачный
СВ4-3	В23	2,0	1	10	Прозрачный
СВ4-4	В23	1,5	0,7	10	Прозрачный
СВ4-5	В14	1,5	0,5	-	Прозрачный
СВ4-6	В14	1,4	0,5	5	Прозрачный
СВ4-7	В26	2,0	0,5		Прозрачный
СВ4-8	В9	1,5	0,5	-	Прозрачный
СВ4-9	В6	2,6	0,5	-	Прозрачный
СВ4-10	СЕ1	2,0	0,5	-	Прозрачный



CB4-11	CE2	2,0	0,5	-	Прозрачный
--------	-----	-----	-----	---	------------

Таблица 2a. Композиции инсулина гларгина (75 ед/мл) и инсулина лизпро (25 ед/мл) в присутствии сополиаминокислот.

Пример CB5: Получение композиции сополиаминокислоты B23/инсулина гларгина/инсулина лизпро при pH 7,2

Композиции сополиаминокислоты/150 ед/мл инсулина гларгина/50 ед/мл инсулина лизпро готовят по методике, описанной в примере CB5.

Композиция	Сополиаминокислота	Концентрация сополиаминокислоты (в мг/мл)	[NaCl] (ммоль)	[ZnCl <sub>2</sub> ] (ммоль)	Внешний вид раствора
CB5-1	B23	3,1	1,4	10	Прозрачный

Таблица 2b. Композиции инсулина гларгина (150 ед/мл) и инсулина лизпро (50 ед/мл) в присутствии сополиаминокислоты B23.

Сополиаминокислота B23 обеспечивает солюбилизацию инсулина гларгина в присутствии инсулина лизпро при нейтральном pH и приводит к прозрачному раствору.

Часть CD - Результаты

Демонстрация физической стабильности композиций

Пример CD1: Ускоренная стабильность при 25 °C в динамических условиях.

Флаконы 3 × 3 мл, заполненные 1 мл композиции сополиаминокислота/инсулин гларгин или сополиаминокислота/инсулин гларгин/прандиальный инсулин, помещают вертикально на орбитальную мешалку. Мешалка помещается в печь при 25 °C, а пузырьки перемешиваются при 250 об/мин. Флаконы проверяют визуально ежедневно/еженедельно, чтобы обнаружить появление видимых частиц или помутнение. Эта проверка проводится в соответствии с рекомендациями Европейской Фармакопеи (EP 2.9.20): флаконы помещаются при освещении не менее 2000 люкс и наблюдаются на белом фоне и черном фоне. Количество дней стабильности соответствует периоду, с которого по меньшей мере 2 флакона имеют видимые частицы или являются мутными.

Ускоренный результат стабильности с сополиаминокислотой B5 показан в Таблице 3.

Композиция	Сополиаминокислота	Концентрация сополиаминокислоты (в мг/мл)	Инсулин гларгин (Ед/мл)	Инсулин Лизпро (ед/мл)	Стабильность в днях
CB2-1	B5	5	200	66	>10

Таблица 3: Результат стабильности композиции сополиаминокислота B5/инсулина гларгина (200 ед/мл)/инсулина лизпро (66 ед/мл) при 25 °С в динамических условиях.

Пример CD2: Ускоренная стабильность при 30 °С в статических условиях

По меньшей мере, 5 × 3 мл картриджей, заполненных 1 мл композиции сополиаминокислота/инсулин гларгин/прандиальный инсулин, помещают в печь при 30 °С в статических условиях. Картриджи проверяются визуально два раза в месяц, чтобы обнаружить появление видимых частиц или помутнение. Эта проверка проводится в соответствии с рекомендациями Европейской Фармакопеи (EP 2.9.20): флаконы помещаются при освещении не менее 2000 люкс и наблюдаются на белом фоне и черном фоне. Количество недель стабильности соответствует периоду, с которого большинство картриджей имеют видимые частицы или являются мутными.

Результаты ускоренной стабильности в статических условиях показаны в Таблице 4.

Композиция	Сополиаминокислота	Концентрация сополиаминокислоты	[ZnCl <sub>2</sub> ] (ммоль)	[NaCl] (ммоль)	Стабильность (неделя)
CB4-1	B23	3,1	0,5	0	> 17
CB4-2	B23	2,6	0,5	10	> 17
CB4-3	B23	2,0	1	10	> 17
CB4-5	B14	1,5	0,5	-	> 23
CB4-7	B26	2,0	0,5	-	> 6

Таблица 4: Результаты стабильности композиций сополиаминокислота/инсулин гларгин инсулин лизпро при 30 °С в статических условиях.

Сополиаминокислоты B23, B14, B26 позволяют солубилизовать инсулин гларгин в присутствии инсулина лизпро при нейтральном рН и приводят к композиции, имеющей хорошую физическую стабильность. Добавление соли и цинка в композиции,

содержащие сополиаминокислоту B23, позволяет поддерживать хорошую физическую стабильность при использовании пониженной концентрации сополиаминокислоты B23.

Пример CD3: Осаждение инсулина гларгина после смешивания композиций сополиаминокислоты/75 ед/мл инсулина гларгина/25 ед/мл с инсулином лизпро в моделируемой физиологической среде.

Этот тест демонстрирует осаждение инсулина гларгина после инъекции в моделируемой физиологической среде при физиологическом рН и ионной силе и содержащей альбумин. Эти условия помогают имитировать поведение композиции после подкожной инъекции. К 100 мкл сополиаминокислоты/75 ед/мл инсулина гларгина/25 ед/мл инсулина лизпро добавляют 100 мкл 20 мг/мл раствора бычьего альбумина в фосфатном буфере при рН 7,4. Фосфатный буфер (PBS или фосфатный буферный раствор) концентрируют таким образом, чтобы содержание NaCl и фосфата составляло 140 мМ и 10 мМ соответственно после смешивания с композицией. За осаждением гларгина в этой среде следят при температуре окружающей среды (20-25 °С) измерениями поглощения при 450 нм смесей в течение 30 минут. Измерения абсорбции выполняются с использованием многолуночного планшет-ридера, видимого в УФ-диапазоне.

Абсорбция увеличивается, пока не достигнет плато. Время осаждения гларгина определяется как время, необходимое для того, чтобы измеренная оптическая плотность была больше или равна 80% от значения плато.

Композиция	Сополиамино кислота	Сополиамино кислоты (в мг/мл)	Концентрация	Время осаждения (минута)
CB4-1	B23	3,1		2
CB4-2	B23	2,6		3
CB4-5	B14	1,5		2
CB4-8	B9	1,5		2
CB4-9	B6	2,6		3
CB4-10	CE1	2,0		4
CB4-11	CE2	2,0		4
CB4-4	B23	1,5		1

Таблица 5: Время осаждения инсулина гларгина после смешивания композиций сополиаминокислота/инсулин гларгин/инсулин лизпро со средой, имитирующей

подкожную среду.

Композиции сополиаминокислота/инсулин гларгин/инсулин лизпро согласно изобретению приводят к быстрому осаждению гларгина после смешивания со средой, имитирующей подкожную среду.

#### Часть D Фармакокинетика

D1: Протокол фармакокинетических измерений составов инсулина гларгина и инсулина лизпро.

Исследования на собаках проводились с целью оценки фармакокинетики инсулинов после введения композиции сополиаминокислота В23/инсулин гларгин (150 ед/мл)/инсулин лизпро (50 ед/мл).

Фармакокинетические профили инсулина гларгина (сумма циркулирующей концентрации инсулина гларгина и его основного метаболита М1) и инсулина лизпро были получены для этой композиции.

Десяти животным, находящимся в условиях голодания в течение приблизительно 17,5 часов, инъекировали подкожным путем в дозе 0,68 ед/кг инсулина. Образцы крови берут в течение 16 часов после введения для описания фармакокинетики инсулинов. Уровни гларгина, гларгина-М1 и лизпро определяются с помощью специального метода биоанализа.

Определены фармакокинетические параметры:

AUC<sub>0-1 ч</sub>, AUC<sub>0-2 ч</sub>, AUC<sub>10-16 ч</sub>, AUC<sub>13-16 ч</sub> соответствует площади под кривой концентраций инсулина гларгина (и его метаболита М1) в зависимости от времени от 0 до 1 ч, 0 и 2 ч, 10 и 16 ч и 13 и 16 ч после введения соответственно;

AUC<sub>0-30 мин</sub>, AUC<sub>0-1 ч</sub>, AUC<sub>8-16 ч</sub> соответствует площади под кривой концентраций инсулина лизпро как функции времени от 0 до 0,5 ч, 0 и 1 ч и 8 и 16 ч после введения соответственно;

AUC последний соответствует области под кривой от времени 0 до последнего времени измерения, выполненного на объекте.

В таблице 6 далее приведены различные фармакокинетические параметры инсулина гларгина и инсулина лизпро.

	Инсулин гларгин (150 ед/мл)				Инсулин Лизпро (50 ед/мл)		
	AUC <sub>0-1ч/AUC последн</sub>	AUC <sub>0-2ч/AUCп последний</sub>	AUC <sub>10-16ч/AUCп последний</sub>	AUC <sub>13-16ч/AUCп последний</sub>	AUC <sub>0-30мин/AU Споследни</sub>	AUC <sub>0-1ч/AUCп последний</sub>	AUC <sub>8-16ч/AUCп последний</sub>

	ий (%)	(%)	(%)	(%)	й (%)	(%)	(%)
СВ							3,5
5-1	19,6	28,7	19,8	8,2	25,4	48,0	

Таблица 6: Средние фармакокинетические параметры (соотношение сред) композиции СВ5-1, включающей сополиаминокислоту В23/150 ед/мл инсулина гларгина/50 ед/мл инсулина лизпро.

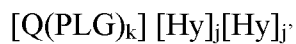
Полученные результаты показывают, что, с одной стороны, компонент гларгина в композиции быстро абсорбируется (AUC0-1ч и AUC0-2ч), сохраняя при этом его основные свойства со значительным покрытием в конечной части времени наблюдения (AUC10-16ч и AUC13-16ч).

Кроме того, компонент лизпро быстро абсорбируется (AUC0-30мин и AUC0-1ч) и сохраняет свои прандиальные свойства. Действительно, лизпро больше не наблюдается через 8 ч (AUC8-16 ч).

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Композиция в форме водного раствора для инъекций, где рН составляет от 6,0 до 8,0, включающая по меньшей мере:

базальный инсулин, изоэлектрическая точка рI которого составляет от 5,8 до 8,5;  
сополиаминокислоту, состоящую из глутаминовых или аспарагиновых звеньев, выбранную среди сополиаминокислот в соответствии с формулой I, как определено ниже:



Формула I

где:

$$j \geq 1; 0 \leq j' \leq n'1; k \geq 2,$$

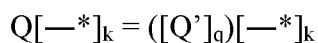
указанная сополиаминокислота в соответствии с формулой I несет по меньшей мере один гидрофобный радикал -Hy, карбоксилатные заряды и состоит по меньшей мере из двух цепей глутаминовых или аспарагиновых звеньев PLG, связанных вместе по меньшей мере двухвалентным линейным или разветвленным радикалом или спейсером  $Q[-*]_k$ , состоящим из алкильной цепи, содержащей один или множество гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из атомов азота и кислорода, и/или несущей один или множество гетероатомов, состоящих из радикалов азота и кислорода и/или радикалов, несущих один или множество гетероатомов, состоящих из атомов азота и кислорода и/или карбоксильных функций,

- указанный радикал или спейсер  $Q[-*]_k$  связан по меньшей мере с двумя глутаминовыми или аспарагиновыми звеньями цепи PLG амидной функцией и,

- указанные амидные функции, связывающие указанный радикал или спейсер  $Q[-*]_k$ , связанные с указанными по меньшей мере двумя цепями глутаминовых или аспарагиновых звеньев, являются результатом реакции между аминной функцией и кислотной функцией, соответственно, переносимой прекурсором Q' радикала или спейсера  $Q[-*]_k$  или глутаминовой или аспарагиновой единицей,

указанный гидрофобный радикал -Hy связан либо с концевой «аминокислотной» единицей и тогда  $j \geq 1$ , либо с карбоксильной функцией, связанной с одной из цепей глутаминовой или аспарагиновой единиц PLG, и тогда  $j' = n'1$  и  $n'1$  означает среднее число мономерных звеньев, несущих гидрофобный радикал -Hy.

2. Композиция по п. 1, отличающаяся тем, что указанный радикал или спейсер  $Q[-*]_k$  выбран из радикалов в соответствии с формулой II:

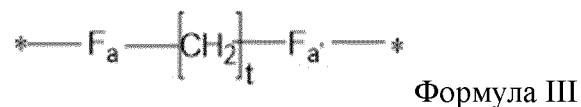


Формула II

где  $1 \leq q \leq 5$ .

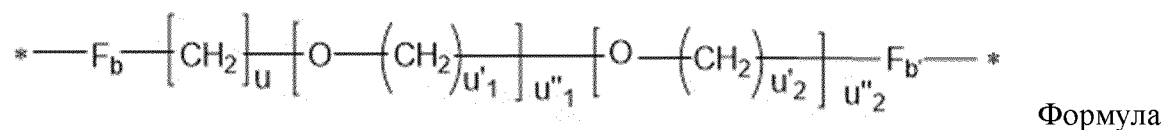
3. Композиция по любому из предыдущих пунктов, отличающаяся тем, что указанные радикалы Q', одинаковые или разные, выбраны из группы, состоящей из радикалов в соответствии с формулами III-VII, приведенными ниже, с образованием Q [-\*]k

радикалом в соответствии с формулой III



где  $1 \leq t \leq 8$ ,

радикалом в соответствии с формулой IV:



IV

где:

по меньшей мере один из  $u_1''$  или  $u_2''$  отличается от 0,

если  $u_1'' \neq 0$  то  $u_1' \neq 0$  и если  $u_2'' \neq 0$  то  $u_2' \neq 0$ ,

$u_1'$  и  $u_2'$  являются одинаковыми или различными и,

$2 \leq u \leq 4$ ,

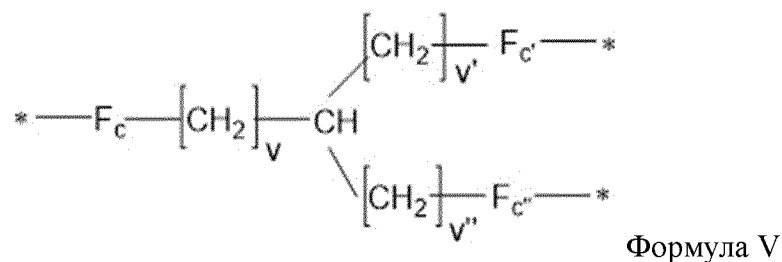
$0 \leq u_1' \leq 4$ ,

$0 \leq u_1'' \leq 4$ ,

$0 \leq u_2' \leq 4$ ,

$0 \leq u_2'' \leq 4$ ,

радикалом в соответствии с формулой V:

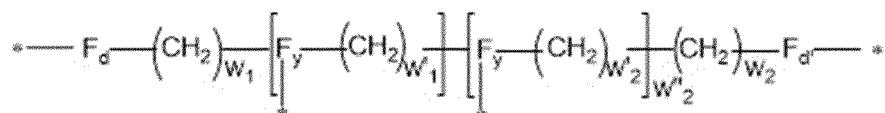


где:

$v$ ,  $v'$  и  $v''$  одинаковые или разные,

$v + v' + v'' \leq 15$ ,

радикалом в соответствии с формулой VI:



Формула VI

где:

$w_1'$  отличается от 0,

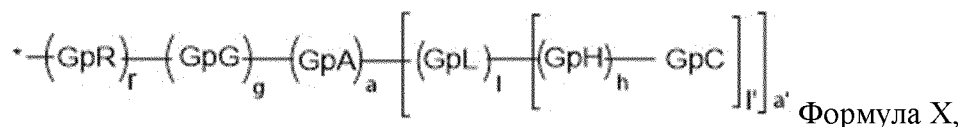
$0 \leq w_2'' \leq 1$ ,

$w_1 \leq 6$  и  $w_1' \leq 6$  и/или  $w_2 \leq 6$  и  $w_2' \leq 6$ ,

где  $F_x = F_a, F_b, F_c, F_d, F_a', F_b', F_c', F_c''$  и  $F_d'$  одинаковые или разные, представляющие функции -NH- или -CO-, и  $F_y$ , представляющий трехвалентный атом азота -N=,

два радикала  $Q'$  связаны вместе ковалентной связью между карбонильной функцией  $F_x = -CO-$  и аминной функцией  $F_x = -NH-$  или  $F_y = -N=$ , образуя таким образом амидную связь.

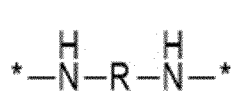
4. Композиция по любому из предыдущих пунктов, отличающаяся тем, что гидрофобный радикал -Nu выбран из радикалов в соответствии с формулой X, как определено ниже:



Формула X,

где

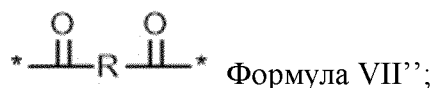
GrR выбран среди радикалов в соответствии с формулами VII, VII' или VII'':



Формула VII



Формула VII' или



Формула VII'';

GrG и GrH, одинаковые или разные, выбраны среди радикалов в соответствии с формулами XI или XI':

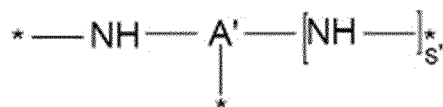


Формула XI



Формула XI',

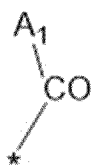
GrA выбран среди радикалов в соответствии с формулой VIII



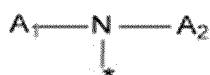
Формула VIII,

при этом  $A'$  выбран среди радикалов в соответствии с VIII', VIII'' или VIII'''

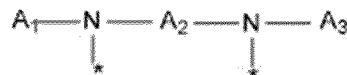




Формула VIII'

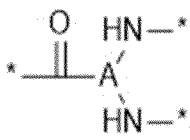


Формула VIII''



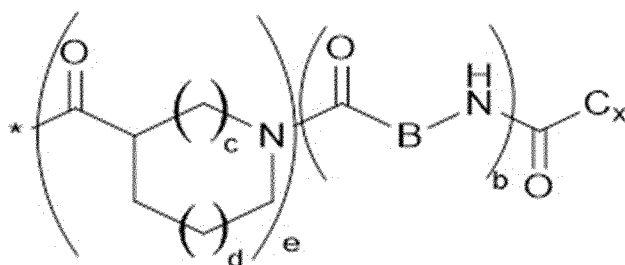
Формула VIII''',

GrL выбран среди радикалов в соответствии с формулой XII



Формула XII,

GrC представляет собой радикал в соответствии с формулой IX:



Формула IX;

\* указывают сайты связывания различных групп, связанных амидными функциями;  
a представляет собой целое число, равное 0 или 1 и  $a' = 1$ , если  $a = 0$  и  $a' = 1, 2$  или 3 если  $a = 1$ ;

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

b представляет собой целое число, равное 0 или 1;

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

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

e представляет собой целое число, равное 0 или 1;

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

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

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

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

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

$A, A_1, A_2$  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 радикал, выбранный из группы, состоящей из незамещенного

эфирного или полиэфирного радикала, содержащего от 4 до 14 атомов углерода и от 1 до 5 атомов кислорода, или линейного или разветвленного алкильного радикала, необязательно содержащего ароматическое ядро, содержащее от 1 до 9 атомов углерода;

$C_x$  представляет собой линейный или разветвленный одновалентный алкильный радикал, необязательно содержащий циклическую часть, где  $x$  обозначает число атомов углерода и  $6 < x < 25$ :

когда гидрофобный радикал -Ну несет 1 -GrC, тогда  $9 \leq x \leq 25$ ,

когда гидрофобный радикал -Ну несет 2 -GrC, тогда  $9 \leq x \leq 15$ ,

когда гидрофобный радикал -Ну несет 3 -GrC, тогда  $7 \leq x \leq 13$ ,

когда гидрофобный радикал -Ну несет 4 -GrC, тогда  $7 \leq x \leq 11$ ,

когда гидрофобный радикал -Ну несет, по меньшей мере, 5 -GrC, тогда  $6 \leq x \leq 11$ ,

G представляет собой разветвленный алкильный радикал с 1-8 атомами углерода, причем указанный алкильный радикал несет одну или множество функций свободной карбоновой кислоты,

R представляет собой радикал, выбранный из группы, состоящей из линейного или разветвленного двухвалентного алкильного радикала, содержащего от 1 до 12 атомов углерода, линейного или разветвленного двухвалентного алкильного радикала, содержащего от 1 до 12 атомов углерода, несущего одну или множество 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) -Ну в соответствии с формулой X связан с PLG:

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

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

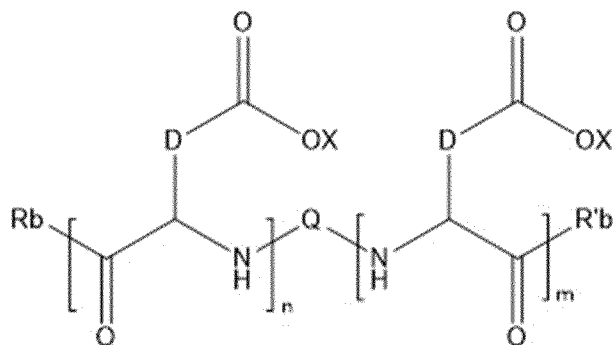
соотношение M между числом гидрофобных радикалов и числом глутаминовых или аспарагиновых единиц составляет от  $0 < M \leq 0,5$ ;

когда множество 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;

функция свободной карбоновой кислоты находится в форме соли щелочного катиона, выбранной из группы, состоящей из  $\text{Na}^+$  и  $\text{K}^+$ .

5. Композиция по любому из предыдущих пунктов, отличающаяся тем, что сополиаминокислота, несущая карбоксилатные заряды и по меньшей мере один гидрофобный радикал -Ну, выбрана среди сополиаминокислот в соответствии с формулой XXXb, приведенной ниже:



формула XXXb,

где

D представляет, независимо, или группу  $-\text{CH}_2-$  (аспарагиновая кислота) или группу  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  (глутаминовая кислота),

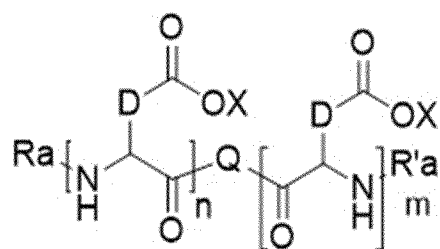
X представляет катионный объект, выбранный из группы, содержащей щелочные катионы,

$\text{R}_b$  и  $\text{R}'_b$ , одинаковые или разные, представляют собой либо гидрофобный радикал -Ну, либо радикал, выбранный из группы, состоящей из H, линейной ацильной группы C2-C10, разветвленной ацильной группы C3-C10, бензила, концевое «аминокислотного» звена и пироглутамата,

Q и Ну представляют собой такие, как определено выше,

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

6. Композиция по любому из предыдущих пунктов, отличающаяся тем, что сополиаминокислота, несущая карбоксилатные заряды и по меньшей мере один гидрофобный радикал -Ну, выбрана среди сополиаминокислот в соответствии с формулой XXXa, приведенной ниже:



Формула XXXa,

где

D представляет, независимо, или группу  $-\text{CH}_2-$  (аспарагиновая кислота) или группу  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  (глутаминовая кислота),

X представляет катионный объект, выбранный из группы, содержащей щелочные катионы,

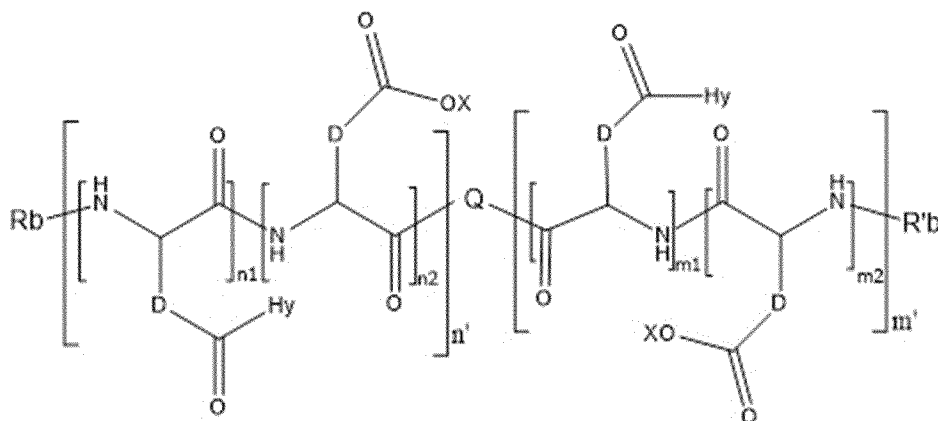
$R_a$  и  $R'_a$ , одинаковые или разные, представляют собой либо гидрофобный радикал -Hy, либо радикал, выбранный из группы, состоящей из H, линейной ацильной группы C2-C10, разветвленной ацильной группы C3-C10, бензила, концевой «аминокислотного» звена и пироглутамата,

по меньшей мере один из  $R_a$  и  $R'_a$  является гидрофобным радикалом -Hy,

Q и -Hy представляют собой такие, как определено выше,

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

7. Композиция по любому из предыдущих пунктов, отличающаяся тем, что сополиаминокислота, несущая карбоксилатные заряды и по меньшей мере один гидрофобный радикал -Hy, выбрана среди сополиаминокислот в соответствии с формулой XXXb', приведенной ниже:



Формула

XXXb',

где:

D и X представляют собой такие, как определено выше,

Q и Hy представляют собой такие, как определено выше,

$R_b$  и  $R'_b$ , одинаковые или разные, представляют собой либо гидрофобный радикал -Hy, либо радикал, выбранный из группы, состоящей из -OH, аминогруппы, концевой «аминокислотного» звена и пироглутамата,

по меньшей мере один из  $R_b$  и  $R'_b$  представляет собой гидрофобный радикал -Hy,

$n_1 + m_1$  представляет количество глутаминовых звеньев или аспарагиновых звеньев цепей PLG сополиаминокислоты, несущей радикал -Hy,

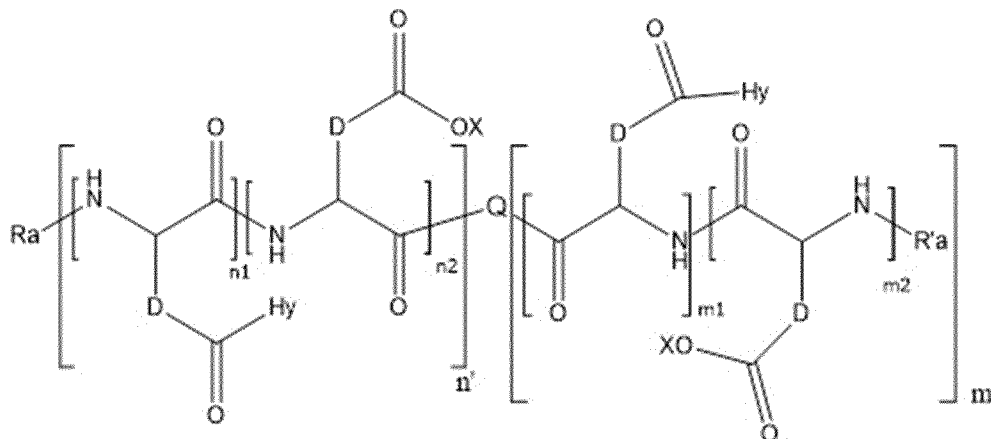
$n_2 + m_2$  представляет число глутаминовых звеньев или аспарагиновых звеньев

цепей PLG сополиаминокислоты, не несущей радикал -Hy,

$$n_1+n_2 = n' \text{ и } m_1+m_2 = m',$$

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

8. Композиция по любому из предыдущих пунктов, отличающаяся тем, что сополиаминокислота, несущая карбоксилатные заряды и по меньшей мере один гидрофобный радикал -Hy, выбрана среди сополиаминокислот в соответствии с формулой XXXa', приведенной ниже:



Формула XXXa',

где:

D, X, Ra и R'a представляют собой такие, как определено выше,

Q и Hy представляют собой такие, как определено выше,

$n_1+m_1$  представляет количество глутаминовых звеньев или аспарагиновых звеньев цепей PLG сополиаминокислоты, несущей радикал -Hy,

$n_2+m_2$  представляет число глутаминовых звеньев или аспарагиновых звеньев цепей PLG сополиаминокислоты, не несущей радикал -Hy,

$$n_1+n_2 = n' \text{ и } m_1+m_2 = m'.$$

9. Композиция по любому из пп. 4-8, отличающаяся тем, что сополиаминокислота, несущая карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы, выбрана среди сополиаминокислот в соответствии с формулами XXXa, XXXa', XXXb или XXXb', в которых сополиаминокислота выбрана среди сополиаминокислот, где группа D представляет собой группу  $-\text{CH}_2-$  (аспарагиновая единица).

10. Композиция по любому из пп. 4-8, отличающаяся тем, что сополиаминокислота, несущая карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы, выбрана среди сополиаминокислот в соответствии с формулами XXXa, XXXa', XXXb или XXXb', в которых сополиаминокислота выбрана среди сополиаминокислот, где группа D представляет собой  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  (глутаминовая единица).

11. Композиция по любому из предыдущих пунктов, отличающаяся тем, что базальным инсулином, изоэлектрическая точка которого составляет от 5,8 до 8,5, является инсулин гларгин.

12. Композиция по любому из предыдущих пунктов, отличающаяся тем, что она содержит от 40 до 500 ед/мл базального инсулина, изоэлектрическая точка которого составляет от 5,8 до 8,5.

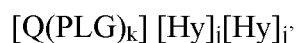
13. Композиция по любому из предыдущих пунктов, отличающаяся тем, что концентрация сополиаминокислоты, несущей карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы, составляет не более 60 мг/мл.

14. Композиция по любому из предыдущих пунктов, отличающаяся тем, что концентрация сополиаминокислоты, несущей карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы, составляет не более 40 мг/мл.

15. Композиция по любому из предыдущих пунктов, отличающаяся тем, что концентрация сополиаминокислоты, несущей карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы, составляет не более 20 мг/мл.

16. Композиция по любому из предыдущих пунктов, отличающаяся тем, что концентрация сополиаминокислоты, несущей карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы, составляет не более 10 мг/мл.

17. Сополиаминокислота, несущая карбоксилатные заряды и по меньшей мере один гидрофобный радикал в соответствии с формулой X, выбрана среди сополиаминокислот в соответствии с формулой I:



Формула I,

где:

$$j \geq 1; 0 \leq j' \leq n-1 \text{ и } j + j' \geq 1 \text{ и } k \geq 2,$$

- указанная сополиаминокислота в соответствии с формулой I, несет по меньшей мере один гидрофобный радикал -Hy, карбоксилатные заряды и состоит по меньшей мере из двух цепей глутаминовых или аспарагиновых звеньев PLG, связанных вместе по меньшей мере двухвалентным линейным или разветвленным радикалом или спейсером  $Q[-*]_k$ , состоящим из алкильной цепи, содержащей один или множество гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из атомов азота и кислорода, и/или несущей один или множество гетероатомов, состоящих из радикалов азота и кислорода и/или радикалов, несущих один или множество гетероатомов, состоящих из атомов азота и кислорода и/или карбоксильных функций,

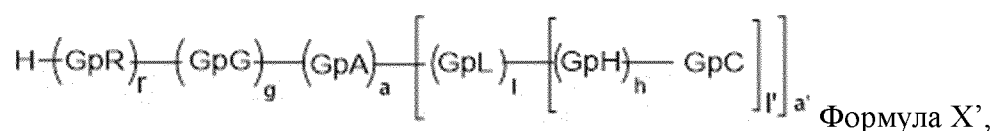
- указанный радикал или спейсер  $Q[-*]_k$  связан по меньшей мере с двумя

глутаминовыми или аспарагиновыми звеньями цепи PLG амидной функцией и,

- указанные амидные функции, связывающие указанный радикал или спейсер  $Q[-*]_k$ , связанные с указанными по меньшей мере двумя цепями глутаминовых или аспарагиновых звеньев, являются результатом реакции между аминной функцией и кислотной функцией, соответственно, переносимой прекурсором  $Q'$  радикала или спейсера  $Q[-*]_k$  или глутаминовой или аспарагиновой единицей,

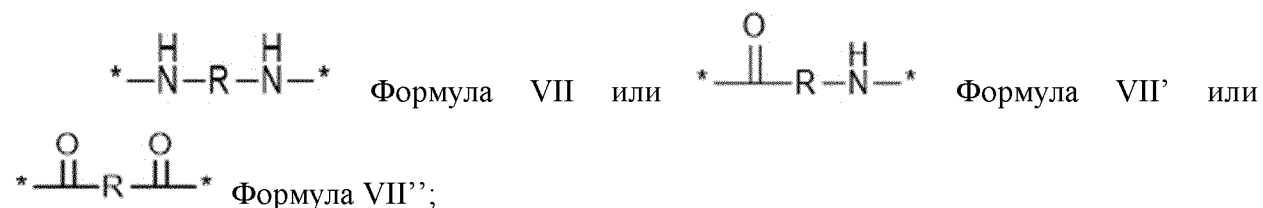
- указанный гидрофобный радикал -Ну связан либо с концевой «аминокислотной» единицей и тогда  $j \geq 1$ , либо с карбоксильной функцией, связанной с одной из цепей глутаминовой или аспарагиновой единиц PLG, и тогда  $j' = n'1$  и  $n'1$  означает среднее число мономерных звеньев, несущих гидрофобный радикал -Ну.

18. Прекурсор гидрофобного радикала Ну' выбран из соединений в соответствии с формулой X', как определено ниже:

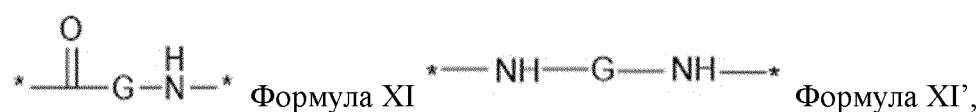


где

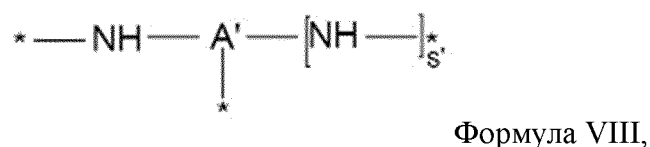
GpR выбран среди радикалов в соответствии с формулами VII, VII' или VII'':



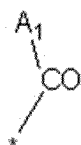
GpG и GpH, одинаковые или разные, выбраны среди радикалов в соответствии с формулами XI или XI':



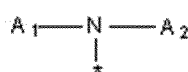
GpA выбран среди радикалов в соответствии с формулой VIII



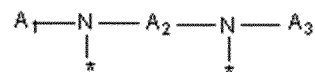
при этом  $A'$  выбран среди радикалов в соответствии с VIII', VIII'' или VIII'''



Формула VIII'

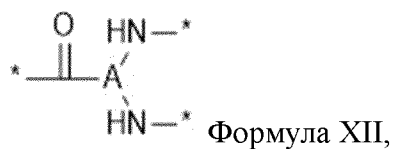


Формула VIII''

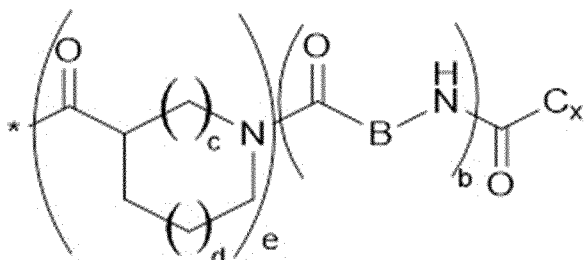


Формула VIII'''

GpL выбран среди радикалов в соответствии с формулой XII



GrC представляет собой радикал в соответствии с формулой IX:



\* указывают сайты связывания различных групп, связанных амидными функциями;  
a представляет собой целое число, равное 0 или 1 и  $a' = 1$ , если  $a = 0$  и  $a' = 1, 2$  или 3 если  $a = 1$ ;

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

b представляет собой целое число, равное 0 или 1;

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

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

e представляет собой целое число, равное 0 или 1;

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

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

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

$l'$  представляет собой целое число, равное 1 или 2;

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

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

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 радикал, выбранный из группы, состоящей из незамещенного эфирного или полиэфирного радикала, содержащего от 4 до 14 атомов углерода и от 1 до 5 атомов кислорода, или линейного или разветвленного алкильного радикала, необязательно содержащего ароматическое ядро, содержащее от 1 до 9 атомов углерода;

$C_x$  представляет собой радикал, выбранный из группы, состоящей из линейного или разветвленного одновалентного алкильного радикала, необязательно содержащего



циклическую часть, где  $x$  обозначает число атомов углерода и  $6 \leq x \leq 25$ :

когда гидрофобный радикал -Ну несет 1 -GrC, тогда  $9 \leq x \leq 25$ ,

когда гидрофобный радикал -Ну несет 2 -GrC, тогда  $9 \leq x \leq 15$ ,

когда гидрофобный радикал -Ну несет 3 -GrC, тогда  $7 \leq x \leq 13$ ,

когда гидрофобный радикал -Ну несет 4 -GrC, тогда  $7 \leq x \leq 11$ ,

когда гидрофобный радикал -Ну несет, по меньшей мере, 5 -GrC, тогда  $6 \leq x \leq 11$ ,

G представляет собой линейный или разветвленный двухвалентный алкильный радикал, содержащий от 1 до 8 атомов углерода, причем указанный алкильный радикал несет одну или множество функций свободной карбоновой кислоты(от),

R представляет собой радикал, выбранный из группы, состоящей из линейного или разветвленного двухвалентного алкильного радикала, содержащего от 1 до 12 атомов углерода, линейного или разветвленного двухвалентного алкильного радикала, содержащего от 1 до 12 атомов углерода, несущего одну или множество функций  $-\text{CONH}_2$  или незамещенный эфирный или полиэфирный радикал, содержащий от 4 до 14 атомов углерода и от 1 до 5 атомов кислорода:

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

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

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

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

когда множество 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;

функция свободной карбоновой кислоты находится в форме соли щелочного катиона, выбранной из группы, состоящей из  $\text{Na}^+$  и  $\text{K}^+$ .

19. Применение ионных частиц, выбранных из группы анионов, катионов и/или цвиттерионов, для улучшения физико-химической стабильности композиций по одному из пп. 1-16.