(19) Евразийское патентное ведомство

(11) 039363 (13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2022.01.18

(21) Номер заявки
201892737

(22) Дата подачи заявки
2017.06.07

(51) Int. Cl. ***A61K 9/08*** (2006.01)
A61K 47/34 (2017.01)
A61K 38/28 (2006.01)

(54) ИНЪЕКЦИОННЫЙ РАСТВОР ИНСУЛИНА, СОДЕРЖАЩИЙ СОПОЛИАМИНОКИСЛОТУ С ГИДРОФОБНЫМИ ОСТАТКАМИ

(31) **1655222**
(32) **2016.06.07**
(33) **FR**
(43) **2019.05.31**
(86) **PCT/EP2017/063865**
(87) **WO 2017/211903 2017.12.14**

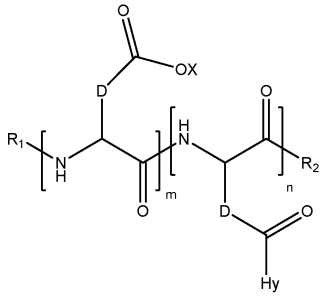
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
АДОСИА (FR)

(72) Изобретатель:
Жесслер Александр, Лааж Сеголен, Шарве Ришар, Сула Оливье (FR)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) US-A1-2013178415

(57) Изобретение относится к физически стабильным композициям в форме инъекционного водного раствора, pH которого составляет от 6,0 до 8,0, включающего, по меньшей мере, a) базальный инсулин, имеющий значение изоэлектрической точки (pI) от 5,8 до 8,5, и b) сополиаминокислоту, несущую карбоксилатные заряды и по меньшей мере один гидрофобный радикал, при этом указанная сополиаминокислота состоит из глутаминовых или аспарагиновых звеньев, имеющих структуру, выбранную из сополиаминокислот формулы VII



формула VII.

039363 B1

039363 B1

Изобретение относится к терапиям с использованием инъекции инсулина(инсулинов) для лечения диабета.

Изобретение относится к физически стабильным композициям в форме инъекционного водного раствора, pH которого составляет от 6,0 до 8,0, включающего по меньшей мере один базальный инсулин, имеющий значение изоэлектрической точки (pI) от 5,8 до 8,5, и сополиаминокислоту, несущую карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы.

Инсулинотерапия, или терапия диабета путем инъекции инсулина, существенно продвинулась за последние годы, в частности, благодаря разработке новых инсулинов, которые обеспечивают возможность лучшей коррекции гликемии у пациентов по сравнению с человеческим инсулином, и которые обеспечивают возможность лучшей стимуляции физиологической активности поджелудочной железы.

Когда у пациента диагностируют диабет II типа, назначается постепенное лечение. Сначала пациент принимает пероральные антидиабетические средства (OAD), такие как метформин. Когда применение только OAD больше недостаточно для регуляции уровня глюкозы в крови, необходимо изменить лечение, и в зависимости от индивидуальных особенностей пациента могут назначаться различные комбинации лечений. Например, пациент может принимать лечение на основе базального инсулина, такого как инсулин гларгин или инсулин детемир, в дополнение к OAD, а затем в зависимости от развития патологии лечение на основе базального инсулина и прандиального инсулина.

Кроме того, в настоящее время, чтобы обеспечить переход от лечений с использованием OAD к лечению базальным инсулином/прандиальным инсулином, когда прежние лечения больше не способны контролировать уровень глюкозы в крови, рекомендуются инъекции аналогов GLP-1 RA.

GLP-1 RA, агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида-1, представляют собой инсулинотропные пептиды или инкретины и относится к семейству желудочно-кишечных гормонов (или кишечных гормонов), которые стимулируют секрецию инсулина при слишком высокой гликемии, например, после еды.

Желудочно-кишечные гормоны (кишечные гормоны) также называют гормонами сытости. Они включают, в частности, GLP-1 RA (агонист рецептора глюкагоноподобного пептида-1) и GIP (глюкозозависимый инсулинотропный пептид), оксинтомодулин (производное проглюкагона), пептид YY, амилин, холецистокинин, панкреатический полипептид (PP), грелин и энтеростатин, которые имеют пептидные или белковые структуры. Они также стимулируют секрецию инсулина в ответ на глюкозу и жирные кислоты, и как таковые они являются потенциальными кандидатами для лечения диабета.

Среди указанных желудочно-кишечных гормонов GLP-1 RA являются такими, которые к настоящему времени привели к наилучшим результатам при разработке лекарственных средств. Они обеспечили возможность для пациентов, страдающих диабетом II типа, снижать массу тела и при этом иметь лучший контроль их гликемии.

Аналоги или производные GLP-1 RA также были разработаны, в частности, для улучшения их стабильности.

Кроме того, для диабетического пациента, чтобы покрытие его/ее ежедневные потребности в инсулине упрощенным образом, в настоящее время доступны два типа инсулинов, обладающих комплементарными действиями: прандиальные инсулины (или так называемые быстродействующие инсулины) и базальные инсулины (или так называемые инсулины кратковременного действия).

Прандиальные инсулины обеспечивают быстрый контроль (метаболизация и/или накопление) глюкозы, потребленной с пищей и перекусами. Пациент должен самостоятельно вводить инъекцию прандиального инсулина перед каждым приемом пищи, т.е. примерно от 2 до 3 инъекций в день. Прандиальные инсулины, наиболее часто используемые, представляют собой человеческий рекомбинантный инсулин, Новолог® (инсулин аспарт от NOVO NORDISK), Хумалог® (инсулин лизпро от ELI LILLY) и Апидра® (инсулин глулизин от SANOFI).

Назальные инсулины обеспечивают поддержание гликемического гомеостаза пациента вне периодов приема пищи. Они действуют, по существу, блокируя эндогенную выработку глюкозы (печеночная глюкоза). Ежедневная доза базального инсулина обычно соответствует 40-50% от общей ежедневной потребности в инсулине. В зависимости от используемого базального инсулина эту дозу вводят в виде 1 или 2 инъекций, распределенных равномерно в течение дня. Базальные инсулины, наиболее часто используемые, представляют собой Левемир® (инсулин детемир от NOVO NORDISK) и Лантус® (инсулин гларгин от SANOFI).

Для полноты картины следует отметить, что NPH (инсулин NPH, что означает нейтральный протамин-инсулин Хагедорна; Хумалин NPH®, Инсулатард®) является самым старым базальным инсулином. Этот препарат получают в результате осаждения человеческого инсулина (анионный при нейтральном pH) катионным белком протамином. Образовавшиеся таким образом микрокристаллы диспергируются в водной суспензии и медленно растворяются после подкожной инъекции. Это медленное растворение обеспечивает пролонгированное высвобождение инсулина. Однако это высвобождение не обеспечивает постоянную концентрацию инсулина в течение некоторого времени. Профиль высвобождения колоколообразный и продолжается только 12-16 ч. Поэтому указанный инсулин вводят два раза в день. Этот ба-

зальный инсулин NPH значительно менее эффективен, чем современные базальные инсулины Левемир® и Лантус®. NPH представляет собой базальный инсулин средней продолжительности действия.

Принцип NPH развился с появлением быстрых аналогов инсулина, дающих начало так называемым "премиксным" продуктам, которые предлагают быстрое действие и средней продолжительности действие одновременно. Novolog Mix® (NOVO NORDISK) и Humalog Mix® (ELI LILLY) представляют собой препараты, содержащие быстрый аналог инсулина, Новолог® и Хумалог®, частично связанный в комплекс протамином. Таким образом, эти препараты содержат микрокристаллы аналога инсулина, действие которых называют средним по продолжительности, и часть инсулина, которая остается растворимой, действие которой является быстрым. Эти препараты действительно предлагают преимущество быстрого инсулина, но они также имеют недостаток NPH, т.е. продолжительность действия, ограниченную 12-16 ч, и колокообразный профиль высвобождения инсулина. Однако эти продукты позволяют пациенту самостоятельно вводить базальный инсулин средней продолжительности действия вместе с быстродействующим прандиальным инсулином в виде одной инъекции. И многие пациенты хотят уменьшить количество инъекций.

В настоящее время поставляемые на рынок базальные инсулины можно классифицировать на основании технического решения, которое делает возможным получение пролонгированного действия, и в настоящее время используют два подхода.

Первый подход с использованием инсулина детемира включает in vivo связывание с альбумином. Это предполагает аналог, растворимый при pH 7, который включает боковую цепь жирной кислоты (тетрадеканоил), связанную в положении B29, что позволяет, in vivo, этому инсулину объединяться с альбумином. Его пролонгированное действие преимущественно получают за счет этой аффинности в отношении альбумина после подкожной инъекции.

Однако его фармакокинетический профиль не может охватывать весь день, и, как результат, его обычно используют в виде двух инъекций ежедневно.

Другой инсулин, который растворим при pH 7, представляет собой инсулин деглудек, поставляемый на рынок под названием Тресиба®[d]. Он также включает боковую цепь жирной кислоты, связанную с инсулином (гексадекандиоил-γ-L-Glu).

Второй подход с использованием инсулина гларгина включает осаждение при физиологическом pH. Инсулин гларгин представляет собой аналог человеческого инсулина, полученный путем удлинения С-концевой части В цепи человеческого инсулина двумя аргининовыми остатками и путем замены аспарагинового остатка A21 глициновым остатком (US 5656722). Добавление двух аргининовых остатков было предназначено для регулирования pI (изоэлектрическая точка) инсулина гларгина при физиологическом pH, чтобы, таким образом, сделать аналог человеческого инсулина нерастворимым в физиологической среде.

Кроме того, замена A21 предназначена для того, чтобы сделать инсулин гларгин стабильным при кислотном pH и чтобы его можно было формулировать в виде раствора, который представляет собой инъекционный раствор при кислотном pH. В процессе подкожной инъекции переход инсулина гларгина от кислотного pH (pH 4-4,5) до физиологического pH (нейтральный pH) вызывает его осаждение под кожей. Медленное повторное растворение микрочастиц инсулина гларгина обеспечивает медленное и пролонгированное действие.

Гипогликемический эффект инсулина гларгина является практически постоянным на протяжении 24 ч, что позволяет большинству пациентов ограничиваться одной инъекцией в день.

Инсулин гларгин сегодня считается наиболее часто используемым базальным инсулином.

Однако обязательно кислотный pH композиций базальных инсулинов, изоэлектрическая точка которых имеет значение от 5, 8 до 8,5, для инсулина гларгинового типа может быть реальным недостатком, поскольку этот кислотный pH препарата инсулина гларгина иногда вызывает боль у пациентов в процессе инъекции, и особенно потому, что он делает невозможным формулирование с другими белками, особенно с прандиальными инсулинами, поскольку последние нестабильны при кислотном pH. Невозможность формулирования прандиального инсулина при кислотном pH возникает из-за того, что в этих условиях прандиальный инсулин подвергается побочной реакции дезамидирования в положении A21, что не позволяет ему соответствовать требованиям стабильности, предъявляемым к инъекционным лекарственным препаратам.

К настоящему времени в заявках WO 2013/021143 A1, WO 2013/104861 A1, WO 2014/124994 A1 и WO 2014/124993 A1 было продемонстрировано, что можно сделать растворимыми эти базальные инсулины типа инсулина гларгина, имеющего изоэлектрическую точку от 5,8 до 8,5, при нейтральном pH, одновременно поддерживая при этом разницу растворимости между in-vitro средой (которая его содержит) и in-vivo средой (под кожей) независимо от pH.

В частности, заявка WO 2013/104861 A1 описывает композиции в форме инъекционного водного раствора, pH которого составляет от 6,0 до 8,0, включающего, по меньшей мере, (a) базальный инсулин, имеющий изоэлектрическую точку pI от 5,8 до 8,5, и (b) сополиаминокислоту, которая несет карбоксилатные заряды и которая замещена гидрофобными радикалами.

Основным недостатком этих композиций предшествующего уровня техники является то, что они недостаточно стабильны, чтобы соответствовать требованиям, предъявляемым к фармацевтическим композициям.

В примерах в экспериментальной части настоящей патентной заявки продемонстрировано, что композиции, описанные, в частности, в WO 2013/104861 A1, демонстрируют неудовлетворительную стабильность с течением времени.

Поэтому необходмо найти раствор, который позволяет растворять базальный инсулин, имеющий значение изоэлектрической точки (pI) от 5,8 до 8,5, сохраняя при этом его базальный профиль после инъекции, но который также позволяет соответствовать стандартным условиям физической стабильности для фармацевтических продуктов на основе инсулина.

К удивлению, заявителем было обнаружено, что сополиаминокислоты, несущие карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы, в соответствии с изобретением позволяют получить композиции в форме растворов, которые не только соответствуют требованиям, описанным в WO 2013/104861 A1, но которые также способны придавать улучшенную физическую стабильность указанной композиции, без необходимости увеличения количества используемых эксципиентов.

Эти технические характеристики, никогда не достигаемые a priori, кроме того, поддерживаются, когда базальный инсулин, имеющий значение изоэлектрической точкии 5,8 до 8,5, объединяют в композицию с прандиальным инсулином и/или желудочно-кишечным гормоном.

Таким образом, к удивлению, аффинность сополиаминокислот в соответствии с изобретением в отношении инсулина гларгина повышалась, что делает возможным достижение солюбилизации и стабилизации растворов инсулина гларгина при отношении [Hy]/[базальный инсулин] ниже, чем известное из предшествующего уровня техники; кроме того, эти результаты получены без изменения, и даже при улучшении, склонности инсулина гларгина к осаждению, как продемонстрировано в экспериментальной части.

Это улучшение аффинности также позволяет ограничить уровень воздействия указанных эксципиентов в контексте длительных лечений.

Сополиаминокислоты, несущие карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы Hy, в соответствии с изобретением демонстрируют отличную устойчивость к гидролизу. Это может быть показано, в частности, в ускоренных условиях, например, путем испытаний на гидролиз при щелочном pH (pH 12).

Кроме того, испытания на ускоренное окисление, например окисление по Фентону, показывают, что сополиаминокислоты, несущие карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы Hy, демонстрируют хорошую устойчивость к окислению.

Изобретение, таким образом, относится к физически стабильным композициям в форме инъекционного водного раствора, pH которого составляет от 6,0 до 8,0, включающего по меньшей мере

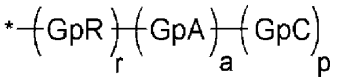
a) один базальный инсулин, изоэлектрическая точка (pI) которого имеет значение от 5,8 до 8,5, и

b) сополиаминокислоту, несущую карбоксилатные заряды и по меньшей мере один гидрофобный радикал формулы I.

В одном варианте осуществления изобретение относится к композиции в форме инъекционного водного раствора, pH которого составляет от 6,0 до 8,0, включающего по меньшей мере

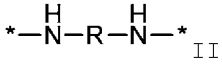
a) один базальный инсулин, изоэлектрическая точка pI которого имеет значение от 5,8 до 8,5;

b) сополиаминокислоту, несущую карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы Hy, при этом указанная сополиаминокислота состоит из глутаминовых или аспарагиновых звеньев и указанные гидрофобные радикалы Hy имеют следующую формулу I:



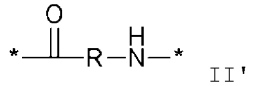
в которой

GpR представляет собой радикал формулы II или II'



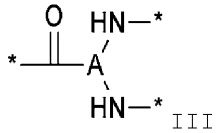
II

или



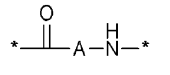
II'

GpA представляет собой радикал формулы III или III'



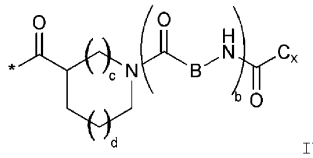
III

или



III'

GpC представляет собой радикал формулы IV



IV

Hy включает больше чем 30 атомов углерода;

* указывает места присоединения различных групп, связанных амидными функциями;

a представляет собой целое число, имеющее значение 0 или 1;

b представляет собой целое число, имеющее значение 0 или 1;

p представляет собой целое число, имеющее значение 1 или 2, и

когда p равен 1, тогда a равен 0 или 1 и GpA представляет собой радикал формулы III', и

когда p равен 2, тогда a равен 1 и GpA представляет собой радикал формулы III;

c представляет собой целое число, имеющее значение 0 или 1, и,

когда c равен 0, тогда d равен 1 или 2;

d представляет собой целое число, имеющее значение 0, до 1 или 2;

r представляет собой целое число, имеющее значение 0 или 1, и

когда r равен 0, тогда гидрофобный радикал формулы I связан с полиаминокислотой через ковалентную связь между карбонилом гидрофобного радикала и атомом азота в N-концевом положении сополиаминокислоты с образованием, таким образом, амидной функции, образующейся в результате взаимодействия аминной функции в N-концевом положении предшественника сополиаминокислоты и кислотной функции, происходящей из предшественника гидрофобного радикала, и

когда r равен 1, тогда гидрофобный радикал формулы I связан с сополиаминокислотой

через ковалентную связь между атомом азота гидрофобного радикала и карбонилом сополиаминокислоты с образованием, таким образом, амидной функции, образующейся в результате взаимодействия аминной функции предшественника гидрофобного радикала и кислотной функции, происходящей из предшественника сополиаминокислоты, или

через ковалентную связь между карбонилом гидрофобного радикала и атомом азота в N-концевом положении сополиаминокислоты с образованием, таким образом, амидной функции, образующейся в результате взаимодействия кислотной функции предшественника гидрофобного радикала и аминной функции в N-концевом положении, происходящей из предшественника сополиаминокислоты;

R представляет собой радикал, выбранный из группы, состоящей из

линейного или разветвленного двухвалентного алкильного радикала, включающего, когда GpR представляет собой радикал формулы II, от 2 до 12 атомов углерода, или когда GpR представляет собой радикал формулы II', от 1 до 11 атомов углерода;

линейного или разветвленного двухвалентного алкильного радикала, включающего, когда GpR представляет собой радикал формулы II, от 2 до 11 атомов углерода, или когда GpR представляет собой радикал формулы II', от 1 до 11 атомов углерода, при этом указанный алкильный радикал несет одну или несколько $-CONH_2$ функций, и

незамещенного эфирного или полиэфирного радикала, включающего от 4 до 14 атомов углерода и от 1 до 5 атомов кислорода;

A представляет собой линейный или разветвленный алкильный радикал, включающий от 1 до 6 атомов углерода;

B представляет собой линейный или разветвленный алкильный радикал, необязательно, включающий ароматическое кольцо, включающее от 1 до 9 атомов углерода;

C_x представляет собой линейный или разветвленный одновалентный алкильный радикал, где x указывает количество атомов углерода, и

когда p равен 1, x имеет значение от 11 до 25 ($11 \leq x \leq 25$);

когда p равен 2, x имеет значение от 9 до 15 ($9 \leq x \leq 15$);

соотношение i между количеством гидрофобных радикалов и количеством глутаминовых или аспарагиновых звеньев находится между $0 < i \leq 0,5$;

когда сополиаминокислота несет несколько гидрофобных радикалов, тогда они являются одинаковыми или отличными друг от друга,

степень полимеризации DP в глутаминовых или аспарагиновых звеньях составляет от 5 до 250;

свободные кислотные функции находятся в форме соли щелочного катиона, выбранного из группы, состоящей из Na^+ и K^+.

pH композиций в соответствии с изобретением составляет от 6,0 до 8,0, предпочтительно от 6,6 до 7,8 или более предпочтительно от 6,8 до 7,6.

Указанная сополиаминокислота, несущая карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы Hy,

растворима в водном растворе при pH от 6 до 8, при температуре 25°C и при концентрации меньше чем 60 мг/мл.

Термин "физически стабильная композиция" следует понимать как означающий композиции, которые удовлетворяют критериям визуального контроля, описанным в европейской, американской и международной Фармакопеях, иначе говоря, композиции, которые являются прозрачными и не содержат никаких видимых частиц, но которые также являются бесцветными.

Термин "инъекционный водный раствор" следует понимать как означающий растворы, где растворителем является вода, которые удовлетворяют условиям EP и US Фармакопей.

Термин "сополиаминокислота, состоящая из глутаминовых или аспарагиновых звеньев" следует понимать как означающий нециклические линейные цепи звеньев глутаминовой кислоты или аспарагиновой кислоты, которые связаны друг с другом пептидными связями, при этом указанные цепи имеют С-концевую часть, соответствующую карбоновой кислоте, на одном конце и N-концевую часть, соответствующую амину, на другом конце цепи.

"Растворимый" следует понимать как способный обеспечить получение прозрачного раствора, который не содержит частицы, при концентрации меньше чем 60 мг/мл в дистиллированной воде при 25°C.

"Алкильный радикал" следует понимать как означающий линейную или разветвленную углеродную цепь, которая не включает никаких гетероатомов.

Сополиаминокислота представляет собой статистическую сополиаминокислоту в цепи из глутаминовых и/или аспарагиновых звеньев.

В формулах * указывает места присоединения различных представленных элементов.

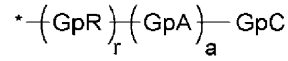
В одном варианте осуществления композиция в соответствии с изобретением отличается тем, что Ну включает больше чем 30 атомов углерода.

В одном варианте осуществления композиция в соответствии с изобретением отличается тем, что Ну включает от 30 до 70 атомов углерода.

В одном варианте осуществления когда p=1, x имеет значение от 11 до 25 ($11 \leq x \leq 25$). В частности, когда x имеет значение от 15 до 16 (x=15 или 16), тогда r=1 и R представляет собой эфирный или полиэфирный радикал, и когда x больше чем 17 ($x \geq 17$), тогда r=1 и R представляет собой эфирный или полиэфирный радикал.

В одном варианте осуществления, когда p=2, тогда x имеет значение от 9 до 15 ($9 \leq x \leq 15$).

В одном варианте осуществления композиция в соответствии с изобретением отличается тем, что указанные гидрофобные радикалы выбраны из гидрофобных радикалов формулы I, в которой p=1, представленных следующей формулой V:



формула V

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

В одном варианте осуществления композиция в соответствии с изобретением отличается тем, что гидрофобный радикал представляет собой радикал формулы V, в которой r равен 1 (r=1) и a равен 0 (a=0).

В одном варианте осуществления композиция в соответствии с изобретением отличается тем, что гидрофобный радикал представляет собой радикал формулы V, в которой r равен 1 (r=1) и a равен 1 (a=1).

В одном варианте осуществления композиция в соответствии с изобретением отличается тем, что гидрофобный радикал представляет собой радикал формулы V, в которой GpR представляет собой радикал формулы II.

В одном варианте осуществления композиция в соответствии с изобретением отличается тем, что гидрофобный радикал представляет собой радикал формулы V, в которой GpR представляет собой радикал формулы II, в которой R представляет собой двухвалентный линейный алкильный радикал, включающий от 2 до 12 атомов углерода.

В одном варианте осуществления композиция в соответствии с изобретением отличается тем, что гидрофобный радикал представляет собой радикал формулы V, в которой GpR представляет собой радикал формулы II, в которой R представляет собой двухвалентный алкильный радикал, включающий от 2 до 6 атомов углерода.

В одном варианте осуществления композиция в соответствии с изобретением отличается тем, что гидрофобный радикал представляет собой радикал формулы V, в которой GpR представляет собой радикал формулы II, в которой R представляет собой двухвалентный линейный алкильный радикал, включающий от 2 до 6 атомов углерода.

В одном варианте осуществления композиция в соответствии с изобретением отличается тем, что гидрофобный радикал представляет собой радикал формулы V, в которой GpR представляет собой радикал формулы II, в которой R представляет собой двухвалентный алкильный радикал, включающий от 2

до 4 атомов углерода.

В одном варианте осуществления композиция в соответствии с изобретением отличается тем, что гидрофобный радикал представляет собой радикал формулы V, в которой GpR представляет собой радикал формулы II, в которой R представляет собой двухвалентный линейный алкильный радикал, включающий от 2 до 4 атомов углерода.

В одном варианте осуществления композиция в соответствии с изобретением отличается тем, что гидрофобный радикал представляет собой радикал формулы V, в которой GpR представляет собой радикал формулы II, в которой R представляет собой двухвалентный алкильный радикал, включающий 2 атома углерода.

В одном варианте осуществления композиция в соответствии с изобретением отличается тем, что гидрофобный радикал представляет собой радикал формулы V, в которой GpR представляет собой радикал формулы II, в которой R представляет собой двухвалентный алкильный радикал, включающий 6 атомов углерода.

В одном варианте осуществления композиция в соответствии с изобретением отличается тем, что гидрофобный радикал представляет собой радикал формулы V, в которой GpR представляет собой радикал формулы II'.

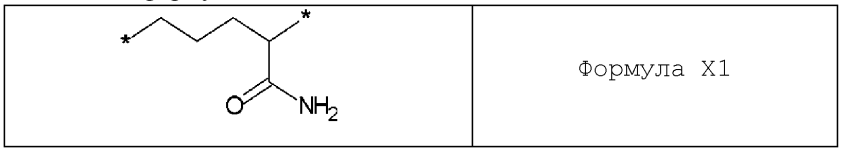
В одном варианте осуществления композиция в соответствии с изобретением отличается тем, что гидрофобный радикал представляет собой радикал формулы V, в которой GpR представляет собой радикал формулы II', в которой R представляет собой двухвалентный линейный алкильный радикал, включающий от 1 до 11 атомов углерода.

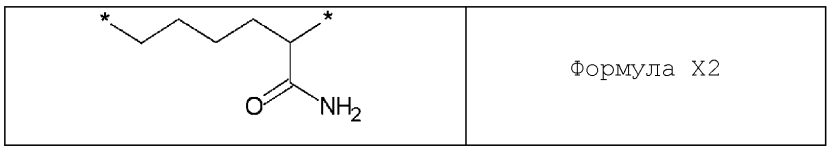
В одном варианте осуществления композиция в соответствии с изобретением отличается тем, что гидрофобный радикал представляет собой радикал формулы V, в которой GpR представляет собой радикал формулы II', в которой R представляет собой двухвалентный алкильный радикал, включающий от 1 до 6 атомов углерода.

В одном варианте осуществления композиция в соответствии с изобретением отличается тем, что гидрофобный радикал представляет собой радикал формулы V, в которой GpR представляет собой радикал формулы II или II', в которой R представляет собой двухвалентный алкильный радикал, включающий от 2 до 5 атомов углерода и несущий одну или несколько амидных функций ($-CONH_2$).

В одном варианте осуществления композиция в соответствии с изобретением отличается тем, что гидрофобный радикал представляет собой радикал формулы V, в которой GpR представляет собой радикал формулы II' или II, в которой R представляет собой двухвалентный линейный алкильный радикал, включающий от 2 до 5 атомов углерода и несущий одну или несколько амидных функций ($-CONH_2$).

В одном варианте осуществления композиция в соответствии с изобретением отличается тем, что гидрофобный радикал представляет собой радикал формулы V, в которой GpR представляет собой радикал формулы II или II', в которой R представляет собой радикал, выбранный из группы, состоящей из радикалов, представленных формулами, показанными ниже





В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал представляет собой радикал формулы V, в которой GpR представляет собой радикал формулы II или II', в которой R представляет собой радикал формулы XI.

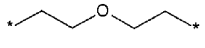
В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал представляет собой радикал формулы V, в которой GpR представляет собой радикал формулы II или II', в которой R представляет собой радикал формулы X2.

В одном варианте осуществления композиция в соответствии с изобретением отличается тем, что радикал R связан с сополиаминокислотой через амидную функцию, которую несет углерод в дельта или эпсилон положении (или в положении 4 или 5 относительно амидной функции ($-CONH_2$).

В одном варианте осуществления композиция в соответствии с изобретением отличается тем, что гидрофобный радикал представляет собой радикал формулы V, в которой GpR представляет собой радикал формулы II или II', в которой R представляет собой незамещенный линейный эфирный или полиэфирный радикал, включающий от 4 до 14 атомов углерода и от 1 до 5 атомов кислорода.

В одном варианте осуществления композиция в соответствии с изобретением отличается тем, что гидрофобный радикал представляет собой радикал формулы V, в которой GpR представляет собой радикал формулы II или II', в которой R представляет собой эфирный радикал.

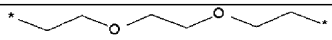
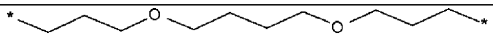
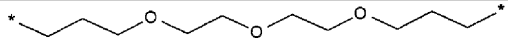
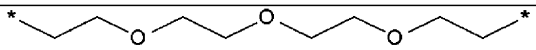
В одном варианте осуществления композиция в соответствии с изобретением отличается тем, что гидрофобный радикал представляет собой радикал формулы V, в которой GpR представляет собой радикал формулы II или II', в которой R представляет собой эфирный радикал, включающий от 4 до 6 атомов углерода.

В одном варианте осуществления композиция в соответствии с изобретением отличается тем, что гидрофобный радикал представляет собой радикал формулы V, в которой GpR представляет собой радикал формулы II или II', в которой R представляет собой эфирный радикал, представленный формулой  формулы X7.

В одном варианте осуществления композиция в соответствии с изобретением отличается тем, что гидрофобный радикал представляет собой радикал формулы V, в которой GpR представляет собой радикал формулы II или II', в которой R представляет собой полиэфирный радикал.

В одном варианте осуществления композиция в соответствии с изобретением отличается тем, что гидрофобный радикал представляет собой радикал формулы V, в которой GpR представляет собой радикал формулы II или II', в которой R представляет собой линейный полиэфирный радикал, включающий от 6 до 10 атомов углерода и от 2 до 3 атомов кислорода.

В одном варианте осуществления композиция в соответствии с изобретением отличается тем, что гидрофобный радикал представляет собой радикал формулы V, в которой GpR представляет собой радикал формулы II или II', в которой R представляет собой полиэфирный радикал, выбранный из группы, состоящей из радикалов, представленных формулами, показанными ниже

	Формула X3
	Формула X4
	Формула X5
	Формула X6

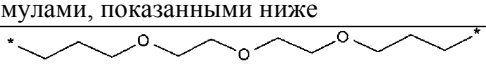
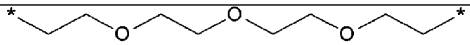
В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал представляет собой радикал формулы V, в которой GpR представляет собой радикал формулы II или II', в которой R представляет собой радикал формулы X3.

В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал представляет собой радикал формулы V, в которой GpR представляет собой радикал формулы II или II', в которой R представляет собой радикал формулы X4.

В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал представляет собой радикал формулы V, в которой GpR представляет собой радикал формулы II или II', в которой R представляет собой радикал формулы X5.

В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал представляет собой радикал формулы V, в которой GpR представляет собой радикал формулы II или II', в которой R представляет собой радикал формулы X6.

В одном варианте осуществления композиция в соответствии с изобретением отличается тем, что гидрофобный радикал представляет собой радикал формулы V, в которой GpR представляет собой радикал, где R представляет собой полиэфирный радикал, выбранный из группы, состоящей из радикалов, представленных формулами, показанными ниже

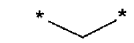
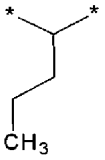
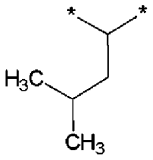
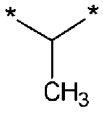
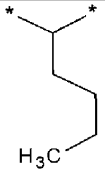
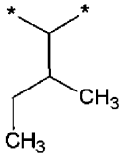
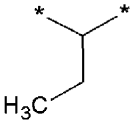
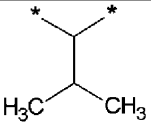
	Формула X5
	Формула X6

В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал представляет собой радикал формулы V, в которой GpR представляет собой радикал формулы II, в которой R представляет собой полиэфирный радикал формулы X5.

В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал представляет собой радикал формулы V, в которой GpR представляет собой радикал формулы II, в которой R представляет собой полиэфирный радикал формулы X6.

В одном варианте осуществления композиция в соответствии с изобретением отличается тем, что гидрофобный радикал представляет собой радикал формулы V, в которой a равен 0 (a=0) и r равен 0 (r=0).

В одном варианте осуществления композиция в соответствии с изобретением отличается тем, что гидрофобный радикал представляет собой радикал формулы V, в которой a равен 1 (a=1) и радикал GpA формулы III' выбран из группы, состоящей из радикалов, представленных формулами, показанными ниже

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

В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал представляет собой радикал формулы V, в которой a равен 1 (a=1) и радикал GpA формулы III' представляет собой радикал формулы Y1.

В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал представляет собой радикал формулы V, в которой a равен 1 (a=1) и радикал GpA формулы III' представляет собой радикал формулы Y2.

В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал представляет собой радикал формулы V, в которой a равен 1 (a=1) и радикал GpA формулы III' представляет собой радикал формулы Y3.

В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал представляет собой радикал формулы V, в которой a равен 1 (a=1) и радикал GpA формулы III' представляет собой радикал формулы Y4.

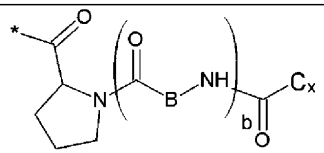
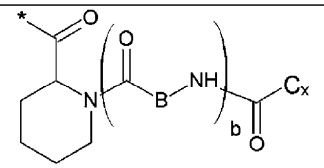
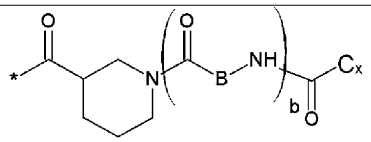
В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал представляет собой радикал формулы V, в которой a равен 1 (a=1) и радикал GpA формулы III' представляет собой радикал формулы Y5.

В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал представляет собой радикал формулы V, в которой a равен 1 (a=1) и радикал GpA формулы III' представляет собой радикал формулы Y6.

В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал представляет собой радикал формулы V, в которой a равен 1 (a=1) и радикал GpA формулы III' представляет собой радикал формулы Y7.

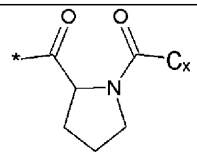
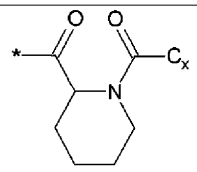
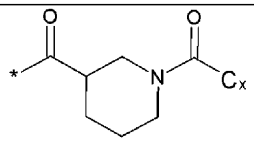
В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал представляет собой радикал формулы V, в которой a равен 1 (a=1) и радикал GpA формулы III' представляет собой радикал формулы Y8.

В одном варианте осуществления композиция в соответствии с изобретением отличается тем, что гидрофобный радикал представляет собой радикал формулы V, в которой радикал GpC формулы IV выбран из группы, состоящей из радикалов формулы IVa, IVb или IVc, представленной ниже

	Формула IVa
	Формула IVb
	Формула IVc

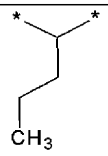
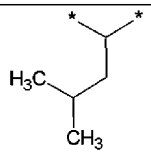
В одном варианте осуществления композиция в соответствии с изобретением отличается тем, что гидрофобный радикал представляет собой радикал формулы V, в которой радикал GpC имеет формулу IVa.

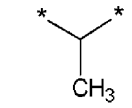
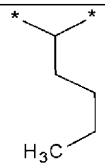
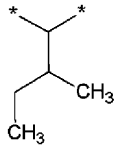
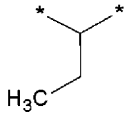
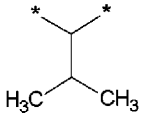
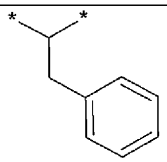
В одном варианте осуществления композиция в соответствии с изобретением отличается тем, что гидрофобный радикал представляет собой радикал формулы V, в которой радикал GpC формулы IV выбран из группы, состоящей из радикалов формулы IVa, IVb или IVc, в которой b равен 0, имеющих формулы IVd, IVe и IVf, соответственно, представленные ниже

	Формула IVd
	Формула IVe
	Формула IVf

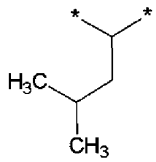
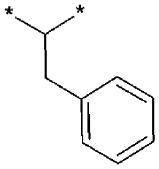
В одном варианте осуществления композиция в соответствии с изобретением отличается тем, что гидрофобный радикал представляет собой радикал формулы V, в которой радикал GpC соответствует формуле IV или IVa, в которой b=0, и соответствует формуле IVd.

В одном варианте осуществления композиция в соответствии с изобретением отличается тем, что гидрофобный радикал представляет собой радикал формулы V, в которой радикал GpC формулы IV, в которой b=1, выбран из группы, состоящей из радикалов, в которых B представляет собой аминокислотный остаток, выбранный из группы, состоящей из радикалов, представленных формулами, показанными ниже

Формула Y1	 Формула Y2	 Формула Y3

 Формула Y4	 Формула Y5	 Формула Y6
 Формула Y7	 Формула Y8	 Формула Y9

В одном варианте осуществления композиция в соответствии с изобретением отличается тем, что гидрофобный радикал представляет собой радикал формулы V, в которой радикал GpC формулы соответствует формуле IV или IVa, в которой b=1, выбран из группы, состоящей из радикалов, в которых B представляет собой аминокислотный остаток, выбранный из группы, состоящей из радикалов, представленных формулами, показанными ниже

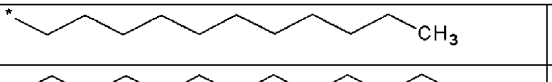
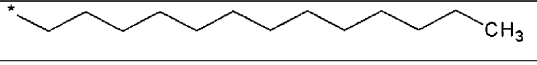
 Формула Y3	 Формула Y9

В одном варианте осуществления композиция в соответствии с изобретением отличается тем, что гидрофобный радикал представляет собой радикал формулы V, в которой радикал GpC формулы IV выбран из группы, состоящей из радикалов, в которых C_x выбран из группы, состоящей из линейных алкильных радикалов.

В одном варианте осуществления композиция в соответствии с изобретением отличается тем, что гидрофобный радикал представляет собой радикал формулы V, в которой радикал GpC формулы IV выбран из группы, состоящей из радикалов, в которых C_x выбран из группы, состоящей из разветвленных алкильных радикалов.

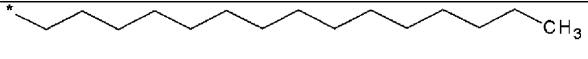
В одном варианте осуществления композиция в соответствии с изобретением отличается тем, что гидрофобный радикал представляет собой радикал формулы V, в которой радикал GpC формулы IV выбран из группы, состоящей из радикалов, в которых C_x выбран из группы, состоящей из радикалов, включающих от 11 до 14 атомов углерода.

В одном варианте осуществления композиция в соответствии с изобретением отличается тем, что гидрофобный радикал представляет собой радикал формулы V, в которой радикал GpC формулы IV выбран из группы, состоящей из радикалов, в которых C_x выбран из группы, состоящей из радикалов, представленных формулами, показанными ниже

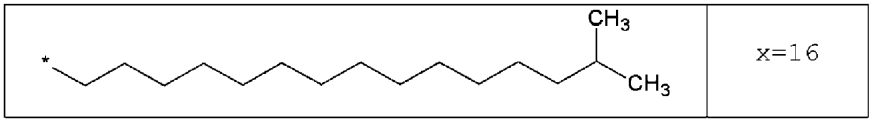
	x=11
	x=13

В одном варианте осуществления композиция в соответствии с изобретением отличается тем, что гидрофобный радикал представляет собой радикал формулы V, в которой радикал GpC формулы IV выбран из группы, состоящей из радикалов, в которых C_x выбран из группы, состоящей из алкильных радикалов, включающих от 15 до 16 атомов углерода.

В одном варианте осуществления композиция в соответствии с изобретением отличается тем, что гидрофобный радикал представляет собой радикал формулы V, в которой радикал GpC формулы IV выбран из группы, состоящей из радикалов, в которых C_x выбран из группы, состоящей из радикалов, представленных формулами, показанными ниже

	x=15

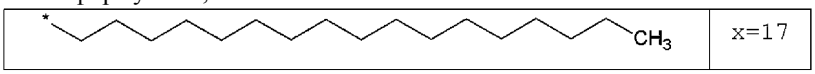
В одном варианте осуществления композиция в соответствии с изобретением отличается тем, что гидрофобный радикал представляет собой радикал формулы V, в которой радикал GpC формулы IV выбран из группы, состоящей из радикалов, в которых C_x выбран из группы, состоящей из радикалов, представленных формулами, показанными ниже



В одном варианте осуществления композиция в соответствии с изобретением отличается тем, что гидрофобный радикал представляет собой радикал формулы V, в которой радикал GpC формулы IV выбран из группы, состоящей из радикалов, в которых C_x выбран из группы, состоящей из алкильных радикалов, включающих от 17 до 25 атомов углерода.

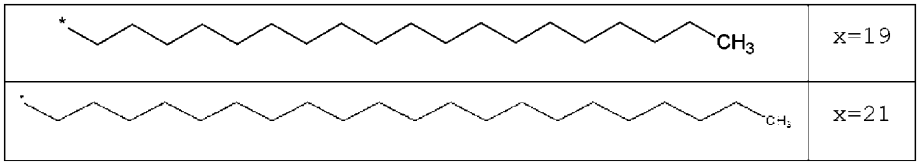
В одном варианте осуществления композиция в соответствии с изобретением отличается тем, что гидрофобный радикал представляет собой радикал формулы V, в которой радикал GpC формулы IV выбран из группы, состоящей из радикалов, в которых C_x выбран из группы, состоящей из алкильных радикалов, включающих от 17 до 18 атомов углерода.

В одном варианте осуществления композиция в соответствии с изобретением отличается тем, что гидрофобный радикал представляет собой радикал формулы V, в которой радикал GpC формулы IV выбран из группы, состоящей из радикалов, в которых C_x выбран из группы, состоящей из алкильных радикалов, представленных формулами, показанными ниже



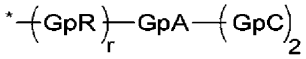
В одном варианте осуществления композиция в соответствии с изобретением отличается тем, что гидрофобный радикал представляет собой радикал формулы V, в которой радикал GpC формулы IV выбран из группы, состоящей из радикалов, в которых C_x выбран из группы, состоящей из алкильных радикалов, включающих от 19 до 25 атомов углерода.

В одном варианте осуществления композиция в соответствии с изобретением отличается тем, что гидрофобный радикал представляет собой радикал формулы V, в которой радикал GpC формулы IV выбран из группы, состоящей из радикалов, в которых C_x выбран из группы, состоящей из алкильных радикалов, представленных формулами, показанными ниже



В одном варианте осуществления композиция в соответствии с изобретением отличается тем, что гидрофобный радикал представляет собой радикал формулы V, в которой радикал GpC формулы IV выбран из группы, состоящей из радикалов, в которых C_x выбран из группы, состоящей из алкильных радикалов, включающих от 18 до 19 атомов углерода.

В одном варианте осуществления композиция в соответствии с изобретением отличается тем, что указанные гидрофобные радикалы формулы I выбраны из гидрофобных радикалов формулы I, в которой a=1 и p=2, представленных следующей формулой VI:



в которой GpR, GpA, GpC, r и a имеют значения, определенные выше.

В одном варианте осуществления композиция в соответствии с изобретением отличается тем, что гидрофобный радикал представляет собой радикал формулы VI, в которой GpR представляет собой радикал формулы II.

В одном варианте осуществления композиция в соответствии с изобретением отличается тем, что гидрофобный радикал представляет собой радикал формулы VI, в которой GpR представляет собой радикал формулы II, в которой R представляет собой двухвалентный линейный алкильный радикал, включающий от 2 до 12 атомов углерода.

В одном варианте осуществления композиция в соответствии с изобретением отличается тем, что гидрофобный радикал представляет собой радикал формулы VI, в которой GpR представляет собой радикал формулы II, в которой R представляет собой двухвалентный алкильный радикал, включающий от 2 до 6 атомов углерода.

В одном варианте осуществления композиция в соответствии с изобретением отличается тем, что гидрофобный радикал представляет собой радикал формулы VI, в которой GpR представляет собой радикал формулы II, в которой R представляет собой двухвалентный линейный алкильный радикал, включающий от 2 до 6 атомов углерода.

В одном варианте осуществления композиция в соответствии с изобретением отличается тем, что гидрофобный радикал представляет собой радикал формулы VI, в которой GpR представляет собой радикал формулы II, в которой R представляет собой по меньшей мере один алкильный радикал, включающий от 2 до 4 атомов углерода.

В одном варианте осуществления композиция в соответствии с изобретением отличается тем, что

гидрофобный радикал представляет собой радикал формулы VI, в которой GpR представляет собой радикал формулы II, в которой R представляет собой двухвалентный линейный алкильный радикал, включающий от 2 до 4 атомов углерода.

В одном варианте осуществления композиция в соответствии с изобретением отличается тем, что гидрофобный радикал представляет собой радикал формулы VI, в которой GpR представляет собой радикал формулы II, в которой R представляет собой двухвалентный линейный алкильный радикал, включающий 2 атома углерода.

В одном варианте осуществления композиция в соответствии с изобретением отличается тем, что гидрофобный радикал представляет собой радикал формулы VI, в которой GpR представляет собой радикал формулы II'.

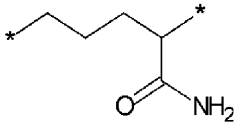
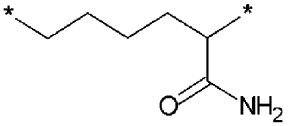
В одном варианте осуществления композиция в соответствии с изобретением отличается тем, что гидрофобный радикал представляет собой радикал формулы VI, в которой GpR представляет собой радикал формулы II', в которой R представляет собой двухвалентный линейный алкильный радикал, включающий от 1 до 11 атомов углерода.

В одном варианте осуществления композиция в соответствии с изобретением отличается тем, что гидрофобный радикал представляет собой радикал формулы VI, в которой GpR представляет собой радикал формулы II', в которой R представляет собой двухвалентный алкильный радикал, включающий от 1 до 6 атомов углерода.

В одном варианте осуществления композиция в соответствии с изобретением отличается тем, что гидрофобный радикал представляет собой радикал формулы VI, в которой GpR представляет собой радикал формулы II или II', в которой R представляет собой двухвалентный алкильный радикал, включающий от 2 до 5 атомов углерода и несущий одну или несколько амидных функций ($-CONH_2$).

В одном варианте осуществления композиция в соответствии с изобретением отличается тем, что гидрофобный радикал представляет собой радикал формулы VI, в которой GpR представляет собой радикал формулы II или II', в которой R представляет собой двухвалентный линейный алкильный радикал, включающий от 2 до 5 атомов углерода и несущий одну или несколько амидных функций ($-CONH_2$).

В одном варианте осуществления композиция в соответствии с изобретением отличается тем, что гидрофобный радикал представляет собой радикал формулы VI, в которой GpR представляет собой радикал формулы II или II', в которой R представляет собой радикал, выбранный из группы, состоящей из радикалов, представленных формулами, показанными ниже

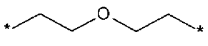
	Формула X1
	Формула X2

В одном варианте осуществления композиция в соответствии с изобретением отличается тем, что гидрофобный радикал представляет собой радикал формулы VI, в которой аминную функцию GpR радикала, вовлеченную в образование амидной функции, которая связывает указанный GpR радикал с сополиаминокислотой, несет углерод в дельта или эпсилон положении (или в положении 4 или 5) относительно амидной функции ($-CONH_2$).

В одном варианте осуществления композиция в соответствии с изобретением отличается тем, что гидрофобный радикал представляет собой радикал формулы VI, в которой GpR представляет собой радикал формулы II или II', в которой R представляет собой незамещенный линейный эфирный или полиэфирный радикал, включающий от 4 до 14 атомов углерода и от 1 до 5 атомов кислорода.

В одном варианте осуществления композиция в соответствии с изобретением отличается тем, что гидрофобный радикал представляет собой радикал формулы VI, в которой GpR представляет собой радикал формулы II или II', в которой R представляет собой эфирный радикал.

В одном варианте осуществления композиция в соответствии с изобретением отличается тем, что эфирный радикал R представляет собой радикал, включающий от 4 до 6 атомов углерода.

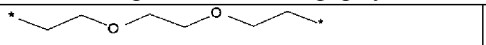
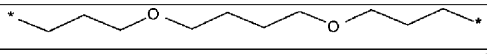
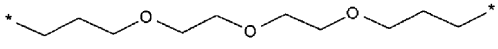
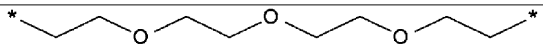
В одном варианте осуществления композиция в соответствии с изобретением отличается тем, что эфирный радикал представляет собой  формулы X7.

В одном варианте осуществления композиция в соответствии с изобретением отличается тем, что гидрофобный радикал представляет собой радикал формулы VI, в которой GpR представляет собой радикал формулы II или II', в которой R представляет собой полиэфирный радикал.

В одном варианте осуществления композиция в соответствии с изобретением отличается тем, что гидрофобный радикал представляет собой радикал формулы VI, в которой GpR представляет собой ра-

дикал формулы II или II', в которой R представляет собой линейный полиэфирный радикал, включающий от 6 до 10 атомов углерода и от 2 до 3 атомов кислорода.

В одном варианте осуществления композиция в соответствии с изобретением отличается тем, что гидрофобный радикал представляет собой радикал формулы VI, в которой GpR представляет собой радикал формулы II или II', в которой R представляет собой линейный полиэфирный радикал, выбранный из группы, состоящей из радикалов, представленных формулами, показанными ниже.

	Формула X3
	Формула X4
	Формула X5
	Формула X6

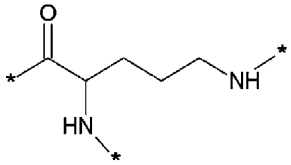
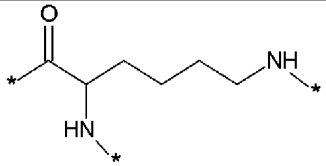
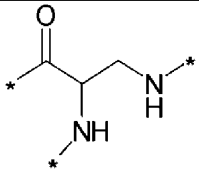
В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал представляет собой радикал формулы VI, в которой GpR представляет собой радикал формулы II или II', в которой R представляет собой линейный полиэфирный радикал формулы X3.

В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал представляет собой радикал формулы VI, в которой GpR представляет собой радикал формулы II или II', в которой R представляет собой линейный полиэфирный радикал формулы X4.

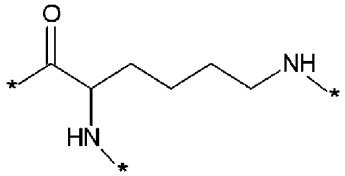
В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал представляет собой радикал формулы VI, в которой GpR представляет собой радикал формулы II или II', в которой R представляет собой линейный полиэфирный радикал формулы X5.

В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что гидрофобный радикал представляет собой радикал формулы VI, в которой GpR представляет собой радикал формулы II или II', в которой R представляет собой линейный полиэфирный радикал формулы X6.

В одном варианте осуществления композиция в соответствии с изобретением отличается тем, что гидрофобный радикал представляет собой радикал формулы VI, в которой радикал GpA формулы III выбран из группы, состоящей из радикалов формул IIIa, IIIb и IIIc, представленных ниже

	Формула IIIa
	Формула IIIb
	Формула IIIc

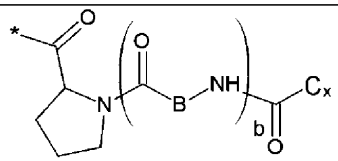
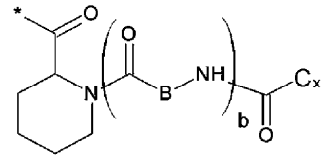
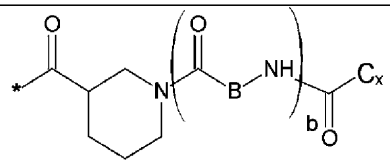
В одном варианте осуществления композиция в соответствии с изобретением отличается тем, что гидрофобный радикал представляет собой радикал формулы VI, в которой радикал GpA формулы III представляет собой радикал формулы IIIb, представленной ниже

	Формула IIIb

В одном варианте осуществления композиция в соответствии с изобретением отличается тем, что гидрофобный радикал представляет собой радикал формулы VI, в которой радикал GpA формулы III представляет собой радикал формулы IIIc.

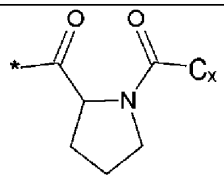
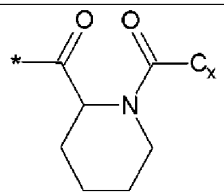
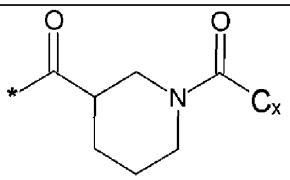
В одном варианте осуществления композиция в соответствии с изобретением отличается тем, что

гидрофобный радикал представляет собой радикал формулы VI, в которой радикал GpC формулы IV выбран из группы, состоящей из радикалов формул IVa, IVb и IVc, представленных ниже

	Формула IVa
	Формула IVb
	Формула IVc

В одном варианте осуществления композиция в соответствии с изобретением отличается тем, что гидрофобный радикал представляет собой радикал формулы VI, в которой радикал GpC имеет формулу IVa.

В одном варианте осуществления композиция в соответствии с изобретением отличается тем, что гидрофобный радикал представляет собой радикал формулы VI, в которой радикал GpC формулы IV выбран из группы, состоящей из радикалов формулы IVa, IVb или IVc, в которой b равен 0, соответствующих формулам IVd, IVe и IVf, соответственно, представленным ниже

	Формула IVd
	Формула IVe
	Формула IVf

В одном варианте осуществления композиция в соответствии с изобретением отличается тем, что гидрофобный радикал представляет собой радикал формулы VI, в которой радикал GpC соответствует формуле IV или IVa, в которой b=0, и он соответствует формуле IVd.

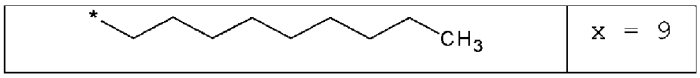
В одном варианте осуществления композиция в соответствии с изобретением отличается тем, что гидрофобный радикал представляет собой радикал формулы VI, в которой радикал GpC формулы IV выбран из группы, состоящей из радикалов, в которых C_x выбран из группы, состоящей из линейных алкильных радикалов, включающих от 9 до 15 атомов углерода.

В одном варианте осуществления композиция в соответствии с изобретением отличается тем, что гидрофобный радикал представляет собой радикал формулы VI, в которой радикал GpC формулы IV выбран из группы, состоящей из радикалов, в которых C_x выбран из группы, состоящей из разветвленных алкильных радикалов, включающих от 9 до 15 атомов углерода.

В одном варианте осуществления композиция в соответствии с изобретением отличается тем, что гидрофобный радикал представляет собой радикал формулы VI, в которой радикал GpC формулы IV выбран из группы, состоящей из радикалов, в которых C_x выбран из группы, состоящей из алкильных радикалов, включающих 9 или 10 атомов углерода.

В одном варианте осуществления композиция в соответствии с изобретением отличается тем, что

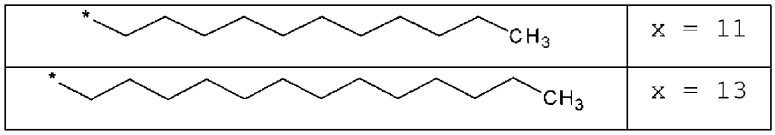
гидрофобный радикал представляет собой радикал формулы VI, в которой радикал GpC формулы IV выбран из группы, состоящей из радикалов, в которых C_x выбран из группы, состоящей из радикалов, представленных формулами, показанными ниже



В одном варианте осуществления композиция в соответствии с изобретением отличается тем, что гидрофобный радикал представляет собой радикал формулы VI, в которой радикал GpC формулы IV выбран из группы, состоящей из радикалов, в которых C_x выбран из группы, состоящей из алкильных радикалов, включающих от 11 до 15 атомов углерода.

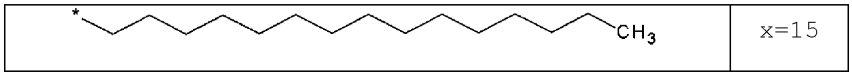
В одном варианте осуществления композиция в соответствии с изобретением отличается тем, что гидрофобный радикал представляет собой радикал формулы VI, в которой радикал GpC формулы IV выбран из группы, состоящей из радикалов, в которых C_x выбран из группы, состоящей из алкильных радикалов, включающих от 11 до 13 атомов углерода.

В одном варианте осуществления композиция в соответствии с изобретением отличается тем, что гидрофобный радикал представляет собой радикал формулы VI, в которой радикал GpC формулы IV выбран из группы, состоящей из радикалов, в которых C_x выбран из группы, состоящей из радикалов, представленных формулами, показанными ниже



В одном варианте осуществления композиция в соответствии с изобретением отличается тем, что гидрофобный радикал представляет собой радикал формулы VI, в которой радикал GpC формулы IV выбран из группы, состоящей из радикалов, в которых C_x выбран из группы, состоящей из алкильных радикалов, включающих 14 или 15 атомов углерода.

В одном варианте осуществления композиция в соответствии с изобретением отличается тем, что гидрофобный радикал представляет собой радикал формулы VI, в которой радикал GpC формулы IV выбран из группы, состоящей из радикалов, в которых C_x выбран из группы, состоящей из радикалов, представленных формулами, показанными ниже



В формулах I, V и VI звездочка * указывает места присоединения гидрофобных радикалов к сополиаминокислоте. Радикалы Ну присоединены к сополиаминокислоте через амидные функции.

В формулах II и II' звездочка * указывает, слева направо, соответственно, места присоединения GpR к сополиаминокислоте и

к GpA, если a=1, или к GpC, если a=0.

В формулах III и III' звездочка * указывает, слева направо, соответственно, места присоединения GpA

к GpR, если r=1, или

к сополиаминокислоте, если r=0, и

к GpC.

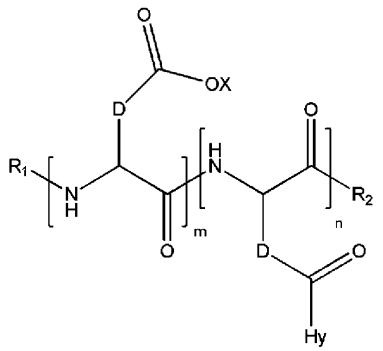
В формуле IV звездочка * указывает место примоединения GpC к GpA, если a=1, к GpR, если r=1 и a=0, или к сополиаминокислоте, если r=0 и a=0.

Все присоединения между различными группами GpR, GpA и GpC представляют собой амидные функции.

Радикалы Ну, GpR, GpA, GpC и D, каждый независимо, являются одинаковыми или различаются от одного остатка к другому.

Когда сополиаминокислота включает одно аспарагиновое звено или несколько аспарагиновых звеньев, оно/они могут подвергаться структурным перегруппировкам.

В одном варианте осуществления композиция в соответствии с изобретением отличается тем, что сополиаминокислота, которая несет карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы, выбрана из сополиаминокислоты следующей формулы VII



Формула VII

в которой

D представляет собой независимо либо -CH_2-группу (аспарагиновое звено), либо -CH_2-CH_2-группу (глутаминовое звено),

Hy представляет собой гидрофобный радикал, выбранный из гидрофобных радикалов формулы I, V или VI, в которой r=1 и GpR представляет собой радикал формулы II,

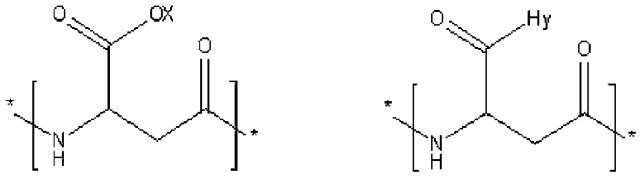
R_1 представляет собой гидрофобный радикал, выбранный из гидрофобных радикалов формулы I, V или VI, в которой r=0 или r=1 и GpR представляет собой радикал формулы II', или радикал, выбранный из группы, состоящей из H, C_2-C_{10} линейной ацильной группы, C_4-C_{10} разветвленной ацильной группы, бензила, концевого "аминокислотного" звена и пироглутамата,

R_2 представляет собой гидрофобный радикал, выбранный из гидрофобных радикалов формулы I, V или VI, в которой r=1 и GpR представляет собой радикал формулы II, или -NR'R" радикал, R' и R", которые являются одинаковыми или отличными друг от друга, выбраны из группы, состоящей из H, C_2-C_{10} линейных или разветвленных или циклических алкилов, бензила, и при этом указанный алкил R' и R" вместе необязательно образуют одно или несколько насыщенных, ненасыщенных и/или ароматических углеродных колец и/или необязательно включают гетероатомы, выбранные из группы, состоящей из O, N и S;

X представляет собой катионную группу, выбранную из группы, включающей щелочные катионы;

n+m представляет степень полимеризации DP сополиаминокислоты, которая означает среднее количество мономерных звеньев на цепь сополиаминокислоты, и $5 \leq n+m \leq 250$.

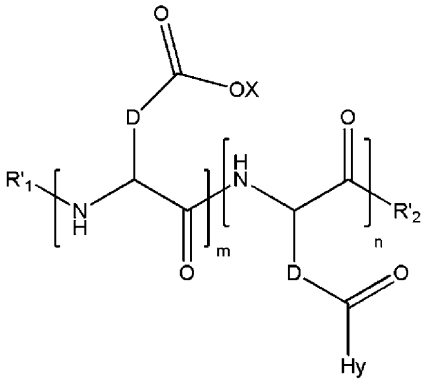
В одном варианте осуществления композиция в соответствии с изобретением отличается тем, что когда сополиаминокислота включает аспартатные звенья, тогда сополиаминокислота, кроме того, может включать мономерные звенья формулы VIII и/или VIII'



Формула VIII Формула VIII'

"Сополиаминокислота со статистической прививкой" относится к сополиаминокислоте, несущей карбоксилатные заряды и по меньшей мере один гидрофобный радикал, сополиаминокислоте формулы VIIa.

В одном варианте осуществления композиция в соответствии с изобретением отличается тем, что сополиаминокислота, несущая карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы, выбрана из сополиаминокислот формул VII, в которой R_1=R'$_1$ и R_2=R'$_2$, следующей формулы VIIa



Формула VIIa

в которой

m, n, X, D и Hy имеют значения, определенные выше,

R'_1 представляет собой радикал, выбранный из группы, состоящей из H, C_2-C_{10} линейной ацильной группы, C_4-C_{10} разветвленной ацильной группы, бензила, концевого "аминокислотного" звена и пироглутамата,

R'_2 представляет собой -NR'R" радикал, R' и R", которые являются одинаковыми или отличными друг от друга, выбраны из группы, состоящей из H, C_2-C_{10} линейных или разветвленных или циклических алкилов, бензила, и при этом указанный алкил R' и R" вместе необязательно образуют одно или несколько насыщенных, ненасыщенных и/или ароматических углеродных колец и/или необязательно включают гетероатомы, выбранные из группы, состоящей из O, N и S.

В одном варианте осуществления композиция в соответствии с изобретением отличается тем, что сополиаминокислота, несущая карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы, выбрана из сополиаминокислот формулы VIIa, в которой Hy представляет собой радикал формулы VI.

В одном варианте осуществления композиция в соответствии с изобретением отличается тем, что сополиаминокислота, несущая карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы, выбрана из сополиаминокислот формулы VIIa, в которой Hy представляет собой радикал формулы VI, в которой r=1.

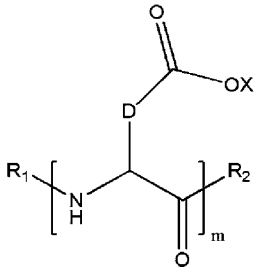
В одном варианте осуществления композиция в соответствии с изобретением отличается тем, что сополиаминокислота, несущая карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы, выбрана из сополиаминокислот формулы VIIa, в которой Hy представляет собой радикал формулы VI, в которой r=1 и для GpC, b=0.

В одном варианте осуществления композиция в соответствии с изобретением отличается тем, что сополиаминокислота, несущая карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы, выбрана из сополиаминокислот формулы VIIa, в которой Hy представляет собой радикал формулы VI, и в которой GpC представляет собой радикал формулы IVd.

В одном варианте осуществления композиция в соответствии с изобретением отличается тем, что сополиаминокислота, несущая карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы, выбрана из сополиаминокислот формулы VIIa, в которой Hy представляет собой радикал формулы VI, и в которой GpC представляет собой радикал формулы IVd и r=1.

"Сополиаминокислота с заданной прививкой" относится к сополиаминокислоте, несущей карбоксилатные заряды и по меньшей мере один гидрофобный радикал, сополиаминокислоте формулы VIIb.

В одном варианте осуществления композиция в соответствии с изобретением отличается тем, что сополиаминокислота, несущая карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы, выбрана из сополиаминокислот формулы VII, в которой n=0, следующей формулы VIIb:



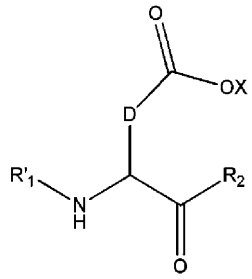
Формула VIIb

в которой m, X, D, R_1 и R_2 имеют значения, определенные выше, и по меньшей мере R_1 или R_2 представляет собой гидрофобный радикал формулы I, V или VI.

В одном варианте осуществления композиция в соответствии с изобретением отличается тем, что сополиаминокислота, несущая карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы, выбрана из сополиами-

нокислот формулы VII, в которой n=0, формулы VIIb, и R1 или R2 представляет собой гидрофобный радикал формулы I, V или VI.

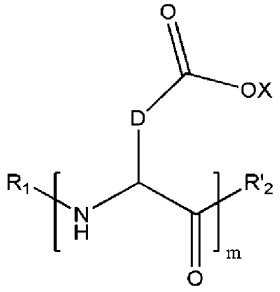
В одном варианте осуществления композиция в соответствии с изобретением отличается тем, что сополиаминокислота, несущая карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы, выбрана из сополиаминокислот формулы VIIb, в которой R_1=R'_1, формулы VIIb'



Формула VIIb'

в которой m, X, D, R'_1 и R_2 имеют значения, определенные выше, и R_2 представляет собой гидрофобный радикал формулы I, V или VI.

В одном варианте осуществления композиция в соответствии с изобретением отличается тем, что сополиаминокислота, несущая карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы, выбрана из сополиаминокислот формулы VIIb, в которой R_2=R'_2, формулы VIIb"



Формула VIIb"

в которой m, X, D, R_1 и R'_2 имеют значения, определенные выше, и R_1 представляет собой гидрофобный радикал формулы I, V или VI.

В одном варианте осуществления композиция в соответствии с изобретением отличается тем, что сополиаминокислота, несущая карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы, выбрана из сополиаминокислот формулы VIIb или VIIb", в которой R_1 представляет собой гидрофобный радикал формулы I, V или VI, в которой r=0 или r=1 и GpR имеет формулу II'.

В одном варианте осуществления композиция в соответствии с изобретением отличается тем, что сополиаминокислота, несущая карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы, выбрана из сополиаминокислот формулы VIIb или VIIb", в которой R_1 представляет собой гидрофобный радикал формулы VI и GpR имеет формулу II'.

В одном варианте осуществления композиция в соответствии с изобретением отличается тем, что сополиаминокислота, несущая карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы, выбрана из сополиаминокислот формулы VIIb или VIIb", в которой R_1 представляет собой гидрофобный радикал формулы VI и GpR имеет формулу II' и GpC имеет формулу IVa.

В одном варианте осуществления композиция в соответствии с изобретением отличается тем, что сополиаминокислота, несущая карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы, выбрана из сополиаминокислот формулы VIIb или VIIb", в которой R_1 представляет собой гидрофобный радикал формулы VI и GpR имеет формулу II' и GpC имеет формулу IVd.

В одном варианте осуществления композиция в соответствии с изобретением отличается тем, что сополиаминокислота, несущая карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы, выбрана из сополиаминокислот формулы VIIb или VIIb', в которой R_2 представляет собой гидрофобный радикал формулы I, V или VI, в которой r=1 и GpR имеет формулу II.

В одном варианте осуществления композиция в соответствии с изобретением отличается тем, что сополиаминокислота, несущая карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы, выбрана из сополиаминокислот формулы VIIb', в которой R_2 представляет собой гидрофобный радикал формулы V, в которой r=1 и GpR имеет формулу II и a=0.

В одном варианте осуществления композиция в соответствии с изобретением отличается тем, что сополиаминокислота, несущая карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы, выбрана из сополиаминокислот формулы VIIb', в которой R_2 представляет собой гидрофобный радикал формулы V, в которой r=1, GpR имеет формулу II и a=0 и GpC имеет формулу IVa или IVc.

В одном варианте осуществления композиция в соответствии с изобретением отличается тем, что сополиаминокислота, несущая карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы, выбрана из сополиаминокислот формулы VIIb', в которой R_2 представляет собой гидрофобный радикал формулы V, в которой r=1, GpR имеет формулу II и a=0 и GpC имеет формулу IVa.

В одном варианте осуществления композиция в соответствии с изобретением отличается тем, что сополиаминокислота, несущая карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы, выбрана из сополиаминокислот формулы VIIb', в которой R_2 представляет собой гидрофобный радикал формулы V, в которой r=1, GpR имеет формулу II и a=0 и GpC имеет формулу IVc.

В одном варианте осуществления композиция в соответствии с изобретением отличается тем, что сополиаминокислота, несущая карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы, выбрана из сополиаминокислот формулы VIIb', в которой R_2 представляет собой гидрофобный радикал формулы V, в которой r=1, GpR имеет формулу II и a=0 и GpC имеет формулу IVd или IVf. В одном варианте осуществления композиция в соответствии с изобретением отличается тем, что сополиаминокислота, несущая карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы, выбрана из сополиаминокислот формулы VIIb', в которой R_2 представляет собой гидрофобный радикал формулы V, в которой r=1, GpR имеет формулу II и a=0 и GpC имеет формулу IVd.

В одном варианте осуществления композиция в соответствии с изобретением отличается тем, что сополиаминокислота, несущая карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы, выбрана из сополиаминокислот формулы VIIb', в которой R_2 представляет собой гидрофобный радикал формулы V, в которой r=1, GpR имеет формулу II и a=0 и GpC имеет формулу IVf.

В одном варианте осуществления композиция в соответствии с изобретением отличается тем, что сополиаминокислота, несущая карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы, выбрана из сополиаминокислот формулы VIIb', в которой R_2 представляет собой гидрофобный радикал формулы VI, в которой r=1 и GpR имеет формулу II и a=1.

В одном варианте осуществления композиция в соответствии с изобретением отличается тем, что сополиаминокислота, несущая карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы, выбрана из сополиаминокислот формулы VIIb', в которой R_2 представляет собой гидрофобный радикал формулы VI, в которой r=1, GpR имеет формулу II, a=1 и GpC имеет формулу IVa или IVd.

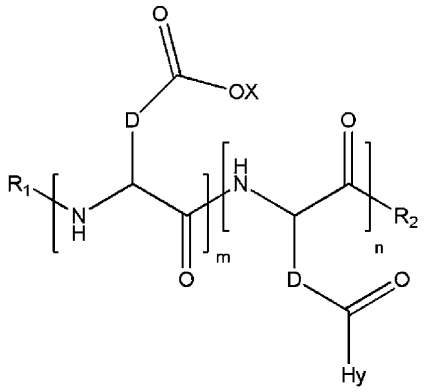
В одном варианте осуществления композиция в соответствии с изобретением отличается тем, что сополиаминокислота, несущая карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы, выбрана из сополиаминокислот формулы VIIb', в которой R_2 представляет собой гидрофобный радикал формулы VI, в которой r=1, GpR имеет формулу II, a=1 и GpC имеет формулу IVd.

В одном варианте осуществления композиция в соответствии с изобретением отличается тем, что сополиаминокислота, несущая карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы, выбрана из сополиаминокислот формулы VIIb', в которой R_2 представляет собой гидрофобный радикал формулы VI, в которой r=1, GpR имеет формулу II, a=1 и GpC имеет формулу IVd, где x=11.

В одном варианте осуществления композиция в соответствии с изобретением отличается тем, что сополиаминокислота, несущая карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы, выбрана из сополиаминокислот формулы VIIb', в которой R_2 представляет собой гидрофобный радикал формулы VI, в которой r=1, GpR имеет формулу II, a=1 и GpC имеет формулу IVd, где x=13.

В одном варианте осуществления композиция в соответствии с изобретением отличается тем, что сополиаминокислота, несущая карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы, выбрана из сополиаминокислот формулы VIIb', в которой R_2 представляет собой гидрофобный радикал формулы VI, в которой r=1, GpR имеет формулу II, a=1 и GpC имеет формулу IVd, где x=15.

В одном варианте осуществления композиция отличается тем, что сополиаминокислота, несущая карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы, выбрана из сополиаминокислот следующей формулы XX:



формула XX

в которой

D представляет собой независимо либо -CH_2-группу (аспарагиновое звено), либо -CH_2-CH_2-группу (глутаминовое звено),

Hy представляет собой гидрофобный радикал, выбранный из гидрофобных радикалов формулы I, V или VI, в которой r=1 и GpR представляет собой радикал формулы II,

R_1 представляет собой гидрофобный радикал, выбранный из гидрофобных радикалов формулы I, V или VI, в которой r=0 или r=1 и GpR представляет собой радикал формулы II', или радикал, выбранный из группы, состоящей из H, C_2-C_{10} линейной ацильной группы, C_4-C_{10} разветвленной ацильной группы, бензила, концевого "аминокислотного" звена и пироглутамата,

R_2 представляет собой гидрофобный радикал, выбранный из гидрофобных радикалов формулы I, V или VI, в которой r=1 и GpR представляет собой радикал формулы II, или -NR'R" радикал, R' и R", которые являются одинаковыми или отличными друг от друга, выбраны из группы, состоящей из H, C_2-C_{10} линейных или разветвленных или циклических алкилов, бензила, и указанный алкил R' и R" вместе необязательно образуют одно или несколько насыщенных, ненасыщенных и/или ароматических углеродных колец и/или необязательно включают гетероатомы, выбранные из группы, состоящей из O, N и S,

по меньшей мере один из R_1 или R_2 представляет собой гидрофобный радикал, определенный выше,

X представляет собой H или катионную группу, выбранную из группы, включающей металлические катионы;

n+m представляет степень полимеризации DP сополиаминокислоты, которая означает среднее количество мономерных звеньев на цепь сополиаминокислоты, и $5 \leq n+m \leq 250$.

В одном варианте осуществления композиция в соответствии с изобретением отличается тем, что R_1 представляет собой радикал, выбранный из группы, состоящей из C_2-C_{10} линейной ацильной группы, C_4-C_{10} разветвленной ацильной группы, бензила, концевой "аминокислотной" группы и пироглутамата.

В одном варианте осуществления композиция в соответствии с изобретением отличается тем, что R_1 представляет собой радикал, выбранный из группы, состоящей из C_2-C_{10} линейной ацильной группы или C_4-C_{10} разветвленной ацильной группы.

В одном варианте осуществления композиция в соответствии с изобретением отличается тем, что сополиаминокислота, несущая карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы, выбрана из сополиаминокислот формулы VII, VIIa, VIIb, VIIb' или VIIb", в которой сополиаминокислота выбрана из сополиаминокислот, в которых группа D представляет собой -CH_2-группу (аспарагиновое звено).

В одном варианте осуществления композиция в соответствии с изобретением отличается тем, что сополиаминокислота, несущая карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы, выбрана из сополиаминокислот формулы VII, VIIa, VIIb, VIIb' или VIIb", в которой сополиаминокислота выбрана из сополиаминокислот, в которых группа D представляет собой -CH_2-CH_2-группу (глутаминовое звено).

Отношение гидрофобного радикала к базальному инсулину относится к соотношению их соответствующих молярных концентраций: [Hy]/[базальный инсулин] (моль/моль) до достижения ожидаемых свойств, а именно, солюбилизации базального инсулина при pH от 6,0 до 8,0, осаждения базального инсулина и стабильности композиций в соответствии с изобретением.

Минимальное измеренное значение отношения гидрофобного радикала к базальному инсулину [Hy]/[базальный инсулин] представляет собой значение, при котором базальный инсулин солюбилизируется, поскольку солюбилизация является минимальным эффектом, который должен быть получен; эта солюбилизация определяет все другие технические эффекты, которые могут наблюдаться, если только базальный инсулин солюбилизируется при pH от 6,0 до 8,0.

В композициях в соответствии с изобретением отношение гидрофобного радикала к базальному инсулину [Hy]/[базальный инсулин] может быть больше, чем минимальное значение, определенное по пределу солюбилизации.

В одном варианте осуществления отношение гидрофобного радикала к базальному инсулину [Hy]/[базальный инсулин] ≤ 2.

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

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

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

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

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

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

В одном варианте осуществления отношение гидрофобного радикала к базальному инсулину

[Ну]/[базальный инсулин] ≤ 0,25.

В одном варианте осуществления композиция в соответствии с изобретением отличается тем, что отношение i между количеством гидрофобных радикалов и количеством глутаминовых или аспарагиновых звеньев составляет от 0,007 до 0,3.

В одном варианте осуществления композиция в соответствии с изобретением отличается тем, что отношение i между количеством гидрофобных радикалов и количеством глутаминовых или аспарагиновых звеньев составляет от 0,01 до 0,3.

В одном варианте осуществления композиция в соответствии с изобретением отличается тем, что отношение i между количеством гидрофобных радикалов и количеством глутаминовых или аспарагиновых звеньев составляет от 0,02 до 0,2.

В одном варианте осуществления композиция в соответствии с изобретением отличается тем, что гидрофобный радикал соответствует формуле VI и отношение i между количеством гидрофобных радикалов и количеством глутаминовых или аспарагиновых звеньев составляет от 0,007 до 0,15.

В одном варианте осуществления композиция в соответствии с изобретением отличается тем, что гидрофобный радикал соответствует формуле VI и отношение i между количеством гидрофобных радикалов и количеством глутаминовых или аспарагиновых звеньев составляет от 0,01 до 0,1.

В одном варианте осуществления композиция в соответствии с изобретением отличается тем, что гидрофобный радикал соответствует формуле VI и отношение i между количеством гидрофобных радикалов и количеством глутаминовых или аспарагиновых звеньев составляет от 0,02 до 0,08.

В одном варианте осуществления композиция в соответствии с изобретением отличается тем, что гидрофобный радикал соответствует формуле VI, в которой радикал C_x включает от 9 до 10 атомов углерода и отношение i между количеством гидрофобных радикалов и количеством глутаминовых или аспарагиновых звеньев составляет от 0,03 до 0,15.

В одном варианте осуществления композиция в соответствии с изобретением отличается тем, что гидрофобный радикал соответствует формуле VI, в которой радикал C_x включает от 11 до 12 атомов углерода, и отношение i между количеством гидрофобных радикалов и количеством глутаминовых или аспарагиновых звеньев составляет от 0,015 до 0,1.

В одном варианте осуществления композиция в соответствии с изобретением отличается тем, что гидрофобный радикал соответствует формуле VI, в которой радикал C_x включает от 11 до 12 атомов углерода, и отношение i между количеством гидрофобных радикалов и количеством глутаминовых или аспарагиновых звеньев составляет от 0,02 до 0,08.

В одном варианте осуществления композиция в соответствии с изобретением отличается тем, что гидрофобный радикал соответствует формуле VI, в которой радикал C_x включает от 13 до 15 атомов углерода, и отношение i между количеством гидрофобных радикалов и количеством глутаминовых или аспарагиновых звеньев составляет от 0,01 до 0,1.

В одном варианте осуществления композиция в соответствии с изобретением отличается тем, что гидрофобный радикал соответствует формуле VI, в которой радикал C_x включает от 13 до 15 атомов углерода, и отношение i между количеством гидрофобных радикалов и количеством глутаминовых или аспарагиновых звеньев составляет от 0,01 до 0,06.

В одном варианте осуществления композиция в соответствии с изобретением отличается тем, что гидрофобный радикал соответствует формуле V и отношение i между количеством гидрофобных радикалов и количеством глутаминовых или аспарагиновых звеньев составляет от 0,007 до 0,3.

В одном варианте осуществления композиция в соответствии с изобретением отличается тем, что гидрофобный радикал соответствует формуле V и отношение i между количеством гидрофобных радикалов и количеством глутаминовых или аспарагиновых звеньев составляет от 0,01 до 0,3.

В одном варианте осуществления композиция в соответствии с изобретением отличается тем, что гидрофобный радикал соответствует формуле V и отношение i между количеством гидрофобных радикалов и количеством глутаминовых или аспарагиновых звеньев составляет от 0,015 до 0,2.

В одном варианте осуществления композиция в соответствии с изобретением отличается тем, что гидрофобный радикал соответствует формуле V, в которой радикал C_x включает от 11 до 14 атомов углерода, и отношение i между количеством гидрофобных радикалов и количеством глутаминовых или аспарагиновых звеньев составляет от 0,1 до 0,2.

В одном варианте осуществления композиция в соответствии с изобретением отличается тем, что гидрофобный радикал соответствует формуле V, в которой радикал C_x включает от 15 до 16 атомов углерода, и отношение i между количеством гидрофобных радикалов и количеством глутаминовых или аспарагиновых звеньев составляет от 0,04 до 0,15.

В одном варианте осуществления композиция в соответствии с изобретением отличается тем, что гидрофобный радикал соответствует формуле V, в которой радикал C_x включает от 17 до 18 атомов углерода, и отношение i между количеством гидрофобных радикалов и количеством глутаминовых или аспарагиновых звеньев составляет от 0,02 до 0,06.

В одном варианте осуществления композиция в соответствии с изобретением отличается тем, что гидрофобный радикал соответствует формуле V, в которой радикал C_x включает от 19 до 25 атомов угле-

рода, и отношение i между количеством гидрофобных радикалов и количеством глутаминовых или аспарагиновых звеньев составляет от 0,01 до 0,06.

В одном варианте осуществления композиция в соответствии с изобретением отличается тем, что гидрофобный радикал соответствует формуле V, в которой радикал C_x включает от 19 до 25 атомов углерода, и отношение i между количеством гидрофобных радикалов и количеством глутаминовых или аспарагиновых звеньев составляет от 0,01 до 0,05.

В одном варианте осуществления композиция в соответствии с изобретением отличается тем, что n+m составляет от 10 до 200.

В одном варианте осуществления композиция в соответствии с изобретением отличается тем, что n+m составляет от 15 до 150. В одном варианте осуществления композиция в соответствии с изобретением отличается тем, что n+m составляет от 15 до 100.

В одном варианте осуществления композиция в соответствии с изобретением отличается тем, что n+m составляет от 15 до 80.

В одном варианте осуществления композиция в соответствии с изобретением отличается тем, что n+m составляет от 15 до 65.

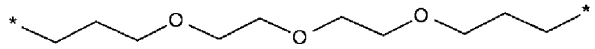
В одном варианте осуществления композиция в соответствии с изобретением отличается тем, что n+m составляет от 20 до 60.

В одном варианте осуществления композиция в соответствии с изобретением отличается тем, что n+m составляет от 20 до 50.

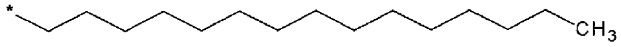
В одном варианте осуществления композиция в соответствии с изобретением отличается тем, что n+m составляет от 20 до 40.

В одном варианте осуществления по меньшей мере один гидрофобный радикал формулы I выбран из радикалов формулы I, в которой r=1, a=0, p=1, GpR соответствует формуле II, в которой

R представляет собой

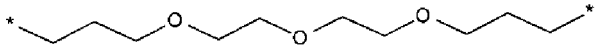


GpC соответствует формуле IVd, в которой x=15 и C_x представляет собой

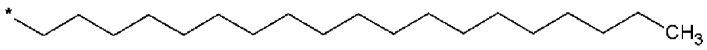


В одном варианте осуществления по меньшей мере один гидрофобный радикал формулы I выбран из радикалов формулы I, в которой r=1, a=0, p=1, GpR соответствует формуле II, в которой

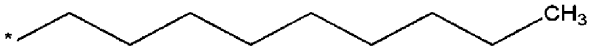
R представляет собой



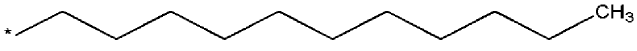
GpC соответствует формуле IVd, в которой x=19 и C_x представляет собой



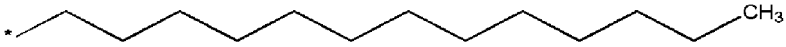
В одном варианте осуществления по меньшей мере один гидрофобный радикал формулы I выбран из радикалов формулы I, в которой r=1, a=1, p=2, GpR соответствует формуле II, в которой R представляет собой $-CH_2-CH_2-$, GpA соответствует формуле IIIb, GpC соответствует формуле IVd, в которой x=9 и C_x представляет собой



В одном варианте осуществления по меньшей мере один гидрофобный радикал формулы I выбран из радикалов формулы I, в которой r=1, a=1, p=2, GpR соответствует формуле II, в которой R представляет собой $-CH_2-CH_2-$, GpA соответствует формуле IIIb, GpC соответствует формуле IVd, в которой x=11 и C_x представляет собой

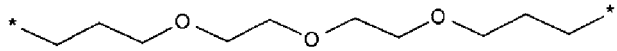


В одном варианте осуществления по меньшей мере один гидрофобный радикал формулы I выбран из радикалов формулы I, в которой r=1, a=1, p=2, GpR соответствует формуле II, в которой R представляет собой $-CH_2-CH_2-$, GpA соответствует формуле IIIb, GpC соответствует формуле IVd, в которой x=13 и C_x представляет собой

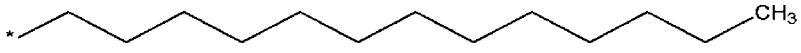


В одном варианте осуществления по меньшей мере один гидрофобный радикал формулы I выбран из радикалов формулы I, в которой r=1, a=1, p=2, GpR соответствует формуле II, в которой

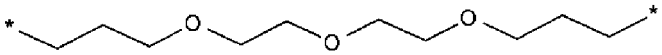
R представляет собой



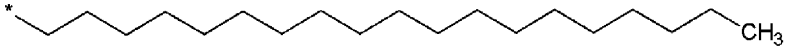
GpA соответствует формуле IIIb, GpC соответствует формуле IVd, в которой x=13 и C_x представляет собой



В одном варианте осуществления сополиаминокислота, несущая карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы, представляет собой сополиаминокислоту формулы VII или VIIa, в которой DP=22± 5, i=0,05±0,02 и по меньшей мере один гидрофобный радикал формулы I выбран из радикалов формулы I, в которой r=1, a=0, p=1, GpR соответствует формуле II, в которой R представляет собой

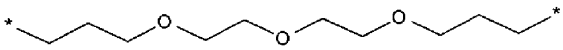


GpC соответствует формуле IVd, в которой x=19 и C_x представляет собой

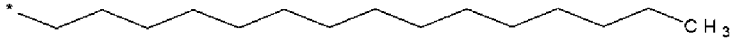


Значения степени полимеризации DP и соотношения i определяют при помощи ^{1}H ЯМР в D_2O путем сравнения интеграции сигналов, исходящих из гидрофобных групп, с интеграцией сигналов, исходящих из основной цепи сополиаминокислоты.

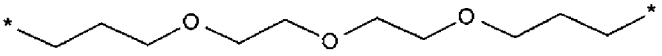
В одном варианте осуществления сополиаминокислота, несущая карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы, представляет собой сополиаминокислоту формулы VII или VIIa, в которой DP=25±5, i=0,07±0,02 и по меньшей мере один гидрофобный радикал формулы I выбран из радикалов формулы I, в которой r=1, a=0, p=1, GpR соответствует формуле II, в которой R представляет собой



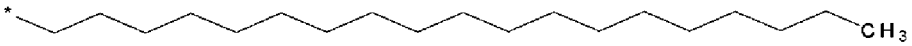
GpC соответствует формуле IVd, в которой x=15 и C_x представляет собой



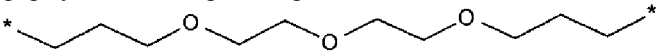
В одном варианте осуществления сополиаминокислота, несущая карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы, представляет собой сополиаминокислоту формулы VII или VIIa, в которой DP=23±5, i=0,05±0,02 и по меньшей мере один гидрофобный радикал формулы I выбран из радикалов формулы I, в которой r=1, a=0, p=1, GpR соответствует формуле II, в которой R представляет собой



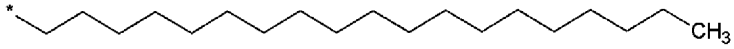
GpC соответствует формуле IVd, в которой x=19 и C_x представляет собой



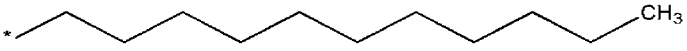
В одном варианте осуществления сополиаминокислота, несущая карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы, представляет собой сополиаминокислоту формулы VII или VIIb, в которой DP=25±5, $0{,}033 \leq i \leq 0{,}05$ и гидрофобный радикал формулы I выбран из радикалов формулы I, в которой r=1, a=0, p=1, GpR соответствует формуле II, в которой R представляет собой



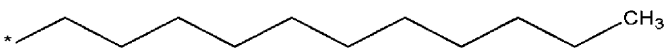
GpC соответствует формуле IVd, в которой x=19 и C_x представляет собой



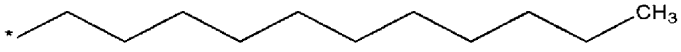
В одном варианте осуществления сополиаминокислота, несущая карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы, представляет собой сополиаминокислоту формулы VII или VIIa, в которой DP=22±5, i=0,05±0,02 и по меньшей мере один гидрофобный радикал формулы I выбран из радикалов формулы I, в которой r=1, a=1, p=2, GpR соответствует формуле II, в которой R представляет собой -CH_2-CH_2-, GpA соответствует формуле IIIb, GpC соответствует формуле IVd, в которой x=11 и C_x представляет собой



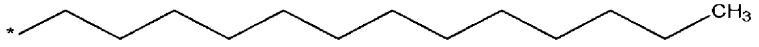
В одном варианте осуществления сополиаминокислота, несущая карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы, представляет собой сополиаминокислоту формулы VII или VIIa, в которой DP=35±5, i=0,05±0,02 и по меньшей мере один гидрофобный радикал формулы I выбран из радикалов формулы I, в которой r=1, a=1, p=2, GpR соответствует формуле II, и в которой R представляет собой -CH_2-CH_2-, GpA соответствует формуле IIIb, GpC соответствует формуле IVd, в которой x=11 и C_x представляет собой



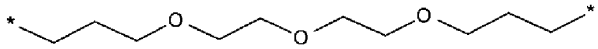
В одном варианте осуществления сополиаминокислота, несущая карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы, представляет собой сополиаминокислоту формулы VII или VIIa, в которой DP=65±5, i=0,05±0,02 и по меньшей мере один гидрофобный радикал формулы I выбран из радикалов формулы I, в которой r=1, a=1, p=2, GpR соответствует формуле II, в которой R представляет собой -CH_2-CH_2-, GpA соответствует формуле IIIb, GpC соответствует формуле IVd, в которой x=11 и C_x представляет собой



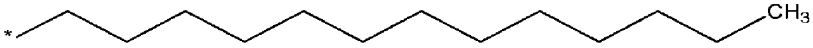
В одном варианте осуществления сополиаминокислота, несущая карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы, представляет собой сополиаминокислоту формулы VII или VIIa, в которой DP=22±5, i=0,04±0,02 и по меньшей мере один гидрофобный радикал формулы I выбран из радикалов формулы I, в которой r=1, a=1, p=2, GpR соответствует формуле II, в которой R представляет собой $-CH_2-CH_2-$, GpA соответствует формуле IIIb, GpC соответствует формуле IVd, в которой x=13 и C_x представляет собой



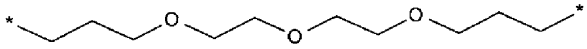
В одном варианте осуществления сополиаминокислота, несущая карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы, представляет собой сополиаминокислоту формулы VII или VIIa, в которой DP=22±5, i=0,03±0,01 и по меньшей мере один гидрофобный радикал формулы I выбран из радикалов формулы I, в которой r=1, a=1, p=2, GpR соответствует формуле II, в которой R представляет собой



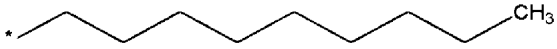
GpA соответствует формуле IIIb, GpC соответствует формуле IVd, в которой x=13 и C_x представляет собой



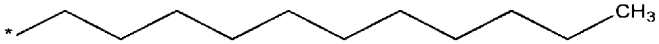
В одном варианте осуществления сополиаминокислота, несущая карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы, представляет собой сополиаминокислоту формулы VII или VIIa, в которой DP=22±5, i=0,07±0,02 и по меньшей мере один гидрофобный радикал формулы I выбран из радикалов формулы I, в которой r=1, a=1, p=2, GpR соответствует формуле II, в которой R представляет собой



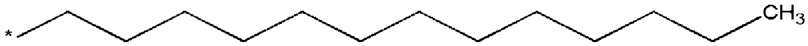
GpA соответствует формуле IIIb, GpC соответствует формуле IVd, в которой x=9 и C_x представляет собой



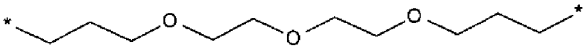
В одном варианте осуществления сополиаминокислота, несущая карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы, представляет собой сополиаминокислоту формулы VII или VIIb, в которой DP=27±5, $0,031 \leq i \leq 0,045$ и по меньшей мере один гидрофобный радикал формулы I выбран из радикалов формулы I, в которой r=1, a=1, p=2, GpR соответствует формуле II, в которой R представляет собой $-CH_2-CH_2-$, GpA соответствует формуле IIIb, GpC соответствует формуле IVd, в которой x=11 и C_x представляет собой



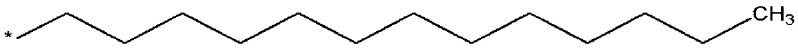
В одном варианте осуществления сополиаминокислота, несущая карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы, представляет собой сополиаминокислоту формулы VII, VIIb, VIIb' или VIIb", в которой DP=22±5, $0,037 \leq i \leq 0,055$ и по меньшей мере один гидрофобный радикал формулы I выбран из радикалов формулы I, в которой r=1, a=1, p=2, GpR соответствует формуле II, в которой R представляет собой $-CH_2-CH_2-$, GpA соответствует формуле IIIb, GpC соответствует формуле IVd, в которой x=13 и C_x представляет собой



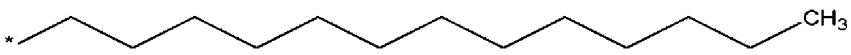
В одном варианте осуществления сополиаминокислота, несущая карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы, представляет собой сополиаминокислоту формулы VII, VIIb, VIIb' или VIIb", в которой DP=22±5, $0,037 \leq i \leq 0,055$ и по меньшей мере один гидрофобный радикал формулы I выбран из радикалов формулы I, в которой r=1, a=1, p=2, GpR соответствует формуле II, в которой R представляет собой



GpA соответствует формуле IIIb, GpC соответствует формуле IVd, в которой x=13 и C_x представляет собой



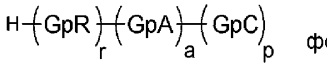
В одном варианте осуществления сополиаминокислота, несущая карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы, представляет собой сополиаминокислоту формулы VII или VIIb, в которой DP=60±10, $0,014 \leq i \leq 0,02$ и по меньшей мере один гидрофобный радикал формулы I выбран из радикалов формулы I, в которой r=1, a=1, p=2, GpR соответствует формуле II, в которой R представляет собой $-CH_2-CH_2-$, GpA соответствует формуле IIIb, GpC соответствует формуле IVd, в которой x=13 и C_x представляет собой

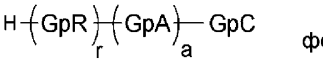


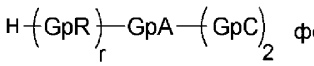
В одном варианте осуществления сополиаминокислота, несущая карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы, представляет собой сополиаминокислоту формулы VII, VIIb, VIIb' или VIIb", в которой DP=40±5, 0,022 ≤ i ≤ 0,029 и по меньшей мере один гидрофобный радикал формулы I выбран из радикалов формулы I, в которой r=1, a=1, p=2, GpR соответствует формуле II, в которой R представляет собой -CH_2-CH_2-, GpA соответствует формуле IIIb, GpC соответствует формуле IVd, в которой x=13 и C_x представляет собой

Изобретение также относится к указанным сополиаминокислотам, несущим карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы формулы I, V или VI.

В одном варианте осуществления изобретение также относится к предшественникам указанных гидрофобных радикалов формул I', V и VI'

 формула I'

 формула V'

 формула VI'

GpR, GpA, GpC, r, a, p имеют значения, определенные выше.

Изобретение также относится к способу для получения стабильных инъекционных композиций.

В одном варианте осуществления композиция в соответствии с изобретением отличается тем, что сополиаминокислота образуется из полиаминокислоты, полученной путем полимеризации.

В одном варианте осуществления композиция в соответствии с изобретением отличается тем, что сополиаминокислота образуется из полиаминокислоты, полученной путем полимеризации с раскрытием кольца N-карбоксиангидридного производного глутаминовой кислоты или N-карбоксиангидридного производного аспарагиновой кислоты.

В одном варианте осуществления композиция в соответствии с изобретением отличается тем, что сополиаминокислота образуется из полиаминокислоты, полученной путем полимеризации N-карбоксиангидридного производного глутаминовой кислоты или N-карбоксиангидридного производного аспарагиновой кислоты, описанных в обзорной статье Adv. Polym. Sci. 2006, 202, 1-18 (Deming, T.J.).

В одном варианте осуществления композиция в соответствии с изобретением отличается тем, что сополиаминокислота образуется из полиаминокислоты, полученной путем полимеризации N-карбоксиангидридного производного глутаминовой кислоты.

В одном варианте осуществления композиция в соответствии с изобретением отличается тем, что сополиаминокислота образуется из полиаминокислоты, полученной путем полимеризации N-карбоксиангидридного производного глутаминовой кислоты, выбранного из группы, состоящей из метилполиглутамат N-карбоксиангидрида (GluOMe-NCA), бензилполиглутамат N-карбоксиангидрида (GluOBzl-NCA) и трет-бутилполиглутамат N-карбоксиангидрида (GluOtBu-NCA).

В одном варианте осуществления N-карбоксиангидридное производное глутаминовой кислоты представляет собой метилполи-L-глутамат N-карбоксиангидрид (L-GluOMe-NCA).

В одном варианте осуществления N-карбоксиангидридное производное глутаминовой кислоты представляет собой бензилполи-L-глутамат N-карбоксиангидрид (L-GluOBzl-NCA).

В одном варианте осуществления композиция в соответствии с изобретением отличается тем, что сополиаминокислота образуется из полиаминокислоты, полученной путем полимеризации N-карбоксиангидридного производного глутаминовой кислоты или N-карбоксиангидридного производного аспарагиновой кислоты с использованием в качестве инициатора металлоорганического комплекса переходного металла, как описано в публикации Nature 1997, 390, 386-389 (Deming, T.J.).

В одном варианте осуществления композиция в соответствии с изобретением отличается тем, что сополиаминокислота образуется из полиаминокислоты, полученной путем полимеризации N-карбоксиангидридного производного глутаминовой кислоты или N-карбоксиангидридного производного аспарагиновой кислоты с использованием в качестве инициатора аммиака или первичного амина, как описано в патенте FR 2801226 (Touraud, F.; et al.) и в ссылочных документах, цитируемых в этом патенте.

В одном варианте осуществления композиция в соответствии с изобретением отличается тем, что сополиаминокислота образуется из полиаминокислоты, полученной путем полимеризации N-карбоксиангидридного производного глутаминовой кислоты или N-карбоксиангидридного производного

аспарагиновой кислоты с использованием в качестве инициатора гексаметилдисилазана, 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 в соответствии с изобретением отличается тем, что способ синтеза полиаминокислоты, получаемой путем полимеризации N-карбоксиангидридного производного глутаминовой кислоты или N-карбоксиангидридного производного аспарагиновой кислоты, из которой образуется сополиаминокислота, включает стадию гидролиза сложноэфирных функций.

В одном варианте осуществления эта стадия гидролиза сложноэфирных функций может состоять из гидролиза в кислотной среде или гидролиза в щелочной среде, или ее можно осуществить путем гидрирования.

В одном варианте осуществления эта стадия гидролиза сложноэфирных групп представляет собой гидролиз в кислотной среде.

В одном варианте осуществления эту стадию гидролиза сложноэфирных групп осуществляют путем гидрирования.

В одном варианте осуществления композиция в соответствии с изобретением отличается тем, что сополиаминокислота образуется из полиаминокислоты, полученной путем деполимеризации полиаминокислоты с более высокой молекулярной массой.

В одном варианте осуществления композиция в соответствии с изобретением отличается тем, что сополиаминокислота образуется из полиаминокислоты, полученной путем ферментативной деполимеризации полиаминокислоты с более высокой молекулярной массой.

В одном варианте осуществления композиция в соответствии с изобретением отличается тем, что сополиаминокислота образуется из полиаминокислоты, полученной путем химической деполимеризации полиаминокислоты с более высокой молекулярной массой.

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

В одном варианте осуществления композиция в соответствии с изобретением отличается тем, что сополиаминокислота образуется из полиаминокислоты, полученной путем деполимеризации полиаминокислоты с более высокой молекулярной массой, выбранной из группы, состоящей из полиглутамата натрия и полиаспартата натрия.

В одном варианте осуществления композиция в соответствии с изобретением отличается тем, что сополиаминокислота образуется из полиаминокислоты, полученной путем деполимеризации полиглутамата натрия с более высокой молекулярной массой.

В одном варианте осуществления композиция в соответствии с изобретением отличается тем, что сополиаминокислота образуется из полиаминокислоты, полученной путем деполимеризации полиаспартата натрия с более высокой молекулярной массой.

В одном варианте осуществления композиция в соответствии с изобретением отличается тем, что сополиаминокислоту получают путем прививки гидрофобной группы на поли-L-глутаминовую кислоту или поли-L-аспарагиновую кислоту с использованием способов образования амидных связей, которые хорошо известны специалистам в данной области.

В одном варианте осуществления композиция в соответствии с изобретением отличается тем, что сополиаминокислоту получают путем прививки гидрофобной группы на поли-L-глутаминовую кислоту или поли-L-аспарагиновую кислоту с использованием способов образования амидных связей, используемых для пептидного синтеза.

В одном варианте осуществления композиция в соответствии с изобретением отличается тем, что сополиаминокислоту получают путем прививки гидрофобной группы на поли-L-глутаминовую кислоту или поли-L-аспарагиновую кислоту, как описано в патенте FR 2840614 (Chan, Y.P.; et al.).

Представленные ниже единицы, используемые для инсулинов, являются такими, которые рекомендованы фармакопеями; соответствующие соотношения в мг/мл представлены в таблице ниже.

Инсулин	EP Фармакопея EP 8.0 (2014)	US Фармакопея - USP38 (2015)
Аспарт	1 Ед.=0,0350 мг инсулина аспарта	1 USP=0,0350 мг инсулина аспарта
Лизпро	1 Ед.=0,0347 мг инсулина лизпро	1 USP=0,0347 мг инсулина лизпро
Человеческий	1 МЕд.=0,0347 мг человеческого инсулина	1 USP=0,0347 мг человеческого инсулина
Гларгин	1 Ед.=0,0364 мг инсулина гларгина	1 USP=0,0364 мг инсулина гларгина
Свиной	1 МЕд.=0,0345 мг свиного инсулина	1 USP=0,0345 мг свиного инсулина
Бычий	1 МЕд.=0,0342 мг бычьего инсулина	1 USP=0,0342 мг бычьего инсулина

Базальный инсулин, имеющий значение изоэлектрической точки от 5,8 до 8,5, следует понимать как означающий инсулин, который нерастворим при pH 7 и продолжительность действия которого составляет от 8 до 24 ч или больше в стандартных моделях диабета.

Эти базальные инсулины, имеющие значение изоэлектрической точки от 5,8 до 8,5, представляют собой рекомбинантные инсулины, первичная структура которых была модифицирована преимущественно путем введения щелочных 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 посредством ссылки.

В одном варианте осуществления базальный инсулин, имеющий значение изоэлектрической точки от 5,8 до 8,5, представляет собой инсулин гларгин. Инсулин гларгин поставляется на рынок под торговым названием Лантус® (100 Ед./мл) или Туджео® (300 Ед./мл) компанией SANOFI.

В одном варианте осуществления базальный инсулин, имеющий значение изоэлектрической точки от 5,8 до 8,5, представляет собой биоподобный инсулин гларгин.

Биоподобный инсулин гларгин в настоящее время поступает в продажу под торговым названием Абасаглар® или Басаглар® от ELI LILLY.

В одном варианте осуществления композиции в соответствии с изобретением включают от 40 до 500 Ед./мл базального инсулина, имеющего значение изоэлектрической точки от 5,8 до 8,5.

В одном варианте осуществления композиции в соответствии с изобретением включают 40 Ед./мл базального инсулина, имеющего значение изоэлектрической точки от 5,8 до 8,5.

В одном варианте осуществления композиции в соответствии с изобретением включают 100 Ед./мл (или примерно 3,6 мг/мл) базального инсулина, имеющего значение изоэлектрической точки от 5,8 до 8,5.

В одном варианте осуществления композиции в соответствии с изобретением включают 150 Ед./мл базального инсулина, имеющего значение изоэлектрической точки от 5,8 до 8,5.

В одном варианте осуществления композиции в соответствии с изобретением включают 200 Ед./мл базального инсулина, имеющего значение изоэлектрической точки от 5,8 до 8,5.

В одном варианте осуществления композиции в соответствии с изобретением включают 225 Ед./мл базального инсулина, имеющего значение изоэлектрической точки от 5,8 до 8,5.

В одном варианте осуществления композиции в соответствии с изобретением включают 250 Ед./мл базального инсулина, имеющего значение изоэлектрической точки от 5,8 до 8,5.

В одном варианте осуществления композиции в соответствии с изобретением включают 300 Ед./мл базального инсулина, имеющего значение изоэлектрической точки от 5,8 до 8,5.

В одном варианте осуществления композиции в соответствии с изобретением включают 400 Ед./мл базального инсулина, имеющего значение изоэлектрической точки от 5,8 до 8,5.

В одном варианте осуществления композиции в соответствии с изобретением включают 500 Ед./мл базального инсулина, имеющего значение изоэлектрической точки от 5,8 до 8,5.

В одном варианте осуществления массовое соотношение между базальным инсулином, имеющим значение изоэлектрической точки от 5,8 до 8,5, и сополиаминокислотой, или сополиаминокислота/базальный инсулин составляет от 0,2 до 8.

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

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

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

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

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

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

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 композиции в соответствии с изобретением включают, кроме того, прандиальный инсулин. Прандиальные инсулины растворимы при pH 7.

Прандиальный инсулин следует понимать как означающий так называемый быстрый или "регулярный" инсулин.

Так называемые быстрые прандиальные инсулины представляют собой инсулины, которые должны отвечать потребностям, вызванным потреблением белков и сахаридов во время еды; они должны действовать менее чем за 30 мин.

В одном варианте осуществления так называемые "регулярный" прандиальный инсулин представляет собой человеческий инсулин.

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

Человеческий инсулин поставляется на рынок под торговыми названиями Хумулин® (ELI LILLY) и Новолин® (NOVO NORDISK), например.

Так называемые очень быстрые (быстродействующие) прандиальные инсулины представляют собой инсулины, которые получены путем рекомбинации, и первичная структура которых была модифицирована для снижения времени их действия.

В одном варианте осуществления так называемые очень быстрые (быстродействующие) прандиальные инсулины выбраны из группы, включающей инсулин лизпро (Хумалог®), инсулин глулизин (Апидра®) и инсулин аспарт (Новолог®).

В одном варианте осуществления прандиальный инсулин представляет собой инсулин лизпро.

В одном варианте осуществления прандиальный инсулин представляет собой инсулин глулизин.

В одном варианте осуществления прандиальный инсулин представляет собой инсулин аспарт.

В одном варианте осуществления композиции в соответствии с изобретением включают в общей сложности от 60 до 800 Ед./мл инсулина, с комбинацией прандиального инсулина и базального инсулина, имеющего значение изоэлектрической точки от 5,8 до 8,5.

В одном варианте осуществления композиции в соответствии с изобретением включают в общей сложности от 100 до 500 Ед./мл инсулина, с комбинацией прандиального инсулина и базального инсулина, имеющего значение изоэлектрической точки от 5,8 до 8,5.

В одном варианте осуществления композиции в соответствии с изобретением включают в общей сложности 800 Ед./мл инсулина, с комбинацией прандиального инсулина и базального инсулина, имеющего значение изоэлектрической точки от 5,8 до 8,5.

В одном варианте осуществления композиции в соответствии с изобретением включают в общей сложности 700 Ед./мл инсулина, с комбинацией прандиального инсулина и базального инсулина, имеющего значение изоэлектрической точки от 5,8 до 8,5.

В одном варианте осуществления композиции в соответствии с изобретением включают в общей сложности 600 Ед./мл инсулина, с комбинацией прандиального инсулина и базального инсулина, имеющего значение изоэлектрической точки от 5,8 до 8,5.

В одном варианте осуществления композиции в соответствии с изобретением включают в общей сложности 500 Ед./мл инсулина, с комбинацией прандиального инсулина и базального инсулина, имеющего значение изоэлектрической точки от 5,8 до 8,5.

В одном варианте осуществления композиции в соответствии с изобретением включают в общей сложности 400 Ед./мл инсулина, с комбинацией прандиального инсулина и базального инсулина, имеющего значение изоэлектрической точки от 5,8 до 8,5.

В одном варианте осуществления композиции в соответствии с изобретением включают в общей сложности 300 Ед./мл инсулина, с комбинацией прандиального инсулина и базального инсулина, имеющего значение изоэлектрической точки от 5,8 до 8,5.

В одном варианте осуществления композиции в соответствии с изобретением включают в общей

сложности 266 Ед./мл инсулина, с комбинацией прандиального инсулина и базального инсулина, имеющего значение изоэлектрической точки от 5,8 до 8,5.

В одном варианте осуществления композиции в соответствии с изобретением включают в общей сложности 200 Ед./мл инсулина, с комбинацией прандиального инсулина и базального инсулина, имеющего значение изоэлектрической точки от 5,8 до 8,5.

В одном варианте осуществления композиции в соответствии с изобретением включают в общей сложности 100 Ед./мл инсулина, с комбинацией прандиального инсулина и базального инсулина, имеющего значение изоэлектрической точки от 5,8 до 8,5.

Количественные соотношения между базальным инсулином, имеющим значение изоэлектрической точки от 5,8 до 8,5, и прандиальным инсулином, например, выражены в процентах 25/75, 30/70, 40/60, 50/50, 60/40, 63/37, 70/30, 75/25, 80/20, 83/17, 90/10 для композиций, описанных выше, включающих 60 до 800 Ед./мл. Однако можно использовать любое другое соотношение.

В одном варианте осуществления композиции в соответствии с изобретением включают, кроме того, желудочно-кишечный гормон.

Термин "желудочно-кишечные гормоны" следует понимать как означающий гормоны, выбранные из группы, состоящей из GLP-1 RA (агонист рецептора глюкагонподобного пептида-1) и GIP (глюкозазависимый инсулинотропный пептид), оксинтомодулина (проглюкагоновое производное), пептида YY, амилина, холецистокинина, панкреатического полипептида (PP), грелина и энтеростатина, их аналогов или производных и/или их фармацевтически приемлемых солей.

В одном варианте осуществления желудочно-кишечные гормоны представляют собоц GLP-1 RA аналоги или производные, выбранные из группы, состоящей из эксенатида или Баета® (ASTRA-ZENECA), лираглутида или Виктоза® (NOVO NORDISK), ликсисенатида или Ликсумия® (SANOFI), албиглутида или Танзеум® (GSK) или дулаглутида или Трулисити® (ELI LILLY & CO), их аналогов или производных и их фармацевтически приемлемых солей.

В одном варианте осуществления желудочно-кишечный гормон представляет собой прамлинтид или Симлин® (ASTRA-ZENECA).

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

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

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

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

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

В одном варианте осуществления желудочно-кишечный гормон представляет собой прамлинтид или Симлин®, его аналоги или производные и их фармацевтически приемлемые соли.

"Аналог" при использовании в отношении пептида или белка следует понимать как означающий пептид или белок, в котором один или несколько конститутивных остатков аминокислот были заменены другими остатками аминокислот, и/или в котором один или несколько конститутивных остатков аминокислот были удалены, и/или в котором одн или несколько конститутивных остатков аминокислот были добавлены. Допустимый процент гомологии для данного определения аналога составляет 50%.

"Производное" при использовании в отношении пептида или белка следует понимать как означающее пептид или белок или аналог, который был химически модифицирован заместителем, который не присутствует в исходном пептиде или белке или аналоге, иначе говоря, пептид или белок, который был модифицирован путем создания ковалентных связей для введения заместителей.

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

В одном варианте осуществления концентрация желудочно-кишечного гормона находится в интервале от 0,01 до 100 мг/мл.

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

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

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

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

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

В одном варианте осуществления концентрация прамлинтида, его аналогов или производных и их

фармацевтически приемлемых солей составляет от 0,1 до 5 мг/мл.

В одном варианте осуществления композиции в соответствии с изобретением получают путем смешивания коммерческих растворов базального инсулина, имеющего значение изоэлектрической точки от 5,8 до 8,5, и коммерческих растворов GLP-1 RA, аналога или производного GLP-1 RA в объемных соотношениях в интервале от 10/90 до 90/10.

В одном варианте осуществления композиция в соответствии с изобретением включает суточную дозу базального инсулина и суточную дозу желудочно-кишечного гормона.

В одном варианте осуществления композиции в соответствии с изобретением включают от 40 до 500 Ед./мл базального инсулина, имеющего значение изоэлектрической точки от 5,8 до 8,5, и от 0,05 до 0,5 мг/мл эксенатида.

В одном варианте осуществления композиции в соответствии с изобретением включают от 40 до 500 Ед./мл базального инсулина, имеющего значение изоэлектрической точки от 5,8 до 8,5, и от 1 до 10 мг/мл лираглутида.

В одном варианте осуществления композиции в соответствии с изобретением включают от 40 до 500 Ед./мл базального инсулина, имеющего значение изоэлектрической точки от 5,8 до 8,5, и от 0,01 до 1 мг/мл ликсисенатида.

В одном варианте осуществления композиции в соответствии с изобретением включают от 40 до 500 Ед./мл базального инсулина, имеющего значение изоэлектрической точки от 5,8 до 8,5, и от 5 до 100 мг/мл албиглутида.

В одном варианте осуществления композиции в соответствии с изобретением включают от 40 до 500 Ед./мл базального инсулина, имеющего значение изоэлектрической точки от 5,8 до 8,5, и от 0,1 до 10 мг/мл дулаглутида.

В одном варианте осуществления композиции в соответствии с изобретением включают 500 Ед./мл базального инсулина, имеющего значение изоэлектрической точки от 5,8 до 8,5, и от 0,04 до 0,5 мг/мл эксенатида.

В одном варианте осуществления композиции в соответствии с изобретением включают 500 Ед./мл базального инсулина, имеющего значение изоэлектрической точки от 5,8 до 8,5, и от 1 до 10 мг/мл лираглутида.

В одном варианте осуществления композиции в соответствии с изобретением включают 500 Ед./мл базального инсулина, имеющего значение изоэлектрической точки от 5,8 до 8,5, и от 0,01 до 1 мг/мл ликсисенатида.

В одном варианте осуществления композиции в соответствии с изобретением включают 500 Ед./мл базального инсулина, имеющего значение изоэлектрической точки от 5,8 до 8,5, и от 5 до 100 мг/мл албиглутида.

В одном варианте осуществления композиции в соответствии с изобретением включают 500 Ед./мл базального инсулина, имеющего значение изоэлектрической точки от 5,8 до 8,5, и от 0,1 до 10 мг/мл дулаглутида.

В одном варианте осуществления композиции в соответствии с изобретением включают 400 Ед./мл базального инсулина, имеющего значение изоэлектрической точки от 5,8 до 8,5, и от 0,04 до 0,5 мг/мл эксенатида.

В одном варианте осуществления композиции в соответствии с изобретением включают 400 Ед./мл базального инсулина, имеющего значение изоэлектрической точки от 5,8 до 8,5, и от 1 до 10 мг/мл лираглутида.

В одном варианте осуществления композиции в соответствии с изобретением включают 400 Ед./мл базального инсулина, имеющего значение изоэлектрической точки от 5,8 до 8,5, и от 0,01 до 1 мг/мл ликсисенатида.

В одном варианте осуществления композиции в соответствии с изобретением включают 400 Ед./мл базального инсулина, имеющего значение изоэлектрической точки от 5,8 до 8,5, и от 5 до 100 мг/мл албиглутида.

В одном варианте осуществления композиции в соответствии с изобретением включают 400 Ед./мл базального инсулина, имеющего значение изоэлектрической точки от 5,8 до 8,5, и от 0,1 до 10 мг/мл дулаглутида.

В одном варианте осуществления композиции в соответствии с изобретением включают 300 Ед./мл базального инсулина, имеющего значение изоэлектрической точки от 5,8 до 8,5, и от 0,04 до 0,5 мг/мл эксенатида.

В одном варианте осуществления композиции в соответствии с изобретением включают 300 Ед./мл базального инсулина, имеющего значение изоэлектрической точки от 5,8 до 8,5, и от 1 до 10 мг/мл лираглутида.

В одном варианте осуществления композиции в соответствии с изобретением включают 300 Ед./мл базального инсулина, имеющего значение изоэлектрической точки от 5,8 до 8,5, и от 0,01 до 1 мг/мл ликсисенатида.

В одном варианте осуществления композиции в соответствии с изобретением включают 300 Ед./мл

базального инсулина, имеющего значение изоэлектрической точки от 5,8 до 8,5, и от 5 до 100 мг/мл албиглутида.

В одном варианте осуществления композиции в соответствии с изобретением включают 300 Ед./мл базального инсулина, имеющего значение изоэлектрической точки от 5,8 до 8,5, и от 0,1 до 10 мг/мл дулаглутида.

В одном варианте осуществления композиции в соответствии с изобретением включают 225 Ед./мл базального инсулина, имеющего значение изоэлектрической точки от 5,8 до 8,5, и от 0,04 до 0,5 мг/мл эксенатида.

В одном варианте осуществления композиции в соответствии с изобретением включают 225 Ед./мл базального инсулина, имеющего значение изоэлектрической точки от 5,8 до 8,5, и от 1 до 10 мг/мл лираглутида.

В одном варианте осуществления композиции в соответствии с изобретением включают 225 Ед./мл базального инсулина, имеющего значение изоэлектрической точки от 5,8 до 8,5, и от 0,01 до 1 мг/мл ликсисенатида.

В одном варианте осуществления композиции в соответствии с изобретением включают 225 Ед./мл базального инсулина, имеющего значение изоэлектрической точки от 5,8 до 8,5, и от 5 до 100 мг/мл албиглутида.

В одном варианте осуществления композиции в соответствии с изобретением включают 225 Ед./мл базального инсулина, имеющего значение изоэлектрической точки от 5,8 до 8,5, и от 0,1 до 10 мг/мл дулаглутида.

В одном варианте осуществления композиции в соответствии с изобретением включают 200 Ед./мл базального инсулина, имеющего значение изоэлектрической точки от 5,8 до 8,5, и от 0,04 до 0,5 мг/мл эксенатида.

В одном варианте осуществления композиции в соответствии с изобретением включают 200 Ед./мл базального инсулина, имеющего значение изоэлектрической точки от 5,8 до 8,5, и от 1 до 10 мг/мл лираглутида.

В одном варианте осуществления композиции в соответствии с изобретением включают 200 Ед./мл базального инсулина, имеющего значение изоэлектрической точки от 5,8 до 8,5, и от 0,01 до 1 мг/мл ликсисенатида.

В одном варианте осуществления композиции в соответствии с изобретением включают 200 Ед./мл базального инсулина, имеющего значение изоэлектрической точки от 5,8 до 8,5, и от 5 до 100 мг/мл албиглутида.

В одном варианте осуществления композиции в соответствии с изобретением включают 200 Ед./мл базального инсулина, имеющего значение изоэлектрической точки от 5,8 до 8,5, и от 0,1 до 10 мг/мл дулаглутида.

В одном варианте осуществления композиции в соответствии с изобретением включают 100 Ед./мл (или примерно 3,6 мг/мл) базального инсулина, имеющего значение изоэлектрической точки от 5,8 до 8,5, и от 0,04 до 0,5 мг/мл эксенатида.

В одном варианте осуществления композиции в соответствии с изобретением включают 100 Ед./мл (или примерно 3,6 мг/мл) базального инсулина, имеющего значение изоэлектрической точки от 5,8 до 8,5, и от 1 до 10 мг/мл лираглутида.

В одном варианте осуществления композиции в соответствии с изобретением включают 100 Ед./мл (или примерно 3,6 мг/мл) базального инсулина, имеющего значение изоэлектрической точки от 5,8 до 8,5, и от 0,01 до 1 мг/мл ликсисенатида.

В одном варианте осуществления композиции в соответствии с изобретением включают 100 Ед./мл базального инсулина, имеющего значение изоэлектрической точки от 5,8 до 8,5, и от 5 до 100 мг/мл албиглутида.

В одном варианте осуществления композиции в соответствии с изобретением включают 100 Ед./мл базального инсулина, имеющего значение изоэлектрической точки от 5,8 до 8,5, и от 0,1 до 10 мг/мл дулаглутида.

В одном варианте осуществления композиции в соответствии с изобретением включают 40 Ед./мл базального инсулина, имеющего значение изоэлектрической точки от 5,8 до 8,5, и от 0,04 до 0,5 мг/мл эксенатида.

В одном варианте осуществления композиции в соответствии с изобретением включают 40 Ед./мл базального инсулина, имеющего значение изоэлектрической точки от 5,8 до 8,5, и от 1 до 10 мг/мл лираглутида.

В одном варианте осуществления композиции в соответствии с изобретением включают 40 Ед./мл базального инсулина, имеющего значение изоэлектрической точки от 5,8 до 8,5, и от 0,01 до 1 мг/мл ликсисенатида.

В одном варианте осуществления композиции в соответствии с изобретением включают 40 Ед./мл базального инсулина, имеющего значение изоэлектрической точки от 5,8 до 8,5, и от 5 до 100 мг/мл албиглутида.

В одном варианте осуществления композиции в соответствии с изобретением включают 40 Ед./мл базального инсулина, имеющего значение изоэлектрической точки от 5,8 до 8,5, и от 0,1 до 10 мг/мл дулаглутида.

В одном варианте осуществления композиции в соответствии с изобретением также включают соли цинка при концентрации от 0 до 5000 мкМ.

В одном варианте осуществления композиции в соответствии с изобретением также включают соли цинка при концентрации от 0 до 4000 мкМ.

В одном варианте осуществления композиции в соответствии с изобретением также включают соли цинка при концентрации от 0 до 3000 мкМ.

В одном варианте осуществления композиции в соответствии с изобретением также включают соли цинка при концентрации от 0 до 2000 мкМ.

В одном варианте осуществления композиции в соответствии с изобретением также включают соли цинка при концентрации от 0 до 1000 мкМ.

В одном варианте осуществления композиции в соответствии с изобретением также включают соли цинка при концентрации от 50 до 600 мкМ.

В одном варианте осуществления композиции в соответствии с изобретением также включают соли цинка при концентрации от 100 до 500 мкМ.

В одном варианте осуществления композиции в соответствии с изобретением также включают соли цинка при концентрации от 200 до 500 мкМ.

В одном варианте осуществления композиции в соответствии с изобретением также включают буферы.

В одном варианте осуществления композиции в соответствии с изобретением включают буферы при концентрациях от 0 до 100 мМ.

В одном варианте осуществления композиции в соответствии с изобретением включают буферы при концентрациях от 15 до 50 мМ.

В одном варианте осуществления композиции в соответствии с изобретением включают буфер, выбранный из группы, состоящей из фосфатного буфера, трис (трисгидроксиметиламинометана) и цитрата натрия.

В одном варианте осуществления буфер представляет собой фосфат натрия.

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

В одном варианте осуществления буфер представляет собой цитрат натрия.

В одном варианте осуществления композиции в соответствии с изобретением также включают консерванты.

В одном варианте осуществления консерванты выбраны 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 в соответствии с изобретением также включают поверхностно-активное вещество.

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

Композиции в соответствии с изобретением также могут включать добавки, такие как регуляторы тоничности.

В одном варианте осуществления регуляторы тоничности выбраны из группы, состоящей из глицерина, хлорида натрия, маннита и глицина.

Композиции в соответствии с изобретением могут включать, кроме того, любые эксципиенты в соответствии с фармакопеями и совместимые с инсулинами, используемые при стандартных концентрациях.

Изобретение также относится к фармацевтической композиции в соответствии с изобретением, отличающейся тем, что ее получают путем сушки и/или лиофилизации.

В случае местного и системного высвобождения рассматриваемые способы введения включают введение внутривенным, подкожным, внутрикожным или внутримышечным путем.

Также рассматриваются чрескожный, пероральный, назальный, вагинальный, внутриглазной, буккальный, пульмональный пути введения.

Изобретение также относится к композициям для однократного введения при pH от 6,0 до 8,0, включающим базальный инсулин, имеющий значение изоэлектрической точки от 5,8 до 8,5.

Изобретение также относится к композициям для однократного введения при pH от 6,0 до 8,0, включающим базальный инсулин, имеющий значение изоэлектрической точки от 5,8 до 8,5, и прандиальный инсулин.

Изобретение также относится к композициям для однократного введения при pH от 6,0 до 8,0, включающим базальный инсулин, имеющий значение изоэлектрической точки от 5,8 до 8,5, и желудочно-кишечный гормон, определенный выше.

Изобретение также относится к композициям для однократного введения при pH от 6,0 до 8,0, включающим базальный инсулин, имеющий значение изоэлектрической точки от 5,8 до 8,5, прандиальный инсулин и желудочно-кишечный гормон, определенный выше.

Изобретение также относится к композициям для однократного введения при pH от 6,6 до 7,8, включающим базальный инсулин, имеющий значение изоэлектрической точки от 5,8 до 8,5.

Изобретение также относится к композициям для однократного введения при pH от 6,6 до 7,8, включающим базальный инсулин, имеющий значение изоэлектрической точки от 5,8 до 8,5, и прандиальный инсулин.

Изобретение также относится к композициям для однократного введения при pH от 6,6 до 7,8, включающим базальный инсулин, имеющий значение изоэлектрической точки от 5,8 до 8,5, и желудочно-кишечный гормон, определенный выше.

Изобретение также относится к композициям для однократного введения при pH от 6,6 до 7,8, включающим базальный инсулин, имеющий значение изоэлектрической точки от 5,8 до 8,5, прандиальный инсулин и желудочно-кишечный гормон, определенный выше.

Изобретение также относится к композициям для однократного введения при pH от 6,6 до 7,6, включающим базальный инсулин, имеющий значение изоэлектрической точки от 5,8 до 8,5.

Изобретение также относится к композициям для однократного введения при pH от 6,6 до 7,6, включающим базальный инсулин, имеющий значение изоэлектрической точки от 5,8 до 8,5, и прандиальный инсулин.

Изобретение также относится к композициям для однократного введения при pH от 6,6 до 7,6, включающим базальный инсулин, имеющий значение изоэлектрической точки от 5,8 до 8,5, и желудочно-кишечный гормон, определенный выше.

Изобретение также относится к композициям для однократного введения при pH от 6,6 до 7,6, включающим базальный инсулин, имеющий значение изоэлектрической точки от 5,8 до 8,5, прандиальный инсулин и желудочно-кишечный гормон, определенный выше.

В одном варианте осуществления композиции для однократного введения включают, кроме того, сополиаминокислоту, определенную выше.

В одном варианте осуществления композиции находятся в форме инъекционного раствора.

В одном варианте осуществления базальный инсулин, имеющий значение изоэлектрической точки от 5,8 до 8,5, представляет собой инсулин гларгин.

В одном варианте осуществления прандиальный инсулин представляет собой человеческий инсулин.

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

В одном варианте осуществления прандиальный инсулин выбран из группы, включающей инсулин лизпро (Хумалог®), инсулин глулизин (Апидра®) и инсулин аспарт (Новолог®).

В одном варианте осуществления прандиальный инсулин представляет собой инсулин лизпро.

В одном варианте осуществления прандиальный инсулин представляет собой инсулин глулизин.

В одном варианте осуществления прандиальный инсулин представляет собой инсулин аспарт.

В одном варианте осуществления GLP-1 RA, аналог или производное GLP-1 RA выбраны из группы, включающей эксенатид (Баета®), лираглутид (Виктоза®), ликсисенатид (Ликсумия®), албиглутид (Танзеум®), дулаглутид (Трулисити®) или одно из их производных.

В одном варианте осуществления желудочно-кишечный гормон представляет собой эксенатид.

В одном варианте осуществления желудочно-кишечный гормон представляет собой лираглутид.

В одном варианте осуществления желудочно-кишечный гормон представляет собой ликсисенатид.

В одном варианте осуществления желудочно-кишечный гормон представляет собой албиглутид.

В одном варианте осуществления желудочно-кишечный гормон представляет собой дулаглутид.

Солюбилизацию при pH от 6,0 до 8,0 базальных инсулинов, имеющих изоэлектрическую точку от 5,8 до 8,5, при помощи сополиаминокислот, несущих карбоксилатные заряды и по меньшей мере один гидрофобный радикал в соответствии с изобретением, можно наблюдать и контролировать просто невооруженным глазом, благодаря изменению внешнего вида раствора.

Солюбилизацию при pH от 6,6 до 7,8 базальных инсулинов, имеющих изоэлектрическую точку от 5,8 до 8,5, при помощи сополиаминокислот, несущих карбоксилатные заряды и по меньшей мере один гидрофобный радикал в соответствии с изобретением, можно наблюдать и контролировать просто невооруженным глазом, благодаря изменению внешнего вида раствора.

Кроме того и что не менее важно, заявитель смог подтвердить, что базальный инсулин, имеющий значение изоэлектрической точки от 5,8 до 8,5, растворяемый при pH от 6,0 до 8,0 в присутствии сополиаминокислоты, несущей карбоксилатные заряды и по меньшей мере один гидрофобный радикал в соответствии с изобретением, сохраняет свое действие медленного инсулина, независимо от того, используют его отдельно или в комбинации с прандиальным инсулином или желудочно-кишечным гормоном.

Заявитель также смог подтвердить, что прандиальный инсулин, смешиваемый при pH от 6,0 до 8,0 в

присутствии сополиаминокислоты, несущей карбоксилатные заряды и по меньшей мере один гидрофобный радикал в соответствии с изобретением, и базального инсулина, имеющего значение изоэлектрической точки от 5,8 до 8,5, сохраняет свое действие быстрого инсулина.

Получение композиции в соответствии с изобретением имеет такое преимущество, что его можно осуществить, просто смешивая водный раствор базального инсулина, имеющего значение изоэлектрической точки от 5,8 до 8,5, и сополиаминокислоту, несущую карбоксилатные заряды и по меньшей мере один гидрофобный радикал в соответствии с изобретением, в водном растворе или в лиофилизированной форме. Если необходимо, pH препарата доводят до pH от 6 до 8.

Получение композиции в соответствии с изобретением имеет такое преимущество, что его можно осуществить, просто смешивая водный раствор базального инсулина, имеющего значение изоэлектрической точки от 5,8 до 8,5, раствор прандиального инсулина и сополиаминокислоту, несущую карбоксилатные заряды и по меньшей мере один гидрофобный радикал в соответствии с изобретением, в водном растворе или в лиофилизированной форме. Если необходимо, pH препарата доводят до pH от 6 до 8.

Получение композиции в соответствии с изобретением имеет такое преимущество, что его можно осуществить, просто смешивая водный раствор базального инсулина, имеющего значение изоэлектрической точки от 5,8 до 8,5, раствор GLP-1 RA, аналога или производного GLP-1 RA и сополиаминокислоту, несущую карбоксилатные заряды и по меньшей мере один гидрофобный радикал в соответствии с изобретением, в водном растворе или в лиофилизированной форме. Если необходимо, pH препарата доводят до pH от 6 до 8.

Получение композиции в соответствии с изобретением имеет такое преимущество, что его можно осуществить, просто смешивая водный раствор базального инсулина, имеющего значение изоэлектрической точки от 5,8 до 8,5, раствор прандиального инсулина, раствор GLP-1 RA, аналога или производного GLP-1 RA и сополиаминокислоту, несущую карбоксилатные заряды и по меньшей мере один гидрофобный радикал в соответствии с изобретением, в водном растворе или в лиофилизированной форме. Если необходимо, pH препарата доводят до pH от 6 до 8.

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

Если необходимо, композицию смеси регулируют с использованием эксципиентов, таких как глицерин, м-крезол, хлорид цинка и полисорбат (Tween®), путем добавления концентрированного раствора этих эксципиентов в смесь. Если необходимо, pH препарата доводят до pH от 6 до 8.

Фиг. 1 - средние кривые (на оси абсцисс указано время после инъекции, выраженное в часах, а на оси ординат указана дельта концентрация инсулина в пмоль/л) отклонения от базального уровня инсулина после введения композиции DB3k примера DB6 (200 Ед./мл, 0,5 Ед./кг инсулина) (незаштрихованные квадраты) в сравнении с полученными после введения композиции C4 (Лантус®) (100 Ед./мл, 0,50 Ед./кг) (заштрихованные кружки); введения осуществляют собакам (n=10) путем подкожной инъекции.

Фиг. 2 - средние кривые (на оси абсцисс указано время после инъекции, выраженное в часах, а на оси ординат указан уровень глюкозы, представленный как процент отклонения от базального уровня) гликемии в виде процента отклонения от базального уровня ± стандартное отклонение от среднего после введения композиции DB3k примера DB6 (200 Ед./мл, 0,5 Ед./кг инсулина) (незаштрихованные квадраты) в сравнении с полученными после введения композиции C4 (Лантус®) (100 Ед./мл, 0,50 Ед./кг) (заштрихованные кружки); введения осуществляли собакам (n=10) путем подкожной инъекции.

Примеры

Изобретение описано более подробно со ссылкой на следующие примеры неограничивающим образом.

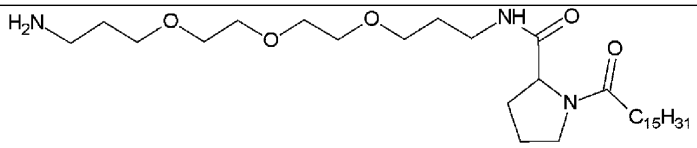
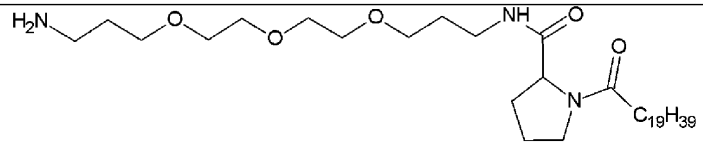
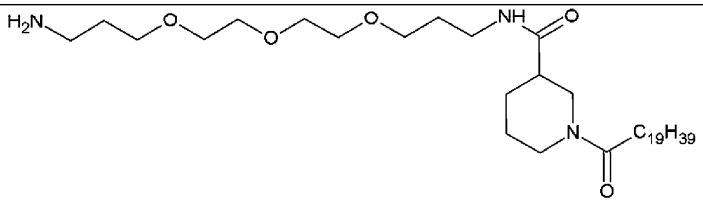
Часть A.

AA. Синтез гидрофобных молекул, в которых p=1.

Радикалы представлены в следующей табл. 1a соответствующей гидрофобной молекулой до прививки на сополиаминокислоту.

Таблица 1а

Перечень и структура гидрофобных молекул, синтезированных в соответствии с изобретением

№	Структура гидрофобной молекулы до прививки на сополиаминокислоты
AA4	
AA7	
AA10	

Пример AA4: молекула AA4.

Молекула A1: продукт, полученный путем взаимодействия между пальмитоилхлоридом и L-пролином.

Раствор пальмитоилхлорида (23,0 г, 83,7 ммоль) в ацетоне (167 мл) добавляют по каплям в течение 90 мин к раствору L-пролина (10,6 г, 92,1 ммоль) в 1N водном растворе гидроксида натрия (230 мл; 230 ммоль). После 14 ч перемешивания при комнатной температуре гетерогенную смесь охлаждают до 0°C, затем фильтруют через спеченный фильтр с получением белого твердого вещества, которое промывают водой (2×100 мл), затем диизопропиловым эфиром (100 мл). Твердое вещество сушат при пониженном давлении. Твердое вещество затем растворяют при кипячении с обратным холодильником в 200 мл воды, затем добавляют 8 мл 37% раствора хлористоводородной кислоты до достижения pH 1. Опалесцентную реакционную среду затем охлаждают до 0°C. Полученный осадок фильтруют через спеченный фильтр, затем промывают водой (5×50 мл) до получения фильтратов с нейтральным pH, затем смесь сушат в течение ночи при 50°C в печи под вакуумом. Продукт очищают путем перекристаллизации в диизопропиловом эфире. Получают белое твердое вещество. Выход: 22,7 г (77%).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 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).

Молекула A2: продукт, полученный путем взаимодействия между молекулой A1 и Boc-1-амино-4,7,10-триокса-13-тридеканамином.

N,N-диизопропилэтиламин (DIPEA) (4,1 г, 31,8 ммоль), 1-гидроксибензотриазол (HOBt) (2,2 г, 16,4 ммоль), затем N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимид (EDC) (3,2 г, 16,6 ммоль) добавляют последовательно при комнатной температуре к раствору молекулы A1 (4,5 г, 12,7 ммоль) в 90 мл хлороформа. После 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавляют раствор Boc-1-амино-4,7,10-триокса-13-тридеканамина (4,5 г, 14,0 ммоль) в 5 мл хлороформа. После 18 ч перемешивания при комнатной температуре добавляют 0,1N раствор HCl (100 мл), затем насыщенный раствор NaCl (50 мл). Фазы разделяют, затем органическую фазу промывают последовательно 0,1N раствором HCl/насыщенным раствором NaCl (100 мл/50 мл), насыщенным раствором NaCl (100 мл), насыщенным раствором $NaHCO_3$ (100 мл), затем насыщенным раствором NaCl (100 мл). Органическую фазу сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют, затем концентрируют при пониженном давлении. Получают желтое масло после очистки флэш-хроматографией (метанол, дихлорметан). Выход: 7,7 г (92%).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, м.д.): 0,88 (3H); 1,22-1,37 (24H); 1,44 (9H); 1,59-1,67 (2H); 1,67-2,00 (6H); 2,06-2,45 (4H); 3,18-3,76 (18H); 4,28 (0,2H); 4,52 (0,8H); 4,69-5,04 (1H); 6,77 (0,2H); 7,20 (0,8H).

Молекула AA4.

При 0°C 4M раствор хлористоводородной кислоты в диоксане (29,5 мл, 118 ммоль) добавляют по каплям к раствору молекулы A2 (7,7 г, 11,8 ммоль) в 90 мл дихлорметана. После перемешивания в течение 3 ч 30 мин при комнатной температуре раствор концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают флэш-хроматографией (метанол, дихлорметан) с получением желтого масла. Совместное упаривание с диизопропиловым эфиром и сушка при 50°C под вакуумом позволяют получить молекулу AA4 в виде гидрохлоридной соли.

Выход: 5,4 г (76%).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, м.д.): 0,88 (3H); 1,08-1,40 (24H); 1,49-1,65 (2H); 1,76-2,39 (10H); 3,07-3,28 (3H); 3,34-3,80 (15H); 4,34 (0,05H); 4,64 (0,95H); 7,35 (0,05H); 7,66-8,58 (3,95H).

ЖХ/МС (ESI): 556,7; (рассчитано ($[M+H]^+$): 556,5).

Пример AA7: молекула AA7.

Молекула A3: продукт, полученный путем взаимодействия между арахидоновой кислотой и L-пролином.

Дициклогексилкарбодиимид (DCC) (10,45 г, 50,6 ммоль) и N-гидроксисукцинимид (NHS) (5,83 г, 50,6 ммоль) добавляют последовательно к раствору арахидоновой кислоты (15,51 г, 49,63 ммоль) в ТГФ (500 мл) при 0°C. После 17 ч перемешивания при комнатной температуре среду охлаждают до 0°C в течение 20 мин, фильтруют через спеченный фильтр. К фильтрату добавляют L-пролин (6 г, 52,11 ммоль), DIPEA (60,5 мл) и воду (50 мл). После 48 ч перемешивания при комнатной температуре смесь обрабатывают 1N водным раствором HCl до pH 1 и полученное твердое вещество фильтруют через спеченный фильтр, промывают водой до доведения pH маточных жидкостей до нейтрального, затем сушат под вакуумом с получением желтоватого твердого вещества. После очистки хроматографией на силикагеле (циклогексан, этилацетат) получают белое твердое вещество.

Выход: 10,96 г (54%).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, м.д.): 0,88 (3H); 1,28 (34H); 1,66 (2H); 1,95-2,15 (2H); 2,34 (2H); 2,45 (1H); 3,47 (1H); 3,56 (1H); 4,60 (1H).

ЖХ/МС (ESI): 410,4; (рассчитано ($[M+H]^+$): 410,6).

Молекула A4: продукт, полученный путем взаимодействия между молекулой A3 и Boc-1-амино-4,7,10-триокса-13-тридеканом.

DIPEA (9,32 мл) и тетрафторборат 2-(1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония (TBTU) (9,45 г, 29,4 ммоль) при комнатной температуре добавляют к раствору молекулы A3 (10,96 г, 26,75 ммоль) в ТГФ (135 мл). После 30 мин перемешивания добавляют Boc-1-амино-4,7,10-триокса-13-тридекан (10,29 г, 32,11 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 18 ч растворитель выпаривают при пониженном давлении и остаток разбавляют этилацетатом (400 мл). Органическую фазу промывают насыщенным раствором $NaHCO_3$, 1N водным раствором HCl, водой, насыщенным водным раствором NaCl, затем сушат над Na_2SO_4, фильтруют и концентрируют под вакуумом. Остаток очищают флэш-хроматографией (циклогексан, этилацетат, метанол) с получением бесцветного масла, которое отверждается. Получают твердое вещество.

Выход: 14,2 г (75%).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, м.д.): 0,88 (3H); 1,24 (32H); 1,43 (9H); 1,57-2,00 (8H); 2,10-2,45 (4H); 3,20-3,75 (18H); 4,30 (0,20H); 4,55 (0,80H); 5,03 (1H); 6,75 (0,20H); 7,20 (0,80H).

ЖХ/МС (ESI): 712,8; (рассчитано ($[M+H]^+$): 713,1).

Молекула AA7.

4N раствор HCl в диоксане (25 мл) добавляют к раствору молекулы A4 (14,25 г, 20,01 ммоль) в дихлорметане (100 мл) при 0°C. После 20 ч перемешивания при 0°C и 4 ч перемешивания при 25°C среду концентрируют под вакуумом. Остаток растворяют четыре раза в метаноле и упаривают при пониженном давлении с получением белого твердого вещества, представляющего собой молекулу AA7 в виде гидрохлоридной соли.

Выход: 12,7 г (98%).

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, м.д.): 0,85 (3H); 1,23 (32H); 1,45 (2H); 1,64 (2H); 1,70-2,05 (6H); 2,10-2,30 (2H); 2,82 (2H); 3,08 (2H); 3,30-3,60 (14H); 4,15-4,30 (1H); 7,73-8,13 (4H).

ЖХ/МС (ESI): 612,7; (рассчитано ($[M+H]^+$): 612,9).

Пример AA10: молекула AA10.

Молекула A23: продукт, полученный путем взаимодействия между нипекотиновой кислотой и арахидиновой кислотой.

Способом, аналогичным используемому для получения молекулы A3, в применении к арахидиновой кислоте (2,30 г, 7,37 ммоль) и к нипекотиновой кислоте (1,00 г, 7,74 ммоль) получают белое твердое вещество после фильтрования водной фазы, подкисленной до pH 1, и промывки твердого вещества водой, затем дихлорметаном.

Выход: 1,65 г (53%).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, м.д.): 0,88 (3H); 1,07-1,88 (37H); 2,10 (1H); 2,28-2,45 (2H); 2,52 (1H); 2,91-3,17 (1,5H); 3,42 (0,5H); 3,72 (0,5H); 3,84 (0,5H); 4,08 (0,5H); 4,56 (0,5H).

ЖХ/МС (ESI): 424,4; 848,0; (рассчитано ($[M+H]^+$): 424,4; ($[2M+H]^+$): 847,8).

Молекула A24: продукт, полученный путем взаимодействия между молекулой A23 и Boc-1-амино-4,7,10-триокса-13-тридеканамином.

Способом, аналогичным используемому для получения молекулы A4, в применении к молекуле A23 (1,65 г, 3,89 ммоль) и к TBTU (1,01 г, 7,79 ммоль) получают белое твердое вещество, представляющее собой молекулу A24.

Выход: 1,97 г (70%).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, м.д.): 0,88 (3H); 1,15-2,70 (54H); 3,10-3,46 (6H); 3,46-3,71 (12,6H); 3,92 (0,4H); 4,17 (0,6H); 4,49 (0,4H); 4,80-5,16 (1H); 6,35-6,76 (1H).

ЖХ/МС (ESI): 726,8; (рассчитано ($[M+H]^+$): 726,6).

Молекула AA10.

Способом, аналогичным используемому для получения молекулы AA4, в применении к молекуле A24 (1,97 г, 2,71 ммоль) получают белое твердое вещество, представляющее собой молекулу AA10, путем выпаривания растворителя, растирания в порошок в ацетоне, фильтрования и промывки ацетоном, затем сушки при пониженном давлении при 50°C.

Выход: 1,66 г (92%).

^{1}H ЯМР ($DMSO\text{-}d_6$, м.д.): 0,86 (3H); 1,09-1,90 (42H); 2,05-2,68 (5H); 2,45-2,68 (1H); 2,78-3,19 (6H); 3,36-3,44 (2H); 3,44-3,60 (10H); 3,69-3,87 (1H); 4,20 (0,4H); 4,35 (0,6H).

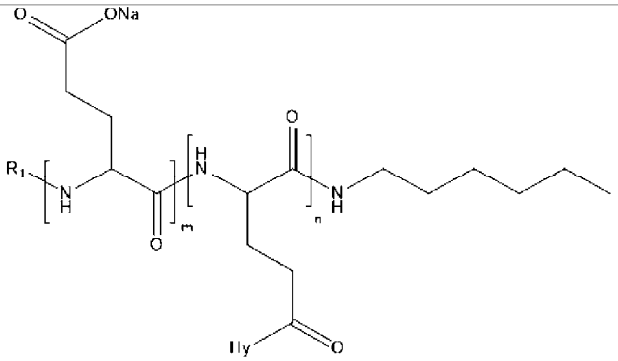
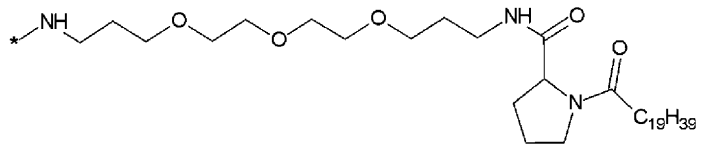
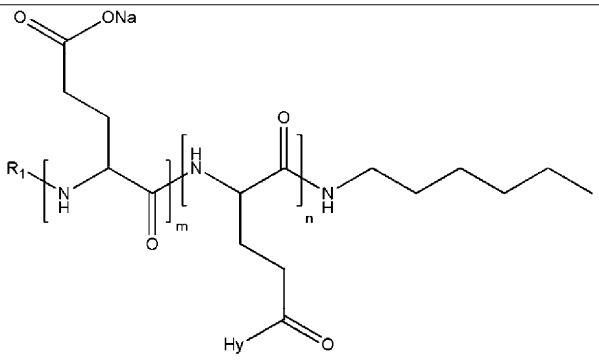
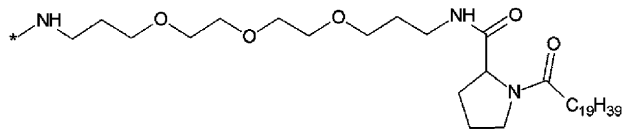
ЖХ/МС (ESI): 626,7; (рассчитано ($[M+H]^+$): 626,5).

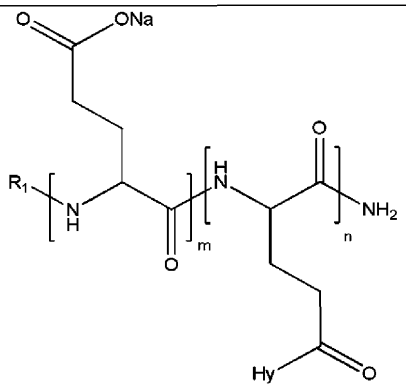
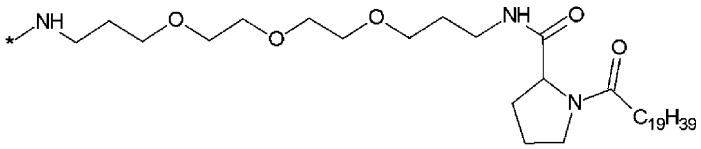
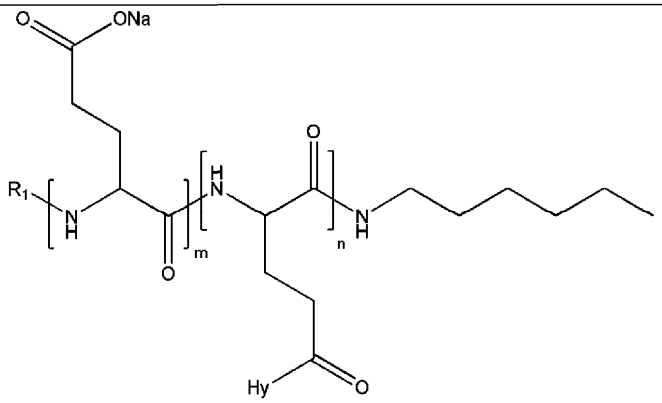
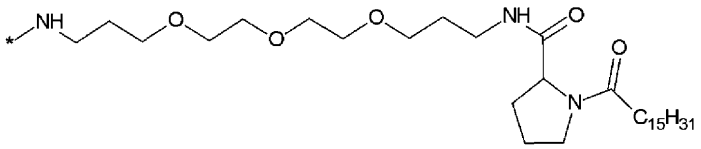
AB. Синтез сополиаминокислот.

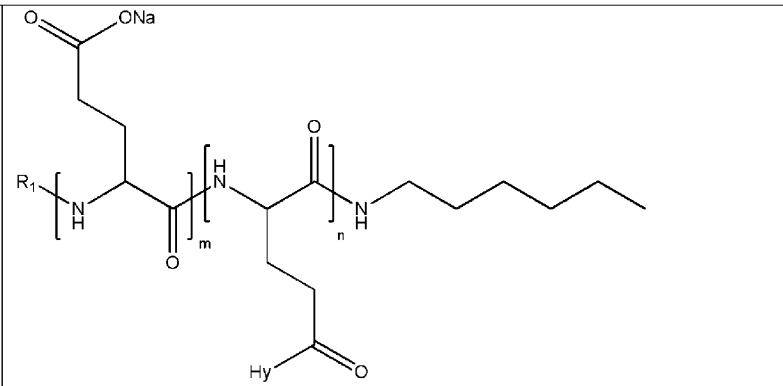
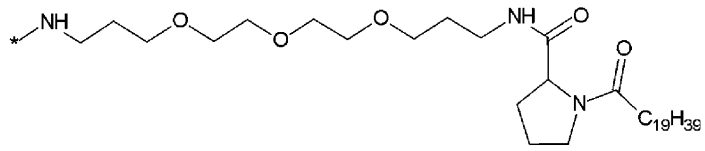
Сополиаминокислоты с статистической прививкой (формула VII или VIIa).

Таблица 1b

Перечень сополиаминокислот, синтезированных в соответствии с изобретением

№	сополиаминокислоты, несущие карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы,
AB6	 i = 0,025, DP (m + n) = 20  Hy = R_1 = H или пироглутамат
AB7	 i = 0,03, DP (m + n) = 21  Hy =

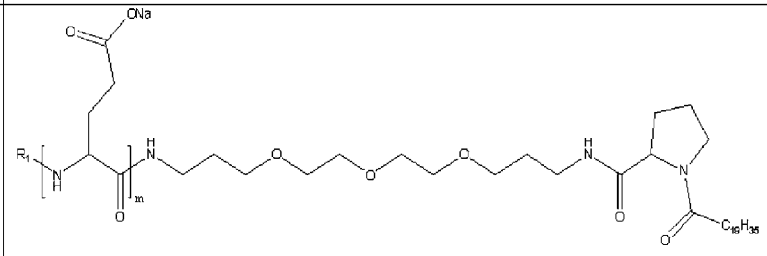
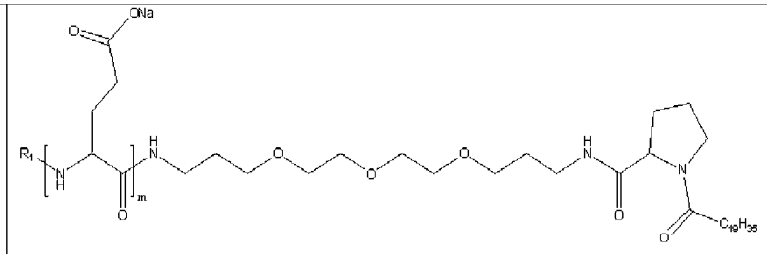
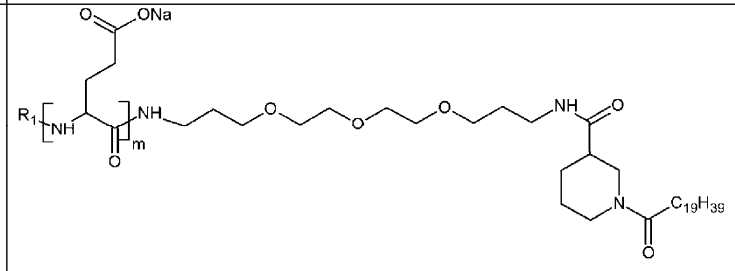
	R1=CH_3-C(O)-, H или пироглутамат
AB8	 i = 0,03, DP (m + n) = 24  Hy = R_1 = H или пироглутамат
AB10	 i = 0,08, DP (m + n) = 25  Hy = R_1 = H или пироглутамат

AB21	 i = 0,056, DP (m + n) = 22  Hy = R_1 = H или пироглутамат

Сополиаминокислоты с заданной прививкой (формула VII или VIIb).

Таблица 1c

Перечень сополиаминокислот, синтезированных в соответствии с изобретением

№	**сополиаминокислоты, несущие карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы**
AB17	 i = 0,038, DP (m) = 26 R_1 = H или пироглутамат
AB18	 i = 0,045, DP (m) = 22 R_1 = H или пироглутамат
AB21'	 i = 0,04, DP (m) = 25 R_1 = H или пироглутамат

Пример AB6: сополиаминокислота AB6 - поли-L-глутамат натрия, модифицированный молекулой AA7 и имеющий среднечисленную молекулярную массу (Mn) 4000 г/моль.

Сополиаминокислота AB6-1: поли-L-глутаминовая кислота, имеющая относительную среднечисленную молекулярную массу (Mn) 3500 г/моль, образующаяся в результате полимеризации N-карбоксиангидрида γ-бензил-L-глутамата, инициируемой гексиламином.

В круглодонную колбу, предварительно высушенную в печи, загружают N-карбоксиангидрид γ-бензил-L-глутамата (89,9 г, 341 ммоль) в течение 30 мин под вакуумом, затем вводят безводный DMF (200 мл). Смесь затем перемешивают в атмосфере аргона до полного растворения, охлаждают до 4°C, затем быстро вводят гексиламин (2,05 мл, 15,5 ммоль). Смесь перемешивают при температуре между 4°C и комнатной температурой в течение 2 дней. Реакционную смесь затем нагревают при 65°C в течение 2 ч, охлаждают до комнатной температуры, затем выливают по каплям в диизопропиловый эфир (3 л) при перемешивании. Белый осадок выделяют фильтрованием, промывают диизопропиловым эфиром (2×200 мл), затем сушат под вакуумом при 30°C с получением поли(γ-бензил-L-глутаминовой)кислоты (PBLG).

33% раствор бромистоводородной кислоты (HBr) в уксусной кислоте (240 мл, 1,37 моль) добавляют по каплям к раствору PBLG (74,8 г) в трифторуксусной кислоте (TFA, 340 мл) при 4°C. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч, затем выливают по каплям на 1:1 (об/об) смесь диизопропилового эфира и воды при перемешивании (4 л). После 2 ч перемешивания гетерогенную смесь оставляют выстаиваться в течение ночи. Белый осадок выделяют фильтрованием, промывают смесью 1:1 (об/об) диизопропилового эфира и воды (340 мл), затем водой (340 мл).

Полученное твердое вещество затем растворяют в воде (1,5 л) путем доведения pH до 7 путем добавления 10N водного раствора гидроксида натрия, затем 1N водного раствора гидроксида натрия. После солюбилизации теоретическую концентрацию доводят до теоретического значения 20 г/л путем добавления воды до получения конечного объема 2,1 л.

Раствор фильтруют через 0,45-мкм фильтр, затем очищают путем ультрафильтрации против 0,9% раствора NaCl, затем воды до тех пор, пока электропроводность фильтрата не будет меньше чем 50 мкСм/см. Раствор сополиаминокислоты затем концентрируют до конечного объема 1,8 л.

Водный раствор затем подкисляют путем добавления 37% раствора хлористоводородной кислоты до достижения pH 2. После 4 ч перемешивания полученный осадок фильтруют, промывают водой (2×340 мл), затем сушат под вакуумом при 30°C с получением поли-L-глутаминовой кислоты, имеющей среднечисленную молекулярную массу (Mn) 3500 г/моль относительно полиоксиэтиленового (ПЭГ) стандарта.

Сополиаминокислота AB6.

Сополиаминокислоту AB6-1, имеющую среднечисленную молекулярную массу (Mn) 3500 г/моль (10,0 г), растворяют в DMF (420 мл) при 30-40°C, затем поддерживают при этой температуре.

Параллельно гидрохлоридную соль молекулы AA7 (1,47 г, 2,3 ммоль) суспендируют в DMF (12 мл) и добавляют триэтиламин (0,23 г, 2,3 ммоль), затем смесь слегка нагревают при перемешивании до полного растворения. NMM (7,6 г, 75 ммоль), раствор AA7, затем 2-гидроксипиридин N-оксид (HOPO, 0,84 г, 7,5 ммоль) добавляют последовательно к раствору сополиаминокислоты в DMF. Реакционную среду затем охлаждают до 0°C, затем добавляют EDC (1,44 г, 7,5 ммоль) и среду снова доводят до комнатной температуры в течение 2 ч. Реакционную среду фильтруют через 0,2-мм тканевый фильтр и выливают по каплям при перемешивании на 3,5 л воды, содержащей NaCl при 15 мас.%, и HCl (pH 2). По завершении добавления pH снова доводят до 2 при помощи 37% раствора HCl и суспензии дают выстояться в течение ночи. Осадок собирают фильтрованием, затем промывают при помощи 100 мл воды. Полученное белое твердое вещество растворяют в 500 мл воды путем медленного добавления при перемешивании 1N водного раствора NaOH до доведения до pH 7, затем раствор фильтруют через 0,45-мкм фильтр. Полученный прозрачный раствор очищают путем ультрафильтрации против 0,9% раствора NaCl, затем воды до тех пор, пока электропроводность фильтрата не будет меньше чем 50 мкСм/см. Раствор фильтруют через 0,2-мкм фильтр и хранят при 2-8°C.

Сухой экстракт: 21,6 мг/г.

DP (определенная на основании ^{1}H ЯМР): 20.

На основании ^{1}H ЯМР: i=0,025.

Рассчитанная средняя молекулярная масса сополиаминокислоты AB6: 3369 г/моль.

ВЭЖХ - водная эксклюзионная хроматография (калибрующее вещество ПЭГ): Mn=4000 г/моль.

Пример AB7: сополиаминокислота AB7 - поли-L-глутамат натрия, кэппированный по одному из его концов ацетильной группой, модифицированный молекулой AA7 и имеющий среднечисленную молекулярную массу (Mn) 3300 г/моль.

Сополиаминокислота AB7-1: поли-L-глутаминовая кислота, имеющая относительную среднечисленную молекулярную массу (Mn) 3600 моль и DP=21, образующаяся в результате полимеризации N-карбоксиангидрида γ-бензил-L-глутамата, инициируемой гексиламином, и кэппированная по одному из ее концов ацетильной группой.

В круглодонную колбу, предварительно высушенную в печи, загружают под вакуумом N-карбоксиангидрид γ-бензил-L-глутамата (Glu(OBn)-NCA, 100,0 г, 380 ммоль) в течение 30 мин, затем

безводный вводят DMF (225 мл). Смесь затем перемешивают в атмосфере аргона до полного растворения, охлаждают до 4°C, затем быстро вводят гексиламин (1,78 г, 17 ммоль). Смесь перемешивают при температуре между 4°C и комнатной температурой в течение 2 дней, затем осаждают в диизопропиловом эфире (3,4 л). Осадок выделяют фильтрованием, промывают два раза диизопропиловым эфиром (225 мл), затем сушат с получением белого твердого вещества, которое растворяют в 450 мл ТГФ. К этому раствору последовательно добавляют DIPEA, (31 мл, 176 ммоль), затем уксусный ангидрид (17 мл, 176 ммоль). После перемешивания в течение ночи при комнатной температуре раствор медленно выливают в диизопропиловый эфир (3 л) при перемешивании. После перемешивания в течение 1 ч осадок фильтруют, промывают два раза диизопропиловым эфиром (250 мл), затем сушат под вакуумом при 30°C с получением поли(γ-бензил-L-глутаминовой)кислоты, кэппированной по одному из ее концов ацетильной группой.

33% раствор бромистоводородной кислоты (HBr) в уксусной кислоте (235 мл) добавляют по каплям к раствору сополиаминокислоты, указанной выше (72 г), в трифторуксусной кислоте (TFA, 335 мл) при 4°C. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч 30 мин, затем выливают по каплям на 1:1 (об/об) смесь диизопропилового эфира и воды при перемешивании (4 л). После 2 ч перемешивания гетерогенной смеси дают выстояться в течение ночи. Белый осадок выделяют фильтрованием, промывают 1:1 (об/об) смесью диизопропилового эфира и воды (340 мл), затем водой (340 мл).

Полученное твердое вещество затем растворяют в воде (1,5 л) путем доведения pH до 7 путем добавления 10N водного раствора гидроксида натрия, затем 1N водного раствора гидроксида натрия. После солюбилизации раствор разбавляют путем добавления воды до получения конечного объема 2,1 л. Раствор фильтруют через 0,45-мкм фильтр, затем очищают путем ультрафильтрации против 0,9% раствора NaCl, затем воды до тех пор, пока электропроводность фильтрата не будет меньше чем 50 мкСм/см. Раствор сополиаминокислоты затем концентрируют до конечного объема 1,8 л.

Водный раствор затем подкисляют путем добавления 37% раствора хлористоводородной кислоты до достижения pH 2. После 4 ч перемешивания полученный осадок фильтруют, промывают водой (330 мл), затем сушат под вакуумом при 30°C с получением поли-L-глутаминовой кислоты, имеющей среднечисленную молекулярную массу (Mn) 3600 г/моль относительно полиоксиэтиленового стандарта (ПЭГ) и среднюю степень полимеризации 21.

Сополиаминокислота AB7.

Способом, аналогичным используемому для получения сополиаминокислоты AB6, в применении к гидрохлоридной соли молекулы AA7 (1,43 г, 2,2 ммоль) и к сополиаминокислоте AB7-1 (10,0 г), получают натриевую соль поли-L-глутаминовой кислоты, модифицированную молекулой AA7.

Сухой экстракт: 24,3 мг/г.

DP (определенная на основании ^{1}H ЯМР): 21.

На основании ^{1}H ЯМР: i=0,03.

Рассчитанная средняя молекулярная масса сополиаминокислоты AB7 3677 г/моль.

ВЭЖХ - водная эксклюзионная хроматография (калибрующее вещество ПЭГ): Mn=3300 г/моль.

Пример AB8: сополиаминокислота AB8 - поли-L-глутамат натрия, модифицированный молекулой AA7 и имеющий среднечисленную молекулярную массу (Mn) 3600 г/моль.

Сополиаминокислота AB8-1: поли-L-глутаминовая кислота, имеющая среднечисленную молекулярную массу (Mn) 3800 г/моль, образующаяся в результате полимеризации N-карбоксиангидрид γ-метил-L-глутамата, инициируемой аммиаком.

Способом, аналогичным описанному в патентной заявке FR-A-2801226, в применении к N-карбоксиангидриду γ-метил-L-глутаминовой кислоты (25,0 г, 133,6 ммоль) и к 0,5N раствору аммиака в диоксане (12,1 мл, 6,05 ммоль), получают поли-L-глутаминовую кислоту.

Сополиаминокислота AB8.

Способом, аналогичным используемому для получения сополиаминокислоты AB6, в применении к гидрохлоридной соли молекулы AA7 (2,1 г, 3,24 ммоль) и к сополиаминокислоте AB8-1 (14,3 г), получают поли-L-глутамат натрия, модифицированный молекулой AA7.

Сухой экстракт: 25,2 мг/г.

DP (определенная на основании ^{1}H ЯМР): 24.

На основании ^{1}H ЯМР: i=0,03.

Рассчитанная средняя молекулярная масса сополиаминокислоты AB8 4099 г/моль.

ВЭЖХ - водная эксклюзионная хроматография (калибрующее вещество ПЭГ): Mn=3600 г/моль.

Пример AB10: сополиаминокислота AB10 - поли-L-глутамат натрия, модифицированный молекулой AA4 и имеющий среднечисленную молекулярную массу (Mn) 2600 г/моль.

Способом, аналогичным используемому для получения сополиаминокислоты AB7, в применении к гидрохлоридной соли молекулы AA4 и к поли-L-глутаминовой кислоте, полученной способом, аналогичным используемому для получения сополиаминокислоты AB6-1, получают поли-L-глутамат натрия, модифицированный молекулой AA4.

Сухой экстракт: 18,3 мг/г.

DP (определенная на основании ^{1}H ЯМР: 25.

На основании ^{1}H ЯМР: i=0,08.

Рассчитанная средняя молекулярная масса сополиаминокислоты AB10 4870 г/моль.

ВЭЖХ - водная эксклюзионная хроматография (калибрующее вещество ПЭГ): Mn=2600 г/моль.

Пример AB21: сополиаминокислота AB21 - поли-L-глутамат натрия, модифицированный молекулой AA7 и имеющий среднечисленную молекулярную массу (Mn) 3400 г/моль.

Способом, аналогичным используемому для получения сополиаминокислоты AB6, в применении к гидрохлоридной соли молекулы AA7 (2,44 г, 2,4 ммоль) и к поли-L-глутаминовой кислоте (10 г), полученной способом, аналогичным используемому для получения сополиаминокислоты AB6-1, получают поли-L-глутамат натрия, модифицированный молекулой AA7.

Сухой экстракт: 22,7 мг/г.

DP (определенная на основании ^{1}H ЯМР: 22.

На основании ^{1}H ЯМР: i=0,056.

Рассчитанная средняя молекулярная масса сополиаминокислоты AB21 4090 г/моль.

ВЭЖХ - водная эксклюзионная хроматография (калибрующее вещество ПЭГ): Mn=3400 г/моль.

Пример AB17: сополиаминокислота AB17 - поли-L-глутамат натрия, модифицированный по одному из его концов молекулой AA7 и имеющий среднечисленную молекулярную массу (Mn) 3500 г/моль.

Гидрохлоридную соль молекулы AA7 (2,80 г, 4,32 ммоль), хлороформ (5 мл), молекулярные сита 4Å (1,3 г), а также ионообменную смолу Amberlite IRN 150 (1,3 г) вводят последовательно в соответствующий контейнер. После перемешивания в течение 1 ч на роликах среду фильтруют и смолу промывают хлороформом. Смесь упаривают, затем совместно упаривают с толуолом. Остаток растворяют в безводном DMF (30 мл) для непосредственного использования в реакции полимеризации.

N-карбоксиангидрид γ-бензил-L-глутамата (25,0 г, 94,9 ммоль) загружают под вакуумом в течение 30 мин в круглодонную колбу, предварительно высушенную в печи, затем вводят безводный DMF (140 мл). Смесь перемешивают в атмосфере аргона до полного растворения, охлаждают до 4°C, затем быстро вводят раствор молекулы AA7, полученный как описано выше. Смесь перемешивают при температуре между 4°C и комнатной температурой в течение 2 дней, затем нагревают при 65°C в течение 2 ч. Реакционную смесь затем охлаждают до комнатной температуры, затем выливают по каплям в диизопропиловый эфир (1,7 л) при перемешивании. Белый осадок выделяют фильтрованием, промывают два раза диизопропиловым эфиром (140 мл), затем сушат под вакуумом при 30°C с получением белого твердого вещества. Твердое вещество разбавляют в TFA (160 мл) и затем добавляют по каплям 33% раствор бромистоводородной кислоты (HBr) в уксусной кислоте (62 мл, 354 ммоль) при 0°C. Раствор перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре, затем выливают по каплям на 1:1 (об/об) смесь диизопропилового эфира/воды при перемешивании (1,9 л) . После 2 ч перемешивания гетерогенной смеси дают выстояться в течение ночи. Белый осадок выделяют фильтрованием, промывают последовательно смесью 1:1 (об/об) диизопропилового эфира и воды (280 мл), затем водой (140 мл). Полученное твердое вещество растворяют в воде (530 мл) путем доведения pH до 7 путем добавления 10N водного раствора гидроксида натрия, затем 1N водного раствора гидроксида натрия. После солюбилизации теоретическую концентрацию доводят до теоретического значения 20 г/л путем добавления воды до получения конечного объема 800 мл. Смесь фильтруют через 0,45-мкм фильтр, затем очищают путем ультрафильтрации против 0,9% раствора NaCl, затем воды до тех пор, пока электропроводность фильтрата не будет меньше чем 50 мкСм/см. Раствор сополиаминокислоты затем концентрируют до примерно 30 г/л теоретической концентрации и pH доводят до 7,0. Водный раствор фильтруют через 0,2 мкМ и хранят при 4°C.

Сухой экстракт: 25,2 мг/г.

DP (определенная методом ^{1}H ЯМР)=26, поэтому i=0,038.

Рассчитанная средняя молекулярная масса сополиаминокислоты AB17 4500 г/моль.

ВЭЖХ - водная эксклюзионная хроматография (калибрующее вещество ПЭГ): Mn=3500 г/моль.

Пример AB18: сополиаминокислота AB18 - поли-L-глутамат натрия, модифицированный по одному из его концов молекулой AA7 и имеющий среднечисленную молекулярную массу (Mn) 3700 г/моль.

Поли-L-глутамат натрия, модифицированный по одному из его концов молекулой AA7, получают путем полимеризации N-карбоксиангидрида γ-метил-глутаминовой кислоты (25,0 г, 133,6 ммоль) с использованием гидрохлоридной соли молекулы AA7 (2,80 г, 4,32 ммоль) в качестве инициатора, и осуществляя удаление защитных групп сложных метиловых эфиров при помощи 37% раствора хлористоводородной кислоты в соответствии со способом, описанным в патентной заявке FR-A-2801226.

Сухой экстракт: 44,3 мг/г.

DP (определенная методом ^{1}H ЯМР)=22, поэтому i=0,045.

Рассчитанная средняя молекулярная масса сополиаминокислоты AB18 3896 г/моль.

ВЭЖХ - водная эксклюзионная хроматография (калибрующее вещество ПЭГ): Mn=3700 г/моль.

Пример AB21': сополиаминокислота AB21' - поли-L-глутамат натрия, модифицированный по одному из его концов молекулой AA10 и имеющий среднечисленную молекулярную массу (Mn) 3500 г/моль.

Способом, аналогичным используемому для получения сополиаминокислоты AB17, в применении

к гидрохлоридной соли молекулы AA10 (0,916 г, 1,38 ммоль) и к N-карбоксиангидриду γ-бензил-L-глутамата (7,19 г, 27,3 ммоль), получают поли-L-глутамат натрия, модифицированный по одному из его концов молекулой AA10.

Сухой экстракт: 14,8 мг/г.

DP (определенная методом ^{1}H ЯМР)=25, таким образом i=0,04.

Рассчитанная средняя молекулярная масса сополиаминокислоты AB21' 4364 г/моль.

ВЭЖХ-водн-SEC (калибрующее вещество ПЭГ): Mn=3500 г/моль.

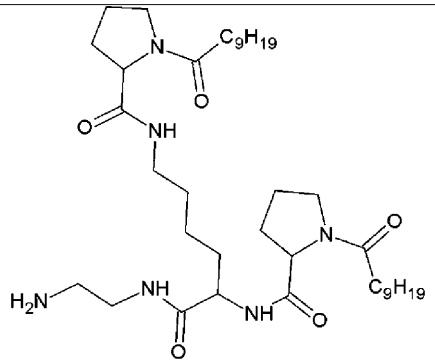
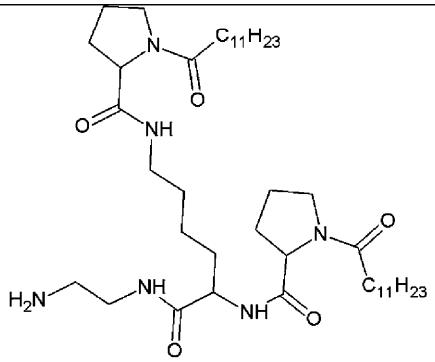
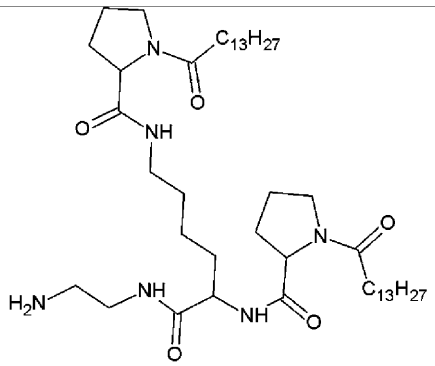
Часть B. Гидрофобные радикалы.

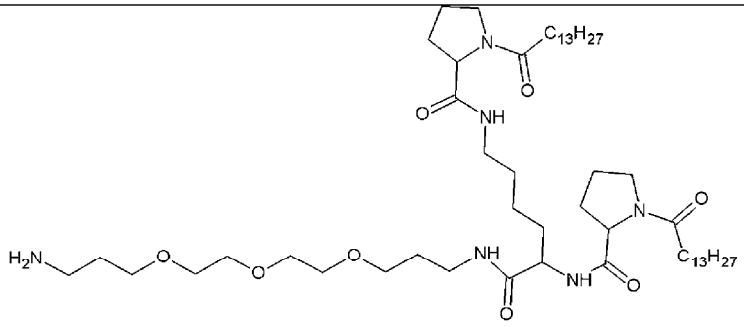
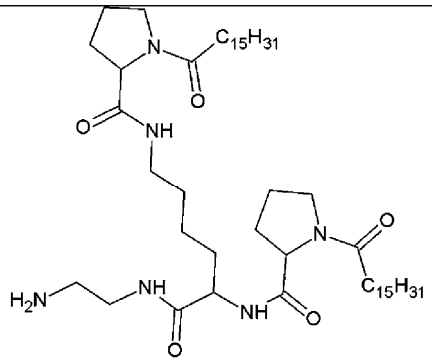
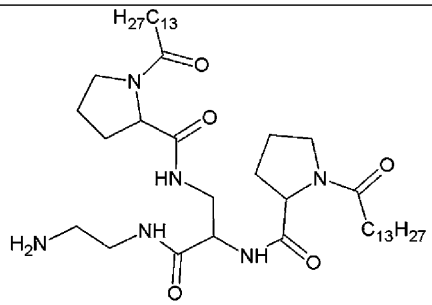
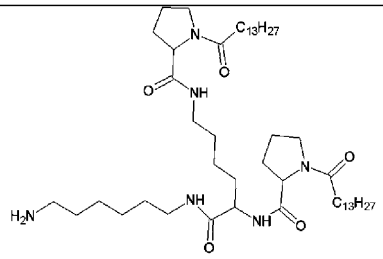
BB. Синтез гидрофобных молекул, в которых p=2.

Радикалы представлены в следующей табл. 1c' соответствующей гидрофобной молекулой до прививки на сополиаминокислоту.

Таблица 1c'

Перечень гидрофобных молекул, синтезированных в соответствии с изобретением

№	Структура гидрофобной молекулы до прививки на сополиаминокислоту
BA1	
BA2	
BA3	

BA4	
BA5	
BA6	
BA7	

Пример BA1: молекула BA1.

Молекула B1: продукт, полученный путем взаимодействия между декановой кислотой и L-пролином.

Дициклогексилкарбодиимид (DCC) (16,29 г, 78,96 ммоль) и N-гидроксисукцинимид (NHS) (9,09 г, 78,96 ммоль) добавляют последовательно к раствору декановой кислоты (14,28 г, 82,91 ммоль) в ТГФ (520 мл) при 0°C. После 60 ч перемешивания при комнатной температуре смесь охлаждают до 0°C в течение 20 мин, фильтруют через спеченный фильтр. К фильтрату добавляют L-пролин (10 г, 86,86 ммоль), диизопропилэтиламин (DIPEA) (68,8 мл) и воду (60 мл). После 24 ч перемешивания при комнатной температуре среду разбавляют водой (300 мл). Водную фазу промывают этилацетатом (2×250 мл), подкисляют до pH ~1 1N водным раствором HCl, затем экстрагируют дихлорметаном (3×150 мл). Объединенные органические фазы сушат над Na_2SO_4, фильтруют, концентрируют под вакуумом и остаток очищают хроматографией на силикагеле (циклогексан, этилацетат).

Выход: 14,6 г (69%).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, м.д.): 0,87 (3H); 1,26 (12H); 1,65 (2H); 2,02 (3H); 2,34 (2H); 2,41 (1H); 3,48 (1H); 3,56 (1H); 4,58 (1H).

ЖХ/МС (ESI): 270,2; (рассчитано ($[M+H]^+$): 270,4).

Молекула B2: продукт, полученный путем взаимодействия между молекулой B1 и L-лизином.

Способом, аналогичным используемому для получения молекулы B1, в применении к молекуле B1

(14,57 г, 54,07 ммоль) и к L-лизину (4,15 г, 28,39 ммоль), получают желтое масло.

Выход: 16,4 г (93%).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, м.д.): 0,88 (6H); 1,26 (24H); 1,35-1,65 (8H); 1,85-2,35 (12H); 2,53 (0,2H); 2,90 (0,8H); 3,45-3,75 (5H); 4,50-4,70 (3H); 7,82 (1H).

ЖХ/МС (ESI): 649,6; (рассчитано ($[M+H]^+$): 649,9).

Молекула B3: продукт, полученный путем взаимодействия между молекулой B2 и Boc-этилендиамином.

DIPEA (8,80 мл) и тетрафторборат 2-(1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония (TBTU, 8,52 г, 26,54 ммоль) при комнатной температуре добавляют к раствору молекулы B2 (16,4 г, 25,27 ммоль) в ТГФ (170 мл). После 30 мин перемешивания добавляют Boc-этилендиамин (4,45 г, 27,8 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 ч растворитель выпаривают при пониженном давлении и остаток разбавляют этилацетатом (400 мл). Органическую фазу промывают водой (250 мл), насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (250 мл), 1N водным раствором HCl (250 мл), насыщенным водным раствором NaCl (250 мл) и сушат над Na_2SO_4. После фильтрования и концентрирования под вакуумом полученный остаток очищают хроматографией на силикагеле (этилацетат, метанол) с получением бесцветного масла.

Выход: 12,8 г (64%).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, м.д.): 0,87 (6H); 1,25-1,60 (42H); 1,80-2,05 (4H); 2,15-2,45 (9H); 3,10-3,75 (10H); 4,30 (1H); 4,50 (2H); 5,50 (0,6H); 5,89 (0,2H); 6,15 (0,2H); 7,03 (1H); 7,47 (1H).

ЖХ/МС (ESI): 791,8; (рассчитано ($[M+H]^+$): 792,1).

Молекула BA1.

4N раствор HCl в диоксане (20,2 мл) добавляют к раствору молекулы B3 (12,78 г, 16,15 ммоль) в дихлорметане (110 мл) при 5°C. После 20 ч перемешивания при 5°C среду концентрируют под вакуумом. Полученный остаток растворяют в метаноле и упаривают под вакуумом, эту процедуру повторяют 4 раза с получением белого твердого вещества, представляющего собой молекулу BA1 в форме гидрохлоридной соли.

Выход: 11,4 г (97%).

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, м.д.): 0,85 (6H); 1,25-1,50 (33H); 1,57 (1H); 1,70-2,40 (12H); 2,82 (2H); 3,00 (2H); 3,25-3,70 (6H); 4,05-4,50 (3H); 7,75-8,45 (6H).

ЖХ/МС (ESI): 691,6; (рассчитано ($[M+H]^+$): 692,0).

Пример BA2: молекула BA2.

Молекула B4: продукт, полученный путем взаимодействия между лауриновой кислотой и L-пролином.

Способом, аналогичным используемому для получения молекулы B1, в применении к лауриновой кислоте (31,83 г, 157,9 ммоль) и к L-пролину (20 г, 173,7 ммоль), получают желтое масло.

Выход: 34,3 г (73%).

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

ЖХ/МС (ESI): 298,2; (рассчитано ($[M+H]^+$): 298,4).

Молекула B5: продукт, полученный путем взаимодействия между молекулой B4 и L-лизином.

Способом, аналогичным используемому для получения молекулы B1, в применении к молекуле B4 (33,72 г, 113,36 ммоль) и к L-лизину (8,70 г, 59,51 ммоль), получают белое твердое вещество.

Выход: 26,2 г (66%).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, м.д.): 0,88 (6H); 1,26 (32H); 1,35-1,65 (8H); 1,85-2,35 (15H); 2,87 (1H); 3,40-3,75 (5H); 4,50-4,75 (3H); 7,87 (1H).

ЖХ/МС (ESI): 705,6; (рассчитано ($[M+H]^+$): 706,0).

Молекула B6: продукт, полученный путем взаимодействия между Boc-этилендиамином и молекулой B5.

Способом, аналогичным используемому для получения молекулы B3, в применении к молекуле B5 (25,74 г, 36,51 ммоль) и к Boc-этилендиамину (6,43 г, 40,16 ммоль), получают бесцветное масло.

Выход: 30,9 г (количественный).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, м.д.): 0,88 (6H); 1,35-1,65 (50H); 1,85-2,35 (13H); 3,05-3,75 (10H); 4,25-4,65 (3H); 5,50 (0,4H); 5,88 (0,2H); 6,16 (0,2H); 7,08 (1H); 7,26 (1H); 7,49 (0,2H).

ЖХ/МС (ESI): 847,8; (рассчитано ($[M+H]^+$): 848,2).

Молекула BA2.

Способом, аналогичным используемому для получения молекулы BA1, в применении к молекуле B6 (30,9 г, 36,47 ммоль), остаток, полученный после концентрирования под вакуумом, растворяют в метаноле и упаривают под вакуумом, эту процедуру повторяют 4 раза с получением белого твердого вещества, представляющего собой молекулу BA2 в форме гидрохлоридной соли, после сушки при пониженном давлении.

Выход: 27,65 г (97%).

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, м.д.): 0,85 (6H); 1,10-2,40 (54H); 2,75-3,15 (4H); 3,25-3,60 (6H); 4,05-4,50 (3H);

7,50-8,50 (6H).

ЖХ/МС (ESI): 747,6; (рассчитано ($[M+H]^+$): 748,1).

Пример BA3: молекула BA3.

Молекула B7: продукт, полученный путем взаимодействия между миристиновой кислотой и L-пролином.

Способом, аналогичным используемому для получения молекулы B1, в применении к миристиновой кислоте (18,93 г, 82,91 ммоль) и к L-пролину (10 г, 86,86 ммоль), получают желтоватое масло.

Выход: 20 г (78%).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, м.д.): 0,88 (3H); 1,28 (20H); 1,70 (2H); 1,90-2,10 (3H); 2,36 (2H); 2,51 (1H); 3,47 (1H); 3,56 (1H); 4,61 (1H).

ЖХ/МС (ESI): 326,2; (рассчитано ($[M+H]^+$): 326,6).

Молекула B8: продукт, полученный путем взаимодействия между молекулой B7 и L-лизином.

Способом, аналогичным используемому для получения молекулы B1, в применении к молекуле B7 (20,02 г, 61,5 ммоль) и к L-лизину (4,72 г, 32,29 ммоль), получают белое твердое вещество.

Выход: 12,3 г (53%).

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

ЖХ/МС (ESI): 761,8; (рассчитано ($[M+H]^+$): 762,1).

Молекула B9: продукт, полученный путем взаимодействия между Boc-этилендиамином и молекулой B8.

Способом, аналогичным используемому для получения молекулы B3, в применении к молекуле B8 (12 г, 15,77 ммоль) и к Boc-этилендиамину (3,03 г, 18,92 ммоль), получают бесцветное масло после очистки колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат, метанол).

Выход: 12,5 г (88%).

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, м.д.): 0,85 (6H); 1,20-1,55 (55H); 1,50-2,25 (14H); 2,95-3,10 (6H); 3,31-3,55 (4H); 4,10-4,40 (3H); 6,74 (1H); 7,60-8,25 (3H).

ЖХ/МС (ESI): 904,1; (рассчитано ($[M+H]^+$): 904,3).

Молекула BA3.

В соответствии со способом, аналогичным используемому для получения молекулы BA1, в применении к молекуле B9 (12,5 г, 13,84 ммоль), остаток, полученный после концентрирования под вакуумом, растворяют в метаноле и упаривают под вакуумом, эту процедуру повторяют 4 раза с получением белого твердого вещества, представляющего собой молекулу BA3 в форме гидрохлоридной соли, после сушки при пониженном давлении.

Выход: 9,2 г (79%).

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, м.д.): 0,85 (6H); 1,10-1,65 (48H); 1,70-2,35 (12H); 2,85 (2H); 3,01 (2H); 3,25-3,65 (6H); 4,10-4,50 (3H); 7,70-8,40 (6H).

ЖХ/МС (ESI): 803,9; (рассчитано ($[M+H]^+$): 804,2).

Пример BA4: молекула BA4.

Молекула B10: продукт, полученный путем взаимодействия между молекулой B8 и Boc-1-амино-4,7,10-триокса-13-тридеканом.

Способом, аналогичным используемому для получения молекулы B3, в применении к молекуле B8 (29,80 г, 39,15 ммоль) и к Boc-1-амино-4,7,10-триокса-13-тридекану (15,05 г, 49,96 ммоль), получают вязкое бесцветное масло.

Выход: 25,3 г (61%).

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, м.д.): 0,85 (6H); 1,25-2,35 (75H); 2,85-3,20 (6H); 3,25-3,65 (16H); 4,10-4,45 (3H); 6,38 (0,1H); 6,72 (0,9H); 7,50-8,25 (3H).

ЖХ/МС (ESI): 1064,2; (рассчитано ($[M+H]^+$): 1064,5).

Молекула BA4.

В соответствии со способом, аналогичным используемому для получения молекулы BA1, в применении к молекуле B10 (25,3 г, 23,8 ммоль), остаток, полученный после концентрирования под вакуумом, растворяют в метаноле и упаривают под вакуумом, эту процедуру повторяют 4 раза с получением белого твердого вещества, представляющего собой молекулу BA4 в форме гидрохлоридной соли, после сушки при пониженном давлении.

Выход: 20,02 г (84%).

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, м.д.): 0,85 (6H); 1,15-2,35 (66H); 2,80-3,20 (6H); 3,30-3,65 (16H); 4,10-4,45 (3H); 7,55-8,60 (6H).

ЖХ/МС (ESI): 964,9; (рассчитано ($[M+H]^+$): 964,6).

Пример BA5: молекула BA5.

Молекула B12: продукт, полученный путем взаимодействия между молекулой A1 и L-лизином.

Способом, аналогичным используемому для получения молекулы B1, в применении к молекуле A1 (19,10 г, 54,02 ммоль) и к L-лизину (4,15 г, 28,36 ммоль), получают маслянистый остаток после концентрирования реакционной среды при пониженном давлении. Этот остаток разбавляют в воде (150 мл),

промывают этилацетатом (2×75 мл) , затем водную фазу подкисляют до pH 1 путем медленного добавления 6N HCl. Продукт экстрагируют 3 раза дихлорметаном, органическую фазу сушат над Na_2SO_4, затем фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением 11,2 г желтого маслянистого остатка. Параллельно предыдущую этилацетатную органическую фазу промывают 2N водным раствором HCl (2×75 мл), насыщенным водным раствором NaCl (75 мл), сушат над Na_2SO_4, фильтруют и концентрируют с получением 10,2 г желтого маслянистого остатка. Белый остаток получают путем перекристаллизации каждого из этих остатков в ацетоне.

Выход: 11,83 г (54%).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, м.д.): 0,87 (6H); 1,06-2,44 (70H); 2,78-2,96 (1H); 3,35-3,75 (5H); 4,28-4,43 (0,1H); 4,43-4,52 (0,2H); 4,52-4,61 (1,8H); 4,61-4,75 (0,9H); 7,74-8,02 (2H).

ЖХ/МС (ESI): 818,0; (рассчитано ($[M+H]^+$): 818,7).

Молекула B13: продукт, полученный путем взаимодействия между молекулой B12 и Boc-этилендиамином.

DIPEA (3,42 г, 26,43 ммоль) добавляют к раствору молекулы B12 (18,00 г, 22,02 ммоль) при комнатной температуре в ТГФ (110 мл). Реакционную среду охлаждают до 0°C, затем добавляют последовательно HOBt (337 мг, 2,20 ммоль), EDC (4,64 г, 24,23 ммоль) и затем Boc-этилендиамин (4,23 г, 26,43 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 1 ч при 0°C, затем в течение 24 ч при комнатной температуре и концентрируют при пониженном давлении. Остаток растворяют в этилацетате (250 мл) и дихлорметане (40 мл), органическую фазу промывают 1N водным раствором HCl (2×125 мл), насыщенным водным раствором NaCl (2×125 мл), сушат над Na_2SO_4 и концентрируют при пониженном давлении. Получают белое твердое вещество после перекристаллизации два раза в ацетонитриле.

Выход: 17,5 г (83%).

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, м.д.): 0,85 (6H); 1,15-2,29 (79H); 2,92-3,12 (6H); 3,30-3,59 (4H); 4,06-4,13 (0,65H); 4,16-4,29 (2H); 4,38-4,42 (0,35H); 6,71-6,76 (1H); 7,60-7,69 (1,3H); 7,76-7,81 (0,65H); 7,93-7,97 (0,35H); 8,00-8,04 (0,35H); 8,10-8,17 (0,35H).

ЖХ/МС (ESI): 960,4; (рассчитано ($[M+H]^+$): 960,8).

Молекула BA5.

Способом, аналогичным используемому для получения молекулы BA1, в применении к молекуле B13 (24,4 г, 25,43 ммоль), остаток, полученный после концентрирования под вакуумом, растворяют в дихлорметане (150 мл), органическую фазу промывают 2 раза водным раствором 2M гидроксида натрия (90 мл). Добавляют ацетонитрил (120 мл) и дихлорметан удаляют путем концентрирования при пониженном давлении. Среду затем оставляют выстаиваться в течение 72 ч и после фильтрования и промывки ацетонитрилом, затем сушки при пониженном давлении получают белое твердое вещество. Эту процедуру повторяют 4 раза.

Выход: 14,28 г (65%).

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, м.д.): 0,85 (6H); 1,06-2,32 (70H); 2,53-2,63 (2H); 2,89-3,61 (10H); 4,04-4,43 (3H); 7,55-7,62 (0,65H); 7,65-7,72 (0,65H); 7,80 (0,65H); 7,91 (0,35H); 8,03 (0,35H); 8,14-8,23 (0,35H).

ЖХ/МС (ESI): 860,0; (рассчитано ($[M+H]^+$): 860,8).

Пример BA6: молекула BA6.

Молекула B14: продукт, полученный путем взаимодействия между молекулой B7 и 2,3-диаминопропионовой кислоты.

Способом, аналогичным используемому для получения молекулы B1, в применении к молекуле B7 (80,00 г, 245,78 ммоль) и к дигидрохлориду 2,3-диаминопропионовой кислоты (22,84 г, 129,04 ммоль), получают белое твердое вещество после перекристаллизации в ацетонитриле.

Выход: 69 г (78%).

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, м.д.): 0,86 (6H); 1,08-1,38 (40H); 1,40-1,55 (4H); 1,68-2,30 (12H); 3,16-3,66 (6H); 4,20-4,39 (3H); 7,67-8,31 (2H); 12,70 (1H).

ЖХ/МС (ESI): 719,4; 741,5; (рассчитано ($[M+H]^+$): 719,6; ($[M+Na]^+$): 741,6).

Молекула B15: продукт, полученный путем взаимодействия между B14 и Boc-этилендиамином.

Способом, аналогичным используемому для получения молекулы B13, в применении к молекуле B14 (32,00 г, 44,50 ммоль) в растворе в дихлорметане и к Boc-этилендиамину (8,56 г, 53,40 ммоль), получают бесцветное масло после очистки хроматографией на силикагеле (этилацетат, метанол).

Выход: 24,5 г (64%).

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, м.д.): 0,85 (6H); 1,16-2,42 (65H); 2,89-3,14 (4H); 3,17-3,66 (6H); 4,11-4,43 (3H); 6,77 (1H); 7,38-8,23 (3H).

ЖХ/МС (ESI): 861,7; (рассчитано ($[M+H]^+$): 861,7).

Молекула BA6.

Способом, аналогичным используемому для получения молекулы BA5, в применении к молекуле B15 (24,50 г, 28,45 ммоль), получают белое твердое вещество после перекристаллизации в ацетонитриле.

Выход: 19,7 г (91%).

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, м.д.): 0,85 (6H); 1,10-2,40 (58H); 2,51-2,62 (2H); 2,90-3,16 (2H); 3,16-3,67 (6H);

4,04-4,47 (3H); 7,33-8,27 (3H).

ЖХ/МС (ESI): 761,5; (рассчитано ($[M+H]^+$): 761,6).

Пример BA7: молекула BA7.

Молекула B16: продукт, полученный путем взаимодействия между N-(трет-бутоксикарбонил)-1,6-диаминогексаном и молекулой B8.

Способом, аналогичным используемому для получения молекулы B13, в применении к молекуле B8 (10 г, 13,14 ммоль) и к N-(трет-бутоксикарбонил)-1,6-диаминогексану (3,41 г, 15,77 ммоль) в дихлорметане, получают белое твердое вещество после перекристаллизации в ацетонитриле.

Выход: 10,7 г (85%).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, м.д.): 0,88 (6H); 1,17-2,40 (79H); 3,00-3,71 (10H); 4,26-4,58 (3H); 4,67 (1H); 6,74 (1H); 7,34-7,49 (2H).

ЖХ/МС (ESI): 969,9; (рассчитано ($[M+H]^+$): 959,8).

Молекула BA7.

В соответствии со способом, аналогичным используемому для получения молекулы BA1, в применении к молекуле B16 (10,5 г, 10,94 ммоль), 2N водный раствор NaOH добавляют по каплям к реакционной смеси, охлажденной до 0°C. Водную фазу экстрагируют дихлорметаном, затем органическую фазу промывают 3 раза 5% водным раствором NaCl. После сушки над Na_2SO_4 органическую фазу фильтруют, концентрируют под вакуумом и остаток перекристаллизовывают в ацетонитриле.

Выход: 5,4 г (58%).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, м.д.): 0,88 (6H); 1,19-2,40 (72H); 2,67 (2H); 3,03-3,70 (8H); 4,26-4,57 (3H); 6,71 (1H); 7,39-7,49 (2H).

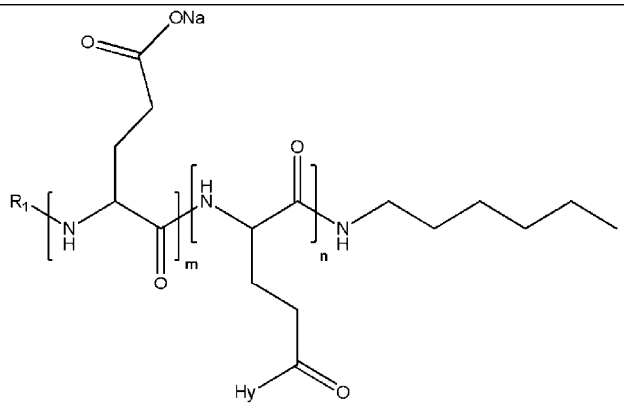
ЖХ/МС (ESI): 859,8; (рассчитано ($[M+H]^+$): 859,7).

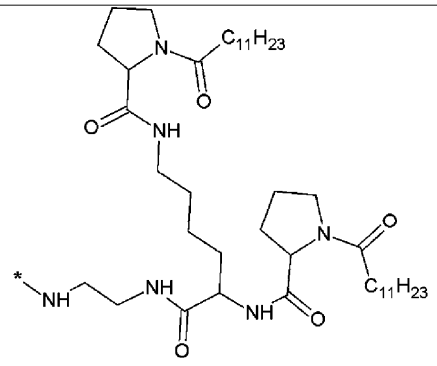
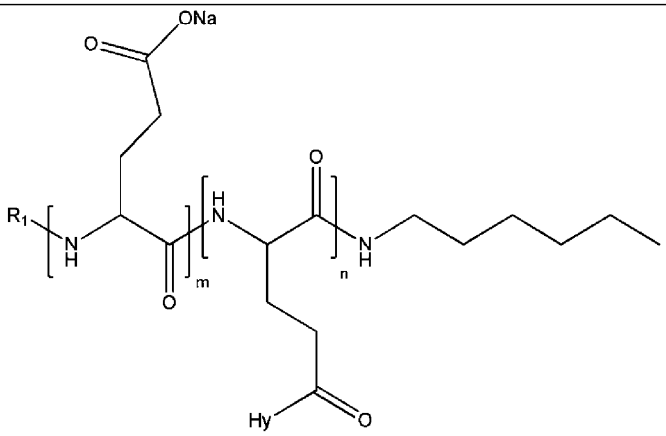
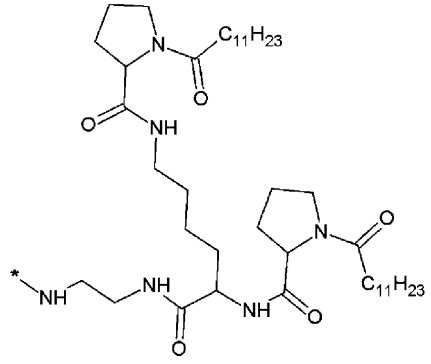
BB. Синтез сополиаминокислот.

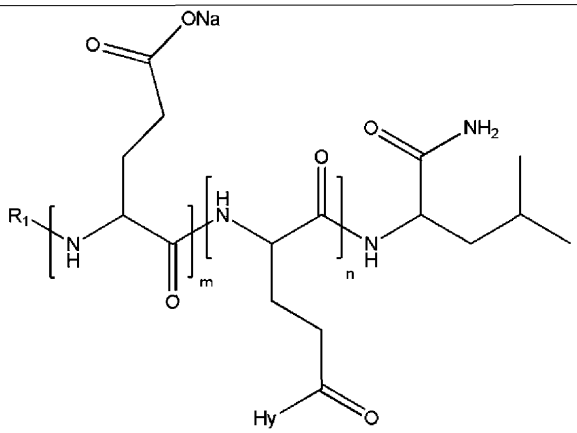
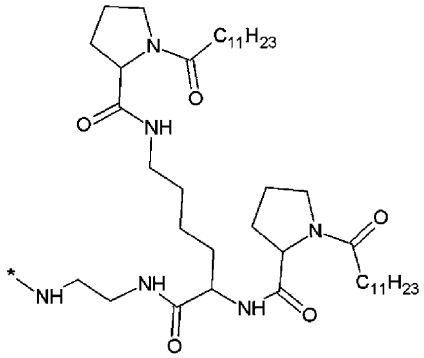
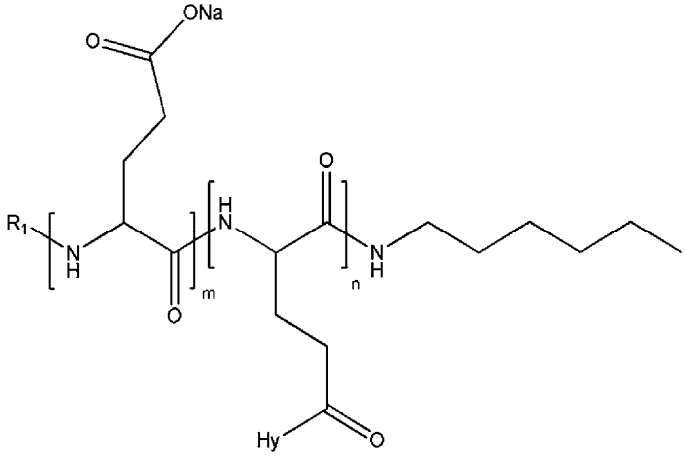
Сополиаминокислоты с статистической прививкой (формулы VII и VIIa).

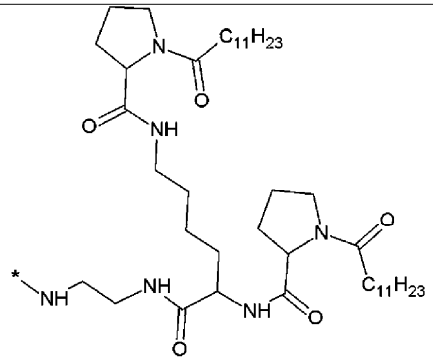
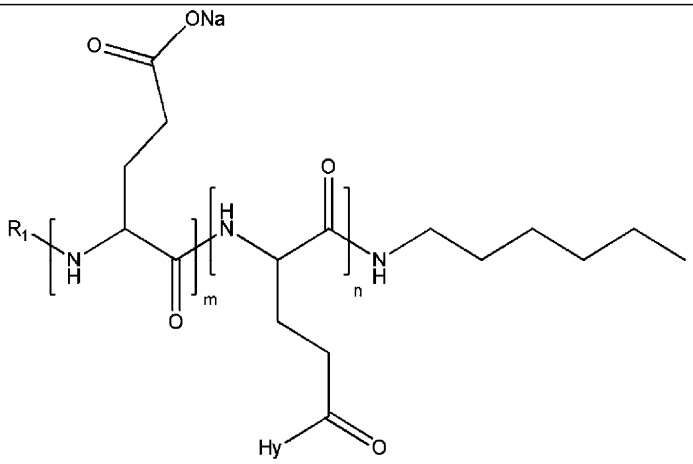
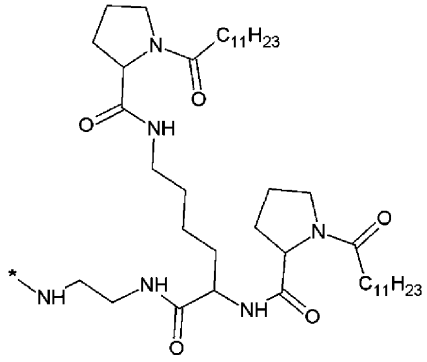
Таблица 1d

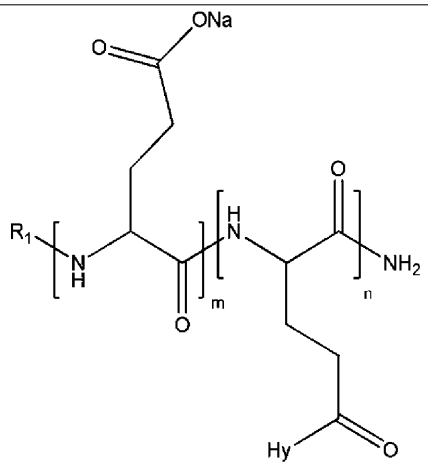
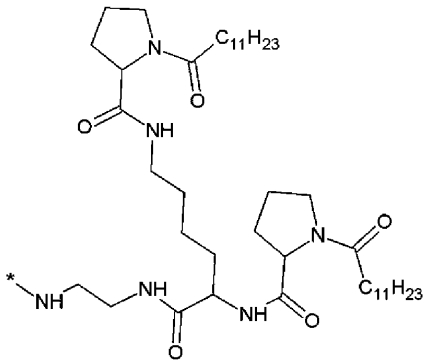
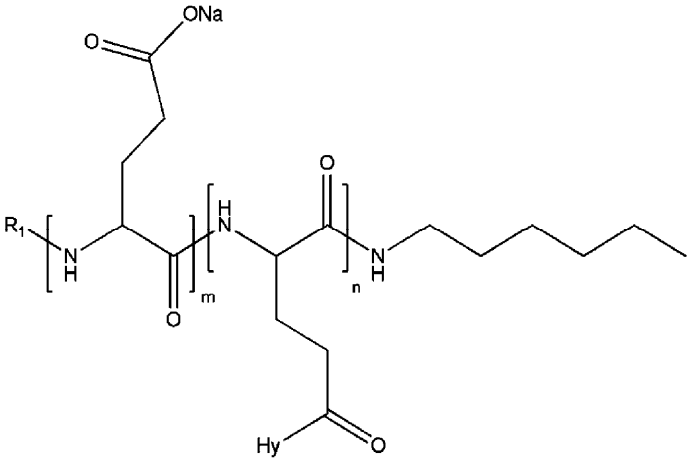
Перечень сополиаминокислот, синтезированных в соответствии с изобретением

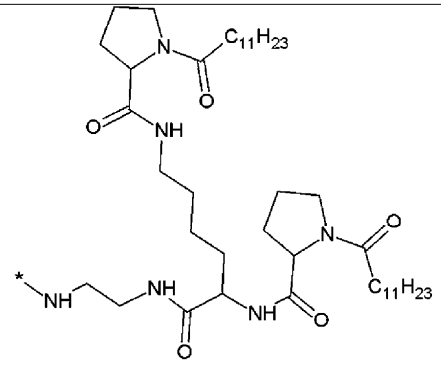
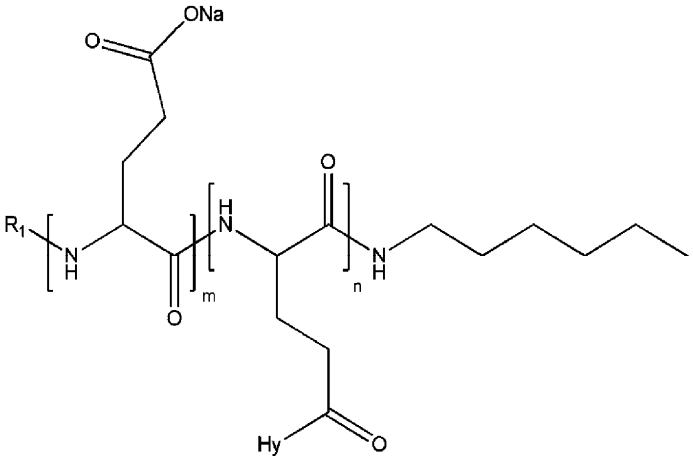
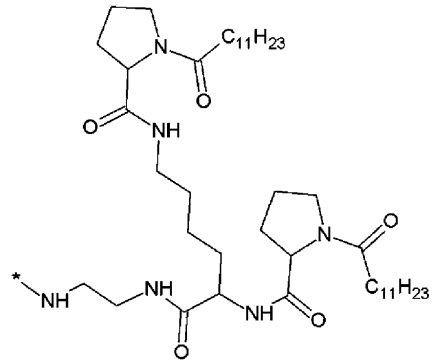
№	сополиаминокислоты, несущие карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы
BB1	 i = 0,05, DP (m + n) = 23

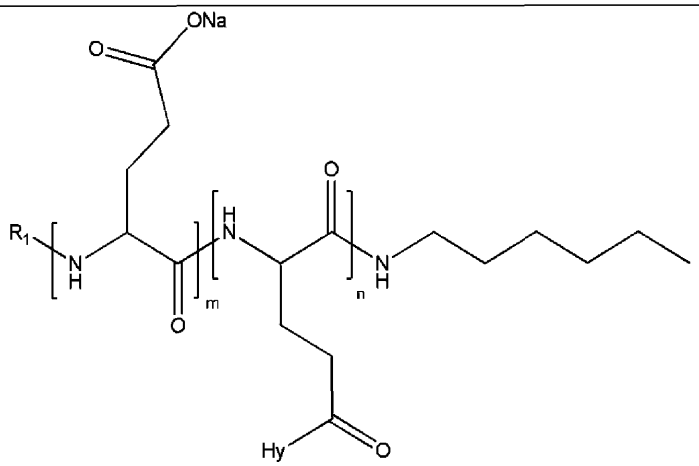
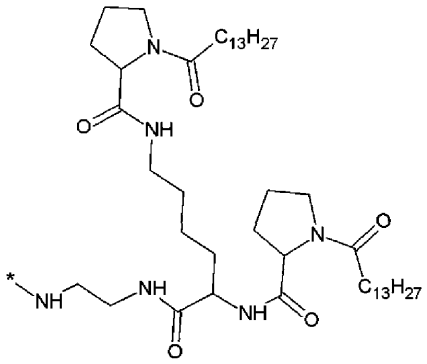
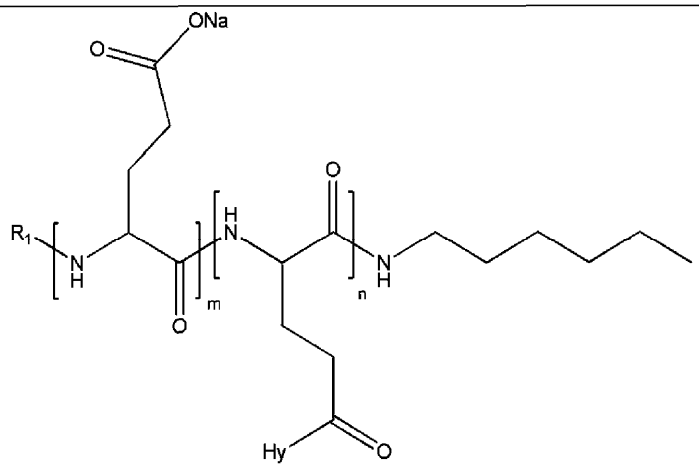
	 Hy = R_1 = H или пироглутамат
BB2	 i = 0,047, DP (m + n) = 21  Hy = R_1 = H или пироглутамат

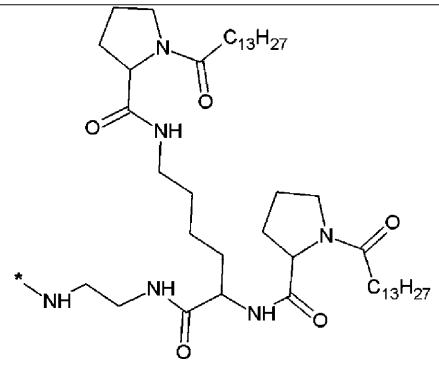
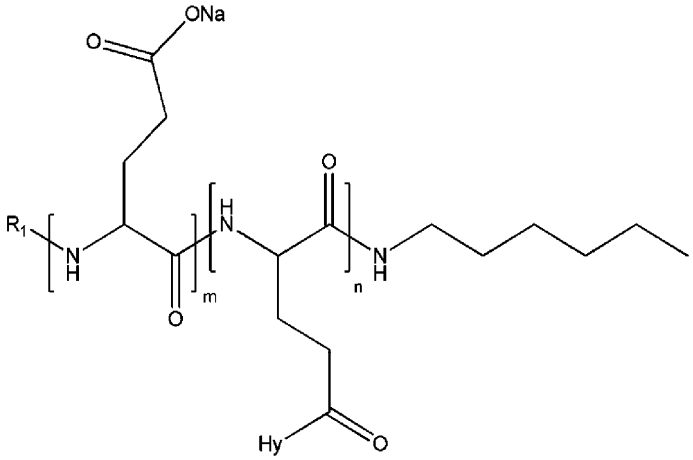
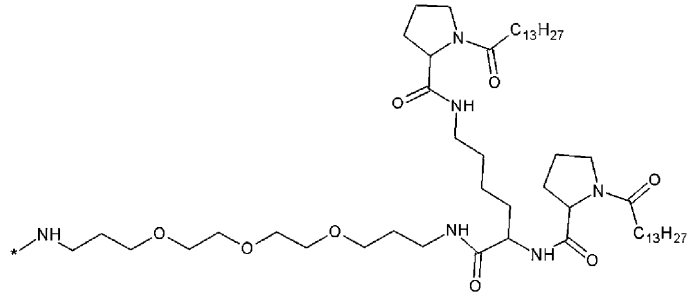
BB3	 i = 0,049, DP (m + n) = 34  Hy = R1 = H или пироглутамат
BB4	 i = 0,04, DP (m + n) = 65

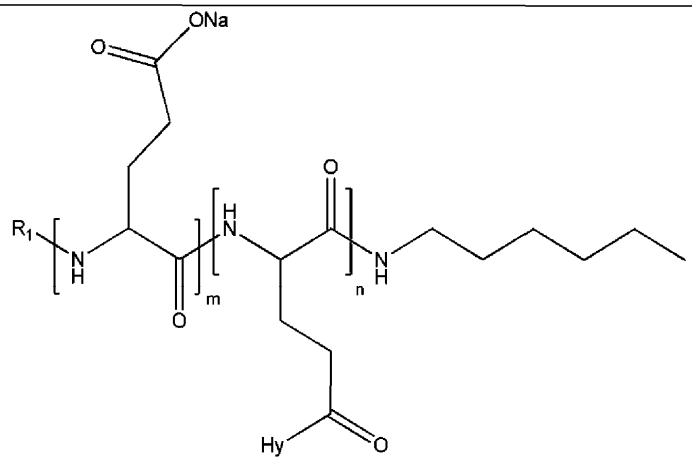
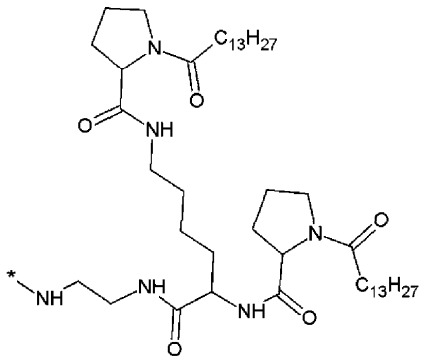
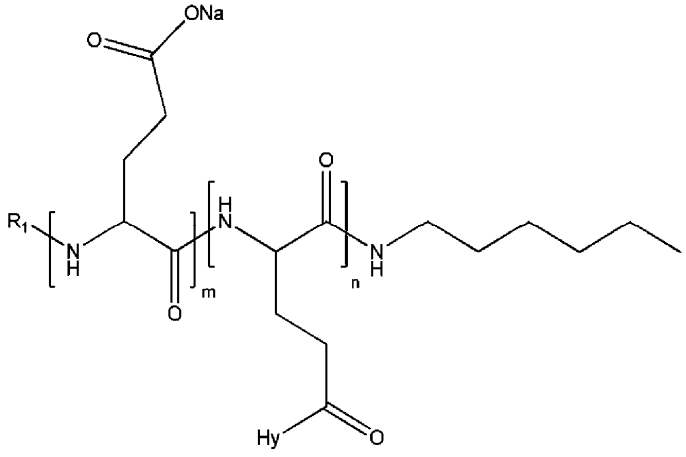
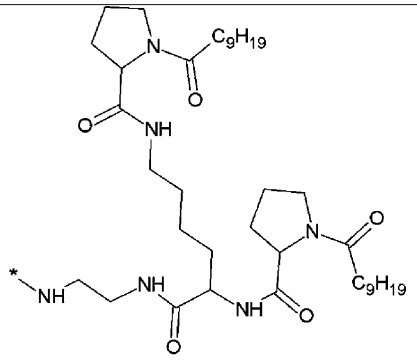
	 Hy = R1 = H или пироглутамат
BB5	 i = 0,042, DP (m + n) = 23  Hy = R_1= CH_3-C(O)-, H или пироглутамат

BB6	 i = 0,04, DP (m + n) = 24  Hy = R_1= CH_3-C(O)-, H или пироглутамат
BB7	 i = 0,042, DP (m + n) = 22

	 Hy = R_1 = H или пироглутамат
BB8	 i = 0,026, DP (m + n) = 21  Hy = R_1 = H или пироглутамат

BB9	 i = 0,05, DP (m + n) = 26  Hy = R_1 = H или пироглутамат
BB10	 i = 0,029, DP (m + n) = 22

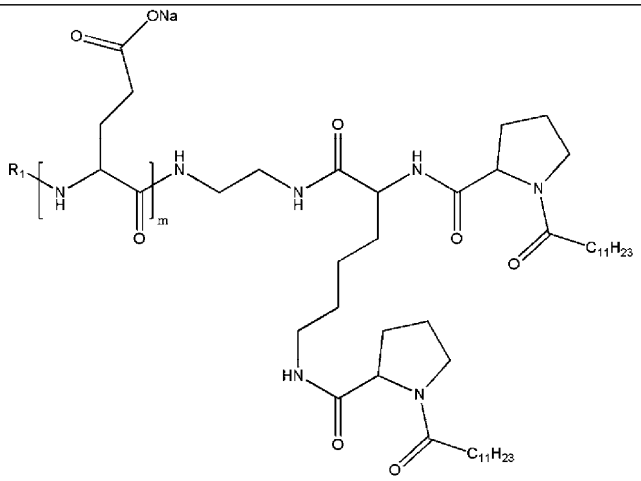
	 Hy = R1 = H или пироглутамат
BB11	 i = 0,032, DP (m + n) = 22  Hy = R_1= CH_3-C(O)-, H или пироглутамат

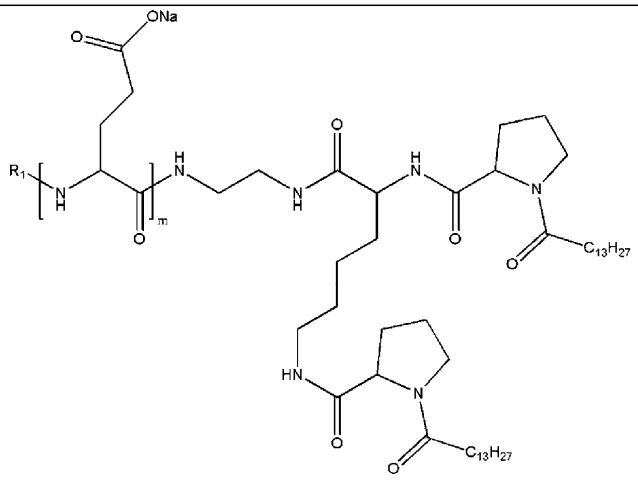
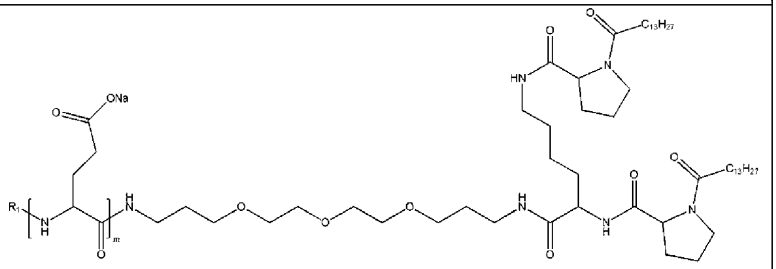
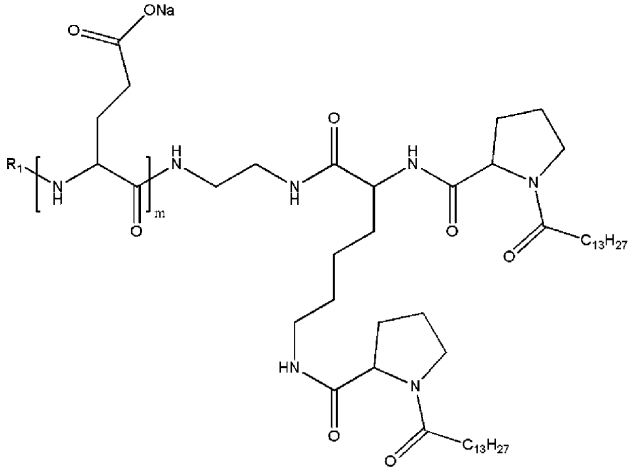
BB12	 i = 0,03, DP (m + n) = 23  Hy = R_1= CH_3-C(O)-, H или пироглутамат
BB13	 i = 0,08, DP = 25
	 Hy = R_1 = H или пироглутамат

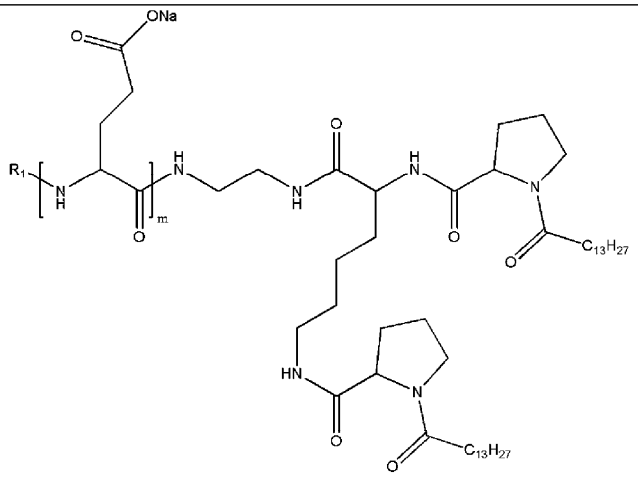
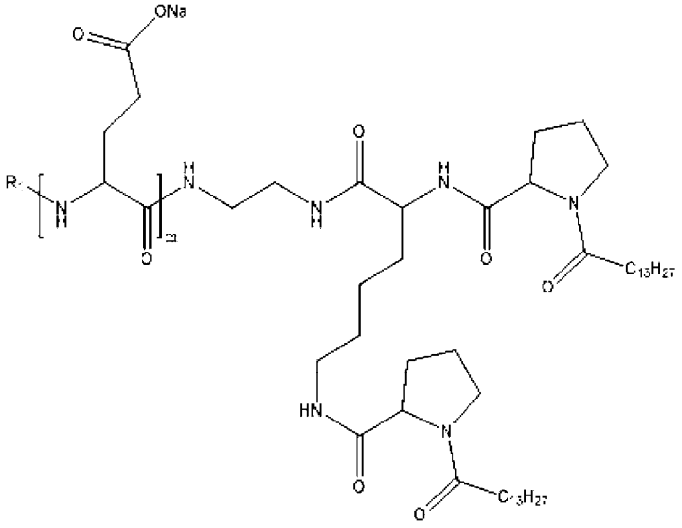
Сополиаминокислоты с заданной прививкой (формулы VII и VIIb).

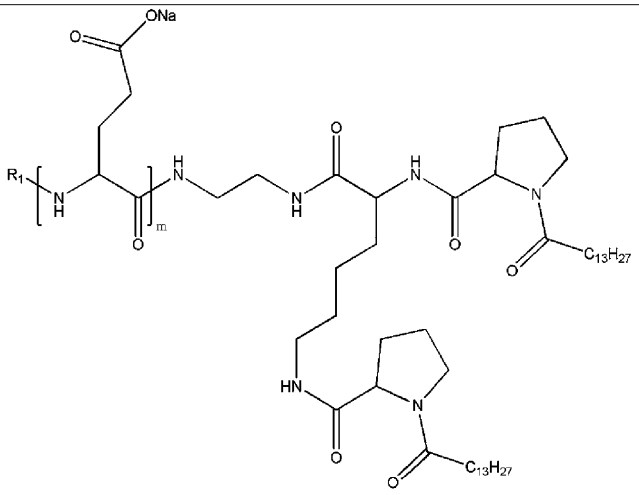
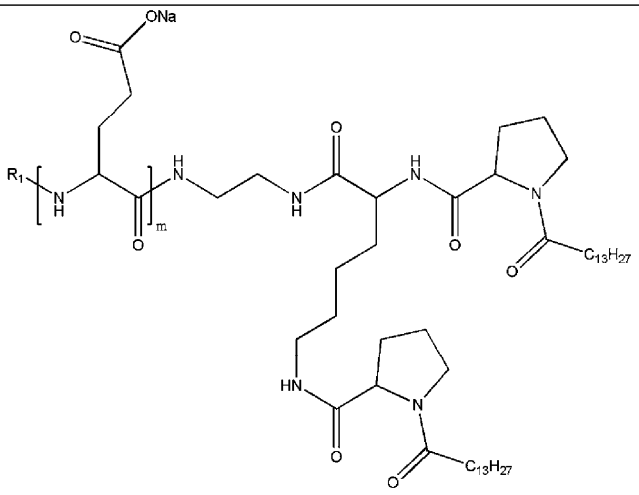
Таблица 1e

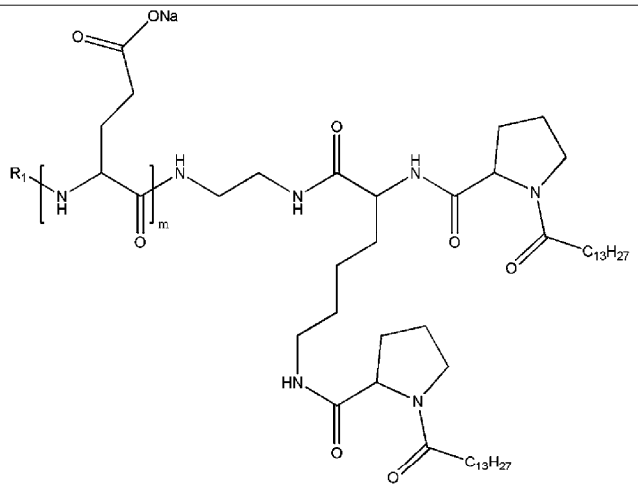
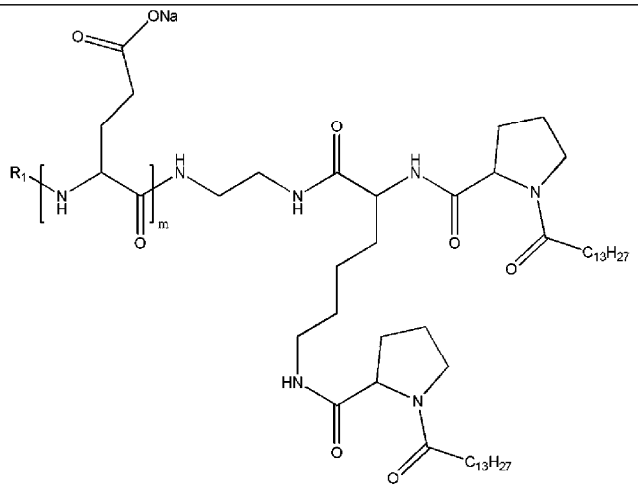
Перечень сополиаминокислот, синтезированных в соответствии с изобретением

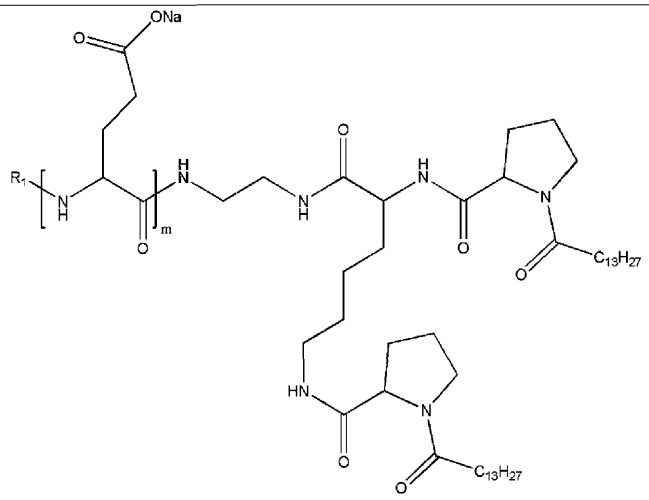
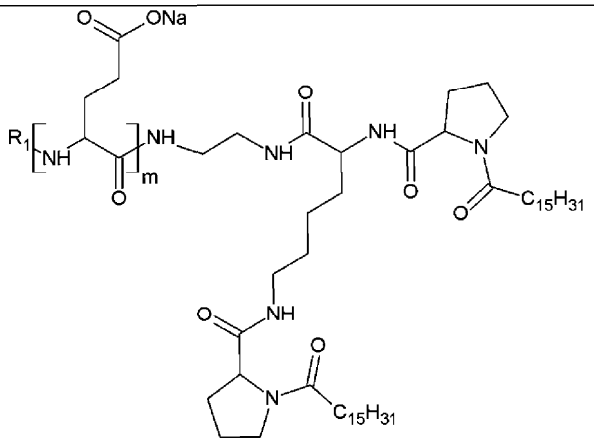
№	сополиаминокислоты, несущие карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы
BB14	 i = 0,034, DP (m) = 29 R_1 = H или пироглутамат

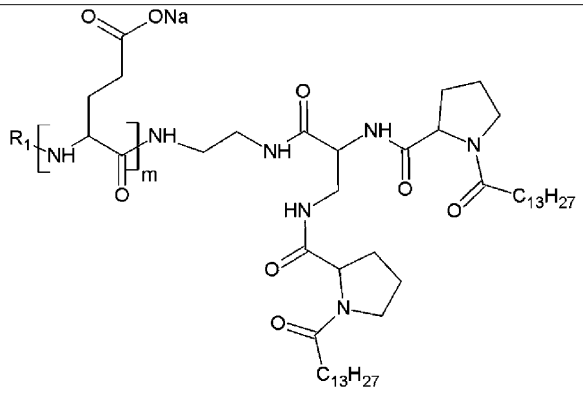
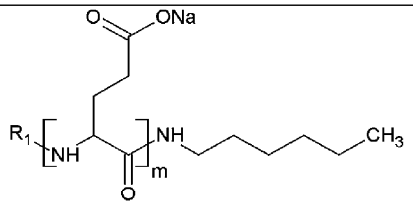
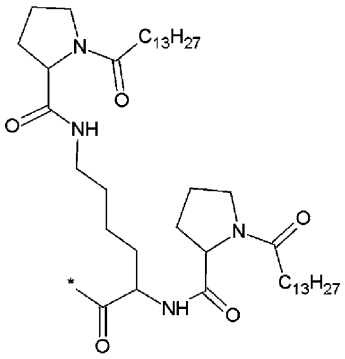
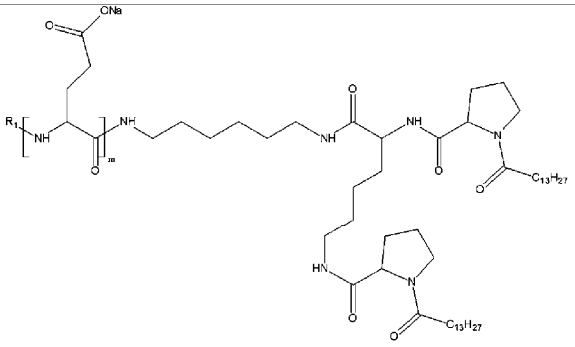
BB15	 i = 0,042, DP (m) = 24 R_1 = H или пироглутамат
BB16	 i = 0,043, DP (m) = 23 R_1 = H или пироглутамат
BB17	

	i = 0,015, DP (m) = 65 R_1 = H или пироглутамат
BB18	 i = 0,025, DP (m) = 40 R_1= H или пироглутамат
BB19	 i = 0,04, DP (m) = 25 R_1 = H или пироглутамат

BB20	 i = 0,059, DP (m) = 17 R_1 = H или пироглутамат
BB21	 i = 0,11, DP (m) = 9 R_1 = H или пироглутамат

BB22	 i = 0,048, DP (m) = 21 R_1 = H или пироглутамат
BB23	 i = 0,048, DP (m) = 21 R_1 = H или пироглутамат

BB24	 i = 0,040, DP (m) = 25 R_1 = H или пироглутамат
BB25	 i = 0,043, DP (m) = 23 R_1 = H или пироглутамат

BB26	 i = 0,048, DP (m) = 21 R_1 = H или пироглутамат
BB42	 i = 0,045, DP (m) = 22  R_1 =
BB44	 i = 0,04, DP (m) = 25 R_1 = H или пироглутамат

Пример BB1: сополиаминокислота BB1 - поли-L-глутамат натрия, модифицированный молекулой BA2 и имеющий среднечисленную молекулярную массу (Mn) 2400 г/моль.

Сополиаминокислота BB1-1: поли-L-глутаминовая кислота, имеющая относительную среднечисленную молекулярную массу (Mn) 3860 г/моль, образующаяся в результате полимеризации N-карбоксиангидрида γ-бензил-L-глутамата, инициируемой гексиламином.

В круглодонную колбу, предварительно высушенную в печи, загружают под вакуумом N-карбоксиангидрид γ-бензил-L-глутамата (90,0 г, 342 ммоль) в течение 30 мин, затем вводят безводный DMF (465 мл). Смесь затем перемешивают в атмосфере аргона до полного растворения, охлаждают до 4°C, затем быстро вводят гексиламин (1,8 мл, 14 ммоль). Смесь перемешивают при температуре между 4°C и комнатной температурой в течение 2 дней. Реакционную среду затем нагревают при 65°C в тече-

ние 4 ч, охлаждают до комнатной температуры, затем выливают по каплям в холодный диизопропиловый эфир (6 л) при перемешивании. Белый осадок выделяют фильтрованием, промывают диизопропиловым эфиром (500 мл, затем 250 мл), затем сушат под вакуумом при 30°C с получением поли(γ-бензил-L-глутаминовой кислоты) (PBLG).

33% раствор бромистоводородной кислоты (HBr) в уксусной кислоте (135 мл, 0,77 моль) добавляют по каплям к раствору PBLG (42,1 г) в трифторуксусной кислоте (TFA, 325 мл) при 4°C. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч, затем выливают по каплям на 1:1 (об/об) смесь диизопропилового эфира и воды при перемешивании (1,6 л). После перемешивания в течение 1 ч 30 мин гетерогенной смеси дают выстояться в течение ночи. Белый осадок выделяют фильтрованием, промывают смесью 1:1 (об/об) диизопропилового эфира и воды (200 мл).

Полученное твердое вещество затем растворяют в воде (1 л) путем доведения pH до 7 путем добавления 10N водного раствора гидроксида натрия, затем 1N водного раствора гидроксида натрия. После солюбилизации теоретическую концентрацию доводят до теоретического значения 25 г/л путем добавления воды до получения конечного объема 1,5 л.

Раствор фильтруют через 0,45-мкм фильтр, затем очищают путем ультрафильтрации против 0,9% раствора NaCl, затем воды до тех пор, пока электропроводность фильтрата не будет меньше чем 50 мкСм/см.

Водный раствор затем подкисляют путем добавления 37% раствора хлористоводородной кислоты до достижения pH 2. После 4 ч перемешивания полученный осадок фильтруют, затем сушат под вакуумом при 30°C с получением поли-L-глутаминовой кислоты, имеющей среднечисленную молекулярную массу (Mn) 3860 г/моль относительно стандарта полиоксиэтилена (ПЭГ).

Сополиаминокислота BB1.

Сополиаминокислоту BB1-1 (10,0 г) растворяют в DMF (700 мл) при 30-40°C, затем охлаждают до 0°C. Гидрохлоридную соль молекулы BA2 (2,95 г, 3,8 ммоль) суспендируют в DMF (45 мл) и затем к этой суспензии добавляют триэтиламин (0,39 г, 3,8 ммоль), затем смесь слегка нагревают при перемешивании до полного растворения. N-Метилморфолин (NMM, 7,6 г, 75 ммоль) в DMF (14 мл) и этилхлороформиат (ECF, 8,1 г, 75 ммоль) добавляют к раствору сополиаминокислоты при 0°C. По прошествии 10 мин при 0°C добавляют раствор BA2 и среду поддерживают при 30°C в течение 1 ч. Реакционную среду выливают по каплям на 6 л воды, содержащей 15 мас.% хлорида натрия и HCl (pH 2), затем оставляют выстаиваться в течение ночи. Осадок собирают фильтрованием, промывают раствором хлорида натрия при pH 2 (1 л) и сушат под вакуумом в течение примерно 1 ч. Полученное белое твердое вещество поглощают в воду (600 мл) и pH доводят до 7 путем медленного добавления 1N водного раствора NaOH. Объем доводят до 700 мл путем добавления воды. После фильтровани через 0,45-мкм фильтр полученный прозрачный раствор очищают путем ультрафильтрации против 0,9% раствора NaCl, затем воды до тех пор, пока электропроводность фильтрата не будет меньше чем 50 мкСм/см. После выделения раствор фильтруют через 0,2-мкм фильтр и хранят при 2-8°C.

Сухой экстракт: 19,7 мг/г.

DP (определенная на основании ^{1}H ЯМР): 23.

На основании ^{1}H ЯМР: i=0,05.

Рассчитанная средняя молекулярная масса сополиаминокислоты BB1 4350 г/моль.

ВЭЖХ - водная эксклюзионная хроматография (калибрующее вещество ПЭГ): Mn=2400 г/моль.

Пример BB2: сополиаминокислота BB2 - поли-L-глутамат натрия, модифицированный молекулой BA2 и имеющий среднечисленную молекулярную массу (Mn) 4900 г/моль.

Поли-L-глутаминовую кислоту, имеющую среднечисленную молекулярную массу (Mn) 4100 г/моль (5,0 г), полученную способом, аналогичным используемому для получения сополиаминокислоты BB1-1, растворяют в DMF (205 мл) при 30-40°C, затем поддерживают при этой температуре. Параллельно гидрохлоридную соль молекулы BA2 (1,44 г, 1,84 ммоль) суспендируют в DMF (10 мл) и добавляют триэтиламин (0,19 г, 1,84 ммоль), затем смесь слегка нагревают при перемешивании до полного растворения. К раствору сополиаминокислоты в DMF последовательно добавляют NMM (3,7 г, 36,7 ммоль), раствор молекулы BA2, затем 2-гидроксипиридин N-оксид (HOPO, 0,31 г, 2,76 ммоль). Реакционную среду затем охлаждают до 0°C, затем добавляют EDC (0,53 г, 2,76 ммоль) и температуре среды дают повыситься до комнатной температуры в течение 3 ч.

Реакционную среду выливают по каплям на 1,55 л воды, содержащей 15 мас.% NaCl и HCl (pH 2), при перемешивании. По завершении добавления pH снова доводят до 2 при помощи 1N раствора HCl и суспензии дают выстояться в течение ночи. Осадок собирают фильтрованием, затем промывают при помощи 100 мл воды. Полученное белое твердое вещество растворяют в 200 мл воды путем медленного добавления 1N водного раствора NaOH до доведения до pH 7 при перемешивании, затем раствор фильтруют через 0,45-мкм фильтр. Полученный прозрачный раствор очищают путем ультрафильтрации против 0,9% раствора NaCl, затем воды до тех пор, пока электропроводность фильтрата не будет меньше чем 50 мкСм/см. Полученный раствор фильтруют через 0,2-мкм фильтр и хранят при 2-8°C.

Сухой экстракт: 16,3 мг/г.

DP (определенная на основании ^{1}H ЯМР): 21.

На основании ^{1}H ЯМР: i=0,047.

Рассчитанная средняя молекулярная масса сополиаминокислоты BB2 3932 г/моль.

ВЭЖХ - водная эксклюзионная хроматография (калибрующее вещество ПЭГ): Mn=4900 г/моль.

Пример BB3: сополиаминокислота BB3 - поли-L-глутамат натрия, модифицированный молекулой BA2 и имеющий среднечисленную молекулярную массу (Mn) 6400 г/моль.

Сополиаминокислота BB3-1: поли-L-глутаминовая кислота, имеющая среднечисленную молекулярную массу (Mn) 17500 г/моль, образующаяся в результате полимеризации N-карбоксиангидрида γ-метил-L-глутамата, инициируемой L-лейцинамидом.

Поли-L-глутаминовую кислоту, имеющую среднечисленную молекулярную массу (Mn) 17500 г/моль относительно метилполиметакрилатного (PMMA) стандарта, получают путем полимеризации N-карбоксиангидрида γ-метил-глутаминовой кислоты с использованием L-лейцинамида в качестве инициатора, и осуществляя удаление защитных групп сложных метиловых с использованием 37% раствора хлористоводородной кислоты в соответствии со способом, описанным в патентной заявке FR-A-2801226.

Способом, аналогичным используемому для получения сополиаминокислоты BB2, в применении к гидрохлоридной соли молекулы BA2 (3,23 г, 4,1 ммоль) и к сополиаминокислоте BB3-1 (11 г), получают поли-L-глутамат натрия, модифицированный молекулой BA2.

Сухой экстракт: 27,5 мг/г.

DP (определенная на основании ^{1}H ЯМР): 34.

На основании ^{1}H ЯМР: i=0,049.

Рассчитанная средняя молекулярная масса сополиаминокислоты BB3 6405 г/моль.

ВЭЖХ - водная эксклюзионная хроматография (калибрующее вещество ПЭГ): Mn=6400 г/моль.

Пример BB4: сополиаминокислота BB4 - поли-L-глутамат натрия, модифицированный молекулой BA2 и имеющий среднечисленную молекулярную массу (Mn) 10500 г/моль.

Способом, аналогичным используемому для получения сополиаминокислоты BB2, в применении к гидрохлоридной соли молекулы BA2 (5 г, 6,35 ммоль) и к поли-L-глутаминовой кислоте, имеющей среднечисленную молекулярную массу Mn=10800 г/моль (21,7 г), полученные способом, аналогичным используемому для получения сополиаминокислоты BB1-1, получают поли-L-глутамат натрия, модифицированный молекулой BA2.

Сухой экстракт: 28,2 мг/г.

DP (определенная на основании ^{1}H ЯМР): 65.

На основании ^{1}H ЯМР: i=0,04.

Рассчитанная средняя молекулярная масса сополиаминокислоты BB4 11721 г/моль.

ВЭЖХ - водная эксклюзионная хроматография (калибрующее вещество ПЭГ): Mn=10500 г/моль.

Пример BB5: сополиаминокислота BB5 - поли-L-глутамат натрия, кэппированный по одному из его концов ацетильной группой и модифицированный молекулой BA2 и имеющий среднечисленную молекулярную массу (Mn) 3600 г/моль.

Сополиаминокислота BB5-1: поли-L-глутаминовая кислота, имеющая Mn 3700 г/моль, образующаяся в результате полимеризации N-карбоксиангидрида γ-бензил-L-глутамата, инициируемой гексиламином, и кэппированная по одному из ее концов ацетильной группой.

N-карбоксиангидрид γ-бензил-L-глутамата (100,0 г, 380 ммоль) загружают под вакуумом в течение 30 мин в круглодонную колбу, предварительно высушенную в печи, затем вводят безводный DMF (250 мл). Смесь затем перемешивают в атмосфере аргона до полного растворения, охлаждают до 4°C, затем быстро вводят гексиламин (2,3 мл, 17 ммоль). Смесь перемешивают при температуре между 4°C и комнатной температурой в течение 2 дней, затем осаждают в диизопропиловом эфире (3,4 л). Осадок выделяют фильтрованием, промывают два раза диизопропиловым эфиром (225 мл), затем сушат с получением белого твердого вещества, которое растворяют в 450 мл ТГФ. К этому раствору последовательно добавляют N,N-диизопропилэтиламин (DIPEA, 31 мл, 176 ммоль), затем уксусный ангидрид (17 мл, 176 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи раствор медленно выливают в диизопропиловый эфир (3 л) в течение 30 мин и при перемешивании. После перемешивания в течение 1 ч осадок фильтруют, промывают два раза диизопропиловым эфиром (200 мл), затем сушат под вакуумом при 30°C с получением поли (γ-бензил-L-глутаминовой кислоты), кэппированной по одному из ее концов ацетильной группой.

33% раствор бромистоводородной кислоты (HBr) в уксусной кислоте (235 мл, 1,34 моль) добавляют по каплям к раствору кэппированной сополиаминокислоты (72 г) в трифторуксусной кислоте (TFA, 335 мл) при 4°C. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч 30 мин, затем выливают по каплям на смесь 1:1 (об/об) диизопропилового эфира и воды при перемешивании (4 л). После 2 ч перемешивания гетерогенной смеси дают выстояться в течение ночи. Белый осадок выделяют фильтрованием, промывают смесью 1:1 (об/об) диизопропилового эфира и воды (340 мл) , затем водой (340 мл). Полученное твердое вещество затем растворяют в воде (1,5 л) путем доведения pH до 7 путем добавления 10N водного раствора гидроксида натрия, затем 1N водного раствора гидроксида натрия. После солюби-

лизации теоретическую концентрацию доводят до теоретического значения 20 г/л путем добавления воды до получения конечного объема 2,1 л. Раствор фильтруют через 0,45-мкм фильтр, затем очищают путем ультрафильтрации против 0,9% раствора NaCl, затем воды до тех пор, пока электропроводность фильтрата не будет меньше чем 50 мкСм/см. Раствор сополиаминокислоты затем концентрируют до конечного объема 1,8 л. Водный раствор затем подкисляют путем добавления 37% раствора хлористоводородной кислоты до достижения pH 2. После 4 ч перемешивания полученный осадок фильтруют, промывают водой (330 мл), затем сушат под вакуумом при 30°C с получением поли-L-глутаминовой кислоты, имеющей среднечисленную молекулярную массу (Mn) 3700 г/моль относительно стандарта полиоксиэтилена (ПЭГ).

Сополиаминокислота BB5.

Способом, аналогичным используемому для получения сополиаминокислоты BB2, в применении к гидрохлоридной соли молекулы BA2 (6,92 г, 8,8 ммоль) и к сополиаминокислоте BB5-1 (30,0 г), получают поли-L-глутамат натрия, кэппированный по одному из его концов ацетильной группой и модифицированный молекулой BA2.

Сухой экстракт: 29,4 мг/г.

DP (определенная на основании ^{1}H ЯМР): 23.

На основании ^{1}H ЯМР: i=0,042.

Рассчитанная средняя молекулярная масса сополиаминокислоты BB5 4302 г/моль.

ВЭЖХ - водная эксклюзионная хроматография (калибрующее вещество ПЭГ): Mn=3600 г/моль.

Пример BB6: сополиаминокислота BB6 - поли-L-глутамат натрия, кэппированный по одному из его концов ацетильной группой и модифицированный молекулой BA2 и имеющий среднечисленную молекулярную массу (Mn) 4100 г/моль.

Способом, аналогичным используемому для получения сополиаминокислоты BB2, в применении к гидрохлоридной соли молекулы BA2 (5,8 г, 7,4 ммоль) и к поли-L-глутаминовой кислоте, имеющей среднечисленную молекулярную массу Mn=3800 г/моль (25 г), полученной способом, аналогичным используемому для получения сополиаминокислоты BB5-1, с использованием аммиака вместо гексиламина, получают поли-L-глутамат натрия, кэппированный по одному из его концов ацетильной группой и модифицированный молекулой BA2.

Сухой экстракт: 27,6 мг/г.

DP (определенная на основании ^{1}H ЯМР): 24.

На основании ^{1}H ЯМР: i=0,04.

Рассчитанная средняя молекулярная масса сополиаминокислоты BB6 4387 г/моль.

ВЭЖХ - водная эксклюзионная хроматография (калибрующее вещество ПЭГ): Mn=4100 г/моль.

Пример BB7: сополиаминокислота BB7 - поли-L-глутамат натрия, модифицированный молекулой BA2 и имеющий среднечисленную молекулярную массу (Mn) 4200 г/моль.

Способом, аналогичным используемому для получения сополиаминокислоты BB2, в применении к гидрохлоридной соли молекулы BA2 (7,07 г, 9,0 ммоль) и к поли-L-глутаминовой кислоте, имеющей среднечисленную молекулярную массу Mn=3600 г/моль (30,0 г), полученной способом, аналогичным используемому для получения сополиаминокислоты BB1-1, получают поли-L-глутамат натрия, модифицированный молекулой BA2.

Сухой экстракт: 28,3 мг/г.

DP (определенная на основании ^{1}H ЯМР): 22.

На основании ^{1}H ЯМР: i=0,042.

Рассчитанная средняя молекулярная масса сополиаминокислоты BB7 4039 г/моль.

ВЭЖХ - водная эксклюзионная хроматография (калибрующее вещество ПЭГ): Mn=4200 г/моль.

Пример BB8: сополиаминокислота BB8 - поли-L-глутамат натрия, модифицированный молекулой BA2 и имеющий среднечисленную молекулярную массу (Mn) 5200 г/моль.

Способом, аналогичным используемому для получения сополиаминокислоты BB2, в применении к гидрохлоридной соли молекулы BA2 (0,85 г, 1,1 ммоль) и к поли-L-глутаминовой кислоте, имеющей среднечисленную молекулярную массу Mn=4100 г/моль (5,0 г), полученной способом, аналогичным используемому для получения сополиаминокислоты BB1-1, получают поли-L-глутамат натрия, модифицированный молекулой BA2.

Сухой экстракт: 28,6 мг/г.

DP (определенная на основании ^{1}H ЯМР): 21.

На основании ^{1}H ЯМР: i=0,026.

Рассчитанная средняя молекулярная масса сополиаминокислоты BB8 3620 г/моль.

ВЭЖХ - водная эксклюзионная хроматография (калибрующее вещество ПЭГ): Mn=5200 г/моль.

Пример BB9: сополиаминокислота BB9 - поли-L-глутамат натрия, модифицированный молекулой BA3 и имеющий среднечисленную молекулярную массу (Mn) 4700 г/моль.

Способом, аналогичным используемому для получения сополиаминокислоты BB2, в применении к гидрохлоридной соли молекулы BA3 (3,05 г, 3,6 ммоль) и к поли-L-глутаминовой кислоте, имеющей среднечисленную молекулярную массу Mn=4100 г/моль (10,0 г), полученной способом, аналогичным

используемому для получения сополиаминокислоты BB1-1, получают поли-L-глутамат натрия, модифицированный молекулой BA3.

Сухой экстракт: 28,6 мг/г.

DP (определенная на основании ^{1}H ЯМР): 26.

На основании ^{1}H ЯМР: i=0,05.

Рассчитанная средняя молекулярная масса сополиаминокислоты BB9 4982 г/моль.

ВЭЖХ - водная эксклюзионная хроматография (калибрующее вещество ПЭГ): Mn=4700 г/моль.

Пример BB10: сополиаминокислота BB10 - поли-L-глутамат натрия, модифицированный молекулой BA3 и имеющий среднечисленную молекулярную массу (Mn) 4200 г/моль.

Способом, аналогичным используемому для получения сополиаминокислоты BB2, в применении к гидрохлоридной соли молекулы BA3 (1,90 г, 2,3 ммоль) и к поли-L-глутаминовой кислоте, имеющей среднечисленную молекулярную массу Mn=3500 г/моль (10,0 г), полученной способом, аналогичным используемому для получения сополиаминокислоты BB1-1, получают поли-L-глутамат натрия, модифицированный молекулой BA3.

Сухой экстракт: 25,9 мг/г.

DP (определенная на основании ^{1}H ЯМР): 22.

На основании ^{1}H ЯМР: i=0,029.

Рассчитанная средняя молекулярная масса сополиаминокислоты BB10 3872 г/моль.

ВЭЖХ - водная эксклюзионная хроматография (калибрующее вещество ПЭГ): Mn=4200 г/моль.

Пример BB11: сополиаминокислота BB11 - поли-L-глутамат натрия, кэппированный по одному из его концов ацетильной группой и модифицированный молекулой BA4 и имеющий среднечисленную молекулярную массу (Mn) 3900 г/моль.

Способом, аналогичным используемому для получения сополиаминокислоты BB2, в применении к гидрохлоридной соли молекулы BA4 (2,21 г, 2,2 ммоль) и к поли-L-глутаминовой кислоте, имеющей среднечисленную молекулярную массу Mn=3700 г/моль (10 г), полученной способом, аналогичным используемому для получения сополиаминокислоты BB5-1, получают поли-L-глутамат натрия, кэппированный по одному из его концов ацетильной группой и модифицированный молекулой BA4.

Сухой экстракт: 28,1 мг/г.

DP (определенная на основании ^{1}H ЯМР): 22.

На основании ^{1}H ЯМР: i=0,032.

Рассчитанная средняя молекулярная масса сополиаминокислоты BB11 4118 г/моль.

ВЭЖХ - водная эксклюзионная хроматография (калибрующее вещество ПЭГ): Mn=3900 г/моль.

Пример BB12: сополиаминокислота BB12 - поли-L-глутамат натрия, кэппированный по одному из его концов ацетильной группой и модифицированный молекулой BA3 и имеющий среднечисленную молекулярную массу (Mn) 3900 г/моль.

Способом, аналогичным используемому для получения сополиаминокислоты BB2, в применении к гидрохлоридной соли молекулы BA3 (1,9 г, 2,3 ммоль) и к поли-L-глутаминовой кислоте, имеющей среднечисленную молекулярную массу Mn=3600 г/моль (10 г), полученной способом, аналогичным используемому для получения сополиаминокислоты BB5-1, получают поли-L-глутамат натрия, кэппированный по одному из его концов ацетильной группой и модифицированный молекулой BA3.

Сухой экстракт: 26,7 мг/г.

DP (определенная на основании ^{1}H ЯМР): 23.

На основании ^{1}H ЯМР: i=0,03.

Рассчитанная средняя молекулярная масса сополиаминокислоты BB12 4145 г/моль.

ВЭЖХ - водная эксклюзионная хроматография (калибрующее вещество ПЭГ): Mn=3900 г/моль.

Пример BB13: сополиаминокислота BB13 - поли-L-глутамат натрия, модифицированный молекулой BA1 и имеющий среднечисленную молекулярную массу (Mn) 2800 г/моль.

Способом, аналогичным используемому для получения сополиаминокислоты BB1, в применении к гидрохлоридной соли молекулы BA1 (3,65 г, 5 ммоль) и к поли-L-глутаминовой кислоте, имеющей среднечисленную молекулярную массу Mn=3600 г/моль (10 г), полученной способом, аналогичным используемому для получения сополиаминокислоты BB1-1, получают поли-L-глутамат натрия, модифицированный молекулой BA1.

Сухой экстракт: 25,6 мг/г.

DP (определенная на основании ^{1}H ЯМР): 25.

На основании ^{1}H ЯМР: i=0,08.

Рассчитанная средняя молекулярная масса сополиаминокислоты BB13 5253 г/моль.

ВЭЖХ - водная эксклюзионная хроматография (калибрующее вещество ПЭГ): Mn=2800 г/моль.

Пример BB14: сополиаминокислота BB14 - поли-L-глутамат натрия, модифицированный по одному из его концов молекулой BA2 и имеющий среднечисленную молекулярную массу (Mn) 4020 г/моль.

Гидрохлоридную соль молекулы BA2 (2,12 г, 2,70 ммоль), хлороформ (40 мл), молекулярные сита 4Å (1,5 г), а также ионообменную смолу Amberlite IRN 150 (1,5 г) вводят последовательно в соответствующий контейнер. После перемешивания в течение 1 ч на роликах среду фильтруют и остаток промы-

вают хлороформом. Смесь упаривают, затем совместно упаривают с толуолом. Остаток растворяют в безводном DMF (20 мл) для непосредственного использования в реакции полимеризации.

N-карбоксиангидрид γ-бензил-L-глутамата (18 г, 68,42 ммоль) загружают под вакуумом в течение 30 мин в круглодонную колбу, предварительно высушенную в печи, затем вводят безводный DMF (100 мл). Смесь перемешивают в атмосфере аргона до полного растворения, охлаждают до 4°C, затем быстро вводят раствор молекулы BA2, полученный, как описано выше. Смесь перемешивают при температуре между 4°C и комнатной температурой в течение 2 дней, затем нагревают при 65°C в течение 2 ч. Реакционную смесь затем охлаждают до комнатной температуры, затем выливают по каплям в диизопропиловый эфир (1,2 л) при перемешивании. Белый осадок выделяют фильтрованием, промывают два раза диизопропиловым эфиром (100 мл), затем сушат под вакуумом при 30°C с получением белого твердого вещества. Твердое вещество разбавляют в TFA (105 мл) и затем добавляют по каплям 33% раствор бромистоводородной кислоты (HBr) в уксусной кислоте (38 мл, 220 ммоль) при 0°C. Раствор перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре, затем выливают по каплям на смесь 1:1 (об/об) диизопропилового эфира/воды и при перемешивании (600 мл). После 2 ч перемешивания гетерогенной смеси дают выстояться в течение ночи. Белый осадок выделяют фильтрованием, промывают последовательно смесью 1:1 (об/об) диизопропилового эфира и воды (200 мл), затем водой (100 мл). Полученное твердое вещество растворяют в воде (450 мл) путем доведения pH до 7 путем добавления 10N водного раствора гидроксида натрия, затем 1N водного раствора гидроксида натрия. Смесь фильтруют через 0,45-мкм фильтр, затем очищают путем ультрафильтрации против 0,9% раствора NaCl, затем воды до тех пор, пока электропроводность фильтрата не будет меньше чем 50 мкСм/см. Раствор сополиаминокислоты затем концентрируют до теоретической концентрации примерно 30 г/л и pH доводят до 7,0. Водный раствор фильтруют через 0,2-мкм фильтр и хранят при 4°C.

Сухой экстракт: 22,3 мг/г.

DP (определенная методом ^{1}H ЯМР)=29, таким образом i=0,034.

Рассчитанная средняя молекулярная масса сополиаминокислоты BB14 5089 г/моль.

ВЭЖХ - водная эксклюзионная хроматография (калибрующее вещество ПЭГ): Mn=4020 г/моль.

Пример BB15: сополиаминокислота BB15 - поли-L-глутамат натрия, модифицированный по одному из его концов молекулой BA3 и имеющий среднечисленную молекулярную массу (Mn) 3610 г/моль.

Способом, аналогичным используемому для получения сополиаминокислоты BB14, в применении к гидрохлоридной соли молекулы BA3 (3,62 г, 4,32 ммоль) и к 25,0 г (94,97 ммоль) N-карбоксиангидрида γ-бензил-L-глутамата, получают поли-L-глутамат натрия, модифицированный по одному из его концов молекулой BA3.

Сухой экстракт: 26,5 мг/г.

DP (определенная методом ^{1}H ЯМР)=24, таким образом i=0,042.

Рассчитанная средняя молекулярная масса сополиаминокислоты BB15 4390 г/моль.

ВЭЖХ - водная эксклюзионная хроматография (калибрующее вещество ПЭГ): Mn=3610 г/моль.

Пример BB16: сополиаминокислота BB16 - поли-L-глутамат натрия, модифицированный по одному из его концов молекулой BA4 и имеющий среднечисленную молекулярную массу (Mn) 3300 г/моль.

Способом, аналогичным используемому для получения сополиаминокислоты BB14, в применении к гидрохлоридной соли молекулы BA4 (5,70 г, 5,70 ммоль) и к 29,99 г (113,9 ммоль) N-карбоксиангидрида γ-бензил-L-глутамата, получают поли-L-глутамат натрия, модифицированный по одному из его концов молекулой BA4.

Сухой экстракт: 32,3 мг/г.

DP (определенная методом ^{1}H ЯМР)=23, таким образом i=0,043.

Рассчитанная средняя молекулярная масса сополиаминокислоты BB16 4399 г/моль.

ВЭЖХ - водная эксклюзионная хроматография (калибрующее вещество ПЭГ): Mn=3300 г/моль.

Пример BB17: сополиаминокислота BB17 - поли-L-глутамат натрия, модифицированный по одному из его концов молекулой BA3 и имеющий среднечисленную молекулярную массу (Mn) 10700 г/моль.

Способом, аналогичным используемому для получения сополиаминокислоты BB14, в применении к гидрохлоридной соли молекулы BA3 (2,51 г, 3 ммоль) и к 52,7 г (200 ммоль) N-карбоксиангидрида γ-бензил-L-глутамата, получают поли-L-глутамат натрия, модифицированный по одному из его концов молекулой BA3.

Сухой экстракт: 24,5 мг/г.

DP (определенная методом ^{1}H ЯМР)=65, таким образом i=0,015.

Рассчитанная средняя молекулярная масса сополиаминокислоты BB17 10585 г/моль.

ВЭЖХ - водная эксклюзионная хроматография (калибрующее вещество ПЭГ): Mn=10700 г/моль.

Пример BB18: сополиаминокислота BB18 - поли-L-глутамат натрия, модифицированный по одному из его концов молекулой BA3 и имеющий среднечисленную молекулярную массу (Mn) 6600 г/моль.

Способом, аналогичным используемому для получения сополиаминокислоты BB14, в применении к гидрохлоридной соли молекулы BA3 (2,51 г, 3 ммоль) и к 31,6 г (120 ммоль) N-карбоксиангидрида γ-бензил-L-глутамата, получают поли-L-глутамат натрия, модифицированный по одному из его концов

молекулой BA3.

Сухой экстракт: 27,3 мг/г.

DP (определенная методом ^{1}H ЯМР)=40, таким образом i=0,025.

Рассчитанная средняя молекулярная масса сополиаминокислоты BB18 6889 г/моль.

ВЭЖХ - водная эксклюзионная хроматография (калибрующее вещество ПЭГ): Mn=6600 г/моль.

Пример BB19: сополиаминокислота BB19 - поли-L-глутамат натрия, модифицированный по одному из его концов молекулой BA3 и имеющий среднечисленную молекулярную массу (Mn) 3400 г/моль).

Способом, аналогичным используемому для получения сополиаминокислоты BB14, в применении к гидрохлоридной соли молекулы BA3 (36,26 г, 43,2 ммоль) и N-карбоксиангидриду γ-бензил-L-глутамата (250,0 г, 949,7 ммоль), получают поли-L-глутамат натрия, модифицированный по одному из его концов молекулой BA3.

Сухой экстракт: 22,4 мг/г.

DP (определенная методом ^{1}H ЯМР)=25, таким образом i=0,04.

Рассчитанная средняя молекулярная масса сополиаминокислоты BB19 4540 г/моль.

ВЭЖХ - водная эксклюзионная хроматография (калибрующее вещество ПЭГ): Mn=3400 г/моль.

Пример BB20: сополиаминокислота BB20 - поли-L-глутамат натрия, модифицированный по одному из его концов молекулой BA3 и имеющий среднечисленную молекулярную массу (Mn) 2500 г/моль.

Способом, аналогичным используемому для получения сополиаминокислоты BB14, в применении к молекуле BA3 в форме свободного амина (1,017 г, 12,7 ммоль) и N-карбоксиангидриду γ-бензил-L-глутамата (5,0 г, 19,0 ммоль), получают натрий-поли-L-глутамат, модифицированный по одному из его концов молекулой BA3.

Сухой экстракт: 11,2 мг/г.

DP (определенная методом ^{1}H ЯМР)=17, таким образом i=0,059.

Рассчитанная средняя молекулярная масса сополиаминокислоты BB20 3332 г/моль.

ВЭЖХ - водная эксклюзионная хроматография (калибрующее вещество ПЭГ): Mn=2500 г/моль.

Пример BB21: сополиаминокислота BB21 - поли-L-глутамат натрия, модифицированный по одному из его концов молекулой BA3 и имеющий среднечисленную молекулярную массу (Mn) 1100 г/моль.

Способом, аналогичным используемому для получения сополиаминокислоты BB14, в применении к молекуле BA3 в форме свободного амина (3,814 г, 4,75 ммоль) и N-карбоксиангидриду γ-бензил-L-глутамата (10,0 г, 38,0 ммоль), получают натрий-поли-L-глутамат, модифицированный по одному из его концов молекулой BA3.

Сухой экстракт: 16,1 мг/г.

DP (определенная методом ^{1}H ЯМР)=9, таким образом i=0,11.

Рассчитанная средняя молекулярная масса сополиаминокислоты BB21 2123 г/моль.

ВЭЖХ - водная эксклюзионная хроматография (калибрующее вещество ПЭГ): Mn=1100 г/моль.

Пример BB22: сополиаминокислота BB22 - поли-D-глутамат натрия, модифицированный по одному из его концов молекулой BA3 и имеющий среднечисленную молекулярную массу (Mn) 2900 г/моль.

Способом, аналогичным используемому для получения сополиаминокислоты BB14, в применении к молекуле BA3 в форме свободного амина (2,77 г, 3,45 ммоль) и N-карбоксиангидриду γ-бензил-D-глутамата (20,0 г, 76,0 ммоль), получают натрий-поли-D-глутамат, модифицированный по одному из его концов молекулой BA3.

Сухой экстракт: 15,2 мг/г.

DP (определенная методом ^{1}H ЯМР)=21, таким образом i=0,048.

Рассчитанная средняя молекулярная масса сополиаминокислоты BB22 3936 г/моль.

ВЭЖХ - водная эксклюзионная хроматография (калибрующее вещество ПЭГ): Mn=2900 г/моль.

Пример B23: сополиаминокислота BB23 - статистический сополимер, включающий натрий D- или L-глутаматные звенья, модифицированный по одному из его концов молекулой BA3 и имеющий среднечисленную молекулярную массу (Mn) 2800 г/моль.

N-карбоксиангидрид γ-бензил-L-глутамата (20,0 г, 76,00 ммоль) и N-карбоксиангидрид γ-бензил-D-глутамата (20,0 г, 76,00 ммоль) загружают под вакуумом в течение 30 мин в круглодонную колбу, предварительно высушенную в печи, затем вводят безводный DMF (75 мл). Смесь перемешивают в атмосфере аргона до полного растворения, охлаждают до 4°C, затем быстро вводят раствор молекулы BA3 в форме свободного амина (5,55 г, 6,91 ммоль) в хлороформе (14,5 мл). Смесь перемешивают при температуре между 4°C и комнатной температурой в течение 18 ч, затем нагревают при 65°C в течение 2 ч. Реакционную смесь затем охлаждают до комнатной температуры, затем выливают по каплям в диизопропиловый эфир (1,2 л) при перемешивании. Белый осадок выделяют фильтрованием, промывают три раза диизопропиловым эфиром (80 мл), затем сушат под вакуумом при 30°C до получения белого твердого вещества. Твердое вещество разбавляют в TFA (152 мл) и затем добавляют по каплям 33% раствор бромистоводородной кислоты (HBr) в уксусной кислоте (106 мл, 220 ммоль) при 0°C. Раствор перемешивают в течение 3 ч при комнатной температуре, затем выливают по каплям на смесь 1:1 (об/об) диизопропилового эфира/воды и при перемешивании (1,84 л). Водную фазу отделяют в капельную воронку и pH

доводят до 7,2 путем добавления 10N водного раствора NaOH. После добавления воды (250 мл) смесь фильтруют через 0,45-мкм фильтр, затем очищают путем ультрафильтрации против 0,9% раствора NaCl, затем воды до тех пор, пока электропроводность фильтрата не будет меньше чем 50 мкСм/см. Раствор сополиаминокислоты затем концентрируют до примерно 25 г/л, фильтруют через 0,2-мкм фильтр и хранят при 4°C.

Сухой экстракт: 28,2 мг/г.

DP (определенная методом ^{1}H ЯМР)=21, таким образом i=0,048.

Рассчитанная средняя молекулярная масса сополиаминокислоты BB23 3936 г/моль.

ВЭЖХ - водная эксклюзионная хроматография (калибрующее вещество ПЭГ): Mn=2800 г/моль.

Пример BB24: сополиаминокислота BB24 - блок-сополимер поли-D-глутамата натрия и поли-L-глутамата натрия, модифицированный по одному из его концов молекулой BA3 и имеющий среднечисленную молекулярную массу (Mn) 2800 г/моль.

N-карбоксиангидрид γ-бензил-D-глутамата (13,5 г, 51,3 ммоль) загружают под вакуумом в течение 30 мин в круглодонную колбу, предварительно высушенную в печи, затем вводят безводный DMF (52 мл). Смесь перемешивают в атмосфере аргона до полного растворения, охлаждают до 0°C, затем быстро вводят раствор молекулы BA3 в форме свободного амина (3,43 г, 4,27 ммоль) в хлороформе (8,6 мл). Смесь перемешивают при 0°C в течение 24 ч, затем добавляют раствор γ-трет-бутил-L-глутамат N-карбоксиангидрида (13,5 г, 58,9 ммоль) в DMF (15 мл). Смесь затем перемешивают при температуре между 0°C и комнатной температурой в течение 21 ч, затем нагревают при 65°C в течение 2 ч. Реакционную смесь затем охлаждают до комнатной температуры, затем выливают по каплям в диизопропиловый эфир (0,8 л) при перемешивании. Белый осадок выделяют фильтрованием, промывают три раза диизопропиловым эфиром (53 мл), затем сушат под вакуумом при 30°C до получения белого твердого вещества. Твердое вещество разбавляют в TFA (96 мл) и затем добавляют по каплям 33% раствор бромистоводородной кислоты (HBr) в уксусной кислоте (68 мл, 388 ммоль) при 0°C. Раствор перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре, затем выливают по каплям на смесь 1:1 (об/об) диизопропилового эфира/воды при перемешивании (1,2 л). После 2 ч перемешивания гетерогенной смеси дают выстояться в течение ночи. Белый осадок выделяют фильтрованием, промывают последовательно 1:1 (об/об) смесью диизопропилового эфира и воды (100 мл), затем водой (100 мл). Полученное твердое вещество растворяют в воде (900 мл) путем доведения pH до 7 путем добавления 10N водного раствора гидроксида натрия, затем 1N водного раствора гидроксида натрия. Смесь фильтруют через 0,45-мкм фильтр, затем очищают путем ультрафильтрации против 0,9% раствора NaCl, затем воды до тех пор, пока электропроводность фильтрата не будет меньше чем 50 мкСм/см. Раствор сополиаминокислоты затем концентрируют до теоретической концентрации примерно 20 г/л и pH доводят до 7,0. Водный раствор фильтруют через 0,2-мкм фильтр и хранят при 4°C.

Сухой экстракт: 23,9 мг/г.

DP (определенная методом ^{1}H ЯМР)=25, таким образом i=0,04.

Рассчитанная средняя молекулярная масса сополиаминокислоты BB24 4541 г/моль.

ВЭЖХ - водная эксклюзионная хроматография (калибрующее вещество ПЭГ): Mn=2800 г/моль.

Пример BB25: сополиаминокислота BB25 - поли-L-глутамат натрия, модифицированный по одному из его концов молекулой BA5 и имеющий среднечисленную молекулярную массу (Mn) 2800 г/моль.

Способом, аналогичным используемому для получения сополиаминокислоты BB14, в применении к молекуле BA5 в форме свободного амина (1,70 г, 1,98 ммоль) и N-карбоксиангидриду γ-бензил-L-глутамата (11,46 г, 43,5 ммоль), получают натрий-L-глутамат, модифицированный по одному из его концов молекулой BA5.

Сухой экстракт: 19,8 мг/г.

DP (определенная методом ^{1}H ЯМР)=23, таким образом i=0,043.

Рассчитанная средняя молекулярная масса сополиаминокислоты BB25 4295 г/моль.

ВЭЖХ - водная эксклюзионная хроматография (калибрующее вещество ПЭГ): Mn=2800 г/моль.

Пример BB26: сополиаминокислота BB26 - поли-L-глутамат натрия, модифицированный по одному из его концов молекулой BA6 и имеющий среднечисленную молекулярную массу (Mn) 2900 г/моль.

Способом, аналогичным используемому для получения сополиаминокислоты BB14, в применении к молекуле BA6 в форме свободного амина (3,05 г, 4,01 ммоль) и N-карбоксиангидриду γ-бензил-L-глутамата (22,78 г, 86,5 ммоль), получают натрий-поли-L-глутамат, модифицированный по одному из его концов молекулой BA6.

Сухой экстракт: 16,9 мг/г.

DP (определенная методом ^{1}H ЯМР)=21, таким образом i=0,048.

Рассчитанная средняя молекулярная масса сополиаминокислоты BB26 3894 г/моль.

ВЭЖХ - водная эксклюзионная хроматография (калибрующее вещество ПЭГ): Mn=2900 г/моль.

Пример BB42: сополиаминокислота BB42 - поли-L-глутамат натрия, модифицированный по одному из его концов молекулой B8 и имеющий среднечисленную молекулярную массу (Mn) 3200 г/моль DCC (0,659 г, 3,19 ммоль) и NHS (0,365 г, 3,17 ммоль) добавляют к раствору молекулы B8 (2,366 г, 3,11

ммоль) в DMF (19,5 мл). После 16 ч перемешивания при комнатной температуре раствор фильтруют для непосредственного использования в следующей реакции.

N-карбоксиангидрид γ-бензил-L-глутамата (18,0 г, 68,4 ммоль) загружают под вакуумом в течение 30 мин в круглодонную колбу, предварительно высушенную в печи, затем вводят безводный DMF (40 мл). Смесь затем перемешивают в атмосфере аргона до полного растворения, охлаждают до 0°C, затем быстро вводят гексиламин (0,411 мл, 3,11 ммоль). После 30 ч перемешивания при 0°C добавляют раствор молекулы B8, полученный как описано выше. Раствор перемешивают при температуре между 0°C и комнатной температурой в течение 72 ч, затем выливают по каплям в диизопропиловый эфир (0,9 л) при перемешивании. Осадок выделяют фильтрованием, промывают диизопропиловым эфиром (5 раз 100 мл), затем сушат под вакуумом при 30°C с получением белого твердого вещества. Твердое вещество разбавляют в TFA (69 мл), затем раствор охлаждают до 4°C. Затем добавляют по каплям 33% раствор HBr в уксусной кислоте (48 мл, 0,274 моль). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч, затем выливают по каплям на смесь 1:1 (об/об) диизопропилового эфира и воды при перемешивании (0,8 л). После 2 ч перемешивания гетерогенную смесь оставляют выстаиваться в течение ночи. Белый осадок выделяют фильтрованием, промывают 1:1 (об/об) смесью диизопропилового эфира и воды (70 мл), затем водой (70 мл). Полученное твердое вещество затем растворяют в воде (0,42 л) путем доведения до pH 7 путем добавления 10N водного раствора гидроксида натрия, затем 1N водного раствора гидроксида натрия. После солюбилизации теоретическую концентрацию доводят до теоретического значения 20 г/л путем добавления воды до получения конечного объема 0,63 л. Раствор фильтруют через 0,45-мкм фильтр, затем очищают путем ультрафильтрации против 0,9% раствора NaCl, затем воды до тех пор, пока электропроводность фильтрата не будет меньше чем 50 мкСм/см. Полученный раствор фильтруют через 0,2-мкм фильтр и хранят при 2-8°C.

Сухой экстракт: 22,2 мг/г.

DP (определенная на основании ^{1}H ЯМР): 22.

На основании ^{1}H ЯМР: i=0,045.

Рассчитанная средняя молекулярная масса сополиаминокислоты BB42 4160 г/моль.

ВЭЖХ - водная эксклюзионная хроматография (калибрующее вещество ПЭГ): Mn=3200 г/моль.

Пример BB44: сополиаминокислота BB44 - поли-L-глутамат натрия, модифицированный по одному из его концов молекулой BA7 и имеющий среднечисленную молекулярную массу (Mn) 3300 г/моль.

Способом, аналогичным используемому для получения сополиаминокислоты BB14, в применении к молекуле BA7 в форме свободного амина (4,45 г, 5,18 ммоль) и к 30,0 г (113,96 ммоль) N-карбоксиангидрида γ-бензил-L-глутамата, получают поли-L-глутамат натрия, модифицированный по одному из его концов молекулой BA7.

Сухой экстракт: 29,0 мг/г.

DP (определенная методом ^{1}H ЯМР)=25, таким образом i=0,04.

Рассчитанная средняя молекулярная масса сополиаминокислоты BB44 4597 г/моль.

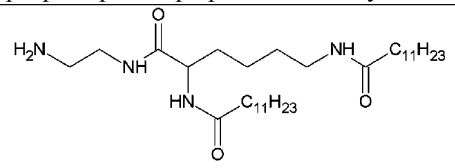
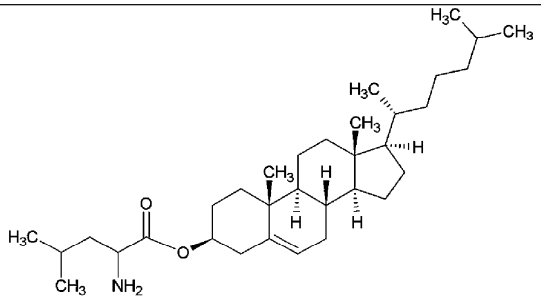
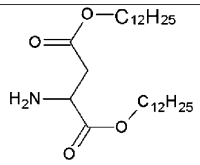
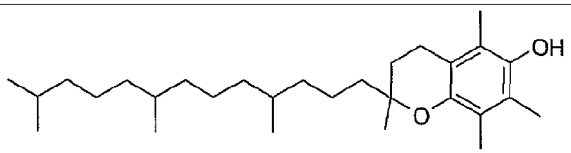
ВЭЖХ - водная эксклюзионная хроматография (калибрующее вещество ПЭГ): Mn=3300 г/моль.

Часть CE. Контр-примеры сополиаминокислот.

CEA. Синтез гидрофобных молекул контр-примеров.

Таблица 1f

Контр-примеры гидрофобных молекул

CEA1	
CEA2	
CEA3	
CEA4	

Пример CEA1: молекула CEA1.

Молекула CE1: продукт, полученный путем взаимодействия между лауриновой кислотой и L-лизином.

Способом, аналогичным используемому для получения молекулы B1, в применении к лауриновой кислоте (19,58 г, 97,72 ммоль) и к L-лизину (7,5 г, 51,3 ммоль), получают бежевое твердое вещество.

Выход: 18,8 г (75%).

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, м.д.): 0,85 (6H); 1,12-1,78 (42H); 1,96-2,16 (4H); 2,92-3,07 (2H); 4,06-4,20 (1H); 7,70 (1H); 7,95 (1H); 12,40 (1H).

ЖХ/МС (ESI): 511,5; (рассчитано ($[M+H]^+$): 511,8).

Молекула CE2: продукт, полученный путем взаимодействия между молекулой CE1 и Boc-этилендиамином.

Способом, аналогичным используемому для получения молекулы B3, в применении к молекуле CE1 (18,70 г, 36,61 ммоль), остаток, полученный после концентрирования реакционной среды при пониженном давлении, растирают в порошок в смеси ацетонитрил/ТГФ (1/1 об.), фильтруют и промывают ацетонитрилом. После сушки получают бледно-желтое твердое вещество.

Выход: 13,7 г (57%).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, м.д.): 0,87 (6H); 1,09-1,89 (51H); 2,08-2,31 (4H); 3,13-3,48 (6H); 4,35 (1H); 5,20 (1H); 5,85 (1H); 6,46 (1H); 6,94 (1H).

ЖХ/МС (ESI): 653,5; (рассчитано ($[M+H]^+$): 654,0).

Молекула CEA1.

В соответствии со способом, аналогичным используемому для получения молекулы BA1, в применении к молекуле CE2 (22,2 г, 34 ммоль), остаток, полученный после концентрирования под вакуумом, перекристаллизовывают в горячем метаноле. После охлаждения до комнатной температуры твердое вещество фильтруют, промывают холодным метанолом, затем ацетоном и сушат под вакуумом с получением бледно-желтого твердого вещества.

Выход: 16,3 г (81%).

^{1}H ЯМР (MeOD, м.д.): 0,90 (6H); 1,20-1,85 (42H); 2,15-2,30 (4H); 3,06 (2H); 3,19 (2H); 3,40 (1H); 3,55 (1H); 4,13 (1H).

ЖХ/МС (ESI): 553,5; (рассчитано ($[M+H]^+$): 553,9).

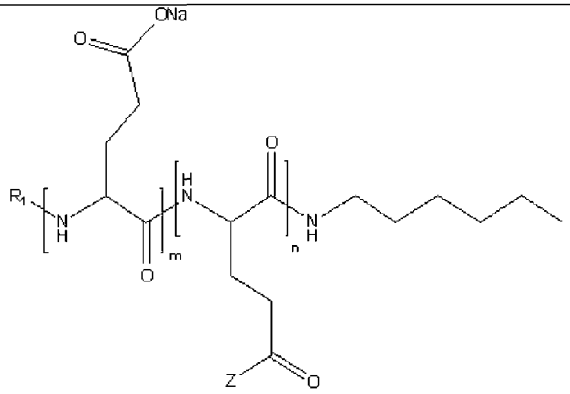
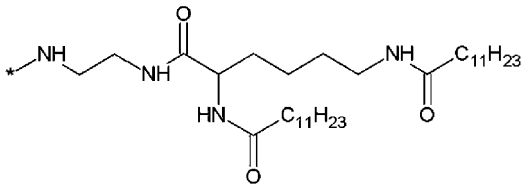
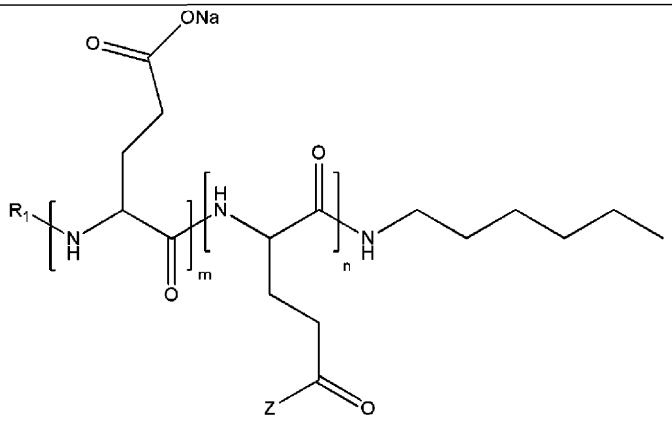
Молекула CEA2 и молекула CEA3.

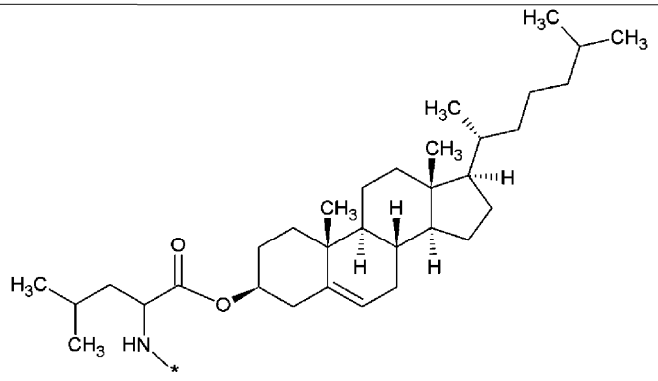
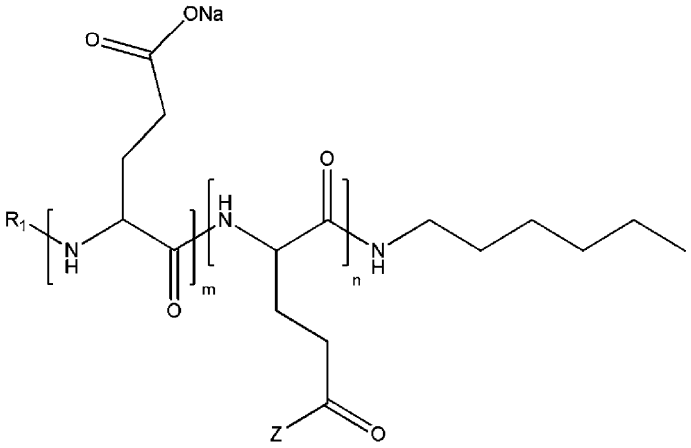
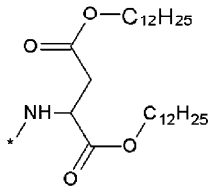
Молекулы CEA2 и CEA3 синтезировали в соответствии с протоколом, описанным в патенте США № 4826818 (Kenji M. et al.).

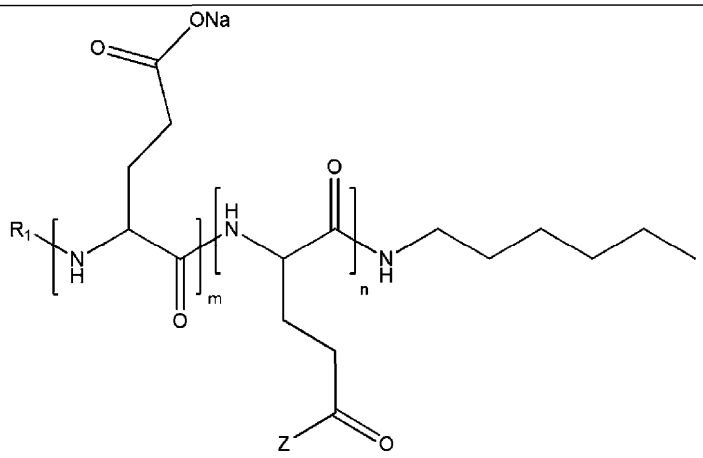
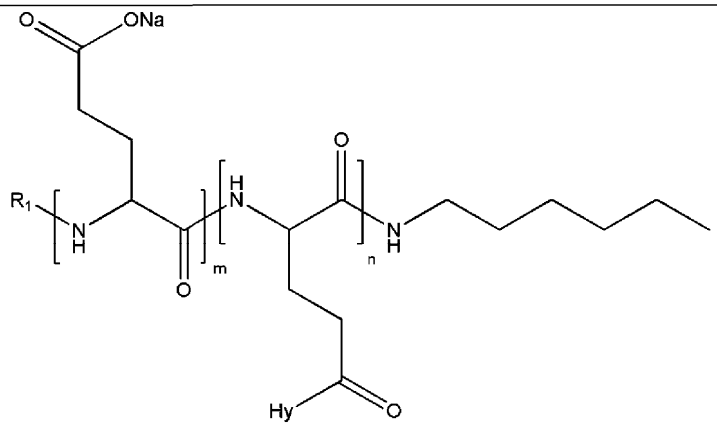
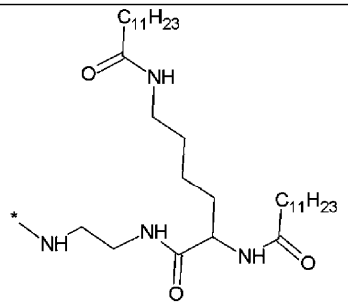
Часть CEB. Синтез сополиаминокислот контр-примеров.

Таблица 1g

Контр-примеры сополиаминокислот

CEB1	 i = 0,024, DP (m + n) = 42  Z = R_1= H или пироглутамат
CEB2	 i = 0,05, DP (m + n) = 22

	 Z = R_1 = CH_3-CO-, -H или пироглутамат
CEB3	 i = 0,05, DP (m + n) = 43  Z = R_1 = CH_3-CO-, H или пироглутамат

CEB4	 i = 0,05, DP (m + n) = 20 Z = R_1 = H или пироглутамат
CEBX4	 i = 0,042, DP (m + n) = 22
	 Hy = R_1 = CH_3-CO-, H или пироглутамат

Пример CEB1: сополиаминокислота CEB1 - поли-L-глутамат натрия, модифицированный молекулой CEA1 и имеющий среднечисленную молекулярную массу 3800 г/моль.

Поли-L-глутаминовую кислоту, имеющую среднечисленную молекулярную массу (Mn) 8500 г/моль (2,0 г), полученную способом, аналогичным используемому для получения сополиаминокислоты BB1-1, растворяют в DMF (27 мл) при 30-40°C, затем раствор охлаждают до 0°C. К этому раствору добавляют раствор EDC (0,59 г, 3,06 ммоль) в DMF (6 мл), раствор HOBt (0,41 г, 3,06 ммоль) в DMF (1 мл) и DIPEA (1,76 мл, 18,3 ммоль). Затем добавляют раствор молекулы CEA1 (0,21 г, 1,84 ммоль) в DMF (0,9 мл) и смесь перемешивают при 25°C в течение 3 ч. Реакционную среду разбавляют при помощи 11 мл воды, добавляемой по каплям, затем очищают путем диализа против 0,9% водного раствора NaCl, затем воды.

Полученный раствор фильтруют через 0,2-мкм фильтр и хранят при 2-8°C.

Сухой экстракт: 16,3 мг/г.

DP (определенная на основании ^{1}H ЯМР): 42.

На основании ^{1}H ЯМР: i=0,024.

Рассчитанная средняя молекулярная масса сополиаминокислоты CEB1 6924 г/моль.

ВЭЖХ - водная эксклюзионная хроматография (калибрующее вещество ПЭГ): Mn=3800 г/моль.

Пример CEB2: сополиаминокислота CEB2 - поли-L-глутамат натрия, кэппированный по одному из его концов ацетильной группой и модифицированный холестериллейцинатом и имеющий среднечисленную молекулярную массу 2575 г/моль.

Соль паратолуолсульфоновой кислоты с холестериллейцинатом получают в соответствии со способом, описанным в патенте США № 4826818 (Kenji, M. et al.).

Способом, аналогичным используемому для получения сополиаминокислоты BB13, в применении к соли паратолуолсульфоновой кислоты с холестериллейцинатом (1,23 г, 1,8 ммоль) и к поли-L-глутаминовой кислоте, имеющей среднечисленную молекулярную массу Mn=3600 г/моль (5 г), полученной способом, аналогичным используемому для получения сополиаминокислоты BB5-1, получают поли-L-глутамат натрия, кэппированный по одному из его концов ацетильной группой и модифицированный холестериллейцинатом.

Сухой экстракт: 15,4 мг/г.

DP (определенная методом ^{1}H ЯМР): 22.

На основании ^{1}H ЯМР: i=0,05.

Рассчитанная средняя молекулярная масса сополиаминокислоты CEB2 3973 г/моль.

ВЭЖХ - водная эксклюзионная хроматография (калибрующее вещество ПЭГ): Mn=2575 г/моль.

Пример CEB3: сополиаминокислота CEB3 - поли-L-глутамат натрия, кэппированный по одному из его концов ацетильной группой и модифицированный дилауриласпартатом и имеющий среднечисленную молекулярную массу 5820 г/моль.

Соль паратолуолсульфоновой кислоты с дилауриласпартатом получают в соответствии со способом, описанным в патенте США № 4826818 (Kenji, M. et al.).

Способом, аналогичным используемому для получения сополиаминокислоты BB13, в применении к соли паратолуолсульфоновой кислоты с дилауриласпартатом (0,89 г, 1,9 ммоль) и к поли-L-глутаминовой кислоте, имеющей среднечисленную молекулярную массу Mn=8500 г/моль (5 г), полученной способом, аналогичным используемому для получения сополиаминокислоты BB5-1, получают поли-L-глутамат натрия, кэппированный по одному из его концов ацетильной группой и модифицированный дилауриласпартатом.

Сухой экстракт: 19,3 мг/г.

DP (определенная методом ^{1}H ЯМР): 43.

На основании ^{1}H ЯМР: i=0,05.

Рассчитанная средняя молекулярная масса сополиаминокислоты CEB3 7565 г/моль.

ВЭЖХ - водная эксклюзионная хроматография (калибрующее вещество ПЭГ): Mn=5820 г/моль.

Пример CEB4: сополиаминокислота CEB4 - поли-L-глутамат натрия, модифицированный (±)-α-токоферолом и имеющий среднечисленную молекулярную массу 5085 г/моль.

Способом, аналогичным описанному в патенте FR 2840614 (Ping, C.U. et al.), в применении к (±)-α-токоферолу (0,5 г, 1,16 ммоль) и к поли-L-глутаминовой кислоте (3 г), полученной способом, аналогичным описанному в патенте FR 2985429 A1, получают поли-L-глутамат натрия, модифицированный (±)-α-токоферолом.

Сухой экстракт: 10,9 мг/г.

DP (определенная методом ^{1}H ЯМР): 20.

На основании ^{1}H ЯМР: i=0,05.

Рассчитанная средняя молекулярная масса сополиаминокислоты CEB4 3473 г/моль.

ВЭЖХ - водная эксклюзионная хроматография (калибрующее вещество ПЭГ): Mn=5085 г/моль.

Пример CEBX4: сополиаминокислота CEBX4 - поли-L-глутамат натрия, кэппированный по одному из его концов ацетильной группой и модифицированный молекулой CEA1 и имеющий среднечисленную молекулярную массу (Mn) 3300 г/моль.

Способом, аналогичным используемому для получения сополиаминокислоты BB2, в применении к гидрохлоридной соли молекулы CEA1 (0,918 г, 1,56 ммоль) и к поли-L-глутаминовой кислоте, имеющей среднечисленную молекулярную массу Mn=3700 г/моль (5,0 г), полученной способом, аналогичным используемому для получения сополиаминокислоты BB5-1, получают поли-L-глутамат натрия, кэппированный по одному из его концов ацетильной группой и модифицированный молекулой CEA1.

Сухой экстракт: 17,4 мг/г.

DP (определенная на основании ^{1}H ЯМР): 22.

На основании ^{1}H ЯМР: i=0,042.

Рассчитанная средняя молекулярная масса сополиаминокислоты CEBX4 3941 г/моль.

ВЭЖХ - водная эксклюзионная хроматография (калибрующее вещество ПЭГ): Mn=3300 г/моль.

Часть С. Композиции инсулина гларгина, прандиального инсулина или GLP-1 RA.

Пример С1. Раствор аналога быстрого инсулина (Хумалог®) при 100 Ед./мл.

Этот раствор представляет собой коммерческий раствор инсулина лизпро, поставляемый на рынок компанией ELI LILLY под названием Хумалог®. Этот продукт представляет собой аналог быстрого инсулина. Эксципиентами в Хумалог® являются метакрезол (3,15 мг/мл) , глицерин (16 мг/мл) , динатрий фосфат (1,88 мг/мл) , оксид цинка (для получения 0,0197 мг ионов цинка/мл), гидроксид натрия и хлористоводородная кислота для доведения pH (pH 7-7,8) и вода.

Пример С2. Раствор аналога быстрого инсулина (Новолог±) при 100 Ед./мл.

Этот раствор представляет собой коммерческий раствор инсулина аспарт, поставляемый на рынок компанией NOVO NORDISK под названием NovoLog® в Соединенных Штатах Америки и Novolog® в Европе. Этот продукт представляет собой аналог быстрого инсулина. Эксципиентами Novolog® являются глицерин (16 мг), фенол (1,50 мг/мл), метакрезол (1,72 мг/мл), цинк (19,6 мкг/мл), динатрий фосфат дигидрат (1,25 мг/мл), хлорид натрия (0,5 мг/мл), гидроксид натрия и хлористоводородная кислота для доведения pH (pH 7,2-7,6) и вода.

Пример С3. Раствор аналога быстрого инсулина (Апидра®) при 100 Ед./мл.

Этот раствор представляет собой коммерческий раствор инсулина глулизина, поставляемый на рынок компанией SANOFI под названием Апидра®. Этот продукт представляет собой аналог быстрого инсулина. Эксципиентами Апидра® являются метакрезол (3,15 мг/мл), трометамин (6 мг/мл), хлорид натрия (5 мг/мл), полисорбат 20 (0,01 мг/мл), гидроксид натрия и хлористоводородная кислота для доведения pH (pH 7,3) и вода.

Пример С4. Раствор аналога инсулина медленного действия (Лантус®) при 100 Ед./мл.

Этот раствор представляет собой коммерческий раствор инсулина гларгина, поставляемый на рынок компанией SANOFI под названием Лантус®. Этот продукт представляет собой аналог инсулина медленного действия. Эксципиентами в Лантус® являются хлорид цинка (30 мкг/мл), метакрезол (2,7 мг/мл), глицерин (85%) (20 мг/мл), гидроксид натрия и хлористоводородная кислота для доведения pH (pH 4) и вода.

Пример С5. Раствор человеческого инсулина (ActRapid®) при 100 МЕд./мл.

Этот раствор представляет собой коммерческий раствор человеческого инсулина от NOVO NORDISK, продаваемый под названием ActRapid®. Этот продукт представляет собой человеческий инсулин. Эксципиентами ActRapid® являются хлорид цинка, глицерин, метакрезол, гидроксид натрия и хлористоводородная кислота для доведения pH (pH 6,9-7,8) и вода.

Пример С6. Раствор человеческого инсулина (Umuline rapide®) при 100 МЕд./мл.

Этот раствор представляет собой коммерческий раствор человеческого инсулина от ELI LILLY, продаваемый под названием Umuline rapide®. Этот продукт представляет собой человеческий инсулин. Эксципиентами Umuline rapide® являются глицерин, метакрезол, гидроксид натрия и хлористоводородная кислота для доведения pH (pH 7,0-7,8) и вода.

Пример D1. Раствор GLP-1 RA дулаглутида (Трулисити®) при 3 мг/мл.

Этот раствор представляет собой раствор дулаглутида, поставляемый на рынок компанией ELI LILLY под названием Трулисити®. Эксципиентами в Трулисити® являются безводная лимонная кислота (0,14 мг/мл), маннит (46,4 мг/мл), полисорбат 80 (0,20 мг/мл), тринатрий цитрат дигидрат (2,74 мг/мл) и вода.

Пример D2. Раствор GLP-1 RA эксенатида (Баета®) при 0,25 мг/мл.

Этот раствор представляет собой раствор эксенатида, поставляемый на рынок компанией ELI LILLY под названием Баета®. Эксципиентами в Баета® являются метакрезол (20 мМ), маннит, ледяная уксусная кислота, ацетат натрия тригидрат и вода.

Пример D3.Раствор GLP-1 RA лираглутида (Виктоза®) при 6 мг/мл.

Этот раствор представляет собой раствор лираглутида, поставляемый на рынок компанией NOVO NORDISK под названием Виктоза®. Эксципиентами в Виктоза® являются динатрий фосфат дигидрат, пропиленгликоль (1,42 мг/мл), фенол (5,5 мг/мл) и вода.

Пример D4. Раствор GLP-1 RA ликсисенатида (Ликсумия®) при 0,1 мг/мл.

Этот раствор представляет собой раствор ликсисенатида, поставляемый на рынок компанией SANOFI под названием Ликсумия®. Эксципиентами в Ликсумия® являются глицерин, ацетат натрия, метионин, метакрезол (25 мМ), хлористоводородная кислота и гидроксид натрия для доведения pH и вода.

Пример D5. Раствор GLP-1 RA албиглутида (Танзеум®) при 60 мг/мл.

Албиглутид представлен в твердой форме для восстановления, поставляемой на рынок компанией GSK под названием Танзеум®. В устройстве для инъекции порошок и объем воды, требуемый для солюбилизации, которые изначально находятся в отдельных отделениях, смешивают путем приведения в действие ручки, поворачивая дистальный конец устройства до характерного "щелчка". Раствор готов для инъекции после процедуры, состоящей из стадий смешивания и периодов покоя, описанных в прилагае-

мых к продукту инструкциях для пользователя. Эксципиентами в Танзеум® являются маннит (153 мМ), полисорбат 80 (0,01% мас./мас.), фосфат натрия (10 мМ), дигидрат трегалозы (117 мМ).

I. Определение минимальных соотношений для солюбилизации инсулина гларгина.

Пример G3. Протокол для определения минимальной концентрации для солюбилизации инсулина гларгина при 50 Ед./мл при pH 7.

Концентрированные растворы м-крезола и глицерина добавляют к исходному раствору сополиаминокислоты при pH 7 таким образом, чтобы получить раствор сополиаминокислоты концентрации $C_{\text{исходный раствор сополиаминокислоты/эксципиенты}}$ (мг/мл). Добавляемое количество эксципиентов регулируют таким образом, чтобы получить концентрацию м-крезола 35 мМ и глицерина 184 мМ в композиции сополиаминокислоты/инсулина гларгина 50 Ед./мл при pH 7,1.

В 3-мл сосуде, 0,5 мл коммерческого раствора инсулина гларгина, поставляемого на рынок под названием Лантус®, при концентрации 100 Ед./мл добавляют к объему 0,5 мл раствора сополиаминокислоты при концентрации $C_{\text{исходный раствор сополиаминокислоты/эксципиенты}}$ (мг/мл) таким образом, чтобы получить композицию $C_{\text{сополиаминокислота}}$ (мг/мл)/инсулин гларгин 50 Ед./мл при pH 7,1. Появляется мутность. pH доводят до pH 7,1 путем добавления концентрированного NaOH и раствор загружают в статических условиях в печь при 40°C на 1 ночь. Эту процедуру осуществляют для различных концентраций $C_{\text{исходный раствор сополиаминокислоты/эксципиенты}}$ (мг/мл) таким образом, чтобы изменять концентрацию сополиаминокислоты $C_{\text{сополиаминокислота}}$ (мг/мл) пошагово на максимум 0,25 мг/мл. После выдерживания в течение ночи при 40°C образцы исследуют визуально и подвергают измерениям методом статического светорассеяния при угле 173° с использованием анализатора Zetasizer (Malvern). Минимальную концентрацию сополиаминокислоты, обеспечивающую солюбилизацию инсулина гларгина, определяют как наименьшую концентрацию, при которой смесь сополиаминокислоты/инсулина гларгина при pH 7 является визуально прозрачной и демонстрирует интенсивность рассеянного излучения меньше чем 3000 килоимпульсов/с.

Таблица 2

Минимальные отношения для солюбилизации инсулина гларгина

Сополиаминокислота	Концентрация сополиаминокислоты (мг/мл) при пороговом значении солюбилизации гларгина 50 Ед./мл при pH 7	Отношение [Ну]/[инсулин гларгин] (моль/моль) при пороговом значении солюбилизации
BB7	< 1,5	< 1,5
BB5	< 2	< 1,5
BB3	< 2	< 1,5
BB14	< 2	< 1,5
BB10	< 1,5	< 1
BB15	< 1,5	< 1
BB11	< 1,5	< 1
BB16	< 1,5	< 1
AB6	< 2	< 1
AB21	< 1,5	< 1,5
AB17	< 1,5	< 1
AB18	< 1,5	< 1
AB21'	< 1,5	< 1
BB17	< 2	< 1
BB18	< 1,5	< 1
BB20	< 1	< 1
BB21	< 1,5	< 1,5
BB22	< 1	< 1
BB23	< 1	< 1
BB24	< 1	< 1
BB25	< 1	< 1
BB26	< 1	< 1
BB42	< 1	< 1

II. Солюбилизация/осаждение.

а) Композиции, включающие инсулин гларгин.

Способ получения CA1. Получение разбавленной композиции сополиаминокислоты/инсулина гларгина 50 Ед./мл при pH 7,1 в соответствии со способом использования инсулина гларгина в жидкой форме (в растворе) и сополиаминокислоты в жидкой форме (в растворе).

Концентрированные растворы м-крезола и глицерина добавляют к исходному раствору сополиаминокислоты при pH 7,1 таким образом, чтобы получить раствор сополиаминокислоты концентрации $C_{\text{исходный раствор сополиаминокислоты/эксципиенты}}$ (мг/мл]. Добавляемое количество эксципиентов регулируют таким образом, чтобы получить концентрацию м-крезола 35 мМ и глицерина 184 мМ в композиции сополиаминокислоты/инсулина гларгина 50 Ед./мл при pH 7,1.

В стерильном сосуде, объем $V_{\text{инсулин гларгин}}$ коммерческого раствора инсулина гларгина, поставляемого на рынок под названием Лантус®, при концентрации 100 Ед./мл добавляют к объему $V_{\text{исходный раствор сополиаминокислоты/эксципиенты}}$ раствора сополиаминокислоты при концентрации $C_{\text{исходный раствор сополиаминокислоты/эксципиенты}}$ (мг/мл) таким образом, чтобы получить разбавленную композицию сополиаминокислоты $C_{\text{разбавленная сополиаминокислота}}$ (мг/мл)/инсулин гларгин 50 Ед./мл при pH 7,1. Появляется мутность. pH доводят до pH 7,1 путем добавления концентрированного NaOH и раствор загружают в статических условиях в печь при 40°C на 2 ч до полного растворения. Этот визуально прозрачный раствор хранят при +4°C.

Способ получения CA2. Получение концентрированной композиции сополиаминокислоты/инсулина гларгина при pH 7,1 при помощи сополиаминокислоты, в соответствии со способом для концентрирования разбавленной композиции.

Композицию сополиаминокислоты/инсулина гларгина 50 Ед./мл при pH 7,1, описанную в примере CA1, концентрируют путем ультрафильтрации через 3 кДа мембрану из регенерированной целлюлозы (Amicon® Ultra-15, поставляется на рынок компанией Millipore). После этой стадии ультрафильтрации концентрат является прозрачным, и концентрацию инсулина гларгина в композиции определяют обращенно-фазовой хроматографией (ОФ-ВЭЖХ). Концентрацию инсулина гларгина в композиции затем доводят до желаемого значения путем разведения в растворе эксципиентов м-крезол/глицерин таким образом, чтобы получить конечную концентрацию м-крезола 35 мМ и осмоляльность 300 мОсм/кг. Измеряют pH и доводят до pH 7,1 путем добавления концентрированного NaOH и HCl. Этот раствор при pH 7,1, визуально прозрачный, имеет концентрацию инсулина гларгина $C_{\text{инсулин гларгин}}$ (Ед./мл) и концентрацию сополиаминокислоты $C_{\text{сополиаминокислота}}$ (мг/мл) - $C_{\text{разбавленная сополиаминокислота}}$ (мг/мл) × $C_{\text{инсулин гларгин}}$ (Ед./мл)/50 (Ед./мл).

В соответствии с этим способом получения CA2 были получены композиции сополиаминокислоты/инсулина гларгина, например, с концентрациями инсулина гларгина 200 Ед./мл и 400 Ед./мл.

Пример CA3. Получение композиций сополиаминокислоты/инсулина гларгина 200 Ед./мл при pH 7,1.

Композиции сополиаминокислоты/инсулина гларгина 200 Ед./мл получают в соответствии со способом, описанным в примере CA2, таким образом, чтобы получить концентрацию инсулина гларгина $C_{\text{инсулин гларгин}}$=200 Ед./мл и концентрацию сополиаминокислоты $C_{\text{сополиаминокислота}}$ (мг/мл). Эти композиции представлены в следующей табл. 3.

Пример CA4. Осаждение инсулина гларгина в композициях сополиаминокислоты/инсулина гларгина при 200 Ед./мл.

1 мл раствора сополиаминокислоты/инсулина гларгина, полученного в примере CA3, добавляют к 2 мл PBS раствора, содержащего 20 мг/мл BSA (бычий сывороточный альбумин). PBS/BSA смесь имитирует состав подкожной среды. Появляется осадок.

Осуществляют центрифугирование при 4000 об/мин для отделения осадка от супернатанта. Затем инсулин гларгин анализируют в супернатанте при помощи ОФ-ВЭЖХ. Обнаружено, что инсулин гларгин присутствует в большем количестве в осажденной форме. Результаты представлены в табл. 3.

Таблица 3

Композиции сополиаминокислоты/инсулина гларгина (200 Ед./мл), полученные с сополиаминокислотами по изобретению; солюбилизация/осаждение инсулина гларгина

Композиция	Инсулин гларгин (Ед./мл)	Сополиамино-кислота	Концентрация сополиамино-кислоты (мг/мл)	Солюбилизация инсулина гларгина	Осаждение инсулина гларгина
CA3	200	-	-	НЕТ	Не анализировали
CA3b	200	AB18	6	ДА	ДА
CA3c	200	BB5	9	ДА	ДА
CA3d	200	BB11	6	ДА	ДА
CA3e	200	BB14	10	ДА	ДА
CA3f	200	BB15	6	ДА	ДА
CA3g	200	BB16	6	ДА	ДА
CA3l	200	BB15	5	ДА	ДА
CA3m	200	AB21'	6	ДА	ДА
CA3n	200	BB18	6	ДА	ДА
CA3o	200	BB17	9	ДА	ДА
CA3p	200	BB25	4,5	ДА	ДА
CA3q	200	BB26	5	ДА	ДА
CA3t	200	BB20	5	ДА	ДА
CA3u	200	BB21	5	ДА	ДА

Пример DB3. Получение композиции сополиаминокислоты/инсулина гларгина/дулаглутида при pH 7,1.

2 мл раствора дулаглутида примера D1 и 1 мл воды добавляют к 3 мл раствора сополиаминокислоты/инсулина гларгина, полученного в соответствии с протоколом примера CA2, в котором концентрация инсулина гларгина составляет 400 Ед./мл, для получения 6 мл композиции при pH 7. pH доводят до 7,1 при помощи 0,1N раствора гидроксида натрия. Композиция, содержащая 7 мг/мл сополиаминокислоты AB6, 200 Ед./мл инсулина гларгина и 1 мг/мл дулаглутида, является прозрачной, что указывает на хорошую растворимость инсулина гларгина и дулаглутида в присутствии сополиаминокислоты при pH 7,1. Этот прозрачный раствор хранят при +4°C.

В соответствии с протоколом примера DB3 получают композиции с различными сополиаминокислотами, и они представлены в табл. 4 ниже.

Пример DB5. Получение композиций сополиаминокислоты/инсулина гларгина/дулаглутида при pH 7,2.

В соответствии с протоколом примера DB3 получают композиции с различными сополиаминокислотами при pH 7,2, и они представлены в табл. 4 ниже.

Таблица 4

Композиции сополиаминокислоты/инсулина гларгина (200 Ед./мл)/дулаглутида (1 мг/мл) при pH 7,2

Композиция	Сополиамино-кислота	Инсулин гларгин (Ед./мл)	Дулаглутид (мг/мл)	Сополиамино-кислота (мг/мл)
DB3h	BB10	200	1	6
DB3i	BB15	200	1	6

Пример DB6. Получение композиции сополиаминокислоты/инсулина гларгина при pH 7,2.

В соответствии с протоколом примера CA2 была получена композиция DB3k, описанная в табл. 5 ниже.

Таблица 5

Композиции сополиаминокислоты BB15/инсулина гларгина (200 Ед./мл) при pH 7,2

		DB3k
Инсулин гларгин	Ед./мл	200
BB15	мг/мл	5
м-крезол	мМ	25
Zn(II)	мМ	1,12
глицерин	мМ	120
PS20	мМ	0,032
маннит	мМ	85
PS80	мМ	0,051
pH		7,2

Часть D'. Контр-примеры.

Композиции используемой в качестве контр-примера сополиаминокислоты/инсулина гларгина 200 Ед./мл получают в соответствии со способом, описанным в примере CA2, таким образом, чтобы получить концентрацию инсулина гларгина $C_{\text{инсулин гларгин}}$=200 Ед./мл и концентрацию используемой в качестве контр-примера сополиаминокислоты $C_{\text{сополиаминокислота контр-примера}}$ (мг/мл). эти композиции представлены в следующей табл. 6.

Таблица 6

Композиции используемой в качестве контр-примера сополиаминокислоты/инсулина гларгина (200 Ед./мл)

Композиция	Инсулин гларгин	Сополиаминокислота	Концентрация сополиаминокислоты
CA3h	200	CEB1	13
CA3i	200	CEB2	6
CA3j	200	CEB3	7
CA3k	200	CEB4	10
CA3w	200	CEBX4	5

III. Определение количества альбумина, необходимого для получения осаждения.

Пример G1. Получение разбавленной композиции сополиаминокислоты/инсулина гларгина 65 Ед./мл при pH 7,1.

Концентрированные растворы м-крезола и глицерина добавляют к исходному раствору сополиаминокислоты при pH 7 таким образом, чтобы получить раствор сополиаминокислоты концентрации $C_{\text{исходный раствор сополиаминокислоты/эксципиенты}}$ (мг/мл). Добавляемое количество эксципиентов регулируют таким образом, чтобы получить концентрацию м-крезола 35 мМ и глицерина 184 мМ в композиции сополиаминокислоты/инсулина гларгина 65 Ед./мл при pH 7,1.

В стерильном сосуде объем $V_{\text{инсулин гларгин}}$ коммерческого раствора инсулина гларгина, поставляемого на рынок под названием Лантус®, при концентрации 100 Ед./мл добавляют к объему $V_{\text{исходный раствор сополиаминокислоты/эксципиенты}}$ раствора сополиаминокислоты концентрации $C_{\text{исходный раствор сополиаминокислоты/эксципиенты}}$ (мг/мл) таким образом, чтобы получить разбавленную композицию сополиаминокислоты $C_{\text{разбавленная сополиаминокислота}}$ (мг/мл)/инсулин гларгин 65 Ед./мл при pH 7,1. Появляется мутность. pH доводят до pH 7,1 путем добавления концентрированного NaOH и раствор загружают в статических условиях в печь при 40°C на 2 ч до полного растворения. Этот визуально прозрачный раствор хранят при +4°C.

Пример G2. Осаждение композиции сополиаминокислоты/инсулина гларгина 65 Ед./мл при pH 7,1 путем изменения концентрации альбумина.

0,3 мл раствора BSA (бычий сывороточный альбумин) в PBS буфере при pH 7,4 (фосфатно-солевой буферный раствор) и 1 мл разбавленной композиции сополиаминокислоты/инсулина гларгина 65 Ед./мл с pH 7,1, соответственно, вводят в одноразовую УФ-кювету таким образом, чтобы получить смесь, содержащую 50 Ед./мл инсулина гларгина, концентрацию альбумина C_{BSA} (мг/мл) в PBS буфере. Получают несколько растворов BSA в PBS буфере с различными концентрациями, чтобы изменять концентрацию альбумина в конечной смеси от 1 до 12,7 мг/мл (1; 2,9; 3,9; 6,8; 9,7; 12,7 мг/мл) и концентрацию физиологической соли посредством PBS буфера.

После добавления раствора BSA в PBS буфер смесь быстро гомогенизируют несколькими движениями пипетки вперед-назад. Через один час после смешивания осуществляют измерение поглощения при 500 нм при помощи спектрофотометра JASCO V-530 UV-Vis.

Измерение поглощения при 500 нм позволяет оценить мутность смеси, появляющуюся в результате осаждения инсулина гларгина. Мутность увеличивается как функция концентрации альбумина до достижения плато, отражающего полное осаждение инсулина гларгина.

Критическую концентрацию альбумина, обеспечивающую возможность количественного осаждения, определяют как концентрацию альбумина, для которой значение поглощения при 500 нм достигает 80% от измеренного поглощения при плато.

Следует отметить, что в композициях по изобретению, критическое количество BSA ниже.

Результаты представлены в следующей табл. 7.

Таблица 7

Критическая концентрация альбумина (мг/мл) для 80% осаждения через 1 ч (инсулин гларгин при 50 Ед./мл)

Сополиаминокислота	Критическая концентрация альбумина (мг/мл) для 80% осаждения через 1 час (инсулин гларгин при 50 Ед./мл)	Концентрация сополиаминокислоты в растворе инсулина гларгина при 50 Ед./мл
CEB2	≥ 3,9	1,5
CEB3	≥ 3,9	1,8
CEB4	≥ 3,9	1,5
BB7	< 3,9	1,8
BB5	< 3,9	2,2
BB14	< 3,9	2,5
BB10	< 3,9	1,5
BB15	< 3,9	2,0
BB11	< 3,9	1,5
BB16	< 3,9	1,5
AB6	< 3,9	1,8
AB21	< 3,9	1,5
AB17	< 3,9	1,5
AB18	< 3,9	1,5
AB21'	< 3,9	1,5
BB42	< 3,9	1,2
BB18	< 3,9	1,5
BB17	< 3,9	1,75
BB25	< 3,9	1,1
BB20	< 3,9	1,25
BB21	< 3,9	1,25

IV. Исследование стабильности композиции в соответствии с изобретением.

Часть E. Демонстрация физической стабильности композиций в соответствии с изобретением путем испытания композиций сополиаминокислоты/инсулина гларгина 200 Ед./мл.

Пример E1. Ускоренное испытание стабильности при 25°C в динамических условиях.

3 3-мл сосуда, заполненных 1 мл композиции сополиаминокислоты/инсулина гларгина, помещают вертикально в орбитальный смеситель. Смеситель загружают в печь при 25°C и сосуды подвергают перемешиванию при 250 об/мин. Сосуды исследуют визуально ежедневно/еженедельно для определения появления видимых частиц или мутности. Эту проверку осуществляют в соответствии с рекомендациями Европейской Фармакопеи (EP 2.9.20): сосуды подвергают освещению по меньшей мере 2000 люкс и наблюдают на белом фоне и на черном фоне. Количество недель стабильности соответствует продолжительности времени, после которого по меньшей мере 2 сосуда демонстрируют видимые частицы или являются мутными.

Эти результаты согласуются с Фармакопеей США (USP <790>). Результаты ускоренного испытания стабильности (полученные с различными композициями) представлены в табл. 8 ниже.

Таблица 8

Результаты испытаний стабильности композиций сополиаминокислоты/инсулина гларгина (200 Ед./мл) при 25°С в динамических условиях (при перемешивании при 250 об/мин) (*появление осадка, когда pH раствора инсулина гларгина доводят до pH 7)

Композиция	Сополиаминокислота	Стабильность при 25°С в динамических условия (в днях)
CA3	-	*
CA3b	AB18	11
CA3c	BB5	>30
CA3d	BB11	19
CA3e	BB14	11
CA3f	BB15	17
CA3h	CEB1	7
CA3i	CEB2	> 15
CA3j	CEB3	7
CA3k	CEB4	7
CA3m	AB21'	11
CA3n	BB18	> 44
CA3o	BB17	39
CA3p	BB25	18
CA3q	BB26	39
CA3t	BB20	22
CA3u	BB21	28
CA3w	CEBX4	2

Пример E2. Ускоренное испытание стабильности при 30°С в статических условиях.

5 3-мл сосуда, заполненных 1 мл композиции, помещают вертикально в печь, поддерживаемую при 30°С. Сосуды исследуют визуально ежедневно для определения появления видимых частиц или мутности. Эту проверку осуществляют в соответствии с рекомендациями Европейской Фармакопеи (EP 2.9.20): сосуды подвергают освещению по меньшей мере 2000 люкс и наблюдают на белом фоне и на черном фоне. Количество недель стабильности соответствует продолжительности времени, после которого по меньшей мере 2 сосуда демонстрируют видимые частицы или являются мутными.

Эти результаты согласуются с Фармакопеей США (USP <790>).

Результаты ускоренного испытания стабильности (полученные с различными композициями) представлены в табл. 9 ниже.

Таблица 9

Результаты испытаний стабильности композиций сополиаминокислоты/инсулина гларгина (200 Ед./мл) при 30°С в статических условиях (*появление осадка, когда pH раствора доводят до pH 7)

Композиция	Сополиаминокислота	Стабильность при 30°С в статических условиях (недели)
CA3	-	*
CA3f	BB 15	>7
CA3k	CEB4	Желтая через 2,5 недели

V. Примеры композиции в соответствии с изобретением.

Пример H1. Получение композиций сополиаминокислот и инсулина гларгина при 200 Ед./мл и pH 7,1.

Способом, аналогичным примеру CA3, получают композиции инсулина гларгина при 150 Ед./мл и сополиаминокислот. Они представлены в следующей табл. 9a.

Таблица 9a

Композиция сополиаминокислот и инсулина гларгина при 200 Ед./мл и при pH 7,1

Композиция	Инсулин гларгин (Ед./мл)	Сополиаминокислота	Концентрация сополиаминокислоты (мг/мл)
CA3	200	-	-
CA3b	200	AB18	6
CA3c	200	BB5	9
CA3d	200	BB11	6
CA3e	200	BB14	10
CA3f	200	BB15	6
CA3g	200	BB16	6

Пример H2. Получение композиции сополиаминокислот и инсулина гларгина при 150 Ед./мл и при pH 7,1.

Способом, аналогичным примеру H1, получают композиции инсулина гларгина при 150 Ед./мл и сополиаминокислот. Они представлены в следующей табл. 9b.

Таблица 9b

Композиции сополиаминокислоты/инсулина гларгина (150 Ед./мл)

Композиция	Инсулин гларгин (Ед./мл)	Сополиаминокислота	Концентрация сополиаминокислоты (мг/мл)
H2b	150	AB18	4,5
H2c	150	BB5	6,75
H2d	150	BB11	4,5
H2e	150	BB14	7,5
H2f	150	BB15	4,5
H2g	150	BB16	4,5

Пример H3. Получение композиции сополиаминокислоты и инсулина гларгина при 300 Ед./мл и при pH 7,1.

Способом, аналогичным примеру H1, получают композиции инсулина гларгина при 300 Ед./мл и сополиаминокислот. Они представлены в следующей табл. 10.

Таблица 10

Композиции сополиаминокислоты/инсулина гларгина (300 Ед./мл)

Композиция	Инсулин гларгин (Ед./мл)	Сополиаминокислота	Концентрация сополиаминокислоты (мг/мл)
H3b	300	AB18	9
H3c	300	BB5	13,5
H3d	300	BB11	9
H3e	300	BB14	15
H3f	300	BB15	9
H3g	300	BB16	9

Часть F. Фармакокинетические и фармакодинамические испытания на собаках.

Пример F1. Фармакокинетическое и фармакодинамическое испытание на собаках композиции сополиаминокислоты BB15 (5 мг/мл)/инсулина гларгина (200 Ед./мл).

Испытания на собаках осуществляли для оценки фармакокинетики и фармакодинамики инсулина после введения композиции сополиаминокислоты и инсулина гларгина (композиция DB3k).

Гипогликемический эффект и фармакокинетические профили композиции инсулина DB3k сравнивали с полученными после инъекции композиции C4 (Лантус®) (pH 4) при такой же дозе.

Десять животных, которые перед этим голодали в течение примерно 18 ч, получают инъекции в шею выше межлопаточной области при дозе 0,5 Ед./кг инсулина. За час до введения инъекции берут образец крови для определения базального уровня инсулина и берут 3 образца для определения базального

уровня глюкозы. Образцы крови затем берут в течение 23 ч после введения для описания фармакокинетики инсулина. Гликемию определяют в течение 24 ч при помощи глюкометра. Уровни инсулина определяют при помощи анализа ELISA.

Медианные фармакокинетические кривые инсулина, представленные как отклонение от базального уровня, представлены на фиг. 1.

Средние фармакодинамические кривые глюкозы, представленные как процент отклонения от базального уровня, представлены на фиг. 2.

Фармакокинетические профили показывают, что после введения композиции DB3k плато достигается быстро и поддерживается вплоть до 14 ч после введения, затем концентрации инсулина медленно снижаются. Этот профиль подобен профилю, полученному после инъекции композиции C4 (Лантус®), указывая на то, что композиция DB3k не изменяет кинетику инсулина гларгина.

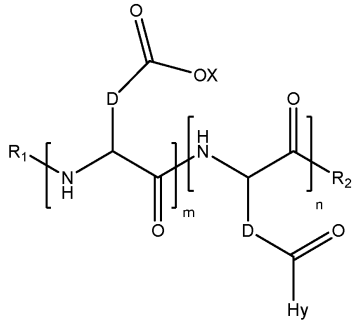
Фармакодинамические результаты, полученные при введении композиции DB3k и инъекции композиции C4 (Лантус®), представлены на фиг. 2. После введения композиции DB3k снижение гликемии наблюдается вплоть до примерно 4 ч после введения, достигается плато, которое поддерживается вплоть до примерно 13 ч. Гликемия затем постепенно повышается до достижения базального уровня примерно через 19 ч после введения. Этот профиль подобен профилю, полученному после инъекции композиции C4 (Лантус®), указывая на то, что эффект инсулина гларгина хорошо сохраняется с использованием композиции DB3k.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Композиция в форме инъекционного водного раствора, pH которого составляет от 6,0 до 8,0, включающего по меньшей мере

a) один базальный инсулин, изоэлектрическая точка (pI) которого имеет значение от 5,8 до 8,5,

b) сополиаминокислоту, несущую карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы Hy, при этом указанная сополиаминокислота состоит из глутаминовых или аспарагиновых звеньев и имеет структуру, выбранную из сополиаминокислот формулы VII



формула VII,

где D независимо представляет собой группу $-CH_2-$ (аспарагиновое звено) или группу $-CH_2-CH_2-$ (глутаминовое звено);

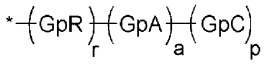
R_1 представляет собой гидрофобный радикал, выбранный из гидрофобных радикалов формулы I, в которой r=0 или r=1 и GpR представляет собой радикал формулы II', или радикал, выбранный из группы, состоящей из H, C_2-C_{10} линейной ацильной группы, C_4-C_{10} разветвленной ацильной группы, бензила, концевого "аминокислотного" звена и пироглутамата,

R_2 представляет собой гидрофобный радикал, выбранный из гидрофобных радикалов формулы I, в которой r=1 и GpR представляет собой радикал формулы II, -NR'R" радикал, R' и R", которые являются одинаковыми или отличными друг от друга, выбраны из группы, состоящей из H, C_2-C_{10} линейных или разветвленных или циклических алкилов, бензила, и при этом указанный алкил R' и R" вместе необязательно образуют одно или несколько насыщенных, ненасыщенных и/или ароматических углеродных колец и/или необязательно включают гетероатомы, выбранные из группы, состоящей из O, N и S;

X представляет собой катионную группу, выбранную из группы, включающей щелочные катионы;

n+m представляет собой степень полимеризации DP сополиаминокислоты, которая означает среднее количество мономерных звеньев на цепь сополиаминокислоты, и $5 \leq n+m \leq 250$;

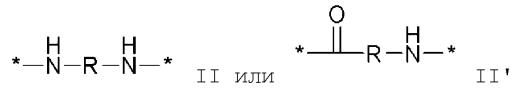
и указанные гидрофобные радикалы Hy представляют собой радикалы следующей формулы I:



Формула I

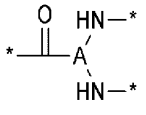
в которой

GpR представляет собой радикал формулы II или II'



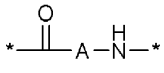
II или II'

GpA представляет собой радикал формулы III или III'



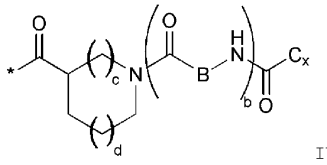
III

или



III'

GpC представляет собой радикал формулы IV



IV

Ну включает больше чем 30 атомов углерода;

* указывает места присоединения различных групп, связанных амидными функциями;

a представляет собой целое число, имеющее значение 0 или 1;

b представляет собой целое число, имеющее значение 0 или 1;

p представляет собой целое число, имеющее значение 1 или 2, и

когда p равен 1, тогда a равен 0 или 1 и GpA представляет собой радикал формулы III', и

когда p равен 2, тогда a равен 1 и GpA представляет собой радикал формулы III;

c представляет собой целое число, имеющее значение 0 или 1, и

когда c равен 0, тогда d равен 1 или 2;

d представляет собой целое число, имеющее значение 0, до 1 или 2;

r представляет собой целое число, имеющее значение 0 или 1, и

когда r равен 0, тогда гидрофобный радикал формулы I связан с сополиаминокислотой через ковалентную связь между карбонилом гидрофобного радикала и атомом азота в N-концевом положении сополиаминокислоты, с образованием, таким образом, амидной функции, и

когда r равен 1, тогда гидрофобный радикал формулы I связан с сополиаминокислотой

через ковалентную связь между атомом азота гидрофобного радикала и карбонилом сополиаминокислоты, с образованием, таким образом, амидной функции, или

через ковалентную связь между карбонилом гидрофобного радикала и атомом азота в N-концевом положении сополиаминокислоты, с образованием, таким образом, амидной функции;

R представляет собой радикал, выбранный из группы, состоящей из

линейного или разветвленного двухвалентного алкильного радикала, включающего, когда GpR представляет собой радикал формулы II, от 2 до 12 атомов углерода, или когда GpR представляет собой радикал формулы II', от 1 до 11 атомов углерода;

линейного или разветвленного двухвалентного алкильного радикала, включающего, когда GpR представляет собой радикал формулы II, от 2 до 11 атомов углерода, или когда GpR представляет собой радикал формулы II', от 1 до 11 атомов углерода, где указанный алкильный радикал несет одну или несколько -$CONH_2$ функций, и

незамещенного эфирного или полиэфирного радикала, включающего от 4 до 14 атомов углерода и от 1 до 5 атомов кислорода;

A представляет собой линейный или разветвленный алкильный радикал, включающий от 1 до 6 атомов углерода;

B представляет собой линейный или разветвленный алкильный радикал, необязательно, включающий ароматическое кольцо, включающее от 1 до 9 атомов углерода;

C_x представляет собой линейный или разветвленный одновалентный алкильный радикал, где x указывает количество атомов углерода, и

когда p равен 1, x имеет значение от 11 до 25 ($11 \le x \le 25$);

когда p равен 2, x имеет значение от 9 до 15 ($9 \le x \le 15$);

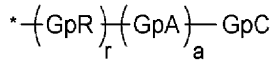
соотношение i между количеством гидрофобных радикалов и количеством глутаминовых или аспарагиновых звеньев находится между $0 < i \le 0,5$;

когда сополиаминокислота несет несколько гидрофобных радикалов, тогда они являются одинаковыми или отличными друг от друга,

степень полимеризации DP в глутаминовых или аспарагиновых звеньях составляет от 5 до 250;

свободные кислотные функции находятся в форме соли щелочного катиона, выбранного из группы, состоящей из Na^+ и K^+.

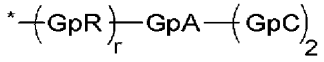
2. Композиция по п.1, отличающаяся тем, что указанные гидрофобные радикалы выбраны из гидрофобных радикалов формулы I, в которой p=1, представленных следующей формулой V:



формула V

GpR, GpA, GpC, r и a имеют значения, определенные в п.1.

3. Композиция по п.1, отличающаяся тем, что указанные гидрофобные радикалы выбраны из гидрофобных радикалов формулы I, в которой a=1 и p=2, представленных следующей формулой VI:

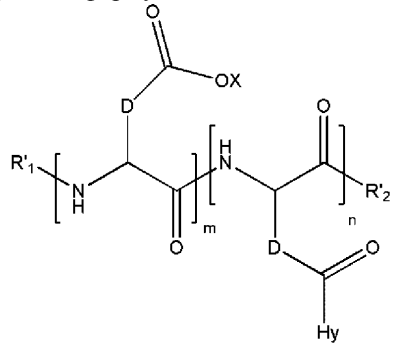


Формула VI

в которой

GpR, GpA, GpC, r и a имеют значения, определенные в п.1.

4. Композиция по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что сополиаминокислота, несущая карбоксилатные заряды и гидрофобные заряды, выбрана из сополиаминокислот формулы VII, в которой $R_1=R'_1$ и $R_2=R'_2$, следующей формулы VIIa:



Формула VIIa

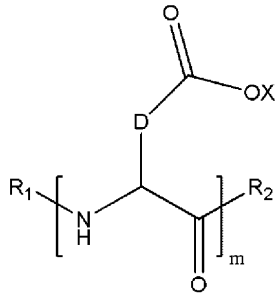
в которой

m, n, X, D и Hy имеют значения, определенные в п.1,

R'_1 представляет собой радикал, выбранный из группы, состоящей из H, C_2-C_{10} линейной ацильной группы, C_4-C_{10} разветвленной ацильной группы, бензила, концевого "аминокислотного" звена и пироглутамата,

R'_2 представляет собой -NR'R" радикал, R' и R", которые являются одинаковыми или отличными друг от друга, выбраны из группы, состоящей из H, C_2-C_{10} линейных или разветвленных или циклических алкилов, бензила, и при этом указанный алкил R' и R" вместе необязательно образуют одно или несколько насыщенных, ненасыщенных и/или ароматических углеродных колец и/или необязательно включают гетероатомы, выбранные из группы, состоящей из O, N и S.

5. Композиция по п.1, отличающаяся тем, что сополиаминокислота, несущая карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы, выбрана из сополиаминокислот формулы VII, в которой n=0, следующей формулы VIIb:



Формула VIIb

в которой m, X, D, R_1 и R_2 имеют значения, определенные в п.1, и по меньшей мере один R_1 или R_2 представляет собой гидрофобный радикал формулы I, V или VI.

6. Композиция по п.5, отличающаяся тем, что сополиаминокислота, несущая карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы, выбрана из сополиаминокислот формулы VII, в которой n=0, формулы VIIb, и R_1 или R_2 представляет собой гидрофобный радикал формулы I, V или VI.

7. Композиция по п.5, отличающаяся тем, что сополиаминокислота, несущая карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы, выбрана из сополиаминокислот формулы VIIb, в которой R_2 представляет

собой гидрофобный радикал формулы I, V или VI, в которой r=1 и GpR имеет формулу II.

8. Композиция по любому из пп.1-7, отличающаяся тем, что R_1 представляет собой радикал, выбранный из группы, состоящей из C_2-C_{10} линейной ацильной группы, C_4-C_{10} разветвленной ацильной группы, бензила, концевого "аминокислотного" звена и пироглутамата.

9. Композиция по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что R_1 представляет собой радикал, выбранный из группы, состоящей из C_2-C_{10} линейной ацильной группы или C_4-C_{10} разветвленной ацильной группы.

10. Композиция по любому из пп.1-9, отличающаяся тем, что сополиаминокислота, несущая карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы, выбрана из сополиаминокислот формулы VII, VIIa или VIIb, в которой сополиаминокислота выбрана из сополиаминокислот, в которых группа D представляет собой -CH_2- группу (аспарагиновое звено).

11. Композиция по любому из пп.1-9, отличающаяся тем, что сополиаминокислота, несущая карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы, выбрана из сополиаминокислот формулы VII, VIIa или VIIb, в которой сополиаминокислота выбрана из сополиаминокислот, в которых группа D представляет собой -CH_2-CH_2- группу (глутаминовое звено).

12. Композиция по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что базальный инсулин, имеющий значение изоэлектрической точки от 5,8 до 8,5, представляет собой инсулин гларгин.

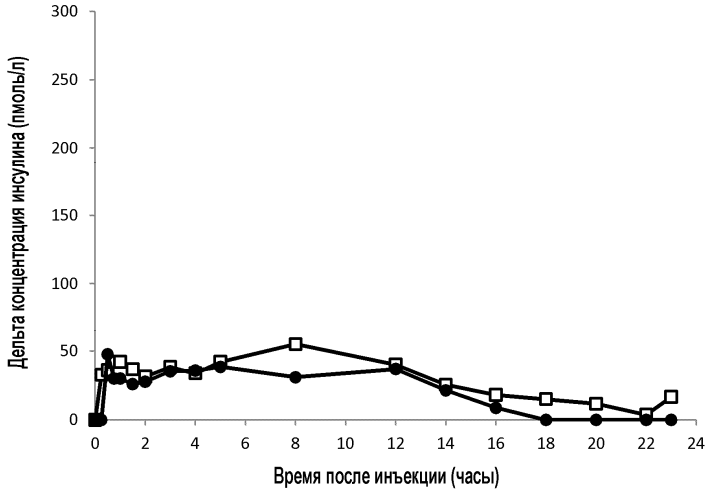
13. Композиция по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что она включает от 40 до 500 Ед./мл базального инсулина, имеющего значение изоэлектрической точки от 5,8 до 8,5.

14. Композиция по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что концентрация сополиаминокислоты, несущей карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы, составляет не более 60 мг/мл.

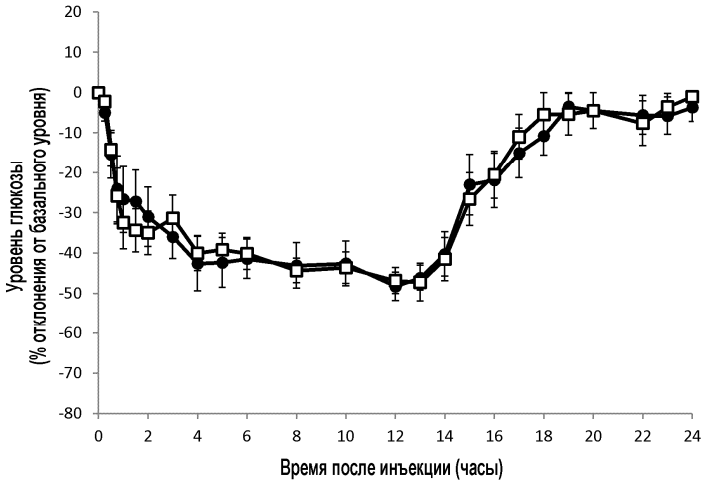
15. Композиция по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что концентрация сополиаминокислоты, несущей карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы, составляет не более 40 мг/мл.

16. Композиция по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что концентрация сополиаминокислоты, несущей карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы, составляет не более 20 мг/мл.

17. Композиция по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что концентрация сополиаминокислоты, несущей карбоксилатные заряды и гидрофобные радикалы, составляет не более 10 мг/мл.



Фиг. 1


Уровень глюкозы
(% отклонения от базального уровня)
20
10
0
-10
-20
-30
-40
-50
-60
-70
-80
0
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20
22
24
Время после инъекции (часы)

Фиг. 2