



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102834117 B

(45) 授权公告日 2015. 11. 25

(21) 申请号 201180011939. 2

(22) 申请日 2011. 02. 09

(30) 优先权数据

1000537 2010. 02. 09 FR

1001474 2010. 04. 08 FR

PCT/2010/002970 2010. 11. 19 IB

61/282, 846 2010. 04. 08 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2012. 09. 03

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/IB2011/050554 2011. 02. 09

(87) PCT国际申请的公布数据

W02011/098962 FR 2011. 08. 18

(73) 专利权人 阿道恰公司

地址 法国里昂

(72) 发明人 R·沙尔韦 R·索拉 O·索拉

(74) 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专

利商标事务所 11038

代理人 罗菊华

(51) Int. Cl.

A61K 47/36(2006. 01)

C08B 11/12(2006. 01)

C08B 37/00(2006. 01)

(56) 对比文件

W0 2007/116143 A1 , 2007. 10. 18, 说明书第 1 页第 1-8 行, 第 5 页第 1 行至第 6 页第 30 行, 第 10 页第 14-24 行, 第 11 页第 11-22 行, 第 13 页第 1-36 行.

W0 2009/127940 A1 , 2009. 10. 22, 说明书第 7 页第 26 行至第 13 页第 25 行, 第 15 页第 21 行至第 19 页第 33 行, 第 27-28 页, 实施例 3, 4.

审查员 康鹏程

权利要求书8页 说明书23页

(54) 发明名称

通过至少两个由至少三价的间隔物所携带的疏水基团进行官能化的阴离子多糖

(57) 摘要

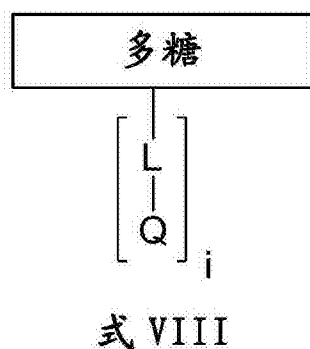
本发明涉及新型阴离子多糖衍生物,其通过至少两个邻近的疏水基团部分地进行官能化,所述相同或不同的疏水基团由至少三价的基团或间隔物所携带。本发明还涉及它们的合成方法。本发明还涉及根据本发明的经官能化的多糖用于制备药物组合物的用途,所述药物组合物包含根据本发明的多糖和至少一种活性成分。

1. 阴离子多糖,其特征在于,它选自式 I 的包含羧基的多糖,所述包含羧基的多糖的羟基中至少一个被至少两个相同或不同的、标注为 $-Hy_h$ 的疏水基团取代,或者所述包含羧基的多糖的羧基中至少一个被至少两个相同或不同的、标注为 $-Hy_c$ 的疏水基团取代,

所述包含羧基的多糖在被至少两个疏水基团取代之前,

- 要么选自天然地携带羧基的多糖,其中所述天然地携带羧基的多糖占多数地由通过 (1,6) 类型的糖苷键相连接的单体构成,

- 要么选自合成多糖,所述合成多糖从天然地包含羧基的多糖获得或者从通式 VIII 的其中羟基已被转化为羧基且其中“羟基转化为羧基的程度 / 糖单元”等于或大于 0.15 的中性多糖获得:



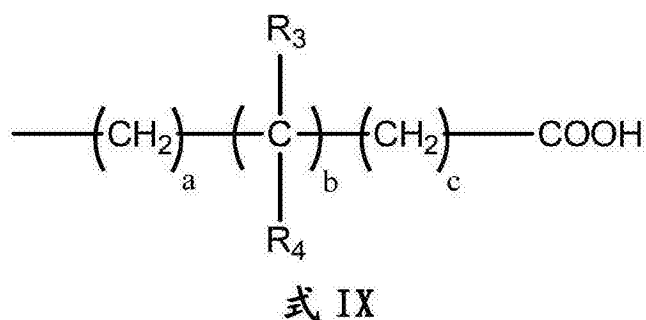
其中,

- 所述天然地包含羧基的多糖或者中性多糖选自占多数地由通过 (1,6) 类型的糖苷键相连接的单体构成的多糖,

-L 为由于连接臂 Q 的前体和该多糖的 -OH 官能团之间的偶联而产生的键,并且为酯官能团、氨基甲酸酯官能团或醚官能团,

-i 表示该多糖的“羟基转化为链串 L-Q 的程度 / 糖单元”,

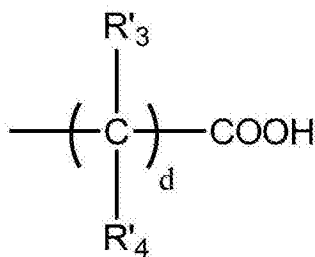
-Q 选自通式 IX 的基团:



其中:

$1 \leq a+b+c \leq 6, 0 \leq a \leq 3, 0 \leq b \leq 3$, 和 $0 \leq c \leq 3$,

R_3 和 R_4 是相同或不同的,并且选自 -H、线性或支化的 C1-C3 烷基、-COOH 和通式 X 的基团:



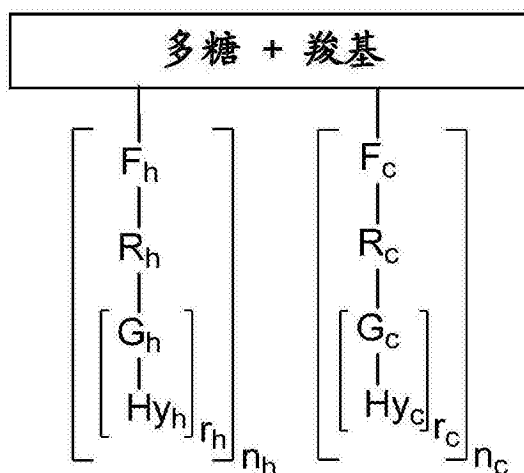
式 X

其中：

$1 \leq d \leq 3$, 并且

R'_3 和 R'_4 是相同或不同的, 并且选自 $-\text{H}$ 和线性或支化的 C1-C3 烷基基团; 并且

其中, 所述其羟基中至少一个被至少两个相同或不同的、标注为 $-\text{Hy}_h$ 的疏水基团取代或者其羧基中至少一个被至少两个相同或不同的、标注为 $-\text{Hy}_c$ 的疏水基团取代的多糖选自式 I 的多糖:



式 I

其中, n_c 和 n_h 表示该多糖的糖单元通过 $-\text{F}_c-\text{R}_c-[\text{G}_c-\text{Hy}_c]_{r_c}$ 和 / 或 $-\text{F}_h-\text{R}_h-[\text{G}_h-\text{Hy}_h]_{r_h}$ 进行官能化的程度, 并且 $n_h \geq 0$ 和 $n_c \geq 0$, 其中 $0.01 \leq n_h+n_c \leq 0.5$,

● F_c 要么为酰胺官能团, 要么为酯官能团,

● F_h 为氨基甲酸酯官能团,

● 未官能化的阴离子多糖的羧基以阳离子的羧酸盐的形式存在, 所述阳离子为碱金属阳离子,

● G_h 或 G_c 要么为酰胺官能团, 要么为酯官能团, 要么为氨基甲酸酯官能团, 其由于疏水性化合物 Hy_h' 或 Hy_c' 的反应性官能团和连接臂前体 R_h' 或 R_c' 的反应性官能团之间的偶联而产生,

● Hy_h 或 Hy_c 为彼此相同或不同的并且由于疏水性化合物 Hy_h' 或 Hy_c' 的反应性官能团和连接臂前体 R_h' 或 R_c' 的反应性官能团之间的偶联而产生的基团, Hy_h 或 Hy_c 由包含 4-50 个碳原子的链构成, 所述链任选地是支化的和 / 或不饱和的, 任选地包含一个或多个杂原子, 任选地包含一个或多个饱和的、不饱和的或芳香族的环或杂环, 并且它们是源自疏水性醇或疏水性酸或疏水性胺的基团,

● R_c 为由包含 1-15 个碳原子的链构成的三价基团, 所述链任选地是支化的和 / 或不饱和的, 任选地包含一个或多个杂原子, 任选地包含一个或多个饱和的、不饱和的或芳香族的环或杂环, 并且由于具有至少三个彼此相同或不同的反应性官能团的前体 R_c' 的反应而产生, 所述至少三个彼此相同或不同的反应性官能团选自醇官能团、酸官能团和胺官能团,

● R_h 为由包含 1-15 个碳原子的链构成的三价基团, 所述链任选地是支化的和 / 或不饱和的, 任选地包含一个或多个杂原子, 任选地包含一个或多个饱和的、不饱和的或芳香族的环或杂环, 并且由于具有至少三个反应性官能团的前体 R_h' 的反应而产生, 所述至少三个反应性官能团中的一个反应性官能团为胺并且其他反应性官能团选自醇官能团、酸官能团和胺官能团,

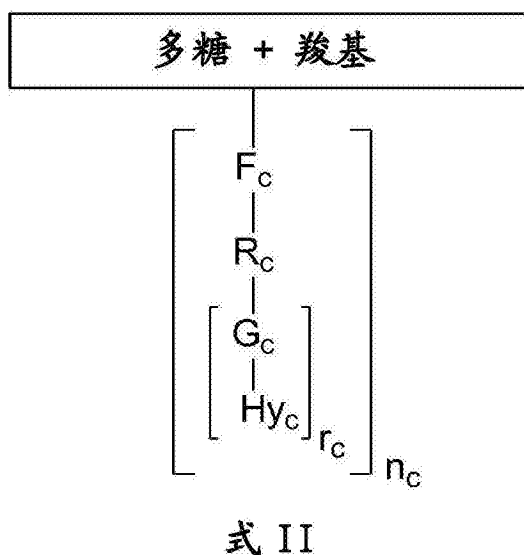
● r_h 为整数, 其表示嫁接在至少三价的连接臂 R_h 上的疏水基团的数目, 并且 $2 \leq r_h \leq 4$,

● r_c 为整数, 其表示嫁接在至少三价的连接臂 R_c 上的疏水基团的数目, 并且 $2 \leq r_c \leq 4$ 。

2. 根据权利要求 1 的多糖, 其特征在于, 所述碱金属阳离子为 Na^+ 或 K^+ 。

3. 根据权利要求 1 的多糖, 其特征在于, 所述杂原子为 O、N 或 / 和 S。

4. 根据权利要求 1 的多糖, 其特征在于, 所述多糖选自式 II 的多糖:



其中,

$-n_c$ 表示该多糖的羧基通过链串 $-F_c-R_c-[G_c-Hy_c]_{r_c}$ 进行官能化的程度, 并且为 0.01-0.5,

$-F_c$ 、 R_c 、 G_c 、 Hy_c 和 r_c 符合上面给出的定义; 并且

其中,

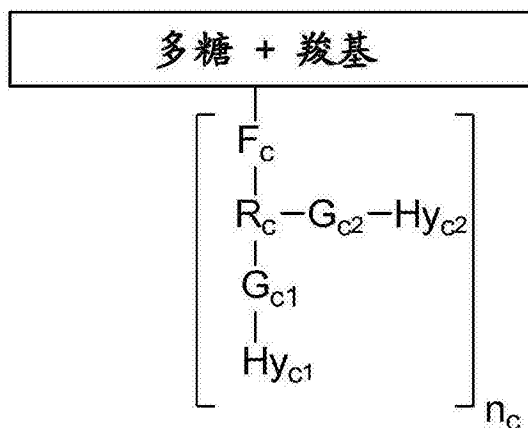
- 当该多糖的羧基不通过 $-F_c-R_c-[G_c-Hy_c]_{r_c}$ 进行官能化时, 那么该多糖的所述羧基为阳离子的羧酸盐, 所述阳离子为碱金属阳离子; 并且

其中,

- 当未官能化的连接臂 R_c 的反应性官能团为酸官能团时, 它还以成盐的形式, 以阳离子的羧酸盐的形式存在, 所述阳离子为碱金属阳离子; 和

其中,

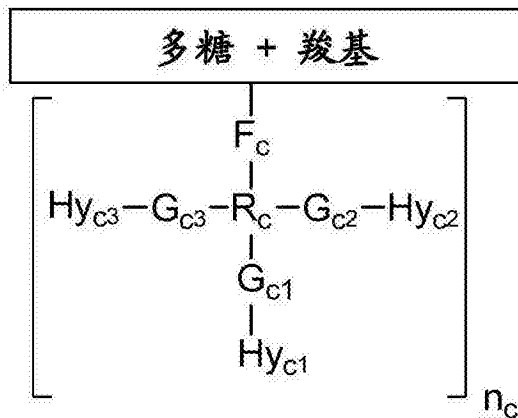
- 当未官能化的连接臂 R_c 的反应性官能团为胺官能团时, 它以阴离子的盐的形式存在。
- 5. 根据权利要求 4 的多糖, 其特征在于, 所述阴离子为负卤离子。
- 6. 根据权利要求 4 的多糖, 其特征在于, 所述碱金属阳离子为 Na^+ 或 K^+ 。
- 7. 根据权利要求 1 的多糖, 其特征在于, 所述多糖选自式 III 的多糖:



式 III

其中,

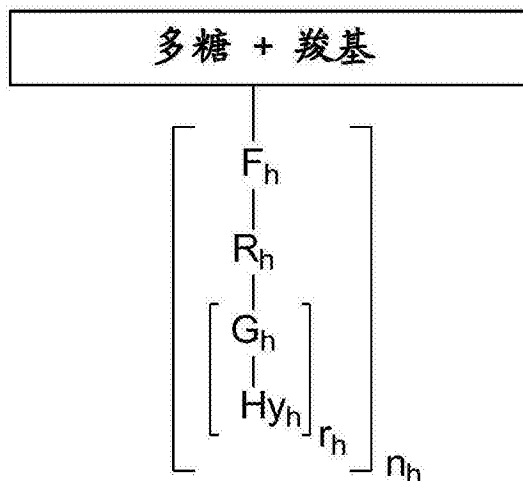
- n_c 、 F_c 和 R_c 符合上面给出的定义,
- 彼此相同或不同的 G_{c1} 和 G_{c2} 符合 G_c 的定义,
- 彼此相同或不同的 Hy_{c1} 和 Hy_{c2} 符合 Hy_c 的定义。
- 8. 根据权利要求 1 的多糖, 其特征在于, 所述多糖选自式 IV 的多糖:



式 IV

其中,

- n_c 、 F_c 和 R_c 符合上面给出的定义,
- 彼此相同或不同的 G_{c1} 、 G_{c2} 和 G_{c3} 符合 G_c 的定义,
- 彼此相同或不同的 Hy_{c1} 、 Hy_{c2} 和 Hy_{c3} 符合 Hy_c 的定义。
- 9. 根据权利要求 1 的多糖, 其特征在于, 所述多糖选自式 V 的多糖:



式 V

其中,

$-n_h$ 表示该多糖的羟基通过链串 $-F_h-R_h-[G_h-Hy_h]_{r_h}$ 进行官能化的程度, 并且为 0.01-0.5,

$-F_h$ 、 R_h 、 G_h 、 Hy_h 和 r_h 符合上面给出的定义,

- 该多糖的羧基以阳离子的羧酸盐的形式存在, 所述阳离子为碱金属阳离子; 并且

其中,

- 当未官能化的连接臂 R_h 的反应性官能团为酸官能团时, 它还以成盐的形式, 以阳离子的羧酸盐的形式存在, 所述阳离子为碱金属阳离子; 和

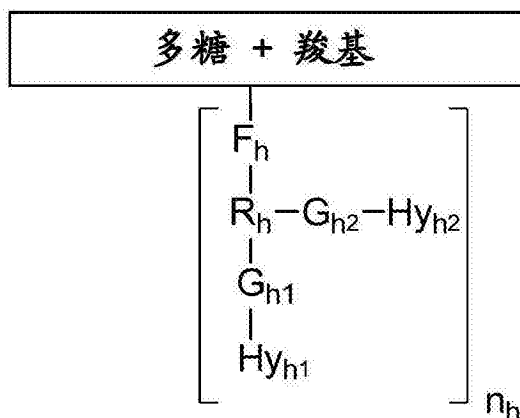
其中,

- 当未官能化的连接臂 R_h 的反应性官能团为胺官能团时, 它以阴离子的盐的形式存在。

10. 根据权利要求 9 的多糖, 其特征在于, 所述阴离子为负卤离子。

11. 根据权利要求 9 的多糖, 其特征在于, 所述碱金属阳离子为 Na^+ 或 K^+ 。

12. 根据权利要求 1 的多糖, 其特征在于, 所述多糖选自式 VI 的多糖:



式 VI

其中,

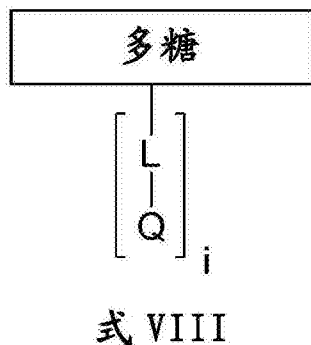
$-n_h$ 、 F_h 和 R_h 符合上面给出的定义,

- 彼此相同或不同的 G_{h1} 和 G_{h2} 符合 G_h 的定义,

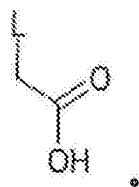
- 彼此相同或不同的 Hy_{h1} 和 Hy_{h2} 符合 Hy_h 的定义。

13. 根据权利要求 1 的多糖, 其特征在于, 所述天然多糖为右旋糖酐。

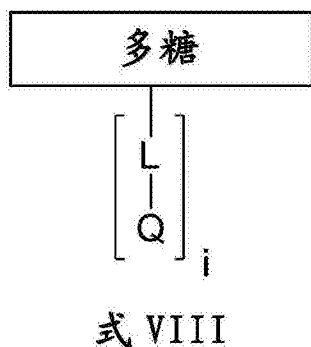
14. 根据权利要求 1 的多糖, 其特征在于, 通式 VIII:



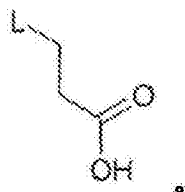
的链串 L-Q 选自下列链串, 其中 L 具有上面给出的含义:



15. 根据权利要求 1 的多糖, 其特征在于, 通式 VIII:



的链串 L-Q 选自下列链串, 其中 L 具有上面给出的含义:



16. 根据权利要求 1 的多糖, 其特征在于, 它选自式 II、III 或 IV 的多糖, 其中基团 $-\text{Hy}_c$ 为源自疏水性醇的基团, 其由于该疏水性醇的羟基官能团和至少一个由至少三价的基团 R_c 的前体 R_c' 所携带的反应性官能团之间的偶联而产生, 并且

$-\text{G}_c$ 要么为酯官能团, 要么为氨基甲酸酯官能团,

$-\text{R}_c$ 和 F_c 具有上面给出的定义。

17. 根据权利要求 1 的多糖, 其特征在于, 它选自式 V、VI 或 VII 的多糖, 其中基团 $-\text{Hy}_h$ 为源自疏水性醇的基团, 其由于该疏水性醇的羟基官能团和至少一个由至少三价的基团 R_h 的前体 R_h' 所携带的反应性官能团之间的偶联而产生, 并且

$-\text{G}_h$ 要么为酯官能团, 要么为氨基甲酸酯官能团,

$-R_h$ 和 F_h 具有上面给出的定义。

18. 根据权利要求 1 的多糖,其特征在于,所述疏水性醇选自自由包含 4-18 个碳的、支化或非支化的、不饱和或饱和的烷基链构成的醇。

19. 根据权利要求 1 的多糖,其特征在于,所述疏水性醇选自自由包含多于 18 个碳的、支化或非支化的、不饱和或饱和的烷基链构成的醇。

20. 根据权利要求 1 的多糖,其特征在于,它选自式 II、III 或 IV 的多糖,其中基团 $-Hy_c$ 为源自疏水性酸的基团,其由于该疏水性酸的羧基官能团和至少一个由至少三价的基团 R_c 的前体 R_c' 所携带的反应性官能团之间的偶联而产生,并且

$-G_c$ 要么为酯官能团,要么为酰胺官能团,

$-R_c$ 和 F_c 具有上面给出的定义。

21. 根据权利要求 1 的多糖,其特征在于,它选自式 V、VI 或 VII 的多糖,其中基团 $-Hy_h$ 为源自疏水性酸的基团,其由于该疏水性酸的羧基官能团和至少一个由至少三价的基团 R_h 的前体 R_h' 所携带的反应性官能团之间的偶联而产生,并且

$-G_h$ 要么为酯官能团,要么为酰胺官能团,

$-R_h$ 和 F_h 具有上面给出的定义。

22. 根据权利要求 1 的多糖,其特征在于,所述疏水性酸选自自由包含 6-50 个碳的、支化或非支化的、不饱和或饱和的烷基链构成的脂肪酸。

23. 根据权利要求 1 的多糖,其特征在于,它选自式 II、III 或 IV 的多糖,其中基团 $-Hy_c$ 为源自疏水性胺的基团,其由于该疏水性胺的胺官能团和至少一个由至少三价的基团 R_c 的前体 R_c' 所携带的反应性官能团之间的偶联而产生,并且

$-G_c$ 要么为酰胺官能团,要么为氨基甲酸酯官能团,

$-R_c$ 和 F_c 具有上面给出的定义。

24. 根据权利要求 1 的多糖,其特征在于,它选自式 V、VI 或 VII 的多糖,其中基团 $-Hy_h$ 为源自疏水性胺的基团,其由于该疏水性胺的胺官能团和至少一个由至少三价的基团 R_h 的前体 R_h' 所携带的反应性官能团之间的偶联而产生,并且

$-G_h$ 要么为酰胺官能团,要么为氨基甲酸酯官能团,

$-R_h$ 和 F_h 具有上面给出的定义。

25. 根据权利要求 1 的多糖,其特征在于,所述疏水性胺选自脂肪胺。

26. 根据权利要求 1 的多糖,其特征在于,所述疏水性胺选自自由包含 6-18 个碳的、支化或线性的、不饱和或饱和的烷基链构成的胺。

27. 根据权利要求 1 的多糖,其特征在于,它选自其中至少三价的前体 R_c' 和 R_h' 选自携带两个酸官能团的氨基酸的多糖。

28. 根据权利要求 1 的多糖,其特征在于,它选自其中至少三价的前体 R_c' 和 R_h' 选自携带两个胺官能团的氨基酸的多糖。

29. 根据权利要求 1 的多糖,其特征在于,它选自其中至少三价的前体 R_c' 和 R_h' 选自携带醇官能团的氨基酸的多糖。

30. 根据权利要求 1 的多糖,其特征在于,它选自其中至少三价的前体 R_c' 和 R_h' 选自醇胺的多糖。

31. 根据权利要求 1 的多糖,其特征在于,它选自其中至少三价的前体 R_c' 和 R_h' 选自

三胺的多糖。

32. 根据权利要求 1 的多糖,其特征在于,它选自其中至少三价的前体 R_c' 和 R_h' 选自二酸醇的多糖。

33. 药物组合物,其包含根据权利要求 1 至 32 中任一项的多糖和至少一种活性成分。

34. 根据权利要求 33 的药物组合物,其特征在于,它是通过口服、鼻、阴道或颊途径可施用的。

35. 根据权利要求 33 的药物组合物,其特征在于,所述活性成分选自蛋白质、糖蛋白、肽和非肽治疗性分子。

通过至少两个由至少三价的间隔物所携带的疏水基团进行官能化的阴离子多糖

[0001] 本发明涉及基于阴离子多糖的新型的生物相容性聚合物,所述阴离子多糖通过至少两个由至少三价的间隔物所携带的疏水基团进行官能化,所述新型的生物相容性聚合物可以是有用的,尤其是对于为了治疗和 / 或预防目的而给人或动物施用活性成分(AP)。

[0002] 由于其结构及其生物相容性,通过至少两个邻近的疏水基团进行官能化的阴离子多糖,在制药学中,和更特别地在通过形成复合物来使蛋白质活性成分稳定化的领域中具有特别的益处。

[0003] 尤其是在细胞膜的天然组成成分中,已知携带至少两个邻近的(即由同一个基团所连接的)疏水性链的分子化合物,例如磷脂和甘油三酯。这些化合物是非常重要的,尤其是对于跨膜蛋白质的稳定化。然而,它们是具有低摩尔质量和强疏水性的分子,这样的分子仅在复杂结构例如囊泡中溶解。

[0004] 申请人的功劳是合成了通过携带两个生物相容的、邻近的疏水性链的基团进行官能化的多糖。其疏水性可调节的这些聚合化合物在药学活性成分的配制中具有重大益处。

[0005] 本发明涉及新型阴离子多糖,其通过至少两个邻近的疏水基团进行官能化,所述相同或不同的疏水基团由至少三价的基团或间隔物所携带。在一个实施方案中,所述多糖的羧基被至少两个疏水基团部分地取代,所述相同或不同的疏水基团由至少三价的基团或间隔物所携带。在一个实施方案中,所述多糖的羟基被至少两个疏水基团部分地取代,所述相同或不同的疏水基团由至少三价的基团或间隔物所携带。这些包含疏水基团的新型阴离子多糖具有良好的生物相容性,并且其疏水性是容易地调节的,而不使生物相容性和稳定性变差。

[0006] 本发明还涉及所述新型阴离子多糖的合成方法。

[0007] 在一个实施方案中,所述多糖选自包含羧基的多糖,所述多糖要么选自天然地携带羧基的多糖,要么选自从天然地包含羧基的多糖获得或者从其羟基已被转化为羧基的中性多糖获得的合成多糖;和选自其羧基中至少一个或其羟基中至少一个被至少两个相同或不同的、标注为 $-Hy$ 的疏水基团取代的多糖:

[0008] ●所述疏水基团($-Hy$)通过连接臂 R 而嫁接或连接至该阴离子多糖,所述连接臂 R 携带至少三个反应性官能团并且通过键 F 而与该多糖相连接,所述键 F 由于连接臂前体 R' 的反应性官能团和该阴离子多糖的羧基或羟基之间的偶联而产生,并且所述疏水基团($-Hy$)通过至少一个官能团 G 而与连接臂 R 相连接,所述官能团 G 由于疏水性化合物(Hy')的反应性官能团和连接臂前体 R' 的反应性官能团之间的偶联而产生。

[0009] ●未官能化的阴离子多糖的羧基以阳离子的羧酸盐的形式存在,所述阳离子优选地为碱金属阳离子,例如 Na^+ 或 K^+ ,

[0010] ● F 为酰胺官能团、酯官能团或氨基甲酸酯官能团,

[0011] ● G 为酰胺官能团、酯官能团或氨基甲酸酯官能团,

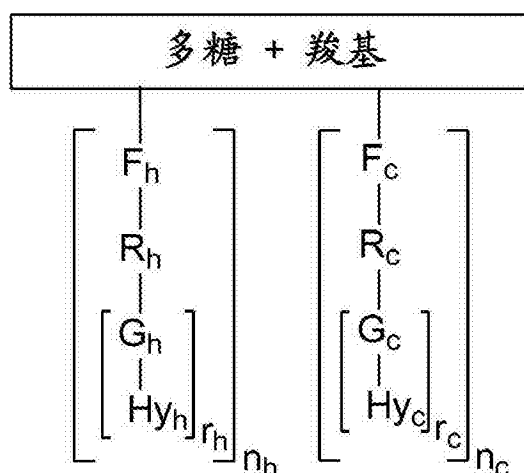
[0012] ● Hy 为由于疏水性化合物(Hy')的反应性官能团和连接臂前体 R' 的反应性官能团之间的偶联而产生的基团,其由包含 4-50 个碳原子的链构成,所述链任选地是支化的

和 / 或不饱和的, 任选地包含一个或多个杂原子, 例如 O、N 或 / 和 S, 任选地包含一个或多个饱和的、不饱和的或芳香族的环或杂环,

[0013] ● R 为由包含 1-15 个碳原子的链构成的三价基团, 所述链任选地是支化的和 / 或不饱和的, 任选地包含一个或多个杂原子, 例如 O、N 或 / 和 S, 任选地包含一个或多个饱和的、不饱和的或芳香族的环或杂环, 并且由于具有至少三个相同或不同的反应性官能团的前体 R' 的反应而产生, 所述至少三个相同或不同的反应性官能团选自醇官能团、酸官能团和胺官能团。

[0014] 因此, 本发明涉及阴离子多糖, 它选自包含羧基的多糖, 所述多糖要么选自天然地携带羧基的多糖, 要么选自从天然地包含羧基的多糖获得或者从其羟基已被转化为羧基的中性多糖获得的合成多糖; 和选自式 I 的其羟基中至少一个被至少两个相同或不同的、标注为 -Hy_h 的疏水基团取代或者其羧基中至少一个被至少两个相同或不同的、标注为 -Hy_c 的疏水基团取代的多糖:

[0015]



[0016] 式 I

[0017] 其中, n_c 和 n_h 表示该多糖的糖单元通过 $\text{-F}_c\text{-R}_c\text{-[G}_c\text{-Hy}_c\text{]}_{r_c}$ 和 / 或 $\text{-F}_h\text{-R}_h\text{-[G}_h\text{-Hy}_h\text{]}_{r_h}$ 进行官能化的程度, 并且 $n_h \geq 0$ 和 $n_c \geq 0$, 其中 $0.01 \leq n_h + n_c \leq 0.5$,

[0018] ● F_c 要么为酰胺官能团, 要么为酯官能团,

[0019] ● F_h 为氨基甲酸酯官能团,

[0020] ● 未官能化的阴离子多糖的羧基以阳离子的羧酸盐的形式存在, 所述阳离子优选地为碱金属阳离子, 例如 Na^+ 或 K^+ ,

[0021] ● G_h 或 G_c 要么为酰胺官能团, 要么为酯官能团, 要么为氨基甲酸酯官能团, 其由于疏水性化合物 (Hy_h' 或 Hy_c') 的反应性官能团和连接臂前体 R_h' 或 R_c' 的反应性官能团之间的偶联而产生,

[0022] ● Hy_h 或 Hy_c 为由于疏水性化合物 (Hy_h' 或 Hy_c') 的反应性官能团和连接臂前体 R_h' 或 R_c' 的反应性官能团之间的偶联而产生的相同或不同的基团, Hy_h 或 Hy_c 由包含 4-50 个碳的链构成, 所述链任选地是支化的和 / 或不饱和的, 任选地包含一个或多个杂原子, 例如 O、N 或 / 和 S, 任选地包含一个或多个饱和的、不饱和的或芳香族的环或杂环,

[0023] ● R_c 为由包含 1-15 个碳的链构成的三价基团, 所述链任选地是支化的和 / 或不饱和的, 任选地包含一个或多个杂原子, 例如 O、N 或 / 和 S, 任选地包含一个或多个饱和的、

不饱和的或芳香族的环或杂环,并且由于具有至少三个相同或不同的反应性官能团的前体 R_c' 的反应而产生,所述至少三个相同或不同的反应性官能团选自醇官能团、酸官能团和胺官能团,

[0024] ● R_h 为由包含 1-15 个碳的链构成的三价基团,所述链任选地是支化的和 / 或不饱和的,任选地包含一个或多个杂原子,例如 O、N 或 / 和 S,任选地包含一个或多个饱和的、不饱和的或芳香族的环或杂环,并且由于具有至少三个反应性官能团的前体 R_h' 的反应而产生,所述至少三个反应性官能团中的一个反应性官能团为胺并且其他反应性官能团选自醇官能团、酸官能团和胺官能团,

[0025] ● r_h 为整数,其表示嫁接在至少三价的连接臂 R_h 上的疏水基团的数目,并且 $2 \leq r_h \leq 4$,

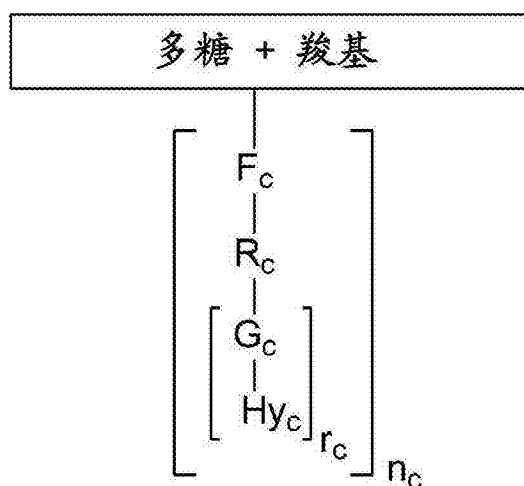
[0026] ● r_c 为整数,其表示嫁接在至少三价的连接臂 R_c 上的疏水基团的数目,并且 $2 \leq r_c \leq 4$ 。

[0027] 在一个实施方案中, n_h+n_c 为 0.02-0.4。

[0028] 在一个实施方案中, n_h+n_c 为 0.03-0.3。

[0029] 在一个实施方案中,根据本发明的多糖选自式 II 的多糖:

[0030]



[0031] 式 II

[0032] 其中,

[0033] $-n_c$ 表示该多糖的羧基通过链串 $-F_c-R_c-[G_c-Hy_c]_{r_c}$ 进行官能化的程度,并且为 0.01-0.5,

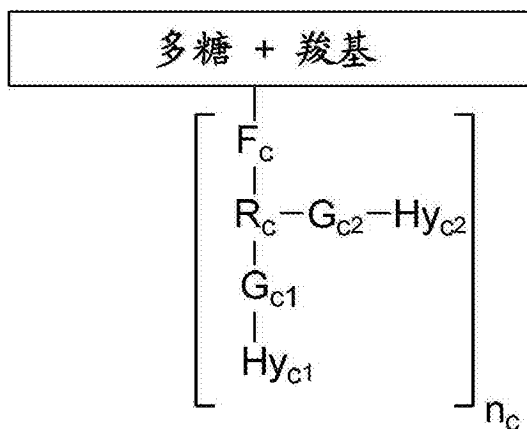
[0034] $-F_c$ 、 R_c 、 G_c 、 Hy_c 和 r_c 符合上面给出的定义,

[0035] - 当该多糖的羧基不通过 $-F_c-R_c-[G_c-Hy_c]_{r_c}$ 进行官能化时,那么该多糖的所述羧基为阳离子的羧酸盐,所述阳离子优选地为碱金属阳离子,例如 Na^+ 或 K^+ , 并且

[0036] - 当未官能化的连接臂 R_c 的反应性官能团为酸官能团时,它还以成盐的形式,以阳离子的羧酸盐的形式存在,所述阳离子优选地为碱金属阳离子,例如 Na^+ 或 K^+ ; 和当未官能化的连接臂 R_c 的反应性官能团为胺官能团时,它以阴离子的盐的形式存在,所述阴离子优选地为负卤离子。

[0037] 在一个实施方案中,根据本发明的多糖选自式 III 的多糖:

[0038]



[0039] 式 III

[0040] 其中，

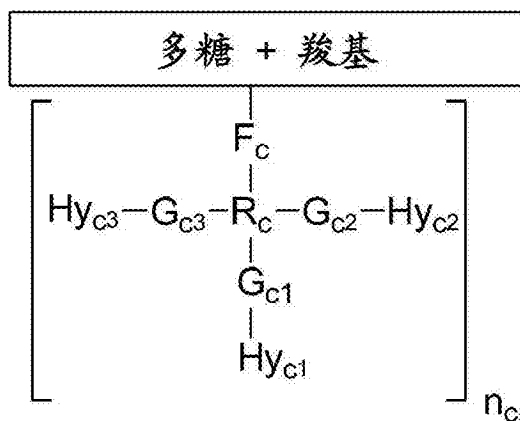
[0041] $-n_c$ 、 F_c 和 R_c 符合上面给出的定义，

[0042] - 相同或不同的 G_{c1} 和 G_{c2} 符合 G_c 的定义，

[0043] - 相同或不同的 Hy_{c1} 和 Hy_{c2} 符合 Hy_c 的定义。

[0044] 在一个实施方案中，根据本发明的多糖选自式 IV 的多糖：

[0045]



[0046] 式 IV

[0047] 其中，

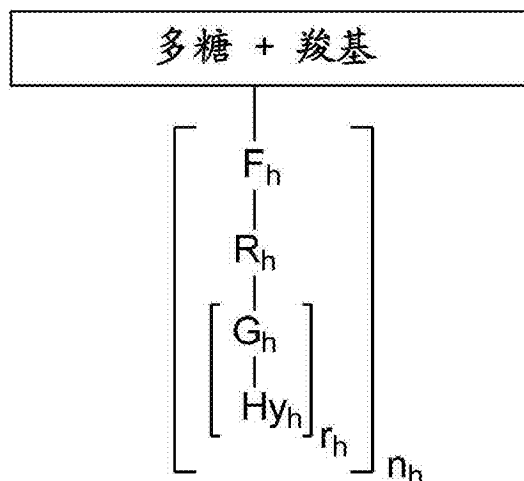
[0048] $-n_c$ 、 F_c 和 R_c 符合上面给出的定义，

[0049] - 相同或不同的 G_{c1} 、 G_{c2} 和 G_{c3} 符合 G_c 的定义，

[0050] - 相同或不同的 Hy_{c1} 、 Hy_{c2} 和 Hy_{c3} 符合 Hy_c 的定义。

[0051] 在一个实施方案中，根据本发明的多糖选自式 V 的多糖：

[0052]



[0053] 式 V

[0054] 其中,

[0055] $-n_h$ 表示该多糖的羟基通过链串 $-F_h-R_h-[G_h-Hy_h]_{r_h}$ 进行官能化的程度, 并且为 0.01-0.5,

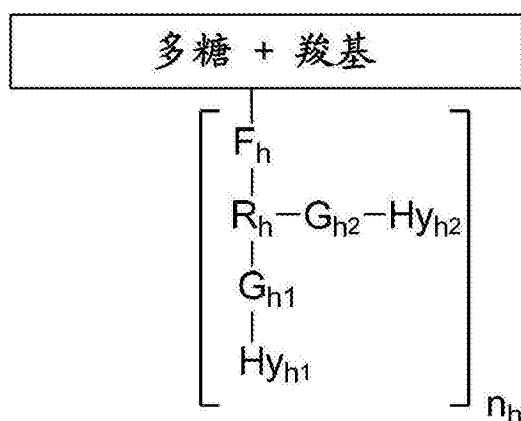
[0056] $-F_h$ 、 R_h 、 G_h 、 Hy_h 和 r_h 符合上面给出的定义,

[0057] - 该多糖的羧基以阳离子的羧酸盐的形式存在, 所述阳离子优选地为碱金属阳离子, 例如 Na^+ 或 K^+ , 并且

[0058] - 当未官能化的连接臂 R_h 的反应性官能团为酸官能团时, 它还以成盐的形式, 以阳离子的羧酸盐的形式存在, 所述阳离子优选地为碱金属阳离子, 例如 Na^+ 或 K^+ ; 和当未官能化的连接臂 R_h 的反应性官能团为胺官能团时, 它以阴离子的盐的形式存在, 所述阴离子优选地为负卤离子。

[0059] 在一个实施方案中, 根据本发明的多糖选自式 VI 的多糖:

[0060]



[0061] 式 VI

[0062] 其中,

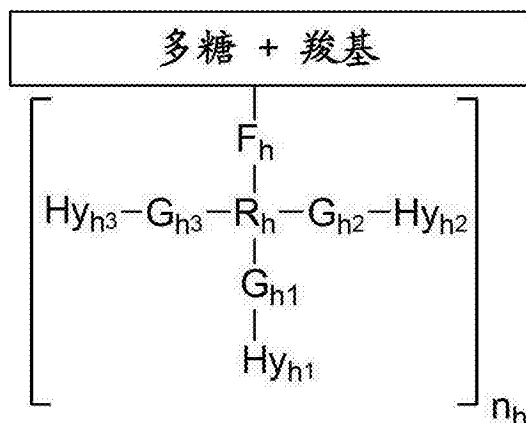
[0063] $-n_h$ 、 F_h 和 R_h 符合上面给出的定义,

[0064] - 相同或不同的 G_{h1} 和 G_{h2} 符合 G_h 的定义,

[0065] - 相同或不同的 Hy_{h1} 和 Hy_{h2} 符合 Hy_h 的定义。

[0066] 在一个实施方案中, 根据本发明的多糖选自式 VII 的多糖:

[0067]



[0068] 式 VII

[0069] 其中，

[0070] $-n_h$ 、 F_h 和 R_h 符合上面给出的定义，

[0071] - 相同或不同的 G_{h1} 、 G_{h2} 和 G_{h3} 符合 G_h 的定义，

[0072] - 相同或不同的 Hy_{h1} 、 Hy_{h2} 和 Hy_{h3} 符合 Hy_h 的定义。

[0073] “基团”或“衍生物”或“原子团”，尤其是 Hy 、 R 、 Q ，是指由于所述前体之间或者所述前体和所述多糖之间的反应而产生的单价或多价的链串。

[0074] 所述前体，例如 Hy' 、 R' 和 Q' ，为特定的化合物，其可以为例如疏水性醇、疏水性胺、疏水性酸或氨基酸，所述疏水性醇、疏水性胺、疏水性酸或氨基酸将会进行反应从而给出如上面所定义的单价或多价的基团或衍生物或原子团 Hy 、 R 和 Q 。

[0075] “阴离子(的)”是指包含未官能化的且可成盐的羧基的多糖。

[0076] “官能化程度(官能化度)”是指基团 $-\text{F}_c-\text{R}_c-[\text{G}_c-\text{Hy}_c]_{rc}$ 和 / 或 $-\text{F}_h-\text{R}_h-[\text{G}_h-\text{Hy}_h]_{rh}$ 的数目 / 糖单元，或者换言之，相对于糖单元的总数目而言的基团 $-\text{F}_c-\text{R}_c-[\text{G}_c-\text{Hy}_c]_{rc}$ 和 / 或 $-\text{F}_h-\text{R}_h-[\text{G}_h-\text{Hy}_h]_{rh}$ 的总数目。该概念还可以表达为通过 $-\text{F}_c-\text{R}_c-[\text{G}_c-\text{Hy}_c]_{rc}$ 和 / 或 $-\text{F}_h-\text{R}_h-[\text{G}_h-\text{Hy}_h]_{rh}$ 进行官能化的该多糖的羟基或羧基的摩尔份数。

[0077] “转化程度(转化度)”是指转化为羧基的羟基的数目 / 糖单元，或者换言之，相对于糖单元的总数目而言的转化为羧基的羟基的总数目。该概念还可以表达为摩尔份数。例如，其中“羟基转化为羧基的程度 / 糖单元”等于或大于 0.15 的多糖是其中嫁接有至少 15 个羧基 / 100 个糖单元的多糖。

[0078] “聚合度(聚合程度) m ”是指重复单元(单体)的平均数目 / 聚合物链。它通过将数均摩尔质量除以重复基元的平均质量而计算出来。

[0079] “数均摩尔质量(M_n)”是指每个聚合物链的质量的算术平均值。因此，对于数目为 n_i 的具有摩尔质量 M_i 的链 i 来说，存在有 $M_n = (\sum_i n_i M_i) / (\sum_i n_i)$ 。

[0080] 重均摩尔质量(M_w)通过 $M_w = (\sum_i n_i M_i^2) / (\sum_i n_i M_i)$ 来获得，其中 n_i 为具有摩尔质量 M_i 的聚合物链 i 的数目。

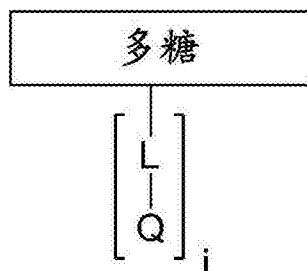
[0081] 所述聚合物还可以通过链长度的分布来进行表征，所述链长度的分布也称为多分散性指数(I_p)，并且等于 M_w 除以 M_n 。

[0082] 在一个实施方案中，所述包含羧基的多糖为天然地携带羧基的多糖，并且选自藻酸盐、乙酰透明质酸、聚半乳糖醛酸。

[0083] 在一个实施方案中，所述包含羧基的多糖为合成多糖，所述合成多糖从天然地包

含羧基的多糖获得或者从通式 VIII 的其中“羟基转化为羧基的程度 / 糖单元”等于或大于 0.15 的中性多糖获得：

[0084]



[0085] 式 VIII

[0086] 其中，

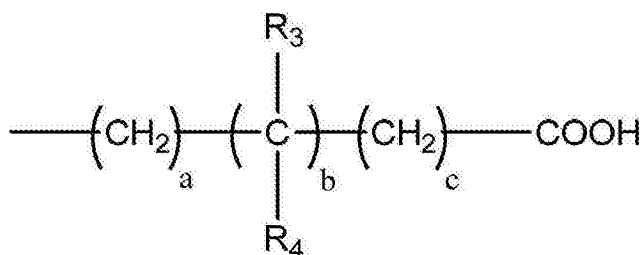
[0087] - 所述天然多糖选自多数地由通过 (1, 6) 和 / 或 (1, 4) 和 / 或 (1, 3) 和 / 或 (1, 2) 类型的糖苷键相连接的单体构成的多糖，

[0088] -L 为由于连接臂 Q 的前体和该多糖的 -OH 官能团之间的偶联而产生的键，并且为酯官能团、氨基甲酸酯官能团或醚官能团，

[0089] -i 表示该多糖的“羟基转化为链串 L-Q 的程度 / 糖单元”，

[0090] -Q 选自通式 IX 的基团：

[0091]



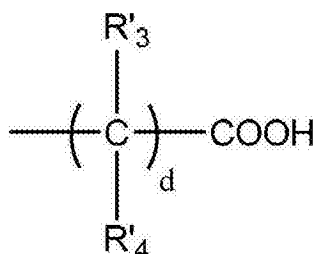
[0092] 式 IX

[0093] 其中：

[0094] $1 \leq a+b+c \leq 6, 0 \leq a \leq 3, 0 \leq b \leq 3$, 和 $0 \leq c \leq 3$,

[0095] R_3 和 R_4 是相同或不同的，并且选自 -H、线性或支化的 C1-C3 烷基、-COOH 和通式 X 的基团：

[0096]



[0097] 式 X

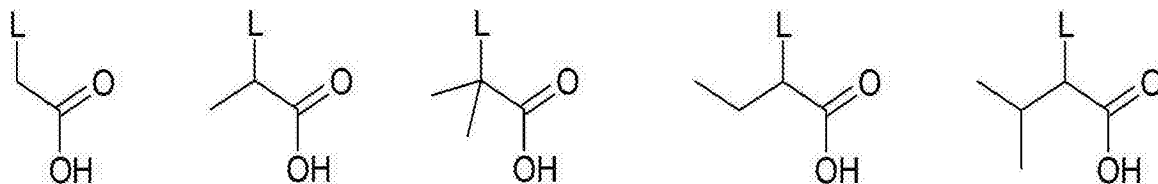
[0098] 其中：

[0099] $1 \leq d \leq 3$, 并且

[0100] R'_3 和 R'_4 是相同或不同的，并且选自 -H 和线性或支化的 C1-C3 烷基基团。

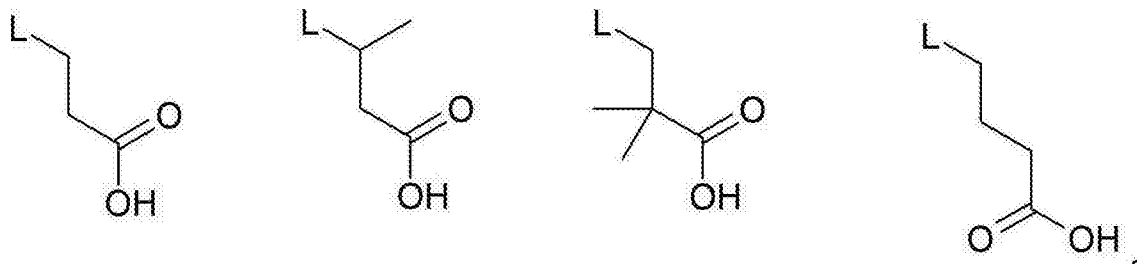
[0101] 在一个实施方案中， $a+b+c \leq 5$ 。

- [0102] 在一个实施方案中, $a+b+c \leq 4$ 。
- [0103] 在一个实施方案中, i 为 0.1-3。
- [0104] 在一个实施方案中, i 为 0.2-2.5。
- [0105] 在一个实施方案中, i 为 0.5-1.7。
- [0106] 在一个实施方案中, i 为 0.8-1.2。
- [0107] 在一个实施方案中, 所述多糖占多数地由通过 (1, 6) 类型的糖苷键相连接的单体构成。
- [0108] 在一个实施方案中, 所述占多数地由通过 (1, 6) 类型的糖苷键相连接的单体构成的多糖为右旋糖酐。
- [0109] 在一个实施方案中, 所述多糖占多数地由通过 (1, 4) 类型的糖苷键相连接的单体构成。
- [0110] 在一个实施方案中, 所述占多数地由通过 (1, 4) 类型的糖苷键相连接的单体构成的多糖选自出芽短梗霉聚糖、藻酸盐、乙酰透明质酸、木聚糖、聚半乳糖醛酸或水溶性纤维素。
- [0111] 在一个实施方案中, 所述多糖为出芽短梗霉聚糖。
- [0112] 在一个实施方案中, 所述多糖为藻酸盐。
- [0113] 在一个实施方案中, 所述多糖为乙酰透明质酸。
- [0114] 在一个实施方案中, 所述多糖为木聚糖。
- [0115] 在一个实施方案中, 所述多糖为聚半乳糖醛酸。
- [0116] 在一个实施方案中, 所述多糖为水溶性纤维素。
- [0117] 在一个实施方案中, 所述多糖占多数地由通过 (1, 3) 类型的糖苷键相连接的单体构成。
- [0118] 在一个实施方案中, 所述占多数地由通过 (1, 3) 类型的糖苷键相连接的单体构成的多糖为凝乳聚糖。
- [0119] 在一个实施方案中, 所述多糖占多数地由通过 (1, 2) 类型的糖苷键相连接的单体构成。
- [0120] 在一个实施方案中, 所述占多数地由通过 (1, 2) 类型的糖苷键相连接的单体构成的多糖为菊粉。
- [0121] 在一个实施方案中, 所述多糖占多数地由通过 (1, 4) 和 (1, 3) 类型的糖苷键相连接的单体构成。
- [0122] 在一个实施方案中, 所述占多数地由通过 (1, 4) 和 (1, 3) 类型的糖苷键相连接的单体构成的多糖为葡聚糖。
- [0123] 在一个实施方案中, 所述多糖占多数地由通过 (1, 4) 和 (1, 3) 和 (1, 2) 类型的糖苷键相连接的单体构成。
- [0124] 在一个实施方案中, 所述占多数地由通过 (1, 4) 和 (1, 3) 和 (1, 2) 类型的糖苷键相连接的单体构成的多糖为甘露聚糖。
- [0125] 在一个实施方案中, 根据本发明的多糖的特征在于, 链串 L-Q 选自下列链串, 其中 L 具有上面给出的含义:
- [0126]



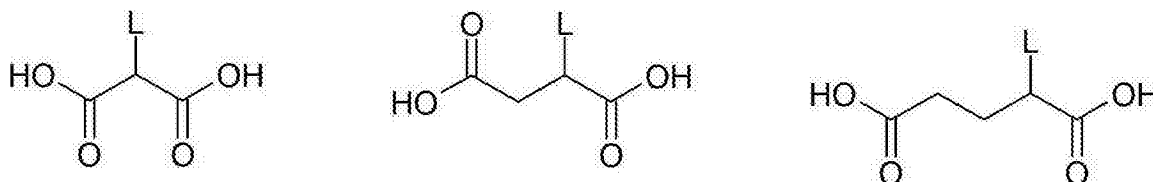
[0127] 在一个实施方案中,根据本发明的多糖的特征在于,链串 L-Q 选自下列链串,其中 L 具有上面给出的含义:

[0128]



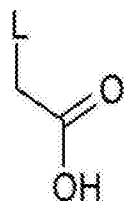
[0129] 在一个实施方案中,根据本发明的多糖的特征在于,链串 L-Q 选自下列链串,其中 L 具有上面给出的含义:

[0130]



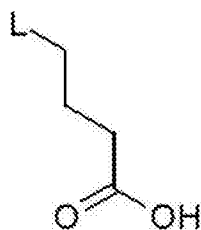
[0131] 在一个实施方案中,根据本发明的多糖的特征在于,链串 L-Q 为下述链串,其中 L 具有上面的含义:

[0132]



[0133] 在一个实施方案中,根据本发明的多糖的特征在于,链串 L-Q 为下述链串,其中 L 具有上面的含义:

[0134]



[0135] 在一个实施方案中,所述多糖选自式 II、III 或 IV 的多糖,其中基团 $-Hy_c$ 为源自疏水性醇的基团,其由于该疏水性醇的羟基官能团和至少一个由至少三价的基团 R_c 的前体

R_c' 所携带的反应性官能团之间的偶联而产生, 并且

[0136] $-G_c$ 要么为酯官能团, 要么为氨基甲酸酯官能团,

[0137] $-R_c$ 和 F_c 具有上面给出的定义。

[0138] 在一个实施方案中, 所述多糖选自式 V、VI 或 VII 的多糖, 其中基团 $-Hy_h$ 为源自疏水性醇的基团, 其由于该疏水性醇的羟基官能团和至少一个由至少三价的基团 R_h 的前体 R_h' 所携带的反应性官能团之间的偶联而产生, 并且

[0139] $-G_h$ 要么为酯官能团, 要么为氨基甲酸酯官能团,

[0140] $-R_h$ 和 F_h 具有上面给出的定义。

[0141] 在一个实施方案中, 所述疏水性醇选自脂肪醇。

[0142] 在一个实施方案中, 所述疏水性醇选自自由包含 4-18 个碳的、支化或非支化的、不饱和或饱和的烷基链构成的醇。

[0143] 在一个实施方案中, 所述疏水性醇选自自由包含多于 18 个碳的、支化或非支化的、不饱和或饱和的烷基链构成的醇。

[0144] 在一个实施方案中, 所述疏水性醇为辛醇。

[0145] 在一个实施方案中, 所述疏水性醇为十二烷醇。

[0146] 在一个实施方案中, 所述疏水性醇为 2- 乙基丁醇。

[0147] 在一个实施方案中, 所述疏水性醇选自肉豆蔻醇、鲸蜡醇、硬脂醇、鲸蜡硬脂醇、丁醇、油醇、羊毛脂。

[0148] 在一个实施方案中, 所述疏水性醇选自胆固醇衍生物。

[0149] 在一个实施方案中, 所述胆固醇衍生物为胆固醇。

[0150] 在一个实施方案中, 所述疏水性醇选自薄荷醇衍生物。

[0151] 在一个实施方案中, 所述疏水性醇为以外消旋形式的薄荷醇。

[0152] 在一个实施方案中, 所述疏水性醇为薄荷醇的 D 异构体。

[0153] 在一个实施方案中, 所述疏水性醇为薄荷醇的 L 异构体。

[0154] 在一个实施方案中, 所述疏水性醇选自生育酚。

[0155] 在一个实施方案中, 所述生育酚为 α - 生育酚。

[0156] 在一个实施方案中, 所述 α - 生育酚为 α - 生育酚的外消旋物。

[0157] 在一个实施方案中, 所述生育酚为 α - 生育酚的 D 异构体。

[0158] 在一个实施方案中, 所述生育酚为 α - 生育酚的 L 异构体。

[0159] 在一个实施方案中, 所述疏水性醇选自携带芳基的醇。

[0160] 在一个实施方案中, 所述携带芳基的醇选自苕醇、苯乙醇。

[0161] 在一个实施方案中, 所述疏水性醇选自不饱和脂肪醇。

[0162] 在一个实施方案中, 所述不饱和脂肪醇选自牻牛儿醇、 β - 香茅醇和法呢醇。

[0163] 在一个实施方案中, 所述疏水性醇为 3, 7- 二甲基 -1- 辛醇。

[0164] 在一个实施方案中, 所述多糖选自式 II、III 或 IV 的多糖, 其中基团 $-Hy_c$ 为源自疏水性酸的基团, 其由于该疏水性酸的羧基官能团和至少一个由至少三价的基团 R_c 的前体 R_c' 所携带的反应性官能团之间的偶联而产生, 并且

[0165] $-G_c$ 要么为酯官能团, 要么为酰胺官能团,

[0166] $-R_c$ 和 F_c 具有上面给出的定义。

[0167] 在一个实施方案中,所述多糖选自式 V、VI 或 VII 的多糖,其中基团 $-Hy_h$ 为源自疏水性酸的基团,其由于该疏水性酸的羧基官能团和至少一个由至少三价的基团 R_h 的前体 R_h' 所携带的反应性官能团之间的偶联而产生,并且

[0168] $-G_h$ 要么为酯官能团,要么为酰胺官能团,

[0169] $-R_h$ 和 F_h 具有上面给出的定义。

[0170] 在一个实施方案中,所述疏水性酸选自脂肪酸。

[0171] 在一个实施方案中,所述脂肪酸选自自由包含 6-50 个碳的、支化或非支化的、不饱和和或饱和的烷基链构成的酸。

[0172] 在一个实施方案中,所述脂肪酸选自线性脂肪酸。

[0173] 在一个实施方案中,所述线性脂肪酸选自己酸、庚酸、辛酸、癸酸、壬酸、癸酸、十一烷酸、十二烷酸、棕榈酸、硬脂酸、花生酸、山萘酸、二十三烷酸、二十四烷酸、二十七烷酸、二十八烷酸和蜂花酸。

[0174] 在一个实施方案中,所述脂肪酸选自不饱和脂肪酸。

[0175] 在一个实施方案中,所述不饱和脂肪酸选自肉豆蔻脑酸、棕榈油酸、油酸、反油酸、亚油酸、 α -亚油酸、花生四烯酸、二十碳五烯酸、芥酸和二十二碳六烯酸。

[0176] 在一个实施方案中,所述脂肪酸选自胆汁酸及其衍生物。

[0177] 在一个实施方案中,所述胆汁酸及其衍生物选自胆酸、脱氢胆酸、脱氧胆酸和鹅脱氧胆酸。

[0178] 在一个实施方案中,所述脂肪酸选自携带芳基的酸。

[0179] 在一个实施方案中,所述携带芳基的酸为苯乙酸。

[0180] 在一个实施方案中,所述多糖选自式 II、III 或 IV 的多糖,其中基团 $-Hy_c$ 为源自疏水性胺的基团,其由于该疏水性胺的胺官能团和至少一个由至少三价的基团 R_c 的前体 R_c' 所携带的反应性官能团之间的偶联而产生,并且

[0181] $-G_c$ 要么为酰胺官能团,要么为氨基甲酸酯官能团,

[0182] $-R_c$ 和 F_c 具有上面给出的定义。

[0183] 在一个实施方案中,所述多糖选自式 V、VI 或 VII 的多糖,其中基团 $-Hy_h$ 为源自疏水性胺的基团,其由于该疏水性胺的胺官能团和至少一个由至少三价的基团 R_h 的前体 R_h' 所携带的反应性官能团之间的偶联而产生,并且

[0184] $-G_h$ 要么为酰胺官能团,要么为氨基甲酸酯官能团,

[0185] $-R_h$ 和 F_h 具有上面给出的定义。

[0186] 在一个实施方案中,所述疏水性胺选自脂肪胺。

[0187] 在一个实施方案中,所述疏水性胺选自自由包含 6-18 个碳的、支化或线性的、不饱和和或饱和的烷基链构成的胺。

[0188] 在一个实施方案中,所述脂肪胺为十二烷胺。

[0189] 在一个实施方案中,所述脂肪胺选自肉豆蔻胺、鲸蜡胺、硬脂胺、鲸蜡硬脂胺、丁胺、油胺。

[0190] 在一个实施方案中,所述疏水性胺选自携带芳基的胺。

[0191] 在一个实施方案中,所述携带芳基的胺选自苄胺、苯乙胺。

[0192] 下面所描述的前体根据其反应性官能团的性质来进行归类,所述反应性官能团在

数目上为至少三个,但某些下面所描述的前体可以包含四个反应性官能团或更多。

[0193] 在一个实施方案中,至少三价的前体 R_c' 和 R_h' 选自携带两个酸官能团的氨基酸。

[0194] 所述携带两个酸官能团的氨基酸选自天冬氨酸、谷氨酸、甲基天冬氨酸、 γ -羧基谷氨酸、2-氨基庚二酸、2-氨基己二酸和 O-琥珀酰高丝氨酸。

[0195] 在一个实施方案中,至少三价的前体 R_c' 和 R_h' 为天冬氨酸。

[0196] 在一个实施方案中,至少三价的前体 R_c' 和 R_h' 选自携带两个胺官能团的氨基酸。

[0197] 所述携带两个胺官能团的氨基酸选自赖氨酸、5-羟赖氨酸、2,4-二氨基丁酸、2,3-二氨基丙酸、鸟氨酸和对氨基苯丙氨酸。

[0198] 在一个实施方案中,至少三价的前体 R_c' 和 R_h' 为赖氨酸。

[0199] 在一个实施方案中,至少三价的前体 R_c' 和 R_h' 选自携带醇官能团的氨基酸。

[0200] 所述携带醇官能团的氨基酸选自丝氨酸、苏氨酸和酪氨酸、高丝氨酸和 α -甲基丝氨酸。

[0201] 在一个实施方案中,至少三价的前体 R_c' 和 R_h' 为丝氨酸。

[0202] 在一个实施方案中,至少三价的前体 R_c' 和 R_h' 选自醇胺。

[0203] 所述醇胺选自氨丁三醇(Tris)、3-氨基-1,2-丙二醇、三乙醇胺、羟甲基酪氨酸、酪氨醇、丝氨醇(2-氨基-1,2-丙二醇)和苏氨醇。

[0204] 在一个实施方案中,至少三价的前体 R_c' 和 R_h' 要么为氨丁三醇,要么为 3-氨基-1,2-丙二醇。

[0205] 在一个实施方案中,至少三价的前体 R_c' 选自二酸醇。

[0206] 在一个实施方案中,所述二酸醇选自 3-羟基-3-甲基戊二酸、苹果酸和 N-(2-羟基乙基)亚氨基二乙酸。

[0207] 在一个实施方案中,至少三价的前体 R_c' 选自二醇酸。

[0208] 在一个实施方案中,所述二醇酸选自 N-二(羟乙基)甘氨酸(bicine)、2,2-双(羟甲基)丙酸、2,4-二羟基肉桂酸、3,4-二羟基氢化肉桂酸、4,4-双(4-羟基苯基)戊酸。

[0209] 在一个实施方案中,至少三价的前体 R_c' 和 R_h' 选自三胺。

[0210] 在一个实施方案中,所述三胺选自 2-(氨基甲基)-2-甲基-1,3-丙二胺和三-(2-氨基乙基)胺。

[0211] 在一个实施方案中,所述三胺通过下述方式来获得:一个氨基二酸和两个二胺之间进行反应,从而导致形成包含两个酰胺官能团的三胺。

[0212] 所述氨基二酸选自天冬氨酸、谷氨酸、甲基天冬氨酸、 γ -羧基谷氨酸、2-氨基庚二酸、2-氨基己二酸和 O-琥珀酰高丝氨酸。

[0213] 在一个实施方案中,所述氨基二酸为天冬氨酸。

[0214] 在一个实施方案中,所述二胺选自乙二胺和脱羧基赖氨酸及其衍生物。

[0215] 在一个实施方案中,所述二胺选自二甘醇二胺和三甘醇二胺。

[0216] 在一个实施方案中,所述三胺为二(2-氨基乙基)天冬氨酸酰胺。

[0217] 在一个实施方案中,至少三价的前体 R_c' 选自三酸醇。

[0218] 在一个实施方案中,所述三酸醇选自柠檬酸。

- [0219] 在一个实施方案中,至少三价的前体 R_c' 选自三醇。
- [0220] 在一个实施方案中,所述三醇选自 2-羟甲基-1,3-丙二醇、间苯三酚和 1,1,1-三(羟甲基)-丙烷。
- [0221] 在一个实施方案中,至少三价的前体 R_c' 选自三醇酸。
- [0222] 在一个实施方案中,所述三醇酸选自紫胶桐酸。
- [0223] 在一个实施方案中,至少三价的前体 R_c' 选自多元醇。
- [0224] 在一个实施方案中,所述多元醇选自甘油、双甘油、三甘油、季戊四醇和 α, α' -双甘油。
- [0225] 在一个实施方案中,根据本发明的多糖携带两个基团 $-Hy_{c1}$ 和 $-Hy_{c2}$ 或者 $-Hy_{h1}$ 和 $-Hy_{h2}$, 它们是相同的,或者是不同的,但具有相同的反应性官能团,并且键 G_{c1} 和 G_{c2} 或者 G_{h1} 和 G_{h2} 是相同的。
- [0226] 作为例子,施行下面的组合。
- [0227] 在一个实施方案中, F_c 为酯官能团, G_{c1} 和 G_{c2} 为酯官能团, R_c' 为二酸醇,并且 Hy_{c1} 和 Hy_{c2} 为源自疏水性醇的基团。
- [0228] 在一个实施方案中, F_c 为酯官能团, G_{c1} 和 G_{c2} 为酯官能团, R_c' 为三醇,并且 Hy_{c1} 和 Hy_{c2} 为源自疏水性酸的基团。
- [0229] 在一个实施方案中, F_c 为酯官能团, G_{c1} 和 G_{c2} 为酰胺官能团, R_c' 为醇二胺,并且 Hy_{c1} 和 Hy_{c2} 为源自疏水性酸的基团。
- [0230] 在一个实施方案中, F_c 为酯官能团, G_{c1} 和 G_{c2} 为氨基甲酸酯官能团, R_c' 为醇二胺,并且 Hy_{c1} 和 Hy_{c2} 为源自疏水性醇的基团。
- [0231] 在一个实施方案中, F_c 为酯官能团, G_{c1} 和 G_{c2} 为酰胺官能团, R_c' 为醇二酸,并且 Hy_{c1} 和 Hy_{c2} 为源自疏水性胺的基团。
- [0232] 在一个实施方案中, F_c 为酯官能团, G_{c1} 和 G_{c2} 为氨基甲酸酯官能团, R_c' 为三醇,并且 Hy_{c1} 和 Hy_{c2} 为源自疏水性胺的基团。
- [0233] 在一个实施方案中, F_c 为酰胺官能团, G_{c1} 和 G_{c2} 为酯官能团, R_c' 为氨基二酸,并且 Hy_{c1} 和 Hy_{c2} 为源自疏水性醇的基团。
- [0234] 在一个实施方案中, F_c 为酰胺官能团, G_{c1} 和 G_{c2} 为酯官能团, R_c' 为二醇胺,并且 Hy_{c1} 和 Hy_{c2} 为源自疏水性酸的基团。
- [0235] 在一个实施方案中, F_c 为酰胺官能团, G_{c1} 和 G_{c2} 为酰胺官能团, R_c' 为三胺,并且 Hy_{c1} 和 Hy_{c2} 为源自疏水性酸的基团。
- [0236] 在一个实施方案中, F_c 为酰胺官能团, G_{c1} 和 G_{c2} 为酰胺官能团, R_c' 为氨基二酸,并且 Hy_{c1} 和 Hy_{c2} 为源自疏水性胺的基团。
- [0237] 在一个实施方案中, F_c 为酰胺官能团, G_{c1} 和 G_{c2} 为氨基甲酸酯官能团, R_c' 为二醇胺,并且 Hy_{c1} 和 Hy_{c2} 为源自疏水性胺的基团。
- [0238] 在一个实施方案中, F_c 为酰胺官能团, G_{c1} 和 G_{c2} 为氨基甲酸酯官能团, R_c' 为三胺,并且 Hy_{c1} 和 Hy_{c2} 为源自疏水性醇的基团。
- [0239] 在一个实施方案中, F_h 为氨基甲酸酯官能团, G_{h1} 和 G_{h2} 为酯官能团, R_h' 为氨基二酸,并且 Hy_{h1} 和 Hy_{h2} 为源自疏水性醇的基团。
- [0240] 在一个实施方案中, F_h 为氨基甲酸酯官能团, G_{h1} 和 G_{h2} 为酯官能团, R_h' 为二醇胺,

并且 Hy_{h1} 和 Hy_{h2} 为源自疏水性酸的基团。

[0241] 在一个实施方案中, F_{h} 为氨基甲酸酯官能团, G_{h1} 和 G_{h2} 为酰胺官能团, R_{h}' 为三胺, 并且 Hy_{h1} 和 Hy_{h2} 为源自疏水性酸的基团。

[0242] 在一个实施方案中, F_{h} 为氨基甲酸酯官能团, G_{h1} 和 G_{h2} 为氨基甲酸酯官能团, R_{h}' 为三胺, 并且 Hy_{h1} 和 Hy_{h2} 为源自疏水性醇的基团。

[0243] 在一个实施方案中, F_{h} 为氨基甲酸酯官能团, G_{h1} 和 G_{h2} 为酰胺官能团, R_{h}' 为二酰胺, 并且 Hy_{h1} 和 Hy_{h2} 为源自疏水性胺的基团。

[0244] 在一个实施方案中, F_{h} 为氨基甲酸酯官能团, G_{h1} 和 G_{h2} 为氨基甲酸酯官能团, R_{h}' 为二醇胺, 并且 Hy_{h1} 和 Hy_{h2} 为源自疏水性胺的基团。

[0245] 在一个实施方案中, 根据本发明的多糖携带两个基团 Hy_{c1} 和 Hy_{c2} 或者 Hy_{h1} 和 Hy_{h2} , 它们是不同的, 但键 G_{c1} 和 G_{c2} 或者 G_{h1} 和 G_{h2} 是相同的。

[0246] 作为例子, 施行下面的组合。

[0247] 在一个实施方案中, F_{c} 为酯官能团, G_{c1} 和 G_{c2} 为酯官能团, R_{c}' 为二醇酸, 并且 Hy_{c1} 为源自疏水性醇的基团和 Hy_{c2} 为源自疏水性酸的基团。

[0248] 在一个实施方案中, F_{c} 为酯官能团, G_{c1} 和 G_{c2} 为酰胺官能团, R_{c}' 为酸醇胺, 并且 Hy_{c1} 为源自疏水性酸的基团和 Hy_{c2} 为源自疏水性胺的基团。

[0249] 在一个实施方案中, F_{c} 为酰胺官能团, G_{c1} 和 G_{c2} 为酯官能团, R_{c}' 为酸醇胺, 并且 Hy_{c1} 为源自疏水性醇的基团和 Hy_{c2} 为源自疏水性酸的基团。

[0250] 在一个实施方案中, F_{c} 为酰胺官能团, G_{c1} 和 G_{c2} 为酰胺官能团, R_{c}' 为二胺酸, 并且 Hy_{c1} 为源自疏水性酸的基团和 Hy_{c2} 为源自疏水性胺的基团。

[0251] 在一个实施方案中, F_{h} 为氨基甲酸酯官能团, G_{h1} 和 G_{h2} 为酯官能团, R_{h}' 为酸醇胺, 并且 Hy_{h1} 为源自疏水性醇的基团和 Hy_{h2} 为源自疏水性酸的基团。

[0252] 在一个实施方案中, F_{h} 为氨基甲酸酯官能团, G_{h1} 和 G_{h2} 为酰胺官能团, R_{h}' 为二酰胺, 并且 Hy_{h1} 为源自疏水性酸的基团和 Hy_{h2} 为源自疏水性胺的基团。

[0253] 在一个实施方案中, F_{h} 为氨基甲酸酯官能团, G_{h1} 和 G_{h2} 为氨基甲酸酯官能团, R_{h}' 为二胺醇, 并且 Hy_{h1} 为源自疏水性醇的基团和 Hy_{h2} 为源自疏水性胺的基团。

[0254] 在一个实施方案中, 根据本发明的多糖携带两个基团 Hy_{c1} 和 Hy_{c2} 或者 Hy_{h1} 和 Hy_{h2} , 它们是相同的, 或者是不同的, 但具有相同的反应性官能团, 并且键 G_{c1} 和 G_{c2} 或者 G_{h1} 和 G_{h2} 是不同的。

[0255] 作为例子, 施行下面的组合。

[0256] 在一个实施方案中, F_{c} 为酯官能团, G_{c1} 为酯官能团, R_{c}' 为二醇胺, G_{c2} 为酰胺官能团, 并且 Hy_{c1} 和 Hy_{c2} 为源自疏水性酸的基团。

[0257] 在一个实施方案中, F_{c} 为酯官能团, G_{c1} 为酯官能团, R_{c}' 为醇酸胺, G_{c2} 为氨基甲酸酯官能团, 并且 Hy_{c1} 和 Hy_{c2} 为源自疏水性醇的基团。

[0258] 在一个实施方案中, F_{c} 为酰胺官能团, G_{c1} 为酯官能团, R_{c}' 为二胺醇, G_{c2} 为酰胺官能团, 并且 Hy_{c1} 和 Hy_{c2} 为源自疏水性酸的基团。

[0259] 在一个实施方案中, F_{c} 为酰胺官能团, G_{c1} 为酯官能团, R_{c}' 为二胺酸, G_{c2} 为氨基甲酸酯官能团, 并且 Hy_{c1} 和 Hy_{c2} 为源自疏水性醇的基团。

[0260] 在一个实施方案中, F_{c} 为酯官能团, G_{c1} 为酰胺官能团, R_{c}' 为二醇酸, G_{c2} 为氨基甲

酸酯官能团,并且 Hy_{c1} 和 Hy_{c2} 为源自疏水性胺的基团。

[0261] 在一个实施方案中, F_h 为氨基甲酸酯官能团, G_{h1} 为酯官能团, $R_{h'}$ 为二胺醇, G_{h2} 为酰胺官能团,并且 Hy_{h1} 和 Hy_{h2} 为源自疏水性酸的基团。

[0262] 在一个实施方案中, F_h 为氨基甲酸酯官能团, G_{h1} 为酯官能团, $R_{h'}$ 为二胺酸, G_{h2} 为氨基甲酸酯官能团,并且 Hy_{h1} 和 Hy_{h2} 为源自疏水性醇的基团。

[0263] 在一个实施方案中, F_h 为氨基甲酸酯官能团, G_{h1} 为酰胺官能团, $R_{h'}$ 为醇酸胺, G_{h2} 为氨基甲酸酯官能团,并且 Hy_{h1} 和 Hy_{h2} 为源自疏水性胺的基团。

[0264] 在一个实施方案中,根据本发明的多糖携带两个基团 Hy_{c1} 和 Hy_{c2} 或者 Hy_{h1} 和 Hy_{h2} , 它们是不同的,并且键 G_{c1} 和 G_{c2} 或者 G_{h1} 和 G_{h2} 是不同的。

[0265] 作为例子,施行下面的组合。

[0266] 在一个实施方案中, F_c 为酯官能团, G_{c1} 为酯官能团, $R_{c'}$ 为二醇胺并且 Hy_{c1} 为源自疏水性酸的基团, G_{c2} 为氨基甲酸酯官能团并且 Hy_{c2} 为源自疏水性醇的基团。

[0267] 在一个实施方案中, F_c 为酯官能团, G_{c1} 为酯官能团, $R_{c'}$ 为酸醇胺并且 Hy_{c1} 为源自疏水性醇的基团, G_{c2} 为酰胺官能团并且 Hy_{c2} 为源自疏水性酸的基团。

[0268] 在一个实施方案中, F_c 为酯官能团, G_{c1} 为酰胺官能团, $R_{c'}$ 为醇二胺并且 Hy_{c1} 为源自疏水性酸的基团, G_{c2} 为氨基甲酸酯官能团并且 Hy_{c2} 为源自疏水性醇的基团。

[0269] 在一个实施方案中, F_c 为酯官能团, G_{c1} 为酯官能团, $R_{c'}$ 为醇二酸并且 Hy_{c1} 为源自疏水性醇的基团, G_{c2} 为酰胺官能团并且 Hy_{c2} 为源自疏水性胺的基团。

[0270] 在一个实施方案中, F_c 为酯官能团, G_{c1} 为酯官能团, $R_{c'}$ 为二醇酸并且 Hy_{c1} 为源自疏水性酸的基团, G_{c2} 为酰胺官能团并且 Hy_{c2} 为源自疏水性胺的基团。

[0271] 在一个实施方案中, F_c 为酯官能团, G_{c1} 为酰胺官能团, $R_{c'}$ 为二醇胺并且 Hy_{c1} 为源自疏水性酸的基团, G_{c2} 为氨基甲酸酯官能团并且 Hy_{c2} 为源自疏水性胺的基团。

[0272] 在一个实施方案中, F_c 为酯官能团, G_{c1} 为酯官能团, $R_{c'}$ 为三醇并且 Hy_{c1} 为源自疏水性酸的基团, G_{c2} 为氨基甲酸酯官能团并且 Hy_{c2} 为源自疏水性胺的基团。

[0273] 在一个实施方案中, F_c 为酯官能团, G_{c1} 为酯官能团, $R_{c'}$ 为酸二醇并且 Hy_{c1} 为源自疏水性醇的基团, G_{c2} 为氨基甲酸酯官能团并且 Hy_{c2} 为源自疏水性胺的基团。

[0274] 在一个实施方案中, F_c 为酰胺官能团, G_{c1} 为酯官能团, $R_{c'}$ 为二氨基酸并且 Hy_{c1} 为源自疏水性醇的基团, G_{c2} 为酰胺官能团并且 Hy_{c2} 为源自疏水性酸的基团。

[0275] 在一个实施方案中, F_c 为酰胺官能团, G_{c1} 为酯官能团, $R_{c'}$ 为醇二胺并且 Hy_{c1} 为源自疏水性酸的基团, G_{c2} 为氨基甲酸酯官能团并且 Hy_{c2} 为源自疏水性醇的基团。

[0276] 在一个实施方案中, F_c 为酰胺官能团, G_{c1} 为酰胺官能团, $R_{c'}$ 为三胺并且 Hy_{c1} 为源自疏水性酸的基团, G_{c2} 为氨基甲酸酯官能团并且 Hy_{c2} 为源自疏水性醇的基团。

[0277] 在一个实施方案中, F_c 为酰胺官能团, G_{c1} 为酯官能团, $R_{c'}$ 为二酸胺并且 Hy_{c1} 为源自疏水性醇的基团, G_{c2} 为酰胺官能团并且 Hy_{c2} 为源自疏水性胺的基团。

[0278] 在一个实施方案中, F_c 为酰胺官能团, G_{c1} 为酯官能团, $R_{c'}$ 为醇酸胺并且 Hy_{c1} 为源自疏水性酸的基团, G_{c2} 为酰胺官能团并且 Hy_{c2} 为源自疏水性胺的基团。

[0279] 在一个实施方案中, F_c 为酰胺官能团, G_{c1} 为酰胺官能团, $R_{c'}$ 为醇二胺并且 Hy_{c1} 为源自疏水性酸的基团, G_{c2} 为氨基甲酸酯官能团并且 Hy_{c2} 为源自疏水性胺的基团。

[0280] 在一个实施方案中, F_c 为酰胺官能团, G_{c1} 为酯官能团, $R_{c'}$ 为二醇胺并且 Hy_{c1} 为源

自疏水性酸的基团, G_{c2} 为氨基甲酸酯官能团并且 Hy_{c2} 为源自疏水性胺的基团。

[0281] 在一个实施方案中, F_c 为酰胺官能团, G_{c1} 为酯官能团, $R_{c'}$ 为酸醇胺并且 Hy_{c1} 为源自疏水性醇的基团, G_{c2} 为氨基甲酸酯官能团并且 Hy_{c2} 为源自疏水性胺的基团。

[0282] 在一个实施方案中, F_h 为氨基甲酸酯官能团, G_{h1} 为酯官能团, $R_{h'}$ 为二氨基酸并且 Hy_{h1} 为源自疏水性醇的基团, G_{h2} 为酰胺官能团并且 Hy_{h2} 为源自疏水性酸的基团。

[0283] 在一个实施方案中, F_h 为氨基甲酸酯官能团, G_{h1} 为酯官能团, $R_{h'}$ 为醇二胺并且 Hy_{h1} 为源自疏水性酸的基团, G_{h2} 为氨基甲酸酯官能团并且 Hy_{h2} 为源自疏水性醇的基团。

[0284] 在一个实施方案中, F_h 为氨基甲酸酯官能团, G_{h1} 为酰胺官能团, $R_{h'}$ 为三胺并且 Hy_{h1} 为源自疏水性酸的基团, G_{h2} 为氨基甲酸酯官能团并且 Hy_{h2} 为源自疏水性醇的基团。

[0285] 在一个实施方案中, F_h 为氨基甲酸酯官能团, G_{h1} 为酯官能团, $R_{h'}$ 为二酸胺并且 Hy_{h1} 为源自疏水性醇的基团, G_{h2} 为酰胺官能团并且 Hy_{h2} 为源自疏水性胺的基团。

[0286] 在一个实施方案中, F_h 为氨基甲酸酯官能团, G_{h1} 为酯官能团, $R_{h'}$ 为醇酸胺并且 Hy_{h1} 为源自疏水性酸的基团, G_{h2} 为酰胺官能团并且 Hy_{h2} 为源自疏水性胺的基团。

[0287] 在一个实施方案中, F_h 为氨基甲酸酯官能团, G_{h1} 为酰胺官能团, $R_{h'}$ 为醇二胺并且 Hy_{h1} 为源自疏水性酸的基团, G_{h2} 为氨基甲酸酯官能团并且 Hy_{h2} 为源自疏水性胺的基团。

[0288] 在一个实施方案中, F_h 为氨基甲酸酯官能团, G_{h1} 为酯官能团, $R_{h'}$ 为二醇胺并且 Hy_{h1} 为源自疏水性酸的基团, G_{h2} 为氨基甲酸酯官能团并且 Hy_{h2} 为源自疏水性胺的基团。

[0289] 在一个实施方案中, F_h 为氨基甲酸酯官能团, G_{h1} 为酯官能团, $R_{h'}$ 为酸醇胺并且 Hy_{h1} 为源自疏水性醇的基团, G_{h2} 为氨基甲酸酯官能团并且 Hy_{h2} 为源自疏水性胺的基团。

[0290] 所述多糖可以具有 5-10000 的聚合度 m 。

[0291] 在一个实施方案中, 所述多糖具有 10-1000 的聚合度 m 。

[0292] 在另一个实施方案中, 所述多糖具有 10-500 的聚合度 m 。

[0293] 本发明还涉及根据本发明的多糖的合成。

[0294] 本发明还涉及包含羧基的多糖的合成, 所述羧基中至少一个通过至少两个相同或不同的、标注为 Hy_{c1} 和 Hy_{c2} 和 / 或 Hy_{h1} 和 Hy_{h2} 的疏水基团进行官能化。

[0295] 当所述多糖选自通式 II、III、IV 的多糖时, 所述合成包括获得含氨基的中间体 $[Hy_c-G_c]_{rc}-R_c-NH_2$ 或铵盐 $[Hy_c-G_c]_{rc}-R_c-NH_3^+$ (其抗衡离子为选自负卤离子、硫酸根、磺酸根、羧酸根的阴离子) 的步骤, 和将该含氨基的中间体嫁接到多糖的羧基官能团上的步骤, 其中 R_c 、 G_c 、 Hy_c 和 r_c 符合上面给出的定义。

[0296] 在一个实施方案中, 该多糖的羟基转化为“至少 15 个羧基官能团 / 100 个糖单元”的步骤通过将式 $Q-L'$ 的化合物的嫁接到该多糖的“至少 15 个羟基官能团 / 100 个糖单元”上来进行, 其中 $Q-L'$ 为链串 $Q-L$ 的前体, Q 和 L 符合上面给出的定义。

[0297] 在一个优选的实施方案中, 式 $[Hy_c-G_c]_{rc}-R_c-NH_2$ 或 $[Hy_c-G_c]_{rc}-R_c-NH_3^+$ 的含氨基的中间体通过式 $[G']_{rc}-R_c-NH_2$ 的化合物 (其中 G' 为羧酸、胺或醇官能团) 与疏水性化合物的反应性官能团的反应来获得, 其中 R_c 、 G_c 、 Hy_c 和 r_c 符合上面给出的定义。

[0298] 还可以采用本领域技术人员熟知的其他合成方法, 例如使用碳二亚胺的方法。

[0299] 如果需要, 在该获得含氨基的中间体的步骤中使用本领域技术人员熟知的保护 / 去保护技术。

[0300] 优选地, 将含氨基的中间体嫁接到该多糖的羧基上的步骤在有机介质中进行。

[0301] 当所述多糖选自通式 V、VI、VII 的多糖时,所述合成包括获得含氨基的中间体 $[\text{Hy}_h-\text{G}_h]_{rh}-\text{R}_h-\text{NH}_2$ 或铵盐 $[\text{Hy}_h-\text{G}_h]_{rh}-\text{R}_h-\text{NH}_3^+$ (其抗衡离子为选自负卤离子、硫酸根、磷酸根、羧酸根的阴离子) 的步骤,和将该含氨基的中间体嫁接到多糖的羟基上的步骤,其中 R_h 、 G_h 、 Hy_h 和 r_h 符合上面给出的定义。

[0302] 在一个实施方案中,该多糖的羟基转化为“至少 15 个羧基 /100 个糖单元”的步骤通过将式 Q-L' 的化合物的嫁接到该多糖的“至少 15 个羟基 /100 个糖单元”上来进行,其中 Q-L' 为链串 Q-L 的前体, Q 和 L 符合上面给出的定义。

[0303] 在一个优选的实施方案中,式 $[\text{Hy}_h-\text{G}_h]_{rh}-\text{R}_h-\text{NH}_2$ 或 $[\text{Hy}_h-\text{G}_h]_{rh}-\text{R}_h-\text{NH}_3^+$ 的含氨基的中间体通过式 $[\text{G}_h']_{rh}-\text{R}_h-\text{NH}_2$ 的化合物(其中 G_h' 为羧酸、胺或醇官能团)与疏水性化合物的反应性官能团的反应来获得,其中 R_h 、 G_h 、 Hy_h 和 r_h 符合上面给出的定义。

[0304] 还可以采用本领域技术人员熟知的其他合成方法,例如使用碳二亚胺的方法。

[0305] 如果需要,在该获得含氨基的中间体的步骤中使用本领域技术人员熟知的保护 / 去保护技术。

[0306] 优选地,将含氨基的中间体嫁接到该多糖的羧基上的步骤在有机介质中进行。

[0307] 在一个实施方案中,本发明涉及选自下列多糖的多糖:

[0308] - 通过天冬氨酸二己酯进行修饰的右旋糖酐甲基羧酸钠。

[0309] - 通过天冬氨酸二苄酯进行修饰的右旋糖酐甲基羧酸钠。

[0310] - 通过天冬氨酸二月桂酯进行修饰的右旋糖酐甲基羧酸钠(10kDa 右旋糖酐)。

[0311] - 通过 3-氨基-1,2-丙二醇二月桂酸酯进行修饰的右旋糖酐甲基羧酸钠。

[0312] - 通过天冬氨酸二辛酯进行修饰的右旋糖酐甲基羧酸钠。

[0313] - 通过天冬氨酸二月桂酯进行修饰的右旋糖酐甲基羧酸钠(5kDa 右旋糖酐)。

[0314] - 通过 2-[(2-十二烷酰基氨基-6-十二烷酰基氨基)己酰基氨基]乙胺进行修饰的右旋糖酐甲基羧酸钠。

[0315] - 通过天冬氨酸二辛酯进行修饰的右旋糖酐琥珀酸钠。

[0316] - 通过 2,2',2''-(氨基-双[甲基-苯乙酸酯])乙基-苯乙酸酯进行修饰的右旋糖酐甲基羧酸钠。

[0317] - 通过 2-氨基-3-辛酰氧基-丙酸苄酯进行修饰的右旋糖酐甲基羧酸钠。

[0318] - 通过天冬氨酸二辛酯进行修饰的右旋糖酐氨基甲酸酯 N-甲基羧酸钠。

[0319] - 通过氨基甲酸酯 N-甲基羧酸钠和氨基甲酸酯天冬氨酸二己酯进行修饰的右旋糖酐。

[0320] - 通过二月桂胺谷氨酸酰胺进行修饰的右旋糖酐甲基羧酸钠。

[0321] - 通过二(2-十二烷酰胺-乙胺)天冬氨酸酰胺进行修饰的右旋糖酐甲基羧酸钠。

[0322] 实施例 1:通过天冬氨酸二己酯进行修饰的右旋糖酐甲基羧酸钠(聚合物 1)

[0323] 将 16g (即 296mmol 的羟基)具有大约 40kg/mol 的重均摩尔质量的右旋糖酐 (Pharmacosmos)以 42g/L 溶解在水中。向该溶液中添加 30mL 10N NaOH (296mmol NaOH)。将混合物带至 35°C,随后添加 46g (396mmol) 氯乙酸钠。将反应介质的温度以 0.5°C / 分钟带至 60°C,随后维持在 60°C 100 分钟。用 200mL 水稀释反应介质,用乙酸中和,并且通过在 5kD 的 PES 膜上逆 6 体积的水进行超滤来施行纯化。最终的溶液通过干提取物来进行计量,以测定聚合物的浓度;随后通过在 50/50 (V/V)的水 / 丙酮中的酸 / 碱含量测定来进行

计量,以测定转化为甲基羧酸根的程度。

[0324] 根据干提取物:[聚合物]=31.5mg/g。

[0325] 根据酸/碱含量测定:羟基转化为甲基羧酸根的程度/糖基元为1.07。

[0326] 使右旋糖酐甲基羧酸钠溶液通过 Purolite 树脂(阴离子的)以获得右旋糖酐甲基羧酸,其然后冻干18小时。

[0327] 根据在专利(Kenji, M 等人, US4826818)中所描述的方法来获得天冬氨酸二己酯,对甲苯磺酸盐。

[0328] 将10g 右旋糖酐甲基羧酸(即47.76mmol 的甲基羧酸)以60g/L 溶解在DMF 中,随后冷却至0℃。将2.0g 天冬氨酸二己酯对甲苯磺酸盐(4.46mmol)以100g/L 悬浮在DMF 中。然后,向该悬浮液中添加0.45g 三乙胺(4.46mmol)。一旦聚合物溶液达到0℃,随即添加NMM (1.35g, 13.39mmol)在DMF 中的溶液(530g/L)和1.45g (13.39mmol) EtOCOC1。在反应10 分钟后,添加天冬氨酸二己酯的悬浮液。然后,将该介质维持在10℃ 45 分钟。然后,将该介质加热至30℃。在该反应介质中添加咪唑溶液(3.04g, 在9mL 水中)和52mL 水。将该聚合物溶液在10kD PES 膜上逆15 体积的0.9%NaCl 溶液和5 体积的水进行超滤。通过干提取物来测定聚合物溶液的浓度。将一部分溶液冻干,并且在D₂O 中通过¹H NMR 进行分析,以测定转化为天冬氨酸二己酯酰胺的羧基的比率。

[0329] 根据干提取物:[聚合物1]=31.1mg/g。

[0330] 根据¹H NMR :酸通过天冬氨酸二己酯进行官能化的程度/糖单元为0.075。

[0331] 实施例2 :通过天冬氨酸二己酯进行修饰的右旋糖酐甲基羧酸钠(聚合物2)

[0332] 根据在专利(Kenji, M 等人, US4826818)中所描述的方法来获得天冬氨酸二己酯,对甲苯磺酸盐。

[0333] 通过与在实施例1 中所描述的方法相似的方法,获得通过天冬氨酸二己酯进行修饰的右旋糖酐甲基羧酸钠。

[0334] 根据干提取物:[聚合物2]=35mg/g。

[0335] 根据¹H NMR :酸通过天冬氨酸二己酯进行官能化的程度为0.085。实施例3 :通过天冬氨酸二月桂酯进行修饰的右旋糖酐甲基羧酸钠(10kDa 右旋糖酐)(聚合物3)

[0336] 根据在专利(Kenji, M 等人, US4826818)中所描述的方法来获得天冬氨酸二月桂酯,对甲苯磺酸盐。

[0337] 通过与在实施例1 中所描述的方法相似的方法,获得通过天冬氨酸二月桂酯进行修饰的、通过使用具有大约10kg/mol 的重均分子质量的右旋糖酐(Pharmacosmos) 根据在实施例1 中所描述的方法合成的右旋糖酐甲基羧酸钠。

[0338] 根据干提取物:[聚合物3]=17.8mg/g。

[0339] 根据¹H NMR :酸通过天冬氨酸二月桂酯进行官能化的程度为0.05。实施例4 :通过3-氨基-1,2-丙二醇二月桂酸酯进行修饰的右旋糖酐甲基羧酸钠(聚合物4)

[0340] 根据在专利(Kenji, M 等人, US4826818)中所描述的方法来获得3-氨基-1,2-丙二醇二月桂酸酯,对甲苯磺酸盐。

[0341] 通过与在实施例1 中所描述的方法相似的方法,获得通过3-氨基-1,2-丙二醇二月桂酸酯进行修饰的右旋糖酐甲基羧酸钠。

[0342] 根据干提取物:[聚合物4]=18.5mg/g。

[0343] 根据 ^1H NMR :酸通过 3-氨基-1,2-丙二醇二月桂酸酯进行官能化的程度 / 糖单元为 0.045。

[0344] 实施例 5 :通过天冬氨酸二辛酯进行修饰的右旋糖酐甲基羧酸钠(聚合物 5)

[0345] 根据在专利(Kenji, M 等人, US4826818)中所描述的方法来获得天冬氨酸二辛酯, 对甲苯磺酸盐。

[0346] 通过与在实施例 1 中所描述的方法相似的方法, 获得通过天冬氨酸二辛酯进行修饰的、通过使用具有大约 10kg/mol 的重均分子质量的右旋糖酐(Pharmacosmos)根据在实施例 1 中所描述的方法合成的右旋糖酐甲基羧酸钠。

[0347] 根据干提取物:[聚合物 5]=22.2mg/g。

[0348] 根据 ^1H NMR :酸通过天冬氨酸二辛酯进行官能化的程度为 0.05。实施例 6 :通过天冬氨酸二月桂酯进行修饰的右旋糖酐甲基羧酸钠(5kDa 右旋糖酐)(聚合物 6)

[0349] 根据在专利(Kenji, M 等人, US4826818)中所描述的方法来获得天冬氨酸二月桂酯, 对甲苯磺酸盐。

[0350] 通过与在实施例 1 中所描述的方法相似的方法, 获得通过天冬氨酸二月桂酯进行修饰的、通过使用具有大约 5kg/mol 的重均分子质量的右旋糖酐(Pharmacosmos)根据在实施例 1 中所描述的方法合成的右旋糖酐甲基羧酸钠。

[0351] 根据干提取物:[聚合物 6]=8.9mg/g。

[0352] 根据 ^1H NMR :酸通过天冬氨酸二月桂酯进行官能化的程度为 0.05。

[0353] 实施例 7 :通过 2-[(2-十二烷酰基氨基-6-十二烷酰基氨基)己酰基氨基]乙胺进行修饰的右旋糖酐甲基羧酸钠(聚合物 7)

[0354] 根据在出版物(Pal, A 等人, Tetrahedron 2007, 63, 7334-7348)中所描述的方法, 从 L-赖氨酸乙酯盐酸盐(Bachem)和十二烷酸(Sigma)开始来获得 N, N-双(十二烷酰基)赖氨酸。

[0355] 根据在出版物(Paul, R 等人, J. Org. Chem. 1962, 27, 2094-2099 和 Dale, D. J. 等人, Org. Process Res. Dev. 2002, 6, 767-772)中所描述的方法, 从 N, N-双(十二烷酰基)赖氨酸和乙二胺(Roth)开始来获得 2-[(2-十二烷酰基氨基-6-十二烷酰基氨基)己酰基氨基]乙胺, 盐酸盐。

[0356] 通过与在实施例 1 中所描述的方法相似的方法, 获得通过 2-[(2-十二烷酰基氨基-6-十二烷酰基氨基)己酰基氨基]乙胺进行修饰的、通过使用具有大约 10kg/mol 的重均分子质量的右旋糖酐(Pharmacosmos)根据在实施例 1 中所描述的方法合成的右旋糖酐甲基羧酸钠。

[0357] 根据干提取物:[聚合物 7]=16.9mg/g。

[0358] 根据 ^1H NMR :酸通过 2-[(2-十二烷酰基氨基-6-十二烷酰基氨基)己酰基氨基]乙胺进行官能化的程度为 0.02。

[0359] 实施例 8 :通过天冬氨酸二辛酯进行修饰的右旋糖酐琥珀酸钠(聚合物 8)

[0360] 根据在专利(Kenji, M 等人, US4826818)中所描述的方法来获得天冬氨酸二辛酯, 对甲苯磺酸盐。

[0361] 根据在 Sanchez-Chaves 等人的文章(Sanchez-Chaves, Manuel 等人, Polymer 1998, 39(13), 2751-2757)中所描述的方法, 从右旋糖酐 10 (Pharmacosmos) 开始来获得右

旋糖酐琥珀酸钠。根据在 $D_2O/NaOD$ 中的 ^1H NMR, 羧基 / 糖苷单元的比率为 1.41。

[0362] 通过与在实施例 1 中所描述的方法相似的方法, 获得通过天冬氨酸二辛酯进行修饰的右旋糖酐琥珀酸钠。

[0363] 根据干提取物:[聚合物 8]=19.3mg/g。

[0364] 根据 ^1H NMR: 酸通过天冬氨酸二辛酯进行官能化的程度 / 糖单元为 0.05。

[0365] 实施例 9: 通过 2, 2', 2''-(氨基-双[甲基-苯乙酸酯])乙基-苯乙酸酯进行修饰的右旋糖酐甲基羧酸钠(聚合物 9)

[0366] 根据在专利(Kenji, M 等人, US4826818)中所描述的方法, 从 2-氨基-2-(羟甲基)-1, 3-丙二醇(Tris)(Aldrich)和苯乙酸(Aldrich)开始来获得 2, 2', 2''-(氨基-双[甲基-苯乙酸酯])乙基-苯乙酸酯, 对甲苯磺酸盐。

[0367] 通过与在实施例 1 中所描述的方法相似的方法, 获得通过 2, 2', 2''-(氨基-双[甲基-苯乙酸酯])乙基-苯乙酸酯进行修饰的、通过使用具有大约 10kg/mol 的重均分子质量的右旋糖酐(Pharmacosmos)根据在实施例 1 中所描述的方法合成的右旋糖酐甲基羧酸钠。

[0368] 根据干提取物:[聚合物 9]=15.4mg/g。

[0369] 根据 ^1H NMR: 酸通过 2, 2', 2''-(氨基-双[甲基-苯乙酸酯])乙基-苯乙酸酯进行官能化的程度为 0.04。

[0370] 实施例 10: 通过 2-氨基-3-辛酰氧基-丙酸苄酯进行修饰的右旋糖酐甲基羧酸钠(聚合物 10)

[0371] 根据在专利(Kenji, M 等人, US4826818)中所描述的方法, 从 L-丝氨酸苄酯盐酸盐和辛酸开始来获得 2-氨基-3-辛酰氧基-丙酸苄酯, 对甲苯磺酸盐。

[0372] 通过与在实施例 1 中所描述的方法相似的方法, 获得通过 2-氨基-3-辛酰氧基-丙酸苄酯进行修饰的、通过使用具有大约 10kg/mol 的重均分子质量的右旋糖酐(Pharmacosmos)根据在实施例 1 中所描述的方法合成的右旋糖酐甲基羧酸钠。

[0373] 根据干提取物:[聚合物 10]=21.2mg/g。

[0374] 根据 ^1H NMR: 酸通过 2-氨基-3-辛酰氧基-丙酸苄酯进行官能化的程度 / 糖单元为 0.045。

[0375] 实施例 11: 通过天冬氨酸二辛酯进行修饰的右旋糖酐氨基甲酸酯 N-甲基羧酸钠(聚合物 11)

[0376] 根据在专利(Kenji, M 等人, US4826818)中所描述的方法来获得天冬氨酸二辛酯, 对甲苯磺酸盐。

[0377] 将 11.5g (即 0.21mol 的羟基)具有大约 10kg/mol 的重均摩尔质量的右旋糖酐(Bachem)溶解在 DMF/DMSO 混合物中。在搅拌下将混合物带至 130°C, 并逐步地引入 13.75g (0.11mol) 异氰酸根合乙酸乙酯。在反应 1 小时后, 将该介质在水中进行稀释, 并且通过在 5kD 的 PES 膜上逆 0.1N NaOH、0.9%NaCl 和水进行渗滤来施行纯化。最终的溶液通过干提取物来进行计量, 以测定聚合物的浓度; 随后通过在 50/50 (V/V) 的水 / 丙酮中的酸 / 碱含量测定来进行计量, 以测定羟基转化为氨基甲酸酯 N-甲基羧酸根的程度。

[0378] 根据干提取物:[聚合物]=38.9mg/g。

[0379] 根据酸 / 碱含量测定: 羟基转化为氨基甲酸酯 N-甲基羧酸根官能团的程度 / 糖基

元为 1.08。

[0380] 使右旋糖酐氨基甲酸酯 N-甲基羧酸钠溶液通过 Purolite 树脂(阴离子的)以获得右旋糖酐氨基甲酸酯 N-甲基羧酸,其然后冻干 18 小时。

[0381] 将 5g 右旋糖酐氨基甲酸酯 N-甲基羧酸(即 20mmol 的 N-甲基羧酸)以 50g/L 溶解在 DMF 中,随后冷却至 0℃。将 0.95g 天冬氨酸二辛酯对甲苯磺酸盐(0.18mmol)以 100g/L 悬浮在 DMF 中。然后,向该悬浮液中添加 0.02g 三乙胺(0.18mmol)。然后,添加 2.22g(22mmol) NMM 和 2.38g(22mmol) EtOCOC1。在反应 10 分钟后,添加天冬氨酸二辛酯的悬浮液。然后,将该介质维持在 10℃ 45 分钟。然后,将该介质加热至 50℃。在 30℃ 下,添加 600g/L 的咪唑水溶液和 25mL 水。在 50℃ 下搅拌 1 小时 30 分钟后,将所获得的溶液在 10kDPES 膜上逆 0.1N NaOH、0.9%NaCl 和水进行超滤。通过干提取物来测定聚合物溶液的浓度。将一部分溶液冻干,并且在 D₂O 中通过 ¹H NMR 进行分析,以测定转化为天冬氨酸二辛酯酰胺的羧基的比率。

[0382] 根据干提取物:[聚合物 11]=21.2mg/g。

[0383] 根据 ¹H NMR:酸通过天冬氨酸二辛酯进行官能化的程度/糖单元为 0.09。

[0384] 实施例 12:通过氨基甲酸酯 N-甲基羧酸钠和氨基甲酸酯天冬氨酸二己酯进行修饰的右旋糖酐(聚合物 12)

[0385] 根据在专利(Kenji, M 等人, US4826818)中所描述的方法来获得天冬氨酸二己酯,对甲苯磺酸盐。

[0386] 根据在出版物(Knöckler, H.-J. 等人, Synlett 1997, 925-928)中所描述的方法,从天冬氨酸二己酯开始来获得 2-异氰酸根合丁二酸二己酯。

[0387] 将 2.7g(即 50mmol 的羟基)具有大约 10kg/mol 的重均摩尔质量的右旋糖酐(Bachem)溶解在 DMF/DMSO 混合物中。在搅拌下将混合物带至 130℃,并逐步地引入 3.2g(25mmol) 异氰酸根合乙酸乙酯,随后 3.9g(8mmol) 2-异氰酸根合丁二酸二己酯。在反应 1 小时后,将该介质在水中进行稀释,并且通过在 5kD 的 PES 膜上逆 0.1N NaOH、0.9%NaCl 和水进行渗滤来施行纯化。最终的溶液通过干提取物来进行计量,以测定聚合物的浓度。将一部分溶液冻干,并且在 D₂O 中通过 ¹H NMR 进行分析,以测定羟基转化为氨基甲酸酯 N-甲基羧酸钠的程度和羟基官能化为氨基甲酸酯天冬氨酸二己酯的程度。

[0388] 根据干提取物:[聚合物 12]=8.2mg/g。

[0389] 根据 ¹H NMR:羟基转化为氨基甲酸酯 N-甲基羧酸钠的程度为 1.1,和羟基官能化为氨基甲酸酯天冬氨酸二己酯的程度为 0.05。

[0390] 实施例 13:通过天冬氨酸二月桂酯进行修饰的右旋糖酐甲基羧酸钠(5kDa 右旋糖酐)(聚合物 13)

[0391] 根据在专利(Kenji, M 等人, US4826818)中所描述的方法来获得天冬氨酸二月桂酯,对甲苯磺酸盐。

[0392] 通过使用具有大约 5kg/mol 的重均分子质量的右旋糖酐(Pharmacosmos),通过重复两次在实施例 1 中所描述的右旋糖酐的甲基羧酸化方法,获得“羟基转化为甲基羧酸根的程度/糖基元”为 1.66 的右旋糖酐甲基羧酸钠。从该右旋糖酐甲基羧酸钠开始,通过与在实施例 1 中所描述的方法相似的方法,获得通过天冬氨酸二月桂酯进行修饰的右旋糖酐甲基羧酸钠。

[0393] 根据干提取物:[聚合物 13]=10.1mg/g。

[0394] 根据 ^1H NMR:酸通过天冬氨酸二月桂酯进行官能化的程度为 0.05。

[0395] 实施例 14:通过二月桂胺谷氨酸酰胺进行修饰的右旋糖酐甲基羧酸钠(聚合物 14)

[0396] 根据在出版物(Pal, A 等人, Tetrahedron 2007, 63, 7334-7348)中所描述的方法, 从 Fmoc-L- 谷氨酸(Bachem)和十二烷胺开始来获得其 α -胺经 Fmoc 保护的二月桂胺 L- 谷氨酸酰胺。然后, 通过在哌啶溶液中进行处理来去除 Fmoc 基团, 以获得二月桂胺谷氨酸酰胺。

[0397] 通过与在实施例 1 中所描述的方法相似的方法, 获得通过二月桂胺谷氨酸酰胺进行修饰的、通过使用具有大约 10kg/mol 的重均分子质量的右旋糖酐(Pharmacosmos) 根据在实施例 1 中所描述的方法合成的右旋糖酐甲基羧酸钠。

[0398] 根据干提取物:[聚合物 14]=15.6mg/g。

[0399] 根据 ^1H NMR:酸通过二月桂胺谷氨酸酰胺进行官能化的程度为 0.07。

[0400] 实施例 15:通过二(2-十二烷酰胺-乙胺)天冬氨酸酰胺进行修饰的右旋糖酐甲基羧酸钠(聚合物 15)

[0401] 根据在专利(Weiner, N. 等人, US2387201)中所描述的方法, 从十二烷酸甲酯(Sigma)和乙二胺(Roth)开始来获得 N-(2-氨基乙基)十二烷酰胺。

[0402] 根据在出版物(Pal, A 等人, Tetrahedron 2007, 63, 7334-7348)中所描述的方法, 从 Fmoc-L- 天冬氨酸(Bachem)和 N-(2-氨基乙基)十二烷酰胺开始来获得其 α -胺经 Fmoc 保护的二(2-十二烷酰胺-乙胺)L- 天冬氨酸酰胺。然后, 通过在哌啶溶液中进行处理来去除 Fmoc 基团, 以获得二(2-十二烷酰胺-乙胺)天冬氨酸酰胺。

[0403] 通过与在实施例 1 中所描述的方法相似的方法, 获得通过二(2-十二烷酰胺-乙胺)天冬氨酸酰胺进行修饰的、通过使用具有大约 5kg/mol 的重均分子质量的右旋糖酐(Pharmacosmos) 根据在实施例 1 中所描述的方法合成的右旋糖酐甲基羧酸钠。

[0404] 根据干提取物:[聚合物 15]=9.2mg/g。

[0405] 根据 ^1H NMR:酸通过二(2-十二烷酰胺-乙胺)天冬氨酸酰胺进行官能化的程度为 0.05。

[0406] 本发明还涉及根据本发明的经官能化的多糖在制备药物组合物中的用途。

[0407] 本发明还涉及药物组合物, 其包含前面所描述的根据本发明的多糖之一和至少一种活性成分。

[0408] 本发明还涉及前面所描述的根据本发明的药物组合物, 其特征在于, 所述活性成分选自蛋白质、糖蛋白、肽和非肽治疗性分子。

[0409] “活性成分”是指以单独的化学实体的形式或者以具有生理学活性的组合的形式产物。所述活性成分可以是外源的, 即它由根据本发明的组合物提供。它还可以是内源的, 例如生长因子, 其将会在瘢痕形成的第一阶段期间分泌到伤口中并且将可以通过根据本发明的组合物而保留在所述伤口上。

[0410] 根据所针对的病理学状况, 将它用于局部或全身的治疗。

[0411] 在局部和全身释放的情况下, 所考虑的施用方式为通过静脉内、皮下、皮内、透皮、肌内、口服、鼻、阴道、眼、颊、肺等的途径。

[0412] 根据本发明的药物组合物要么以液体的形式(以水溶液)存在,要么以粉末、植入物或薄膜的形式存在。此外,它们还包含本领域技术人员熟知的常规的药学赋形剂。

[0413] 根据病理学状况和施用方式,所述药物组合物有利地可以另外还包含允许将它们配制成凝胶、海绵、可注射的溶液、可饮用的溶液、冻干片(lyoc)等形式的赋形剂。

[0414] 本发明还涉及前面所描述的根据本发明的药物组合物,其特征在于,所述药物组合物是可以以支架、可植入型生物材料的薄膜或“涂层”、植入物的形式进行施用的。