



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 111565710 A

(43)申请公布日 2020.08.21

(21)申请号 201880085885.6

里夏尔·沙尔韦

(22)申请日 2018.12.07

尼古拉斯·劳伦特

(30)优先权数据

18181028.4 2018.06.29 EP

62/606,139 2017.12.07 US

(74)专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限公司 11227

代理人 郑斌 刘振佳

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2020.07.08

(51)Int.Cl.

A61K 9/08(2006.01)

A61K 45/00(2006.01)

A61K 38/22(2006.01)

A61K 47/34(2017.01)

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2018/083964 2018.12.07

A61P 3/10(2006.01)

C08G 69/10(2006.01)

(87)PCT国际申请的公布数据

W02019/110797 FR 2019.06.13

(71)申请人 阿道恰公司

地址 法国里昂

(72)发明人 陈友平 罗曼·诺埃尔

亚历山大·盖斯勒 沃尔特·罗格

权利要求书9页 说明书118页 附图1页

(54)发明名称

包含胰淀素、胰淀素受体激动剂或胰淀素类似物以及共聚氨基酸的呈可注射水溶液形式的组合物

(57)摘要

本发明涉及一种呈可注射水溶液形式的组合物,其中pH包括6.0至8.0,所述组合物包含至少:a)胰淀素、胰淀素受体激动剂或胰淀素类似物;b)带有羧酸根电荷和疏水基Hy的共聚氨基酸,其特征在于,所述组合物不包含其中等电点pI包括5.8至8.5的基础胰岛素。本发明还涉及一种组合物,其特征在于,其还包含餐时胰岛素。

1. 呈可注射水溶液形式的组合物,其中pH包括6.0至8.0,所述组合物包含至少:

-胰淀素、胰淀素受体激动剂或胰淀素类似物;

-带有羧酸根电荷和至少一个根据式X的疏水基-Hy的共聚氨基酸,所述共聚氨基酸选自根据式I的共聚氨基酸:



式I

其中:

$-j \geq 1; 0 \leq j' \leq n' - 1$ 且 $j + j' \geq 1$, 并且 $k \geq 2$

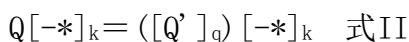
-所述根据式I的共聚氨基酸带有至少一个疏水基-Hy、羧酸根电荷并且由至少两条通过至少二价直链或支链基团或间隔基 $Q[-*]_k$ 结合在一起的谷氨酸或天冬氨酸单元链PLG组成,所述基团或间隔基由以下项组成:包含一个或多个选自由氮和氧原子组成的组的杂原子和/或带有一个或多个由氮和氧基团组成的杂原子的烷基链,以及/或者带有一个或多个由氮和氧原子组成的杂原子和/或羧基官能团的基团。

-所述基团或间隔基 $Q[-*]_k$ 通过酰胺官能团与至少两个谷氨酸或天冬氨酸单元链PLG结合,并且

-所述酰胺键结合与所述至少两条谷氨酸或天冬氨酸单元链结合的所述基团或间隔基 $Q[-*]_k$ 由分别由所述基团或间隔基 $Q[-*]_k$ 的前体 Q' 或由谷氨酸或天冬氨酸单元所带的胺官能团与酸官能团之间的反应产生,

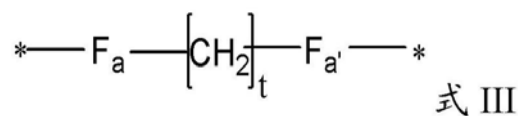
-所述疏水基-Hy与末端“氨基酸”单元结合,且此时 $j \geq 1$,或者与由所述谷氨酸或天冬氨酸单元链PLG中的一条链所带的羧基官能团结合,且此时 $j' = n' - 1$,并且 $n' - 1$ 是带有疏水基-Hy的单体单元的平均数。

2. 根据权利要求1所述的组合物,其特征在于,所述基团或间隔基 $Q[-*]_k$ 选自根据式II的基团:



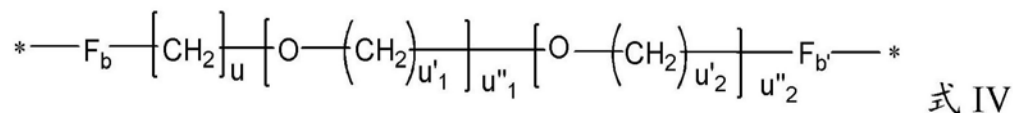
其中 $1 \leq q \leq 5$ 。

3. 根据前述权利要求中任一项所述的组合物,其特征在于,所述基团 Q' 相同或不同,选自自由根据下式III至VII的基团组成的组,以通过以下形成 $Q[-*]_k$



其中 $1 \leq t \leq 8$

根据式IV的基团:



其中:

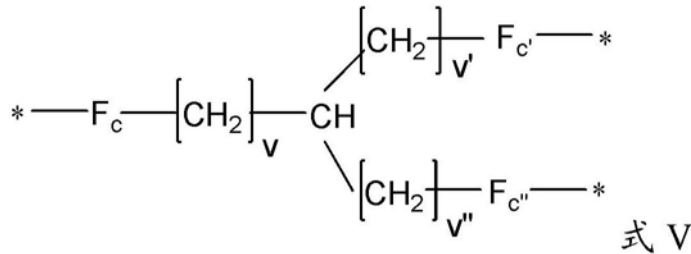
u''_1 或 u''_2 中的至少一者不同于0。

如果 $u''_1 \neq 0$,则 $u'_1 \neq 0$,并且如果 $u''_2 \neq 0$,则 $u'_2 \neq 0$,

u'_1 和 u'_2 相同或不同,

- 2 ≤ u ≤ 4,
- 0 ≤ u'₁ ≤ 4,
- 0 ≤ u''₁ ≤ 4,
- 0 ≤ u'₂ ≤ 4,
- 0 ≤ u''₂ ≤ 4;

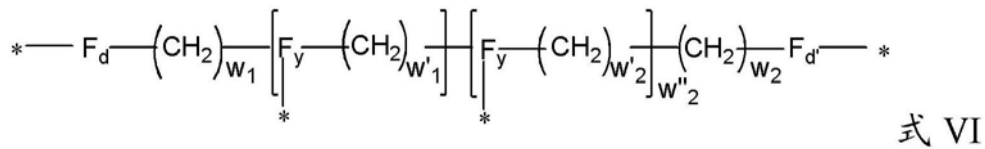
根据式V的基团:



其中:

- v、v' 和v'' 相同或不同,是 ≥ 0 的整数,
- v + v' + v'' ≤ 15,

根据式VI的基团:



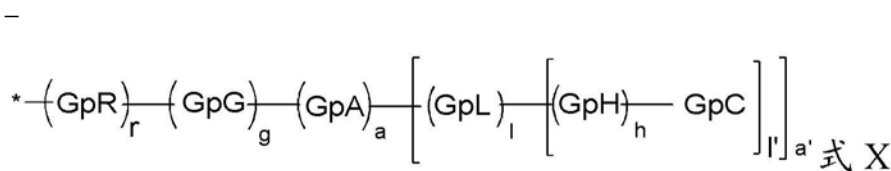
其中:

- w'₁ 不同于 0,
- 0 ≤ w''₂ ≤ 1,
- w₁ ≤ 6 且 w'₁ ≤ 6, 并且 / 或者 w₂ ≤ 6 且 w''₂ ≤ 6

其中 F_x = F_a、F_b、F_c、F_d、F_{a'}、F_{b'}、F_{c'}、F_{c''} 和 F_{d'} 相同或不同,表示官能团 -NH- 或 -CO-, 并且 F_y 表示三价氮原子 -N=,

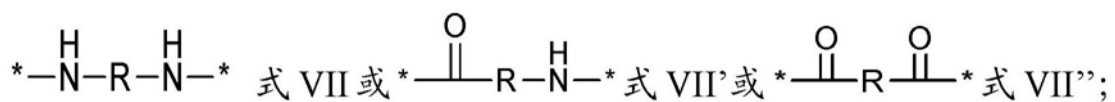
两个基团 Q' 通过羰基官能团 F_x = -CO- 与胺官能团 F_x = -NH- 或 F_y = -N= 之间的共价键结合在一起, 从而形成酰胺官能团。

4. 根据前述权利要求中任一项所述的组合物, 其特征在于, 所述疏水基 -Hy 选自根据如下定义的式 X 的基团:



其中

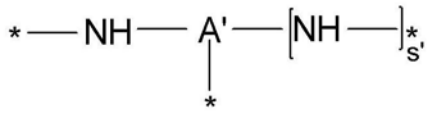
-GpR 选自根据式 VII、VII' 或 VII'' 的基团:



-GpG 和 GpH 相同或不同, 选自根据式 XI 或 XI' 的基团:

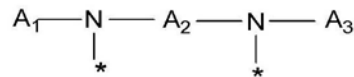
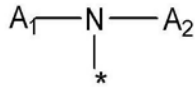
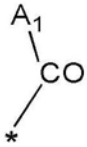


-GpA选自根据式VIII的基团



式 VIII

其中A' 选自根据VIII'、VIII''或VIII'''的基团

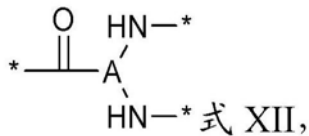


式 VIII'

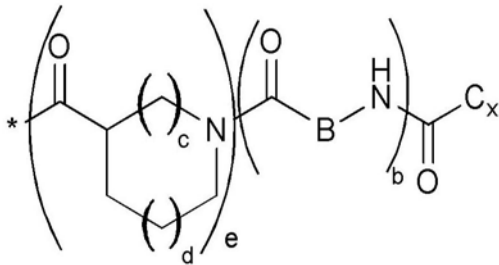
式 VIII''

式 VIII'''

--GpL选自根据式XII的基团



-GpC是根据式IX的基团:



式 IX;

-*表示酰胺官能团所结合的不同基团的结合位点;

-a是等于0或1的整数,并且如果a=0,则a'=1,并且如果a=1,则a'=1、2或3;

-a'是等于1、2或3的整数;

-b是等于0或1的整数;

-c是等于0或1的整数,并且如果c等于0,则d等于1或2;

-d是等于0、1或2的整数;

-e是等于0或1的整数;

-g是等于0、1、2、3、4、5或6的整数;

-h是等于0、1、2、3、4、5或6的整数;

-l是等于0或1的整数,并且如果l=0,则l'=1,并且如果l=1,则l'=2;

-l'是等于1或2的整数;

-r是等于0、1或2的整数,并且

-s'是等于0或1的整数;

-A、A₁、A₂和A₃相同或不同,是包含1至8个碳原子并且任选地被来自饱和环、不饱和环或

芳族环的基团取代的直链或支链烷基基团；

-B是选自由包含4至14个碳原子和1至5个氧原子的未取代的醚或聚醚基团或者任选地包含芳族核的含有1至9个碳原子的直链或支链烷基基团组成的组的基团；

-C_x是任选地包含环状部分的直链或支链一价烷基基团，其中x表示碳原子数，并且：

■当所述疏水基-Hy带有1个-GpC时，则 $9 \leq x \leq 25$ ，

■当所述疏水基-Hy带有2个-GpC时，则 $9 \leq x \leq 15$ ，

■当所述疏水基-Hy带有3个-GpC时，则 $7 \leq x \leq 13$ ，

■当所述疏水基-Hy带有4个-GpC时，则 $7 \leq x \leq 11$ ，

■当所述疏水基-Hy带有至少5个-GpC时，则 $6 \leq x \leq 11$ ，

-G是具有1至8个碳原子的支链烷基基团，所述烷基基团带有一个或多个游离羧酸官能团。

-R是选自由包含1至12个碳原子的直链或支链二价烷基基团、包含1至12个碳原子的带有一个或多个官能团-CONH₂的直链或支链二价烷基基团或者包含4至14个碳原子和1至5个氧原子的未取代的醚或聚醚基团组成的组的基团：

-根据式X的一个或多个疏水基-Hy以如下方式与所述PLG结合：

○经由所述疏水基-Hy的羰基与所述PLG所带的氮原子之间的共价键，从而形成从所述PLG所带的胺官能团与所述疏水基-Hy的前体Hy'所带的酸官能团反应获得的酰胺官能团，以及

○经由所述疏水基-Hy的氮原子与所述PLG所带的羰基之间的共价键，从而形成从所述疏水基-Hy的前体Hy'的胺官能团与所述PLG所带的酸官能团的反应获得的酰胺官能团，

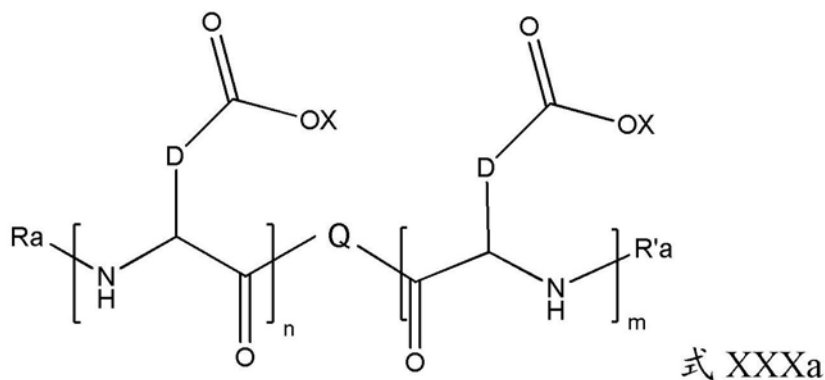
-疏水基的数量与谷氨酸或天冬氨酸单元的数量之间的比率M为 $0 < M \leq 0.5$ ；

-当共聚氨基酸带有多个疏水基时，则它们相同或不同，

-所述PLG链的谷氨酸或天冬氨酸单元的聚合度DP包括5至250；

-所述游离羧酸官能团为选自由Na⁺和K⁺组成的组的碱阳离子盐的形式。

5. 根据前述权利要求中任一项所述的组合物，其特征在于，所述带有羧酸根电荷和至少一个疏水基-Hy的共聚氨基酸选自根据下式XXXa的共聚氨基酸：



其中，

●D独立地表示基团-CH₂- (天冬氨酸) 或基团-CH₂-CH₂- (谷氨酸)，

●X表示选自包括碱阳离子的组的阳离子实体，

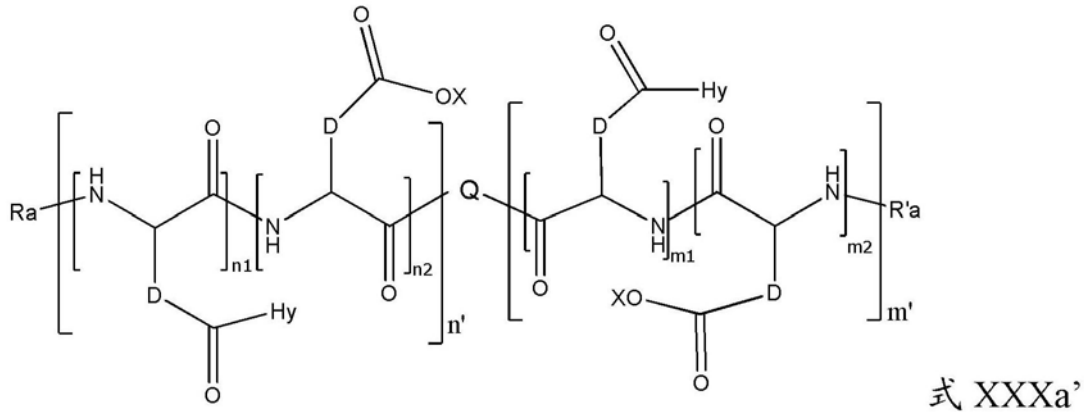
●Ra和R' a相同或不同，是疏水基-Hy，或选自由H、C₂至C₁₀直链酰基基团、C₃至C₁₀支链酰基基团、苄基、末端“氨基酸”单元和焦谷氨酸根组成的组的基团，

Ra和R' a中至少一者是疏水基-Hy，

●Q和-Hy如上定义。

●n+m表示所述共聚氨基酸的聚合度DP，即每条共聚氨基酸链的单体单元的平均数，并且 $5 \leq n+m \leq 250$ 。

6. 根据权利要求1至4中任一项所述的组合物，其特征在于，所述带有羧酸根电荷和疏水基的共聚氨基酸选自根据式XXXa'的共聚氨基酸



其中：

●D独立地表示基团-CH₂- (天冬氨酸) 或基团-CH₂-CH₂- (谷氨酸)，

●X表示选自包括碱阳离子的组的阳离子实体，

●Ra和R' a相同或不同，是疏水基-Hy，或选自自由H、C₂至C₁₀直链酰基基团、C₃至C₁₀支链酰基基团、苄基、末端“氨基酸”单元和焦谷氨酸根组成的组的基团，

Ra和R' a中至少一者是疏水基-Hy，

●Q和Hy如上定义，

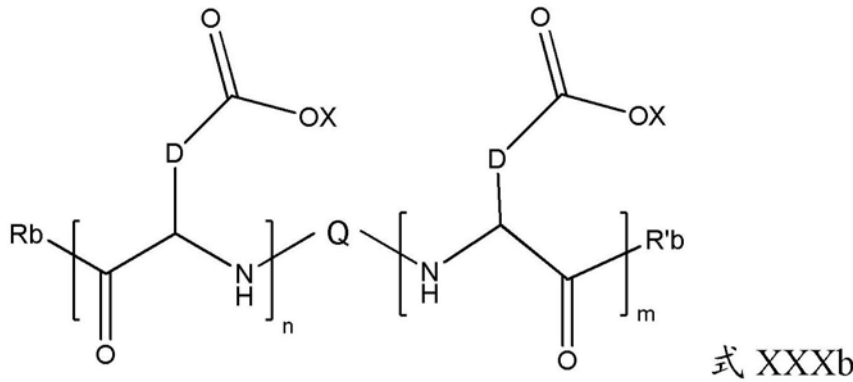
●n₁+m₁表示带有基团-Hy的所述共聚氨基酸的所述PLG链的谷氨酸单元或天冬氨酸单元的数量，

●n₂+m₂表示不带有基团-Hy的所述共聚氨基酸的所述PLG链的谷氨酸单元或天冬氨酸单元的数量，

●n₁+n₂=n' 且m₁+m₂=m'

●n'+m'表示所述共聚氨基酸的聚合度DP，即每条共聚氨基酸链的单体单元的平均数，并且 $5 \leq n'+m' \leq 250$ 。

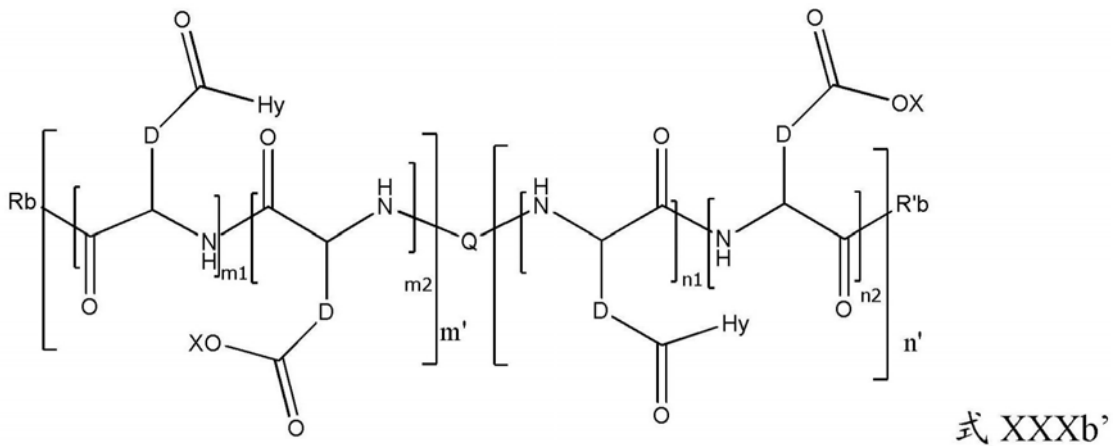
7. 根据权利要求1至4中任一项所述的组合物，其特征在于，所述带有羧酸根电荷和疏水基的共聚氨基酸选自根据下式XXXb的共聚氨基酸：



其中，

- D独立地表示基团-CH₂- (天冬氨酸) 或基团-CH₂-CH₂- (谷氨酸)，
- X表示选自包括碱阳离子的组的阳离子实体，
- Rb和R' b相同或不同，是疏水基-Hy，或选自自由H、C₂至C₁₀直链酰基基团、C₃至C₁₀支链酰基基团、苄基、末端“氨基酸”单元和焦谷氨酸根组成的组的基团，
- Rb和R' b中的至少一者是疏水基-Hy，
- Q和Hy如上定义。
- n+m表示所述共聚氨基酸的聚合度DP，即每条共聚氨基酸链的单体单元的平均数，并且5 ≤ n+m ≤ 250。

8. 根据权利要求1至4中任一项所述的组合物，其特征在于，所述带有羧酸根电荷和疏水基的共聚氨基酸选自根据下式XXXb' 的共聚氨基酸：



其中：

- D独立地表示基团-CH₂- (天冬氨酸) 或基团-CH₂-CH₂- (谷氨酸)，
- X表示选自包括碱阳离子的组的阳离子实体，
- Q和Hy如上定义。
- Rb和R' b相同或不同，是疏水基-Hy，或选自自由-OH、胺基团、末端“氨基酸”单元和焦谷氨酸根组成的组的基团，
- Rb和R' b中的至少一者是疏水基-Hy，
- n₁+m₁表示带有基团-Hy的所述共聚氨基酸的所述PLG链的谷氨酸单元或天冬氨酸单元的数量，
- n₂+m₂表示不带有基团-Hy的所述共聚氨基酸的所述PLG链的谷氨酸单元或天冬氨酸

单元的数量,

$$\bullet n_1+n_2=n' \text{ 且 } m_1+m_2=m',$$

● $n'+m'$ 表示所述共聚氨基酸的聚合度DP,即每条共聚氨基酸链的单体单元的平均数,并且 $5 \leq n'+m' \leq 250$ 。

9. 根据前述权利要求中任一项所述的组合物,其特征在于,所述带有羧酸根电荷和疏水基的共聚氨基酸选自根据式XXXa、XXXa'、XXXb或XXXb'的共聚氨基酸,其中所述共聚氨基酸选自其中基团D是基团-CH₂- (天冬氨酸单元)的共聚氨基酸。

10. 根据前述权利要求中任一项所述的组合物,其特征在于,所述带有羧酸根电荷和疏水基的共聚氨基酸选自根据式XXXa、XXXa'、XXXb或XXXb'的共聚氨基酸,其中所述共聚氨基酸选自其中基团D是基团-CH₂-CH₂- (谷氨酸单元)的共聚氨基酸。

11. 根据前述权利要求中任一项所述的组合物,其特征在于,共聚氨基酸/胰淀素、胰淀素受体激动剂或胰淀素类似物的摩尔比大于或等于1。

12. 根据前述权利要求中任一项所述的组合物,其特征在于,所述胰淀素、胰淀素受体激动剂或胰淀素类似物是胰淀素。

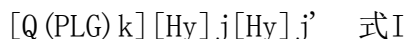
13. 根据前述权利要求中任一项所述的组合物,其特征在于,所述胰淀素、胰淀素受体激动剂或胰淀素类似物是普兰林肽。

14. 根据前述权利要求中任一项所述的组合物,其特征在于,其还包含餐时胰岛素。

15. 根据前述权利要求中任一项所述的组合物,其特征在于,共聚氨基酸/胰岛素的摩尔比大于或等于1。

16. 根据权利要求1至9中任一项所述的组合物,其特征在于,所述组合物的通过ThT测量的稳定性大于包含胰淀素、胰淀素受体激动剂或胰淀素激动剂但不包含带有羧酸根电荷和疏水基-Hy的共聚氨基酸的参考组合物的稳定性,所述ThT监测是在加速稳定性条件下进行的:在搅拌和37°C下。

17. 带有羧酸根电荷和至少一个根据式X的疏水基的共聚氨基酸,所述共聚氨基酸选自根据式I的共聚氨基酸:



其中:

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

-所述根据式I的共聚氨基酸带有至少一个疏水基-Hy、羧酸根电荷并且由至少两条通过至少二价直链或支链基团或间隔基Q[-*]_k结合在一起的谷氨酸或天冬氨酸单元链PLG组成,所述基团或间隔基由以下项组成:包含一个或多个选自由氮和氧原子组成的组的杂原子和/或带有一个或多个由氮和氧基团组成的杂原子的烷基链,以及/或者带有一个或多个由氮和氧原子组成的杂原子和/或羧基官能团的基团。

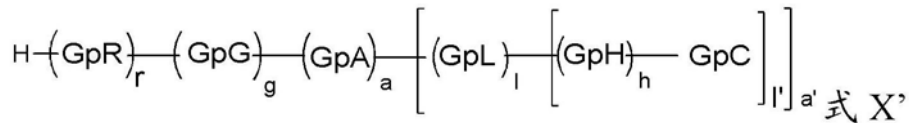
-所述基团或间隔基Q[-*]_k通过酰胺官能团与至少两个谷氨酸或天冬氨酸单元链PLG结合,并且

-所述酰胺键结合与上述至少两条谷氨酸或天冬氨酸单元链结合的所述基团或间隔基Q[-*]_k由分别由所述基团或间隔基Q[-*]_k的前体Q'或由谷氨酸或天冬氨酸单元所带的胺官能团与酸官能团之间的反应产生,

-所述疏水基-Hy与末端“氨基酸”单元结合,且此时 $j \geq 1$,或者与由所述谷氨酸或天冬

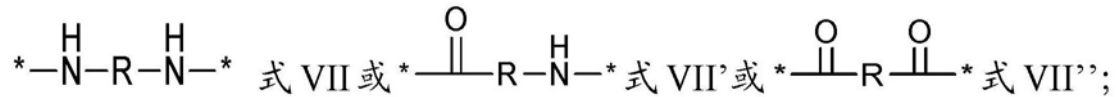
氨酸单元链PLG中的一条链所带的羧基官能团结合,且此时j' =n' 1,并且n' 1是带有疏水基-Hy的单体单元的平均数。

18. 疏水基前体Hy', 其选自根据如下定义的式X' 的化合物:

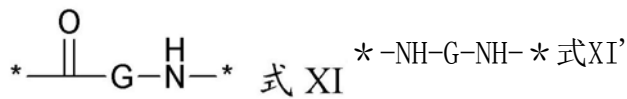


其中

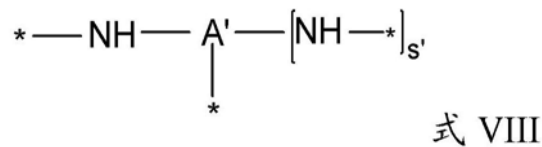
-GpR选自根据式VII、VII' 或VII'' 的基团:



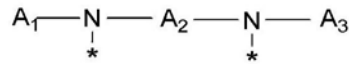
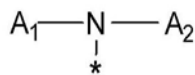
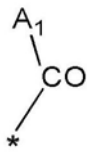
-GpG和GpH相同或不同,选自根据式XI或XI' 的基团:



-GpA选自根据式VIII的基团



其中A' 选自根据VIII'、VIII'' 或VIII''' 的基团

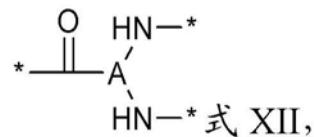


式 VIII'

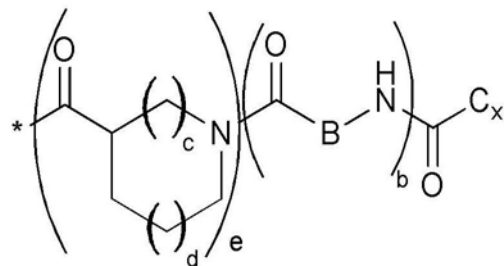
式 VIII''

式 VIII'''

--GpL选自根据式XII的基团



-GpC是根据式IX的基团:



-*表示酰胺官能团所结合的不同基团的结合位点;

-a是等于0或1的整数,并且如果a=0,则a' =1,并且如果a=1,则a' =1、2或3;

- a' 是等于1、2或3的整数；
- b是等于0或1的整数；
- c是等于0或1的整数，并且如果c等于0，则d等于1或2；
- d是等于0、1或2的整数；
- e是等于0或1的整数；
- g是等于0、1、2、3、4、5或6的整数；
- h是等于0、1、2、3、4、5或6的整数；
- l是等于0或1的整数，并且如果l=0，则l'=1，并且如果l=1，则l'=2；
- l' 是等于1或2的整数；
- r是等于0、1或2的整数，并且
- s' 是等于0或1的整数；

-A、A₁、A₂和A₃相同或不同，是包含1至8个碳原子并且任选地被来自饱和环、不饱和环或芳族环的基团取代的直链或支链烷基基团；

-B是选自由包含4至14个碳原子和1至5个氧原子的未取代的醚或聚醚基团或者任选地包含芳族核的含有1至9个碳原子的直链或支链烷基基团组成的组的基团；

-C_x是选自由任选地包含环状部分的直链或支链一价烷基基团组成的组的基团，其中x表示碳原子数且6≤x≤25：

- 当所述疏水基-Hy带有1个-GpC时，则9≤x≤25，
- 当所述疏水基-Hy带有2个-GpC时，则9≤x≤15，
- 当所述疏水基-Hy带有3个-GpC时，则7≤x≤13，
- 当所述疏水基-Hy带有4个-GpC时，则7≤x≤11，
- 当所述疏水基-Hy带有至少5个-GpC时，则6≤x≤11；

-G是具有1至8个碳原子的直链或支链二价烷基基团，所述烷基基团带有一个或多个游离羧酸官能团，

-R是选自由包含1至12个碳原子的直链或支链二价烷基基团、包含1至12个碳原子的带有一个或多个官能团-CONH₂的直链或支链二价烷基基团或者包含4至14个碳原子和1至5个氧原子的未取代的醚或聚醚基团组成的组的基团

-所述根据式X的一个或多个疏水基-Hy以如下方式与所述PLG结合：

○经由所述疏水基-Hy的羰基与所述PLG所带的氮原子之间的共价键，从而形成从所述PLG所带的胺官能团与所述疏水基-Hy的前体Hy' 所带的酸官能团的反应获得的酰胺官能团，以及/或者

○经由所述疏水基-Hy的氮原子与所述PLG所带的羰基之间的共价键，从而形成从所述疏水基-Hy的前体Hy' 的胺官能团与所述PLG所带的酸官能团的反应获得的酰胺官能团；

- 疏水基的数量与谷氨酸或天冬氨酸单元的数量之间的比率M为0<M≤0.5；
- 当共聚氨基酸带有多个疏水基时，则它们相同或不同；
- 所述PLG链的谷氨酸或天冬氨酸单元的聚合度DP包括5至250；
- 所述游离酸官能团为选自由Na⁺和K⁺组成的组的碱阳离子盐的形式。

19. 选自阴离子、阳离子和/或两性离子的组的离子物质用于改善组合物的物理化学稳定性的用途。

包含胰淀素、胰淀素受体激动剂或胰淀素类似物以及共聚氨基酸的呈可注射水溶液形式的组合物

[0001] 本发明涉及通过注射胰淀素、胰淀素受体激动剂或胰淀素类似物来治疗糖尿病的治疗方法。

[0002] 本发明涉及呈可注射水溶液形式的组合物,其中pH包括6.0至8.0,该组合物包含至少胰淀素、胰淀素受体激动剂或胰淀素类似物以及根据本发明的带有羧酸根电荷和疏水基的共聚氨基酸;以及还包含胰岛素(等电点pI包括5.8至8.5的基础胰岛素除外)的组合物。本发明还涉及包含根据本发明的组合物的药物制剂。最后,本发明还涉及根据本发明的带有羧酸根电荷和疏水基的共聚氨基酸用于稳定胰淀素、胰淀素受体激动剂或胰淀素类似物组合物以及还包含胰岛素的胰淀素、胰淀素受体激动剂或胰淀素类似物组合物的用途。

[0003] 在一个实施方案中,根据本发明的组合物不包含等电点pI包括5.8至8.5的基础胰岛素,特别是不包含甘精胰岛素。

[0004] 等电点包括5.8至8.5的基础胰岛素表示在pH 7下不溶并且其中在标准糖尿病模型中作用持续时间包括8至24小时或大于24小时的胰岛素。

[0005] 1型糖尿病是一种自身免疫疾病,可导致胰岛 β 细胞的破坏。已知这些细胞可产生胰岛素,胰岛素的主要作用是调节外周组织中的葡萄糖利用(Gerich 1993 Control of glycaemia)。因此,1型糖尿病患者患有慢性高血糖症,并且需要自我施用外源胰岛素来限制该高血糖症。胰岛素疗法显著地帮助改变了这些患者的预期寿命。然而,通过外源胰岛素进行血糖控制不是最佳的,特别是在进餐后。这与这些患者在进餐后会产生胰高血糖素这一事实有关,胰高血糖素会引起储存在肝脏中的一部分葡萄糖释放,而在健康受试者中不会发生这种情况。这种胰高血糖素介导的葡萄糖产生会使这些患者的血糖调节问题恶化。

[0006] 已经证明胰淀素(胰岛 β 细胞产生的另一种激素,因此在1型糖尿病患者中也缺乏)在餐后血糖调节中起关键作用。胰淀素(也称为“胰岛淀粉样多肽”或IAPP)是37个氨基酸的肽,与胰岛素共同储存和共同分泌(Schmitz 2004 Amylin Agonists)。该肽被描述为阻断胰岛 α 细胞产生胰高血糖素。因此,胰岛素和胰淀素具有互补和协同作用,因为胰岛素帮助降低血糖浓度,而胰淀素通过抑制内源胰高血糖素的产生(分泌)来帮助降低内源葡萄糖进入血液。

[0007] 对于用胰岛素治疗的2型糖尿病患者,餐后血糖调节这一问题相对类似,他们所患的疾病导致 β 细胞质量损失非常显著,因此导致产生胰岛素和胰淀素的能力损失非常显著。

[0008] 人胰淀素在溶解性和稳定性方面的特性不符合药物要求(Goldsbury CS,Cooper GJ,Goldie KN,Muller SA,Saafi EL,Gruijters WT,Misur MP,Engel A,Aebi U,Kistler J:Polymorphic fibrillar assembly of human amylin.J Struct Biol 119:17-27,1997)。已知胰淀素会形成淀粉样纤维,从而导致形成不溶于水的斑块。尽管它是天然激素,但是有必要开发类似物来解决这些溶解性问题。

[0009] 因此,胰淀素的物理化学特性使其无法使用:胰淀素在酸性pH下仅稳定约十五分钟,在中性pH下稳定不到一分钟。

[0010] Amylin公司开发了一种胰淀素类似物普兰林肽,用以纠正人胰淀素缺乏稳定性的

问题。该产品以商品名Symlin出售,于2005年获得FDA的批准用于治疗1型和2型糖尿病。该产品必须在餐前一小时内每天三次皮下施用,以改善餐后血糖控制。该肽在酸性pH下配制,并且被描述为在溶液的pH大于5.5时原纤化。在专利US 5,686,411中描述了类似物变体。

[0011] 因此,当设想在中性pH下配制时,该类似物在稳定性方面不能令人满意。

[0012] 迄今为止,还没有方法稳定人胰淀素,以用其制备药物产品。然而,对于患者来说,使用人源形式的这种生理激素将是有利的。能够在中性pH下配制类似物或胰淀素受体激动剂也将是有利的。

[0013] 此外,当将在餐前施用胰淀素、胰淀素类似物或胰淀素受体激动剂以及餐时胰岛素时,能够在水溶液中将这两种物质混合将是有益的。这将使得可以进一步模拟生理学,因为这两种激素由 β 细胞响应于进餐而共同分泌,以改善餐后血糖控制。

[0014] 然而,考虑到出于化学稳定性的原因,餐时胰岛素溶液的pH接近中性这一事实,不可能获得在溶解性和稳定性方面满足药物要求的水溶液。

[0015] 为此,ROCHE的专利申请US2016/001002描述了一种泵,该泵包含两个单独的贮存器,以便能够利用单个医疗装置共同施用这两种激素。然而,该专利没有解决在溶液中混合这两种激素的问题,在溶液中混合这两种激素将使得可以利用市场上仅包含一个贮存器的常规泵来施用它们。

[0016] XERIS的专利申请W02013067022提供了一种使用有机溶剂代替水来解决胰淀素的稳定性及其与胰岛素的相容性方面的问题的方案。没有水似乎解决了稳定性问题,但是使用有机溶剂造成了糖尿病患者长期使用安全性方面的问题,并且还造成了与标准医疗装置在所用管材、密封件和增塑剂方面的相容性问题。

[0017] NOVO NORDISK的专利申请W02007104786描述了一种通过添加衍生自甘油磷酸甘油、特别是二肉豆蔻酰基甘油磷酸甘油(DMPG)的磷脂来稳定普兰林肽(一种胰淀素类似物)和胰岛素的溶液的方法。然而,该解决方案需要使用大量的DMPG,这可能会造成局部耐受性方面的问题。此外,DMPG会导致组合物在0-4 $^{\circ}$ C下表现出相对差的物理稳定性,如申请W02018122278中所述。

[0018] 就本申请人所知,还没有令人满意的方法在水溶液中组合餐时胰岛素和人胰淀素、胰淀素受体激动剂或胰淀素类似物,以适合用常规装置施用。

[0019] 酸性制剂pH和快速原纤化是获得基于胰淀素和普兰林肽的处于中性pH下的药物制剂的障碍,也是将胰淀素或普兰林肽与其他活性药物成分、特别是肽或蛋白质组合的障碍。

[0020] 本申请人观察到,令人惊讶的是,根据本发明的共聚氨基酸在6至8的中性pH下稳定胰淀素、胰淀素受体激动剂或胰淀素类似物组合物。实际上,包含与根据本发明的共聚氨基酸组合的胰淀素、胰淀素受体激动剂或胰淀素类似物的组合物随时间表现出增加的稳定性,这对于药物开发具有重要意义。

[0021] 本申请人还观察到,根据本发明的共聚氨基酸进一步使得可以获得包含餐时胰岛素以及胰淀素、胰淀素受体激动剂或胰淀素类似物的组合物,所述组合物是澄清的并且具有增强的原纤化稳定性。

[0022] 测量蛋白质或肽稳定性的常规方法包括使用硫黄素T(也称为ThT)测量原纤维形成。该方法使得可以在能够加速该现象的温度和搅拌条件下通过测量荧光的增加来测量原

纤维形成前的潜伏期。根据本发明的组合物在原纤维形成之前的潜伏期明显长于感兴趣的pH下的胰淀素、胰淀素受体激动剂或胰淀素类似物的潜伏期。

[0023] 根据本发明的组合物在所需pH下表现出令人满意的物理稳定性和任选的化学稳定性。

[0024] 在一个实施方案中,本发明涉及一种呈可注射水溶液形式的组合物,其中pH包括6.0至8.0,该组合物包含至少:

[0025] a) 胰淀素、胰淀素受体激动剂或胰淀素类似物;

[0026] b) 带有羧酸根电荷和至少一个根据式X的疏水基-Hy的共聚氨基酸,所述共聚氨基酸选自根据式I的共聚氨基酸:

[0027] $[Q(PLG)_k][Hy]_j[Hy]_{j'}$ 式I

[0028] 其中:

[0029] $-j \geq 1; 0 \leq j' \leq n' - 1$ 且 $j + j' \geq 1$, 并且 $k \geq 2$

[0030] -所述根据式I的共聚氨基酸带有至少一个疏水基-Hy、羧酸根电荷并且由至少两条通过至少二价直链或支链基团或间隔基 $Q[-*]_k$ 结合在一起的谷氨酸或天冬氨酸单元链PLG组成,所述基团或间隔基由以下项组成:包含一个或多个选自由氮和氧原子组成的组的杂原子和/或带有一个或多个由氮和氧基团组成的杂原子的烷基链,以及/或者带有一个或多个由氮和氧原子组成的杂原子和/或羧基官能团的基团。

[0031] -所述基团或间隔基 $Q[-*]_k$ 通过酰胺官能团与至少两个谷氨酸或天冬氨酸单元链PLG结合,并且

[0032] -所述酰胺键结合与所述至少两条谷氨酸或天冬氨酸单元链结合的所述基团或间隔基 $Q[-*]_k$ 由分别由所述基团或间隔基 $Q[-*]_k$ 的前体 Q' 或由谷氨酸或天冬氨酸单元所带的胺官能团与酸官能团之间的反应产生,

[0033] -所述疏水基-Hy与末端“氨基酸”单元结合,且此时 $j \geq 1$,或者与由所述谷氨酸或天冬氨酸单元PLG的所述链中的一条链所带的羧基官能团结合,且此时 $j' = n' - 1$,并且 $n' - 1$ 是带有疏水基-Hy的单体单元的平均数。

[0034] 在一个实施方案中,k为2、3、4、5或6。

[0035] 在一个实施方案中,k=2。

[0036] 在一个实施方案中,k=3。

[0037] 在一个实施方案中,k=4。

[0038] 在一个实施方案中,k=5。

[0039] 在一个实施方案中,k=6。

[0040] 在一个实施方案中,j为1、2、3、4、5或6。

[0041] 在一个实施方案中,j=1。

[0042] 在一个实施方案中,j=2。

[0043] 在一个实施方案中,j=3。

[0044] 在一个实施方案中,j=4。

[0045] 在一个实施方案中,j=5。

[0046] 在一个实施方案中,j=6。

[0047] 带有羧酸根电荷和根据式X的疏水基的共聚氨基酸在pH 6至8、25°C的温度和低于

100mg/ml的浓度下可溶于蒸馏水中。

[0048] 术语“烷基基团”是指不包含杂原子的直链或支链碳链。

[0049] 所述共聚氨基酸是谷氨酸和/或天冬氨酸单元链中的统计共聚氨基酸。

[0050] 在这些式中,*表示所表示的不同元素的结合位点。

[0051] 在一个实施方案中,本发明还涉及所述根据式X的疏水基的前体。

[0052] 本发明进一步涉及一种制备稳定的可注射组合物的方法。

[0053] 术语“可溶”是指适合在25℃下在蒸馏水中以低于100mg/ml的浓度制备澄清、不含颗粒的溶液。

[0054] 术语“溶液”是指使用按照欧洲药典8.0第2.9.20节和美国<790>的程序的不含可见颗粒的液体组合物。

[0055] 术语“物理稳定的组合物”是指在一定温度下储存一定时间后满足欧洲药典、美国药典和国际药典中描述的外观检查标准的组合物,即澄清且不含可见颗粒而且无色的组合物。

[0056] 术语“化学稳定的组合物”是指在一定温度下储存一定时间后表现出活性成分的最小复原并且满足适用于药物产品的规格的组合物。

[0057] 术语“可注射水溶液”是指满足欧洲药典和美国药典要求并且呈足以被注射的液态的水基溶液。

[0058] 术语“由谷氨酸或天冬氨酸单元组成的共聚氨基酸”是指通过肽键结合在一起的谷氨酸或天冬氨酸单元的非环状线性链,所述链具有与链的一个末端的羧酸相对应的C端部分以及与另一末端的胺相对应的一个N端部分。

[0059] 术语“烷基基团”是指不包含杂原子的直链或支链碳链。

[0060] 共聚氨基酸是统计或嵌段共聚氨基酸。

[0061] 所述共聚氨基酸是谷氨酸和/或天冬氨酸单元链中的统计共聚氨基酸。

[0062] 根据本发明的呈可注射水溶液形式的组合物是澄清溶液。术语“澄清溶液”是指在可注射溶液方面满足美国药典和欧洲药典中描述的标准标准的组合物。在美国药典中,溶液在第<1151>部分中参考注射剂<1>定义(根据USP 35参考<788>并根据USP 35在<788>中规定,以及根据USP 38在<787>、<788>和<790>USP 38(自2014年8月1日起)中规定)。在欧洲药典中,可注射液必须符合第2.9.19节和第2.9.20节中提供的标准。

[0063] 在一个实施方案中,根据本发明的组合物的特征在于,Hy包含15至100个碳原子。

[0064] 在一个实施方案中,根据本发明的组合物的特征在于,Hy包含30至70个碳原子。

[0065] 在一个实施方案中,根据本发明的组合物的特征在于,Hy包含40至60个碳原子。

[0066] 在一个实施方案中,根据本发明的组合物的特征在于,Hy包含20至30个碳原子

[0067] 在一个实施方案中,Hy包含超过15个碳原子。

[0068] 在一个实施方案中,Hy包含超过30个碳原子。

[0069] 在一个实施方案中,该组合物的特征在于,pH包括6.0至8.0。

[0070] 在一个实施方案中,该组合物的特征在于,pH包括6.6至7.8。

[0071] 在一个实施方案中,该组合物的特征在于,pH包括7.0至7.8。

[0072] 在一个实施方案中,该组合物的特征在于,pH包括6.8至7.4。

[0073] 在一个实施方案中,基团或间隔基Q[-*]_k由根据式II的基团表示:

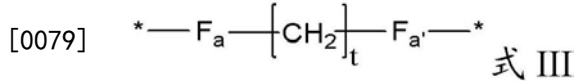
[0074] $Q[-*]_k = ([Q']_q)[-*]_k$

[0075] 式II

[0076] ●其中 $1 \leq q \leq 5$

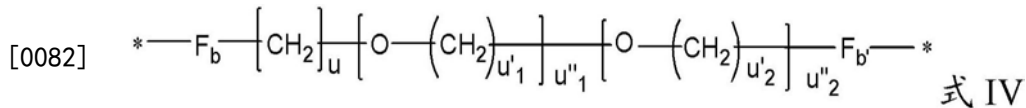
[0077] ●基团 Q' 相同或不同, 并且选自由下式III至VI'的基团组成的组, 以形成 $Q[-*]_k$:

[0078] 根据式III的基团:



[0080] 其中 $1 \leq t \leq 8$

[0081] 根据式IV的基团:



[0083] 其中:

[0084] u''_1 或 u''_2 中的至少一者不同于0。

[0085] 如果 $u''_1 \neq 0$, 则 $u'_1 \neq 0$, 并且如果 $u''_2 \neq 0$, 则 $u'_2 \neq 0$,

[0086] u'_1 和 u'_2 相同或不同,

[0087] $2 \leq u \leq 4$,

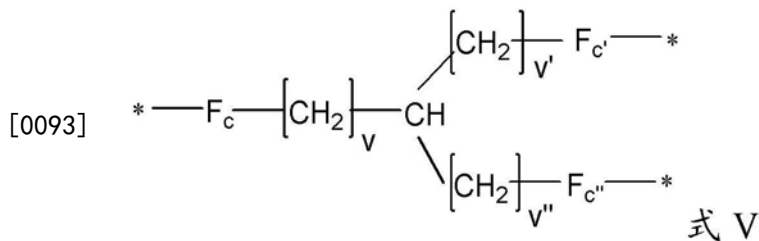
[0088] $0 \leq u'_1 \leq 4$,

[0089] $0 \leq u''_1 \leq 4$,

[0090] $0 \leq u'_2 \leq 4$,

[0091] $0 \leq u''_2 \leq 4$;

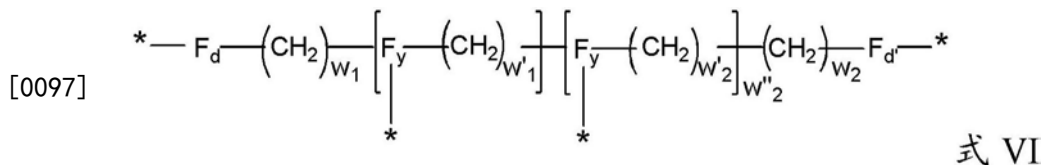
[0092] 根据式V的基团:



[0094] 其中:

[0095] v, v' 和 v'' 相同或不同, 是 ≥ 0 的整数, 并且 $v+v'+v'' \leq 15$,

[0096] 根据式VI的基团:



[0098] 其中:

[0099] w'_1 不同于0,

[0100] $0 \leq w''_2 \leq 1$,

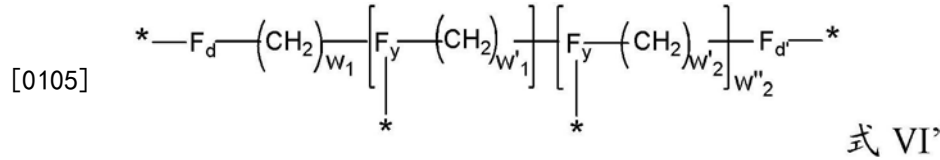
[0101] $w_1 \leq 6$ 且 $w'_1 \leq 6$, 并且/或者 $w_2 \leq 6$ 且 $w'_2 \leq 6$

[0102] ●其中 $F_x = F_a, F_b, F_c, F_d, F_a, F_b, F_c, F_c'$ 和 F_d , 相同或不同, 表示官能团 $-NH-$ 或 $-CO-$,

并且 F_y 表示三价氮原子 $-N=$,

[0103] ●两个基团 Q' 通过羰基官能团 $F_x=-CO-$ 与胺官能团 $F_x=-NH-$ 或 $F_y=-N=$ 之间的共价键结合在一起,从而形成酰胺官能团。

[0104] 在一个实施方案中,所述基团 Q' 选自根据式VI的基团,其中根据如下定义的式VI', $w_2=0$:



[0106] 其中:

[0107] w'_1 不同于0,

[0108] $0 \leq w''_2 \leq 1$,

[0109] $w_1 \leq 6$ 且 $w'_1 \leq 6$,并且/或者 $w'_2 \leq 6$

[0110] 其中 F_d 和 F_d' 相同或不同,表示官能团 $-NH-$ 或 $-CO-$,并且 F_y 表示三价氮原子 $-N=$,

[0111] 两个基团 Q' 通过羰基官能团 $F_x=-CO-$ 与胺官能团 $F_x=-NH-$ 或 $F_y=-N=$ 之间的共价键结合在一起,从而形成酰胺键,

[0112] 其中在上面表示的每个基团中, $F_x=F_a, F_b, F_c, F_d, F_a', F_b', F_c', F_c''$ 和 F_d' 相同或不同,表示官能团 $-NH-$ 或 $-CO-$,并且 F_y 表示三价氮原子 $-N=$,两个基团 Q' 通过羰基官能团 $F_x=-CO-$ 与胺官能团 $F_x=-NH-$ 或 $F_y=-N=$ 之间的共价键结合在一起,从而形成酰胺键。当官能团 $F_x=F_a, F_b, F_c, F_d, F_a', F_b', F_c', F_c''$ 和 F_d' 未在两个 Q' 之间的键中使用,则该官能团是游离的并且被盐化

[0113] 在一个实施方案中,如果 F_a 和 F_a' 是 $-NH-$,则 $t \geq 2$ 。

[0114] 在一个实施方案中,如果 F_a 和 F_a' 是 $-CO-$,则 $t \geq 1$ 。

[0115] 在一个实施方案中,如果 F_a 和 F_a' 是 $-CO-$ 和 $-NH-$,则 $t \geq 1$ 。

[0116] 在一个实施方案中,如果 F_b 和 F_b' 是 $-NH-$,则 u 和 $u'_1 \geq 2$,并且/或者 $u'_2 \geq 2$ 。

[0117] 在一个实施方案中,如果 F_c, F_c' 和 F_c'' 是 $-NH-$,则 v, v' 和 v'' 中的至少两者不同于0。

[0118] 在一个实施方案中,如果 F_c, F_c' 和 F_c'' 是2个 $-NH-$ 和1个 $-CO-$,则带有氮的 $-(CH_2)-$ 的指数中的至少一者不同于0。

[0119] 在一个实施方案中,如果 F_c, F_c' 和 F_c'' 是1个 $-NH-$ 和2个 $-CO-$,则没有条件。

[0120] 在一个实施方案中,如果 F_c, F_c' 和 F_c'' 是 $-CO-$,则 v, v' 和 v'' 中的至少一者不同于0。

[0121] 在一个实施方案中,如果 F_d 和 F_d' 是 $-NH-$,则 w_1 且 $w'_1 \geq 2$,并且/或者 w_2 且 $w'_2 \geq 2$ 。

[0122] 在一个实施方案中,如果 F_d 和 F_d' 是 $-CO-$,则 w_1 和 $w'_1 \geq 1$,并且/或者 w_2 且 $w'_2 \geq 1$ 。

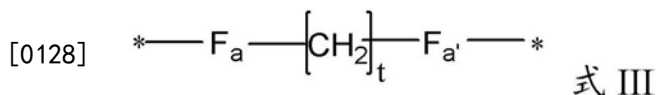
[0123] 在一个实施方案中,如果 F_d 和 F_d' 是 $-CO-$ 和 $-NH-$,则 w_1 和 $w'_1 \geq 1$,并且/或者 w_2 和 $w'_2 \geq 1$ 。

[0124] 至少两条谷氨酸或天冬氨酸单元PLG链通过共价键由官能团 F_x 或 F_y 与 $Q[-*]_k$ 结合,以与PLG的官能团 $-NH-$ 或 $-CO-$ 形成酰胺键。

[0125] 在一个实施方案中, $1 \leq q \leq 5$ 。

[0126] 在一个实施方案中, $v+v'+v'' \leq 15$ 。

[0127] 在一个实施方案中, Q' 中的至少一者是根据式III的基团,



[0129] 其中前体是二胺。

[0130] 在一个实施方案中,根据式III的基团的前体是选自由乙二胺、丁二胺、己二胺、1,3-二氨基丙烷和1,5-二氨基戊烷组成的组的二胺。

[0131] 在一个实施方案中,t=2,并且根据式III的基团的前体是乙二胺。

[0132] 在一个实施方案中,t=4,并且根据式III的基团的前体是丁二胺。

[0133] 在一个实施方案中,t=6,并且根据式III的基团的前体是己二胺。

[0134] 在一个实施方案中,t=3,并且根据式III的基团的前体是1,3-二氨基丙烷。

[0135] 在一个实施方案中,t=5,并且根据式III的基团的前体是1,5-二氨基戊烷。

[0136] 在一个实施方案中,根据式III的基团的前体是氨基酸。

[0137] 在一个实施方案中,根据式III的基团的前体是选自由氨基丁酸、氨基己酸和β-丙氨酸组成的组的氨基酸。

[0138] 在一个实施方案中,t=2,并且根据式III的基团的前体是β-丙氨酸。

[0139] 在一个实施方案中,t=6,并且根据式III的基团的前体是氨基己酸。

[0140] 在一个实施方案中,t=4,并且根据式III的基团的前体是氨基丁酸

[0141] 在一个实施方案中,根据式III的基团的前体是二酸。

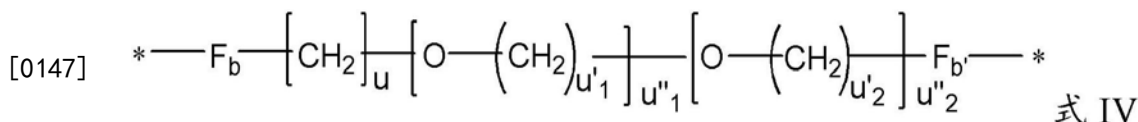
[0142] 在一个实施方案中,根据式III的基团的前体是选自由琥珀酸、戊二酸和己二酸组成的组的二酸。

[0143] 在一个实施方案中,t=2,并且根据式III的基团的前体是琥珀酸。

[0144] 在一个实施方案中,t=3,并且根据式III的基团的前体是戊二酸。

[0145] 在一个实施方案中,t=4,并且根据式III的基团的前体是己二酸。

[0146] 在一个实施方案中,Q'中的至少一者是根据式IV的基团,



[0148] 其中前体是二胺。

[0149] 在一个实施方案中,根据式IV的基团的前体是选自由二乙二醇二胺、三乙二醇二胺、4,9-二氧杂-1,12-十二烷二胺和1-氨基-4,7,10-三氧杂-13-十三烷胺组成的组的二胺。

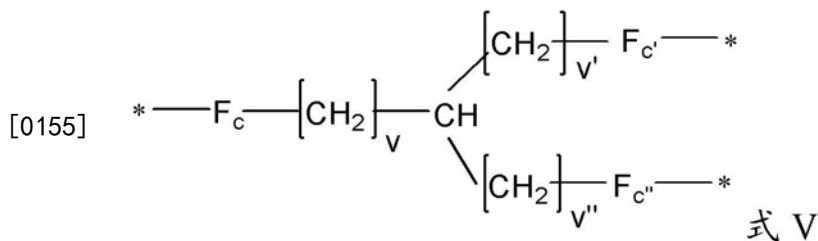
[0150] 在一个实施方案中,u=u'₁=2,u''₁=1,u''₂=0,并且根据式IV的基团的前体是二乙二醇二胺。

[0151] 在一个实施方案中,u=u'₁=u'₂=2,u''₁=u''₂=1,并且根据式IV的基团的前体是三乙二醇二胺。

[0152] 在一个实施方案中,u=u'₂=3,u'₁=4,u''₁=u''₂=1,并且根据式IV的基团的前体是4,9-二氧杂-1,12-十二烷二胺。

[0153] 在一个实施方案中,u=u'₂=3,u'₁=u''₁=2,u''₂=1,并且根据式IV的基团的前体为4,7,10-三氧杂-1,13-十三烷二胺。

[0154] 在一个实施方案中,Q'中的至少一者是根据式V的基团,



[0156] 其中前体选自由氨基酸组成的组。

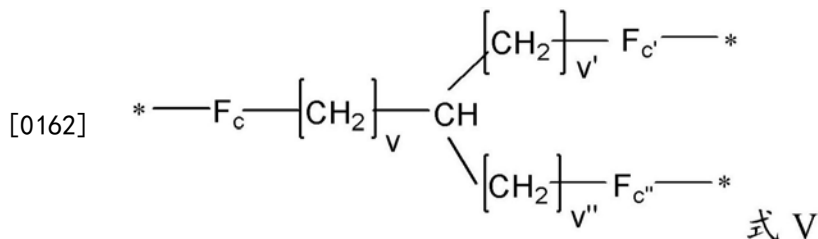
[0157] 在一个实施方案中,根据式V的基团的前体是选自由赖氨酸、鸟氨酸、2,3-二氨基丙酸组成的组的氨基酸。

[0158] 在一个实施方案中, $v=4, v' = v'' = 0$, 并且根据式V的基团的前体是赖氨酸。

[0159] 在一个实施方案中, $v=3, v' = v'' = 0$, 并且根据式V的基团的前体是鸟氨酸。

[0160] 在一个实施方案中, $v=2, v' = v'' = 0$, 并且根据式V的基团的前体是2,3-二氨基丙酸。

[0161] 在一个实施方案中, Q' 中的至少一者是根据式V的基团,

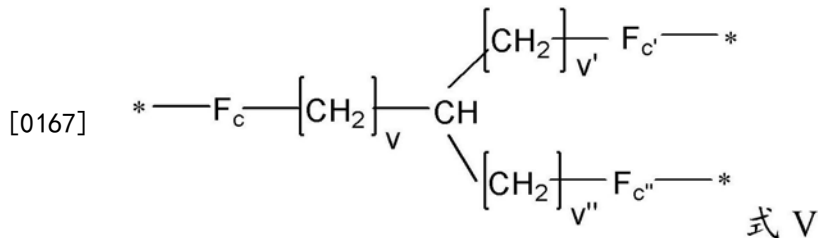


[0163] 其中前体选自由三酸组成的组。

[0164] 在一个实施方案中,根据式V的基团的前体是选自由丙三羧酸组成的组的三酸。

[0165] 在一个实施方案中, $v=0, v' = v'' = 1$, 并且根据式V的基团的前体是丙三羧酸。

[0166] 在一个实施方案中, Q' 中的至少一者是根据式V的基团,

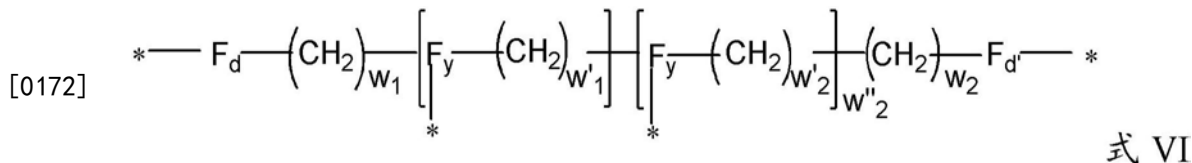


[0168] 其中前体选自由三胺组成的组。

[0169] 在一个实施方案中,根据式V的基团的前体是选自由(2-(氨基甲基)丙烷-1,3-二胺)组成的组的三胺。

[0170] 在一个实施方案中, $v=v' = v'' = 1$, 并且根据式V的基团的前体是(2-(氨基甲基)丙烷-1,3-二胺)。

[0171] 在一个实施方案中, Q' 中的至少一者是根据式VI的基团,



[0173] 其中前体是三胺。

[0174] 在一个实施方案中, $w''_2=0$, 并且根据式VI的基团的前体是选自由亚精胺、降亚精胺、二亚乙基三胺和双(六亚甲基)三胺组成的组的三胺。

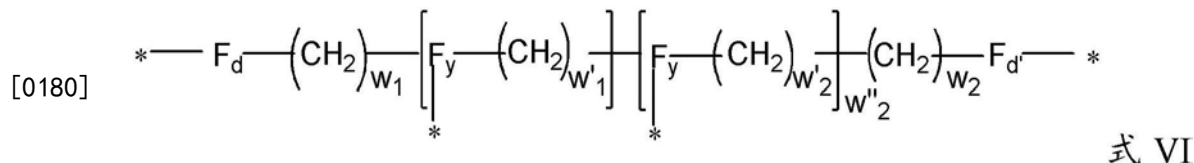
[0175] 在一个实施方案中, $w''_2=0$, 并且根据式VI的基团的前体是亚精胺。

[0176] 在一个实施方案中, $w''_2=0$, 并且根据式VI的基团的前体是降亚精胺。

[0177] 在一个实施方案中, $w''_2=0$, 并且根据式VI的基团的前体是二亚乙基三胺。

[0178] 在一个实施方案中, $w''_2=0$, 并且根据式VI的基团的前体是双(六亚甲基)三胺。

[0179] 在一个实施方案中, Q' 中的至少一者是根据式VI的基团,



[0181] 其中前体是四胺。

[0182] 在一个实施方案中, $w''_2=1$, 并且根据式VI的基团的前体是四胺。

[0183] 在一个实施方案中, $w''_2=1$, 并且根据式VI的基团的前体是选自由精胺和三亚乙基四胺组成的组的四胺。

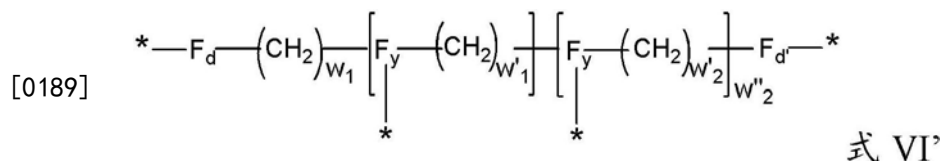
[0184] 在一个实施方案中, $w''_2=1$, 并且根据式VI的基团的前体是精胺。

[0185] 在一个实施方案中, $w''_2=1$, 并且根据式VI的基团的前体是三亚乙基四胺。

[0186] 在一个实施方案中, 基团或间隔基Q[-*]_k的前体具有4个选自胺官能团和羧酸官能团的组的反应性官能团。

[0187] 在一个实施方案中, 基团或间隔基Q[-*]_k的前体具有4个反应性官能团, 并且基团或间隔基Q[-*]_k的前体是1,2,3,4-丁烷四酸。

[0188] 在一个实施方案中, Q' 中的至少一者是根据式VI'的基团,



[0190] 其中前体是三胺。

[0191] 在一个实施方案中, $w''_2=0$, 并且根据式VI'的基团的前体是选自由亚精胺、降亚精胺、二亚乙基三胺和双(六亚甲基)三胺组成的组的三胺。

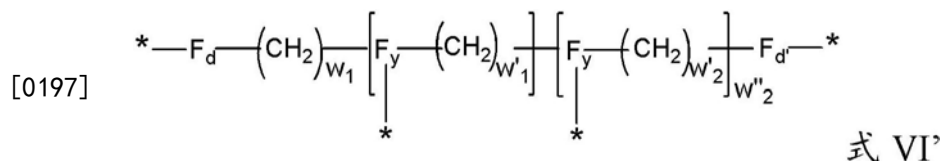
[0192] 在一个实施方案中, $w''_2=0$, 并且根据式VI'的基团的前体是亚精胺。

[0193] 在一个实施方案中, $w''_2=0$, 并且根据式VI'的基团的前体是降亚精胺。

[0194] 在一个实施方案中, $w''_2=0$, 并且根据式VI'的基团的前体是二亚乙基三胺。

[0195] 在一个实施方案中, $w''_2=0$, 并且根据式VI'的基团的前体是双(六亚甲基)三胺。

[0196] 在一个实施方案中, Q' 中的至少一者是根据式VI'的基团,



[0198] 其中前体是四胺。

[0199] 在一个实施方案中, $w''_2=1$, 并且根据式VI'的基团的前体是四胺。

[0200] 在一个实施方案中, $w'_2=1$, 并且根据式VI' 的基团的前体是选自由精胺和三亚乙基四胺组成的组中的四胺。

[0201] 在一个实施方案中, $w''_2=1$, 并且根据式VI' 的基团的前体是精胺。

[0202] 在一个实施方案中, $w''_2=1$, 并且根据式VI' 的基团的前体是三亚乙基四胺。

[0203] 在一个实施方案中, 所有 F_x 都与PLG或其他 F_x 或 F_y 结合。

[0204] 在一个实施方案中, 一个或多个 F_x 是游离的, 即不与PLG或另一个 F_x 或 F_y 结合。

[0205] 在一个实施方案中, 一个 F_x 是游离的, 即不与PLG或另一个 F_x 或 F_y 结合。

[0206] 在一个实施方案中, 一个或多个-CO-型 F_x 是游离的, 其为羧酸盐形式。

[0207] 在一个实施方案中, 游离-CO-型 F_x 由根据式V的基团Q' 所带。

[0208] 在一个实施方案中, 一个或多个-NH-型 F_x 是游离的, 其为胺或铵形式。

[0209] 在一个实施方案中, PLG通过PLG的至少一个羰基官能团与 F_x (其中 $F_x=-NH-$) 或 F_y 结合。

[0210] 在一个实施方案中, PLG通过不在PLG的C端位置的至少一个羰基官能团与 F_x (其中 $F_x=-NH-$) 或 F_y 结合。

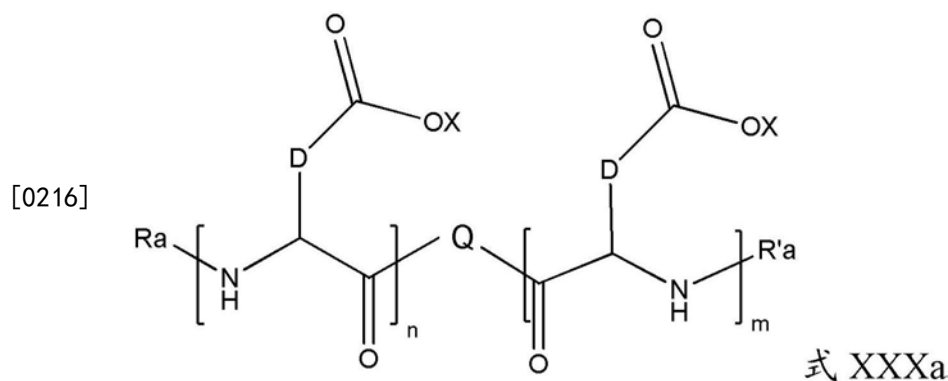
[0211] 在一个实施方案中, PLG通过PLG的C端官能团中的羰基官能团与 F_x (其中 $F_x=-NH-$) 或 F_y 结合。

[0212] 在一个实施方案中, PLG通过PLG的C端官能团中的羰基官能团与 F_x (其中 $F_x=-NH-$) 结合。

[0213] 在一个实施方案中, PLG通过PLG的C端官能团中的羰基官能团与 F_x (其中 $F_x=F_y$) 结合。

[0214] 在一个实施方案中, PLG通过PLG的N端官能团中的氮原子与 F_x (其中 $F_x=-CO-$) 结合。

[0215] 在一个实施方案中, 根据本发明的组合物的特征在于, 带有羧酸根电荷和至少一个疏水基-Hy的共聚氨基酸选自根据下式XXXa的共聚氨基酸:



[0217] 其中,

[0218] ●D和X如上定义,

[0219] ●Ra和R' a相同或不同, 是疏水基-Hy, 或选自由H、C₂至C₁₀直链酰基基团、C₃至C₁₀支链酰基基团、苄基、末端“氨基酸”单元和焦谷氨酸根组成的组的基团,

[0220] Ra和R' a中至少一者是疏水基-Hy,

[0221] ●Q和-Hy如上定义。

[0222] ●n+m如上定义。

[0223] 在一个实施方案中,根据本发明的组合物的特征在于,带有羧酸根电荷和至少一个疏水基-Hy的共聚氨基酸选自根据式XXXa的共聚氨基酸,其中 R_a 和 R'_a 相同,是疏水基-Hy。

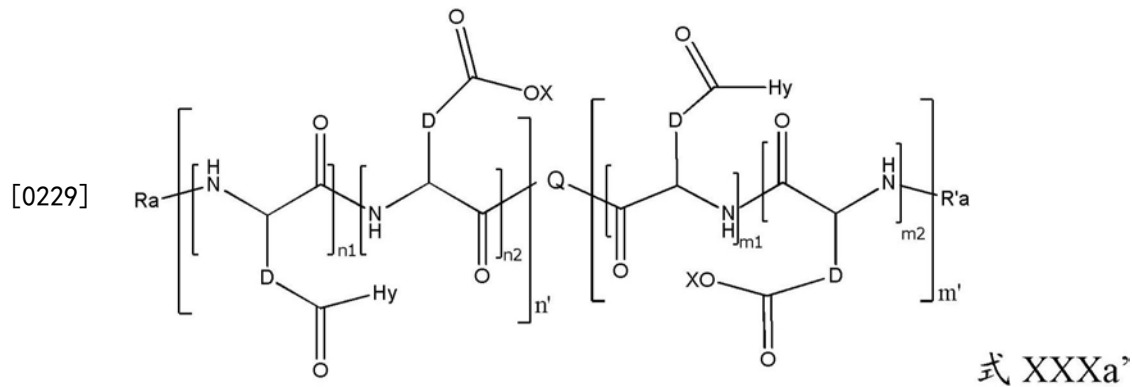
[0224] 在一个实施方案中,根据本发明的组合物的特征在于,带有羧酸根电荷和至少一个疏水基-Hy的共聚氨基酸选自根据式XXXa的共聚氨基酸,其中 R_a 和 R'_a 不同,是疏水基-Hy。

[0225] 在一个实施方案中,根据本发明的组合物的特征在于,带有羧酸根电荷和至少一个疏水基-Hy的共聚氨基酸选自根据式XXXa的共聚氨基酸,其中 R_a 是疏水基-Hy,而 R'_a 不是疏水基-Hy。

[0226] 在一个实施方案中,根据本发明的组合物的特征在于,带有羧酸根电荷和至少一个疏水基-Hy的共聚氨基酸选自根据式XXXa的共聚氨基酸,其中 R'_a 是疏水基-Hy,而 R_a 不是疏水基-Hy。

[0227] 在一个实施方案中,根据本发明的组合物的特征在于,带有羧酸根电荷和至少一个疏水基-Hy的共聚氨基酸选自根据下式

[0228] XXXa' 的共聚氨基酸:



[0230] 其中:

[0231] ●D、X、 R_a 和 R'_a 如上定义,

[0232] ●Q和Hy如上定义,

[0233] ● n_1+m_1 表示带有基团-Hy的所述共聚氨基酸的所述PLG链的谷氨酸单元或天冬氨酸单元的数量,

[0234] ● n_2+m_2 表示不带有基团-Hy的所述共聚氨基酸的所述PLG链的谷氨酸单元或天冬氨酸单元的数量,

[0235] ● $n_1+n_2=n'$ 且 $m_1+m_2=m'$

[0236] ● $n'+m'$ 表示所述共聚氨基酸的聚合度DP,即每条共聚氨基酸链的单体单元的平均数,并且 $5 \leq n'+m' \leq 250$ 。

[0237] 在一个实施方案中,根据本发明的组合物的特征在于,带有羧酸根电荷和至少一个疏水基-Hy的共聚氨基酸选自根据式XXXa' 的共聚氨基酸,其中 R_a 和 R'_a 相同,是疏水基-Hy。

[0238] 在一个实施方案中,根据本发明的组合物的特征在于,带有羧酸根电荷和至少一个疏水基-Hy的共聚氨基酸选自根据式XXXa' 的共聚氨基酸,其中 R_a 和 R'_a 不同,是疏水基-Hy。

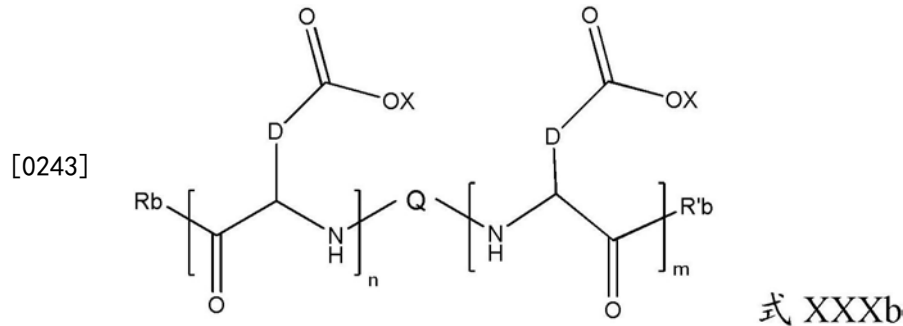
[0239] 在一个实施方案中,根据本发明的组合物的特征在于,带有羧酸根电荷和至少一个疏水基-Hy的共聚氨基酸选自根据式XXXa' 的共聚氨基酸,其中 R_a 是疏水基-Hy,而 R'_a 不

是疏水基-Hy。

[0240] 在一个实施方案中,根据本发明的组合物的特征在于,带有羧酸根电荷和至少一个疏水基-Hy的共聚氨基酸选自根据式XXXa'的共聚氨基酸,其中R' a是疏水基-Hy,而Ra不是疏水基-Hy。

[0241] 在一个实施方案中,根据本发明的组合物的特征在于,带有羧酸根电荷和至少一个疏水基-Hy的共聚氨基酸选自根据下式

[0242] XXXb的共聚氨基酸:



[0244] 其中,

[0245] ●D和X如上定义,

[0246] ●Rb和R' b相同或不同,是疏水基-Hy,或选自由-OH、胺基团、末端“氨基酸”单元和焦谷氨酸根组成的组的基团,

[0247] Rb和R' b中的至少一者是疏水基-Hy,

[0248] ●Q和Hy如上定义。

[0249] ●n+m如上定义。

[0250] 在一个实施方案中,根据本发明的组合物的特征在于,带有羧酸根电荷和至少一个疏水基-Hy的共聚氨基酸选自根据式XXXb的共聚氨基酸,其中Rb和R' b相同,是疏水基-Hy。

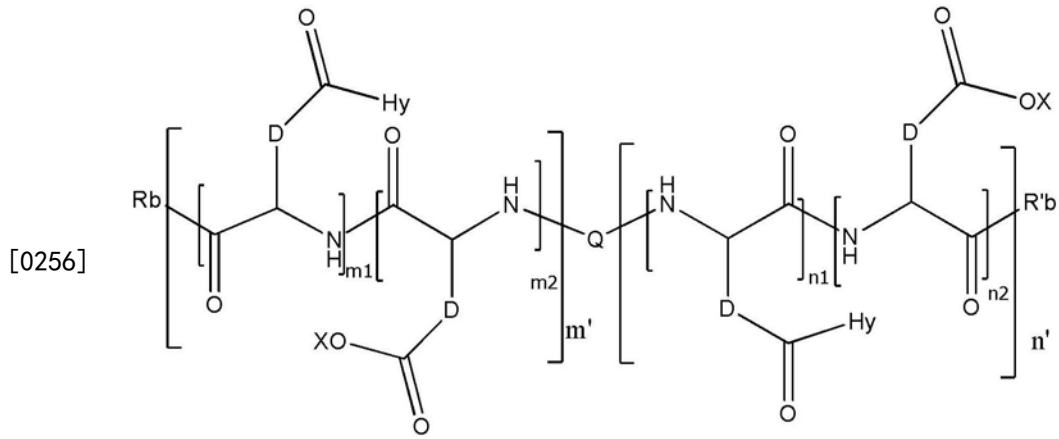
[0251] 在一个实施方案中,根据本发明的组合物的特征在于,带有羧酸根电荷和至少一个疏水基-Hy的共聚氨基酸选自根据式XXXb的共聚氨基酸,其中Rb和R' b不同,是疏水基-Hy。

[0252] 在一个实施方案中,根据本发明的组合物的特征在于,带有羧酸根电荷和至少一个疏水基-Hy的共聚氨基酸选自根据式XXXb的共聚氨基酸,其中Rb是疏水基-Hy,而R' b不是疏水基-Hy。

[0253] 在一个实施方案中,根据本发明的组合物的特征在于,带有羧酸根电荷和至少一个疏水基-Hy的共聚氨基酸选自根据式XXXb的共聚氨基酸,其中R' b疏水基-Hy,而Rb不是疏水基-Hy。

[0254] 在一个实施方案中,根据本发明的组合物的特征在于,带有羧酸根电荷和至少一个疏水基-Hy的共聚氨基酸选自根据下式

[0255] XXXb'的共聚氨基酸:



式 XXXb'

[0257] 其中：

[0258] ●D和X如上定义，

[0259] ●Q和Hy如上定义。

[0260] ●Rb和R' b相同或不同，是疏水基-Hy，或选自由-OH、胺基团、末端“氨基酸”单元和焦谷氨酸根组成的组的基团，

[0261] Rb和R' b中的至少一者是疏水基-Hy，

[0262] ● n_1+m_1 表示带有基团-Hy的所述共聚氨基酸的所述PLG链的谷氨酸单元或天冬氨酸单元的数量，

[0263] ● n_2+m_2 表示不带有基团-Hy的所述共聚氨基酸的所述PLG链的谷氨酸单元或天冬氨酸单元的数量，

[0264] ● $n_1+n_2=n'$ 且 $m_1+m_2=m'$ ，

[0265] ● $n'+m'$ 表示所述共聚氨基酸的聚合度DP，即每条共聚氨基酸链的单体单元的平均数，并且 $5 \leq n'+m' \leq 250$ 。

[0266] 在一个实施方案中，根据本发明的组合物的特征在于，带有羧酸根电荷和至少一个疏水基-Hy的共聚氨基酸选自根据式XXXb' 的共聚氨基酸，其中Rb和R' b相同，是疏水基-Hy。

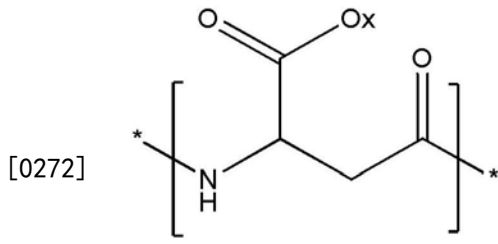
[0267] 在一个实施方案中，根据本发明的组合物的特征在于，带有羧酸根电荷和至少一个疏水基-Hy的共聚氨基酸选自根据式XXXb' 的共聚氨基酸，其中Rb和R' b不同，是疏水基-Hy。

[0268] 在一个实施方案中，根据本发明的组合物的特征在于，带有羧酸根电荷和至少一个疏水基-Hy的共聚氨基酸选自根据式XXXb' 的共聚氨基酸，其中Rb是疏水基-Hy，而R' b不是疏水基-Hy。

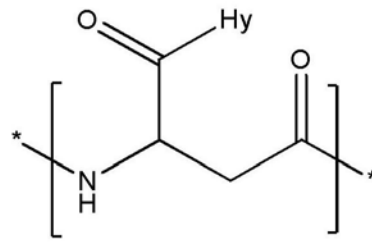
[0269] 在一个实施方案中，根据本发明的组合物的特征在于，带有羧酸根电荷和至少一个疏水基-Hy的共聚氨基酸选自根据式XXXb' 的共聚氨基酸，其中R' b是疏水基-Hy，而Rb不是疏水基-Hy。

[0270] 当共聚氨基酸包含一个或多个天冬氨酸单元时，后者可能会发生结构重排。

[0271] 在一个实施方案中，根据本发明的组合物的特征在于，当共聚氨基酸包含天冬氨酸单元时，则共聚氨基酸还可包含根据式XXXX和/或XXXX' 的单体单元：



式 XXXX



式 XXXX'

[0273] 在一个实施方案中,根据本发明的组合物的特征在于,带有羧酸根电荷和疏水基的共聚氨基酸选自根据式XXXa、XXXa'、XXXb或XXXb'的共聚氨基酸,其中共聚氨基酸选自其中基团D是基团-CH₂- (天冬氨酸单元)的共聚氨基酸。

[0274] 在一个实施方案中,根据本发明的组合物的特征在于,带有羧酸根电荷和疏水基的共聚氨基酸选自根据式XXXa、XXXa'、XXXb或XXXb'的共聚氨基酸,其中共聚氨基酸选自其中基团D是基团-CH₂-CH₂- (谷氨酸单元)的共聚氨基酸。

[0275] 在一个实施方案中,根据本发明的组合物的特征在于,n+m包括10至250。

[0276] 在一个实施方案中,根据本发明的组合物的特征在于,n+m包括10至200。

[0277] 在一个实施方案中,根据本发明的组合物的特征在于,n+m包括15至150。

[0278] 在一个实施方案中,根据本发明的组合物的特征在于,n+m包括15至100。

[0279] 在一个实施方案中,根据本发明的组合物的特征在于,n+m包括15至80。

[0280] 在一个实施方案中,根据本发明的组合物的特征在于,n+m包括15至65。

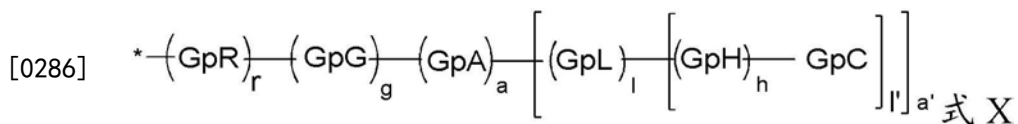
[0281] 在一个实施方案中,根据本发明的组合物的特征在于,n+m包括20至60。

[0282] 在一个实施方案中,根据本发明的组合物的特征在于,n+m包括20至50。

[0283] 在一个实施方案中,根据本发明的组合物的特征在于,n+m包括20至40。

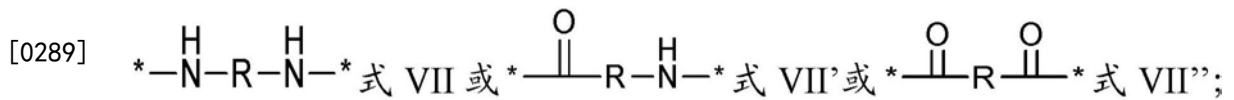
[0284] 本发明还涉及带有羧酸根电荷和根据式X的疏水基以及所述疏水基的前体的所述共聚氨基酸。

[0285] 在一个实施方案中,所述至少一个疏水基-Hy选自根据式X的基团:

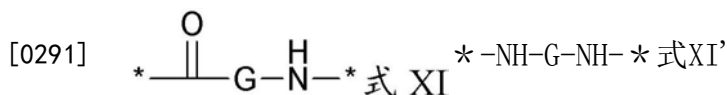


[0287] 其中

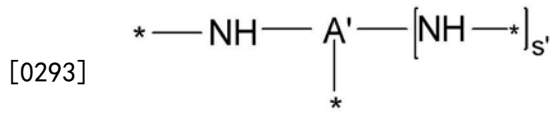
[0288] -GpR选自根据式VII、VII'或VII''的基团:



[0290] -GpG和GpH相同或不同,选自根据式XI或XI'的基团:

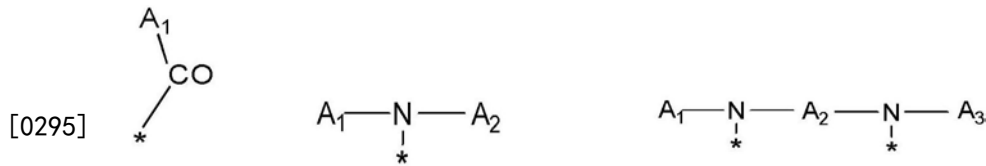


[0292] -GpA选自根据式VIII的基团



式 VIII

[0294] 其中A' 选自根据VIII'、VIII''或VIII''' 的基团

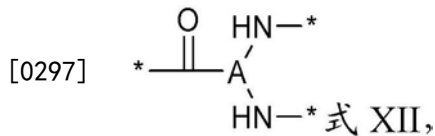


式 VIII'

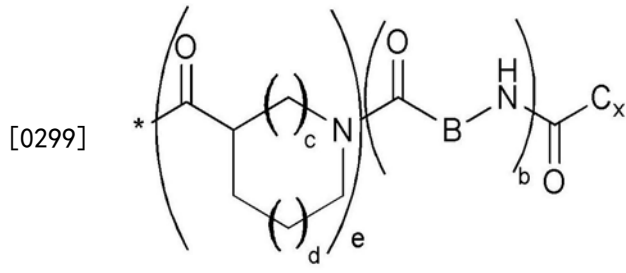
VIII''

式 VIII'''

[0296] --GpL选自根据式XII的基团



[0298] -GpC是根据式IX的基团:



式 IX;

[0300] -*表示酰胺官能团所结合的不同基团的结合位点;

[0301] -a是等于0或1的整数,并且如果a=0,则a' =1,并且如果a=1,则a' =1、2或3;

[0302] -a' 是等于1、2或3的整数;

[0303] -b是等于0或1的整数;

[0304] -c是等于0或1的整数,并且如果c等于0,则d等于1或2;

[0305] -d是等于0、1或2的整数;

[0306] -e是等于0或1的整数;

[0307] -g是等于0、1、2、3、4、5或6的整数;

[0308] -h是等于0、1、2、3、4、5或6的整数;

[0309] -l是等于0或1的整数,并且如果l=0,则l' =1,并且如果l=1,则l' =2;

[0310] -l' 是等于1或2的整数;

[0311] -r是等于0、1或2的整数,并且

[0312] -s' 是等于0或1的整数;

[0313] -A、A₁、A₂和A₃相同或不同,是包含1至8个碳原子的直链或支链烷基基团,并且任选地被饱和环、不饱和环或芳族环的基团取代;

[0314] -B是选自由包含4至14个碳原子和1至5个氧原子的未取代的醚或聚醚基团或者任选地包含芳族核的含有1至9个碳原子的直链或支链烷基基团组成的组的基团;

[0315] -C_x是选自由任选地包含环状部分的直链或支链一价烷基基团组成的组的基团,

其中x表示碳原子数且 $6 \leq x \leq 25$ ：

[0316] ■当所述疏水基-Hy带有1个-GpC时，则 $9 \leq x \leq 25$ ，

[0317] ■当所述疏水基-Hy带有2个-GpC时，则 $9 \leq x \leq 15$ ，

[0318] ■当所述疏水基-Hy带有3个-GpC时，则 $7 \leq x \leq 13$ ，

[0319] ■当所述疏水基-Hy带有4个-GpC时，则 $7 \leq x \leq 11$ ，

[0320] ■当所述疏水基-Hy带有至少5个-GpC时，则 $6 \leq x \leq 11$ ；

[0321] -G是具有1至8个碳原子的直链或支链二价烷基基团，所述烷基基团带有一个或多个游离羧酸官能团，

[0322] -R是选自自由包含1至12个碳原子的直链或支链二价烷基基团、包含1至12个碳原子的带有一个或多个官能团-CONH₂的直链或支链二价烷基基团或者包含4至14个碳原子和1至5个氧原子的未取代的醚或聚醚基团组成的组的基团

[0323] -所述根据式X的一个或多个疏水基-Hy以如下方式与所述PLG结合：

[0324] ○经由所述疏水基-Hy的羰基与所述PLG所带的氮原子之间的共价键，从而形成从所述PLG所带的胺官能团与所述疏水基-Hy的所述前体Hy'所带的酸官能团的反应获得的酰胺官能团，以及/或者

[0325] ○经由所述疏水基-Hy的氮原子与所述PLG所带的羰基之间的共价键，从而形成从所述疏水基-Hy的所述前体Hy'的胺官能团与所述PLG所带的酸官能团的反应获得的酰胺官能团；

[0326] -疏水基的数量与谷氨酸或天冬氨酸单元的数量之间的比率M为 $0 < M \leq 0.5$ ；

[0327] -当共聚氨基酸带有多个疏水基时，则它们相同或不同；

[0328] -所述PLG链的谷氨酸或天冬氨酸单元的聚合度DP包括5至250；

[0329] -所述游离酸官能团为选自自由Na⁺和K⁺组成的组的碱阳离子盐的形式。

[0330] 在一个实施方案中，当a' = 1时，x包括11至25 ($11 \leq x \leq 25$)。特别地，当x包括15至16 (x = 15或16) 时，则r = 1且R是醚或聚醚基团；并且当x大于17 (x ≥ 17) 时，则r = 1且R是醚或聚醚基团。

[0331] 在一个实施方案中，当a' = 2时，x包括9至15 ($9 \leq x \leq 15$)。

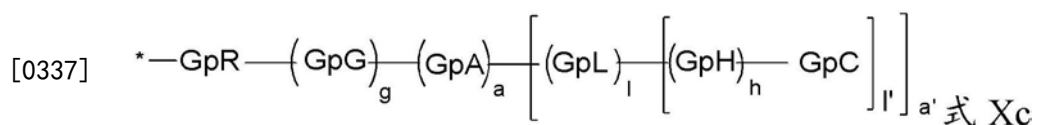
[0332] 在一个实施方案中，当r = 2时，则与PLG结合的基团GpR选自根据式VII的GpR。

[0333] 在一个实施方案中，当r = 2时，则与PLG结合的基团GpR选自根据式VII的GpR，并且第二GpR选自根据式VII'的GpR。

[0334] 在一个实施方案中，当r = 2时，则与PLG结合的基团GpR选自根据式VII'的GpR。

[0335] 在一个实施方案中，当r = 2时，则与PLG结合的基团GpR选自根据式VII'的GpR，并且第二GpR选自根据式VII的GpR。

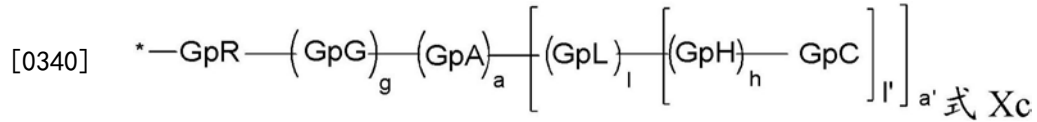
[0336] 在一个实施方案中，所述至少一个疏水基-Hy选自根据式X的基团，其中根据如下定义的式Xc, r = 1：



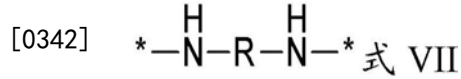
[0338] 其中GpR、GpG、GpA、GpL、GpH、GpC、R、a、a'、g、h、l、a'和l'如上定义。

[0339] 在一个实施方案中，所述至少一个疏水基-Hy选自根据式X的基团，其中根据如下

定义的式Xc, r=1:

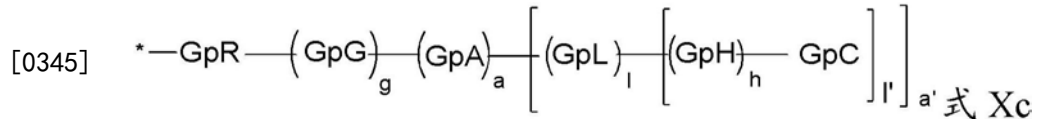


[0341] 其中GpR是根据式VII的基团。

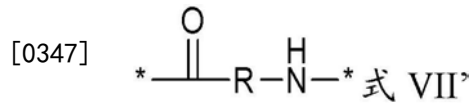


[0343] 其中GpG、GpA、GpL、GpH、GpC、R、a、a'、g、h、l和l' 如上定义。

[0344] 在一个实施方案中,所述至少一个疏水基-Hy选自根据如下定义的式Xc的基团:

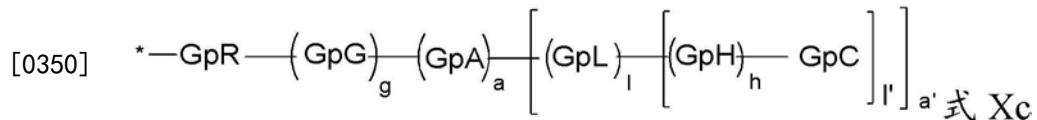


[0346] 其中GpR是根据式VII'的基团。

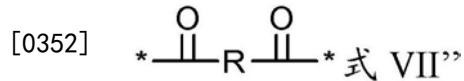


[0348] 其中GpG、GpA、GpL、GpH、GpC、R、a、a'、g、h、l和l' 如上定义。

[0349] 在一个实施方案中,所述至少一个疏水基-Hy选自根据如下定义的式Xc的基团:

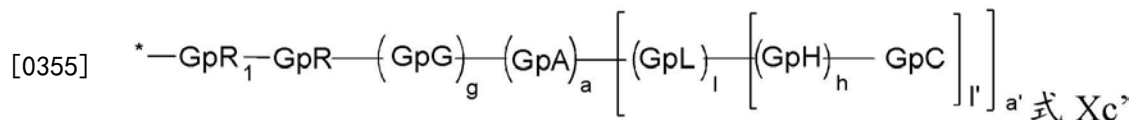


[0351] 其中GpR是根据式VII''的基团。

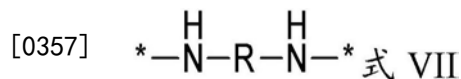


[0353] 其中GpG、GpA、GpL、GpH、GpC、R、a、a'、g、h、l和l' 如上定义。

[0354] 在一个实施方案中,所述至少一个疏水基-Hy选自根据式X的基团,其中根据如下定义的式Xc', r=2:

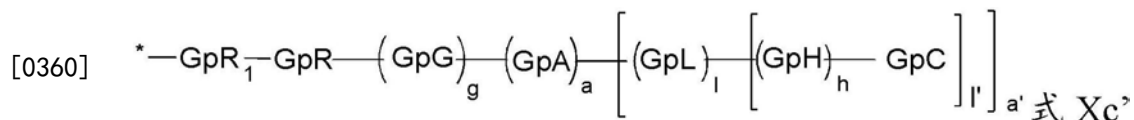


[0356] 其中GpR₁是根据式VII的基团。

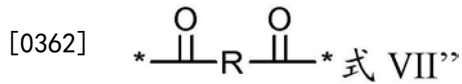


[0358] 其中GpR、GpG、GpA、GpL、GpH、GpC、R、a、a'、g、h、l和l' 如上定义。

[0359] 在一个实施方案中,所述至少一个疏水基-Hy选自根据式X的基团,其中根据如下定义的式Xc', r=2:

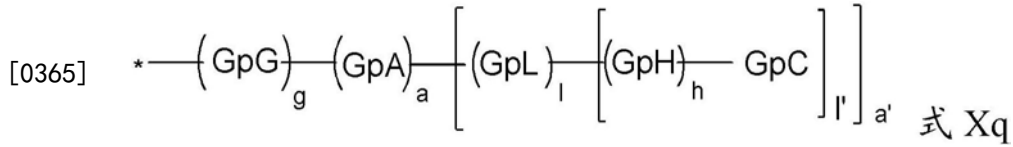


[0361] 其中GpR₁是根据式VII''的基团。



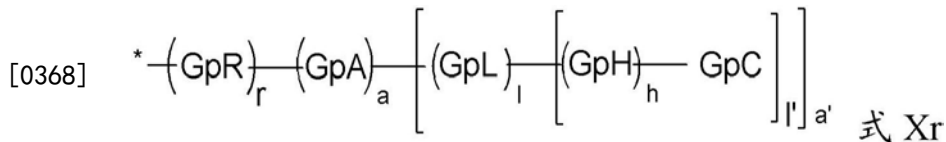
[0363] 其中GpR、GpG、GpA、GpL、GpH、GpC、R、a、a'、g、h、l和l' 如上定义。

[0364] 在一个实施方案中,所述至少一个疏水基-Hy选自根据如下定义的式Xq的基团:



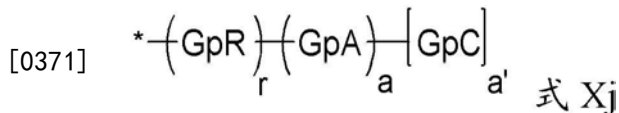
[0366] 其中GpG、GpA、GpL、GpH、GpC、g、a、a'、l、h和l' 如上定义。

[0367] 在一个实施方案中,所述至少一个疏水基-Hy选自根据如下定义的式Xr的基团:



[0369] 其中GpR、GpA、GpL、GpH、GpC、r、a、a'、l、h和l' 如上定义。

[0370] 在一个实施方案中,根据本发明的组合物的特征在于,所述疏水基选自根据式X的疏水基,其中h=0且g=0,由下式Xj表示:



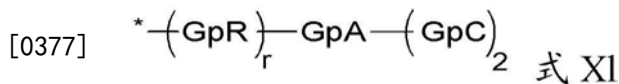
[0372] 其中GpR、GpA、GpC、r、a' 和a如上定义。

[0373] 在一个实施方案中,根据本发明的组合物的特征在于,所述疏水基选自根据式X的疏水基,其中h=0且g=0且a'=1,由下式Xk表示:



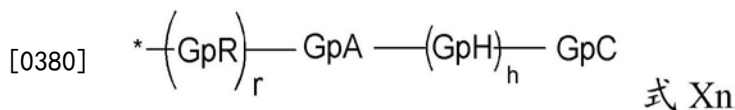
[0375] 其中GpR、GpA、GpC、r和a如上定义。

[0376] 在一个实施方案中,根据本发明的组合物的特征在于,所述疏水基选自根据式X的疏水基,其中h=0且g=0且a=1且a'=2,由下式Xl表示:



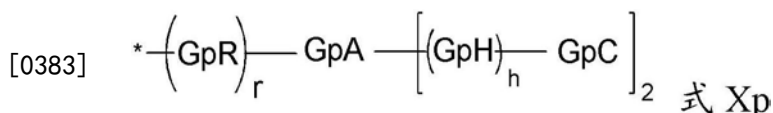
[0378] 其中GpR、GpA、GpC和r如上定义。

[0379] 在一个实施方案中,根据本发明的组合物的特征在于,所述疏水基选自根据式X的疏水基,其中a=1且a'=1且g=1=0,由下式Xn表示:



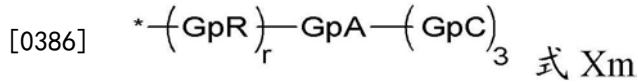
[0381] 其中GpR、GpA、GpH、GpC、r和h如上定义。

[0382] 在一个实施方案中,根据本发明的组合物的特征在于,所述疏水基选自根据式X的疏水基,其中a=1且a'=2且g=1=0,由下式Xp表示:



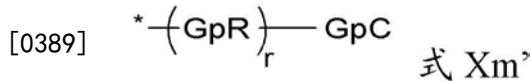
[0384] 其中GpR、GpA、GpH、GpC、r和h如上定义。

[0385] 在一个实施方案中,根据本发明的组合物的特征在于,所述疏水基选自根据式X的疏水基,其中a=1,g、h和l=0且a'=3,由下式Xm表示:



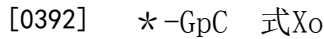
[0387] 其中GpA是选自根据式VIIIId的基团的基团,并且GpR、GpC、r如上定义。

[0388] 在一个实施方案中,根据本发明的组合物的特征在于,所述疏水基选自根据式X的疏水基,其中a、g、h和l=0,由下式Xm'表示:



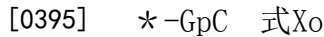
[0390] 其中GpR、GpC、r如上定义。

[0391] 在一个实施方案中,所述至少一个疏水基-Hy选自根据式X的基团,其中根据如下定义的式Xo,r、g、a、l、h等于0:

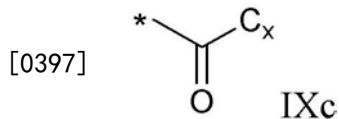


[0393] 其中GpC如上定义。

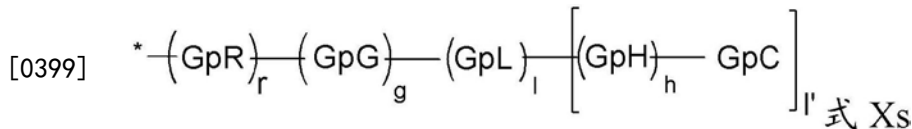
[0394] 在一个实施方案中,所述至少一个疏水基-Hy选自根据式X的基团,其中根据如下定义的式Xo,r、g、a、l、h等于0:



[0396] 其中GpC是根据式IX的基团,其中e=0,b=0,并且GpC是根据式IXc的基团

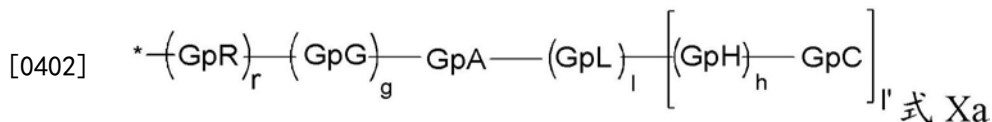


[0398] 在一个实施方案中,所述至少一个疏水基-Hy选自根据如下定义的式Xs的基团:



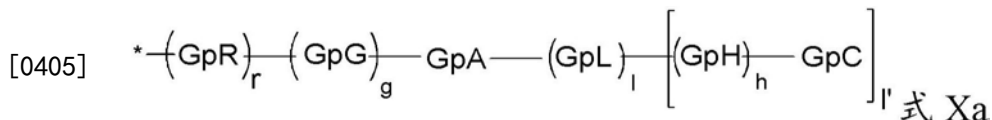
[0400] 其中GpR、GpG、GpL、GpH、GpC、r、g、l、h和l'如上定义。

[0401] 在一个实施方案中,所述至少一个疏水基-Hy选自根据式X的基团,其中根据如下定义的式Xa,a=1且a'=1:

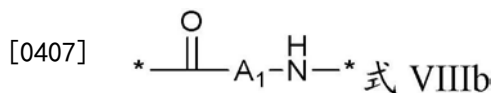


[0403] 其中GpA、GpR、GpG、GpL、GpH、GpC、r、g、h、l和l'如上定义。

[0404] 在一个实施方案中,所述至少一个疏水基-Hy选自根据式X的基团,其中根据如下定义的式Xa,a=1且a'=1:

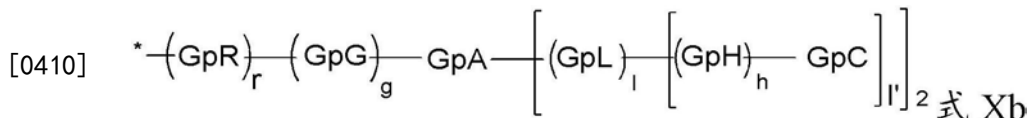


[0406] 其中GpA是根据式VIII的基团,并且A'选自根据式VIII'的基团,其中s'=0,并且GpA是根据式VIIIb的基团



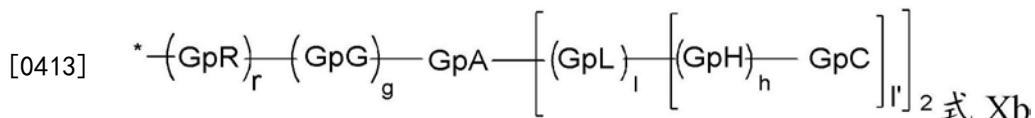
[0408] 其中GpR、GpG、GpL、GpH、GpC、r、g、h、l和l'如上定义。

[0409] 在一个实施方案中,所述至少一个疏水基-Hy选自根据式X的基团,其中根据如下定义的式Xb, a=1且a'=2:

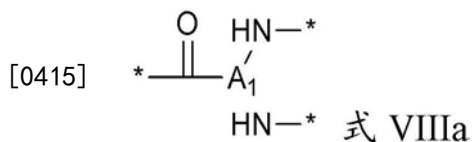


[0411] 其中GpA、GpR、GpG、GpL、GpH、GpC、r、g、h、l和l'如上定义。

[0412] 在一个实施方案中,所述至少一个疏水基-Hy选自根据式X的基团,其中根据如下定义的式Xb, a=1且a'=2:

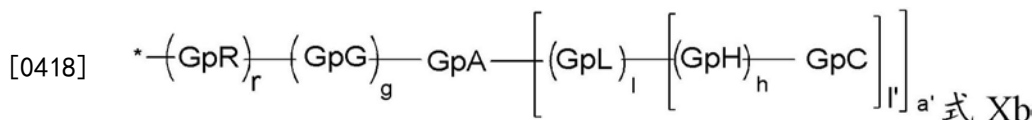


[0414] 其中GpA是根据式VIII的基团,并且A'选自根据式VIII'的基团,其中s'=1,并且GpA是根据式VIIIa的基团,其中a'=2

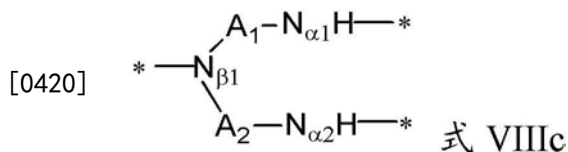


[0416] 其中GpR、GpG、GpL、GpH、GpC、A₁、r、g、h、l和l'如上定义。

[0417] 在一个实施方案中,所述至少一个疏水基-Hy选自根据式X的基团,其中如下式所定义, a=1且a'=2:

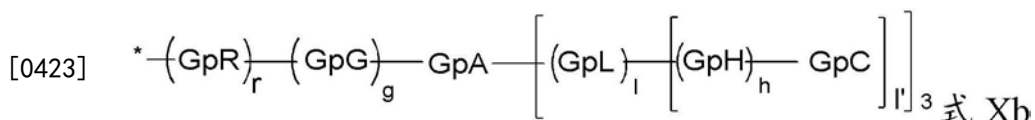


[0419] 其中GpA是根据式VIII的基团,并且A选自根据式VIII''的基团,其中s'=1,并且GpA是根据式VIIIc的基团

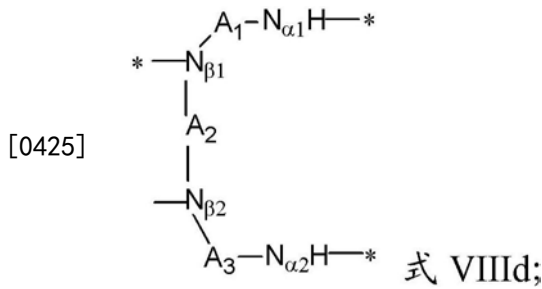


[0421] 其中GpR、GpG、GpL、GpH、GpC、A₁、A₂、r、g、h、l和l'如上定义。

[0422] 在一个实施方案中,所述至少一个疏水基-Hy选自根据式X的基团,其中如下式所定义, a=1且a'=3:

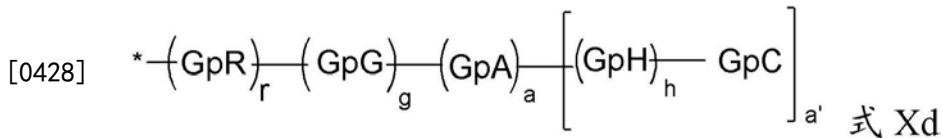


[0424] 其中GpA是根据式VIII的基团,并且A选自根据式VIII'''的基团,其中s'=1,并且GpA是根据式VIIId的基团



[0426] 其中GpR、GpG、GpL、GpH、GpC、A₁、A₂、A₃、r、g、h、l和l'如上定义。

[0427] 在一个实施方案中,所述至少一个疏水基-Hy选自根据如上定义的式X的基团,其中根据如下定义的式Xd, l=0:

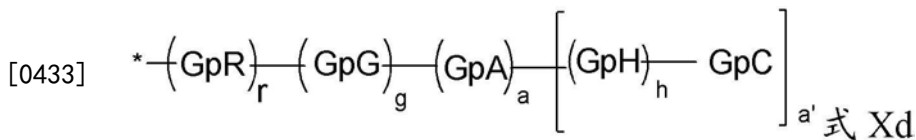


[0429] 其中GpR、GpG、GpA、GpH、GpC、r、g、a、h和a'如上定义。

[0430] 在一个实施方案中,所述至少一个疏水基-Hy选自根据式X的基团,其中

[0431] -l=0,

[0432] -根据如下定义的式Xd



[0434] 其中

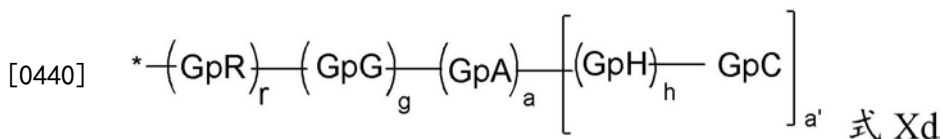
[0435] -GpA选自根据式VIII表示的基团,其中s'=1,由式VIIIa表示;或选自根据式VIII的基团,其中s'=0,由VIIIb表示:



[0437] -b、c、d、e、g、h、r和s'如上定义;

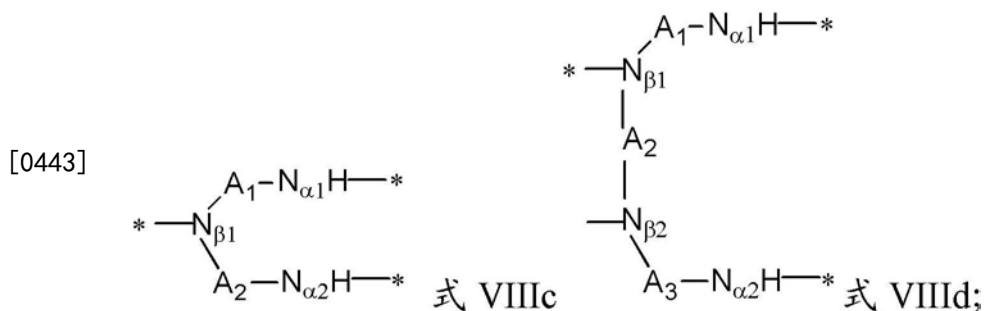
[0438] -GpR、GpH、GpG、GpC、A₁、B、C_x、G、H、R如上定义。

[0439] 在一个实施方案中,所述至少一个疏水基-Hy选自根据如上定义的式X的基团,其中根据如下定义的式Xd, l=0:



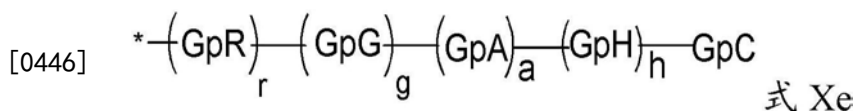
[0441] 其中

[0442] -GpA选自根据式VIII的基团,其中s'=1,由式VIIIc或式VIIId表示:



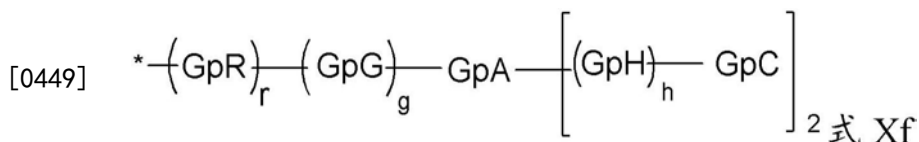
[0444] 其中, GpR、GpG、GpH、GpC、A₁、A₂、A₃、r、g、a、h和a' 如上定义。

[0445] 在一个实施方案中,根据本发明的组合物的特征在于,所述疏水基选自根据式X的疏水基,其中GpA是根据式VIIIb的基团,a' = 1且l = 0,由下式Xe表示:



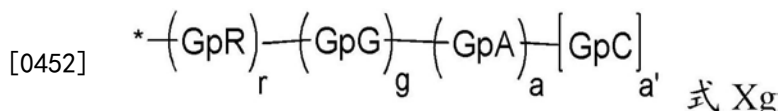
[0447] 其中GpR、GpG、GpA、GpH、GpC、r、g、h和a如上定义。

[0448] 在一个实施方案中,根据本发明的组合物的特征在于,所述疏水基选自根据式X的疏水基,其中a' = 2且a = 1且l = 0,由下式Xf表示:



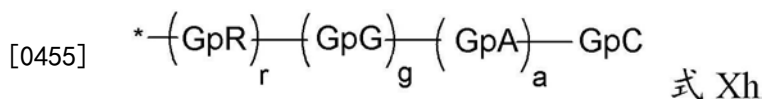
[0450] 其中GpR、GpG、GpA、GpH、GpC、r、g和h如上定义。

[0451] 在一个实施方案中,根据本发明的组合物的特征在于,所述疏水基选自根据式X的疏水基,其中h = 0, l = 0且l' = 1,由下式Xg表示:



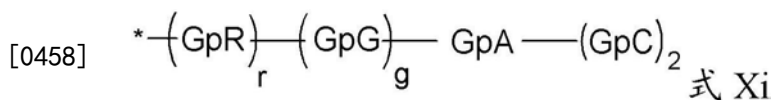
[0453] 其中GpR、GpG、GpA、GpC、r、g、a和a' 如上定义。

[0454] 在一个实施方案中,根据本发明的组合物的特征在于,所述疏水基选自根据式X的疏水基,其中h = 0, a' = 1,由下式Xh表示:



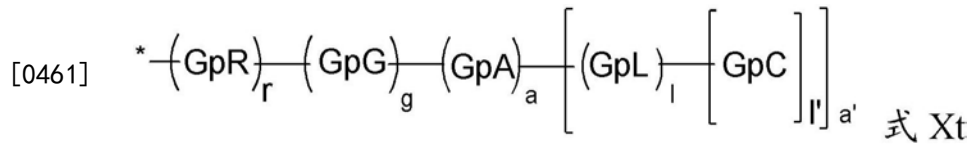
[0456] 其中GpR、GpG、GpA、GpC、r、a和g如上定义。

[0457] 在一个实施方案中,根据本发明的组合物的特征在于,所述疏水基选自根据式X的疏水基,其中h = 0, a' = 2且a = 1,由下式Xi表示:



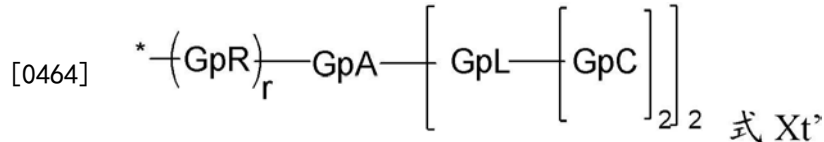
[0459] 其中GpR、GpG、GpA、GpC、r和g如上定义。

[0460] 在一个实施方案中,所述至少一个疏水基-Hy选自根据如上定义的式X的基团,其中根据如下定义的式Xt, h = 0:



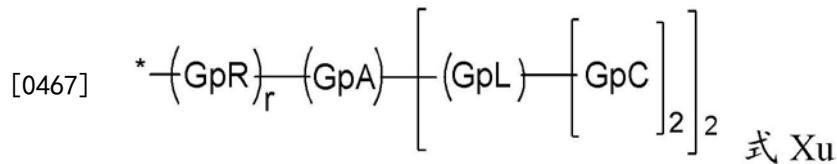
[0462] 其中GpR、GpG、GpA、GpL、GpC、r、g、a、l、l'和a'如上所述。

[0463] 在一个实施方案中,所述至少一个疏水基-Hy选自根据如上定义的式X的基团,其中根据如下定义的式Xt', h且g=0:



[0465] 其中GpR、GpA、GpL、GpC和r如上定义。

[0466] 在一个实施方案中,根据本发明的组合物的特征在于,所述疏水基选自根据式X的疏水基,其中l'=2且a'=2,由下式Xu表示:

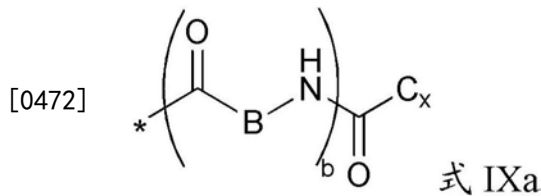


[0468] 其中GpR、GpA、GpL和GpC如上定义。

[0469] 在一个实施方案中,所述至少一个疏水基-Hy选自根据式X、Xa至Xu的基团:

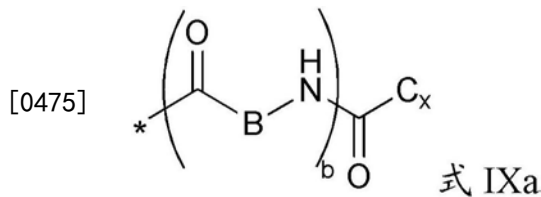
[0470] -其中g和/或h中的至少一者大于或等于1

[0471] 其中GpC是根据式IX的基团,其中e=0,并且GpC是根据式IXa的基团。



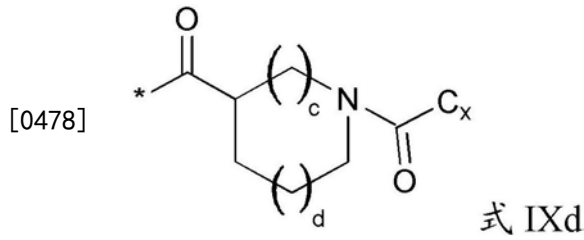
[0473] 其中B、b和C_x如上定义。

[0474] 在一个实施方案中,所述至少一个疏水基-Hy选自根据式X、Xa至Xu的基团,其中GpC是根据式IX的基团,其中e=0,并且GpC是根据式IXa的基团,



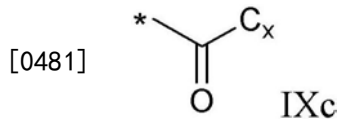
[0476] 其中B、b和C_x如上定义。

[0477] 在一个实施方案中,所述至少一个疏水基-Hy选自根据式X、Xa至Xu的基团,其中GpC是根据式IX的基团,其中e=1, b=0,并且GpC是根据式IXd的基团。



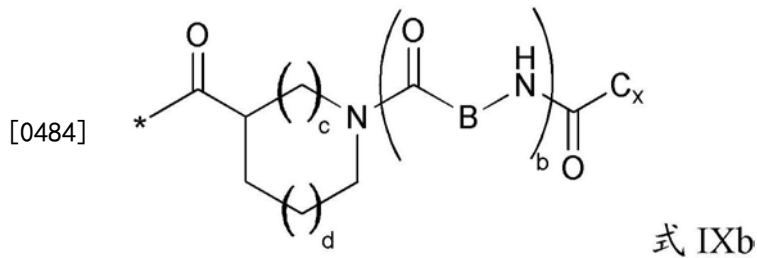
[0479] 其中c、d和Cx如上定义。

[0480] 在一个实施方案中,所述至少一个疏水基-Hy选自根据式X的基团,其中GpC是根据式IX的基团,其中e=0,b=0,并且GpC是根据式IXc的基团,



[0482] 其中Cx如上定义。

[0483] 在一个实施方案中,所述至少一个疏水基-Hy选自根据式X、Xa至Xu的基团,其中GpC是根据式IX的基团,其中e=1,并且GpC是根据式IXb的基团。



[0485] 其中c、d、B、b和Cx如上定义。

[0486] 在一个实施方案中,所述至少一个疏水基-Hy选自根据式X的基团,其中

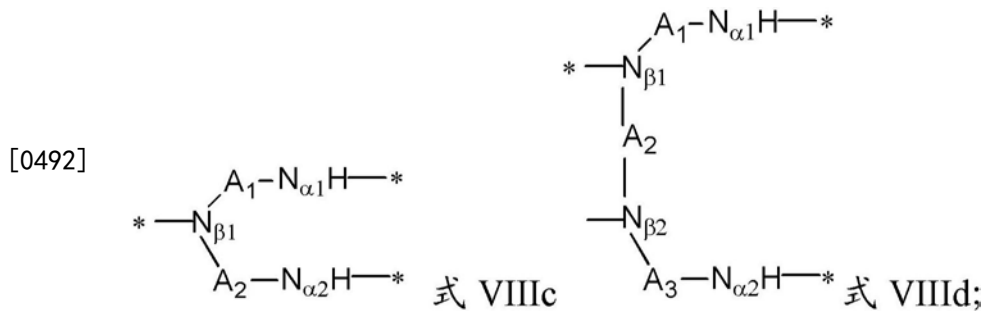
[0487] -GpA选自根据式VIII表示的基团,其中s'=1,由式VIIIa表示;或选自根据式VIII的基团,其中s'=0,由VIIIb表示:



[0489] 其中A1如上定义。

[0490] 在一个实施方案中,所述至少一个疏水基-Hy选自根据式X的基团,其中

[0491] -GpA选自根据式VIII的基团,其中s'=1,由式VIIIc或式VIIId表示:



[0493] 其中A1、A2和A3如上定义。

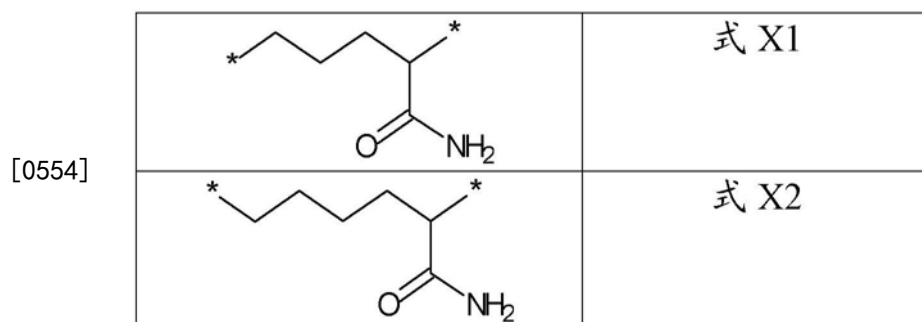
[0494] 在这些式中,*表示疏水基与PLG的结合位点或者不同基团GpR、GpG、GpA、GpL、GpH和GpC之间形成酰胺官能团的结合位点。

- [0495] 基团-Hy经由酰胺官能团与PLG结合。
- [0496] 在式VII、VII' 和VII"中,*从左至右分别表示GpR与以下各项的结合位点:
- [0497] -与PLG的结合位点,以及
- [0498] -如果 $g \geq 1$,则为与GpG的结合位点;或如果 $g = 0$,则为与GpA的结合位点;或如果 $l = 1$ 且 $g = a = 0$,则为与GpL的结合位点;或如果 $h \geq 1$ 且 $g = a = l = 0$,则为与GpH的结合位点;或如果 $a' = 1$ 且 $g = a = l = h = 0$,则为与GpC的结合位点。
- [0499] 在式VIIIa、VIIIb、VIIIc和VIIIId中,*从左至右分别表示GpA与以下各项的结合位点:
- [0500] -如果 $g \geq 1$,则为与GpG的结合位点;或如果 $r = 1$ 或 2 且 $g = 0$,则为与GpR的结合位点;或如果 $g = r = 0$,则为与PLG的结合位点,以及
- [0501] -如果 $l = 1$,则为与GpL的结合位点;或如果 $h \geq 1$ 且 $l = 0$,则为与GpH的结合位点;或如果 $l = h = 0$,则为与GpC的结合位点
- [0502] 在式IX中,*表示GpC与以下各项的结合位点:
- [0503] -如果 $h \geq 1$,则为与GpH的结合位点,
- [0504] -如果 $l = 1$ 且 $h = 0$,则为与GpL的结合位点
- [0505] -如果 $a = 1$ 且 $h = l = 0$,则为与GpA的结合位点
- [0506] -如果 $g \geq 1$ 且 $h = l = a = 0$,则为与GpG的结合位点
- [0507] -如果 $r = 1$ 或 2 且 $h = l = a = g = 0$,则为与GpR的结合位点
- [0508] -如果 $h = l = a = g = r = 0$,则为与PLG的结合位点
- [0509] 基团-Hy、GpR、GpG、GpA、GpL、GpH和GpC各自独立地相同或彼此不同。
- [0510] 在一个实施方案中,如果GpA是根据式VIIIc的基团且 $r = 1$,则:
- [0511] -GpC直接或间接与 $N_{\alpha 1}$ 和 $N_{\alpha 2}$ 结合,并且PLG经由-GpR直接或间接与 $N_{\beta 1}$ 结合;或者
- [0512] -GpC直接或间接与 $N_{\alpha 1}$ 和 $N_{\beta 1}$ 结合,并且PLG经由-GpR直接或间接与 $N_{\alpha 2}$ 结合;或者
- [0513] -GpC直接或间接与 $N_{\alpha 2}$ 和 $N_{\beta 1}$ 结合,并且PLG经由-GpR直接或间接与 $N_{\alpha 1}$ 结合。
- [0514] 在一个实施方案中,如果GpA是根据式VIIIc的基团且 $r = 0$,则:
- [0515] -GpC直接或间接与 $N_{\alpha 1}$ 和 $N_{\alpha 2}$ 结合,并且PLG直接或间接与 $N_{\beta 1}$ 结合;或者
- [0516] -GpC直接或间接与 $N_{\alpha 1}$ 和 $N_{\beta 1}$ 结合,并且PLG直接或间接与 $N_{\alpha 2}$ 结合;或者
- [0517] -GpC直接或间接与 $N_{\alpha 2}$ 和 $N_{\beta 1}$ 结合,并且PLG直接或间接与 $N_{\alpha 1}$ 结合。
- [0518] 在一个实施方案中,如果GpA是根据式VIIIId的基团且 $r = 1$,则
- [0519] -GpC直接或间接与 $N_{\alpha 1}$ 、 $N_{\alpha 2}$ 和 $N_{\beta 1}$ 结合,并且PLG经由-GpR直接或间接与 $N_{\beta 2}$ 结合;或者
- [0520] -GpC直接或间接与 $N_{\alpha 1}$ 、 $N_{\alpha 2}$ 和 $N_{\beta 2}$ 结合,并且PLG经由GpR直接或间接与 $N_{\beta 1}$ 结合;或者
- [0521] -GpC直接或间接与 $N_{\alpha 1}$ 、 $N_{\beta 1}$ 和 $N_{\beta 2}$ 结合,并且PLG经由-GpR-直接或间接与 $N_{\alpha 2}$ 结合;或者
- [0522] -GpC直接或间接与 $N_{\alpha 2}$ 、 $N_{\beta 1}$ 和 $N_{\beta 2}$ 结合,并且PLG经由GpR直接或间接与 $N_{\alpha 1}$ 结合。
- [0523] 在一个实施方案中,如果GpA是根据式VIIIId的基团且 $r = 0$,则
- [0524] -GpC直接或间接与 $N_{\alpha 1}$ 、 $N_{\alpha 2}$ 和 $N_{\beta 1}$ 结合,并且PLG直接或间接与 $N_{\beta 2}$ 结合;或者
- [0525] -GpC直接或间接与 $N_{\alpha 1}$ 、 $N_{\alpha 2}$ 和 $N_{\beta 2}$ 结合,并且PLG直接或间接与 $N_{\beta 1}$ 结合;或者
- [0526] -GpC直接或间接与 $N_{\alpha 1}$ 、 $N_{\beta 1}$ 和 $N_{\beta 2}$ 结合,并且PLG直接或间接与 $N_{\alpha 2}$ 结合;或者
- [0527] -GpC直接或间接与 $N_{\alpha 2}$ 、 $N_{\beta 1}$ 和 $N_{\beta 2}$ 结合,并且PLG直接或间接与 $N_{\alpha 1}$ 结合

- [0528] 在一个实施方案中, $a=0$ 。
- [0529] 在一个实施方案中, $h=1$ 且 $g=0$ 。
- [0530] 在一个实施方案中, $h=0$ 且 $g=1$ 。
- [0531] 在一个实施方案中, $r=0$, $g=1$ 且 $h=0$ 。
- [0532] 在一个实施方案中, $r=1$, G_pR 选自根据式VII' 或VII'' 的基团, 且 $h=0$ 。
- [0533] 在一个实施方案中, $r=1$, $g=0$, G_pR 是根据式VII' 的基团, 且 $h=0$ 。
- [0534] 在一个实施方案中, $r=1$, $g=0$, G_pR 是根据式VII' 的基团, 且 $h=1$ 。
- [0535] 在一个实施方案中, $r=1$, $g=0$, G_pR 是根据式VII' 的基团, G_pA 选自根据式VIIIa或VIIIb的基团, 且 $h=0$ 。
- [0536] 在一个实施方案中, $r=1$, $g=0$, G_pR 是根据式VII' 的基团, G_pA 选自根据式VIIIa或VIIIb的基团, 且 $h=1$ 。
- [0537] 在一个实施方案中, $r=1$, $g=0$, G_pR 是根据式VII' 的基团, G_pA 是根据式VIIIa的基团, 且 $h=0$ 。
- [0538] 在一个实施方案中, $r=1$, $g=0$, G_pR 是根据式VII' 的基团, G_pA 是根据式VIIIa的基团, 且 $h=1$ 。
- [0539] 在一个实施方案中, $r=1$, $g=0$, G_pR 是根据式VII' 的基团, G_pA 是根据式VIIIb的基团, 且 $h=0$ 。
- [0540] 在一个实施方案中, $r=1$, $g=0$, G_pR 是根据式VII' 的基团, G_pA 是根据式VIIIb的基团, 且 $h=1$ 。
- [0541] 在一个实施方案中, $r=0$, $g=0$, G_pA 选自根据式VIIIa和VIIIb的基团。
- [0542] 在一个实施方案中, $r=0$, $g=0$, G_pA 选自根据式VIIIa和VIIIb的基团, $h=0$ 。
- [0543] 在一个实施方案中, 该组合物的特征在于, 根据式X的疏水基是其中R是包含2至12个碳原子的二价直链烷基基团的基团。
- [0544] 在一个实施方案中, 该组合物的特征在于, 根据式X的疏水基是其中R是包含2至6个碳原子的二价烷基基团的基团。
- [0545] 在一个实施方案中, 该组合物的特征在于, 根据式X的疏水基是其中R是包含2至6个碳原子的二价直链烷基基团的基团。
- [0546] 在一个实施方案中, 该组合物的特征在于, 根据式X的疏水基是其中R是包含2至4个碳原子的二价烷基基团的基团。
- [0547] 在一个实施方案中, 该组合物的特征在于, 根据式X的疏水基是其中R是包含2至4个碳原子的二价直链烷基基团的基团。
- [0548] 在一个实施方案中, 该组合物的特征在于, 根据式X的疏水基是其中R是包含2个碳原子的二价烷基基团的基团。
- [0549] 在一个实施方案中, 该组合物的特征在于, 根据式X的疏水基是其中R是包含1至11个碳原子的二价直链烷基基团的基团。
- [0550] 在一个实施方案中, 该组合物的特征在于, 根据式X的疏水基是其中R是包含1至6个碳原子的二价烷基基团的基团。
- [0551] 在一个实施方案中, 该组合物的特征在于, 根据式X的疏水基是其中R是包含2至5个碳原子并且带有一个或多个酰胺官能团 ($-\text{CONH}_2$) 的二价烷基基团的基团。

[0552] 在一个实施方案中,该组合物的特征在于,根据式X的疏水基是其中R是包含2至5个碳原子并且带有一个或多个酰胺官能团(-CONH₂)的二价直链烷基基团的基团。

[0553] 在一个实施方案中,该组合物的特征在于,根据式X的疏水基是其中R是选自由下式表示的基团组成的组的基团的基团:



[0555] 在一个实施方案中,该组合物的特征在于,根据式X的疏水基是其中R是根据式X1的基团的基团。

[0556] 在一个实施方案中,该组合物的特征在于,根据式X的疏水基是其中R是根据式X2的基团的基团。

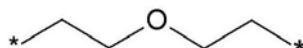
[0557] 在一个实施方案中,该组合物的特征在于,根据式X的疏水基是其中R经由相对于酰胺官能团(-CONH₂)在δ或ε位(或在第4位或第5位上)的碳所带的酰胺官能团与共聚氨基酸结合的基团。

[0558] 在一个实施方案中,该组合物的特征在于,根据式X的疏水基是其中R是包含4至14个碳原子和1至5个氧原子的未取代的醚或聚醚直链基团的基团。

[0559] 在一个实施方案中,该组合物的特征在于,根据式X的疏水基是其中R是醚基团的基团。

[0560] 在一个实施方案中,该组合物的特征在于,根据式X的疏水基是其中R是包含4至6个碳原子的醚基团的基团。


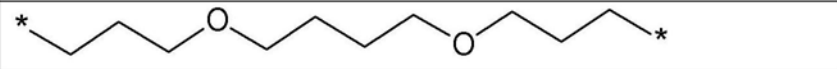
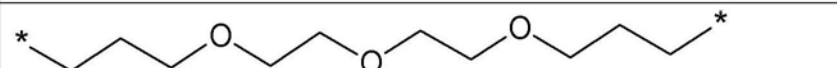
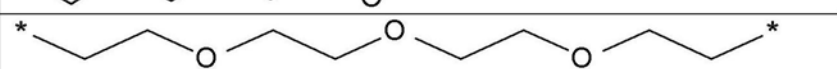
[0561] 在一个实施方案中,该组合物的特征在于,根据式X的疏水基是其中R是包含6个碳原子的二价烷基基团的基团。

[0562] 在一个实施方案中,该组合物的特征在于,根据式X的疏水基是其中R是由式  表示的醚基团的基团。

[0563] 在一个实施方案中,该组合物的特征在于,根据式X的疏水基是其中R是聚醚基团的基团。

[0564] 在一个实施方案中,该组合物的特征在于,根据式X的疏水基是其中R是包含6至10个碳原子和2至3个氧原子的聚醚直链基团的基团。

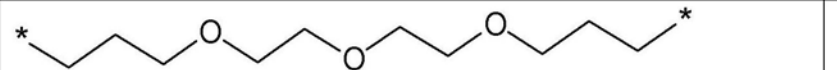

[0565] 在一个实施方案中,该组合物的特征在于,根据式X的疏水基是其中R是选自由下式表示的基团组成的组的聚醚基团的基团:

[0566]		式 X3
		式 X4
		式 X5
		式 X6

[0567] 在一个实施方案中,该组合物的特征在于,根据式X的疏水基是其中R是根据式X3的基团的基团。

[0568] 在一个实施方案中,该组合物的特征在于,根据式X的疏水基是其中R是根据式X4的基团的基团。

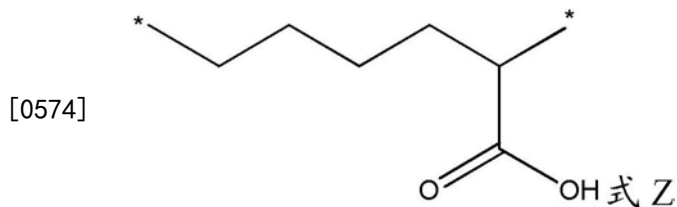
[0569] 在一个实施方案中,该组合物的特征在于,根据式X的疏水基是其中R是选自由下式X5和X6表示的基团组成的组的聚醚基团的基团:

[0570]		式 X5
		式 X6

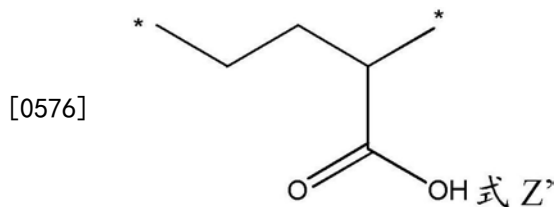
[0571] 在一个实施方案中,该组合物的特征在于,根据式X的疏水基是其中R是根据式X5的聚醚基团的基团。

[0572] 在一个实施方案中,该组合物的特征在于,根据式X的疏水基是其中R是根据式X6的聚醚基团的基团。

[0573] 在一个实施方案中,该组合物的特征在于,根据式X的疏水基是其中基团GpG和/或GpH是根据式XI'的基团的基团,其中G是由下式Z表示的包含6个碳原子的烷基基团:



[0575] 在一个实施方案中,该组合物的特征在于,根据式X的疏水基是其中基团GpG和/或GpH是根据式XI的基团的基团,其中G是由下式Z'表示的包含4个碳原子的烷基基团:



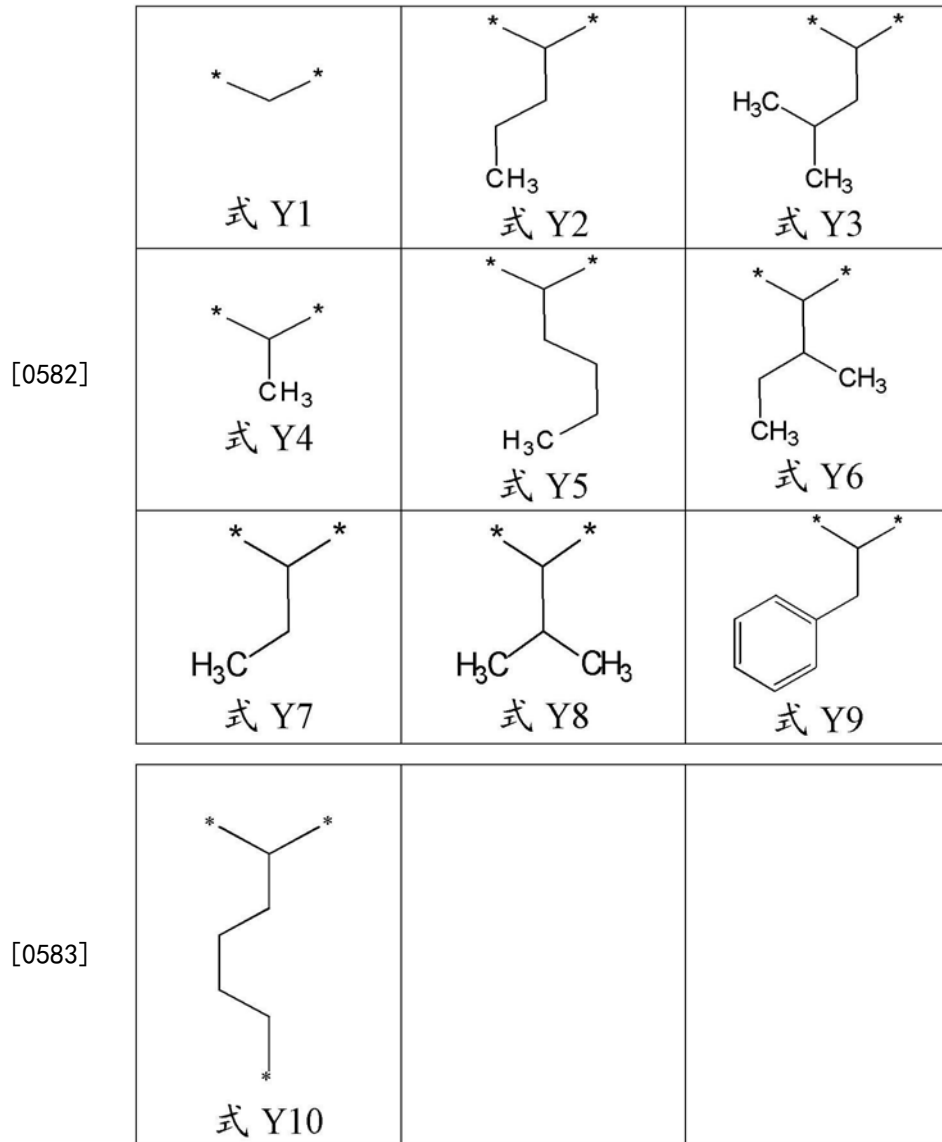
[0577] 在一个实施方案中,该组合物的特征在于,根据式X的疏水基是其中基团GpG和/或GpH是根据式XI的基团的基团,其中G是由 $-(CH_2)_2-CH(COOH)-$ 表示的包含4个碳原子的烷基基团。

[0578] 在一个实施方案中,该组合物的特征在于,根据式X的疏水基是其中基团GpG和/或GpH是根据式XI的基团的基团,其中G是由 $-CH((CH_2)_2COOH)-$ 表示的包含4个碳原子的烷基基团。

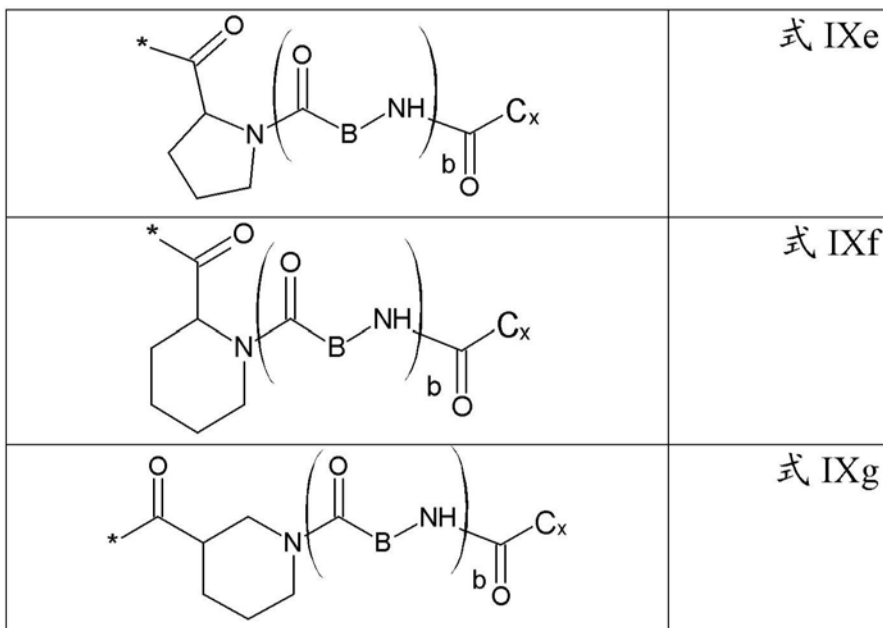
[0579] 在一个实施方案中,该组合物的特征在于,根据式X的疏水基是其中基团GpG和/或GpH是根据式XI的基团的基团,其中G是由-CH₂-CH-(COOH)表示的包含3个碳原子的烷基基团。

[0580] 在一个实施方案中,该组合物的特征在于,根据式X的疏水基是其中基团GpG和/或GpH是根据式XI的基团的基团,其中G是由-CH(CH₂)(COOH)-表示的包含3个碳原子的烷基基团。

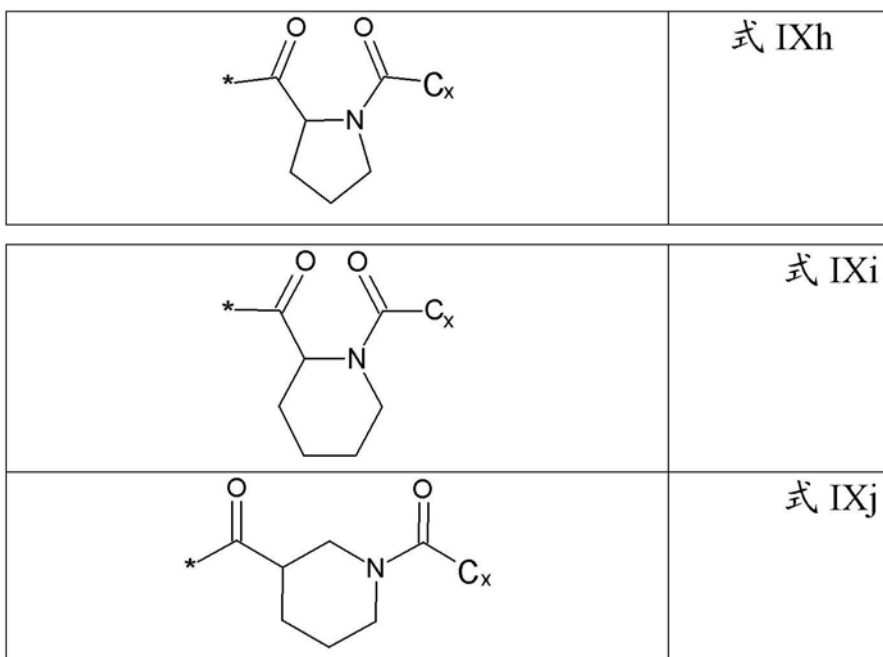
[0581] 在一个实施方案中,该组合物的特征在于,根据式X的疏水基是其中基团GpA是根据式VIII的基团的基团,并且其中A₁选自由下式表示的基团组成的组:



[0584] 在一个实施方案中,该组合物的特征在于,根据式X的疏水基是其中根据式IX的基团GpC选自根据如下表示的式IXe、IXf或IXg的基团组成的组的基团:



[0586] 在一个实施方案中,该组合物的特征在于,根据式X的疏水基是其中根据式IX的基团GpC选自由根据式IXe、IXf或IXg的基团组成的组的基团,其中b等于0,这些式分别对应于如下表示的式IXh、IXi和IXj:



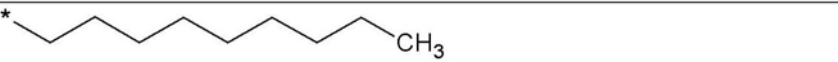

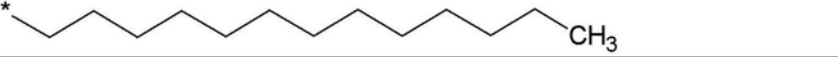
[0589] 在一个实施方案中,该组合物的特征在于,根据式X的疏水基是其中基团GpC对应于式IX或IXe(其中b=0)并且观察到式IXh的基团。

[0590] 在一个实施方案中,该组合物的特征在于,根据式X的疏水基是其中C_x选自由直链烷基基团组成的组的基团。

[0591] 在一个实施方案中,该组合物的特征在于,根据式X的疏水基是其中C_x选自由支链烷基基团组成的组的基团。

[0592] 在一个实施方案中,该组合物的特征在于,根据式X的疏水基是其中C_x选自由包含9至14个碳原子的烷基基团组成的组的基团。

[0593] 在一个实施方案中,该组合物的特征在于,根据式X的疏水基是其中 C_x 选自由下式表示的基团组成的组的基团:

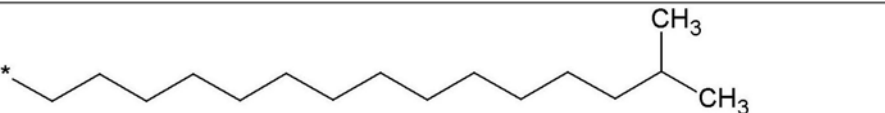
[0594]	*  CH_3	$x = 9$
	*  CH_3	$x = 11$
	*  CH_3	$x = 13$

[0595] 在一个实施方案中,该组合物的特征在于,根据式X的疏水基是其中 C_x 选自由包含15至16个碳原子的烷基基团组成的组的基团。

[0596] 在一个实施方案中,该组合物的特征在于,根据式X的疏水基是其中 C_x 选自由下式表示的基团组成的组的基团:

[0597]	*  CH_3	$x = 15$
--------	---	----------

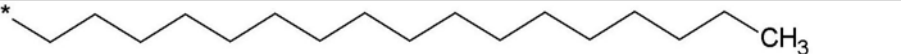
[0598] 在一个实施方案中,该组合物的特征在于,根据式X的疏水基是其中 C_x 选自由下式表示的基团组成的组的基团:

[0599]	*  CH_3 CH_3	$x = 16$
--------	---	----------

[0600] 在一个实施方案中,该组合物的特征在于,根据式X的疏水基是其中 C_x 选自由包含17至25个碳原子的烷基基团组成的组的基团。

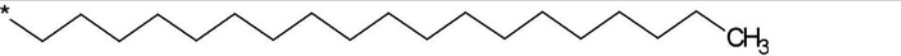

[0601] 在一个实施方案中,该组合物的特征在于,根据式X的疏水基是其中 C_x 选自由包含17至18个碳原子的烷基基团组成的组的基团。

[0602] 在一个实施方案中,该组合物的特征在于,根据式X的疏水基是其中 C_x 选自由下式表示的烷基基团组成的组的基团:

[0603]	*  CH_3	$x = 17$
--------	---	----------


[0604] 在一个实施方案中,该组合物的特征在于,根据式X的疏水基是其中 C_x 选自由包含18至25个碳原子的烷基基团组成的组的基团。

[0605] 在一个实施方案中,该组合物的特征在于,根据式X的疏水基是其中 C_x 选自由下式表示的烷基基团组成的组的基团:

[0606]	*  CH_3	$x = 19$
	*  CH_3	$x = 21$

[0607] 在一个实施方案中,该组合物的特征在于,疏水基是根据式X的基团,其中根据式IX的基团 G_pC 选自由以下基团组成的组:其中 C_x 选自由包含14个或15个碳原子的烷基基团组成的组。

[0608] 在一个实施方案中,该组合物的特征在于,疏水基是根据式X的基团,其中根据式IX的基团 G_pC 选自由以下基团组成的组:其中 C_x 选自由下式表示的基团组成的组:

[0609]	*  CH_3	$x = 15$
--------	---	----------

[0610] 在一个实施方案中,共聚氨基酸选自根据式XXXa、XXXa'、XXXb、XXXb'的共聚氨基酸,其中疏水基-Hy选自根据式X、Xc'、Xd Xa、Xc、Xe、Xg、Xh、Xj、Xk、Xm'、Xn、Xq、Xr、Xs、Xo和Xt的疏水基的组,其中 $a' = 1$ 且 $l' = 1$,并且GpC是根据式IXe的基团。

[0611] 在一个实施方案中,共聚氨基酸选自根据式XXXa、XXXa'、XXXb、XXXb'的共聚氨基酸,其中疏水基-Hy选自根据式X、Xc'、Xd Xa、Xc、Xe、Xg、Xh、Xj、Xk、Xm'、Xn、Xq、Xr、Xs、Xo和Xt的疏水基的组,其中 $a' = 1$ 且 $l' = 1$,并且GpC是根据式IX的基团,其中 $e = 0$ 。

[0612] 在一个实施方案中,共聚氨基酸选自根据式XXXa、XXXa'、XXXb、XXXb'的共聚氨基酸,其中疏水基-Hy选自根据式X、Xc'、Xd、Xa、Xb、Xc、Xf、Xg、Xh、Xi、Xj、Xl、Xp、Xq、Xr、Xs Xt、Xt'和Xu的疏水基的组,其中 $a' = 2$ 或 $l' = 2$,并且GpC是根据式IXe的基团。

[0613] 在一个实施方案中,共聚氨基酸选自根据式XXXb的共聚氨基酸,其中疏水基-Hy选自根据式X、Xc'、Xd、Xa、Xb、Xc、Xf、Xg、Xh、Xi、Xj、Xl、Xp、Xq、Xr、Xs Xt、Xt'和Xu的疏水基的组,其中 $a' = 2$ 或 $l' = 2$,并且GpC是根据式IX的基团,其中 $e = 0$ 。

[0614] 在一个实施方案中,该组合物的特征在于,疏水基的数量与谷氨酸或天冬氨酸单元的数量之间的比率M包括0.007至0.3。

[0615] 在一个实施方案中,该组合物的特征在于,疏水基的数量与谷氨酸或天冬氨酸单元的数量之间的比率M包括0.01至0.3。

[0616] 在一个实施方案中,该组合物的特征在于,疏水基的数量与谷氨酸或天冬氨酸单元的数量之间的比率M包括0.02至0.2。

[0617] 在一个实施方案中,该组合物的特征在于,疏水基对应于式X,并且疏水基的数量与谷氨酸或天冬氨酸单元的数量之间的比率M包括0.007至0.15。

[0618] 在一个实施方案中,该组合物的特征在于,疏水基对应于式X,并且疏水基的数量与谷氨酸或天冬氨酸单元的数量之间的比率M包括0.01至0.1。

[0619] 在一个实施方案中,该组合物的特征在于,疏水基对应于式X,并且疏水基的数量与谷氨酸或天冬氨酸单元的数量之间的比率M包括0.02至0.08。

[0620] 在一个实施方案中,该组合物的特征在于,疏水基对应于式X,其中基团C_x包含9至10个碳原子,并且疏水基的数量与谷氨酸或天冬氨酸单元的数量之间的比率M包括0.03至0.15。

[0621] 在一个实施方案中,该组合物的特征在于,疏水基对应于式X,其中基团C_x包含11至12个碳原子,并且疏水基的数量与谷氨酸或天冬氨酸单元的数量之间的比率M包括0.015至0.1。

[0622] 在一个实施方案中,该组合物的特征在于,疏水基对应于式X,其中基团C_x包含11至12个碳原子,并且疏水基的数量与谷氨酸或天冬氨酸单元的数量之间的比率M包括0.02至0.08。

[0623] 在一个实施方案中,该组合物的特征在于,疏水基对应于式X,其中基团C_x包含13至15个碳原子,并且疏水基的数量与谷氨酸或天冬氨酸单元的数量之间的比率M包括0.01至0.1。

[0624] 在一个实施方案中,该组合物的特征在于,疏水基对应于式X,其中基团C_x包含13至15个碳原子,并且疏水基的数量与谷氨酸或天冬氨酸单元的数量之间的比率M包括0.01至0.06。

[0625] 在一个实施方案中,该组合物的特征在于,疏水基对应于式X,并且疏水基的数量与谷氨酸或天冬氨酸单元的数量之间的比率M包括0.007至0.3。

[0626] 在一个实施方案中,该组合物的特征在于,疏水基对应于式X,并且疏水基的数量与谷氨酸或天冬氨酸单元的数量之间的比率M包括0.01至0.3。

[0627] 在一个实施方案中,该组合物的特征在于,疏水基对应于式X,并且疏水基的数量与谷氨酸或天冬氨酸单元的数量之间的比率M包括0.015至0.2。

[0628] 在一个实施方案中,该组合物的特征在于,疏水基对应于式X,其中基团C_x包含11至14个碳原子,并且疏水基的数量与谷氨酸或天冬氨酸单元的数量之间的比率M包括0.1至0.2。

[0629] 在一个实施方案中,该组合物的特征在于,疏水基对应于式X,其中基团C_x包含15至16个碳原子,并且疏水基的数量与谷氨酸或天冬氨酸单元的数量之间的比率M包括0.04至0.15。

[0630] 在一个实施方案中,该组合物的特征在于,疏水基对应于式X,其中基团C_x包含17至18个碳原子,并且疏水基的数量与谷氨酸或天冬氨酸单元的数量之间的比率M包括0.02至0.06。

[0631] 在一个实施方案中,该组合物的特征在于,疏水基对应于式X,其中基团C_x包含19至25个碳原子,并且疏水基的数量与谷氨酸或天冬氨酸单元的数量之间的比率M包括0.01至0.06。

[0632] 在一个实施方案中,该组合物的特征在于,疏水基对应于式X,其中基团C_x包含19至25个碳原子,并且疏水基的数量与谷氨酸或天冬氨酸单元的数量之间的比率M包括0.01至0.05。

[0633] 本发明还涉及带有羧酸根电荷和根据式X的疏水基以及所述疏水基的前体的所述共聚氨基酸I。

[0634] 本发明还涉及一种带有羧酸根电荷和至少一个根据式X的疏水基的共聚氨基酸,所述共聚氨基酸选自根据式I的共聚氨基酸:

[0635] $[Q(PLG)_k][Hy]_j[Hy]_{j'}$

[0636] 式I

[0637] 其中:

[0638] $-j \geq 1; 0 \leq j' \leq n' - 1$ 且 $j + j' \geq 1$, 并且 $k \geq 2$

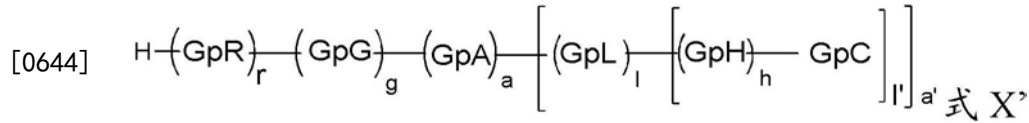
[0639] -所述根据式I的共聚氨基酸带有至少一个疏水基-Hy、羧酸根电荷并且由至少两条通过至少二价直链或支链基团或间隔基Q[-*]_k结合在一起的谷氨酸或天冬氨酸单元链PLG组成,所述基团或间隔基由以下项组成:包含一个或多个选自由氮和氧原子组成的组的杂原子和/或带有一个或多个由氮和氧基团组成的杂原子的烷基链,以及/或者带有一个或多个由氮和氧原子组成的杂原子和/或羧基官能团的基团。

[0640] -所述基团或间隔基Q[-*]_k通过酰胺官能团与至少两个谷氨酸或天冬氨酸单元链PLG结合,并且

[0641] -所述酰胺键结合与所述至少两条谷氨酸或天冬氨酸单元链结合的所述基团或间隔基Q[-*]_k由分别由所述基团或间隔基Q[-*]_k的前体Q'或由谷氨酸或天冬氨酸单元所带的胺官能团与酸官能团之间的反应产生,

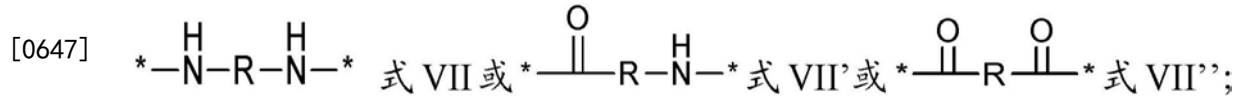
[0642] -所述疏水基-Hy与末端“氨基酸”单元结合,且此时 $j \geq 1$, 或者与由所述谷氨酸或天冬氨酸单元PLG的所述链中的一条链所带的羧基官能团结合,且此时 $j' = n' - 1$, 并且 $n' - 1$ 是带有疏水基-Hy的单体单元的平均数。

[0643] 在一个实施方案中,本发明还涉及根据如下定义的式X'的所述疏水基的前体Hy' :

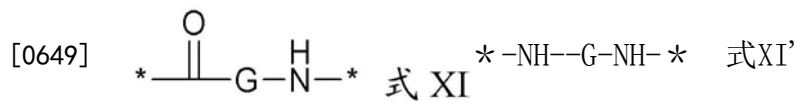


[0645] 其中

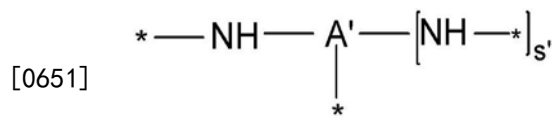
[0646] -GpR选自根据式VII、VII' 或VII''的基团:



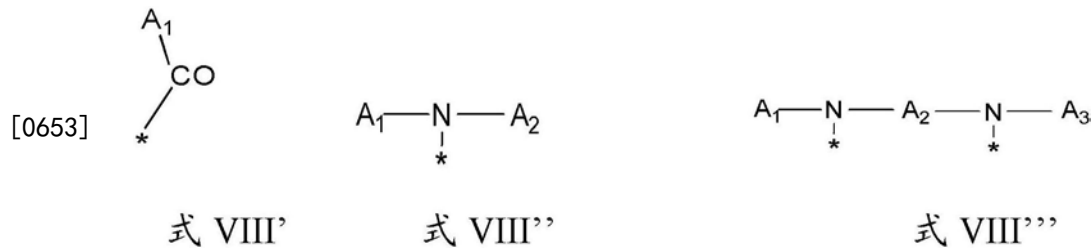
[0648] -GpG和GpH相同或不同,选自根据式XI或XI'的基团:



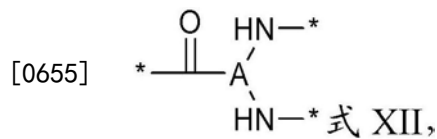
[0650] -GpA选自根据式VIII的基团



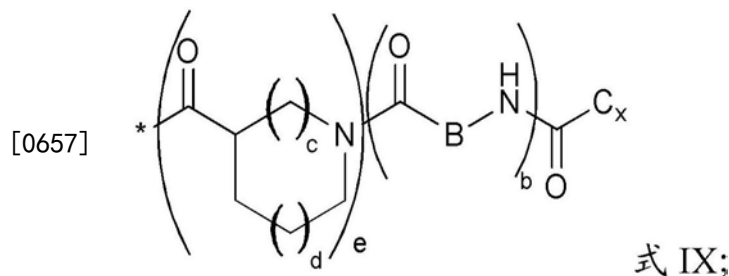
[0652] 其中A' 选自根据VIII'、VIII''或VIII'''的基团



[0654] --GpL选自根据式XII的基团



[0656] -GpC是根据式IX的基团:



[0658] -*表示酰胺官能团所结合的不同基团的结合位点;

[0659] -a是等于0或1的整数,并且如果a=0,则a' =1,并且如果a=1,则a' =1、2或3;

[0660] -a' 是等于1、2或3的整数;

- [0661] -b是等于0或1的整数；
- [0662] -c是等于0或1的整数，并且如果c等于0，则d等于1或2；
- [0663] -d是等于0、1或2的整数；
- [0664] -e是等于0或1的整数；
- [0665] -g是等于0、1、2、3、4、5或6的整数；
- [0666] -h是等于0、1、2、3、4、5或6的整数；
- [0667] -l是等于0或1的整数，并且如果l=0，则l'=1，并且如果l=1，则l'=2；
- [0668] -l'是等于1或2的整数；
- [0669] -r是等于0、1或2的整数，并且
- [0670] -s'是等于0或1的整数；
- [0671] -A、A₁、A₂和A₃相同或不同，是包含1至8个碳原子并且任选地被来自饱和环、不饱和环或芳族环的基团取代的直链或支链烷基基团；
- [0672] -B是选自由包含4至14个碳原子和1至5个氧原子的未取代的醚或聚醚基团或者任选地包含芳族核的含有1至9个碳原子的直链或支链烷基基团组成的组的基团；
- [0673] -C_x是选自由任选地包含环状部分的直链或支链一价烷基基团组成的组的基团，其中x表示碳原子数且6≤x≤25：
- [0674] ■当所述疏水基-Hy带有1个-GpC时，则9≤x≤25，
- [0675] ■当所述疏水基-Hy带有2个-GpC时，则9≤x≤15，
- [0676] ■当所述疏水基-Hy带有3个-GpC时，则7≤x≤13，
- [0677] ■当所述疏水基-Hy带有4个-GpC时，则7≤x≤11，
- [0678] ■当所述疏水基-Hy带有至少5个-GpC时，则6≤x≤11；
- [0679] -G是具有1至8个碳原子的直链或支链二价烷基基团，所述烷基基团带有一个或多个游离羧酸官能团，
- [0680] -R是选自由包含1至12个碳原子的直链或支链二价烷基基团、包含1至12个碳原子的带有一个或多个官能团-CONH₂的直链或支链二价烷基基团或者包含4至14个碳原子和1至5个氧原子的未取代的醚或聚醚基团组成的组的基团
- [0681] -所述根据式X的一个或多个疏水基-Hy以如下方式与所述PLG结合：
- [0682] ○经由所述疏水基-Hy的羰基与所述PLG所带的氮原子之间的共价键，从而形成从所述PLG所带的胺官能团与所述疏水基-Hy的所述前体Hy'所带的酸官能团的反应获得的酰胺官能团，以及/或者
- [0683] ○经由所述疏水基-Hy的氮原子与所述PLG所带的羰基之间的共价键，从而形成从所述疏水基-Hy的所述前体Hy'的胺官能团与所述PLG所带的酸官能团的反应获得的酰胺官能团；
- [0684] -疏水基的数量与谷氨酸或天冬氨酸单元的数量之间的比率M包括0<M≤0.5；
- [0685] -当共聚氨基酸带有多个疏水基时，则它们相同或不同；
- [0686] -所述PLG链的谷氨酸或天冬氨酸单元的聚合度DP包括5至250；
- [0687] -所述游离酸官能团为选自由Na⁺和K⁺组成的组的碱阳离子盐的形式。
- [0688] 胰淀素或胰岛淀粉样多肽 (IAPP) 是一种具有37个残基的肽激素。它与胰岛素以大约100:1的比率从胰岛β细胞中共分泌。胰淀素通过停止内源胰高血糖素分泌、减慢胃排空

并促进饱腹感从而减少血糖水平的餐后血糖偏差而在血糖调节中起作用。

[0689] 使用89个残基的编码序列处理IAPP。在胰岛β细胞(B细胞)中产生RSO 67个氨基酸(7404道尔顿)的前肽形式的淀粉样多肽前胰岛(proIAPP、前胰淀素、前胰岛蛋白),并对其翻译后修饰(包括蛋白酶裂解)以产生胰淀素。

[0690] 在本申请中,所引用的胰淀素是指专利US 5,124,314和US 5,234,906中描述的化合物。

[0691] 术语“类似物”是指当参考某种肽或蛋白质使用时如下所述的肽或蛋白质:其中已经用其他氨基酸残基取代了一级序列的一个或多个组成氨基酸残基和/或其中已经去除了一个或多个组成氨基酸残基和/或其中已经添加了一个或多个组成氨基酸残基。类似物的本发明定义所允许的同源性百分比为50%。就胰淀素而言,类似物可例如通过取代一个或多个天然或非天然或拟肽氨基酸而衍生自胰淀素的一级氨基酸序列。

[0692] 术语“衍生物”表示当参考某种肽或蛋白质使用时被参考肽或蛋白质或类似物中不存在的取代基化学修饰的肽或蛋白质或类似物,即已经通过产生共价键而被修饰以引入非氨基酸类型取代基的肽或蛋白质。

[0693] 胰淀素受体激动剂是指模仿一个或多个胰淀素活性特征的化合物。

[0694] 胰淀素衍生物在文章Yan等人,PNAS,第103卷,第7期,第2046-2051页,2006年中描述。

[0695] 在一个实施方案中,取代基选自脂肪链组成的组。

[0696] 胰淀素类似物在专利US 5,686,411、US 6,114,304或实际上US 6,410,511中描述。

[0697] 在一个实施方案中,该组合物的特征在于,胰淀素类似物是由ASTRAZENECA AB出售的普兰林肽(Symlin[®])。

[0698] 在一个实施方案中,该组合物的特征在于,其包含浓度范围为0.1至5mg/ml的胰淀素、胰淀素受体激动剂或胰淀素类似物。

[0699] 在一个实施方案中,该组合物的特征在于,其包含浓度范围为0.2至4mg/ml的胰淀素、胰淀素受体激动剂或胰淀素类似物。

[0700] 在一个实施方案中,该组合物的特征在于,其包含浓度范围为0.3至3mg/ml的胰淀素、胰淀素受体激动剂或胰淀素类似物。

[0701] 在一个实施方案中,该组合物的特征在于,其包含浓度范围为0.4至2mg/ml的胰淀素、胰淀素受体激动剂或胰淀素类似物。

[0702] 在一个实施方案中,该组合物的特征在于,其包含浓度范围为0.5至1.5mg/ml的胰淀素、胰淀素受体激动剂或胰淀素类似物。

[0703] 在一个实施方案中,该组合物的特征在于,其包含浓度范围为0.5至1mg/ml的胰淀素、胰淀素受体激动剂或胰淀素类似物。

[0704] 在一个实施方案中,该组合物的特征在于,其包含浓度为0.6mg/ml的胰淀素、胰淀素受体激动剂或胰淀素类似物。

[0705] 在一个实施方案中,该组合物的特征在于,其包含浓度为0.9mg/ml的胰淀素、胰淀素受体激动剂或胰淀素类似物。

[0706] 在一个实施方案中,共聚氨基酸/胰淀素、胰淀素受体激动剂或胰淀素类似物的摩

尔比大于或等于1。

[0707] 在一个实施方案中,共聚氨基酸/胰淀素、胰淀素受体激动剂或胰淀素类似物的摩尔比包括1.5至75。

[0708] 在一个实施方案中,共聚氨基酸/胰淀素、胰淀素受体激动剂或胰淀素类似物的摩尔比包括1.8至50。

[0709] 在一个实施方案中,共聚氨基酸/胰淀素、胰淀素受体激动剂或胰淀素类似物的摩尔比包括2至35。

[0710] 在一个实施方案中,共聚氨基酸/胰淀素、胰淀素受体激动剂或胰淀素类似物的摩尔比包括2.5至30。

[0711] 在一个实施方案中,共聚氨基酸/胰淀素、胰淀素受体激动剂或胰淀素类似物的摩尔比包括3至30。

[0712] 在一个实施方案中,共聚氨基酸/胰淀素、胰淀素受体激动剂或胰淀素类似物的摩尔比包括3.5至30。

[0713] 在一个实施方案中,共聚氨基酸/胰淀素、胰淀素受体激动剂或胰淀素类似物的摩尔比包括4至30。

[0714] 在一个实施方案中,共聚氨基酸/胰淀素、胰淀素受体激动剂或胰淀素类似物的摩尔比包括5至30。

[0715] 在一个实施方案中,共聚氨基酸/胰淀素、胰淀素受体激动剂或胰淀素类似物的摩尔比包括7至30。

[0716] 在一个实施方案中,共聚氨基酸/胰淀素、胰淀素受体激动剂或胰淀素类似物的摩尔比包括9至30。

[0717] 在一个实施方案中,共聚氨基酸/胰淀素的摩尔比包括3至75。

[0718] 在一个实施方案中,共聚氨基酸/胰淀素的摩尔比包括7至50。

[0719] 在一个实施方案中,共聚氨基酸/胰淀素的摩尔比包括10至30。

[0720] 在一个实施方案中,共聚氨基酸/胰淀素的摩尔比包括15至30

[0721] 在一个实施方案中,共聚氨基酸/普兰林肽的摩尔比包括1.5至75。

[0722] 在一个实施方案中,共聚氨基酸/普兰林肽的摩尔比包括2至50。

[0723] 在一个实施方案中,共聚氨基酸/普兰林肽的摩尔比包括3至30。

[0724] 在一个实施方案中,共聚氨基酸/普兰林肽的摩尔比包括4至30。

[0725] 在一个实施方案中,共聚氨基酸/普兰林肽的摩尔比包括5至30。

[0726] 在一个实施方案中,共聚氨基酸/普兰林肽的摩尔比包括8至30。

[0727] 在一个实施方案中,共聚氨基酸/普兰林肽的摩尔比包括10至30。

[0728] 在一个实施方案中,疏水基Hy/胰淀素、胰淀素受体激动剂或胰淀素类似物的摩尔比包括1.5至150。

[0729] 在一个实施方案中,疏水基Hy/胰淀素、胰淀素受体激动剂或胰淀素类似物的摩尔比包括1.8至100。

[0730] 在一个实施方案中,疏水基Hy/胰淀素、胰淀素受体激动剂或胰淀素类似物的摩尔比包括2至70。

[0731] 在一个实施方案中,疏水基Hy/胰淀素、胰淀素受体激动剂或胰淀素类似物的摩尔

比包括2.5至60。

[0732] 在一个实施方案中,疏水基Hy/胰淀素、胰淀素受体激动剂或胰淀素类似物的摩尔比包括3至60。

[0733] 在一个实施方案中,疏水基Hy/胰淀素、胰淀素受体激动剂或胰淀素类似物的摩尔比包括3.5至60。

[0734] 在一个实施方案中,疏水基Hy/胰淀素、胰淀素受体激动剂或胰淀素类似物的摩尔比包括4至60。

[0735] 在一个实施方案中,疏水基Hy/胰淀素、胰淀素受体激动剂或胰淀素类似物的摩尔比包括5至60。

[0736] 在一个实施方案中,疏水基Hy/胰淀素、胰淀素受体激动剂或胰淀素类似物的摩尔比包括7至60。

[0737] 在一个实施方案中,疏水基Hy/胰淀素、胰淀素受体激动剂或胰淀素类似物的摩尔比包括9至60。

[0738] 在一个实施方案中,疏水基Hy/胰淀素的摩尔比包括5至60。

[0739] 在一个实施方案中,疏水基Hy/胰淀素的摩尔比包括10至60。

[0740] 在一个实施方案中,疏水基Hy/胰淀素的摩尔比包括15至60。

[0741] 在一个实施方案中,疏水基Hy/普兰林肽的摩尔比包括1.5至60。

[0742] 在一个实施方案中,疏水基Hy/普兰林肽的摩尔比包括2至60。

[0743] 在一个实施方案中,疏水基Hy/普兰林肽的摩尔比包括3至60。

[0744] 在一个实施方案中,疏水基Hy/普兰林肽的摩尔比包括4至60。

[0745] 在一个实施方案中,疏水基Hy/普兰林肽的摩尔比包括5至60。

[0746] 在一个实施方案中,疏水基Hy/普兰林肽的摩尔比包括8至60。

[0747] 在一个实施方案中,疏水基Hy/普兰林肽的摩尔比包括10至60。

[0748] 在一个实施方案中,共聚氨基酸/胰淀素、胰淀素受体激动剂或胰淀素类似物的质量比包括1.0至70。

[0749] 在一个实施方案中,共聚氨基酸/胰淀素、胰淀素受体激动剂或胰淀素类似物的质量比包括1.2至45。

[0750] 在一个实施方案中,共聚氨基酸/胰淀素、胰淀素受体激动剂或胰淀素类似物的质量比包括1.3至30。

[0751] 在一个实施方案中,共聚氨基酸/胰淀素、胰淀素受体激动剂或胰淀素类似物的质量比包括1.7至27。

[0752] 在一个实施方案中,共聚氨基酸/胰淀素、胰淀素受体激动剂或胰淀素类似物的质量比包括2.0至27。

[0753] 在一个实施方案中,共聚氨基酸/胰淀素、胰淀素受体激动剂或胰淀素类似物的质量比包括2.3至27。

[0754] 在一个实施方案中,共聚氨基酸/胰淀素、胰淀素受体激动剂或胰淀素类似物的质量比包括2.7至27。

[0755] 在一个实施方案中,共聚氨基酸/胰淀素、胰淀素受体激动剂或胰淀素类似物的质量比包括3.3至27。

- [0756] 在一个实施方案中,共聚氨基酸/胰淀素、胰淀素受体激动剂或胰淀素类似物的质量比包括4.7至27。
- [0757] 在一个实施方案中,共聚氨基酸/胰淀素、胰淀素受体激动剂或胰淀素类似物的质量比包括6.0至27。
- [0758] 在一个实施方案中,共聚氨基酸/胰淀素的质量比包括2.0至67。
- [0759] 在一个实施方案中,共聚氨基酸/胰淀素的质量比包括4.7至27。
- [0760] 在一个实施方案中,共聚氨基酸/胰淀素的质量比包括6.7至27。
- [0761] 在一个实施方案中,共聚氨基酸/胰淀素的质量比包括10至27。
- [0762] 在一个实施方案中,共聚氨基酸/普兰林肽的质量比包括1.0至67。
- [0763] 在一个实施方案中,共聚氨基酸/普兰林肽的质量比包括1.3至45。
- [0764] 在一个实施方案中,共聚氨基酸/普兰林肽的质量比包括2.7至27。
- [0765] 在一个实施方案中,共聚氨基酸/普兰林肽的质量比包括3.3至27。
- [0766] 在一个实施方案中,共聚氨基酸/普兰林肽的质量比包括5.3至27。
- [0767] 在一个实施方案中,共聚氨基酸/普兰林肽的质量比包括6.7至27。
- [0768] 在一个实施方案中,根据本发明的组合物的特征在于,其还包含胰岛素。
- [0769] 在一个实施方案中,该组合物的特征在于,胰岛素是餐时胰岛素。餐时胰岛素在pH 7下可溶。
- [0770] 餐时胰岛素是指所谓的速效型或“常规”胰岛素。
- [0771] 所谓的速效型餐时胰岛素是指满足进餐期间摄入蛋白质和碳水化合物所引起的需要所需的胰岛素,它们必须在不到30分钟内起作用。
- [0772] 在一个实施方案中,所谓的“常规”餐时胰岛素是人胰岛素。
- [0773] 在一个实施方案中,餐前胰岛素是在欧洲药典和美国药典中描述的重组人胰岛素。
- [0774] 人胰岛素例如以商品名Humulin[®] (ELI LILLY) 和Novolin[®] (NOVO NORDISK) 出售。
- [0775] 所谓的速效型(快速型)餐时胰岛素是通过重组获得的胰岛素,并且其中一级序列已被修饰以减少其作用持续时间。
- [0776] 在一个实施方案中,所谓的速效型(快速型)胰岛素选自包括赖脯胰岛素(Humalog[®])、赖谷胰岛素(Apidra[®])和门冬胰岛素(NovoLog[®])的组。
- [0777] 在一个实施方案中,餐时胰岛素是赖脯胰岛素。
- [0778] 在一个实施方案中,餐时胰岛素是赖谷胰岛素。
- [0779] 在一个实施方案中,餐时胰岛素是门冬胰岛素。
- [0780] 下表以当量(以mg为单位)列出了药典推荐的胰岛素单位:

	胰岛素	欧洲药典 8.0 (2014)	美国药典- USP38 (2015)
	门冬胰岛素	1U = 0.0350 mg 门冬胰岛素	1 USP = 0.0350 mg 门冬胰岛素
[0781]	赖脯胰岛素	1U = 0.0347 mg 赖脯胰岛素	1 USP = 0.0347 mg 赖脯胰岛素
	人胰岛素	1 IU = 0.0347 mg 人胰岛素	1 USP = 0.0347 mg 人胰岛素

[0782] 就赖谷胰岛素而言,100U=3.49mg赖谷胰岛素(根据与ADIPRA[®]有关的“Annex 1-Summary of product characteristics”)。

[0783] 然而,在下文中,U被系统地无区别地用于所有胰岛素的量和浓度。以mg为单位的各个当量值是上文针对以U、IU或USP表示的值所给出的那些。

[0784] 在一个实施方案中,其涉及一种药物制剂,其特征在於,胰岛素浓度包括240至3000 μ M(40至500U/mL)。

[0785] 在一个实施方案中,其涉及一种药物制剂,其特征在於,胰岛素浓度包括600至3000 μ M(100至500U/mL)。

[0786] 在一个实施方案中,其涉及一种药物制剂,其特征在於,胰岛素浓度包括600至2400 μ M(100至400U/mL)。

[0787] 在一个实施方案中,其涉及一种药物制剂,其特征在於,胰岛素浓度包括600至1800 μ M(100至300U/mL)。

[0788] 在一个实施方案中,其涉及一种药物制剂,其特征在於,胰岛素浓度包括600至1200 μ M(100至200U/mL)。

[0789] 在一个实施方案中,其涉及一种药物制剂,其特征在於,胰岛素浓度为600 μ M(100U/mL)。

[0790] 在一个实施方案中,其涉及一种药物制剂,其特征在於,胰岛素浓度为1200 μ M(200U/mL)。

[0791] 在一个实施方案中,其涉及一种药物制剂,其特征在於,胰岛素浓度为1800 μ M(300U/mL)。

[0792] 在一个实施方案中,其涉及一种药物制剂,其特征在於,胰岛素浓度为2400 μ M(400U/mL)。

[0793] 在一个实施方案中,其涉及一种药物制剂,其特征在於,胰岛素浓度为3000 μ M(500U/mL)。

[0794] 在一个实施方案中,共聚氨基酸/胰岛素的摩尔比大于或等于1。

[0795] 在包含餐时胰岛素的一个实施方案中,共聚氨基酸/胰淀素、胰淀素受体激动剂或胰淀素类似物的摩尔比包括1.5至75。

[0796] 在包含餐时胰岛素的一个实施方案中,共聚氨基酸/胰淀素、胰淀素受体激动剂或胰淀素类似物的摩尔比包括1.8至50。

[0797] 在包含餐时胰岛素的一个实施方案中,共聚氨基酸/胰淀素、胰淀素受体激动剂或胰淀素类似物的摩尔比包括2至35。

- [0798] 在包含餐时胰岛素的一个实施方案中,共聚氨基酸/胰淀素、胰淀素受体激动剂或胰淀素类似物的摩尔比包括2.5至30。
- [0799] 在包含餐时胰岛素的一个实施方案中,共聚氨基酸/胰淀素、胰淀素受体激动剂或胰淀素类似物的摩尔比包括3至30。
- [0800] 在包含餐时胰岛素的一个实施方案中,共聚氨基酸/胰淀素、胰淀素受体激动剂或胰淀素类似物的摩尔比包括3.5至30。
- [0801] 在包含餐时胰岛素的一个实施方案中,共聚氨基酸/胰淀素、胰淀素受体激动剂或胰淀素类似物的摩尔比包括4至30。
- [0802] 在包含餐时胰岛素的一个实施方案中,共聚氨基酸/胰淀素、胰淀素受体激动剂或胰淀素类似物的摩尔比包括5至30。
- [0803] 在包含餐时胰岛素的一个实施方案中,共聚氨基酸/胰淀素、胰淀素受体激动剂或胰淀素类似物的摩尔比包括7至30。
- [0804] 在包含餐时胰岛素的一个实施方案中,共聚氨基酸/胰淀素、胰淀素受体激动剂或胰淀素类似物的摩尔比包括9至30。
- [0805] 在包含餐时胰岛素的一个实施方案中,共聚氨基酸/胰淀素的摩尔比包括5至75。
- [0806] 在包含餐时胰岛素的一个实施方案中,共聚氨基酸/胰淀素的摩尔比包括10至50。
- [0807] 在包含餐时胰岛素的一个实施方案中,共聚氨基酸/胰淀素的摩尔比包括15至30。
- [0808] 在包含餐时胰岛素的一个实施方案中,共聚氨基酸/普兰林肽的摩尔比包括1.5至75。
- [0809] 在包含餐时胰岛素的一个实施方案中,共聚氨基酸/普兰林肽的摩尔比包括2至50。
- [0810] 在包含餐时胰岛素的一个实施方案中,共聚氨基酸/普兰林肽的摩尔比包括3至30。
- [0811] 在包含餐时胰岛素的一个实施方案中,共聚氨基酸/普兰林肽的摩尔比包括4至30。
- [0812] 在包含餐时胰岛素的一个实施方案中,共聚氨基酸/普兰林肽的摩尔比包括5至30。
- [0813] 在包含餐时胰岛素的一个实施方案中,共聚氨基酸/普兰林肽的摩尔比包括8至30。
- [0814] 在包含餐时胰岛素的一个实施方案中,共聚氨基酸/普兰林肽的摩尔比包括10至30。
- [0815] 在包含餐时胰岛素的一个实施方案中,疏水基-Hy/胰淀素、胰淀素受体激动剂或胰淀素类似物的摩尔比包括1.5至150。
- [0816] 在包含餐时胰岛素的一个实施方案中,疏水基-Hy/胰淀素、胰淀素受体激动剂或胰淀素类似物的摩尔比包括1.8至100。
- [0817] 在包含餐时胰岛素的一个实施方案中,疏水基-Hy/胰淀素、胰淀素受体激动剂或胰淀素类似物的摩尔比包括2至70。
- [0818] 在包含餐时胰岛素的一个实施方案中,疏水基-Hy/胰淀素、胰淀素受体激动剂或胰淀素类似物的摩尔比包括2.5至60。

- [0819] 在包含餐时胰岛素的一个实施方案中,疏水基-Hy/胰淀素、胰淀素受体激动剂或胰淀素类似物的摩尔比包括3至60。
- [0820] 在包含餐时胰岛素的一个实施方案中,疏水基-Hy/胰淀素、胰淀素受体激动剂或胰淀素类似物的摩尔比包括3.5至60。
- [0821] 在包含餐时胰岛素的一个实施方案中,疏水基-Hy/胰淀素、胰淀素受体激动剂或胰淀素类似物的摩尔比包括4至60。
- [0822] 在包含餐时胰岛素的一个实施方案中,疏水基-Hy/胰淀素、胰淀素受体激动剂或胰淀素类似物的摩尔比包括5至60。
- [0823] 在包含餐时胰岛素的一个实施方案中,疏水基-Hy/胰淀素、胰淀素受体激动剂或胰淀素类似物的摩尔比包括7至60。
- [0824] 在包含餐时胰岛素的一个实施方案中,疏水基-Hy/胰淀素、胰淀素受体激动剂或胰淀素类似物的摩尔比包括9至60。
- [0825] 在包含餐时胰岛素的一个实施方案中,疏水基-Hy/胰淀素的摩尔比包括5至60。
- [0826] 在包含餐时胰岛素的一个实施方案中,疏水基-Hy/胰淀素的摩尔比包括10至60。
- [0827] 在包含餐时胰岛素的一个实施方案中,疏水基-Hy/胰淀素的摩尔比包括15至60。
- [0828] 在包含餐时胰岛素的一个实施方案中,疏水基-Hy/普兰林肽的摩尔比包括1.5至60。
- [0829] 在包含餐时胰岛素的一个实施方案中,疏水基-Hy/普兰林肽的摩尔比包括2至60。
- [0830] 在包含餐时胰岛素的一个实施方案中,疏水基-Hy/普兰林肽的摩尔比包括3至60。
- [0831] 在包含餐时胰岛素的一个实施方案中,疏水基-Hy/普兰林肽的摩尔比包括4至60。
- [0832] 在包含餐时胰岛素的一个实施方案中,疏水基-Hy/普兰林肽的摩尔比包括5至60。
- [0833] 在包含餐时胰岛素的一个实施方案中,疏水基-Hy/普兰林肽的摩尔比包括8至60。
- [0834] 在包含餐时胰岛素的一个实施方案中,疏水基-Hy/普兰林肽的摩尔比包括10至60。
- [0835] 在包含餐时胰岛素的一个实施方案中,共聚氨基酸/胰淀素、胰淀素受体激动剂或胰淀素类似物的质量比包括1.0至70。
- [0836] 在包含餐时胰岛素的一个实施方案中,共聚氨基酸/胰淀素、胰淀素受体激动剂或胰淀素类似物的质量比包括1.2至45。
- [0837] 在包含餐时胰岛素的一个实施方案中,共聚氨基酸/胰淀素、胰淀素受体激动剂或胰淀素类似物的质量比包括1.3至30。
- [0838] 在包含餐时胰岛素的一个实施方案中,共聚氨基酸/胰淀素、胰淀素受体激动剂或胰淀素类似物的质量比包括1.7至27。
- [0839] 在包含餐时胰岛素的一个实施方案中,共聚氨基酸/胰淀素、胰淀素受体激动剂或胰淀素类似物的质量比包括2.0至27。
- [0840] 在包含餐时胰岛素的一个实施方案中,共聚氨基酸/胰淀素、胰淀素受体激动剂或胰淀素类似物的质量比包括2.3至27。
- [0841] 在包含餐时胰岛素的一个实施方案中,共聚氨基酸/胰淀素、胰淀素受体激动剂或胰淀素类似物的质量比包括2.7至27。
- [0842] 在包含餐时胰岛素的一个实施方案中,共聚氨基酸/胰淀素、胰淀素受体激动剂或

胰淀素类似物的质量比包括3.3至27。

[0843] 在包含餐时胰岛素的一个实施方案中,共聚氨基酸/胰淀素、胰淀素受体激动剂或胰淀素类似物的质量比包括4.7至27。

[0844] 在包含餐时胰岛素的一个实施方案中,共聚氨基酸/胰淀素、胰淀素受体激动剂或胰淀素类似物的质量比包括6.0至27。

[0845] 在包含餐时胰岛素的一个实施方案中,共聚氨基酸/胰淀素的质量比包括3.3至67。

[0846] 在包含餐时胰岛素的一个实施方案中,共聚氨基酸/胰淀素的质量比包括6.6至27。

[0847] 在包含餐时胰岛素的一个实施方案中,共聚氨基酸/胰淀素的质量比包括10至27。

[0848] 在包含餐时胰岛素的一个实施方案中,共聚氨基酸/普兰林肽的质量比包括1.0至67。

[0849] 在包含餐时胰岛素的一个实施方案中,共聚氨基酸/普兰林肽的质量比包括1.2至45。

[0850] 在包含餐时胰岛素的一个实施方案中,共聚氨基酸/普兰林肽的质量比包括1.3至27。

[0851] 在包含餐时胰岛素的一个实施方案中,共聚氨基酸/普兰林肽的质量比包括1.7至27。

[0852] 在包含餐时胰岛素的一个实施方案中,共聚氨基酸/普兰林肽的质量比包括2.0至27。

[0853] 在包含餐时胰岛素的一个实施方案中,共聚氨基酸/普兰林肽的质量比包括2.3至27。

[0854] 在包含餐时胰岛素的一个实施方案中,共聚氨基酸/普兰林肽的质量比包括2.7至27。

[0855] 在包含餐时胰岛素的一个实施方案中,共聚氨基酸/普兰林肽的质量比包括3.3至27。

[0856] 在包含餐时胰岛素的一个实施方案中,共聚氨基酸/普兰林肽的质量比包括4.7至27。

[0857] 在包含餐时胰岛素的一个实施方案中,共聚氨基酸/普兰林肽的质量比包括6.0至27。

[0858] 而且,特别有利的是任选地与餐时胰岛素组合将胰淀素、胰淀素受体激动剂或胰淀素类似物与GLP-1、GLP-1类似物、GLP-1受体激动剂(通常被称为GLP-1 RA)组合。这尤其可以增强胰岛素的作用,建议在某些类型的糖尿病治疗中使用。

[0859] 在一个实施方案中,GLP-1、GLP-1类似物或GLP-1 RA被称为“短效型”。术语“短效型”是指其中在人体皮下注射后的表观消除半衰期短于8小时、特别是短于5小时、优选短于4小时或短于3小时的GLP-1、GLP-1类似物或GLP-1 RA,诸如艾塞那肽和利西拉肽。

[0860] 在一个实施方案中,GLP-1、GLP-1类似物或GLP-1 RA选自由艾塞那肽或Byetta[®](ASTRA-ZENECA)、利西拉肽或Lyxumia[®](SANOFI)、其类似物或衍生物及其药学上可接受

的盐组成的组。

[0861] 在一个实施方案中, GLP-1、GLP-1类似物或GLP-1 RA是艾塞那肽或Byetta[®]、其类似物或衍生物及其药学上可接受的盐。

[0862] 在一个实施方案中, GLP-1、GLP-1类似物或GLP-1 RA是利西拉肽或Lyxumia[®]、其类似物或衍生物及其药学上可接受的盐。

[0863] 在一个实施方案中, 艾塞那肽、其类似物或衍生物及其药学上可接受的盐的浓度在0.01至1.0mg/100U胰岛素的范围内。

[0864] 在一个实施方案中, 艾塞那肽、其类似物或衍生物及其药学上可接受的盐的浓度包括0.01至0.5mg/100U胰岛素。

[0865] 在一个实施方案中, 艾塞那肽、其类似物或衍生物及其药学上可接受的盐的浓度包括0.02至0.4mg/100U胰岛素。

[0866] 在一个实施方案中, 艾塞那肽、其类似物或衍生物及其药学上可接受的盐的浓度包括0.03至0.3mg/100U胰岛素。

[0867] 在一个实施方案中, 艾塞那肽、其类似物或衍生物及其药学上可接受的盐的浓度包括0.04至0.2mg/100U胰岛素。

[0868] 在一个实施方案中, 艾塞那肽、其类似物或衍生物及其药学上可接受的盐的浓度包括0.04至0.15mg/100U胰岛素。

[0869] 在一个实施方案中, 利西拉肽、其类似物或衍生物及其药学上可接受的盐的浓度在0.01至1mg/100U胰岛素的范围内。

[0870] 在一个实施方案中, 利西拉肽、其类似物或衍生物及其药学上可接受的盐的浓度包括0.01至0.5mg/100U胰岛素。

[0871] 在一个实施方案中, 利西拉肽、其类似物或衍生物及其药学上可接受的盐的浓度包括0.02至0.4mg/100U胰岛素。

[0872] 在一个实施方案中, 利西拉肽、其类似物或衍生物及其药学上可接受的盐的浓度包括0.03至0.3mg/100U胰岛素。

[0873] 在一个实施方案中, 利西拉肽、其类似物或衍生物及其药学上可接受的盐的浓度包括0.04至0.2mg/100U胰岛素。

[0874] 在一个实施方案中, 利西拉肽、其类似物或衍生物及其药学上可接受的盐的浓度包括0.04至0.15mg/100U胰岛素。

[0875] 在一个实施方案中, 在存在共聚氨基酸的情况下, 通过将胰淀素溶液和GLP-1、GLP-1类似物或GLP-1 RA受体激动剂的商业溶液以10:90至90:10范围内的体积比混合来制备根据本发明的组合物。

[0876] 本发明还涉及还包含离子物质的组合物, 所述离子物质适合改善组合物的稳定性。

[0877] 本发明还涉及选自阴离子、阳离子和/或两性离子的组的离子物质用于改善组合物的物理化学稳定性的用途。

[0878] 在一个实施方案中, 离子物质包含少于10个碳原子。

[0879] 所述离子物质选自阴离子、阳离子和/或两性离子的组。术语“两性离子”是指在两

个不相邻的原子上带有至少一个正电荷和至少一个负电荷的物质。

[0880] 所述离子物质单独使用或以混合物形式使用,优选以混合物形式使用。

[0881] 在一个实施方案中,阴离子选自有机阴离子。

[0882] 在一个实施方案中,有机阴离子包含少于10个碳原子。

[0883] 在一个实施方案中,有机阴离子选自由乙酸根、柠檬酸根和琥珀酸根组成的组。

[0884] 在一个实施方案中,阴离子选自无机阴离子。

[0885] 在一个实施方案中,无机阴离子选自由硫酸根、磷酸根和卤离子(特别是氯离子)组成的组。

[0886] 在一个实施方案中,阳离子选自有机阳离子。

[0887] 在一个实施方案中,有机阳离子包含少于10个碳原子。

[0888] 在一个实施方案中,有机阳离子选自由其中胺为铵形式的铵(例如,2-氨基-2-(羟甲基)丙烷-1,3-二醇)组成的组。

[0889] 在一个实施方案中,阳离子选自无机阳离子。

[0890] 在一个实施方案中,无机阳离子选自由锌(特别是 Zn^{2+})和碱金属(特别是 Na^+ 和 K^+)组成的组,

[0891] 在一个实施方案中,两性离子选自有机两性离子。

[0892] 在一个实施方案中,有机两性离子选自氨基酸。

[0893] 在一个实施方案中,氨基酸选自由甘氨酸、丙氨酸、缬氨酸、异亮氨酸和亮氨酸组成的组中的脂族氨基酸。

[0894] 在一个实施方案中,氨基酸选自由脯氨酸组成的组中的环状氨基酸。

[0895] 在一个实施方案中,氨基酸选自由半胱氨酸、丝氨酸、苏氨酸和蛋氨酸组成的组中的羟基化氨基酸。

[0896] 在一个实施方案中,氨基酸选自由苯丙氨酸、酪氨酸和色氨酸组成的组中的芳族氨基酸。

[0897] 在一个实施方案中,氨基酸选自其中侧链的羧基官能团在由天冬酰胺和谷氨酰胺组成的组中被酰胺化的氨基酸。

[0898] 在一个实施方案中,有机两性离子选自由具有不带电荷的侧链的氨基酸组成的组。

[0899] 在一个实施方案中,有机两性离子选自由氨基二酸或酸性氨基酸组成的组。

[0900] 在一个实施方案中,氨基二酸选自由谷氨酸和天冬氨酸(任选地为盐形式)组成的组。

[0901] 在一个实施方案中,有机两性离子选自由碱性或所谓的“阳离子”氨基酸组成的组。

[0902] 在一个实施方案中,所谓的“阳离子”氨基酸选自精氨酸、组氨酸和赖氨酸,特别是精氨酸和赖氨酸。

[0903] 最特别地,两性离子包含与正电荷一样多的负电荷,因此在等电点和/或在pH包括6至8下总电荷为零。

[0904] 所述离子物质以盐形式引入组合物中。引入可以固体形式在将溶液放入组合物之前或以溶液形式、特别是浓缩溶液形式进行。

- [0905] 例如,无机阳离子以选自氯化钠、氯化锌、磷酸钠、硫酸钠等的盐形式添加。
- [0906] 例如,有机阳离子以选自柠檬酸钠或柠檬酸钾、乙酸钠的盐形式添加。
- [0907] 例如,氨基酸以选自精氨酸盐酸盐、组氨酸盐酸盐的盐形式或非盐化形式诸如组氨酸、精氨酸形式添加。
- [0908] 在一个实施方案中,组合物中离子物质的总摩尔浓度大于或等于10mM。
- [0909] 在一个实施方案中,组合物中离子物质的总摩尔浓度大于或等于20mM。
- [0910] 在一个实施方案中,组合物中离子物质的总摩尔浓度大于或等于30mM。
- [0911] 在一个实施方案中,组合物中离子物质的总摩尔浓度大于或等于50mM。
- [0912] 在一个实施方案中,组合物中离子物质的总摩尔浓度大于或等于75mM。
- [0913] 在一个实施方案中,组合物中离子物质的总摩尔浓度大于或等于100mM。
- [0914] 在一个实施方案中,组合物中离子物质的总摩尔浓度大于或等于200mM。
- [0915] 在一个实施方案中,组合物中离子物质的总摩尔浓度大于或等于300mM。
- [0916] 在一个实施方案中,组合物中离子物质的总摩尔浓度大于或等于500mM。
- [0917] 在一个实施方案中,组合物中离子物质的总摩尔浓度大于或等于600mM。
- [0918] 在一个实施方案中,组合物中离子物质的总摩尔浓度大于或等于700mM。
- [0919] 在一个实施方案中,组合物中离子物质的总摩尔浓度大于或等于800mM。
- [0920] 在一个实施方案中,组合物中离子物质的总摩尔浓度大于或等于900mM。
- [0921] 在一个实施方案中,组合物中离子物质的总摩尔浓度小于或等于1000mM。
- [0922] 在一个实施方案中,组合物中离子物质的总摩尔浓度小于或等于1500mM。
- [0923] 在一个实施方案中,组合物中离子物质的总摩尔浓度小于或等于1200mM。
- [0924] 在一个实施方案中,组合物中离子物质的总摩尔浓度小于或等于1000mM。
- [0925] 在一个实施方案中,组合物中离子物质的总摩尔浓度小于或等于900mM。
- [0926] 在一个实施方案中,组合物中离子物质的总摩尔浓度小于或等于800mM。
- [0927] 在一个实施方案中,组合物中离子物质的总摩尔浓度小于或等于700mM。
- [0928] 在一个实施方案中,组合物中离子物质的总摩尔浓度小于或等于600mM。
- [0929] 在一个实施方案中,组合物中离子物质的总摩尔浓度小于或等于300mM。
- [0930] 在一个实施方案中,组合物中离子物质的总摩尔浓度小于或等于400mM。
- [0931] 在一个实施方案中,组合物中离子物质的总摩尔浓度小于或等于300mM。
- [0932] 在一个实施方案中,组合物中离子物质的总摩尔浓度小于或等于200mM。
- [0933] 在一个实施方案中,组合物中离子物质的总摩尔浓度小于或等于100mM。
- [0934] 在一个实施方案中,组合物中离子物质的总摩尔浓度包括10至1000mM。
- [0935] 在一个实施方案中,组合物中离子物质的总摩尔浓度包括20至1000mM。
- [0936] 在一个实施方案中,组合物中离子物质的总摩尔浓度包括30至1000mM。
- [0937] 在一个实施方案中,组合物中离子物质的总摩尔浓度包括50至1000mM。
- [0938] 在一个实施方案中,组合物中离子物质的总摩尔浓度包括75至1000mM。
- [0939] 在一个实施方案中,组合物中离子物质的总摩尔浓度包括100至1000mM。
- [0940] 在一个实施方案中,组合物中离子物质的总摩尔浓度包括200至1000mM。
- [0941] 在一个实施方案中,组合物中离子物质的总摩尔浓度包括300至1000mM。
- [0942] 在一个实施方案中,组合物中离子物质的总摩尔浓度包括400至1000mM。

- [0982] 在一个实施方案中,组合中离子物质的总摩尔浓度包括75至600mM。
- [0983] 在一个实施方案中,组合中离子物质的总摩尔浓度包括100至600mM。
- [0984] 在一个实施方案中,组合中离子物质的总摩尔浓度包括200至600mM。
- [0985] 在一个实施方案中,组合中离子物质的总摩尔浓度包括300至600mM。
- [0986] 在一个实施方案中,组合中离子物质的总摩尔浓度包括400至600mM。
- [0987] 在一个实施方案中,组合中离子物质的总摩尔浓度包括500至600mM。
- [0988] 在一个实施方案中,组合中离子物质的总摩尔浓度包括10至500mM。
- [0989] 在一个实施方案中,组合中离子物质的总摩尔浓度包括20至500mM。
- [0990] 在一个实施方案中,组合中离子物质的总摩尔浓度包括30至500mM。
- [0991] 在一个实施方案中,组合中离子物质的总摩尔浓度包括50至500mM。
- [0992] 在一个实施方案中,组合中离子物质的总摩尔浓度包括75至500mM。
- [0993] 在一个实施方案中,组合中离子物质的总摩尔浓度包括100至500mM。
- [0994] 在一个实施方案中,组合中离子物质的总摩尔浓度包括200至500mM。
- [0995] 在一个实施方案中,组合中离子物质的总摩尔浓度包括300至500mM。
- [0996] 在一个实施方案中,组合中离子物质的总摩尔浓度包括400至500mM。
- [0997] 在一个实施方案中,组合中离子物质的总摩尔浓度包括10至400mM。
- [0998] 在一个实施方案中,组合中离子物质的总摩尔浓度包括20至400mM。
- [0999] 在一个实施方案中,组合中离子物质的总摩尔浓度包括30至400mM。
- [1000] 在一个实施方案中,组合中离子物质的总摩尔浓度包括50至400mM。
- [1001] 在一个实施方案中,组合中离子物质的总摩尔浓度包括75至400mM。
- [1002] 在一个实施方案中,组合中离子物质的总摩尔浓度包括100至400mM。
- [1003] 在一个实施方案中,组合中离子物质的总摩尔浓度包括200至400mM。
- [1004] 在一个实施方案中,组合中离子物质的总摩尔浓度包括300至400mM。
- [1005] 在一个实施方案中,组合中离子物质的总摩尔浓度包括10至300mM。
- [1006] 在一个实施方案中,组合中离子物质的总摩尔浓度包括20至300mM。
- [1007] 在一个实施方案中,组合中离子物质的总摩尔浓度包括30至300mM。
- [1008] 在一个实施方案中,组合中离子物质的总摩尔浓度包括50至300mM。
- [1009] 在一个实施方案中,组合中离子物质的总摩尔浓度包括75至300mM。
- [1010] 在一个实施方案中,组合中离子物质的总摩尔浓度包括100至300mM。
- [1011] 在一个实施方案中,组合中离子物质的总摩尔浓度包括200至300mM。
- [1012] 在一个实施方案中,组合中离子物质的总摩尔浓度包括10至200mM。
- [1013] 在一个实施方案中,组合中离子物质的总摩尔浓度包括20至200mM。
- [1014] 在一个实施方案中,组合中离子物质的总摩尔浓度包括30至200mM。
- [1015] 在一个实施方案中,组合中离子物质的总摩尔浓度包括50至200mM。
- [1016] 在一个实施方案中,组合中离子物质的总摩尔浓度包括75至200mM。
- [1017] 在一个实施方案中,组合中离子物质的总摩尔浓度包括100至200mM。
- [1018] 在一个实施方案中,组合中离子物质的总摩尔浓度包括10至100mM。
- [1019] 在一个实施方案中,组合中离子物质的总摩尔浓度包括20至100mM。
- [1020] 在一个实施方案中,组合中离子物质的总摩尔浓度包括30至100mM。

- [1021] 在一个实施方案中,组合物中离子物质的总摩尔浓度包括50至100mM。
- [1022] 在一个实施方案中,组合物中离子物质的总摩尔浓度包括75至100mM。
- [1023] 在一个实施方案中,组合物中离子物质的总摩尔浓度包括10至75mM。
- [1024] 在一个实施方案中,组合物中离子物质的总摩尔浓度包括20至75mM。
- [1025] 在一个实施方案中,组合物中离子物质的总摩尔浓度包括30至75mM。
- [1026] 在一个实施方案中,组合物中离子物质的总摩尔浓度包括50至75mM。
- [1027] 在一个实施方案中,组合物中离子物质的总摩尔浓度包括10至50mM。
- [1028] 在一个实施方案中,组合物中离子物质的总摩尔浓度包括20至50mM。
- [1029] 在一个实施方案中,组合物中离子物质的总摩尔浓度包括30至50mM。
- [1030] 在一个实施方案中,所述离子物质以5至400mM范围内的浓度存在。
- [1031] 在一个实施方案中,所述离子物质以5至300mM范围内的浓度存在。
- [1032] 在一个实施方案中,所述离子物质以5至200mM范围内的浓度存在。
- [1033] 在一个实施方案中,所述离子物质以5至100mM范围内的浓度存在。
- [1034] 在一个实施方案中,所述离子物质以5至75mM范围内的浓度存在。
- [1035] 在一个实施方案中,所述离子物质以5至50mM范围内的浓度存在。
- [1036] 在一个实施方案中,所述离子物质以5至25mM范围内的浓度存在。
- [1037] 在一个实施方案中,所述离子物质以5至20mM范围内的浓度存在。
- [1038] 在一个实施方案中,所述离子物质以5至10mM范围内的浓度存在。
- [1039] 在一个实施方案中,所述离子物质以10至400mM范围内的浓度存在。
- [1040] 在一个实施方案中,所述离子物质以10至300mM范围内的浓度存在。
- [1041] 在一个实施方案中,所述离子物质以10至200mM范围内的浓度存在。
- [1042] 在一个实施方案中,所述离子物质以10至100mM范围内的浓度存在。
- [1043] 在一个实施方案中,所述离子物质以10至75mM范围内的浓度存在。
- [1044] 在一个实施方案中,所述离子物质以10至50mM范围内的浓度存在。
- [1045] 在一个实施方案中,所述离子物质以10至25mM范围内的浓度存在。
- [1046] 在一个实施方案中,所述离子物质以10至20mM范围内的浓度存在。
- [1047] 在一个实施方案中,所述离子物质以20至300mM范围内的浓度存在。
- [1048] 在一个实施方案中,所述离子物质以20至200mM范围内的浓度存在。
- [1049] 在一个实施方案中,所述离子物质以20至100mM范围内的浓度存在。
- [1050] 在一个实施方案中,所述离子物质以20至75mM范围内的浓度存在。
- [1051] 在一个实施方案中,所述离子物质以20至50mM范围内的浓度存在。
- [1052] 在一个实施方案中,所述离子物质以20至25mM范围内的浓度存在。
- [1053] 在一个实施方案中,所述离子物质以50至300mM范围内的浓度存在。
- [1054] 在一个实施方案中,所述离子物质以50至200mM范围内的浓度存在。
- [1055] 在一个实施方案中,所述离子物质以50至100mM范围内的浓度存在。
- [1056] 在一个实施方案中,所述离子物质以50至75mM范围内的浓度存在。
- [1057] 就无机阳离子、特别是 Zn^{2+} 而言,其在组合物中的摩尔浓度可为0.25至20mM,特别是0.25至10mM或0.25至5mM。
- [1058] 在一个实施方案中,该组合物包含锌。

- [1059] 在一个实施方案中,该组合物包含0.2至2mM的锌。
- [1060] 在一个实施方案中,该组合物包含NaCl。
- [1061] 在一个实施方案中,该组合物包含10至250mM的NaCl。
- [1062] 在一个实施方案中,该组合物包含15至200mM的NaCl。
- [1063] 在一个实施方案中,该组合物包含20至150mM的NaCl。
- [1064] 在一个实施方案中,该组合物包含25至100mM的NaCl。
- [1065] 在一个实施方案中,根据本发明的组合物还包含浓度为0至500 μ M/100U胰岛素的锌盐。
- [1066] 在一个实施方案中,根据本发明的组合物还包含浓度为0至400 μ M/100U胰岛素的锌盐。
- [1067] 在一个实施方案中,根据本发明的组合物还包含浓度为0至300 μ M/100U胰岛素的锌盐。
- [1068] 在一个实施方案中,根据本发明的组合物还包含浓度为0至200 μ M/100U胰岛素的锌盐。
- [1069] 在一个实施方案中,根据本发明的组合物还包含浓度为0至100 μ M/100U胰岛素的锌盐。
- [1070] 在一个实施方案中,根据本发明的组合物还包含缓冲剂。
- [1071] 在一个实施方案中,根据本发明的组合物包含浓度为0至100mM的缓冲剂。
- [1072] 在一个实施方案中,根据本发明的组合物包含浓度为15至50mM的缓冲剂。
- [1073] 在一个实施方案中,根据本发明的组合物包含选自由磷酸盐缓冲剂、Tris(三羟甲基氨基甲烷)和柠檬酸钠组成的组的缓冲剂。
- [1074] 在一个实施方案中,缓冲剂是磷酸钠。
- [1075] 在一个实施方案中,缓冲剂是Tris(三羟甲基氨基甲烷)。
- [1076] 在一个实施方案中,缓冲剂是柠檬酸钠。
- [1077] 在一个实施方案中,根据本发明的组合物还包含防腐剂。
- [1078] 在一个实施方案中,防腐剂单独或以混合物形式选自由间甲酚和苯酚组成的组。
- [1079] 在一个实施方案中,防腐剂的浓度包括10至50mM。
- [1080] 在一个实施方案中,防腐剂的浓度包括10至40mM。
- [1081] 在一个实施方案中,根据本发明的组合物还包含表面活性剂。
- [1082] 在一个实施方案中,表面活性剂选自由丙二醇和聚山梨醇酯组成的组。
- [1083] 根据本发明的组合物还可包含添加剂,诸如张度剂。
- [1084] 在一个实施方案中,张度剂选自由甘油、氯化钠、甘露醇和甘氨酸组成的组。
- [1085] 根据本发明的组合物还可包含符合药典并且与以常规浓度使用的胰岛素相容的任何赋形剂。
- [1086] 本发明还涉及一种根据本发明的药物制剂,其特征在于,其通过干燥和/或冷冻干燥获得。
- [1087] 就局部和全身释放而言,设想的施用方式是通过静脉内、皮下、皮内或肌内途径。
- [1088] 还设想了经皮、口、鼻、阴道、眼、颊、肺施用途径。
- [1089] 本发明还涉及一种包含根据本发明的组合物的可植入或可移动泵。

- [1090] 本发明还涉及根据本发明的组合物旨在放置在可植入或可移动泵中的用途。
- [1091] 本发明还涉及pH包括6.0至8.0的单位剂量制剂,其包含胰淀素、胰淀素受体激动剂或胰淀素类似物和根据本发明的共聚氨基酸。
- [1092] 本发明还涉及pH包括6.0至8.0的单位剂量制剂,其包含胰淀素、胰淀素受体激动剂或胰淀素类似物和根据本发明的共聚氨基酸以及如上定义的GLP-1、GLP-1类似物或GLP-1 RA。
- [1093] 本发明还涉及pH包括6.6至7.8的单位剂量制剂,其包含胰淀素、胰淀素受体激动剂或胰淀素类似物和根据本发明的共聚氨基酸。
- [1094] 本发明还涉及pH包括6.6至7.8的单位剂量制剂,其包含胰淀素、胰淀素受体激动剂或胰淀素类似物和根据本发明的共聚氨基酸以及如上定义的餐时胰岛素。
- [1095] 本发明还涉及pH包括6.6至7.6的单位剂量制剂,其包含胰淀素、胰淀素受体激动剂或胰淀素类似物和根据本发明的共聚氨基酸。
- [1096] 本发明还涉及pH包括6.6至7.6的单位剂量制剂,其包含胰淀素、胰淀素受体激动剂或胰淀素类似物和根据本发明的共聚氨基酸以及如上定义的餐时胰岛素。
- [1097] 在一个实施方案中,单剂量制剂还包含如上定义的共聚氨基酸。
- [1098] 在一个实施方案中,制剂为可注射溶液形式。
- [1099] 根据本发明的组合物的制备提供了以下优点:适合仅通过将胰淀素或胰淀素类似物的水溶液与水溶液或冻干形式的根据本发明的带有羧酸根电荷和至少一个疏水基的共聚氨基酸混合来进行。如果需要,将制剂的pH调节至pH包括6至8。
- [1100] 根据本发明的组合物的制备提供了以下优点:适合仅通过将胰淀素、胰淀素受体激动剂或胰淀素类似物的水溶液、餐时胰岛素与水溶液或冻干形式的根据本发明的带有羧酸根电荷和至少一个疏水基的共聚氨基酸混合来进行。如果需要,将制剂的pH调节至pH包括6至8。
- [1101] 在一个实施方案中,通过超滤来浓缩餐时胰岛素和共聚氨基酸的混合物。
- [1102] 如果需要,通过在混合物中添加赋形剂诸如甘油、间甲酚、氯化锌和聚山梨醇酯(Tween[®])的浓溶液而用这些赋形剂调节混合物的组成。如果需要,将制剂的pH调节至pH包括6至8。
- [1103] 在一个实施方案中,这些组合物的特征在于,所述组合物的通过ThT测量的稳定性大于包含胰淀素、胰淀素受体激动剂或胰淀素激动剂但不包含带有羧酸根电荷和疏水基-Hy的共聚氨基酸的参考组合物的稳定性。
- [1104] 在一个实施方案中,这些组合物的特征在于,所述组合物的通过ThT测量的稳定性大于与胰岛素组合包含胰淀素、胰淀素受体激动剂或胰淀素激动剂但不包含带有羧酸根电荷和疏水基-Hy的共聚氨基酸的参考组合物的稳定性。
- [1105] 在一个实施方案中,这些组合物的特征在于,所述组合物的通过ThT测量的稳定性大于与GLP-1、GLP-1类似物或GLP-1受体激动剂组合包含胰淀素、胰淀素受体激动剂或胰淀素激动剂但不包含带有羧酸根电荷和疏水基Hy的共聚氨基酸的参考组合物的稳定性。
- [1106] 在一个实施方案中,这些组合物的特征在于,所述组合物的通过ThT测量的稳定性大于与胰岛素和GLP-1、GLP-1类似物或GLP-1受体激动剂组合包含胰淀素、胰淀素受体激动剂或胰淀素激动剂但不包含带有羧酸根电荷和疏水基Hy的共聚氨基酸的参考组合物的稳

定性。

[1107] 本发明还涉及带有羧酸根电荷和疏水基Hy的共聚氨基酸在稳定包含胰淀素、胰淀素受体激动剂或胰淀素类似物的组合物中的用途。

[1108] 本发明还涉及带有羧酸根电荷和疏水基Hy的共聚氨基酸在稳定包含胰淀素、胰淀素受体激动剂或胰淀素类似物和餐时胰岛素以及任选的GLP-1、GLP-1类似物或GLP-1受体激动剂的组合物中的用途。

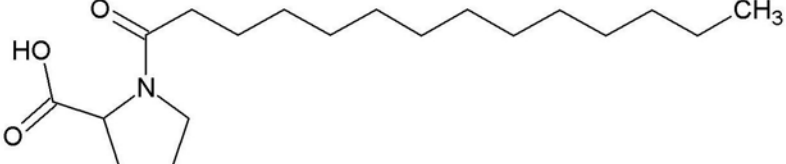
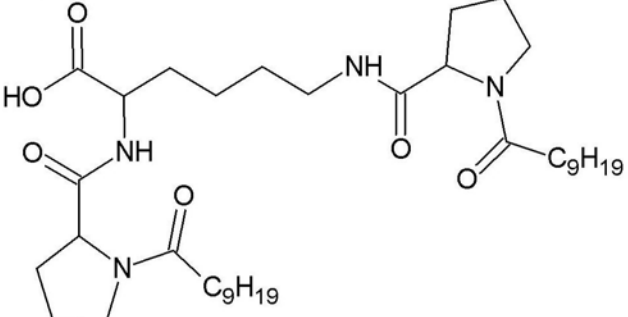
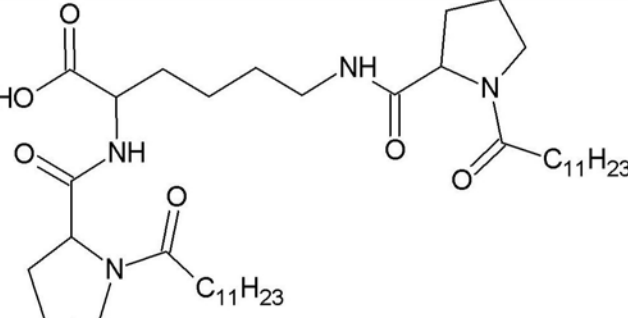
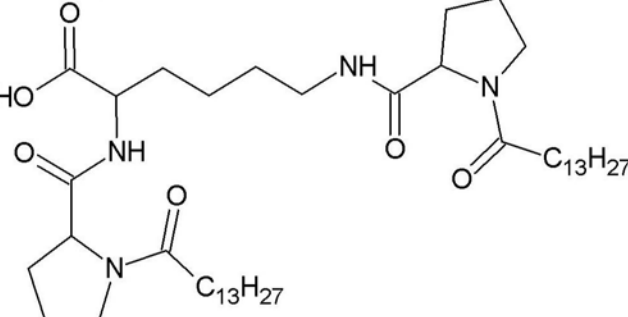
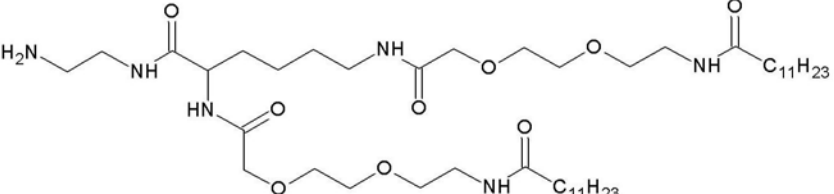
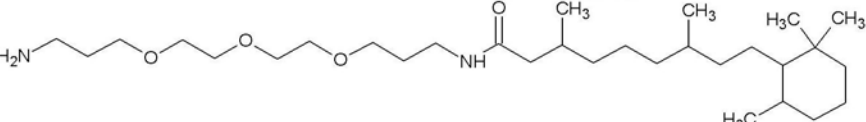
[1109] 本发明还涉及一种用于稳定包含胰淀素、胰淀素受体激动剂或胰淀素类似物的组合物的方法或者一种用于稳定包含胰淀素、胰淀素受体激动剂或胰淀素类似物和餐时胰岛素以及任选的GLP-1、GLP-1类似物或GLP-1受体激动剂的组合物的方法。

[1110] 下文中的实施例以非限制性方式说明了本发明。

[1111] 部分A-合成疏水中间体化合物Hyd以获得基团-Hy。

[1112]

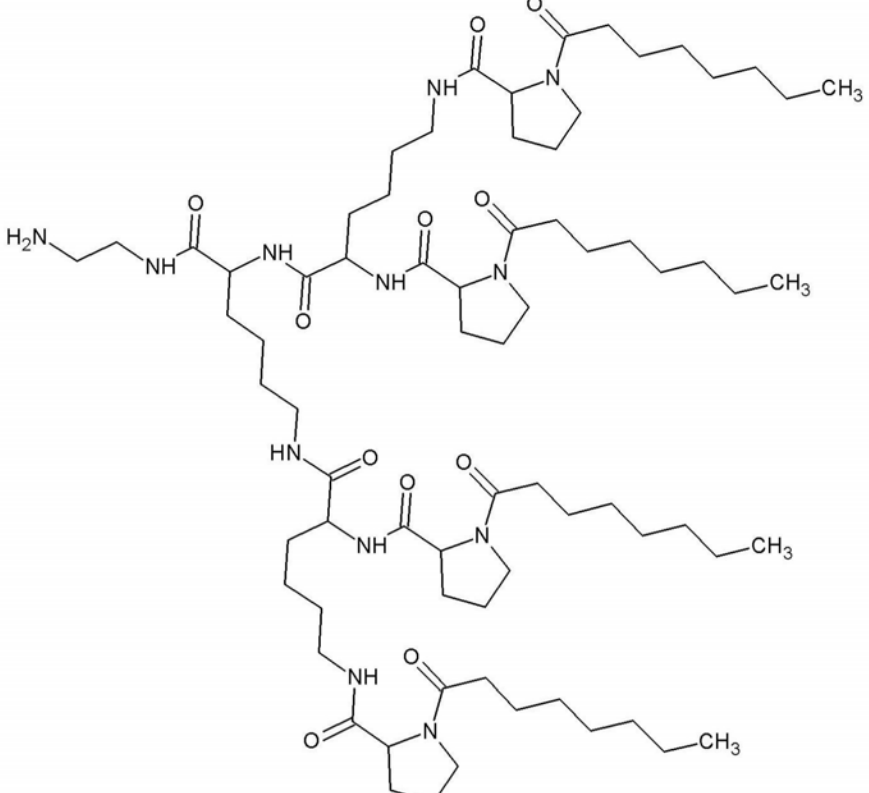
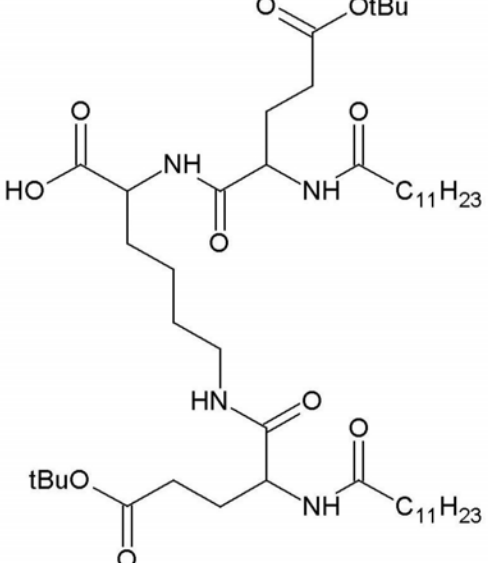
编号	疏水中间化合物
----	---------

编号	疏水中间化合物
A1	
A2	
A3	
A4	
A5	
A6	

[1113]

[1114]

编号	疏水中间化合物
A7	
A8	
A9	

编号	疏水中间化合物
A10	 <p>[1115]</p>
A11	

编号	疏水中间化合物
A12	
A14	
A15	
A16	
A17	
A18	

[1116]

[1117]

编号	疏水中间化合物
A19	
A21	
A22	
A23	
A26	
A27	

[1118] 实施例A1:分子A1

[1119] 在1小时内向0℃的L-脯氨酸(300.40g, 2.61mol)在2N氢氧化钠水溶液(1.63L)中的溶液中缓慢添加肉豆蔻酰氯(322g, 1.30mol)在二氯甲烷(DCM, 1.63L)中的溶液。添加结束时,将反应介质在3小时内恢复到20℃,然后再搅拌2小时。将混合物冷却至0℃,然后在15分钟内添加37%HCl水溶液(215mL)。将反应介质从0℃搅拌至20℃,持续3小时,然后冷却至3℃。在15分钟内添加37%HCl(213mL),并将混合物从0℃搅拌至20℃,持续1小时。将机相分离,用10%HCl水溶液(3x 430mL)、饱和NaCl水溶液(430mL)洗涤,在Na₂SO₄上干燥,在棉上过滤,然后减压浓缩。将残余物溶于50℃的庚烷(1.31L)中,然后将溶液逐渐恢复到环境温度。使用玻璃棒引发结晶后,将介质再次加热至40℃,持续30分钟,然后恢复到环境温度,持续4小时。在烧结过滤器上过滤后获得分子A1的白色固体,用庚烷(2x 350mL)洗涤并减压干燥。

[1120] 产量:410g(97%)

[1121] ¹H NMR(CDCl₃, ppm): 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)。

[1122] LC/MS(ESI): 326.4; 651.7; (计算值([M+H]⁺): 326.3; ([2M+H]⁺): 651.6)。

[1123] 实施例A2:分子A2

[1124] 分子1:通过使癸酰氯与L-脯氨酸反应获得的产物。

[1125] 通过与用于制备分子A1的方法类似的方法并将其应用于癸酰氯(75.0g, 393.27mmol)和L-脯氨酸(90.55g, 786.53mmol),在用10% HCl水溶液(3x 125mL)、饱和NaCl水溶液(125mL)洗涤有机相后获得分子1的无色油状物,在Na₂SO₄上干燥,在棉上过滤,然后减压浓缩。

[1126] 产量:104.64g (99%)

[1127] ¹H NMR (CDCl₃, ppm) :0.86 (3H) ;1.10-1.51 (12H) ;1.56-1.80 (2H) ;1.83-2.46 (6H) ;3.42-3.66 (2H) ;4.37-4.41 (0.1H) ;4.53-4.60 (0.9H) ;10.12 (1H) 。

[1128] LC/MS (ESI) :270.1; (计算值([M+H]⁺) :270.2) 。

[1129] 分子A2

[1130] 向在0℃的分子1(90.0g, 334.09mmol)在THF(600mL)中的溶液中依次添加N-羟基琥珀酰亚胺(NHS, 40.4g, 350.80mmol)、二环己基碳二亚胺(DCC, 72.38g, 350.80mmol)在THF(60mL)中的溶液。在环境温度下搅拌16小时后,将反应介质过滤并引入L-赖氨酸盐酸盐(30.51g, 167.05mmol)和N,N-二异丙基乙胺(DIPEA, 97.16g, 751.71mmol)在水(66mL)中的溶液中,并将混合物在20℃下搅拌48小时。减压浓缩后,添加水(360mL),并将获得的混合物通过依次添加乙酸乙酯(AcOEt, 500mL)、5% Na₂CO₃水溶液(1L)来处理。然后将水相再次用AcOEt(200mL)洗涤,通过添加6N HCl水溶液来酸化,并将产物用二氯甲烷(DCM, 3x 250mL)萃取。将有机相在Na₂SO₄上干燥,过滤并真空浓缩。将在AcOEt中结晶后获得的白色固体溶于DCM(400mL)中,将有机相先后用1N HCl水溶液(200mL)、用NaCl饱和水溶液(200mL)洗涤,在Na₂SO₄上干燥,过滤并真空浓缩。在AcOEt中结晶后获得分子A2的白色固体。

[1131] 产量:75.90g (70%)

[1132] ¹H NMR (DMSO-d₆, ppm) :0.85 (6H) ;1.10-2.04 (42H) ;2.07-2.30 (4H) ;2.92-3.08 (2H) ;3.28-3.57 (4H) ;4.07-4.28 (2H) ;4.32-4.40 (1H) ;7.66-7.73 (0.6H) ;7.96-8.09 (1H) ;8.27 (0.4H) ;12.51 (1H) 。

[1133] LC/MS (ESI) :649.5 (计算值([M+H]⁺) :649.5) 。

[1134] 实施例A3:分子A3

[1135] 分子2:通过使月桂酰氯与L-脯氨酸反应获得的产物。

[1136] 通过与用于制备分子A1的方法类似的方法并将其应用于月桂酰氯(27.42g, 685.67mmol)和L-脯氨酸(60.0g, 247.27mmol),获得分子2的白色固体。

[1137] 产量:78.35g (96%)

[1138] ¹H NMR (CDCl₃, ppm) :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) 。

[1139] LC/MS (ESI) :298.1 (计算值([M+H]⁺) :298.2) 。

[1140] 分子A3:

[1141] 通过与用于制备分子A2的方法类似的方法并将其应用于分子2(42.49g, 142.86mmol)和L-赖氨酸盐酸盐(13.7g, 75.0mmol),在丙酮中结晶后获得分子A3的白色固体。

[1142] 产量:30.17g (60%)

[1143] ¹H NMR (DMSO-d₆, ppm) :0.86 (6H) ;1.07-2.05 (50H) ;2.08-2.30 (4H) ;2.93-3.09

(2H); 3.28-3.57 (4H); 4.08-4.29 (2H); 4.33-4.41 (1H); 7.70 (0.6H); 7.97-8.07 (1H); 8.28 (0.4H); 12.52 (1H)。

[1144] LC/MS (ESI): 705.6; (计算值 ($[M+H]^+$): 705.6)。

[1145] 实施例A4: 分子A4

[1146] 通过与用于制备分子A2的方法类似的方法并将其应用于分子A1 (200.0g, 614.44mmol) 和L-赖氨酸盐酸盐 (56.11g, 307.22mmol), 在乙酸乙酯中结晶后获得分子A4的白色固体。

[1147] 产量: 176.0g (95%)

[1148] ^1H NMR (DMSO- d_6 , ppm): 0.85 (6H); 1.08-1.51 (48H); 1.53-2.04 (10H); 2.08-2.30 (4H); 2.93-3.09 (2H); 3.31-3.55 (4H); 4.10-4.40 (3H); 7.68 (0.6H); 7.97 (1H); 8.27 (0.4H); 12.50 (1H)。

[1149] LC/MS (ESI): 761.8; (计算值 ($[M+H]^+$): 761.6)。

[1150] 实施例A5: 分子A5

[1151] 分子3: 通过使Fmoc-Lys (Fmoc)-OH与2-C1-三苯甲基氯树脂反应获得的产物。

[1152] 向环境温度的Fmoc-Lys (Fmoc)-OH (7.32g, 12.40mmol) 在DCM (60mL) 中的悬浮液中添加DIPEA (4.32mL, 24.80mmol)。完全溶解 (10分钟) 后, 在适合固体底物肽合成的反应容器中将获得的溶液倒在预先用DCM洗涤的2-C1-三苯甲基氯树脂 (100-200目, 1% DVB, 1.24mmol/g) (4.00g, 4.96mmol) 上。在环境温度下搅拌2小时后, 添加HPLC级甲醇 (0.8mL/g 树脂, 3.2mL), 并将介质在环境温度下搅拌15分钟。将树脂过滤, 依次用DCM (3x 60mL)、DMF (2x 60mL)、DCM (2x 60mL)、异丙醇 (1x 60mL) 和DCM (3x 60mL) 洗涤。

[1153] 分子4: 通过使分子3与80:20 DMF/哌啶混合物反应获得的产物。

[1154] 将预先用DMF洗涤的分子3用80:20 DMF/哌啶混合物 (60mL) 处理。在环境温度下搅拌30分钟后, 将树脂过滤, 依次用DMF (3x 60mL)、异丙醇 (1x 60mL) 和DCM (3x 60mL) 洗涤。

[1155] 分子5: 通过使分子4与8-(9-苄基甲基氧基羰基-氨基)-3,6-二氧杂辛酸 (Fmoc-020c-OH) 反应获得的产物。

[1156] 向Fmoc-020c-OH (9.56g, 24.80mmol) 和1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶3-氧化物六氟磷酸盐 (HATU, 9.43g, 24.80mmol) 在1:1 DMF/DCM混合物 (60mL) 中的悬浮液中添加DIPEA (8.64mL, 49.60mmol)。完全溶解后, 将获得的溶液倒在分子4上。在环境温度下搅拌2小时后, 将树脂过滤, 依次用DMF (3x 60mL)、异丙醇 (1x 60mL) 和DCM (3x 60mL) 洗涤。

[1157] 分子6: 通过使分子5与80:20 DMF/哌啶混合物反应获得的产物。

[1158] 通过与用于分子4的方法类似的方法并将其应用于分子5, 获得分子6。

[1159] 分子7: 通过使分子6与月桂酸反应获得的产物。

[1160] 通过与用于分子5的方法类似的方法并将其应用于分子6和月桂酸 (4.97g, 24.80mmol) 在DMF (60mL) 中的溶液, 获得分子7。

[1161] 分子8: 通过使分子7与80:20二氯甲烷/1,1,1,3,3,3-六氟-2-丙醇 (HFIP) 混合物反应获得的产物。

[1162] 将分子7用80:60二氯甲烷/1,1,1,3,3,3-六氟-2-丙醇 (HFIP) 混合物 (60mL) 处理。在环境温度下搅拌20分钟后, 将树脂过滤并接着用二氯甲烷 (2x 60mL) 洗涤。减压蒸发溶

剂。然后将残余物先后与二氯甲烷 (60mL) 和二异丙醚 (60mL) 进行两次共蒸发。在乙腈中重结晶后, 获得分子8的白色固体。

[1163] 产量: 2.63g (在6个阶段中为66%)

[1164] ^1H MR (CDCl_3 , ppm) : 0.87 (6H) ; 1.09-1.66 (40H) ; 1.77-1.98 (2H) ; 2.13-2.29 (4H) ; 3.24-3.75 (18H) ; 3.95-4.07 (4H) ; 4.65-4.70 (1H) ; 6.23-6.37 (1H) ; 6.39-6.62 (1H) ; 6.74-6.91 (1H) ; 7.38-7.54 (1H) 。

[1165] LC/MS (ESI) : 801.6 (计算值 ($[\text{M}+\text{H}]^+$) : 801.6) 。

[1166] 分子9: 通过使分子8与N-Boc乙二胺反应获得的产物。

[1167] 向环境温度的分子8 (2.63g, 3.29mmol) 在氯仿 (20mL) 中的溶液中依次添加N-羟基苯并三唑并 (HOBt, 654mg, 4.27mmol) 和N-Boc乙二胺 (BocEDA, 580mg, 3.62mmol) 。将混合物冷却至0°C, 然后添加 (3-二甲氨基丙基) -N'-乙基碳二亚胺盐酸盐 (EDC, 819mg, 4.27mmol) 。将反应介质在0°C下搅拌15分钟, 然后在环境温度下搅拌18小时。将有机相用饱和 NH_4Cl 水溶液 (2x 10mL) 、饱和 NaHCO_3 水溶液 (2x 10mL) 和饱和 NaCl 水溶液 (2x 10mL) 洗涤。将有机相在 Na_2SO_4 上干燥, 过滤并减压浓缩。通过硅胶色谱法 (洗脱剂: 二氯甲烷、甲醇) 纯化后, 获得分子9的白色固体。

[1168] 产量: 2.37g (76%)

[1169] ^1H NMR (CDCl_3 , ppm) : 0.87 (6H) ; 1.08-1.47 (34H) ; 1.43 (9H) ; 1.48-1.70 (7H) ; 1.78-1.87 (1H) ; 2.14-2.25 (4H) ; 3.16-3.71 (22H) ; 3.92-4.04 (4H) ; 4.47-4.52 (1H) ; 5.33 (1H) ; 6.10 (1H) ; 6.65-7.01 (1H) ; 7.11-7.30 (2H) ; 7.47-7.63 (1H) 。

[1170] 分子A5

[1171] 向环境温度的分子9 (2.37g, 2.51mmol) 在二氯甲烷 (50mL) 中的溶液中添加4M HCl 在二噁烷 (6.3mL) 中的溶液, 然后将介质在环境温度下搅拌2小时。减压浓缩后, 将残余物溶于二氯甲烷 (50mL) 中, 然后用1N NaOH水溶液 (2x 12.5mL) 和饱和 NaCl 水溶液 (25mL) 洗涤。将有机相在 Na_2SO_4 上干燥, 过滤并减压浓缩。在乙腈中重结晶后, 获得分子A5的白色固体。

[1172] 产量: 1.57g (74%)

[1173] ^1H NMR (CDCl_3 , ppm) : 0.87 (6H) ; 1.08-1.43 (34H) ; 1.48-1.71 (7H) ; 1.74-1.93 (3H) ; 2.14-2.25 (4H) ; 2.79-2.86 (2H) ; 3.17-3.71 (20H) ; 3.93-4.05 (4H) ; 4.47-4.54 (1H) ; 6.08-6.29 (1H) ; 6.84-7.01 (1H) ; 7.15-7.32 (2H) ; 7.50-7.64 (1H) 。

[1174] LC/MS (ESI) : 843.6 (计算值 ($[\text{M}+\text{H}]^+$) : 843.7) 。

[1175] 实施例A6: 分子A6

[1176] 分子10: 通过使视黄酸氢化获得的产物。

[1177] 在存在10% 碳载钯 (1.9g) 的情况下, 将视黄酸 (19.0g, 63.24mmol) 在甲醇 (450mL) 中的溶液在室温下放置在氢气氛 (1atm) 中。放置过夜后, 将反应介质在烧结过滤器上过滤, 然后将滤液减压浓缩。获得分子10的无色油状物。

[1178] 产量: 19.50g (99%)

[1179] ^1H NMR (CDCl_3 , ppm) : 0.45-2.01 (35H) ; 2.10-2.17 (1H) ; 2.33-2.38 (1H) ; 11.14 (1H) 。

[1180] LC/MS (ESI) : 309.3; (计算值 ($[\text{M}-\text{H}]^-$) : 309.3) 。

[1181] 分子11: 通过使Boc-1-氨基-4, 7, 10-三氧杂-13-十三烷胺 (BocTOTA) 与分子10偶

联获得的产物。

[1182] 通过与用于制备分子9的方法类似的方法并将其应用于分子10 (19.3g, 62.15mmol) 和BocTOTA (23.9g, 74.58mmol), 获得分子11的橙色油状物。

[1183] 产量:37.05g (97%)

[1184] ^1H NMR (CDCl_3 , ppm): 0.43-1.71 (49H); 2.13-2.17 (1H); 3.17-3.24 (2H); 3.32-3.39 (2H); 3.51-3.66 (12H); 4.77 (0.1H); 4.94 (0.9H); 6.13 (0.9H); 6.29 (0.1H)。

[1185] LC/MS (ESI): 613.5; (计算值 ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 613.5)。

[1186] 分子A6

[1187] 通过与用于制备分子A5的方法类似的方法并将其应用于分子11 (34.9g, 56.94mmol), 获得分子A6的橙色油状物。

[1188] 产量:28.5g (97%)

[1189] ^1H NMR (CDCl_3 , ppm): 0.41-1.96 (42H); 2.13 (1H); 2.78 (2H); 3.31-3.36 (2H); 3.53 (4H); 3.55-3.58 (4H); 3.60-3.63 (4H); 6.43 (1H)。

[1190] LC/MS (ESI): 513.5; (计算值 ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 513.5)。

[1191] 实施例A7:分子A7

[1192] 分子12:通过使分子4与Fmoc-Glu(OtBu)-OH反应获得的产物。

[1193] 向Fmoc-Glu(OtBu)-OH (10.55g, 24.80mmol) 和HATU (9.43g, 24.80mmol) 在1:1 DMF/二氯甲烷混合物 (60mL) 中的悬浮液中添加DIPEA (8.64mL, 49.60mmol)。完全溶解后, 将获得的溶液倒在分子4上。在环境温度下搅拌2小时后, 将树脂过滤, 依次用DMF (3x 60mL)、异丙醇 (1x 60mL) 和二氯甲烷 (3x 60mL) 洗涤。

[1194] 分子13:通过使分子12与50:50 DMF/吗啉混合物反应获得的产物。

[1195] 将预先用DMF洗涤的分子12用50:50 DMF/吗啉混合物 (60mL) 处理。在环境温度下搅拌1小时15后, 将树脂过滤, 依次用DMF (3x 60mL)、异丙醇 (1x 60mL) 和二氯甲烷 (3x 60mL) 洗涤。

[1196] 分子14:通过使分子A1与分子13反应获得的产物。

[1197] 通过与用于分子12的方法类似的方法并将其应用于分子13和分子A1 (8.07g, 24.80mmol) 在DMF (60mL) 中的溶液, 获得分子14。

[1198] 分子A7

[1199] 通过与用于制备分子8的方法类似的方法并将其应用于分子14, 通过硅胶色谱法 (洗脱剂:DCM、甲醇) 纯化后, 获得分子A7的白色固体。

[1200] 产量:2.92g (在6个阶段中为52%)

[1201] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, ppm): 0.85 (6H); 1.07-2.32 (88H); 2.95-3.09 (2H); 3.28-3.60 (4H); 4.06-4.19 (1.7H); 4.21-4.38 (2.6H); 4.40-4.46 (0.7H); 7.56-7.63 (0.7H); 7.78-8.09 (2.6H); 8.22-8.31 (0.7H); 12.64 (1H)。

[1202] LC/MS (ESI): 1131.8 (计算值 ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 1131.8)。

[1203] 实施例A8:分子A8

[1204] 分子15:通过使癸酸与L-亮氨酸反应获得的产物。

[1205] 通过与用于制备分子A2的方法类似的方法并将其应用于癸酸 (8.77g, 50.94mmol) 和L-亮氨酸 (7.00g, 53.36mmol), 获得分子15的白色固体。

- [1206] 产量:9.17g (66%)
- [1207] ^1H NMR (DMSO- d_6 , ppm): 0.82-0.89 (9H); 1.18-1.65 (17H); 2.04-2.14 (2H); 4.19-4.23 (1H); 7.98 (1H); 12.40 (1H)。
- [1208] LC/MS (ESI): 286.2 (计算值 ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 286.2)。
- [1209] 分子16:通过使分子15与L-赖氨酸甲酯反应获得的产物。
- [1210] 向分子15 (9.16g, 32.11mmol) 在THF (160mL) 的溶液中依次添加三乙胺 (8.12g, 80.27mmol) 和2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲四氟硼酸盐 (TBTU), 并将介质在环境温度下搅拌30分钟。添加L-赖氨酸甲酯二盐酸盐 (3.93g, 16.86mmol), 并将反应介质搅拌3小时, 然后减压浓缩。将残余物用AcOEt (200mL) 稀释, 将有机相过滤, 并先后用1N HCl水溶液和水洗涤, 在 Na_2SO_4 上干燥, 过滤并减压浓缩。将残余物在乙腈中研磨后, 获得分子16的白色固体。
- [1211] 产量:7.33g (66%)
- [1212] ^1H NMR (DMSO- d_6 , ppm): 0.80-0.91 (18H); 1.06-1.72 (38H); 2.03-2.16 (4H); 2.91-3.07 (2H); 3.60 (1.15H); 3.61 (1.85H); 4.13-4.28 (2H); 4.33-4.44 (1H); 7.79-7.92 (3H); 8.13-8.26 (1H)。
- [1213] LC/MS (ESI) 695.7 (计算值 ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 695.6)。
- [1214] 分子17:通过使分子16皂化获得的产物。
- [1215] 向0°C的分子16 (7.33g, 10.55mmol) 在THF/甲醇/水混合物 (105mL) 中的溶液中添加LiOH (505.13mg, 21.09mmol), 然后将介质在环境温度下搅拌20小时并减压浓缩。将水相用1N HCl溶液酸化至pH 1, 并将形成的固体过滤, 用水洗涤并减压干燥, 得到分子17的白色固体。
- [1216] 产量:7.09g (99%)
- [1217] ^1H NMR (DMSO- d_6 , ppm): 0.80-0.89 (18H); 1.18-1.73 (40H); 2.03-2.16 (4H); 2.91-3.05 (2H); 4.03-4.13 (1H); 4.21-4.27 (1H); 4.31-4.40 (1H); 7.79-8.02 (4H)。
- [1218] LC/MS (ESI): 681.7 (计算值 ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 681.6)。
- [1219] 分子18:通过使分子17与N-Boc乙二胺反应获得的产物。
- [1220] 通过与用于制备分子16的方法类似的方法并将其应用于分子17 (7.09g, 10.41mmol) 和N-Boc乙二胺 (1.83g, 11.45mmol), 在乙腈中研磨后, 获得分子18的白色固体。
- [1221] 产量:6.64g (77%)
- [1222] ^1H NMR (DMSO- d_6 , ppm): 0.80-0.91 (18H); 1.15-1.73 (49H); 2.03-2.18 (4H); 2.92-3.13 (6H); 4.05-4.30 (3H); 6.71-6.83 (1H); 7.69-8.23 (5H)。
- [1223] LC/MS (ESI): 824.0 (计算值 ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 823.7)。
- [1224] 分子A8
- [1225] 通过与用于分子A5的方法类似的方法并在不经碱性洗涤的情况下将其应用于分子18 (3.00g, 3.64mmol), 在甲醇中共蒸发残余物4次后, 获得盐酸盐形式的分子A8的米色固体。
- [1226] 产量:2.66g (96%)
- [1227] ^1H NMR (DMSO- d_6 , ppm): 0.80-0.91 (18H); 1.15-1.76 (40H); 2.03-2.19 (4H); 1.78-2.89 (2H); 2.91-3.07 (2H); 3.22-3.37 (2H); 4.08-4.14 (1H); 4.17-4.28 (2H); 7.81-8.36

(8H)。

[1228] LC/MS (ESI) :723.7 (计算值 ($[M+H]^+$) :723.6)。

[1229] 实施例A9:分子A9

[1230] 分子19:13-甲基十四烷酸。

[1231] 在氩气下的干燥三颈圆底烧瓶中,引入镁片(5.50g,226.3mmol)。用无水THF(25mL)覆盖镁,并在环境温度下添加几滴1-溴-2-甲基丙烷以引发反应。观察到介质放热和轻微混浊后,在1小时内逐滴添加在THF(60mL)中稀释的剩余1-溴-2-甲基丙烷(28.42g,207mmol),而介质的温度保持稳定在65至70℃。然后将反应介质回流加热2小时。

[1232] 在氩气下的三颈圆底烧瓶中,向0℃的预先蒸馏的溶于N-甲基吡咯烷酮(NMP)中的CuCl(280mg,2.83mmol)溶液中逐滴添加溶于THF(60mL)中的11-溴十一烷酸(25g,94.27mmol)溶液。然后向该溶液中逐滴添加在THF(50mL)中稀释的稍微温热的有机镁溶液,以保持介质温度低于25℃。然后将混合物在环境温度下搅拌16小时。将介质冷却至0℃,并通过缓慢添加1N HCl水溶液直至pH为1(300mL)来终止反应,并将介质用己烷(100mL)和乙酸乙酯(2x 75mL)萃取。用1N HCl水溶液(100mL)、水(100mL)洗涤有机相并在Na₂SO₄上干燥后,将溶液过滤并真空浓缩,得到棕色固体。通过快速色谱法(环己烷、乙酸乙酯)纯化后,获得白色固体。

[1233] 产量:18.1g(79%)

[1234] ¹H NMR(CDCl₃,ppm):0.87(6H);1.11-1.18(2H);1.20-1.38(16H);1.51(1H);1.63(2H);2.35(2H)。

[1235] 分子20:通过使分子19与L-亮氨酸反应获得的产物。

[1236] 向环境温度的分子19(18.05g,74.46mmol)在THF(745mL)中的溶液中依次添加DCC(14.63g,70.92mmol)和NHS(8.16g,70.92mmol)。在环境温度下搅拌40小时后,将介质冷却至0℃保持20分钟,在烧结过滤器上过滤。将L-亮氨酸(9.77g,74.46mmol)、DIPEA(86mL)和水(150mL)添加到滤液中。在环境温度下搅拌20小时后,将介质用NaHCO₃饱和水溶液(200mL)稀释。将水相用乙酸乙酯(2x200mL)洗涤,并用2N HCl溶液酸化至pH 1。将沉淀物过滤,用大量水冲洗并在50℃下真空干燥。将固体在戊烷中研磨三次,超声处理,然后过滤,得到白色固体。

[1237] 产量:18.8g(75%)

[1238] ¹H NMR(CDCl₃,ppm):0.86(6H);0.96(6H);1.12-1.18(2H);1.20-1.78(22H);2.24(2H);4.58-4.63(1H);5.89(1H)。

[1239] LC/MS (ESI) :356.2; (计算值 ($[M+H]^+$) :356.6)。

[1240] 分子21:通过使分子20与Boc-三(乙二醇)二胺反应获得的产物。

[1241] 在环境温度下,向分子20(16.7g,46.97mmol)在THF(235mL)的溶液中依次添加DIPEA(20.3mL)和TBTU。搅拌20分钟后,添加Boc-三(乙二醇)二胺(14g,56.36mmol)。在环境温度下搅拌5小时后,将混合物真空浓缩。将残余物用乙酸乙酯(500mL)吸收,用NaHCO₃饱和水溶液(3x 200mL)、1N HCl水溶液(3x 200mL)和饱和NaCl水溶液(3x 200mL)洗涤。在Na₂SO₄上干燥,过滤并真空浓缩后,将残余物通过快速色谱法(环己烷、乙酸乙酯、甲醇)纯化,得到无色油状物。

[1242] 产量:23.5g(85%)

[1243] ^1H NMR (CDCl_3 , ppm) : 0.86 (6H) ; 0.93 (6H) ; 1.10–1.17 (2H) ; 1.19–1.08 (31H) ; 2.18 (2H) ; 3.23–3.65 (12H) ; 4.41–4.56 (1H) ; 5.12–5.47 (1H) ; 5.99–6.11 (0.75H) ; 6.48–6.65 (1H) ; 7.30–7.40 (0.25H) 。

[1244] 分子A9

[1245] 通过与用于制备分子A5的方法类似的方法并在不经碱性洗涤的情况下将其应用于分子21 (23.46g, 40.04mmol), 将在真空浓缩后获得的残余物在乙腈/丙酮混合物中研磨。除去上清液, 并将糊状残余物真空干燥。将残余物在丙酮 (150mL) 中研磨, 并将盐酸盐形式的分子A9的白色固体过滤, 用丙酮冲洗, 然后真空干燥。

[1246] 产量: 13.0g (64%)

[1247] ^1H NMR (DMSO-d_6 , ppm) : 0.79–0.90 (12H) ; 1.09–1.61 (24H) ; 2.03–2.17 (2H) ; 2.92–2.98 (2H) ; 3.15–3.23 (2H) ; 3.40 (2H) ; 3.50–3.58 (4H) ; 3.61 (2H) ; 4.30–4.23 (1H) ; 7.88–8.14 (5H) 。

[1248] LC/MS (ESI) : 486.4; (计算值 ($[\text{M}-\text{Cl}]^+$) : 486.8) 。

[1249] 实施例A10: 分子A10

[1250] 分子22: 通过使辛酰氯与L-脯氨酸反应获得的产物。

[1251] 通过与用于制备分子A1的方法类似的方法并将其应用于辛酰氯 (150.0g, 0.922mol) 和L-脯氨酸 (212.3g, 1.844mol), 在用10% HCl水溶液 (3x 300mL)、饱和NaCl水溶液 (300mL) 洗涤有机相后获得分子22的无色油状物, 在 Na_2SO_4 上干燥, 在棉上过滤, 减压浓缩, 然后将残留物通过快速色谱法 (洗脱剂: DCM、MeOH) 纯化

[1252] 产量: 134g (60%)

[1253] ^1H NMR (CDCl_3 , ppm) : 0.87 (3H) ; 1.10–1.52 (8H) ; 1.57–1.74 (2H) ; 1.79–2.52 (6H) ; 3.37–3.67 (2H) ; 4.37–4.42 (0.07H) ; 4.53–5.63 (0.93H) ; 9.83 (1H) 。

[1254] LC/MS (ESI) : 242.1; (计算值 ($[\text{M}+\text{H}]^+$) : 242.2) 。

[1255] 分子23: 通过使分子22与L-亮氨酸偶联获得的产物。

[1256] 向冷却至5°C以下的分子22 (132g, 0.547mol) 在THF (924mL) 中的溶液中依次添加NHS (66.1g, 0.574mol) 和DCC (118.5g, 0.574mol)。搅拌21小时后, 通过沉淀除去沉淀物, 并在30分钟内将滤液添加到15°C的L-赖氨酸 (41.98g, 0.287mol) 在去离子水 (82mL) 和DIPEA (476mL, 2.735mol) 中的溶液中。在环境温度下搅拌23小时后, 将反应介质减压浓缩, 得到油状残余物, 将其在水 (1.3L) 中稀释。将水相用AcOEt (2x 0.5L) 洗涤两次, 冷却至低于10°C的温度, 通过添加6N HCl溶液 (120mL) 酸化至pH 1, 然后用DCM (3x 0.6L) 萃取三次。将有机相合并, 用饱和NaCl溶液 (0.6L) 洗涤, 在 Na_2SO_4 上干燥, 然后减压浓缩。将获得的泡沫在回流下用丙酮 (240mL) 吸收2小时。在10°C下放置过夜后, 逐滴添加戊烷 (240mL)。搅拌1小时后, 通过真空过滤回收沉淀物, 用1:1戊烷和丙酮混合物 (150mL) 洗涤, 然后真空干燥。

[1257] 产量: 83.9g (52%)

[1258] ^1H NMR (CDCl_3 , ppm) : 0.87 (6H) ; 1.06–1.78 (25H) ; 1.80–2.41 (13H) ; 2.80–3.72 (6H) ; 4.30–4.39 (0.15H) ; 4.46–4.70 (2.85H) ; 7.84 (1H) ; 7.93 (1H) 。

[1259] LC/MS (ESI) : 593.5; (计算值 ($[\text{M}+\text{H}]^+$) : 593.4) 。

[1260] 分子24: 通过使分子23与L-赖氨酸甲酯 (LysOMe) 偶联获得的产物。

[1261] 向分子23 (76.26g, 0.129mol) 中依次添加HOPO (3.57g, 32.1mmol)、LysOMe二盐酸

盐 (15.0g, 64.3mmol) 和EDC (34.53g, 0.18mol)。然后添加预先冷却至5℃的DMF (600mL)。溶解后, 逐滴添加三乙胺 (43.9mL, 0.315mol), 同时在添加后将温度保持在5℃以下2小时。在环境温度下放置过夜后, 将反应介质倒在水/冰 (2kg) 和DCM (0.5L) 的混合物上。搅拌15分钟后, 分离各相。将水相用DCM (2x 0.4L) 萃取两次。将有机相合并, 先后用1N HCl溶液 (0.5L) 和饱和NaCl溶液 (0.5L) 洗涤, 在Na₂SO₄上干燥, 减压浓缩, 然后将残余物通过快速色谱法 (洗脱剂: DCM、MeOH) 纯化。

[1262] 产量: 56.7g (67%)

[1263] ¹H NMR (CDCl₃, ppm): 0.87 (12H); 1.10–2.40 (82H); 2.86–3.72 (17H); 4.16–4.60 (7H); 6.83–8.01 (6H)。

[1264] 分子A10

[1265] 将分子24 (4.0g, 3.05mmol) 在乙二胺 (30mL) 中的溶液在50℃下加热过夜。然后将反应介质用甲基-四氢呋喃稀释, 再将有机相用饱和NaCl溶液 (4x 30mL) 洗涤4次, 然后用水 (2x 50mL) 洗涤2次, 再在Na₂SO₄上干燥并减压浓缩。将残余物在回流下溶于乙腈中30分钟, 然后将溶液在搅拌下冷却至环境温度过夜。然后通过真空过滤回收白色沉淀物, 用冷乙腈 (2x 20mL) 洗涤, 然后真空干燥。

[1266] 产量: 3.0g (74%)

[1267] ¹H NMR (CDCl₃, ppm): 0.87 (12H); 1.09–2.37 (84H); 2.74–4.56 (25H); 6.85–8.00 (7H)。

[1268] LC/MS (ESI): 1338.0 (计算值 ([M+H]⁺): 1338.0)。

[1269] 实施例A11: 分子A11

[1270] 分子25: 通过使分子13与月桂酸反应获得的产物。

[1271] 通过与用于分子5的方法类似的方法并将其应用于分子13 (28mmol) 和月桂酸 (28.04g, 140mmol) 在DMF (330mL) 中的溶液, 获得分子25。

[1272] 分子A11

[1273] 通过与用于分子8的方法类似的方法并将其应用于分子25, 在乙腈中重结晶后获得分子A11的白色固体。

[1274] 产量: 13.9g (在6个阶段中为56%)

[1275] ¹H NMR (DMSO-d₆, ppm): 0.85 (6H); 1.05–1.61 (60H); 1.62–1.75 (2H); 1.78–1.91 (2H); 2.04–2.27 (8H); 2.96–3.06 (2H); 4.08–4.13 (1H); 4.17–4.22 (1H); 4.27–4.34 (1H); 7.82 (1H); 7.86 (1H); 7.90 (1H); 8.03 (1H); 12.54 (1H)。

[1276] LC/MS (ESI⁺): 881.7 (计算值 ([M+H]⁺): 881.7)。

[1277] 实施例A12: 分子A12

[1278] 分子26: 通过使分子13与Fmoc-Glu (OtBu)-OH反应获得的产物。

[1279] 通过与用于分子5的方法类似的方法并将其应用于分子13 (9.92mmol) 和Fmoc-Glu (OtBu)-OH (21.10g, 49.60mmol) 在N-甲基-2-吡咯烷酮 (NMP, 120mL) 中的溶液, 获得分子26。

[1280] 分子27: 通过使分子26与80:20 NMP/哌啶混合物反应获得的产物。

[1281] 通过与用于分子4的方法类似的方法并将其应用于分子26, 使用NMP代替DMF, 获得分子27。

[1282] 分子28: 通过使分子27与Fmoc-Glu (OtBu)-OH反应获得的产物。

- [1283] 通过与用于分子26的方法类似的方法并将其应用于分子27和Fmoc-Glu(OtBu)-OH (21.10g, 49.60mmol), 获得分子28。
- [1284] 分子29: 通过使分子28与80:20 NMP/哌啶混合物反应获得的产物。
- [1285] 通过与用于分子27的方法类似的方法并将其应用于分子28, 获得分子29。
- [1286] 分子30: 通过使分子29与分子A1反应获得的产物。
- [1287] 通过与用于分子26的方法类似的方法并将其应用于分子29 (4.96mmol) 和分子A1 (8.07g, 24.80mmol), 获得分子30。
- [1288] 分子A12
- [1289] 通过与用于分子8的方法类似的方法并将其应用于分子30, 通过快速色谱法 (DCM、MeOH) 纯化后, 获得分子A12的白色固体。
- [1290] 产量: 4.6g (在10个阶段中为50%)
- [1291] ^1H NMR (CD_3OD , ppm): 0.90 (6H); 1.22-2.53 (140H); 3.12-3.25 (2H); 3.43-3.80 (4H); 4.17-4.54 (9H)。
- [1292] LC/MS (ESI⁺): 1894.5 (计算值 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$): 1894.2)。
- [1293] 实施例A14: 分子A14
- [1294] 分子33: 通过使N- α -Boc-L-赖氨酸与棕榈酰氯反应获得的产物
- [1295] 通过与用于制备分子A1的方法类似的方法并将其应用于N- α -Boc-L-赖氨酸 (53.76g, 218.28mmol) 和棕榈酰氯 (50.00g, 181.90mmol), 在乙腈中重结晶2次并通过快速色谱法 (洗脱剂: 二氯甲烷、甲醇) 纯化后, 获得分子33的白色固体。
- [1296] 产量: 49.10g (70%)
- [1297] ^1H NMR (DMSO-d_6 , ppm): 0.85 (3H); 1.09-1.66 (32H); 1.37 (9H); 2.01 (2H); 2.93-3.06 (2H); 3.78-3.85 (1H); 6.61-6.68 (0.2H); 6.96-6.98 (0.8H); 7.66-7.75 (1H); 12.38 (1H)。
- [1298] LC/MS (ESI): 385.1 (计算值 ($[\text{M}-\text{Boc}+\text{H}]^+$): 385.3)。
- [1299] 分子34: 通过使分子33与甲基碘反应获得的产物。
- [1300] 向环境温度的分子33 (23.40g, 48.28mmol) 在DMF (200mL) 中的溶液中先后添加 K_2CO_3 (10.01g, 72.41mmol)、甲基碘 (5.96mL, 98.55mmol)。将介质搅拌48小时。添加水 (350mL), 并将悬浮液搅拌15分钟。然后将后者在烧结过滤器上过滤, 并将获得的固体用水 (2x 250mL) 冲洗并真空干燥。然后将固体溶于DCM (300mL) 中。将溶液先后用水 (200mL)、饱和NaCl水溶液 (200mL) 洗涤, 在 Na_2SO_4 上干燥, 过滤并减压浓缩。在乙腈中重结晶后, 获得分子34的白色固体。
- [1301] 产量: 19.22g (80%)
- [1302] ^1H NMR (CDCl_3 , ppm): 0.87 (3H); 1.06-2.23 (34H); 1.43 (9H); 3.09-3.33 (2H); 3.72 (3H); 3.94-4.35 (1H); 4.69-5.23 (1H); 5.33-5.75 (1H)。
- [1303] LC/MS (ESI): 543.3 (计算值 ($[\text{M}-\text{H}+\text{HCOOH}]^-$): 543.4)。
- [1304] 分子35: 通过用盐酸水解分子34获得的产物
- [1305] 通过与用于制备分子A5的方法类似的方法并将其应用于分子34在1:1 DCM/甲醇混合物 (385mL) 中的溶液, 在减压浓缩以及先后与DCM和甲醇共蒸发后获得分子35的白色固体。

[1306] 产量:16.73g (99%)

[1307] ^1H NMR (DMSO- d_6 , ppm) : 0.85 (3H) ; 1.08-1.50 (30H) ; 1.67-1.84 (2H) ; 2.03 (2H) ; 2.94-3.13 (2H) ; 3.74 (3H) ; 3.92-4.01 (1H) ; 7.77-7.87 (1H) ; 8.25-8.73 (3H) 。

[1308] LC/MS (ESI) : 399.2 (计算值 ($[\text{M}+\text{H}]^+$) : 399.4) 。

[1309] 分子A14

[1310] 向分子35 (14.70g, 33.79mmol) 在甲基-THF (338mL) 和DMF (30mL) 的混合物中的悬浮液中依次添加DIPEA (17.70mL, 101.40mmol)、琥珀酸酐 (5.07g, 50.68mmol) 在THF (60mL) 中的溶液。将介质在环境温度下搅拌4小时。添加甲基-THF (100mL), 并将有机相用5% HCl 水溶液 (300mL) 洗涤。将水相用甲基-DCM (2x 150mL) 萃取。将合并的有机相先后用水 (2x 150mL)、饱和NaCl水溶液 (150mL) 洗涤, 在 Na_2SO_4 上干燥, 过滤并减压浓缩。将粗产物通过快速色谱法 (洗脱剂: DCM、甲醇) 纯化, 然后溶于甲基-THF中。然后将纯化的产物悬浮在水中。将悬浮液通过超声处理搅拌20分钟, 然后磁力搅拌30分钟。过滤并减压干燥后, 获得分子A14的白色固体。

[1311] 产量:12.99g (77%)

[1312] ^1H NMR (DMSO- d_6 , ppm) : 0.85 (3H) ; 1.08-1.71 (32H) ; 2.02 (2H) ; 2.29-2.45 (4H) ; 2.94-3.04 (2H) ; 3.61 (3H) ; 4.14-4.22 (1H) ; 7.70 (1H) ; 8.20 (1H) ; 12.04 (1H) 。

[1313] LC/MS (ESI) : 499.3 (计算值 ($[\text{M}+\text{H}]^+$) : 499.4) 。

[1314] 实施例A15: 分子A15

[1315] 分子36: 通过使L-脯氨酸与棕榈酰氯偶联获得的产物

[1316] 通过与用于制备分子A1的方法类似的方法并将其应用于L-脯氨酸 (38.05g, 906.00mmol) 和棕榈酰氯 (14.01g, 350.16mmol), 获得分子36的白色固体。

[1317] 产量:47.39g (96%)

[1318] ^1H NMR (CDCl_3 , ppm) : 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) 。

[1319] LC/MS (ESI) : 354.5 (计算值 ($[\text{M}+\text{H}]^+$) : 354.3) 。

[1320] 分子37: 通过使分子36与N-Boc乙二胺反应获得的产物。

[1321] 通过与用于分子9的方法类似的方法并将其应用于分子36 (75.1g, 212.4mmol), 在二异丙醚 (3x 400mL) 中研磨并在40°C下真空干燥后, 获得分子37的白色固体。

[1322] 产量:90.4g (86%) 。

[1323] ^1H NMR (CDCl_3 , ppm) : 0.88 (3H) ; 1.20-1.37 (24H) ; 1.44 (9H) ; 1.54-1.70 (2H) ; 1.79-1.92 (1H) ; 1.92-2.04 (1H) ; 2.03-2.17 (1H) ; 2.17-2.44 (3H) ; 3.14-3.36 (4H) ; 3.43 (1H) ; 3.56 (1H) ; 4.29 (0.1H) ; 4.51 (0.9H) ; 4.82 (0.1H) ; 5.02 (0.9H) ; 6.84 (0.1H) ; 7.22 (0.9H) 。

[1324] 分子38: 通过用盐酸水解分子37获得的产物

[1325] 通过与用于制备分子A5的方法类似的方法并将其应用于分子37 (38.17g, 76.99mmol), 获得分子38的白色固体。

[1326] ^1H NMR (CDCl_3 , ppm) : 0.88 (3H) ; 1.07-1.40 (24H) ; 1.49-1.63 (2H) ; 1.77-2.18 (4H) ; 2.18-2.45 (2H) ; 3.14-3.32 (2H) ; 3.42-3.63 (2H) ; 3.63-3.84 (2H) ; 4.37 (0.1H) ; 4.48 (0.9H) ; 6.81-8.81 (4H) 。

[1327] LC/MS (ESI) : 396.5; (计算值 ($[\text{M}+\text{H}]^+$) : 396.4) 。

[1328] 分子A15

[1329] 通过与用于制备分子A14的方法类似的方法并将其应用于分子38 (10.00g, 253.00mmol), 获得分子A15的白色固体。

[1330] 产量:10.00g (80%)

[1331] ^1H NMR (DMSO, ppm): 0.85 (3H); 1.07-1.51 (26H); 1.69-2.02 (4H); 2.08-2.53 (6H); 3.01-3.18 (4H); 3.39-3.58 (2H); 4.13-4.18 (0.7H); 4.23-4.27 (0.3H); 7.70-7.78 (1.4H); 7.81-7.86 (0.3H); 8.00-8.04 (0.3H); 12.08 (1H)。

[1332] LC/MS (ESI): 496.3 (计算值 ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 496.4)。

[1333] 实施例A16:分子A16

[1334] 分子39:通过使分子36与Boc-1-氨基-4,7,10-三氧杂-13-十三烷胺反应获得的产物。

[1335] 通过与用于制备分子9的方法类似的方法并将其应用于分子36 (17.00g, 48.08mmol) 和Boc-1-氨基-4,7,10-三氧杂-13-十三烷胺 (18.49g, 57.70mmol), 获得分子39的浅黄色油状物。

[1336] 产量:31.11g (98%)

[1337] ^1H NMR (DMSO- d_6 , ppm): 0.85 (3H); 1.17-1.31 (24H); 1.37 (9H); 1.41-1.51 (2H); 1.54-1.67 (4H); 1.69-2.02 (4H); 2.08-2.29 (2H); 2.91-3.00 (2H); 3.01-3.17 (2H); 3.31-3.58 (14H); 4.20 (0.65H); 4.26 (0.35H); 6.29-6.82 (1H); 7.68 (0.65H); 8.02 (0.35H)。

[1338] LC/MS (ESI): 656.4 (计算值 ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 656.5)。

[1339] 分子40:通过用盐酸水解分子39获得的产物

[1340] 通过与用于制备分子A5的方法类似的方法并将其应用于分子39 (31.11g, 47.43mmol), 获得分子40的黄色蜡状物。

[1341] 产量:27g (97%)

[1342] ^1H NMR (DMSO- d_6 , ppm): 0.85 (3H); 1.18-1.31 (24H); 1.40-1.51 (2H); 1.55-1.67 (2H); 1.70-2.04 (6H); 2.09-2.30 (2H); 2.78-2.89 (2H); 2.99-3.18 (2H); 3.33-3.58 (14H); 4.19 (0.65H); 4.27 (0.35H); 7.55-8.14 (4H)。

[1343] LC/MS (ESI): 556.3 (计算值 ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 556.5)。

[1344] 分子A16

[1345] 将盐酸盐形式的分子40 (26.40g, 44.50mmol) 溶于DCM (350mL) 和 NaHCO_3 水溶液 (350mL) 的混合物中。分离有机相, 并将水相用DCM (2x 150mL) 萃取。将有机相合并, 在 Na_2SO_4 上干燥, 过滤并减压浓缩, 得到无色油状物。通过与用于制备分子A14的方法类似的方法, 通过快速色谱法 (洗脱剂:DCM、甲醇) 纯化后, 获得分子A16的黄色树脂。

[1346] 产量:19.93g (68%)

[1347] ^1H NMR (DMSO- d_6 , ppm): 0.85 (3H); 1.18-1.30 (24H); 1.40-1.51 (2H); 1.55-1.67 (4H); 1.70-2.02 (4H); 2.07-2.45 (6H); 2.99-3.18 (4H); 3.33-3.57 (14H); 4.19 (0.65H); 4.26 (0.35H); 7.68 (0.65H); 7.78 (1H); 8.02 (0.35H); 12.03 (1H)。

[1348] LC/MS (ESI): 656.3 (计算值 ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 656.5)。

[1349] 实施例A17:分子A17

[1350] 分子41:通过固相肽合成 (SPPS) 获得的产物

[1351] 分子41是通过常规固相肽合成(SPPS)方法在2-氯三苯甲基树脂上获得的

[1352] 向4,7,10-三氧杂-1,13-十三烷二胺(TOTA,76.73mL,350mmol)在DCM(350mL)中的溶液中添加DIPEA(60.96mL,350mmol)。然后在适合SPPS的反应容器中将该溶液倒在预先用DCM洗涤的2-氯三苯甲基树脂(47.30g,0.74mmol/g)上。在环境温度下搅拌1.5小时后,添加甲醇(26mL),并将介质搅拌15分钟。将树脂过滤,依次用DCM(3x 350mL)、DMF(2x 350mL)、DCM(2x 350mL)、异丙醇(1x 350mL)和DCM(3x 350mL)洗涤。使用偶联剂1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶3-氧化物六氟磷酸盐(HATU,1.5当量)和DIPEA(3当量)在1:1 DCM/DMF混合物中的溶液,先后使N-Fmoc-L-谷氨酸(1.5当量)的-甲酯、分子36(1.5当量)偶联。将1:1 DMF/吗啉混合物用于Fmoc保护基团的裂解步骤。在每次偶联和脱保护步骤之后,将树脂用DCM、DMF和甲醇洗涤。使用1:1 TFA/DCM混合物从树脂上裂解产物。然后真空蒸发溶剂,将残余物溶于DCM(500mL)中,并将有机相用5%Na₂CO₃水溶液(500mL)洗涤。在Na₂SO₄上干燥后,将有机相过滤,真空浓缩,并且在减压干燥后获得分子41的黄色油状物。

[1353] 产量:15.95g(65%)

[1354] ¹H NMR(DMSO-d₆,ppm):0.85(3H);1.16-1.31(24H);1.38-1.68(6H);1.68-2.37(12H);2.58(2H);3.01-3.17(2H);3.31-3.55(14H);3.58(3H);4.09-4.18(0.7H);4.18-4.29(1H);4.36-4.43(0.3H);7.62(0.7H);7.86(0.7H);7.98(0.3H);8.23(0.3H)。

[1355] LC/MS(ESI):699.4(计算值([M+H]⁺):699.5)。

[1356] 分子A17

[1357] 通过与用于制备分子A14的方法类似的方法并将其应用于分子41(14.05g,20.10mmol),通过快速色谱法(洗脱剂:DCM、甲醇)纯化后,获得分子A17的黄色树脂。

[1358] 产量:7.70g(48%)

[1359] ¹H NMR(DMSO-d₆,ppm):0.85(3H);1.17-1.31(24H);1.38-1.54(2H);1.54-1.68(4H);1.68-2.21(7H);2.21-2.36(5H);2.36-2.44(2H);3.01-3.16(4H);3.34-3.55(14H);3.57(3H);4.10-4.18(0.7H);4.18-4.30(1H);4.40(0.3H);7.60(0.7H);7.78(1H);7.85(0.7H);7.95(0.3H);8.22(0.3H);12.06(1H)。

[1360] LC/MS(ESI):799.5(计算值([M+H]⁺):799.5)。

[1361] 实施例A18:分子A18

[1362] 分子42:通过使分子A1与Boc-1-氨基-4,7,10-三氧杂-13-十三烷胺反应获得的产物。

[1363] 通过与用于制备分子18的方法类似的方法并将其应用于分子A1(44.80g,137.64mmol)和Boc-1-氨基-4,7,10-三氧杂-13-十三烷胺(52.92g,165.16mmol),获得分子42的橙色油状物。

[1364] 产量:85.63g(99%)

[1365] ¹H NMR(CDCl₃,ppm):0.87(3H);1.08-1.56(20H);1.43(9H);1.58-1.67(2H);1.70-2.00(6H);2.04-2.41(4H);3.16-3.77(18H);4.26-4.29(0.2H);4.50-4.54(0.8H);4.68-5.10(1H);6.74(0.2H);7.19(0.8H)。

[1366] LC/MS(ESI):628.4;(计算值([M+H]⁺):628.5)。

[1367] 分子43:通过用盐酸水解分子42获得的产物

[1368] 通过与用于制备分子A5的方法类似的方法并将其应用于分子42 (43.40g, 69.12mmol), 在二乙醚中研磨, 将残留物溶于水中并冷冻干燥后, 获得盐酸盐形式的分子43的白色固体。

[1369] 产量: 38.70g (98%)

[1370] ^1H NMR (DMSO, ppm): 0.85 (3H); 1.07–1.38 (20H); 1.41–1.52 (2H); 1.55–1.66 (2H); 1.70–2.02 (6H); 2.08–2.30 (2H); 2.78–2.87 (2H); 3.00–3.16 (2H); 3.29–3.66 (14H); 4.16–4.22 (0.65H); 4.25–4.30 (0.35H); 7.74 (0.65H); 7.86 (3H); 8.10 (0.35H)。

[1371] LC/MS (ESI): 528.4; (计算值 ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 528.4)。

[1372] 分子A18

[1373] 通过与用于制备分子A14的方法类似的方法并将其应用于分子43 (13.09g, 24.8mmol), 通过快速色谱法 (洗脱剂: DCM、甲醇) 纯化后, 获得分子A18的黄色树脂。

[1374] 产量: 8.53g (55%)

[1375] ^1H NMR (DMSO- d_6 , ppm): 0.86 (3H); 1.10–1.39 (20H); 1.42–1.51 (2H); 1.57–1.67 (4H); 1.71–2.03 (4H); 2.09–2.32 (4H); 2.42 (2H); 3.01–3.17 (4H); 3.36–3.57 (14H); 4.18–4.21 (0.65H); 4.24–4.28 (0.35H); 7.69 (0.65H); 7.80 (1H); 8.03 (0.35H); 12.04 (1H)。

[1376] LC/MS (ESI): 628.5 (计算值 ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 628.5)。

[1377] 实施例A19: 分子A19

[1378] 分子44: 通过SPPS获得的产物

[1379] 通过与用于制备分子41的SPPS方法类似的方法并将其应用于TOTA、N-Fmoc-L-亮氨酸、N-Fmoc-L-脯氨酸和肉豆蔻酸, 获得分子44的橙色油状物。

[1380] 产量: 19.87g (69%)

[1381] ^1H NMR (CDCl_3 , ppm): 0.72–1.06 (9H); 1.09–1.42 (20H); 1.42–2.40 (17H); 2.80 (2H); 3.22–3.81 (16H); 4.25–4.61 (2H); 6.56–7.23 (2H)。

[1382] LC/MS (ESI): 641.5; (计算值 ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 641.5)。

[1383] 分子A19

[1384] 在与用于制备应分子A14的方法类似的方法并将其应用于分子44 (13.09g, 204.42mmol) 之后, 将4.81g通过快速色谱法 (洗脱剂: DCM、甲醇) 纯化获得的产物溶于DCM (50mL) 和THF (5.5mL) 的混合物中, 然后用饱和NaCl (50mL) 水溶液、0.1N HCl水溶液 (50mL) 和饱和NaCl水溶液 (50mL) 洗涤。将有机相在 Na_2SO_4 上干燥, 过滤并减压浓缩。获得分子A19的黄色油状物。

[1385] 产量: 4.20g

[1386] ^1H NMR (DMSO- d_6 , ppm): 0.72–1.02 (9H); 1.08–1.34 (20H); 1.34–2.23 (14H); 2.23–2.35 (3H); 2.42 (2H); 3.01–3.17 (4H); 3.17–3.66 (14H); 4.15–4.44 (2H); 7.53–8.23 (3H); 12.06 (1H)。

[1387] LC/MS (ESI): 741.5; (计算值 ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 741.5)。

[1388] 实施例A21: 分子A21

[1389] 分子46: 通过SPPS获得的产物

[1390] 通过与用于制备分子41的SPPS方法类似的方法并将其应用于TOTA、N-Fmoc-L-苯丙氨酸和分子A1, 获得分子46的橙色油状物, 其无需纯化即可使用。

- [1391] 产量:15.07g (72%)
- [1392] ^1H NMR (CDCl_3 , ppm) :0.87 (3H) ;1.08-1.42 (20H) ;1.42-1.62 (2H) ;1.62-1.99 (7H) ;1.99-2.26 (3H) ;2.72 (2H) ;2.86 (2H) ;2.94-3.72 (18H) ;4.20-4.72 (2H) ;6.63-7.37 (7H) 。
- [1393] LC/MS (ESI) :675.65; (计算值 ($[\text{M}+\text{H}]^+$) :675.5) 。
- [1394] 分子A21
- [1395] 通过与用于制备分子A19的方法类似的方法并将其应用于分子46 (13.79g, 20.43mmol), 获得分子A21的白色固体。
- [1396] 产量:7.56g (48%)
- [1397] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, ppm) :0.86 (3H) ;1.02-1.42 (21H) ;1.42-2.20 (10H) ;2.23-2.38 (3H) ;2.42 (2H) ;2.78-3.18 (6H) ;3.23-3.59 (14H) ;4.12-4.58 (2H) ;7.10-7.30 (5H) ;7.53-8.33 (3H) ;12.08 (1H) 。
- [1398] LC/MS (ESI) :775.5; (计算值 ($[\text{M}+\text{H}]^+$) :775.5) 。
- [1399] 实施例A22:分子A22
- [1400] 通过与用于制备分子A14的方法类似的方法并将其应用于分子A6 (22.15g, 43.19mmol), 获得分子A22的黄色油状物。
- [1401] 产量:25.19g (95%)
- [1402] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, ppm) :0.42-1.51 (33H) ;1.51-2.05 (8H) ;2.29 (2H) ;2.41 (2H) ;3.07 (4H) ;3.38 (4H) ;3.43-3.54 (8H) ;7.72 (1H) ;7.79 (1H) ;12.03 (1H) 。
- [1403] LC/MS (ESI) :613.5 (计算值 ($[\text{M}+\text{H}]^+$) :613.5) 。
- [1404] 实施例A23:分子A23
- [1405] 分子47:通过将植醇氢化获得的产物。
- [1406] 向植醇 (30.00g, 101.20mmol) 在THF (450mL) 中的氩气溶液中添加二氧化铂 (PtO_2 , 1.15g, 6.61mmol) 。将介质放置在1巴的二氢下, 然后在环境温度下搅拌4小时。通过用THF冲洗在硅藻土上过滤之后, 在减压浓缩后获得分子47的黑色油状物。
- [1407] 产量:29.00g (96%)
- [1408] ^1H NMR (CDCl_3 , ppm) :0.84 (6H) ;0.86 (6H) ;0.89 (3H) ;1.00-1.46 (22H) ;1.46-1.68 (3H) ;3.61-3.73 (2H) 。
- [1409] 分子48:通过氧化分子47获得的产物
- [1410] 向分子47 (29.0g, 97.13mmol) 在二氯乙烷/水混合物 (485mL/388mL) 中的溶液中依次加入少量的四丁基溴化铵 (16.90g, 52.45mmol) 、乙酸 (150mL, 2.62mol) 和 KMnO_4 (46.05g, 291.40mmol) , 同时将温度保持在16至19°C。然后将反应介质在回流下搅拌4.5小时, 冷却至10°C, 然后用6N HCl溶液 (20mL) 酸化至pH 1。逐渐添加 Na_2SO_3 (53.90g) , 同时将温度保持在10°C, 并搅拌介质直至完全变色。添加水 (200mL) , 分离各相, 并将水相用DCM (2x 400mL) 萃取。将合并的有机相用10% HCl水溶液 (20mL) 、水 (2x 200mL) 、饱和NaCl水溶液 (200mL) 洗涤, 在 Na_2SO_4 上干燥, 过滤并减压浓缩。通过快速色谱法 (洗脱剂: 环己烷、AcOEt) 纯化后, 获得分子48的黄色油状物。
- [1411] 产量:28.70g (94%)
- [1412] ^1H NMR (CDCl_3 , ppm) :0.84 (6H) ;0.86 (6H) ;0.97 (3H) ;1.00-1.41 (20H) ;1.52 (1H) ;1.96 (1H) ;2.14 (1H) ;2.35 (1H) ;11.31 (1H) 。

- [1413] LC/MS (ESI) :311.1 (计算值 ($[M-H]^-$) :311.3)。
- [1414] 分子49:通过使分子48与L-脯氨酸甲酯偶联获得的产物。
- [1415] 通过与用于制备分子9的方法类似的方法并将其应用于分子48 (18.00g, 57.59mmol) 和在DCM (380mL) 中的L-脯氨酸甲酯盐酸盐 (14.31g, 86.39mmol), 在用饱和NaHCO₃水溶液 (2x 150mL)、10% HCL水溶液 (2x 150mL)、饱和NaCl水溶液 (2x 150mL) 洗涤有机相, 然后在Na₂SO₄上干燥, 过滤并减压浓缩后, 获得分子49的黄色油状物。
- [1416] 产量:23.20g (95%)
- [1417] ¹H NMR (DMSO-d₆, ppm) :0.78-0.89 (15H) ;0.97-1.43 (20H) ;1.43-1.56 (1H) ;1.70-1.96 (4H) ;1.96-2.32 (3H) ;3.33-3.56 (2H) ;3.59 (0.6H) ;3.67 (2.4H) ;4.27 (0.8H) ;4.57 (0.2H)。
- [1418] LC/MS (ESI) :424.4 (计算值 ($[M+H]^+$) :424.4)。
- [1419] 分子50:通过使分子49皂化获得的产物。
- [1420] 通过与用于制备分子17的方法类似的方法并将其应用于分子49 (21.05g, 49.68mmol), 获得分子50的黄色油状物。
- [1421] 产量:20.40g (99%)
- [1422] ¹H NMR (DMSO-d₆, ppm) :0.77-0.91 (15H) ;0.97-1.43 (20H) ;1.43-1.56 (1H) ;1.67-1.96 (4H) ;1.96-2.29 (3H) ;3.26-3.56 (2H) ;4.20 (0.8H) ;4.41 (0.2H)。
- [1423] LC/MS (ESI) :410.3 (计算值 ($[M+H]^+$) :410.4)。
- [1424] 分子51:通过使分子50与Boc-1-氨基-4,7,10-三氧杂-13-十三烷胺偶联获得的产物。
- [1425] 通过与用于制备分子9的方法类似的方法并将其应用于分子50 (8.95g, 21.85mmol) 和TOTA (8.40g, 26.21mmol), 在通过快速色谱法 (洗脱剂:DCM、AcOEt、甲醇) 纯化后, 获得分子51的无色油状物。
- [1426] 产量:10.08g (65%)
- [1427] ¹H NMR (DMSO-d₆, ppm) :0.78-0.89 (15H) ;0.97-1.43 (29H) ;1.43-1.55 (1H) ;1.55-1.66 (4H) ;1.71-2.30 (7H) ;2.95 (2H) ;3.00-3.19 (2H) ;3.34-3.58 (14H) ;4.17-4.29 (1H) ;6.30-6.79 (1H) ;7.67 (0.65H) ;8.00 (0.35H)。
- [1428] LC/MS (ESI) :712.6 (计算值 ($[M+H]^+$) :712.6)。
- [1429] 分子52:通过用盐酸水解分子42获得的产物
- [1430] 通过与用于制备分子A5的方法类似的方法并将其应用于分子51 (10.08g, 14.16mmol), 将减压浓缩后获得的残余物溶于DCM (200mL) 中。将有机相用2N NaOH水溶液 (2x 100mL) 洗涤, 在Na₂SO₄上干燥, 过滤并减压浓缩。获得中性胺形式的分子52的无色油状物。
- [1431] 产量:8.23g (95%)
- [1432] ¹H NMR (DMSO-d₆, ppm) :0.78-0.89 (15H) ;0.97-1.43 (20H) ;1.43-1.69 (6H) ;1.69-2.30 (8H) ;2.56 (2H) ;2.99-3.19 (2H) ;3.31-3.58 (14H) ;4.15-4.29 (1H) ;7.70 (0.65H) ;8.04 (0.35H)。
- [1433] LC/MS (ESI) :612.5 (计算值 ($[M+H]^+$) :612.5)。
- [1434] 分子A23

- [1435] 通过与用于制备分子A14的方法类似的方法并将其应用于52 (15.40g, 25.17mmol), 获得分子A23的黄色油状物。
- [1436] 产量:15.19g (85%)
- [1437] ^1H NMR (DMSO- d_6 , ppm) :0.76-0.91 (15H) ;0.98-2.26 (32H) ;2.29 (2H) ;2.41 (2H) ;2.98-3.18 (4H) ;3.32-3.63 (14H) ;4.15-4.29 (1H) ;7.68 (0.7H) ;7.78 (1H) ;8.01 (0.3H) ;12.02 (1H) 。
- [1438] LC/MS (ESI) :712.5 (计算值 ($[\text{M}+\text{H}]^+$) :712.5) 。
- [1439] 实施例A26:分子A26
- [1440] 分子55:通过SPPS获得的产物
- [1441] 分子55是通过常规固相肽合成 (SPPS) 方法在2-氯三苯甲基氯 (CTC) 树脂 (47.56g, 0.74mmol/g) 上获得的。
- [1442] 第一氨基酸Fmoc-Glu (OtBu) -OH (2.5当量) 的接枝是在存在DIPEA (5.0当量) 的情况下在DCM (10V) 中进行的。在反应结束时, 用甲醇 (0.8mL/g树脂) 对未反应的位点进行封端。
- [1443] 使受保护的氨基酸Fmoc-Glu (OtBu) -OH (1.5当量 (x2)) 和分子A1 (1.5当量) 在存在HATU (相对于酸为1.0当量) 和DIPEA (相对于酸为2.0当量) 的情况下在DMF (10V) 中偶联。
- [1444] 使用80:20 DMF/哌啶溶液 (10V) 除去保护基团Fmoc。
- [1445] 使用80:20 DCM/HFIP溶液 (10V) 从树脂上裂解产物。
- [1446] 减压浓缩后, 将残余物先后与二氯甲烷和二异丙醚进行两次共蒸发。将产物通过硅胶色谱法 (二氯甲烷、甲醇) 纯化。获得分子55的无色胶状物。
- [1447] 产量:21.4g (在8个阶段中为69%)
- [1448] ^1H NMR (DMSO- d_6 , ppm) :0.85 (3H) ;1.16-1.30 (20H) ;1.34-1.41 (27H) ;1.41-1.53 (2H) ;1.67-2.33 (18H) ;3.26-3.60 (2H) ;4.09-4.44 (4H) ;7.73 (0.65H) ;7.85 (0.65H) ;7.93-8.04 (1H) ;8.17 (0.35H) ;8.27 (0.35H) ;12.64 (1H) 。
- [1449] LC/MS (ESI+) :881.7 (计算值 ($[\text{M}+\text{H}]^+$) :881.6) 。
- [1450] 分子56:通过使分子55与2-苯二甲酰亚氨基乙胺反应获得的产物。
- [1451] 通过与用于制备分子9的方法类似的方法并在存在DIPEA (5.07mL, 29.12mmol) 的情况下将其应用于分子55 (21.38g, 24.26mmol) 和在DCM中的2-苯二甲酰亚氨基乙胺盐酸盐 ($\text{HCl} \cdot \text{PhthalEDA}$, 6.60g, 29.12mmol), 获得分子56的米色泡沫, 无需纯化。
- [1452] 产量:25.56g (100%)
- [1453] ^1H NMR (DMSO- d_6 , ppm) :0.85 (3H) ;1.17-1.30 (20H) ;1.34-1.41 (27H) ;1.41-1.52 (2H) ;1.56-2.32 (18H) ;3.18-3.69 (6H) ;4.01-4.43 (4H) ;7.64-8.30 (8H) 。
- [1454] LC/MS (ESI) :1053.8; (计算值 ($[\text{M}+\text{H}]^+$) :1053.6) 。
- [1455] 分子A26
- [1456] 将分子56 (25.56g, 24.26mmol) 溶于4°C的在MeOH (242.5mL, 2.38mol) 中的40% 甲胺溶液中, 然后将混合物在环境温度下搅拌5小时。将二氧化硅添加到反应介质中, 然后将后者减压浓缩。将残余物通过硅胶色谱法 (固相沉积、二氯甲烷、甲醇、 NH_3) 纯化, 产生浅黄色胶状物形式的分子A26。将该产物溶于DCM (250mL) 中, 然后将溶液用10% HCl水溶液洗涤。将水相用DCM (100mL) 萃取。将合并的有机相在 Na_2SO_4 上干燥, 过滤, 然后减压浓缩, 产生

白色固体形式的分子A26的盐酸盐。

[1457] 产量:13.5g (58%)

[1458] ^1H NMR (DMSO-d₆, ppm) : 0.85 (3H) ; 1.18-1.30 (20H) ; 1.34-1.42 (27H) ; 1.42-1.53 (2H) ; 1.66-2.02 (9H) ; 2.02-2.39 (9H) ; 2.79-2.91 (2H) ; 3.25-3.64 (4H) ; 4.08-4.46 (4H) ; 7.68-8.37 (7H) 。

[1459] LC/MS (ESI) : 923.8 ; (计算值 ($[\text{M}+\text{H}]^+$) : 923.6) 。

[1460] 实施例A27:分子A27

[1461] 分子A27是通过常规固相肽合成 (SPPS) 方法在2-氯三苯甲基氯 (CTC) 树脂 (24.00g, 1.37mmol/g) 上获得的。

[1462] 第一氨基酸Fmoc-6-氨基己酸 (1.5当量) 的接枝是在存在DIPEA (2.5当量) 的情况下在DCM (10V) 中进行的。在反应结束时,用甲醇 (0.8mL/g树脂) 对未反应的位点进行封端。

[1463] 使受保护的氨基酸Fmoc-Glu-OMe (1.5当量) 和棕榈酸 (1.5当量) 在存在HATU (相对于酸为1.0当量) 和DIPEA (相对于酸为1.5当量) 的情况下在DMF (10V) 中偶联。

[1464] 使用80:20 DMF/哌啶溶液 (10V) 除去保护基团Fmoc。

[1465] 使用80:20 DCM/HFIP溶液 (10V) 从树脂上裂解产物。

[1466] 减压浓缩后,将残余物先后与二氯甲烷和甲苯进行两次共蒸发。将产物通过在乙酸乙酯中重结晶进行纯化。获得分子A27的白色固体。

[1467] 产量:11.54g (在6个阶段中为68%)

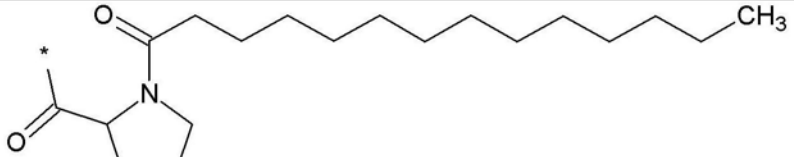
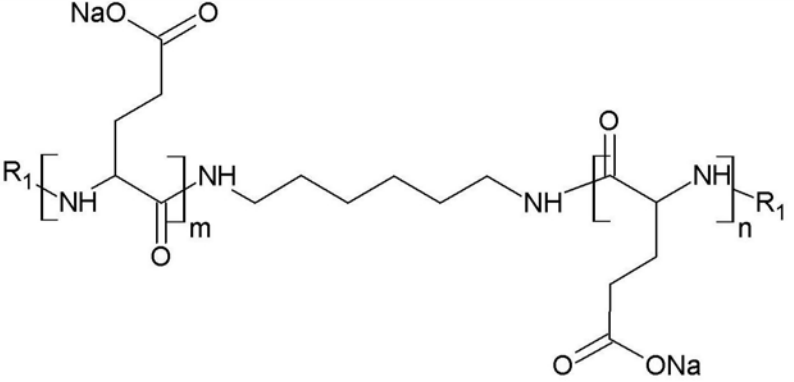
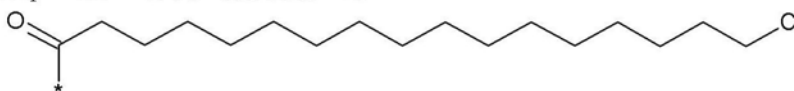
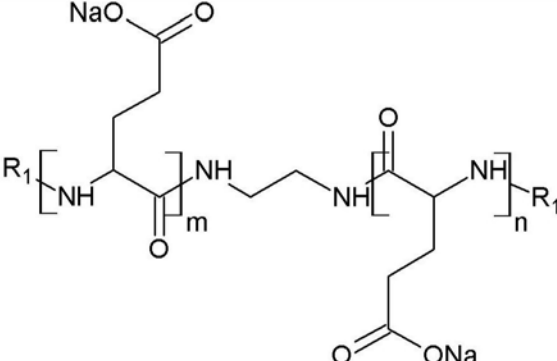
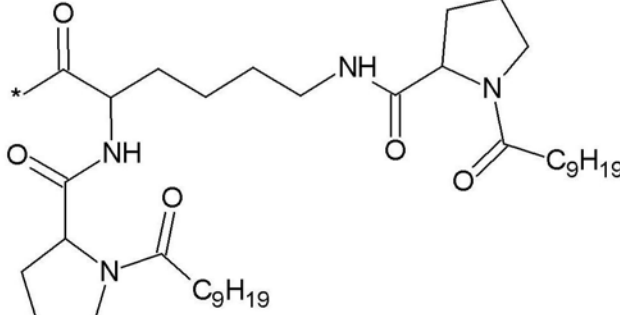
[1468] ^1H NMR (CDCl₃, ppm) : 0.88 (3H) ; 1.19-1.35 (24H) ; 1.35-1.44 (2H) ; 1.50-1.70 (6H) ; 1.91-2.01 (1H) ; 2.14-2.40 (7H) ; 3.14-3.34 (2H) ; 3.75 (3H) ; 4.51-4.59 (1H) ; 6.53 (1H) ; 6.70 (1H) 。

[1469] LC/MS (ESI+) : 513.4 (计算值 ($[\text{M}+\text{H}]^+$) : 513.4) 。

[1470] 部分B-疏水共聚氨基酸的合成

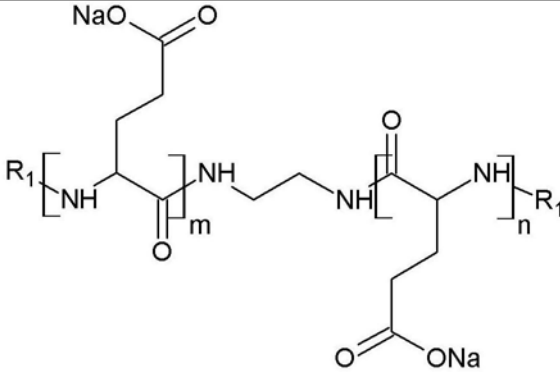
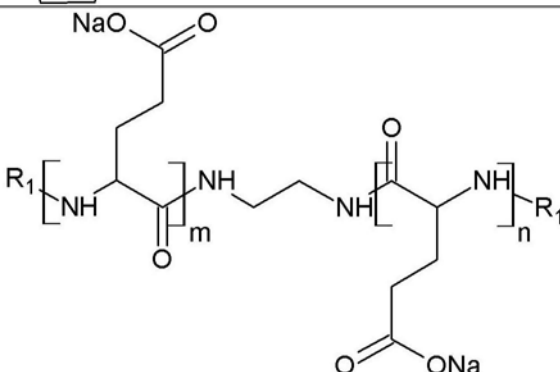
编号	带有羧酸根电荷和疏水基的共聚氨基酸
B1	<p>$i = 0.050$, $\text{DP} (m + n) = 40$ $\text{R}_1 = \text{H}$、焦谷氨酸根或</p>

[1471]

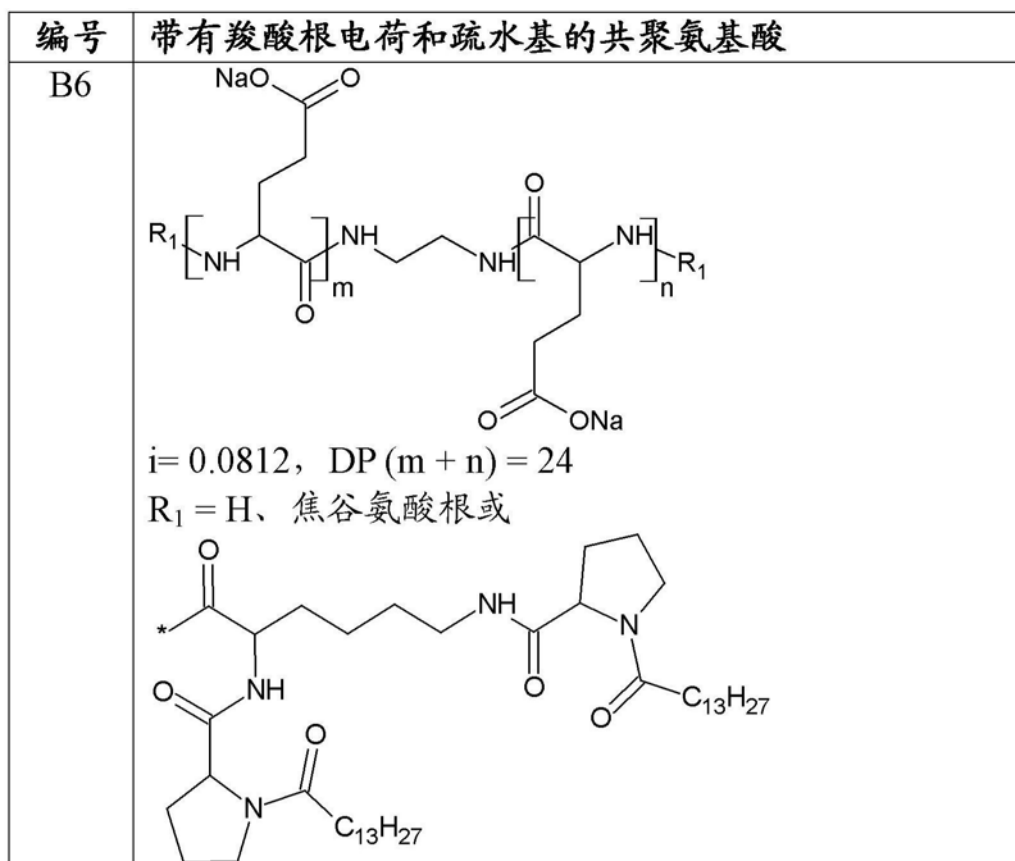
编号	带有羧酸根电荷和疏水基的共聚氨基酸
	
B2	 <p>$i = 0.0657, DP(m+n) = 30$ $R_1 = \text{H, 焦谷氨酸根或}$</p> 
B3	 <p>$i = 0.0808, DP(m+n) = 24$ $R_1 = \text{H, 焦谷氨酸根或}$</p> 

[1472]

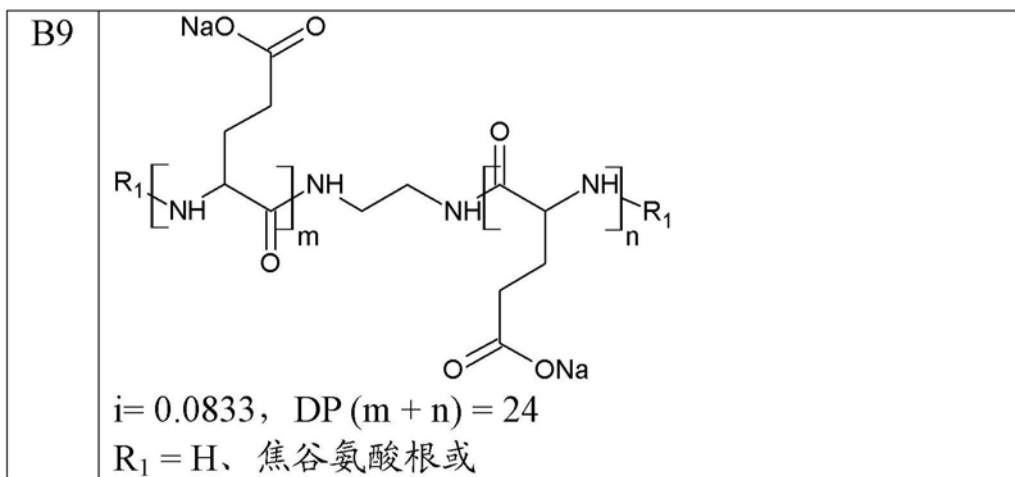
[1473]

编号	带有羧酸根电荷和疏水基的共聚氨基酸
B4	 <p>$i = 0.134$, $DP(m + n) = 14$ $R_1 = \text{H}$, 焦谷氨酸根或</p>
B5	 <p>$i = 0.077$, $DP(m + n) = 24$ $R_1 = \text{H}$, 焦谷氨酸根或</p>

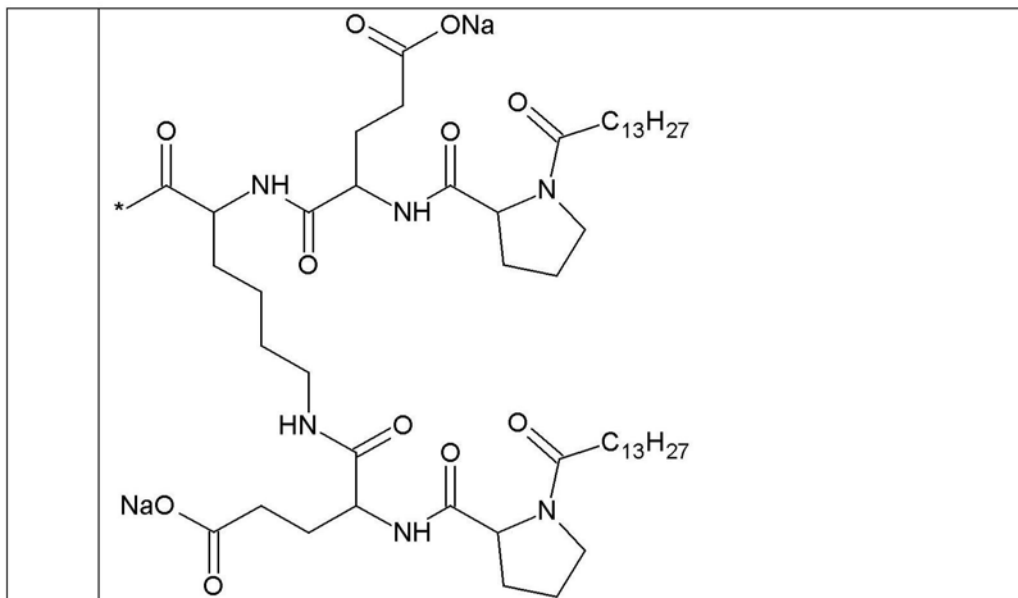
[1474]



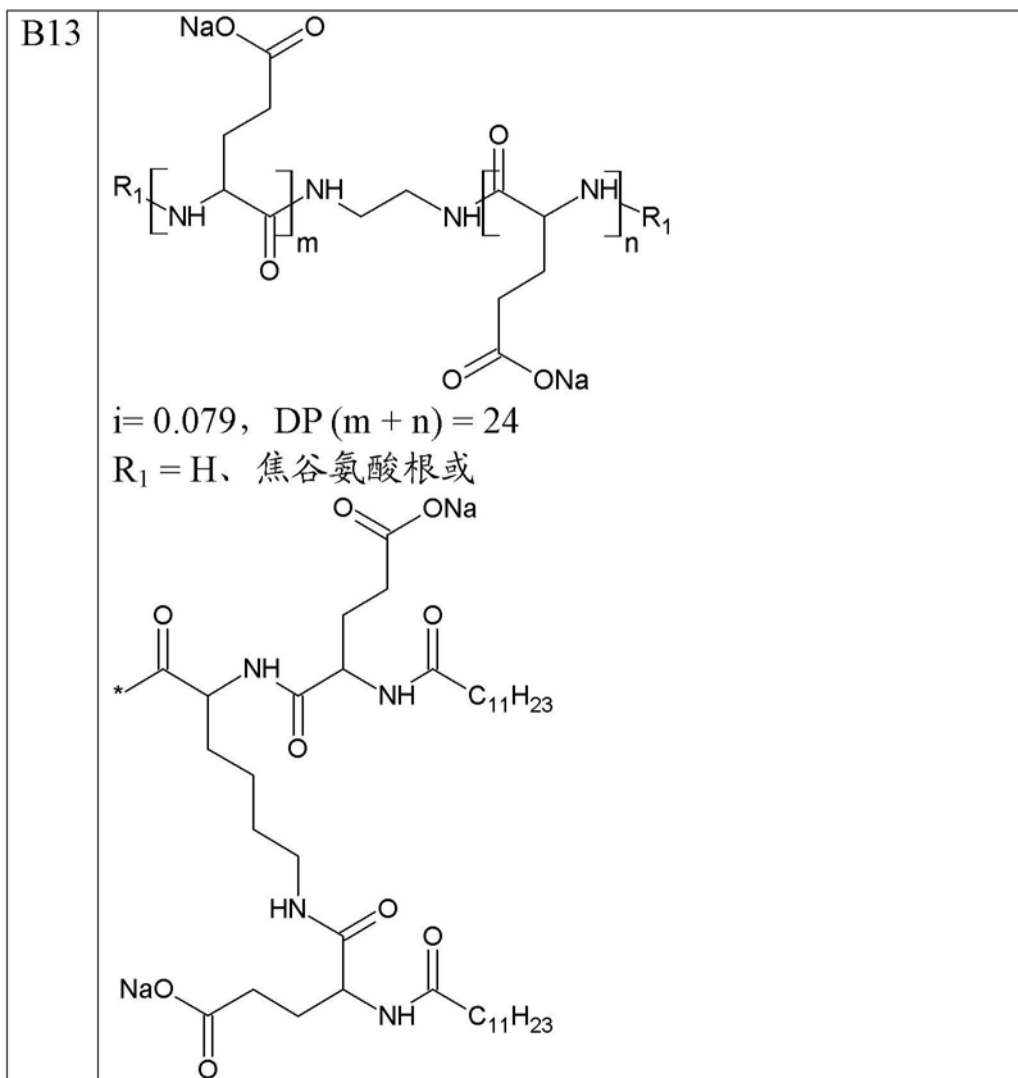
[1475]



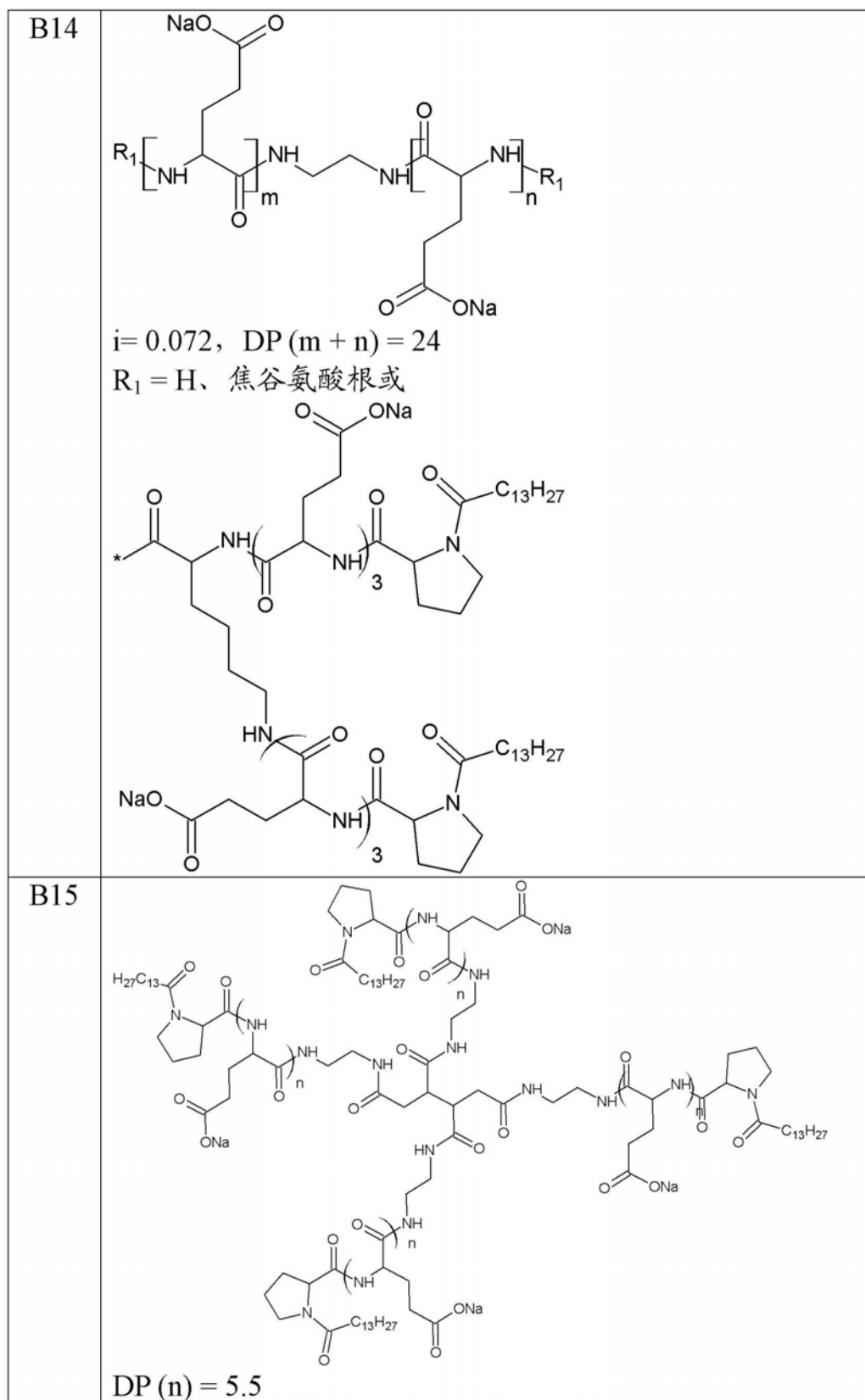
[1476]

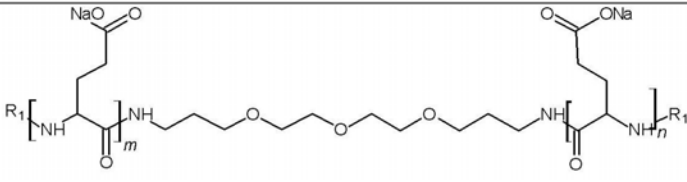
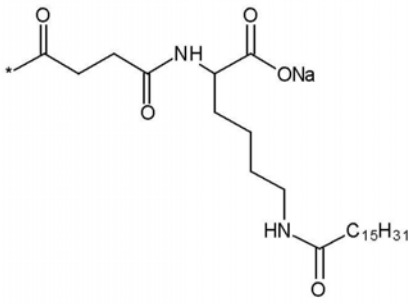
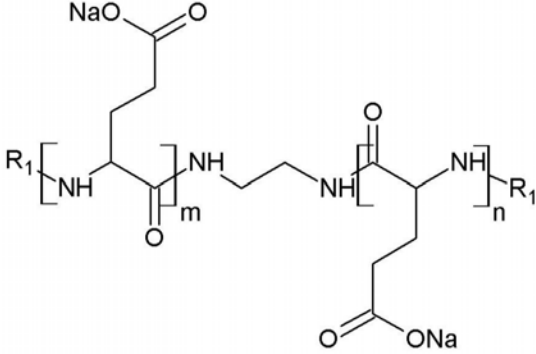
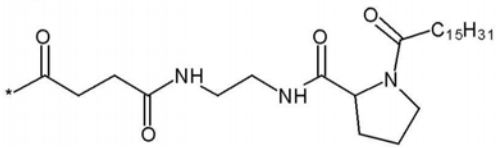
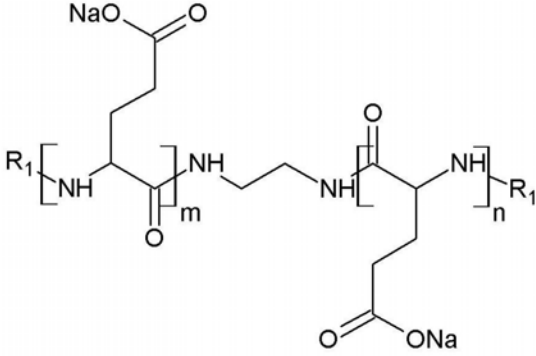


[1477]

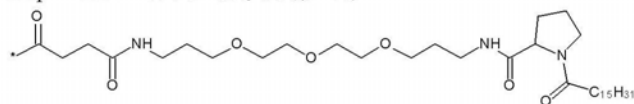


[1478]

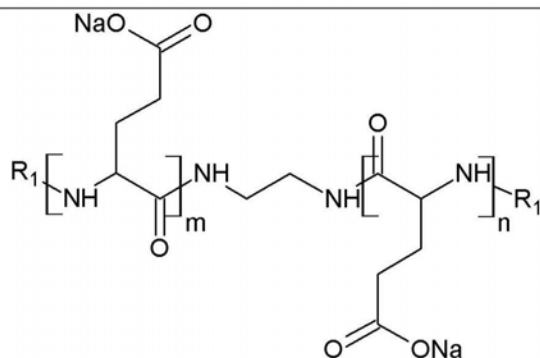
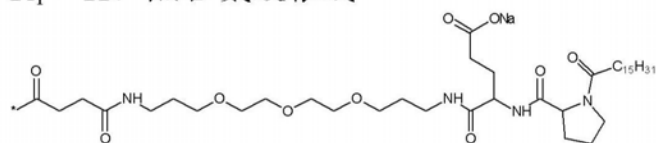


B16	<p>$i = 3.4$</p>  <p>$i = 0.078$, $DP(m + n) = 24$ $R_1 = H$, 焦谷氨酸根或</p> 
[1479]	<p>B17</p>  <p>$i = 0.048$, $DP(m + n) = 24$ $R_1 = H$, 焦谷氨酸根或</p> 
B18	 <p>$i = 0.075$, $DP(m + n) = 24$</p>

[1480]

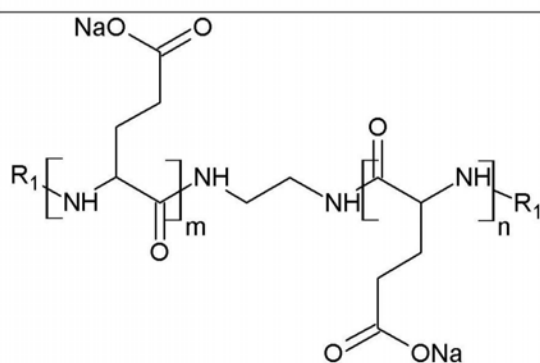
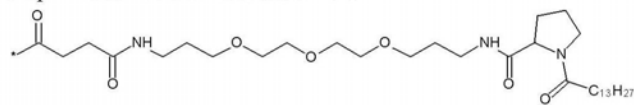
 $R_1 = \text{H}$ 、焦谷氨酸根或

B19

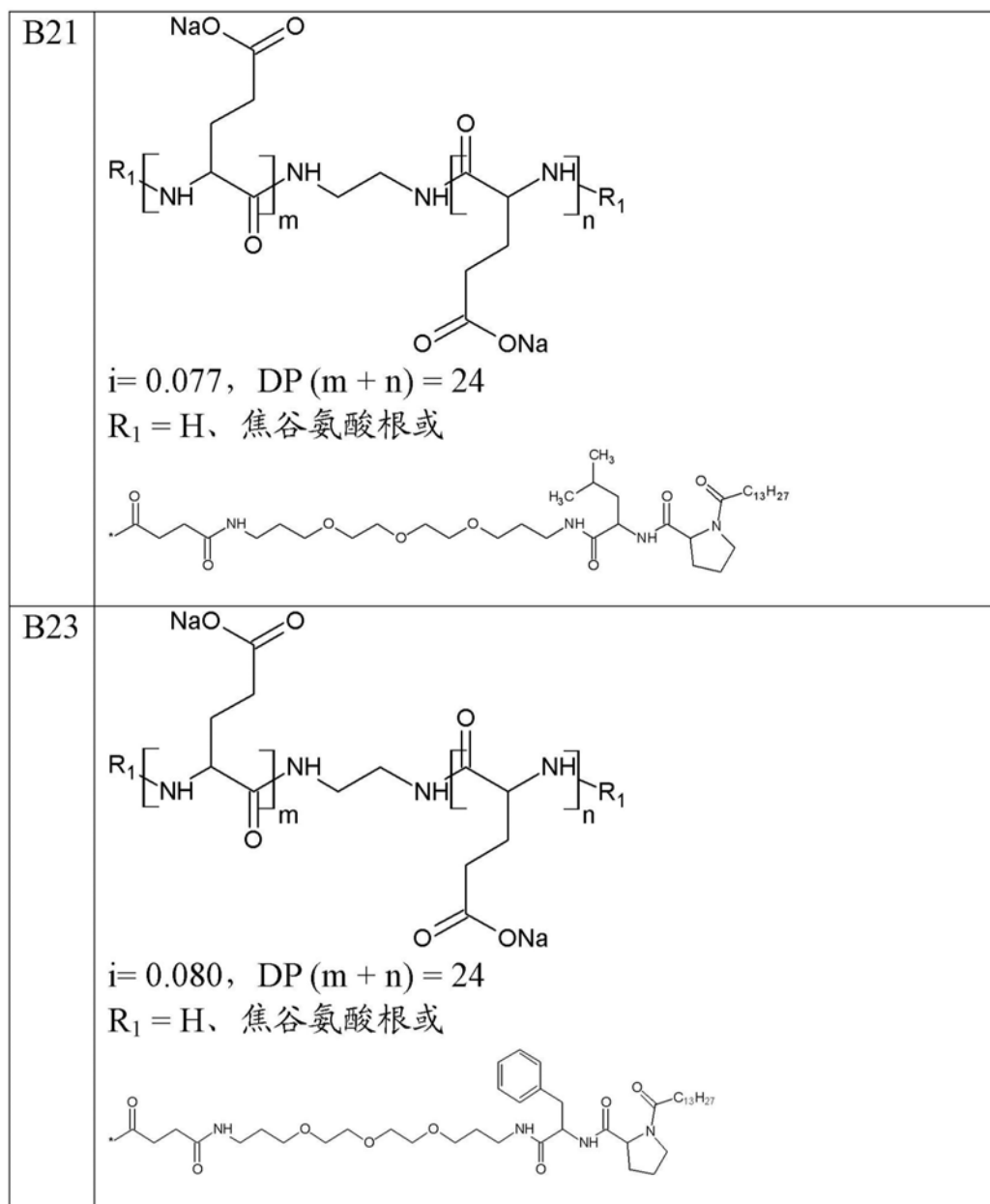
 $i = 0.066$, $DP(m + n) = 24$ $R_1 = \text{H}$ 、焦谷氨酸根或

[1481]

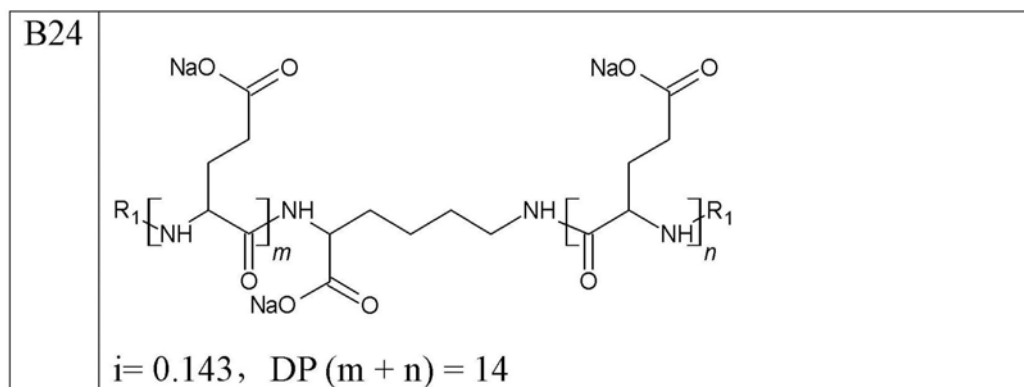
B20

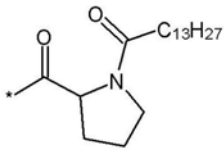
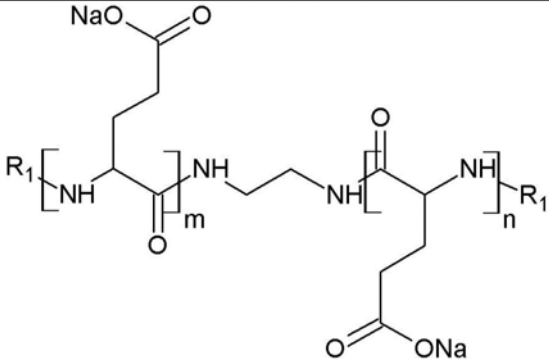
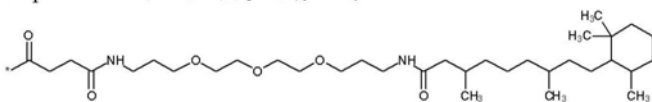
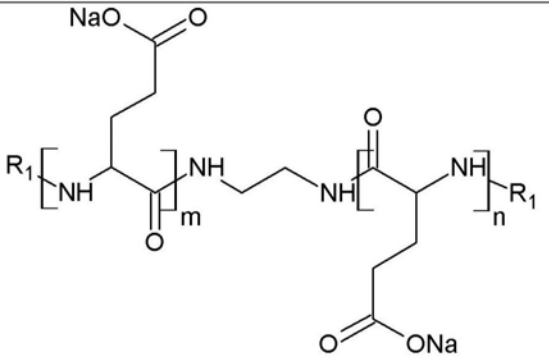
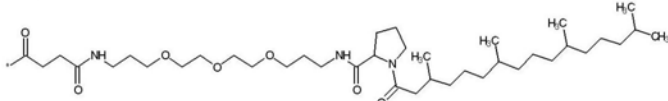
 $i = 0.075$, $DP(m + n) = 24$ $R_1 = \text{H}$ 、焦谷氨酸根或

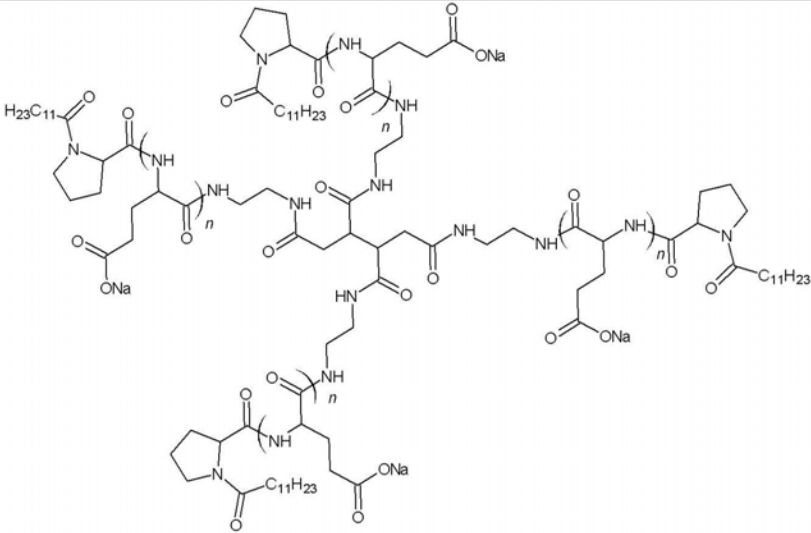
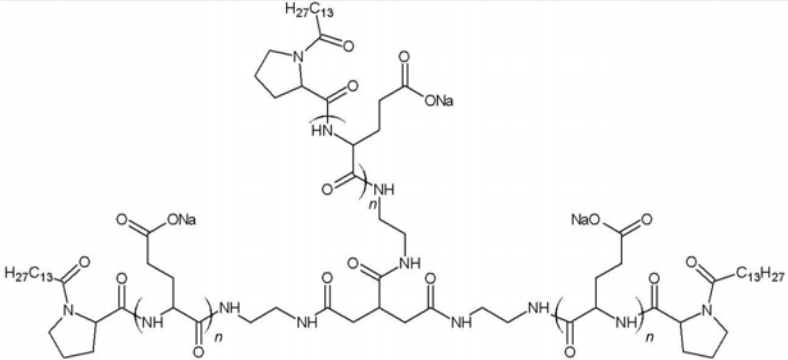
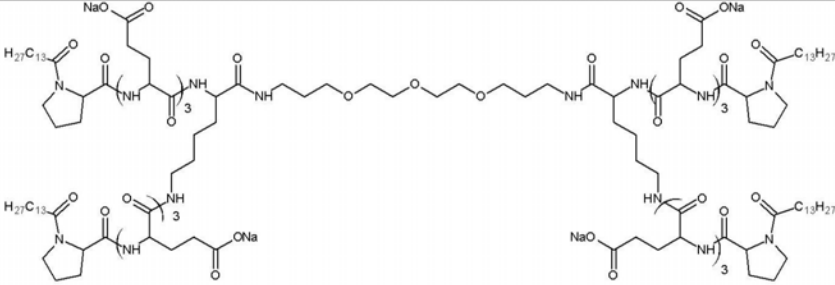
[1482]

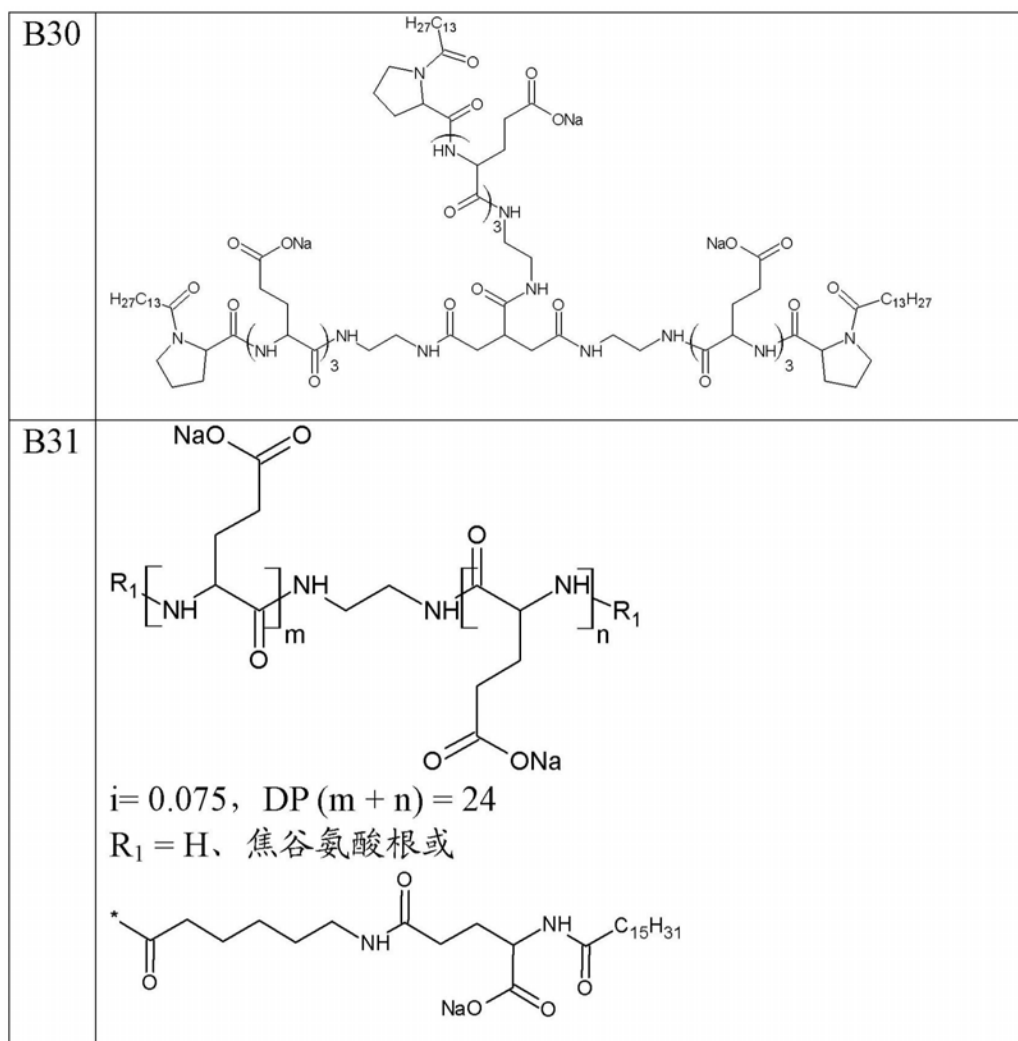


[1483]



	<p>$R_1 = \text{H}$、焦谷氨酸根或</p> 
[1484]	<p>B25</p>  <p>$i = 0.079$, $DP(m + n) = 24$ $R_1 = \text{H}$、焦谷氨酸根或</p> 
[1485]	<p>B26</p>  <p>$i = 0.073$, $DP(m + n) = 24$ $R_1 = \text{H}$、焦谷氨酸根或</p> 

B27	 <p>DP (n) = 4.75 i = 3.7</p>
B28	<p>[1486]</p>  <p>DP (n) = 5.15 i = 3.0</p>
B29	 <p>DP (n) = 5.15 i = 3.0</p>



[1488] 实施例B1:共聚氨基酸B1-在末端被分子A1修饰且数均摩尔质量(M_n)为3600g/mol的聚-L-谷氨酸钠

[1489] 共聚氨基酸B1-1:由乙二胺引发且在末端被分子A1修饰的 γ -苄基-L-谷氨酸N-羧基酐的聚合获得的聚-L-苄基谷氨酸盐。

[1490] 在预先烘干的烧瓶中,将 γ -苄基-L-谷氨酸N-羧基酐(34.74g,132mmol)溶于无水DMF(78mL)中。然后将混合物搅拌直至完全溶解,冷却至0℃,然后将乙二胺(0.205g,3.41mmol)快速引入,并在0℃下搅拌介质。

[1491] 同时,将分子A1(2.26g,6.94mmol)溶于DMF(44mL)中,然后依次添加NHS(0.82g,7.12mmol)和DCC(1.47g,7.12mmol)。在环境温度下搅拌过夜后,将不均匀混合物在烧结过滤器上过滤。然后将滤液添加到保持在0℃下的聚合物溶液中。24小时后,将溶液放置在环境温度下。搅拌6小时后,将反应介质倒在二异丙醚(IPE,1.8L)上。将沉淀物在烧结过滤器上过滤,用IPE(3x 30mL)洗涤,并在30℃下减压干燥。

[1492] 共聚氨基酸B1

[1493] 将共聚氨基酸B1-1用三氟乙酸(TFA,132mL)稀释,然后将溶液冷却至4℃。然后逐滴添加在乙酸中的33% HBr 溶液(92.5mL,0.528mol)。将混合物在环境温度下搅拌2小时,然后在搅拌下(0.8L)逐滴倒在二异丙醚和水的1:1(v/v)混合物上。搅拌2小时后,将不均匀混合物静置过夜。通过过滤回收白色沉淀,先后用IPE(2x 66mL)和水(2x 66mL)洗涤。然后通

过添加1N氢氧化钠水溶液将pH调节至7,将获得的固体溶于水(690mL)中。溶解后,通过添加水(310mL)将理论浓度调节至理论值20g/L,将溶液在0.45 μ m过滤器上过滤,然后通过先后用0.9%NaCl溶液和水进行超滤来纯化,直至渗透液的导电率小于50 μ S/cm。将获得的溶液在0.2 μ m过滤器上过滤并保存在2-8 $^{\circ}$ C下。

[1494] 干提取物:24.3mg/g

[1495] DP(根据 ^1H NMR估算):40

[1496] 根据 ^1H NMR: $i=0.050$

[1497] 共聚氨基酸B1的计算平均摩尔质量为6719g/mol。

[1498] HPLC-有机SEC(PEG校准物): $M_n=3600\text{g/mol}$ 。

[1499] 实施例B2:共聚氨基酸B2-在末端被硬脂酸修饰且数均摩尔质量(M_n)为3400g/mol的聚-L-谷氨酸钠

[1500] 共聚氨基酸B2-1:由六亚甲基二胺引发的 γ -苄基-L-谷氨酸N-羧基酐的聚合获得的聚-L-苄基谷氨酸盐。

[1501] 在预先烘干的烧瓶中,将 γ -苄基-L-谷氨酸N-羧基酐(30.0g,114mmol)溶于无水DMF(67mL)中。然后将混合物搅拌直至完全溶解,冷却至0 $^{\circ}$ C,然后将六亚甲基二胺(0.442g,3.8mmol)快速引入。在0 $^{\circ}$ C下搅拌23小时后,添加4M HCl在二噁烷中的溶液(4.7mL,18.8mmol),然后在5分钟内将反应介质倒在甲醇(94mL)和IPE(375mL)的混合物上。将沉淀物在烧结过滤器上过滤,用IPE(2x 70mL)洗涤,并在30 $^{\circ}$ C下减压干燥。

[1502] 共聚氨基酸B2-2:在末端被硬脂酸修饰的聚-L-苄基谷氨酸盐。

[1503] 向0 $^{\circ}$ C的硬脂酸(0.851g,2.99mmol)在DMF(20mL)中的溶液中依次添加HATU(1.484g,3.89mmol)和DIPEA(1.166g,9.02mmol)。然后将溶液引入0 $^{\circ}$ C的共聚氨基酸B2-1(10.0g)和三乙胺(TEA,0.309g,3.04mmol)在DMF(110mL)中的溶液中,并将介质从0 $^{\circ}$ C至环境温度搅拌18小时。添加二氯甲烷(390mL),将有机相先后用0.1N HCl水溶液(3x 190mL)、饱和NaHCO₃水溶液(2x 190mL)、饱和NaCl水溶液(2x 190mL)和水(190mL)洗涤。然后将介质倒在IPE(1.4L)上。将沉淀物在烧结过滤器上过滤,用IPE(2x 100mL)洗涤,并在30 $^{\circ}$ C下减压干燥。

[1504] 共聚氨基酸B2

[1505] 通过与用于制备共聚氨基酸B1的方法类似的方法并将其应用于共聚氨基酸B2-2(8.80g,36.5mmol),获得在末端被硬脂酸修饰的聚-L-谷氨酸钠。

[1506] 干提取物:17.9mg/g

[1507] DP(根据 ^1H NMR估算):30

[1508] 根据 ^1H NMR: $i=0.0657$

[1509] 共聚氨基酸B2的计算平均摩尔质量为5174g/mol。

[1510] HPLC-有机SEC(PEG校准物): $M_n=3400\text{g/mol}$ 。

[1511] 实施例B3:共聚氨基酸B3-在末端被分子A2修饰且数均摩尔质量(M_n)为3000g/mol的聚-L-谷氨酸钠

[1512] 共聚氨基酸B3-1:由乙二胺引发的 γ -苄基-L-谷氨酸N-羧基酐的聚合获得的聚-L-苄基谷氨酸盐。

[1513] 通过与用于制备共聚氨基酸B2-1的方法类似的方法并将其应用于乙二胺

(0.765g, 12.73mmol) 和 γ -苄基-L-谷氨酸N-羧基酐 (80.0g, 304mmol), 获得共聚氨基酸 B3-1。

[1514] 共聚氨基酸B3-2: 在末端被分子A2修饰的聚-L-苄基谷氨酸盐。

[1515] 通过与用于制备共聚氨基酸B2-2的方法类似的方法并将其应用于共聚氨基酸B3-1 (30.0g, 5.56mmol) 和分子A2 (7.94g, 12.24mmol), 获得在末端被分子A2修饰的聚-L-苄基谷氨酸盐。

[1516] 共聚氨基酸B3

[1517] 向共聚氨基酸B3-2 (36.6g, 133.5mmol) 在N,N-二甲基乙酰胺 (DMAc, 146mL) 中的溶液中添加5%氧化铝载钨 (7.3g), 然后将溶液放置在60°C和10bar氢气下。放置过夜后, 将反应介质在烧结过滤器上过滤, 然后在0.2 μ m PTFE过滤器上过滤。然后将滤液放置在搅拌下, 然后逐滴添加预先用1N HCl溶液 (14mL) 酸化至pH 2的水 (1.4L)。放置过夜后, 将沉淀物在烧结过滤器上过滤, 用水 (4 \times 110mL) 洗涤, 并在30°C下减压干燥。

[1518] 然后通过添加1N氢氧化钠水溶液 (121mL) 将pH调节至7, 将获得的固体溶于水 (1.09L) 中。溶解后, 通过添加1N氢氧化钠 (26mL) 直到pH为12来碱化溶液。2小时后, 通过添加1N HCl溶液 (28mL) 来中和溶液。通过添加水 (650mL) 和乙醇 (1040mL) 将理论浓度调节至理论值12g/L, 然后将溶液在R53SLP碳过滤器 (3M) 上以12mL/min的速度过滤, 然后在0.2 μ m PES过滤器上过滤。然后将溶液通过先后用0.9%NaCl溶液和水进行超滤来纯化, 直至渗透液的导电率小于50 μ S/cm。将获得的溶液在0.2 μ m过滤器上过滤并保存在2-8°C下。

[1519] 干提取物: 21.6mg/g

[1520] DP (根据¹H NMR估算): 24

[1521] 根据¹H NMR: $i=0.0808$

[1522] 共聚氨基酸B3的计算平均摩尔质量为4948g/mol。

[1523] HPLC-有机SEC (PEG校准物): $M_n=3000$ g/mol。

[1524] 实施例B4: 共聚氨基酸B4-在末端被分子A3修饰且数均摩尔质量 (M_n) 为2500g/mol 的聚-L-谷氨酸钠

[1525] 共聚氨基酸B4-1: 由乙二胺引发的 γ -苄基-L-谷氨酸N-羧基酐的聚合获得的聚-L-苄基谷氨酸盐。

[1526] 通过与用于制备共聚氨基酸B2-1的方法类似的方法并将其应用于乙二胺 (1.644g, 27.35mmol) 和 γ -苄基-L-谷氨酸N-羧基酐 (100.0g, 380mmol), 获得共聚氨基酸 B4-1。

[1527] 共聚氨基酸B4-2: 在末端被分子A3修饰的聚-L-苄基谷氨酸盐。

[1528] 通过与用于制备共聚氨基酸B2-2的方法类似的方法并将其应用于共聚氨基酸B4-1 (10.0g, 3.12mmol) 和分子A3 (4.412g, 6.26mmol), 获得在末端被分子A3修饰的聚-L-苄基谷氨酸盐。

[1529] 共聚氨基酸B4

[1530] 通过与用于制备共聚氨基酸B3的方法类似的方法并将其应用于共聚氨基酸B4-2 (12.0g, 37.3mmol), 获得在末端被分子A3修饰的聚-L-谷氨酸钠。

[1531] 干提取物: 21.7mg/g

[1532] DP (根据¹H NMR估算): 14

- [1533] 根据¹H NMR: $i=0.134$
- [1534] 共聚氨基酸B4的计算平均摩尔质量为3464g/mol。
- [1535] HPLC-有机SEC (PEG校准物): $M_n=2500\text{g/mol}$ 。
- [1536] 实施例B5: 共聚氨基酸B5-在末端被分子A3修饰且数均摩尔质量 (M_n) 为2800g/mol的聚-L-谷氨酸钠
- [1537] 共聚氨基酸B5-1: 由乙二胺引发的 γ -苄基-L-谷氨酸N-羧基酐的聚合获得的聚-L-苄基谷氨酸盐。
- [1538] 通过与用于制备共聚氨基酸B2-1的方法类似的方法并将其应用于乙二胺 (0.95g, 15.83mmol) 和 γ -苄基-L-谷氨酸N-羧基酐 (100.0g, 380mmol), 获得共聚氨基酸B5-1。
- [1539] 共聚氨基酸B5-2: 在末端被分子A3修饰的聚-L-苄基谷氨酸盐。
- [1540] 通过与用于制备共聚氨基酸B2-2的方法类似的方法并将其应用于共聚氨基酸B5-1 (20.0g, 3.71mmol) 和分子A3 (5.233g, 7.42mmol), 获得在末端被分子A3修饰的聚-L-苄基谷氨酸盐。
- [1541] 共聚氨基酸B5
- [1542] 通过与用于制备共聚氨基酸B1的方法类似的方法并将其应用于共聚氨基酸B5-2 (15.6g, 55.93mmol), 获得在末端被分子A3修饰的聚-L-谷氨酸钠。
- [1543] 干提取物: 27.4mg/g
- [1544] DP (根据¹H NMR估算): 24
- [1545] 根据¹H NMR: $i=0.077$
- [1546] 共聚氨基酸B5的计算平均摩尔质量为4956g/mol。
- [1547] HPLC-有机SEC (PEG校准物): $M_n=2800\text{g/mol}$ 。
- [1548] 实施例B6: 共聚氨基酸B6-在末端被分子A4修饰且数均摩尔质量 (M_n) 为2900g/mol的聚-L-谷氨酸钠
- [1549] 共聚氨基酸B6-1: 由乙二胺引发的 γ -苄基-L-谷氨酸N-羧基酐的聚合获得的聚-L-苄基谷氨酸盐。
- [1550] 通过与用于制备共聚氨基酸B2-1的方法类似的方法并将其应用于乙二胺 (0.951g, 15.83mmol) 和 γ -苄基-L-谷氨酸N-羧基酐 (100.0g, 380mmol), 获得共聚氨基酸B6-1。
- [1551] 共聚氨基酸B6-2: 在末端被分子A4修饰的聚-L-苄基谷氨酸盐。
- [1552] 通过与用于制备共聚氨基酸B2-2的方法类似的方法并将其应用于共聚氨基酸B6-1 (20.0g, 3.71mmol) 和分子A4 (6.649g, 8.74mmol), 获得在末端被分子A4修饰的聚-L-苄基谷氨酸盐。
- [1553] 共聚氨基酸B6
- [1554] 通过与用于制备共聚氨基酸B1的方法类似的方法并将其应用于共聚氨基酸B6-2 (19.7g, 69.47mmol), 获得在末端被分子A4修饰的聚-L-谷氨酸钠。
- [1555] 干提取物: 28.7mg/g
- [1556] DP (根据¹H NMR估算): 24
- [1557] 根据¹H NMR: $i=0.0812$
- [1558] 共聚氨基酸B6的计算平均摩尔质量为5135g/mol。

- [1559] HPLC-有机SEC (PEG校准物) :Mn=2900g/mol。
- [1560] 实施例B9:共聚氨基酸B9-在末端被分子A7 (其中侧链被脱保护) 修饰且数均摩尔质量 (Mn) 为3200g/mol的聚-L-谷氨酸钠
- [1561] 共聚氨基酸B9-1:由乙二胺引发的 γ -苄基-L-谷氨酸N-羧基酐的聚合获得的聚-L-苄基谷氨酸盐。
- [1562] 通过与用于制备共聚氨基酸B2-1的方法类似的方法并将其应用于乙二胺 (0.96g, 15.94mmol) 和 γ -苄基-L-谷氨酸N-羧基酐 (100.0g, 380mmol), 获得共聚氨基酸B9-1。
- [1563] 共聚氨基酸B9-2:在末端被分子A7修饰的聚-L-苄基谷氨酸盐。
- [1564] 通过与用于制备共聚氨基酸B2-2的方法类似的方法并将其应用于共聚氨基酸B9-1 (25.0g, 4.64mmol) 和分子A7 (10.49g, 9.27mmol), 获得在末端被分子A7修饰的聚-L-苄基谷氨酸盐。
- [1565] 共聚氨基酸B9-3:在末端被分子A7 (其中侧链被脱保护) 修饰的聚-L-苄基谷氨酸盐。
- [1566] 将共聚氨基酸B9-2 (18.6g) 溶于TFA (100mL) 中。搅拌2小时后, 将反应介质减压浓缩。
- [1567] 共聚氨基酸B9
- [1568] 通过与用于制备共聚氨基酸B3的方法类似的方法并将其应用于共聚氨基酸B9-3 (18.0g, 59.0mmol), 获得在末端被分子A7修饰的聚-L-谷氨酸钠。
- [1569] 干提取物:21.8mg/g
- [1570] DP (根据¹H NMR估算):24
- [1571] 根据¹H NMR: $i=0.0833$
- [1572] 共聚氨基酸B9的计算平均摩尔质量为5776g/mol。
- [1573] HPLC-有机SEC (PEG校准物) :Mn=3200g/mol。
- [1574] 实施例B13:共聚氨基酸B13-在末端被分子A11 (其中酯被脱保护) 修饰且数均摩尔质量 (Mn) 为3200g/mol的聚-L-谷氨酸钠
- [1575] 共聚氨基酸B13-1:由乙二胺引发的 γ -苄基-L-谷氨酸N-羧基酐的聚合获得的聚-L-苄基谷氨酸盐。
- [1576] 通过与用于制备共聚氨基酸B2-1的方法类似的方法并将其应用于乙二胺 (4.76g, 15.94mmol) 和 γ -苄基-L-谷氨酸N-羧基酐 (500.0g, 1900mmol), 获得共聚氨基酸B13-1。
- [1577] 共聚氨基酸B13-2:在末端被分子A11修饰的聚-L-苄基谷氨酸盐。
- [1578] 向0°C的共聚氨基酸B13-1 (12.0g) 在DMF (40mL) 中的溶液中依次添加分子A11 (5.88g, 6.67mmol) 在DMF (20mL) 中的溶液、N-2-羟基吡啶氧化物 (HOPO, 0.82g, 7.34mmol)、N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺 (EDC) (1.66g, 8.68mmol) 和DIPEA (0.97mL, 5.56mmol)。将反应介质在0°C下搅拌16小时并在20°C下搅拌2小时。添加二氯甲烷 (150mL), 并将有机相用0.1N HCl水溶液 (6×75mL) 洗涤, 在Na₂SO₄上干燥, 然后过滤。然后将有机相倒在IPE (600mL) 上, 然后静置18小时。通过过滤回收白色沉淀, 用IPE (2×150mL) 洗涤, 然后在30°C下减压干燥。
- [1579] 共聚氨基酸B13-3:在末端被分子A11 (其中酯被脱保护) 修饰的聚-L-苄基谷氨酸盐

[1580] 将共聚氨基酸B13-2溶于TFA (60mL) 中, 并将溶液在环境温度下搅拌2小时, 然后在搅拌下逐滴倒在二异丙醚 (600mL) 上。18小时后, 通过过滤回收白色沉淀, 用IPE研磨并减压干燥。

[1581] 共聚氨基酸B13

[1582] 通过与用于制备共聚氨基酸B3的方法类似的方法并将其应用于共聚氨基酸B13-3 (14.5g), 获得在末端被分子A11 (其中酯被脱保护) 修饰的聚-L-谷氨酸钠。

[1583] 干提取物: 18.0mg/g

[1584] DP (根据¹H NMR估算): 24

[1585] 根据¹H NMR: $i = 0.079$

[1586] 共聚氨基酸B13的计算平均摩尔质量为5194g/mol。

[1587] HPLC-有机SEC (PEG校准物): $M_n = 3200\text{g/mol}$

[1588] 实施例B14: 共聚氨基酸B14-在末端被分子A12 (其中酯被脱保护) 修饰且数均摩尔质量 (M_n) 为3700g/mol的聚-L-谷氨酸钠

[1589] 共聚氨基酸B14-1: 由乙二胺引发的 γ -苄基-L-谷氨酸N-羧基酐的聚合获得的聚-L-苄基谷氨酸盐。

[1590] 通过与用于制备共聚氨基酸B2-1的方法类似的方法并将其应用于乙二胺 (4.76g, 15.94mmol) 和 γ -苄基-L-谷氨酸N-羧基酐 (500.0g, 1900mmol), 获得共聚氨基酸B14-1。

[1591] 共聚氨基酸B14-2: 在末端被分子A12修饰的聚-L-苄基谷氨酸盐

[1592] 通过与用于制备共聚氨基酸B2-2的方法类似的方法并将其应用于分子A12 (2.67g, 1.43mmol) 和共聚氨基酸B14-1 (3.5g), 获得在两个末端被分子A2修饰的聚-L-苄基谷氨酸盐。

[1593] 共聚氨基酸B14-3: 在末端被分子A12 (其中酯被脱保护) 修饰的聚-L-苄基谷氨酸盐

[1594] 通过与用于制备共聚氨基酸B13-3的方法类似的方法并将其应用于共聚氨基酸B14-2, 获得在两个末端被分子A12 (其中酯被脱保护) 修饰的聚-L-苄基谷氨酸盐。

[1595] 共聚氨基酸B14

[1596] 通过与用于制备共聚氨基酸B3的方法类似的方法并在氢气氛 (1atm, 48小时, 65°C) 中将其应用于共聚氨基酸B14-3 (1.97g), 获得在两个末端被分子A12 (其中酯被脱保护) 修饰的聚-L-谷氨酸钠。

[1597] 干提取物: 13.2mg/g

[1598] DP (根据¹H NMR估算): 24

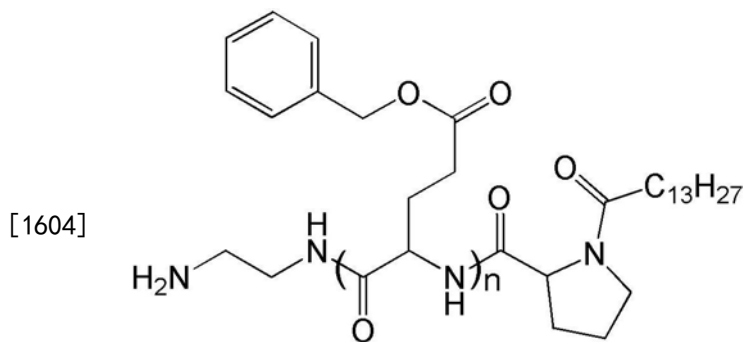
[1599] 根据¹H NMR: $i = 0.072$

[1600] 共聚氨基酸B14的计算平均摩尔质量为6537g/mol。

[1601] HPLC-有机SEC (PEG校准物): $M_n = 3700\text{g/mol}$

[1602] 实施例B15: 共聚氨基酸B15-被分子A13 (其中酯被脱保护) 取代且数均摩尔质量 (M_n) 为2700g/mol的丁基四羧酸

[1603] 分子A13



$$i = 0.182, DP(n) = 5.5$$

[1605] 分子31:由N-Boc-乙二胺引发的 γ -苄基-L-谷氨酸N-羧基酐的聚合获得的产物。

[1606] 制备BocEDA (12.00g, 74.9mmol) 在DMF (12mL) 中的溶液。在反应容器中, 将 γ -苄基-L-谷氨酸N-羧基酐 (78.87g, 300.0mmol) 溶于25℃的DMF (165mL) 中。然后将混合物搅拌直至完全溶解, 冷却至-10℃, 然后将BocEDA溶液快速引入。将反应介质在0℃下搅拌4小时, 然后添加HCl在1,4-二噁烷中的溶液 (3.33M, 19.8mL, 65.34mmol)。将反应介质在环境温度下搅拌, 然后将溶液倒在通过冰浴冷却的MeOH/IPE (245mL/990mL) 溶液上。在环境温度下搅拌62小时后, 将白色沉淀物在烧结过滤器上过滤, 用IPE (2×160mL) 洗涤, 并在30℃下减压干燥。

[1607] ^1H NMR (DMSO-d₆, ppm) : 1.35 (9H) ; 1.70-2.10 (10H) ; 2.26-2.65 (10H) ; 2.85-3.18 (4H) ; 3.85 (1H) ; 4.14-4.42 (4H) ; 4.87-5.24 (10H) ; 6.34-6.86 (1H) ; 7.11-7.56 (25H) ; 7.90-8.44 (7H) ; 8.69 (1H) 。

[1608] DP (根据 ^1H NMR估算) : 5.0

[1609] 盐酸盐形式的分子31的计算平均摩尔质量为1292.9g/mol。

[1610] 分子32:通过使分子31与分子A1偶联获得的产物。

[1611] 将分子31 (10.0g, 7.73mmol) 溶于0℃的DCM (90mL) 和DIPEA (1.585g, 9.32mmol) 的混合物中。向该溶液中依次添加HOPO (1.242g, 11.18mmol)、分子A1 (3.335g, 10.25mmol) 和EDC (2.141g, 11.17mmol)。在搅拌下放置过夜后, 将反应介质用0.1N HCl溶液 (2×100mL) 洗涤两次, 用5%Na₂CO₃水溶液 (2×100mL) 洗涤两次, 然后用饱和NaCl溶液 (100mL) 洗涤。将有机相在Na₂SO₄上干燥, 过滤并减压浓缩。将残余物溶于DCM (30mL) 中, 并将溶液在0℃下且在搅拌下倒在异丙醇 (600mL) 上。通过真空过滤回收形成的沉淀物, 然后在30℃下真空干燥。

[1612] 产量: 7.58g (62%)

[1613] ^1H NMR (CDCl₃, ppm) : 0.87 (3H) ; 1.06-2.76 (58.6H) ; 3.06-4.45 (12.4H) ; 4.88-5.25 (10.8H) ; 5.72-8.40 (34.4H) 。

[1614] DP (根据 ^1H NMR估算) : 5.4

[1615] 盐酸盐形式的分子32的计算平均摩尔质量为1651.6g/mol。

[1616] 分子A13

[1617] 将分子32 (5.93g, 3.59mmol) 溶于DCM (40mL) 中后, 将溶液冷却至0℃并添加TFA (40mL)。将反应介质在0℃下搅拌3小时, 然后在环境温度下减压干燥浓缩。将残余物用DCM (120mL) 吸收, 并先后用pH 10.4的碳酸盐缓冲水溶液 (3x 240mL) 和0.1N HCl水溶液 (2x

240mL) 洗涤。将有机溶液在Na₂SO₄上干燥, 过滤并减压浓缩。获得盐酸盐形式的分子A13的白色固体。

[1618] 产量: 5.17g (91%)

[1619] ¹H NMR (TFA-d, ppm): 0.87 (3H); 1.06-1.46 (20H); 1.46-1.68 (2H); 1.68-2.81 (28H); 3.13-4.59 (12.5H); 4.83-5.25 (11H); 7.02-9.13 (37H)

[1620] DP (根据¹H NMR估算): 5.5

[1621] 盐酸盐形式的分子A13的计算平均摩尔质量为1609.8g/mol。

[1622] 共聚氨基酸B15-1: 将分子A13 (3.47g, 2.16mmol) 溶于DCM (17mL) 中, 然后在0°C下依次添加丁基四羧酸 (BTCA, 115mg, 0.49mmol)、HOPO (275mg, 2.48mmol)、DIPEA (377μL, 2.16mmol) 和EDC (473mg, 2.47mmol)。在0°C下搅拌放置过夜后, 将反应介质在0°C下且在搅拌下倒在MeOH (220mL) 上。放置过夜后, 通过真空过滤回收白色沉淀物, 用冷MeOH研磨, 然后在30°C下真空干燥。

[1623] 共聚氨基酸B15

[1624] 将共聚氨基酸B15-1 (2.33g, 0.362mmol) 在DMAc (33mL) 中的溶液在存在5%氧化铝载钨 (465mg) 的情况下放置在氢气氛 (1atm) 中, 然后将溶液加热至60°C。放置过夜后, 冷却溶液, 在celite[®] 上过滤, 然后将滤液倒在pH 2的15%NaCl溶液 (500mL) 上。放置过夜后, 将沉淀物在烧结过滤器上过滤, 然后用15%NaCl溶液 (2x 8mL) 洗涤两次。然后通过添加1N氢氧化钠水溶液将pH调节至7, 将获得的固体溶于水 (70mL) 中。溶解后, 将溶液在0.45μm过滤器上过滤, 然后通过先后用0.9%NaCl溶液和水进行超滤来纯化, 直至渗透液的导电率小于50 μS/cm。将获得的溶液在0.2μm过滤器上过滤并保存在2-8°C下。

[1625] 干提取物: 25.8mg/g

[1626] ¹H NMR (D₂O, ppm): 0.90 (10.2H); 1.18-1.46 (68H); 1.53-1.9 (6.8H); 1.86-3.04 (101.2H); 3.17-3.80 (20.4H); 4.19-4.68 (22.1H)

[1627] DP (根据¹H NMR估算): 5.5

[1628] 根据¹H NMR: i = 3.4

[1629] 共聚氨基酸B15的计算平均摩尔质量为4261.3g/mol。

[1630] HPLC-有机SEC (PEG校准物): Mn = 2700g/mol。

[1631] 实施例B16: 共聚氨基酸B16-在末端被分子A14 (其中酯被脱保护) 修饰且数均摩尔质量 (Mn) 为3200g/mol的聚-L-谷氨酸钠

[1632] 共聚氨基酸B16-1: 由1-氨基-4,7,10-三氧杂-13-十三烷胺 (TOTA) 引发的γ-苄基-L-谷氨酸N-羧基酐的聚合获得的聚-L-苄基谷氨酸。

[1633] 通过与用于制备共聚氨基酸B2-1的方法类似的方法并将其应用于TOTA (13.96g, 63.37mmol) 和γ-苄基-L-谷氨酸N-羧基酐 (400.0g, 1519mmol), 获得共聚氨基酸B16-1。

[1634] 共聚氨基酸B16

[1635] 向分子A14 (6.74g, 13.5mmol) 在DMAc (38mL) 中的溶液中依次添加HOPO (1.65g, 14.8mmol) 和EDC (3.36g, 17.6mmol)。

[1636] 向环境温度的共聚氨基酸B16-1 (30.0g) 在DMAc (113mL) 中的溶液中依次添加DIPEA (1.90mL, 13.5mmol)、预先制备的分子A14的溶液。

[1637] 在环境温度下搅拌24小时后, 添加DMAc (82mL), 并将溶液在存在5%氧化铝载钨

(7.0g)的情况下放置在60°C和10巴氢气下。反应17小时后,将反应介质先在烧结过滤器上过滤,然后在0.2 μ m PTFE过滤器上过滤。

[1638] 将滤液放置在搅拌下,然后依次逐滴添加300g/L碳酸钠溶液(46mL)和丙酮(275mL)。3小时后,将沉淀物在烧结过滤器上过滤,用丙酮(3x 70mL)洗涤,并减压干燥。

[1639] 将获得的固体溶于水(1.3L)中,然后用乙醇(0.7L)稀释后,通过添加10N氢氧化钠(13mL)直至pH为13来碱化溶液。在环境温度下搅拌3小时后,通过添加1N HCl溶液(190mL)来中和溶液,然后将溶液在R53SLP碳过滤器(3M)上过滤,然后在0.2 μ m PES过滤器上过滤。然后将溶液通过先后用0.9%NaCl溶液和水进行超滤来纯化,直至渗透液的导电率小于50 μ S/cm。将获得的溶液在0.2 μ m过滤器上过滤并保存在2-8°C下。

[1640] 干提取物:21.4mg/g

[1641] DP(根据¹H NMR估算):24

[1642] 根据¹H NMR: $i=0.078$

[1643] 共聚氨基酸B16的计算平均摩尔质量为4761g/mol。

[1644] HPLC-有机SEC(PEG校准物): $M_n=3200$ g/mol。

[1645] 实施例B17:共聚氨基酸B17-在两个末端被分子A15修饰且数均摩尔质量(M_n)为3200g//mol的聚-L-谷氨酸钠

[1646] 共聚氨基酸B17-1:由乙二胺引发的 γ -苄基-L-谷氨酸N-羧基酐的聚合获得的聚-L-苄基谷氨酸盐。

[1647] 通过与用于制备共聚氨基酸B2-1的方法类似的方法并将其应用于乙二胺(4.77g, 79.37mmol)和 γ -苄基-L-谷氨酸N-羧基酐(500.0g, 1899mmol),获得共聚氨基酸B17-1。

[1648] 共聚氨基酸B17

[1649] 通过与用于制备共聚氨基酸B16的方法类似的方法并利用在pH12下50分钟的皂化步骤将其应用于共聚氨基酸B17-1(15.0g)和分子A15(3.45g),获得共聚氨基酸B17。

[1650] 干提取物:20.3mg/g

[1651] DP(根据¹H NMR估算):24

[1652] 根据¹H NMR: $i=0.048$

[1653] 共聚氨基酸B17的计算平均摩尔质量为4237g/mol。

[1654] HPLC-有机SEC(PEG校准物): $M_n=3200$ g/mol

[1655] 实施例B18:共聚氨基酸B18-在两个末端被分子A16修饰且数均摩尔质量(M_n)为3150g//mol的聚-L-谷氨酸钠

[1656] 共聚氨基酸B18-1:由乙二胺引发的 γ -苄基-L-谷氨酸N-羧基酐的聚合获得的聚-L-苄基谷氨酸盐。

[1657] 通过与用于制备共聚氨基酸B2-1的方法类似的方法并将其应用于乙二胺(4.74g, 78.89mmol)和 γ -苄基-L-谷氨酸N-羧基酐(498.4g, 1893mmol),获得共聚氨基酸B18-1。

[1658] 共聚氨基酸B18

[1659] 通过与用于制备共聚氨基酸B17的方法类似的方法并将其应用于共聚氨基酸B18-1(14.0g)和分子A16(4.26g),获得共聚氨基酸B18。

[1660] 干提取物:9.7mg/g

[1661] DP(根据¹H NMR估算):24

- [1662] 根据¹H NMR: $i=0.075$
- [1663] 共聚氨基酸B18的计算平均摩尔质量为4839g/mol。
- [1664] HPLC-有机SEC (PEG校准物): $M_n=3150\text{g/mol}$
- [1665] 实施例B19: 共聚氨基酸B19-在末端被分子A17 (其中酯被脱保护) 修饰且数均摩尔质量 (M_n) 为3400g/mol的聚-L-谷氨酸钠
- [1666] 通过与用于制备共聚氨基酸B16的方法类似的方法并将其应用于共聚氨基酸B18-1 (20.39g) 和分子A17 (7.553g), 获得共聚氨基酸B19。
- [1667] 干提取物: 18.6mg/g
- [1668] DP (根据¹H NMR估算): 24
- [1669] 根据¹H NMR: $i=0.066$
- [1670] 共聚氨基酸B19的计算平均摩尔质量为4936g/mol。
- [1671] HPLC-有机SEC (PEG校准物): $M_n=3400\text{g/mol}$
- [1672] 实施例B20: 共聚氨基酸B20-在两个末端被分子A18修饰且数均摩尔质量 (M_n) 为3200g/mol的聚-L-谷氨酸钠
- [1673] 通过与用于制备共聚氨基酸B17的方法类似的方法并将其应用于共聚氨基酸B17-1 (12.45g) 和分子A18 (3.56g), 获得共聚氨基酸B20。
- [1674] 干提取物: 16.8mg/g
- [1675] DP (根据¹H NMR估算): 24
- [1676] 根据¹H NMR: $i=0.075$
- [1677] 共聚氨基酸B20的计算平均摩尔质量为4784g/mol。
- [1678] HPLC-有机SEC (PEG校准物): $M_n=3200\text{g/mol}$
- [1679] 实施例B21: 共聚氨基酸B21-在两个末端被分子A19修饰且数均摩尔质量 (M_n) 为3600g/mol的聚-L-谷氨酸钠
- [1680] 通过与用于制备共聚氨基酸B17的方法类似的方法并将其应用于共聚氨基酸B17-1 (12.16g) 和分子A19 (4.16g), 获得共聚氨基酸B21。
- [1681] 干提取物: 26.4mg/g
- [1682] DP (根据¹H NMR估算): 24
- [1683] 根据¹H NMR: $i=0.077$
- [1684] 共聚氨基酸B21的计算平均摩尔质量为5023g/mol。
- [1685] HPLC-有机SEC (PEG校准物): $M_n=3600\text{g/mol}$
- [1686] 实施例B23: 共聚氨基酸B23-在两个末端被分子A21修饰且数均摩尔质量 (M_n) 为3350g/mol的聚-L-谷氨酸钠
- [1687] 通过与用于制备共聚氨基酸B17的方法类似的方法并将其应用于共聚氨基酸B17-1 (18.68g) 和分子A21 (7.03g), 获得共聚氨基酸B23。
- [1688] 干提取物: 23.2mg/g
- [1689] DP (根据¹H NMR估算): 24
- [1690] 根据¹H NMR: $i=0.080$
- [1691] 共聚氨基酸B23的计算平均摩尔质量为5140g/mol。
- [1692] HPLC-有机SEC (PEG校准物): $M_n=3350\text{g/mol}$

[1693] 实施例B24:共聚氨基酸B24-在末端被分子A1修饰且数均摩尔质量(Mn)为2300g/mol的聚-L-谷氨酸钠

[1694] 共聚氨基酸B24-1:由分子4引发且在末端被分子A1修饰的 γ -苄基-L-谷氨酸N-羧基酐的聚合获得的聚-L-苄基谷氨酸盐。

[1695] 向冷却至0℃的分子4(9.92mmol)在无水DMF(80mL)中的悬浮液中快速添加0℃的 γ -苄基-L-谷氨酸N-羧基酐(26.11g,99.2mmol)在无水DMF(20mL)中的溶液。在0℃下搅拌24小时后,将新制备的分子A1(16.1g,49.6mmol)、HATU(18.9g,49.6mmol)和DIPEA(8.64mL,49.6mmol)在DMF(80mL)中的溶液添加到介质中,并将混合物从0℃至25℃搅拌3.5小时。将树脂过滤,依次用DMF(3x 100mL)、异丙醇(1x 100mL)和DCM(3x 100mL)洗涤。然后将获得的树脂用80:20 DCM/HFIP混合物(120mL)处理。在环境温度下搅拌30分钟后,将树脂过滤接着用DCM(3x 100mL)洗涤。减压蒸发溶剂,产生共聚氨基酸B24-1

[1696] 共聚氨基酸B24

[1697] 通过与用于共聚氨基酸B16的氢化步骤的方法类似的方法并利用在pH 12下50分钟的皂化步骤将其应用于共聚氨基酸B24-1(27.4g),获得共聚氨基酸B24。

[1698] 干提取物:14.1mg/g

[1699] DP(根据¹H NMR估算):14

[1700] 根据¹H NMR: $i=0.143$

[1701] 共聚氨基酸B24的计算平均摩尔质量为2899g/mol。

[1702] HPLC-有机SEC(PEG校准物):Mn=2300g/mol。

[1703] 实施例B25:共聚氨基酸B25-在末端被分子A22修饰且数均摩尔质量(Mn)为3050g/mol的聚-L-谷氨酸钠

[1704] 通过与用于制备共聚氨基酸B17的方法类似的方法并在氢解步骤之后使用四倍更大量的300g/L碳酸钠溶液沉淀聚合物将其应用于共聚氨基酸B18-1(30.0g)和分子A22(8.56g),获得共聚氨基酸B25。

[1705] 干提取物:23.7mg/g

[1706] DP(根据¹H NMR估算):24

[1707] 根据¹H NMR: $i=0.074$

[1708] 共聚氨基酸B25的计算平均摩尔质量为4743g/mol。

[1709] HPLC-有机SEC(PEG校准物):Mn=3050g/mol

[1710] 实施例B26:共聚氨基酸B26-在两个末端被分子A23修饰且数均摩尔质量(Mn)为3400g/mol的聚-L-谷氨酸钠

[1711] 通过与用于制备共聚氨基酸B25的方法类似的方法并将其应用于共聚氨基酸B17-1(25.78g)和分子A23(8.27g),获得共聚氨基酸B21。

[1712] 干提取物:11.8mg/g

[1713] DP(根据¹H NMR估算):24

[1714] 根据¹H NMR: $i=0.073$

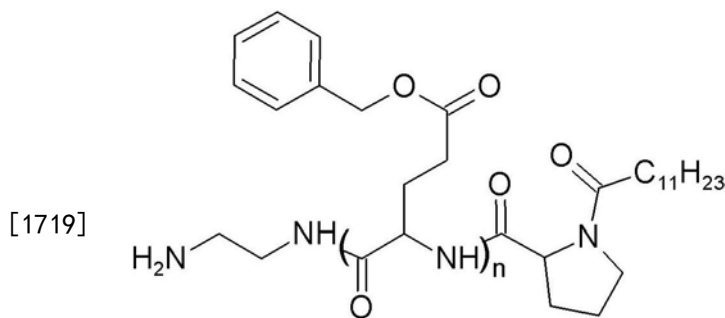
[1715] 共聚氨基酸B21的计算平均摩尔质量为4902g/mol。

[1716] HPLC-有机SEC(PEG校准物):Mn=3400g/mol

[1717] 实施例B27:共聚氨基酸B27-被分子A24(其中酯被脱保护)取代且数均摩尔质量

(Mn) 为2500g/mol的丁基四羧酸

[1718] 分子A24



$$i = 0.21, DP(n) = 4.75$$

[1720] 分子53:由N-Boc-乙二胺引发然后用分子2封端的 γ -苄基-L-谷氨酸N-羧基酐的聚合获得的产物。

[1721] 制备BocEDA (12.00g, 74.9mmol) 在DMF (12mL) 中的溶液。在反应容器中,将 γ -苄基-L-谷氨酸N-羧基酐 (78.87g, 300.0mmol) 溶于25℃的DMF (165mL) 中。然后将混合物搅拌直至完全溶解,冷却至-10℃,然后将BocEDA溶液快速引入。将反应介质在0℃下搅拌3小时,然后依次引入DMF (100mL)、分子2 (26.73g, 89.88mmol)、HOP0 (9.99g, 89.88mmol) 和EDC (17.23g, 89.88mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌1小时,从0℃至20℃搅拌2小时,然后在20℃下搅拌16小时。然后在搅拌下将其倒在1:1 2-丙醇/H₂O溶液 (10V) 上。3小时后,将白色沉淀物在烧结过滤器上过滤,用1:1 2-丙醇/H₂O混合物 (2x 360mL) 洗涤,并在30℃下减压干燥。

[1722] 产量:70g (71%)

[1723] ¹H NMR (TFA-d, ppm): 0.99 (3H); 1.34-1.59 (16H); 1.68-2.85 (36H); 3.52-3.62 (2H); 3.79-3.99 (4H); 4.70-4.92 (5.75H); 5.20-5.38 (9.5H); 7.36-7.52 (23.75H)。

[1724] DP (根据¹H NMR估算): 4.75

[1725] 分子53的计算平均摩尔质量为1481.0g/mol。

[1726] 分子A24

[1727] 通过与用于制备分子A13的方法类似的方法并将其应用于分子53 (34.00g, 22.96mmol), 获得盐酸盐形式的分子A24的白色固体。

[1728] 产量:29.40g (90%)

[1729] ¹H NMR (TFA-d, ppm): 1.00 (3H); 1.35-1.61 (16H); 1.79-1.93 (2H); 2.05-2.90 (25H); 3.53-3.65 (2H); 3.79-4.02 (4H); 4.74-4.94 (5.75H); 5.20-5.43 (9.5H); 7.32-7.58 (23.75H)。

[1730] DP (根据¹H NMR估算): 4.75

[1731] 盐酸盐形式的分子A13的计算平均摩尔质量为1417.2g/mol。

[1732] 共聚氨基酸B27-1:

[1733] 通过与用于制备共聚氨基酸B15-1的方法类似的方法并将其应用于分子A24 (11.9g, 8.40mmol) 和BTCA (0.41g, 1.75mmol) 在DMF中的溶液, 在30℃下减压干燥后获得白色固体。

[1734] 共聚氨基酸B27

[1735] 通过与用于制备共聚氨基酸B15的方法类似的方法并在超滤步骤前在氢气压力(6bar)下利用在pH 12下1小时的皂化步骤将其应用于共聚氨基酸B27-1(9.31g, 1.64mmol),获得共聚氨基酸B27。

[1736] 干提取物:19.9mg/g

[1737] DP(根据¹H NMR估算):4.75

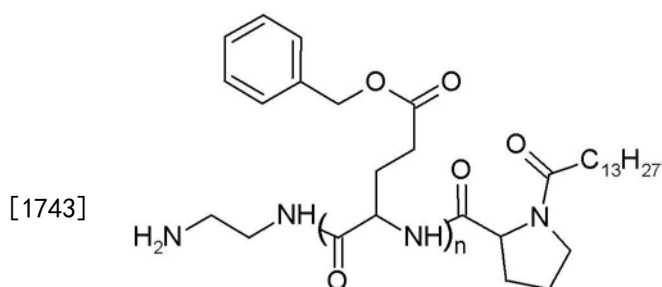
[1738] 根据¹H NMR: $i=3.7$

[1739] 共聚氨基酸B27的计算平均摩尔质量为4085.8g/mol。

[1740] HPLC-有机SEC(PEG校准物): $M_n=2500g/mol$ 。

[1741] 实施例B28:共聚氨基酸B28-被分子A25(其中酯被脱保护)取代且数均摩尔质量(M_n)为2200g/mol的丙三羧酸

[1742] 分子A25



$i=0.19$, $DP(n)=5.15$

[1744] 分子54:由N-Boc-乙二胺引发然后用分子A1封端的 γ -苄基-L-谷氨酸N-羧基酐的聚合获得的产物。

[1745] 通过与用于制备分子53的方法类似的方法并将其应用于BocEDA(6.00g, 37.45mmol)、 γ -苄基-L-谷氨酸N-羧基酐(39.44g, 150.00mmol)和分子A1(14.63g, 44.94mmol),获得分子54的白色固体。

[1746] 产量:23.71g(40%)

[1747] ¹H NMR(CDC1₃, ppm):0.87(3H);1.12-2.76(57.6H);3.06-4.50(12.15H);4.90-5.25(10.3H);5.91-8.49(32.9H)。

[1748] DP(根据¹H NMR估算):5.15

[1749] 分子54的计算平均摩尔质量为1596.8g/mol。

[1750] 分子A25

[1751] 通过与用于制备分子A13的方法类似的方法并将其应用于分子54(23.29g, 14.59mmol),获得盐酸盐形式的分子A25的半透明固体。

[1752] 产量:19.08g(85%)

[1753] ¹H NMR(CDC1₃, ppm):0.87(3H);1.17-1.32(20H);1.48-1.63(2H);1.69-2.78(29.6H);3.15-4.40(12.15H);4.89-5.18(10.3H);7.06-9.13(31.9H)。

[1754] DP(根据¹H NMR估算):5.15

[1755] 盐酸盐形式的分子A25的计算平均摩尔质量为1533.1g/mol。

[1756] 共聚氨基酸B28-1:

[1757] 通过与用于制备共聚氨基酸B15-1的方法类似的方法并将其应用于分子A25 (3.93g, 2.56mmol) 和丙三羧酸 (TCA, 125.2mg, 0.71mmol) 在DMF中的溶液, 在30°C下减压干燥后获得白色固体。

[1758] 共聚氨基酸B28

[1759] 通过与用于制备共聚氨基酸B15的方法类似的方法并在超滤步骤前利用在pH 12下1小时的皂化步骤将其应用于共聚氨基酸B28-1 (2.98g, 0.65mmol), 获得共聚氨基酸B28。

[1760] 干提取物: 25.8mg/g

[1761] DP (根据¹H NMR估算): 5.15

[1762] 根据¹H NMR: $i = 3.0$

[1763] 共聚氨基酸B28的计算平均摩尔质量为3559.2g/mol。

[1764] HPLC-有机SEC (PEG校准物): $M_n = 2200\text{g/mol}$ 。

[1765] 实施例B29: 共聚氨基酸B29-被分子A12 (其中酯被脱保护) 取代且数均摩尔质量 (M_n) 为2000g/mol的4,7,10-三氧杂-1,13-十三烷二胺 (TOTA)

[1766] 共聚氨基酸B29-1:

[1767] 向环境温度的分子A12 (3.70g, 1.98mmol) 在氯仿 (31mL) 中的溶液中依次添加HOBt (304mg, 1.98mmol) 和4,7,10-三氧杂-1,13-十三烷二胺 (TOTA, 208mg, 0.94mmol)。将混合物冷却至0°C, 然后添加EDC (380mg, 1.98mmol)。将反应介质在0°C下搅拌15分钟, 然后在环境温度下搅拌18小时。将有机相用0.1N NaOH水溶液 (2x 28mL) 洗涤, 并将有机相在Na₂SO₄上干燥, 过滤并减压浓缩。将获得的固体溶于CHCl₃ (40mL) 中, 并将溶液在搅拌下逐滴添加到IPE (400mL) 中。在不搅拌的情况下, 将悬浮液放置在冰浴中17小时。将悬浮液在25°C下以3200rpm离心10分钟。除去无色上清液, 并将获得的固体减压浓缩。

[1768] 产量: 4.59g (定量)

[1769] ¹H NMR (CDCl₃, ppm): 0.88 (12H); 1.12-1.58 (192H); 1.58-2.17 (48H); 2.17-2.62 (44H); 3.08 (2H); 3.13-3.38 (6H); 3.48 (4H); 3.53-3.66 (12H); 3.74-3.83 (4H); 3.92 (2H); 4.00-4.12 (4H); 4.12-4.33 (10H); 4.37 (2H); 6.72-6.84 (4H); 7.06 (2H); 7.31 (2H); 7.52 (2H); 7.82 (2H); 7.94 (2H); 8.57-8.69 (4H)。

[1770] 共聚氨基酸B29

[1771] 将分子B29-1 (3.67g, 0.93mmol) 溶于TFA (11.5mL) 中并将溶液在环境温度下搅拌6小时。将溶液逐滴倒在5°C的IPE (18mL) 上, 然后添加水 (18mL)。在搅拌的情况下, 将悬浮液放置在冰浴中15小时。将悬浮液过滤并用IPE (10mL) 和水 (2x 10mL) 研磨。将残余物减压干燥, 然后溶于1N NaOH溶液 (56mL) 中, 并定期添加1N NaOH以将pH保持在7。将溶液用水稀释至理论值20g/L, 然后通过先后用0.9%NaCl溶液和水进行超滤来纯化, 直至渗透液的导电率小于50μS/cm。将获得的溶液在0.2μm过滤器上过滤并保存在2-8°C下。

[1772] 干提取物: 8.0mg/g

[1773] 共聚氨基酸B29的计算平均摩尔质量为3520g/mol。

[1774] HPLC-有机SEC (PEG校准物): $M_n = 2000\text{g/mol}$ 。

[1775] 实施例B30: 共聚氨基酸B30-被分子A26 (其中酯被脱保护) 取代且数均摩尔质量 (M_n) 为2100g/mol的丙三羧酸

[1776] 共聚氨基酸B30-1:通过与用于制备共聚氨基酸B15-1的方法类似的方法并将其应用于分子A26 (10.87g, 11.33mmol) 和丙三羧酸 (TCA, 0.605g, 3.43mmol) 在DMF中的溶液, 在50:50 H₂O/MeCN混合物 (10V) 中2次连续沉淀产物在DMF中的溶液, 过滤, 用50:50 H₂O/MeCN混合物研磨, 随后在30°C下减压干燥之后, 获得白色固体。

[1777] 共聚氨基酸B30

[1778] 将共聚氨基酸B30-1 (8.53g, 2.95mmol) 溶于TFA (30mL) 中, 并将溶液在环境温度下搅拌3小时, 然后在搅拌下逐滴倒在水 (300mL) 上。1小时后, 通过过滤回收白色沉淀, 用水研磨并减压干燥。然后通过添加1N氢氧化钠水溶液将pH调节至7, 将获得的固体溶于水 (350mL) 中。将溶液在0.2 μ m过滤器上过滤, 然后通过先后用0.9%NaCl溶液和水进行超滤来纯化, 直至渗透液的导电率小于50 μ S/cm。将获得的溶液在0.2 μ m过滤器上过滤并保存在2-8°C下。

[1779] 干提取物:28.8mg/g

[1780] 共聚氨基酸B30的摩尔质量为2585g/mol。

[1781] HPLC-有机SEC (PEG校准物) :Mn=2100g/mol。

[1782] 实施例B31:共聚氨基酸B31-在末端被分子A27 (其中酯被脱保护) 修饰且数均摩尔质量 (Mn) 为3800g/mol的聚-L-谷氨酸钠

[1783] 通过与用于制备共聚氨基酸B16的方法类似的方法并将其应用于共聚氨基酸B18-1 (28.6g) 和分子A27 (6.799g), 获得共聚氨基酸B31。

[1784] 干提取物:20.5mg/g

[1785] DP (根据¹H NMR估算) :24

[1786] 根据¹H NMR: i=0.075

[1787] 共聚氨基酸B31的计算平均摩尔质量为4591g/mol。

[1788] HPLC-有机SEC (PEG校准物) :Mn=3800g/mol

[1789] 部分C:组合物

[1790] 实施例C1:pH 6.6的含间甲酚 (29mM) 和甘油 (174mM) 的0.6mg/mL普兰林肽溶液的制备

[1791] 通过将购自Ambiopharm的粉末形式的普兰林肽溶解来制备5mg/mL浓缩普兰林肽溶液。将该溶液添加到赋形剂 (间甲酚、甘油) 的浓缩溶液中, 以获得目标最终浓度。通过添加NaOH/HCl将最终pH调节至pH 6.6。

[1792] 实施例C2:pH 6.6的含共聚氨基酸B6、间甲酚 (29mM) 和甘油 (174mM) 的0.6mg/mL普兰林肽溶液的制备

[1793] 通过将赋形剂 (间甲酚、甘油) 的浓缩溶液添加到共聚氨基酸B6的浓缩溶液中来制备共聚氨基酸B6和赋形剂的浓缩溶液。

[1794] 将pH 4的5mg/mL浓缩普兰林肽溶液添加到该共聚氨基酸B6和赋形剂的浓缩溶液中, 以获得最终组合物2-1至2-5 (表1)。通过添加NaOH/HCl将最终pH调节至pH 6.6。

溶液	B6/普兰林肽比	共聚氨基酸 B6 浓度		溶液的视觉外观
	mol/mol	mg/mL	mM	
C1	-	-	-	澄清
C2-1	1.5	1.2	0.23	澄清
C2-2	2	1.6	0.30	澄清
C2-3	2.5	2.0	0.38	澄清
C2-4	3	2.3	0.46	澄清
C2-5	4	3.1	0.61	澄清

[1796] 表1:在不同的共聚氨基酸B6浓度下,pH 6.6的普兰林肽溶液的组成和视觉外观。

[1797] 实施例C3:pH 6.6的含根据本发明的不同共聚氨基酸、间甲酚(29mM)和甘油(174mM)的0.6mg/mL普兰林肽溶液的制备

[1798] 通过与实施例C2中所述的方案类似的方案,获得pH 6.6的含根据本发明的不同共聚氨基酸、间甲酚(29mM)和甘油(174mM)的0.6mg/mL普兰林肽溶液C3-1至C3-26。

溶液	共聚氨基酸	共聚氨基酸浓度		共聚氨基酸/普兰林肽的比率	溶液的视觉外观
		mg/mL	mM	mol/mol	
C3-1	B2	3.9	0.75	5	澄清
		7.9	1.5	10	澄清
		11.8	2.28	15	澄清
C3-2	B3	7.5	1.5	10	澄清
		11.3	2.3	15	澄清
C3-3	B5	1.5	0.3	2	澄清
		2.3	0.45	3	澄清
		3	0.6	4	澄清

[1800]	C3-4	B4	5.3	1.53	10	澄清
	C3-6	B9	1.8 2.6	0.3 0.46	2 3	澄清 澄清
	C3-7	B16	6.2	1.3	8	澄清
	C3-8	B17	5.6	1.2	8	澄清
	C3-9	B19	6.4	1.3	8	澄清
	C3-10	B20	11.2	2.3	15	澄清
	C3-11	B21	3.9	0.76	5	澄清
	C3-13	B23	4.0	0.76	5	澄清
	C3-14	B24	4.4	1.5	10	澄清
	C3-15	B25	3.8	0.8	5	澄清
	C3-16	B26	2.6	0.52	3	澄清
	C3-17	B1	15.3	2.28	15	澄清
	C3-18	B14	2.1	0.30	2	澄清
	C3-19	B14	2.9	0.42	3	澄清
	C3-20	B19	6	1.21	8	澄清
	C3-21	B23	12	2.31	15	澄清
	C3-22	B27	3.1	0.76	5	澄清
	C3-23	B28	1.1	0.3	2	澄清
	C3-24	B29	1.1	0.3	2	澄清
	C3-25	B30	0.8	0.3	2	澄清
C3-26	B31	10.5	2.3	15	澄清	

[1801] 表2a:在存在不同的共聚氨基酸的情况下,pH 6.6的0.6mg/mL普兰林肽溶液的组成和视觉外观。

[1802] 实施例C4:pH 6.6的含间甲酚(29mM)、甘油(174mM)和氯化锌(229uM)的0.6 mg/mL普兰林肽和100 IU/mL人胰岛素溶液的制备

[1803] 将5mg/mL浓缩普兰林肽溶液C1添加到赋形剂(间甲酚、甘油、氯化锌)的浓缩溶液中。通过将购自Amphastar的粉末形式的人胰岛素溶解来制备500IU/mL人胰岛素溶液。将该溶液加入普兰林肽和赋形剂的浓缩溶液中,以获得所需的最终浓度。通过添加NaOH/HCl将最终pH调节至pH 6.6。

[1804] 实施例C5:pH 6.6的含共聚氨基酸B6、间甲酚(29mM)、甘油(174mM)和氯化锌(229uM)的0.6mg/mL普兰林肽和100IU/mL人胰岛素溶液的制备

[1805] 通过将赋形剂(间甲酚、甘油、氯化锌)的浓缩溶液添加到共聚氨基酸B6的浓缩溶液中来制备共聚氨基酸B6和赋形剂的浓缩溶液。

[1806] 先后将pH 4的5mg/mL浓缩普兰林肽溶液和500 IU/mL人胰岛素溶液添加到共聚氨基酸B6和赋形剂的浓缩溶液中,以获得所需的最终组合物(表3)。通过添加NaOH/HCl将最终pH调节至pH 6.6。

[1807] 根据以上方案制备溶液C5-1至C5-5。

[1808]

溶液	B6/普 兰林肽比率	共聚氨基酸 B6 浓度		溶液的视觉外观
	mol/mol	mg/mL	mM	
C4	-	-	-	混浊
C5-1	1.5	1.2	0.23	澄清
C5-2	2	1.6	0.30	澄清
C5-3	2.5	2.0	0.38	澄清
C5-4	3	2.3	0.46	澄清
C5-5	4	3.1	0.61	澄清

[1809] 表3:在不同的共聚氨基酸B6浓度下,pH 6.6的0.6 mg/mL普兰林肽和人胰岛素溶液的组成和视觉外观。

[1810] 实施例C6:pH 6.6的含根据本发明的不同共聚氨基酸、间甲酚(29mM)、甘油(174mM)和氯化锌(229 μ M)的0.6mg/mL普兰林肽和100IU/mL人胰岛素溶液的制备

[1811] 通过与实施例C5类似的方法,获得pH 6.6的含根据本发明的共聚氨基酸、间甲酚(29mM)、甘油(174mM)和氯化锌(229 μ M)的0.6mg/mL普兰林肽和100IU/mL人胰岛素溶液。

[1812] 根据以上方案制备溶液C6-1至3以及C6-6至C6-9。

溶液	共聚氨基酸	共聚氨基酸浓度		共聚氨基酸 /普兰林肽的比 率	溶液的视觉外观
		mg/mL	mM	mol/mol	
C6-1	B2	3.9	0.75	5	澄清
		7.9	1.5	10	澄清
C6-2	B3	7.5	1.5	10	澄清
		11.3	2.30	15	澄清
C6-3	B5	1.5	0.3	2	澄清
		2.3	0.45	3	澄清
		3	0.6	4	澄清
C6-6	B9	1.8	0.3	2	澄清
		2.6	0.46	3	澄清
C6-7	B1	15.3	2.28	15	澄清
C6-8	B14	2.9	0.42	3	澄清
C6-9	B23	9.6	1.8	12	澄清
C6-10	B27	3.1	0.76	5	澄清
C6-11	B28	1.6	0.46	3	澄清
C6-12	B29	1.6	0.46	3	澄清
C6-13	B30	1.2	0.46	3	澄清
C6-14	B31	13.8	3	20	澄清

[1814] 表4a:在存在不同的共聚氨基酸的情况下,pH 6.6的0.6mg/mL普兰林肽和100IU/mL人胰岛素溶液的组成和视觉外观。

[1815] 实施例C7:pH 6.6的含共聚氨基酸B2、间甲酚(29mM)、甘油(174mM)、氯化钠和任选的氯化锌的0.6mg/mL普兰林肽溶液的制备

[1816] 通过将赋形剂(间甲酚、甘油、NaCl、氯化锌)的浓缩溶液添加到共聚氨基酸B2的浓缩溶液中来制备共聚氨基酸B2和赋形剂的浓缩溶液。

[1817] 将pH 4的5mg/mL浓缩普兰林肽溶液添加到该共聚氨基酸B2和赋形剂的浓缩溶液中,以获得最终组合C7-1至C7-10(表5)。通过添加NaOH/HCl将最终pH调节至pH 6.6。

溶液	共聚氨基酸	共聚氨基酸浓度		共聚氨基酸 /普兰林肽的比率	[NaCl] (mM)	[ZnCl ₂] (mM)	溶液的 视觉外观
		mg/mL	mM				
[1818] C7-1	B2	2.4	0.46	3	50	-	澄清
C7-2	B2	2.4	0.46	3	100	-	澄清
C7-3	B2	2.4	0.46	3	50	0.5	澄清
C7-4	B2	2.4	0.46	3	50	1	澄清
C7-5	B2	2.4	0.46	3	-	1	澄清

[1819] 表5:在存在共聚氨基酸B2以及任选的氯化钠和氯化锌的情况下,pH 6.6的0.6mg/mL普兰林肽溶液的组成和视觉外观。

溶液	共聚氨基酸	共聚氨基酸浓度		共聚氨基酸 /普兰林肽的比率	[NaCl] (mM)	[ZnCl ₂] (mM)	溶液的 视觉外观
		mg/mL	mM				
[1820] C7-6	B2	6.3	1.2	8	25	-	澄清
C7-7	B2	4.7	0.9	6	25	1	澄清
[1821] C7-8	B2	3.9	0.76	5	50	-	澄清
C7-10	B2	2.4	0.46	3	100	-	澄清

[1822] 表5a:在存在共聚氨基酸B2、氯化钠和任选的氯化锌的情况下,pH 6.6的0.6mg/mL普兰林肽溶液的组成和视觉外观。

[1823] 实施例C8:pH 6.6的含根据本发明的不同共聚氨基酸、间甲酚(29mM)、甘油(174mM)、NaCl和氯化锌的0.6mg/mL普兰林肽溶液的制备

[1824] 通过与实施例C7中所述的方案类似的方案,获得pH 6.6的含根据本发明的不同共聚氨基酸、间甲酚(29mM)和甘油(174mM)、任选的氯化钠和氯化锌的0.6mg/mL普兰林肽溶液C8-1至C8-4以及C8-9a、C8-10a和C8-11。

[1825]	溶液	共聚氨基酸	共聚氨基酸浓度		共聚氨基酸/普兰林肽的比率	[NaCl] (mM)	[ZnCl ₂] (mM)	溶液的视觉外观
			mg/mL	mM				
	C8-1	B1	15.3	2.28	15	100	-	澄清
	C8-2	B1	15.3	2.28	15	100	1	澄清
	C8-3	B1	15.3	2.28	15	100	2	澄清
[1826]	C8-4	B3	11.3	2.3	15	100	-	澄清
	C8-9a	B20	11.2	2.3	15	25	1	澄清
	C8-10a	B21	3.9	0.76	5	25	-	澄清
	C8-11	B21	3.9	0.76	5	25	1	澄清

[1827] 表6a:在存在不同的共聚氨基酸、氯化钠和任选的氯化锌的情况下,pH 6.6的0.6mg/mL普兰林肽溶液的组成和视觉外观。

[1828] 实施例C8a:pH 6.6的含根据本发明的不同共聚氨基酸、间甲酚(29mM)、甘迪(174mM)和NaCl(50mM)的0.6mg/mL普兰林肽溶液的制备

[1829] 通过与实施例C7中所述的方案类似的方案,获得pH 6.6的含根据本发明的不同共聚氨基酸、间甲酚(29mM)和甘油(174mM)、氯化钠的0.6mg/mL普兰林肽溶液C8a-1至C8a-10。

溶液	共聚氨基酸	共聚氨基酸浓度		共聚氨基酸/普兰林肽的比率	[NaCl] (mM)	溶液的视觉外观
		mg/mL	mM			
[1830] C8a-1	B16	6.2	1.3	8	50	澄清
C8a-2	B17	2.8	0.61	4	50	澄清
C8a-3	B19	6.4	1.3	8	50	澄清
C8a-4	B20	6.0	1.2	8	25	澄清
C8a-7	B23	4.0	0.76	5	25	澄清
C8a-8	B24	2.2	0.76	5	50	澄清
C8a-9	B14	2.1	0.30	2	25	澄清
[1831] C8a-10	B19	6	1.21	8	50	澄清

[1832] 表6c: 在存在不同的共聚氨基酸、氯化钠的情况下, pH 6.6的0.6mg/mL普兰林肽溶液的组成和视觉外观。

[1833] 实施例C9: 含共聚氨基酸B2、间甲酚 (29mM)、甘油 (174mM)、氯化钠 (50mM) 和氯化锌 (1mM) 的0.6mg/mL普兰林肽和100IU/mL人胰岛素溶液的制备

[1834] 通过将赋形剂(间甲酚、甘油、氯化钠、氯化锌)的浓缩溶液添加到共聚氨基酸B2的浓缩溶液中来制备共聚氨基酸B2和赋形剂的浓缩溶液。

[1835] 先后将pH 4的5mg/mL浓缩普兰林肽溶液和500IU/mL人胰岛素溶液添加到该共聚氨基酸B2和赋形剂的浓缩溶液中, 以获得所需的最终组合物。通过添加NaOH/HCl将最终pH调节至pH 6.6。

[1836] 根据以上方制备溶液C9。

[1837] 实施例C10: 含根据本发明的不同共聚氨基酸、间甲酚 (29mM)、甘油 (174mM) 以及不同的氯化钠和氯化锌浓度的0.6mg/mL普兰林肽和100IU/mL人胰岛素溶液的制备

[1838] 通过与实施例C9类似的方法, 获得pH 6.6的含根据本发明的不同共聚氨基酸、间甲酚 (29mM)、甘油 (174mM)、氯化钠和氯化锌的0.6mg/mL普兰林肽和100IU/mL人胰岛素溶液。

[1839] 根据以上方案制备溶液C9以及C10-1至C10-7。

[1840]	溶液	共聚氨基酸	共聚氨基酸浓度	普兰林肽的比率	[NaCl]	[ZnCl ₂]	溶液的视觉外观	
			mg/mL	mM	(mM)	(mM)		
	C9	B2	2.4	0.46	3	50	1*	澄清
	C10-1	B1	15.3	2.28	15	100	-*	澄清
	C10-2	B1	15.3	2.28	15	100	1*	澄清
[1841]	C10-3	B1	15.3	2.28	15	100	2*	澄清
	C10-4	B3	11.3	2.3	15	100	-*	澄清
	C10-5	B3	11.3	2.3	15	100	1*	澄清
	C10-6	B19	6	1.21	8	50	-*	澄清
	C10-7	B23	6	1.15	8	25	-*	澄清

[1842] 表7a:在存在不同的共聚氨基酸、氯化钠和氯化锌的情况下,pH 6.6的0.6mg/mL普兰林肽和100IU/mL胰岛素溶液的组成和视觉外观。

[1843] *包含来自100IU/mL人胰岛素溶液的0.23mM ZnCl₂的组合物

[1844] 实施例C11:通过ThT测量的混合物和原纤化的视觉观察结果

[1845] 原理

[1846] 肽的稳定性较差,可能导致形成淀粉样原纤维(被定义为组织化的大分子结构)。这些原纤维可能会导致在样品中形成凝胶。

[1847] 使用硫黄素T(ThT)荧光监测测试来分析溶液的物理稳定性。硫黄素是一种小分子探针,它在与淀粉样类型原纤维结合时具有特征性荧光信号(Naiki等人(1989) Anal. BioChem. 177, 244-249; LeVine (1999) Methods. Enzymol. 309, 274-284)。

[1848] 该方法使得可以监测未稀释溶液中低ThT浓度的原纤维形成。该监测在加速稳定性条件下进行:在搅拌和37°C下。

[1849] 实验条件

[1850] 样品在开始测量之前制备。在相关的实施例中描述了每种组合物的制备。使用浓缩储备溶液将硫黄素T添加到组合物中,以使组合物的稀释可以忽略不计。组合物中的硫黄素T浓度包括2 μ M。

[1851] 将150 μ L体积的组合物引入96孔板的孔中。在同一块板中的三个测试(一式三份)中分析每种组合物。将板用透明膜密封,以防止组合物蒸发。

[1852] 然后将该板放置在板读取器(EnVision 2104 Multilabel,Perkin Elmer)的外壳中。将温度设定为37 $^{\circ}$ C,并施加1mm振幅、960rpm的侧向搅拌。

[1853] 随时间推移用442nm的激发波长和482nm的发射波长读取每个孔中的荧光强度。

[1854] 通过间隔(被称为潜伏期)后荧光的显著增加来传达原纤化过程。

[1855] 对于每个孔,该间隔以图形方式被确定为荧光信号的基线与荧光曲线(作为在荧光的初始显著增加期间确定的时间的函数)的斜率之间的交点。所报告的潜伏期的值对应于在三个孔上进行的潜伏期测量的平均值。

[1856] 图形确定的示例如图1所示。

[1857] 在该图中,通过监测硫黄素T的荧光来确定潜伏期(LT)在曲线(y轴为荧光值(单位为任意单位),x轴为时间(单位为分钟))上以图形方式表示。

[1858] 实施例CA1:在存在不同浓度的共聚氨基酸B6的情况下,pH 6.6的0.6mg/mL普兰林肽溶液的稳定性

溶液	B6/普兰林肽比	共聚氨基酸 B6 浓度		迟延时间 (小时)
	mol/mol	mg/mL	mM	
C1	-	-	-	1
[1859] C2-1	1.5	1.2	0.23	>20
C2-2	2	1.6	0.30	>60
C2-3	2.5	2.0	0.38	>60
C2-4	3	2.3	0.46	>60
C2-5	4	3.1	0.61	>60

[1860] 表8:通过ThT测量的溶液C1以及C2-1至C2-5的迟延时间。

[1861] 不含共聚氨基酸的pH 6.6的普兰林肽溶液(C1)的迟延时间短;含共聚氨基酸B6的溶液的迟延时间更长。

[1862] 实施例CA2:在存在不同的共聚氨基酸的情况下,pH 6.6的0.6mg/ml普兰林肽溶液的稳定性

溶液	共聚氨基酸	共聚氨基酸浓度		共聚氨基酸/普兰林肽的比率	延迟时间(小时)	
		mg/mL	mM	mol/mol		
[1863] C3-1	B2	3.9	0.75	5	5>t>3	
		7.9	1.5	10	10>t>7	
		11.8	2.28	15	>30	
C3-2	B3	7.5	1.5	10	>2	
		11.3	2.3	15	5>t>4	
C3-3	B5	1.5	0.3	2	>10	
		2.3	0.45	3	>30	
		3	0.6	4	>50	
C3-4	B4	5.3	1.53	10	>40	
C3-6	B9	1.8	0.3	2	>20	
		2.6	0.46	3	>50	
[1864]	C3-15	B25	3.8	0.8	5	>30
	C3-16	B26	2.6	0.52	3	>30
	C3-22	B27	3.1	0.76	5	>30
	C3-23	B28	1.1	0.3	2	>30
	C3-24	B29	1.1	0.3	2	>45
	C3-25	B30	0.8	0.3	2	>40

[1865] 表9a:通过ThT测量组合物C3-1至C3-4以及C3-6、C3-15和16的延迟时间。

[1866] 不含共聚氨基酸的pH 6.6的普兰林肽溶液(C1)的延迟时间短。在测试条件下,根据本发明的共聚氨基酸可以获得大于2小时的延迟时间。

[1867] 实施例CA3:在存在不同浓度的共聚氨基酸B6的情况下,pH 6.6的0.6mg/ml普兰林肽和100IU/mL人胰岛素溶液的稳定性

溶液	B6/普兰林肽比 率	共聚氨基酸 B6 浓度		迟延时间 (小时)
	mol/mol	mg/mL	mM	
C4	-	-	-	*
C5-1	1.5	1.2	0.23	>1
C5-2	2	1.6	0.30	>5
C5-3	2.5	2.0	0.38	>10
C5-4	3	2.3	0.46	>10
C5-5	4	3.1	0.61	>10

[1869] 表10:通过ThT测量的组合物C5-1至C5-5的迟延时间。

[1870] *由于溶液混浊而无法测量迟延时间

[1871] 一种不含共聚氨基酸的pH 6.6的0.6mg/ml普兰林肽和100IU/mL人胰岛素溶液是混浊的(C4)。在存在共聚氨基酸B6的情况下,澄清的pH 6.6的0.6mg/ml普兰林肽和100IU/mL人胰岛素溶液的迟延时间在B6/普兰林肽的摩尔比包括1.5时大于1小时,在B6/普兰林肽的摩尔比大于2.5时潜在地大于10小时。

[1872] 实施例CA4:在存在不同的共聚氨基酸的情况下,pH 6.6的0.6mg/ml普兰林肽和100IU/mL人胰岛素溶液的稳定性

溶液	共聚氨基酸	共聚氨基酸浓度		共聚氨基酸 /普兰林肽的比 率	迟延时间 (小时)
		mg/mL	mM		
C6-1	B2	3.9	0.75	5	5>t>3
		7.9	1.5	10	>5
C6-2	B3	7.5	1.5	10	>3
C6-3	B5	1.5	0.3	2	>3
		2.3	0.45	3	>5
		3	0.6	4	>5
C6-6	B9	1.8	0.3	2	>2
		2.6	0.46	3	>5

[1874] 表11a:通过ThT测量组合物C6-1至C6-3以及C6-6的迟延时间。

[1875] pH 6.6的普兰林肽和人胰岛素溶液(C4)是混浊的。在测试条件下,共聚氨基酸可以获得大于2小时的迟延时间。

[1876] 实施例CA5:pH 6.6的含共聚氨基酸B2、间甲酚(29mM)、甘油(174mM)、任选的氯化

钠和氯化锌的0.6mg/mL普兰林肽溶液的稳定性

[1877]	溶液	共聚氨基酸	共聚氨基酸浓度	共聚氨基酸/普兰林肽的比率	[NaCl]	[ZnCl ₂]	延迟时间 (小时)
			mg/mL	mM	(mM)	(mM)	
	C3-1	B2	3.9	0.75	5	-	5>t>3
	C7-1	B2	2.4	0.46	3	50	>15
[1878]	C7-2	B2	2.4	0.46	3	100	35>t>25
	C7-3	B2	2.4	0.46	3	50	>25
	C7-4	B2	2.4	0.46	3	50	>40
	C7-5	B2	2.4	0.46	3	-	>5

[1879] 表12:通过ThT测量组合物C3-1以及C7-1至C7-5的延迟时间

[1880] 不含共聚氨基酸的pH 6.6的普兰林肽溶液 (C1) 的延迟时间短;与不含盐和锌的含B2/普兰林肽的溶液C3-1相比,将盐单独或与氯化锌组合添加到含共聚氨基酸B2的溶液中获得明显更长的延迟时间。

[1881] 实施例CA5a:pH 6.6的含共聚氨基酸B2、间甲酚 (29mM)、甘油 (174mM)、任选的氯化钠和氯化锌的0.6mg/mL普兰林肽溶液的稳定性

溶液	共聚氨基酸	共聚氨基酸浓度		共聚氨基酸/普兰林肽的比率	[NaCl]	[ZnCl ₂]	迟延时间(小时)
		mg/mL	mM		(mM)	(mM)	
[1882] C3-1	B2	7.9	1.5	10	-	-	10>t>7
C7-6	B2	6.3	1.2	8	25	-	>30
C7-7	B2	4.7	0.9	6	25	1	>30
C7-8	B2	3.9	0.76	5	50	-	>30
C7-4	B2	2.4	0.46	3	50	1	>40
[1883] C7-2	B2	2.4	0.46	3	100	-	>30

[1884] 表12a:通过ThT测量组合物C3-1以及C7-2、C7-4和C7-6至C7-8的迟延时间。

[1885] 在含B2的溶液中单独或与氯化锌组合添加盐可以降低共聚氨基酸B2/普兰林肽的比率,并且可以获得大于30小时的迟延时间。

[1886] 实施例CA6:pH 6.6的含根据本发明的不同共聚氨基酸、间甲酚(29mM)、甘油(174mM)、任选的NaCl和氯化锌的0.6mg/mL普兰林肽溶液的稳定性

[1887]

溶液	共聚氨基酸	共聚氨基酸浓度		共聚氨基酸/普兰林肽的比率	[NaCl]	[ZnCl ₂]	延迟时间(小时)
		mg/mL	mM		(mM)	(mM)	
C3-17	B1	15.3	2.28	15	-	-	<1
C8-1	B1	15.3	2.28	15	100	-	>3
C8-2	B1	15.3	2.28	15	100	1	>10
C8-3	B1	15.3	2.28	15	100	2	>14
C3-2	B3	11.3	2.3	15	-	-	<5
C8-4	B3	11.3	2.3	15	100	-	>20
C3-10	B20	11.2	2.3	15	-	-	<5
C8-9a	B20	11.2	2.3	15	25	1	>30
C3-11	B21	3.9	0.76	5	-	-	<6
C8-10a	B21	3.9	0.76	5	25	-	>20
C8-11	B21	3.9	0.76	5	25	1	>30

[1888] 表13a:通过ThT测量组合物C8-1至C8-4、C8-9a、C8-10a、C8-11以及C3-2、C3-10、C3-11和C3-17的延迟时间。

[1889] 与用不含盐或锌的溶液获得的延迟时间相比,在含共聚氨基酸的溶液中单独或与氯化锌组合添加盐可以显著增加延迟时间。

[1890] 实施例CA6a:pH 6.6的含根据本发明的不同共聚氨基酸、间甲酚(29mM)、甘油(174mM)和任选的NaCl(25或50mM)的0.6mg/mL普兰林肽溶液的稳定性

[1891]

溶液	共聚氨基酸	共聚氨基酸浓度		共聚氨基酸/普兰林肽的比率	[NaCl] (mM)	延迟时间 (小时)
		mg/mL	mM			
C3-7	B16	6.2	1.3	8	-	<10
C8a-1	B16	6.2	1.3	8	50	>30
C3-8	B17	5.6	1.2	8	-	<15
C8a-2	B17	2.8	0.61	4	50	>30
C3-9	B19	6.4	1.3	8	-	<6
C8a-3	B19	6.4	1.3	8	50	>30
C3-13	B23	4.0	0.76	5	-	<15
C8a-7	B23	4.0	0.76	5	25	>30
C3-14	B24	4.4	1.5	10	-	<10
C8a-8	B24	2.2	0.76	5	50	>30
C3-18	B14	2.1	0.3	2	-	<35
C8a-9	B14	2.1	0.3	2	25	>60

[1892] 表13c:通过ThT测量组合物C3-7至C3-9、C3-13至C3-14、C3-18、C8a-1至C8a-3以及C8a-7至C8a-9的延迟时间。

[1893] 在含共聚氨基酸/普兰林肽的溶液中添加盐(25或50mM)可以降低共聚氨基酸/普兰林肽的比率,并且可以获得大于30小时的延迟时间。

[1894] 实施例CA7:含根据本发明的不同共聚氨基酸、间甲酚(29mM)、甘油(174mM)以及不同的氯化钠和氯化锌浓度的0.6mg/mL普兰林肽和100IU/mL人胰岛素溶液的物理稳定性

溶液	共聚氨基酸	共聚氨基酸浓度		共聚氨基酸 /普兰林肽 的比率	[NaCl] (mM)	[ZnCl ₂] (mM)	延迟时间 (小时)
		mg/mL	mM				
C6-1	B2	3.9	0.75	5	-	-*	<5
C9	B2	2.4	0.46	3	50	1*	>10
C6-7	B1	15.3	2.28	15	-	-*	<1
C10-1	B1	15.3	2.28	15	100	0.23	>4
C10-2	B1	15.3	2.28	15	100	1*	>9
C10-3	B1	15.3	2.28	15	100	2*	>10
C6-2	B3	2.8	0.3	15	-	-*	<4
C10-4	B3	11.3	2.3	15	100	0.23	>10
C10-5	B3	11.3	2.3	15	100	1.2*	>15

[1896] 表14a:通过ThT测量组合物C6-1、C6-2、C6-7、C9以及C10-1至C10-5的延迟时间。

[1897] *包含来自100IU/mL人胰岛素溶液的0.23mM ZnCl₂的组合物

[1898] 与用不含盐或锌的溶液获得的延迟时间相比,在含共聚氨基酸的溶液中添加氯化锌可以显著增加延迟时间。

[1899] 实施例CB1:在存在共聚氨基酸、间甲酚(29mM)、甘油(174mM)和不同NaCl浓度的情况下,pH 6.6的0.6mg/mL普兰林肽溶液在30℃下在小瓶和药盒中的物理稳定性。

[1900] 过滤(0.22μm)溶液C3-19、C8a-10和C3-20。将1mL溶液引入3mL自注入笔式玻璃药盒和3mL玻璃小瓶中。将药盒和小瓶在静态条件下放置在30℃的烘箱中,然后每2周观察一次。

溶液	共聚氨基酸	共聚氨基酸浓度	比率	NaCl	小瓶中 30℃下的物理稳定性 (周)	药盒中 30℃下的物理稳定性 (周)
		mg/mL				
[1901] C1	-	-	-	-	<7	-
C3-19	B14	2.9	3	-	-	>12
C8a-10	B19	6	6	50	>9	>12
C3-20	B23	12	15	-	>12	>12

[1902] 表15:在存在共聚氨基酸B14、B19和B23以及不同NaCl浓度的情况下,具有0.6mg/mL普兰林肽的组合物在30℃下在小瓶和药盒中的物理稳定性结果。

[1903] pH 6.6的0.6mg/mL普兰林肽溶液在30℃下在小瓶中的物理稳定性短于7周。在存在共聚氨基酸B19和B23(任选的NaCl)的情况下,pH 6.6的0.6mg/mL普兰林肽溶液在30℃下在小瓶中的物理稳定性大于9周。

[1904] 在存在共聚氨基酸和任选的盐的情况下,pH 6.6的0.6mg/mL普兰林肽溶液在30℃下在药盒中的物理稳定性大于12周。

[1905] 实施例CR2:在存在共聚氨基酸、间甲酚(29mM)、甘油(174mM)、氯化锌(229μM)和不同NaCl浓度的情况下,pH 6.6的0.6mg/mL普兰林肽和100U/mL人胰岛素溶液在30℃下在小瓶和药盒中的物理稳定性。

[1906] 过滤(0.22μm)溶液C6-8、C3-20、C10-6和C6-9。将1mL溶液引入3mL自注入笔式玻璃药盒和3mL玻璃小瓶中。将药盒和小瓶在静态条件下放置在30℃的烘箱中,然后每2周观察一次。

溶液	共聚氨基酸	共聚氨基酸浓度	比率	NaCl	药盒中 30℃下的物理稳定性 (周)
		mg/mL			
[1907] C6-8	B14	2.9	3	-	>12
C3-20	B19	6	6	-	>2
C10-6	B19	6	6	50	>12
C6-9	B23	9.6	12	-	>12
C10-7	B23	6	8	25	>12

[1908] 表16:在存在共聚氨基酸B14、B19和B23以及不同NaCl浓度的情况下,具有0.6mg/mL

mL普兰林肽和100U/mL人胰岛素的组合物在30℃下在小瓶和药盒中的物理稳定性结果。

[1909] pH 6.6的0.6mg/mL普兰林肽和100 IU/mL胰岛素溶液是混浊的。

[1910] 在存在共聚氨基酸和任选的盐的情况下,pH 6.6的0.6mg/mL普兰林肽和100IU/mL人胰岛素溶液在30℃下在小瓶中的物理稳定性大于4周,并且在药盒中的物理稳定性大于2周。与使用不含盐的溶液C3-20获得的稳定性相比,在含共聚氨基酸B19的溶液C10-6中添加盐使得在30℃下在药盒中的稳定性显著增加。

[1911] 实施例CB3:在存在共聚氨基酸、间甲酚(29mM)、甘油(174mM)和不同NaCl浓度的情况下,pH 6.6的0.6mg/mL普兰林肽溶液在37℃下在药盒中的物理稳定性。

[1912] 过滤(0.22μm)溶液C3-19、C8a-10和C3-21。将1mL溶液引入3mL自注入笔式玻璃药盒中。将药盒在静态条件下放置在37℃的烘箱中,然后每2周观察一次。

溶液	共聚氨基酸	共聚氨基酸浓度	比率	NaCl	药盒中 37℃下的物理稳定性 (周)
		mg/mL			
C3-19	B14	2.9	3	-	>12
C8a-10	B19	6	6	50	>9
C3-21	B23	12	15	-	>9

[1914] 表17:在存在共聚氨基酸和不同NaCl浓度的情况下,具有0.6mg/mL普兰林肽的组合物在37℃下在药盒中的物理稳定性结果。

[1915] 在存在共聚氨基酸和任选的盐的情况下,pH 6.6的0.6mg/mL普兰林肽溶液在30℃下在药盒中的物理稳定性大于7周。

[1916] 实施例CB4:在存在共聚氨基酸、间甲酚(29mM)、甘油(174mM)、氯化锌(229μM)和不同NaCl浓度的情况下,pH 6.6的0.6mg/mL普兰林肽和100U/mL人胰岛素溶液在37℃下在药盒中的物理稳定性。

[1917] 过滤(0.22μm)溶液C6-8、C10-6、C6-9和C10-7。将1mL溶液引入3mL自注入笔式玻璃药盒中。将药盒在静态条件下放置在37℃的烘箱中,然后每2周观察一次。

溶液	共聚氨基酸	共聚氨基酸浓度	比率	NaCl	药盒中 37℃下的物理稳定性 (周)
		mg/mL			
C6-8	B14	2.9	3	-	>8
C10-6	B19	6	6	50	>6

[1919]	C6-9	B23	9.6	12	-	>9
	C10-7	B23	6	8	25	>9

[1920] 表18: 在存在共聚氨基酸和不同NaCl浓度的情况下, 具有0.6mg/mL普兰林肽和100U/mL人胰岛素的组合物在37°C下在药盒中的物理稳定性结果。

[1921] pH 6.6的0.6mg/mL普兰林肽和100IU/mL胰岛素溶液是混浊的。

[1922] 在存在共聚氨基酸和盐的情况下, pH 6.6的0.6mg/mL普兰林肽和100IU/mL人胰岛素溶液在37°C下在药盒中的物理稳定性大于6周。

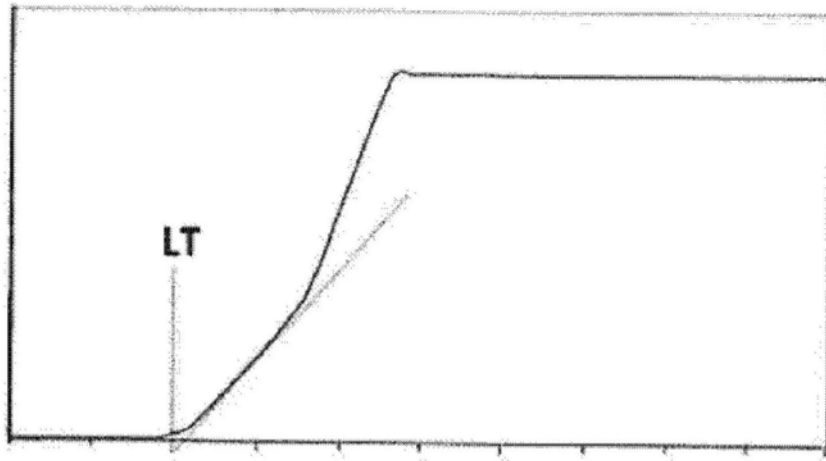


图1